UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DO (+)-PENDULOL

Claudio Viegas Junior
Químico Industrial

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande de Sul para a obtenção do título de Mestre em Química.

17 de abril de 1998.

O presente trabalho foi realizado entre março/1995 e março/1998, no Instituto de Química da UFRGS, sob orientação da Profa. Dra. Beatriz Soares Machado Tenius, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto.



Claudio Viegas Junior

Esta Dissertação foi julgada para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**, e aprovada em sua forma final, pela orientadora e pela Comissão Examinadora, no Curso de Pós-Graduação em Química.

Orientadora:

Profa. Dra. Beatriz Soares Machado Tenius
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Ursula Brocksom
Departamento de Química
Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Adriana Raffin Pohlmann
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico este trabalho aqueles que fazem de seus sonhos os meios para alcançar a glória da conquista.

Aos cientistas, tão desvalorizados e subjulgados num país que clama por ter uma identidade própria, dignidade e mais justiça social.

Brasil, país de contrastes, de inversão de valores, paraíso da corrupção e palco para governos vendidos e desvairados, comprometidos com o crescer descontrolado dos que já são grandes.

Num cenário destes, a ciência tem um desafio muito maior do que gerar e desenvolver o conhecimento: deve primeiro mostrar a que existe. Que através dela uma nação se torna livre, soberana, competente e capaz de se impor perante um mundo de tecnologia que faz o hoje ser ontem, num piscar de olhos.

Que nossas Universidades Públicas e Gratuitas continuem a abrigar pesquisadores e professores de vocação, de pós-graduandos que honrem e saibam defender seu espaço, de alunos de graduação cada vez mais convictos de sua importância no contexto social e político, num futuro tão sinistro e incerto. Que continuemos a trabalhar juntos para barrar o delírio do capitalismo e da globalização e a mostrar que Aqui, sem dinheiro fácil, com salários indignos e todo o desmonte imposto, o idealismo, a convicção nos princípios que defendemos e o amor pelo que desenvolvemos farão a pesquisa básica de hoje, mostrar-se aplicada e indispensável amanhã, não negando o que até hoje se consagrou como ciência.

AGRADECIMENTOS

- **À Beatriz**, professora, orientadora e amiga. Descobri o amor pela química orgânica graças ao seu empenho em ensinar e desejar que seus alunos aprendessem sempre mais e melhor, a olhar para frente e que onde quer que fossem, que fossem vencedores. Colocou-me sempre as melhores oportunidades e soube ser amiga afetiva e rígida, quando conveniente. Aprendi, cresci, e dedico-te este mérito.
- **Ao Eduardo Rolim**, meu grande amigo, com quem tive a grata satisfação de trabalhar durante seu mestrado e aprender a sentir-me no laboratório K 210, como numa extensão da minha casa. Muitas discussões sobre química e política, fizeram-me crescer profissional e pessoalmente. Muito do que sei, devo a ti. Obrigado.
- **À Adri**, pelo seu amor. Este trabalho começou quando ainda trabalhavas no laboratório; fizemos e publicamos juntos alguns dos resultados que apresento aqui. Obrigado, por suportar os momentos difíceis, onde tivestes que aceitar minha ausência e dedicação à elaboração desta dissertação. Tive que sacrificar muito da nossa vida, e saber que estavas ao meu lado foi indispensável para chegar ao fim,... ou ao começo do que vem pela frente.
- **À Lyn**, minha grande e querida amiga, colega desde a primeira disciplina de química na graduação. Há 9 anos estudamos sempre juntos, aprendemos, sofremos, nos formamos, e construímos uma amizade linda, sólida, sincera, de confiança mútua incondicional, que sempre foi nossa base de apoio para compreendermos e enfrentarmos os momentos mais delicados e comemorar os mais felizes pelos quais passamos. Como não poderia deixar de ser este trabalho tem a tua influência e parte do brilho da nossa amizade.
- Aos **meus pais** e **avós**, que sempre estiveram ao meu lado, dando-me todo o suporte material e afetivo, necessários para chegar a este momento. Seu empenho e dedicação foram meus principais exemplos a seguir e rechear de amor e responsabilidade tudo o que faço e o que sou. Um grande beijo a vocês.

- **À minha irmã**, pelo carinho que sempre destinou-me.
- Ao **Edu** e ao **Leonardo**, meus cunhados, por tanta paciência e dedicação em me alfabetizar frente ao computador. Sem vocês eu teria sido engolido por ele, e este trabalho...quem sabe.
- **Aos colegas do laboratório**, Dennis, Rossana, Everton, Pablo, Lú, Brenno, por formarem aquele ambiente tão saudável de trabalho onde a amizade, a solidariedade e a vontade de ensinar/aprender tanto nos impulsionou para frente.
- À **Andreza**, que rapidamente mostrou-se com "ótima mão" na bancada e que muito me auxiliou no final da parte experimental, quando tivemos que refazer o material de partida. Continua sendo a ótima aluna que és. Obrigado.
- À **Ana Claudia**, aluna exemplar que tive o privilégio de conhecer. Trouxe-a para trabalhar no laboratório e por sua graça e simpatia, já conquistou a todos. Em pouco mais de 2 meses, demostrou talento e dedicação ao que faz, recomeçando a síntese do pendulol, que agora faremos funcionar. Obrigado pelo carinho e pela amizade.
- Aos professores **Valentin Costa** e **Marco Araújo**, juntamente com a prof. Beatriz, por terem sido os melhores professores que tive, tanto pelo que sabem como pelo que fazem, e que são hoje meus exemplos a seguir e, quem sabe um dia, alcançar.
- **Aos amigos do K2**, em especial ao Fernando, João, Mariane, Rachel, Hermes, Leandra e Karen, pelos cafezinhhos e bate-papos que tanto serviram para aliviar a pressão da "síntese que empaca e não anda".
- Ao **Edson Melo** e a **Joyce Espíndola Martins** pelos espectros de RMN e IV. Pelo profissionalismo que sempre os caracterizou e que nem sempre é valorizado por todos.
- À **Elga, ao Ricardo, à Totô, ao Righi, ao Fernando Reis, ao Sr. Manoel, à Janete, à Neusa,** pelo seu profissionalismo e tantos "galhos quebrados".
- Aos demais amigos e familiares que souberam compreender os momentos de ausência, mas mesmo à distância, estiveram influenciando o sucesso a ser alcançado.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- AIBN - Azo-*bis*-isobutironitrila
- AMCPB - ácido *m*-cloroperbenzóico
- APNB - ácido *p*-nitrobenzóico
- B^- - base de Lewis
- Bz - benzoil
- CCD - cromatografia em camada delgada
- CG - cromatografia em fase gasosa
- d - dubleto
- dd - duplo-dubleto
- DEAD - Azo-*bis*-dicarboxilato de dietila
- DHC - di-hidrocarvona
- DMAP - 4-N,N-dimetilaminopiridina
- DMD - dimetildioxirana
- DS - diastereosseletividade facial
- e^- - elétron
- Et - etila
- EVC - etilvinilcetona
- I.V. - infra-vermelho
- K-selectride® - Tri-sec-butilborohidreto de potássio
- L-selectride® - Tri-sec-butilborohidreto de lítio
- MED - metiletildioxolana
- m - multipleto
- Ms - mesila ou metanossulfonila
- MsCl - cloreto de metanossulfonila
- MVC - metilvinilcetona
- Nu^- - nucleófilo

- Oxone® - hidrogenomonoperssulfato de potássio
- PNB - para-nitrobenzoil
- Py - piridina
- RMN - ressonância magnética nuclear
- s - singleto
- t - tripleto
- t.a. - temperatura ambiente
- *t*-Bu - *terc*-butila
- THF - tetrahidrofurano
- TMS - tetrametilsilano
- TsCl - cloreto de para-toluenossulfonila
- TsOH - ácido *p*-toluenossulfônico
- tt - triplo-tripleto
- Xt - xantato
- δ - deslocamento químico

* O termo "mismatched" (par descombinado) foi utilizado em inglês, por ser de uso corrente na literatura e por não apresentar tradução usual para o português.

Partes deste Trabalho que foram anteriormente apresentados:

1. **"Sobre a Síntese do (+)-Pendulol",** Claudio Viegas Jr.(PG) e Beatriz S.M. Tenius (PQ), apresentado na 20ª Reunião Anual da SBQ - Poços de Caldas - maio de 1997.

2. **"Sobre a Síntese do (+)-Pendulol",** Beatriz S.M. Tenius, Claudio Viegas Junior e Eduardo R. de Oliveira, apresentado no V Encontro de Química da Região Sul - SBQ Regional Sul, em Porto Alegre - outubro de 1997.

RESUMO

Palavras-Chave: sesquiterpenos eudesmanos, anelação de Robinson, adição de Michael, alquilação desracemizante, *Kleinia pendula*, 4α-H-eudesman-5α-ol.

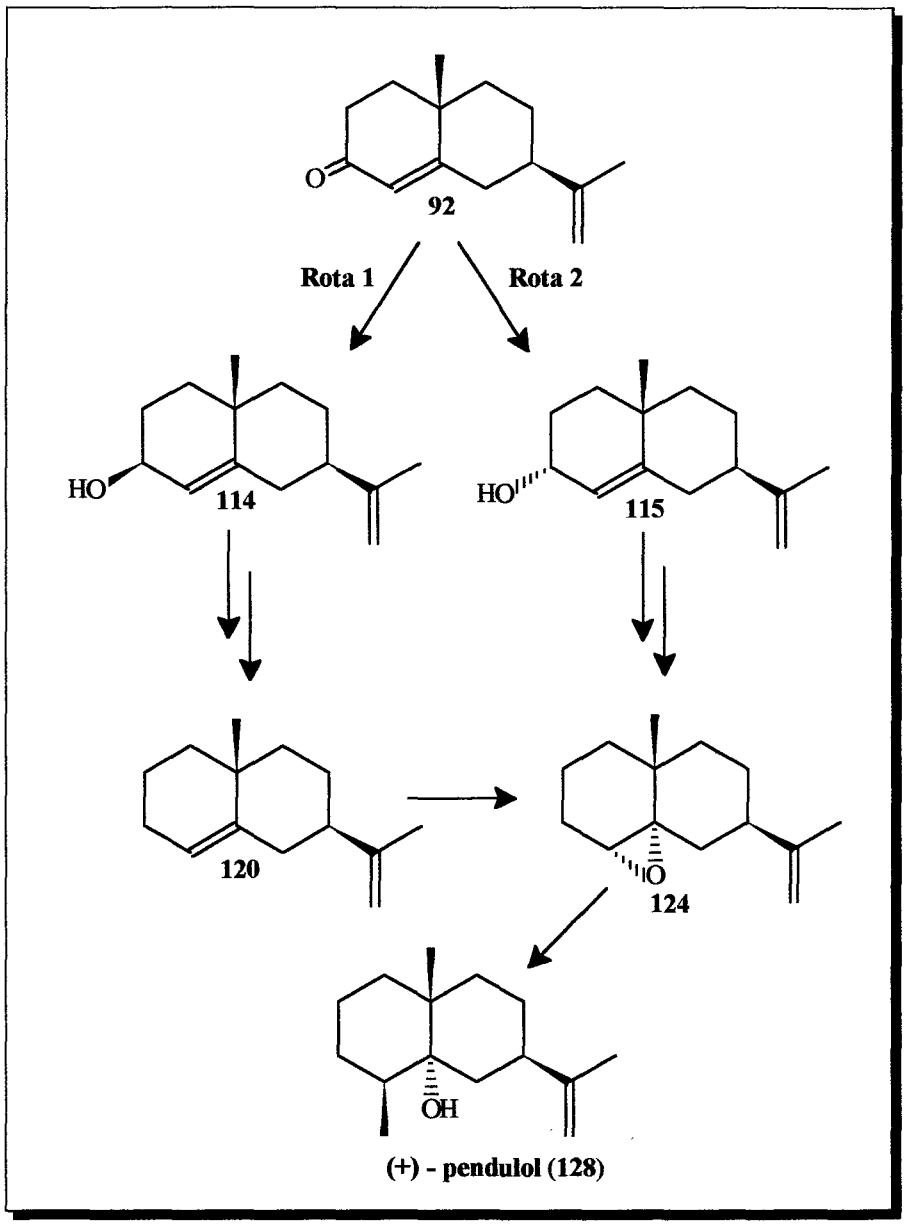
Duas abordagens foram estudadas para a síntese enantiosseletiva do (+)-4α-H-eudesman-5α-ol ou (+)-pendulol (**128**) (esquema 1).

Numa primeira rota sintética (Rota 1), construiu-se enantiosseletivamente a octalona **92** , por uma reação de anelação de Robinson assimétrica via imina quiral. A redução da octalona **92**, produziu o β-álcool **114**, que por desoxigenação do carbono C-3, forneceu a octalina **120**. Contando com a possibilidade da metila angular induzir estereosseletividade na epoxidação da ligação dupla endocíclica na octalina **120**, tentou-se a obtenção do α-epóxido **124**. Entretanto, este foi obtido em uma mistura equimolecular com seu diastereoisômero, o β-epóxido **124a**.

Numa segunda alternativa sintética (Rota 2), foi estudada a redução da octalona **92** L-selectride® de modo a obter-se o α-álcool **115**. A complexação da α-hidroxila do substrato com o agente epoxidante, com posterior desoxigenação do carbono C-3, poderia permitir a preparação estereosseletiva do epóxido **124**. O resultado desta etapa de redução não forneceu o produto esperado em rendimento apreciável, o que conduziu à utilização da metodologia de inversão da configuração da hidroxila em **114**, desenvolvida por Mitsunobu. O α-álcool **115** foi obtido e epoxidado fornecendo o epoxi-álcool **135**. As tentativas de desoxigenação do carbono C-3

via xantato não forneceram o α-epóxido **124**. Desta forma optou-se pela abertura do anel oxirano em **135**, sendo obtido o diol **137**.

Este foi submetido à mesilaçãoda hidroxila em C-3 com posterior redução por $LiAlH_4$, o que forneceu uma mistura de prováveis produtos de eliminação, não permitindo a obtenção do (+)-pendulol (**128**)



esquema 1: rotas sintéticas para a síntese enatiosseletiva do (+)-pendulol

ABSTRACT

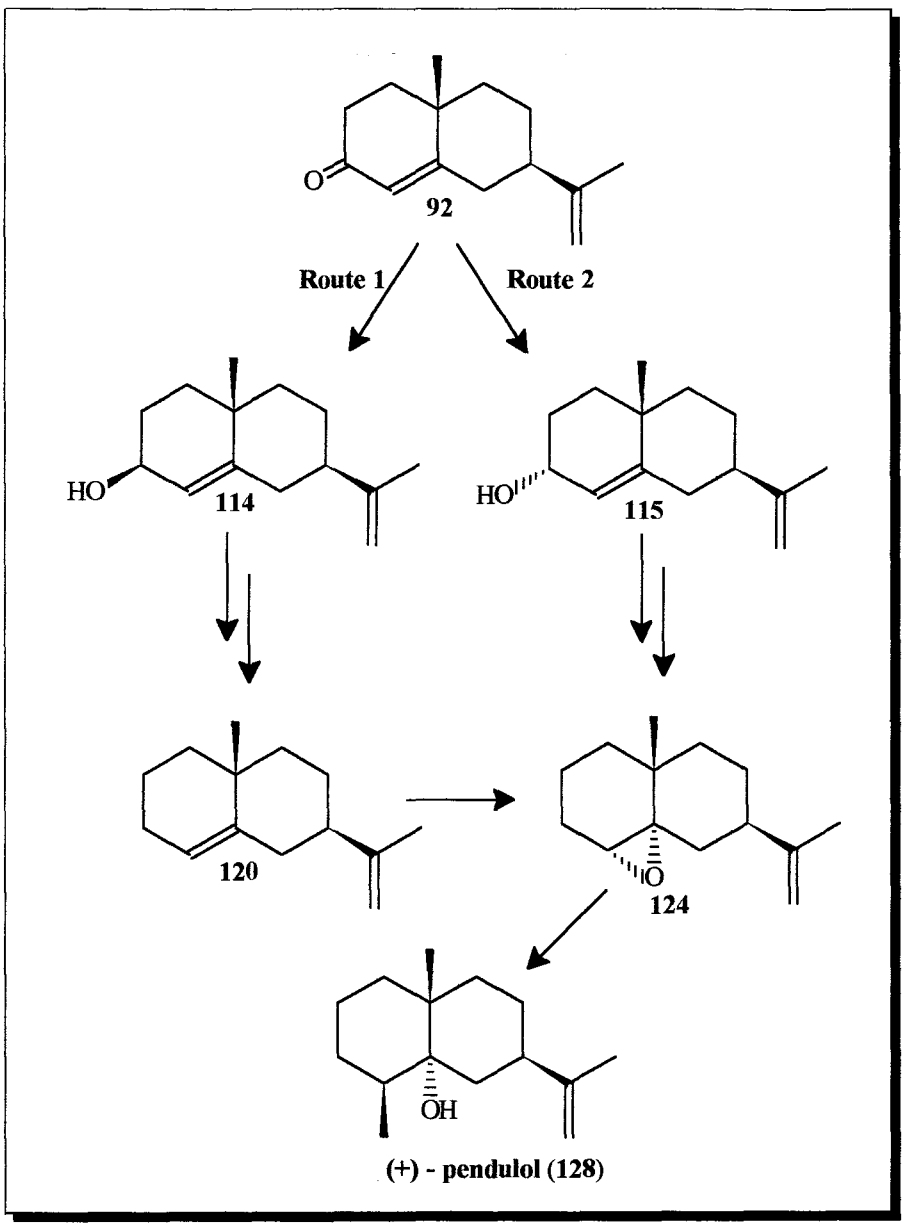
Keywords: eudesman sesquiterpenes, Robinson annulation, Michael addition, deracemizing alquilation, *kleinia pendula*, (+)-4α-H-eudesman-5α-ol.

Two approaches were studied to the enantioselective synthesis of (+)-4α-H-eudesman-5α-ol or (+)-pendulol (**128**) (scheme 1).

On a first synthetic route (route 1), the octalone **92** was prepared by a Robinson annulation reaction via chiral imine. The reduction of compound **92** and deoxigenation on the C-3 carbon of the correspondent β-alcohol **114,** led to the octalin **120**. We expect that the angular methyl group could exerce sterical hindrance on the β-face of the biciclic sistem and thus directec de epoxidation to the opposite side to afford the epoxide **124** estereosselectively. However, the desired epoxide **124** was obtained in an equimolecular mixture with the diastereoisomer **124a**.

On a second alternative synthetic route (route 2), was studied reduction of octalone **92** L-selectride® to afford the α-alcohol **115**. The expected complexation of the α-hidroxyl group to the epoxidizing agent could permit the stereoselective preparation of epoxide **124**. the result of this step doens't led to the expected product in good yield. So one alternative was the invertion of the hidroxyl configuration on carbon C-3 in compound **114**, via Mitsunobu methodology. The α-alcohol **115** was obtained and epoxidized to afford the epoxi-alcohol **135**. All affords to deoxigenate the C-3 carbon via xantate do not permit the preparation of the epoxide **124**. So, the oppenning of the oxirane ring in compound **135** was done first, ledding to the diol **137**. This compound was submitted to mesylation folowed by reduction, ledding

to a mixture of probable elimination products, but de (+)-pendulol (**128**) was not detected.



scheme 1: synthetic routes to the enantioselective synthesis of (+)-pendulol (**128**)

ÍNDICE

1. **Introdução** 001
1.1. Os Sesquiterpenos Eudesmanos 001
1.2. Medida da Estereosseletividade 003
1.3. As Primeiras Abordagens Sintéticas 004
1.4. Controle Estereoquímico 007
1.4.1. Controle pelo Substrato 007
1.4.2. O Uso de Catalisadores Quirais 017
1.4.3. Dupla Indução Assimétrica 019
1.4.3.1. Seletividade Diastereofacial 020
1.5. O Uso de Iminas como Auxiliares Quirais 025
1.6. Alquilação Desracemizante na Preparação Enantiosseletiva de Eudesmanos 029

2. **Objetivo** 037

3. **Resultados e Discussão** 041
3.1. Redução da *R*-(-)-carvona (**93**) 041
3.2. Preparação do Material de Partida - a Octalona **92** 044
3.2.1. Preparação da Enamina **99** 044
3.2.2. Adição de Michael 045
3.2.3. Condensação Aldólica das Bicetonas **101** e **102** 047
3.3. Redução da Octalona **92** 052
3.4. Acetilação do β-álcool **114** 057
3.5. Desoxigenação de C-3 do Acetato Alílico **116** 060
3.6. Tiocetalização da octalona **92** 064
3.7. Redução do Tiocetal **121** 067

3.8. Epoxidação da Octalina **120** 070
3.9. Epoxidação da Octalona **92** 076
3.10. Epoxidação do β-álcool **114** 078
3.11.Redução da Octalona **92** com L-selectride® 083
3.12. Esterificação de Mitsunobu 086
3.13. Hidrólise do Éster **133** 090
3.14. Epoxidação Estereosseletiva do Álcool **115** 093
3.15. Tioesterificação do Epoxi-álcool **135** 096
3.16. Redução do Xantato com *n*-Bu_3SnH 097
3.17. Abertura do Anel Oxirano do Epoxi-álcool **135** 100
3.18. Mesilação do Álcool **138** 105
3.19. Redução do Mesilato **139** 107
3.20. Mesilação do Diol **137** 110
3.21. Redução do Mesilato **141** 111

4. **Parte Experimental** 114
Preparação de [5*R*]-2-metil-5-isopropenilciclohexanona (**17**) 115
Preparação de [2*S*,5*R*]-2-metil-2-butil-5-isopropenilciclo hexanona (**101**) 116
Preparação de [7*R*,10*S*]-7-isopropil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octal-3-ona (**92**) 117
Preparação de [7*R*,10*S*]-3-etilenoditioxi-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$ octalina (**121**) 118
Preparação de [7*R*,10*S*]-7-isopropil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (**122**) 119
Preparação de [3*S*,7*R*,10*S*]-3-hidroxi-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$ octalina (**114**) 120
Preparação de [3*S*,7*R*,10*S*]-3-O-acetil-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (**116**) 121
Preparação de [7*R*,10*S*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (**120**) 122
Preparação de [4*R*,5*S*,7*R*,10*S*]-4,5-epoxi-7-isopropenil-10-metil-decalina (**124**) 123

Preparaçãodo [4*R*]-1 metil-1,2-epoxi-4-isopropenilciclohexano (**126**) .. 124
Preparação de [3*S*,4*S*,5*R*,7*R*,10*S*]-3-hidroxi-4,5-epoxi-7-isopropenil-10-metildecalina (**129**) 125
Redução de [7*R*,10*S*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octal-3-ona (**92**)..... 126
Redução da [7*R*,10*R*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octa-3-ona (**91**) 127
Preparação de [3*R*,7*R*,10*S*]-3-*p*-nitrobenzoato-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (**133**) 128
Preparação de [3*R*,7*R*,10*S*]-3-hidroxi-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octatalina (**115**) 129
Preparação de [3*R*,4*R*,5*S*,7*R*,10*S*]-3-hidroxi-4,5-epoxi-7-isopropenil-10-metildecalina (**133**) 130
Preparação de [3*R*,4*R*,5*S*,7*R*,10*S*]-3-metilditiocarbonato-4,5-oxatiolano-7-isopropenil-10-metil-decalina (**136a**) 131
Preparação de [3*R*,4*S*,5*S*,7*R*,10*S*]-3,5-di-hidroxi-4,10-dimetil-7-isopropenildecalina (**137**) 132
Preparação de [3*S*,4*S*,5*S*,7*R*,*10*S]-3-metilsulfonil-4,10-dimetil-7-isopropenildecalina (**139**) 133
Preparação de [4*S*,5*S*,7*R*,10*S*]-4,10-dimetil-7-isopropenildecalina (**140**)..... 134
Preparação de [3*R*,4*S*,5*S*,7*R*,10*S*]-3-*O*-metanossulfonil-4,10-dimetil-5-hidroxi-7-isopropenildecalina (**141**) 135

5. **Conclusões** 137

6. **Referências Bibliográficas** 139

7. **Curriculum Vitae**..... 148

1. INTRODUÇÃO

1.1. Os Sesquiterpenos Eudesmanos

Através da química de produtos naturais e de outras especialidades como a farmacologia tem-se encontrado uma diversidade enorme de novas drogas que apresentam atividades biológicas de interesse como antifúngicos, contraceptivos, antimaláricos, antiinflamatórios, essências, entre muitas outras. O isolamento e a identificação das substâncias ativas destes extratos têm revelado uma enorme quantidade de novos fármacos, que não obstante suas propriedades biológicas peculiares, têm se mostrado interessantes alvos sintéticos, pelo desafio de construção de unidades estruturais e transformações químicas nunca antes realizadas em laboratório, ou, mais recentemente, pela necessidade de controle estereoquímico. Na maioria dos casos, a esteroquímica está diretamente relacionada com a atividade biológica, o que tem impulsionado o desenvolvimento de um grande número de auxiliares quirais e técnicas de construção estereosseletiva de centros estereogênicos.

Os sesquiterpenos eudesmanos são terpenos naturais ou sintéticos, que apresentam 15 carbonos em sua estrutura, sendo formalmente derivados de 3 unidades do isopreno (**1**) (figura 1). Porém, o que lhes confere a nomenclatura de eudesmanos é o esqueleto bicíclico **2** (figura 1), com um grupo isopropila na posição C-7 e dois outros substituintes carbônicos nas posições C-4 e C-10, cuja numeração foi definida por McMurry[1] em 1960.

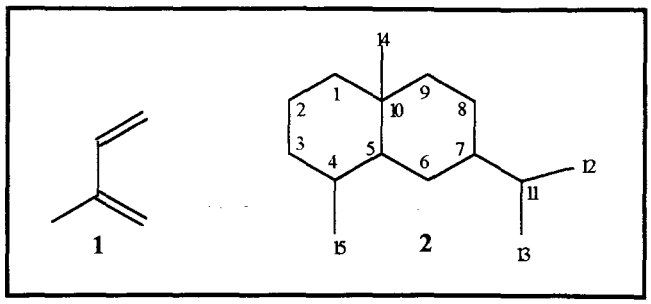


figura 1: isoppreno (**1**) e esqueleto eudesmânico **2**

A família dos eudesmanos é a mais numerosa dentre os sesquiterpenos naturais e até recentemente têm sido isolados novos compostos[2-12]. A grande maioria destes compostos apresenta interessantes atividades biológicas[2-12] como por exemplo, imuno-estimulante (**3**), ação contraceptiva (**4**), atividade no sistema digestivo (**5**), ação inseticida (**6**), antimaláricos (**7**) e (**8**) (figura 2).

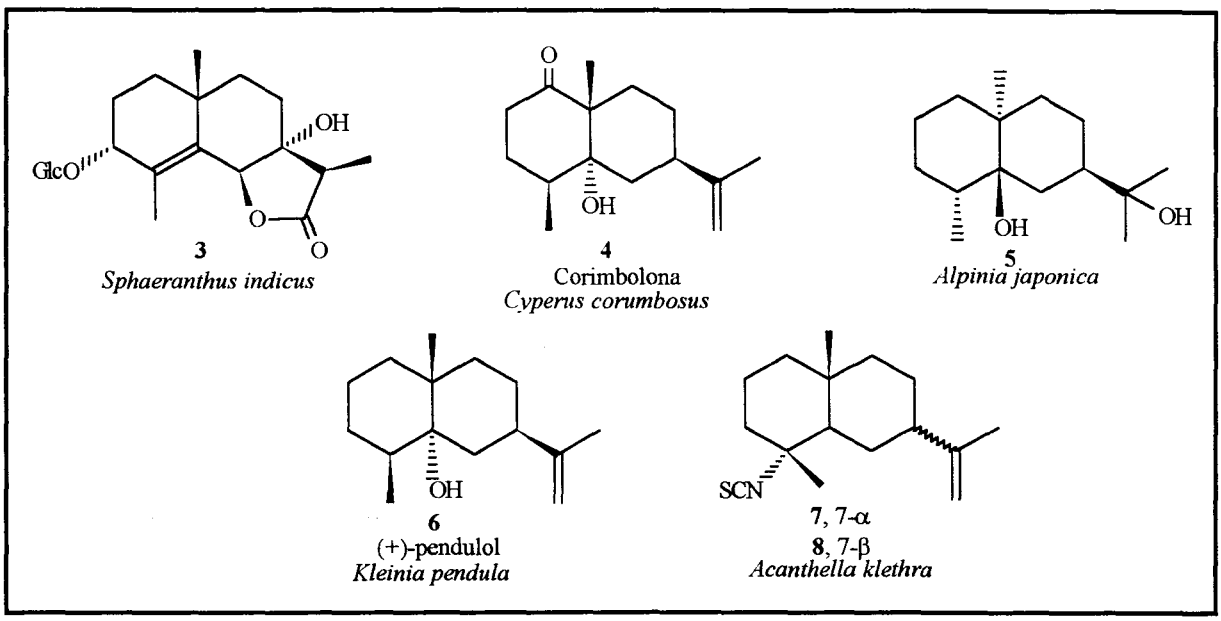


figura 2: alguns sesquiterpenos eudesmanos recentemente isolados

A diversidade de propriedades terapêuticas em potencial, a dificuldade de obtenção direta em quantidades apreciáveis de fontes naturais, as características estruturais particulares, como a relação *cis* entre

os substituintes nas posições C-10 e C-7 (existente na maioria dos compostos naturais) e *trans* (em alguns casos) e a quantidade de centros estereogênicos a serem controlados, têm motivado muitos estudos e grandes avanços na síntese assimétrica de compostos bioativos.

Alguns exemplos de eudesmanos naturais[13-18], obtidos sinteticamente, como a α-ciperona (**9**), o ocidentalol (**10**), a α-santonina (**11**) e o α-agarofurano (**12**), são mostrados na figura 3.

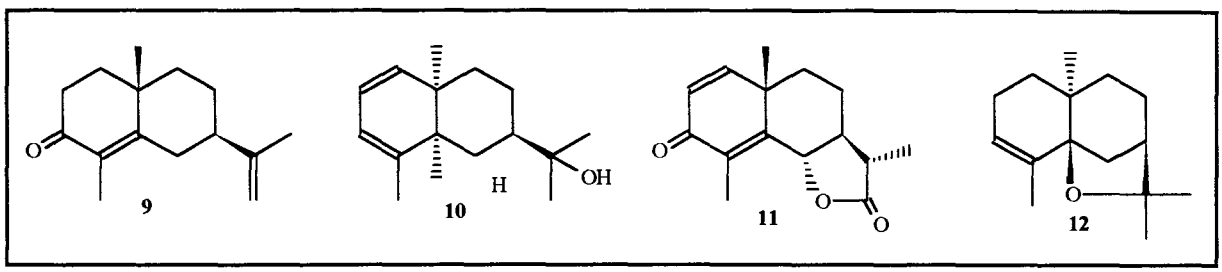


figura 3: alguns sesquiterpenos eudesmanos obtidos sinteticamente

1.2. Medida da Estereosseletividade

Uma vez que a atividade biológica de um composto quiral, é dependente da pureza ótica (na maioria dos casos), tornou-se necessária uma evolução em termos de metodologias sintéticas, abrindo caminho para o desenvolvimento de rotas que levem ao controle da estereosseletividade nas reações. Por esta abordagem, propõe-se rotas sintéticas que permitam a obtenção diastereo e/ou enantiosseletiva do composto alvo, com os maiores rendimentos óticos e químicos possíveis.

Chama-se rendimento ótico o excesso diastereo (e.d.) ou enantiomérico (e.e.) obtido para um determinado composto sintetizado, ou seja, o quanto um isômero **A** foi produzido a mais do que outro, **B**. Assim, quando tratar-se de diastereoisômeros, pode-se separar os produtos e mede-se diretamente o e.d. pela diferença da proporção entre **A** e **B** (e.d.%=%**A** -

%**B**). Assim, numa reação hipotética onde se obtenha 60% de um diastereoisômero **A** e 40% de outro, **B**, tem-se que o e.d.= 60-40= 20%.

Quando tratar-se com enantiômeros, separáveis somente por um meio quiral, pode-se medir o e.e. por métodos indiretos, como a polarimetria, o uso de RMN com reagentes de deslocamento ou solvente quiral e cromatografia gasosa com fase fixa (suporte) quiral[24,25]. Quando utilizar-se a polarimetria, tem-se que e.e.= $\alpha_{obs}/\alpha máx$, onde α_{obs} é a medida do desvio ótico da mistura de enantiômeros e αmax é a medida do desvio ótico do enantiômero em excesso, quando puro.

1.3. As Primeiras Abordagens Sintéticas

Um dos maiores obstáculos enfrentados pelos químicos orgânicos sintéticos é, sem dúvida, o controle estereoquímico dos centros estereogênicos envolvidos em cada composto. Vários compostos, tidos como oticamente puros, sintetizados nas décadas de 30 a 60 , como o α-, β-, γ-eudesmol[22,23,26] (**27a**), (**27**) e (**27b**), a (+)-carissona (**44**), e a α-ciperona (**9**), na realidade se tratavam de misturas racêmicas ou de diastereoisômeros dificilmente separáveis (figura 4).

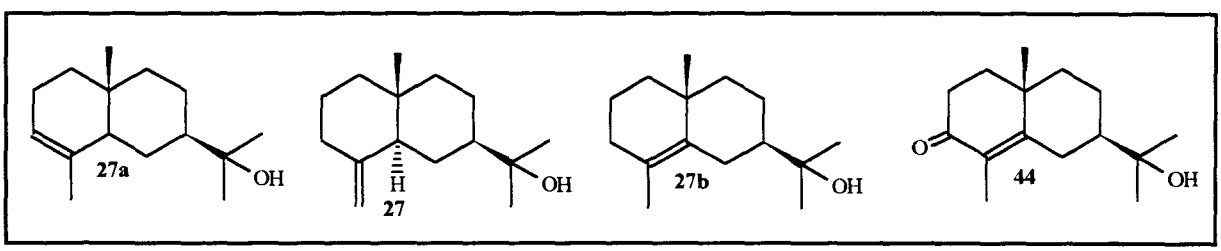


figura 4: α-eudesmol (**27a**), β-eudesmol (**27**), γ-eudesmol (**27b**) e (+)-carissona (**44**)

Exemplo disto, é a síntese da α-ciperona **9** realizada por McQuillin[19] em 1937. Esta rota foi muito explorada em virtude deste composto ser um excelente intermediário sintético, e na realidade o produto obtido, cuja estrutura foi considerada idêntica à da (+)-α-ciperona (**9**), se tratava de uma mistura da (-)-α-ciperona (**9a**) com seu epímero, a *epi*-10-α-ciperona (**16**) (figura 5).

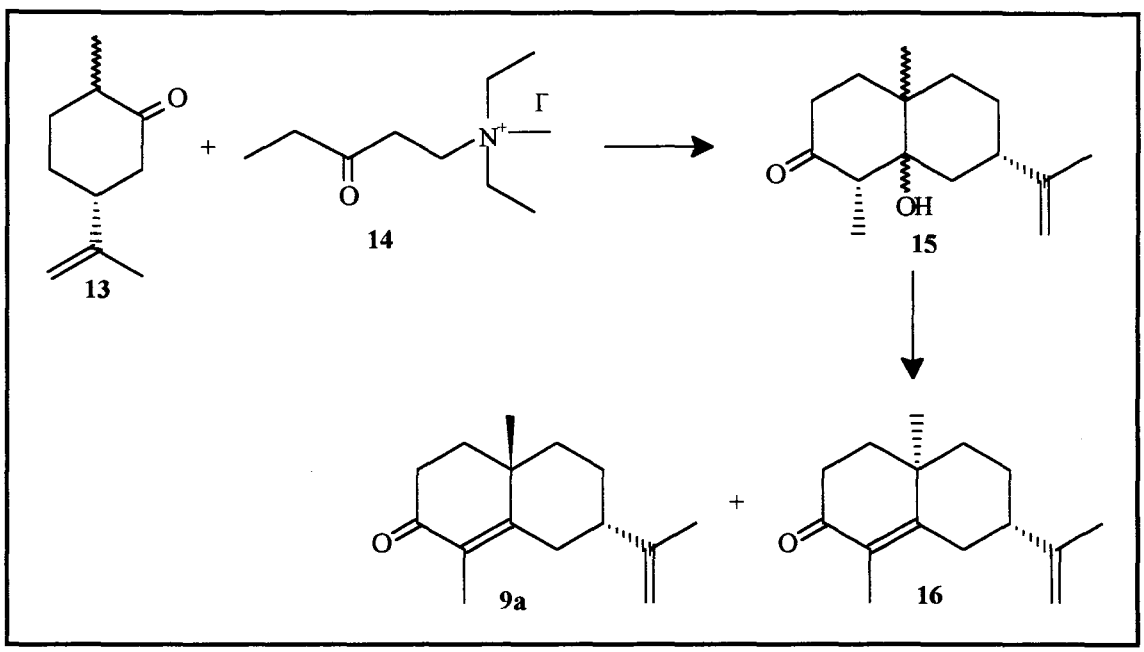


figura 5: síntese da (-)-α-ciperona (**9a**) e da *epi* α-ciperona (**16**) realizada por McQuillin

A síntese foi realizada por reação de anelação de Robinson entre a (-)-di-hidrocarvona ((-)-DHC) (**13**) e a base de Mannich (**14**), produzindo o cetol **15** que era então desidratado, fornecendo os compostos **9a** e **16**.

Mais tarde, em 1955, Howe e McQuillin[20] reinvestigaram este resultado, repetindo a reação entre a (+)-DHC (**17**) e a base **14**, obtendo uma mistura do cetol **18** e da (+)-α-ciperona (**9**), separados através de suas oximas (figura 6).

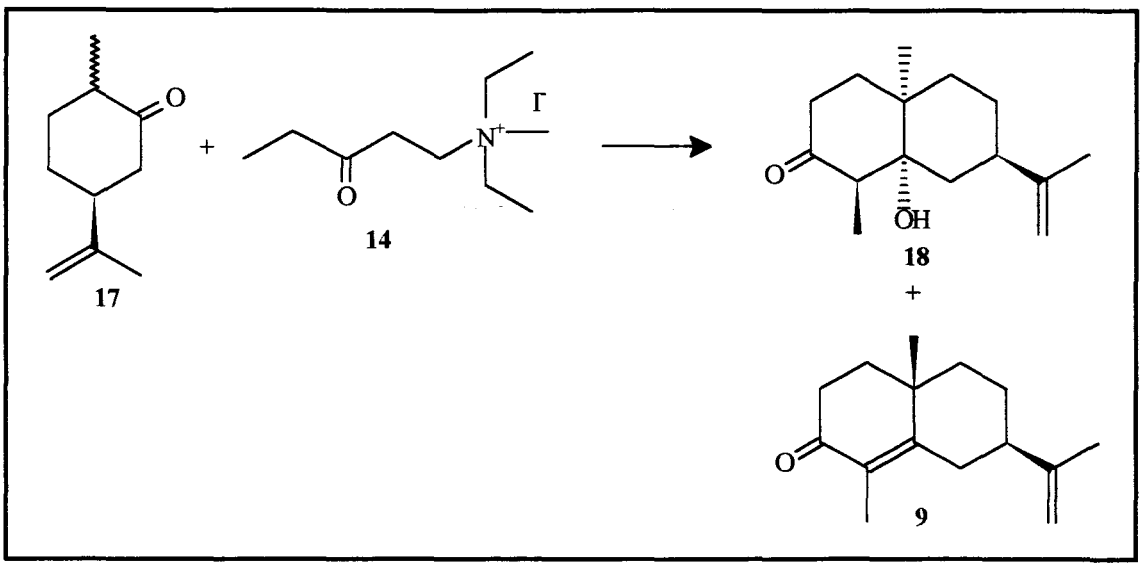


figura 6: síntese da (+)-α-ciperona (**9**) realizada por Howe e McQuillin

Entretanto, este método permitiu a preparação do composto **9** com baixos rendimentos (4%), sempre acompanhado do cetol **18** majoritário, o que levou outros pesquisadores a buscar a síntese da (+)-α-ciperona a partir de matérias-primas mais elaboradas, que já possuissem o carbono C-10 com a configuração definida. Assim, Piers[21] sintetizou a α-ciperona (**9**), partindo da (-)-α-santonina (**11**), em 8 etapas e 20% de rendimento (figura 7).

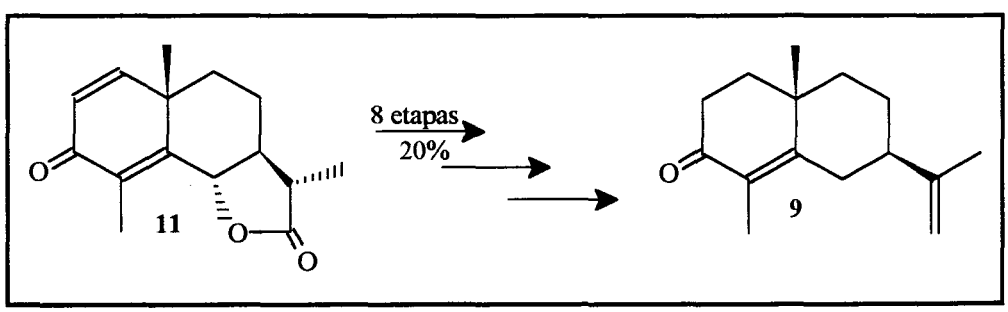


figura 7: síntese da (+)-α-ciperona **9** a partir da α-santonina realizada por Piers

1.4. Controle Estereoquímico

O controle estereoquímico é possível quando os estados de transição que levam a cada estereoisômero forem diastereoisoméricos e, portanto, possuirem energias livres diferentes, permitindo que um se forme mais rapidamente que o outro. Isto pode ser realizado segundo 4 abordagens:

- controle pelo substrato, onde utiliza-se um substrato oticamente puro;
- controle pelo reagente, onde utiliza-se um reagente oticamente puro, e este distingue as faces pró-quirais do substrato.
- pelo uso de catalisadores quirais;
- pelo uso de substrato e reagente quirais, sendo este processo chamado de dupla indução assimétrica.

1.4.1. Controle pelo Substrato

O controle pelo substrato foi a primeira forma de tentar-se contornar o maior problema na síntese de eudesmanos, a estereoquímica, uma vez que há bons métodos para a construção do esqueleto decalínico[27,28] sob forma racêmica. A utilização de compostos constituintes do pool quiral, e que portanto fossem abundantes, de baixo custo e oticamente puros, possuindo algum dos centros estereogênicos desejados na molécula alvo, fez com que a (*S*)-(+)-carvona (**42**), a tujona (**34**) e a (-)-carona (**31**) (figura 8) fossem extensamente exploradas na preparação de eudesmanos mais complexos.

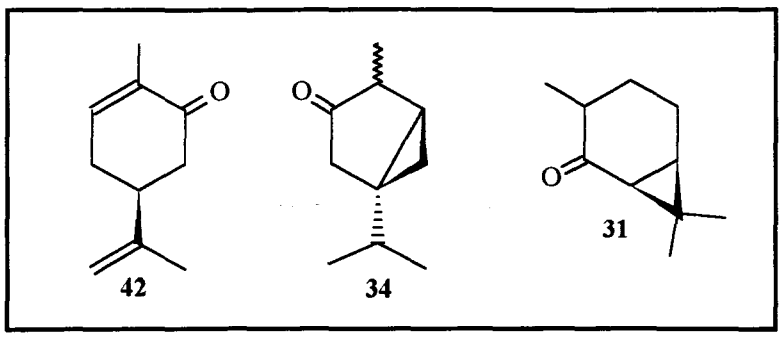


figura 8: *S*-(+)-carvona (**42**), tujona (**34**) e carona (**31**)

As diversas metodologias adotadas para a síntese estereosseletiva de eudesmanos sempre mostraram como principal preocupação o controle estereoquímico dos centros C-7 e C-10. A reação de anelação de Robinson têm sido o principal método para a preparação de tais compostos, como já foi mostrado para a α-ciperona (**9**). Entretanto, este método fornece como produtos majoritários, intermediários com os substituintes em C-7 e C-10 com relação *trans*, o que não é interessante uma vez que a maioria dos compostos eudesmansos naturais possuem a relação *cis*. Assim, uma rota para a síntese da α-ciperona (**9**) foi intensamente pesquisada, visto ser este composto um importante intermediário para eudesmanos mais complexos[29,30,33,34,37].

O β-eudesmol (**27**) e seus isômeros α-eudesmol (**27a**) e γ-eudesmol (**27b**) (figura 4), até 1965, foram isolados de mais de 30 fontes vegetais[26] e este composto foi bastante explorado como um possível intermediário sintético. Heathcock[26] apresentou uma síntese racêmica para **27** (figura 4) , utilizando a estabilidade termodinâmica do grupo em C-7 na posição equatorial para o controle da esteroquímica relativa deste centro. Para o controle da relação *trans* da junção de anel, valeu-se de uma epimerização de C-5 a partir de uma mistura dos dois isômeros obtidos **25** e **26** (figura 9).

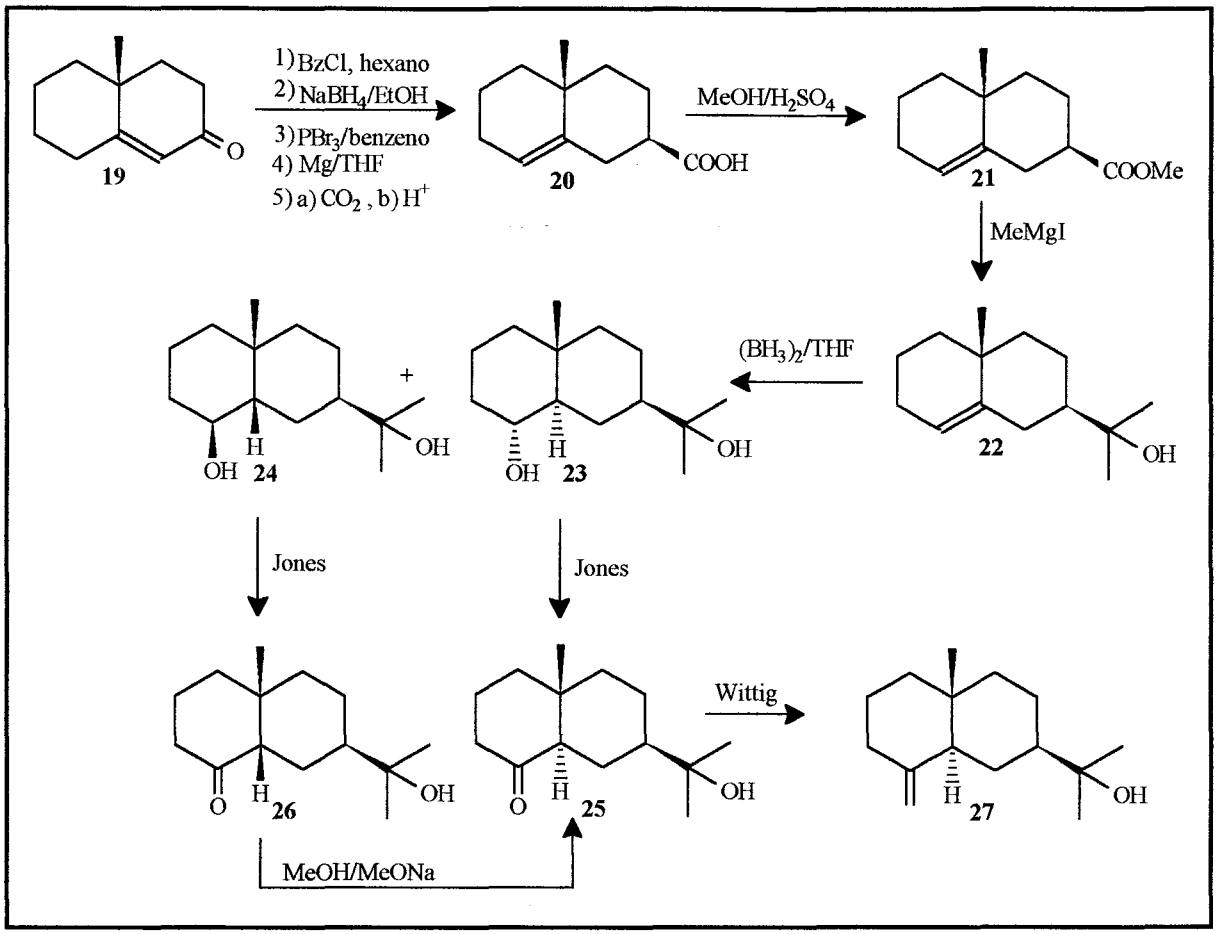


figura 9: síntese racêmica do β-eudesmol **27** realizada por Heathcock

Ziegler[31,32] reinvestigou a reação de anelação de Robinson para a construção de sistemas eudesmânicos utilizando a (-)-DHC (**13**), obtida por redução quimiosseletiva da (+)-carvona (**50**). A alquilação do enolato termodinâmico **13a** do composto **13**, obtido por tratamento com LDA/THF, permitiu a obtenção do cetol **28**, que desidratado com KOH/EtOH, forneceu 7-*epi*-α-ciperona **9a**, com rendimento total de 85% (figura 10).

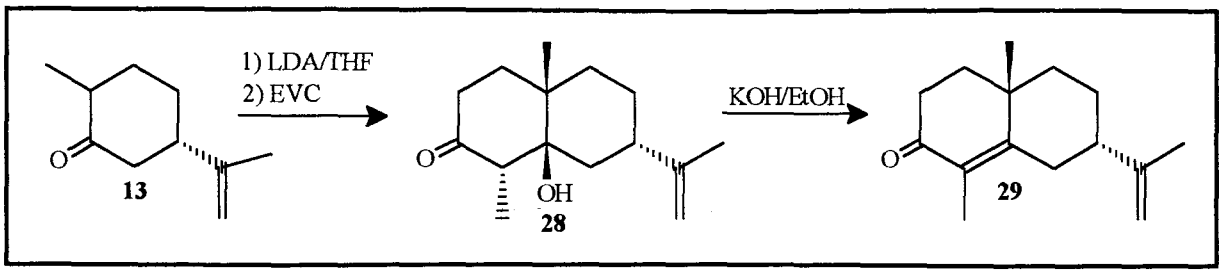


figura 10: síntese 7-*epi*-α-ciperona (**9a**) a partir da (-)-DHC (**13**) realizada por Ziegler

O controle estereoquímico na etapa da adição de Michael se deu pelo ataque axial favorecido estereoeletronicamente ao enolato **13a**, onde o grupo isopropenila assume a configuração equatorial mais favorável, que tornou preferido o ataque α-axial, estereoeletronicamente preferido(figura 11).Porém, nota-se que a anelação de Robinson do enolato leva a um aduto onde os substituintes em C-7 e C-10 estão em posição *trans*, o que não é comum num composto natural.

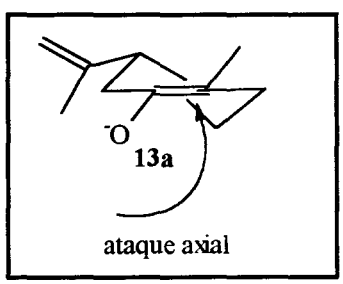


figura 11: ataque axial do enolato da DHC (**13**) ao aceptor de Michael

Até 1970, quase todas as estruturas decalínicas com substituintes angulares eram construídas por reações de anelações de Robinson. Somente no início da década de 80 outros métodos começaram a ser desenvolvidos[33]. Os problemas associados com a eficiência, controle regio e estereoquímico de ambas as etapas daquele método de anelação têm sido muito discutidos. Um fator limitante relacionado com o controle estérico reside na etapa inicial da alquilação de dialquilciclohexanonas. A reação de

anelação de Robinson em ciclohexanonas 2,5-dissubstituídas, por exemplo entre o composto **13** e a EVC (**30**), fornece principalmente a octalona **9a**, com ambos os substituintes metila e isopropila em posição axial (figura 12).

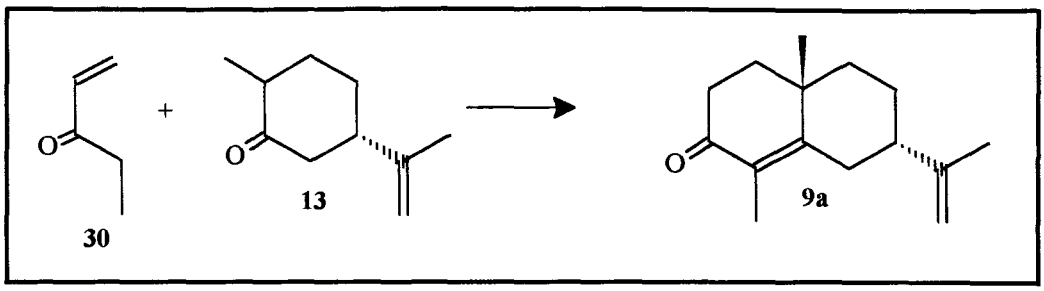


figura 12: reação entre a etilvinil cetona (**30**) e a (-)-DHC (**13**) para fornecer a octalona **9a**

O intermediol (**32**) foi sintetizado por Huffmann[36], partindo-se do α-agarofurano (**12**). A síntese envolveu uma epoxidação seguida de abertura do anel oxirano para fornecer o álcool **33**. Posterior redução do composto **33** com Li/NH_3 forneceu o diol **35**, que por desidratação do álcool terciário produziu o álcool **32**, dentre outros 4 produtos (figura 13).

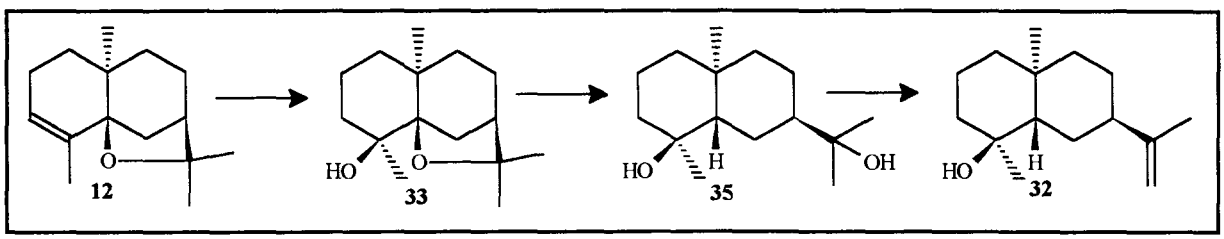


figura 13: síntese do intermediol **32** a partir do α-agarofurano **12** feita por Huffmann

MacKenzie[37] relatou a síntese do *neo*-intermediol (**40**), a partir de uma condensação envolvendo o cloreto de vinilacetila (**36**) e o 9-cloro-1-*p*-menteno (**37**), obtendo a enona **38**. Este composto foi transformado, após várias etapas, na cetona **39**. Esta foi, então, tratada com CH_3MgI para produzir o álcool **40** racêmico, com rendimento de 29% a partir da enona **38** (figura 14).

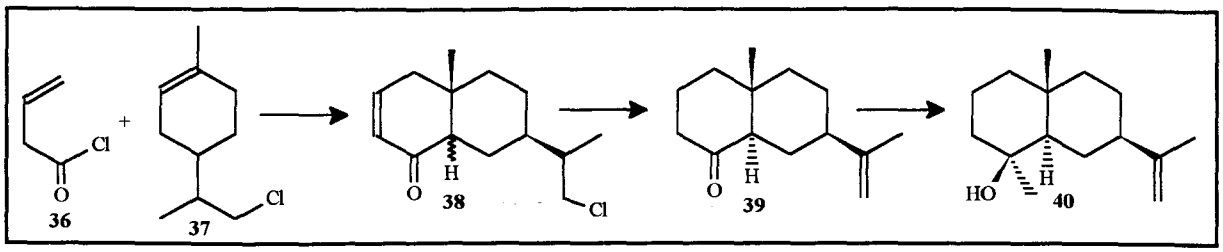


figura 14: síntese do *neo*intermediol (40) feita por MacKenzie

Entretanto, preparações estereosseletivas de eudesmanos que contenham substituintes em β-C-7 só foram possíveis pela construção de intermediários que poderiam sofrer equilibração posterior, passando o substituinte em C-7 da posição axial para a posição equatorial, mais estável. Na busca de maior estereosseletividade do que a obtida com a carvona, outros compostos homoquirais, como a (-)-carona (**31**) e a tujona (**34**), passaram a ser exploradas como materiais de partida[40-42].

Um avanço importante na obtenção de eudesmanos 7β-substituídos foi feito por Caine[38], que utilizou a (-)-carona (**31**) como material de partida, sintetizando a (+)-α-ciperona **9** em somente 3 etapas e 34% de rendimento, onde a etapa chave foi a preparação da enona **42** (figura 15)..

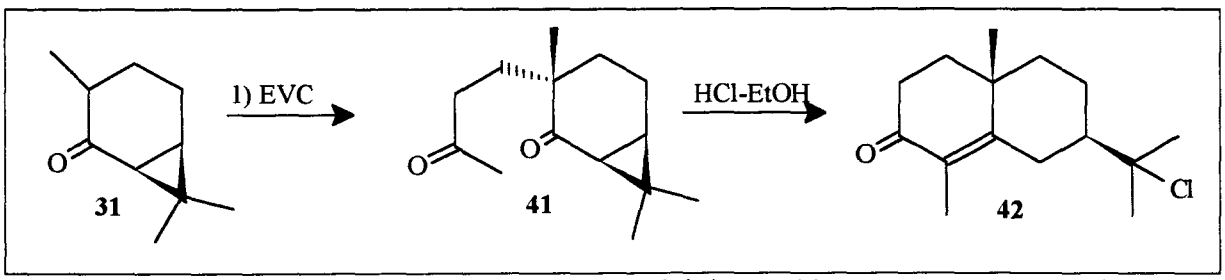


figura 15: utilização da (-)-carona **31** como material de partida para a preparação da enona intermediária **42**.

O efeito estérico da metila *endo* do anel ciclopropano dirige a alquilação exclusivamente pela face α, formando a dicetona **41**. Subsequente

tratamento com ácido, promove a abertura do anel ciclopropano e aldolização, formando o composto **42**.

Numa abordagem semelhante, a tujona (**34**) também passou a ser utilizada para a preparação diastereosseletiva de ciperonas e de outros eudesmanos, como a (+)-carissona (**44**), tendo como intermediário a enona tricíclica **43**[39-41] (figura 16).

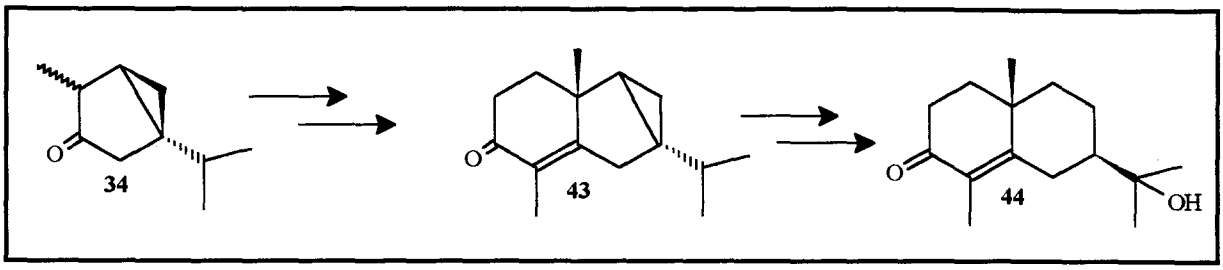


figura 16: utilização da tujona **34** na preparação da (+)-carissona (**44**).

Segundo estas abordagens de controle estereoquímico pelo substrato, a anelação de Robinson se mostrou o melhor método para a preparação de eudesmanos com relação *trans* entre os substituintes em C-7 e C-10, em virtude do baixo número de etapas, altos rendimentos e por não envolver passos que permitam racemização ou epimerização. Entretanto, a grande maioria dos compostos naturais possuem relação *cis* entre aqueles dois centros e são os produtos minoritários nesta reação.

O resultado obtido por Caine[38] apresenta um limitante importante, imposto pelo controle pelo substrato, que são as várias etapas necessárias para converter o anel ciclopropano na isopropenila desejada, o que compromete sobremaneira o rendimento global da síntese.

As reações de Diels-Alder intermoleculares visando a preparação de decalinas substituídas com metilas angulares, a partir de ciclohexenonas atuando como dienófilos são bastante limitadas. Dificilmente ocorre reação

de ciclohexenonas α- e especialmente β-alquil substituídas, com dienos, o que pode ser contornado pelo uso de substituintes metoxicarbonilados angulares, como no composto **45** (R=H ou Me) (figura 17). Entretanto sua transformação em grupo metila compromete substancialmente o rendimento global do processo.

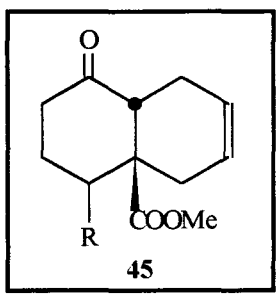


figura 17: composto **45**, exemplo de dienófilo com substituinte angular metoxi-carbonilado

Já as reações de Diels-Alder intramoleculares para a construção de sistemas decalínicos, obtiveram grande avanço e aplicação no final da década de 70. Wilson e Mao[42] (1978) propuseram a preparação de eudesmanos utilizando derivados do trieno **46** (figura 18).

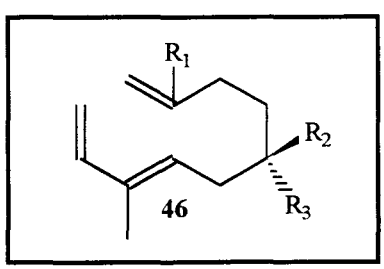


figura 18: trieno **46**, usado por Wilson e Mao para preparação de eudesmanos por reação de Diels-alder

Os autores obtiveram o eudesmano **47**, de forma racêmica, partindo de **46a**, que sofreu ciclização térmica seguida de hidrólise para formar os álcoois **48**, que após reação de oxidação forneceram a cetona **49**. Esta sofreu olefinação de Wittig, fornecendo o composto **47** (figura 19).

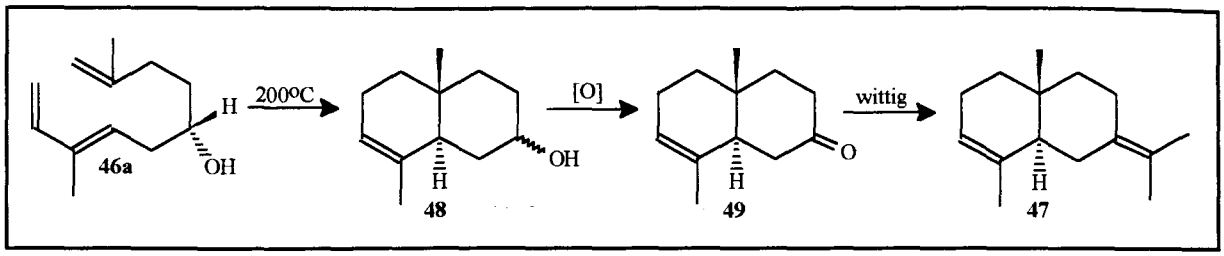


figura 19: síntese de um eudesmano por Wilson e Mao por reação de Diels-Alder intramolecular

A junção de anel *trans* preferencial é explicada pelo estado de transição transóide **A,** onde é minimizada a interação não ligante da ligação π do dienófilo com o H axial do dieno, que é intensa no estado de transição cisóide **B**, que é energeticamente desfavorecido[42] (figura 20).

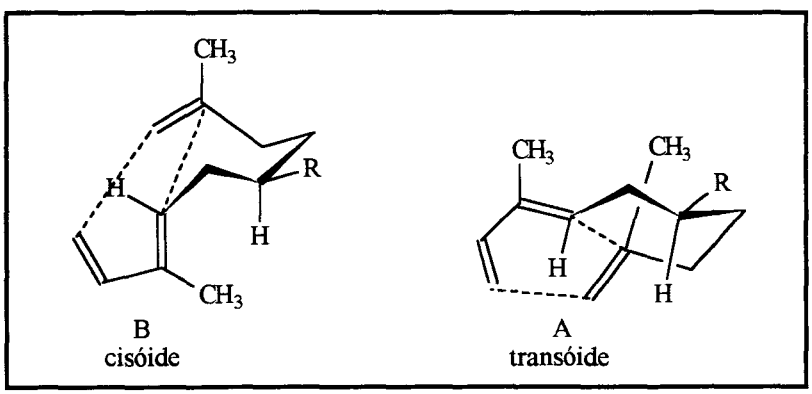


figura 20: estados de transição transóide e cisóide possíveis na reação de Diels-Alder do trieno **46a**

A (+)-α-ciperona (**9**) foi preparada por de Groot[43] com o melhor rendimento até então (40%), em 7 etapas, a partir da *S*-(+)-carvona (**50**), o que representou um grande avanço comparado com os trabalhos já citados de Caine[38] e Piers[21]. Promoveu-se uma reação de Diels-Alder entre a carvona **50** e o *O*-sililtrialquildieno **51**, que após hidrólise e epimerização da cetona **52**, forneceu a cetona **53** com 69% de rendimento. Protegeu-se seletivamente a carbonila menos impedida com metiletildioxolana (MED), obtendo-se a decalodiona monoprotegida **54** (97%). Reduziu-se, então o com-

posto **54** e a mistura de álcoois **55** foi convertida nos xantatos **56** correspondentes. Estes foram reduzidos com $(nBu)_3SnH$, fornecendo o cetal **57**, que sofreu hidrólise do grupo etilenodioxi, seguida de conversão ao sililenoléter **58**. Uma última etapa de oxidação forneceu a (+)-α-ciperona (**9**) como produto majoritário (figura 21).

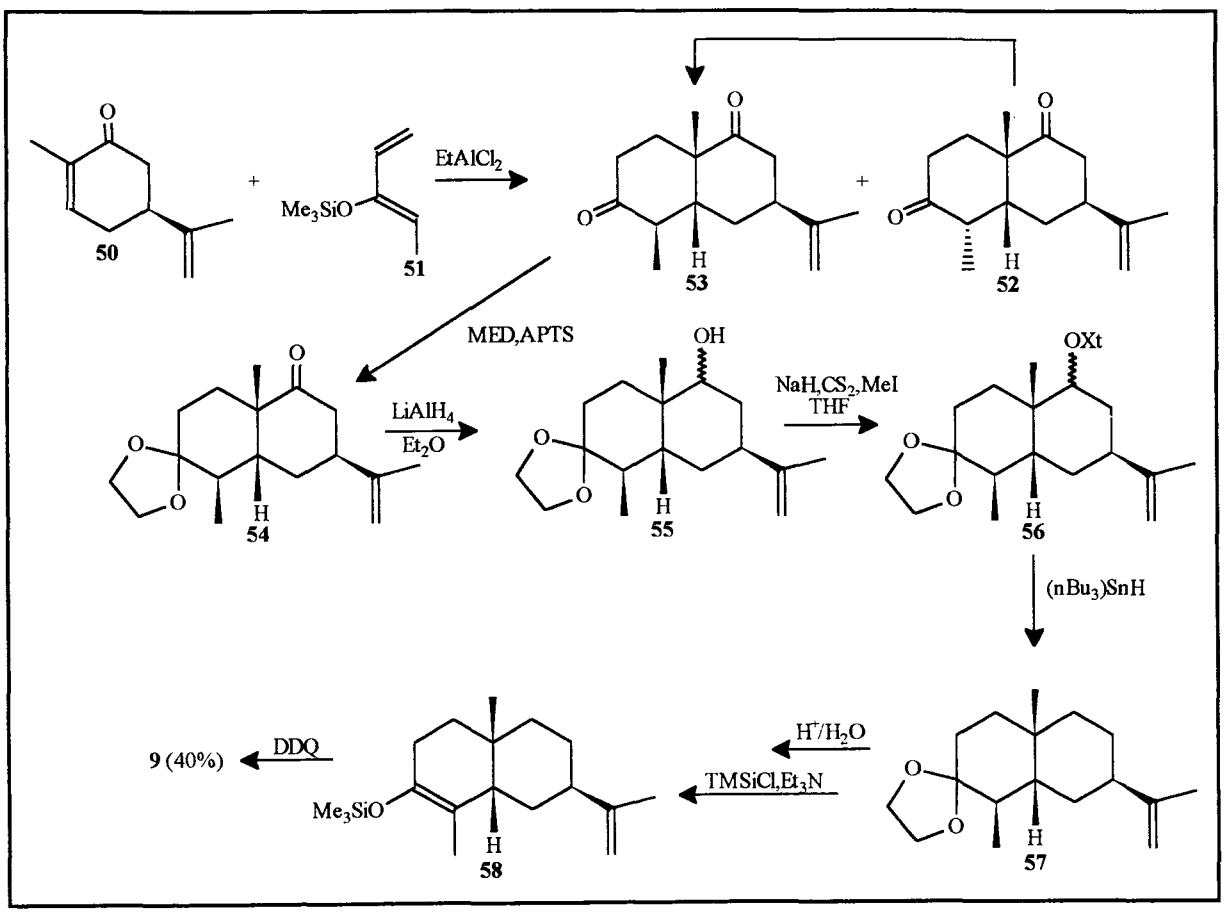


figura 21: síntese da (+)-α-ciperona (**9**) por reação de Diels-alder, realizada por de Groot

O (+)-Balanitol (**59**) foi sintetizado por Pinder[44] por uma abordagem, onde a etapa-chave foi a preparação do intermediário tricíclico **62** através de uma reação de cicloadição do tipo 2 + 2, entre a enona **61** e o ciclobuteno funcionalizado **60** (figura 22).

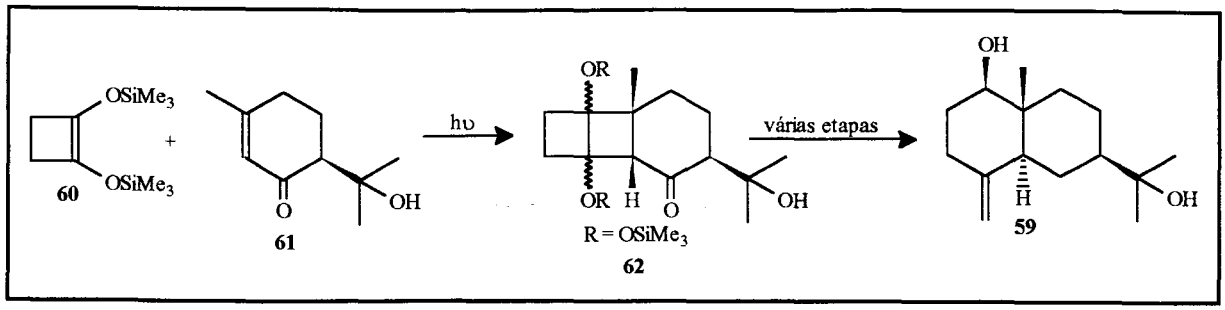


figura 22: síntese do (+)-balanitol **59** por reação de Diels-Alder

1.4.2. O Uso de Catalisadores Quirais

O uso de catalisadores quirais para a síntese enantiosseletiva de eudesmanos teve como ponto de partida o trabalho de Hajos[45] (1974), que desenvolveu o uso da (*S*)-(-)-prolina como indutor quiral na condensação aldólica. Esta metodologia passou a ser explorada, permitindo a síntese de alguns sesquiterpenos eudesmanos com pureza ótica até então não alcançada. Agami[46,47], baseado no trabalho pioneiro de Hajos, estudou a reação de anelação de Robinson assimétrica e a possibilidade de desidratação assimétrica na síntese enantiosseletiva de eudesmanos cuja relação entre a metila angular e o substituinte em C-7 fosse *cis*. O método consiste inicialmente na preparação da dicetona bicíclica **63**, utilizando como catalisador a (*S*)-(-)-fenilalanina, que permite melhores resultados do que a (*S*)-prolina[46]. A α-ciperona (**9**) foi sintetizada enantiosseletivamente[47], partindo-se de um substrato aquiral, a oxicarvona (**64**) (figura 23). A reação de Michael deste composto com a EVC (**30**) levou à obtenção da mistura dos compostos aquirais **66** e **67**, em uma proporção de 6:4 respectivamente. Estes, seriam tratados com S-(-)-fenilalanina e $HClO_4$ em acetonitrila para que o aminoácido quiral controlasse a estereoquímica na etapa de condensação aldólica, para produzir as enonas quirais **68** e **63**, que foram separadas por cromatografia (**63**, e.e.90-95%). Redução seletiva da

carbonila não conjugada da enona **63**, com posterior desoxigenação da posição C-9, forneceu a (+)-α-ciperona **9** oticamente pura, em 5 etapas.

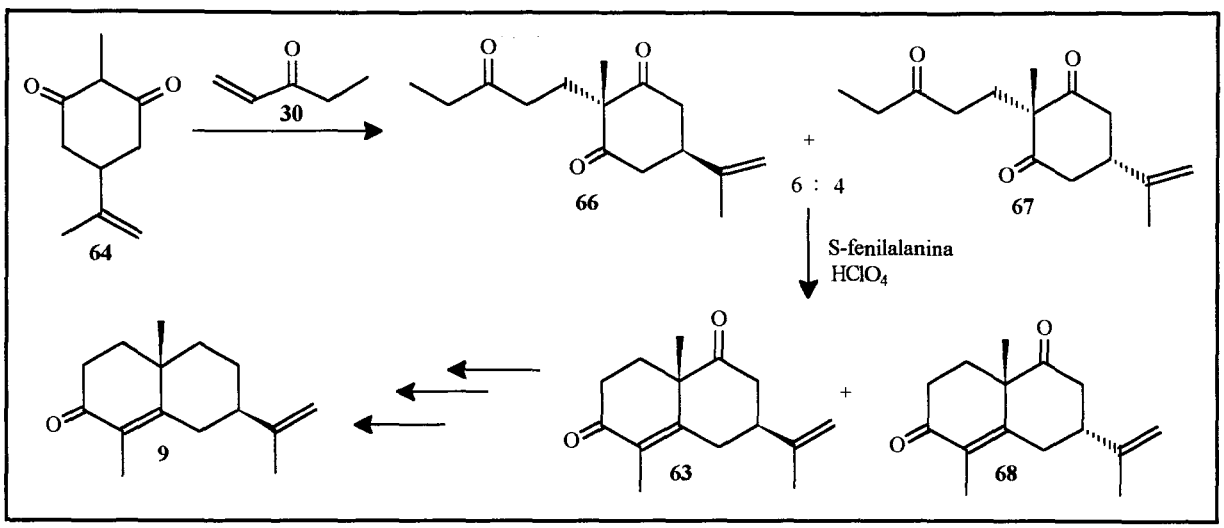


figura 23: preparação do intermediário bicíclico **63**, realizada por Agami

O mecanismo da etapa de ciclização ainda está sob estudo. Hajos[45] propôs dois processos pelos quais ocorreria a indução assimétrica por parte do aminoácido, no caso a *S*-prolina. No primeiro, a prolina ativaria uma das carbonilas enantiotópicas, resultando num intermediário carbinolamina que levaria ao produto de ciclização.

Num segundo modelo, que vem sendo suportado por evidências experimentais[46,47],a prolina reagiria com a carbonila da cadeia lateral, resultando no intermediário enamônio **69** que, por ponte de hidrogênio com uma das carbonilas, colocaria a metila vinílica em posição *exo,* resultando num ataque preferencial pela face α, produzindo o cetol com junção de anel *cis* (figura 24).

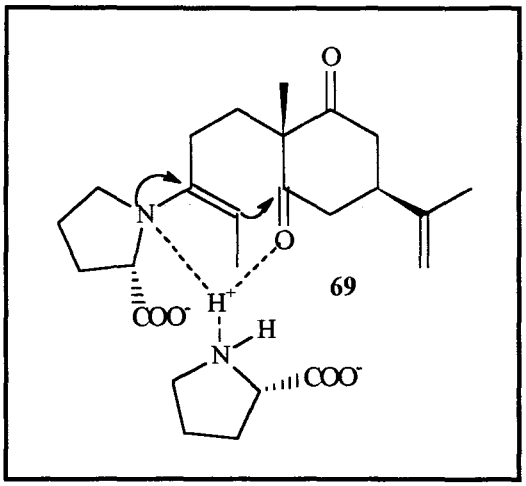


figura 24: intermediário enamônio **69** sugerido por Hajos gerado pela reação da *S*-prolina com a cadeia lateral do substrato

Esta mesma metodologia foi utilizada recentemente por de Groot[49] na síntese do neohedicariol como parte de seus estudos sobre a biossíntese de sesquiterpenos eudesmanos e por Yulin Li[48], para a síntese enantiosseletiva da (+)-selina-3,11-dien-9-ol (**71**), em 9 etapas a partir da oxicarvona (**64**), com rendimento total de 15% (figura 25).

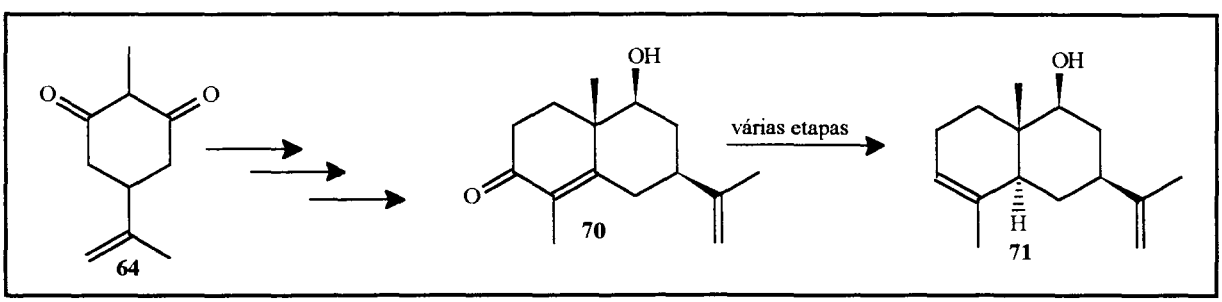


figura 25: síntese da (+)-selina-3,11-dien-9-ol (**71**) realizada por Yulin Li

1.4.3. Dupla Indução Assimétrica

O termo "síntese assimétrica por dupla indução" foi usado pela primeira vez por Horeau[50] em 1968, mas não foi muito explorado desde

então, sendo citado esporadicamente. Entretanto esta idéia contribuiu bastante para os conceitos de controle pelo reagente que ganharam força desde 1980. Em 1985, Masamune[51] publicou um trabalho onde mostra a abrangência daquele processo e suas aplicações em síntese orgânica, introduzindo uma metodologia que revolucionou a análise retrossintética para a construção de centros estereogênicos controlados. Esta metodologia implica em considerar-se a interação do substrato e do reagente, ambos oticamente puras, permitindo estratégias sintéticas que busquem a construção de um ou mais centros quirais de forma previsível e controlada. O objetivo desta nova abordagem é, então, não a simples preparação de compostos oticamente ativos, mas também a busca da maior diastereosseleção possível.

1.4.3.1. Seletividade Diastereofacial

Considerando um substrato quiral **A** contendo um carbono sp^2 (uma cetona por exemplo) que reage com um reagente aquiral produzindo os produtos **B** e **C**. Como discutido anteriormente, o controle estereoquímico pelo substrato se dará por consequência da heterotopicidade das faces do substrato que gera estados de transição com energias livres diferentes (pelo ataque *Si* ou *Re*). Assim a razão entre os produtos **B**/**C** não é necessariamente unitária, e reflete a diastereosseletividade facial (D.S.) de **A**. Este termo se aplica a qualquer substrato ou reagente quiral (figura 26).

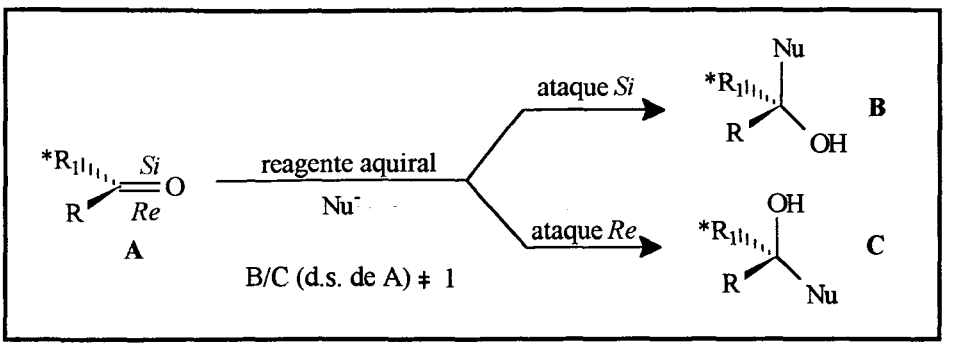


figura 26: estereosseletividade controlada pelo substrato quiral, cujas faces são heterotópicas

Vale a pena relembrar que o controle esteroquímico neste caso, se dá exclusivamente pela quiralidade do substrato, permitindo que se questione: "será possível inverter o curso estereoquímico de uma reação deste tipo sem ter-se que recorrer a custosas transformações na estrutura do substrato?"[51]

A D.S. de um reagente passou a ser avaliada considerando-se as consequências da interação de um substrato quiral com um reagente quiral. O modelo escolhido foi uma reação de Diels-Alder, num primeiro momento, onde a reação concertada entre o dieno quiral **72** e a acroleína (**73**) fornece uma mistura 4,5:1 dos diastereoisômeros **74** e **75**. A D.S. do substrato **72** pode ser entendida a partir da conformação do estado de transição proposto onde a fenila do substituinte quiral bloqueia uma das faces do sistema π do butadieno, favorecendo e dirigindo o ataque do dienófilo pela face oposta (figura 27).

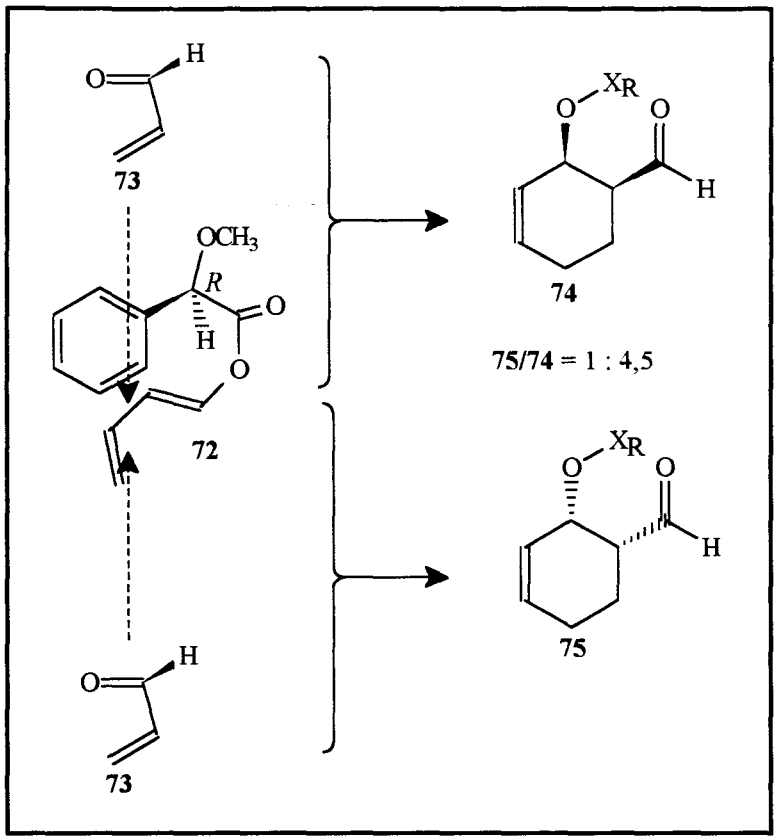


figura 27: determinação da D.S. do dieno quiral **72**, numa reação de Diels Alder com dienófilo aquiral

De modo semelhante, o fenilacetato de 1-butadienila (**76**), um dieno aquiral, reagiu mais favoravelmente com a face *Re* do dienófilo quiral **77**, produzindo uma mistura dos diastereoisômeros **79** e **78**, em proporção 8:1 respectivamente, o que expressa a D.S. de **77**. A reação é feita com catálise por $BF_3.Et_2O$ que coordena com a carbonila e a hidroxila do reagente acíclico, gerando um quelato cíclico de cinco membros, cujas faces são diferenciadas pelo hidrogênio e pela benzila ligados ao C assimétrico do composto **77** (figura 28).

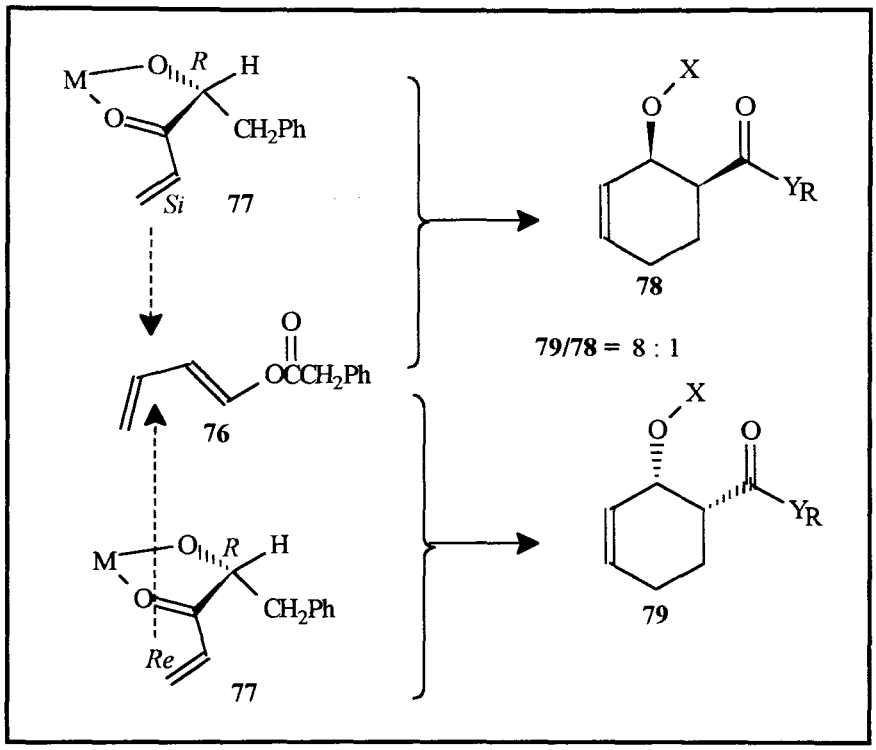


figura 28: determinação da D.S. do dienófilo quiral **77** numa reação de Diels-Alder com um dieno aquiral

Uma vez definidas as D.S. do dieno **72** e do dienófilo **77**, pôde-se avaliar o comportamento destes dois reagentes quirais, comparando as interações da face *Re* do composto **77** e da face *Si* do mesmo com as duas faces do butadieno **72**, que acarretaram na formação dos compostos **80** e **81**, em proporção 40:1, respectivamente. Vê-se que os grupos benzila e fenila em ambos os compostos *R*-**77** e *R*-**72** dificultam a formação do composto **81**, o que significa que os efeitos estéricos de ambos os compostos estão agindo de modo combinado indicando que **72** e **77** constituem um par *matched* (figura 29).

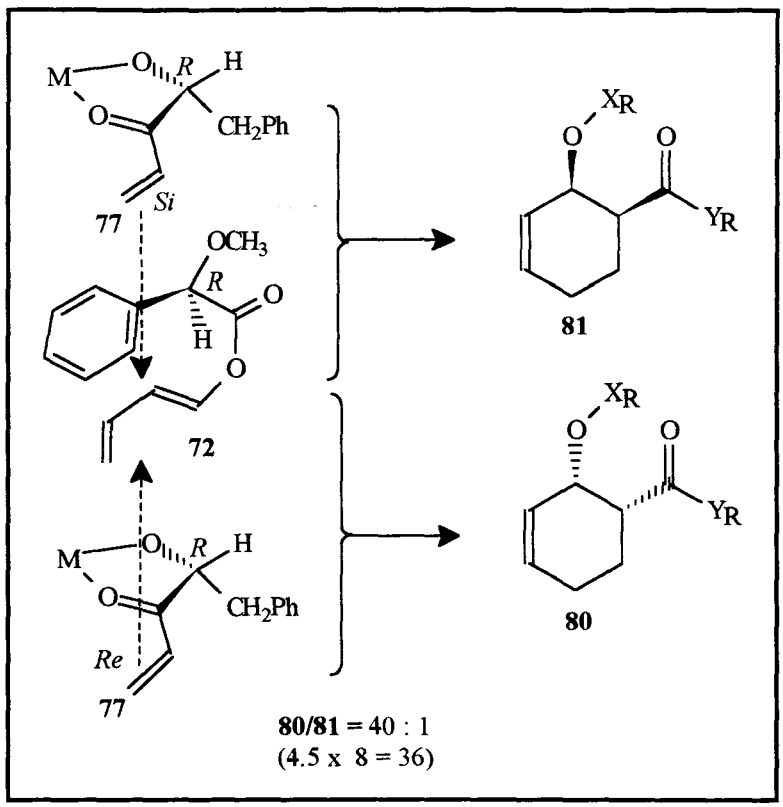


figura 29: situação *matched* de dupla indução assimétrica nas reação entre os compostos **72** e **77**

Por outro lado, a reação de **72** com **77a** (onde o C quiral está com configuração invertida *S*), conduziu a uma mistura dos compostos **82** e **83** em proporção 2:1, uma D.S. muito menor do que no caso anterior. Ocorre que o composto **82** é formado por interação da face *Si* do dieno (impedida pela fenila) com a face *Re* do dienófilo (não impedida pela benzila); já o produto **83** é formado pela interação da face do dieno desimpedida pela fenila com a face *Si* do dienófilo (impedida pela benzila), o que demonstra que os grupos benzila e fenila que agem como indutores de quiralidade, estão atuando de forma descombinada, constituindo os reagentes *R*-**72** e *S*-**77a** num par *mismatched* (figura 30).

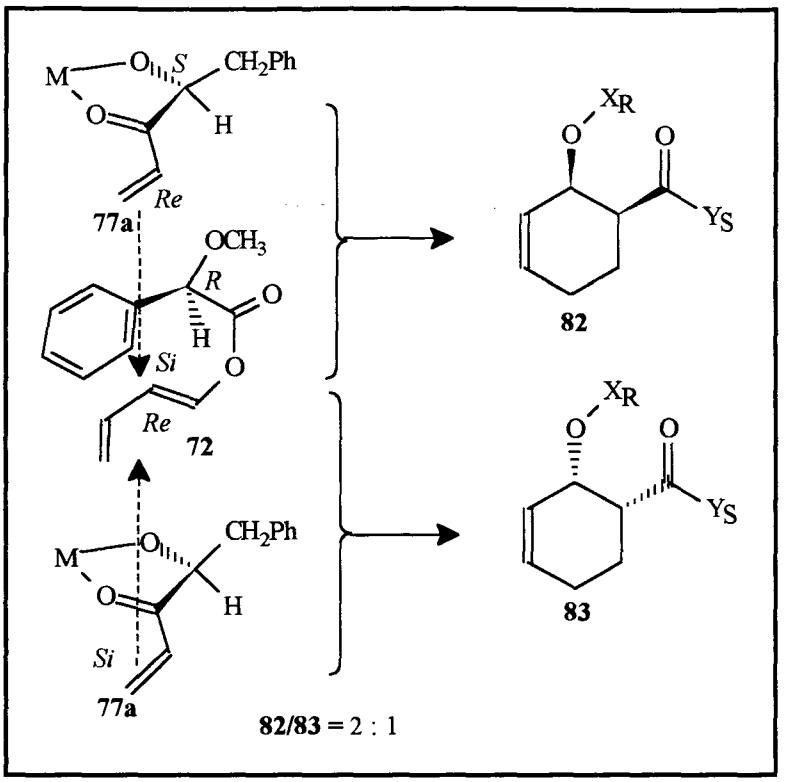


figura 30: situação *mismatched* de dupla indução assimétrica na reação entre os compostos **72** e **77a**

Para finalizar, pode-se perceber que num caso *mismatched* a D.S. esperada é inferior às D.S. dos reagentes, enquanto que no caso *matched*, a D.S. costuma exceder as D.S. dos reagentes. É possível prever o grau de indução assimétrica em ambos os casos, sendo que num caso *matched* será aproximadamente igual ao produto das D.S. dos reagentes e num caso *mismatched* será aproximadamente a razão das D.S. dos reagentes.

1.5. O Uso de Iminas como Auxiliares Quirais

O comportamento de grupos carbonila de aldeídos e cetonas tem sido extensamente estudado em síntese orgânica, em virtude de sua

ocorrência e de suas propriedades simultaneamente eletrofílicas no C carbonílico e nucleofílicas, no Cα à carbonila. Comportamento semelhante é também observado com enaminas, que despertaram especial atenção a partir do trabalho de Stork[52] (1954) utilizando enaminas terciárias. A reação de cetonas com aminas primárias leva à formação de iminas que encontram-se em equílibrio tautomérico com a enamina secundária correspondente. Este equílibrio é deslocado para o lado da imina, apesar da enamina ser a espécie reativa em condições nucleofílicas (figura 31).

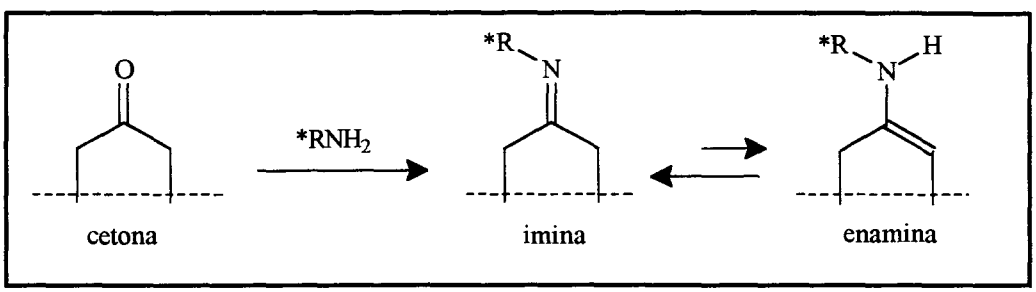


figura 31: equilíbrio tautomérico entre uma imina e a enamina correspondente

Uma das maiores aplicações de enaminas a partir de aminas quirais é em reações de adição de Michael a alquenos eletrofílicos (com substituintes retiradores de elétrons), onde facilmente se controla a formação do isômero mais substituído pelo uso de aminas não simétricas.

A reação de adição de Michael de enaminas secundárias quirais formadas a partir da α-metilbenzilamina oticamente pura foi extensamente estudada nos seus aspectos mecanísticos, regio e estereosseletividade por d'Angelo[53]. Esta reação de alquilação desracemizante, apresenta como etapa chave a formação da enamina formada no equilíbrio tautomérico. A medida que a enamina reage com o eletrófilo, o equílibrio se desloca em seu favor, uma vez que nesta etapa ocorre uma transferência irreversível de próton a um dos carconos do eletrófilo (aceptor de Michael)[53] (figura 32).

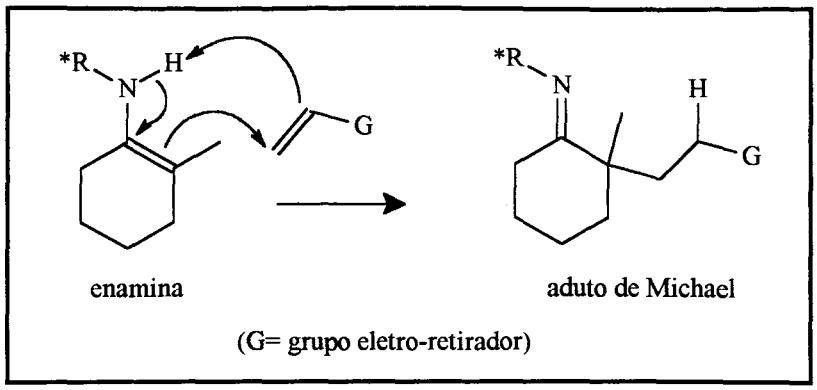


figura 32: ataque da enamina ao aceptor de Michael, com transferência do prótons concertada à formação da ligação C-C

Sevin[54] fez um estudo por orbitais moleculares a cerca do mecanismo desta reação, comparando três possíveis modos de aproximação dos reagentes. Os estados de menor energia são um com a conformação cadeira **85** e o outro com a relação *anti* dos reagentes **84**.

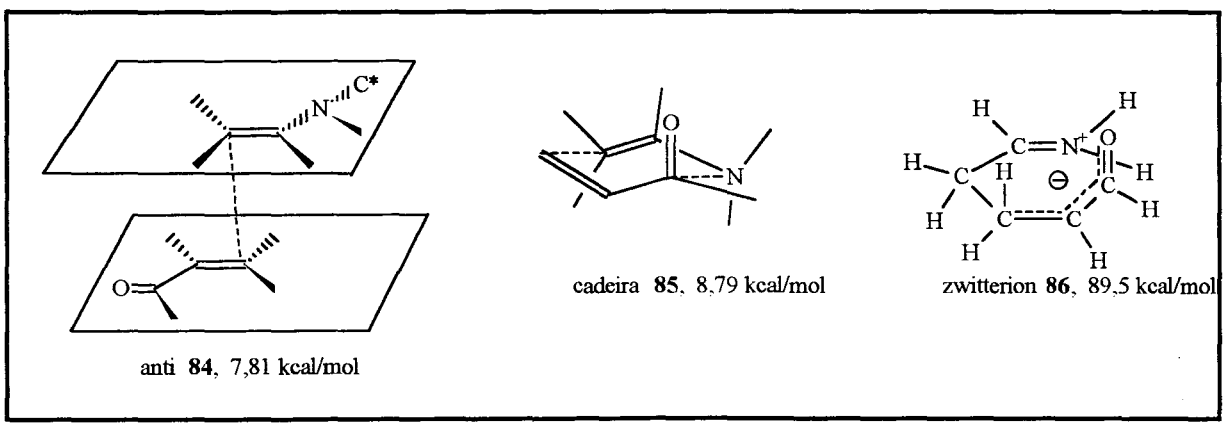


figura 33: possíveis modos de aproximação dos reagentes na alquilação desracemizante

Como dito anteriormente, a transferência do próton é irreversível e um passo fundamental na reação. Presume-se que este passo seja concertado à formação da ligação C-C, de modo a evitar a formação do zwitterion **86** de alta energia. A geometria mais adequada para tal é na conformação cadeira **85**[53] (figura 33).

A regiosseletividade na formação da enamina mais substituída pode ser explicada com base nos possíveis isômeros formados, onde na enamina mais substituída o hidrôgenio a ser transferido se apresenta com relação *cis* à ligação dupla (figura 34). É importante salientar que a livre rotação da ligação C-N é impedida para evitar interações de van de Waals entre o grupo metila ligado ao anel e os substituintes ligados ao C*.

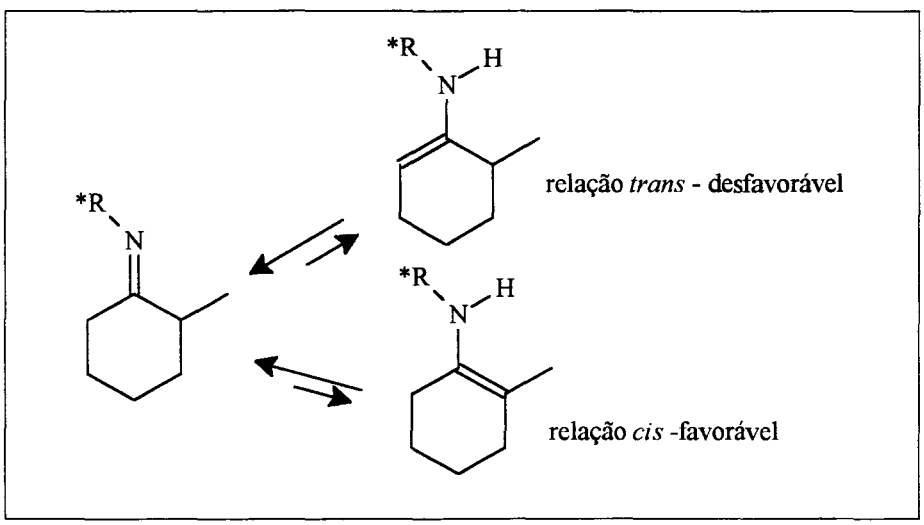


figura 34: possíveis isômeros da enamina formada

A estereosseletividade desta reação foi explicada por Sevin e Pfau[55], novamente por cálculos semi-empíricos (MOPAC). O ataque ao aceptor de Michael se dá pelo lado oposto à fenila, o que confere alta diastereosseletividade facial ao substrato e permite atingir um e.e.> 90%. Este método se constitui num importante avanço ao método de adição de Michael convencional que foi bastante discutido anteriormente e têm sido muito discutido e utilizado em reações de anelações de Robinson na síntese enatiosseletiva de compostos naturais, com resultados até então não alcançados. Exemplo disto é o trabalho de Revial[56] (figura 35), onde o autor prepara pela primeira vez a (-)-geosmina (**90**), com 41% de rendimento a partir da octalona intermediária **89**, com pureza ótica de no mínimo 99,5%, partindo da imina da 2-metilciclohexanona (**87**).

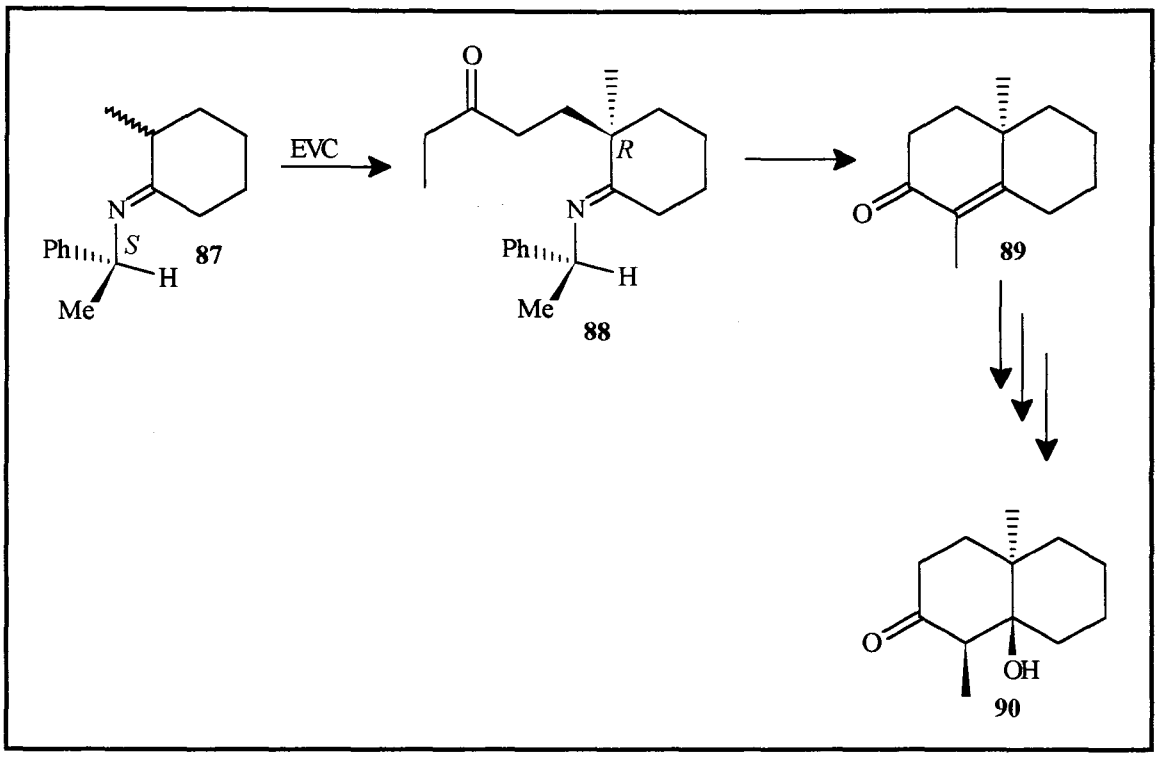


figura 35: síntese enantiosseletiva da (-)-geosmina **90** realizada por Revial

1.6. Alquilação Desracemizante na Preparação Enantiosseletiva de Eudesmanos

O trabalho desenvolvido por Masamune[51] e d'Angelo[53] foi explorado por Tenius[57], numa abordagem de dupla indução assimétrica, permitindo a preparação das octalonas oticamente puras (-)-**91** e (+)-**92**, intermediárias na síntese de sesquiterpenos eudesmanos, através de reações de anelação de Robinson utilizando um substrato quiral e aminas oticamente puras como auxiliares de quiralidade. Isto representou um grande avanço em relação aos trabalhos de Marshall[58] e Jansen[59] que haviam sintetizado estas octalonas como mistura **91/92** = 2,5:1, por anelação de Robinson convencional utilizando a (+)-DHC (**17**) como material de partida (figura 36).

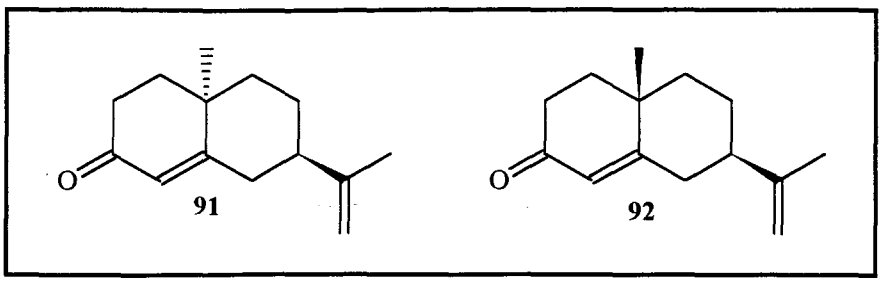


figura 36: octalonas homoquirais **91** e **92** sintetizadas por Tenius

Partindo-se da (+)-DHC (**17**), obtida por redução quimiosseletiva da *R*-(-)-carvona (**93**), preparou-se as iminas correspondentes **94** e **95**, pela reação com *S*-(-)-α-metilbenzilamina (**96**) e *R*-(+)-α-metilbenzilamina (**97**), respectivamente, em equilíbrio com as enaminas **98** e **99** (figura 37).

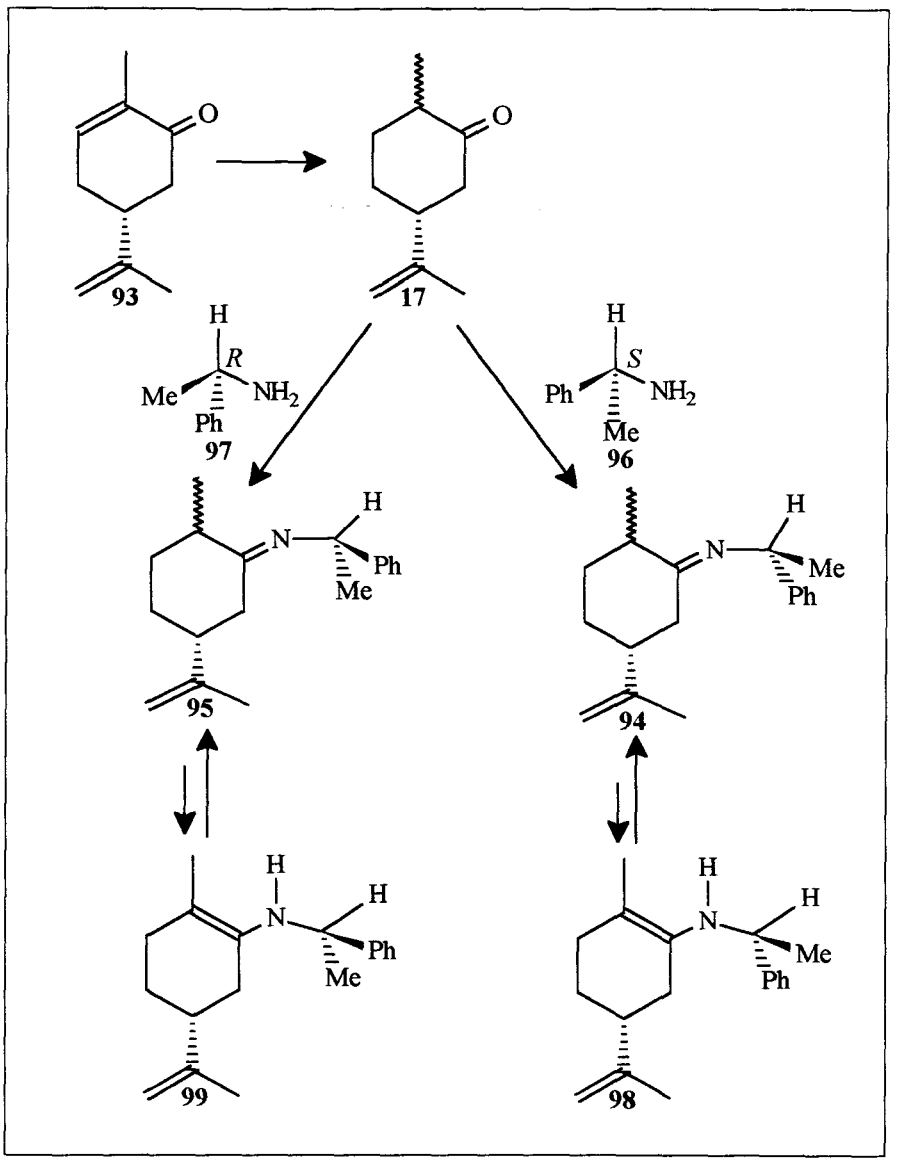


figura 37: preparação das enaminas **98** e **99** a partir da (+)-DHC (**17**)

A reação de adição de Michael na enamina **98**, usando-se a MVC (**100**) como aceptor, forneceu como único produto a bicetona **102**, que após condensação aldólica produziu como único produto a octalona **91**. Já no caso da enamina **99**, obteve-se uma mistura de bicetonas **101** e **102** (79:21), que após condensação aldólica, seguida de desidratação seletiva com KOH/EtOH, produziram uma mistura da octalona **92** e do cetol **103** oriundo da ciclização de **102**, facilmente separados por cromatografia (figura 38).

INSTITUTO DE QUÍMICA/UFRGS

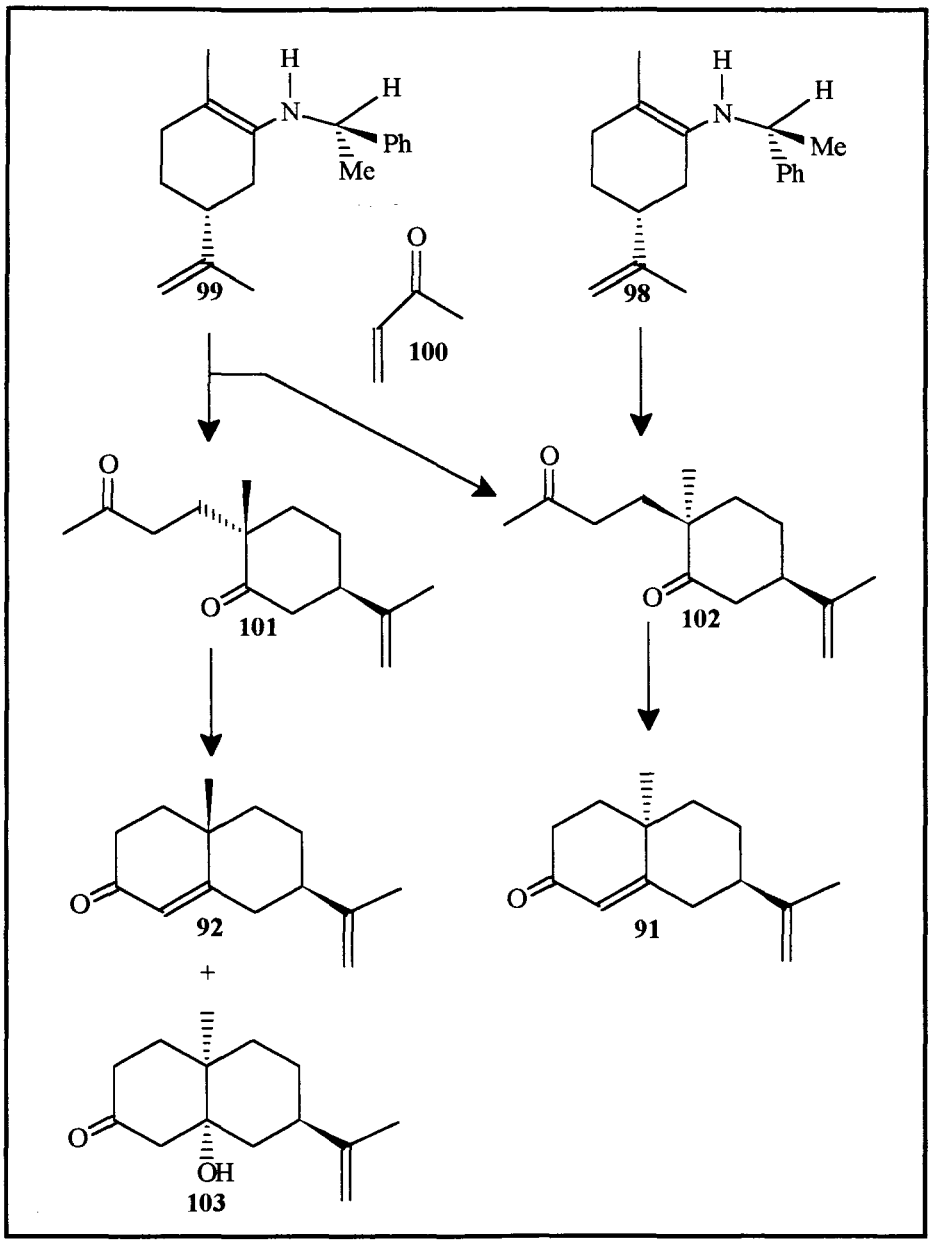


figura 38: adição de Michael conduzindo às octalonas **91** e **92**

A estereosseletividade desta reação pode ser explicada pela análise dos confôrmeros das enaminas formadas[57]. Na enamina **98** a face *Re* é bloqueada estericamente pelo grupo fenila e o ataque é axial ao aceptor de Michael, portanto esterica e estereoeletronicamente favorecido, em um caso *matched* de dupla indução assimétrica, levando a um único produto, a bicetona **102**.

Já no caso da enamina **99,** a face *Si* está bloqueada pela fenila, e o ataque favorecido estericamente é equatorial, pela face oposta à fenila, levando ao produto majoritário, a bicetona **101**; entretanto, o ataque axial pelo mesmo lado da fenila é favorável estereoeletronicamente, levando também à formação do produto minoritário, a bicetona **102**. Esta situação reflete a atuação oposta dos fatores estéricos e estereoeletrônicos, com predominância dos primeiros, num caso *mismatched* (figura 39).

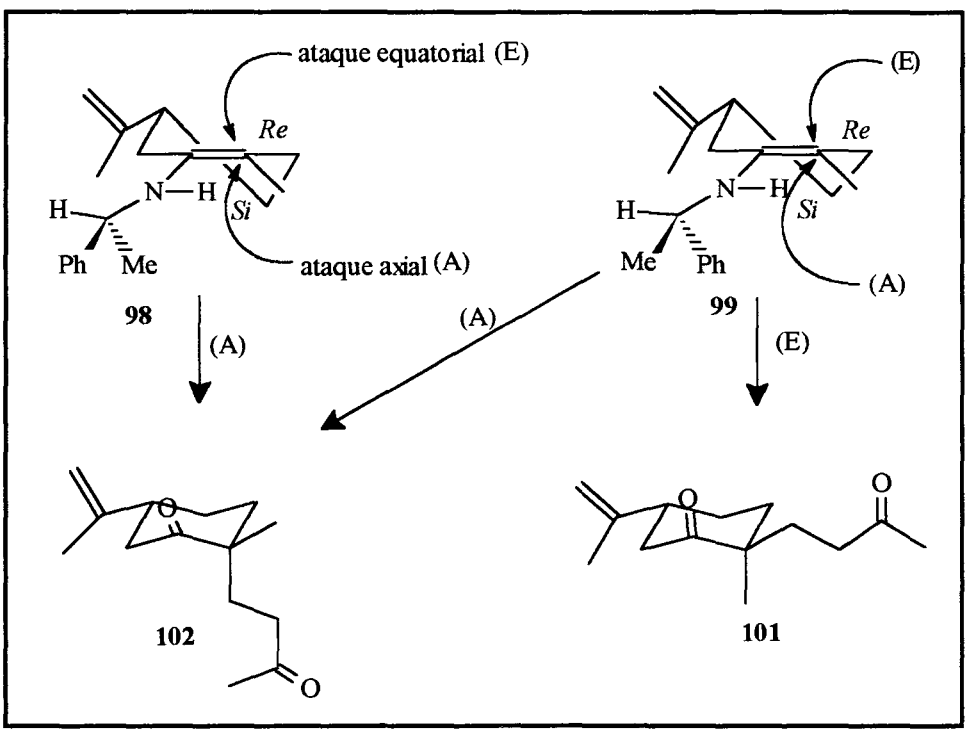


figura 39: estereosseletividade na reação de adição de Michael via enamina quiral

Por esta metodologia viabilizou-se a síntese enantiosseletiva de sesquiterpenos eudesmanos, via reação de anelação de Robinson, principalmente no que se refere a possibilidade de obtenção, em bom rendimento, da octalona oticamente pura **92**, o que não havia sido possível até então. Esta metodologia baseia-se na dupla indução assimétrica pela existência de dois centros assimétricos definidos no substrato e se constitui, na melhor estratégia sintética para a obtenção de eudesmanos e foi citada

recentemente por d'Angelo[60] e aplicada por de Groot[61] e Li[64] na síntese de produtos naturais.

Como visto, a (+)-α-ciperona (**9**) se constitui em um importante intermédiário sintético para a preparação de sesquiterpenos eudesmanos, além de recentemente ter-se mostrado ativa, *in vitro*, frente ao *Plasmodium falsiparum*, um parasita malárico resistente a uma grande variedade de fármacos. Até 1995, os trabalhos existentes na literatura, quase todos citados neste capítulo, não foram capazes de fornecer sinteticamente o composto **9**, em um número reduzido de etapas, bom rendimento e alta pureza ótica, sendo sua utilização dependente da obtenção natural.

Com o objetivo de contornar tais obstáculos, nosso grupo de pesquisa mostrou a viabilidade da utilização do método de anelação de Robinson assimétrica desenvolvida em nosso laboratório, para a preparação enantiosseletiva da (+)-α-ciperona (**9**), em somente três etapas, partindo-se da *R*-(-)-carvona (**93**)[63].

A (+)-DHC (**17**) reagiu com a *R*-(+)-metilbenzilamina (**97**), para fornecer a imina **95**. A enamina **99**, em equilíbrio tautomérico com **95**, por uma reação de adição de Michael à EVC (**30**), produziu uma mistura das bicetonas **106** e **107**, numa proporção de 4:1. A condensação aldólica, seguida de desidratação seletiva desta mistura, forneceu uma mistura o cetol *trans* **108** e da (+)-α-ciperona (**9**), que após purificação em coluna de sílica gel, produziu o composto desejado **9**, com 46% de rendimento a partir da DHC (**17**) (figura 40).

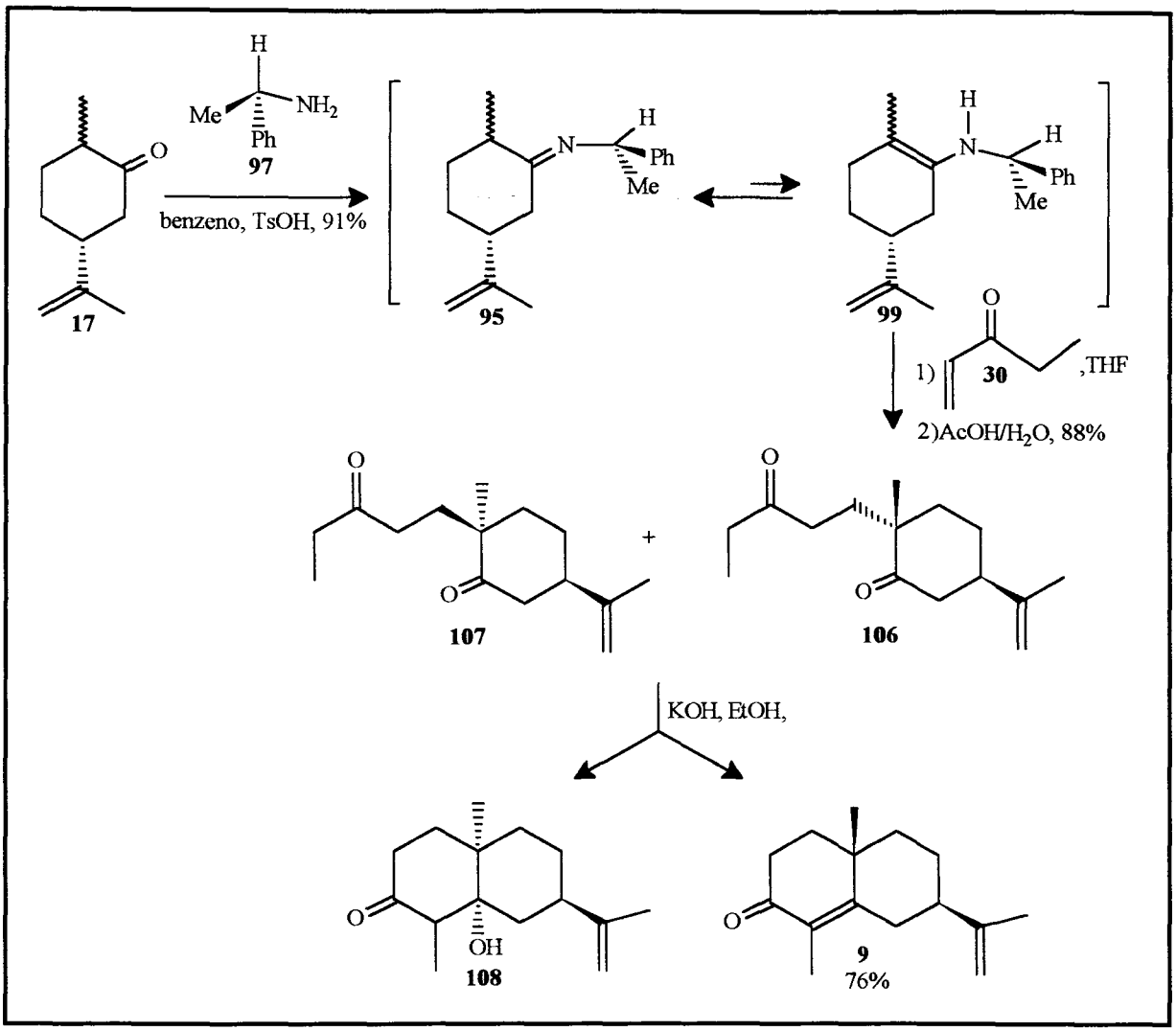


figura 40: síntese enatiosseletiva da (+)-α-ciperona (**9**) realizada por Tenius e cols.

Desta forma viabilizou-se a utilização da (+)-α-ciperona como intermediário sintético, uma vez que não mais depende-se de longas rotas sintéticas e nem da obtenção dispendiosa e tediosa por extração de fontes naturais.

Pouco tempo após a publicação deste trabalho, Li[64,65] relatou a preparação enantiosseletiva do ácido eudesmânico **109** e a primeira síntese enantiosseletiva do (+)-Chrysanthemol **110** utilizando como etapa chave a preparação da (+)-α-ciperona (**9**), sintetizada segundo a metodologia por nós desenvolvida (figura 41).

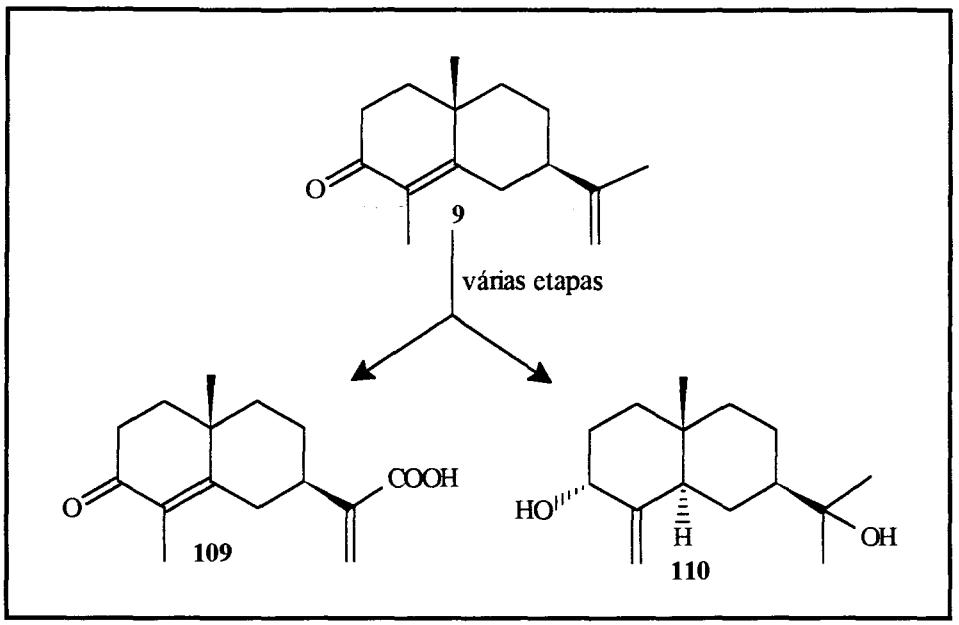
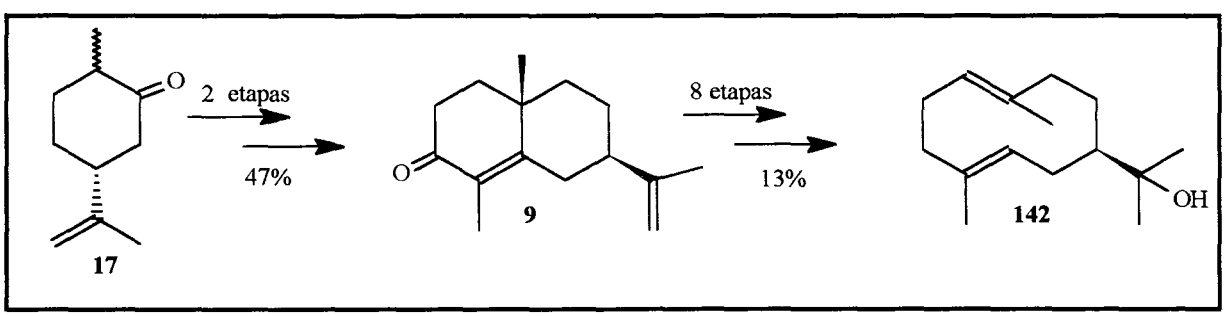


figura 41: sínteses do ácido **109** e do (+)-Chrysanthemol (**110**) a partir da (+)-α-ciperona (**9**) realizadas por Li

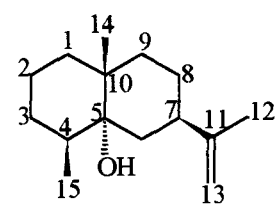
Esta metodologia também foi utilizada por de Groot[61] na síntese do Allohedycaryol (**142**), partindo da α-ciperona (**9**), em 10 etapas e rendimento global de 6%.



2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é o estudo de alternativas sintéticas que permitam a preparação estereosseletiva de 4,7α-H-eudesman-5α-ol ou (+)-pendulol (**128**).

Este álcool, um sesquiterpeno eudesmano, foi isolado e identificado pela primeira vez por Elmi[5] (1987) a partir das partes aéreas de *Kleinia pendula* , uma planta nativa de regiões de clima tropical, conhecida como Hadoli no sul da Somália e cujo extrato é utilizado como repelente e/ou inseticida natural.



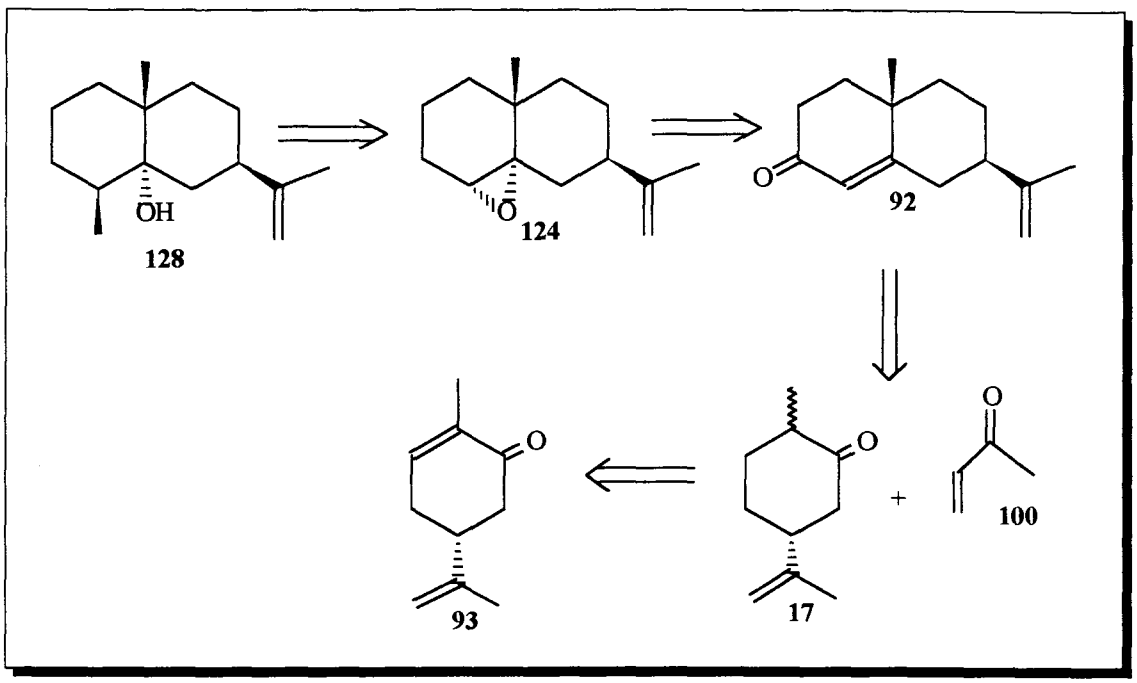
4,7-α-H-eudesman-5α-ol (**128**)

Este novo sesquiterpeno se mostrou biologicamente ativo, inibindo 57% das contrações induzidas, por choques elétricos, no íleo de cobaias. Sinteticamente, constitui-se num alvo interessante uma vez que sua estrutura apresenta 4 centros estereogênicos a serem controlados, além da junção de anel *trans*, característica comum nos compostos naturais desta classe.

Uma análise retrossintética (esquema 2) permite prever a preparação do composto-alvo **128** a partir da abertura do epóxido **124** preparado estereosseletivamente. Este por sua vez, poderia ser obtido a partir da octalona **92**, que já possui dois centros estereogênicos controlados, preparada diastereosseletivamente por uma reação de anelação de Robinson

assimétrica via imina quiral entre a metilvinilcetona (**100**) (MVC) e a (+)-di-hidrocarvona (**17**)((+)-DHC).

Seria utilizado como material de partida a *R*-(-)-Carvona (**93**), um monoterpeno natural, comercial e economicamente acessível e que já possui um dos centros estereogênicos desejados com a configuração definida, sendo portanto uma abordagem sintética segundo o modelo de "Chiron".

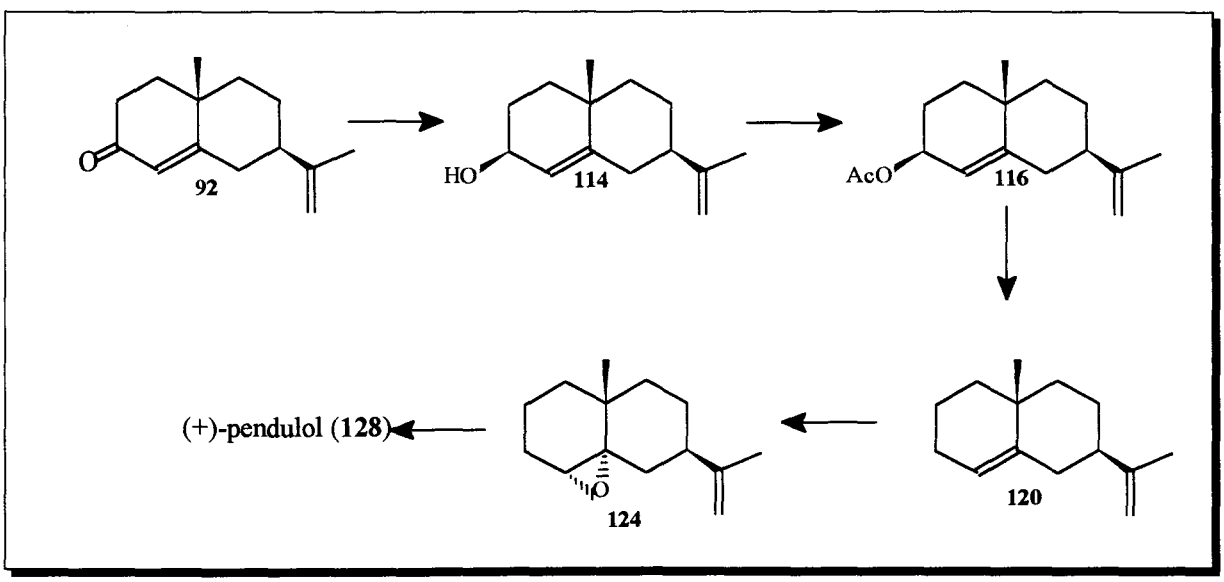


esquema 2: Retrossíntese para o (+)-pendulol (**128**) a partir da *R*-(-)-Carvona (**93**)

Uma vez preparada a octalona **92**, cuja metodologia é conhecida[57], a etapa chave para a síntese do composto **128** seria a preparação estereosseletiva do α-epóxido **124**, que por abertura *trans*-diaxial do anel oxirano, permitiria o controle estereoquímico dos centros C-4 e C-5. Assim, foram elaboradas duas rotas sintéticas para a obtenção estereosseletiva do α-epóxido **124**. Na Rota Sintética I (esquema 3), partindo-se da octalona **92**, faria-se a desoxigenação da posição C-3, via redução de acetato alílico **116**, obtendo-se a octalina **120**. Esta seria epoxidada estereosseletivamente, por ação da metila angular que poderia exercer blo-

queio estérico na face β da molécula, dirigindo a epoxidação pela face α, fornecendo o α-epóxido **124**. Este por reação com um carbânion adequado forneceria o (+)-pendulol (**128**) em 5 etapas. Esta abordagem já havia sido estudada por Oliveira[150], que preparou a octalina **120** com um rendimento de 37% e o α-epóxido **124** foi obtido como uma mistura 1:1 de seu epímero **124a**, num rendimento de 12%, em 4 etapas, a partir da octalona **92**. Em vista destes resultados, que comprometeriam bastante o rendimento da síntese total do (+)-pendulol (**128**), deciciu-se reestudar esta abordagem no sentido de otimizar a obtenção da octalina **120**, assim como desenvolver um método de epoxidação estereosseletiva que conduzisse ao α-epóxido **124** com rendimentos satisfatórios.

Rota Sintética 1

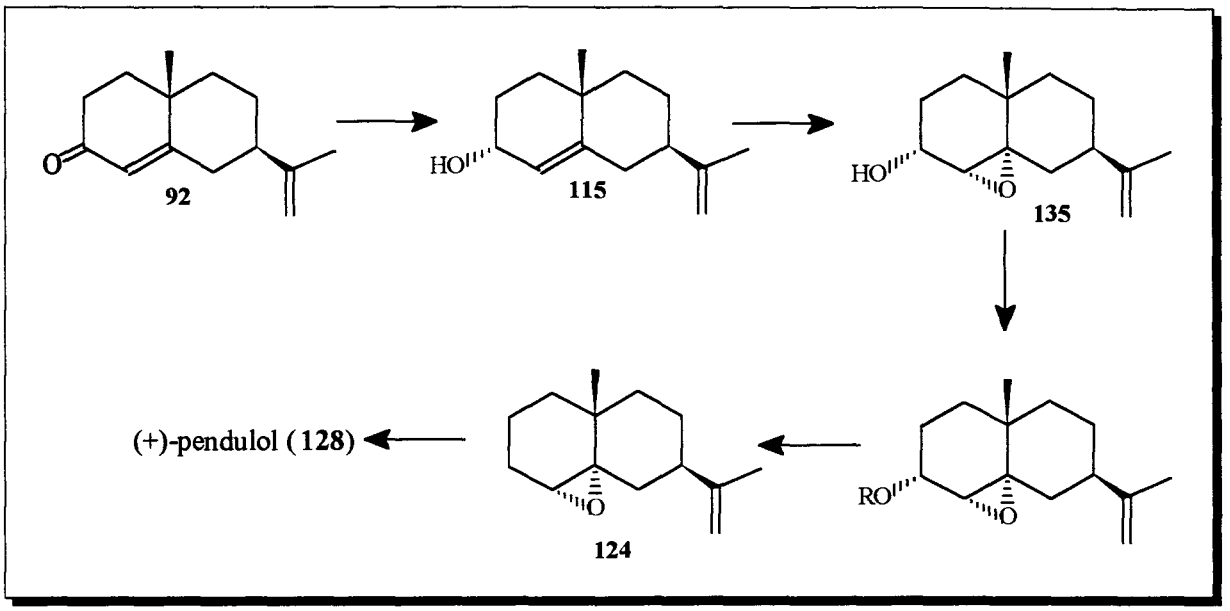


esquema 3: rota sintética I para a síntese total do (+)-pendulol (**128**)

Numa segunda rota síntética (esquema 4), partiria-se novamente da octalona **92** que por reação agente redutor volumoso, forneceria o α-álcool **15**. Este seria epoxidado estereosseletivamente com perácido orgânico, contando-se com a capacidade de coordenação do grupo hidroxila com o

perácido e o consequente direcionamento da epoxidação pela face α do anel. Uma posterior desoxigenação da posição C_3, passando por transformação do grupo OH em um bom grupo de saída, forneceria o α-epóxido **124**, que seria prontamente transformado no (+)-pendulol **128** como descrito anteriormente.

Rota Sintética 2



esquema 4: rota sintética II para a síntese total do (+)-pendulol (**128**)

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1.Redução da (*R*)-(-)-Carvona (93)

Vários métodos são descritos para a redução quimiosseletiva da carvona[68,69]. A redução quimiosseletiva da ligação dupla conjugada foi também descrita por Halsall[67] e McQuilin[19] e tem sido largamente utilizada até hoje em diversas sínteses de produtos naturais que empregam a di-hidrocarvona (DHC) como material de partida[47,57,63,70,71].

A quimiosseletividade desta reação pode ser explicada pelo mecanismo radicalar envolvido[97] , onde ocorre formação de um enolato por transferência de elétrons do metal (figura 42).

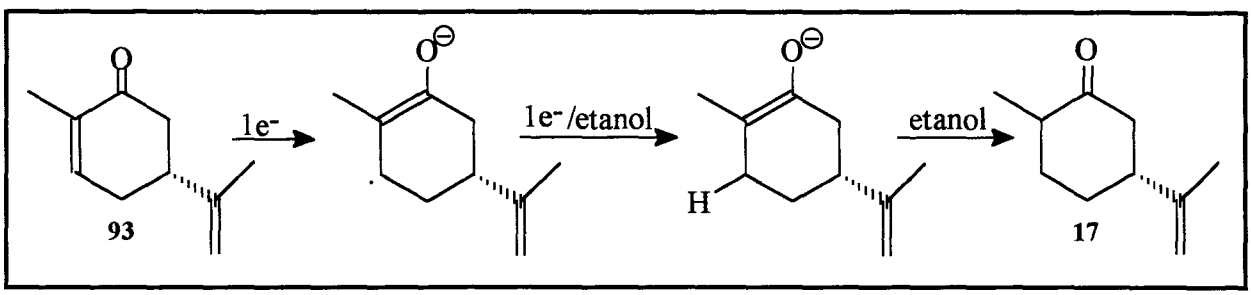


figura 42: Mecanismo da redução da Carvona por metal em solução

A (*R*)-(-)-carvona **(93)** foi reduzida com suspensão de Zn metálico em etanol/KOH, durante 4 h, a refluxo e forte agitação, fornecendo a (+)-DHC **(17),** com rendimento de 85%.

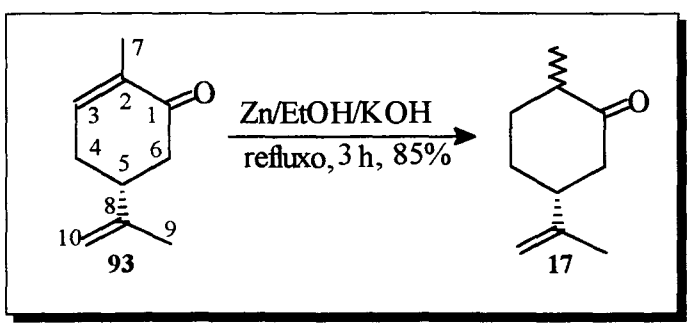


figura 43: Reação de redução da *R*(-)-Carvona **93** à (+)-DHC **17**

No espectro de IV da (+)-DHC **17** (figura 44), tem-se a 1710 cm^{-1} banda de estiramento C=O não conjugada, em 1650 cm^{-1} banda de estiramento C=C, o que mostra que a ligação dupla terminal não foi reduzida, e a 900 cm^{-1} banda característica de deformação fora do plano de CH vinilidênico.

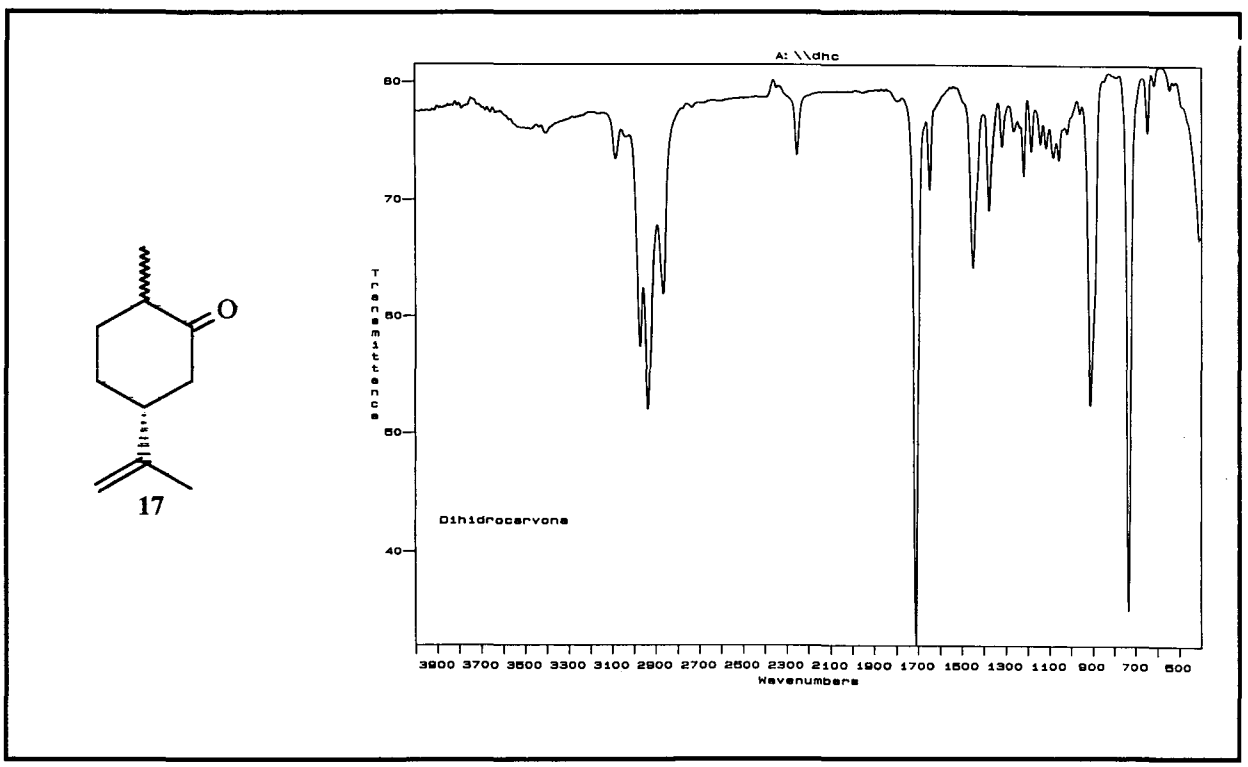


figura 44: Espectro de IV da (+)-DHC **17** (filme)

A análise por RMN de ^1H (figura 45) mostra o desaparecimento do multiplete referente ao H-3 olefínico em δ 6,7 ppm, indicando a total redução da ligação dupla conjugada. A δ 4,80 ppm tem-se o sinal referente aos hidrogênios vinilidênicos, a δ 1,08 ppm tem-se um dublete referente à metila em C-2, com J=6,7 Hz e a δ 1,78 ppm aparece um singlete referente aos hidrogênios da metila vinílica.

No espectro de APT (figura 46), não aparecem mais os sinais de CH e C olefínico referentes a ligação dupla conjugada à carbonila, tendo-se

ainda, a δ 109,0 ppm e a δ 147,0 ppm os sinais referentes aos CH e C da olefina terminal e a δ 212 ppm o C carbonílico.

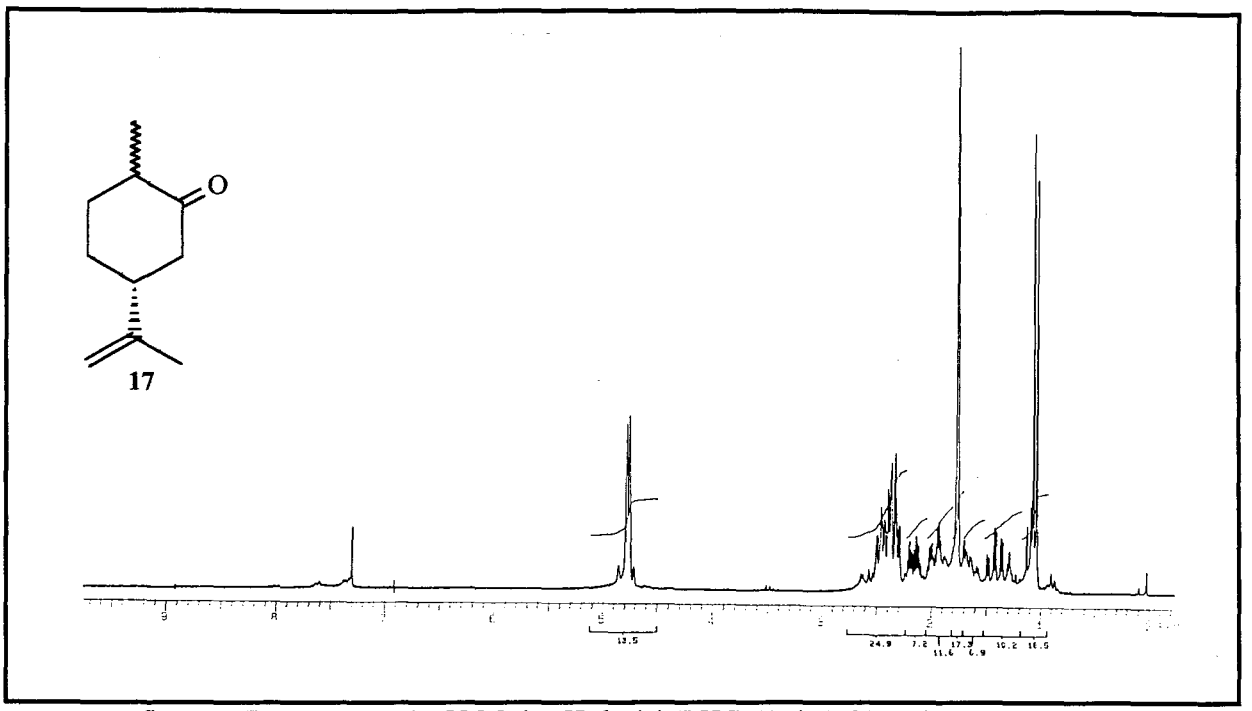


figura 45: Espectro de RMN de ^1H da (+)-DHC **17** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

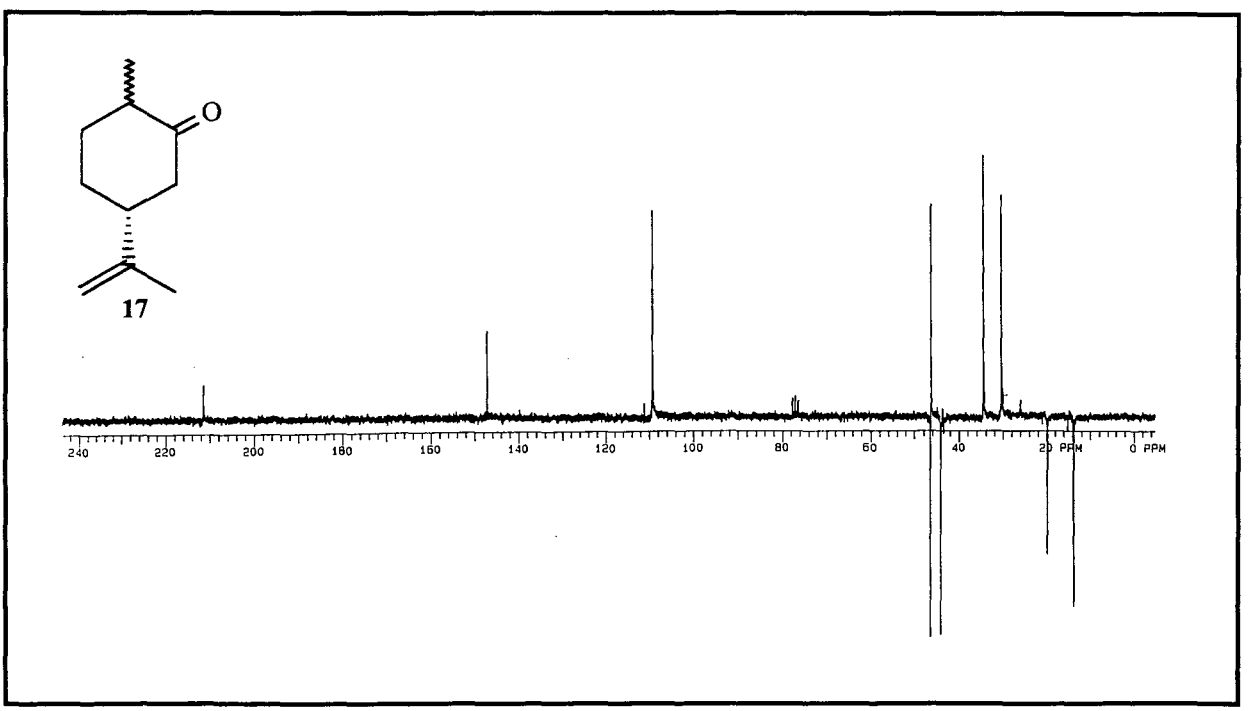


figura 46: Espectro de RMN de APT da (+)-DHC **17** ($CDCl_3$, 50 MHZ)

3.2. Preparação do Material de Partida (Octalona 92)

3.2.1. Preparação da Enamina 99

De forma a realizar-se uma reação de anelação de Robinson assimétrica, procedeu-se inicialmente à preparação da enamina quiral **99**, capaz de realizar esta transformação.

Assim, reagiu-se a (+)-DHC **(17)** com (*R*)-(+)-α-metilbenzilamina **97** em benzeno e quantidade catalítica de TsOH, a refluxo e com remoção azeotrópica de água, fornecendo a imina **95** correspondente, que está em equilíbrio tautomérico com a enamina **99**.

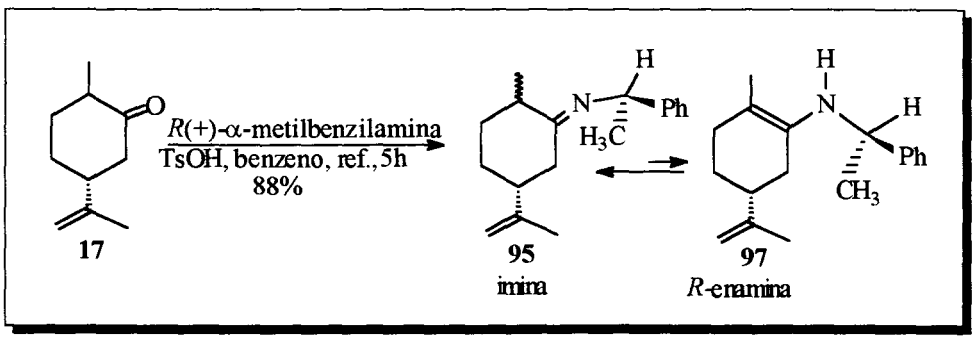


figura 47: Preparação da Enamina **97** a partir da (+)-DHC **17**

3.2.2. Adição de Michael

Removeu-se o benzeno da reação anterior, e destilou-se a imina a pressão reduzida. À imina **95** assim obtida, adicionou-se THF e metilvinilcetona (MVC) recém destilada, deixando em agitação à t.a. por 3 dias. Adicionou-se, então, mistura de ác.acético/metanol/água, para a hidrólise do aduto de Michael, o que forneceu uma mistura das bicetona *cis*

101 e *trans* **102** (relação entre a metila angular e a isopropenila em C-7 em proporção de aproximadamente 4:1 (CG), respectivamente.

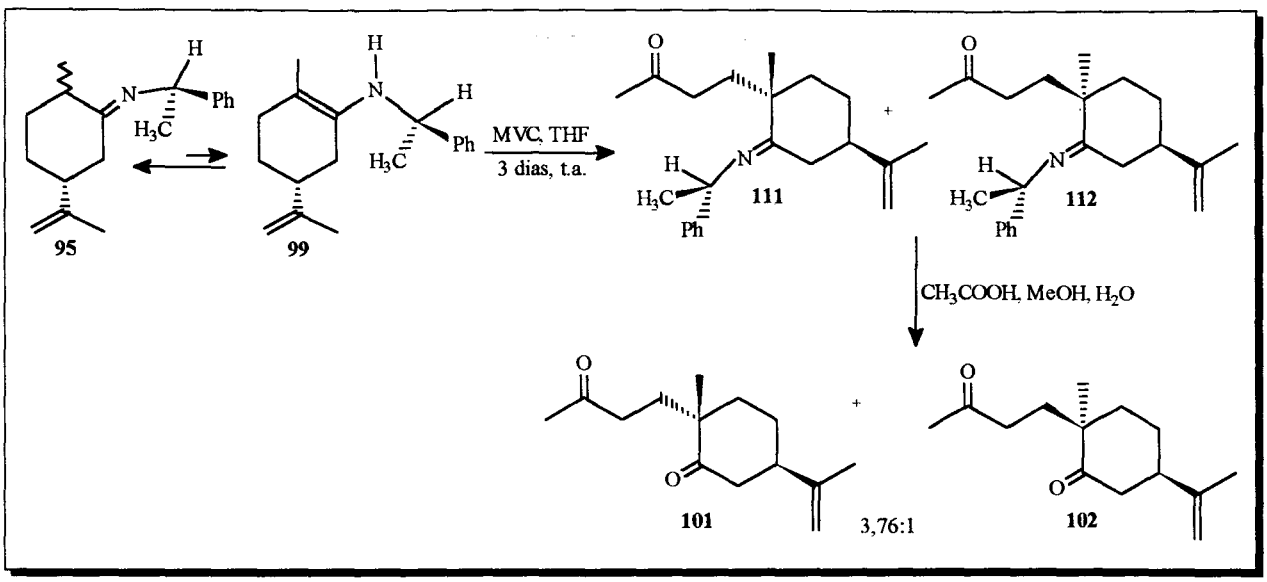


figura 48: Reação de adição de Michael - preparação das bicetonas **101** e **102**

A estereosseletividade da adição de Michael pode ser explicada observando-se a conformação majoritária **99a** da enamina **99,** que está em equilíbrio tautomérico com a imina **95**, sendo a enamina a espécie menos favorecida no equilíbrio, mas a mais reativa.

O produto principal, a bicetona *cis* **101**, deve provir do ataque equatorial do aceptor de Michael (MVC (**100**)) pela face *Re* da enamina **99a**, estereoeletronicamente desfavorecido, porém ele é favorecido estericamente, pois ocorre pelo lado contrário ao da fenila, situação descrita como favorável na literatura[53,54,57] (figura 49).

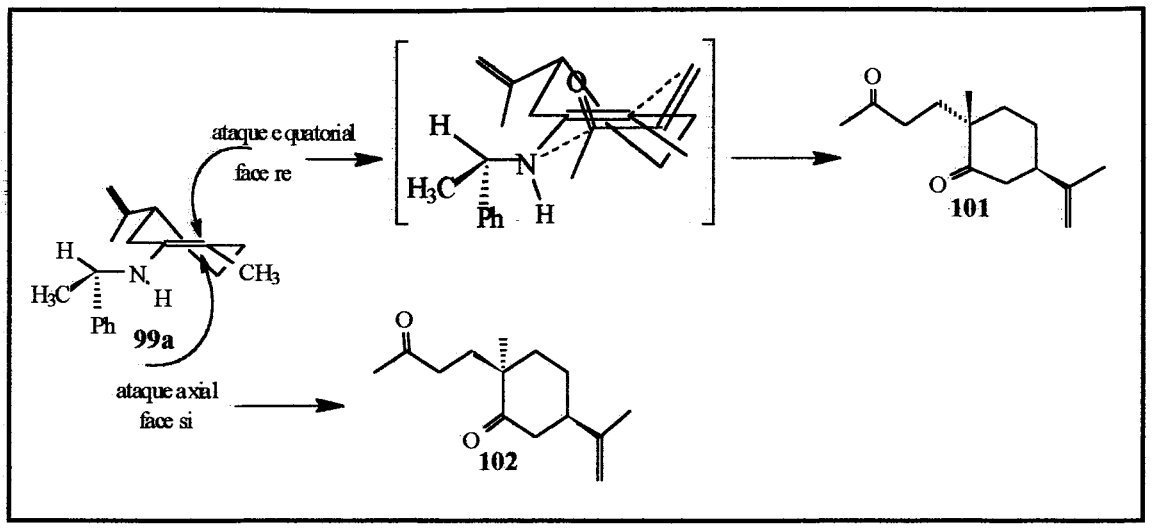


figura 49: Estereosseletividade na formação das bicetonas **101** e **102**

Já o produto **102** é formado pelo ataque axial pela face *Si* da enamina **99a**, estericamente desfavorecido, mas estereoeletronicamente favorecido.

Este resultado traduz um caso *mismatched* de dupla indução assimétrica, onde percebe-se uma grande predominância do fator estérico no ataque ao aceptor de Michael, entretanto, fatores esteroeletrônicos não podem ser descartados.

A formação da bicetona **102** poderia ser também explicada, considerando-se que o ataque do aceptor de Michael não ocorra pela face *Si* da enamina **99a**, mas pela face *Si* do seu rotâmero **99b**. Desta forma a fenila estaria no plano e a metila exerceria o efeito direcionador para o ataque da MVC (**100**)[60] (figura 50).

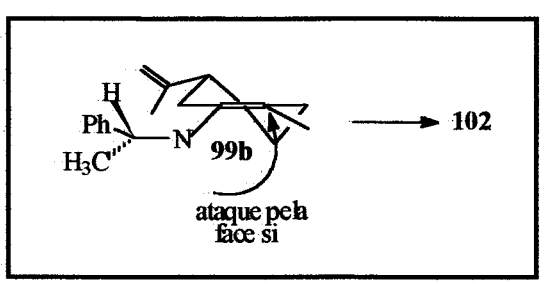


figura 50: Ataque ao rotâmero da enamina **99**

3.2.3. Condensação Aldólica das Bicetonas 101 e 102

A mistura de bicetonas diastereoisoméricas foi, então, tratada com KOH/EtOH para fornecer uma mistura do cetol **103** com a octalona **92**, que após purificação em coluna forneceu **92** com 60% de rendimento.

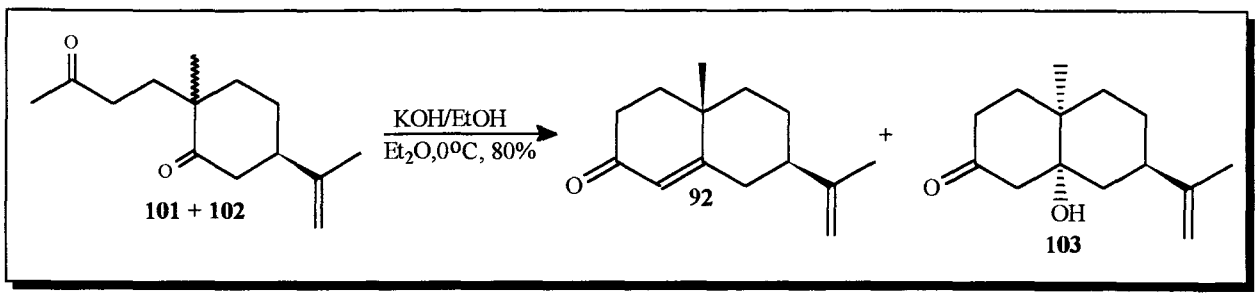


figura 51: Condensação aldólica das bicetonas **101** e **102**

A reação foi conduzida a baixa temperatura de modo a não permitir a desidratação do cetol **103**, pois as octalonas diastereoisoméricas **92** e **91** não são separáveis por cromatografia em coluna.

O rendimento de octalona **92** foi de 40% a partir da *R*-(-)-carvona (**93**).

A desidratação seletiva dos cetóis formados na condensação aldólica pode ser explicada por análise conformacional[67]. No cetol **103**, tem-se que a conformação **103a**, onde a hidroxila se apresenta em posição *trans* diaxial com um dos hidrogênios α-carbonila, permite a desidratação, porém este confôrmero é desfavorecido em virtude do grupo isopropenila estar em posição axial. Desta forma, necessita-se de condições reacionais mais enérgicas para a formação da octalona **91** correspondente (figura 52).

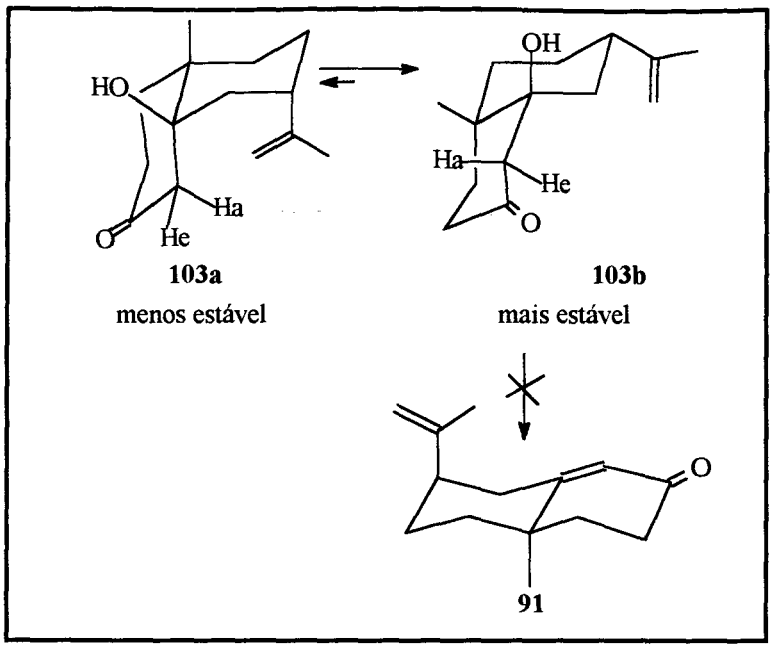


figura 52: Análise conformacional do cetol **103**

Já no caso do cetol *cis* **113**, a conformação mais estável é a **113a** que apresenta a hidroxila em posição *trans* diaxial com um dos hidrogênios α-carbonila, o que favorece a desidratação em condições reacionais suaves, produzindo a octalona **92**, de forma seletiva (figura 53).

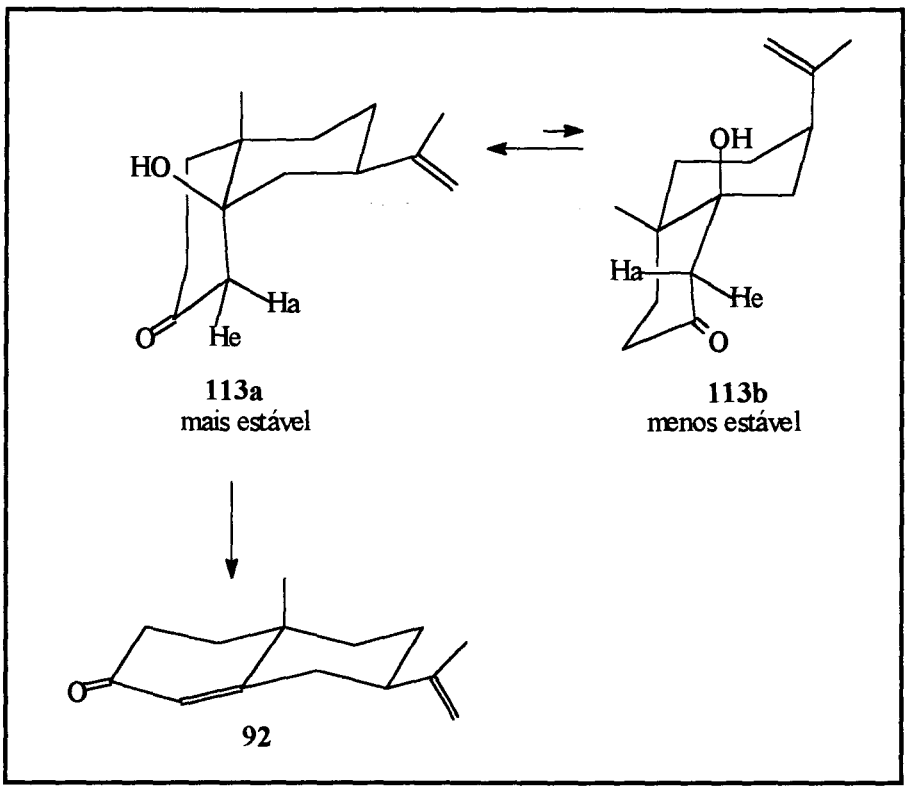


figura 53: Análise conformacional do cetol **113**

A análise da octalona **92** por IV permite identificar como mais características as absorções a 1680cm^{-1} relativo ao estiramento C=O conjugada, a 1600 cm^{-1} o estiramento C=C e a 890 cm^{-1} banda intensa referente a deformação angular C-H fora do plano de olefina terminal (figura 54).

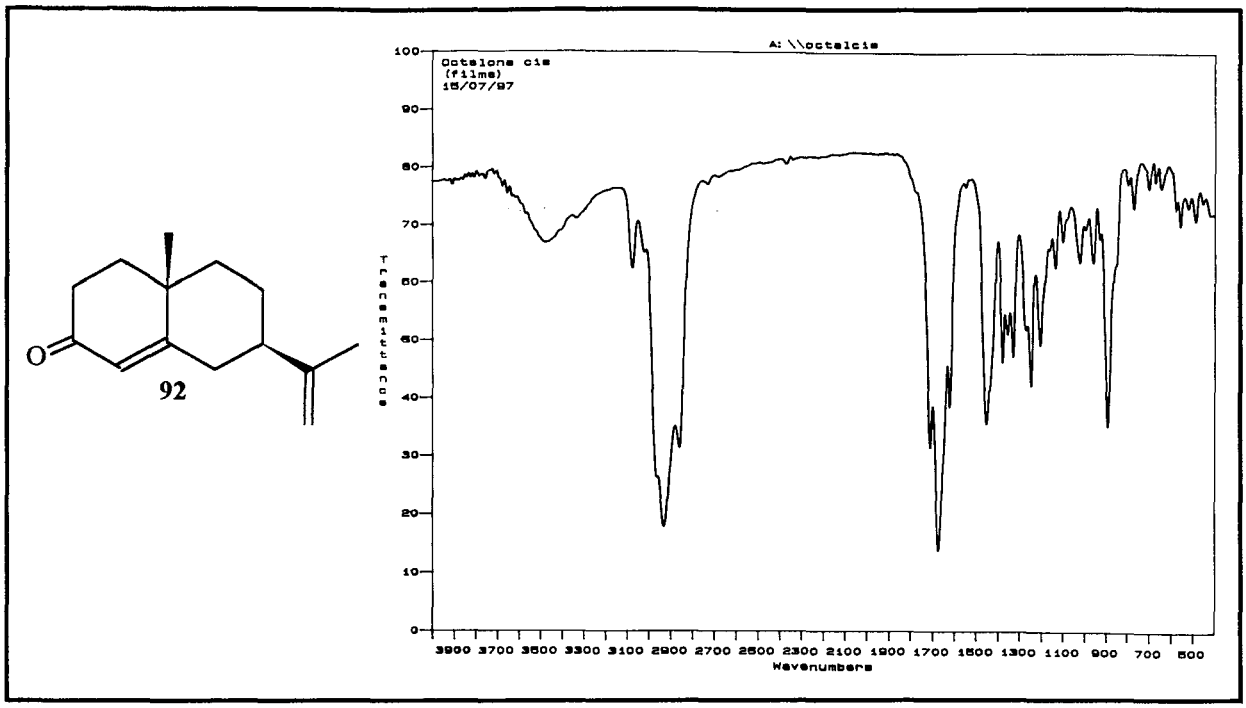


figura 54: Espectro de IV da Octalona **92** (filme)

Por RMN de ^{1}H (figura 55) identifica-se a δ 5,76 ppm um singlete relativo ao H-4 olefínico, em δ 4,77 ppm outro singlete referente aos dois hidrogênios vinilidênicos. Em δ 2,12 ppm identifica-se um triplo-triplete (tt) com $J_{ax\text{-}ax}$=14,2 e $J'_{ax\text{-}eq}$= 5,2 Hz, referente ao H-7 axial. Em δ 1,77 ppm tem-se um singlete relativo aos três hidrogênios da metila da isopropenila e em δ 1,26 ppm outro singlete relativo a metila angular.

O espectro de ^{13}C (figura 56) mostra a δ 199,4 ppm sinal relativo ao C carbonílico, a δ 170,2 e δ 148,4 ppm os dois C quaternários olefínicos C-5 e C-11 respectivamente, a δ 22,0 e δ 20,5 ppm C-14 e C-12, respectivamente.

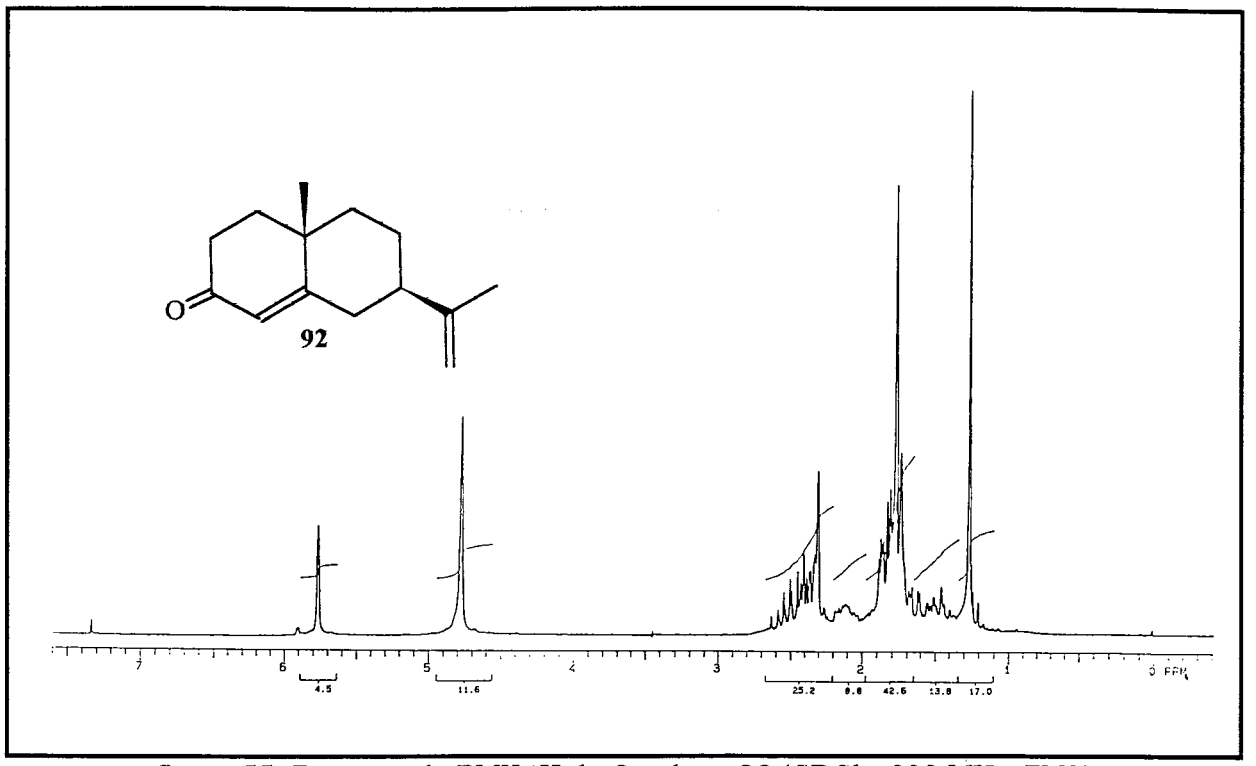


figura 55: Espectro de RMN ^{1}H da Octalona **92** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

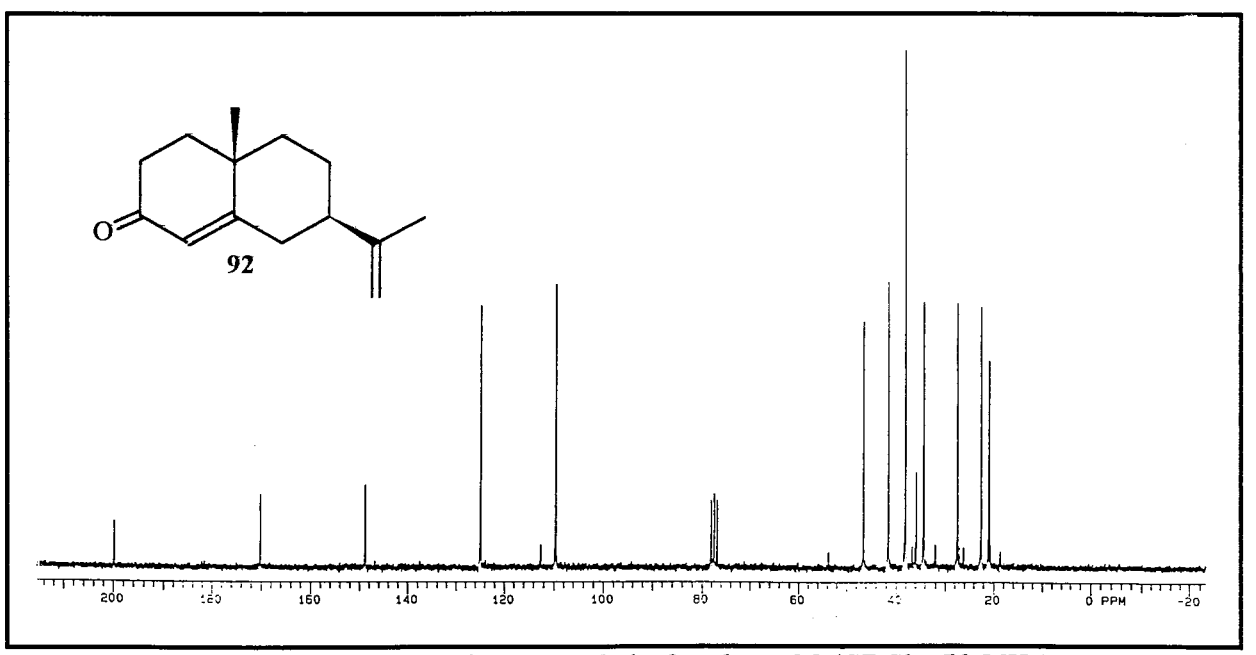


figura 56: Espectro de RMN ^{13}C da Octalona **92** ($CDCl_3$, 50 MHz)

ESTRATÉGIA SINTÉTICA 1

De forma a executar a estratégia sintética 1, onde esperava-se contar com o impedimento estérico da metila angular substituinte no Carbono C-10 para epoxidar estereosseletivamente a ligação dupla endocíclica, partiu-se para a desoxigenação do carbono C-3 via redução de acetato alílico.

3.3.Redução da Octalona 92

A octalona **92** foi tratada com $NaBH_4$[14] em MeOH, fornecendo o β-álcool **114**, como único produto, com 93% de rendimento. A redução efetuada com $LiAlH_4$[74] em éter etílico, forneceu o mesmo resultado, com rendimento de 98%.

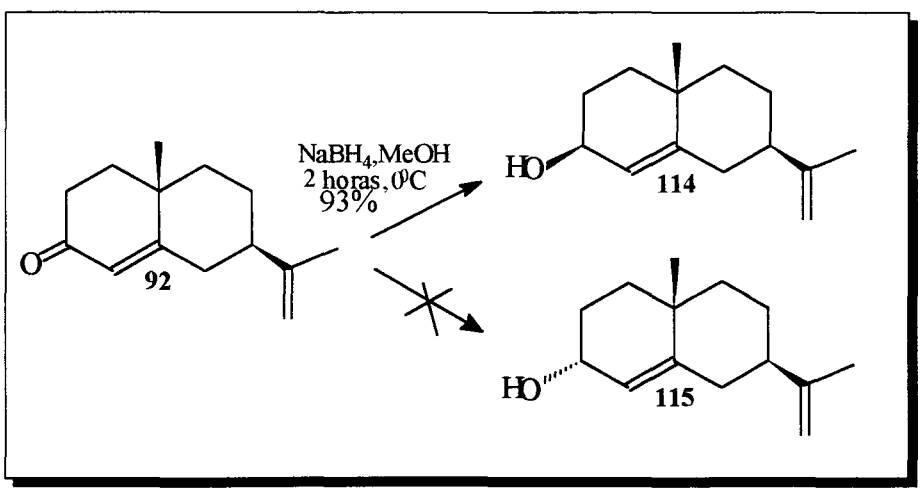


figura 57: Reação de redução da octalona **92** com $NaBH_4$

Poderia-se esperar que nesta redução houvesse a formação de dois álcoois epímeros **115** e **114**, um com a hidroxila em posição pseudo-axial e o

outro em pseudo-equatorial, sendo este último com a configuração mais estável[94].

Entretanto, pelos dados espectroscópicos identifica-se somente a presença do isômero **114** , numa pureza superior a 95% (APT).

Estes dados são consistentes com o mecanismo proposto para a reação[93-97] com agentes redutores pouco volumosos, como $NaBH_4$ e $LiAlH_4$[14,74, 93-97]. Foi proposto que a partir da coordenação do metal com o átomo de oxigênio da carbonila, ocorre preferencialmente um ataque axial, segundo o ângulo de Burghi-Dunitz, do hidreto ao carbono carbonílico, levando, portanto, ao álcool alílico pseudo-equatorial (figura 58).

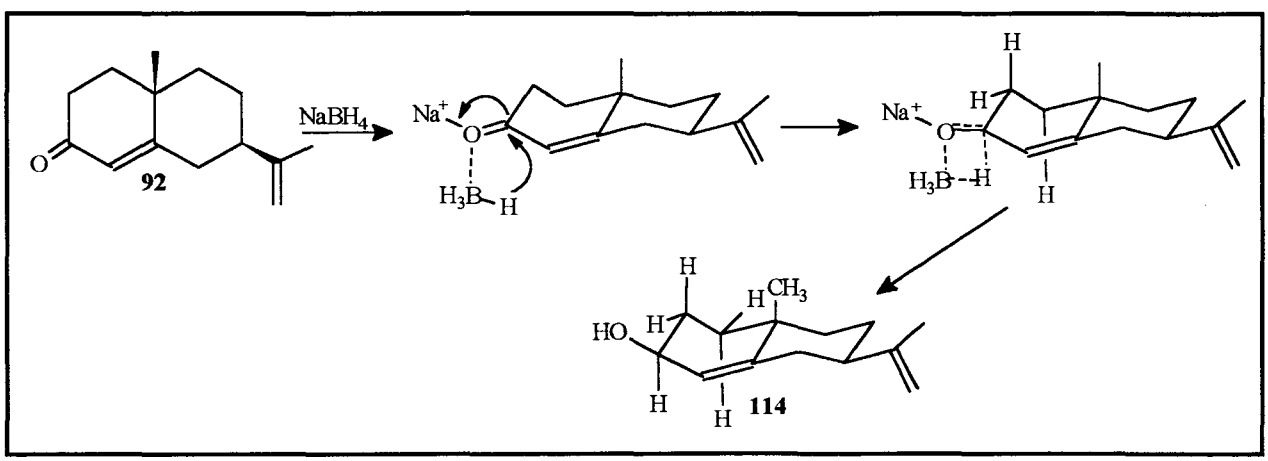


figura 58: Mecanismo da redução da octalona **92** com $NaBH_4$

O conceito utilizado por Dauben (1956) de que o controle estereoquímico era somente termodinâmico, parecia muito pouco consistente, até que Felkin (1968) fez uma adaptação de seu modelo para compostos carbonílicos acíclicos para os análogos cíclicos[94-96]. Em sistemas cíclicos, tem-se que considerar um balanço entre as tensões torsionais e estéricas, as quais são minimizadas em análogos acíclicos. É importante notar que tanto os substituintes β-carbonila poderão influenciar o ataque do nucleófilo, quanto os hidrogênios em α. Assim, para que se forme o álcool

axial, dever-se-á passar por um estado de transição (**E***), no qual o O eclipsa-se com um dos Hα, gerando uma tensão torsional (figura 59).

Já a formação do álcool equatorial exige um estado de transição (**A***) no qual o nucleófilo interage com o substituinte em posição β. Portanto, na ausência de substituintes em posição β à carbonila e/ou nucleófilos volumosos tem-se minimização de energia em **A*** e favorecimento de formação do álcool equatorial (figura 59).

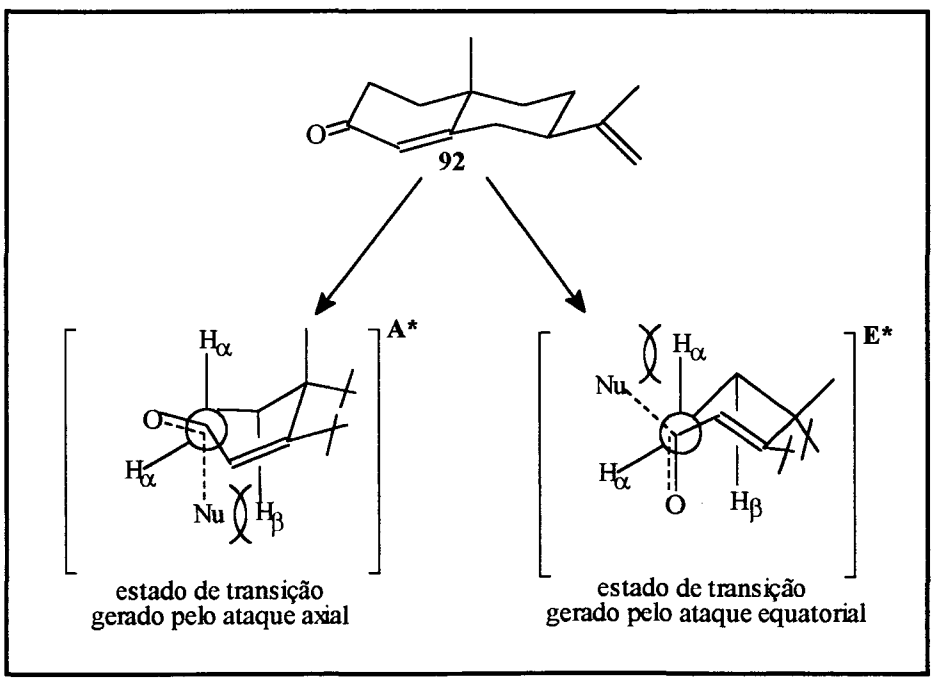


figura 59: Estados de transição para o ataque equatorial e axial de Nu⁻ à octalona **92**

No caso da octalona **92**, tem-se que o efeito estérico do substituinte na posição β é pequeno, uma vez que se trata de um átomo de H e que os modelos descritos na literatura, bem como a discussão do mecanismo referem-se a ciclohexanonas, onde tem-se dois substituintes em posição β à carbonila. Portanto, o efeito estereoeletrônico prevalece, ocorrendo o ataque axial que conduz ao álcool equatorial, quase que exclusivamente.

O espectro de IV de **114** (figura 60) mostra uma banda de absorção relativo ao estiramento O-H em 3300 cm^{-1} e ausência de banda de estiramento de C=O, indicando que a redução foi completa.

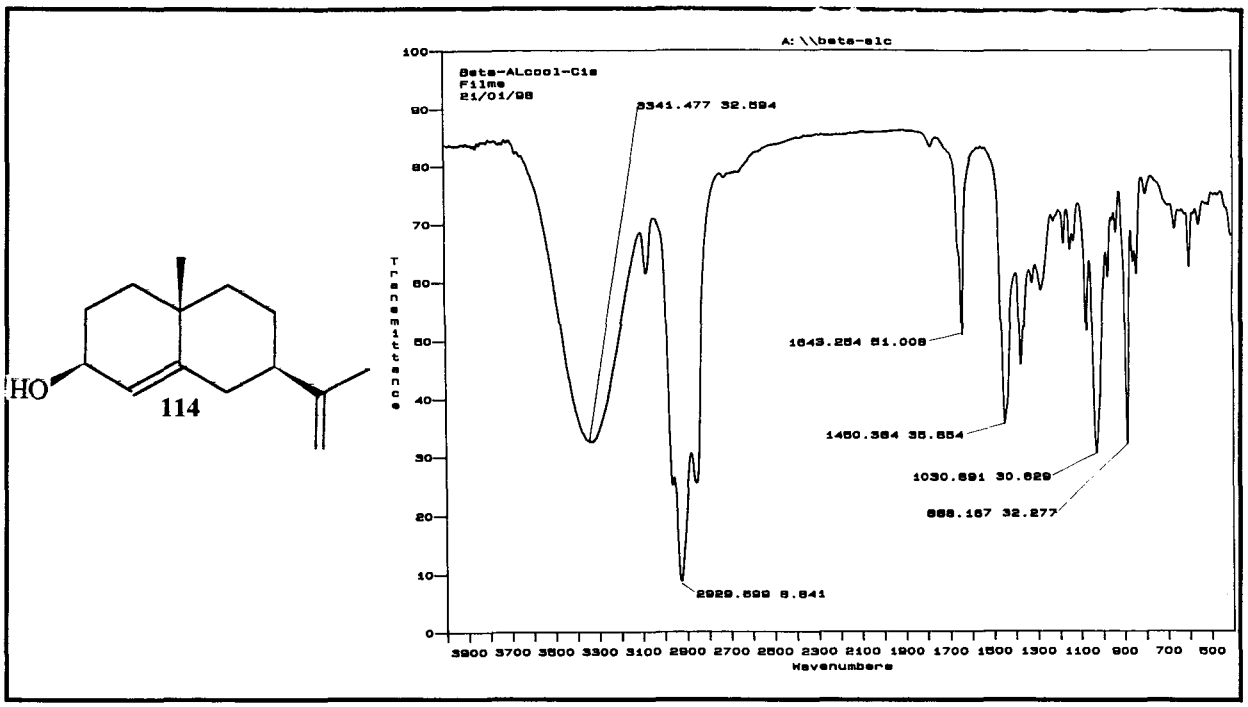


figura 60: Espectro de IV do β-álcool **114** (filme)

A estereoquímica do produto formado, em relação a configuração relativa de C-3 foi determinada por Oliveira[150] por RMN de ^1H (figura 61), onde tem-se um singlete em δ 5,34 ppm relativo ao H-4, indicando que não há acoplamento H-3 com H-4, uma vez que o ângulo diedro é de aproximadamente 90º.

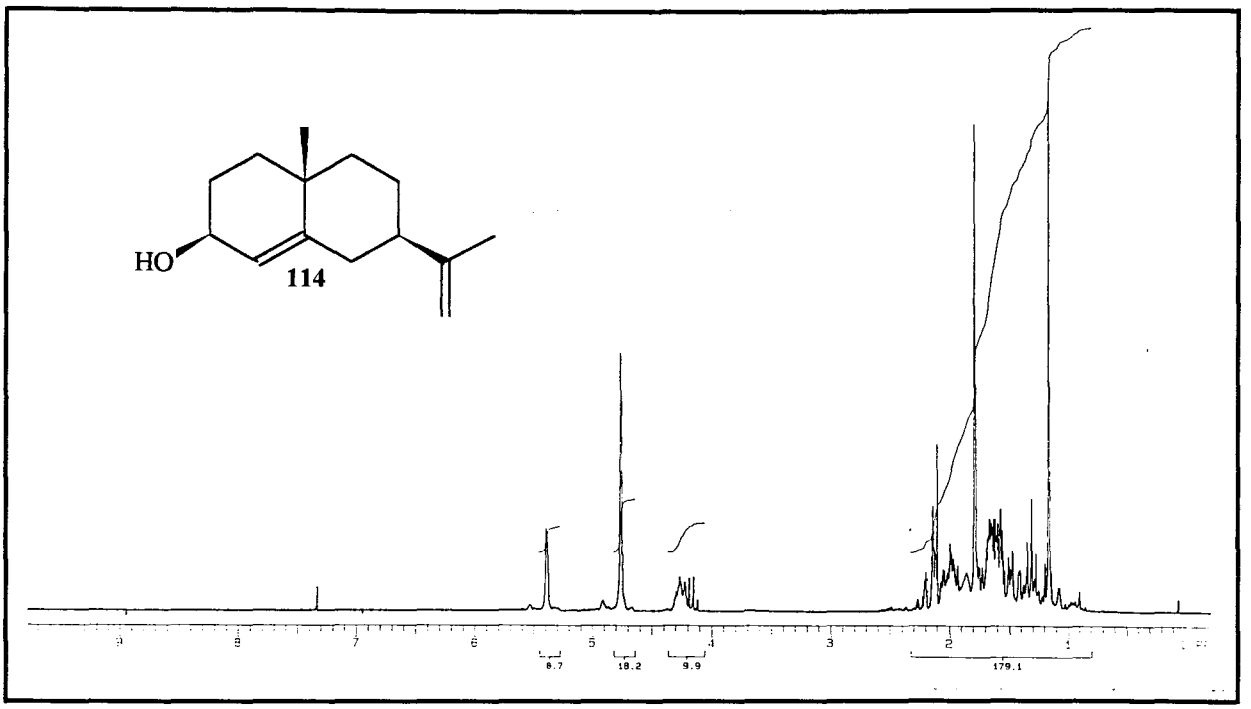


figura 61: Espectro de RMN de ^1H do β-álcool **114** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

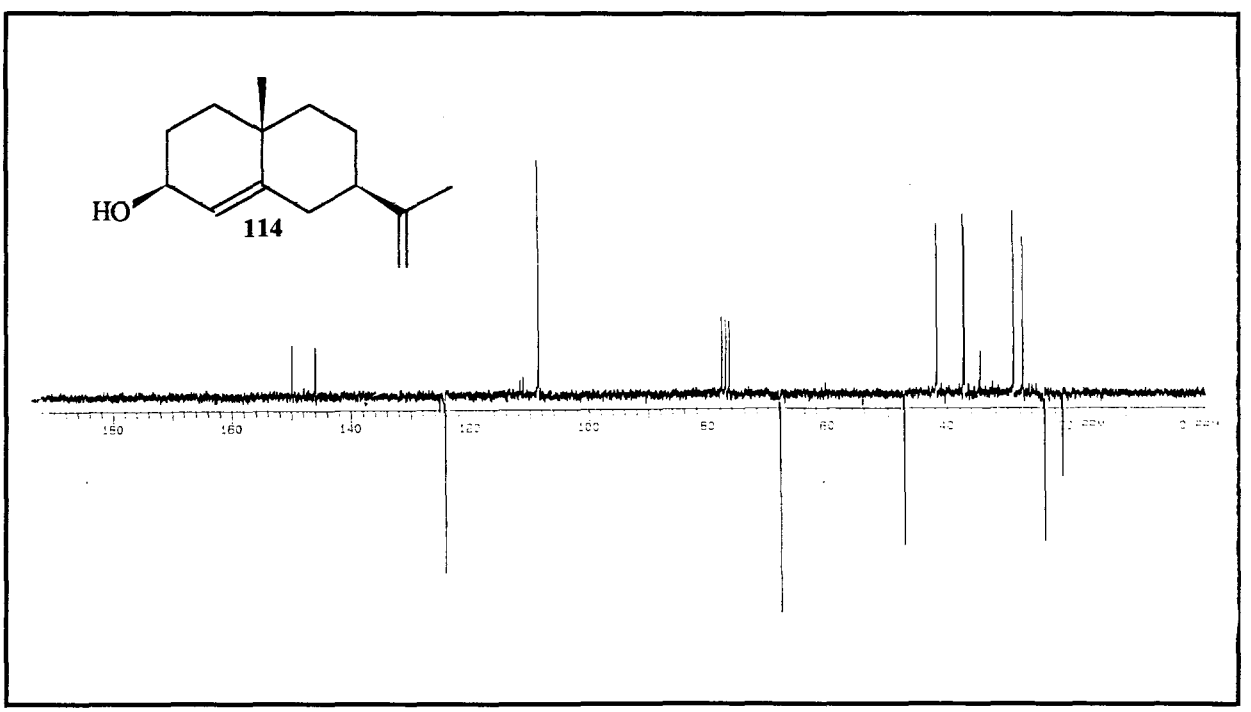


figura 62: Espectro de RMN de APT do β-álcool **114** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.4.Acetilação do β-álcool 114

O álcool **114** foi tratado com anidrido acético e catálise por DMAP, fornecendo o acetato **116** , como único produto, com rendimento de 88%.

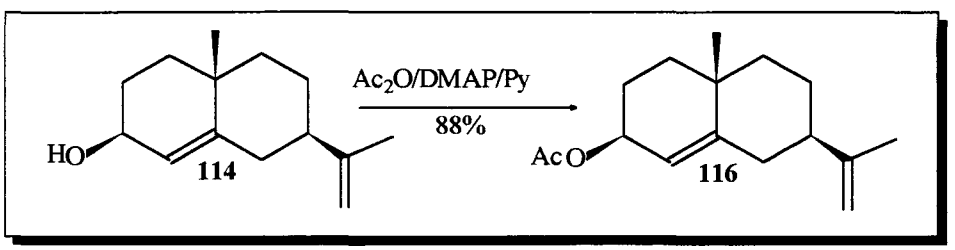


figura 63: Reação de acetilação do álcool **114**

O uso de piridina como solvente se justifica pela formação de um íon acilpiridínio, que é um agente acilante muito mais eficiente do que o anidrido, pelo aumento do caráter eletrofílico da carbonila.

Mais poderoso ainda é o íon acilimínio **118**, gerado pelo uso de 4-dimetilamino-piridina **117** (DMAP). O grupamento 4-amino, por efeito mesomérico, torna o N da piridina muito mais nucleofílico e básico, aumentando em até 10^4 vezes a velocidade da reação, permitindo, inclusive, a acilação de álcoois terciários ou estericamente impedidos. É interessante notar que na presença de DMAP, o anidrido acético **119** é mais reativo do que o cloreto de ácido correspondente. Isto se deve ao fato de o acetato ser uma base mais forte do que o Cl^-, favorecendo a desprotonação do álcool[93,97,146] (figura 64).

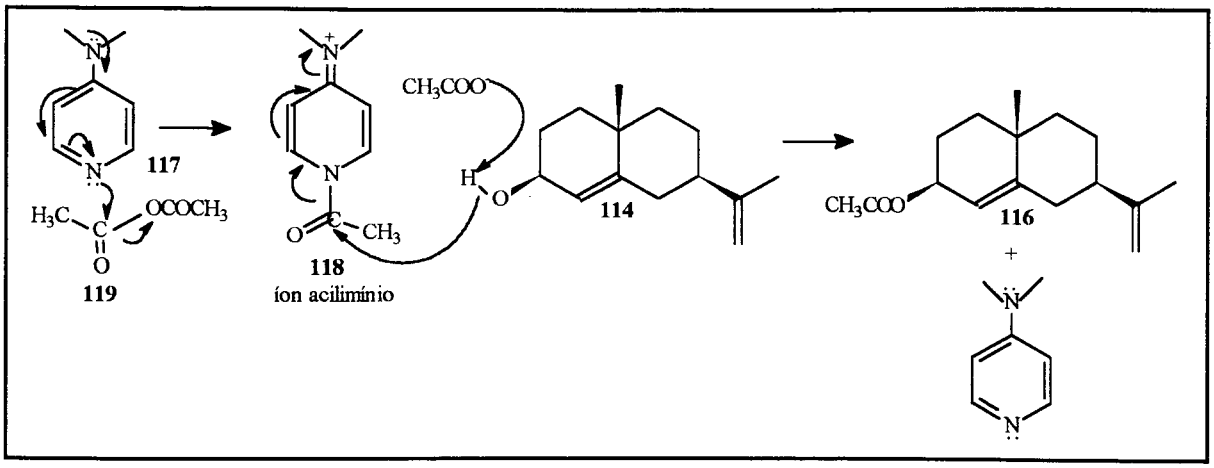


figura 64: Mecanismo da acetilação do álcool **114** catalisada por DMAP

Pela análise por IV do acetato **116** (figura 65), tem-se ausência da banda de absorção referente ao estiramento de O-H, com aparecimento de banda de C=O de éster a 1740 cm^{-1}, indicando a total conversão do material de partida.

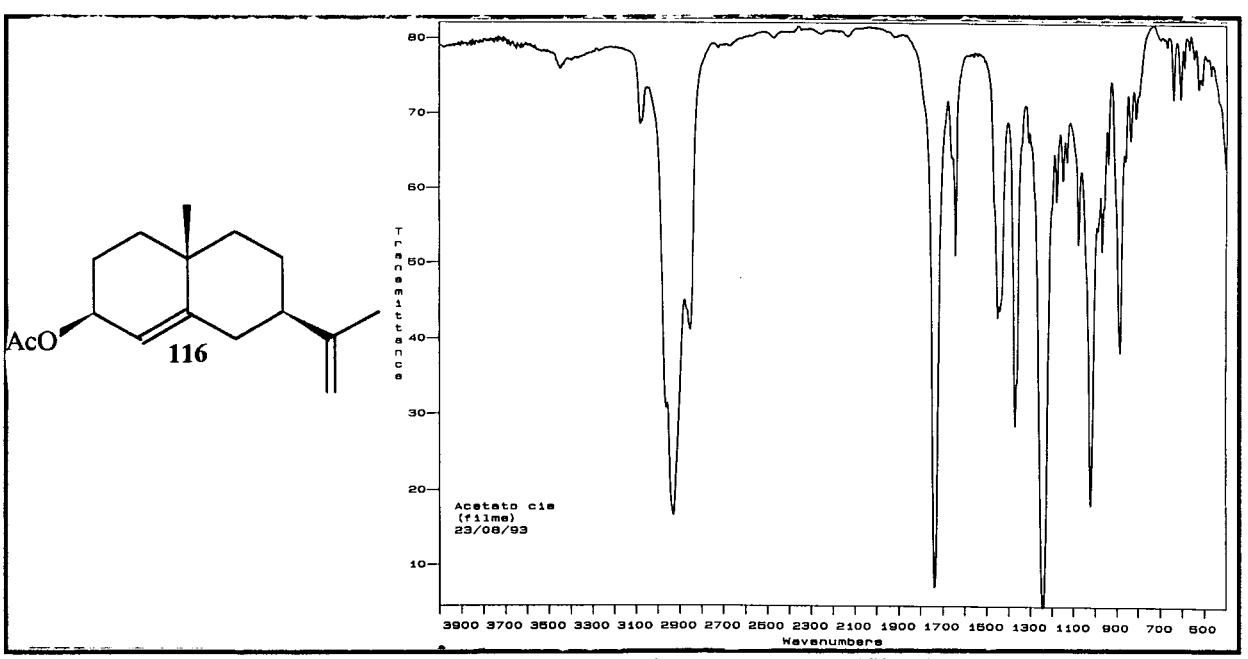


figura 65: Espectro de IV do Acetato **116** (filme)

No espectro de RMN de ^1H (figura 66) tem-se a δ 5,29 ppm um multiplete, referente a H-3 e H-4. A δ 4,71 ppm, a δ 2, 07 ppm singlete referente a 3H da metila do grupo acetoxila.

Pelo espectro de APT tem-se a δ 171,0 ppm o C de carbonila do grupo acetila, a δ 70,9 ppm C-3 e a δ 21,5 ppm C da metila do grupo acetoxila.

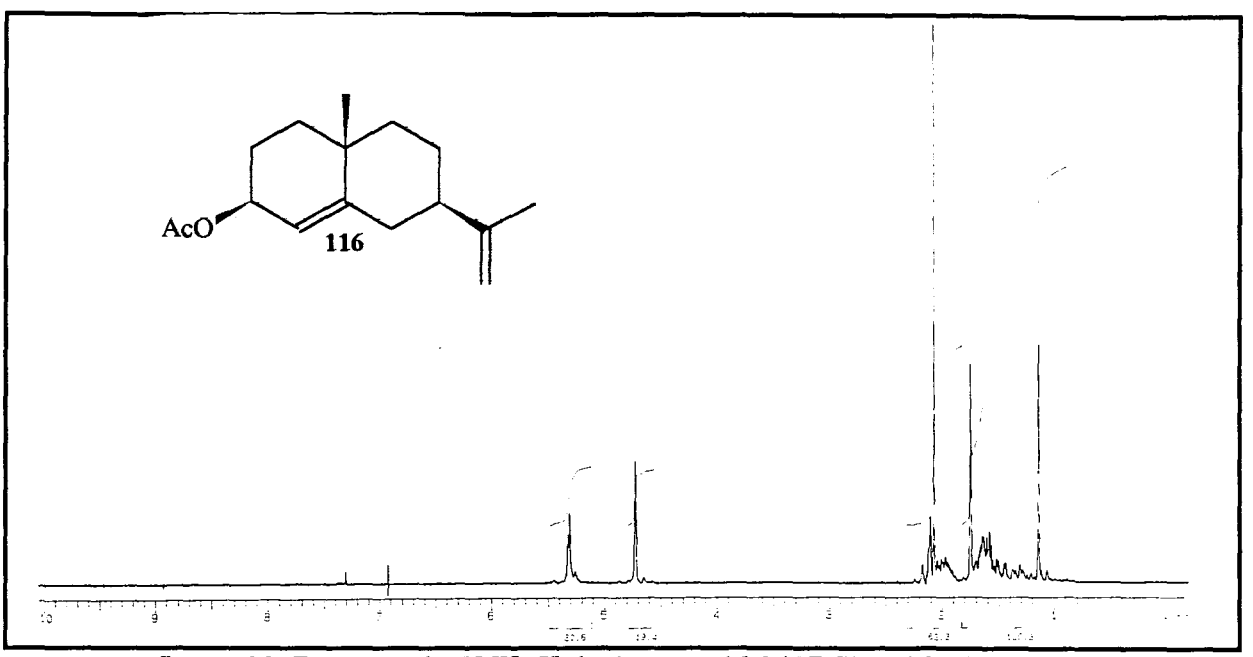


figura 66: Espectro de RMN ^1H do Acetato **116** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

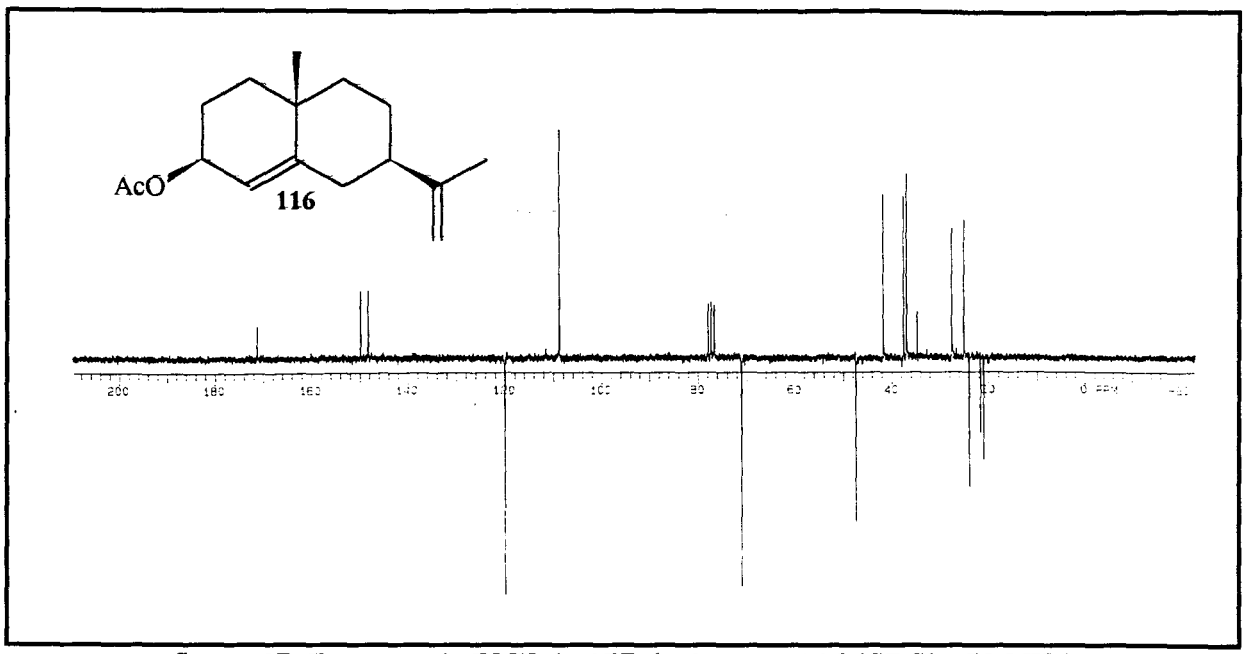


figura 67: Espectro de RMN de APT do Acetato **116** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.5.Desoxigenação de C-3 do Acetato Alílico 116

A desoxigenação do acetato alílico **116** foi feita com Li^0/ NH_3 liq., utilizando-se éter etílico como co-solvente[14,72]. A octalina **120** foi isolada com rendimentos de 20 a 36%, resultado de difícil reprodução. O produto majoritário foi sempre o álcool **114**, oriundo de uma reação de redução do acetato **116**. Esta reação seria favorecida por condições ácidas ou básicas e presença de água no meio. Tomou-se todos os cuidados possíveis de forma a obter-se condições anidras, sem contudo conseguir-se evitar a redução.

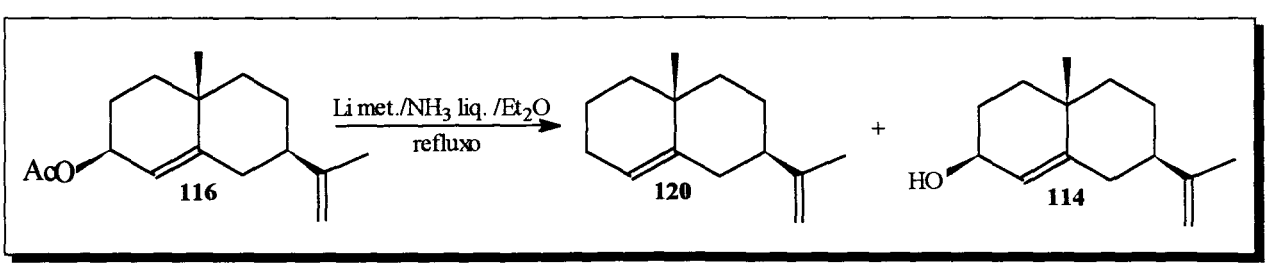


figura 68: Reação de redução do acetato alílico **116** com Li/NH_3

O mecanismo da reação de desoxigenação do acetato para produzir a octalina **120** é radicalar[73], sendo o metal em solução o doador de elétrons e a amônia a fonte de H^+. Primeiramente, é gerado um ânion radical que por ação de um segundo elétron e saída do grupo acetato gera um ânion alílico sob duas formas isoméricas em equilíbrio. O ânion menos substituído, e portanto, mais reativo é protonado mais rapidamente, formando a octalina desejada e deslocando o equilíbrio (figura 69).

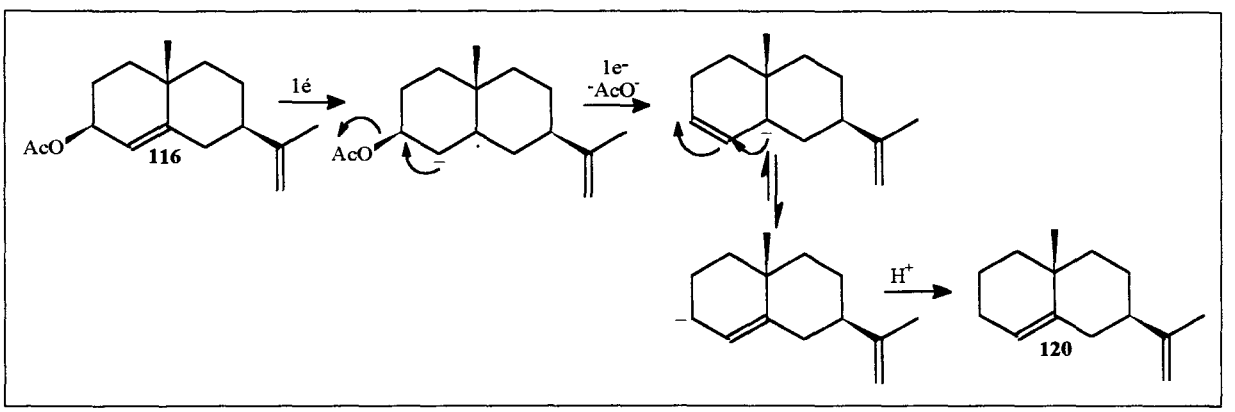


figura 69: Mecanismo da redução radicalar do acetato alílico **116**

A análise por IV da octalina **120** (figura 70) revela a ausência de banda de C=O a 1730 cm^{-1}, e mostra a 1630 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento C=C e a 900 cm^{-1} banda de deformação angular fora do plano de C-H vinilidênico.

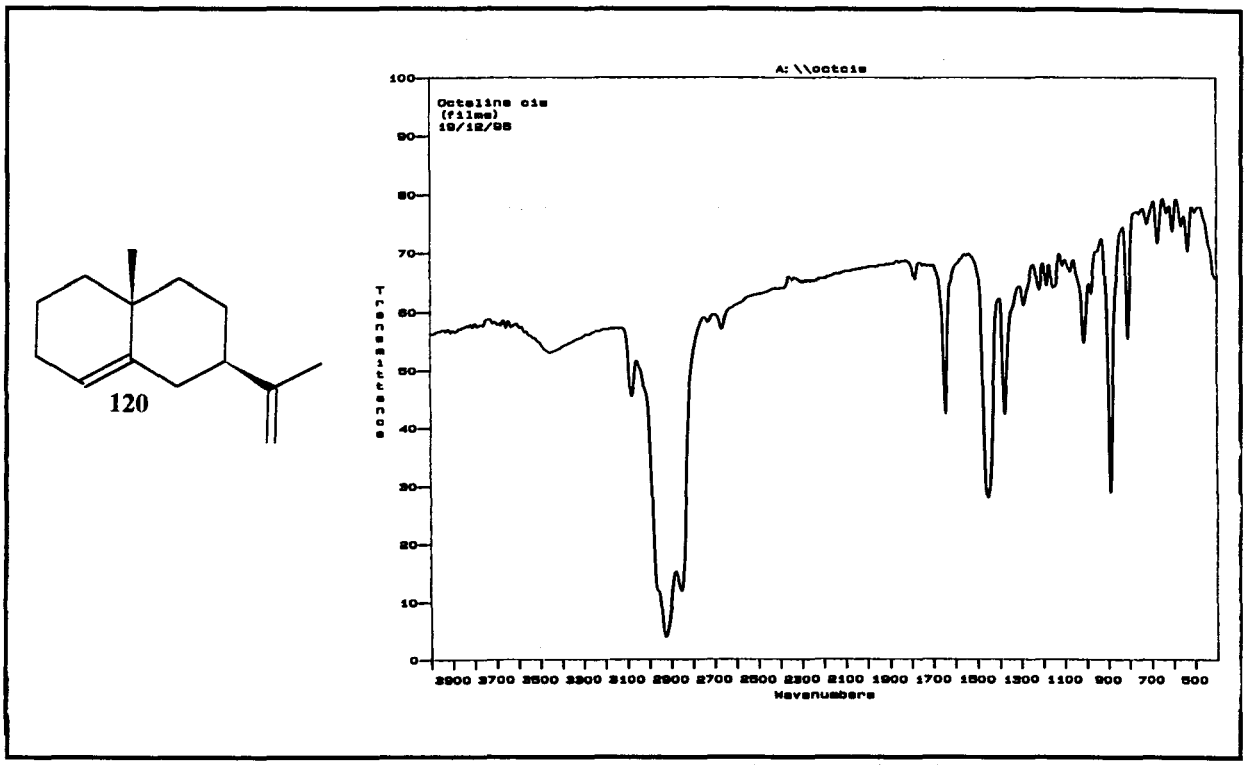


figura 70: Espectro de IV da Octalina **120** (filme)

No espectro de RMN de ^1H tem-se o desaparecimento do sinal a δ 2,10 ppm referente a metila do grupo acetoxila o que confirma juntamente com o espectro de IV a redução.

No espectro de APT tem-se o aparecimento de um sinal de CH_2 a δ 26,0 ppm atribuído a C-3.

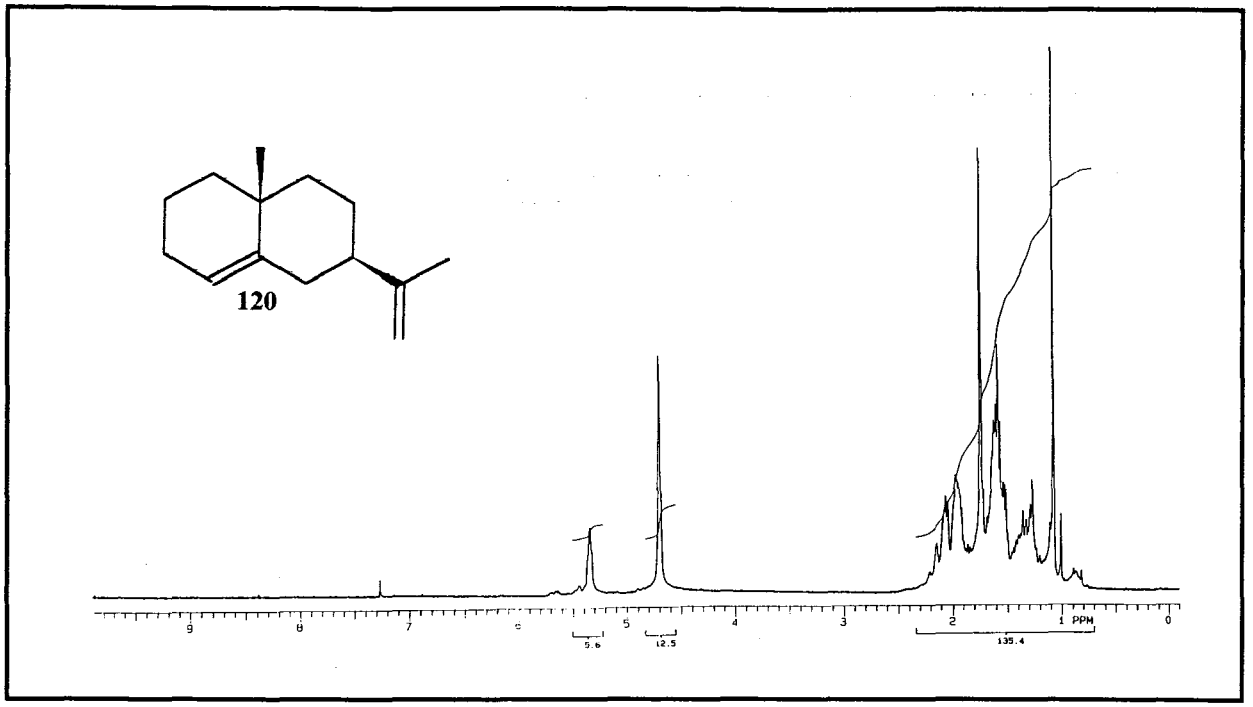


figura 71: Espectro de RMN de ^1H da Octalina **120** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)



figura 72: Espectro de RMN APT da Octalina **120** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.6.Tiocetalização da Octalona 92

Uma alternativa para a obtenção da octalina **120** com maior rendimento do que o obtido via redução do acetato **116**, poderia ser a tiocetalização da octalona **92**, com posterior redução na posição C-3 (figura 73).

Tratou-se a octalona **92** com etanoditiol/TsOH, para obter-se o tiocetal **121** com rendimento de 77%.

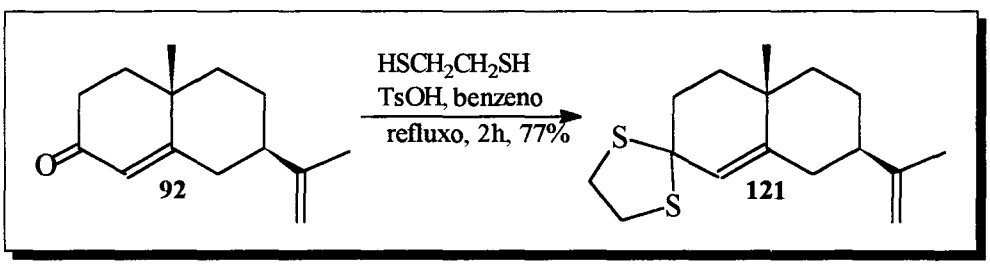


figura 73: Reação de tiocetalização da octalona **92**

Neste caso, a tiocetalização é útil, uma vez que os tiocetais de cetonas α,β-insaturadas se formam sem a isomerização da dupla ligação conjugada (figura 74). Isto se deve ao S ser muito mais nucleofílico do que o O nos cetais análogos. Na cetalização de enonas tem-se normalmente a migraçao da dupla conjugada, o que não seria desejável.

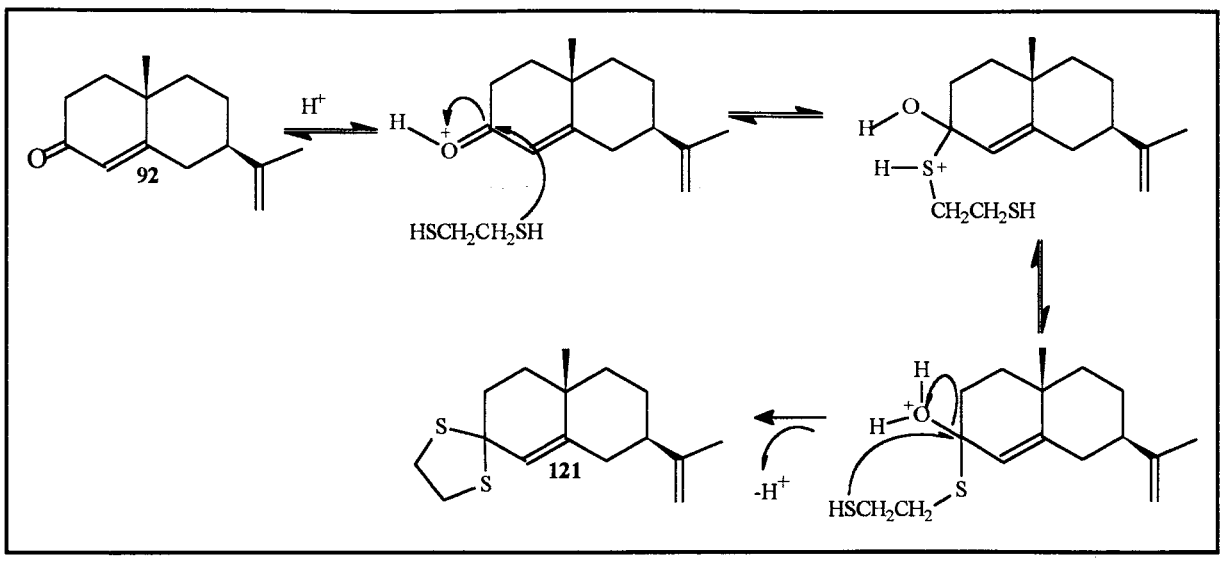


figura 74: Mecanismo da tiocetalização da octalona **92**

A análise por IV (figura 75) revela a ausência da banda de C=O, o que comprova a tiocetalização.

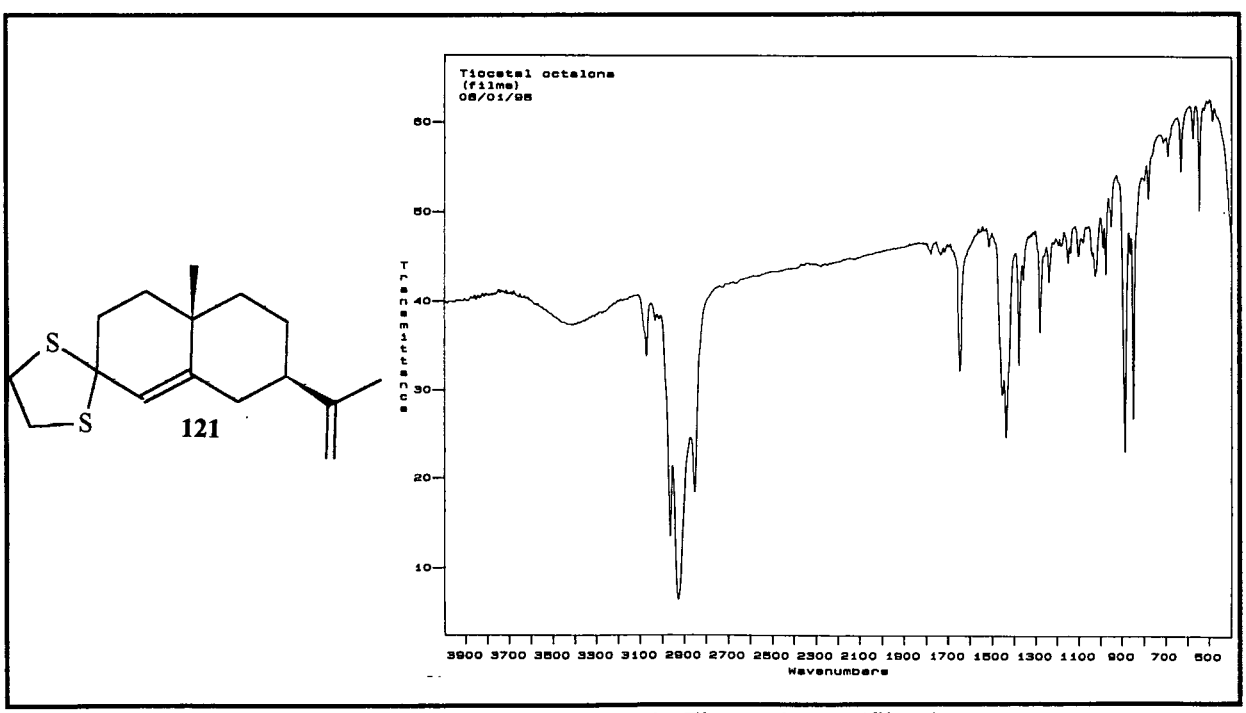


figura 75: Espectro de IV do Tiocetal **121** (filme)

Por RMN de ^1H identifica-se, em δ 3,42-3,24 ppm um multiplete relativo a 4H do grupo etilenoditioxila.

No espectro de APT identifica-se a δ 37,1 e 37,8 ppm os dois C do grupo ditioxila.

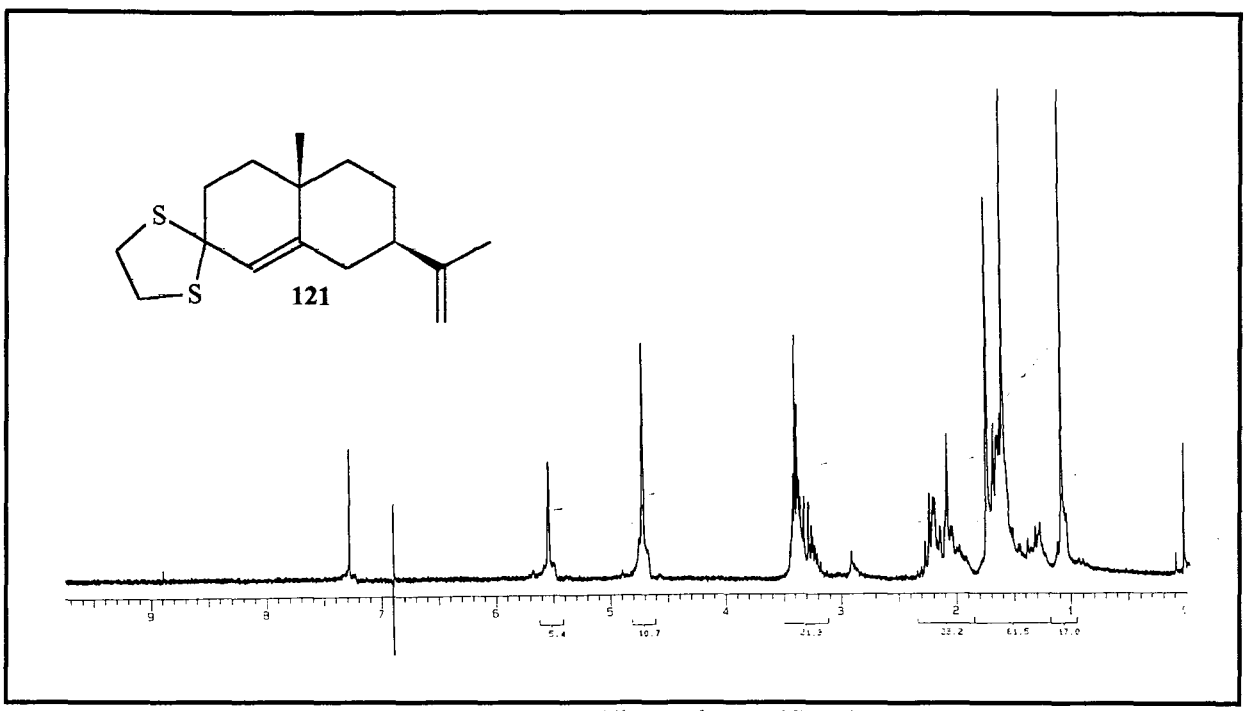


figura 76: Espectro de RMN^1H do Tiocetal **121** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

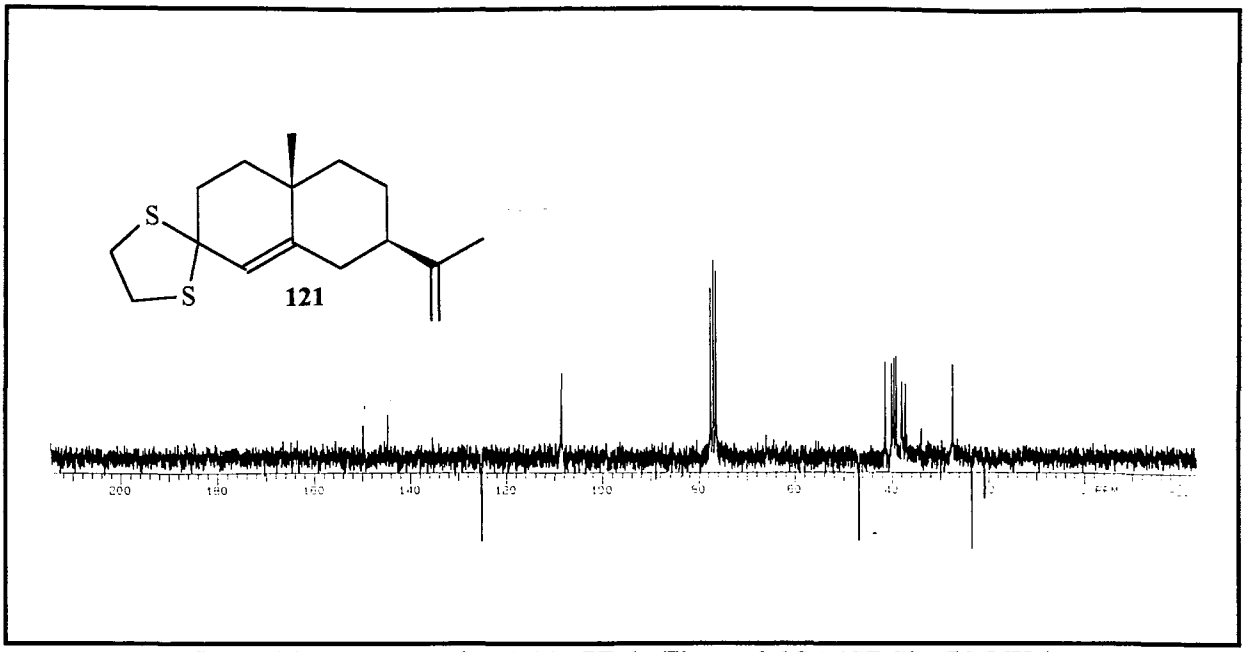


figura 77: Espectro de RMN APT do Tiocetal **121** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.7. Redução do Tiocetal 121

Vários métodos são descritos para a redução de ditiolanas utilizando-se Raney/Ni, $(n\text{-Bu})_3SnH$, $HgCl_2$, entre outros[93].

Tratou-se o tiocetal **121** com Raney/Ni, por várias tentativas obtendo-se sempre a octalina **122**, com redução na posição C-3 e hidrogenação da ligação dupla da isopropenila. Desativou-se o raney/Ni segundo técnica descrita por Spero[78], sem contudo conseguir-se evitar a redução em C-11, obtendo-se octalina **122** com rendimento de 51%.

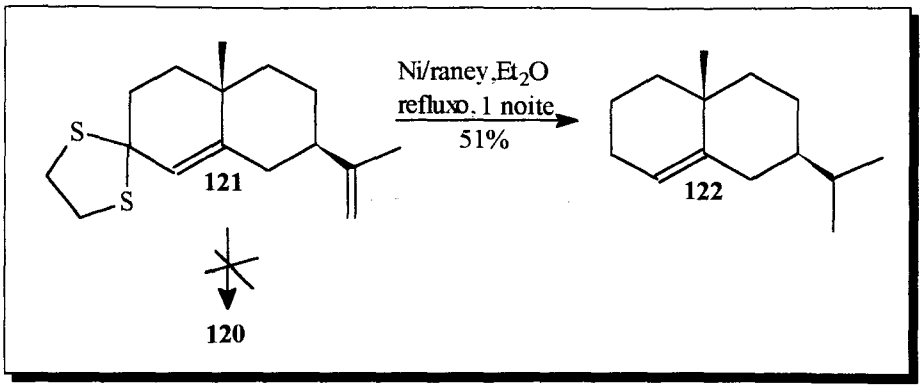


figura 78:Reação de redução do tiocetal **121** por Ni/Raney

Isto poderia ser explicado pela impossibilidade de eliminar todo o H_2 impregnado no reagente e considerando-se a ligação dupla em C_{11} é terminal, e portanto muito mais reativa à hidrogenação do que a ligação dupla endocíclica, que é terciária.

No espectro de RMN de ^1H (figura 79) nota-se o desaparecimento praticamente total do sinal a δ 4,7 ppm referente aos 2H vinilidênicos do tiocetal **121** indicando a hidrogenação vinílica quimiosseletivamente em relação à ligação dupla endocíclica uma vez que aparece a δ 5,29 ppm um singlete largo referente ao H-4, e a δ 0,87 ppm um dublete com J=6,64 Hz integrando para 6H, que refere-se aos hidrogênios das duas metilas coincidentes do grupo isopropila.

No espectro de APT (figura 80) pode-se identificar a δ 119,2 ppm C-4, a δ 32,7 ppm C-11 e a δ 16,62 e 16, 60 ppm C-12 e C-13.

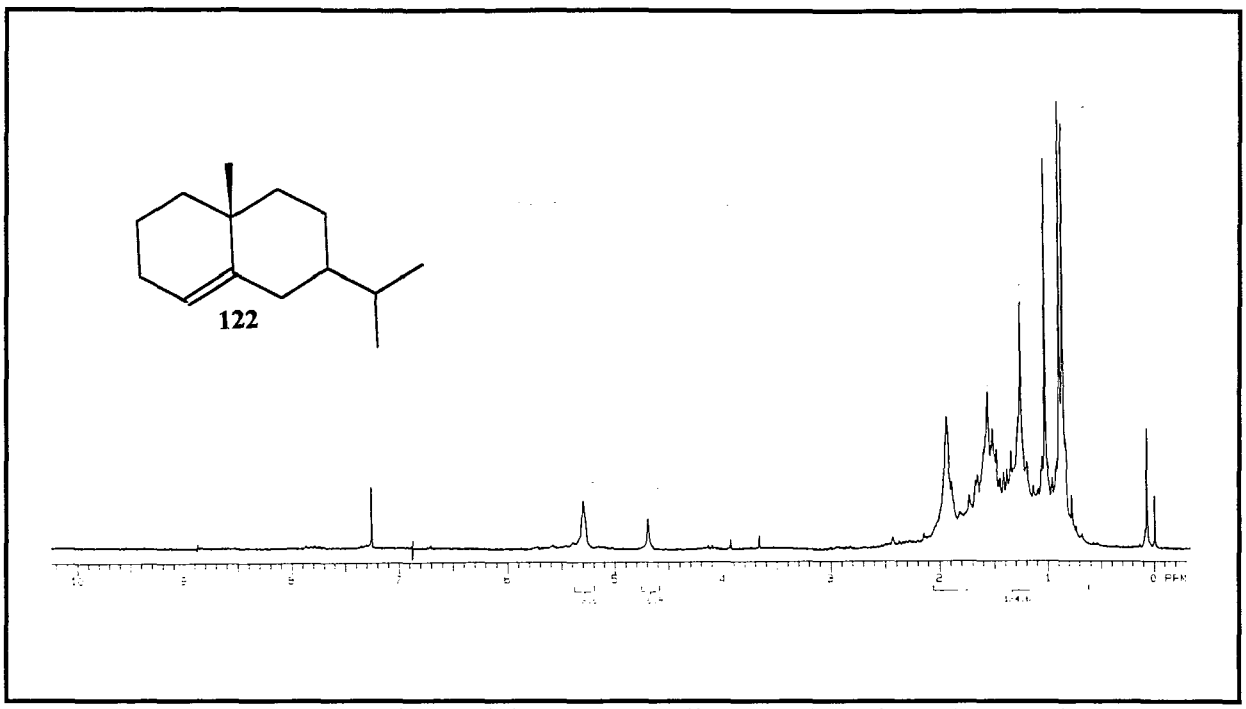


figura 79: Espectro de RMN de ^1H da Octalina **122** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)



figura 80: Espectro de RMN APT da Octalina **122** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.8.Epoxidação da Octalina 120

Os reagentes mais comuns para a conversão de olefinas em epóxidos são os perácidos carboxílicos[97] estudados pela primeira vez por Prileschajew (1909)[129]. Outros reagentes têm sido estudados na busca de maior controle estereoquímico, maior velocidade de reação em substratos desativados ou impedidos. Igualmente têm sido estudadas diferentes condições de reação que possibilitem a epoxidação em substratos que se mostrem sensíveis ao meio ácido ou básico. Dentre os novos reagentes de epoxidação, pode-se citar os ácidos peroxissulfônicos[122], peroxiftalato de Magnésio[123], hidrogeno-peroxissulfato de potássio, que permite a epoxidação de olefinas em meio aquoso, dioxiranas [85,86,124-127], oxaziridinas[130-133] e o uso de catalizadores e com-plexos metálicos[134,135]. Muitos dos reagentes citados ainda estão sob investigação, havendo várias sugestões quanto aos mecanismos de reação e estados de transição envolvidos.

Dentre os perácidos, o mais comumente utilizado é o ácido *m*-cloro-perbenzóico. Evidências indicam que não há formação de intermediários iônicos na reação, havendo adição *sin* estereoespecificamente e que a transferência do O do perácido se dá de modo concertado.

O perácido age como eletrófilo, sendo que grupos aceptores de elétrons são favoráveis; por outro lado a olefina, que atua como nucleófilo, é ativada por substituintes alquila ou outros grupos eletro-doadores[135,136]. O mecanismo sugerido inicialmete por Bartlett[137-139], envolve um estado de transição cíclico **123**, onde o próton é transferido intramolecularmente para o oxigênio da carbonila, com simultâneo ataque da ligação π do alqueno. Por causa de sua estrutura singular, planar e simétrica, este mecanismo tem sido designado como mecanismo "butterfly" (figura 81).

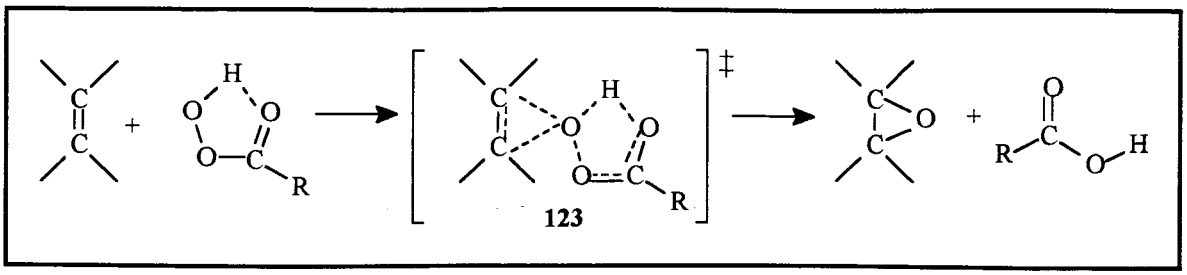


figura 81: Mecanismo "Buterfly"para a epoxidação de olefinas por perácido

Waters[137-139], sugeriu outro mecanismo onde teria-se um estado de transição não-simétrico **123a**, onde o ataque eletrofílico dar-se-ia pela hidroxila do perácido gerando um epóxido protonado e íon carboxilato (figura 82).

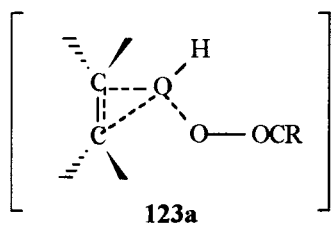


figura 82: Estado de transição proposto por Waters

Bach[136] estabeleceu um estudo cinético e computacional de modo a avaliar a possível catálise ácida na epoxidação de olefinas por perácidos carboxílicos, sugerida por alguns autores, e concluiram que o incremento na velocidade das reações deste tipo era muito pequeno acompanhado por problemas de estabilidade da oxirana gerada no meio reacional. Nos casos em que se observou algum favorecimento cinético pela adição de ácidos moderados como ácido benzóico (pKa = 4,7) e ácido acético (pka= 4,2), atribuiu-se a um pré-equilíbrio formando um "cluster" reagente, do perácido e do catalisador. Observou-se que a ponte de hidrogênio entre o HA e o perácido é capaz de baixar a barreira de energia para a epoxidação do eteno com ácido peroxifórmico em aproximadamente 3 kcal/mol em relação ao processo sem catalisador.

As primeiras publicações relatando epoxidações assimétricas surgiram em 1917, sendo que estas reações tiveram um novo impulso nos últimos anos, quando desenvolveu-se uma grande variedade de reagentes assimétricos, o que tem possibilitado o controle estereoquímico nos mais diversos substratos[94,145].

A estereosseletividade na epoxidação com perácidos tem sido bastante estudada. A adição eletrofílica dar-se-á preferencialmente pela face menos impedida da molécula. Em moléculas onde não é possível uma discriminação facial pelo reagente, tem-se pouco ou nenhum excesso enantio- ou diastereoisomérico.

A epoxidação da octalina **120** foi primeiramente realizada com AMCPB, sendo obtida uma mistura dos α- e β-epóxidos diastereoisoméricos em proporção 1:1, medida em cromatografia gasosa.

Esperava-se que a metila angular exercesse efeito bloqueador na face β favorecendo a transferência do O do perácido preferencialmente pela face oposta, o que não foi observado.

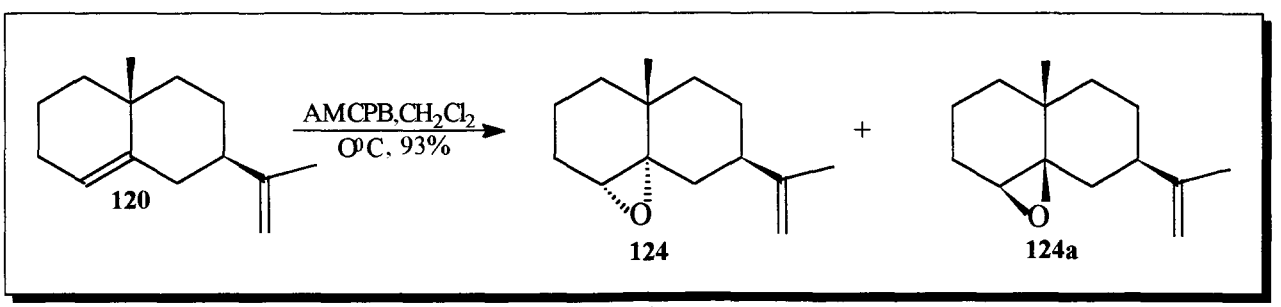


figura 83: Reação de epoxidação da octalina **120** com AMCPB

Os epóxidos **124** e **124a** não são separáveis por cromatografia em coluna. Por cromatografia preparativa conseguiu-se apenas duas misturas enriquecidas dos epóxidos **124** e **124a** em proporção aproximada de 1:2 e 3:1, medida por RMN ^1H.

A análise por RMN de ^1H (figura 85) permitiu identificar a δ 1,12 e δ 1,09 ppm dois singletes relativos as metilas ($3H_{13}$) dos dois epóxidos e pela

intensidade relativa dos picos integrar a proporção de 1:1 dos epóxidos, confirmada por CG.

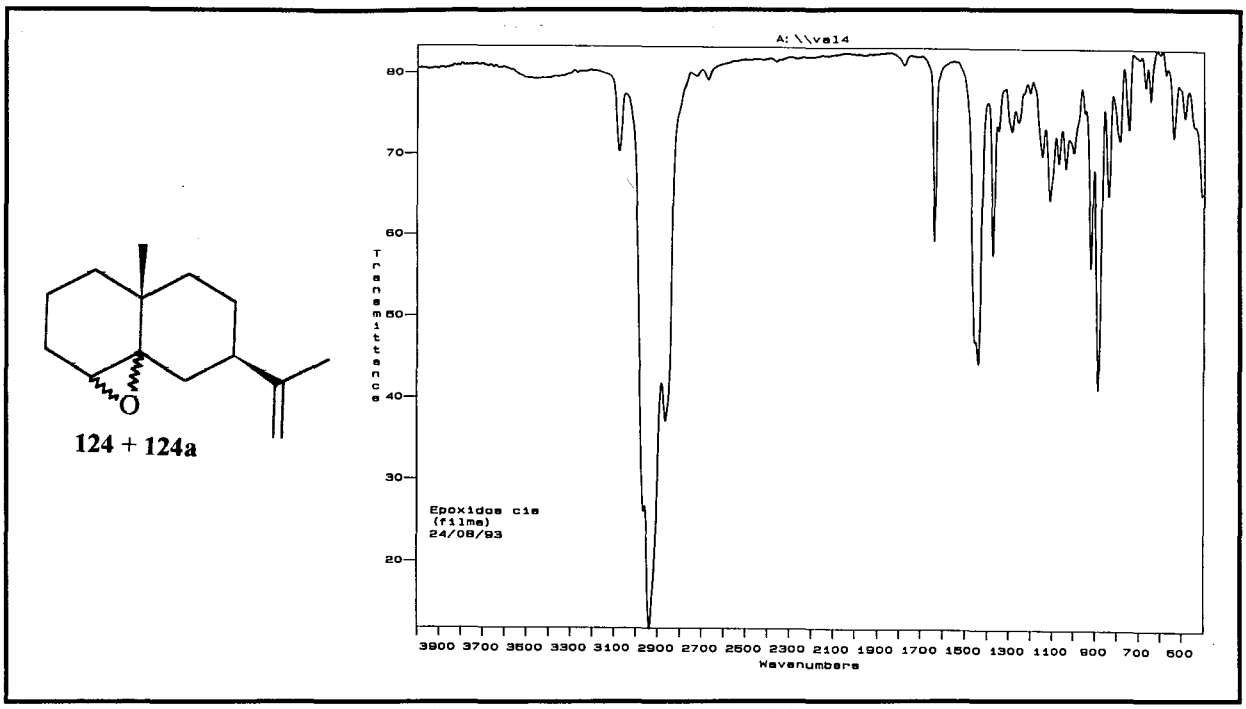


figura 84: espectro de IV da mistura dos epóxidos **124** e **124a** (filme)

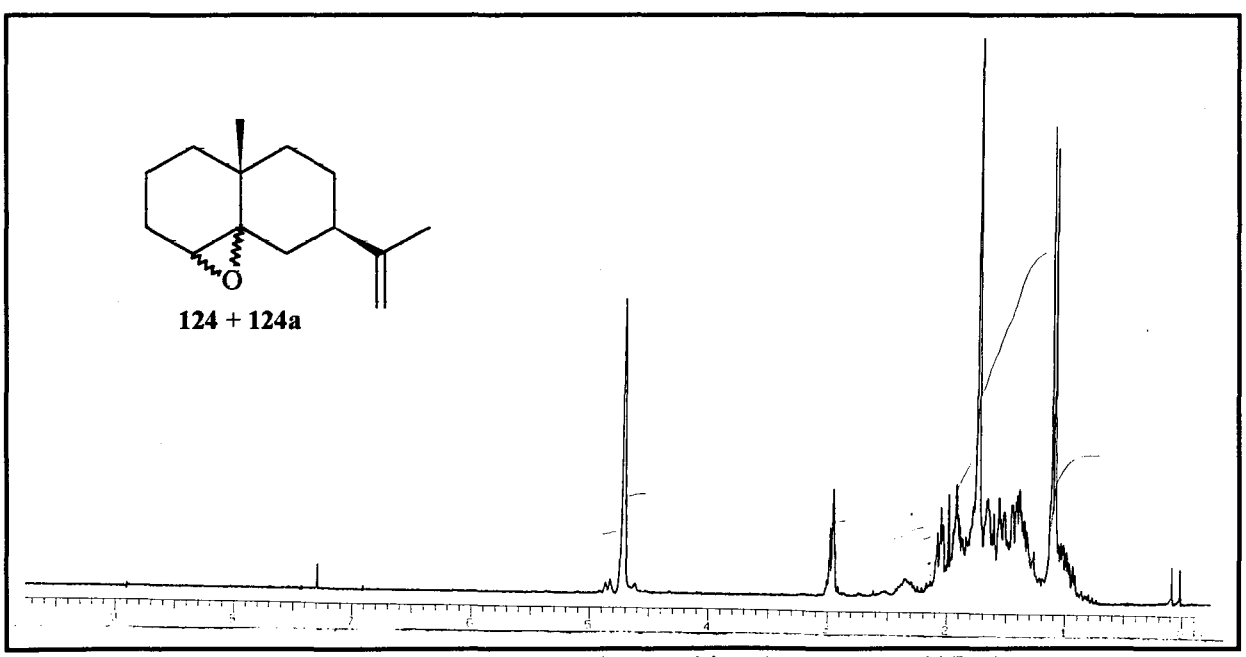


figura 85: Espectro de RMN ^1H da mistura de epóxidos **124** e **124a** ($CDCl_3$, 200MHz, TMS)

Ainda esperando que a metila angular na octalina **120** pudesse exercer algum efeito estérico com outros tipos de reagentes epoxidantes, tentou-se a reação com dimetildioxirana (DMD), gerada *"in situ"* a partir de Oxone® com acetona[83-85]. Entretanto em todas as tentativas, recuperou-se o material de partida intacto, verificado por RMN ^1H.

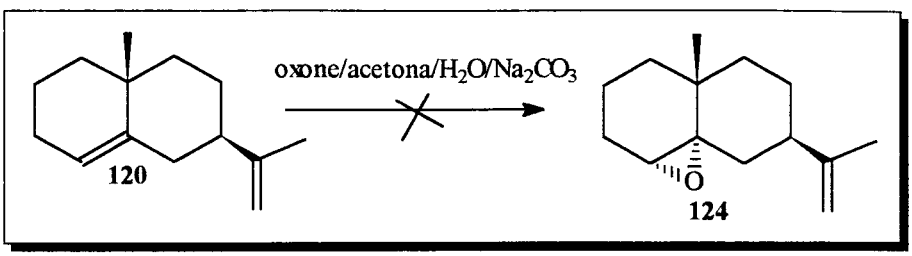


figura 86: Reação de epoxidação da octalina **120** com DMD

A explicação para o resultado com a octalina **120**, talvez resida no fato da geração da dioxirana envolve condições complexas de reação, onde o controle de temperatura e principalmente do pH do meio são críticos. Em função de dificuldades experimentais, optou-se pelo método simplificado sugerido por Muzzi e Ferraz[83]. Também utilizou-se éter de coroa (18-crown-6), como catalisador por transferência de fase, tentando-se melhorar uma possível insolubilidade da octalina em acetona/água. Mais uma vez recuperou-se o material de partida. Esse resultado parece contraditório, uma vez que conseguiu-se epoxidar quimiosseletivamente a ligação dupla endocíclica do (*R*)-(+)-limoneno (**125**), nas mesmas condições utilizadas anteriormente, com 45% de rendimento.

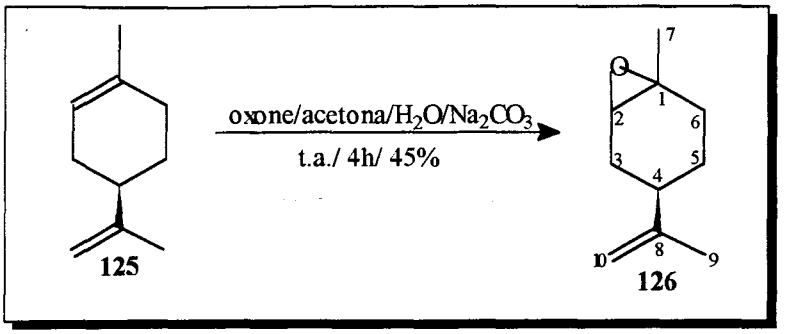


figura 87: Reação de epoxidação do limoneno **125** com DMD

A estereoquímica do epóxido **126** formado não foi estudada.

O espectro de RMN de ^1H do óxido de limoneno (figura 88) está de acordo com a literatura[178].

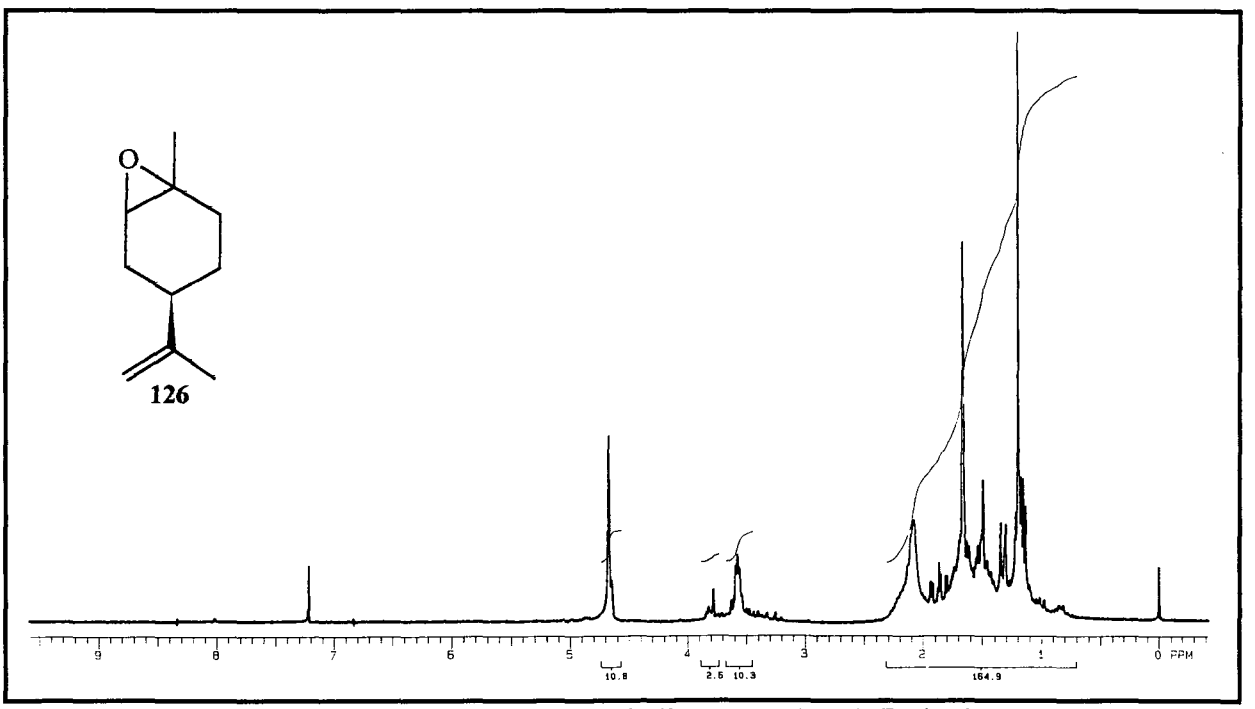


figura 88: Espectro de RMN ^1H do óxido de limoneno **126** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

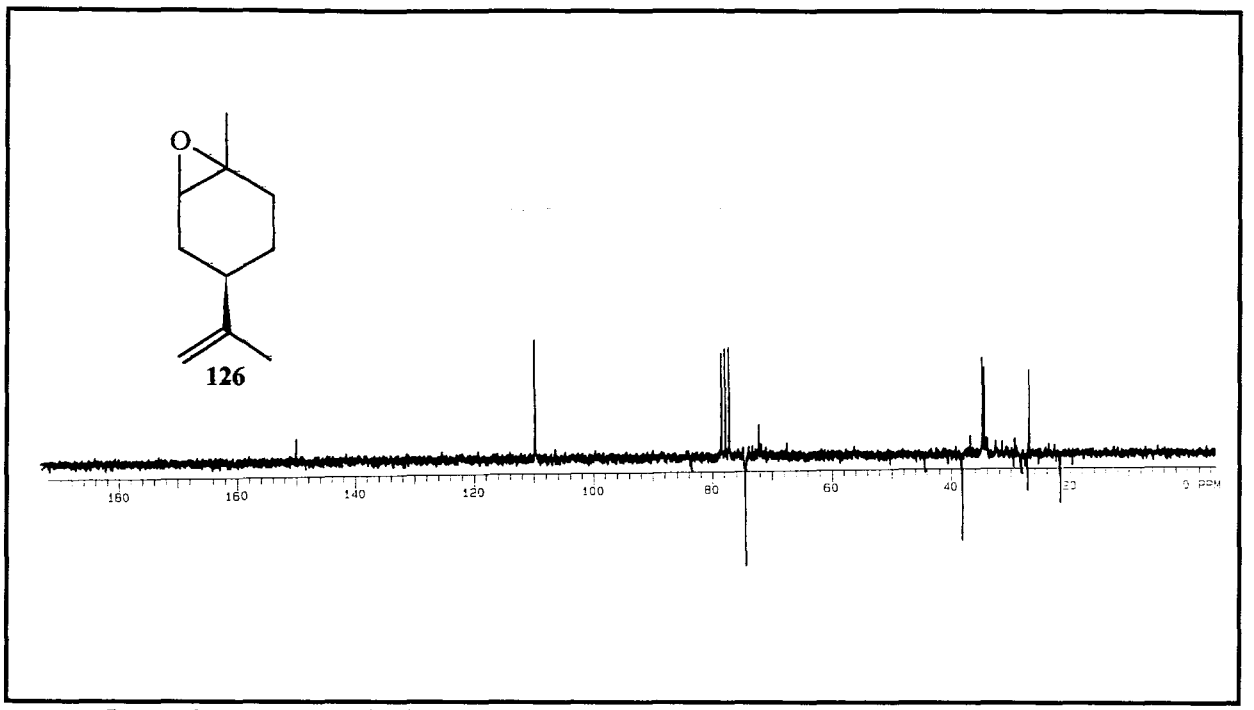


figura 89: espectro de RMN de APT do óxido de limoneno **126** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.9.Epoxidação da Octalona 92

Como outra rota para a obtenção do α-epóxido, resolveu-se epoxidar a octalona **92** com peróxido de hidrogênio em meio básico[88-91], condições descritas para epoxidação de cetonas α,β-insaturadas.

Esta metodologia tem sido largamente utilizada em síntese orgânica e já foi bastante estudada[93,140-144]. O mecanismo proposto[146] mostra, num primeiro momento, a geração do ânion HOO^- gerado por ação de uma base sobre a H_2O_2. A reação ocorre por adição nucleofílica do tipo Michael, do ânion HOO^- à cetona α,β-insaturada. O enolato formado é, então, estabilizado pela saída de HO^-, formando a epoxi-cetona correspondente.

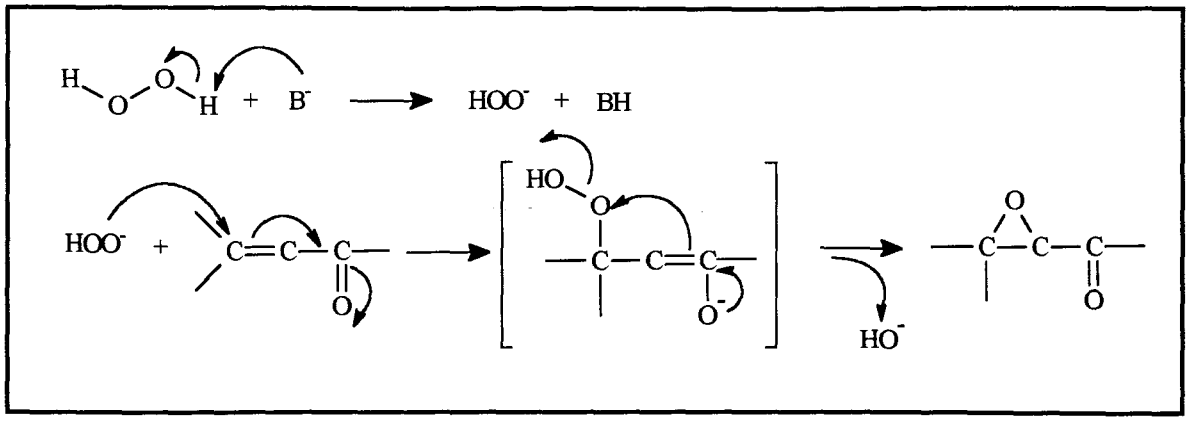


figura 90: Mecanismo da epoxidação de cetonas α,β-insaturadas com H_2O_2 em meio básico

Foram várias as condições de reação utilizadas, variando-se a concentração e o tipo de base (NaOH, KOH e K_2CO_3) e tempos de reação (15-30 min.), sem contudo obter a epoxi-cetona correspondente, em nenhum dos casos. A única reação na qual o material de partida não foi recuperado intacto foi com a utilização de solução aquosa de NaOH 6N, durante 3h, conduzindo a uma complexa mistura de produtos, sem contudo haver indícios do produto esperado, verificado por RMN de ^1H.

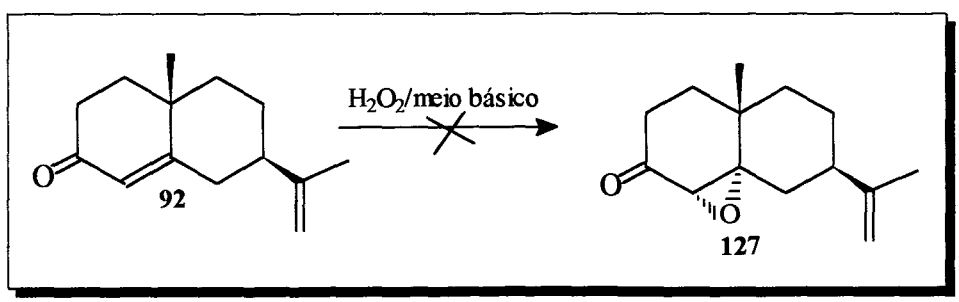


figura 91: Reação de epoxidação da octalona **92** com H_2O_2 em meio básico

ESTRATÉGIA DE SÍNTESE II

Uma vez que não se obteve a indução assimétrica esperada pela metila angular na epoxidação da ligação dupla endocíclica e a tentativa de desoxigenação da posição C-3 via redução do acetato alílico não ocorreu com rendimento satisfatório, decidiu-se abandonar a primeira proposta de síntese para a composto alvo **128** e partiu-se à execução da estratégia II.

Nesta nova abordagem, conta-se com a possibilidade de indução assimétrica por parte de hidroxila alílica em C-3, para a epoxidação estereosseletiva, que permitiria o controle esteroquímico dos centros C-4 e C-5, do produto final **128.**

3.10.Epoxidação do β-álcool 114

O grupo hidroxila em álcoois alílicos e homoalílicos, principalmente em compostos cíclicos, exercem influência fundamental na estereosseletividade da reação de epoxidação. Em virtude da interação por ponte de hidrogênio entre o H da hidroxila e o perácido, a adição à ligação dupla é geralmente *sin* em relação à hidroxila.

Assim, com o objetivo inicial de estudar o efeito da hidroxila em C-3 e avaliar sua capacidade de complexar com o reagente, direcionando a epoxidação estereosseletivamente[92, 129, 147,148], decidiu-se utilizar como modelo o álcool alílico **114**, já disponível, que foi tratado com AMCPB/CH_2Cl_2[82].

Obteve-se como único produto o β-epoxi-álcool **129**, com rendimento de 33%.

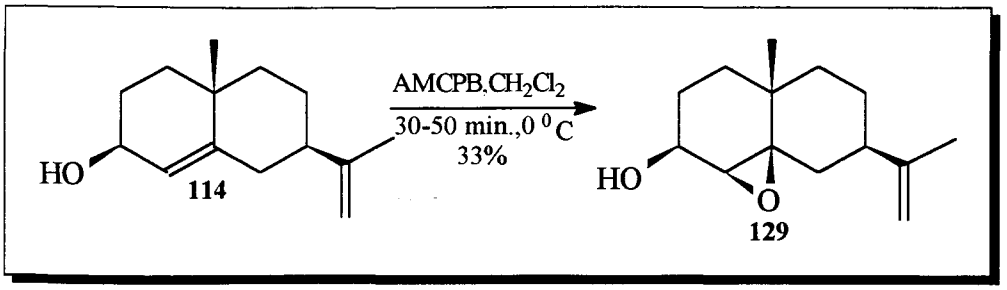


figura 92: Reação de epoxidação do álcool **114** com AMCPB

Sharpless[93] propôs um estado de transição **130** baseado na geometria assumida pelas moléculas reagentes, em dois planos A e B, onde a molécula do perácido estaria disposta em um plano a 60° em relação ao plano da ligação π. O átomo de oxigênio 1 (O_1) teria um de seus pares eletrônicos livres (par a) disposto no plano (B), capaz de iniciar a ligação ao C olefínico; o outro par (b) estaria disposto de tal forma que pudesse se ligar por ponte de hidrogênio à hidroxila alílica (figura 93).

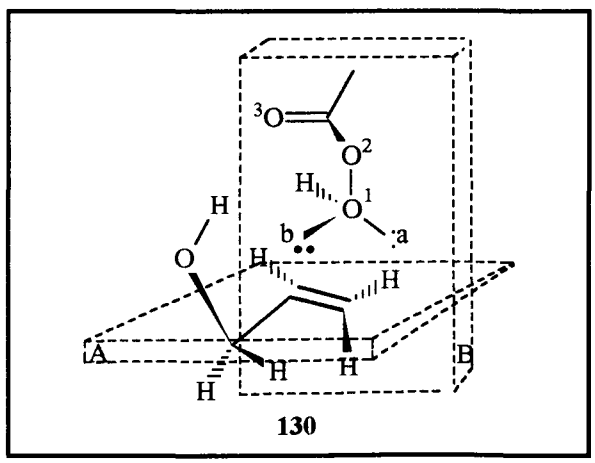


figura 93: Modelo de Sharpless para a geometria dos reagentes na epoxidação de álcoois alílicos por perácidos

Propostas anteriores para o estado de transição envolvido nesta reação, sugeriam pontes de H envolvendo os átomos de O-2 e/ou O-3. Admitindo-se que ocorra ruptura da ligação peroxi pelo lado de trás, pontes de H em O-2 e O-3 não seriam possíveis. Entretanto se a ponte de H for com

O-1, o ângulo diedro da ligação O-O-C=O irá váriar entre 50 e 130°, sendo considerado 120° como o ângulo ótimo.

Com base no exposto acima, sugerimos que a estereoquímica do epóxido **129** obtido, seja consequência do estado de transição que segue na figura 94.

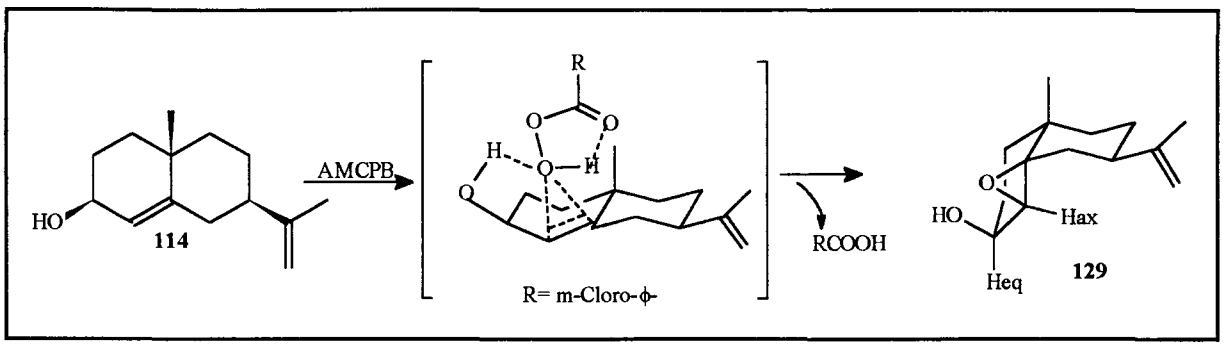


figura 94: Estado de transição na epoxidação do álcool **114** com AMCPB

No espectro de IV (figura 95) tem-se bandas características a 3400 cm^{-1} referente ao estiramento OH, a 1650 cm^{-1} de estiramento da ligação C=C olefínica, a 1050 cm^{-1} referente ao estiramento C-O de epóxido e a 900 cm^{-1} a banda de deformação angular fora do plano de CH vinílico.

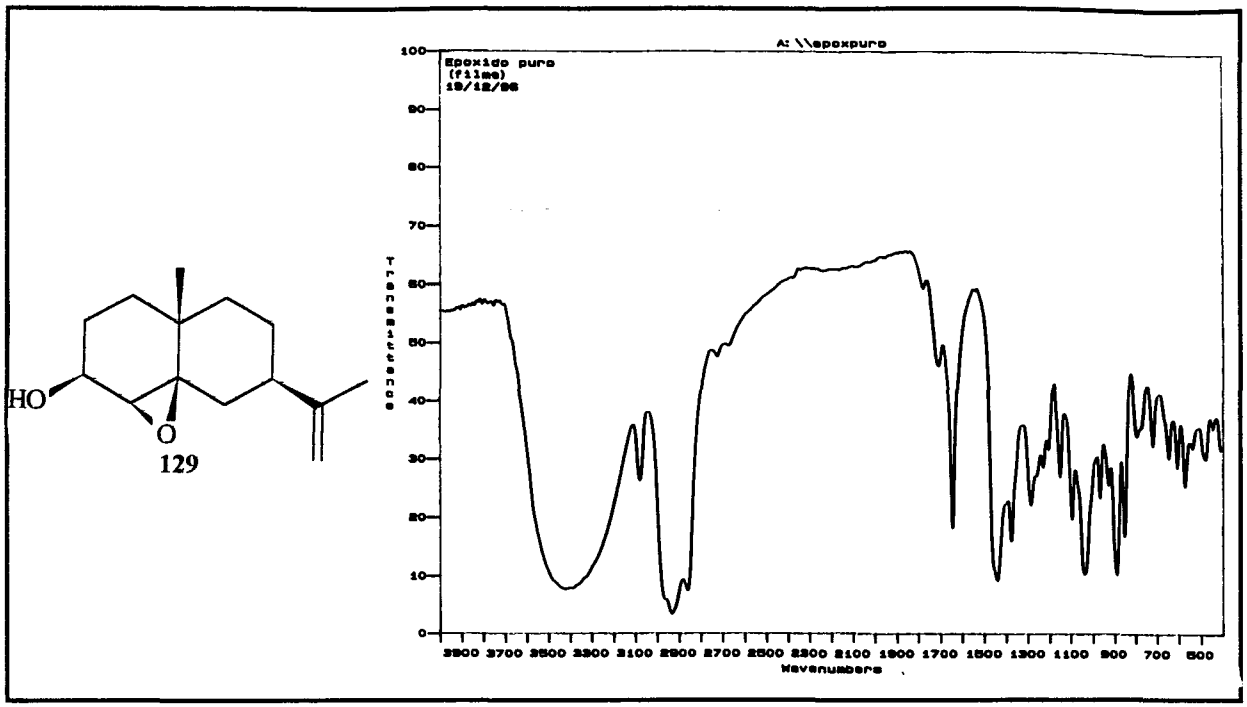


figura 95: Espectro de IV do β-epoxi-álcool **129** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

No espectro de RMN de ^1H tem-se a ausência do sinal a δ 5,4 ppm referente ao hidrogênio da olefina trissubstituída e tem-se a δ 4,71 ppm um singlete referente a 2H-13; a δ 4,09 ppm um singlete largo referente ao H carbinólico; a δ 3,19 ppm aparece um dublete com J=4,9 Hz, referente a H-4 que acopla com o H-3 equatorial, sugerindo sua posição em axial e determinando a configuração β do anel oxirano. A 2,4 ppm tem-se outro singlete largo referente a O-H.

No espectro de APT tem-se a δ 68,0 ppm um sinal atribuído ao C do epóxido, δ 64,96 ppm CH carbinólico e a δ 64,4 ppm ao CH do epóxido (os valores dos CHs carbinólico e do epóxido podem estar trocados).

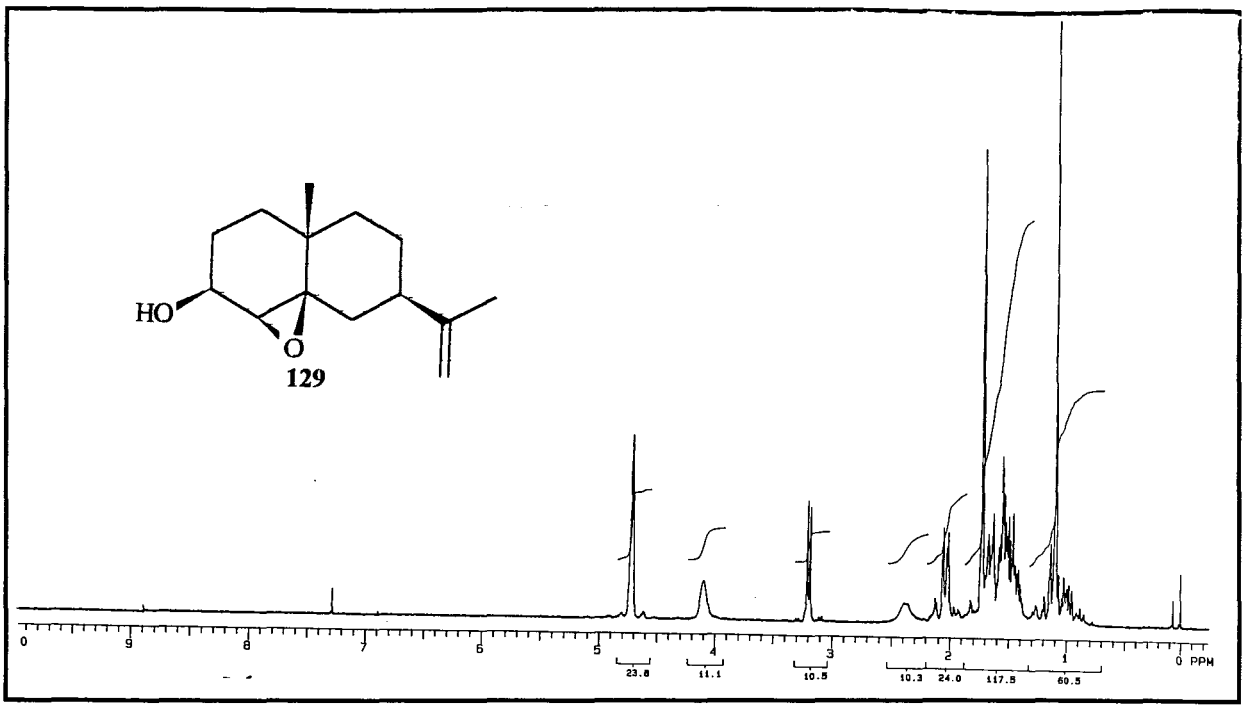


figura 96: Espectro de RMN ^1H do β-epoxi-álcool **129** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)



figura 97: Espectro de RMN APT do β-epoxi-álcool **129** ($CDCl_3$, 50 MHz, TMS)

Sabendo-se que no álcool **114** a hidroxila em posição equatorial dirige a epoxidação para a face β e pelos resultados que indicaram que a

metila angular não exerce nenhum efeito estérico sobre as reações pretendidas no sítio C-4/C-5, partiu-se à execução da segunda alternativa sintética para o (+)-pendulol, onde num primeiro passo deveria-se obter a hidroxila em C_3 na posição pseudo-axial, permitindo, subsequentemente, a preparação do α-epóxido **124**.

3.11.Redução da Octalona 92 com L-selectride®

Em ciclo-hexanonas, os substituintes *sec*-butila ligados ao boro no L-selectride interagem com os substituintes axiais em posições α e β à carbonila, que se opõe à trajetória estereoeletronicamente favorecida (modelo de Felkin-Ahn). Desta forma o efeito estérico prevalece, e a transferência do H^- ao carbono carbonílico se dá por ataque equatorial, produzindo estereosseletivamente o álcool axial, menos estável[93,94,98-103] (figura 98).

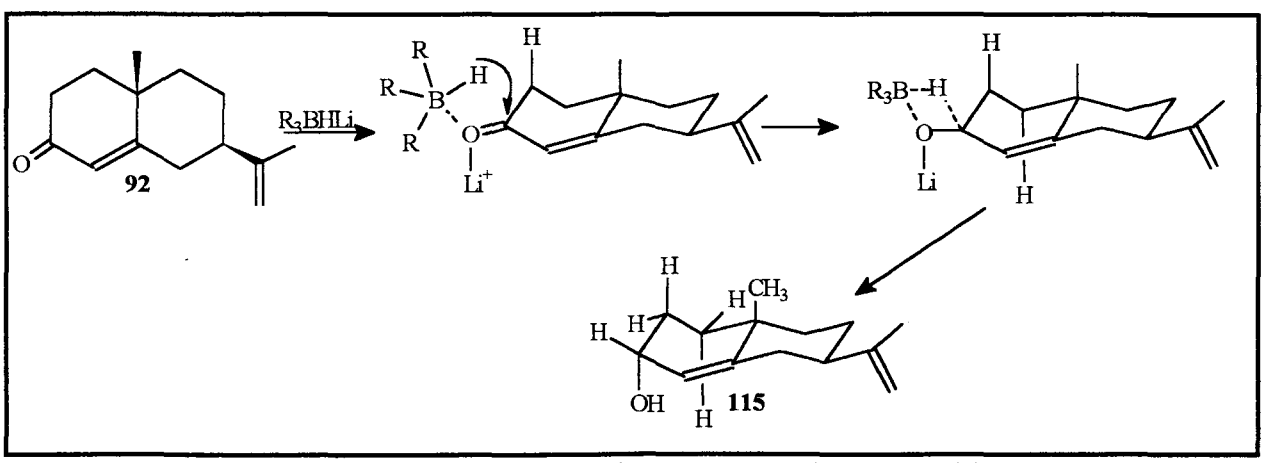
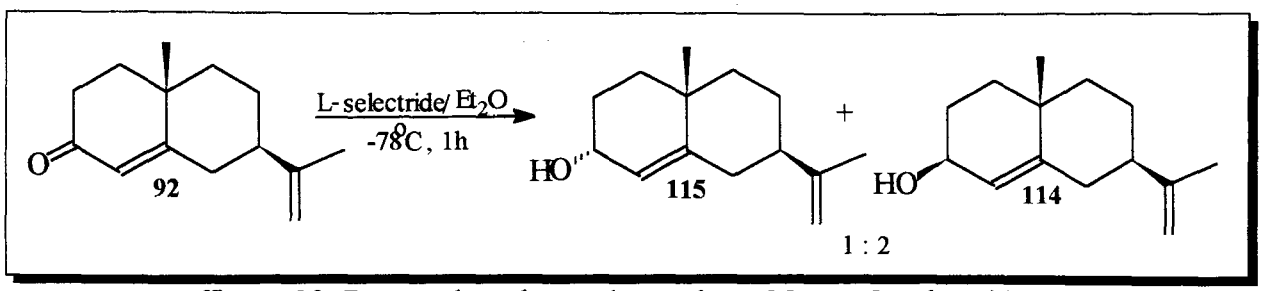


figura 98: Mecanismo da redução da octalona **92** com trialquilborohidreto de lítio

Assim, a octalona **92** foi tratada com Tri-*sec*-butilborohidreto de lítio (L-selectride®)/éter etílico, a baixa temperatura, fornecendo uma mistura em proporção 2:1 do álcoois **114** e **115** respectivamente, medida por

RMN ^1H através da integração dos sinais relativos aos H-4 de cada diastereoisômero.



ffigura 99: Reação de redução da octalona **92** com L-selectride

Este resultado foi inesperado, já que se obteve o álcool equatorial majoritariamente. Segundo a literatura[93,94,98-103] hidretos metálicos volumosos como Et_3BHLi, L-selectride®, LS-selectride® (trisiamilborohidreto de lítio), entre outros, apresentam um comportamento diferente ao de $LiAlH_4$ e $NaBH_4$ (ver ítem 3.3, página 54), na redução de ciclo-hexanonas.

Segundo o modelo no ítem 3.3, pode-se sugerir que no caso de hidretos de boro volumosos, a passagem por um estado de transição com eclipsamento entre o O e um dos Hα, que conduziria ao álcool axial, não é mais favorável do que a repulsão estérica entre o reagente e o Hβ, o qual se opõe à trajetória de ataque no Nü, segundo o ângulo de Burghi-Dunitz, mas é estereoeletronicamente favorecida e conduz ao álcool pseudo-equatorial mais estável. Desta forma poderia-se explicar a proporção dos produtos obtidos para a redução da octalona **92**.

Esta reação foi repetida para a octalona *trans* **91**, obtendo-se novamente uma mistura dos álcoois diasteroisoméricos **131** e **132**, em proporção 1:1, medida por RMN de ^1H.

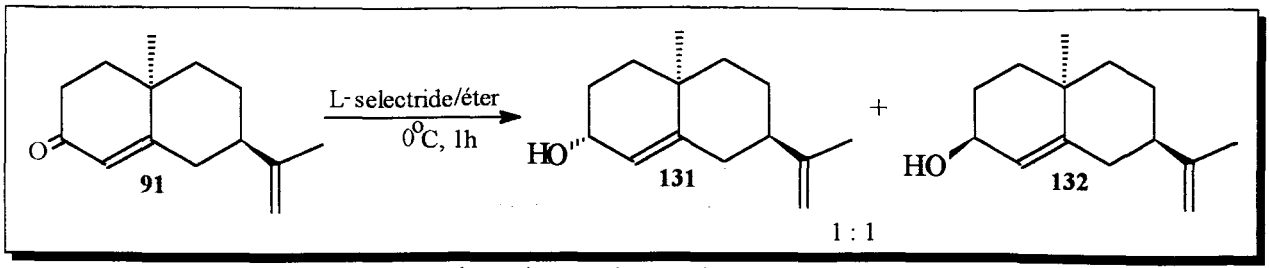


figura 100: Reação de redução da octalona **91** com L-selectride

Não há descrição na literatura a respeito da estereosseletividade da redução-1,2 de enonas cíclicas por trialquilborohidretos, o que motivou um estudo sistemático mais aprofundado, o que permitiria avaliar o mecanismo e os fatores que influenciariam na estereodiferenciação destes substratos. Este trabalho encontra-se em fase de conclusão[179].

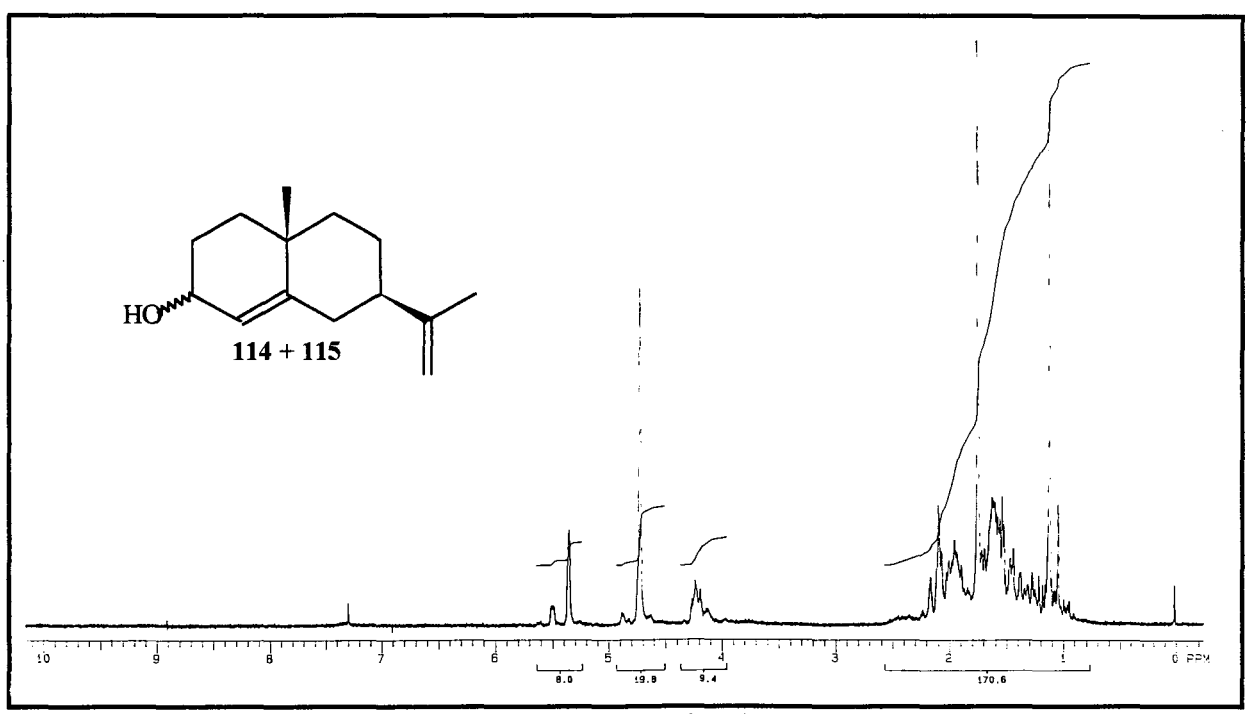


figura 101: Espectro de RMN ^1H da mistura de álcoois da octalona **92** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

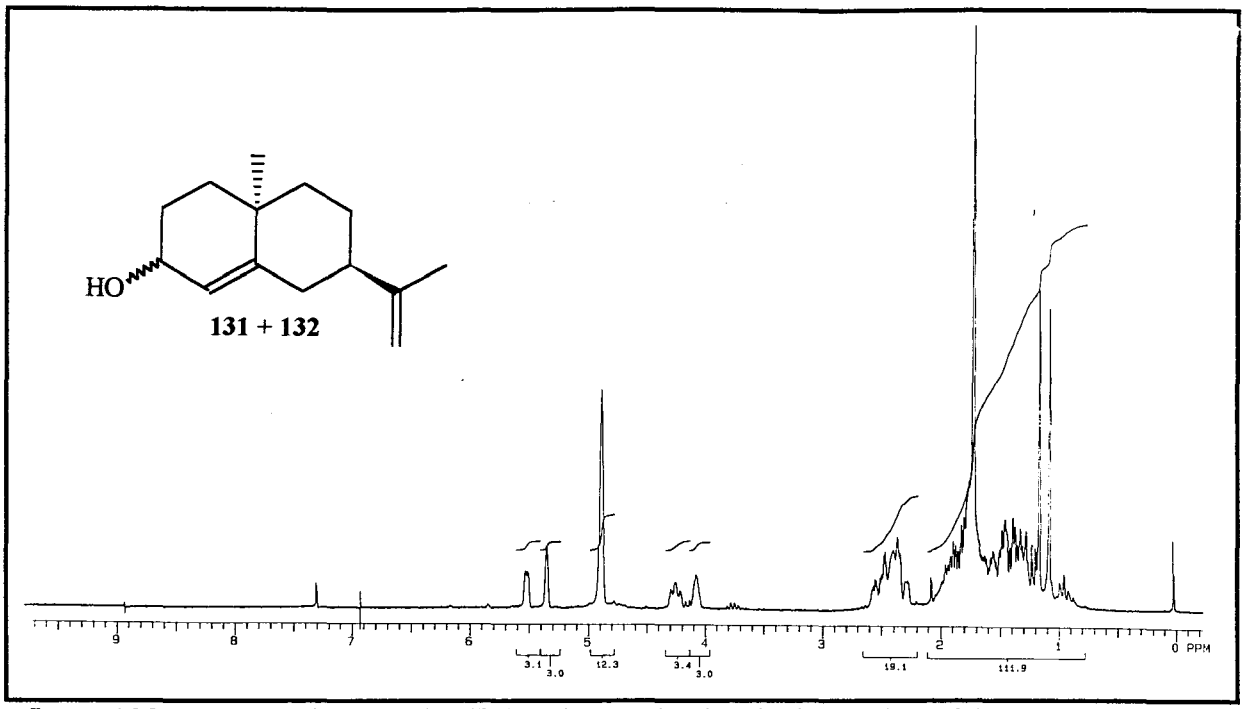


figura 102: Espectro de RMN de ^1H da mistura de álcoois da octalona **91**($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

3.12. Esterificação de Mitsunobu

Com o insucesso na obtenção do álcool pseudo-axial **115** por redução estereosseletiva da octalona **92**, decidiu-se utilizar a reação de inversão de álcoois desenvolvida por Mitsunobu[108].

Transformou-se o β-álcool **114** no éster **133**, com APNB, DEAD e trifenilfosfina. A reação ocorre com 89% de rendimento e total inversão na configuração do carbono C-3, demonstrada após hidrólise do éster e obtenção do composto **115** (figuras 108 e 110).

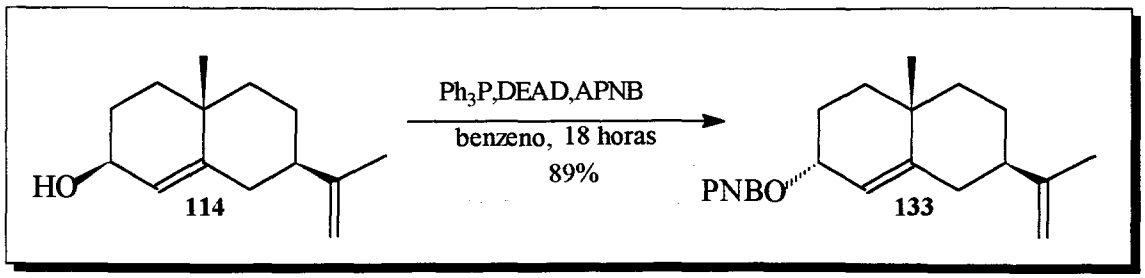


figura 103: Reação de esterificação do álcool **114** com APNB

Em um primeiro momento ocorre reação entre a trifenilfosfina e DEAD, gerando o intermediário . Este é protonado por ação do APNB, formando um sal de fosfônio **134**. Este sal que possui um P altamente eletrofílico, é atacado por um álcool (R-OH), levando a um sal alcoxi-fosfônio e liberando a uretana. A base conjugada do ácido (X^- = carboxilato, azida ou imido) utilizado, atua como nucleófilo, atacando o C eletrofílico do alcoxi-fosfônio, num mecanismo SN_2, liberando o óxido de trifenilfosfina neutro e o composto R-X com a configuração invertida (figura 104).

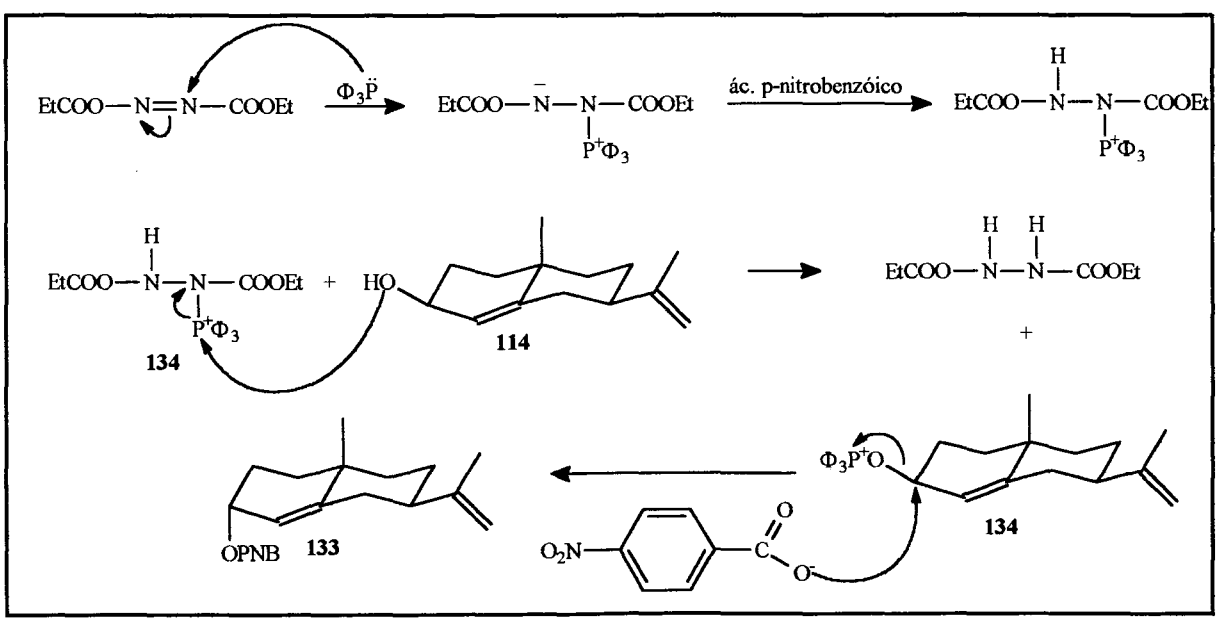


figura 104: Mecanismo da esterificação de Mitsunobu do álcool **114**

Este método converte moléculas com grupos de saída ruins, em derivados suscetíveis a reações de SN_2, mesmo quando tratados com Nu^- fracos e tem sido extensamente utilizado em sínteses que envolvem moléculas complexas e/ou sensíveis a condições normais de SN_2 [93, 109, 151].

Por análise no IV (figura 105) do éster **133**, pode-se identificar bandas a 1700 cm^{-1} de estiramento da C=O conjugada de éster, a 1640 cm^{-1} de estiramento da C=C olefínica e a 1600 e 1540 cm^{-1} de estiramento simétrico e assimétrico da C=C do anel aromático.

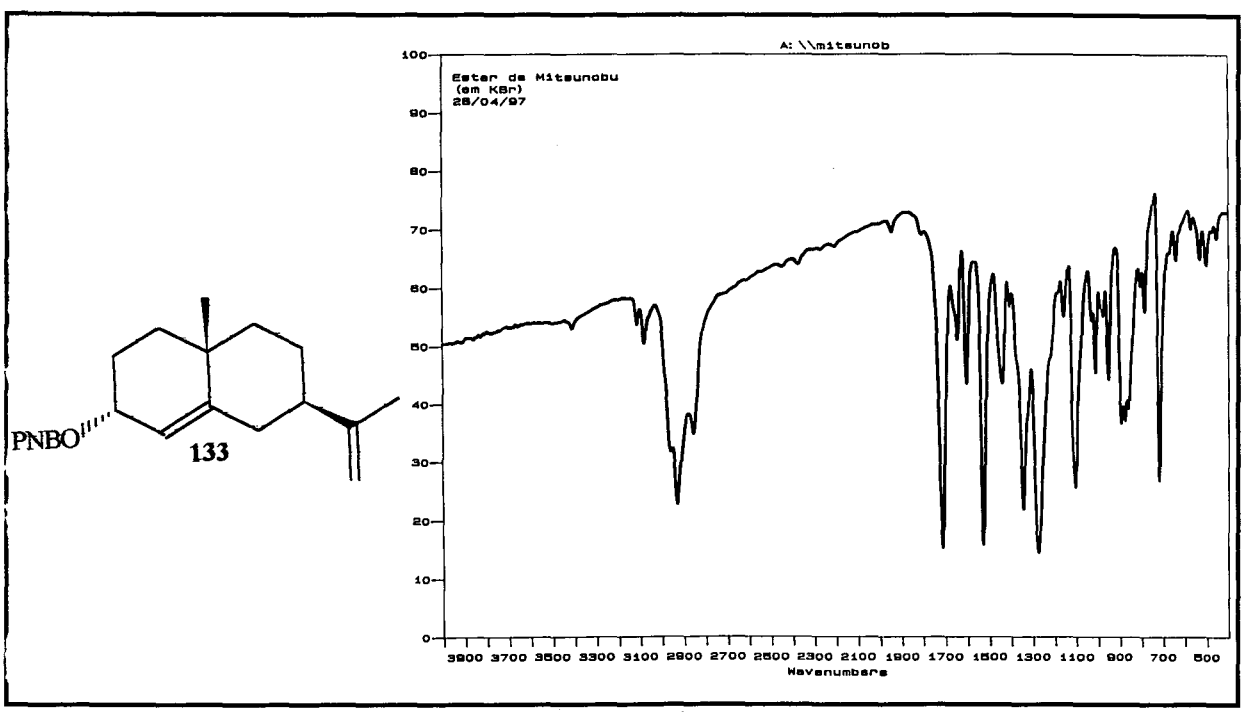


figura 105: Espectro de IV do éster **133** (filme)

No espectro de RMN de ^1H (figura 106) tem-se em δ 8,3-8,2 ppm um multiplete relativo aos 4H aromáticos, a δ 5,59 ppm um dublete com J=4,75 Hz referente ao H-3 equatorial. A δ 5,45 ppm tem-se um multipleto relativo a H-4.

No espectro de APT (figura 107) tem-se sinais a δ 164,0 ppm a C=O do éster, a δ 151,3 ppm C-11, a δ 149,5 ppm C-5, a δ 130,7 ppm 2CH em orto ao

grupo nitro, a δ 123,4 ppm 2CH em orto à C=O, a δ 117,3 ppm C-4, a δ 108,7 ppm C-13, , a δ 79,9 ppm C-3.

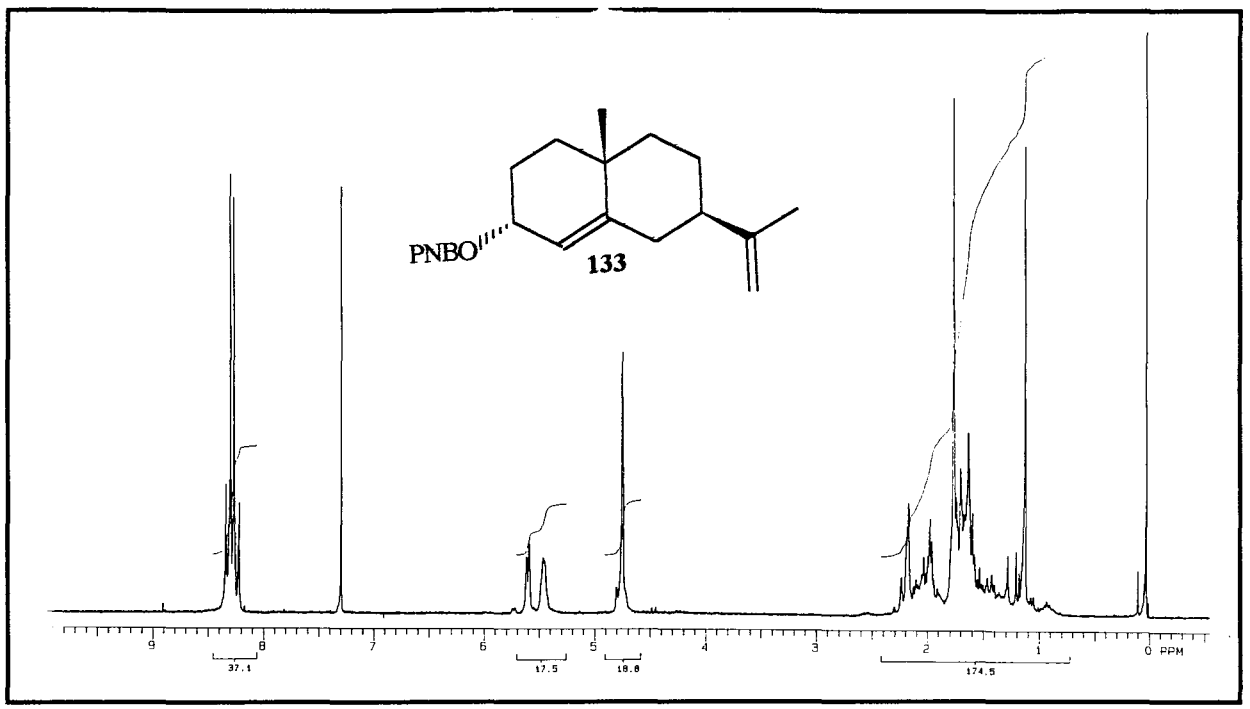


figura 106: Espectro de RMN ^1H do éster **133** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)



figura 107: Espectro de RMN de APT do éster **133** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.13. Hidrólise do Éster 133

A hidrólise do éster **133** foi feita por reação com K_2CO_3 em MeOH/água, fornecendo como único produto o α-álcool **115**, cuja configuração absoluta de C-3 foi confirmada por RMN de ^1H. O rendimento desta reação foi de 90%.

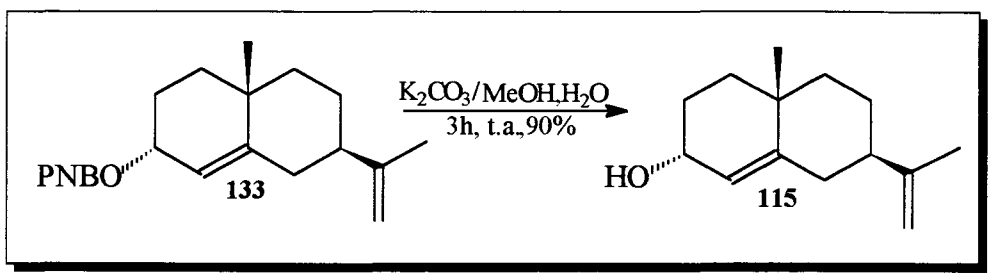


figura 108: Reação de hidrólise do éster **133**

No espectro de IV (figura 109) identifica-se a 3300 cm^{-1} banda intensa de absorção referente ao estiramento da ligação O-H; a 1650 cm^{-1} estiramento C=C e a 900 cm^{-1} vê-se banda de absorção relativa a deformação angular fora do plano de C-H vinilidênico.

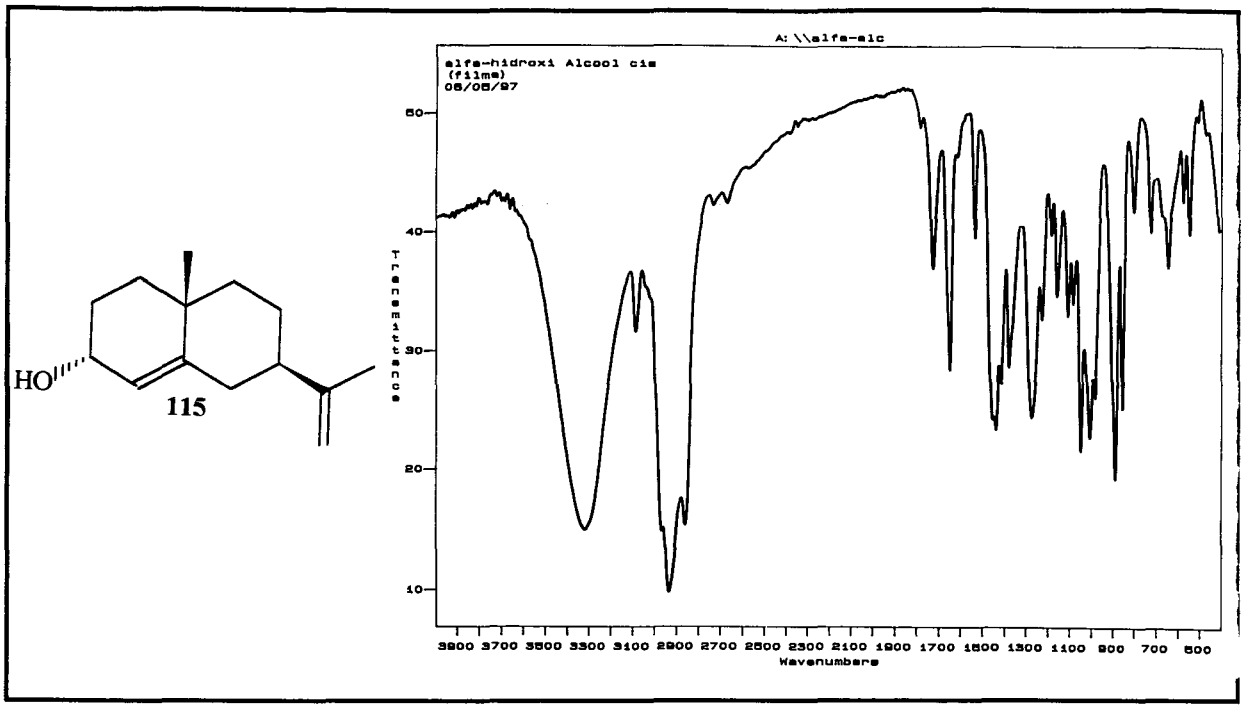


figura 109: Espectro de IV do α-álcool **115** (filme)

No espectro de RMN ^1H (figura 110) tem-se a δ 5,5 ppm um dublete com J=4,46 Hz, referente a H-4, a δ 4,12 ppm um multiplete relativo a H-3.

No espectro de APT pode-se identificar a δ 64,8 ppm C carbinólico.

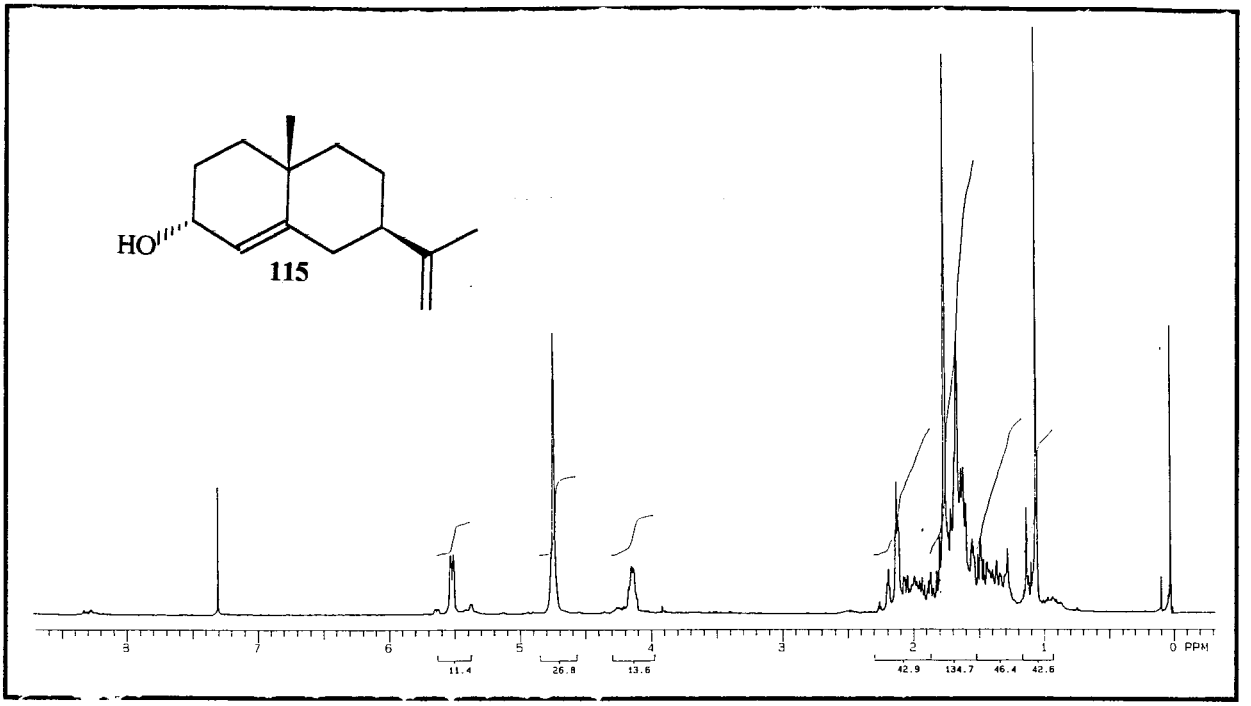


figura 110: Espectro de RMN de ^1H do α-álcool **115** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

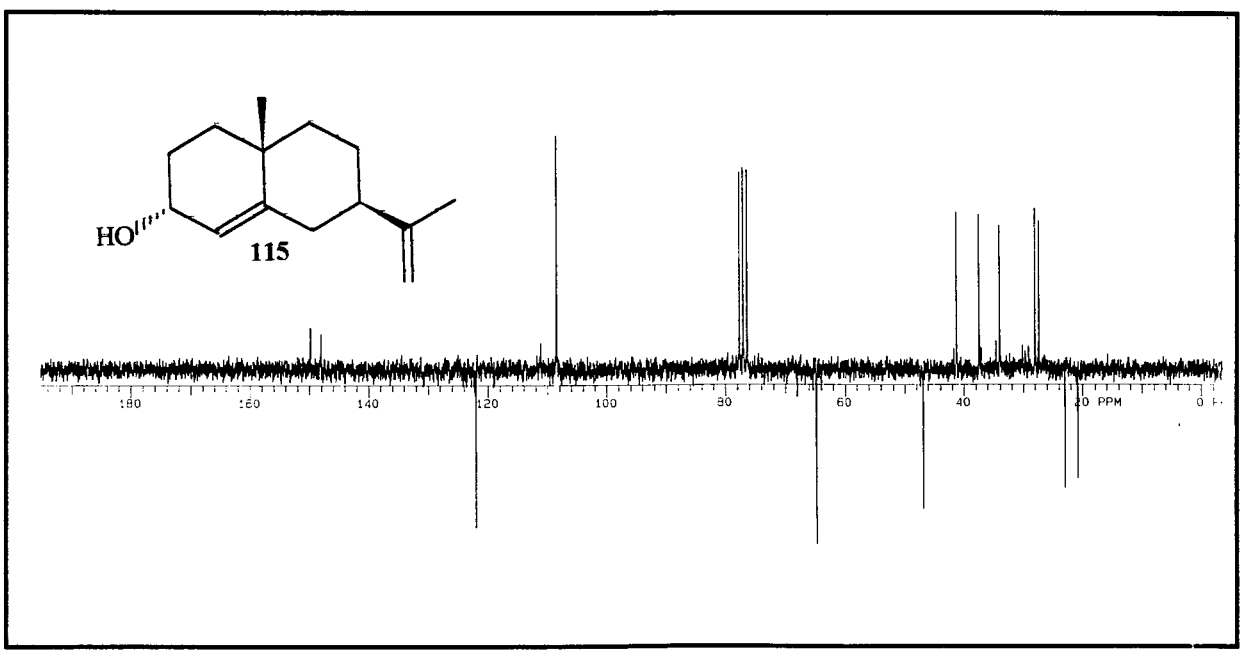


figura 111: Espectro de APT do α-álcool **115** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.14. Epoxidação Estereosseletiva do Álcool 115

A epoxidação do α-álcool **115** foi conduzida com AMCPB em diclorometano. Obteve-se o α-epóxi-álcool **135**, com rendimento de 74%, acompanhado por um pouco de diepoxi-álcool **135a** (20 a 25%).

A configuração relativa de C-4 do produto **135** foi determinada por análise via RMN de ^1H, através da constante de acoplamento H_3/H_4 (J_{eq-ax}=4,15 Hz).

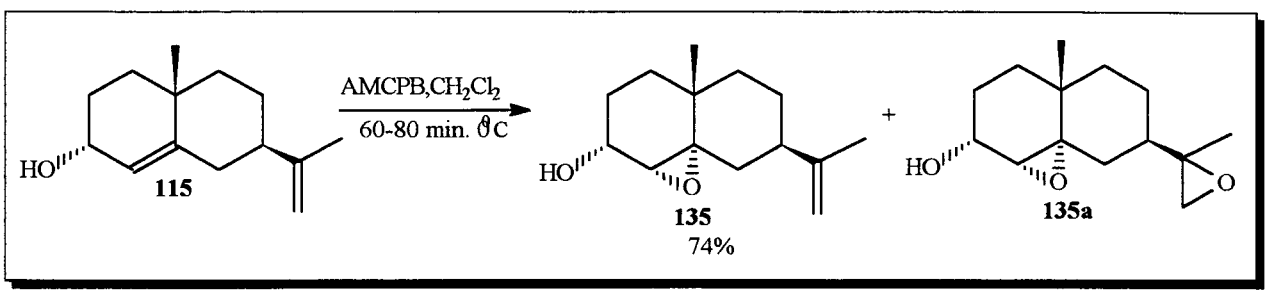


figura 112: Reação de epoxidação do álcool **115** com AMCPB

O resultado estereoquímico da reação já foi discutido e pode ser explicado pelo modelo de Sharpless para a epoxidação de álcoois alílicos por perácidos (ver ítem 3.10).

No espectro de IV identifica-se bandas características a 3400 cm^{-1} referente ao estiramento O-H. Note-se que a absorção relativa a o estiramento da ligação C-H de epóxidos aparece na região de 2990-3050 cm^{-1}, devendo estar sobreposta às de estiramento C-H de olefina e carbono saturado[152]. A 1630 cm^{-1} tem-se uma banda referente ao estiramento C=C de olefina, a 1250 cm^{-1} estiramento simétrico das ligações do anel oxirano, a 900 cm^{-1} deformação angular fora do plano de C-H vinílico e a 860 cm^{-1} estiramento assimétrico do anel oxirano.

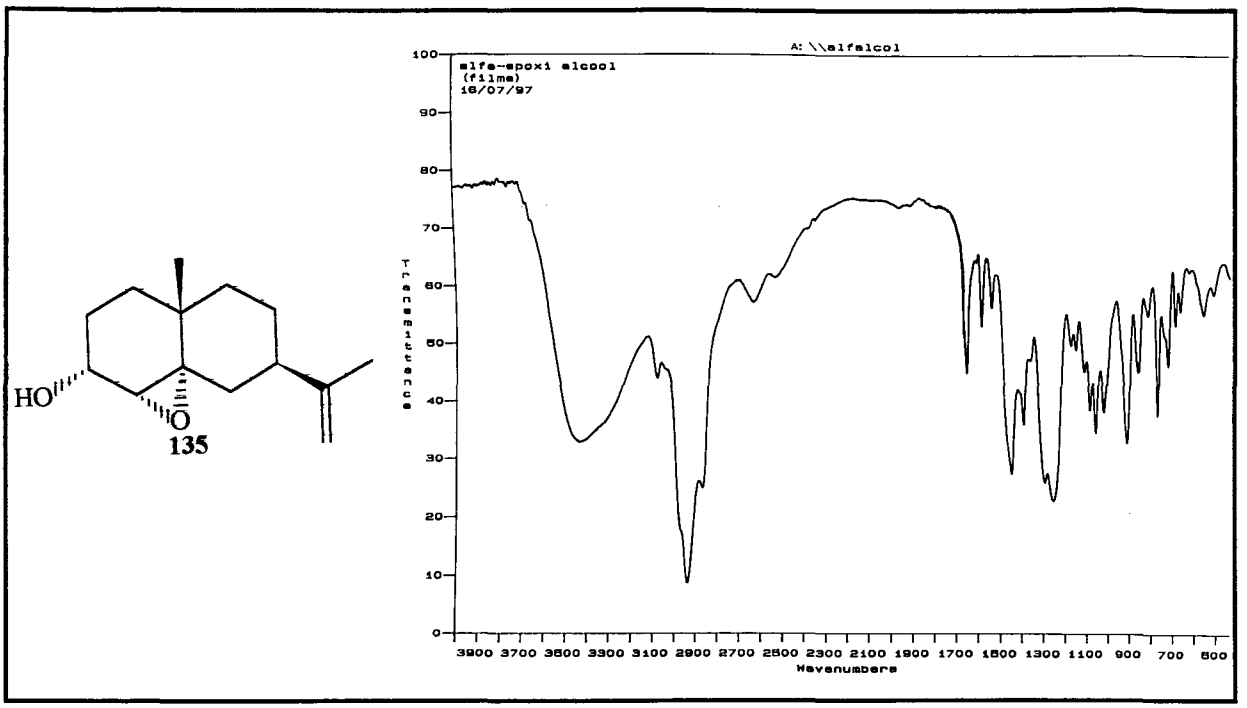


figura 113: Espectro de IV do α-epoxi-álcool **135** (filme)

No espectro de RMN de ^1H tem-se a δ 4,72 ppm um singlete referente a 2H-13, a δ 4,07 ppm um singlete largo referente a H-3, a δ 3,23 ppm um dublete com J=4,15 Hz referente a H-4.

No espectro de APT identifica-se a δ 149,1 ppm C olefínico, a δ 108,7 ppm CH_2 olefínico , a δ 68,6 ppm C do epóxido, a δ 63,5 e δ 62,8 ppm C carbinólico e CH do epóxido, que podem estar com seus valores trocados.

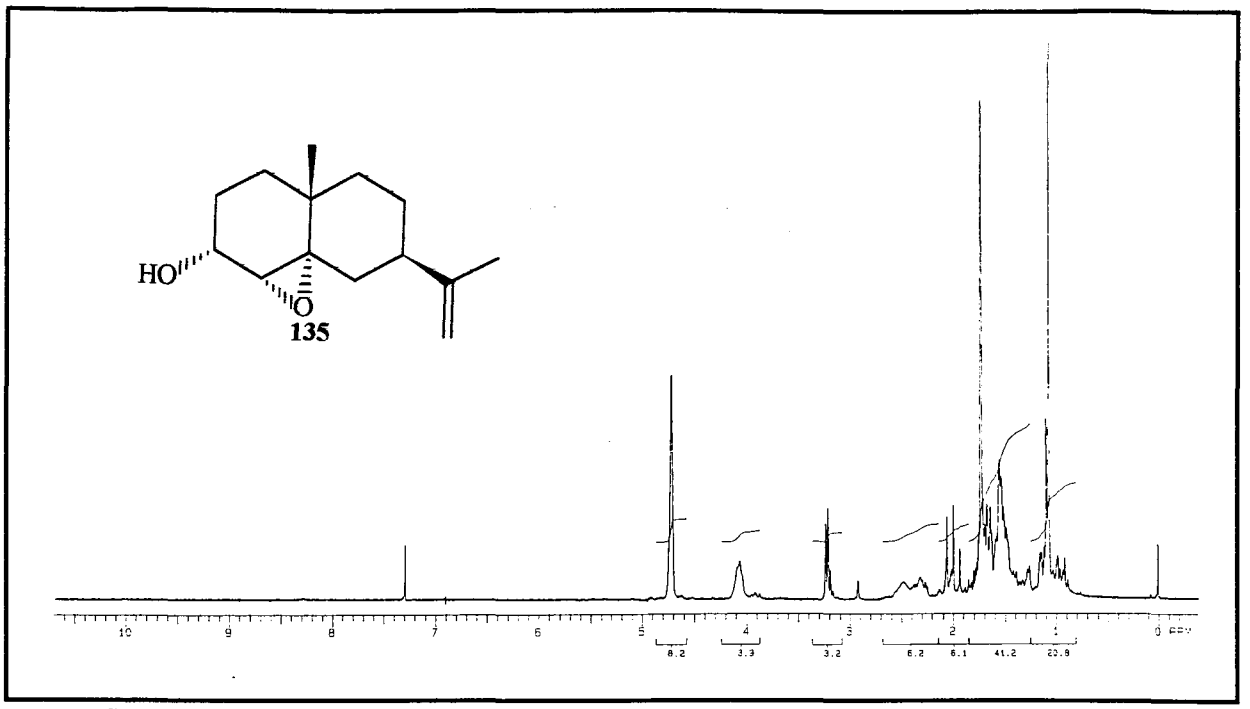


figura 114: Espectro de RMN ^1H do α-epoxi-álcool **135** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

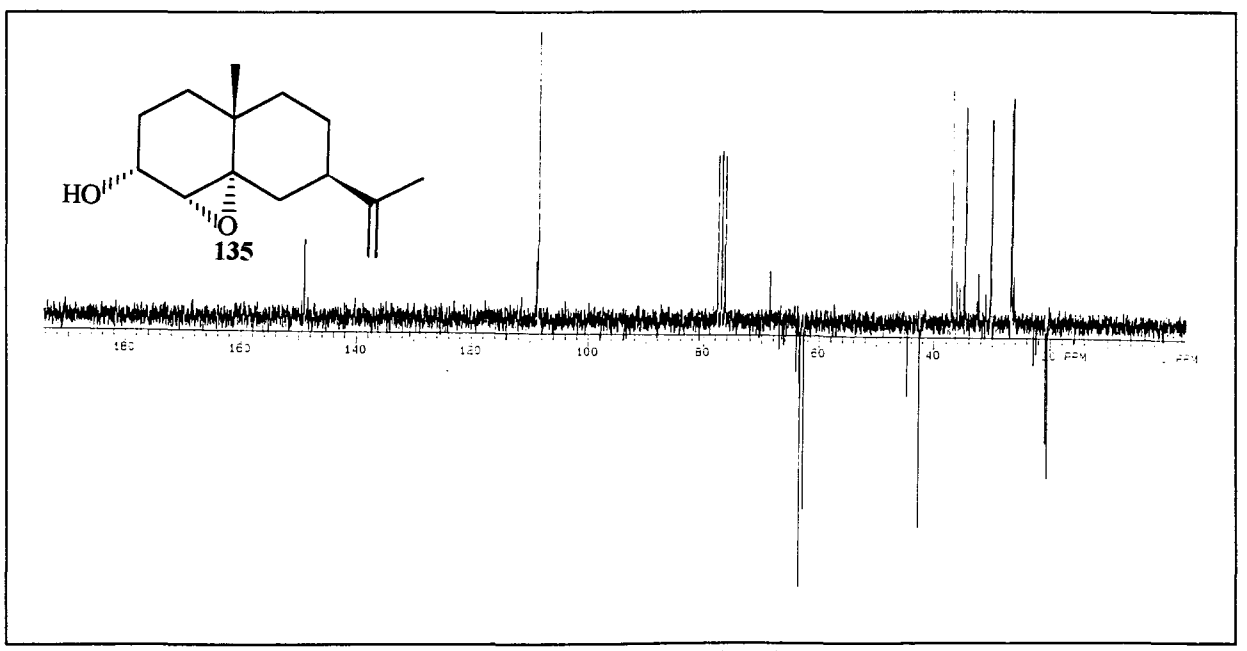


figura 115: Espectro de APT do α-epoxi-álcool **135** ($CDCl_3$, 50 MHz)

3.15. Tioesterificação do Epóxi-álcool 135

Com o objetivo de obtenção do α-epóxido **124**, decidiu-se revaliar a desoxigenação na posição C_3 do epoxi-álcool **135**, via redução de metilditiocarbonato (xantato). Este método é conhecido por sua eficiência e bons rendimentos na desoxigenação de álcoois primários e secundários[93, 109-119].

Tratou-se o epóxi-álcool **135** com *t*-butóxido de potássio, seguido de CS_2 e MeI, obtendo-se o xantato **136** com 7% de rendimento. Repetiu-se a reação utilizando-se *n*-BuLi como base, obtendo-se, com 50% de rendimento, um produto que por análise via RMN de ^1H (CH_3-CS, δ 2,55 ppm) e IV (2860, 1240 cm^{-1}) foi atribuído como sendo o xantato **136**.

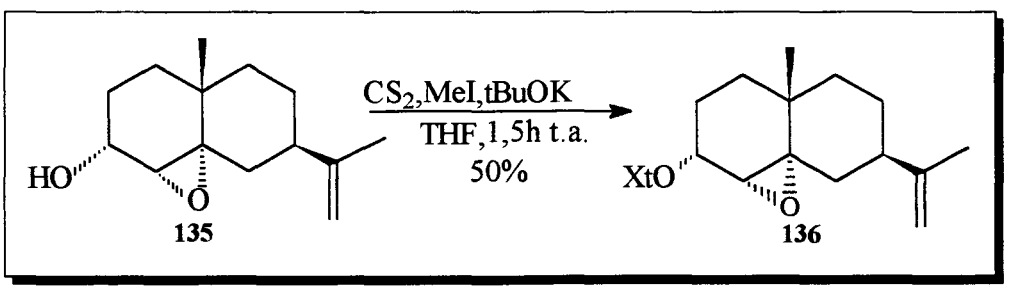


figura 116: Reação de tioesterificação do epoxi-álcool **135**

O mecanismo proposto para a formação do xantato **136**, passa pela abstração do próton da hidroxila gerando o alcóxido correspondente, que se adiciona ao CS_2 gerando um intermediário $ROCSS^-$ que, então, ataca o MeI.

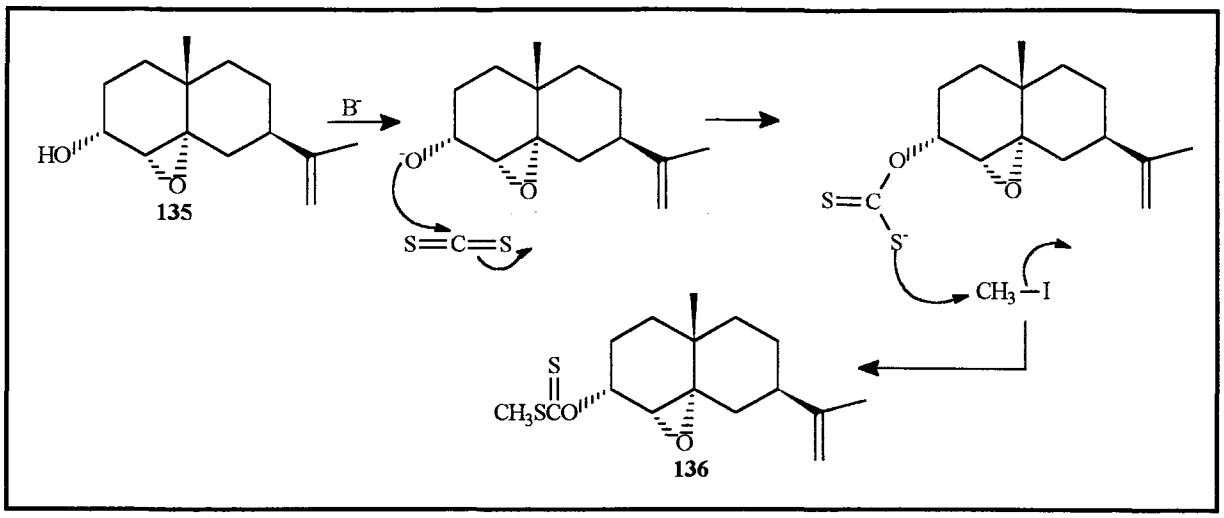


figura 117: Mecanismo da tioesterificação do epoxi-álcool **135**

3.16. Redução do xantato com *n*-Bu_3SnH

O produto **136** anterior foi tratado com *n*-Bu_3SnH e AIBN em benzeno, fornecendo um produto, que analisado por RMN ^1H, não apresentava o sinais característicos da metila do xantato (δ 2,55 ppm), e por IV não mais mostrava a banda de estiramento C=S a 1240 cm^{-1}. Entretanto no espectro de RMN ^1H desapareceu o sinal referente ao H_4 ligado ao anel oxirano. Isto indicava, num primeiro momento que deveria ter ocorrido alguma reação sobre o epóxido, porém não havia indícios da formação de álcool.

Esta metodologia tem sido largamente utilizada na desoxigenação de moléculas polifuncionalizadas, pela redução de tiocarbonatos, tioésteres, halogenetos, selenetos, sulfonatos, entre outros[109-117].

O mecanismo destas reduções tem sido bastante investigado e várias propostas foram sugeridas[110-116, 119,120]. Após um exaustivo trabalho de detecção dos possíveis intermediários formados a diferentes temperaturas, Barton[116] propôs que o mecanismo radicalar, mais provável, envolvido na desoxigenação via xantato fosse o seguinte:

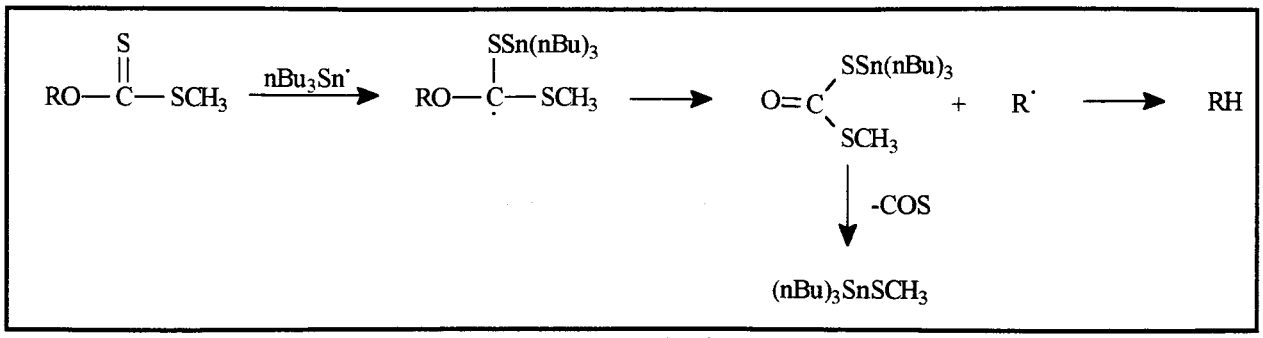


figura 118: Mecanismo da redução de tioésteres por (n-Bu)$_3$SnH

Isto explica a grande dificuldade enfrentada para a purificação do produto final, uma vez que mesmo após purificação em coluna de sílica havia contaminação por alquil-estanho. Este problema foi resolvido utilizando-se o tratamento redutivo com $NaBH_3CN$, proposto por Crich[118].

Após a conclusão deste trabalho, Shamsuzzaman[177] mostrou a possibilidade de reação de um epóxido com CS_2/LiBr/THF. Este trabalho fez com que fosse reavaliado o resultado obtido a partir da preparação do xantato do epóxi-álcool **135**. Pelo espectro de IV do xantato pode-se identificar duas bandas bastante intensas a 1240 e 1080 cm^{-1} que poderiam ser atribuídas ao estiramento de dois grupos contendo C=S. A análise do xantato por RMN ^1H (figura 119) revela a δ 5,95 ppm um multiplete referente ao H_3, bem mais desblindado do que no epóxi-álcool **135**. A δ 2,55 ppm um singlete intenso integrando para 3H indica a presença da metila do grupo metilditiocarbonato, e a δ 3,37 ppm tem-se um multiplete que pode ser atribuído a H_4, deslocado + 1,3 ppm, e portanto mais desblindado do que no composto **135** (figura 120).

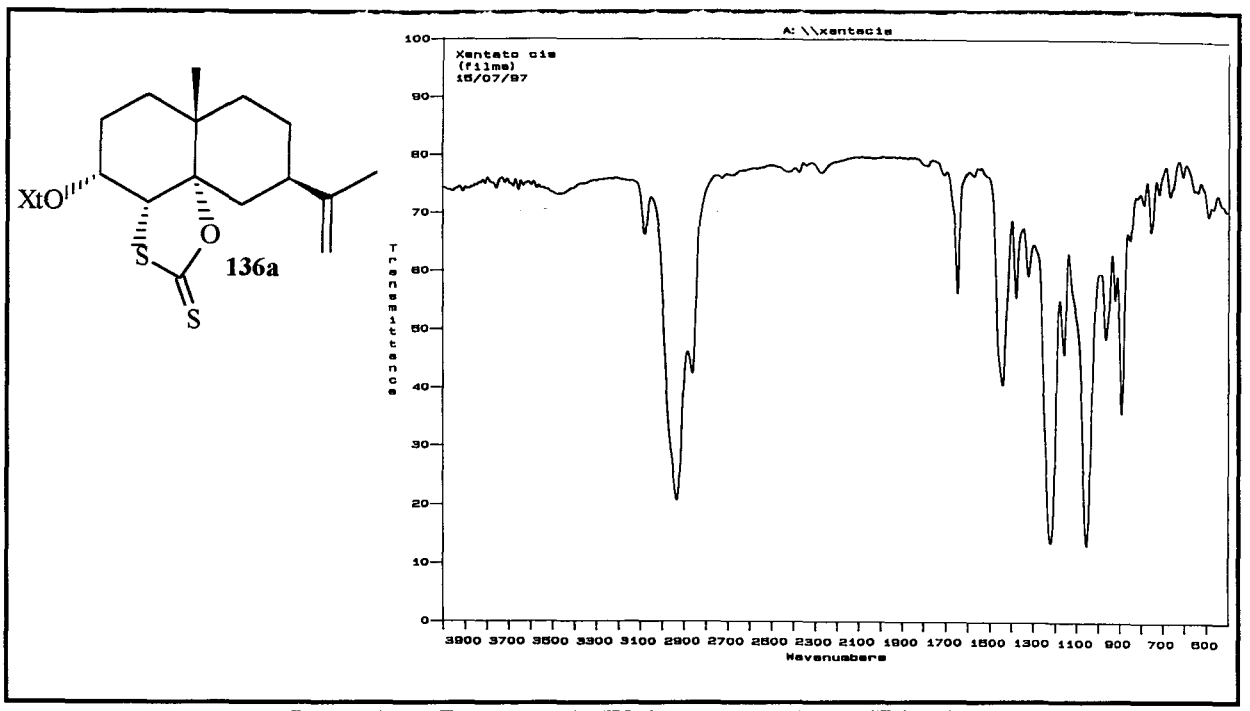


figura 119: Espectro de IV do xantato **136a** (Filme)

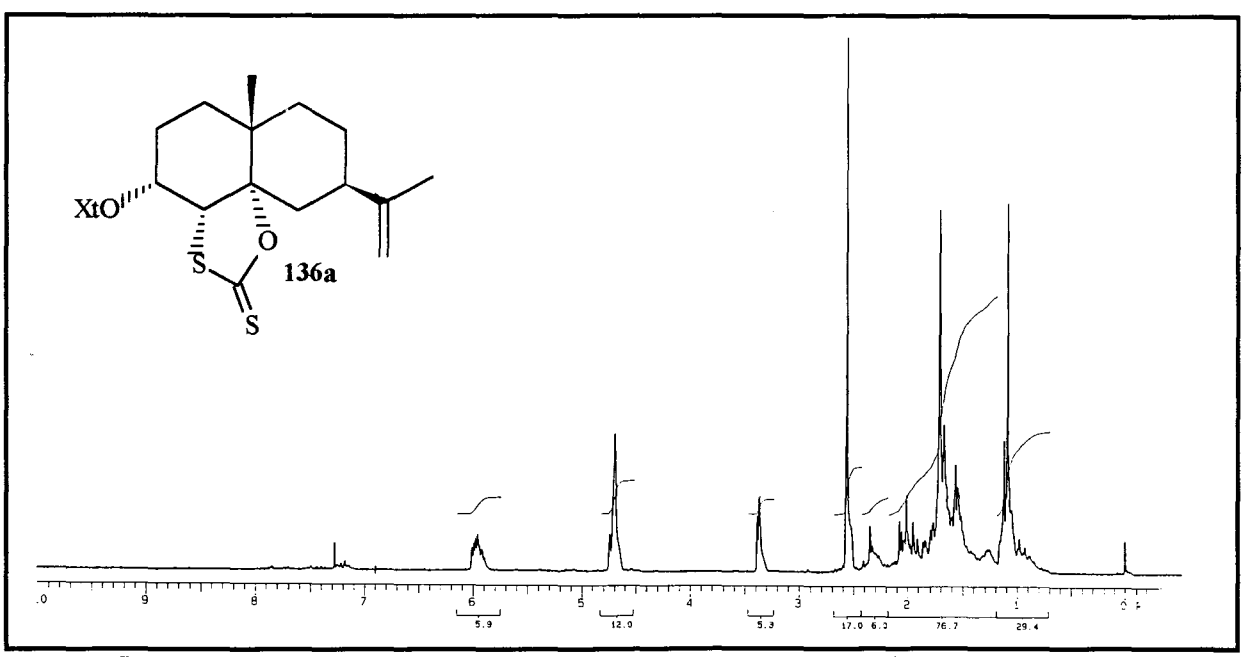


figura 120 : Espectro de RMN de ^1H do xantato **136a** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

Com o resultado da etapa de redução, onde ocorreu desaparecimento do sinal do hidrogênio ligado ao anel oxirano a δ 3,37 ppm, e os resultados apresentados por Shamsuzzman, passou-se a suspeitar de

que na realidade não havia se formado o xantato **136**, mas sim o composto **136a**, o que seria possível pelo mecanismo mostrado a seguir, na figura 121.

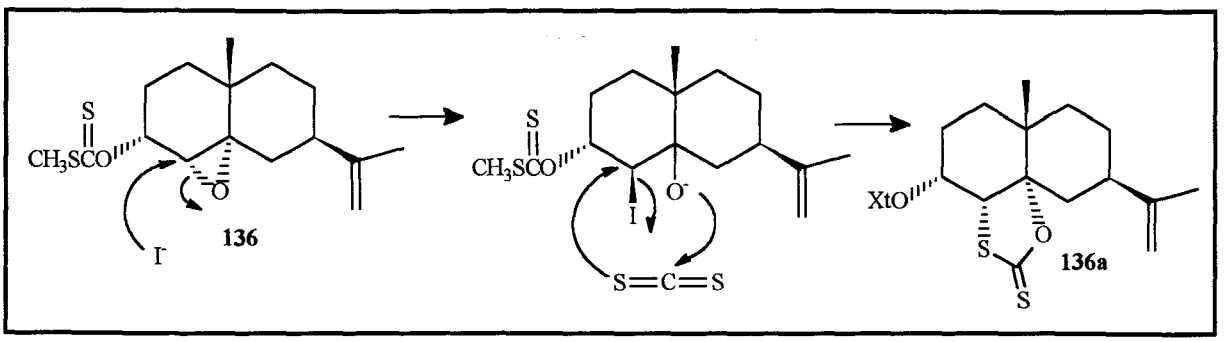


figura 121: Mecanismo da transformação do xantato **136** no xantato **136a**

O MeI utilizado na preparação do tioéster poderia ser a fonte de halogeneto que iniciaria a reação no anel oxirano, gerando um alcóxido terciário que atacaria o CS_2, gerando um intermediário halogenado que sofreria uma SN_2 intramolecular, produzindo o composto **136a**.

Esta reação lateral então deve ser a explicação para o insucesso da preparação do epóxido **124** a partir do epoxi-álcool **135** e inclusive os baixos rendimentos na reação de preparação do xantato **136**.

3.17. Abertura do Anel Oxirano do Epóxi-álcool 135

A desoxigenação da posição C_3 exigiria a conversão do grupo hidroxila num grupo melhor abandonador, sendo necessária a utilização de condições reacionais ácidas e/ou uso de reagentes nucleofílicos, o que poderia comprometer o anel oxirano formado. Esperava-se que o epóxi-álcool pudesse ser aberto com um reagente do tipo Grignard ou MeLi, desde que se utilizasse um excesso do reagente, uma vez que primeiramente haveria desprotonação da hidroxila em C-3, antes da reação no anel oxirano.

Inicialmente, tratou-se o epóxi-álcool **135** com iodeto de metil-magnésio, gerado *in situ* , em proporção 8:1 em relação ao substrato. Obteve-se, ao final, uma complexa mistura de produtos, dos quais após purificação em coluna não conseguiu-se identificar o diol **137** desejado (IV e RMN ^1H). Repetiu-se a reação utilizando-se MeLi como reagente, porém tendo-se recuperado o material de partida intacto, identificado por RMN ^1H (figura.

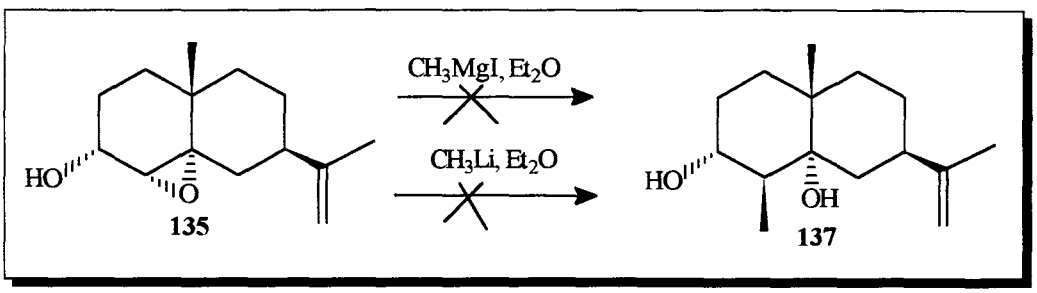


figura 122: Reação do epoxi-álcool **135** com MeLi e com MeMgLi

Vários métodos têm sido utilizados para a abertura de epóxidos, envolvendo reagentes Grignard, com e sem catálise por sais de cobre, reagentes de alquilmagnésio e organocupratos de estrutras diversas[93, 153-167]. Estas reações normalmente são estereo e quimiosseletivas, onde o nucleófilo ataca o carbono menos substituído pelo lado menos impedido da molécula.

O uso de reagentes de Grignard na abertura de epóxidos pode ser inviabilizada quando um dos carbonos do anel oxirano for terciário. Na preparação do reagente, forma-se concomitantemente MgI_2 (equilíbrio de Schlenck) que é suficientemente ácido para promover reações paralelas, envolvendo rearranjos moleculares ou reações via SN_1[93]. Um exemplo de produtos secundários que poderiam se formar na reação do composto **135** com MeMgI, e que poderiam então sofrer novas adições nucleofílicas ou rearranjos estão mostrados a seguir na figura 123.

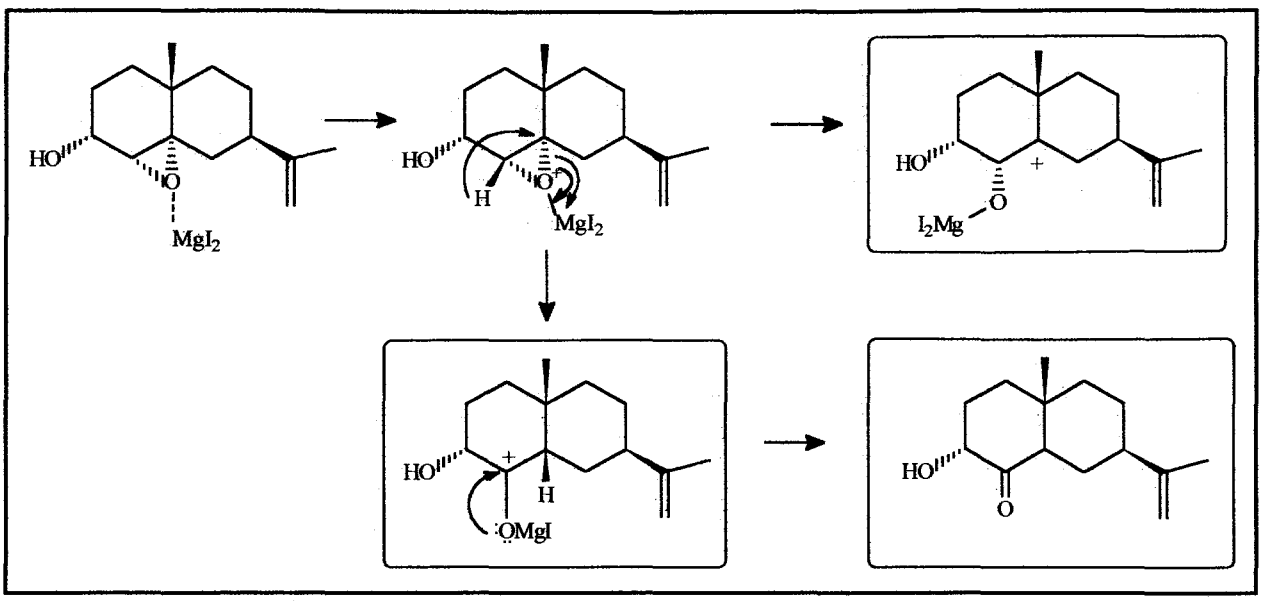


figura 123: Possíveis intermediários gerados por rearranjo ácido-catalizado do epoxi-álcool **135**

Reagiu-se, então, o epoxi-álcool **135** com Me_2CuLi, gerado *in situ*, reagindo-se MeLi com CuI em éter, obtendo-se o diol **137** com rendimento de 47%.

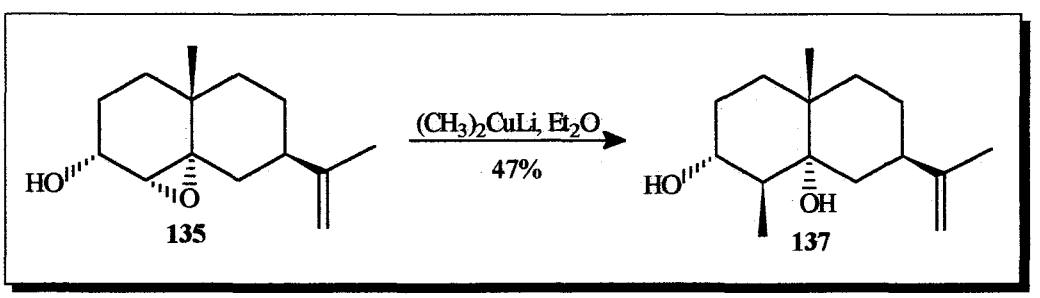


figura 124: Reação de abertura do epóxido **135** com Me_2CuLi

O dimetilcuprato de lítio é uma base mais mole do que o reagente de Grignard correspondente ou alquillítio e reage mais facilmente com epóxidos. O nucleófilo ataca no C menos substituído e pela face β da molécula, que é estericamente menos impedida, de uma forma regio e diastereosseletiva.

A análise por IV do composto **137** (figura 125) mostra bandas características a 3380 cm^{-1} referente ao estiramento OH, e o desaparecimento da banda de estiramento CO do anel oxirano a 1200 cm^{-1}.

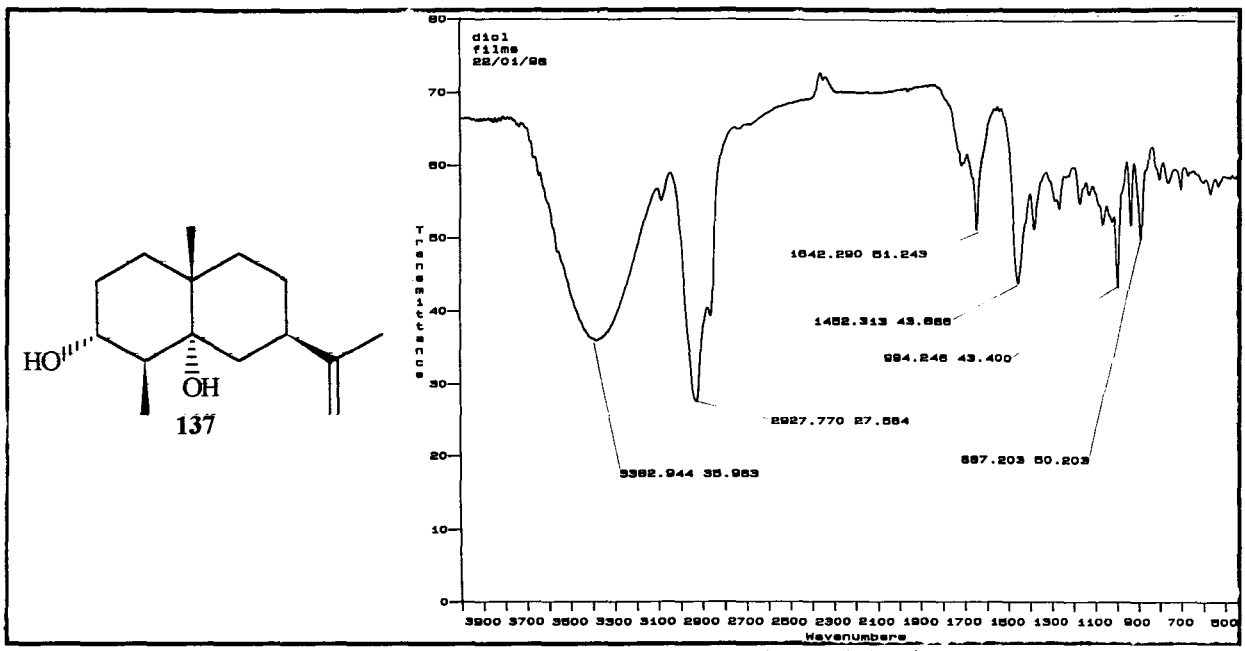


figura 125: Espectro de IV do Diol **137** (filme)

No espectro de RMN (figura 126) é visível o aparecimento de um dublete a δ 0,98 ppm referente a metila em C-4 e o desaparecimento do sinal referente ao H-4 ligado ao anel oxirano.

No espectro de APT aparece mais um sinal referente CH_3 (δ 15,3 ppm) e desaparecem os sinais de CH e C do epóxido a δ 62,8 e δ 68,6 ppm, aparecendo dois novos sinais para CH a δ 39,0 ppm e C a 37,0 ppm.

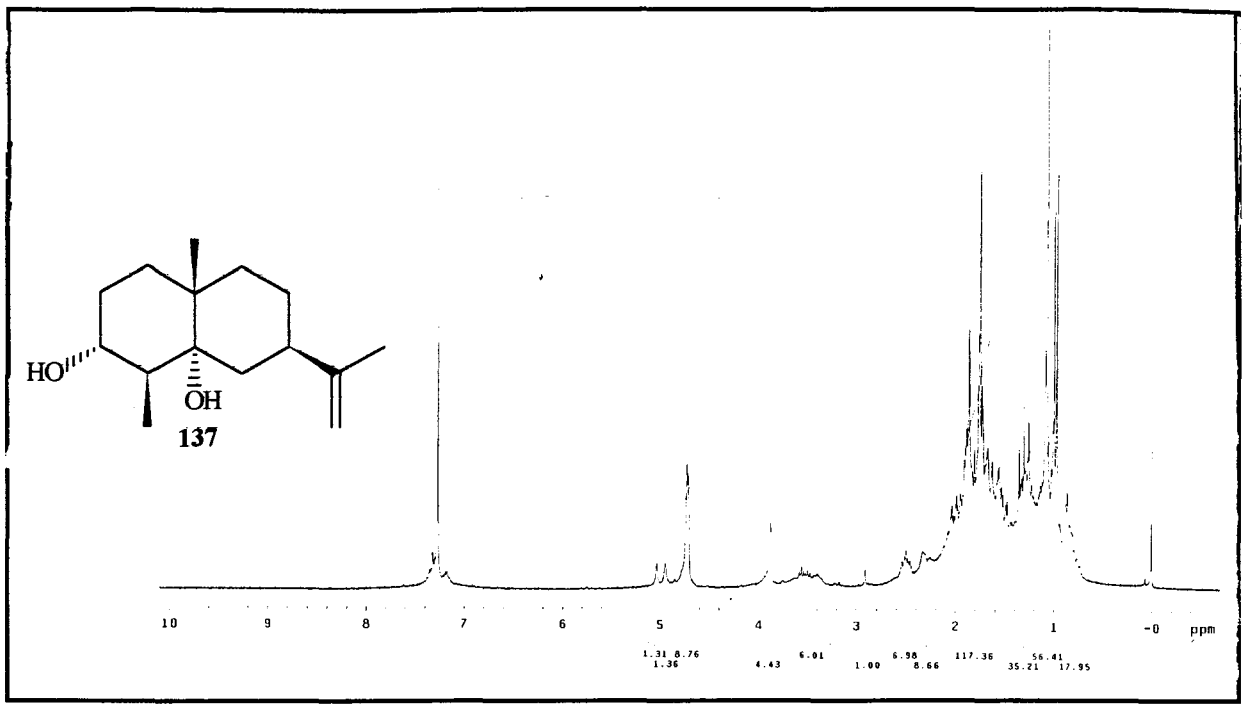


figura 125: Espectro de RMN de ^1H do Diol **137** ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS)

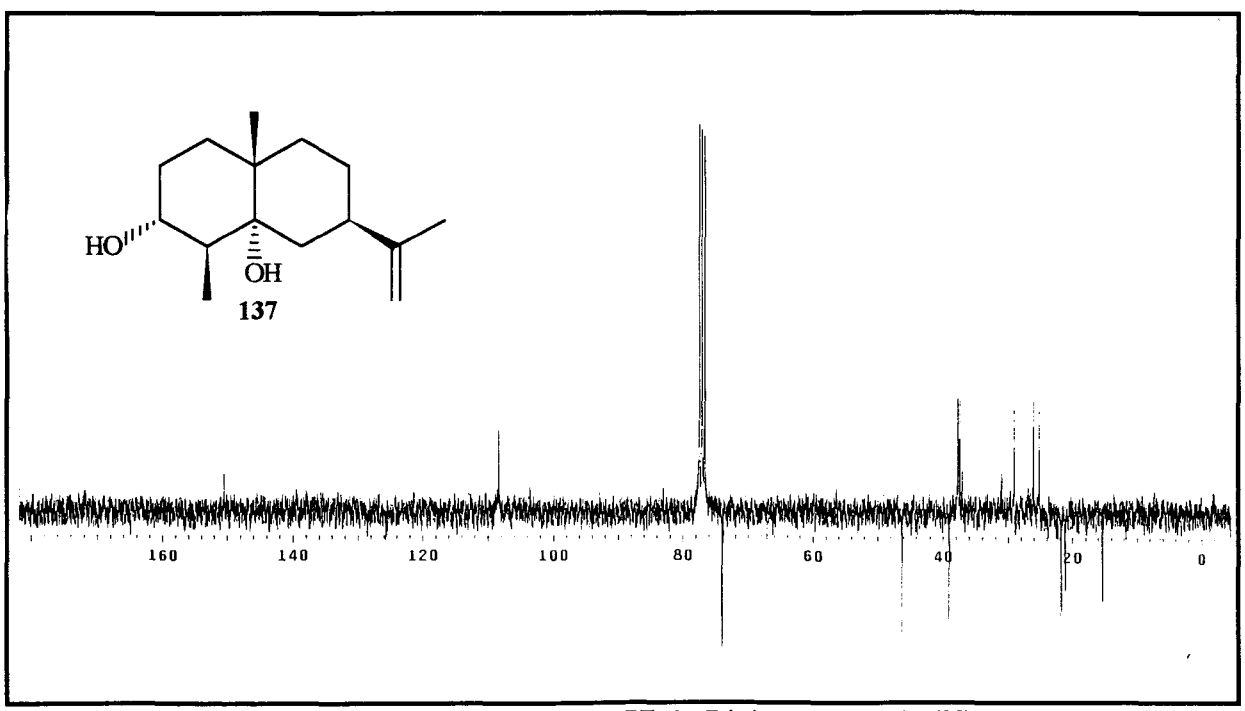


figura 127: Espectro de RMN de APT do Diol **137** ($CDCl_3$, 75,5 MHz)

Uma vez que construiu-se estereosseletivamente todos os centros estereogênicos necessários para a síntese do composto-alvo **128**,

partiu-se novamente para a desoxigenação de C_3, última etapa necessária para a síntese total do (+)-pendulol. Desta vez, decidiu-se estudar a preparação de um mesilato, que seria posteriormente removido por reação com hidreto adequado. Para tanto, utilizou-se como modelo o α-álcool **138** obtido facilmente[168] a partir da α-ciperona[63].

3.18. Mesilação do Álcool 138

O álcool **138** foi tratado com cloreto de metanossulfonila (MsCl) e Et_3N segundo a literatura[169-172], fornecendo o mesilato **139**, que foi utilizado sem purificação adicional na etapa seguinte.

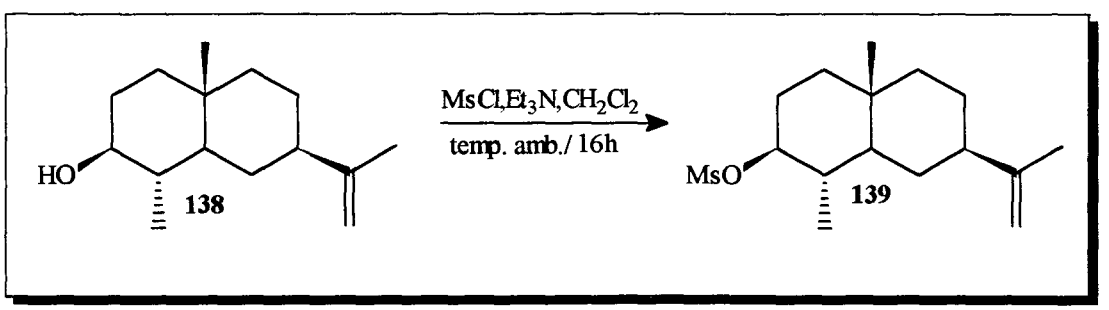


figura 128: Reação de mesilação do álcool **138**

A análise por IV do mesilato **139** (figura 129) permite identificar bandas a 2862 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico da ligação CH_3-S, a 1366 cm^{-1} , a 1366 e 1236 cm^{-1} referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo O=S=O[173].

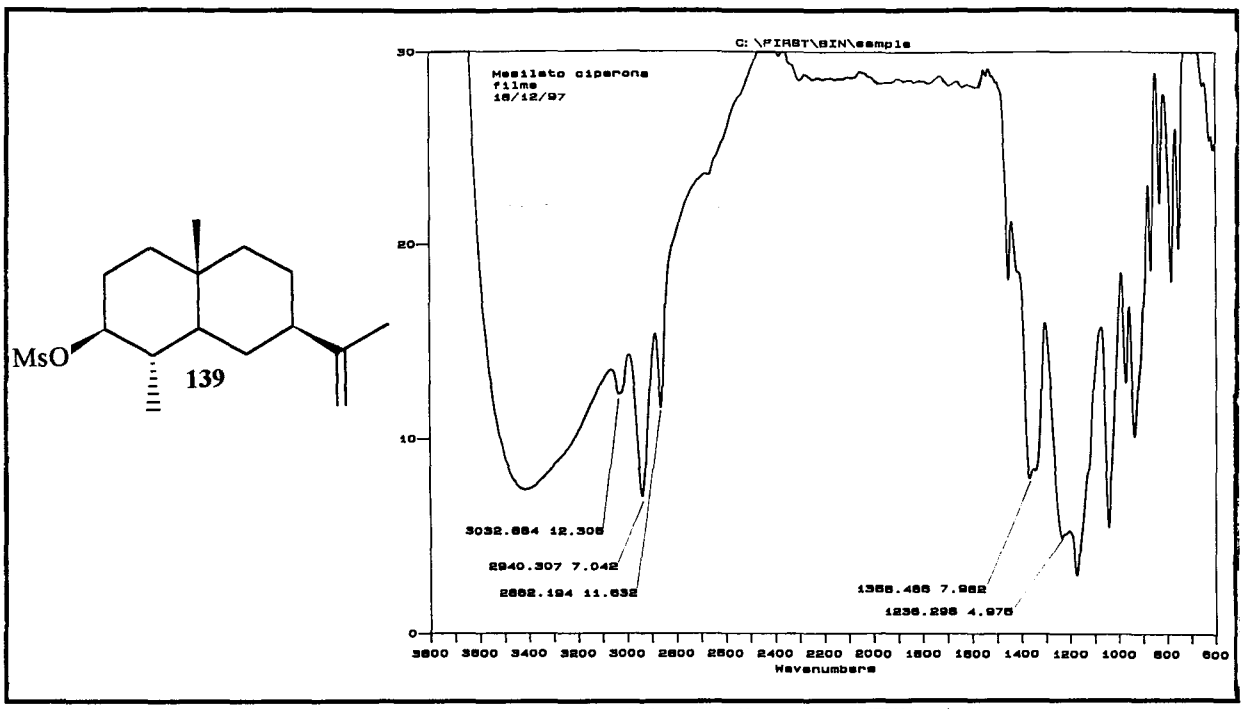


figura 129: Espectro de IV do mesilato **139** (Filme)

Por RMN de ^1H (figura 130) pode-se identificar em δ 4,25-4,17 ppm um multiplete referente a H_3, a δ 3.02 ppm um singlete referente a 3H da metila do grupo mesila.

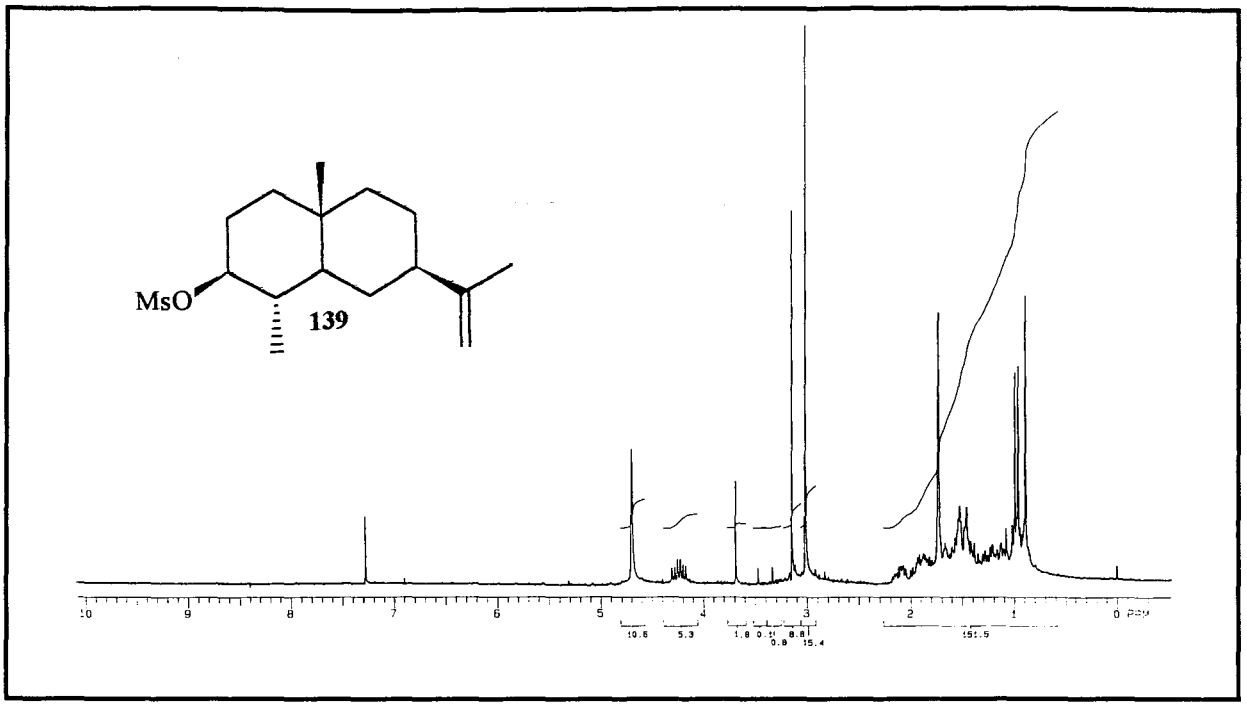


figura 130: Espectro de RMN ^1H do mesilato **139** ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS)

3.19. Redução do Mesilato 139

Este método, uma reação de SN_2, tem sido bastante utilizado para a desoxigenação de álcoois secundários via aril- e alquilsulfonatos e halogenetos[169-172, 174-176]. Costuma ser uma reação bastante limpa, fornecendo o produto reduzido com altos rendimentos e sem a necessidade de purificação adicional. O mesilato bruto **139** foi, então reduzido com $LiAlH_4$ em éter etílico. Obteve-se a decalina **140** com 83% de rendimento a partir do α-álcool **138**.

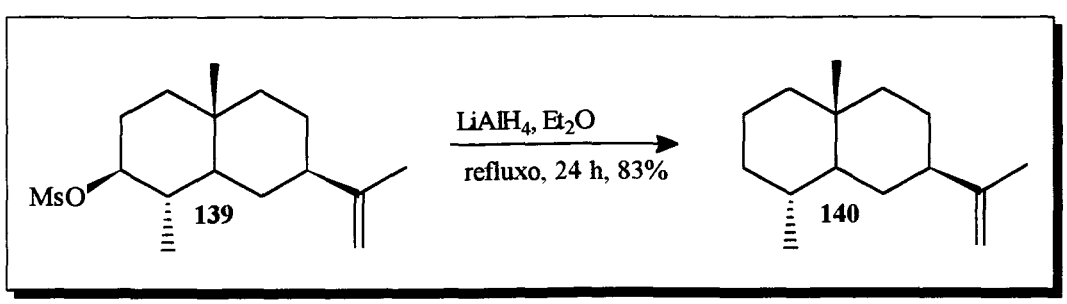


figura 131: Reação de redução do mesilato **139**

A análise por IV (figura 132) permite identificar bandas carcterísticas a 1644 cm^{-1} referente ao estiramento C=C olefínico, a 1454 cm^{-1} referente a deformação angular de metila e a 1376 cm^{-1} refetente a deformação angular do grupo metileno. Nota-se a 900 cm^{-1} a banda de deformação angular fora do plano da ligação C-H vinilidênico.

A ausência das bandas a 2862, 1366 e 1236 cm^{-1} mostra a total redução do grupo mesila.

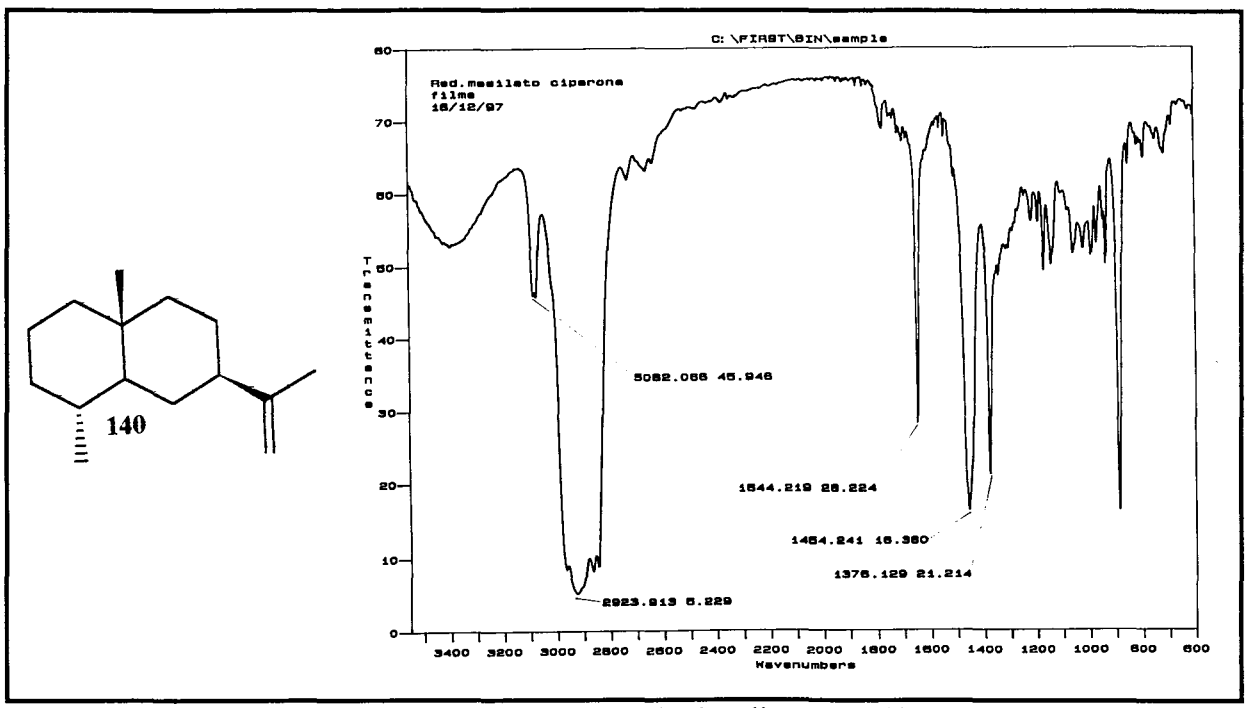


figura 132: Espectro de IV da decalina **140** (filme)

Por RMN de ^1H (figura 133) identifica-se a δ 4,67 ppm um dublete com J=6,34 Hz referente a 2H-13, δ 0,80 ppm um dublete com J=6,83 ppm referente a 3H-15.

Pelo espectro de APT (figura 134) identifica-se a ausência dos sinais referentes a metila do grupo mesila e ao CH ligado ao grupo mesila.

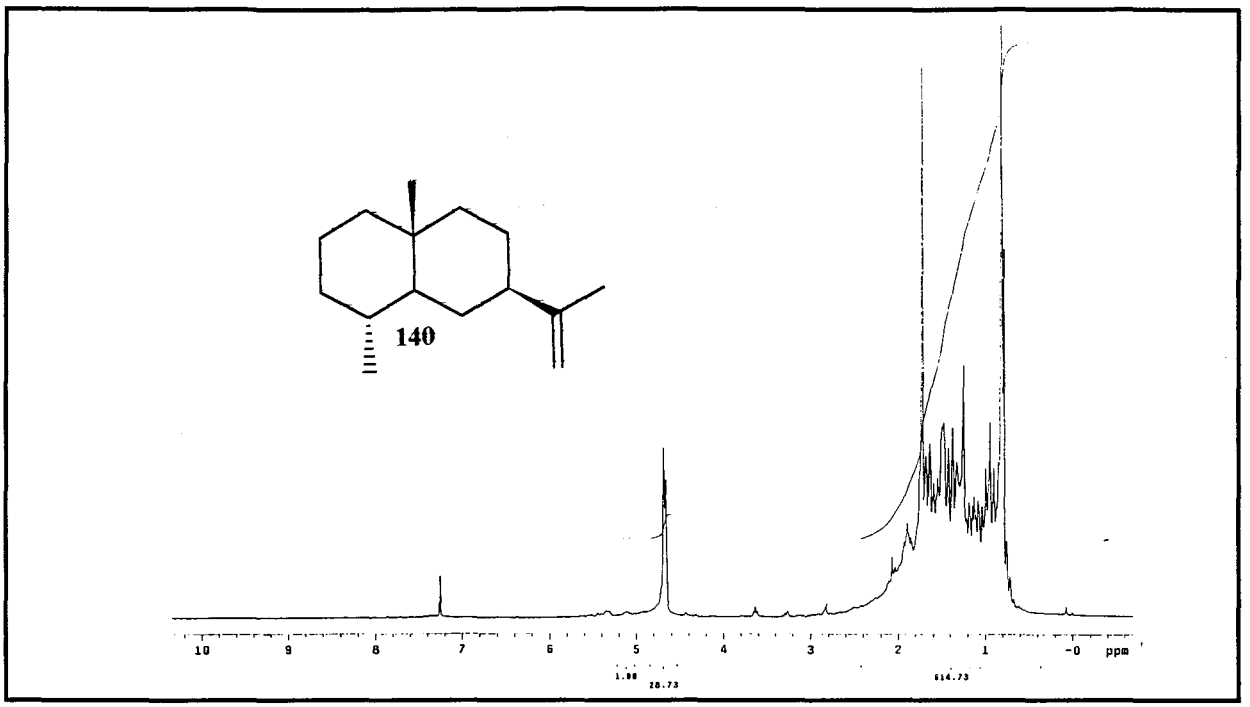


figura 133: Espectro de RMN ^1H da Decalina **140** ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS)

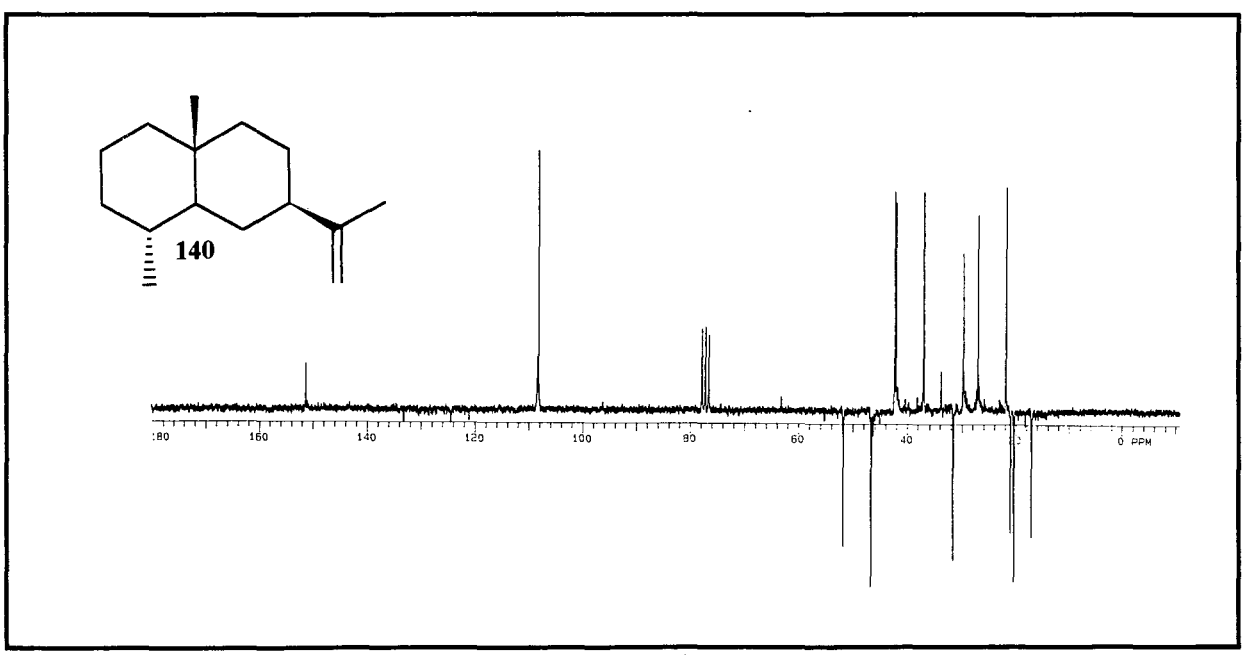


figura 134: Espectro de RMN APT da decalina **140** ($CDCl_3$, 50 MHz

3.20. Mesilação do Diol 137

Em virtude dos dos bons resultados obtidos na redução do carbono C-3 no composto **138** usado como modelo, partiu-se para a preparação do composto **141**, para que numa etapa seguinte de redução fosse possível concluir a síntese do (+)-pendulol

O Diol **137** foi tratado com MsCl/Et_3N, nas mesmas condições utilizadas para o álcool **138**, fornecendo o mesilato **141.** O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

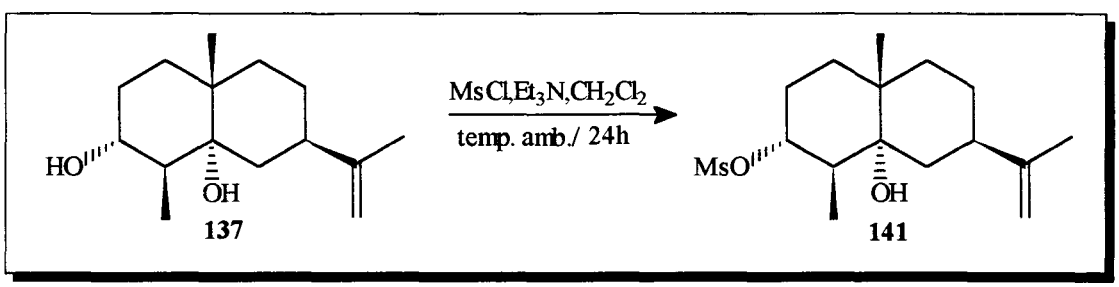


figura 135: Reação de mesilação do diol **137**

A análise por RMN de^{1}H do produto bruto (figura 136) apresentou a δ 3,15 ppm um sinal referente à metila do grupo mesilato, bem como a δ 3.88 ppm um sl referente a H-3, em campo mais alto do que no diol precursor, indicando a formação do mesilato **141**.

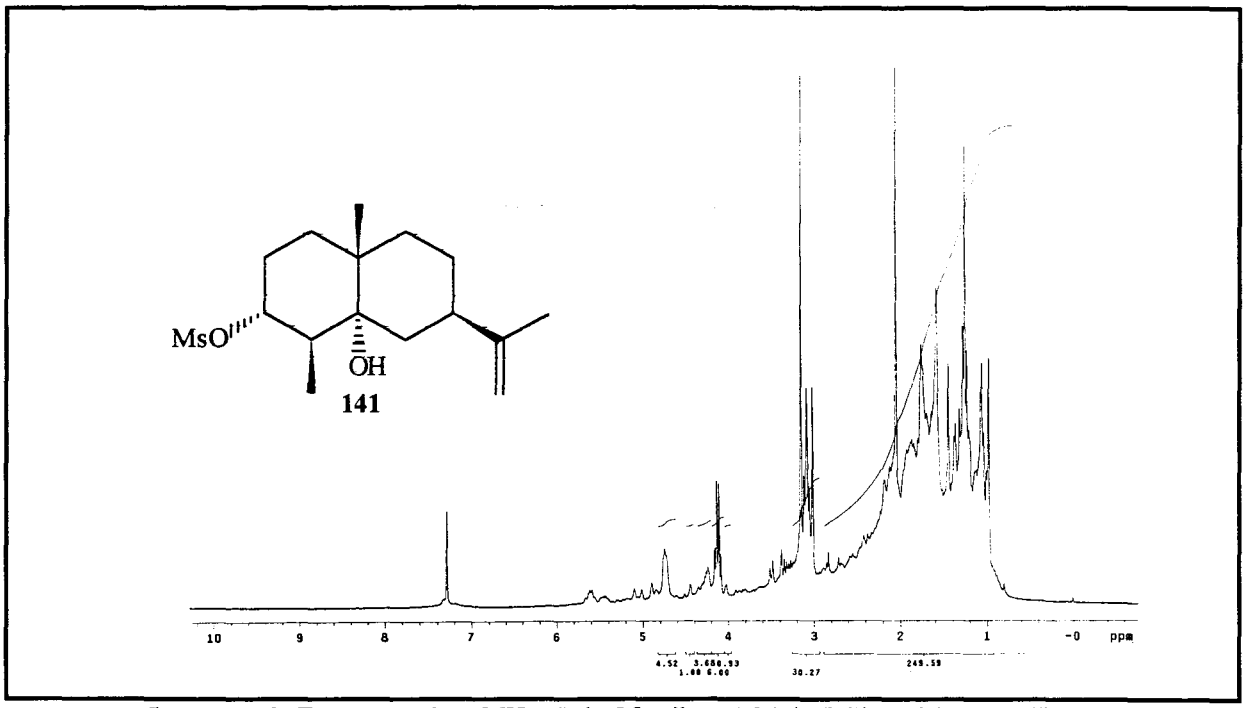


figura 136: Espectro de RMN ^1H do Mesilato**141** ($CDCl_3$, 300 MHz, TMS)

3.21. Redução do Mesilato 141

O mesilato **141** foi submetido à redução com $LiAlH_4$/éter etílico, a refluxo, como descrito para o composto modelo **139**. O acompanhamento por CCD revelou a formação de dois produtos, além do material de partida que não reagiu totalmente, nem após a adição de excesso do reagente. A purificação em coluna forneceu o material de partida como produto majoritário e dois outros produtos mais apolares. A pouca quantidade de cada um destes produtos isolados (cerca de 5 mg de cada) não permitiu uma análise mais acurada. Entretanto, foi possível observar a completa redução do grupo mesila pelo desaparecimento, em ambos os casos, do sinal referente à metila ligada ao grupo SO_3 a δ 3,15 ppm. Pode-se confirmar por IV, onde não mais se percebe as bandas referentes ao estiramento simétrico

e assimétrico do grupo SO_2 a 1366 cm^{-1} e 1236 cm^{-1}. Por RMN de ^1H, em ambos os produtos, identifica-se na região de δ 5,5-5,7 ppm sinais referentes, provavelmente, a hidrogênios olefínicos; isto indica que pode-se ter dois produtos isoméricos oriundos de uma reação de eliminação do grupo mesilato.

Este comportamento, bastante diferente do observado com o mesilato **139** poderia ser explicado por uma análise estrutural, em cada caso. No composto **139** o grupo -OMs em posição equatorial não permite uma geometria antiperiplanar em relação a nenhum dos H em posição α (figura 137).

Esta condição desfavorece uma possível reação de eliminação, fornecendo somente o produto de subsituição nucleofílica pelo hidreto, a decalina **140**.

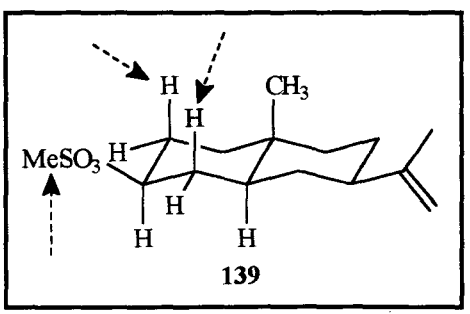
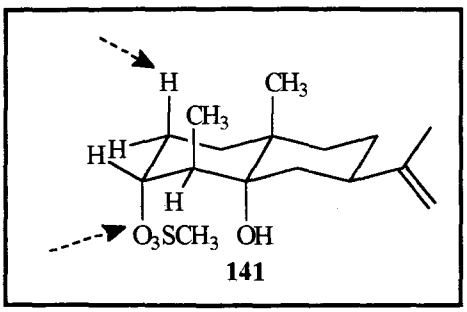


figura 137: Geometria dos grupos envolvidos na reação de eliminação do mesilato **139**

Entretanto, no mesilato **141,** o grupo mesila está em posição antiperiplanar a um dos hidrogênios em α, o que é uma condição favorável à reação de eliminação. Outro fator bastante importante é que em **141** tem-se o grupo mesila que é volumoso, em posição axial, o que é termodinamicamente desfavorável (figura 138). Isto poderia ser um fator determinante da possibilidade de ocorrer uma eliminação deste grupo com um ou mais H vizinhos em posição sinclinal, resultado incomum na literatura.



141

figura 138: Geometria dos grupos envolvidos na reação de eliminação do mesilato **141**

Estes fatores, conjugados ao longo tempo de reação, em condição de refluxo e na presença de um reagente tão reativo como $LiAlH_4$, poderiam explicar os resultados distintos nos dois casos estudados.

4. PARTE EXPERIMENTAL

A parte experimental desta dissertação foi desenvolvida no Laboratório K 210 do Instituto de Química da UFRGS.

Os solventes THF, éter etílico, benzeno, xileno e tolueno, foram purificados e, quando necessário, secos sob sódio metálico e benzofenona, a refluxo. Etanol e metanol foram destilados e secos através de seus alcóxidos de sódio e o diclorometano foi seco sob P_2O_5 e destilado, segundo a literatura[39]. Os demais solventes foram utilizados sem prévia purificação ou somente destilados.

As reações foram acompanhadas por CCD, e quando necessária purificação posterior, os produtos foram submetidos a cromatografia em coluna de sílica gel (230-400 mesh), usando-se como eluentes misturas de hexano e acetato de etila. Para a determinação da proporção de alguns diastereoisômeros utilizou-se a cromatografia em fase gasosa.

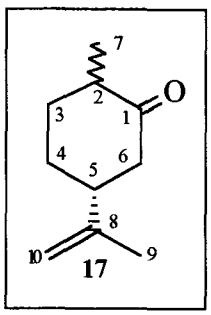
As análises dos produtos obtidos foram feitas na Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS.

Todos os compostos foram identificados por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C e de I.V.

As análises de RMN foram realizadas em aparelhos VARIAN VXR200 e INOVA-300. Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos a 200 MHz e 300MHz e os de ^{13}C a 50 MHz e 75,5 MHz, utilizando-se programas padrão do equipamento respectivo. As análises de I.V. foram realizadas em equipamento Mattson Galaxy Series FT-IR3000, modelo 3020.

Os pontos de fusão foram medidos em aparelho digital Eletrothermal, modelo 9100.

Preparação de [5*R*]-2-metil-5-isopropenil-ciclo-hexanona (17)



Em um balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e agitador mecânico, colocou-se 13 g (19,9 mmol) de Zn metálico em pó (previamente ativado)*, seguido de solução de 5 g de KOH (89,3 mmol) em 25 mL de água. Adicionou-se, via funil de adição, 10,0 g de (*R*)-(-)-carvona (**93**) (66,6 mmol, 10,4 mL) em 75 mL de etanol. Deixou-se em refluxo durante 3 h, com acompanhamento por CCD. Ao final, filtrou-se o Zn^0, e evaporou-se o etanol.

Extraiu-se com hexano (3 x 20 mL), secou-se os extratos orgânicos combinados com $MgSO_4$ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente em evaporador rotatório, obtendo-se 8,49 g (55,8 mmol) de (+)-diidrocarvona (DHC) (**17**), como um óleo amarelo, em 84% de rendimento, utilizada posteriomente sem purificação.

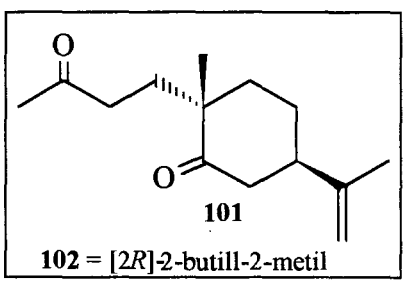
* O zinco metálico foi ativado por lavagem com solução aquosa de HCl a 20%, sendo em seguida filtrado e lavado com porções de água e acetona. Deixou-se secar sob vácuo.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 4,76 (m, $2H_{10}$); 2,40 (m, $2H_3/1H_2/1H_4$); 2,20-2,05 (m, $1H_5$); 2,00-1,85 (m, $1H_4$); 1,78 (s, $3H_9$); 1,50-1,20 (m,$2H_6$); 1,08 (d, J=6,7 Hz, $3H_7$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 14,0 (C_7); 20,0 (C_9); 30,0 (C_3); 34,0 (C_4); 44,0 (C_2); 46,0 (C_6); 46,8 (C_5); 109,0 (C_{10}); 147,0 (C_8); 212,0 (C_1).

IV (filme): 3080; 2940; 1710; 1650, 900 cm^{-1}.

Preparação de [2*S*,5*R*]-2-butil-2-metil-5-isopropil-ciclo-hexanona (101)



101

102 = [2*R*]-2-butill-2-metil

Em balão bitubulado, munido de condensador de refluxo e cabeça de destilação dean-stark, colocou-se 11,4 g (75 mmol, 12,3 mL) de di-hidrocarvona (**17**), 45 mL de benzeno e alguns cristais de TsOH. Em seguida, adicionou-se 10,1 g (83 mmol, 10,7 mL) de *R*-(+)-α-metilbenzilamina e manteve-se a mistura a refluxo por 5h acompanhando-se a reação por IV. Ao final, destilou-se o benzeno, obtendo-se a imina **95**, que foi destilada a alto vácuo (p.e. 150-160°C a 0,3 mmHg).

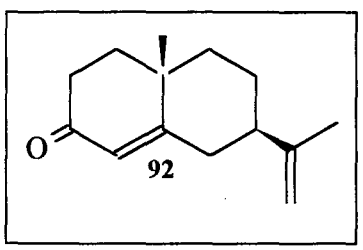
Sob atmosfera de Ar, adicionou-se à imina **95**, 20,9 mL de THF seco e 7,9 g (112,5 mmol, 9,4 mL) de MVC (**100**) recém destilada. Deixou-se a t.a., sob agitação e atmosfera inerte por 3 dias. Ao sistema anterior, adicionou-se uma solução de 5,25 mL de ác. acético, 30 mL de MeOH e 15 mL de água e deixou-se sob agitação, a t.a. por 2h. Evaporou-se o solvente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 10 mL).

Os extratos orgânicos combinados foram lavados com sol. aq. de $NaHCO_3$ a 5% (2 x 10 mL), seguido 10 mL de sol. sat. de NaCl. Secou-se com

$MgSO_4$ anidro e filtrou-se, obtendo-se após evaporação do solvente, 17g da mistura bruta das bicetonas **101** e **102**.

Condensação Aldólica das Bicetonas 101 e 102

Preparação de [*7R,10S*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octal-3-ona (92)



92

Em balão tritubulado, sob atmosfera de Ar, dissolveu-se 17 g da mistura bruta das bicetonas **101** e **102** em éter seco e resfriou-se a 0°C. Adicionou-se, então, gota-a-gota, 10,2 mL de uma solução de KOH 2,9 M em etanol seco.

Deixou-se reagir por 1,5h, acompanhando por CCD. A seguir, adicionou-se água e separou-se a fase aquosa, que foi extraída com éter etílico (3x10mL).

Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10mL de sol sat. de NaCl e secos com $MgSO_4$ anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se 15,8 g de uma mistura da octalona **92** e do cetol **103**, purificada em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila a 10%), fornecendo 7,2 g (35,3 mmol) da octalona **92**, com 47% de rendimento a partir da DHC (**17**).

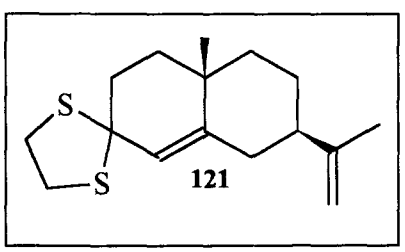
RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,76 (s, $1H_4$); 4,77 (s, $2H_{13}$); 2,54-2,26 (m, $2H_6/2H_2$); 2,12 (tt, J=14,2 Hz;J'= 5,2 Hz $1H_7$);

1,93-1,74 (m, $2H_1/2H_8$); 1,77 (s, $3H_{12}$); 1,70-1,26 (m, $2H_9$); 1,26 (s, $3H_{14}$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 20,5 (C_{12}); 22,0 (C_{14}); 27,0 (C_8); 33,9 (C_9); 35,4 (C_{10}); 37,7(C_1 e C_6); 41,1 (C_9); 46,0 (C_7); 109,2 (C_{13}); 124,0 (C_4); 148,4 (C_{11}); 170,2 (C_5); 199,4 (C_3).

IV (filme): 3070; 2950; 1680, 1600, 1440 e 890 cm^{-1}.

Preparação do [*7R,10S*]-3-etilenoditioxi-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (121)



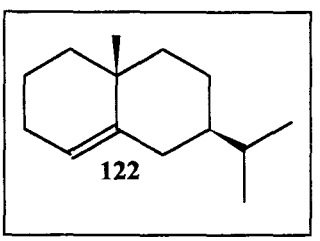
Em balão bitubulado, munido de condensador de refluxo e cabeça de destilação dean-stark, colocou-se 204 mg (1 mmol) da octalona **92**, 8 mg de TsOH em 16 mL de benzeno. Adicionou-se, então, 0,3 mL de etanoditiol (3,5 mmol, 0,337 g) e levou-se a refluxo por 2h, acompanhando por CCD. Diluiu-se com 4 mL de benzeno e lavou-se a fase orgânica com sol. aq. de $NaHCO_3$ a 10% (2x 10mL) e 10mL de água. Secou-se com $MgSO_4$ anidro e filtrou-se, obtendo-se após purificação em coluna de sílica gel eluente:hexano/acetato de etila a 20%), 215 mg do tiocetal **121** com 77% de rendimento.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,54 (s, $1H_4$); 4,72 (s, $2H_{13}$); 3,42-3,24 (m, 4H etilenoditioxi); 2,23-2,03 (m, 4H); 1,74-1,63 (m, 4H); 1,60 (s, $3H_{12}$); 1,57-1,27 (m, 3H); 1,09 (s, $3H_{14}$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 20,7 (C_{12}); 23,3 (C_{14}); 27,2 (C_8); 34,0 (C_{10}); 37,1 (CH_2 etilenoditioxi); 37,8 (CH_2 etilenoditioxi); 39,0 (C_6); 39,5 (C_1); 40,0 (C_2); 41,3 (C_9); 46,7 (C_7); 66,0 (C_3); 108,4 (C_{13}); 125,0 (C_4); 144,5 (C_5); 150,0 (C_{11}).

IV (filme): 3080; 2960, ,1650, 1420, 890, 850cm^{-1}.

Preparação de [*7R,10S*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$ - octalina (122)



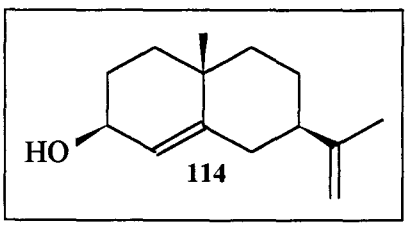
Em balão tritubulado, com agitação mecânica e condensador de refluxo, colocou-se 4 g de Ni/Raney desativado* em 54 mL de EtOH e por último, adicionou-se 215 mg (0,77 mmol) do tiocetal **121** em solução de éter etílico. Aqueceu-se ao refluxo e deixou-se reagir por uma noite. Filtrou-se, removeu-se o solvente e purificou-se o produto em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila a 2%), fornecendo 75 mg da octalina **122**, com 51% de rendimento.

* O Ni/Raney foi desativado conforme a literatura[78], deixando-se refluxar por 2 horas em acetona e posteriormente secando sob vácuo.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,29 (s largo, $1H_4$); 1,93-1,88 (m, 4H); 1,59-1,48 (m, 5H); 1,34-1,23 (m, 5H); 1,02 (s, $3H_{14}$); 0,89 (s, $3H_{12}$); 0,85 (s, $3H_{13}$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz); δ (ppm) 29,9(C_{13} /C_{12}); 18,9 (C_9); 24,2 (C_{14}); 25,4 (C_8); 25,8 (C_3); 32,7 (C_{11}); 34,2 (C_{10}); 36,0 (C_6); 39,6 (C_1); 41,8 (C_9); 46,0 (C_7); 119,2 (C_4); 143,6 (C_5).

Preparação do [*3S,7R,10S*]-3-hidroxi-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (114)



114

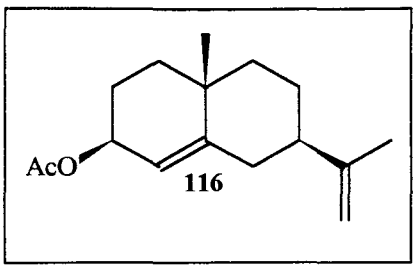
A uma solução de 1,36 g de octalona **92** (6,7 mmol) em 67 mL de metanol, a 0°C, adicionou-se , de uma só vez, 3,8 g (100,2 mmol) de $NaBH_4$. Deixou-se reagir por 2 h a 0°C, e então adicionou-se sol. aq. de HCl a 10% até pH neutro. Filtrou-se, separando o resíduo sólido. Evaporou-se o solvente e extraiu-se com éter etílico (3x10mL). Os extratos etéreos combinados foram lavados com 10mL de sol. sat. de NaCl, secos com $MgSO_4$ anidro e filtrados. A evaporação do solvente forneceu o álcool **114**, com 89% de rendimento.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,34 (s, $1H_4$); 4,72 (s, $2H_{13}$); 4,22 (m, $1H_3$); 2,25-1,95 (m, $1H_7/2H_6/1H_{2eq}$); 1,75 (m, $3H_{12}$); 1,64-1,40 (m, $H_{2ax}/2H_8/2H_9$/OH); 1,40-1,15 (m, $2H_1$); 1,12 (s, $3H_{14}$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 20,8 (C_{12}); 23,8 (C_{14}); 27,1 (C_8); 29,1 (C_2); 34,5 (C_{10}); 37,1 (C_1); 37,3 (C_6); 41,7 (C_9); 47,4 (C_7); 68,1 (C_3); 108,5 (C_{13}); 124,1 (C_4); 145,9 (C_5); 149,5 (C_{11}).

IV (filme): 3300; 3040; 2950; 1640; 1430; 890 cm^{-1}.

Preparação do [3S,7R,10S]-3-O-acetil-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (116)



Em balão monotubulado, colocou-se 1,5 g (7,3 mmol) do álcool **114** em 11,7 mL de piridina e adicionou-se 50 mg de DMAP. Resfriou-se a 0°C e adicionou-se 1,0 mL (1,12 g, 11,0 mmol) de anidrido acético, via seringa, lentamente.

Deixou-se reagir por 4 h, a t.a. Ao final, adicionou-se sol. aq. de H_2SO_4 a 5% (5 ml), transferiu-se para um funil de separação, onde lavou-se com sol. aq. de H_2SO_4 a 5% (2x10 mL) e com 10 mL de sol. sat. de NaCl. Secou-se com $MgSO_4$ anidro e filtrou-se.

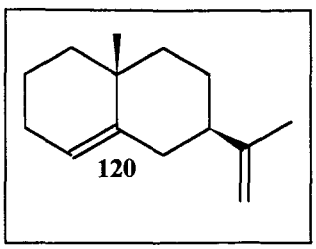
A evaporação do solvente forneceu 1,59 g (6,4 mmol) do acetato **116**, com rendimento de 88 %.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,29 (m, $1H_3/1H_4$); 4,71 (s, $2H_{13}$); 2,07 (s, CH_3 acetila); 2,25-2,0 (m, $1H_7/2H_6$); 2,0-1,85 (m, $2H_2$); 1,74 (s, $3H_{12}$); 1,70-1,25 (m, $2H_1/2H_8/2H_9$); 1,13 (s, $3H_{14}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 20,8 (C_{12}); 21,5 (CH_3 acetila); 23,8 (C_{14}); 24,9 (C_2); 27,4 (C_8); 34,5 (C_{10}); 36,7 (C_6); 37,3 (C_1); 41,7 (C_9); 47,2 (C_7); 70,9 (C_3); 108,5 (C_{13}); 119,7 (C_4); 148,0 (C_5); 149,6 (C_{11}); 171,0 (C=O acetila);

IV (filme): 3080; 2930; 1740; 1640; 1450; 1370; 1140; 890 cm^{-1}

Preparação de [*7R,10S*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$ - octalina (120)



Em balão tritubulado, munido de condensador de gelo seco (dedo frio), funil de adição, sob atmosfera de Ar, resfriado a -73°C (etanol/gelo seco), condensou-se 135 mL de amônia e adicionou-se, então, 470 mg (67,5 mmol) de Li^0 . Adicionou-se, então, uma solução 0,1 M do acetato **116** (1,68 mmol, 6,75 g) em éter etílico. Ao final da adição, deixou-se a temperatura subir a -23°C (CCl_4/gelo seco) e deixou-se sob refluxo por 1,5h. Encerrou-se a reação com adição de sol. sat. de NH_4Cl.

Evaporou-se a amônia e extraiu-se com acetato de etila (3x10 mL). A fase orgânica foi, então, lavada com sol. aq. de H_2SO_4 a 5% (2x10mL) e 10 mL
de sol. sat. de NaCl. Secou-se com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

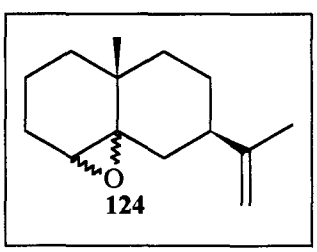
Após purificação em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila a 5-20%), obteve-se 460 mg (2,42 mmol) da octalina **120**, com rendimento de 36%, acompanhada por 687 mg (3,33 mmol) do álcool **114** (43%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,34 (s, $1H_4$); 4,70 (s, $2H_{13}$); 2,20-1,91 (m, $1H_7/2H_6/2H_3$); 1,74 (s, $3H_{12}$); 1,70-1,50 (m, $2H_2/2H_8$); 1,50-1,20 (m, $2H_1/2H_9$); 1,07 (s, $3H_{14}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 19,1 (C_2); 20,9 (C_{12}); 24,4 (C_{14}); 26,0 (C_3); 27,6 (C_8); 34,3 (C_{10}); 37,8 (C_6); 39,7 (C_1); 41,8 (C_9); 47,3 (C_7); 108,1 (C_{13}); 120,1 (C_4); 143,0 (C_5); 150,3 (C_{11}).

IV (filme): 3070; 2920; 2850; 1630; 890 cm^{-1}.

Preparação de [*4R,5S,7R,10S*]-4,5-epoxi-7-isopropenil-10-metil-decalina (124)



124

Em balão monotubulado, sob atmosfera de Ar, colocou-se 95 mg (0,5 mmol) da octalina **120** dissolvidas em 3,5 mL de CH_2Cl_2. Resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de 89 mg (0,52 mmol) de AMCPB em quantidade suficiente para dissolução de CH_2Cl_2.

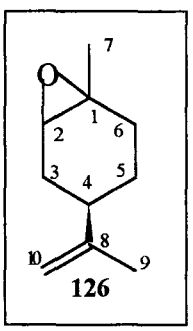
Deixou-se reagir por 30 minutos à t.a., sob agitação. Encerrou-se a reação com a adição de 1 mL de sol. aq. de $NaHSO_3$ a 10%. A fase orgânica foi separada, lavada com sol. aq. de $NaHCO_3$ a 5% (3x 10mL), seguida 10 mL de sol. sat. de NaCl. Secou-se com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente.

Após purificação em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila a 1%) , obteve-se 365 mg de mistura dos α-epóxido **124** e β-epóxido **124a**, em proporção de 1:1 (CG) com rendimento de 93%.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 4,71 (s largo , 4H); 2,98-2,95 (m, 2H); 2,45-2,20 (m, 1H); 2,05-1,78 (m, 8H); 1,74 (s largo , 6H); 1,71-1,25
(m, 15H); 1,12 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,08-1,07 (m, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 16,0; 16,7; 21,0; 23,6; 24,7; 27,2; 27,3; 33,1; 33,3; 34,1; 34, 8; 35,6; 37,2; 37,6; 42,9; 45,4; 60,7; 61,9; 64,5; 65,6; 108,8; 109,1; 149,3; 150,0.

Preparação do [*4R*]-1-metil-1,2-epoxi-4-isopropenil-ciclo-hexano (126) por epoxidação com DMD



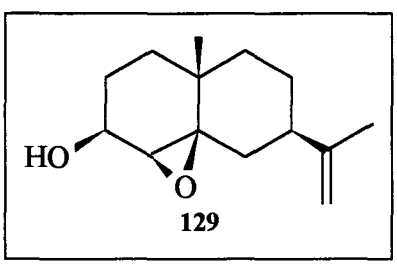
126

Em balão monotubulado, colocou-se 0,136 g (1 mmol) de (*R*)-(+)-limoneno (**125**) em 2 mL de acetona e adicionou-se 0,172 g de $NaHCO_3$. Resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se uma suspensão de 0,712 g (1,16 mmol) de Oxone® (monopersulfato de potássio) em 1 mL de água. Manteve-se à t.a. por 2h, acompanhando-se por CCD. Ao final, filtrou-se a mistura reacional e extraiu-se com éter etílico (3x 10 mL). Secou-se com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se 152 mg do óxido de limoneno **126** puro, com 53,3% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 4,67 (s, $2H_{10}$); 3,58 (s largo, $1H_2$); 2,08 (s largo , $2H_3$); 1,85 (m, $1H_4$); 1,67 (s, $3H_9$); 1,49 (m, $*2H_6$); 1,33 (m, $*2H_5$); 1,20 (s, $3H_7$). * Os valores podem estar trocados.

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 21,7 (C_9); 26,8 (C_5); 27,2 (C_7); 34,3 ($*C_3$); 34,5 ($*C_5$); 38,1 (C_4); 72,0 (C_1); 74,4 (C_2); 109,6 (C_{10}); 149,3 (C_8).

Preparação de [*3S,4S,5R,7R,10S*]-3-hidroxi-4,5-epoxi-7-isopropenil-10-metildecalina (129)



129

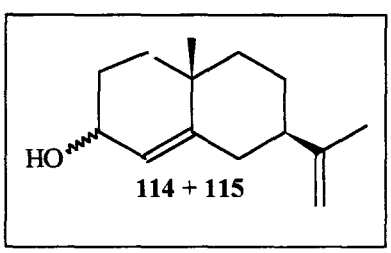
Em balão monotubulado, colocou-se 0,219 g (1,06 mmol) do álcool **114** em 4 mL de CH_2Cl_2. Resfriou-se a 0°C e adicionou-se, lentamente, 5 mL de solução 0,21M de AMCPB em CH_2Cl_2. Deixou-se reagir por 1 h, quando, então, adicionou-se 5 mL de sol. aq. de $NaHSO_3$ a 10%. Agitou-se por mais 20 minutos e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3x10mL). Os extratos

orgânicos combinados foram lavados com sol. aq. de $NaHCO_3$ a 5% (3x10mL) e 10 mL de sol. sat. de NaCl. Secou-se com $MgSO_4$ anidro e evaporou-se o solvente. Após purificação em coluna de sílica (eluente hexano/acetato de etila 5-10%), obteve-se como produto majoritário o β-epoxi-álcool **129** (64,5 mg, 0,3 mmol), com rendimento de 33%.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm) 4,71 (s, $2H_{13}$); 4,10 (s largo, $1H_3$); 3,19 (d, J=4,9 Hz, $1H_4$); 2,40 (s largo, OH); 2,07-2,01 (m, 2H); 1,72 (s, $3H_{12}$); 1,70-1,40 (m, 7H); 1,30-1,14 (m, 1H); 1,09 (s, $3H_{14}$); 0,98-0,90 (m, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 21,6 (C_{12}); 23,7 (C_{14}); 27,2 (C_8); 27,6 (C_2); 31,0 (*C_9); 33,6 (C_{10}); 36,4 (*C_1); 37,0 (*C_6); 45,6 (C_7); 64,4 (**C_4); 65,0 (**C_3); 68,0 (C_5); 109,8 (C_{13}); 149,3 (C_{11}). * / ** Os valores podem estar trocados.

Redução de [*7R,10S*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octal-3-ona (92) com L-selectride®



114 + 115

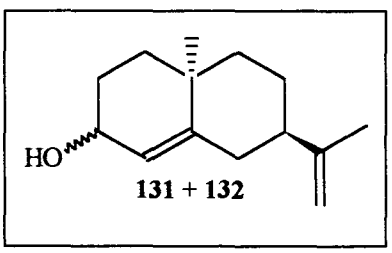
Em balão bitubulado, munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de Ar, colocou-se 103 mg (0,5 mmóis) da octalona **92** em 0,5 mL de THF seco e baixou-se a temperatura a -73°C (etanol/gelo seco).

Adicionou-se, então, 0,6 mL de L-selectride®, via seringa, lentamente. Deixou-se reagir por 3 h e, então, adicionou-se 0,2 mL de sol. aq. de NaOH 3N. Elevou-se a temperatura a t.a. e adicionou-se 0,3 mL de sol. H_2O_2 a 30% e deixou-se reagir por 20 minutos.

Extraiu-se com acetato de etila (3x 10mL), lavou-se os extratos orgânicos com sol. sat. de NaCl (2x 10mL), secou-se com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

O produto bruto (90 mg - 87% de rendimento) mostrou-se como uma mistura dos α-álcool **115** e β-álcool **114** em proporção de 1:2, respectivamente, evidenciada por análise por RMN de ^1H.

Redução da [*7R,10R*]-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octal-3-ona (91)

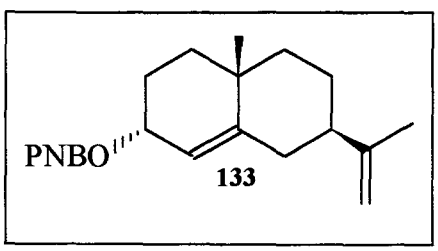


131 + 132

A redução da octalona **91**, nas mesmas condições descritas acima, forneceu mistura dos álcoois **131** e **132** (101 mg, 98% de rendimento) em proporção de 1:1, evidenciada por análise de RMN ^1H.

Inversão de Mitsunobu

Preparação de 3-*p*-nitrobenzoato de [*3R,7R,10S*]- -7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (133)



Em balão monotubulado, colocou-se 975 mg (4,73 mmol) do álcool **114** 23 mL de benzeno e adicionou-se 2,49 g (9,5 mmol) de Ph_3P e 1,59 g (9,5 mmol) de APNB. Resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se, lentamente, uma solução de 1,5 mL de DEAD em 4 mL de benzeno. Deixou-se reagir à t.a. durante 20 h. Filtrou-se e evaporou-se o solvente.

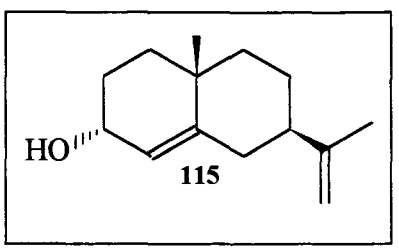
O produto foi purificado em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila a 1-3%), fornecendo 1,4 g do éster **133** em 83% de rendimento.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 8,3-8,2 (m, 4CH anel aromático); 5,59 (d, J=4,75 Hz, $1H_3$); 5,45 (m, $1H_4$); 4,70 (s, $2H_{13}$); 2,18-1,95 (m, 4H); 1,76 (s, $3H_{12}$); 1,74-1,45 (m, 7H); 1,12 (s, $3H_{14}$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 20,8 (C_{12}); 22,9 (C_{14}); 25,0 (C_2); 27,3 (C_8); 34,6 (C_1); 34,7 (C_{10}); 37,4 (C_6); 41,4 (C_9); 46,7 (C_7); 69,9 (C_3); 108,7 (C_{13}); 117,3 (C_4); 123,4 (2CH *m*-NO_2); 130,7 (2CH *o*-NO_2); 136,2 (C *p*-NO_2); 149,5 (C_5); 151,3 (C_{11}); 164,5 (C=O).

IV (filme): 3080; 2940; 1700; 1640; 1600; 1540; 1360; 1280;890; 880; 750; 700 cm^{-1}.

Preparação de [*3R,7R,10S*]-3-hidroxi-7-isopropenil-10-metil-$\Delta^{4,5}$-octalina (115)



A uma solução de 340 mg (1 mmol) do éster **133** com 10 mL de MeOH e 3 mL de hexano foram adicionados 2,5 mL de água e 0,80 g (5,7 mmol) de K_2CO_3. A reação foi mantida à t.a. por 3 h. Evaporou-se o solvente e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (4x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10mL de sol. sat. de NaCl e secos com $MgSO_4$ anidro.

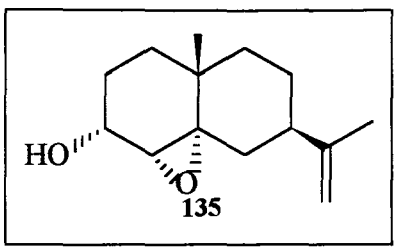
O solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo 176,4 mg do álcool **115** puro, com 90% de rendimento.

RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,50 (d, J=4,46 Hz, $1H_4$); 4,70 (s, $2H_{13}$); 4,12 (m, $1H_3$); 2,2-2,1 (m, $2H_2$); 1,75 (s, $3H_{12}$); 1,74-1,27 (m, 10H); 1,05 (s, $3H_{14}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 20,8 (C_{12}); 23,0 (C_{14}); 27,3 (C_8); 28,0 (C_2); 34,1 (C_1); 34,7 (C_{10}); 37,5 (C_6); 41,3 (C_9); 46,9 (C_7); 64,8 (C_3); 108,5 (C_{13}); 122,0 (C_4); 148,1 (C_5); 149,8 (C_{11}).

IV (filme): 3300; 3080; 2940; 1650, 900 cm^{-1}.

Preparação de [*3R,4R,5S,7R,10S*]-3-hidroxi-4,5-epoxi-7-isopropenil-10-metil-decalina (135)



Em balão bitubulado, colocou-se 2,06 g (10 mmol) do álcool **115** em 60 mL de CH_2Cl_2. Resfriou-se a 0°C e adicionou-se 1,8 g (10,5 mmol) de AMCPB dissolvidos em 11 mL de CH_2Cl_2. Deixou-se reagir por 60 minutos, quando adicionou-se 15 mL de sol. aq. de $NaHSO_3$ a 10% .

Agitou-se por 30 minutos e separou-se a fase orgânica. Esta foi lavada com sol. aq. de $NaHCO_3$ a 5%(3x10ml) e sol. sat. de NaCl (2x10mL).

Secou-se com $MgSO_4$, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

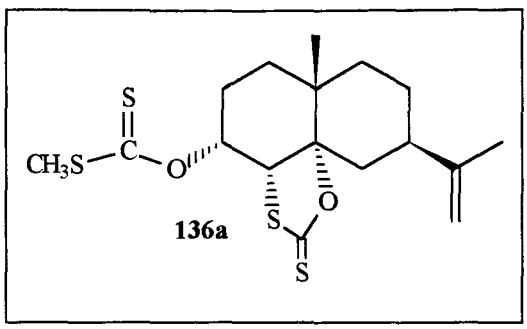
Após purificação em coluna de sílica, obteve-se 1,63 g (7,4 mmol) do epoxi-álcool **135**, com 74% de rendimento.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 4,72 (s, $2H_{13}$); 4,07 (s largo, $1H_3$); 3,23 (d, J=4,15 Hz, $1H_4$); 2,6-2,2 (m, OH/$1H_7$); 2,1-1,94 (m, 2H); 1,74 (s, $3H_{12}$); 1,73-1,20 (m, 7H); 1,07 (s, $3H_{14}$); 0,9-1,0 (m,1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 20,5 (C_{12}); 20,8 (C_{14}); 26,7 (*C_2); 26,9 (*C_8); 30,4 (C_1); 32,5 (C_{10}); 34,7 (C_9); 37,1 (C_6); 42,6 (C_7); 62,8 (C_4); 63,5 (C_3); 68,6 (C_5); 108,7 (C_{13}); 149,1 (C_{11}).

IV (filme): 3400; 3080; 2940; 1630; 1250; 900; 860 cm^{-1}.

Preparação de [*3R,4R,5S,7R,10S*]-3-metilditiocarbonato-4,5-oxatiolano-7-isopropenil-10-metildecalina (136a)



136a

Em balão bitubulado, sob atmosfera de Ar, colocou-se 1,63g do epóxi-álcool **135** (7,3 mmol) em 18 mL de THF seco, a 0°C. Adicionou-se 9,4 mL de *n*-BuLi (1,57 mol/L em hexano;15 mmol, 0,96g) e então, após 30 minutos, adicionou-se 1,30 mL de CS_2 (22 mmol, 1,68g) seguido de 1,4 mL de MeI (22 mmol, 3,12g). A mistura foi agitada por 1 hora a 0°C, quando adicionou-se 5 mL de sol. sat. de NH_4Cl.

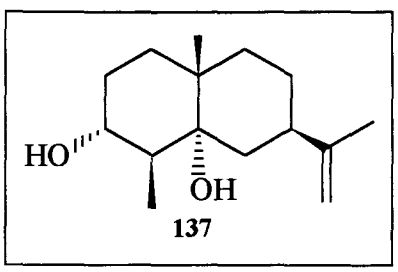
Separou-se a fase aquosa, que foi extraída com acetato de etila (3x 10mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com sol. sat. de NaCl (2x 10mL) e secos com $MgSO_4$ anidro. Evaporou-se o solvente, obtendo-se 407 mg do composto **136a**, com 50% de rendimento, após purificação em coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etila a 1,5%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 5,95 (m,1H_3); 4,70 (s, 2H_{13}); 3,40 (m,1H_4); 2,60 (s, CH_3 xantato); 2,40-2,20 (m, 1H); 2,10-1,80 (m,3H); 1,72 (s, 3H_{12}); 1,72-1,30 (m,5H); 1,09 (s, 3H_{14}); 1,0-0,85 (m, 1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 19,6 (C_{12}); 21,0 (C_{14}); 21,5 (CH_3 xantato); 24,3 (C_8); 27,4 (C_2); 32,0 (*C_9); 33,3 (C_{10}); 35,3 (*C_6); 37,7 (*C_1); 43,4 (C_7); 59,6 (C_4); 66,7 (C_5); 77,4 (C_3); 109,4 (C_{13}); 149,7 (C_{11}). * Os valores podem estar trocados.

IV (filme): 3080; 2940; 1650; 1340; 1220; 1060; 890 cm^{-1}

Preparação de [*3R,4S,5S,7R,10S*]-3,5-di-hidroxi-4,10-dimetil-7-isopropenildecalina (137)



137

Em balão monotubulado previamente flambado, sob atmosfera de Ar, colocou-se 1,6g de CuI previamente purificado (8,4 mmol) e 5 mL de éter etílico seco. Adicionou-se então, a 0°C, 50 mL de MeLi 0,4M em THF/cumeno. Obteve-se uma solução incolor, adicionando-se, então, 0,187g do epoxi-álcool **135** (0,8 mmol) em 3 mL de éter etílico. Colocou-se mais 3 mL de éter e deixou-se sob atmosfera inerte por 48h.

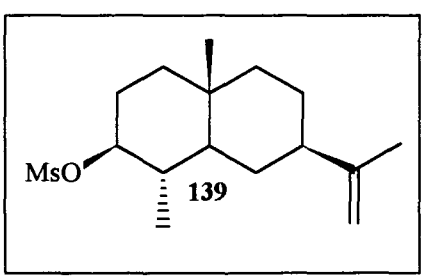
Ao final, adicionou-se sol. aq. sat. de NH_4Cl; separou-se a fase etérea e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3x10mL), lavou-se os extratos orgânicos combinados com sol. sat. de NaCl (2x10mL), secou-se com $MgSO_4$ e filtrou-se. A evaporação do solvente forneceu o produto misturado em cumeno, que foi destilado a 50-60°C à 10^{-2} mmHg.

O produto bruto foi então purificado em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 0-10%), fornecendo 94,7mg do diol **137**, com 47% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 4,73 (m, $2H_{13}$); 3,9 (s, $1H_3$); 3,6-3,4 (m, 1H); 2,53-2,45 (m, 1H); 2,3-2,2 (m, 1H); 2,0-1,8 (m, 4H); 1,74 (s, $3H_{12}$); 1,35-1,22 (m, 6H); 1,08-1,06 (m, 1H); 1,08 (s, $3H_{14}$); 0,98 (d, J=8,05 Hz, $3H_{15}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5 MHz): δ (ppm) 15,3 (C_{15}); 21,1 (C_{12}); 21,8 (C_{14}); 25,2 (*C_8); 26,0 (*C_2); 29,1 (*C_9); 31,0 (C_{10}); 37,0 (C_5); 37,4 (**C_6); 37,7 (**C_1); 39,0 (C_4); 46,2 (C_7); 73,9 (C_3); 108,3 (C_{13}); 150,4 (C_{11}). */** Os valores podem estar trocados.

Preparação de [*3S,4S,5S,7R,10S*]-3-*O*-metilsulfonil-4,10-dimetil-7-isopropenildecalina (139)



Em balão monotubulado, sob atmosfera de Ar, colocou-se 0,196 g (0,9 mmol) de [*3S,4S,5S,7R,10S*]-3-hidróxi-4,10-dimetil-7-isopropenil-decalina (**138**) e 10 mL de CH_2Cl_2 seco. Resfriou-se o sistema a -5°C e adicionou-se 1 mL (0,713 g, 8 mmol) de trietilamina, seguida da adição de 0,5 mL (0,808 g, 8 mmol) de MsCl. Deixou-se reagir à t.a. por 16 h, acompanhando por CCD.

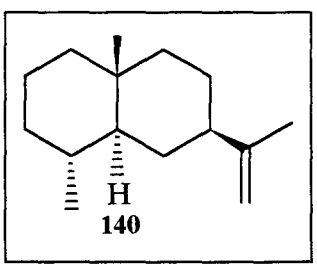
Adicionou-se, então, 20 mL de água, deixou-se agitando por 15 minutos e lavou-se com água (3x 10 mL) e com sol. aq. sat. de $NaHCO_3$ (2x 10 mL).

Secou-se com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 265 mg de mesilato **139**, apresentando contaminação com ácido metanosulfônico, com rendimento de 98%.

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ (ppm) 4,70 (s, 2H); 4,25-4,17 (m, 1H); 3,15 (s, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,2-1,90 (m, 1H); 1,90-1,81 (m, 2H); 1,73 (s, 3H); 1,59-1,40 (m, 5H); 1,40-1,07 (m, 4H); 0,97 (d, J=6,35 Hz, 3H,); 0,89 (s, 3H).

IV (filme): 3032; 2940; 2862; 1726; 1366; 1236; 900 cm^{-1}.

Preparação de [*4S,5S,7R,10S*]-4,10-dimetil-7-isopropenildecalina (140)



140

Em balão bitubulado, sob atmosfera de Ar, colocou-se 5 mL de éter seco e 0,052 g (1,36 mmol) de $LiAlH_4$. Adicionou-se, então, o mesilato **139** dissolvido em 10 mL de éter seco. Levou-se a refluxo e deixou-se reagir por uma noite. Adicionou-se, então, mais 1 mmol de hidreto e deixou-se reagir a refluxo por mais 24 h, acompanhando por CCD. Ao final, adicionou-se 10 mL de sol aq. de NaOH a 10% e deixou-se agitando por 30 minutos. Filtrou-se, separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etila (3x 10 mL).

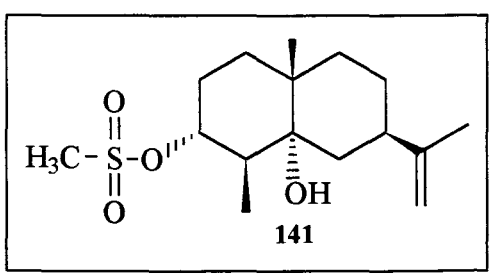
Os extratos orgânicos combinados foram secos com $MgSO_4$ anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 150 mg da decalina **140** esperada, com 83% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 4,67 (d, J=6,34 Hz, $2H_{13}$); 2,0-1,89 (m, 2H); 1,72 (s, $3H_{12}$); 1,68-1,60 (m, 4H); 1,60-1,42 (m, 4H); 1,37-1,18 (m, 5H); 0,83 (s, $3H_{14}$); 0,80 (d, J=6,83 Hz, $3H_{15}$).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) 16,9(C_{15}); 20,2(C_{14}); 20,9(C_{12});21,8(C_2)*; 26,9(C_8); 29,6(C_3)*; 31,5(C_4); 33,7(C_{10}); 36,9(C_1)*; 42,0(C_2)*; 42,2(C_6)*; 46,5(C_7); 51,6(C_5); 108,0(C_{13}); 151,1(C_{11}). *Os sinais dos carbonos metilênicos podem estar trocados.

IV (filme): 3082; 2923; 1644; 1454; 1376 cm^{-1}.

Ensaio da Preparação de [*3R,4S,5S,7R,10S*]-3-*O*-metanossulfonil-4,10-dimetil-5-hidroxi-7-isopropenildecalina (141) e Obtenção de [*4S,5S,7R,10S*]-4,10-dimetil-5-hidroxi-7-isopropenildecalina (128)



141

Em balão monotubulado, colocou-se 96 mg (0,41 mmol) do diol **137** em 5 mL de CH_2Cl_2 seco, sob atmosfera de Ar. Resfriou-se o sistema entre - 5°C e 0°C e adicionou-se 0,4 mL de Et_3N (0,325g, 3,2 mmol), via seringa. Em seguida, adicionou-se 0,25 mL de MsCl (0,369g, 3,2 mmol), via seringa.

Deixou-se reagir a t.a. por uma noite, acompanhando por CCD. Adicionou-se, então, 10 mL de água e deixou-se agitando por 15 minutos. Separou-se a fase orgânica e lavou-se com água mais 3x e com sol. aq. sat.

de $NaHCO_3$ (2x 10mL). Secou-se com $MgSO_4$ e evaporou-se o solvente, obtendo-se 81 mg do mesilato **141.**

Em balão bitubulado colocou-se 20,6 mg de $LiAlH_4$ (0,54 mmol) em 5 mL de éter etílico seco. Deixou-se sob atmosfera de Ar e adicionou-se,

lentamente, uma solução do mesilato bruto **141** obtido da reação anterior em 5 mL de éter etílico. Deixou-se sob refluxo por 4h, durante uma noite a t.a. e por mais 7h a refluxo. Adicionou-se então 10 mL de sol. aq. de NaOH a 10% e deixou-se reagir por 30 minutos.

Filtrou-se, lavando-se o resíduo sólido com acetato de etila em excesso. Separou-se a fase aquosa, que foi extraída com acetato de etila (3X10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel, fornecendo além do mesilato de partida **141**, pequena quantidade de dois produtos de eliminação. Não foi obtido o produto esperado.

5. CONCLUSÕES

Para o estudo da síntese enantiosseletiva do (+)-Pendulol **128**, foram exploradas duas rotas sintéticas, onde tentou-se utilizar a indução assimétrica de grupos pré-existentes no sistema bicíclico [4.4.0], por efeito estérico ou por coordenação com os reagentes, o que permitiria a preparação estereosseletiva do α-epóxido **124**. Ambas as rotas se basearam na preparação da octalona **92** oticamente pura, via reação de anelação de Robinson assimétrica, técnica desenvolvida em nosso laboratório.

Entretanto, foi observado que a metila angular, não foi capaz de bloquear a face β do sistema bicíclico, não exercendo nenhum efeito de indução assimétrica sobre a ligação dupla endocíclica que se pretendeu epoxidar, sendo que a partir da octalina **120**, obteve-se somente uma mistura equimolecular dos epóxidos **124** e **124a**. Além disto, a etapa de redução do acetato alílico por metal em solução não apresentou rendimentos satisfatórios, o que comprometeria em muito o rendimento global. Também não foi obtido sucesso nas tentativas de desoxigenação do carbono C-3 por redução do Tiocetal **121**, nem por substituição do tosilato correspondente ao álcool **8**, que não foi obtido.

Para a execução da rota sintética 2, contou-se com a indução assimétrica por coordenação da hidroxila ligada ao carbono C-3, em posição α. Para tanto, tentou-se a obtenção do α-álcool **115** a partir da octalona **92,** o que não foi possível. Este resultado inesperado não se encontra fundamentado na literatura, uma vez que a redução de ciclohexanonas é bastante discutido, mas nada, ou muito pouco existe a cerca de ciclo-hexenonas conjugadas. Desta forma inviabilizou-se a redução direta da octalona **92**, exigindo uma terceira alternativa de síntese, na qual, partindo-se do β-álcool **114** obtido por redução da octalona **92** com $NaBH_4$, inverteu-se a configuração da hidroxila na posição C-3, via reação de Mitsunobu, com altos rendimentos.

A desoxigenação do carbono C-3 exigiu a transformação do grupo hidroxila num grupo abandonador mais adequado, porém a substituição por H, impôs condições reacionais que comprometeriam o anel oxirano. Portanto, optou-se pela abertura do epóxido antes da etapa de desoxigenação, o que foi possível por reação com dimetilcuprato de lítio.

Uma vez obtido o diol **237** correspondente à abertura do α-epoxi-álcool **135**, bastaria a desoxigenação da posição C_3, uma vez que todos os centros estereogênicos do (+)-pendulol (**128**) já haviam sido construídos. A tentativa de transformação do diol **137** no xantato **136** não funcionou, sendo que ocorreu reação no anel oxirano concomitantemente, conduzindo ao xantato **136a.**

Por sua vez, redução por $LiAlH_4$ do mesilato **141** conduziu a uma mistura complexa de produtos onde conseguiu-se isolar somente dois produtos, aparentemente formados por eliminação do grupo mesila, sem contudo identificar-se a presença do (+)-pendulol (**128**).

6. RERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cocker, W.; McMurry, T.B.M., *Tetrahedron,* **1960**, *8*, 151.
2. Devon, T.W.; Scott, A.I., *"Handbook of Naturally Occouring Compounds"*, v.2, Academic Press, New York, USA, **1974**.
3. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *10*, 557.
4. Itokawa, H.; Morita, H.; Watanabe, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, **35**, 1460.
5. Elmi, A. H.; Farah, M.H.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Mayol, L., *Phytochemistry,* **1987**, *26*, 3069.
6. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1993**, *11*, 533.
7. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.,***1986**, *3*, 273.
8. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1987**, *4*, 473.
9. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, *5*, 497.
10. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1990**, *6*, 61.
11. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1990**, *7*, 515.
12. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *8*, 217.
13. Heathcock, C.H., in ApSimon *"The Total Synthesis of Natural Products"*, v.2, Wiley, New York, USA, **1973**.
14. Marshall, J.A.; Pike, M.T.; *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 435.
15. Marshall, J.A.; Wutz, P.G.M., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1086.
16. Barret, H.C.; Büchi, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5665.
17. Watt, D.S.; Corey, E.J., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *46*, 4654.
18. Amano, Y.; Heathcock, C.H., *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 340.
19. Adamsom, P.S.; McQuillin, F.C.; Robinson, R.; Simonsen, J.L., *J. Chem. Soc.*, **1937**,1576.
20. Howe, R.; McQuillin, F.J., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2423.
21. Piers, E.; Cheng, K.F., *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 377.
22. Pinder, A.R.; Williams, R.A., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2773.
23. Marshall, J.A.; Pike, M.T., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4989.

24.Morrison, J.A., "*Asymmetric Synthesis*", v.1, Academic Press Inc., London, Great Britain, **1984**.

25.Evans, D.A., in "*Asymmetric Synthesis*", v.3., academic press Inc. London, Great Britain, **1984**, p. 25.

26.Heathcock, C.H.; Kelly, T.R., *Tetrahedron* , **1968**, *24*, 1801.

27.Marshall, J.A.; Pike, M.T.; Carroll, R.D., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2933.

28.Humber, D.C.; Pinder, A.R.; Williams, R.A., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2335.

29.Murai, A.; Abiko, A.; Ono, M.; Masamune, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 1191.

30.Chetty, G.L.; Krishna Rao, G.S.; Dev, S.; Banerjee, D.K.., *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2311.

31.Ziegler, F.E.; Hwang, K-J; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3349.

32.Roberts, J.S., in "*Sesquiterpenoid Synthesis*", *Nat. Prod. Rep.*, **1985**, *1*, 97.

33.Vandewalle, M.; De Clercq, P., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1767.

34.Kesselmans, R.P.W.; Wijnberg, B.P.A.; de Groot, A., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 7232.

35.Kesselmans, R.P.W.; Wijnberg, J.B.P.A.; de Groot, A., *Studies in Nat. Prod. Chem.*, **1994**, *14*, 449.

36.Huffman, J.W.; Miller, C.A.; Pinder, A.R., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3705.

37.MacKenzie, B.D.; Angelo, M.M.; Wolinsky, J., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4042.

38.Caine, D.; Gupton, J.T., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2654.

39.Kutney, J.P.; Balsevich, J.; Grice, P., *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2641.

40.Kutney, J.P.; Singh, A.K., *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1842.

41.Kutney, J.P>, "*Studies in Natural Products Chemistry*", **1994**, *14*, 389.

42.Wilson, S.R.; Mao, D.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *100*, 6289.

43.de Groot, A.; Haaksma, A.A.; Jansen, J.M., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3121.

44.Anglea, T.A.; Haaksma, A.A.; Jansen, J.M., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5537.

45.Hajos, Z.G.; Parrish, D.R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615.

46.Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1031.

47.Agami, C. Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 641.

48.Yang, J.; Xiong, Z.; Chen, Y.; Li, Y., *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2985.

49.de Groot, A.; Minnaard, A.J.; Stork, G.A.; Wijnberg, J.B.P.A., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2344.

50.Horeau, A.; Kagan, H.B.; Vigneron, J.P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 3795.

51.Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.S.; Sita, L.R., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1985**, *24*, 1.

52.Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.K.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 207.

53.d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Dumas, F.; Guignant, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 459.

54.Sevin, A.;Torjada, J.; Pfau, M., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2671.

55.Sevin, A.; Masue, D.; Giessner-Prettre, C.; Pfau, M., *Helv. Chim. Acta.*, **1990**, *73*, 552.

56.Revial, G., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *31*, 4121.

57.Tenius, B.S.M.; Oliveira, E.R.; Ferraz, H.M.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993** ,*4*, 633.

58.Marshall, J.A.; Roebke, H., *J. Org. Chem.*, **1968**, 840.

59.Jansen, B.J.M.; Kreuger, J.A.; de Grott, A., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1447.

60.d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaele, D; Dumas, F., *Trends in Organic Chemistry*, **1993,** *4*, 555.

61.de Groot, A.; Zhabinskii, V.N.; Minnaard, A.J.; Wijnberg, J.B.P.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4022.

62. Weenen, H.; Nkumya, M.H.H.; Mwasumbi, L.B.; Kinabo, L.S.; Kilimali, V.A.E.B.; Wijnberg, J.B.P.A., *Planta Medica*, **1990**, *56*, 371.

63.Tenius, B.S.M.; Rohde, A.R.; Victor, M.M.; Viegas , C.J., *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 197.

64.Xiong, Z.; Yang, J.; Li, Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2607.

65.Chen, Y.; Xiong, Z.; Zhou, G.; Yang, J.; Li, Y., *Chem. Lett.*, **1997**, 1289.

66.Zhabinskii, V.N.; Mimmaard, A.J.; Wijnberg, J.B.P.A.; de Groot, A., *J. Org.* Chem., **1996** ,*61*, 4022

67.Halsall, T.G.; Theobald, D.W.; Walshaw, K.B., *J Chem. Soc.*, **1964**, 1029.

68.Kelly, L.F.; Deeble, G.J., *J. Chem. Educ.*, **1986**, *63*, 1107.

69.Petrier, C.; Luche, J.L., *Tetrahedron Lett.*, **1987,** *28*, 2351.

70.Chen, X.; Shao, S.; Li, T.; Li, Y., *Synthesis*, **1992**, 1061.

71.Chen, X.; Li, T.; Nan, F.; Shao, S.; Li, Y., T*etrahedron*, **1993**, *49*, 3075.

72.Marshall, J.A.; Fanta, W.I.; Bundy, G.L., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4807.

*73.*Ashby,E.C.; Laemmle, J.T., *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 521.

74. Marshall, J.A.; Crooks, S.L.; DeHoff, B.S., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1616.

75.Fieser, L.F.; Fieser, M., *"Reagents for Organic Synthesis"*, v.1, John Wiley and sons, New York, USA, **1967**, 1179.

76.Kabalka, G.W.; Varma, M.; Varma, R.S., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2386.

77. Paquette, L.A.; Fischer, J.W.; Browne, A.R.; Doecke, C.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 686.

78. Spero, G.B.; McIntosh Jr., A.V.; Levin, R.H., *J. Am. Chem. Soc*, **1948**, *70*, 1907.

79. Mehta, G.; Murthy, A.N., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2875.

80.Gutierrez, C.G.; Stringham, R.A.; Nitasaka, T.; Glasscock, K.G., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3393.

81. Kawabata, T. ; Grieco, P.A.; Sham, H.; Kim, H.; Jaw, J.I.; Tu, S., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3346.

82. Anderson, W.K.; Veysoglu, T., *J. Org. Chem.*, **1973** , *38*, 2267.

83. Muzzi, R.M.; Ferraz, H.M.C., " Estudo de Epoxidação de Octalinas Intermediárias na Síntese de Sesquiterpenos Eusdesmanos", Anais da 20ª Reunião Anual da SBQ, Poços de Caldas, MG, **1996**.

84.Miyaoka, H.; Saka, Y.; Miura, S.; Yamada, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7107.

85.Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J.O., *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 205.

86.Denmark, S.E.; Forbes, D.C.; Hays, D.S.; DePue, J.S.; Wilde, R.G., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1391.

87.Adam, W.; Zhao, C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3995.

88.Price, R.; Jonhson, A.W.; Markham, E., *Organic Synthesis Collective*, *6*, 679.

89. House, H.O., *"Modern Synthetic Reactions"*, 2 ed., W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, USA **1972**.

90. Wipf, P.; Kim, Y.; Jahn, H., *Synthesis*, **1996**, 1549.

91. Weinmann, H.; Winterfeldt, E., *Synthesis*, **1996**, 357.

92.Hamberlain, P.; Roberts, M.L.; Whitham, G.H., *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1374.

93.Smith, M.B., *"Organic Synthesis"*, 1st. ed., McGraw-Hill Inc., Singapore **1994**.

94. Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N., *"Stereochemistry of Organic Coumpounds"*, 1 ed., John Willey and sons, Inc., New York, USA, **1994**.

95.Cherest,M.; Felkin, H., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2205.

96.Cherest, M.; Felkin, H., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 383.

97. Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *"Advanced Organic Chemistry"*, Part. B, 3 ed., Plenum Press, New York, USA **1990**.

98. Brown, H.C.; Krishnamurthy, S., *J. Am. Chem Soc.*, **1972**, *94*, 7159.

99. Marshall, J.A.; Ruth, J.A., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1971.

100. Ganem , B., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 146.

101. Fortunato, J.M.; Ganem, B., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2194.

102.Cargill, R.L.; Bushey, D.F.; Dalton, J.R.; Prasad, R.S.; Dyer, R.D., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3389.

103. Kim, S.; Moon, Y.C.; Ahn, K.H., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3311.

104.Brown, H.C.; Krishnamurthy, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3383.

105.Vogel, A.I., *"Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry"*, 5th ed., Great Britain, London, **1989**.

106.Bonjoch, J.; Catena, J.; Isábal,E.; López-Canet, M.; Valls, N., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1899.

107.Saito, A.; Tanaka, A.; Oritani, T; *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1969.

108.Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1.

109.Arco, M.J.; Trammell, M.H.; White, J.D., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2075.

110.Barton, D.H.R.; McCombie, S.W., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 1574.

111.Sum, P.; Weiler, L., *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 2700.

112.Hicks, D.R.; Fraser-Reid, B., *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 2017.

113.Manna, S.; Viala, J.; Yadagiri, P.; Falck, J.R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2679.

114.Neumann, W.P., *Synthesis*, **1987**, 665.

115.Nosaki, K.; Oshima,K.; Utimoto,K., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6125.

116.Barton, D.H.; Jang, D.O.; Jaszberenyi, J.C., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3991.

117.Hagiwara, H.; Uda, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 1803.

118.Crich, D.; Sun, S.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7200.

119.Barton, D.H.R.; Fontana, G.; Yang, Y., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2705.

120.Barton, D.H.R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S.Z., *J. Chem. Soc. Commun.*, **1985**, 646.

121.Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F., *"Purification of Laboratory Chemicals"*, 3 ed., Pergamon Press, Oxford, Great Britain, **1988**.

122.Kluge, R.; Schulz, M.; Liebsch, S., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2957.

123.Brougham, P.; Cooper, M.S.; Cummerson, D.A.; Heaney, H.; Thompson, N., *Synthesis*, **1987**, 1015.

124.Curci, R.; Fiorentino, M; Troisi, L., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4758.

125.Murray, R.W.; Jeyaraman, R., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2847.

126.Baumstark, A.L.; Vasquez, P.C., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3437.

127.Murray, R.W.; Singh, M.; Williams, B.L.; Moncrieff, H.M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1830.

128.Baumstark, A.L.; McCloskey, C.J., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3311.

129.Besse, P.; Veschambre, H., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8885.

130.Davis, F.A.; Abdul-Malik, N.F.; Awad, S.B.; Harakal, M.E., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 917.

131.Davis, F.A.; Harakal, M.E.; Awad, S.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 3123.

132.Davis, F.A.; Chattopadhyay, S., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5079.

133.Arnone,A.; Desmarteau, D.D.; Novo, B.; Petrov, V.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8805.

134.Camps, F.; Coli, J.; Messeguer, A.; Pericàs, M.A., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3895.

135.Adam, W.; Mitchell, C.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 533.

136.Bach, R.D.; Canepa, C.; Winter, J.E.; Blanchette, P.E., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5191.

137.von Holleben, M.L.A.; Schuck, C.M., *Química Nova*, **1997**, *20*, 58.

138.Plesnicar, B.; Tasevski, M; Azman, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 743.

139.Plesnicar, B.; Menart, V.; Hodoscek, M.; Koller, J.; Kovac, F.; Skerjanc, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1986**, 1397.

140.House, H.O.; Wasson, R. L., *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1157.

141.Levine, S.D., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3189.

142.Coffen, D.L.; Korzan, D.G., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 390.

143.Ayer, W.A.; Browne, L.M.; Fung, S., *Can. J. Chem.*., **1976**, *54*, 3276.

144.Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A., *Chem. Lett.*, **1987**, 285.

145.Procter, G., *"Asymmetric Synthesis"*, Oxford Science Publications, N.Y., USA, **1996**.

146.March, J., *"Advanced Organic Chemitry"*, 4th ed., John Wiley & Sons, N.Y., USA, **1992**.

147.Katsuhara, J., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 797.

148.Chautemps, P.; Pierre, J.L., *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 549.

149.Buxton, S.R.; Roberts, S.M., *"Guide to Organic stereochemistry"*, 1st ed., Longman, Singapore, **1996**.

150.Oliveira, E.R. *"Síntese de Octalonas Homoquirais a Partir da (-)-Carvona"*, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química-UFRGS, **1993**.

151.Riatto, V.B., *"Síntese Quimiosseletiva de (-)-Serricornina e (+)-Sitofelure"*, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP, **1997.**

152.Silverstein, R.M.; bassler, G.C.; Terence, C.M., *'Spectrometric Identification of Organic Compounds"*, 5th ed., John Willey & Sons, Singapore, **1991**.

153.Anderson, R.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4978.

154.Herr, R.W.; Johnson, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4979.

155.Herr, W.; Wieland, D.M.; Johnson, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3813.

156.Staroscik, J.; Rickborn, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3046.

157.Acker, R., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18.

158.Huynh, C.;Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *17*, 1503.

159.Fujisava, T.; Sato, T.; Kawara, T.; Kawashima, M; Shimizu, H.; Ito, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2181.

160.Sirat, H.M.; Thomas, E.J.; Wallis, J.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1985**, 2285.

161. Parker, K.A.; Babine, R.E., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1763.

162.Eis, M.J.; Wrobel, J.E.; Ganen, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3693.

163.Erdik, E., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641.

164.Yamamoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 947.

165.Fraser-Reid, B.; Molino, B.F.; Magdzinski, L.; Mootoo, D.R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4505.

166.Lipshutz, B.H., *"Organometallics in Synthesis-A Manual"*, John Willey & Sons, **1994**, cap.4, p.283.

167.Krause, N.; Gerold, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 186.

168.Ziegler, F.E.; Wallace, O.B., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3626.

169.Thies, R.W.; Yue, S.T., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2685.

170.Yamamoto, Y.; Hori, A.; Hutchinson, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2471.

171.Taylor, E.C.; Pont, J.L., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 379.

172.Stork, G.; Rychnovsky, S.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1564.

173.Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W., *"Tablas para la Elucidacion Estrutural de Compuestos Organicos por Metodos Espesctroscopicos"*, Alhambra S.A., Madrid, Espanha, **1980.**

174.Krishnamurthy, S., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2550

175.Wiesauer, C.; Kratky, C.; Weissensteiber, W., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 397.

176.Hutchins, R.O.; Kandasamy, D.; Maryanoff, C.A.; Masilamani, D.; Maryanoff, B.E., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 82.

177.Shamsuzzaman; Salin, A., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5705.

178.Pouchert, C.J., *"The Aldrich Library Of NMR spectra"*, vol.1, ed. II.

179.Viegas Jr., C.; Camozzato, A.C.; Oliveira, E.R.; Tenius, B.S.M., *"Estudo da Diastereosseletividade na Redução de Enonas Bicíclicas com Hidretos"*, 21ª Reunião Anual da SBQ, Poços de Caldas, MG, **1998**, trabalho aceito.

7.CURRICULUM VITAE

1. Dados Pessoais

Nome: Claudio Viegas Junior
Data de Nascimento: 21/09/1970
Nacionalidade: brasileiro
Naturalidade: Porto Alegre

2. Formação Acadêmica

2.1. Graduação: Química Industrial - Universidade Federal do Rio Grande do Sul- 1994/2;

2.2. Segundo Grau: Colégio Nossa Senhora do Rosário, POA, 1985-1987.

3. Publicações

3.1.B.S.M. Tenius, A.R. Rohde, M.M. Victor, C. Viegas Jr., "An Efficient and Stereoselective Synthesis of (+)-α-Cyperone", *Synth. Commun.*, 26(1), 197-203 (1996).

4. Experiência Profissional

4.1. DOCÊNCIA como Professor Auxiliar na Universidade Luterana do Brasil, contratado em 8/08/1995, ministrando as disciplinas

de Fundamentos de Química Orgânica I e Noções de Análise e Síntese Orgânica de Fármacos, ambas com carga horária de 4 créditos e 60 h/aula.

4.2. DOCÊNCIA como Professor Substituto na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, contratado em março de 1998, com carga horária de 40h. As disciplinas ministradas são de Química Orgânica Fundamental, com carga horária de 4 créditos e 60 h/aula e Química Orgânica Experimental I, com carga horária de 6 créditos e 100 h/aula. Classificação no processo seletivo: 1º lugar.

4.2. ESTÁGIO realizado no período de janeiro a março de 1994, na DEFENSA- Indústria de Defensivos Agrícolas S/A, junto à Estação de Tratamento de Biológico de Efluentes, totalizando 258 horas.

5. Participação em Bancas Examinadoras

5.1. Membro da banca examinadora do trabalho de Conclusão de Curso das alunas Adriana Nunes Pasqualeto e Fabiane Spagnol, do Curso de Farmácia na Universidade Luterana do Brasil - ULBRA, em dezembro de 1997, tendo como título **"Contribuição ao Estudo da Influência de Extratos e Óleos Vegetais na Determinação Espectofotométrica do Fator de Proteção Solar"**,

5.2. Membro da banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso da aluna Márcia Fabiane Goettems, do Curso de Química Industrial da Universidade de Santa Cruz- UNISC, em janeiro de 1998, tendo como título **"Irradiações Fotoquímicas de 7-hidroxicumarinas em Sistemas Doadores Hidrogeniônicos"**.

6. Iniciação Científica

6.1. Participação no Projeto **"Núcleo de Educação Química"**, sob orientação do Prof. Edni Oscar Schroeder, no Depto. de Química Inorgânica da UFRGS, de agosto a dezembro de 1990, com bolsa da Pró-reitoria de Extensão-PROREXT;

6.2. Participação no Projeto **"Determinação de Radio-atividade em Amostras de Água da Região de Porto Alegre"**, sob orientação da Profa. Tânia Denise M. Salgado, no Depto. de Físico-Química da UFRGS, de abril de 1991 a janeiro de 1992, com bolsa da FAPERGS;

6.3. Participação no Projeto **"Síntese de Produtos Naturais Sesquiterpênicos : (±)-Corimbolona e (±)-Corimbolol"**, sob orientação da Dra. Beatriz S.M. Tenius, no Depto. de Química Orgânica da UFRGS, de maio de 1992 a abril de 1993, com bolsa do CNPq;

6.4. Participação no Projeto **"Síntese de Produtos Naturais Sesquiterpênicos: (-)-4,10-epi-5β-hidroxidiidroeudesmol**, sob orientação da Dra. Beatriz S.M.Tenius, no Depto. de Química Orgânica da UFRGS, de julho de 1993 a janeiro de 1995, com bolsa do CNPq.

7. Comunicações em Congressos e Encontros Nacionais

7.1. **" Determinação de Estrôncio-90 Em Amostras de Água da Região de Porto Alegre"**, Tânia D. Miskinis Salgado e Claudio Viegas

Junior, painel apresentado no XXXI Congresso Brasileiro de Química da ABQ-UFPE- Recife-outubro 1991;

7.2. **"Determinação de Atividade Beta Total e Estrôncio em Água da Região de Porto Alegre"**, Claudio Viegas Jr. e Tânia D. Miskinis Salgado, apresentado no III Salão de Iniciação Científica da UFRGS- novembro de 1991;

7.3. **"Estudos Sobre a Proteção da Hidroxila em C_5 em Precursores de Sesquiterpenos"**, Claudio Viegas Jr. e Beatriz S.M. Tenius, apresentado no IV Salão de Iniciação Científica da UFRGS- outubro 1992;

7.4. **"Sobre a Síntese de (-)-4,10-epi-5β-Hidroxidiidroeudesmol"**, Eduardo R. de Oliveira, Claudio Viegas Jr. e Beatriz S.M. Tenius, apresentado da 16ª Reunião Anual da SBQ- Caxambú- MG- maio de 1993;

7.5. **"Determinaçbão de Radioisótopos Artificiais em Água, na Região de Porto Alegre"**, Tânia D. Miskinis Salgado, Claudio Viegas Jr., Eliane Dietrich Pereira e Paulo Fernando B. Gonçalves, painel apresentado na 16ª Reunião Anual da SBQ- Caxambú- MG- maio de 1993;

7.6."**Estudos de Rotas Sintéticas para a Síntese de 4,10-epi-5 β- Hidroxidiidroeudesmol"**, Claudio Viegas Jr.(IC), Eduardo R. de Oliveira (PG) e Beatriz S.M. Tenius (PQ), apresentado no V Salão de Iniciação Científica da UFRGS- outubro de 1993;

7.7. **"Comportamento dos Teores de Césio-137 e Estrôncio-90 em Amostras de Água de Diversos Pontos de Porto Alegre"**, Tânia D. Miskinis Salgado (PQ), Marcelo Priebe Gil, Eliane D. Pereira, Claudio Viegas Jr. e Paulo F.B. Gonçalves, painel apresentado na 17ª Reunião Anual da SBQ- Caxambú-MG- maio de 1994;

7.8. **"Estudo Sobre a Redução Seletiva de Acetatos Alílicos em Precursores de Sesquiterpenos"**, Adriana R. Rohde, Claudio Viegas Jr. e Beatriz S.M. Tenius, apresentado no VI Salão de Iniciação Científica da UFRGS- outubro de 1994.

7.9. **"Sobre a Síntese do (+)-Pendulol"**, Claudio Viegas Jr.(PG) e Beatriz S.M. Tenius (PQ), apresentado na 20ª Reunião Anual da SBQ - Poços de Caldas - maio de 1997.

7.10. **"Sobre a Síntese do (+)-Pendulol"**, Beatriz S.M. Tenius, Claudio Viegas Junior e Eduardo R. de Oliveira, apresentado no V Encontro de Química da Região Sul - SBQ Regional Sul, em Porto Alegre - outubro de 1997.

8. Cursos e Encontros

8.1. Curso Avançado de Inglês, pelo Instituto Cultural Brasileiro Norte-Americano- POA-RS-1990;

8.2. Curso **"Química de Organometálicos: Reatividade e Catálise"**, ministrado pela Dra. Maria D. Vargas, do Instituto de Química da UNICAMP- Recife-PE-1992;

8.3. Curso **"Aspectos de Química Farmacêutica Avançada"**, promovido pelo Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, com duração de 30 h/aula, ministrado pelo Dr. Eliezer J. Barreiro, da Faculdade de Farmácia da UFRJ- POA-RS- 1992;

8.4. 5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - UNICAMP- setembro de 1992;

8.5. Curso **"Técnicas de Separação de Produtos em Química Fina"**, promovido pelo CPG-QUI -UFRGS, ministrado pelo Dr. Joel Jones Junior, da UFRJ, no total de 8h;

8.6. VII Semana Acadêmica de Química "Química e Soberania" e participação no Curso **"História da Química"**, ministrado pelo Prof. Antônio Sérgio Milagre - UFRGS - agosto de 1994;

8.7. 6th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - USP - São Paulo - setembro de 1994;

8.8. Curso Avançado de Inglês pelo LINGUA- Centro de Ensino e Pesquisa da Língua Inglesa - 1994.

8.9. V Encontro de Química da Região Sul - UFRGS - Porto Alegre - outubro de 1997.

9. Atividades Extra-Curriculares

9.1. Representação Discente junto ao DQI-UFRGS - 1991;

9.2. Representação Discente junto ao DQO-UFRGS - 1992;

9.3. Representante Discente dos Pós-Graduandos em Química, junto ao Conselho do Programa de Pós-Graduação do Curso de Química - UFRGS - 1995 e 1996;

9.4. Representante Discente Suplente dos Pós-Graduandos em Química, junto a Comissão de Pós-Graduação do Curso de Química - UFRGS - 1997.

SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 26(1), 197-203 (1996)

AN EFFICIENT AND STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF (+)-α-CYPERONE

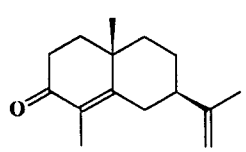
Beatriz S.M.Tenius,* Adriana R.Rohde,Mauricio M.Victor and Cláudio Viegas Jr.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química - 91501 - 970 Porto Alegre, RS Brazil

Abstract : An efficient and stereoselective three step synthesis of (+)-α-cyperone **1** is described. The key step involves an stereoselective Michael addition of chiral imine to (R)-dihydrocarvone.

(+)- α-Cyperone **1** has proven to be a useful building block for the synthesis of homochiral sesquiterpenes, like (+)-carissone,[1] α-eudesmol,[2] γ-eudesmol,[3] α-selineno,[4] β-rotunol[5] and (-)-phytuberin.[6]

Recently it was shown that α-cyperone has an *in vitro* activity against *Plasmodium falciparum* strain K1, a multidrug resistent malaria parasite.[7]

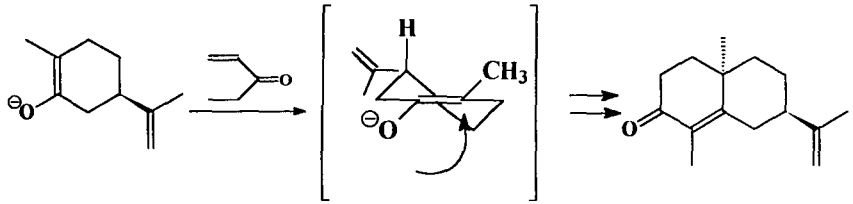


1

*To whom correspondence should be addressed

Despite its rather wide use, there are only a few synthetic methods yielding α-cyperone **1**[8]. Its **cis** relationship between the angular methyl and isopropenyl group has been a stereochemical problem in the synthesis involving the Robinson annulation. The original Howe and McQuillin synthesis[9] of **1** proceeded with less than 5% yield, the main product being an octalone with a **trans** relationship between the ring substituent (Scheme I).

SCHEME I

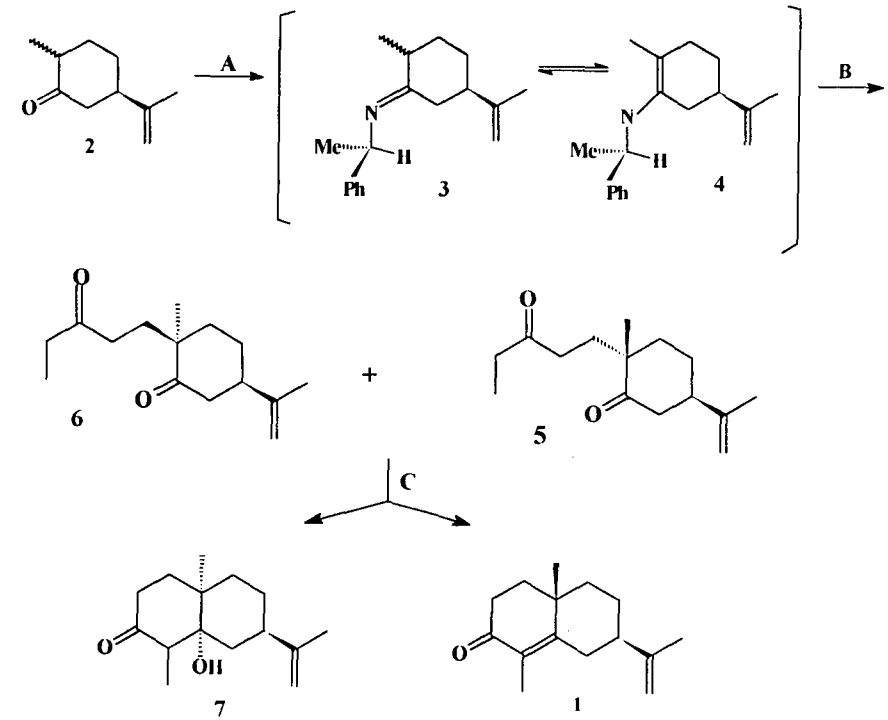


Piers and Cheng[8b] synthesised **1** in eight steps from (-) - Santonin with 20% overall yield. The major improvement was obtained by Caine and Gupton[8a] in a stereoselective three step synthesis of **1** from (-)-2-Carone. More recently, (+)-α-Cyperone **1** was prepared via the Diels-Alder reaction of (+)-Carvone and a silyloxy diene by A. de Groot et al[8e] (7 steps, 40% yield), and from oxycarvone via chiral catalysis[8f].

We here wish to describe an improved three steps synthesis of **1**, over the conventional Robinson annulation, featuring an stereoselective Michael addition as the key step.[10,11]

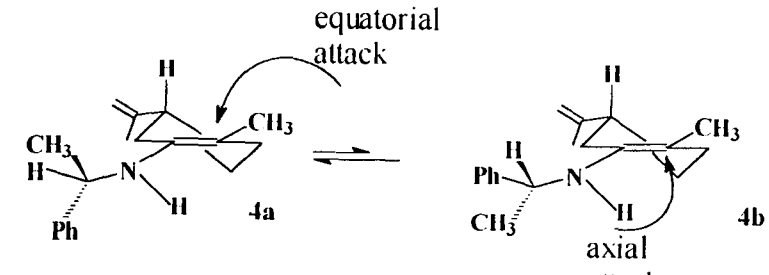
This metodology involves the addition of the chiral imine derivative **3**, prepared from (R)-(+)-1-phenylethylamine and (R)-dihydrocarvone (**2**), to ethyl vinyl ketone, leading to diketones **5** and **6** (a mixture of **5/6** = 80/20). Actually, the reactive nucleophilic species in this process is the secondary enamine **4**, present in the equilibrium with imine **3**. Finally, carefull cyclization of the diastereomeric mixture of **5** and **6**, and selective dehydration of the corresponding keto alcohols, lead to an easily separable mixture of **1** (in 46% overall yield from dihydrocarvone) and β–hydroxy ketone **7** (scheme II).

SCHEME II



A) (R)-(+)-1-phenylethylamine, cat TsOH,benzene,91%
B) EVK, THF, rt, 3days,and then 10% aqueous AcOH, 88%
C) KOH, Et_2O, 0°C, 1h, 76%

This result could be rationalized assuming that the Michael addition occurs as depicted below :



In **4a** the eletronically favoured axial attack is blocked by the bulky phenyl ring, with the main product **5** being formed from the disfavoured equatorial approach. The minor product **6** arise from an axial attack on the sterically disfavoured conformer **4b**, in which the phenyl group lies in the plane of the enamine.

EXPERIMENTAL SECTION

^1H and ^{13}C NMR spectra were determined in $CDCl_3$ solution with a Varian VXR-200 instrument. Chemical shifts (δ) are reported in ppm downfield from internal tetramethyl silane. ^1H NMR data are reported in the following order: chemical shift, multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet) and number of protons. Infrared spectra were determined with a Matteson Galaxy series FT-300 spectrophotometer. Silica gel 60 F_{254} plates were used for TLC; 230-400 mesh silica gel were used for chromatography. All chemicals and solvents were of analytical grade and were used without further purification. THF was distilled from sodium/benzophenone under nitrogen immediately before use.The reactions were carried out under argon where necessary. Organic extracts were dried over $MgSO_4$. Gas chromatography analyses were carried out with a Hewlett-Packard 5890 chromatograph 50M HP1 capillary column. Specific rotations were mesured at 25^0C on a Polamat polarimeter (Carl Zeiss) at 546 nm (Hg lamp) and corrected to 589 nm (sodium line), at the Universidade de Campinas, SP, Brazil.

[4R]-N-(1-methyl-4-isopropenyl)-2-cyclohexylidene-1-phenyl ethylamine (**3**)
A solution of (R)-dihydrocarvone (10.2 g - 66.9 mmol) in benzene (40 ml) was placed in a 100 ml round-bottom flask equipped with a Dean-Stark trap. (R)-(+)-1-phenylethylamine (9.6 g - 79.8 mmol) was added, followed by catalytic amount of p-toluenesulfonic acid. The reaction mixture was refluxed for 4 h, with azeotropic removal of water. After cooling, the reaction mixture was concentred under reduced pressure and then distilled (10^{-2} mmHg - 135 ^oC) to afford **3** in 91% yield (15.5 g).

IR (film): 3075, 2000, 1700, 1653, 1603, 891, 760 cm^{-1}
^1H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.80 (m,5H), 4.70 (m,2H), 1.60 (s,3H), 1.40 (d,3H), 1.15 (d,3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 17.09, 20.52, 26.43, 31.02, 35.94, 36.73, 42.22, 46.59, 57.99,108.11,125.32,126.04, 128.82, 147.41, 149.89,172.00.

[1S,4R]-1-methyl-1-(3-pentanone)-4-isopropenyl-2-oxocyclo hexane (**5**)
To a solution of **3** (15.5 g - 61 mmol) in dry THF (20 ml) was added dropwise, ethyl vinyl ketone (5.88 g - 70 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature, under argon, for 3 days, and then was added a solution of 10% aqueous acetic acid (25 ml). The solvents were removed under reduced pressure, and 1N HCl (25 ml) was added to the residual oil. The mixture was extracted with ether and organic phases were treated with brine, dried and concentrated in vacuo to afford 12.6 g (88%) of a mixture of diketones **5** and **6** (**5/6**= 80/20 determined by capillary GC on a HP1 column (oven parameters-initial temperature: 80^0C; final temperature: 230^0C; rate:15^0C min^{-1}; temperature detection: 230^0C; carrier gas: N_2).

(+)- [4aS,7R]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-1,4a-dimethyl-7β(1-methylethenyl)-2(3H)-naphtalenone **(1)**
To a solution of KOH (2.24 g) in dry ethanol (10 ml) and ethyl ether (190 ml) was added dropwise a solution of diketones **5** and **6** in 10 ml of ether. The reaction mixture was stirred at 0^oC for 1.5 h, under argon. The reaction mixture was washed with water, brine and the etheral solution was dried over $MgSO_4$. The ether was evaporated, furnishing 9.87 g of crude material.Flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl ether, 1:1) gave α-cyperone (**1**) in optically pure form (6.97 g - 32 mmol) and β-hydroxy ketone **7** (2.9 g - 8.13 mmol).

1 $[\alpha]_D$= +107,24^0 (c=2.1, $CHCl_3$), Lit.: $[\alpha]_D$ = + 91.1^0 (c=0.7, $CHCl_3$)[8e] and +87.9^0 (c=1.5, $CHCl_3$)[8f]
IR(film): 3050, 1680, 1640, 890 cm^{-1}.
^1H-NMR ($CDCl_3$):δ 4.77 (s,2H), 2.75-2.70 (d,1H), 2.71-

2.39 (m,2H), 2.06-2.01 (d,2H), 1.79-1.70 (m,5H), 1.82 (s,6H), 1.60- 1.41 (m.1H), 1.22 (s,3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 10.87, 20.60, 22.44, 26.83, 32.85, 33.74, 35.76, 37.39 41.85 45.84 109.13, 128.70, 149.02, 162.01,198.92.

7 IR (film): 3537, 3069, 1699, 1641, 894 cm^{-1}.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4.74 (s,2H), 2.85 (m,1H), 2.80-1.21 (m,12H), 1.70 (s,3H), 1.29 (s,3H), 1.08 (d,3H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 20.82, 20.86, 21.70, 25.74, 31.57, 33.38, 36.66, 37.93, 39.47, 39.70, 51.74, 76.38, 109.06, 148.55, 210.11

Acknowledgements: The authors are grateful to CNPq for financial support.

REFERENCES

1 - Pinder,A.R., Williams, R.A.,*Chem.Ind.*, (1961), 1714
2 - Humber,D.C., Pinder,A.R., Williams,R.A., *J. Org. Chem.,(1967),* **32**,2335
3 - Pinder,A.R.,Williams,R.A.,*J. Chem. Soc.,* (1963), 2773
4 -Chetty,G.L.,Rao,G.S.K.,Der,S.,Banerjee,D.K.,*Tetrahedron (1966),* **22**, 2311
5 - Murai,A.,Ono,M.,Abiko,A.,Masamune,T.,*Bull. Chem. Soc. Jpn.*,(1982), **55**, 1195
6 - Murai,A., Nishizakura,N., Katsui,N., Masamune,T. *Tetrahedron Lett.*, (1975), 4399
7 - Weenen,H., Nkumya,M.H.H., Bray,D.H., Mwasumbi,L.B., Kinabo,L.S.,Kilimali,V.A.E.B., Wijnberg,J.B.P.A., *Planta Medica*, (1990), **56**, 371
8 - a) Caine,D.,Gupton,J.T.,*J. Org. Chem.*, (1974),**39**, 2654;
b) Piers,E.,Cheng,K.F.,*Can. J. Chem.*,(1968), **46**, 377;
c) Greene,A.E.,Muller,J-C,Ourisson,G.,*Tetrahedron Lett.,* (1971), **44**, 4147;
d)Duhamel,L.,Hennequin,L.,Poirier,J.M. ,Tavel,G., Vottero, C.,*Tetrahedron,* (1986), **42**, 4777;

e)Haaksma,A.A.,Jansen,B.J.M.,deGroot,A.,*Tetrahedron, (1992),***48,** 3121;
f)Agami,C.,Kadouri-Puchot,C.,LeGuen,V., *Tetrahedron: Asymmetry,* (1993), **4**, 641.
9 - Howe,R.,McQuillin,F.J.,*J. Chem. Soc.,* (1955), 2523
10 - d'Angelo,J.,Desmaele,D.,Dumas,F.,Guingant,A., *Tetrahedron:asymmetry,* (1992), **3**, 459
11 - Tenius,B.S.M.,deOliveira,E.R.,Ferraz,H.M.F.,*Tetrahedron Asymmetry,*(1993), **4**, 633

(Received in the USA 09 June 1995)