

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS
OTICAMENTE ATIVOS
FEROMÔNIO SEXUAL DO *Nezara viridula* L.

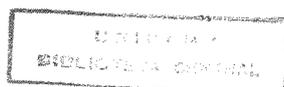
ADRIANA MENDES ALEIXO

TESE DE MESTRADO

MARÇO DE 1993

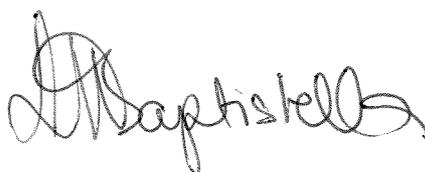
ORIENTADOR: Prof^a.Dr^a. LÚCIA H.B. BAPTISTELLA

Lucia Helena Brito Baptistella



Este exemplar corresponde a redação final da tese, defendida por Adriana Mendes Aleixo, e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 5 de abril de 1993.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Baptistella', with a stylized, cursive script.

Lúcia Helena Brito Baptistella

*Aos meus pais, Dilma e Aleixo,
pelo apoio, carinho e compreensão.*

AGRADECIMENTOS

À prof^a Dr^a Lúcia H.B. Baptistella, pela orientação e amizade durante o decorrer deste trabalho.

Aos professores, Paulo Imamura, Anita Marsaioli, Ronaldo Pilli, pelo empréstimo de reagentes.

À Anita, minha irmã, pela confecção dos desenhos.

Ao Dennis, pelos cálculos do PCMODEL.

Ao Oswaldinho, pela paciência na impressão deste trabalho.

Aos meus verdadeiros amigos, pelo apoio, incentivo e discussões proveitosas.

Ao CNPq e a FAEP pelo apoio financeiro.

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de um sesquiterpeno monooxigenado, o (Z)-(1S,2R,4S)-(-)-1,2-epoxi-1-metil-4-(1',5' - dimetil-1',4'-hexadienil)-cicloexano 45, principal componente do feromônio sexual do inseto verde *Nezara viridula* L. (Heteroptera, Pentatomidae).

O *Nezara viridula* L., vulgarmente conhecido no Brasil como maria fedida, é considerado uma das principais pragas em culturas de soja, algodão, cítricos, cereais e vegetais e atua praticamente no mundo todo na faixa de regiões tropicais e subtropicais. No Brasil é um inseto especialmente prejudicial em culturas de soja.

A síntese do (Z)-(-)-epoxi-bisaboleno 45 foi visualizada via uma rota convergente, onde o acoplamento da porção cíclica, a epoxi cetona 61 e da porção acíclica, o fosfinóxido 68, foi feita através de uma reação de Horner-Wittig, onde foi possível o controle da geometria (Z) da dupla ligação.

A preparação da porção cíclica, a epoxi cetona 61, foi feita através do desenvolvimento de duas sequências sintéticas a partir de precursores quirais, sendo uma delas estereosseletiva a partir do álcool (S)-(-) perílico 53 (4 etapas, 46% de rendimento total) e outra a partir do (S)-(-) limoneno (2 etapas, 33% de rendimento total).

A porção acíclica, fosfinóxido 68, foi preparada também através de uma rota convergente a partir de isopreno 65 e trifenilfosfina, em um rendimento total de 81% (4 etapas).

a reação de Horner-Wittig entre 61 e 68 permitiu, além da obtenção de β -hidroxi-fosfinóxido *eritro* 77, precursor do (Z)-(-)-epoxi bisaboleno 45, também o isolamento do (E)-(-)-epoxi bisaboleno 78 puro.

O (Z)-(-) epoxi bisaboleno 45 foi então obtido em 16% de rendimento total a partir do álcool (S)-(-) perílico (10 etapas) ou em 11% de rendimento total (8 etapas) a partir do (S)-(-) limoneno.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of a mono oxygenated sesquiterpene, the (Z)-(1S,2R,4S)-(-)-1,2 epoxy-1-methyl-4-(1',5'-dimethyl-1',4'-hexadienyl)-cyclohexane 45, major component of sex pheromone of the green stink bug *Nezara viridula* L. (Heteroptera, Pentatomidae).

The insect *Nezara viridula* L., known in Brasil as "maria fedida", is considered one of the principal pest of soybean, cotton, citrus, cereal and vegetable cultures, and is widespread throughout tropical and neotropical regions of the world.

The synthesis of epoxybisabolene 45 was proposed considering a convergent route, where the coupling of the cyclic portion, the epoxy ketone 61 the acyclic portion, the phosphine oxide 68, was accomplished through of a Horner-Wittig reaction, allowing the double bond geometry control.

The cyclic portion, the epoxy ketone 61, was prepared following two synthetic sequences from chirals precursors, the (S)-(-) perillyl alcohol 53 (four steps, 46% overall yield) and (S)-(-)-limonene (two steps, 33% overall yield).

The acyclic portion (phosphine oxide 68) was also prepared following a convergent route, from isoprene 65 and triphenylphosphine in 81% overall yield (four steps).

The Horner-Wittig reaction between 61 and 68 allowed to obtain besides the erythro β hydroxy phosphine oxide 77, precursor of the (Z)-(-) epoxybisabolene 45, the (E)-(-) epoxybisabolene 78 in a pure form.

The (Z)-(-) epoxybisabolene 45 was then obtained with an overall yield of 16% from (S)-(-) perillyl alcohol (ten steps) or 11% (overall yield) from (S)-(-)-limonene in eight steps.

ÍNDICE

	pág.
Introdução	1
Objetivos e proposta de trabalho	19
Resultados e Discussão	23
1.1 Rota sintética para obtenção de A	23
a partir do (1R)-(+) - α pineno	
1.2 Rota sintética para obtenção de A	34
a partir do álcool(S)-(-) - perílico	
2 Rota sintética para obtenção de B	61
a partir do isopreno e trifenilfosfina	
3 Reações de acoplamento entre A e B	79
para a preparação de (Z)-(-) epoxibisaboleno	
Conclusão	96
Parte Experimental	99
Bibliografia	138
Espectros	147

INTRODUÇÃO

Durante muitas décadas têm-se usado em todo mundo grandes quantidades de inseticidas, também chamados pesticidas, para o controle de insetos¹.

Os inseticidas sintéticos hoje utilizados são de origem relativamente recente, tendo sido introduzidos a partir da década de 40. O marco inicial na história dos praguecidos modernos pode ser considerado o D.D.T. (1,1,1-tricloro-2,2-bis-p-clorofenil etano) que foi a primeira substância sintética organo-clorada a ser usada como inseticida (1939). Dois anos depois, o químico alemão Schrader sintetizou um composto organo-fosforado denominado Schradan, destinado a ser usado como gás de guerra na segunda guerra mundial. O uso previsto não chegou a ocorrer, mas com o nome de OMPA, o composto foi posteriormente comercializado como inseticida agrícola².

Após a guerra, a indústria, especialmente no campo da química, teve grande desenvolvimento e com ela os inseticidas sintéticos. Atualmente, no Brasil, na forma de 300 princípios ativos e mais de 4000 produtos comerciais, os inseticidas têm utilização cada vez mais ampla na agricultura².

Seus benefícios, em especial no controle de insetos que transmitem doenças ao homem, são inegáveis. Em contrapartida, ao longo dos 50 anos de uso, muitas desvantagens também se evidenciaram. Muitos destes inseticidas, tais como o D.D.T., são potencialmente prejudiciais ao seres humanos e frequentemente persistentes no meio ambiente. Entre os inseticidas orgânicos sintéticos, os que mais persistem no meio ambiente são os organo-clorados. Alguns chegam a permanecer no solo por mais de três décadas após a aplicação².

Um outro aspecto que deve ser considerado ao se usar inseticidas é sua baixa seletividade¹. A maior parte deles, além de eliminarem os insetos prejudiciais às culturas, eliminam também outros que são inofensivos. Como grande parte desses insetos inofensivos agem como predadores naturais daqueles prejudiciais ao homem e às culturas, sua eliminação leva a um desequilíbrio ecológico, fazendo com que insetos perigosos se tornem dominantes^{1,2}.

Muitos estudos têm sido feitos no sentido de se encontrar alternativas para o uso dos inseticidas.

A descoberta feita na década de 1950, através de trabalhos dos pesquisadores alemães Butenandt e colaboradores³, de que os insetos se comunicam entre si, e muitas vezes com o mundo vegetal, principalmente por meio de uma linguagem de odores, foi primeiro associada à indústria cosmética. Só mais tarde se pensou na possibilidade de utilizar as substâncias voláteis que emitem tais odores, denominadas feromônios*, no controle das populações de pragas que atingem as plantações, por meio de algum tipo de interferência neste processo normal de comunicação.

O primeiro relato da tentativa de emprego de feromônios sexuais de insetos com essa finalidade foi publicado em 1967, por Gaston e colaboradores⁴.

Um exemplo atual e bem sucedido do emprego desta técnica é o controle da lagarta rosada do algodoeiro, *Pectinophora gossypiella*, feito em Israel^{5,6}. Foram utilizadas armadilhas adesivas, cada uma delas com 2 mg de feromônio sexual

* Essas substâncias provavelmente atuam como mensageiros químicos em todo reino animal, no entanto grande parte do conhecimento que já se acumulou sobre elas provém de estudos feitos com insetos.

da espécie, o "gossyplure", para monitorar uma área de 5 hectares. Sua atuação perdurou por um mês no campo. Antes da utilização dessa estratégia perdiam-se cerca de 30% das "maças" do algodoeiro, em relação a 10 a 15 aplicações de inseticidas durante o ciclo de cultura. Com o novo método e mais uma ou duas aplicações de inseticidas em épocas estratégicas de plantio, o dano foi reduzido a zero⁶.

Este é apenas um caso, no entanto nestes últimos 25 anos muitos estudos têm sido realizados e, ao que tudo indica, o uso de feromônios na tentativa de um manejo integrado de pragas tem se mostrado como uma das vias mais promissoras. Existem previsões de, senão eliminar por completo o uso de inseticidas, pelo menos reduzir consideravelmente as quantidades hoje empregadas.

Os objetos de estudos nesta área são inúmeros, desde comportamento de insetos, extração e isolamento dos constituintes dos feromônios, identificação dos componentes e respectivas sínteses, até respostas biológicas de constituintes individuais (naturais e sintéticos) dos feromônios sobre os insetos, estudos de campo, seletividade, aceitação pelo meio ambiente e pelo ser humano, etc, etc.

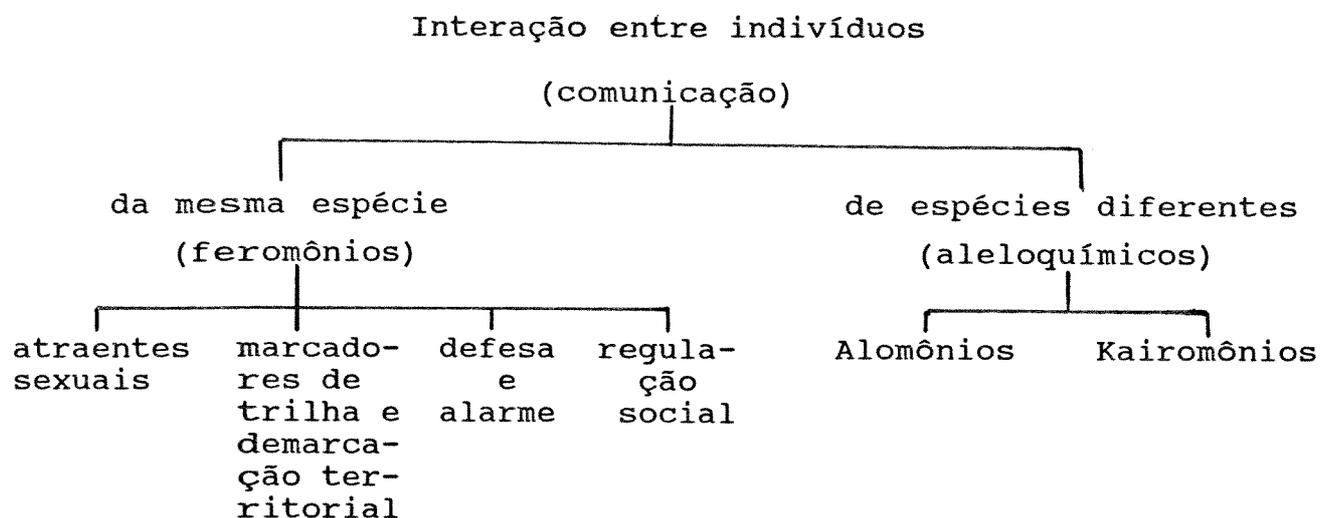
Antes de iniciarmos a discussão específica de nosso trabalho, que se refere a estudos de rotas sintéticas para um componente de feromônio, desejaríamos introduzir a revisão de alguns pontos de interesse.

1- FEROMÔNIOS

Quando uma mensagem química é trocada entre membros da mesma ou de diferentes espécies, as substâncias que transmitem essas mensagens são denominadas **semioquímicas** (do grego *semeon* significa marca ou sinal).

A interação entre os "indivíduos" se dá da seguinte

maneira :¹



Em alguns casos duas ou mais substâncias químicas agem juntamente e causam uma resposta entre insetos da mesma espécie. Quando isto acontece a "mistura" química é dita **feromônio** (do grego *pherein* alcance e *hormon* excitar). O termo feromônio foi criado por Karlson e Luscher em 1959⁷.

Os feromônios dão lugar a um rastro de odor que contém um gradiente de concentração das diferentes substâncias que o integram, as quais por sua vez têm diferentes volatilidades. Isto permite a emissão de mensagens complexas, que veiculam diferentes informações ao mesmo tempo .

Os feromônios têm sido classificados dentro de duas categorias :

-Feromônios "releaser" causam uma resposta comportamental quase instantânea no organismo que recebe a mensagem¹;

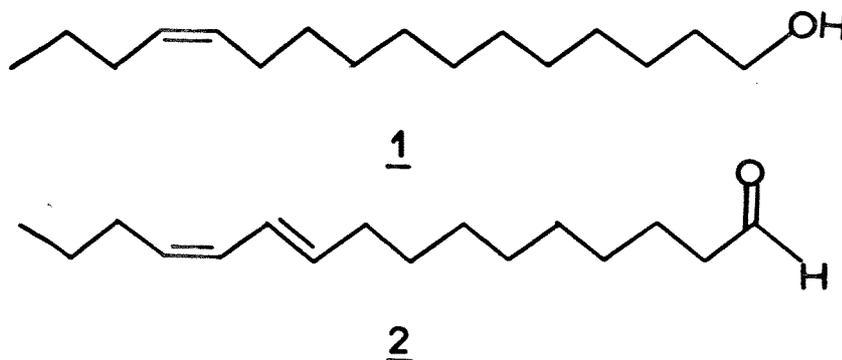
-Feromônios "primer" não causam resposta comportamental, mas sim uma resposta fisiológica, usualmente influenciando as atividades hormonais^{1,14}.

1.1- Feromônios Releaser

Exemplos típicos de feromônios "releaser" incluem feromônios sexuais, feromônios de alcance ou alerta, feromônios de trilha e feromônios de demarcação de territórios⁸.

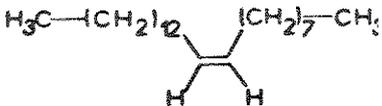
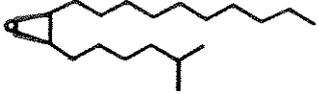
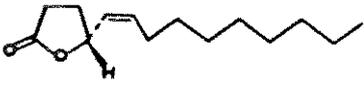
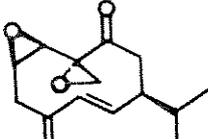
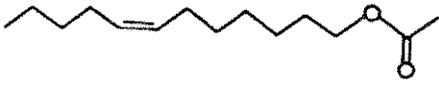
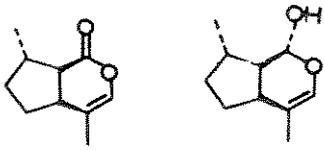
Atraentes sexuais de insetos são provavelmente os mais potentes desses feromônios. Na maior parte das vezes, eles são constituídos por uma série de substâncias diferentes.

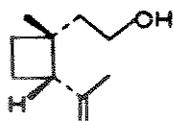
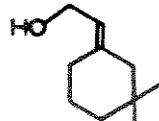
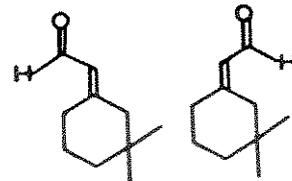
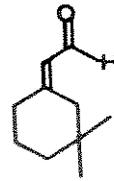
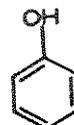
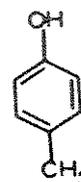
O primeiro feromônio sexual que foi isolado e identificado foi o bombykol 1, a partir de mariposas do bicho da seda, *Bombyx mori*. As fêmeas usam a mensagem química para atrair os machos para acasalamento. Tempos depois foi identificado um segundo componente como sendo parte do feromônio dessas espécies, o bombykal 2.



Feromônios sexuais de muitas espécies de insetos têm sido isolados e identificados. Alguns desses feromônios estão listados na tabela abaixo (tab.1)

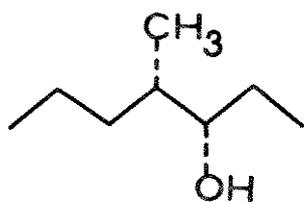
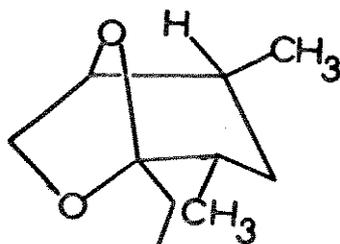
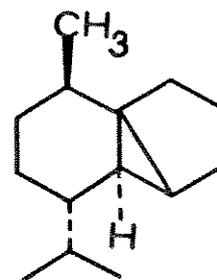
Tabela 1 : Exemplos de feromônios sexuais recentemente identificados, e na maior parte das vezes já sintetizados.

Tipo de inseto	Estruturas dos feromônios
mosca comum ⁸ (<i>Musca domestica</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CH}_3$  <p style="text-align: center;"><u>3</u></p>
abelhas ⁸ (<i>Apis mellifera</i>)	 <p style="text-align: center;"><u>4</u></p>
mariposa branca européia ⁸ (<i>Lymantria dispar</i>)	 <p style="text-align: center;"><u>5</u></p>
besouro japonês ⁸ (<i>Popillia japonica</i>)	 <p style="text-align: center;"><u>6</u></p>
barata americana ^{9,10} (<i>Periplaneta americana</i>)	 <p style="text-align: center;"><u>7</u></p>
mariposa do repolho ⁸ (<i>Trichoplusia ni</i>)	 <p style="text-align: center;"><u>8</u></p>
pulgões ¹¹ (<i>Megoura viciae</i> , <i>Acyrtosiphon pisum</i>)	 <p style="text-align: center;"><u>9</u> <u>10</u></p>

bicudo^{8,12}*(Anthonomus grandis)*11121314carrapato do leste africano⁸*(Rhipicephalus appendiculatus)*1516

Os feromônios sexuais de muitas espécies de insetos são muitos difíceis de distinguir de seus próprios feromônios de agregação⁸.

Um exemplo típico de uma mistura de substâncias que são utilizadas como feromônio sexual e de agregação é a da espécie de besouro europeu *Scolytus multistriatus*. O feromônio é uma mistura de 3 componentes: (3S,4S)-4-metil-3-heptanol 17; α -(-)-(1R, 2S, 4R, 5S) multistriatina 18, e o α -cubebeno 19⁸.

171819

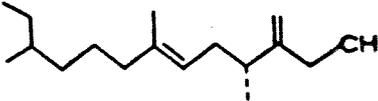
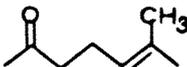
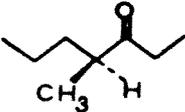
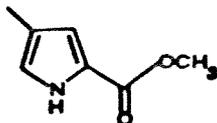
Insetos sociais (formigas, vespas, abelhas, cupins) fazem uso intensivo dos feromônios de trilha, para indicar locais de fonte de comida, e dos feromônios de alarme, para alertar

outros membros da colônia de um ataque ou outro distúrbio.

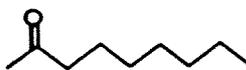
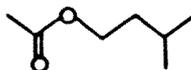
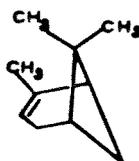
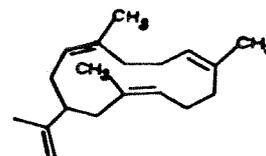
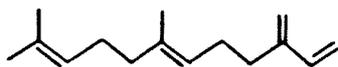
Feromônios de alarme são compostos normalmente com baixo peso molecular e alto grau de volatilidade.

Alguns exemplos de feromônios de alarme e de trilha são listados na tabela 2.

Tabela 2 : Exemplos de feromônios de alarme e de trilha de insetos sociais ^{8,13}.

Tipo de inseto	Estrutura do feromônio	
	alarme	trilha *
<u>Formigas</u>		
- <i>Crematogaster africana</i>		
	<u>20</u>	
- <i>Monomorium pharaonis</i>		
		<u>21</u>
- <i>Tapinona nigerrimum</i>		
	<u>22</u>	<u>23</u>
- <i>Palotyreus tarsatus</i>	H_3CSSCH_3	$H_3CSSSSCH_3$
	<u>24</u>	<u>25</u>
- <i>Atta texana</i>		
	<u>26</u>	<u>27</u>

* Nos feromônios de trilha as substâncias ativas frequentemente ocorrem somente como "impurezas" em outras secreções, e por isso eles são mais difíceis de serem estudados. Os listados na tabela são os que geralmente aparecem na literatura.

Abelhas- *Trigona postica*28- *Apis mellifera*29Cupins- *Nasutitermes exitiosus*3031Pulgões- *Macrosiphum rosae*- *Acythosiphon pisum*32- *Schizaphis graminum*- *Aphis gossypu***2- SÍNTESE DE FEROMÔNIOS**

Um fator extremamente geral quando se fala em feromônios, e isto se estende a qualquer tipo de feromônio, é a dificuldade existente em processos de extração, isolamento e identificação das substâncias componentes. Essa dificuldade está relacionada às quantidades extremamente pequenas que são produzidas pelos insetos.

Um exemplo disso foi a identificação do feromônio sexual 5 da mariposa branca européia. Para se obter 20 mg da substância, foi necessário cortar os dois últimos segmentos abdominais de 500.000 fêmeas virgens do inseto, extrair o feromônio com benzeno e separar 5 por técnicas cromatográficas¹².

Desse modo, devido a limitada disponibilidade de material natural, rotas sintéticas para pesquisas com feromônios são muito importantes .

Neste contexto, o trabalho sintético para tais substâncias pode ser dirigido basicamente a três finalidades:¹⁵

- Síntese como evidência final da estrutura proposta;
- Sínteses que forneçam material suficiente para estudos biológicos, tais como testes de campo. Aqui vale ressaltar que as quantidades de feromônios, ou de suas substâncias mais ativas, necessárias para provocar respostas nos insetos são mínimas, normalmente da ordem de nanogramas (10^{-9} g)
- Sínteses de um número de isômeros e análogos para elucidar a relação estrutura-atividade do feromônio.

Um outro aspecto muito importante a ser considerado na síntese de feromônios é a estereoquímica das substâncias. Como pode ser notado pelos exemplos anteriores, as estruturas desses compostos se enquadram nos mais diversos tipos de classes químicas, desde alcanos até heterociclos nitrogenados¹⁶, e a grande maioria delas envolvem centros assimétricos com estereoquímicas bem definidas. As relações entre a atividade biológica de vários feromônios e a estereoquímica de seus componentes foram e continuam sendo muito estudadas¹⁷, permitindo a classificação mostrada na tabela 3.

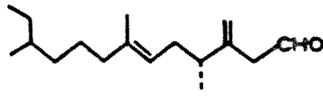
Tabela 3 Relação entre estereoquímica e atividades de vários tipos de feromônio.

A- somente um enantiômero é bioativo e o antípoda não inibe a ação do feromônio



33

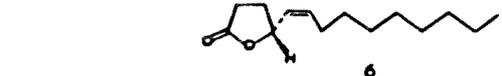
besouro do pinho
exo brevicomina



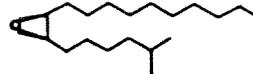
21

formiga faraó
faranal

B- somente um enantiômero é bioativo, mas o antípoda ou diastereoisômero inibe a ação do feromônio.



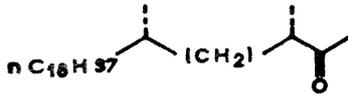
6



5

mariposa branca besouro japonês
disparlure

C- Todos estereoisômeros são ativos

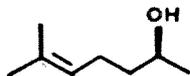


34

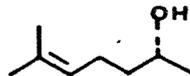
barata alemã

D- Espécies diferentes, mas de gêneros iguais, usam diferentes enantiômeros

E- Ambos enantiômeros são requeridos para a biotividade.

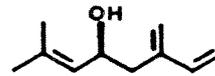


37

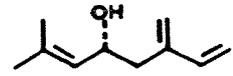


38

besouro, Gnathotuchus sulcatus
(+)- sulcatol (-)- sulcatol



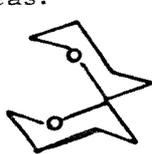
35



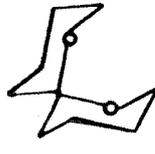
36

Ips paraconfieis Ips calligraphs
(+) - ipsdienol (-) - ipsdienol

G- Um enantiômero é ativo em insetos machos enquanto que o outro é ativo e fêmeas.



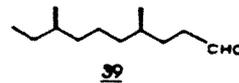
41



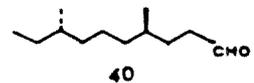
42

mosca da fruta
(R) macho (S) fêmea

F- Somente um enantiômero é tão ativo quanto o feromônio natural, mas esta atividade pode ser intensificada pela adição de um estereoisômero menos ativo.



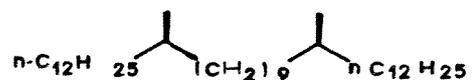
39



40

Besouro vermelho
natural não natural

H- Somente o meso isômero é ativo



43

mosca tsetse

Levando-se em consideração esses estudos, é grande o empenho de químicos orgânicos sintéticos para preparar quantidades suficientes de feromônios enantiomericamente puros pois, como já citado, são de grande importância, inclusive sob o ponto de vista econômico.

As metodologias gerais para a síntese de feromônios opticamente ativos são as mesmas que para a síntese de qualquer composto orgânico enantiomericamente puro:

-Partindo de produtos naturais opticamente puros, tais como amino-ácidos, hidroxí-ácidos, terpenos, carboidratos, etc.

-Síntese por resolução ótica de um produto intermediário ou final.

-Síntese por reações químicas assimétricas¹⁷.

3 - FEROMÔNIO SEXUAL DO *Nezara viridula* L

Um feromônio sexual recentemente isolado e identificado é o feromônio sexual do inseto verde *Nezara viridula* (L), Heteroptera, Pentatomidae¹⁸, vulgarmente conhecido em nosso país como maria fedida.

Este inseto é distribuído por regiões tropicais e neotropicais do mundo, Brasil incluso, e representa uma das maiores pestes em culturas de soja, algodão, cítricos, cereais e vegetais¹⁹.

Se classificarmos o *Nezara viridula* (L) de acordo com seu hábito alimentar, o que é muito comum quando se estuda insetos, ele pode se incluir no grupo dos sugadores de sementes, conhecidos como percevejos²⁰.

Estes, desde sua fase ninfal até a sua fase adulta, costumam atacar sementes em diferentes estágios de desenvolvimento, absorvendo nutrientes e água por meio de um aparelho bucal formado por estiletos²⁰. Nas sementes de soja por exemplo, que é o principal alvo de ataque do *Nezara viridula* (L)

no Brasil, as puncturas provocam o aparecimento de minúsculas manchas escuras rodeadas por áreas esbranquiçadas, que revelam espaços de ar produzido pelo esvaziamento do conteúdo celular²⁰. Como consequência, além de ocorrer uma diminuição considerável na quantidade do óleo de soja obtido, ocorre também uma diminuição na qualidade deste óleo, desde que sua composição química é modificada : as proporções dos ácidos palmítico, esteárico e oleico aumentam, enquanto a dos ácidos linoleico e linolênico diminuem²¹.

Muitos países, como por exemplo, Japão, Austrália, Egito, África do Sul, U.S.A. e Brasil, têm feito investigações e pesquisam meios de viabilizar o desenvolvimento de um sistema de controle desses percevejos. Normalmente, e a grosso modo, se utilizam ainda pesticidas (piretróides e fosforados)²²⁻²⁶.

No Brasil, o controle do *Nezara viridula* também tem sido feito por inseticidas desses tipo, todos basicamente para o controle de culturas de soja.^{19,27-29}

Além desse método direto, nem sempre compensador, propostas alternativas têm sido empregadas. O Centro Nacional de Pesquisa da Soja (CNPSoja) da EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) no Brasil vem realizando alguns experimentos, como por exemplo, a técnica de cultivar "armadilhas", que são algumas fileiras da cultura feitas precocemente em área marginal à lavoura, de modo a atrair a praga e posteriormente eliminá-la com o uso de inseticida restrito à essa área²⁰.

Uma outra forma em estudo é diminuir a incidência desses percevejos via um controle biológico³⁰.

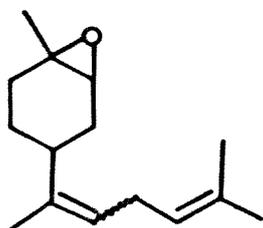
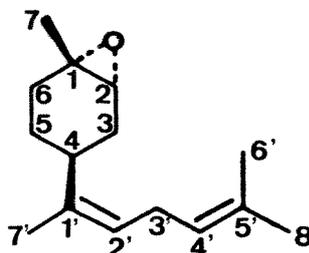
A metodologia consiste em produzir em massa agentes naturais de controle, como parasitóides de ovos, predadores ou patógenos, e liberá-los nas plantações antes do período crítico da infestação pelo *Nezara viridula* (L)³⁰. Isto pode levar a um controle integrado da praga de modo mais efetivo, como já é

verificado em alguns países, no entanto envolvem grandes dificuldades.

De qualquer modo, estas e outras técnicas alternativas ainda não são de uma eficiência muito grande, e outros métodos têm sido procurados, como por exemplo a utilização de feromônios .

No caso de *Nezara viridula* (L), o primeiro relato da produção de atraentes sexuais data de 1971. Mitchell e Mau^{31a} constataram que esse feromônio sexual era produzido pelo macho e era altamente atrativo para as fêmeas e também para um de seus parasitas, o *Trichopoda pennipes* (F)^{31b}. Em 1987, Howse e colaboradores³² publicaram um estudo do comportamento de acasalamento do *Nezara viridula* (L) do Brasil e relataram análise do feromônio sexual (produzido pelo macho) por C.G.-E.M., indicando a presença de componentes voláteis das classes: hidrocarbonetos saturados (n-dodecano, n-tridecano este numa proporção claramente dominante, n-nonadecano), um sesquiterpeno (hidrocarboneto) e um sesquiterpeno monooxygenado. Este último foi mostrado ser o componente mais ativo do feromônio^{32,33}.

O isolamento e identificação desse composto foi publicado também em 1987 por Backer e colaboradores³³. Utilizando dados espectroscópicos (E.M., R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C), esses pesquisadores mostraram tratar-se de um novo sesquiterpeno do tipo epoxi-bisaboleno, com estrutura geral 44.

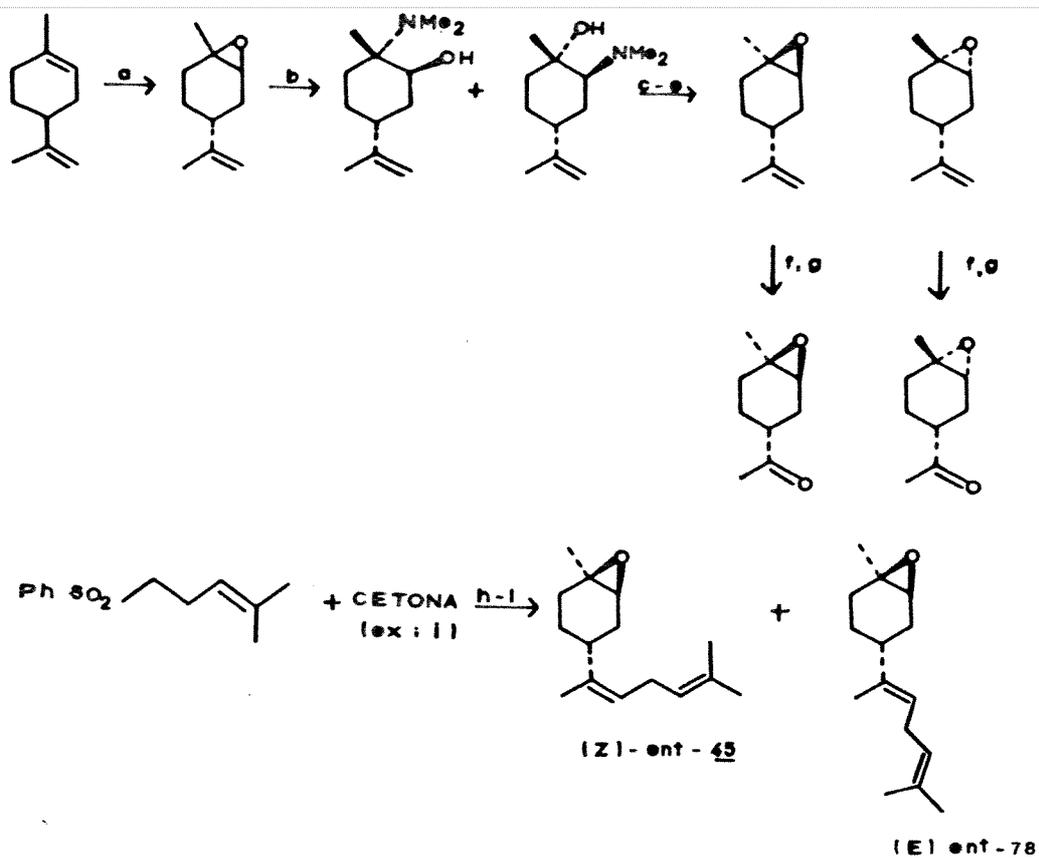
44

Z-1-45

Esse mesmo grupo descreveu³³ uma síntese não estereosseletiva dos oito estereoisômeros possíveis de 44 a partir do (R)-(+ e do (S)-(-)-limoneno (esquema 1), e por comparações dos dados espectrais entre os produtos sintéticos e o natural sugeriram que o produto natural deveria ser ou o (Z)-(1S,2R,4S)-(-)-1,2-epoxi-1-metil-4-(1',5'-dimetil-1',4'-hexadienil)-cicloexano 45 ou seu enantiômero. Testes biológicos com os dois enantiômeros puros mostraram que somente o (Z)-(1S,2R,4S)-(-) - 45 provocava respostas comportamentais nas fêmeas idênticas àsquelas induzidas por machos vivos³³. Ainda segundo Backer³³, a resposta das fêmeas à misturas dos dois enantiômeros foi linearmente relacionada à concentração do enantiômero ativo, e não foi observado nenhum sinergismo devido ao antípoda inativo.

É importante frisar que os testes foram realizados com *Nezara viridula* (L) do Brasil, enviados pela EMBRAPA.

Esquema 1 - Rota sintética desenvolvida por Backer e colaboradores³³.

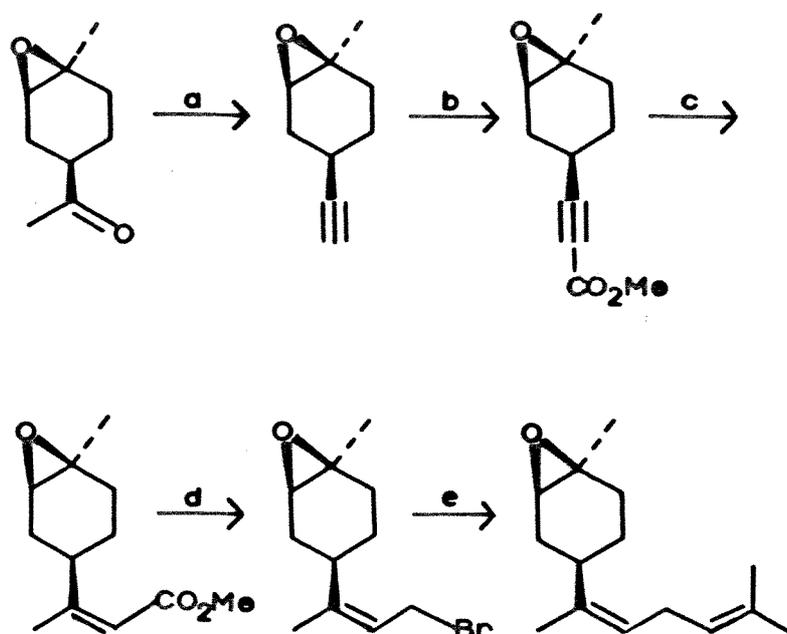


Reagentes : a- AmCPB; b- Me₂NH aq.; c- separação; d- CH₃I; e- KOH aq. ; f- O₃ ; g- PPh₃ ; h- n-BuLi; i- cetona; j- PhCOCl; l- 5% Na/Hg, tetraidrofurano - MeOH.

Nota-se que, nessa rota³³, os epoxi-bisabolenos E e Z de cada série foram obtidos como uma mistura 1:1, separável apenas por h.p.l.c., via uma reação modificada de Julia de um derivado sulfona sobre a correspondente epoxi-cetona, seguida de uma eliminação redutiva.

Uma outra rota sintética, esta estereocontrolada para os quatro isômeros do (Z)-epoxi-bisaboleno, foi desenvolvida por Nicolaou e colaboradores^{34a,b} e publicada em 1989. Os materiais de partida utilizados foram os óxidos de (R)-(+)- e de (S)-(-)-limoneno (mistura 1:1 de óxidos α e β , esquema 2).

Esquema 2 : Rota sintética desenvolvida por Nicolau e colaboradores^{34a,b}



12% de rendimento total

Reagentes : a- 1- LDA, 2- $(\text{EtO})_2\text{POCl}$, 3- LDA; b- 1- n-BuLi,
2- ClCO_2CH_3 ; c- $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$; d- Dibal, 2- CBr_4 ,
 PPh_3 ; e- $\text{CH}_2=\text{CHBr}$, t- BuLi

Nesta sequência, a obtenção exclusiva da olefina Z em C-2 e C-3 foi garantida pela adição conjugada de dimetil cuprato de lítio sobre o éster α,β -acetilênico indicado, segundo procedimento de Corey^{34c}. Aqui vale ressaltar que esta síntese (7 etapas, 16% de rendimento total) foi objeto de uma patente^{34b}, e que o *Nezara viridula* (L) que vai ser (ou está sendo) utilizado para estudos de resposta biológica é o coletado no sul dos Estados Unidos^{34a}.

OBJETIVOS E PROPOSTA DE TRABALHO

Tendo em vista que :

-O *Nezara viridula* (L) representa uma praga que afeta seriamente culturas locais;

-Que existe um interesse generalizado por métodos alternativos para o controle de tais insetos;

-E que, principalmente, de nosso conhecimento não havia descrito na literatura, pelo menos até o início desse projeto* nenhuma rota sintética específica para a preparação do componente ativo de seu feromônio sexual**; decidimos propor como objetivo principal de nosso trabalho, a exploração de rotas sintéticas para a preparação estereosseletiva do (Z)-(1S,2R,4S) -(-)-epoxi-bisaboleno 45 .

Para tanto, dentre as metodologias gerais para a obtenção de compostos óticamente ativos citadas anteriormente, foram escolhidos como materiais de partida precursores quirais de configurações conhecidas, de um modo geral comercialmente disponíveis ou facilmente obtidos à partir de fontes naturais.

Após testada a viabilidade da rota proposta, desejaríamos também ter acesso a quantidades suficientes deste

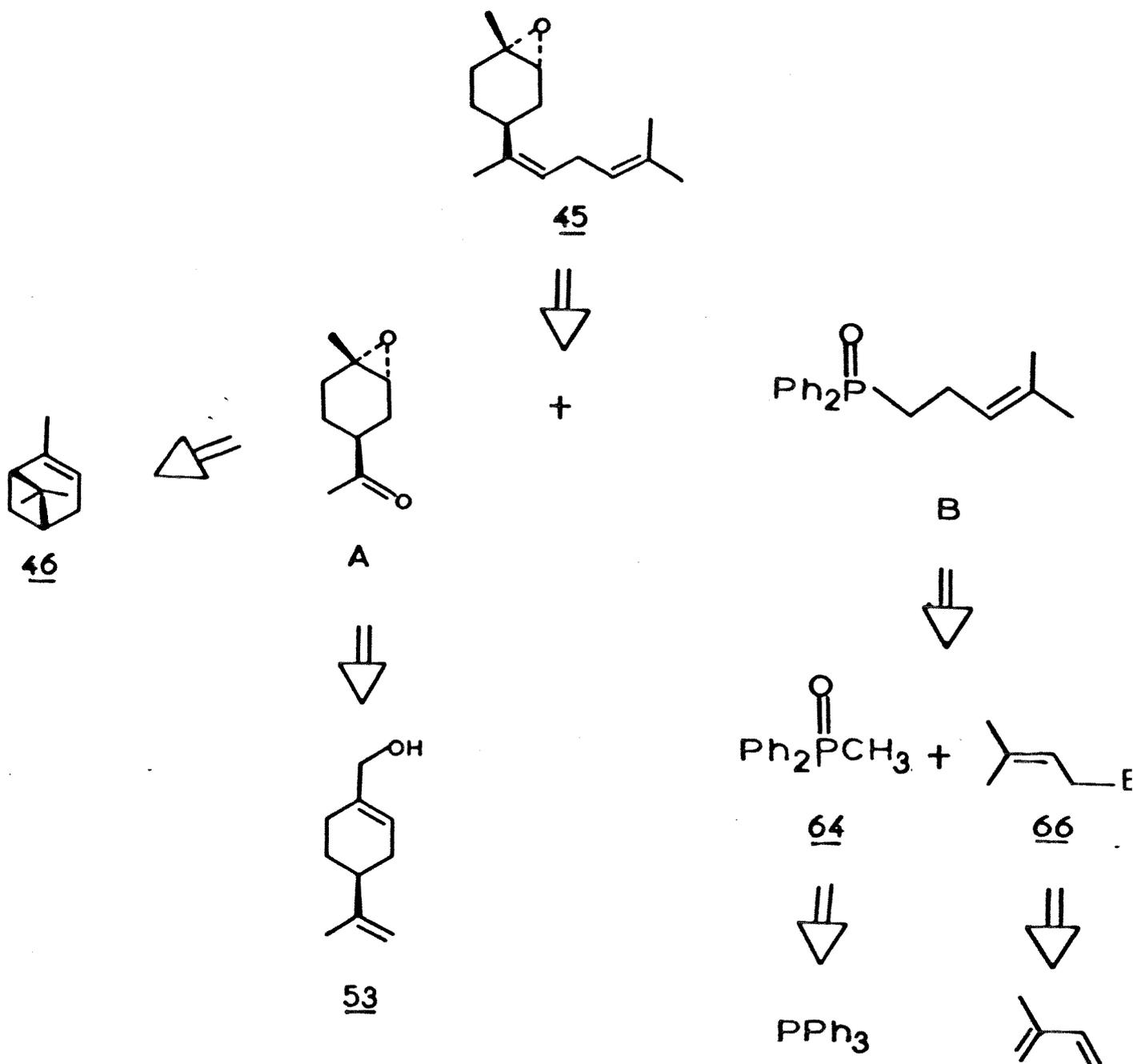
* O trabalho de Nicolaou^{34a} foi publicado depois de já termos desenvolvido parte deste projeto.

** Aqui estamos nos referindo ao *Nezara viridula* (L) encontrado no Brasil

feromônio para estudo de campo.

O esquema retrosintético proposto está colocado a seguir : (esquema 3)

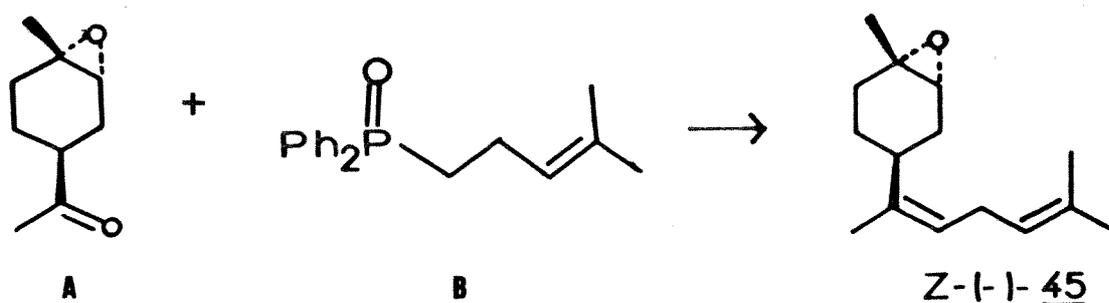
Esquema 3 - Retrossíntese para a preparação de (Z)-(1S,2R,4S)-(-)- 45 .



Como mostrado, a desconecção de ligações estratégicas com o mínimo de perturbações dos centros assimétricos existentes e a possibilidade de controle estereoquímico nas reações envolvidas foram os principais aspectos considerados na rota proposta

A preparação do composto 45 foi visualizada via uma síntese convergente, com formação da insaturação Z por acoplamento dos intermediários A e B (esquema 4)

Esquema 4 - Reação de acoplamento dos intermediários A e B



Considerando que reações de Wittig com sais de fosfônio e reações com sulfonas fornecem normalmente misturas das olefinas Z e E, muito difíceis de serem separadas no presente caso, foi escolhido para tal acoplamento uma reação tipo Horner-Wittig utilizando o fosfinóxido 68, já que é conhecido³⁵ que a mesma pode permitir a obtenção majoritária da olefina Z, sem misturas com a olefina E.

Uma discussão mais abrangente da seletividade da reação de Horner-Wittig, assim como a comparação com outros métodos de acoplamento, será feita posteriormente.

Para a preparação da porção cíclica da molécula, sugerimos como materiais de partida adequados aos nossos objetivos dois monoterpenos: o (1R)-(+)- α -pineno 46 ou álcool

(S)-(-)- perílico 53.

O (1R)-(+)- α -pineno 46 é um produto comercialmente disponível, extraído do óleo do pinheiro americano *Pinus halepensis*^{36a}. Este apresenta-se como precursor adequado, já que é conhecido que a ponte isopropilidênica sobre sua face β leva à obtenção estereoespecífica do epóxido α quando submetido à ação de perácidos³⁷, além de permitir, por abertura do ciclo butano, a obtenção de um intermediário já com a estereoquímica desejada em C-4³⁷ (numeração de esqueletos p-mentanos, como é o caso de **A**).

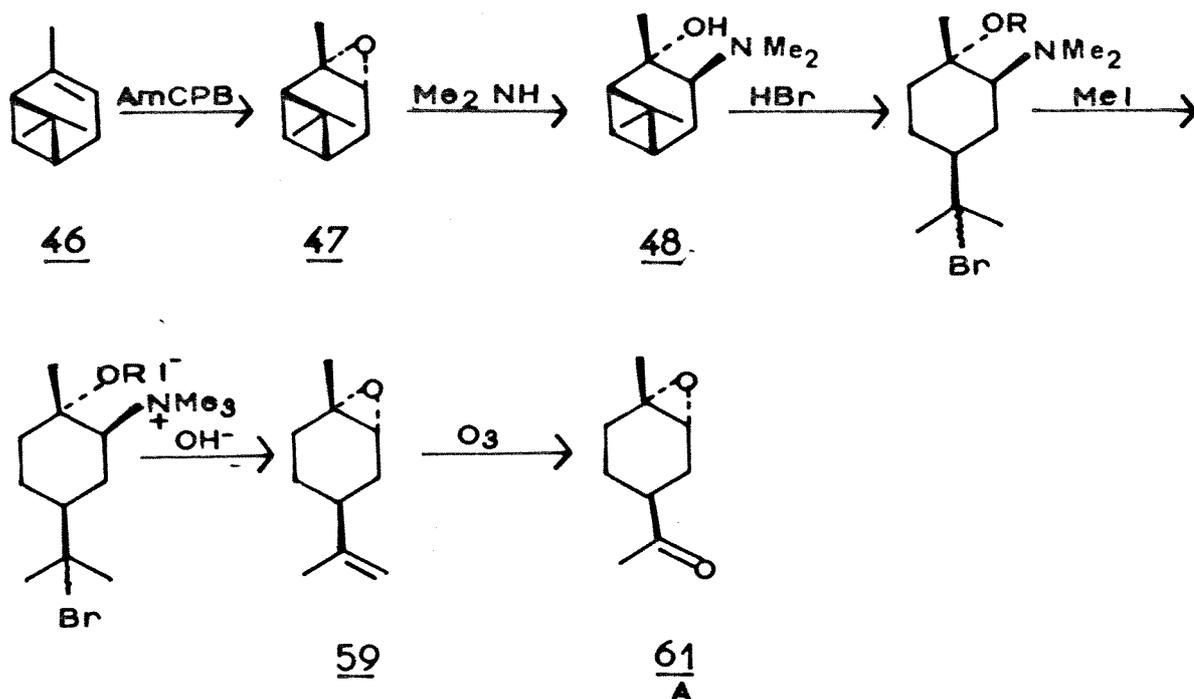
O outro material de partida escolhido foi o álcool (S)-(-)- perílico, também um produto comercialmente disponível, isolado da *Lavandula hybrida reverchon*^{36b}. Este pode ser obtido por via sintética a partir do β -pineno³⁸.

O álcool (S)-(-)-perílico 53 é um composto quiral, com a estereoquímica em C-4 correta para nossos objetivos, e que levaria igualmente ao intermediário **A**, pois permite a obtenção estereosseletiva do epóxido α desejado nos centros C-1 e C-2, quando submetido às condições de epoxidação assimétrica assistida por metal, pelo método desenvolvido por Sharpless e colaboradores³⁹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.1- ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DE A A PARTIR DO
(1R)-(+)- α PINENO 46

Tendo em mente os principais pontos já citados anteriormente, a nossa primeira proposta de síntese foi a partir do (1R)-(+)- α -pineno 46.



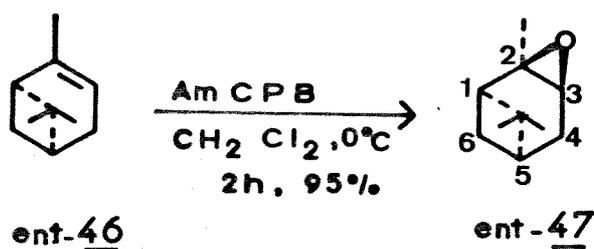
R = H ou
grupo protetor

Esquema 5 - Rota sintética proposta para a obtenção do intermediário A a partir de 46.

No Brasil o α -pineno mais abundante é o (1S)-(-)- α -pineno, isolado do óleo de terebentina, que por sua vez é extraído do *Pinus eliotti*⁴⁰.

Por uma questão de facilidade, decidiu-se testar esta sequência sintética primeiramente a partir do (1S)-(-)- α -pineno, o que levaria ao enantiômero do produto desejado, e só então, depois de comprovar a viabilidade da rota, ela seria repetida com o (1R)-(+)- α -pineno.

Trabalhando com o (1S)-(-)- α -pineno, enantiômero de 46 $[\alpha]_D = -50,6^\circ$ (c 1,15, CHCl_3), literatura^{41a} $[\alpha]_D = -50,7^\circ$ para pureza ótica de 98+% que será codificado como ent-46 a primeira etapa foi a epoxidação da olefina C2-C3.



Como já foi ressaltado, a ponte isopropilidênica sobre a face α desse composto deve levar à obtenção estereoespecífica do epóxido β , quando este é submetido à ação de perácidos, e no caso foi utilizado o ácido metacloroperbenzóico³⁷. A reação foi feita sob atmosfera de argônio a 0°C , e que após tratamento adequado e purificação o β epóxido ent-47 foi obtido em 95% de rendimento.

O produto foi caracterizado por análise de seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H (E. 1) o qual apresentou um singlete a δ 1,28 referente aos prótons do grupo metil ligado ao epóxido (C-2), e um multiplete a δ 2,85 relativo ao próton do carbono ligado ao heteroátomo.

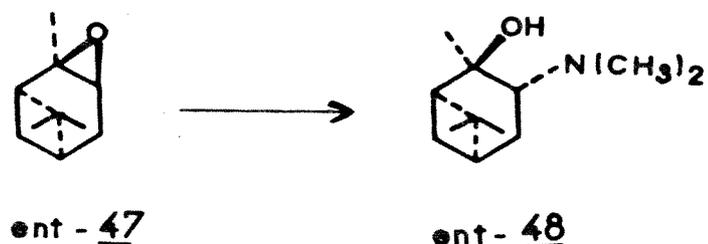
Comparando os dados do produto obtido com aqueles do material de partida, notou-se o desaparecimento do sinal a δ 1,65

característico dos prótons metílicos ligados ao carbono olefínico (C-2) e do sinal a δ 5,18 relativo ao próton olefínico.

O produto apresenta rotação ótica $[\alpha]_D = -63^\circ$ (puro), concordante com o descrito na literatura⁴² ($[\alpha]_D = -64^\circ$ (puro)).

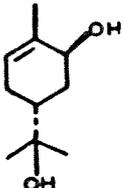
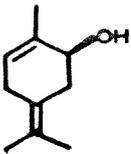
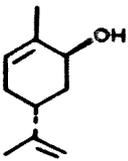
A etapa seguinte seria a abertura do ciclobutano, que daria origem ao grupo isopropil em C-4, precursor da cadeia lateral insaturada no produto final (equivalente à C-5 no esqueleto pinano).

Para tanto, necessitaríamos de tratamento em meio ácido³⁷. Todavia, em presença de epóxidos, esta reação certamente levaria a produtos laterais devido a abertura do oxirano e a rearranjos. Deste modo, propusemos inicialmente a proteção deste epóxido na forma de um amino álcool como ent-48 que possibilitaria, numa etapa posterior, a regeneração do epóxido por tratamento do respectivo sal de amônio em meio básico, como indicado no esquema 5. Esta sequência foi baseada em procedimento descrito na literatura⁴³ para a preparação de óxidos de limoneno puros a partir de limoneno.



Os resultados das reações efetuadas para a proteção do epóxido estão sumarizados na tabela 4 :

Tabela 4 : Resultados de reações para a obtenção de amino-álcoois a partir de ent-47

Reagentes	condições de reação		Resultados	
	Temperatura	Tempo		
(CH ₃) ₂ NH (sol. aq. 33%)	refluxo	6 h.	 <u>49</u> (35%)	 <u>50</u> (15%)
	130°C (ampola selada)	5 h.		
(CH ₃) ₂ NH (sol. aq. 33%) em DMF	130°C (ampola selada)	5 h.	 <u>51</u> (14%)	

Nas tentativas de conseguir ent-48 a partir de ent-47, submetemos o epóxido a reação com dimetilamina (33% sol. aquosa), primeiramente em refluxo e depois sob aquecimento em ampola selada. Dois produtos foram isolados sendo que o majoritário, mais polar, foi identificado como um composto proveniente da abertura do ciclobutano e do anel oxirano, o trans-sobrerol 49.

Este produto foi caracterizado por análise de seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H e E.M., e comparação desses e das constantes físicas (p.f. e α_D) com aqueles descritos na literatura^{44,45}.

O espectro de infra-vermelho (E. 2) apresentou fortes absorções em 3280 e 3340 cm⁻¹ características de grupos hidroxilas.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 3) apresentou dois singletos

em δ 1,20 e 1,22 relativos aos prótons das metilas ligados ao carbono carbinólico (CH_3 -9 e 10) e um singlete em δ 1,80 característico de prótons metílicos ligados ao carbono olefínico. Além disso, apresentou um duplo dubleto a δ 4,05 devido ao próton carbinólico alílico e um multiplete a δ 5,57 característico de próton olefínico em ciclo.

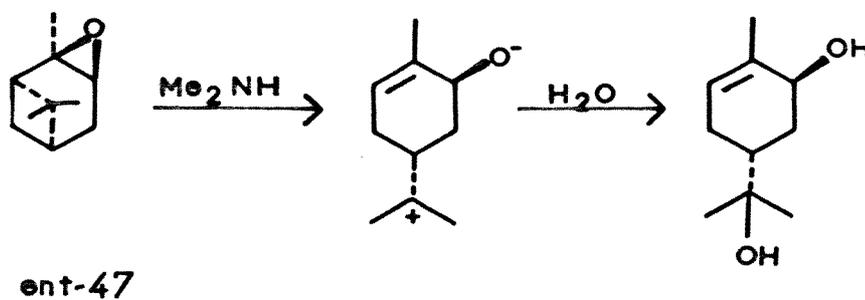
O espectro de massa (E. 4) apresentou um sinal referente ao íon molecular M^+ 170, além do pico indicando perda de água m/z 152.

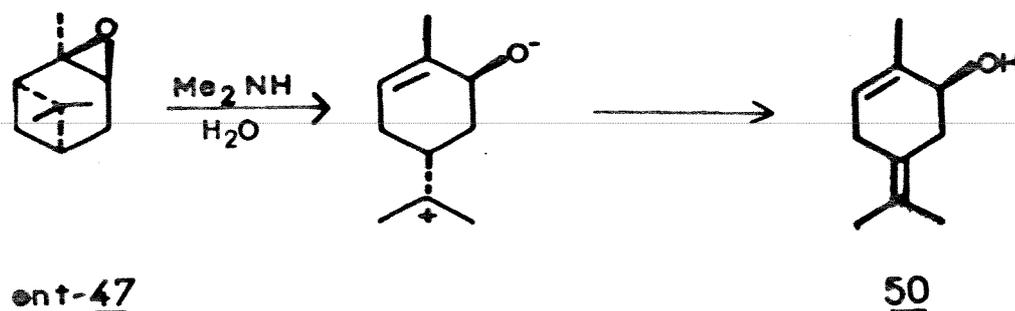
Os dados das constantes físicas ponto de fusão 147 - 148°C , e rotação ótica $[\alpha]_D = -148^\circ$, foram concordantes com aqueles descritos na literatura⁴⁵ (148 - 149°C e rotação ótica $[\alpha]_D = -150^\circ$) para o (-)-trans-sobrerol 49.

O outro produto menos polar isolado desta reação, 50 foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H (E. 5), o qual apresentou em δ 1,65 e 1,70 (3H e 6H, respectivamente) dois singletos característicos de prótons de metilas ligadas a carbonos olefínicos, e dois multipletos em δ 3,8 e 5,1 relativos ao próton carbinólico e ao próton olefínico, respectivamente, além dos prótons do anel.

Essa atribuição e proposição de estrutura foi feita com base em modelos como o trans sobrerol 49 e o terpinoleno⁴⁶. Já que não foi possível a realização de outras análises, a estrutura deste composto 50 fica apenas como sugestão.

Um provável mecanismo para a obtenção de 49 e 50 é :





Com base nos produtos formados 49 e 50 observou-se que a dimetilamina não estava agindo como nucleófilo, e que os longos tempos de reação estavam favorecendo abertura do ciclo butano e ataque da água. Portanto, resolveu-se usar N,N dimetilformamida como solvente para tentar diminuir o tempo reacional e favorecer reações S_N2 .

As condições em que a reação foi feita estão na tabela 4. Como resultado dessa tentativa, foi obtido novamente um produto proveniente da abertura do ciclo butano e concomitante abertura do epóxido, o trans - carveol 51.

O produto foi caracterizado com base nos seus dados espectrocópicos de I.V. e R.M.N.¹H, e na constante física α_D .

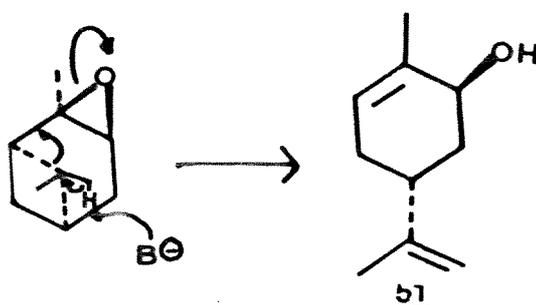
O espectro de infra-vermelho (E. 6) apresentou uma forte absorção em 3360 cm^{-1} , característica do grupo hidroxila, uma absorção fraca em 3082 cm^{-1} , característica de deformação axial de C-H em olefinas, e em 1646 cm^{-1} uma absorção moderada relativa à $\text{C}=\text{C}^{36c}$.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 7) mostrou um singlete em δ 1,73 (6H) característico de prótons metílicos sobre olefinas, um sinal em δ 3,88 relativo a próton carbinólico, um singlete largo em δ 4,62 (2H) próprio de prótons metilênicos ligados à duplas terminais e um multiplete em δ 5,48 devido ao próton olefínico do cicloexeno^{36c}.

O valor da rotação ótica $[\alpha]_D = -212,2^\circ$ foi concordante com aquele descrito na literatura^{36c} $[\alpha]_D = -217,1^\circ$ (puro) para o

trans-carveol 51.

A obtenção deste último produto nas condições descritas (tab.4) pode ser o resultado da simples ação de uma base sobre o óxido de α pinano. É conhecido da literatura⁴⁷, que a ligação C1-C7 do pineno é análoga à uma dupla ligação devido à deslocalização de elétrons causada pela tensão do ciclobutano. Portanto, esta reação poderia ser explicada pelo esquema clássico de transposição anionotrópica, como indicado a seguir :



Como pode se verificar, em nenhuma das tentativas efetuadas conseguimos detectar a formação do produto desejado α -amino-álcool ent-48.

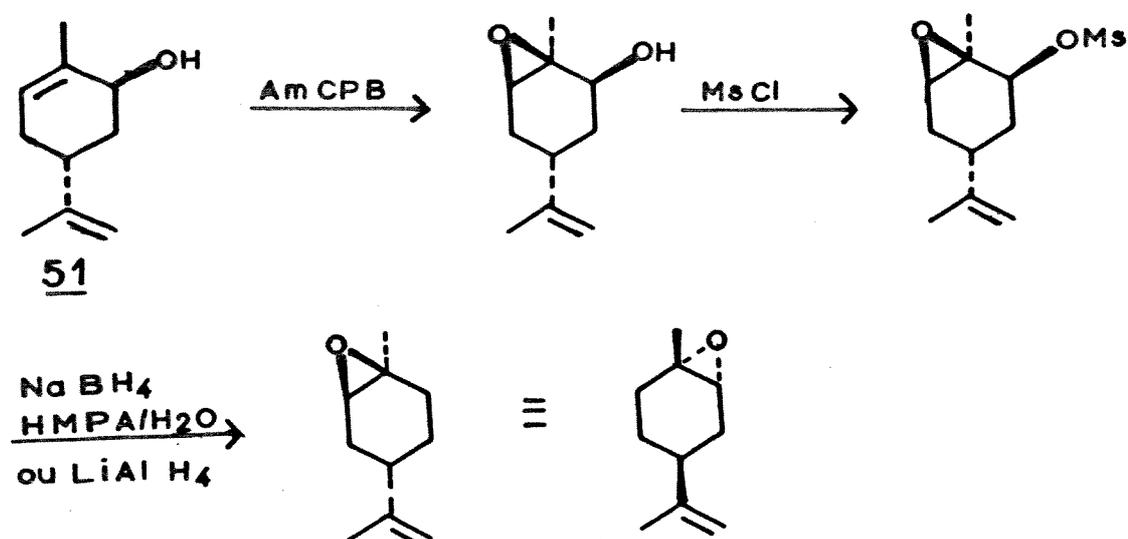
Os resultados apresentados até agora evidenciam a dificuldade em se conseguir a abertura do anel oxirano de ent-47 em meio básico, mantendo-se o ciclobutano intacto. Uma explicação para tal fato pode ser que a ponte isopropilidênica sobre a sua face α deve dificultar enormemente a aproximação do nucleófilo sobre C-3 por este lado, fazendo com que o sítio de ataque preferencial seja a própria ponte isopropilidênica.

Vale salientar aqui, que as únicas referências encontradas na literatura⁴⁸ sobre a síntese de trans-amino-álcoois na série de pinanos envolve a oximação do 2- α -hidroxipin-3-ona, seguida de redução da oxima com Níquel de Raney, em reações difíceis e de baixo rendimento.

Vale ainda lembrar, que os métodos mais eficientes para a preparação de uma grande variedade de derivados de p-mentenos puros, como 49, 50 e 51 envolvem catálise ácida em óxidos de

pinanos³⁷.

Retornando aos nossos objetivos de síntese, consideramos que o trans-carveol 51 apesar de ter sido obtido de forma inesperada, poderia ser bastante útil, desde que, por manipulação adequada, possibilitaria a obtenção do óxido de limoneno desejado (esquema 6) de forma estereosseletiva e direta, isto é, permitiria a obtenção de óxido de limoneno diretamente a partir do (1S)-(-)- α -pineno ent-46



Esquema 6 : Obtenção do óxido de limoneno 59 partir de ent-46

Desse modo, foi feita uma outra reação, só que utilizando como base trietilamina em N,N, dimetilformamida . A reação foi mantida em refluxo por 5 dias, e após extração e purificação forneceu também o trans-carveol 51 num rendimento de 57% .

Verificou-se que o rendimento para a obtenção de trans-carveol 51 aumentou consideravelmente, porém o tempo de reação foi muito longo, e decidiu-se então otimiza-lo usando para tanto a irradiação em microondas como fonte de energia.

Sabe-se da literatura⁴⁹⁻⁵², que irradiações por

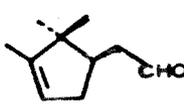
microondas vêm sendo usadas em síntese orgânica, como técnica alternativa a métodos térmicos convencionais. As vantagens de utilização desta metodologia são relacionadas à redução no tempo de reação, maiores rendimentos e reações mais limpas, com diminuição de produtos laterais e/ou de produtos de decomposição⁵³.

Para tais reações são normalmente utilizados fornos de microondas de uso doméstico, com frequência de irradiação de 2450 MHz⁵³.

A escolha dos solventes para reações em forno de microondas é muito importante. É conhecido que tais reações são favorecidas por solventes de alto ponto de ebulição e altas constantes dielétricas (capacidade pelo qual o solvente é polarizado naquele campo)⁵⁴. Solventes com tais características, como por exemplo a N,N-dimetilformamida (p.e. 153^o, $\epsilon = 36,7$), aquecem rapidamente (alcançam 131^oC após 1 min. de aquecimento em potência de 560 W⁵⁴) e desenvolvem pouca pressão, quando comparados a outros solventes orgânicos. Desse modo, podem ser considerados como mais seguros para tais tipos de reações, desde que utilizados em quantidades adequadas (aproximadamente 10% do volume total do recipiente reacional⁵⁴).

Assim, a reação foi feita em ampola de Teflon (considerados como um dos melhores recipientes para reações em microondas) selada, e D.M.F. foi utilizado como solvente.

As condições de reação foram as seguintes :

Reagentes	condições da reação	Resultados
<u>ent-47</u> ET ₃ N, DMF	forno de microondas potência média (390 W) 40 min.	 <u>52</u> (40%)

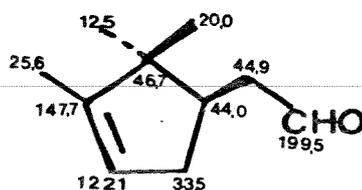
A reação foi conduzida intercalando períodos de irradiação e de repouso da amostra no forno e após tratamento e purificação forneceu um produto que, por análise dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C, foi caracterizado como sendo um aldeído com 10 carbonos, contendo uma insaturação trissubstituída em ciclo.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 8) apresentou um sinal na forma de singlete em δ 9,83, região característica de prótons de aldeído, um singlete largo em δ 5,25 e em singlete em δ 1,64 que confirmam a insaturação do ciclo.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 9) mostrou tratar-se somente de um produto, já que o mesmo apresentou 10 sinais.

Um aldeído bastante conhecido, normalmente proveniente do rearranjo do óxido de α -pineno sob condições ácidas, é o canfolenaldeído 52.

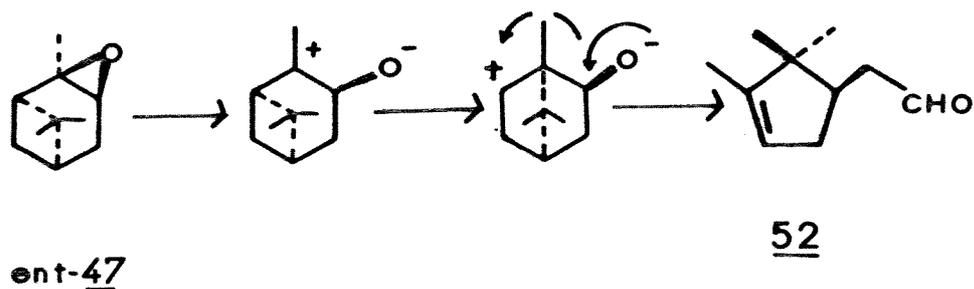
Apesar de termos trabalhado sob condições básicas, nossas análises sugeriam esse composto, o que foi confirmado por comparação com os dados descritos na literatura^{55,56}.



$\alpha]_D +3^0$ (c.2,0, CHCl_3)

$\alpha]_D$ lit⁵⁶ $-3,1^0$ (para o seus enantiômero)

O mecanismo para explicar a formação desse produto pode ser visualizado como um simples rearranjo do epoxi pinano quando submetido à temperaturas muito altas.

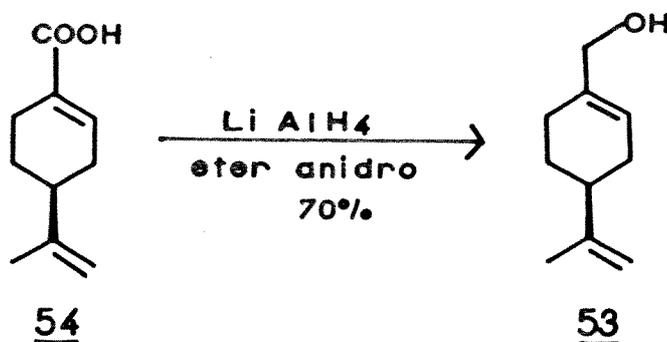


Embora não tendo obtido o produto desejado 51, e o aldeído 52 não sendo de interesse para a síntese em questão, o mesmo pode ser considerado como um intermediário importante em síntese orgânica e a sua obtenção por esse método se revelou bastante simples e econômica.

Mesmo sabendo que com o trans-carveol 51 chegaríamos à epoxi-cetona 61, como mostrado no esquema 6, não foi possível, em diversas tentativas, otimizar sua obtenção. Deste modo decidimos optar pela outra rota, a partir do álcool perílico, a qual será discutida a seguir.

1.2- ROTA SINTÉTICA PARA A OBTENÇÃO DE A A PARTIR DO ÁLCOOL (S)-(-)-PERÍLICO 53

Quando se começou a trabalhar nesta rota não dispúnhamos do álcool-(S)-(-)-perílico 53, então este foi preparado por redução do ácido (S)-(-)-perílico * 54 ($[\alpha]_D = -102,0$ (c.2,0, MeOH), p.f. = 129 - 131°C, Aldrich) com LiAlH_4 em éter anidro :



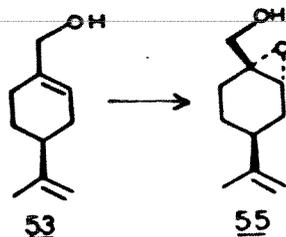
O produto obtido, após purificação em coluna cromatográfica, foi caracterizado pela análise de seus dados espectroscópicos e da constante física α_D ($[\alpha]_D = -76^0$) os quais foram concordantes com aqueles descritos na literatura^{36b} para o álcool (S)-(-)-perílico 53.

Aqui vale salientar que nesta reação não detectamos nenhum produto de redução 1,4 do ácido α, β -insaturado.

A próxima etapa desta rota seria a obtenção do

*
 Tanto o ácido (S)-(-) perílico 54⁵⁷ quanto o álcool (S)-(-) perílico 53³⁸ também podem ser obtidos por via sintética a partir do β pineno.

epoxi-álcool 55 com a estereoquímica desejada 1R,2R .

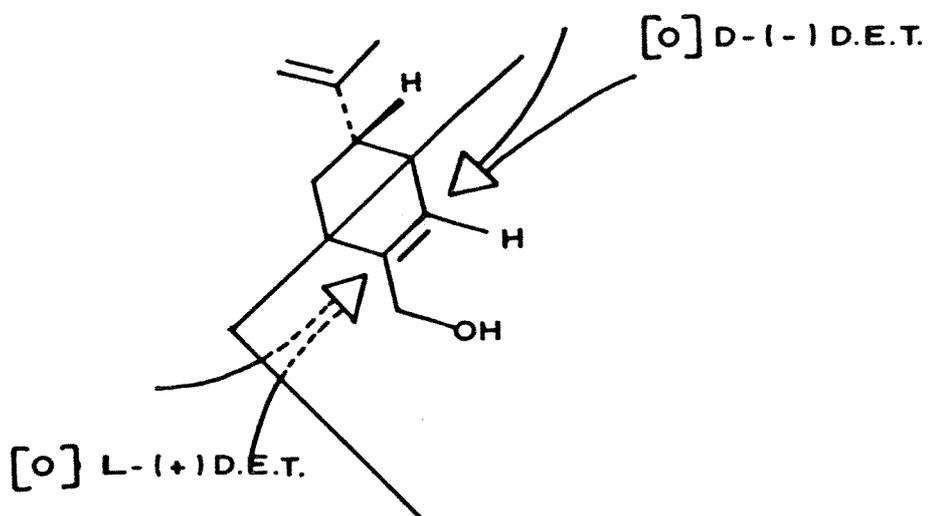


Por se tratar de um álcool alílico, este foi submetido a condições de epoxidação assimétrica assistida por metal pelo método desenvolvido por Sharpless e Katsuki, conhecido como epoxidação de Sharpless^{39, 58-62}

Neste método o álcool alílico reage com o hidroperóxido de t-butila na presença de isopropóxido de titânio (IV) e de D-(-) ou L-(+) tartarato de dietila, provenientes do ácido tartárico não natural e natural, respectivamente.

A direção do ataque na ligação dupla do álcool alílico é prevista pela escolha do tartarato de dietila que, juntamente com o isopropóxido de titânio, formam o chamado catalisador quiral ativo^{58,59}.

No caso em questão, um epóxido α do álcool (S)-(-) perílico pode ser obtido em alta pureza ótica pela utilização do D-(-)- tartarato de dietila ((D)-(-)-D.E.T.)⁵⁹

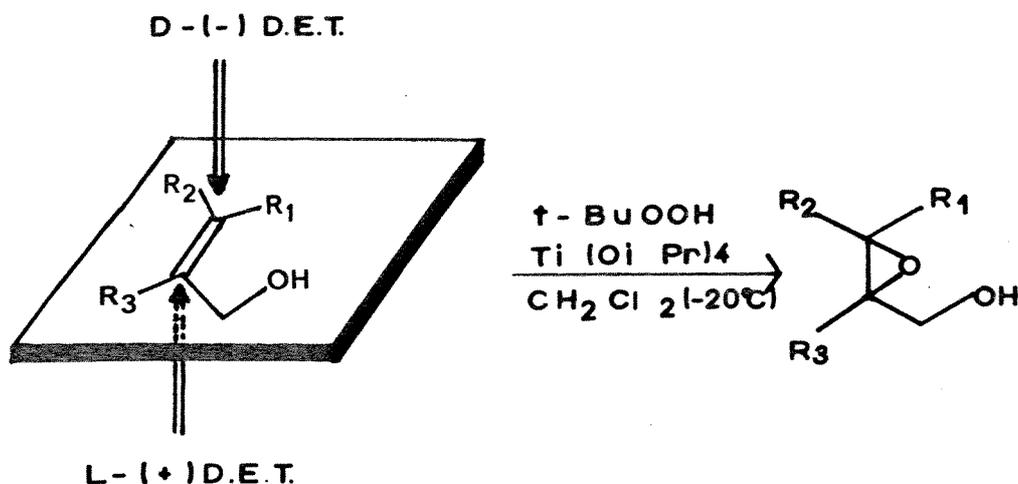


Antes de discutirmos os resultados das reações testadas, faremos uma breve apresentação dos principais pontos envolvidos na epoxidação assimétrica pelo método de Sharpless.

Epoxidação assimétrica é um atrativo em síntese orgânica, visto que pode criar simultaneamente dois centros quirais numa mesma reação, com alta estereosseletividade e em bons rendimentos^{60,61}.

Como já indicado, o método de epoxidação desenvolvido por Sharpless e Katsuki envolve o uso de complexos formados pela mistura de tetraalcóxidos de titânio com tartaratos de dialquilas e um hidroperóxido de alquila (normalmente hidroperóxidos de t-butila -TBHP-) como oxidante, em solventes orgânicos apolares (normalmente cloreto de metileno).

A seletividade é dada pelo esquema abaixo : (esq. 7)



Esquema 7 : Epoxidação assimétrica de álcoois alílicos primários.

Donde admite-se que para um dado tartarato o sistema transfere o epóxido na mesma enantioface da olefina independentemente da olefina. Assim, quando a unidade olefínica está no plano do desenho, como mostrado acima, o uso de (+) tartarato leva a epoxidação da face inferior, entretanto se (-)

tartarato for usado, leva à epoxidação da face superior.

Catalisadores de Ti (IV), assim como outros bons catalisadores de epoxidação, tais como, vanádio (V), molibdênio (VI) e tungstênio (VI) são caracterizados como sendo ácidos de Lewis, existentes em seu mais alto estado de oxidação (d^0), têm um baixo potencial redox e são lábeis para substituição dos ligantes alcóxidos⁶².

A diferença importante entre Ti (IV) e esses outros catalisadores é que espécies titânio participam com quatro ligações covalentes, as quais são exatamente o número requerido para reações de epoxidações, além de possuírem uma química de coordenação flexível, podendo acrescentar mais ligantes^{39,59}.

De acordo com Sharpless e colaboradores o catalisador quiral é um dímero em solução consistindo de dois tartaratos de alquila ligados covalentemente através das suas funções hidroxilícas aos dois titânios. (fig. 1)⁶³.

Na reação de epoxidação o álcool alílico e o hidroperóxido são ligados nos outros dois centros do titânio. Assim, o centro do catalisador deve ter habilidade para aceitar até seis ligações com o oxigênio para promover a epoxidação.

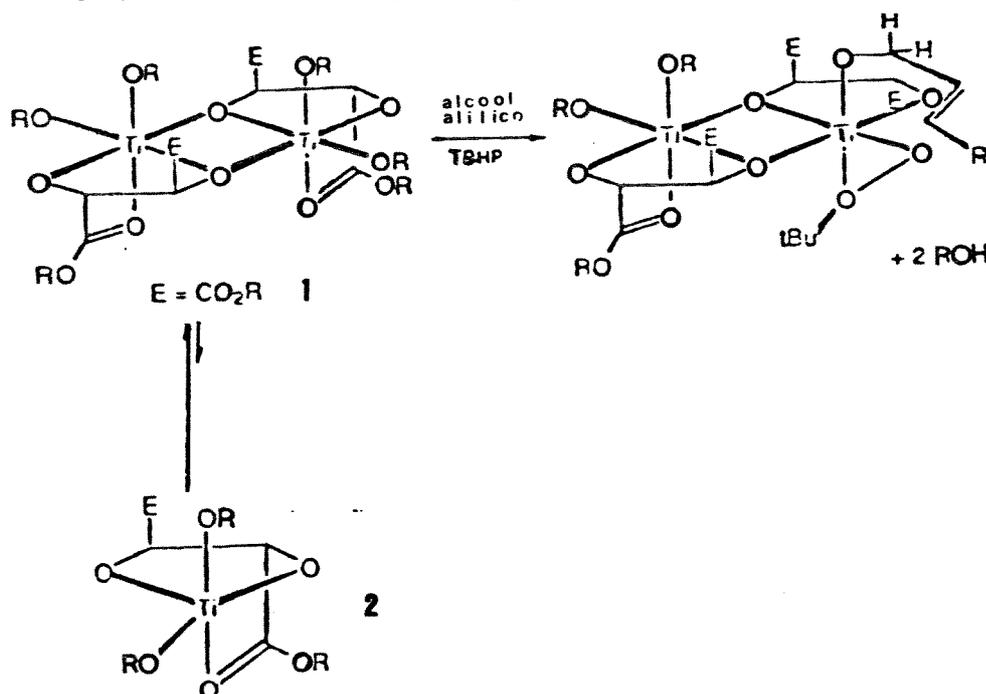
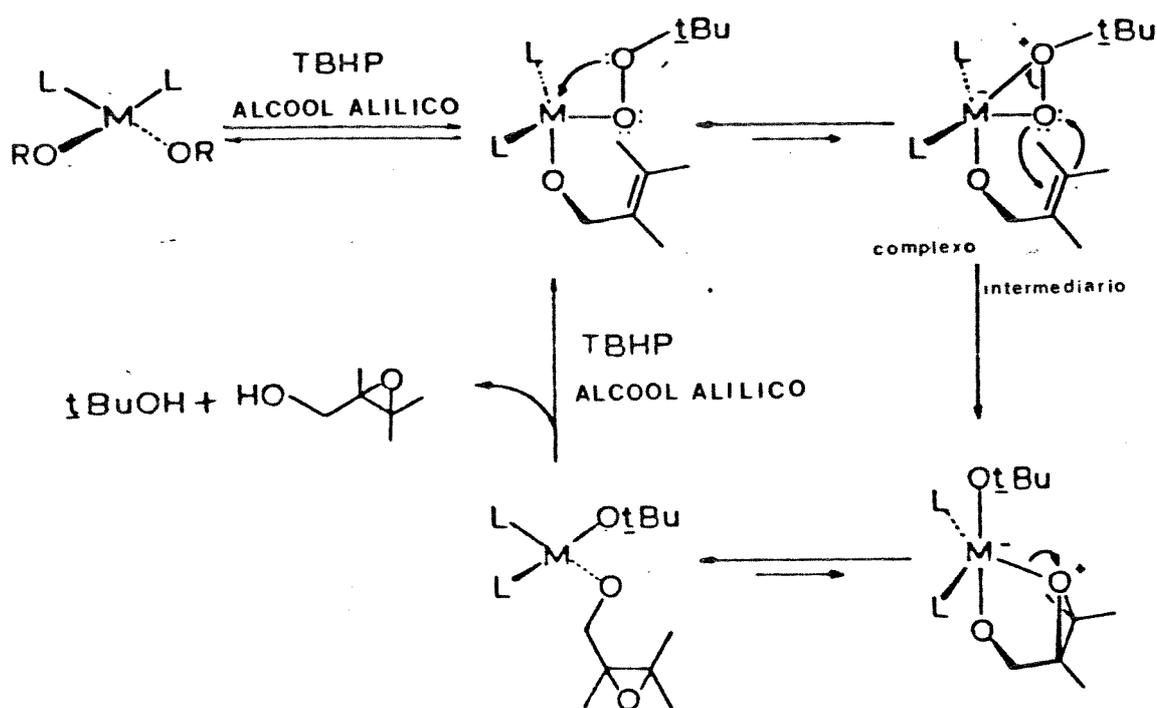


Figura 1 : catalisador quiral (dímero)

Sharpless e colaboradores admitem que o dímero de tartarato de titânio confere consistente seletividade para uma variedade de substratos em virtude de uma combinação de fatores estereoeletrônicos e estéricos.^{64,65}

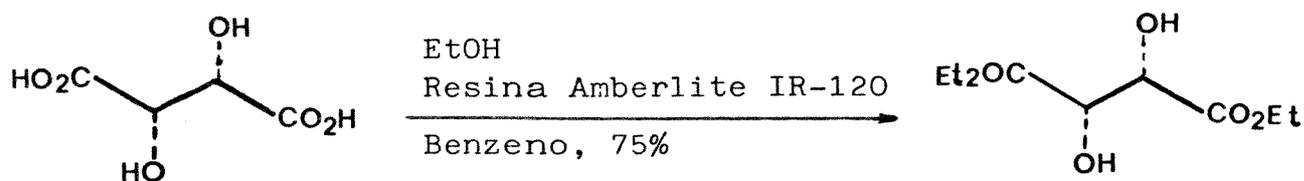
Assim, num processo reacional cíclico⁶⁶, o catalisador quiral covalentemente ligado com o alquil peróxido e com o álcool alílico ativa o peróxido e organiza o substrato para a epoxidação via um complexo intermediário⁶⁷. (esquema 8).



Esquema 8 : Mecanismo para epoxidações com hidroperóxido de t-butila catalisadas por metal.

Outras proposições de estrutura do catalisador quiral e mecanismo para esta reação têm surgido⁶⁸. No entanto, como afirma o próprio Sharpless⁶⁴, evidência suportando uma única hipótese com exclusão das demais ainda não foi conseguida.

Para a reação de epoxidação do álcool (S)-(-)-perílico 53 necessitaríamos do (D)-(-)-tartarato de dietila e este foi preparado por esterificação do ácido (D)-(-)-tartárico com álcool etílico em presença de resina ácida Amberlite IR 120, segundo um procedimento da literatura⁶⁹ para a obtenção de (+)-tartarato de dibutila.



O produto obtido foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H e da constante física α_D ($[\alpha_D] = -8,5^0$, puro), que comparados com aqueles descritos para o D-(-)-tartarato de dietila mostraram-se totalmente concordantes ($[\alpha_D] = -8,5^0$)^{41b}.

Com o objetivo de se chegar às melhores condições para a reação de epoxidação assimétrica, foram feitas várias reações testes, inclusive usando quantidades catalíticas de tartarato de dietila e de isopropóxido de titânio. Segundo referências da literatura^{70,71}, reações de Sharpless catalíticas podem ser vantajosas pelos fatores economia, facilidade de tratamento do meio reacional e possibilidades de derivatizações in situ. Os resultados estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5 : Alguns testes feitos para a reação de epoxidação de Sharpless.

Proporção entre os reagentes Ti(OiPr) ₄ : (-)DET:t-BuOOH	condição de reação		Resultados
	Temperatura (°C)	Tempo horas	
1- 1,1 : 1,1 : 2 ⁵⁸	-20	2	9,5% de <u>55</u> [α] _D -30,9 ⁰
2- 1,1 : 1,1 : 2 ⁷²	-20	2	93% de <u>55</u> [α] _D -55,5 ⁰
3- 0,05 : 0,09 : 2 ⁷⁰	-20	15	20% de <u>55</u> [α] -48,5 ⁰
4- 0,51 : 0,81 : 2 ⁷⁰	-20	5	47% de <u>55</u> [α] _D -53,2 ⁰
5- 0,51 : 0,81 : 2 ⁷⁰	-20	15	47% de <u>55</u> [α] _D -54,3 ⁰

1- tratamento do meio reacional : sol. ácido tartárico 10%

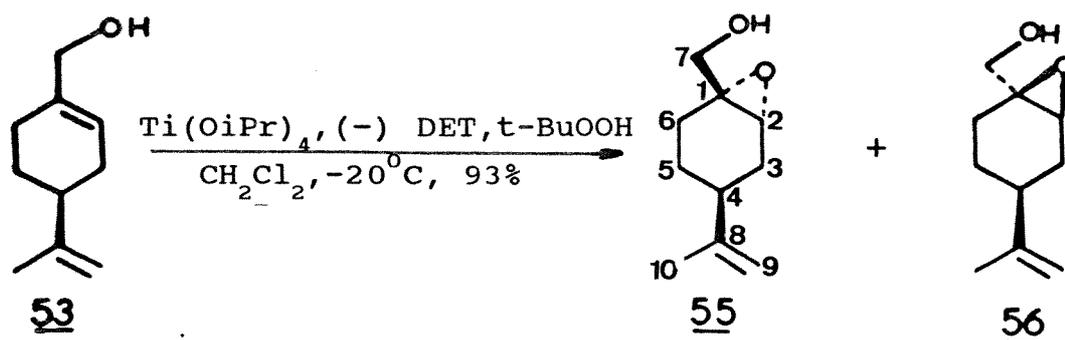
2- tratamento do meio reacional : Me₂S, depois sol.aq. KF 5%

As reações conduzidas com quantidades catalíticas de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ e D-(-)-D.E.T. não apresentaram bons rendimentos, nem quando foi utilizada peneira molecular no meio reacional.

Isto se deve especialmente ao fato de que, sob condições de epoxidação catalítica, qualquer umidade ou impureza dos reagentes pode levar à destruição completa do catalisador, e isto se torna mais crítico ao se trabalhar com quantidades pequenas de material.

Dos resultados apresentados na tabela 5, as melhores condições para esta reação foram quando se utilizou quantidades estequiométricas de reagentes e tratamento como o indicado na entrada 2, e assim sendo optou-se por este procedimento.

Segundo vários artigos do próprio Sharpless^{71,73}, a melhor seletividade em epoxidações assimétricas parece ter sido encontrada quando a relação titânio/tartarato é de $1:\geq 1,2$, no entanto no nosso caso essas proporções não pareceram influenciar tanto nos resultados, e portanto mantivemos a relação 1:1 entre titânio/tartarato.



O produto foi isolado e caracterizado por seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H, R.M.N.¹³C e da constante física α_D , além de ser analisado por cromatografia gasosa.

O espectro de I.V. (E. 12) mostrou uma forte absorção em

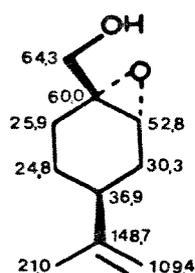
3420 cm^{-1} característica de grupos hidroxila e uma absorção moderada em 1646 cm^{-1} relativo à insaturação terminal C=C.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 13) apresentou um singlete em δ 1,70 característico de prótons da metila C-10 ligada ao carbono olefínico, em δ 3,36 um tripleto relativo ao próton do C-2 ligado ao heteroátomo ($J= 1,7$ Hz), em δ 3,57 e 3,68 sistema AB referente aos dois prótons carbinólicos (H-7) com constante de acoplamento de 12,2 Hz, e em δ 4,68 e 4,73 dois singletos relativos aos prótons metilênicos de carbono insaturado.

Pode-se perceber por este espectro pequenos sinais referentes ao outro epóxido isomérico, o epóxido β 56, no entanto a superposição de sinais não nos permitiu, neste ponto, tirarmos conclusões sobre a seletividade da reação.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 14) indica também a grande predominância de um único isômero, já que o mesmo mostrou 10 sinais intensos. Através dos valores de deslocamentos químicos, e com auxílio de espectro de DEPT e de alguns modelos da literatura⁷⁴ pode-se atribuir todos os sinais para o composto 55.

Os dados de R.M.N.¹³C de compostos modelo⁷⁴ foram utilizados somente para as atribuições dos carbonos CH₂ do anel.



55

Em todos os testes que nos levaram ao isolamento de 55, este foi submetido à análise por cromatografia gasosa, e foram verificados dois picos com tempos de retenção muito próximos ($tr=$

8,50 e $t_r = 8,65$). O melhor resultado foi o da reação indicada, que apresentou uma proporção dos dois picos de 94,5 : 5,5. Os dois picos devem corresponder aos dois isômeros esperados na reação de epoxidação sendo que o majoritário deve ser o epóxido α 55. (fig. 2)

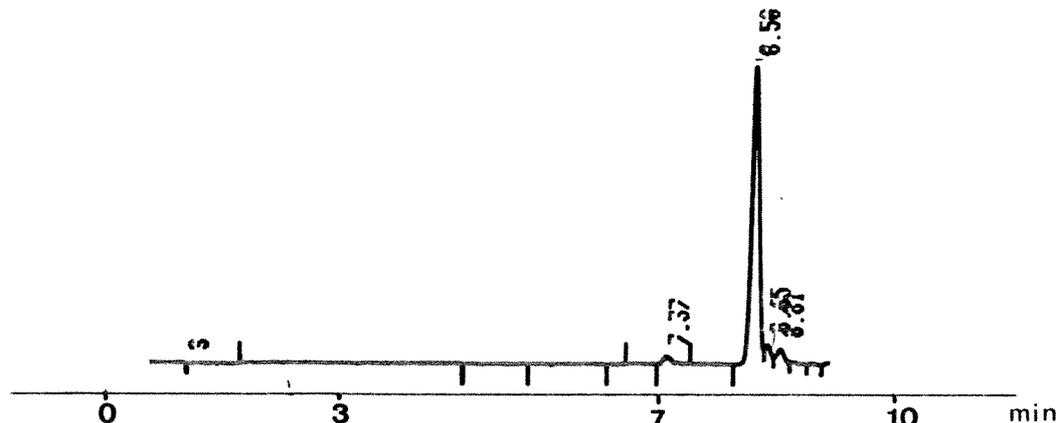


Figura 2 : Cromatograma da reação 2 da epoxidação de Sharpless.

Para a verificação desta hipótese, foi feita uma epoxidação com o álcool (S)-(-)-perílico utilizando, como oxidante, o ácido m-cloroperbenzóico. A reação foi conduzida à 0°C e, após purificação por coluna cromatográfica, forneceu um produto homogêneo por C.C.D., cujos dados espectroscópicos (R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C) e de cromatografia gasosa mostraram tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros .

O espectro de R.M.N.¹H (E. 15) apresentou o mesmo perfil do espectro de R.M.N.¹H do produto vindo da reação de epoxidação assimétrica (E. 13), no entanto com sinais adicionais.

No espectro de R.M.N.¹H da reação de epoxidação de Sharpless (E. 13), o sinal em δ 3,36 referente ao próton H-2 de 55 aparece como um tripleto largo ($J = 1,7$ Hz), enquanto no espectro de R.M.N.¹H da mistura de epóxidos α e β (E. 15), além do sinal em δ 3,36 aparece também um sinal em δ 3,29 como um dubleto com constante de acoplamento de 5,7 Hz. Pela integração desses sinais

podemos verificar uma relação de aproximadamente 1:1 entre os dois compostos.

Através de modelos, verificou-se que a molécula apresenta uma conformação pseudo cadeira semi rígida, devido ao grupo isopropileno em C-4, assim, para o epóxido α , têm-se que o próton H-2 forma um ângulo de aproximadamente 45° com os prótons vicinais H-3pseudoeq. e H-3pseudoax., mostrando assim um tripleto em δ 3,36.

Para o epóxido β têm-se que o H-2 forma um ângulo de cerca de 90° com o H-3pseudoax., cujo acoplamento pela equação de Karplus é zero e um ângulo de cerca de 20° com H-3pseudoeq., mostrando assim um dubleto em δ 3,29 com constante de acoplamento de 5,7 Hz.

Através de cálculos teóricos, utilizando programa de mecânica molecular, PCMODEL^{74c}, verificou-se que as duas conformações mais estáveis para os dois epóxidos são aquelas mostradas na figura 3, com os ângulos diedros também concordantes com os sugeridos pelos valores das constantes de acoplamento nos espectros de R.M.N.¹H.

$$\hat{\text{ângulo diedro}} \text{H}_2\text{H}_{3\text{ax}} = 27^\circ$$

$$\hat{\text{ângulo diedro}} \text{H}_2\text{H}_{3\text{eq}} = 140^\circ$$

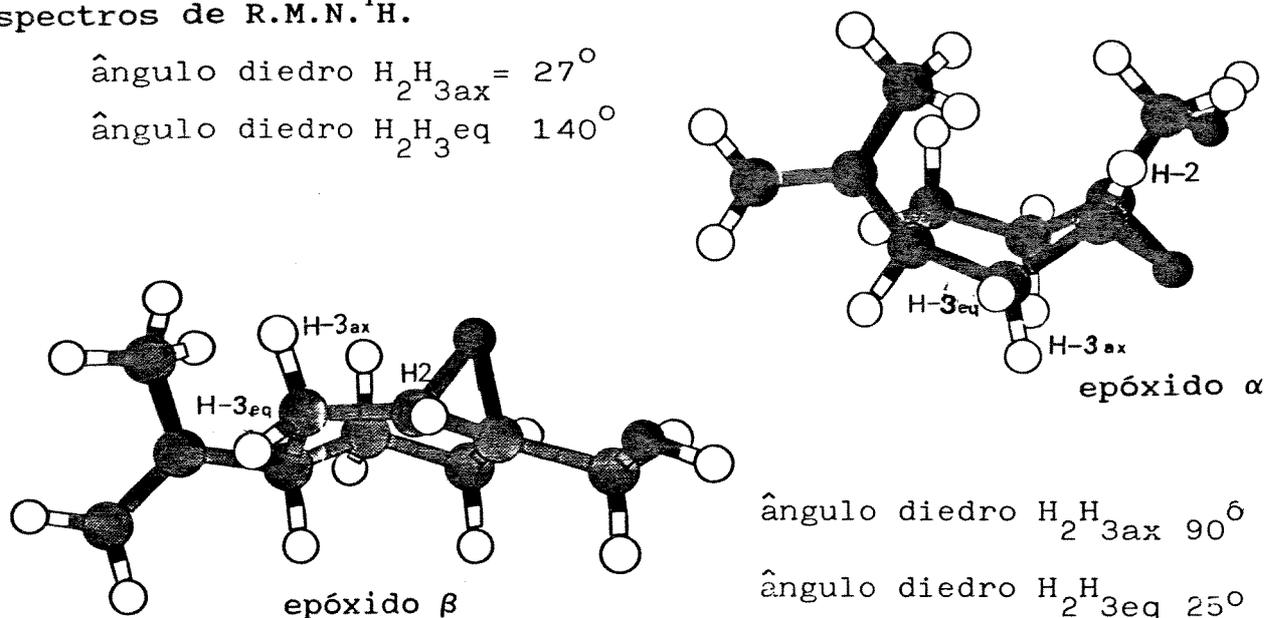
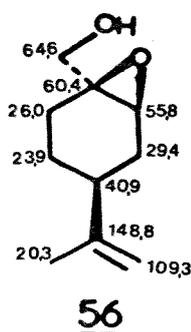


Figura 3 : Conformações de mais baixa energia PCMODEL

Pelo espectro de R.M.N. ^{13}C (E. 16) verificou-se 20 sinais de intensidade bastante próximas. Por comparação e subtração dos sinais obtidos anteriormente na reação de epoxidação de Sharpless foi atribuído os sinais para o outro diastereoisômero.



Comparando os sinais dos deslocamentos químicos do espectro de R.M.N. ^{13}C para os dois isômeros, constatou-se uma grande variação (4 ppm) para o carbono metínico C-4 e para o carbono C-2 (3 ppm) em relação aos demais. Pela análise dos modelos, verifica-se uma interação "quase" 1,3 diaxial entre o próton H-4 e o oxigênio do anel oxirano para o epóxido α , o mesmo não sendo observado para o epóxido β ocasionando assim uma blindagem tanto em C-4 quanto em C-2 para o epóxido α .

O cromatograma da mistura de epóxidos 55 e 56 mostrou também dois picos, com tempos de retenção e intensidade bastante próximos ($t_r = 8,49$ e $8,66$, para os picos com intensidades proporcionais de 54,5 : 45,5 respectivamente, fig. 4)

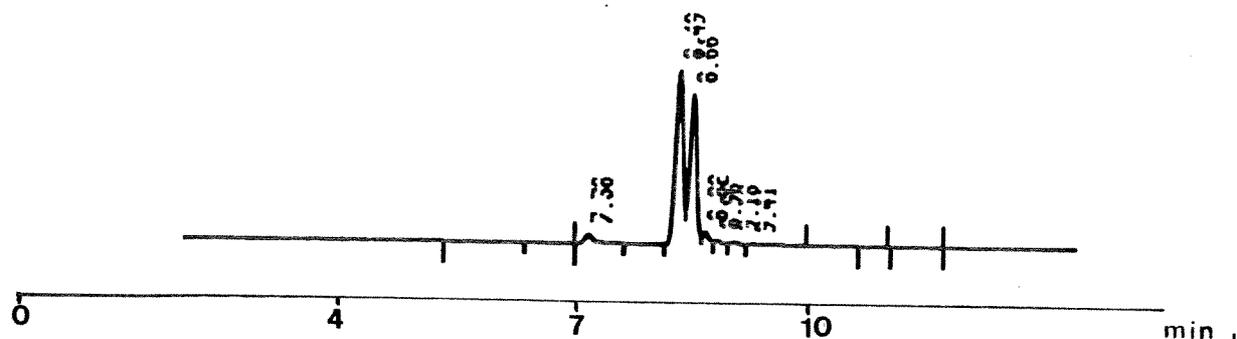


Figura 4 : Cromatogramas relativos a mistura de epóxidos provenientes da oxidação de 53 com AmCPB.

À partir disto foram feitas as coinjeções dos produtos obtidos das duas reações. O resultado foi um aumento na intensidade do primeiro pico em relação ao segundo. (fig. 5), indicando que na reação com ácido m-cloroperbenzóico, a epoxidação do álcool perílico pela face α da molécula ocorre com pequena preferência (epóxido α : epóxido β 1,2:1)

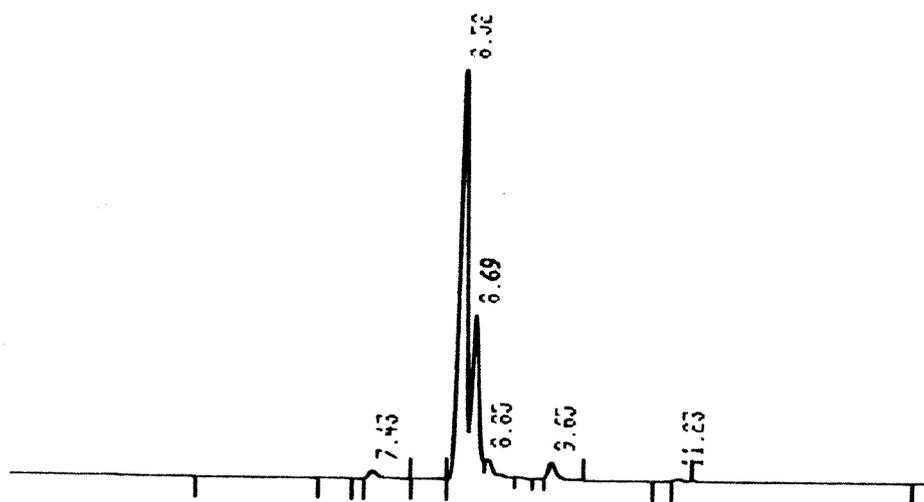
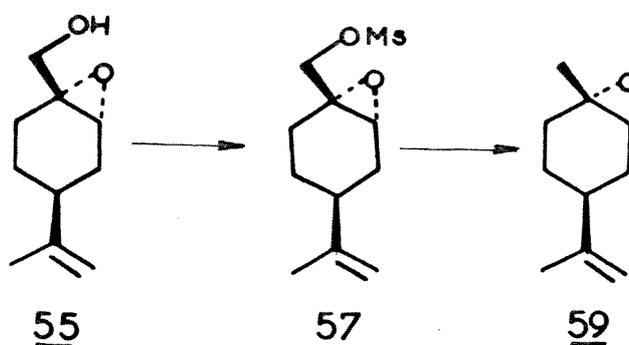


Figura 5 : Coinjeções de 55 com mistura de diastereoisômeros 55 e 56

Pelas análises feitas foi constatada a alta seletividade da reação de Sharpless em relação às oxidações com perácidos. A confirmação definitiva da formação do epóxido α foi feita posteriormente, através dos dados da epoxi-cetona 61 e comparação com aqueles da literatura.

À partir de 55 a obtenção do epoxi-limoneno 59 pode ser visualizada (esq. 9) via a sequência sulfonação - substituição redutiva do éster sulfônico para alceno:



Esquema 9 : Obtenção de epoxi-limoneno 59 via sequência sulfonação-substituição redutiva.

Existem alguns artigos de Sharpless e colaboradores^{70,75} que se referem a derivatização dos hidroxiepóxidos ainda no próprio meio reacional de epoxidação assimétrica catalítica, com a finalidade inclusive de facilitar o isolamento do produto, principalmente quando ele é de baixo peso molecular. Dentre as derivatizações *in situ* citadas, a preparação de ésteres sulfônicos parecem dar bons resultados⁷⁵. Em nosso caso, como não se conseguiu otimizar as condições para a epoxidação catalítica, decidiu-se isolar o hidroxiepoxi 55 proveniente da reação de

Sharpless e depois submetê-lo à mesilação. Esta foi conduzida com cloreto de mesila em piridina à 0°C, e foi observada a formação de um produto menos polar que o material de partida, o qual após seu isolamento e purificação foi identificado como o derivado epóxido O-mesil 57 em 95% de rendimento.

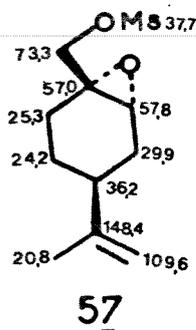


O produto foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C e das constantes físicas ponto de fusão e α_D .

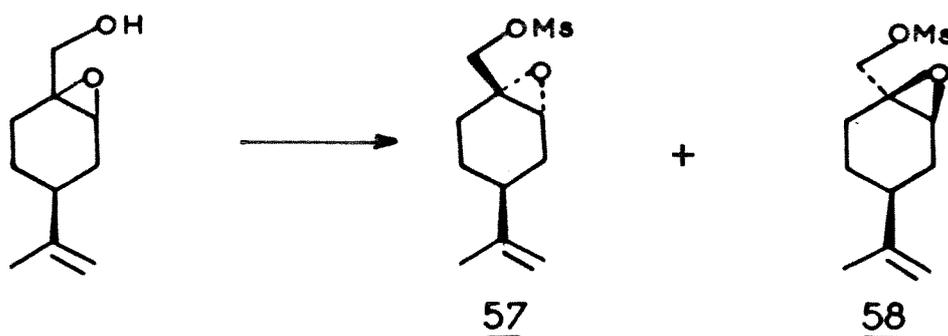
O espectro de I.V. (E. 17) apresentou duas fortes absorções em 1358 cm⁻¹ e em 1170 cm⁻¹, referentes às deformações axiais do grupo S(=O)₂.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 18) mostrou dois singletos em δ 1,71 e em δ 3,08 característicos dos prótons das metilas ligadas ao carbono olefínico e ao heteroátomo (S) respectivamente; um singlete largo em δ 3,29 referente ao próton H-2; em δ 4,11 e 4,20 um sistema AB dos prótons geminais (H-7) ligados ao carbono C-7 e em δ 4,76 e 4,68 dois singletos largos relativos aos dois prótons da olefina terminal.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 19) apresentou apenas 11 sinais intensos mostrando tratar-se somente de um único isômero. Através dos seus deslocamentos químicos e com auxílio do espectro de DEPT foi possível a atribuição de todos os sinais.



O composto foi submetido à análise por cromatografia gasosa, apresentando um único pico ($t_r = 16,10$, fig. 6). Isto pode sugerir somente um isômero, no entanto é conhecido que diastereoisômeros podem apresentar o mesmo tempo de retenção em cromatografia gasosa. Para comprovar a existência de um único isômero, foi feita a mesilação do produto proveniente da epoxidação de 55 com ácido m-cloroperbenzóico pela mesma metodologia, obtendo-se a mistura de produtos 57 e 58 em 98% de rendimento.



A mistura, quando submetida à cromatografia gasosa, apresentou dois picos com tempos de retenção bastante próximos ($t_r = 16,08$ e $16,41$), numa proporção de 66,5 : 33,5. A coinjeção desta mistura com o produto 57, proveniente da epoxidação assimétrica mostrou um aumento na intensidade do primeiro pico em

relação ao segundo. (fig. 6)

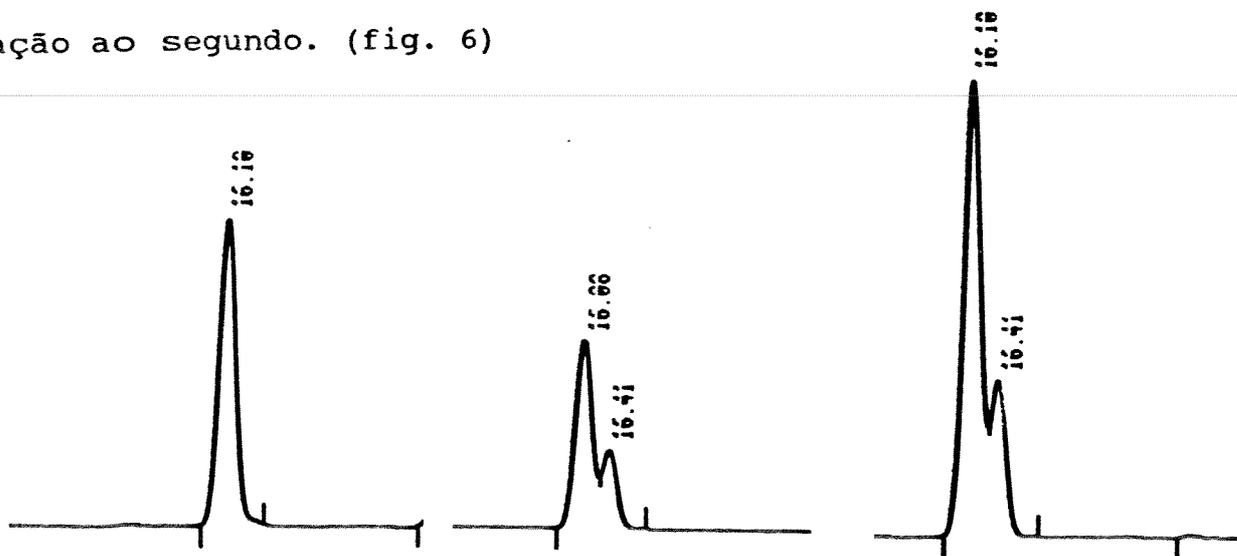
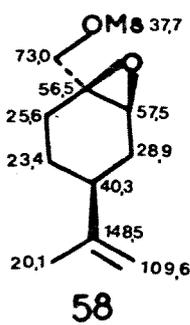


Figura 6 : Cromatograma de 57 proveniente da reação de Sharpless, 57 + 58 proveniente da reação com perácido e coinjeção de 57 com 57 + 58.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 20) mostrou tratar-se de uma mistura de isômeros onde aparecem dois singletos em δ 1,68 e 1,70 referentes aos prótons da metila ligada ao carbono olefínico dos dois isômeros. Neste caso também foi constatado, para o próton H-2 do epóxido, um sinal largo em 3,28 ppm para o isômero majoritário epóxido α 57, e um dubleto ($J= 5,6$ Hz) em 3,23 ppm para o isômero minoritário epóxido β 58.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 21) mostrou também tratar-se de uma mistura já que o mesmo apresentou 21 sinais. Pelos seus deslocamentos químicos, espectro de DEPT e subtração dos sinais obtidos do espectro de R.M.N.¹³C de 57, foi possível atribuir o outro diastereoisômero, assim :



De posse desses dados foi possível concluir que realmente a reação de mesilação do epoxi-álcool proveniente da epoxidação de Sharpless rendeu somente um único isômero. Ainda comparando-se as proporções das misturas da reação de epoxidação e da mesilação, notou-se que esta última forneceu uma proporção maior de um isômero em relação ao outro. Isto pode ser atribuído aos diferentes tempos de cristalização para os dois isômeros, o que justifica também a obtenção de um único isômero na reação de mesilação do composto 55 .

Dando sequência à rota, a próxima etapa foi a obtenção do epoxi limoneno 59 a partir de 57 .

É conhecido na literatura⁷⁶⁻⁷⁹ que borohidreto de sódio em solventes dipolares apróticos, tais como HMPA, DMSO ou sulfolano, fornece uma eficiente fonte de hidreto nucleofílico, o qual pode ser utilizado para deslocamentos redutivos de haletos de alquila primários e secundários, ésteres sulfônicos, aminas terciárias e dissulfonimidas de maneira seletiva.

Ainda para substratos susceptíveis a hidroboração, como no presente caso devido à olefina terminal, este problema pode ser contornado com o uso de uma solução aquosa de HMPA (4:1). Neste caso, o borano inicialmente formado é hidrolizado rapidamente, evitando o ataque à dupla terminal em questão. Outra alternativa é usar $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ no lugar de NaBH_4 .

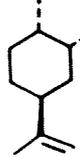
Deste modo, o mesilado 57 foi tratado com 4 eq. de NaBH_4 em $\text{HMPA}:\text{H}_2\text{O}$ 4:1 à temperatura ambiente e após 30 horas a reação se mostrou completa. O produto isolado, identificado como o epoxi-limoneno 59 (caracterização discutida a seguir) apresentou um rendimento bastante baixo, 30% . Numa repetição, a reação foi conduzida à 40°C , sendo completa após 6 horas e fornecendo o produto em 56% de rendimento.

Os baixos rendimentos podem ter sido devido à perdas nas

inúmeras lavagens que são necessárias para separar o HMPA. Em vista disto, outro método foi proposto para esta etapa.

É descrito na literatura⁸⁰ que o 1,2 óxido de limoneno é resistente à reações com hidreto de lítio e alumínio, especialmente o *cis* (grupos metil e isopropilideno na mesma face da molécula). Assim, a reação de substituição redutiva de 57 foi testada com hidreto de lítio e alumínio, e os resultados estão sumarizados na tabela 6 abaixo :

Tabela 6 : Reações de substituições redutiva de 57 com LiAlH_4 .

Reação	Condições	Resultados
1	LiAlH_4 , éter etílico anidro à 0°C, 45 min.	 <u>59</u> (70%)
2	LiAlH_4 , Et_2O / THF (9:1), 0°C 45 min.	 <u>59</u> (20%)  <u>60</u> (47%)

O produto 59 foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H e da constante física α_D , que comparados com aqueles da literatura, mostraram ser o (-) epoxi limoneno^{43, 80, 81}.

O espectro de I.V. (E. 22) mostrou uma absorção em 1635 cm^{-1} referente a insaturações $\text{C}=\text{C}$ e evidenciou a ausência da absorção dos grupamentos de $\text{S}(=\text{O})_2$.

O espectro de R.M.N. ^1H (E. 23) mostrou dois singletos em δ 1,20 e 1,65 característicos dos prótons metílicos ligados ao carbono do heteroátomo (C-1) e ao carbono olefínico respectivamente, um multiplete em δ 2,85 relativo ao próton do carbono ligado ao epóxido (C-2) e em δ 4,63 um singlete largo referente aos prótons metilênicos.

A rotação ótica $[\alpha_D] = -30,4^0$ comparada com a literatura confirma ser o (-) epoxi-limoneno 59.

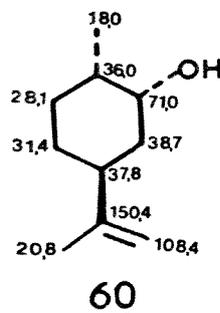
Numa outra tentativa de melhorar o rendimento, a reação foi feita em $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ (reação 2, tabela 6) e foi obtido como produto majoritário um composto proveniente da abertura do anel oxirano. A caracterização por seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N. ^1H , R.M.N. ^{13}C , pelo cromatograma gasoso acoplado a espectrometria de massa CG/EM e pela constante física α_D e comparação com dados da literatura^{36d}, permitiram identificá-lo como sendo o neodiidrocarveol 60.

O espectro de I.V. (E. 24) mostrou uma forte absorção em 3400 cm^{-1} característica de grupamentos hidroxila e uma outra absorção moderada em 1635 cm^{-1} relativa à insaturação $\text{C}=\text{C}$.

O espectro de R.M.N. ^1H (E. 25) mostrou um dublete em 0,97 com $J=6,6\text{ Hz}$ referente aos prótons metílicos C-6; um singlete em 1,72 também de prótons metílicos ligado ao carbono olefínico. O próton carbinólico apareceu como um duplo dublete em δ 3,89 com constante de acoplamento de 4,2 Hz e 2,5 Hz indicando interações ax/eq. e eq/eq com hidrogênios vizinhos, podendo dar evidências de uma disposição OH-1ax e CH_3 -6eq.. Em δ 4,69 apresentou um singlete largo relativo aos prótons olefínicos.

O espectro de R.M.N. ^{13}C (E. 26) mostrou 10 sinais intensos. Através dos seus deslocamentos químicos, espectro de

DEPT e auxílio de modelos^{74b} atribuiu-se os sinais para 60.



O cromatograma gasoso apresentou um único pico com tempo de retenção em 14,35 min . O espectro de massa (E. 27) referente a esse pico mostrou um sinal em m/z 136 referente a perda de uma molécula de água . Os demais sinais mostraram-se concordantes com aqueles descritos na literatura^{36d} para o neodiidrocarveol 60.

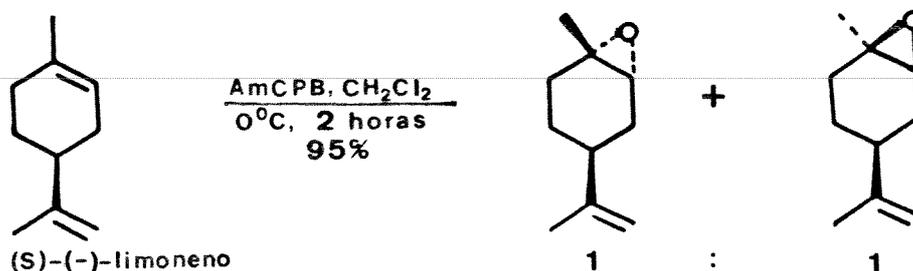
A rotação ótica $[\alpha]_D$ $-33,8^{\circ}$ comparada com a literatura^{36d} confirmou tratar-se do (-)-60 .

Uma explicação para a formação de tal composto pode ser o fato de que o tetraidrofurano tem um poder de solvatação maior do que o éter etílico, e isto pode deixar o nucleófilo mais ativo, favorecendo assim o ataque do hidreto, e abertura trans diaxial do anel oxirano.

Dando sequência à rota, a próxima etapa seria a clivagem oxidativa da dupla terminal de 59.

O método mais simples e direto para isto seria a ozonólise, porém, como não se dispunha de ozonizador, decidiu-se fazer tal oxidação por intermédio de outros agentes.

Para estes testes, decidimos utilizar como substratos uma mistura de epoxi-limonenos proveniente da reação do (S)-(-)-limoneno com AmCPB.



Alguns resultados estão sumarizados na tabela abaixo. (tabela 7).

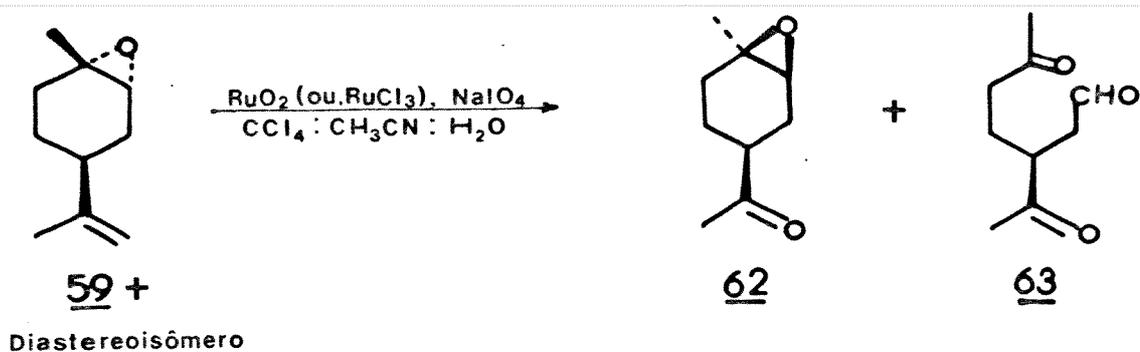
Tabela 7 : Reações com alguns agentes oxidantes

Reação	Reagente/Condições	Resultados
1	$\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ t.a., 2 horas	 <u>62</u> (30%) <u>63</u> (30%)
2	$\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ t.a., 2 horas	 <u>62</u> (30%) <u>63</u> (20%)

Os primeiros agentes oxidantes testados foram RuO_2 e $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ com NaIO_4 ⁸², já que os mesmos promovem oxidações brandas, e não deveriam provocar reações lateral sobre o epóxido.

Nas reações tanto com RuO_2 quanto com RuCl_3 , dois produtos foram isolados numa proporção aproximada de 1:1, e identificados como sendo o produto de oxidação da dupla terminal, a epoxi cetona 62, e um produto de oxidação da dupla terminal com

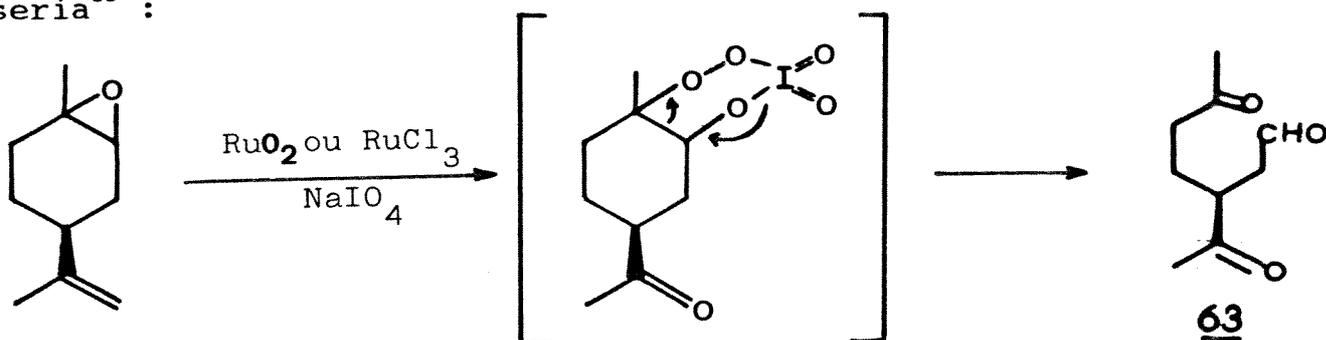
concomitante abertura oxidativa do epóxido, o di-ceto aldeído 63



O produto 62 foi identificado com base em seus dados espectroscópicos (R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C) e constante física α_D , que confirmaram tratar-se do isômero trans, isto é, com a metila em C-1 e o grupo acetil em trans (a discussão desses dados e comparações com os dados do isômero cis serão apresentadas posteriormente). O outro produto desta reação, o 63, foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H (E. 28), o qual apresentou um singlete em δ 9,65, próprio de próton de função aldeído, um multiplete na região de δ 2,3 a δ 3,2, que pode ser devido a prótons metilênicos e metínicos vizinhos à carbonilas e dois singletos em δ 2,10 e 2,23 referentes a prótons de metilas ligadas à carbonilas. Não foi possível a realização de outras análises para 63, portanto sua estrutura fica apenas como sugestão.

De qualquer modo, pode-se verificar que as reações secundárias sobre o epóxido ocorreram justamente sobre o isômero desejado, a cis epoxi-cetona 61.

Uma explicação provável para tal reação secundária seria⁸³ :

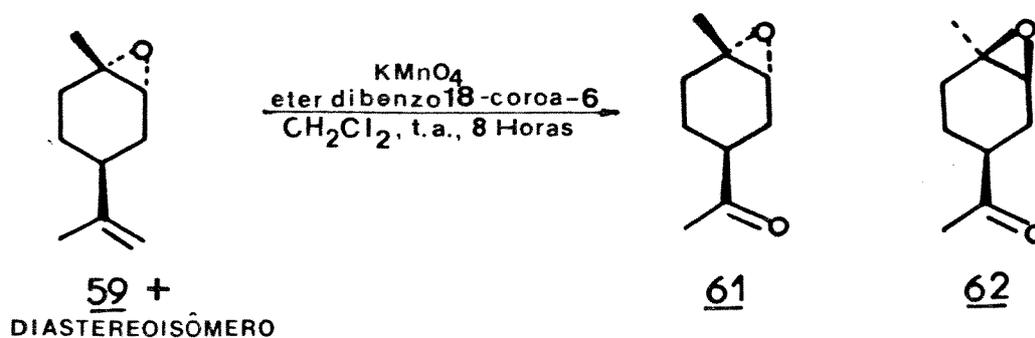


Diante desses fatores apresentados decidiu-se testar outros agentes oxidantes.

Em 1967 Pedersen⁸⁴ publicou que poliéteres coroa, com a sua habilidade de complexar sais de metais, poderiam ser usados para solubilizar permanganato de potássio em solventes orgânicos, aumentando a reatividade do ânion. Assim permanganato de potássio pode ser solubilizado em solventes como benzeno ou cloreto de metileno pela complexação com éter coroa, fornecendo um eficiente oxidante para compostos orgânicos sob condições suaves⁸⁵.

Um fator que poderia limitar o método seria o alto custo dos éteres coroa, entretanto como este pode ser usado cataliticamente, torna-se viável a sua utilização.

Deste modo alguns testes foram feitos, variando-se solventes orgânicos, temperatura da reação e as melhores condições de reação foram :



A reação forneceu, após purificação cromatográfica, os diastereoisômeros 61 (menos polar) e 62 (mais polar) com rendimentos de 35% e 40%, respectivamente.

A caracterização dos dois diastereoisômeros foi feita através dos seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H, R.M.N.¹³C e das constantes físicas α_D , os quais foram concordantes com aqueles descritos na literatura⁸⁶. Os produtos foram também analisados por cromatografia gasosa, que apresentou um único pico

para cada caso (61 t_r : 8,10 min e 62 t_r : 8,82min) (fig. 7)

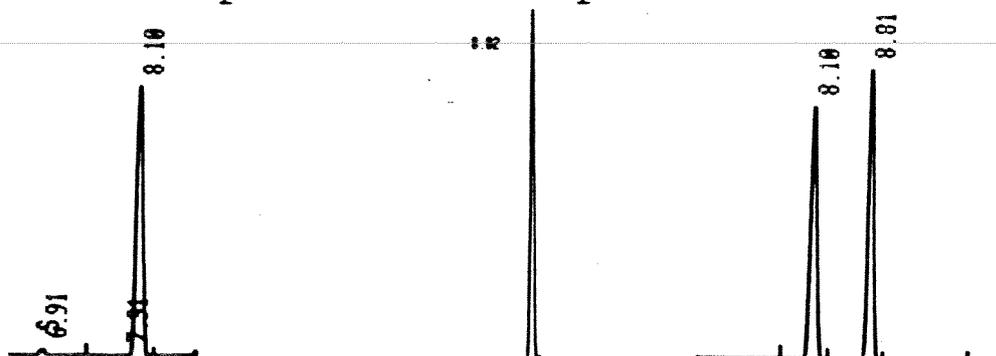
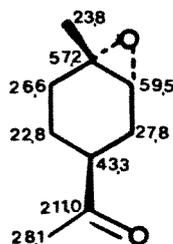


Figura 7 : Cromatogramas das epoxi cetonas 61 e 62 provenientes do limoneno e coinjeção.

Para as duas epoxi-cetonas os espectros de I.V. (E. 29 e 32) não se diferenciam muito, apresentando uma forte absorção em 1710 cm^{-1} para a cetona 61, e em 1705 cm^{-1} para 62 referente ao estiramento dos grupamentos C=O.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 30) para a cetona 61, apresentou dois singletos em δ 1,31 e em δ 2,14 característicos dos prótons das metilas C-7 e C-9, um múltiplo em δ 2,57 relativo ao próton α à carbonila em C-4 e um sinal largo em δ 3,09 referente ao próton do carbono ligado ao anel oxirano. Estes dados são concordantes com os descritos na literatura⁸⁶ para o ent-61.

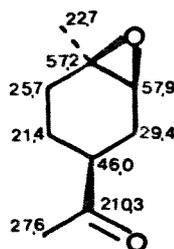
O espectro de R.M.N.¹³C (E. 31) mostrou tratar-se de um único isômero, já que o mesmo apresentou 9 sinais intensos. Através dos seus deslocamentos químicos, dos sinais do espectro de DEPT e comparação com os dados da literatura foi possível atribuir os sinais para a cetona 61.



61

Para a outra epoxi-cetona 62 (mais polar), o espectro de R.M.N.¹H mostrou um perfil bem semelhante ao seu diastereoisômero 61, mas com algumas diferenças significativas. Entre essas, podemos citar o multiplete em δ 2,20 referente ao próton α à carbonila H-4, e um dubleto em δ 2,96 relativo ao próton do carbono ligado ao anel oxirano, com constante de acoplamento de 4,3 Hz.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 34) de 62 apresentou 9 sinais intensos, mostrando também um único isômero. Através dos seus deslocamentos químicos, do espectro de DEPT e comparação com a atribuição anterior e com os dados da literatura para o ent-62⁸⁶ os seguintes valores foram atribuídos :



Pelos dados de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C para as duas cetonas 61 e 62 notou-se que as maiores diferenças estão no deslocamento químico e no acoplamento do próton H-2 com os prótons vicinais H-3_{ax,eq.}, os quais permanecem coerentes com os dados anteriormente analisados (vide discussão 55,56 e 57,58), e no C-4 que mantém a diferença de 3 ppm mais blindado para o epóxido α , os quais se mostram perfeitamente coerentes com a análise feita anteriormente.

Os dados de rotação ótica, são de $[\alpha]_D -51,7^{\circ}$ para 61 e $[\alpha]_D -79,8^{\circ}$ para 62. Estes valores estão concordantes com aqueles encontrados na literatura⁸⁶ para os seus enantiômeros. (+ 51,2^o para ent-61 e + 88,7^o para ent-62)

Após comprovar a viabilidade desta reação de oxidação, submeteu-se o composto 59 vindo do álcool perílico à mesma metodologia, obtendo-se como produto a epoxi-cetona 61 pura em 72% de rendimento.

A caracterização do produto foi feita através dos seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C e da constante física α_D ($[\alpha]_D = -51,3^0$), os quais foram perfeitamente análogos aos dados da mesma epoxi-cetona proveniente do epoxi-limoneno.

Análise cromatográfica (C.G.) da epoxi-cetona 61 proveniente do produto de Sharpless também mostrou um único pico (t_r : 8,11 min.), com um tempo de retenção idêntico (coinjeção) com a epoxi-cetonas 61 proveniente do epoxi-limoneno. (fig. 8)

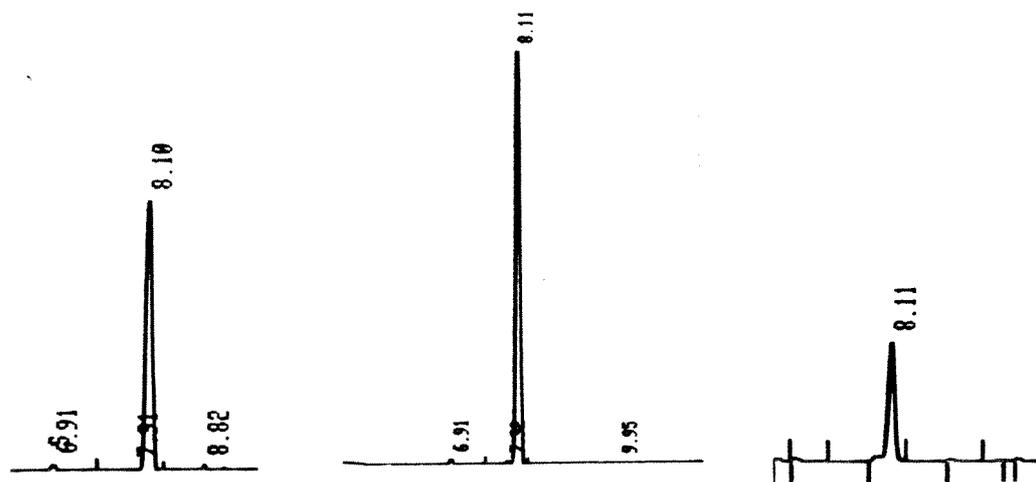


Figura 8 : Cromatograma epoxi-cetona 61 proveniente do epoxi-limoneno, epoxi cetona proveniente de Sharpless e coinjeções

2- ROTA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DE B A PARTIR DO ISOPRENO E DE TRIFENILFOSFINA

Antes de se discutir esta rota, apresentaremos alguns tópicos necessários para melhor compreensão da caracterização de compostos organofosforados.

Compostos organofosforados podem ser analisados através de seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H, R.M.N.¹³C, R.M.N.³¹P e E.M., dentre outros.

Em espectroscopia de I.V. a presença de fósforo em compostos orgânicos pode ser detectada pelas bandas de absorção dos grupos P-H, P-OH, P-O-C, P=O ou P=S. Um átomo de fósforo diretamente ligado a um anel aromático também pode ser bem caracterizado. Será enfatizado aqui somente a análise de compostos que contém fosfina, óxido de fosfina e sais de fosfônio⁸⁷.

A presença de um grupo P-H numa molécula é reconhecida por absorção numa faixa de 2222-2505 cm⁻¹. Já moléculas que contém grupamentos de P=O absorvem numa região de 1087-1415 cm⁻¹. Por exemplo, em compostos do tipo R₃P=O a faixa de absorção é em 1143-1204 cm⁻¹, com R = alquil, aril ou hidrogênio^{87,88}.

Em compostos aromáticos de fósforo, do tipo P-Ph, as absorções características correspondem à vibrações dos grupos aromáticos, os quais são perturbados pelo átomo de fósforo adjacente. As absorções normalmente são de intensidade fraca-média, e são achadas nas faixas 1420-1455 cm⁻¹, 900-1010 cm⁻¹ e 482-562 cm⁻¹. Compostos que contém P-Ph₃ têm duas absorções características adicionais, ambas com intensidades fortes, em faixas de frequência 1092-1130 cm⁻¹ e 681-750 cm⁻¹.

O ³¹P ocorre como isótopo puro em 100% de abundância natural, com um número quântico de spin = 1/2 e com sensibilidade

relativa de 6,6% comparada com hidrogênio. Assim, o acoplamento de ^{31}P com núcleos de ^1H , ^{13}C e outros pode ser observado.

As regras de multiplicidade para os desdobramentos de próton-fósforo e carbono-fósforo são as mesmas que para os desdobramentos próton-próton e próton-carbono⁹⁰.

Acoplamentos próton-fósforo

As constantes de acoplamentos são grandes com $^1J_{\text{HP}} = 200-700$ Hz e $^2J_{\text{HCP}} = 0,5-20$ Hz, podendo ser observadas através de até 4 ligações⁹¹.

Os acoplamentos de próton-fósforo são, na maioria das vezes, muito complexos, difíceis de se detectar e com valores irregulares.

Em compostos aromáticos, as constantes de acoplamentos são pequenas. Em compostos deste tipo, o valor de 3J , valor de acoplamento do próton orto da anel aromático com o fósforo, varia de 7 a 12 Hz. A correspondente constante de acoplamento para os prótons meta têm um valor de 1-2 Hz e não são observados acoplamentos para os prótons para do anel aromático.

Para compostos do tipo $\text{P}=\text{O}$ nenhuma correlação direta é encontrada em espectros de R.M.N. ^1H .

Já em carbono-fósforo esses acoplamentos são úteis para a caracterização desses tipos de compostos, já que seus valores são mais regulares e em muitos casos fornecem valiosas informações sobre a estereoquímica dos mesmos.

Acoplamentos carbono-fósforo^{92,93}

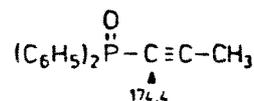
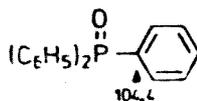
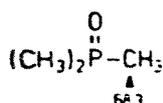
Para acoplamentos de uma ligação C-P ou à longa distância, existe uma dependência característica nos estados ligantes de ambos núcleos observados, C e P.

. Acoplamento spin-spin entre núcleos distanciados de uma

ligação C-P ($^1J_{C-P}$) :

Para óxidos de fosfinas, acoplamentos de uma ligação C-P aumentam com o aumento do caráter s dos orbitais híbridos do carbono ligado ao fósforo.

Por exemplo :



O aumento de 1J também ocorre com o crescimento do número de substituintes eletronegativos ligados ao fósforo ou ao carbono.

Além destes, ainda os acoplamentos 1J são dependentes da configuração e da orientação do par de és desmparelhados do fósforo.

. Acoplamento spin-spin entre núcleos distanciados de duas ligações C-P ($^2J_{C-C-P}$) :

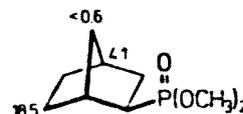
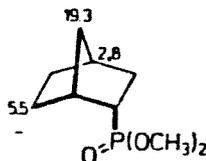
Os valores encontrados de 2J tanto para óxidos de fosfinas como para sais de fosfônio são bem baixos comparados com 1J para estes mesmos tipos compostos, e variam numa faixa de 1 até 30 Hz, às vezes chegando mesmo a não serem detectados.

. Acoplamentos spin-spin distanciados de três ligações carbon-fósforo $^3J_{CP}$:

Os acoplamentos ^{13}C , ^{31}P vicinais são geralmente positivos e são observados até +47 Hz.

Estes valores dependem da configuração, onde acoplamentos transóides são bem maiores do que cisóides, e também dependem da orientação do par de életrons não ligantes do fósforo.

Exemplo :



. Acoplamentos spin-spin distanciados de quatro ligações carbono-fósforo ${}^4J_{CP}$:

Estes acoplamentos são pequenos e podem ser detectados em alguns casos.

Acoplamentos com mais de quatro ligações são detectáveis em sistemas de elétron Π .

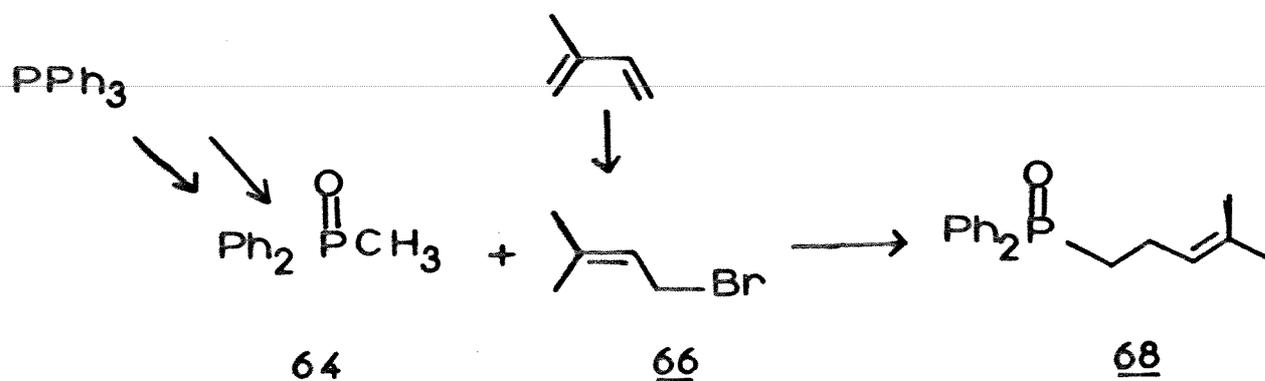
Ressonância Magnética de ${}^{31}\text{P}$ ^{90,94}

A faixa de ressonância é de cerca de 700 ppm, porém esta faixa apresenta valores extremos de deslocamento, como os considerados para PBr_3 e P_4 com +227 e -488 ppm, respectivamente. Como padrão externo para determinação da escala δ é utilizado uma solução 85% de H_3PO_4 . Foi convencionado que para absorções em campo baixo o sinal é positivo enquanto que em campo alto o sinal é negativo.

Para compostos organofosforados a faixa de absorção do ${}^{31}\text{P}$ varia de acordo com o número de ligantes. Assim para compostos com três ligantes, a faixa é de -180-+200; com quatro ligantes é de -120 - +130; cinco ligantes entre -100 - -20 e com seis ligantes -220 - -130⁹⁰.

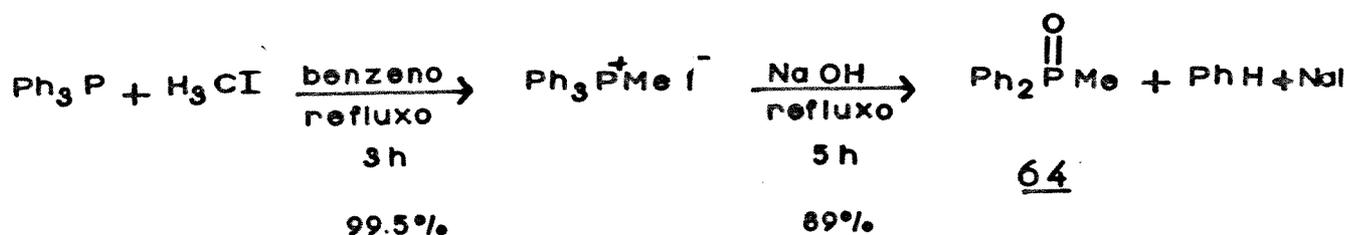
Espectroscopia de R.M.N. ${}^{31}\text{P}$ pode também ser um método muito conveniente para a determinação de pureza ótica de compostos de fósforos quirais, já que diferentes deslocamentos químicos são frequentemente observados para produtos diastereoisoméricos⁹⁴.

Para a preparação do intermediário B, que dará origem à porção acíclica insaturada do feromônio, foi utilizada uma rota convergente (esquema 10).



Esquema 10 : Rota convergente para a preparação do intermediário B

A preparação do derivado óxido de metildifenilfosfina 64 foi feita a partir de trifenilfosfina e iodeto de metila, com posterior tratamento com álcali, com base em um artigo⁹⁵ onde se descreve a preparação de óxidos de alquildifenilfosfina.



Assim, o iodeto de trifenilmetilfosfônio que precipitou no sistema sob refluxo de uma mistura de trifenilfosfina/iodeto de metila, foi separado por filtração e após secagem em estufa forneceu o produto com pureza satisfatória em 99,5% de rendimento. Este foi caracterizado pelo ponto de fusão (p.f. 187-188^oC), que foi coerente com o apresentado na literatura^{41c}.

Este sal foi novamente levado à refluxo, agora numa solução aquosa de hidróxido de sódio 30%, com separação de benzeno

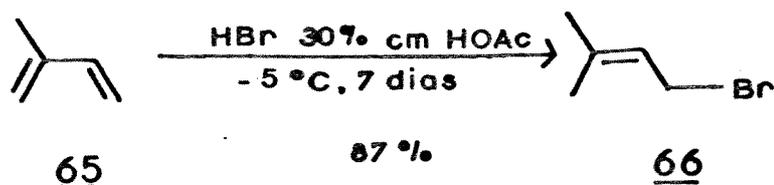
do meio reacional à medida que este é formado, fornecendo o óxido de metildifenilfosfina 64 em 89% de rendimento.

O produto foi caracterizado pelo seu ponto de fusão (114-116°C) coerente com o apresentado na literatura⁹⁶, e pelos seus dados espectroscópicos de I.V. e R.M.N.¹H.

O espectro de infra-vermelho (E. 35) apresentou duas absorções características deste tipo de composto organofosforado em 1440 cm⁻¹ e em 1170 cm⁻¹, referentes aos estiramentos das ligações P-Ph e P=O, respectivamente.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 36) apresentou um dubleto em δ 1,99 (3H) relativo aos prótons metílicos, com $J = 14$ Hz referente ao acoplamento ${}^2J_{H-P}$, e um multipletto (10H) em δ 7,33-7,85 referente aos prótons do anel aromático.

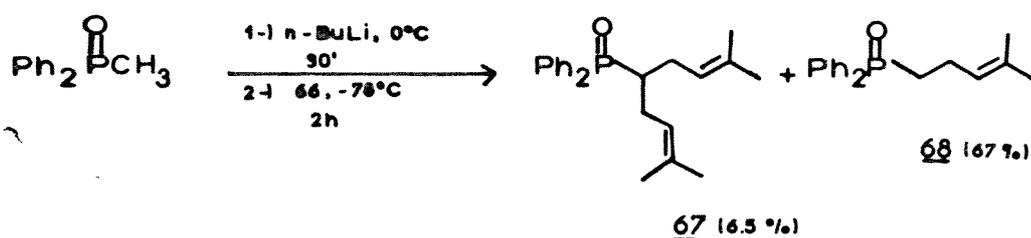
Para o alongamento da cadeia de 64 foi utilizada uma reação descrita na literatura³⁵, que envolve uma substituição nucleofílica com brometo de prenila 66 (ver esq. 10, p.65) Este por sua vez foi obtido via uma reação lenta (7 dias) entre isopreno 65 e ácido bromídrico 30% em ácido acético⁹⁷.



Após destilação sob pressão reduzida, foi obtido o produto 66 em 87% de rendimento, que foi caracterizado pelo seu ponto de ebulição 27°C (P = 12 mmHg), coerente com o descrito na literatura⁹⁷. Pela análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.¹H. (E. 37), notou-se dois singletos em δ 1,75 e 1,80 característicos dos prótons metílicos, um dubleto em δ 3,89 relativo aos prótons do carbono ligado ao halogênio com $J = 8$ Hz e um triplete largo em

δ 5,45 referente ao próton olefínico, também com $J = 8$ Hz .

A obtenção de 68 foi feita conforme mostrado no esquema 11, utilizando 1,1 equivalente de n-BuLi à 0°C por 30 min. para a formação do ilídeo, após o que a temperatura foi abaixada para -78°C para a adição do brometo de prenila. Controle por C.C.D. indicou que a reação nunca se completava, restando sempre cerca de 25% de material de partida, que pode ser separado e reciclado. Após purificação, dois produtos (além do material de partida) foram isolados. Um deles, o menos polar e minoritário, foi identificado como o fosfinóxido dialquilado 67 (6,5% de rendimento), e o outro, mais polar e majoritário, foi identificado como o produto desejado óxido de (4-metil-pent-3-enil) difenil fosfina 68 (67% de rendimento; 90% se considerar apenas o que reagiu).



Esquema 11 : Obtenção 68 a partir de 64

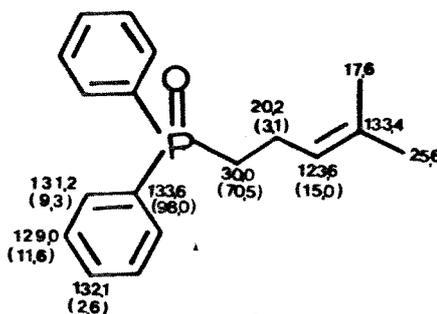
O produto majoritário 68 foi caracterizado pelo seu ponto de fusão 65-67°C, que foi coerente para aquele descrito na literatura³⁵. Este também foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.¹H, R.M.N.¹³C e E.M. os quais também foram concordantes com aqueles descritos na literatura³⁵.

O espectro de I.V. (E. 38) mostrou, entre outras, uma absorção em 1438 cm⁻¹, característica de grupamentos P-Ph, e outra absorção em 1180 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação

P=O.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 39) apresentou dois singletos em δ 1,50 e 1,60 relativos aos prótons metílicos dos carbonos ligados ao carbono olefínico, um multipletto em δ 2,23-2,32 referente aos quatro prótons metilênicos H-1/H-2, em δ 5,09 um singletto largo característico do próton olefínico e em δ 7,40-7,55 e 7,70-7,78 dois multipltos referentes aos prótons do anel aromático (10H). Pode-se notar aqui que os acoplamentos $^2J_{H-P}$ (P-H₁) e $^3J_{H-P}$ (P-H₂), se aparecerem, devem estar na faixa de δ 2,32-2,23, isto é, 22,8 Hz, incluída no multipletto referente a esses prótons.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 40) mostrou os acoplamentos de C-P 1J , 2J , 3J , cujos valores são coerentes com o esperado. Através dos seus deslocamentos químicos, com auxílio do espectro de DEPT e de modelos⁹⁸, os sinais foram então atribuídos :



68

O E.M. (E. 41) apresentou um íon molecular m/z 284, além de um pico em m/z 215 referente à perda de CH₂CHC(CH₃)₂ e um pico base em m/z 202 referente à perda de mais um CH₂.

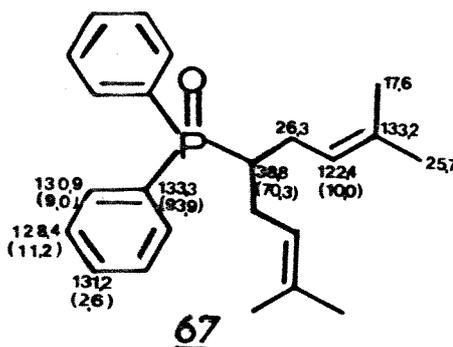
O produto minoritário 67 foi caracterizado pelo seu ponto de fusão 128-130⁰C, coerente com o descrito na literatura³⁵ para o fosfinóxido dialquilado, e também pela análise de seus dados espectroscópicos de I.V. R.M.N.¹H, R.M.N.¹³C e E.M.

O espectro de infra-vermelho (E. 42) apresentou as absorções características destes tipos de compostos, em 1435 cm⁻¹ e em 1175 cm⁻¹, referentes aos grupamentos P-Ph e P=O

respectivamente.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 43) apresentou em δ 1,43 e 1,55 dois singletos característicos dos prótons das metilas ligadas ao carbono olefínico (6H cada), um multiplete em δ 2,29-2,31 referente aos prótons metilênicos e ao próton metínico em C-1 (5H), um triplete largo em δ 5,03 referente aos prótons olefínicos com $J= 5,7$ Hz (2H), além dos multipletos referentes aos prótons do anel aromático (10H).

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 44) mostrou 10 sinais com os respectivos desdobramentos referentes ao fósforo. Pelos seus deslocamentos químicos, com o auxílio do espectro de DEPT e com a atribuição feita anteriormente para o fosfinóxido monoalquilado 68 têm-se que :



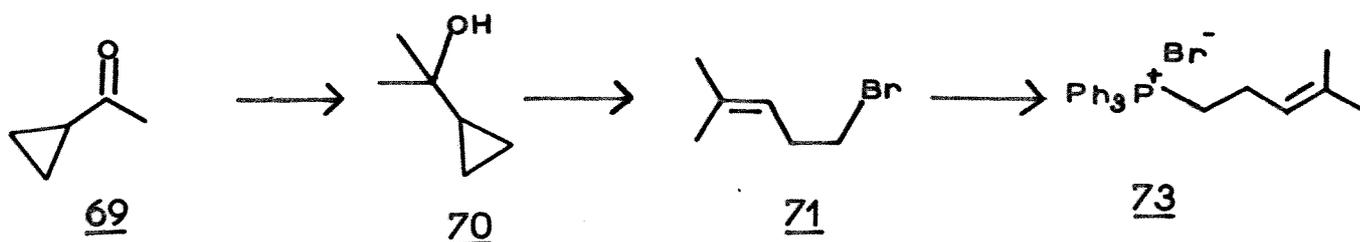
Os valores dos acoplamentos C-P ¹J, ²J e ³J foram coerentes com o esperado e concordantes com os valores de acoplamentos verificados para o derivado fosfinóxido monoalquilado 68.

Para a reação de acoplamento visando a preparação do ferômonio desejado, o Z-epoxi bisaboleno 45, foram estudadas, além das reações de Horner-Wittig entre a cetona 61 e o fosfinóxido 68, também algumas reações de Wittig clássicas, com os devidos sais de fosfônio. Estas reações serão discutidas posteriormente, mas incluiremos neste ponto a preparação dos sais de fosfônio usados.

Para a preparação do brometo de 4-metil-3-pentenil-trifenil fosfônio 73 visualizamos primeiramente

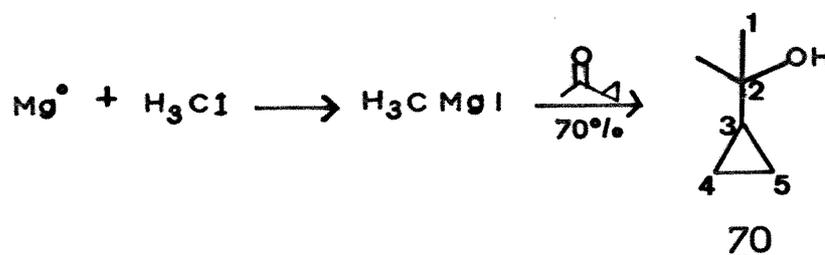
uma rota clássica, a partir de uma reação entre um brometo homoalílico como 71 e trifenilfosfina. A preparação do brometo homoalílico 71 já é descrita na literatura⁹⁹ a partir de metil-ciclopropil cetona 69.

Assim, a sequência sintética foi feita de acordo com o esquema abaixo (esq. 12) :



Esquema 12 : Sequência sintética para a preparação de 73

Na primeira etapa, o carbinol 70 foi obtido em 70% de rendimento através de uma reação de Grignard sobre a cetona 69 :



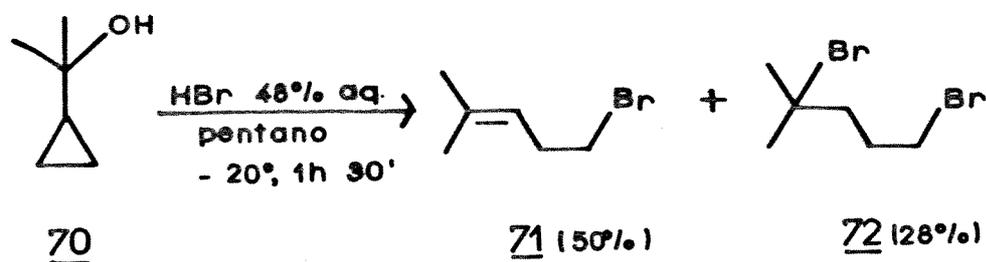
O produto obtido foi caracterizado, através dos seus dados espectroscópicos de I.V. e R.M.N.¹H., os quais foram compatíveis com aqueles descritos na literatura⁹⁹ para 70.

O espectro de I.V. apresentou uma forte absorção em 3400 cm⁻¹ referente ao grupamento hidroxila e em 1050 cm⁻¹ uma absorção moderada referente ao esqueleto do ciclo propil.

O espectro de R.M.N.¹H (E 46) apresentou um multipletto em δ 0,25-0,34 referente aos prótons metilênicos H-4/H-5, em δ

0,87-0,93 outro multipletto relativo ao próton metínico H-3 e em δ 1,34 um singletto característico dos prótons metílicos.

Dando sequência à rota, a preparação do composto homoalílico bromado foi feita à partir do rearranjo do carbinol, o qual, tratado com HBr 48% aquoso em pentano pelo método descrito na literatura^{99b}, forneceu o produto monobromado 71 em 50% de rendimento, ao lado de um outro produto com Rf muito próximo em CCD, identificado como o dibromoalquil 72.



O composto 71 foi caracterizado por seus dados de R.M.N.¹H e E.M., os quais foram coerentes com os descritos na literatura^{99b}.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 47) apresentou dois singletos em δ 1,58 e 1,65 referentes aos prótons das metilas ligados ao carbono olefínico, um multipletto em δ 2,54 relativo aos prótons metilênicos H-2, um multipletto em δ 3,10 característico dos prótons metilênicos H-1 e um triplete largo em 5,10 próprio do próton olefínico com $J = 7$ Hz.

O E.M. (E. 48) mostrou um íon molecular de m/z 162 e m/z 164, com os picos referentes aos dois isótopos do bromo.

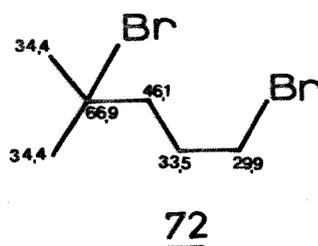
O outro produto, com Rf extremamente próximo por C.C.D. a 71, foi isolado e caracterizado por seus dados de I.V., R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C como sendo o composto dibromado (28% de rendimento), o 2,5-dibromo-2-metil-pentano 72^{99a,100,101}.

O espectro de I.V. (E. 49) apresentou uma absorção em 550 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao grupamento C-Br, e indicou

ausência de absorções na região de insaturação C=C.

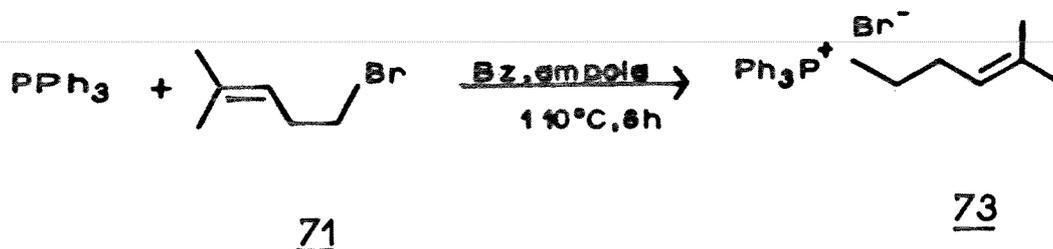
O espectro de R.M.N.¹H (E. 50) apresentou um singleto em δ 1,75 referente aos prótons metílicos, um multiplete em 1,50-2,75 característico dos prótons metilênicos H-3/H-4 e um triplete em δ 3,43 com $J= 5,6$ Hz relativo aos prótons metilênicos H-5.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 51) confirmou ser o composto dibromado 72, mostrando 5 sinais intensos (2 sinais superpostos), com deslocamentos químicos concordantes com os publicados para o composto dibromado 72¹⁰¹.

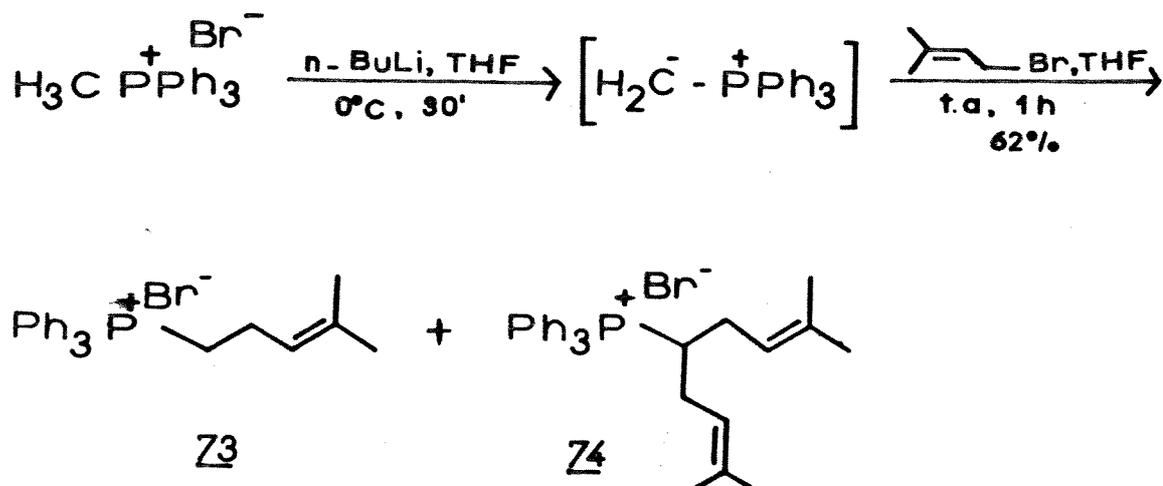


Julia, em sua referência^{99a} que trata da preparação de 71, cita que o produto dibromado 72, formado junto, pode ser convertido a 71 por tratamento básico (piridina sob aquecimento), aumentando assim o rendimento deste último. Este procedimento¹⁰² foi aplicado a 72, no entanto o melhor que conseguimos foi converter aproximadamente 50% de 72 em 71, restando sempre uma mistura muito difícil de ser separada. A proporção de 1:1 entre os produtos mono 71 e dibromado 72 foi avaliada pela integração dos sinais referentes aos prótons H-1 (de 71) e H-5 (de 72), após isolamento da mistura. A próxima etapa para a preparação do sal de fosfônio 73, indicada no esquema 12, envolvia a reação de 71 com trifenilfosfina, normalmente conduzida sob refluxo (ou aquecimento em ampola selada) em benzeno^{103,104}.

Várias tentativas desta reação foram feitas, e todas resultaram numa mistura muito grande, onde 73 pode ser isolado em 17% de rendimento no máximo.



Como, via esta rota, nunca foi possível um bom resultado na obtenção de 73, decidimos testar uma outra rota, esquema 13, que na verdade envolvia uma única reação: o acoplamento entre o ilídeo de lítio de metil trifenil fosfônio (gerado a partir do brometo de metil trifenil fosfônio) e brometo de prenila 66, cuja preparação já foi descrita.



Esquema 13 : Preparação do sal de fosfônio 73

Esta reação levou à obtenção do produto desejado 73 em 62% de rendimento, ao lado do produto de dialquilação 74 (10% de rendimento) e ainda de parte do material de partida que não reagiu (24%).

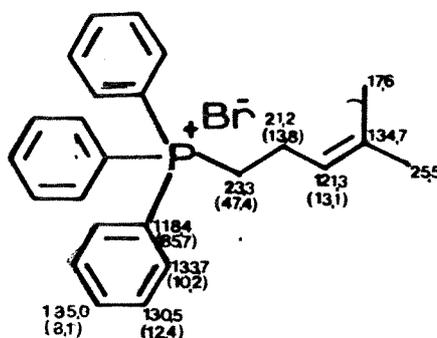
O produto 73 foi caracterizado pelo seu ponto de fusão

179-183⁰C, que mostrou-se concordante com aquele descrito na literatura¹⁰⁴ e pela análise de seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 52) pode ser considerado um espectro de segunda ordem do tipo A_2B_2X , onde os prótons dos carbono 1 e 2 são considerados enantiotópicos. Os desdobramentos e acoplamentos podem diferir um pouco dos reais. Mesmo assim, a atribuição foi feita considerando um espectro de primeira ordem. A constatação dos acoplamentos de ${}^2J_{P-H}$, ${}^3J_{P-H}$ foi feita pelo experimento de dupla irradiação homonuclear, os quais mostraram valores coerentes para estes tipos de acoplamentos.

Os sinais foram então atribuídos : em δ 1,42 e 1,58 dois singletos referentes aos prótons das metilas ligadas ao carbono olefínico, em δ 2,43 um multipletto característico dos prótons metilênicos H-2, cujos acoplamentos ${}^3J_{P-H} = 13,4$ Hz e $J_{2,3} = 7,2$ Hz foram vsíveis pelos experimentos de dupla irradiação; em δ 3,85 um duplo triplete relativo aos prótons metilênicos H-1 com ${}^2J_{P-H} = 12,0$ Hz e $J_{1,2} = 6,7$ Hz; em δ 5,21 um triplete largo próprio do próton olefínico H-3 e em δ 7,70-7,88 um multipletto referente aos prótons aromáticos.

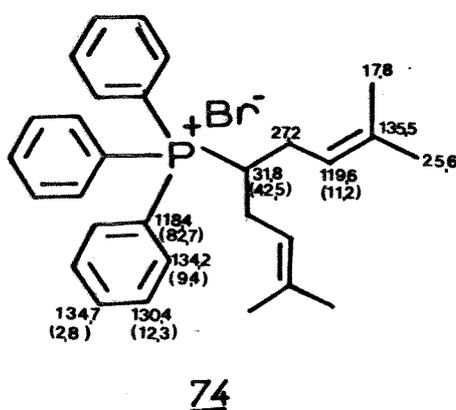
O espectro de R.M.N.¹³C (E. 53) de 73 apresentou sinais cujos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento foram condizentes com aqueles esperados para sais de trifenil alquil fosfônio^{98,105}.



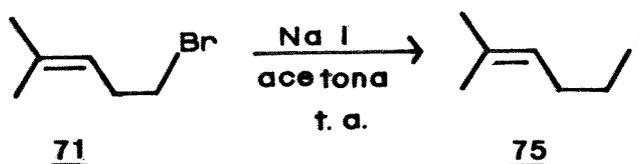
Numa fração menos polar, foi isolado o sal de fosfônio dialquilado 74, o qual foi caracterizado por seus dados de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C .

O espectro de R.M.N.¹H (E. 54) apresentou dois singletos em δ 1,37 e 1,60 referentes aos prótons das metilas ligadas ao carbono olefínico, dois multipletos em δ 2,12-2,57 relativo aos prótons metilênicos H-2 e H-1', outro em δ 4,86 próprio do próton metínico H-1 e um triplete em δ 5,18 referente aos dois prótons olefínicos.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 55) apresentou os sinais com os respectivos desdobramentos relativos aos acoplamentos de fósforo. Através dos seus deslocamentos químicos, espectro de DEPT e auxílio do espectro anterior (E. 53) os sinais foram então atribuídos :



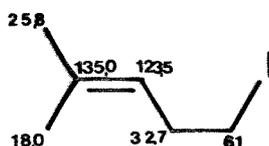
Paralelamente, foi feito também o sal de iodo de alquil trifenilfosfônio 76 também a partir do carbinol 70 , seguindo o mesmo esquema 12 só que com a conversão do brometo para iodeto através da reação¹⁰⁶:



O composto iodado 75 foi, após purificação por coluna cromatográfica, obtido em 57% de rendimento e caracterizado pela análise de seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C, os quais são concordantes para estes tipos de compostos.

O espectro de R.M.N.¹H (E. 56) apresentou deslocamentos químicos semelhantes ao derivado monobromado 71. Em δ 1,62 e 1,70 mostrou dois singletos referentes aos prótons metílicos ligados ao carbono olefínico; em δ 2,57 um quarteto característico dos prótons metilênicos H-2 com $J=7,5$ Hz, em δ 3,11 um triplete relativo aos prótons também metilênicos H-1 com o mesmo valor para a constante de acoplamento e um multiplete em δ 5,10 para o próton olefínico.

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 57) mostrou 5 sinais intensos. Através dos seus deslocamentos químicos e do espectro de DEPT os sinais foram então atribuídos :



As reações para obtenção do iodeto de trifenilfosfônio 76 foram feitas em ampola selada, pelo mesmo procedimento descrito para obtenção de brometo 73, mas também este foi obtido em baixíssimo rendimento.

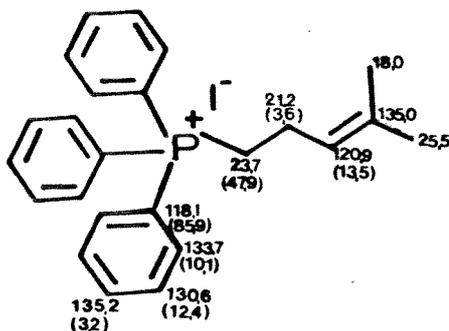
Devido a este resultado, e também pelo fato de que a obtenção de 71, precursor de 75, se mostrou muito difícil, decidimos optar por uma outra rota, que envolve um procedimento descrito na literatura¹⁰⁷ para conversão de grupos hidroxila em iodeto. Neste procedimento, usa-se iodo em presença de trifenilfosfina e imidazol, e propusemos a partir do carbinol.

Desse modo o produto 76 foi obtido diretamente, só que num rendimento também muito baixo (15%)

A caracterização do mesmo foi feita através da análise dos seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C, além do seu ponto de fusão 142-145°C coerente com a literatura (142°C).

O espectro de R.M.N.¹H (E. 58) apresentou dois singletos em δ 1,44 e 1,60 relativos aos prótons das metilas ligadas ao carbono olefínico, um multipletto em δ 2,41 característico dos dois prótons metilênicos H-2, um duplo triplete em δ 3,50 com $J_{1,P} = 12,3$ Hz e $J_{1,2} = 7,8$ Hz referente aos dois prótons metilênicos H-1, cujas constantes de acoplamento estão coerentes para este tipo de acoplamento, um triplete largo em δ 5,22 com $J_{3,2} = 8,4$ Hz próprio do próton olefínico H-3, além do multipletto em δ 7,65-7,86 referente aos prótons aromáticos (15H).

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 59) apresentou os sinais para os carbonos com os respectivos desdobramentos relativos aos acoplamentos com o fósforo. Através dos seus deslocamentos químicos, espectro de DEPT e auxílio de modelos foi possível atribuir os sinais para o sal de iodeto de trifenilfosfônio 76.



3- REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENTRE A E B PARA A PREPARAÇÃO DO (Z) -(-)-EPOXI BISABOLENO

Um dos maiores problemas no acoplamento dos intermediários A e B visando a obtenção do feromônio, o (Z)-(-)-epoxi-bisabolenos 45, está no controle da geometria da dupla ligação.

Sabe-se que a preparação de alquenos via reação de Wittig tem sido amplamente utilizada em síntese orgânica, devido a sua simplicidade e eficiência, além da vantagem principal que é o fato do grupo carbonílico ser trocado especificamente pela dupla ligação. Este é um grande contraste com o método mais antigo para obtenção de alquenos, o uso de reação de Grignard seguida de desidratação, que geralmente resulta numa mistura de olefinas isoméricas¹⁰⁸.

Entretanto, as reações de Wittig normalmente mostram baixa seletividade com relação à formação dos isômeros geométricos Z e E¹⁰⁸.

Sabe-se que elas podem ser estereosseletivas, no sentido que um dado ilídeo, reagindo sob condições específicas com um certo aldeído ou cetona (principalmente aldeídos), pode levar a bons rendimentos de um isômero preferencial, E ou Z, mas ainda assim falta completo controle estereoquímico^{95,109,110}.

O grande inconveniente quando misturas de alquenos são produzidas é a separação entre eles e também a separação do óxido de trifenil fosfina formado, que pode ser muito difícil. Isto pode não ser problemático em muitas sínteses, como por exemplo naquelas de feromônios de insetos que são misturas E e Z, mas mesmo neste campo métodos que permitem total controle da estereoquímica da dupla têm sido preferidos, como aqueles que envolvem reações sobre acetilenos^{95,111}. A própria síntese do Z-epoxi bisabolenos descrita

por Nicolaou³⁴ é um desses exemplos.

Existem reações modificadas de Wittig que podem enriquecer ainda mais a proporção dos isômeros Z e E, e dentre estas variações, enfocaremos aquelas que utilizam óxidos de fosfina no lugar de sais de fosfônio, que são conhecidas como reações de Horner-Wittig^{109,110}.

As vantagens de se utilizar reagentes com P=O ativados frente a reagentes de Wittig clássicos são¹⁰⁹ :

- Carbânions estabilizados pelo P=O são muito mais nucleofílicos de que os correspondentes ilídeos de fosfônio, podendo reagir com uma maior variedade de compostos carbonílicos sob condições suaves;

-Separação dos produtos laterais formados, no caso ácido fosfônico, por simples extração com água;

-Possível controle da estereoquímica;

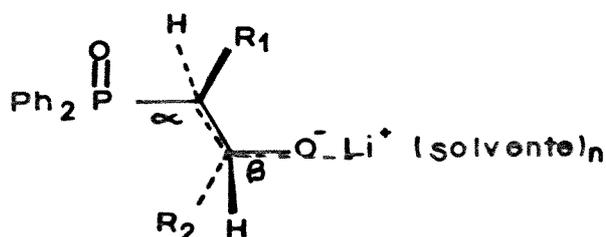
-Menor possibilidade de reações laterais frente à reações de Wittig.

Este tipo de reações com óxidos de fosfina foram primeiro abordados por Horner e colaboradores com aldeídos e cetonas utilizando como base $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$. Os produtos obtidos, alquenos relativamente simples, apresentaram toda a geometria E¹¹⁰. Horner também publicou⁹⁵ que a utilização de PhLi como base possibilitava a obtenção de um intermediário estável, isolado e identificado como o β hidroxí-óxido de fosfina.

Em anos mais recentes, Warren e colaboradores investigaram em detalhes este tipo de reação⁹⁵, e mostraram que os diastereoisômeros β hidroxí óxidos de fosfinas podem ser preparados e separados (*eritro/treo*) pela condensação de óxidos de alquildifenilfosfinas com aldeídos ou cetonas, quando se utilizam bases de lítio. Eles também mostraram que esses óxidos (*eritro/treo*) podem ser decompostos com bases simples (NaH, KOH, etc), fornecendo estereoespecificamente os respectivos alquenos Z e E puros¹¹².

Várias condições foram investigadas pelo grupo de S. Warren, como tipos de bases, tamanho dos substituintes, solventes e temperaturas, de modo a favorecer ainda mais a estereosseletividade natural da reação de Horner-Wittig em favor do isômero *eritro*, que é o precursor do alqueno Z.

Para explicar essa preferência, Warren e colaboradores propuseram o seguinte estado de transição^{95,113} :

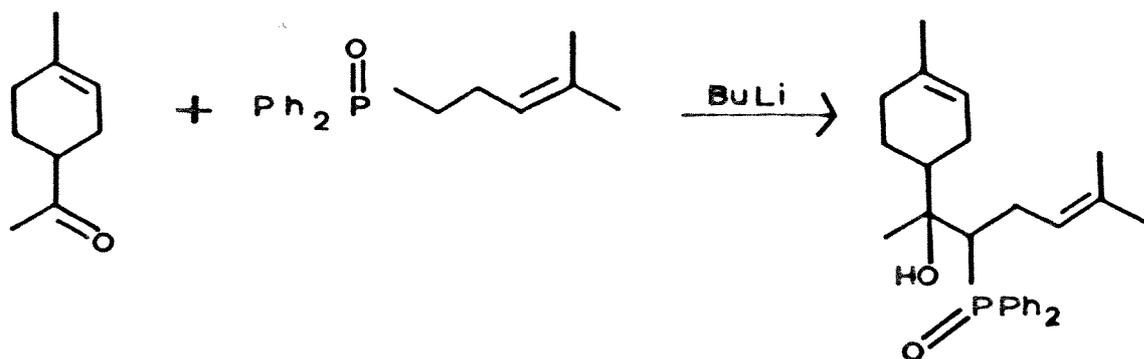


Onde as espécies preferem se aproximar com os grupos mais volumosos Ph_2PO (como o maior grupo ligado ao C_α) e $\text{OLi}(\text{solvente})_n$ (como o maior grupo ligado ao C_β) assumindo uma posição antiperiplanar e com os outros substituintes volumosos em C_α e C_β também em anti⁹⁵.

Assim em solventes polares apróticos como por exemplo tetraidrofurano, que permitem uma boa complexação com o lítio, em baixas temperaturas, que favorecem o isômero cinético, observou-se uma grande seletividade a favor do isômero *eritro*⁹⁵.

Das reações testadas pelos autores para originar alquenos trissubstituídos, quase todas apresentaram seletividade relativamente baixa, frequentemente favorecendo o isômero *treo* para originar o alqueno-E. Entretanto, para o α -bisaboleno, este tipo de reação mostrou um rendimento razoável (57%) e uma boa seletividade (14:1) com a grande vantagem de permitir a total separação dos intermediários *eritro/treo*, que levaram aos isômeros

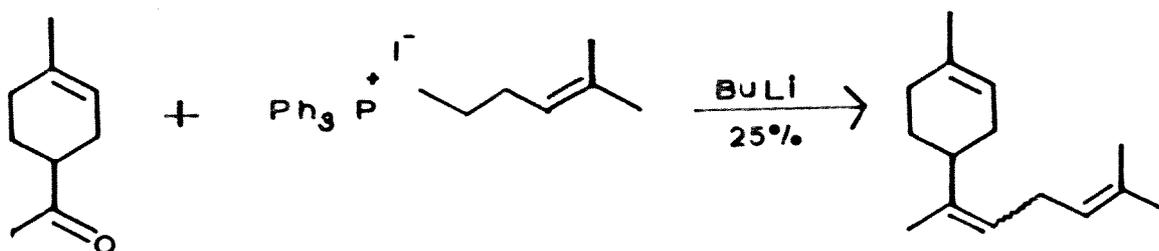
Z e E puros^{35,112b}. Este exemplo apresentava um grande contraste com a reação de Wittig para o mesmo substrato, explorada anteriormente por Ohloff e colaboradores a qual mostrava 25% de rendimento e seletividade de 93:7 em favor do isômero Z¹¹⁴.



eritro : treo

13 : 1

S. Warren. JCS, Perkin I, 1987, 2569

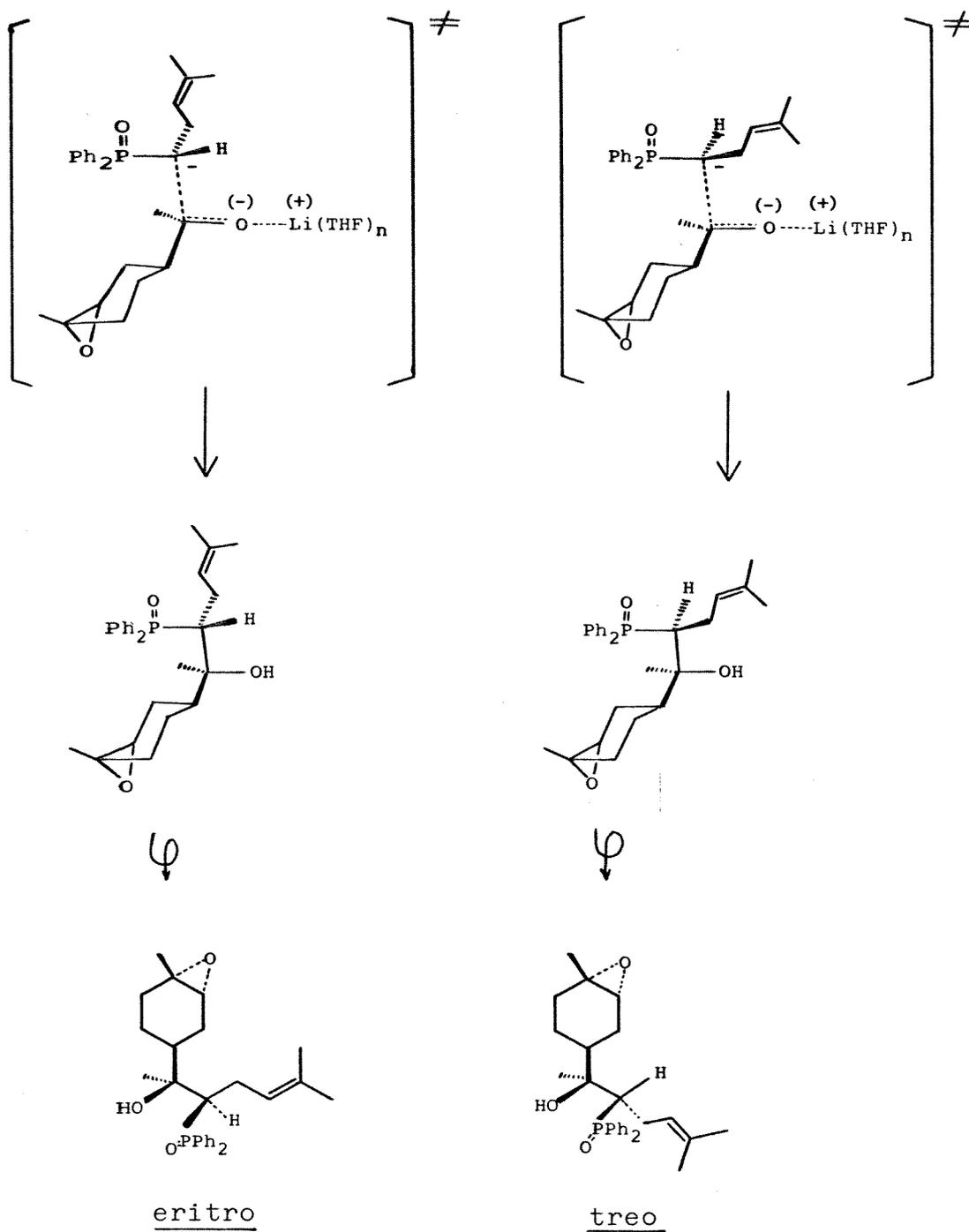


Z : E (NÃO SEPARÁVE

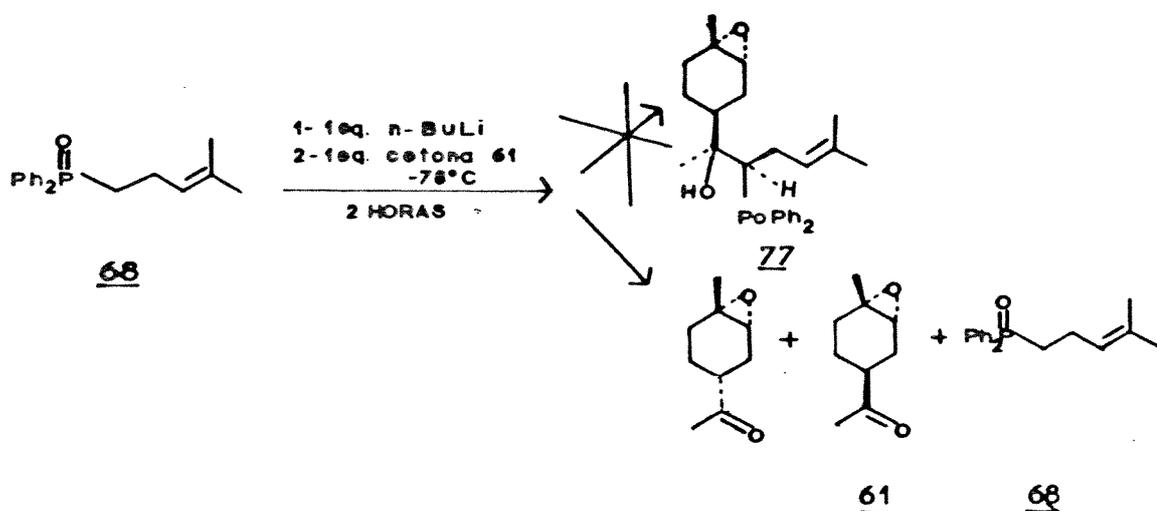
93 : 7

G. Ohloff, Helv. Chim. Acta, 1979, 62, 369

De posse desses conhecimentos, propusemos esta metodologia para o acoplamento da epoxi cetona 61 A e o fosfinóxido 68 B, para o qual esperaríamos o estado de transição que levasse ao isômero *eritro* como o sendo mais favorável.



Assim, em primeiras tentativas, a reação foi feita conforme procedimento da literatura³⁵ para o α - bisaboleno. Controle por C.C.D. indicou que a reação não estava avançando e após um certo tempo (1h 30 min) constatou-se apenas epimerização da epoxi-cetona 61, no meio reacional.



Em vista desses resultados foram feitas modificações nas proporções de reagentes, conforme mostrado na tabela a seguir :

Tabela 8 : Reações de acoplamento entre a epoxi-cetona 61 A e o fosfinóxido 68 B .

Reação	proporções (eq.) fosf: cetona: n-BuLi	Resultados e Rendimentos
1	1,02:1,0:1,25	E-epoxi-bisabole- no <u>78</u> 10% β -hidroxi fosfi - nóxido <u>77</u> eritro 27% cetona <u>61</u> 40,5% Fosfinóxido <u>68</u> 49,8%
2	1,0:1,0:1,1 10% HMPA	Recuperação dos materiais de par- tida.
3	1,0:1,0:1,2 20% HMPA	β -hidroxi fosfi - nóxido <u>77</u> eritro 10% Recuperação dos materiais de par tida.
4	1,0:1,0:2,0	adição de n-BuLi à cetona

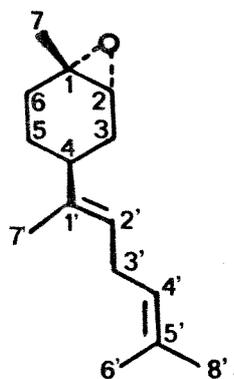
Pela tabela 8 pôde-se verificar que os melhores resultados foram obtidos pelas condições da reação 1, mas em nenhum caso conseguimos completa conversão dos materiais de partida. Pela reação 1, observou-se cerca de 50% de conversão de materiais de partida.

A adição de hexametilfosforamida -HMPA-ao meio reacional (reações 2 e 3) na tentativa de aumentar o caráter nucleofílico do ilídeo, não levou a melhores resultados. Do mesmo modo, adição de BuLi em excesso, a fim de garantir a total formação de ilídeo, não foi viável, pois o produto obtido, como mostrado na tabela 8 (reação 4), foi o de adição de BuLi à função cetônica (constatação da estrutura por análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.¹H-E. 60)

Pela reação 1 verificou-se quatro manchas por C.C.D., das quais duas referentes aos materiais de partida que não reagiram.

O produto menos polar foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C, e pela constante física α_D , permitindo identificá-lo como sendo o (E)-(-)-epoxi-bisaboleno

78.



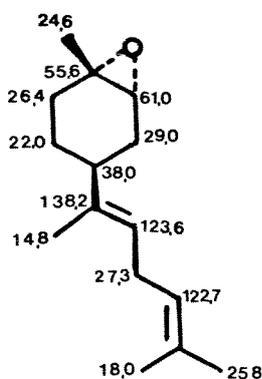
78

O espectro de R.M.N.¹H (E. 61) evidenciou ausência de sinais na região de prótons aromáticos sugerindo um produto de eliminação. Este apresentou um singlete em δ 1,34 referente aos prótons da metila do carbono do epóxido e três singletos em δ

1,64, 1,69 e 1,76 característicos dos prótons das metilas ligadas aos carbonos olefínicos. Além destes, observou-se um tripleto em δ 2,68 com constante de acoplamento de 6 Hz referente aos dois prótons alílicos da cadeia acíclica (H-3'), um singlete largo em δ 3,04 relativo ao próton (H-2) do carbono ligado ao epóxido e um mustiplete em δ 5,09 próprio dos dois prótons olefínicos (H-2' e H-4').

Comparação com os dados existentes na literatura¹¹⁴ para o E- α -bisaboleno confirmaram tratar-se do E-epoxi-bisaboleno 78. É interessante ressaltarmos que existem descritos na literatura os dados de apenas 2 prótons do E-epoxi-bisaboleno³³, (H-2 e H-4), que estão de acordo com os encontrados.

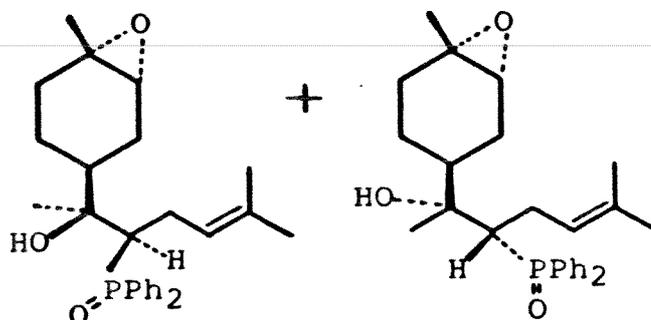
O espectro de R.M.N.¹³C (E. 62) mostrou tratar-se somente de um isômero. Através dos seus deslocamentos químicos e comparação com os dados existentes na literatura para o E-epoxi e para E- α -bisaboleno foi possível atribuir os seguintes sinais.



78

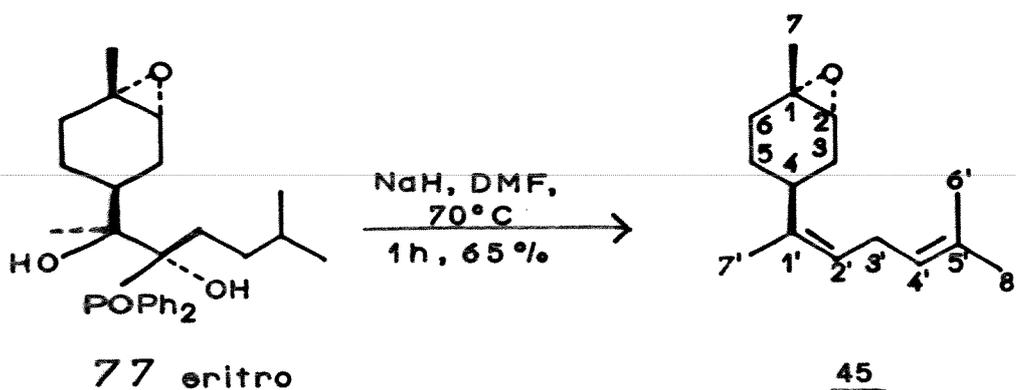
O sinal do carbono quaternário C-5' não foi observado.

O produto mais polar desta reação foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e identificado como sendo o par de diastereoisômeros *eritro* 77.

PAR ERITRO 77

O espectro de R.M.N.¹H (E. 63) apresentou nitidamente os picos referentes aos dois diastereoisômeros eritro. A faixa em δ 1,19-1,68 corresponde aos prótons das metilas ligadas ao carbono do epóxido e ao carbono olefínico para os dois diastereoisômeros. Além destes, apresentou dois singletos largos em δ 2,97 e 3,07 relativos aos prótons metínicos ligados ao carbono do epóxido, dois singletos largos em δ 4,69 e 4,82 característicos dos prótons olefínicos e na região dos prótons aromáticos, apresentou dois multipletos em δ 7,38-7,52 e em δ 7,69-7,93 relativos aos prótons *meta-para* e aos *orto*, respectivamente. O fato dos prótons *orto* estarem separados dos prótons *meta-para* na região dos aromáticos e se apresentarem em campo mais baixo, é uma indicação de que se trata dos isômeros eritro. Este fato foi bastante explorado por S.Warren em seus estudos¹¹², e é uma das principais diferenças espectroscópicas entre os isômeros eritro e treo. Outra constatação que tinha-se os intermediários eritro 77 é que a etapa seguinte, a de eliminação, levou ao Z-epoxi bisaboleno 45.

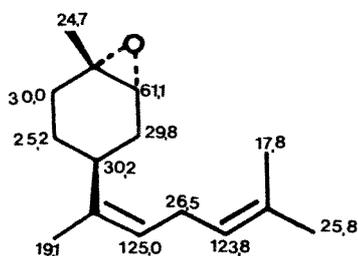
A reação foi feita nas seguintes condições³⁵:



O produto desta reação, após purificação por coluna cromatográfica foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de R.M.N.¹H e R.M.N.¹³C e pela constante física α_D , e por comparação com os dados da literatura³³ confirmou ser o Z-(-)epoxi-bisaboleno 45.

O espectro de R.M.N.¹H (E 64) apresentou um singlete em δ 1,32 referente aos prótons da metila do carbono ligado ao epóxido, além dos três singletos em δ 1,56, 1,60 e 1,66 referentes aos prótons das metilas ligadas aos carbonos olefínicos. Ainda, em δ 2,65 mostrou um tripleto largo relativo aos três prótons alílicos (H-4 e H-3'), em δ 3,02 um singlete largo próprio do próton ligado ao carbono do epóxido e em δ 5,06 e 5,28 dois multipletos característicos dos prótons olefínicos (H-2' e H-4').

O espectro de R.M.N.¹³C (E. 65) mostrou tratar-se somente de um isômero. Através dos seus deslocamentos químicos, de modelos e dados da literatura^{33,34} para o Z-epoxi bisaboleno foi possível atribuir os seguintes sinais:



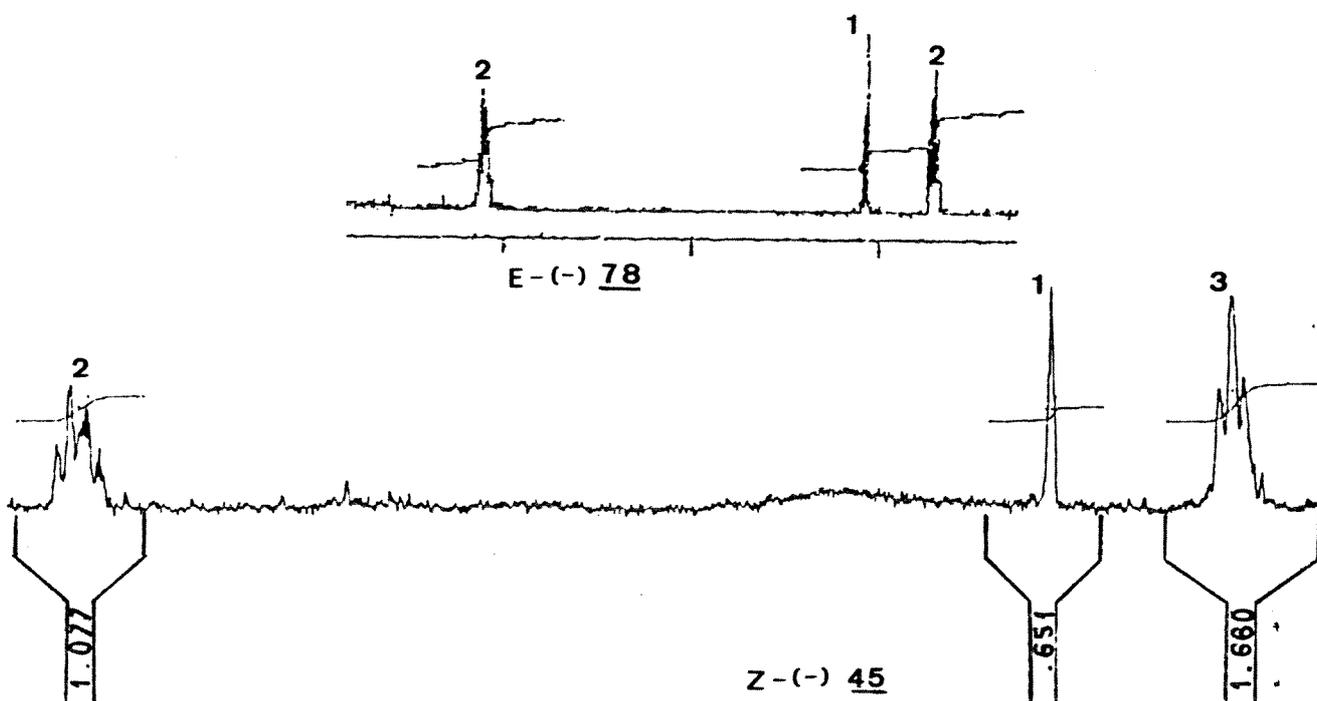
Z-(-)-45

Os sinais dos carbonos quaternários (C-1, C-1', C-5') não foram observados.

A rotação ótica $[\alpha_D] = -13,7^\circ$ está perfeitamente coerente com aquela apresentada na literatura³³ ($\alpha_D = -14,7^\circ$) para o Z-(-)-(1S,2R,4S)-epoxi bisaboleno sintético, que por sua vez se mostrou idêntico ao produto natural.

Já que pela reação de acoplamento conseguiu-se obter o E-(-)-epoxi bisaboleno 78 puro, e numa etapa posterior (eliminação) conseguiu-se obter o Z-(-)-epoxi bisaboleno 45 puro, a partir do par eritro 77 e como na literatura¹¹⁴ só existem estudos de dados espectroscópicos comparativos para o E e Z α -bisabolenos, decidimos incluir esse tipo de análise para os dois isômeros isolados.

Comparando os espectros de R.M.N.¹H para os dois isômeros geométricos 78 e 45 (E. 61 e E. 64, respectivamente), verificamos que a principal diferença se encontra na relação entre os prótons olefínicos:prótons do carbono ligado ao epóxido:prótons alílicos. No caso do isômero E -78 (E. 61) esta relação é de 2:1:2 (dois prótons alílicos H-3'), enquanto que no caso do isômero Z-45 (E. 64), esta relação é de 2:1:3 (três prótons alílicos H-4 + H-3')

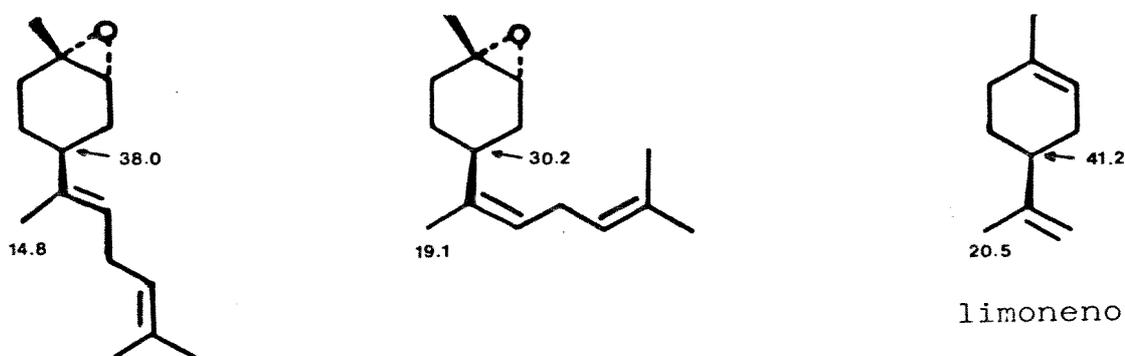


O fato do próton H-4 aparecer em campo mais baixo e coincidir com os outros prótons alílicos H-3' para o Z-epoxi bisaboleno já foi constatado também para o Z- α -bisaboleno, por estudos feitos por Ohloff¹¹⁴, e esta é uma das melhores maneiras de se diferenciar os dois isômeros geométricos, sendo prontamente detectável em espectros de R.M.N.¹H.

A explicação sugerida por Ohloff¹¹⁴ para esta desproteção do próton H-4 no isômero Z é uma provável restrição conformacional da molécula, a qual, para fugir a impedimentos estéricos, deve adotar uma conformação com o próton H-4 sofrendo efeito de desproteção anisotrópica pela insaturação vizinha.



Quando se compara os dois espectros de R.M.N.¹³C (E. 62 e E. 65) estes mostram diferenças significativas nos carbonos C-4 e C-7'.



Se os valores de deslocamentos químicos desses dois carbonos nos dois compostos forem comparados com aqueles encontrados para p-mentanos, como por ex. o limoneno, nota-se que o valor de C-4 do E-epoxi bisaboleno 78 é muito mais próximo ao valor de C-4 para o limoneno do que o Z-epoxi-bisaboleno 45. Isto sugere o fato de que a cadeia lateral no composto 78 deve se posicionar afastada da parte cíclica da molécula, não exercendo muita influência sobre o C-4.

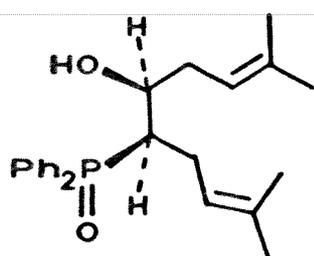
No caso do Z-epoxi bisaboleno 45 este carbono sofre uma blindagem de ~ 8 ppm relativamente à 78, evidenciando a influência da cadeia lateral nesta geometria.

Já o grupo metil (C-7') apresenta valor de deslocamento químico mais similar ao do limoneno no Z-epoxi-bisaboleno 45, o qual não sofre influência da cadeia lateral. O E-epoxi-bisaboleno 78, por sua vez, por ter este carbono num arranjo *syn*-periplanar com C-3', apresenta uma blindagem de aproximadamente 4 ppm. Estes efeitos também foram verificados por Ohloff¹¹⁴ em seus estudos com α -bisabolenos.

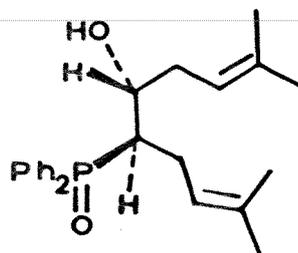
Essas reações de Horner-Wittig descritas, apesar de nos terem permitido a obtenção dos produtos E e Z-epoxi-bisabolenos puros, apresentaram, como mostrado, problemas de baixo rendimento e baixa seletividade (3:1 entre os isômeros *eritro*/*treo* β -hdroxi-fosfinóxidos^{*}). Para tentar melhorar esses resultados, tais reações foram repetidas várias vezes, e em muitas delas, verificamos a formação de pequenas quantidades de produtos laterais provenientes da auto-oxidação do fosfinóxido 68, seguida de dimerização. Tais produtos foram isolados e identificados com os diastereoisômeros *eritro* 79 e *treo* 79. (os dados

* O isômero *treo* nunca foi isolado, no entanto, supondo sua total conversão no meio reacional para o E-epoxi-bisaboleno 78, pudemos calcular seu rendimento.

espectroscópicos estão apresentados na parte experimental)



eritro - 79



threo - 79

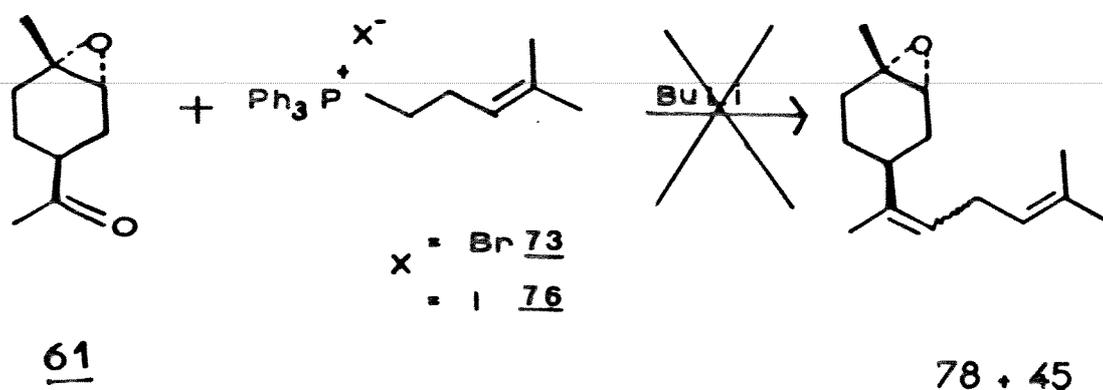
Este tipo de reação já é descrito na literatura¹¹⁵⁻¹¹⁷ para outros substratos, e ocorre quando se tem presença de O₂ molecular. No caso, este provavelmente vinha de impurezas do argônio usado nas reações.

Ainda na tentativa de melhorarmos rendimentos e seletividade em nossas reações, de Horner-Wittig, testamos várias outras bases, como LiHMDS-hexametildisilazida de lítio, metilídeo de metiloxasulfônio de lítio¹¹⁸ e de sódio e t-BuO⁻K⁺.

Em nenhum desses casos conseguimos resultados satisfatórios, confirmando como já proposto por S. Warren⁹⁵, que a melhor base para essas reações é n-BuLi.

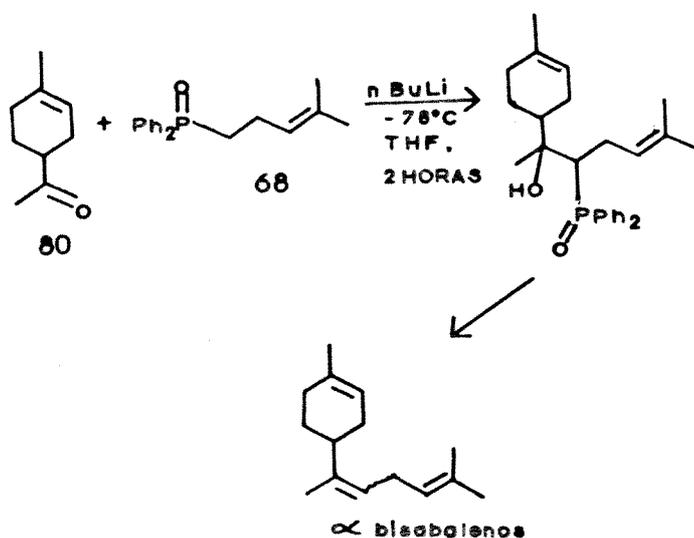
Os resultados não muito satisfatórios conseguidos nesta última etapa nos levaram a supor que uma possível dificuldade para o acoplamento seria o impedimento estérico da cetona 61. Deste modo, decidimos incluir em nossos estudos reações clássicas de Wittig entre a epoxi-cetona 61 e os sais de fosfônio correspondentes, seguindo procedimentos descritos na literatura para o α -bisaboleno.

Das várias vezes que essas reações foram testadas, tanto com brometo quanto com iodeto de 4-metil-3-pentenil trifenil fosfônio, nunca foi verificado formação de produtos, ocorrendo sempre recuperação dos materiais de partida.



Pelo fato de termos constatado a formação do ilídeo (pela cor), acreditamos que o principal problema tenha sido realmente o impedimento estérico da epoxi-cetona 61. Vale ressaltar que os rendimentos descritos na literatura¹¹⁴ para a preparação de α -bisaboleno por esta reação foram muito baixos (~25%)

Finalmente, para verificarmos se era realmente o epóxido em C-2/C-3 de 61 que estava causando tanta diferença de seletividade na reação de Horner-Wittig, decidimos repetir exatamente o acoplamento descrito por S. Warren³⁵ entre o ceto-limoneno 80 e o fosfinóxido 68, visando a preparação do α -bisaboleno. O composto 80 foi preparado como descrito na literatura³⁵, a partir de isopreno e de metil vinyl cetona, via uma reação de Diels Alder catalisada por tetracloreto de estanho.



Surpreendentemente, quando 68 foi tratado com n-BuLi e a seguir com o composto carbonílico 80 obtivemos uma mistura de isômeros β -hidroxi-fosfinóxidos *eritro/treo* 81 numa proporção de ~ 2:1, em rendimentos muito baixos. (35 %).

Estes resultados indicaram que, em nossas mãos, a seletividade das reações de Horner-Wittig tanto para preparação do epoxibisaboleno quanto para a do α -bisaboleno foram comparáveis, e que a razão deve ser realmente o impedimento estérico da espécie cetônica, independente da presença ou não de uma função epóxido adicional.

CONCLUSÃO

A proposta do trabalho para a síntese estereosseletiva de (Z)-(-) epoxi bisaboleno 45 levou-nos à preparação de dois intermediários chaves, **A** e **B**.

A porção cíclica da molécula, a epoxi cetona 61 (**A**), foi obtida por duas rotas sintéticas, a partir do álcool (S)-(-) perílico 53 e do (S)-(-) limoneno.

Com o centro em C-4 já definido dos dois precursores quirais, a etapa chave nesta parte, foi sem dúvida a obtenção do epóxido em C-1 e C-2 com a estereoquímica correta.

Na sequência sintética realizada a partir de 53, a reação de epoxidação assimétrica foi feita pelo método de Sharpless, onde conseguimos o epóxido α desejado com alta diastereosseletividade e em ótimos rendimentos.

A sequência até a epoxi cetona 61 envolveu 4 etapas com rendimento total de 46%. (Esq. 15)

Na outra sequência sintética a partir do (S)-(-) limoneno, a reação de epoxidação com perácidos forneceu o par de diastereoisômeros que só foram separados na etapa seguinte, com a reação de oxidação obtendo-se as epoxi-cetonas 61 e 62. Esta sequência foi realizada em duas etapas com 33% de rendimento total. (Esq. 15)

A porção acíclica foi feita seguindo uma rota convergente, onde a obtenção do fosfinóxido 68 (**B**) se deu pela extensão da cadeia do óxido de metil difenilfosfina 64 com brometo de prenila 66 num rendimento total de 81%. (4 etapas, esq. 15)

A obtenção do (Z)-(-) epoxi bisaboleno 45 foi feita via reação de Horner-Wittig entre os intermediários **A** e **B**, onde foi

possível o controle da geometria da dupla ligação. Desta reação foi isolado o (E)-(-) epoxi bisaboleno 78 puro (10% de rendimento) e o intermediário β -hidroxi-fosfinóxido erítro 77 (54%), precursor do (Z)-(-) epoxi bisaboleno 45.

Como análise global do trabalho, verificamos que as sequências sintéticas para a obtenção de A e B apresentaram bons resultados, com rendimentos bastantes satisfatórios.

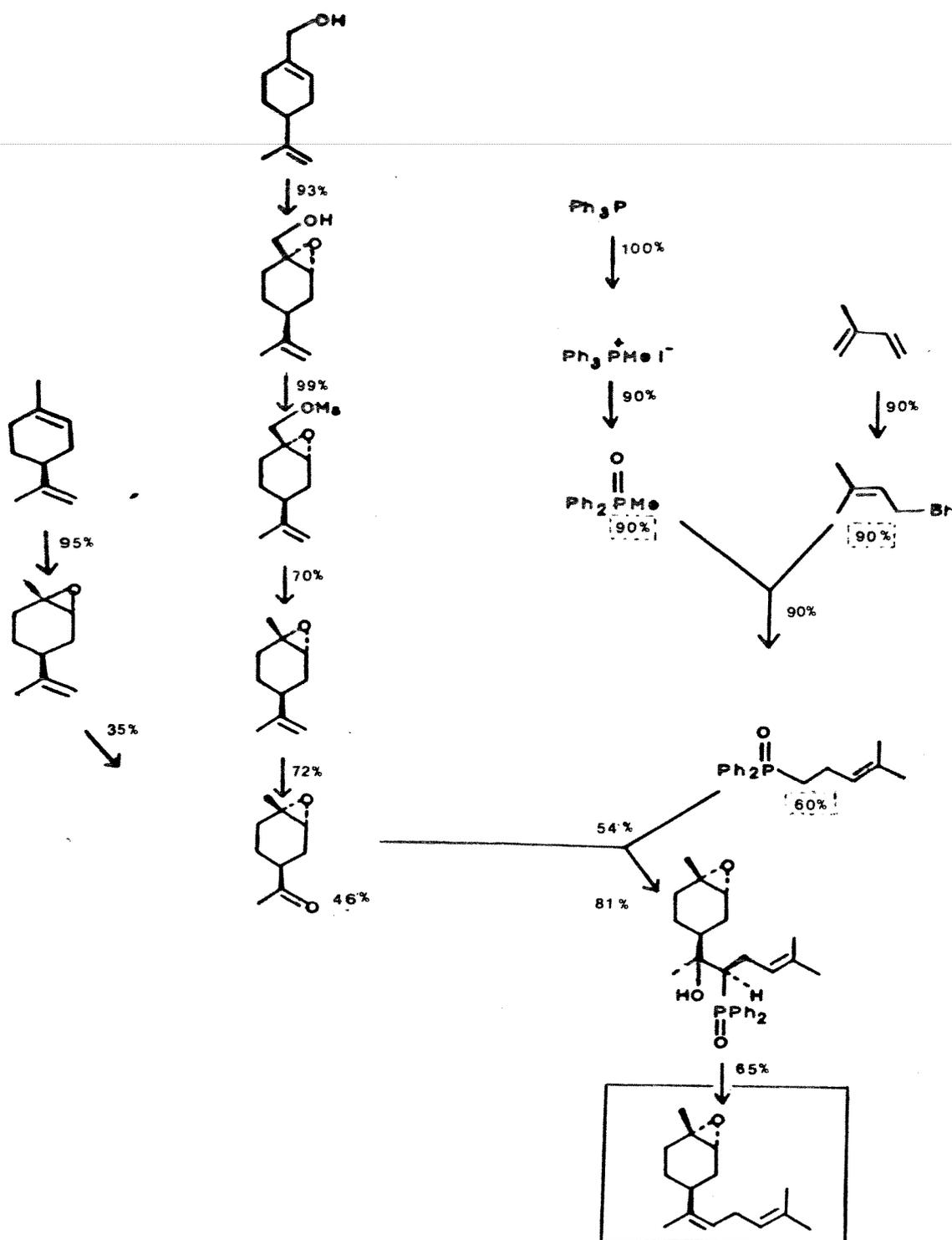
A reação de Horner-Wittig para o acoplamento dos intermediários A e B possibilitou a obtenção dos epoxi-bisabolenos Z e E puros, entretanto com algumas limitações. A reação não foi completa, e apresentou uma baixa seletividade.

A sequência sintética total para a preparação do (Z)-(-) epoxi bisaboleno 45 foi de 10 etapas com um rendimento de 16% a partir do álcool (S)-(-) perílico ou de 8 etapas com um rendimento total de 11% a partir do (S)-(-) limoneno.

Sem dúvida, a sequência sintética a partir do (S)-(-) limoneno, embora em menor rendimento, mostra-se mais atraente para uma síntese em maior escala, tanto do ponto de vista do material de partida como também dos reagentes utilizados.

A obtenção de (E)-(-) 78 de forma pura e em uma etapa, a partir da epoxi cetona 61 e do fosfinóxido 68 pode ser considerada como um aspecto novo e interessante da reação de Horner-Wittig.

Visto que, de nosso conhecimento, apenas uma síntese estereosseletiva foi até o momento descrita na literatura para a preparação do principal componente do feromônio do *Nezara viridula* L., este trabalho representa um método alternativo para tal finalidade.



Esquema 15 : Rota total da síntese do (Z)-(-) epoxi bisaboleno 45

PARTE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GERAIS

- Os pontos de fusão (p.f) foram determinados com ajuda de uma placa aquecedora Reichert, acoplada a um microscópio, e não foram corrigidos.

- Os valores de rotação ótica ($[\alpha_D]$) foram medidos em um polarímetro Carl Zeiss Jena Polamat A com lâmpada de mercúrio (546 nm) e posteriormente corrigidos para o sódio utilizando clorofórmio ou metanol como solvente.

- Os espectros de absorção no infra-vermelho (I.V.) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399 B, em pastilha de KBr (1-2% amostra) ou em filmes sobre cela de NaCl.

- A referência utilizada foi a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (R.M.N. ^1H) foram registrados em espectrômetros Bruker W.P.-80 (80 MHz), Bruker AC.P.-300 (300 MHz) e Varian Gemini-300 (300 MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetracloreto de carbono (CCl_4), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

- Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (R.M.N. ^{13}C) foram obtidos em instrumentos Varian XL 100 (25,2 MHz), Varian Gemini 300 (75,6 MHz) e Bruker AC.P - 300 (75,6 MHz), em clorofórmio deuterado. Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- Os espectros de massa (E.M) foram obtidos em um

espectrômetro Varian Mat 311 por impacto eletrônico à 70 ev.

- Os cromatogramas foram obtidos em cromatógrafo gasoso Hewlett Packard modelo V.C.D. 5890 A com detector de ionização de chama, equipado com coluna megabore H.P. 17, Crosslinked 50%, fenil metil silicone, 10 m x 0,53 mm x 2,0 um film thickness. Utilizou - se como gás de arraste uma mistura de H₂, N₂ e ar sintético com um fluxo de 30 ml/min, 30 ml/min e 300 ml/min respectivamente. A injeção foi da ordem de 0,1 ul de solução etérea da amostra. (conc. aproximada).

As condições utilizadas para as amostras foram :

-- temperatura do injetor 210 °C

-- temperatura do detector 300°C

-- programa 50°C, 10°C por minuto, 270°C.

- As cromatografias em camada delgada (C.C.D.) analíticas foram feitas em sílica gel G e GF₂₅₄ da Merck numa proporção de 1:1 sobre suporte de vidro (espessura 0,25 mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra - violeta (254 nm) e/ou pulverizados com revelador para terpenos (ácido acético glacial 100 ml, ácido sulfúrico conc. 2,0 ml, anisaldeído 1,0 ml) ou solução de ácido sulfúrico conc. / metanol 1:1 seguido de carbonização numa placa de aquecimento à 70°C.

- As cromatografias em escala preparativa foram realizadas em sílica gel GF₂₅₄ (espessura de 1,0 mm) da Merck A.G. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra violeta (254 nm).

- As cromatografias em coluna foram feitas com sílica gel 60 (0,06 - 0,20 nm) da Merck A.G. como fase estacionária. A proporção de sílica é cerca de 30 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

- A purificação e tratamento dos solventes reagentes quando necessário foram feitas segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores¹¹⁹.

- Por tratamento usual entende - se que o meio reacional foi extraído com um solvente orgânico apropriado, após diluição com água; que a fase orgânica foi lavada com água, com bicarbonato de sódio quando necessário, com água novamente, que foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

(1R), (2R), (3S), (5R) 2,3-epoxi-pinano ent-47

C₁₀H₁₆O
P.M. 152

À uma suspensão de ácido m-cloroperbenzóico (1.90 g, 11,0 mmoles) em diclorometano (100 ml), à 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o (1S)-(-)- α -pineno ent-46 (1,00 g, 7,35 mmoles).

A reação foi mantida à 0°C por 2 horas, após o que foi filtrada sobre alumina neutra. O filtrado, após tratamento usual, foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 5%) e forneceu o epoxi-pineno ent-47 em 95% de rendimento (1,06 g)

$[\alpha]_D = -63^\circ$ (puro) lit.⁴² $[\alpha]_D = -64^\circ$ (puro)

R.M.N.¹H (E. 1) 80 MHz, CCl₄ δ : 0,93 (s, 3H, CH₃-10); 1,28 (s, 6H, CH₃-8/9); 1,63-1,95 (m, 6H, prótons do anel); 2,85 (m, 1H, H-3).

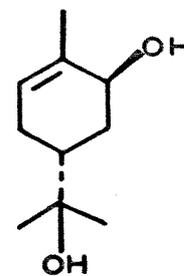
Tentativas para obtenção de amino-álcoois a partir de ent-47

a-) Foi colocado, em ampola selada, o epoxi pineno ent-47 (100 mg, 0,7 mmol) e solução aquosa de dimetil amina 33%

(0,12 ml, 0,9 mmol).

A reação foi levada em estufa a 130°C, por 5 horas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 30%) sendo isolados dois produtos: um menos polar, o 2-hidroxi-terpinoleno 50 em 15% de rendimento (15 mg) e outro mais polar o trans sobrerol 49 em 35% de rendimento (42 mg).

5-(1-hidroxi-1-metil etil)-2-metil-2-cicloexen-1-ol 49
((-)-trans-sobrerol)



C₁₀H₁₈O₂
P.M. 170

p.f. 147-148°C lit. 148-149°C

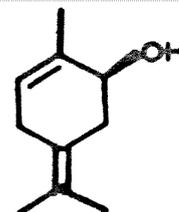
$[\alpha]_D -148^\circ$ (c.3,2, CHCl₃) lit⁴⁵. $[\alpha]_D -150^\circ$

I.V. (E. 2) (cm⁻¹) 3280 e 3340 (-OH)

R.M.N.¹H (E. 3) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,20 e 1,22 (2xs, 3H/cada, CH₃-9/10); 1,64-1,74 (m, 5H, CH₃-7, prótons do anel); 4,05 (dd, 1H, H-1, J =2,3 Hz), 5,57 (m, 1H, H-3)

E.M. (E. 4) m/z 170, 152 (M⁺ -18)

1:4 (8)-p-mentadien-6-ol 50
(6-hidroxi-terpinoleno)



$C_{10}H_{16}O$

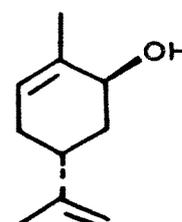
P.M. 152

R.M.N.¹H (E.5) 80 MHz, CCl_4 δ : 1,65 e 1,70 (2s, 9H, CH_3 -7/9/10); 2,00-2,70 (m, 4H, prótons do anel); 3,80 (m, 1H, H-6); 5,10 (m, 1H, H-2).

b-) Seguiu-se o mesmo procedimento descrito no ítem a, reagindo o epoxi-pineno ent-47 (100 mg, 0,7 mmol) e solução aquosa de dimetil amina 33% (0,24 ml, 1,8 mmoles) em N,N dimetilformamida (4 ml).

Após purificação por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 10%), foi obtido como principal produto o trans-carveol 51 em 14% de rendimento. (15 mg)

5-isopropenil-2-metil-2-cicloexen-1-ol 51
(-)-trans-carveol



$C_{10}H_{16}O$

P.M. 152

$[\alpha]_D = -212,2^{\circ}$ (c. 1,2, $CHCl_3$) lit.^{36c} $-217,1^{\circ}$ (puro)

I.V.(E. 6) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3360 (-OH); 1646 (C=C)

R.M.N.¹H (E. 7) 80 MHz, CCl_4 δ : 1,73 (s, 6H, CH_3 -7/10); 1,60-2,70 (m, 5H, prótons do anel); 3,88 (m, 1H, H-1; 4,68 (s.l., 2H, H-9); 5,48 (m, 1H, H-3).

c-) Num sistema montado para refluxo, foi colocado epoxi-pineno ent-47 (100 mg, 0,7 mmol) em N,N dimetilformamida (7 ml) e trietilamina (suficiente para basificar o meio). A reação foi mantida em refluxo por 5 dias. Após tratamento usual do meio reacional, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 10%) e foi obtido o trans-carveol 51 em 57% de rendimento. (61 mg)

d-) Em ampola de Teflon, foi colocado o epoxi-pineno ent-47 (50,0 mg, 0,4 mmol), trietilamina suficiente para basificar o meio (duas gotas) e N,N dimetilformamida (1 ml). A reação foi feita em forno microondas (potência média). O controle da reação foi feito por C.C.D. de 3 em 3 minutos. Após 40 min (tempo total de reação), a reação foi extraída por tratamento usual e purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 10%) forneceu como principal produto o canfonelaldeído 52, como um óleo incolor em 40% de rendimento. (24,5 mg)

(+)-(2,2,3-trimetilciclo pent-3-eno-1-acetaldeído 52
((+)-canfonelaldeído)



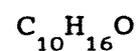
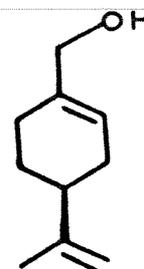
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$
P.M. 152

$[\alpha]_D = +3^{\circ}$ (c. 2,0, CHCl_3) lit.⁵⁶ $-3,1^{\circ}$ (10% em CCl_4)
para seu enantiômero.

R.M.N.¹H (E. 8) 80 MHz, CCl_4 δ : 0,83 e 0,99 (2xs, 3H cada, CH_3 -7/8); 1,64 (s, 3H, CH_3 -6); 5,25 (s.l., 1H, H-4); 9,83 (s, 1H, CHO).

R.M.N.¹³C (E.9) 75,5 MHz, CCl_4 δ : 12,5 (C-8); 20,0 (C-7); 25,6 (C-6); 33,5 (C-5); 44,0 (C-1); 44,9 (C-9); 46,7 (C-2); 122,1 (C-4); 147,7 (C-3); 199,5 (C-10).

(-)-(4S)-(-)-1-hidroximetil-4-isopropenil-1-cicloexeno
(álcool (S)-(-)-perílico) 53



P.M. = 152

À uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (0,23 g, 5,9 mmol) em éter etílico anidro (30,0 ml), resfriado à 0°C, sob agitação e sob atmosfera de argônio foi adicionado gota à gota com seringa uma solução de ácido (S)-(-)-perílico 54 (0,50 g, 3,0 mmoles) em éter etílico anidro (10,0 ml). A mistura foi mantida sob agitação por 20 minutos à temperatura ambiente, após o que foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 10% à 0°C (10,0 ml).

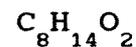
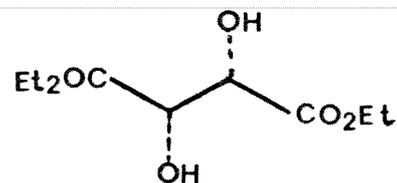
A suspensão branca foi deixada sob agitação por 15 minutos e filtrada sobre uma camada de sílica-celite 1:1. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna hexano/acetato de etila 10% obtendo-se o álcool alílico 53 como um óleo incolor em 70% de rendimento. (0,32 g)

$$[\alpha]_D = -76^\circ \text{ (c-1,12, CHCl}_3\text{)}, \text{ Lit.}^{36b} : [\alpha]_D = -68,5^\circ$$

$$\text{I.V. (E. 10)} \nu_{\text{máx}}^{\text{filme}} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3330 \text{ (-OH)}, 1640 \text{ (C=C)}$$

R.M.N. ^1H (E. 11) 80 MHz, CCl_4 δ : 1,70 (s, 3H, CH_3 -10); 1,25-2,35 (m, 8H, 7 prótons anel + OH); 3,85 (s.l., 2H, H-7); 4,65 (s.l., 2H, H-9); 5,60 (m, 1H, H-2)

(D) - (-) - Tartarato de dietila



P.M. 168

À uma solução de ácido (D)-(-)-tartárico (2,00 g, 13,3 mmoles) em etanol (8,0 ml), foi adicionada resina Amberlite I.R. 120 (1,00 g) e benzeno (45,0 ml) num sistema montado para refluxo com condensador de Dean Starck .

Deixou-se em refluxo durante uma hora e o resíduo foi filtrado sobre celite e lavado com diclorometano quente .

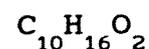
O filtrado, após tratamento usual forneceu o éster tartárico, como um óleo incolor em 75% de rendimento . (1,68 g)

$[\alpha]_D - 8,5^\circ$ (puro), Lit.^{41b}: $[\alpha]_D - 8,5^\circ$ (puro)

I.V. ν $\frac{\text{filme}}{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3480 (-OH), 1740 (C=O)

R.M.N. ^1H 80 MHz, CCl_4 δ : 1,30 (t, 6H, 2x CH_3 , $J = 7\text{Hz}$); 2,95 (m, 2H, 2x OH); 4,25 (q, 4H, 2x CH_2 , $J = 7\text{Hz}$); 4,33 (m, 2H, 2x CH)

(1R,2R,4S) - (-) -1- hidroximetil - 1,2 epoxi -4-
isopropenil cicloexano 55



P.M. = 168

À uma solução de tetraisopropóxido de titânio (0,73 ml, 2,5 mmol) em diclorometano (30 ml) sob agitação e sob atmosfera de argônio à -20°C foram adicionados o (D)- tartarato de dietila (0,50 g, 2,4 mmoles) em diclorometano (0,5 ml) e após 10 minutos, sob agitação, o álcool S - (-)- perílico 53 (0,34 g, 2,2 mmoles) em diclorometano (0,3 ml) . Depois de 20 minutos, à esta temperatura, foi adicionado o hidroperóxido de t-butila (0,55 ml, 4,4 mmol) em diclorometano (0,7 ml).

Deixou-se a reação sob agitação à -20°C por 2 horas . No final deste período dimetil sulfeto (0,65 ml, 8,8 mmol) foi adicionado à -20°C .

Depois da mistura ser agitada durante 40 minutos à -20°C , foi adicionada lentamente, com vigorosa agitação, uma solução aquosa (5%) de fluoreto de potássio (o volume desta

solução é duas vezes o volume do meio reacional) e a mistura foi mantida à temperatura ambiente durante toda a noite.

A solução foi saturada com cloreto de sódio e o precipitado inorgânico removido por filtração sobre celite. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com diclorometano (3X) .

Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado . O epóxi bruto foi purificado por

cromatografia em coluna (hexano/ acetato de etila 20%) obtendo-se o epoxi- álcool 55 como um óleo incolor em 93% de rendimento (0,34 g).

$$[\alpha]_D = -55,5^{\circ} (c,0,4; CHCl_3)$$

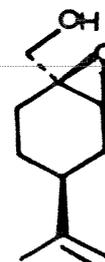
$$I.V.(E. 12) \nu \begin{matrix} \text{filme} \\ \text{máx} \end{matrix} (cm^{-1}) \quad 3420 (-OH), 1646 (C=C)$$

R.M.N.¹H (E. 13) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,20 (m, prótons do anel); 1,57-1,65 (m, 2H, prótons do anel); 1,70 (s, 3H, -CH₃-10); 1,84 (m, 2H, prótons do anel); 2,11-2,33 (m, 3H, prótons do anel); 3,36 (t, 1H, H-2, J= 1,7 Hz); 3,57 e 3,68 (sist.AB, 2H, H-7); 4,67 e 4,73 (2xs.l., 2H, H-9)

R.M.N.¹³C (E. 14) 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 21,0 (C-10); 24,8 (C-5); 25,9 (C-6); 30,3 (C-3); 36,9 (C-4); 52,8 (C-2); 60,0 (C-1); 64,3 (C-7); 109,4 (C-9); 148,7 (C-8)

b-) À uma suspensão de ácido m-cloroperbenzóico (0,68 g, 4,0 mmoles) em diclorometano anidro (50,0 ml) à 0°C, sob atmosfera de argônio, foi adicionado, o (S)-(-) álcool perílico 53 (0,50 g, 3,3 mmoles) e a reação foi mantida sob agitação por 2h 30'. Após esse tempo, a suspensão foi filtrada sobre uma camada de alumina neutra e o filtrado, após tratamento usual, foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 20%) fornecendo o par de diastereoisômeros 55 e 56, como óleos incolores em 95% de rendimento. (526,7 mg)

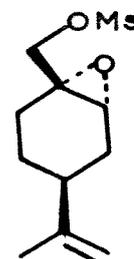
(1S,2S,4S)-1-hidroximetil-1,2-epoxi-4-isopropenil
cicloexano 56



R.M.N.¹H (E. 15) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,10 - 2,38 (m, 7H, H-3,4,5,6 e m, 7H, H-3',4',5',6'); 1,68 (s, 3H, CH₃-10'); 1,70 (s, 3H, CH₃-10); 3,29 (d, 1H, H-2', J = 5,7); 3,36 (t, 1H, H-2); 3,59 e 3,68 (2 x m, 2H cada, H-7/H-7'), 4,68 e 4,73 (2 x sl, 1H cada, H-9); 4,68 (sl, 2H, H-9')

R.M.N.¹³C (E 16) 75,5 MHz (CDCl₃) δ : 20,3 (C-10'); 20,9 (C-10); 23,9 (C-5'); 24,7 (C-5); 26,0 (C-6'); 25,9 (C-6); 29,4 (C-3'); 30,3 (C-3); 36,9 (C-4); 40,9 (C-4'); 55,8 (C-2'); 56,8 (C-2); 60,1 (C-1); 60,4 (C-1'); 64,7 (C-7); 64,6 (C-7'); 109,2 (C-9); 109,3 (C-9'); 148,7 (C-8); 148,8 (C-8').

(1S,2R,4S)-(-)-1.0-metanossulfonil-metil-1,2-epoxi-4-
isopropenil - cicloexano 57



C₁₀H₁₈O₄S

P.M. 246

a-) À uma solução de 55 (0,29 g, 1,7 mmoles) em piridina anidra (2 ml), mantida sob agitação constante e à 0°C, foi adicionado o cloreto de metanossulfonila (0,2 ml, 2,6 mmoles) gota à gota. A mistura foi mantida à temperatura ambiente por 45 min., após o que foi vertida gota à gota sobre água-gelo .Por tratamento usual, foi obtido o produto 57 como um sólido branco em 99% de rendimento. (0,41 g)

P.F. 77°C - 78°C

$[\alpha]_D - 48,7^\circ$ (c. 2,3, CHCl₃)

I.V. (E. 17) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 1358 e 1170 (S=O₂)

R.M.N.¹H (E 18) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,25 (m, 1H, próton do anel); 1,63 (m, 2H, prótons do anel); 1,71 (s, 3H, CH₃-10); 1,72 - 2,17 (m, 4H, prótons do anel); 3,08 (s, 3H, CH₃-SO₂); 3,29 (s.l., 1H, H-2); 4,11 e 4,20 (sist. AB, 2H, H-7); 4,76 - 4,68 (2 x s.l., 2H, H-9)

R.M.N.¹³C (E. 19) 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 20,8 (C-10); 24,2 (C-5); 25,3 (C-6); 29,9 (C-3); 36,2 (C-4); 37,7 (CH₃SO₂); 57,0 (C-1); 57,8 (C-2); 73,3 (C-7); 109,6 (C-9); 148,4 (C-8).

b-) O mesmo procedimento do ítem a foi usado só que com a mistura de diastereoisômeros 55 e 56 (0,20 g, 1,2 mmoles) ; obtendo - se uma mistura dos dois diastereoisômeros O-mesilados 57 e 58, como sólido em 98% de rendimento. (0,29 g)

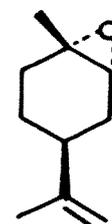
1R,2S,4S)-1 O-metanossulfonil-metil-1,2-epoxi-4-isopropenil-cicloexano 58



R.M.N.¹H (E. 20) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,20 - 2,25 (m, 7H, H-3,4,5,6 e m, 7H, H-3',4',5',6'); 1,68 (s., 3H, CH₃-10'); 1,70 (s., 3H, CH₃-10); 3,07 (s, 3H, CH₃-SO₂ e s, 3H, CH₃-SO₂'); 3,23 (d, 1H, H-2', J = 6 Hz); 3,28 (s.l., 1H, H-2); 4,20 e 4,25 (2 x dd, sist. AB, 2H cada, H-7/H-7', J = 12 Hz); 4,69 e 4,75 (2 x sl, 1H cada, H-9/H-9').

R.M.N.¹³C (E 21) 75,5 MHz (CDCl₃) δ : 20,1 (C-10'); 20,8 (C-10); 23,4 (C-5'); 24,1 (C-5); 25,3 (C-6); 25,6 (C-6'); 28,9 (C-3'); 29,6 (C-3); 36,2 (C-4); 37,7 (CH₃SO₂); 40,3 (C-4'); 56,5 (C-1'); 56,9 (C-1); 57,5 (C-2'); 57,7 (C-2); 73,0 (C-7'); 73,3 (C-7); 109,6 (C-9 e C-9'); 148,3 (C-8); 148,5 (C-8').

(-)-(1S,2R,4S)-(-)-1-metil-1,2-epoxi-4-isopropenil-cicloexano 59



C₁₀H₁₆O

P.M. 152

a-) À uma solução do mesil epóxido 57 (65,5 mg, 0,3 mmol) em H.M.P.A.: H₂O 4:1 (2,0 ml), resfriada em banho de água/gelo à 0°C, foi adicionado o boroidreto de sódio (10,0 mg, 1,2 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 horas, após o que o sistema foi resfriado e água foi adicionada gota à gota. O meio reacional foi tratado de maneira usual, fornecendo um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 10%). O epoxi-limoneno 59 foi obtido como um óleo em 30% de rendimento. (13,7 mg)

$[\alpha]_D - 30,4^{\circ}$ (c = 0,56; MeOH) Lit.⁸⁰ $[\alpha]_D + 36^{\circ}$ para o enantiômero

I.V. (E. 22) ν $\begin{matrix} \text{fime} \\ \text{máx} \end{matrix}$ (cm⁻¹) 1635 (C=C)

R.M.N.¹H (E 23) 80 MHz, CCl₄ δ : 1,20 (s, 3H, CH₃-7); 1,65 (s, 3H, CH₃-10); 1,10 - 2,25 (m, 7H, prótons do anel); 2,85 (m, 1H, H-2); 4,63 (s.l., 2H, 2x H-9).

b-) Este procedimento foi repetido (60,0 mg, 0,2 mmol) variando - se apenas a temperatura da reação para 40°C, ao invés de temperatura ambiente. Assim após 6 horas, e o mesmo tratamento já indicado foi obtido o epoxi-limoneno 59 como um óleo em 56% de rendimento. (17 mg)

c-) À uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (136,0 mg, 3,6 mmoles) em éter etílico anidro (50 ml) à 0°C, foi adicionado o mesil epóxido 57 (439,3 mg, 1,8 mmoles) em éter etílico anidro (10 ml) gota à gota. Retirou -se o banho de gelo e

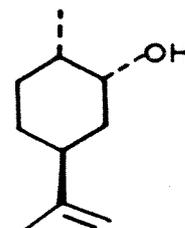
manteve - se a reação à temperatura ambiente por 45 min., após o que o sistema foi novamente resfriado à 0°C, e água foi adicionada gota a gota até total destruição do hidreto de lítio alumínio.

A suspensão branca foi deixada sob agitação durante 15 min. à temperatura ambiente, e então foi filtrada sobre uma camada de sílica celite 1:1. Após tratamento usual do filtrado, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 10%) e o epoxi limoneno 59 foi obtido como um óleo em 70% de rendimento. (191,5 mg)

d-) O ítem c foi repetido para o mesil epóxido 57 (0,35 g, 1,42 mmoles) só que foi usado uma mistura de éter etílico / tetraidrofurano (9:1) como solvente.

Após purificação do resíduo por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 10%) foi isolado, como óleos incolores o epoxi limoneno 59 em 20% de rendimento (43,0 mg) e também o neodiidrocarveol 60 em 47% de rendimento (103 mg)

6-metil-1-hidroxi-3-isopropenil cicloexano
(neodiidrocarveol) 60



C₁₀H₁₈O
P.M. 154

$[\alpha]_D -33,8^{\circ}$ (c. 1,6; MeOH); Lit.^{36d} $[\alpha]_D -32,5^{\circ}$ (puro)

I.V. (E 24) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) = 3400 (-OH); 1635 (C=C)

R.M.N.¹H (E 25) 300 MHz, CDCl_3 δ : 0,97 (d, 3H, CH_3 -7, $J = 6,6$ Hz); 1,13-1,62 (m, 6H, prótons do anel); 1,72 (s, 3H, CH_3 -10); 1,74-1,96 (m, 1H, H-6); 2,27 (t.t.l., 1H, H-3, $J_{\text{ax-ax}} = 12,4$ Hz e $J_{\text{ax-eq}} = 3,3$ Hz); 3,89 (d.d., 1H, H-1, $J = 4,2$ Hz e $J = 2,5$ Hz); 4,69 (s, 2H, H-9).

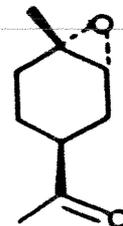
R.M.N.¹³C (E 26) 75,5 MHz (CDCl_3) δ : 18,2 (C-7); 20,8 (C-10); 28,1 (C-5); 31,4 (C-4); 36,0 (C-6); 37,8 (C-3); 38,7 (C-2); 71,0 (C-1); 108,4 (C-9); 150,4 (C-8).

E.M. (E. 27) m/z 136 (M^+ -18)

O epóxi limoneno 59 também foi obtido, juntamente com seu diastereoisômero nas posições 1,2 (epóxido β), à partir do (S)-(-) limoneno .

e-) À uma solução do (S)-(-) limoneno (3,00 g, 22,1 mmoles) em diclorometano anidro (30 ml), sob atmosfera de argônio à 0°C, foi adicionado o AmCPB (4,60 g, 26,7 mmoles) e a reação foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 2 horas. A suspensão foi filtrada sobre uma camada de alumina neutra e o filtrado, após tratamento usual, foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 5%), fornecendo o par de diastereoisômeros epoxi-limonenos como um óleo em 95% de rendimento . (3,19 g)

(1S,2R,4S)-(-)-1-metil-1,2 epoxi-4-acetil-cicloexano 61



$C_9H_{14}O_2$
P.M. 154

a-) À uma suspensão de permanganato de potássio (0,11 g, 0,7 mmoles) e éter dibenzo-18 -coroa-6 (11,0 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) em diclorometano anidro (10,0 ml), foi adicionado o epoxi limoneno 59 (50,0 mg, 0,3 mmol) dissolvido em diclorometano (5 ml) à temperatura ambiente e sob agitação contínua. Após 8hs de reação, uma solução saturada de metabissulfito de sódio foi adicionada até desaparecimento total da cor castanho escura. O filtrado foi tratado de maneira usual, e após purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 20%) a cetona 61 foi obtida como óleo incolor em 72% de rendimento.

$[\alpha]_D -51,3^{\circ}$ (c. 2,1, $CHCl_3$) Lit.⁸⁶ $[\alpha]_D +51,2^{\circ}$ (puro)
para o enantiômero

I.V. (E 29) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 1710 (C=O)

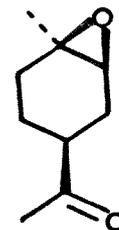
R.M.N.¹H (E 30) 300 MHz, $CDCl_3$ δ : 1,31 (s, 3H, CH_3 -7); 1,35-1,92 (m, 6H, prótons do anel); 2,14 (s, 3H, CH_3 -9); 2,57 (m, 1H, H-4); 3,09 (s.l., 1H, H-2).

R.M.N.¹³C (E 31) 75,5 MHz, $CDCl_3$ δ : 22,8 (C-5); 23,8

(C-7); 26,6 (C-6); 27,8 (C-3); 28,1 (C-9); 43,3 (C-4); 57,2 (C-1); 59,5 (C-2); 211,0 (C-8).

b- O mesmo procedimento do ítem a foi usado, só que para a mistura de epóxidos α e β provenientes do limoneno. Assim, para 1,0 g da mistura, foi utilizado 1,25 g de permanganato de potássio e 0,114 g de éter de coroa . Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 20%) foi obtido o par de cetonas diastereoisoméricas 61 e 62 , ambas como óleos incolores, em 35% e 40% de rendimento respectivamente.

(1R,2S,4S)-(-)-1-metil-1,2-epoxi-4-acetil-cicloexano 62



$[\alpha]_D -79,8^{\circ}$ (c.2,6, CHCl_3) Lit. ⁸⁶ $[\alpha]_D +88,7^{\circ}$ (puro)
para o enantiômero

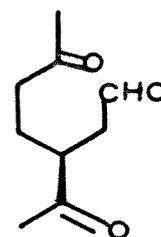
I.V. (E 32) $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$: 1705 (C=O)

R.M.N.¹H (E 33) 300 Mhz, CDCl_3 δ : 1,28 (s, 3H, CH_3 -7); 1,40-1,71 (m, 3H, prótons do anel); 1,94-2,05 (m, 3H, prótons do anel); 2,08 (s, 3H, CH_3 -9); 2,20 (m, 1H, H-4); 2,96 (d, 1H, H-2, J=4,3 Hz) .

R.M.N.¹³C (E 34) 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 21,4 (C-5); 22,7 (C-7); 25,7 (C-6); 27,6 (C-9); 29,4 (C-3); 46,0 (C-4); 57,2 (C-1); 57,9 (C-2); 210,3 (C-8).

c-) À uma solução de tetracloreto de carbono (2 ml), acetonitrila (2 ml) e água (3 ml) foi adicionado o epoxi limoneno (60,0 mg, 0,4 mmol); em seguida o metaperiodato de sódio (173 mg, 0,8 mmol) e o dióxido de rutênio (1 mg, 7×10^{-3} mmol). A mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente sob agitação constante por duas horas, após o que foi adicionado diclorometano (10 ml). Deixou-se sob agitação alguns minutos e então as fases foram separadas e submetidas a tratamento usual. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 20%) fornecendo primeiramente a epoxi-cetona 62 em 30% e em seguida o dicetoaldeído 63 em 30% de rendimento, ambos como óleos. (18,5 mg e 20 mg) respectivamente.

3-acetil-6oxo-heptanal 63



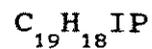
$C_9H_{14}O_3$
P.M.170

R.M.N.¹H (E.28) 80 Mhz, $CDCl_3$ δ : 2,10 e 2,23 (2xs, 3H cada, CH_3 -7/8); 2,30-3,20 (m, 7H, H-2/3/4/5); 9,65 (s, 1H, CHO).

d-) O mesmo procedimento do ítem b foi usado só que o agente oxidante foi o tricloreto de Rutênio hidratado. (2 mg, mmol) a partir do epoxi limoneno (40,0 mg, 0,3 mmol).

A purificação feita por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 20%) forneceu 62 em 30% de rendimento e 63 em 30% de rendimento (12 mg e 9 mg).

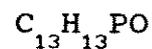
Iodeto de metil trifenil fosfônio



P.M. = 404

Num sistema montado para refluxo, uma solução de trifenil fosfina (5,00 g, 19,1 mmoles) em benzeno (15 ml) foi resfriada (banho de água-gelo), e iodeto de metila foi adicionado gota a gota (1,56 ml, 25,1 mmoles). A solução foi mantida sob refluxo por 1h 30 min e em seguida à temperatura ambiente por mais 1h 30 min. O precipitado branco formado foi filtrado, lavado com benzeno e seco em estufa. Obteve-se 99,5% de rendimento de um material de pureza satisfatória (7,67 g).

p.f.. = 187-188⁰C (Lit. ^{41c} = 186-188⁰C)

Óxido de metil difenil fosfina 64

P.M. = 216

Num sistema montado para refluxo contendo um receptor para a coleta do benzeno formado, foi adicionado o iodeto de metiltrifenilfosfônio (7,60 g 18,8 mmoles) em solução aquosa de hidróxido de sódio 30% (96 ml). O sistema foi mantido sob refluxo por 5 horas e, após tratamento usual foi obtido o metil fosfinóxido 64 como um sólido em 89% de rendimento (3,60 g).

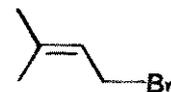
p.f. 114-116⁰C (Lit.⁹⁶ 111-112⁰C (hexano:acetato de etila 2:1)

I.V. (E 35) ν $\overset{\text{KBr}}{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 1440 (P-Ph); 1170 (P=O)

R.M.N.¹H (E. 36) 80 MHz, CDCl₃ δ : 1,99 (d, 3H, CH₃, J_{H,P} = 14Hz); 7,33-7,85 (m, 10H, prótons dos anéis aromáticos)

1-bromo-3-metil-2-buteno 66

(brometo de prenila)



C₅H₉Br

P.M. = 149

A 5,00 g de isopreno 65 (7,3 ml, 73,5 mmoles), resfriado a -10⁰C (etanol/gelo seco) e sob agitação constante, adicionou-se gota a gota, com auxílio de um funil de adição, uma solução 30% de ácido bromídrico em ácido acético(14 ml, 51,9 mmoles) .

A reação foi mantida à -5⁰C por 7 dias, quando então o meio reacional foi colocado em um funil de separação e foi adicionada água gelada.

Após separação da fase orgânica (mais densa) esta foi destilada sob vácuo (t=27⁰C, P= 12 mmHg). O brometo de prenila 66 foi obtido como um líquido incolor em 87% de rendimento.(9,52 g)

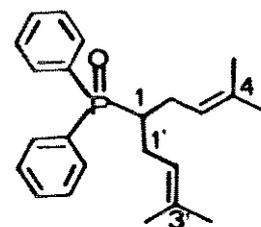
p.e.lit.⁹⁷ 26-33°C (P = 12 mm Hg)

R.M.N. ¹H (E 37) 80 MHz, CCl₄ δ : 1,75 (s, 3H, CH₃); 1,80 (s, 3H, CH₃); 3,89 (d, 2H, H-1, J=8 Hz); 5,45 (t.l., 1H, H-2, J=8 Hz) .

Óxido de (4-metil-pent-3-enil) difenil fosfina 68
e óxido de [4-metil-1-(3'-metil-but-2'-enil)-pent-3-enil]
difenil fosfina 67

n-Buli (2,88 ml de uma solução 1,6 M em hexano, 4,6 mmoles, 1,04 eq) foi adicionado, gota a gota, sobre uma solução do metildifenilfosfinóxido 64 (0,95 g, 4,4 mmoles) em tetrahidrofurano (30 ml) à 0°C, sob atmosfera de argônio. A solução amarela foi mantida sob agitação por 30 min., e então resfriada à - 78°C (gelo seco/acetona). O brometo de prenila 66 (0,54 ml, 4,7 mmoles) foi adicionado à solução gota a gota e a suspensão branca resultante foi mantida sob agitação por 2 hs. Após tratamento usual do meio reacional, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 70%), isolando-se uma fração menos polar identificada como o fosfinóxido dialquilado 67 em 6,5% de rendimento (0,10 g), em seguida o fosfinóxido monoalquilado 68 em 67% de rendimento (0,84 g) e o material de partida que não reagiu (0,24 g, 25%).

Óxido de [4-metil-1-(3'-metil but-2'-enil) pent-3-enil]
difenil fosfina 67



$$C_{23}H_{29}OP$$

P.M. = 352

p.f. 128-130⁰C (Lit.³⁵ 130-131⁰C)

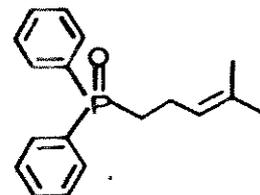
I.V. (E. 42) KBr ν $\overset{KBr}{m\acute{a}x}$ (cm⁻¹) 1435 (P-Ph), 1175 (P=O)

R.M.N.¹H (E. 43) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,43 (s, 6H, 2XCH₃); 1,55 (s, 6H, 2X CH₃); 2,29 - 2,31 (m, 5H, H-1, H-2, H-1'); 5,03 (tl, 2H, H-3, H-2', J= 5,7 Hz); 7,43-7,48 (m, 6H, prótons dos anéis aromáticos); 7,78-7,85 (m, 4H, prótons orto dos anéis aromáticos)

R.M.N.¹³C (E 44) 75,5 MHz, CDCl₃, δ : 17,6 (C-6, C-5'); 25,7 (C-5, C-4'); 26,3 (C-2, C-1'); 38,8 (d, C-1, J_{1,P} = 70,3 Hz); 122,4 (d, C-3, C-2' J_{3,P} = 10,0 Hz); 128,4 (d, C-9, J_{9,P} = 11,2 Hz); 130,9 (d, C-8, J_{8,P} = 9,0 Hz); 131,2 (d, C-10, J_{10,P} = 2,6 Hz); 133,2 (C-4, C-3'); 133,3 (d, C-7, J_{7,P} = 93,9 Hz)

E.M. (E. 45) m/z : 353 ($M^+ + 1$), 352 (M^+ 24%), 283 ($M^+ - C_5H_9$, 40%), 202 (Ph_2POH , 100%)

Óxido de (4-metil-pent-3-enil) difenil fosfina 68



$C_{18}H_{21}OP$
P.M. 284

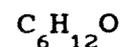
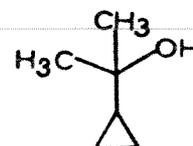
P.F. 65-67°C (Lit.³⁵ 67-68°C)

I.V. (E. 38) $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 1440 (P-Ph), 1180 (P=O)

R.M.N.¹H (E. 39) 300 MHz, $CDCl_3$ δ : 1,50 (s, 3H, CH_3); 1,60 (s, 3H, CH_3); 2,23-2,32 (m, 4H, H-1, H-2); 5,09 (s.l., 1H, H-3); 7,40 - 7,55 (m, 6H, prótons dos anéis aromáticos); 7,70 - 7,78 (m, 4H, prótons orto dos anéis aromáticos).

R.M.N.¹³C (E. 40) 75,5 MHz, $CDCl_3$, δ : 17,6 (C-6); 20,2 (d, C-2, $J_{2,P} = 3,1$ Hz); 25,6 (C-5); 30,0 (d, C-1, $J_{1,P} = 70,5$ Hz); 123,6 (d, C-3, $J_{3,P} = 15,0$ Hz); 129,0 (d, C-9, $J_{9,P} = 11,6$ Hz); 131,2 (d, C-8, $J_{8,P} = 9,3$ Hz); 132,1 (d, C-10, $J_{10,P} = 2,6$ Hz); 133,4 (C-4); 133,6 (d, C-7, $J_{7,P} = 98,0$ Hz).

E.M. (E. 41) m/z : 215 ($M^+ - CH_2CH(CH_3)_2$, 60% e 202 ($M^+ - CH_2CH_2CHC(CH_3)_2$, 100%)

Dimetil ciclopropil carbinol 70

P.M. = 100

Aparas de magnésio (previamente lavadas com solução diluída de HCl, água, e éter, e secas em estufa; 2,89 g, 119,0 mmoles), foram colocadas em um balão de 2 bocas contendo éter etílico (150 ml) anidro e um cristal de iodo. Ao balão estavam conectados um condensador e um funil de adição, e o sistema todo estava sob atmosfera de argônio. Uma solução de iodeto de metila (8,90 ml, 142,8 mmoles, 1,2 eq) em éter etílico anidro (5 ml) contida no funil de adição, foi adicionada lentamente sobre a mistura, que passou de avermelhada para branca, dando início à reação (verificada pelo refluxo do éter). Após total dissolução do magnésio a metilciclopropilcetona 69 (11,8 ml, 119,0 mmoles), foi adicionada gota à gota com auxílio de uma seringa.

Após 3 horas sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi hidrolisada com solução de cloreto de amônio saturada (7 ml), e submetida a tratamento usual. O material bruto foi destilado à pressão atmosférica, fornecendo o carbinol 70 como um líquido incolor em 70% de rendimento (8,35 g).

p.e. 120-121⁰C (Lit.^{99a}: 121-122⁰C)

I.V. ν $\begin{matrix} \text{filme} \\ \text{máx} \end{matrix}$ (cm⁻¹) 3400 (-OH), 3080 (ν CH₂ ciclo propil), 1050 (esqueleto do ciclopropil)

R.M.N.¹H (E. 46) 300 MHz, CDCl₃ δ : 0,25 - 0,34 (m, 4H, H-4,H-5); 0,87 - 0,93 (m, 1H, H-3); 1,34 (s, 6H, 2X CH₃).

1- bromo -4- metil -3- penteno 71



C₆H₁₁Br

P.M.= 163

a-) Em um balão contendo uma solução do carbinol (0,25 g, , 2,5 mmoles) em pentano (4 ml) resfriada a - 20°C (gelo seco / tetracloreto de carbono), ácido bromídrico aquoso 48% (5,1 ml, 45,1 mmoles), foi adicionado gota à gota, por um período de 1h 30 min. Após esse tempo, tratamento usual da mistura levou a um resíduo cujo espectro de R.M.N ¹H indicava uma mistura de produtos mono e dibromados . Após sucessivas purificações por cromatografia em coluna (hexano / acetato de etila 5%), foram isolados o composto monobromado 71 em 51,5% de rendimento (0,21 g) e o composto dibromado 72 em 28% de rendimento (0,17 g), ambos como óleos incolores..

R.M.N.¹H (E. 47) 80 MHz, CCl₄ δ : 1,58 (s, 3H, CH₃); 1,65 (s, 3H, CH₃); 2,54 (m, 2H, H-2); 3,10 (m, 2H, H-1); 5,10 (t.1, 1H, H-3, J_{2,3} = 7 Hz).

E.M. (E. 48) m/z 162 e 164 (M⁺), 83 (M⁺ -Br)

2,5-dibromo -4- metil-pentano 72

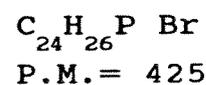
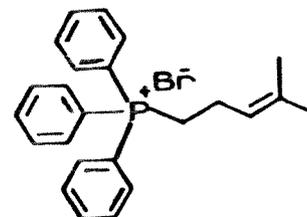
$C_6H_{12}Br_2$
P.M. = 244

I.V. (E. 49) : ν $\begin{matrix} \text{filme} \\ \text{máx} \end{matrix}$ (cm^{-1}) 550 (C-Br)

R.M.N. 1H (E. 50) 80 MHz, $CDCl_3$ δ : 1,75 (s, 6H, 2x CH_3); 1,50 - 2,75 (m, 4H, H-3, H-4); 3,43 (t, 2H, H-5, J = 6 Hz).

R.M.N. ^{13}C (E. 51) 75,5 MHz, $CDCl_3$ δ : 29,9 (C-5); 33,5 (C-4); 34,4 (C-1, C-6); 46,1 (C-3); 66,9 (C-2).

b-) Em um balão com adaptação para vácuo o composto dibromado (0,75 g, 3,1 mmoles) e piridina (0,25 ml, 3,1 mmoles) foram misturados sob vácuo fraco. O sistema foi aquecido à 90^oC com um banho de óleo. Foi observada a formação de hidrobrometo de piridina como uma massa esbranquiçada. O aquecimento foi então elevado à 100^oC e a reação foi mantida sob agitação por 1 hora. Após tratamento usual, o espectro de R.M.N. 1H do resíduo mostrou uma proporção de 1:1 entre os produtos mono 71 e dibromado 72, (proporção avaliada pelos deslocamentos químicos dos prótons H-1 e H-5, respectivamente).

Brometo de 4-metil-3-pentenil trifenil fosfônio 73

a-) À uma suspensão de brometo de metil trifenil fosfônio (1,05 g, 2,9 mmoles) em tetrahidrofurano anidro (70 ml), em sistema sob atmosfera de argônio e à 0°C, foi adicionado n-BuLi (1,81 ml de uma solução 1,60 M em hexano, 2,9 mmoles, 1,0 eq.). A suspensão amarela escura foi mantida sob agitação constante à 0°C por 30 minutos, após o que o brometo de prenila 66 (0,40 ml, 3,4 mmoles) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante amarela clara foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 1 h.. Após tratamento usual, purificação do resíduo por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol 10%) levou à obtenção do sal de fosfônio 73 em 62% de rendimento (0,77 g). Numa fração menos polar foi obtido o sal de fosfônio dialquilado 74 em 10% de rendimento. (0,15 g), e numa fração mais polar recuperou-se o material de partida que não reagiu (0,25 g, 24%)

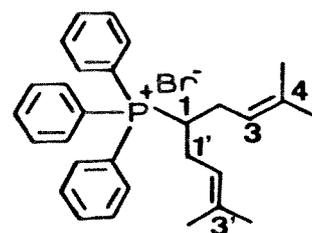
p.f. = 179-183°C (lit.¹⁰⁴ 183-185°C)

R.M.N.¹H (E 52) 300 MHz, CDCl₃δ : 1,42 (s, 3H, CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃); 2,43 (m, 2H, H-2, ³J_{P-H} = 13,4, J_{2,3} = 7,2 Hz); 3,85

(d.t., 2H, H-1, $^2J_{P-H} = 12,0$ Hz, $J_{1,2} = 6,7$ Hz); 5,21 (t.l., 1H, H-3, $J = 7,2$ Hz); 7,70-7,88 (m, 15H, prótons do anel aromático).

R.M.N. ^{13}C (E 53) 75,5 MHz, $CDCl_3$ δ : 17,9 (C-6); 21,2 (d, C-2, $J_{2,P} = 3,8$ Hz); 23,3 (d, C-1, $J_{1,P} = 47,4$ Hz); 25,5 (C-5); 118,4 (d, C-7, $J_{7,P} = 85,7$ Hz); 121,3 (d, C-3, $J_{3,P} = 13,1$ Hz); 130,5 (d, C-9, $J_{9,P} = 12,4$ Hz); 133,7 (d, C-8, $J_{8,P} = 10,2$ Hz); 134,7 (C-4); 135,0 (d, C-10, $J_{10,P} = 3,1$ Hz).

Brometo de [4-metil-1-(3'-metil-but-2'-enil)pent-3-enil] trifenil fosfônio 74



$C_{29}H_{36}PBr$
P.M. 507

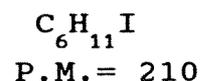
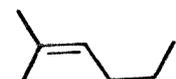
R.M.N. 1H (E. 54) 300 MHz, $CDCl_3$ δ : 1,37 (s, 6H, $2 \times CH_3$); 1,60 (s, 6H, $2 \times CH_3$); 2,12-2,57 (m, 4H, $2 \times H-2$); 4,86 (m, 1H, H-1); 5,18 (t.l., 2H, H-3/2')

R.M.N. ^{13}C (E.55) 75,5 MHz, $CDCl_3$ δ : 17,8 (C-6/4'); 25,6 (C-5/5'); 27,2 (C-2/1'); 31,8 (d, C-1, $J_{1,P} = 42,5$ Hz); 118,4 (d, C-7, $J_{7,P} = 82,7$ Hz); 119,6 (d, C-3/2', $J_{3,P} = 11,2$ Hz); 130,4 (C-9, $J_{9,P} = 12,3$ Hz); 134,2 (d, C-8, $J_{8,P} = 9,4$ Hz); 134,7 (d, C-10, $J_{10,P} = 2,8$ Hz); 135,5 (C-4, C-3')

b-) À uma solução de trifenilfosfina (0,14 g, 0,5 mmol) em benzeno anidro (3 ml), foi adicionado o composto monobromado 71 (0,10 g, 0,6 mmol, 1,1 eq), e a mistura foi colocada numa ampola. Esta foi selada e a reação foi mantida à 110°C em estufa durante 8 hs.

A fase de benzeno foi então separada, e após purificação do precipitado por placa preparativa (diclorometano/metanol 4%) o sal de fosfônio 73 foi obtido em 17% de rendimento . (0,04 g)

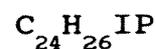
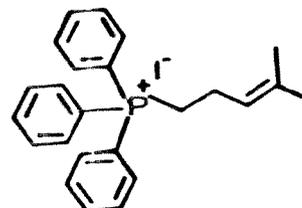
1-iodo-4- metil-3-penteno 75



Num sistema montado para refluxo, o brometo 71 (0,15 g, 0,9 mmol) foi adicionado a uma suspensão de NaI (1,3 g, 8,7 mmoles) em acetona. A reação foi mantida à temperatura ambiente durante toda a noite. Após tratamento usual e purificação por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 10%), o composto 75 foi obtido, como um óleo incolor em 57% de rendimento (110,0 mg).

R.M.N. ^1H (E. 56) 300 MHz, CDCl_3 δ : 1,62 (s, 3H, CH_3); 1,70 (s, 3H, CH_3); 2,57 (q, 2H, H-2, $J = 7,5$ Hz); 3,11 (t, 2H, H-1, $J = 7,5$ Hz); 5,10 (m, 1H, H-3).

R.M.N. ^{13}C (E. 57) 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 6,1 (C-1); 18,0 (C-5); 25,8 (C-6); 32,7 (C-2); 123,5 (C-3); 135,0 (C-4).

Iodeto de 4- metil -3- pentenil trifenil fosfônio 76

P.M. 472

Em um sistema montado para refluxo, foi adicionado iodo (1,17 g, 4,6 mmoles, 1,5 eq.) à uma solução de trifenilfosfina (1,30 g, 4,9 mmoles, 1,6 eq.) e imidazol (0,67 g, 9,8 mmoles, 3,3 eq.) em tolueno anidro (30 ml), e a temperatura foi à 70°C. Após 30 min., a solução foi resfriada à temperatura ambiente e o carbinol (0,30 g, 3,0 mmoles) foi adicionado. A temperatura foi novamente elevada à 70°C e mantida por 5 hs. Após esse tempo, um excesso de trifenilfosfina (2,62 g, 10,0 mmoles) foi colocado no meio reacional, e a mistura foi transferida para uma ampola, a qual foi selada e mantida em estufa a 120°C por 36 hs.

O resíduo foi purificado por placa preparativa (acetato de etila/metanol 15%) e foi obtido o sal de iodo 76 como um sólido em 15% de rendimento. (0,21 g)

p.f. 142-145°C (Lit¹⁰³. 142°C)

R.M.N.¹H (E. 58) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,44 (s, 3H, CH₃); 1,60 (s, 3H, CH₃); 2,41 (m, 2H, H-2); 3,50 (d.t., 2H, J_{1,P} = 12,3

Hz, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, H-1); 5,22 (t.l., 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3); 7,65-7,86 (m, 15H, prótons do anel aromático)

R.M.N. ^{13}C (E. 59) 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 18,0 (C-6); 21,2 (d, C-2, $J_{2,P} = 3,6$ Hz); 23,7 (d, C-1, $J_{1,P} = 47,9$ Hz); 25,5 (C-5); 118,1 (d, C-7, $J_{7,P} = 85,9$ Hz); 120,9 (d, C-3, $J_{3,P} = 13,5$ Hz); 130,6 (d, C-9, $J_{9,P} = 12,4$ Hz); 133,7 (d, C-8, $J_{8,P} = 10,1$ Hz); 135,0 (C-4); 135,2 (d, C-10, $J_{10,P} = 3,2$ Hz).

Reação de acoplamento entre a epoxi-cetona 61 e o alquil difenil fosfinóxido 68

n-Butil lítio (0,44 ml, 0,7 mmol, 1,25 eq., sol. 1,6 M em hexano) foi adicionado numa solução de fosfinóxido 68 (162 mg, 0,57 mmol, 1,02 eq) em tetraidrofurano anidro (5 ml), sob agitação constante à 0°C e atmosfera de argônio (aparecimento de cor vermelho-escuro). A reação foi mantida nesta temperatura por cerca de 30 min. após o que foi resfriada à -78°C (acetona-gelo seco) e uma solução de epoxi-cetona 61 (86 mg, 0,56 mmol) em tetraidrofurano (3ml) foi adicionada lentamente.

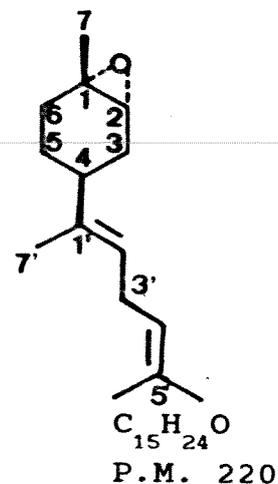
A solução passa a amarelo claro e a temperatura foi elevada lentamente até a temperatura ambiente, a qual foi mantida por 1h 30 min..

Após esse tempo, adicionou-se água (3ml), e o tetraidrofurano foi removido sob pressão reduzida. O resíduo aquoso foi diluído com solução saturada de cloreto de sódio (10 ml) e extraído com diclorometano (3x10 ml). Os extratos orgânicos foram reunidos e secos sobre Na₂SO₄ anidro, e a seguir evaporados sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 30%); isolando-se quatro produtos. O produto menos polar foi obtido em 10% de rendimento (12 mg); foi identificado como o E-(-)-epoxi-bisaboleno 78. A seguir isolou-se a epoxi-cetona 61 que não reagiu (40,5%), uma fração mais polar contendo os derivados eritro -β- hidroxí-fosfinóxido 77a (66 mg, 27% de rendimento) e por último o fosfinóxido 68 que não reagiu. (49,7%)

(E)-(1S,2R,4S)-(-)-1,2-epoxi-1-metil-4-(1',5'

dimetil-1,4 hexadienil)-cicloexano
(E)-(-)-epoxibisaboleno 78

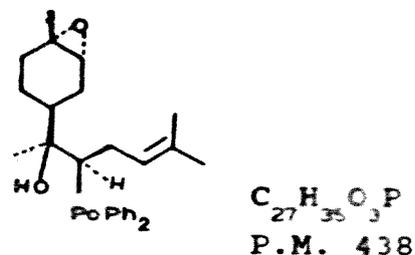


$$[\alpha]_D = -11,65^{\circ} \text{ (C. } 0,73; \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

R.M.N.¹H (E. 61) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,34 (s, 3H, CH₃-7); 1,64, 1,69 e 1,76 (3s, 9H, CH₃-6'/7'/8'); 1,83 e 2,00 (2m, 7H, prótons do anel); 2,68 (t, 2H, H-3', J=6 Hz); 3,04 (s.l., 1H, H-2); 5,10 (m, 2H, H-2'/H-4')

R.M.N.¹³C (E. 62) 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 14,8 (C-7'); 18,0 (C-6'); 22,0 (C-5); 24,6 (C-7); 25,8 (C-8'); 26,4 (C-6); 27,3 (C-3'); 29,0 (C-3); 38,0 (C-4); 57,6 (C-1); 61,0 (C-2); 122,7 (C-4'); 123,6 (C-2'); 138,2 (C-1').

eritro (1S,2R,4S)-1,2-epoxi-1-metil-4-(2'-difenilfosfonoil
1',5'-dimetil-1'-hidroxi-4'-hexenil) cicloexano 77

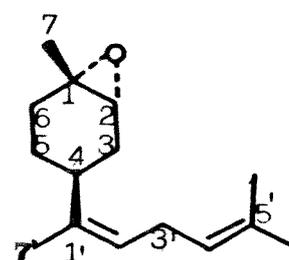


R.M.N.¹H (E. 63) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,19, 1,23, 1,26, 1,30 (4xs, 12H, CH₃-7/CH₃-7'); 1,50, 1,54 e 1,68 (3s, 12H,

CH₃6'/CH₃-8'); 1,81-2,65 (m, 20H); 2,97 e 3,07 (2xsl, 1H cada, H-2); 4,69 e 4,82 (2xsl, 1H cada, H-4'); 7,38-7,52 (m, 12H, prótons *meta* e *para*); 7,71 e 7,88 (2xm, 8H, prótons *orto*).

(Z)-(1S,2R,4S)-(-)-1,2-epoxi-1-metil-4-(1',5'-dimetil-1',4'-hexadienil) cicloexano

(Z)-(-)-epoxibisaboleno 45



C₁₅H₂₄O
P.M. 220

Num sistema montado para refluxo com balão de duas bocas, hidreto de sódio (0,72 mg, 80% dispersão em óleo, 0,03 mmol) foi colocado com dimetilformamida (1,0 ml). Em seguida adicionou-se o par de diastereoisômeros *eritro* 77 (13 mg, 0,03 mmol) dissolvidos em N,N dimetilformamida (1,0 ml). A solução foi aquecida à 70°C e deixada por 1 hora e 15 min., após o que foi resfriada, e água (1,0 ml) foi adicionada.

A solução foi diluída com solução saturada de NaCl (1,5 ml) e extraída com diclorometano.

Após tratamento usual, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 5%), obtendo-se o (Z)-(-)-epoxibisaboleno 45, como óleo incolor em 65% de rendimento. (4,24 mg)

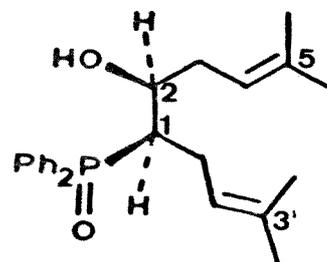
$[\alpha]_D -13,7$ (c. 0,3, CHCl₃) Lit³³ $[\alpha]_D -14,7^0$

R.M.N.¹H (E. 64) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,30 (s, 3H, CH₃-7); 1,56 (d, 3H, CH₃-6', J= 1,3 Hz); 1,60 e 1,66 (2xs, 3H cada, CH₃-7'/8'); 1,71-1,87 (m, 6H, prótons do anel); 2,65 (t, 3H, H-4/3'); 3,02 (s.l., 1H, H-2); 5,06 e 5,28 (2xm, 1H cada, H-2'/4')

R.M.N.¹³C (E. 65) 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 17,8 (C-6'); 19,1 (C-7'); 24,7 (C-7); 25,8 (C-8'); 26,5 (C-3'); 27,2 (C-5); 29,8 (C-3); 30,0 (C-6); 30,2 (C-4); 61,1 (C-2); 123,8 (C-4'); 125,0 (C-2').

Dados espectroscópicos dos produtos de dimerização do fosfinóxido 68

eritro 1-difenilfosfonoil-1-(3'-metil-2'butenil)-5-metil-4-hexen-2-ol 79



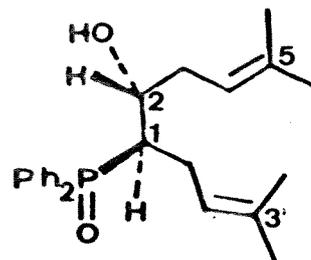
C₂₄H₃₁O₂P
P.M. 382

R.M.N.¹H (E.66) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,40, 1,46, 1,60, 1,66 (4xs, 12H, CH₃-6/7/4'/5'); 1,89-2,71 (m, 5H, H-1/3'/1'); 4,99 e 5,07 (2xm, 2H, H-4/2'); 7,48 (m, 6H, prótons aromáticos *meta* e *para*); 7,76 e 7,87 (2xm, 4H, prótons aromáticos *orto*).

R.M.N.¹³C (E.67) 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 17,8 e 17,9 (C-6/4'); 25,7 e 25,8 (C-7/5'); 25,1 (C-3); 35,1 (d, C-1', J = 4,1

Hz); 43,1 (d, C-1, J= 67,8 Hz); 72,5 (d, C-2, J= 2,3 Hz); 120,6 (C-4); 122,2 (d, C-2', J = 12,0 Hz); 133,0 (C-5); 134,0 (C-3')

Treo 1-difenilfosfonoil-1-(3'-metil-2'butenil)-5-metil-4-hexen-2-ol 79



R.M.N.¹H (E. 68) 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,33, 1,49, 1,52, 1,72 (4xs, 12H, CH₃-6/7/4'/5'); 2,14 (m, 4H, H-3/1'); 2,62 (m, 1H, H-1); 4,07-4,10 (m, 2H, H-2/OH), 4,85 e 5,00 (2xm, 2H, H-4/2'); 7,49 (m, 6H, prótons aromáticos *meta* e *para*); 7,80 (m, 4H, prótons aromáticos *orto*).

R.M.N.¹³C (E.69) 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 17,4 e 17,8 (C-6/4'); 20,0 (C-3); 25,7 e 25,8 (C-7/5'), 33,2 (d, C-1', J = 13,4 Hz); 40,3 (d, C-1, J = 70,5 Hz); 69,3 (C-2); 121,0 (C-4); 124,8 (d, C-2', J = 8,2 Hz); 134,3 (C-5); 133,9 (C-3').

BIBLIOGRAFIA

- 1- W. R. Stine, *J. Chem. Educ.*, 1986, **63**, 603.
- 2- F.A.D. Zambrone, *Ciência Hoje*, 1986, **4**, 44
- 3- A.R. Butenandt, R. Beckmam, E.Z. Hecker, *Naturforsch*, 1959, **14 B**, 283.
- 4- L.K. Gaston, H.H. Shorey, C.A. Saario, *Nature*, 1967, **213**, 1155.
- 5- K.F. Haynes, L.K. Gaston, M.Misttrot Pope e T.C. Backer, *J. Chem. Ecol.*, 1984, **10**, 1551.
- 6- E.F. Vilela, J.T.B. Ferreira, J.V. Gasparotto e J.I.L. Moura, *Ciência Hoje*, 1989, **10**, 32.
- 7- P. Karlson e M. Luscher, *Nature*, 1959, **183**, 55.
- 8- W.F. Wood, *J. Chem. Educ.*, 1983, **60**, 531.
- 9- K. Okada, M. Mori, K. Shimazaki e J.Chuman, *J. Chem. Ecol.*, 1990, **16**, 2605.
- 10- W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 2493.
- 11- G.W. Dawson, D.C. Griffiths, L.A. Merritt, A.Mudd, J.A. Pickett, L.J. Wadhams e C.M. Woodcock, *J. Chem. Ecol.*, 1990, **16**, 3019.
- 12- J.J. Volmer e S.A. Gordon, *Chemistry.*, 1974, **47**, 6.
- 13- T. Lewis, *Insect Communication*, Academic Press, Inc. (London), 1984.
- 14- K. N. Slessor, L.A. Kamisnki, G.G.S. King e M.L. Winston, *J. Chem. Ecol.*, 1990, **16**, 851.
- 15- K. Mori, *Chem. Scripta*, 1989, **29**, 395.
- 16- K. Mori e S. Kuwahara, *J. Synt. Org. Chem. Jpn*, 1988, **46**, 467. (CA : 110: 7883 p)

- 17- K. Mori, "The Synthesis of Insect Pheromones" em *Total Synthesis of Natural Products*, J. Apsimon, ed. J. Willey & Sons Inc., 1981, 4, 2.
- 18- L.M. Southwick, J. Yanes, D.J. Boethel, G.H. Willis, *J. Entomol. Sci*, 1986, 21, 248.
- 19- S. Morosini, *Pesq. Agrop. Bras.*, 1980, 15, 431.
- 20- A.R. Panizzi, *Ciência Hoje*, 1986, 4, 67.
- 21- J. W. Todd, M.D. Jellum e D.B. Leuck, *Env. Entomol.*, 1973, 2, 685.
- 22- G.S. Lim, , *Malaysian Agr. J.*, 1970, 47, 465; (CA :74 : 22115 w).
- 23- S. G. Turnipseed, *J. Econ. Entomol.*, 1967, 60, 1054.
- 24- E.E. Invy, C.R. Parencia Jr.e K.P. Ewing, *J. Econ.Entomol.*, 1947, 40, 513.
- 25- R.B. Chalfant, J.W.Todd, W.K. Taylor e B. Mullinix, *J. Econ. Entomol.*, 1977, 70, 513.
- 26- T. van der Meulen e H. V. van der Meulen., *Ann. Appl. Biol.*, 1988, 112. (Sup.)
- 27- A.R. Panizzi, B.S. Correa, G.G. Newman e S.G. Turnipseed, *An. Soc. Entomol. Bras.*, 1977, 6, 264.
- 28- E. Corsewil, L.M.C. Meyer, *Agron. Sulriograndense*, 1979, 15, 217.
- 29- S. Morosini, N.G. Bertoldo, *Agron. Sulriograndense*, 1981, 17, 79.
- 30- B.S.C. Ferreira, *Ciência Hoje*, 1990, 11, 13.
- 31- a- W.C. Mitchell, R.F.L. Mau, *J. Econ. Entomol.*, 1971, 64, 856
- b- V.E. Harris e J.W. Tood, *Ent. Exp. e Appl.*, 1980, 27, 117.
- 32- M. Borges, P.C. Jepson e P.E. Howse, *Entomol. Exp. Appl.*, 1987, 44, 205.
- 33- R. Backer, M. Borges, N.G. Cooke e R.H. Herbert, *J.*

Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, 414

34- a- B.E. Marron e K.C. Nicolaou, *Synthesis*, 1989, 537.

b- R.J. Aldrich, J.E. Oliver, K.C. Nicolaou, B.E. Marron, U.S. Pat. Appl. US 168,047, 15 sept 1988, Appl. 14 mar 1988, 28 pp Avalaid NTIS Order n^o PAT-APPL -7- 168047; C.A. 111 : P 35144 n.

c- E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 1851.

35- A.D. Buss e S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1987, 2307.

36- a- S. Dev, A.P.S. Narula e J.S. Yadav, " *Handbook of Terpenoids : Monoterpenoids* " S. Dev. (ed.), C.R.C. Press Inc., Flórida, 1986, p.449

b- idem p. 231

c- idem p. 226

d- idem p. 212

37- W.F. Erman, " *Chemistry of Monoterpenes* " (*Studies in Organic Chemistry, vol II*), Mercel Dekker, Inc., N.Y., 1985, parte A : p. 213 e Parte B : p. 929.

38- A. Kergomad e J.P. Bigion, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1958, 393.

39- A. Pfninger, *Synthesis*, 1986, 89

40- Indústrias Químicas Carbomafra S.A., Curitiba-Paraná, informação por carta.

41- a- Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals, 1992-1993, 1019.

b- idem, 446

c- idem, 889

42- M. Nomura e Y. Fujihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1985, 990.

43- W.F. Newhall, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 185.

44- W. Cocker, K.J. Crowley e K. Srinivasan, *J. Chem.*

Soc. Perkin Trans. I, 1972, 1971

45- V.S. Joshi, N.P. Damodaran e S. Dev., *Tetrahedron*, 1971, 27, 475.

46- A.P. Krapcho e E.G.E. Jahngen Jr., *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1322

47- A.Kergomard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1957, 1161.

48- a- K.Burak e Z. Chabudzinski, *Int. Symp. Chem. Nat. Prod. (IUPAC)*, 1978, vol.2, 11th part., p. 75-78

b- K. Burak e Z. Chabudzinski, *Pol. J. Chem.*, 1978, 52, 1721.

49- R.J. Giguere, T.L. Bray, S.M. Duncan e G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4945.

50- G. Bram, A. Loupy, M. Majdoub, E. Gutierrez e E.R. Hitzky, *Tetrahedron*, 1990, 46, 5167.

51- A. Stambouli, M. Chastrette e M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 1723.

52- J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre e C. Marchand, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 2363.

53- R.A. Abromovitch, *Org. Prep. Proc. Int*, 1991, 23, 683.

54- R.N. Gedye, F.E. Smith e K.C. Westaway, *Can. J. Chem.*, 1988, 66, 17.

55- J.M. Coxon, E. Dansted, M.P. Hartshorn, K.E. Richards, *Tetrahedron*, 1969, 25, 3307.

56- A.F. Thomas, *Helv. Chim. Acta*, 1972, 55, 815.

57- W. Herz e H.J. Wahlborg, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1032.

58- T. Katsuki e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5974.

59- K.B. Sharpless, S.S. Woodard e M.G. Finn, *Pure & Appl. Chem.*, 1983, 55, 1823.

60- K.B. Sharpless, *Chemtech*, 1985, 692.

61- K.B. Sharpless, *Chem. in Britain*, 1986, 38.

- 62- K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 431.
- 63- P.R. Carlier e K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4016.
- 64- M.G. Finn e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 113.
- 65- K.A. Jorgensen, R.A. Wheeler e R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 3240.
- 66- S.S. Wooddard, M.G. Finn e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 106.
- 67- a- B.E. Rossiter, *Asymetric Shynthesis*, Academic Press INC, N.Y., 1985, vol.5, p 194-243.
- b- M.G. Finn e K.B. Sharpless, *idem*, p 247-301
- 68- E.J. Corey, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1693.
- 69- A. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4th ed., Longman, London, 1978, p.418.
- 70- y. Gao, R.M. Hanson, J.M. Klunder, S.Y. Ko, H. Mesamune e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5765.
- 71- I. Yjima, N. Clo e C. Bastos, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 6901.
- 72- B.E. Rossiter, T. Katsuki e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 464.
- 73- V.S. Martin, S.S. Woodward, T. Katsuki, Y. Yanamada, M. Ikeda e K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 6237 e referências posteriores.
- 74- a- F.W. Wehrli e T. Nishida " *The use of carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy in natural products chemistry* " em *Fortschritte der Chemie Organscher Naturstoffe*; W. Herz, H. Grisebach e G. W. Kirby, ed; vol.36, 1979, Wien-Springer-Verlag, N.Y.
- b- A.A. Swigar and R.M. Silverstein, " *Monoterpenes, Infrared, Mass, ¹H NMR and ¹³C NMR Spectra, and Kovats Indices*", ed. Aldrich Chemical Company, INC, USA, 1981.
- c- Programa disponível Serena Soft Wear, Bloomington

Indiana, USA.

75- J.M. Klunder, S.Y. Ko e K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3710.

76- H.M. Bell e H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 1473.

77- R.O. Hutchins, D. Kandasamy, F. Dux III, C.A. Maryanoff, D. Rotstein, B. Goldsmith, W. Burgoyne, F. Cistone, J. Dalessandro e J. Puglis, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2259.

78- J.D. Prugh, C.S. Rooney, A.A. Deana e H.G. Ramjit, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 648.

79- S. Achab e B.C. Das, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1983, 391.

80- E.E. Royals e J.C. Leffingwell, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 1937.

81- Y.H. Kim e B.C. Chung, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 1562.

82- P.H.J. Carlsen, T. Katsuki, V.S. Martin e K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3936.

83- J.P. Nagarkatti e K.R. Ashley, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 46, 4599.

84- a- C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2495 e 7017.

b- D.G. Lee e V.S. Chang, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1532.

85- D.J. Sam e H.F. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 4024.

86- F.Delay e G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, 1979, 62, 2168.

87- J.B. Lambert, H.F. Shurvell, D. Lightner, R.C. Cooks, " *Introduction to Organic Spectroscopy* " M.C. Millan Publishing Co, N.Y., 1987 p. 215-217.

88- L.C. Thomas, " *The identification of functional*

groups in Organophosphorus compounds " 1974, Academic Press, London, p 23,56,57.

89- L.C. Thomas, " Interpretation of infrared spectra ", Heyden e Son LTDA, London, 1974, p.p. 10,14,91,177,178.

90- M. Hesse, H. Meier e B. Zeel, " Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie ", 3th ed., Georg Thieme Verlag Stuttgart, N.Y., 1987, p.p. 106, 185-190.

91- R.M. Silverstein, G.C. Bassler, T.C. Morrill " Spectrometric Identification of Organic Compounds" 5^a ed., John Wiley & Sons, INC, New York, 1991, p.187

92- E. Breitmaier, W. Voelter, " Carbon-13 N.M.R. Spectroscopy ", 3^a ed, Verlag Chemie, 1987, pp 247-254.

93- H.O. Kalinowski, S. Berger, s. Braun, " ¹³C-NMR Spektroskopie ", George Thieme Verlag, Stuttgart, 1984, pp 530-539.

94- " Phosphorus-31 NMR Spectroscopy in Stereochemical Analysis"; J.G. Verkade e L.D. Quin, ed; Publishers, INC, Deerfield Beach, 1987.

95- A.D. Buss, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1985, 2307.

96- E.N. TsvetKov e A.V. Kharitonov, *J. Gen. Chem.*, 1985, 55, 2203.

97- H. Staudinger, W. Kreis e W. Schilt, *Helv. Chim. Acta*, 1922, 5, 743.

98- F. Toda e T. Oshima, "¹³C NMR Data Book", Sankyo Publishers. INC., 1987.

99- a- M.Julia, S Julia e R. Guégan, *Bull. Soc. Chim. France*, 1960, 1072.

b- F. Medina e A. Manjarrez, *Tetrahedron*, 1964, 20, 1807.

100- H.O. House, W.C. liang e P.D. Weeks, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3102.

101- A.J. Bloodworth, T.Melvin e J.C. Mitchell, *J. Org.*

Chem., 1988, 53, 1078.

102- L. Willimann e H. Schinz, *Helv. Chim. Acta.*, 1952, 35, 2401.

103- M.F. Ansell e D.A. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1961, 539.

104- G. Buchi e J.E. Powell Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 3126.

105- T.A. Albright, W.J. Freeman e E.E. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2942.

106- E.J. Corey, R. Hartmann e P.A. Vataken Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 2611.

107- a- P.J. Garegg, R. Johansson, B. Samuelsson, *Synthesis*, 1984, 168.

b- P.J. Garegg e B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980, 2866.

c- P.J. Garegg, *Pure & Appl. Chem.*, 1984, 56, 845.

108- I. Gosney, A.G. Rowley, " Transformations via Phosphorus-Stabilized Anions 1 Stereoselective Syntheses of Alkenes via the Wittig Reaction" em " Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis "; J.I.Cadogan, ed; Academic Press, N.Y., 1979, p.p 17-53.

109- B.J. Walker, " Transformation via Phosphorus stabilized Anions 2 PO Activated Olefination "em " Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis " J.I.Cadogan; ed; Academic Press, N.Y., 1979, p.p 155-205.

110- B. E. Maryanoff e A.B. Rutz, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 863.

111- R.J. Anderson e C. A. Henrick, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 94, 4327.

112- A.D. Buss, S. Warren, J.S. Leake e G.H. Whitham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1983, 2215.

113- A. D. Buss, S. Warren, *Tetrahedron Lett.*, 1983,

24, 111.

114- F. Delay e G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, 1979, 62, 369.

115- H.J. Bestmann, *Angew. Chem.*, 1960, 34.

116- H.J. Bestmann e O. Kratzer, *Angew. Chem.*, 1961, 757.

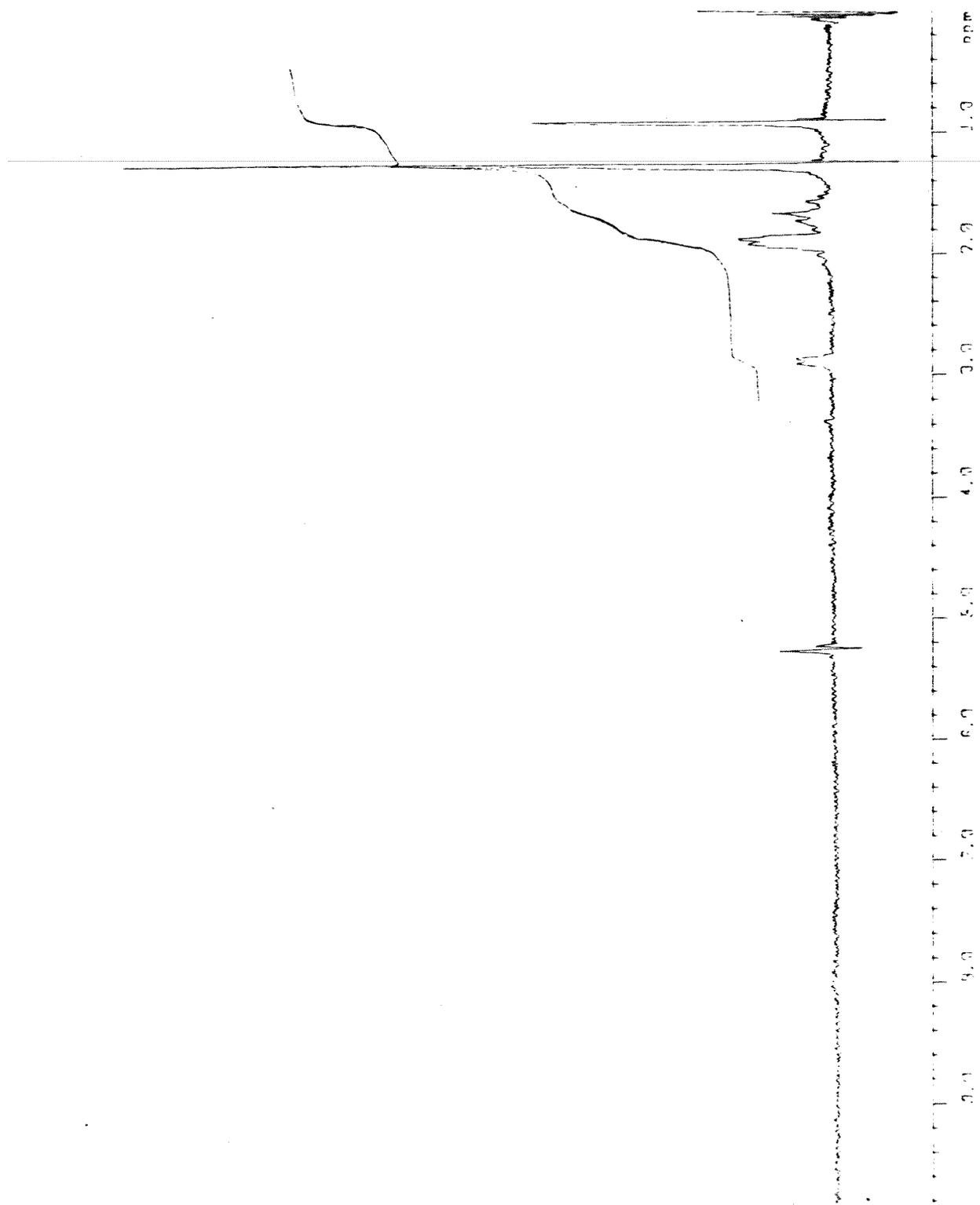
117- H.J. Bestmann e O. Kratzer, *Angew. Chem.*, 1962,

494.

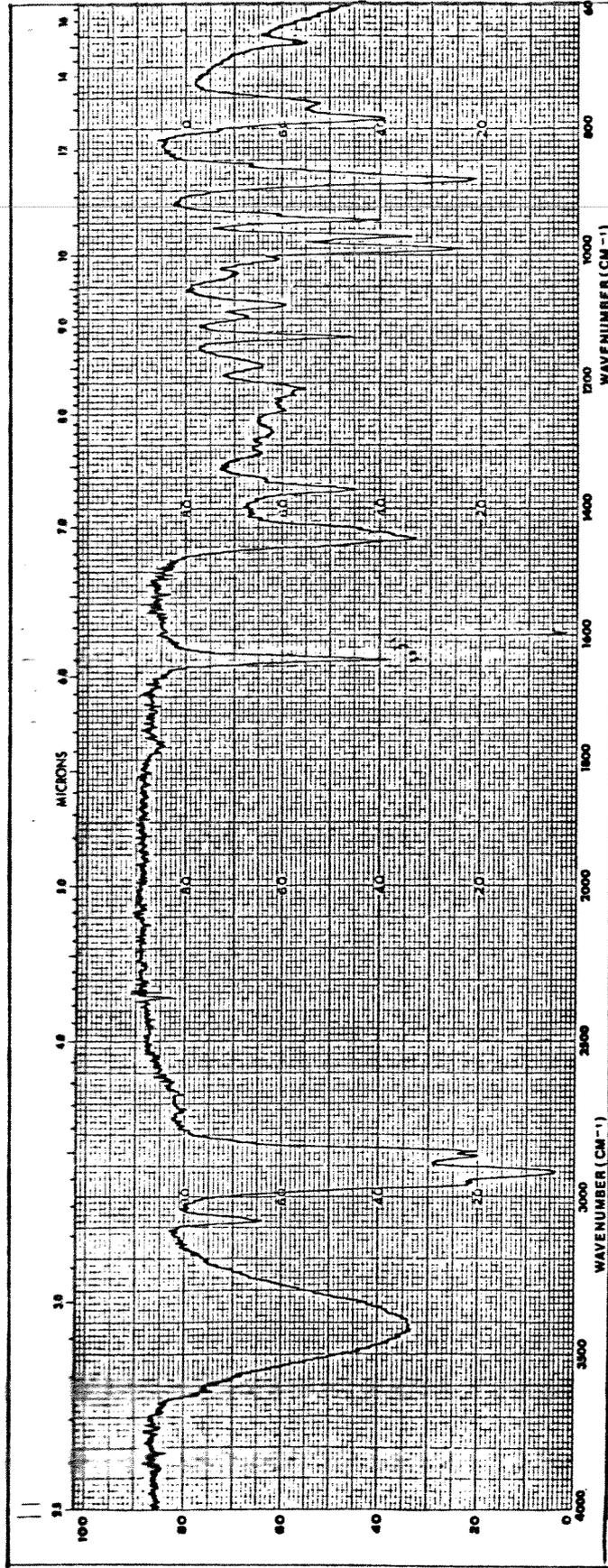
118- J.P. Parente, P. Cardon, Y. Leroy, J. Montreuil, B. Fournet e G. Ricard, *Carbohydrate Res.*, 1985, 141, 41.

119- D.D. Perrin, W.L.F. Armarego e D.R. Perrin, "Purification of Laboratory chemicals", 2th ed, ed. Pergamon Press, N.Y., 1980.

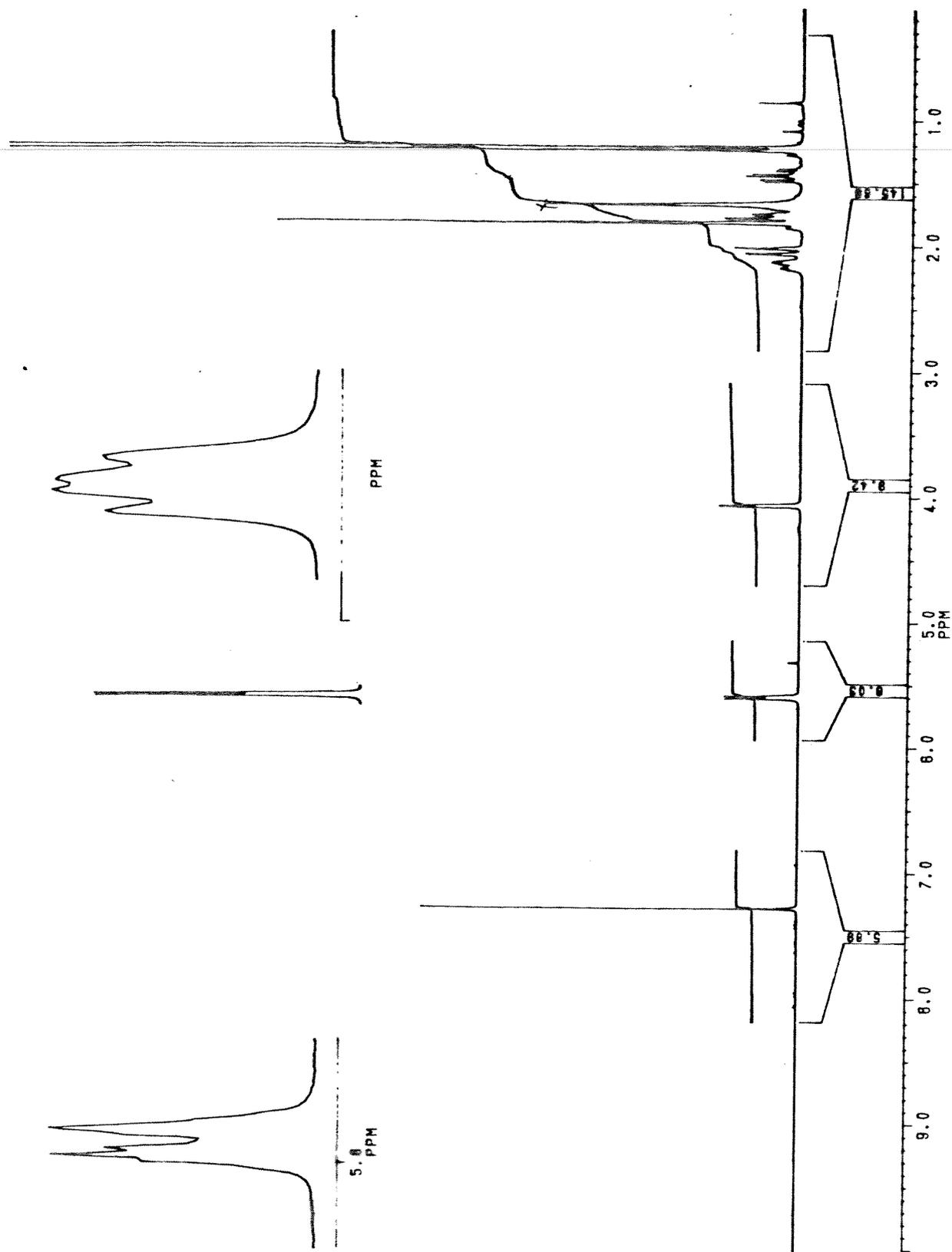
ESPECTROS



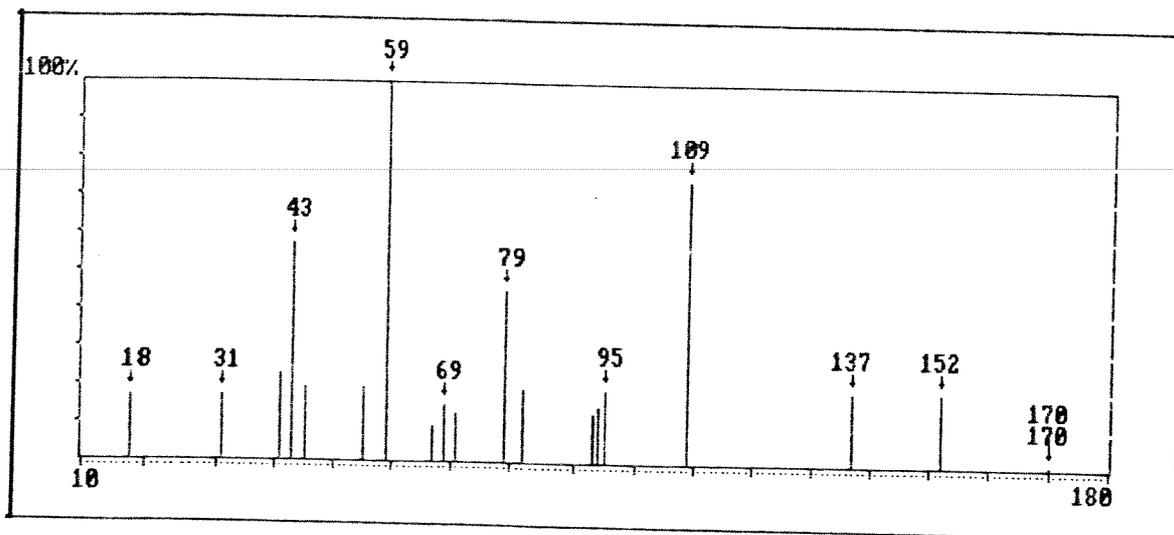
E. 1- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4) composto ent-47



E. 2- Espectro de I.V. (KBr) composto 49

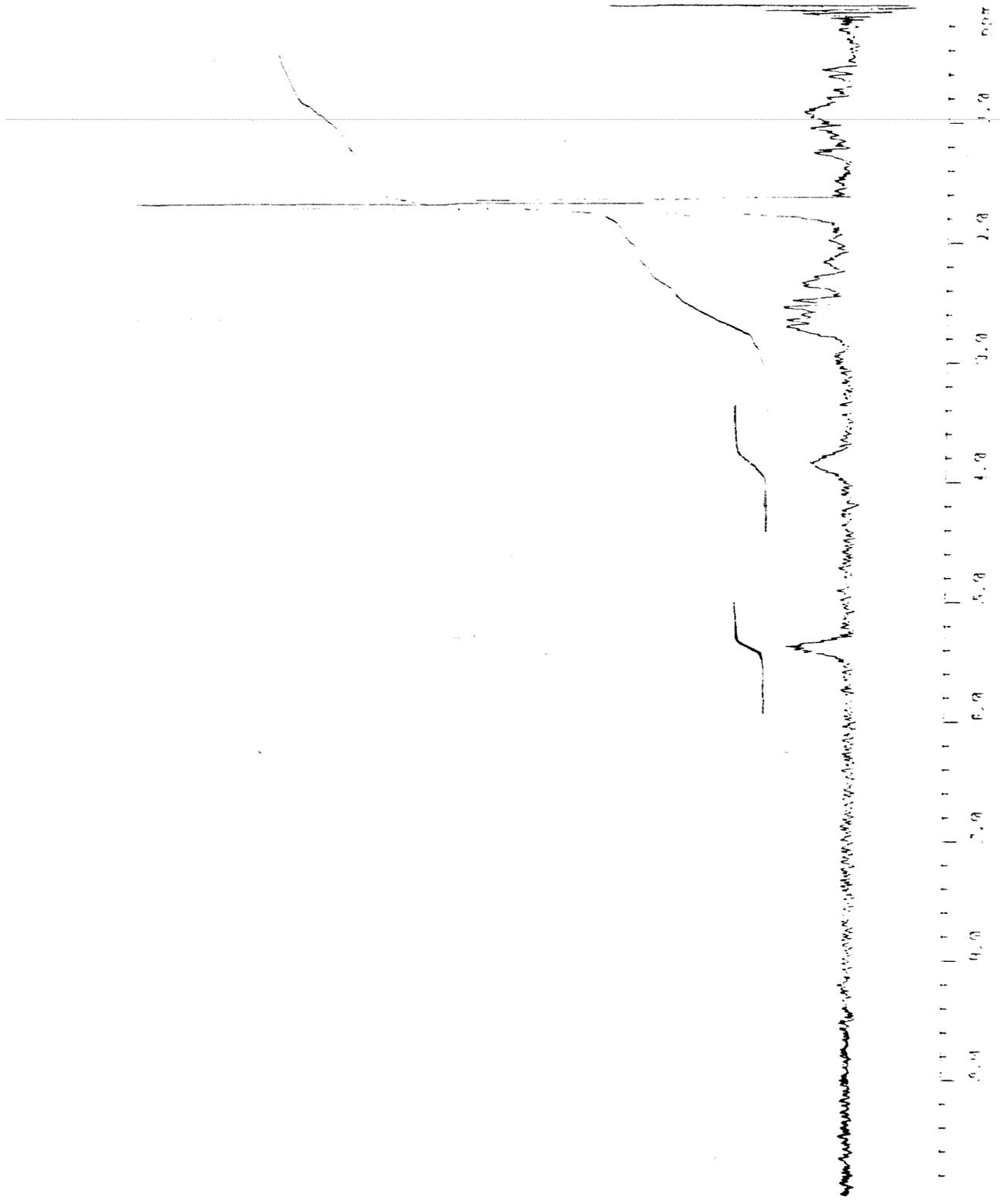


E. 3- Espectro R.M.N. ^1H (300 Mhz. CDCl_3) composto 4a

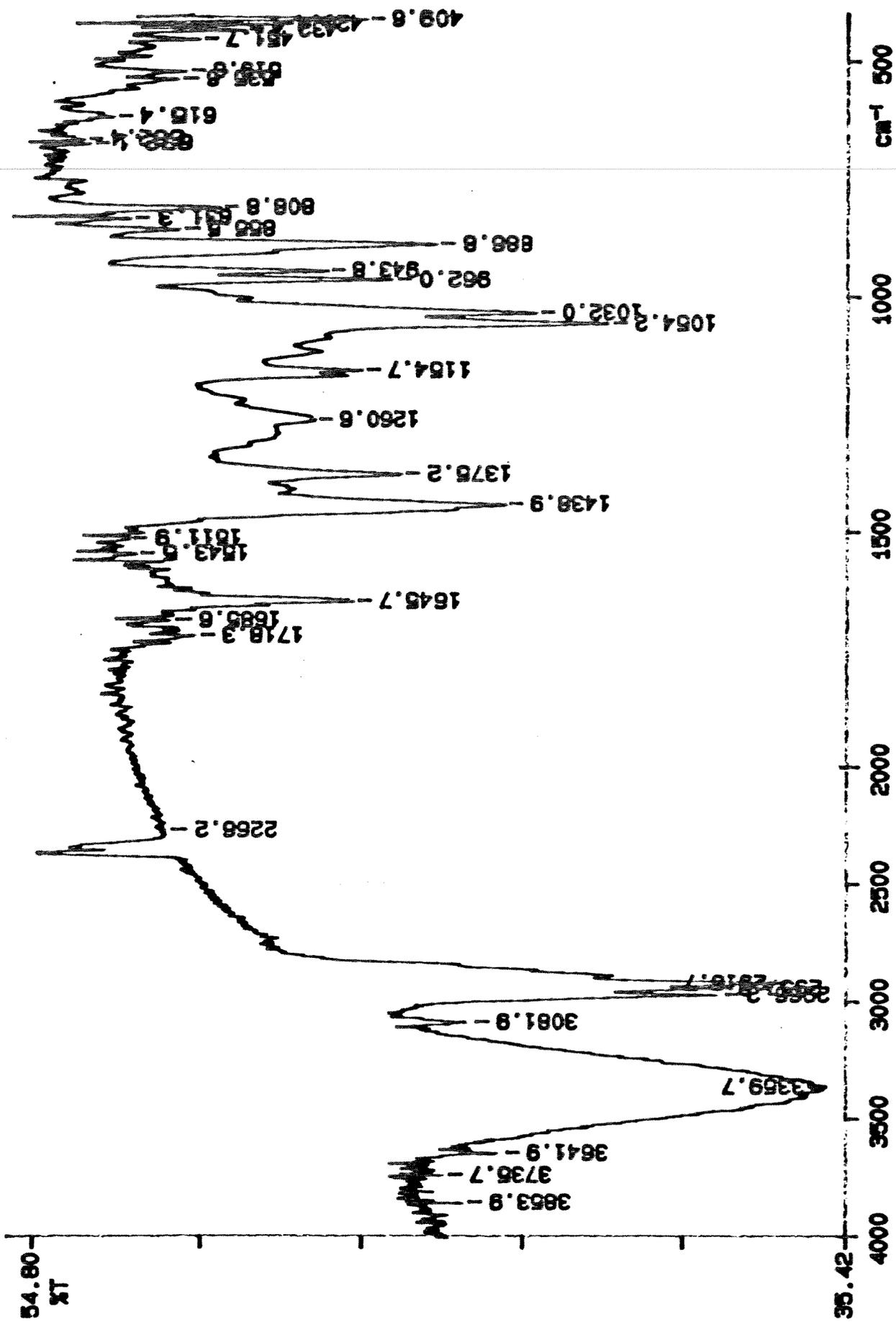


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
18.00	18.0	17.00	67.00	67.0	9.00	95.00	95.0	19.00
31.00	31.0	17.00	69.00	69.0	15.00	109.00	109.0	74.00
41.00	41.0	23.00	71.00	71.0	13.00	137.00	137.0	19.00
43.00	43.0	57.00	79.00	79.0	45.00	152.00	152.0	19.00
45.00	45.0	19.00	82.00	82.0	19.00	170.00	170.0	0.50
55.00	55.0	19.00	93.00	93.0	13.00			
59.00	59.0	100.00	94.00	94.0	15.00			

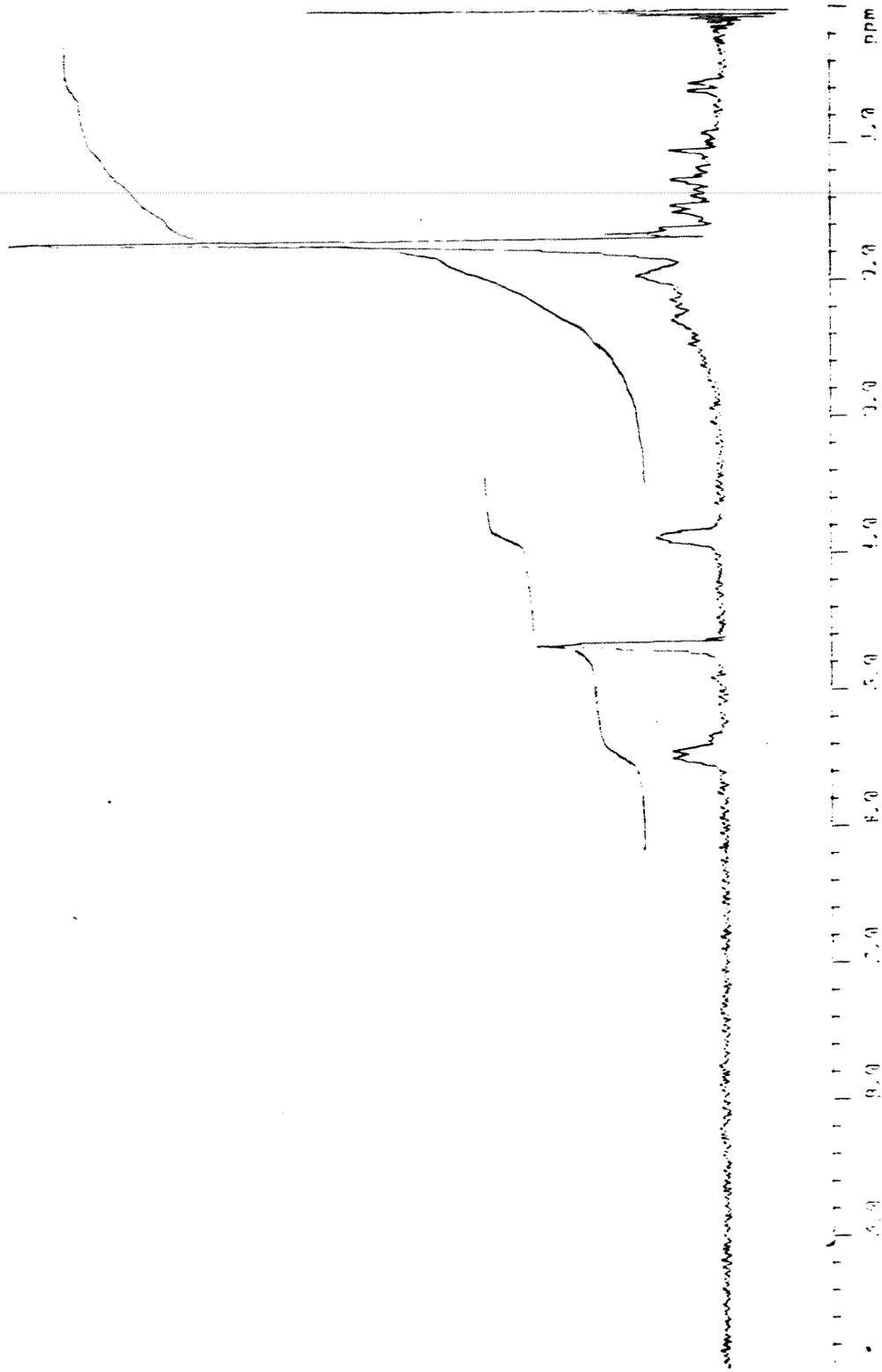
E. 4- Espectro de massa composto 49



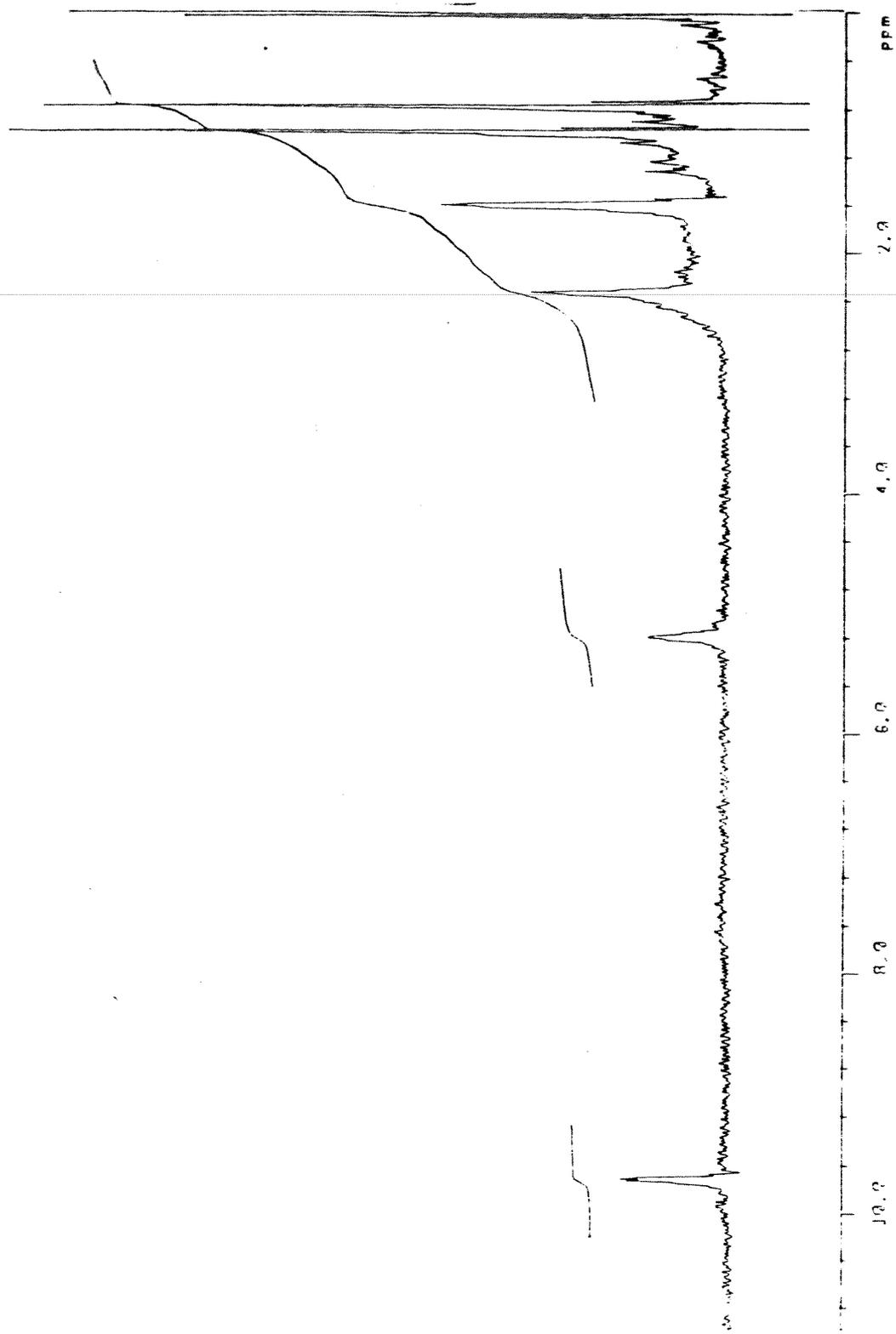
E. 5- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4) composto 50



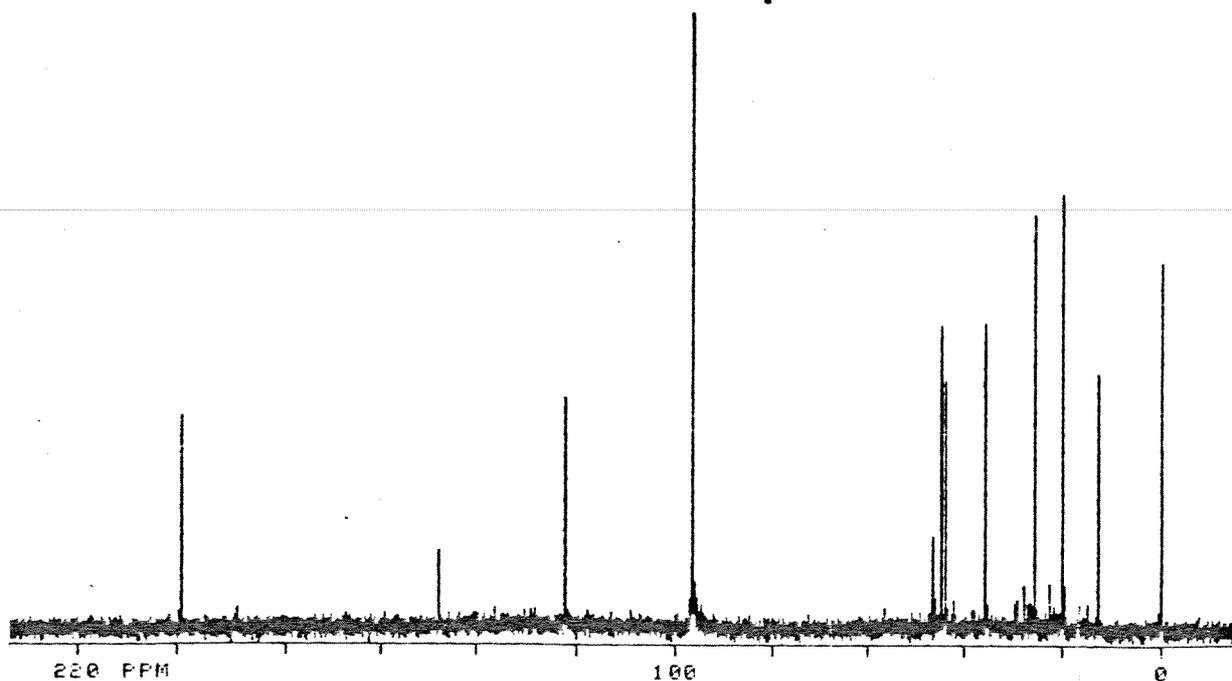
E. 6- Espectro I.V. (filme) composto. 51



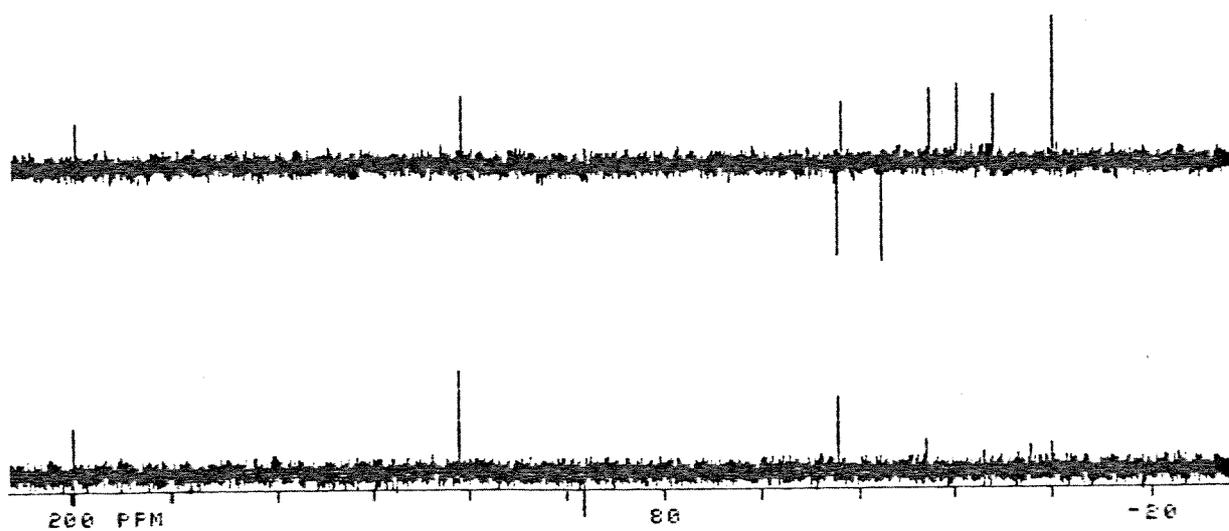
E. 7- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4) composto 51



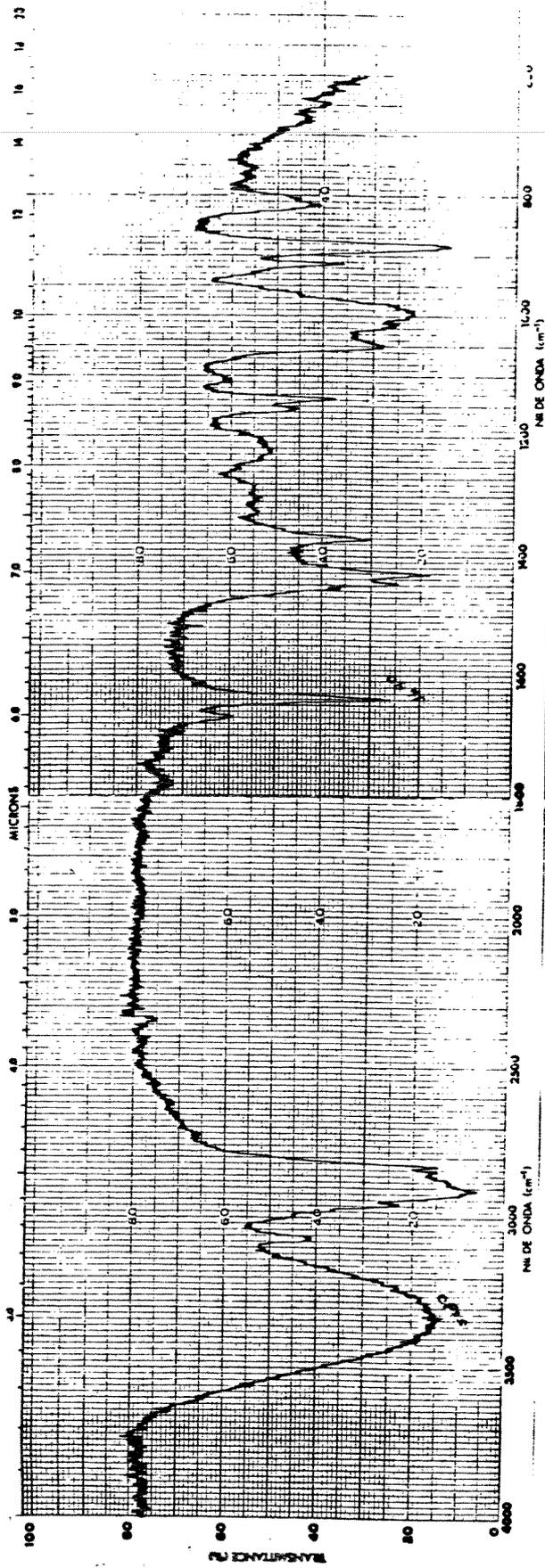
E. 8- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4) composto 52



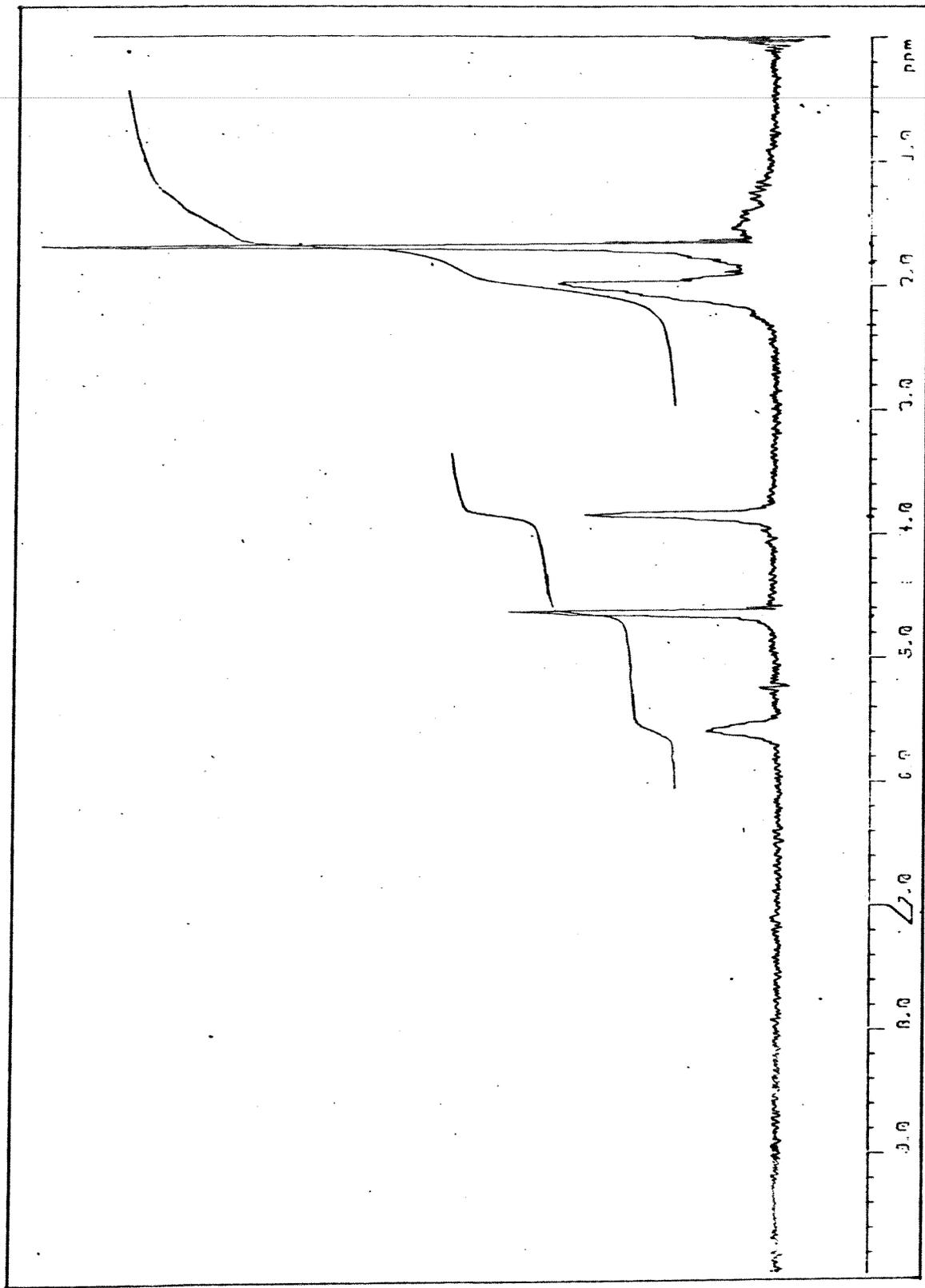
E. 9- Espectro R.M.N. ¹³C (75,5 MHz, CCl₄) composto 52



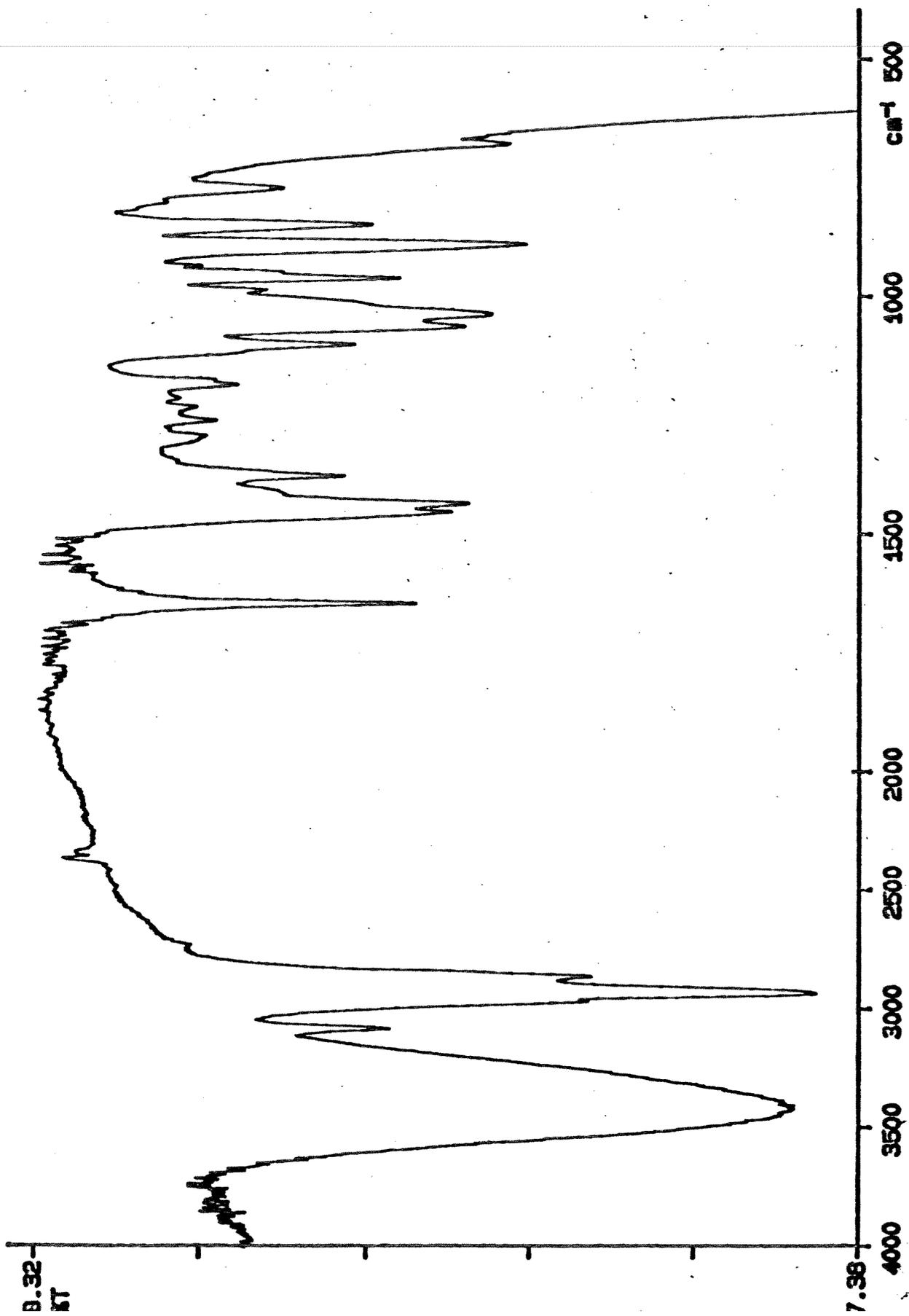
E. 9- Espectro de DEPT composto 52



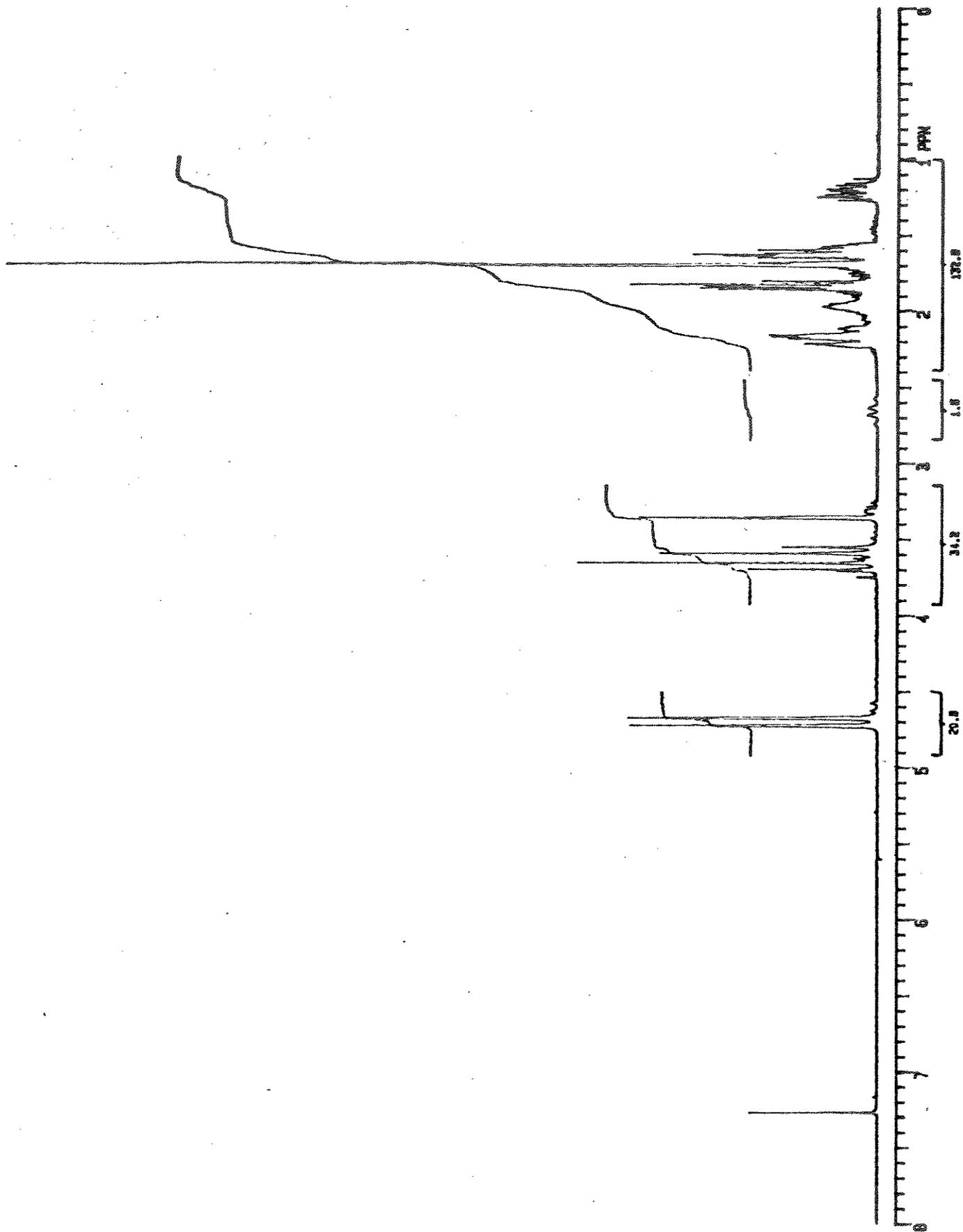
E. 10- Espectro I.V. (filme) composto 53



E. 11- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4) composto 53



E. 12- Espectro I.V. (filme) composto 55



E. 13- Espectro R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 55

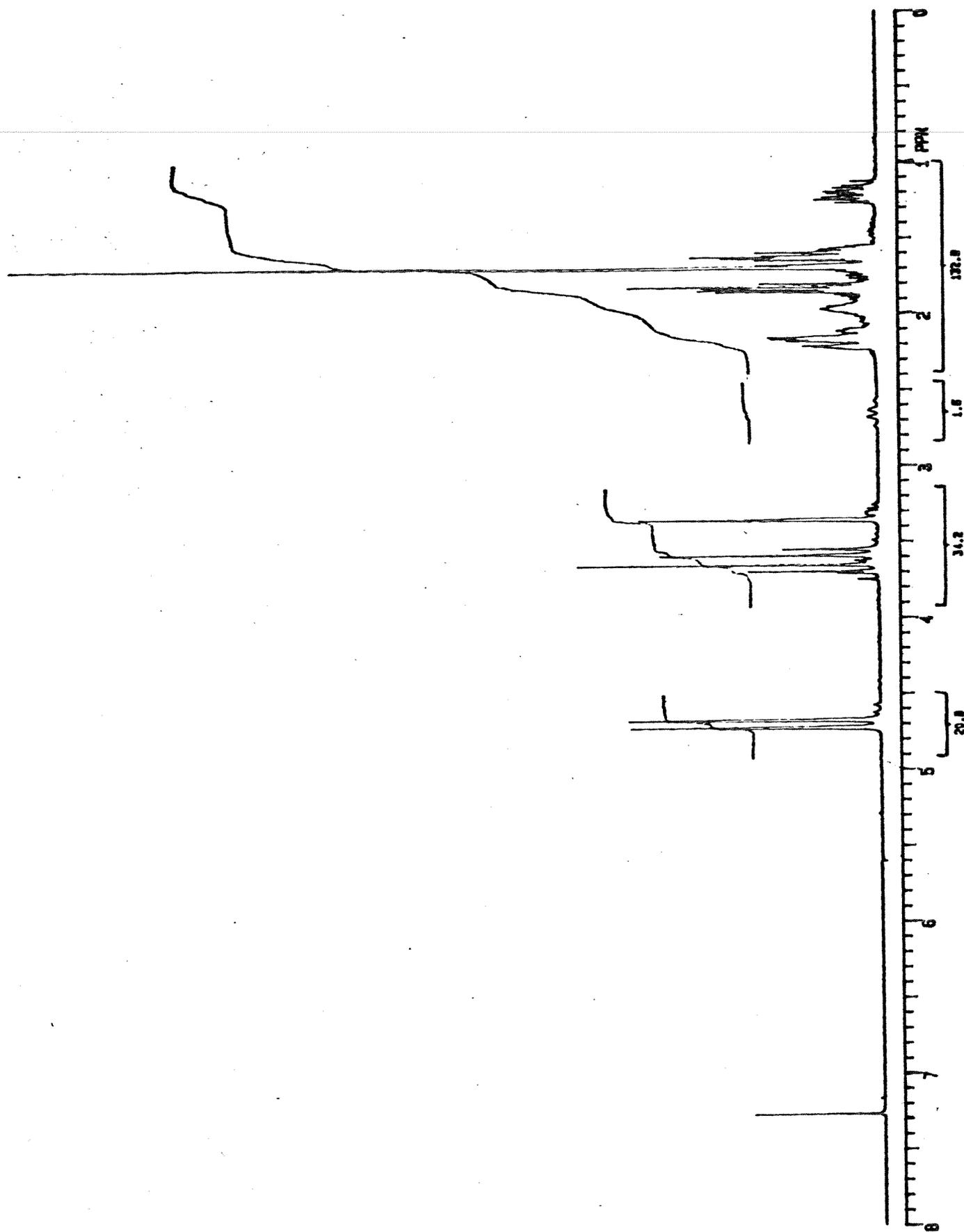
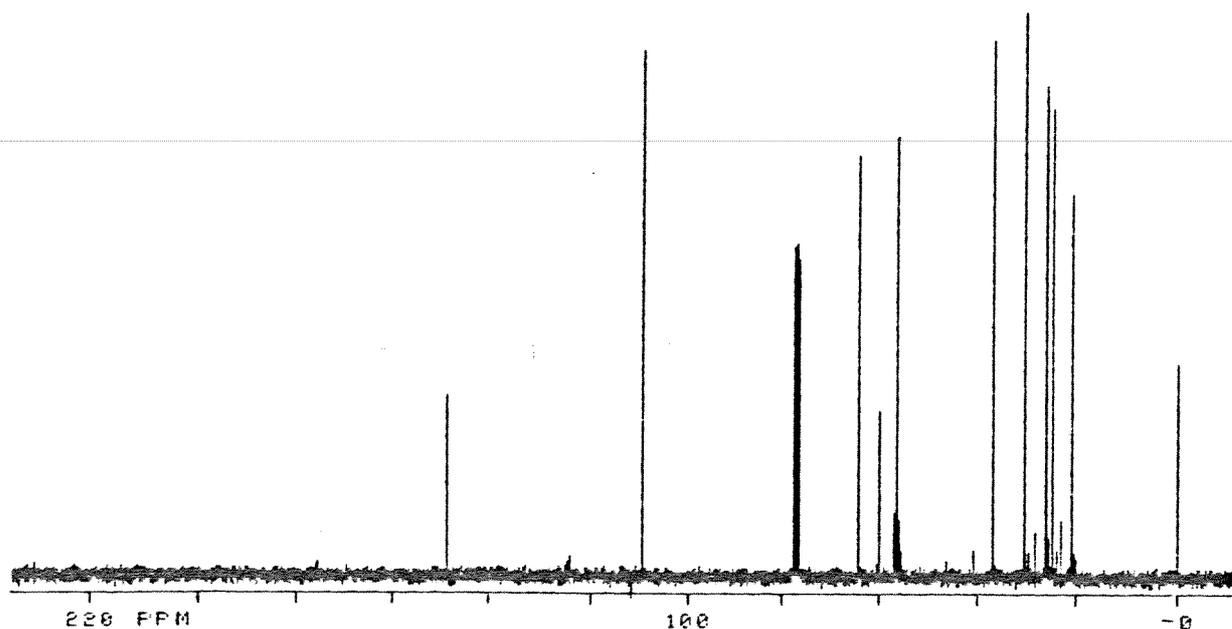
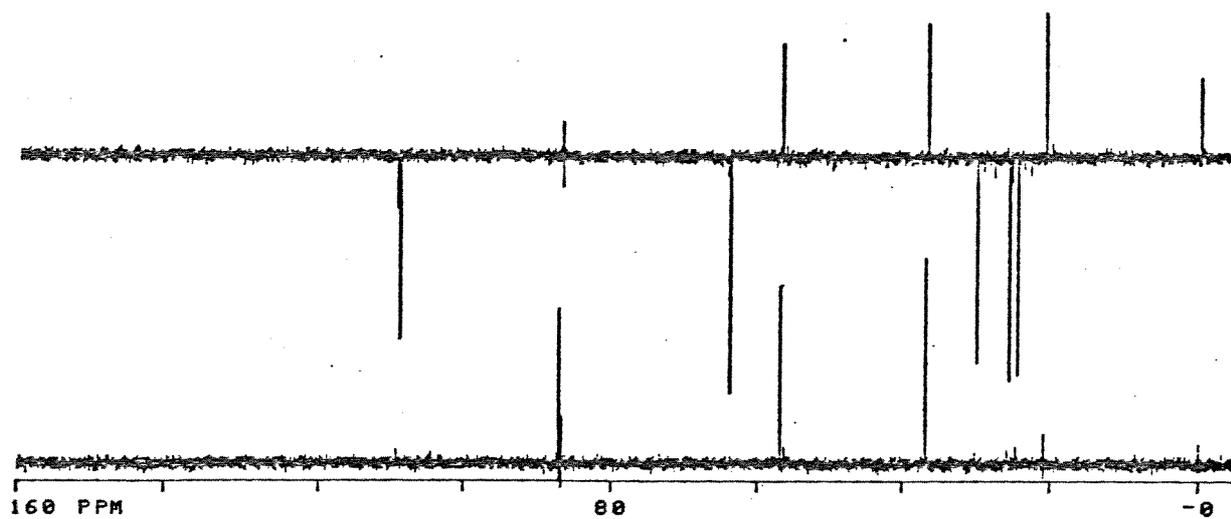


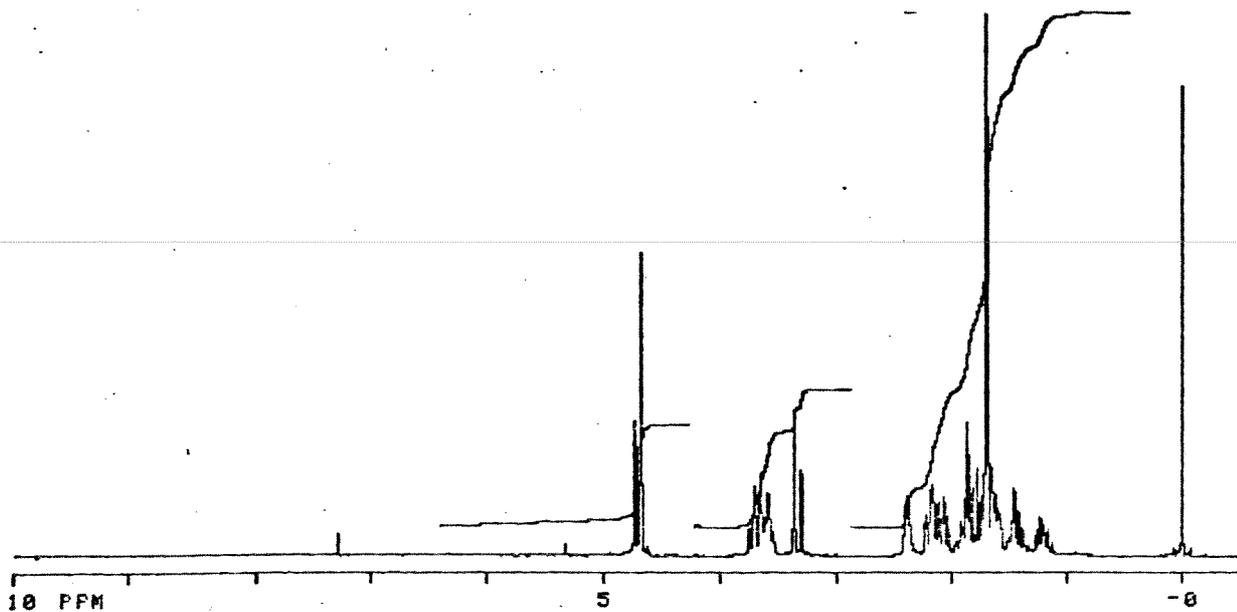
Fig. 10. Proton magnetic resonance spectrum of polyacetylene.



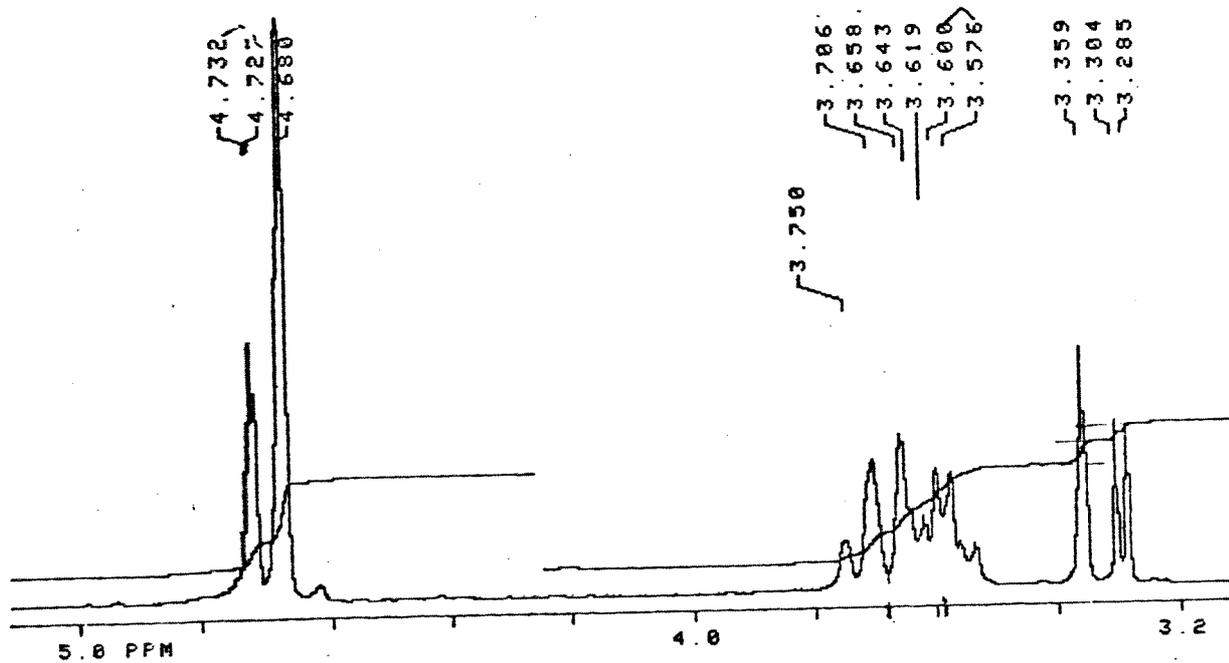
E. 14- Espectro R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 55



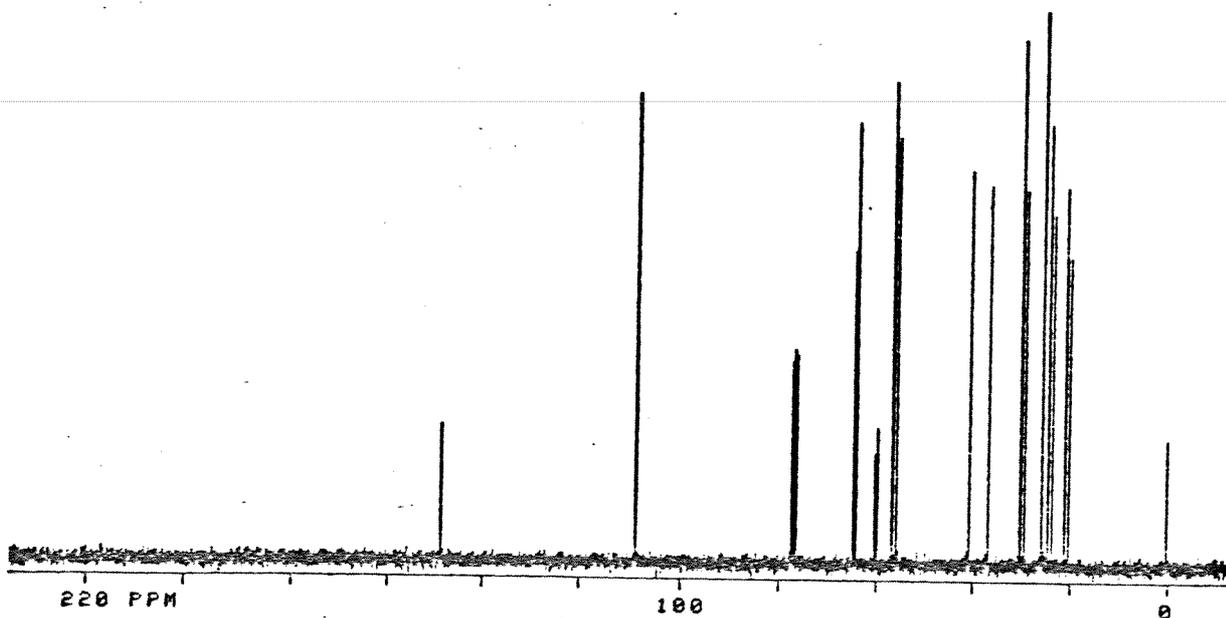
E. 14- Espectro de DEPT composto 55



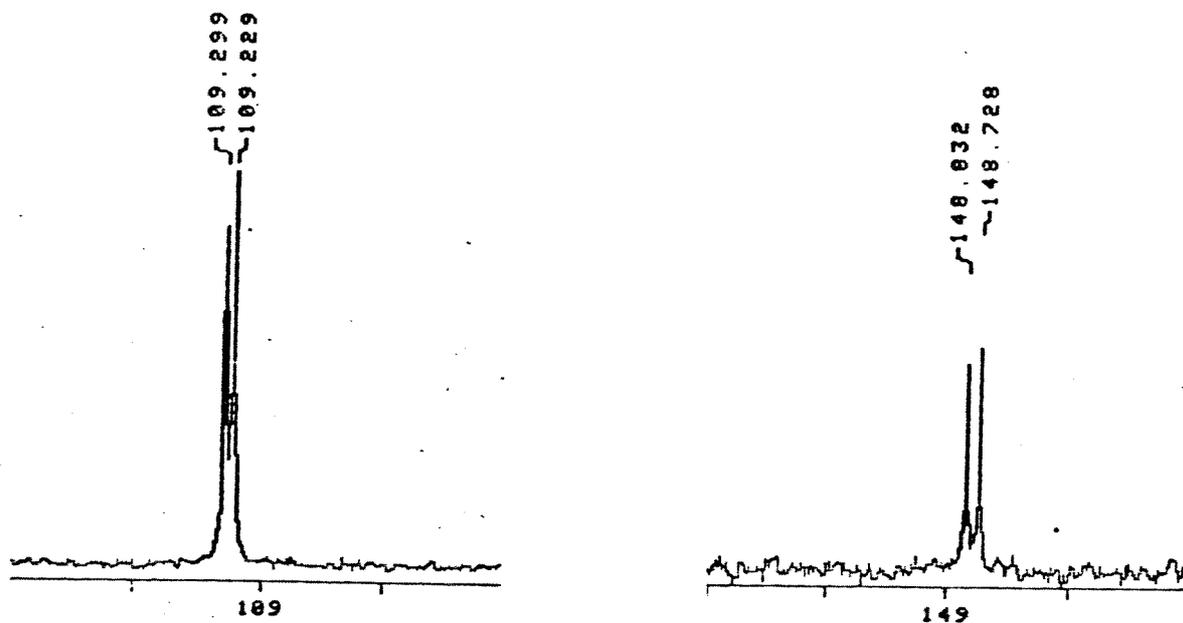
E. 15- Espectro R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃) mistura 55 e 56



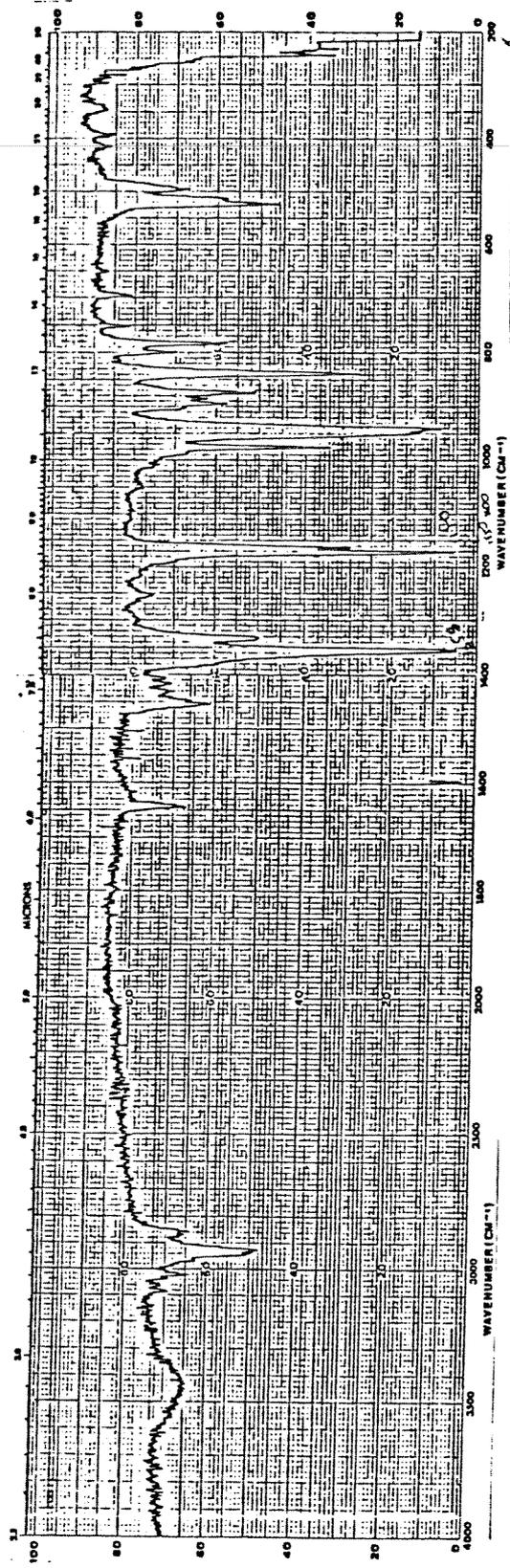
Expansão de E.15 mistura 55 e 56



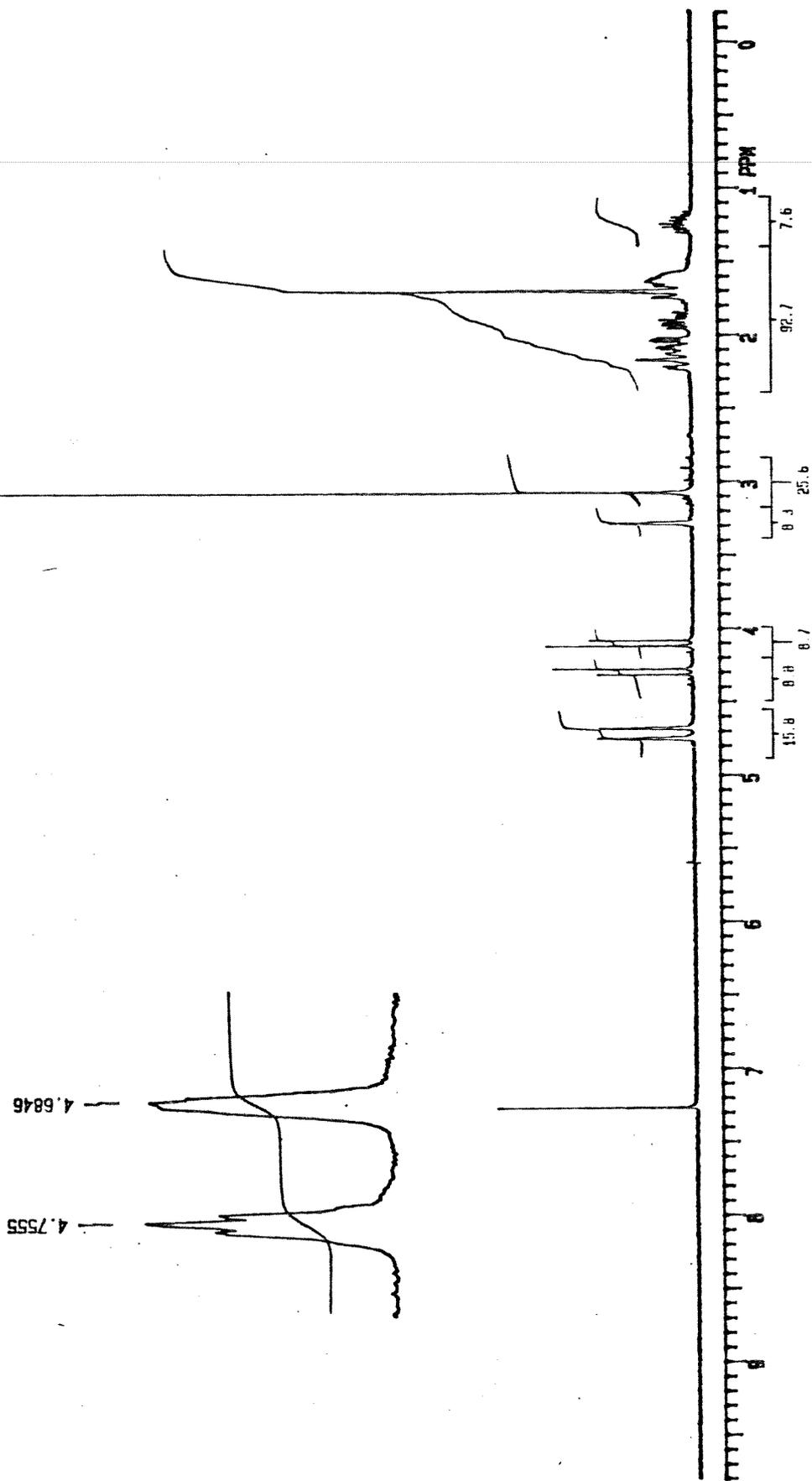
E. 16- Espectro R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_4), mistura de 55 e 56



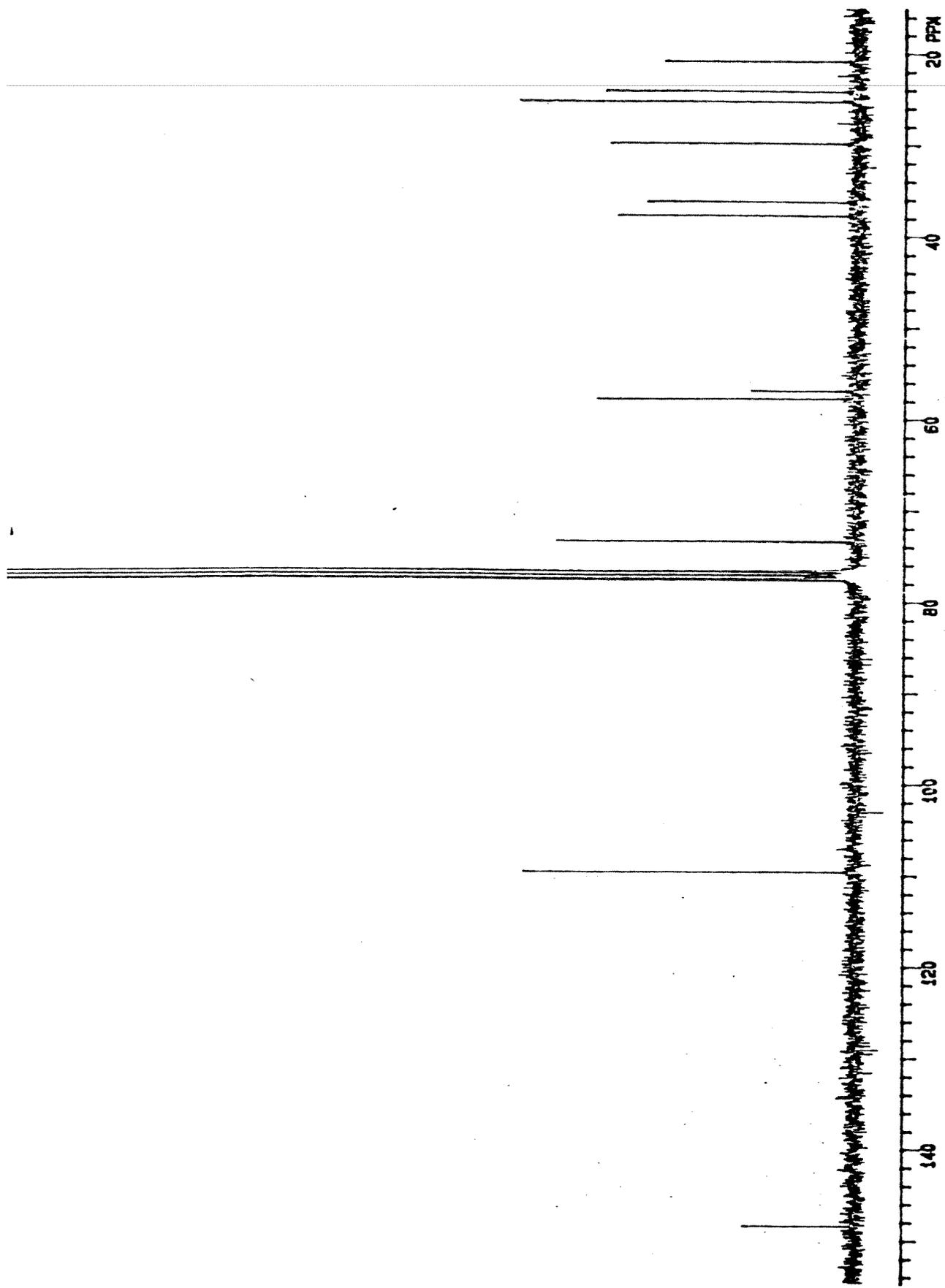
Expansão do espectro de R.M.N. ^{13}C da mistura 55 e 56



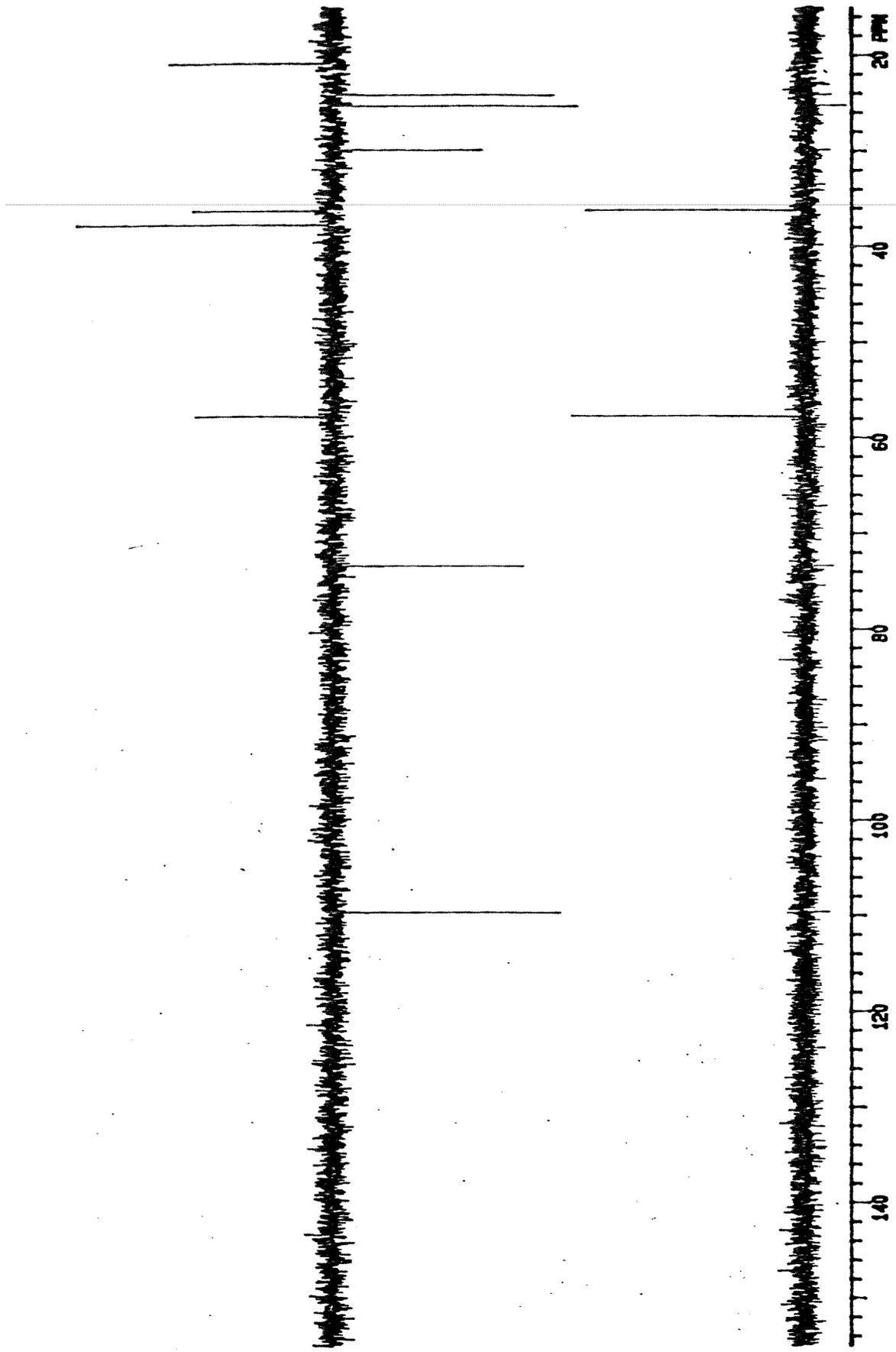
E. 17- Espectro de I.V. (KBr) composto 57



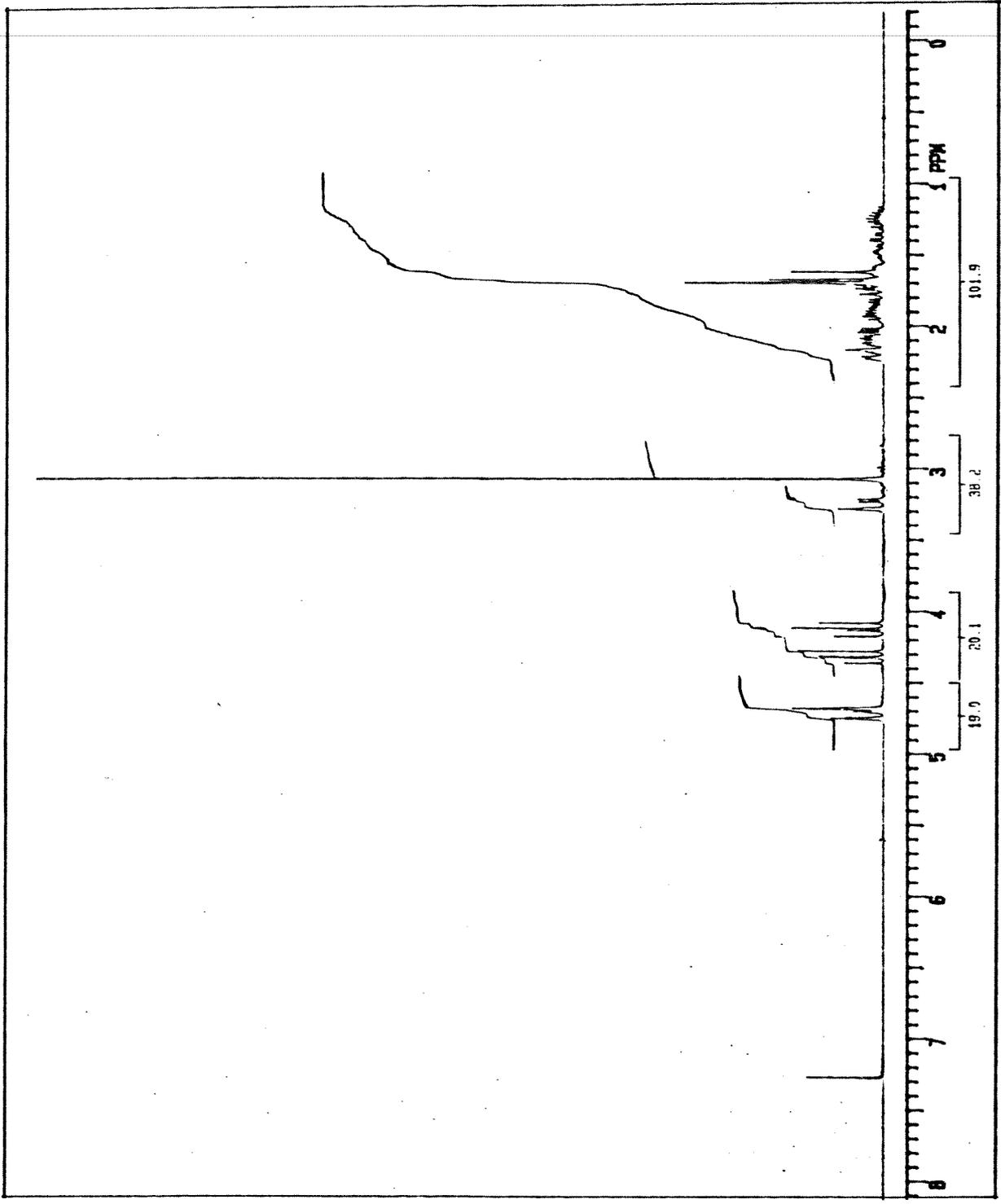
E. 18- Espectro R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 57



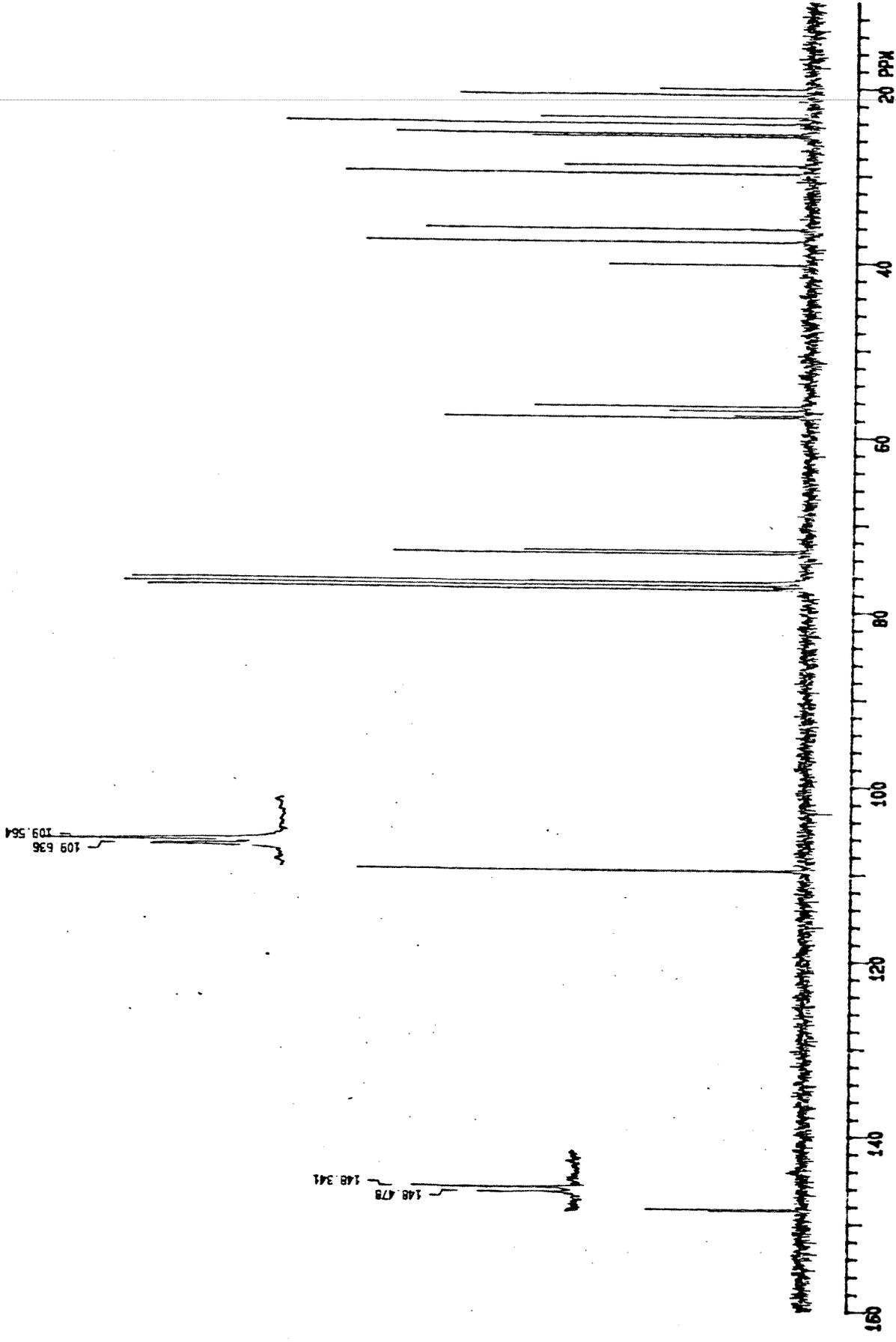
E. 19- Espectro R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 57



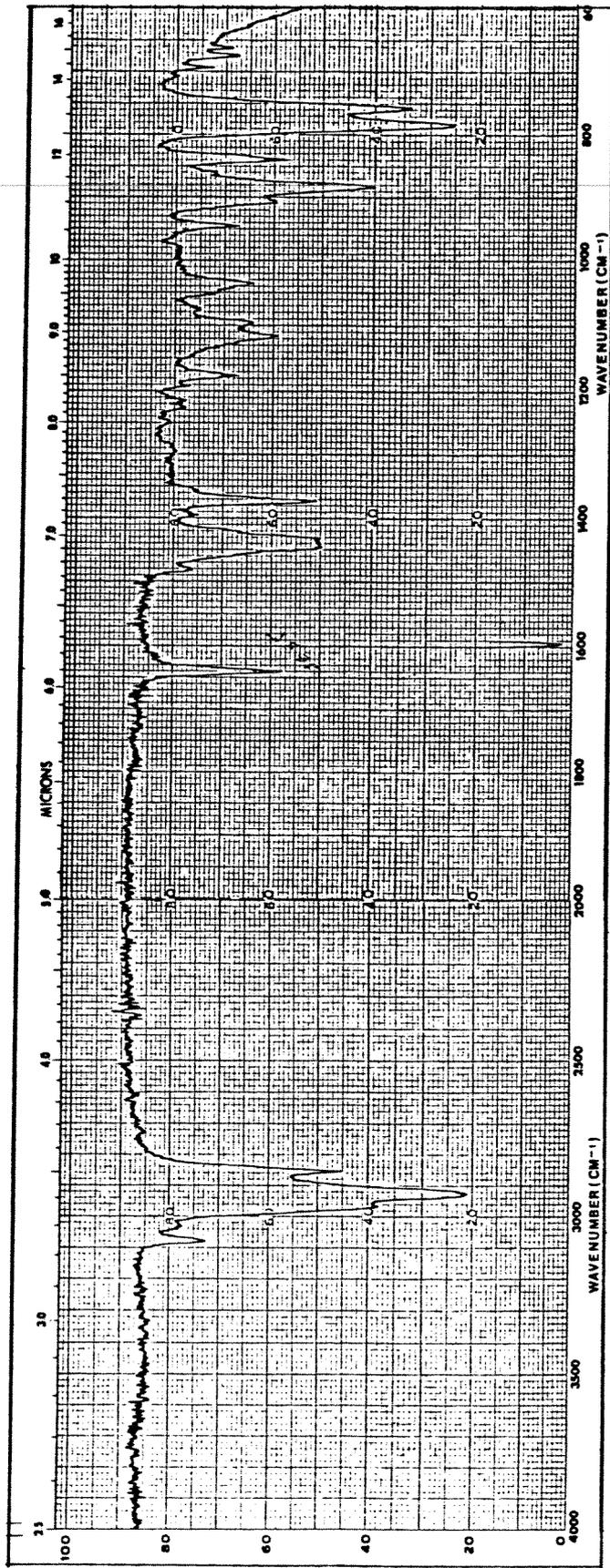
E. 19- Espectro de DEPT composto 57



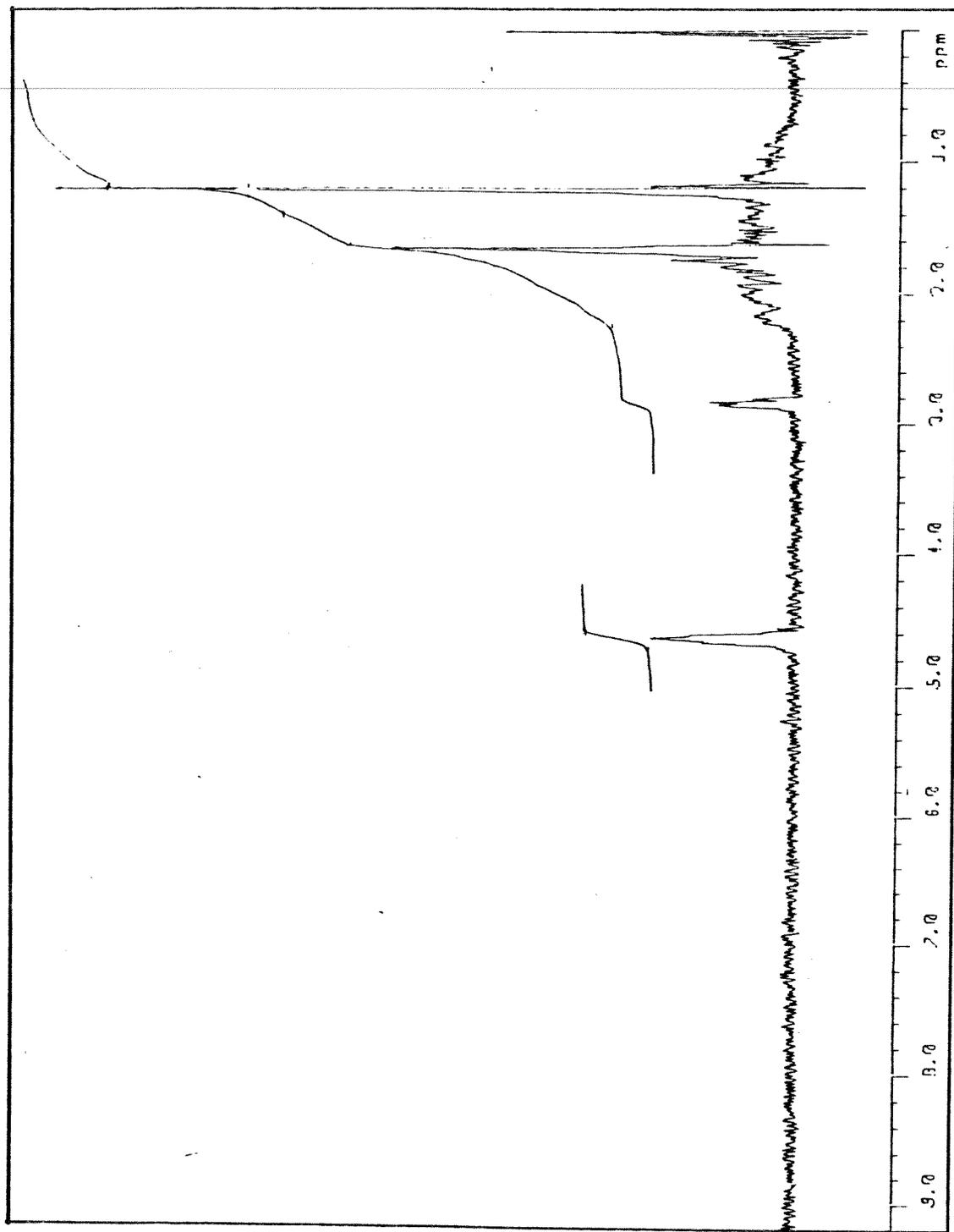
E.20- Espectro R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3), mistura 57 e 58



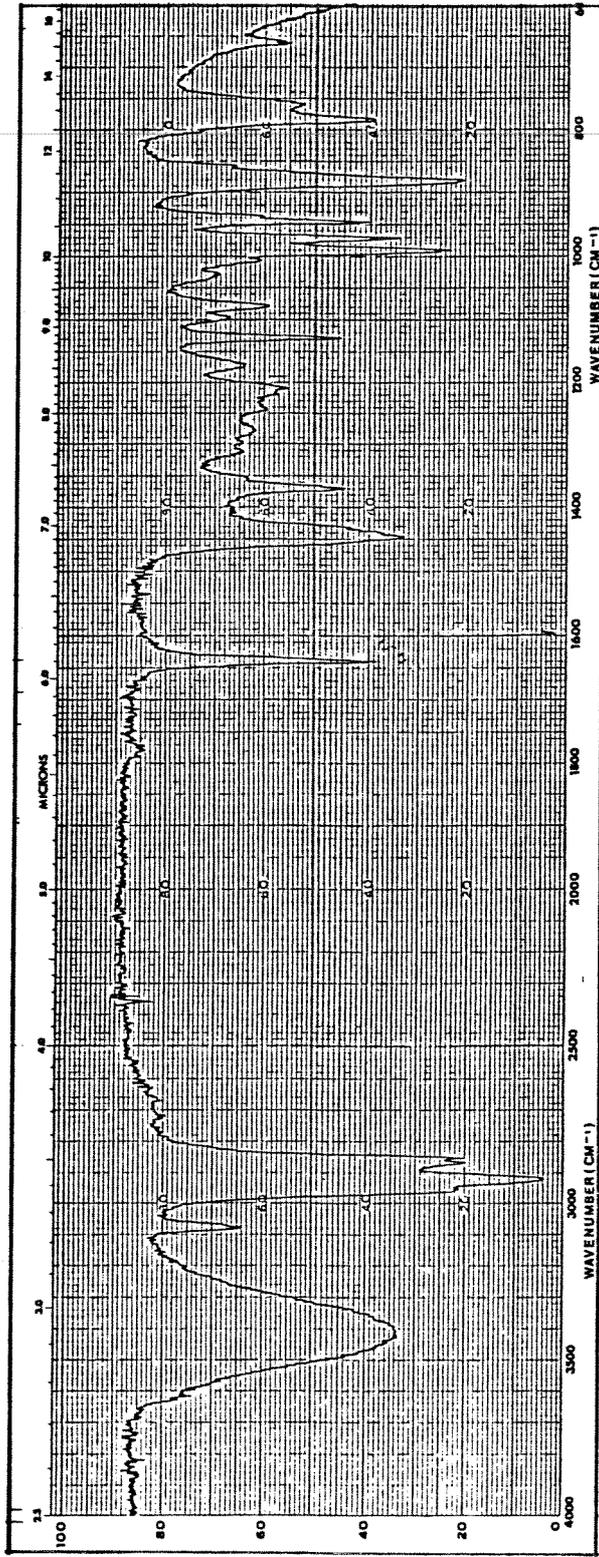
E. 21- Espcetro R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) mistura 57 e 58



E. 22- Espectro de I.V. (filme) composto 59



E. 23- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4), composto 59



E. 24- Espectro de I.V. (filme) composto 60

ADRIANA CDCL3

EXPT5 PULSE SEQUENCE 60PUL

DATE 06-17-82

SOLVENT CDCL3

FILE 4

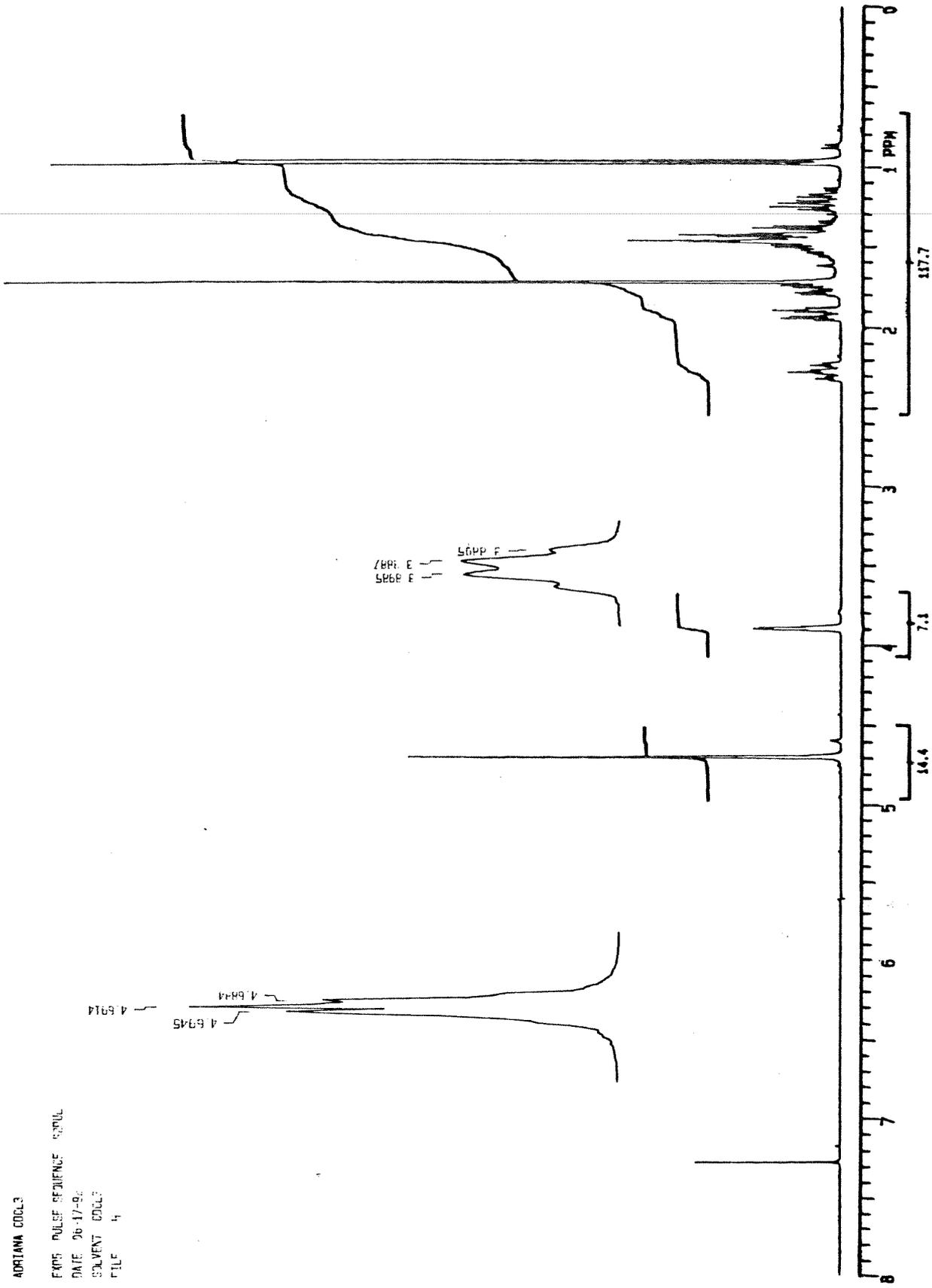
4.6914

4.6945

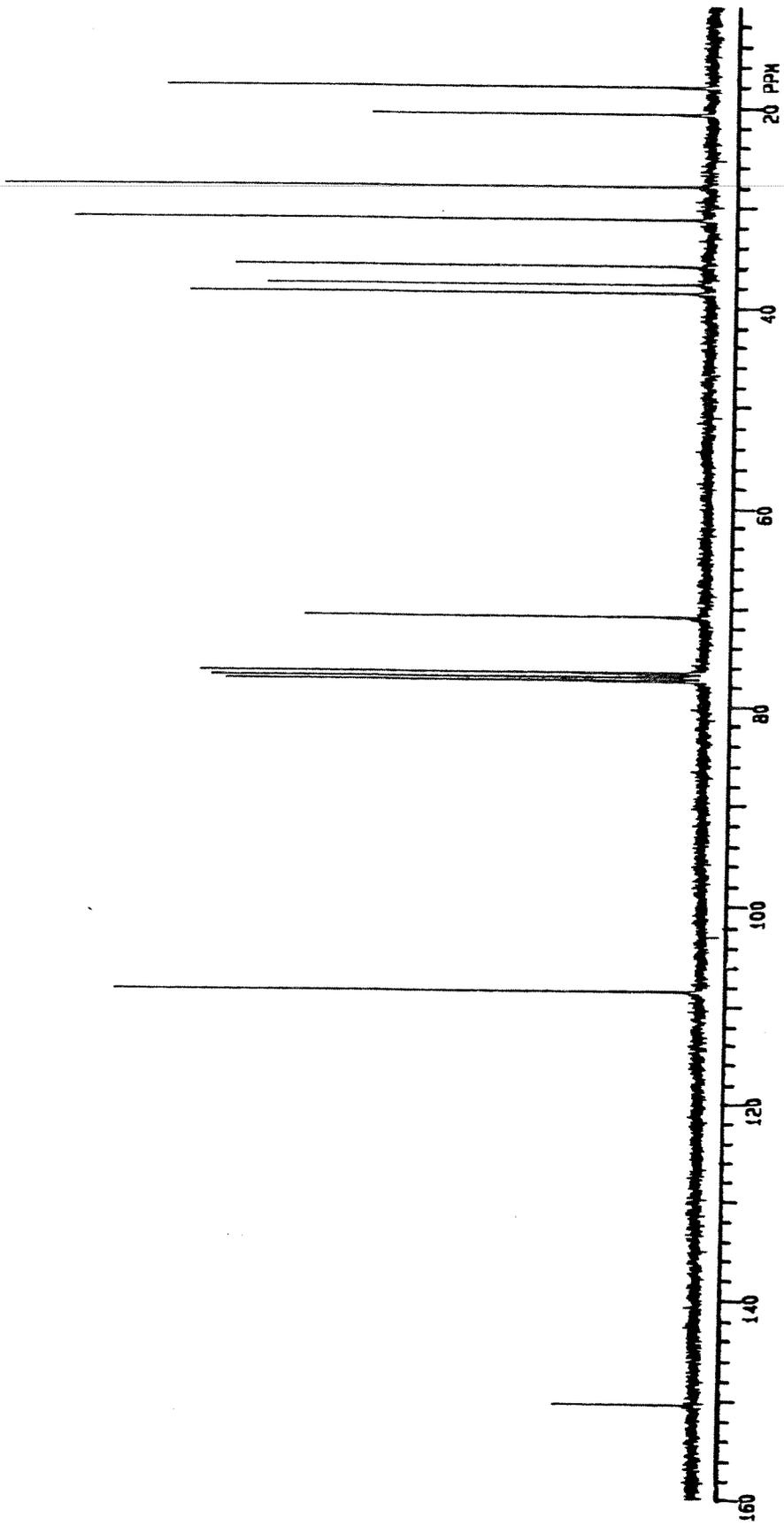
4.6814

7.871 E
5.866 E

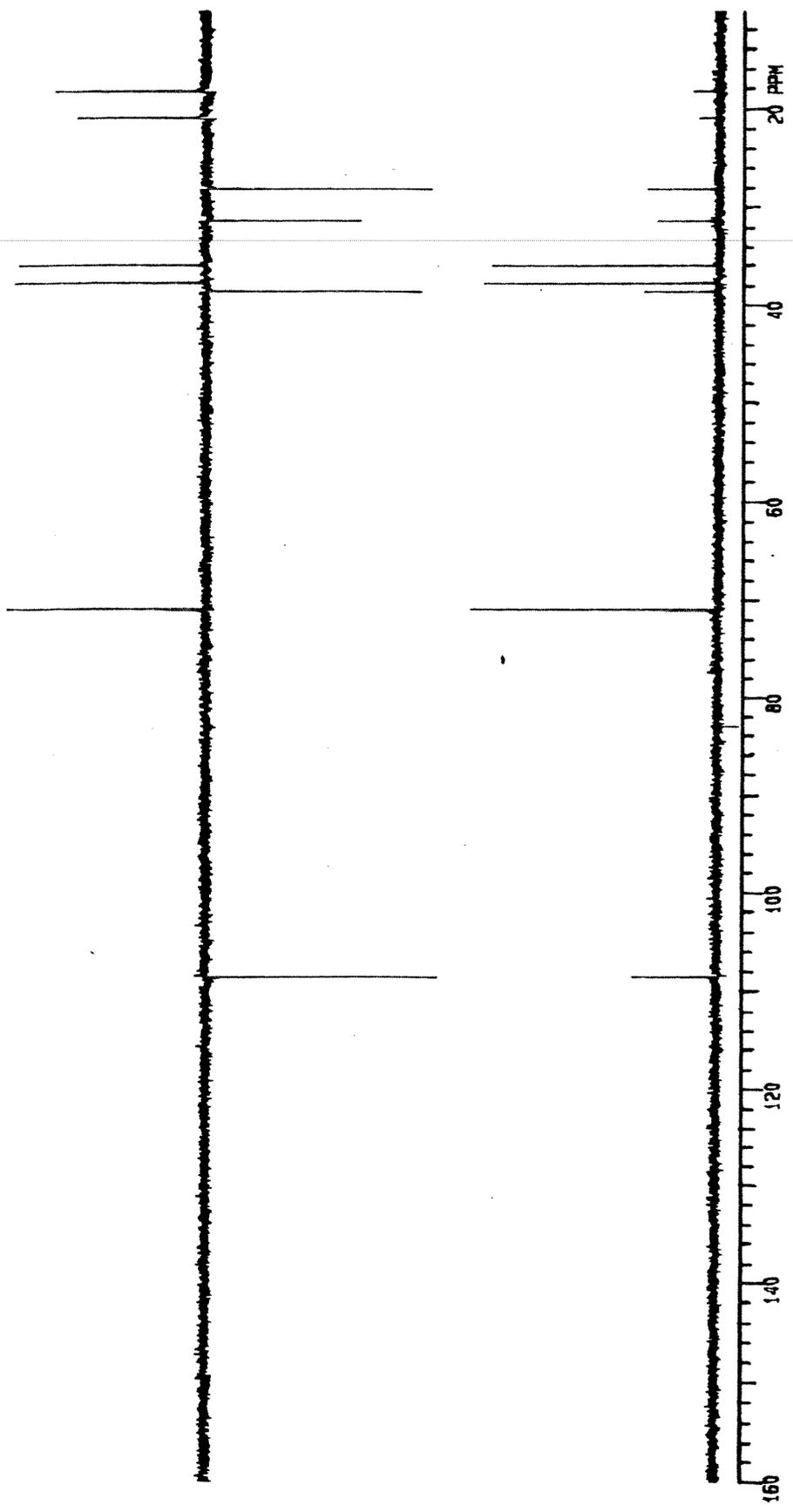
5.866 F



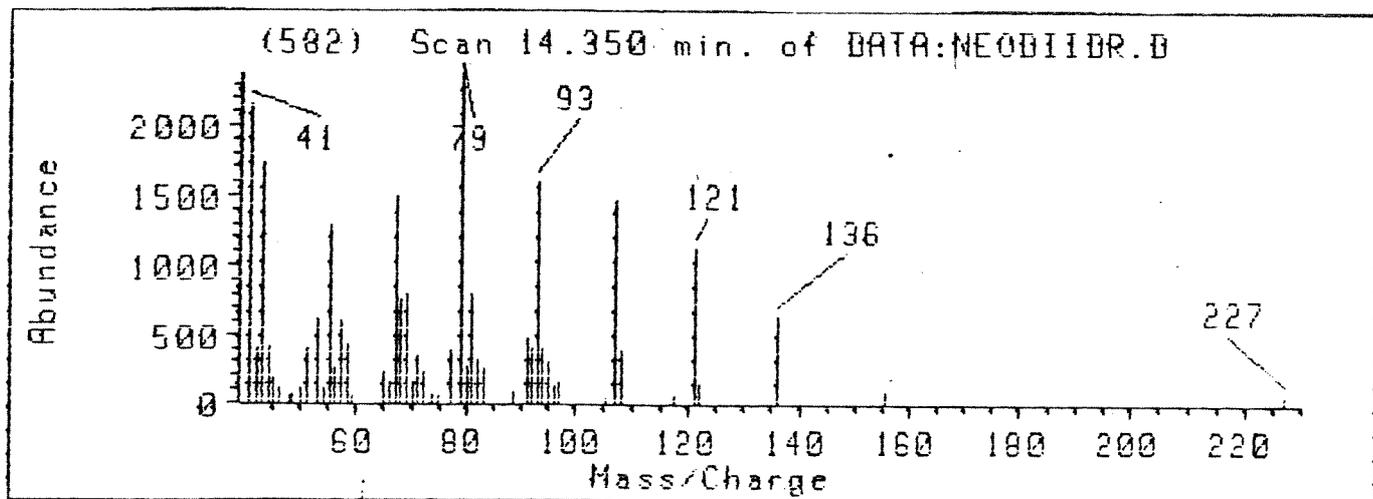
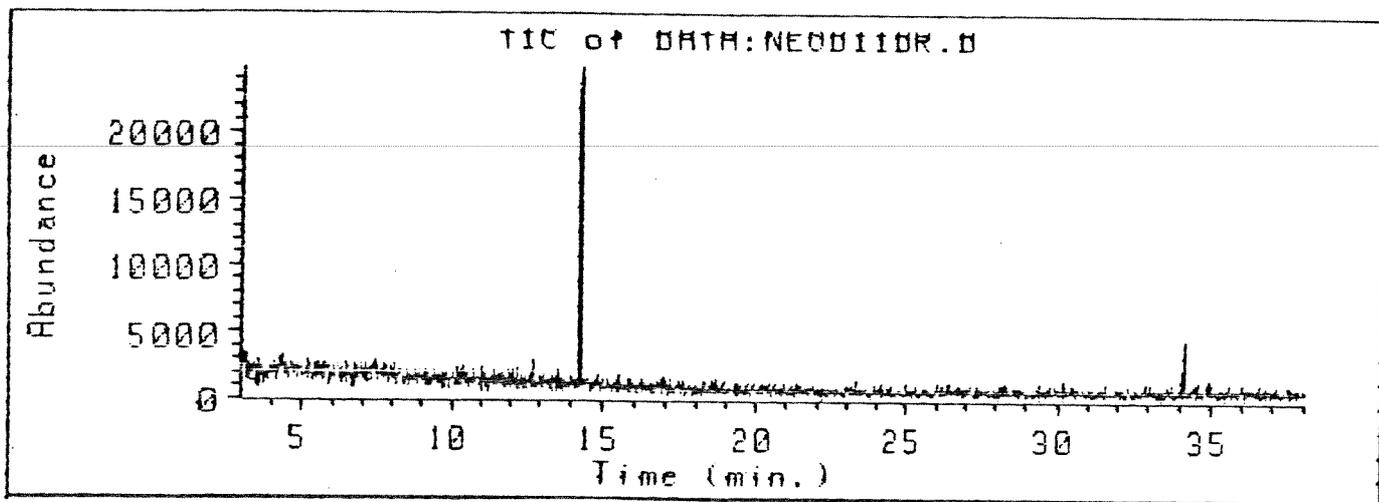
E. 25- Espectro R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃), composto 60



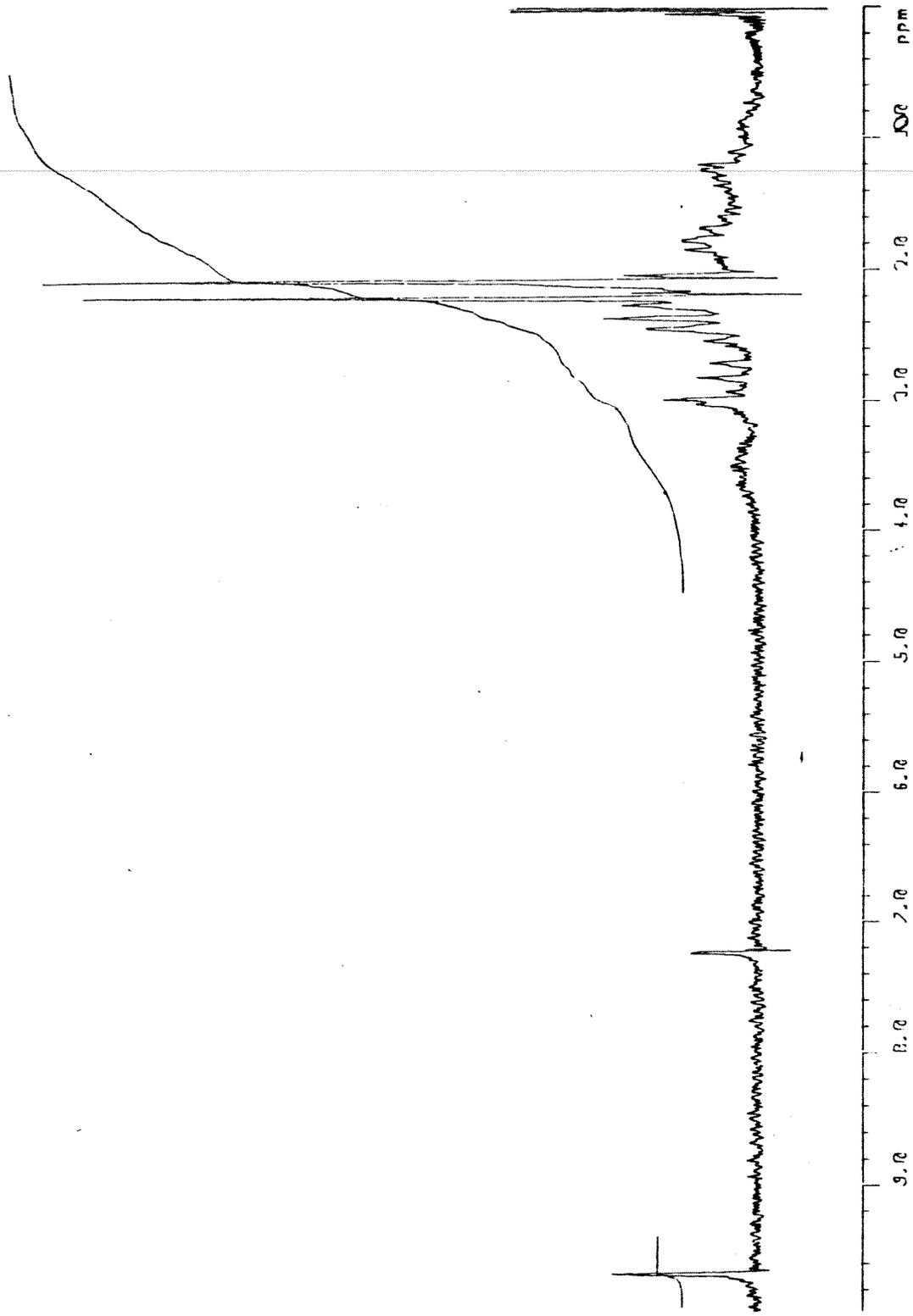
E. 26- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 60



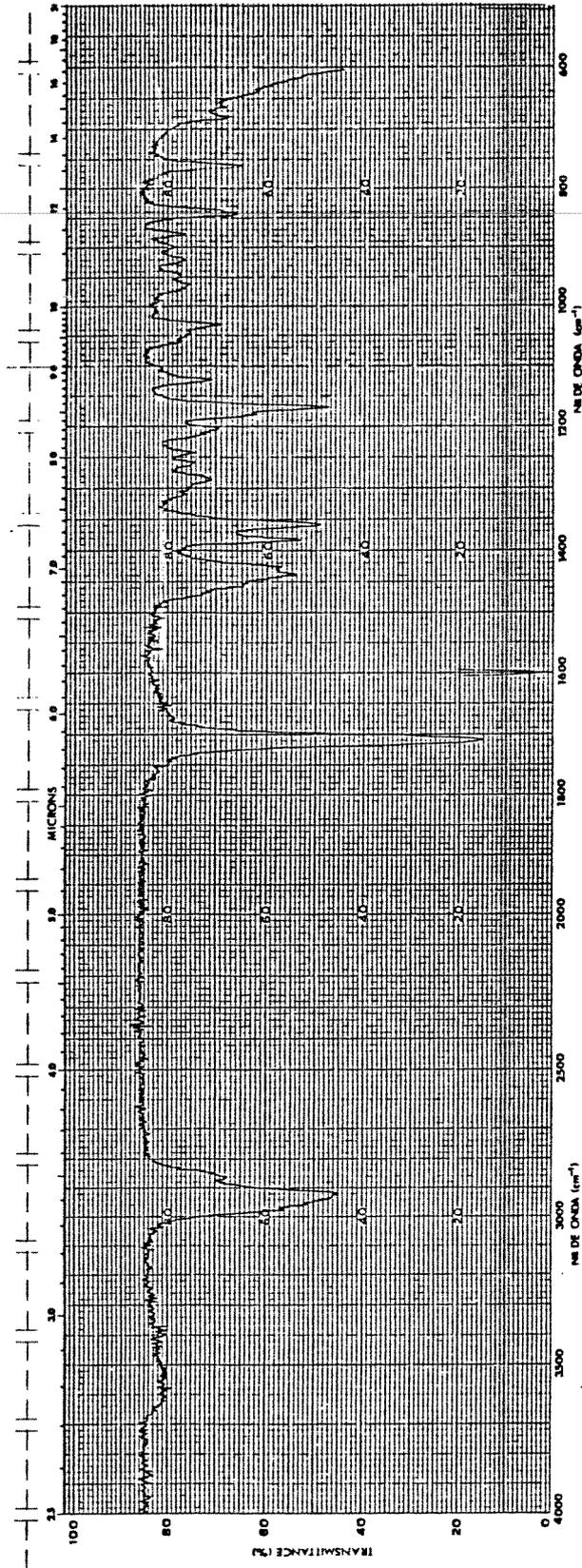
E. 26- Espectro de DEPT composto 60



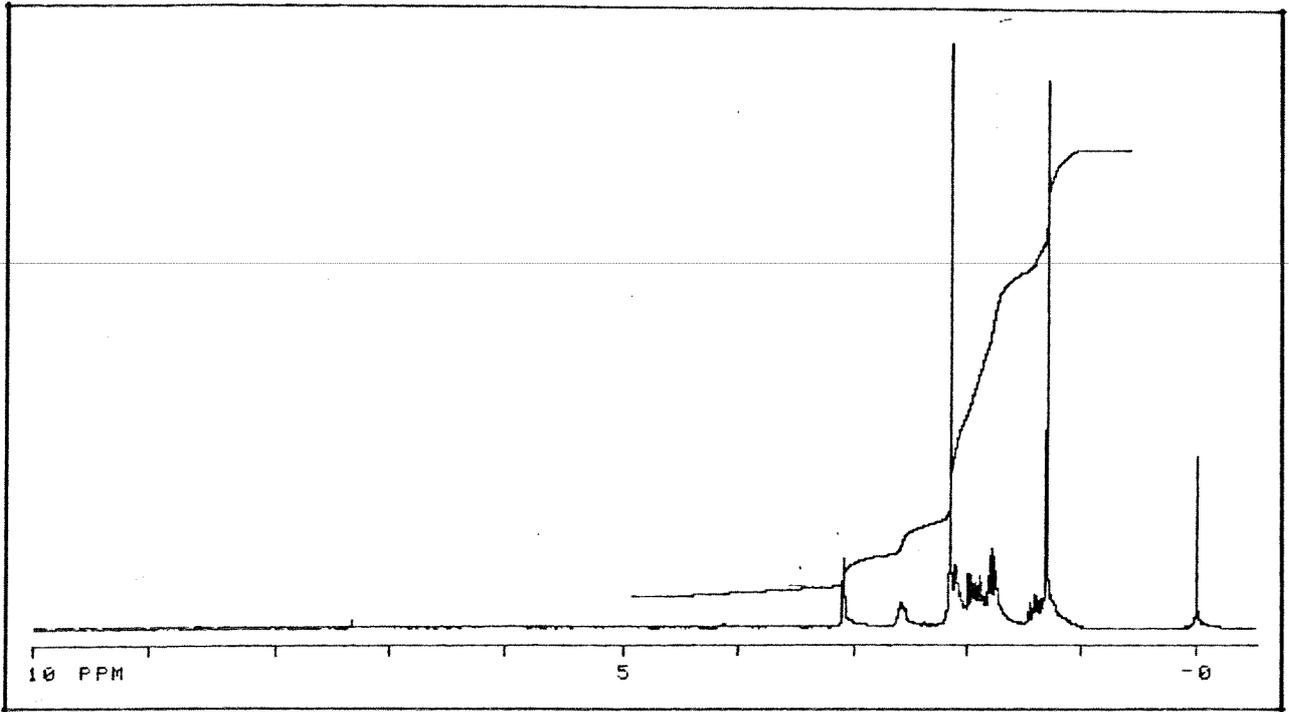
E. 27- Cromatograma e espectro de massa , composto 60



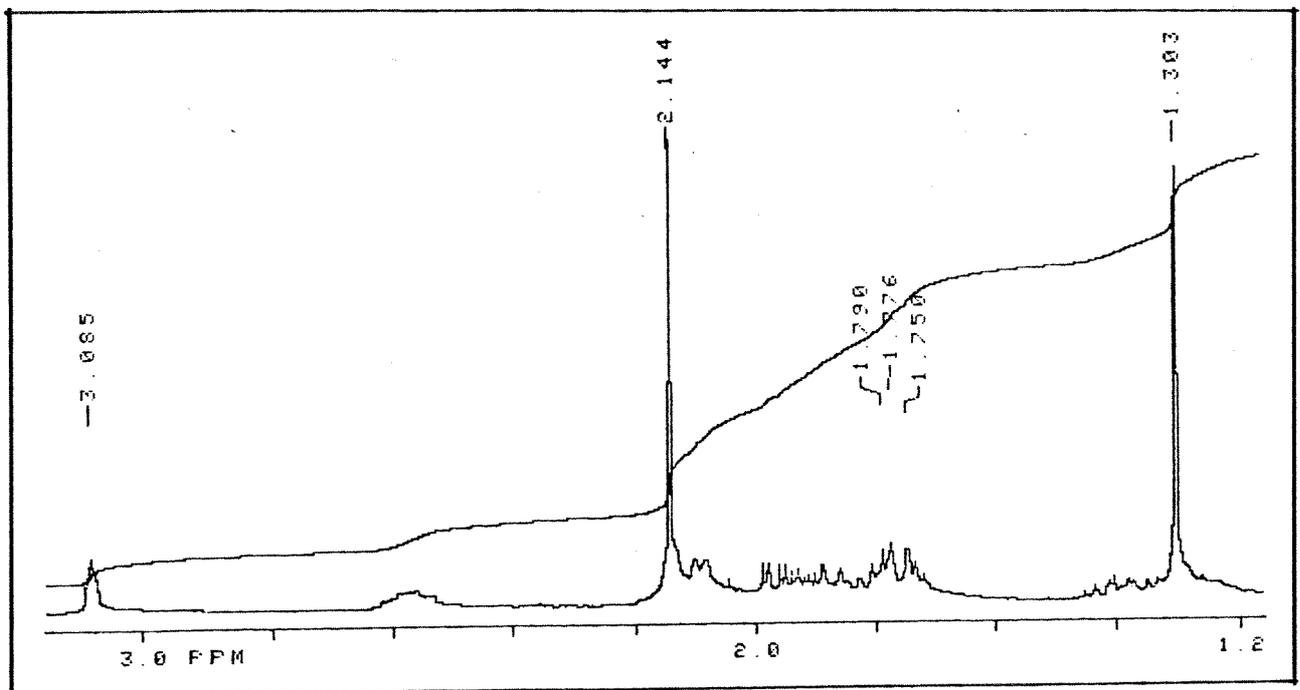
E. 28- Espectro R.M.N. ^1H (80 MHz, CDCl_3) composto 63



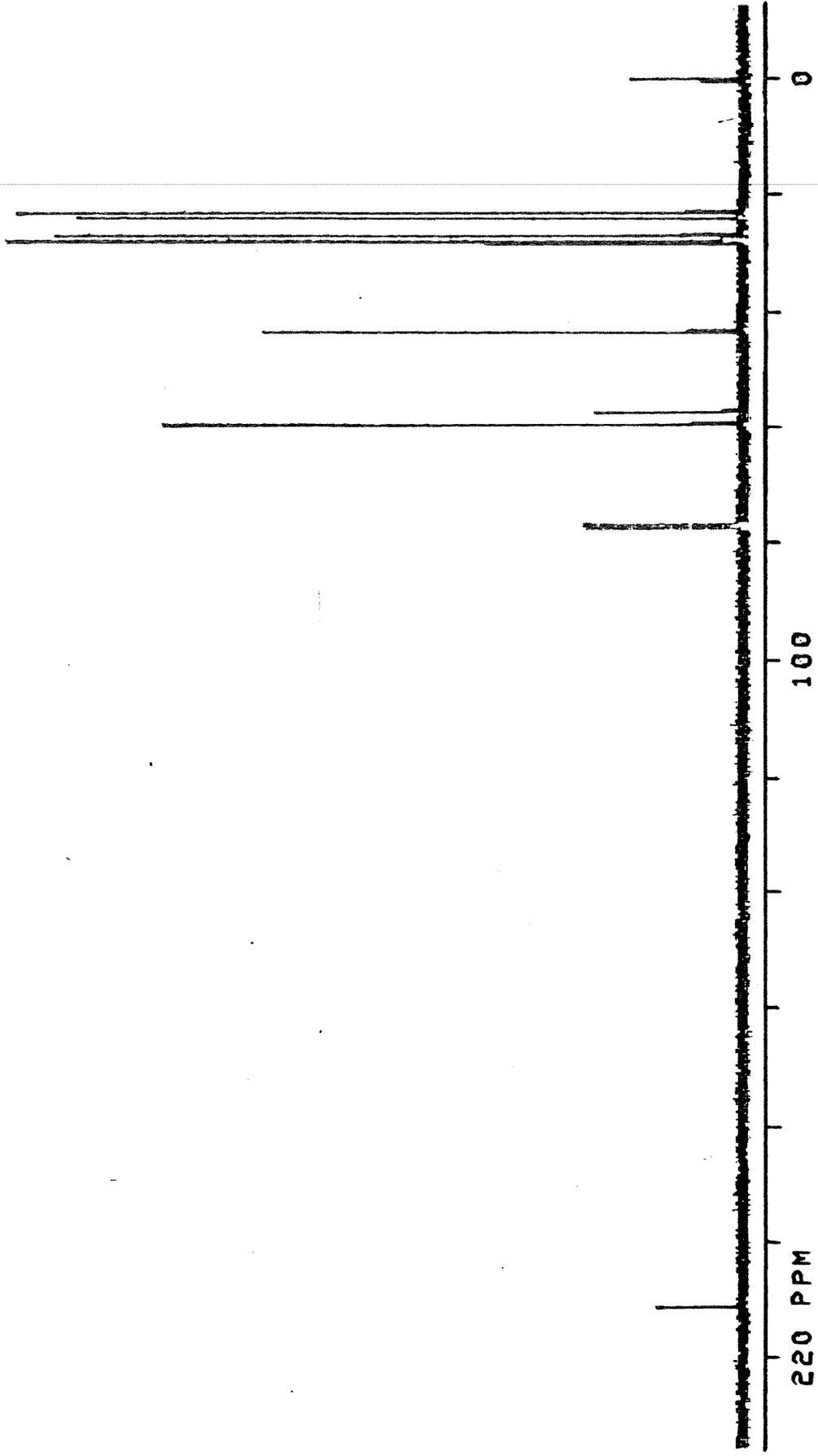
E. 29- Espectro de I.V. (filme) composto 61



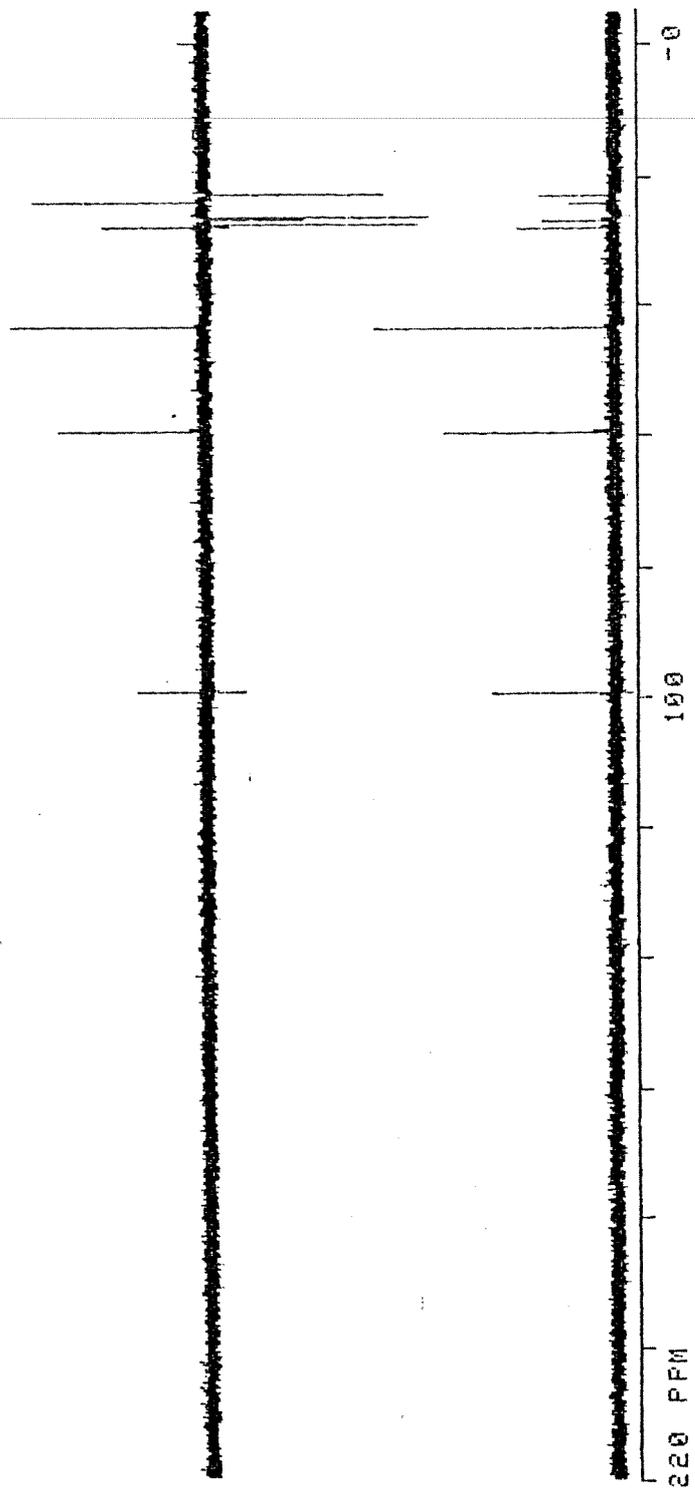
E. 30- Espectro R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3), composto 61



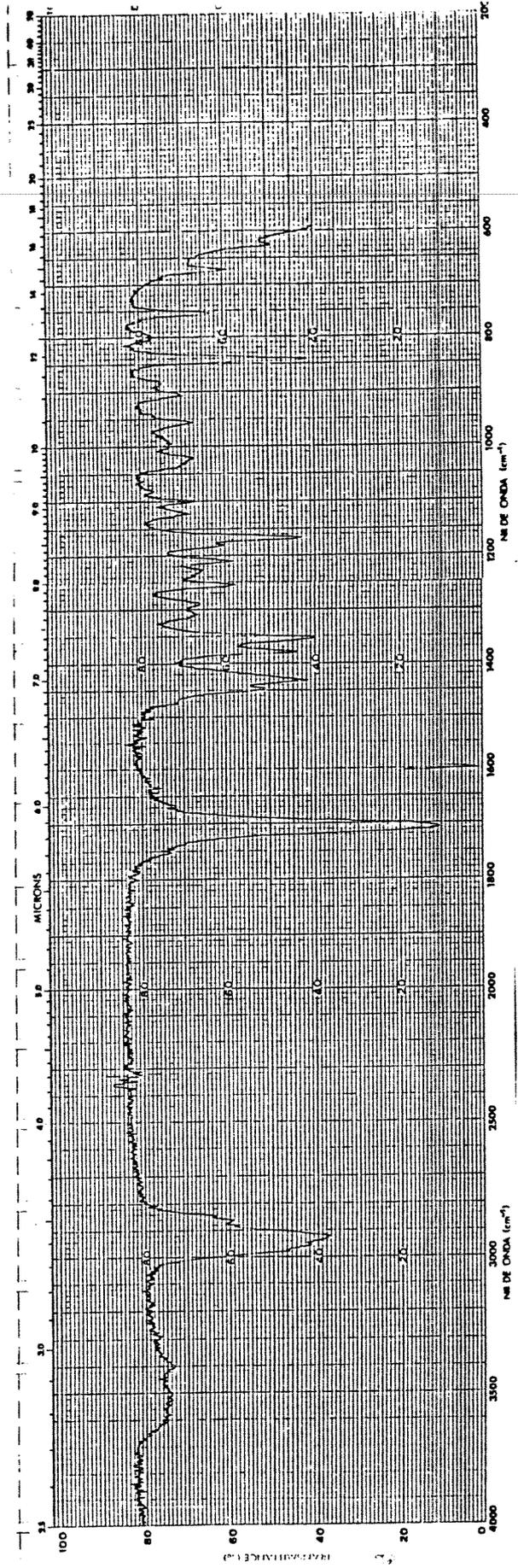
Expansões E. 30 composto 61



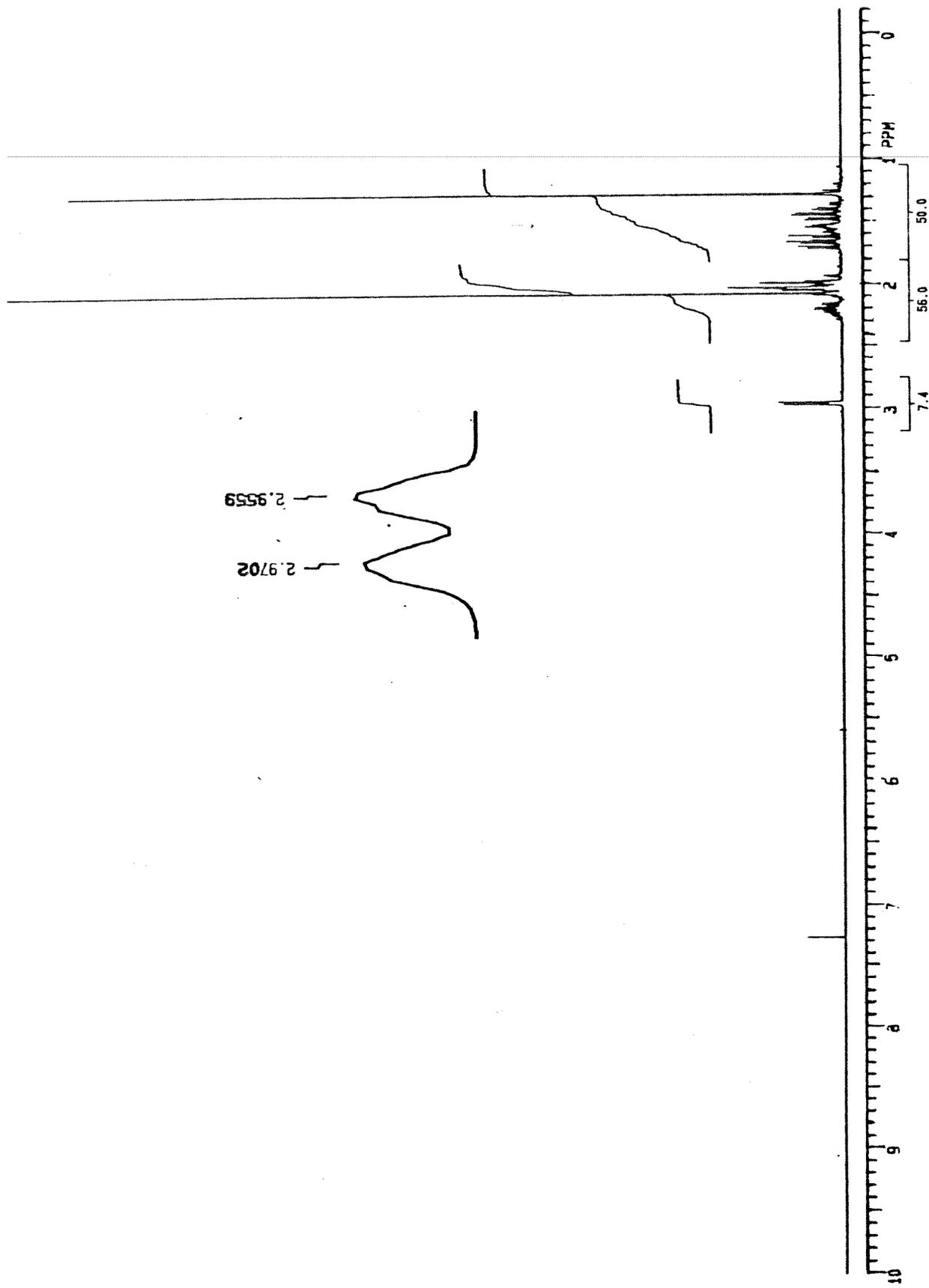
E. 31- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 61



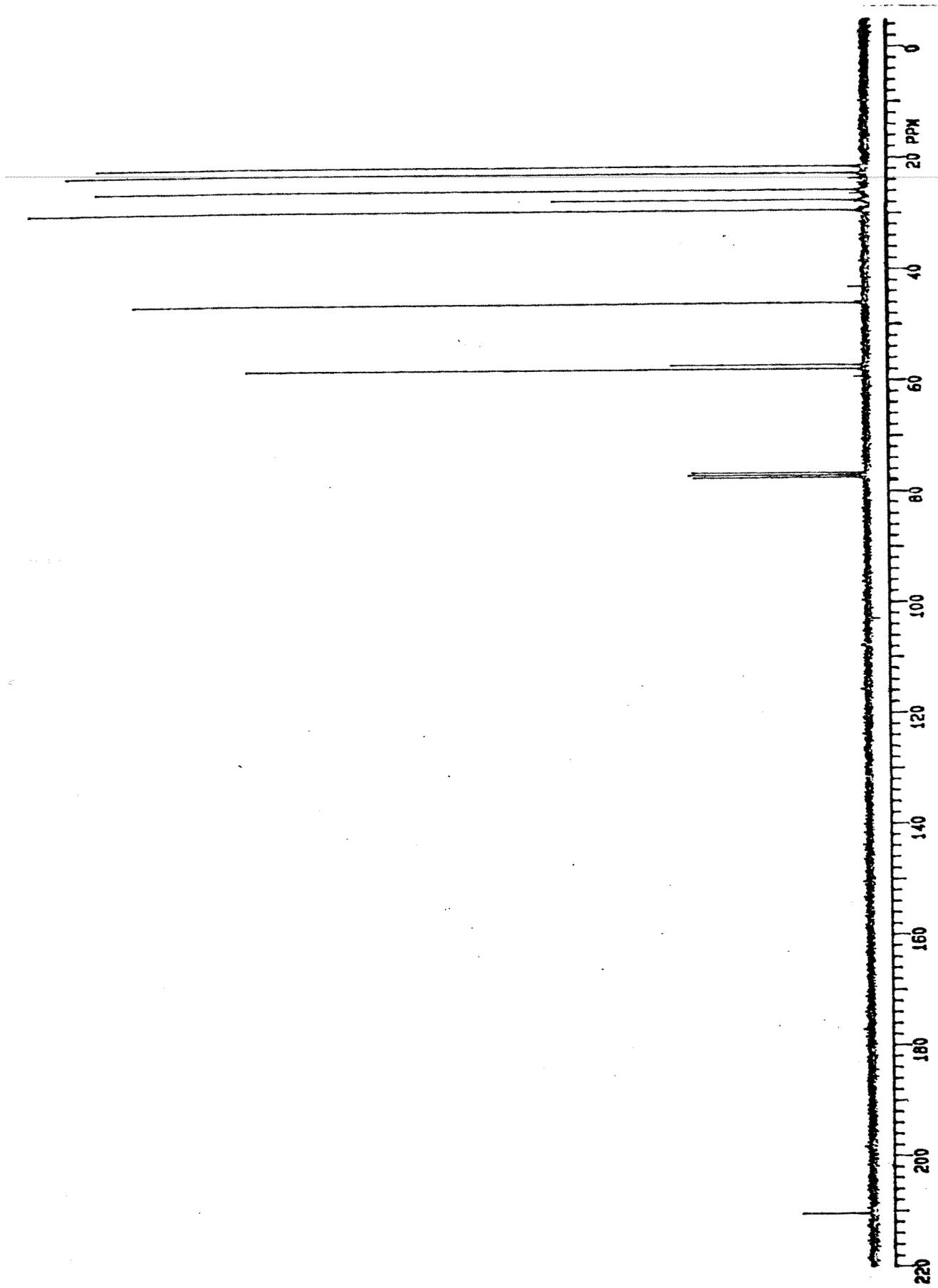
E.31 Espectro de DEPT do composto 61



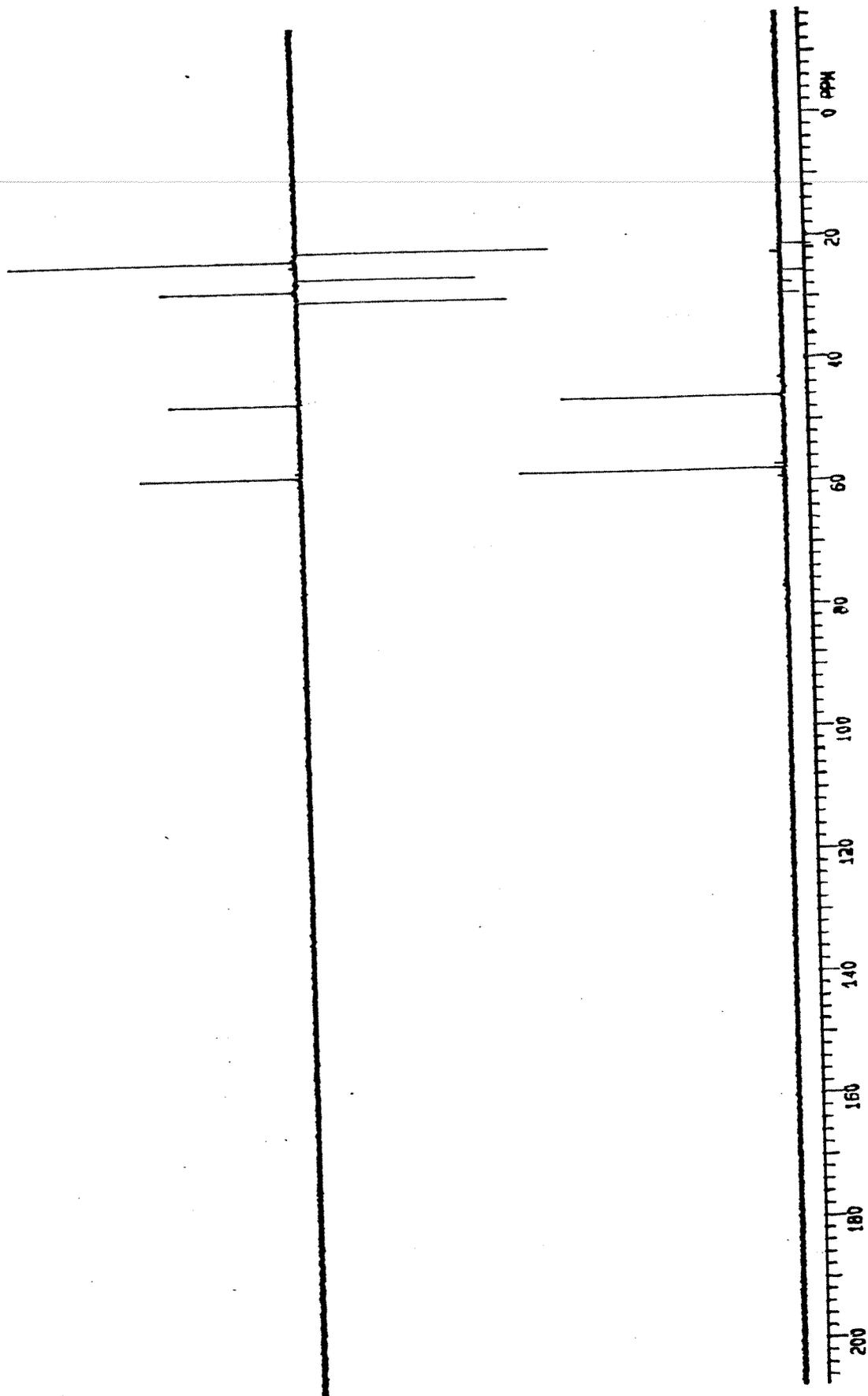
E. 32- Espectro de I.V. (filme) composto 62



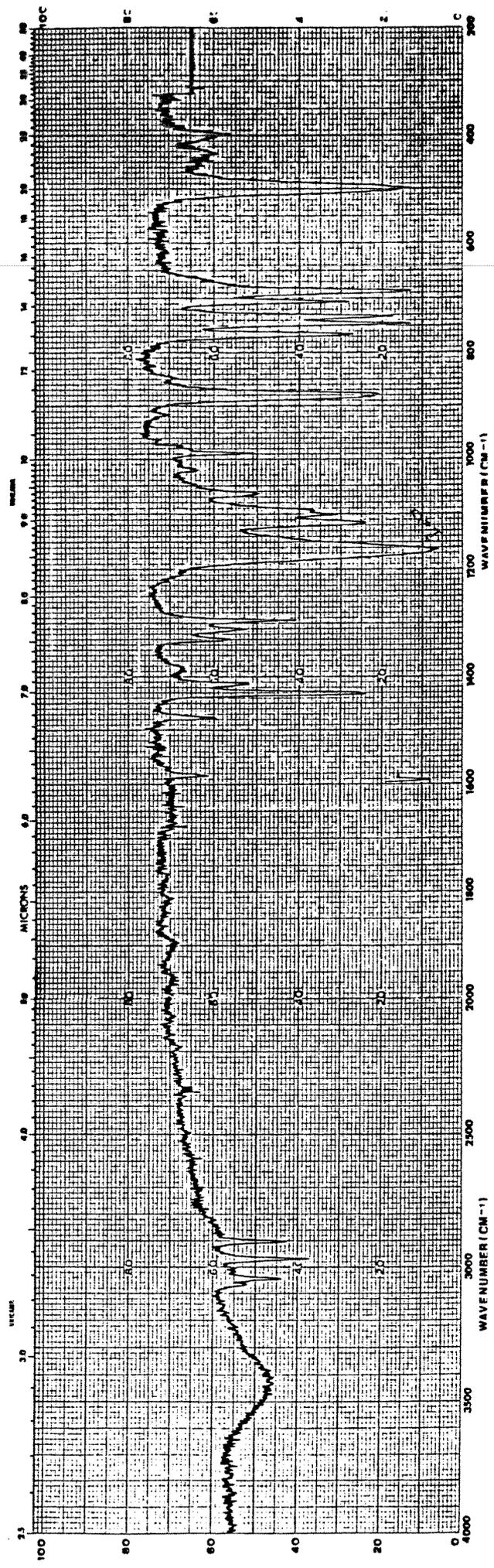
E. 33- Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 62



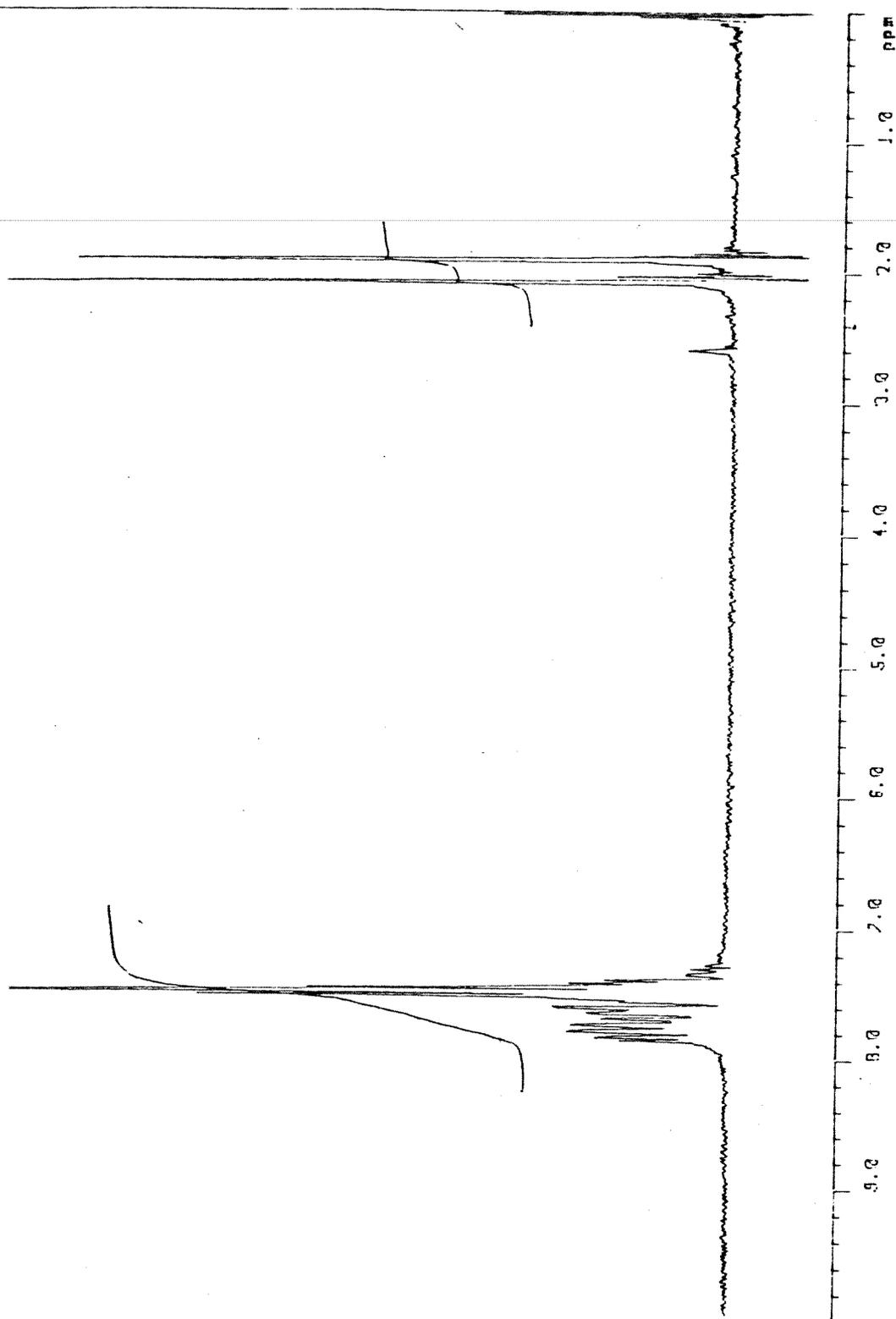
E. 34- Espectro de R.M.N.¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) composto 62



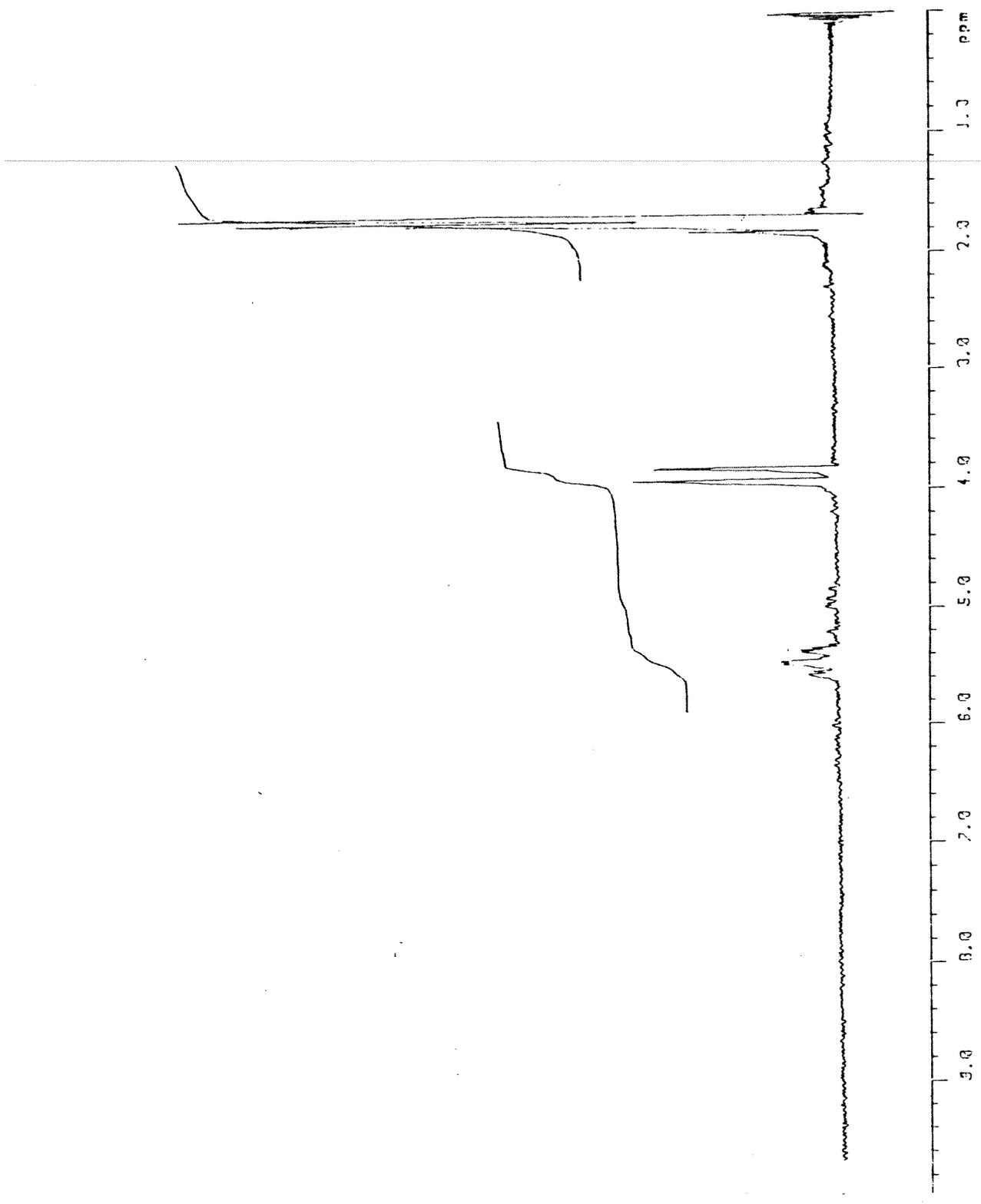
E. 34- Espectro de DEPT composto 62



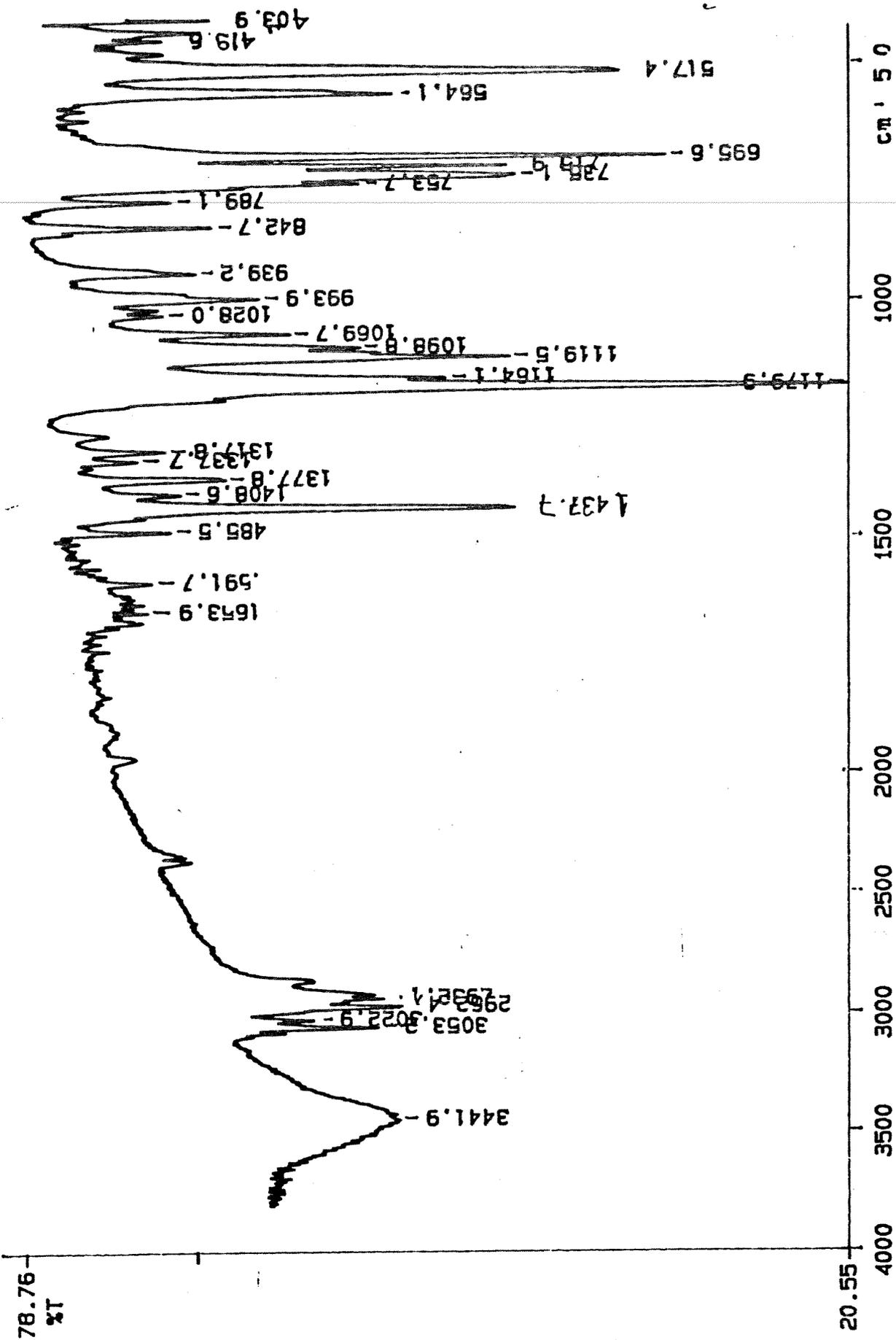
E. 35- Espectro de I.V. (KBr) composto 64



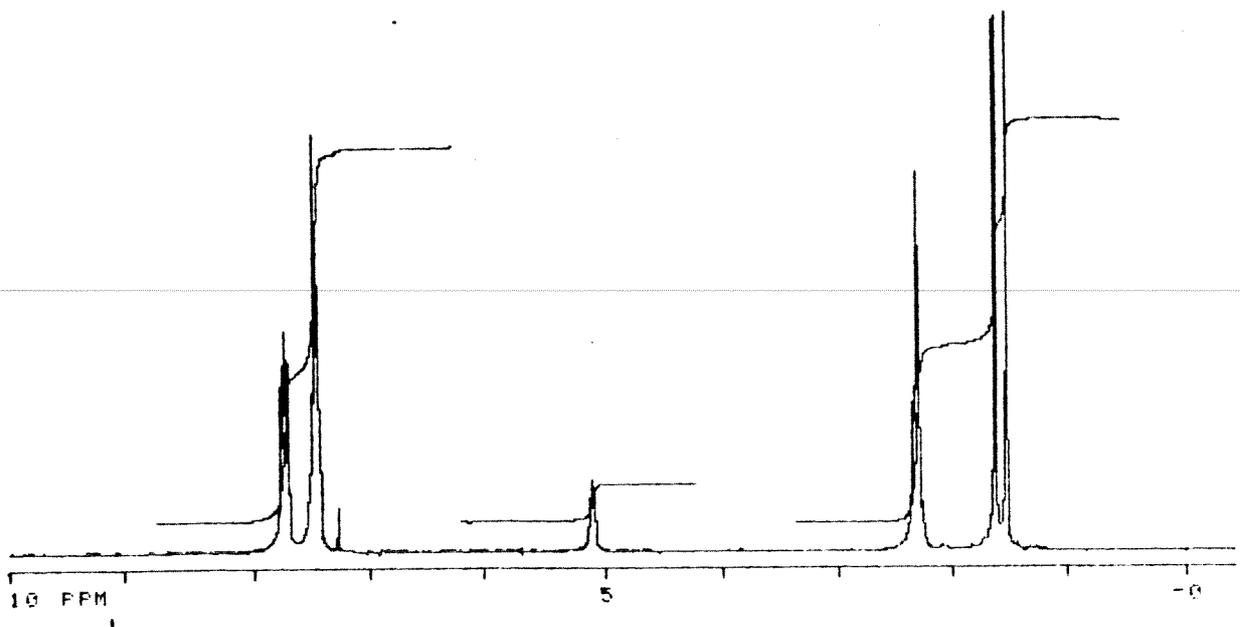
E. 36- Espectro de R.M.N. ^1H (80 MHz, CDCl_3) composto 64



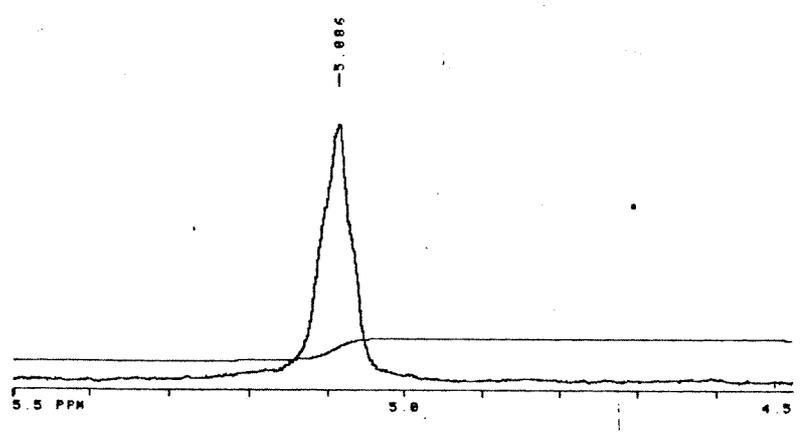
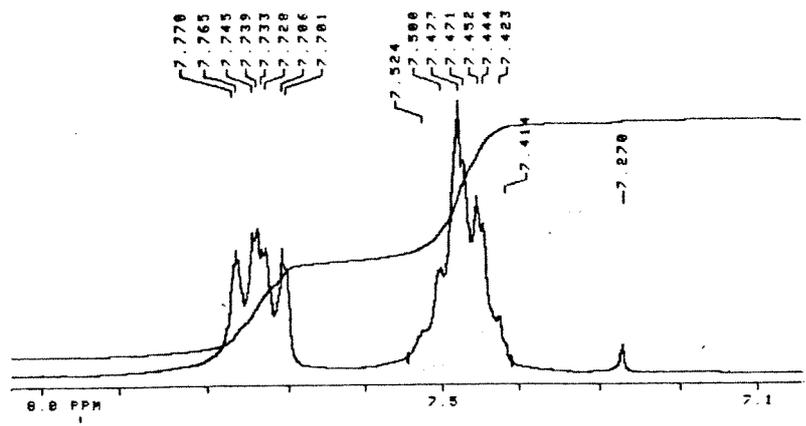
E. 37- Espectro de R.M.N. ^1H (80 MHz, CDCl_3) composto 66



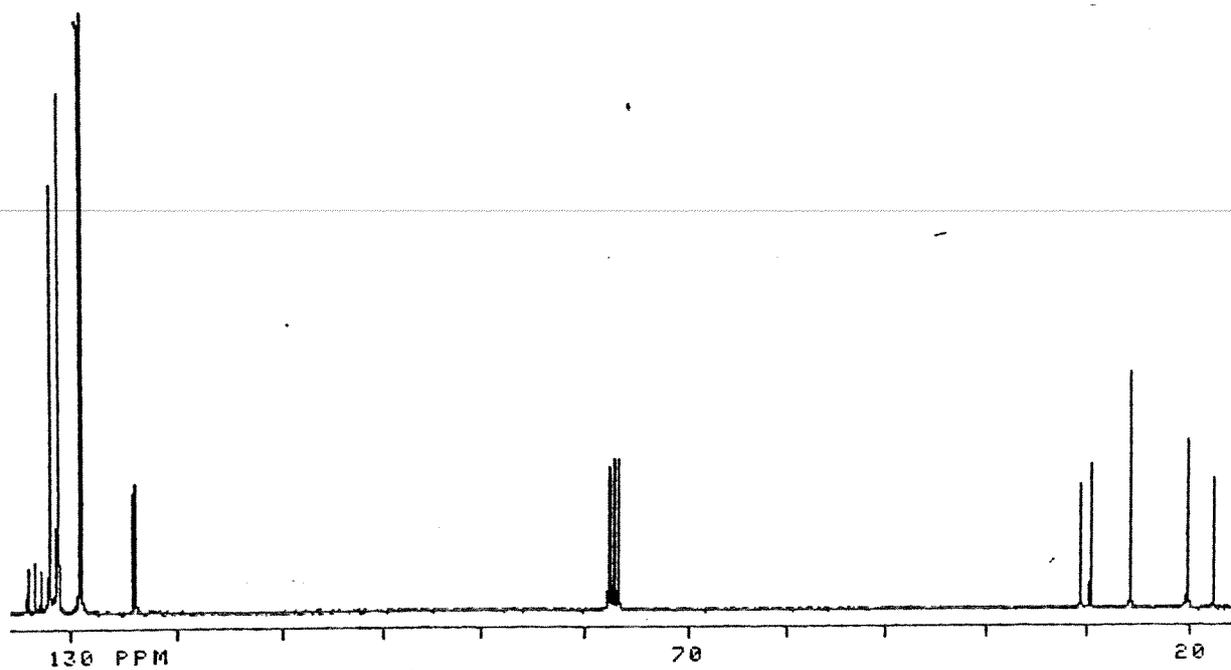
E. 38- Espectro de I.Y. (KBr) composto 68



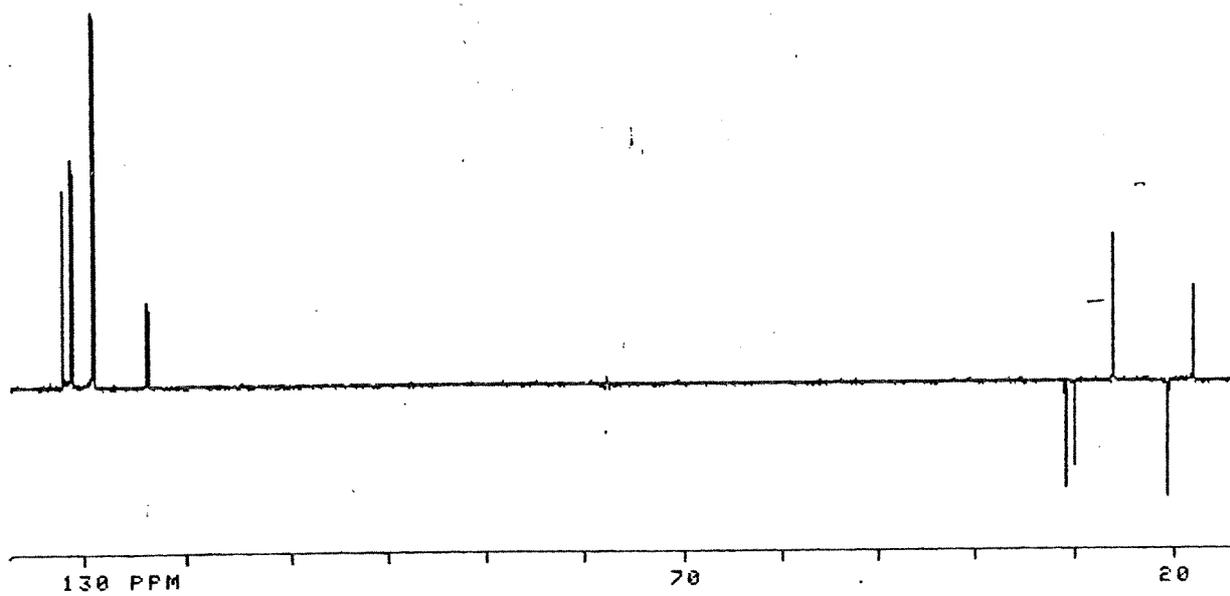
E. 39- Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3), composto 68



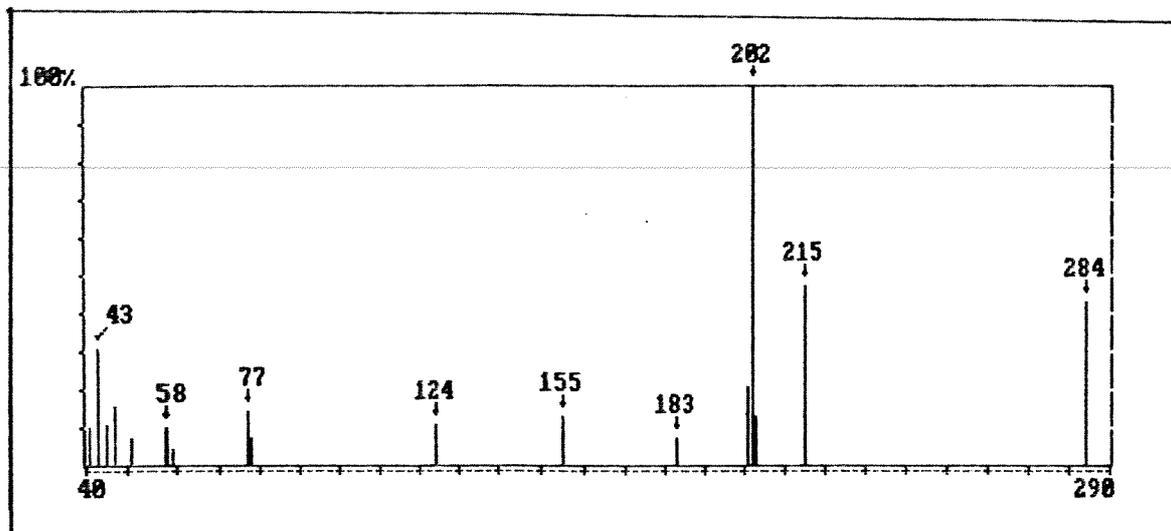
Expansões do Espectro E. 39



E. 40- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 68

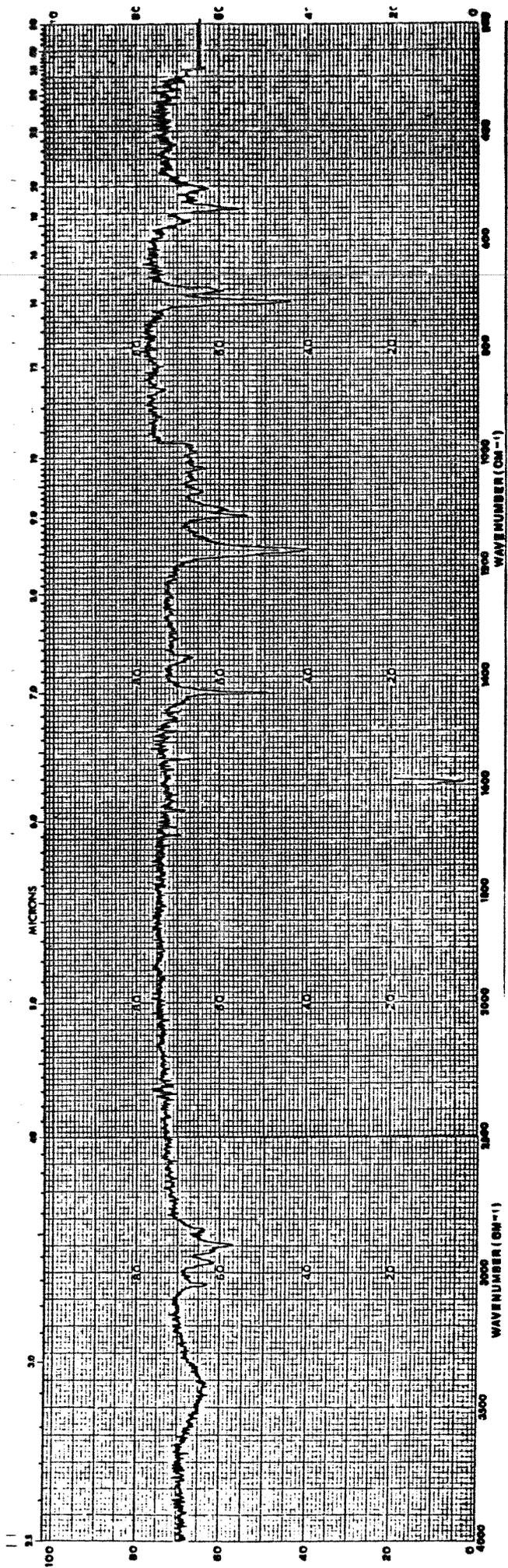


E. 40- Espectro de DEPT composto 68

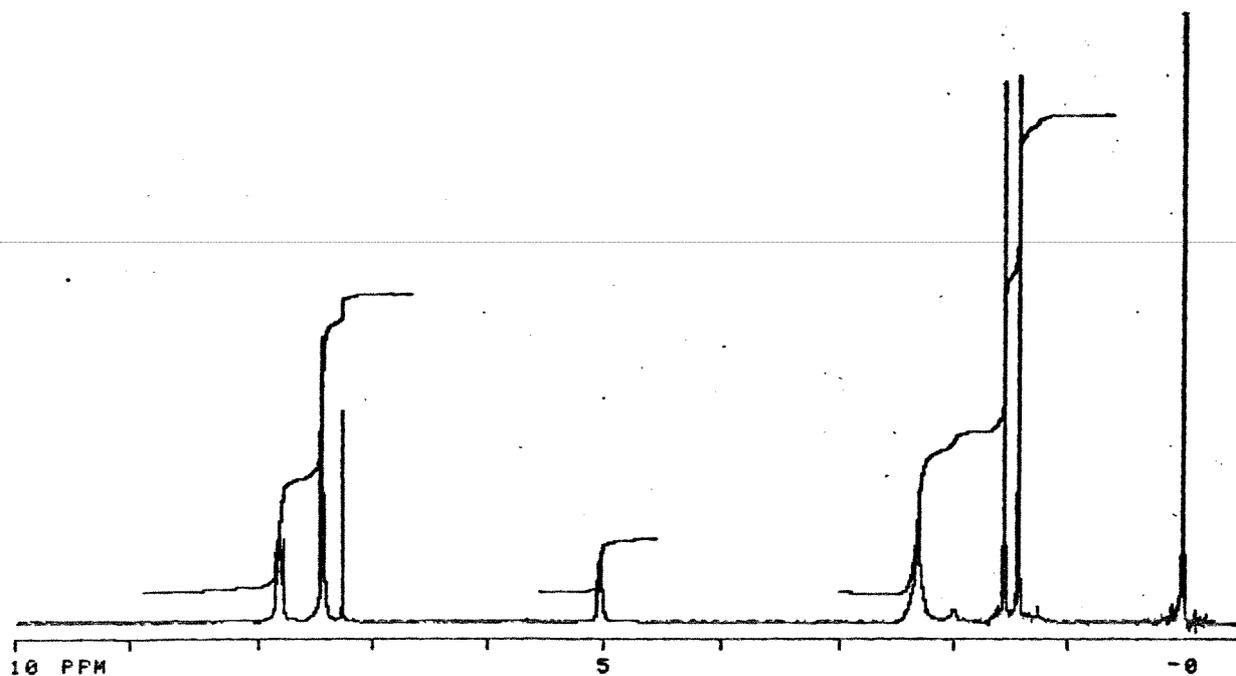


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
41.00	41.0	10.00	59.00	59.0	4.00	201.00	201.0	21.00
43.00	43.0	31.00	77.00	77.0	14.00	202.00	202.0	100.00
45.00	45.0	11.00	78.00	78.0	7.00	203.00	203.0	13.00
47.00	47.0	16.00	124.00	124.0	11.00	215.00	215.0	47.00
51.00	51.0	7.00	155.00	155.0	13.00	284.00	284.0	43.00
58.00	58.0	10.00	183.00	183.0	7.00			

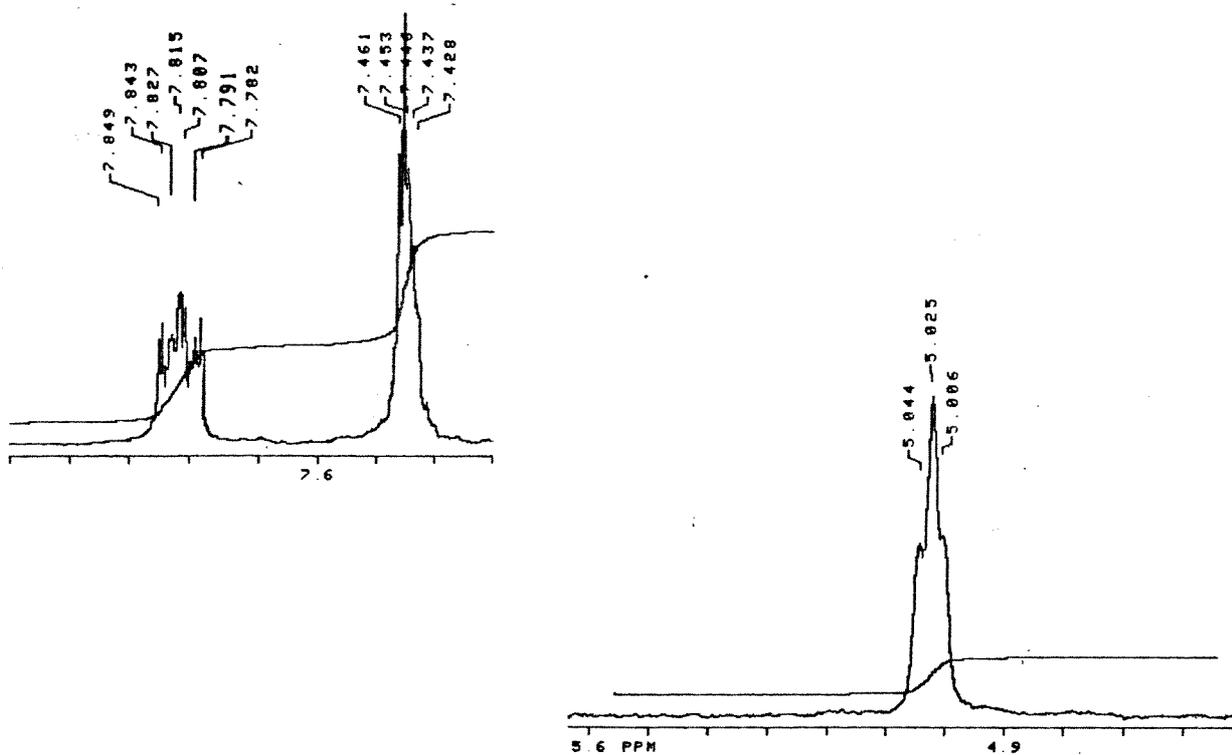
E. 41- Espectro de Massa, composto 68



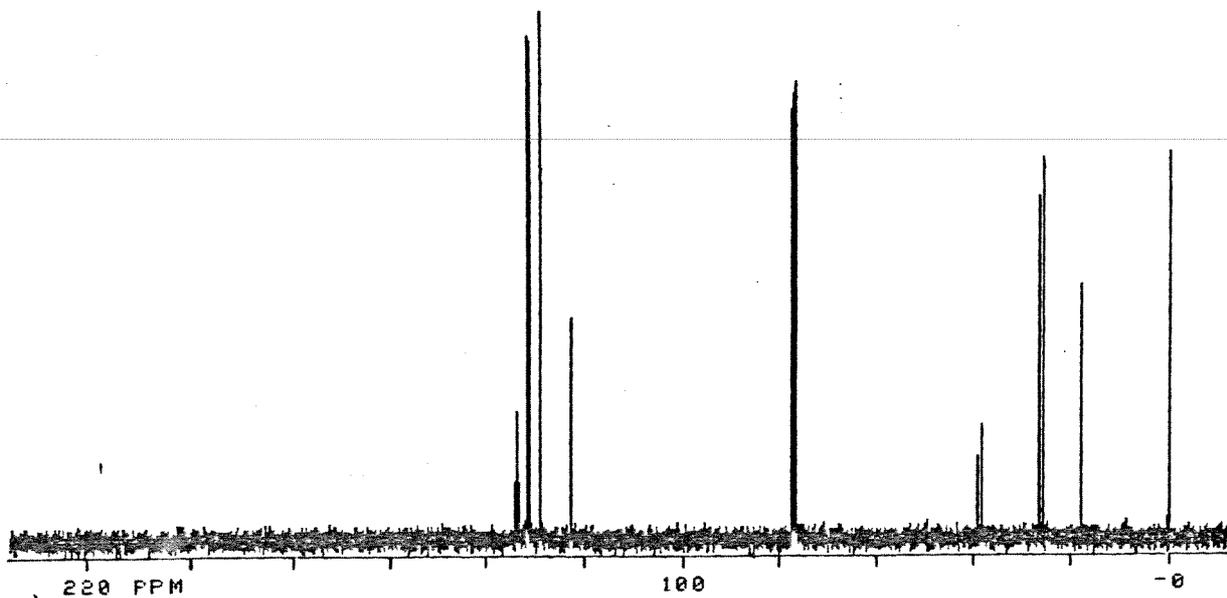
E. 42- Espectro de I.V. (KBr) composto 67



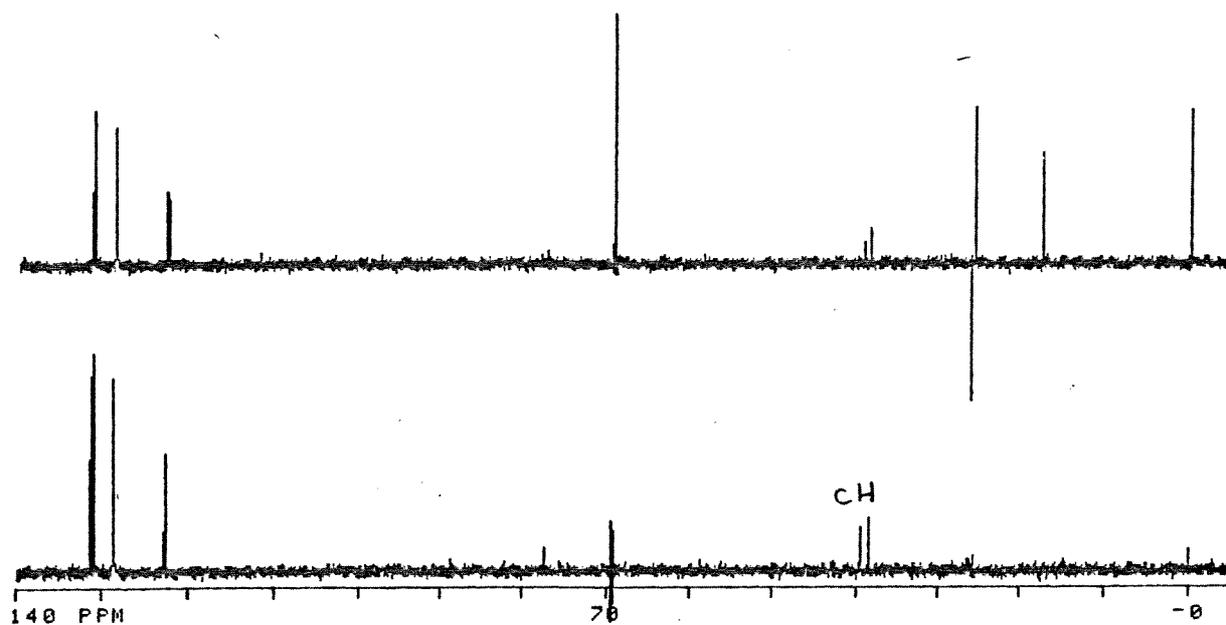
E. 43- Espectro R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃) composto 67



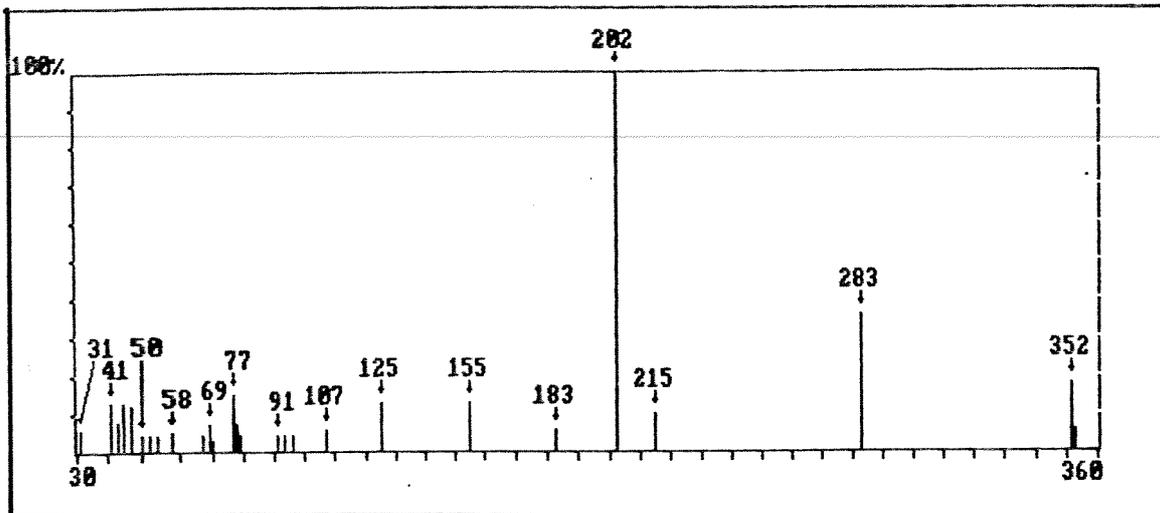
Expansão E.43 composto 67



E. 44- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 67

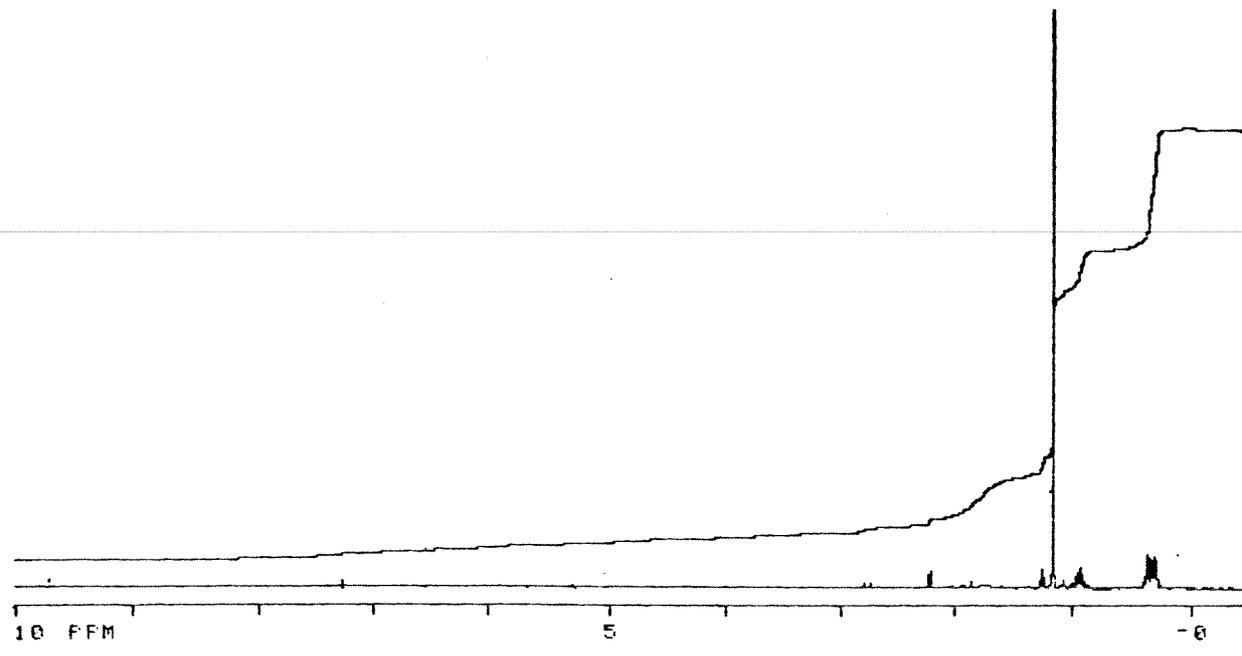


E. 44- Espectro de DEPT composto 67

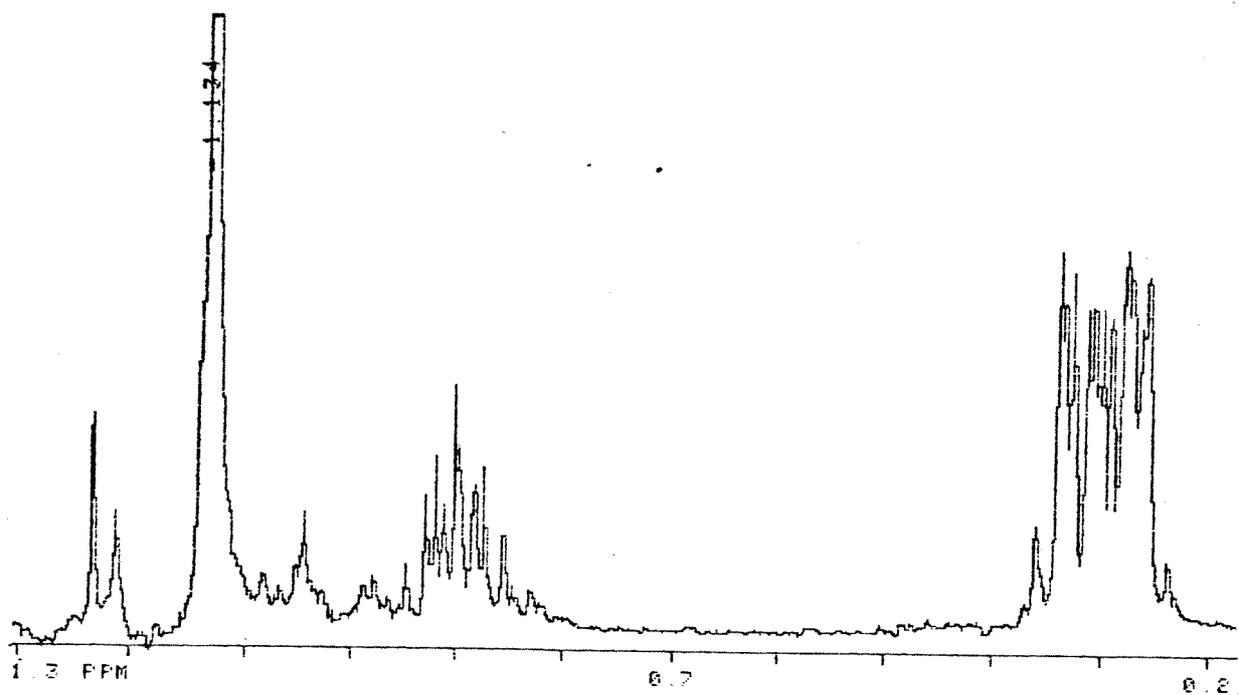


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
31.00	31.0	6.00	67.00	67.0	4.00	107.00	107.0	6.00
41.00	41.0	13.00	69.00	69.0	7.00	125.00	125.0	13.00
43.00	43.0	8.00	70.00	70.0	3.00	155.00	155.0	13.00
45.00	45.0	13.00	77.00	77.0	15.00	183.00	183.0	6.00
47.00	47.0	12.00	78.00	78.0	7.00	202.00	202.0	100.00
50.00	50.0	4.00	79.00	79.0	4.00	215.00	215.0	10.00
52.00	52.0	4.00	91.00	91.0	4.00	283.00	283.0	36.00
54.00	54.0	4.00	93.00	93.0	4.00	352.00	352.0	18.00
58.00	58.0	5.00	96.00	96.0	4.00	353.00	353.0	6.00

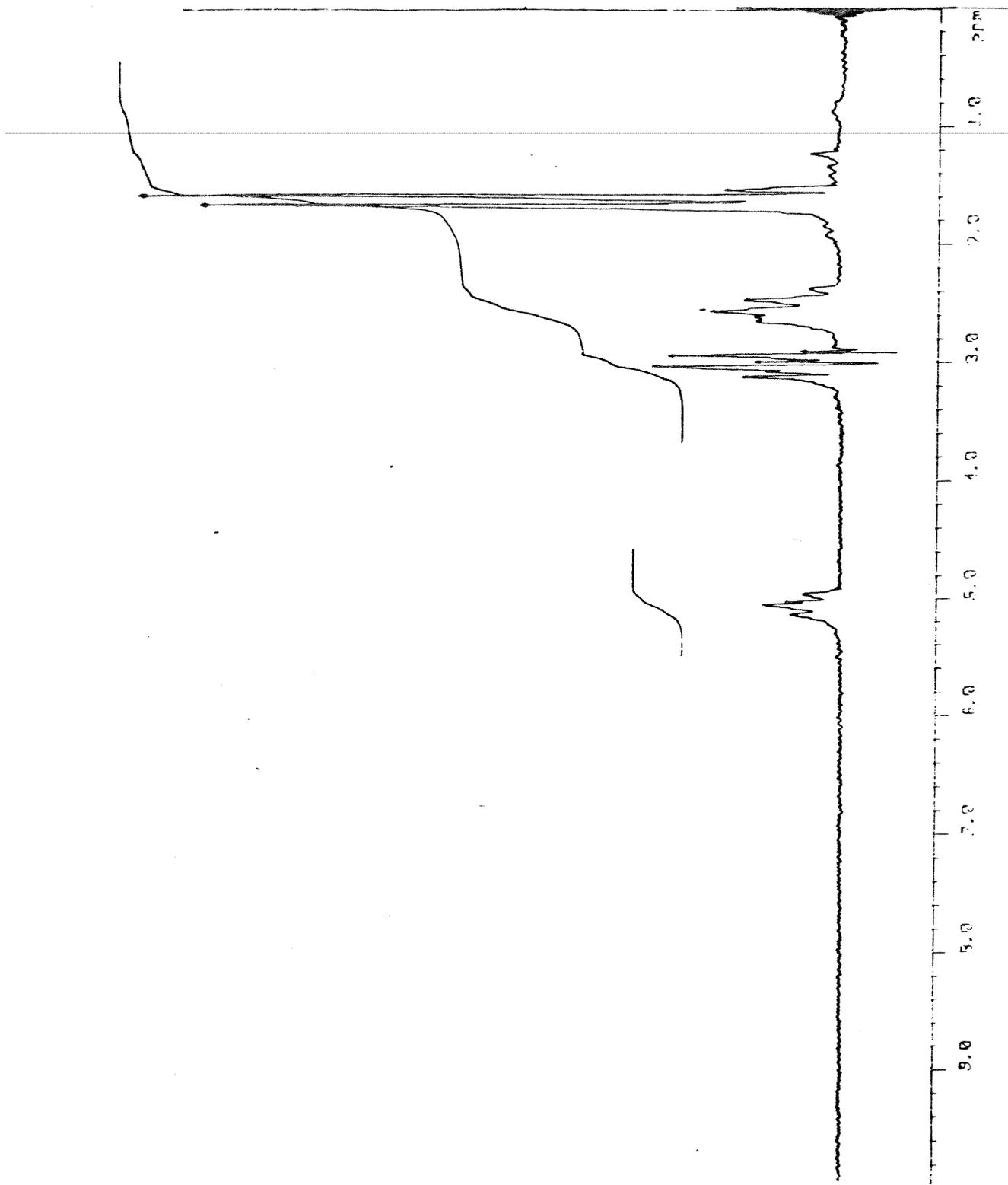
E. 45- Espectro de Massa, composto 67



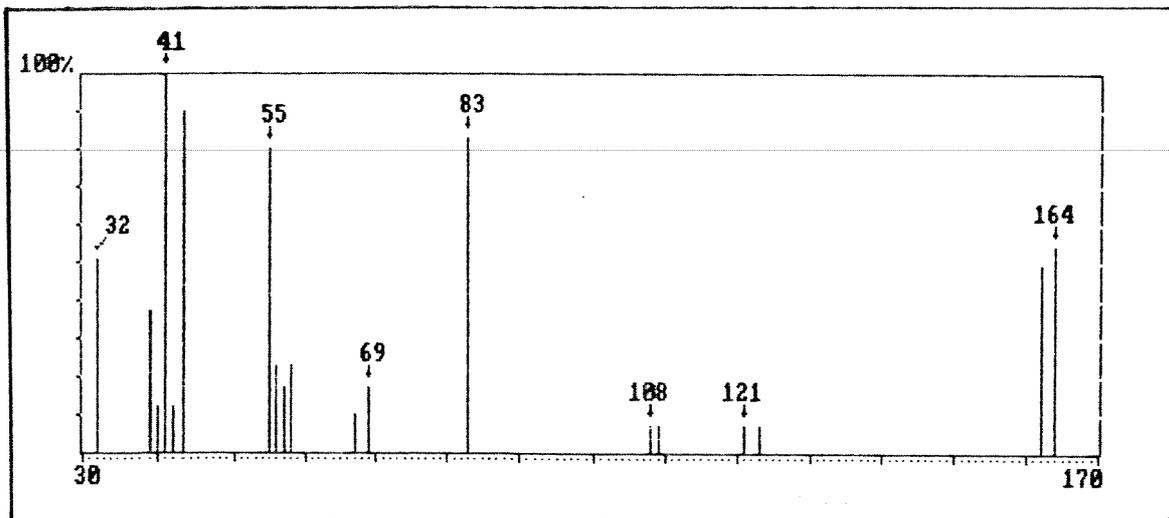
E. 46- Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 70



Expansões do espectro E.46.

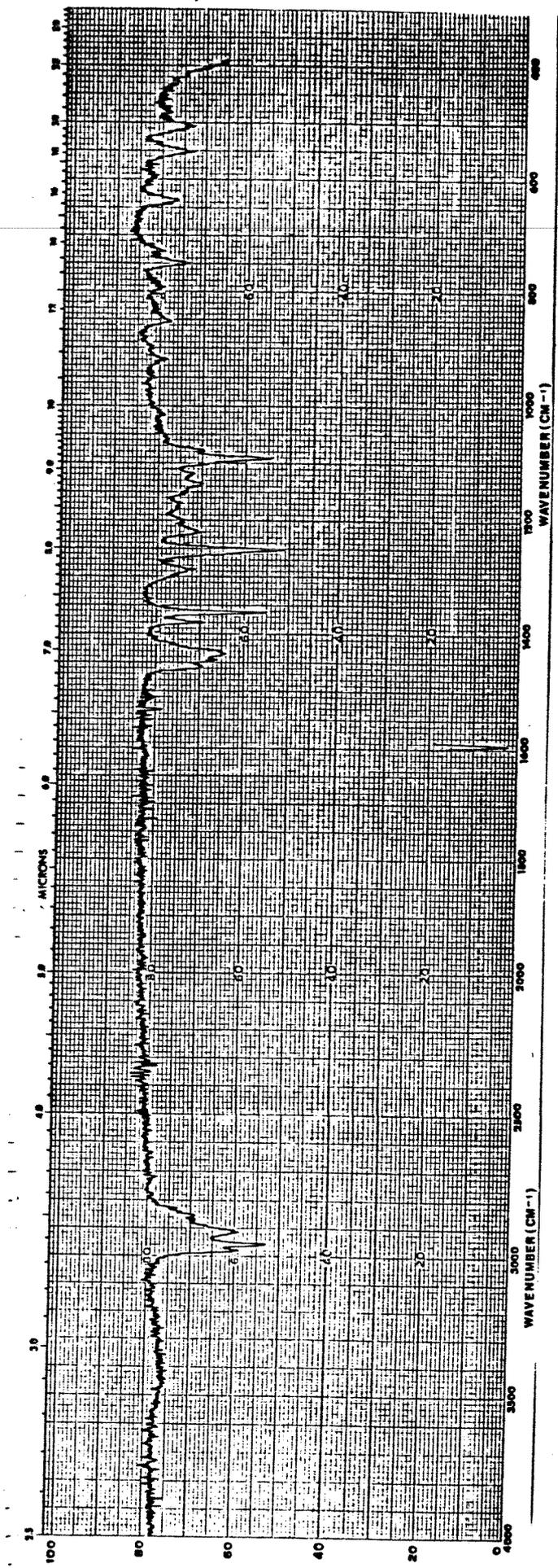


E. 47- Espectro de R.M.N. ^1H (80 MHz, CCl_4) composto 71

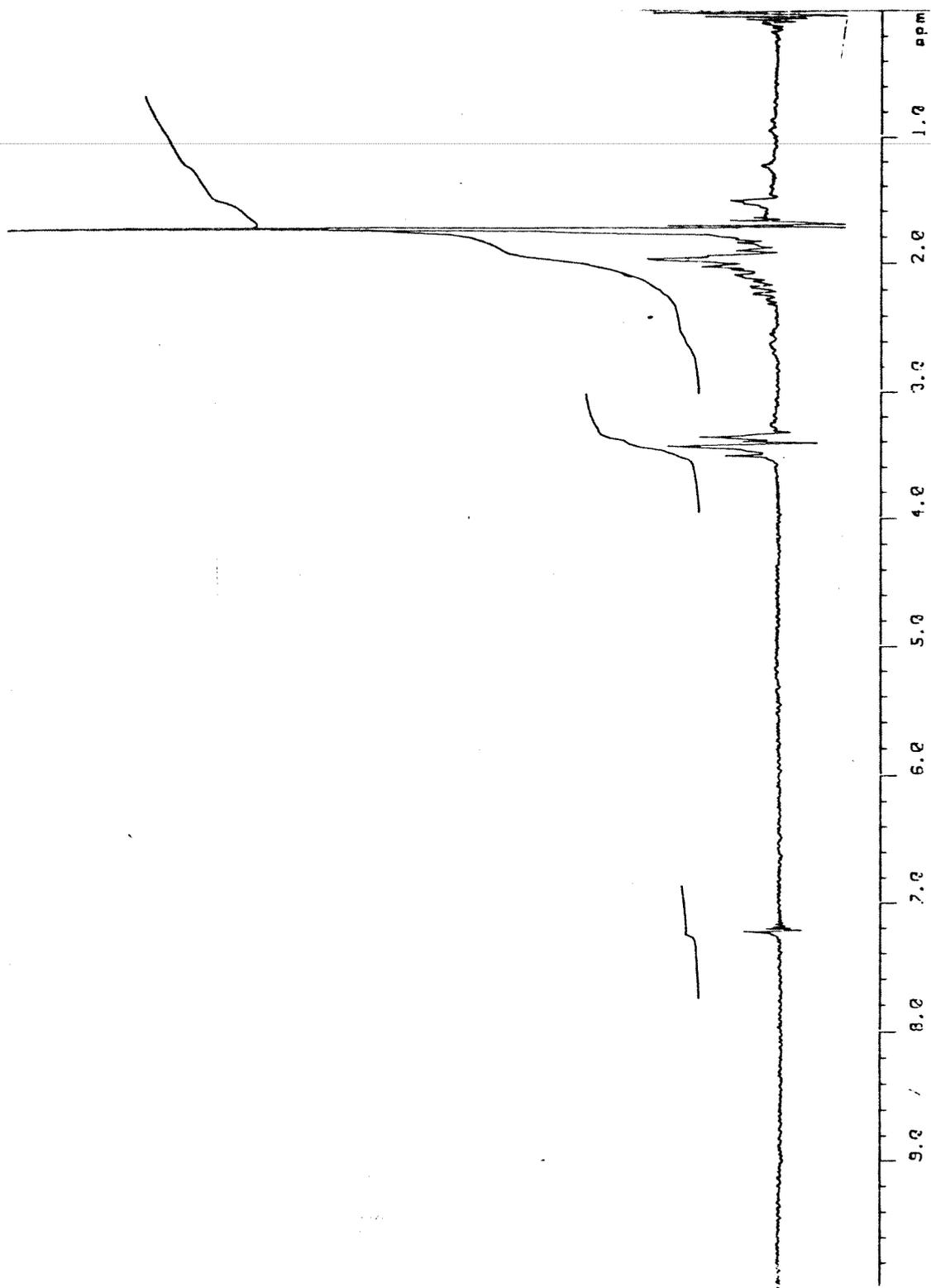


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
32.00	32.0	51.00	56.00	56.0	23.00	109.00	109.0	7.00
39.00	39.0	37.00	57.00	57.0	17.00	121.00	121.0	7.00
40.00	40.0	12.00	58.00	58.0	23.00	123.00	123.0	7.00
41.00	41.0	100.00	67.00	67.0	10.00	162.00	162.0	49.00
42.00	42.0	12.00	69.00	69.0	17.00	164.00	164.0	54.00
43.00	43.0	90.00	83.00	83.0	83.00			
55.00	55.0	80.00	108.00	108.0	7.00			

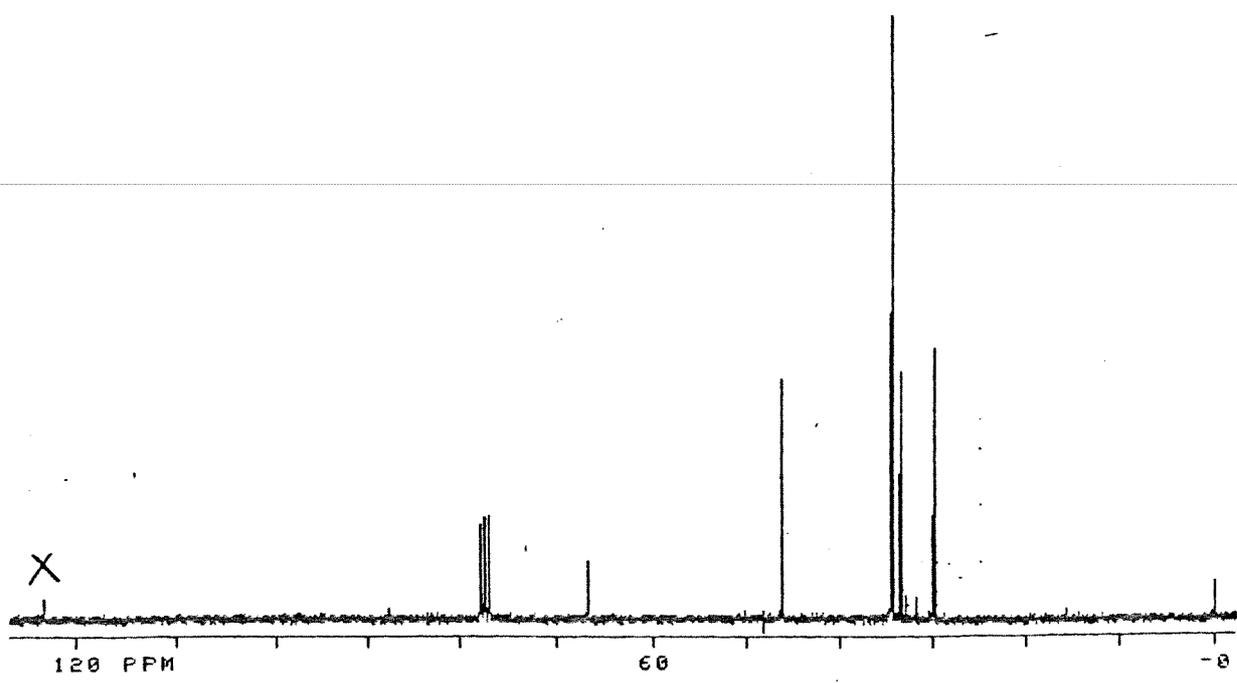
E. 48- Espectro de Massa, composto 71



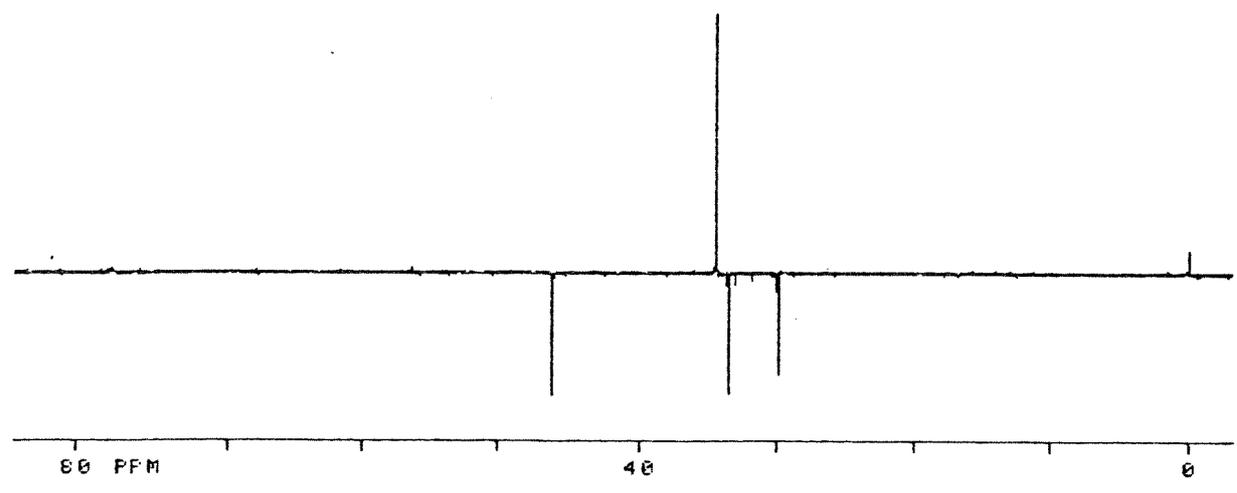
E. 49- Espectro de I.V. (filme) compsto 72



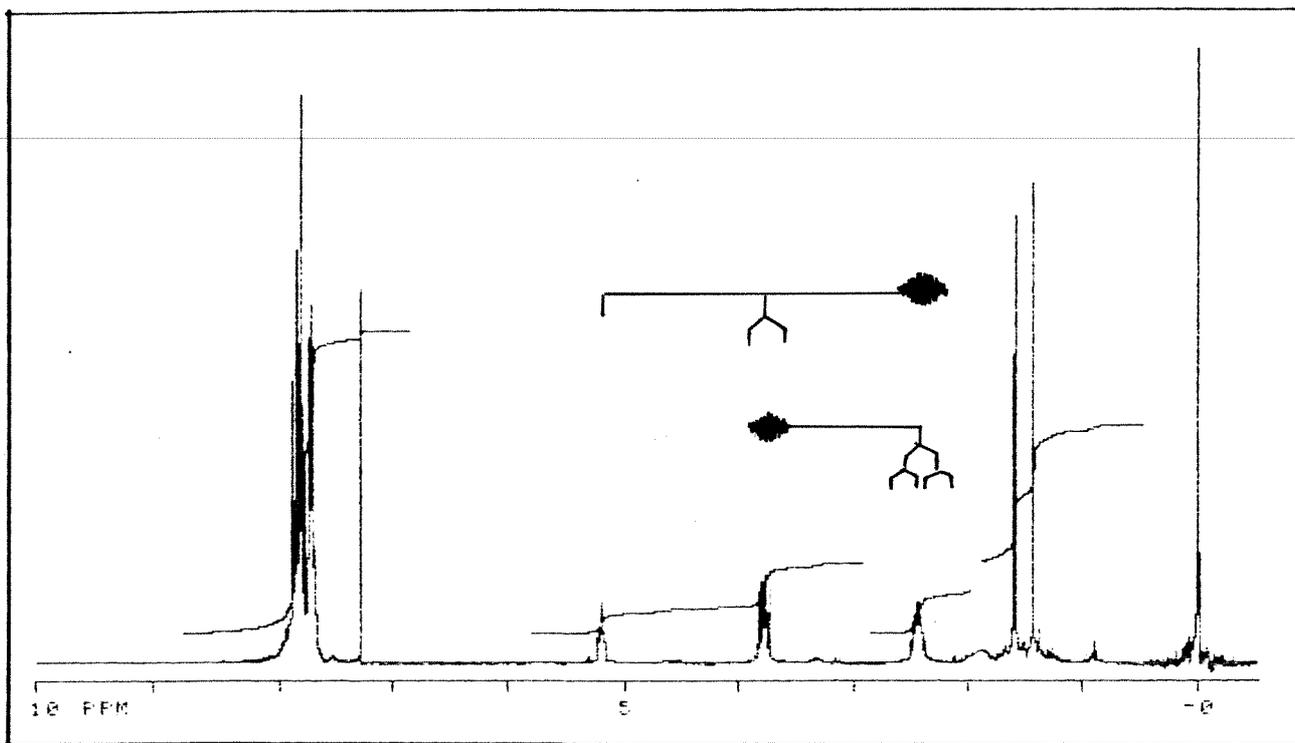
E. 50- Espectro de R.M.N. ^1H (80 MHz, CDCl_3) composto 72



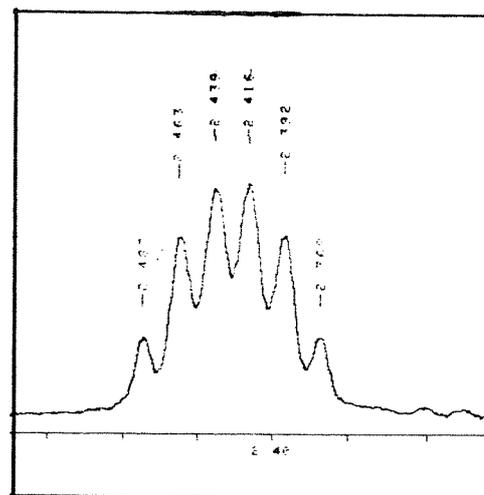
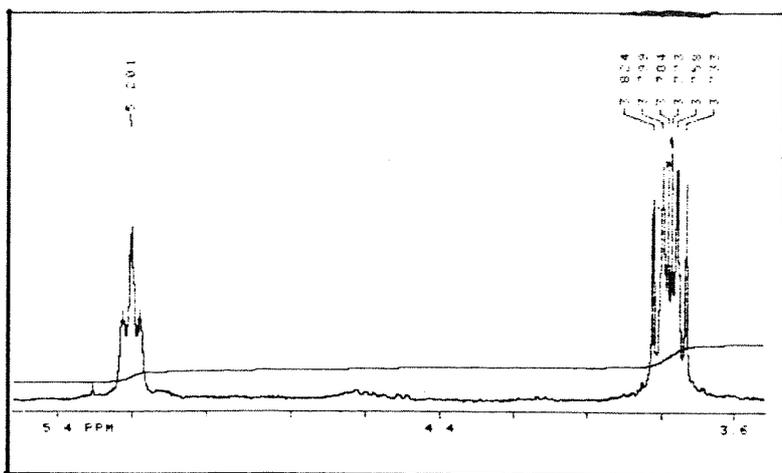
E. 51- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 72



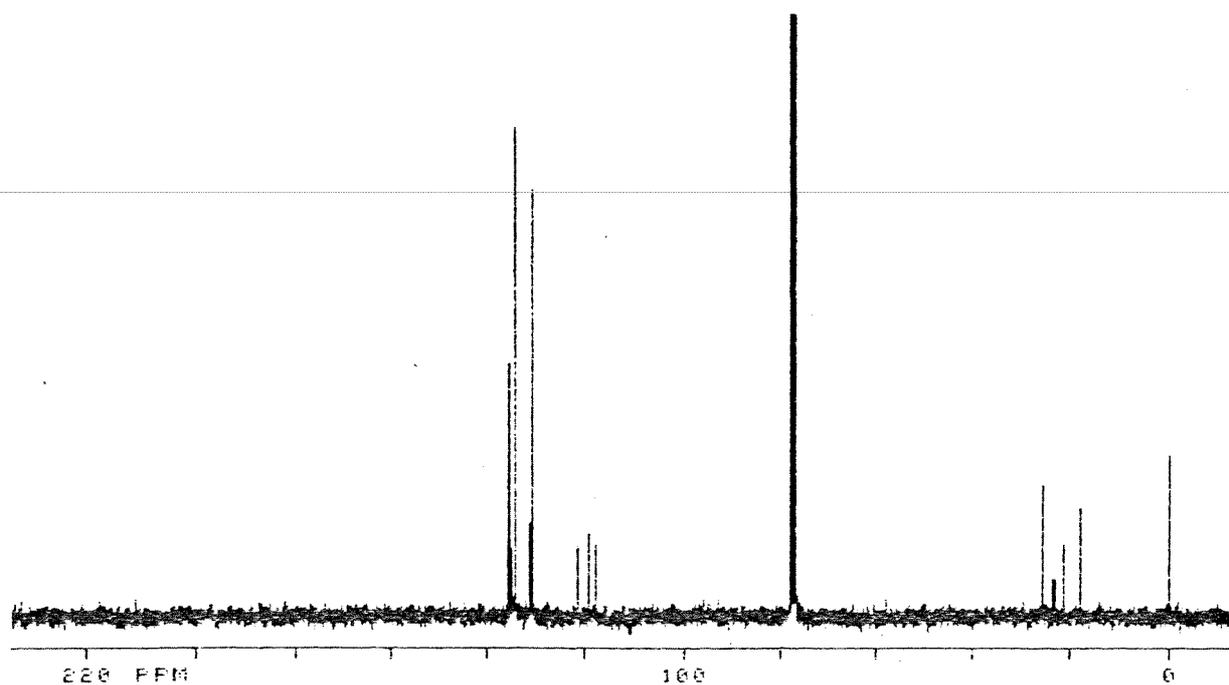
E. 51- Espectro de DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) composto 72



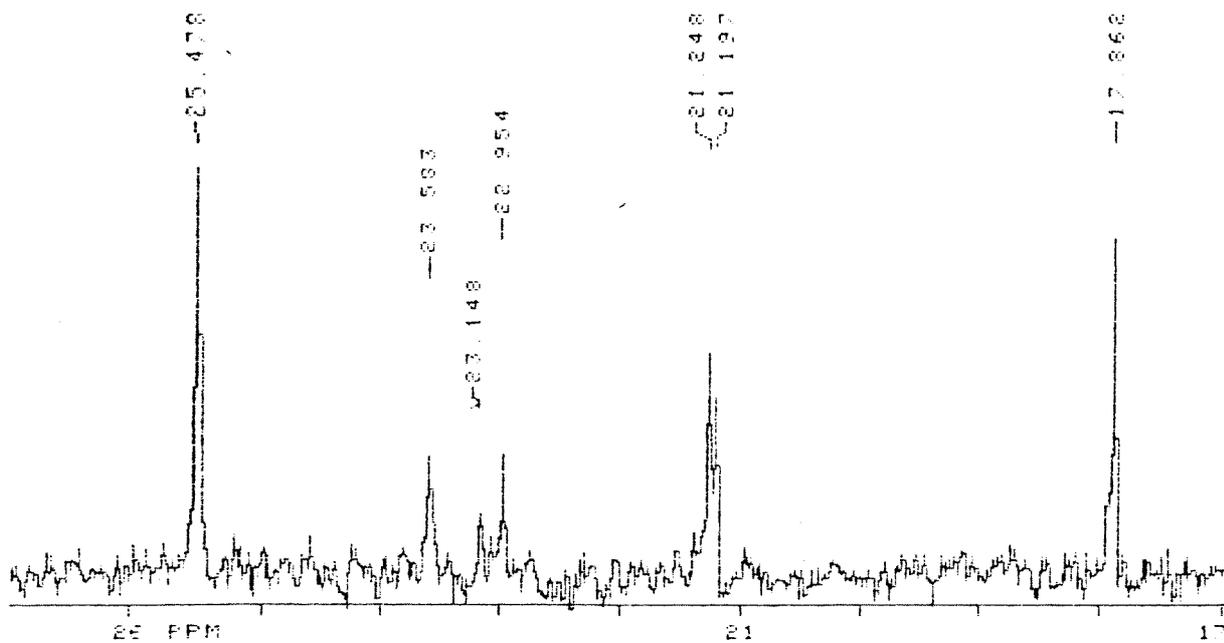
E. 52- Espectro R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3), composto 73



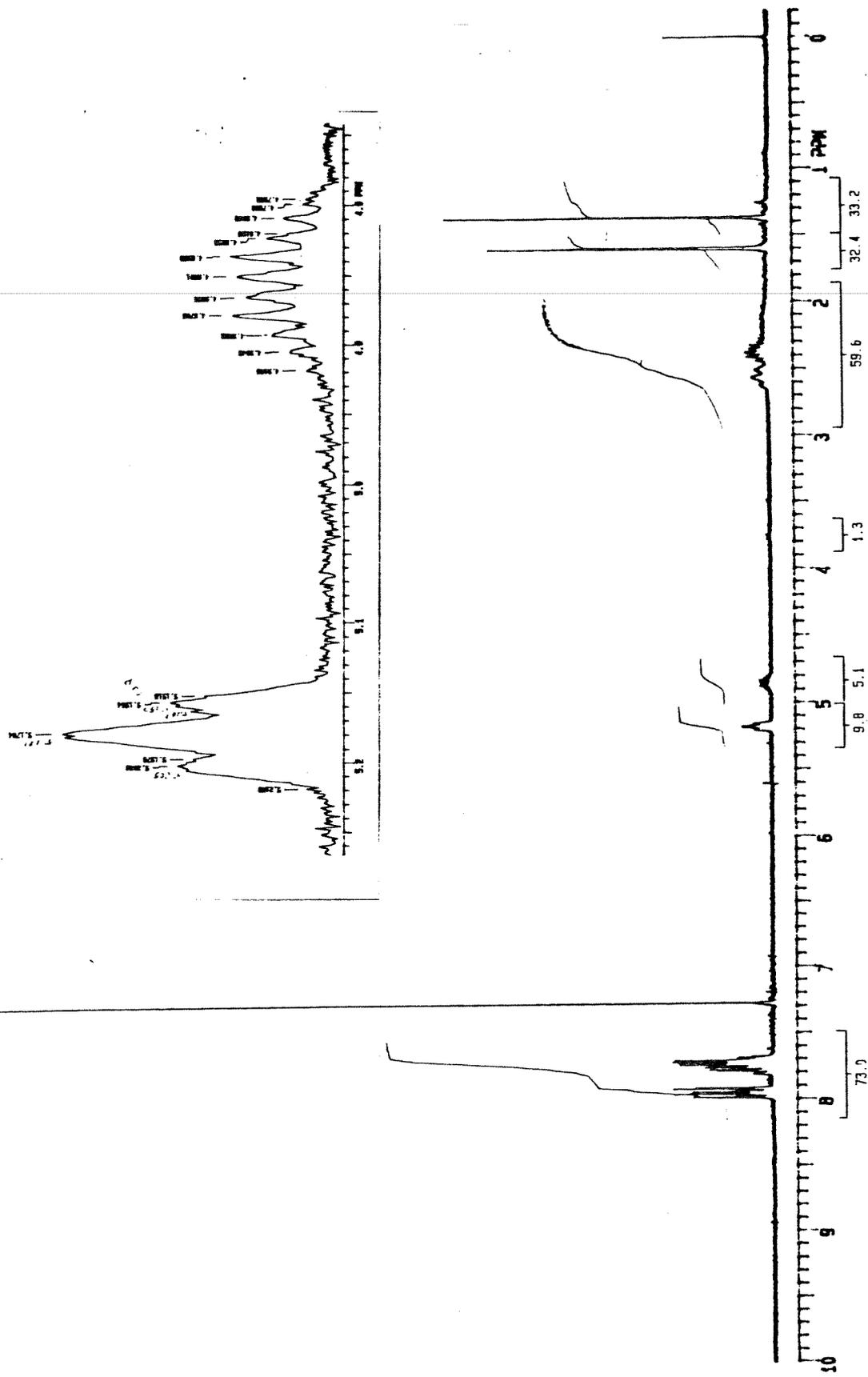
Expansões E. 52, composto 73



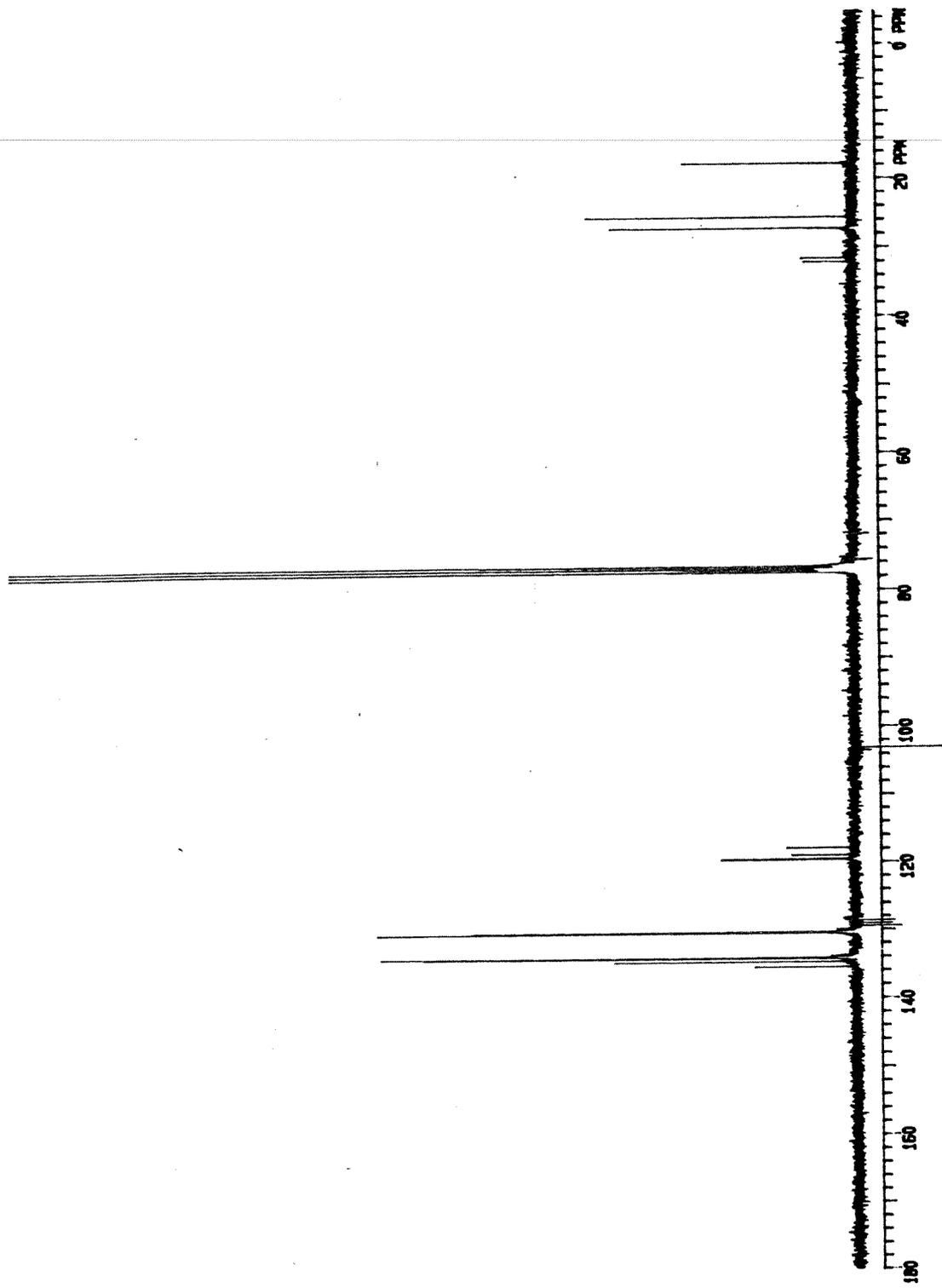
E. 53- Espectro R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3), composto 73



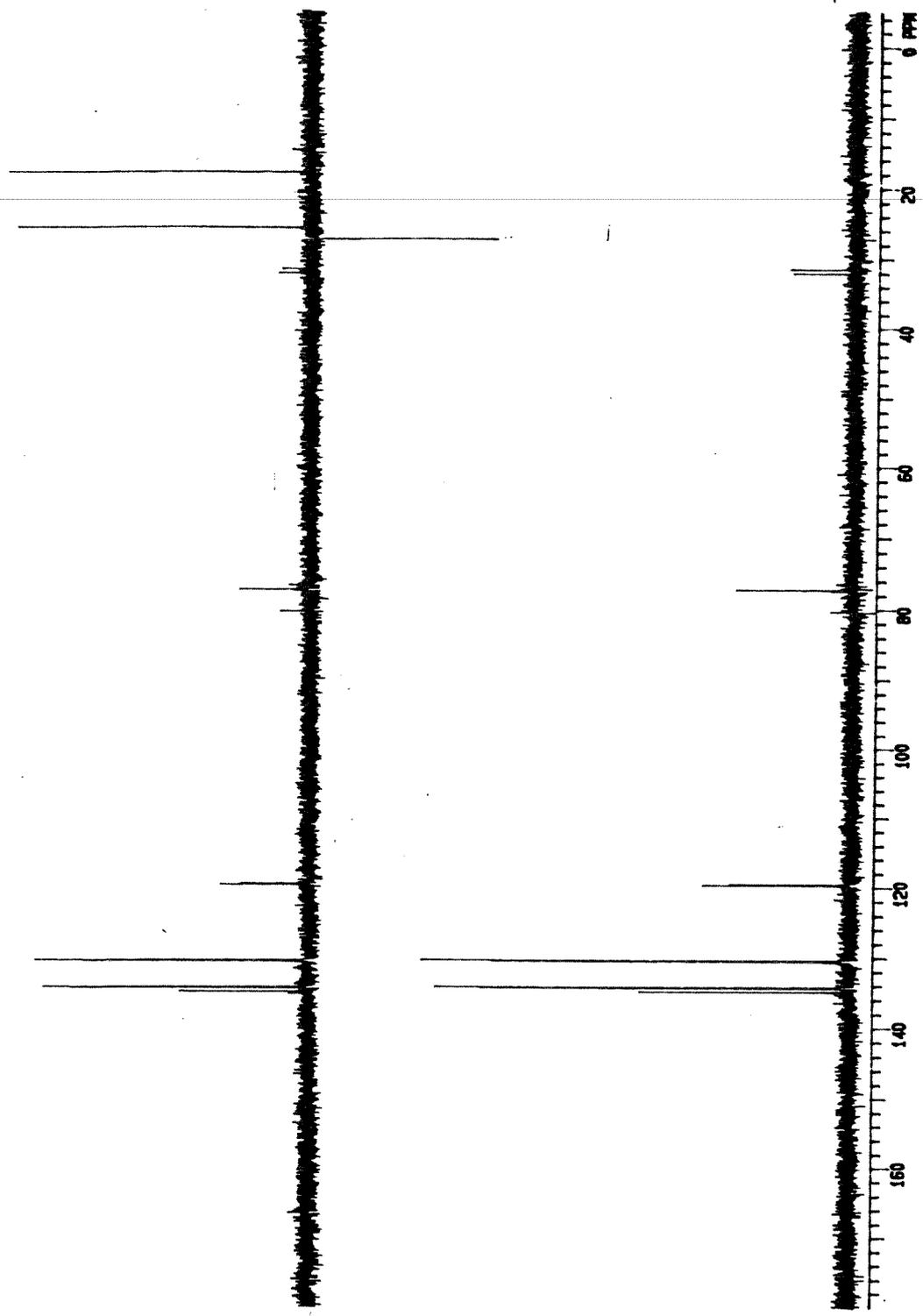
Expansões E. 53, composto 73



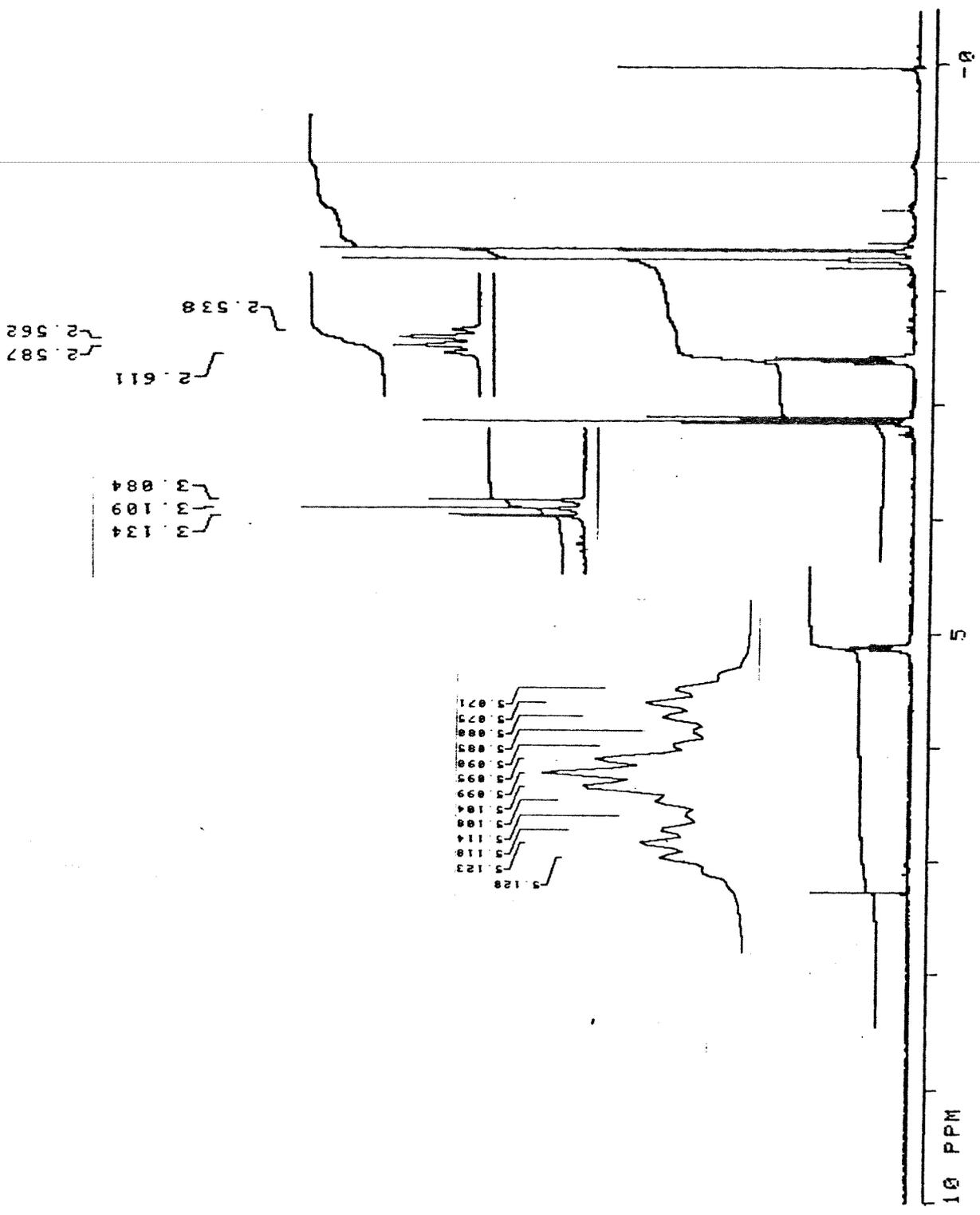
E. 54- Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 74



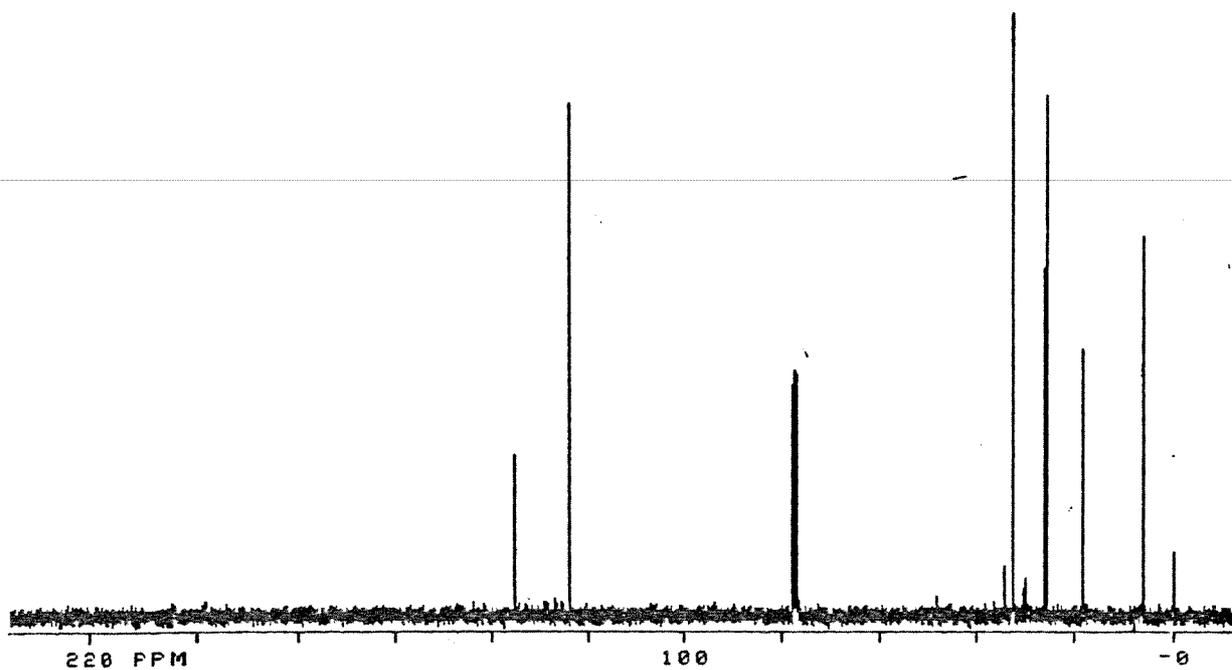
E. 55- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 74



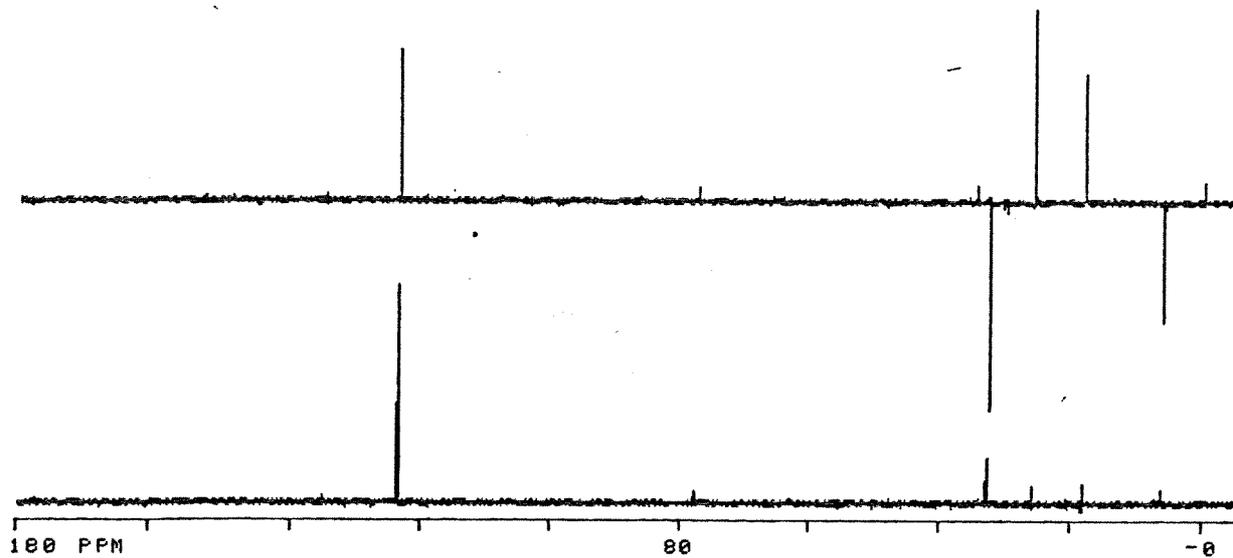
E. 55- Espectro de DEPT (75,5 MHz, CDCl_3) composto 74



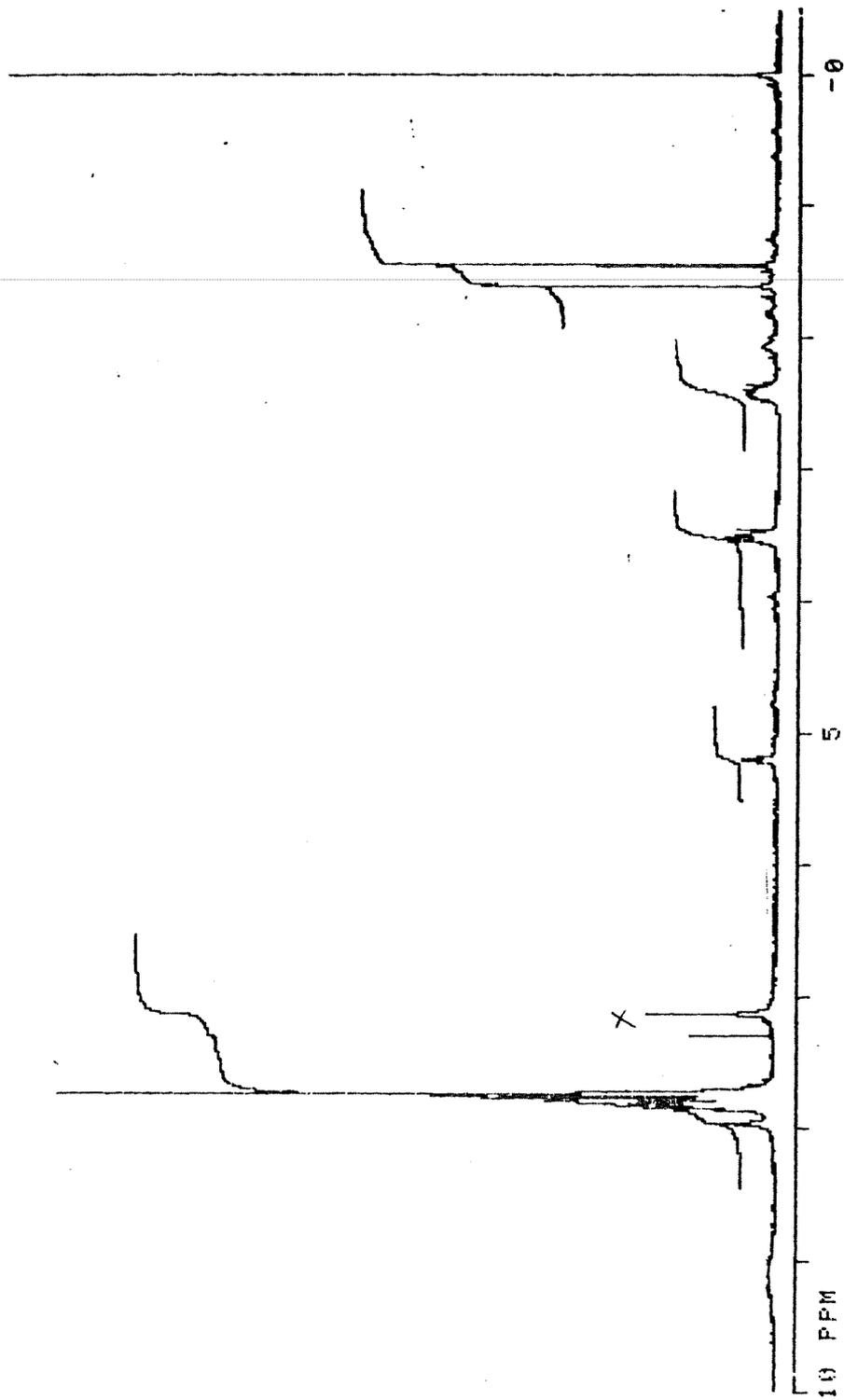
E. 56- Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃) composto 75



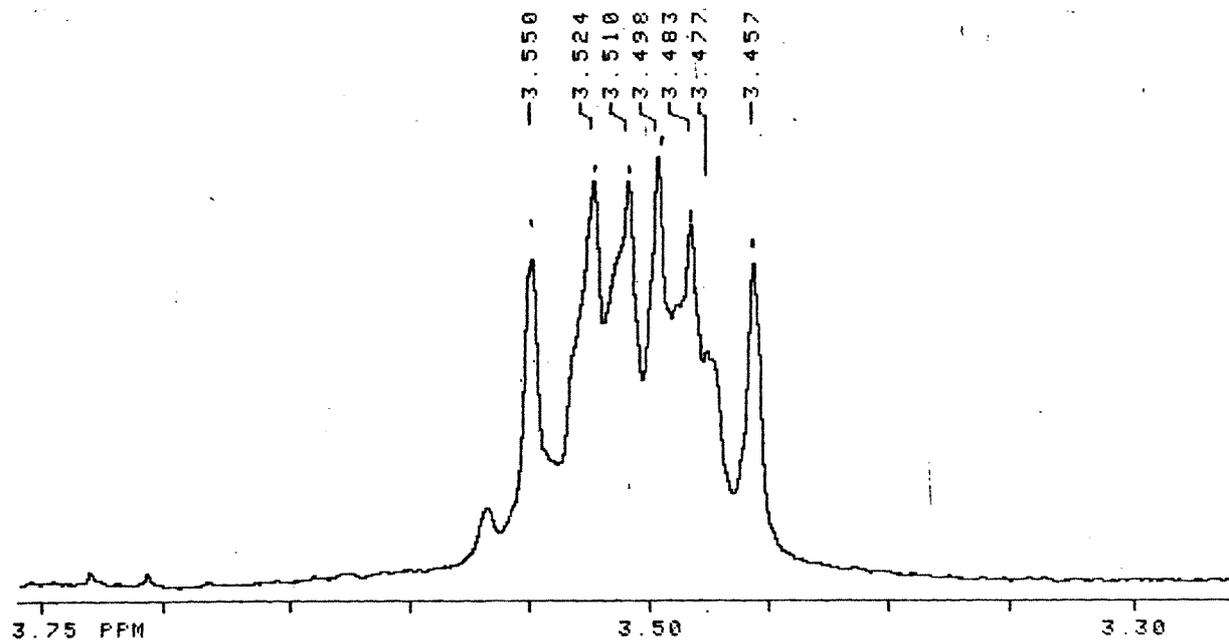
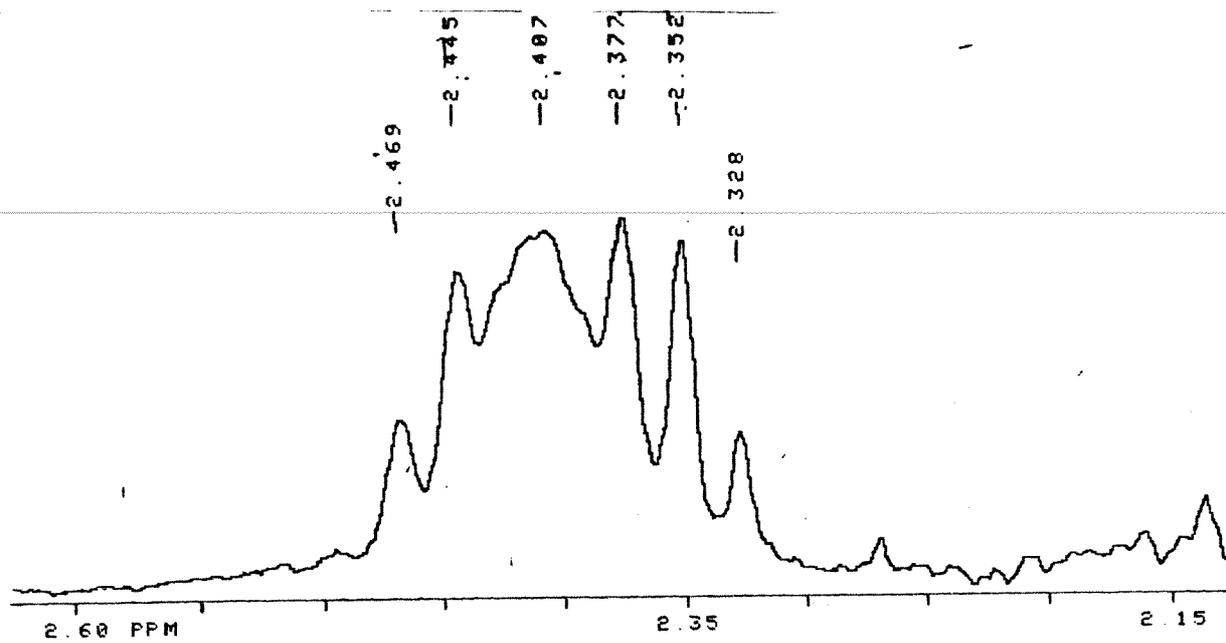
E. 57- Espectro de R.M.N. C (75,5 MHz, CDCl₃) composto 75



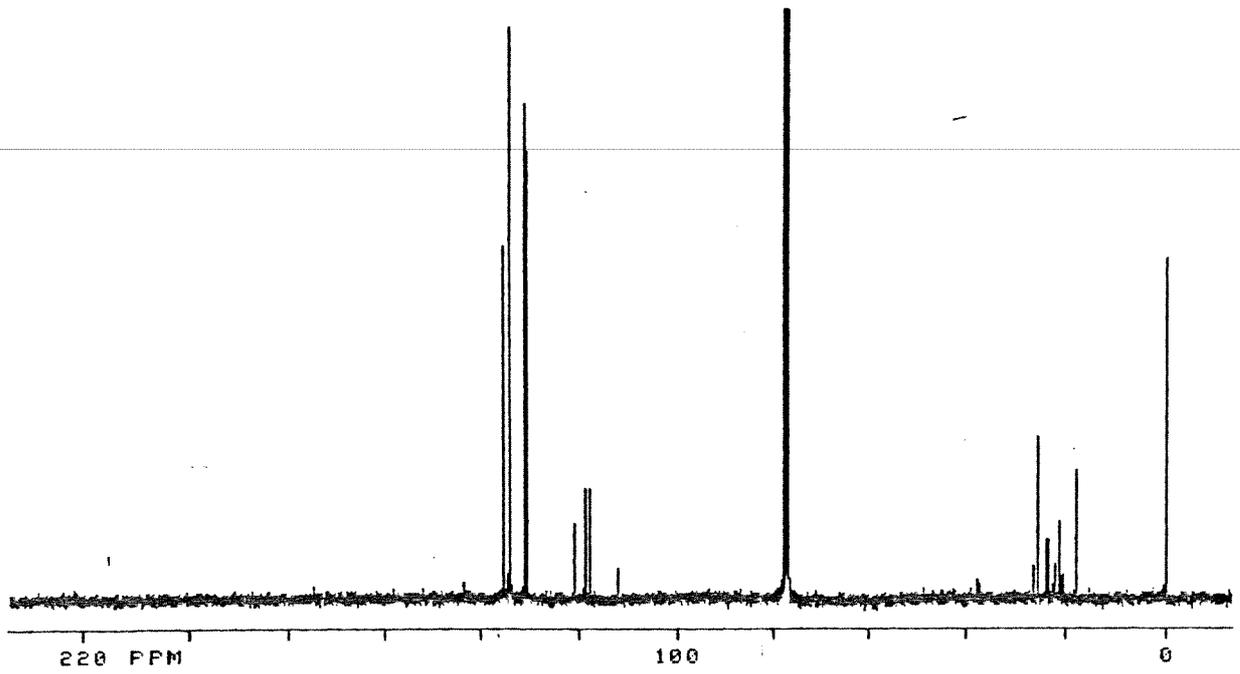
E.57- Espectro de DEPT do composto 75



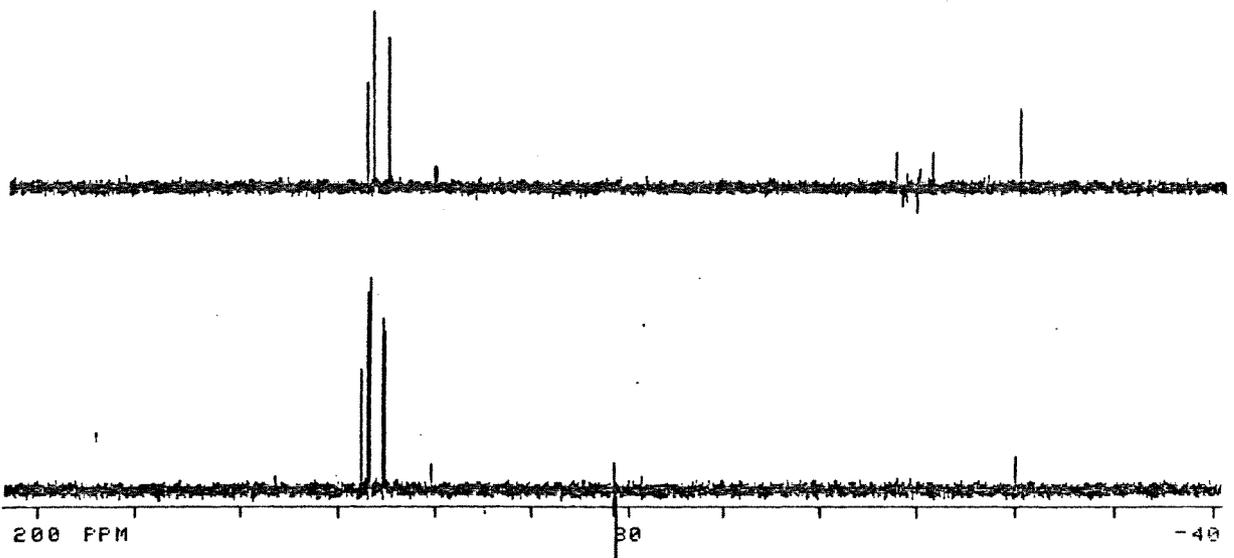
E. 58- Espectro de R.M.N. H (300 MHz, CDCl₃) composto 76



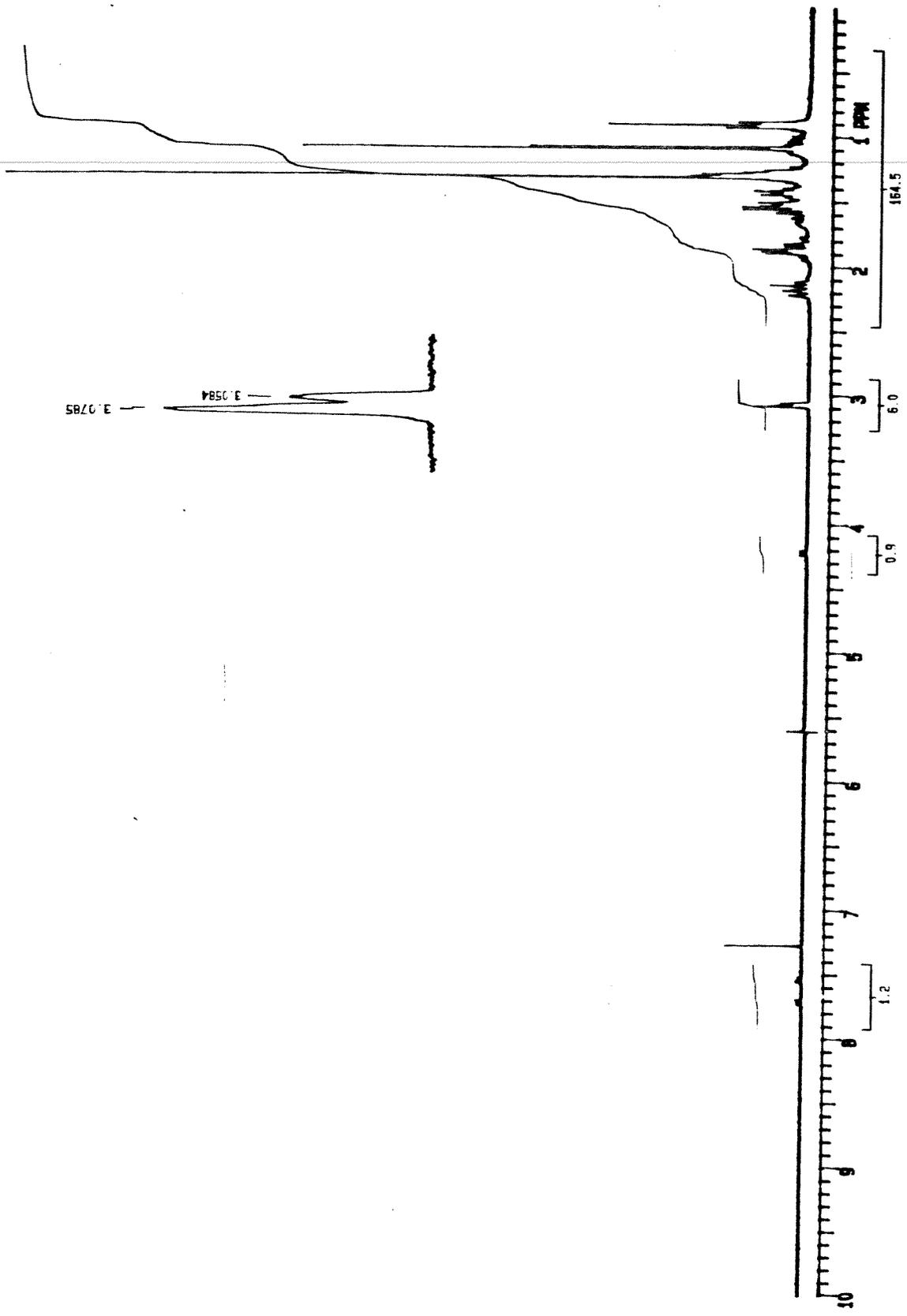
E. 58- Expansões do espectro de R.M.N. H do composto 76



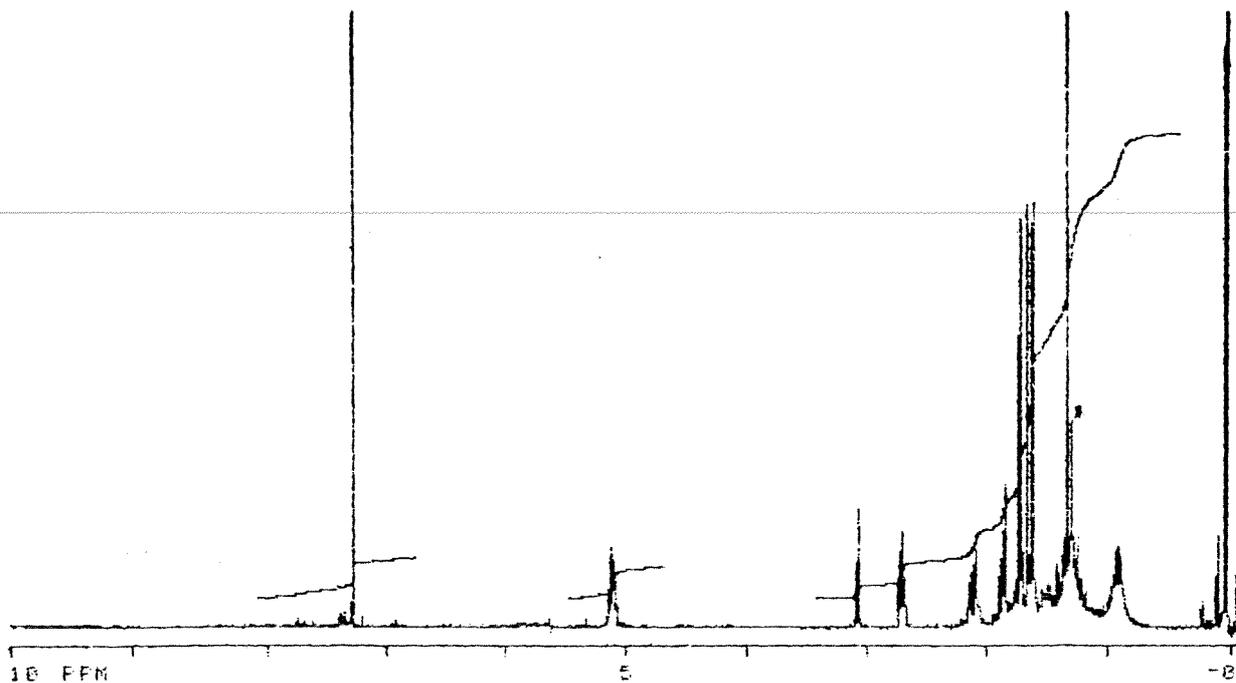
E. 59- Espectro R.M.N. C (75,5 MHz, CDCl₃) composto 76



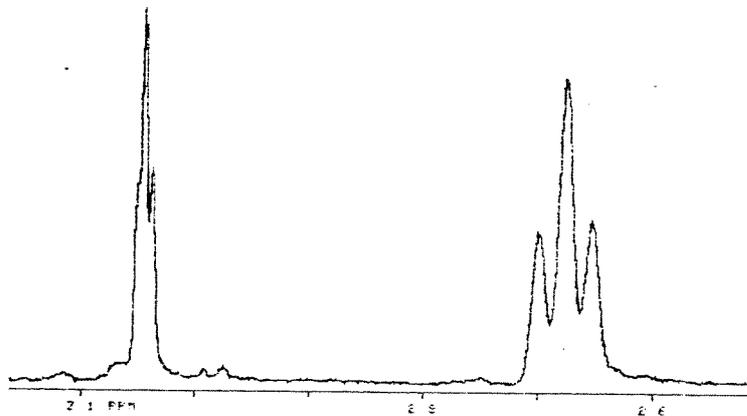
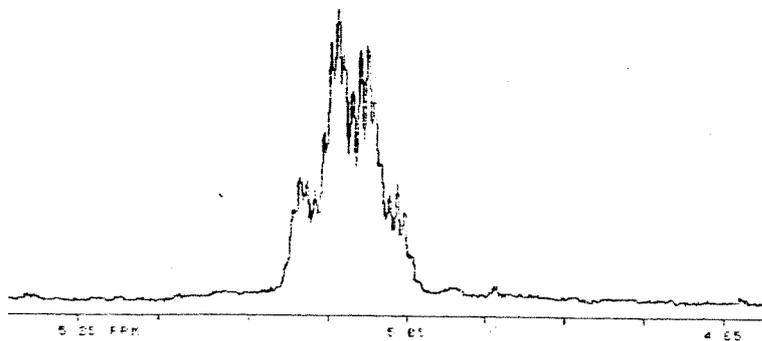
E. 59- Espectro de DEPT composto 76



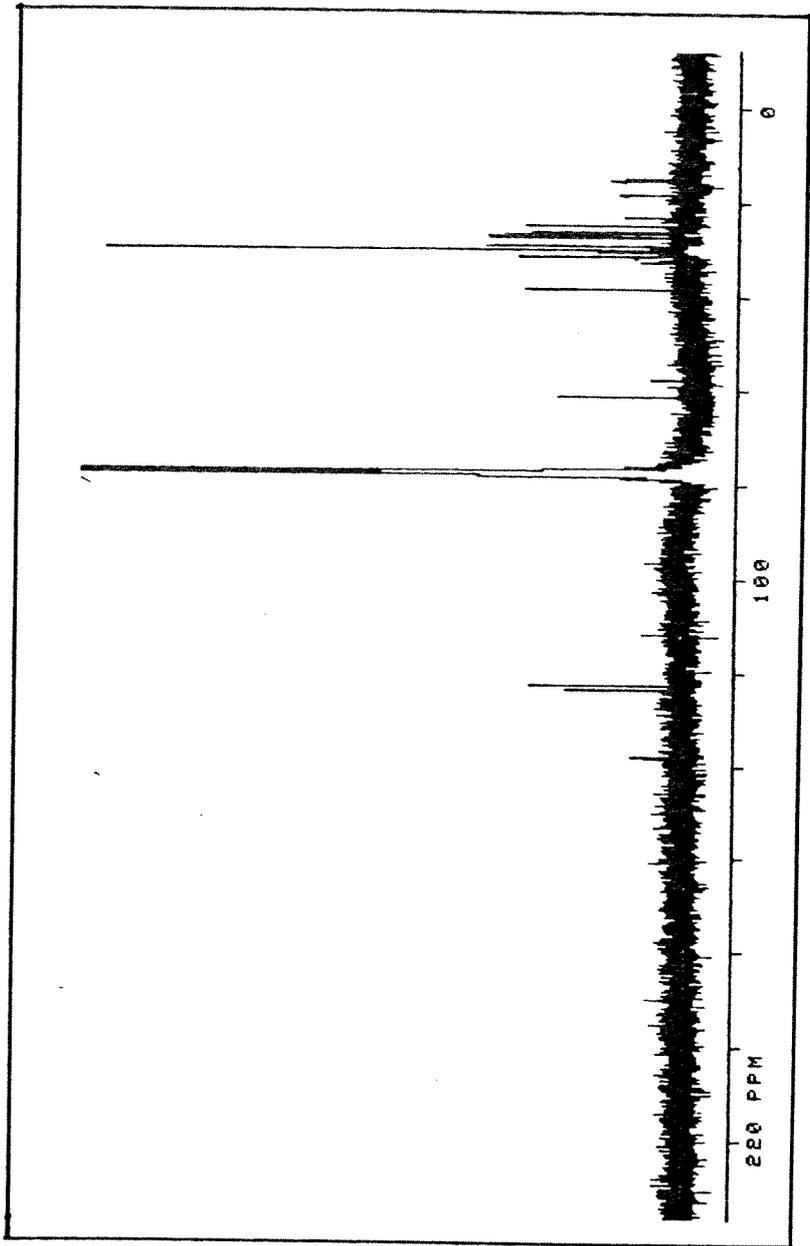
E. 60- Espectro de R.M.N¹H (300 MHz, CDCl₃) adição de n-BuLi



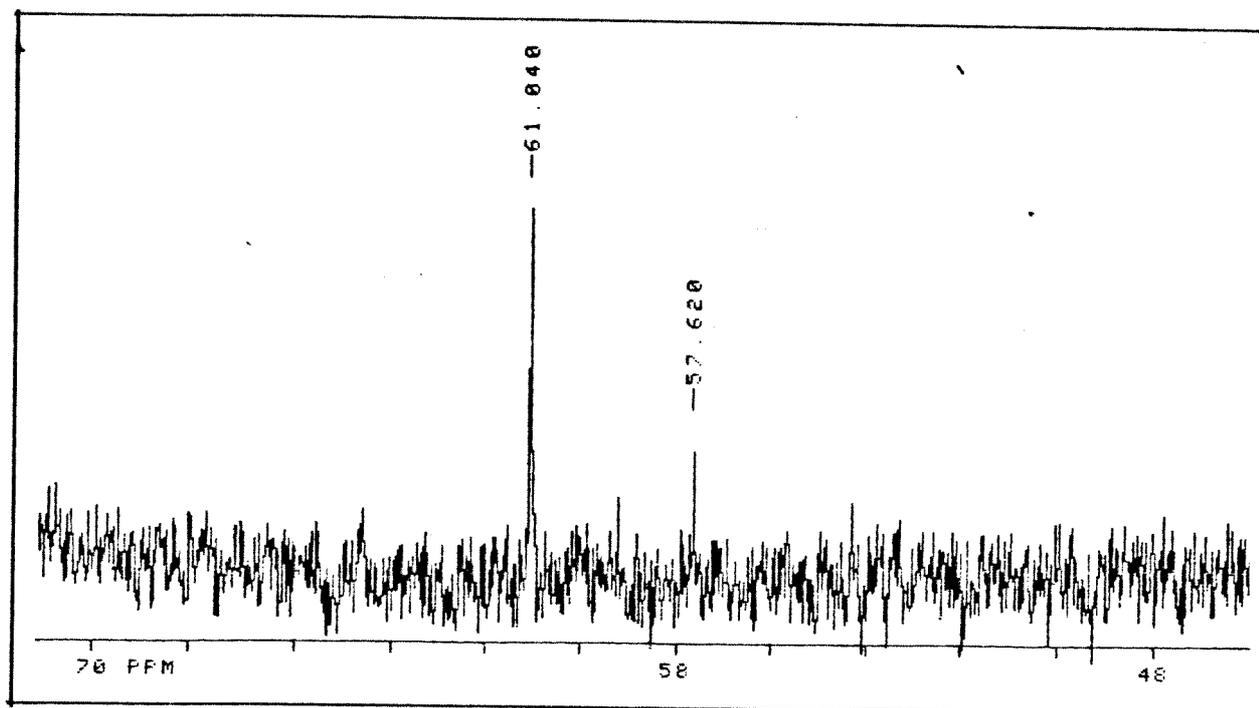
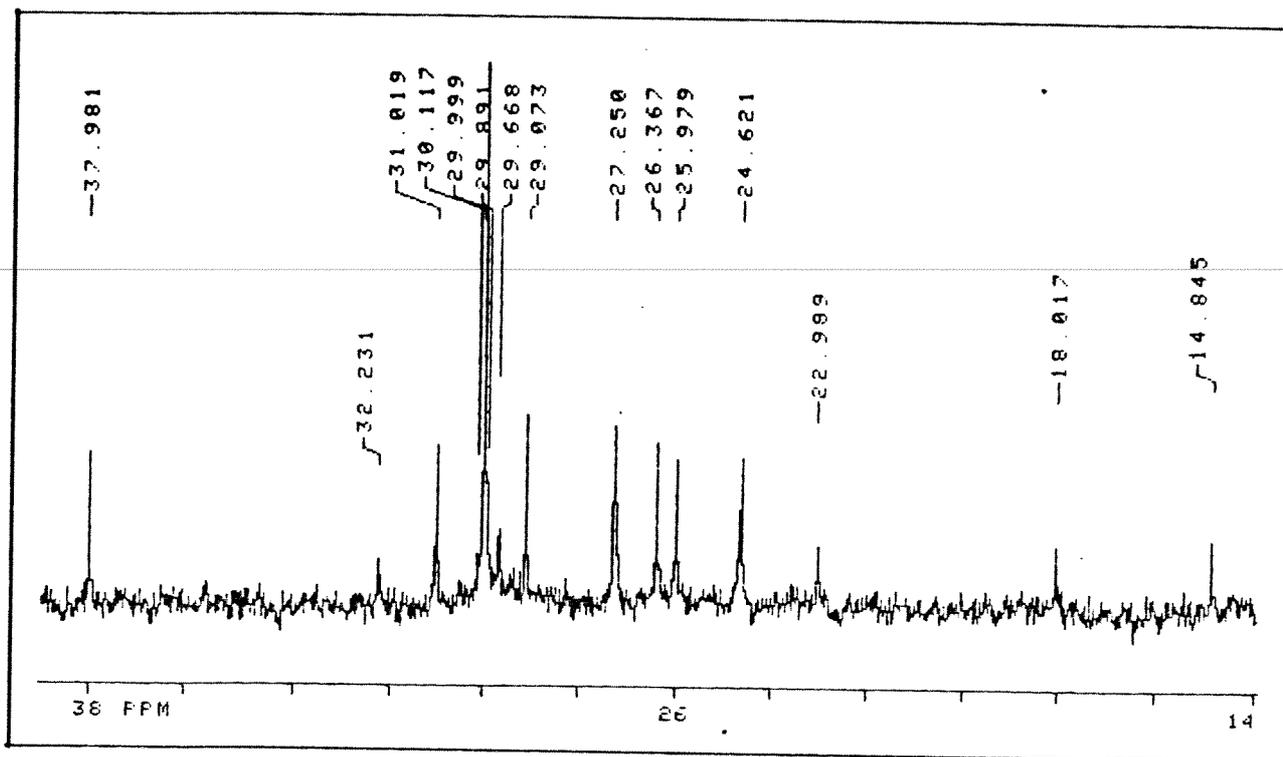
E. 61- Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 78



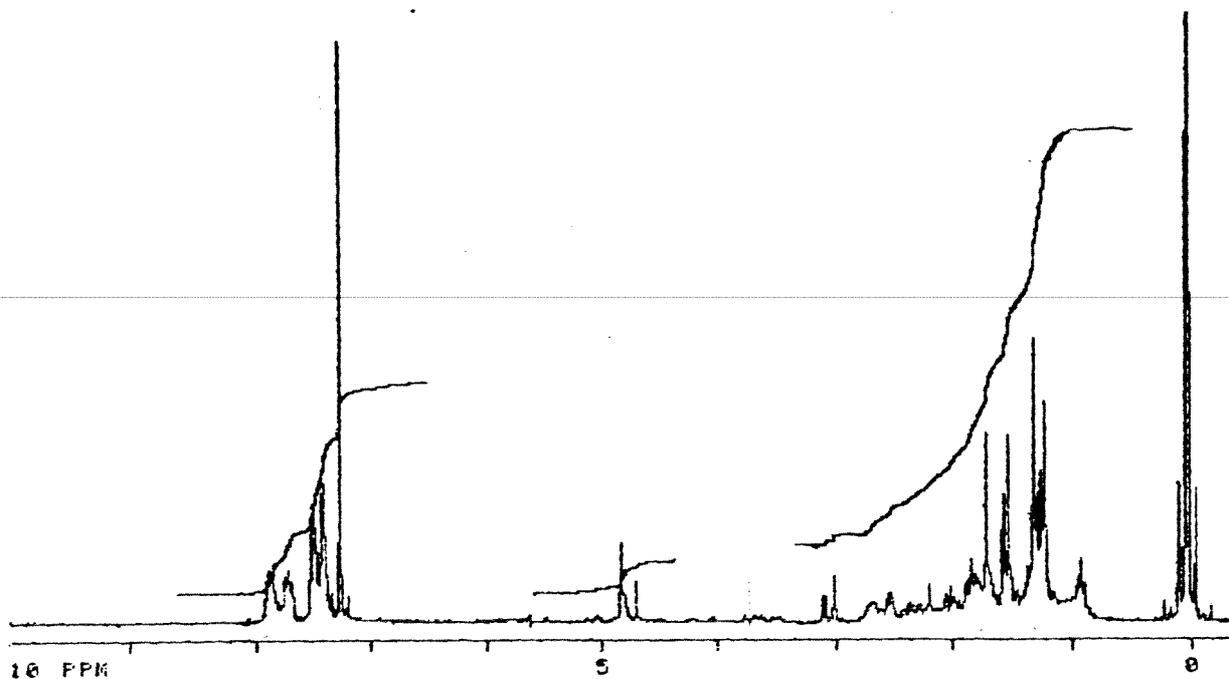
Expansões do espectro E.61, composto 78



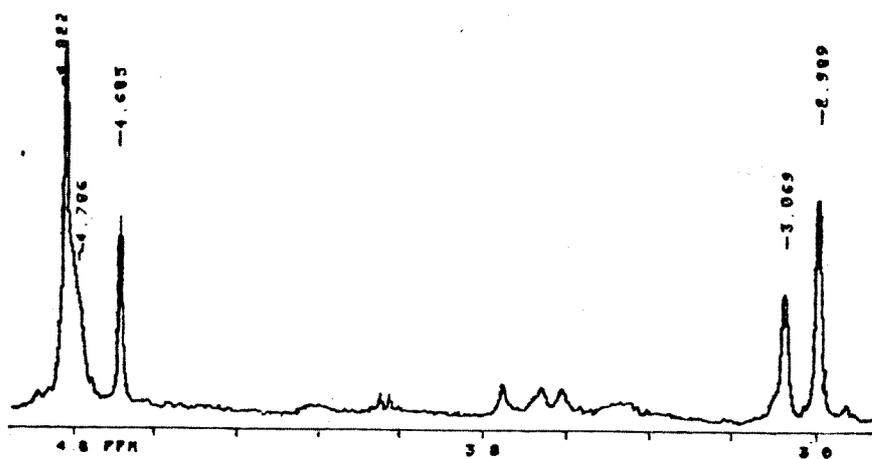
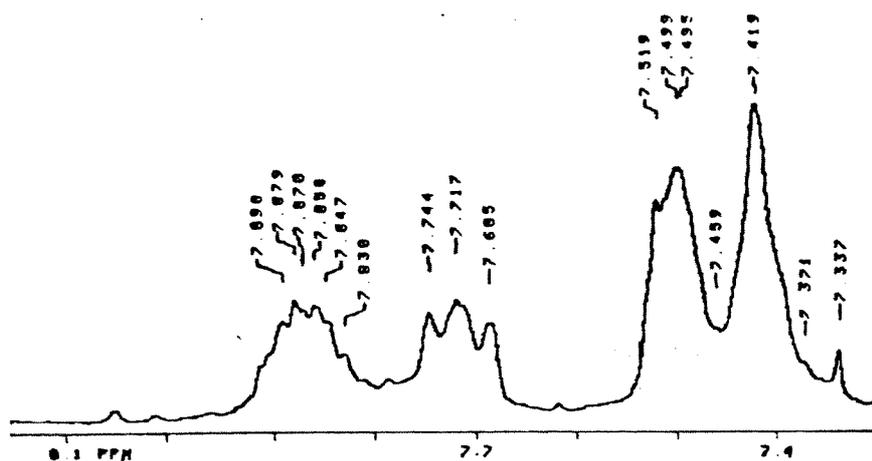
E. 62- Espectro de R.M.N. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 78



Expansões E. 62, composto 78

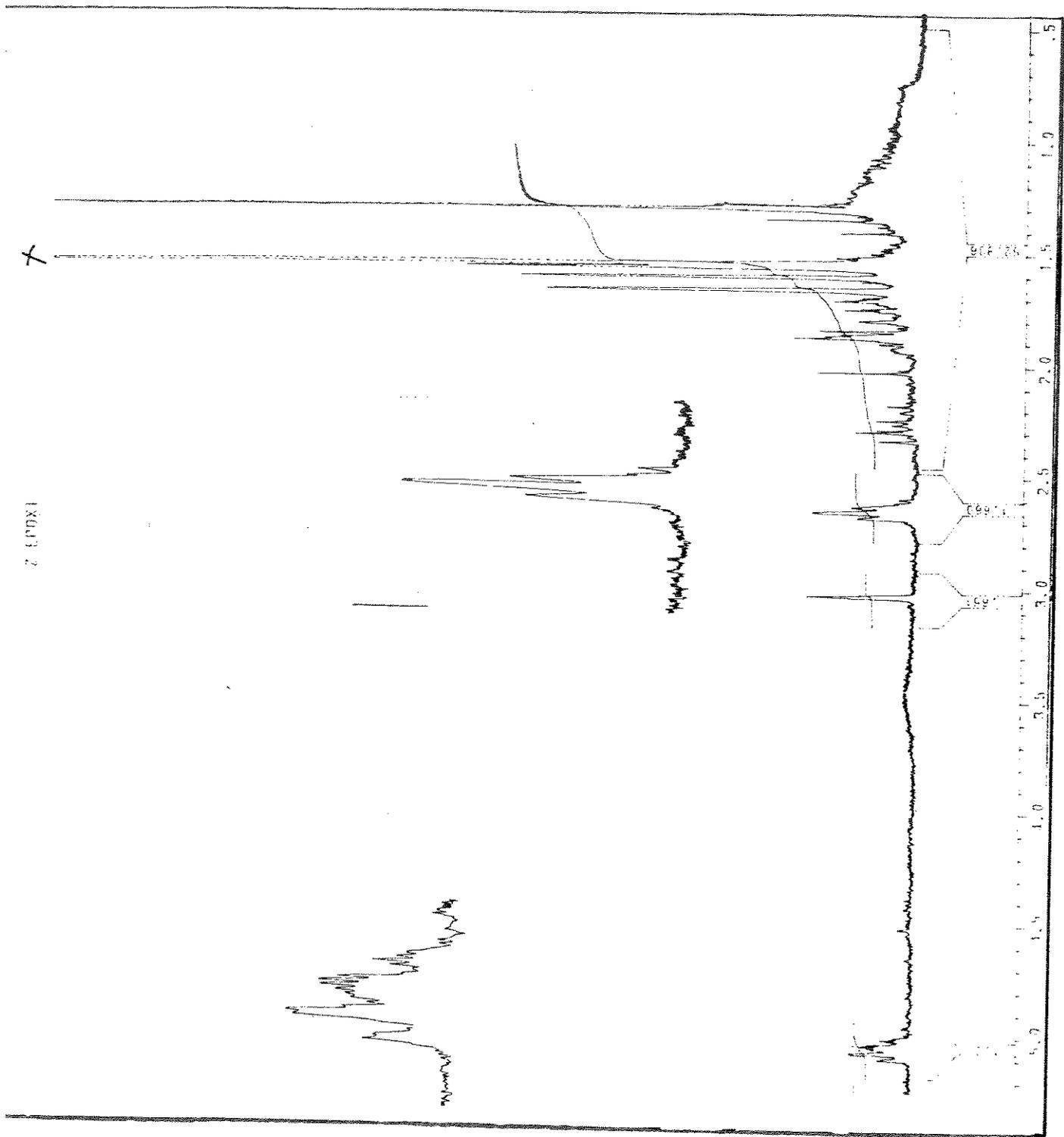


E. 63- Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto eritro 77

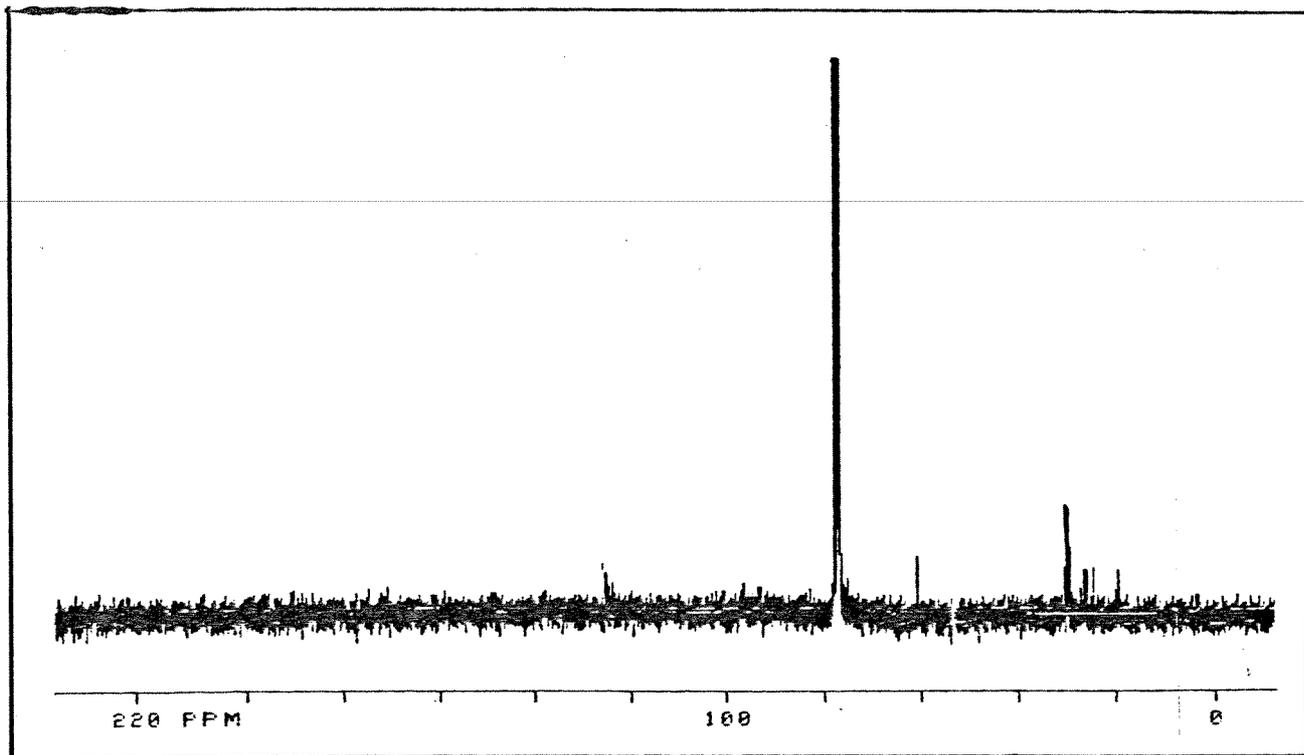


Expansões do espectro E. 63, composto eritro 77

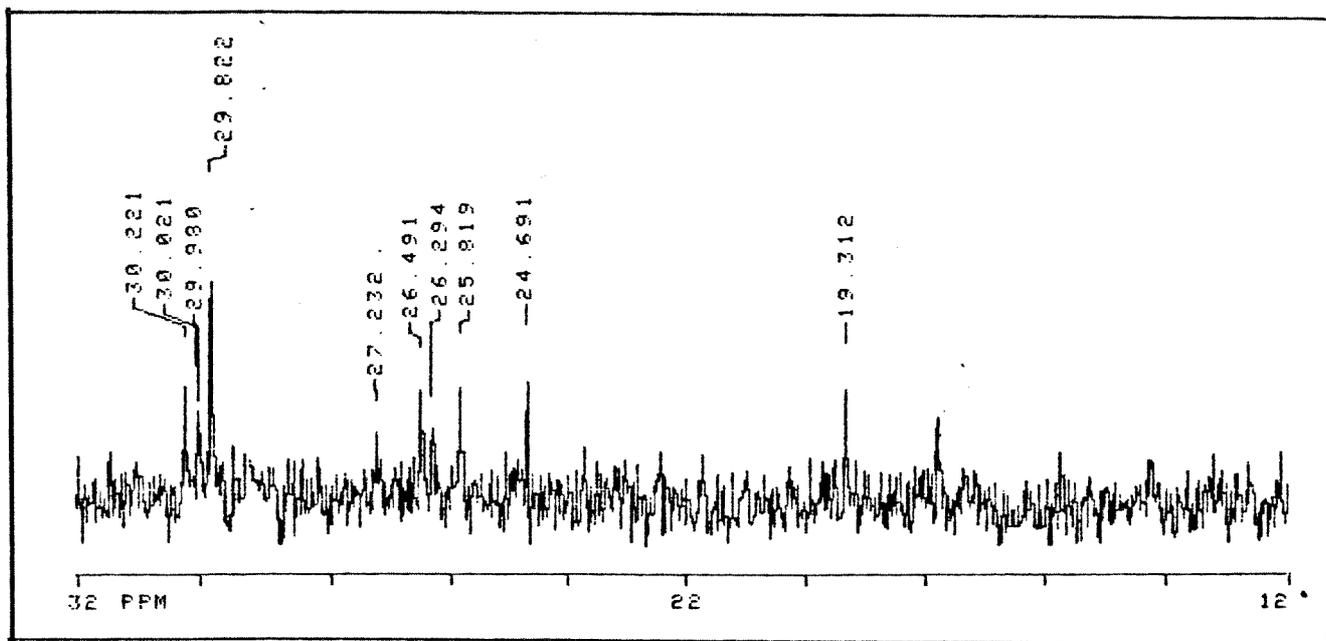
7 800X1



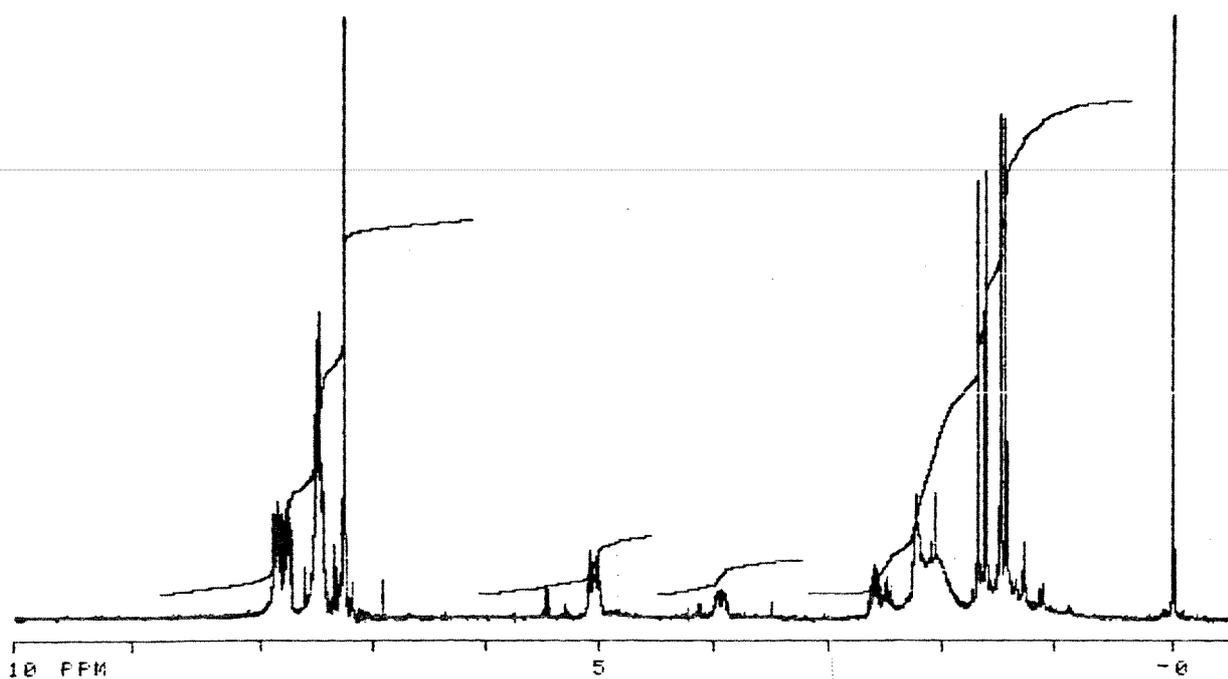
E. 64- Espectro R.M.N¹H (300 MHz, CDCl₃), composto 45



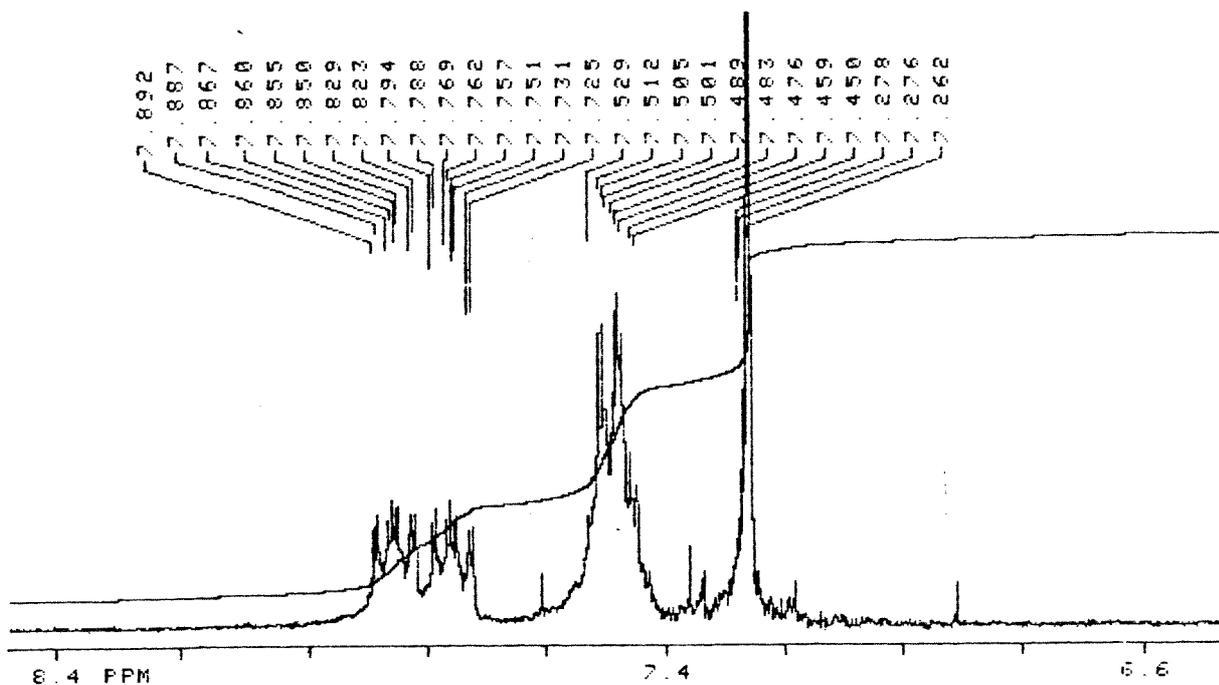
E. 65- Espectro de R.M.N ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto 45



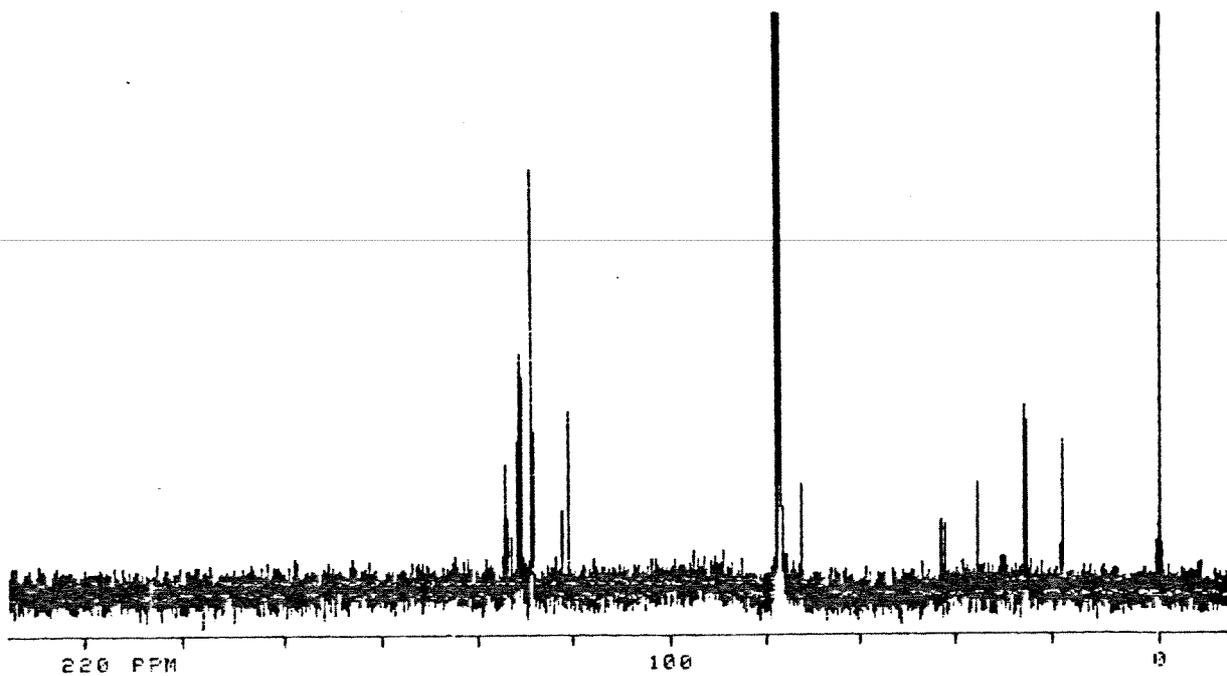
Expansões E.65, composto 45



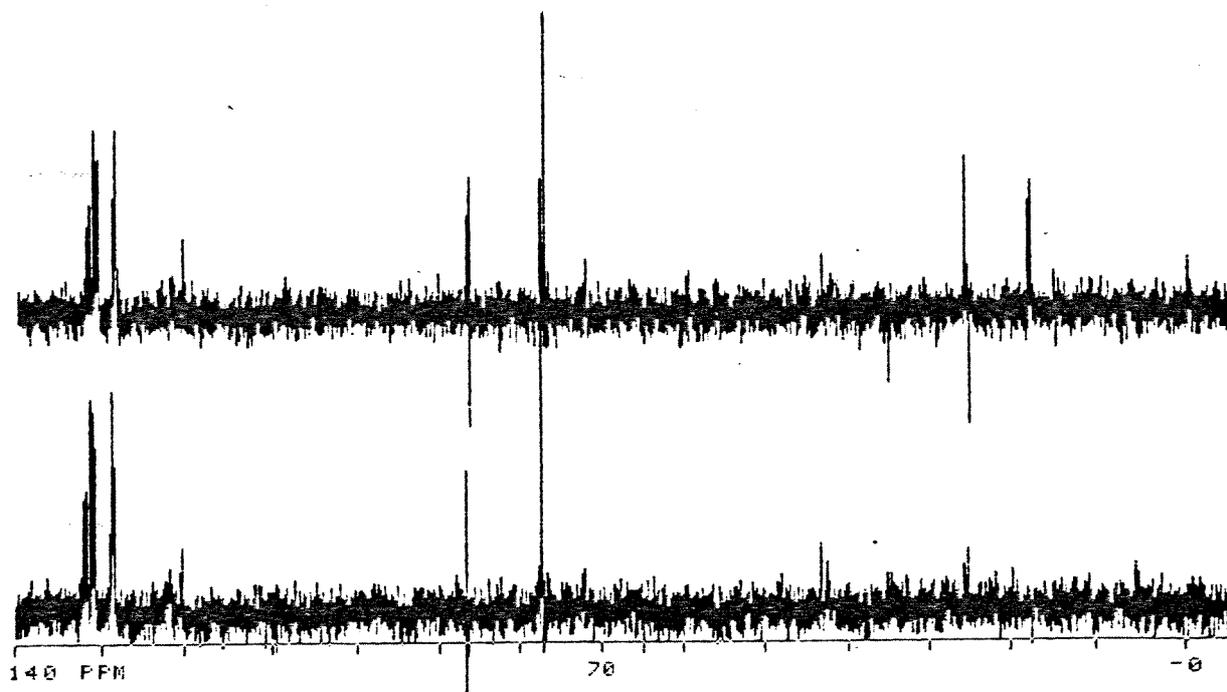
E. 66- Espectro de R.M.N¹H (300 MHz, CDCl₃) composto eritro 79



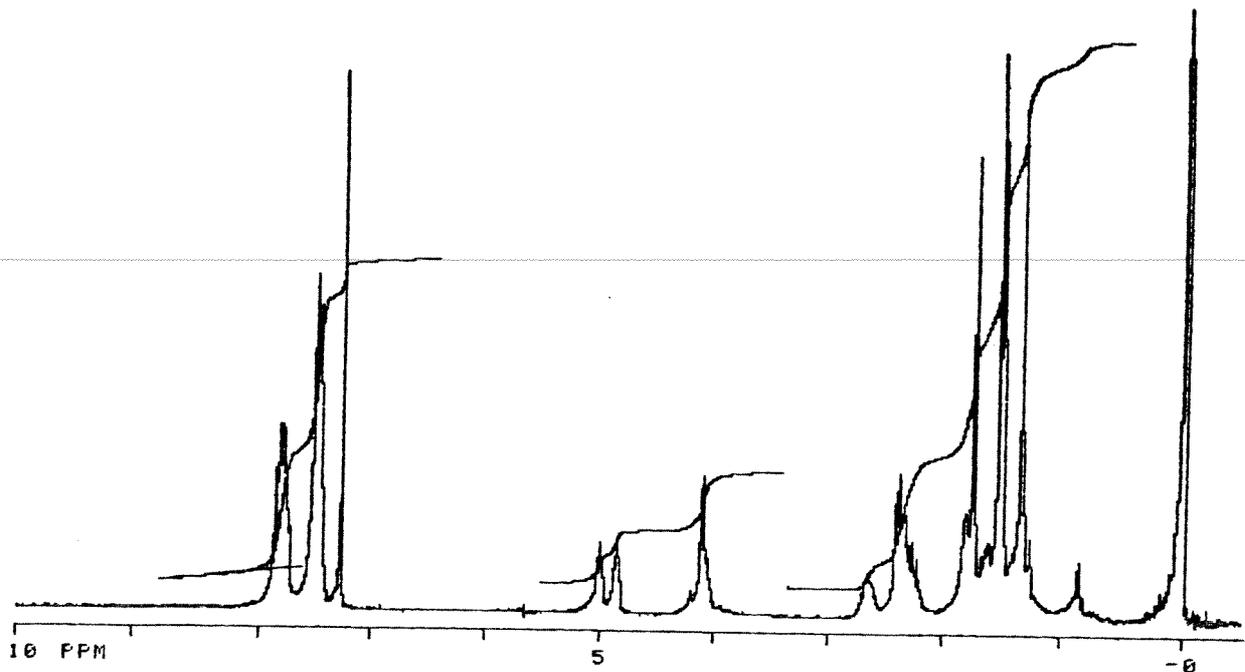
Expansões do espectro E.66, composto eritro 79



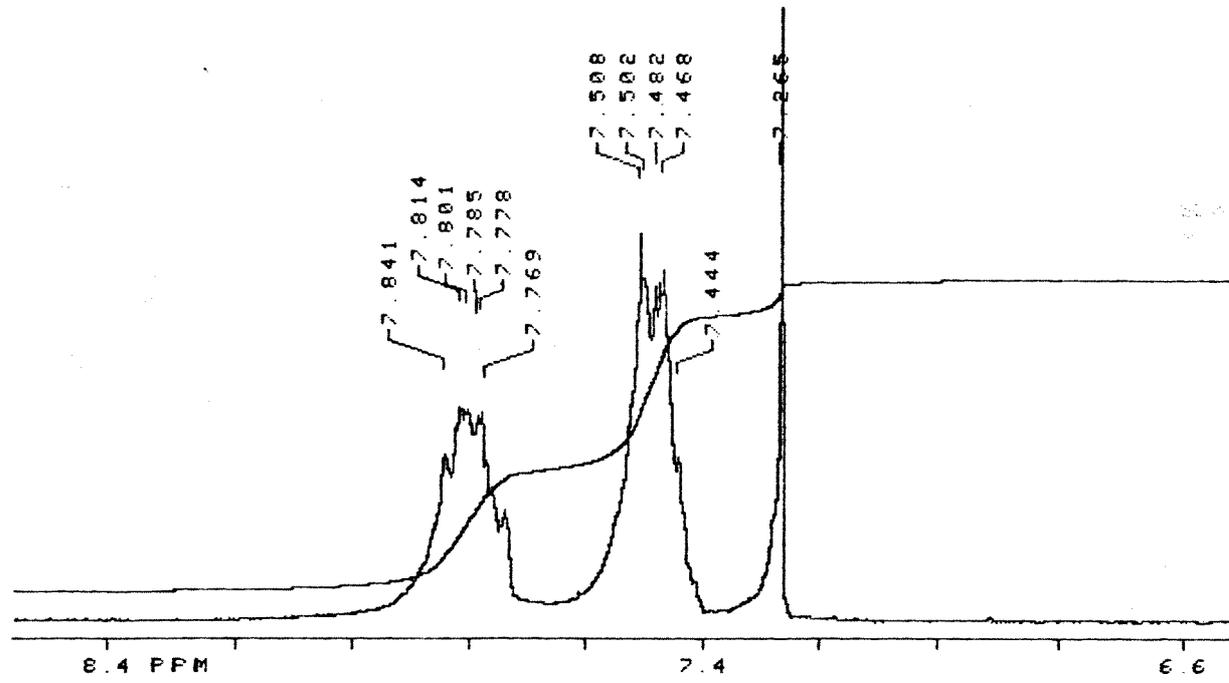
E. 67- Espectro de R.M.N¹³C (75,5 MHz, CDCl_3) composto eritro 79



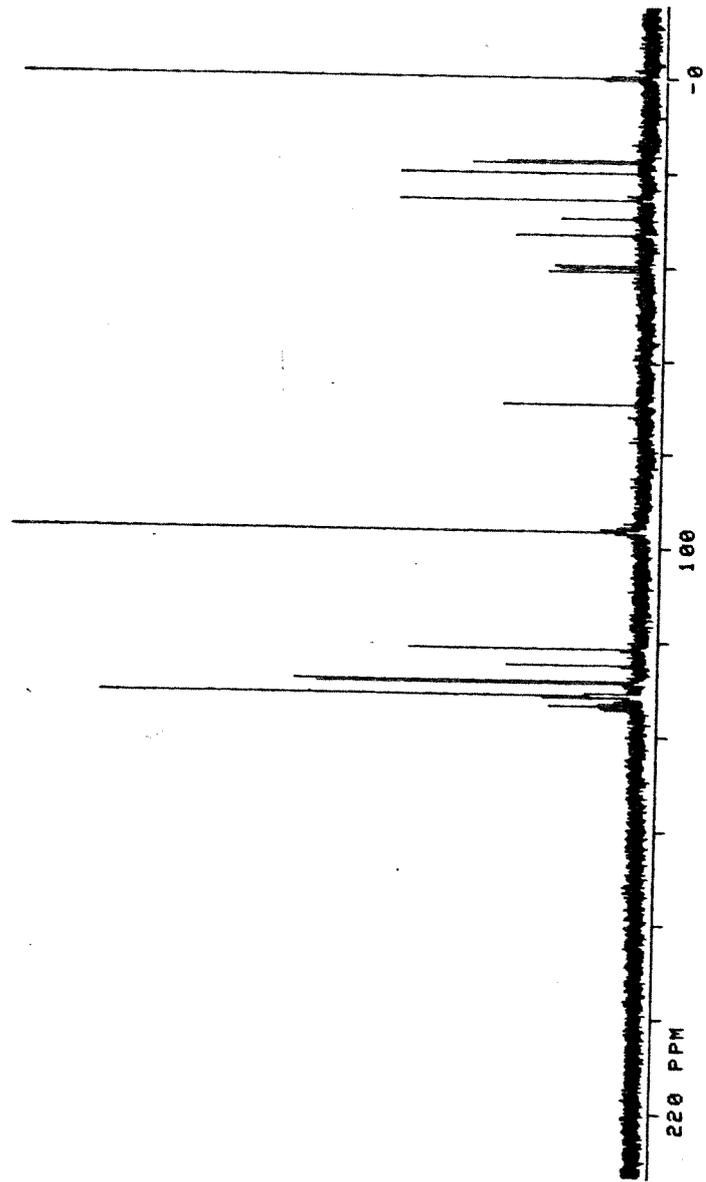
Espectro de DEPT, composto eritro 79



E. 68- Espectro de R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃) composto treo 79



Expansões do espectro E.68, composto treo 79



E. 69- Espectro de R.M. ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) composto tree 79