

**PROTONAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE
ALQUIL-ARIL CETENOS
NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS PARA A
PREPARAÇÃO DE PIRETRÓIDES**

ROSANE ALVES FONTES

2001

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA
**PROTONAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE ALQUIL-
ARIL CETENOS NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS**
PARA A PREPARAÇÃO DE PIRETRÓIDES

ROSANE ALVES FONTES

sob orientação dos professores

Dr^a. ROSANE NORA CASTRO

Dr. MARCO EDILSON FREIRE DE LIMA

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau de

Mestre em Ciências

Área de concentração em

Química Orgânica

Seropédica, Rio de Janeiro

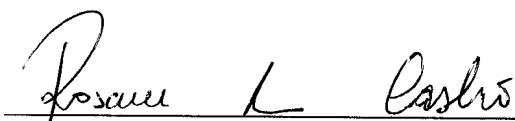
Maio, 2001

**PROTONAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE ALQUIL-ARIL
CETENOS NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS PARA A
PREPARAÇÃO DE PIRETRÓIDES**


por

ROSANE ALVES FONTES

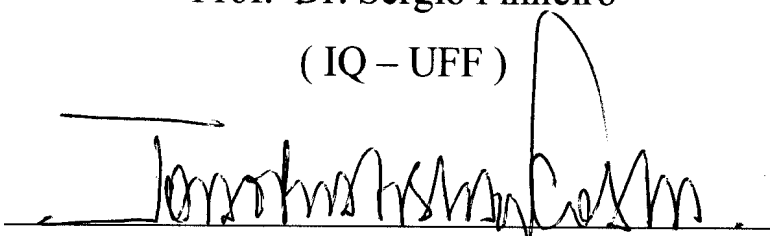
APROVADA EM: 17/05/2001



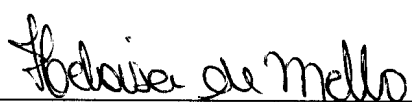
Prof^a Dr^a. Rosane Nora Castro – Presidente
(DEQUIM- ICE - UFRRJ)



Prof. Dr. Sergio Pinheiro
(IQ – UFF)



Prof. Dr. João Batista Neves da Costa
(DEQUIM- ICE - UFRRJ)



Prof^a Dr^a. Heloísa de Mello – Suplente
(FARMANGUINHOS - FIOCRUZ)

BIOGRAFIA

Rosane Alves Fontes nasceu em 11 de julho de 1973 na cidade do Rio de Janeiro, filha de José Soares Fontes e Maria Helena Alves Fontes.

Graduou-se em Engenharia Química no ano de 1997 pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Durante a graduação inicialmente foi monitora da disciplina Representação Gráfica, no Departamento de Desenho e Construção, trabalhou com síntese de compostos organofosforados e síntese de compostos com atividade anti-tumoral, sendo bolsista de iniciação científica do CNPq, no Departamento de Química. No final da graduação estagiou na Indústria Química e Farmacêutica Merck trabalhando com controle analítico no desenvolvimento de novos produtos de origem natural.

*Agradeço este trabalho a Deus, e o dedico,
carinhosamente, aos meus pais
José e Helena, aos meus irmãos,
meus sobrinhos e ao meu
noivo Yuri Garin.*

*Se algo de grande queres conquistar, concentra
todas as tuas forças sobre um único objetivo e
não cuides do que possam os outros dizer.*

Goethe

AGRADECIMENTOS

À Professora Rosane Nora Castro pela orientação, pela oportunidade de trabalho, estímulo, paciência e sobretudo pela amizade, que carinhosamente cultivamos.

À Eliana Abreu da Silva, a Elilili, pelo profissionalismo, dedicação e comprometimento que teve com esse trabalho, que sem dúvida não estaria aqui sem a sua ajuda.

Ao Prof. Marco Edilson, que também me orientou na execução deste trabalho, e pelo conhecimento transmitido ao longo desses últimos anos.

Ao Prof. João Batista Neves, pela presença marcante na minha formação, de forma agradável e instrutiva, e por ter aceito o convite de participar da banca examinadora.

Ao Prof. Sérgio Pinheiro, da Universidade Federal Fluminense, por ter aceito o convite de participar da banca examinadora.

A amiga Helô, pelo carinho constante e por ter aceito o convite de participar da banca examinadora.

A Frances, pelo incentivo, pelos espectros e, principalmente, pelo carinho.

Ao Robson, pelas inúmeras Referências...

Às Professoras Aurea Echevarria e Cayoco Ponzoni, pela primeira oportunidade de trabalho dentro da Química Orgânica. Foi uma experiência tão estimulante e prazerosa que até hoje continuo nesta área.

Aos Professores Mário Geraldo, Carlos Maurício, Ceres, Laerte, dentre muitos outros, que contribuíram na minha formação acadêmica.

Aos amigos André, Ana Paula, Lucinha, entre outros, que mesmo de longe, sempre me transmitiram àquela força...

Aos amigos, de perto, Edson "Caçapa", Paulo "Bolinha", Janaína, Cristina, entre muitos outros, pelo incentivo constante e pelas bobearas...

À amiga Andressa, pela amizade leal e especial que temos.

A todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho pudesse se realizar.

SUMÁRIO

Índice de espectros	xi
Índice de esquemas	xiv
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xvii
Abreviaturas	xix
Resumo	xxi
Abstract	xxii
Capítulo 1 - Introdução	1
1.1 - Plantas inseticidas	1
1.2 - As piretrinas naturais	5
1.3 - Os piretróides sintéticos	8
1.3.1 - Piretróides sintéticos fotolábeis	9
1.3.2 - Piretróides sintéticos fotoestáveis	11
1.4 - Relação estrutura x atividade em piretróides	18
1.5 - Os piretróides e o meio ambiente	23
1.6 - Síntese assimétrica	31
1.6.1 - Protonação diastereosseletiva à cetenos	32
Capítulo 2 - Objetivos	41
Capítulo 3 - Resultados e discussão	43
3.1 - Metodologia sintética	43
3.2 - Obtenção dos derivados fenilacetados alquilados 41, 46, 47	45
3.3 - Obtenção dos ácidos fenilacéticos alquilados 42, 48, 49	48
3.4 - Obtenção dos derivados cloretos de ácidos fenilacéticos alquilados 43, 50, 51	49
3.5 - Protonação diastereosseletiva de aril-alkil cetenos	53
3.5.1 - Formação do ceteno	54
3.5.2 - Avaliação do mecanismo de protonação diastereosseletiva de derivados cetenos	56

3.5.3 - Influência de substituintes alquís na etapa de formação de cetenos	58
3.5.4-A dependência da temperatura na razão diastereoisomérica	62
3.5.5- Avaliação dos indutores de quiralidade	65
3.5.6 - Efeito do solvente	66
3.6 - Perspectivas	72
Capítulo 4 - Conclusão	74
Capítulo 5 - Materiais e Métodos	76
5.1 - Considerações gerais	76
5.2 - Parte experimental	79
5.2.1 - Preparação do 4-clorofenilacetato de metila	45 79
5.2.2 - Preparação do 2-(4'-clorofenil)-propionato de metila 46, 2-(4'-clorofenil)-butanoato de metila 47 e 2-(4'-clorofenil)-3-metil-butanoato de metila 41	81
5.2.3 - Preparação dos ácidos 2-(4'-clorofenil)-propiônico 48, 2-(4'-clorofenil)-butírico 49 e 2-(4'-clorofenil)-3-metil-butírico 42	87
5.2.4 - Preparação do 2-(4'-clorofenil) cloreto de propionila 50, 2-(4'-clorofenil) cloreto de butanoila 51 e 2-(4'-clorofenil)-3-metil cloreto de butanoila 43	93
5.2.5- Preparação do 2-(4'-clorofenil)-butanoato de pantolactonila 53 e 2-(4'-clorofenil)-3-metil-butanoato de pantolactonila 39	94
Espectros	100
Referências Bibliográficas	

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro de IV do derivado 45	100
Espectro 2: Espectro de massas do derivado 45	101
Espectro 3: Espectro de RMN ¹ H do derivado 45 em CDCl ₃	102
Espectro 4: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 45	103
Espectro 5: Espectro de RMN ¹³ C e DEPT com $\Phi=90^\circ$ e $\Phi=135^\circ$ do derivado 45	104
Espectro 6: Espectro de IV do derivado 46	105
Espectro 7: Espectro de massas do derivado 46	106
Espectro 8: Espectro de RMN ¹ H do derivado 46 em CDCl ₃	107
Espectro 9: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 46	108
Espectro 10: Espectro de IV do derivado 47	109
Espectro 11: Espectro de massas do derivado 47	110
Espectro 12: Espectro de RMN ¹ H do derivado 47 em CDCl ₃	111
Espectro 13: Expansão do Espectro de RMN ¹ H do derivado 47	112
Espectro 14: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 47	113
Espectro 15: Espectro de RMN ¹³ C e DEPT com $\Phi=90^\circ$ e $\Phi=135^\circ$ do derivado 47	114
Espectro 16: Espectro de IV do derivado 41	115
Espectro 17: Espectro de massas do derivado 41	116
Espectro 18: Espectro de RMN ¹ H do derivado 41 em CDCl ₃	117
Espectro 19: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 41	118
Espectro 20: Espectro de IV do derivado 48	119

Espectro 21: Espectro de massas do derivado 48	120
Espectro 22: Espectro de RMN ¹ H do derivado 48 em CDCl ₃	121
Espectro 23: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 48	122
Espectro 24: Espectro de IV do derivado 49	123
Espectro 25: Espectro de massas do derivado 49	124
Espectro 26: Espectro de RMN ¹ H do derivado 49 em CDCl ₃	125
Espectro 27: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 49	126
Espectro 28: Espectro de RMN ¹³ C e DEPT com $\Phi=90^\circ$ e $\Phi=135^\circ$ do derivado 49	127
Espectro 29: Espectro de IV do derivado 42	128
Espectro 30: Espectro de massas do derivado 42	129
Espectro 31: Espectro de RMN ¹ H do derivado 42 em CDCl ₃	130
Espectro 32: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 42	131
Espectro 33: Espectro de IV do derivado 43	132
Espectro 34: Espectro de massas do derivado 43	133
Espectro 35: Espectro de RMN ¹ H do derivado 43 em CDCl ₃	134
Espectro 36: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 43	135
Espectro 37: Espectro de IV do derivado 53	136
Espectro 38: Espectro de massas do derivado 53	137
Espectro 39: Espectro de RMN ¹ H do derivado 53 em CDCl ₃	138
Espectro 40: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 53	139
Espectro 41: Espectro de massas do derivado 39	140
Espectro 42: Espectro de RMN ¹ H do derivado 39 em CDCl ₃	141
Espectro 43: Espectro de RMN ¹³ C totalmente desacoplado do derivado 39	142

Espectro 44: Experimento de HOMOCOSY do derivado <u>39</u> em CDCl ₃	143
Espectro 45: Experimento de HETCOR do derivado <u>39</u> em CDCl ₃	144

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Estratégia sintética geral utilizada por Ohno	14
Esquema 2: Esquema reacional para a preparação de 18	16
Esquema 3: Fotodegradação da aletrina	26
Esquema 4: Fotodegradação da fenvalerato	27
Esquema 5: Metabolismo da deltametrina em mamíferos	29
Esquema 6: Metabolismo do fenvalerato em mamíferos	30
Esquema 7: Desracemização de α -metilfenilacetatos	32
Esquema 8: Derivados de hexose como auxiliares de quiralidade	34
Esquema 9: Síntese assimétrica do cetoprofen	36
Esquema 10: Novo auxiliar de quiral R-36 utilizado por Camps em 1995	38
Esquema 11: Síntese de α -aminoácidos	39
Esquema 12: Análise retrossintética para o derivado 39	44
Esquema 13: Obtenção de derivados fenilacetatos alquilados	45
Esquema 14: Obtenção dos ácidos fenilacéticos alquilados	48
Esquema 15: Preparação dos correspondentes cloretos de ácido	49
Esquema 16: Formação do cloreto de ácido	50
Esquema 17: Fragmentação do derivado 43 para a formação do pico base (m/z 125)	52
Esquema 18: Protonação diastereosseletiva de cetenos	54
Esquema 19: Mecanismos propostos para adição de álcoois à cetenos, catalisada por amina terciária	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de alguns inseticidas naturais e sintéticos	3
Figura 2: Flores de <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> usadas para a extração do piretro	5
Figura 3: Estruturas dos constituintes inseticidas do extrato de piretro	6
Figura 4: Estruturas de piretróides sintéticos na sua forma isomérica mais ativa	10
Figura 5: Estruturas de piretróides sintéticos fotoestáveis na sua forma isomérica mais ativa	12
Figura 6: Precursores do esfenvalerato	14
Figura 7: Etofenprox, um piretróide com profundas modificações estruturais	17
Figura 8: Sobreposição das estruturas minimizadas do esfenvalerato e da deltametrina	18
Figura 9: Comparação dos centros quirais do ácido crisantêmico e o ácido fenilacético substituído	19
Figura 10: Regiões de atuação dos piretróides e organofosforados, sobre o sistema nervoso de insetos	20
Figura 11: Reações químicas envolvidas na degradação dos piretróides	24
Figura 12: Estruturas dos derivados de hexose	34
Figura 13: Distribuição de carga livre na molécula do ceteno	55
Figura 14: Relação entre as velocidades de reação de 54 e 55 com água	59
Figura 15: Ataque nucleofílico da água no LUMO ceteno	59
Figura 16: Cromatograma de íons totais para o derivado 39	61
Figura 17: Cromatograma do derivado 39	61

Figura 18: Trechos dos cromatogramas (CIT) para o derivado 39	63
Figura 19: Comparação dos dados espectrais do derivado 39 e os ésteres (<i>S/R</i>), (<i>R/R</i>) - 56, obtidos por Calmes em 1997	70
Figura 20: Sobreposição dos dubletos	71
Figura 21: Sinais do hidrogênio ligado ao centro quiral da pantolactona	71

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Ésteres de ácidos fenilacéticos	13
Tabela 2: Atividade inseticida dos isômeros <i>S</i> -(+), <i>R</i> -(-) e (±)-(5-benzil-3-furilmetil)- α -isopropil-4-clorofenilacetato	16 20
Tabela 3: Comparação das toxicidades de classes de inseticidas	22
Tabela 4: Alguns dos álcoois quirais utilizados por Larsen em 1989	33
Tabela 5: Síntese de α -haloésteres	35
Tabela 6: Relação diastereoisomérica (<i>RR/SS</i>), variando a base	37
Tabela 7: Efeito da temperatura e dos substituintes na formação de aminoácidos (38)	40
Tabela 8: Resultado do estudo da influência da temperatura na diastereosseletividade da reação	63
Tabela 9: Dependência do solvente na diastereosseletividade do <i>N</i> -ftalil valina pantolactonil éster	67
Tabela 10: Dependência da temperatura e do solvente na razão diastereoisomérica <i>RR/SS</i>	67
Tabela 11: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster 45 em CDCl_3	80
Tabela 12: Condições empregadas nas reações de C-alkilação de 45	82
Tabela 13: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster alkilado 46 em CDCl_3	84
Tabela 14: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster alkilado 47 em CDCl_3	85
Tabela 15: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster alkilado 41 em CDCl_3	86

Tabela 16: Condições empregadas nas reações de hidrólise dos derivados alquilados	88
Tabela 17: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do ácido 48 em CDCl_3	90
Tabela 18: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do ácido 49 em CDCl_3	91
Tabela 19: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do ácido 42 em CDCl_3	92
Tabela 20: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do produto 53 em CDCl_3	97
Tabela 21: Atribuições de RMN ^1H (200MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do produto 39 em CDCl_3	98

ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	rotação óptica específica
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
CIT	Cromatograma de íons totais
CL ₅₀	concentração letal para 50%
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
δ	deslocamento químico
d	dubleto (ou sinal duplo)
2,4-D	ácido 2,4-diclorofenoxiacético
DABCO	1,4-Diazobicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazobicyclo[5-4.0]undec-7-enoi 1,5,5)
dd	duplo dubleto (ou duplo sinal duplo)
DDT	1,1 -bis- (4-clorofenil) -2,2,2-tricloroetano
DEFYr	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DL ₅₀	dose letal para 50%
<i>e.d.</i>	excesso diastereoisomérico
eV	elétrons-volt
FT	Transformada de Fourier
η_D	índice de refração
HETCOR	<i>Heteronuclear shift Correlation</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HOMOCOSY	<i>Heteronuclear Correlated Spectroscopy</i>
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento em hertz
LDA	diisopropilamideto de lítio
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multiplato

MHz	Megahertz
m/z	relação massa sobre carga
nm	nanômetro
NMM	N-metilmorfolina
pág.	página
p.f.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão
Rend.	Rendimento
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogénio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
s	singleto (ou sinal simples)
t	triplete
T.A.	Temperatura ambiente
t-BuOK	<i>terc-butóxido</i> de potássio
T _{det}	Temperatura do detector
T _{inj}	Temperatura do injetor
THF	tetraidrofurano
TMS	trimetilsilano
tR	tempo de retenção
v/v	volume por volume

RESUMO

Na química de piretróides sintéticos, a preparação de moléculas que sejam mais seletivas, eficientes e que, conseqüentemente, contribuam para uma menor agressão ao meio ambiente, tal como o esfenvalerato, tem contribuído em muito para o advento dos inseticidas modernos. A atividade destas moléculas depende da presença de centros assimétricos com configurações definidas. Neste trabalho apresentamos uma rota sintética para a preparação de um potente precursor na preparação de piretróides, o éster quiral 2-(4'-clorofenil)-3-metilbutirato de pantolactonila, obtido via reação de protonação diastereosseletiva do derivado fenil-isopropilceteno com a *R*-(-)-pantolactona (razão diastereoisomérica 70:30), onde foram estudados alguns fatores que influenciaram a diastereosseletividade da reação. O interesse na preparação de tais derivados reside no fato da possibilidade da sua aplicação na síntese de moléculas de interesse biológico, como no caso na preparação de análogos ao esfenvalerato.

ABSTRACT

The increasing knowledge about the chemistry of synthetic pyrethroids resulted in the development of new, more selective, more effective insecticides, which are in parallel less harmful to the environment. One known compound is esfenvalerate, which had strong impact on the coming up of modern insecticides. The activity of these molecules depends on asymmetric centers with defined configurations. In this work a synthetic route for the preparation of potent precursor for pyrethroids, the 2-(4'-chlorophenyl)-3-methylbutyrate pantolactonyl ester via diastereoselective addition of *R*-(-)-pantolactone to phenylisopropylketene is presented (diastereoisomeric ratio 70:30). Studies to examine factors which have influence on the stereoselectivity of these reactions have been performed. The aim of the preparation of these derivatives was to open the possibility to use this route for the application in the synthesis of interesting biological molecules like the preparation of esfenvalerate analogues.

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

1.1-PLANTAS INSETICIDAS

Desde os primórdios da civilização os insetos têm se constituído como um dos mais sérios problemas para o homem. A grande competição entre o homem e insetos por alguns alimentos, o contínuo crescimento da população mundial a transmissão de doenças e infecções hospitalares tendo como vetores os insetos e a resistência a inseticidas existentes por alguns insetos, levam à necessidade de uma contínua busca de novos inseticidas¹.

O uso de inseticidas representa gastos da ordem de bilhões de dólares num esforço de controlar insetos. Tradicionalmente, os inseticidas mais usados têm sido

os piretróides e os organofosforados, seguidos dos organoclorados que são, atualmente, usados no combate aos insetos vetores de doenças importantes na área de saúde pública (ex.: mosquito que transmite a dengue). Esses produtos têm, entretanto, um amplo espectro de atividades e exterminam indiscriminadamente os insetos considerados pestes, bem como aqueles que são benéficos ao homem. Além disso, eles, podem adquirir resistência a esses inseticidas, de tal forma que sempre haverá necessidade de aplicação de maiores quantidades, causando danos ecológicos e poluição ao meio ambiente¹.

A necessidade de métodos mais seguros no controle de insetos tem estimulado a busca de novos inseticidas de fontes naturais e um exemplo de busca bem-sucedida está no uso de piretróides, que corresponde a aproximadamente um terço de todos os inseticidas usados no mundo¹.

Os piretróides têm um lugar de importância dentro dos inseticidas existentes, não só no controle de insetos na agricultura, mas também na erradicação de endemias como malária, na proteção de sementes durante estocagem e no combate de insetos caseiros².

As plantas têm sido uma importante fonte de substâncias com diferentes estruturas químicas e com diversas atividades contra insetos, porém o seu uso direto ou seus extratos brutos se limita a aplicações domésticas.

Até a II Guerra Mundial, a piretrina I 1, a rotenona 2 e a nicotina 3 (Figura 1) eram os principais produtos de origem vegetal utilizados no controle de insetos. As descobertas do inseticida DDT [1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2,2-tricloroetano] 4 em 1939, e do herbicida 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) 5 (Figura 1) em 1942, causaram uma revolução na agricultura, exemplificando para o homem a possibilidade de sintetizar compostos para o controle de pragas⁴. Realmente, menos de uma década após essas descobertas, um notável desenvolvimento no campo dos inseticidas sintéticos permitiu a substituição dos inseticidas naturais³.

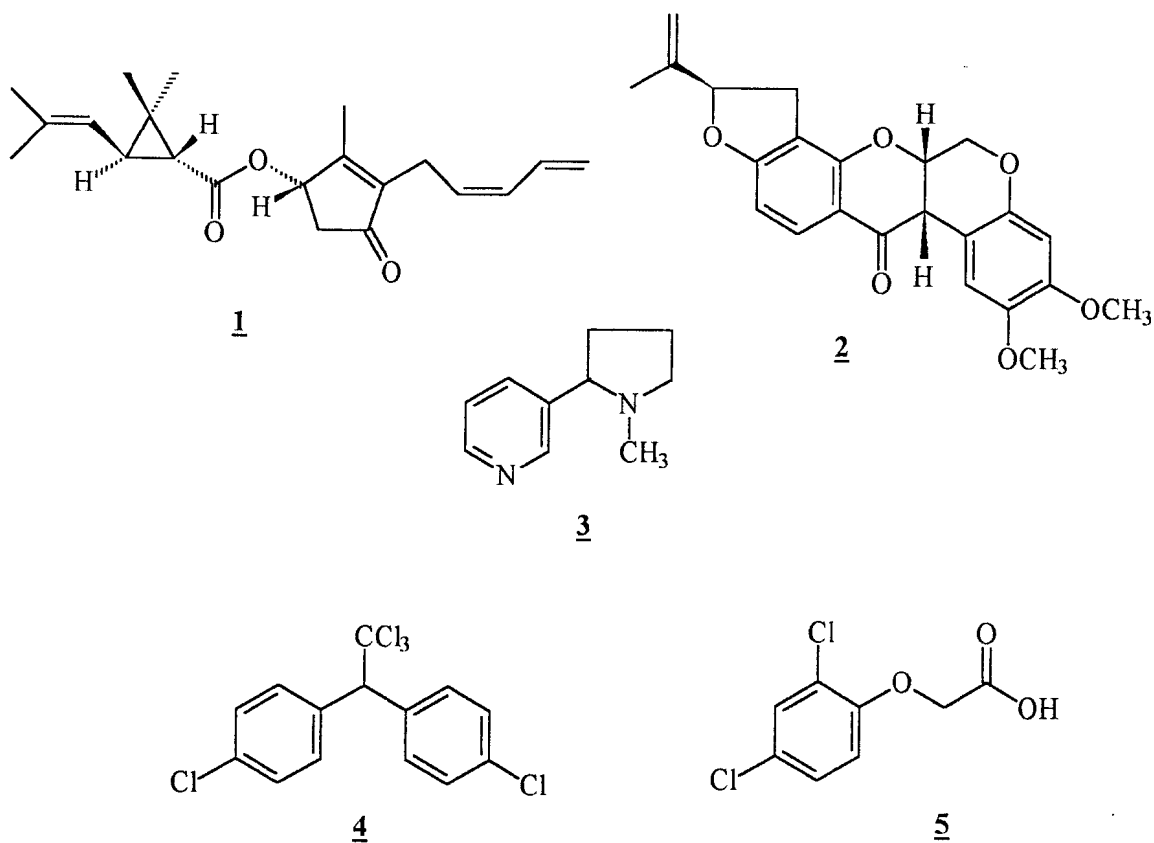


Figura 1 - Estruturas de alguns inseticidas naturais e sintéticos.

No início da década de 60 retornou-se à busca de novos inseticidas naturais por dois motivos principais: o primeiro foi a capacidade de adaptação da natureza em relação à mesma sistemática de controle de insetos imposta pelo homem, ou seja, aleatória, usando clorados e fosforados de forma indiscriminada¹. Mais tarde, tornou-se claro que o processo de seleção natural escolhia os insetos resistentes e, com a reprodução destes, novas linhagens eram criadas e, como resposta, novos inseticidas. O segundo foi que, alertados por trabalhos como o de Rachel Carson³ em "Silent Spring", publicado em 1962, criticava os inseticidas sintéticos e recomendava o uso do piretro, por ser um inseticida natural praticamente atóxico para o homem e com baixo potencial para causar contaminação ambiental¹. Pode-se dizer que a obra de Carson foi o marco da história moderna do piretro, contribuindo para a retomada de interesse por esse inseticida natural.

1.2-AS PIRETRINAS NATURAIS

As flores do piretro pertencem ao gênero *Chrysanthemum* e são divididas em duas espécies, uma com flor vermelha e outra com flor branca⁵. Somente esta última, pertencente a espécie *cinerariaefolium*, possui substâncias com atividade inseticida⁶. São flores muito semelhantes à margarida comum e pertencem à família das Compostas (Figura 2). O uso de suas flores para extração de inseticida originou-se na Pérsia, hoje Irã, onde o pó de piretro era conhecido como pó da Pérsia^{7,8}.

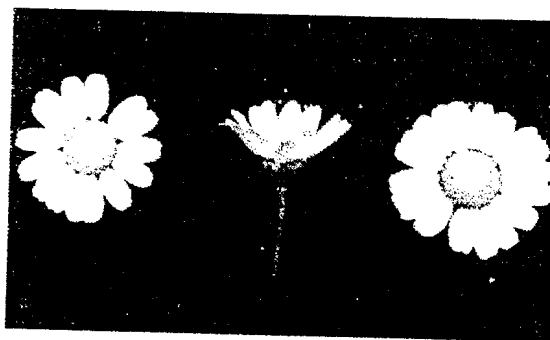


Figura 2 - Flores do *Chrysanthemum cinerariaefolium* usadas para a extração do piretro.

O extrato de piretro, uma vez isento de pigmentos, é denominado piretrina³. O piretro deve suas propriedades inseticidas aos ésteres que são produzidos por diversas células de tipos diferentes (glândulas essenciais, condutos resinosos e células do mesófilo)⁹. Seus componentes inseticidas são conhecidos como piretrinas

ou piretróides. Esses ésteres são formados pelos ácidos crisantêmico e pirétrico com os álcoois piretrolona, cinerolona e jasmolona (ciclopentenolonas). Os crisantematos compreendem a piretrina I 1, a cinerina I 6 e jasmolina I 7, e formam a fração piretrinas I, enquanto que a piretrina II 8, a cinerina II 9 e a jasmolina II 10 são piretratos e pertencem à fração piretrinas II (Figura 3)³.

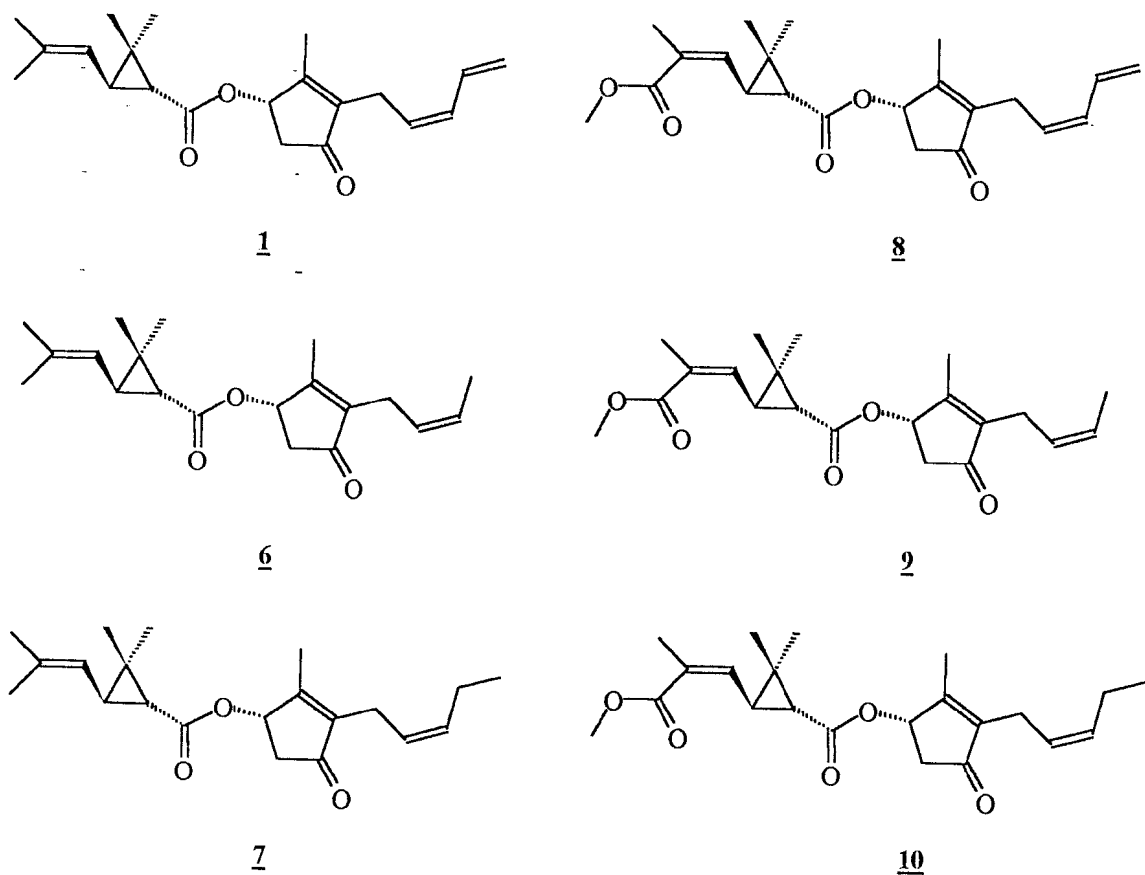


Figura 3 - Estruturas dos constituintes inseticidas do extrato de piretro.

Dentre milhares de espécies de plantas com propriedades inseticidas, somente algumas, como aquelas contendo piretrinas, rotenona ou nicotina (Figura 1, pág.3), foram usadas, comercialmente, como fontes de inseticidas¹. Economicamente, o mais importante dos produtos vegetais usado no controle de insetos foram as piretrinas, que se constituíram no inseticida ideal devido a suas propriedades³, tais como:

- Amplo espectro de atividade;
- Ação rápida e eficiente em doses baixas;
- Praticamente atóxicas para mamíferos por rotas normais de aplicação e
- Baixo poder residual.

Na planta, os piretróides são estabilizados por antioxidantes como o ácido tânico e a hidroquinona; são porém, instáveis ao ar e à luz, o que limita a sua utilização no combate às pragas do campo³.

Este foi um dos fatores que estimulou diversas linhas de pesquisa engajadas em desenvolver novos produtos, utilizando como protótipo as moléculas de origem natural. Foi feita uma análise das porções olefinicas nas estruturas das piretrinas (Figura 3, pág.6) e ficou evidente a possibilidade de se alterar a bioatividade dessas substâncias fazendo-se modificações estruturais.

O planejamento de análogos das piretrinas deveria combinar atividade biológica crescente com aumento de estabilidade, para adequá-los ao uso agrícola. É óbvio que a baixa toxicidade dos piretróides naturais para os mamíferos deveria ser mantida ou mesmo diminuída em relação aos seus análogos sintéticos¹⁰.

1.3-OS PIRETRÓIDES SINTÉTICOS

Com o objetivo de minimizar as desvantagens dos inseticidas naturais, no que diz respeito a pouca estabilidade e ao alto custo do material vegetal originado do cultivo, foram desenvolvidos os piretróides sintéticos, moléculas que possuíam o esqueleto básico das piretrinas, principais componentes do piretro, mas que foram modificadas visando à maior estabilidade quando utilizadas no campo.

A estratégia para preparação dos piretróides sintéticos pode ser dividida na seguinte seqüência clássica: observação da atividade no extrato natural, isolamento e identificação dos compostos ativos, aumento de atividade dos análogos sintetizados, bem como o aumento da fotoestabilidade¹⁰.

O desenvolvimento de piretróides sintéticos dividiu-se basicamente em dois períodos. O primeiro período sendo o da síntese de piretróides fotolábeis e o segundo o dos piretróides sintéticos fotoestáveis⁵.

1.3.1-PIRETRÓIDES SINTÉTICOS FOTOLÁBEIS

O primeiro grande avanço neste campo foi dado por Schechter¹¹ em 1949, onde o mesmo apresentou a preparação da aletrina 11 (Figura 4, pág. 10), o primeiro piretróide sintético comercialmente importante. Diferentemente do que ocorre nas piretrinas naturais, onde cada um dos seus ésteres está presente na configuração mais ativa, a aletrina, obtida por síntese clássica é uma mistura de oito estereoisômeros com diferentes graus de atividade inseticida. A aletrina é também instável ao ar e à luz, porém, é mais estável a esses agentes que as piretrinas naturais³.

Em 1967, Elliott¹² preparou a resmetrina 12 (Figura 4, pág. 10), que como a aletrina, também é instável ao ar e à luz. Itaya¹³, em 1969, sintetizou a fenotrina 13 (Figura 4, pág. 10), um piretróide sintético moderadamente estável ao ar, porém, instável à luz. Contudo, em relação a piretrina I, esses piretróides sintéticos citados são mais resistentes à fotólise.

Com a introdução do grupo 3-fenoxibenzílico como subunidade estrutural alcoólica na molécula da fenotrina dava-se o início a era dos piretróides sintéticos fotoestáveis³.

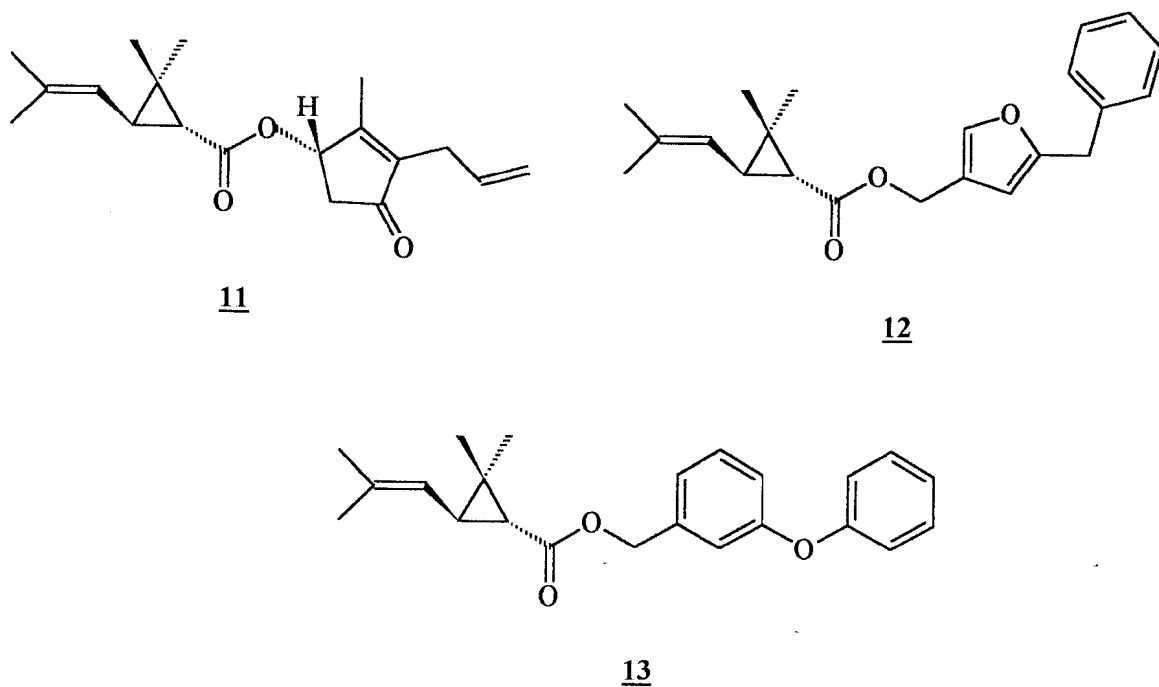


Figura 4— Estruturas de piretróides sintéticos na sua forma isomérica mais ativa.

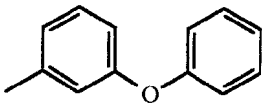
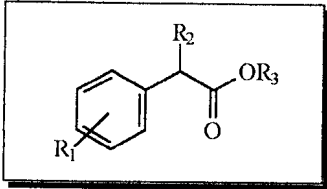
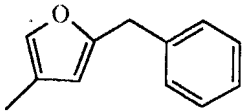
1.3.2-PIRETRÓIDES SINTÉTICOS FOTOESTÁVEIS

A rápida evolução da classe de piretróides sintéticos estava relacionada à eficiência destes no campo, no controle de larvas de lepidópteros, quando comparado com os mais potentes inseticidas organofosforados, organoclorados e carbamatos até então conhecidos¹⁴.

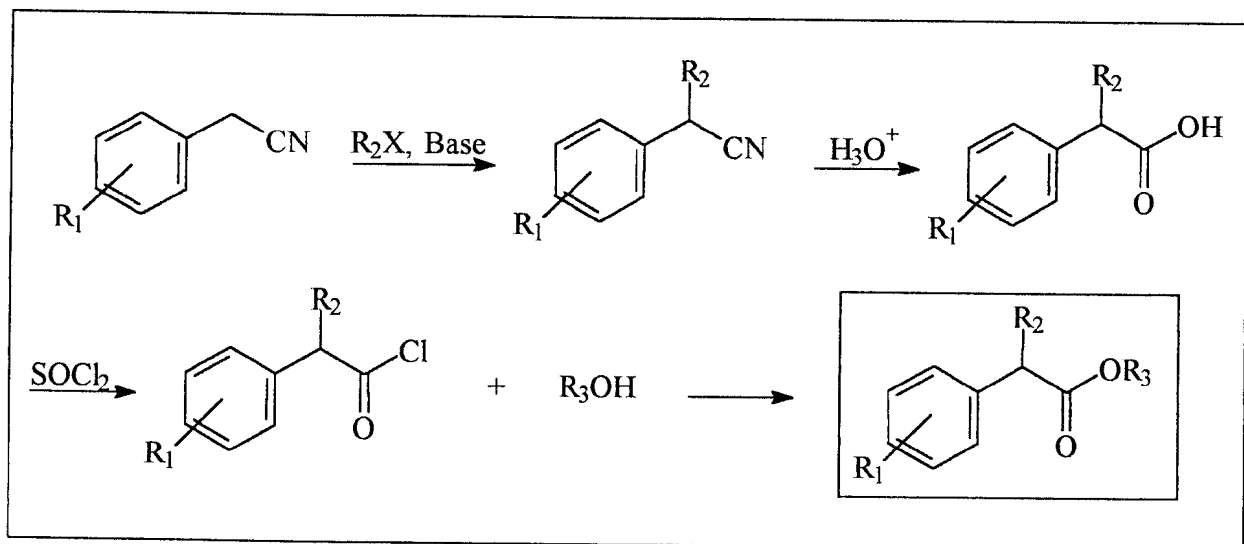
A permetrina 14 (Figura 5, pág. 12), sintetizada por Elliott¹⁵ em 1973, foi o primeiro piretróide desenvolvido com adequada estabilidade para uso agrícola. Um outro notável piretróide fotoestável obtido por Elliott¹⁶ em 1974 foi a deltametrina 15 (Figura 5, pág. 12), um dos oito isômeros possíveis do 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de α -ciano-3-fenoxibenzila.

Na busca de moléculas estruturalmente mais simples, cuja a rota sintética fosse economicamente viável, outras substâncias foram preparadas. Esta inovação conduziu, em 1974 por Ohno¹⁷, a preparação do primeiro piretróide fotoestável, o racemato fenvalerato 16 (Figura 5, pág. 12), seguida pela preparação do isômero (*S,S*), o mais ativo dos isômeros, o produto esfenvalerato 17 (Figura 5, pág. 12)¹⁷.

Tabela 1 – Ésteres de ácidos fenilacéticos.

R₁	R₂	R₃	PRODUTO
4-Cl	CH(CH ₃) ₂	 3-fenoxibenzil	
4-Br	CH ₂ CH ₃		
4-CH ₃ O	CH(CH ₃) ₂		
3,4-OCH ₂ O	CH(CH ₃) ₂		
3-CH ₃	CH(CH ₃) ₂		
3-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	 5-benzil-3-furilmetil	
H	CH ₃		
H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

Ohno reportou que a maioria dos ácidos fenilacéticos foram preparados à partir da correspondente fenilacetona nitrila por métodos tradicionais de síntese¹⁷. Posteriormente, foram convertidos em cloreto de ácido, sendo então esterificados com o álcool apropriado (Esquema 1, pág. 14).



Esquema 1 – Estratégia sintética geral utilizada por Ohno.

No caso do esfenvalerato **17** a preparação foi através da esterificação do ácido (*S*)-2-(*p*-clorofenil)-3-metilbutanóico **18** com a (*S*)-cianidrina do *m*-fenoxibenzaldeído **19**, ambos com centros quirais definidos (Figura 6) ¹⁹.

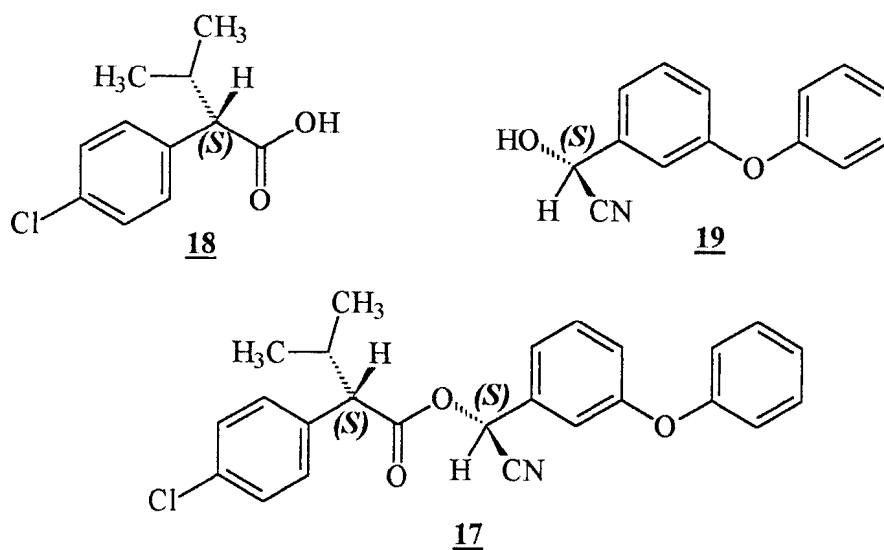
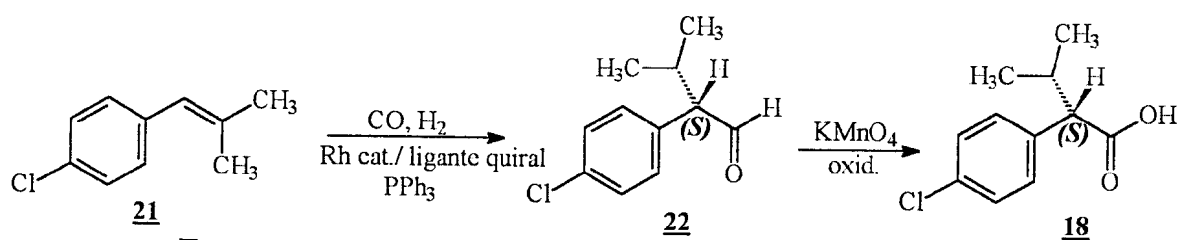


Figura 6 – Precursores do esfenvalerato.

Atualmente a porção álcool do derivado 19 (Figura 6, pág. 14), que compõe o esfenvalerato, tem sido preparado pela adição de HCN a *m*-fenoxibenzaldeído em presença de peptídeos sintéticos¹⁹.

O ácido 18 (Figura 6, pág. 14) precursor do esfenvalerato, com configuração (*S*), é geralmente obtido por método clássico de separação de enantiômeros, utilizando por exemplo, (-)- α -fenil- β -4-toliletilamina como agente para resolução do racemato²⁰. Uma alternativa que tem sido utilizada para a preparação deste ácido na sua forma enantioericamente pura é a catálise assimétrica, que tem dado bons resultados, em particular, hidrogenação enantiosseletiva do correspondente precursor α,β -insaturado catalisado por complexo de ferrocenilfosfina-ródio com ligante quiral gerando o ácido desejado, com rendimento quantitativo e elevado excesso enantiomérico (e.e. 97,4%)²¹.

Em 1996 Botteghi¹⁹ apresentou a preparação do ácido (*S*)-2-(*p*-clorofenil)-3-metilbutanóico 18 (Figura 6, pág.14) através da hidroformilação, catalisada por ródio com ligante quiral, do 2-metil-1-(*p*-clorofenil)propeno 21 na presença de excesso de trifenilfosfina para inibir a isomerização do substrato (Esquema 2). A última etapa do processo foi uma oxidação branda do aldeído resultante 22. O rendimento global para a rota sintética foi de 88%.



Esquema 2 –Esquema reacional para a preparação de **18**.

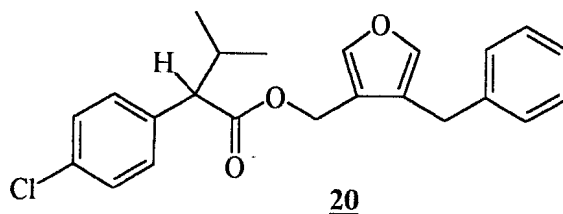
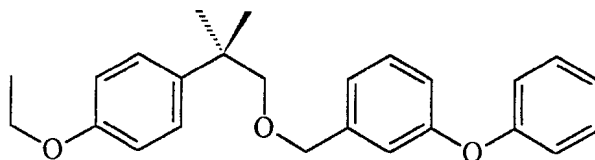


Tabela 2 - Atividade inseticida dos isômeros *S*-(+), *R*-(-) e (±)-(5-benzil-3-furilmetil)- α -isopropil-4-clorofenilacetato²⁰.

Composto	η_D (°C)	$[\alpha]_D^{(a)}$	CL₅₀ (mg/100ml)	Toxicidez relativa
(+)	1,5426 (24,5)	+ 8,4	17	188
(±)	1,5655 (21,5)	—	32	100
(-)	1,5625 (24,5)	- 7,9	>1000	< 3

(a)Concentração 1-3%CHCl₃, 19-23°C.

Em 1989, Elliott²² relatou a preparação do etofenprox 23 (Figura 7), um derivado estruturalmente mais simples o qual teve recente aplicação na agricultura. O principal atrativo deste composto, além da maior simplicidade da estrutura e ausência de centros assimétricos, quando comparada com os piretróides da classe dos ésteres, está na sua baixa toxicidade para peixes, o que é ambientalmente importante.



23

Figura 7- Etofenprox, um piretróide com profundas modificações estruturais.

1.4-RELAÇÃO ESTRUTURA x ATIVIDADE EM PIRETRÓIDES

Foi evidenciado, ao longo dos anos, que a atividade biológica desta classe de substâncias tem uma relação direta com a estereoquímica e a arquitetura de suas moléculas³. A figura 8 ilustra a similaridade nas configurações absolutas do esfenvalerato e da deltametrina. O fato do esfenvalerato possuir a estrutura da parte ácida diferente daquela da deltametrina e, apresentar modo de ação semelhante, vem fortalecer a pressuposição de que, nos piretróides, a forma tridimensional da molécula é muito importante para a manifestação da atividade biológica³.

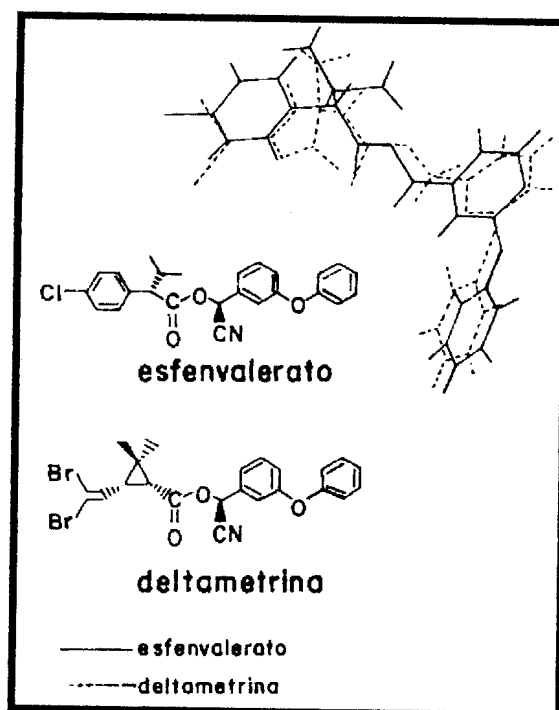
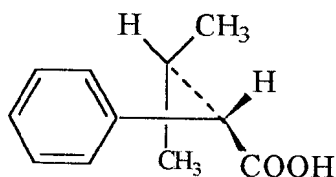


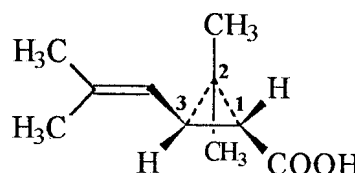
Figura 8 - Sobreposição das estruturas minimizadas do esfenvalerato e da deltametrina.

O fato dos ésteres do ácido fenilacético substituídos 24 apresentarem-se como potentes agentes inseticidas está associado à similaridade dos mesmos quando comparados com o éster do ácido crisantêmico 25. A posição terminal da cadeia lateral do ácido crisantêmico se assemelha ao correspondente ácido fenilacético, além do átomo de carbono α à carboxila ser sobreponível (Figura 9)¹⁸.



(S)-(+)- ácido 3-metil-2-fenilbutírico

24



(1R,3R)-(+)- ácido crisantêmico

25

Figura 9 - Comparação dos centros quirais do ácido crisantêmico e ácido fenilacético substituído.

Estudos demonstraram que os piretróides não interagem com a acetilcolinesterase, ao contrário de outras classes de inseticidas onde a sua eficácia está na habilidade do composto, ou seu metabólito mais reativo, atacar a acetilcolinesterase³. Sendo assim, pode-se concluir que a atividade biológica dos piretróides tem relação direta com a forma molecular, sendo a reatividade química de importância secundária.

Esta diferença de comportamento parece estar relacionada com a maneira pela qual estas classes de inseticidas impedem o funcionamento das células nervosas, pois, enquanto organofosforados e carbamatos atacam as sinapses nervosas, os piretróides atuam nos neurônios do sistema nervoso³ (Figura 10).

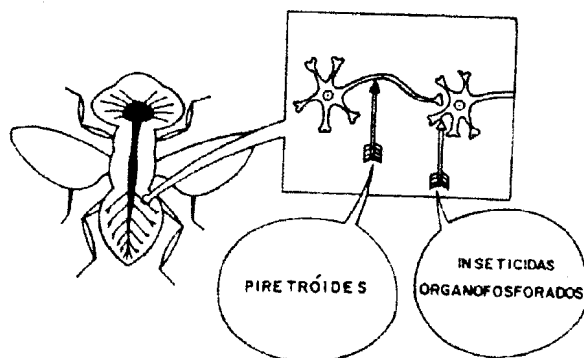


Figura 10- Regiões de atuação dos piretróides e organofosforados, sobre o sistema nervoso dos insetos.

Entre as principais propriedades dos piretróides, as mais importantes estão relacionadas abaixo:

- (1) Rápido efeito para provocar paralisia imediata e temporária ("knockdown") contra insetos;
- (2) Baixa toxicidade para mamíferos;

- (3) Maior eficácia contra insetos quando comparado com outras classes de inseticidas, e
- (4) Fácil decomposição na natureza.

Variações na rapidez da paralisia temporária apresentada por vários piretróides foram associadas com diferenças nas velocidades de penetração e destoxificação. Observou-se que quanto maior a lipofilicidade da piretrina I (Figura 1, pág.3) o efeito "knockdown" é mais prolongado, levando o inseto a morte²³.

A seletividade dos piretróides é conferida pelas variações nos sítios de ataque aos insetos e, principalmente, pela diferença de velocidade de biodegradação destas substâncias por espécies distintas. Essas considerações mostram que os piretróides mais seletivos devem ser altamente tóxicos para os insetos, pouco ativos em relação aos mamíferos e biodegradados rapidamente por estes, ao contrário dos insetos.

A baixa toxidez dos piretróides para mamíferos está relacionada com sua rápida degradação metabólica e a uma presumível baixa absorção pelo trato gastrointestinal²³.

A Tabela 3 exemplifica a eficácia dos piretróides, naturais ou sintéticos, quando comparados com outras substâncias com atividade inseticida.

Tabela 3 - Comparação das toxicidades de classes de inseticidas³.

INSETICIDA	INSETOS (mg.kg⁻¹)	RATOS (mg.kg⁻¹)	FATOR DE SELETIVIDADE (a)
CARBAMATOS	2,8	45	16
ORGANOFOSFORADOS	2,0	67	33
ORGANOCLORADOS	2,6	230	91
PIRETRÓIDES	0,45	2000	4500

(a) Relação entre as DL₅₀, de ratos e insetos.

O fator de seletividade é um indicativo da segurança relativa de uma classe de inseticida. Nota-se que os piretróides são altamente seletivos, e portanto, o risco de acarretar problemas de saúde para mamíferos é relativamente menor.

1.5-OS PIRETRÓIDES E O MEIO AMBIENTE

Os piretróides são uma classe de inseticidas lipofílicos muito facilmente degradados na natureza. A trajetória básica do metabolismo dos piretróides inclui hidrólise da ligação do éster central e oxidação das porções do ácido e do álcool²³. A taxa dessas transformações metabólicas depende, principalmente, do organismo envolvido. Pássaros e mamíferos metabolizam e excretam mais rapidamente que os peixes e insetos. Em plantas, os processos iniciais de metabolismo são idênticos àqueles conhecidos em animais. No solo, piretróides obedecem aos mesmos tipos de transformações, hidrólises e oxidações.

Existem três reações químicas principais envolvidas nesta degradação²³: isomerização, hidrólise e oxidação (Figura 11, pág.24). Isomerização é normalmente iniciada pela ação da luz solar e é referente ao anel ciclopropânico. Hidrólise ocorre nas ligações do éster e quebra as moléculas em dois fragmentos, as porções de ácido e álcool. A oxidação é um modo geral de degradação que afeta qualquer parte desta molécula. Uma ou mais destas reações podem estar envolvidas durante a fotodegradação e o metabolismo de organismos vivos. As duas principais rotas de degradação são a fotodegradação (A) e a biodegradação (B)²³.

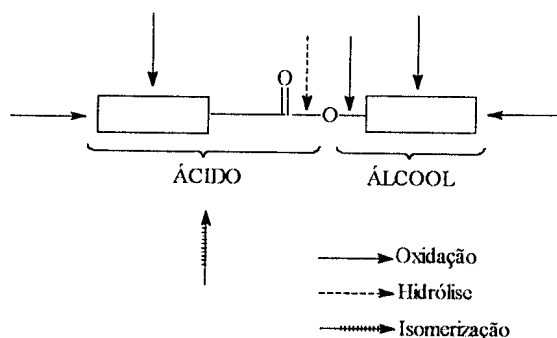


Figura 11 - Reações químicas envolvidas na degradação dos piretróides.

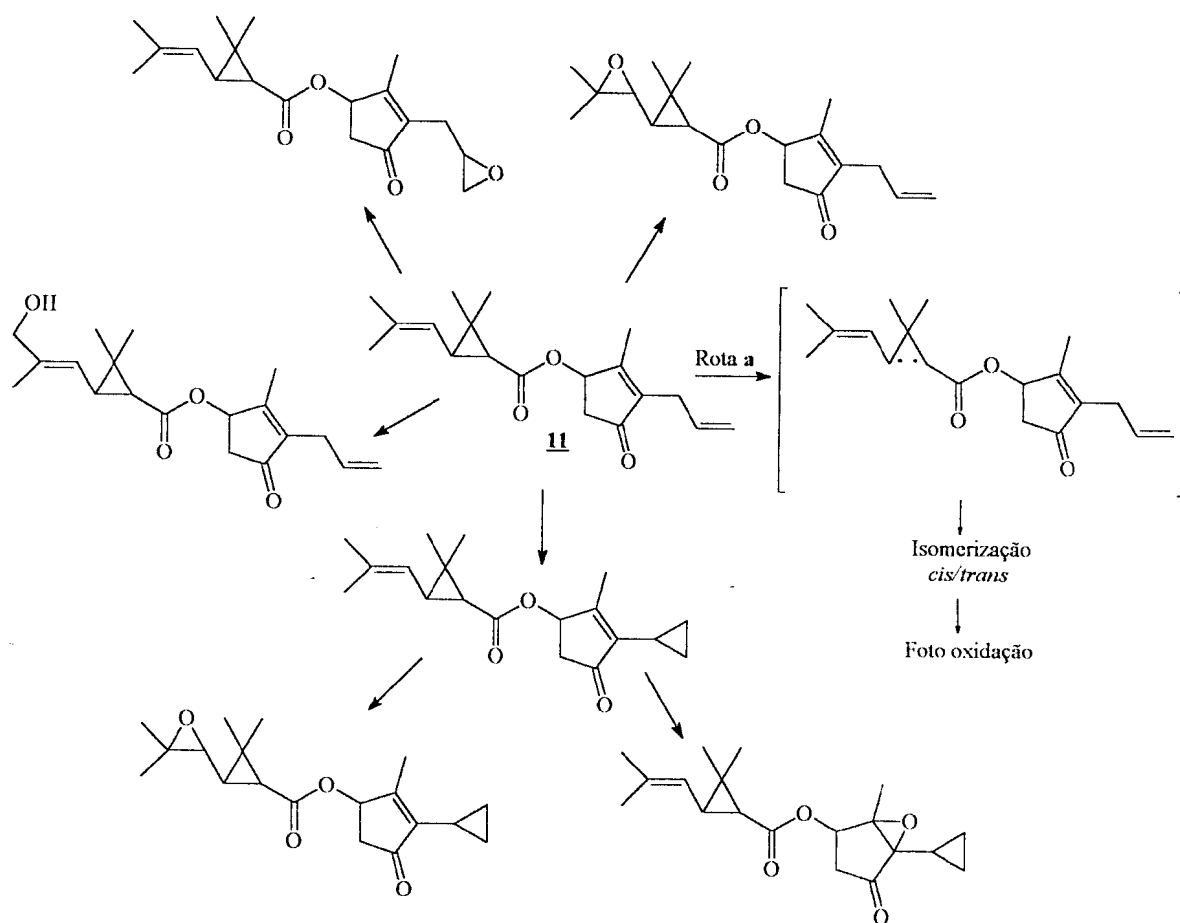
A-FOTODEGRADAÇÃO

A atividade inseticida dos piretróides naturais tem sido explorada por um longo tempo, mas os mesmos não poderiam ser utilizados na agricultura em virtude de sua grande instabilidade à luz do sol. Modificações sucessivas da estrutura básica possibilitou obter derivados com fotoestabilidade relativamente maior quando comparados com os produtos naturais. Quando o Elliott descobriu novas moléculas ele disse: "Agora a fotoestabilidade pode ser medida em dias, ao invés de horas"²³.

As principais reações provocadas pela luz solar são:

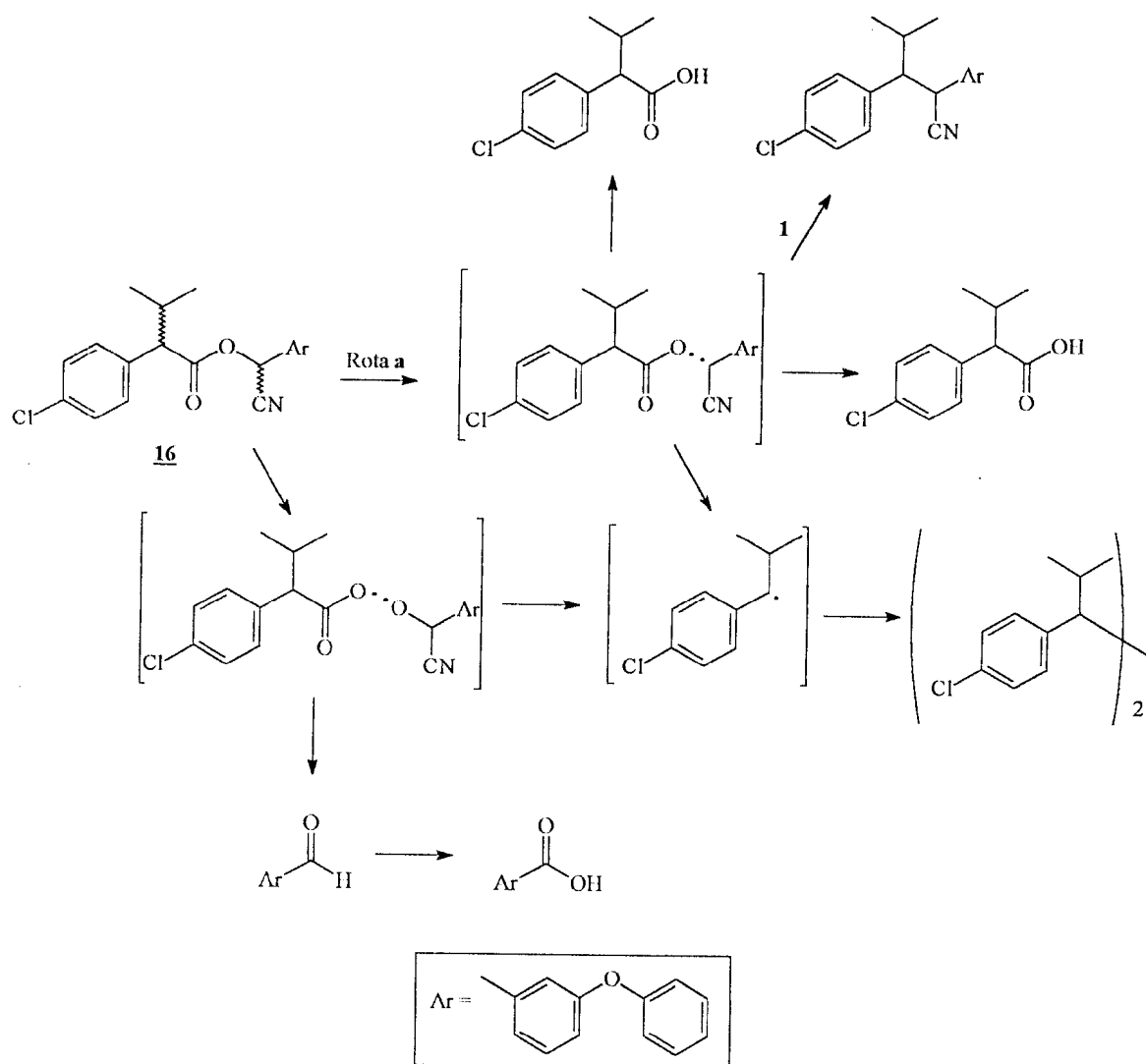
- a) Isomerização dos substituintes no anel ciclopropano;
- b) Oxidação dos grupos sensíveis nas porções ácido e álcool;
- c) Dehalogenação redutiva de derivados dialovinílicos e
- d) Descarboxilação, principalmente, no grupo α -ciano.

Dois exemplos, de aspectos diferentes, da fotodegradação de piretróides são ilustrados a seguir²⁻³. Na aletrina 11, piretróide sintético fotolábel, existem quatro pontos de sensibilidade, três ligações duplas e o anel ciclopropano. As ligações duplas podem ser epoxidadas ou, no caso da ligação alílica, transformada em anel ciclopropano. O anel ciclopropano da porção ácida é isomerizado gerando um intermediário diradicalar (Esquema 3, rota a, pág.26).



Esquema 3 – Fotodegradação da aletrina²³.

No caso da fototransformação do fenvalerato **16** a reação predominante é a de descarboxilação (Esquema 4, rota **a**, **1**).



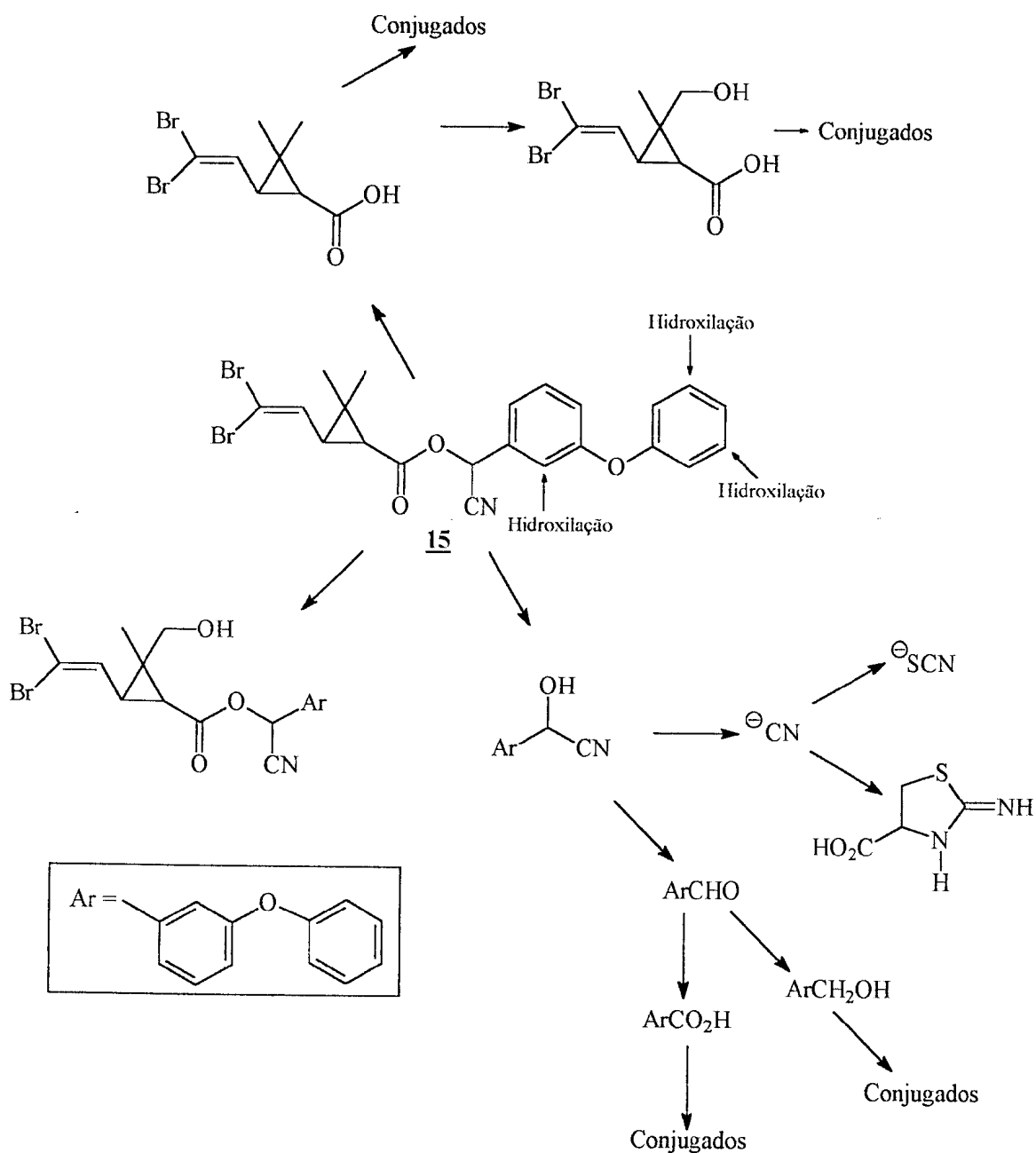
Esquema 4 – Fotodegradação do fenvalerato²³.

B-BIODEGRADAÇÃO

Com relação ao metabolismo dos piretróides em vertebrados, as reações básicas são similares em quase todos animais: clivagem da ligação éster e oxidação da porção ácido e álcool. As transformações iniciais são seguidas por conjugação com açúcares e ácidos amínicos, e são rapidamente excretados²³.

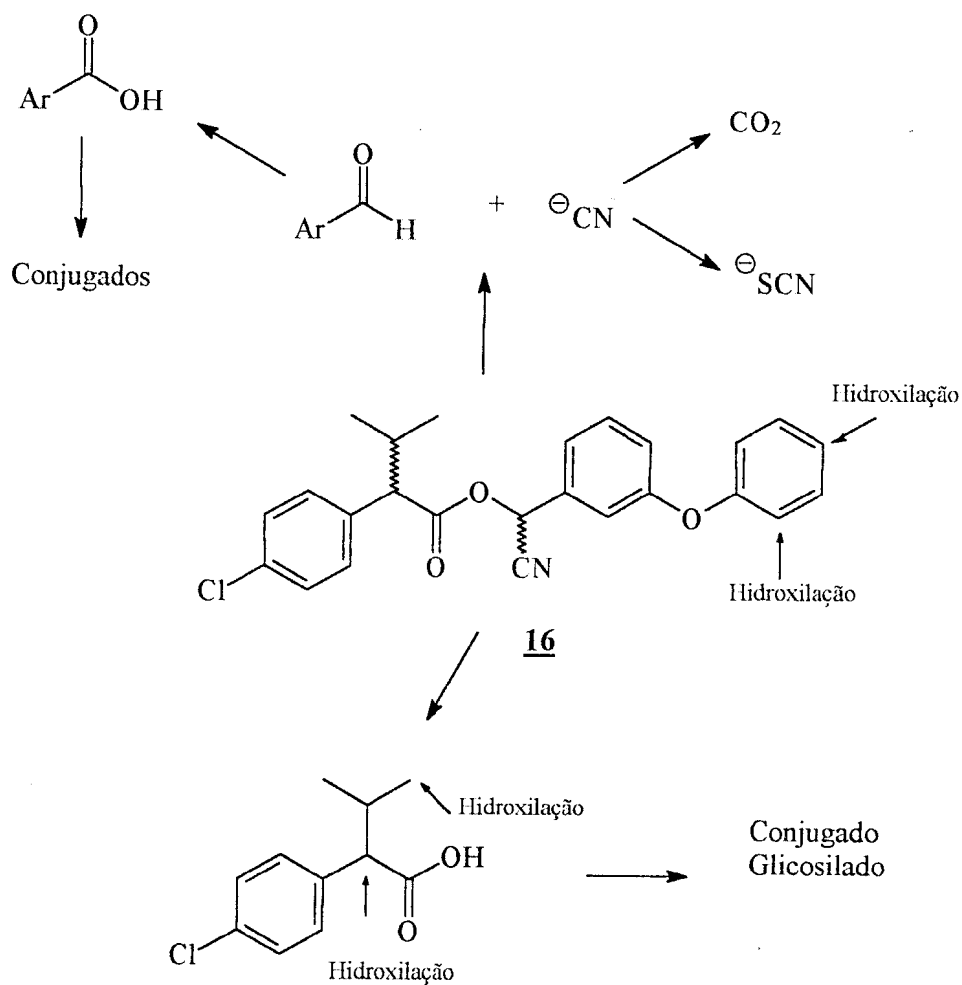
Em vertebrados, exceto para peixes, piretróides agem de maneira oposta aos organoclorados, apesar de possuírem lipofilicidade semelhante, são rapidamente metabolizados e excretados. A alta-toxicidez de piretróides para peixes, excetuando-se o etofenprox (Figura 7, pág.17), pode ser explicada pela baixa capacidade destes em metabolizar essa classe de inseticidas²³.

A principal reação envolvida no metabolismo (Esquema 5, pág.29) da deltametrina 15 em ratos é a clivagem da ligação éster, principalmente, pela ação de carboxilesterase.



Esquema 5 – Metabolismo da deltametrina em mamíferos²³.

Para o fenvalerato **16**, embora a porção ácido seja tão diferente dos derivados ciclopropânicos, o metabolismo em mamíferos é muito similar. A clivagem da ligação éster libera o fragmento ácido que é, principalmente, excretado sem alteração ou como um conjugado glicosilado. O metabolismo da porção álcool é idêntico ao de ésteres ciclopropânicos. O grupo ciano é transformado em tiocianato e também a dióxido de carbono (Esquema 6).



Esquema 6 - Metabolismo do fenvalerato em mamíferos²³.

1.6-SÍNTESE ASSIMÉTRICA

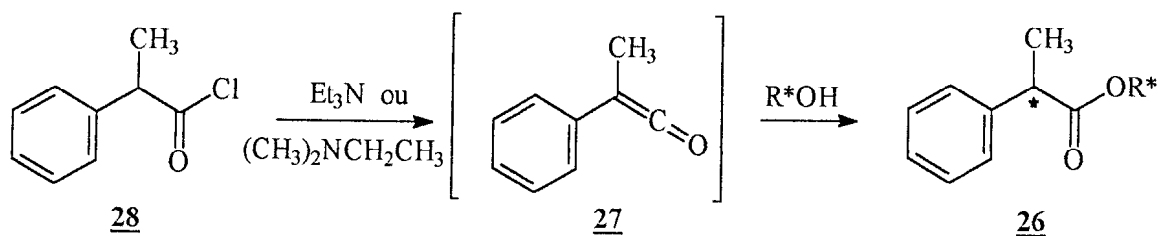
O aspecto mais importante na síntese de moléculas que possuem um ou mais centros assimétricos, está relacionado com o controle da estereoquímica dos mesmos. A síntese e utilização de moléculas com quiralidade definida é de extrema importância para uma série de aplicações práticas. Atualmente muitos pesquisadores se dedicam à síntese de substâncias potencialmente úteis como indutores de quiralidade.

No caso do fenvalerato, que é uma substância cuja propriedade inseticida é dependente das configurações absolutas de seus centros estereogênicos, é de grande interesse a preparação do diastereoisômero (*S,S*), o esfenvalerato, puro ou em elevado excesso diastereoisomérico, visto ser este o isômero mais ativo. A síntese, e conseqüentemente, os indutores de quiralidade são ferramentas fundamentais na construção de moléculas de interesse biológico.

Existem alguns trabalhos na literatura sobre síntese assimétrica de ésteres do tipo arilpropionícos preparados à partir de protonação diastereosseletiva de derivados cetenos²⁴⁻²⁹, os quais poderiam servir como modelo para a preparação dos derivados ácidos fenilacéticos substituídos, sendo estes potentes precursores para a síntese de piretróides, em destaque o esfenvalerato 17 (Figura 6, pág. 14).

1.6.1-PROTONAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA À CETENOS

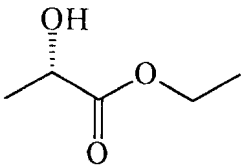
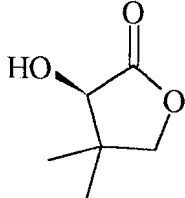
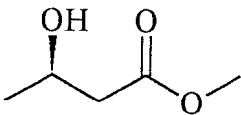
Larsen e colaboradores²⁴ relataram em 1989 a síntese assimétrica de ésteres do tipo 2-arylpropionatos 26 (Esquema 7) com *e.d.* na faixa de 94-99%; via a reação de desracemização de ácidos 2-arylpropiónicos, a partir de arilmetilcetenos 27, gerados *"in situ"*, pela reação do correspondente cloreto de ácido 28 com a amina terciária, seguida pela reação com variados «-hidroxiésteres óticamente ativos, como auxiliar de quiralidade.



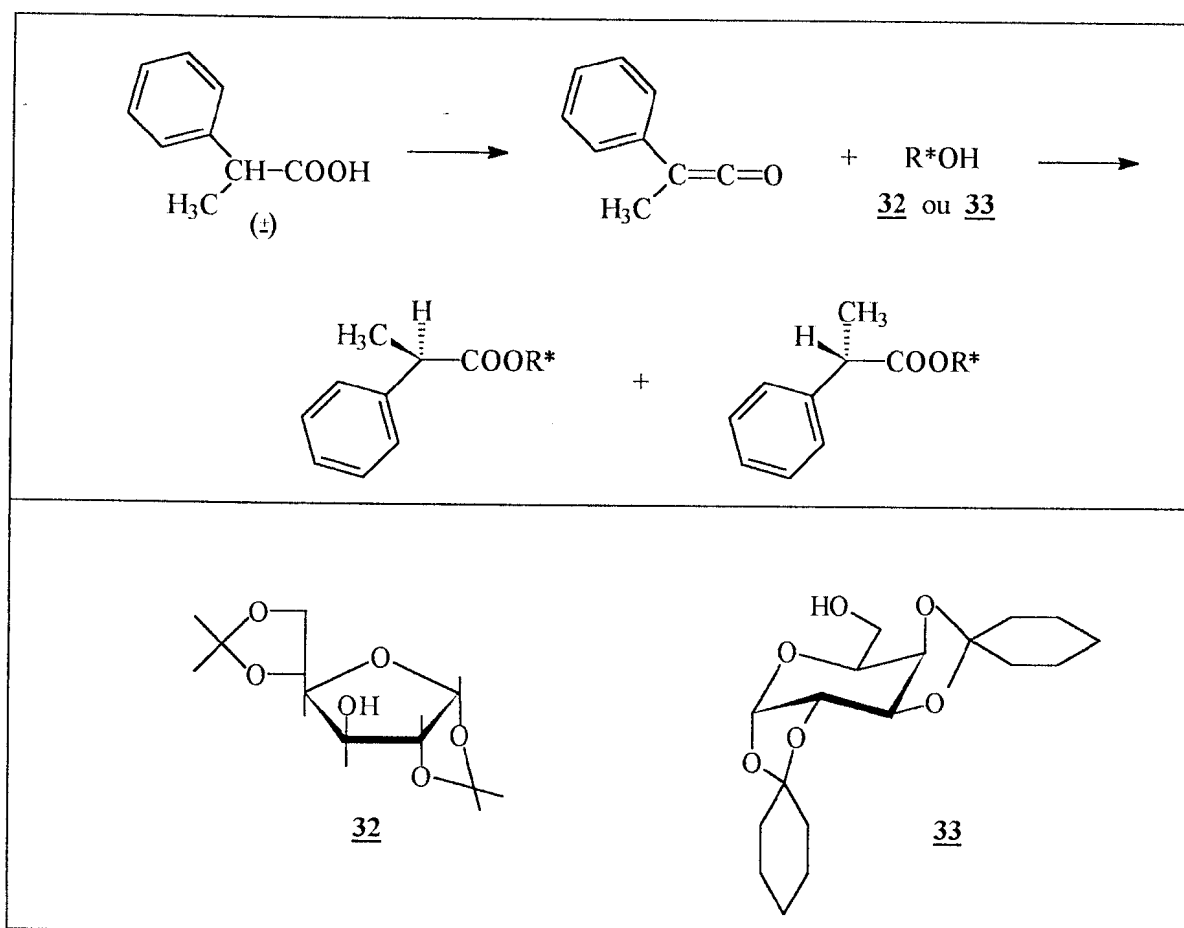
Esquema 7 -Desracemização de α -metilfenilacetatos

Neste trabalho foi estudado o efeito estrutural do álcool utilizado no processo de indução de quiralidade. Na Tabela 4 estão apresentados os resultados obtidos por Larsen e colaboradores para alguns dos álcoois utilizados no processo de protonação diastereosseletiva, tais como: (*S*)-etil lactato 29, (*R*)-pantolactona 30 e (*R*)-3-hidróxi-butanoato de metila 31, entre outros.

Tabela 4 - Alguns dos álcoois quirais utilizados por Larsen em 1989²⁴.

ÁLCOOL	RAZÃO DIASTEREOSISOMÉRICA	RAZÃO ENANCIOMÉRICA (<i>S/R</i>)
 <p style="text-align: center;">29</p>	97 : 3 (<i>SS/RS</i>)	93,5 : 6,5
 <p style="text-align: center;">30</p>	99 : 1 (<i>SR/RR</i>)	0,5 : 99,5
 <p style="text-align: center;">31</p>	67 : 33 (<i>SR/RR</i>)	34 : 66

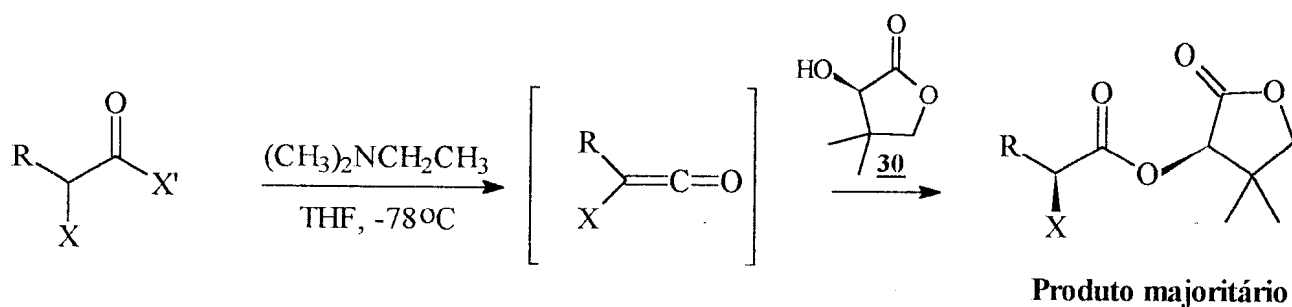
Em 1988 Bellucci²⁵ utilizou derivados de hexose, 1,2/5,6-bis(O-isopropilideno)- α -D-glucofuranose **32** e 1,2/3,4-bis(O-ciclohexilideno)-D- α -galactopiranosose **33** (Esquema 8) como auxiliares de quiralidade na adição diastereosseletiva à derivados de ceteno de ácidos α -arilpropiónicos, com alta razão diatereoisomérica (87:13), e observou que o rendimento óptico é altamente dependente das condições reacionais, isto é, temperatura, solvente e a base utilizada como catalisador.



Esquema 8 -Derivados de hexose como auxiliares de quiralidade.

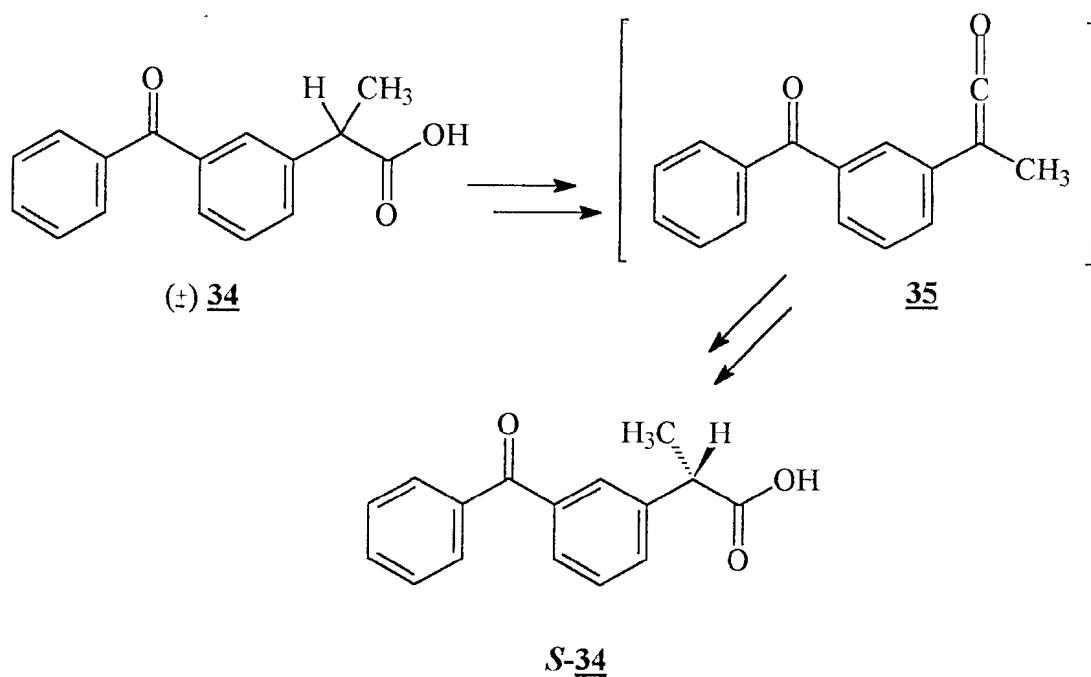
Em 1992 Durst e Koh²⁶ utilizaram a mesma abordagem sintética de Larsen, para síntese assimétrica de α -haloésteres, com excessos diastereoisoméricos na faixa de 75-95%, a partir de cetenos α -halogenados com a (*R*)-pantolactona **30** como auxiliar de quiralidade (Tabela 5).

Tabela 5 - Síntese de α -haloésteres.



R	X	X'	e.d. %	Tempo de reação (h)	Rendimento %
-C(CH ₃) ₃	Br	Cl	87	20	79
-CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	78	0,25	78
-CH(C ₆ H ₅) ₂	I	Cl	> 95	4,5	52
-CH ₂ CH ₃	Br	Br	83	0,25	84

Em 1994 Calmes²⁷ e colaboradores reportaram a síntese assimétrica do cetoprofeno, nome comercial do (\pm) ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico **34**, que é uma droga anti-inflamatória, não esteroidal, empregada na sua forma racêmica. Eles estudaram a influência da base utilizada para a formação do ceteno **35**, bem como na etapa de adição da *R*-(-)-pantolactona **30** (Esquema 9), e observaram que dependendo da natureza da amina terciária a razão diastereoisomérica dos ésteres podem ser fortemente modificada ou até mesmo invertida.



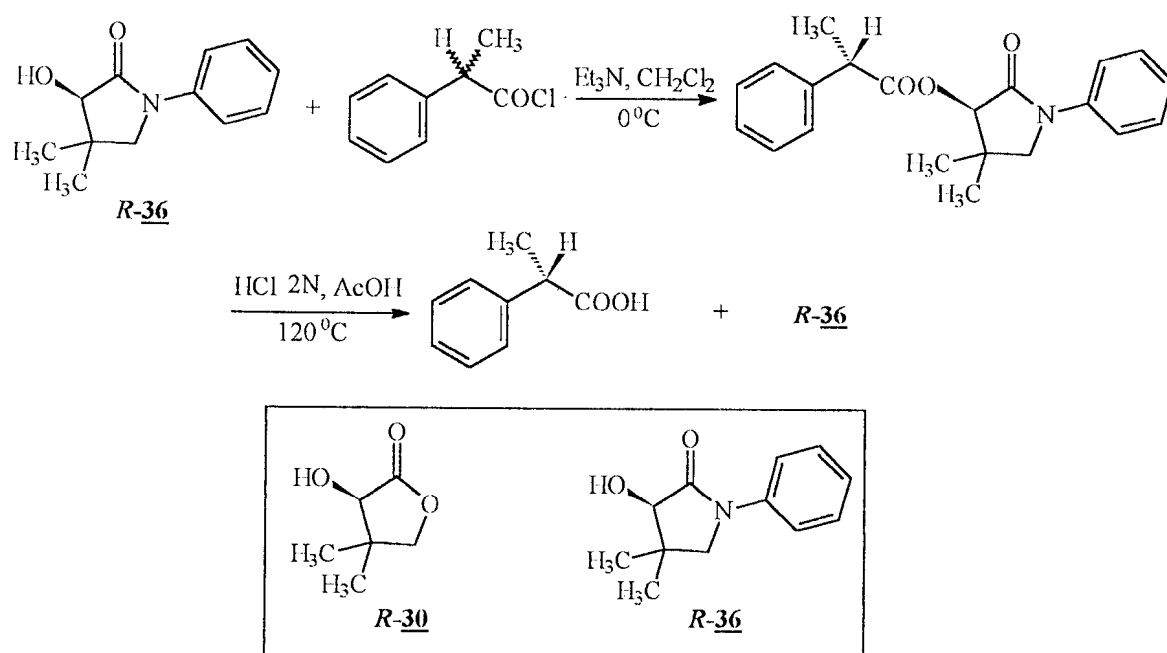
Esquema 9 - Síntese assimétrica do cetoprofeno.

Na Tabela 6 foram apresentados os resultados da influência da amina terciária sobre a estereosseletividade das reações. Para bases menos impedidas, como: trimetilamina, trietilamina, N-metil morfolina (NMM), o isômero (*R,R*) foi formado preferencialmente, com excelente diastereosseletividade. Por outro lado, para bases mais esteroimpedidas, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(1,5,5) (DBU), 1,2,2,6,6-pentametil piperidina (PMP) e piridina; o isômero principal obtido foi o (*S,R*), porém com baixa diastereosseletividade.

Tabela 6 - Relação diastereoisomérica (*RR/SR*), variando a base²⁷.

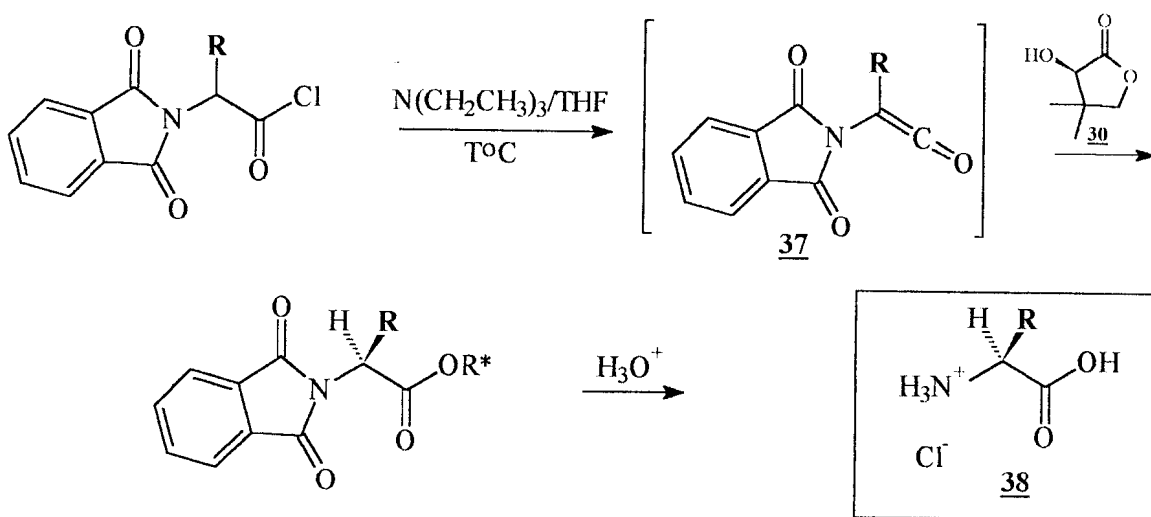
BASE	RAZÃO DIASTEREISOISOMÉRICA <i>RR/SR</i>
NMM	99:1
Trietilamina	98,5:1,5
Trimetilamina	94:6
Piridina	44:56
PMP	41:59
DBU	46:54

Em 1995 Camps²⁸ apresentou a síntese assimétrica de ácidos α -arilpropiônicos utilizando um novo auxiliar quiral, a (*R*) ou (*S*) 3-hidroxi-4,4-dimetil-1-fenil-2-pirrolidinona **36** cujo esqueleto básico se assemelha à pantolactona **30**. Ele desenvolveu uma metodologia com alta diastereosseletividade, onde no final do processo este auxiliar quiral era eficientemente recuperado através de hidrólise ácida (Esquema 10).



Esquema 10 -Novo auxiliar quiral **R-36** utilizado por Camps em 1995.

Calmes²⁹⁻³¹ deu continuidade ao estudo de síntese assimétrica utilizando a mesma química de ceteno abordada em 1994²⁴. Calmes preparou α - aminoácidos **38** via adição diastereosseletiva de (R)-pantolactona **30** aos correspondentes derivados cetenos **37** (Esquema 11). O objetivo foi avaliar tanto a dependência dos substituintes alquis ou aris do carbono α à carbonila durante o processo de indução, quanto a temperatura na qual a reação era processada, no que diz respeito ao centro assimétrico induzido.



Esquema 11 -Síntese de α - aminoácidos.

De acordo com a Tabela 7 foram apresentados os resultados onde a mudança de temperatura da reação não influenciou a configuração absoluta do centro estereogênico, contudo o excesso diastereoisomérico foi alterado. Calmes encontrou baixos rendimentos químicos e baixos *e.d.* para substituintes alquís quando comparado aos resultado para substituintes arís.

Tabela 7 - Efeito da temperatura e dos substituintes na formação de aminoácidos (38).

R	T°C	Rendimento químico %	<i>e.d.</i>%	Configuração do C-α carbonila
C₆H₅	-78	96	98	<i>R</i>
	0	63	48	<i>R</i>
CH₃	-78	78	70	<i>S</i>
	0	12	54	<i>S</i>
CH(CH₃)₂	-78	0 ^(a)	-	-
	0	70	41	<i>S</i>
CH₂-C₆H₅	-78	80	64	<i>S</i>
	0	14	5	<i>S</i>
CH₂CH(CH₃)₂	-78	30	14	<i>S</i>
	0	38	16	<i>S</i>

(a) Não ocorreu a reação após três horas e meia.

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

Apesar da quantidade de trabalhos que vem utilizando abordagem sintética para obtenção de produtos com centros estereogênicos, ainda existe uma grande necessidade do desenvolvimento de novas metodologias para a preparação de moléculas de interesse biológico das quais a síntese continua praticamente inexplorada.

Neste trabalho propõe-se preparar intermediários úteis para a síntese de piretróides, como o éster (*S,S*)-2-(4'clorofenil)-3-metilbutirato de pantolactonila 39 (Figura 12, pág.42), precursor do esfenvalerato 17.

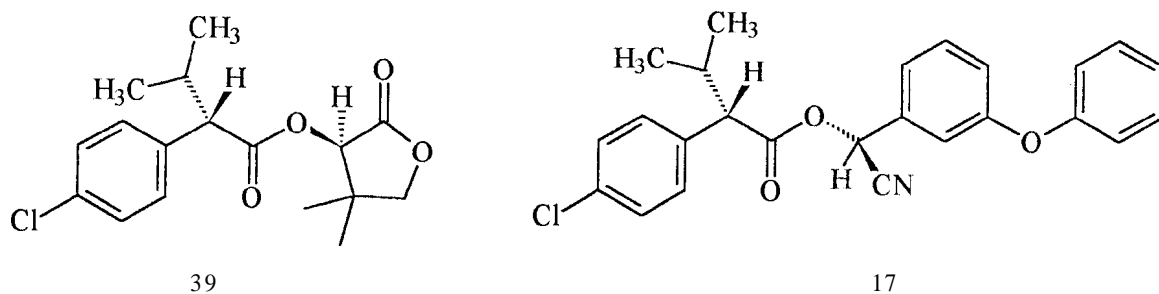


Figura 12 - Éster precursor do esfenvalerato.

Pretende-se, principalmente, estudar as reações de protonação diastereosseletiva à derivados alquil-aril-cetenos. Serão avaliados fatores como: tempo de reação, temperatura, efeito da base, efeito do substituinte alquil e o álcool quiral utilizado na etapa de indução assimétrica.

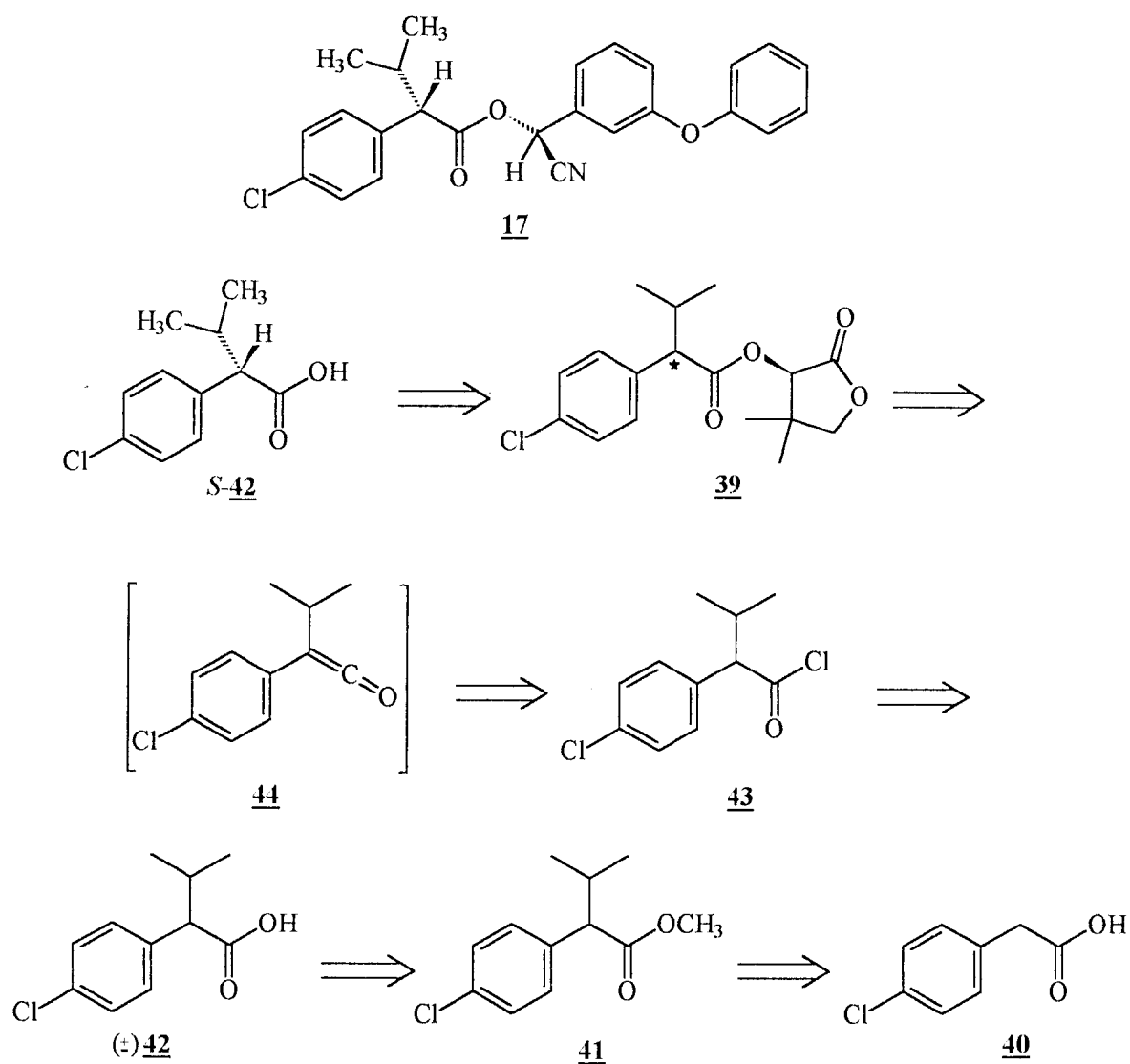
CAPÍTULO 3 -RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- METODOLOGIA SINTÉTICA

Neste trabalho foi estudada a preparação de um precursor potencial (39) para a síntese de piretróides fotoestáveis como o esfenvalerato (17) (Esquema 10, pág.44), onde o ácido *p*-clorofenilacético 40 foi utilizado como material de partida.

O éster quiral 39 foi obtido via adição diastereosseletiva da *R*-(-)-pantolactona ao correspondente ceteno 44 gerado "in situ", a partir da reação da amina terciária com o cloreto de ácido 43. Primeiramente, o ceteno foi gerado e depois foi adicionado o álcool quiral. Alternativamente, o álcool quiral e a amina terciária foram adicionados simultaneamente ao

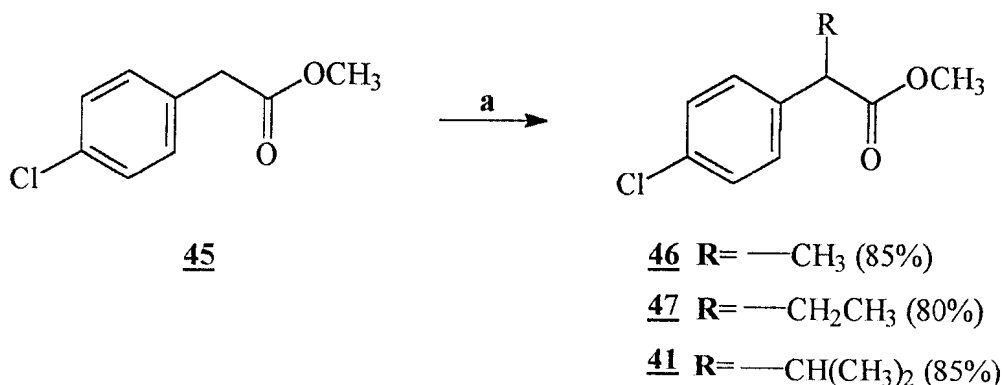
cloreto de ácido. Produtos com diferentes substituintes alquís, tais como: metil e etil, também foram preparados com o objetivo de servirem como modelos para a preparação do éster 39, que após hidrólise, poderá gerar o ácido quiral S-42, intermediário-chave para a preparação do esfenvalerato.



Esquema 12- Análise retróssintética para o derivado 39.

3.2- OBTENÇÃO DOS DERIVADOS FENILACETATOS

ALQUILADOS **41**, **46**, **47**.



a. NaH/THF, refluxo, R-I.

Esquema 13 - Obtenção de derivados fenilacetatos alquilados.

O derivado fenilacetato **45** foi preparado em excelente rendimento químico (85%)³² pelo método de esterificação de Fischer-Speier³³, utilizando como material de partida o ácido comercial 4-cloro-fenilacético, em excesso de metanol e na presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico sob refluxo (Espectros, páginas 100-104).

Uma das maneiras mais comuns de formação de ligação carbono-carbono utiliza a química dos enolatos^{34,35}. A acidez relativa do hidrogênio na posição α à uma carbonila favorece a inserção de uma nova unidade carbônica quando o composto é tratado com uma base seguida da adição de um eletrófilo.

A acidez ao hidrogênio α a uma carbonila varia de acordo com a substituição do carbono α . Grupamentos doadores de elétrons diminuem sensivelmente esta acidez, e para cada tipo de sistema a força da base deve ser levada em conta, para que se consiga deslocar o equilíbrio de formação do enolato.

Vários tipos de base podem ser utilizados e são classificados segundo sua força. Bases fortes como: LDA, *t*-BuOK, entre outras, oferecem a vantagem de serem estereoidimidadas e por isso agem como nucleófilos fracos, e sendo assim, evitam a formação de sub-produtos³⁶.

Para alquilação do éster *p*-clorofenilacetato de metila, inicialmente utilizou-se o diisopropilamido de lítio (LDA), preparado a partir de *n*-BuLi e diisopropilamina em THF sob condições anidras, atmosfera inerte e baixa temperatura³⁷. Os resultados obtidos não foram bons, uma vez que o produto de dialquilação era majoritário. Foi utilizado um leve excesso de base (20%).

Deve-se ressaltar a relativa dificuldade em se trabalhar com LDA, uma vez que o mesmo deve ser recém-preparado, titulado e a reação deve ocorrer à temperatura baixa. Desta forma é mais susceptível à contaminação por umidade.

De acordo com pesquisa na literatura 38-40 têm-se observado que hidretos metálicos, como NaH e KH, mostram-se bastante versáteis. Sendo assim, utilizou-se para reação de alquilação hidreto de sódio como base. O controle de tempo e a estequiometria da reação foram importantes no

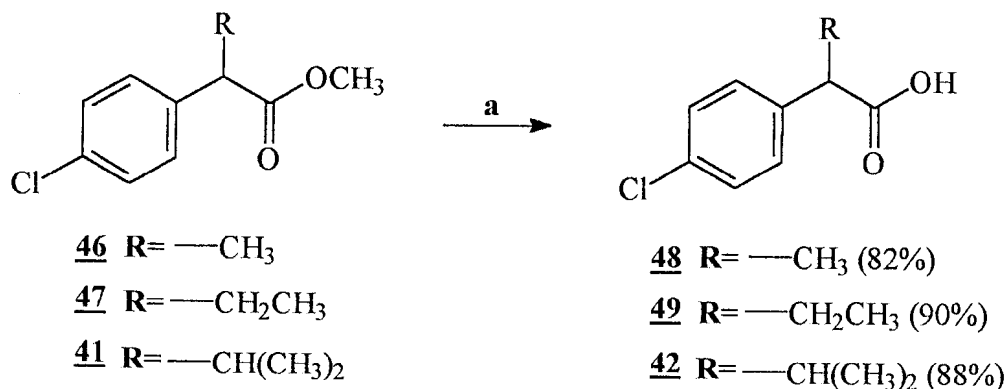
estudo da formação do produto monoalquilado conforme se variava o eletrófilo. Os produtos alquilados foram obtidos com rendimentos na faixa de 85%, após purificação por cromatografia de adsorção em coluna "flash". O derivado isopropil 41 foi utilizado nas etapa seguinte sem purificação prévia.

Os derivados fenilacetatos alquilados puderam ser caracterizados por RMN ^1H (Espectros 8, 12 e 18, nas páginas 107, 111 e 117, respectivamente). Os espectros de massas para os produtos 46, 47 e 41, foram essenciais para confirmação das estruturas, observando-se o pico relativo ao íon molecular ($M \pm$) para cada produto: m/z 198, m/z 212 e m/z 226, respectivamente (Espectros 7, 11 e 17, nas páginas 106, 110 e 116, respectivamente).

Foi observado, no caso do derivado 47, dois multipletos na região de δ 1,74 e δ 2,05 ppm (Espectro 13, pág.112) referentes aos dois hidrogênios ligados no carbono vizinho ao centro estereogênico, α à carbonila. Esses hidrogênios são denominados diastereotópicos e podem acoplar diferentemente entre si e entre hidrogênios vicinais. Para o produto 41 foi observado diferentes deslocamentos químicos para as duas metilas do grupamento isopropila, dois dubletos na região de δ 0,68 e δ 1,00 ppm (Espectro 18, pág.117), em função do diferente ambiente químico sentido pelas metilas.

3.3- OBTENÇÃO DOS ÁCIDOS FENILACÉTICOS

ALQUILADOS 42, 48, 49.



a. 10% KOH/EtOH, t.a., 6h.

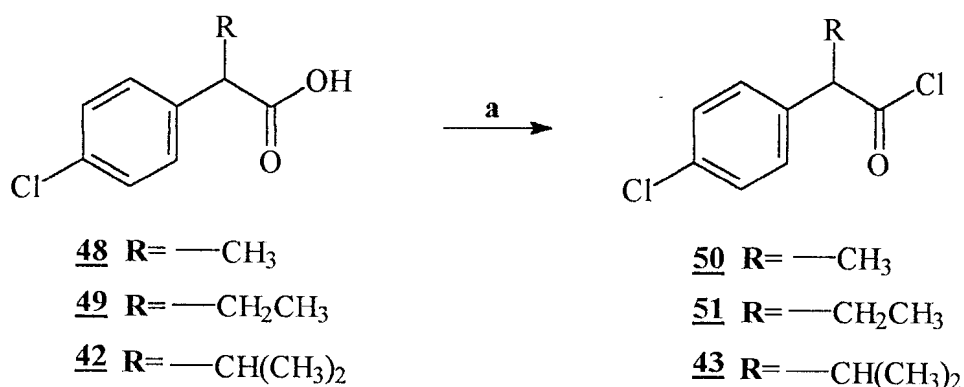
Esquema 14 - Obtenção dos ácidos fenilacéticos alquilados.

A saponificação dos produtos alquilados foi feita, inicialmente, com solução de hidróxido de potássio em etanol, à temperatura de refluxo⁴⁰. Contudo, observou-se que o produto final ficava com uma coloração escura. Passou-se, então, a fazer as reações de hidrólise à temperatura ambiente com tempo de reação maior e o produto se apresentou na forma de um sólido amarelo claro. Os derivados ácidos foram obtidos em excelentes rendimentos, cerca de 86%, após recristalização em *n*-pentano.

Os intermediários ácidos foram facilmente caracterizados por espectroscopia no IV (Espectros 20, 24 e 29, nas páginas 119, 123 e 128, respectivamente), uma vez que pudemos observar a banda de deformação

da carboxila em torno de 1704 cm^{-1} e da hidroxila em 3437 cm^{-1} . Os espectros de massas também auxiliaram na determinação estrutural dos produtos (Espectros 21, 25 e 30, nas páginas 120, 124 e 129, respectivamente), uma vez que apresentavam os picos do íon molecular.

3.4 OBTENÇÃO DOS DERIVADOS CLORETOS DE ÁCIDOS FENILACÉTICOS ALQUILADOS 43, 50, 51.

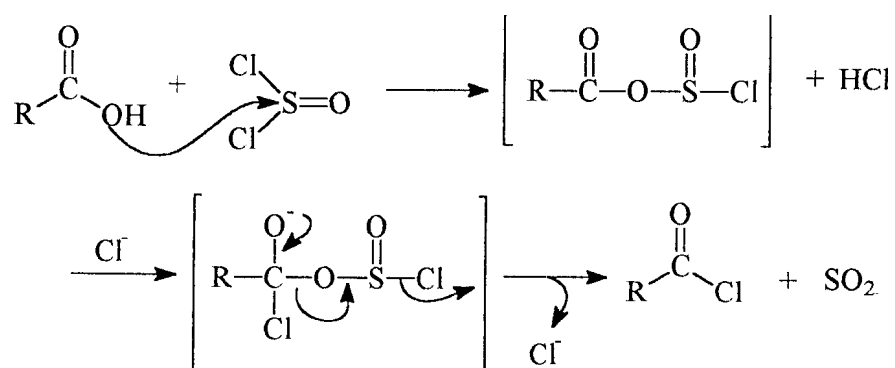


a. SOCl_2 , refluxo, 3h, 95%.

Esquema 15 - Preparação dos correspondentes cloretos de ácidos.

Os cloretos de ácido são usualmente preparados em síntese orgânica com a função de aumentar a reatividade do grupo carbonila. Em geral, são facilmente preparados a partir da reação do ácido carboxílico com cloreto de tionila (SOCl_2), ou cloreto de oxalila $[(\text{COCl})_2]$, podendo ser preparados também pela reação com tricloreto de fósforo (PCl_3) ou pentacloreto de fósforo (PCl_5)⁴¹. As reações com cloreto de tionila são as mais comuns, até

pelo fato dos sub-produtos serem todos gasosos, o que facilita o isolamento do produto, além do baixo custo deste reagente quando comparado aos demais. Na reação com cloreto de tionila o enxofre é atacado pela hidroxila do ácido carboxílico, havendo a eliminação de cloreto de hidrogênio. O intermediário resultante não é estável e perde dióxido de enxofre, formando o cloreto de acila⁴² (Esquema 16).



Esquema 16 - Formação do cloreto de ácido.

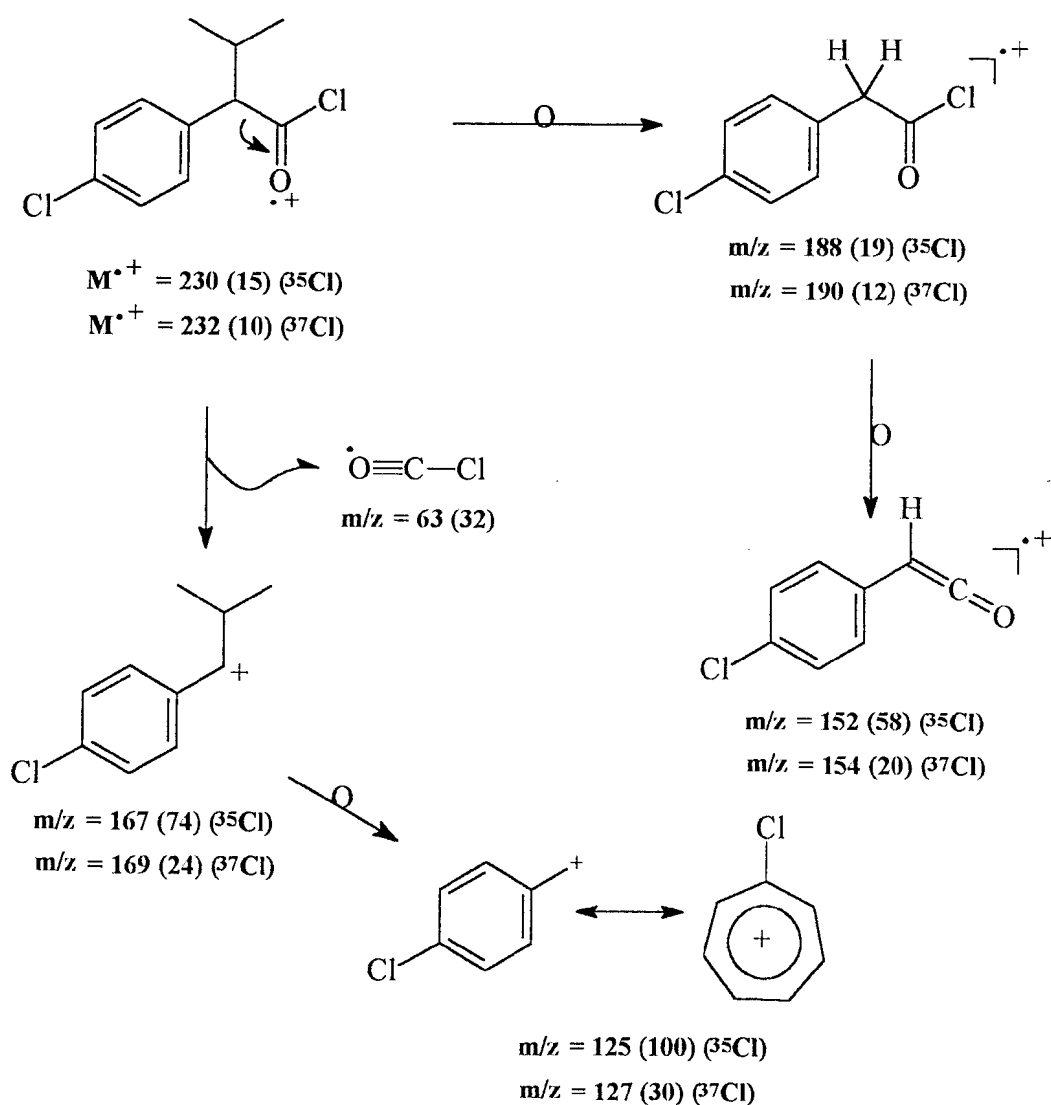
Os cloretos de ácido aril-alkil acéticos foram preparados pela reação do ácido correspondente com cloreto de tionila, sob refluxo, durante aproximadamente três horas²⁴. Os produtos foram obtidos na forma de um óleo amarelo claro com rendimentos brutos na faixa de 95%.

Os derivados cloretos de ácido foram facilmente caracterizados por espectroscopia no IV, onde observou-se a presença da banda de absorção forte em 1794 cm^{-1} , atribuída à vibração de deformação axial da carbonila de cloreto de acila (Espectro 33, pág. 132, para o derivado 43).

Foi feito um estudo da estabilidade do cloreto 2-(4'-clorofenil)-3-metilbutanoíla 43 com a finalidade de acumular produtos para as reações subseqüentes. Este estudo foi feito apenas com o derivado isopropil 43, já que este se constitui em um intermediário avançado para a preparação do derivado ácido S-42, precursor do esfenvalerato. Uma alíquota do produto 43, recém-preparado, foi deixada dentro do freezer durante cinco dias, em frasco com tampa. Foram feitos espectros de IV a cada dia. O produto se mostrou relativamente estável à luz, à temperatura ambiente e parcialmente estável ao ar, uma vez que só ao final do quinto dia constatou-se a hidrólise do produto através do espectro no IV.

A transformação de 42 em 43 não ficou tão evidente no espectro de RMN¹H, sendo observado pequena variação no deslocamento químico para campo baixo para o hidrogênio do carbono α à carbonila do derivado 43. No composto 42 o sinal desse hidrogênio apresentava-se como um dubleto em δ 3,13 ppm (1H) e para o composto 43 δ 3,58 ppm (1H) (Espectros 31 e 35, nas páginas 130 e 134, respectivamente). No entanto, pelo espectro de RMN¹³C, podemos observar os diferentes deslocamentos químicos entre o carbono α à carbonila de ácido 42 δ 59,3 ppm (Espectro 32, pág. 131) e o carbono α à carbonila de cloreto de ácido 43 δ 70,8 ppm (Espectro 36, pág. 135). A presença da carbonila de cloreto de ácido foi evidenciada no espectro de RMN ¹³C através do sinal em δ 174,4 ppm (Espectro 36, pág. 135). Pelo espectro de IV foi observado o desaparecimento da banda de absorção característica à hidroxila. A estrutura 43 foi completamente

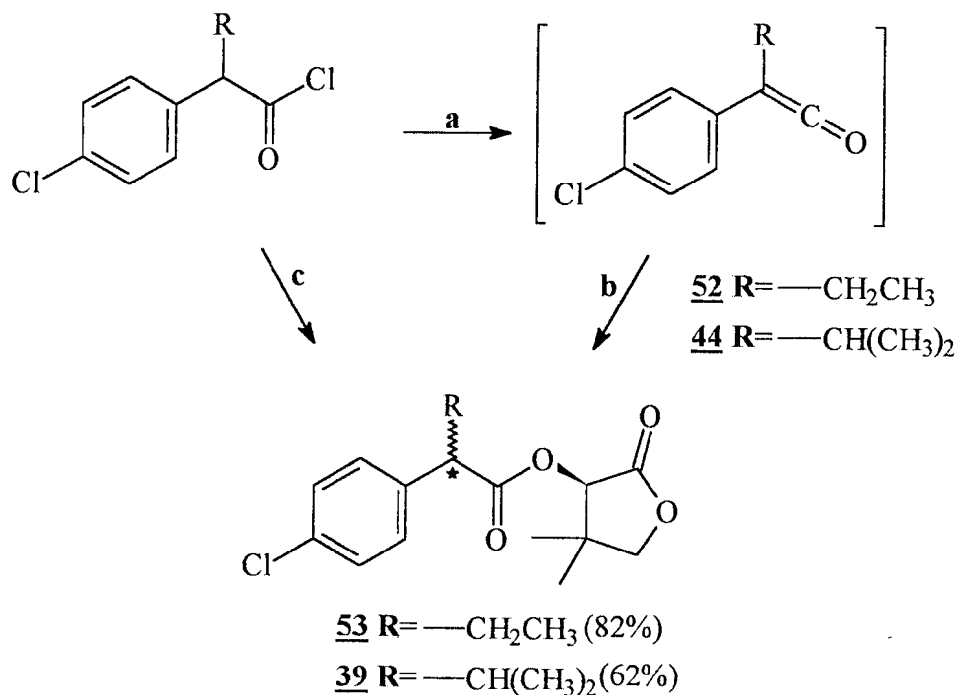
confirmada pelo seu espectro de massas, através do pico em m/z 230, relativo ao íon molecular (M^+), e demais fragmentos apresentados no Esquema 16 (Espectro 34, pág.133).



Esquema 17 – Fragmentação do derivado **43** para a formação do pico base (m/z 125).

3.5- PROTONAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE ARIL-ALQUIL-CETENOS

Reações estereosseletivas são àquelas onde existe a possibilidade de formação de mistura de isômeros, mas apenas um isômero é produzido majoritariamente ou até mesmo como o único produto da reação. Partindo deste ponto, o tratamento teórico de reações estereosseletivas pode ser dividido, segundo Anders⁴³ e colaboradores, em duas categorias: uma que é caracterizada por uma abordagem à respeito da geometria da molécula, indicando os possíveis produtos da reação de acordo com a natureza dos substituintes presentes na molécula. Um exemplo disto, é quando se utiliza a Regra de *Woodward-Hoffmann*. Estima-se qual isômero será formado como produto principal avaliando-se efeitos estéricos provocados pelos substituintes e por cálculos de mecânica quântica. Já a segunda categoria não pode ser tratada por métodos teóricos como o citado acima. Estas reações são caracterizadas pela ausência de diferenças qualitativas no que diz respeito a competitividade de sítios reativos. A síntese assimétrica com a participação de indutores de quiralidade é um bom exemplo disto.



- a. N(CH₂CH₃)₃ ou (CH₃)₂NCH₂CH₃, 3 h, T.A.
- b. *R*-(-)-pantolactona/THF, 2 h
- c. N(CH₂CH₃)₃ ou (CH₃)₂NCH₂CH₃, *R*-(-)-pantolactona/THF, 3 h

Esquema 18 - Protonação diastereosseletiva de cetenos.

3.5.1- Formação do ceteno

Ceteno, o mais reativo dos derivados de ácido, é um grupo funcional estruturalmente interessante e que tem sido estudado intensivamente ao longo dos anos^{44,45}. As reações de cicloadição de cetenos têm recebido

maior atenção⁴⁶⁻⁴⁸, porém, há interesse em se estudar a reatividade de cetenos em outros tipos de reações, bem como os mecanismos envolvidos.

Atualmente existe uma grande quantidade de trabalhos relativos ao estudo teórico sobre a estrutura do ceteno⁴⁷. Pela distribuição das densidades de carga (Figura 13-a, pág.55), calculadas a partir de estudos teóricos, observa-se que tanto o hidrogênio quanto o C_β têm cargas positivas, enquanto que o oxigênio e o C_α têm cargas negativas⁴⁴. Cálculos de orbitais de fronteira mostram que o HOMO (Figura 13-b), último orbital molecular ocupado por dois elétrons, e o LUMO (Figura 13-c), primeiro orbital molecular desocupado, para o ceteno, estão dispostos perpendicularmente ao plano da molécula, no caso do HOMO, e no plano da molécula, no caso do LUMO. Sendo assim, sugere-se que as reações com eletrófilos ocorram no C_β acima do plano da molécula, enquanto as reações com nucleófilos ocorram no C_α, no plano da molécula⁴⁴.

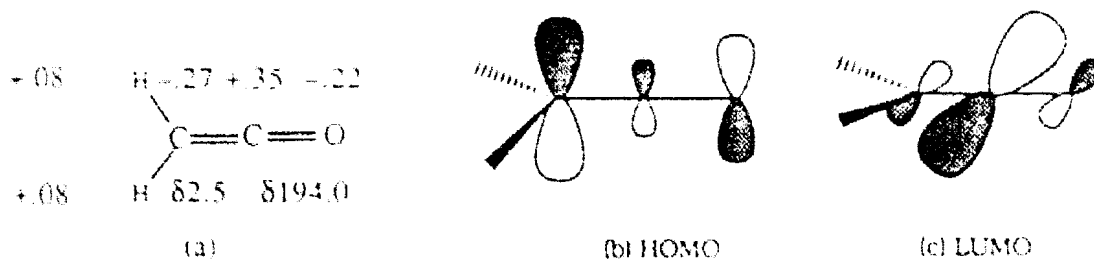
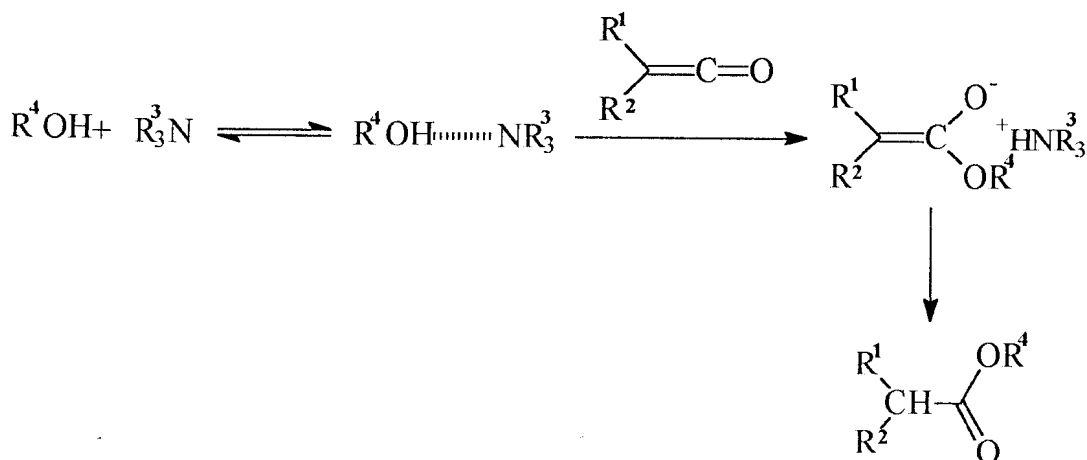
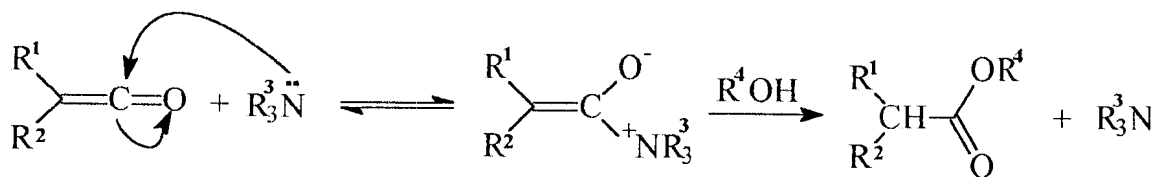


Figura 13 - Distribuição de carga livre na molécula de ceteno.

3.5.2- Avaliação do mecanismo de protonação diastereosseletiva de derivados cetenos

A adição assimétrica de álcoois quirais à cetenos derivados de ácidos 2-aril propiônicos tem sido amplamente abordada na literatura nos últimos anos²⁴⁻²⁹. A formação do ceteno e a adição do álcool quiral normalmente ocorre "one pot". O ceteno é resultante da reação de uma amina terciária com o correspondente cloreto de ácido. Alguns pesquisadores estudam a influência da adição de uma segunda base orgânica, como piridina ou DABCO, na etapa de adição do álcool quiral e em alguns casos é observado um aumento na estereosseletividade da reação⁴⁹⁻⁵².

Duas possibilidades de mecanismo têm sido propostas e discutidas^{27,45} (Esquema 19, pág. 57). O primeiro envolve a adição da amina ao ceteno seguida da protonação assimétrica com o álcool quiral. O segundo envolve a formação inicial de um complexo amino-álcool, que reage com o ceteno gerando um par iônico. Quando o mesmo é desfeito, em alguns casos, é observado um aumento da estereosseletividade.



Esquema 19 - Mecanismos propostos para adição de álcoois à cetenos, catalisada por amina terciária.

Alguns autores acreditam que ambos os mecanismos podem estar envolvidos, sendo que a predominância de um ou de outro depende da natureza da base utilizada⁴⁵. No caso de bases que não são estericamente impedidas, a mesma reage com o ceteno gerando um enolato menos impedido, sendo assim, a protonação com o álcool quiral ocorre de maneira esterosselativa. Porém, quando se utiliza bases muito estereoidedidas, a adição destas ao derivado ceteno é desfavorecida, e então é formado o complexo amino-álcool, que age como um novo auxiliar de quiralidade e a reação se passa pelo segundo mecanismo.

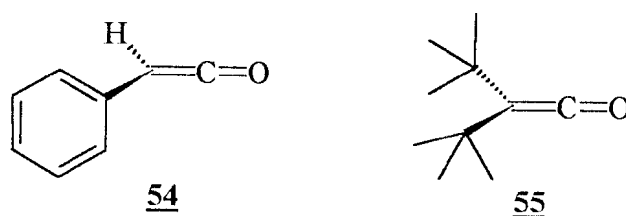
No nosso trabalho foram feitas algumas reações utilizando-se piridina como base auxiliar, mas não foi observado mudança, significativa, nos resultados de *e.d.* %. Talvez isto possa ser explicado, em parte, não pelo efeito estérico da piridina, mas pelo impedimento estérico do ceteno formado. Estes testes foram feitos com o 2-(4'-clorofenil)propionilceteno 44.

3.5.3- Influência de substituintes alquis na etapa de formação de cetenos

Estudos sobre o mecanismo de adição de nucleófilos à cetenos revelaram que a estrutura do ceteno tem efeito significativo na reatividade do mesmo⁴³. Na síntese de aril-alkil-cetenos muitos pesquisadores estudam separadamente a influência de diferentes substituintes no anel aromático e diferentes substituintes alquis na formação do ceteno. A natureza química do substituinte aril, seja ele eletrodoador ou retirador, influencia na estabilização do estado de transição. Os substituintes alquis exercem influência estérica na formação do ceteno, quanto maior o volume estérico do substituinte, maior a dificuldade na formação do derivado ceteno. Quando se trabalha com substituintes alquis volumosos, este fator pode ser compensado pelo tempo de reação, temperatura e tamanho da base utilizada.

Isto foi exemplificado em 1990 por Tidwell⁴⁴, onde calculou-se a razão entre as velocidades de reação do 2-fenil-ceteno 54 e o 2,2-di-*t*-butil

ceteno 55 em meio aquoso (Figura 14, pág.59). O ataque do nucleófilo (H_2O) ao derivado 54, ocorreu no LUMO, pelo lado menos impedido estericamente do C_α , no plano do ceteno. No caso da reação com 55, a reação praticamente não ocorreu devido ao impedimento estérico ocasionado pelos dois grupos *t*-Butila.



$$k(\underline{54})/k(\underline{55}) = 3 \times 10^7$$

Figura 14 - Relação entre as velocidades de reação de 54 e 55 com água.

O ceteno 54 foi extremamente reativo em função de dois fatores: a estabilização do íon enolato, durante o estado de transição, por efeito indutivo do grupo fenila, e a ausência de barreira estérica ao ataque nucleofílico em pelo menos um dos lados do ceteno (Figura 15).

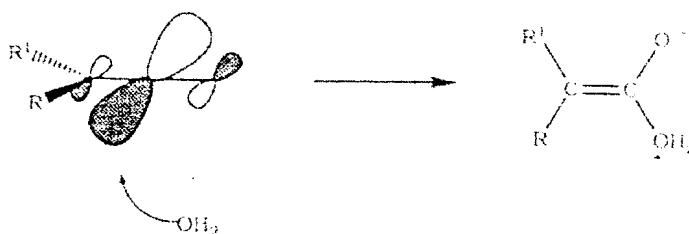


Figura 15 - Ataque nucleofílico da água no LUMO ceteno.

Dehmlow⁵³ reportou em 1979 a preparação de vários dímeros de cetenos onde ele utilizava como base, a trietilamina na síntese de aril-metil e aril-etil cetenos, contudo, na preparação do aril-isopropil ceteno ele trabalhou com uma base menos impedida, a trimetilamina e aquecimento, o que evidenciou a baixa reatividade do ceteno dissubstituído com dois grupos volumosos, a fenila e a isopropila.

No nosso trabalho, foram preparados o 4-cloro-etil ceteno e 4-cloro-isopropil-ceteno. Nas reações cujo substituinte era etil, independente da base utilizada, trietilamina ou dimetiletilamina, o produto final 53 era formado com bons rendimentos químicos (82%) e razão diastereoisomérica de 73:27, sem a presença do ácido de partida. Sendo a razão diastereoisomérica determinada utilizando-se cromatografia gasosa. Porém, para reações onde o substituinte era o isopropil, a quantidade de material de partida que sobrava ao final da reação, cerca de 30%, indicava a relativa dificuldade em preparar o diastereoisômero 39, que apesar de menor rendimento químico (62%) apresentava razão diastereoisomérica (70:30) semelhante ao produto 53. A determinação da razão diastereoisomérica para o derivado bruto 39 foi realizada tanto por cromatografia gasosa (coluna capilar 100% metil silicone) (Figura 16, pág.61), quanto por análise em CLAE (coluna analítica em fase normal de Sílica) (Figura 17, pág. 61), através da integração das áreas relativas aos picos dos diastereoisômeros.

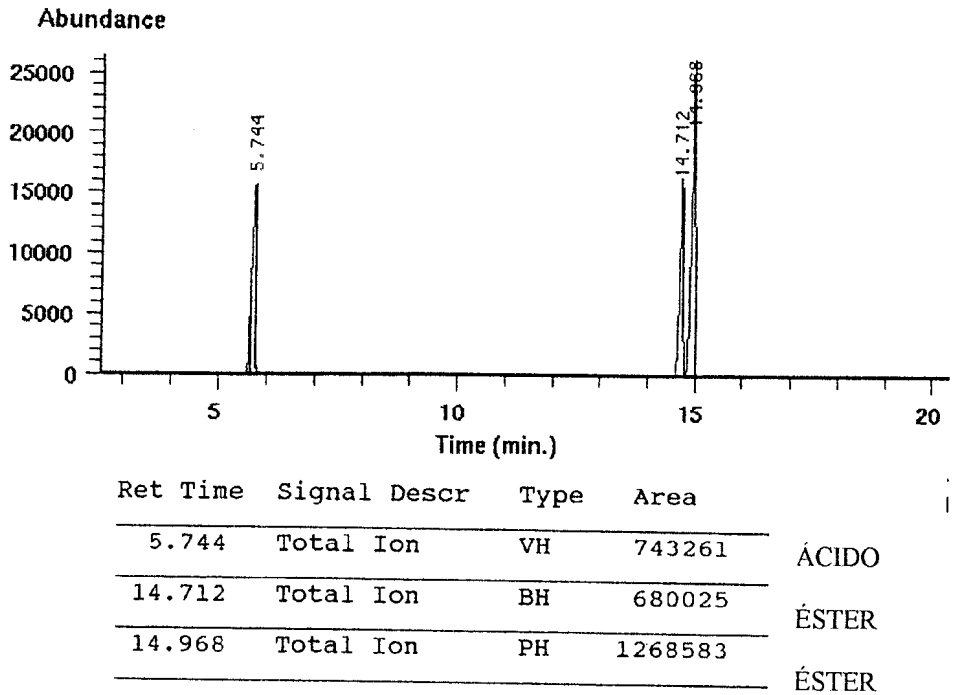


Figura 16 - Cromatograma de íons totais para o derivado **39**.
 Tinicial=160°C/2min., 5°C/min., 290°C/10min.
 Coluna: SE-30 (30mx0,25mmx0,25µm), T_{inj} =250°C, T_{det} =200°C
 Gás de arraste=Hélio- Fluxo=0,8mL/min.

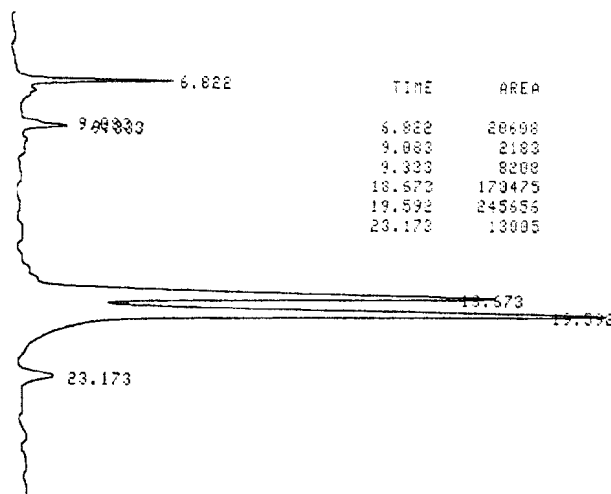


Figura 17- Cromatograma do derivado **39**.
 Coluna SUPELCOSIL (25cmx4,6mmx5µm),
 Fluxo=0,5mL/min. Sistema isocrático
 Fase móvel: hexano/CH₂Cl₂ (87:13),
 detector UV-VIS à 260nm.

Na tentativa de estudar o possível efeito do impedimento estérico causado pelo substituinte no carbono α à carbonila na formação do ceteno, foram feitas algumas reações com o derivado 2-(4'-clorofenil)-cloreto de propionila 50. No entanto, os resultados preliminares não foram conclusivos sendo necessário testar outras condições de reação. Deste modo, resolvemos direcionar os esforços nas reações com derivados etil e isopropil substituídos.

Inicialmente todas as reações tinham sido testadas à baixa temperatura (-78°C), porém o *e.d.* foi relativamente baixo. Na tentativa de aumentar a diastereosseletividade, visto a baixa reatividade do derivado ceteno 44, iniciamos um estudo sobre a influência da temperatura nas reações de protonação diastereosseletiva do ceteno 44. A seguir serão mostrados os resultados obtidos.

3.5.4 A dependência da temperatura na razão diastereoisomérica

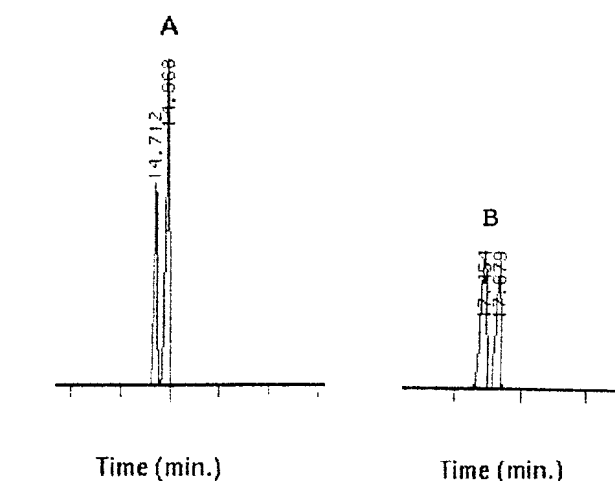
Observamos que a temperatura influencia tanto na estereosseletividade da reação quanto no rendimento químico (Tabela 8, pág.63). Em altas temperaturas a diastereosseletividade é diminuída, contudo o rendimento químico é aumentado. Em temperaturas baixas ocorre o contrário; e neste caso as reações que apresentaram melhores resultados foram feitas à -78°C ou a 0°C , como pode ser visto na Figura 18. As razões

diastereoisoméricas foram determinadas por cromatografia gasosa utilizando-se coluna SE (30m x 0,25mm x 0,25 μ m), T_{inj} = 250 $^{\circ}$ C e T_{det} = 200 $^{\circ}$ C.

Tabela 8. Resultados do estudo da influência da temperatura na diastereosseletividade da reação.

TEMPERATURA ($^{\circ}$ C)	REND. BRUTO (%)	RAZÃO DIASTEREOISOMÉRICA*
-78	60	65:35
0	62	70:30
T.A.	55	51:49
Refluxo	70	55:45

*Determinada por CG no produto bruto



A-Temperatura da reação: T.A. ou 0 $^{\circ}$ C / **B**-Temperatura da reação: Refluxo

Figura 18–Trechos dos Cromatogramas (CIT) para o derivado **39**.

Calmes³⁰, relatou em 1997, a dificuldade na reação de adição diastereosseletiva da (*R*)-pantolactona ao derivado aril-isopropil ceteno, na preparação de α -aminoácidos (Esquema 9, pág.39) quando o substituinte R ligado ao carbono que sofre a desprotonação para a formação do derivado ceteno, era o grupo isopropila. Quando a reação foi feita à temperatura de -78 °C, após transcorridas três horas e meia de reação, não se observou a formação de produto, no entanto quando a reação foi feita à 0°C, obteve-se 70% de rendimento químico e *e.d.* de 41%.

No nosso trabalho observamos que quando as reações de protonação diastereosseletiva do derivado 44 eram feitas á baixa temperatura o rendimento químico para o produto 39 era relativamente baixo (60%), enquanto que à altas temperaturas o rendimento químico era melhor (70%) (Tabela 8, pág. 63). Contudo, a diastereosseletividade da reação (*e.d.*=40%) se assemelhava às obtidas por Calmes.

No caso do derivado 53 os melhores resultados, tanto de rendimento químico (82%) quanto de razão diastereoisomérica (73:27), foram obtidos quando a reação foi feita à -78°C.

O derivado 53 foi caracterizado por RMN¹H e ¹³C (Espectros 39 e 40, nas páginas 138 e 139, respectivamente), sendo facilmente confirmado pelo seu espectro de massas, através da observação dos íons moleculares (M^{+}) em *m/z* 310, do diastereoisômero formado (Espectro 38, pág. 137).

3.5.5- Avaliação dos indutores de quiralidade

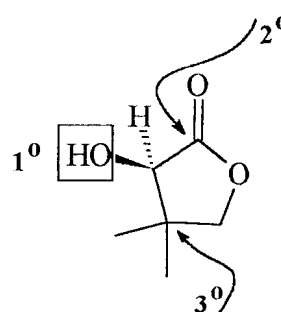
Nas reações de protonação diastereosseletiva pode-se considerar que um dos fatores principais é a natureza do álcool quiral utilizado para a indução do novo centro assimétrico formado.

A *R*-(-)-pantolactona, um produto de ocorrência natural²⁹, foi o auxiliar quiral utilizado no nosso trabalho. Este álcool tem sido relatado como um excelente indutor de quiralidade. Segundo trabalhos de Larsen²⁴ e Durst^{26,54} os melhores auxiliares de quiralidades por eles testados, nas reações de protonação diastereosseletiva, foram a (*R*)-pantolactona e o (*S*)-lactato de metila. Larsen, acredita que a alta seletividade da (*R*)-pantolactona está associada à três fatores básicos:

1° Presença de grupo hidroxila em carbono quiral;

2° Hidroxila está ligada no carbono α ao grupo carbonila;

3° E hidroxila adjacente a grupo alquil terciário.



Grupos estericamente impedidos próximos ao grupo hidroxila e a possibilidade do mesmo formar ligação de hidrogênio, são fatores que resultam na excelente diastereosseletividade da adição. Larsen obteve resultados de razão diastereoisomérica, com a (*R*)-pantolactona, de até

99:1(*RR/SR*), com aril-metil cetenos, enquanto nós obtivemos, com o mesmo indutor, razão diastereoisomérica de 70:30 com 2-aril-3-metilbutil cetenos.

3.5.6- Efeito do solvente

Calmes estudou a influência do solvente na distereosseletividade das reações de adição assimétrica de *R*-(-)-pantolactona e trietilamina ao cloreto de ácido de *N*-ftalil valina³⁰. Calmes testou solventes de diferentes polaridades e observou rendimentos similares, na faixa de 73-83%, exceto para clorobenzeno. Ela relatou que foi difícil correlacionar a polaridade do solvente com o *e.d.*, porém observou que o melhor resultado foi obtido com THF (Tabela 9, pág.67).

Tabela 9. Dependência do solvente na diastereosseletividade do *N*-ftalil valina pantolactonil éster.

SOLVENTE	POLARIDADE	RENDIMENTO	<i>e.d.</i> %
CS ₂	0,15	79	31
tolueno	0,29	83	34
clorobenzeno	0,30	42	23
CH ₂ Cl ₂	0,42	73	32
THF	0,45	80	42
CH ₃ CN	0,65	81	9

Em 1994, Calmes²⁷ tinha feito um estudo semelhante a este, contudo, estudou paralelamente o efeito da temperatura e do solvente na diastereosseletividade da reação de adição assimétrica de *R*-(-)-pantolactona à derivados cetenos do ácido 2-(6-metóxi naftil)propiónico (Tabela 10).

Tabela 10. Dependência da temperatura e do solvente na razão diastereoisomérica *RR/SR*.

TEMPERATURA (°C)	THF	Tolueno
-78	98,5 : 1,5	99,5 : 0,5
-40	98 : 2	99 : 1
-10	96,5 : 3,5	98,5 : 1,5
+20	83 : 17	85 : 15

Calmes não observou diferença significativa na seletividade das reações processada em THF ou tolueno. Contudo, à temperatura ambiente, a distereosseletividade foi altamente reduzida. Em solventes menos polares, como o tolueno, a razão diastereoisomérica foi relativamente maior.

No nosso trabalho, inicialmente, utilizávamos tolueno em todas as reações de adição assimétrica. Em geral, o tolueno é descrito pela maioria dos autores como um bom solvente para esses tipos de reação. Contudo, fizemos alguns testes utilizando THF e percebemos a maior facilidade em se trabalhar com este solvente, principalmente por este solubilizar melhor a pantolactona.

Não observamos alteração na razão diastereoisomérica, na formação do éster 39, quando a mesma foi feita variando-se apenas o solvente de tolueno para THF.

A caracterização do produto 39 foi feita por seus espectros de massas, RMN¹H, ¹³C, e experimentos bidimensionais HOMOCOSY e HETCOR (Espectros 41, 42, 43, 44 e 45, nas páginas 140, 141, 142, 143, 144 e 145, respectivamente). Uma comparação dos dados espectrais do produto 39 com o derivado N-ftalil valina de pantolactonila (*S/R*) e (*R/R*) 56, preparados por Calmes³¹ em 1997, auxiliou-nos na elucidação estrutural (Figura 19, pág. 70).

Calmes fez a determinação do excesso diastereoisomérico do produto bruto 58 utilizando tanto CLAE quanto RMN¹H. Em cromatografia líquida ela utilizou uma coluna Chirasphere, própria para separação de diastereoisômeros. No espectro de RMN¹H, ela determinou a razão diastereoisomérica pela a integração do sinal do hidrogênio (*S/R* δ 5,65 ppm e *R/R* δ 5,70 ppm) ligado ao centro quiral da pantolactona, nos diferentes diastereoisômeros.

No nosso trabalho procuramos determinar a razão diastereoisomérica para o produto 39 utilizando o espectro de RMN¹H. Inicialmente, tentamos observar a relação entre a integração do sinal de hidrogênio ligado ao carbono α à carbonila (C₂, Figura 19, pág.70) para cada um dos diastereoisômeros.

Substâncias obtidas por Calmes

Substância obtida neste trabalho

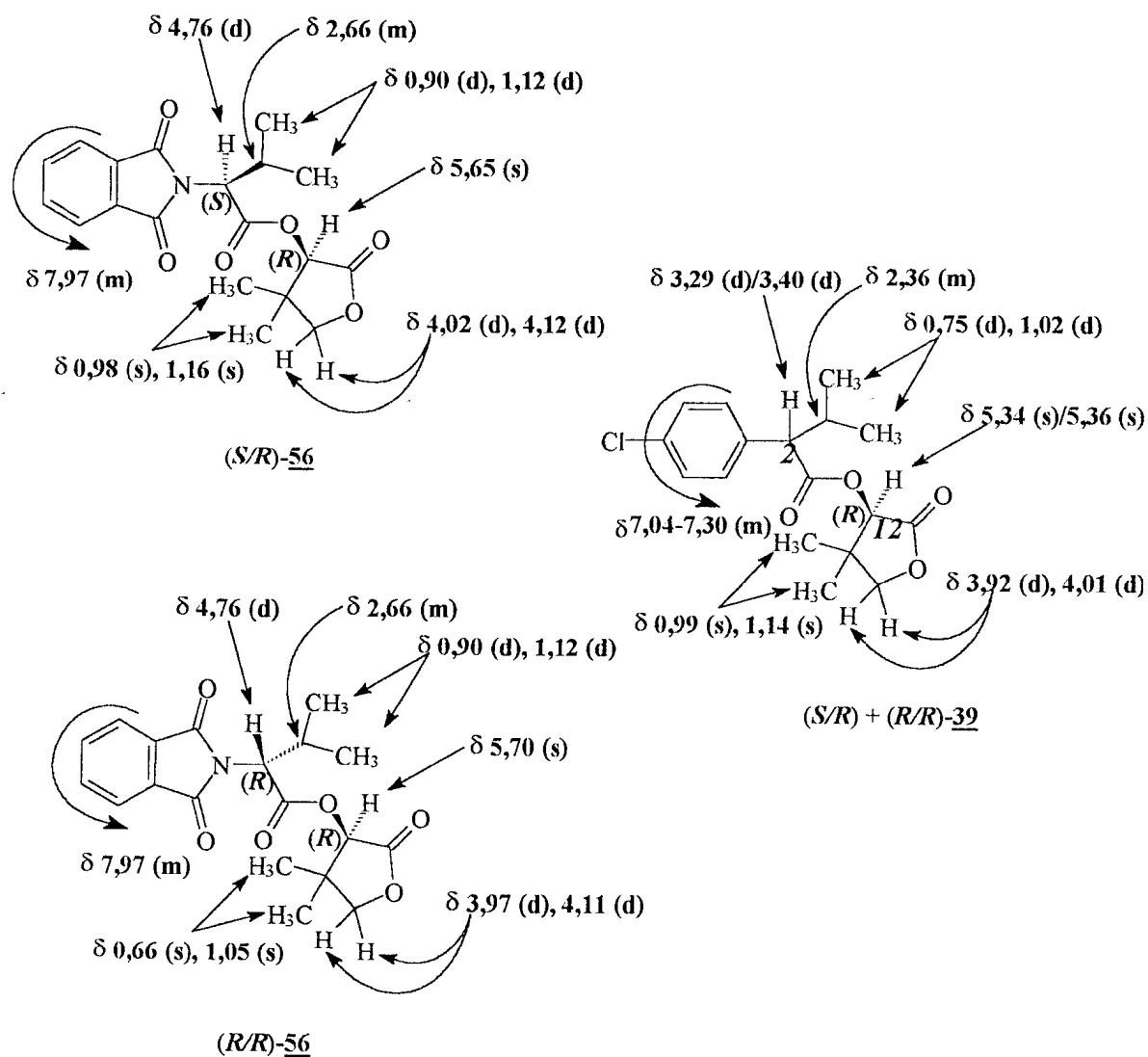


Figura 19– Comparação dos dados espectrais do derivado **39** e os ésteres **(S/R)**, **(R/R)** – **56**, obtidos por Calmes em 1997.

Não foi possível fazer a determinação do *e.d.* analisando-se os dois dubletos um em δ 3,29 ppm e o outro em δ 3,40 ppm, correspondentes ao hidrogênio ligado ao C₂ de cada diastereoisômero, visto a sobreposição dos dois dubletos que dificultou a integração correta dos sinais (Figura 20).

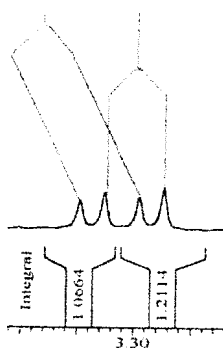


Figura 20- Sobreposição dos dubletos.

Sendo assim, optamos por observar a razão entre a integração dos sinais do hidrogênio ligado ao C₁₂, o centro quiral da pantolactona, tal qual Calmes relatou no seu trabalho²⁸. Na Figura 21 podemos observar que a diastereosseletividade da reação não foi muito boa (53:47). Esta razão foi calculada utilizando-se as integrações correspondentes ao hidrogênio ligado ao C₁₂, para cada uma dos diastereoisômeros.

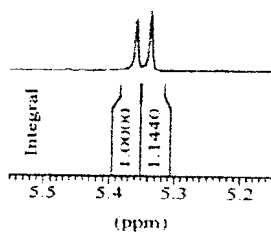
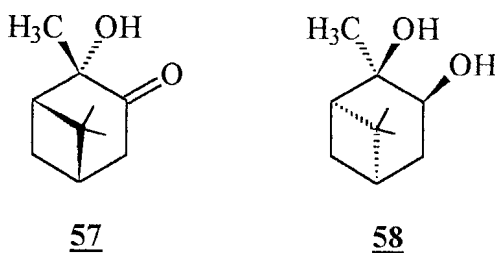


Figura 21- Sinais de hidrogênio ligado ao centro quiral da pantolactona.

3.6- *Perspectivas*

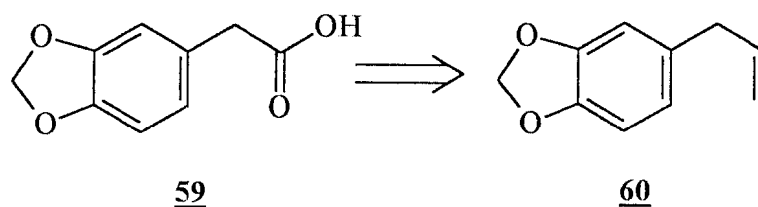
El Achqar⁵⁵ e colaboradores em 1988, reportaram a utilização do álcool terciário, *S*-2-hidróxi-pinan-3-ona **57**, como excelente auxiliar quiral na síntese assimétrica de α -amino ésteres à partir da protonação ou alquilação do correspondente enolato.

Mais tarde Lima⁵⁶ e colaboradores relataram, em 2000, a utilização de um outro derivado pinênico como auxiliar de quiralidade em reações aldólicas e de alquilação de enolatos sob controle cinético. Sendo assim, futuramente deverá ser testado em nosso laboratório o *S*-pinenodiol **58** como auxiliar de quiralidade na reação de protonação diastereosseletiva frente a diferentes cetenos.



É interessante ressaltar que o álcool **58** apresenta os requisitos básicos, reportados no trabalho do Larsen²⁴, para se comportar como um excelente indutor de quiralidade.

Pretende-se ainda utilizar outros tipos de substrato, como exemplo o ácido 3,4-metilenodioxi-fenilacético **59**, que pode ser preparado a partir do alilbenzeno natural Safrol **60**, visto sua versatilidade química, disponibilidade comercial e baixo custo⁵⁷.



CAPÍTULO 4 - CONCLUSÃO

Contribuindo-se para o estudo da síntese de um precursor quiral avançado para a preparação do esfenvalerato 17, a proposta sintética mostrou-se exequível para a obtenção do derivado 39, num total de cinco etapas com rendimento global de 22%.

Em conclusão, a desracemização de ácidos 4-cloro-fenil acéticos substituídos, via protonação diastereosseletiva de alquil-aril cetenos com a R-(-)-pantolactona, como auxiliar de quiralidade, mostrou ser uma metodologia conveniente para a síntese assimétrica do ácido 2-(4'-clorofenil)-3metil butírico 42.

De modo a completar os resultados expostos neste trabalho, faz-se necessário prosseguir a síntese utilizando-se outros materiais de partida e novos indutores de quiralidade.

É importante, também, a separação do diastereoisômero 39 que após hidrólise, fornecerá os intermediários ácidos nas suas formas enantiomericamente puras *S*-42 e *R*-42 que posteriormente poderão ser utilizados na síntese de piretróides.

A realização de outras abordagens sintéticas pode contribuir para o enriquecimento dos resultados até aqui obtidos.

CAPÍTULO 5 - MATERIAIS E MÉTODOS

5.1-CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os solventes graus analíticos utilizados nas reações e nos métodos de purificação foram obtidos da Vetec, Grupo Química, Merck e Riedel de-Haën, sendo que alguns dos solventes foram previamente tratados e secos de acordo com os métodos usuais descritos na literatura⁵⁸.

A R-(-)-pantolactona (pureza química e enantiomérica maior que 99%), a dimetiletilamina, o ácido *p*-clorofenilacético, o hidreto de sódio em dispersão a 60% de óleo, o iodeto de metila, etila e isopropila foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc. e utilizados sem purificação

prévia, com exceção da R-(-)-pantolactona, que por ser muito higroscópica foi seca previamente em bomba de alto-vácuo

As evaporações dos solventes foram realizadas em evaporador rotatório Fisatom, modelo 550.

A técnica de cromatografia em camada fina analítica foi realizada em cromatoplasmas de alumínio de sílicagel 60 F254 (Merck-Darmstadt), com 0,2 mm de espessura e foram visualizadas sob lâmpada de luz ultravioleta em comprimento de onda de 254 nm.

Para cromatografia em coluna de adsorção à pressão atmosférica utilizou-se como adsorvente sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35-70 mesh (0,063-0,200 mm) e para cromatografia em coluna "flash", sílicagel 60 Vetec com tamanho de partícula de 230-400 mesh (0,04-0,063 mm). As misturas de eluentes, usadas nas purificações e separações cromatográficas, foram preparadas volume a volume (v/v) e foram expressas em percentagem (%).

As determinações dos pontos de fusão foram realizadas em um aparelho Buchi 510 e os mesmos não foram corrigidos.

Os espectros de absorção na região de infravermelho foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer, modelo 1600 FTIR, utilizando-se filme sobre células de NaCl, no caso de amostras líquidas, e pastilha de KBr, sendo as amostras sólidas. As absorções foram medidas em termos de número de onda, em cm^{-1} (centímetro recíproco).

Os espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker, modelo AC-200, utilizando-se como solvente CDCl_3 e TMS como referência interna, sendo os deslocamentos químicos (δ) medidos em ppm e as constantes de acoplamento (J) medidas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro de massas 5989 A, acoplado a um cromatógrafo gasoso HP-5890, quadrupolo, 70eV, pelo método impacto de elétrons com coluna capilar (100% metil silicone) SE-30m x 0,25mm x 0,2 μm , $T_{\text{inj}}=250^\circ\text{C}$, $T_{\text{det}}=200^\circ\text{C}$, Gás de arraste: hélio. Os fragmentos foram expressos através da relação entre unidades de massa atômica e carga (m/z) e a abundância relativa aos picos em percentagem (%).

As análises por CLAE foram feitas em um cromatógrafo líquido Shimadzu modelo LC-10AS, equipado com detector UV-VIS modelo SPD-10A, integrador Chromatopac C-R6A e injetor Rheodyne 7725i, com loop 20 μl . Utilizou-se uma coluna analítica de fase normal, Sílica SUPELCOSIL (25cm x 4,5mm x 5 μm), fase móvel: hexano: CH_2Cl_2 (87:13), fluxo: 0,5mL/min., sistema isocrático e UV-VIS à 260nm.

5.2-PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1-Preparação do 4-cloro fenilacetato de metila³³ (45)

Em um balão de 125 mL de capacidade, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético foram adicionados 5 g (29,3 mmol) do ácido 4-cloro-fenil acético 40, 25 mL de álcool metílico e 5-6 gotas de ácido sulfúrico concentrado. O meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura de refluxo, por aproximadamente, 3 horas.

Após o término da reação, evidenciado por CCF (eluente: hexano-acetato de etila 85:15), a mistura reacional foi levada ao evaporador rotatório para evaporar o álcool metílico. Em seguida, adicionou-se 10 mL de acetato de etila e a mistura foi transferida para um funil de separação onde a fase orgânica foi lavada duas vezes com 15 mL de solução de bicarbonato de sódio 5 % e depois uma vez com 15 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, seguindo-se a evaporação do solvente, para fornecer 4,85 g de um óleo viscoso de coloração castanho claro. O produto foi purificado por cromatografia "flash" em coluna de sílicagel utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (85:15) e forneceu 4,59 g (85%) do éster 4-cloro-fenilacetato de metila 45 na forma de um óleo levemente amarelo.

IV (NaCl, cm^{-1}): 3000,2; 2952,9; 2845,0; 1739,1; 1597,4; 1492,7; 1435,8; 1340,8; 1255,8; 1222,9; 1159,8; 1090,4; 1013,8; 807,8.

CG/EM (70 eV) t_R = 3.495 min m/z (int. rel.): 184 (M^+ 43,8%); 169 (1,90%); 153 (1,90%); 139 (0,95%); 125 (100%); 105 (11,4%); 89 (31,7%); 73 (5,71%); 63 (19,0%); 59 (17,1%); 51 (5,71%).

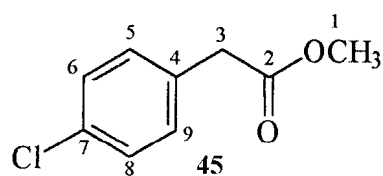


Tabela 11 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster **45** em CDCl_3 .

C	^1H (δ, ppm)	^{13}C (δ, ppm)
1	3,67 (s, 3H)	52,0
2	-	171,5
3	3,56 (s, 2H)	40,3
4	-	126,9
5	7,20 (m, 1H)	128,6
6	7,20 (m, 1H)	130,6
7	-	132,3
8	7,20 (m, 1H)	130,6
9	7,20 (m, 1H)	128,6

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 102 e 103.

5.2.2- Preparação do 2-(4''-clorofenil)-propionato de metila (46), 2-(4'-clorofenil)-butanoato de metila (47) e 2-(4'-clorofenil)-3-metil-butanoato de metila (41)

Procedimento geral³⁹

Em um balão de 25 mL de capacidade, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético foi preparado uma suspensão de NaH 60 % (disperso em óleo mineral) em 2 mL de THF anidro e este mantido sob atmosfera de argônio e à temperatura de refluxo. Em seguida, adicionou-se lentamente, uma solução do eletrófilo (agente alquilante) e do éster 45 em 2 mL de THF anidro, durante 20 minutos. Após o término da reação (acompanhada por CCF), o THF foi removido em evaporador rotatório, e a este meio reacional (resfriado em banho de gelo) foram adicionados 5 mL de acetato de etila. Após completa dissolução foram adicionados, lentamente, 5 mL de água destilada. Em seguida a mistura foi transferida para funil de separação e a fase aquosa foi extraída três vezes com 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de bissulfito de sódio, seguida por água destilada, e então secas sobre sulfato de sódio anidro, seguindo-se a evaporação do solvente, fornecendo o produto como um óleo castanho claro. Após purificação por cromatografia "flash" em sílicagel, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (95:5) os produtos foram obtidos como óleo levemente amarelo (Tabela 12, pág.82).

Tabela 12 – Condições empregadas nas reações de C-alkilação de **45**.

ÉSTER <u>45</u>	NaH 60%	AGENTE ALQUILANTE (R-I)	TEMPO DE REAÇÃO	PRODUTOS	REND. % (a)
1,0 g (5,4 mmols)	0,22 g (5,4 mmols)	CH₃I 0,40mL (6,5 mmols)	90 min	<u>46</u>	85
1,0 g (5,4 mmols)	0,22g (5,4 mmols)	CH₃CH₂I 0,52 mL (6,5 mmols)	60 min	<u>47</u>	80
1,0 g (5,4 mmols)	0,43 g (10,8 mmols)	(CH₃)₂CHI 1,08 mL (10,8 mmols)	80 min	<u>41</u>	85

(a) Rendimento após purificação por cromatografia “flash”.

*Dados espectrais do derivado **46**:*

IV (NaCl, cm⁻¹): 2926,8; 1739,0; 1492,3; 1456,6; 1332,9; 1254,9; 1091,8; 1014,0; 832,3.

CG/EM (70 eV) t_R= 6.463 min m/z (int. rel.): 198 (M⁺ 22,0%); 139 (100%); 112 (2,0%); 103 (62,0 %); 77 (32,0%); 59 (8,0%); 51 (16,0%).

*Dados espectrais do derivado **47** :*

IV (NaCl, cm⁻¹): 29652,6; 2929,9; 2875,7; 1737,6; 1596,9; 1492,0; 1458,6; 1203,1; 1164,6; 1092,1; 1012,9; 825,5.

CG/EM (70 eV) t_R= 6.407 min m/z (int. rel.): 212 (M⁺ 28,2%); 184 (3,64%); 167 (0,91%); 153 (90,0 %); 138 (2,73%); 125 (100%); 115 (9,09%); 103 (4,55%); 89 (10,0%); 77 (7,28%); 63 (6,36%); 41 (20,0%).

*Dados espectrais do derivado **41** :*

IV (NaCl, cm⁻¹): 2962,9; 2874,3; 1737,0; 1595,7; 1491,6; 1340,7; 1293,8; 1202,6; 1158,7; 1123,3; 1093,5; 1015,0; 821,0; 764,8.

CG/EM (70 eV) t_R= 7.668 min m/z (int. rel.): 226 (M⁺ 8,1%); 184 (100%); 167 (24,1%); 152 (50,0 %); 125 (66,7%); 115 (14,8%); 89 (16,7%); 63 (9,26%); 43 (27,7%).

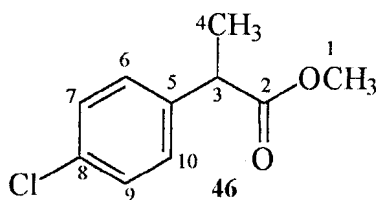


Tabela 13 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster alquilado **46** em CDCl_3 .

C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	3,55 (s, 3H)	52,0
2	-	174,5
3	3,55 (q, 1H, J=7,47)	44,7
4	1,40 (d, 3H, J=7,47)	18,0
5	-	127,1
6	7,22 (m, 1H)	128,7
7	7,22 (m, 1H)	128,8
8	-	138,9
9	7,22 (m, 1H)	128,8
10	7,22 (m, 1H)	128,7

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 107 e 108.

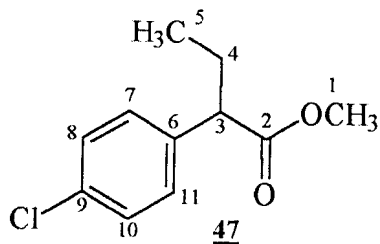


Tabela 14 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster alquilado **47** em CDCl_3 .

C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	3,63 (s, 3H)	52,6
2	-	174,0
3	3,40 (t, 1H, J= 7,81)	51,9
4	1,74 (m, 1H); 2,05 (m, 1H)	26,6
5	0,85 (t, 3H, J= 7,24)	11,9
6	-	132,9
7	7,26 (m, 1H)	128,6
8	7,26 (m, 1H)	129,2
9	-	137,4
10	7,26 (m, 1H)	129,2
11	7,26 (m, 1H)	128,6

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 111 e 113.

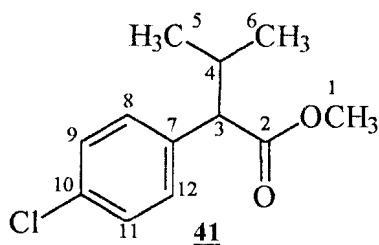


Tabela 15 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do éster alquilado **41** em CDCl_3 .

C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	3,63 (s, 3H)	51,8
2	-	174,0
3	3,11 (d, 1H, J= 10,54)	59,2
4	2,30 (m, 1H)	31,9
5-6	0,68 (d, 3H, J= 6,80); 1,00 (d, 3H, J=6,65)	20,0; 21,3
7	-	133,0
8	7,25 (m, 1H)	128,6
9	7,25 (m, 1H)	129,8
10	-	136,7
11	7,25 (m, 1H)	129,8
12	7,25 (m, 1H)	128,6

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 117 e 118.

5.2.3- Preparação dos ácidos 2-(4'-clorofenil) propiônico (48), 2-(4'-clorofenil) butírico (49) e 2-(4'-clorofenil)-3-metil butírico (42)

Procedimento geral⁴⁰

Em um balão de 10 mL de capacidade, equipado com agitador magnético foi feita uma solução 10% de hidróxido de potássio em etanol P.A.(95%), sendo a seguir adicionado o derivado alquilado. O meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 6 horas e a reação foi acompanhada por CCF utilizando como eluente hexano e acetato de etila (80:20). O etanol foi removido no evaporador rotatório e ao resíduo do balão adicionou-se 10 mL de água destilada. A fase aquosa foi acidificada à pH=2, pela adição de HCl concentrado. Em seguida, a mistura foi transferida para funil de separação e o produto foi extraído da fase aquosa com quatro vezes 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, seguindo-se a evaporação do solvente para fornecer o produto como um sólido amarelo claro. O produto bruto foi purificado por recristalização em *n*-pentano fornecendo então, um sólido branco amorfo (Tabela 16, pág.88).

Tabela 16 – Condições empregadas nas reações de hidrólise dos derivados alquilados.

DERIVADOS ALQUILADOS	KOH/EtOH	PRODUTOS	REND. %^(a)
<u>46</u> 1,0 g (5,05mmols)	2,83 g (50,5 mmols)	<u>48</u>	82
<u>47</u> 1,0 g (4,72mmols)	2,64 g (47,2 mmols)	<u>49</u>	90
<u>41</u> 1,0 g (4,42 mmols)	2,48 g (44,2 mmols)	<u>42</u>	88

(a) Rendimento após purificação por recristalização

Dados do derivado 48 :

p.f.: 42-44° C

IV (KBr, cm⁻¹): 3430,0; 3094,0; 2981,4; 2939,0; 2643,6; 1702,5; 1492,5; 1459,2; 1407,9; 1289,3; 1265,8; 1230,2; 1012,6; 928,4; 863,7; 833,1; 755,2.

CG/EM (70 eV) t_R= 6.135 min m/z (int. rel.): 184 (M⁺ 18,2%); 139 (77,8%); 103 (67,6 %); 77 (50,0%); 45 (100%).

Dados do derivado 49 :

p.f.: 62-68° C

IV (KBr, cm⁻¹): 3435,0; 3093,0; 3027,1; 2928,1; 2872,2; 1707,0; 1489,4; 1274,0; 1222,7; 1089,6; 937,0; 818,9; 756,6.

CG/EM (70 eV) t_R= 9.445 min m/z (int. rel.): 198 (M⁺ 29,6%); 153 (62,0%); 125 (100 %); 115 (13,9%); 89 (14,8%); 77 (29,6%); 63 (12,0%); 41 (24,0%).

Dados do derivado 42 :

p.f.: 82-85° C (Lit.86-87° C)¹⁸

IV (KBr, cm⁻¹): 3437,4; 3093,7; 2961,5; 1703,9; 1594,6; 1490,0; 1467,4; 1421,1; 1299,5; 1224,7; 1177,0; 1092,0; 993,4; 826,0.

CG/EM (70 eV) t_R= 7.893 min m/z (int. rel.): 212 (M⁺ 24,1%); 170 (100%); 152 (29,6%); 125 (59,3 %); 89 (17,6%); 77 (24,1%); 55 (18,5%); 43 (77,8%).

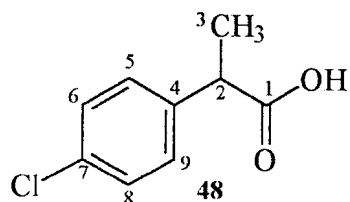


Tabela 17 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do ácido **48** em CDCl_3 .

C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	180,7
2	3,71 (q, 1H, J= 7,12)	44,7
3	1,49 (d, 3H, J= 7,14)	17,9
4	-	133,2
5	7,22-7,32 (m, 1H)	128,7
6	7,22-7,32 (m, 1H)	128,9
7	-	138,0
8	7,22-7,32 (m, 1H)	128,9
9	7,22-7,32 (m, 1H)	128,7

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 121 e 122.

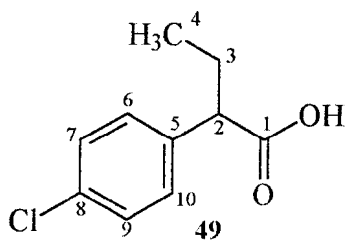


Tabela 18 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do ácido **49** em CDCl_3 .

C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	180,4
2	3,41 (t, 1H, J= 7,68)	52,7
3	1,86(m, 1H); 2,07(m, 1H)	26,2
4	0,89 (t, 3H, J= 7,46)	11,9
5	-	133,6
6	7,21-7,32 (m, 1H)	128,8
7	7,21-7,32 (m, 1H)	129,4
8	-	136,7
9	7,21-7,32 (m, 1H)	129,4
10	7,21-7,32 (m, 1H)	128,8

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 125 e 126.

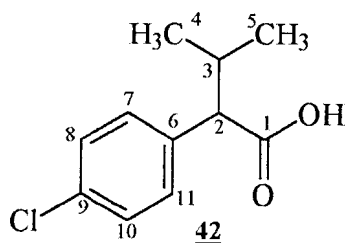


Tabela 19 – Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do ácido **42** em CDCl_3 .

C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	179,9
2	3,11 (d, 1H, J= 10,44)	59,3
3	2,26-2,35 (m, 1H)	31,6
4-5	0,68 (d, 3H, J= 6,42); 1,05 (d, 3H, J= 6,42)	20,0; 21,4
6	-	133,4
7	7,25 (m, 1H)	128,7
8	7,25 (m, 1H)	129,9
9	-	136,1
10	7,25 (m, 1H)	129,9
11	7,25 (m, 1H)	128,7

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 130 e 131.

5.2.4- Preparação do 2-(4'-clorofenil) cloreto de propionila (50), 2-(4'-clorofenil) cloreto de butanoila (51) e 2-(4'-clorofenil)-3-metil cloreto de butanoila (43).

Procedimento geral³³

Em um balão de 10 mL de capacidade, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foi adicionado 3 mmols do derivado ácido correspondente e em seguida gotejou-se 0,3 mL (3,6 mmols) de cloreto de tionila. O meio reacional foi mantido sob atmosfera de N₂, agitação e refluxo durante 3 horas. Após o término da reação, acompanhada por CCF utilizando como eluente hexano e acetato de etila (80:20), o excesso de cloreto de tionila foi removido em evaporador rotatório e em seguida em bomba de alto vácuo. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo claro com rendimento bruto na faixa de 95% e foi caracterizado apenas pela observação do aparecimento da banda de absorção, no IV, da carbonila de cloreto de ácido em 1794 cm⁻¹, para os derivados 50 e 51, enquanto o derivado 43 foi confirmado por IV, RMN ¹H e ¹³C e CG/EM (Espectros 33, 34, 35 e 36, nas páginas 132, 133, 134 e 135, respectivamente).

5.2.5- Preparação do 2-(4'clorofenil)-butirato de pantolactonila (53), 2-(4'clorofenil)-3-metilbutirato de pantolactonila (39).

As reações de protonação diastereosseletiva foram feitas seguindo-se dois procedimentos de reação que diferem apenas na etapa de formação do correspondente ceteno. Em um dos procedimentos o ceteno é formado primeiramente pela adição da amina terciária ao cloreto de ácido correspondente e em seguida é adicionado o álcool quiral para a etapa de protonação diastereosseletiva. No segundo procedimento a amina e o álcool quiral são adicionados simultaneamente ao cloreto de ácido.

Procedimento gerar³¹

Em um balão de 10 mL de capacidade, equipado com agitador magnético e septo de borracha, contendo 1 mmol do derivado cloreto de ácido e 1,0 mL de THF anidro, mantido sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente, foi adicionado lentamente, 1,5 mmols de base. O meio reacional foi mantido sob agitação por 3 horas. A geração do ceteno foi acompanhada pelo desaparecimento da banda de absorção correspondente à carbonila do cloreto de ácido em 1794 cm^{-1} . Ao ceteno, gerado *in situ*, adicionou-se, lentamente, uma solução pré-resfriada de 1,1 mmol de R-(-)-pantolactona em 2 mL de THF durante 20 minutos à 0°C

ou -78°C . O meio reacional foi mantido à baixa temperatura por mais 1 hora e depois deixou-se chegar à temperatura ambiente. No outro procedimento uma solução de 1,1 mmol de R-(-)-pantolactona e 1,5 mmols de base em 2,0 mL THF foi adicionada lentamente sobre uma solução de 1,0 mmol do derivado cloreto de ácido em 1,0 mL de THF. O meio reacional foi mantido sob agitação por 3 horas na temperatura de 0°C , -78°C ou refluxo e após este período deixou-se chegar à temperatura ambiente. Após o término da reação, acompanhada por CCF, utilizando como eluente hexano e acetato de etila (85:15), para os dois procedimentos, uma solução 1 N de ácido cítrico (5,0 mL) foi adicionada ao meio reacional e foi deixada atingir a T.A. A solução foi extraída três vezes com 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas foram lavadas uma vez com 10 mL solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida por 10 mL de solução saturada de NaCl, e então secas sobre sulfato de sódio anidro, seguindo-se a evaporação do solvente, fornecendo o produto bruto como um óleo castanho claro. Os rendimentos brutos variaram de 40 - 82% e a razão diastereoisomérica de 51:49 - 73:27.

Dados espectrais do derivado 53 :

IV (NaCl, cm^{-1}): 2963,0; 2928,5; 2857,2; 1811,9; 1745,6; 1642,8; 1596,9; 1492,1; 1461,5; 1264,8; 1150,6; 1093,3; 1045,0.

CG/EM (70 eV) t_R = 10,611; 10,740 min **m/z (int. rel.):** 310 (M^+ 7,7%); 180 (100%); 154 (51,9%); 125 (69,2 %); 99 (11,5%); 89 (5,8%); 41 (26,9%).

Dado espectral do derivado 39 :

CG/EM (70 eV) t_R = 14,800; 15,026 min **m/z (int. rel.):** 324 (M^+ 5,8%); 194 (15,4%); 154 (32,7%); 152 (100%); 125 (44,2 %); 89 (19,2%); 41 (65,4%).

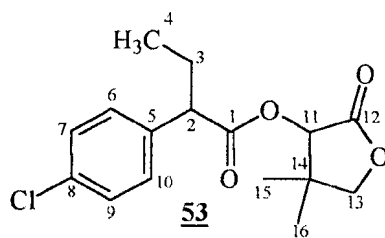


Tabela 20– Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do produto **53** em CDCl_3 .

C	^1H (δ, ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ, ppm)
1	-	172,2
2	3,54 (m, 1H)	52,3
3	1,80 (m, 1H); 2,05 (m, 1H)	26,2
4	0,93 (m, 3H)	11,7
5	-	133,0
6	7,24-7,27 (m, 1H)	128,9
7	7,24-7,27 (m, 1H)	129,4
8	-	136,3
9	7,24-7,27 (m, 1H)	129,4
10	7,24-7,27 (m, 1H)	128,9
11	5,30 (s, 1H)	76,2
12	-	177,8
13	3,92 (d, 1H), 3,99 (d, 1H)	75,8
14	-	40,5
15-16	1,05 (s, 3H); 1,20 (s, 3H)	18,5; 22,6

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 138 e 139.

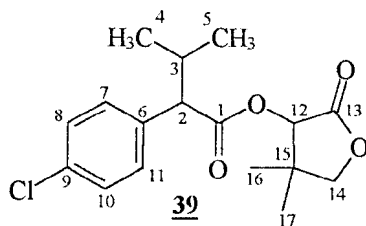
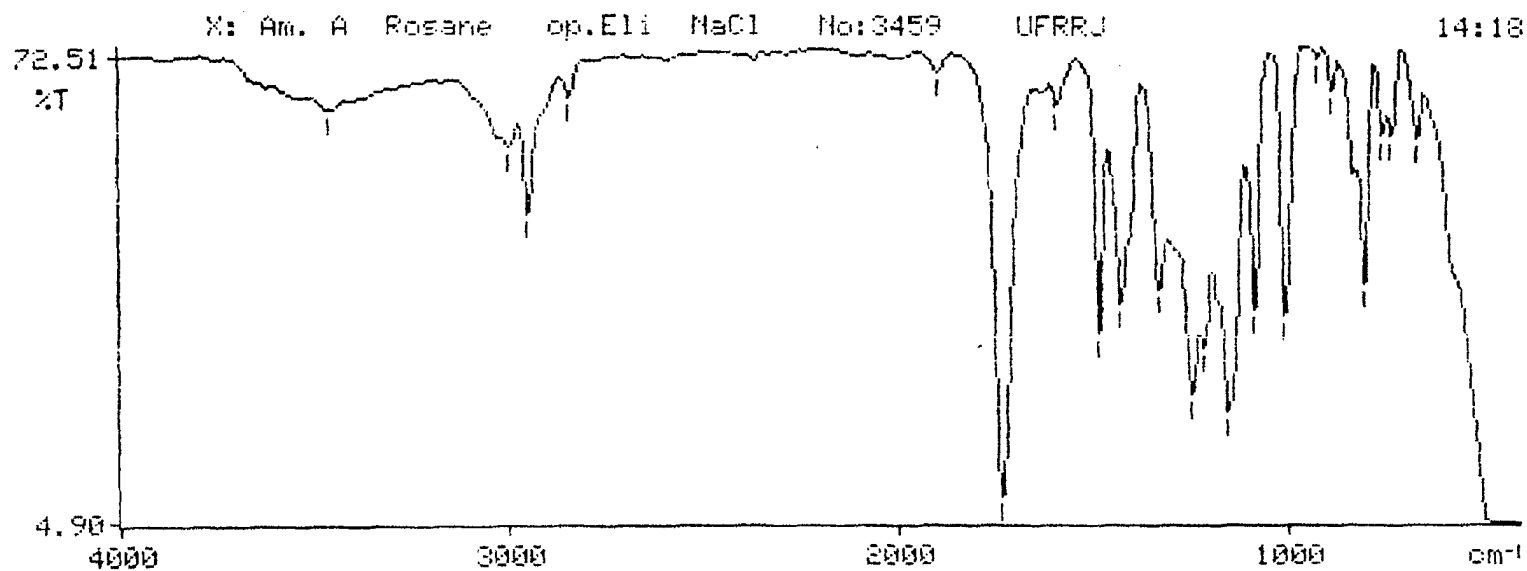
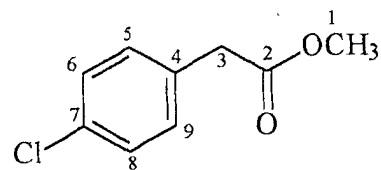


Tabela 21– Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do produto **39** em CDCl_3 .

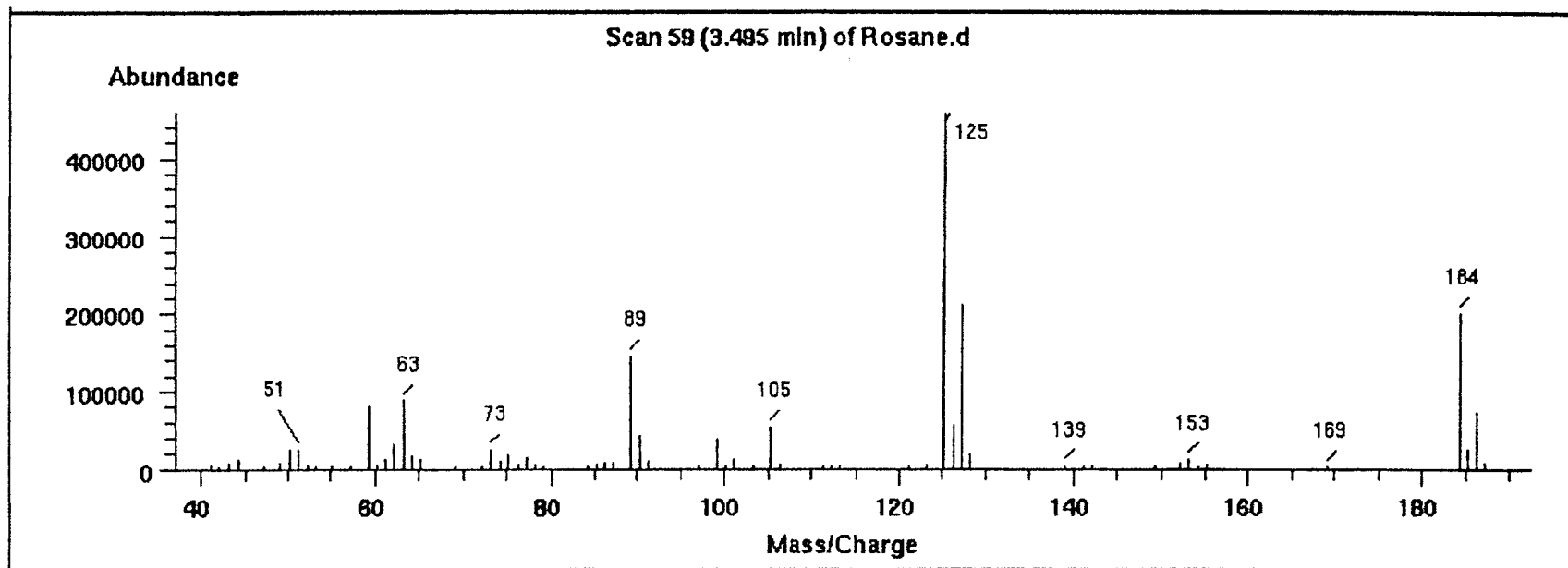
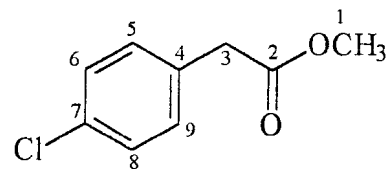
C	^1H (δ , ppm, J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	168,4
2	3,29 (d, 1H), 3,4 (d, 1H)	59,2
3	2,36 (m, 1H)	31,5
4-5	0,75 (d, 3H); 1,02 (d,3H)	18,8; 22,8
6	-	133,6
7	7,04-7,30 (m, 1H)	128,7
8	7,04-7,30 (m, 1H)	129,8
9	-	134,7
10	7,04-7,30 (m, 1H)	129,8
11	7,04-7,30 (m, 1H)	128,7
12	5,34 (s, 1H), 5,36 (s, 1H)	77,0
13	-	171,8
14	3,92 (d, 1H), 4,01 (d, 1H)	76,4
15	-	40,3
16-17	0,99 (s, 3H); 1,14 (s, 3H)	20,1; 21,5

Os espectros de ^1H e ^{13}C encontram-se nas páginas 141 e 142.

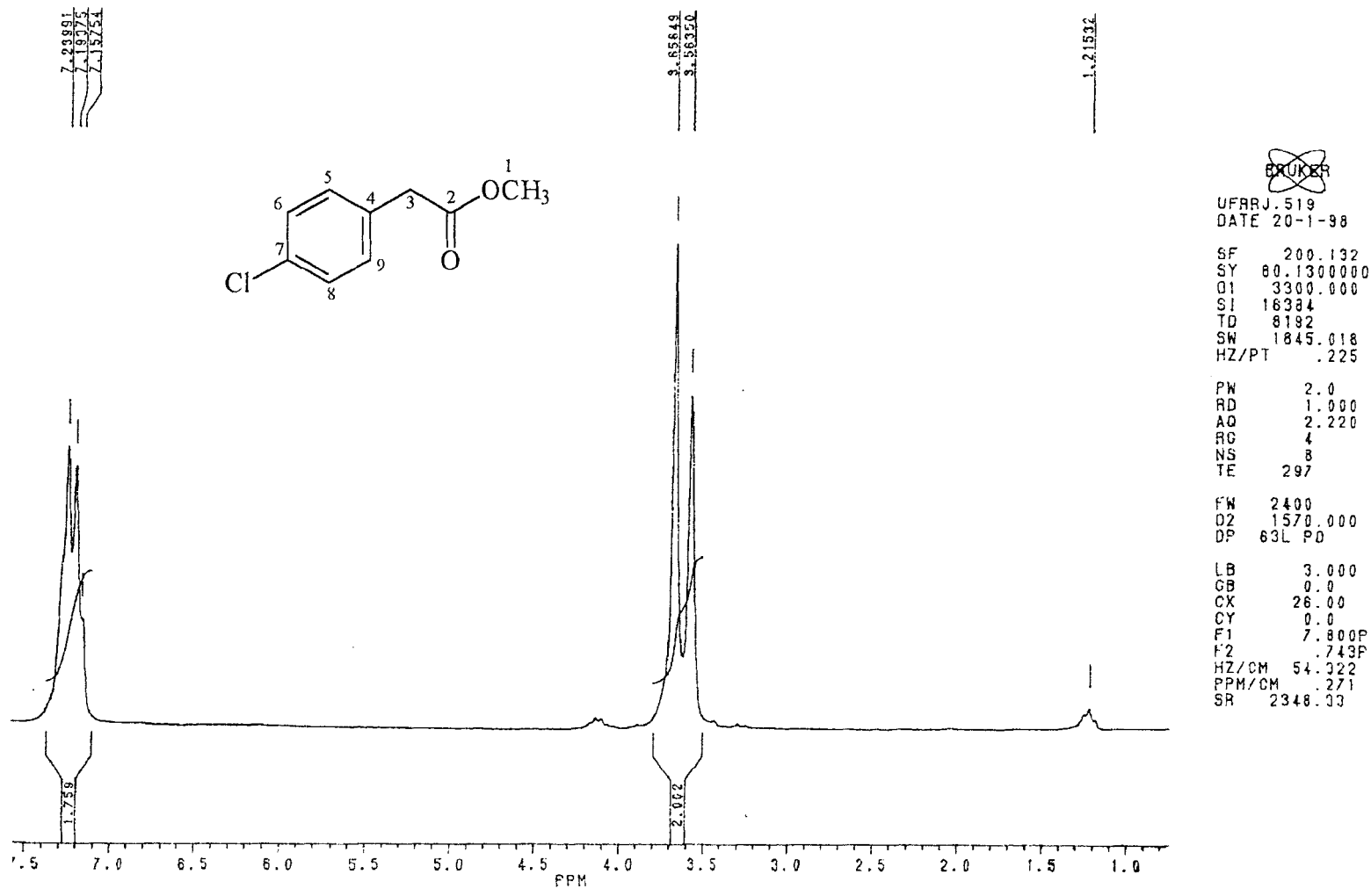
ESPECTROS



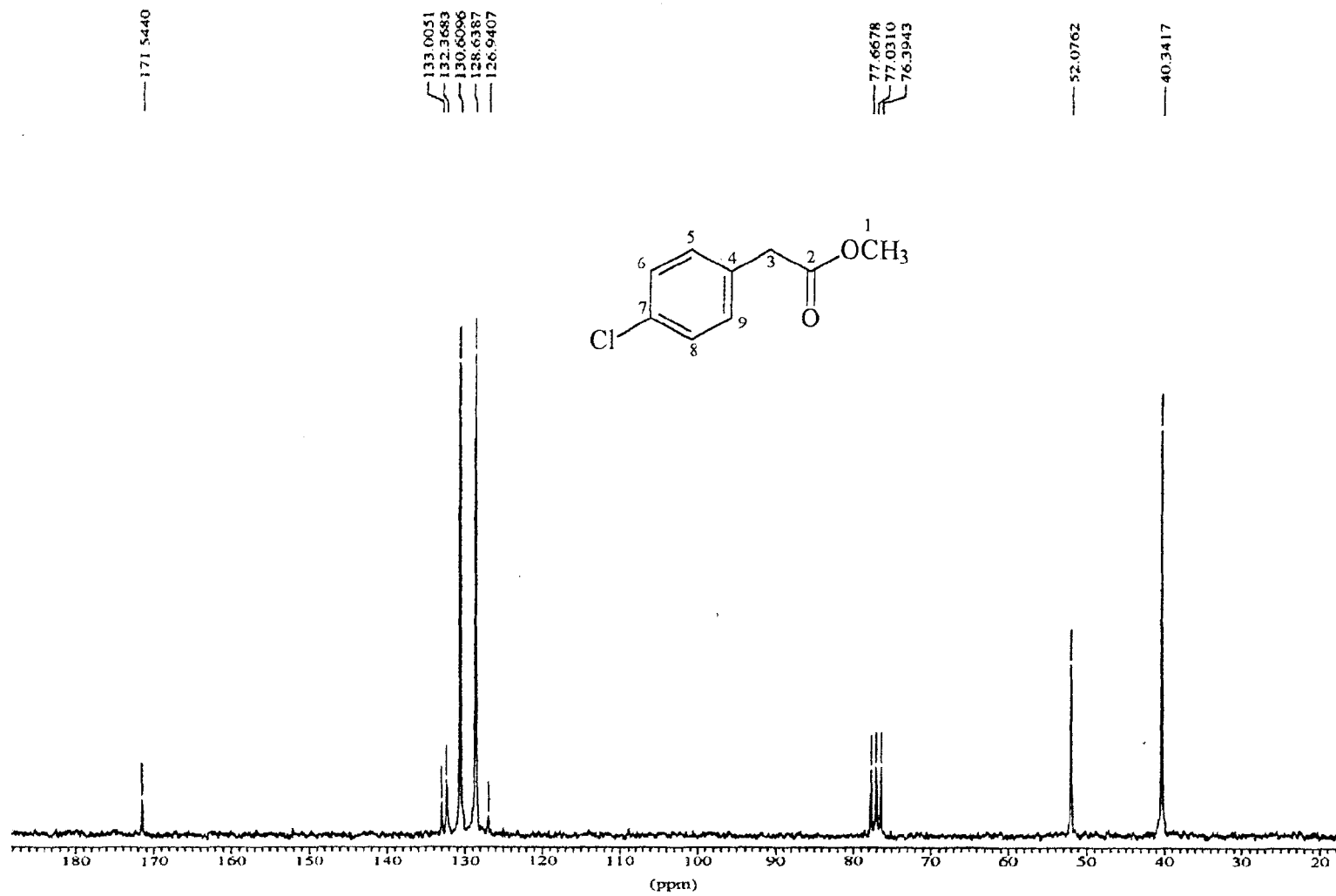
Espectro 1: Espectro de IV do derivado 45.



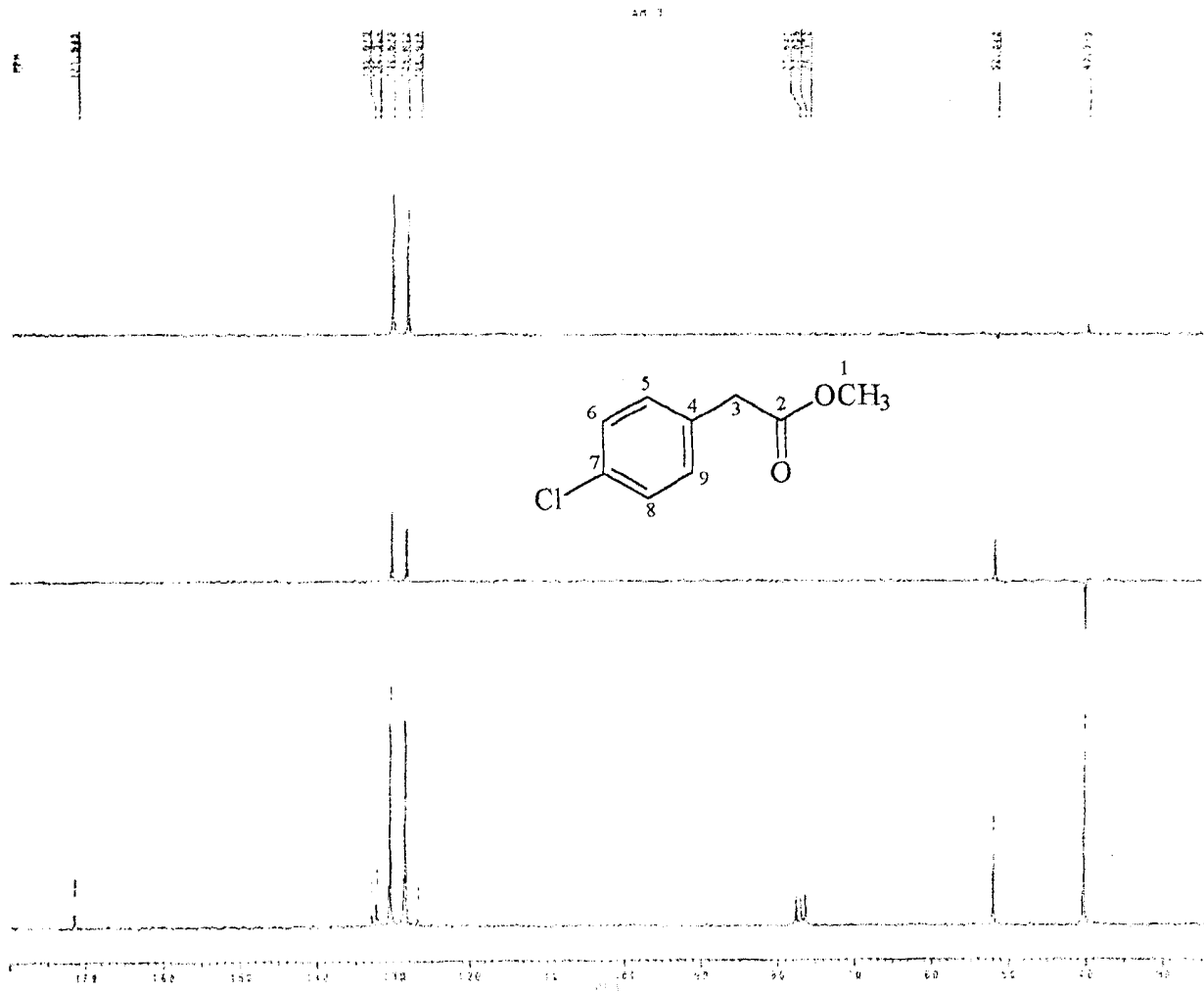
Espectro 2: Espectro de massas do derivado 45.



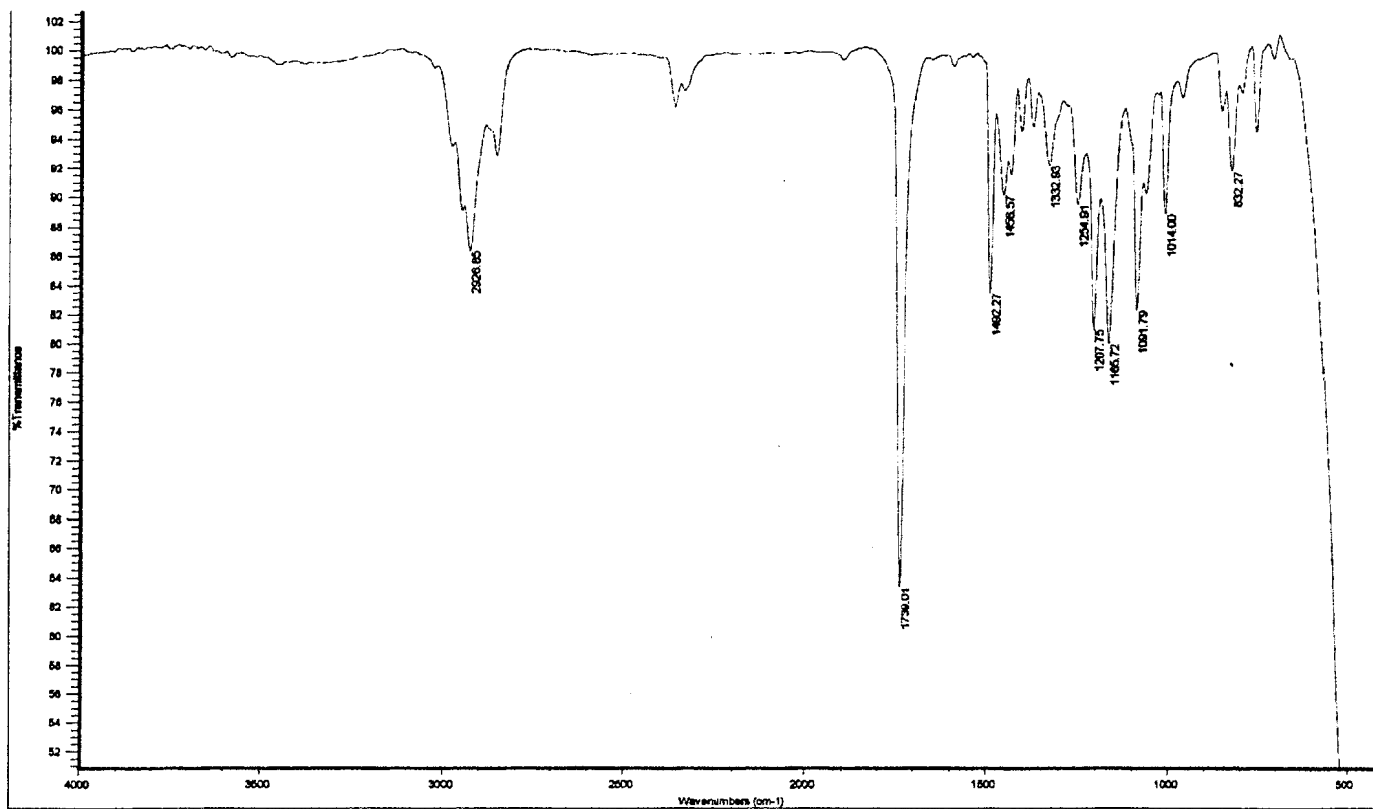
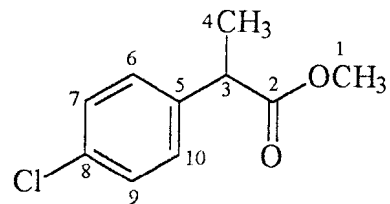
Espectro 3: Espectro de RMN¹H do derivado 45 em CDCl₃.



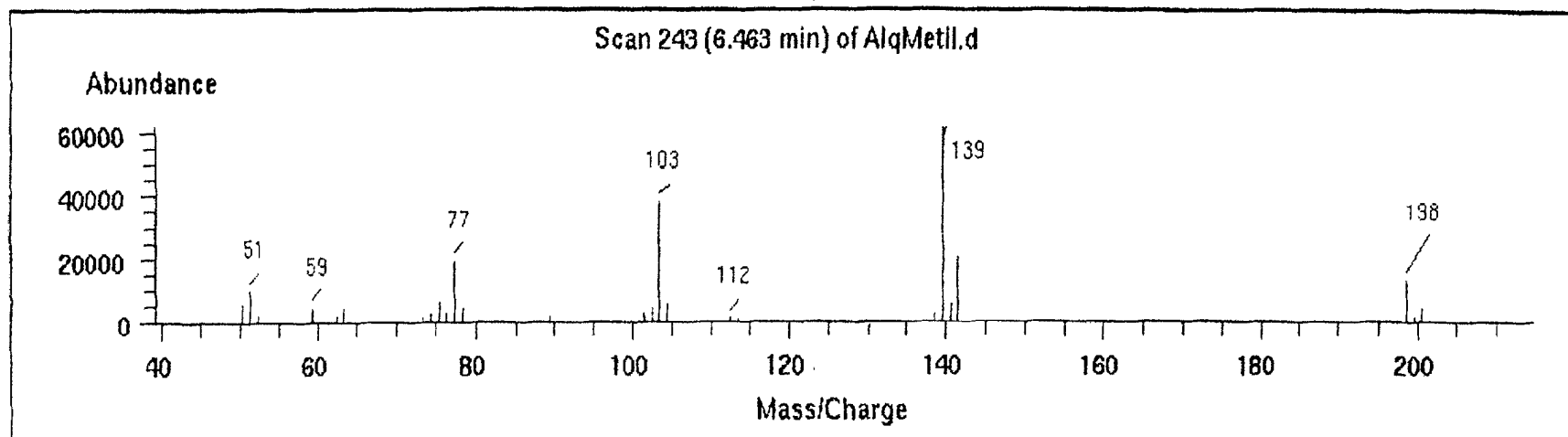
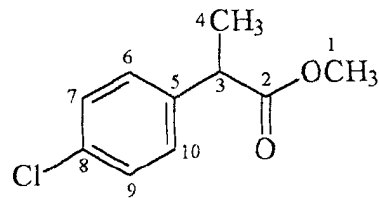
Espectro 4: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 45.



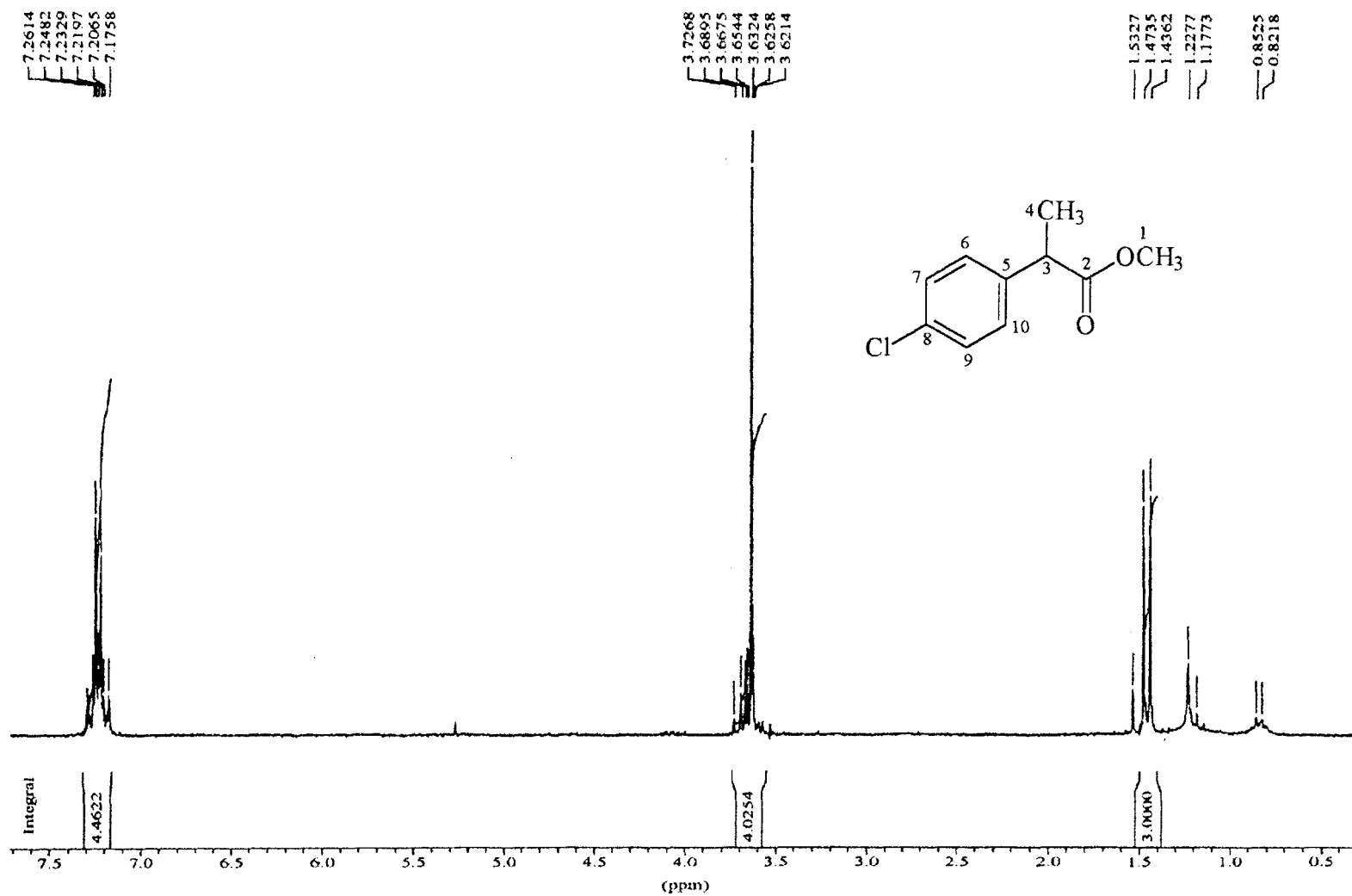
Espectro 5: Espectro de RMN ^{13}C e DEPT com $\phi = 90^\circ$ e $\phi = 135^\circ$ do derivado 45.



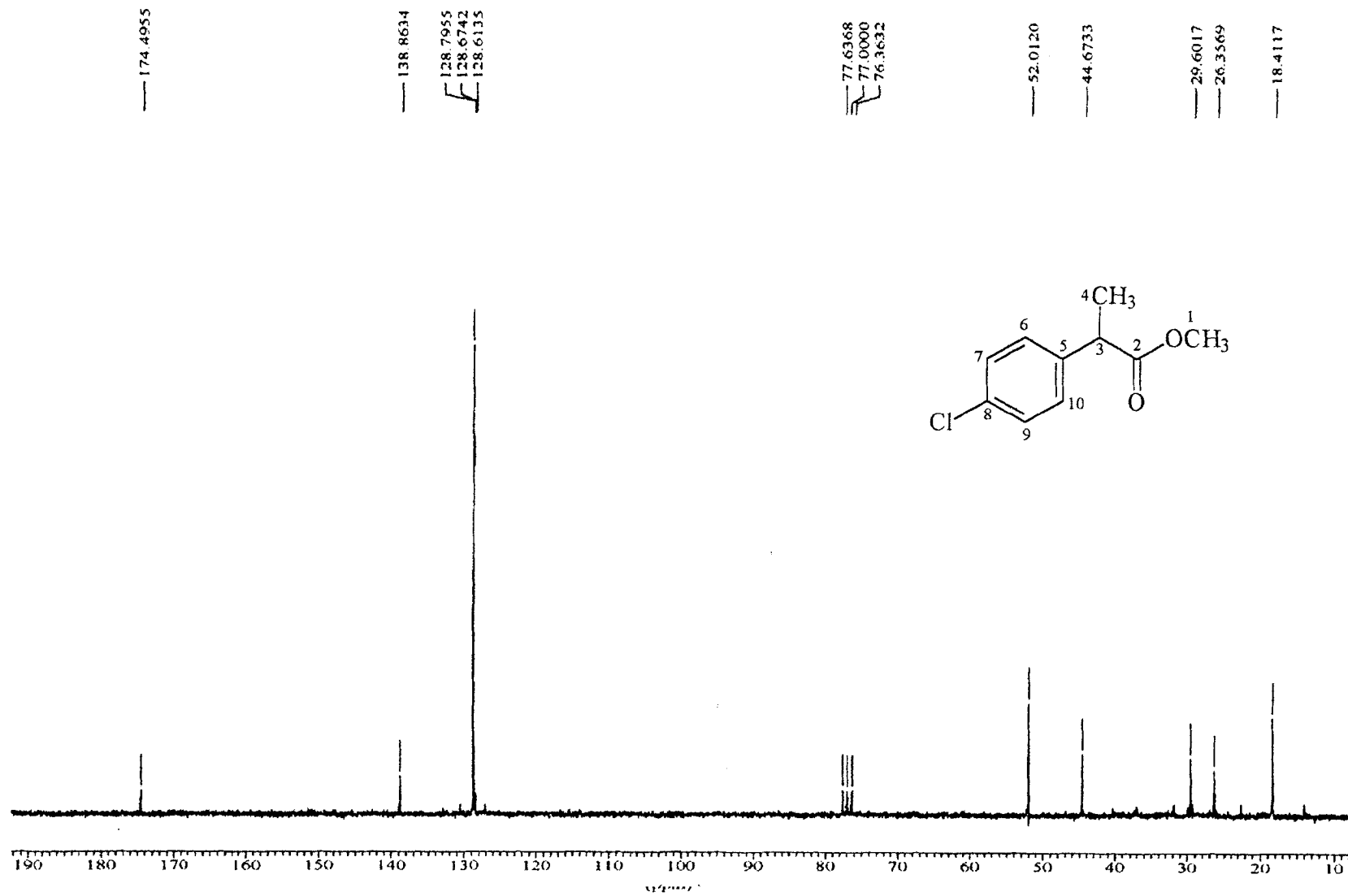
Espectro 6: Espectro de IV do derivado 46.



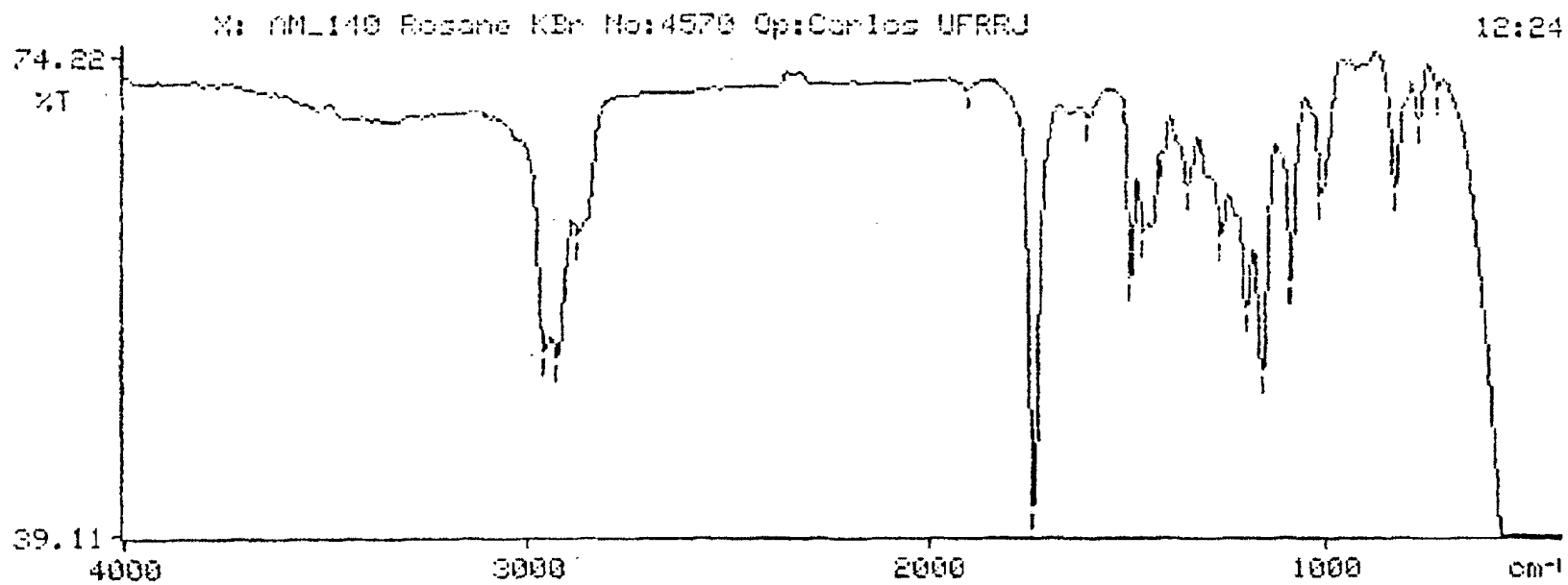
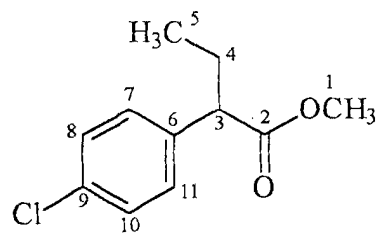
Espectro 7: Espectro de massas do derivado 46.



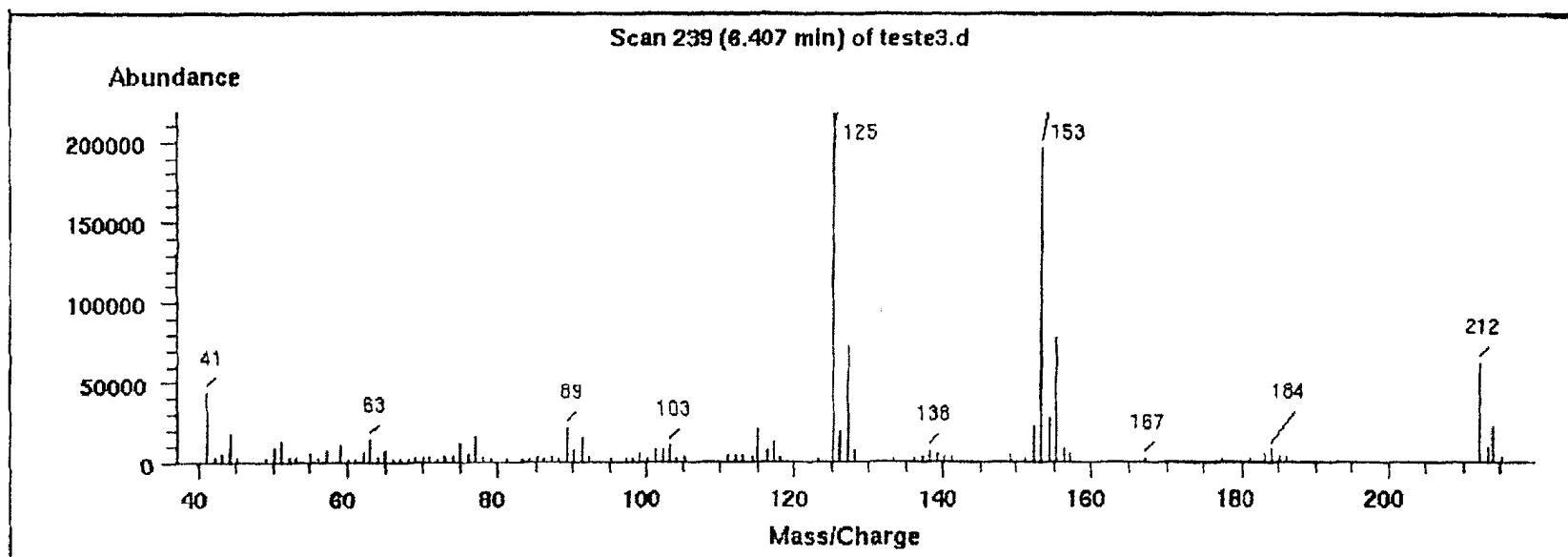
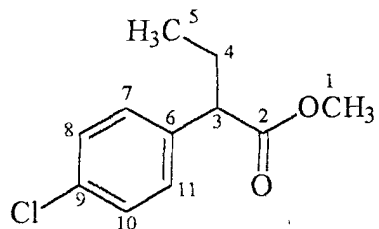
Espectro 8: Espectro de RMN¹H do derivado 46 em CDCl₃.



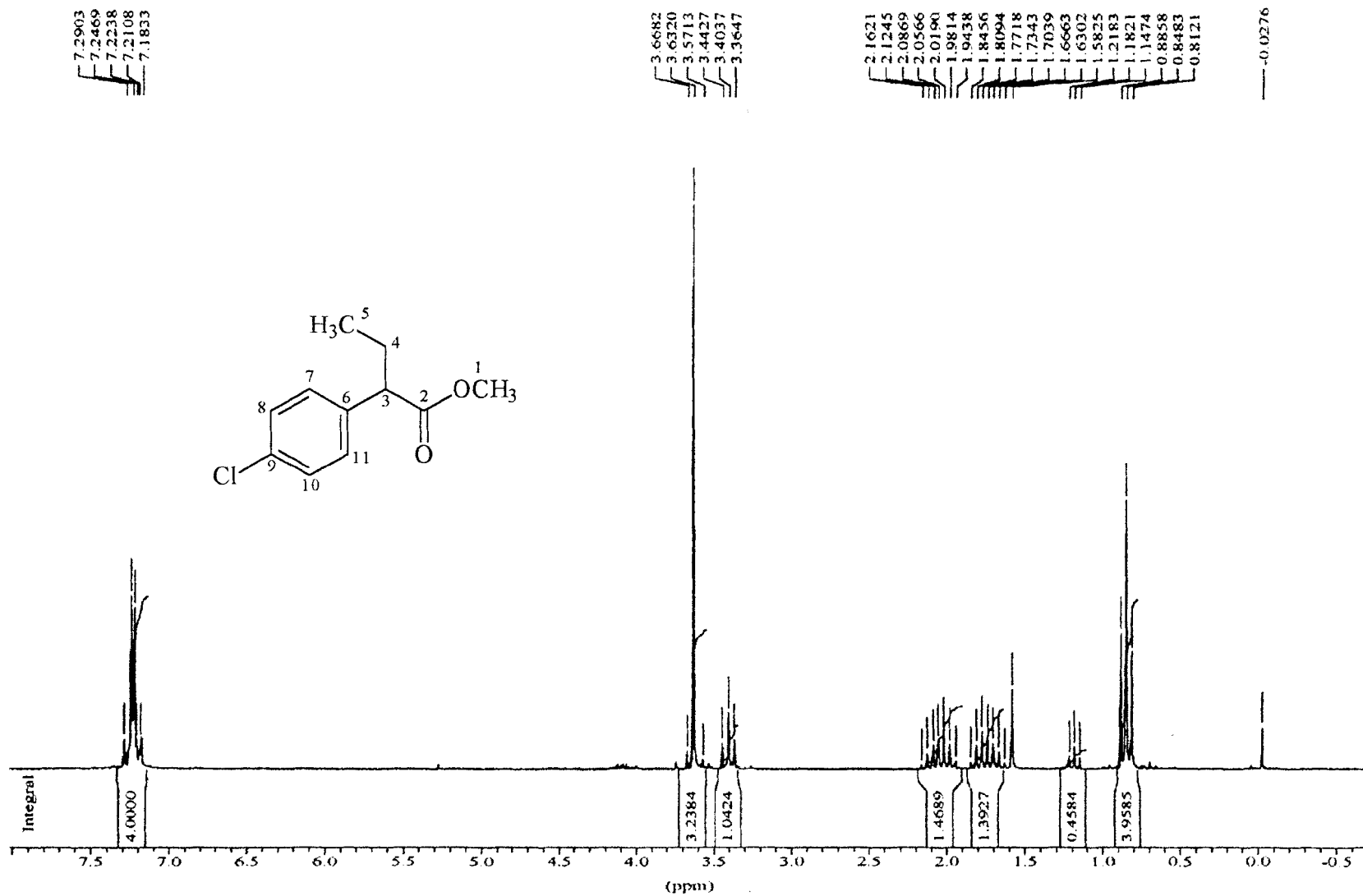
Espectro 9: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 46.



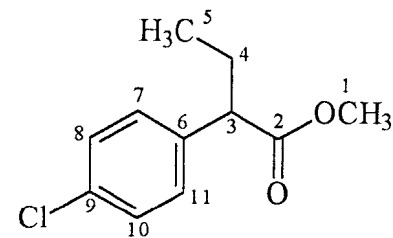
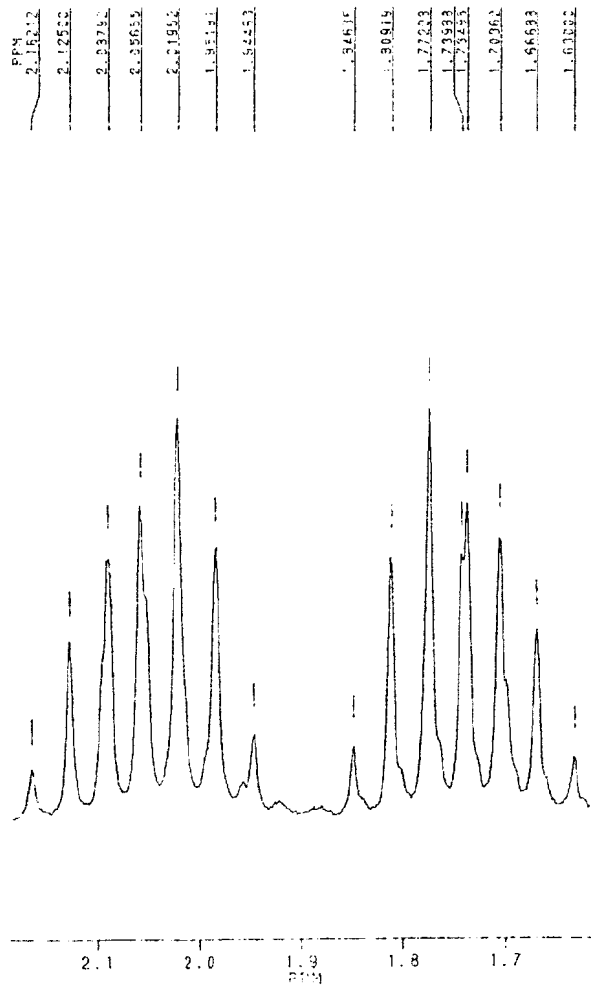
Espectro 10: Espectro de IV do derivado 47.



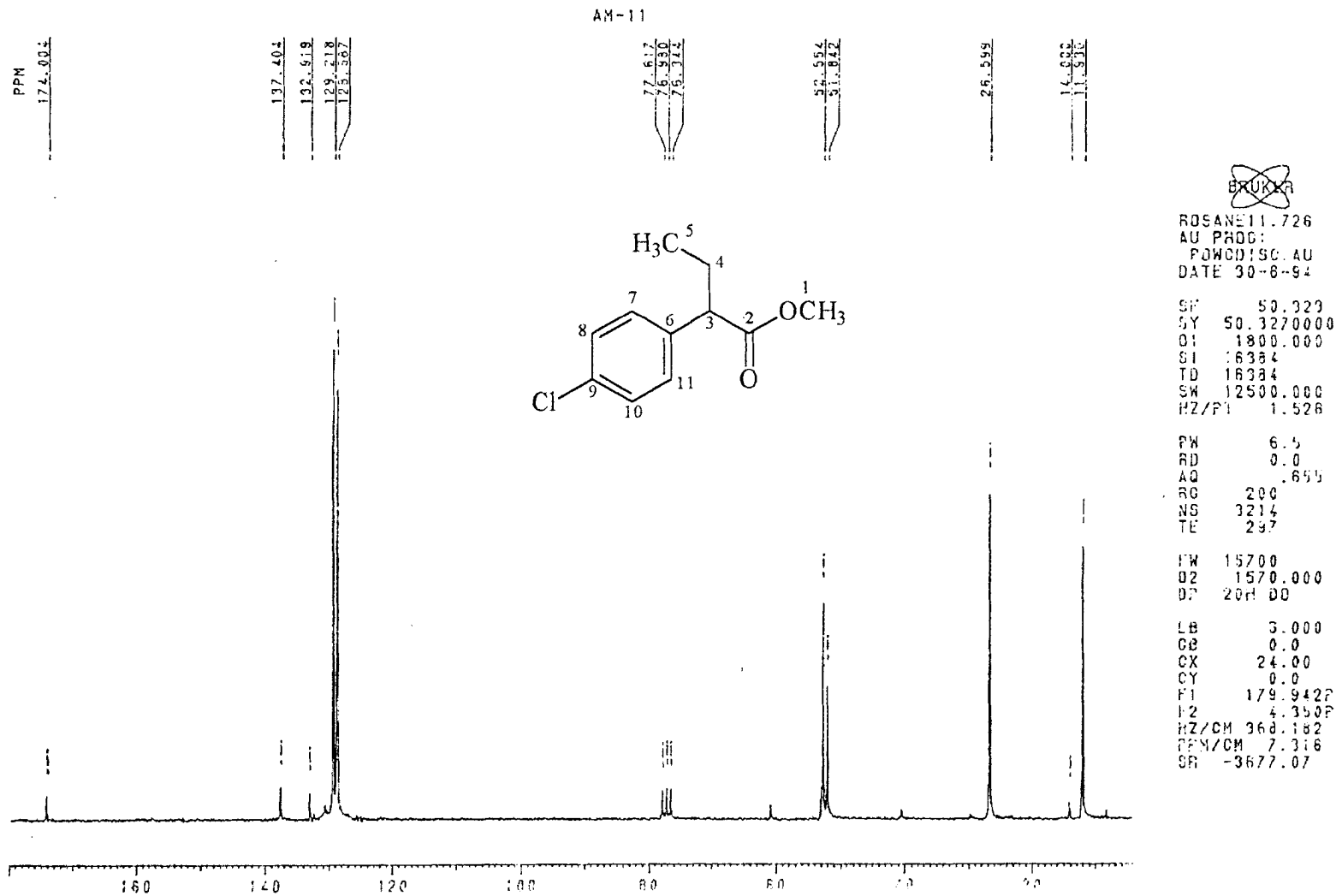
Espectro 11: Espectro de massas do derivado 47.



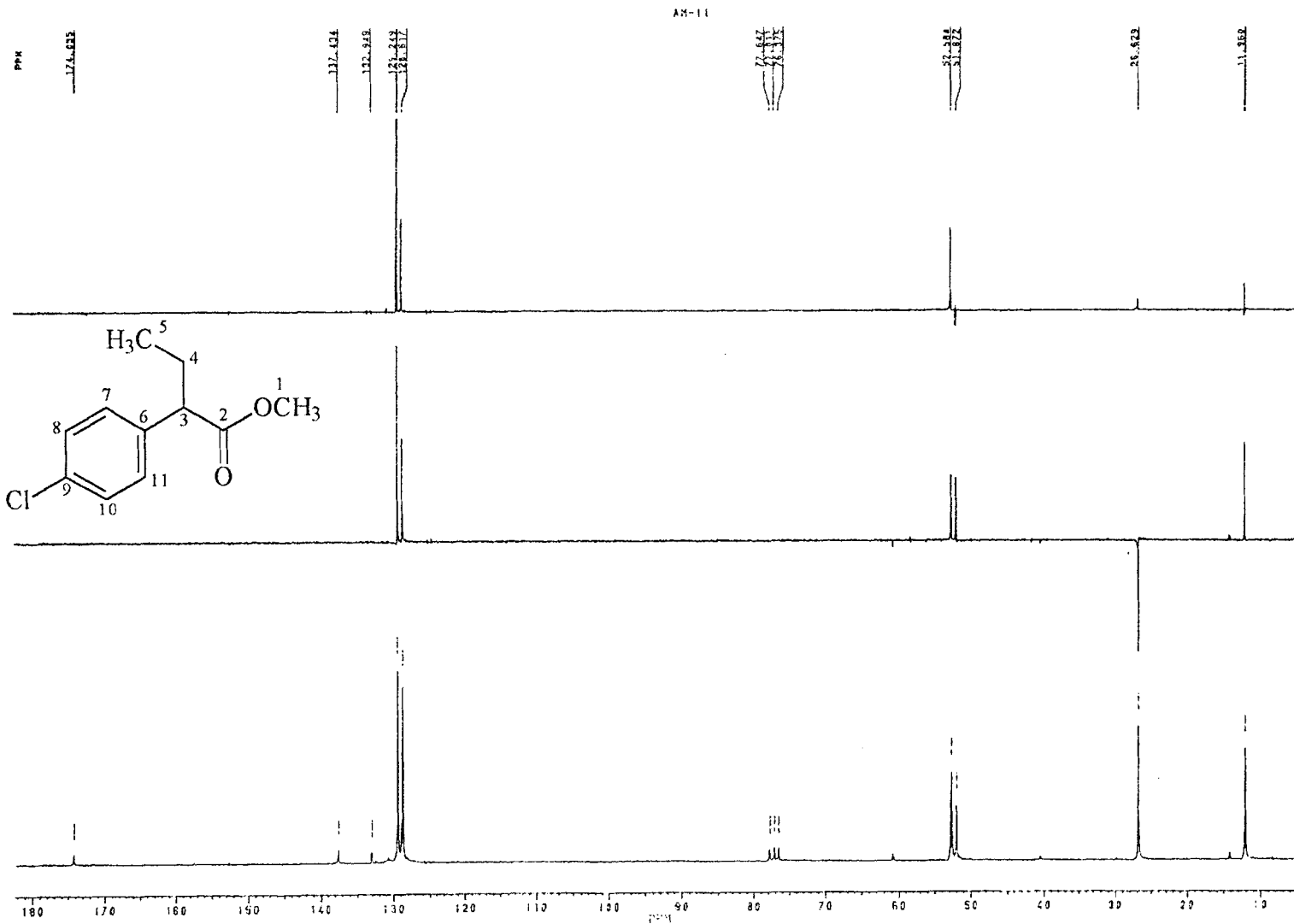
Espectro 12: Espectro de RMN¹H do derivado 47 em CDCl₃



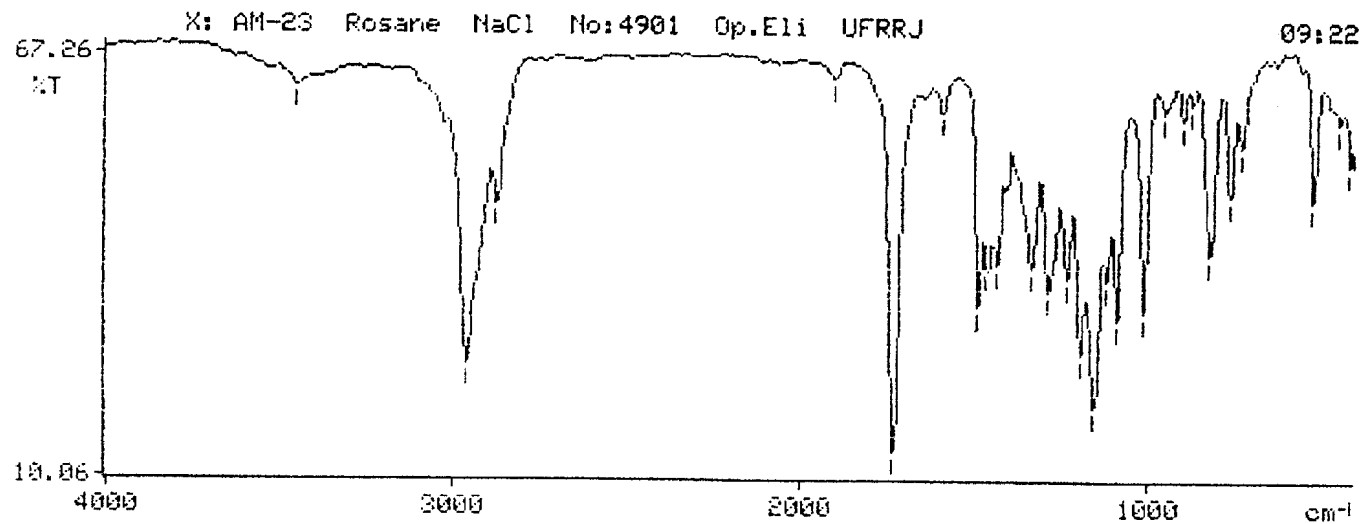
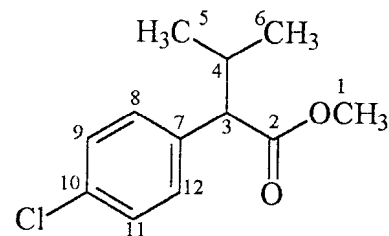
Espectro 13: Expansão do Espectro de RMN¹H do derivado 47.



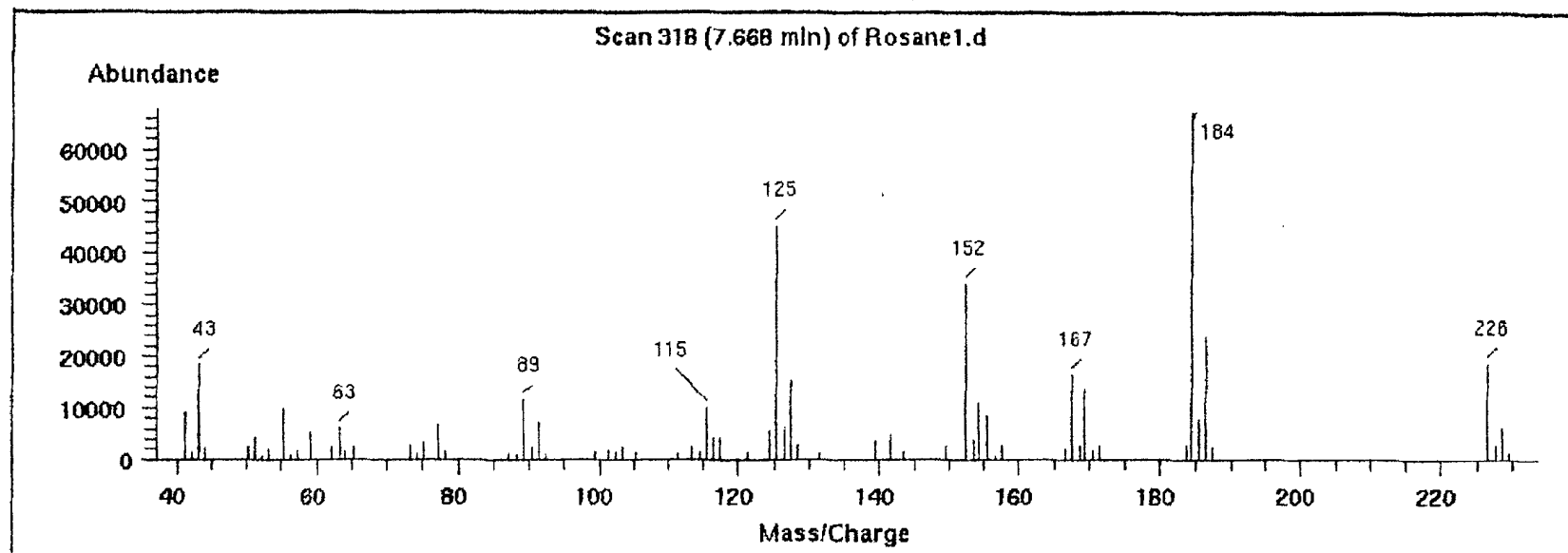
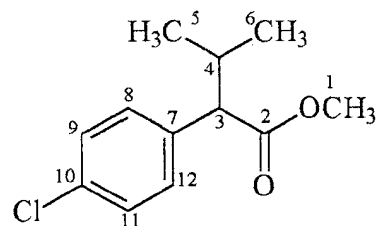
Espectro 14: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 47.



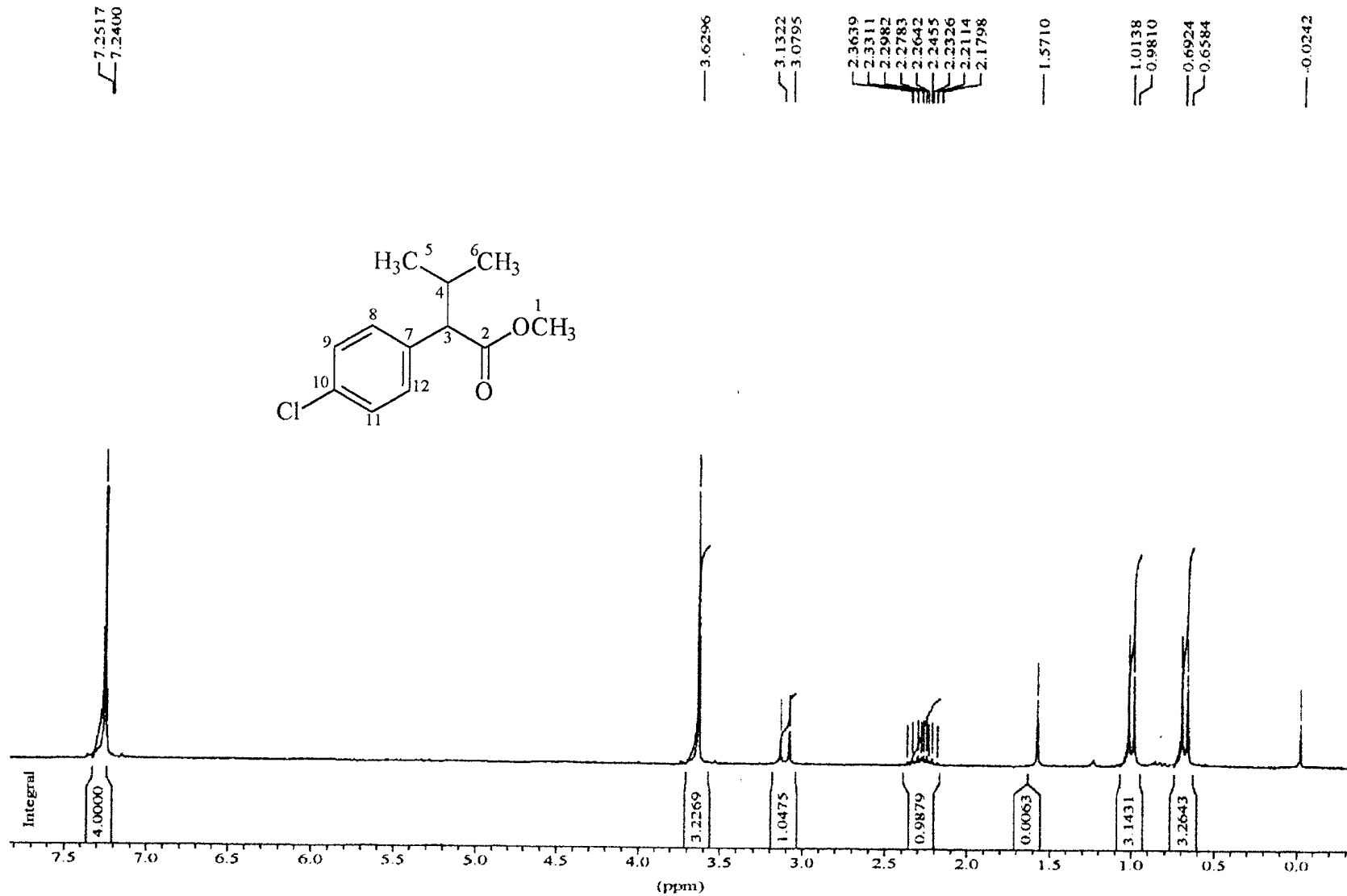
Espectro 15: Espectro de RMN¹³C e DEPT com $\Phi = 90^\circ$ e $\Phi = 135^\circ$ do derivado 47.



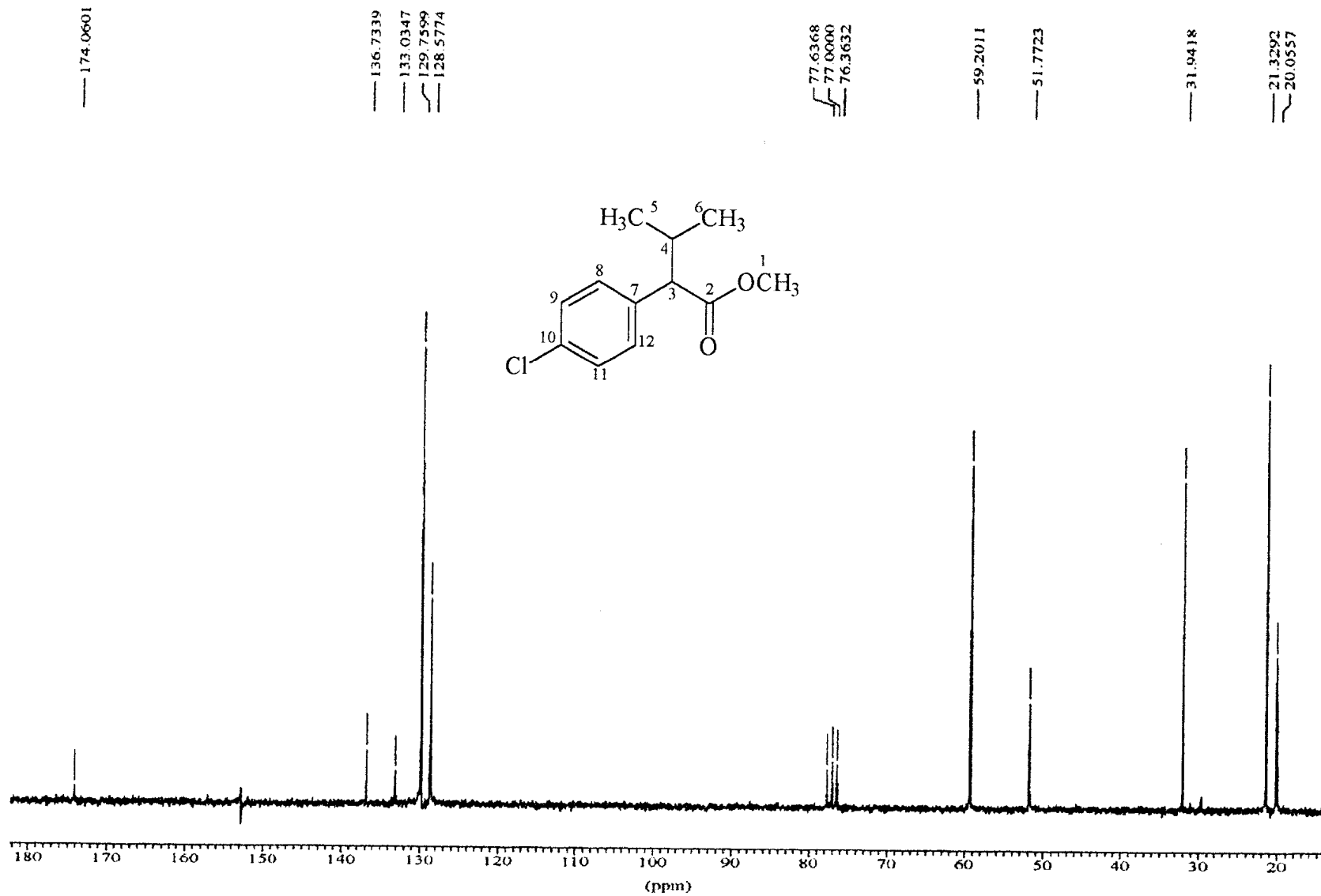
Espectro 16: Espectro de IV do derivado 41.



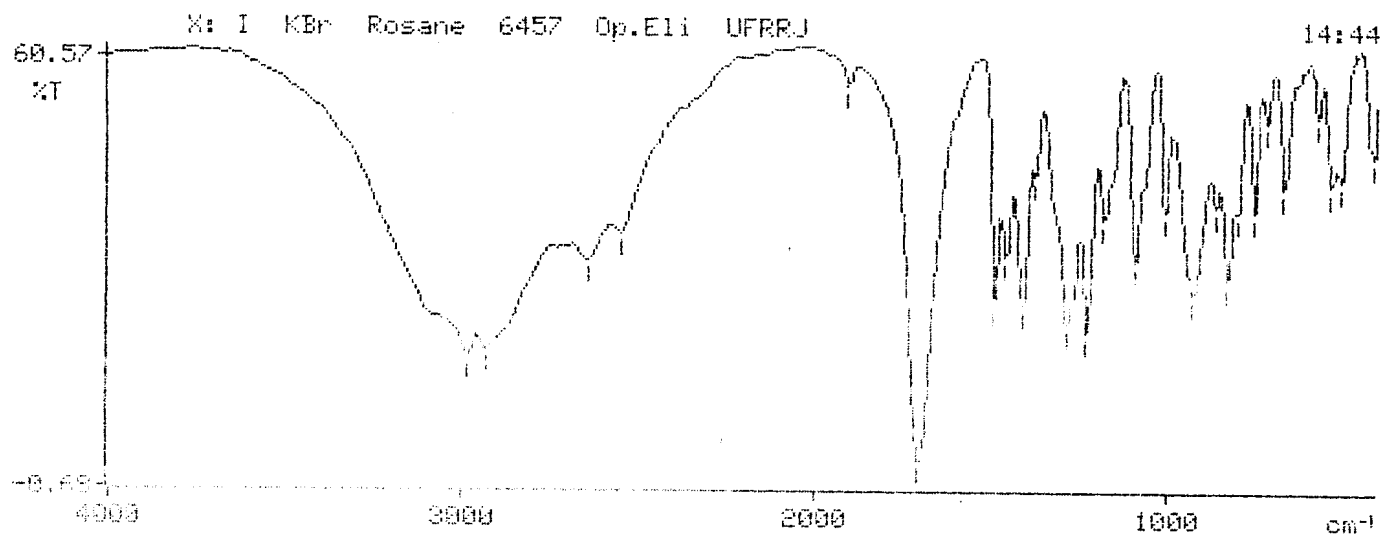
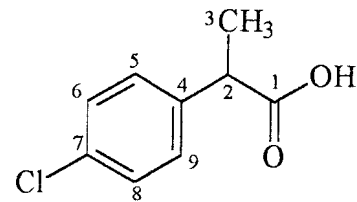
Espectro 17: Espectro de massas do derivado 41.



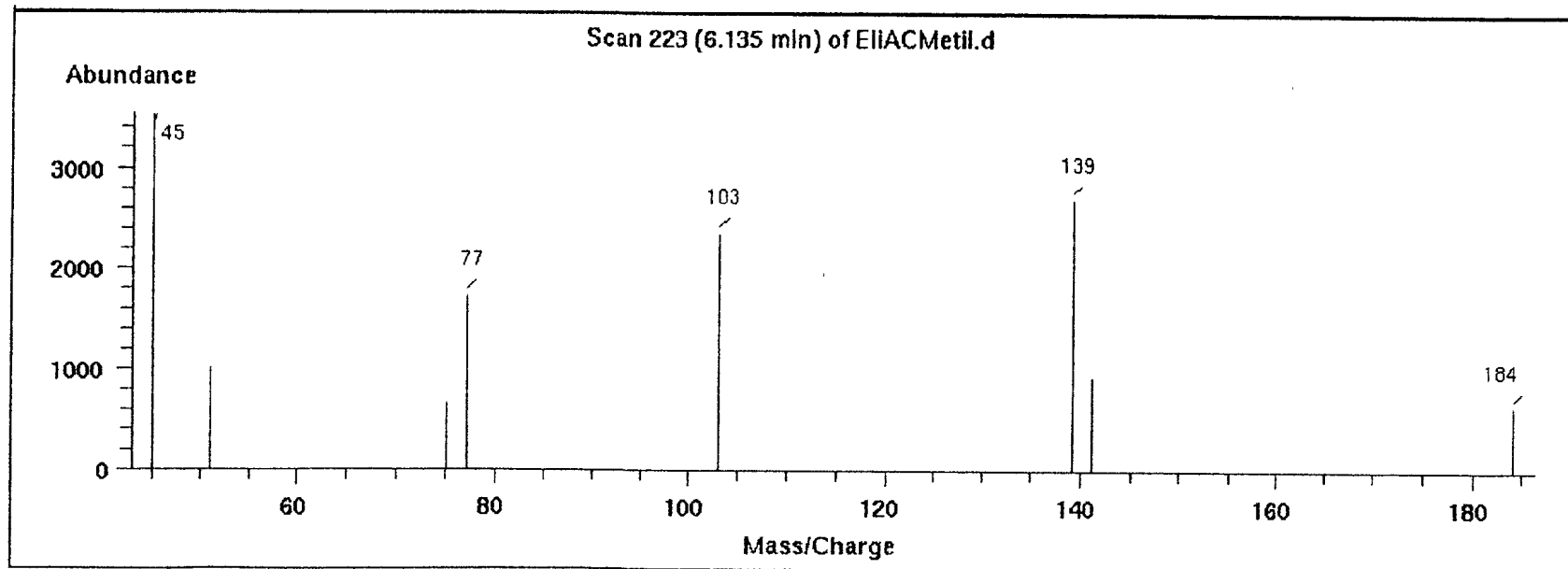
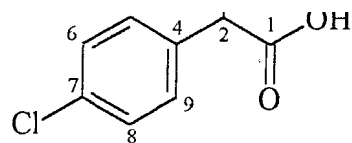
Espectro 18: Espectro de RMN¹H do derivado 41 em CDCl₃.



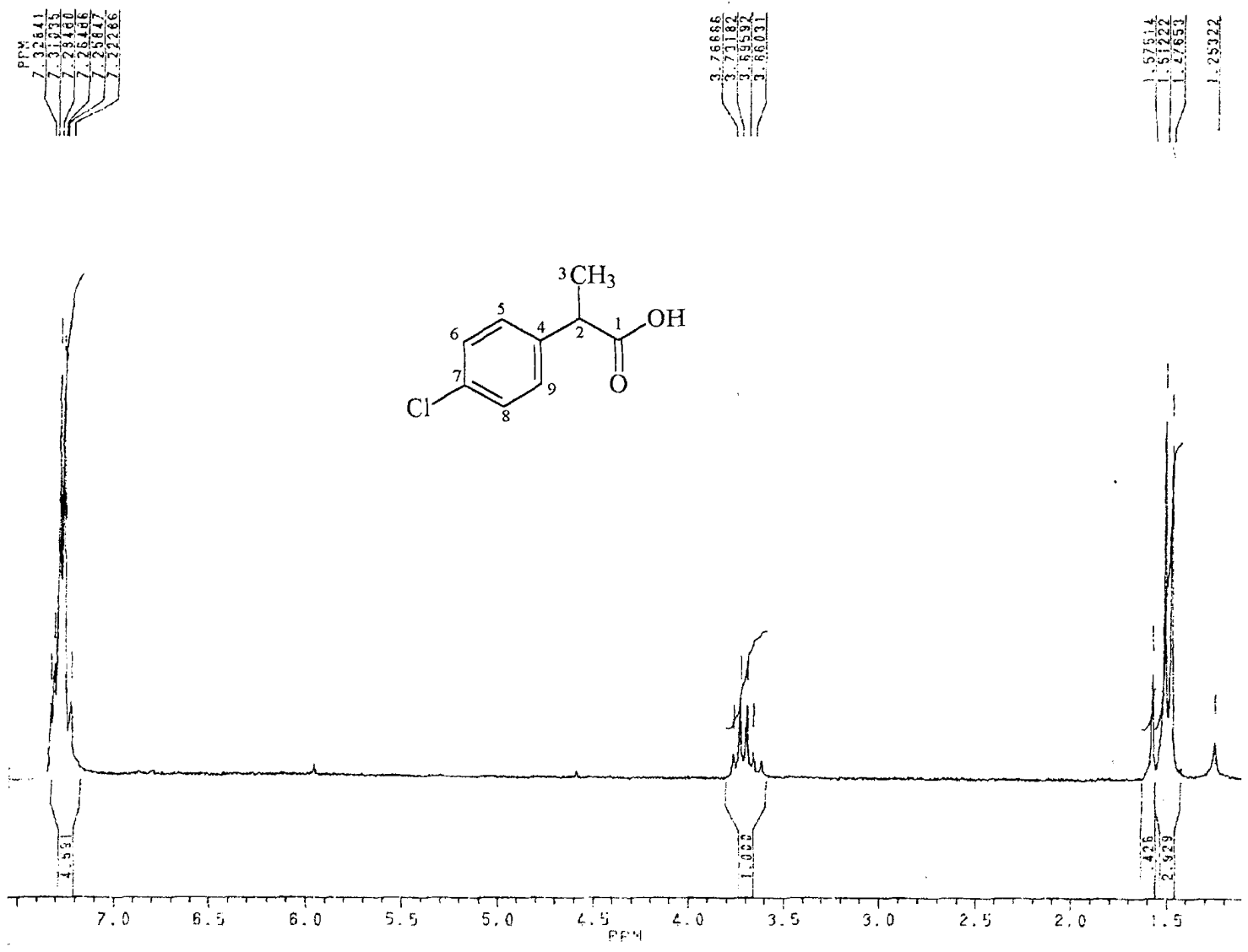
Espectro 19: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 41.



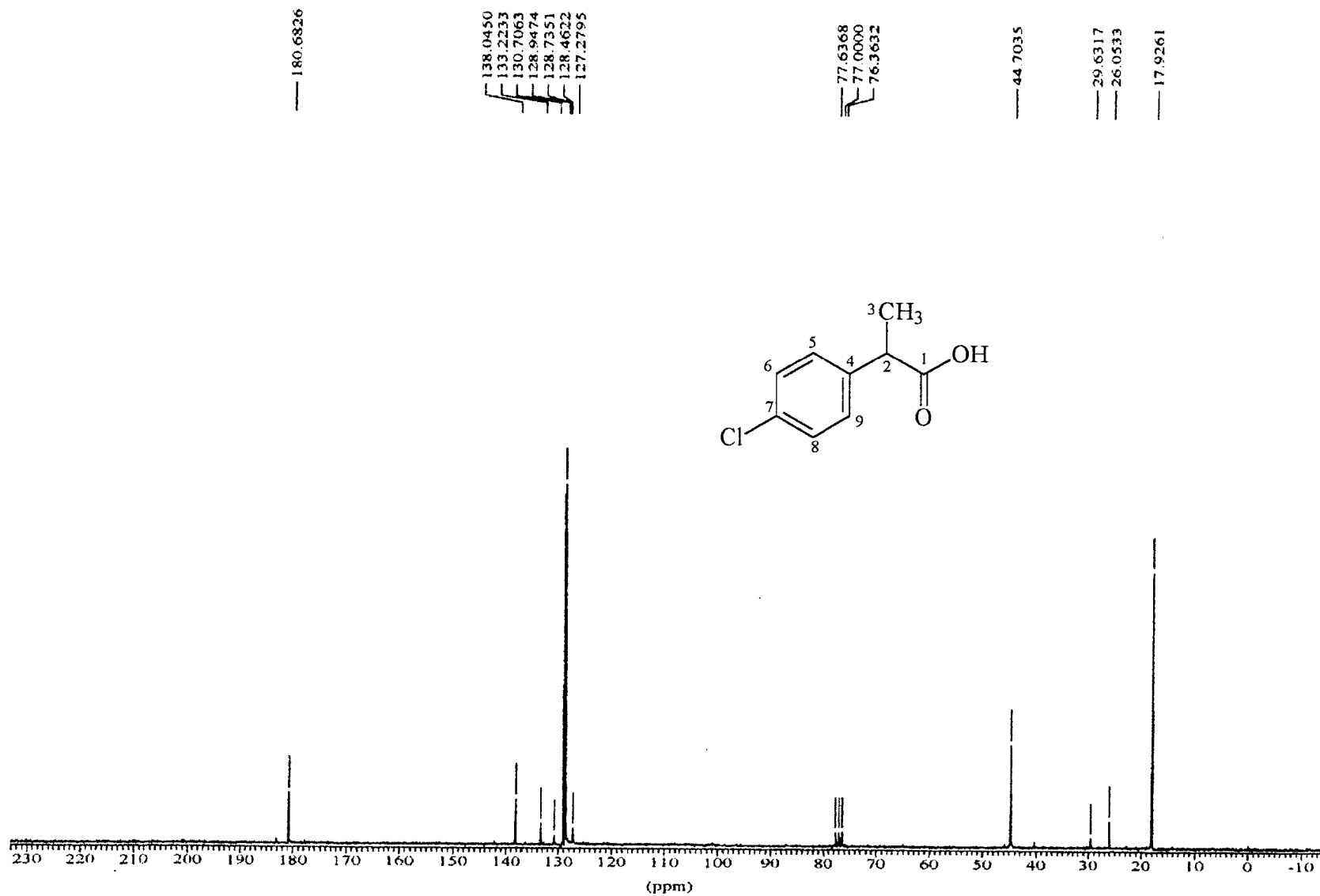
Espectro 20: Espectro de IV do derivado 48.



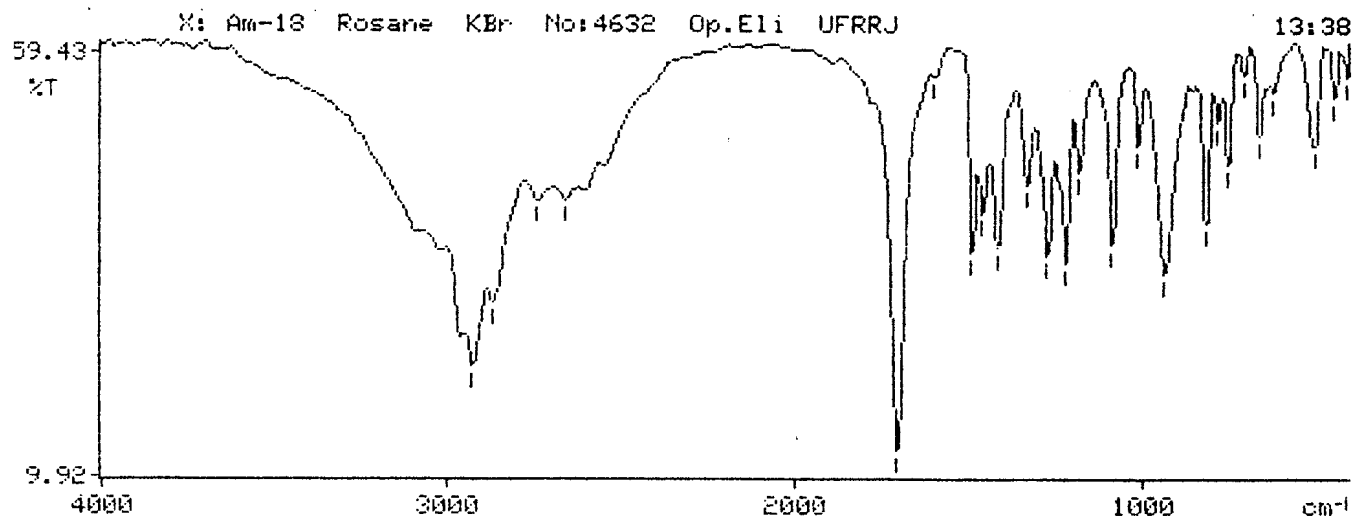
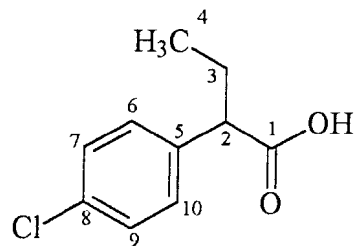
Espectro 21: Espectro de massas do derivado 48.



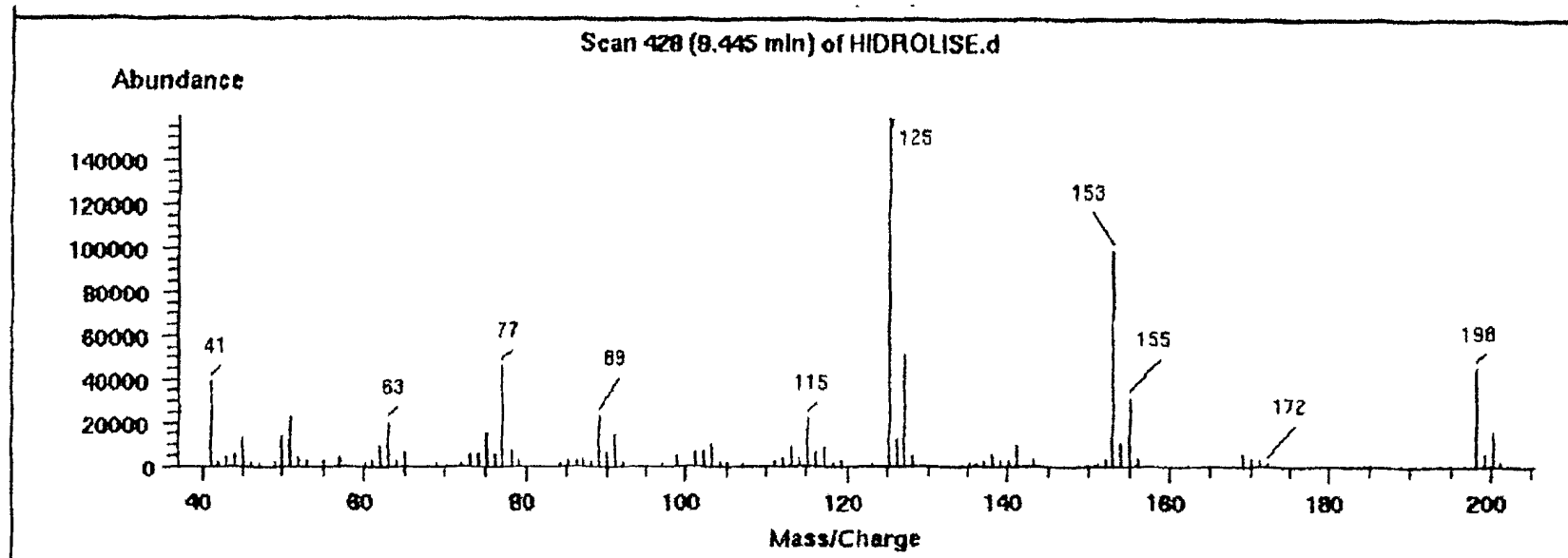
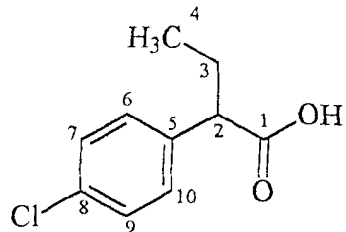
Espectro 22: Espectro de RMN¹H do derivado 48 em CDCl₃.



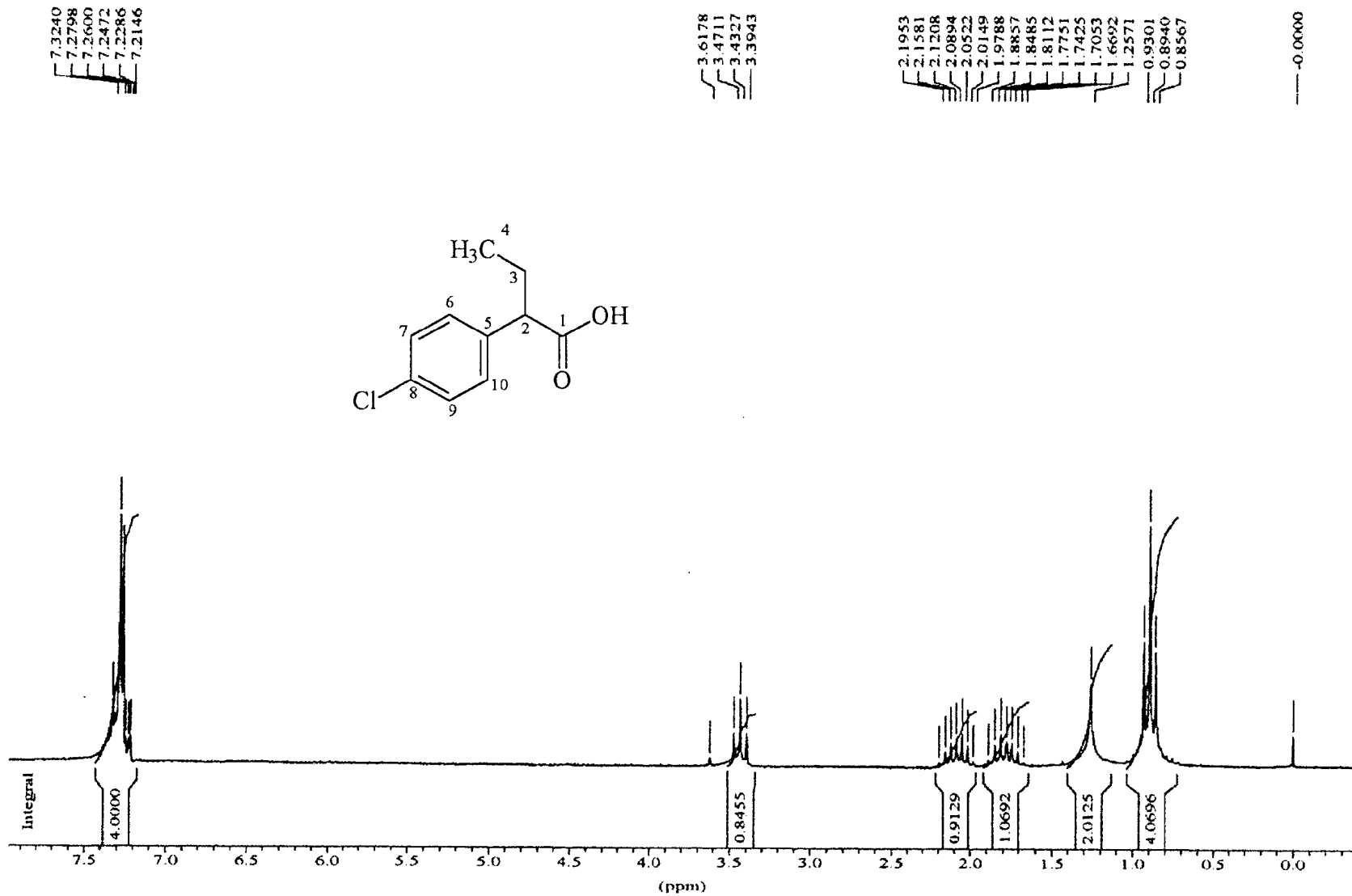
Espectro 23: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 48.



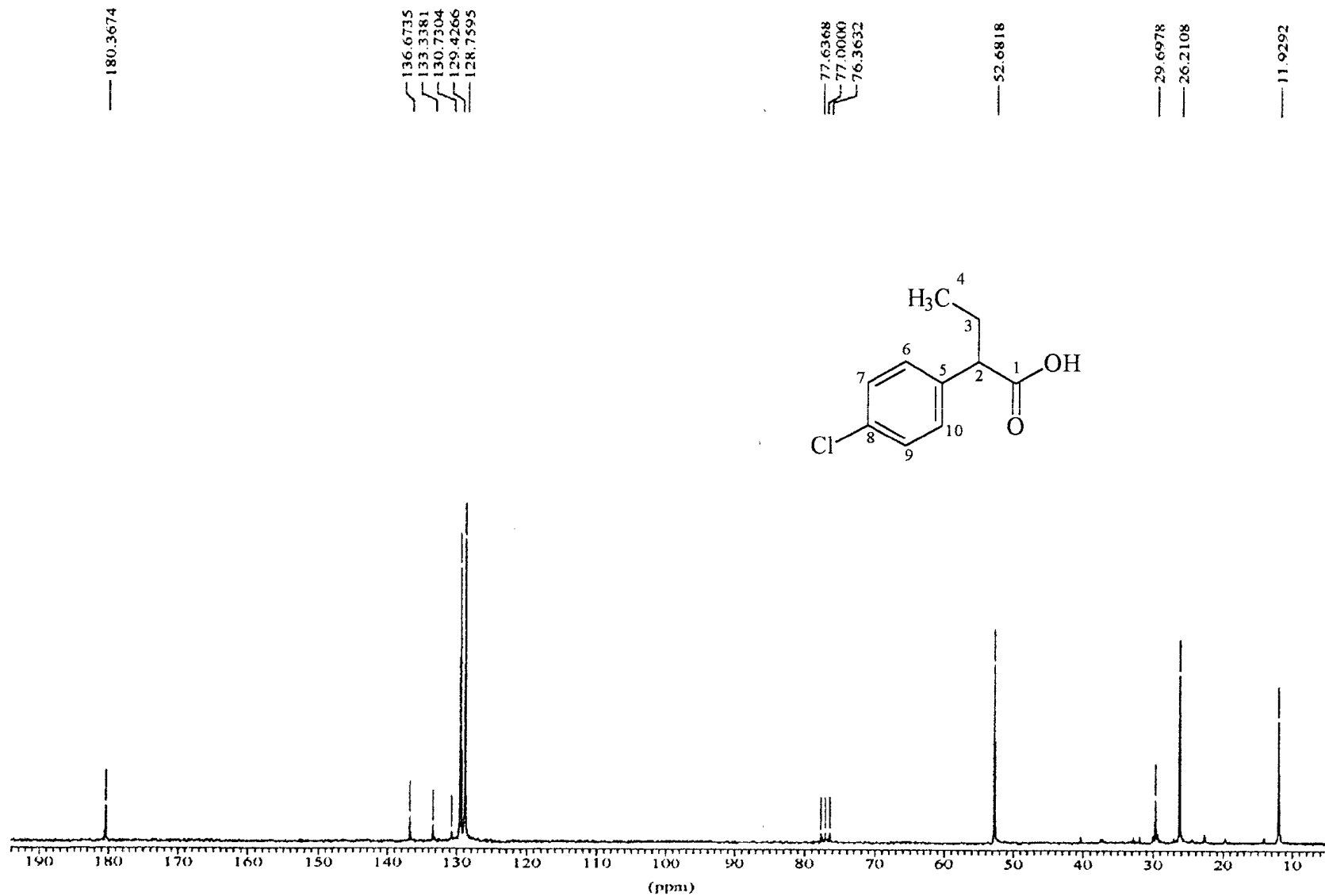
Espectro 24: Espectro de IV do derivado 49.



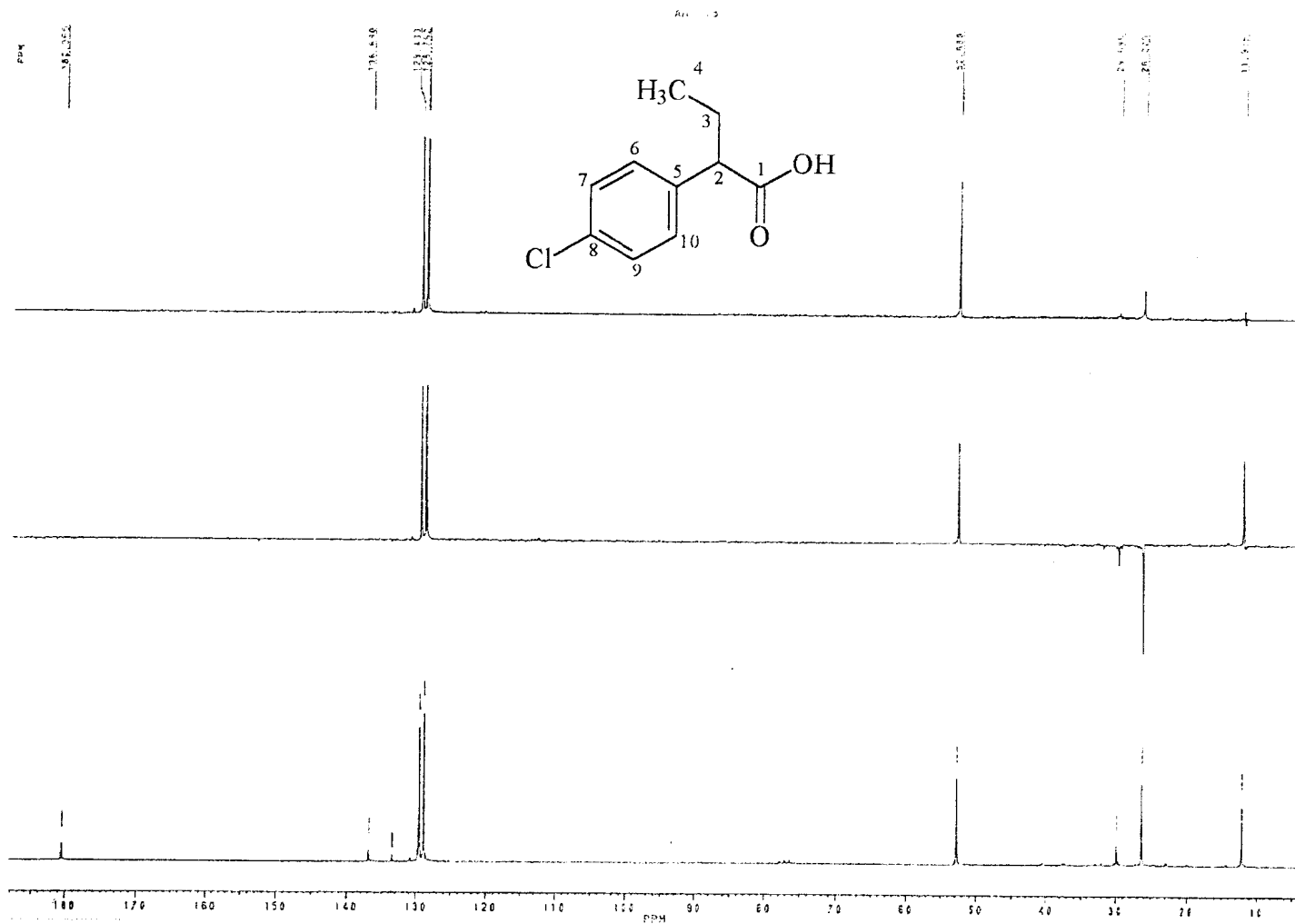
Espectro 25: Espectro de massas do derivado 49.



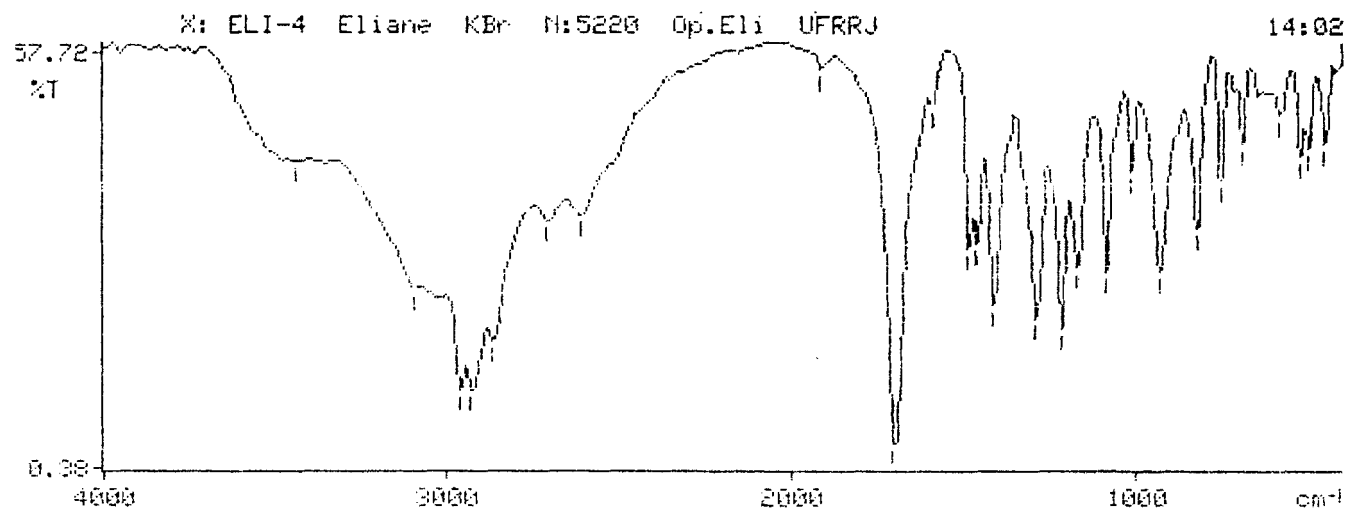
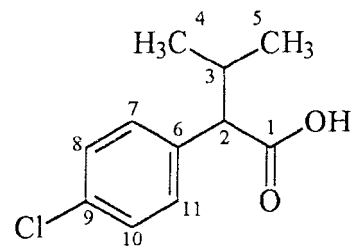
Espectro 26: Espectro de RMN¹H do derivado 49 em CDCl₃.



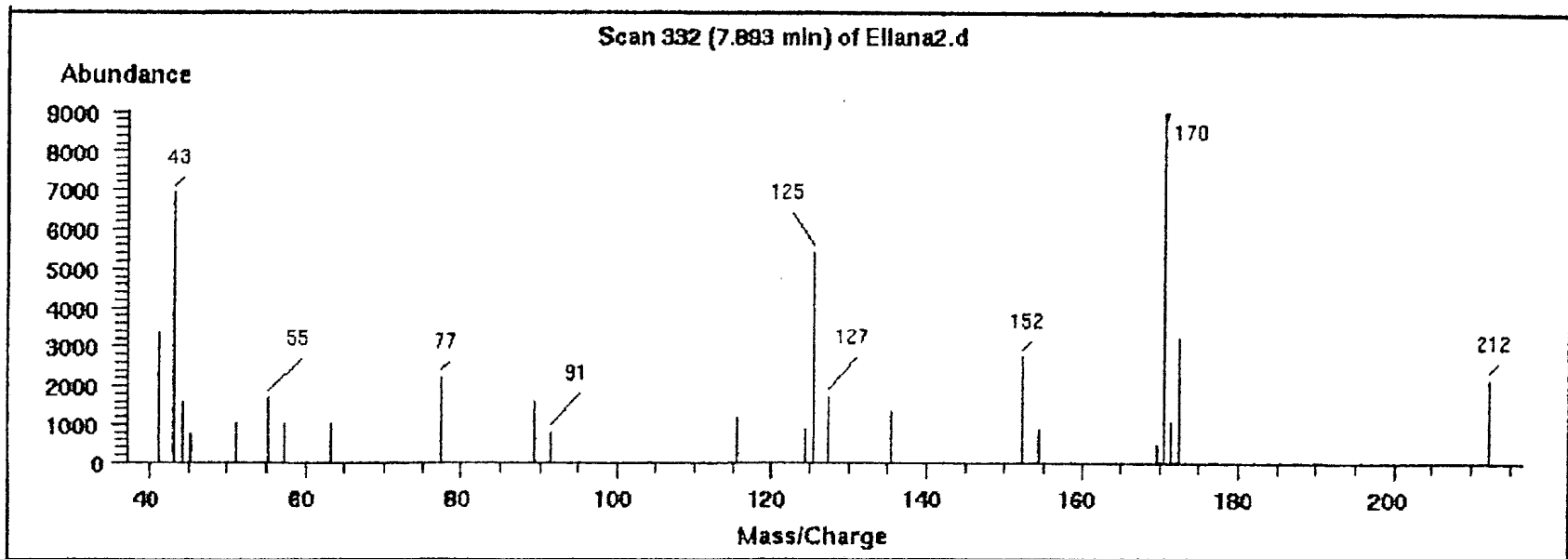
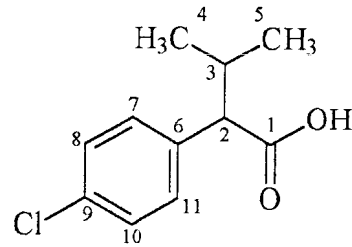
Espectro 27: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 49.



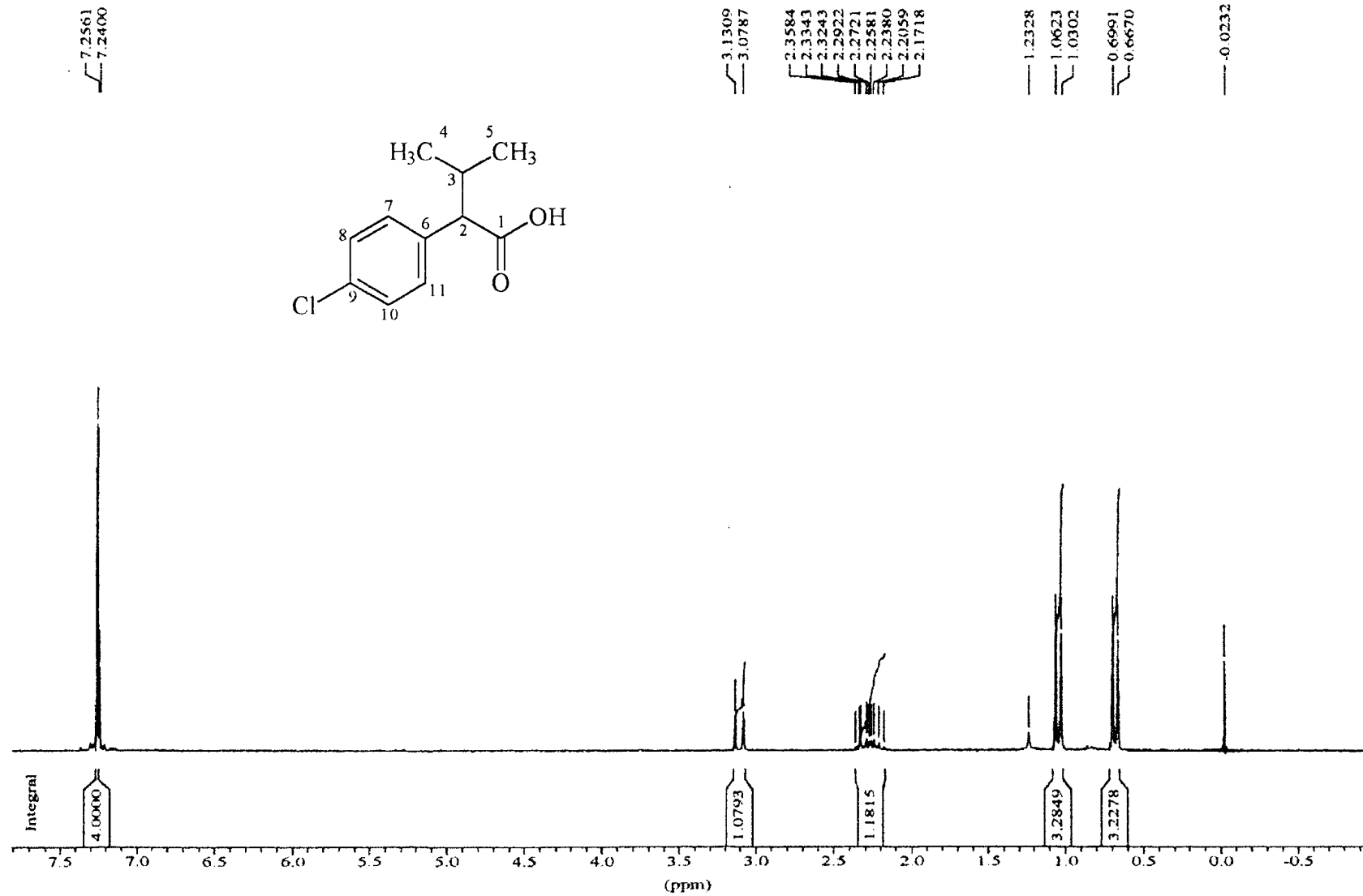
Spectro 28: Espectro de RMN¹³C e DEPT com $\phi = 90^\circ$ e $\phi = 135^\circ$ do derivado 49.



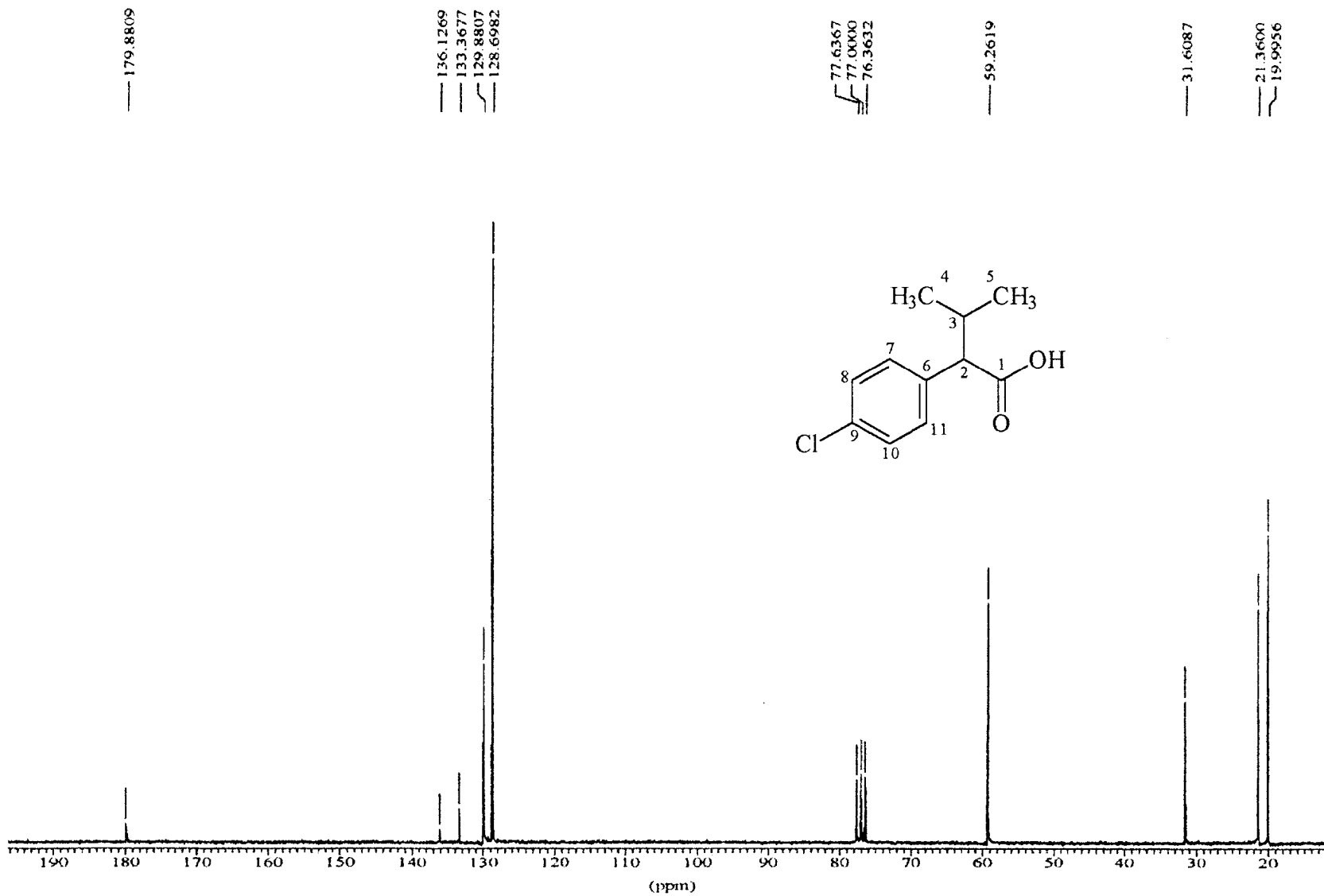
Spectro 29: Espectro de IV do derivado 42.



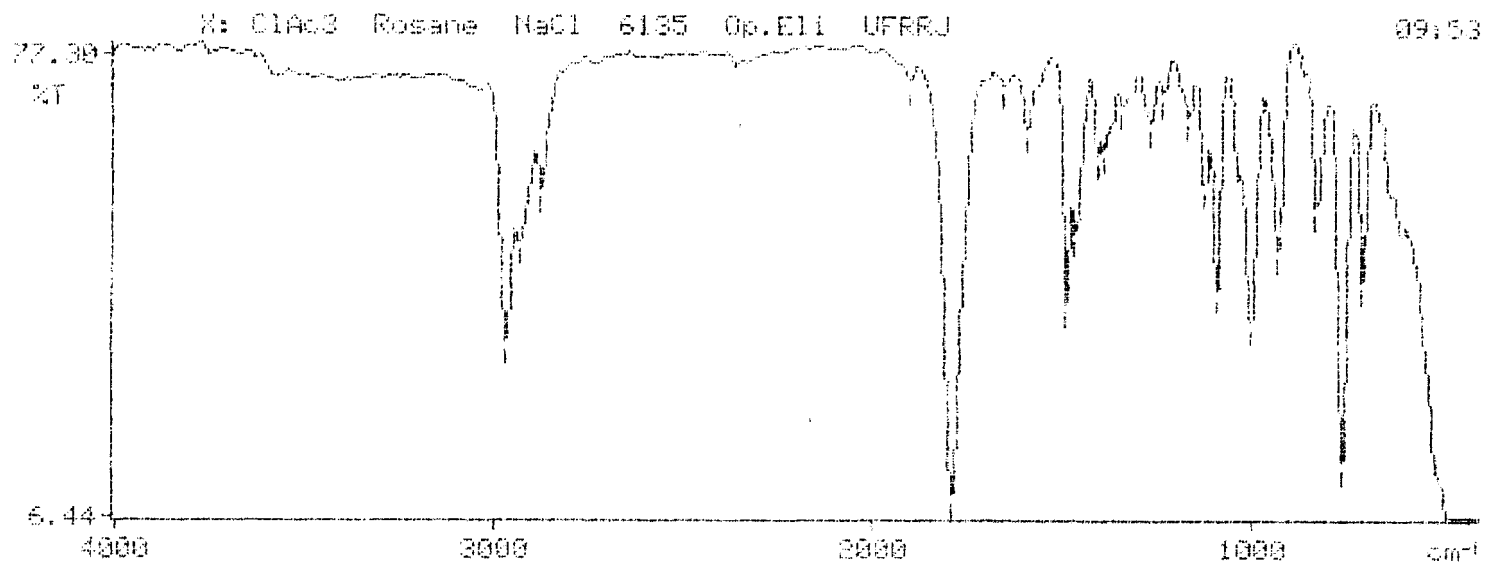
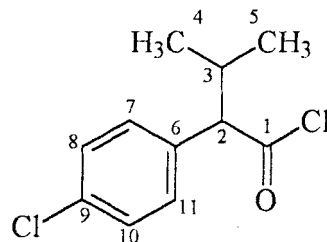
Espectro 30: Espectro de massas do derivado 42.



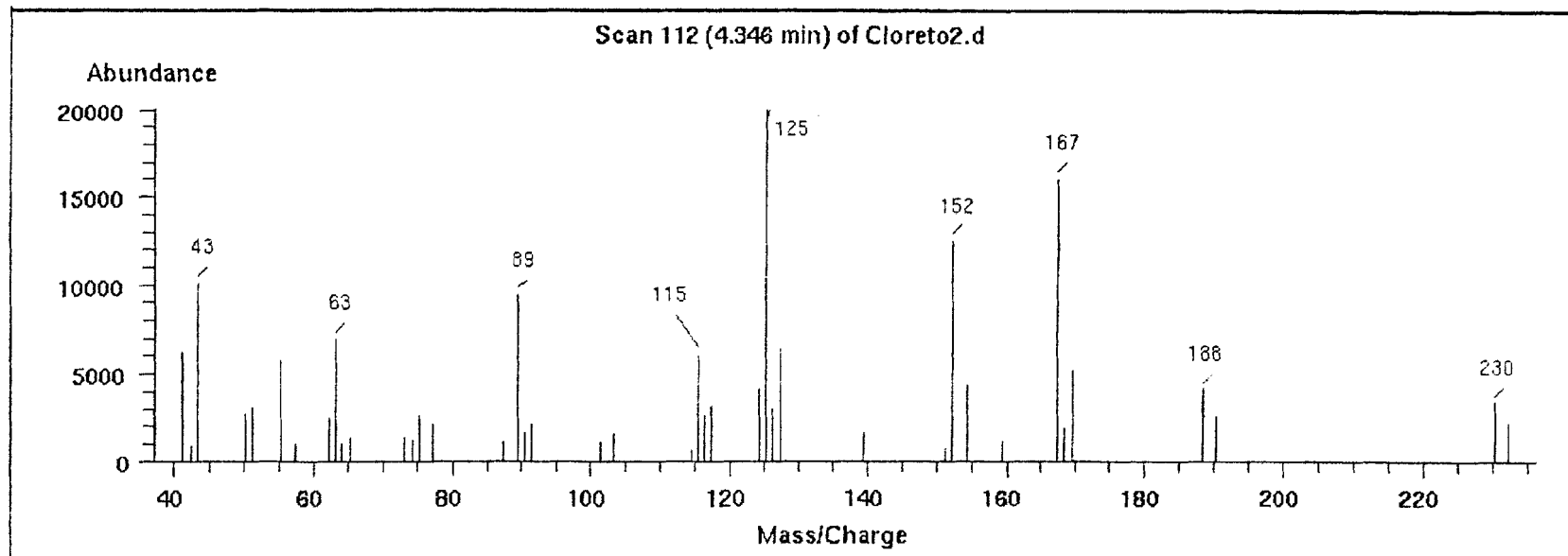
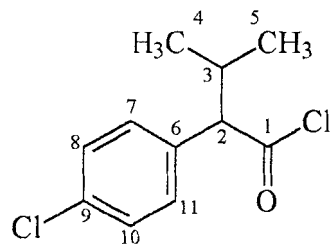
Espectro 31: Espectro de RMN¹H do derivado 42 em CDCl₃.



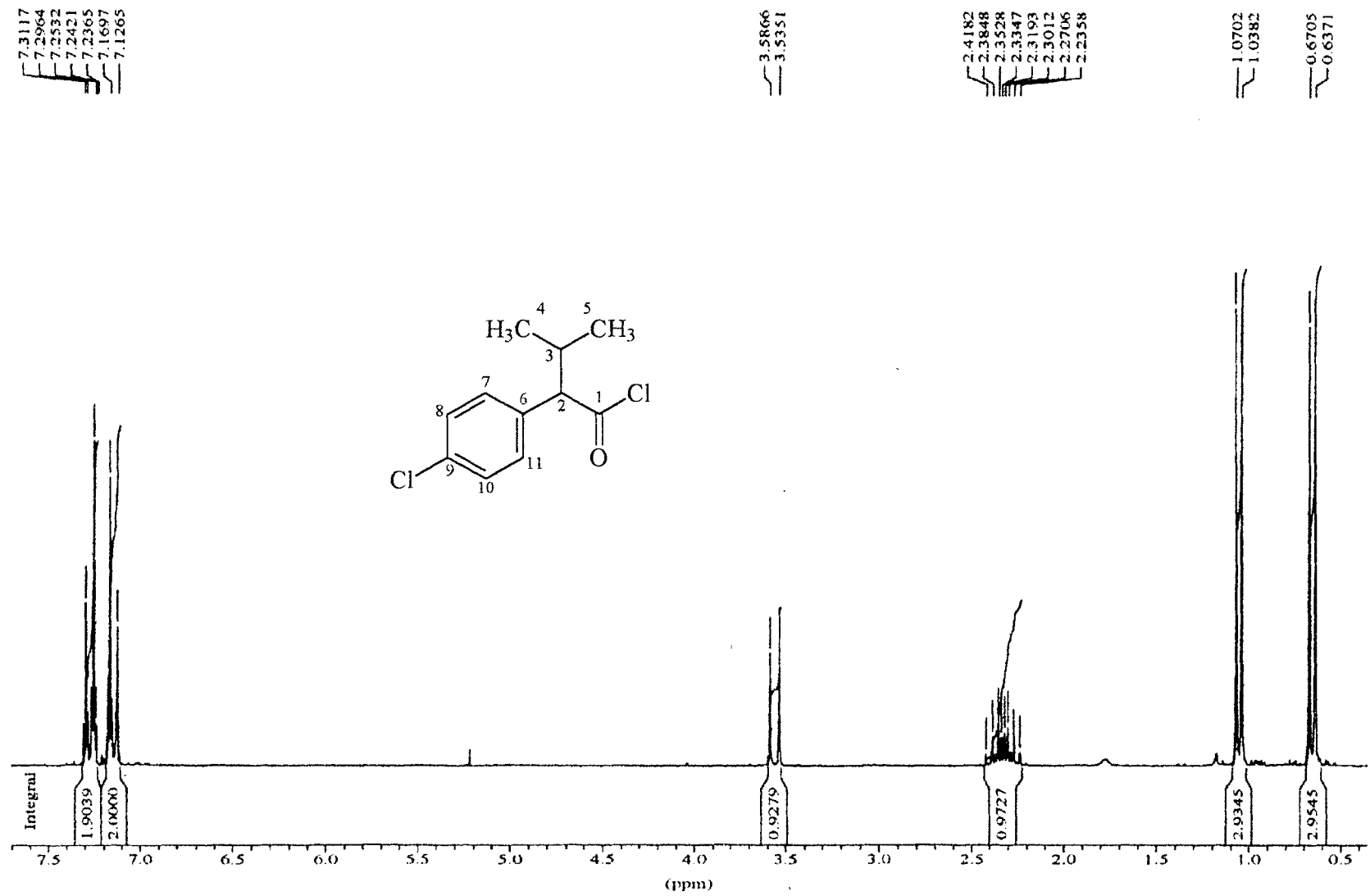
Espectro 32: Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado do derivado 42.



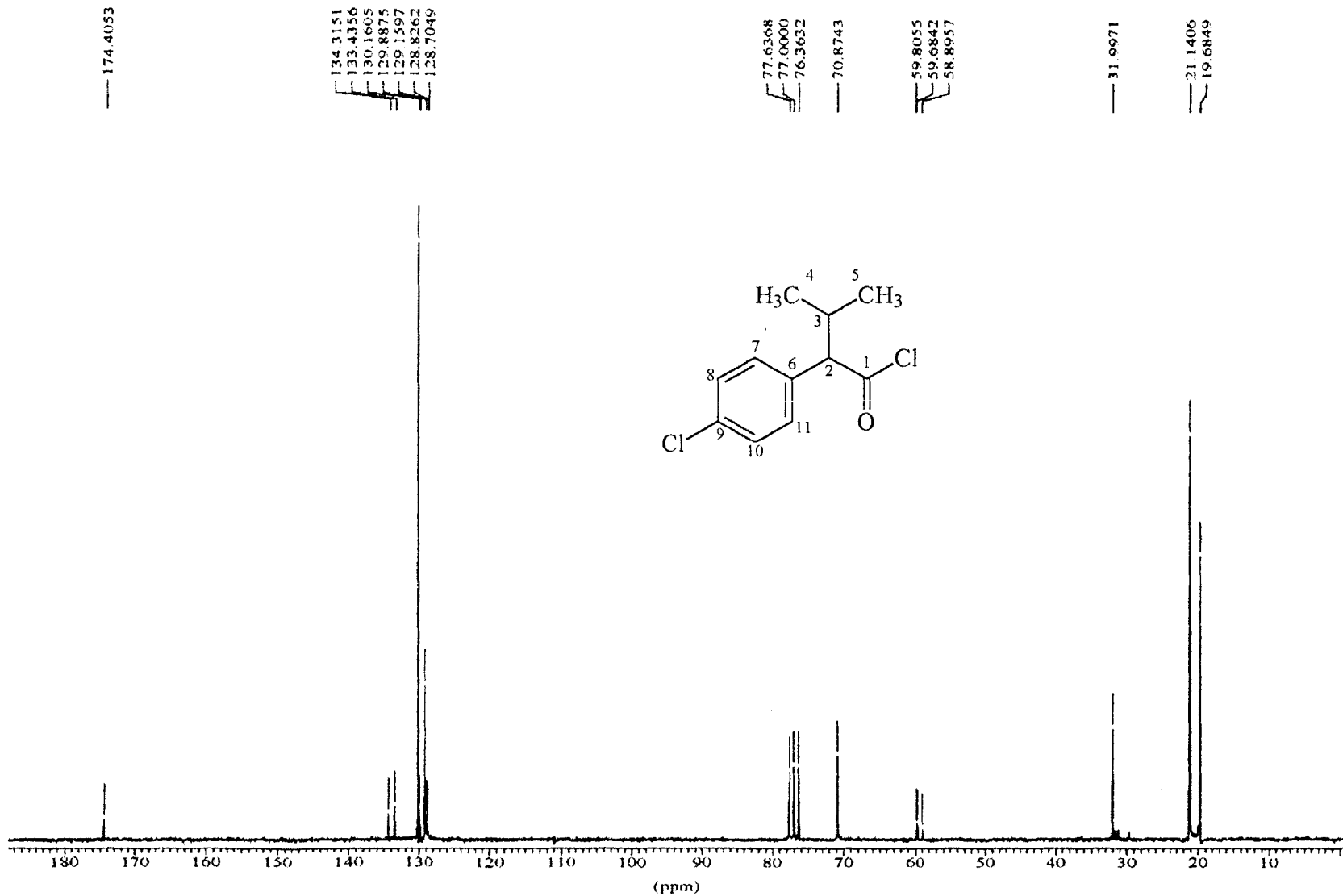
Espectro 33: Espectro de IV do derivado 43.



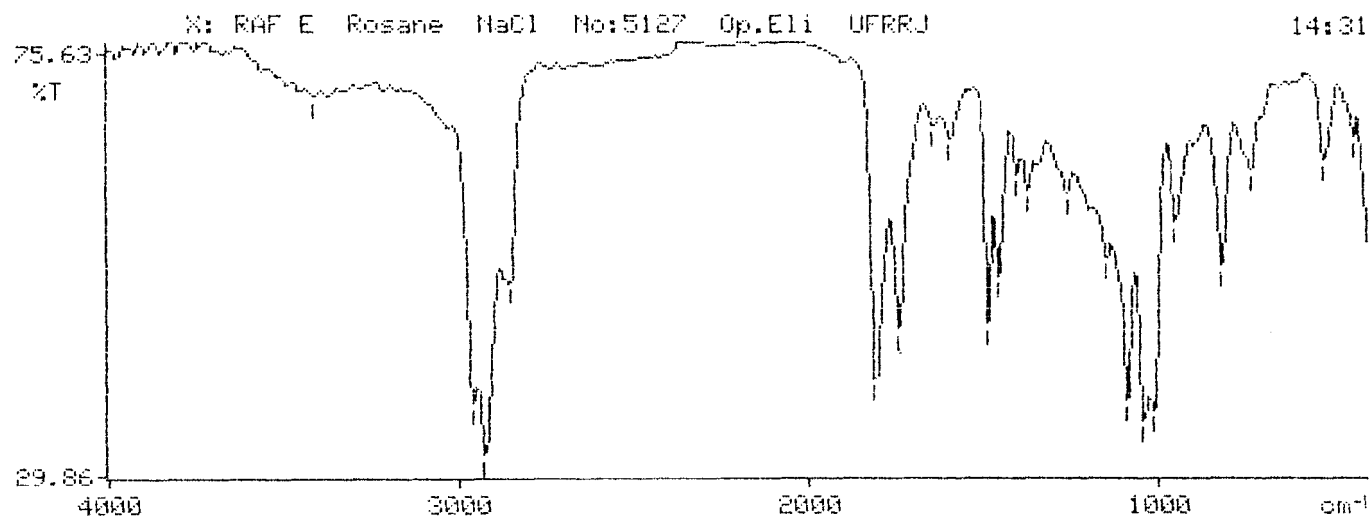
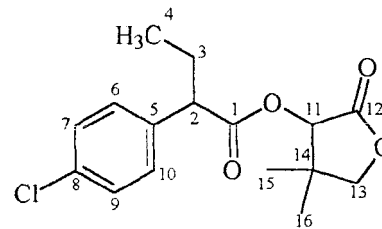
Espectro 34: Espectro de massas do derivado 43.



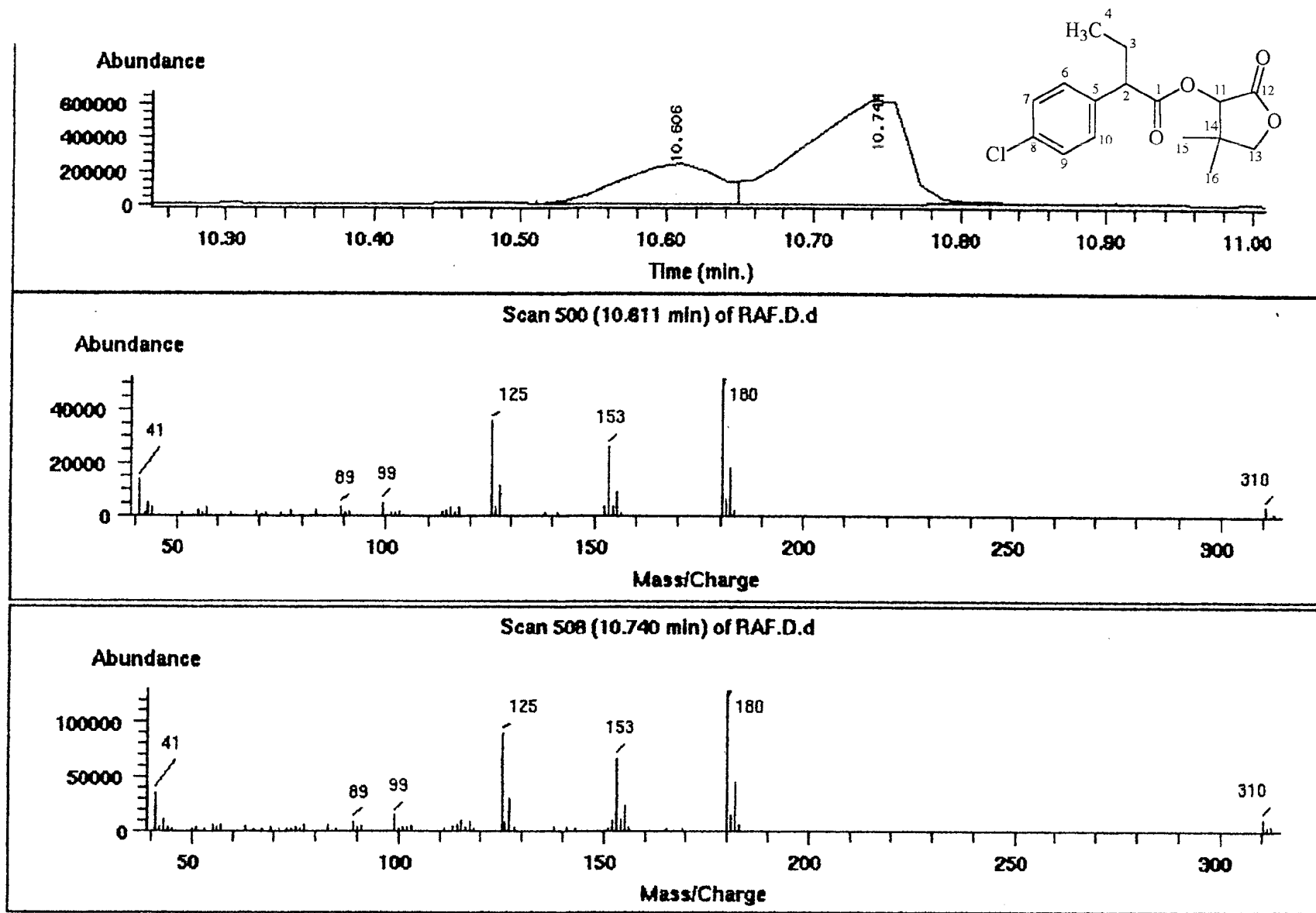
Espectro 35: Espectro de RMN¹H do derivado 43 em CDCl₃.



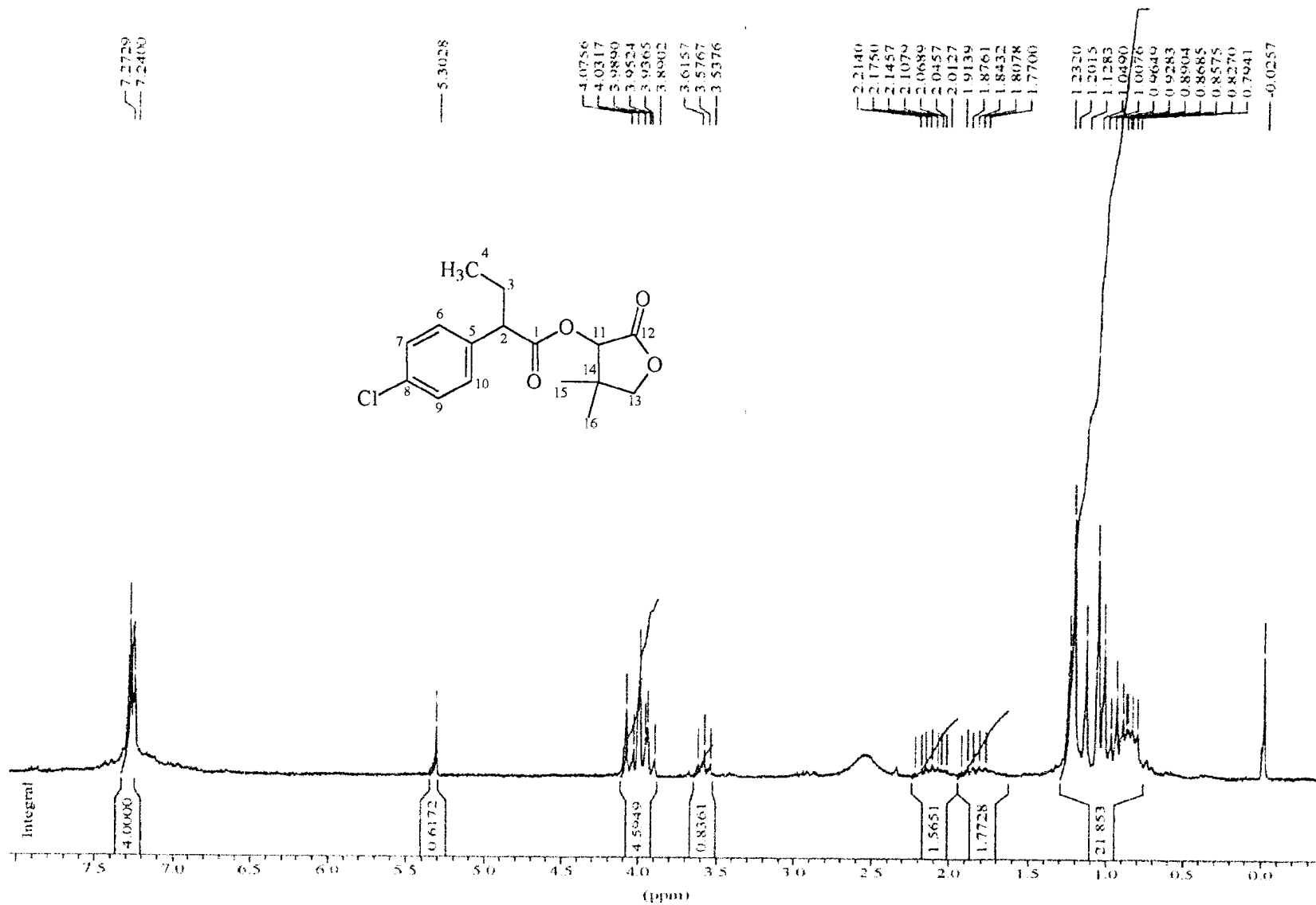
Espectro 36: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 43.



Espectro 37: Espectro de IV do derivado 53.



Espectro 38: Espectro de massas do derivado 53.



Espectro 39: Espectro de RMN¹H do derivado 53 em CDCl₃.

177.7903
177.1536
172.2415
171.8169

136.1888
132.9747
129.2148
129.0632
128.7297
128.4265
127.9413
125.0001

77.4859
76.8491
76.1517
75.7879
75.3330
74.9692

60.1721

52.3188
51.9549
51.7427

40.4933
39.8869

29.3955

26.1511

22.6338

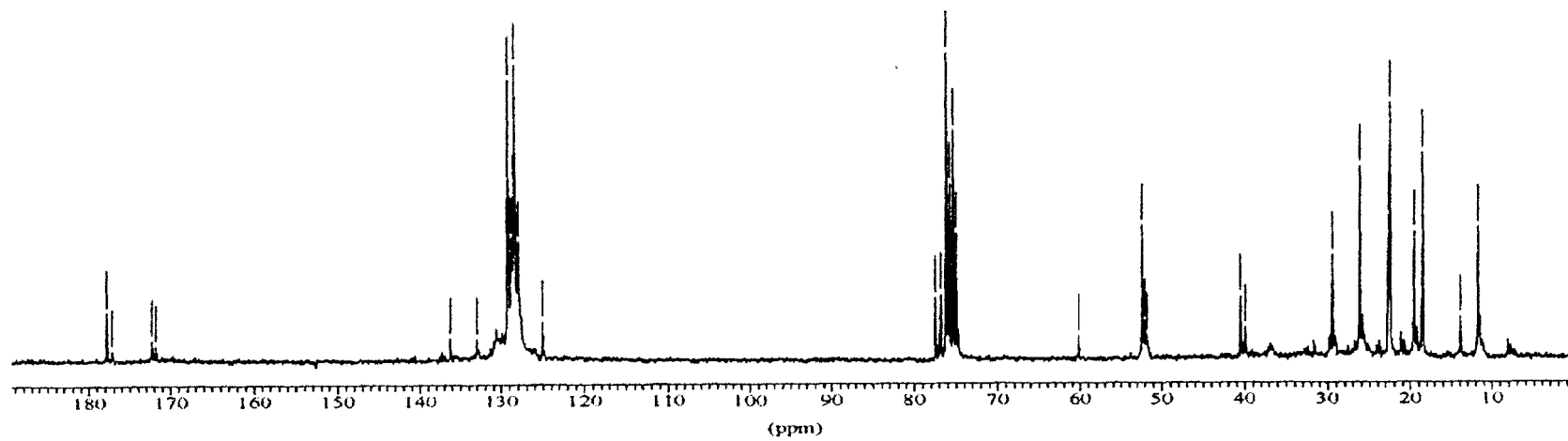
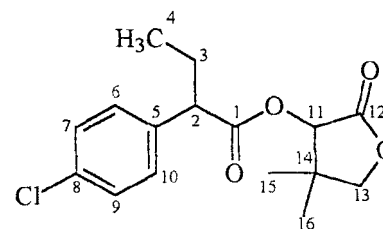
22.4215

19.5409

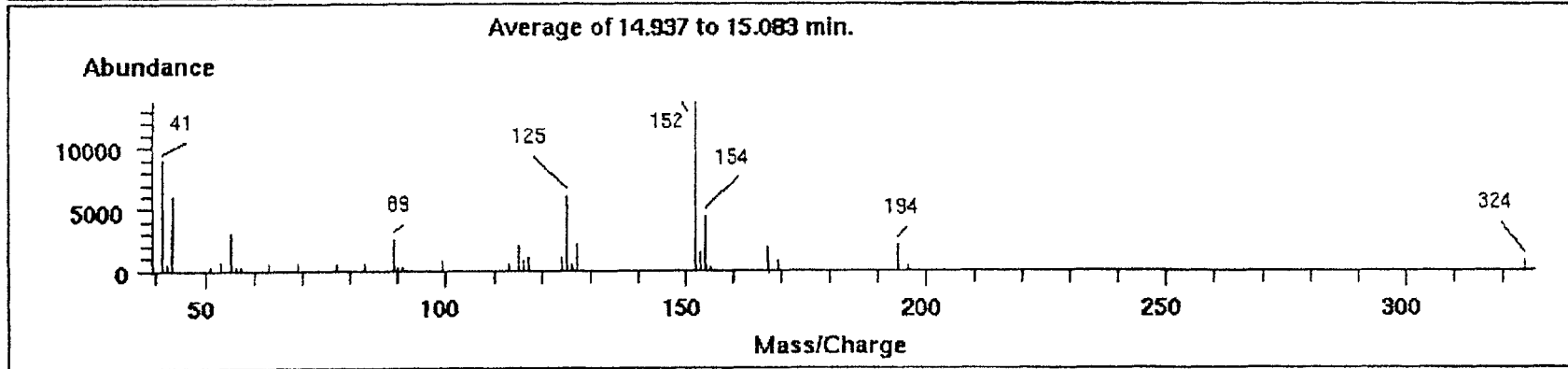
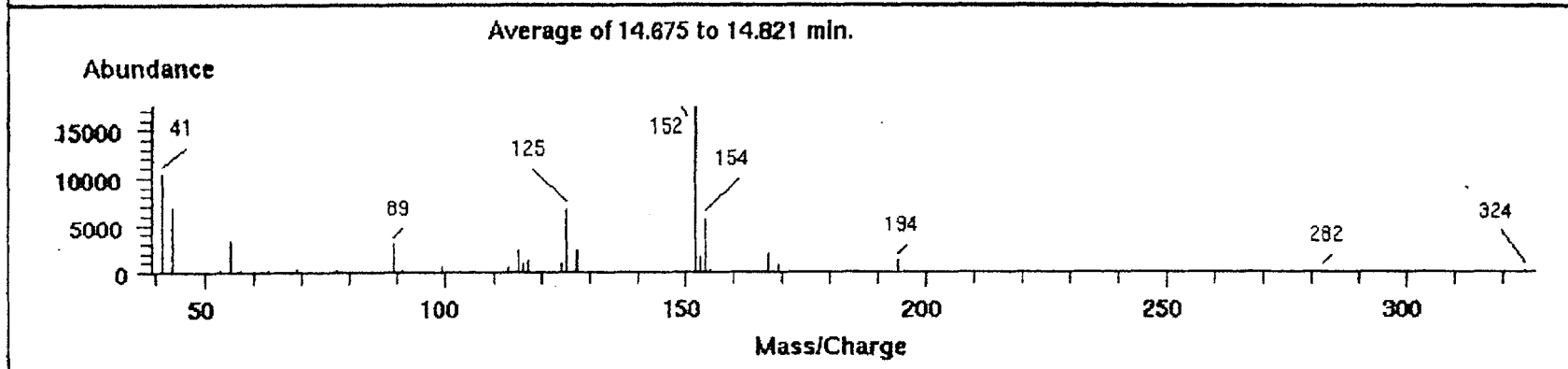
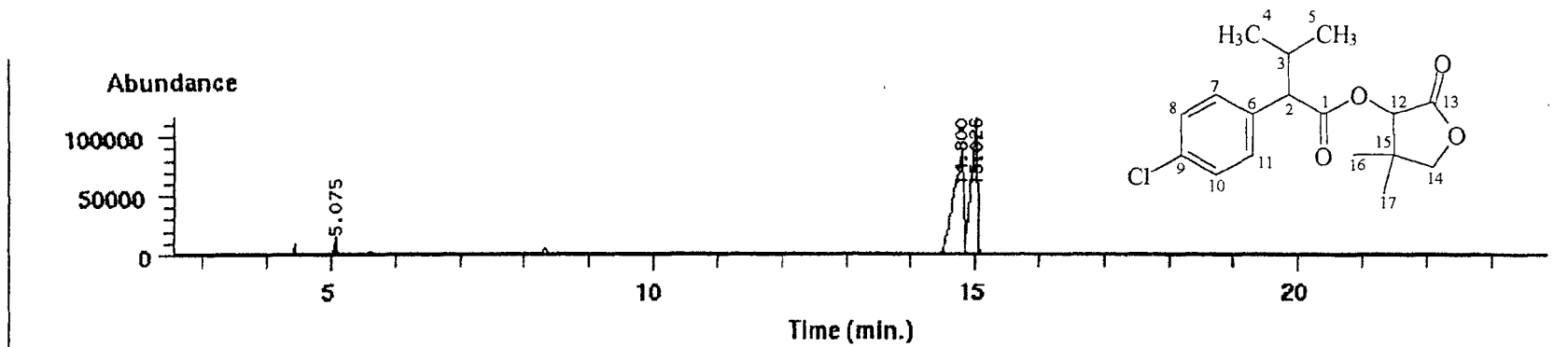
18.5403

13.8708

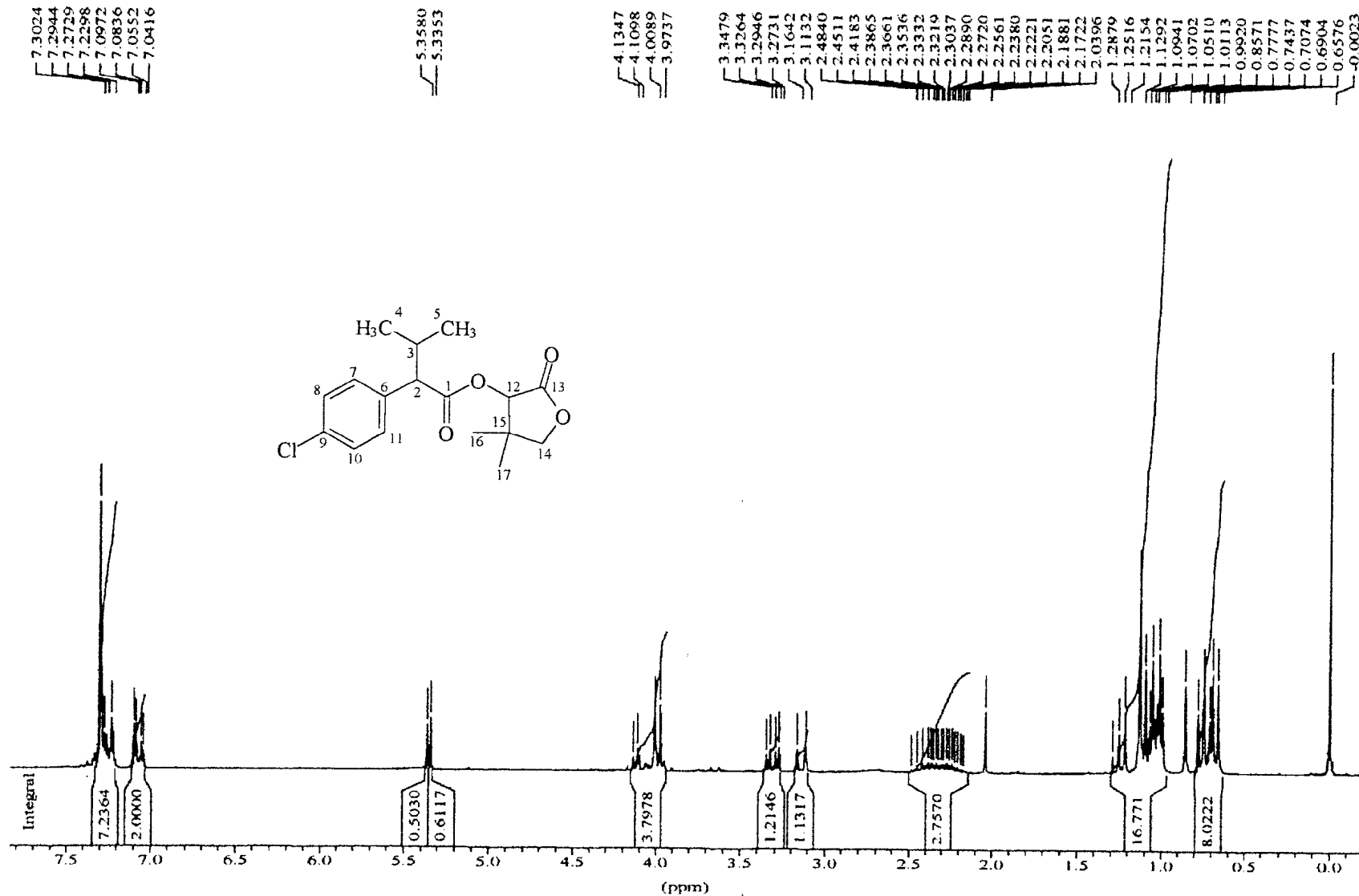
11.7482



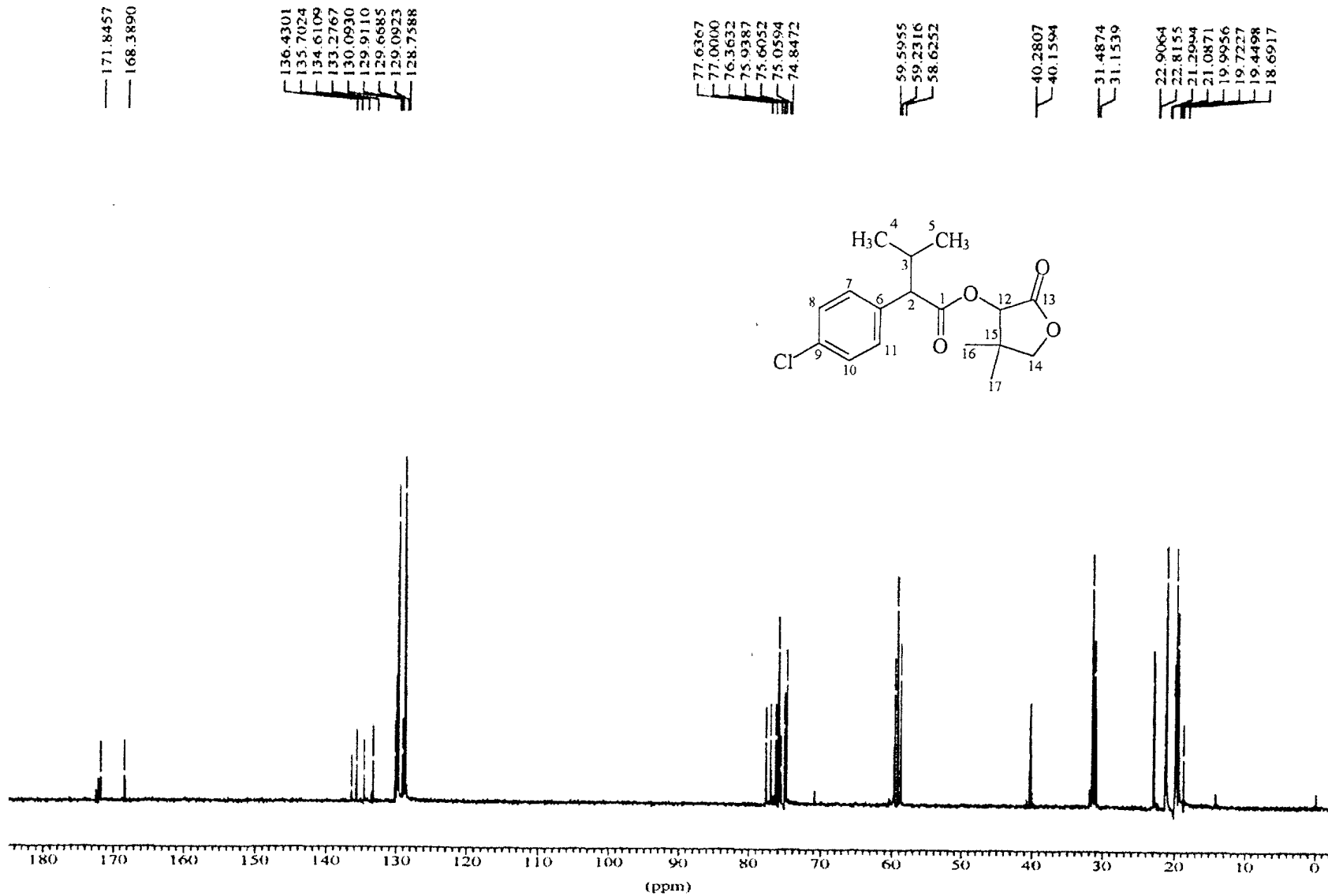
Spectro 40: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 53.



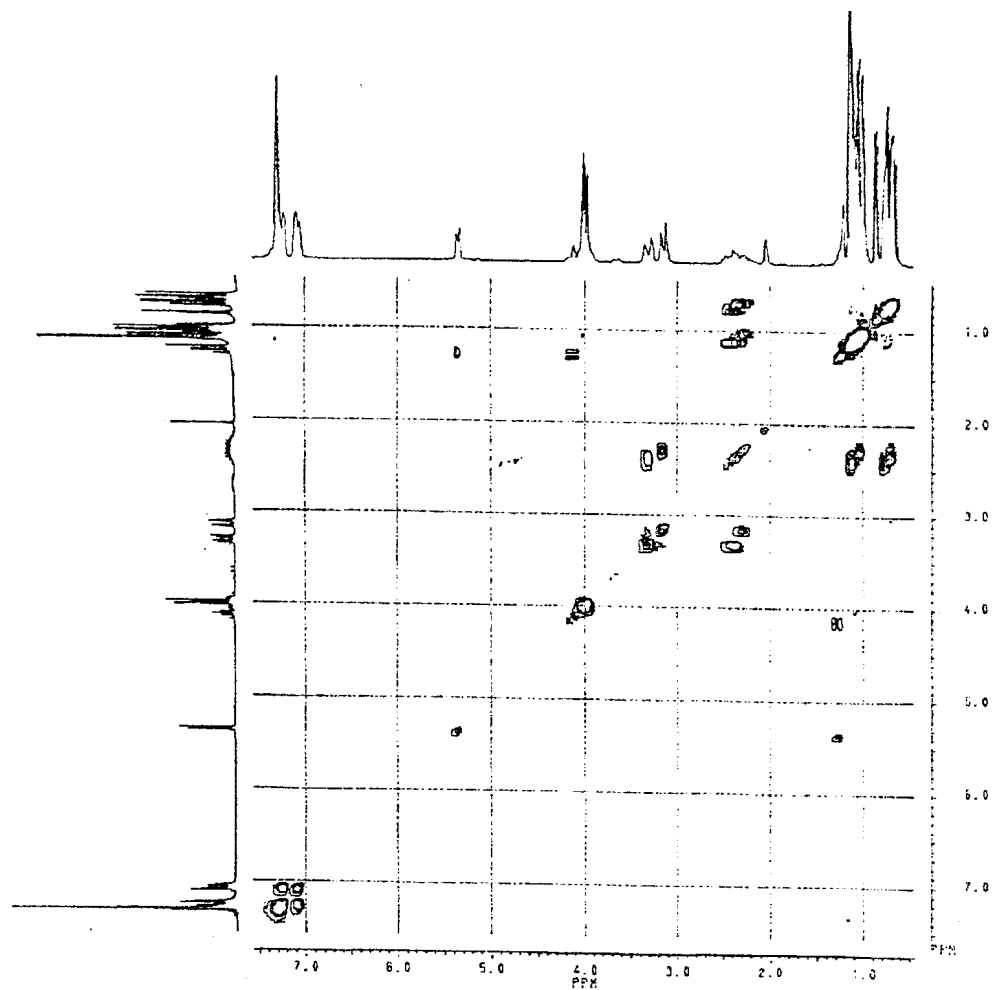
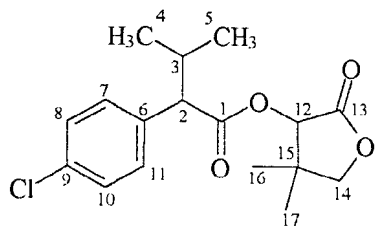
Espectro 41: Espectro de massas do derivado 39.



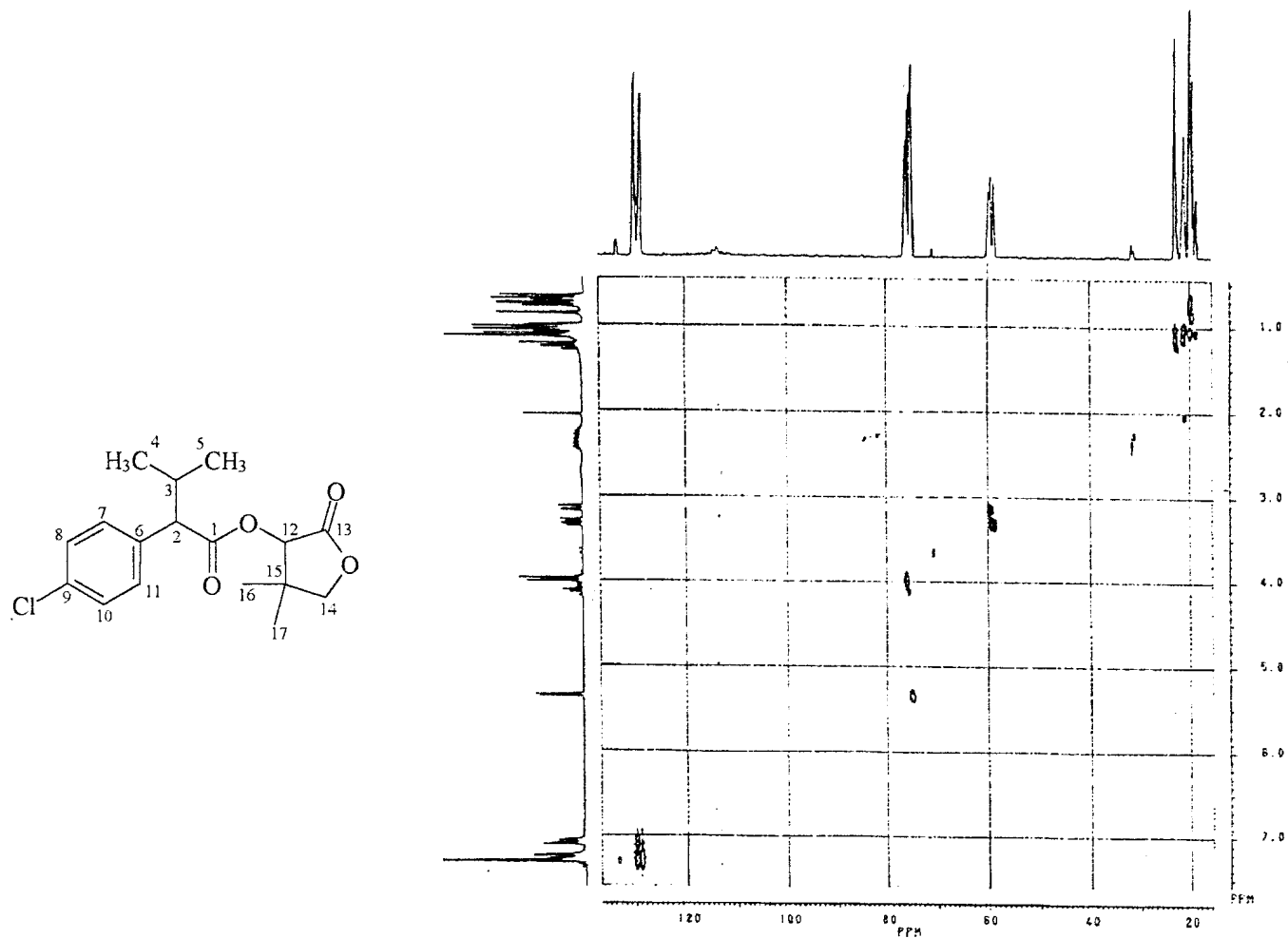
Spectro 42: Espectro de RMN¹H do derivado 39 em CDCl₃.



Espectro 43: Espectro de RMN¹³C totalmente desacoplado do derivado 39.



Espectro 44: Experimento de HOMOCOSY do derivado 39 em CDCl_3 .



Espectro 45: Experimento de HETCOR do derivado 39 em CDCl₃.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.O., “*Farmacognosia da planta ao medicamento*”, 2ª edição, Editora da UFSC, 739-745, 2000.
- 2- Saito, M.L.; Lucchini, F., “Substâncias obtidas de plantas e a procura por praguicidas eficientes e seguros ao meio ambiente”, Ministério da Agricultura, Embrapa, 2000.
- 3- Hirata, R., “Piretróides: Estrutura química – atividade biológica”, *Química Nova*, **18**, 4, 368-374, 1995.
- 4- Coats, J.R.; “Risks from natural versus synthetic insecticides”, *Annu. Rev. Entomol.*, **39**, 489-515, 1994.
- 5- Katsuda, Y., “Development of and future prospects for pyrethroid chemistry”, *Pesticide Science*, **55**, 775-782, 1999.
- 6- George, N.; Kalyanasundaram, M., “Chemistry of synthetic pyrethroid insecticides – Some recent advances”, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **53**, 993-945, 1994.
- 7- Bremness, L.; “RD Home handbooks – Herbs”, 1ª edição, Reader’s Digest, 1990.
- 8- Davies, J.H.; “The Pyrethroids Insecticides”, John P. Leahey, Ed., Taylor & Francis, London and Philadelphia, 1-31, 1985.

- 9- Zito, S.W., Zieg, R.G.; Staba, E.J.; "Distribution of Pyrethrins in Oil Glands and Leaf Tissue of *Chrysanthemum cinerariaefolium*", *Planta Med.*, **47**, 205-207, 1983.
- 10- Elliott, M.; Janes, N.F., "Synthetic Pyrethroids – A New Class of Insecticide", *Chem. Soc. Rev.*, **7**, 473-505, 1978.
- 11- Schechter, M.S.; Green, N.; LaForge, F.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3165, 1949.
- 12- Elliott, M.; Farnham, A.W.; Janes, N.F.; Needham, P.H.; Pearson, B.C., "5-benzyl-3-furylmethyl Chrysanthemate: a New Potent Insecticide", *Nature*, **213**, 493-494, 1967.
- 13- Itaya, N.; *Ger.Offen.*, **1**, 926, 1969.
- 14- Elliott, M.; Janes, N.F.; Potter, C., "The Future of Pyrethroids in Insect Control", *Ann. Ver. Entomol.*, **23**, 443-469, 1978.
- 15- Elliott, M.; Farnham, A.W.; Janes, N.F.; Needham, P.H.; Pulman, D.A.; Stevenson, J.H.; "A Photostable Pyrethroid", *Nature*, **246**, 169-170, 1973.
- 16- Elliott, M.; Farnham, A.W.; Janes, N.F.; Needham, P.H.; Pulman, D.A.; "Synthetic insecticide with a new order of activity", *Nature*, **248**, 710-711, 1974.
- 17- Ohno, N.; Fujimoto, K.; Okuno, Y.; Mizutani, T.; Hirano, M.; Itaya, N.; Honda, T.; Yoshika, H., "A New Class of Pyrethroid Insecticides; α -Substituted Phenylacetic Acid Esters", *Agr. Biol. Chem.*, **38**, 4, 881-883, 1974.

- 18- Ohno, N.; Fujimoto, K.; Okuno, Y.; Mizutani, T.; Hirano, M.; Itaya, N.; Honda, T.; Yoshika, H., "2-Arylalkanoates, a New Group of Synthetic Pyrethroid Esters not Containing Cyclopropanecarboxylates", *Pesticide Science*, **7**, 241-246, 1976.
- 19- Botteghi, C.; Bona, D.D.; Paganelli, S.; Marchetti, M.; Sechi, B.; "Studies on the synthesis of chiral 2-(*p*-chlorophenyl)-3-methylbutanoic acid, a key-precursor of Fenvalerate, by hydrocarbonylation reactions", *Anales de Química Int. Ed.*, **92**, 101-107, 1996.
- 20- Miyakado, M.; Ohno, N.; Okuno, Y.; Hirano, M.; Fujimoto, K.; Yoshika, H., "Optical Resolution and Determination of Absolute Configurations of α -isopropyl-4-substituted Phenylacetic Acids and Insecticidal Activities of Their 5-benzyl-3-furylmethyl Esters", *Agr. Biol. Chem.*, **39**, 1, 267-272, 1975.
- 21- Hayashi, T.; Kawamura, N, Ito, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7876, 1987.
- 22- Elliott, M., "The Pyrethroids: Early Discovery, Recent Advances and the Future", *Pesticide Science*, **27**, 337-351, 1989.
- 23- Briggs, G.G.; Elliott, M.; Farnham, A.W.; Janes, N.F., "Structural Aspects of the Knockdown of Pyrethroids", *Pesticide Science*, **5**, 643-649, 1974.
- 24- Larsen, R.D.; Corley, E.G.; Davis, P.; Reider, P.J.; Grabowski, E.J.J., " α -Hydroxy Esters as Chiral Reagents: Asymmetric Synthesis of 2-Arylpropionic Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7650-7651, 1989.

- 25- Bellucci, G.; Berti, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S., "Enantioface differentiating additions of protected hexoses to prochiral ketenes: synthesis of optically active α -arylpropionic acids", *Gazzetta Chimica Italiana*, **118**, 451-456, 1988.
- 26- Durst, T.; Koh, K., "Asymmetric Synthesis of alpha-Halo Esters", *Tetrahedron Letters*, **33**, 45, 6799-6802, 1992.
- 27- Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Natt, F., "Asymmetric synthesis of ketoprofen: a surprising base catalyst effect during asymmetric addition of pantolactone to methyl (3-benzoylphenyl) ketene", *Tetrahedron*, **50**, 23, 6875-6880, 1994.
- 28- Camps, P.; Giménez, S., "(R)- and (S)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-1-phenyl-2-pyrrolidinone, New Chiral Auxiliaries for the Asymmetric Synthesis of α -Arylpropanoic Acids", *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 4, 991-1000, 1995.
- 29- Calmes, M.; Daunis, J.; Mai, N.; Natt, F., "A Convenient Synthesis of Optically Active Phenylglycine", *Tetrahedron Letters*, **37**, 3, 379-380, 1996.
- 30- Calmes, M.; Daunis, J.; Mai, N., "Tertiary amines: a decisive factor in the stereoselective addition of (R)-pantolactone to N-phthalyl valine ketene", *Tetrahedron*, **53**, 40, 13719-13726, 1997.
- 31- Calmes, M.; Daunis, J.; Mai, N., "Asymmetric synthesis of α -amino acids via diastereoselective addition of (R)-pantolactone to their ketenes", *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 10, 1641-1648, 1997.

- 32- Silva, E.A.; Fontes, R.A.; Castro, R.N.; Lima, M.E.F.; "Síntese de precursores úteis na preparação de piretróides"; *22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Livro de Resumos, **2**, QO-178, 1999.
- 33- Furniss, B.J.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, AR.; Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5^o edição) Logman Scientific & Technical, 696-700, 1994.
- 34- Petraghani, N.; Yonashiro, M., "The reactions of dianions of carboxylic acids and esters enolates", *Synthesis*, 521-578, 1982.
- 35- Groenewgen, P.; Kallenber, H.; van der GEN, "A Aldehyde enolates II: direct alkylation of aldehyde anions", *Tetrahedron Letters*, **5**, 491-494, 1978.
- 36- Jackman, L.M.; Lange, B.C., "Structure and Reactivity of alkali Metal Enolates", *Tetrahedron*, **33**, 2754, 2762-2764, 1977.
- 37- Adam, W.; Fick, H.H.; "Direct α -Lithiation of Phenoxyacetic Acid and Electrophilic Substitution"; *J.Org. Chem.*, **43**, 4, 772-773, 1978.
- 38- Hauser, C.R.; Chambers, W.J., "Alkylations at the α -Carbon of Phenylacetic and Diphenylacetic Acids with Benzyl Chloride and Related Halides by Alkali Amides", *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4942-4944, 1956.
- 39- Kenyon, W.G.; Kaiser, E.M.; Hauser, "Mono- and Dialkylation of Phenylacetonitrile by Means of Sodamide and Sodium Hydride. Alkylation of Diphenylacetonitrile", *J. Org. Chem.*, **43**, 4, 2937-2942, 1965.

- 40- Kenyon, W.G.; Mayer, R.B.; Hauser, C. R., "Alkylation of Phenylacetic Esters with Halides by Means of Sodium Amide in Liquid Ammonia. Comparisons with Alkylations of Phenylacetic Acid", *J. Org. Chem.* **28**, 3108, 1963.
- 41- Solomons, T. W. G., "*Organic Chemistry*", Tradução: Pereira, M.O.P., Oliveira, A. B., Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro, **3**, 783-784, 1983.
- 42- Allinger, N.L.; "*Organic Chemistry*", Tradução: Alencastro, R.B., Editora Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro, 477, 1976.
- 43- Anders, E.; Ruch, E.; Ugi, I., "The Stereoselective Acylation of Racemic Secondary Alcohols with Phenyltrifluoromethylketene as an Experimental Test of the Stereochemical Analogy Model", *Angew. Chem. internat. Edit.*, **12**, 1, 25-29, 1973.
- 44- Tidwell, T. T., "Ketene Chemistry: The Second Golden Age", *Acc. Chem. Res.*, **23**, 9, 273-279, 1990.
- 45- Seikali, H. R.; Tidwell, T. T., "Addition reactions of ketenes", *Tetrahedron*, **42**, 10, 2587-2613, 1986.
- 46- Brady, T. W.; Patel, A.D., "Halogenated Ketenes. XXIV. Cycloaddition of Alkylhaloketenes and Methylene-cycloalkanes. Spiro Compounds", *J. Org. Chem.*, **38**, 24, 4106-4108, 1973.
- 47- Dey, P.D.; Sharma, A.K.; Bharatam, P.V.; Mahajan, M.P., "Regioselective [4+2] cycloaddition versus nucleophilic reactions of *N*-Arylamino Substituted 1,3-diaza-1,3-butadienes with ketenes:

- Synthesis of Pyrimidinone and fused Pyrimidinone derivatives Part II”, *Tetrahedron*, **53**, 40, 13829-13840, 1997.
- 48- Brady, T. W.; Yi Qi Gu, “Cycloadditions of (Alkylaryl)amino)ketenes with Imines. *cis*-3-Amino-2-azetidinones”, *J. Org. Chem.*, **54**, 12, 2838-2842, 1989.
- 49- Jähme, J.; Rüchardt, C., “Base Catalyzed Asymmetric Induction of the Reaction of Methyl(phenyl)ketene with 1-Phenylethanol: Method of Obtaining Hydratopic Acid in High Enantiomeric Purity”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 10, 885-887, 1981.
- 50- Salz, U.; Rüchardt, C., “High asymmetric induction in the base catalyzed reactions of ethyl phenyl ketene with 1-phenylethanol and 2,2-dimethyl-phenylpropanol”, *Tetrahedron Letters*, **23**, 39, 4017-4020, 1982.
- 51- Calmes, M.; Glot, C.; Martinez, J., “Investigation into the enantioselective protonation of enolate Schiff bases with *R*-pantolactone”, *Tetrahedron Asymmetry*, **12**, 49-52, 2001.
- 52- Calmes, M.; Escale, F.; Glot, C.; Rolland, M.; Martinez, J.; “Asymmetric Synthesis of (*S*)- β^2 -Homoaryl glycines”, *Eur. J. Org. Chem.*, 2459-2466, 2000.
- 53- Dehmlow, E. V.; Slopianka, M., “Stereochemie der Dimerisierung von unsymmetrisch substituierten Ketoketenen”, *Liebigs Ann. Chem.*, 572-593, 1979.

- 54- Koh, K.; Bem, R. N.; Durst, T., "Reaction of (R)-pantolantone esters of alpha-bromoacids with amines A remarkable synthesis of optically active alpha-amino esters", *Tetrahedron Letters*, **34**, 28, 4473-4476, 1993.
- 55- El Achqar, A; Boumzebra, M.; Roumestant, M.L.; Viallefont, P., "2-hydroxy-3-pinane as chiral auxiliary in the asymmetric synthesis of α -amino acids", *Tetrahedron*, **44**, 17, 5319-5332, 1988.
- 56- Lima, M.B., "Reações de Aldol e α -alquilação de enolatos mediadas pelo (1R, 2R, 3S, 5R)-3-O-benzilpinenodiol como auxiliar de quiralidade, *Tese de Mestrado*, IQ-UFF, 2000.
- 57- a) Mors, W.B.; Rizzini, C.T.; "Botânica Econômica", E.P.U., São Paulo, 149, 1976.
- b) French, L.G.; *J.Chem. Ed.*, **72**, 484-494, 1995. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.;
- 58- Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, 1966.