

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DO SESQUITERPENÓIDE (±)-CORALLOIDIN-A

RAQUEL TASSARA NOGUEIRA

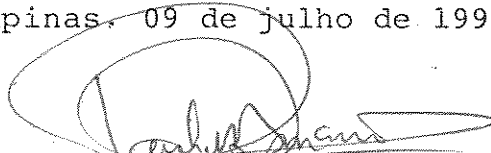
TESE DE MESTRADO

9127192/82
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO M. IMAMURA *Imamura*

JUNHO DE 1991

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Raquel Tassara Nogueira e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 09 de julho de 1991



Prof. Dr. Paulo M. Imamura

SINTESE DO SESQUITERPENÓIDE

(±)-CORALLOIDIN-A

RAQUEL TASSARA NOGUEIRA

TESE DE MESTRADO

BANCA EXAMINADORA: Prof. Dr. Paulo M. Imamura

Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Profa. Dra. Raquel Marques

"Aventurar-se causa ansiedade,
mas deixar de arriscar-se
é perder a si mesmo ... E
aventurar-se no sentido
mais elevado é precisamente
tomar consciência de si próprio"

KIERKGAARD

*Aos meus pais, pelo incentivo e
carinho durante esses anos ...*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo M. Imamura pela orientação e amizade.

Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

Ao CNPq e CAPES pelas bolsas de estudos concedidas.

A Profa. Dra. Eva Magalhães, Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli e Profa. Dra. Lúcia H. B. Baptistella pelas discussões proveitosas.

Ao Dr. Wagner (CODETEC) pela ajuda na confecção da tese.

A Norma pela datilografia da tese.

A Paula, Sônia, Cidão e Manuela pela obtenção dos espectros.

A Mara pelo auxílio durante o trabalho experimental.

A Adriana Aleixo e Cecília Nogueira pela amizade e apoio constante.

A Eliana Tassi, Denise Siqueira, Lúcia Rebouças, Cacilda e Raquel Diniz pela convivência amiga, apoio e compreensão em todos esses anos.

Finalmente, aos colegas Angela, Antonio, Cesar, Helder, Carmem, Lúcia, Pedro, Cabo, Cleuza e Ernani.

A todos os amigos que direta ou indiretamente contribuíram para elaboração e execução deste trabalho.

LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIações

Ac: acetil

Me: metil

Et: etil

THF: tetraidrofurano

Bz: benzeno

p-TsOH: ácido para-toluenossulfônico

Ac₂O: anidrido acético

Et₂O: éter etílico

CDCl₃: clorofórmio deuterado

C₆D₆: benzeno hexa-deuterado

DME: dimetoxietano

DMSO: dimetilsulfóxido

DIBAL: hidreto de diisobutilalumínio

n-BuLi: butil-lítio

TEBA: cloreto de benziltriethylamônio

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

TMS: tetrametilsilano

[Eu(fod)₃]: tris(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetiloctano-4,6-dio_
nato de európio III)

CCD: cromatografia em camada delgada

pf: ponto de fusão

pe: ponto de ebulição

rf: tempo de retenção

conc: concentrado

aq: aquoso

CG: cromatografia gasosa

IV: infravermelho

EM: espectro de massa

RMN: ressonância magnética nuclear

s: singleto

d: dubleto

t: tripleto

q: quarteto

dd: duplo dubleto

m: multiplete

J: constante de acoplamento

DFL: desacoplamento em faixa larga

FDFF: frequência de desacoplamento fora de faixa

DEPT: engrandecimento sem distorção por transferência de polarização

ABSTRACT

SYNTHESIS OF ($\pm$) CORALLOIDIN-A (14)

The study described in this thesis is concerned with the total synthesis of the sesquiterpenoid ($\pm$) Coralloidin-A (14), which was isolated in 1986 from *Alcyonium coralloides* (Cnidaria, Anthozoa, Alcyonacea).

In the first part of this work, we developed two synthetic sequences (A and B) for ($\pm$) trans-8,10-dimethyl-1(9)-octal-2-one (23), a key intermediate for the synthesis of ($\pm$) Coralloidin-A (14).

The sequence A was succeeded by modification of a Robinson annellation⁽²²⁾, starting from 2,6-dimethylcyclohexanone (19) and methylvinylketone, with 28% overall yield. The sequence B was carried out in 5 steps starting from 2-methylcyclohexanone (20) in 10% overall yield. Firstly the ketone (20) was submitted to a Robinson annellation with methylvinylketone (Bz, conc. H₂SO₄) and then the enone was protected as 1,3-dioxolan (ethylene glycol, Bz, p-TsOH) with concomitant isomerization of the double bond.

The introduction of methyl group at C-8 of (35) was done as follow: reaction of (35) with dichlorocarbene generated "in situ" (CHCl₃, 50% NaOH, TEBA); dechlorination reaction (Li, t-BuOH, THF); cyclopropane ring opening catalysed by acid medium and desprotection of the ethylene ketal.

In the second part of this work, the synthesis of ($\pm$) Coralloidin-A (14) was made starting from octalone (23). The oxidation of this octalone (23) by Mn(OAc)₃ . 2 H₂O in benzene furnished the epimeric mixture of 3-acetoxycenone (24) and hydrolyse-oxidation reaction (aq. KOH, MeOH, O₂) gave 3-hydroxydienone₊ (42). The enone (42) was then O-alkylated (CH₃I, t-BuO⁻ K⁺/t-BuOH) furnishing 3-methoxydienone (43), which was submitted to the Wittig reaction (triphenylisopropyl phosphonium bromide, n-BuLi, Et₂O then THF). Further hydrolysis of methylvinyl ether in the presence of silica gel gave the ketone (45). Reduction of (45) with LiAlH₄ in ethyl ether followed by acetylation of the corresponding alcohol (Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂) furnished ($\pm$) Coralloidin-A (14) together with its C-8 epimer in 7% overall yield.

RESUMO

SÍNTESE DO SESQUITERPENÓIDE ($\pm$) CORALLOIDIN-A (14)

RAQUEL TASSARA NOGUEIRA

DR. PAULO M. IMAMURA (ORIENTADOR)

INSTITUTO DE QUÍMICA

O trabalho descrito nesta tese se refere à primeira síntese racêmica do composto sesquiterpenóide, ($\pm$) Coralloidin-A (14), isolado em 1986 da espécie *Alcyonium coralloides* (Cnidaria, Anthozoa, Alcyonacea).

A primeira parte deste trabalho consta do desenvolvimento de duas sequências sintéticas, A e B, para a preparação da ($\pm$) trans-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (23), um intermediário chave na síntese do ($\pm$) Coralloidin-A (14).

A sequência sintética A foi realizada em duas etapas utilizando-se uma reação de Robinson modificada⁽²²⁾, a partir da 2,6-dimetil-cicloexanona (19) e metil-vinil-cetona com rendimento de 28%.

A sequência sintética B foi realizada em cinco etapas a partir da 2-metil-cicloexanona (20) com rendimento de 10%. Inicialmente a cetona (20) foi submetida a uma reação de anelação de Robinson (metil-vinil-cetona, Bz e H₂SO₄ conc.) e a carbonila da enona resultante (21) foi protegida como 1,3-dioxolano (etilenoglicol, p-TsOH e Bz) com simultânea isomerização da dupla ligação. A seguir, a introdução do grupo metila no C-8 de (35) foi realizada envolvendo a seguinte sequência de reações: reação de (35) com diclorocarbênio gerado "in situ" (CHCl₃, NaOH aq. 50% e TEBA); reação de decloaração (Li, t-BuOH e THF); abertura do anel ciclopropano resultante, com simultânea desproteção da carbonila em meio ácido.

A segunda parte deste trabalho envolveu a síntese racêmica do ($\pm$) Coralloidin-A (14) a partir da octalona (23). Inicialmente, (23) foi oxidado com Mn(OAc)₃ . 2 H₂O em Bz, fornecendo a mistura epimérica da 3-acetoxi-enona (24) que ao sofrer uma reação de hidrólise-oxidação (KOH aq. em MeOH e na presença de oxigênio molecular) originou a 3-hidroxi-dienona (42). Esta foi O-alquilada (CH₃I em t-BuOK / t-BuOH) fornecendo a 3-metoxi-dienona (43) que ao ser submetida a uma reação de Wittig (brometo de isopropiltrifenilfosfônio, n-BuLi, Et₂O/THF) e posterior hidrólise do éter vinílico na presença de sílica gel, resultou na formação da cetona (45).

A redução de (45) com LiAlH₄ em Et₂O e posterior acetilação do álcool (46) (Ac₂O e DMAP em CH₂Cl₂) forneceu o ($\pm$) Coralloidin-A (14), junto com seu epímero em C-8, em 7% de rendimento total a partir da 2,6-dimetil-cicloexanona.

INDICE

	Página
1. INTRODUÇÃO	
1.1 - Terpenóides	1
1.2 - Sesquiterpenóides	5
1.3 - Sesquiterpenóides de origem marinha	9
2. OBJETIVO	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 - Proposição de sequências sintéticas para (23)	16
3.2 - Exploração das sequências sintéticas para (23)	
3.2.1 - Desenvolvimento da sequência sintética A ..	19
3.2.2 - Desenvolvimento da sequência sintética B ..	25
3.3 - Obtenção do ($\pm$) Coralloidin-A (14) a partir da octa- lona (23)	41
4. CONCLUSÃO	83
PARTE EXPERIMENTAL	84
BIBLIOGRAFIA	105
ESPECTROS	112

1 - INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Terpenóides

Os terpenóides compõem o grupo mais extenso e quimicamente interessante dos produtos naturais e ocorrem em uma grande variedade de sistemas vivos, tais como plantas, microorganismos e animais marinhos.^(1,2)

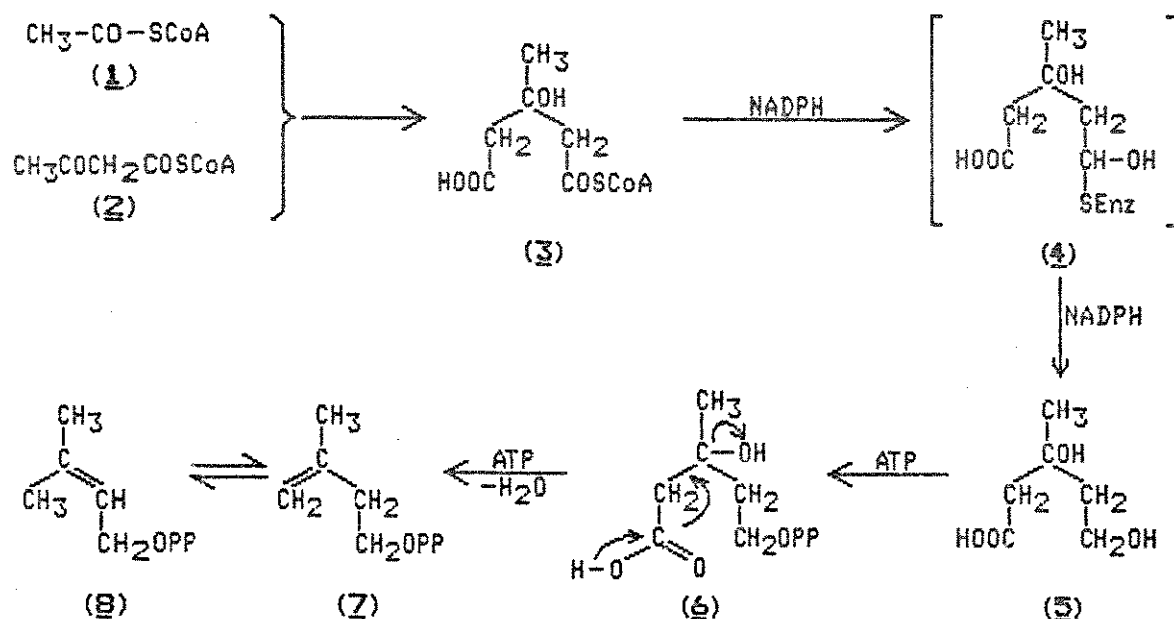
São compostos constituídos de carbono e hidrogênio e podem ser acíclicos e cíclicos.⁽¹⁾ Embora o termo terpeno seja apropriado somente para hidrocarbonetos insaturados, ele geralmente aplica-se a hidrocarbonetos saturados, assim como a seus derivados oxigenados, tais como álcool, aldeído, éster, ácidos carboxílicos, etc.⁽¹⁾

Os compostos terpenóides, em sua grande maioria são constituídos de unidades isoprênicas unidas numa sequência cabeça-cauda, embora algumas exceções sejam conhecidas. São classificados de acordo com o número dessas unidades em seu esqueleto carbônico (Tabela I).⁽¹⁾

Tabela I: Classificação dos compostos terpenóides

Unidade de Isopreno	Átomos de C	Classificação
2	10	monoterpenóide
3	15	sesquiterpenóide
4	20	diterpenóide
5	25	sesterterpenóide
6	30	triterpenóide
>6	>30	politerpenóide

Embora os terpenóides sejam derivados biogeneticamente a partir da molécula do isopreno, essa substância não existe "in vivo" como precursor.⁽³⁾ O composto realmente envolvido é o isopent_{en}il-pirofosfato (7), conhecido também como isopreno ativo, o qual é biossintetizado em plantas e animais a partir do acetil-CoA (1), como mostrado no Esquema 1.⁽⁴⁾



Esquema 1: Biossíntese do isopentenil-pirofosfato

O acetoacetyl-CoA (2) é formado a partir de duas moléculas do acetil-CoA (1) através de uma condensação cabeça-cauda, catalisada pela enzima tiolase.⁽⁴⁾ A este é adicionado à carbonila na posição 3, uma terceira molécula de acetil-CoA, originando o 3-hidroxi-3-

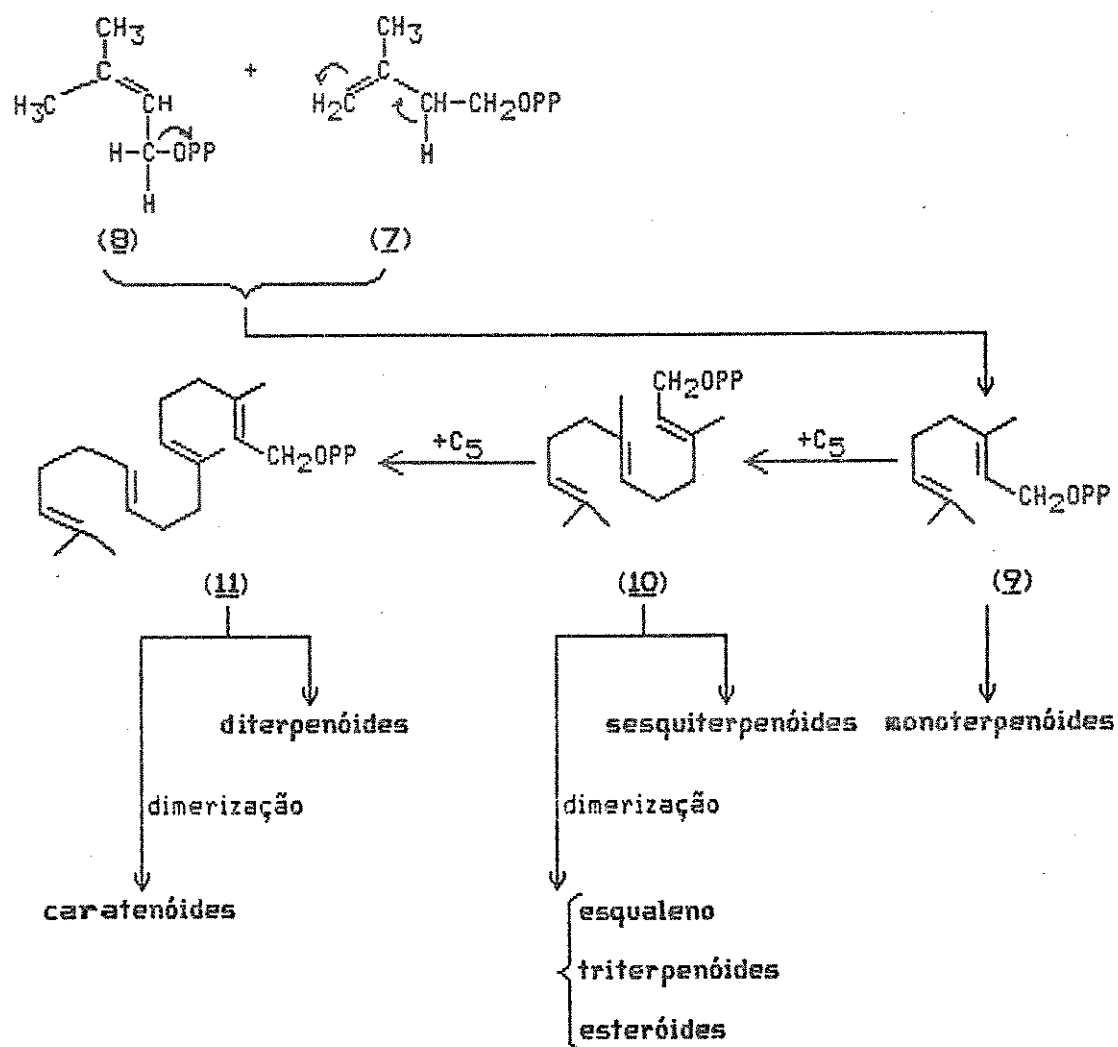
metilglutaril-CoA (3), o qual é reduzido para o ácido mevalônico (5), via o ácido meváldico (4) como intermediário.⁽⁴⁾ O ácido (5) é então fosforilado para fornecer o ácido mevalônico pirofosfato (6), que ao sofrer descarboxilação e eliminação de uma molécula de água fornece o isopentenil-pirofosfato (7), que existe em equilíbrio com seu isômero dimetilalil-pirofosfato (8).^(4,5)

A subsequente conversão do isopentenil-pirofosfato (7) para mono-, sesqui-, di-, sester-, triterpenóides e compostos relacionados, tais como os esteróides, pode ser sumarizada no Esquema 2.^(3,6)

A interconversão do isopentenil-pirofosfato (7) e dimetilalil-pirofosfato (8) é seguida por uma condensação entre os mesmos, através de um processo combinado S_N2-E2, para fornecer o geranil-pirofosfato (9), um intermediário na formação de monoterpenóides.⁽⁵⁾

O isopentenil-pirofosfato (7) pode condensar com o geranil-pirofosfato (9) dando origem ao farnesil-pirofosfato (10), um intermediário na formação de sesquiterpenóides, que por sua vez pode dimerizar, numa sequência cauda-cauda para fornecer o esqualeno, um precursor de triterpenóides e esteróides.^(5,6)

O farnesil-pirofosfato (10) pode condensar com outra unidade C₅, dando origem ao geranilgeranil-pirofosfato (11), precursor dos diterpenóides, que pode dimerizar para caratenóides.⁽⁵⁾



Esquema 2: Formação de terpenóides e relacionados a partir do isopentenil-pirofosfato

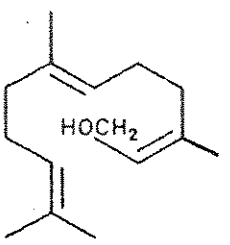
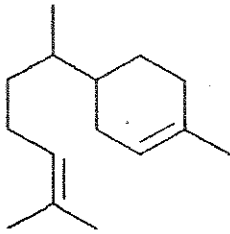
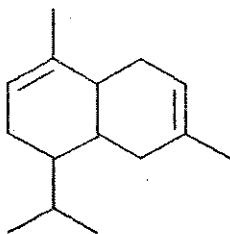
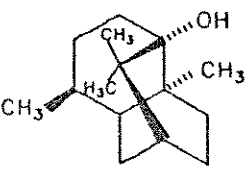
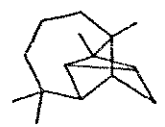
1.2. Sesquiterpenóides

Embora o estudo de sesquiterpenóides tenha iniciado nos primeiros anos do século dezenove, foi somente após 1920 que progressos notáveis no estudo de uma variedade desses compostos foram feitos através de trabalhos realizados por Wallach, Semmler e Ruzicka.⁽⁵⁾

Nos últimos anos, a modernização de métodos de isolamento, purificação, elucidação estrutural e sintéticos, proporcionou uma maior investigação destes compostos e atualmente são conhecidos pelo menos 2000 sesquiterpenóides naturais.^(5,7)

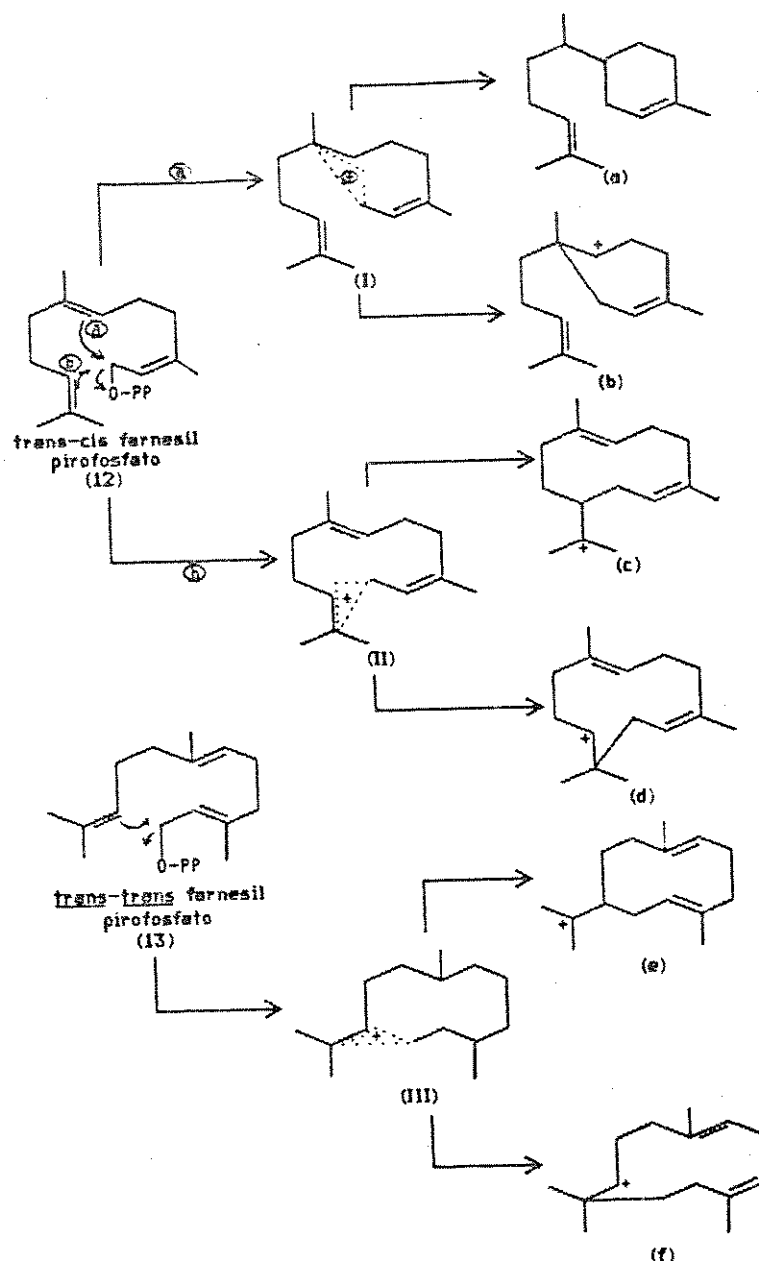
Sesquiterpenóides são definidos como um grupo de compostos, constituídos por três unidades isoprênicas C₅.⁽⁴⁾ Estes podem ser acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos e alguns exemplos estão listados na tabela II.⁽⁴⁾

Tabela II: Exemplos de sesquiterpenóides de fontes naturais^(1,9)

	Sesquiterpenóide	Estrutura
Acíclico	Farnesol	
Monocíclico	γ -Bisaboleno	
Bicíclico	α -Cadineno	
Tricíclico	Alcool patchouli	
Tetracíclico	Longiciclano	

Sob o ponto de vista biogenético, os compostos sesquiterpenóides seriam derivados tanto do trans-cis farnesil-pirofosfato (12) como de seu isômero trans-trans farnesil-pirofosfato (13).⁽⁸⁾ Ci-

clizações e rearranjos desses precursores, envolvendo a remoção do grupo pirofosfato com a participação da dupla ligação central ou terminal, origina os ions carbocátions (a), (b), (c), (d), (e) e (f) via os ions não clássicos (I), (II) e (III), conforme esquematizado no Esquema 3.^(8,9)

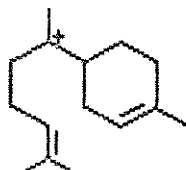
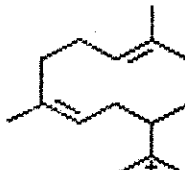
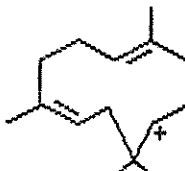
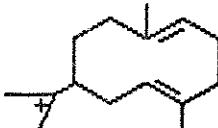
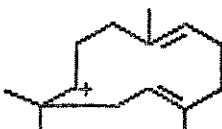


Esquema 3: Origem biogenética dos compostos sesquiterpenóides

Os intermediários de carga positiva a-f (esq.3) podem ser estabilizados pela eliminação de um próton ou por reação com outra molécula, dando origem a diferentes esqueletos carbônicos sesquiterpenóides.⁽⁹⁾

Alguns exemplos da classificação de compostos sesquiterpenóides, de acordo com seu esqueleto carbônico e sua relação biogénica, estão ilustrados na tabela III.⁽¹⁰⁾

Tabela III: Esqueletos sesquiterpenóides e suas relações biogénicas

Carbocátion Precursor	Sesquiterpenóide
	- Bisaboleno - Santaleno
	- Cadineno - Bulgareno
	- Himachaleno - Longifoleno
	- Eudesmano - Eremofileno
	- Humuleno - Cariofileno

Os compostos sesquiterpenóides são encontrados principalmente em plantas, microorganismos, insetos, animais e plantas marinhas. Alguns desempenham funções essenciais no organismo vivo e outros exibem importante atividade fisiológica.⁽²⁾

Nos últimos anos, esses compostos têm ocupado uma posição de destaque e interesse para a química orgânica. Além da grande aplicação destes no ramo farmacêutico e da perfumaria, do ponto de vista estrutural, tais compostos são utilizados como modelos ideais para o desenvolvimento de novas reações sintéticas, para elucidar certos mecanismos de reação e para a correlação de estrutura molecular com propriedades físicas.^(1,10,11)

1.3. Sesquiterpenóides de origem marinha

Os compostos sesquiterpenóides têm sido isolados a partir de quatro phyla:⁽²⁾

- coelenterados (*Cnidária*)
- os moluscos (*Mollusca*)
- algas marrons (*Phaeophyta*)
- algas vermelhas (*Rhodophyta*)

O phylum Coelenterado (*Cnidária*) compreende, aproximadamente, 9000 espécies distribuídas em 3 classes:⁽²⁾

- Hydrozoa
- Scyphozoa

- Anthozoa

A maior classe, Anthozoa, compreende 6000 espécies que são distribuídas em duas subclasses:^(2,12)

- Zoantharia (anêmonas e corais)
- Alcyonaria (corais moles)

Dentre as ordens existentes na Alcyonaria, duas delas merecem destaques em relação a ocorrência de sesquiterpenóides:⁽¹²⁾

- Gorgonacea
- Alcyonacea: corais moles, pequenos, de pólipos distintos, fundidos em massa comum.

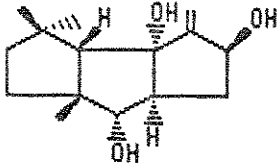
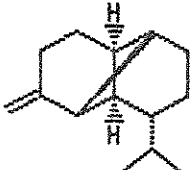
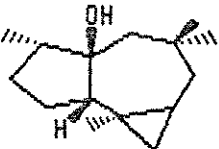
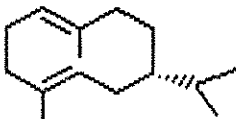
A subclasse Alcyonaria é largamente distribuída, porém, têm marcada preferência por águas tropicais. A ordem Gorgonacea é especialmente, abundante no oceano Atlântico, enquanto a ordem Alcyonacea é dominante em recifes no oceano Pacífico-Índico onde, provavelmente, contribuem para a biomassa.⁽¹²⁾

Muitos coelenterados, incluindo a maior parte da Alcyonaria tropical, contém um largo número de algas simbióticas intramoleculares, a "Zooxanthellae". A existência dessa associação simbiótica, causa dificuldade na detecção da origem de substâncias isoladas, que podem ser provenientes da alga, do animal, da relação entre animal-alga ou ainda ser de origem externa.⁽¹²⁾

Têm-se que alcyonaceas tropicais contém diterpenóides e sesquiterpenóides.^(12,13)

Alguns dos sesquiterpenóides mais comuns encontrados estão ilustrados na tabela IV.^(12,13)

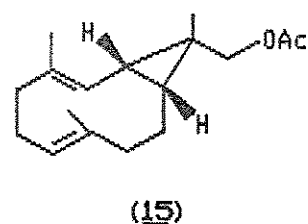
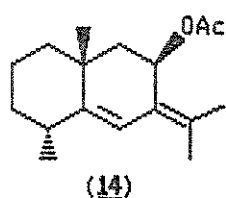
Tabela IV: Exemplos de sesquiterpenóides de ocorrência marinha

Sesquiterpenóides	Exemplos	Ocorrência Marinha
Capnelano	 $\Delta^{9,12}$ - Capnelano 5α , 8β 10α -triol	<u>Capnella imbricata</u>
Copaeno	 $(+)-\beta$ -Copaeno	<u>Sinulari mayi</u> e outros
Africano	 Africanol	<u>Capnella imbricata</u>
Germacreno	 $(-)$ Germacrene	<u>Eunicea mammosa</u>
Eremofileno	 $(+)-9$ -Aristoleno	<u>Pterogorgia americana</u>

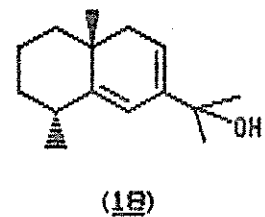
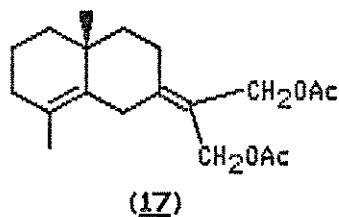
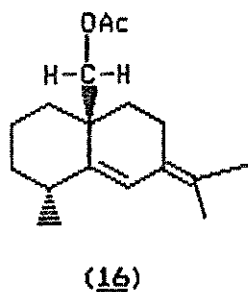
Outros exemplos podem ser encontrados na literatura. ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

O mar Mediterrâneo é populado por somente umas poucas espécies de alcyonaceas, entre elas o abundante Alcyonium palmatum, o qual mostrou conter um furano sesquiterpenóide.⁽¹⁹⁾

Pietra e colaboradores⁽¹⁹⁾ isolaram em 1986 dois novos sesquiterpenóides, o (+)-Coralloidin-A (14) e o (-)-Coralloidin-B (15) a partir da espécie Alcyonium coralloides encontradas no mar Mediterrâneo.



Pietra e colaboradores⁽²⁰⁾, em 1987, isolaram a partir do já citado Alcyonium coralloides do Mediterrâneo, três novos compostos eudesmano sesquiterpenóides; o (-)-Coralloidin-C (16), o (-)-Coralloidin-D (17) e o Coralloidin-E (18).



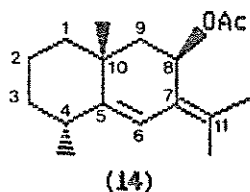
Nos últimos anos, o interesse no isolamento de sesquiterpenóides de origem marinha tem aumentado progressivamente.

Os sesquiterpenóides provenientes de coelenterados são de grande importância sob o ponto de vista ecológico. Há amplas evidências que muitos deles possuem uma função de proteção para as colônias frente à invasão de microorganismos, algas e predadores.⁽²¹⁾

Esses sesquiterpenóides em recifes de corais apresentam considerável efeito ecológico na proteção da biomassa contra os macropredadores.⁽¹⁹⁾

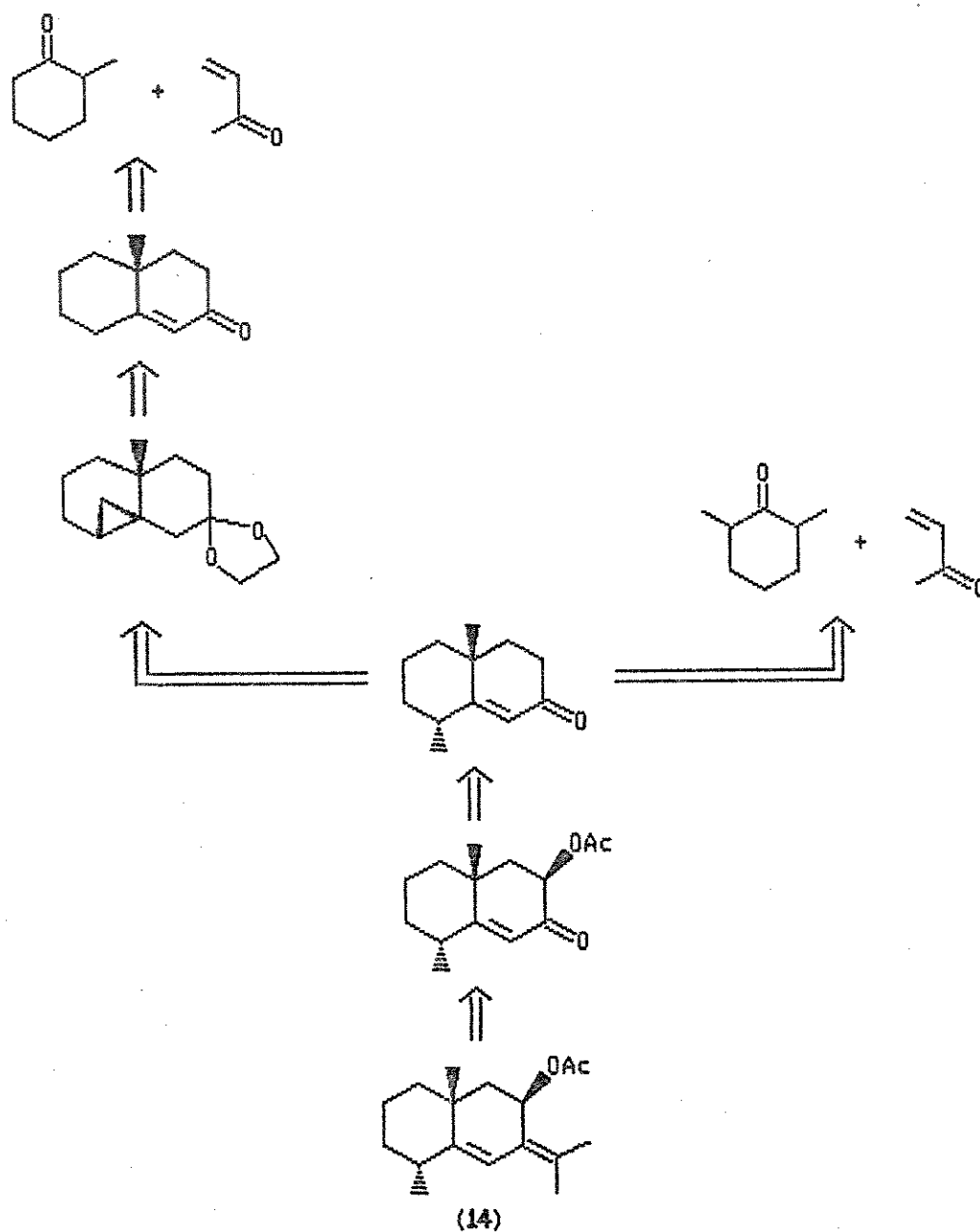
2. OBJETIVO

(+)-Coralloidin-A (14), isolado em 1986, por Pietra e colaboradores⁽¹³⁾ é um composto sesquiterpenóide do tipo eudesmano, desidrogenado no C₅-C₆, fato até hoje não descrito na literatura.⁽¹³⁾ Tem-se que poucos deidroeudesmanos têm sido isolados de plantas terrestres e de fontes marinhas. Portanto, o (+)-Coralloidin-A (14) é o primeiro 5,6-deidroeudesmano de ocorrência natural.⁽¹³⁾



Em consequência do exposto acima e levando-se em conta a ausência de propostas sintéticas existentes na literatura, para o produto natural (14), propomos a síntese do (±)-Coralloidin-A, utilizando reações clássicas e materiais de partida acessíveis comercialmente.

A análise retrossintética para a síntese do (±)-Coralloidin-A (14) está descrita no esquema 4.



Esquema 4: Análise retrossintética do (±)-Coralloidin-A

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Proposições de sequências sintéticas para (23)

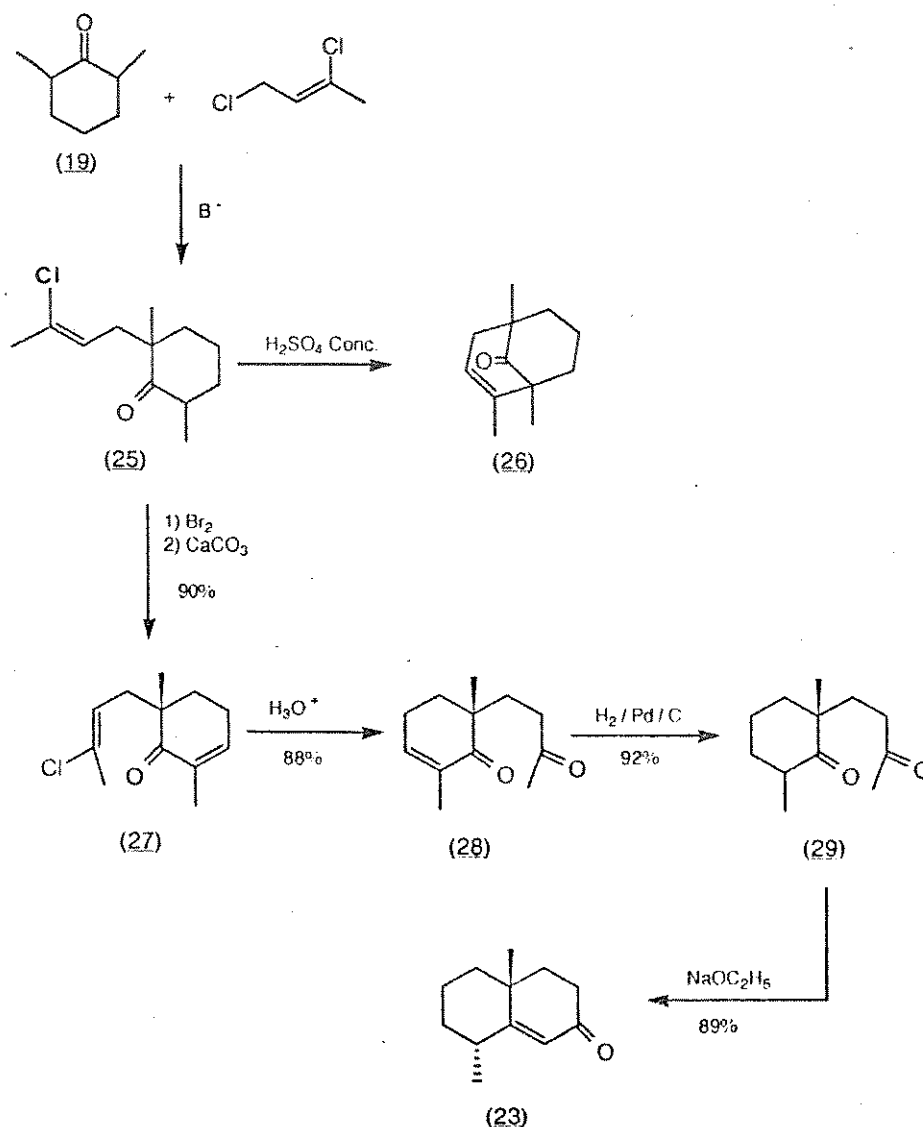
Como podemos observar através da análise retróssintética, descrita anteriormente no esquema-4, temos a proposta de duas sequências sintéticas A e B para a obtenção da octalona (23), intermediário chave na síntese do ($\pm$)-Coralloidin-A (14).

A similaridade estrutural da octalona (23) com os sesquiterpenóides do tipo eudesmano, fez com que a octalona (23) fosse um composto de grande interesse para a síntese de produtos naturais.⁽²²⁾

O insucesso da sequência de anelação de Robinson como uma rota viável para a preparação da octalona (23), ocasionou o desenvolvimento de novas propostas sintéticas para a obtenção da mesma.⁽²²⁻²⁵⁾

Marshall e Schaeffer⁽²⁴⁾ relataram as dificuldades associadas à síntese de (23) e desenvolveram a primeira síntese eficiente para esse composto. Esses autores demonstraram que o esquema de Wichterle⁽²⁶⁾, envolvendo alquilação da 2,6-dimetil cicloexanona (19) com 1,3-dicloro-2-butenos, seguido pela hidrólise de γ -clorocrotil-cetona (25) em ácido sulfúrico concentrado fornece somente o biciclo-[3.3.1]-noneno (26), decorrente da forte acidez do meio. Entretanto, por uma modificação do esquema de Wichterle, envolvendo bromação e deidrobromação, o composto (25) foi convertido na γ -clorocrotil-enona (27) a qual foi hidrolizada e reduzida cataliticamente para (29). A ciclização do composto (29) sob condições

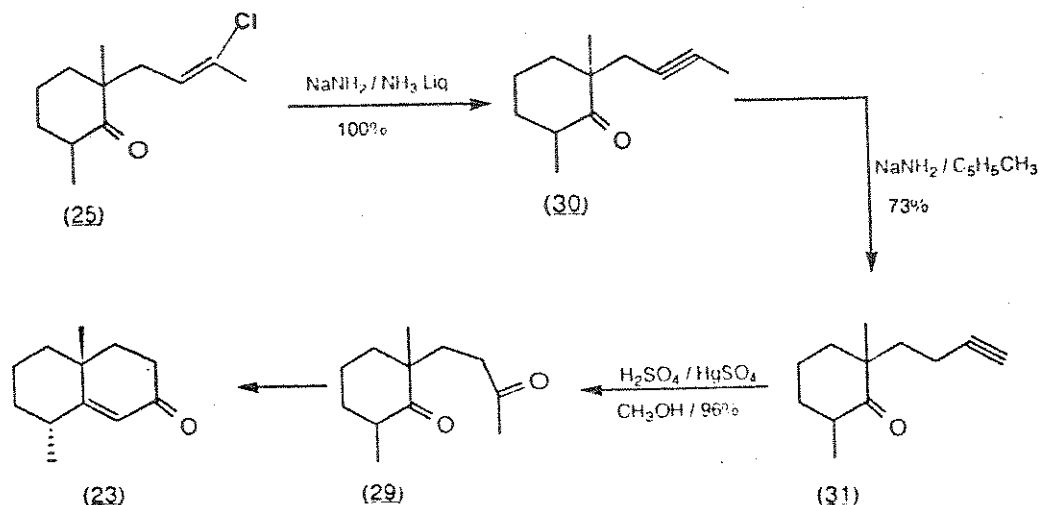
básicas forneceu a octalona (23) em excelentes rendimentos (esquema 5).



Esquema 5: Anelação de Wichterle e modificações da mesma

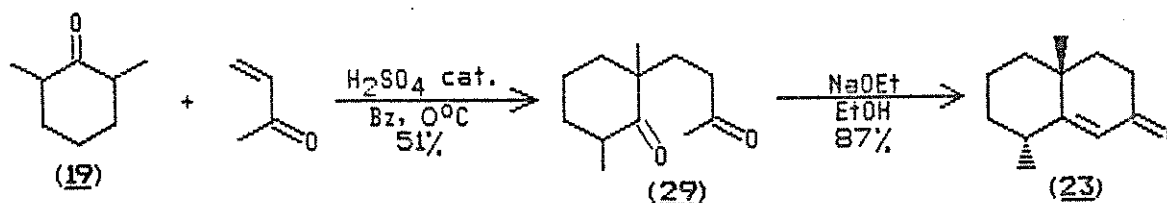
Uma outra rota sintética desenvolvida por Caine e Tuller⁽²⁵⁾, os quais demonstraram que a cadeia lateral do γ -clorocrotil-cetona (25) pode ser deidrogenada e isomerizada para o acetileno terminal

(31) na presença de uma base forte. A hidratação da tripla ligação feita sob condições brandas, fornece a dicetona (29), a qual foi ciclizada como já citado, para a octalona (23) (esquema 6).



Esquema 6: Síntese alternativa para octalona (23)

Em 1977, Still e Van Middlesworth⁽²²⁾, relataram a síntese da dicetona (29) em uma única etapa através de uma adição de Michael, catalisada por ácido. Este por sua vez, pode sofrer uma ciclização em meio básico⁽²⁴⁾ fornecendo a octalona (23) com bons rendimentos (esquema 7).



Esquema 7: Síntese da octalona (23) via reação de Michael catalisada por ácido

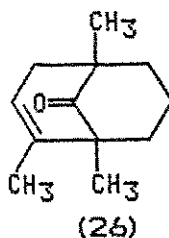
Comparando-se as possíveis sínteses alternativas anteriormente citadas para a obtenção da octalona (23), verificamos que a proposta sintética de Still é a mais adequada, pois contorna o inconveniente do grande número de etapas envolvidas nos demais caminhos relatados e, portanto, minimiza os esforços para a preparação da octalona (23) em grande quantidade.

3.2. Exploração das sequências sintéticas para a octalona (23)

3.2.1. Desenvolvimento da sequência sintética A

A metodologia para a obtenção da octalona (23) a partir de 2,6-dimetil-ciclohexanona (19), descrito a seguir, fundamenta-se nos resultados descritos por Still⁽²²⁾ (esquema 7).

Como citado na literatura, na reação de Michael é possível a formação de um produto cinético, dicetona (29) e de um produto termodinâmico, o biciclo-[3.3.1]-noneno (26). A fim de minimizar a formação do composto bicíclico (26), a reação deve ser conduzida a 0°C.⁽²²⁾

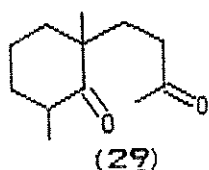


Inicialmente procedemos a obtenção da dicetona (29) (43% de rendimento), através da reação de Michael, utilizando o substrato (19) e metil-vinil-cetona com quantidade catalítica de ácido sulfúrico em benzeno a 0°C.

A caracterização da dicetona (29) foi feita com base em seus dados espectroscópicos e mostrou uma concordância com os dados citados na literatura.^(24,27) O espectro de IV (E-02), mostrou duas bandas intensas originadas da deformação axial de carbonila em 1705 cm⁻¹ e 1715 cm⁻¹.

Os dados de RMN-¹H (E-01) estão sumarizados na tabela V.

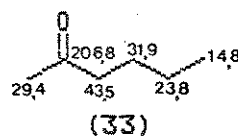
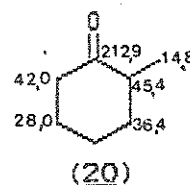
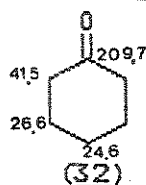
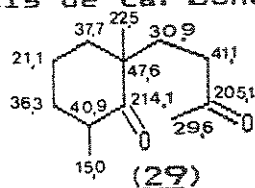
Tabela V: Dados de RMN-¹H da dicetona (29)



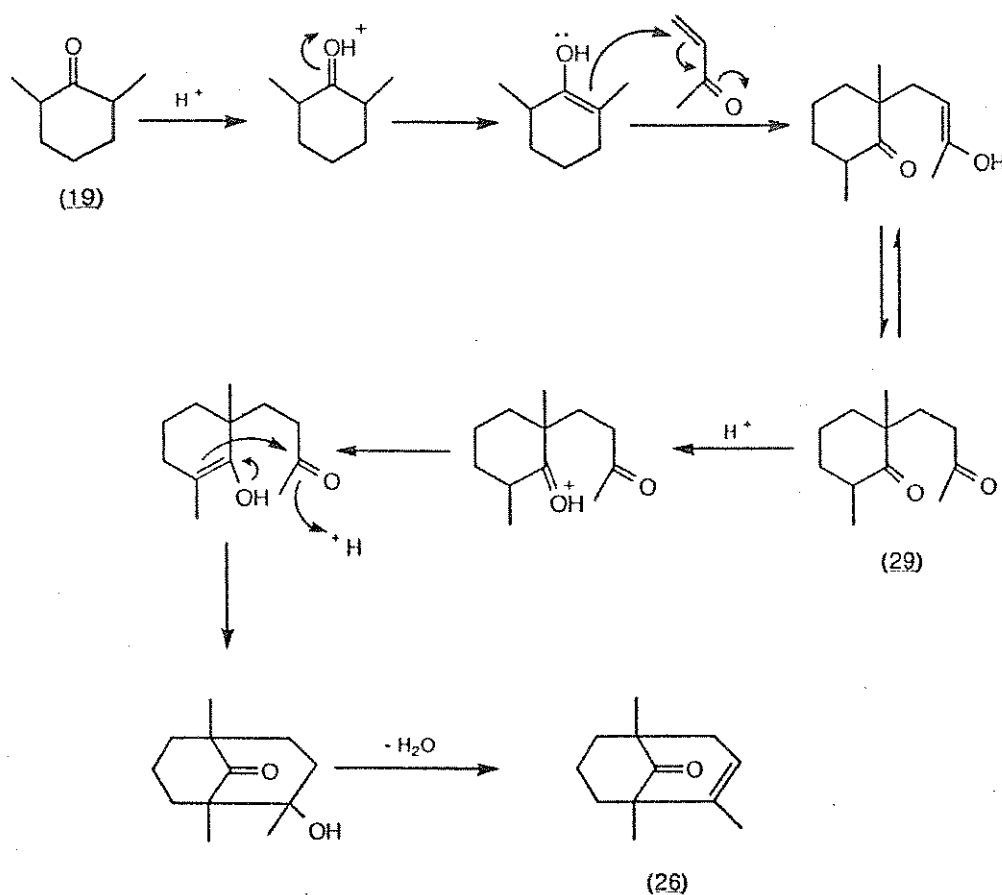
RMN- ¹ H		
	(CCl ₄ /TMS) Experimentais	CDCl ₃ /TMS ⁽²⁷⁾ Literatura
CH ₃ -4'	2,05 (s)	2,10
CH ₃ -C-6	0,9 (d) J=4,8 Hz	0,98
CH ₃ -C-2	0,9 (s)	0,96

No espectro DFL de RMN-¹³C (E-03) visualizamos 12 sinais de carbono e através dos deslocamentos químicos, do espectro de DEPT

e auxílio dos modelos⁽²⁸⁾ (32), (20) e (33) pudemos atribuir os sinais de carbono para o composto (29).

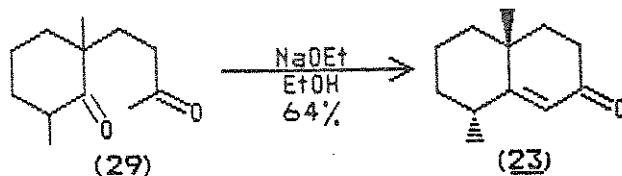


Apresentamos a seguir um provável mecanismo para a formação dos produtos cinético (29) e termodinâmico (26).

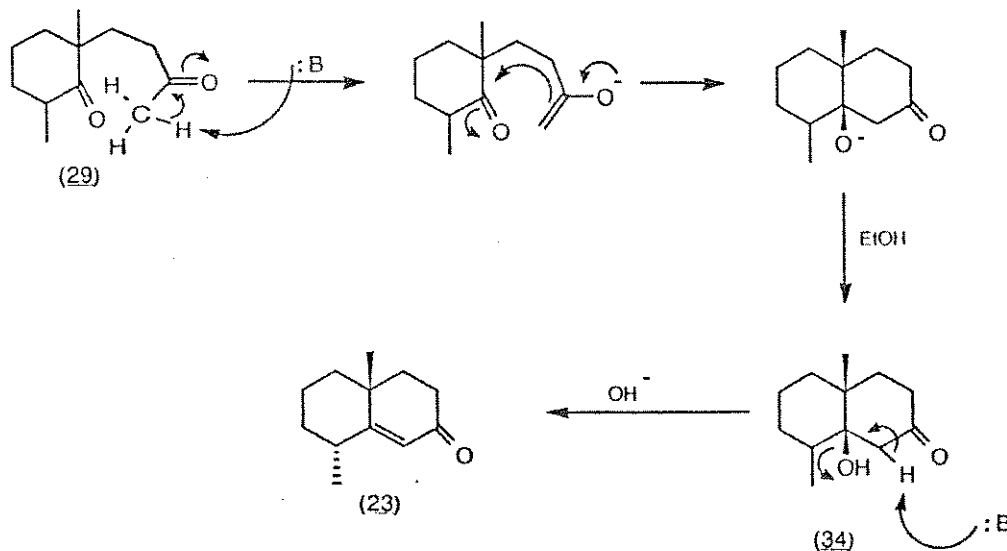


Esquema 8: Mecanismo da reação de Michael para a 2,6-dimetil-cicloexanona

Dando continuidade à sequência sintética A, a octalona (23) foi obtida após aquecimento da dicetona (29) a 50°C com etóxido de sódio e etanol.⁽²⁴⁾ O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano) e obtido em 64% de rendimento.



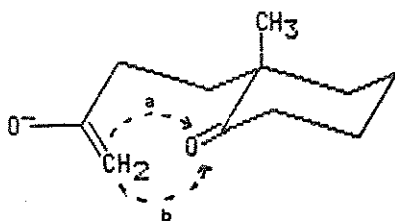
Esta etapa consiste de uma condensação aldólica intramolecular do substrato (29) para o ceto-álcool (34). A posterior desidratação deste conduz à octalona (23) e o mecanismo proposto para esse processo está indicado no esquema 9.⁽²⁹⁾



Esquema 9: Mecanismo de obtenção da octalona (23) a partir da dicetona (29) em meio básico

Quanto aos aspectos estereoquímicos do produto final, têm-se que a metila sobre C-8 é epimerizada durante a ciclização e/ou a desidratação do ceto-álcool (34), e assume a orientação equatorial na octalona (23).⁽²⁹⁾

A estereoquímica cis ou trans da junção do anel do ceto-álcool (34) quando isolado, parece depender da natureza do substituinte angular em C10. Nos casos onde o substituinte angular é uma metila ou um acetato, a fusão do anel é cis (caminho b), ao passo que quando o substituinte é um hidrogênio, a fusão do anel é trans (caminho a).⁽²⁹⁾



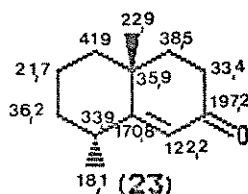
Marshall⁽²⁹⁾ notou que não existe equilibração dos ceto-álcoois de junção cis e trans via retroaldolização, implicando portanto que a estereosseletividade na ciclização aldólica resulta de um controle cinético. Em 1971, Marshall e Warne sugeriram que muitos fatores, incluindo a natureza da base, solvente e cátion podem influenciar no curso estérico dessa reação⁽³⁰⁾, além do efeito do substituinte⁽²⁹⁾ já citado.

A obtenção da octalona (23) foi confirmada após comparação de seus dados espectroscópicos com a literatura.^(24,31) Assim, o espectro de IV (E-05) de (23) mostrou absorção de carbonila em 1670 cm^{-1} a qual caracteriza enonas, além de uma absorção de média

intensidade em 1610 cm^{-1} , característica de ligação ofefínica em conjugação com o grupo carbonila.

No espectro de RMN- ^1H (E-04) verificamos a presença de um singlete largo em 5,60 ppm (1 H) atribuído ao próton olefínico HC-1*, um singlete em 1,28 ppm (3 H) relativo aos prótons da metila sobre C-10 e a presença de um dubleto em 1,05 ppm ($J = 6,6\text{ Hz}$, 3 H) referente aos prótons da metila sobre C-8.

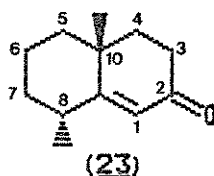
O espectro DFL de RMN- ^{13}C (E-06) apresenta 12 sinais de carbono majoritários e através dos deslocamentos químicos, do espectro de DEPT e por comparação com os dados da literatura⁽³¹⁾, atribuímos os sinais de carbono para o composto (23).



Com base nos resultados obtidos nessa sequência sintética, constatamos que o rendimento global da octalona (23) a partir da 2,6-dimetil-cicloexanona (19) foi de 28% (literatura⁽²²⁾: $\eta = 42\%$).

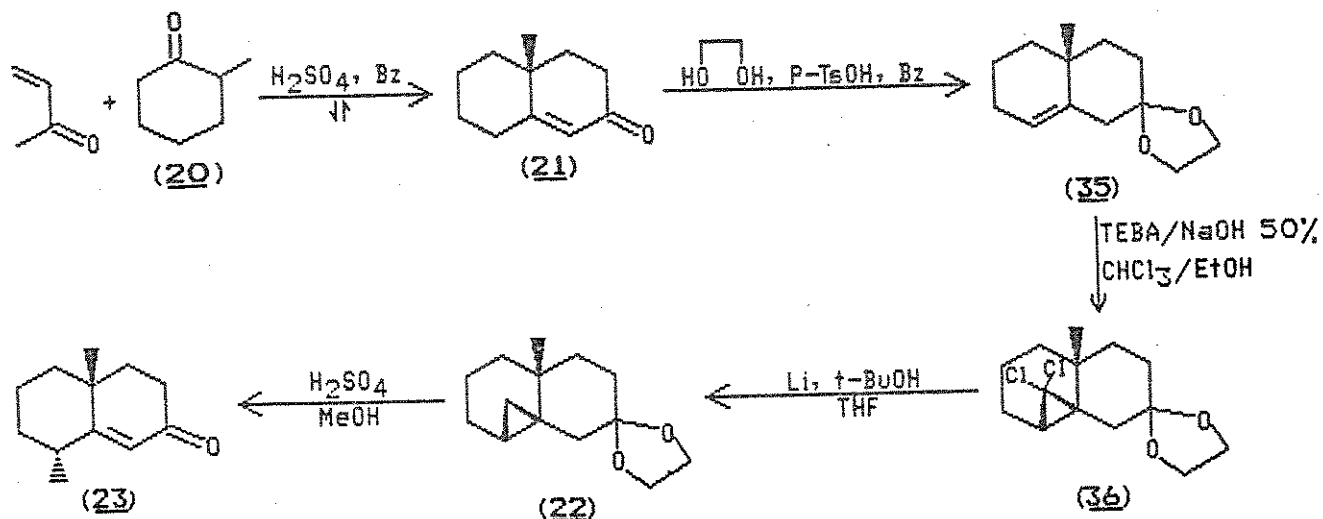
Ainda com o objetivo de preparar a octalona (23), tentamos um método alternativo partindo da 2-metil-cicloexanona (20), conforme indicado no esquema 10, que será discutido com detalhes no item 3.2.2.

* Em nossas discussões adotaremos a numeração mostrada na estrutura (23) para o esqueleto básico de octalonas.



3.2.2. Desenvolvimento da sequência sintética B

Nesta parte, abordaremos a proposta de síntese para a octalona (23) a partir da 2-metil-cicloexanona (20), apresentada no esq. 10.



Esquema 10: Obtenção da octalona (23) a partir da 2-metil cicloexanona

Devemos mencionar que a preparação do intermediário (36) a partir de (20) já foi descrito⁽³²⁾ e para a transformação do mesmo no composto (23) nos baseamos no emprego de procedimentos de dealogenação⁽³³⁾ e abertura de ciclopropano⁽³⁴⁾ aplicados a sistemas análogos.

Iniciamos o desenvolvimento da sequência sintética traçada no esquema 10, submetendo a 2-metil-cicloexanona (20) à anelação de Robinson com metil-vinil-cetona, H_2SO_4 (conc) em benzeno sob refluxo.⁽³²⁾ A destilação do produto bruto forneceu a enona (21), p.e. 70°C (0,3mmHg) [lit³² p.e. 82-83°C (0,7 torr)], em 42% de rendimento.

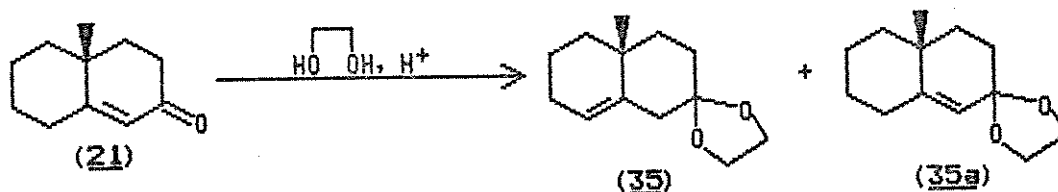
A enona (21) foi caracterizada por comparação de seus dados espectroscópicos com os da literatura.⁽³²⁾

O espectro de IV mostrou absorção em 1670 cm^{-1} referente à carbonila α, β insaturada e uma absorção em 1600 cm^{-1} característica da ligação olefínica em conjugação com o grupo carbonila.

No espectro de RMN- ^1H foi observado a presença de um singlete largo em 5,60 ppm relativo ao próton olefínico HC-1 e a de um singlete intenso em 1,25 ppm referente aos prótons da metila sobre o C-10 (E-07).

Em continuidade ao desenvolvimento da síntese da octalona (23), esquema 10, temos como próxima etapa a proteção da carbonila no C-2 da enona (21) com simultânea desconjugação do sistema α, β insaturado, tornando possível a introdução do grupo metila no C-8.

Vale a pena ressaltar, que na cetalização de enonas α, β insaturadas, pode ocorrer ou não a migração da dupla ligação, originando os cetais " α, β " (35a) e " $\beta-\gamma$ (35) insaturados"⁽³⁵⁾, indicados no esquema 11.



Esquema 11: Cetalização de enonas α, β insaturada

Já é conhecido desde 1941, que a cetalização catalisada pelo p-TsOH de esteróides Δ^4 -3-cetonas, procede com simultânea isomerização da dupla ligação para Δ^5 -cetais.^(36,37)

Em 1962 Brown e seus colaboradores encontraram que o uso de ácido oxálico ou ácido adípico na cetalização previne a isomerização da dupla ligação em esteróides Δ^4 -3-cetonas.^(38,39)

Leeuw e colaboradores⁽⁴⁰⁾ desenvolveram estudos análogos e verificaram que na cetalização da enona (21) com etilenoglicol, a proporção dos cetais (35) e (35a) é totalmente dependente do catalisador ácido empregado, conforme indicado na tabela VI.

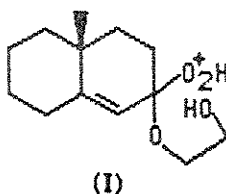
Tabela VI: Efeitos do catalisador ácido na cetalização de (21)

Catalisador	pKa do ácido	Proporção (%)		Conversão %
		(35)	(35a)	
ácido adípico	4,43	-	-	0
ácido fumárico	3,03	0	100	90
ácido oxálico	1,23	20	80	93
p-TsOH	1,00	100	0	100

Pelos dados obtidos, Leeuw concluiu que o cetal (35a) será majoritário quando o pKa do catalisador empregado estiver na faixa de 3 a 4, e para a obtenção do cetal " β - γ insaturado" (35) o pKa do catalisador usado deve ser 1 (p-TsOH).

O mecanismo para a formação dos cetais (35) e (35a) não foi ainda completamente estabelecido e muitas controvérsias existem a respeito.^(39,41)

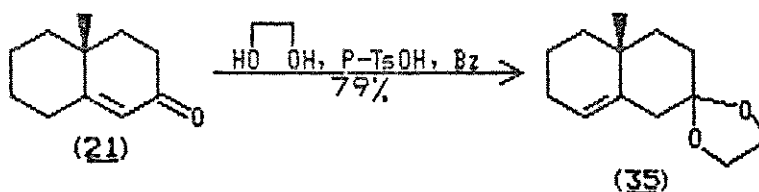
Leeuw⁽⁴⁰⁾, com base em seus resultados experimentais postulou que o mecanismo para a formação dos cetais (35) e (35a) possui o hemiacetal (I) como intermediário comum.



O hemiacetal acima, após deslocamento da água fornece o cetal "α,β insaturado" (35a). Porém não está claro se esta etapa envolve uma substituição nucleofílica S_N1 ou S_N2.⁽⁴⁰⁾

A formação do cetal "β,γ insaturado" (35) não é muito compreensível. Leeuw propôs que este deve provir do cetal (35a), que em meio fortemente ácido dará origem a um ion carbônio, que após ser rearranjado origina o cetal (35).⁽⁴⁰⁾

De acordo com o trabalho de Leeuw exposto acima, a carbonila em C-2 da enona (21) foi submetida à proteção na forma de 1,3-dioxolano, utilizando-se etilenoglicol e p-TsOH monoidratado em benzeno anidro sob refluxo.⁽⁴²⁾ O cetal (35), após purificação em coluna de sílica gel (hexano-éter etílico, 9:1), foi obtido em 79% de rendimento.

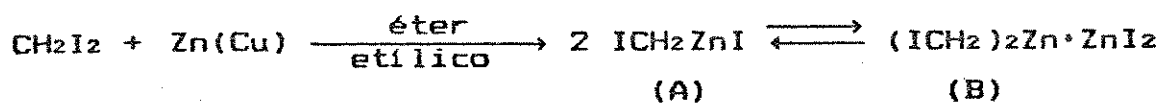


A reação foi confirmada comparando os dados de IV e RMN-¹H do cetol (35) com a literatura.⁽⁴²⁾ Assim, no espectro de IV (E-09) notou-se o desaparecimento da absorção correspondente ao grupo carbonila em 1670 cm⁻¹ e a presença de uma absorção em 1675 cm⁻¹ de média intensidade, característica de ligações olefínicas.

O RMN-¹H (E-08) apresentou sinais em 1,06 ppm (s, 3 H) e 3,81 ppm (s, 4 H), referentes respectivamente aos hidrogênios da metila sobre o C-10 e aos prótons metilênicos do grupo dioxolano. Um singlete largo em 5,20 ppm (1 H) foi atribuído ao hidrogênio sobre o C-8.

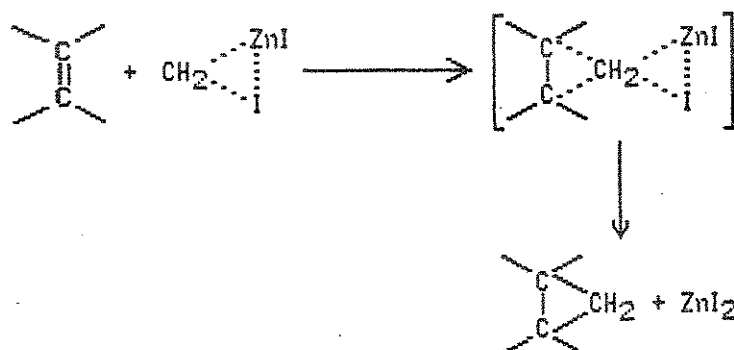
Em continuidade à sequência sintética B (esquema 10), temos como próxima etapa a ciclopropanação do cetol (35) a fim de introduzirmos uma metila no C-8.

De uma forma direta, a olefina presente no cetol (35) pode ser convertida em um ciclopropano, pela transferência de uma unidade de carbeno :CH₂. O carbeno pode ser proveniente da espécie carbenóide bis-iodeto de iodo metil zinco (B), que existe em equilíbrio com o monômero (A), a qual é gerada a partir de diiodometano e Zn em pó previamente ativado pelo cobre num processo de óxi-redução em éter etílico.⁽⁴⁹⁾



Este processo, conhecido como método de Simmons-Smith é a forma mais adequada e eficiente de se obter ciclopropanos a partir de olefinas.

É conhecido que a adição da espécie carbenóide à olefina é estereoespecífica syn e ocorre segundo um mecanismo concertado onde há a formação de um estado de transição de três centros, altamente sensível ao impedimento estérico.⁽⁴⁴⁾ (Esquema 12)



Esquema 12: Mecanismo para a reação de Simmons-Smith

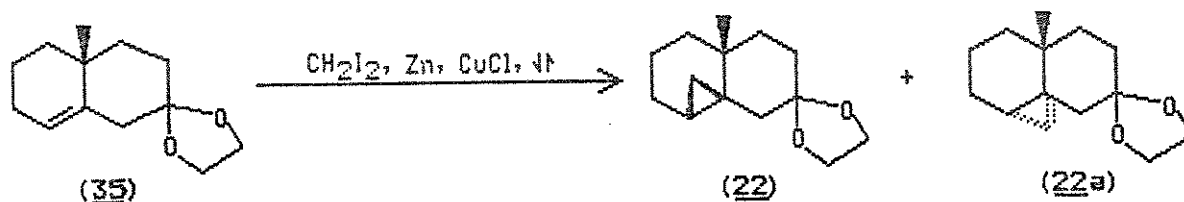
Um dos principais inconvenientes da metodologia desenvolvida por Simmons-Smith, está relacionado com as dificuldades encontradas na ativação da superfície do Zn pelo cobre, um processo nem sempre reprodutível.⁽⁴⁴⁾

A liga Zn-Cu tem sido preparada de diversas formas^(45,46), sendo que o tratamento do Zn em pó com CuCl em éter etílico sob atmosfera de nitrogênio tem sido particularmente conveniente.⁽⁴⁷⁾

Repic e Vogt⁽⁴⁸⁾ relataram um método de ativação do Zn por irradiação ultrassônica facilitando dessa forma, sua reação com diiodometano e fornecendo altos rendimentos de produtos ciclopropanados.

Moss e Kleinman⁽⁴⁹⁾ descreveram um método de obtenção do composto (22) a partir do cetol (35), através do emprego de uma rea-

ção de Simmons-Smith modificada⁽⁴⁷⁾, onde a ciclopropanação ocorre "in situ". Neste trabalho foi demonstrado que esta reação não é estereosseletiva, pois obtêm-se uma mistura de isômeros (22) e (22a) numa proporção de 45:55.



As várias tentativas realizadas por nós com o intuito de reproduzir o método empregado por Moss e Kleinman conduziram a resultados não satisfatórios. A omissão de dados sobre rendimentos pelos autores, sugeriu-nos que este não seria um método eficiente para a obtenção do composto (22).

Em função dos resultados acima, buscamos alternativas no sentido de favorecer a conversão para os produtos (22) e (22a) viabilizando dessa forma a ciclopropanação utilizando CH_2I_2 .

Foi descrito que a utilização de um excesso da liga Zn-Cu e do iodeto de metileno normalmente aumentam a conversão da olefina para o ciclopropano⁽⁵¹⁾. Entretanto, vale ressaltar que a utilização de um excesso de iodeto de metileno além do necessário não é aconselhável uma vez que pode haver a formação dos subprodutos⁽⁴⁴⁾ indicados abaixo.



Com base no exposto acima realizamos alguns ensaios alterando as relações molares do iodeto de metileno e da liga Zn-Cu, conforme indicado na tabela VII.

Tabela VII: Ensaio realizados para a ciclopropanação do cetal (35)

Ensaio	CH ₂ I ₂	Olefina	Zn-Cu	Solvente
1) Método descrito por Moss e Kleinman	1,3	1,0	2,6	éter etílico
Ensaio 1	1,3	1,0	5,0	"
Ensaio 2	1,35	1,0	5,0	"

Resultados similares foram encontrados nos três ensaios realizados, onde a conversão para o composto de interesse (22) não foi significativa.

Em um novo ensaio tentamos uma lenta adição do iodeto de metileno ao meio reacional, contendo a liga Cu-Zn e o cetal (35) em éter etílico. Utilizamos as relações molares e método de obtenção da liga Cu-Zn proposto por Moss e Kleinman⁽⁴⁹⁾. Novamente obteve-se baixos rendimentos ($\eta \approx 10\%$).

Os resultados observados nas várias tentativas de ciclopropanação, nas quais o Zn em pó era previamente ativado pelo cobre num processo de óxido-redução, levou-nos a crer que talvez o fracasso destas reações fosse decorrente da formação não completa da espécie carbenóide, devido à ativação incompleta do Zn.

Com a finalidade de contornar tal problema, submetemos o acetal (35) às condições de ciclopropanação descritas por Repic e

Vogt⁽⁴⁸⁾, na qual a superfície do Zn é ativada por irradiação ultrassônica.

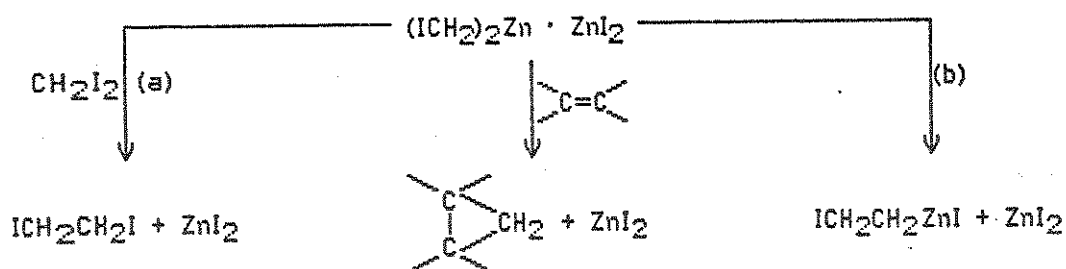
Inicialmente o Zn em pó em DME foi irradiado com ultrassom, em seguida o cetol (35) foi adicionado e o meio reacional foi levado a refluxo. Após adição de iodeto de metileno, a mistura foi refluxada por um tempo adicional de 10 horas. No entanto, esta reação não forneceu os resultados esperados, pois constatamos apenas a recuperação do material de partida.

Tentamos algumas modificações neste processo tais como, a substituição do DME pelo éter etílico⁽⁴⁹⁾ e a utilização da irradiação ultrassônica no lugar do refluxo. Porém, em ambos os casos recuperamos apenas o material de partida.

Das várias tentativas de ciclopropanação do cetol (35), duas hipóteses podem ser sugeridas como consequência da não formação do ciclopropano:

- ativação não completa da superfície do zinco, tanto pelo cobre quanto pela irradiação ultrassônica, impedindo assim a formação completa da espécie carbenóide;
- efeitos estéricos da reação entre a espécie carbenóide ativa (B) e a olefina, visto que esta ocorre através de um estado de transição de três membros altamente impedidos (Esquema 12).

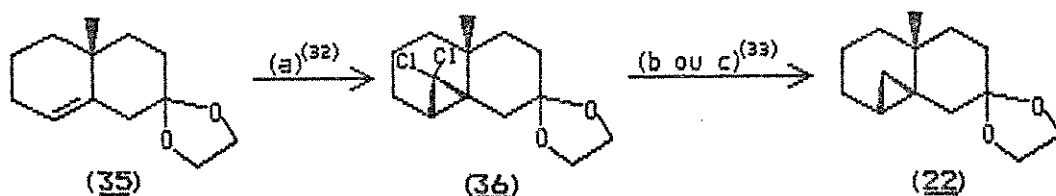
Vale ressaltar que, caso a transferência de metileno para a olefina seja lenta por fatores estéricos, a espécie carbenóide poderá reagir com o solvente, éter etílico, dando origem ao etil-isopropil-éter, iodeto de metila e propileno⁽⁴⁹⁾, ou pode prevalecer as reações a e b descritas no esquema 13.



Esquema 13: Reações secundárias da reação de Simmons-Smith

Com estes resultados interrompemos nossas investigações sobre o assunto em questão, e concluímos que as metodologias citadas não são adequadas para a ciclopropanação de substratos do tipo do cet-
tal (35).

Retomando a sequência sintética B, esquema 10, deparamos com o método alternativo para a obtenção do dicloro-ciclopropano (36) proposto por Moss et al⁽³²⁾, que por sua vez poderá ser dealoge-
nado por diversas formas descritas na literatura⁽³³⁾, originando o composto (22).



Reagentes: a) NaOH aq. 50%, CHCl_3 , brometo de benziltriethylamônio
 b) Li, t-butanol, tetraidrofurano
 c) Na, éter etílico, amônia líquida

Em vista disso, iniciamos o desenvolvimento da metodologia descrita por Moss et al⁽³²⁾, porém utilizando o cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) disponível em nosso laboratório, como catalisador de transferência de fase.

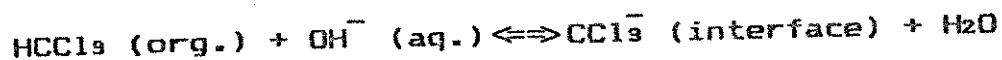
O cetal (35) foi então submetido à reação com o diclorocarbênio, $:CCl_2$, gerado "in situ" pela reação do clorofórmio com solução aquosa de NaOH 50% na presença de quantidade catalítica do TEBA, à temperatura ambiente por 100 horas sob forte agitação. O composto (36) após purificação em coluna de sílica gel (hexano:acetato de etila; 95:5) foi obtido em 62% de rendimento.

Na etapa de otimização desta reação⁽³²⁾, tentamos a utilização de etanol como co-solvente, uma vez que há informações na literatura que a utilização do mesmo aumenta o rendimento de forma significativa. Desta forma, o produto (36), após purificação em coluna de sílica gel, foi obtido em 92% de rendimento.

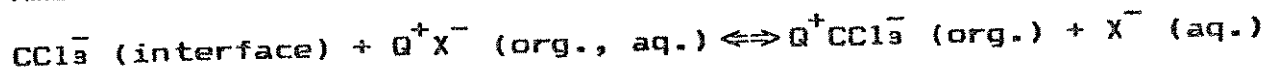
Para que possamos entender o efeito do etanol na reação, devemos traçar um paralelo entre os mecanismos propostos para ambos os casos.

Inicialmente temos que o mecanismo proposto na ausência de etanol engloba as seguintes etapas:⁽⁵⁹⁾

1) Interface



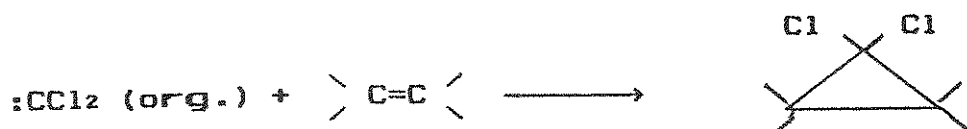
2) Ambas as fases



3) Fase orgânica



4) Fase orgânica



A primeira etapa ocorre na interface devido à alta hidrofili-
dade dos ions OH^- . Neste caso é necessário uma agitação eficiente,
para que a desprotonação do CHCl_3 ocorre a uma velocidade signifi-
cativa.

Na etapa posterior temos a extração do ânion gerado, CCl_2^- ,
pelo catalisador TEBA (Q^+X^-) na forma de par iônico, da interface
 $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ para a fase orgânica.

A seguir o diclorocarbeno após ser gerado na fase orgânica,
reage de forma irreversível com a olefina.

Entretanto, quando esta reação ocorre na presença de um ál-
cool como co-solvente temos a formação de um ânion alkoxi lipofí-
lico, o qual participa diretamente da reação.⁽⁵²⁾

Neste caso a desprotonação do clorofórmio pelo ânion etóxido
(EtO^-) não deve ocorrer na interface e sim na fase orgânica, favo-
recendo deste modo a formação do diclorocarbeno e consequentemente
sua reação com o substrato olefínico.

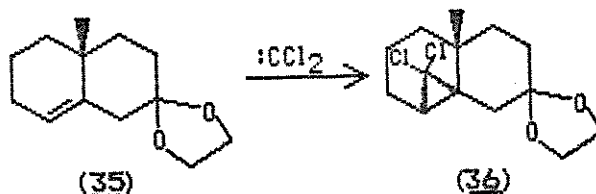
Alternativamente, tentamos a substituição do TEBA como cata-
lisador por outros sais de amônio quaternário, tais como: iodeto
de tetrabutílamônio, de hidrogênio sulfato tetrabutílamônio e bro-
meto de tetrabutílamônio. Entretanto, a obtenção de resultados não
satisfatórios, levou-nos a interromper tais investigações.

A estrutura do dicloro-ciclopropano foi confirmada por comparação de seus dados espectroscópicos com a literatura.⁽⁹²⁾ Assim no espectro de IV (E-11) visualizamos absorção em 615 cm^{-1} referente ao estiramento C-Cl.

No espectro de RMN- ^1H (E-10) foi observado o desaparecimento do sinal correspondente ao próton olefínico (H-C-8). A desproteção dos prótons da metila sobre o C-10 [1,06 ppm em (35) para 1,23 ppm em (36)] foi atribuída à proximidade entre a mesma e o grupo $\beta\text{-CCl}_2$. Notou-se também a proteção dos prótons metilênicos do grupo dioxalano [3,81 ppm em (35) para 3,53 em (36)].

Os dados de RMN- ^1H acima sugerem apenas a existência do isômero- β , pois caso houvesse a presença conjunta do isômero- α deveríamos observar um singlete (3 H) mais protegido referente à metila sobre o C-10.

Moss e colaboradores^(92e49), relataram com base em dados experimentais, que a adição do diclorocarbênio ao cetal (35) é estereosseletiva, pois fornece apenas o isômero 36 $\beta\text{-CCl}_2$ (Esquema 14).



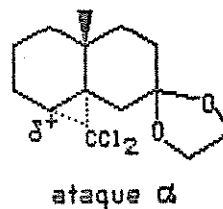
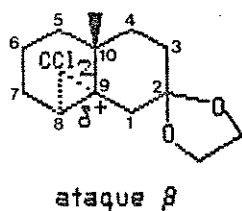
Esquema 14: Adição de diclorocarbênio ao cetal (35)

Para que possamos entender tal esterosseletividade, alguns pontos serão abordados.

Segundo análise mecanística a adição de dialocarbenos a olefinas requer:^(32,49)

- i) um máximo "overlap" do orbital p vazio do carbeno com o orbital p olefínico no estado de transição;
- ii) a aproximação do carbeno ($:CX_2$) à ligação π no estado de transição, deve ser feita de maneira assimétrica de tal forma que a carga positiva resida no átomo de carbono capaz de acomodá-la melhor.

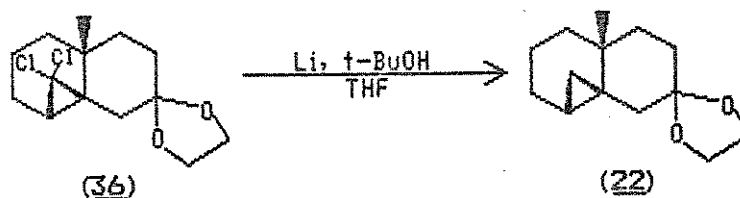
Para substratos olefínicos $\Delta^{8,9}$, os itens acima requerem um ataque axial do $:CCl_2$, através de um estado de transição de carga separada, no qual o ataque β (em direção ao C-8) deixa δ^+ no C-9 (terciário) e é energeticamente preferido ao ataque α (em direção ao C-9) que deixa δ^+ no C-8 (secundário).^(32,49)



Além desses fatores, têm-se que a face β é menos impedida que a face α , tornando-se mais suscetível ao ataque.⁽³²⁾



Dando prosseguimento ao nosso trabalho, submetemos o composto (36) a uma reação de decloração⁽⁹³⁾, utilizando lítio metálico, álcool t-butilico e tetraidrofurano sob atmosfera de nitrogênio. O produto (22) foi purificado em coluna de sílica gel (hexano:éter etílico: 95:5) e obtido em 76% de rendimento.



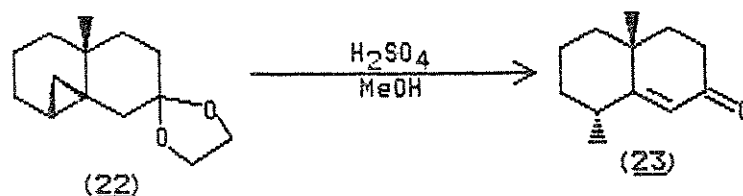
O composto (22) foi caracterizado após comparação de seus dados espectroscópicos com a literatura.⁽⁹²⁾

No espectro de RMN-¹H (E-12) verificamos o aparecimento de um multiplete em 0,59-038 ppm (2 H) característico do anel ciclopropano. Outra evidência da obtenção de (22) é a presença dos singletos em 3,76 ppm (4 H) referentes aos prótons metilênicos do grupo dioxolano e em 1,00 ppm (3 H) atribuído aos prótons da metila sobre o C-10.

A comparação destes dados de RMN-¹H com a literatura⁽⁹²⁾ confirmou a estereoquímica do mesmo, uma vez que os prótons da metila sobre o C-10 para o isômero (22- α CH₂) absorve em 1,11 ppm.

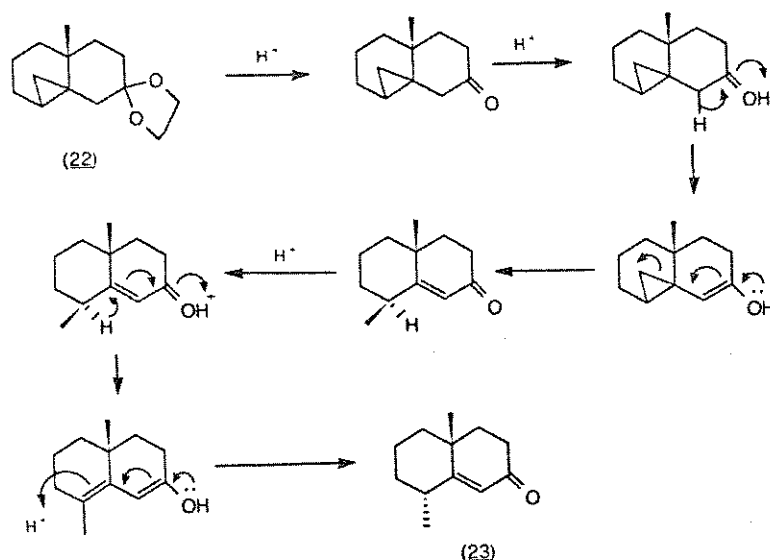
A próxima etapa da sequência sintética B (esquema 10) envolve a abertura do anel ciclopropano com simultânea desproteção da carbonila, a fim de obtermos a octalona (23).

Para esta etapa utilizamos o procedimento descrito por Grieco e colaboradores⁽³⁴⁾ pela facilidade do método e disponibilidade de reagentes. O tratamento do composto (22) em metanol com ácido sulfúrico concentrado sob aquecimento, forneceu a octalona (23) em 40% de rendimento, após purificação em coluna de sílica gel (hexano).



A confirmação estrutural da octalona (23) foi efetuada sem ambiguidade após análise de seus dados espectroscópicos de IV (E-05) e RMN-¹H (E-04).

O mecanismo proposto para este processo está indicado no esquema 15:



Esquema 15: Mecanismo proposto para abertura do ciclopropano em meio ácido

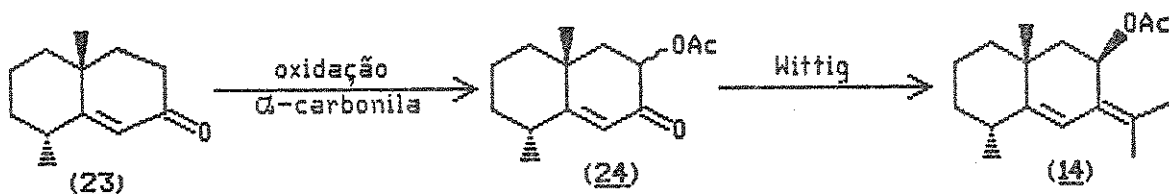
Quanto aos aspectos estereoquímicos da octalona (23), têm-se que a metila sobre C-8 é epimerizada em meio ácido, e assume a orientação equatorial.⁽⁹⁴⁾

Com estes resultados interrompemos nossas investigações sobre a síntese da octalona (23). Pudemos concluir que esta pode ser sintetizada a partir da 2-metil-ciclohexanona em uma sequência sintética de 5 etapas com um rendimento global de 10%, ou a partir da 2,6-dimetil-ciclohexanona numa sequência sintética de 2 etapas com um rendimento global de 28%, o que viabilizou a opção pela última.

3.3 Obtenção do ($\pm$) Coralloidin-A (14) a partir da octalona (23)

Para a elaboração da síntese do ($\pm$) Coralloidin-A (14) a partir da octalona (23) recorreremos à análise retrossintética, indicada no esquema 4. A partir desta, visualizamos que o intermediário chave nesta sequência é a acetoxi-enona (24).

Em vista disso, a sequência proposta no esquema 16, envolve inicialmente uma oxidação α -carbonila da octalona (23), com o intuito de introduzirmos o grupo OAc no C-3, dando origem a acetoxi-enona (24), a qual será convertida no produto de interesse (14) através de uma reação de Wittig.

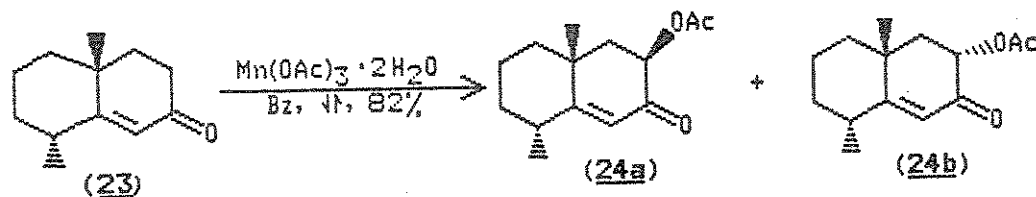


Esquema 16: Rota proposta para a obtenção do (±) Coralloidin-A

Vários métodos de oxidação regiosseletiva de cetonas α , β insaturadas para α -acetoxi-enonas, utilizando tetra-acetato de chumbo⁽⁵⁴⁾, acetato de mercúrio⁽⁵⁵⁾, acetato de potássio⁽⁵⁶⁾ e triacetato de manganês⁽⁵⁷⁾ têm sido descritos, porém estes nem sempre apresentam resultados satisfatórios.

Recentemente, Dunlap e colaboradores⁽⁵⁸⁾ descreveram um método alternativo de obtenção de α -acetoxi-enonas em rendimentos superiores aos citados anteriormente, através da oxidação de enonas utilizando triacetato de manganês hidratado em benzeno.

Com base nestas informações, submetemos a octalona (23) às condições de oxidação desenvolvida por Dunlap.⁽⁵⁸⁾ Dessa forma, o tratamento de (23) com excesso de triacetato de manganês hidratado⁽⁵⁷⁾ em benzeno sob refluxo, forneceu a mistura de compostos epiméricos (24) em 82% de rendimento após purificação em coluna de sílica gel.



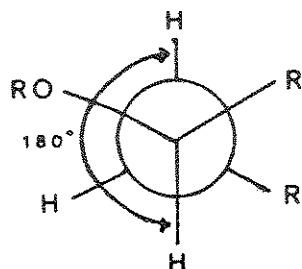
As tentativas de separação dos epímeros (24a) e (24b) foram exaustivamente testadas, usando cromatografia de placa preparativa e coluna de sílica gel em uma variedade de eluentes. No entanto, tais técnicas empregadas não trouxeram resultados satisfatórios.

Em função disto, resolvemos fazer uma melhor elucidação estrutural da mistura epimérica (24) através de análise dos seus dados espectroscópicos. No espectro de IV (E-14) notamos a presença de uma forte absorção em 1745 cm^{-1} característica da carbonila do acetato, além da absorção em 1690 cm^{-1} referente à carbonila da enona.

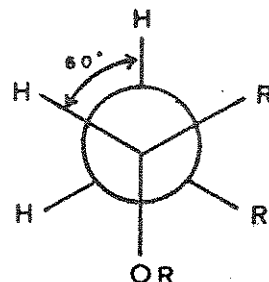
Quanto ao espectro de RMN- ^1H (E-13), observamos singletos em 2,18 (3 H), 1,25 (3 H), 1,99 (3H) e dubletos em 5,81 (1 H, $J = 1,5\text{ Hz}$), 5,78 (1 H, $J = 1,5\text{ Hz}$), 1,08 (3 H, $J = 6,6\text{ Hz}$) além dos duplos dubletos em 5,41 (1 H, $J_1 = 11$, $J_2 = 8,3\text{ Hz}$) e em 5,53 (1 H, $J_1 = 13,7$ e $J_2 = 6,2\text{ Hz}$).

Inicialmente tentamos a atribuição da mistura (24a) e (24b) com base nas constantes de acoplamentos (J) dos duplos dubletos em 5,41 e 5,53 ppm, referentes aos prótons carbinólicos em C-3. É conhecido que interações axiais-axiais ($\phi = 180^\circ$) entre prótons em

sistemas cíclicos de seis membros possui J ao redor de 10-13 Hz e as interações axiais-equatoriais ($\phi = 60^\circ$), J ao redor de 2,5 Hz.

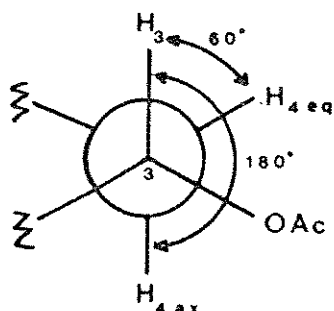


180° ax-ax J = 10-13 Hz

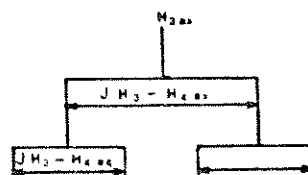


60° ax-eq J = 2-5 Hz

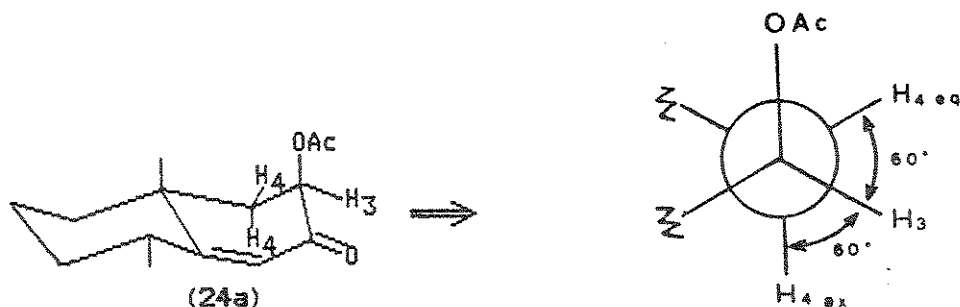
Para o duplo dubleto em 5,53 ppm, encontramos as constantes de acoplamento de 13,7 e 6,2 Hz, sugerindo a presença de um acetato equatorial (24b) como produto minoritário.



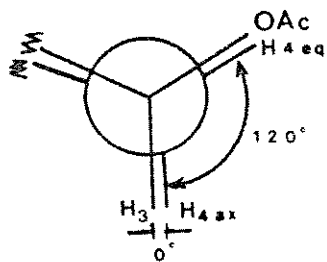
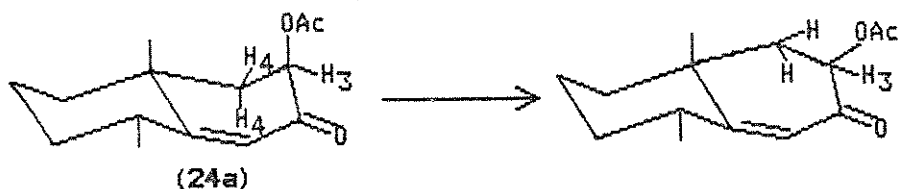
$\phi = 60^\circ \Rightarrow J = 6,2 \text{ Hz}$
 $\phi = 180^\circ \Rightarrow J = 13,7 \text{ Hz}$



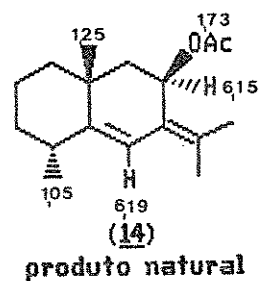
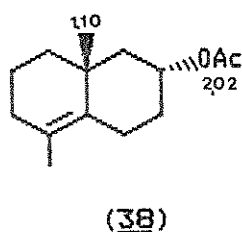
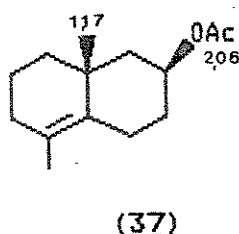
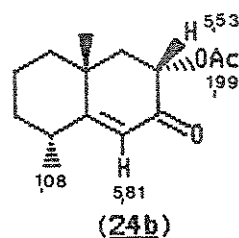
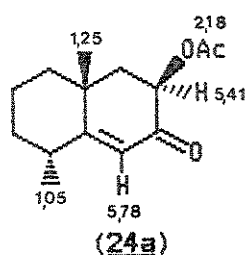
Entretanto as constantes de acoplamento de 11,0 e 8,3 Hz para o duplo dubleto em 5,41 ppm, que deveria corresponder à estrutura (24a) não eram concordantes com a estrutura proposta. Neste caso, os ângulos de ligação, ϕ , entre o próton carbinólico em C-3 e os prótons sobre C-4 deveriam ser semelhantes e aproximadamente 60° levando à formação de um quase tripleto com constante de acoplamento por volta de 6 Hz.



Tal resultado levou-nos a pensar que o composto (24a) poderia assumir uma configuração distorcida, devido à interação 1,3 diaxial existente. Nessa nova configuração, obteríamos novos ângulos de ligação ϕ , que poderiam ser condizentes com os dados obtidos.



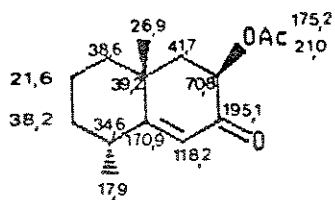
Considerando as dificuldades encontradas na tentativa de interpretação do espectro de RMN- ^1H (E-13) com base nas constantes de acoplamento dos prótons carbinólicos em C-3, optamos pela utilização dos modelos (37)⁽⁵⁹⁾, (38)⁽⁵⁹⁾ e (14)⁽¹⁹⁾ objetivando elucidar os compostos (24a) e (24b).



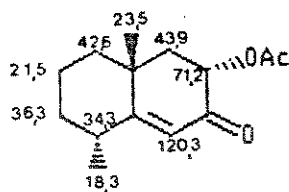
Notamos, através dos modelos acima, que ocorre uma desproteção da metila sobre o C-10, quando o grupo acetato assume uma orientação axial, resultante provavelmente da interação 1,3 diaxial.

Com base no exposto, concluímos que a metila sobre o C-10 referente ao acetato epimérico (24b) deve estar protegida em relação ao (24a), e provavelmente deve absorver na região de 1,06-1,04 ppm, sendo encoberta portanto pelo dubleto $\text{CH}_3\text{-C-8}$ referente ao acetato (24a).

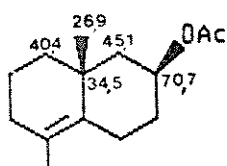
No espectro DFL de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-15) visualizamos 23 sinais de carbono, dos quais 14 eram de maior intensidade. Através dos deslocamentos químicos, espectro de DEPT e auxílio dos modelos (37)⁽⁵⁹⁾ e (38)⁽⁵⁹⁾ atribuímos inicialmente os deslocamentos químicos para o acetato (24a) e por subtração destes sinais, obtivemos os dados para o acetato (24b).



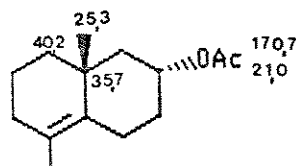
(24a)



(24b)



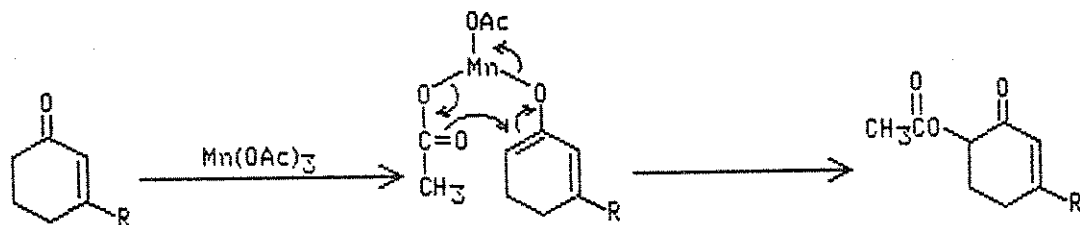
(37)



(38)

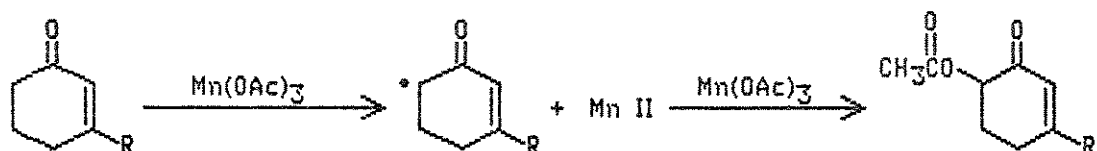
De acordo com os resultados apresentados acima, constatamos que o composto majoritário correspondia ao acetato (24a), que provavelmente deve ser um produto cinético.

Em relação ao mecanismo desta reação, ainda não foi possível uma generalização desde que existem muitas especulações a respeito. Alguns autores propõem a formação de um metal enolato, com transferência do acetato (esquema 17), análogo à oxidação de enonas com tetraacetato de chumbo.⁽⁵⁷⁾



Esquema 17: Proposta de mecanismos para oxidação de enona com $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

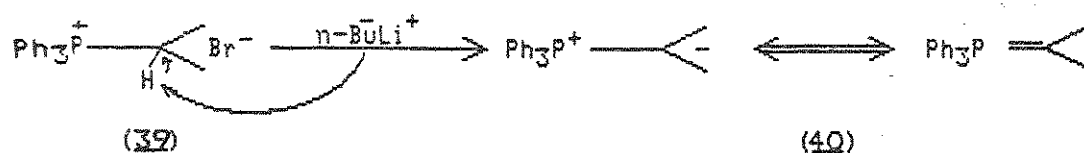
Uma vez que oxidações prévias de compostos carbonílicos com acetato de manganês, envolvem provavelmente um intermediário α -ceto radical, é possível que a reação de α -acetoxilação também proceda via a formação de um α -ceto radical, seguido pela transferência do ligante.⁽⁵⁷⁾



Tem-se que a oxidação de α -ceto radical para carbocátion por transferência de eletrón, não é favorecido devido à presença do grupo carbonila adjacente.⁽⁵⁷⁾

A próxima etapa desta sequência, esquema 16, visa a introdução do grupo isopropilideno em substituição à carbonila em C-2, a qual pode ser efetuada através de uma reação de Wittig.

Essa reação procede via um ilídeo de fósforo, o qual pode ser representado pelas estruturas (40). Estes são geralmente preparados pela desprotonação de sais de fosfônio (39) (no nosso caso: brometo de isopropiltrifenilfosfônio) utilizando bases tais como: $n\text{-BuLi}$, NaH em conjunto com DMSO , etc.^(60,61)



Esquema 18: Obtenção do ilídeo de fósforo

A subsequente reação destes ilídeos com cetonas e aldeídos é a forma mais apropriada e eficiente de obtenção de olefinas⁽⁶⁰⁾, inclusive em sistemas esteróides.⁽⁶²⁾

Tem sido relatado que esta reação é acelerada pela presença de solventes polares⁽⁶⁰⁾ e melhores resultados foram obtidos quando foi utilizado éter etílico na preparação do ilídeo de fósforo e tetraidrofurano na reação deste com cetonas.⁽⁶²⁾

Sondheimer e Mechoulam⁽⁶²⁾ desenvolveram estudos nessa área utilizando como substratos cetonas α , β insaturados de sistemas esteroidais. Eles verificaram que esta reação poderia ser aplicada para cetonas contendo outros grupos funcionais tais como, acetatos e álcoois, desde que fosse utilizado um excesso do ilídeo de fósforo, já que tais grupos poderiam reagir com o mesmo.

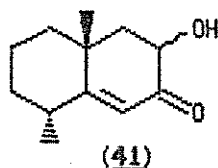
Com base nestas informações, submetemos a mistura epimérica (24) às condições de reação proposta por Sondheimer⁽⁶²⁾ e Corey et al⁽⁶³⁾, onde o isopropilideno-trifenil-fosforana gerado "in situ" (brometo de isopropiltrifenilfosfônio⁽⁶⁴⁾, n-BuLi em éter etílico)

foi tratado com a mistura (24) em éter etílico. Após 12 horas o éter foi removido e substituído por tetraidrofurano.

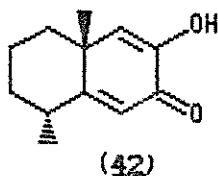
Foram realizados inúmeros ensaios, alterando-se tempo de reação, razão molar entre os reagentes (1 a 6 eq de excesso do $\text{Br}^- + \text{P}\phi_3$) e utilização alternativa de um único solvente.

Em todos os casos, sob análise em CCD de sílica gel (hexano-éter 7:3), observamos o desaparecimento da acetoxi-enona inicial e a formação de vários produtos mais polares que a mistura precursora (24a) e (24b).

Após manipulação do bruto reacional, o espectro complexo de RMN- ^1H indicou a ausência do grupo isopropilideno e a priori supomos ter obtido o produto hidrolizado (41).



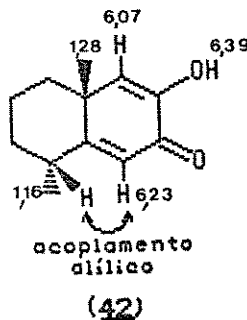
Após purificação do bruto reacional em coluna de sílica gel, isolamos um produto majoritário ($\eta = 42\%$) cuja estrutura (42) foi atribuída, após cuidadosa análise de seus dados espectroscópicos e comparação com a literatura.⁽⁶⁵⁾



A fim de confirmarmos a atribuição feita, optamos pela preparação de 3-hidroxi-2,5-dienona (42) já descrita na literatura.⁽⁶⁵⁾ Os espectros de RMN-¹H e de IV obtidos foram idênticos ao do produto anteriormente isolado*.

Assim, o espectro de IV (E-17) registrou uma banda em 3405 cm⁻¹, característica do estiramento vibracional do grupo OH, associado em ligação de hidrogênio intramolecular. Tal associação pode ser confirmada através do deslocamento da absorção referente ao grupo γ C=O (α , β insaturado) de 1675 cm⁻¹ para 1635 cm⁻¹.

No espectro de RMN-¹H (E-16) observamos singletos em 6,39 (1 H), 6,07 (1 H), 1,28 (3 H) e dubletos em 6,23 (1 H, J = 1,5 Hz), 1,16 (3 H, J = 3 Hz) os quais foram atribuídos com base na literatura.⁽⁶⁵⁾



* Os dados de RMN-¹³C para o composto 42 estão descritos na página 54

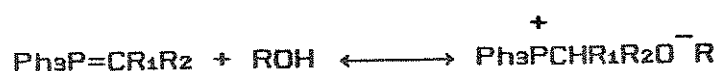
Num processo alternativo, tentamos a reação de Wittig, através da metodologia empregada por Corey e colaboradores⁽⁶¹⁾, na qual a base utilizada, metilsulfinil carbonion é inicialmente gerada a partir de NaH em DMSO. Neste caso, obteve-se também o produto 3-hidroxi-dienona (42) como majoritário.

Em consequência dos resultados obtidos, buscamos modificações no plano inicialmente estipulado, esquema 16, para a obtenção do ($\pm$) Coralloidin-A (14).

A princípio pensamos em um caminho envolvendo a hidrólise do grupo acetato da mistura (24a) e (24b), e a proteção do álcool resultante como tetraidrofurano, antes de realizarmos a reação de Wittig.

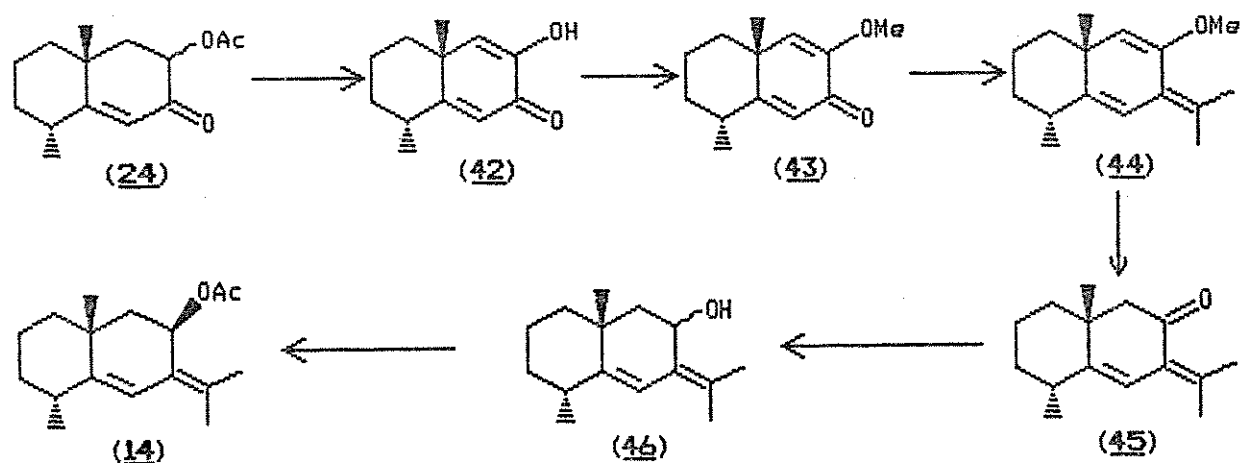
Entretanto não demos início a este trabalho, pois através de uma pesquisa na literatura, tomamos conhecimento que a hidrólise de α , β acetoxi-enonas em sistemas esteróide, pode conduzir a sistemas análogos ao 3-hidroxi-dienona (42), caso não haja um controle nas condições empregadas.⁽⁵⁶⁾

Com base no exposto, decidimos propor uma sequência sintética tendo a 3-hidroxi-dienona (42) como intermediário chave. Um ponto a ser ressaltado, refere-se à necessidade de proteção do grupo hidroxila, pois é conhecido que os álcoois reagem com o ilídeo de fósforo num processo de equilíbrio, gerando o correspondente alcóxido fosfônio.⁽⁶⁶⁾ (Esquema 19).



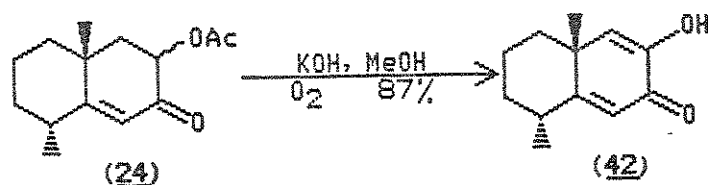
Esquema 19: Decomposição do isopropilideno-trifenil-fosforana por álcoois

A seguir abordaremos a proposta sintética alternativa para o (±) Coralloidin-A (14), a partir da mistura epimérica (24), tendo como intermediário chave a 3-hidroxidienona (42). (Esquema 20). Vale a pena ressaltar que a preparação da 3-metoxidienona (43) a partir de (24) já foi relatada.⁽⁶⁵⁾



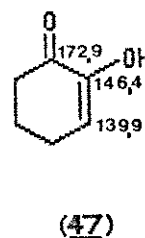
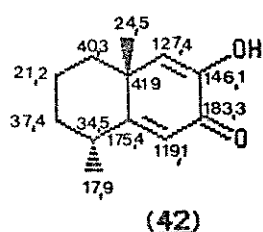
Esquema 20: Obtenção do (±) Coralloidin-A (14)

Iniciando o desenvolvimento da sequência proposta no esquema 20, a acetoxi-enona (24) foi submetida a uma reação de hidrólise-oxidação, utilizando solução aquosa de hidróxido de potássio em metanol, na presença de oxigênio molecular.⁽⁶⁵⁾



A 3-hidroxidienona (42) foi obtida em 87% de rendimento após recristalização em hexano-éter etílico (Pf = 102-104°C; lit.⁽⁶⁵⁾ 100,5- 101,5°C). A estrutura foi confirmada com base nos dados espectroscópicos de RMN-¹H (E-16, p.51)⁽⁶⁵⁾, IV (E-17, p.51)⁽⁶⁵⁾ e RMN-¹³C (E-18).

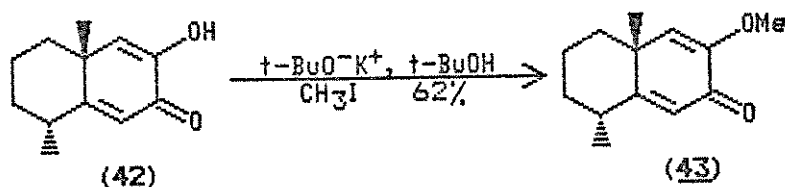
No espectro DFL de RMN-¹³C visualizamos 12 sinais de carbonos e através dos deslocamentos químicos, espectro de DEPT (E-18) e auxílio dos modelos (23) (p.24) e (47)⁽⁶⁷⁾, pudemos atribuir os sinais de carbono para a 3-hidroxidienona (42).



O mecanismo de oxidação do composto hidrolizado (41) pelo oxigênio molecular, ainda não está claro. Entretanto, desde que as oxidações envolvendo oxigênio molecular procedem via mecanismos radicalares⁽⁶⁸⁾, é possível que a oxidação do composto (41) neste caso proceda também via radicais livres.

A etapa seguinte da sequência sintética proposta no esquema 20, visa a proteção do grupo hidroxila em C-3 do composto (42), e para tal utilizaremos a metodologia empregada por Caine e colaboradores.⁽⁶⁵⁾

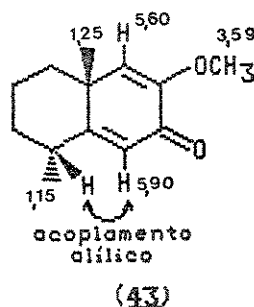
Dessa forma, a 3-hidroxidienona (42) foi submetida às condições de alquilação, utilizando t-butóxido de potássio (gerado pela reação de t-butanol com potássio metálico) em t-butanol, seguido da adição de iodeto de metila. Após processamento da reação e purificação do produto bruto por coluna cromatográfica de sílica gel (diclorometano-metanol 99:1), a 3-metoxidienona (43) foi obtida em 62% de rendimento.



A comparação dos dados espectroscópicos da 3-metoxidienona (43) com a literatura⁽⁶⁵⁾ confirmaram a reação.

O espectro de IV (E-20) comparativamente ao da 3-hidroxidienona (42) de partida, indicou o desaparecimento da banda em 3405 cm^{-1} (OH) evidenciando a O-alquilação e o deslocamento da absorção referente ao grupo carbonila (α, β insaturado) de 1635 cm^{-1} para 1665 cm^{-1} confirmando a eliminação das associações de ligação de hidrogênio anteriormente existentes.

No espectro de RMN-¹H (E-19) observamos singletos em 5,60 (1 H); 3,59 (3 H) e 1,25 (3 H) além dos dubletos em 5,90 (1 H, J = 2,0 Hz) e 1,15 (3 H, J = 6,0 Hz), os quais foram atribuídos com base na literatura.⁽⁶³⁾



Em continuidade ao desenvolvimento da síntese do (±) Coralloidin-A, esquema 20, temos como próxima etapa a introdução do grupo isopropilideno em substituição à carbonila em C-2. Como exposto anteriormente, tal homologação da cadeia carbônica pode ser efetuada através de uma reação de Wittig.

Neste ponto, voltamos nossa atenção para a escolha de um procedimento adequado, o qual utilizasse como substratos cetonas α , β insaturadas com esqueletos análogos ao por nós utilizado, e a metodologia empregada por Corey e colaboradores⁽⁶³⁾ pareceu-nos conveniente.

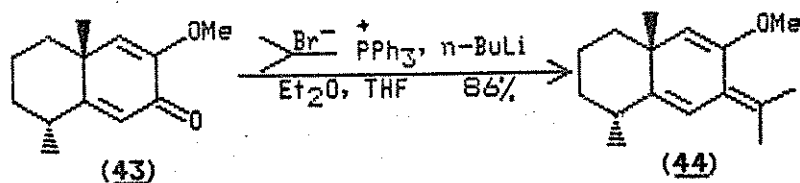
Inicialmente procedemos a preparação do isopropilideno-trifenil-fosforana, gerada "in situ" a partir do brometo de isopropil-trifenilfosfônio⁽⁶⁴⁾, n-BuLi em éter etílico sob atmosfera de nitrogênio por 3,0 horas. A solução resultante avermelhada foi tratada com o substrato (43) em éter etílico e deixado reagir à tem-

peratura ambiente por 12 horas, quando então o solvente foi substituído por tetraidrofurano e a mistura deixada sob refluxo.

O acompanhamento da reação por CCD utilizando hexano-éter etílico 8:2 como eluente indicou a formação de um produto majoritário menos polar que a 3-metoxidienona (43) e reação completa após 30 horas de reação.

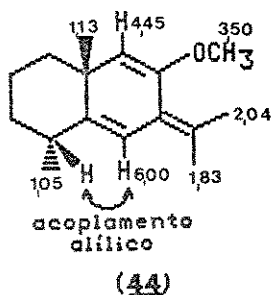
Vale a pena ressaltar que esta reação é altamente sensível à umidade, que acarreta a decomposição do isopropilideno-trifenil fosforana (40) gerado, a qual pode ser visualizada através do desaparecimento da coloração avermelhada característica do ílideo de fósforo. A fim de contornar tal problema, foi necessário a utilização de um sistema eficiente de secagem do nitrogênio utilizado no meio reacional.

A purificação do produto bruto obtido, através de uma filtração em coluna cromatográfica de sílica gel, tendo hexano como eluente forneceu o composto (44) em 86% de rendimento.



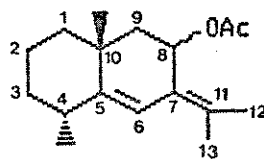
A fim de melhorarmos o rendimento de (44) variamos a razão molar entre os reagentes, tempo para a formação da isopropilideno-trifenil-fosforana e utilização alternativa de um único solvente (Et_2O ou THF) porém, em nenhum caso, o mesmo foi superior ao já citado.

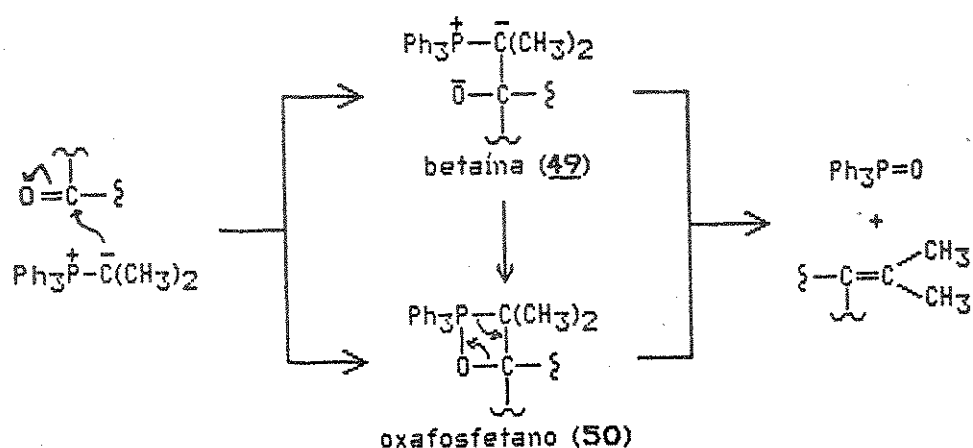
A estrutura do composto (44)* foi confirmada com base nos dados espectroscópicos de RMN-¹H (E-21). Neste observamos singletos em 4,45 (1 H); 3,50 (3 H); 2,04 (3 H); 1,83 (3 H) e 1,13 (3 H) além dos dubletos em 6,00 (1 H, J = 1,6 Hz) e 1,05 (3 H, J = 6,0 Hz), os quais foram atribuídos com o auxílio dos modelos (43)⁽⁶⁵⁾ e (14).⁽¹³⁾



O mecanismo geral para a reação de Wittig tem sido exaustivamente estudado.⁽⁶⁹⁾ Acredita-se que este envolva a adição nucleofílica do ilídeo ao grupo carbonila originando um intermediário dipolar, a betaina (49), seguida pela eliminação de óxido de tri-fenilfosfina. Esta eliminação pode ser concertada, ou pode ocorrer via um intermediário cíclico de 4 membros, o oxafosfetano (50). Alternativamente, este oxafosfetano pode ser formado diretamente pela reação de cicloadição do ilídeo e o composto carbonilado, sem passar pela betaina como intermediário.⁽⁷⁰⁾ (Esquema 21).

A partir do composto (44), passamos a ter um esqueleto básico de um eudesmano e em nossas discussões adotaremos a numeração mostrada abaixo adotada para o produto final (±) Coralloidin-A

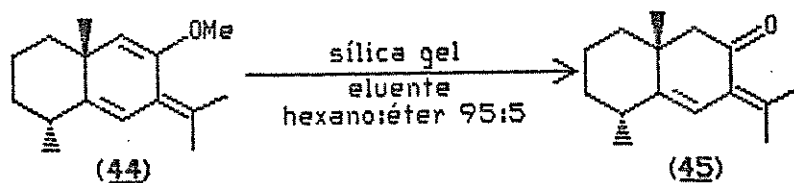




Esquema 21: Mecanismos propostos para a reação de Wittig

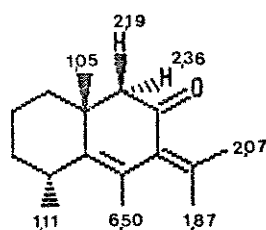
Antes de darmos continuidade à sequência sintética proposta no esquema 20, achamos conveniente a obtenção de uma maior quantidade do composto (44) e durante a purificação do produto bruto obtido em coluna de sílica gel, notamos que o produto (44) era parcialmente hidrolizado para a cetona (45).

Devido a esta constatação, voltamos nossa atenção sobre a possibilidade de otimização deste processo de hidrólise. Verificamos que o composto (44) após um contato de 12 horas com a sílica gel, era hidrolizado para a cetona (45) em 79% de rendimento e poderia ser eluído da coluna cromatográfica utilizando hexano-éter etílico (95:5) como eluente.

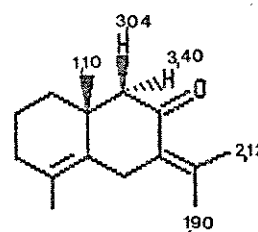


A hidrólise do éter vinílico foi confirmada através de análise dos dados espectroscópicos. O espectro de IV (E-23) apresentou uma forte absorção de 1695 cm^{-1} referente à carbonila α, β insaturada, além das absorções em 1630 e 1590 cm^{-1} referente às olefinas conjugadas.

No espectro de RMN- ^1H (E-22) observamos singletos em $6,50$ (1 H); $2,07$ (3 H); $1,87$ (3 H) e $1,05$ (3 H) e um dubleto em $1,11$ (3 H) além do duplo dubleto como parte do sistema AB centrado em $2,36$ e $2,19$ ppm, com $J = 14\text{ Hz}$ e integração relativa para 2 hidrogênios, os quais foram atribuídos com o auxílio dos modelos [(44) p.58] e (51).⁽⁷¹⁾



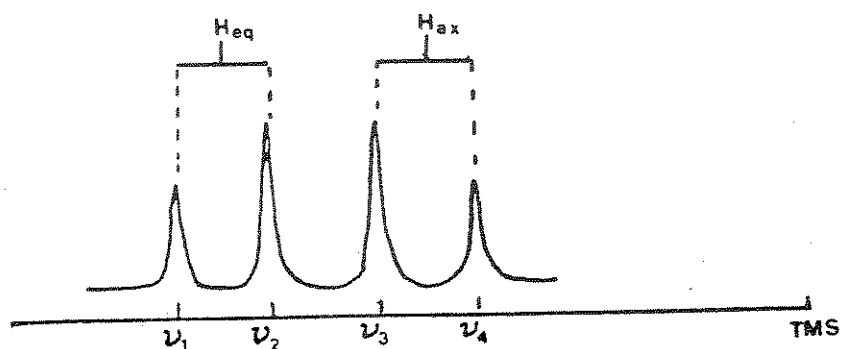
(45)



(51)

Em relação aos sinais correspondentes aos prótons metilênicos sobre C-9, alguns comentários merecem nossa atenção:

■ considerando um sistema AB, esse duplo dubleto seria resultante da aproximação dos dubletos referentes ao acoplamento geminal entre os prótons axial e equatorial sobre C-9. Em fato, é observado à medida que $\Delta\nu/J$ torna-se pequeno ($\Delta\nu/J \ll 10$).



■ neste caso, a posição de deslocamento químico de cada próton passa a estar no centro de gravidade do dubleto, que por sua vez pode ser estimado através da fórmula abaixo:

$$\Delta\nu_{AB} = \sqrt{(\nu_1 - \nu_4)(\nu_2 - \nu_3)}$$

$$\delta_A = \nu_1 - \left[\frac{(\nu_1 - \nu_4) - \Delta\nu_{AB}}{2} \right]$$

$$\delta_B = \delta_A - \Delta\nu_{AB}$$

Em nosso caso:

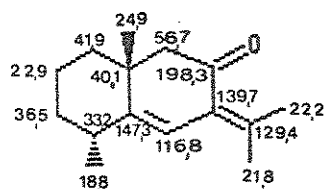
$$\delta_A = 2,36 \text{ ppm (próton axial sobre C-9)}$$

$$\delta_B = 2,19 \text{ ppm (próton equatorial sobre C-9)}$$

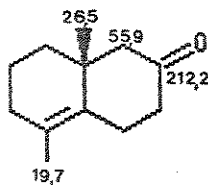
■ a constante do acoplamento é obtida diretamente a partir das distâncias dos dubletos conforme indicado acima.

$$J_{AB} = \nu_1 - \nu_2 = \nu_3 - \nu_4$$

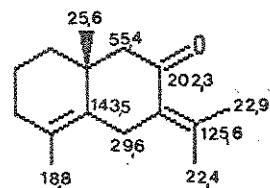
Relativamente ao espectro DFL de RMN-¹³C (E-24) visualizamos 15 sinais de carbono, os quais tiveram seus deslocamentos químicos assinalados com o auxílio do espectro FDFF (E-24) e auxílio dos modelos (51)⁽⁷¹⁾ e (52).⁽⁵⁹⁾



(45)

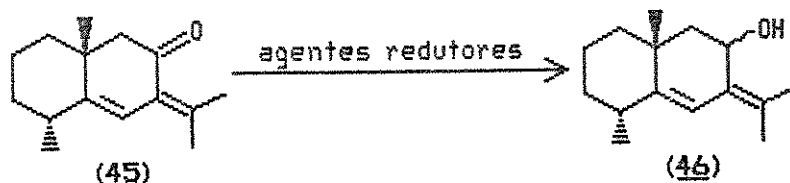


(52)



(51)

Em continuidade ao desenvolvimento da sequência sintética proposta no esquema 20, temos como próxima etapa a redução da carbonila no C-8.



Nesta etapa a escolha de um redutor adequado deveria satisfazer as seguintes exigências:

- ter boa seletividade frente ao grupo carbonila, de forma a não ser suscetível às olefinas presentes;
- ter alta estereosseletividade, de modo a fornecer predominantemente o álcool axial.

É relatado na literatura, que a estereosseletividade depende da estrutura da cetona a ser reduzida, da complexidade ou não do hidreto metálico e do solvente empregado. Os álcoois axiais são preferencialmente obtidos com agentes de transferência de hidretos contendo substituintes volumosos de alquila, os quais podem ser preparados a partir de organoboranos ou alquil lítio.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

Dentre as várias metodologias para a redução da carbonila cetônica do C-8, optamos pelos métodos indicados na tabela VIII, os quais foram exaustivamente testados. No entanto, em todos os casos o álcool (46) não chegou a ser obtido.

Tabela VIII: Metodologias empregadas para a redução da carbonila em C-8 da cetona (45)

Reagente	T (°C)	t (horas)	Produto obtido	Referência
L-selectride, THF	-78	12	material de partida	79
L-selectride, THF	-30	10	material de partida	79
L-selectride, THF	0	12	material de partida	79
L-selectride, THF	T.A.	12	material de partida	79
L-selectride, éter etílico	T.A.	12	material de partida	79
LiAlH(OMe) ₃ , THF	0	10	material de partida	80
LiAlH(OMe) ₃ , éter etílico	0	9	material de partida	80
LiAlH(OMe) ₃ , éter etílico	T.A.	6	material de partida	80
DiBAL, Bz	0	5	-	81
DiBAL, Bz	-30	5	-	81

Nos últimos dois ensaios, sob análise de CCD de sílica gel, observamos o consumo da cetona (45) e a formação de um produto mais polar que esta.

O RMN-¹H deste composto mais polar indicou a não formação do álcool (46) pela ausência de sinais referentes ao próton carbinólico. Entretanto, não foi possível identificar o composto formado.

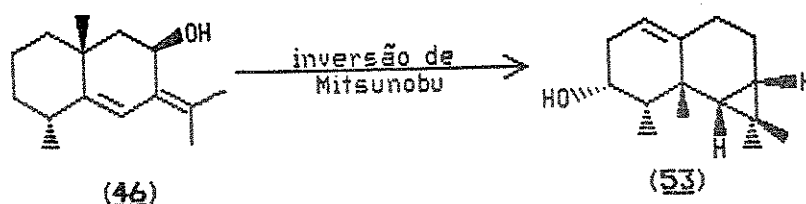
O insucesso na utilização desses hidretos volumosos talvez possa ser explicado, levando-se em conta que a aproximação destes à carbonila em C-8 é desfavorável, pois esta encontra-se numa posição relativamente impedida devido à proximidade do grupo isopropilideno no C-7 e a presença da metila sobre o C-10.

Tendo em mente as colocações acima e considerando que cetonas relativamente impedidas têm a redução definida por efeitos estéricos⁽⁷⁹⁾, mesmo na presença de agentes redutores pouco volumosos tais como NaBH_4 e LiAlH_4 , optamos pela utilização dos mesmos.

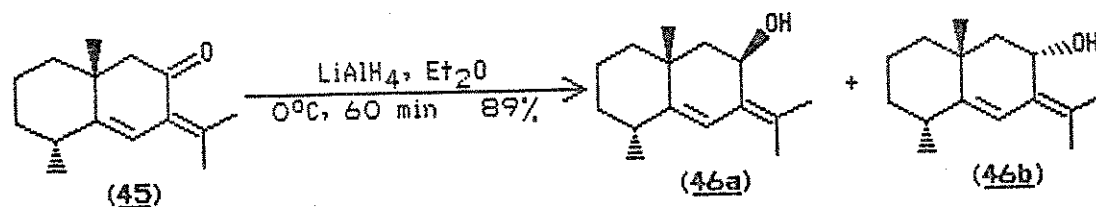
Em vista disto, investigamos na literatura a possibilidade de redução de cetonas α , β insaturadas com tais hidretos e constatamos que a utilização de NaBH_4 não era aconselhável pois simultânea redução da dupla ligação poderia ser observado, enquanto que com o LiAlH_4 o curso desta redução poderia ser controlado por fatores tais como: modo de adição do reagente, tempo de reação, razão molar hidreto-cetona, temperatura, etc.⁽⁷⁸⁾

Mais recentemente, Gemal e Luche⁽⁷⁹⁾, desenvolveram estudos análogos e verificaram que a redução 1,2 de α -enonas poderia ser efetuada por NaBH_4 em metanol na presença de cloreto de lantanídeo (LnCl_3). Entretanto, foi observado que tais reduções na presença de Ce^{+3} conduziram quase exclusivamente ao álcool equatorial.

A aplicação deste método de redução⁽⁵⁵⁾ para a cetona (45), seguida por uma inversão de configuração, proposta por Mitsunobu⁽⁸⁰⁾, não foi testada, uma vez que recentemente Pietra e colaboradores⁽²⁰⁾ reportaram que tal inversão para o álcool em questão conduziria ao composto (53).



Com base nestas informações submetemos a cetona (45) às condições de redução utilizando LiAlH_4 . Dessa forma, o tratamento de (45) com excesso do hidreto redutor em éter etílico a 0°C por 1 hora, forneceu a mistura epimérica de (46a) e (46b) em 89% de rendimento.



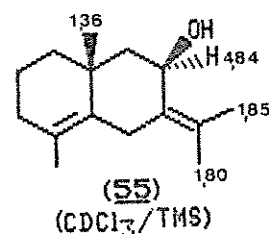
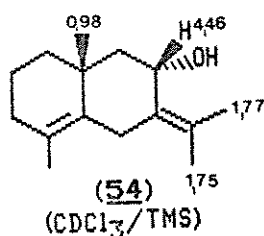
Tentamos a separação dos epímeros formados usando cromatografia de placa preparativa e coluna de sílica gel em uma variedade de solventes. Tais técnicas resultaram na decomposição da mistura epimérica. Coll.⁽⁷⁴⁾ et al relataram a obtenção de uma mistura inseparável de álcoois com estrutura análoga à (46).

A elucidação estrutural da mistura epimérica baseou-se na análise de seus dados espectroscópicos. O IV (E-27) indicou uma larga absorção centrada em 3390 cm^{-1} , característica do grupo OH.

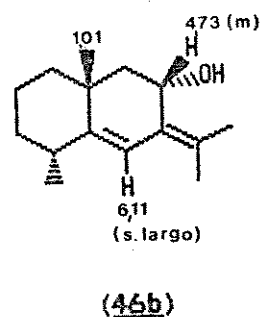
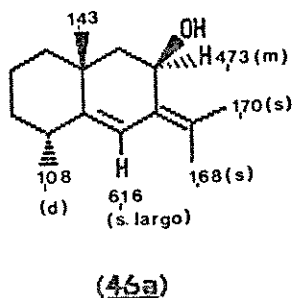
O RMN- ^1H foi feito em tetracloreto de carbono e benzeno hexadeuterado, na tentativa de uma melhor visualização dos prótons carbínicos Haxial-C-8 e Hequatorial-C-8, uma vez que no espectro feito em benzeno hexa-deuterado os dois sinais sobrepunham-se. Apesar de ter sido observado diferentes deslocamentos químicos

para os prótons nos dois solventes como era esperado⁽⁸¹⁾, não foi possível obter uma melhor separação para os prótons carbonólicos. A utilização de clorofórmio deuterado no RMN-¹H, foi descartada porque a literatura⁽²⁰⁾ cita que neste ocorre a transformação do álcool (46a) para o composto (53).

Considerando a impossibilidade de interpretação dos espectros de RMN-¹H (E-25 e E-26) com base nas constantes de acoplamento dos prótons carbinólicos em C-8, a atribuição dos sinais referentes aos álcoois (46a) e (46b) foi baseada na literatura⁽¹⁹⁾ e nos modelos (54)⁽⁷¹⁾ e (55)⁽⁷¹⁾.



No espectro de RMN-¹H (E-26) em benzeno hexa-deuterado atribuímos inicialmente os deslocamentos químicos para o álcool (46a) por comparação com os dados da literatura.⁽¹⁹⁾ Com a subtração destes sinais e auxílio dos modelos (54) e (55) caracterizamos o álcool (46b).

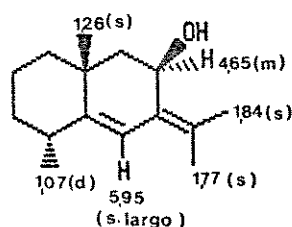


Como podemos observar, há prótons não atribuídos no álcool (46b) e tal fato é decorrente da sobreposição destes sinais com outros já existentes.

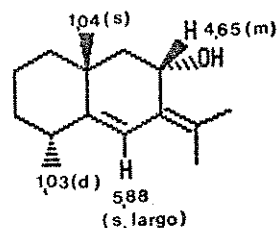
A desproteção da metila sobre o C-10, devido à interação 1,3-diaxial entre esta e o grupo OH sobre C-8, um fenômeno muito comum em esteróides, é uma forte evidência para a atribuição dos prótons da CH₃-C10 da estrutura (46a).⁽⁷¹⁾

Em vista do exposto e com base na integração dos singletos em 6,16 e 6,11 ppm verificamos que a proporção epimérica dos álcoois (46a) e (46b) era de 2:1, respectivamente.

A elucidação estrutural dos álcoois (46a) e (46b) por RMN-¹H (E-25) em tetracloreto de carbono, teve como suporte o mesmo tipo de análise empregada na atribuição citada acima.

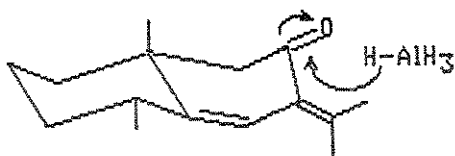


(46a)



(46b)

A estereosseletividade desta redução utilizando LiAlH₄, na qual o álcool axial (46a) é obtido preferencialmente tem suporte no conhecido controle de aproximação estérico, onde o ataque equatorial é favorecido, devido ao maior impedimento estérico gerado pela presença da metila axial sobre o C-10.⁽⁷³⁾

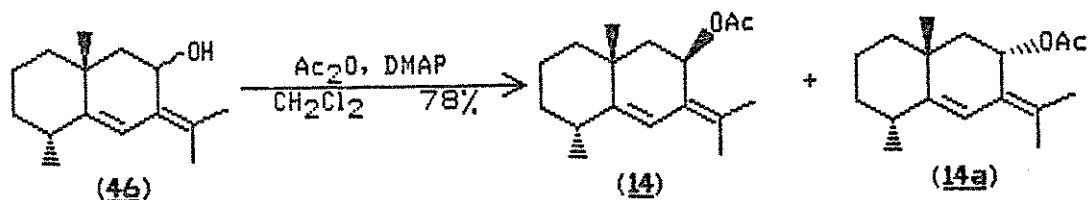


Em vista da impossibilidade de separação dos álcoois epiméricos (46a) e (46b), optamos pela acetilação dos mesmos e posterior tentativas de separação da mistura epimérica formada.

A literatura^(82,83) relata um método eficiente e brando de acetilação de álcoois estericamente impedidos utilizando 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Com base nestas informações submetemos a mistura epimérica (46) às condições de reação propostos por Höfle e Steglich⁽⁸³⁾, onde a mistura foi tratada com anidrido acético e DMAP em diclorometano.

A purificação do produto bruto por cromatografia de placa preparativa, tendo como eluente hexano-éter etílico (95:5) forneceu uma mistura dos acetatos (14) e (14a) em 78% de rendimento.



Posterior análise dos dados espectroscópicos da mistura epimérica, indicou que a mesma corresponderia ao ($\pm$) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a) numa proporção de 2:1.

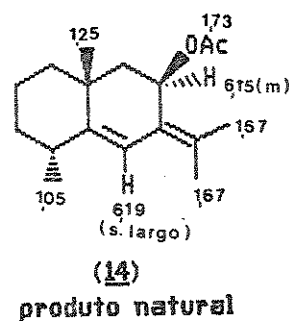
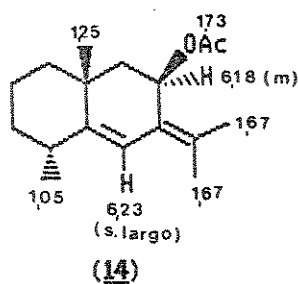
As tentativas de separação dos epímeros (14a) e (14), que apresentavam rfs idênticos em CCD, foram exaustivamente testadas, utilizando cromatografia de placa preparativa e coluna de sílica gel em uma variedade de eluentes. Entretanto, tais técnicas não trouxeram resultados satisfatórios. Em função disto e da instabilidade dos acetatos obtidos, os quais são facilmente decompostos mesmo quando armazenados a baixas temperaturas, optamos pela elucidação estrutural do ($\pm$) Coralloidin-A (14), juntamente com seu epímero (14a).

A confirmação estrutural do ($\pm$) Coralloidin-A (14) foi feita sem ambigüidades baseando-se nos dados espectroscópicos do produto natural⁽¹³⁾ (14), os quais mostraram total concordância.

O espectro de IV (E-30) evidenciou absorção em 1735 cm^{-1} , característica da carbonila do acetato.

A obtenção do espectro de RMN-¹H foi feita em dois solventes distintos, benzeno hexa-deuterado e clorofórmio deuterado, a fim de obtermos uma melhor resolução dos prótons carbinólicos Haxial-C-8 e Hequatorial-C-8, uma vez que em benzeno hexa-deuterado os mesmos encontravam-se sobrepostos, um fato já observado para a mistura epimérica dos álcoois (46a) e (46b). Entretanto, tal tentativa não teve sucesso.

No espectro de RMN-¹H (E-28) em benzeno hexa-deuterado, atribuímos inicialmente os deslocamentos químicos para o ($\pm$) Coralloidin-A (14) por comparação com os dados do produto natural (14).



Como citado anteriormente, para a mistura epimérica [(24a) e (24b) p.46] tem-se que quando o grupo acetato assume uma configuração axial, há uma desproteção da metila sobre o C-10 e da metila do grupo acetato, resultante da interação 1,3-diaxial.

Com base no exposto e a subtração dos sinais mais intensos referentes ao acetato (14), iniciamos a atribuição dos deslocamentos químicos para o acetato epimérico (14a) e para uma melhor visualização destes sinais, utilizamos expansões do espectro de RMN-¹H (E-28) em 300 MHz na região de 0-2,3 ppm e 6,00-6,45 ppm.

- 1 → CH₃-12 e CH₃-13 (14a)
- 2 → CH₃COO (14)
- 3 → CH₃COO (14a)
- 4 → CH₃-12 e CH₃-13 (14)
- 5 → CH₃C-10 (14)
- 6 → CH₃C-4 (14)
- 7 → CH₃C-4 (14a)
- 8 → CH₃C-10 (14a)

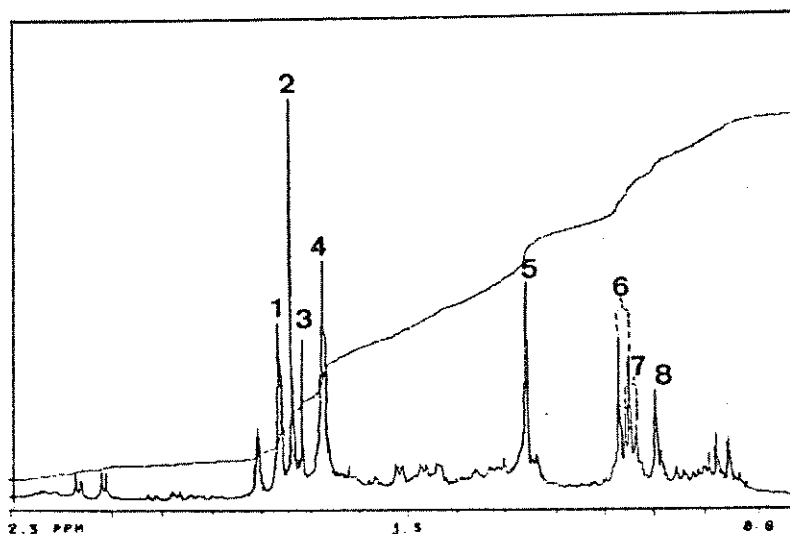


Figura A: Expansão do espectro de RMN-¹H (C₆D₆) (E-28), na região 0-2,3 ppm

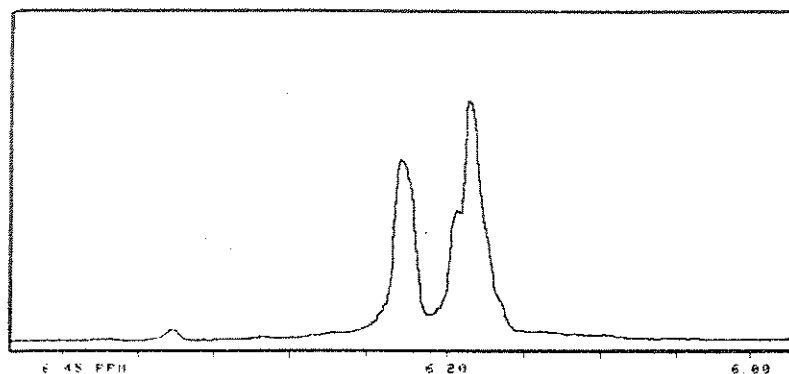
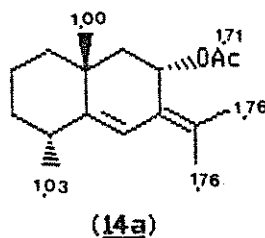


Figura B: Expansão do espectro de RMN-¹H (C₆D₆), (E-28), na região 6,00-6,45 ppm

A expansão indicada na figura A, possibilitou-nos através dos deslocamentos químicos e das áreas de integração a atribuição das metilas no acetato (14a).



Não foi possível a atribuição do próton carbinólico H-C-8 e do próton vinílico H-C-6, pois conforme pode ser observado na figura B, ambos podem estar sobrepostos entre si ou entre os prótons referentes ao epímero (14).

Através dos dados fornecidos pelo RMN-¹H (E-28), podemos concluir que o composto majoritário, trata-se do (±) Coralloidin-A

(14) e esse fato foi evidenciado através dos deslocamentos químicos da metila sobre o C-10 (figura A).

Para a elucidação estrutural do ($\pm$) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a) por RMN- ^1H em clorofórmio deuterado, recorremos aos conceitos previamente discutido para as atribuições dos mesmos em benzeno hexa-deuterado e para uma melhor visualização dos mesmos, utilizamos expansões do espectro de RMN- ^1H na região de 0-2,5 ppm (80 MHz) e de 5,85-6,25 ppm (300 MHz).

- 1 $\rightarrow$ CH_3COO (14 e 14a)
- 2 $\rightarrow$ CH_3-12 (14 e 14a)
- 3 $\rightarrow$ CH_3-13 (14 e 14a)
- 4 $\rightarrow$ $\text{CH}_3\text{C}-10$ (14)
- 5 $\rightarrow$ $\text{CH}_3\text{C}-4$ (14)
- 6 $\rightarrow$ $\text{CH}_3\text{C}-4$ (14a)
- 7 $\rightarrow$ $\text{CH}_3\text{C}-10$ (14a)

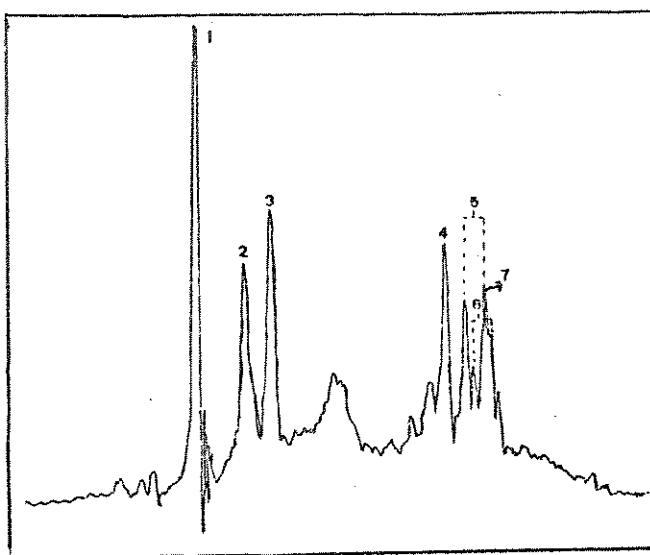


Figura C: Expansão do espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 (80 MHz) (E-29), na região de 0-2,5 ppm

- 1 $\rightarrow$ $\text{HC}-6$ (14)
- 2 $\rightarrow$ $\text{HC}-6$ (14a)
- 3 $\rightarrow$ $\text{H}_\alpha\text{C}-8$ e $\text{H}_\beta\text{C}-8$

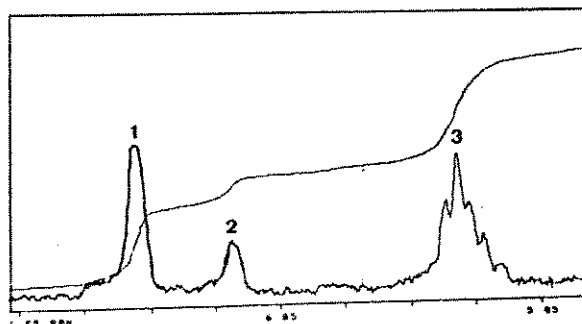
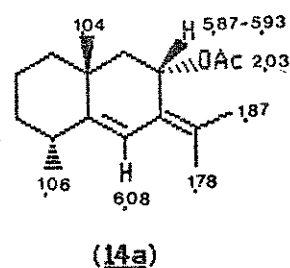
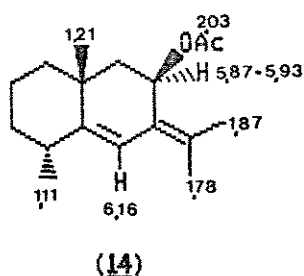


Figura D: Expansão do espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 (300 MHz) na região de 5,85-6,25 ppm

Inicialmente fizemos as atribuições dos sinais das metilas referentes aos epímeros (14) e (14a) baseado nas atribuições dos mesmos em benzeno hexadeuterado e nos modelos [(37) e (38) p.46] em CDCl₃, conforme indicado na figura C. Podemos notar pela figura D, que a utilização de clorofórmio deuterado permitiu a separação dos prótons vinílicos, H-C-6 referentes aos compostos (14) e (14a), e a integração destes singletos largos indicou que a proporção epimérica dos acetatos (14) e (14a) era de 2:1 respectivamente, a qual foi confirmada por cromatografia gasosa.

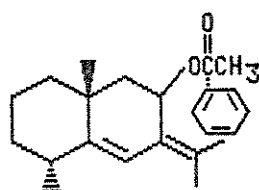
As atribuições das figuras D e C estão indicadas abaixo:



Foi importante notar o efeito do solvente sobre os deslocamentos químicos dos prótons em RMN-¹H, para a mistura epimérica (14) e (14a). Com base na literatura⁽⁸¹⁾ algumas hipóteses podem ser sugeridas:

- as diferenças observadas em benzeno hexa-deuterado podem ser atribuídas à anisotropia diamagnética existente no mesmo;

■ a proteção das metilas referentes à CH_3 -12, CH_3 -13 e CH_3CO em benzeno deuterado (comparativamente ao clorofórmio deuterado), pode ser resultado da formação de um complexo de colisão, no qual os elétrons π do anel benzênico interagem com a carga parcial positiva do átomo de carbono da carbonila do acetato;

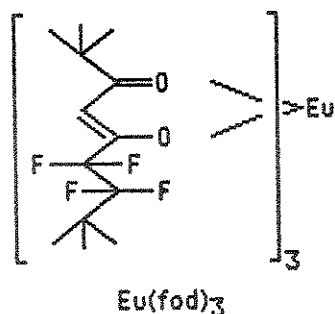


(14)

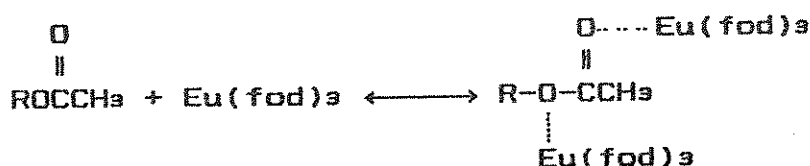
■ a formação deste complexo de colisão também seria o responsável pela desproteção da metila sobre o C-10 em benzeno deuterado.

Tentou-se confirmar os deslocamentos químicos para os prótons carbinólicos em C-8 dos acetatos (14) e (14a) por experiências com reagentes de deslocamentos⁽⁸⁴⁾ em clorofórmio deuterado. Efeitos dos reagentes de deslocamentos (sais de lantanídeos), são baseados num mecanismo de pseudo-contato com determinados grupos funcionais, provocando um aumento nas diferenças de deslocamento químico dos prótons não equivalentes.

Dos reagentes de deslocamentos disponíveis, utilizamos o sal de európio, tris-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil octano-4,6-dionato de európio (III)) $[\text{Eu}(\text{fod})_3]$, o qual após complexação com o grupo funcional, provoca o deslocamento dos sinais protônicos para campo mais baixo.⁽⁸⁴⁾

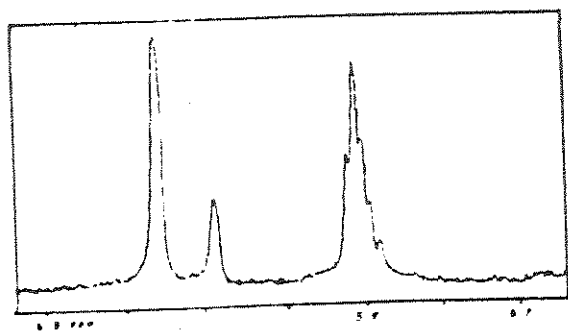


De forma análoga aos álcoois, o $[\text{Eu(fod)}_3]$ complexa reversivelmente com o oxigénio do grupo acetato.⁽⁸⁴⁾

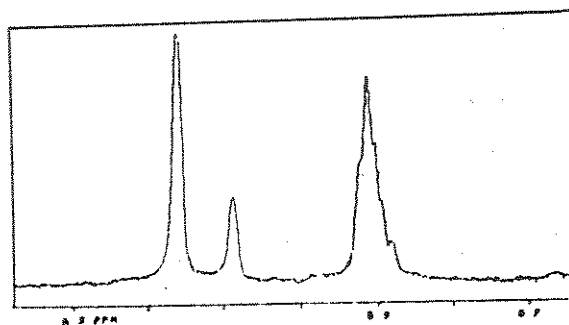


Para a mistura epimérica dos acetatos (14) e (14a) esperava-se que o sal de európio, $[\text{Eu(fod)}_3]$, complexasse preferencialmente com o grupo acetato na posição equatorial por ser menos impedido e consequentemente os prótons carbinólicos $\text{H}_\alpha\text{-C8}$ e $\text{H}_\beta\text{-C8}$ apresentariam diferentes graus de desproteção, tornando possível a separação dos mesmos.

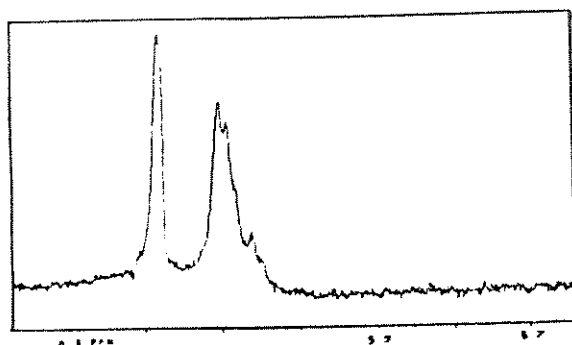
Dessa forma, tirou-se espectros da mistura epimérica (14) e (14a) na presença de quantidades inferiores à estequiométrica do sal de európio $[\text{Eu(fod)}_3]$ e os deslocamentos químicos para os prótons carbinólicos para os dois isômeros estão indicados a seguir:



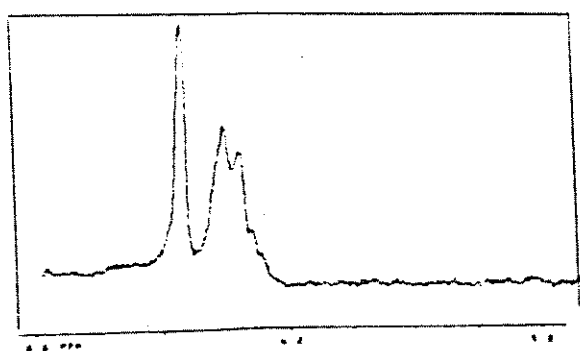
1^a adição



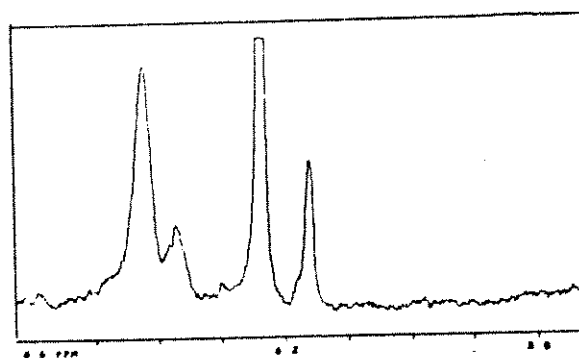
2^a adição



3^a edição



4^a adição



5^a adição

Figura E: Expansões dos espectros de RMN-¹H em CDCl₃ na região de 5,7-6,3 ppm, nas sucessivas adições do sal de európio, [Eu(fod)₃]

Através dos resultados obtidos experimentalmente com o $[\text{Eu}(\text{fod})_3]$, observamos que não foi possível fazer a atribuição dos prótons carbinólicos sobre C-8, uma vez que, para ocorrer a separação destes sinais foi necessário à utilização de uma grande quantidade do sal de európio, o que ocasionou a perda de resolução dos mesmos, impossibilitando a visualização do duplo dubleto ($\text{H}\beta\text{-C8}$) e do provável tripleto ($\text{H}\alpha\text{-C8}$).

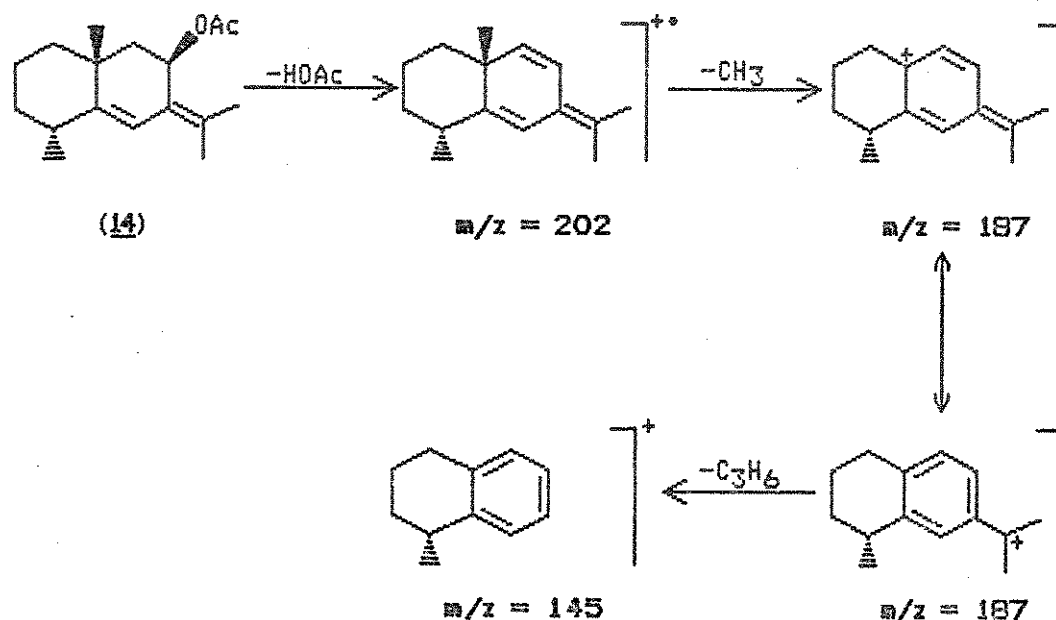
Alternativamente tentamos a utilização do sal de praseodímio, $[\text{Pr}(\text{fod})_3]$ em clorofórmio deuterado, o qual após complexação provoca o deslocamento dos sinais protônicos para campo mais alto⁽⁸⁴⁾. Entretanto, obtivemos resultados menos satisfatórios que o anteriormente discutido com $[\text{Eu}(\text{fod})_3]$.

Como não obtivemos resultados satisfatórios com os estudos feitos até o momento na tentativa de obter maiores informações a respeito da mistura epimérica, resolvemos interromper nossas investigações sobre o assunto em questão.

Apesar da mistura de epímeros, o espectro de massa (E-31) apresentou um pico de ion molecular $[\text{M}^+]$ em 262 u.m.a. concordante com a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$, além dos fragmentos em m/z 202 e m/z 145 e pico base em m/z 187, os quais foram concordantes com a literatura.⁽¹³⁾

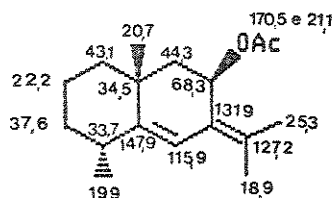
O fragmento em m/z 202 é resultante da perda de ácido acético via rearranjo de Mac Lafferty, que por sua vez dá origem ao pico base em m/z 187 com a perda da metila sobre o C-10 através de uma clivagem α . A estrutura de ressonância do pico base, ao sofrer a

perda do radical isopropil dá origem ao fragmento em m/z 145 (esquema 22).

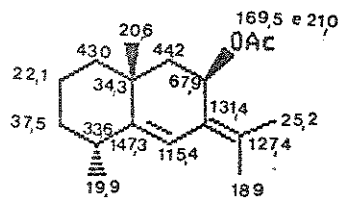


Esquema 22: Proposta de fragmentação do espectro de massa da mistura epimérica (14) e (14a)

No espectro DFL de RMN- ^{13}C em benzeno hexa-deuterado observamos a presença de 27 sinais de carbono. Atribuímos inicialmente os deslocamentos químicos referentes aos sinais mais intensos para o ($\pm$) Coralloidin-A (14) baseado nos espectros de DFL e DEPT (E-32) e por comparação com os dados do produto natural (14).⁽¹⁹⁾



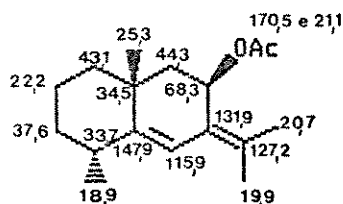
(14)



(14)
produto natural

Entretanto ao analisarmos os modelos [(24a), (37) p.47], verificamos que o carbono da metila sobre o C-10 encontra-se muito protegido em relação ao esperado, pois este deveria absorver na região de 25,0-26,0 ppm. Tal fato levou-nos a sugerir que a atribuição do produto natural (14) pode estar incorreta, onde os valores atribuídos ao C-12 e ao carbono da metila sobre C-10 podem estar invertidos. Os modelos [(24a) p.47] e [(45) p.62] sugeriram que os valores do C-13 e do carbono da metila sobre C-4 também podem estar invertidos.

De acordo com o exposto, podemos sugerir a seguinte atribuição dos dados de RMN-¹³C para o (±) Coralloidin-A (14).



(14)

Na tentativa de visualizarmos os sinais de carbono referentes ao acetato (14a) utilizamos expansões dos espectros de DFL e DEPT (E-32) em 75,42 MHz, indicados nas figuras F e G.

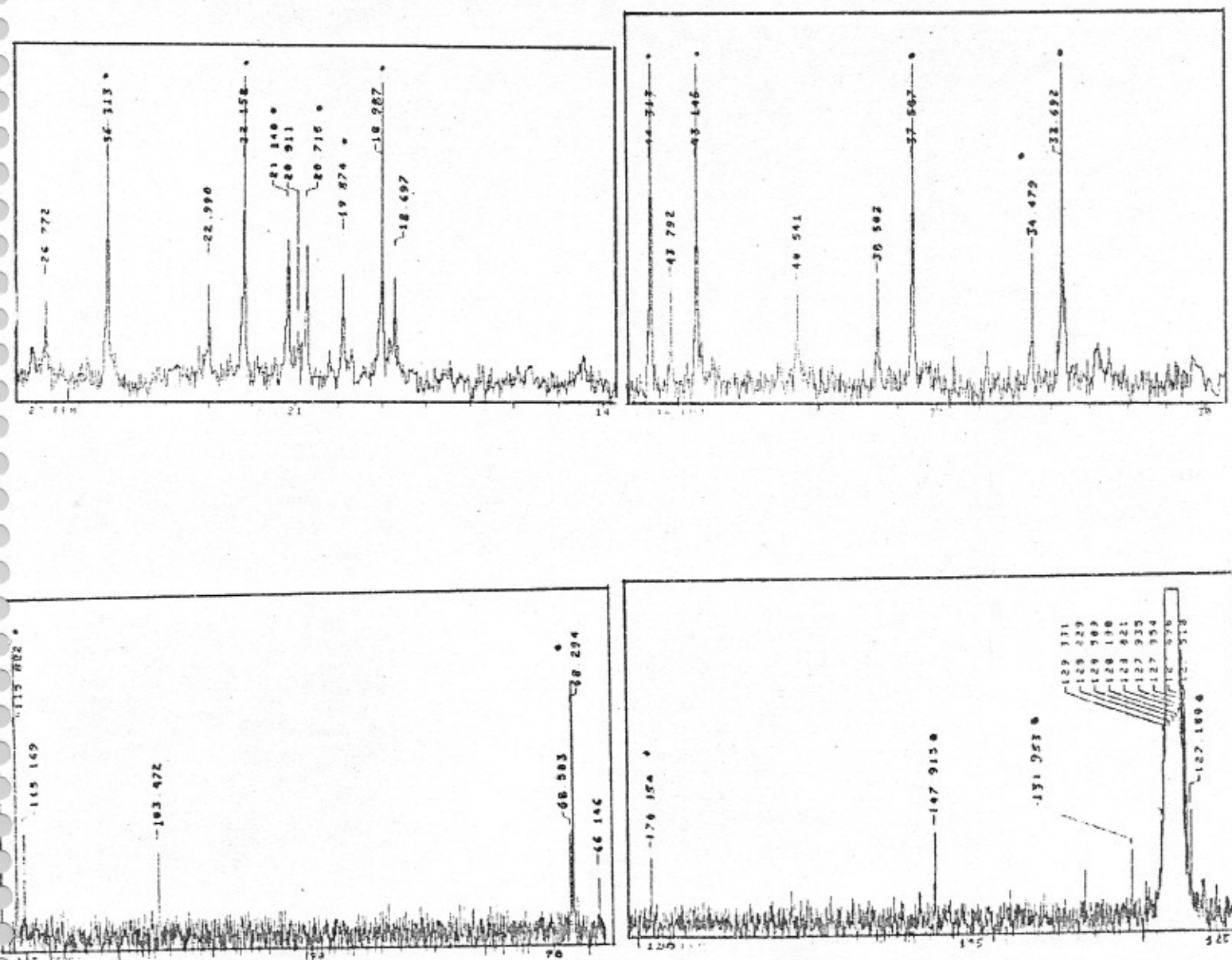
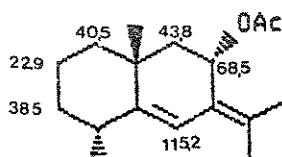


Figura F: Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (DFL) em benzeno hexa-deuterado para a mistura epimérica (14) e (14a).

Obs.: os sinais assinalados correspondem ao ($\pm$) Coralloidin-A (14)

Não foi possível identificar todos os sinais de carbono para o acetato (14a), devido à baixa intensidade dos mesmos, além da presença de sinais referentes a impurezas e sobreposição dos sinais de carbono com os de (14).



(14a)

Apesar do espectro de RMN-¹³C não nos fornecer informações a respeito das proporções dos acetatos epiméricos (14) e (14a), a presença de (14a) foi confirmada por RMN-¹H, como discutido anteriormente e por cromatografia gasosa.

Deste modo, atingimos o principal objetivo deste trabalho, uma vez que apesar de não termos conseguido separar o (±) Coralloidin-A (14) de seu epímero (14a), este foi obtido como produto majoritário na sequência sintética proposta.

Este trabalho deverá ser repetido pelo grupo para sintetizar o intermediário (45) na forma quiral a partir da octalona (+)-23⁽⁸⁵⁾ e testar a separação da mistura epimérica (46) preparando outros derivados, tais como benzoato, etc.

4. CONCLUSÃO

4. CONCLUSÃO

Na primeira parte deste trabalho executamos duas propostas sintéticas, A e B, para obtenção da ($\pm$)-trans-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (23), um intermediário chave na síntese do ($\pm$) Coralloidin-A.

A sequência sintética A (esquema 7) foi realizada em 2 etapas utilizando-se uma reação de Robinson modificada, a partir da 2,6-dimetil-cicloexanona (19) e metil-vinil-cetona com um rendimento de 28% e a sequência sintética B foi realizada em 5 etapas (esquema 10) com um rendimento de 10%, a partir da 2-metil-cicloexanona.

A segunda parte desse trabalho envolveu a síntese racêmica do ($\pm$) Coralloidin-A (14), o qual foi obtido como produto majoritário em relação ao seu epímero (14a), numa sequência sintética de 8 etapas a partir da 2,6-dimetil-cicloexanona, com rendimento total de 7% sendo, portanto, um resultado satisfatório como primeira proposta sintética descrita até o momento.

A confirmação da obtenção do ($\pm$) Coralloidin-A (14) e dos intermediários foram feitas através das análises de dados espectroscópicos de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C .

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos Gerais

■ Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr (1-2% da amostra) ou em filmes sobre celas de KBr. Como referência foi utilizada a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

■ Os espectros de massa foram obtidos com a ajuda do espectrofotômetro Variant MAT-311.

■ Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons ($\text{RMN-}^1\text{H}$) foram registrados em espectrômetros Bruker AW-80 (80 MHz), Varian XL-100 (100 MHz) ou Varian Gemini 300 (300 MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3), tetracloreto de carbono (CCl_4) ou benzeno deuterado (C_6D_6) tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

■ Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 ($\text{RMN-}^{13}\text{C}$) foram obtidos em espectrômetros Varian XL-100 (25,2 MHz) ou Varian Gemini 300 (75,46 MHz). Os solventes utilizados foram tetracloreto de carbono (CCl_4), clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou benzeno deuterado (C_6D_6).

■ A análise por cromatografia gasosa foi realizada em aparelho Hewlett-Packard VDC 5890-A, com detector de ionização de chama e utilizando-se coluna: HP-17, Crosslinked 50%, Fenil-metil silicone, 10 m x 0,53 mm x 2,0 μ m film thickness. As condições utilizadas foram:

- temperatura do injetor = 210°C
- temperatura do detector = 300°C
- programa: 50°C, 10°C por minuto, 270°C
- amostras de 0,5 μ l

■ Os pontos de fusão foram determinados com a ajuda de uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não sofreram correção.

■ As cromatografia em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,05 - 0,20mm) da Merck. A proporção de sílica utilizada foi de aproximadamente 40 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

■ As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas foram efetuadas em sílica gel GF 254 da Merck sobre suporte de vidro (espessura de 0,25mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultravioleta (254nm) e pulverização com revelador para terpenos (AcOH:H₂SO₄:anisaldeído, 50:1:0,5) seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

I - Preparação dos reagentes

□ Triacetato de manganês diidratado⁽⁵⁷⁾ - $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Ácido acético (250ml) e diacetato de manganês tetraidratado, $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, (24 g; 98 mmol) - foram aquecidos sob refluxo por 30 minutos. Permanganato de potássio, KMnO_4 , (4,0 g) foi lentamente adicionado, o refluxo mantido por 45 minutos e, posteriormente, deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Após adição de água (50ml) à solução, esta foi deixada em repouso por 1 hora, filtrada e o sal formado lavado com ácido acético glacial (3 x 80,0 ml).

O produto bruto recristalizado em ácido acético glacial e seco a vácuo, forneceu o triacetato de manganês diidratado (21,1 g; 78,9 mmol) em 80,5% de rendimento.

□ Brometo de Isopropiltrifenilfosfônio⁽⁶⁴⁾

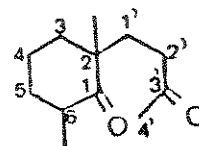
Em uma cápsula de vidro foi adicionado trifenilfosfina (6,6g; 25,2 mmol) e brometo de isopropila (3,1 g; 25,2 mmol). A mistura foi aquecida a 150°C por 24 horas.

A recristalização do produto obtido em etanol-éter etílico forneceu o brometo de isopropiltrifenilfosfônio (8,2 g; 21,2 mmol) em 84,5% de rendimento. Pf: 240-242°C; lit⁽⁶⁴⁾: 238-239°C

II - Sequências sintéticas desenvolvidas para a preparação do intermediário sesquiterpênico (23)

II.1 - Sequência sintética (A)

(±)-2,6-dimetil-2-(3'-oxobutil)ciclohexanona (29) ⁽²²⁾



A uma solução contendo 2,6-dimetil ciclohexanona (2,3 g; 18,2 mmols) e metil-vinil-cetona (1,5 g; 21,6 mmols) em benzeno (12,0 ml) a 0°C foi adicionado lentamente ácido sulfúrico concentrado (0,7 g; 6,9 mmols).

A mistura foi deixada em agitação por 2,0 horas a 0°C seguida da adição de uma segunda porção de metil-vinil-cetona (1,1 g; 15,6 mmols) e ácido sulfúrico concentrado (0,2 g; 2,4 mmols). Adicionou-se à solução resultante após 2,0 horas de agitação a 0°C uma nova porção de metil-vinil-cetona (1,1 g; 15,6 mmols) e ácido sulfúrico concentrado (0,2 g; 2,4 mmols) e a seguir a mistura foi deixada a 0°C por 12 horas.

O material polimérico formado foi separado e a mistura reacional foi diluída com éter etílico (30 ml).

Depois de lavada com solução aquosa de NaOH 1,0 N (10 ml) e solução aquosa saturada de NaCl (10 ml) a fração orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida.

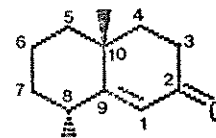
A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano-éter etílico 9:1) forneceu o composto 29 (1,4 g; 7,8 mmols) em 43% de rendimento.

RMN-¹H (80 MHz; E-01) δ_{ppm} (CCl₄): 2,05 (s, 3H, metil-cetona); 1,05-2,85 (m, 11H, CH₂-3, CH₂-4, CH₂-5, CH₂-1', CH₂-2' e CH-6); 0,9 (s, 3H, CH₃C-2), 0,9 (d, J = 4,8 Hz, 3 H, CH₃C-6).

IV (E-02) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1705 (C=O) e 1715 (C=C)

RMN-¹³C (75,46 MHz, E-03); δ (CCl₄/D₂O): 214,1 (Co, C-1); 205,09 (Co, C-3'); 47,6 (Co, C-2); 41,1 (CH₂, C-2'); 40,9 (CH, C-6); 37,7 (CH₂, C-3); 36,3 (CH₂, C-5); 30,9 (CH₂, C-1'); 29,6 (CH₃, CH₃-C-3'); 22,5 (CH₃, CH₃-C-2); 21,1 (CH₂, C-4); 15,0 (CH₃, CH₃-C-6)

(±)-Trans-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (23)⁽²⁴⁾



Uma solução contendo a dicetona 29 (2,0 g; 11,0 mmol) e etóxido de sódio [a partir de 0,3 g de sódio metálico em etanol (40 ml)] foi aquecida a 50°C por 2,5 horas.

A mistura foi resfriada, vertida sobre água e a solução aquosa extraída com éter etílico (3 x 40 ml). A fração etérea foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano) e forneceu o composto (23) (1,2 g; 7,0 mmol) em 64% de rendimento.

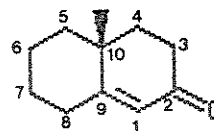
RMN-¹H (80 MHz; E-04) δ_{ppm} (CCl₄): 5,60 (d, J = 2 Hz, 1 H, C=CH); 1,30-3,67 (m, 11H, CH₂-3, CH₂-4, CH₂-5, CH₂-6, CH₂-7 e CH-8); 1,28 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH₃-C-8).

IV (E-05) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1670 (C=O α , β insaturada); 1610 (C=C conjugada).

RMN-¹³C (75,46 MHz, E-06); δ (CCl₄/D₂O): 197,2 (Co, C-2); 170,8 (Co, C-9); 122,2 (CH, C-1); 41,9 (CH₂, C-5); 38,5 (CH₂, C-4); 36,2 (CH₂, C-7); 35,9 (Co, C-10); 33,9 (CH, C-8); 33,4 (CH₂, C-3); 22,9 (CH₃, CH₃-C-10); 21,7 (CH₂, C-6); 18,1 (CH₃, CH₃-C-8).

II.2 - Sequência sintética (B)

(±)-10-metil-1(9)-octal-2-ona (21) ⁽³²⁾

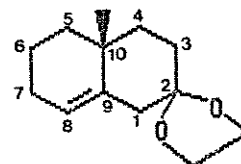


A uma solução contendo 2-metil-ciclohexanona (13,9g; 123,6 mmols) em benzeno (35ml) e ácido sulfúrico concentrado (0,1ml) foi adicionado metil-vinil-cetona (10,1g; 144,2 mmols). A mistura foi deixada em refluxo num sistema Dean-Stark por 20 horas, resfriada e diluída com hexano (80ml). Depois de lavada com solução de KOH 5% (30 ml) a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida. O produto foi purificado por destilação (0,3 mmHg; 70°C) fornecendo a enona (21) (8,5 g; 51,8 mmols) em 42% de rendimento.

RMN- ^1H (80 MHz; E-07) δ_{ppmCCl_4} : 1,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-10$); 1,40-2,60 (m, 12H, CH_2-3 , CH_2-4 , CH_2-5 , CH_2-6 , CH_2-7 e CH_2-8); 5,60 (s largo, 1 H, $\text{HC}-1$).

IV $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1670 (C = O α , β insaturada); 1600 (C=C conjugada)

(±)-2,2-etilenodioxi-10-metil-octal-8-eno (35) ⁽⁴²⁾



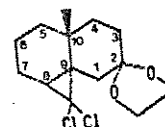
Uma mistura contendo 10-metil-1(9)-octal-2-ona (21) (7,0g; 42,7 mmol), etilenoglicol (8,6g; 138,7mmol) e ácido *para*-toluenosulfônico monohidratado (0,1g) em benzeno (80ml) foram deixados em refluxo num sistema Dean-Stark por 24 horas. A mistura foi resfriada, lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (30ml) depois

com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30ml). A seguir esta foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:éter etílico 9:1). Obteve-se o cetal (35) (7,0g; 33,7mmol) em 79% de rendimento.

RMN^1H (80 MHz, E-08) δ_{ppm} (CCl_4): 1,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-10$); 1,13-2,50 (m, 12H, CH_2-1 , CH_2-3 , CH_2-4 , CH_2-5 , CH_2-6 e CH_2-7) 3,81 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5,20 (s largo, 1H, $\text{C}=\text{CH}$).

IV (E-09) $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1675 ($-\text{C}=\text{C}$), 1100 ($\text{C}-\text{O}-$).

(±)2,2-etilenodioxí 8,9-β-diclorometileno-10-metil-decalina (36) ⁽³²⁾



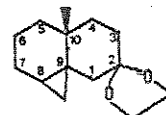
A uma solução contendo o cetal (35) (2,0g; 9,6mmol), etanol (17 ml) e cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) (0,5 g; 2,2 mmol) em clorofórmio (78 ml), foi adicionado gota à gota num intervalo de 1 hora, uma solução aquosa de NaOH 50% (50 ml) sob vigorosa agitação.

A mistura foi deixada em agitação a 25°C por 100 horas e então diluída com água (400 ml) e extraída com clorofórmio (3 x 200 ml). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 100ml), tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. A purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano-acetato de etila 95:5) forneceu o composto (36) (2,6 g; 8,9 mmol) em 92% de rendimento.

RMN-¹H (80 MHz, E-10) δ_{ppm} (CCl₄): 3,93 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-), 1,23 (s, 3H, CH₃C-10); 0,80-2,40 (m, 13H, CH₂-1, CH₂-3, CH₂-4, CH₂-5, CH₂-6, CH₂-7 e CH-8).

IV (E-11), $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1090 (C-O-), 615 (C-Cl).

(±)2,2-etilenodioxi 8,9-β-metileno-10-metil-decalina (22)⁽³⁹⁾



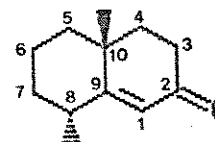
A uma solução contendo o composto diclorado (36) (500 mg; 1,7 mmol) em tetraidrofurano seco (21,0ml) foi adicionado, num intervalo de 6,5 horas, flocos de lítio (1,2 g; 0,2 atg) e álcool t-butilico (21,0ml) gota à gota sob atmosfera de nitrogênio.

O meio reacional foi deixado sob agitação a 25°C por 72 horas e posteriormente vertida sobre água gelada (10 ml) e extraída com éter etílico (3 x 10 ml).

A fração orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. A purificação do produto bruto obtido por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano-éter etílico 95:5) forneceu o composto (22) (290 mg; 1,3 mmol) em 76% de rendimento.

RMN-¹H (100 MHz, E-12) δ_{ppm} (CCl₄): 3,76 (s, 4H, -OCH₂CH₂O-); 1,08-2,92 (m, 13H, CH₂-1, CH₂-3, CH₂-4, CH₂-5, CH₂-6, CH₂-7 e CH₂-8); 1,00 (s, 3H, CH₃C-10); 0,59-0,38 (m, 2H, ciclopropano).

(±)-trans-8,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona (23) ⁽³⁴⁾



A uma solução do composto (22) (100 mg; 0,5 mmol) em metanol (8,0 ml) resfriada a 0°C foi adicionada gota a gota, num intervalo de 30 minutos, ácido sulfúrico concentrado (1,1 ml).

A mistura foi aquecida a 65°C por 45 minutos e a seguir resfriada pela adição de gelo e extraída com éter etílico (3 x 10 ml).

A fração etérea foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida.

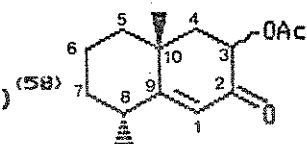
O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel (hexano), onde forneceu o composto (23) (35,6 mg; 0,2 mmol) em 40% de rendimento.

RMN-¹H (80 MHz, E-04) δ_{ppm} (CCl₄): 5,60 (d, J = 2 Hz, 1 H, C=CH); 1,30-3,67 (m, 11H, CH₂-3, CH₂-4, CH₂-5, CH₂-6, CH₂-7 e CH-8); 1,28 (s, 3 H, CH₃C-10); 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH₃-C-8).

IV (E-05) $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1670 (C=O α , β insaturada); 1610 (C=C conjugada).

III - Obtenção do (±)-Coralloidin-A a partir do intermediário (23)

(±)-Trans-8,10-dimetil-3-acetoxi-1(9)octal-2-ona (24) ⁽⁵⁸⁾



A uma solução da enona (23) (1,0 g; 5,6 mmol) em benzeno seco (60 ml) foi adicionado triacetato de manganês diidratado (5,0 g; 18,6 mmols, vide pg.86). A suspensão marrom foi refluxada por 6,0 horas e a seguir adicionou-se uma nova porção de triacetato de manganês diidratado (3,7 g; 13,8 mmols). A mistura foi refluxada por 28 horas e após resfriamento à temperatura ambiente, foi diluída com acetato de etila e decantada num funil de separação.

O produto depois de lavado sucessivamente com solução aquosa de HCl 1M (15,0 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (15,0 ml) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 15,0 ml), foi tratado com Na₂SO₄ anidro e concentrado à pressão reduzida.

O produto bruto purificado por cromatografia de coluna de sílica gel (hexano-acetato de etila 9:1), forneceu o composto (24) (1,1 g; 4,6 mmols) em 82% de rendimento.

DAc axial

RMN-¹H (300 MHz, E-13) δ_{ppm} (CDCl₃): 5,78 (d, 1 H, J = 1,5 Hz, HC=C); 5,41 (dd, 1 H, J = 8,1 e 11,3 Hz, HC-3); 2,18 (s, 3 H, OAc); 1,25 (s, 3 H, CH₃C-10); 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3 H, CH₃C-8).

OAc equatorial

RMN-¹H (300 MHz, E-13): 5,81 (d, 1 H, J = 1,5 Hz, HC=C); 5,53 (dd, 1 H, J = 6 e 13,5 Hz, HC-3); 1,99 (s, 3 H, OAc); 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH₃C-8).

IV (E-14) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1745 (C=O, OAc); 1690 (C=O) e 1610 (C=C).

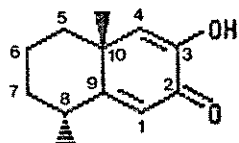
OAc axial

RMN-¹³C (75,46 MHz, E-15) δ_{ppm} (CDCl₃): 195,1 (Co, C-2); 175,2 (Co, RCOO); 170,9 (Co, C-9); 118,2 (CH, C-1); 70,8 (CH, C-3); 41,7 (CH₂, C-4); 39,2 (Co, C-10); 38,6 (CH₂, C-5); 38,2 (CH₂, C-7); 34,6 (CH, C-8); 26,9 (CH₃, CH₃-C-10); 21,6 (CH₂, C-6); 21,0 (CH₃, CH₃COO); 17,9 (CH₃, CH₃C-8).

OAc equatorial

RMN-¹³C (75,46 MHz, E-15) δ_{ppm} (CDCl₃): 120,3 (CH, C-1); 71,2 (CH, C-3); 43,9 (CH₂, C-4); 42,6 (CH₂, C-5); 36,3 (CH₂, C-7); 34,3 (CH, C-8); 23,5 (CH₃, CH₃-C-10); 21,5 (CH₂, C-6); 18,3 (CH₃, CH₃-C-8).

(±)-Trans-8,10-dimetil-3-hidroxi-octal-1(9)-3-dien-2-ona (42)⁽⁶⁵⁾



A uma solução do acetato (24) (0,5 g; 2,3 mmols) em metanol (10,0 ml) adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio (1,1 g; 19,6 mmols) em água (4,3 ml) e borbulhou-se O₂ em fluxo lento

constante. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 36 horas, quando foi então concentrada no evaporador rotativo, evaporando-se todo o metanol e a seguir adicionou-se água (8,0 ml) ao resíduo obtido.

A fase aquosa após extração com éter etílico (3 x 10 ml) foi acidificada com HCl 1 N e novamente reextraída com éter etílico (3 x 15 ml).

As frações etéreas, combinadas entre si, foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 15,0 ml), tratadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas no evaporador rotativo.

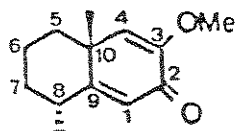
A recristalização do resíduo sólido em hexano-éter forneceu o composto 42 (0,38 g; 2,0 mmols) em 87% de rendimento. Pf: 102-104°C; lit¹² 100,5-101,5°C

RMN-¹H (300 MHz, E-16) δ_{ppm} (CDCl₃): 6,39 (s, 1 H, OH); 6,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, HC=C-1); 6,07 (s, 1 H, HC=C-3); 1,28 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3 H, CH₃-C-8).

IV (E-17) $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 3405 (V-OH); 1635 (C=O α , β insaturada); 1600 (C=C conjugada); 1230 (C-O, álcool enólico).

RMN-¹³C (75,46 MHz; E-18): δ_{ppm} (CDCl₃): 183,3 (Co, C-2); 175,4 (Co, C-9); 146,1 (Co, C-3); 127,4 (CH, C-4); 119,1 (CH, C-1); 41,9 (Co, C-10); 40,3 (CH₂, C-5); 37,4 (CH₂, C-7); 34,5 (CH, C-8); 24,5 (CH₃, CH₃-C-10); 21,2 (CH₂, C-6); 17,9 (CH₃, CH₃-C-8).

(±)-Trans-8,10-dimetil-3-metoxi-octal-1(9)-3-dien-2-ona (43)⁽⁶⁵⁾



A uma solução do composto 3-hidroxi-dienona (42) (0,4 g; 2,1 mmol) em álcool tert-butílico (8,0 ml) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$ em álcool tert-butílico (preparado a partir de 0,43 g de potássio metálico e 15,2 ml de álcool tert-butílico). Após 2,0 horas de agitação à temperatura ambiente, iodeto de metila (1,7 g; 12,1 mmols) foi adicionado à mistura e a seguir esta foi deixada sob agitação por 1,0 hora e em seguida refluxada por 1 hora.

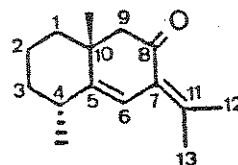
O álcool tert-butílico foi removido por destilação e o resíduo obtido foi diluído com água (9,0 ml) e extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaOH 10% (15,0 ml), tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida.

A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica de sílica gel (dicloro metano-metanol 99:1) forneceu o composto (43) (0,27 g; 1,3 mmols) em 62% de rendimento.

RMN- ^1H (80 MHz, E-19) δ_{ppm} (CCl_4): 5,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, HC-1); 5,60 (s, 1 H, HC-4); 3,59 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 1,25 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C-10}$); 1,15 (d, $J = 6$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C-8}$).

IV (E-20) $V_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3030 (CH olefínico); 1665 (C=O α , β insaturada); 1635 (C=C-OMe); 1610 (C=C conjugada); 1210 e 1030 (O-CH₃ vinílico).

(±)-eudesma-5,7(11)-dien-8-ona (45) ⁽⁶³⁾



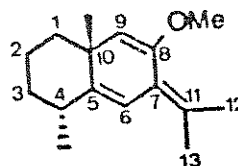
A uma suspensão de brometo de isopropiltrifenilfosfônio seco (2,5 g; 6,5 mmols, vide p.86) em éter etílico anidro (10,0 ml) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado lentamente n-butil-lítio em hexano (3,7 ml; 1,5 M). A solução resultante de coloração avermelhada foi deixada em agitação por 3,0 horas seguido da adição do composto (43) (0,3 g; 1,5 mmols) em éter etílico (15,0 ml). A mistura foi deixada em agitação por 12 horas à temperatura ambiente, quando então o éter etílico foi removido seguido pela adição de tetraidrofurano (40,0 ml).

A mistura foi refluxada por 30 horas, seguida pela remoção do solvente por destilação e adição de água gelada (10 ml) do resíduo obtido, a fim de destruir o excesso de reagente de Wittig. A mistura resultante foi extraída com éter etílico (3 x 20,0 ml), lavada com solução saturada de NaCl (2 x 15,0 ml), tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida.

O produto bruto quando submetido a uma filtração em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano) forneceu o composto (44) (0,30 g; 1,29 mmols) em 86,2% de rendimento.

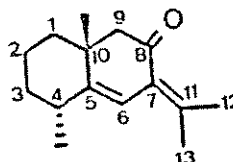
Quando o produto bruto (44) foi deixado em repouso por 12 horas, em coluna cromatográfica de sílica gel e posteriormente eluído com hexano-éter etílico (95:5) obteve-se a cetona (45) 0,26 g; 1,18 mmols) em 79,0% de rendimento.

(±)-8-metoxi eudesma-5,7(11) trieno (44)



RMN-¹H (80 MHz, E-21) δ_{ppm} (CCl₄): 6,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, HC-6); 4,45 (s, 1 H, HC-9); 3,50 (s, 3 H, CH₃O); 2,04 (s, 3 H, CH₃-12); 1,83 (s, 3 H, CH₃-13); 1,13 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3 H, CH₃-C-4).

(±)-eudesma 5,7(11)dien-8-ona (45)

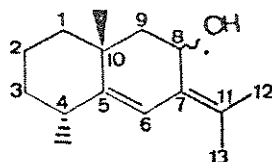


RMN-¹H (80 MHz, E-22) δ_{ppm} (CCl₄): 6,50 (s, 1 H, HC-6); 2,36, 2,19 (2 H, AB q., J = 14 Hz, H_{ax}-9, H_{eq}-9); 2,07 (s, 3 H, CH₃-12); 1,87 (s, 3 H, CH₃-13); 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH₃-C-4); 1,05 (s, 3 H, CH₃-C-10).

IV (E-23) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1695 (C=O α , β insaturada); 1630 e 1590 (C=C conjugada).

RMN-¹³C (25,2 MHz, E-24) δ CCl₄: 198,3 (Co, C-8); 147,3 (Co, C-5); 139,7 (Co, C-7); 129,4 (Co, C-11); 116,8 (CH, C-6); 56,7 (CH₂, C-9); 41,9 (CH₂, C-1); 40,1 (Co, C-10); 36,5 (CH₂, C-3); 33,2 (CH, C-4); 24,9 (CH₃, C-10); 22,9 (CH₂, C-2); 22,2 (CH₃, C-12); 21,8 (CH₃, H₃C-C-10); 18,8 (CH₃, H₃C-C-4).

(±)-eudesma 5,7(11)dien-8-ol (46)



A uma solução da cetona (45) (0,10 g; 0,46 mmol) em éter etílico (12,0 ml), resfriada em banho de gelo (0-5°C), foi adicionado aos poucos hidreto de lítio e alumínio (0,04 g; 0,9 mmol). A mistura foi deixada em agitação por 30 minutos à temperatura ambiente e a seguir tratada com solução aquosa de NaOH 10% e filtrada sob celite.

A fase aquosa foi separada e extraída repetidas vezes com éter etílico. As frações orgânicas reunidas foram lavadas com água (5,0 ml), tratadas com Na₂SO₄ anidro e filtradas. A concentração da solução à pressão reduzida sem aquecimento forneceu o álcool (46) (0,09 g; 0,41 mmol) em 89% de rendimento bruto.

As tentativas de purificação do composto bruto por coluna cromatográfica de sílica gel ou por placa preparativa não forneceram produtos puros.

OH axial

RMN-¹H (80 MHz, E-25) δ_{ppm} (CCl₄): 5,95 (s largo, 1 H, HC=C); 4,65 (m, 1 H, HC-B); 1,84 (s, 3 H, CH₃-12); 1,77 (s, 3 H, CH₃-13); 1,26 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH₃-C-4).

RMN-¹H (300 MHz, E-26) δ_{ppm} (C₆D₆): 6,16 (s largo, 1 H, HC=C); 4,73 (m, 1 H, H-C-B); 1,70 (s, 3 H, CH₃-12); 1,68 (s, 3 H, CH₃-13); 1,43 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3 H, CH₃-C-4).

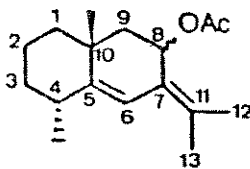
OH equatorial

RMN-¹H (80 MHz, E-25) δ_{ppm} (CCl₄): 5,88 (s largo, 1 H, HC=C); 4,65 (m, 1 H, HC-B); 1,04 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CH₃-C-8).

RMN-¹H (300 MHz, E-26) δ_{ppm} (C₆D₆): 6,11 (s largo, 1 H, HC=C); 4,73 (m, 1 H, H-C-B); 1,01 (s, 3 H, CH₃-C-10).

IV (E-27) $\nu_{\text{filme max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 3390 (OH).

Acetato de (±) eudesma-5,7(11)dien-8-ila (14 e 14a)⁽⁸³⁾



Uma mistura do álcool (46) (0,50 g; 0,23 mmol), anidrido acético (0,03 g; 0,29 mmol) e DMAP (0,03 g; 0,29 mmol) em diclorometano (6,0 ml) foi deixada sob agitação por 2,0 horas à temperatura

ambiente. Após diluição com metanol (10,0 ml) o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em éter etílico (15,0 ml).

A solução etérea foi lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl 2,0 N (10,0 ml); solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10,0 ml) e solução aquosa saturada de NaCl (10,0 ml) e posteriormente tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida.

O produto bruto purificado por cromatografia de placa preparativa, tendo como eluente uma mistura de hexano-éter etílico (95:5) forneceu o composto epimérico (14 e 14a) (0,47 g; 0,18 mmol) em 78% de rendimento.

OAc axial

RMN-¹H (300 MHz, E-28) δ_{ppm} (C₆D₆): 6,23 (s largo, 1 H, HC=C); 6,18 (m, 1 H, HC-8); 1,73 (s, 3 H, OAc); 1,67 (s, 6 H, CH₃-12 e CH₃-13); 1,25 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 3 H, CH₃-C-4).

RMN-¹H (80 MHz, E-29) δ_{ppm} (CDCl₃): 6,16 (s largo, 1 H, HC=C); 5,87-5,93 (m, 1 H, HC-8); 2,03 (s, 3 H, OAc); 1,87 (s, 3 H, CH₃-12); 1,78 (s, 3 H, CH₃-13); 1,21 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, CH₃-C-4).

OAc equatorial

RMN-¹H (300 MHz, E-28) δ_{ppm} (C₆D₆): 1,76 (s, 6 H, CH₃-12 e CH₃-13); 1,71 (s, 3 H, OAc); 1,00 (s, 3 H, CH₃-C-10); 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, CH₃-C-4).

RMN-¹H (80 MHz, E-29) δ_{ppm} (CDCl₃): 6,08 (s largo, 1 H, HC=C); 5,87-5,93 (m, 1 H, HC-8); 2,03 (s, 3 H, OAc); 1,87 (s, 3 H, CH₃-12); 1,78 (s, 3 H, CH₃-13); 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, CH₃-C-4) e 1,04 (s, 3 H, CH₃-C-10).

IV (E-30) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1734 (C=O do acetato); 1610 (C=C conjugada).

EM (E-31) m/z (%): 262 (5); 202 (81); 187 (100); 173 (9); 159 (23); 145 (43); 131 (62); 119 (22); 105 (26); 91 (24); 77 (9); 55 (9); 43 (30).

OAc axial

RMN-¹³C (75,46 MHz, E-32) δ (C₆D₆): 170,5 (Co, C=O); 147,9 (Co, C-5); 131,9 (Co, C-7); 127,2 (Co, C-11); 115,9 (CH, C-6); 68,3 (CH, C-8); 44,3 (CH₂, C-9); 43,1 (CH₂, C-1); 37,6 (CH₂, C-3); 34,5 (Co, C-10); 33,7 (CH, C-4); 25,3 (CH₃, CH₃-C-10); 22,2 (CH₂, C-2); 21,1 (CH₃, CH₃-COO); 20,7 (CH₃, C-12); 19,9 (CH₃, C-13); 18,9 (CH₃, CH₃-C-4).

OAc equatorial

RMN-¹³C (75,46 MHz, E-32) δ (C₆D₆): 115,2 (CH, C-6); 68,5 (CH, C-8); 43,8 (CH₂, C-9); 40,5 (CH₂, C-1); 38,5 (CH₂, C-3); 22,9 (CH₂, C-2).

BIBLIOGRAFIA

1. J.M. DERFER e M.M. DERFER. "Encyclopedia of Chemical Technology", John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto & Singapore, 1983, vol. 22, 3^a ed., pp 709-752.
2. P.J. SCHEUER, "Chemistry of Marine Natural Products", Academic Press, New York e London, 1973, cap. 1.
3. J.B.HARBORNE, "Phytochemical Methods", Chapman and Hall, London e New York, 1983, pp 100-103.
4. M.LUCKNER, "Secondary Metabolism in Plants and Animals", Chapman and Hall, London, 1972, pp 122-124.
5. A. A. NEWMAN, "Chemistry of Terpenes and Terpenoids", Academic Press, London e New York, 1972, pp 337-346.
6. W. TEMPLETON, "An Introduction to the Chemistry of Terpenoids and Steroids", Butterworth & Co. Ltd., London, 1969, pp. 32-39.
7. G. OHLOFF, Fortschr. Chem. Org. Naturst, 1978, 38, 431.
8. Idem (5), p. 361.
9. Idem (4), pp 130-132.
10. K.NAKANISHI, T.GOTO, S.ITÔ, S.NATORI, S.NOZOE, "Natural Products Chemistry", Kodansha Ltd., Tokyo, 1974, vol.1, pp 40-41.
11. Idem (6), p. 1.
12. P. J. SCHEUER, "Marine Natural Products", Academic Press, New York, San Francisco e London, 1978, pp 247-263.
13. A.GUERRIERO, B.DEMATTE, M.D'AMBROSIO e F.PIETRA, J. Nat. Prod., 1986, 49, 608.

14. H.KIKUCHI, Y.TSUKITANI, Y.YAMADA, K.IGUCHI, S.A.DREXLER e J. CLARDY, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 1063.
15. B.F.BOWDEN, J.C.COLL, S.J.MITCHELL, Aust. J. Chem., 1980, 33, 681.
16. Idem (15), p. 885.
17. Idem (15), p. 1833.
18. B.F.BOWDEN, J.C.BRAECKMAN, J.C.COLL, S.J.MITCHELL, Aust.J. Chem., 1980, 33, 927.
19. G.CIMINO, S.DE ROSA, S.DE STEFANO, G.SODANO, J. Nat. Prod., 1984, 47, 877.
20. M.D'AMBROSIO, A.GUERRIERO e F.PIETRA, Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 612.
21. Idem (12), pp 288-289.
22. W.STILL e L.VAN MIDDLESWORTH, J. Org. Chem., 1977, 42, 1258.
23. J.A.MARSHALL e W.I.FANTA, J. Org. Chem., 1964, 29, 2501.
24. J.A.MARSHALL e D.J.SCHAEFFER, J. Org. Chem., 1965, 30, 3642.
25. D. CAINE e F. N. TULLER, J. Org. Chem., 1969, 34, 222.
26. O.WICHTERLE, J.PROCHASKA e J. HOFFMAN, Collect. Czech. Chem. Commun, 1948, 13, 300.
27. R.VAN DER STEEN, P.L.BIESHEUVEL, C.ERKELENS, R.A.MATHIES e J. LUGTENBURG, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1989, 108, 83.
28. E.BREITMAIER, W.VOELTER, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", 3^a ed., Verlag Chemie, Weinhin, 1987, pp 217-218.
29. R.E.GAWLEY, Synthesis, 1976, 777.

30. J.A.MARSHALL e T.M.WARNE, J.Org. Chem., 1971, 36, 178.
31. N. BENSEL, H. MARSHALL, P. WEYERSTAHL e R.ZEISBERG, Liebigs Ann. Chem., 1982, 1781.
32. R. A. MOSS e D. J. SMUDIN, J. Org. Chem., 1976, 41, 611.
33. M. Z. NAZER, J. Org. Chem., 1965, 30, 1737.
34. P.A. GRIECO, T. OGURI, C. L. J. WANG e E. WILLIAMS, J.Org.Chem., 1977, 42, 4113.
35. F. A. J. MESKENS, Synthesis, 1981, 501.
36. E. FERNHOLZ e H. E. STAVELY, "Abstracts of 102nd Meeting of the A. C. S.", Atlantic City, N. Y., 1941, p. 39M.
37. R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, R.LITTELL, K.J.SAX e J.H.WILLIAMS, J. Org. Chem., 1952, 17, 1341.
38. J.J.BROWN, R.H.LENHARD e S.BERNSTEIN, Experientia, 1962, 18, 309.
39. J. W. DEAN e R. G. CHRISTIANSEN, J. Org. Chem., 1963, 28, 2110.
40. J.W. LEEUW, E.T.BEETZ e H.O.HUISMAN, Recuel, 1973, 92, 1047.
41. J.J.BROWN, R.H.LENHARD e S.BERNSTEIN, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 2183.
42. J. A. MARSHALL, M. T. PIKE e R. D. CARROLL, J. Org. Chem., 1966, 31, 2933.

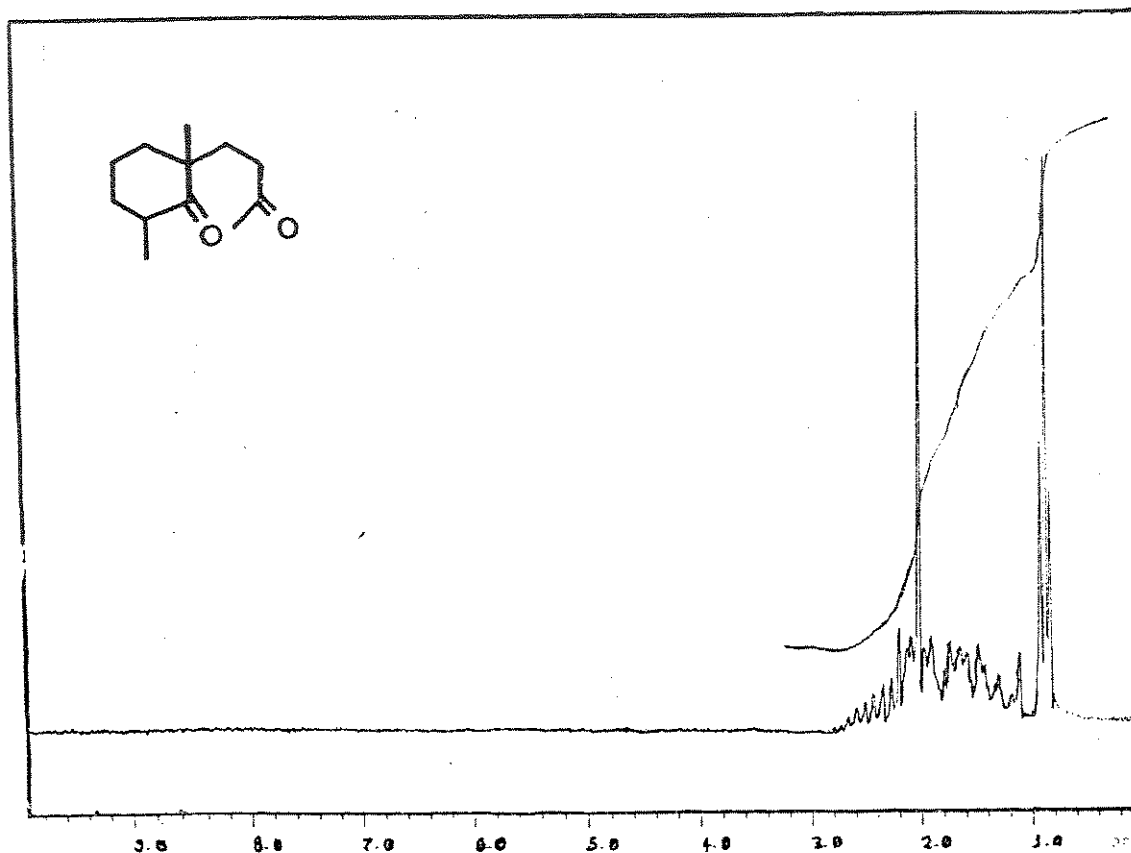
43. H. E. SIMMONS, T. L. CAIRNS e S. A. VLADUCHICK, "Organic Reactions", John Wiley & Sons, Flórida, 1982, vol. 20, cap. 1.
44. H.E. SIMMONS e E.P.BLANCHARD, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1337.
45. R. S. SHANK e H. SHECHTER, J. Org. Chem., 1959, 24, 1825.
46. E. Le GOFF, J. Org. Chem., 1964, 29, 2048.
47. R. J. RAWSON e I. T. HARRISON, J. Org. Chem., 1970, 35, 2057.
48. O. REPIC e S. VOGT, Tetrahedron Lett, 1982, 23, 2729.
49. R. A. MOSS e R. W. KLEINMAN, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1970, 927.
50. P.H.NELSON e K.G.LENTCH, Tetrahedron Lett, 1969, 4475.
51. H. E. SIMMONS e R. D. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4256.
52. F.MONTANARI, D.LANDINI, F.ROLLA, "Topics in Current Chemistry", 1982, 101, pp. 154-155.
53. E. V. DEHMLow e S. S. DEHMLow, "Phase Transfer Catalysis", Verlag Chemie; Weinheim, Deerfield Beach, Florida, 1983, 2^a ed., pp. 38-39.
54. W. OPPOLZER e K.K. MAHALANABIS, Tetrahedron Lett, 1975, 3411.
55. L. H. ZALKOW, J. W. ELLIS, M. R. BRENNAN, J. Org. Chem., 1963, 28, 1705.
56. P. NARASIMAHA RAD e L. R. AXELROD, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 2830.
57. G. J. WILLIAMS e N. R. HUNTER, Can. J. Chem., 1976, 54, 3830.
58. N. K. DUNLAP, M. R. SABOL e D. S. WATT, Tetrahedron Lett, 1984, 25, 5839

59. C. VIAL, W. THOMMEN e F. NAFI, Helv. Chim. Acta, 1989, 72, 1390.
60. H. D. HOUSE, "Modern Synthetic Reactions", W.A.Benjamin-Inc.; Menlo Park, Ca., 1972, 2^a ed., pp 682-684.
61. R. GREENWALD, M. CHAYKOVSKY e E. J. COREY, J. Org. Chem., 1963, 28, 1128.
62. F. SONDHEIMER e R. MECHOULAN, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5029.
63. E. J. COREY, M. OHNO, R. B. MITRA e P. A. VATAKENCHERRY, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 478.
64. V. H. M. FAGERLUND e D. R. IDLER, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 6473.
65. D. CAINE, A. A. BOUCUGNANI, S. I. CHAO, J. B. DAWSON e P. F. INGWALSON, J. Org. Chem., 1976, 41, 1539.
66. S. TRIPPETT, "Advances in Organic Chemistry - Methods and Results", Interscience Publishers Inc.; New York, London e Sydney; 1960, vol. 1, p. 87.
67. F. TODA e T. OSHIMA, "Handbook of ¹³C NMR Spectra", Sankyo Publ. Inc., Tokio, 1981.
68. J. MARCH, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons; New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1985, 3^a ed., pp. 633-634.
69. B. E. MARYANOFF e A. B. REITZ, Chem. Rev., 1989, 89, 863.

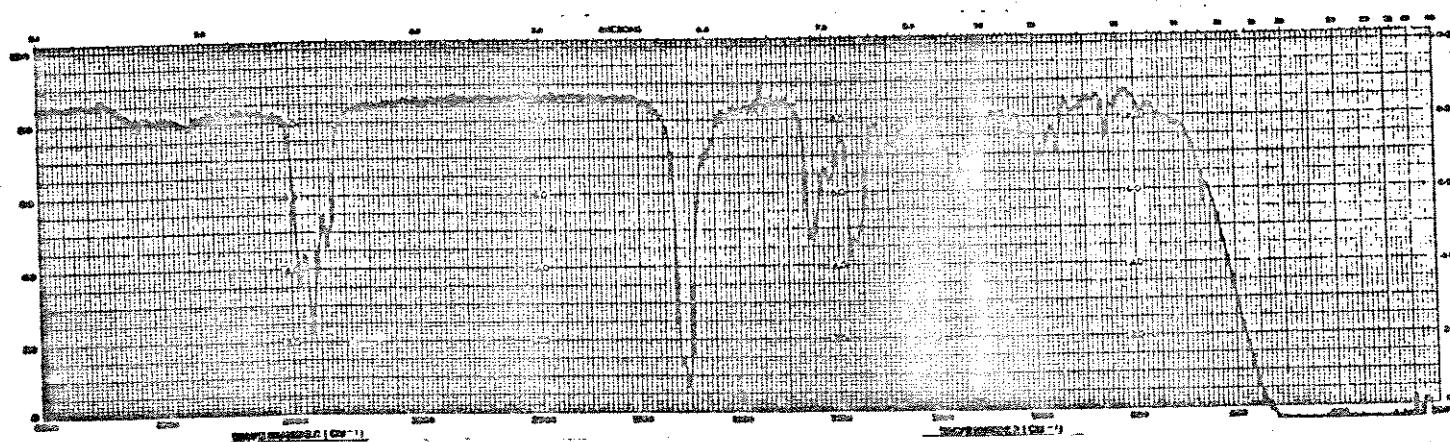
70. P. A. CAREY e R. J. SUNDBERG, "Advanced Organic Chemistry", Plenum Press, New York e London, 1984, Parte B, 2^a ed., p. 70.
71. J. C. COLL, B. F. BOWDEN, D. M. TAPIOLAS, R. H. WILLIS, P. DJURA, M. STREAMER e L. TROTT, Tetrahedron, 1985, 41, 1085.
72. M. HUDLICKY, "Reductions in Organic Chemistry", John Wiley & Sons; New York, Chichester, Brisbane e Toronto; 1986, pp. 107-122.
73. Idem (70), pp. 199-212.
74. H. C. BROWN e S. KRISHNAMURTHY, Tetrahedron, 1979, 35, 567-607.
75. H. C. BROWN e S. KRISHNAMURTHY, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 7159.
76. H. C. BROWN e H. M. HESS, J. Org. Chem., 1969, 34, 2206.
77. K.E.WILSON, R.T.SEIDNER e S.MASAMUNE, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1970, 213.
78. R. L. AUGUSTINE, "Reduction - Techniques and Applications in Organic Synthesis", Marcel Dekker Inc., New York, 1968. p. 36.
79. A. L. GEMAL e J. L. LUCHE, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 5454.
80. O. MITSUNOBU, Synthesis, 1981, 1.
81. N. S. BHACCA e D. H. WILLIAMS, "Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day Inc.; San Francisco, London e Amsterdam; 1966, 2^a ed., pp 159-181.

82. G. HÖFLE, W. STEGLICH e H. VORBRUGGEN, Angew Chem. Int. Ed. Engl., 1978, 17, 569.
83. G. HÖFLE e W. STEGLICH, Synthesis, 1972, 619.
84. R.J.ABRAHAM e P.LOFTUS, "Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy", Heyden & Son Ltd.; London, Philadelphia e Rheine, 1979, pp. 182-188.
85. G. Revial, Tetrahedron. Lett., 1989, 30, 4121-4124.

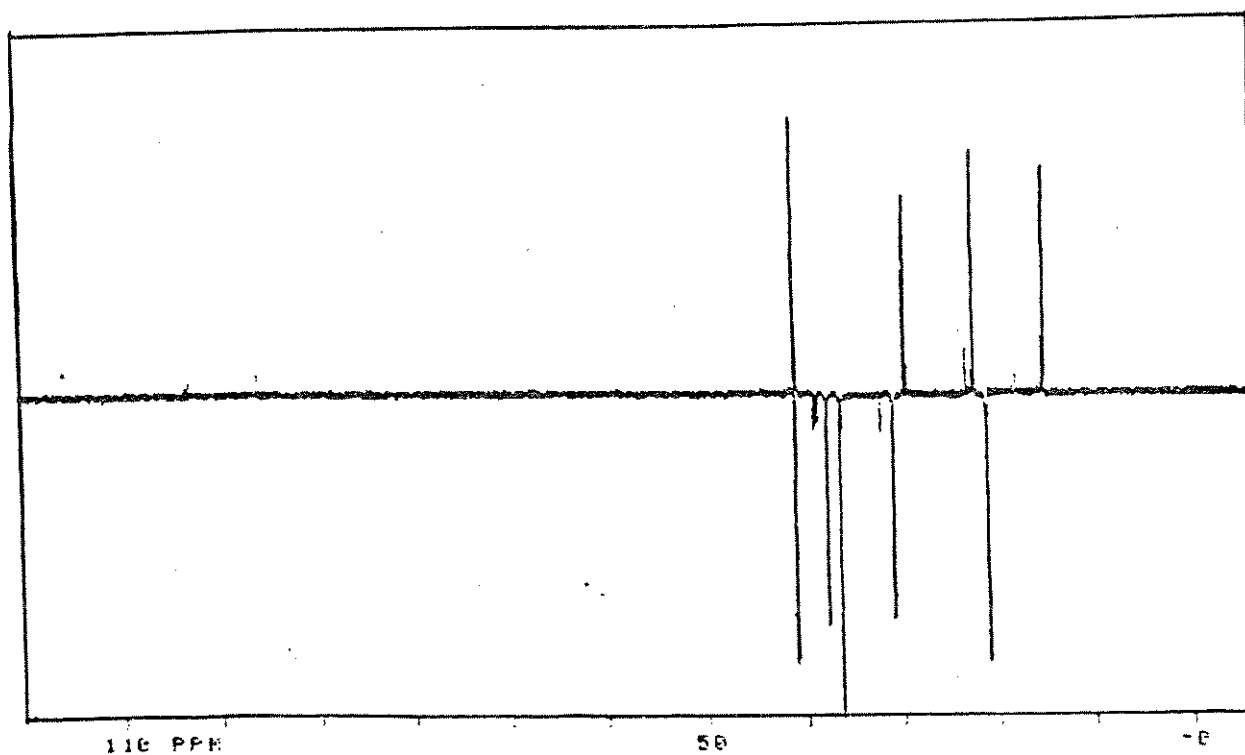
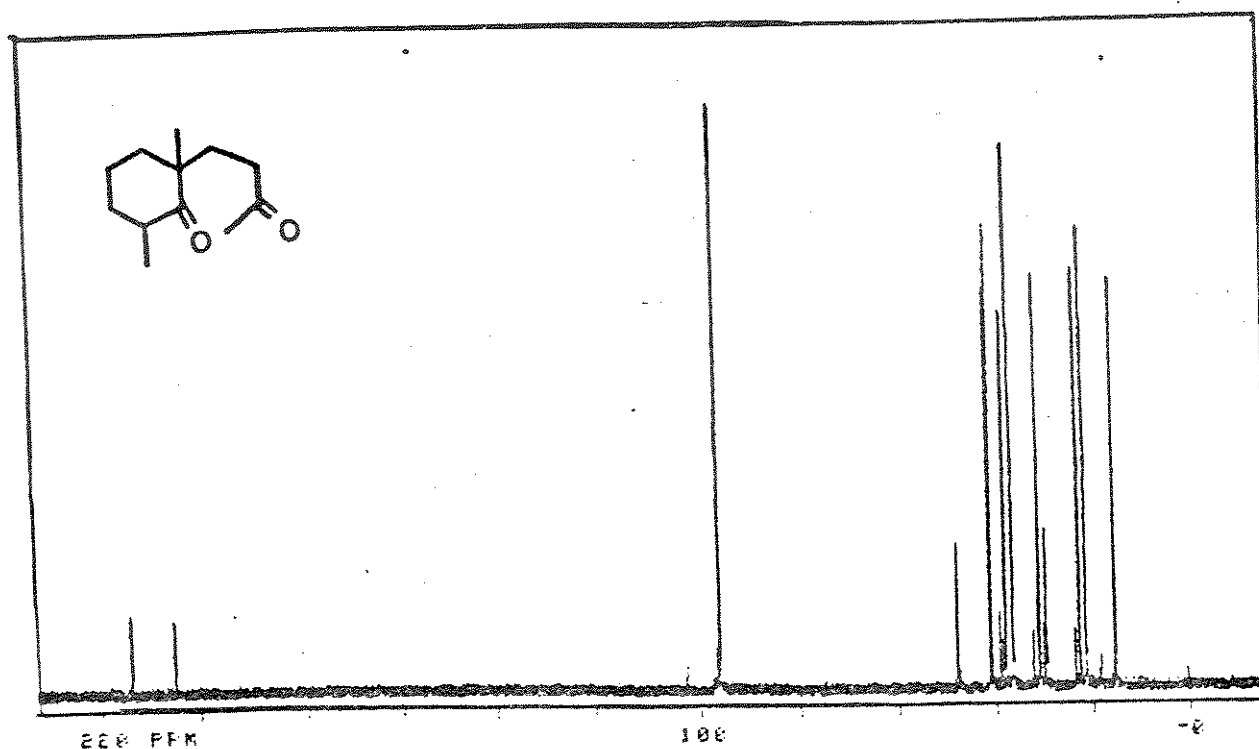
ESPECTROS



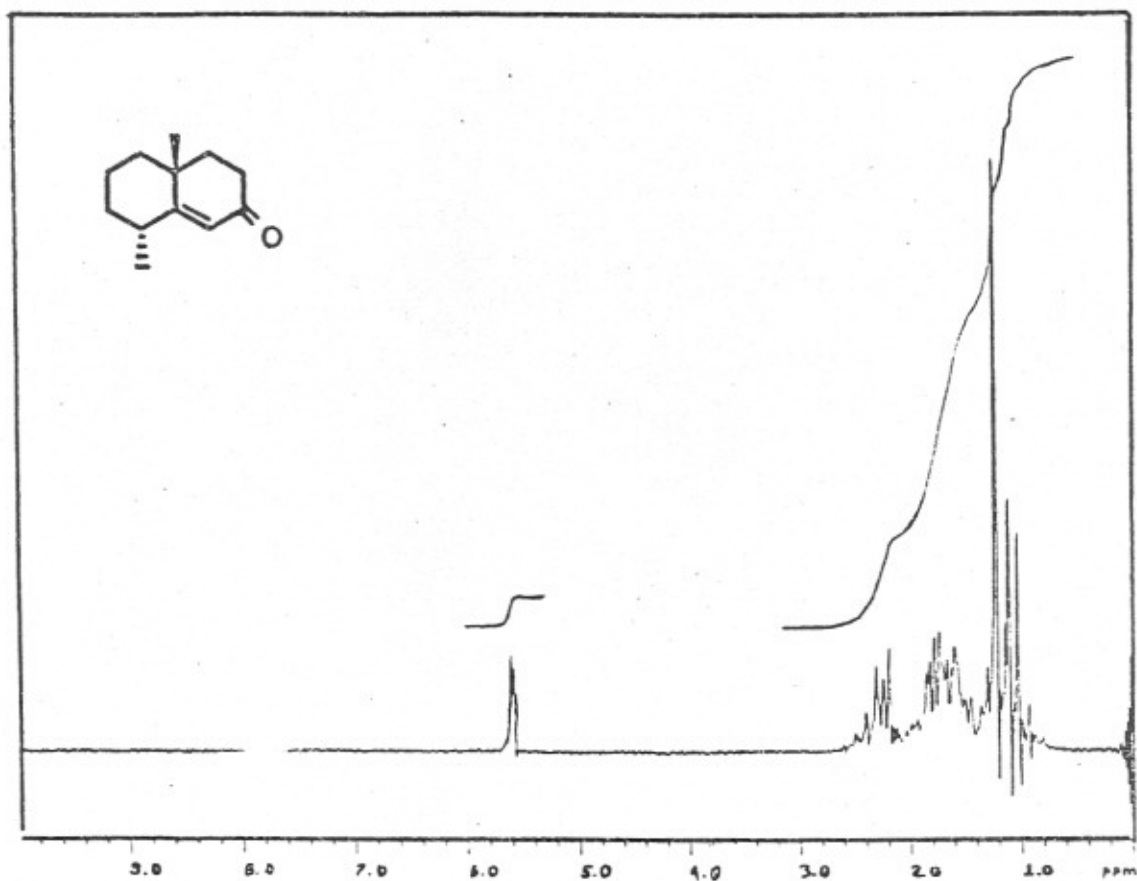
E-01: Espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CCl_4/TMS) da dicetona (29)



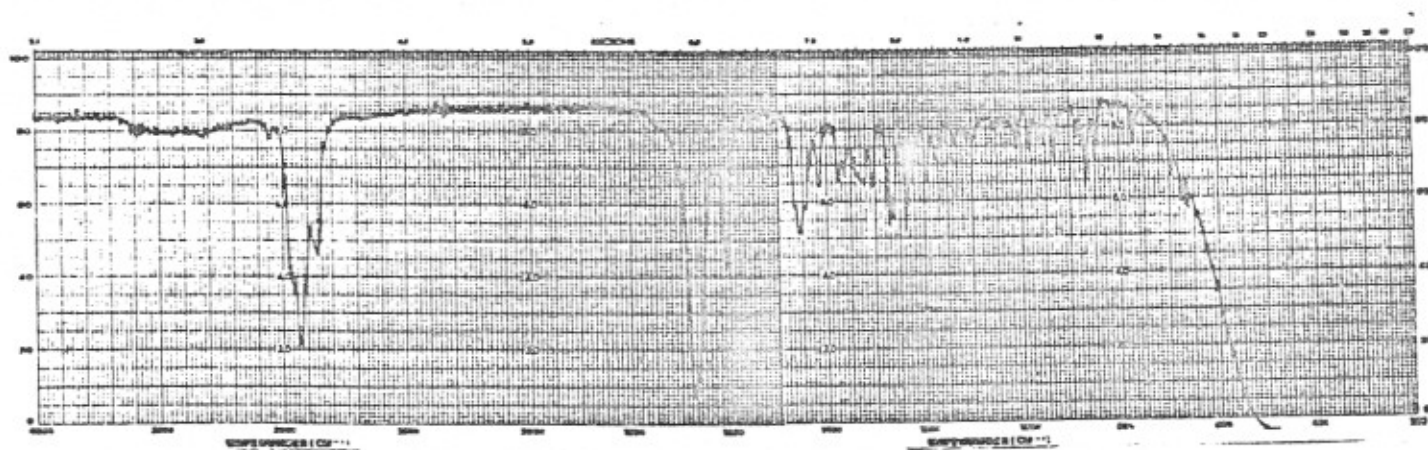
E-02: Espectro de IV (filme) da dicetona (29)



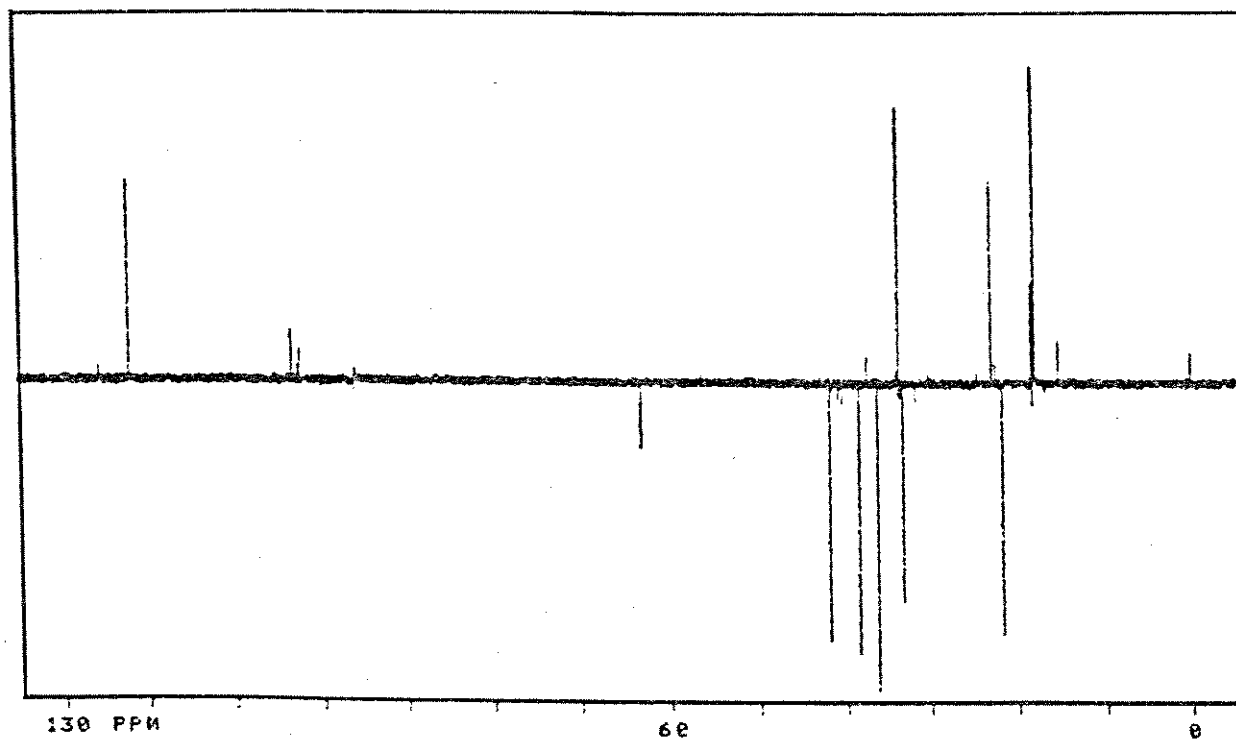
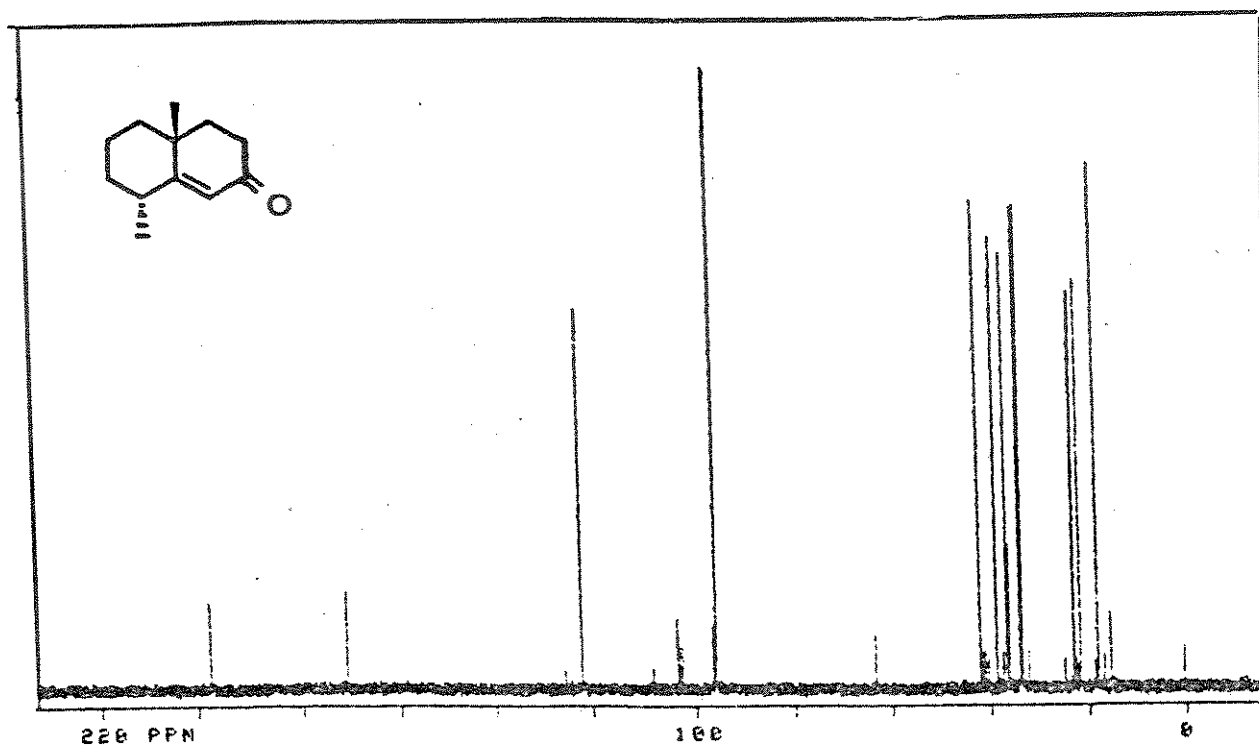
E-03: Espectro de RMN-¹³C (75,46 MHz, CCl₄/D₂O) da dicetona (29)



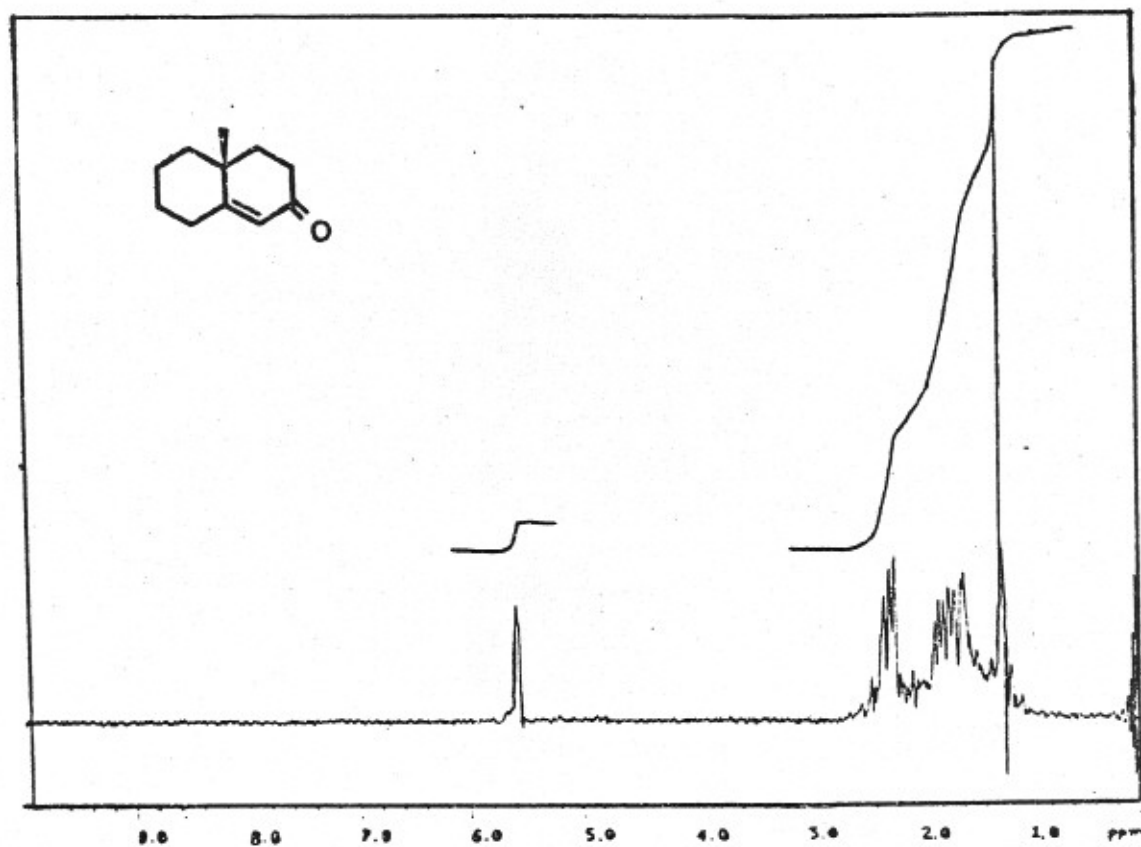
E-04: Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) da octalona (23)



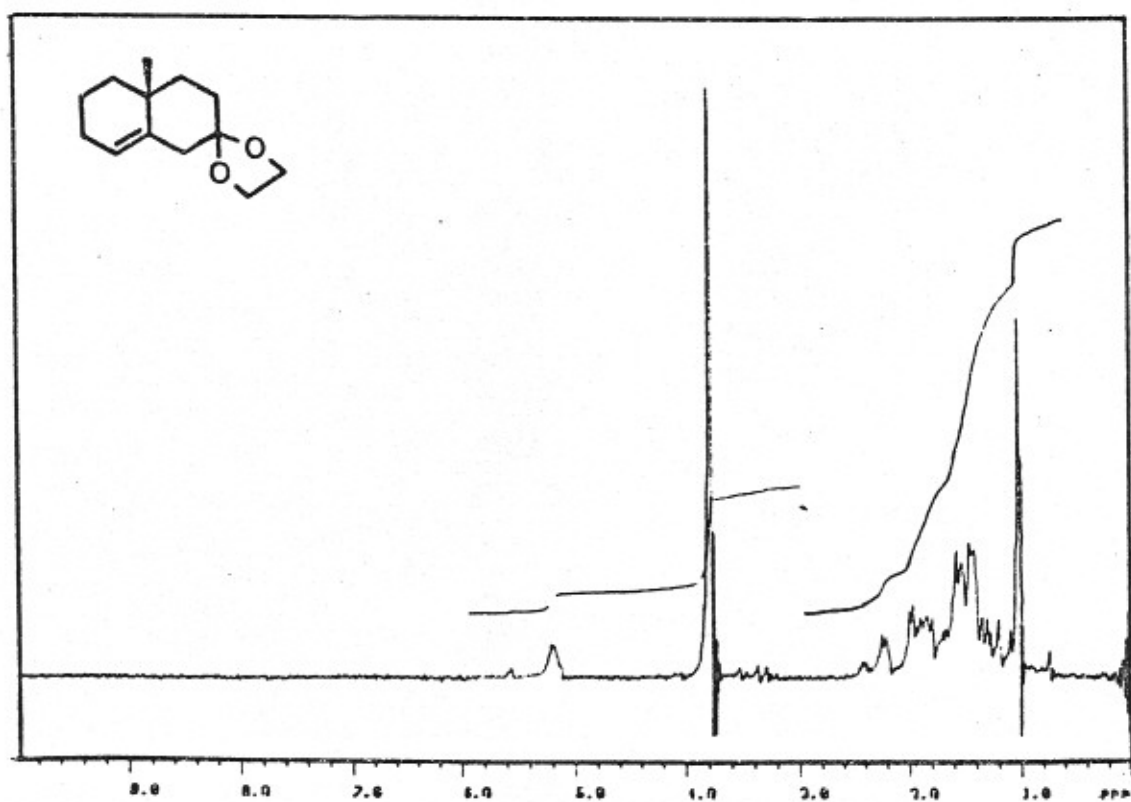
E-05: Espectro de IV (filme) da octalona (23)



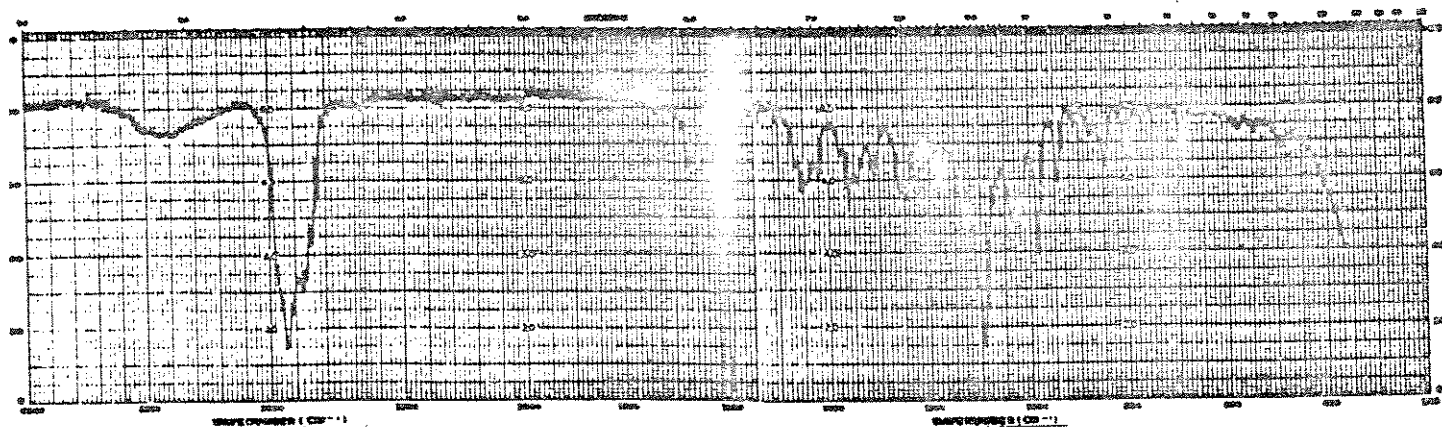
E-06: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz, $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$) da octalona (23)



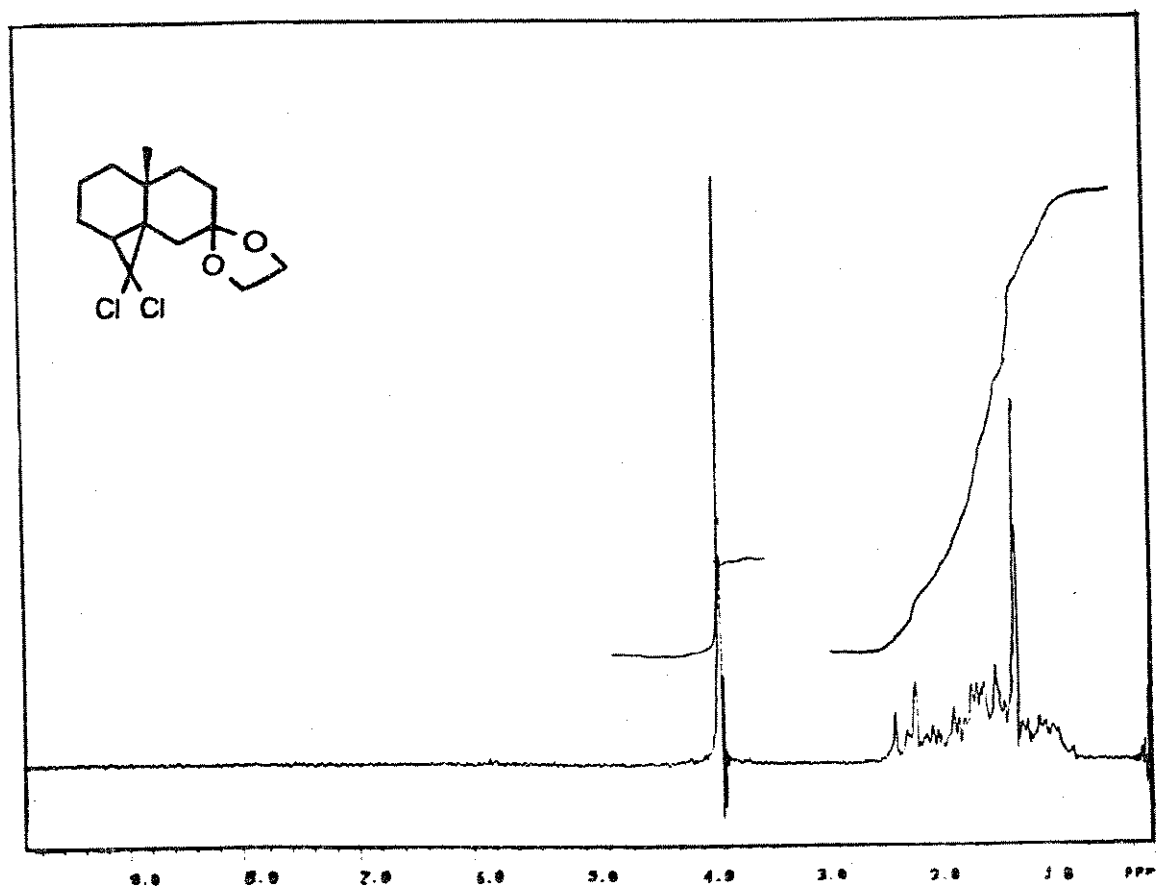
E-07: Espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CCl_4/TMS) da octalona (21)



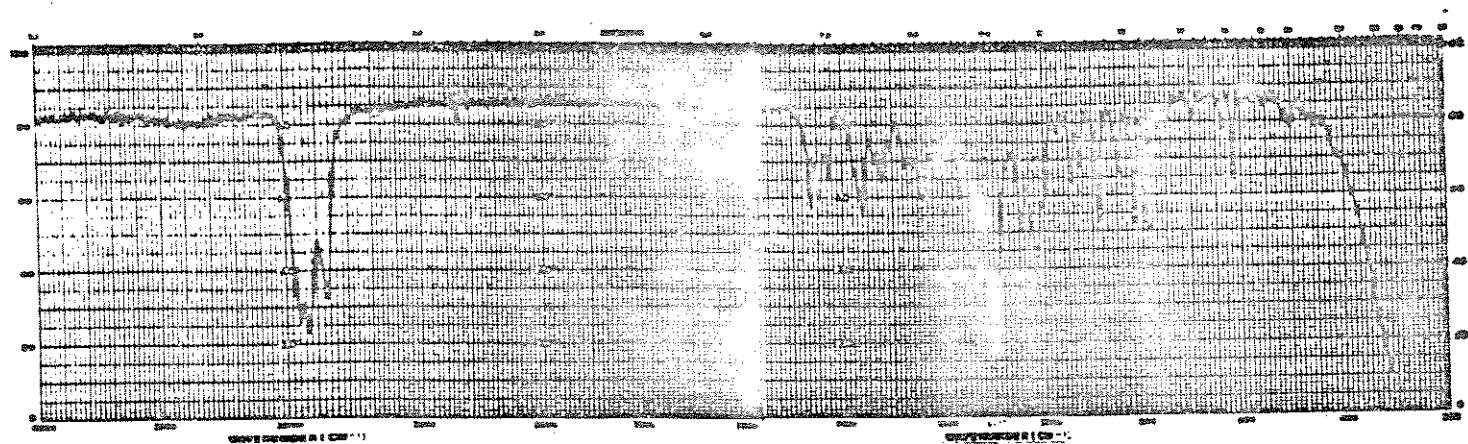
E-08: Espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CCl_4/TMS) do cetal (35)



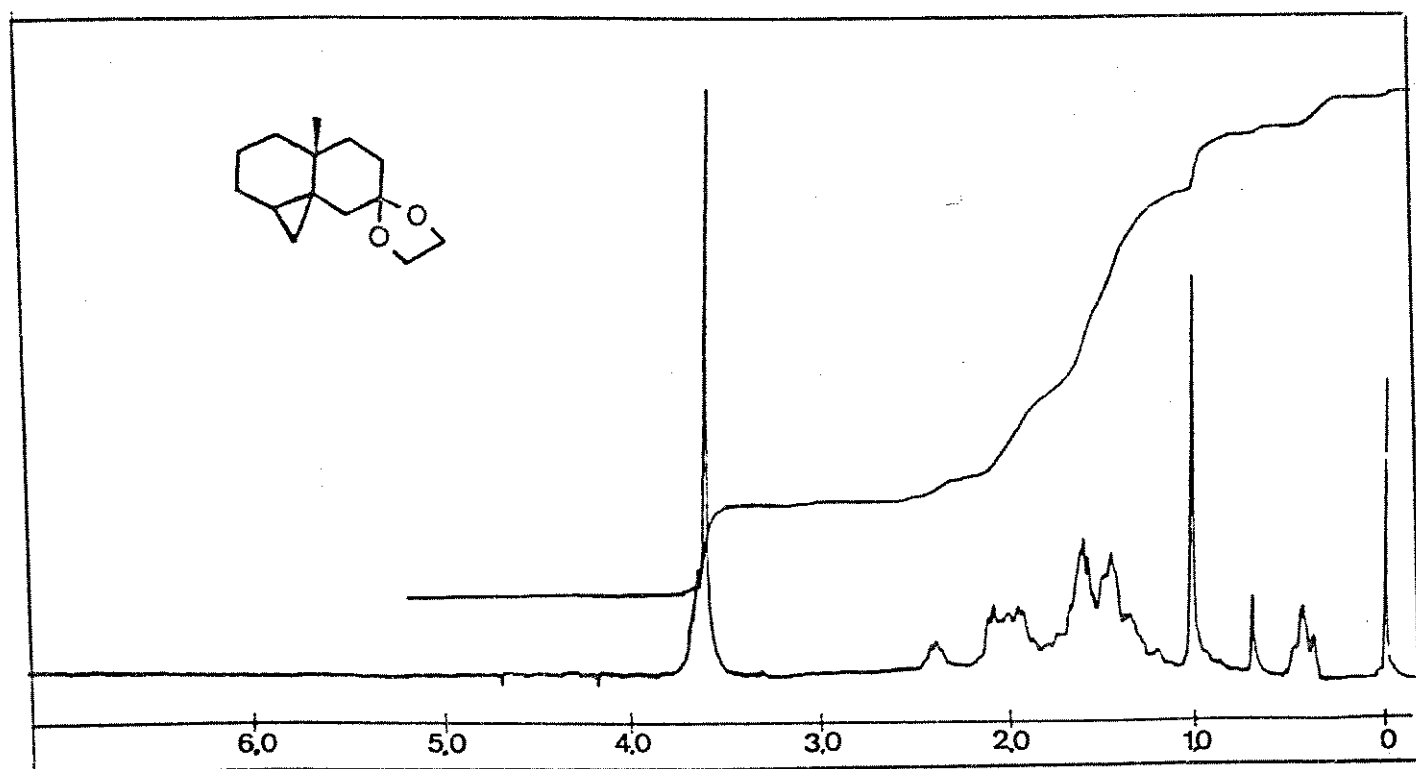
E-09: Espectro de IV (filme) do cetal (35)



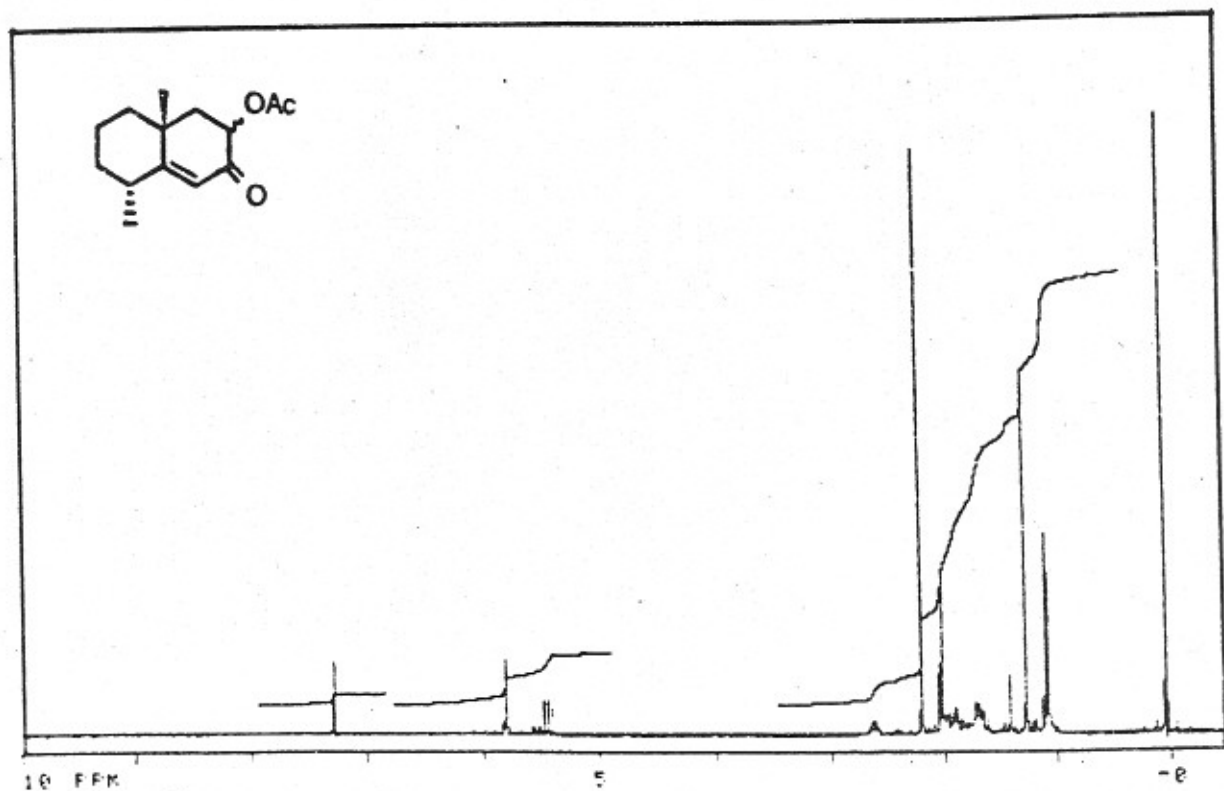
E-10: Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CCl₄/TMS) do composto (36)



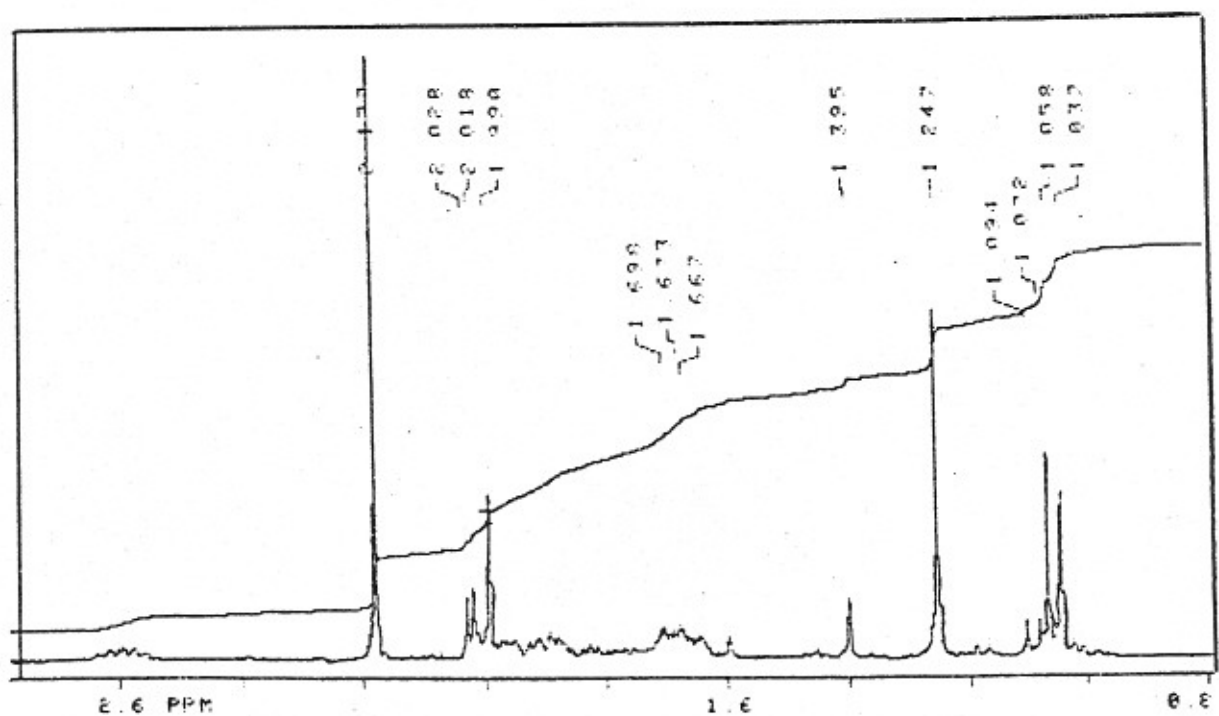
E-11: Espectro de IV (filme) do composto (36)



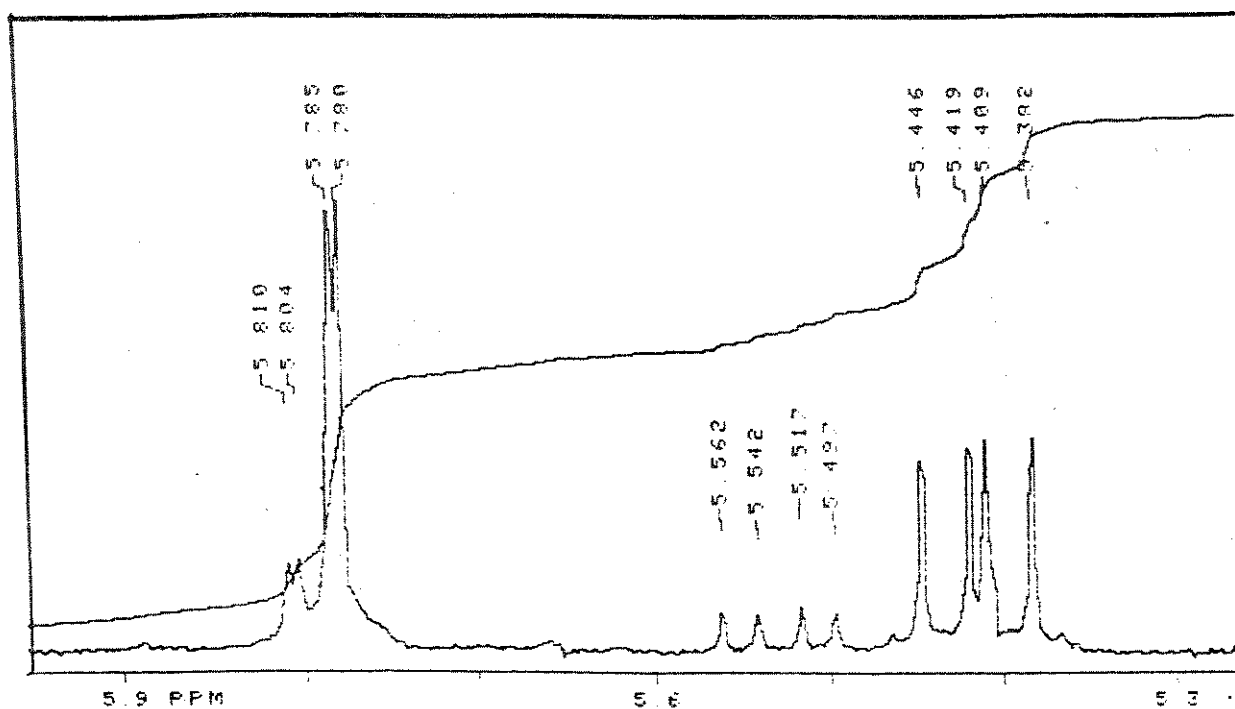
E-12: Espectro de RMN-¹H (100 MHz, CC14/TMS) do composto (22)



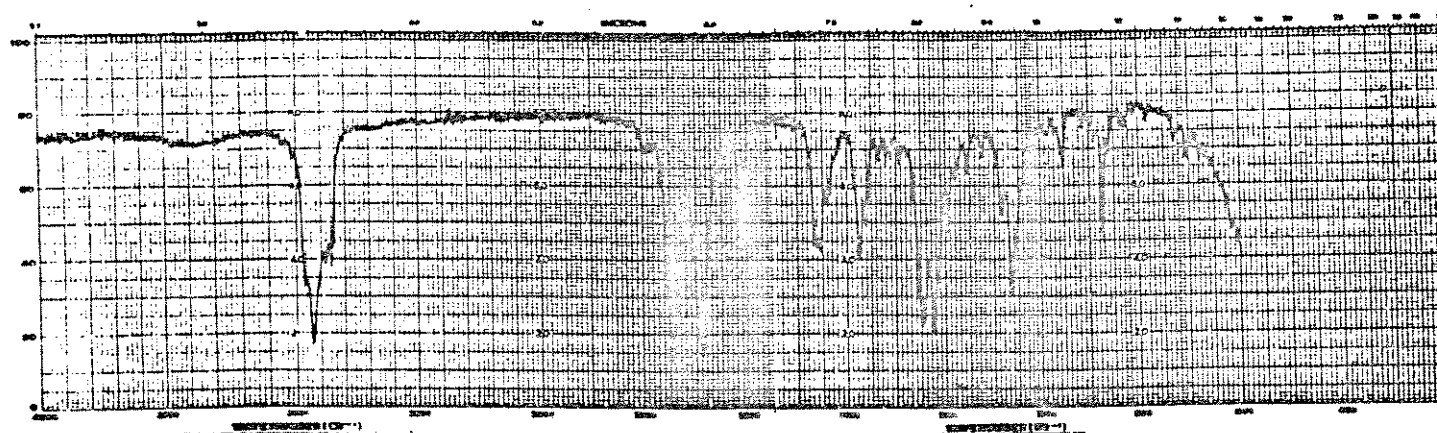
E-13: Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) do acetato (24)



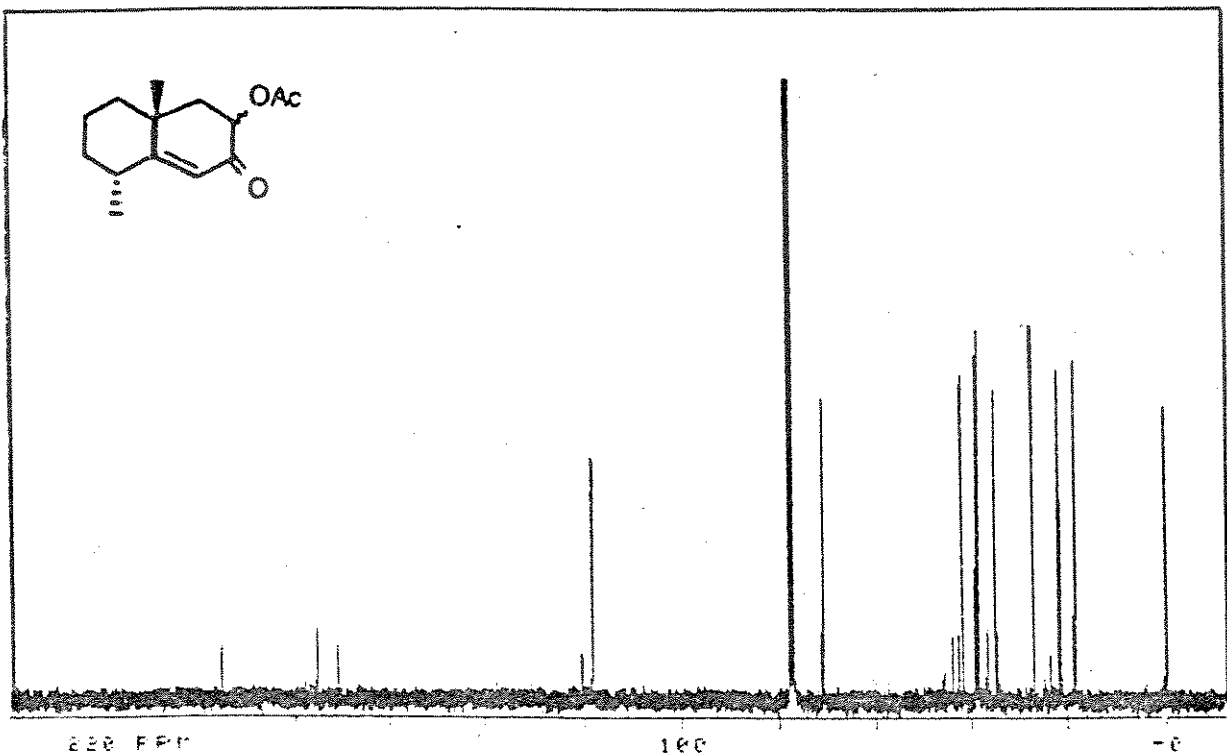
E-13: Expansão do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS) do acetato (24)



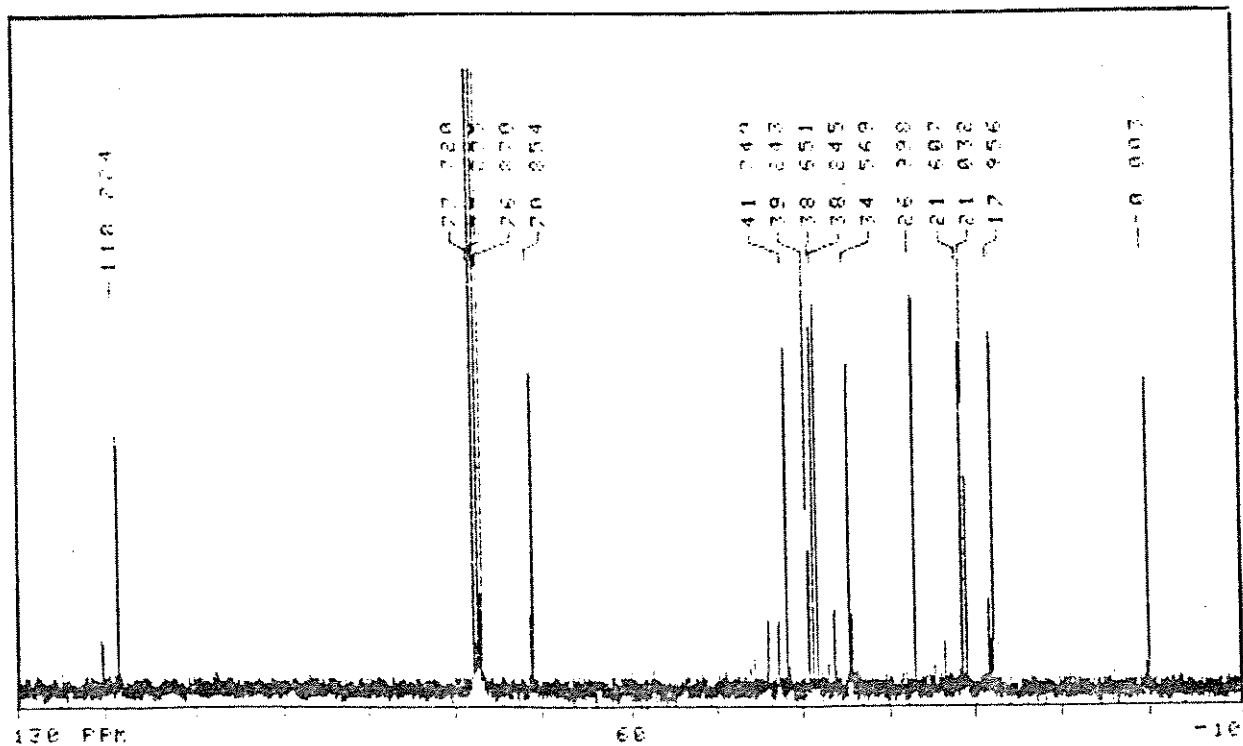
E-13: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do acetato (24)



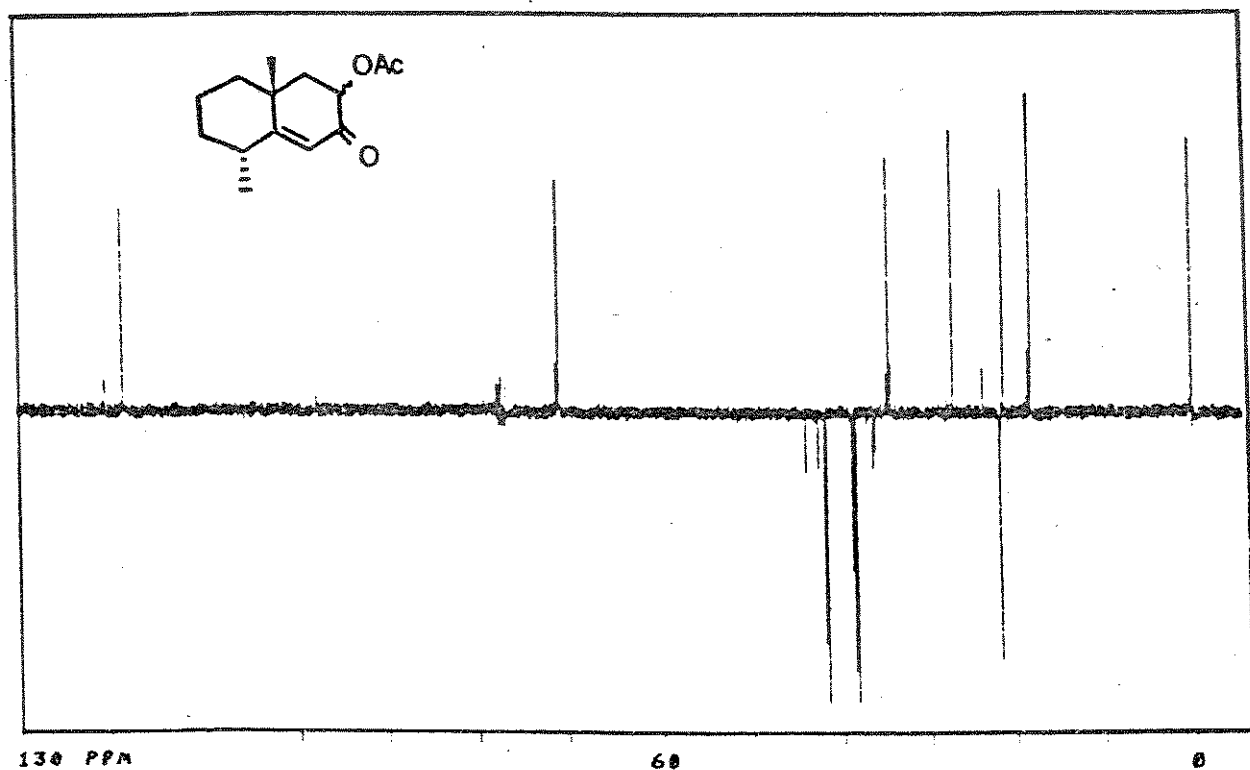
E-14: Espectro de IV (Nujol) do acetato (24)



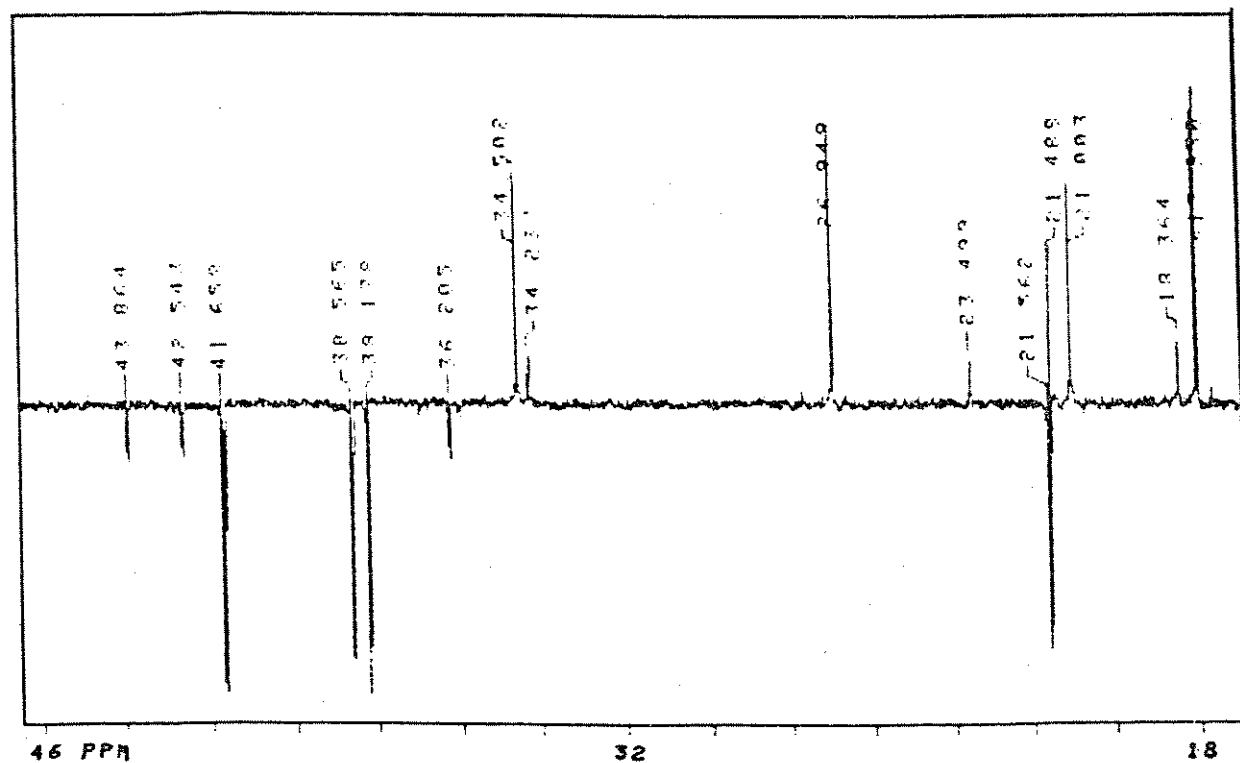
E-15: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) do acetato (24)



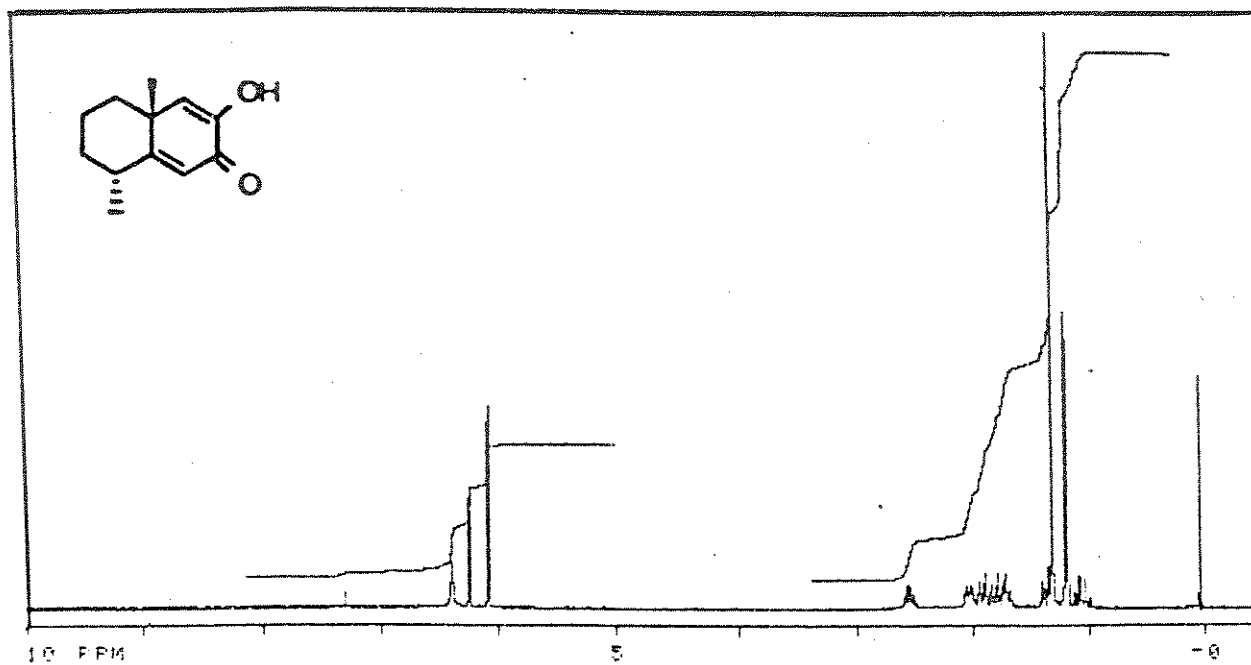
E-15: Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) do acetato (24)



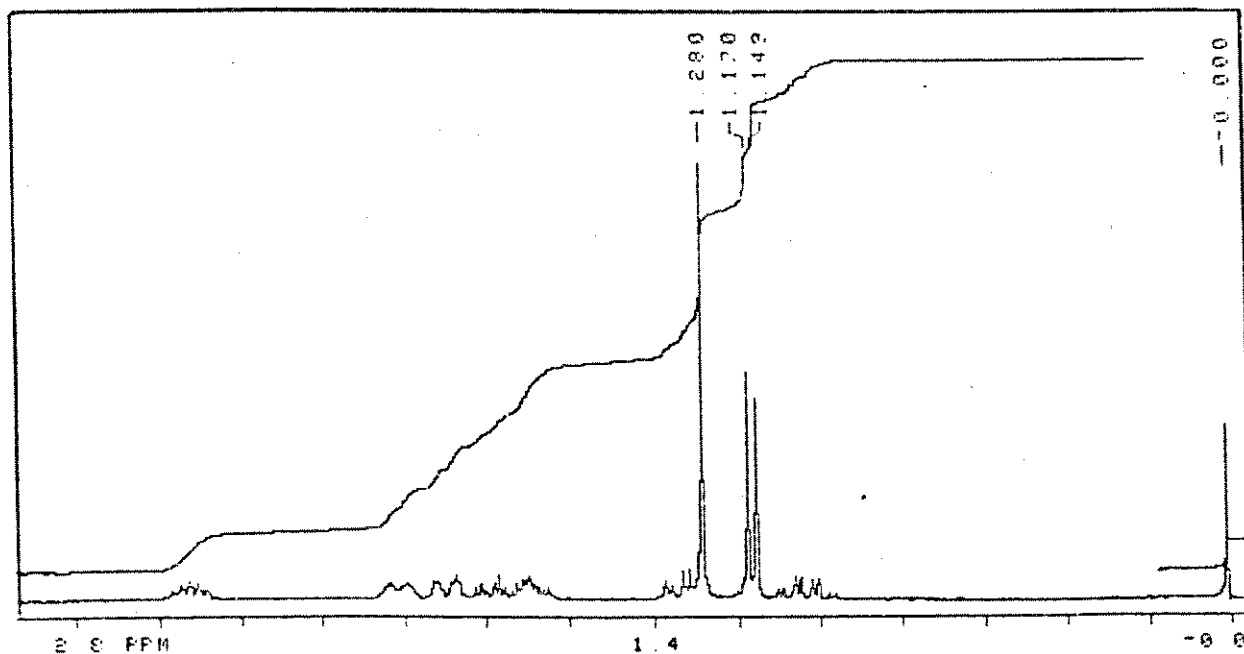
E-15: Espectro de RMN-¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) do acetato (24)



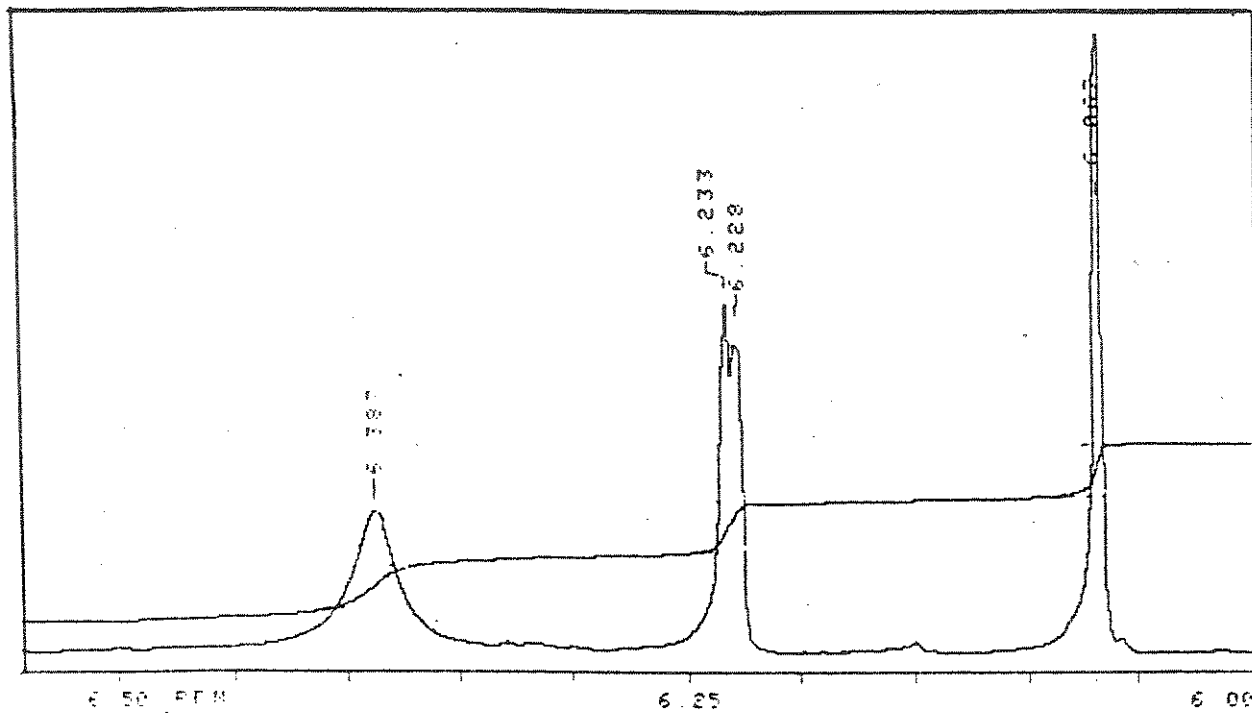
E-15: Expansão do espectro de RMN-¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) do acetato (24)



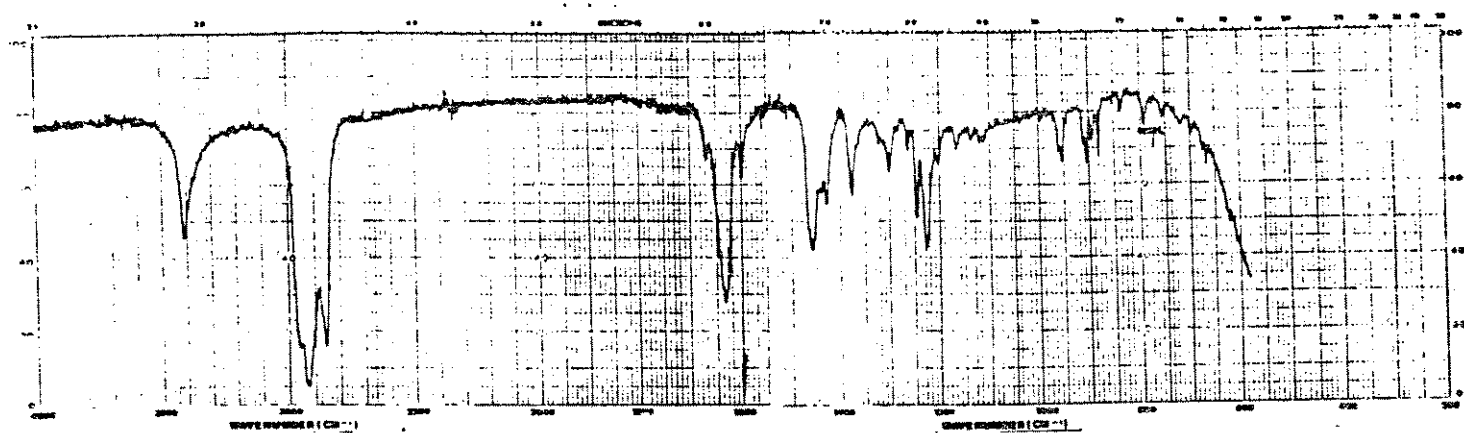
E-16: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do enol (42)



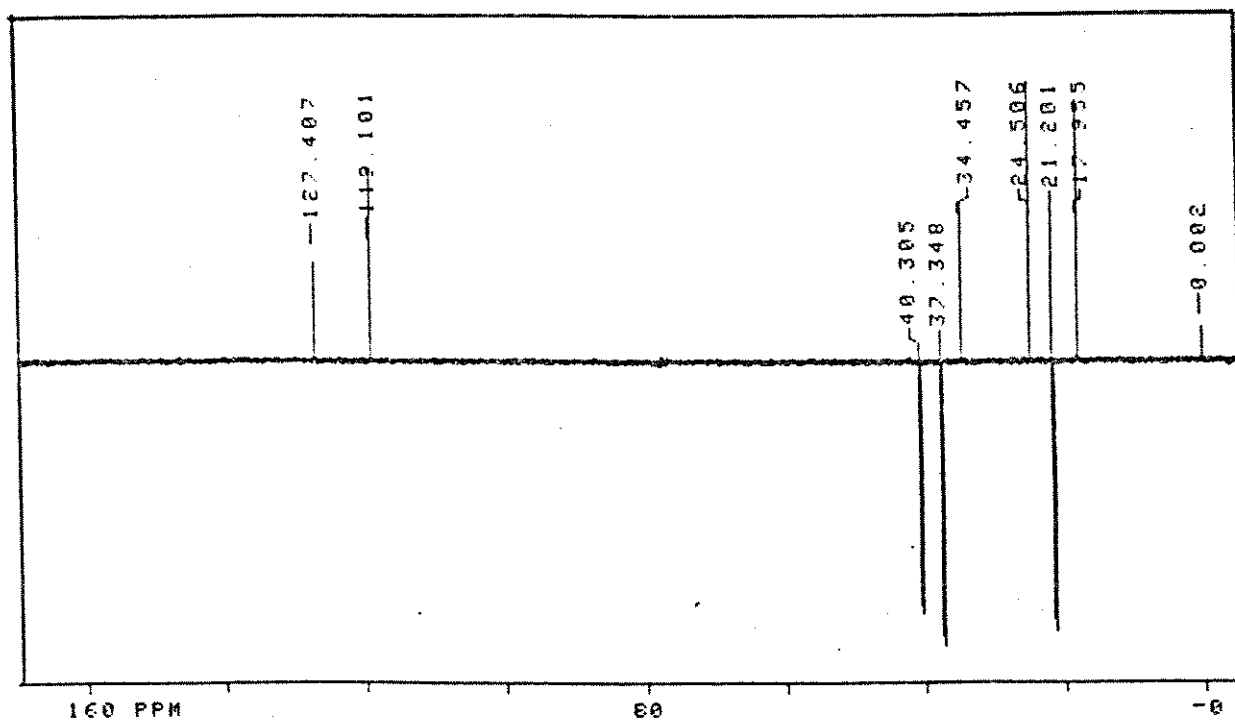
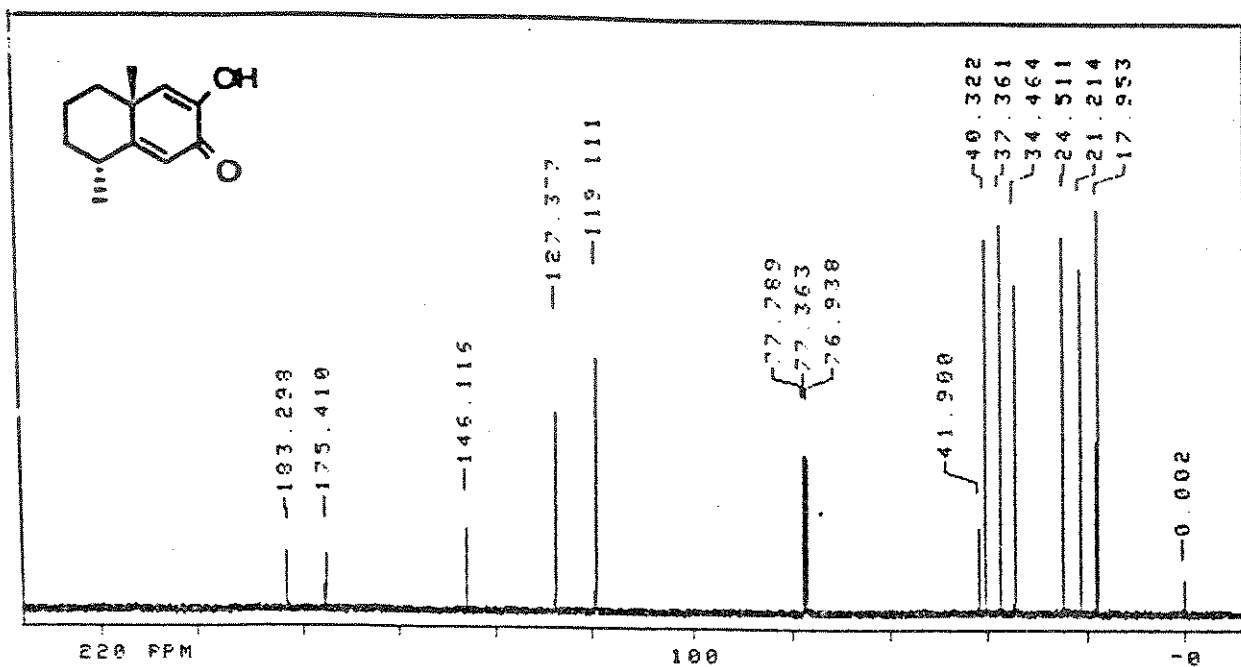
E-16: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do enol (42)



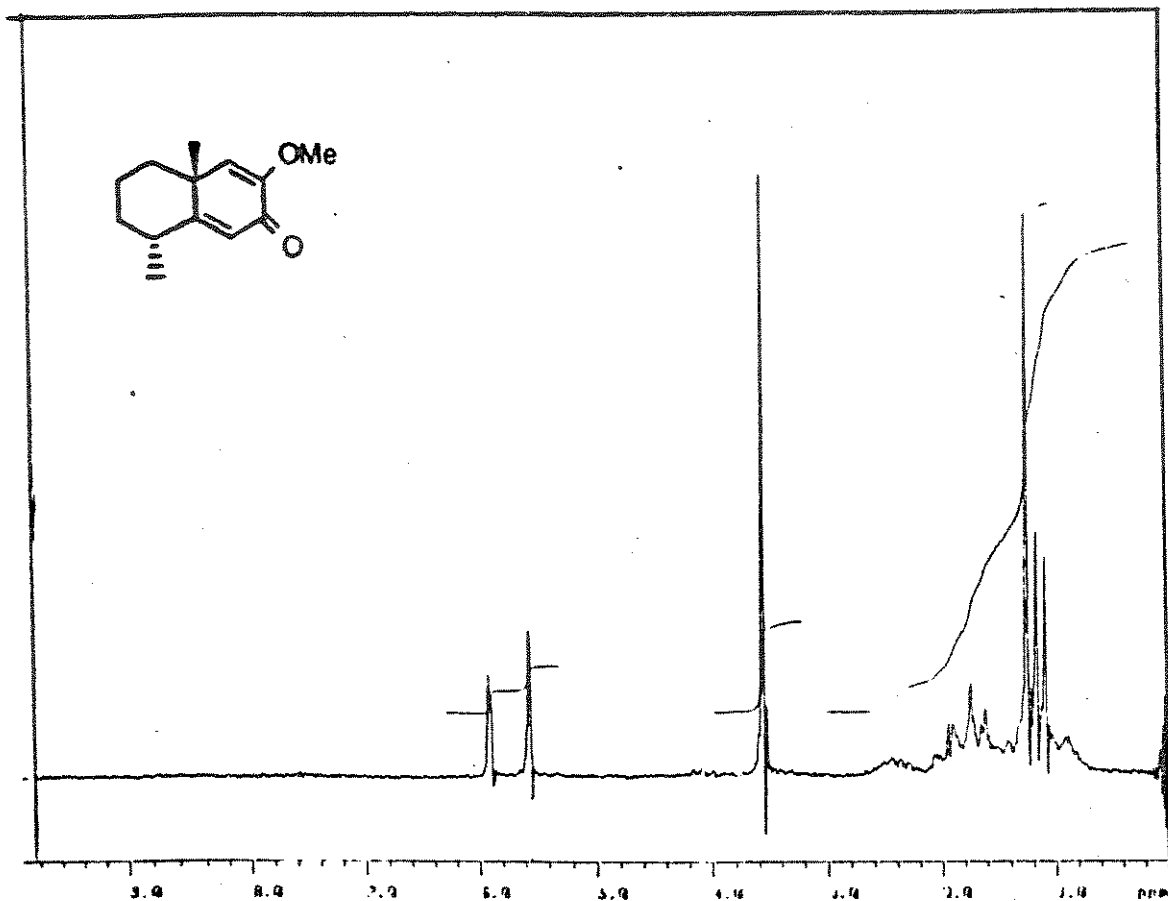
E-16: Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do enol (42)



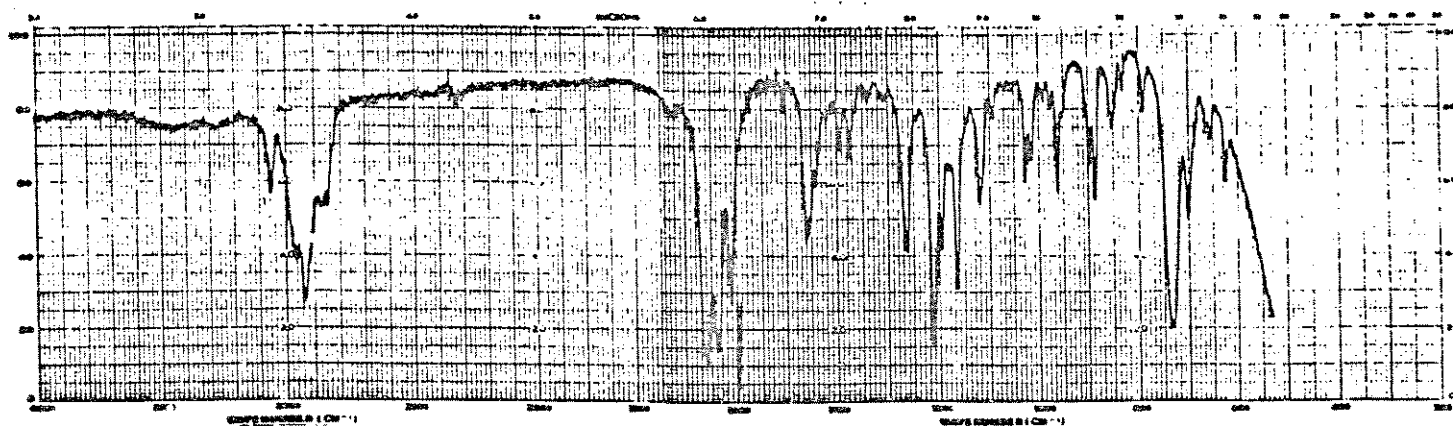
E-17: Espectro de IV (Nujol) do enol (42)



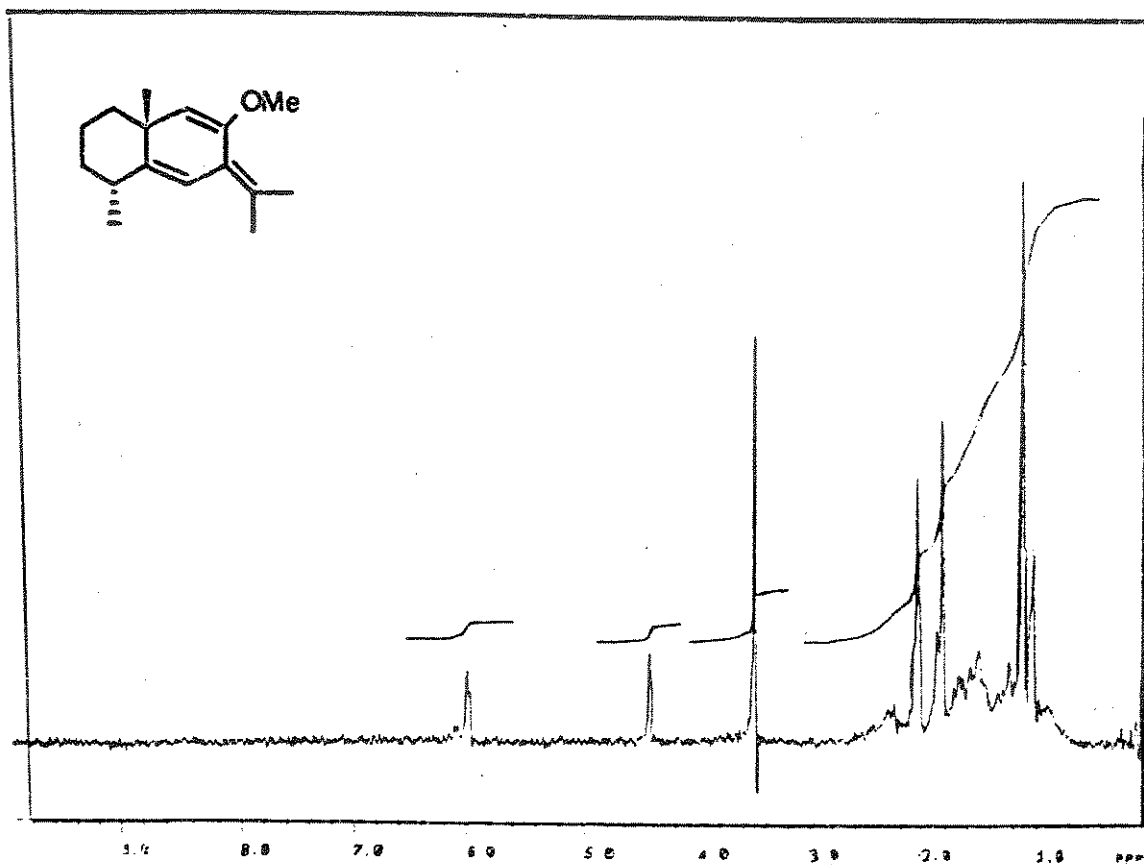
E-18: Espectro de RMN-¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) do enol (42)



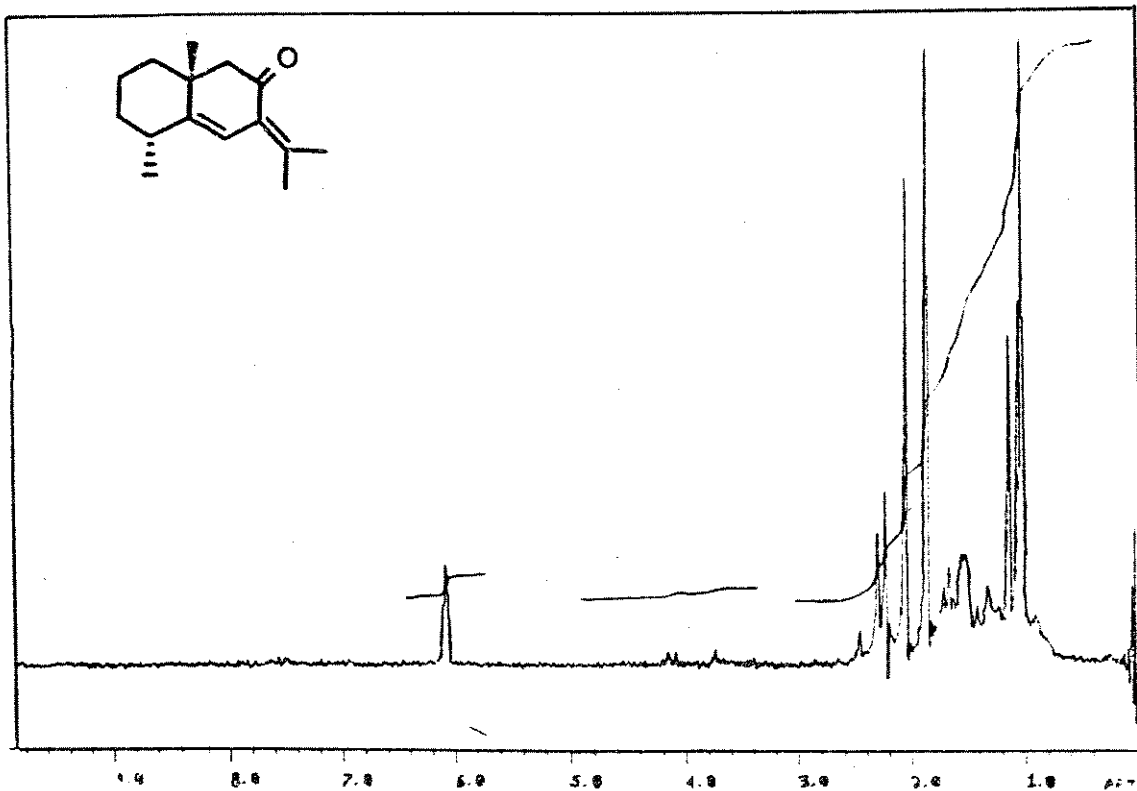
E-19: Espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CCl_4/TMS) do enol éter (43)



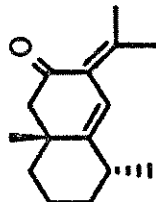
E-20: Espectro de IV (filme) do enol éter (43)



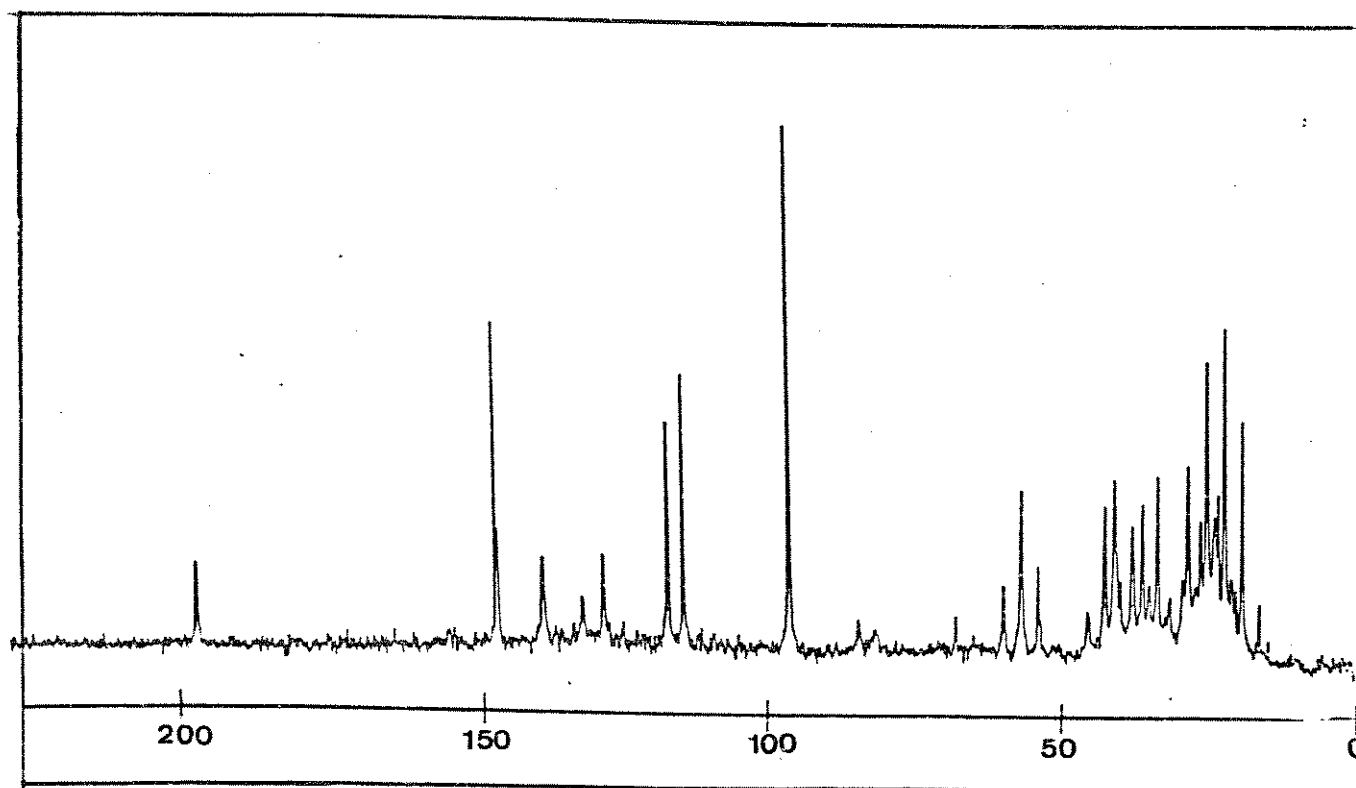
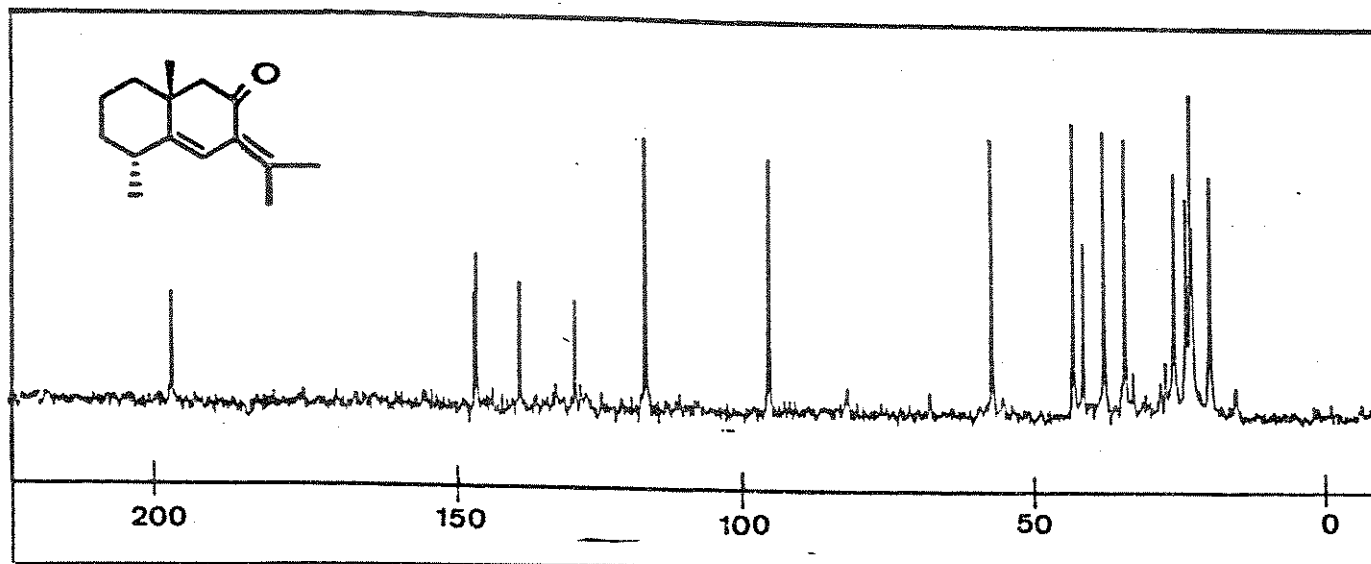
E-21: Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CCl₄/TMS) do composto (44)



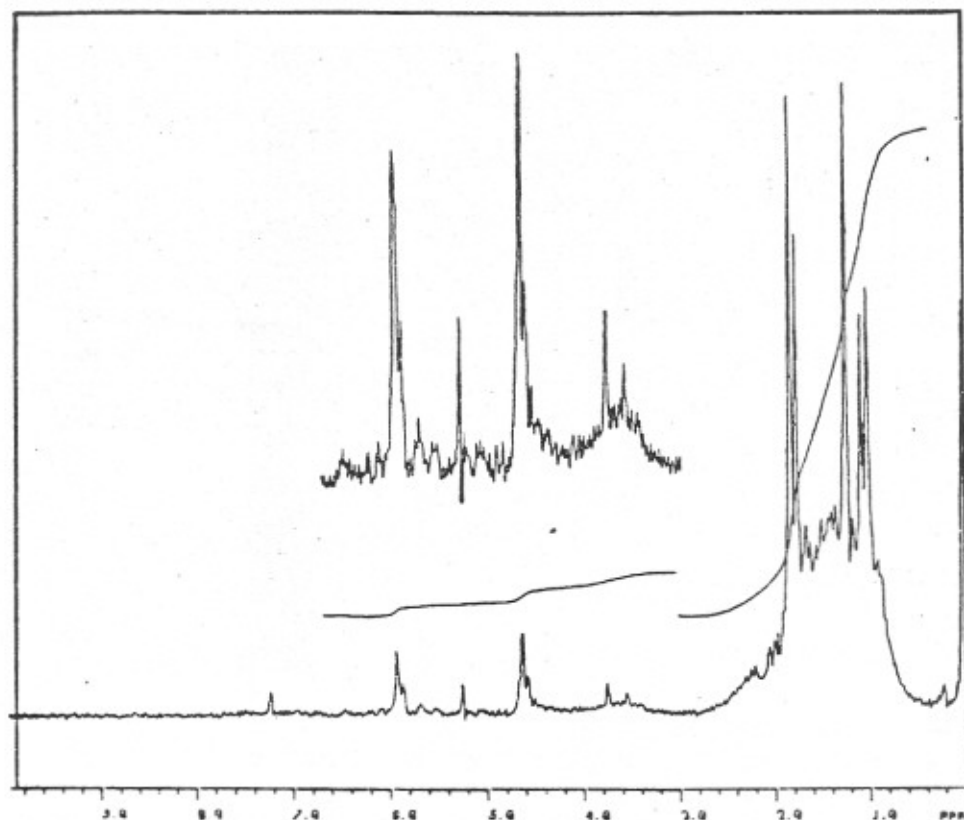
E-22: Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CCl₄/TMS) da cetona (45)



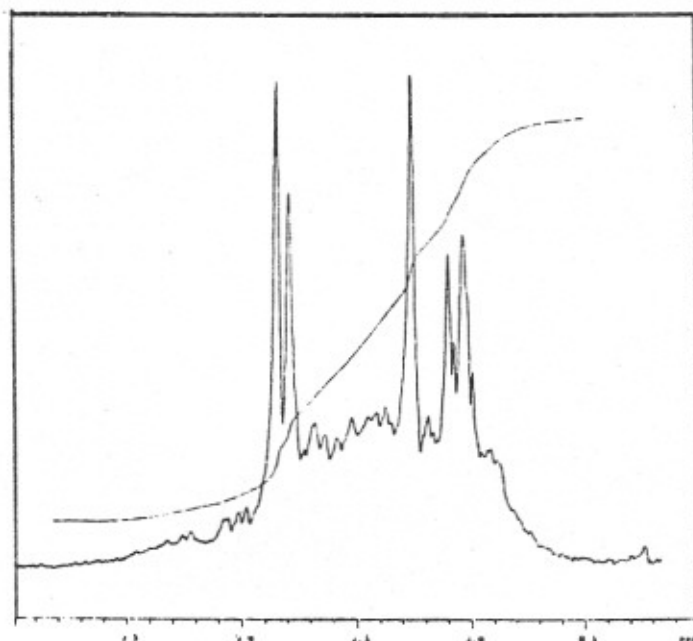
(45)



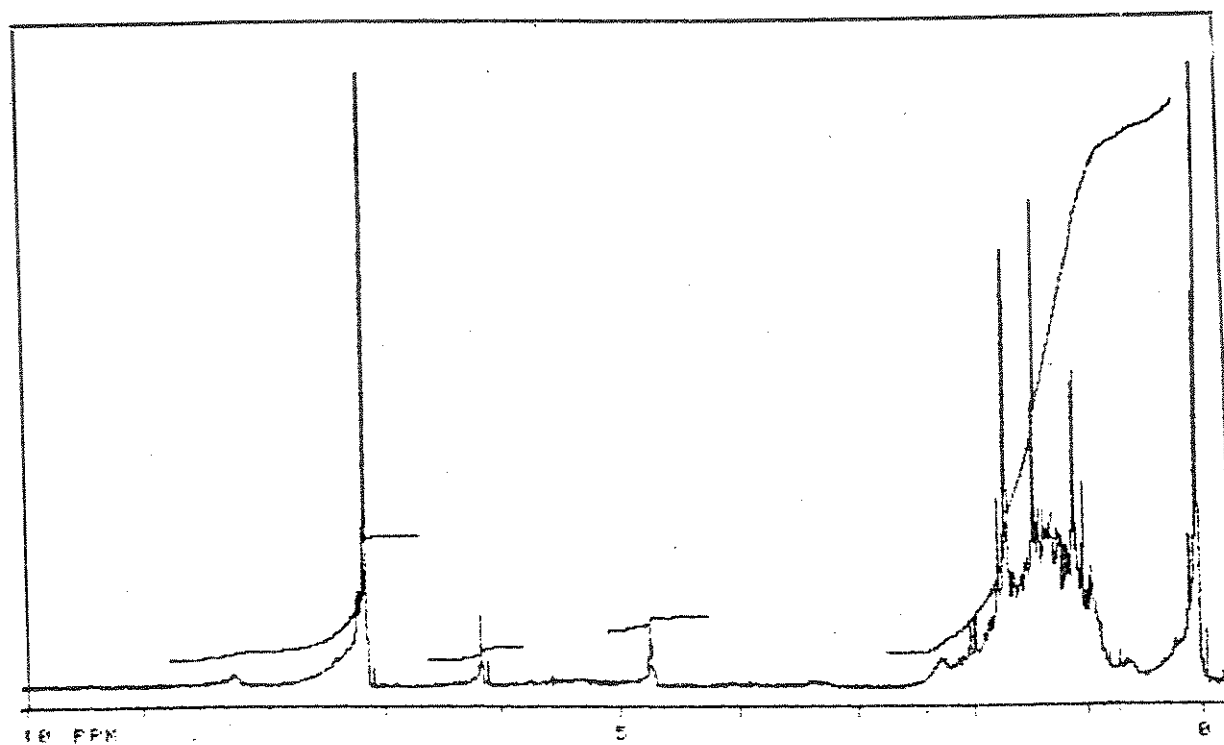
E-24: Espectro de RMN- ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) da cetona (45)



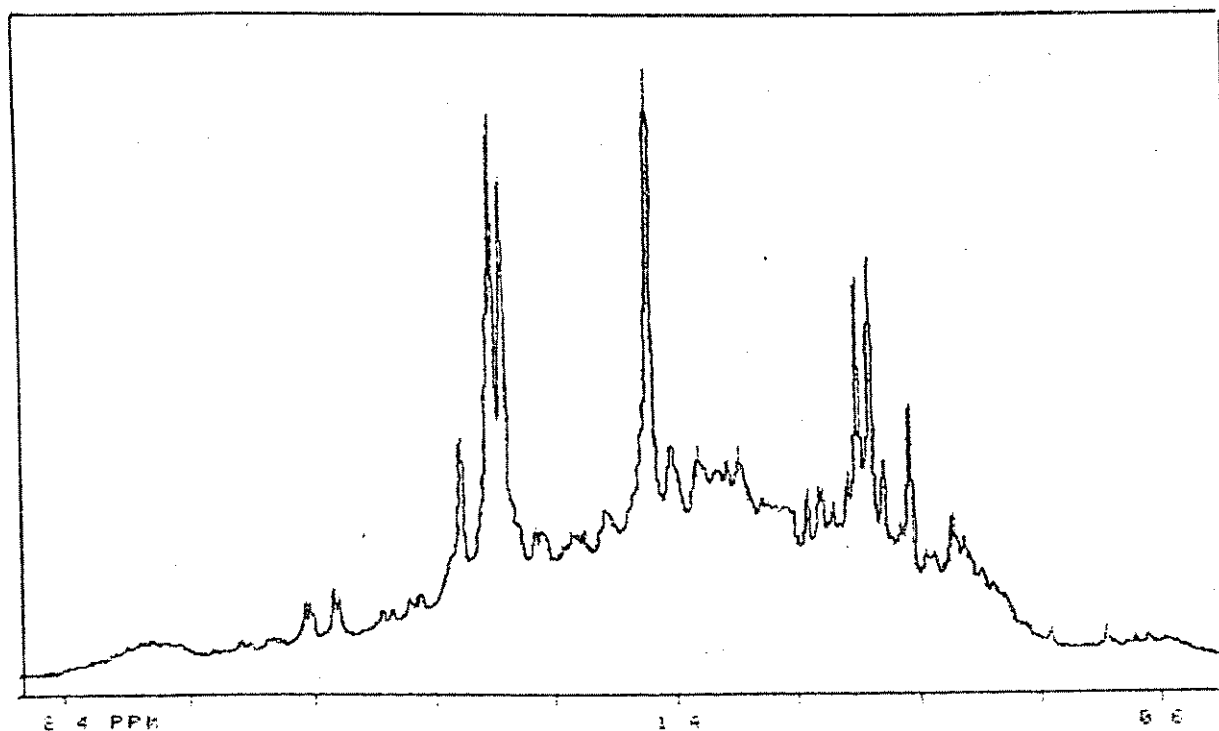
E-25: Espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CCl_4/TMS) da mistura epimérica (46a) e (46b)



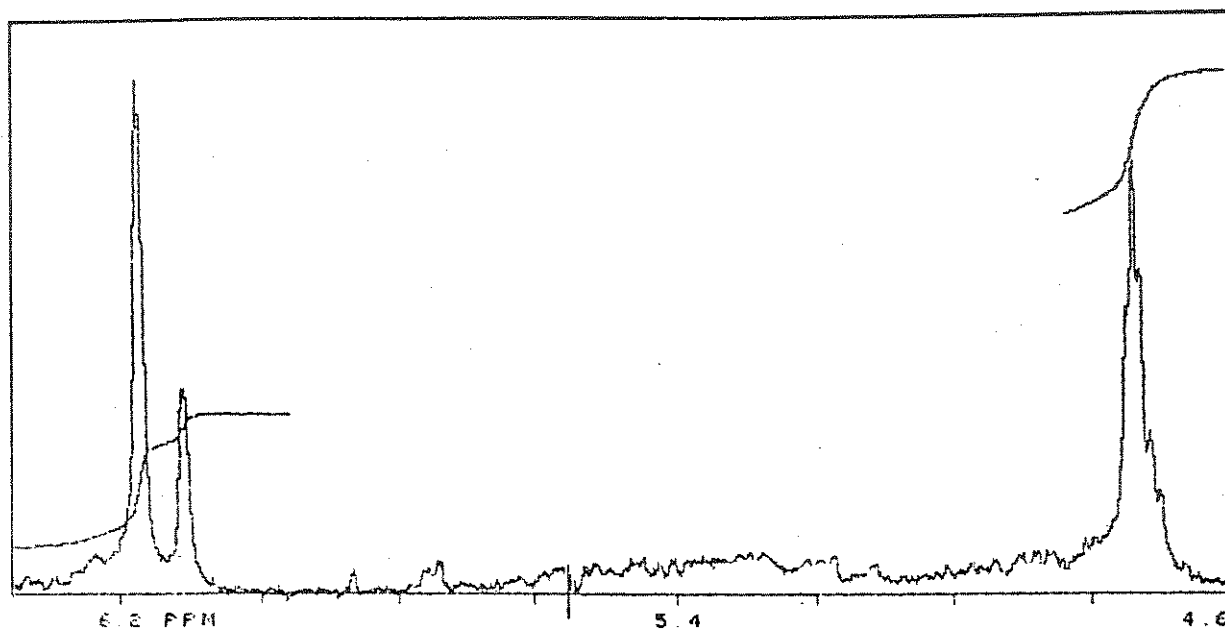
E-25: Expansão do espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CCl_4/TMS) da mistura epimérica (46a) e (46b)



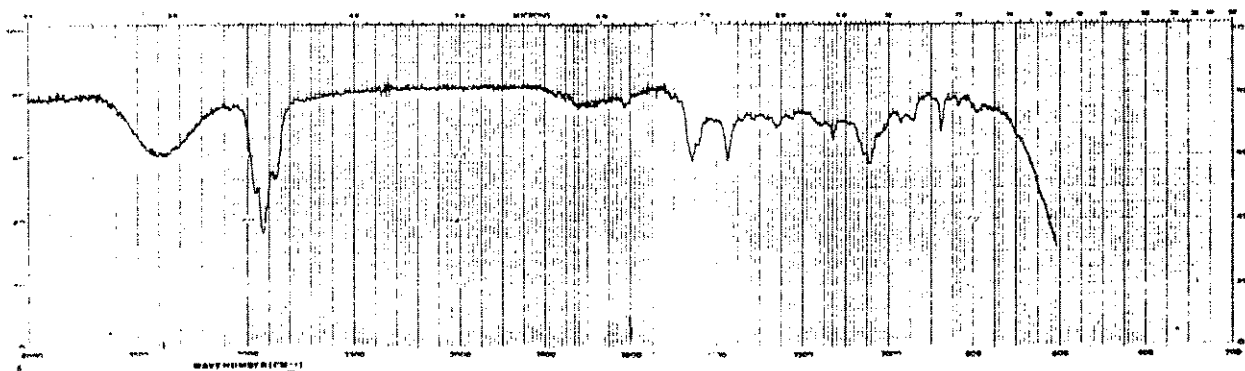
E-26: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) da mistura epimérica



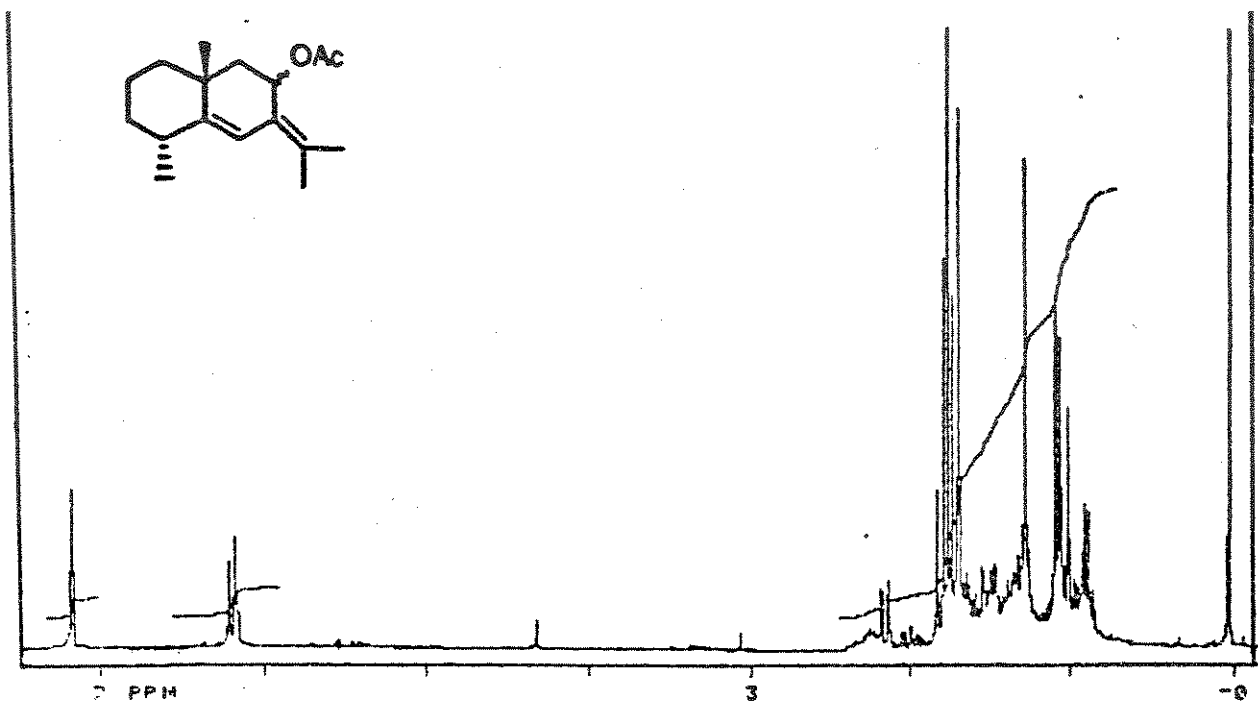
E-26: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) da mistura epimérica (46a) e (46b)



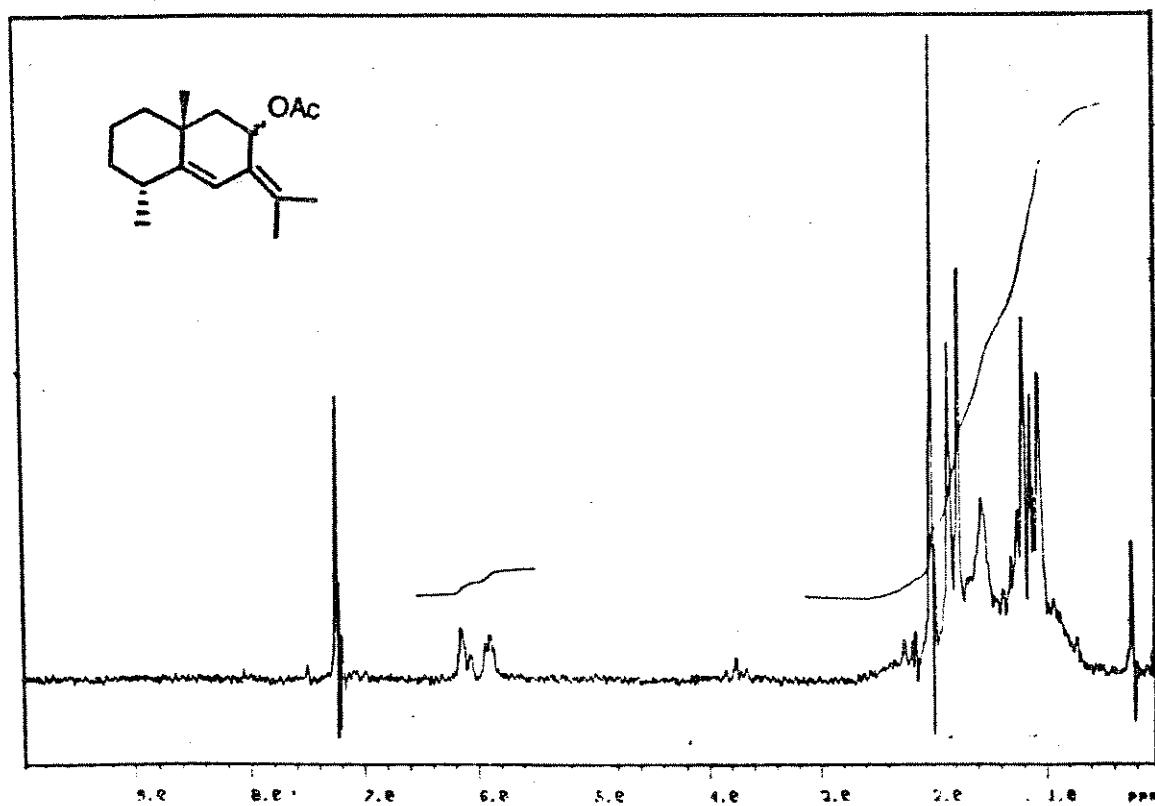
E-26: Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) da mistura epimérica (46a) e (46b)



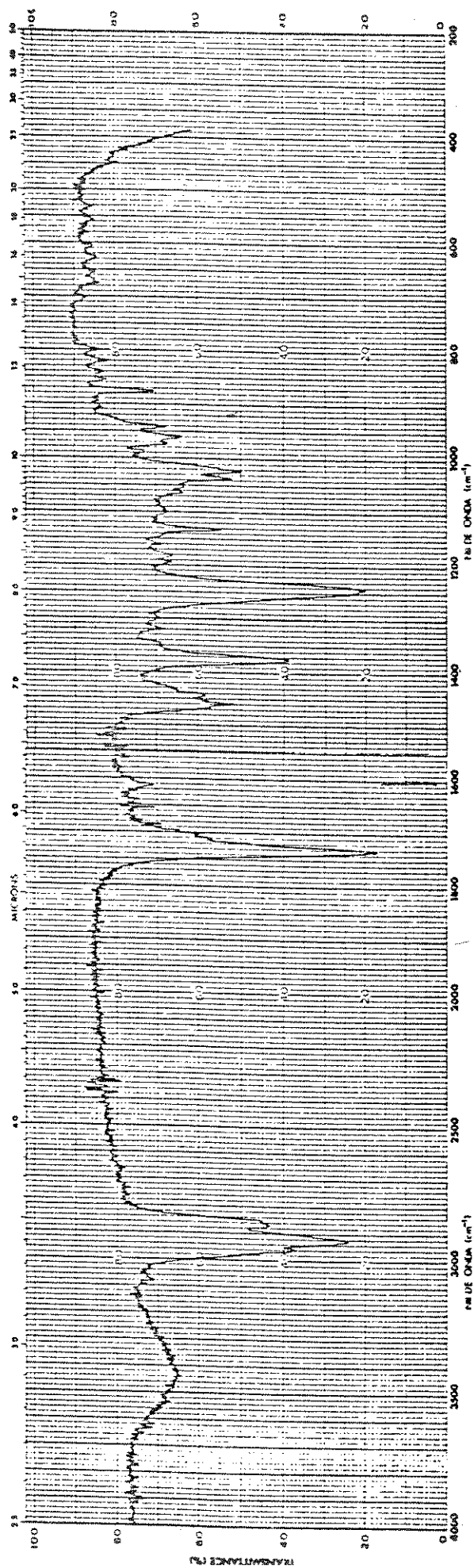
E-27: Espectro de IV (filme) da mistura epimérica (46a) e (46b)



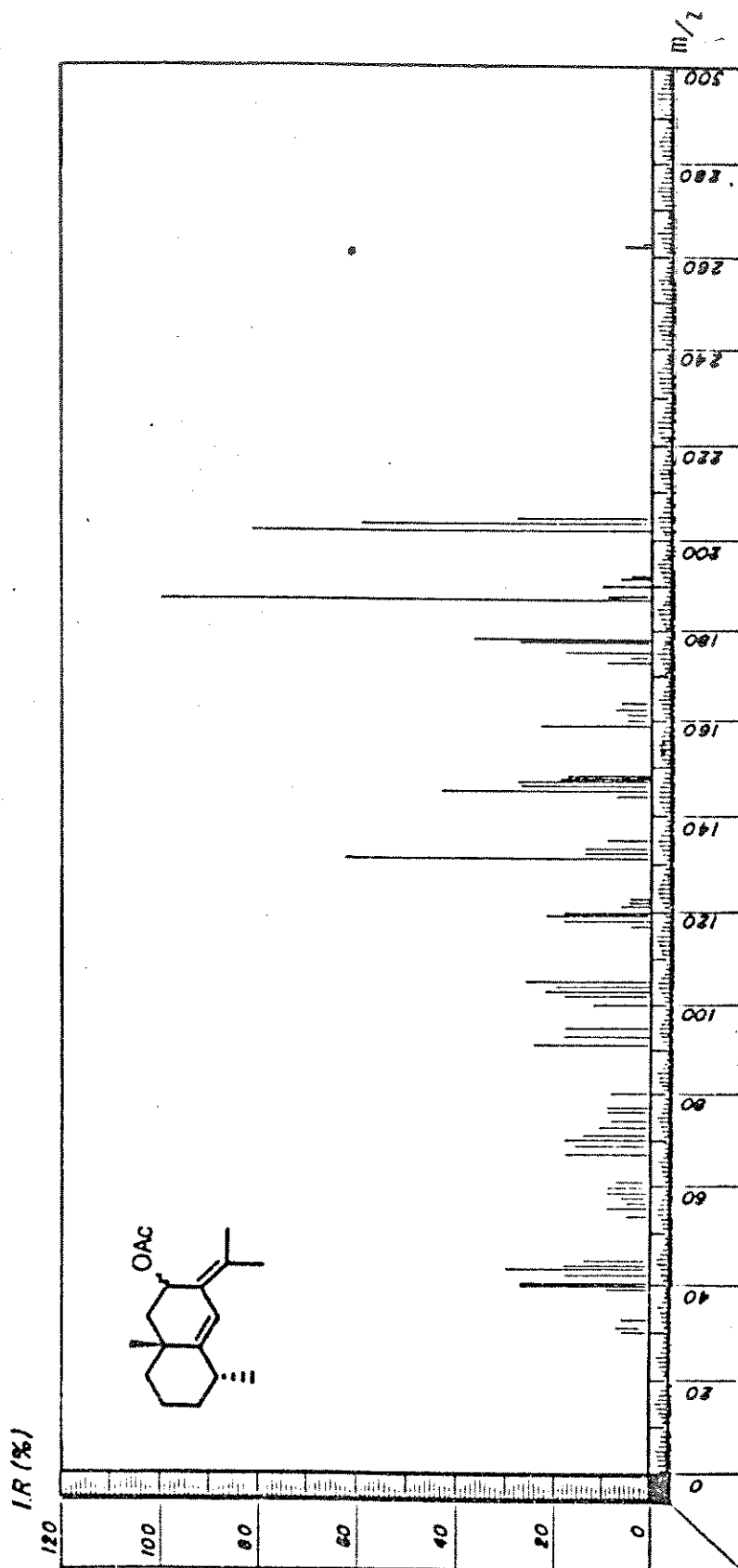
E-28: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) do ($\pm$) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a)



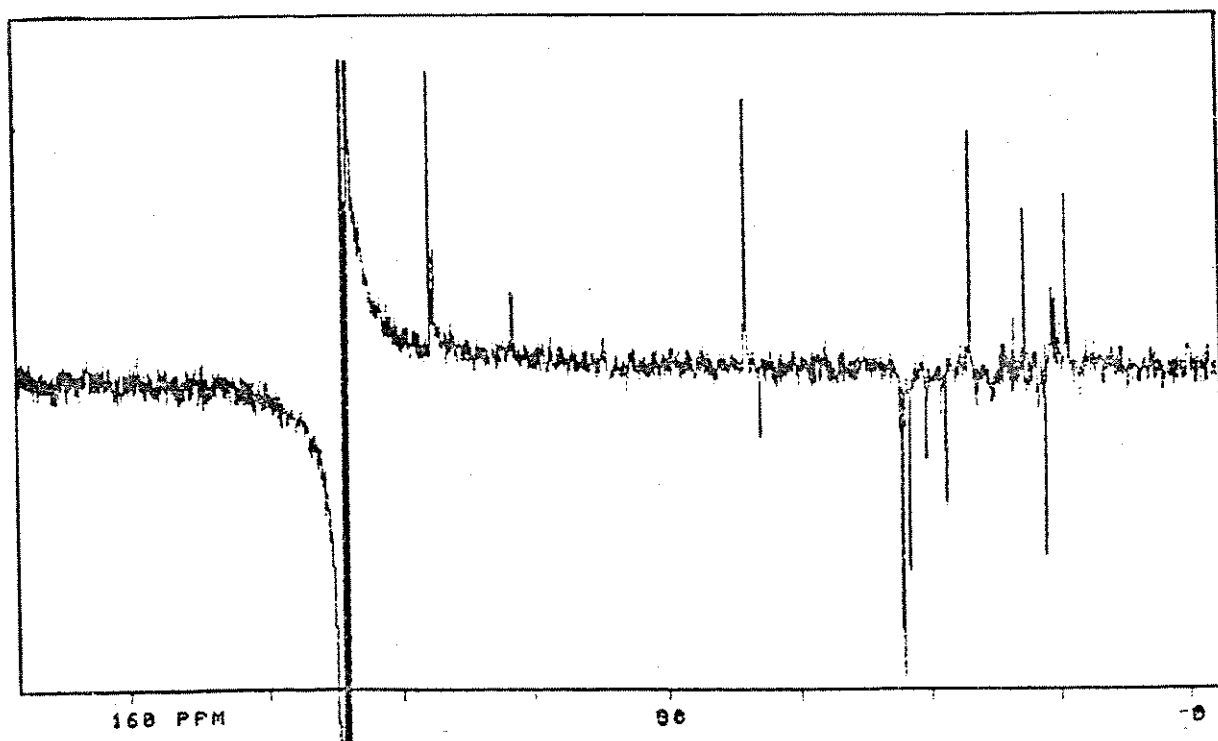
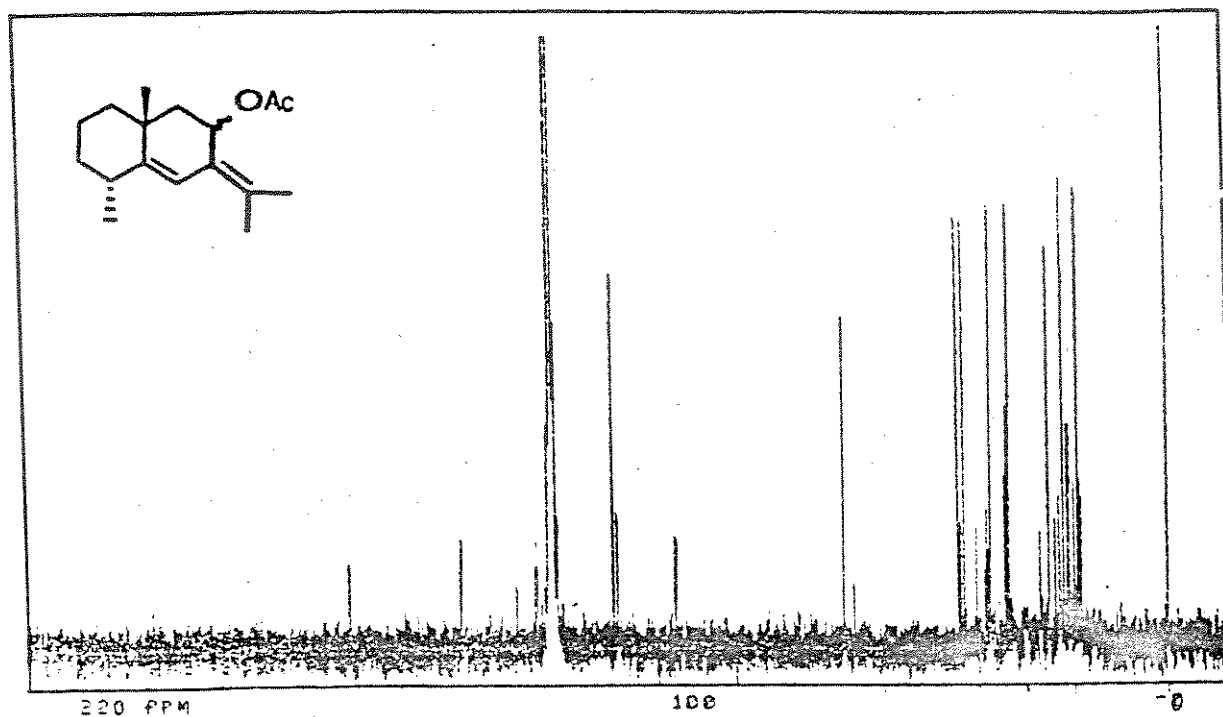
E-29: Espectro de RMN- ^1H (80 MHz, CDCl_3/TMS) do ($\pm$) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a)



E-30: Espectro de IV (filme) do (±) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a)



E-31: Espectro de massa do (±) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a)



E-32: Espectro de RMN- ^{13}C (300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) do ($\pm$) Coralloidin-A (14) e seu epímero (14a)