

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química

**“Estudos Visando a Síntese de Esqueletos Nor-sesquiterpenos
Espiro Lactônicos. Sínteses Totais da ($\pm$)-Patilactona A e ($\pm$)-
Desalonapalilactona (derivado não natural)”**

Gaspar Diaz Muñoz

Tese apresentada à Universidade
Estadual de Campinas, como parte
das exigências do curso de Química
Orgânica para a obtenção do Título
de Doutor em Ciências.

Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho
Orientador

Campinas, Julho de 2001,
São Paulo - Brasil

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/UNICAMP
	D543e
V.	4746L
F.	837102
	D ☒
PREC.	R\$ 11,00
DATA	05-02-02
N.º CPD	

CM00163487-7

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

D543e

Díaz, Muñoz Gaspar

Estudos visando a síntese de esqueletos nor-sesquiterpenos espiro lactônicos. Sínteses totais da (±)- patilactona A e (±)- desalonapalilactona (derivado não natural) / Gaspar Díaz Muñoz . -- Campinas, SP: [s.n], 2001.

Orientador: Fernando A. S. Coelho.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Sesquiterpenos. 2. Corais. 3. Metabólitos marinhos. I. Coelho, Fernando A. S. II. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química III. Título.

Essa tese é dedicada a minha
saudosa mãe, Maria Gabriela
in memoriam, a Claudia e
ao Flávio.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Fernando Coelho, primeiro por me aceitar como seu orientando, e segundo pela valiosa colaboração, sugestões e críticas construtivas que me dispensou durante os quatro anos de convívio harmonioso no Instituto de Química, vai a ele, meu profundo agradecimento.

Ao CNPq pela bolsa de estudos concedida.

Ao Instituto de Química da Unicamp, por me dar a oportunidade de continuar com os meus estudos de pós-graduação e por me acolher solidariamente no seio da instituição.

A todos os colegas dos laboratórios D 305-308 pelas sugestões, críticas, troca de informações bibliográficas, troca de reagentes e colaboração nas tarefas do cotidiano. Foram inúmeros os dias e noites que passamos juntos com os colegas do laboratório, principalmente com aqueles do meu grupo de pesquisa, sem esse companheirismo e desprendimento não teria sido possível cumprir com o meu projeto de doutoramento.

Um agradecimento especial a Marisa, minha companheira nas horas difíceis e também nas boas, pela sua compreensão e apoio incondicional.

A todo o pessoal técnico, do laboratório, da sala de espectroscopia de RMN, de massas, da biblioteca e da secretaria da pós, meu muito obrigado.

Resumo

Neste trabalho descreve-se a primeira síntese total da ($\pm$)-Patilactona A (**30**) e de um derivado não natural, a ($\pm$)-Desalonapalilactona (**32**). No âmbito do projeto de síntese de alguns produtos naturais marinhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa abordamos uma estratégia sintética que nos permitiu acessar a esses esqueletos nor-sesquiterpenóides isolados de fonte marinha, no caso de **30**, que possuem estruturas incomuns, densamente substituídos, contendo centros quaternários sequenciais e um anel espiro γ -butirolactônico.

A síntese da ($\pm$)-Patilactona A (**30**) começou com a preparação da cetona α,β -insaturada **71**, a partir do 2-metilcicloexanol (**74**). A adição 1,4 do dimetilcuprato de lítio na cetona α,β -insaturada **71** e a captura do enolato intermediário, com o brometo de alila forneceram os diastereoisômeros **75a** e **75b**, permitindo, também controlar a estereoquímica relativa desses isômeros, sendo que o isômero *trans* **75a**, possui a estereoquímica correta, necessária à síntese dos nor-sesquiterpenos.

A homologação dos três átomos de carbono, necessários para a construção do anel γ -espirolactônico foi possível, a partir da adição de um organometálico devidamente funcionalizado **95**, na cetona **75a**. Esta reação permitiu a obtenção dos álcoois terciários α - e β -orientados **96a/b**, cujas estereoquímicas relativas foram determinadas. A partir do álcool α -orientado **96b** foi possível descrever a obtenção da ($\pm$)-Desalonapalilactona (**32**), em 15,4% de rendimento global.

Os álcoois **96a/b** foram utilizados para a síntese da ($\pm$)-Patilactona A (**30**), que através de uma sequência direta de etapas forneceu a mistura de espiroéteres **120a/b**. Estudos adicionais permitiram identificar **120a** como o intermediário “chave” para a abordagem sintética proposta, já que este isômero possui todos os centros estereogênicos adequadamente controlados. Uma sequência de oxidações nos permitiu acessar a Patilactona A (**30**), em 9 etapas, com rendimento global de 16,4%, a partir da 2-metilcicloexenona (**71**).

A estereoquímica relativa da ($\pm$)-Patilactona A (**30**) foi confirmada por espectroscopia RMN ^1H (experimentos de NOE) e por associação química, devido à formação do composto **129**, que se formou através de uma ciclização intramolecular, na desproteção do grupamento TBS no composto **128**, que teve como precursor, o espiroéter **120b**. De fato, este resultado foi uma comprovação química indiscutível que nos permitiu definir que o epímero **120b** tinha um arranjo estereoquímico invertido nos carbonos 1 e 6.

Abstract

This work describes the first total synthesis of (±)-Pathylactone A (**30**) and of (±)-Desalonapalilactone (**32**), a non-natural derivative.

In a research program directed towards the total synthesis of marine products we have developed a simple and straightforward synthetic approach, which had permitted us to synthesize the densely functionalised carbon skeleton of these uncommon nor-sesquiterpenoids lactones.

The synthesis of Pathylactone A (**30**) has started with the preparation of the α,β -unsaturated ketone **71**, readily obtained from commercial 2-methyl cyclohexanol (**74**). The conjugated addition of lithium dimethyl cuprate to the ketone **71**, followed by trapping of the intermediate enolate with allyl bromide gave the diastereoisomeric ketones **75a/75b**. The control of the relative stereochemistry at C₄ and C₅ of the ketone **75a** (Pathylactone numeration) was assured in this step.

The preparation of the γ -spirolactone unity at C₆ through the homologation of a C₃ residue was assured by the addition of a suitable functionalised organolithium reagent **95**, on the ketone **75a**. This reaction gave a mixture of tertiary alcohols, with relative stereochemistries determined by chemical filiation.

The α -oriented alcohol **96b** was used as intermediate in the total synthesis of (±)-Desalonapalilactone (**32**). The synthesis of this non-natural nor-sesquiterpene lactone was accomplished in 6 steps with an overall yield of 15.4%.

The mixture of alcohols **96a/b** was used also as intermediate for the total synthesis of Pathylactone A (**30**). Thus, an elimination reaction followed by a regioselective epoxidation furnished an epoxide, which was converted to a mixture of spiro ethers **120a/b**. An additional study (¹H NMR and chemical filiation) has permitted us to identify the spiro ether **120a**, with all the stereocenters adequately controlled.

Thus, **120a** was transformed in (±)-Pathylactone A (**30**), through two oxidation step. The first racemic synthesis of Pathylactone A was accomplished in 9 steps with an overall yield of 16.4%, from 2-methyl cyclohexenone **71**.

The relative stereochemistry of Pathylactone A was confirmed by ^1H NMR (NOE experiments) and by chemical filiation, due to the formation of **129** from the lactone **128**, when the latter was treated with HF to remove the TBS group.

The formation of **129** was an unambiguous proof which the epimer **120b** had the wrong stereochemistry at C_1 and C_6 .

Curriculum Vitae

1. DADOS PESSOAIS

1.1 Nome	Gaspar Díaz Muñoz
1.2 Nacionalidade	Peruana
1.3 Documento de Identidade	RNE:V150087-A CPF: 508196902/87 Passaporte: 0242358
1.4 Estado Civil	Solteiro
1.5 Endereço Atual	Rua Anita Garibaldi N ^o 336, Faculdade Cep: 85803-020 - Cascavel-PR ☎ (0xx45) 324-6154

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA

2.1 Graduação/Bacharelado: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, (UNAP) – Iquitos-Perú. Dezembro de 1989.

2.2 Titulação: Engenheiro Químico

Tese: Obtención de Arcillas Activadas para Uso Industrial em Iquitos. Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, (UNAP) – Iquitos-Perú. Agosto de 1992.

2.3 Mestrado

Tese: Constituintes químicos de *Ficus maxima* (Moraceae). Universidade Federal do Para (UFPA), Belém-PA. Janeiro de 1997.

2.3 Doutorado

Tese: Estudos Visando a Síntese de Esqueletos Nor-sesquiterpenos Espiro Lactônicos. Sínteses Totais da (±)-Patilactona A e (±)-Desalonapalilactona (derivado não natural). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP-SP. Julho de 2001.

3. CONGRESSOS E SIMPÓSIOS

3.1 XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Florianópolis-SC
Período 17 a 20 de Setembro de 1996.

3.2 Semana do Químico de 1996. Belém-Pará. 18 a 20 de Maio de 1996.

3.3 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG. 27 a 30 de Maio de 1996.

3.4 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG. 24 a 27 de Maio de 1999.

3.5 21 IUPAC Internacional Conference on Natural Products. Universidade Federal de São Carlos-UFSCAR, São Carlos-SP. 04 a 08 de Setembro de 2000.

4. RESUMOS PUBLICADOS

- 4.1 Diaz, G. M., Arruda, A. C. Flavonóides e derivados Fenólicos de *Ficus maxima* (Moraceae). Anais Semana do Químico 96, Associação Brasileira de Química 1996.
- 4.2 Diaz, G. M., Arruda, A. C. Flavonóides e derivados de *Ficus maxima* (Moraceae). Anais da 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. PN 034 1996.
- 4.3 Diaz, G. M., Arruda, A. C. Flavonas de *Ficus maxima* (Moraceae). Suplemento do XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Q. 049, 1996.
- 4.4 Diaz, G. M., Coelho, F. A. Resultados Preliminares Obtidos na síntese da (±)-Napalilactona. Anais da 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. QO-092 1999.
- 4.5 Diaz, G. M. Coelho, F. A. An Approach to the Synthesis of Nor-Sesquiterpene Skeleton. Total Synthesis of (±)-Dehalo-Napalilactone. Anais da 21 IUPAC Internacional Conference on Natural Products. PSA-59, 2000.

5. TRABALHOS PUBLICADOS

- 5.1 Diaz, G. M., Arruda, A. C. Methoxyflavones from *Ficus maxima* *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1697-1699.
- 5.2 Diaz, G. M., Souza, J. P. De, Arruda, M. S. P., Muller, A. H. Arruda, A. C. Prenylated flavones from *Neoraputia paraensis*. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1705-1709.
- 5.3 Diaz, G. M. & Coelho, F. A. An Approach to the Construction of the Carbon Skeleton of Marine Nor-Sesquiterpenes. Total Synthesis of (±)-Dehalo-Napalilactone. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 360-367.
- 5.4 Diaz, G. M. & Coelho, F. A. Total Synthesis of (±)-Patilactone A. (Submetido).

6. ATIVIDADES PROFISSIONAIS

- 6.1 Empresa Nalco Chemical Company. Sucursal-Perú.
Cargo: Assessor Técnico
Período: 23/06/92 a 31/12/93.
- 6.2 Empresa Tretolite Chemical Division. Sucursal-Perú.
Cargo: Assessor Técnico
Período: 01/01/94 a 30/04/94.

Sumário

Índice de Esquemas.....	xiv
Índice de Figuras.....	xvi
Índice de Tabelas.....	xviii
Índice de Substâncias.....	xix
Símbolos e Abreviaturas.....	xxiv
1- Introdução.....	1
1.1- Compostos Bioativos a partir de Invertebrados Marinhos.....	4
1.2- Sesquiterpenos Halogenados de Origem Marinha.....	7
1.3- Aspectos Biossintéticos. <i>Bioalogenação</i>	8
1.4- Função dos Halogênios na Estrutura.....	11
1.5- Síntese de Produtos Naturais Marinhos.....	13
1.5.1- Síntese de Sesquiterpenos Marinhos.....	16
1.6- Isolamento e Elucidação Estrutural da Napalilactona (29) e Patilactona A (30).....	18
1.6.1- Possíveis Caminhos Biossintéticos da Napalilactona (29).....	19
2- Objetivos.....	21
2.1- Síntese da (±)-Napalilactona (29), (±)-Patilactona A (30) e análogos.....	22
2.1.1- Análise Retrossintética.....	23
3- Metodologias Sintéticas na Formação de Ligações C-C e C-O (Revisão de Literatura). Usos na Preparação da Patilactona A e Análogos.....	25
3.1- Reação de adição conjugada de reagentes organocuprato.....	25
3.1.1- Mecanismo de reação.....	27
3.2- Reação de adição à carbonila de compostos organometálicos.....	28
3.2.1- Compostos organometálicos.....	29
3.2.1.1- Uso de compostos organomagnésio (reagente de Grignard).....	30

3.2.1.2- Uso de compostos organolítio.....	31
3.2.1.3- Uso de compostos organosamário.....	32
3.2.1.4- Uso de reagentes organocério.....	33
3.3- Oxidação de olefinas catalisada por paládio.....	34
3.3.1- Oxidação de Wacker.....	34
3.3.1.1- Mecanismo de reação.....	36
3.4- Metodologias sintéticas na preparação de compostos espiro γ - lactônicos.....	37
4- Resultados e Discussão.....	43
4.1- Obtenção da 2-metil-2-cicloexenona (71).....	43
4.2- Obtenção da ($\pm$)-2-alil-2,3-dimetilcicloexanona (75).....	44
4.2.1- Alguns aspectos no controle da seletividade da cetona (75).....	46
4.2.2- Alternativa na preparação da cetona 75.....	49
4.3- Alternativas testadas nos ensaios de síntese da Napalilactona (29) e Patilactona A (30), a partir da cetona 75a.....	51
4.3.1- Preparação da dicetona 81.....	51
4.3.2- Preparação da cetona monoclorada 84.....	54
4.3.3- Preparação do composto 86.....	55
4.3.4- Preparação do álcool terciário 92.....	57
4.3.4.1- Otimização na adição do organolítio gerado a partir do iodeto 95 na cetona 75a.....	63
4.3.5- Síntese total da ($\pm$)-Desalonapalilactona (32).....	70
4.3.6- Reformulação da abordagem sintética inicial para acessar a 29 e/ou 30.....	76
4.3.6.1- Preparação do epóxido 114.....	78
4.3.7- Síntese total da ($\pm$)-Patilactona A (30), a partir dos espiroéteres 120a/b.....	87
4.3.8- Tentativa de síntese da Napalilactona, a partir da Patilactona A.....	94

5- Conclusão e Perspectivas.....	97
6- Experimental.....	99
6.1 Síntese da (±)-Napalilactona (29) e/ou (±)-Patilactona A (30), (1 ^a tentativa).....	100
6.2- Síntese da (±)-Desalonapalilactona (32), (análogo não natural).....	182
6.3- Síntese da (±)-Patilactona A (30) e seu derivado 129	204
Anexos	274
Resíduos Gerados no Trabalho e Métodos de Tratamento Utilizados.....	274
Trabalhos publicados oriundos da tese.....	276

Índice de Esquemas

Esquema 1. Ciclização biomimética do (3 <i>E</i> /3 <i>Z</i>)-Laurediol (9).....	10
Esquema 2. Possíveis rotas biossintéticas da Napalilactona (29).....	19
Esquema 3. Análise retrossintética visando a obtenção de 29 e 30	23
Esquema 4. Dialquilação com organocupratos de lítio.....	26
Esquema 5. Proposta mecanística na adição 1,4 em cetonas α,β -insaturadas.....	27
Esquema 6. Uso de CeCl_3 com o Grignard 37 em iminas pouco reativas.....	33
Esquema 7. Uso de CeCl_3 em cetonas pouco reativas como 39 e 41	34
Esquema 8. Mecanismo na oxidação de Wacker.....	36
Esquema 9. Espiro γ -lactonas <i>via</i> enolatos de alumínio.....	38
Esquema 10. Síntese de γ -lactonas pela adição do diânion de lítio em uma carbonila.....	38
Esquema 11. Obtenção de γ -lactonas pelo uso de SmI_2	39
Esquema 12. Utilização de SmI_2 e HMPA na síntese de γ -, δ - e ϵ -lactonas.....	39
Esquema 13. Obtenção de espiro γ -lactonas utilizando TPAP-NMO.....	40
Esquema 14. γ -lactonas fundidos ou não a partir de ácidos γ,δ -insaturados.....	41
Esquema 15. Mecanismo aceito na reação de Iodolactonização.....	41
Esquema 16. Preparação da 2-metilcicloexenona (71).....	43
Esquema 17. Preparação das cetonas 75a e 75b (método A).....	44
Esquema 18. Obtenção de produtos de adição 1,4 utilizando DME.....	49
Esquema 19. Otimização na obtenção das cetonas 75a e 75b	50
Esquema 20. Alternativas testadas a partir da cetona 75a	51
Esquema 21. Obtenção de 81 e tentativa de proteção seletiva de uma das carbonilas.....	52
Esquema 22. Obtenção da cetona monoclorada 84	54
Esquema 23. Oxidação α -carbonila da cetona 75a com o peróxido 85	56
Esquema 24. Obtenção dos álcoois 88a/b	57

Esquema 25. Obtenção do brometo 91 e tentativa de preparar o álcool 92	60
Esquema 26. Obtenção do iodeto 95	61
Esquema 27. Obtenção dos álcoois terciários 96a e 96b	63
Esquema 28. Otimização na adição do organolítio a partir do iodeto 95 sobre 75a	64
Esquema 29. Obtenção do ácido carboxílico 103	66
Esquema 30. Mecanismo aceito na desproteção do grupo PMB com DDQ.....	67
Esquema 31. Tentativa de obtenção da iodolactona 104 e do epóxido 106	69
Esquema 32. Determinação da estereoquímica relativa dos álcoois 96a e 96b	71
Esquema 33. Síntese total da (±)-Desalonapalilactona (32), a partir de 96b	73
Esquema 34. Reformulação da abordagem sintética inicial de 29 e/ou 30	76
Esquema 35. Tentativa de obtenção do diol 117	79
Esquema 36. Possíveis produtos obtidos na tentativa de desproteção de 116a/b	83
Esquema 37. Possível rota visando a síntese do intermediário 119a/b	84
Esquema 38. Obtenção dos espiroéteres 120a/b	85
Esquema 39. Determinação química do composto 120a	87
Esquema 40. Síntese da (±)-Patilactona A (30) e seu derivado 129	88
Esquema 41. Mecanismo aceito na substituição do OH pelo cloro, com SOCl ₂	94
Esquema 42. Substituição do OH pelo cloro utilizando SOCl ₂ em dioxano com retenção de configuração do estereocentro.....	95
Esquema 43. Obtenção do cloreto de D-mentila (131).....	95
Esquema 44. Tentativa de síntese da (±)-Napalilactona (29), a partir da (±)-Patilactona A (30).....	96

Índice de Figuras

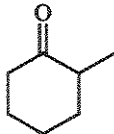
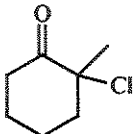
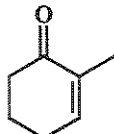
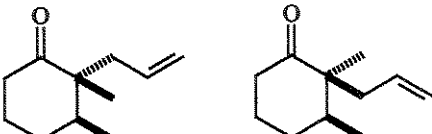
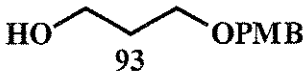
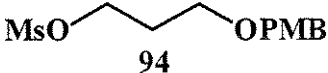
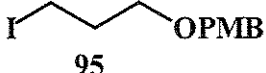
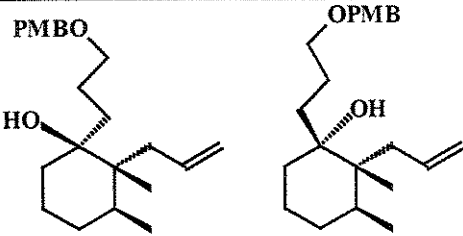
Figura 1. Estrutura química da Briostatina-2 (1).....	2
Figura 2. Estruturas químicas da Palitoxina (2) e a Brevetoxina B (3).....	3
Figura 3. Alguns invertebrados marinhos.....	4
Figura 4. Estrutura química da Saxitoxina (4).....	6
Figura 5. Sesquiterpenos halogenados e o nor-sesquiterpeno (8).....	8
Figura 6. Estruturas químicas da Acetogenina (13) e o Cumepaloxano (14)	11
Figura 7. Substâncias organoalogenadas biologicamente ativas de origem marinha.....	12
Figura 8. Estruturas químicas da Vancomicina (18) e o Bromoéster (19)....	13
Figura 9. Substâncias biologicamente importantes sintetizadas por Woodward.....	14
Figura 10. Alguns sesquiterpenos marinhos obtidos <i>via</i> síntese total.....	17
Figura 11. Precursores biológicos da Napalilactona (29) e a Patilactona A (30).....	18
Figura 12. Estrutura química da (±)-Desalonapalilactona (32).....	21
Figura 13. Napalilactona (29) e Patilactona A (30).....	22
Figura 14. Preparação de 29 e 30, a partir dos epóxidos 107a/b.....	24
Figura 15. Trajetória de aproximação de nucleófilos em compostos carbonílicos.....	29
Figura 16. Alguns exemplos notáveis de compostos espirolactônicos.....	37
Figura 17. Cromatograma das cetonas diastereoisoméricas 75a e 75b.....	45
Figura 18. Esboço sobre o controle da estereoquímica de 75a e 75b.....	46
Figura 19. Experimentos de NOESY e CYCLENONE com as cetonas 75a e 75b.....	47
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, benzeno- <i>d</i> ₆) de 75a e 75b.....	48
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 81.....	53

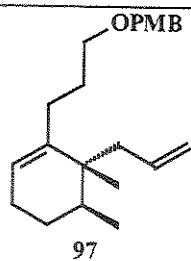
Figura 22. Espectro de RMN ^1C (75 MHz, CDCl_3) de 83	53
Figura 23. Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 84a/b	54
Figura 24. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 86a/b	56
Figura 25. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 88a	58
Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do hemiacetal 110	72
Figura 27. Análise conformacional do alceno 97	77
Figura 28. Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 115a/b	82
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto disililado 116a/b	83
Figura 30. Experimentos de NOE com a Patilactona A (30).....	91
Figura 31. Sequência de etapas, na síntese dos nor-sesquiterpenos, ($\pm$)-Patilactona A (30) e ($\pm$)-Desalonapalilactona (32).....	97

Índice de Tabelas

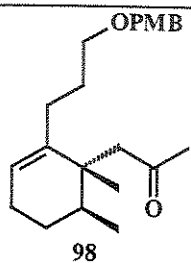
Tabela 1. Etapas clínicas de testes anticancerígenos de metabólitos marinhos....	5
Tabela 2. Sinais no espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), condizentes com o álcool polar 96b	63
Tabela 3. Otimização na adição do organolítio a partir do iodeto 95 sobre 75a ..	65
Tabela 4. Atribuição dos sinais no de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 32	75
Tabela 5. Dados espectrais da Patilactona A (natural e sintético).....	93

Índice de Substâncias

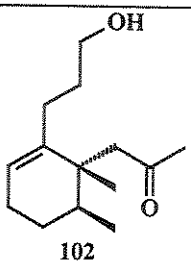
Fórmula Estrutural	Página do Experimental
 73	100
 72	105
 71	110
 75a (<i>trans</i>) 75b (<i>cis</i>)	115
 93	126
 94	132
 95	138
 96a (apolar) 96b (polar)	144



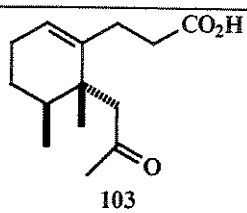
156



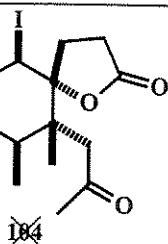
161



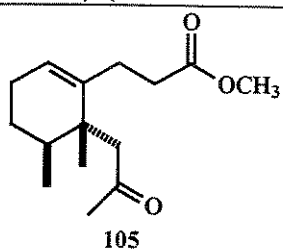
166



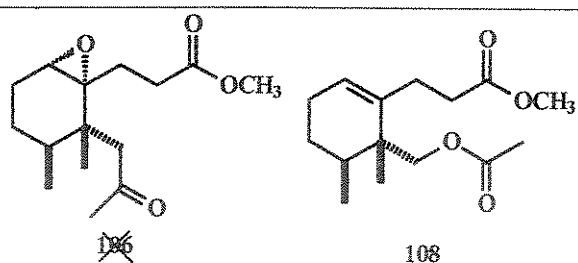
171



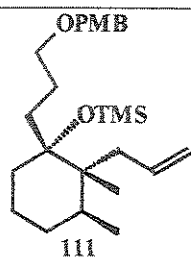
175



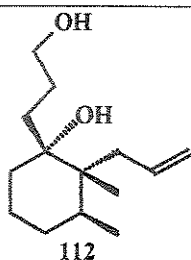
176



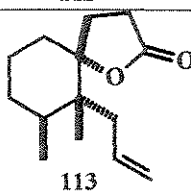
181



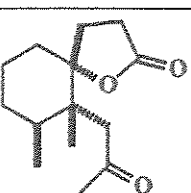
182



186

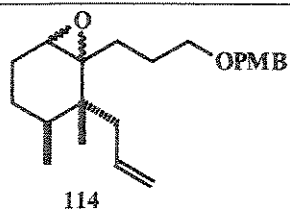


191

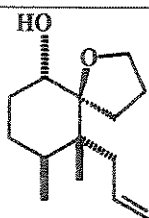
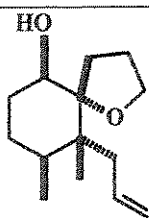


196

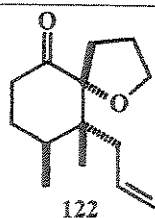
(+/-)-Desalonapalilactona (32)



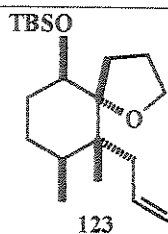
204



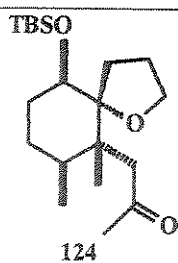
209



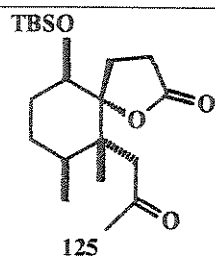
219



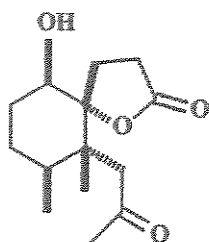
224



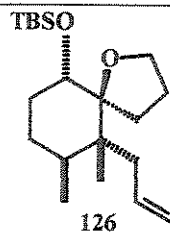
230



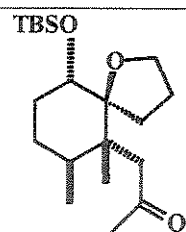
235

*(+/-)*-Patilactona A (30)

240

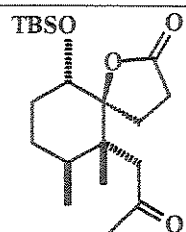


251



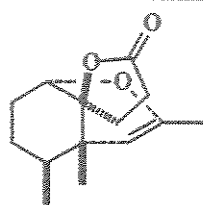
127

256



128

261



129

267

Símbolos e Abreviaturas

Ac - acil ou acila

AcNMe₂ - *N,N*-dimetil acetamida

BPO - bromo-peroxidase

(BnOCOO)₂ - peróxido dicarbonato de dibenzila

BnOCOCl - cloroformiato de dibenzila

n-Bu₄NF - fluoreto de *n*-tetrabutil amônio

n-Bu₄NI - iodeto de *n*-tetrabutil amônio

CCD - cromatografia em camada delgada

CG - cromatografia gasosa

CLAE - cromatografia líquida de alta eficiência

m-CPBA - ácido *m*-cloro-perbenzóico

CPO - cloro-peroxidase

Cu(OAc)₂ - acetato cúprico

DBU - 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno

DC – dicroísmo circular

DDQ - dicloro diciano benzoquinona

DIPEA - diisopropil etil-amina

DMAP - *N,N*-dimetil aminopiridina

DME - 1,2 dimetóxi-etano

DMF - dimetil-formamida

DMPU - *N,N*-dimetil propileno uréia

HMPA - hexametil-fosforamida

HRMS (EI) - espectrometria de massas (impacto eletrônico)

IC₅₀ - concentração necessária para causar 50% de inibição

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento em Hz

LDA - di-*iso*-propil-amideto de lítio

m/z - relação massa/carga
Ms - metil sulfonil ou metil-sulfonila (mesila)
NMO - *N*-óxido *N*-metilmorfolina
NOE - efeito nuclear *Overhauser*
PKC - proteína quinase C
p.m. – peneira molecular
PMB - *p*-metoxibenzila
ppm - partes por milhão
RMN - ressonância magnética nuclear
SET - transferência de um elétron
t.a. - temperatura ambiente
TBS - *t*-butil-dimetil silil
TC - transferência de carga
THF - tetraidrofurano
Tf - trifluoro-metil-sulfonila (triflato)
TPAP - perrutenato de tetra-*n*-propil amônio
Ts - *p*-tolueno-sulfonila
[α]_D - rotação específica
 δ - deslocamento químico
 ν - comprimento de onda (cm⁻¹)

1- Introdução

Os estudos sistemáticos dos metabólitos secundários presentes em organismos terrestres, principalmente microrganismos e plantas, se iniciaram no século XIX. Esses estudos permitiram o isolamento e a caracterização de uma vasta quantidade de substâncias com diferentes padrões estruturais. Algumas dessas substâncias são utilizadas nos dias de hoje como fármacos, ou serviram de modelo para o desenvolvimento de outros fármacos, defensivos agrícolas, etc.

Estudos feitos sobre a biota marinha só se iniciaram após a II Guerra Mundial, muito provavelmente devido à invenção das roupas de mergulho, o que permitiu a observação mais criteriosa dos organismos marinhos em profundidades variadas. Entretanto, as primeiras pesquisas visaram apenas estabelecer parâmetros de comparação com a biota terrestre, sem que houvesse nenhuma preocupação num estudo químico sistemático do ambiente marinho¹.

Esse tipo de estudo teve o seu início em 1960, quando num simpósio internacional sobre Bioquímica e Farmacologia de substâncias de origem marinha, químicos, biólogos e farmacologistas decidiram juntar esforços no sentido de se estabelecer um estudo mais racional sobre as substâncias químicas (metabólitos secundários) presentes em organismos marinhos².

O ambiente marinho é uma das fontes mais promissoras de novas moléculas, já que das 500.000 espécies que o povoam (entre plantas, animais e microrganismos) somente 1% delas foram estudadas até o presente momento.

Nos últimos anos cerca de 6.500 novas substâncias foram isoladas e caracterizadas. Muitas dessas substâncias mostraram um perfil biológico muito promissor, podendo ser utilizadas em alguns casos como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos³.

¹ Fenical, W., *Science* **1982**, 215, 923.

² Scheuer, P. J., *Med. Res. Rev.* **1989**, 9(4), 535.

³ Bhakuni, D. S., *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, 75, 191.

Nesse contexto, alguns organismos marinhos são responsáveis pela produção de algumas das substâncias citotóxicas mais potentes conhecidas, porém os rendimentos dessas substâncias são tão pequenos e insuficientes, que inviabilizam os esforços para o desenvolvimento de novos fármacos.

A atividade biológica de um extrato ou substância isolada de origem marinha pode ser avaliada de várias formas. Devido à limitada quantidade do material disponível, somado ao alto custo dos testes biológicos é impossível para qualquer laboratório avaliar *in vivo* toda interação droga-animal e determinar o potencial farmacológico do material. Por exemplo, para isolar 100 mg da Briostatina-2 (1) (Figura 1), um agente antileucêmico, a partir da espécie briozoário *Bugula neritina* são necessários 1.500 kg dessa espécie³.

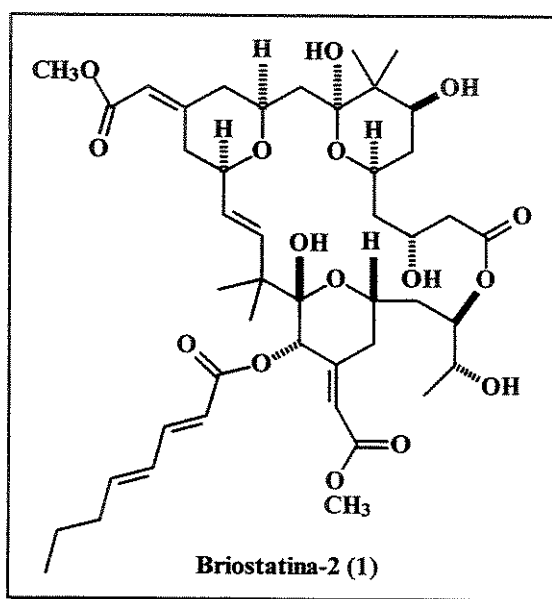


Figura 1. Estrutura química da Briostatina-2 (1).

Além do potencial biológico, as substâncias de origem marinha apresentam, normalmente, padrões estruturais muito diversos daquelas isoladas de fonte terrestre. Algumas dessas substâncias apresentam um padrão estrutural de elevada complexidade, constituindo um desafio estimulante para o químico orgânico sintético.

Exemplos como a Palitoxina⁴ (2) e a Brevetoxina B⁵ (3) (Figura 2) estão entre os mais significativos. As sínteses totais dessas duas substâncias podem ser consideradas uma das maiores façanhas da síntese orgânica contemporânea⁶.

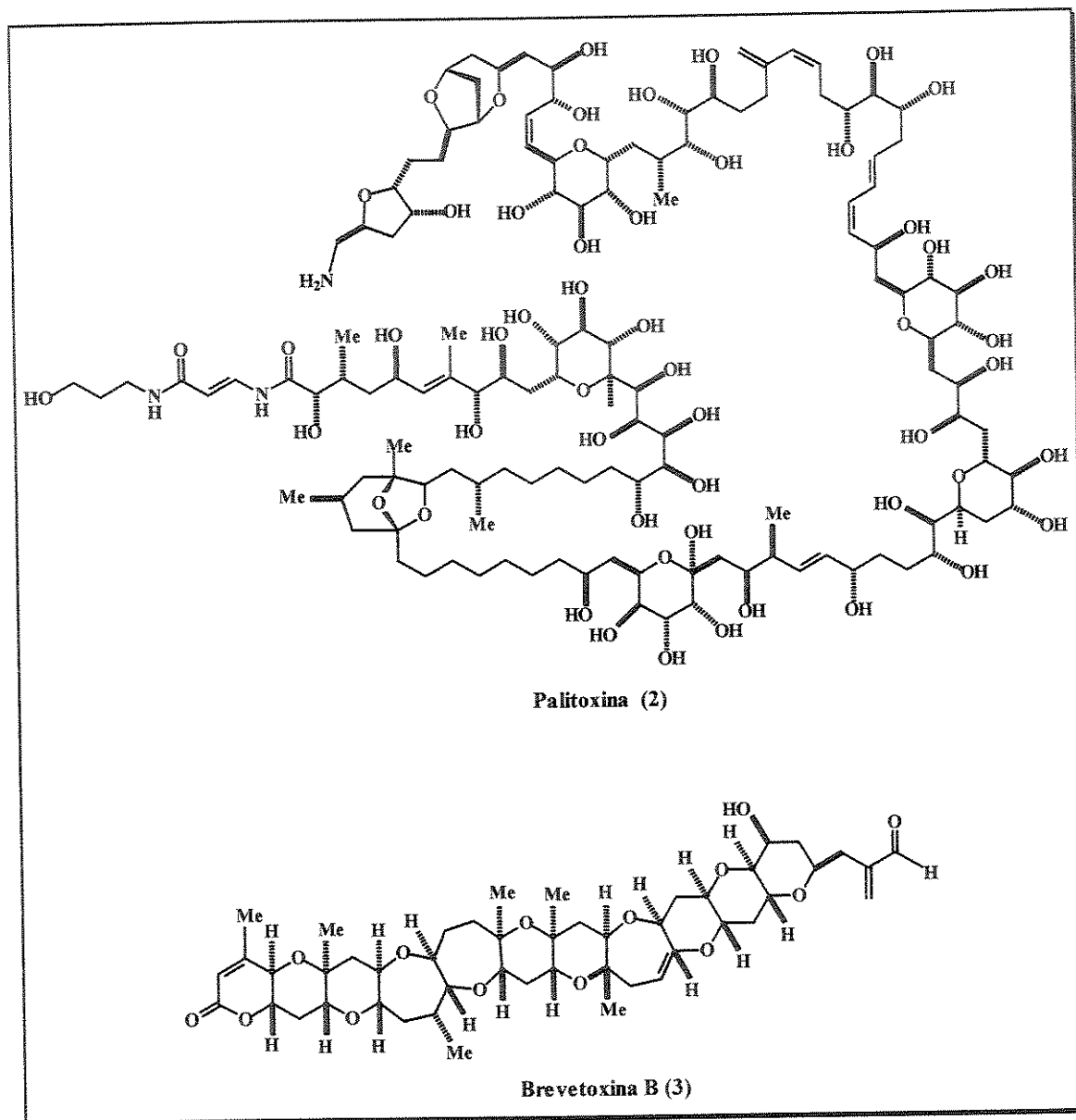


Figura 2. Estruturas químicas da Palitoxina (2) e a Brevetoxina B (3).

⁴ Suh, E. M., Kishi, Y. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.

⁵ Nicolaou, K. C., Theodorakis, E. A., Tiebes, J., Sato, M., Xiao, X. -Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171.

⁶ Nicolaou, K. C., Sorensen, E. J., Winssinger, N., *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225.

1.1- Compostos Bioativos a partir de Invertebrados Marinhos

Dentre as fontes de substâncias de origem marinha, os invertebrados ocupam um lugar de destaque. Esponjas, medusas, anêmonas do mar, corais, briozoários, moluscos, equinodermas, tunicados e os crustáceos são exemplos mais comuns de invertebrados, dos quais pode-se isolar novas substâncias químicas (Figura 3).

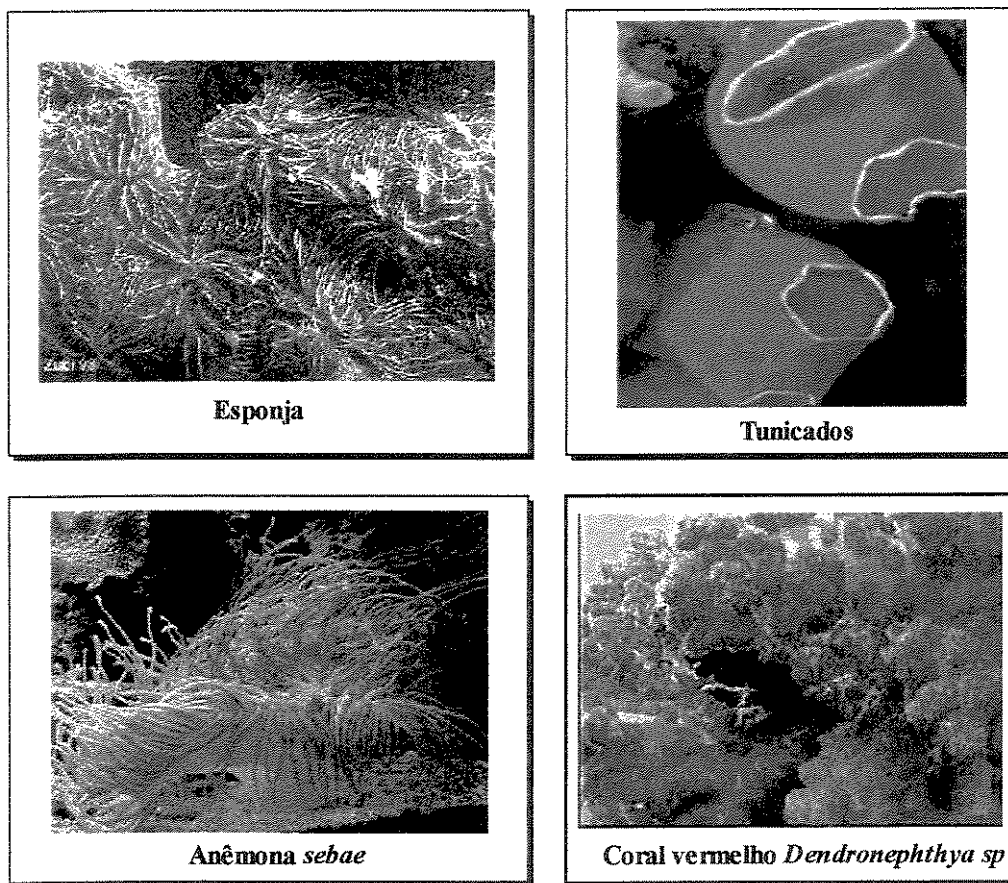


Figura 3. Alguns invertebrados marinhos.

Os compostos bioativos isolados a partir destes organismos estão divididos em: esteróides, terpenóides, isoprenóides, nonisoprenóides, quinonas, compostos halogenados, heterocíclicos nitrogenados e os heterocíclicos nitrogenados sulfurados³.

Por exemplo, os extratos de gorgonáceos que mostraram atividade antibiótica forneceram um grande número de terpenóides bioativos. Por isso foi sugerido que os terpenóides lactônicos e os sesquiterpenóides podem possuir função antibiótica em alguns organismos vivos. As concentrações relativamente altas de algumas substâncias antibióticas nestes organismos sugerem alguns estudos adicionais para avaliar seus potenciais farmacológicos.

Nesse sentido, apesar dos grandes avanços na descoberta de novas substâncias baseados na química de produtos naturais, da biologia molecular e da terapia genética, ainda há uma imperiosa necessidade de novas drogas com atividade antibióticas para serem utilizadas no combate de patógenos resistentes aos antibióticos convencionais. Por exemplo, a micobactéria que causa a tuberculose, ou alguns tipos de câncer resistente as multidroga ou doenças como o mal de Alzheimer.

Na área do câncer, por exemplo, houve valiosas descobertas⁷. Alguns progressos nessa área estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1. Etapas clínicas de testes anticancerígenos de metabólitos marinhos.

<i>Status</i>	<i>Compostos</i>	<i>origem/atividade</i>
Fase II	Ecteinasidina 743	tunicado/antimitótico
Fase I	Aplidina (desidrodidemnina B)	tunicado/inib. de síntese de proteína
	Dolastatina 10	lebre do mar/antimitótico
Pré-clínica	Halicondrina B	esponja/antimitótico
	Kahalalida F	molusco/-
Activo <i>In vivo</i>	Apliaronina	lebre do mar/actino
	Tiocoralino	microrg. marinho/ inibição do RNA
	Isohomoalicondrina B	esponja/antimitótico
	Discodermolida	esponja/antimitótico
	Sarcodictiinas	coral/antimitótico
	Eleuterobinas	coral/antimitótico
	Espongistatinas	esponja/antimitótico
	Lamelarina N	molusco, esponja/antimitótico
	Criptoficinas	alga verde azul/antimitótico

⁷ Munro, M. H. H., Blunt, J. W., Dumdei, E. J., Hickford, S. J. H., Lill, R. E., Li, Sh., Battershill, Ch. N. Duckworth, A. R., *J. Biotech.* 1999, 70, 15.

Os organismos marinhos não somente produzem compostos biologicamente úteis, mas também, algumas substâncias tóxicas.

Muitos outros compostos isolados dessas fontes apresentam um alto grau de toxicidade, conferindo-lhes uma potente atividade fisiológica, alguns possuem efeitos inibitórios em uma grande variedade de microrganismos que causam doenças ao homem. Por isso, provavelmente, algumas toxinas provenientes desses organismos sejam precursores de novos medicamentos com potente atividade farmacológica.

Várias toxinas responsáveis pelo envenenamento de muitas fontes comestíveis (como os peixes, frutos do mar, dentre outras) e águas marinhas, já foram caracterizadas.

Por exemplo, a Saxitoxina (4) (Figura 4), isolada a partir do mexilhão da Califórnia e da alga *Gonyaulax catenella* bloqueia o sistema nervoso. O sintoma causado pela ingestão dessa toxina é a paralisia periférica, em alguns casos extremos, ocorre a perda completa da força muscular ocasionando a morte, devido à falha respiratória. A morte no homem ocorre com a ingestão de uma dose inferior a 1 mg dessa toxina³.

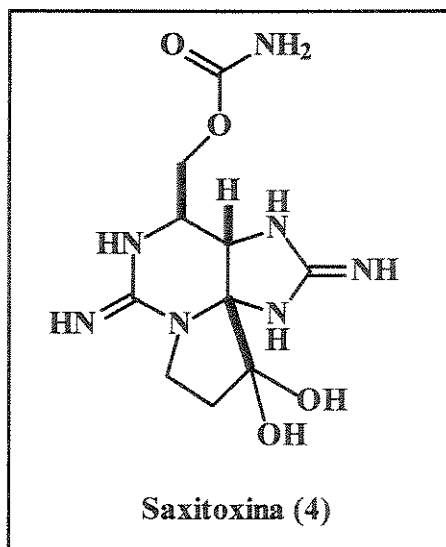


Figura 4. Estrutura química da Saxitoxina (4).

Aquelas substâncias que possuem efeitos neurotrópicos podem ser úteis na medicina clínica ou servirem como protótipos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento de males do sistema nervoso.

Além disso, o candidato a droga tem que passar necessariamente, através de uma rigorosa avaliação clínica e toxicológica antes de ser liberado a comercialização como medicamento.

A identificação e caracterização de algumas dessas toxinas foram feitas com base em estudos de degradação química e análise espectroscópicos.

1.2- Sesquiterpenos Halogenados de Origem Marinha

Dentre as várias classes de substâncias isoladas a partir de organismos marinhos, destacam-se as organoalogenadas.

As elevadas concentrações de haletos no meio marinho¹ (Cl^- , 19.000 ppm; Br^- , 65 ppm e I^-/IO_3^- , 5×10^{-4} ppm), permitem que os organismos que ali vivem incorporem facilmente esses elementos em seus processos de metabolização, através da formação de ligações covalentes. Essa incorporação de halogênio contribui para o aumento da diversidade e da complexidade estrutural.

Os sesquiterpenos halogenados representam uma importante classe desses compostos e tem recebido muita atenção nos últimos anos.

Dentre alguns exemplos conhecidos, isolados dessas fontes destacamos o Reintricol⁸ (5), a Carbonimida⁹ (6), o Intricateno¹⁰ (7) (Figura 5). Além dos sesquiterpenos, encontramos em fontes marinhas, muitos nor¹¹-sesquiterpenos, como por exemplo, a substância 8¹² (Figura 5).

⁸ König, G. M., Wright, A. D., *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 477.

⁹ Wratten, S. J., Faulkner, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7367.

¹⁰ McMillan, J. A., Paul, I. C., White, R. H., Hager, L. P., *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2039.

¹¹ Prefixo comumente usado na nomenclatura química para indicar a remoção de um átomo de carbono de um esqueleto bem definido.

¹² Izac, R. R., Schneider, P., Swain, M., Fenical, W., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 817.

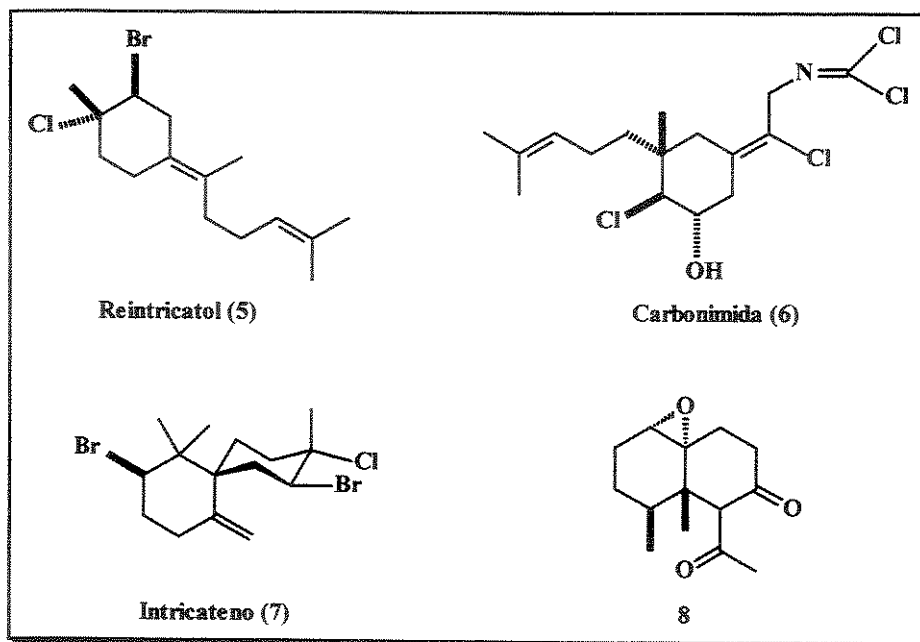


Figura 5. Sesquiterpenos halogenados e o nor-sesquiterpeno (8).

Pesquisas visando a obtenção, *via* síntese total desses e outros produtos naturais são realizadas em vários centros espalhados pelo mundo.

Somente no Brasil, por exemplo, já foram sintetizados 23 desses produtos naturais de origem marinha¹³.

Neste contexto, a grande diversidade estrutural, associada ao alto grau de complexidade apresentado por algumas substâncias de origem marinha e aos possíveis efeitos biológicos que elas possam apresentar confere ao mar um valor inestimável como fonte de novas estruturas, que por sua vez, serve de estímulo e como fonte de inspiração para o químico no desenvolvimento de novas estratégias e/ou metodologias sintéticas.

1.3- Aspectos Biossintéticos. *Bioalogenação*

A arte pela qual os organismos marinhos elaboram moléculas bioativas é fascinante. O ambiente marinho fornece as diferentes condições biossintéticas aos

¹³ Kelecom, A., *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 101.

organismos que ali vivem. A ação do carbonato de sódio e do bicarbonato em tamponar o meio mantendo o pH da água do mar entre 8,2-8,5, associado a uma elevada concentração de sal (40%) e uma pressão osmótica entre 15-20 atm., fornecem as condições necessárias aos processos biogénéticos desses metabólitos.

A composição estrutural da membrana celular dos organismos marinhos é diferente da membrana de organismos terrestres. Não obstante, existem similaridades e diferenças na atividade biossintética dos organismos terrestres e marinhos. Por exemplo, os halogênios e isocianetos são encontrados freqüentemente nos metabólitos de algas e esponjas marinhas, entretanto estes substituintes são raramente observados nos metabólitos provenientes de plantas e animais terrestres. Ainda não é conhecida, se estas diferenças refletem a individualidade dos organismos que o produzem ou são o resultado de uma evolução³.

Muitos organismos vivem em associação simbiótica. Por exemplo, a associação entre as esponjas e microalgas ou bactérias e os corais e gorgonáceos são bem conhecidas. O caminho de transferência de nutrientes entre os diferentes padrões simbióticos é de grande importância na origem dos metabólitos produzidos por associação³. Acredita-se que o modo e a origem da formação dos metabólitos secundários a partir de organismos marinhos não difere substancialmente daquelas rotas biossintéticas de substâncias provenientes de plantas e animais terrestres.

A biossíntese dos organoalogenados naturais nos organismos vivos está bem estabelecida¹⁴. É conhecido que a biota marinha mais primitiva possui os caminhos biossintéticos comuns para produzir os diferentes tipos de metabólitos secundários; em muitos casos, estas rotas sofrem modificações.

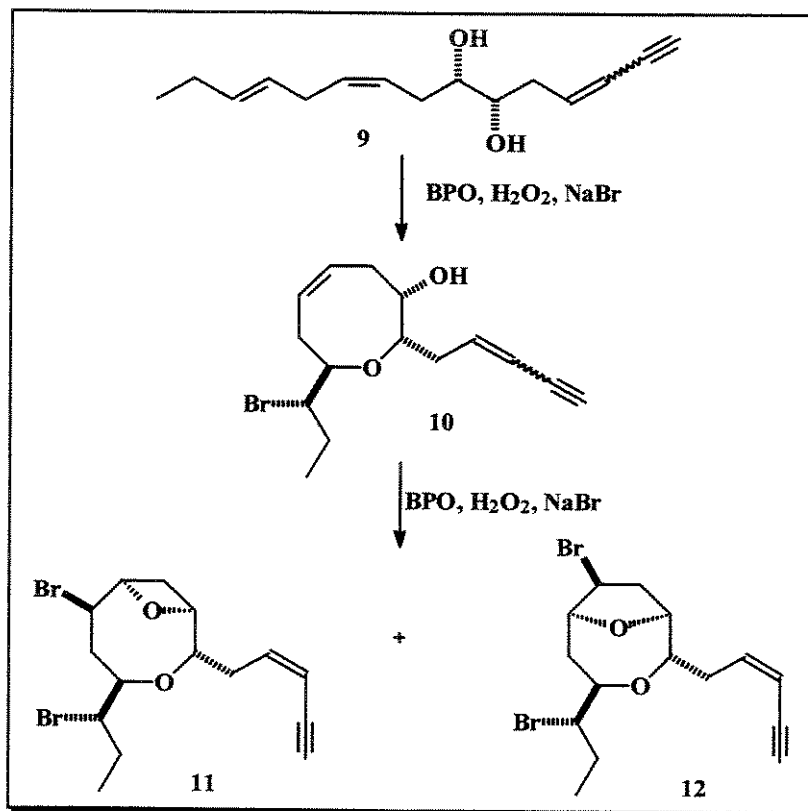
Os halogênios no *habitat* marinho, por exemplo, além de facilitar a incorporação desses elementos na suas estruturas, parecem desempenhar um papel

¹⁴ Gribble, G. W., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1996**, 68, 1.

importante na biossíntese dos terpenos e na produção de acetogeninas e compostos fenólicos¹.

Os mecanismos de formação de muitos desses compostos envolvem a oxidação do haleto por uma enzima peroxidase e o peróxido de hidrogênio. Algumas dessas enzimas, as cloroperoxidasas (CPO), bromoperoxidasas (BPO) e iodoperoxidasas já foram caracterizadas¹⁵.

A modificação mais importante na biossíntese dos terpenos marinhos baseia-se no envolvimento dos halogênios na produção destes, através de reações de ciclização. Murai e cols.¹⁶, por exemplo, relataram a ciclização biomimética da (3*E*) e (3*Z*)-Laurediol (**9**) com uma bromoperoxidase (BPO) fornecendo a (*E/Z*)-Prelaureatina (**10**). Uma nova participação dessa mesma enzima fornece a Laureatina (**11**) e a Isolaureatina (**12**) (Esquema 1).



Esquema 1. Ciclização biomimética do (3*E*/3*Z*)-Laurediol (**9**).

¹⁵ Gribble, G. W., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141.

¹⁶ Fukuzawa, A., Aye, M., Takasugi, Y., Nakamura, M., Tamura, M., Murai, A., *Chem. Lett.* **1994**, 2307.

1.4- Função dos Halogênios na Estrutura

Há evidências significativas que em muitas plantas e organismos marinhos, os compostos organoalogenados servem como defensivos químicos ou venenos irritantes que lhes permitem assegurar a sobrevivência^{1,17}. Por exemplo, algumas algas marinhas armazenam compostos organoalogenados nas suas células vesiculares para liberar essas substâncias quando atacados pelos seus predadores¹⁸. Como exemplos desses tipos de substâncias podem citar-se: a Acetogenina (13), composto venenoso isolado de uma alga vermelha do gênero *Laurencia*¹⁹, que o utiliza para afastar peixes predadores. O Cumepaloxano (14) isolado do molusco *Haminoea cymbalum*²⁰ (Figura 6), é utilizado pelo molusco como substância anti-alimentar contra peixes carnívoros.

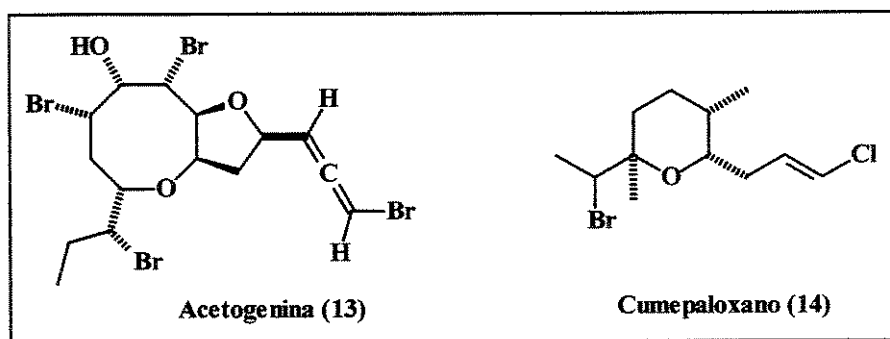


Figura 6. Estruturas químicas da Acetogenina (13) e o Cumepaloxano (14).

Por outro lado, observaram-se correlações diretas entre os metabólitos organoalogenados e a atividade antimicrobiana em mais de 1.200 organismos marinhos²¹. Algumas dessas substâncias demonstraram atividades antibióticas²², antitumorais, fungicidas, inseticidas, herbicidas, antivirais²³, dentre outras.

¹⁷ (a) Scheuer, P. J., *Science* **1990**, 248, 173. b) Schulte, G. R., Scheuer, P. J., *Tetrahedron* **1982**, 38, 1857.

¹⁸ (a) Burrenson, B. J., Moore, R. E., Roller, P., *J. Agric. Food Chem.* **1976**, 24, 856. (b) McConnell, O. J., Fenical, W., *Phytochemistry* **1980**, 19, 233.

¹⁹ Notaro, G., Piccialli, V., Sica, D., Mayol, L., Giordano, F., *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 626.

²⁰ Gribble, G. W., *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 1699.

²¹ Hagar, L. P., *Basic Life Sci.* **1982**, 19, 415.

A Telfareina (15), por exemplo, é 100% letal ao mosquito *larvae*, na concentração de 10 ppm e o Plocameno B (16) é três vezes mais efetivo que o pesticida comercial lindano contra o mosquito *larvae*¹⁵. O éter iodofenólico aromático Caliquiamicina γ_1^I (17) é mil vezes mais potente que a droga clínica anticancerígena adriamicina²⁴ (Figura 7).

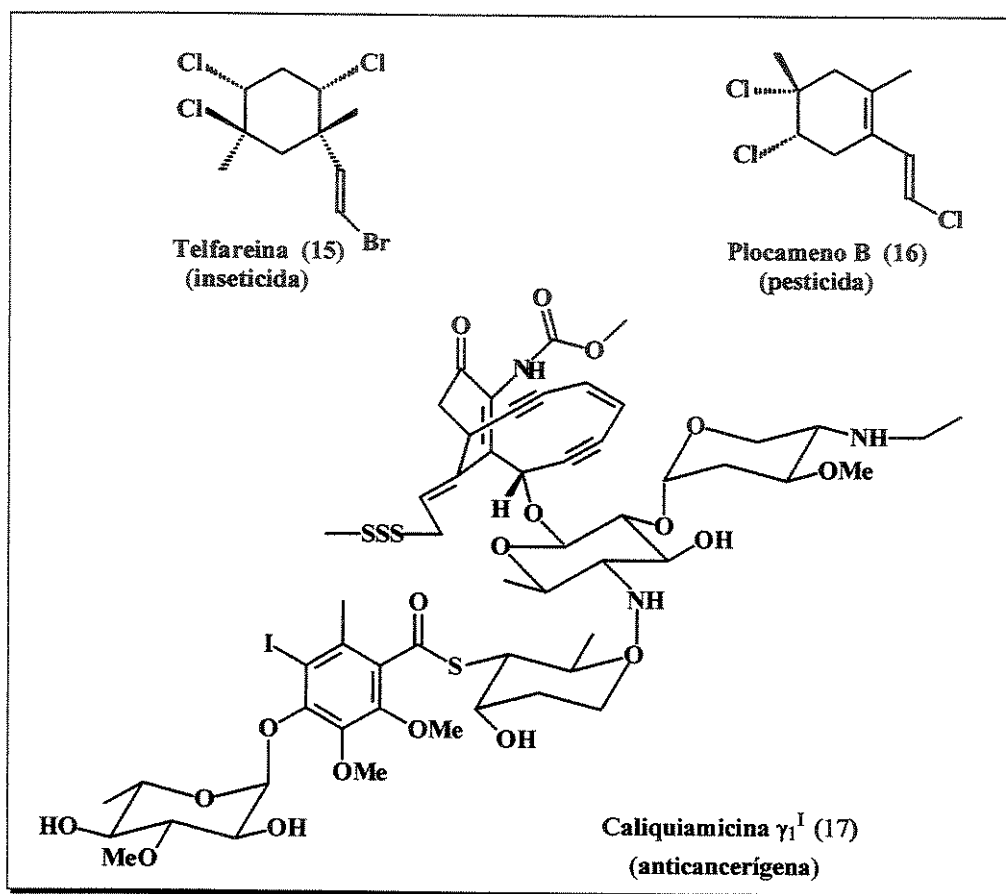


Figura 7. Substâncias organoalogenadas biologicamente ativas de origem marinha.

Porém, nem todos os organoalogenados têm efeitos defensivos e a presença de um halogênio na molécula, aparentemente, não é só importante no meio marinho.

²² Faulkner, D. J., *Top. Antibiot. Chem.* 1978, 2, 9.

²³ Laille, M. Gerald, F., Debitus, C., *Cell. Mol. Life Sci.* 1998, 54, 167.

No antibiótico Vancomicina (18) (Figura 8) isolada da bactéria *Amycolatopsis orientalis*, por exemplo, a presença dos átomos de cloro na sua estrutura é crucial para forçar a conformação necessária para facilitar a ligação com o receptor¹⁵. Talvez, este composto organoclorado seja o antibiótico clinicamente mais importante e a droga de escolha no tratamento de infecções provocadas pelo *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina²⁰.

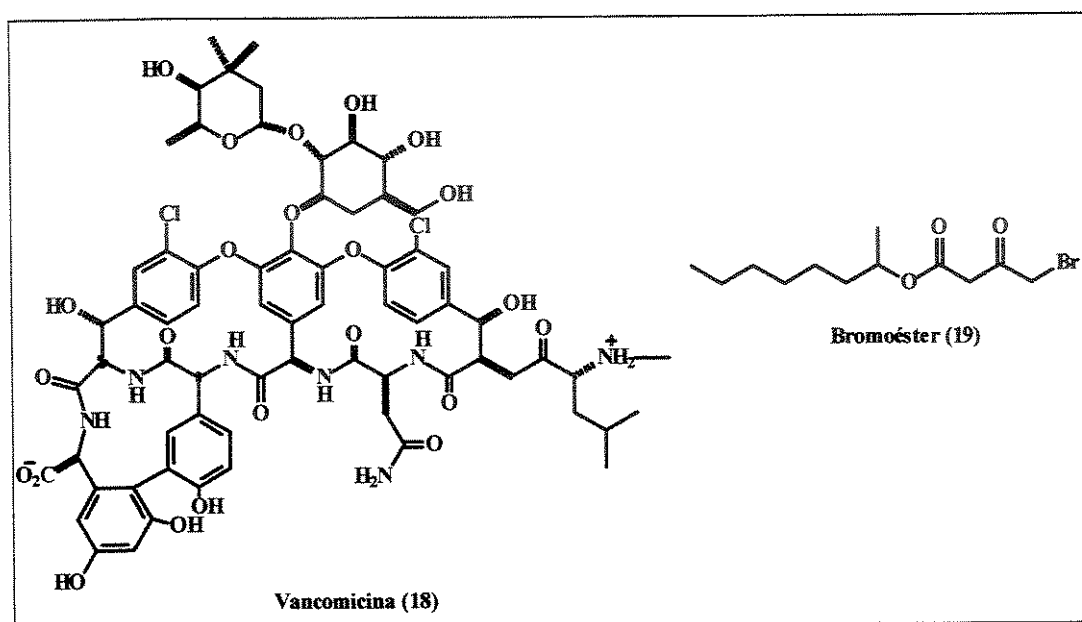


Figura 8. Estruturas químicas da Vancomicina (18) e o Bromoéster (19).

Por sua vez, o Bromoéster (19) (Figura 8), encontrado no fluido cerebrospinal humano, tem uma importância vital na indução do fenômeno do sono¹⁵.

1.5- Síntese de Produtos Naturais Marinhos

A síntese de produtos naturais é uma ciência relativamente jovem, que data do século XIX, e que teve como marco inicial a preparação da uréia a partir do

²⁴ Lee, M. D., Ellestad, G. A., Borders, D. B., *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 235.

cianeto de amônio (Wöhler, 1828); glicose (Fischer, 1890); cânfora (Komppa, 1903); dentre outras⁶.

Entretanto, esta ciência ganhou impulso, no começo dos anos cinquenta, principalmente, com os trabalhos marcantes de Woodward²⁵, com a síntese de alguns produtos naturais complexos e biologicamente importantes, tais como: Estriquinina (20), (1954); Reserpina (21), (1958); Cefalosporina-C (22), (1966); (Figura 9), dentre outros.

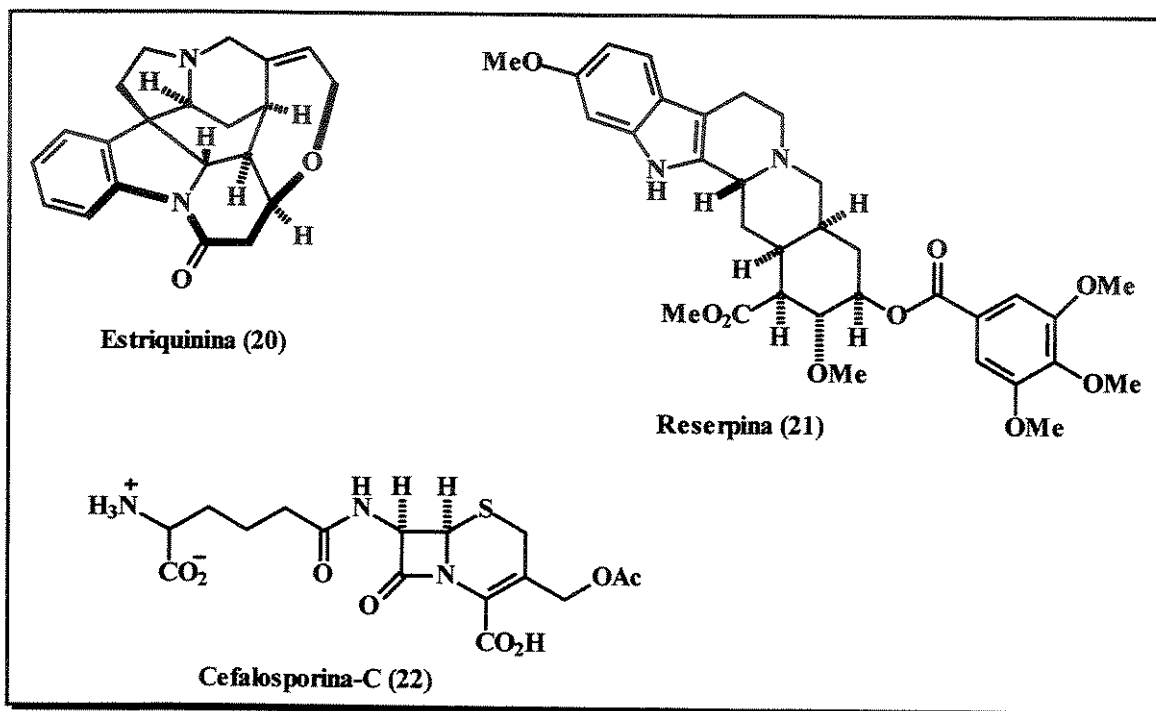


Figura 9. Substâncias biologicamente importantes sintetizadas por Woodward.

A grande contribuição de Woodward deve-se à incorporação de novas estratégias e táticas brilhantes na preparação, *via* síntese total, dessas moléculas. Esses avanços na síntese orgânica marcaram esse período, que ficou conhecido como a “Era Woodward”.

²⁵ Woodward, R. B. In *Perspectives in Organic Chemistry*, Todd, A., Ed.; Interscience: New York, 1956, 155.

Por outro lado, em 1961, Corey e cols.²⁶ incorporaram, pela primeira vez, o conceito de análise retróssintética. Estes princípios foram de suma importância para o químico sintético, permitindo o planejamento de uma sequência de reações longas e com alto grau de confiança e previsão, na síntese total de moléculas complexas.

Para transmitir a essência e o espírito da análise retróssintética na síntese total descreve-se, algumas palavras mencionadas por Corey, a seu respeito.

“A análise retróssintética é uma técnica de solução de problemas, transformando a estrutura de uma molécula sintética alvo (MSA) em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples, através de uma rota, que por último, leva a um material de partida simples e disponível no mercado para uma síntese química. A transformação de uma molécula em um precursor sintético é acompanhada de uma modificação, seguindo o sentido inverso de uma reação sintética, em uma estrutura alvo”.

Corey, E. J.

Com estas palavras, Corey definiu o conceito de análise retróssintética, sendo o conjunto de sua produção científica baseada nessa estratégia, merecedor do Prêmio Nobel de química, em 1990.

Atualmente, tornou-se rotineiro pensar sobre uma molécula alvo em termos retróssintéticos.

É difícil imaginar, como os químicos desenvolviam estratégias sintéticas na preparação de estruturas orgânicas complexas, anterior à formulação destes conceitos.

Esse desenvolvimento também se tornou possível devido ao grande avanço das técnicas espectroscópicas e cromatográficas que possibilitaram a purificação e

²⁶ Corey, E. J., Ohno, M., Vatakenchery, P. A., Mitra, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1251.

caracterização de compostos orgânicos com impressionante velocidade e facilidade.

A tudo isso, soma-se o rápido descobrimento e invenção de novos métodos e reagentes sintéticos.

Existem muitos exemplos de síntese dessas substâncias descritos na literatura, alguns protótipos interessantes, estão mencionados acima.

1.5.1- Síntese de Sesquiterpenos Marinhos

Os sesquiterpenos marinhos representam uma importante classe desses compostos e tem recebido muita atenção nos últimos anos.

Algumas dessas espécies têm-se constituído também, em grandes desafios como moléculas alvo na química de produtos naturais.

Alguns pesquisadores brasileiros, também vêm contribuindo com a síntese desses produtos naturais. Uma das primeiras contribuições, por exemplo, foram feitas por Rúveda e cols. que sintetizaram vários diterpenos isolados de esponjas marinhas¹³.

Alguns exemplos importantes desses tipos de compostos são a síntese de esqueletos camigrenos²⁷ (**23**), do Brasilenol (**24**), isolado da lebre marinha *Aplysia brasiliiana*²⁸ (Figura 10). Esse último, que apresenta um novo padrão isoprenóide não usual nesse tipo de substância, teve a sua síntese total relatada há alguns anos²⁹.

²⁷ Martin, J. D., Palazón, J. M., Pérez, C. E., Ravelo, J. L., *Pure & Appl. Chem.* **1986**, 58, 395.

²⁸ Stallard, M. O., Fenical, W., Kittredge, J. S., *Tetrahedron* **1978**, 34, 2077.

²⁹ Greene, A. E., Coelho, F., Barreiro, E. L., Costa, P. P. R., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4250.

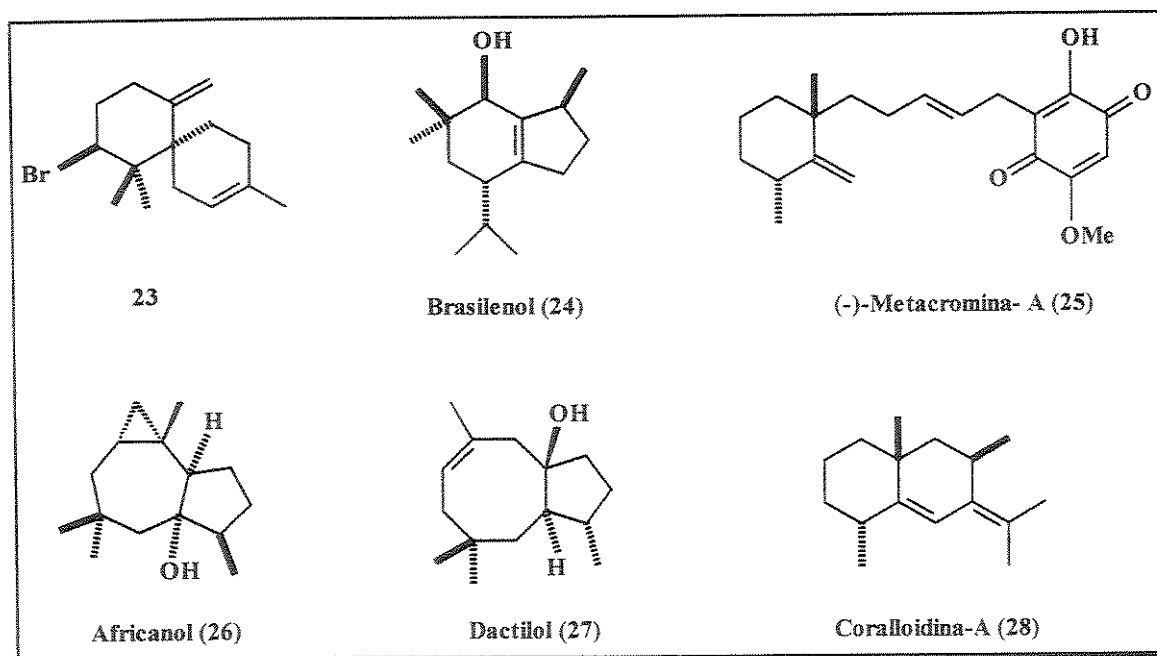


Figura 10. Alguns sesquiterpenos marinhos obtidos *via* síntese total.

Por sua vez, a (-)-Metacromina-A (**25**)³⁰ isolada da esponja Okinawam *Hippospongia* cf. *metachromia*³¹ foi sintetizada devido a sua potente atividade antitumoral contra células de leucemia L-1210 *in vitro* (IC₅₀ 2.40 µg/mL) e potente atividade vasodilatadora em artérias coronárias isoladas de coelho (IC₅₀ 3 x 10⁻⁶ M).

Vários outros sesquiterpenos, também foram objeto de síntese total, entre eles podemos destacar o Africanol³² (**26**), Dactilol³³ (**27**), (+)-Coralloidina-A³⁴ (**28**) (Figura 10).

³⁰ Almeida, W. P., Correia, C. R. D., *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 401.

³¹ Ishibashi, M., Ohizumi, Y. Cheng, J. -F., Hirata, Y., Kobayashi, J. -I., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2855.

³² Marques, F. A., Ferreira, J. T. B., *VI Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, São Paulo, **1994**, 39.

³³ Paquette, L. A., Ham, W. H., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2341.

³⁴ Nogueira, R.T., Imamura, P. M., *IV Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Teresópolis, RJ, **1990**, 38.

1.6- Isolamento e Elucidação Estrutural da Napalilactona (29) e Patilactona A (30)

Carney e cols.³⁵, em 1992, isolaram e caracterizaram a Napalilactona³⁶ (29) (Figura 11), a partir do coral marinho *Lemnalia africana*. Este nor-sesquiterpeno clorado constitui o primeiro exemplo desta classe de substância isolada de um organismo marinho. Provavelmente, a Napalilactona faz parte do arsenal de defesa químico desse coral.

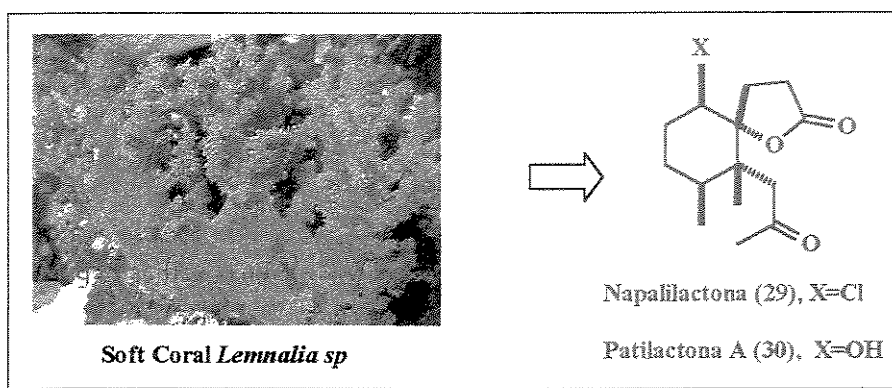


Figura 11. Precursores biológicos da Napalilactona (29) e Patilactona A (30).

A Napalilactona é um norsesquiterpenóide de estrutura incomum, densamente substituída. Nela coexistem quatro centros estereogênicos sequenciais, dos quais, dois são centros quaternários. Um dos centros quaternários possui um carbono espiro com um anel γ -butirolactônico. Um outro centro estereogênico apresenta um átomo de cloro orientado em posição equatorial.

Por sua vez, Su e cols.³⁷ em 1993 isolaram e caracterizaram a Patilactona A (30) (Figura 11), a partir do coral marinho *Paralemnalia thyrsoidea*, que foi coletado ao sul do mar da China. Este norsesquiterpenóide possui as mesmas

³⁵ Carney, J. R., Pham, A. T., Yoshida, W. Y., Scheuer, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7115.

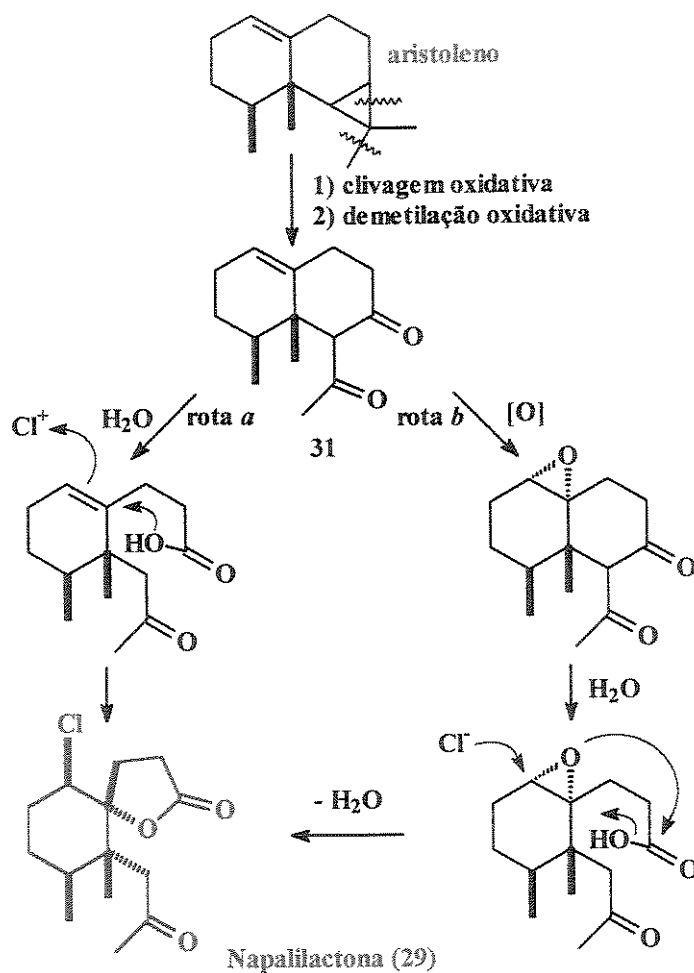
³⁶ O nome Napalilactona advém de uma homenagem que os autores quiseram prestar a ilha Napali, localizada próxima onde foi coletado o coral.

³⁷ Su, -S. J., Zhong, -L. Y., Zeng, -M. L., *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 288.

características estruturais do esqueleto carbônico da Napalilactona (29), tendo como única diferença a substituição do átomo de cloro pela hidroxila no C-1.

Estudos espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C e técnicas relacionadas, feitos por Carney e cols. permitiram estabelecer a estereoquímica relativa da Napalilactona (29). Por sua vez, Su e cols. valeram-se das mesmas técnicas espectroscópicas, além do dicroísmo circular (DC) para estabelecer a configuração absoluta da Patilactona A (30).

1.6.1- Possíveis Caminhos Biossintéticos da Napalilactona (29)



Esquema 2. Possíveis rotas biossintéticas da Napalilactona (29).

Carney e cols. propuseram dois possíveis caminhos biossintéticos para a Napalilactona (29), considerando que o intermediário 31 seja, biogeneticamente derivável do esqueleto aristoleno³⁸ (Esquema 2).

O caminho *a* envolve hidrólise da β -dicetona do intermediário 31, seguido de lactonização assistida pelo íon cloro gerado pela haloperoxidase.

Por sua vez, no caminho *b*, primeiro, o alceno 31 é oxidado ao epóxido, o grupo β -dicetônico é hidrolisado, finalmente, o íon cloro faz a abertura do epóxido com concomitante lactonização intramolecular levando a Napalilactona (29).

Por outro lado, alguma variação dessa rota biossintética devem ter sido utilizadas pelo coral *Paralemnalia thyrsoides* para sintetizar a Patilactona A (30).

³⁸ Bowden, B. F., Coll, J. C., Mitchell, S. J., *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 885.

2- Objetivos

A síntese de substâncias naturais e seus análogos têm contribuído decisivamente para o desenvolvimento e aplicação de novas metodologias e/ou estratégias sintéticas. Essa motivação associada à elevada complexidade estrutural mostrada por algumas substâncias de origem marinha e ao potencial farmacológico de algumas delas alavancam ações visando a proposição de estratégias para a síntese total de substâncias.

Dentro desse contexto, o presente trabalho visa estabelecer uma estratégia de síntese seletiva que nos permita preparar os esqueletos dos nor-sesquiterpenos Napalilactona (29) e Patilactona A (30), respectivamente (Figura 11).

Por sua vez, os sucessos dessas estratégias possibilitariam também, a preparação dos análogos não naturais, como a Desalonapalilactona (32) (Figura 12).

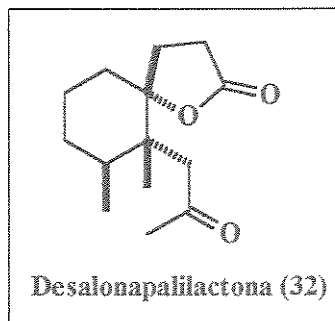


Figura 12. Estrutura química da Desalonapalilactona (32).

Associado ao composto 32, poderia preparar-se, também, derivados epiméricos da Napalilactona (29) e Patilactona A (30), respectivamente, os quais forneceriam informações espectroscópicas adicionais importantes para confirmar a estereoquímica relativa de todos os centros estereogênicos presentes nesses compostos, propostas por Carney e Su, respectivamente, no isolamento e caracterização dos mesmos.

Por outro lado, o grande interesse nas investigações para a síntese destes compostos não são, apenas, devido à complexidade estrutural que desafiam suas construções, mas também, na possibilidade de que eles possam vir apresentar atividade biológica em testes com células tumorais.

Os estudos visando atingir esses objetivos constituíram o alvo do nosso trabalho de doutoramento.

2.1- Síntese da (±)-Napalilactona (29), (±)-Patilactona A (30) e Análogos

Como visto anteriormente, existe uma relação direta entre os metabólitos secundários organoalogenados ou não de origem marinha e a atividade biológica. Dentre essas substâncias destacamos a Napalilactona (29) e Patilactona (30) (Figura 13), cujas propriedades biológicas permanecem ainda desconhecidas, porém seus esqueletos densamente substituídos apresentam um alvo sintético de elevada complexidade.

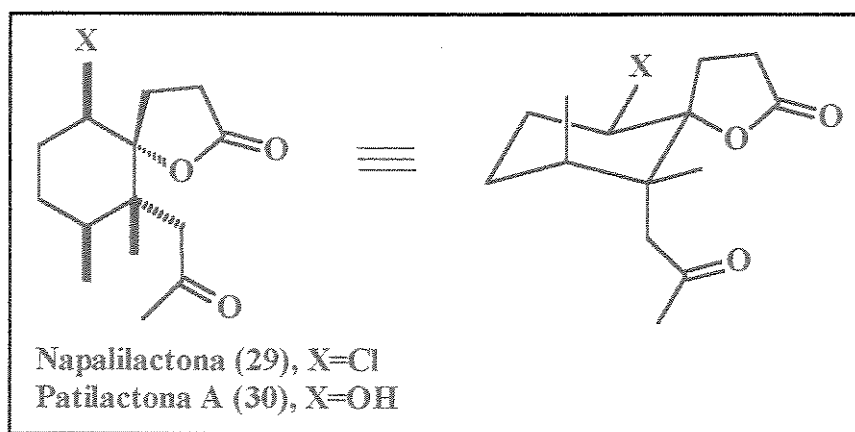
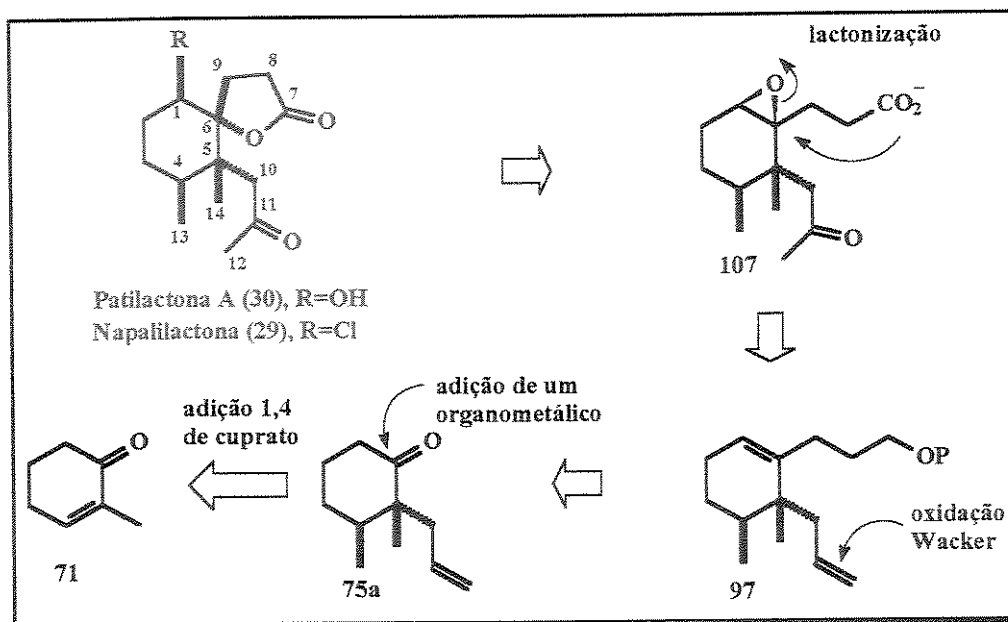


Figura 13. Napalilactona (29) e Patilactona A (30).

Motivados por esses desafios propusemos uma estratégia visando a síntese racêmica da Napalilactona (29), Patilactona A (30) e de seus análogos não naturais.

2.1.1- Análise Retrossintética



Esquema 3. Análise retrossintética visando a obtenção de **29** e **30**.

A unidade espirolactônica de **30** pode ser formada a partir da abertura nucleofílica regioseletiva do epóxido **107**, no qual o nucleófilo é o próprio carboxilato.

O controle da estereoquímica relativa da γ -espirolactona no C-6³⁹ está ligado diretamente à estereoquímica do próprio epóxido, já que a abertura se dará pela face contrária ao mesmo, obedecendo aos critérios de uma reação do tipo S_N2 .

O epóxido **107** pode ser obtido a partir do alceno **97**, pela oxidação da dupla terminal (oxidação de Wacker), seguida de oxidação do álcool primário, após sua desproteção e por último, epoxidação da dupla endocíclica, preparada pela desidratação regioseletiva do álcool terciário. A homologação de três átomos de carbono, necessária para a formação da unidade γ -espirolactônica é possível pela adição de um organometálico, devidamente funcionalizado sobre a carbonila cetônica de **75a**, fornecendo o álcool terciário necessário à etapa de desidratação.

³⁹ A numeração do esqueleto carbônico foi adotada da Patilactona A.

A cetona alilada **75a** pode ser preparada estereosseletivamente, pela adição conjugada do dimetilcuprato de lítio sobre a dupla ligação da 2-metilcicloexenona (**71**), seguida da captura do enolato intermediário com brometo de alila, em uma única etapa. Essa dupla alquilação deve também permitir o controle da estereoquímica relativa dos substituintes nos C4 e C5, respectivamente.

A única dúvida desta estratégia refere-se ao controle da estereosseletividade obtida na epoxidação do alceno **97**, que deve ser preferencialmente β -orientado (Esquema 3). Embora, o controle da seletividade nessa etapa seja desejável, mas não é imprescindível, bastaria simplesmente separá-los.

Na verdade, a abertura regioseletiva do epóxido α -orientado com um ânion cloreto como o nucleófilo e concomitante lactonização poderiam ser usados como a etapa “chave” na síntese total da Napalilactona (**29**). Por sua vez, o epóxido β -orientado seria usado como substrato na síntese total da Patilactona A (**30**), pela abertura regioseletiva do epóxido com o ânion carboxilato, como mostrado na figura 14. Esta estratégia simples, também permitiria em ambos casos, o controle da estereoquímica relativa desejada.

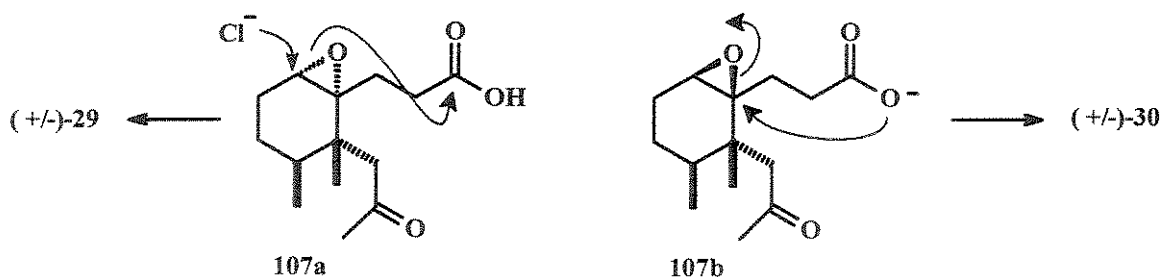


Figura 14. Preparação de **29** e **30**, a partir dos epóxidos **107a/b**.

O conjunto dos resultados obtidos nesse trabalho será discutido a seguir. Entretanto, antes de apresentarmos os nossos resultados faremos uma breve revisão de literatura de alguns métodos sintéticos que foram utilizados no trabalho.

3- Metodologias Sintéticas na Formação de Ligações C-C e C-O (Revisão de Literatura). Usos na Preparação da Patilactona A e Análogos

Neste capítulo será abordada uma breve discussão de três aplicações sintéticas, das muitas que foram utilizadas na construção do esqueleto carbônico do nor-sesquiterpenóide Patilactona A e análogos, assim como uma breve revisão de algumas metodologias descritas para a formação de anéis γ -espirolactônicos. Em alguns casos relata-se os estudos iniciais feitos com essas metodologias incluindo alguns exemplos de outras aplicações e propostas mecanísticas.

O emprego destas e outras metodologias nos permitiram esboçar uma proposta retrossintética viável seguindo a risca sua conceituação ou visando extrapolar em alguns casos, segundo o nosso interesse, estas metodologias desenvolvidas no passado.

A escolha destas três metodologias deveu-se à aplicabilidade de seus usos para nossos propósitos; não que outras sejam menos importantes, mas essas foram as escolhidas para a geração das novas ligações C-C presentes nos esqueletos desses nor-sesquiterpenos.

3.1- Reação de adição conjugada de reagentes organocuprato

A reação de adição 1,4 de reagentes de Grignard catalisadas por cobre em cetonas α,β -insaturadas levou-se a cabo, pela primeira vez, em 1941⁴⁰. Com o advento dos reagentes de cobre e devido a seu efetivo acoplamento e baixa basicidade, estes começaram a dividir as atenções com os reagentes de Grignard.

Adições conjugadas entre os reagentes organocupratos, gerados *in situ*, a partir de quantidades catalíticas ou estequiométricas de haletos de cobre(I) e os reagentes de Grignard (RMgX) ou organolítios (RLi), com aqueles compostos

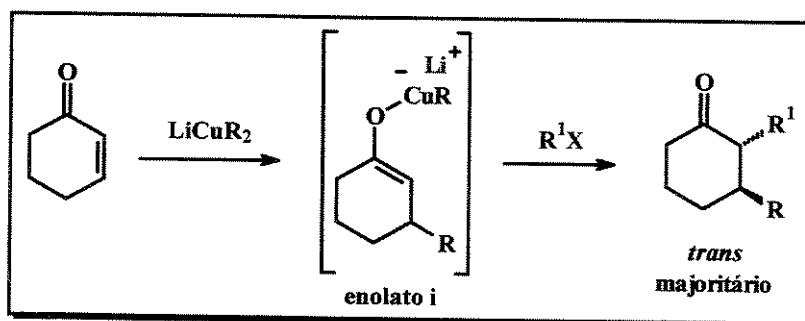
⁴⁰ Revisões: (a) Lipshutz, B. H., Sengupta, S., *Organic Reactions* **1992**, 41, 135, (b) Taylor, R. J. K., *Synthesis* **1985**, 364-392.

carbonílicos α,β -insaturados são procedimentos sintéticos bem estabelecidos na atualidade⁴⁰.

Estas reações produzem enolatos que são geralmente protonados fornecendo os correspondentes derivados carbonílicos β -substituídos. Entretanto, também é possível a captura do enolato intermediário com uma grande variedade de reagentes eletrofílicos, fornecendo derivados enólicos β -substituídos ou cetonas α,β -disubstituídas, que são produtos sinteticamente úteis.

A alquilação regioespecífica gerada pela adição 1,4 de reagentes de Grignard a enonas é bem conhecida⁴¹. Esta metodologia permite a introdução de dois diferentes grupos alquila em uma única etapa, entretanto, esses métodos sofrem problemas de polialquilação como resultado da transferência de prótons.

No entanto, o enolato de cobre i (Esquema 4), gerado pela adição de dialquilcuprato de lítio a enonas eliminam esses problemas, já que se presume que eles sejam altamente covalentes, por isso, provavelmente sofrem menos transferência de prótons. Além disso, esse processo permite uma alta estereosseletividade fornecendo produtos de adição *trans* em altos rendimentos⁴².



Esquema 4. Dialquilação com organocupratos de lítio.

A literatura não relata nenhuma evidência para a estrutura do enolato intermediário i. Entretanto, estudos feitos a seu respeito demonstraram que o enolato

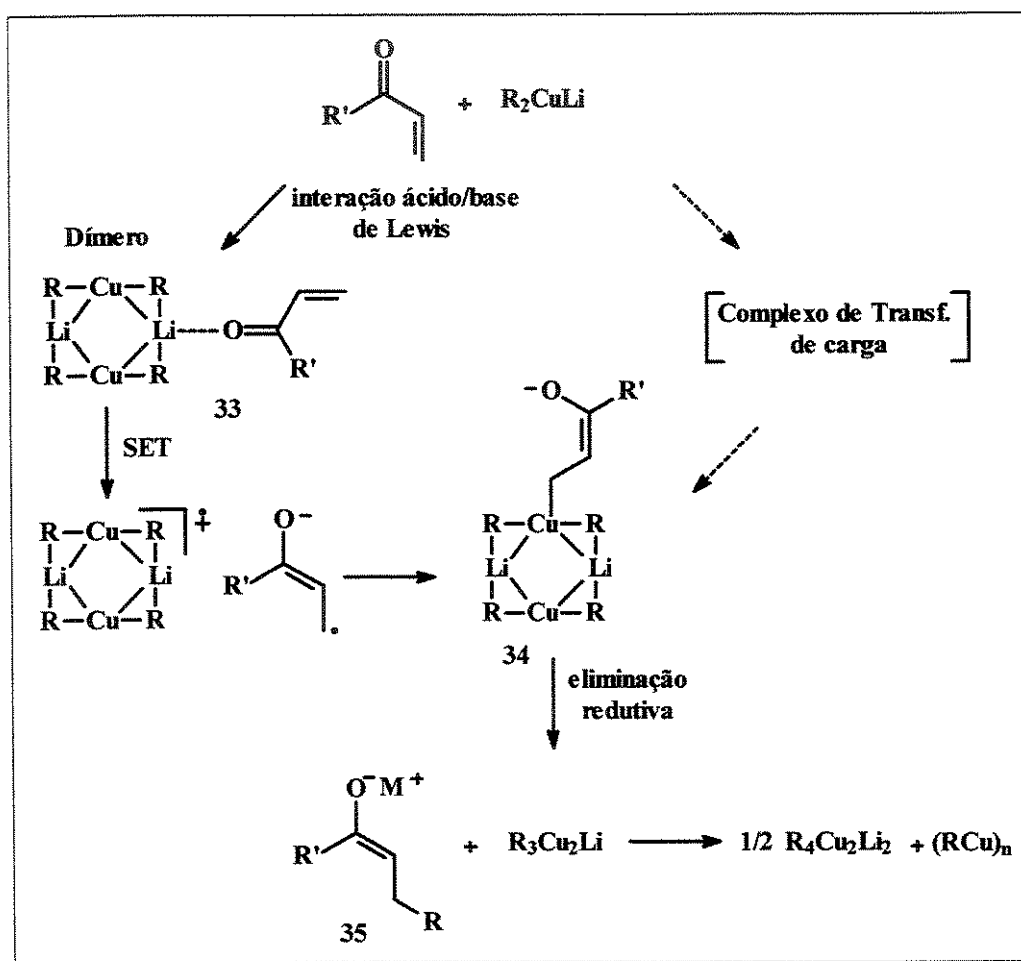
⁴¹ Stork, G., Nelson, G. L. Rouesoe, F., Gringore, O., *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 93, 3091.

⁴² Boeckman, R. K. J., *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4450.

possui baixa reatividade frente ao iodeto de metila e outros eletrófilos normalmente reativos, o que sugere que ele seja visualizado como um enolato de cobre ao invés de um enolato de lítio⁴³.

3.1.1- Mecanismo de reação

O quadro mecanístico para as reações de adições conjugadas de organocupratos não é muito simples. Várias propostas mecanísticas foram desenvolvidas na década passada envolvendo cupratos de lítio (R_2CuLi). Uns dos mais aceitos é mostrado no esquema 5.



Esquema 5. Proposta mecanística na adição 1,4 em cetonas α,β -insaturadas.

⁴³ Posner, G. H., Sterling, J. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3076.

A correlação do potencial de redução de sistemas carbonílicos α,β -insaturados com a reatividade do cuprato, associado ao reconhecimento necessário do oxigênio como parte do cromóforo, tem originado uma proposta envolvendo um mecanismo de transferência de um elétron (SET)^{40a} (Esquema 5).

A interação ácido-base de Lewis **33** (Esquema 5) estimula a transferência de um elétron a partir do cuprato dimérico à enona, seguida da formação da ligação C-Cu, como na espécie **34**. A eliminação redutiva a partir da espécie Cu(III) **34** fornece o enolato **35**, entretanto, a natureza do metal no enolato **35**, ainda é matéria de discussão.

Por outro lado, o intermediário **34**, também pode se originar, a partir de um complexo de transferência de carga inicial (Esquema 5).

3.2- Reação de adição à carbonila de compostos organometálicos

Do ponto de vista sintético, uma das reações mais importantes dos compostos carbonílicos é a adição nucleofílica. Esta reação permite com alguma facilidade, a formação de novas ligações C-C.

Os compostos carbonílicos fazem parte de um amplo grupo de compostos que incluem os aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e derivados (ésteres, haletos de ácido, amidas, etc).

Nestas substâncias, o átomo de oxigênio por ser mais eletronegativo atrai fortemente os elétrons das ligações σ e π fazendo com que a ligação C-O seja altamente polarizada, desta maneira, o átomo de carbono possui uma carga positiva parcial e o átomo de oxigênio uma carga negativa parcial.

A influência sobre a distribuição dos elétrons nas ligações C-O é conhecida como o *efeito indutivo*.

Por isso, o carbono carbonílico deficiente de elétrons tem a peculiaridade de atuar como um centro eletrofílico, susceptível ao ataque nucleofílico.

Dentre os nucleófilos importantes que podem ser adicionados aos compostos carbonílicos, estão os íons hidreto, a partir de reagentes como o NaBH_4 ou LiAlH_4 e os carbânions, a partir de compostos organometálicos tais como RLi ou RMgX .

A aproximação destes nucleófilos sobre a carbonila, segundo Bürgi & Dunitz⁴⁴ é aquela em que a trajetória destes formam um ângulo de aproximadamente 107° em relação à ligação C-O (Figura 15). Estes estudos basearam-se na análise de estruturas cristalinas e foram referendadas com alguns cálculos *ab initio*.

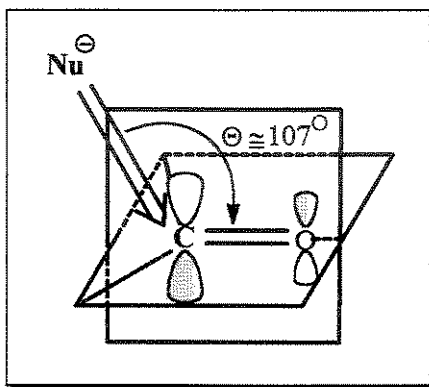


Figura 15. Trajetória de aproximação de nucleófilos em compostos carbonílicos.

3.2.1- Compostos organometálicos

Os compostos que contém ligações carbono-metal são chamados compostos organometálicos. A natureza das ligações carbono-metal varia na faixa que vai de ligações iônicas, até aquelas covalentes.

A ligação carbono-sódio e carbono-potássio têm um caráter fortemente iônico. As ligações carbono-chumbo, carbono-estanho, carbono-tálio e carbono-mercúrio são essencialmente covalentes. Por sua vez, as ligações carbono-lítio e carbono-magnésio estão localizadas no meio destes extremos.

⁴⁴ (a) Bürgi, H. B., Dunitz, J. D., Shefter, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Bürgi, H. B., Dunitz, J. D., Lehn, J. M., Wipff, G., *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.

A reatividade dos compostos organometálicos aumenta proporcionalmente com o caráter iônico da ligação carbono-metal.

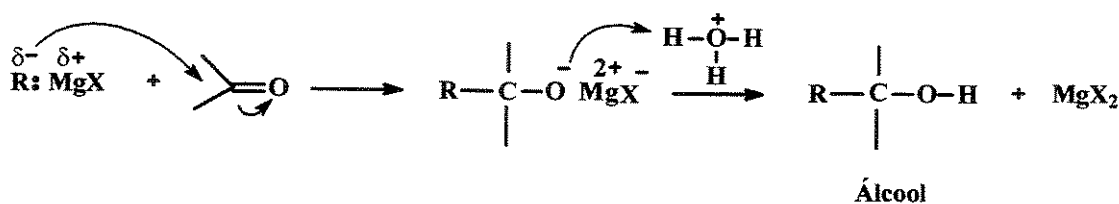
Os compostos organometálicos de lítio e magnésio estão entre os mais utilizados na síntese orgânica. Eles são relativamente estáveis em soluções etéreas, mas, a ligação carbono-metal tem um caráter consideravelmente iônico. Como consequência disto, o carbono ligado ao metal do organolítio ou organomagnésio é uma base forte e um poderoso nucleófilo.

3.2.1.1- *Uso de compostos organomagnésio (Reagente de Grignard)*

Os haletos organomagnésio foram descobertos pelo químico francês Victor Grignard em 1900, levando o nome dele em sua homenagem e tem grande utilização em síntese orgânica. Por conveniência, a fórmula é sempre simplificada como RMgX .

Os reagentes de Grignard se adicionam a compostos carbonílicos de aldeídos, cetonas e em alguns casos à carbonila de um éster.

Estas adições são especialmente úteis, pois, a partir delas podem-se obter os álcoois primários, secundários e terciários.



Os reagentes de Grignard são preparados pela reação de um haleto orgânico e o metal magnésio em um solvente etéreo anidro, obtendo-se rendimentos de 85 a 95%, ainda que sejam raramente isolados.

A ordem de reatividade dos haletos com o magnésio é: $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$. Poucos fluoretos organomagnésio foram preparados.

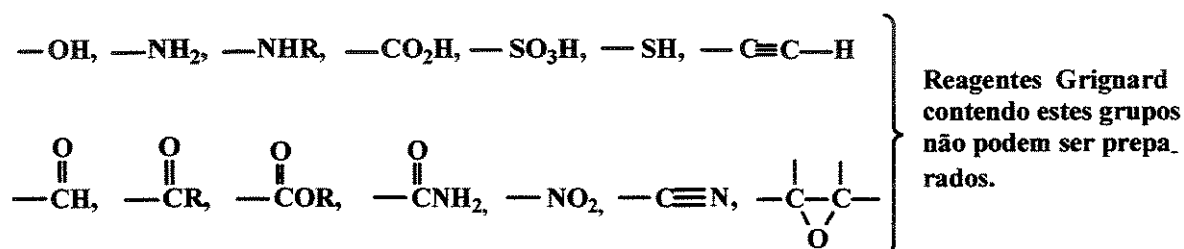
O mecanismo na formação do reagente de Grignard é complicado e ainda é matéria de discussão. O mais aceito envolve a formação de radicais.

Restrições quanto ao uso dos reagentes de Grignard

A limitação destes reagentes se origina na sua extraordinária reatividade como nucleófilo e como base.

O caráter básico impossibilita sua preparação, a partir de um grupo orgânico que contenha hidrogênios ácidos.

Por serem poderosos nucleófilos, não podem ser preparados a partir de haletos orgânicos que contenham grupos carbonila, epóxido, nitro, ciano, entre outros.



3.2.1.2- Uso de compostos organolítio

Os compostos organolítio (RLi) reagem com os compostos carbonílicos da mesma forma do que os reagentes de Grignard e ainda que sejam mais reativos, possuem as mesmas desvantagens. Eles podem ser utilizados como método alternativo na preparação dos álcoois.

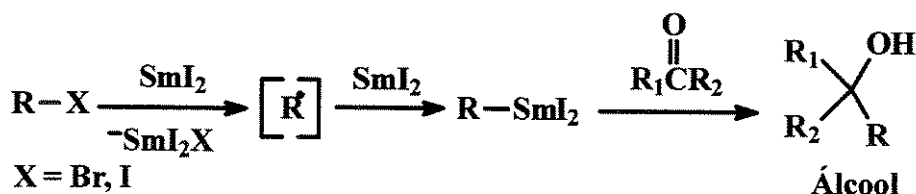
Os compostos organolítio são preparados de forma similar aos dos compostos organomagnésio, pela redução dos haletos orgânicos com lítio metálico em solventes etéreos anidro, pois estes compostos são bases fortes que protonam facilmente. Os solventes mais comuns utilizados são o éter etílico e o tetraidrofurano.

A ordem de reatividade dos haletos é como nos organomagnésios. Os organolítios são mais estáveis em solventes hidrocarbonetos. Vários reagentes alquil ou arilítios são comercializados em hexano, parafinas ou óleos minerais.

3.2.1.3- *Uso de compostos organosamário (Reagente de Kagan)*

O diiodeto de samário (SmI_2) foi incorporado na síntese orgânica por Kagan⁴⁵ em 1980, sendo talvez, um dos reagentes contemporâneos mais notáveis. Este agente redutor é utilizado em uma série de transformações sintéticas importantes, que geralmente procedem com alta quimiosseletividade e altos níveis de controle estereoquímico⁴⁶.

O haleto orgânico é reduzido pelo SmI_2 , adicionando-se logo ao composto carbonílico, fornecendo após hidrólise o álcool correspondente.



Estas reações oferecem vantagem da homogeneidade do meio reacional e alta quimiosseletividade, têm particular utilidade nas reações intramoleculares, em comparação com outras metodologias existentes, usando metais como, o magnésio, lítio ou zinco.

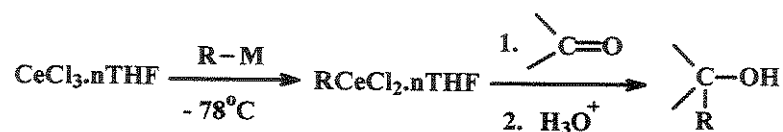
Outra vantagem do uso do SmI_2 é sua seletividade, comparado com outros organometálicos, já que reagem seletivamente com cetonas na presença de ésteres, alquinitrilas e amidas.

⁴⁵ Girard, P., Namy, J. L., Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

⁴⁶ Review: Krief, A., Laval, M. A., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745-777.

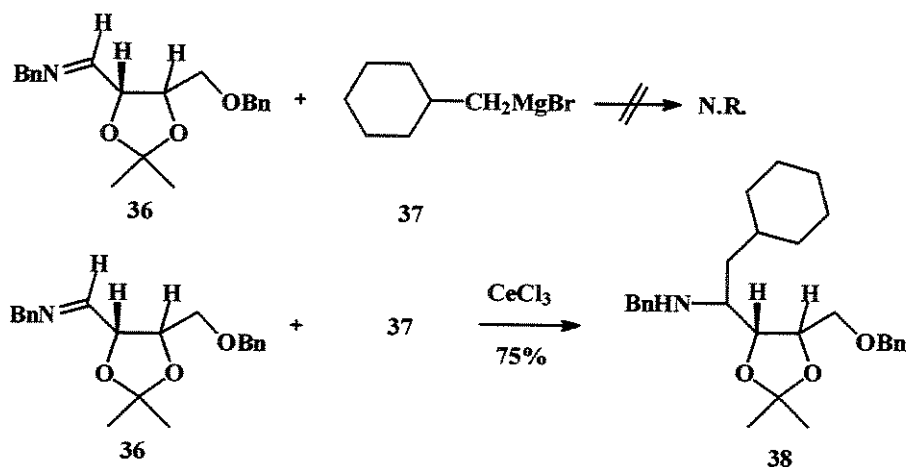
3.2.1.4- Uso de reagentes organocério

Em 1984, Imamoto e cols.⁴⁷ descobriram que os reagentes organocério, tipo RCeCl_2 preparados *in situ*, a partir do CeCl_3 e os reagentes organomagnésio ou organolítio, adicionava-se lentamente aos compostos carbonílicos.



Estes novos organometálicos, menos básicos que os reagentes de Grignard e os organolítio, reagem em bons rendimentos com compostos carbonílicos estericamente impedidos ou susceptíveis de enolização. Muitas outras vantagens na utilização destes reagentes foram amplamente descritas⁴⁸.

Terashima e cols.⁴⁹, por exemplo, reportaram que o brometo de cicloexilmetilmagnésio (**37**) não reage com a imina **36** em condições normais, mas, quando este organomagnésio foi tratado com CeCl_3 , a adição procedeu eficientemente, fornecendo a amina respectiva com 75% de rendimento (Esq. 6).

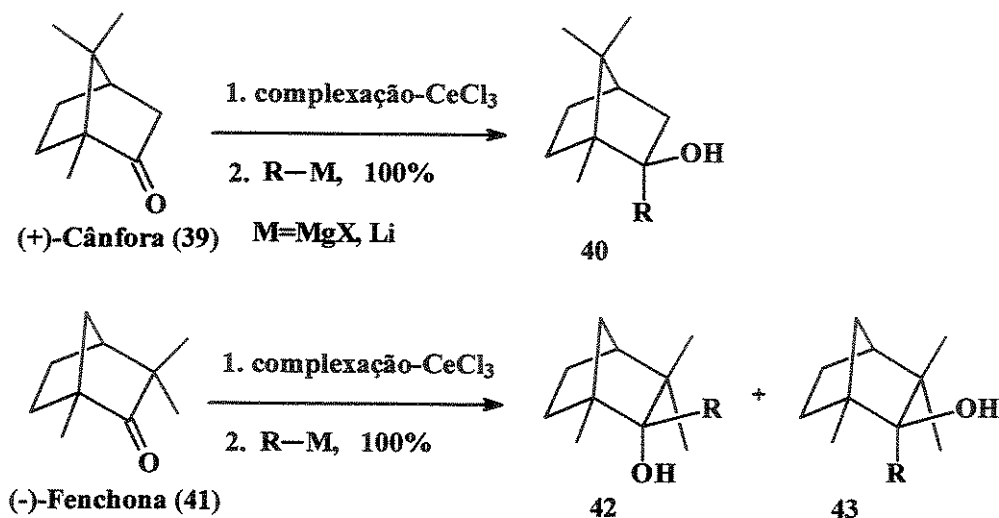


Esquema 6. Uso de CeCl_3 com o Grignard **37** em iminas pouco reativas.

⁴⁷ Imamoto, T., Kusomoto, T., Tawarayama, Y., Mita, T., Yokohama, M., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904.

⁴⁸ Molander, G. A., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29.

Por outro lado, Dimitrov e cols.⁵⁰ adicionaram em rendimentos quantitativos, vários reagentes organolítio e organomagnésio *via* pré-complexação com CeCl_3 em algumas cetonas não reativas e estericamente impedidas como a (+)-Cânfora (**39**) e (-)-Fenchona (**41**), levando aos álcoois terciários correspondentes (Esquema 7).



Esquema 7. Uso de CeCl_3 em cetonas pouco reativas como **39** e **41**.

Existem muitos outros compostos organometálicos descritos na literatura, mas por questões de espaço e porque fogem do nosso interesse, não serão considerados neste trabalho.

3.3- Oxidação de olefinas a cetonas catalisada por paládio

3.3.1- Oxidação de Wacker

A oxidação do etileno no acetaldeído usando cloreto de paládio(II) e o cloreto de cobre(II) como catalisador, sob uma atmosfera de oxigênio é bem conhecida

⁴⁹ Matsumoto, T., Kobayashi, Y., Y., Ito, Y., T., Harada, H., Terashima, S., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4175.

⁵⁰ Dimitrov, V., Bratovanov, S., Simova, S., Kostova, K., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6713.

como o processo de Wacker, esta reação é considerada um dos processos industriais mais importantes, com emprego de quantidades catalíticas de metal de transição.

O grande progresso na química do paládio viu-se incrementado com a invenção do processo de Wacker em 1958⁵¹. Na atualidade, é bem conhecida a utilidade do paládio induzindo ou catalisando uma grande variedade de reações orgânicas oferecendo desta forma, metodologias sintéticas valiosas na síntese orgânica.

Em geral, as olefinas terminais são transformadas em metil cetonas, melhor do que em aldeídos.



Esta reação é um método único para a síntese de cetonas a partir de olefinas em uma única etapa, desta forma, as olefinas, que são estáveis frente a ácidos, bases e nucleófilos podem ser consideradas como cetonas mascaradas. Assim, a reação é potencialmente útil na síntese orgânica, atraindo muita atenção dos químicos sintéticos.

A essência do processo de Wacker é a invenção do processo de reoxidação do paládio(0) utilizando-se cloreto de cobre(II) como um co-catalisador. Os sais de cobre(II) são bons reoxidantes, porém, na maioria dos casos sua utilização vem acompanhados de cloração, como subprodutos dos compostos carbonílicos. Assim, uma série de outros reoxidantes foi introduzida.

Quando se utiliza o cloreto de cobre(I), pré-tratado com oxigênio, nenhuma cloração da cetona ocorre e a velocidade de reação, também é acelerada⁵². A benzoquinona também foi utilizada como um bom reoxidante, porém, são necessárias quantidades estequiométricas⁵³.

⁵¹ Revisão: Tsuji, J., *Synthesis* **1984**, 369-384.

⁵² Tsuji, J., Shimizu, I., Yamamoto, K., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2975.

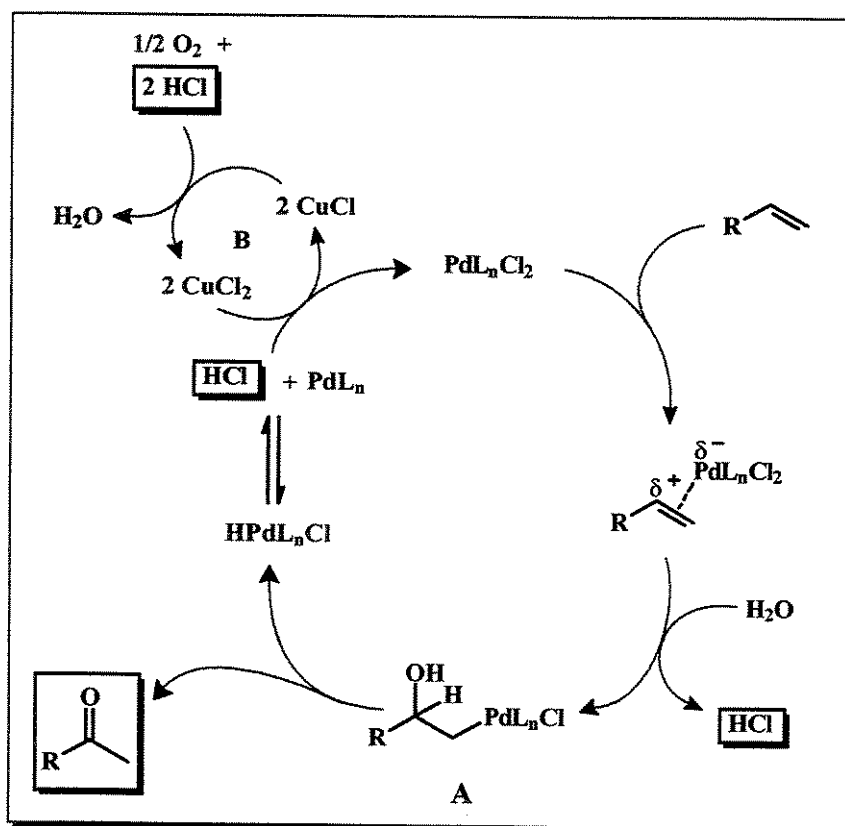
⁵³ Clement, W. H., Selwitz, C. M., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 241.

3.3.1.1- Mecanismo de reação

A reação de oxidação de Wacker envolve três reações estequiométricas. Estas reações de óxido-redução sequenciais constituem um ciclo catalítico.

O mecanismo geralmente aceito (Esquema 8) requer condições ácidas⁵¹. Um primeiro equivalente de HCl é gerado durante a formação do intermediário organopaládio A (Esquema 8). Um segundo equivalente é liberado, a partir do hidreto de paládio anterior a regeneração do PdCl_2 para um novo ciclo catalítico.

Os dois equivalentes de HCl são consumidos no ciclo redox do cobre B, entretanto, mesmo não sendo esperada nenhuma produção de HCl remanescente, algum acúmulo transiente de HCl deve ocorrer, em quantidade suficiente para catalisar a reação.



Esquema 8. Mecanismo na oxidação de Wacker.

3.4- Metodologias sintéticas na preparação de compostos espiro γ -lactônicos

Foi demonstrado que as espiro γ -lactonas são uma importante classe de substâncias devido as suas complexidades estruturais e atividades biológicas⁵⁴. Alguns exemplos possuindo estas características estruturais são: o antibiótico e antitumoral Plumericina⁵⁵ (44), o agente antitumoral Alamandina⁵⁶ (45), os norsesquiterpenoides Napalilactona³⁵ (29) e Patilactona A³⁷ (30), o Curcumanolídeo A⁵⁷ (46) e seus derivados (Figura 16). Por outro lado, as espirolactonas sintéticas como 47 e 48 (Figura 16) foram empregados como padrões para a preparação de diacilglicerois miméticos, no intuito de facilitar a ligação na proteína quinase C (PKC)⁵⁸.

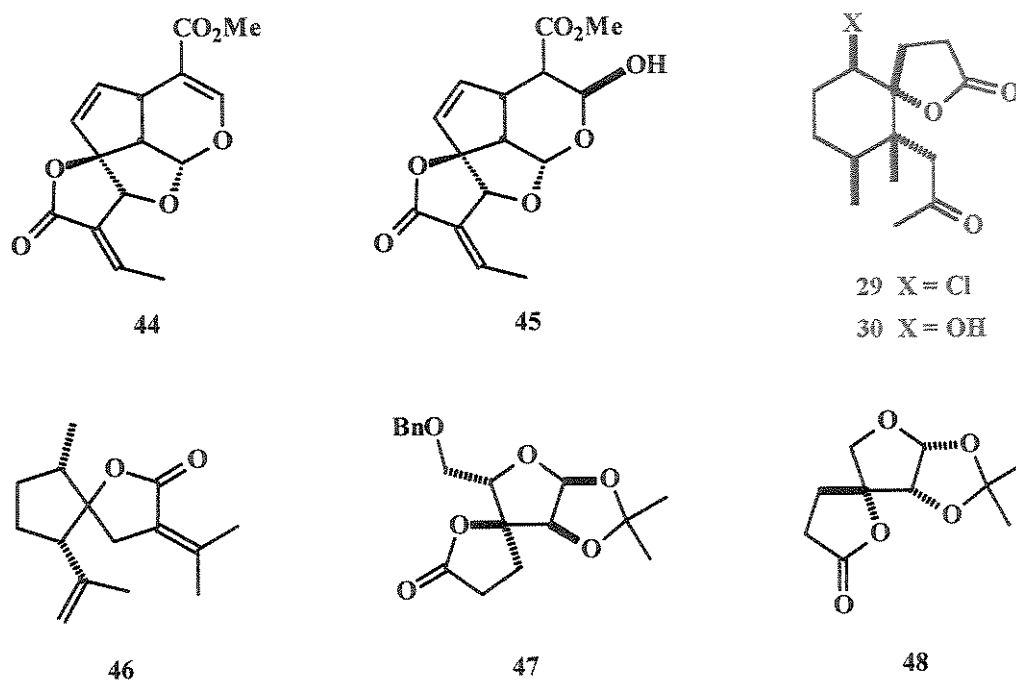


Figura 16. Alguns exemplos notáveis de compostos espirolactônicos.

⁵⁴ Taylor, S. K., Chmiel, N. H., Mann, E. E., Silver, M. E., Vyvyan, J. R., *Synthesis* **1998**, 1009.

⁵⁵ Trost, B. M., Balkovec, J. M., Mao, M. K. -T., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6755.

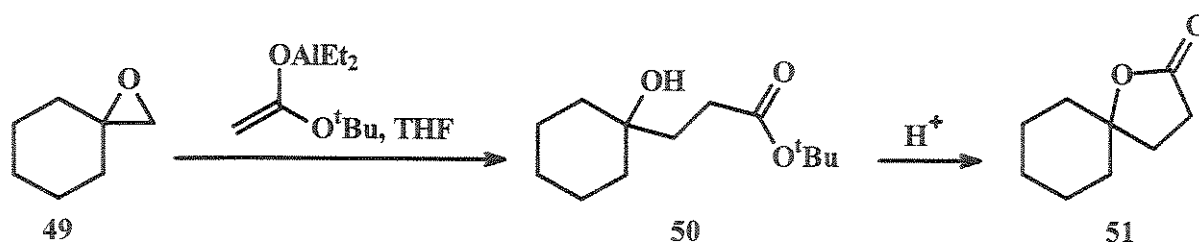
⁵⁶ Kupchan, S. M., Dessertine, A. L., Blaylock, B. T., Bryan, R. F., *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2477.

⁵⁷ Hirukawa, T., Oguchi, M., Yoshikawa, N., Kato, T., *Chem. Lett.* **1992**, 2343.

⁵⁸ Lee, J., Marquez, V. E., Lewin, N. E., Blumberg, P. M., *Synlett* **1994**, 206.

Por muitos anos, publicaram-se vários métodos de preparação das espiro δ - e γ -lactonas.

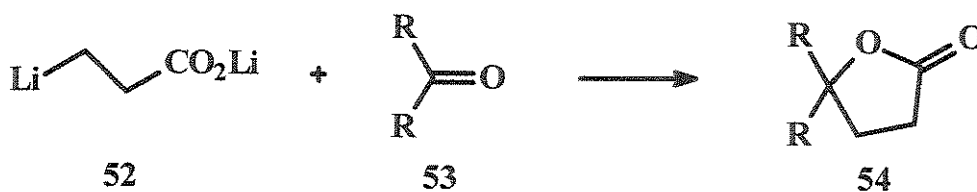
Por exemplo, Taylor e cols.⁵⁴ desenvolveram uma metodologia para acessar às espiro γ -lactonas *via* abertura de espiroepóxidos com enolatos de alumínio (Esquema 9).



Esquema 9. Espiro γ -lactonas *via* enolatos de alumínio.

A utilidade do enolato de alumínio como *via* de acesso a lactonas foi demonstrada e caracterizada como a etapa “chave” na síntese curta do ($\pm$)-rubrinolídeo⁵⁹.

Em 1978, Caine e col.⁶⁰ reportaram a síntese direta de γ -lactonas envolvendo a adição do diânion β -lítiopropionato de lítio (**52**) a um aldeído ou cetona **53**, seguido de lactonização do aduto γ -hidroxiácido (Esquema 10).

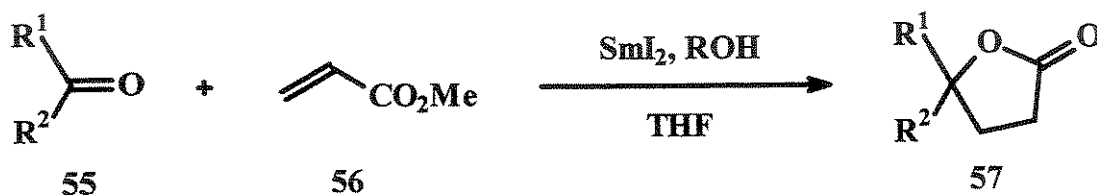


Esquema 10. Síntese de γ -lactonas pela adição do diânion de lítio em uma carbonila.

⁵⁹ Taylor, S. K., Hopkins, J. A., Spangenberg, K. A., McMillen, D. W., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5951.

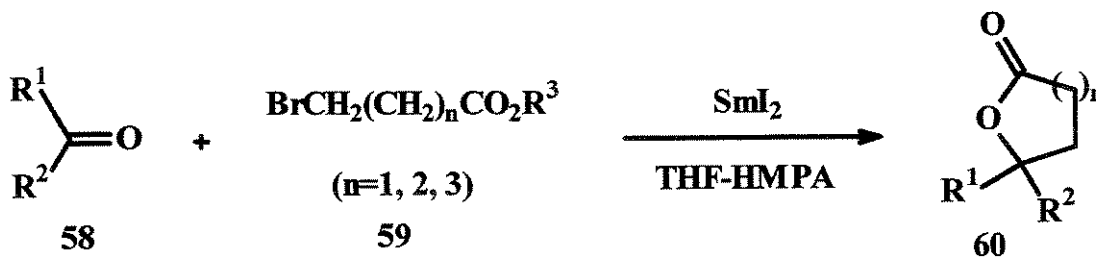
A lactonização do produto γ -hidroxiácido é feita pelo tratamento adicional com ácido *p*-toluenossulfônico (cat.) em THF.

Por outro lado, Inaga e cols.⁶¹ relataram a utilização do SmI_2 no acoplamento redutivo de compostos carbonílicos com ésteres α,β -insaturados para a obtenção de produtos γ -lactônicos (Esquema 11).



Esquema 11. Obtenção de γ -lactonas pelo uso de SmI_2 .

Adicionalmente, em outro trabalho, Inaga e cols.⁶² reportaram a síntese direta de γ -, δ - e ϵ -lactonas utilizando SmI_2 na presença de HMPA (Esquema 12).



Esquema 12. Utilização de SmI_2 e HMPA na síntese de γ -, δ - e ϵ -lactonas.

Acredita-se que o HMPA facilite a formação da espécie radical intermediária envolvida, melhor do que a espécie carbanônica, como os homoenolatos metálicos.

Em um outro protocolo, Mehta e Karra⁶³ em 1991, relataram a obtenção de γ -lactonas, com altos rendimentos.

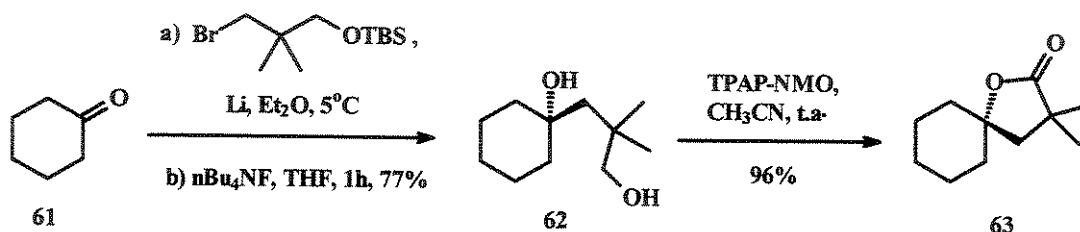
⁶⁰ Caine, D., Frobese, S., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 883.

⁶¹ Otsubo, K., Inaga, J., Yamaguchi, M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5763.

⁶² Otsubo, K., Kawamura, K., Inaga, J., Yamaguchi, M., *Chem. Lett.* **1987**, 1487.

⁶³ Mehta, G., Karra, S. R., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3215.

Esse procedimento consiste em duas etapas, a partir de um composto cetônico e adição do 3-lítio-2,2-dimetilpropil-*t*-butildimetilsililéter, seguida de desproteção do grupo TBS e posterior oxidação do diol resultante com uma quantidade catalítica de tetra-propilamônioperrotenato (TPAP) e o óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), como co-oxidante (Esquema 13).



Esquema 13. Obtenção de espiro γ -lactonas utilizando TPAP-NMO.

Por outro lado, em 1964, House e cols.⁶⁴ relataram a ciclização intramolecular de um intermediário lábil do tipo catiônico, que poderia tratar-se do iodônio ou bromônio, com um ânion carboxilato, cuja reação é conhecida como halolactonização.

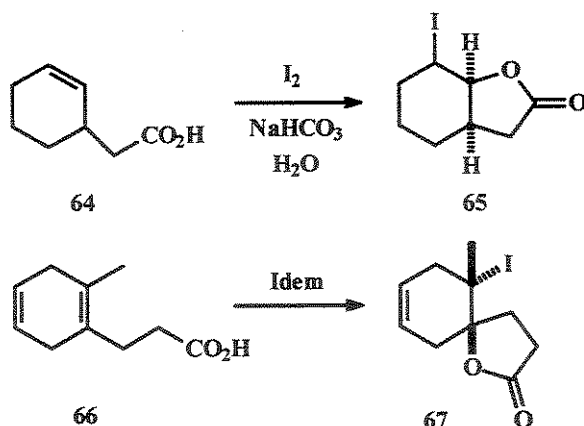
Na verdade, a conversão de ácidos carboxílicos γ,δ -insaturados em iodolactonas foi reportada pela primeira vez, por Bougault no começo do século XX⁶⁵.

Em estudos anteriores, foi demonstrada a formação preferencial de uma γ -lactona frente a uma δ -lactona, a menos que seja introduzida uma considerável tensão⁶⁵.

Por outro lado, a formação de uma iodoespirolactona (de 5 membros) é formada, preferencialmente, frente a uma lactona fundida (de 6 membros) (Esquema 14).

⁶⁴ House, H. O., Carlson, R. G., Babad, H., *J. Chem. Soc. Perkin I* **1964**, 3359.

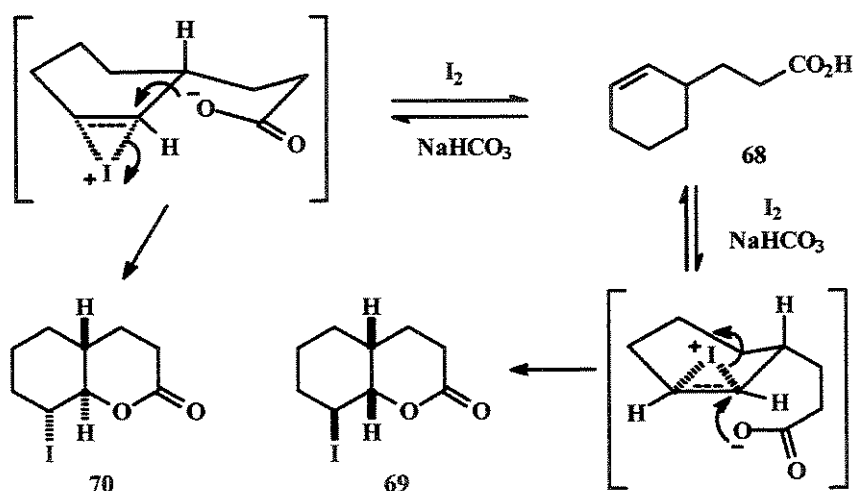
⁶⁵ (a) Revisão: Dowle, M. D., Davies, D. I., *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171. (b) Bartlett, P. A., Richardson, D. P., Myerson, J., *Tetrahedron* **1984**, 40, 2317. (c) Maier, M. E., Kandler, H., Haller, B. U., Hofmann, J. H., Fischer, H., *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 323.



Esquema 14. γ -lactonas fundidas ou não a partir de ácidos γ, δ -insaturados.

Embora, o meio aquoso seja geralmente preferido para a reação de iodolactonização são os solventes orgânicos, os necessariamente empregados para as cloro- e bromolactonizações⁶⁵.

O mecanismo geralmente aceito para a iodolactonização assume a formação de um iodônio cíclico de três membros pelo ataque eletrofílico de uma espécie de I^+ sobre a dupla ligação. O iodônio assim formado é logo aberto pelo ataque nucleofílico intramolecular do ânion carboxilato para formar o anel lactônico (Esquema 15).



Esquema 15. Mecanismo aceito na reação de Iodolactonização.

A posição de ataque sobre o halônio pelo ânion carboxilato parece ser controlada por fatores estéreo-eletrônicos. Por exemplo, em ácidos carboxílicos γ,δ -insaturados, que em princípio forneceria uma γ - ou δ -lactona, tem uma preferência para a ciclização levando-se ao primeiro caso.

Artigos recentes⁶⁶, no que diz respeito à síntese destas espirolactonas demonstram que isto ainda é uma área de pesquisa muito ativa e esforços visando estabelecer novos métodos de preparação ainda estão sendo vindos.

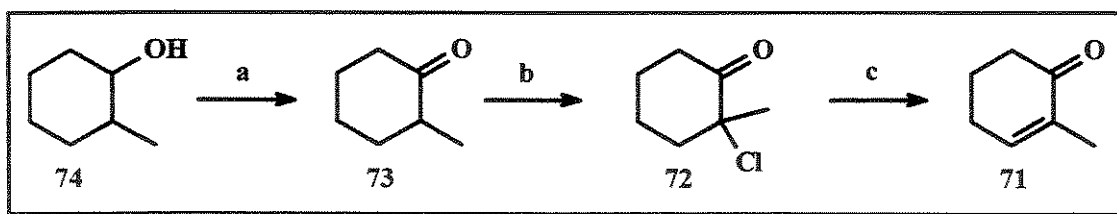
Após esse breve relato sobre metodologias sintéticas de interesse para o nosso trabalho, passamos agora a discutir os resultados obtidos.

⁶⁶ (a) Alonso, D., Font, J., Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5567. (b) Sell, M. S., Xiong, H., Rieke, R. D., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6007. (c) Rieke, R. D., Sell, M. S., Xiong, H., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5143. (d) Das, J., Choudhury, P. K., Chandrasekaran, S., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3389.

4- Resultados e Discussão

4.1- Obtenção da 2-metil-2-cicloexenona (71)

A cetona α,β -insaturada 71, necessária na etapa da dupla alquilação, pode ser facilmente obtida a partir do 2-metilcicloexanol (74), de acordo com o protocolo⁶⁷ modificado, mostrado no esquema 16.



Reagentes e condições: (a) $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ (1:1), 0°C , 99%; (b) SO_2Cl_2 , CCl_4 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 95%; (c) LiCl , Li_2CO_3 , DMF, refluxo 1,5 h, 76%.

Esquema 16. Preparação da 2-metilcicloexenona (71).

A 2-metilcicloexanona (73) é disponível comercialmente, entretanto, para esse trabalho nós a preparamos. Assim, o 2-metilcicloexanol (74) foi oxidado utilizando hipoclorito de cálcio⁶⁸ em acetonitrila e ácido acético fornecendo a cetona derivada com 99% de rendimento. A cetona 73, assim obtida foi tratada com cloreto de sulfurila em CCl_4 , fornecendo um único produto clorado 72 com 95% de rendimento. É conhecido que a reação de cloração de prótons metínicos é 15-18 vezes mais rápida que os prótons metílicos. Em geral, a ordem de substituição preferencial é: metino > metileno > metílico⁶⁹, o que explica o alto grau de regioseletividade do produto.

A cetona halogenada 72 foi submetida a uma reação de desidroalogenação⁷⁰ quando foi tratada com Li_2CO_3 e LiCl em DMF à 130°C fornecendo a cetona α,β -

⁶⁷ Warnhoff, E. W., Martin, D.G. Johnson, W. S., *Organic Syntheses*; New York, 1963, 4, 162.

⁶⁸ Nwaukwa, S. O., Keehn, P. M., *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 35.

⁶⁹ Wyman, D. P., Kaufman, P. R., *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1956.

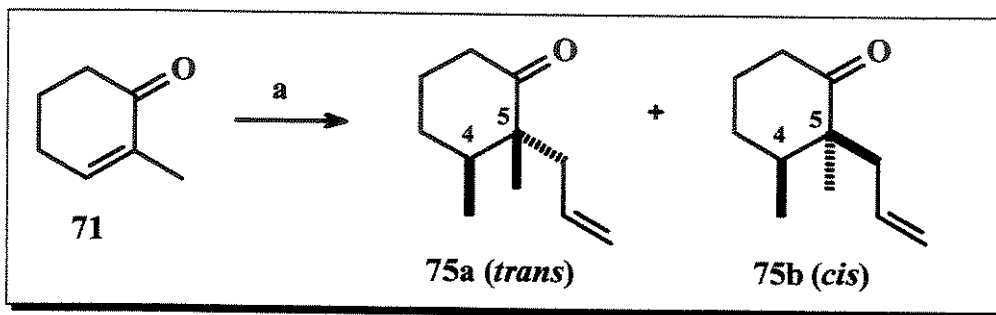
⁷⁰ Hua, D. H., Chen, Y., Sin, H. S., Maroto, M. J. Robinson, P. D., Newell, S. W., Perchellet, E. M., Ladesich, J. B., Freeman, J. A., Perchellet, J. P., Chiang, P. K., *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6888.

insaturada **71**, com 76% de rendimento. Dessa maneira foi possível preparar o material de partida **71**, em 3 etapas, com um rendimento global de 72%.

Todos os dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C e IV dos compostos **73**, **72** e **71** são concordantes com os já estabelecidos na literatura.

4.2- Obtenção da ($\pm$)-2-alil-2,3-dimetilcicloexanona (**75**)

Boeckman⁴² descreveu uma metodologia, baseada numa dupla alquilação estéreo e regioseletiva de cetonas α,β -insaturadas (*vide* capítulo 3). A utilização dessa metodologia permitiu obter diretamente a cetona alilada **75** (Esquema 17).



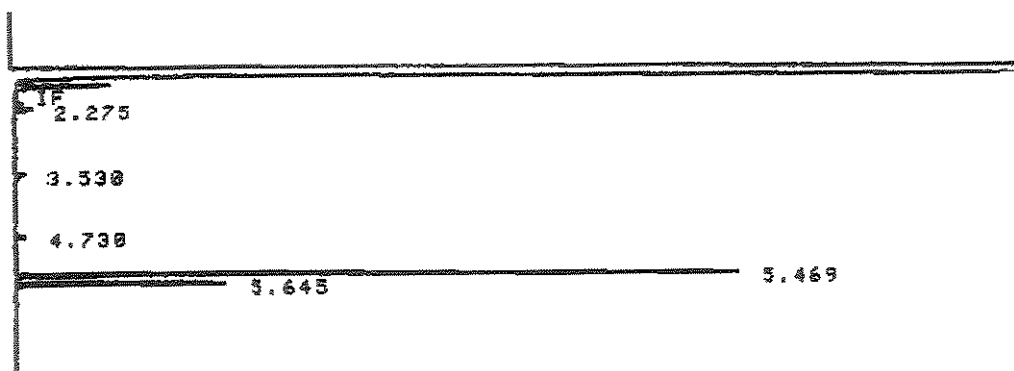
Reagentes e condições: (a) i. Me_2CuLi , Et_2O , 0°C ; ii. THF/HMPA (1:1), $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, 5h, 76%, *trans:cis* (4:1, CG).

Esquema 17. Preparação das cetonas **75a** e **75b** (método A).

Método A: O dimetilcuprato de lítio (preparado *in situ* a partir do CuI com MeLi) foi adicionado sobre a cetona α,β -insaturada **71** em Et_2O à 0°C , seguido de alquilação regioseletiva do enolato intermediário formado com brometo de alila, fornecendo uma mistura de produtos diastereoisoméricos *trans:cis*⁷¹ **75a** e **75b** (4:1, pela análise do CG, Figura 17), com 76% de rendimento.

⁷¹ A relação *trans:cis* refere-se aos substituintes metil e alil nos carbonos 4 e 5, respectivamente, da cetona **75** (numeração da Patilactona).

Boeckman relatou uma diastereosseletividade de 9:1 (*trans:cis*). Infelizmente, em nossas mãos, nunca conseguimos repetir esse resultado, mesmo fazendo-se ligeiras modificações. Outros autores também falharam na reprodução desse resultado⁷².



Condições: 100°C, 1 min; 100-150°C, 10°C/min; 150-250°C, 20°C/min.

Figura 17. Cromatograma das cetonas diastereoisoméricas **75a** e **75b**.

A separação dos diastereoisômeros não foi fácil, após a análise por CCD verificou-se que ambos possuíam valores de R_F s similares, desta maneira foram testadas várias metodologias de separação, inclusive cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Após várias tentativas, conseguiu-se a separação de algumas frações puras e outras altamente enriquecidas por cromatografia “flash” com relação sílica/substrato (50:1) e um sistema de eluição hexano/AcOEt (99:1).

A formação da cetona alilada **75a** foi confirmada pelo aparecimento de uma banda de estiramento de carbonila em 1708 cm^{-1} no espectro de IV. O espectro de RMN ^1H , revelou sinais referentes aos hidrogênios olefínicos terminais como dois multipletos; um a 5,80-5,66 ppm e outro a 5,07-5,00 ppm, integrando para um e dois hidrogênios, respectivamente, e sinais em 135,4 e 117,6 ppm, no espectro de RMN ^{13}C , ambos referentes a carbonos olefínicos, além de outros sinais compatíveis com

⁷² Haraldsson, G. G., Paquette, L. A., Springer, J. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1035.

a obtenção da cetona **75a**, os quais também são concordantes com aqueles dados descritos na literatura⁷³.

4.2.1- Alguns aspectos no controle da seletividade da cetona **75**

Baseado nos resultados descritos por Duhamel e cols.⁷⁴, podemos racionalizar a distribuição dos diastereoisômeros obtidos **75a/75b**, no tocante, ao controle da estereoquímica relativa (Figura 18).

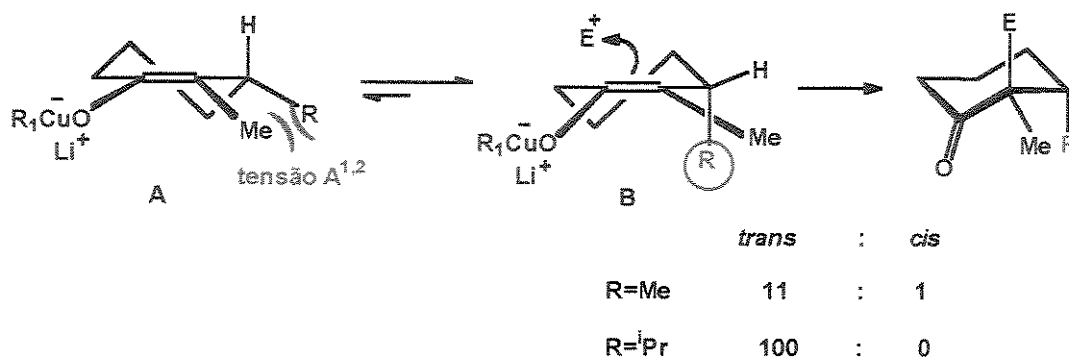


Figura 18. Esboço sobre o controle da estereoquímica de **75a** e **75b**.

Como se pode observar na figura 18, o equilíbrio entre os conformeros A e B favorece ao segundo, pois o enolato A apresenta tensão alílica do tipo 1,2 entre as metilas, tornando-o instável, conseqüentemente, desfavorecendo a entrada do eletrófilo *via* este conformero.

Entretanto, no enolato B, essa tensão é aliviada pela posição *pseudo-axial* de uma das metilas, favorecendo a entrada do eletrófilo pela face menos impedida da dupla ligação nesse conformero. Essas considerações explicam a obtenção preferencial do diastereoisômero *trans* **75a** em um 80%, por sua vez, a formação do isômero *cis* **75b** num 20% restante se deve, provavelmente, a entrada do eletrófilo pela lado oposto, já que nesse caso, a metila não é suficientemente volumoso para impedir a entrada do eletrófilo por essa fase (Esquema 17).

⁷³ Srikrishna, A., Reddy, J., Nagaraju, S., Settigeri, A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 42, 7841.

⁷⁴ Duhamel, P., Dujardim, G., Hennequin, L., Poirier, J. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 387.

A estereoquímica relativa dos substituintes nas posições 4 e 5 (numeração da patilactona) da cetona majoritária **75a** foi confirmada de forma inequívoca, baseada na análise comparativa dos espectros de RMN ^1H (experimentos de NOE) dos diastereoisômeros **75a** e **75b**, respectivamente, associada aos dados espectrais de **75a**, que são concordantes com aqueles descritos na literatura⁷⁴.

Os espectros feitos em CDCl_3 não foram satisfatórios, pois os deslocamentos químicos passíveis de serem irradiados se encontram muito próximos, impossibilitando desta maneira qualquer tentativa de irradiação seletiva.

Devido a esse fato, trocou-se o CDCl_3 pelo benzeno- d_6 . Os sinais referentes às metilas nos dois diastereoisômeros sofreram um deslocamento nesse solvente, suficiente para facilitar desta vez, a irradiação seletiva dos mesmos (Figura 20).

A irradiação no duplo dubleto centrado em 0,65 ppm, sinal referente à metila na posição 4 de **75a** provocou um efeito NOE de 0,56 e 0,31%, em relação à metila e aos hidrogênios alílicos diastereotópicos na posição 5, respectivamente (Fig. 19).

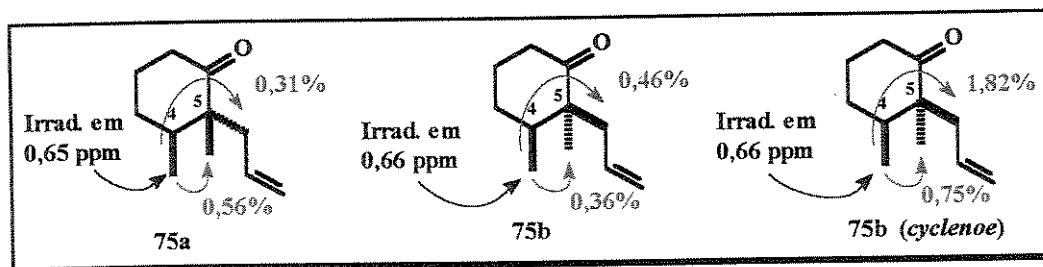


Figura 19. Experimentos de NOESY 1D e CYCLENONE com as cetonas **75a** e **75b**.

Por sua vez, quando se irradiou o sinal referente a essa mesma metila no isômero **75b** em 0,66 ppm provocou um efeito NOE inverso de 0,36 e 0,46%, referente aos mesmos substituintes na posição 5, respectivamente.

Por outro lado, em um experimento de *cyclenoe* feito com o isômero **75b**, a irradiação em 0,66 ppm, sinal referente à metila no C₄, provocou um efeito NOE de 0,75 e 1,82%, em relação à metila e aos hidrogênios alílicos diastereotópicos no C₅, respectivamente (Figura 19).

A realização do experimento de *cyclenoe*, no isômero **75a** viu-se impossibilitada, pois o deslocamento dos sinais entre as metilas, não foi suficientemente afastado para irradiar seletivamente um desses sinais (Figura 20). A comparação dos efeitos NOE, com ambos diastereoisômeros sugerem, que no isômero **75a**, os substituintes metil e alil nas posições 4 e 5, respectivamente, estão numa relação *trans*, por sua vez, no isômero **75b**, esses substituintes se encontram do mesmo lado, em *cis*.

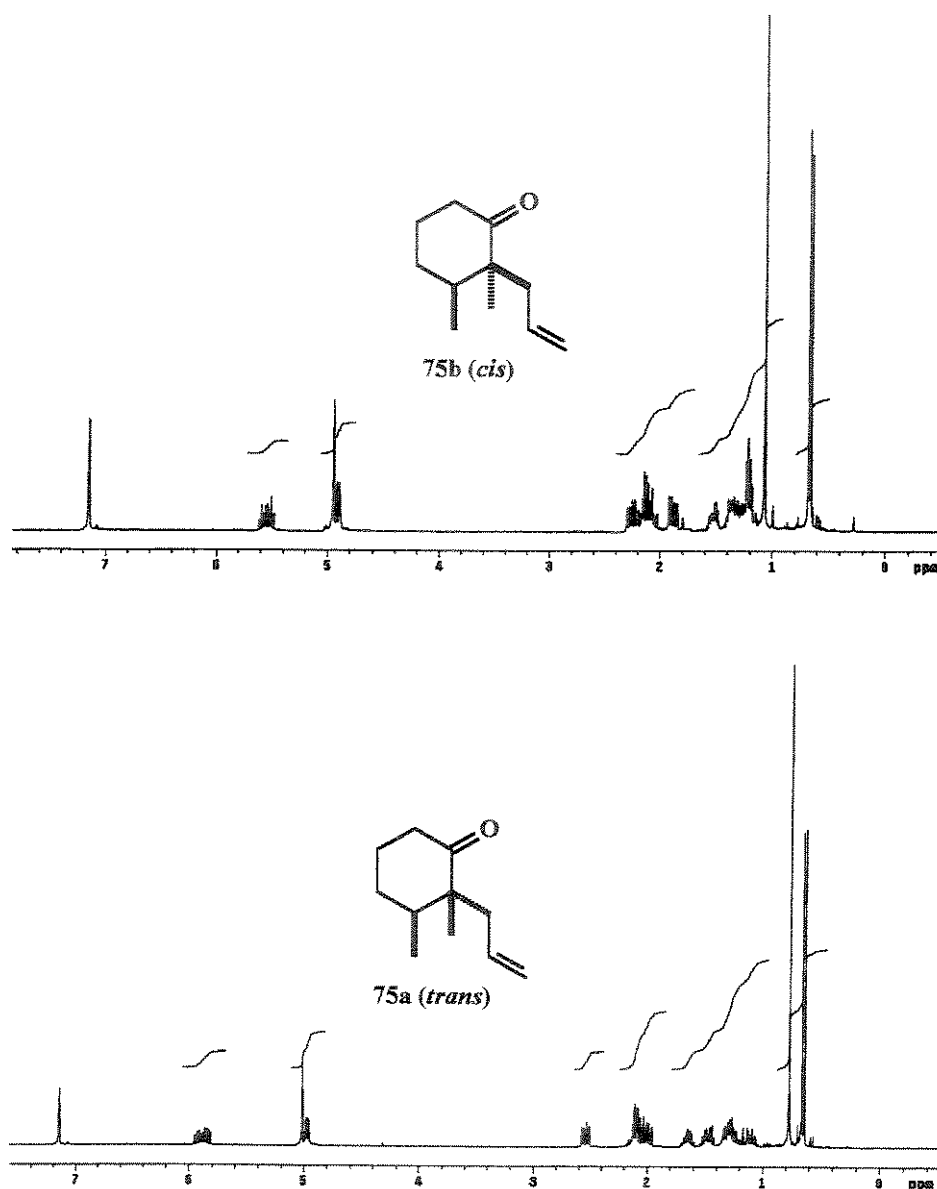
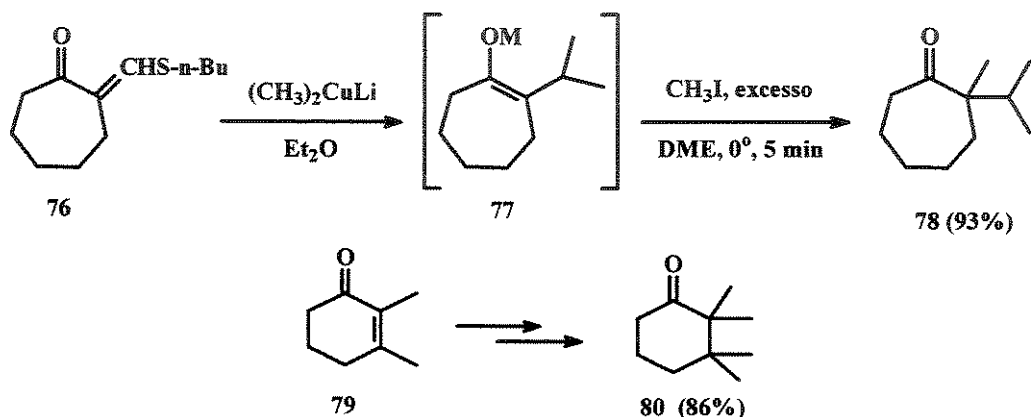


Figura 20. Espectros de RMN ¹H (300 MHz, benzeno-*d*₆) de **75a** e **75b**.

4.2.2- Alternativa na preparação da cetona 75

Método B: Os enolatos cuprato de lítio formados na adição conjugada de reagentes organocuprato de lítio à cetonas α,β -insaturadas, em alguns casos, não são reativos em éter, porém eles se tornam altamente reativos em 1,2-dimetoxietano (DME)⁷⁵. Por exemplo, o tempo de meia vida na metilação do enolato **77**, produzido na adição 1,4 sobre a 2-butil-tiometilenocetona (**76**) (Esquema 18) foi reduzido de 3-5 h à temperatura ambiente em éter, para $\ll$ 30 segundos à 0 °C em DME, uma diferença de reatividade de aproximadamente $(10^5)^{76}$.



Esquema 18. Obtenção de produtos de adição 1,4 utilizando DME.

É importante ressaltar, que nem misturas de DME/ Et_2O em proporções de 3:1 e 1:1 foram tão eficientes como em DME puro para aumentar a velocidade de reação do enolato **77** (Esquema 18). Conseqüentemente, é recomendável a remoção de todo o éter, antes da adição do DME.

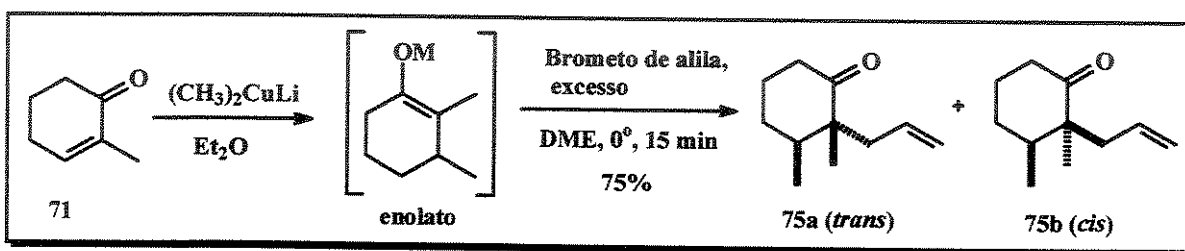
Por outro lado, a mistura THF/HMPA tem efeitos comparáveis para acelerar a velocidade da reação, porém ligeiramente menores do que com DME puro.

⁷⁵ Coats, R. M., Sandefur, L. O., *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 277.

⁷⁶ Zook, H. D., Russo, T. J., Ferrand, E. F., Stolz, D. S., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2222.

Baseado nessas informações fez-se as respectivas modificações. Assim, o dimetilcuprato de lítio preparado *in situ* foi adicionado sobre a cetona α,β -insaturada 71 dissolvida em éter, após 1 h em agitação, o éter foi substituído pelo DME, seguida de adição do brometo de alila, fornecendo uma mistura de produtos diastereoisomericos *trans:cis* 75a e 75b (4:1, segundo a análise do CG), com 75% (Esquema 19).

[Aviso: Deve evitar secar-se totalmente o éter, pois é bem conhecido na literatura, que alguns compostos do tipo RCu , quando secos explodem facilmente]⁷⁷.



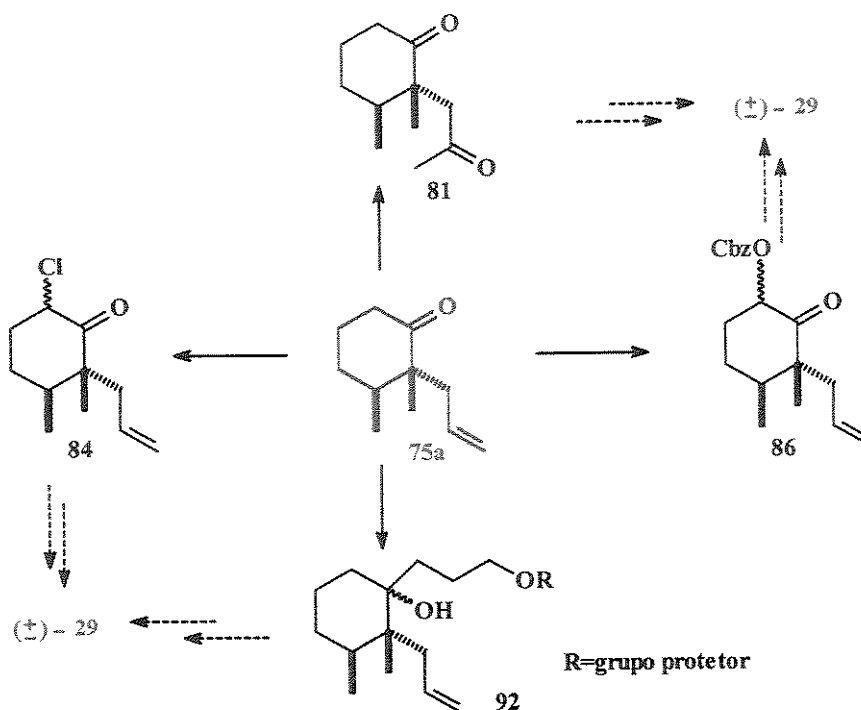
Esquema 19. Otimização na obtenção das cetonas 75a e 75b.

Vantagens da metodologia na obtenção da cetona 75 em relação ao método A

- (a) O tempo de reação diminuiu de 5 h para 15 min.
- (b) O rendimento da reação foi praticamente o mesmo, 75% (76%, método A).
- (c) Dispensou-se o uso dos co-solventes THF/HMPA, o que em termos de custo redunda numa melhora substancial. Por outro lado, há relatos na literatura de que o HMPA é um solvente altamente cancerígeno.
- (d) Em contrapartida, não se observou aumento na diastereosseletividade, fornecendo sempre produtos em mistura *trans/cis* (4:1, pela análise de CG) e alguns subprodutos de polialquilação.

⁷⁷ Posner, G. H., *Org. React.* **1972**, *19*, 1.

4.3- Alternativas testadas nos ensaios de síntese da Napalilactona (29) e Patilactona (30), a partir da cetona 75a

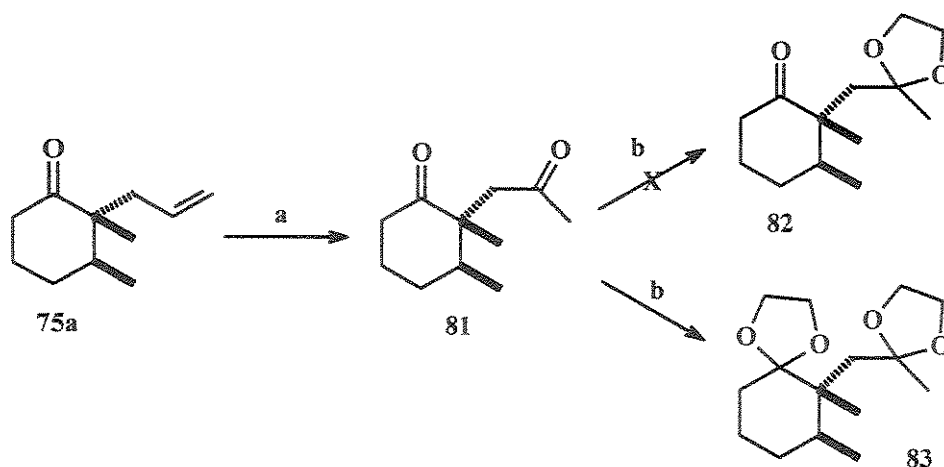


Esquema 20. Alternativas testadas a partir da cetona 75a.

Com a cetona 75a, como único distereoisômero na mão abriu-se um leque enorme de possibilidades na tentativa de sintetizar os compostos 29 e 30. Nesse sentido procuramos rotas que nos permitissem dar continuidade ao trabalho, visando sempre controlar a estereoquímica relativa dos outros dois centros presentes em 29. O esquema 20 resume em parte, o trabalho feito, a partir de 75a. A seguir descreve-se essa seqüência de etapas.

4.3.1- Preparação da dicetona 81

Uma primeira tentativa para continuar com o nosso trabalho foi baseada na preparação da dicetona 81 (Esquema 21). O objetivo dessa etapa seria avaliar a diastereosseletividade que seria obtida, após a proteção seletiva de uma carbonila numa reação de adição de um reagente organometálico na carbonila do anel.



Reagentes e condições: (a) PdCl_2 , CuCl , O_2 , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 24 h, 67%; (b) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, TsOH (cat.), tol. , refluxo.

Esquema 21. Obtenção de **81** e tentativa de proteção seletiva de uma das carbonilas.

Numa etapa posterior, a carbonila exocíclica formada seria protegida seletivamente frente a carbonila endocíclica do anel. Posteriormente, a carbonila endocíclica seria utilizada na construção do anel espirolactônico.

A oxidação da dupla carbono-carbono é possível em uma única etapa, levando vantagem de um procedimento conhecido como oxidação de Wacker⁵¹, discutida no capítulo 3.

Assim, tomando posse dessa ferramenta sintética, a cetona **75a** foi submetida a oxidação de Wacker fornecendo a dicetona **81**, com 67% de rendimento. O espectro de RMN ^1H (Figura 21) é compatível com o produto obtido.

Entretanto, todas as tentativas de se proteger seletivamente a carbonila exocíclica que levaria a **82** foram infrutíferas, fornecendo sempre o produto dicetálico **83** (Esquema 21), mesmo mudando o diol, para outros mais volumosos, como o 2,2-dimetil-1,3-propanodiol.

A obtenção do produto diprotetido **83** foi confirmada pelo desaparecimento da absorção em 1706 cm^{-1} no espectro de IV e ao desaparecimento dos sinais em 214,7 e 207,2 ppm, no espectro de RMN ^{13}C (Figura 22), referentes aos carbonos

carbonílicos em **81**. Frente a esses resultados decidimos considerar a etapa de oxidação da porção alílica para as etapas finais da síntese.

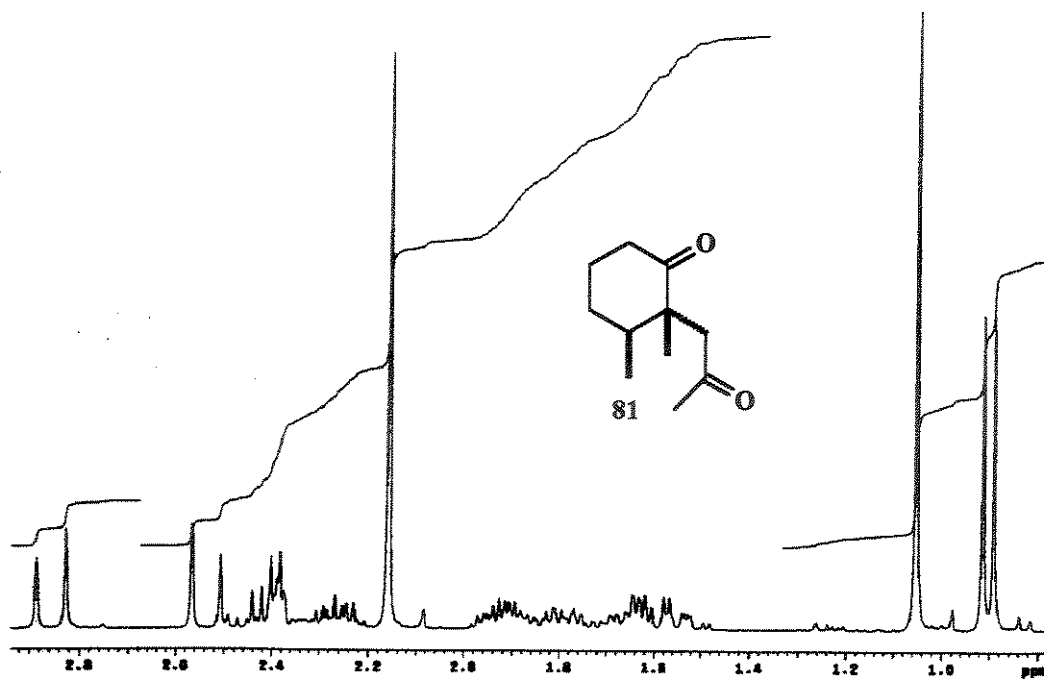


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **81**.

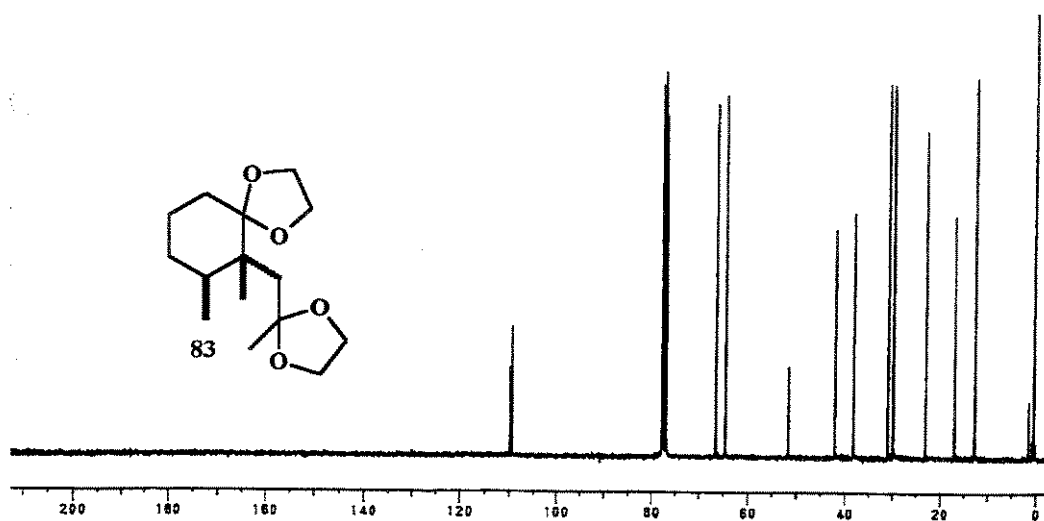
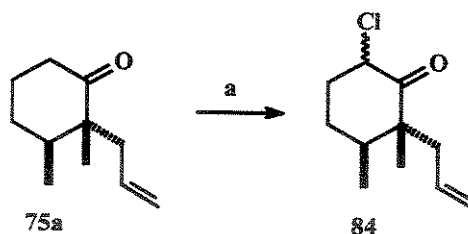


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **83**.

4.3.2- Preparação da cetona monoclorada 84

Uma outra possibilidade para dar continuidade ao nosso trabalho seria de incorporar o átomo de cloro na cetona **75a**, via uma reação de cloração de um enolato⁷⁸. Infelizmente, essa reação conduziu a uma mistura diastereoisomérica de cetonas cloradas α e β orientadas, numa distribuição de produtos de (1:1, pela análise de CG), (Esquema 22).



Reagentes e condições: (a) LDA, THF, $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, -78°C , ($\alpha:\beta$, 1:1, CG), 68%.

Esquema 22. Obtenção da cetona monoclorada **84**.

A formação do produto foi confirmada pelo seu espectro de RMN ^1H , onde se observa um sinal multipletto em 4,72 ppm integrando para um hidrogênio, cujo carbono está ligada ao cloro e sinais duplicados referentes aos dois diastereoisômeros, consistentes com a formação do produto clorado **84a/b** (Fig. 23).

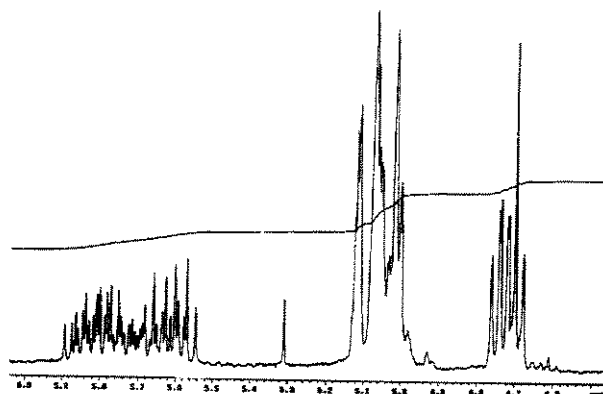


Figura 23. Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **84a/b**.

⁷⁸ Dennis, H. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7771.

Todas as tentativas de isomerização para o produto mais estável, deixando o cloro na posição axial falharam. As várias tentativas de separação desses diastereoisômeros, também foram infrutíferas, o que nos levou a abandonar essa rota.

4.3.3- Preparação do composto 86

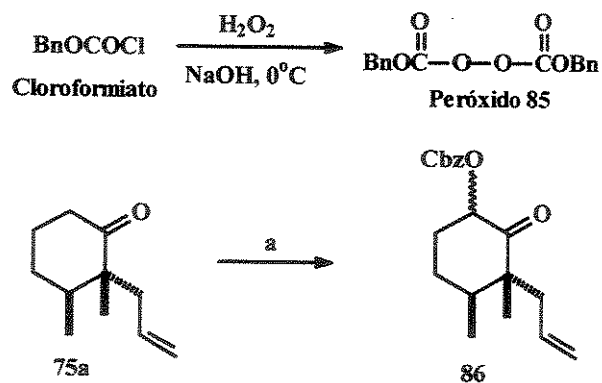
A presença de um grupamento hidroxila α carbonila no carbono 1 de **75a** (numeração da Patilactona) poderia conduzir posteriormente ao composto natural **30**. Esta rota pareceu também, uma alternativa interessante para ser explorada nesta etapa do trabalho.

Uma das formas de funcionalizar a posição α carbonila pode ser através de uma reação de oxidação de um enolato.

É conhecida na literatura⁷⁹ a utilização do peróxido dicarbonato de dibenzila (**85**) como agente oxidante, que pode ser preparado facilmente, a partir do cloroformiato de dibenzila, pelo tratamento com peróxido de hidrogênio sob condições básicas (Esquema 23). Com este reagente assim obtido, realizou-se a oxidação de **75a** (Esquema 23), mas desafortunadamente não se conseguiu boa seletividade, pois a reação forneceu uma mistura de produtos oxidados α e β orientados (2,5:1) de difícil separação, além de se obter um baixo rendimento. A relação diastereoisomérica foi avaliada por RMN ¹³C.

A análise do espectro de RMN ¹H de **86a/b** (Figura 24), revelou sinais na região de hidrogênios aromáticos em torno de 7,4 ppm como um multipeto, integrando para 5 hidrogênios, um duplo dubleto, centrado em 5,32 ppm ($J = 10$ e 5 Hz) referente ao hidrogênio α -carbonila e o aparecimento de outros sinais duplicados referentes aos dois diastereoisômeros, consistentes com a formação do produto oxidado **86a/b**.

⁷⁹ Gore, M.P., Vederas, J. C., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3700.



Reagentes e condições: (a) i. LHMDs, -78°C , ii. $(\text{BnOCOO})_2$ (**85**), ($\alpha:\beta$, 2,5:1), 30%.

Esquema 23. Oxidação α -carbonila da cetona **75a** com o peróxido **85**.

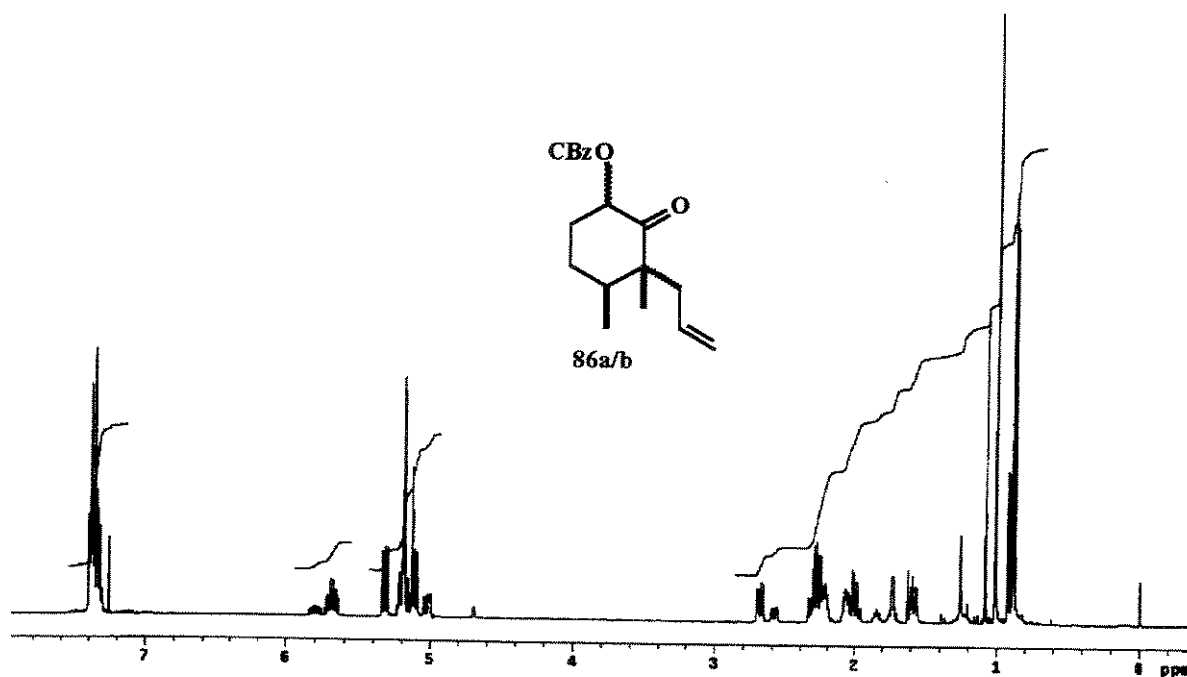


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **86a/b**.

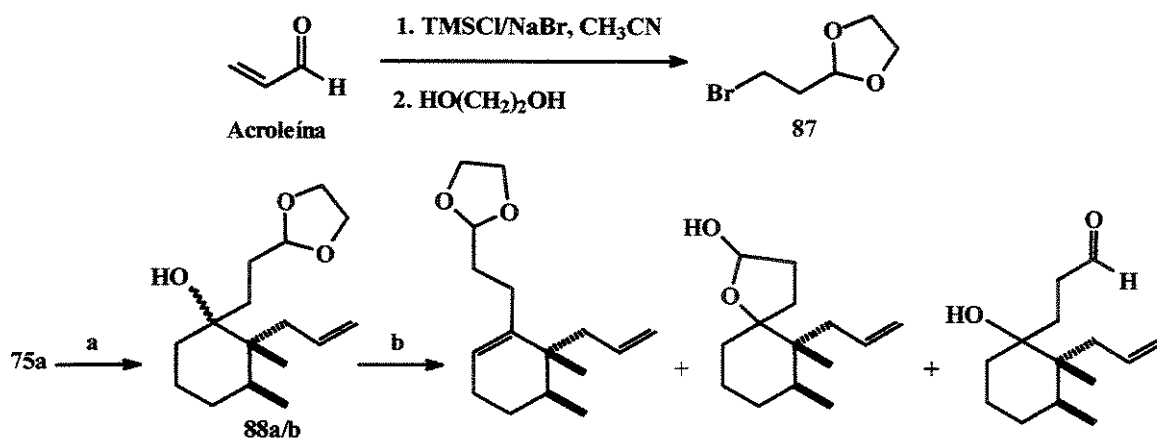
Todas as tentativas de separação desses diastereoisômeros, também foram infrutíferas, o que nos forçou a procurar outras alternativas.

Devido às dificuldades encontradas até aqui, com a funcionalização do anel de **75a** optou-se por outros caminhos alternativos que nos permitissem continuar com a nossa síntese. Assim, resolvemos inverter a ordem e passamos a estudar a preparação do sistema espirolactona. Iniciamos essa parte do trabalho investigando as reações de adição 1,2 a carbonila de **75a**, utilizando-se vários reagentes organometálicos, que continham um resíduo de três unidades de carbono devidamente funcionalizado, necessária à formação da lactona espiro.

4.3.4- Preparação do álcool terciário **92**

Baseado na discussão feita no capítulo 3 sobre compostos organometálicos utilizados na adição 1,2 a compostos carbonílicos lançamos mão de alguns desses reagentes.

Por exemplo, Larson e Klesse⁸⁰ utilizaram o Grignard a partir do 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (**87**), como o agente nucleofílico, numa reação de adição a carbonila. Assim, o brometo **87** preparado a partir da acroleína (Esquema 24) foi utilizado como nucleófilo numa reação sobre **75a**.



Reagentes e condições: (a) **87**, *t*-BuLi, THF, -78°C, 32%; (b) TsOH (cat.), tol. refluxo.

Esquema 24. Obtenção dos álcoois **88a/b**.

⁸⁰ Larson, G. L., Klesse, R., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3627.

As várias tentativas de adição do Grignard a partir do brometo **87**, sobre a cetona **75a**, não foram bem sucedidas, mesmo fazendo-se ligeiras modificações nos parâmetros referentes à temperatura e excesso do nucleófilo. Acredita-se que isso se deva a problemas de enolização da cetona **75a**, já que após o trabalho de “work-up” recuperava-se em parte, o material de partida. Alternativas com organocério não foram testadas.

Frente a esses resultados lançamos mão de reagentes organolítio, derivado do brometo **87** (gerado *in situ* pelo tratamento com *t*-BuLi) e adicionamos à carbonila de **75a** fornecendo desta vez, uma mistura dos álcoois terciários **88a/b**, separáveis por cromatografia “flash” (Esquema 24).

Os espectros de RMN ^1H dos álcoois isoméricos **88a** e **88b** separados revelaram sinais multipletos centrados em torno de 3,90 e 3,78 ppm, integrando para 4 hidrogênios, relativos aos hidrogênios da porção acetal e outros sinais compatíveis com o álcool, confirmando desta forma a sua obtenção (Figura 25).

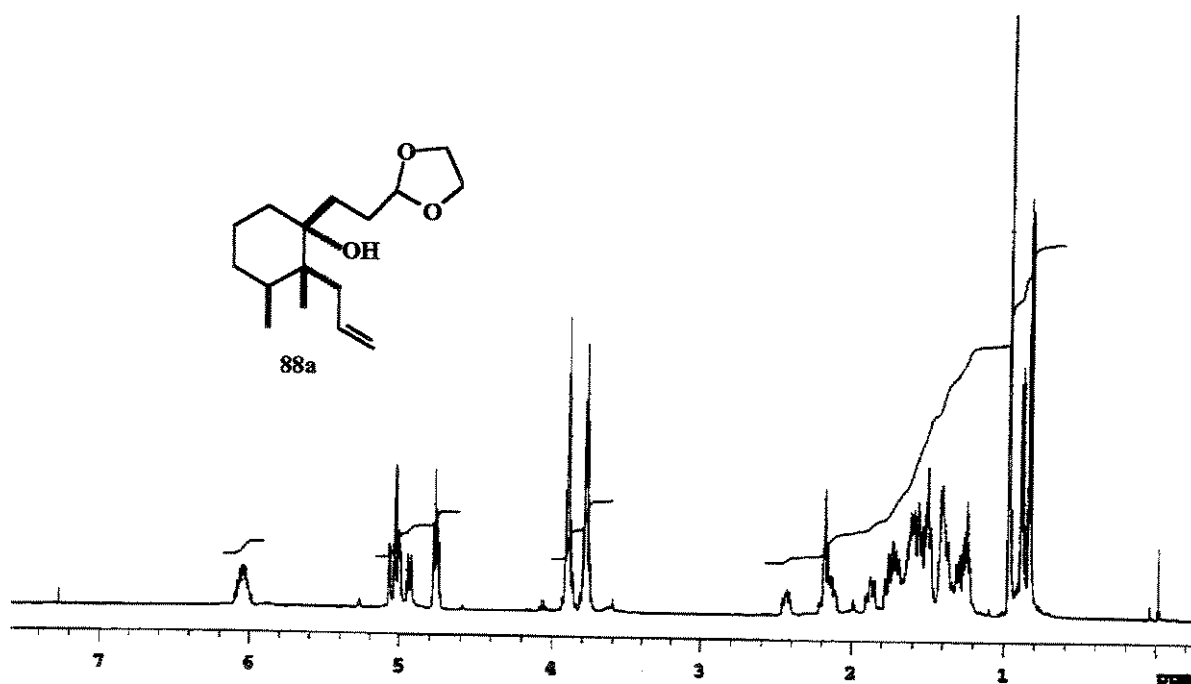


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) de **88a**.

A etapa seguinte seria a desidratação dos álcoois terciários, segundo a nossa estratégia sintética para a obtenção de um alceno endocíclico (*vide* retrossíntese, Esquema 3, p. 23).

Entretanto, toda tentativa de desidratação regioseletiva dos álcoois terciários **88a/b** combinados, em meio ácido, conduziu a uma mistura de produtos de difícil separação. Suspeita-se que esses produtos sejam, como aqueles mostrados no esquema 24, rota b, sugerida pelas características de alguns sinais no espectro de RMN ^1H da mistura. Acredita-se, que isso esteja relacionado a problemas de labilidade do grupo protetor acetálico do brometo **87**.

Na tentativa de contornar esse problema trocou-se o brometo **87**, por outros mais resistentes.

Stowell⁸¹, em 1976, relatou, que brometos desse tipo contendo um anel dioxano (acetal de 6 membros) possuíam uma maior estabilidade em relação à anéis dioxolanos permitindo desta maneira, a preparação dos seus respectivos Grignard, em altos rendimentos refluxando-os em THF.

Em um outro experimento, esse pesquisador evidenciou que o acetal possuindo um anel de 6 membros, aparentemente tem uma maior estabilidade no equilíbrio, em relação àqueles de 5 membros, já que, após ebulição desse acetal em meio ácido, ele obteve, apenas hidrólise parcial do acetal, fornecendo somente traços do aldeído respectivo.

Baseado nesses fatos acreditamos, que o brometo possuindo o anel dioxano, também seria mais estável em meio ácido, na etapa de desidratação regioseletiva dos álcoois **88a/b** em refluxo.

Entretanto, a extrapolação dessa metodologia com suas respectivas modificações, para o nosso caso levaram a resultados similares, ou seja, uma extensa desproteção.

⁸¹ Stowell, J. C., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 560.

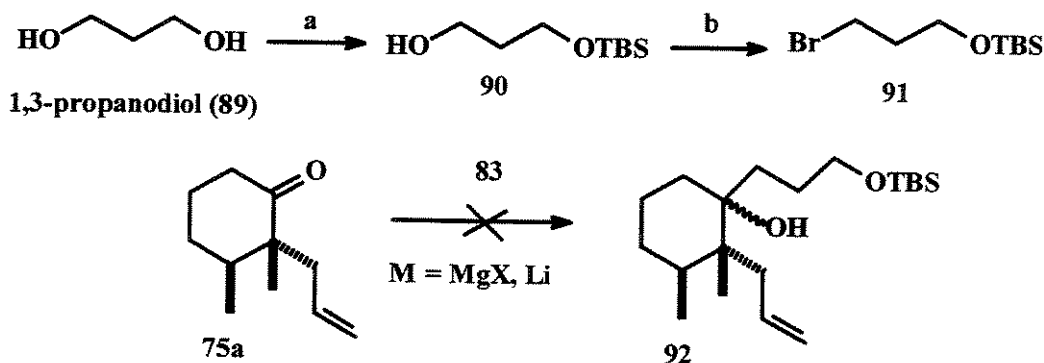
Uma pesquisa bibliográfica mais cuidadosa nos levou aos trabalhos de McDougal e cols.⁸², que descreveram um procedimento simples para a monosililação com TBSCl de alguns dióis simétricos primários.

O método baseia-se na insolubilidade do alcóxido em THF formado, pela ação de um equivalente de hidreto de sódio sobre o álcool. Tratamento posterior do alcóxido com o agente sililante fornece o diol monoprottegido.

Aproveitando-se essa metodologia protegemos seletivamente o 1,3-propanodiol (**89**) com TBSCl fornecendo o álcool monosililado **90** (Esquema 25).

A obtenção do seu brometo foi fácil, através da substituição da hidroxila pelo átomo de bromo, de acordo com o procedimento descrito por Nakanishi e cols.⁸³ obtendo-se o brometo **91**, em duas etapas, com rendimento global de 76% (Esquema 25).

De posse do brometo sililado **91** e após geração do seu Grignard fez-se várias tentativas para adicioná-lo à carbonila da cetona **75a** (Esquema 25), também desta vez, não se conseguiu o objetivo proposto, mesmo fazendo-se ligeiras modificações no que diz respeito à temperatura e excesso do Grignard, além de não se recuperar a cetona de partida.



Reagentes e condições: (a) NaH, THF, 0°C, TBSCl, 91%; (b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 83%.

Esquema 25. Obtenção do brometo **91** e tentativa de preparar o álcool **92**.

⁸² McDougal, P. G., Rico, J. G., Oh, Y. I., Condon, B. D., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388.

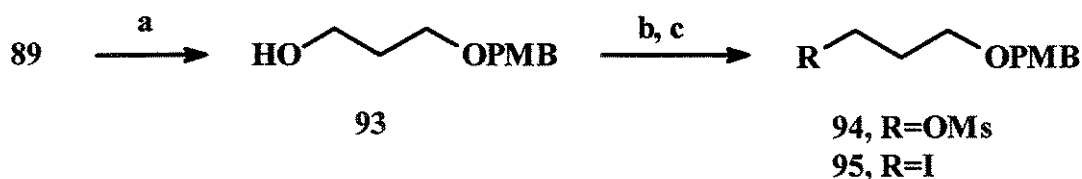
⁸³ Hayashi, H., Nakanishi, K., Brandon, C. Marmur, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8749.

Nesse estágio, resolvemos trocar o reagente de magnésio pelo de lítio (gerado *in situ* a partir do mesmo brometo sililado **91**, tratado com *t*-BuLi). Vários esforços no mesmo sentido foram realizados, utilizando até ultra-som, porém conseguimos obter somente produtos de rearranjo intramolecular do organolítio, segundo a análise dos espectros de RMN ^1H dos produtos, além de se perder toda a cetona de partida.

Acreditamos que esses resultados insatisfatórios, também se devam à labilidade do protetor sililado frente a esses organometálicos. Mais uma vez nos vimos obrigados a trocar esse brometo por um, que possua um grupo de proteção mais resistente do que o TBS.

Em 1998, Forsyth e cols.⁸⁴, trabalhando na síntese do ácido akadáico, utilizaram um brometo obtido a partir do 1,3-propanodiol, sendo que uma das hidroxilas foi protegida com um grupo altamente resistente, o *p*-metoxibenzil (PMB). Baseado nessa metodologia preparou-se facilmente, o iodeto **95**, em três etapas, com um rendimento global de 82% (Esquema 26).

Assim, o tratamento do 1,3-propanodiol (**89**) com hidreto de sódio em THF à 0 °C, seguida de adição do cloreto *p*-metoxibenzila (PMBCl) e uma quantidade catalítica de *n*-Bu₄NI, forneceu sem problemas o álcool éter-PMB **93** (Esquema 26).



Reagentes e condições: (a) NaH, *n*-Bu₄NI, PMBCl, THF, 0°C → t.a., 24h, 84%; (b) Et₃N, DMAP cat., MsCl, CH₂Cl₂, 0°C → t.a, 2h, 100%; (c) NaI, acetona, refluxo, 6h, 98%.

Esquema 26. Obtenção do iodeto **95**.

⁸⁴ Urbanek, R. A., Sabes, S. F., Forsyth, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2523.

O aparecimento de sinais na região de hidrogênios e carbonos aromáticos nos espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ confirmaram a presença do grupo PMB no diol, por sua vez, a permanência de uma banda de estiramento de hidroxila em 3412 cm^{-1} no espectro de IV foram compatíveis com a formação do diol monoprotetido **93**.

A preparação do iodeto **95** foi feita em duas etapas, primeiro pela mesilação do álcool **93**, seguida da substituição da hidroxila pelo átomo de iodo.

Tratamento do álcool monoprotetido **93**, em CH_2Cl_2 à $0\text{ }^\circ\text{C}$ com Et_3N , seguida de adição de cloreto de mesila (MsCl) e uma quantidade catalítica de DMAP levou ao álcool mesilado⁸⁵ **94**. Este álcool mesilado foi então refluxado com NaI por um período de 6 h em acetona⁸⁶ fornecendo o iodeto **95**, com 98% de rendimento para as duas etapas.

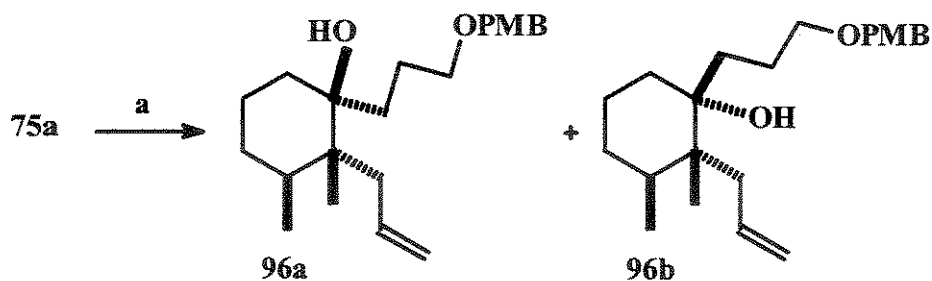
Os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos aromáticos nos espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ confirmaram a permanência do grupo PMB. O desaparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV confirmou a formação do iodeto **95**.

Com o iodeto éter-PMB **95**, assim preparado gerou-se seu organolítio correspondente (gerado *in situ* pela adição de uma solução etérea de *t*-BuLi), e a seguir, esse foi adicionado sobre a cetona **75a**.

Para nossa satisfação, desta vez obteve-se os respectivos álcoois, como uma mistura de produtos diastereoisoméricos **96a/b**, que foram cuidadosamente separados por cromatografia de coluna “flash” com 36% de rendimento (Esquema 27).

O aparecimento de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN ^1H (dois dubletos centrados em 7,26 e 6,88 ppm, $J = 8,8\text{ Hz}$), um sinal de carbono carbinólico quaternário no espectro de RMN ^{13}C em 77,3 ppm e o aparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV em 3459 cm^{-1} , evidenciaram a obtenção do álcool terciário polar **96b** (Esquema 27).

⁸⁵ Lin, Ch. -Ch., Shimazaki, M., Heck, M. P., Aoki, Sh., Wang, R., Kimura, T., Ritzen, H., Takayama, Sh., Wu, Sh. H., Weitz-Schmidt, G., Wong, Ch., -H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826.



Reagentes e condições: (a) **95**, *t*-BuLi, Et₂O, -78°C, 30 min, (1,3:1,0, CG), 36%.

Esquema 27. Obtenção dos álcoois terciários **96a** e **96b**.

Outros sinais importantes deste isômero podem ser conferidos na tabela 2, os quais são condizentes com a estrutura de **96b**.

Tabela 2. Sinais no espectro de RMN ¹H, condizentes com o álcool polar **96b**.

	¹ H	δ ppm
	7	2,24-2,11(<i>m</i>)
	8	6,10 (<i>ddt</i> , <i>J</i> =17, 12 e 5 Hz)
	9a	5,07 (<i>ddt</i> , <i>J</i> =17, 1,6, 2,2 Hz)
	9b	5,02 (<i>ddt</i> , <i>J</i> =10, 1,8, 1,8 Hz)
	12	3,49-3,45 (<i>m</i>)
	13	4,44 (<i>s</i>)
	15	7,26 (<i>d</i> , <i>J</i> =8,8 Hz)
	16	6,88 (<i>d</i> , <i>J</i> =8,8 Hz)
	18	6,88 (<i>d</i> , <i>J</i> =8,8 Hz)
	19	7,26 (<i>d</i> , <i>J</i> =8,8 Hz)
	CH ₃ -20	1,0 (<i>s</i>)
	CH ₃ -21	0,84 (<i>d</i> , <i>J</i> =6,6 Hz)
	OCH ₃	3,80 (<i>s</i>)

4.3.4.1- Otimização na adição do organolítio gerado a partir do iodeto **95** na cetona **75a**

Em função do baixo rendimento obtido na formação dos álcoois **96a/b** (somente 36%, *vide* esquema 27), resolvemos procurar alternativas para melhorar

⁸⁶ Chen, C.-Y., Reamer, R. A., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 293.

esse modesto rendimento na homologação do organolítio a partir do iodeto **95** contendo as três unidades de carbono sobre a cetona **75a**.

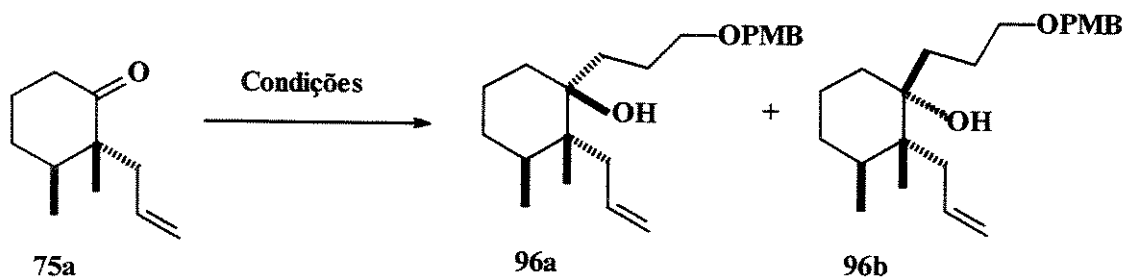
Nesse sentido foram feitos vários esforços.

Uma possibilidade seria lançar mão do protocolo de Dimitrov e cols.⁵⁰ (*vide* capítulo 3). Eles utilizaram vários reagentes organometálicos *via* pré-complexação com CeCl_3 em cetonas estericamente impedidas como a (+)-Cânfora (**39**) e a (-)-Fenchona (**41**) (Esquema 7, p. 34), levando aos álcoois terciários respectivos, em rendimentos quantitativos.

Aproveitando essa metodologia tentamos extrapolar para o nosso caso, porém esses esforços não foram bem sucedidos, devido como parece em princípio, a problemas relacionados com a secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ou à manipulação do mesmo.

No momento de incertezas voltou-se a utilizar o mesmo organolítio, a partir do iodeto **95**, mas dessa vez decidimos fazer algumas modificações, no que diz respeito a alguns parâmetros como a temperatura, quantidade estequiométrica do substrato, do nucleófilo, dentre outras.

Nessa procura, essas modificações levaram a uma melhora substancial na obtenção dos produtos de adição (Esquema 28, Tabela 3).



Esquema 28. Otimização na adição do organolítio a partir do iodeto **95** sobre **75a**.

A partir destas modificações conseguiu-se obter, um máximo de rendimento possível, em torno de 92%, se levarmos em consideração o material de partida recuperado (Tabela 3, método C).

Tabela 3. Otimização na adição do organolítio a partir do iodeto **95** sobre **75a**.

Método	Condições experimentais	Rendimento ^a
A	95 , <i>t</i> -BuLi, -78 °C	36%
B	95 , <i>t</i> -BuLi, -23 °C	53%
C	95 , <i>t</i> -BuLi, -23 °C até 0 °C	68-(92%) ^a
D	95 , <i>t</i> -BuLi, -23 °C até t.a.	55%

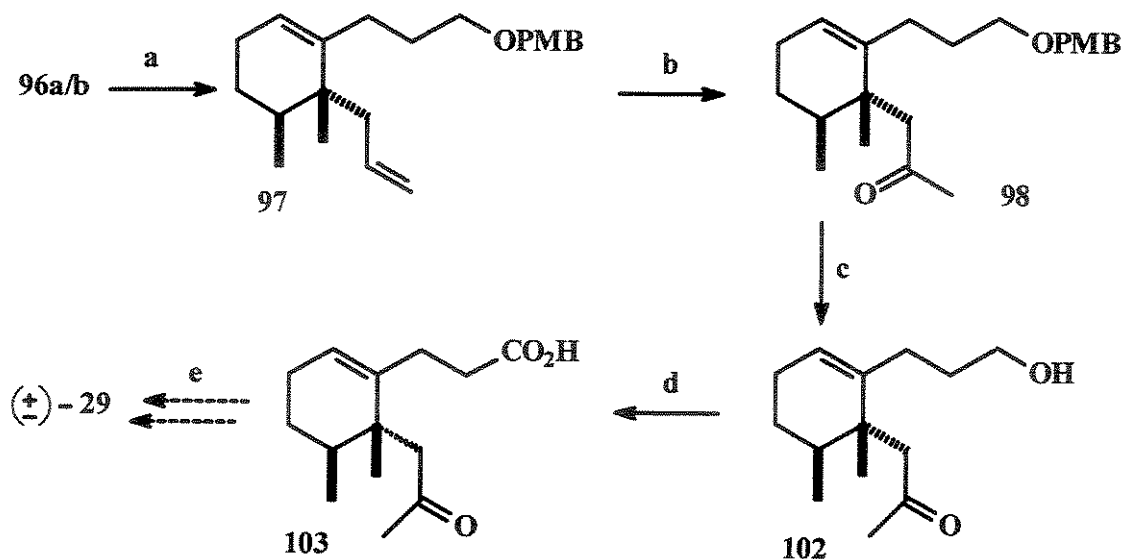
^a. Considerando o material de partida recuperado.

De posse dos álcoois terciários **96a/b**, nosso alvo principal nas próximas etapas foi a obtenção do ácido carboxílico **103**, considerando-se que este ácido seria o intermediário “chave” para atingir nossos objetivos, seguindo a estratégia mostrada na análise retrossintética (Esquema 3, p. 23).

Assim, a preparação do ácido **103** foi feita baseada numa seqüência direta de quatro etapas, a partir dos álcoois **96a/b**, segundo mostrado no esquema 29. A seguir discute-se a metodologia utilizada na síntese de **103**.

Após várias tentativas de desidratação regioseletiva dos álcoois terciários **96a/b** misturados, conseguiu-se o melhor resultado utilizando o protocolo de Sebhat e Magnus⁸⁷ feito pelo tratamento com (POCl₃/piridina/DBU), fornecendo **97** com 78% de rendimento (Esquema 29), mesmo assim, contaminado com traços do alceno exocíclico detectável somente por CG em quantidades inferiores a 5%.

Um sinal simples alargado com integração relativa a um hidrogênio em 5,43 ppm, no espectro de RMN ¹H, a presença de um outro, em 121,8 ppm no espectro de RMN ¹³C e o desaparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV atestam a obtenção do alceno **97**.



Reagentes e condições: (a) POCl_3 , DBU, piridina, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ 24h, 78%; (b) CuCl , PdCl_2 , O_2 , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 24h, 46% (62% c/m.p. recup.); (c) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (18:1), t.a., 2,5h, 88%; (d) Reagente de Jones, 0°C , 2h, 56%; (e) I_2 , KI, NaHCO_3 , H_2O .

Esquema 29. Obtenção do ácido carboxílico **103**.

A oxidação de Wacker⁵¹ do alceno **97** feito pelo tratamento com CuCl , PdCl_2 , O_2 , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 24h, levou a obtenção regiosseletiva da metilcetona **98** com 46% de rendimento (62% considerando-se o material de partida recuperado).

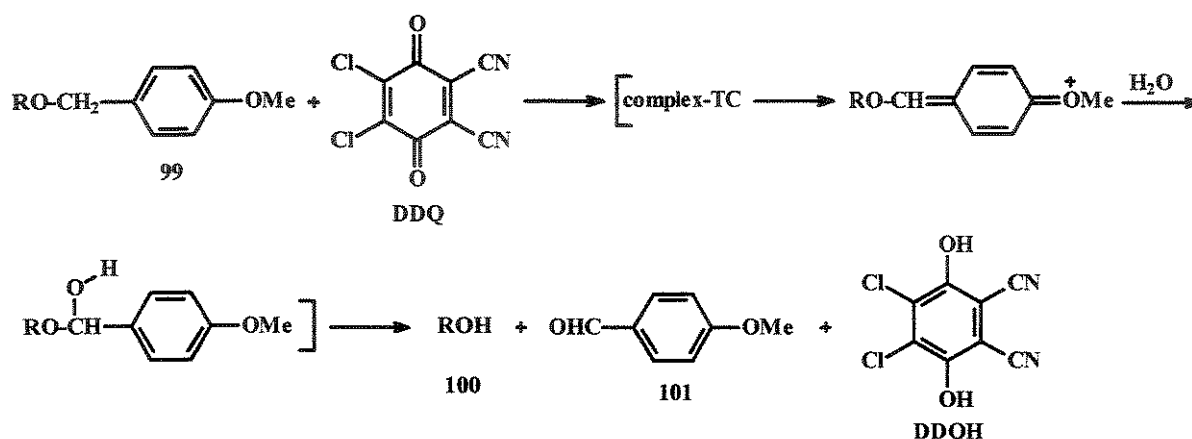
A análise do espectro de RMN ^1H de **98** revelou o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios da dupla alílica e o aparecimento de um sinal em 2,08 ppm, com integração proporcional a 3 hidrogênios, além de um outro em 208,4 ppm no espectro de RMN ^{13}C e uma absorção em 1700 cm^{-1} no espectro de IV evidenciando a formação da metilcetona **98** (Esquema 29).

A desproteção do éter-PMB **98** foi feita utilizando um procedimento padrão desenvolvido por Yonemitsu e cols.⁸⁸. Assim, o tratamento do éter-PMB **98** com (DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 18:1) forneceu o álcool primário **102** com 88% de rendimento (Esquema 29).

⁸⁷ Magnus, P., Sebhat, I. K., *Tetrahedron* **1998**, 54, 15509.

⁸⁸ Horita, K., Yosshioka, T., Tanaka, T., Oikawa, Y., Yonemitsu, O., *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

O mecanismo de reação geralmente aceito está mostrado no esquema 30. Assim, a reação procede *via* formação inicial de um complexo de transferência de carga (TC) entre o anel aromático, doador de elétrons e o DDQ, aceptor de elétrons, seguida de desidrogenação benzílica. Por tanto, quando o éter-PMB **99** é tratado com DDQ na presença de água, espera-se que a oxidação se leve a cabo fornecendo o álcool **100**, mais o anisaldeído **101**, como mostrado no esquema 30. Isto implica que o protetor PMB é removido sob condição de oxidação branda com o DDQ.



Esquema 30. Mecanismo aceito na desproteção do grupo PMB com DDQ.

Todos os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (grupo PMB) no espectro de RMN ^1H desapareceram, a análise do espectro de IV mostrou uma absorção de hidroxila em 3417 cm^{-1} , ficando evidente a formação do álcool **102**, como um único produto (Esquema 29).

A seguir, o álcool primário **102** foi oxidado ao ácido. Para esta transformação optamos por utilizar um oxidante simples como o reagente de Jones⁸⁹. Esta oxidação forneceu o ácido **103**, com 56% de rendimento, o material não se apresentou analiticamente puro, segundo a análise dos espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

⁸⁹ (a) Bowers, A., Halsall, T., Jones, E. R. H., Lemin, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 2548. (b) Dietrich, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 789.

O sinal em 179,3 ppm no espectro de RMN ^{13}C , referente a um carbono quaternário de carbonila de ácido, assim como outros foram compatíveis com a formação do ácido carboxílico **103**.

O ácido **103**, assim obtido constitui-se no intermediário “chave” para acessar a Napalilactona ou Patilactona, já que possui todas as funções necessárias para a formação do anel γ -butirolactônico e introdução de um átomo de cloro em **29**, seja através de uma reação de halolactonização ou a partir da abertura de um epóxido.

Considerando o sucesso de muitos exemplos na literatura, no que diz respeito à formação de compostos γ -espirolactônicos⁶⁴⁻⁶⁵, (*vide* capítulo 3), a partir de ácidos γ,δ -insaturados, que contém semelhança química e estrutural com o ácido **103** e antes da etapa de epoxidação quimiosseletiva, segundo a proposta inicial (Esquema 3, p. 23) fez-se várias tentativas de iodolactonização, no intuito de acessar em uma única etapa ao análogo da Napalilactona, a Iodolactona (**104**) (Esquema 31). Entretanto, os resultados obtidos não foram satisfatórios, já que ocorre a formação de subprodutos de reações laterais não identificáveis, além de se perder todo o material de partida.

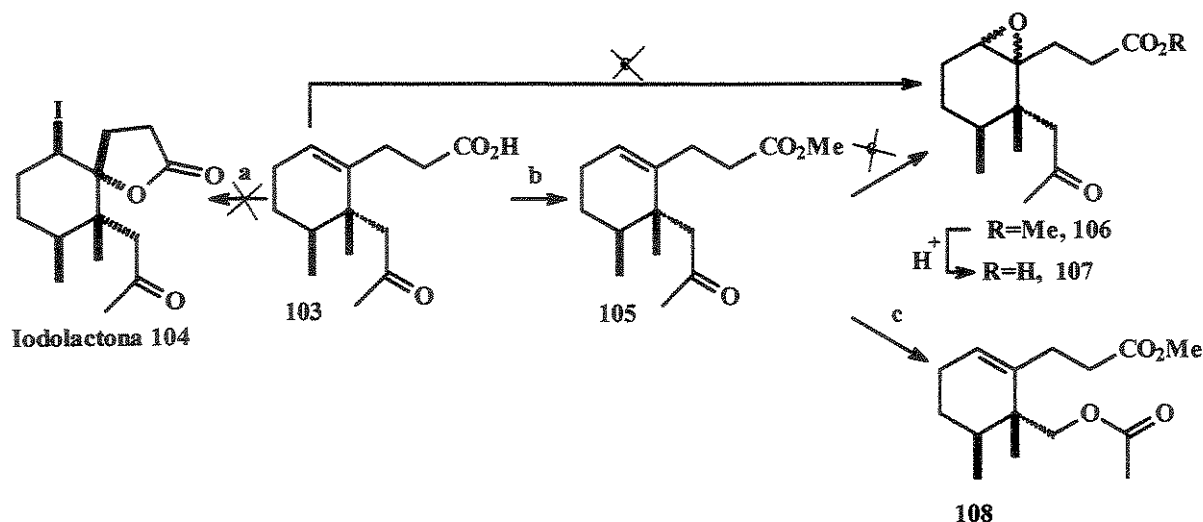
Frente a tais insucessos e continuando com a proposta inicial prosseguiu-se com a síntese. A seguir detalha-se essa seqüência de etapas.

A obtenção do epóxido **107** (Esquema 31) é desejável, entretanto, a função ácida teve que ser esterificado, já que a epoxidação direta, a partir do ácido **103** foi insatisfatória, assim, para evitar este problema, este ácido, primeiro foi esterificado com um excesso de uma solução etérea de diazometano fornecendo o éster **105**.

Todas as tentativas de oxidação quimiosseletiva⁹⁰ do alceno **105** foram insatisfatórias, mesmo existindo alguns precedentes na literatura⁸⁸, dessa reação.

Após uma análise espectral criteriosa verificou-se, que o produto de reação indesejada era compatível com o produto de oxidação de Baeyer-Villiger **108** (Esquema 31).

⁹⁰ (a) Wenz, M., Grobbach, D., Beitzel, M., Blechert, S., *Synthesis* **1994**, 4, 607. (b) Ballini, R. Bosica, G., *Synthesis* **1994**, 4, 723.



Reagentes e condições: (a) I_2 , KI, $NaHCO_3$, H_2O ; (b) CH_2N_2 , Et_2O , t.a., 10 min. 57%; (c) $mCPBA$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$.

Esquema 31. Tentativa de obtenção da iodolactona 104 e do epóxido 106.

Em decorrência desse resultado insatisfatório tentamos mudar a sequência de etapas. Na procura de outras alternativas, nos deparamos que uma possibilidade seria a proteção da carbonila da metilcetona de **105**, sabendo no momento, que era essa função que competia paralelamente na reação de epoxidação da dupla endocíclica.

No entanto, ao contrario do pensado e após várias tentativas, os resultados também foram um fracasso, levando sempre a misturas complexas de produtos secundários, além de um agravante adicional importante que foi a pouca quantidade de substrato, considerando o estágio avançado da síntese o que inviabilizou qualquer outra tentativa de continuar com o trabalho, por essa *via*.

Nesse estágio do trabalho vimos com insatisfação que a abordagem sintética inicial (*vide* esquema 3, p. 23) revelou algumas deficiências, principalmente no que se refere à quimiosseletividade na etapa de epoxidação do alceno **105** (Esquema 31), mas, não que a formulação da estratégia estivesse errada, já que existem alguns precedentes na literatura a este respeito, senão, devido fundamentalmente, a

problemas relacionados diretamente com as propriedades química e estrutural intrínseca do nosso substrato.

Acreditamos, que esses resultados negativos estavam relacionados ao fato da molécula se encontrar densamente funcionalizada e impedida estericamente. Diante dos resultados desalentadores tivemos que reformular a estratégia inicial.

4.3.5- Síntese total da (±)-Desalonapalilactona (32)

Devido ao interesse de se preparar alguns derivados não naturais desses nor-sesquiterpenos espirolactônicos e de possuir alguns padrões estruturais e espectrais desses compostos decidimos viabilizar uma abordagem sintética que nos levou à preparação do derivado não natural, a (±)-Desalonapalilactona (32) (Esquema 33).

Como visto no capítulo 3, existem vários precedentes de literatura no que diz respeito à síntese de compostos γ -espirolactônicos a partir de alguns diois⁶⁴ e tendo o intermediário 112 (Esquema 33), semelhança química e estrutural com aqueles, lançou-se mão dessa metodologia para preparar o composto γ -espirolactônico.

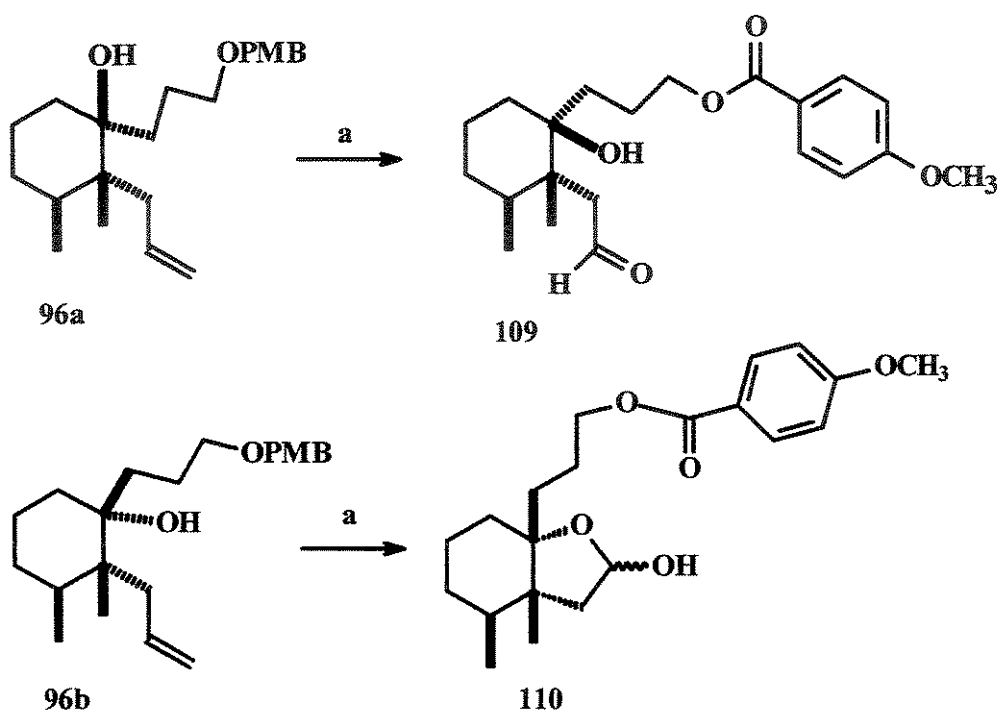
A seguir detalha-se a seqüência empregada na síntese da (±)-Desalonapalilactona (32) (Esquema 33), aproveitando o álcool 96b.

Para efeito de checar a estereoquímica correta na preparação da unidade γ -butirolactônica de 32 foi necessário, primeiro determinar a estereoquímica relativa dos novos centros estereogênicos formados na preparação dos álcoois terciários 96a/b (Esquema 28), em virtude disso, conhecer o álcool que possua a estereoquímica correta, para gerar o centro espirolactônico.

Toda tentativa para determinar a estereoquímica relativa dos centros estereogênicos nesses diastereoisômeros, através de RMN ¹H (NOE) fracassaram. Desafortunadamente, os resultados na análise desses espectros não foram conclusivos.

Para solucionar o problema e poder determinar-se a estereoquímica relativa correta desses diastereoisômeros utilizou-se uma técnica de derivatização química indireta, o que levou aos compostos **109** e **110**, respectivos (Esquema 32).

Assim, a ozonólise dos álcoois **96a** e **96b** feitas separadamente à -78°C , e após tratamento com dimetilsulfeto levaram ao aldeído e hemiacetal **109** e **110**, respectivamente (Esquema 32).



Reagentes e Condições: (a) i. O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; ii. $(\text{CH}_3)_2\text{S}$, t.a., 12 h, 50%.

Esquema 32. Determinação da estereoquímica relativa dos álcoois **96a** e **96b**.

A obtenção do hemiacetal **110**, como o produto de ciclização intramolecular, a partir do α -álcool **96b** é uma evidência indiscutível de que a hidroxila e o aldeído formado na ozonólise estão do mesmo lado. No nosso entender, essa anelação é favorecida quando as funções hidroxila e o aldeído estiverem do mesmo lado, ou seja, em relação *cis*, por sua vez, se eles estiverem *trans*, isso seria desfavorecida.

Isto ficou também evidente, com a obtenção do aldeído **109** (Esquema 32) que mostrou um sinal simples em 9,95 ppm, compatível com a sua formação.

Estes resultados confirmaram de forma inequívoca que o grupo hidroxila no álcool **96a** está β -orientado, e α -orientado no isômero **96b**.

O espectro de RMN ^1H de **110** (Figura 26) mostrou um tripleto centrado em 5,07 ppm com integração relativa para um hidrogênio, referente ao próton hemiacetalico, o que evidenciou a formação do hemiacetal. Por outro lado, o desaparecimento do sinal em 4,44 ppm dos hidrogênios benzílicos do protetor PMB, no isômero **96b**, indica que essa posição também foi oxidada levando ao éster correspondente (Esquema 32).

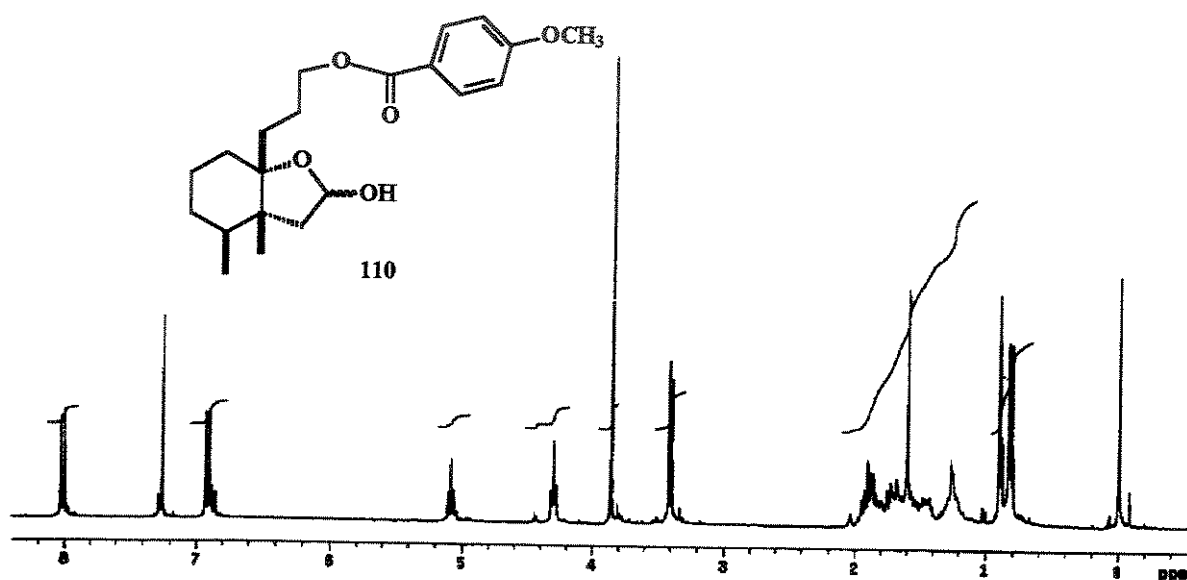


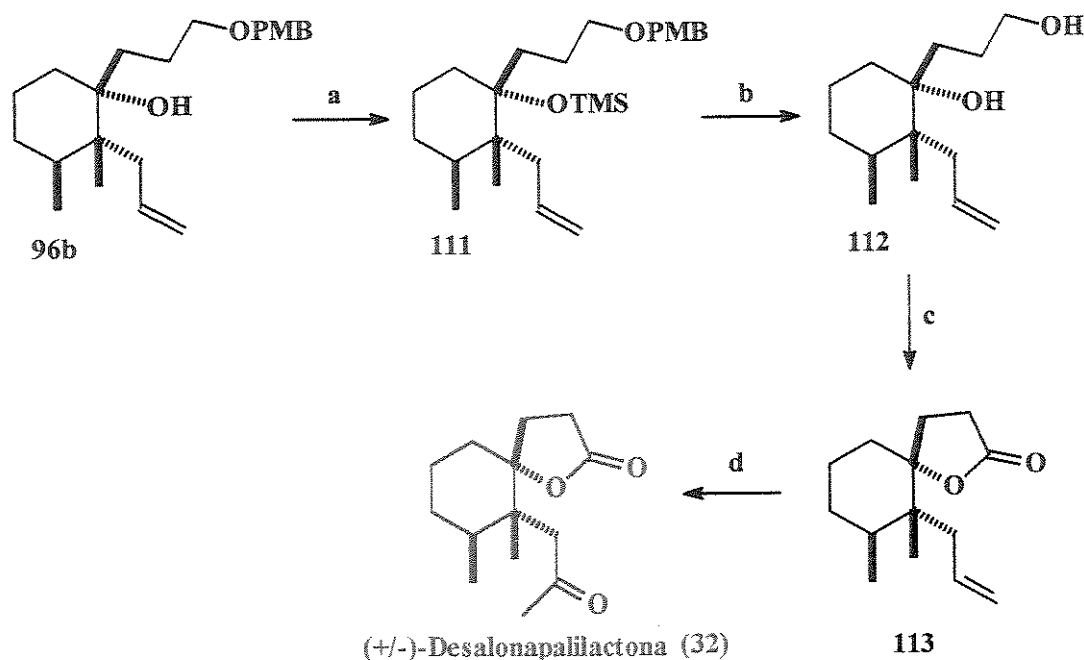
Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do hemiacetal **110**.

Conhecendo-se desta maneira, a estereoquímica relativa do α -álcool **96b** e sendo este, o álcool que possui a estereoquímica correta para acessar ao análogo não natural **32** realizou-se, a partir deste substrato, sua síntese em quatro etapas, com um rendimento global de 44%, de acordo a seqüência mostrada no esquema 33.

A desproteção do éter-PMB **96b** foi feita em duas etapas, primeiro, sob a proteção da hidroxila terciária, seguida da desproteção de ambas. A tentativa de

clivagem do PMB em uma só etapa, a partir de **96b** possuindo a hidroxila terciária livre foi inviável, pois o PMB, nessas condições é passível de sofrer rearranjo intramolecular, como observado em tentativas anteriores.

Nesse sentido, o intermediário **96b** foi protegido primeiramente com (TMSOTf, DIPEA, CH₂Cl₂)⁹¹ obtendo-se o composto sililado **111** (Esquema 33).



Reagentes e condições: (a) TMSOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, -78°C, 6h, 100%; (b) i. DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (18:1), t.a., 2,5h; ii. n-Bu₄NF, 1h, 92%; (c) TPAP-NMO, CH₂Cl₂, p.m. 4Å, 80%; (d) PdCl₂, Cu(OAc)₂, O₂, AcNMe₂/H₂O (7:1), 60%.

Esquema 33. Síntese total da (±)-Desalonapalilactona (**32**), a partir de **96b**.

A dupla desproteção do intermediário **111** foi feita, primeiro sob as mesmas condições utilizadas por Yonemitsu e cols.⁸⁸ para desproteger **98** (Esquema 29) e após 2,5 h sob agitação, pelo tratamento com fluoreto de tetrabutílamônio (n-Bu₄NF) para remover o grupo silila. Este protocolo simples forneceu sem problemas o diol **112**, em uma única etapa, com 92% de rendimento (Esquema 33).

⁹¹ Nicolau, K. C., Xu, J. Y., Kim, S., Pfefferkorn, J., Ohshima, T., Vourloumis, D., Hosokawa, S., *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8661.

Todos os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (grupo PMB) no espectro de RMN ^1H desapareceram, os outros sinais foram compatíveis com a formação do diálcool **112**, como um único produto.

A espirolactonização, a partir do diol **112** foi realizada em uma única etapa, baseada na metodologia desenvolvida por Mehta e Karra⁶³ (*vide* esquema 13, p. 40), pelo tratamento com tetrapropilamônio perrutenato (TPAP), na presença de N-óxido metilmorfolina (NMO).

Sob estas condições a hidroxila primária é oxidada ao aldeído e após sofrer transformação *in situ* a um intermediário hemiacetalico, imediatamente sofre reoxidação fornecendo o composto espirolactônico **113**, com 80% de rendimento (Esquema 33).

O aparecimento de uma absorção em 1771 cm^{-1} no espectro de IV, além de um sinal em 177 ppm no espectro de RMN ^{13}C são compatíveis com a formação da espirolactona **113**.

Neste estágio, já quase se incorporou toda funcionalidade própria da estrutura do nor-sesquiterpeno **32** com a configuração relativa desejada.

No intuito de completar toda a sequência de etapas mostrada no esquema 33, a dupla lateral de **113** foi submetida a oxidação de Wacker modificada⁹².

A lactona **113** foi tratada com PdCl_2 , e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ numa atmosfera de oxigênio, dissolvido numa mistura de *N,N*-dimetilacetamida/ H_2O (7:1) fornecendo a ($\pm$)-Desalonapalilactona (**32**), em forma de cristais em agulhas, com 60% de rendimento. Esta opção foi feita, devido ao baixo rendimento obtido na oxidação de Wacker em condições normais, na obtenção de **98** (Esquema 29).

O espectro no IV mostrou absorções referentes a duas carbonilas em 1771 e 1700 cm^{-1} , respectivamente, e no espectro de RMN ^1H observamos um sinal singlete em 2,23 ppm com integração relativa para 3 hidrogênios, referentes à formação da metilcetona, outros dois sinais foram observados no espectro de RMN ^{13}C , em 176,4

⁹² Smith, A. B., Cho, Y. S., Friestad, G. K., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8765.

e 210,1 ppm referentes a carbonila de uma γ -lactona e da metilcetona, respectivamente.

Outros sinais importantes do composto podem ser conferidos na tabela 4.

Tabela 4. Atribuição dos sinais no espectro de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}^*$ de **32**.

Posição	^{13}C (δ ppm)	
	^1H (δ ppm)	
1	1,93-1,83 (<i>m</i>) / 1,55-1,38 (<i>m</i>)	32,6
2	1,93-1,83 (<i>m</i>) / 1,55-1,38 (<i>m</i>)	28,6
3	1,78-1,69 (<i>m</i>) / 1,55-1,38 (<i>m</i>)	21,6
4	1,67-1,59 (<i>m</i>)	37,7
5	-	45,5
6	-	91,2
7	-	176,4
8	2,55-2,49 (<i>m</i>)	28,5
9	2,55-2,49 (<i>m</i>) / 2,06-2,0 (<i>m</i>)	25,7
10	2,59 (<i>d</i> , $J=13,2$ Hz) / 2,35 (<i>d</i> , $J=13,2$ Hz)	52,4
11		210,1
CH ₃ -12	2,23 (<i>s</i>)	32,1
CH ₃ -13	0,88 (<i>d</i> , $J=6,6$ Hz)	15,6
CH ₃ -14	1,30 (<i>s</i>)	15,7

*Numeração adotada do esqueleto carbônico da patilactona.

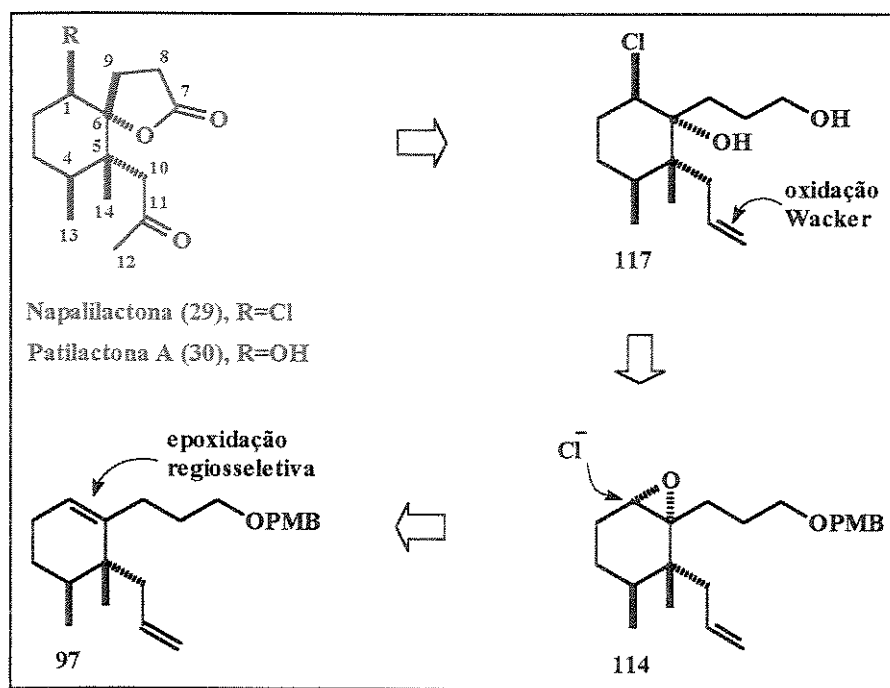
A associação de todos esses dados nós levaram a propor a formação do esqueleto carbônico da ($\pm$)-**Desalonapalilactona (32)**.

A confirmação da mesma foi garantida pelo seu espectro de massa de alta resolução, HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 238,15689; encontrado 238,15689.

4.3.6- Reformulação da abordagem sintética inicial para acessar a 29 e/ou 30

Como vimos anteriormente, a abordagem inicial para a síntese da Napalilactona e/ou Patilactona (Esquema 3, p. 23), não foi bem sucedida nas primeiras tentativas. Em virtude disso, realizamos alguns ajustes e modificações necessárias para alcançar os objetivos propostos.

Nesse contexto, fez-se uma revisão criteriosa da estratégia inicial no intuito de encontrar caminhos alternativos que nos permitissem fazer um novo planejamento da sequência de reações com um maior grau de confiança e previsão na construção dos esqueletos carbônicos desses nor-sesquiterpenos. Nessa busca descobrimos que poderíamos fazer uma inversão de etapas, a partir do intermediário 97 (Esquema 34), sendo que desta vez, a preparação da metilcetona, cuja função foi a causa dos problemas na primeira abordagem, seria feita na última etapa da síntese, a partir de uma reação de oxidação de Wacker, levando em conta, que essa dupla olefínica exocíclica poderia considerar-se uma cetona mascarada, já que esta resiste aos ácidos, bases e nucleófilos.



Esquema 34. Reformulação da abordagem sintética inicial de 29 e/ou 30.

De acordo com a nova abordagem sintética e a partir de uma avaliação cuidadosa da arquitetura da Napalilactona (29) e baseada no sucesso obtido na reação de espirolactonização a partir do diol 112 na preparação da Desalonapalilactona (32) (*vide* esquema 33), visualizamos que seria possível atingir esse esqueleto, a partir da cloridrina intermediária 117, já que este substrato possui a função diol, necessária à obtenção da unidade espirolactônica. A oxidação de Wacker, como última etapa levaria então, à Napalilactona (29).

Essa escolha mostra-se benéfica quando olhamos a estereoquímica da haloidrina que possui o álcool α -orientado, necessário para o controle estereoquímico da Napalilactona (Esquema 34).

Ainda de acordo com a proposta, a cloridrina 117 pode ser obtida através da abertura regioseletiva do epóxido 114 com o ânion cloreto como o nucleófilo e após a etapa de desproteção do álcool primário fornecer o diol correspondente.

Por sua vez, o intermediário 114 pode ser alcançado, tendo a possibilidade de efetuar-se uma reação de epoxidação regioseletiva do alceno 97, visto que este substrato, também possui uma dupla exocíclica passível de oxidação.

Nesta etapa, a única dúvida restante estava relacionada ao controle da estereosseletividade na epoxidação, já que nós precisamos que o epóxido fosse α -orientado, necessário para o curso estereoquímico correto das próximas etapas. Uma análise feita, a partir de modelos moleculares e baseada na figura 27, nos levou a fazer as seguintes previsões.

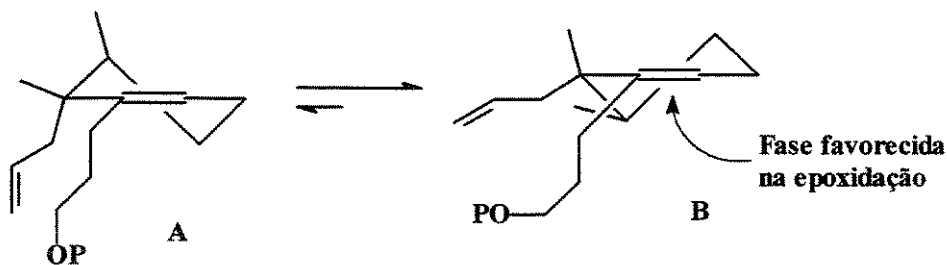


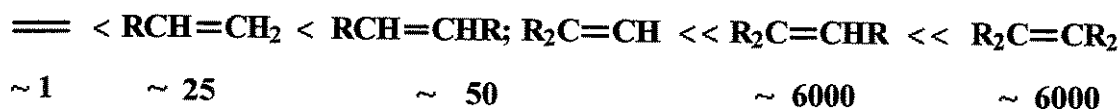
Figura 27. Análise conformacional do alceno 97.

Baseado na figura 27 observa-se que a conformação **A** é a mais instável, já que se mostra desfavorecida, devido ao fato de possuir dois substituintes em posição pseudoaxial, por sua vez, acreditamos que o conformero **B** seja o mais estável, já que se observa somente um substituinte nessa posição, favorecendo a epoxidação nesse conformero, mas pelo lado contrario da metila pseudoaxial, levando a formação do α -epóxido. Por outro lado, cabe indicar que não se fez qualquer tipo de cálculos teóricos a este respeito.

Por último, o alceno **97**, pode ser preparado utilizando-se a mesma metodologia descrita anteriormente (*vide* Esquema 29).

4.3.6.1- Preparação do epóxido **114**

Há relatos na literatura⁹³, onde foi estimada que a velocidade de epoxidação aumenta com o número de substituintes alquil. Assim, duplas ligações tri- e tetrassubstituídas são epoxidadas rapidamente com perácidos. A velocidade de reação em duplas olefínicas segue a ordem seguinte:



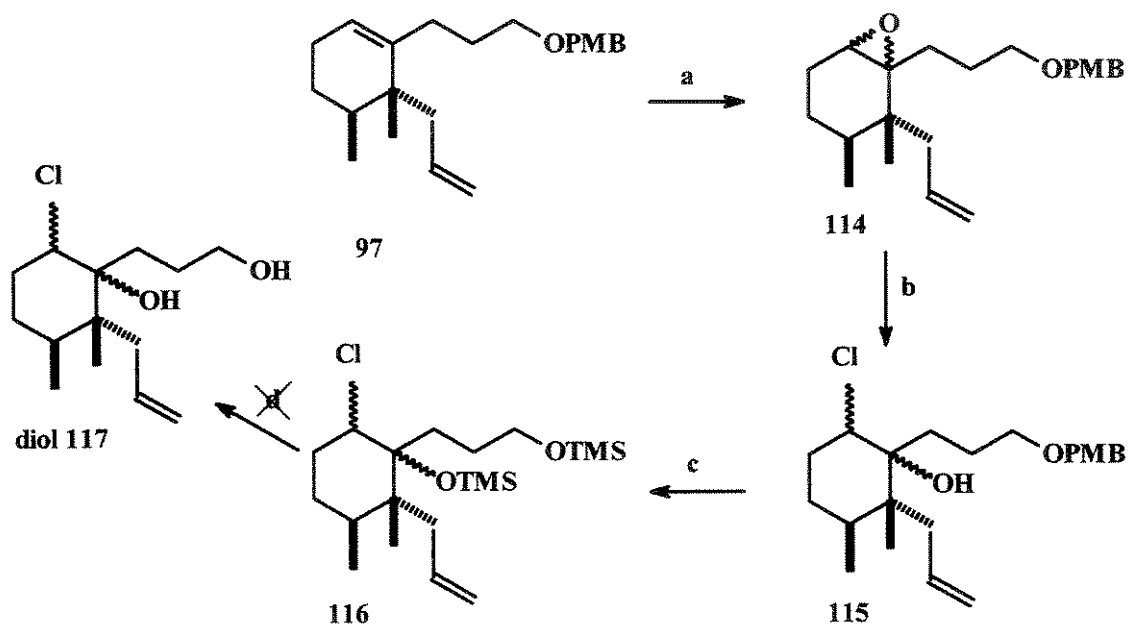
Essa diferença de reatividade de duplas olefínicas nos permitiu prever com alguma facilidade a velocidade de epoxidação regioseletiva da dupla endocíclica trissubstituída do anel, aproximadamente 6000 vezes maior, frente àquela exocíclica monossubstituída do alceno **97** (Esquema 35).

Partindo dessas observações obteve-se o epóxido **114**, pelo tratamento do alceno **97**, em CH_2Cl_2 à 0 °C, com um equivalente do ácido metacloroperbenzóico (*m*CPBA) fornecendo regioseletivamente os α - e β -epóxidos, como uma mistura

⁹³ May, C. A. *Epoxy Resins, Chemistry and Technology*. 2nd ed. New York, Marcel Dekker, Inc, 1988, p. 25.

inseparável de produtos, numa relação (1,3:1, segundo análise de CG), com rendimento de 88% (Esquema 35), contaminado com alguns traços do produto de oxidação da dupla lateral, segundo o espectro de RMN ^1H .

A análise do espectro de RMN ^1H de 114 mostra-se um tanto confuso, devido à duplicidade dos sinais, mas o desaparecimento do sinal singlete alargado em 5,43 ppm relativo ao hidrogênio olefínico do anel, associado a dois sinais característicos de epóxidos, como um duplo dubleto, centrado em 3,58 ppm ($J = 13,4$ e 7 Hz) e um outro sinal como um singlete alargado em 3,08 ppm, ambos com integração relativa para um hidrogênio, referentes aos prótons carbinólicos dos epóxidos diastereoisoméricos, além de outros sinais duplicados são compatíveis com a obtenção do epóxido em mistura.



Reagentes e condições: (a) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 8h, 88%; (b) TMSCl, Ph_3P cat., CHCl_3 , -50°C , 3h, 30%; (c) TMSOTf, DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C até 0°C 2h, 100%; (d) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, 1h.

Esquema 35. Tentativa de obtenção do diol 117.

A confirmação do esqueleto da mistura de **114a/b** veio através do seu espectro de massa de alta resolução, HRMS (EI): m/z calculado para $C_{22}H_{32}O_3$ 344,23515; encontrado 344,23548.

As previsões feitas a partir da figura 27, no que diz respeito ao controle diastereosseletivo da epoxidação, desta vez, não se cumpriram ou cumpriram-se parcialmente, e ante a dificuldade de separação dos epóxidos α - e β -orientados, apesar das várias tentativas feitas, não ficou outra alternativa, senão continuar com a etapa seguinte a partir dessa mistura, visto que numa próxima etapa poderia haver outra chance de separação dos diastereoisômeros.

Por outro lado, a síntese régio- e quimiosseletiva de haloidrinas pela clivagem de oxiranos foram amplamente estudadas⁹⁴.

Bonini e Righi fizeram uma ampla revisão dos últimos avanços nesta área dando bastante ênfase na abertura de epóxidos régio-, quimio- e estereosseletivos, a partir de novos reagentes halogenantes permitindo a obtenção de várias haloidrinas vicinais.

Ciaccio e cols.^{95f} descobriram que o tetraclorocuprato dilítio (Li_2CuCl_4) convertia régio- e estereosseletivamente os epóxidos em cloroidrinas vicinais, em altos rendimentos e condições de reação brandas, mesmo estando presentes alguns grupos funcionais sensíveis.

Baseado nessa metodologia, o epóxido **114a/b** foi tratado com (Li_2CuCl_4), preparado *in situ* (reagindo dois equivalentes de LiCl com um equivalente de $CuCl_2$ em THF anidro à t. a.).

O acompanhamento da reação através de CCD durante 8 h revelou sempre o material de partida. Sabendo-se que não teve nenhum consumo do substrato, após esse período, adicionamos um excesso de reagente e deixamos por 24 h.

⁹⁴ Para uma melhor compreensão de esta metodologia ver: (a) *Revisão*: Bonini, C., Righi, G., *Synthesis*, **1994**, 225. (b) Andrews, G. C., Crawford, T. C., Contillo, L. G., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3803. (c) Bonini, C., Giuliano, C., Righi, G., Rossi, L., *Synth. Comm.* **1992**, 22, 1863. (d) Ciaccio, J. A., Heller, E., Talbot, A., *Synlett* **1991**, 248. (e) Kotsuki, H., Shimanouchi, T., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1845. (f) Ciaccio, J. A., Hades, K. J., Bell, T. W., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3697.

Após esse tempo foi feita outra análise através de CCD revelando sempre o material de partida intacto.

Por isso, decidimos, então deixar em refluxo por 2 h, após esse tempo verificou-se desta vez, que o substrato tinha-se decomposto, segundo a análise por CCD revelando uma mistura de subprodutos, que inviabilizou qualquer tentativa de separação dos mesmos.

Na tentativa de contornar esse impasse fez-se uma nova procura bibliográfica e encontrou-se que Andrews e cols.^{94b} reportaram a clivagem de oxiranos a partir de uma catálise nucleofílica com haletos de silício, sob condições extremamente brandas levando à formação regioseletiva de haloidrinas vicinais O-protegidas.

Esta metodologia mostra-se benéfica, considerando-se que pouparíamos a etapa de proteção do álcool terciário formado na abertura do epóxido, necessário na próxima etapa de desproteção do grupo PMB, como descrito na preparação do diol **112** (*vide* esquema 33).

Partindo-se dessa metodologia tratou-se o epóxido **114a/b** desta vez, com cloreto de trimetilsilano (TMSCl) e quantidade catalítica de trifenilfosfina (Ph₃P) em clorofórmio à -50 °C, fornecendo a cloroidrina **115a/b**, como uma mistura, também inseparável dos diastereoisômeros correspondentes, com 30% de rendimento (Esquema 35).

Entretanto, esperava-se que o álcool terciário estivesse protegido, na forma do éter sililado, segundo a metodologia, mas este forneceu o álcool terciário livre. Acredita-se que isto se deva a problemas estéreos do álcool terciário.

Os sinais como um duplo duplete centrado em 4,30 ppm ($J = 13$ e 4,6 Hz) e o tripleto alargado, centrado em 4,23 ppm referentes aos hidrogênios cujo carbono está ligado ao átomo de cloro e um outro sinal, como um ombro em 3 ppm, referente à OH terciária, são compatíveis com a formação da cloroidrina **115a/b** (Figura 28).

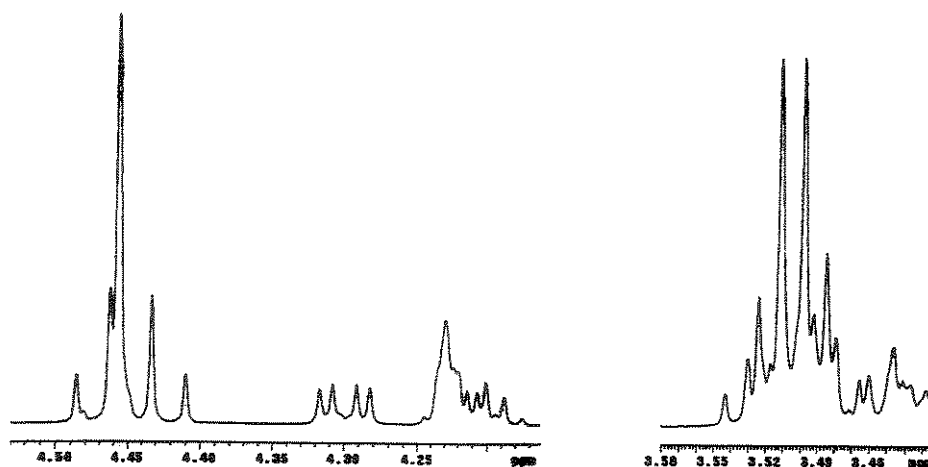


Figura 28. Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **115a/b**.

Dando continuidade ao trabalho e ainda sem qualquer tentativa de otimizar a preparação da halodrina **115a/b** fez-se, a partir desta mistura, a proteção do álcool terciário correspondente. Porém desta vez, uma ligeira modificação no experimental levou a um produto inesperado, mas não indesejado.

Essa modificação levou-se a cabo, na tentativa de otimizar o tempo de reação de um total de 6 h (*vide* preparação do intermediário **111**, Esquema 33) para, somente 2 h. Então, desta vez, deixou-se a mistura **115a/b** à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, somente 1 h, sendo logo aquecida até $0\text{ }^\circ\text{C}$ e agitada por mais 1 h, após esse tempo a reação foi interrompida.

A análise do espectro de RMN ^1H (Figura 29) mostrou o desaparecimento de todos os sinais dos hidrogênios aromáticos referente ao grupo PMB, entretanto, revelou sinais duplicados compatíveis com o álcool disililado **116a/b**⁹⁵ (Esquema 35).

⁹⁵ No momento, não há registros na literatura da substituição direta do grupo PMB pelo TMS. Nesse sentido, essa reação fica como uma contribuição para futuros trabalhos e após alguns estudos sistemáticos adicionais servir como metodologia sintética versátil.

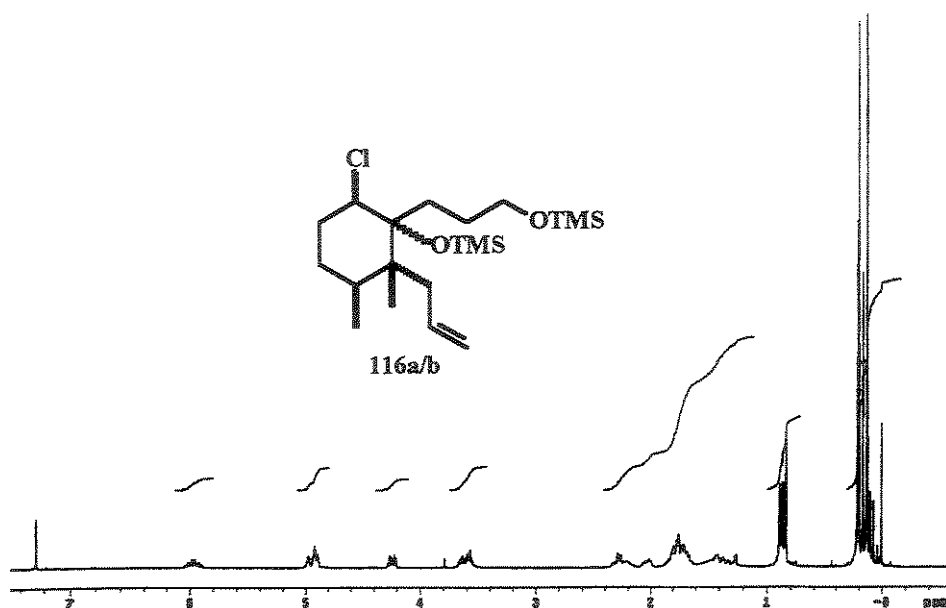
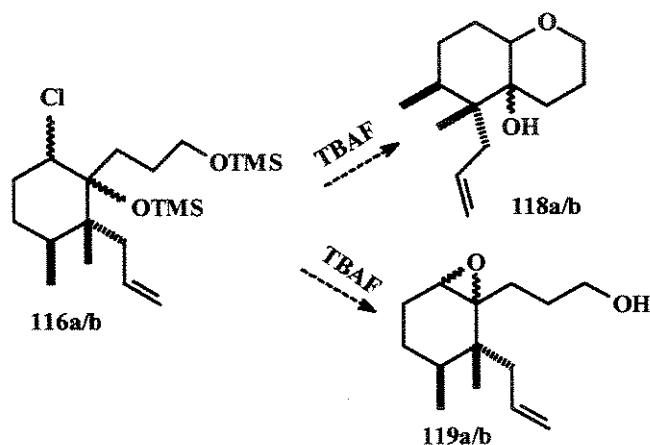


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto disililado **116a/b**.

De posse do intermediário **116a/b** tentou-se preparar o diol **117a/b** (Esquema 35), mas o tratamento da mistura de **116a/b** em THF, com $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ por 1 h levou à formação de produtos indesejados.

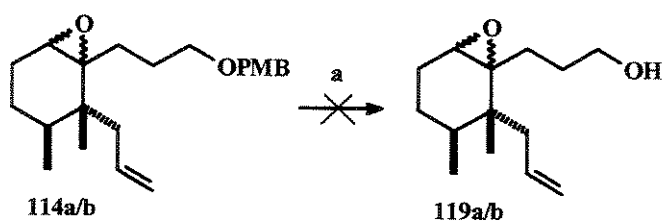
Após uma análise cuidadosa do espectro de RMN ^1H do produto em mistura e baseado nas características de alguns sinais do espectro desta mistura suspeitou-se que esses produtos sejam, provavelmente, como aqueles mostrados no esquema 36.



Esquema 36. Possíveis produtos obtidos na tentativa de desproteção de **116a/b**.

Diante dos resultados insatisfatórios alcançados, neste estágio do trabalho, tivemos que fazer alguns esforços adicionais na tentativa de contornar o problema e encontrar as soluções viáveis frente a tais insucessos. Principalmente, na obtenção do diol **117a/b** (Esquema 35), considerando, que de posse deste intermediário, estaríamos somente a duas etapas para alcançar os objetivos propostos, mesmo tendo o trabalho adicional, ao final da síntese, de separar os produtos em mistura. No entanto, quando montamos esta segunda estratégia, tínhamos os precedentes da obtenção da Desalonapalilactona (**32**) (Esquema 33), que possui quase os mesmos intermediários e devido aos sucessos alcançados com essa estratégia, não dava para prever qualquer resultado indesejável deste tipo.

Então, após uma revisão criteriosa desta segunda estratégia levou-nos a fazer outra inversão de etapas a partir do epóxido **114a/b** como mostrado no Esquema 37. Acreditou-se que de posse do intermediário **119a/b**, numa próxima etapa seria facilitada a abertura do epóxido, no intuito de fornecer o diol correspondente, necessário na etapa de espirolactonização, além de considerar-se que com a obtenção do álcool **119a/b** poderia separar-se, com alguma facilidade a mistura de epóxidos α - e β -orientados, considerando as características químicas e estrutural desses álcoois.



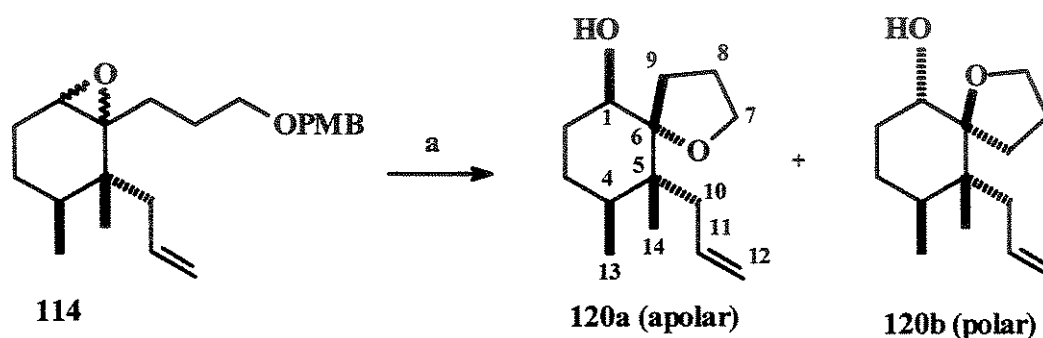
Reagentes e condições: (a) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (18:1), t.a., 2,5h.

Esquema 37. Possível rota visando a síntese do intermediário **119a/b**.

Assim, a mistura do epoxiéter-PMB **114a/b** foi tratada com (DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, 18:1) para a remoção do grupo PMB, porém, após a análise em CCD, nos deparamos frente a dois produtos diferentes ao esperado, cujas polaridades

foram consideradas inferiores ao do álcool **119** e com R_{Fs} também diferenciados, os quais foram facilmente separados por cromatografia “flash”.

Grande foi nossa surpresa, quando após a análise cuidadosa dos espectros de RMN ^1H dos diastereoisômeros feito separadamente, revelou tratar-se dos espiroéteres **120a/b** (Esquema 38). Provavelmente, a formação destes espiroéteres deva-se à presença de um ânion alcóxido no meio reacional. Até aqui, não temos conhecimento de haver nenhum precedente na literatura para a formação deste tipo de composto, a partir da desproteção de um grupo PMB na presença de DDQ, assistindo a abertura de um epóxido⁹⁶.



Reagentes e condições: (a) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (18:1), t.a., 2,5h, (1,3:1,0, CG), 82%.

Esquema 38. Obtenção dos espiroéteres **120a/b**.

Observando com atenção às estruturas dos espiroéteres **120a/b** encontrou-se, que esses diastereoisômeros, já possuem todo o esqueleto carbônico formal da Patilactona A (**30**), sendo que um desses isômeros possui, inclusive, a estereoquímica relativa correta. Este fato nós encorajou para continuar com os nossos objetivos propostos.

Os espectros de RMN ^1H dos espiroéteres **120a/b**, separadamente mostraram o desaparecimento dos hidrogênios aromáticos referente ao grupo PMB, entretanto,

⁹⁶ Em decorrência disso, este protocolo simples poderá vir a contribuir, como uma nova metodologia na formação desses espiroéteres.

o éter apolar **120a**⁹⁷ revelou o aparecimento de um sinal tripleto centrado em 3,75 ppm ($J = 7,5$ Hz) relativo ao hidrogênio carbinólico no C1 (numeração da Patilactona A), no entanto, o espectro de RMN ¹³C revelou um sinal em 90,2 ppm, relativo ao carbono quaternário espiro no C6 e os demais sinais, que são compatíveis com a formação do espiroéter. De forma análoga, o éter polar **120b** apresentou o mesmo padrão de sinais.

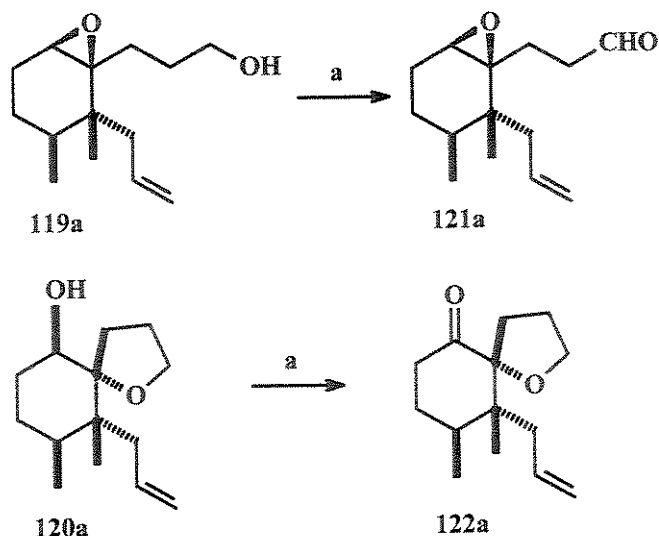
Porém, até este instante, a caracterização dos espiroéteres, ainda era ambígua, pois apesar da avaliação dos espectros de RMN ¹H/¹³C desses compostos mostrarem compatibilidade com os mesmos, existia a possibilidade de confundir-se com os epoxiálcoois **119a/b** (Esquema 37).

No intuito de sanar essas dúvidas fez-se uma derivatização química, submetendo o suposto composto **120a**, a uma reação de oxidação para, a partir da análise espectral do novo produto formado, confirmar indubitavelmente o composto obtido na clivagem do PMB com DDQ (Esquema 38). Acreditamos que se fosse o composto epoxiálcool **119a**, o produto de sua oxidação levaria ao aldeído correspondente **121a**, por sua vez, se for o espiroéter **120a** forneceria a cetona **122a**, como mostrado no esquema 39.

Assim, o tratamento do suposto composto **120a** com TPAP-NMO em CH₂Cl₂ à t.a. forneceu a cetona esperada **122a**.

O espectro de RMN ¹H, não revelou qualquer sinal referente a um hidrogênio de aldeído, como **121a** descartando desta forma, que o precursor seja **119a**, por sua vez, o aparecimento do sinal em 211,6 ppm referente a carbonila de cetona no espectro de RMN ¹³C, associado a uma absorção em 1717 cm⁻¹ no espectro de IV são compatíveis com a formação da cetona **122a**, caracterizando, indiscutivelmente desta maneira, que o precursor foi o espiroéter **120a**. De forma análoga e por associação, o outro diastereoisômero pertence a **120b**.

⁹⁷ Esta denominação serviu, simplesmente para caracterizar este diastereoisômero, já que no momento, ainda desconhecíamos a estereoquímica dos mesmos.



Reagentes e condições: (a) TPAP-NMO, CH_2Cl_2 , p.m. 4Å, 92%.

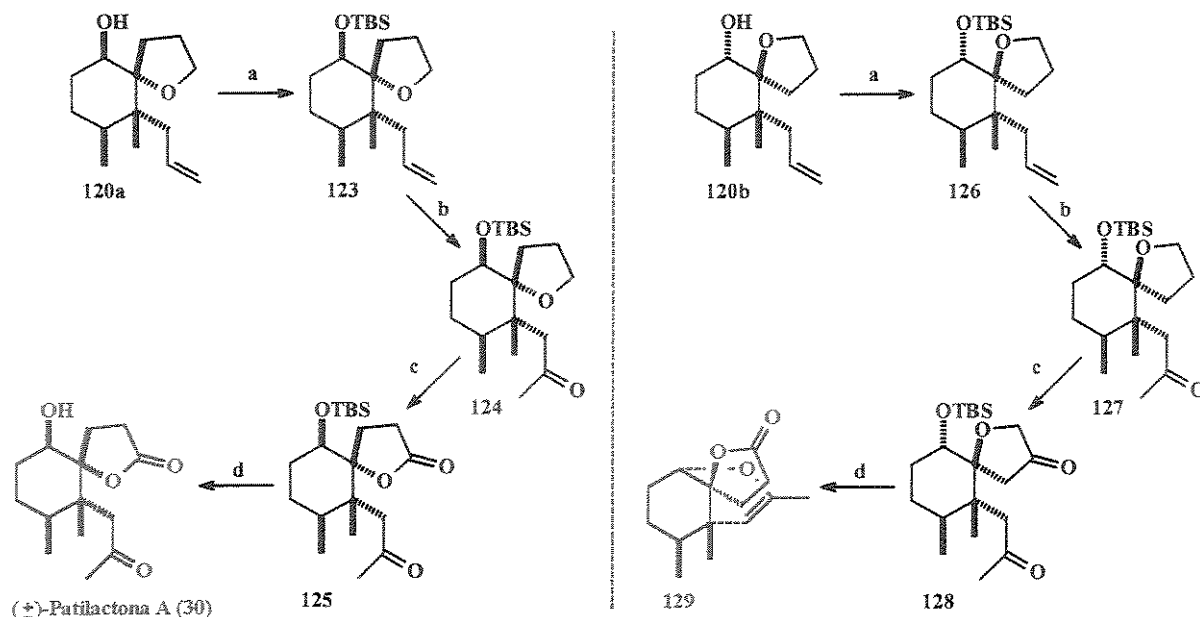
Esquema 39. Determinação química do composto 120a.

De posse dos espiroéteres 120a/b, e ante a necessidade de se determinar a estereoquímica dos dois diastereoisômeros, respectivamente, decidimos estabelecê-los, através de RMN ^1H (experimentos de NOE). Desafortunadamente, todas as tentativas nesse sentido, não foram bem sucedidas, pois o valor dos incrementos de NOE observados foram muito pequenos, inviabilizando qualquer tipo de conclusão a este respeito. Mesmo, sendo necessário conhecer a estereoquímica dos isômeros 120a/b nesta etapa, não era empecilho para continuar com o nosso trabalho, então diante deste impasse, esta determinação ficou para o final da síntese.

4.3.7- Síntese total da ($\pm$)-Patilactona A (30), a partir dos espiroéteres 120a/b

Para finalizar a síntese total da Patilactona A (30), a partir dos espiroéteres 120a/b foi necessário, simplesmente duas oxidações, primeiro a oxidação da unidade alílica levando a metilcetona e por último a oxidação do espiroéter fornecendo o anel espirolactônico. Para evitar qualquer problema com o grupo OH

livre no C1, durante as etapas de oxidação, primeiro, nos o protegemos como um éter de TBS. Esta seqüência de reações foi feita com os espiroéteres **120a** e **120b**, separadamente (Esquema 40).



Reagentes e condições: (a) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1,5h (92% para **120a** e 94% para **120b**); (b). PdCl₂, Cu(OAc)₂, O₂, AcNMe₂/H₂O (7:1), 56 e 50%, para **120a/120b**; (c) RuCl₃.H₂O, NaIO₄ (sol. aq.10%), AcOEt, t.a., 23h (84% **120a/120b**); (d) HF, CH₃CN, t.a., 3h, 90% (para **120a/120b**).

Esquema 40. Síntese total da (±)-Patilactona A (**30**) e seu derivado **129**.

Assim, o tratamento de **120a** e **120b** com triflato de TBS⁹¹ na presença de trietilamina em diclorometano forneceu os sililéteres **123** e **126** com 94 e 92% de rendimento, respectivamente.

O espectro no IV revelou o desaparecimento da banda de estiramento de OH, entretanto, o aparecimento dos sinais relativos ao grupamento TBS no espectro de RMN ¹H (singletos em 0,91 e 0,06 ppm) e sinais em (25,9, 18,1 e -4,1 ppm) no espectro de RMN ¹³C evidenciaram a formação do produto sililado **123**, por sua vez,

quase os mesmos deslocamentos químicos dos sinais foram observados no diastereoisômero **126**.

Para evitar qualquer problema de remoção do grupo silil, a oxidação de Wacker foi feita utilizando uma condição modificada descrita por Smith e cols.⁹², baseado no sucesso desta reação, na preparação da Desalonapalilactona (**32**) (Esquema 33). Essa reação levou a obtenção das metilcetonas **124** e **127**, com rendimento de 50%, para ambos os casos.

Os espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de **124** revelaram sinais em 2,12 e 207,5 ppm, respectivamente, e observou-se uma banda de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de cetona em 1697 cm^{-1} no espectro de IV, caracterizando a formação da função metilcetona, nesse composto. Igualmente ocorreu com o isômero **127** (Esquema 40).

A partir de uma revisão bibliográfica feita encontrou-se vários relatos descrevendo a utilização do RuO_4 como agente oxidante de éteres cíclicos⁹⁸ em sua respectiva lactona. Porém, esta metodologia mostra-se inadequada em alguns casos, principalmente, quando se trabalha com substratos altamente funcionalizados e sensíveis a estas condições, já que requerem tempos prolongados de reação. Uma outra deficiência refere-se ao baixo rendimento, aproximadamente 30%, mesmo mantendo a reação por um período de tempo prolongado (uma semana ou mais).

Entretanto, Yoshifuji e cols.⁹⁹ trabalhando na química dos aminoácidos descreveram um procedimento melhorado, a partir do mesmo RuO_4 preparado de acordo a um procedimento padrão, como o agente oxidante de alguns ésteres da L-prolina transformando-os eficientemente nas lactamas correspondentes.

Até aqui, não há qualquer precedente na literatura, que descreva a utilização da metodologia descrita por Yoshifuji, no que diz respeito a oxidações de éteres cíclicos utilizando RuO_4 em acetato de etila, fornecendo as lactonas

⁹⁸ Para alguns exemplos desta metodologia ver: (a) Smith, A. B., Scarborough, R. M., *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 205. (b) Scarborough, R. M., Toder, B. H., Smith, A. B., *J. Am. Ch. Soc.* **1980**, *102*, 3904. (c) Carlsen, Per H. J., Katsuki, T., Martin, V. S., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. (d) Sakaguchi, S., Kikuchi, D., Ishii, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2561. (e) Ferraz, H. M. C., Grazini, M. V. A., Ribeiro, C. M. R., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2606.

⁹⁹ Yoshifuji, S., Tanaka, K., Kawai, T., Nitta, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5515.

correspondentes. Mesmo assim, fomos encorajados a tentar extrapolar essa ferramenta sintética para o nosso caso.

Então, o tratamento com quantidade catalítica de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e um excesso de periodato de sódio (10% aquoso) em um sistema bifásico de AcOEt -água dos espiroéteres **124** e **127** renderam eficientemente, as espirolactonas **125** e **128**, com 84% de rendimento, para ambos casos (Esquema 40).

O espectro no IV de **125**, desta vez, mostrou duas absorções de carbonilas, em 1777 e 1705 cm^{-1} relativas a um anel γ -lactônico e metilcetona, respectivamente. Por sua vez, a análise do espectro de RMN ^1H revelou o desaparecimento do sinal relativo aos hidrogênios carbinólicos do éter cíclico, no entanto, o espectro de RMN ^{13}C mostrou uma absorção em 176,4 ppm referente a uma carbonila de uma γ -lactona. Todas essas informações são compatíveis com a obtenção da espirolactona **125**. De forma análoga, aconteceu com seu isômero **128**.

Para a remoção do grupo silil, a espirolactona **125** foi tratada com uma solução de HF (48% aquoso) em acetonitrila (1:1) fornecendo, sem problemas a ($\pm$)-Patilactona A (**30**) em 90% de rendimento.

Todos os 14 carbonos apareceram no espectro de RMN ^{13}C , incluindo os sinais típicos para uma cetona em 208,7 ppm (C-11) e uma espiro γ -lactona¹⁰⁰ em 177,3 e 93,1 ppm, referentes aos C-7 e C-6, respectivamente e um carbono carbinólico em 71,1 ppm (C-1). Duas absorções fortes no espectro de IV, em 1772 e 1702 cm^{-1} dão suporte adicional à presença de uma γ -lactona e cetona, respectivamente.

Os experimentos bidimensionais de HSQC estabeleceram as conectividades H-C e os experimentos de ^1H - ^1H COSY evidenciaram dois sistemas de spin isolados. Um sistema de spin correspondeu aos H-1, H₂-2, H₂-3, H-4 e o outro aos H₂-8 e H₂-9.

¹⁰⁰ Davies, D. I., Dowle, M. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1976**, 2267.

O sinal do hidrogênio no C-1 apareceu como um duplo dubleto com $J = 9,3$ e $4,4$ Hz, desta forma sugerindo que este hidrogênio estava na posição axial. Uma série de experimentos de NOE (Figura 30) confirmou a estereoquímica no C-1 e C-4 e estabeleceram a configuração relativa no C-5 e a orientação espacial do anel lactônico.

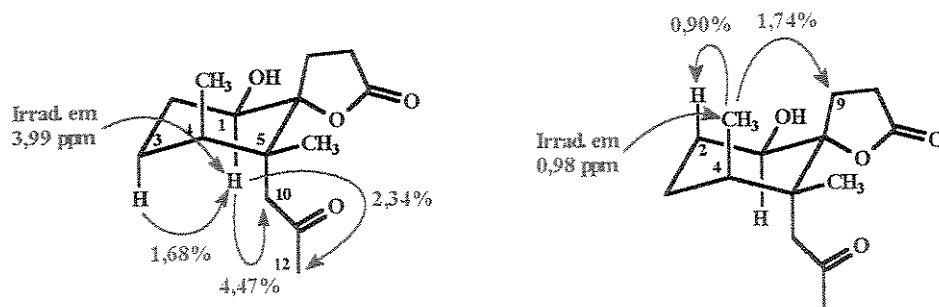


Figura 30. Experimentos de NOE com a Patilactona A (30).

Como visto na figura 30, a irradiação em 3,99 ppm referente ao H-1 provocou um efeito NOE de 4,47 e 2,34% em relação aos hidrogênios metilênicos e metila, respectivamente, da unidade metilcetona, assim indicando que o C-10 estava axial ao C-5, a isto se soma uma interação espacial de 1,68%, com o H_{ax}-3. Por sua vez, a irradiação do H₃-13 mostrou um efeito NOE de 1,74% referente ao H₂-9, a partir disso coloca-se, claramente o C-9 da lactona na posição axial.

A associação de todos esses valores dos incrementos de NOE observado nestes experimentos confirmou, indiscutivelmente, que a estereoquímica relativa de todos os estereocentros, na Patilactona A (30) foram controlados corretamente.

Por outro lado, quando se tentou desproteger o grupo TBS da espirolactona 128, tratado sob as mesmas condições (HF/CH₃CN), do que 125, a análise dos espectros de RMN ¹H/¹³C revelaram a formação de um produto diferente.

Algumas características deste novo composto nos chamaram a atenção. Primeiro, o sinal em 2,46 ppm atribuído ao metileno da função metilcetona desapareceu. O mesmo ocorreu com o sinal referente ao carbono carbonílico em

209,8 ppm. O sinal em 2,23 ppm atribuído à metila da unidade metilcetona sofreu blindagem para 1,75 ppm, associado ao aparecimento de um sinal em 4,12 ppm com integração para um hidrogênio.

Por sua vez, o espectro de RMN ^{13}C DEPT mostrou, a presença de um grupo CH adicional e o desaparecimento de um CH_2 . A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da absorção em 1699 cm^{-1} atribuído à carbonila da cetona, entretanto, mostrou uma absorção em 1777 cm^{-1} , confirmando a permanência da unidade espirolactônica.

Todos os dados espectrais foram compatíveis com a estrutura proposta para **129** (Esquema 40).

No nosso entender, essa ciclização intramolecular levando à formação da estrutura incomum **129**, somente era possível, se o grupo OH e a função metilcetona estivessem do mesmo lado da molécula, em relação *cis*, se for o contrário, isso seria desfavorecido. Isto ficou evidente com a obtenção da Patilactona A (**30**).

De fato, este resultado foi uma prova química indiscutível de que o composto **120b** (Esquema 38) estava com o arranjo estereoquímico errado nos carbonos C_1 e C_6 .

A comparação de nossos dados com aqueles descritos por Su e cols.³⁷, para a Patilactona A mostrou algumas discrepâncias.

Estes autores atribuíram como um singleto ao metileno no C_{10} da Patilactona A, sendo que estes hidrogênios são diastereotópicos.

No produto sintético, este metileno apareceu como dois dubletos centrados em 2,77 e 2,67 ppm ($J = 15,5\text{ Hz}$), respectivamente. O próton carbinólico no nosso produto apareceu em 3,99 ppm (*dd*, $J = 9,3$ e $4,4\text{ Hz}$), no produto natural apareceu em 4,33 ppm. O espectro de RMN ^{13}C do produto natural mostrou uma absorção em 63,7 ppm para o C_1 , entretanto, no produto sintético, esse sinal apareceu em 71,1 ppm (Tabela 5).

Tabela 5. Dados espectrais da Patilactona A (natural e sintético).

	Posição	¹³ C (δ ppm)		¹ H (δ ppm)	
		Natur.	Sintét.	Natural	Sintético
 Patilactona A	1	63,7	71,1	4,33 (<i>dd</i> , 10,9; 3,9)	3,99 (<i>dd</i> , 9,3; 4,4)
	2	28,6	27,0	1,90 (<i>dddd</i> , 14,1; 10,9; 10,2; 2,3)	1,68-1,60 (<i>m</i>)
	-	-	-	2,06 (<i>dd</i> , 14,1; 3,9)	1,90-1,84 (<i>m</i>)
	3	26,7	25,7	1,44 (<i>m</i>)	1,50-1,44 (<i>m</i>)
	-	-	-	1,80 (<i>m</i>)	1,78-1,73 (<i>m</i>)
	4	33,0	33,7	2,39 (<i>m</i>)	2,41-2,33 (<i>m</i>)
	5	45,9	45,1	-	-
	6	91,8	93,1	-	-
	7	175,5	177,3	-	-
	8	29,1	29,4	2,50 (<i>dd</i> , 20,3; 9,4)	2,58-2,46 (<i>m</i>)
	-	-	-	2,65 (<i>dd</i> , 20,3; 9,4)	2,71-2,64 (<i>m</i>)
	9	24,5	23,4	2,32 (<i>t</i> , 9,4)	2,26-2,21 (<i>m</i>)
	-	-	-	-	2,41-2,33 (<i>m</i>)
	10	46,6	47,6	2,69 (<i>s</i>)	2,67 (<i>d</i> , 15,5)
	-	-	-	-	2,77 (<i>d</i> , 15,5)
	11	207,6	208,7	-	-
	12	32,6	32,9	2,10 (<i>s</i>)	2,17 (<i>s</i>)
	13	15,4	15,9	0,98 (<i>d</i> , 7,8)	0,98 (<i>d</i> , 7,6)
	14	17,7	17,2	1,12 (<i>s</i>)	1,14 (<i>s</i>)
	OH	-	-	2,81	2,29 (<i>sl</i>)

Os espectros foram obtidos no equipamento RMN INOVA a 500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C usando CDCl₃ como solvente e o TMS como padrão interno. Os valores estão em ppm, os *J* em Hz.

Porém, há vários dados na literatura¹⁰¹, indicando uma absorção em torno de 70-71 ppm para carbonos carbinólicos, possuindo grupos hidroxilas equatoriais nesse carbono, os quais são compatíveis com o valor obtido no produto sintético.

Não obstante, além de ter algumas discrepâncias com algumas absorções de RMN ¹H/¹³C descritas para o produto natural, os dados espectrais da estrutura de nosso produto são concordantes com aqueles propostos por Su.

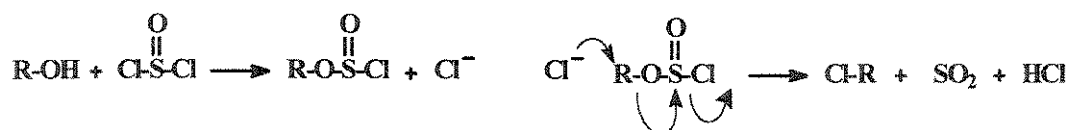
¹⁰¹ (a) Prestch, E., Simon, W., Clerc, T., Bieman, T. *Table of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer Verlag: Berlin, 1983, C20. (b) Pehk, T., Kooskora, H., Lippmaa, E., *Org. Magn. Reson.* **1976**, 8, 5.

4.3.8- Tentativa de síntese da Napalilactona, a partir da Patilactona A

Como se pode observar no esquema 3, o esqueleto carbônico dos nor-sesquiterpenos Napalilactona e Patilactona é o mesmo. Em vista disso, a possibilidade de obtenção da Napalilactona (29), a partir da Patilactona A (30) dar-se-ia simplesmente, pela substituição da hidroxila pelo átomo de cloro no carbono 1 retendo a configuração do centro estereogêneo.

Há relatos na literatura¹⁰² descrevendo algumas reações de substituição nucleofílica, a este respeito, que se levam a cabo com alto grau de retenção de configuração do centro estereogênico.

Um exemplo disso é a reação de álcoois com cloreto de tionila (SOCl_2), que sob algumas condições fornecem, predominantemente, produtos de configuração retida. Esta reação acredita-se que envolva a formação de um éster clorossulfito. Logo, este pode reagir com o ânion Cl^- fornecendo o produto de substituição invertido (Esquema 41).

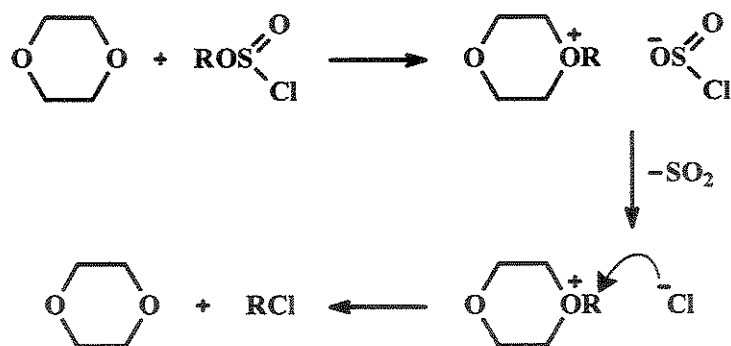


Esquema 41. Mecanismo aceito na substituição do OH pelo cloro, com SOCl_2 .

Quando esta reação é feita em uma solução de dioxano, como o solvente forma-se o íon oxônio, a partir deste solvente, associado ao éster clorossulfito. O íon oxônio, logo sofre substituição pelo cloreto. Acredita-se que duas inversões estão envolvidas, de modo que, o resultado final da substituição confere uma retenção total do estereocentro¹⁰³ (Esquema 42).

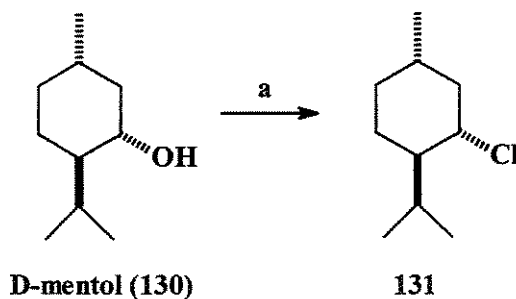
¹⁰² Carey, F. A., Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry* Parte A. 3rd ed. New York, Plenum Press, 1990, p. 802.

¹⁰³ Lewis, E. S., Boozer, C. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 308.



Esquema 42. Substituição do OH pelo cloro utilizando SOCl_2 em dioxano com retenção de configuração do estereocentro.

Baseado nesses fatos, a metodologia foi testada sobre um álcool modelo, o D-mentol (**130**). Assim, tratamento de **130** com SOCl_2 em dioxano e refluxo por 24 h forneceu o cloreto de D-mentila (**131**) (Esquema 43).

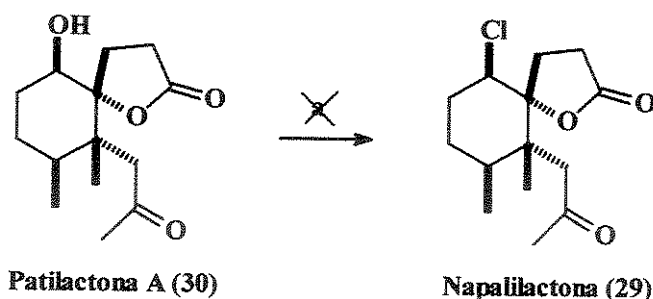


Reagentes e condições: (a) SOCl_2 , dioxano, refluxo, 24h.

Esquema 43. Obtenção do cloreto de D-mentila (**131**).

A análise espectral do produto bruto, após o trabalho de “work up” revelou o desaparecimento da banda de estiramento de OH no espectro de IV, por sua vez, o espectro de RMN ^1H mostrou o aparecimento de todos os sinais compatíveis com o esqueleto do mentol, evidenciando desta maneira, a formação do produto de substituição **131**. Cabe lembrar que não foi feita, nenhuma medida de rotação óptica de $[\alpha]_D$ de **131**.

Em virtude do sucesso da reação com o modelo **130** tentou-se extrapolar a metodologia para o nosso caso. Assim, seguindo o mesmo procedimento descrito para o álcool modelo fez-se desta vez, a reação com a Patilactona A (**30**) como o substrato, no intuito de preparar-se a Napalilactona (**29**) (Esquema 44). Para nossa decepção, desta vez, a análise do espectro de IV, como do espectro de RMN ^1H revelaram um produto indesejado de difícil identificação.



Reagentes e condições: (a) SOCl_2 , dioxano, refluxo, 24h.

Esquema 44. Tentativa de síntese da Napalilactona (**29**), a partir da Patilactona (**30**).

Acreditamos que o substrato esteja altamente funcionalizado para suportar essas condições de reação, por isso, a estratégia de preparação da Napalilactona *via* esta metodologia requer uma revisão, que com certo otimismo acreditamos que isso é possível fazendo uma inversão de etapas. Por exemplo, trabalhando com o espiroéter **120a** (Esquema 38), como o substrato, já que este intermediário possui o esqueleto necessário para essa reação levar-se a cabo com sucesso.

5- Conclusão e Perspectivas

Nesse trabalho estabelecemos uma estratégia sintética que nos permitiu preparar duas lactonas nor-sesquiterpênicas, que apresentam como principal característica a alta densidade de funcionalizações.

A estratégia utiliza um intermediário comum que permite preparar as duas lactonas, de acordo com o esquema geral mostrado abaixo.

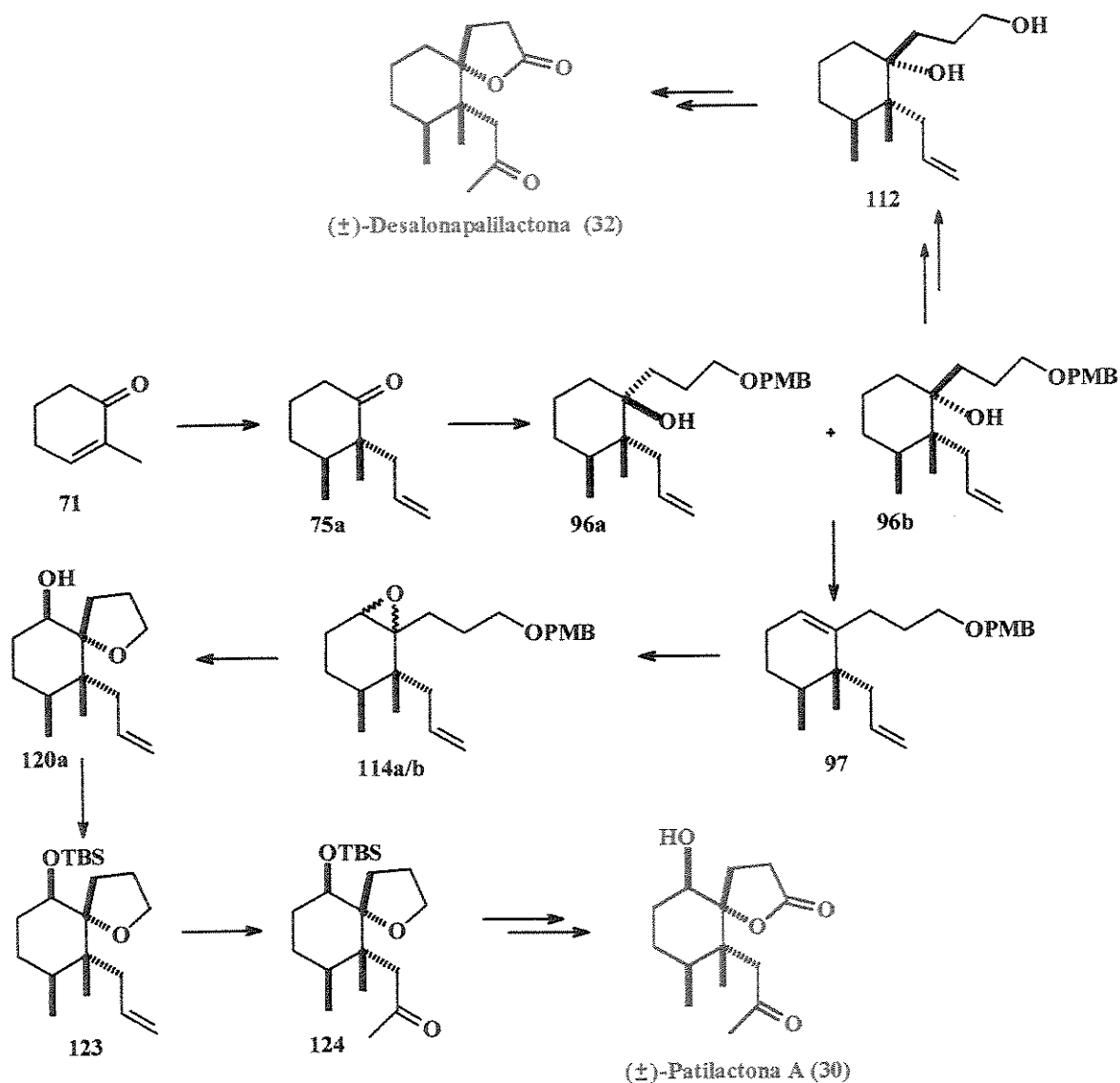


Figura 31. Seqüência de etapas, na síntese dos nor-sesquiterpenos, (±)-Patilactona A (**30**) e (±)-Desalonapalilactona (**32**).

Assim foi possível sintetizar pela primeira vez, a Patilactona A, nor-sesquiterpeno de origem marinha, em 9 etapas a partir da 2-metilcicloexenona, com um rendimento global de 16,4%.

A primeira síntese total do nor-sesquiterpeno lactona não-natural, a Desalonapalilactona, foi realizada em 6 etapas, a partir da 2-metilcicloexenona, com um rendimento global de 15,4%.

Essa mesma estratégia deve permitir, no futuro, após pequenas alterações na ordem das etapas, a síntese da Napalilactona, que é o primeiro exemplo de um nor-sesquiterpeno lactona halogenada descrita na literatura.

Em princípio, é possível preparar o intermediário **75a/b** em sua forma opticamente pura. O controle na estereoquímica na geração do epóxido deve permitir preparar esses nor-sesquiterpenos em suas formas enantiomericamente puras.

Como conclusão final podemos dizer que a nossa abordagem sintética tornou-se uma interessante alternativa para a síntese desses esqueletos nor-sesquiterpênicos. Devido a capacidade de formar ligações C-C, associado à possibilidade do controle estereoquímico relativos dos centros estereogênicos formados, revelaram uma nova perspectiva no desenvolvimento de uma versão assimétrica, na síntese dessas estruturas.

6- Experimental

A não ser quando mencionado de outra forma no texto, todas as reações foram conduzidas sob agitação, os balões utilizados nas reações eram de fundo redondo; as reações que exigiam condições de atmosfera inerte foram conduzidas sob nitrogênio ou argônio.

As reações envolvendo HF foram realizadas em tubos Nalgene[®]. Éter etílico e tetraidrofurano (THF) foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Benzeno foi tratado com sódio/benzofenona, destilado e armazenado sob peneira molecular. Diclorometano, trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Piridina foi tratada com hidreto de cálcio, destilada e armazenada sob peneira molecular. Diisopropiletilamina (DIPEA) foi destilada a partir de hidreto de cálcio e guardada sob peneira molecular. Dimetilformamida (DMF) e dimetilacetamida (DMA) foram tratados com hidreto de cálcio, destiladas e armazenadas sob peneira molecular. HMPA foi destilado a partir de hidreto de cálcio. Os reagentes foram obtidos de fornecedores credenciados e usados na maioria das vezes sem purificação previa.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos num aparelho VG-autospec da Fisons, através de injeção direta.

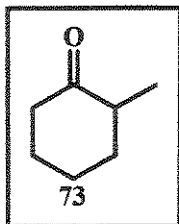
Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelhos Bruker AW-80 (80 MHz), Bruker AC300/P (300 MHz), Varian Gemini 2000 (300 MHz) e Varian Inova 500 (500 MHz). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo o tetrametilssilano ou clorofórmio (RMN ^1H) e clorofórmio deuterado (RMN ^{13}C) como padrão interno.

Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelhos Perkin-Elmer 399B e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando-se janelas de NaCl.

A numeração das cadeias carbônicas na parte experimental segue a nomenclatura oficial da IUPAC, podendo diferir daquela utilizada no texto.

6.1- Síntese da (±)-Napalilactona (29) e/ou (±)-Patilactona A (30) (1ª tentativa)

Preparação da (±)-2metil-1-cicloexanona (73)



A uma solução à 0 °C do 2-metilcicloexanol (74) (30 g; 0,26 mol) em uma mistura de AcOH/CH₃CN (1:1) (312 mL) adicionou-se por um período de ½ hora, hipoclorito de cálcio (65 g; 0,45 mol) em água (500 mL) e deixou-se em agitação por ½ hora à mesma temperatura. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 450 mL), lavada com água (2 x 150 mL), soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro. Após evaporação do solvente obteve-se 31,5 g de um produto oleoso. A purificação por destilação fracionada resultou na obtenção da (±)-2metil-1-cicloexanona (73) (28,75 g; 99%).

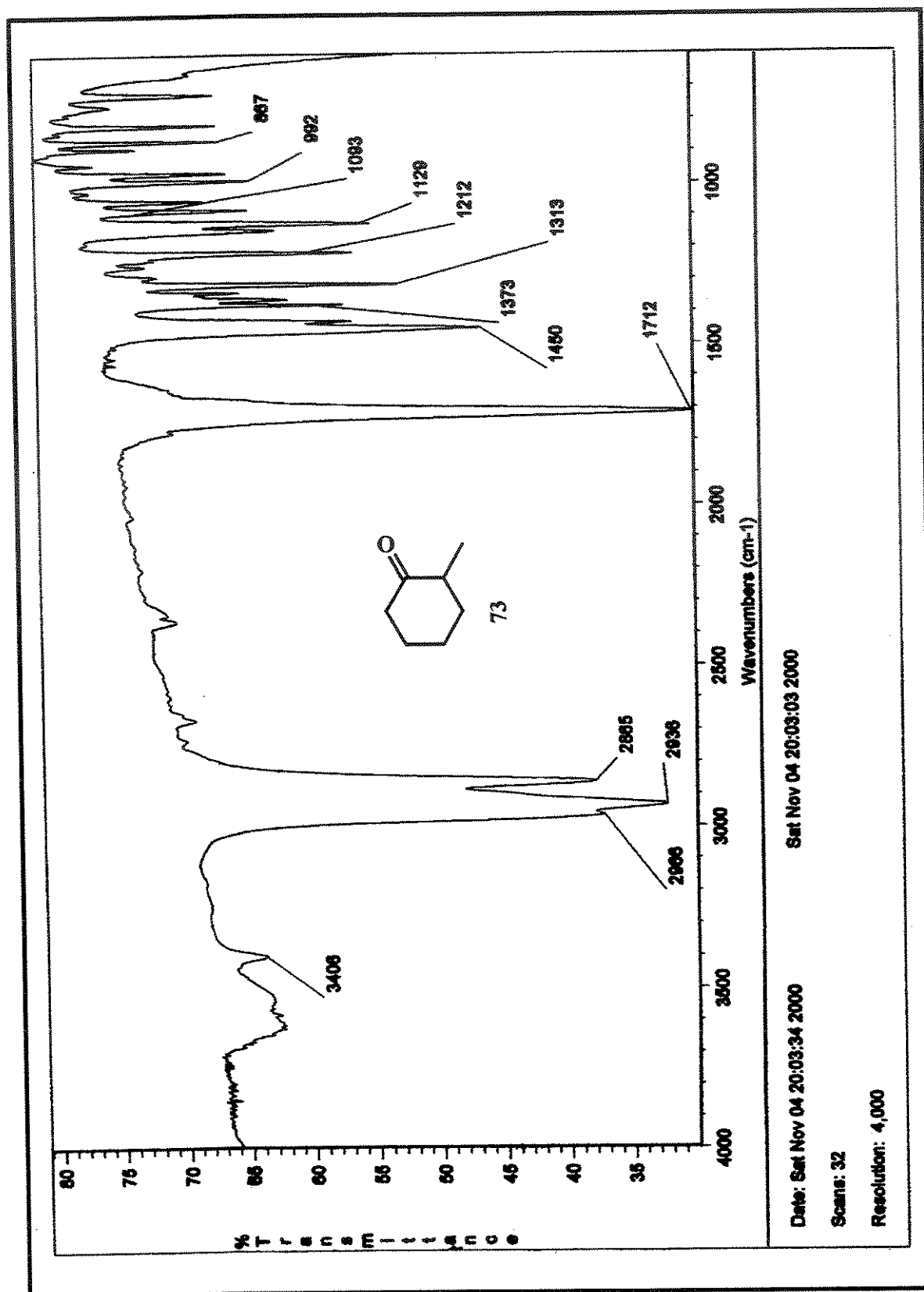
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3406, 2966, 2936, 2865, 1712 (C=O), 1450, 1373, 1313, 1212, 1129, 1093, 992, 867.

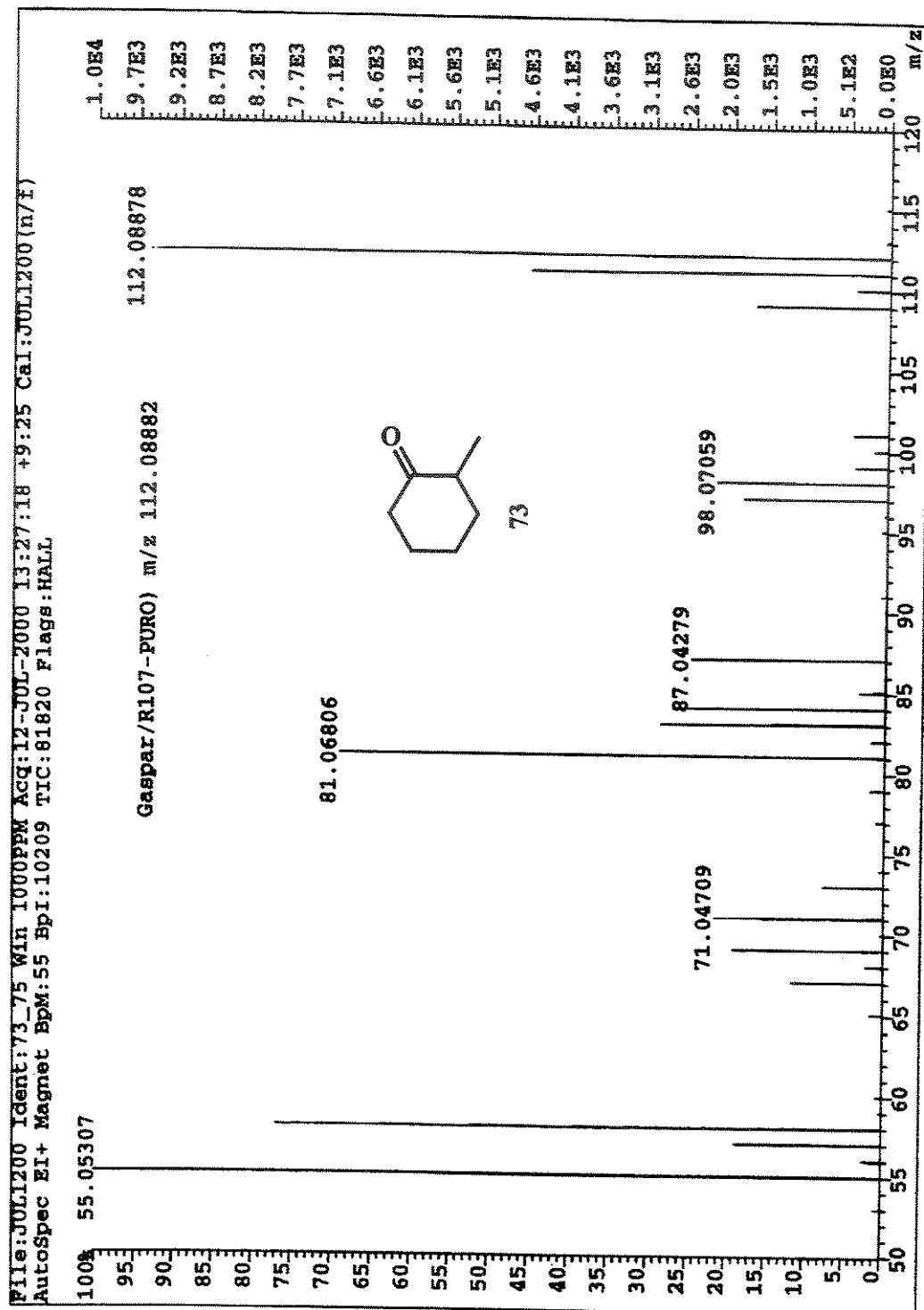
RMN ¹H (300 MHz, δ , CDCl₃): 2,48-2,24 (3H, *m*), 2,16-1,96 (2H, *m*), 1,92-1,75 (1H, *m*), 1,73-1,60 (2H, *m*), 1,46-1,30 (1H, *m*), 1,03 (3H, *d*, *J*=6,6 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, δ , CDCl₃): 213,8; 45,5; 42,0; 36,4; 28,1; 25,3; 14,8.

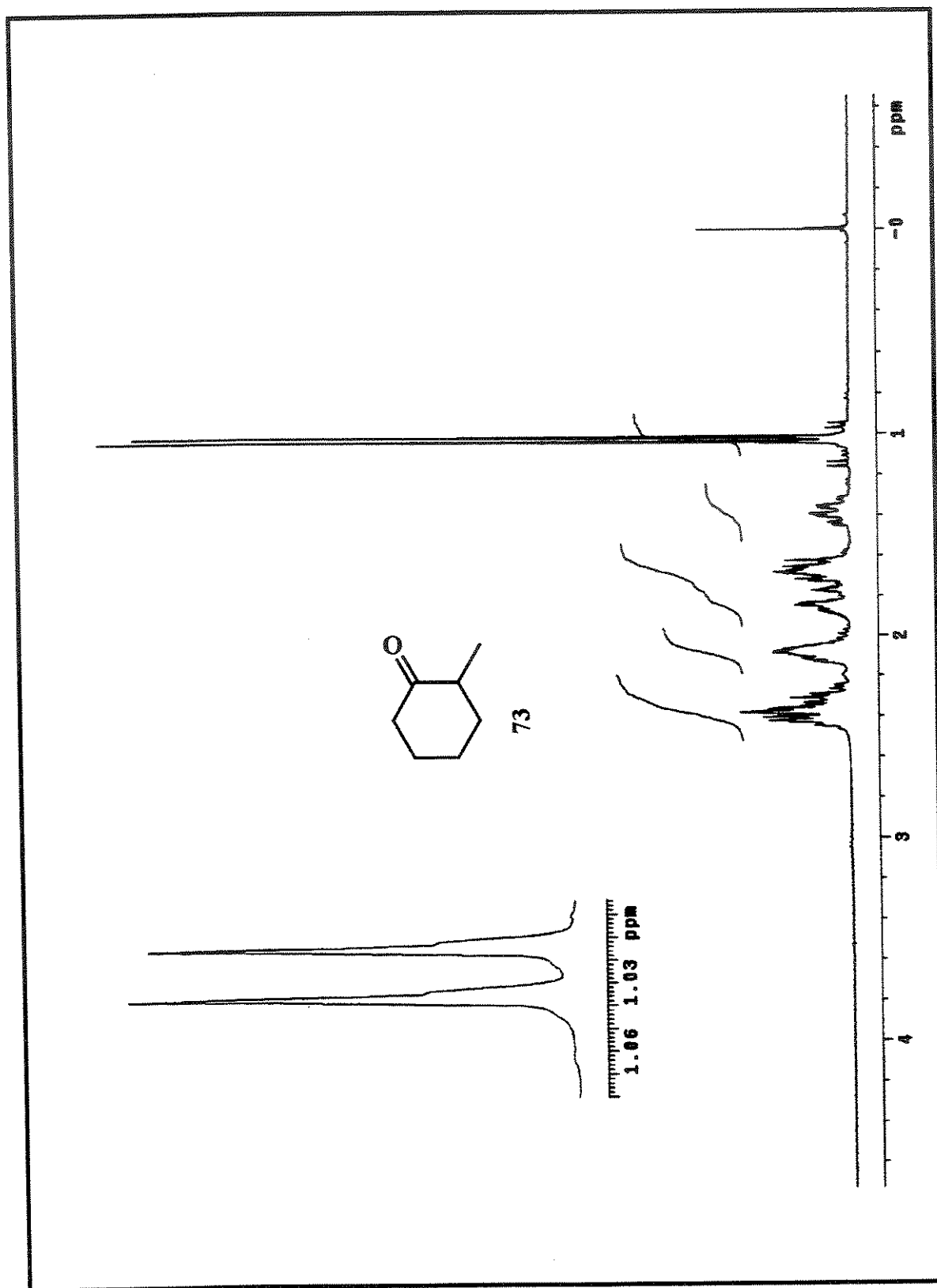
HRMS (EI): *m/z* calculado para C₇H₁₂O [M]⁺ 112,08882; encontrado 112,08878.



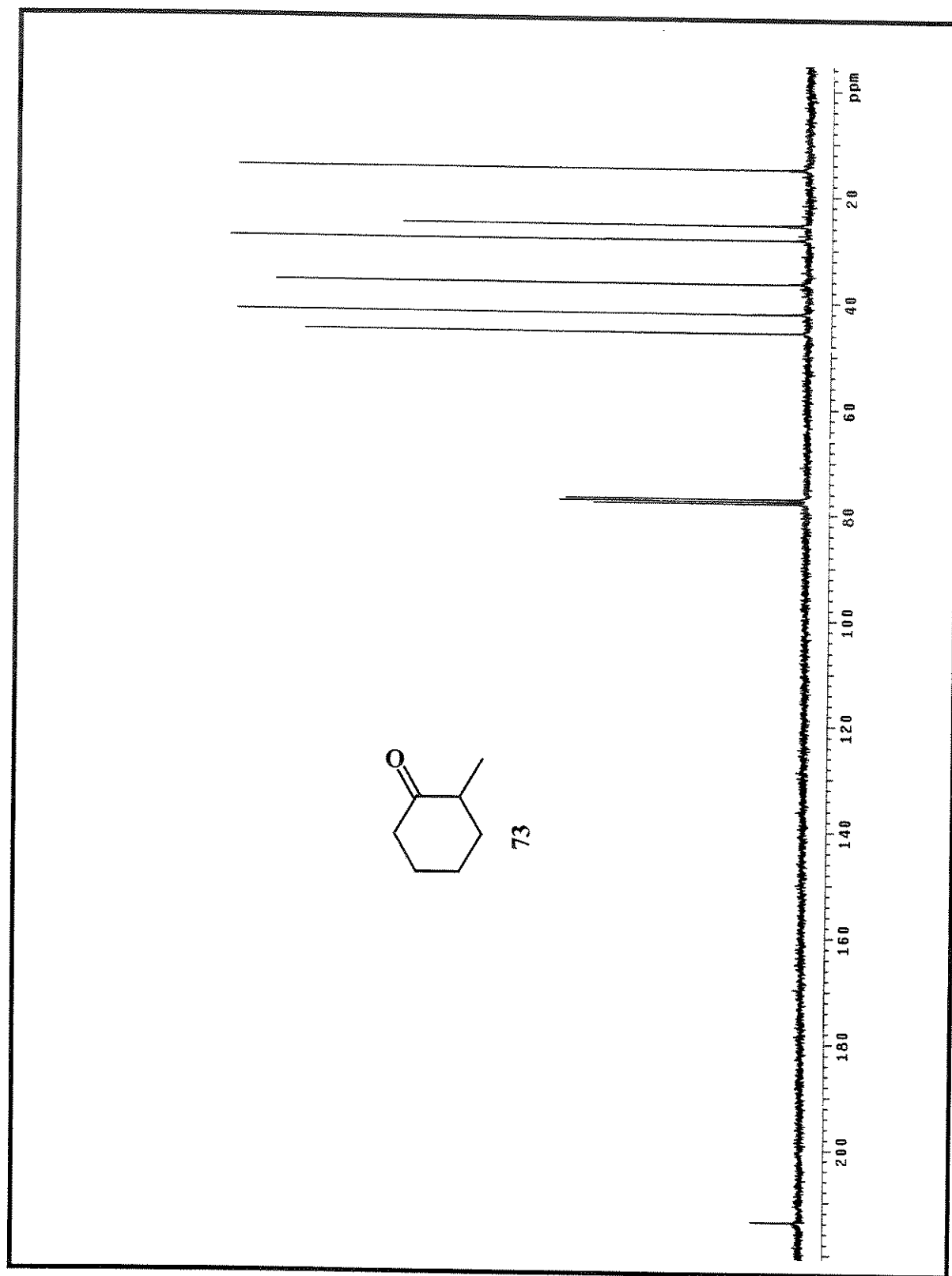
Espectro de IV de 73.



Espectro de massas de 73.

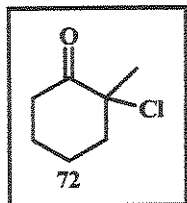


Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 73.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 73.

Preparação da (±)-2-cloro-2-metil-1-cicloexanona (72)



A uma solução da (±)-2-metilcicloexanona (73) (25,0 g; 0,22 mol) em CCl_4 (126 mL) à 0 °C, adicionou-se uma solução de SO_2Cl_2 (30,35 g; 0,22 mol) em CCl_4 (37 mL) por um período de ½ hora, deixou-se em agitação à t. a., por 2 h. A reação exotérmica foi resfriada com um banho de água até t. a. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 300 mL) e neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 150 mL), lavada com água e solução saturada de NaCl . Após secagem com Na_2SO_4 anidro e evaporação do solvente obteve-se um resíduo, que após sua purificação em coluna cromatográfica, forneceu a (±)-2-cloro-2-metil-1-cicloexanona (72) (30,63 g, 95%).

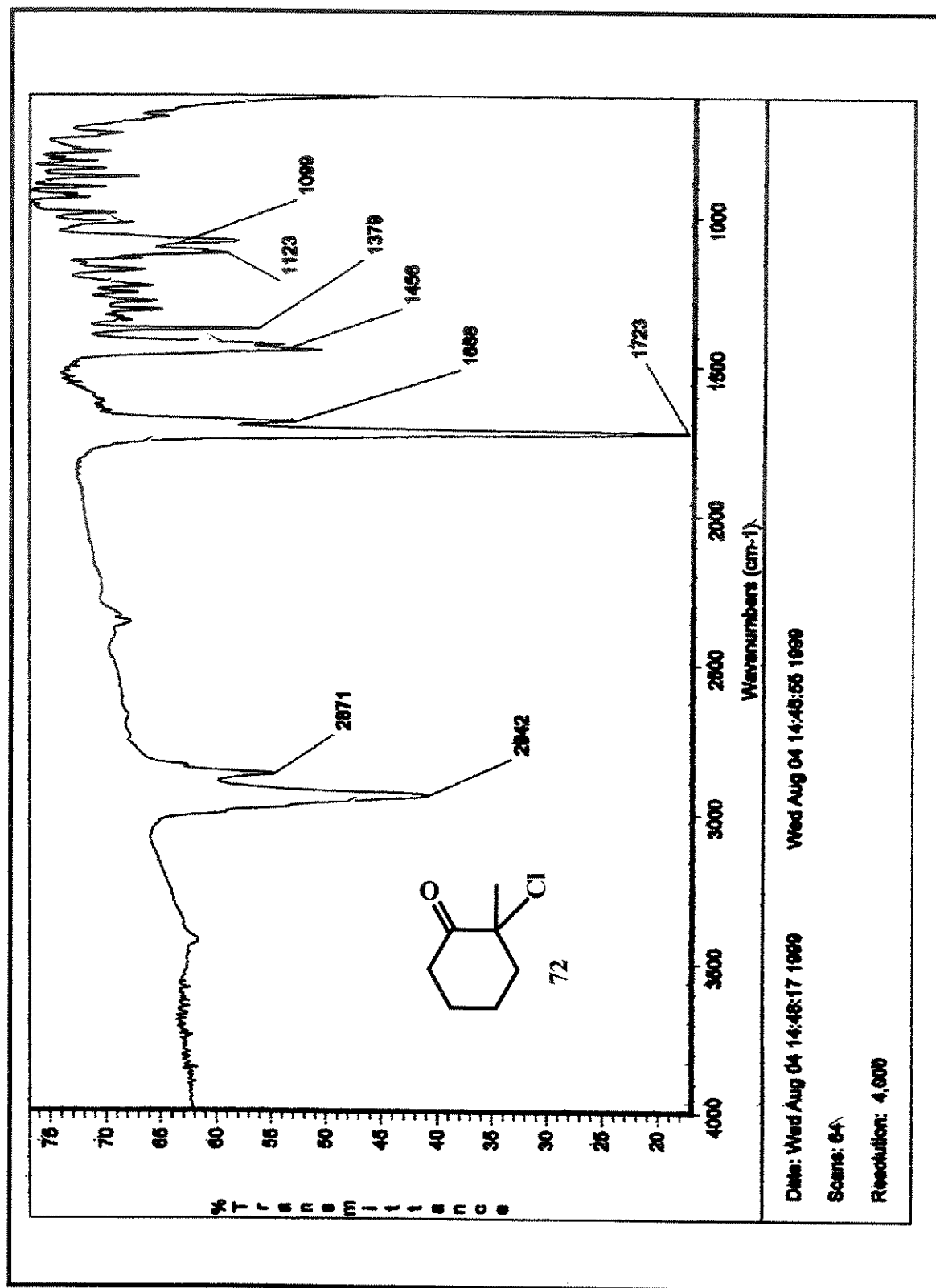
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2942, 2871, 1723(C=O), 1688, 1456, 1379, 1123, 1099.

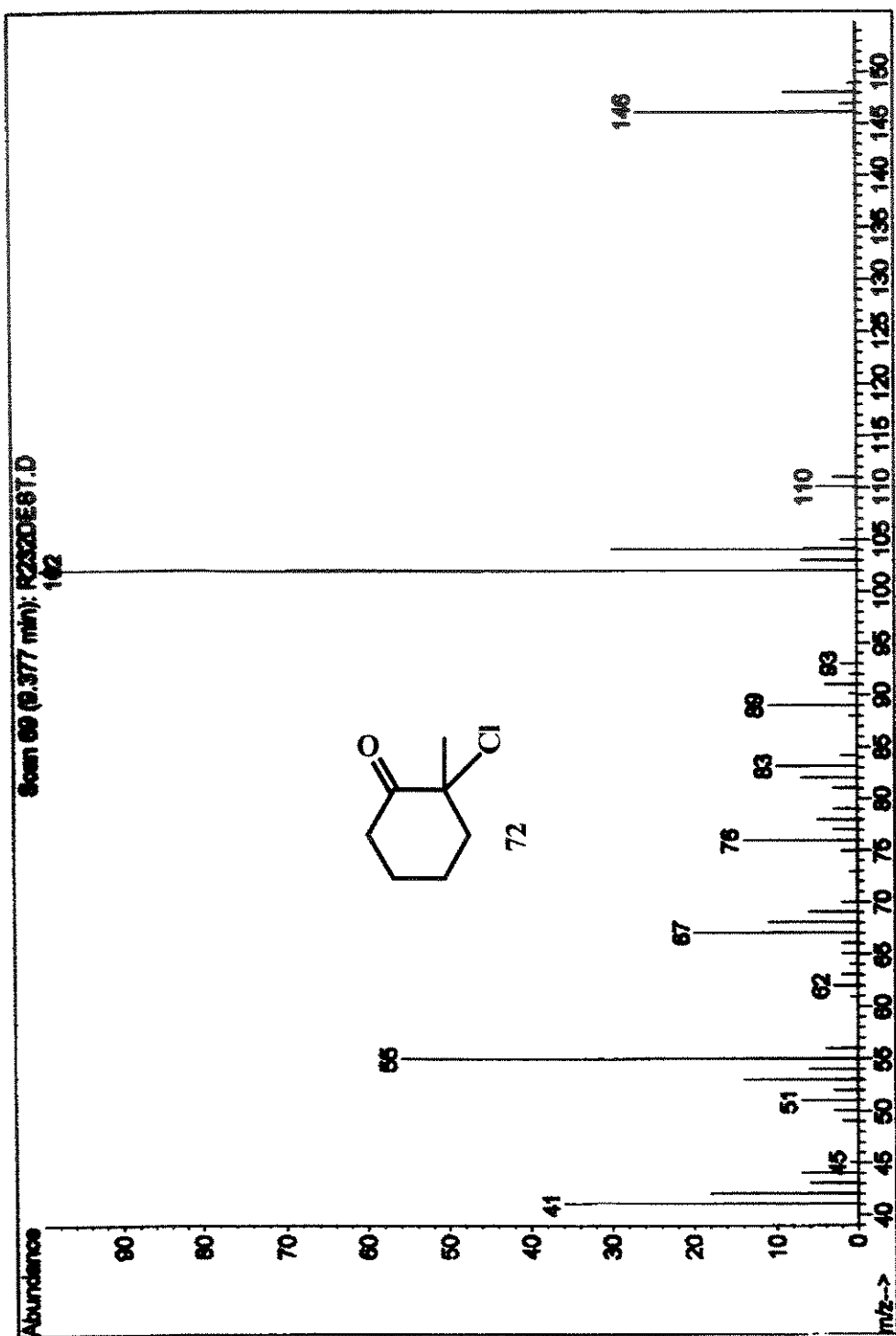
RMN ^1H (500 MHz, δ , CDCl_3): 3,04 (1H, *dt*, $J=22$ e 6 Hz), 2,36-2,29 (2H, *m*), 1,12-2,05 (2H, *m*), 1,91-1,83 (1H, *m*), 1,76-1,69 (1H, *m*), 1,68-1,60 (1H, *m*), 1,62 (3H, *s*).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 205,1; 70,4; 42,9; 36,9; 26,5; 23,0; 21,3.

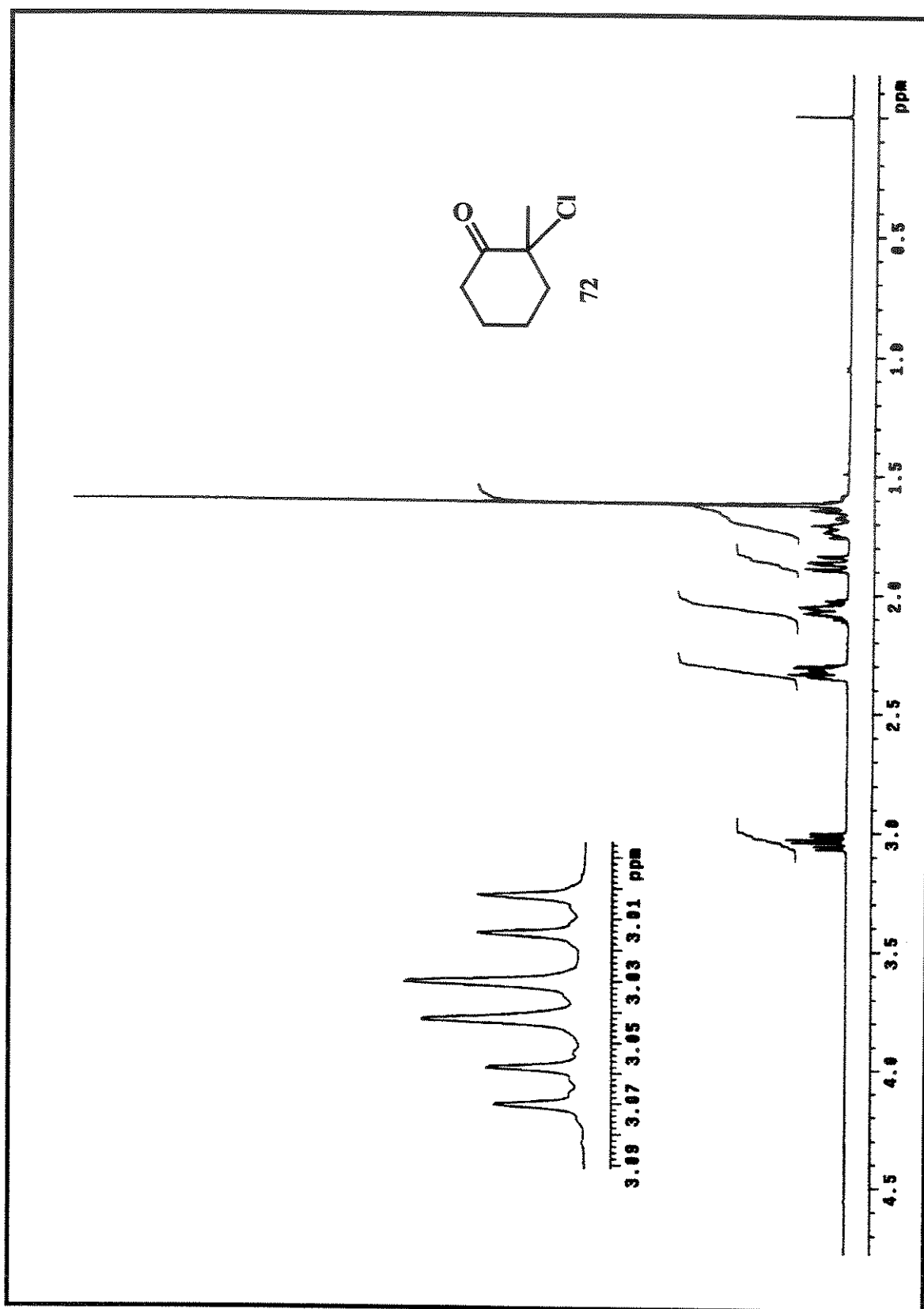
EM (EI): m/z para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{OCl}$ $[\text{M}]^+$ 146 (30%).



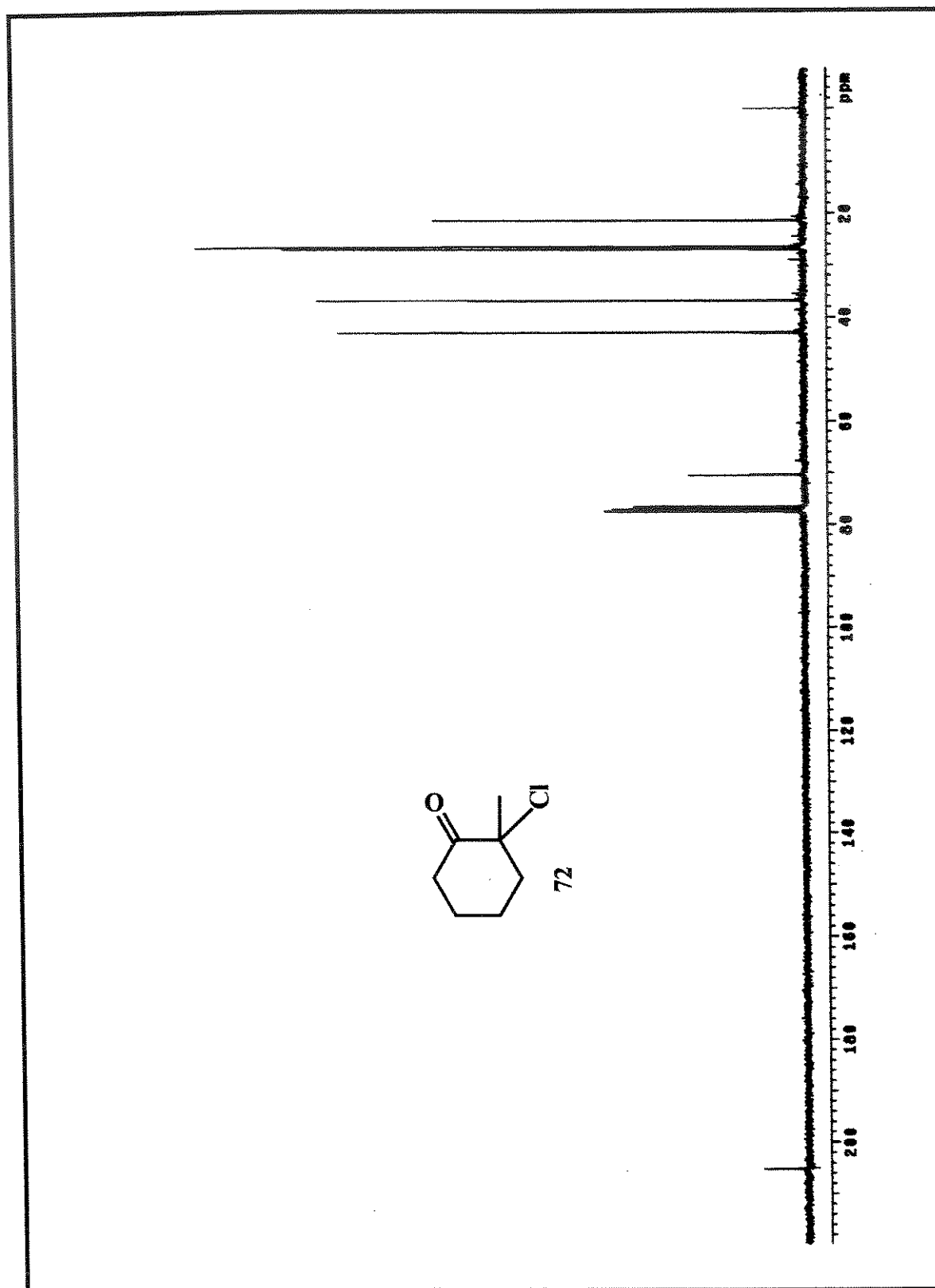
Espectro de IV de 72.



Espectro de massas de 72.

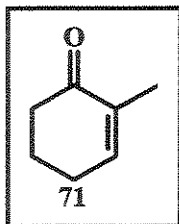


Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) de 72.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 72.

Preparação da 2-metil-2-cicloexen-1-ona (71)



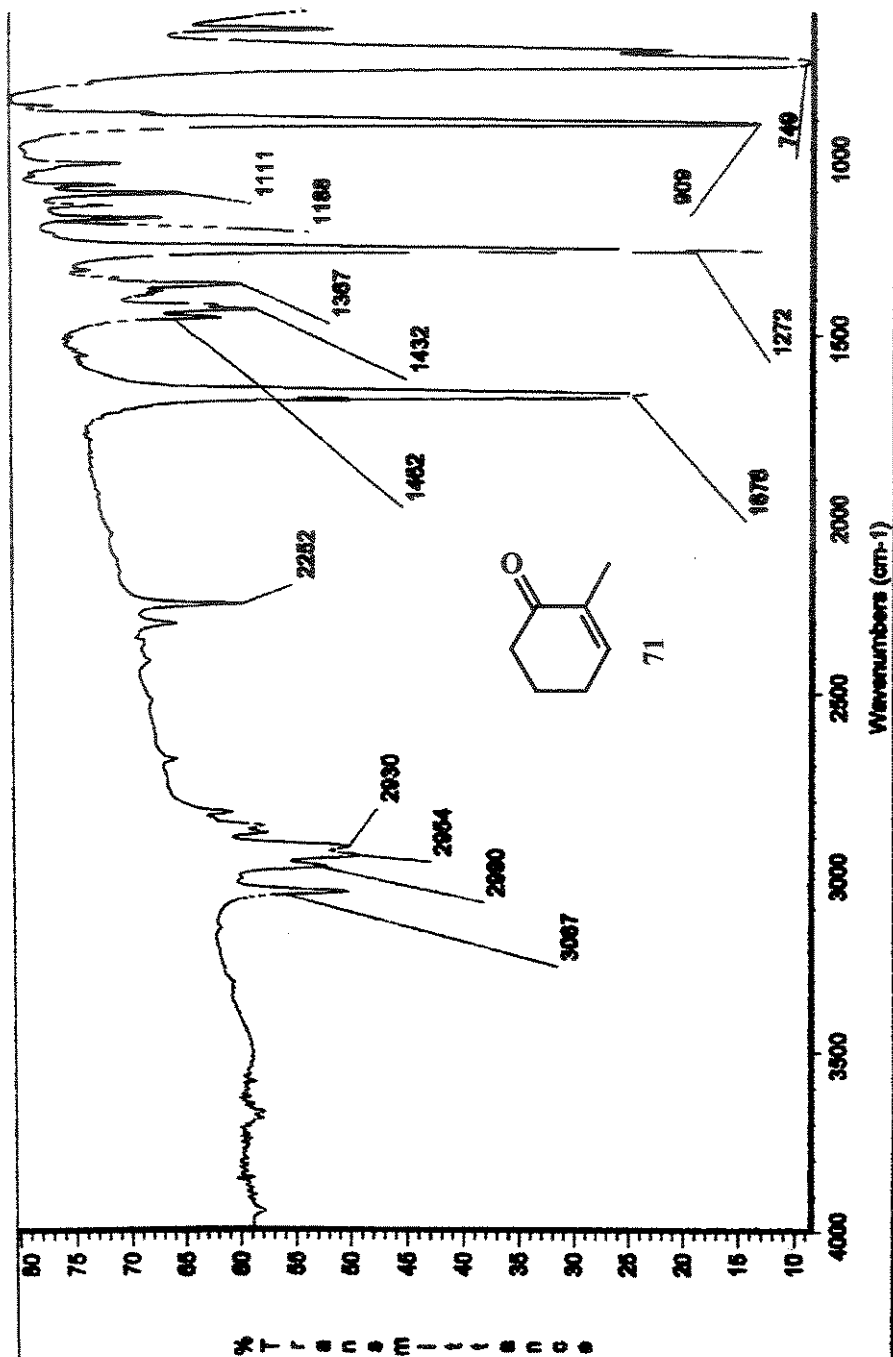
Uma mistura de ($\pm$)-2-cloro-2-metilcicloexanona (72) (22,57 g; 0,15 mol), Li_2CO_3 (33,5 g; 0,45 mol) e LiCl (19,0 g; 0,45 mol) em DMF anidro (345 mL) foi mantida sob agitação magnética à 125-130 °C por 1,5 h. Após esse período, a mistura foi esfriada à t. a. e adicionou-se Et_2O (200 mL) e H_2SO_4 2,5% (200 mL). A solução foi agitada por mais 4 horas para hidrolisar o DMF. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída adicionalmente com Et_2O (2 x 100 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com soluções saturadas de NaCl e NaHCO_3 , secas sob MgSO_4 anidro. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por destilação, fornecendo a 2-metil-2-cicloexenona (71) (12,2 g, 74%).

Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3067, 2990, 2954, 2930, 1676 (C=O), 1462, 1432, 1367, 1272, 1111, 909.

RMN ^1H (500 MHz, δ , CDCl_3): 6,76 (1H, *sl*), 2,43 (2H, *t*, $J=6,6$ Hz), 2,36-2,31 (2H, *m*), 1,99 (2H, *quintet*, $J=6,1$ Hz), 1,77 (3H, *d*, $J=1,7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 199,9; 145,5; 135,6; 38,2; 25,9; 23,2; 15,8.



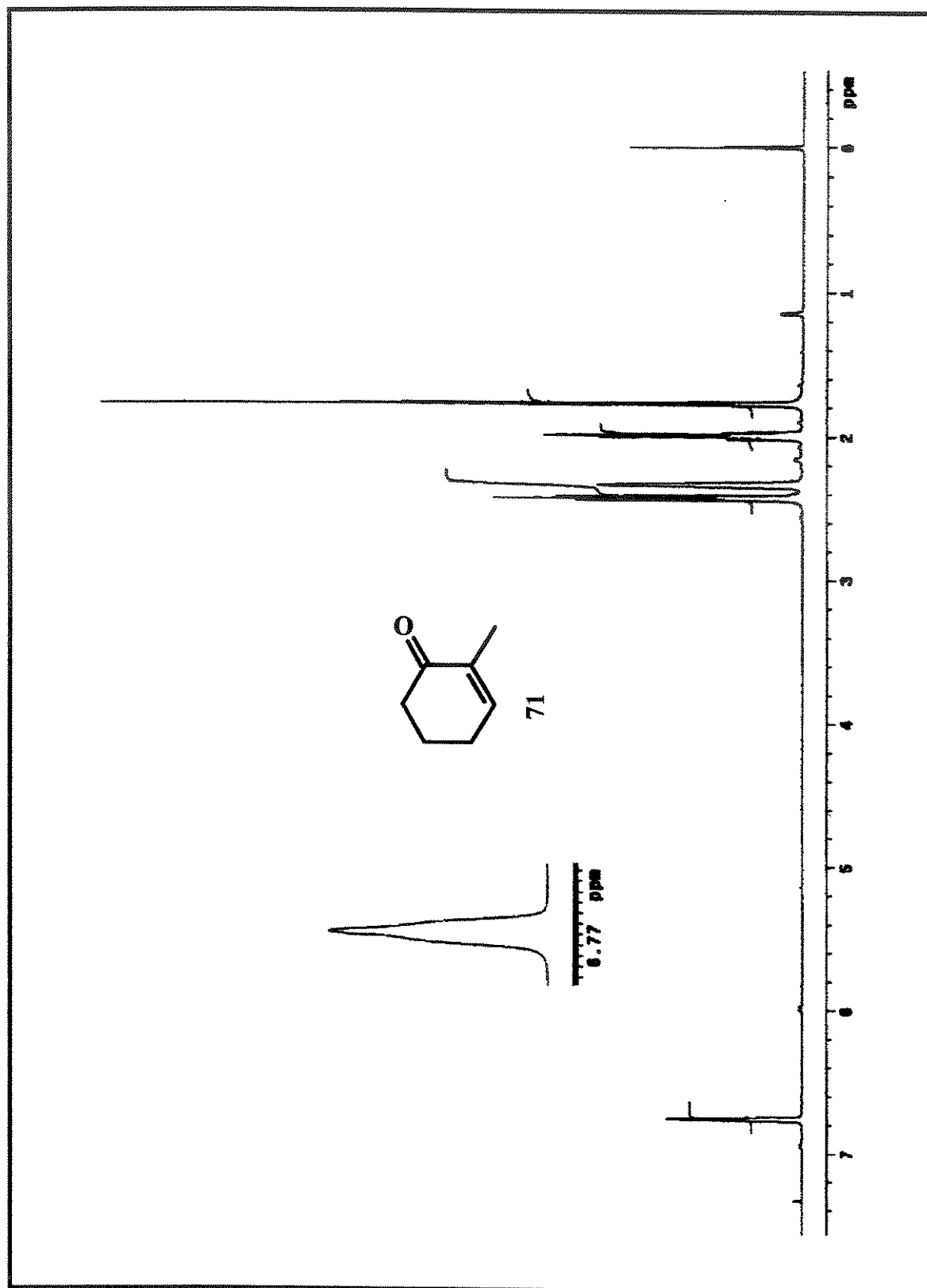
Thu Apr 13 12:13:44 2000

Thu Apr 13 12:12:22 2000

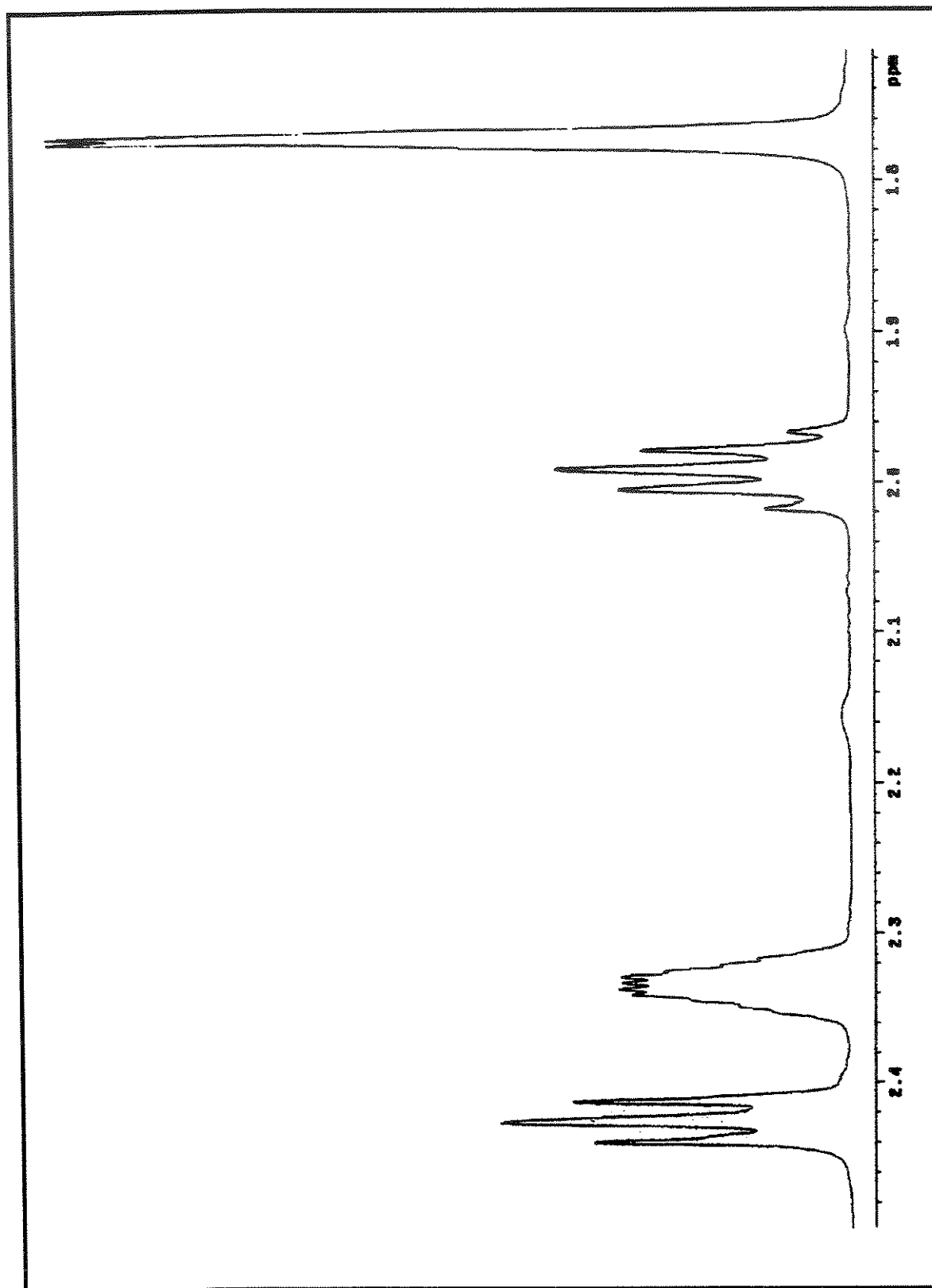
Scans: 64

Resolution: 4,000

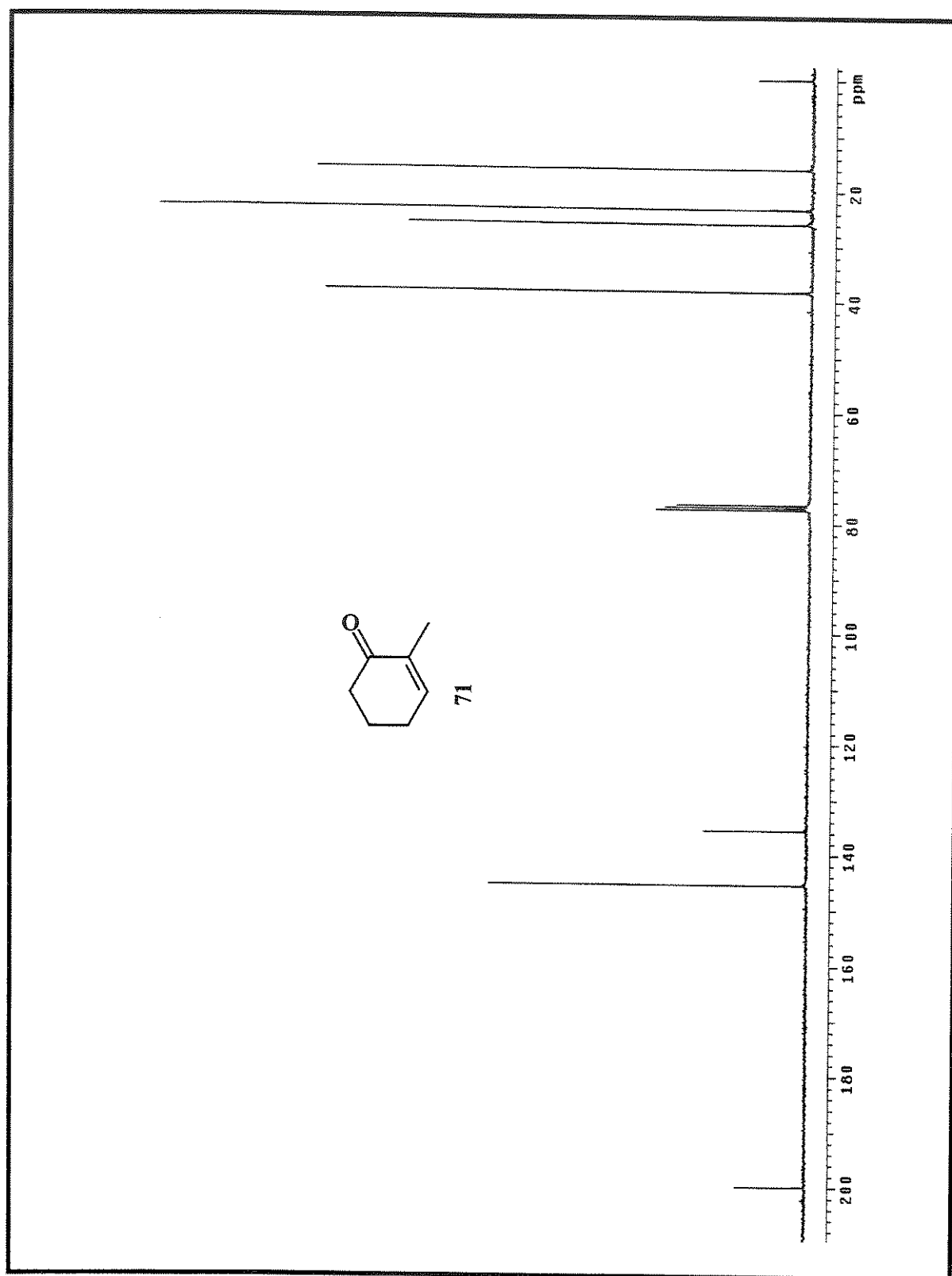
Espectro de IV de 71.



Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 71.

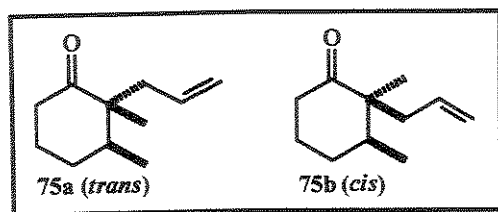


Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 71.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 71.

Preparação da ($\pm$)-2-álil-2,3-dimetil-1-cicloexanona (75a) e (75b)



Método (A). A uma solução do $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ [preparada a partir do CuI (7,79 g; 41 mmol) em Et_2O anidro (70 mL) e o metilítio 1,5 M (54,7 mL; 82 mmol) sob agitação por 15 minutos à 0 °C] adicionou-se 2-metil-2-cicloexenona (71) (3,0 g; 27,27 mmol) em Et_2O anidro (30 mL). A mistura foi agitada à mesma temperatura por 1 h. Em seguida, adicionou-se uma mistura de THF/HMPA anidro (1:1) (68 mL) e um excesso do brometo de alila (18 mL; 218,16 mmol) e retirou-se o banho de gelo. Após 3 h adicionais de agitação, a reação foi interrompida adicionando-se uma solução aquosa de NH_4OH 10% (50 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa de NH_4OH 10%, água, solução saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 anidro. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado repetidas vezes por cromatografia em coluna de sílica “flash” em uma relação sílica/resíduo (50:1), eluída com hexano/ AcOEt (99:1) obtendo-se 3,44 g, 76% dos produtos diastereoisoméricos *trans/cis* 75a/75b (4:1), CG.

Método (B):

A uma solução do $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ [preparada a partir do CuI (7,79 g; 41 mmol) em Et_2O anidro (70 mL) e o metilítio 1,5 M (54,7 mL; 82 mmol) sob agitação por 15 minutos à 0 °C] adicionou-se 2-metil-2-cicloexenona (71) (3,0 g; 27,27 mmol) em Et_2O anidro (30 mL). Após agitação por mais 1 hora, à 0 °C, o solvente foi removido sob pressão reduzida. (**Atenção:** A partir do relato de que compostos tipo RCu na ausência de sais de zinco ou magnésio podem explodir⁷⁷, o resíduo não foi seco totalmente. Neste trabalho, nenhuma sensibilidade ou instabilidade especial da mistura intermediária foram observadas). À pasta resultante (precipitado amarelo), sob nitrogênio, foi dissolvido em DME (65 mL, cuidado: mistura exotérmica),

forneendo uma mistura preta esverdeada, adicionou-se à 0 °C o brometo de alila (19 mL, 218 mmol). Após 15 min de agitação, a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (200 mL), e tratada com solução aq. de NH₄OH 10% (45 mL) para solubilizar os precipitados de sais de cobre. O produto foi extraído com pentano (3 x 200 mL), lavado com NH₄OH 10% (50 mL) e água (100 mL), foi seco com MgSO₄. O resíduo foi purificado como no (Método A), fornecendo 3,4 g 75% dos produtos diastereoisomericos *trans/cis* **75a/75b** (4:1), CG.

Dados espectrais:

Cetona *trans* **75a**:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3398, 3076, 2964, 2938, 2872, 1708 (C=O), 1641, 1458, 1386, 1320, 993, 911.

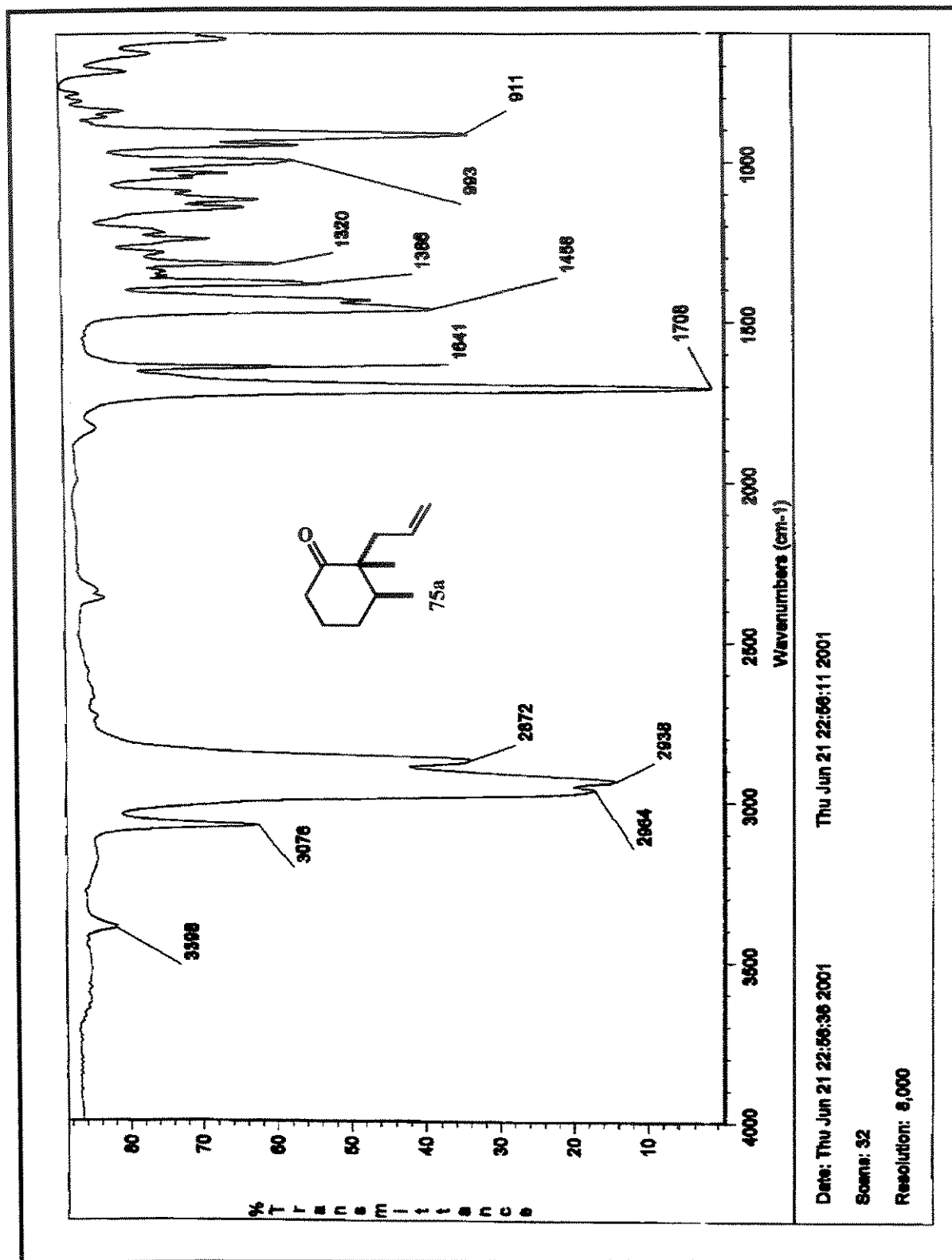
RMN ¹H (300 MHz, δ , CDCl₃): 5,80-5,66 (1H, *m*), 5,07-5,00 (2H, *m*), 2,52 (1H, *dd*, *J*=14 e 8,4 Hz), 2,47-2,28 (2H, *m*), 2,17 (1H, *dd*=14,0 e 8,4 Hz), 2,0-1,87 (2H, *m*), 1,85-1,75 (1H, *m*), 1,74-1,65 (1H, *m*), 1,64-1,50 (1H, *m*), 1,0 (3H, *s*), 0,91 (3H, *d*, *J*=7 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, δ , CDCl₃): 216,2; 135,4; 117,6; 52,3; 40,8; 38,5; 38,4; 29,1; 24,3; 18,9; 15,2.

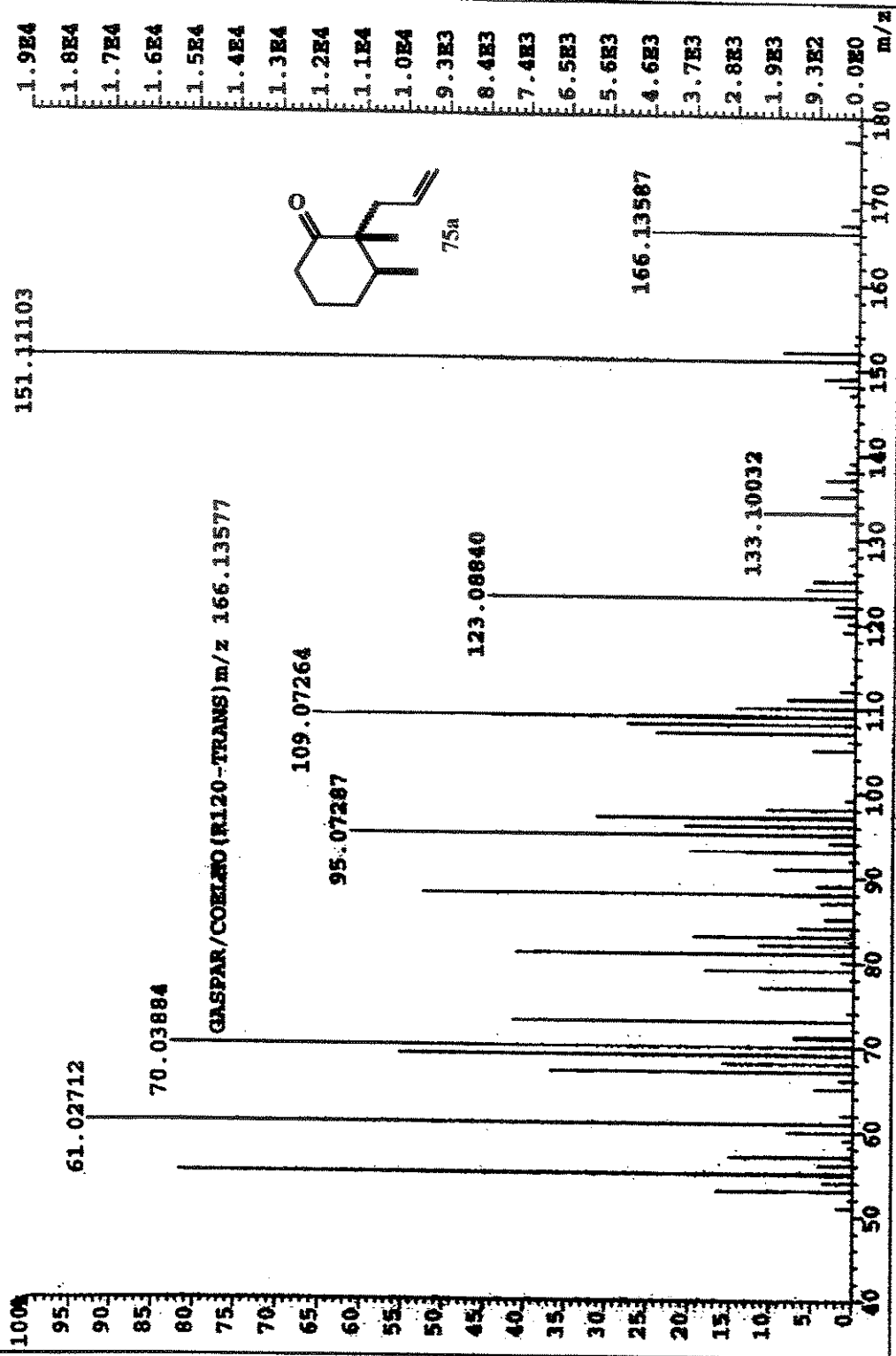
HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₁H₁₈O [M]⁺ 166,13577; encontrado 166,13587.

Cetona *cis* **75b**:

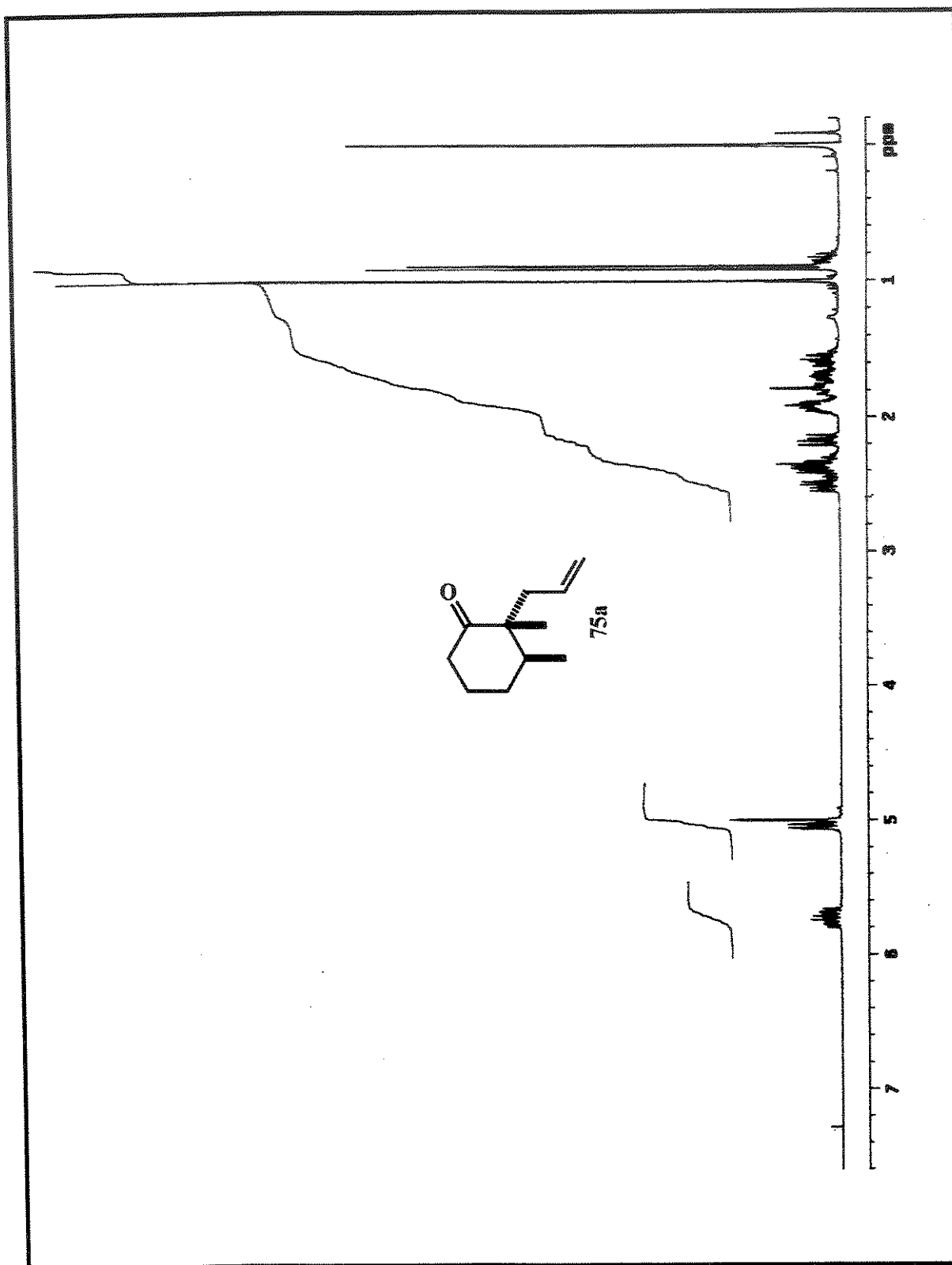
RMN ¹H (500 MHz, δ , CDCl₃): 5,61-5,54 (1H, *m*), 5,07-5,0 (2H, *m*), 2,49 (1H, *dd*, *J*=14, 7,6 Hz), 2,42-2,38 (1H, *m*), 2,34-2,30 (1H, *m*), 2,11 (1H, *dd*, *J*=14, 7,0 Hz), 2,03-1,97 (1H, *m*), 1,75-1,64 (4H, *m*), 1,09 (3H, *s*), 0,98 (3H, *d*, *J*=6,6 Hz).

Espectro de IV de 75a (*trans*).

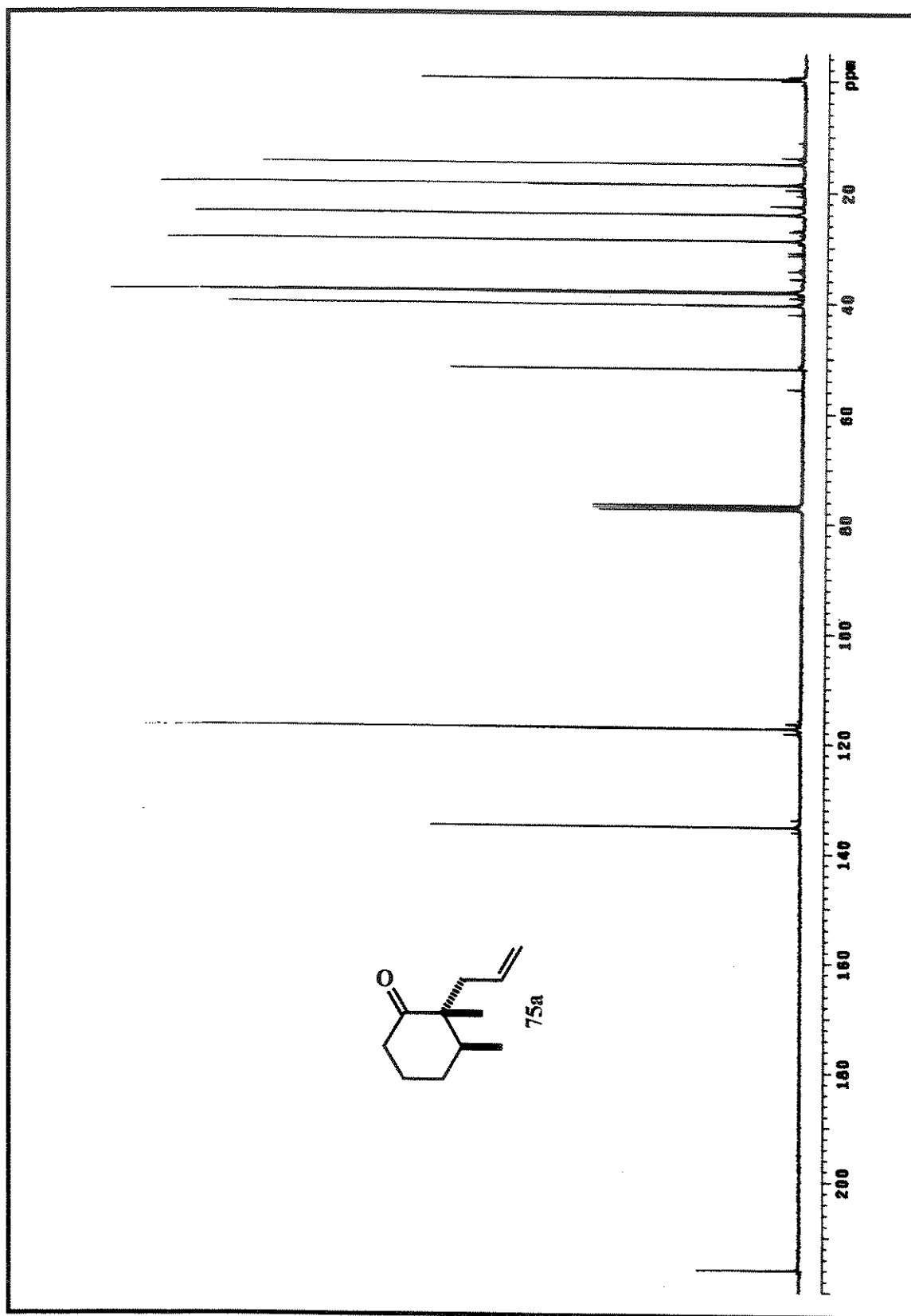
File: SET2800B Ident: 50_52+28+28 Win 1000PPM Acq: 28-SEP-2000 14:12:26 +5:06 Cal: SET2800B
AutoSpec EI+ Magnet BpM: 151 BpI: 18576 TIC: 233179 Flags: HALL



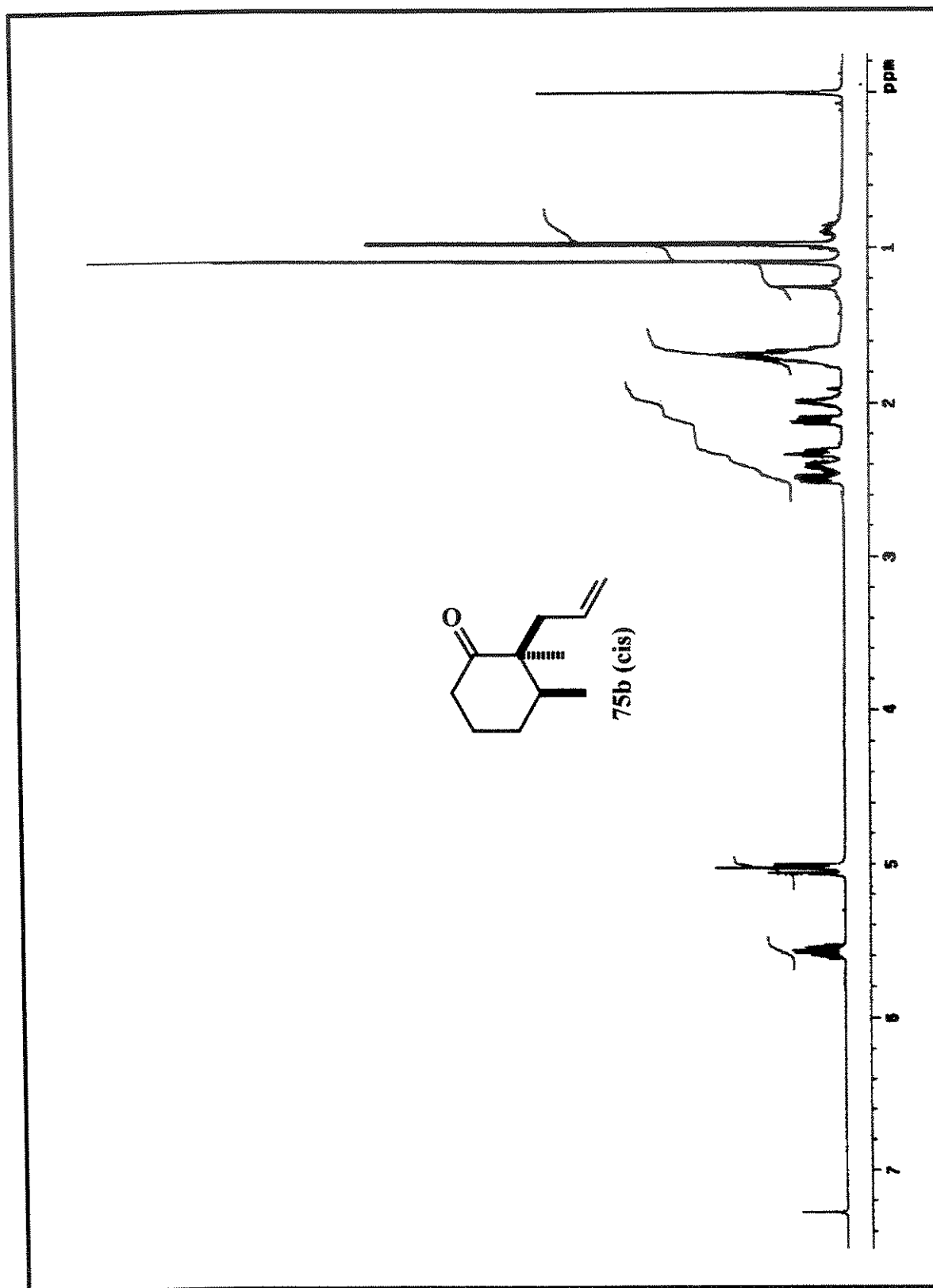
Espectro de massas de 75a (trans).



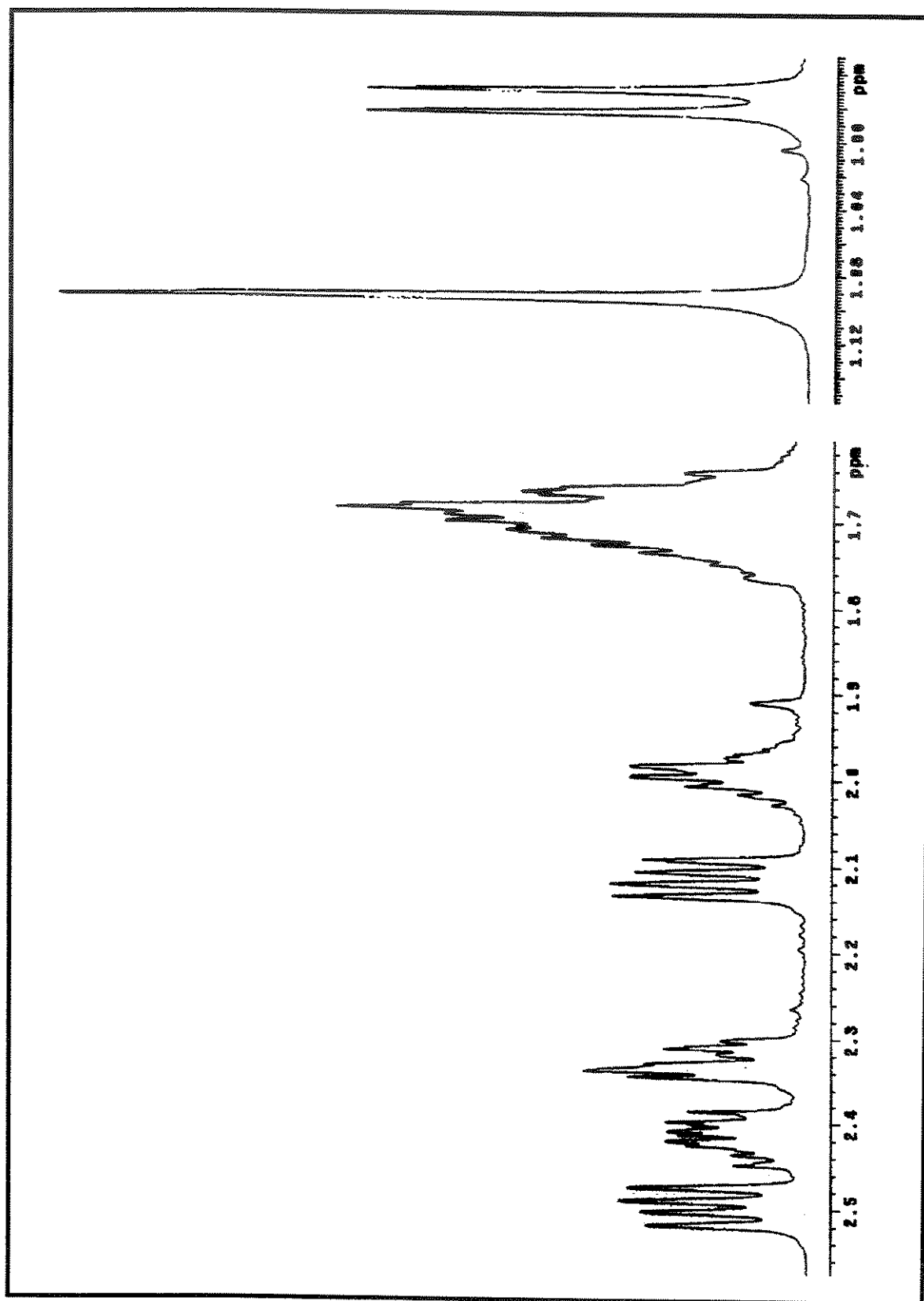
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **75a** (*trans*).



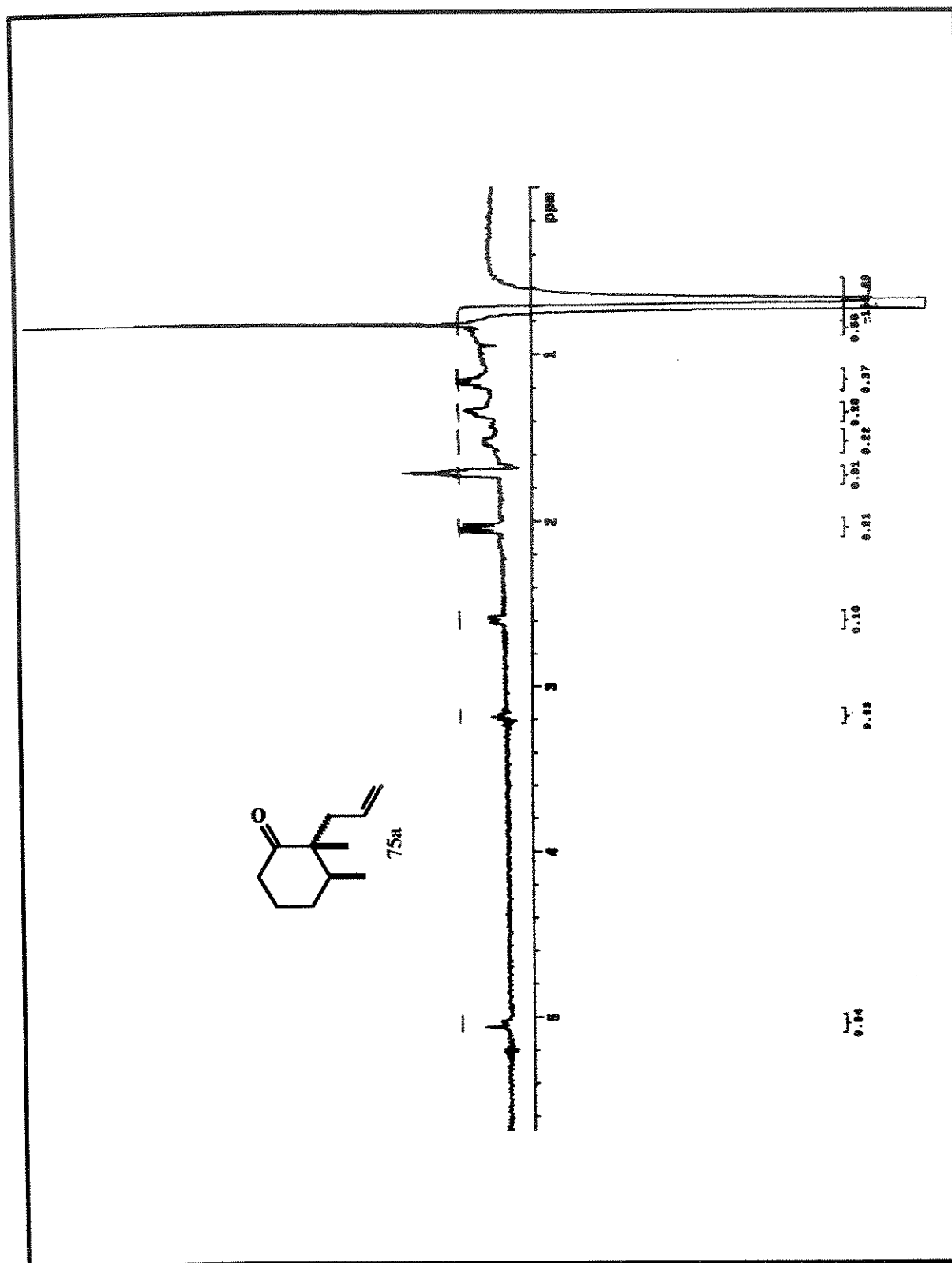
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **75a** (*trans*).



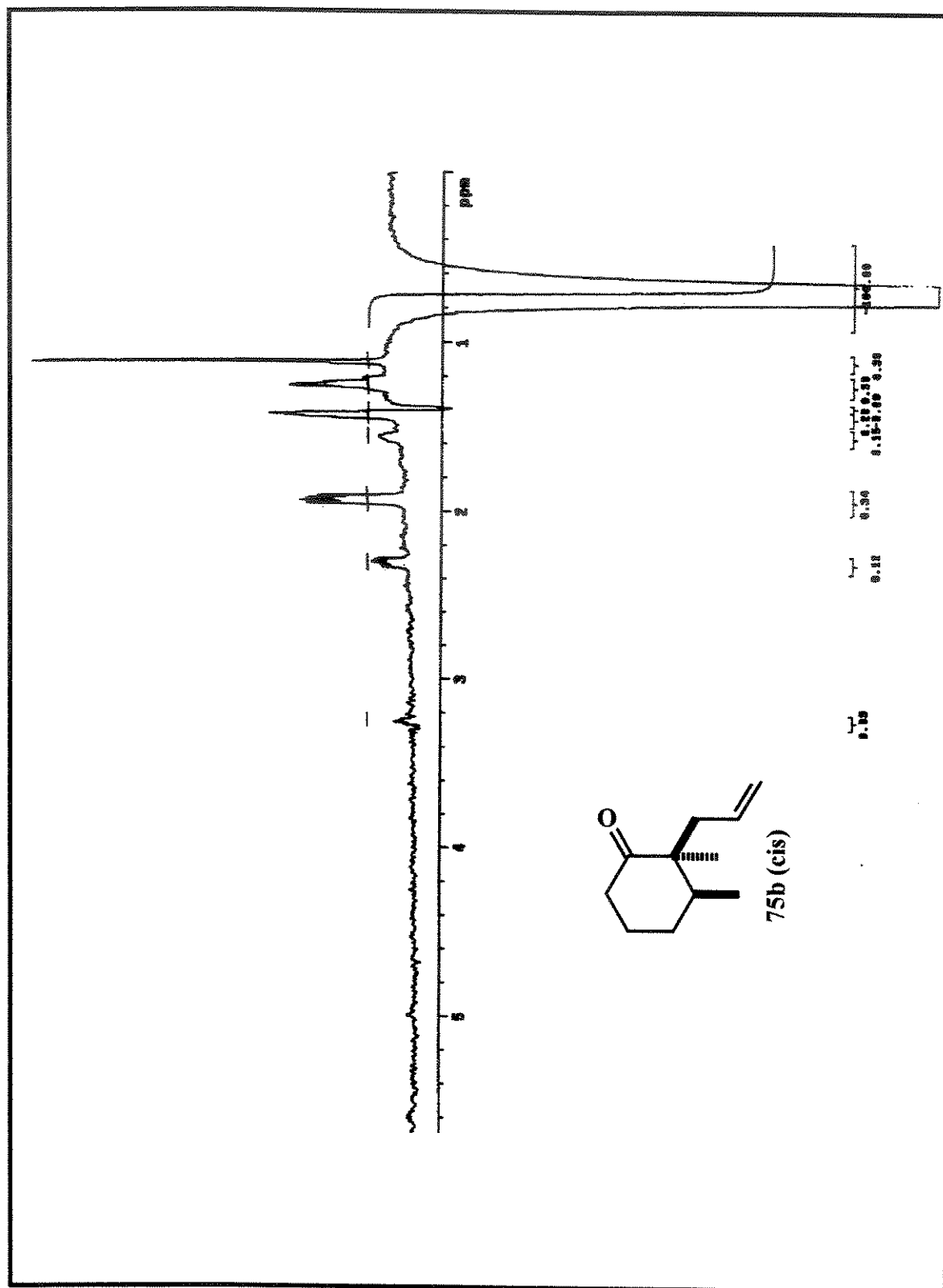
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **75b** (*cis*).



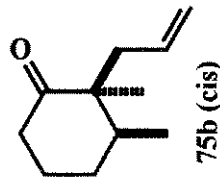
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **75b**.



Espectro de RMN ^1H (NOE diferencial) (500 MHz, C_6D_6) de **75a** (*trans*).

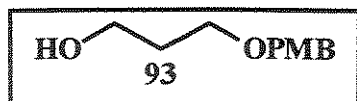


Espectro RMN ^1H (NOE diferencial) (500 MHz, C_6D_6) de **75b (cis)**.



Espectro de RMN ^1H (Ciclenoe diferencial) (500 MHz, C_6D_6) de **75b** (*cis*).

Preparação do 3-(4-metoxibenziloxi)-1-Propanol (93)



NaH (1,6 g, 39,6 mmol; 60% disperso em óleo mineral), previamente lavado no meio reacional com hexano anidro, foi suspenso em THF anidro (220 mL) sob argônio e esfriado à 0 °C. Adicionou-se então, a essa suspensão o 1,3-propanodiol (**89**) (2,5 g, 33 mmol) e a mistura aquecida até t. a. Após agitação por 1 h, a mistura foi esfriada à 0 °C, adicionou-se, então, n-Bu₄NI (2,44 g, 6,6 mmol) e PMBCl (5,4 mL, 39,6 mmol). A mistura resultante foi permitida aquecer até t. a. e agitada por 24 h. A reação foi interrompida adicionando-se lentamente solução saturada de NH₄Cl (100 mL). A fase orgânica foi extraída com Et₂O (2 x 250 mL), lavada com solução saturada de NH₄Cl (75 mL), água (2 x 75 mL), solução saturada de NaCl (2 x 75 mL) e seca com MgSO₄ anidro. A purificação por coluna cromatográfica forneceu 5,43 g, 84% do 3-(4-metoxibenziloxi)-1-propanol (**93**), como um óleo translúcido.

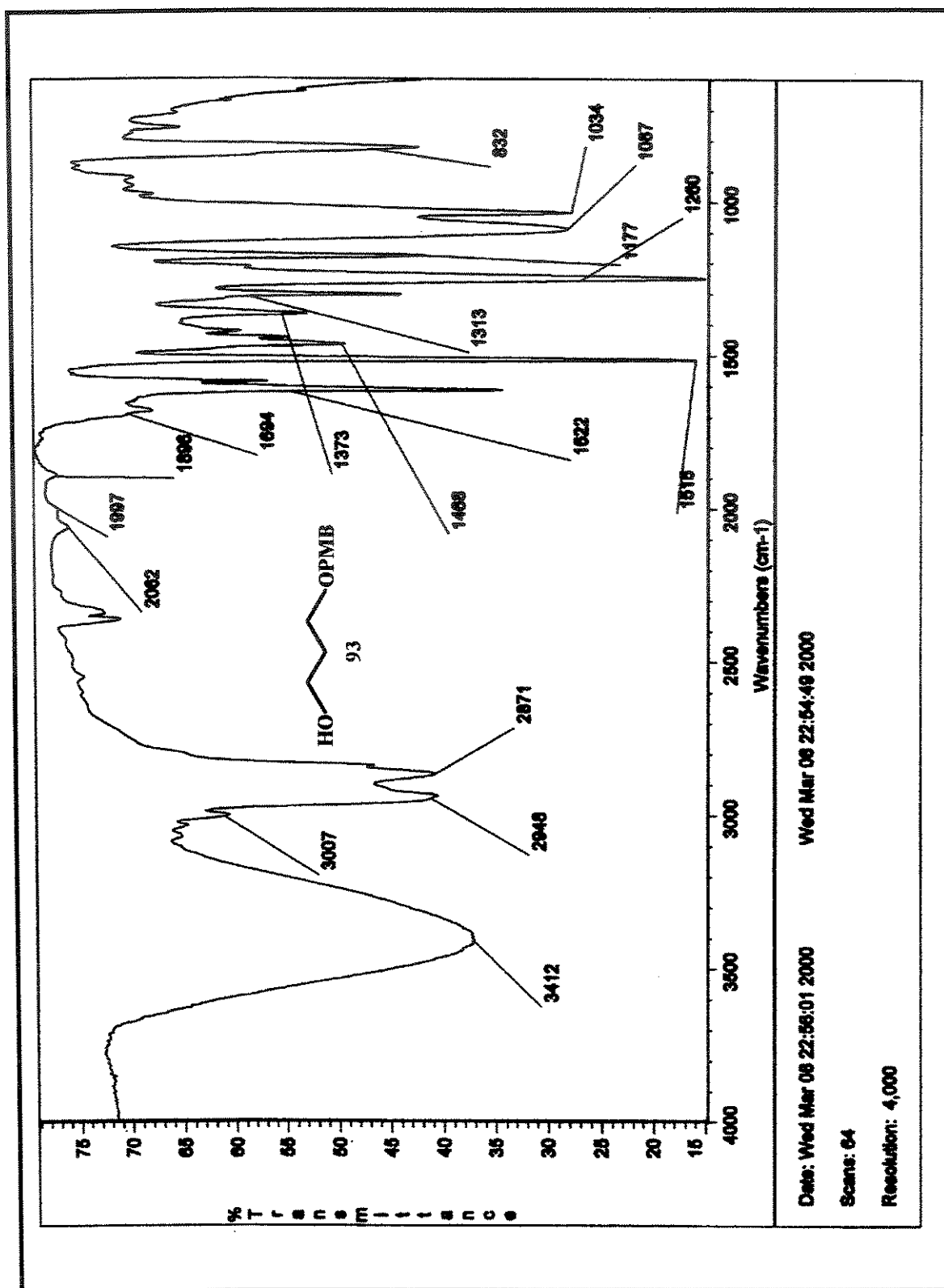
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3412, 3007, 2948, 2871, 2062, 1997, 1896, 1622, 1468, 1373, 1313, 1260, 1177, 1087, 1034, 832.

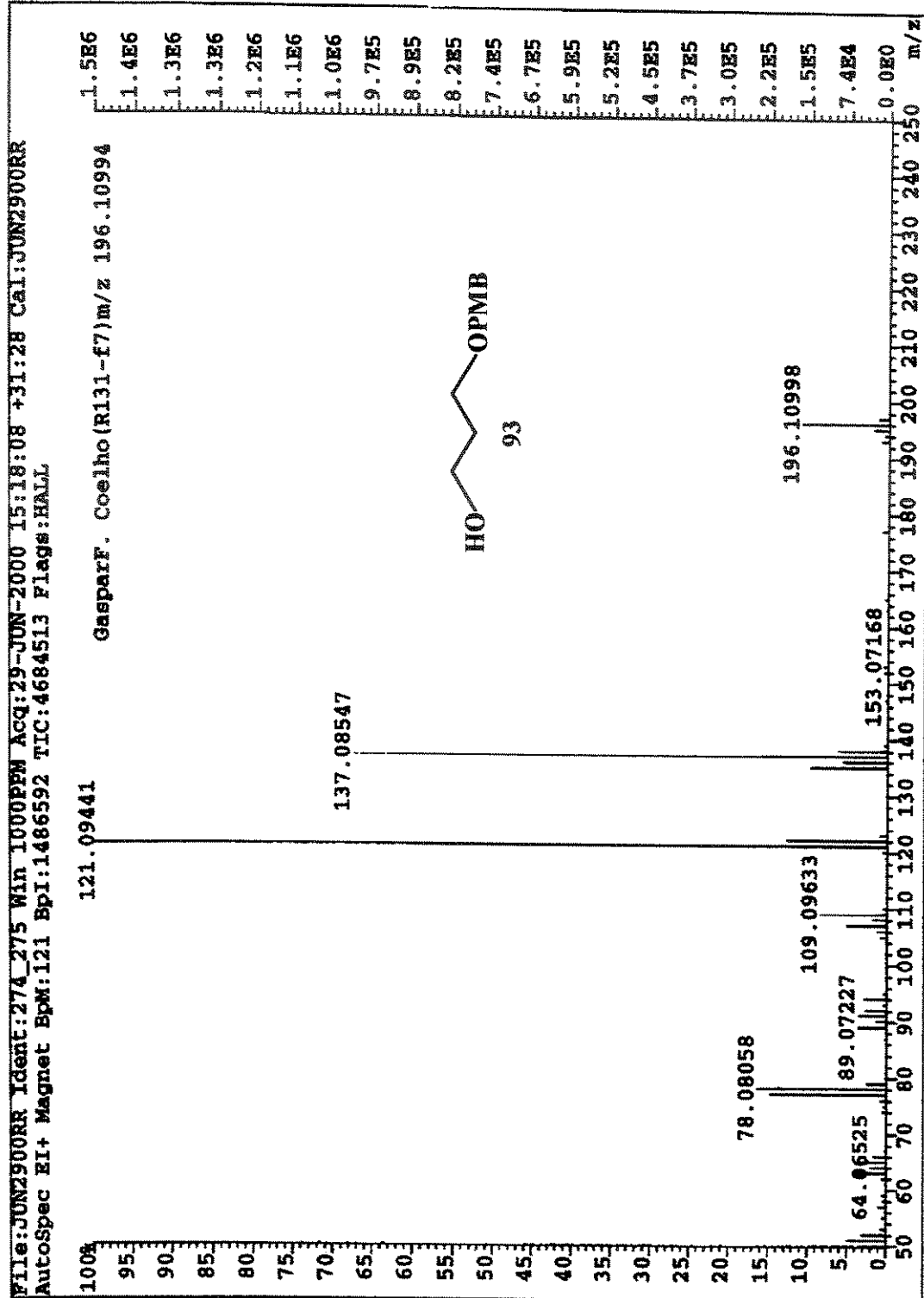
RMN ¹H (300 MHz, δ , CDCl₃): 7,25 (2H, *d*, *J*=8,8 Hz), 6,87 (2H, *d*, *J*=8,8 Hz), 4,44 (2H, *s*), 3,79 (3H, *s*), 3,75 (2H, *t*, *J*=6 Hz), 3,62 (2H, *t*, *J*=6 Hz), 2,65-2,25 (1H, *ombro*), 1,84 (2H, *quint*, *J*= 6 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, δ , CDCl₃): 159,2; 130,1; 129,2; 113,8; 72,8; 68,9; 61,7; 55,2; 32,0.

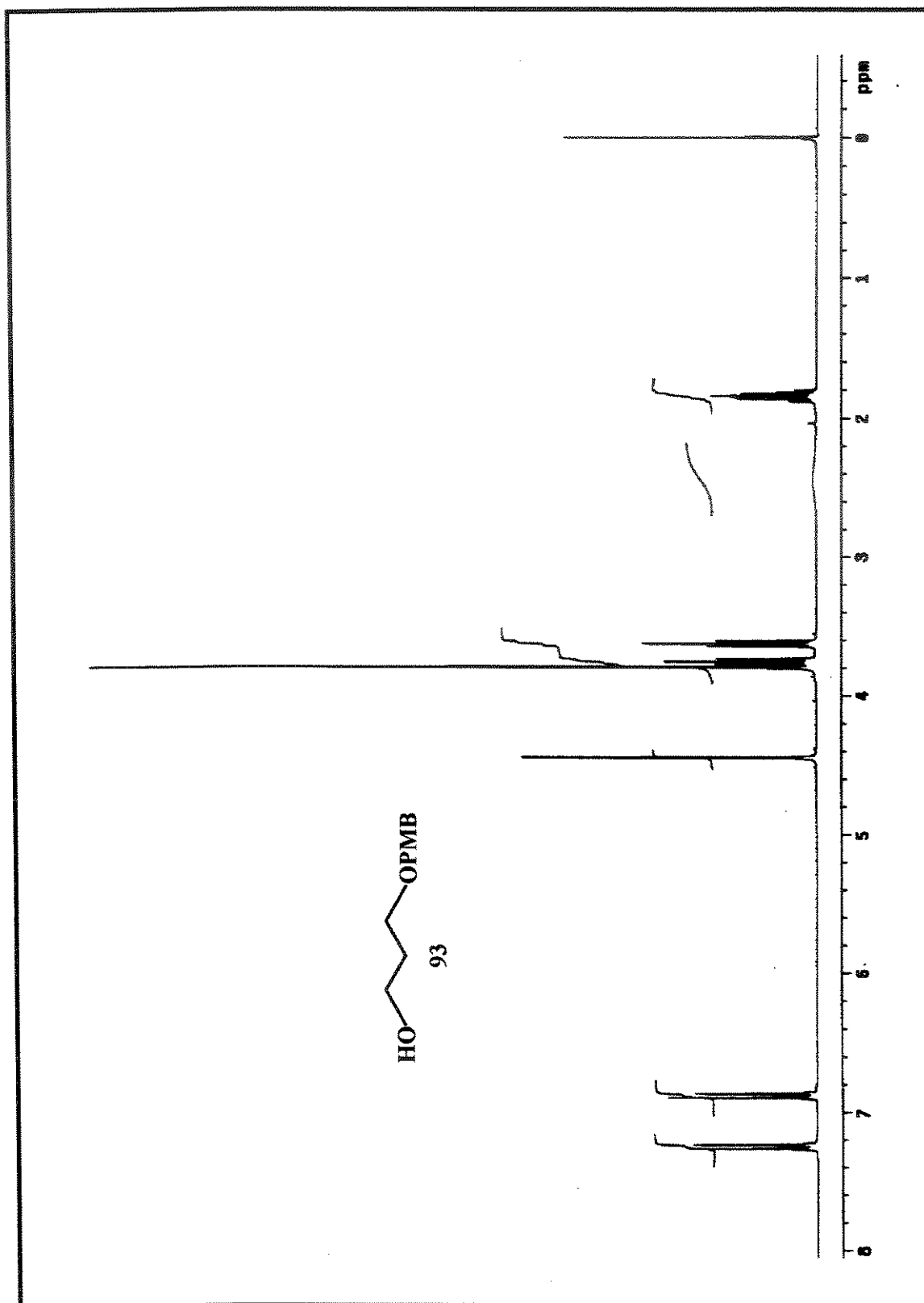
HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₁H₁₆O₃ [M]⁺ 196,10994; encontrado 196,10998.



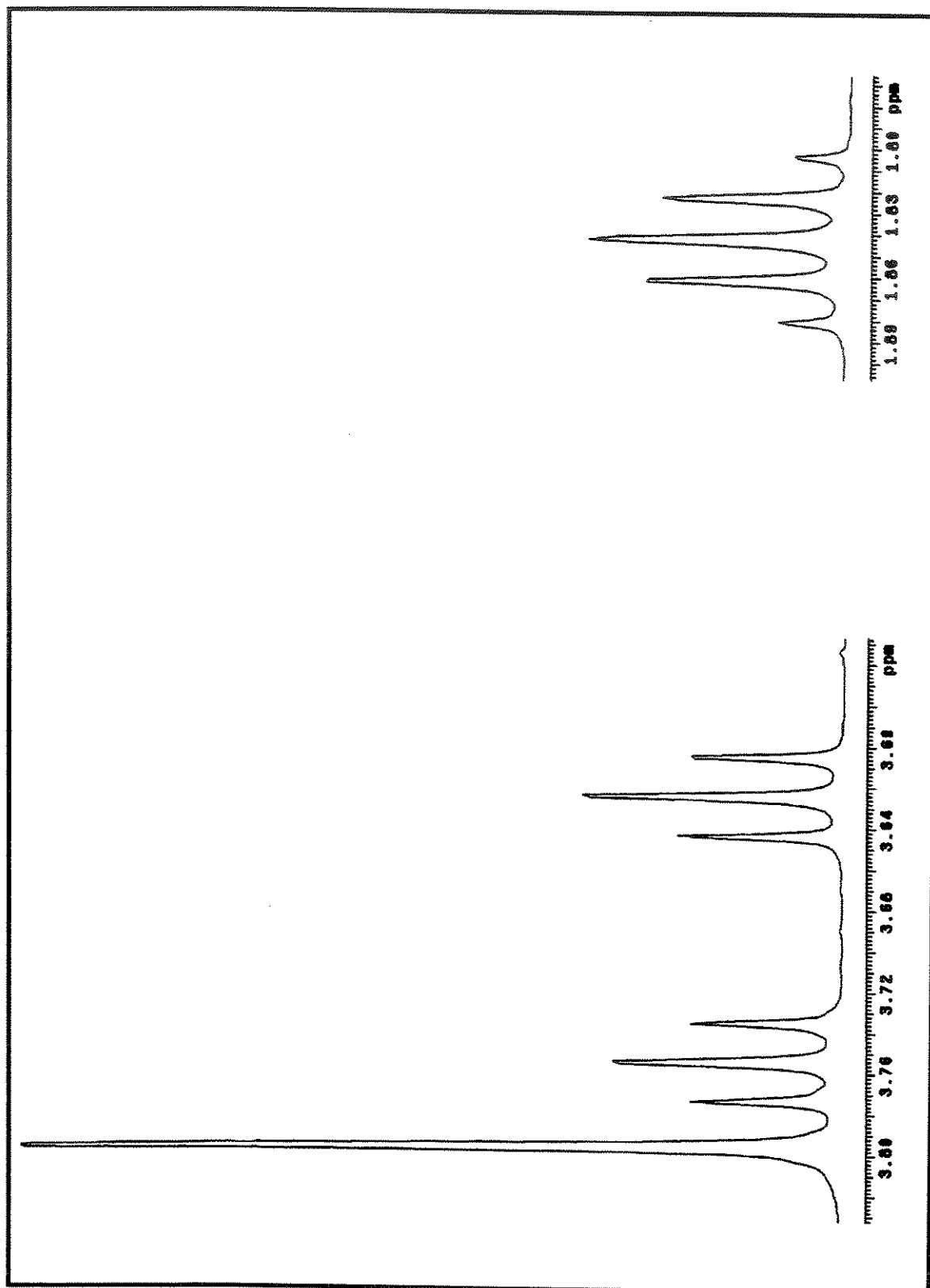
Espectro de IV de 93.



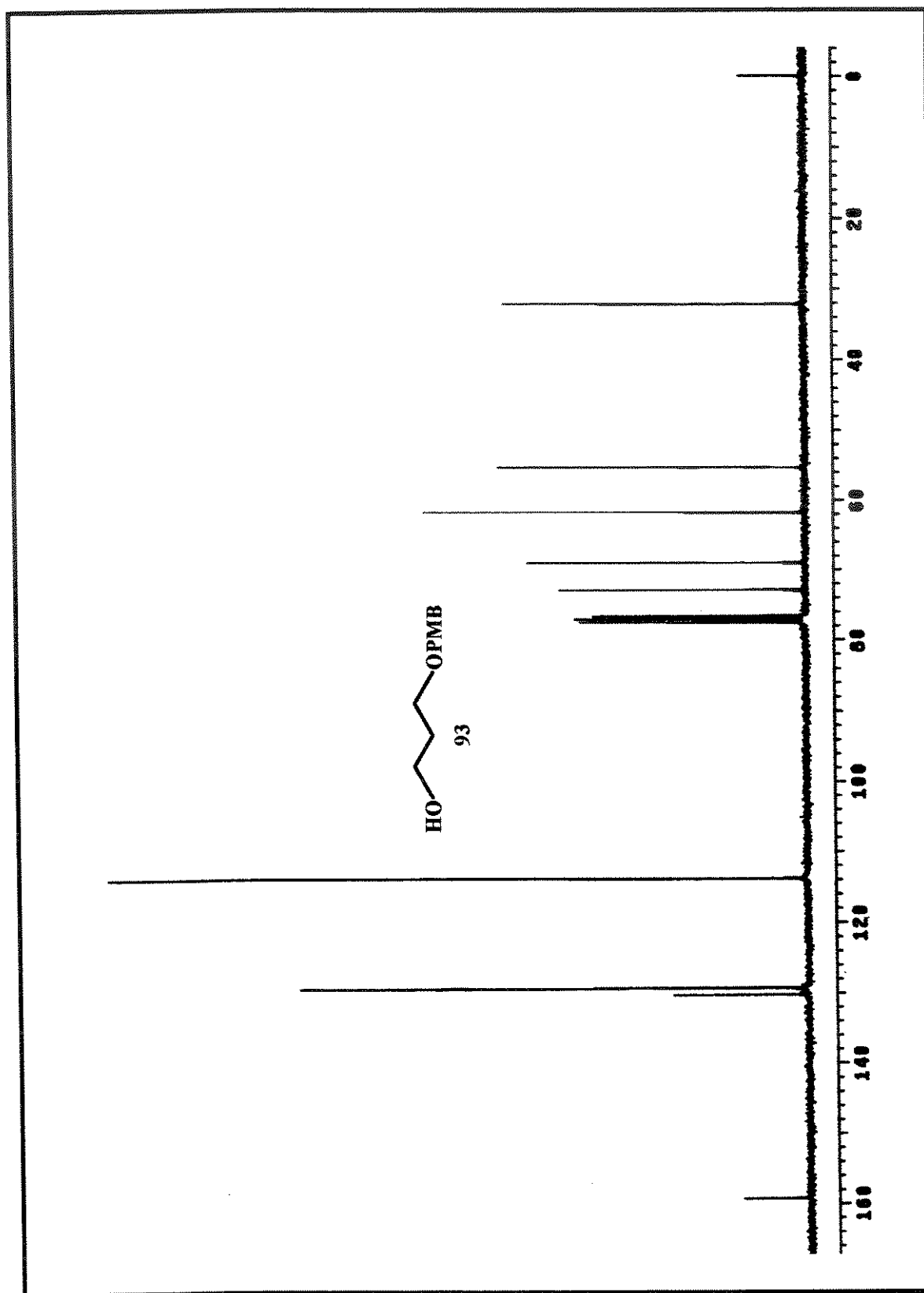
Espectro de massas de 93.



Espectro de RMN ^1H (300, CDCl_3) de **93**.

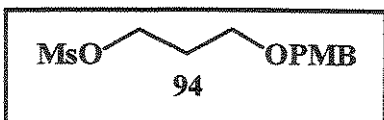


Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **93**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **93**.

Preparação do 3-(4-metoxibenziloxi)propilmetanossulfonato (94)



A uma solução do álcool monoprotetido (**93**) (3,0 g, 15,3 mmol) em CH_2Cl_2 seco (105 mL), à 0 °C adicionou-se, gota a gota Et_3N anidro (2,3 mL, 16,8 mmol) e MsCl (1,55 mL, 20 mmol). Em seguida, foi adicionada uma quantidade catalítica de DMAP (188 mg, 1,5 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL). A mistura foi agitada por um período de 2 h até t. a. A reação foi interrompida adicionando-se água gelada (104 mL). O produto foi extraído com AcOEt (2 x 104 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com HCl 0,1 M, solução aq. de NaHCO_3 5%, solução saturada de NaCl e seca com Na_2SO_4 anidro. Após a purificação em coluna cromatográfica “flash”, eluída com AcOEt /hexano (2:1), obteve-se 4,18 g, 100% do derivado mesilado **94**.

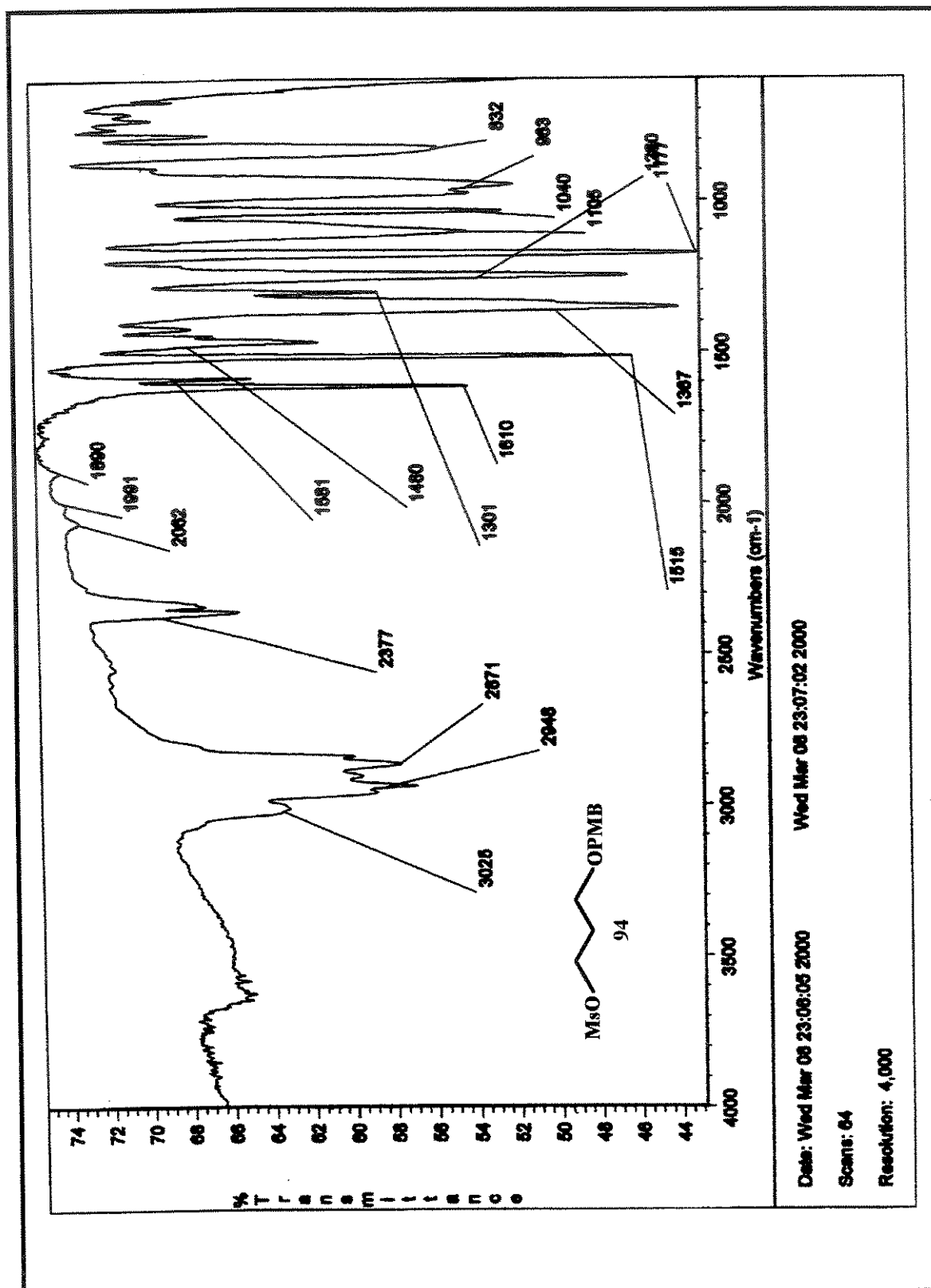
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3025, 2948, 2871, 2377, 2062, 1991, 1890, 1610, 1581, 1515, 1480, 1367, 1301, 1260, 1177, 1105, 1040, 963, 832.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,25 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,88 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 4,43 (2H, *s*), 4,34 (2H, *t*, $J=6$ Hz), 3,79 (3H, *s*), 3,55 (2H, *t*, $J=6$ Hz), 2,95 (3H, *s*), 2,01 (2H, *quint*, $J=6$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 159,2; 130,1; 129,3; 113,8; 72,7; 67,3; 65,1; 55,2; 37,0; 29,4.

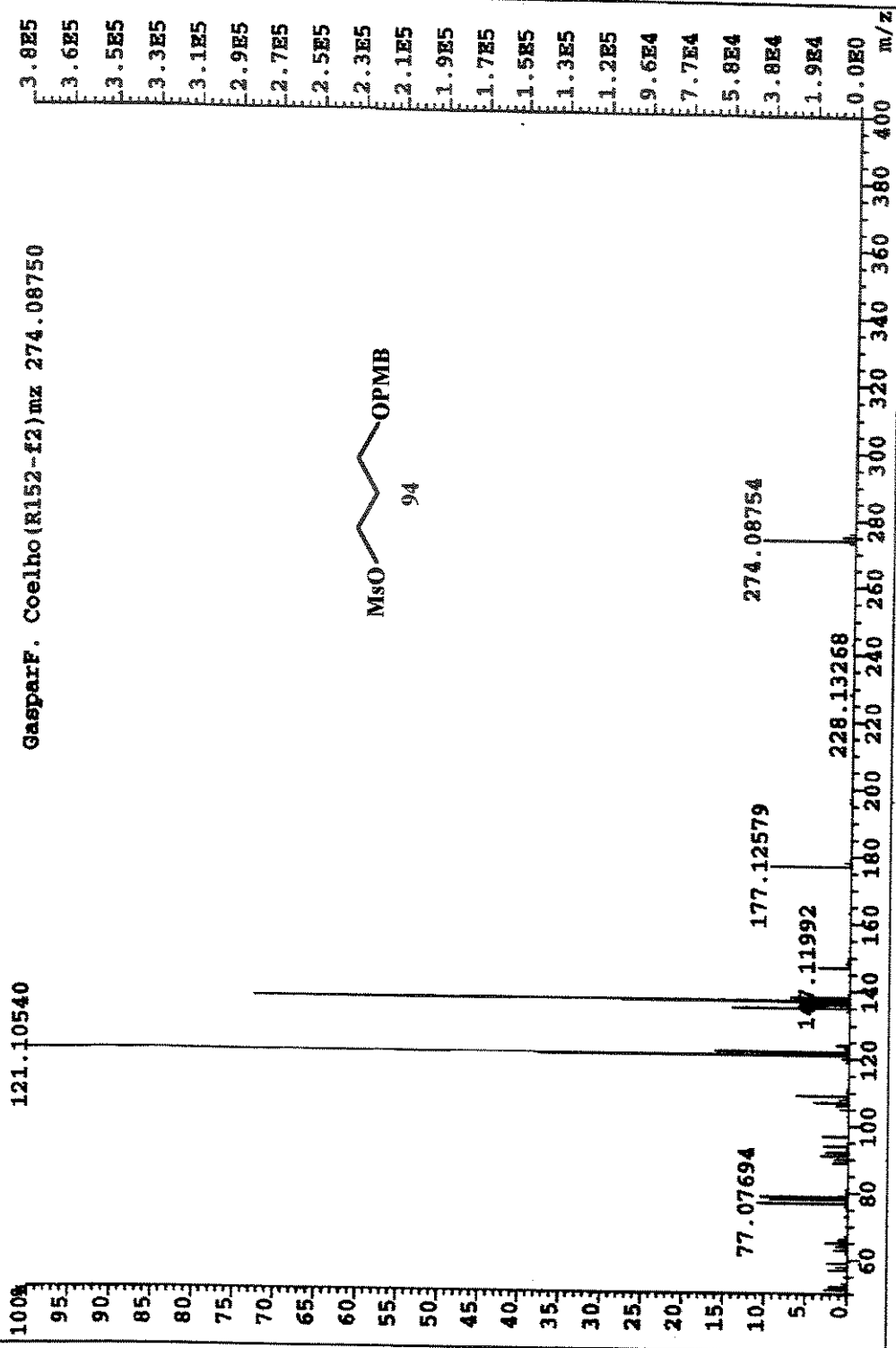
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 274,09750; encontrado 274,08754.



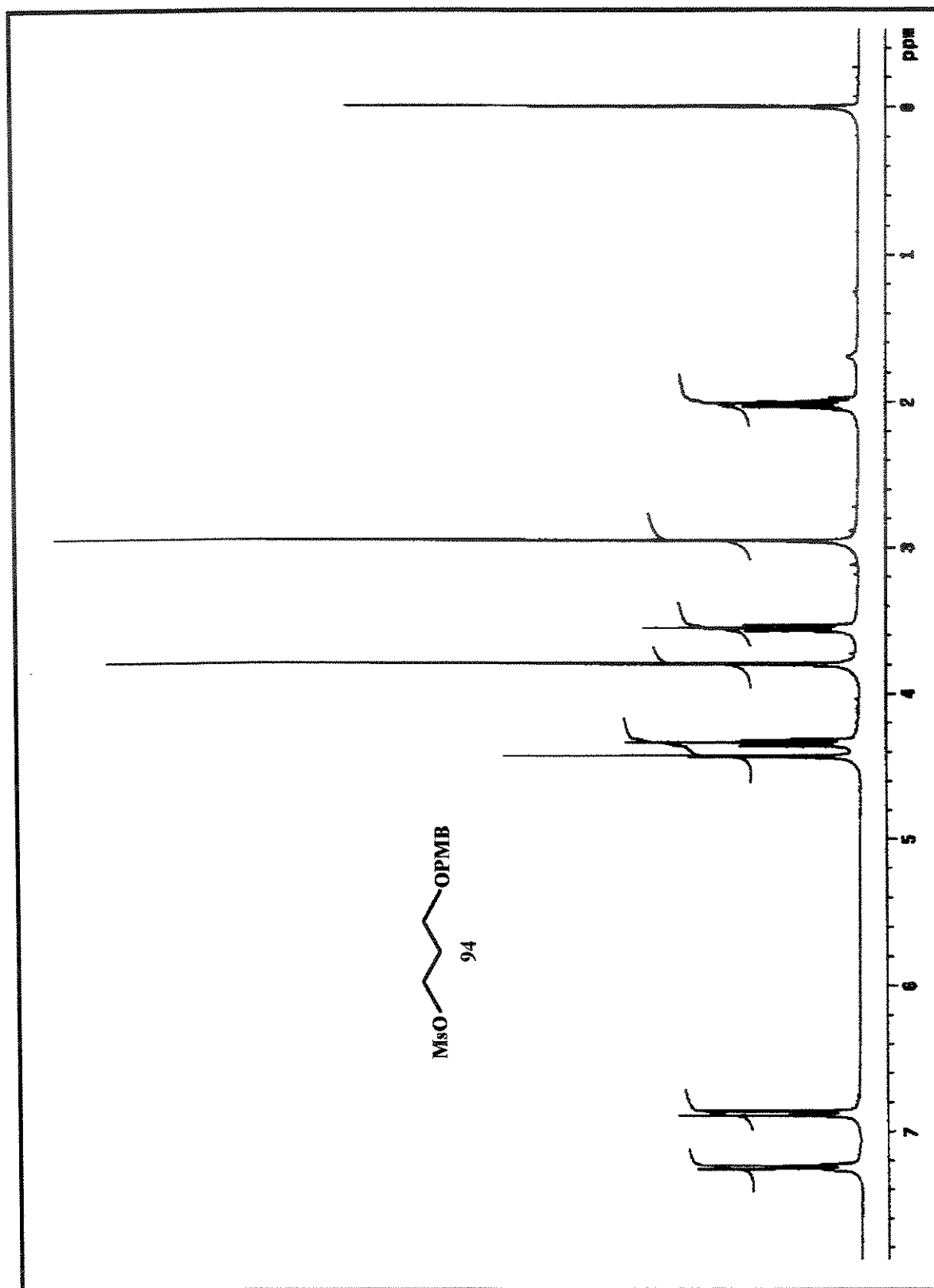
Espectro de IV de 94.

File:JUN2900RR Ident:227 Acq:29-JUN-2000 15:18:08 +26:03 Cal:JUN2900RR
AutoSpec EI+ Magnet SpI:383420 TIC:1473223 Flags:HALL

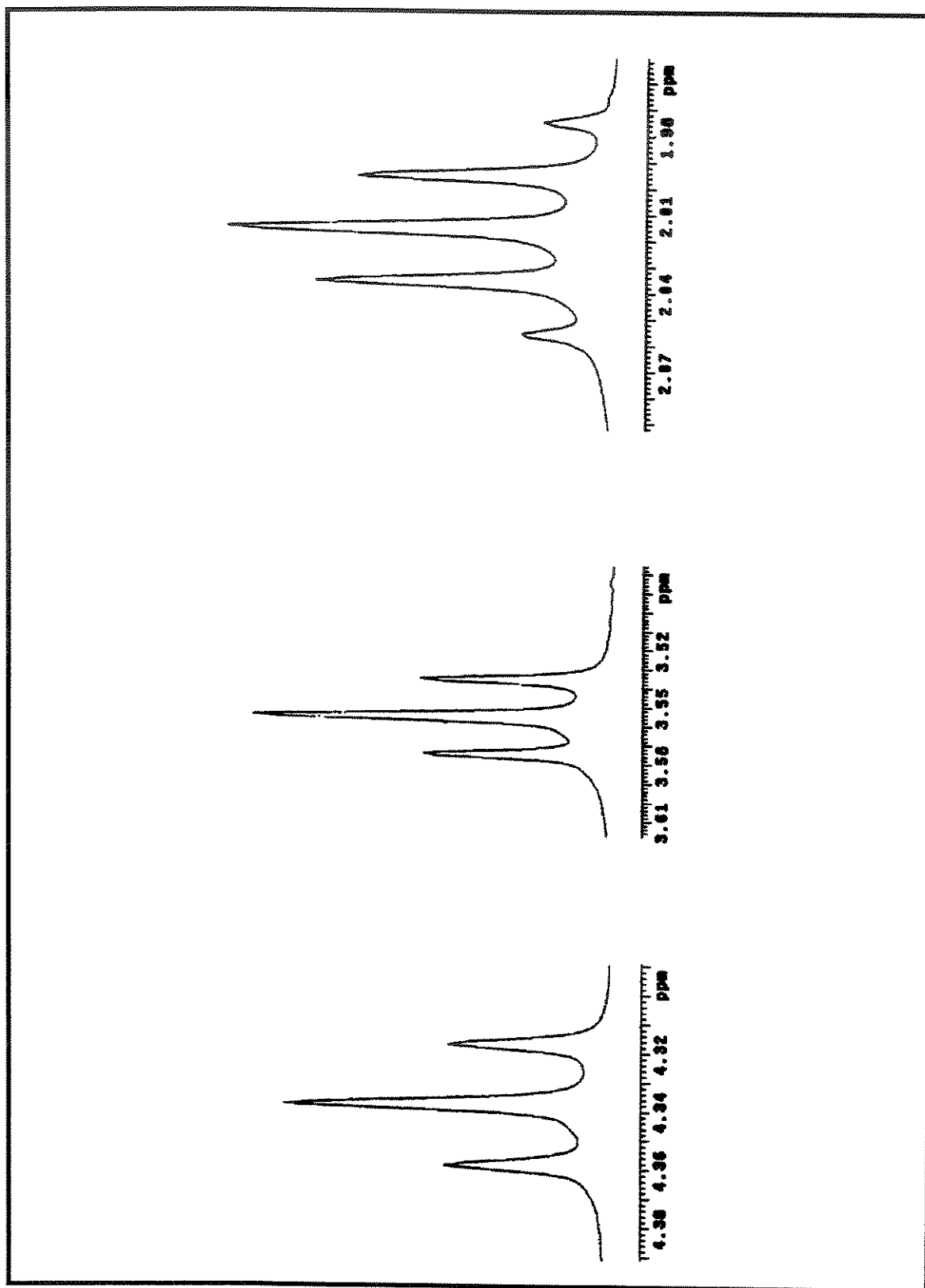
GasparF. Coelho(R152-f2)mz 274.08750



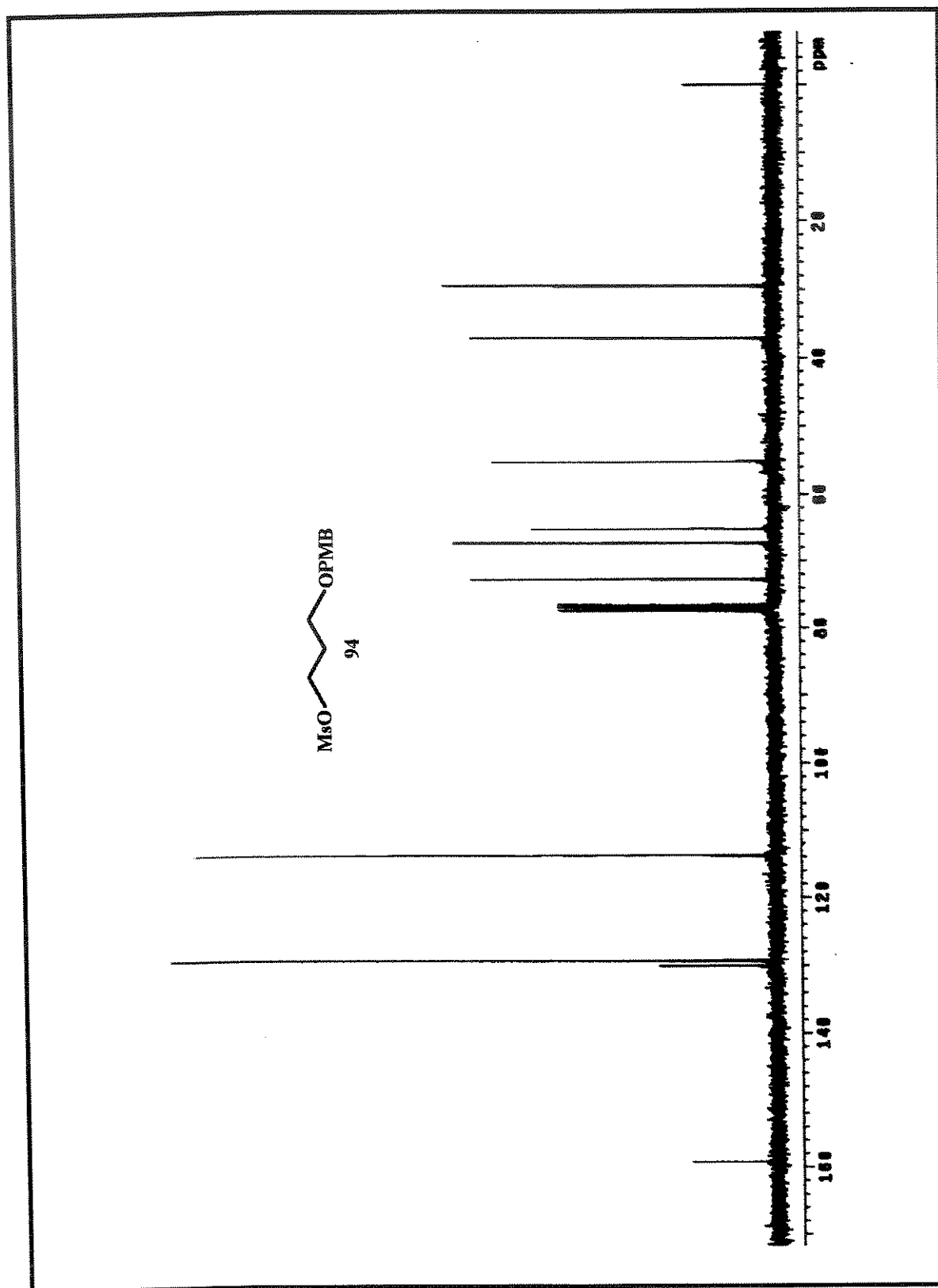
Espectro de massas de 94.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **94**.

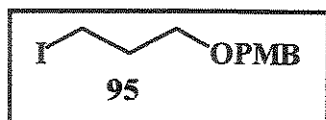


Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **94**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 94.

Preparação do 1-(3-iodopropoximetil)-4-metoxibenzeno (95)



A uma solução do composto mesilado **94** (4,10g, 15 mmol) em $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (156 mL) foi adicionado NaI (11,25 g, 75 mmol), a mistura resultante foi refluxada, sob atmosfera de argônio, por um período de 6 h. Após esfriar até t.a. adicionou-se água (260 mL), seguido da remoção do solvente. A mistura aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 200 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 130 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas adicionalmente com Et_2O (2 x 200 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 anidro. A evaporação do solvente resultou na obtenção de um resíduo, que foi purificado em coluna cromatográfica fornecendo 4,5 g, 98% do iodeto **95**.

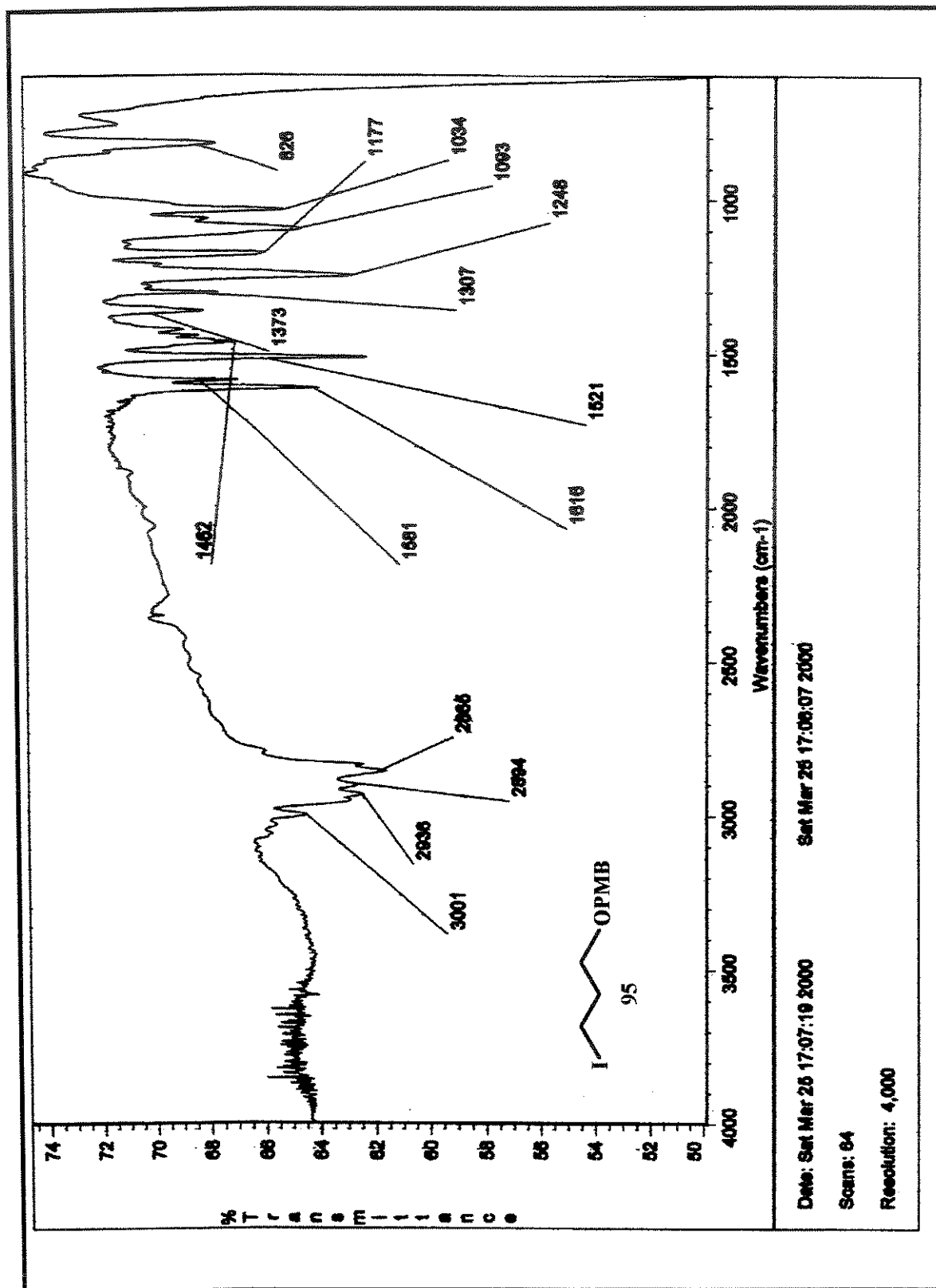
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3001, 2936, 2894, 2865, 1616, 1581, 1521, 1462, 1373, 1307, 1248, 1177, 1093, 1034, 826.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,26 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,88 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 4,44 (2H, *s*), 3,80 (3H, *s*), 3,51 (2H, *t*, $J=6$ Hz), 3,29 (2H, *t*, $J=6,7$ Hz), 2,07 (2H, *quint*, $J=6$ Hz).

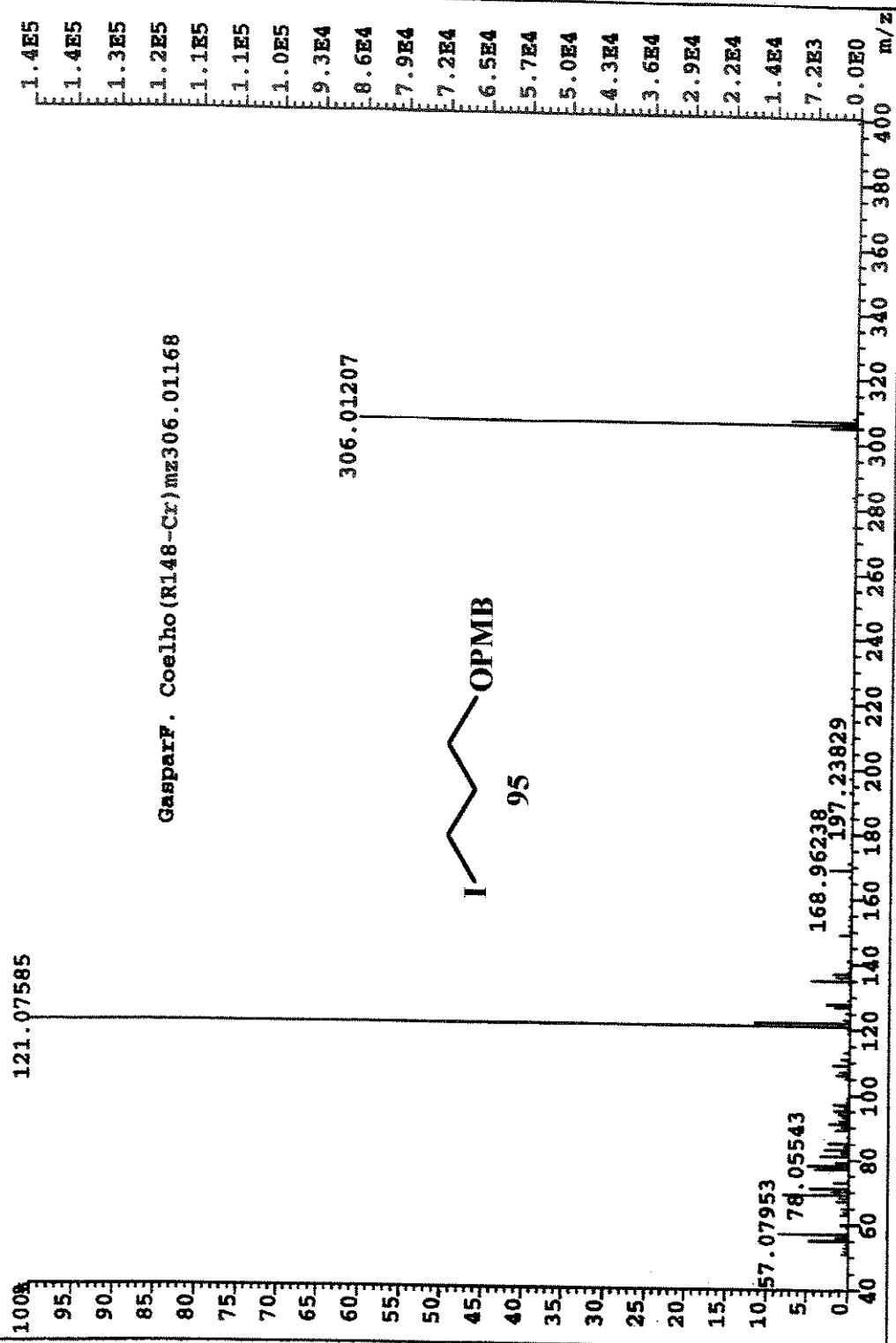
RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 159,2; 130,3; 129,3; 113,8; 72,7; 69,3; 55,2; 33,5; 3,5.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}]^+$ 306,01168; encontrado 306,01207.

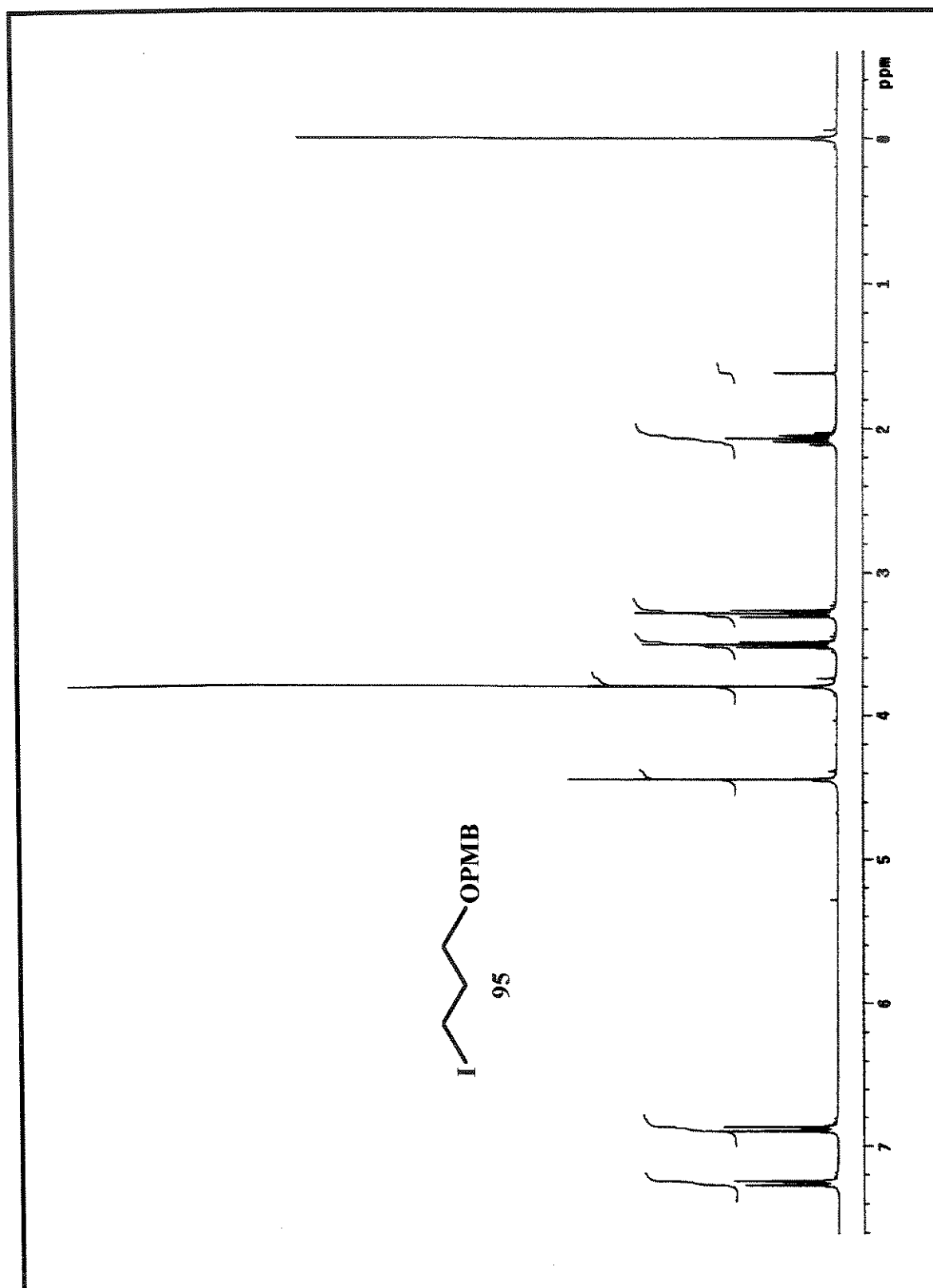


Espectro de IV de 95.

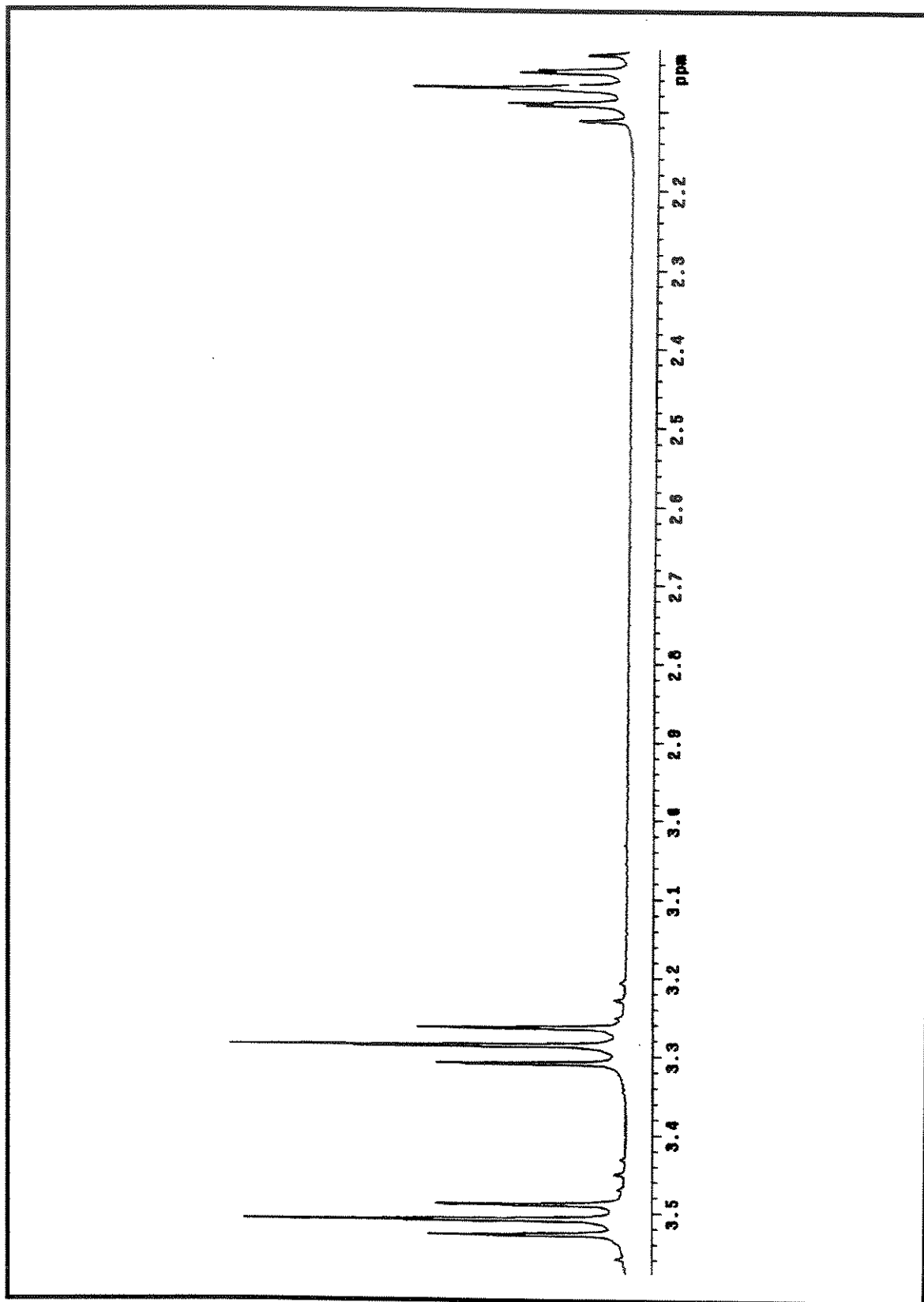
File: JON2900RR Ident: 22 Acq: 29-JUN-2000 15:18:08 +2:38 Cal: JON2900RR
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 143428 TIC: 457006 Flags: HALL



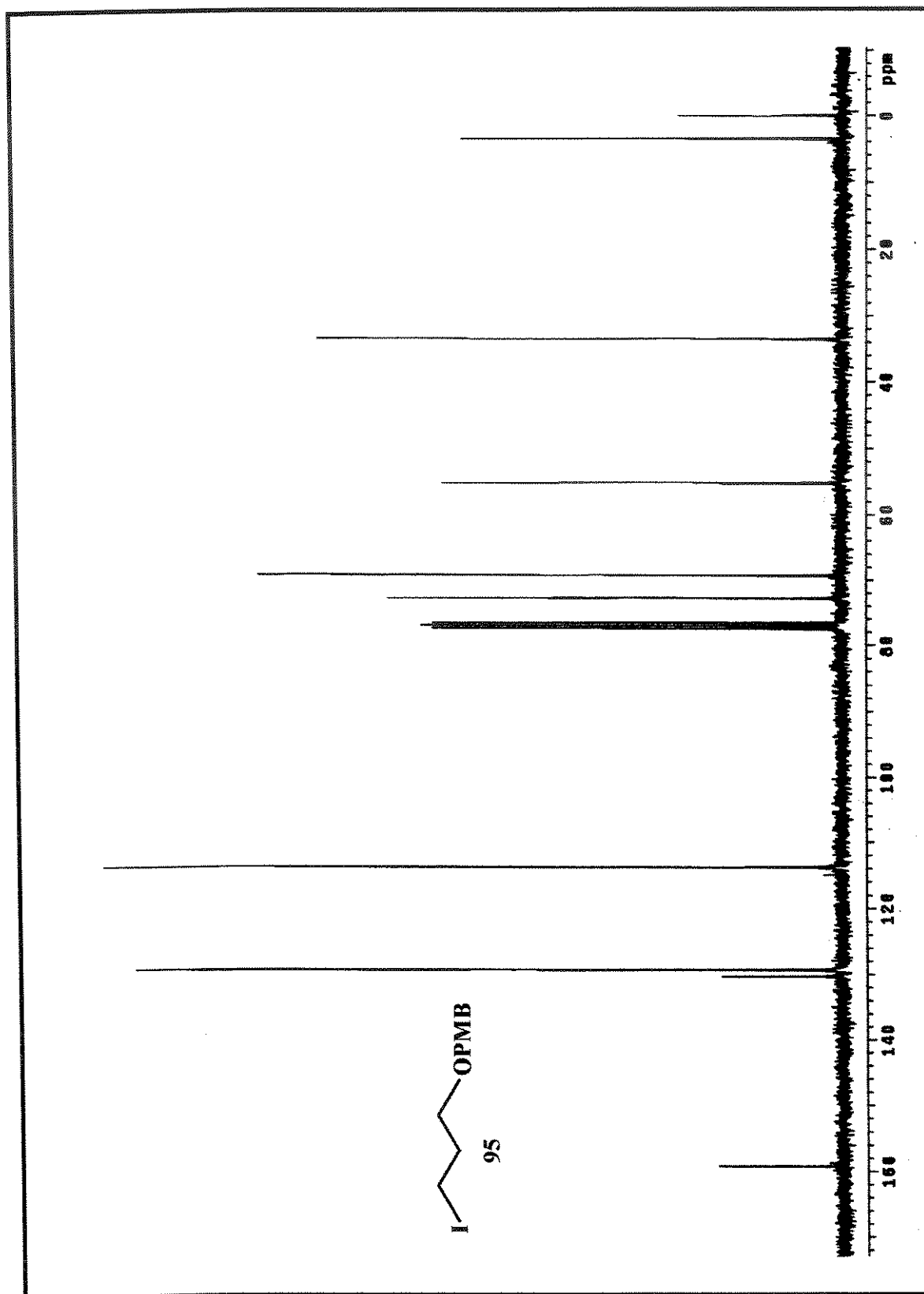
Espectro de IV de 95.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **95**.

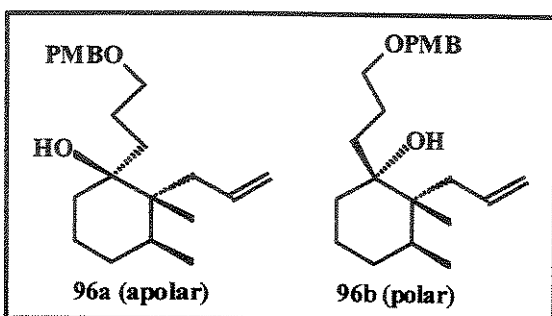


Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **95**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 95.

Preparação dos (±)-2-alil-1-[3-(4-metoxibenziloxy)propil]-2,3-dimetilcicloexan-1-ol (**96a**, **96b**)



A uma solução do iodeto **95** (2,765 g, 9,036 mmol) em Et₂O anidro (50 mL), à -23 °C, sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se, sob agitação magnética, *t*-BuLi (9,085 mL, de uma solução 1,5 M em pentano, 13,62 mmol). A solução resultante foi agitada por mais 20 min, e aquecida à 0 °C. Essa solução foi transferida lentamente, com ajuda de uma cânula, para um balão contendo uma solução da cetona *trans* **75a** (1,0 g, 6,024 mmol) em Et₂O anidro (50 mL). A mistura resultante foi mantida à 0 °C e agitada adicionalmente por 1 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NH₄Cl (40 mL) e extraída com Et₂O (2 x 200 mL). A fase orgânica separada foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (80 mL), água (80 mL) e solução saturada de NaCl (80 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas adicionalmente com Et₂O (2 x 200 mL). As fases orgânicas foram misturadas e secas com MgSO₄. Após a purificação em coluna cromatográfica “flash”, eluída com hexano/AcOEt em ordem crescente de polaridade (99:1) e (95:5), obteve-se 1,417 g, 68% dos diastereoisômeros **96a/96b**, separadamente (92% após recuperação do material de partida, 240 mg).

Dados espectrais:

β-Álcool (apolar) **96a**:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3459, 3079, 2954, 2936, 2859, 1616, 1527, 1468, 1367, 1307, 1248, 1183, 1111, 1046, 927, 826.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,26 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,87 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,14 (1H, *ddt*, $J=17, 10, 5$ Hz), 5,08 (1H, *ddt*, $J=17,0, 1,65, 2,2$ Hz), 5,01 (1H, *ddt*, $J=10, 1,8, 1,8$ Hz), 4,43 (2H, *s*), 3,80 (3H, *s*), 3,50-3,40 (2H, *m*), 2,37 (1H, *dd*, $J=10; 10$ Hz), 2,25-2,13 (2H, *m*), 1,95 (1H, *s*), 1,79-1,22 (10H, *m*), 0,85 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz), 0,78 (3H, *s*).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 159,0; 138,8; 130,6; 129,2; 116,2; 113,7; 77,4; 72,3; 70,8; 55,2; 44,7; 39,9; 33,3; 31,8; 31,5; 30,2; 23,4; 21,1; 17,3; 16,1.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 346,25080; encontrado 346,25089.

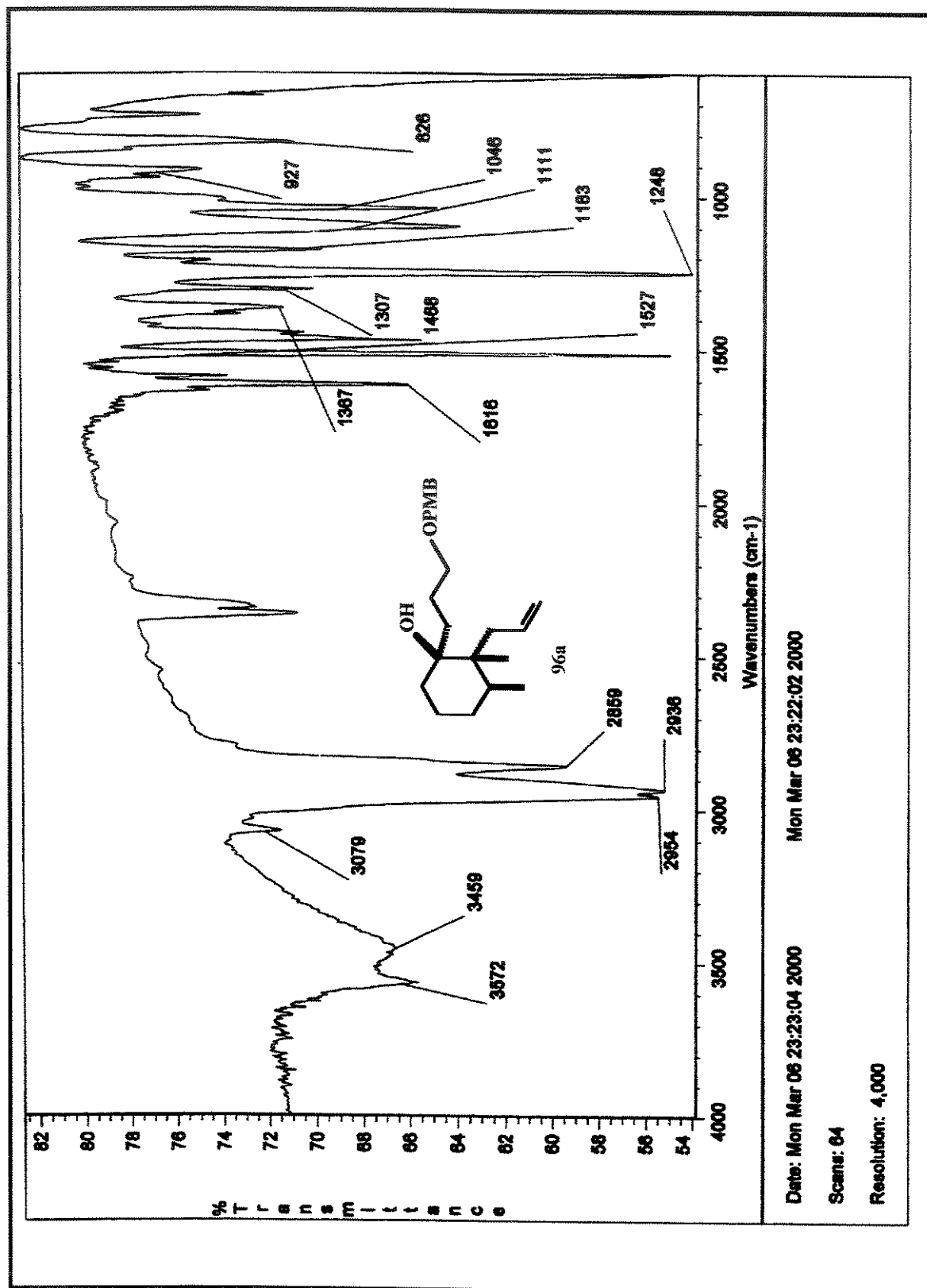
α -Álcool (polar) 96b:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3459, 3079, 2936, 2871, 1616, 1515, 1474, 1373, 1313, 1248, 1183, 1099, 1046, 915, 826, 749.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,26 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,88 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,10 (1H, *ddt*, $J=17, 12, 5$ Hz), 5,07 (1H, *ddt*, $J=17, 1,6, 2,2$ Hz), 5,02 (1H, *ddt*, $J=10, 1,8, 1,8$ Hz), 4,44 (2H, *s*), 3,80 (3H, *s*), 3,49-3,45 (2H, *m*), 2,24-2,11 (2H, *m*), 2,0-1,92 (1H, *m*), 1,81-1,67 (2H, *m*), 1,64-1,43 (4H, *m*), 1,39-1,21 (4H, *m*), 1,0 (3H, *s*), 0,84 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 159,1; 138,3; 130,7; 129,1; 116,5; 113,7; 77,3; 72,3; 70,7; 55,2; 45,1; 41,5; 37,5; 30,8; 30,3; 30,1; 23,3; 22,0; 16,6; 13,0.

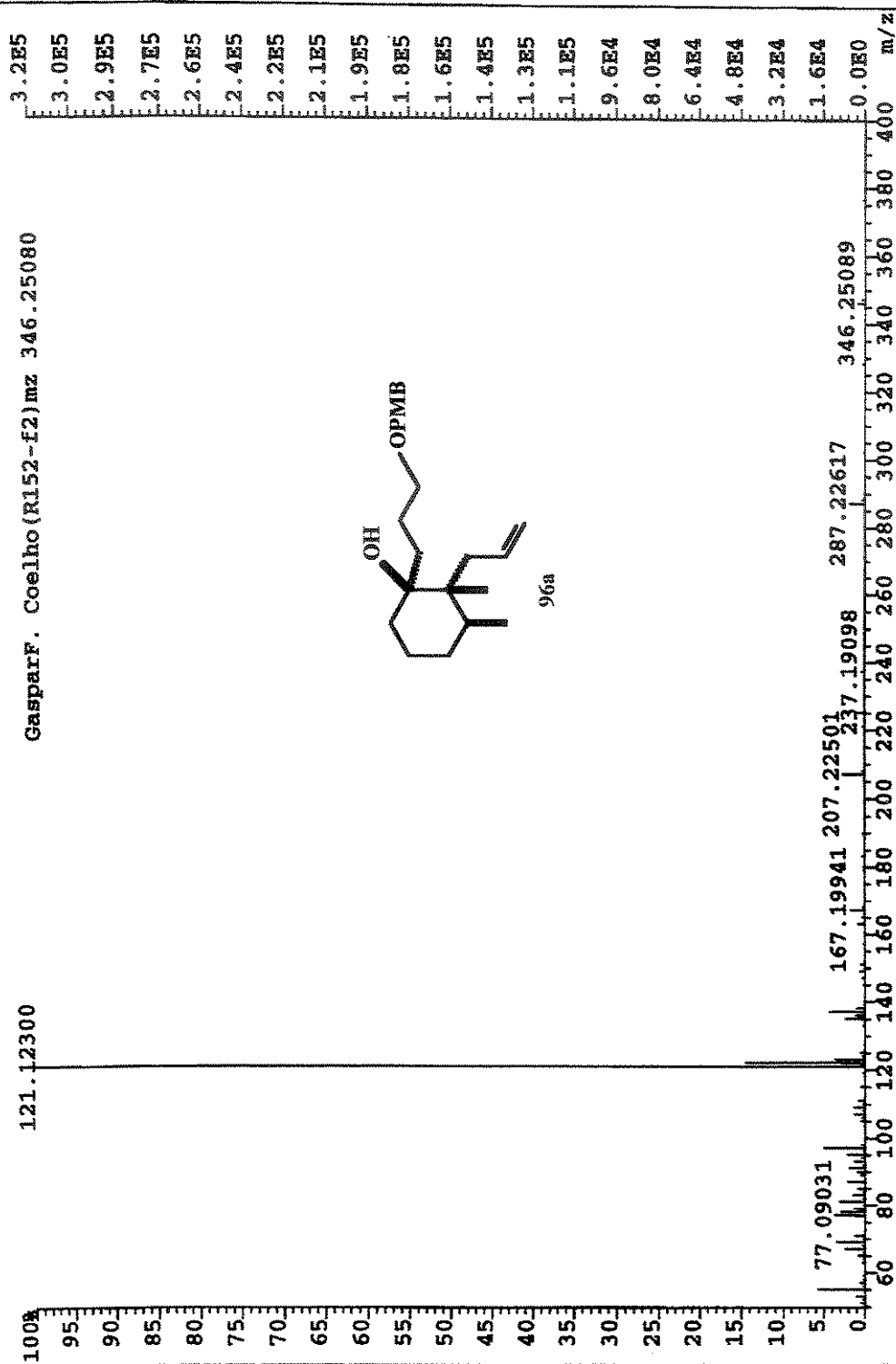
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 346,25080; encontrado 346,25072.



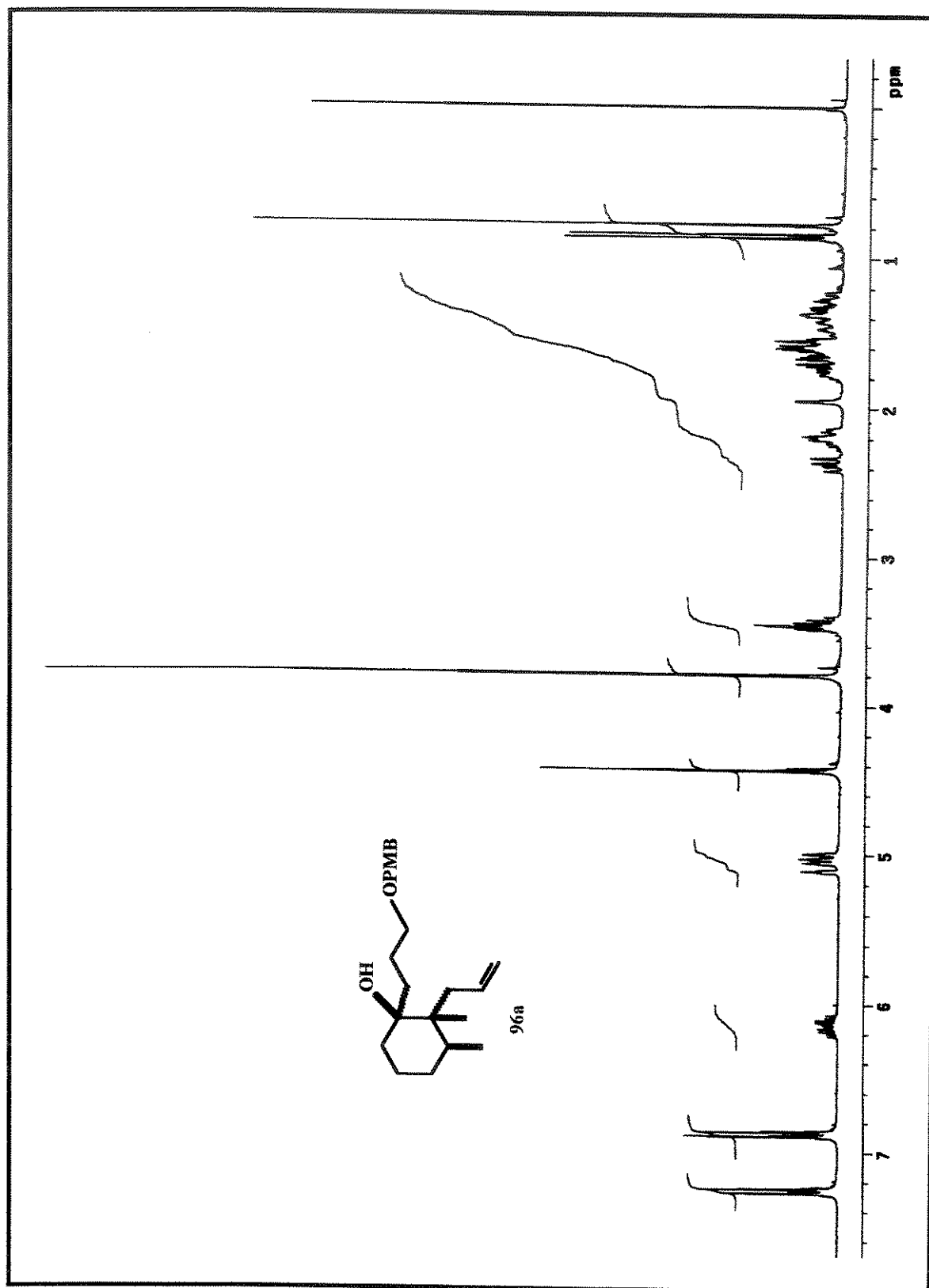
Espectro de IV de 96a (apolar).

File: JUN2900RR Ident: 186 Acq: 29-JUN-2000 15:18:08 +21:22 Cal: JUN2900RR
AutoSpec EI+ Magnet Bp1: 320361 TIC: 827273 Flags: HALL

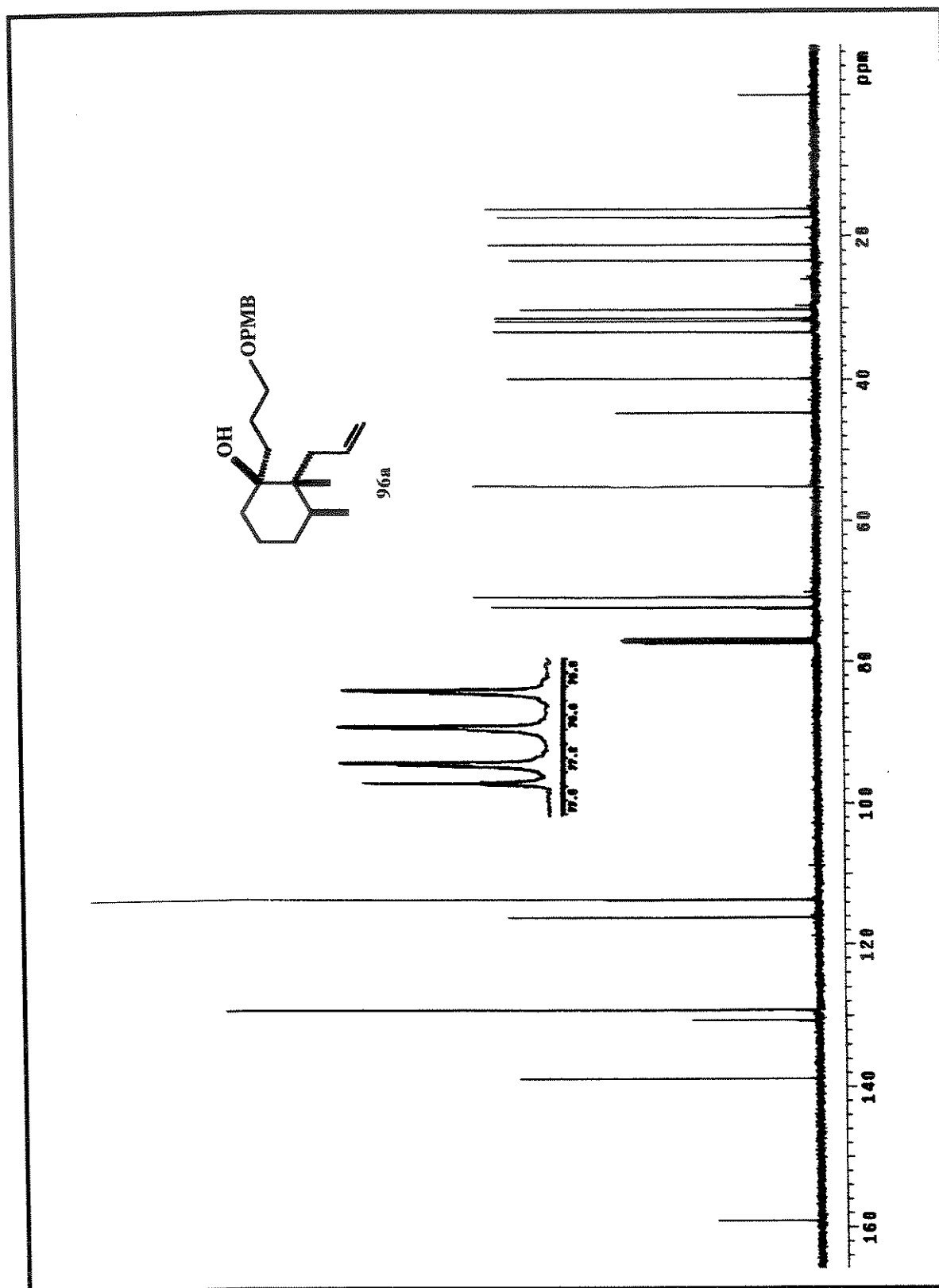
121.12300 GasparF. Coelho(R152-f2)mz 346.25080



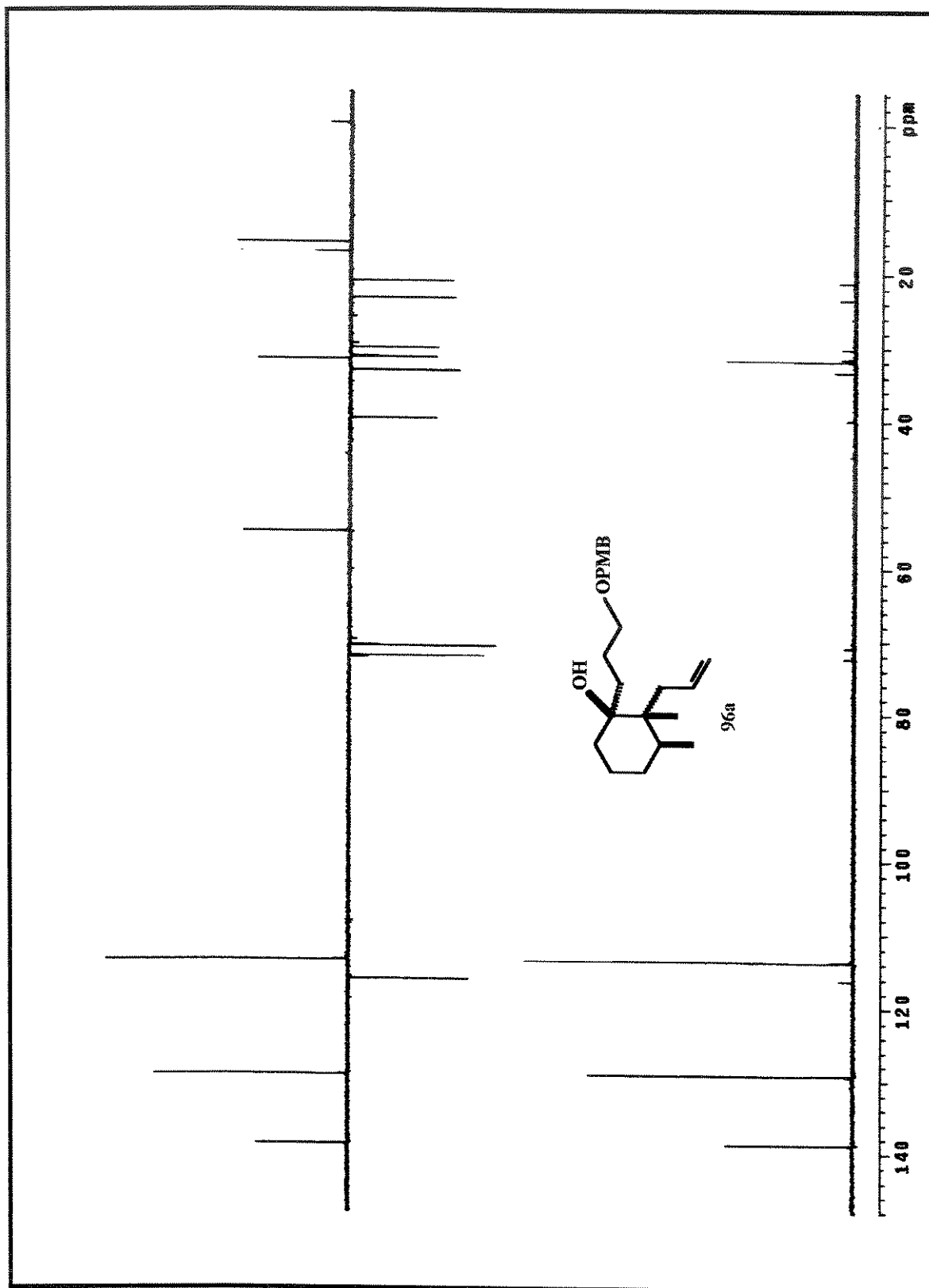
Espectro de massas de 96a (apolar).



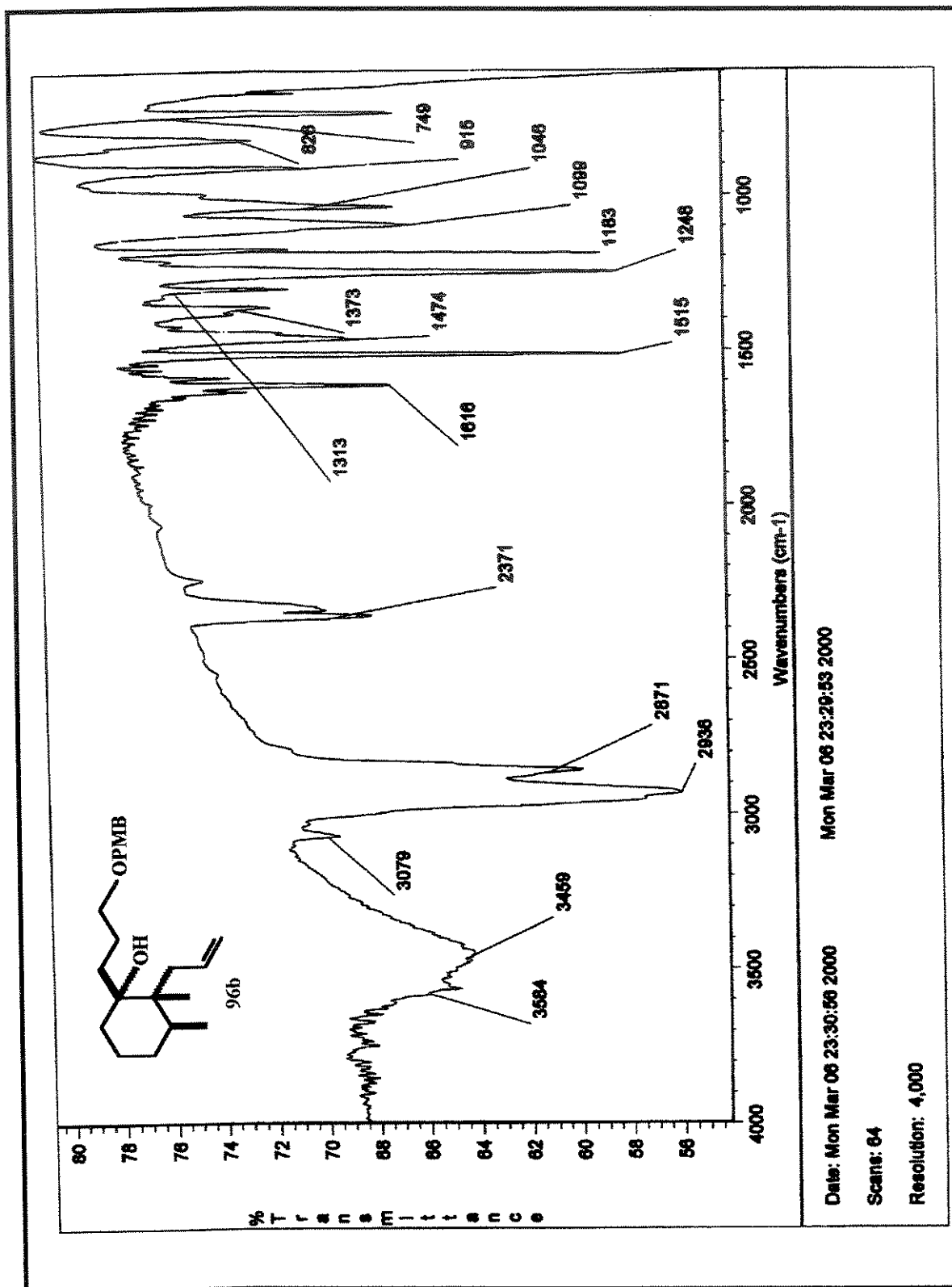
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **96a** (apolar).



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **96a** (apolar).

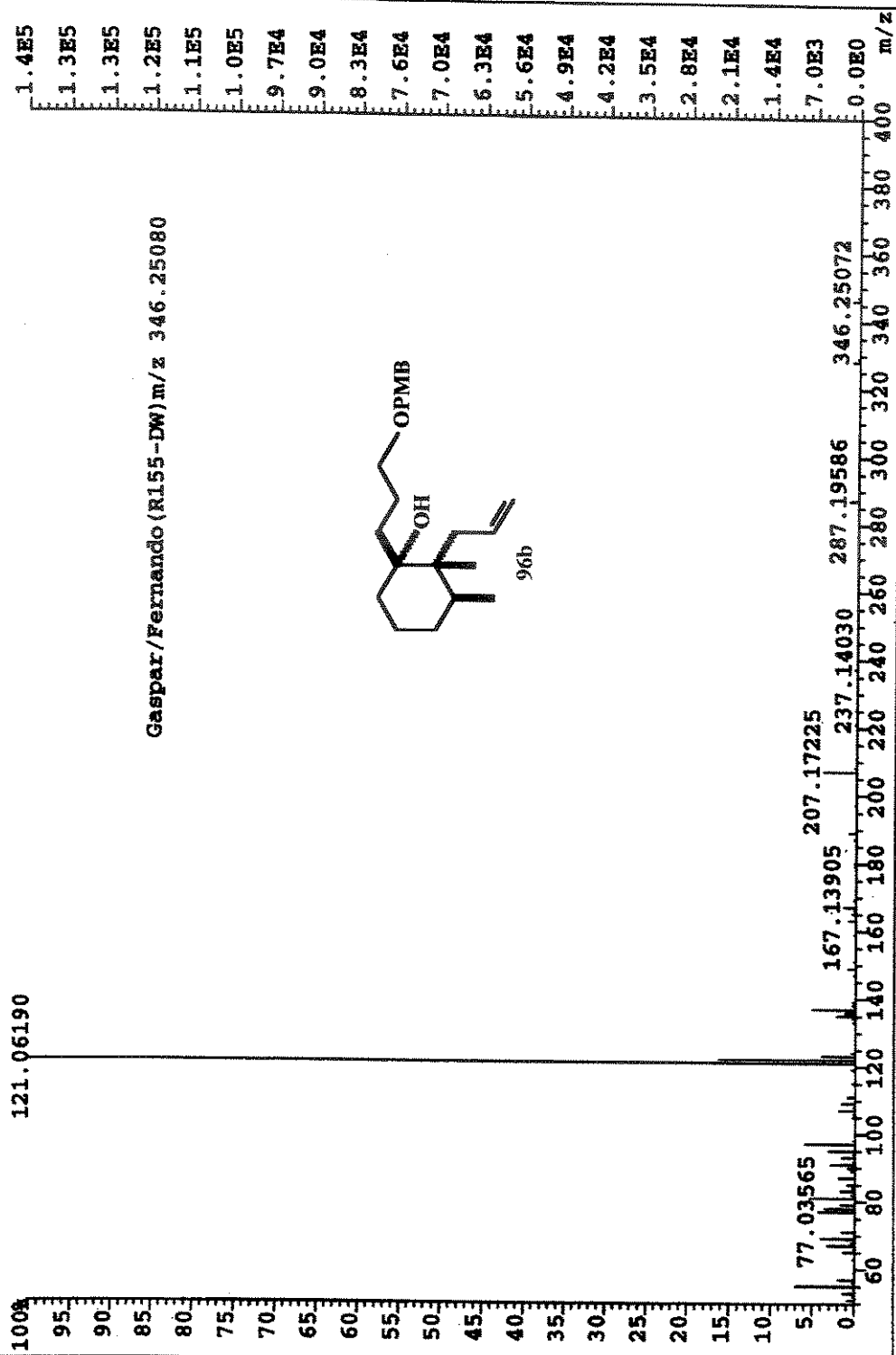


DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl₃) de **96a** (apolar).

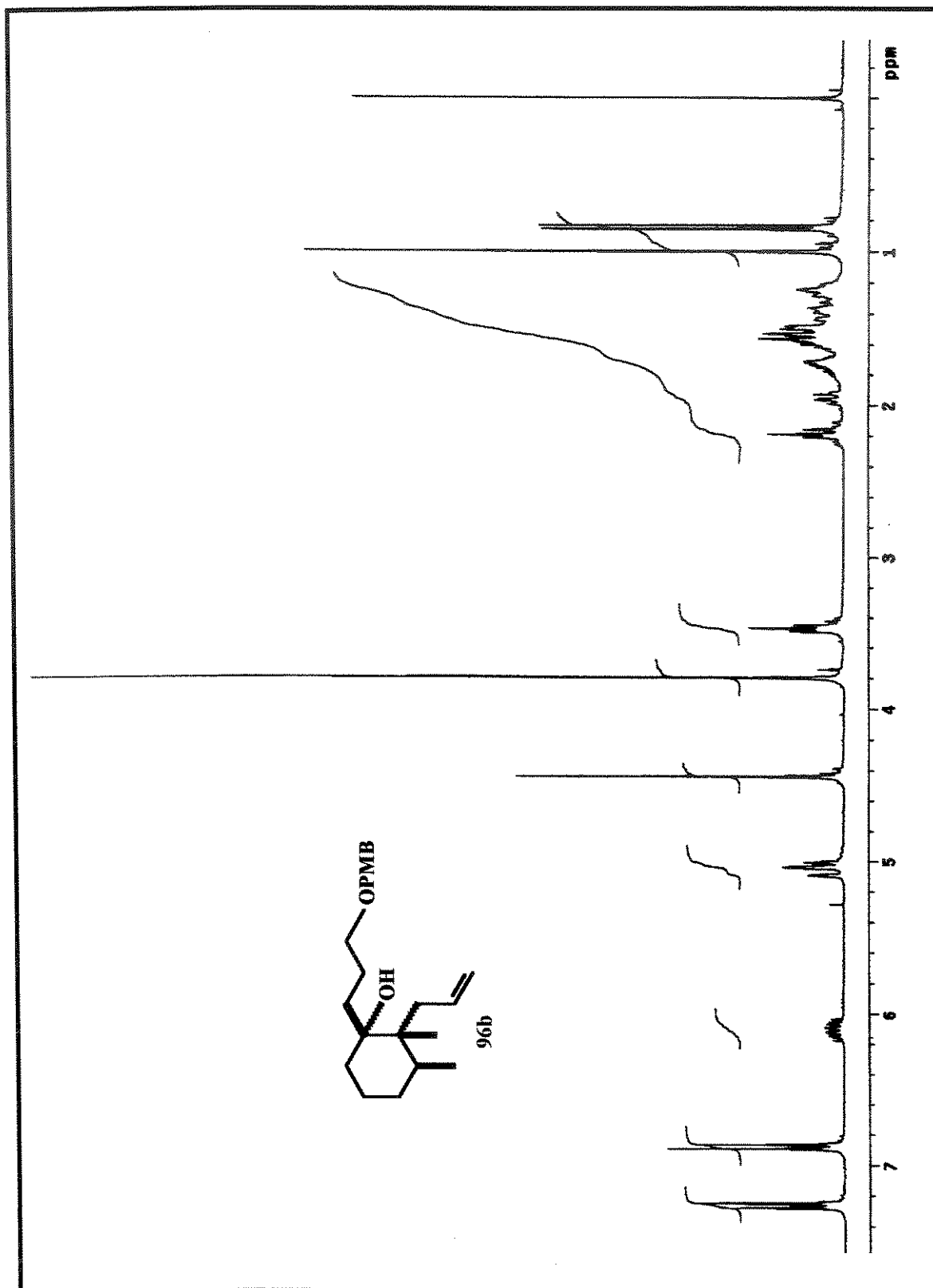


Espectro de IV de 96b (polar).

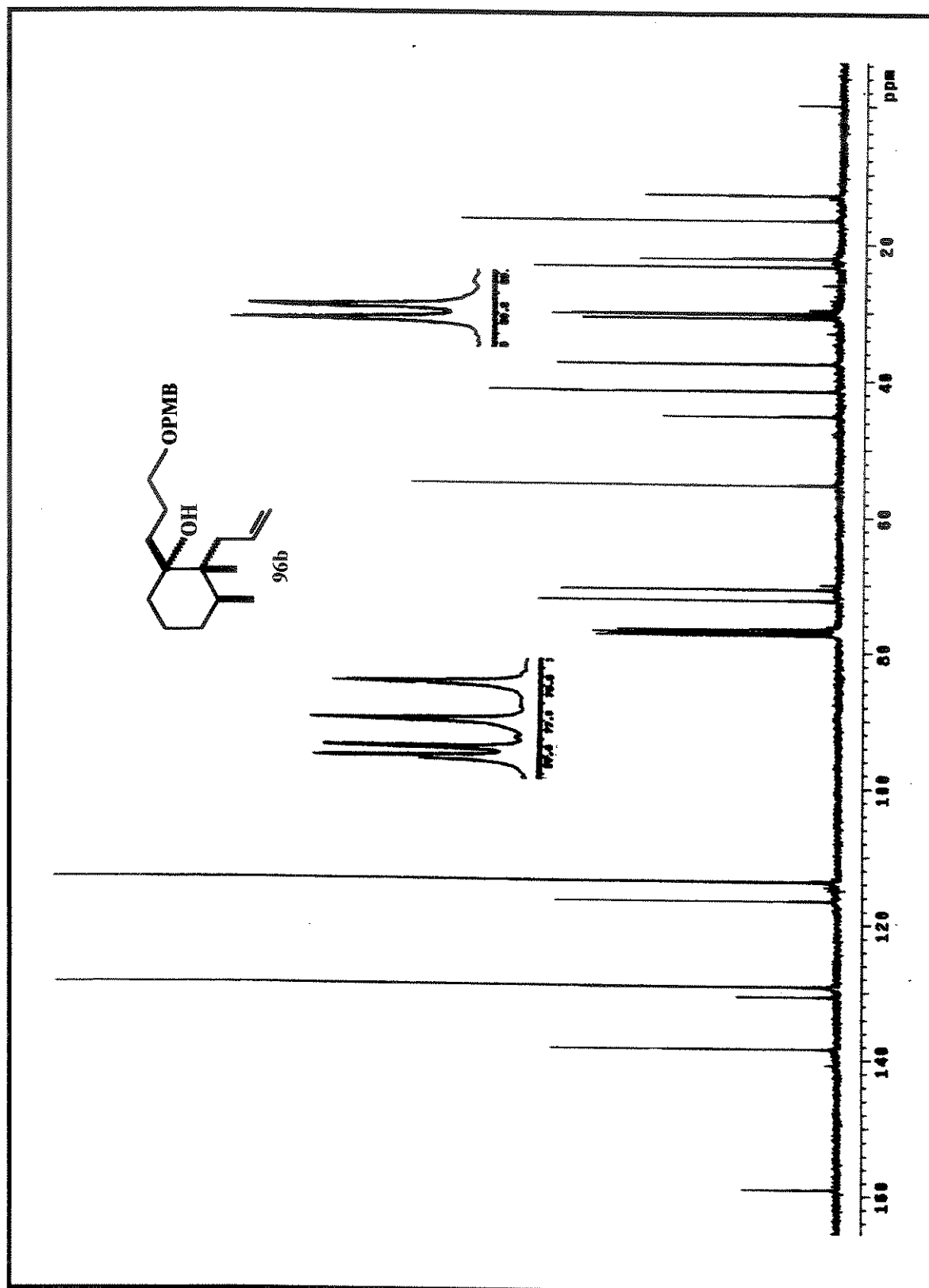
File:JUL24008 Ident:108 Acq:24-JUL-2000 15:31:05 +12:27 Cal:JUL24008
AutoSpec EI+ Magnet BpI:139098 TIC:305340 Flags:HALL



Espectro de massas de **96b** (polar).



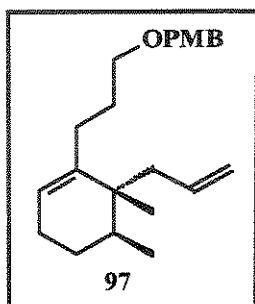
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **96b** (polar).



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **76b** (polar).

DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) de **96b** (polar).

Preparação do 6-alil-1-[3-(4-metoxibenziloxy)propil]-5,6-dimetil-1-cicloexeno (97)



A uma solução dos α - e β -álcoois terciários **96a/96b** combinados (346 mg, 1,0 mmol) em piridina seca (6 mL), à 0 °C, foram adicionados o DBU (0,279 mL, 3,0 mmol) e o POCl₃ (0,448 mL, 3,0 mmol). Após agitação à t. a., por 24 h, a mistura foi resfriada à 0 °C e dissolvida cuidadosamente com AcOEt (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com água e solução saturada de NaCl, seca sob MgSO₄. Após evaporação do solvente obteve-se um resíduo que foi purificado em cromatografia “flash” eluído com hexano/AcOEt (98:2) fornecendo o alceno **97**, como um óleo transparente, 253 mg, 78%, contaminado com traços do regioisômero *exo*, em aproximadamente 5% (CG).

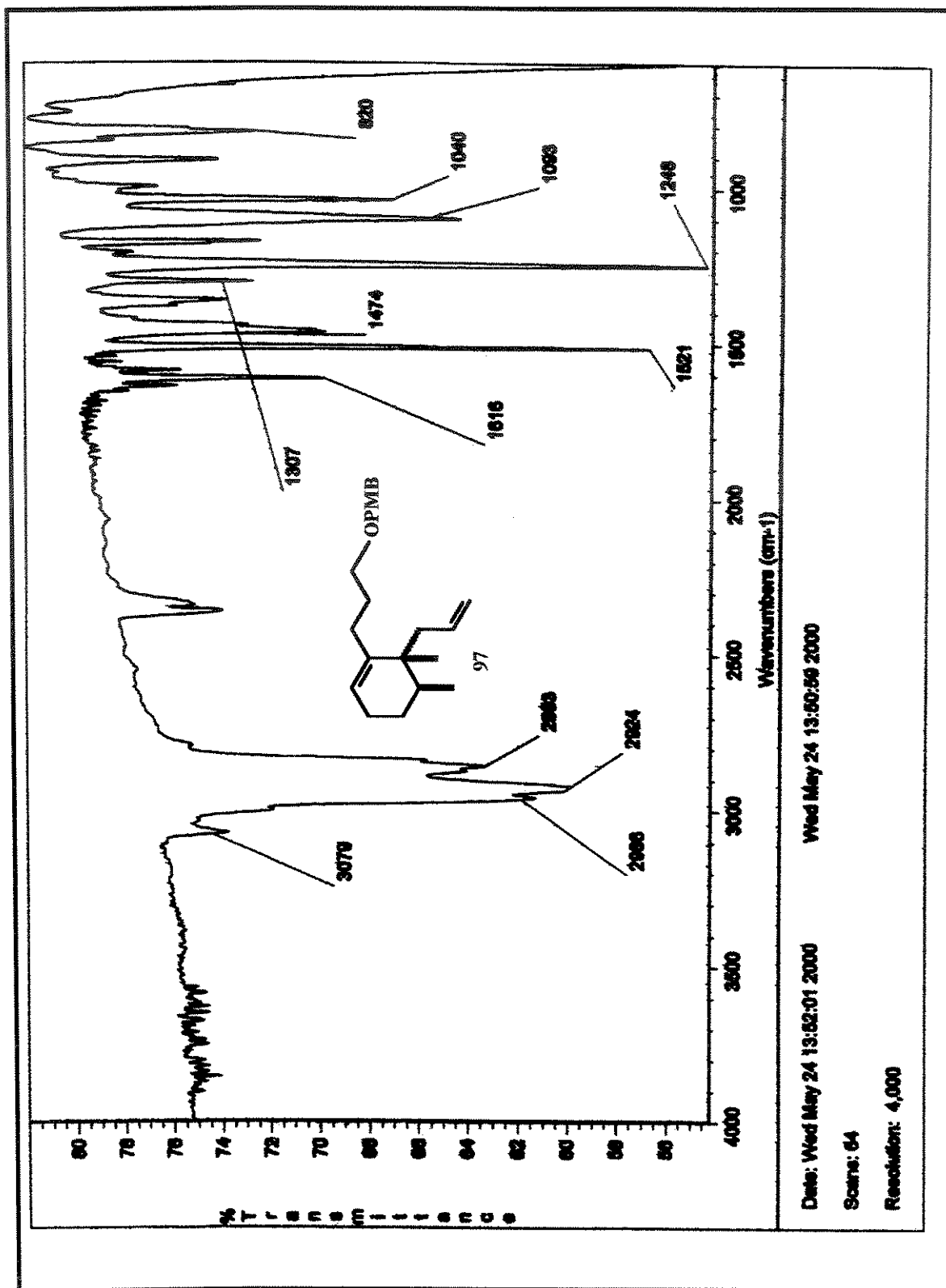
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3079, 2966, 2924, 2853, 1616, 1521, 1474, 1248, 1093, 1040, 820.

RMN ¹H (300 MHz, δ , CDCl₃): 7,26 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,87 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 5,67-5,53 (1H, *m*), 5,43 (1H, *sl*), 5,03-4,94 (2H, *m*), 4,43 (2H, *s*), 3,79 (3H, *s*), 3,46 (2H, *t*, $J=6,6$ Hz), 2,32-2,24 (1H, *m*), 2,12 (1H, *dd*, $J=14,8$ e $8,4$ Hz), 2,05-1,92 (4H, *m*), 1,79-1,63 (3H, *m*), 1,53-1,31 (2H, *m*), 0,87 (3H, *s*), 0,84 (3H, *d*, $J=7$ Hz).

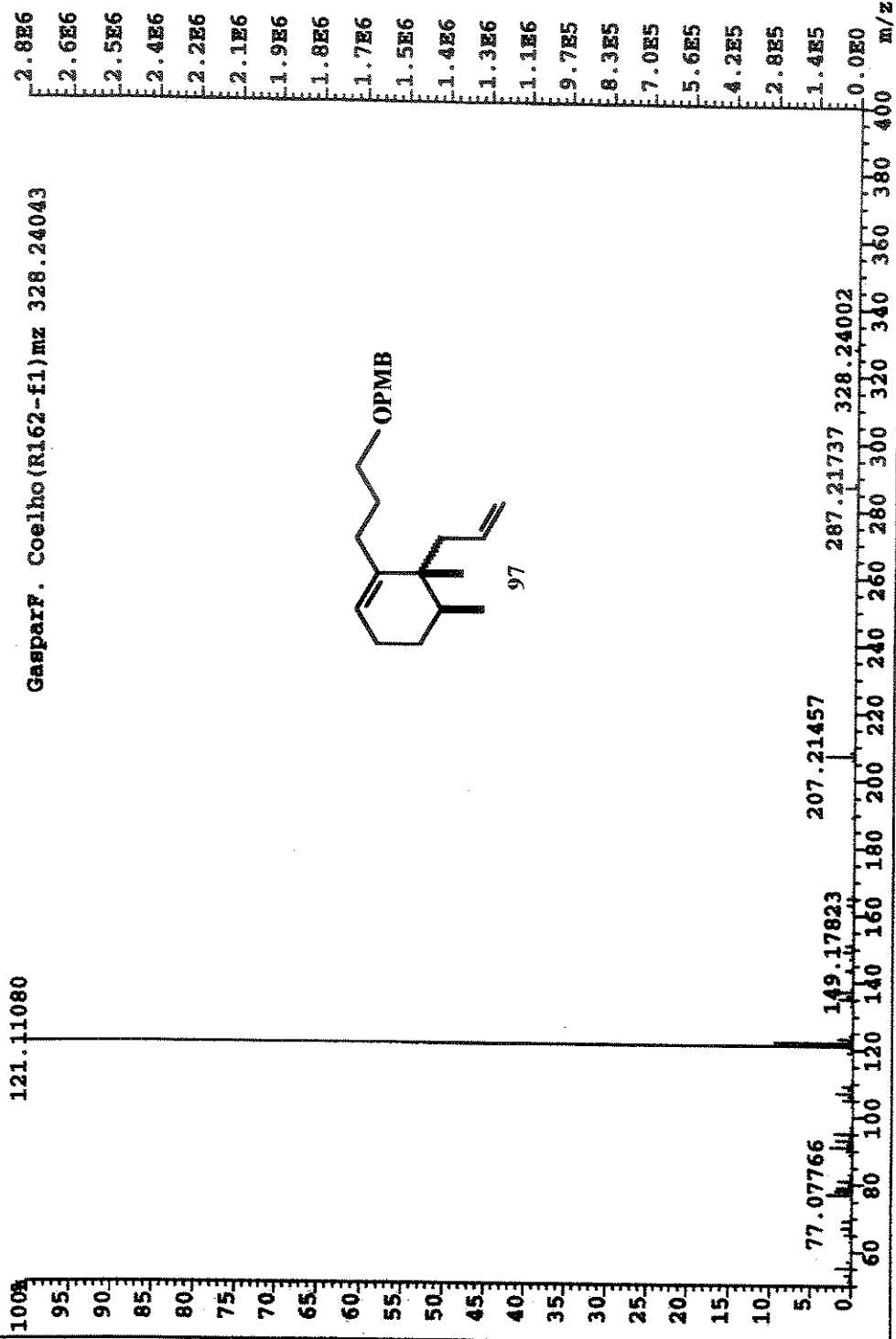
RMN ¹³C (125 MHz, δ , CDCl₃): 159,0; 142,1; 135,9; 130,7; 129,2; 121,8; 116,2; 113,7; 72,4; 70,1; 55,2; 41,4; 40,7; 33,9; 28,8; 26,9; 26,5; 24,9; 20,8; 15,7.

HRMS (EI): m/z calculado para C₂₂H₃₂O₂ [M]⁺ 328,24043; encontrado 328,24002.

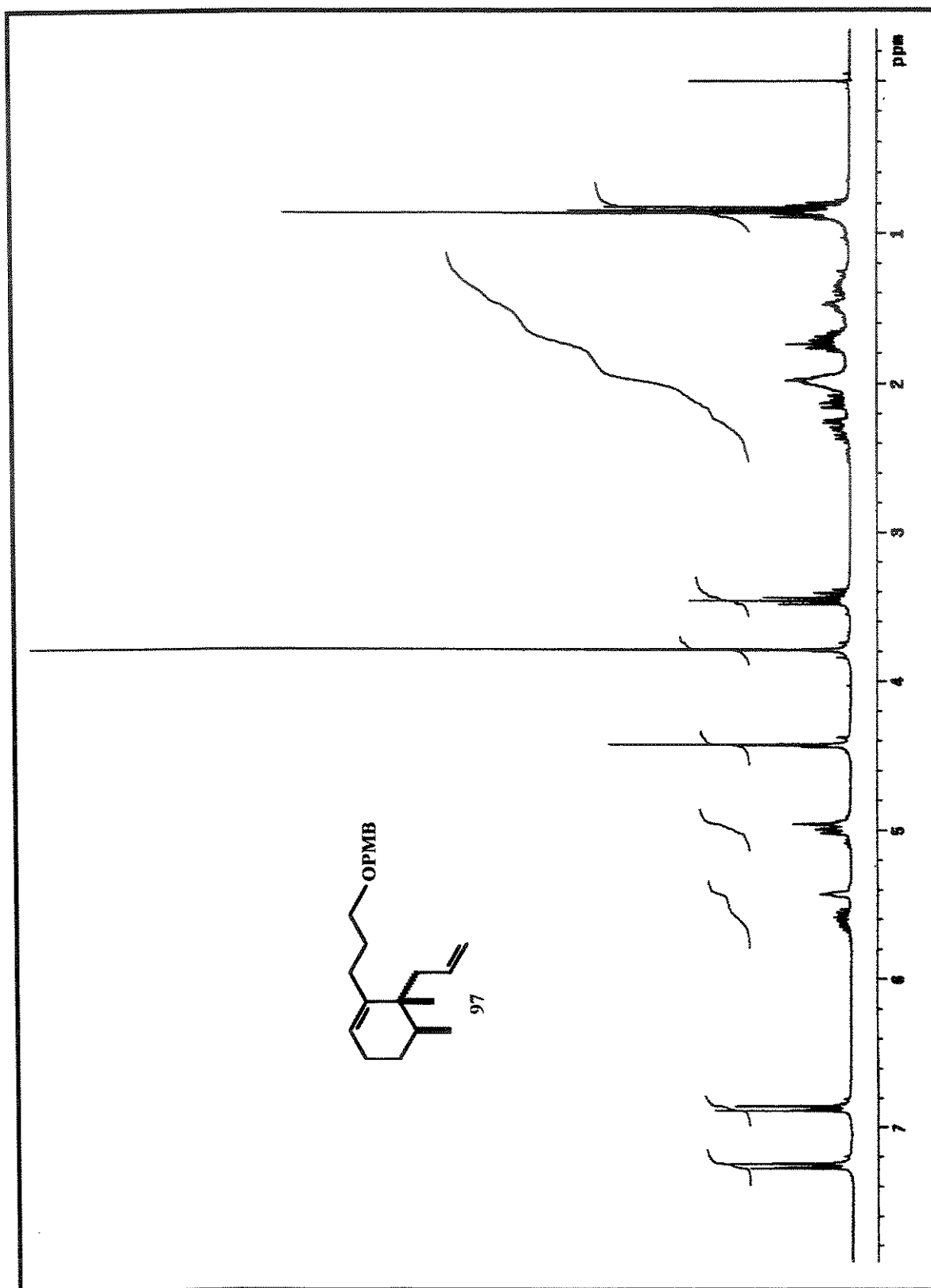


Espectro de IV de 97.

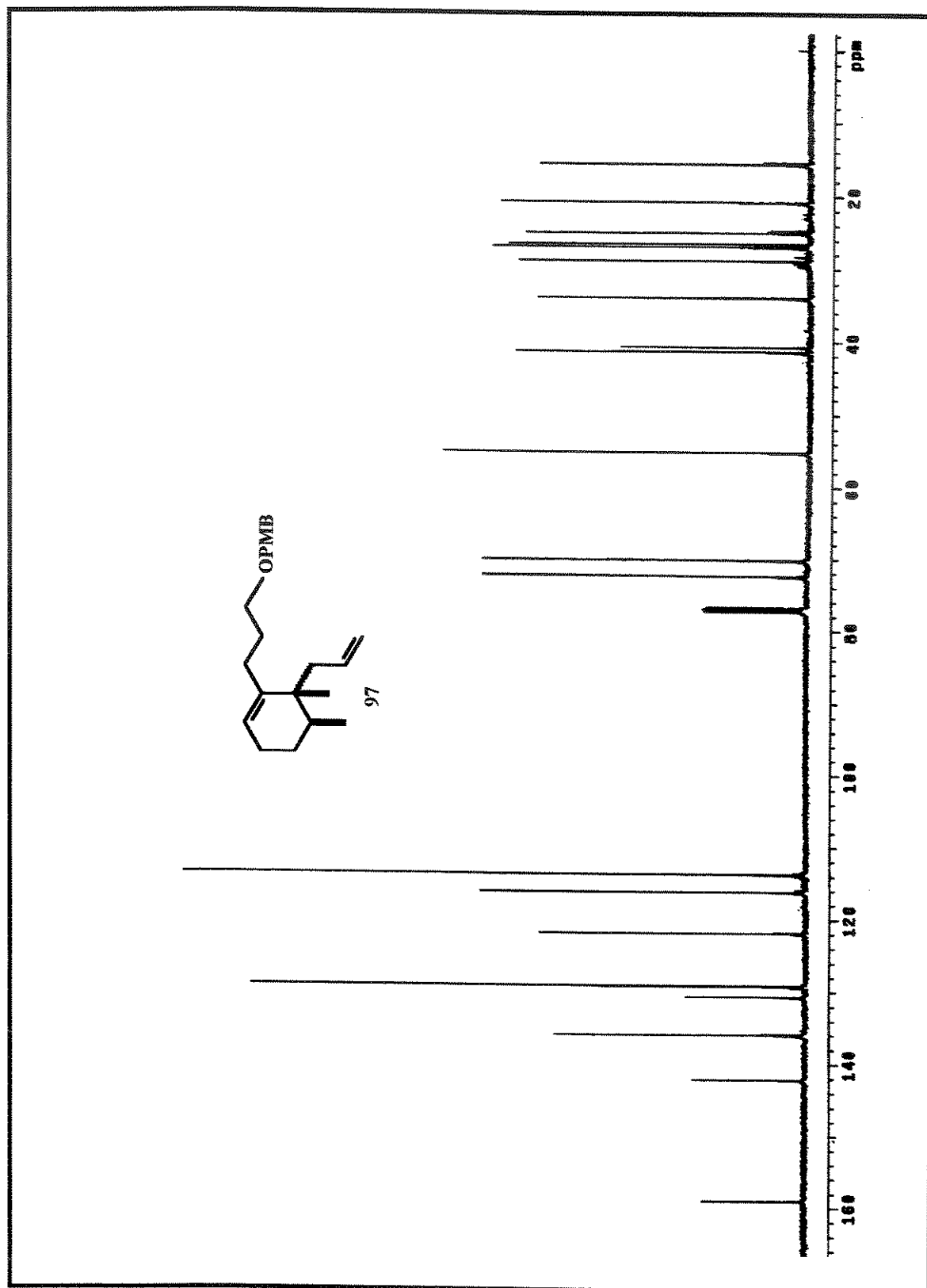
File: JUN2900RR Ident: 119_123 Win 1000PPM Acq: 29-JUN-2000 15:18:08 +13:56 Cal: JUN2900RR
AutoSpec EI+ Magnet BpM: 121 BpI: 2781827 TIC: 4595028 Flags: HALL



Espectro de massas de 97.

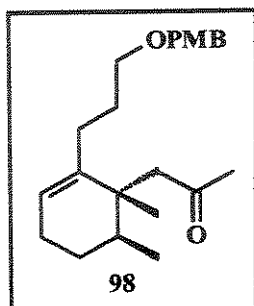


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 97.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 97.

Preparação da 1-{2-[3-(4-metoxibenziloxi)propil]-1,6-dimetil-2-cicloexenil}acetona (98)



Uma mistura de PdCl_2 (17 mg, 0,096 mmol) e CuCl (95 mg, 0,96 mmol) em água (0,065 mL) e DMF (0,45 mL) foi agitada à t. a. por 1 h, sob atmosfera de oxigênio. Após esse período, adicionou-se o alceno **97** (315 mg, 0,96 mmol) dissolvido em DMF (0,225 mL) e água (0,033 mL) e deixou-se em agitação à t.a. por 24 h, sob atmosfera de oxigênio. A reação foi interrompida pela adição de HCl 3N (3,2 mL) e extraída com Et_2O (5 x 5 mL). As frações orgânicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl e seca sob MgSO_4 . Após evaporação do solvente obteve-se um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica “flash” com sistema de eluição em ordem crescente de polaridade de hexano/ AcOEt (98:2 e 95:5), fornecendo 150 mg da metilcetona **98**, 46% de rendimento, (62%, após recuperação do substrato, 82 mg).

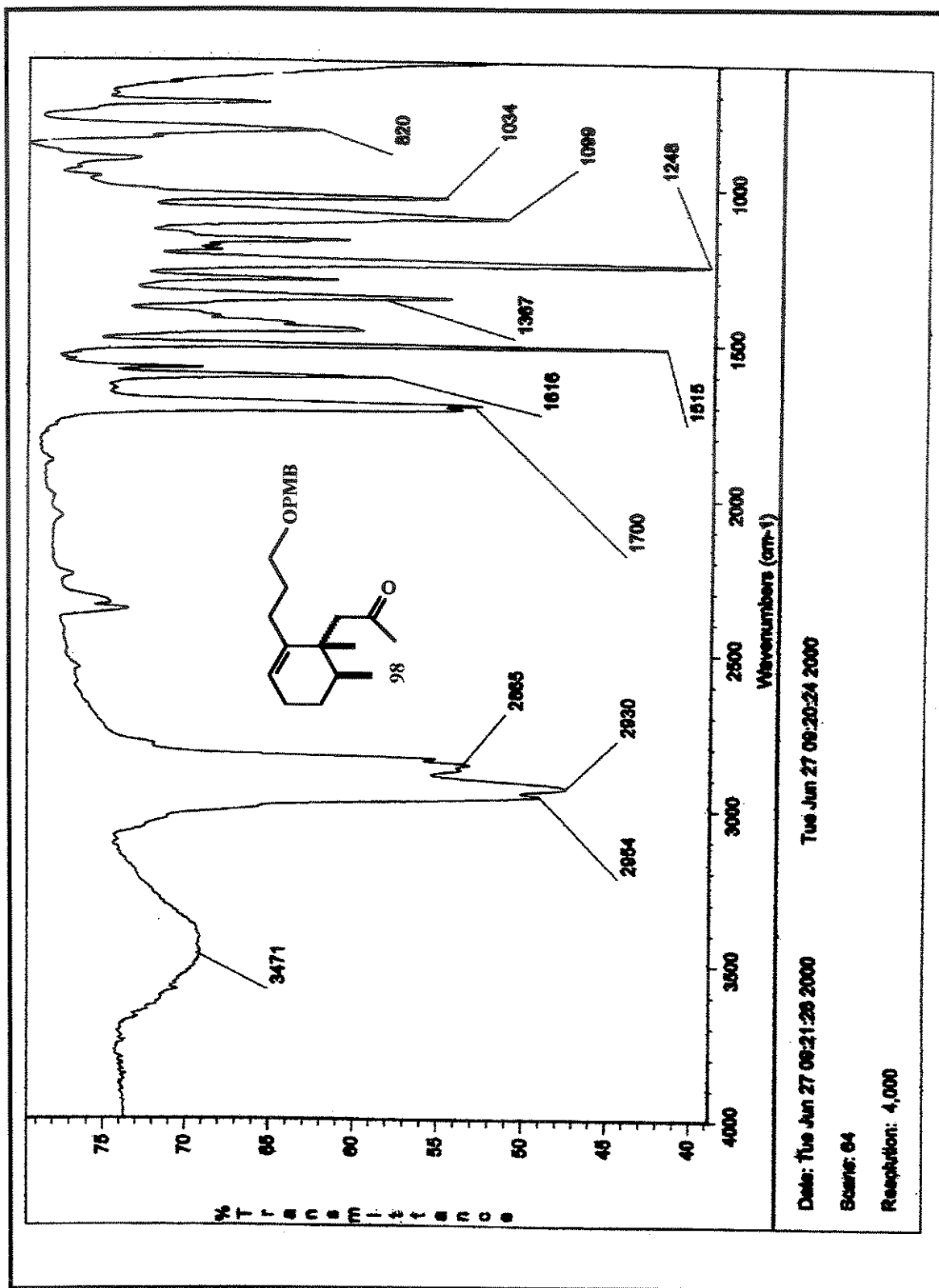
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2954, 2930, 2865, 1700, 1616, 1515, 1367, 1248, 1099, 1034, 820.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,25 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,87 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 5,44 (1H, *sl*), 4,43 (2H, *s*), 3,79 (3H, *s*), 3,47 (2H, *t*, $J=6,6$ Hz), 6,63 (1H, *d*, $J=15,7$ Hz), 2,54 (1H, *d*, $J=15,7$ Hz), 2,08 (3H, *s*), 2,05-1,96 (4H, *m*), 1,89 (1H, *tg*, $J=7,0$ e 3,5 Hz), 1,75 (2H, *quintet*, $J=7$ Hz), 1,59-1,30 (2H, *m*), 0,93 (3H, *s*), 0,88 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz).

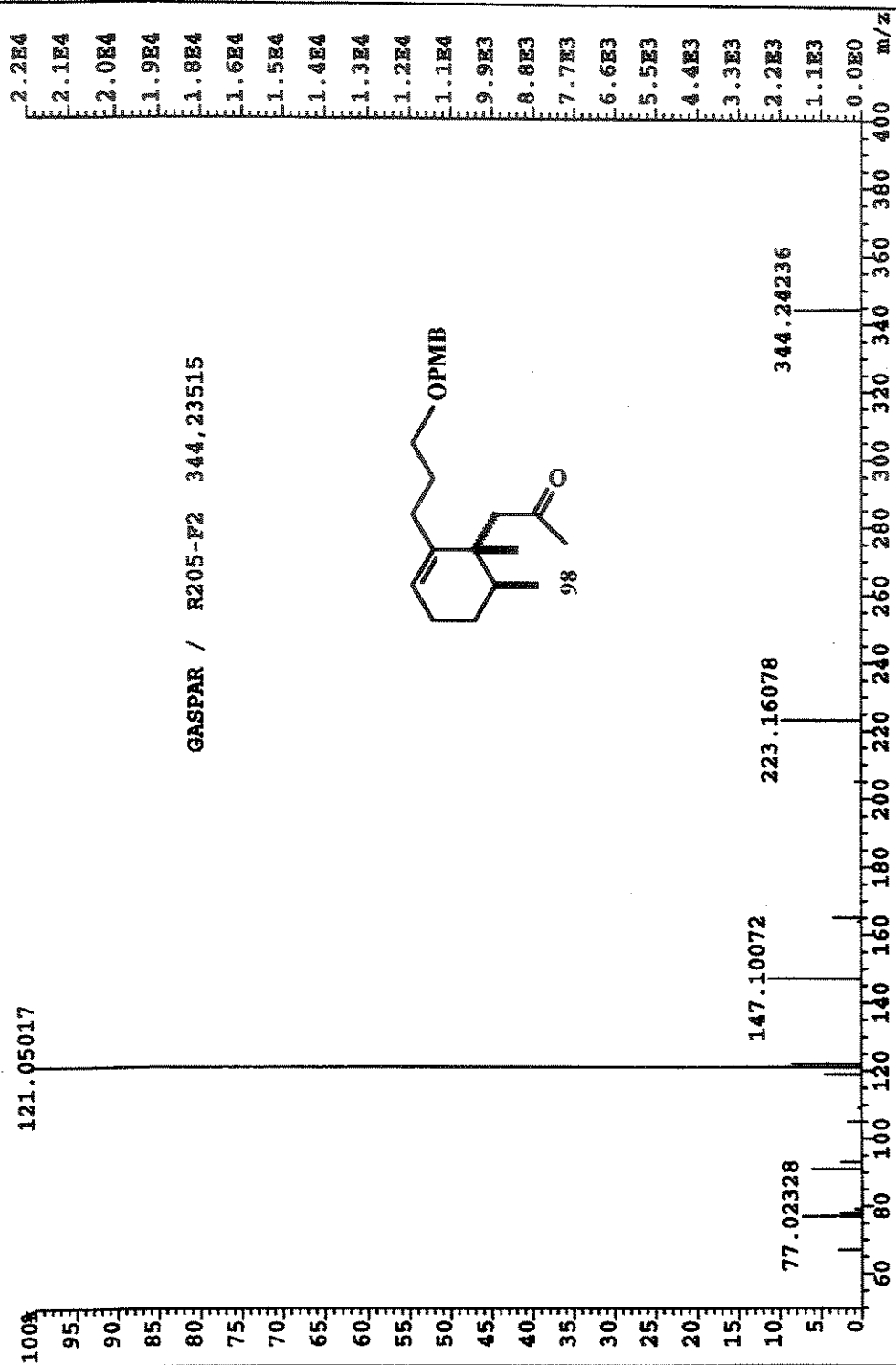
RMN ^{13}C (125 MHz, δ , CDCl_3): 208,4; 159,0; 141,4; 130,7; 129,2; 121,4; 113,7; 72,4; 69,9; 55,2; 50,4; 40,9; 34,4; 31,6; 28,7; 27,4; 26,6; 24,4; 21,2; 16,0.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 344,23515; encontrado 344,24236.

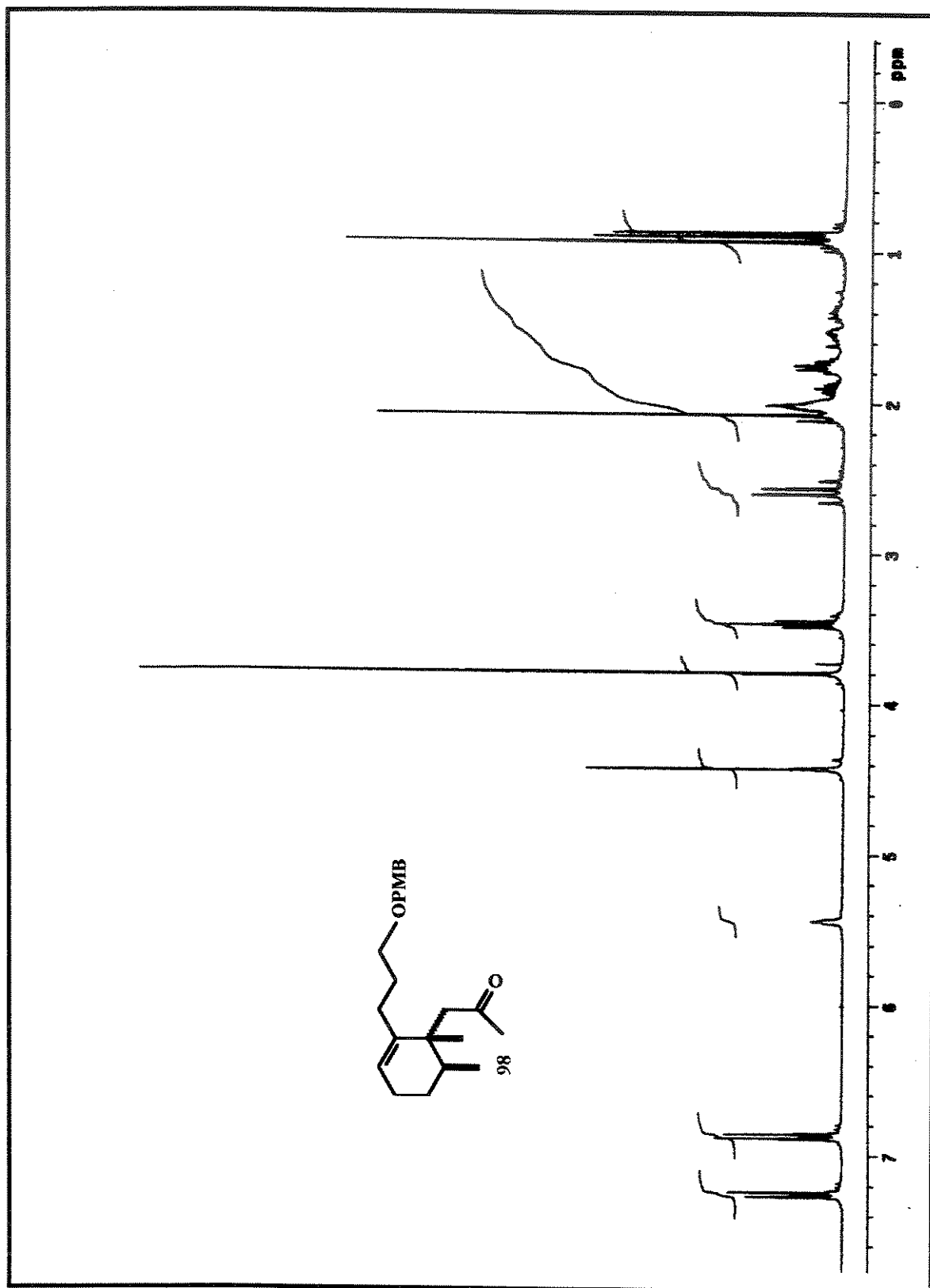


Espectro de IV de 98.

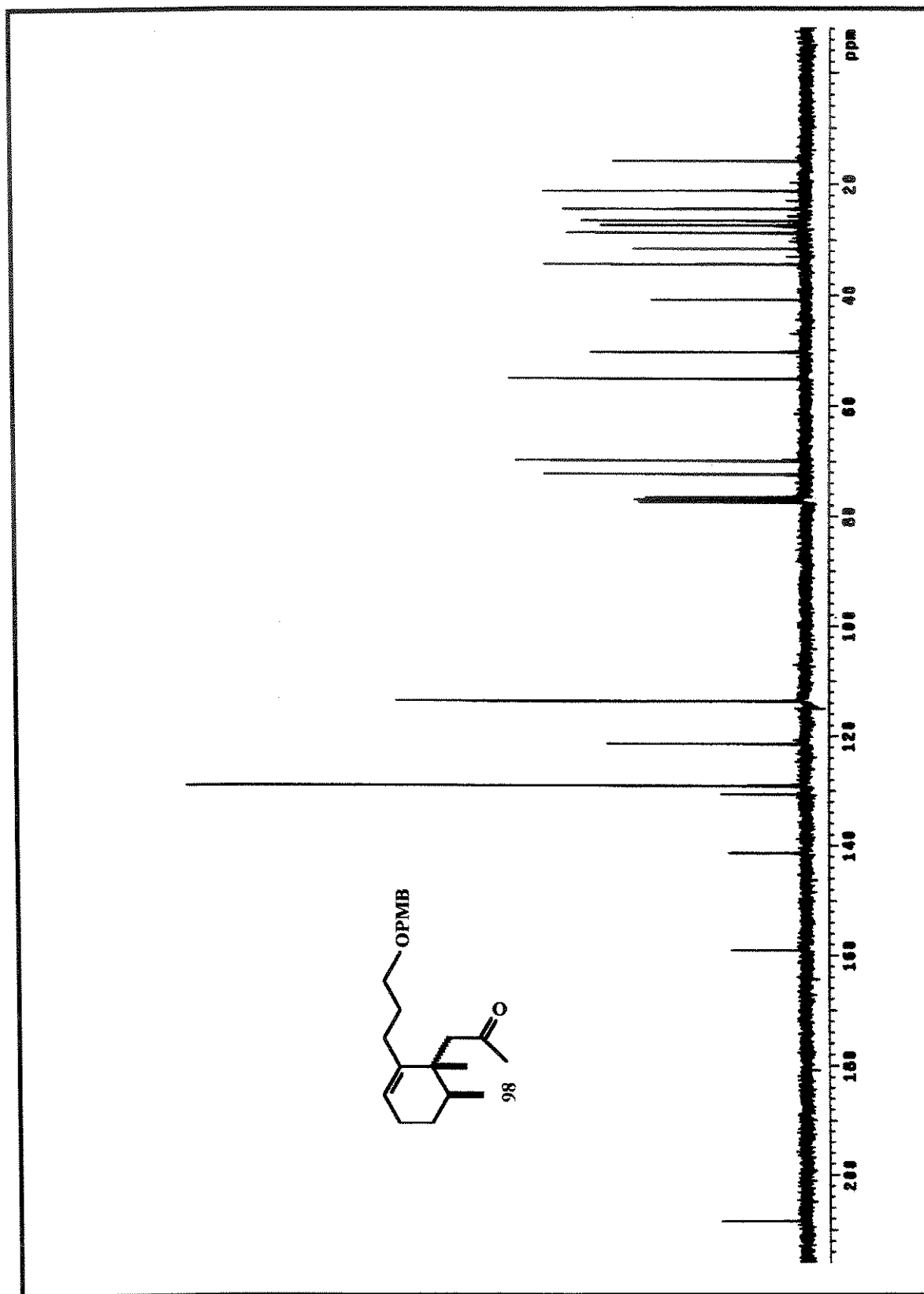
File:OUT24-00 Ident:99 Acq:24-OCF-2000 13:40:49 +12:33 Cal:OUT24-00
AutoSpec EI+ Magnet BpI:21955 TIC:37471 Flags:HALL



Espectro de massas de 98.

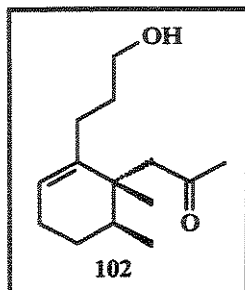


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **98**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 98.

Preparação da 1-[2-(3-hidroxiopropil)-1,6-dimetil-2-cicloexenil]acetona (**102**)



A uma solução do éter-PMB **98** (165 mg, 0,48 mmol) em CH_2Cl_2 (12 mL) e H_2O (0,67 mL) foi adicionada DDQ (218 mg, 0,96 mmol). Após agitação por 2,5 h à t. a., a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NaHCO_3 (8,5 mL) e extraída com Et_2O (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl e seca sob MgSO_4 . O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia “flash” utilizando hexano/ AcOEt (70:30), fornecendo 94 mg, 88% do cetoálcool **102**, como um óleo transparente.

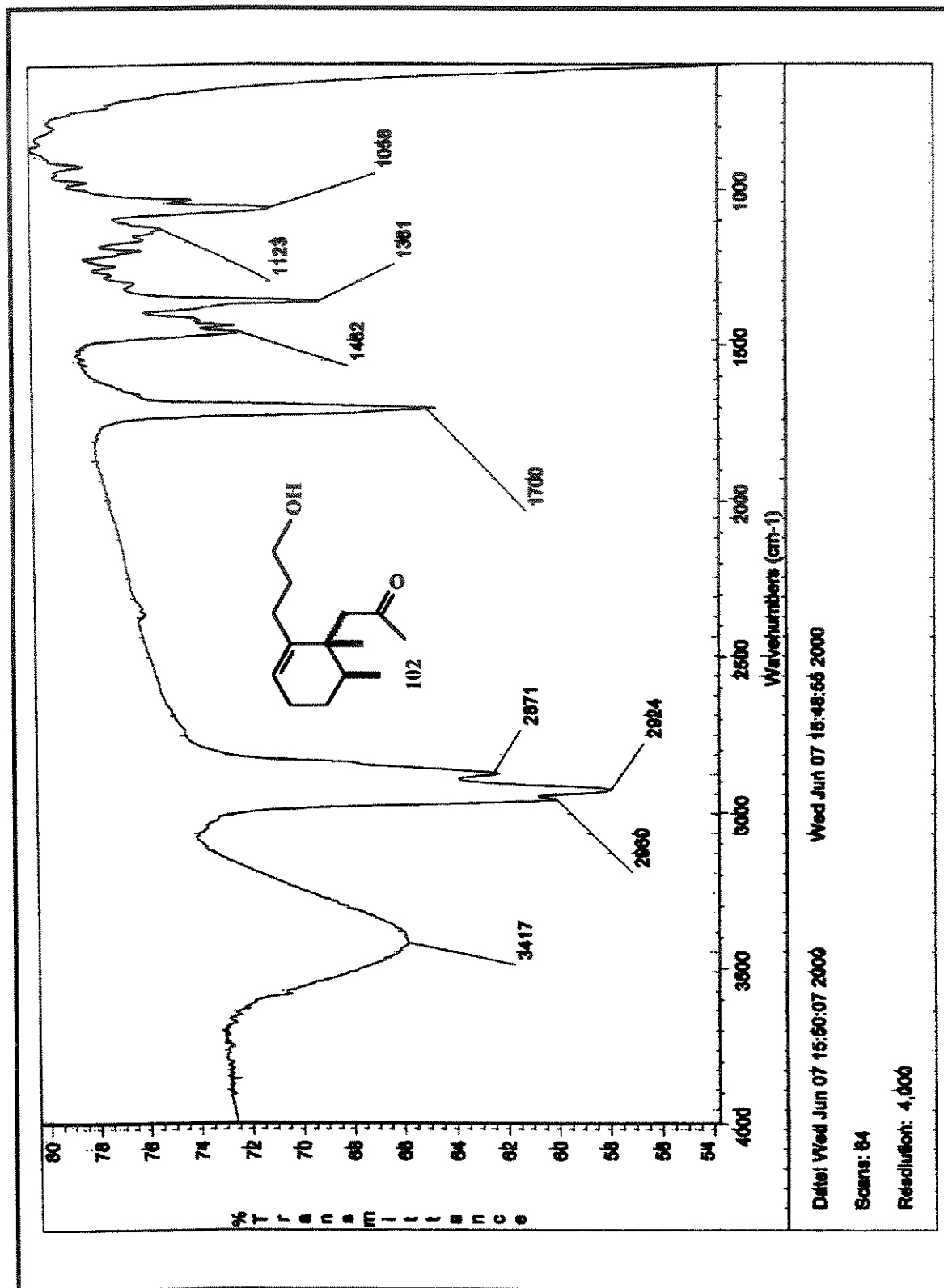
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3417, 2960, 2924, 2871, 1700, 1462, 1361, 1123, 1058.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 5,47 (1H, *sl*), 3,75-3,59 (2H, *m*), 2,65 (1H, *d*, $J=16$ Hz), 2,59 (1H, *d*, $J=16$ Hz), 2,11 (3H, *s*), 2,08-2,01 (4H, *m*), 1,89 (1H, *tq*, $J=7,0$ e 3,5 Hz), 30,5 (2H, *quint*, $J=6,5$ Hz), 1,61-1,33 (2H, *m*), 0,94 (3H, *s*), 0,90 (3H, *d*, $J=7$ Hz).

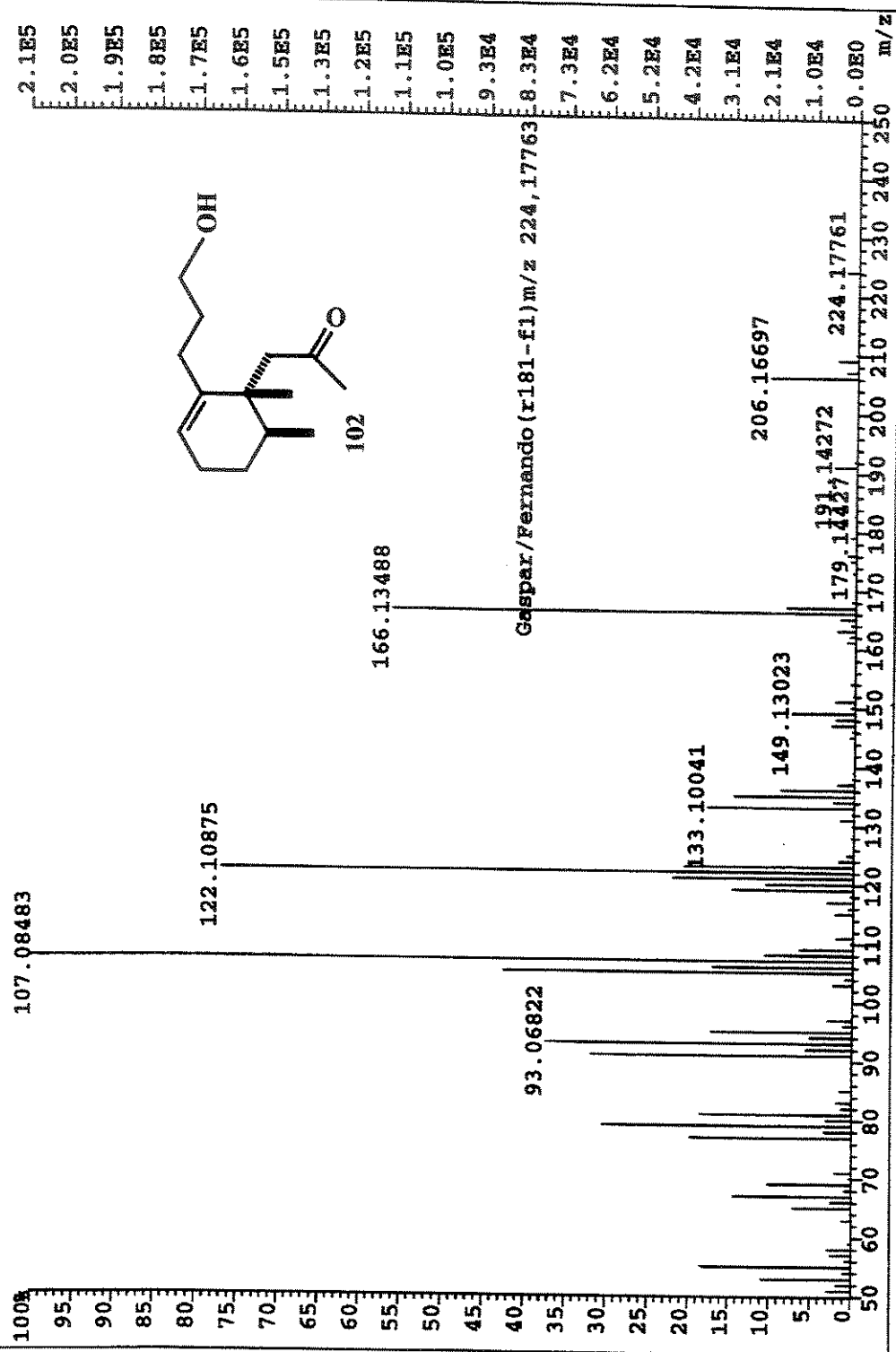
RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 208,8; 141,2; 121,5; 62,6; 50,3; 41,0; 34,5; 31,7; 31,4; 26,8; 26,6; 24,5; 21,2; 16,0.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 224,17763; encontrado 224,17761.

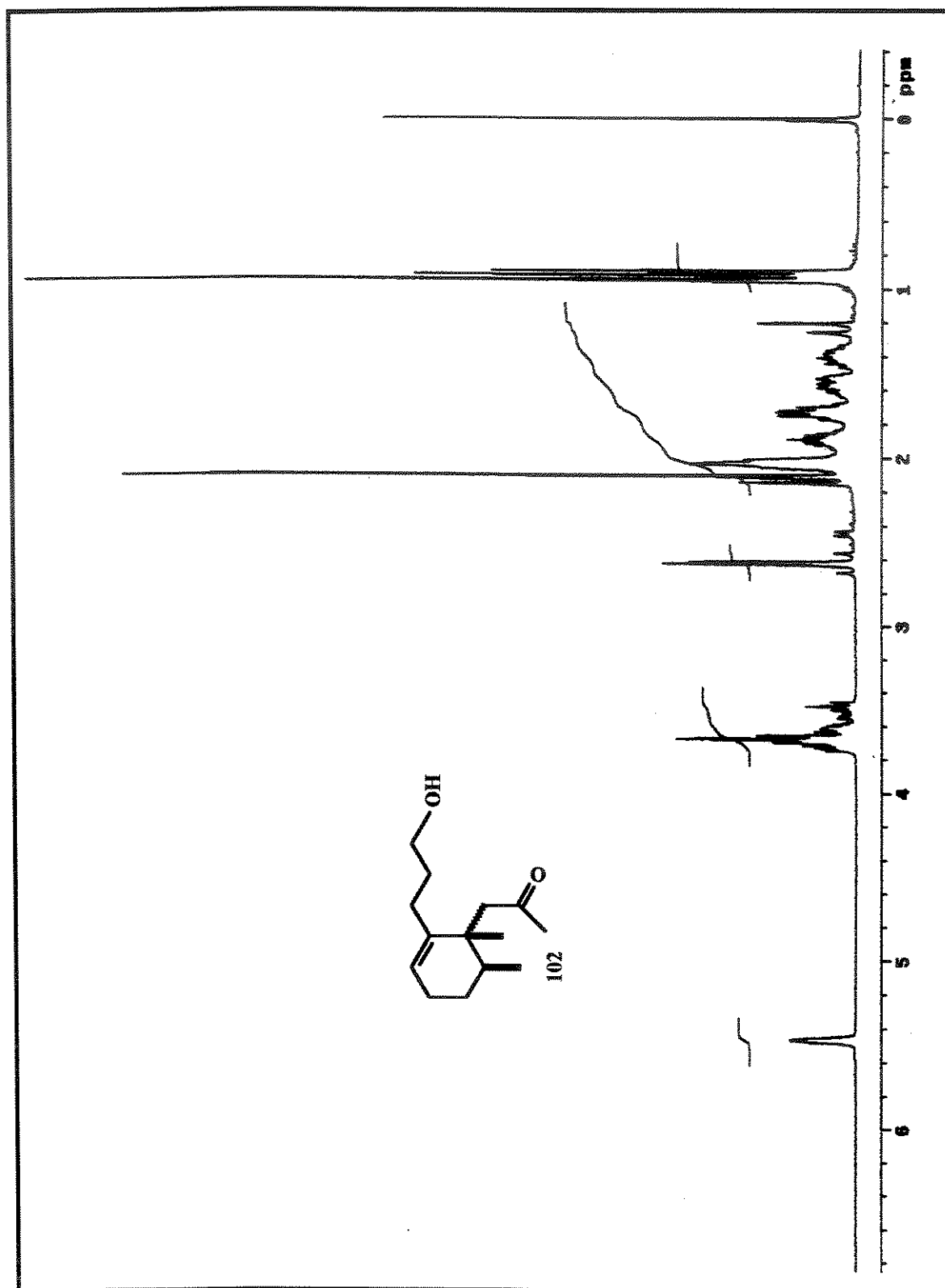


Espectro de IV de 102.

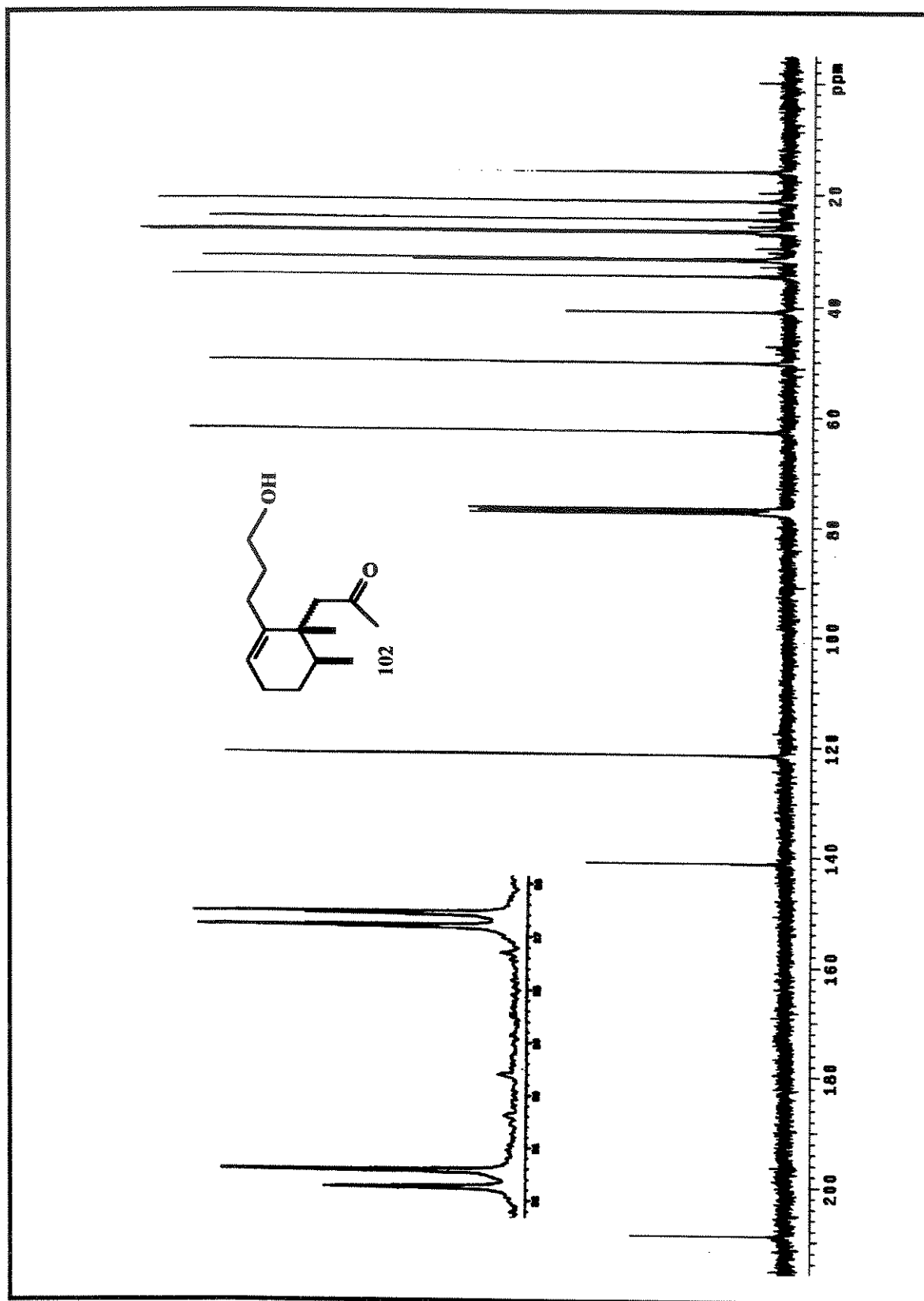
File:JUL2400B Ident:48 Acq:24-JUL-2000 15:31:05 +5:36 Cal:JUL2400B
AutoSpec EI+ Magnet BpI:207742 TIC:1605320 Flags:HALL



Espectro de massas de 102.

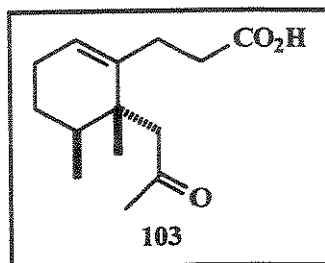


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **102**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 102.

Preparação do 3-[5,6-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-cicloexenil]ácido propanóico (103)



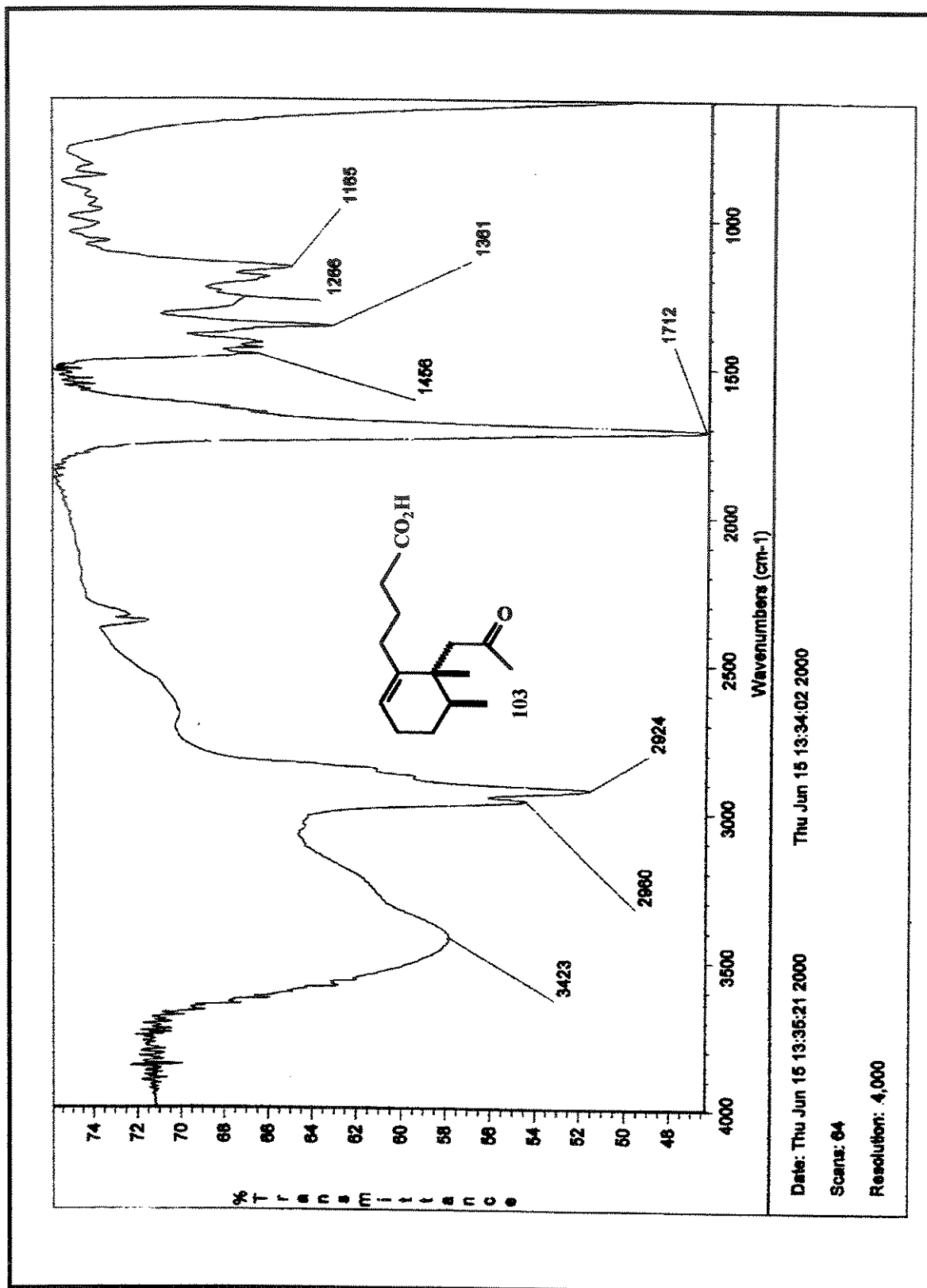
A uma solução do cetoálcool primário **102** (92 mg, 0,41 mmol) dissolvido em acetona (9 mL), à 0 °C foi adicionado lentamente o reagente de Jones (0,205 mL, 1,64 mmol) de concentração 8M, [preparado de acordo com Dietrich^{89b} dissolvendo CrO₃ (6,68 g, 66,8 mmol) em 5,6 mL de H₂SO₄ concentrado e diluindo em água (25 mL) de volume total]. Após agitação à mesma temperatura por 1 hora adicionou-se isopropanol (2 mL), a mistura foi aquecida até t. a. A solução verde clara foi decantada e separada. O precipitado remanescente (sais de crômio) foi extraído adicionalmente com Et₂O (4 x 10 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução saturada de NaCl e secas sob MgSO₄. O extrato bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica “flash” e eluído com hexano/AcOEt (70:30) fornecendo o ácido carboxílico **103** (52,7 mg, 54%) como um óleo amarelado, (o material não estava analiticamente puro).

Dados espectrais:

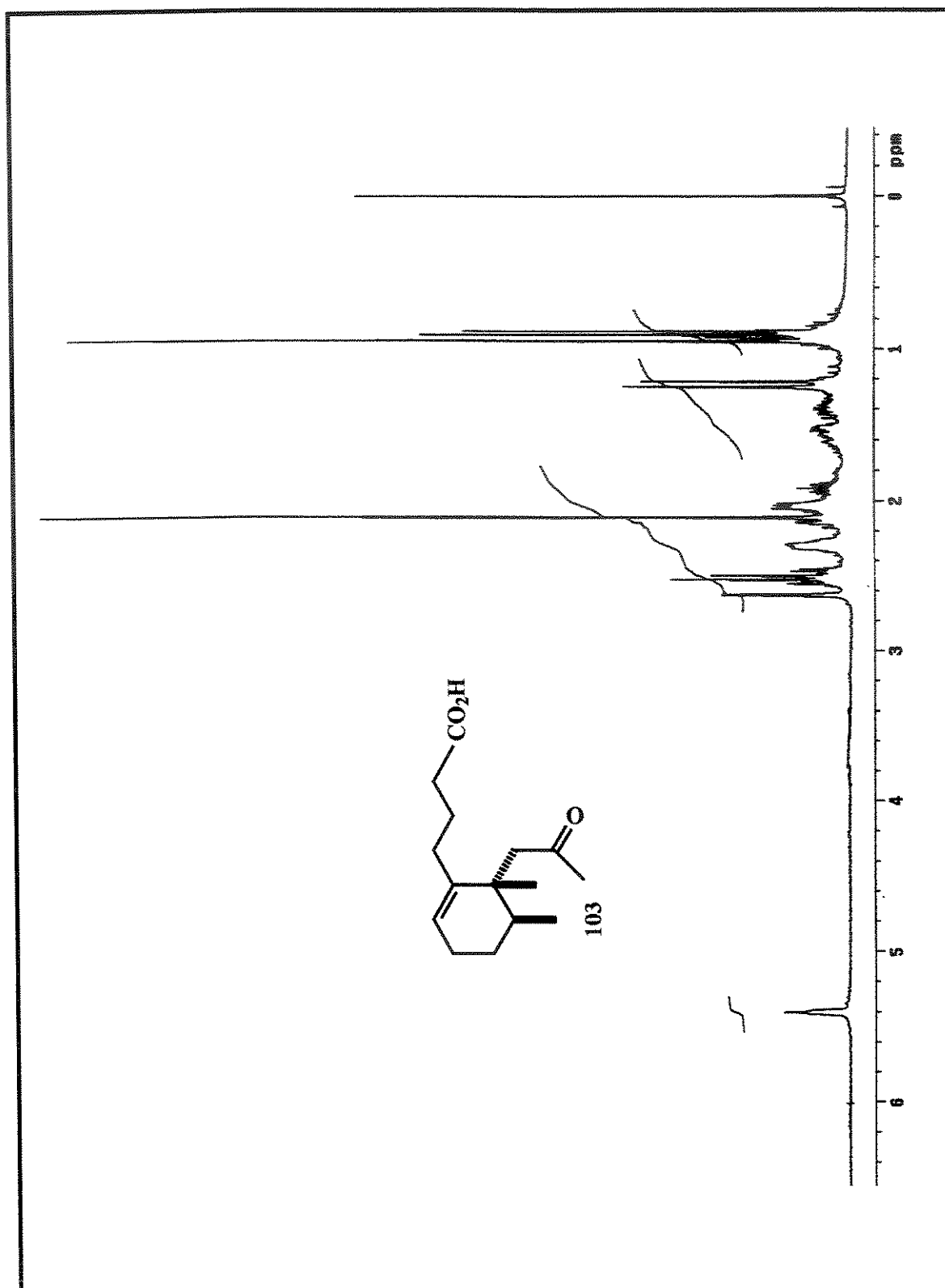
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3423, 2960, 2924, 1712, 1456, 1361, 1266, 1165.

RMN ¹H (500 MHz, δ , CDCl₃): 5,4 (1H, *sl*), 2,57-2,46 (4H, *m*), 2,34-2,26 (2H, *m*), 2,11 (3H, *s*), 2,08-2,0 (2H, *m*), 1,98-1,88 (1H, *m*), 1,7-1,5 (1H, *m*), 1,46-1,32 (1H, *m*), 0,95 (3H, *s*), 0,89 (3H, *d*, *J*=6,9 Hz).

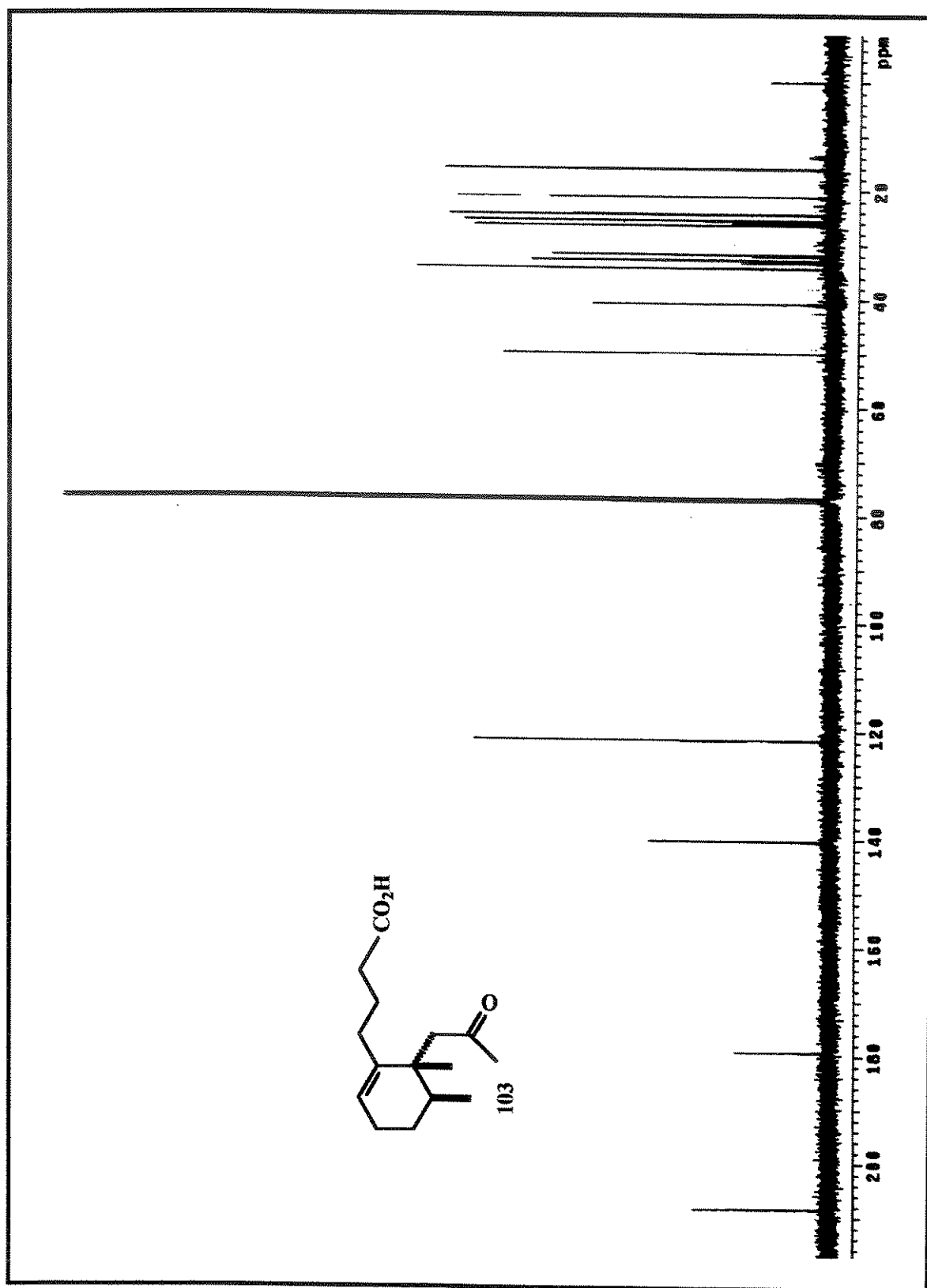
RMN ¹³C (75 MHz, δ , CDCl₃): 208,4; 179,3; 140,3; 121,6; 49,9; 40,8; 34,3; 32,8; 31,8; 26,5; 25,6; 24,5; 21,1; 16,0.



Espectro de IV de 103.

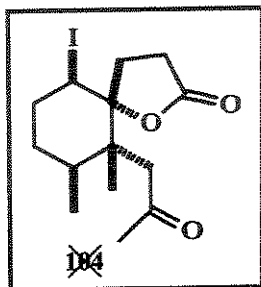


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **103**.



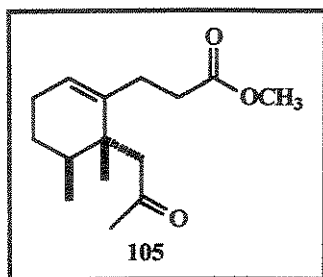
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **103**.

Tentativa de síntese da (±)-10-iodo-6,7-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (104)



A uma suspensão do ácido carboxílico **103** (18 mg, 76 μmol) em água (128 μL) sob agitação magnética à t. a. foi adicionada o NaHCO_3 (10,2 mg, 121 μmol). Após 10 minutos em agitação foi adicionada lentamente uma solução do I_2 (14,4 mg, 113 μmol) e KI (31,4 mg, 189 μmol) em água (385 μL). A mistura reacional foi agitada por 24 h diluída com CH_2Cl_2 (2 mL), tratada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 mL) e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída adicionalmente com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 e concentradas. Após a análise em CCD, além do espectro de IV do extrato bruto comprovou-se, infelizmente, que a reação forneceu uma mistura complexa de produtos de difícil separação, com perda total do material de partida.

Preparação do metil 3-[5,6-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-cicloexenil]propanoato (105)



A uma solução do ácido carboxílico **103** (52 mg 0,21 mmol) dissolvido em Et₂O (5 mL) foi adicionado lentamente à t. a., um excesso de diazometano até ficar de uma cor amarela clara permanente. Após mais 10 minutos adicionais de agitação adicionaram-se gotas de ácido acético até virar de cor amarela a branco transparente. A mistura foi diluída em água e tratada com uma solução aquosa de NaHCO₃. A fase orgânica foi separada e o extrato bruto adicionalmente extraído com Et₂O (3 x 5 mL) e seca sob MgSO₄. Após a purificação em coluna cromatográfica “flash”, eluída com hexano/AcOEt (95:5) obteve-se o éster **105** (30 mg, 57%), como um óleo transparente.

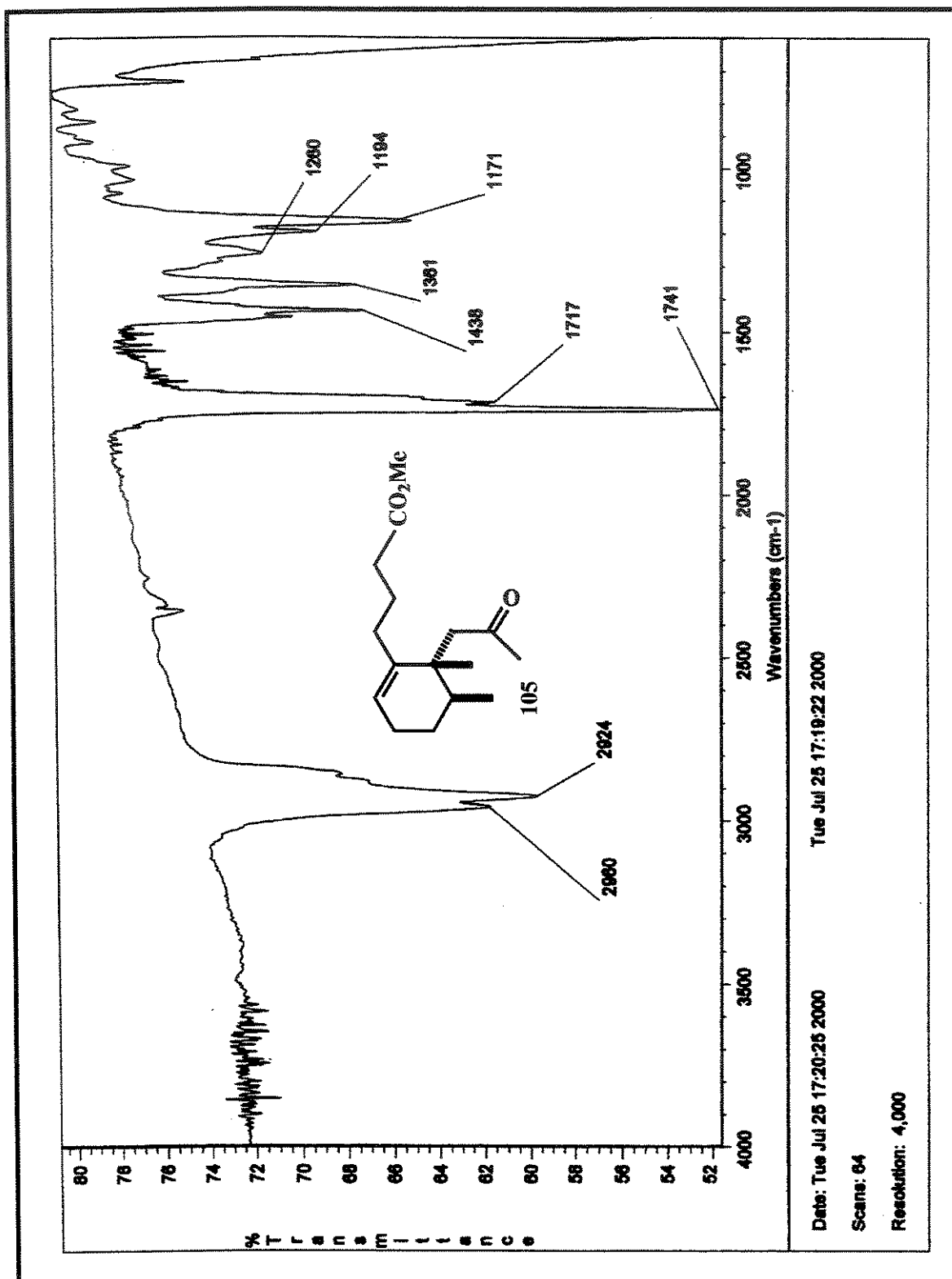
Dados Espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2960, 2924, 1741, 1717, 1438, 1361, 1260, 1194, 1171.

RMN ¹H (500 MHz, δ , CDCl₃): 5,38 (1H, *sl*), 3,67 (3H, *s*), 2,65 (1H, *d*, $J=16$ Hz), 2,61 (1H, *d*, $J=16$ Hz), 2,50-2,46 (2H, *m*), 2,33-2,25 (2H, *m*), 2,11 (3H, *s*), 2,08-1,99 (2H, *m*), 1,98-1,9 (1H, *m*), 1,56-1,51 (1H, *m*), 1,43-1,37 (1H, *m*), 0,95 (3H, *s*), 0,89 (3H, *d*, $J=6,8$ Hz).

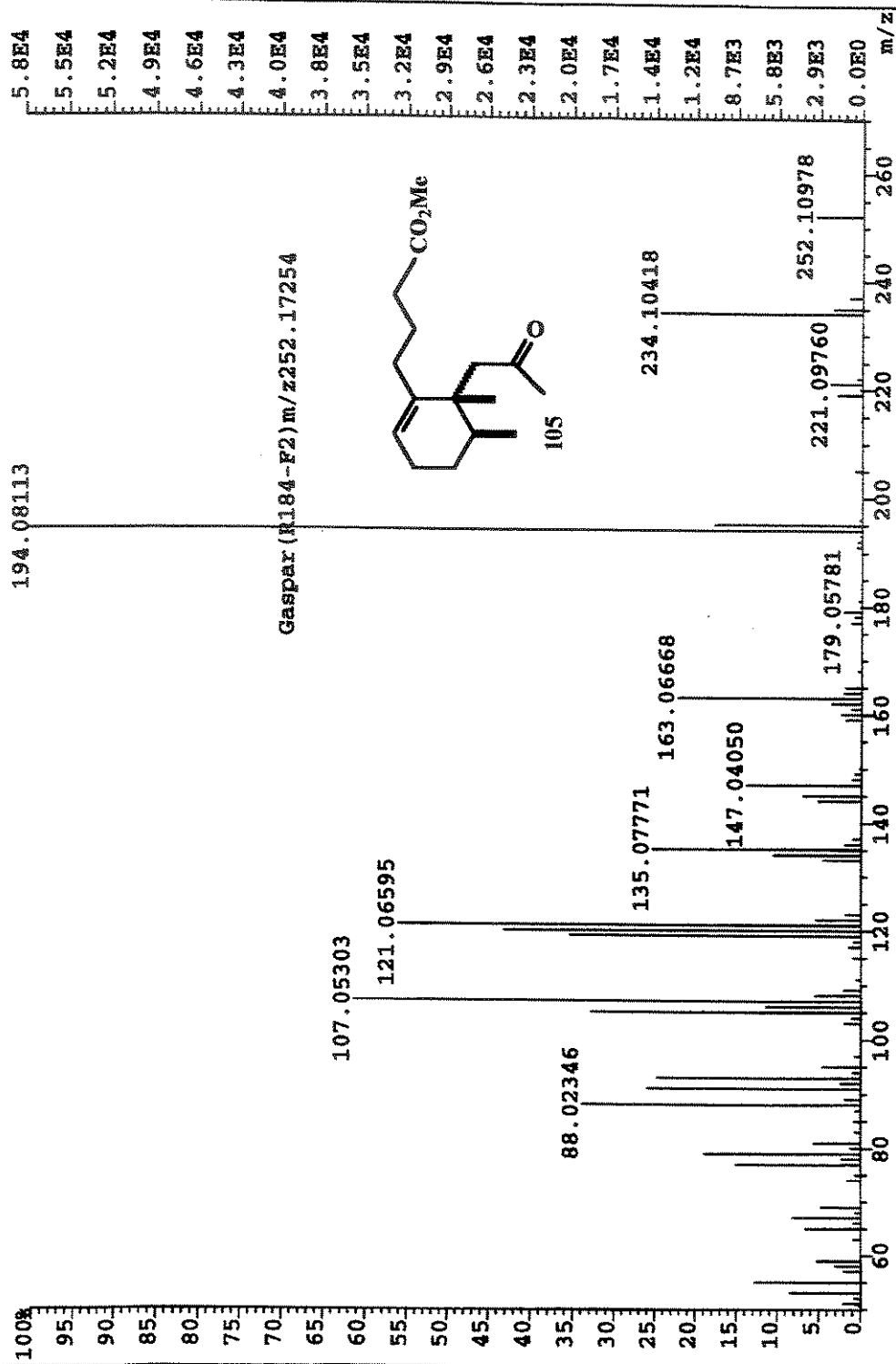
RMN ¹³C (75 MHz, δ , CDCl₃): 208,2; 174,1; 140,5; 121,4; 51,5; 50,0; 40,8; 34,3; 32,9; 31,8; 26,5; 25,8; 24,5; 21,2; 16,0.

HRMS (EI): m/z calculado para C₁₅H₂₄O₃ [M]⁺ 252,17254; encontrado 252,10978.

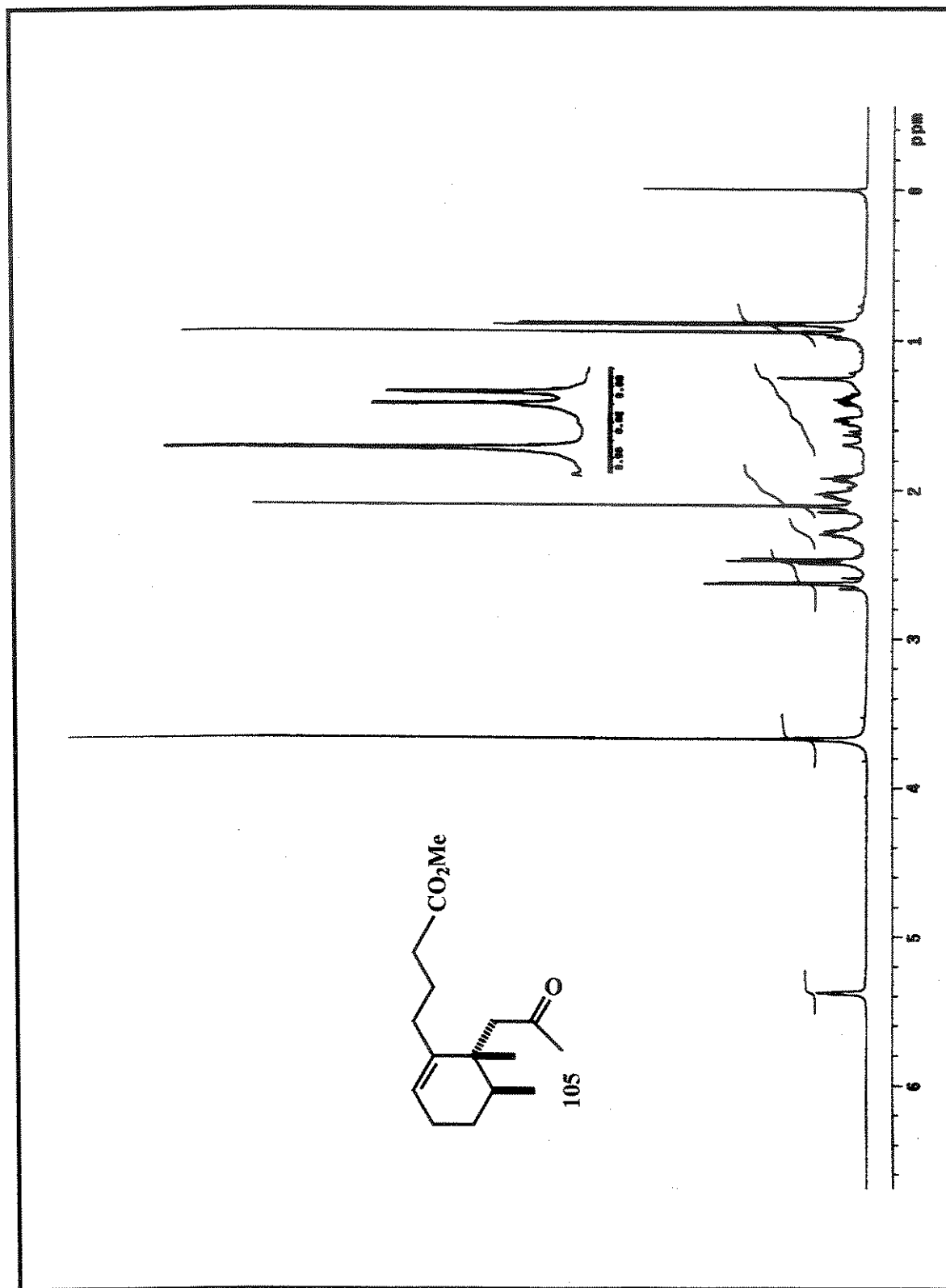


Espectro de IV de 105.

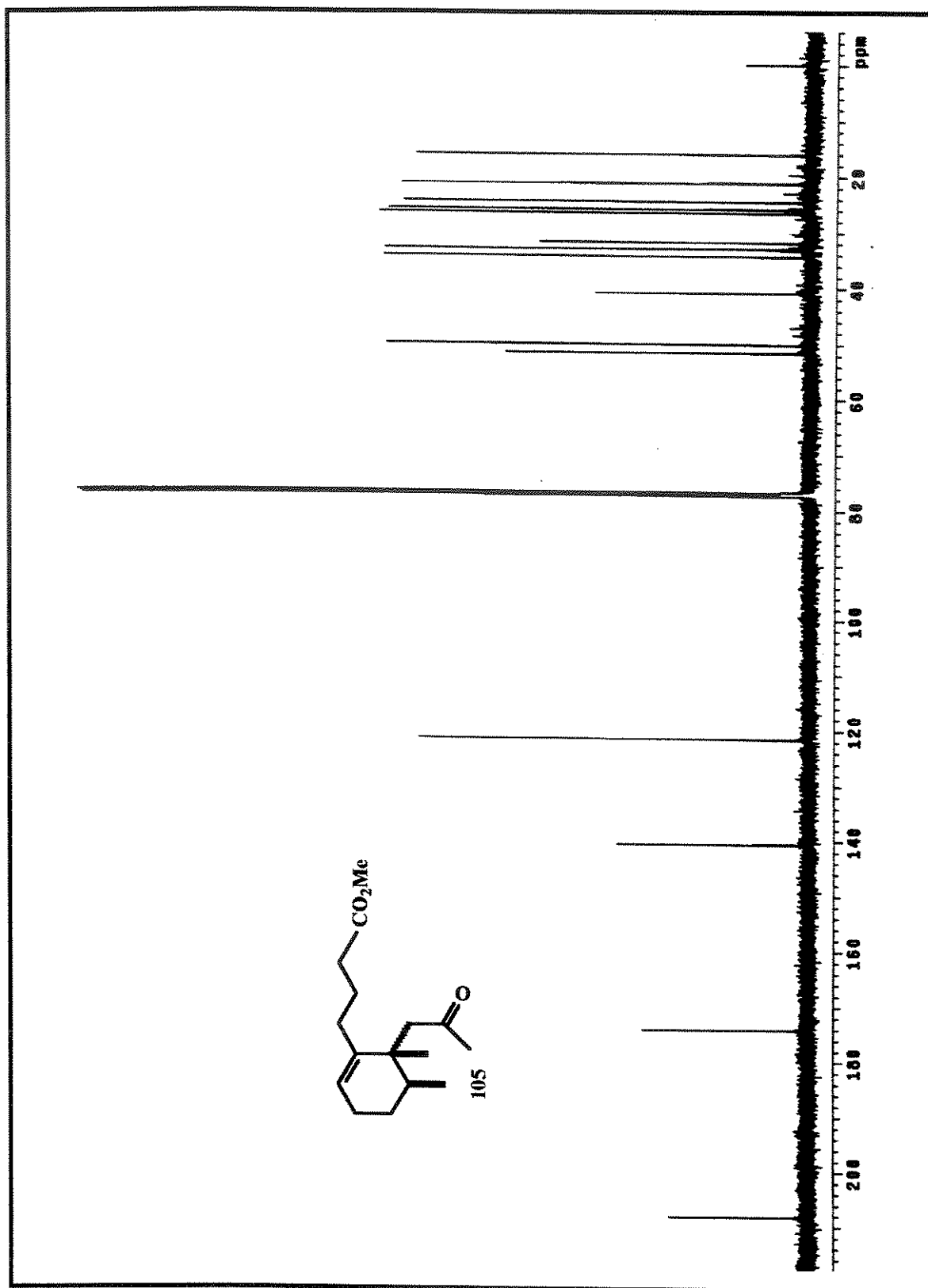
File:JUL2700B Ident:150 Acq:27-JUL-2000 16:14:52 +18:58 Cal:JUL2700B
AutoSpec EI+ Magnet BpI:57819 TIC:433081 Flags:HALL



Espectro de massas de 105.

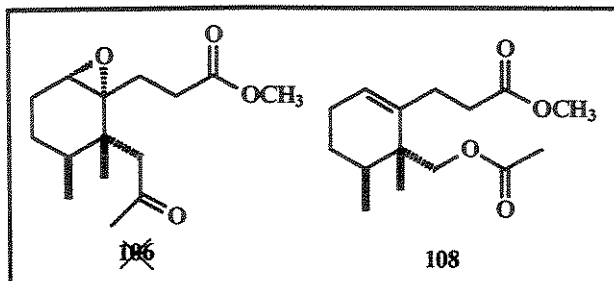


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **105**.



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 105.

Tentativa de síntese do epóxido, metil 3-[2,3-dimetil-2-(2-oxopropil)peridrobenzo[*b*]oxiren-1-il]propanoato (106)

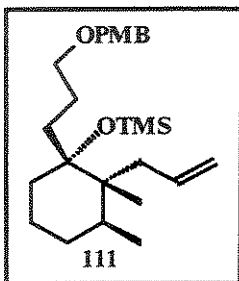


A uma solução do alceno **105** (26,5 mg, 0,105 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi adicionado *m*CPBA 77% de pureza (28 mg, 0,13 mmol), à 0 °C. Após agitação à mesma temperatura durante 8 h, a

mistura foi lavada com KOH 2M (3,0 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ e o solvente removido no rotaevaporador. Após purificação em coluna cromatográfica eluída com um sistema de solvente hexano/AcOEt (95:5), forneceu um produto, cuja análise espectral revelou que era compatível com aquele produto de reação paralela de Baeyer-Villiger **108**.

6.2- Síntese da (±)-Desalonpilactona (32), (análogo não natural)

Preparação do (±)-2-alil-1-[3-(4-metoxibenziloxy)propil]-2,3-dimetilcicloexan-1-trimetilsililoxieter (111)



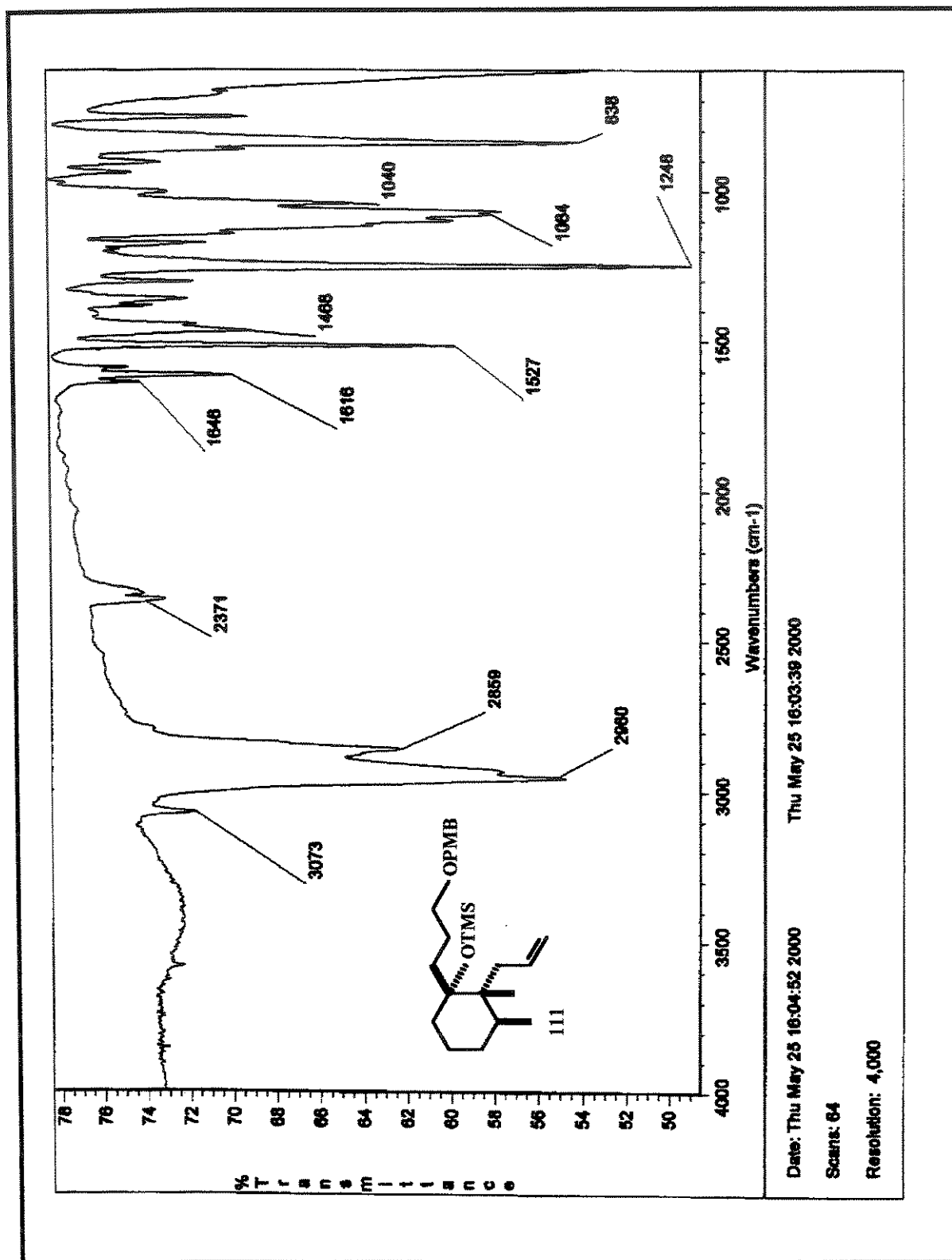
O α -álcool **96b** (60 mg, 0,173 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (0,566 mL), seguido da adição do DIPEA (0,301 mL, 1,73 mmol). O meio reacional foi esfriado à -78°C , então, adicionou-se lentamente TMSOTf (0,167 mL, 0,865 mmol). Após 4 h de agitação à mesma temperatura e mais 2 h adicionais, onde se permitiu atingir até t. a., a reação foi interrompida pela adição de um excesso de metanol (6 mL) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após a purificação do resíduo por cromatografia “flash”, eluída com hexano/AcOEt (99:1), obteve-se 72 mg, 100% do álcool 3º protegido **111**, como um óleo transparente.

Dados espectrais:

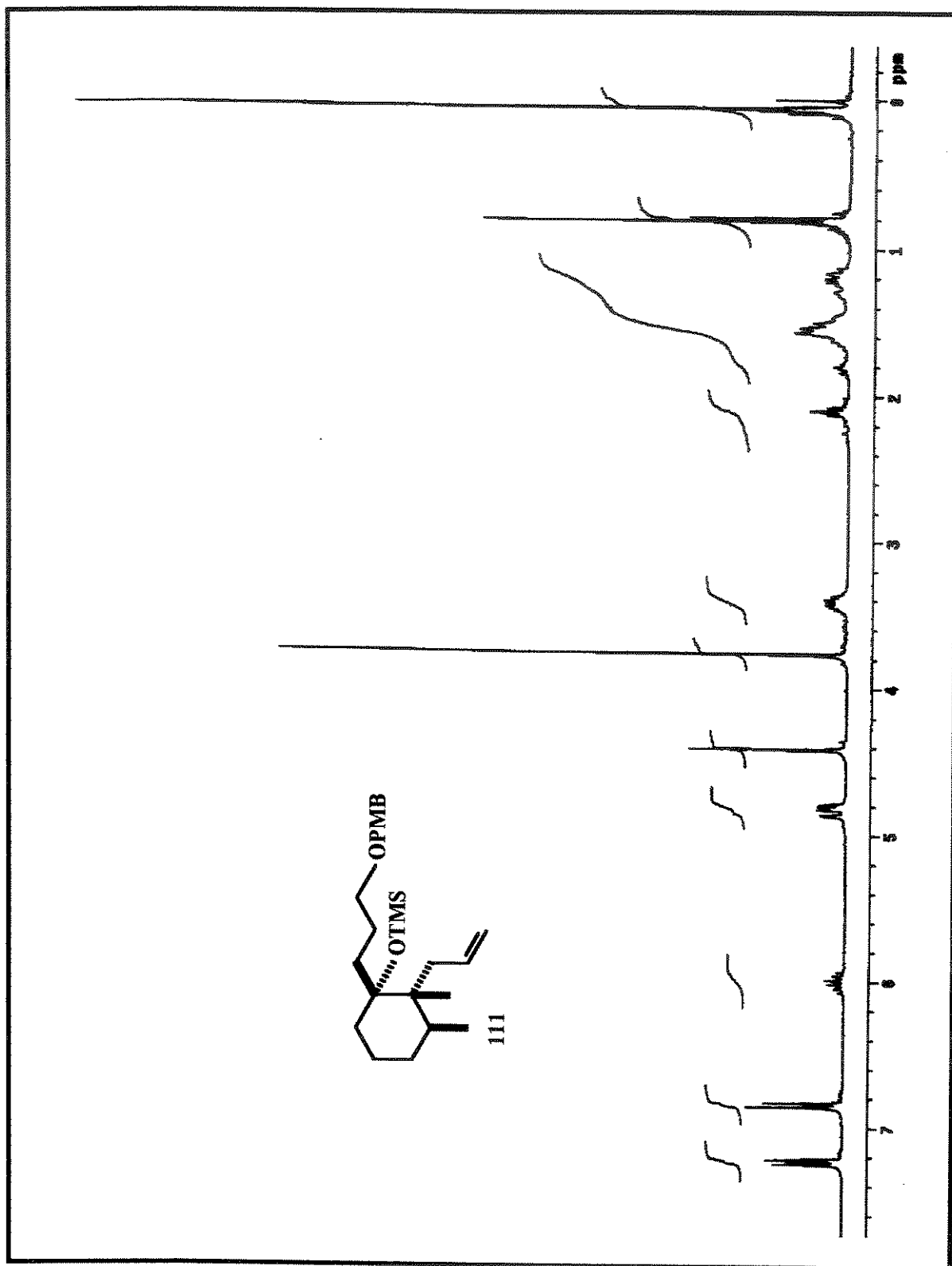
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3073, 2960, 2859, 1616, 1527, 1468, 1248, 1064, 1040, 838.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,24 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,84 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,07-5,93 (1H, *m*), 4,87-4,78 (2H, *m*), 4,41 (2H, *s*), 3,77 (3H, *s*), 3,48-3,34 (2H, *m*), 2,12-2,01 (2H, *m*), 1,84-1,78 (1H, *m*), 1,62-1,45 (6H, *m*), 1,36-1,13 (4H, *m*), 0,81 (3H, *s*), 0,8 (3H, *d*, $J=6,2$ Hz), 0,05 (9H, *s*).

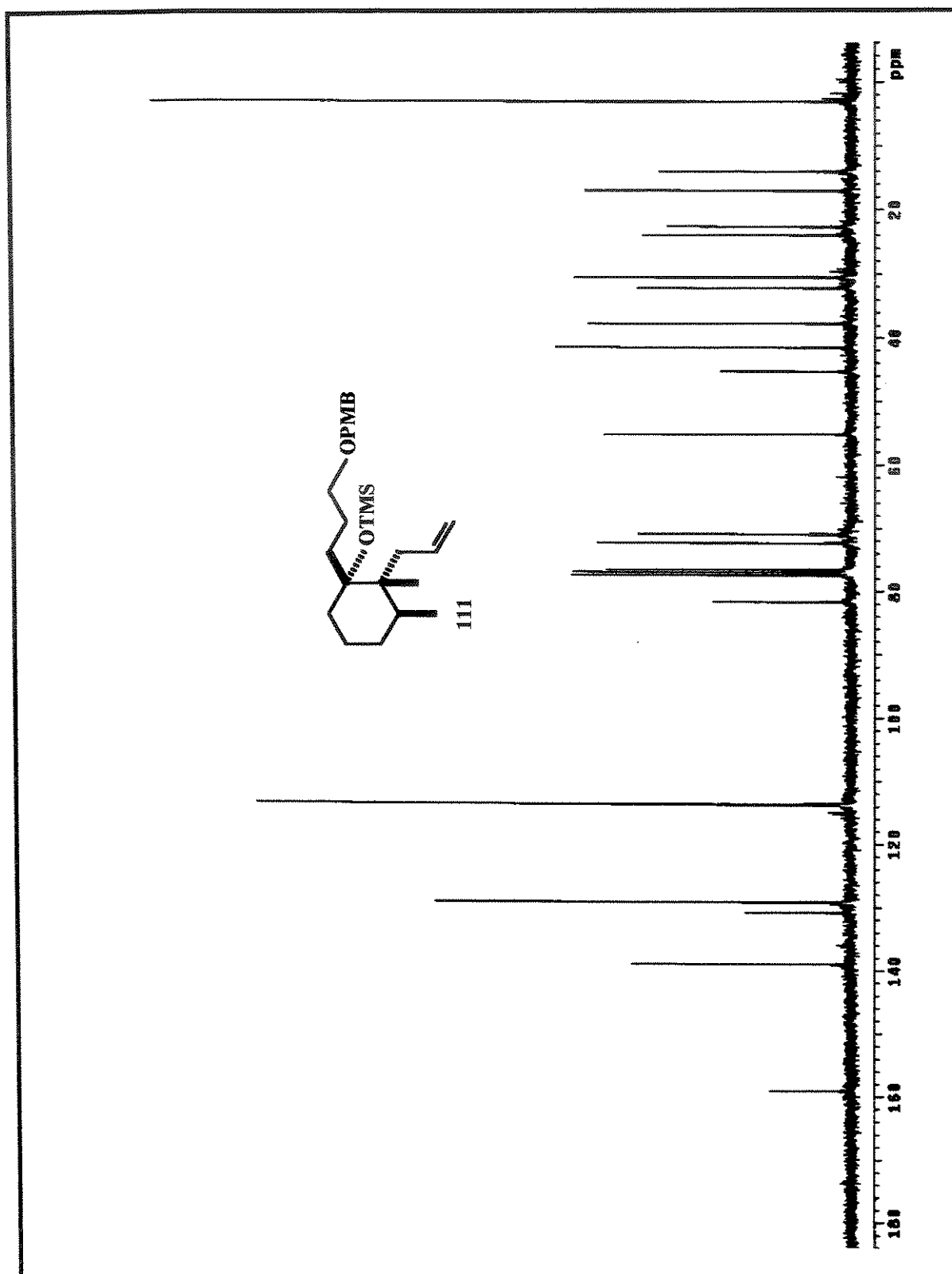
RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 159,0; 138,9; 130,8; 129,2; 113,8; 113,7; 81,7; 72,3; 70,9; 55,2; 45,3; 41,5; 37,8; 32,2; 30,6; 30,5; 24,0; 22,7; 17,1; 14,1; 3,1.



Espectro de IV de 111.

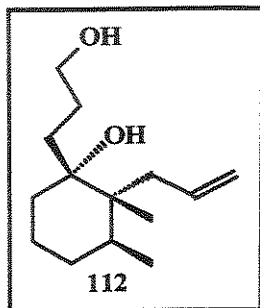


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 111.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 111.

Preparação do (±)-2-álil-1-(3-hidroxiopropil)-2,3-dimetilcicloexan-1-ol (112)



A uma solução do éter-PMB **111** (71 mg, 0,17 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) e H_2O (0,22 mL) adicionou-se DDQ (77 mg, 0,34 mmol). Após agitação por 2,5 h à t. a., adicionou-se, então, $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (45 mg, 0,17 mmol) e deixou-se em agitação por mais 1 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NaHCO_3 (3 mL) e extraída com Et_2O (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl e seca sob MgSO_4 . O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia “flash” utilizando hexano/ AcOEt (70:30), fornecendo 38,4 mg, 100% do diol **112**, em forma de cristais.

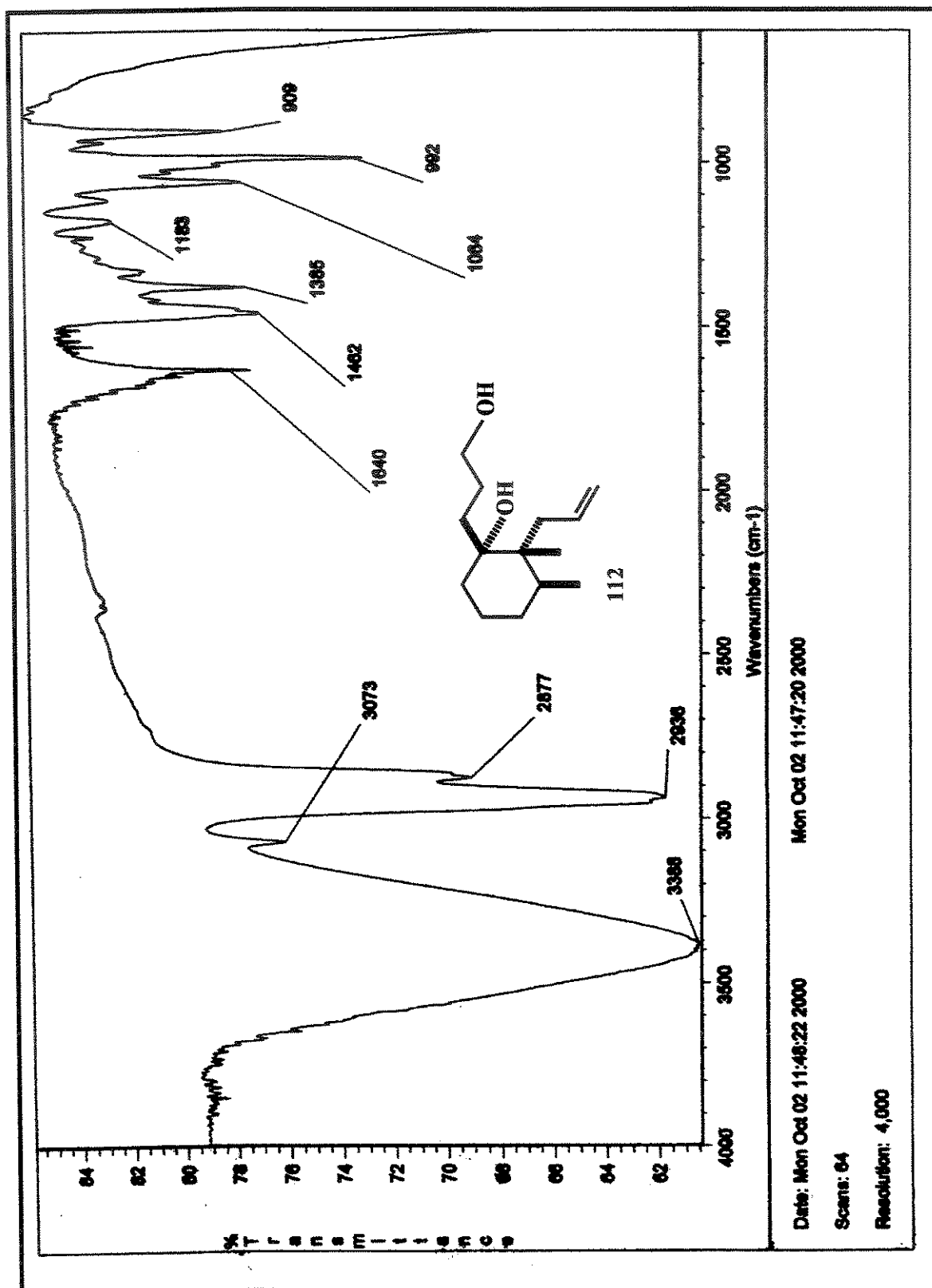
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3388, 3073, 2936, 2877, 1640, 1462, 1385, 1183, 1064, 992, 909.

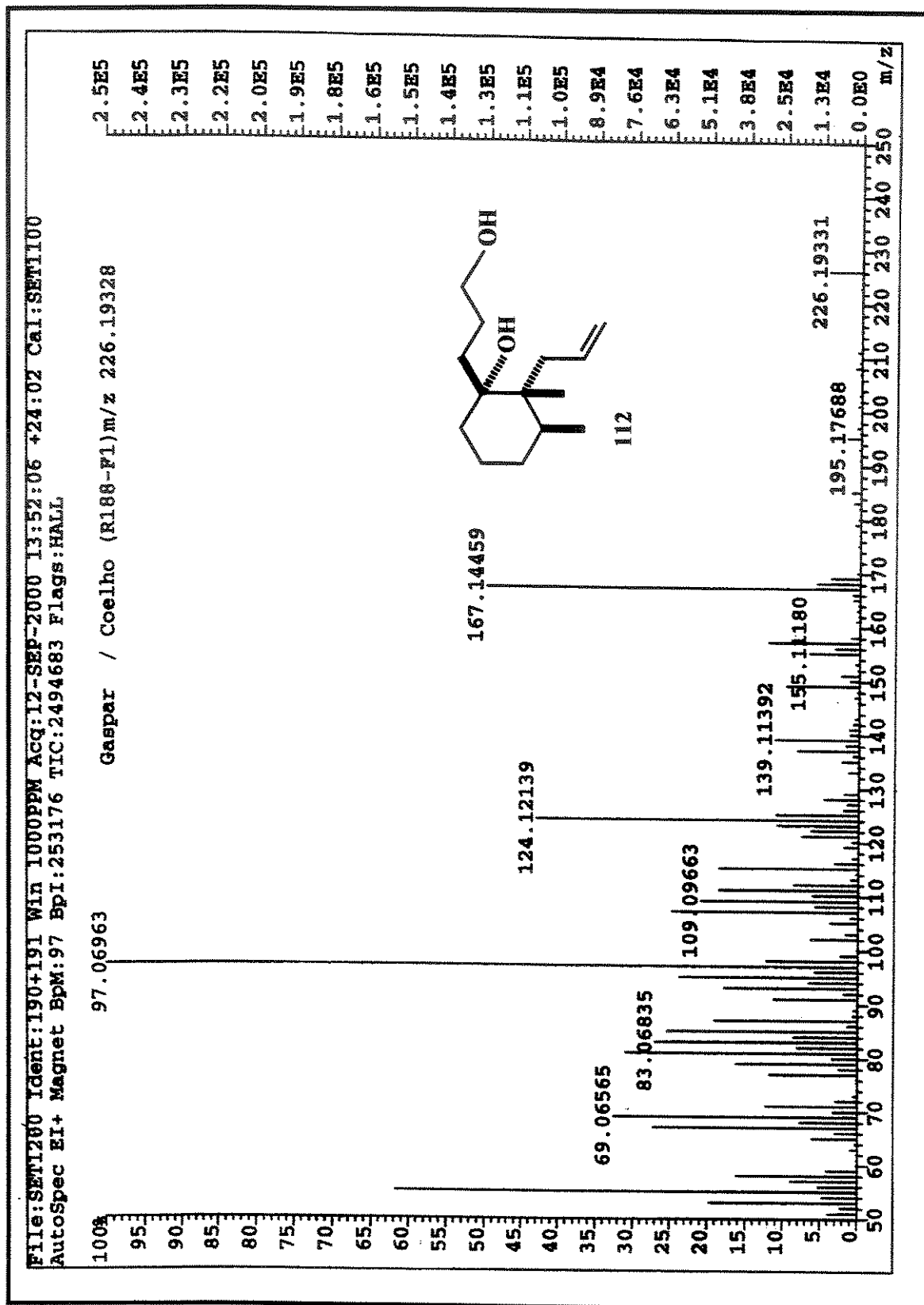
RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 6,20-6,05 (1H, *m*), 5,15-5,06 (2H, *m*), 3,72-3,55 (2H, *m*), 2,28-2,14 (2H, *m*), 2,07-1,96 (1H, *m*), 1,80-1,2 (10H, *m*), 1,01 (3H, *s*), 0,86 (3H, *d*, $J=7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 138,2; 116,8; 77,7; 63,5; 45,2; 41,4; 37,6; 30,8; 30,2; 30,2; 26,4; 22,0; 16,6; 13,0.

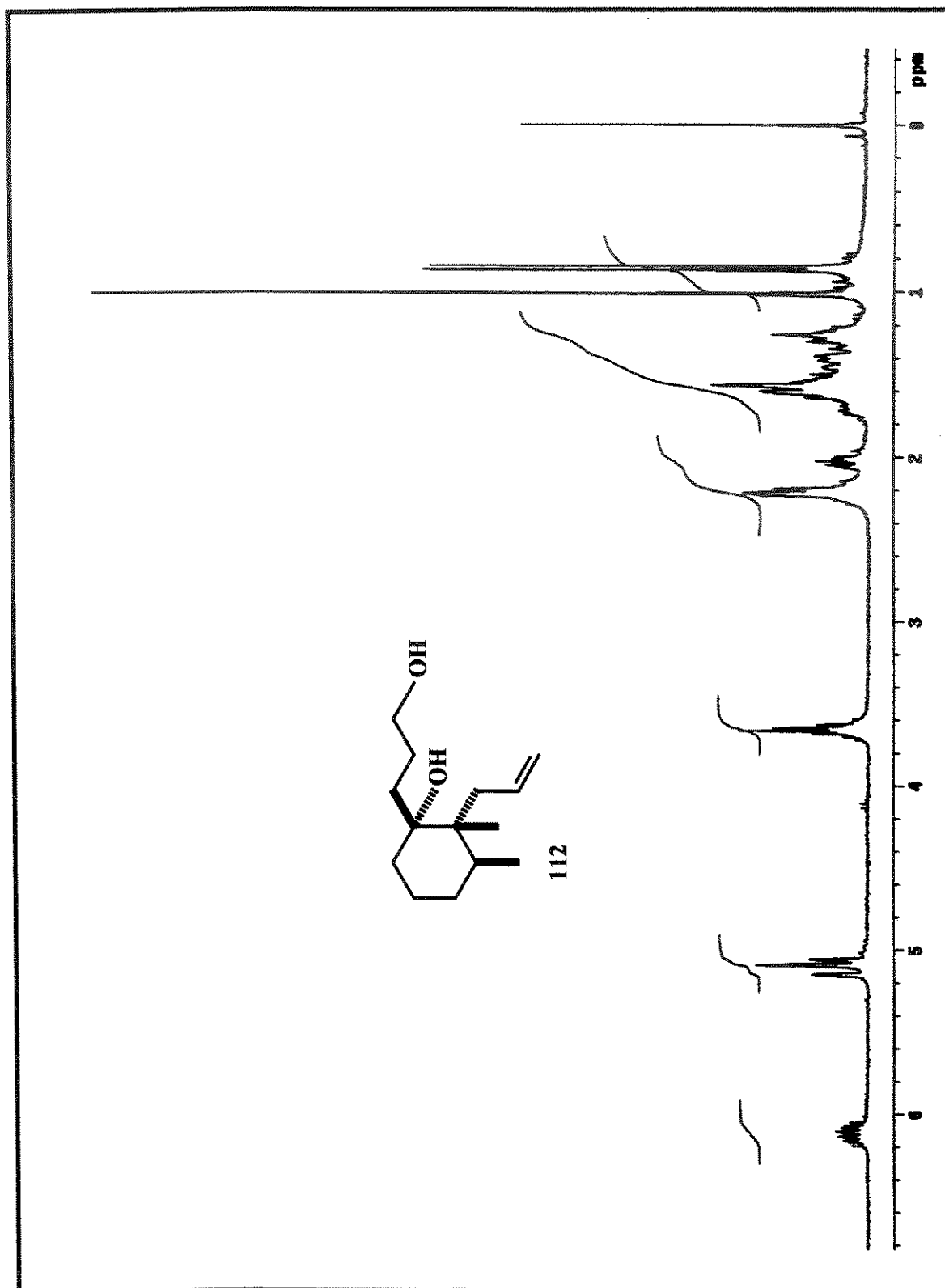
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 226,19328; encontrado 226,19331.



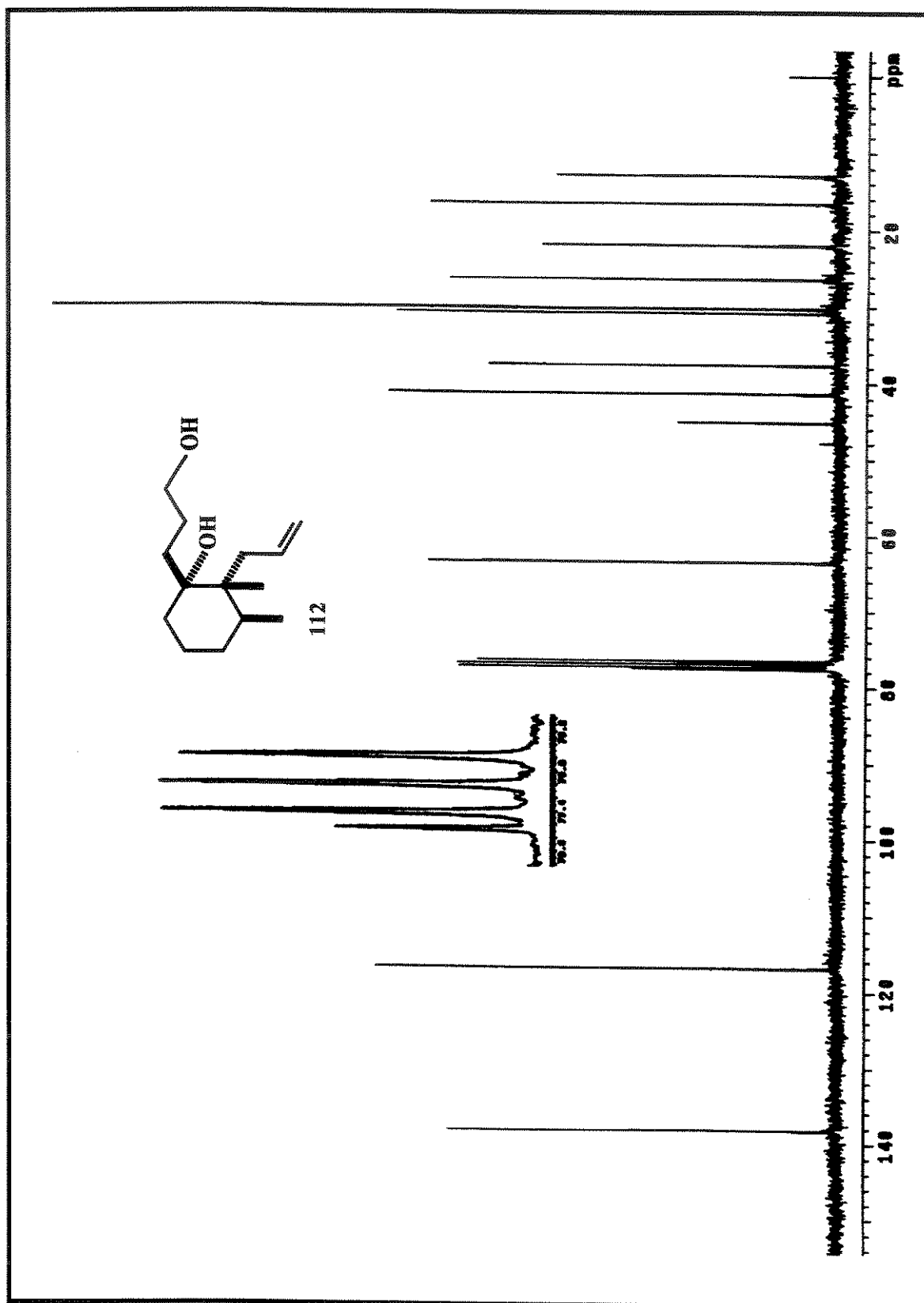
Espectro de IV de 112.



Espectro de massas de 112.

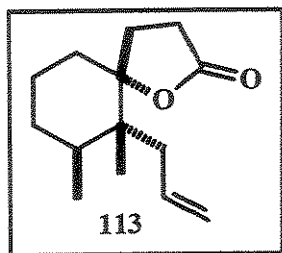


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **112**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) de 112.

Preparação da (±)-6-alil-6,7-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (113)



O diol 112 (30 mg, 0,133 mmol) foi dissolvido numa mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 10% (0,33 mL). À solução resultante à t. a., sob atmosfera de argônio, foram adicionados, peneira molecular 4Å moída (66 mg), NMO (31,2 mg, 0,266 mmol) e o TPAP (3,8 mg, 0,011 mmol). Após 1 h de agitação, a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna curta de sílica “flash”, eluída com hexano/AcOEt (80:20), fornecendo 23,5 mg, 80% da espirolactona 113, em forma de cristais.

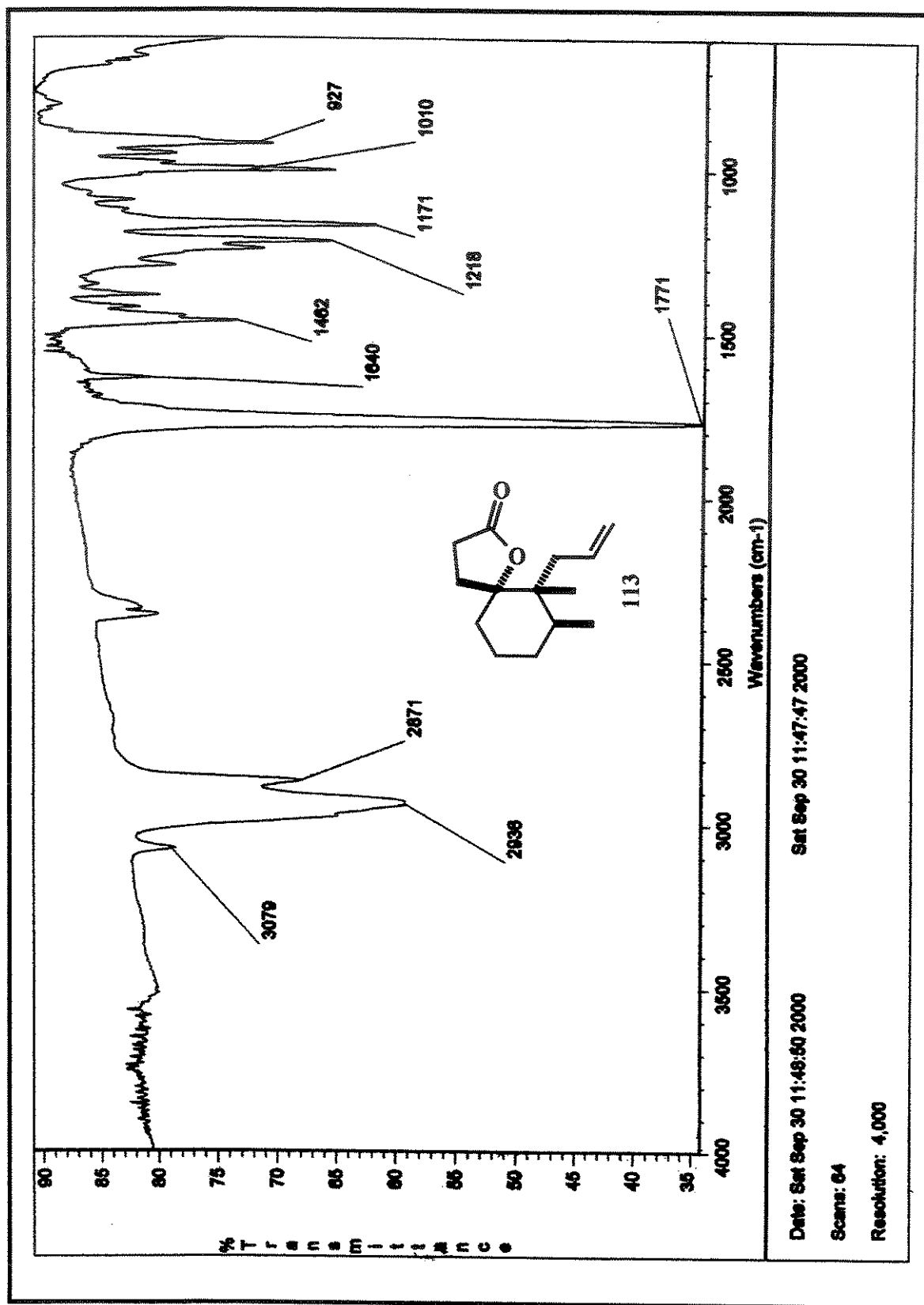
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3079, 2936, 2871, 1771 (O-C=O), 1640, 1462, 1218, 1171, 1004, 927.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 6,0-5,87 (1H, *m*), 5,01-4,99 (1H, *m*), 4,95 (1H, *sl*), 2,63-2,43 (2H, *m*), 2,39-2,26 (2H, *m*), 2,08 (1H, *dd*, $J=14,8$ e $8,8$ Hz), 1,97-1,87 (2H, *m*), 1,78-1,70 (1H, *m*), 1,58-1,26 (6H, *m*), 1,06 (3H, *s*), 0,93 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz).

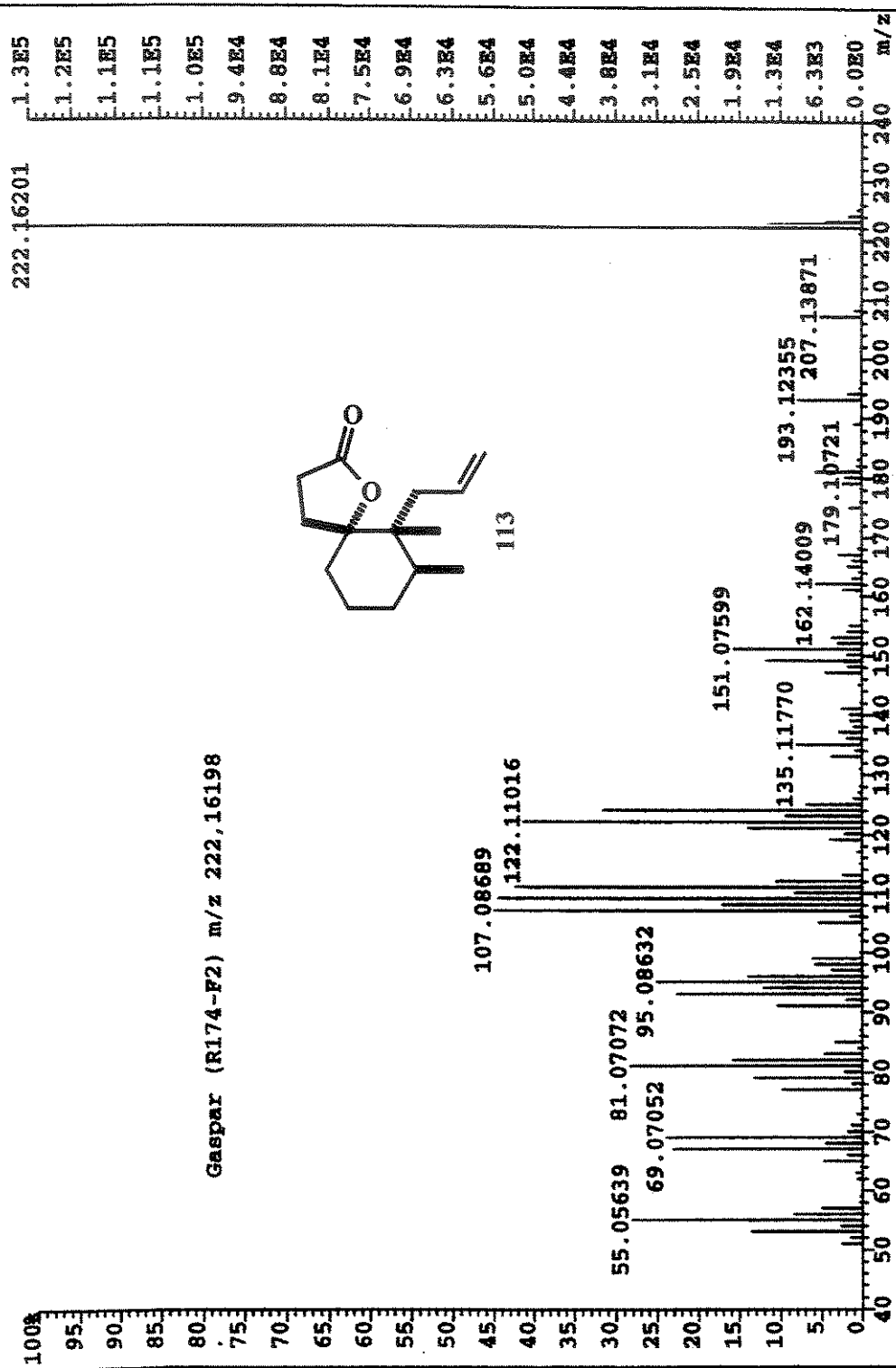
RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 176,9; 136,1; 115,2; 91,9; 43,3; 42,0; 36,9; 33,9; 28,9; 28,8; 26,2; 21,1; 15,7; 14,6.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 222,16198; encontrado 222,16201.

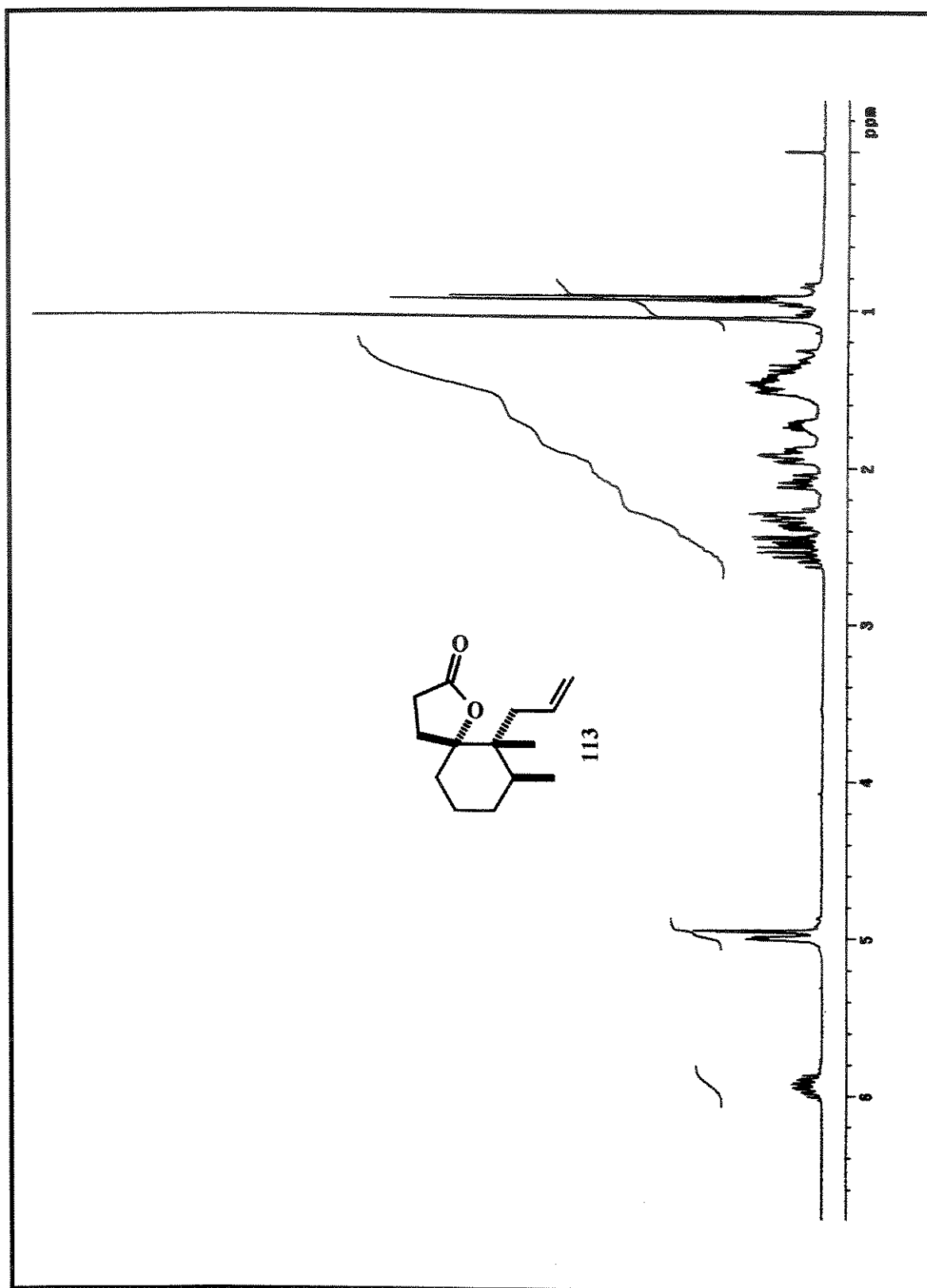


Espectro de IV de 113.

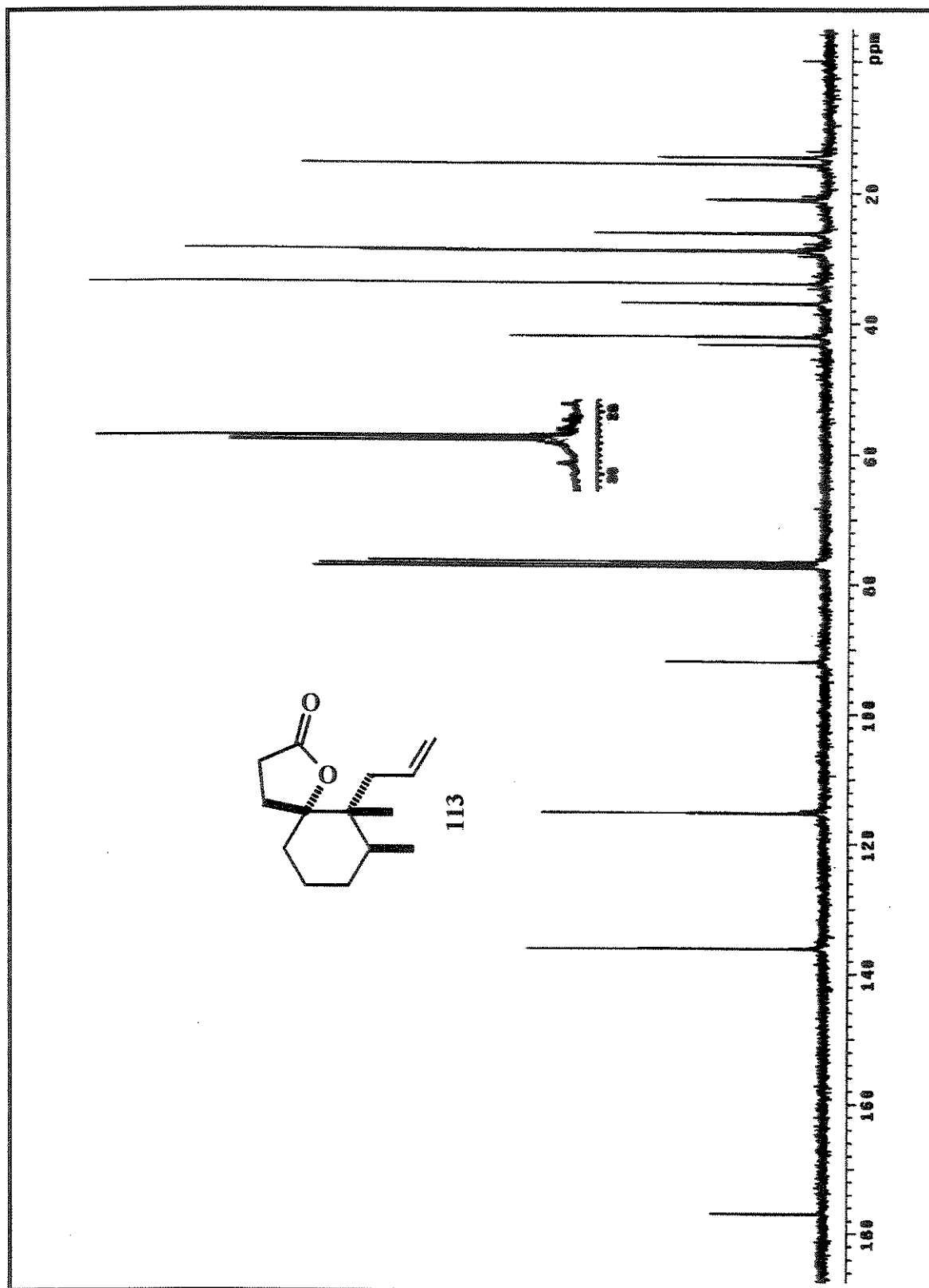
File: JULI200 Ident: 20 Acq: 12-JUL-2000 13:27:18 +2:38 Cal: JULI200 (m/e)
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 125025 TIC: 1162877 Flags: HALL



Espectro de massas de 113.

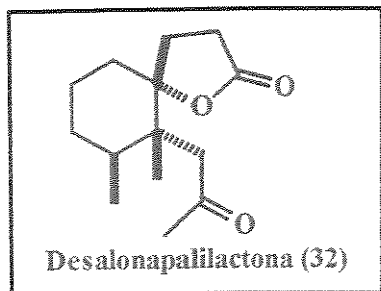


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **113**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 113.

Preparação da (±)-6,7-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona, (±)-Desalonapalilactona (32)



Uma suspensão do alceno 113 (12 mg, 54 μmol), PdCl_2 (1 mg, 5,4 μmol) e o $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,2 mg, 10,8 μmol) em *N,N*-dimetilacetamida (79 μL) e água (13 μL), foi agitada à t. a. sob uma atmosfera de oxigênio por um período de 3 dias. A reação foi interrompida pela adição de HCl 3N (180 μL) e extraída com Et_2O (5 x 3 mL). As frações orgânicas foram misturadas e lavadas com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl . Após secagem com MgSO_4 e evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com hexano/ AcOEt (80:20), fornecendo a (±)-Desalonapalilactona (32) (7,5 mg, 59%), na forma de cristais em agulhas.

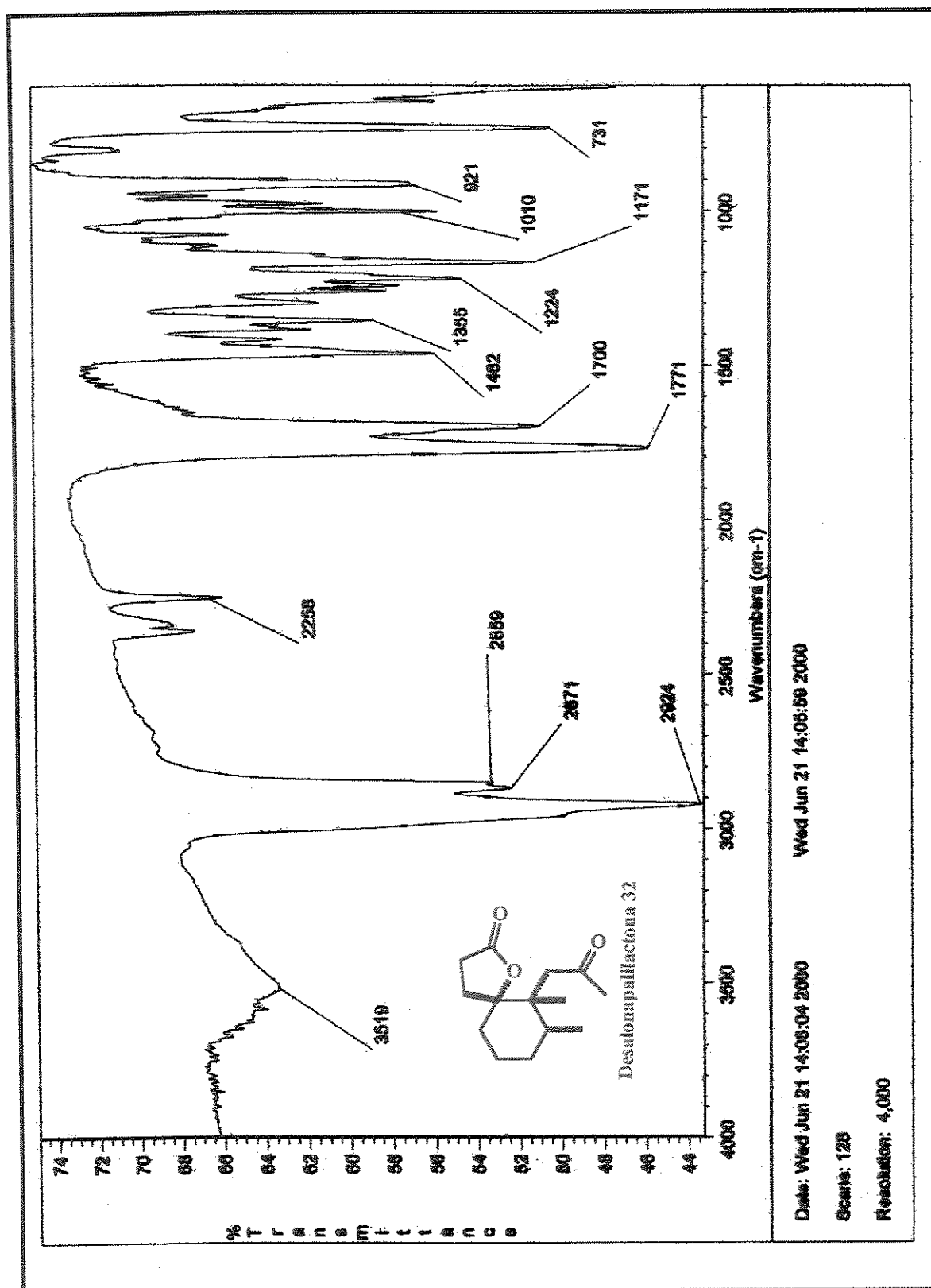
Dados espectrais:

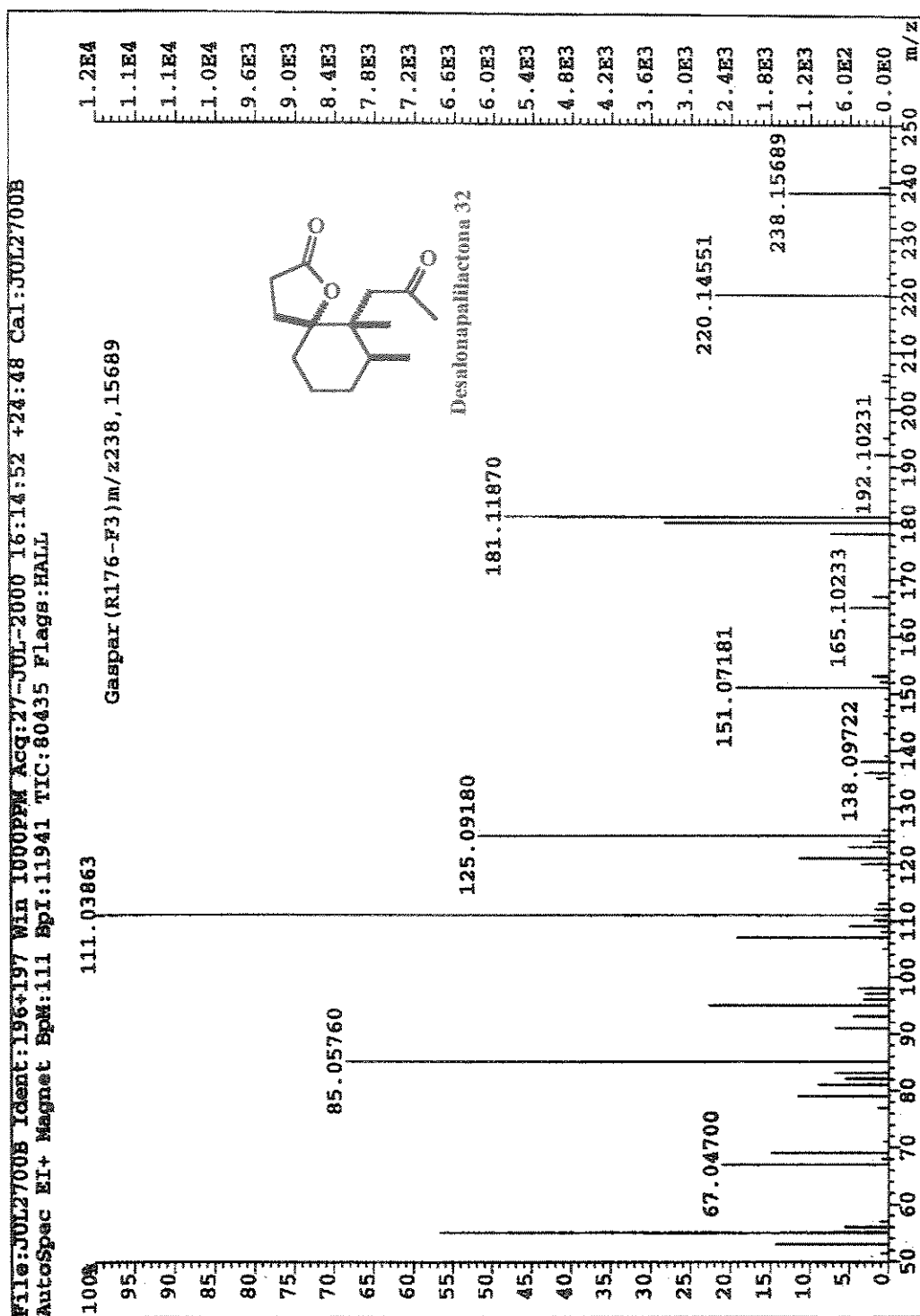
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2924, 2924, 2871, 2859, 2258, 1771 (O-C=O), 1700 (C=O), 1462, 1355, 1224, 1171, 1010, 921, 731.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 2,59 (1H, *d*, $J=13,2$ Hz), 2,55-2,49 (3H, *m*), 2,35 (1H, *d*, $J=13,2$ Hz), 2,23 (3H, *s*), 2,06-2,0 (1H, *m*), 1,93-1,83 (1H, *m*), 1,78-1,69 (1H, *m*), 1,67-1,59 (2H, *m*), 1,55-1,38 (4H, *m*), 1,30 (3H, *s*), 0,88 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz).

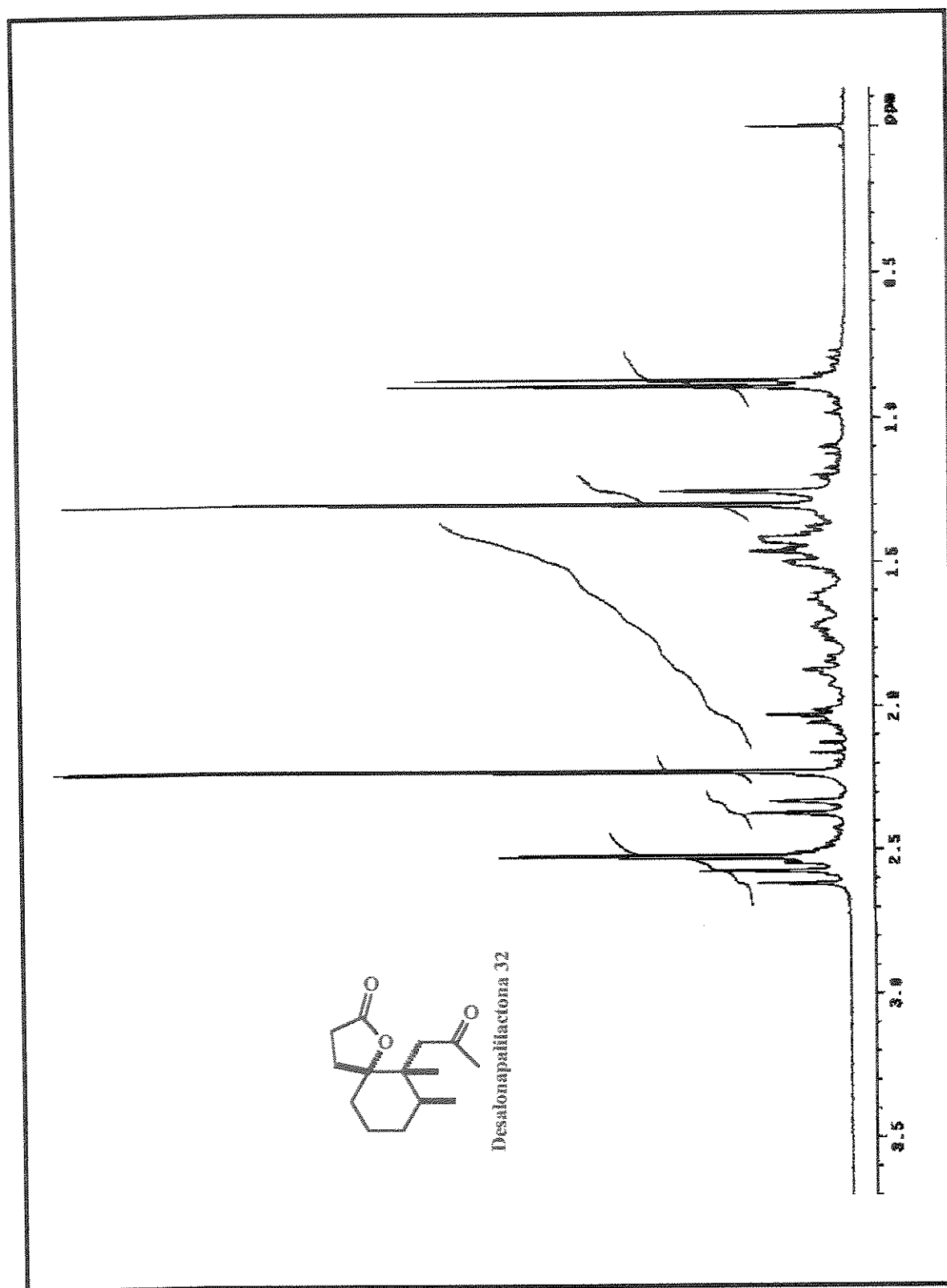
RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 210,1; 176,4; 91,2; 52,4; 45,5; 37,7; 32,6; 32,1; 29,7; 28,6; 28,5; 25,7; 15,7; 15,6.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 238,15689; encontrado 238,15689.

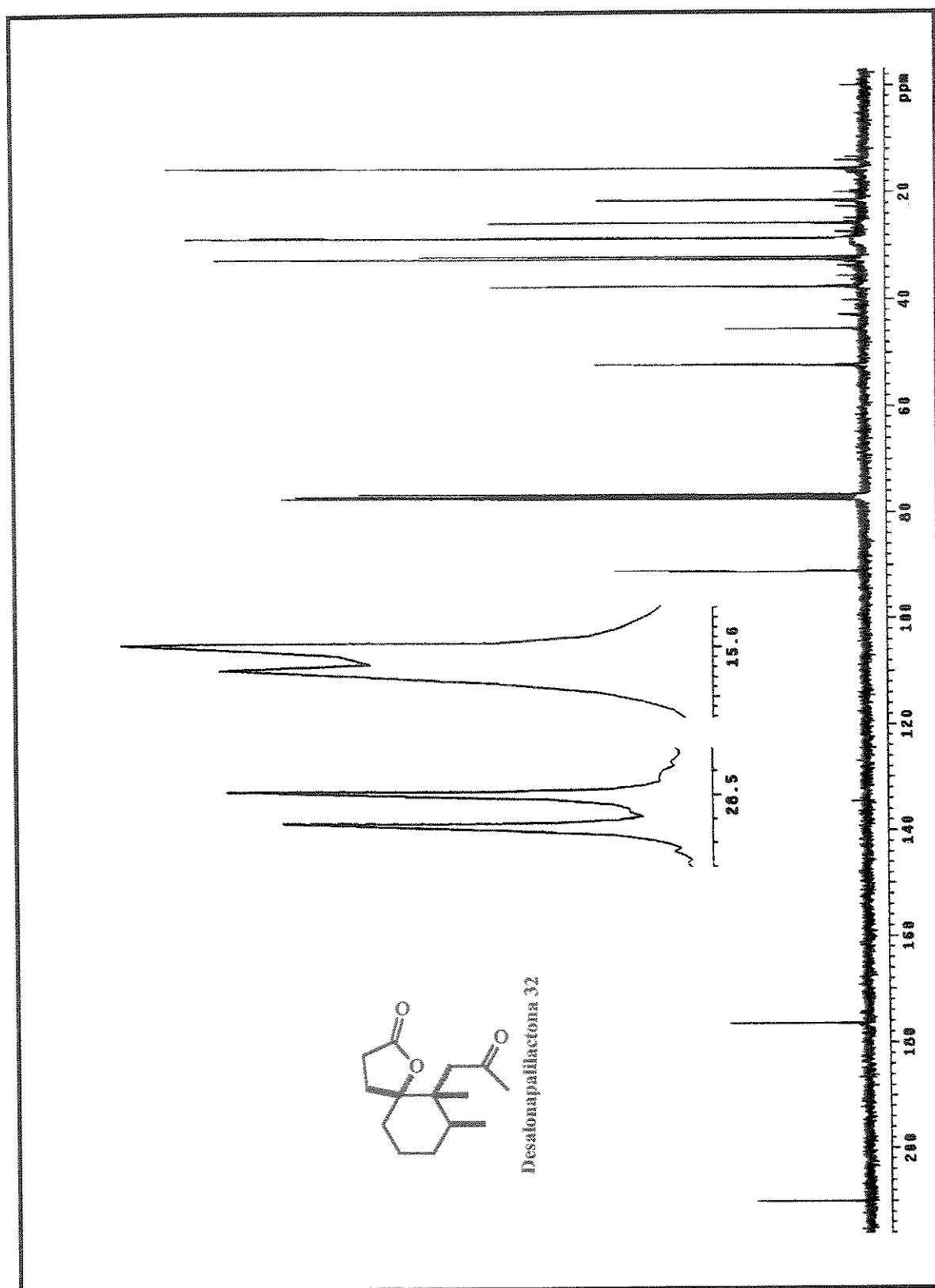
Espectro de IV da ($\pm$)-Desalonapalilactona 32.

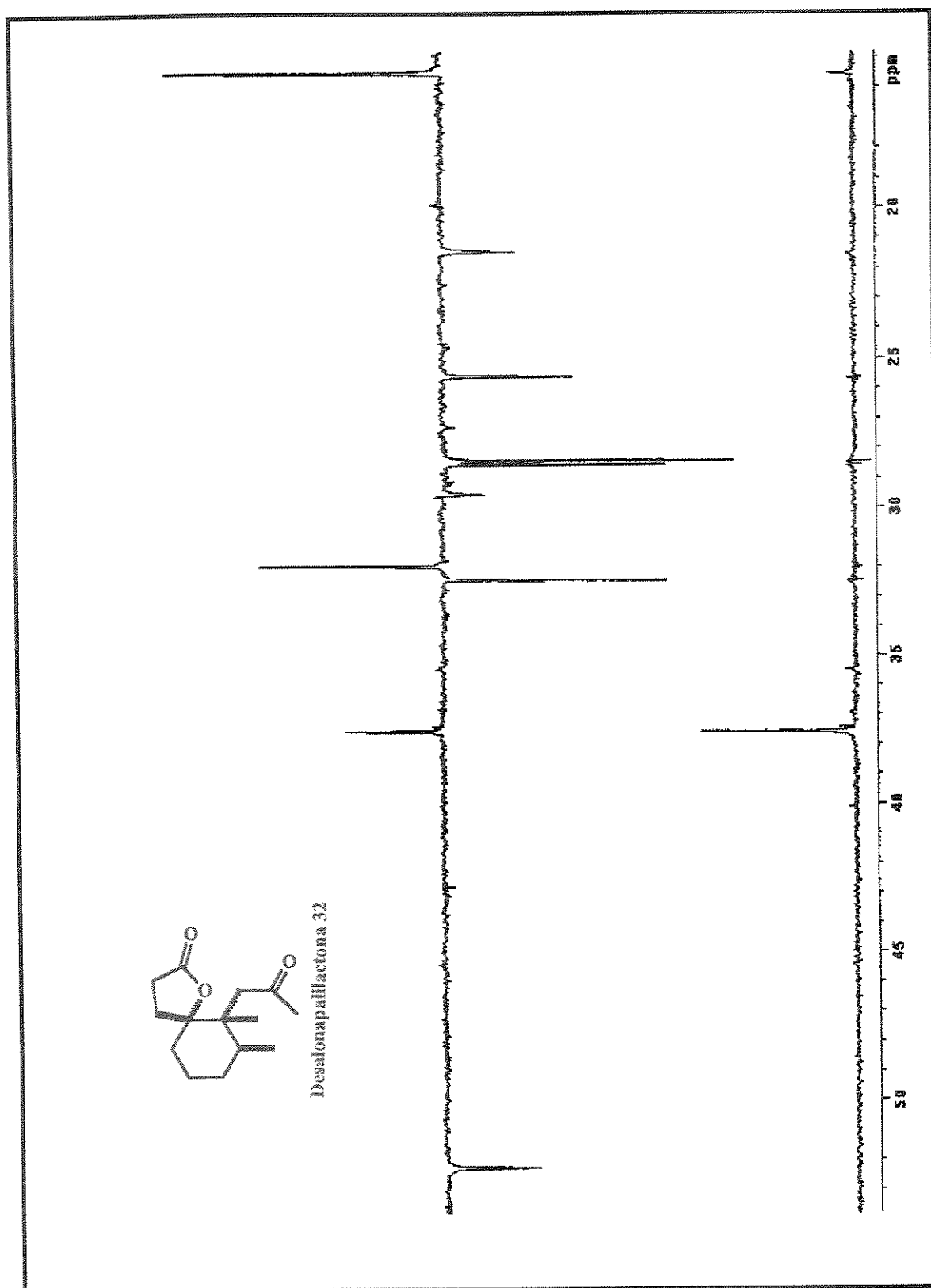


Espectro de massas da (±)-Desalonapalilactona 32.

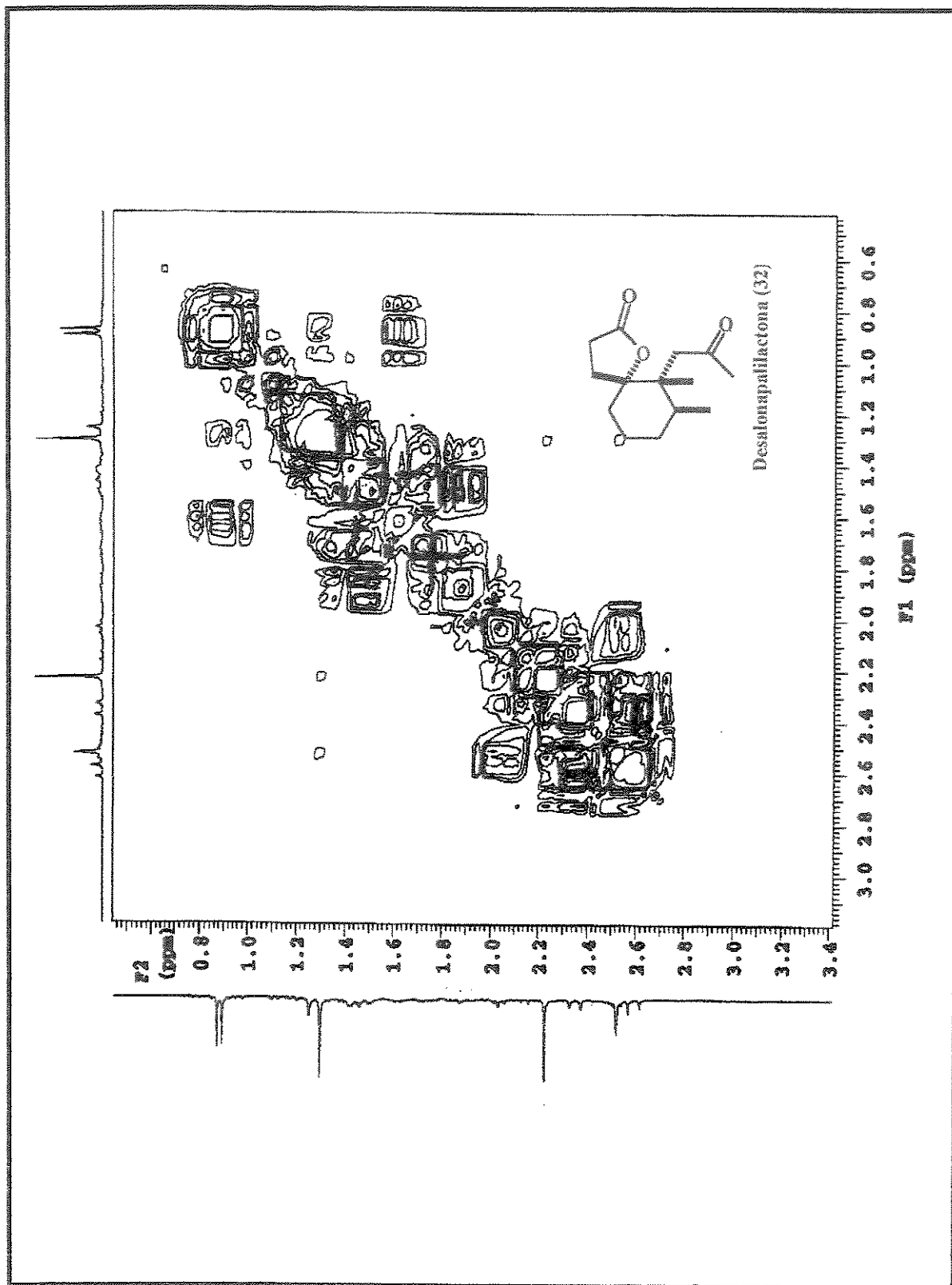


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (±)-Desalonapalilactona 32.

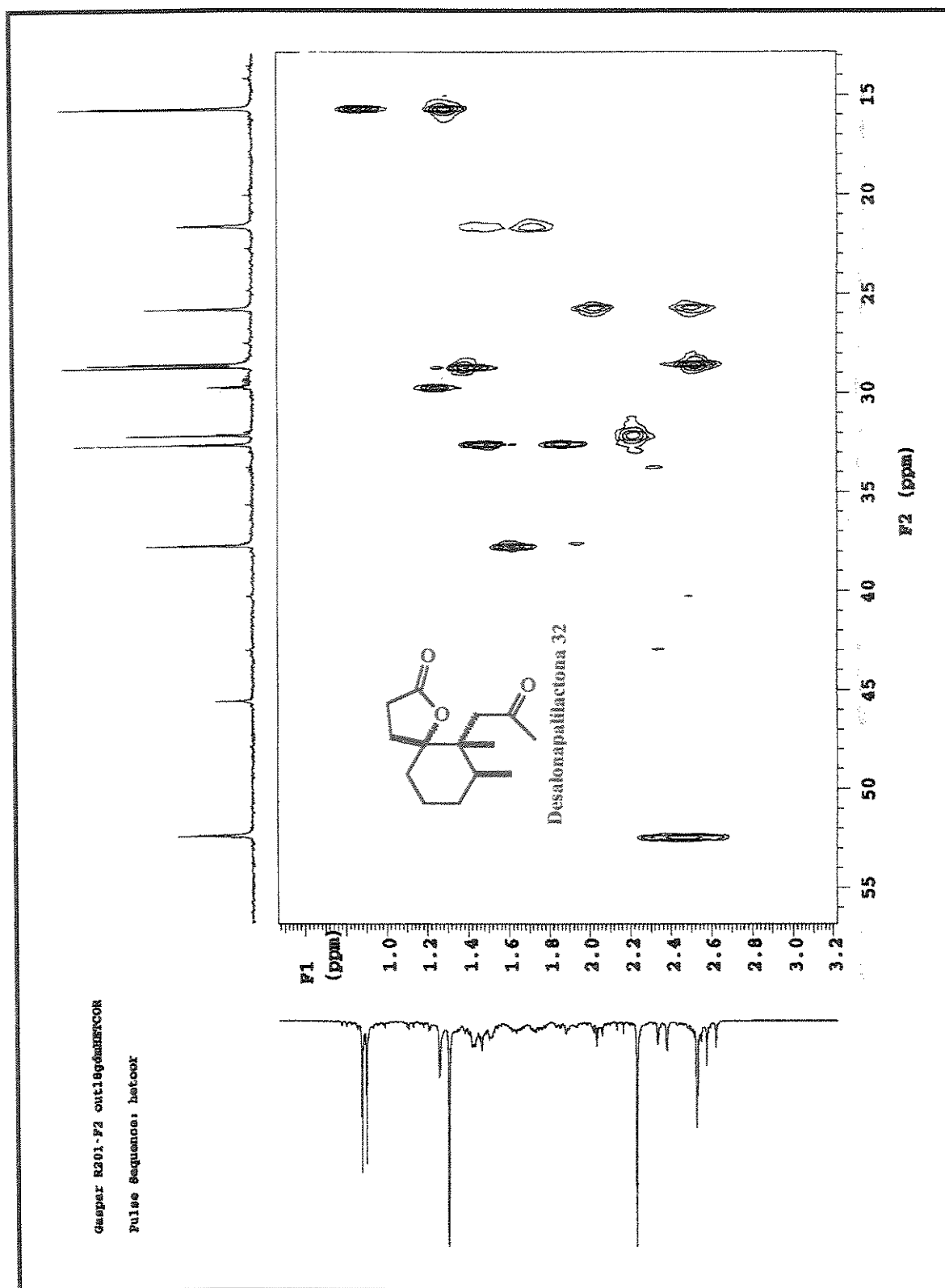




DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) da (±)-Desalonapalilactona 32.



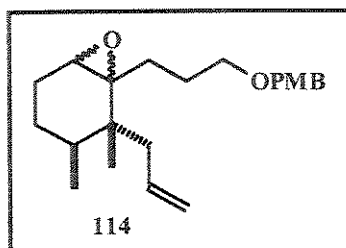
Correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Desalonapalilactona (32).



Correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (300 x 75 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Desalonalactona 32.

6.3- Síntese da (±)-Patilactona A (30) e seu derivado 129, a partir do alceno 97 (2ª tentativa)

Preparação do 2-alil-1a-[3-(4-metoxibenziloxi)propil]-2,3-dimetilperidrobenzo[*b*]oxireno (114)



A uma solução do alceno 97 (300 mg, 0,91 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado *m*-CPBA 77% de pureza (225 g, 1,0 mmol), à 0 °C. Após agitação à 0 °C por 8 h, a mistura foi lavada com KOH 2M (3,0 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 e o solvente removido no rotaevaporador. Após purificação em coluna cromatográfica eluída com um sistema de solvente hexano/AcOEt (98:2), forneceu 276 mg (88%) dos α - e β -epóxidos 114a/b, como uma mistura inseparáveis, numa relação (1,3:1,0; CG) como um óleo transparente.

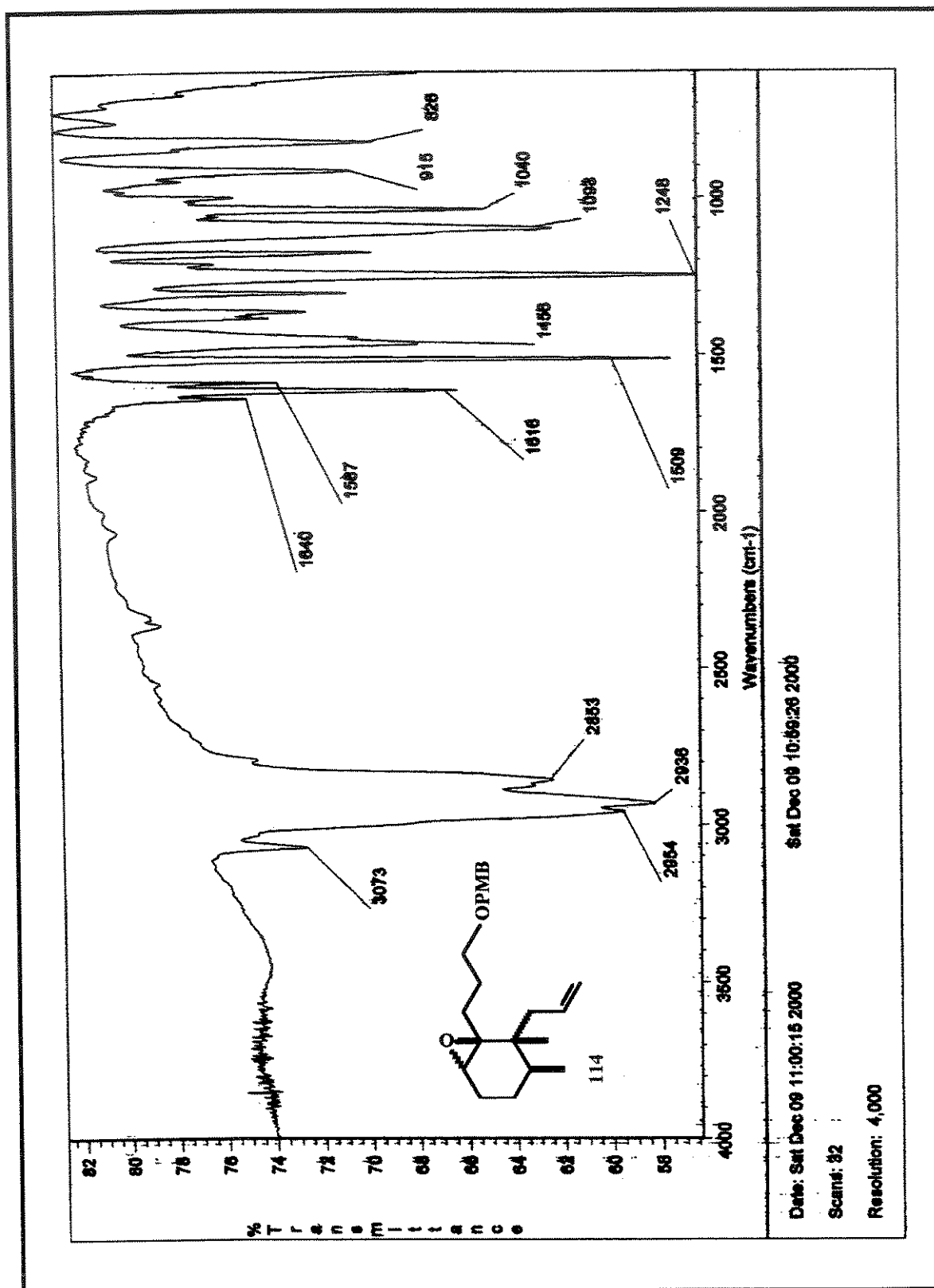
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3073, 2954, 2936, 2853, 1640, 1616, 1587, 1509, 1456, 1248, 1093, 1040, 915, 826.

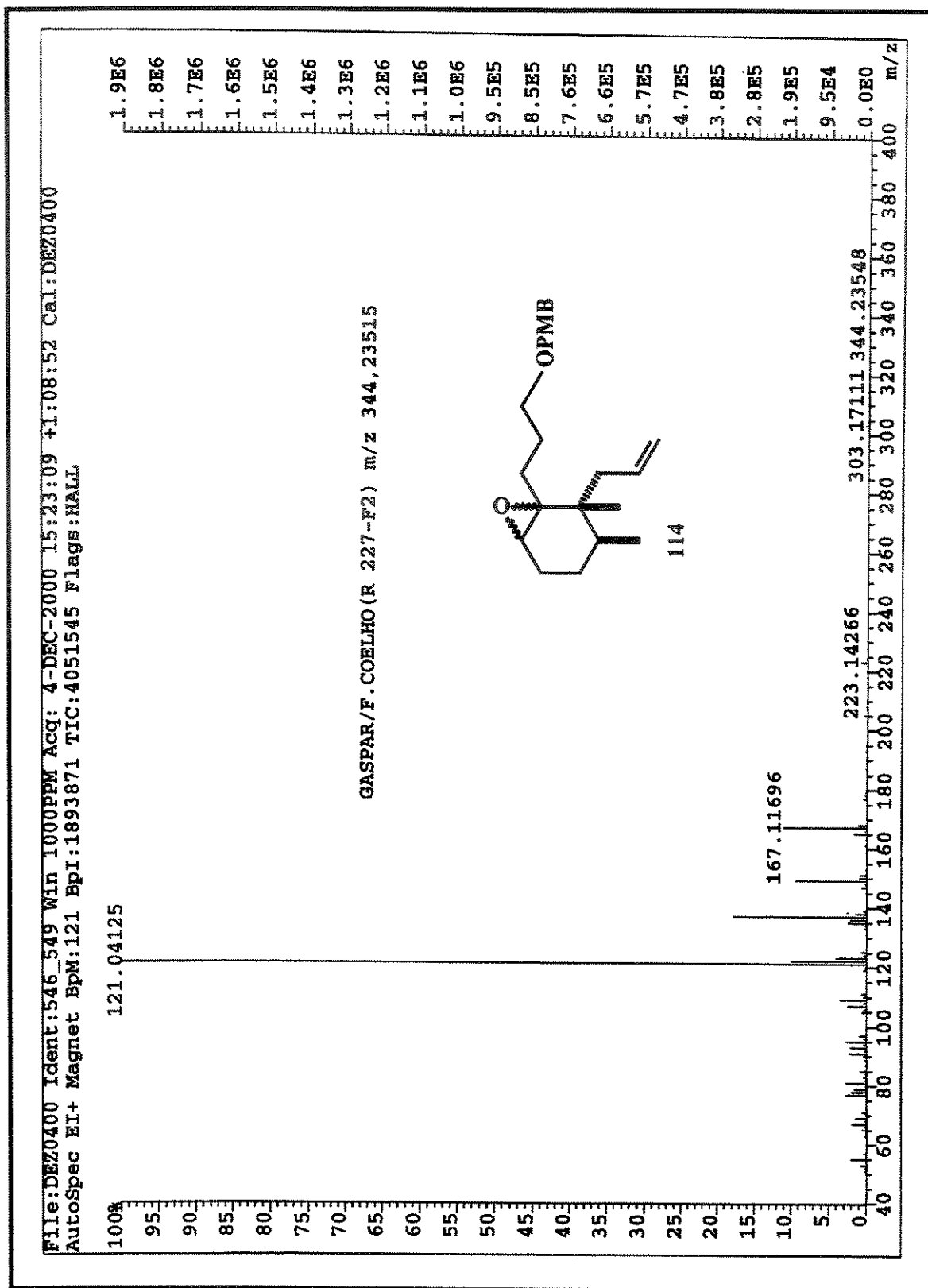
RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 7,24 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,87 (2H, *d*, $J=8,8$ Hz), 6,04-5,9 (1H, *m*), 5,84-5,71 (1H, *m*), 5,09-4,98 (2H, *m*), 4,41 (2H, *s*), 3,79 (3H, *s*), 3,58 (1H, *dd* $J=13,4$ e 7 Hz), 3,48-3,34 (2H, *m*), 3,08 (1H, *sl*), 2,40-2,12 (3H, *m*), 2,04-1,08 (10H, *m*), 0,89 (3H, *s*), 0,88 (3H, *s*), 0,76 (3H, *d*, $J=6,0$ Hz), 0,74 (3H, *d*, $J=6,0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): (observou-se sinais duplicados).

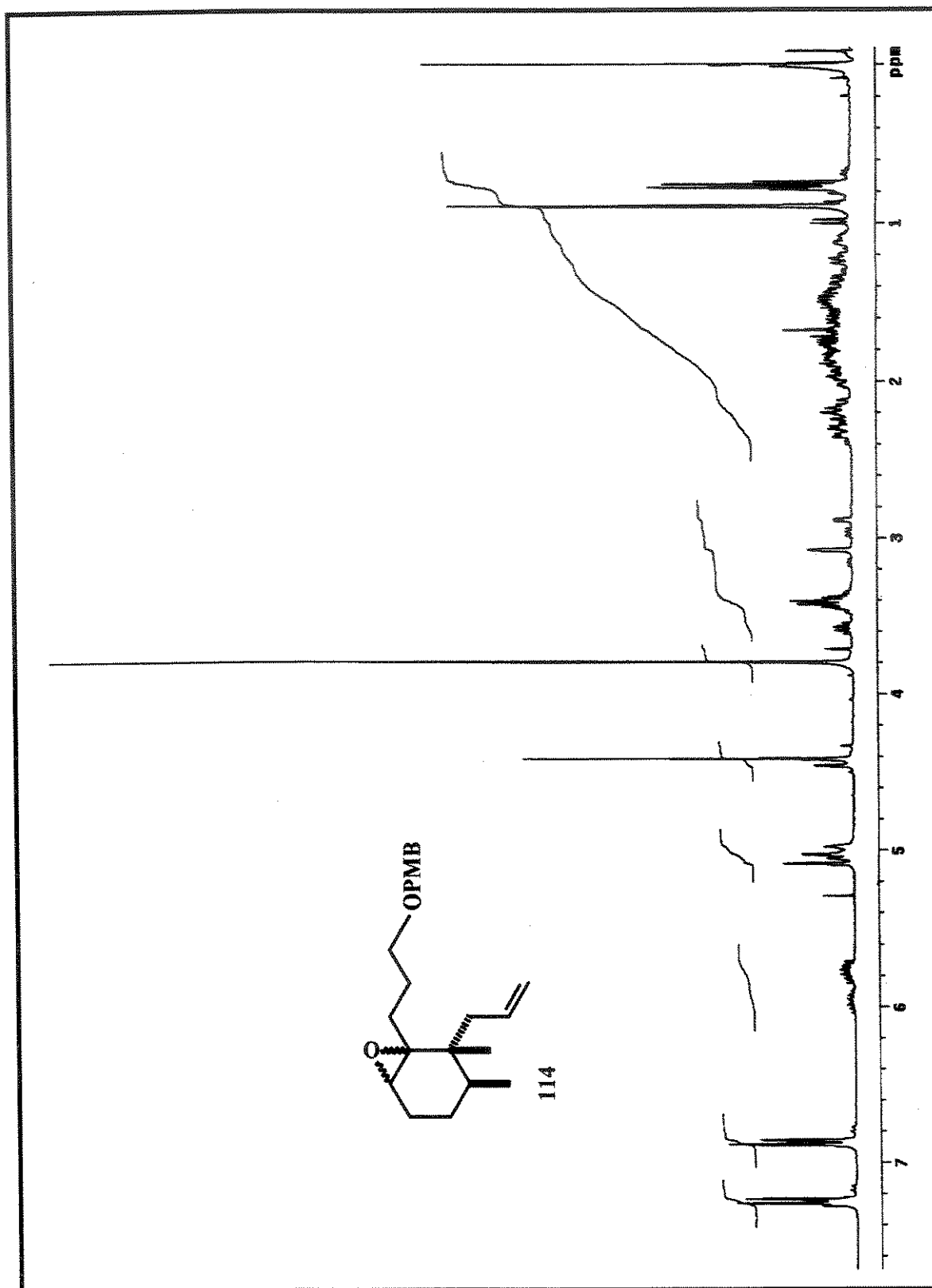
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 344,23515; encontrado 344,23548.



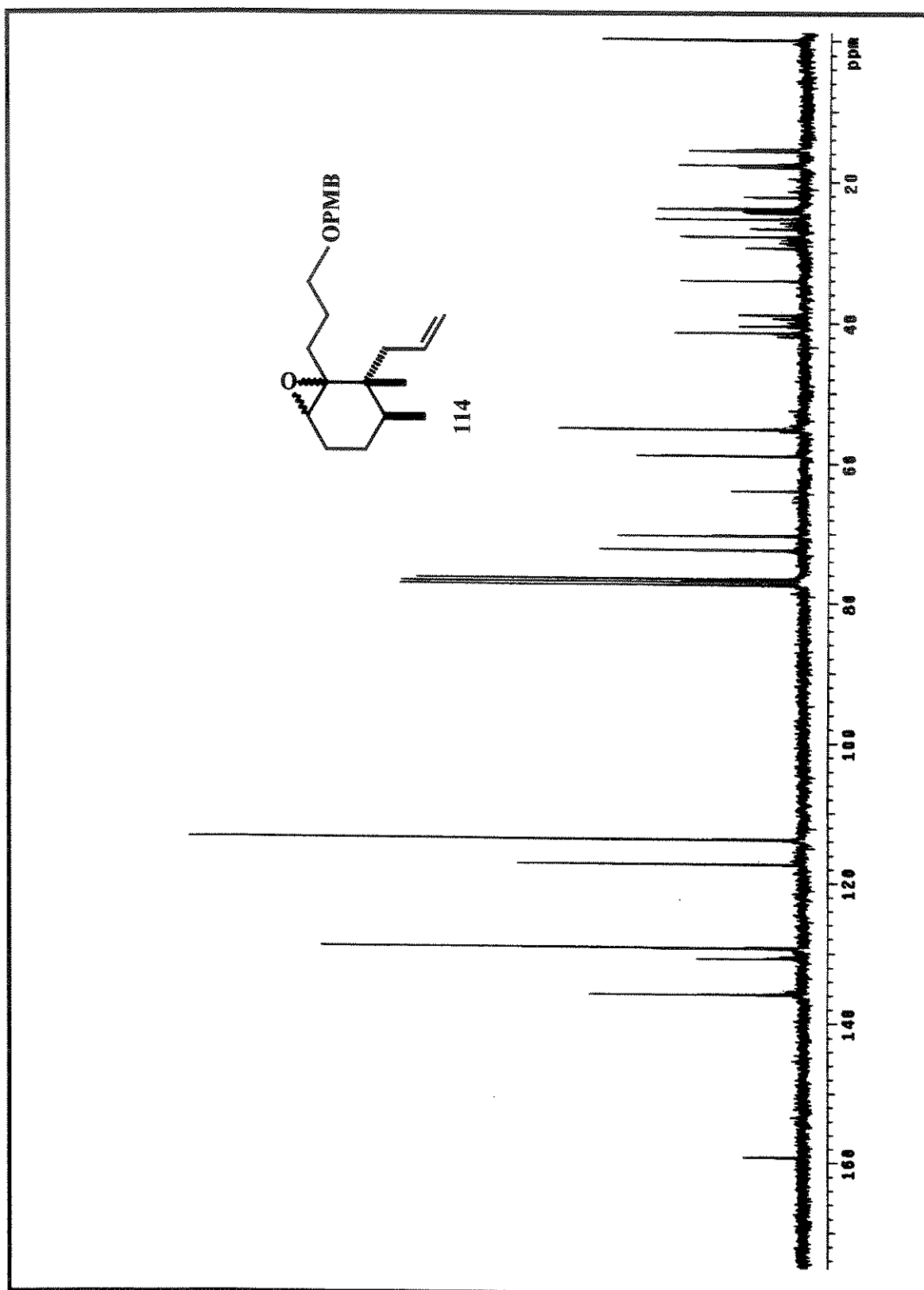
Espectro de IV de 114.



Espectro de massas de 114.

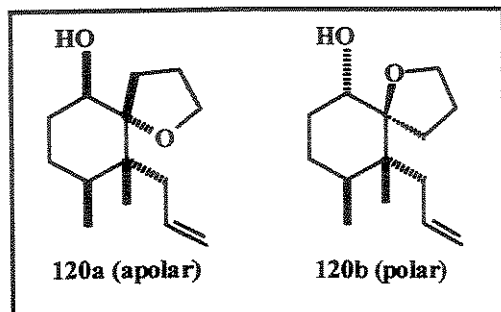


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **114**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 114.

Preparação dos (±)-10-alil-9,10-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-6-ol (120a) e (120b)



A uma solução da mistura do epoxiéter-PMB 114a/b (276 mg, 0,8 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) e H_2O (1,11 mL) foi adicionada DDQ (272,4 mg, 1,2 mmol). Após agitação por 2,5 h à t. a., a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) e extraída

com Et_2O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl e seca sob MgSO_4 . O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia “flash” utilizando hexano/ AcOEt (95:5), fornecendo 88 mg, do éter cíclico apolar 120a e 70 mg do éter cíclico polar 120b, separadamente, como óleos transparentes, com 88% de rendimento global.

Dados espectrais:

Éter apolar 120a:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3446, 3072, 2941, 2879, 1634, 1459, 1391, 1067, 1036, 911.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 5,99-5,85 (1H, *m*), 5,01-4,97 (1H, *m*), 4,95-4,94 (1H, *m*), 3,86-3,79 (2H, *m*), 3,75 (1H, *t*, $J=7,5$ Hz), 2,35 (1H, *dd*, $J=14,6, 7,3$ Hz), 2,24 (1H, *dd*, $J=14,6, 7,3$ Hz), 2,10-1,79 (6H, *m*), 1,65-1,36 (3H, *m*), 0,93 (3H, *s*), 0,89 (3H, *d*, $J=7,3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 137,1; 115,6; 90,2; 72,4; 68,4; 43,9; 40,7; 34,4; 28,0; 27,9; 27,0; 25,6; 18,4; 15,8.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 224,17763; encontrado 224,17721.

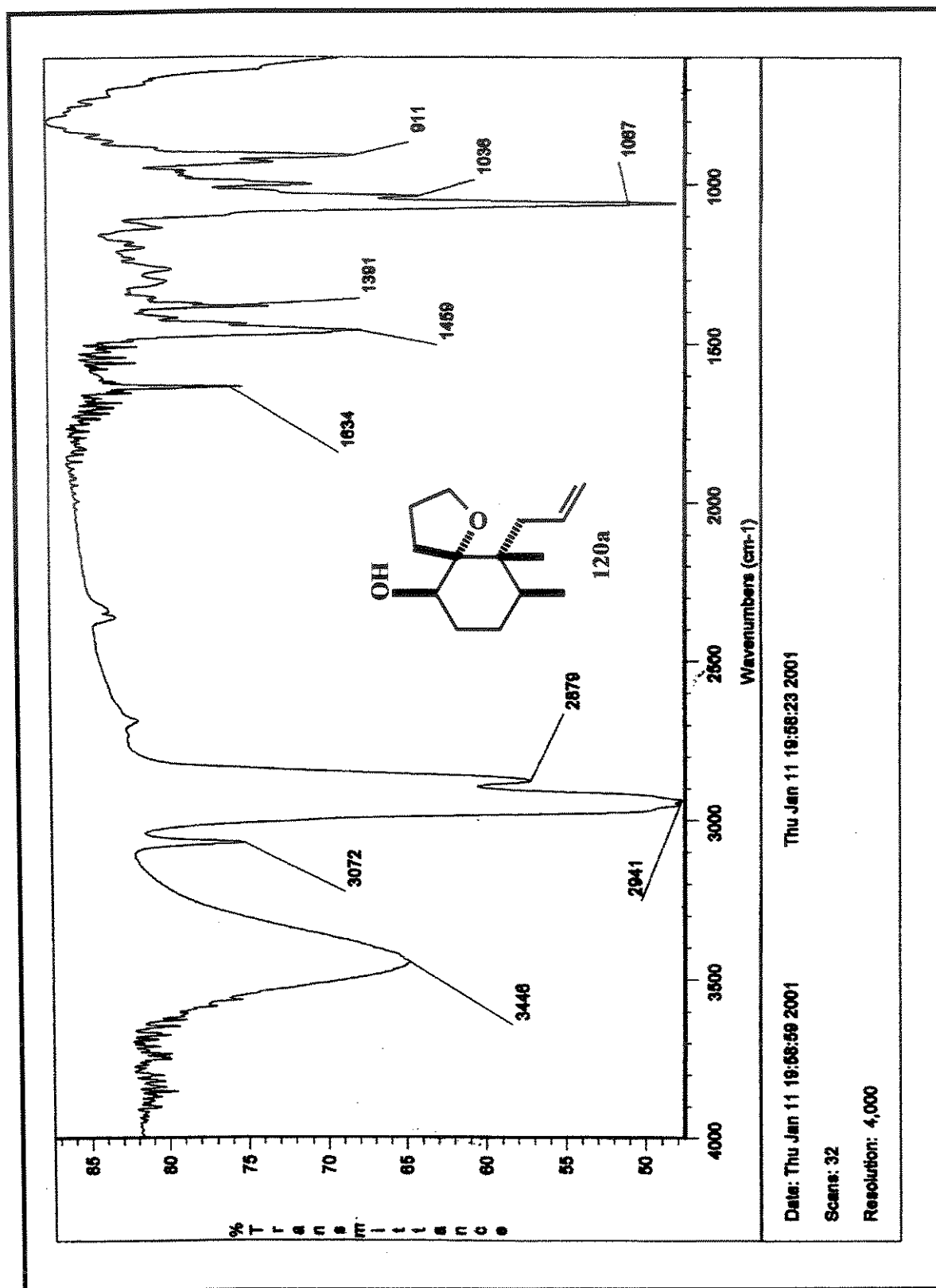
Éter polar 120b:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3442, 3073, 2972, 2938, 2878, 1635, 1467, 1386, 1064, 909.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 6,05-5,91 (1H, *m*), 5,00-4,90 (2H, *m*), 3,98-3,91 (2H, *m*), 3,87 (1H, *t*, $J=7$ Hz), 2,19 (1H, *dd*, $J=15$, 7,3 Hz), 2,06 (1H, *dd*, $J=15$, 7,3 Hz), 2,00-1,78 (5H, *m*), 1,53-1,27 (4H, *m*), 0,90 (3H, *s*), 0,85 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 137,4; 114,6; 92,3; 76,6; 69,8; 44,6; 41,1; 37,5; 30,5; 28,7; 27,1; 24,9; 15,9; 13,9.

HRMS (ED): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 224,17763; encontrado 224,17790.



Date: Thu Jan 11 19:58:23 2001

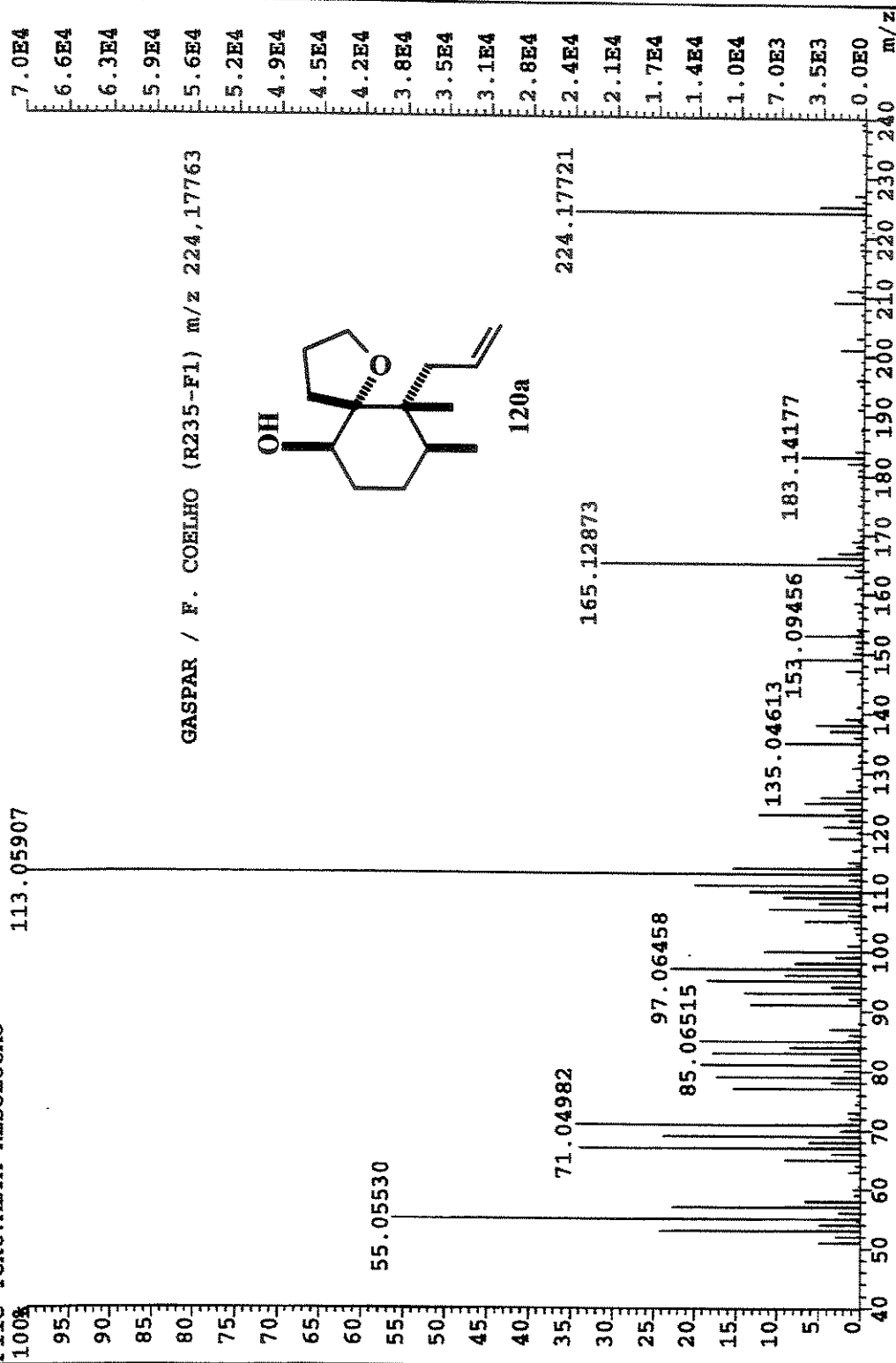
Date: Thu Jan 11 19:58:59 2001

Scans: 32

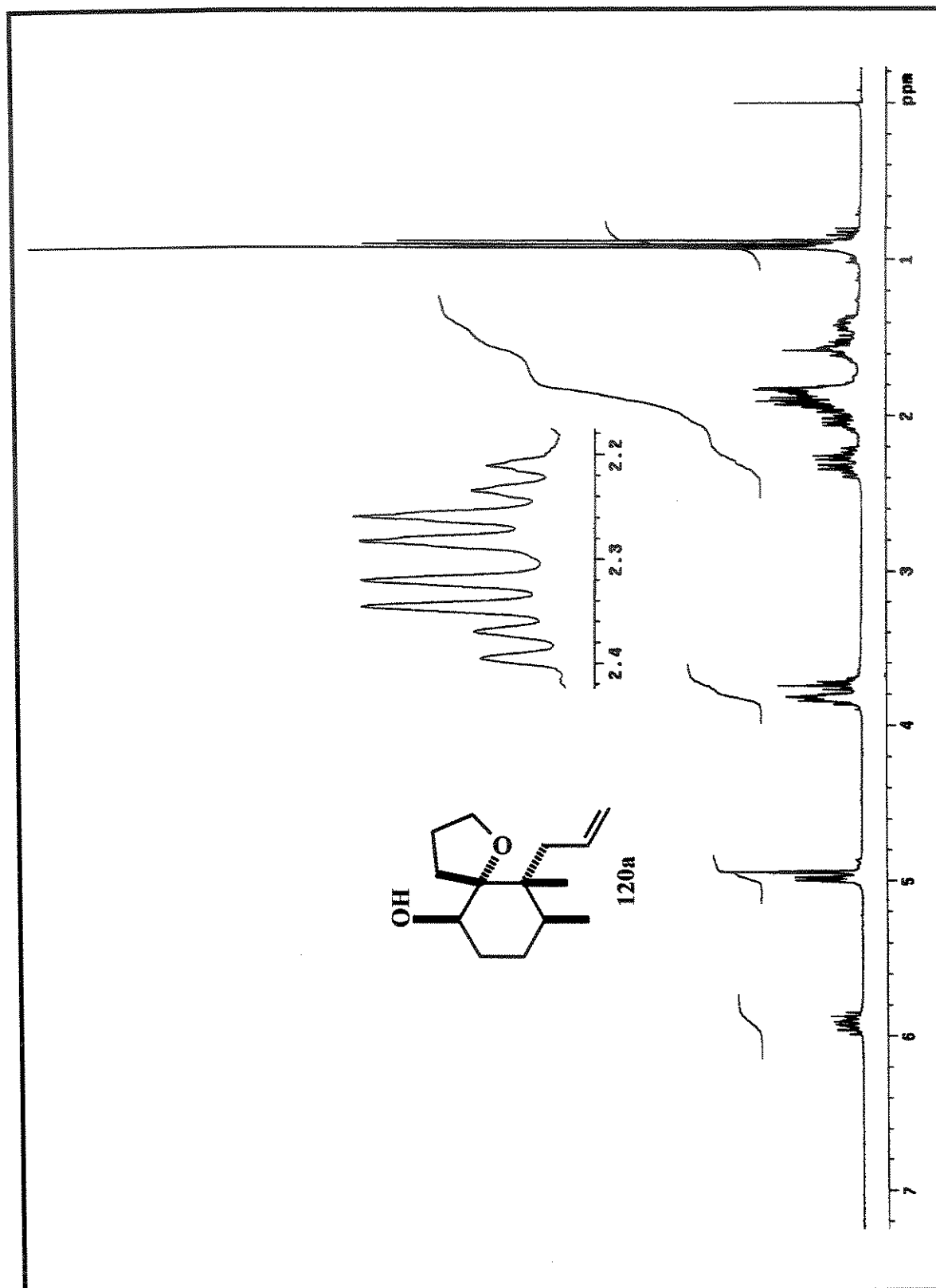
Resolution: 4,000

Espectro de IV de 120a (apolar).

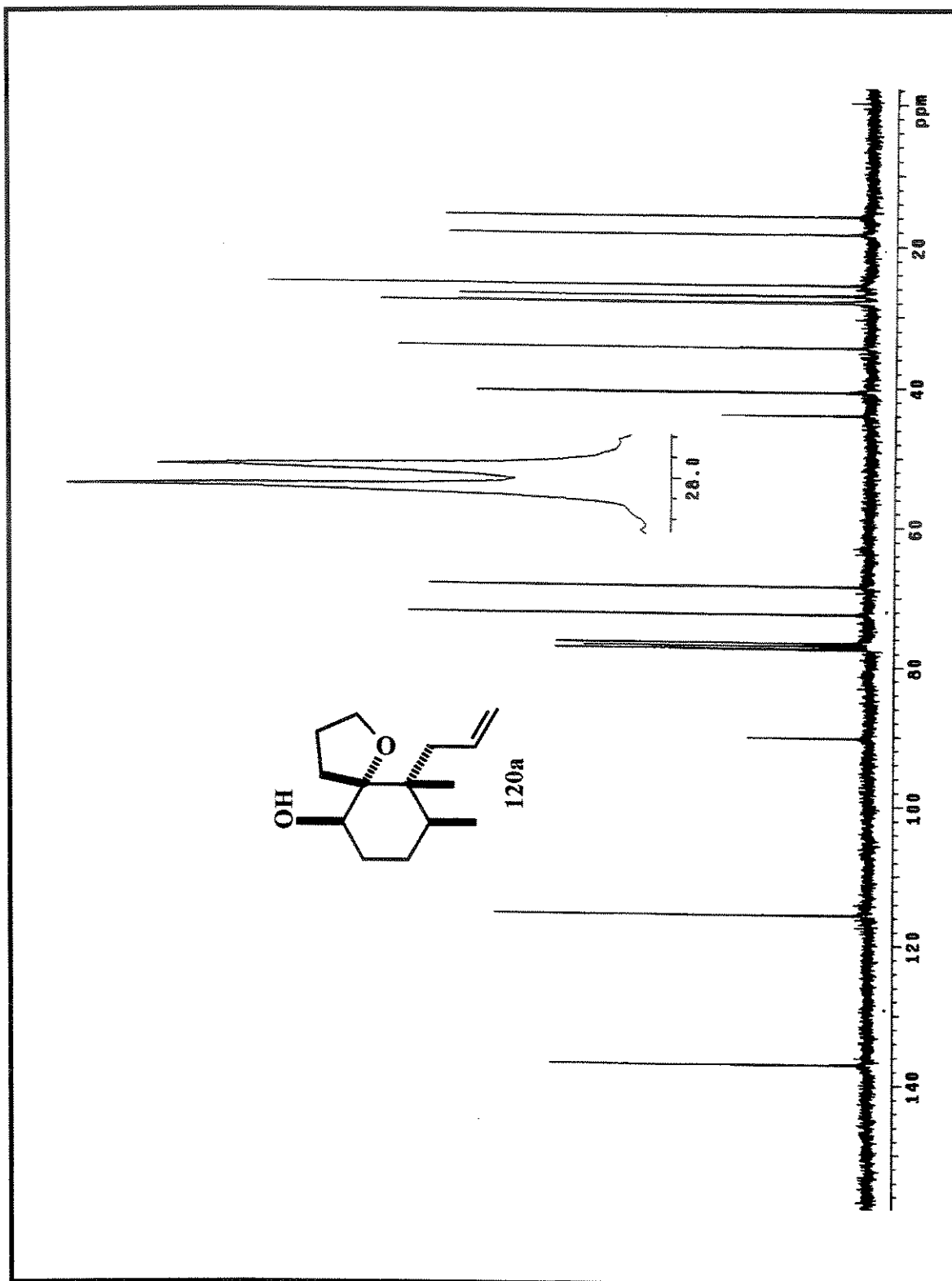
File: JAN0101 Ident: 340+346 Win 100PPM Acq: 31-JAN-2001 14:15:27 +42:08 Cal: JAN0101
AutoSpecE EI+ Magnet Bpm: 113 BpI: 69520 TIC: 730891 Flags: HALL
File Text: ALTA RESOLUCAO



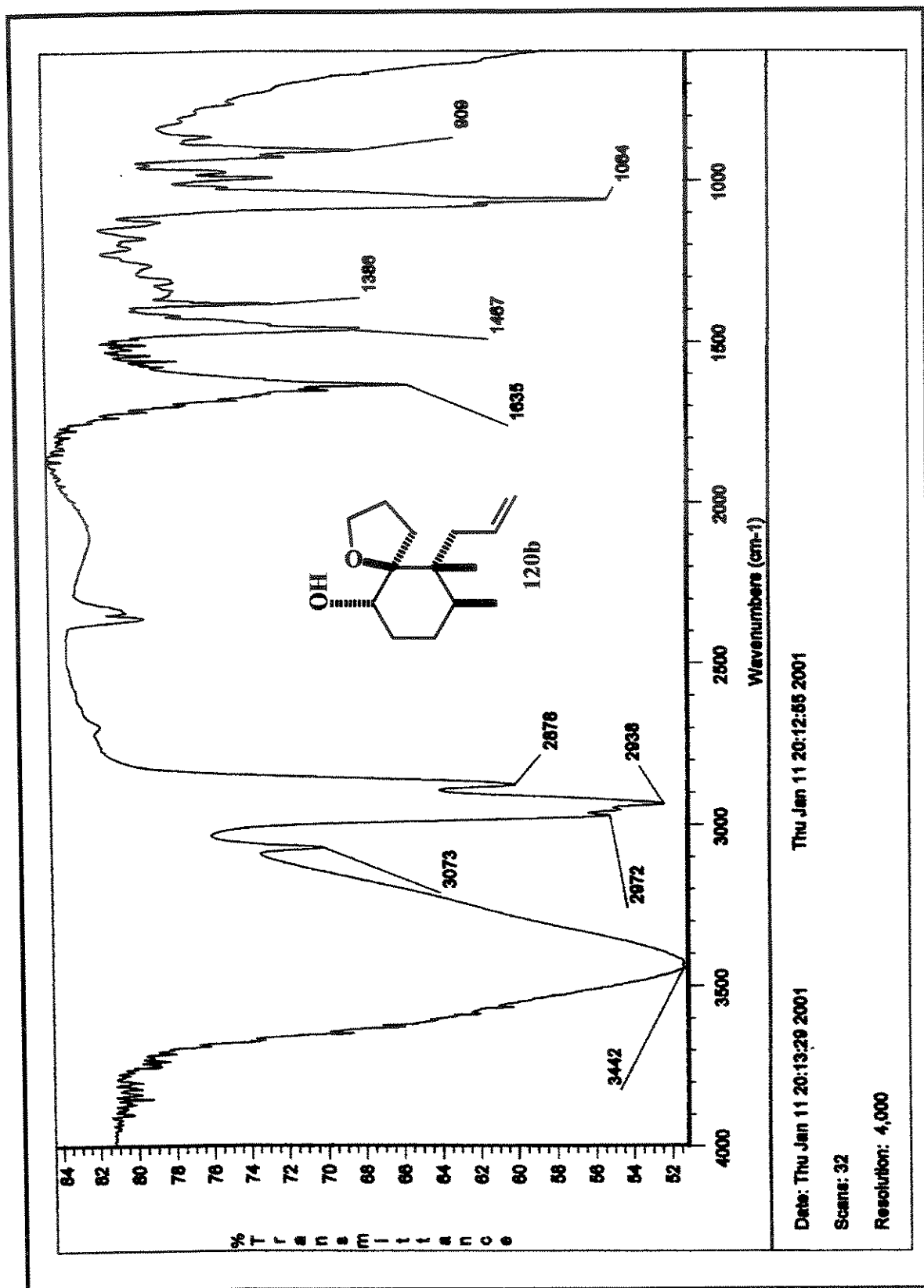
Espectro de massas de **120a** (apolar).



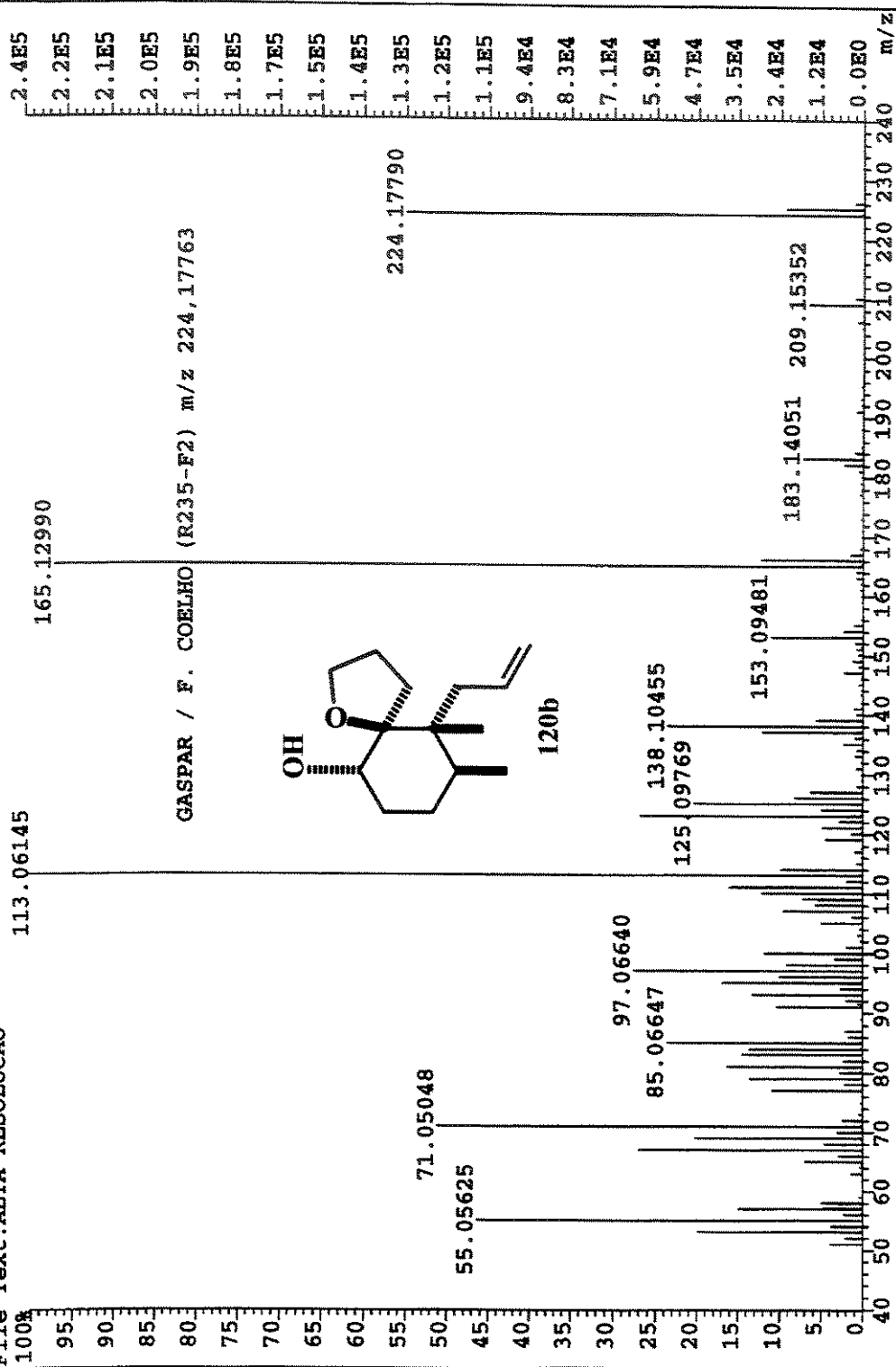
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **120a** (apolar).



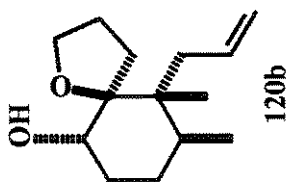
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **120a** (apolar).

Espectro de IV de **120b** (polar).

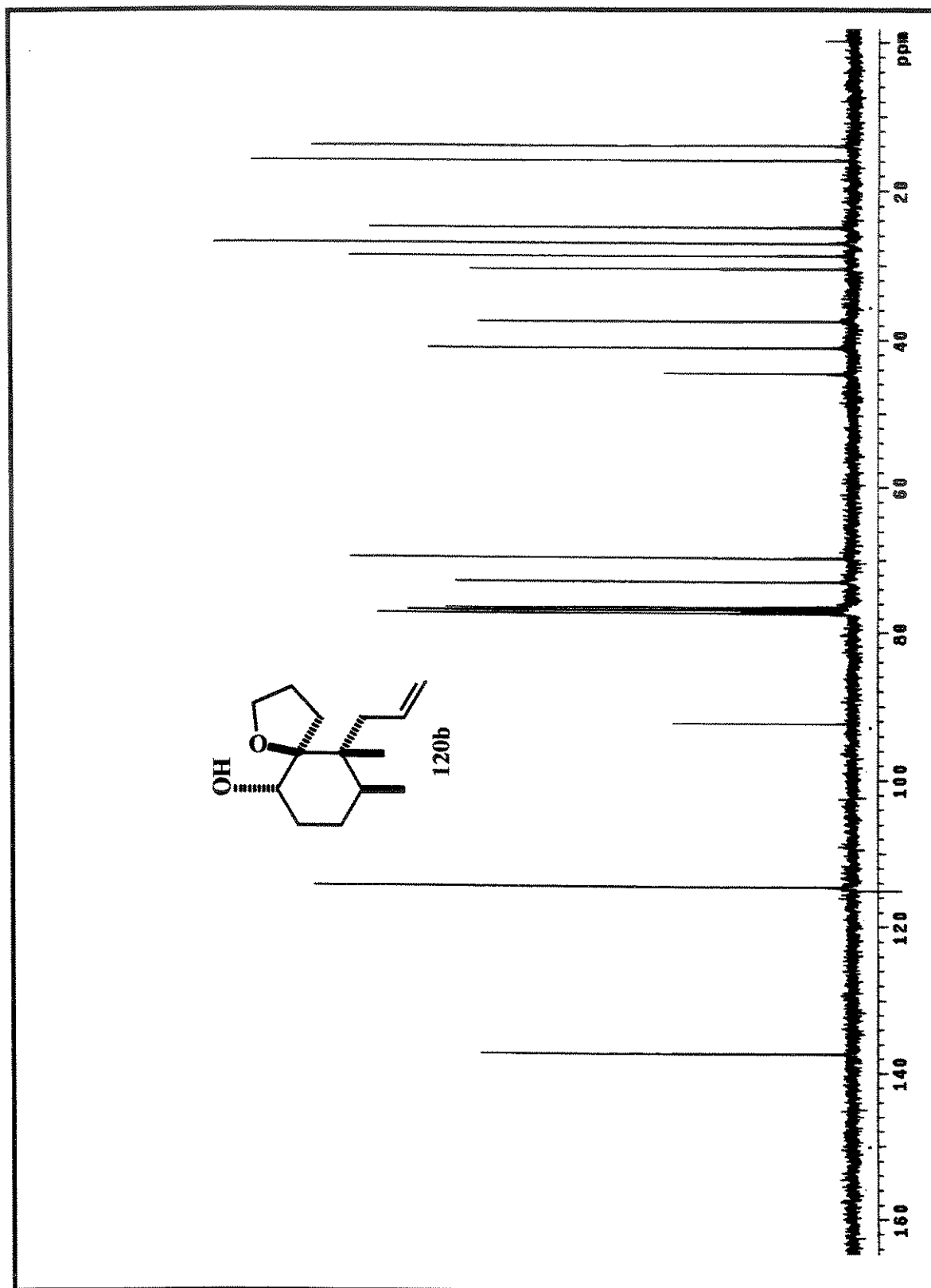
File: JAN0101 Ident: 387_389 Win 100PPM Acq: 31-JAN-2001 14:15:27 +47:39 Cal: JAN0101
AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 113 BpI: 236053 TIC: 2544055 Flags: HALL
File Text: ALTA RESOLUCAO



Espectro de massas de 120b (polar).

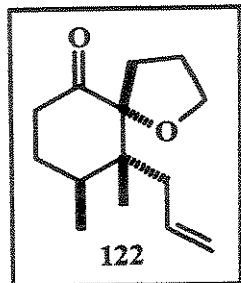


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **120b** (polar).



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **120b** (polar).

Preparação da ($\pm$)-1-alil-9,10-dimetil-1-oxaspiro[4,5]decan-6-ona (**122**)



O diol **112** (17,2 mg, 0,077 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (0,5 mL). À solução resultante à t. a., sob atmosfera de argônio, foram adicionados, peneira molecular 4Å moída (38 mg), NMO (13,5 mg, 0,115 mmol) e o TPAP (3 mg, 7,7 μmol). Após 1 h de agitação, a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna curta de sílica “flash”, eluída com hexano/AcOEt (80:20), fornecendo 15,7 mg, 92% da cetona **122**, como um óleo transparente.

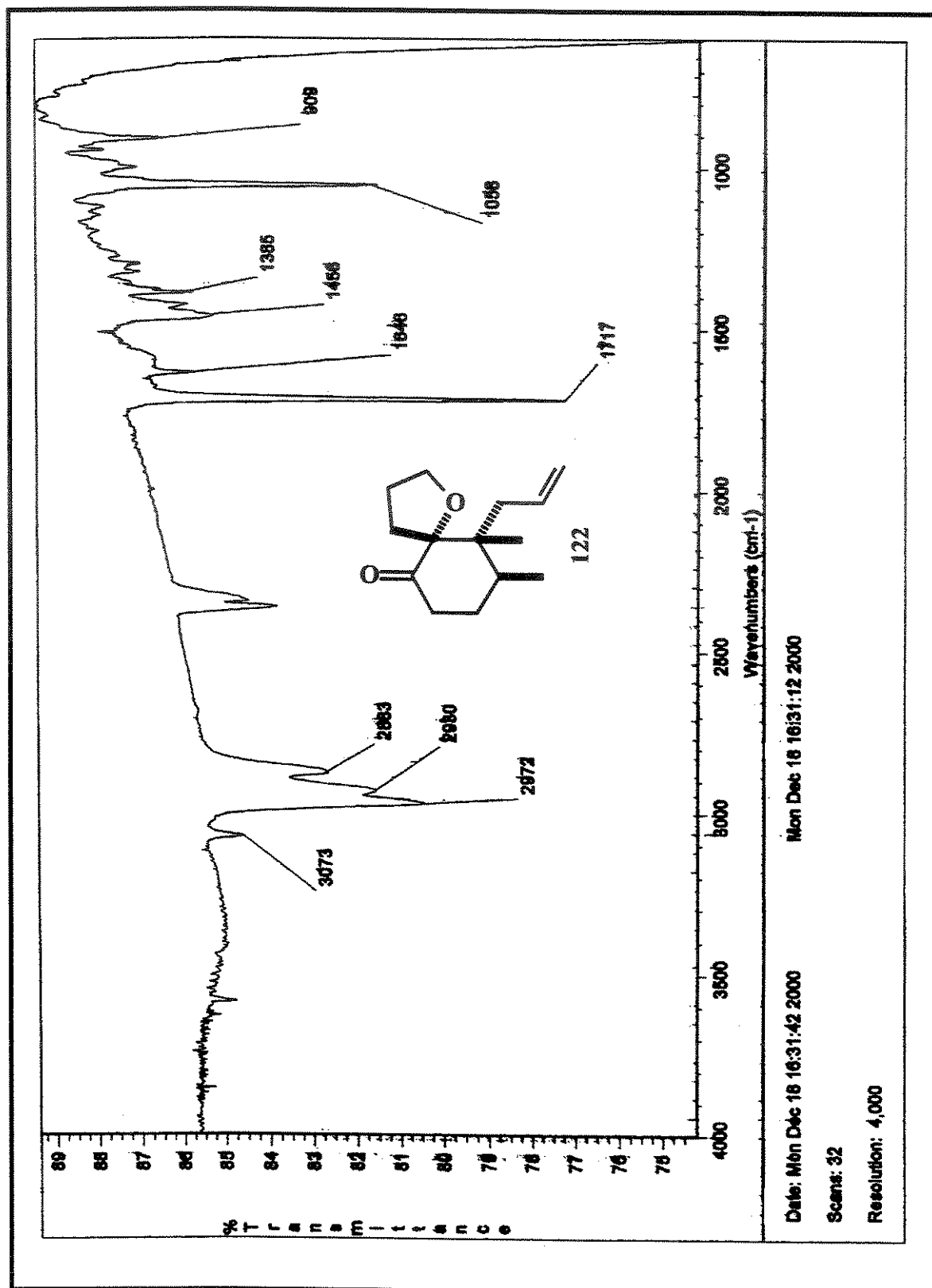
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3073, 2972, 2930, 2883, 1717 (C=O), 1646, 1456, 1058, 909.

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 6,15-6,01 (1H, *m*), 5,02-4,94 (2H, *m*), 3,76 (1H, *q*, $J=7$ Hz), 3,57 (1H, *q*, $J=7$ Hz), 3,04 (1H, *dt*, $J=19$ e 7 Hz), 2,51-2,39 (2H, *m*), 2,31-2,14 (3H, *m*), 1,85-1,62 (4H, *m*), 1,5 (1H, *m*), 0,89 (3H, *d*, $J=7$ Hz), 0,61 (3H, *s*).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 211,6, 136,6, 115,1, 93,8, 67,7, 45,5, 40,9, 36,9, 32,6, 30,4, 25,9, 24,6, 15,6, 15,0.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 222,16198; encontrado 222,16131.



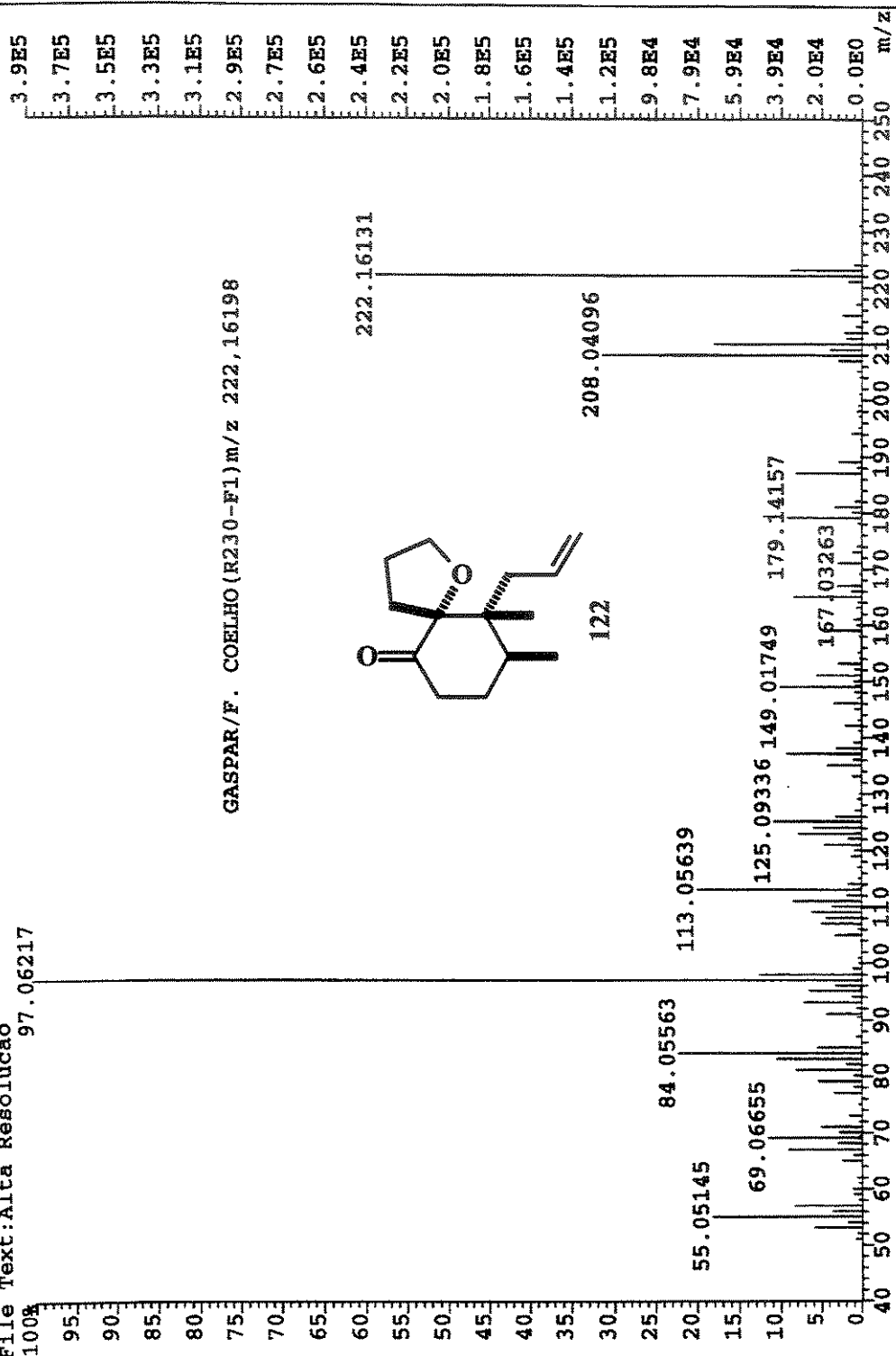
Espectro de IV de 122.

File:DEZ1900A Ident:27 Acq:19-DEC-2000 02:32:02 +2:46 Cal:DEZ1900A

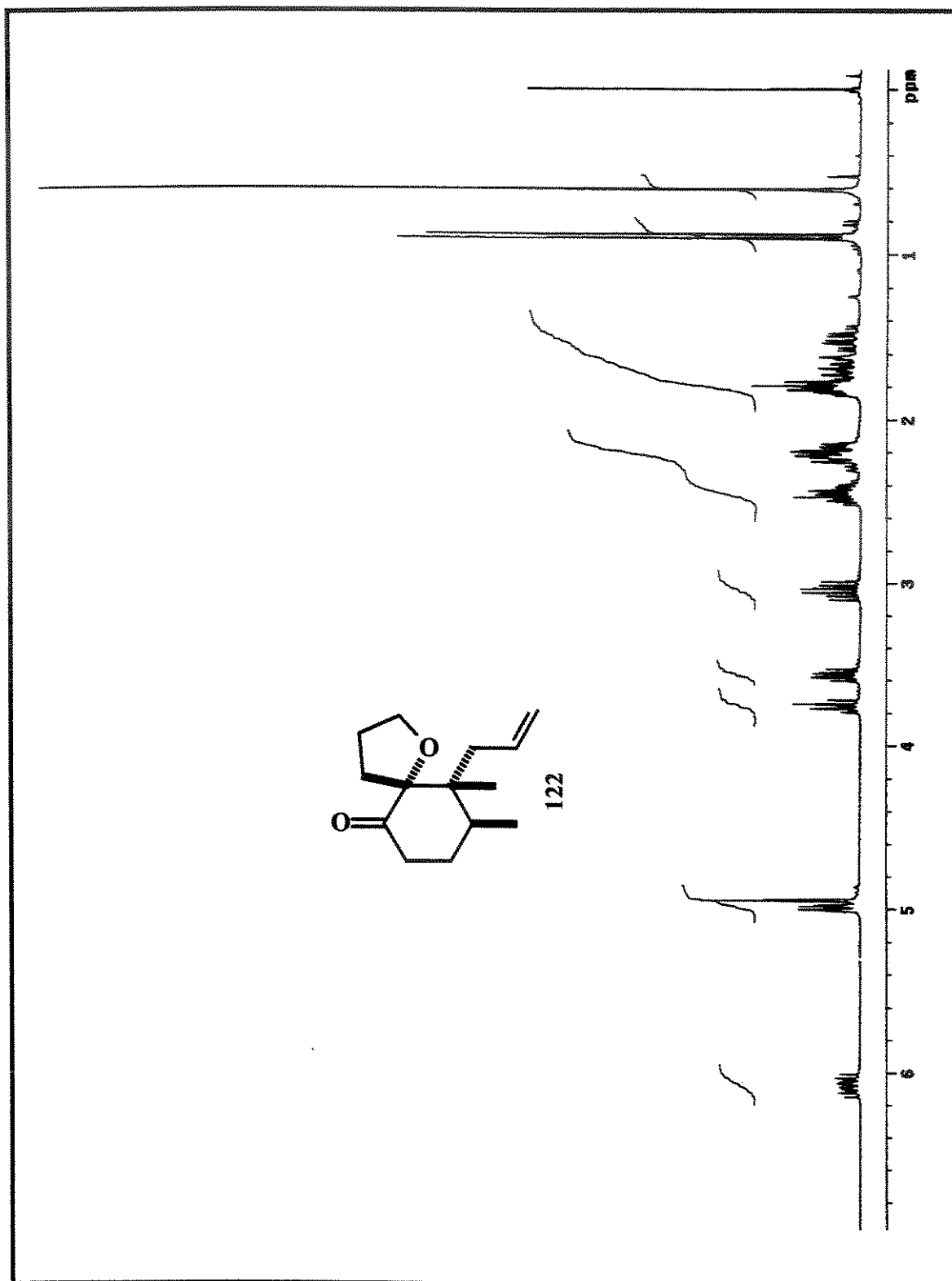
AutoSpec EI+ Magnet BpI:392686 TIC:2418916 Flags:HALL

File Text:Alta Resolucao

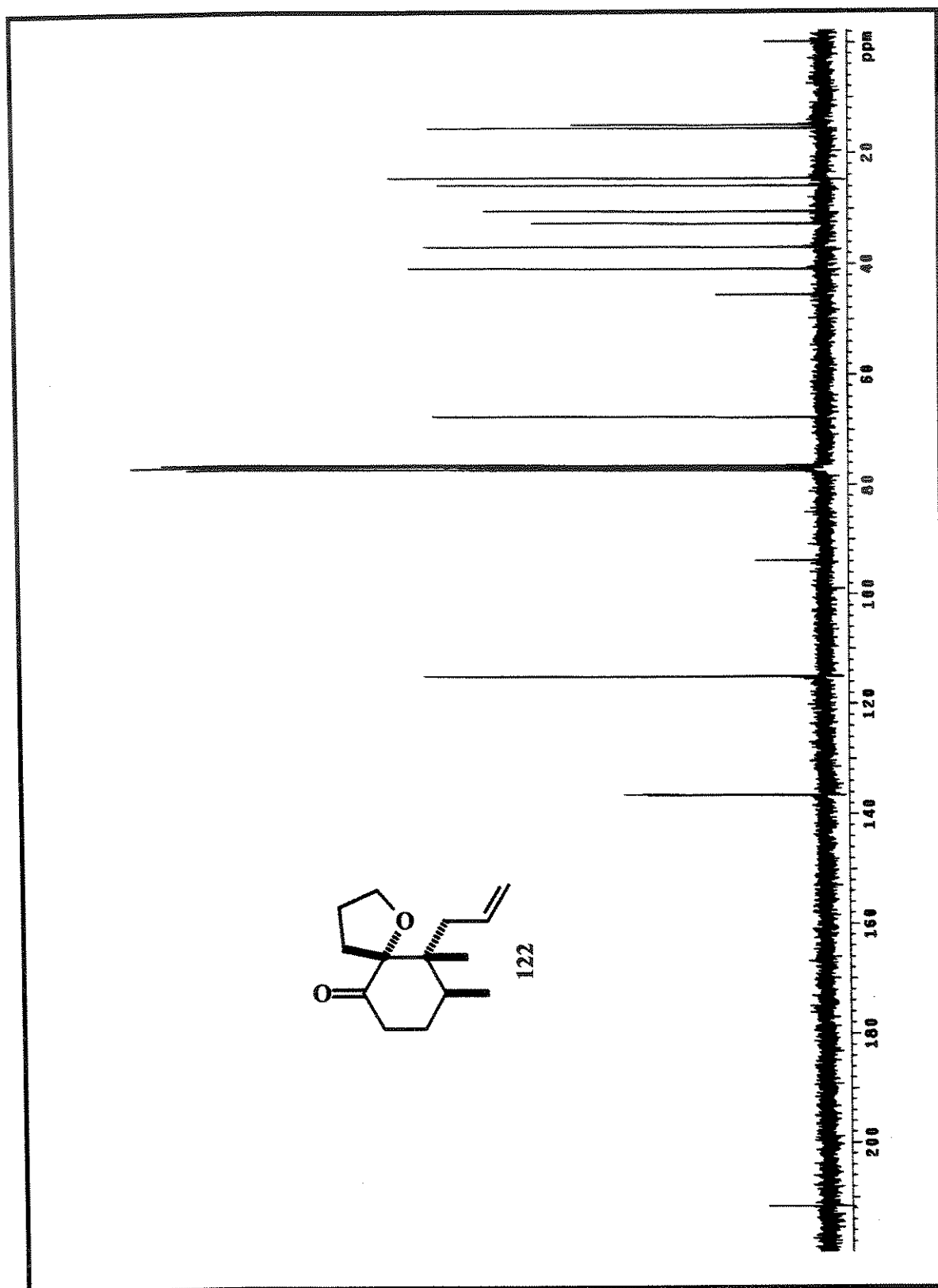
97.06217



Espectro de massas de 122.

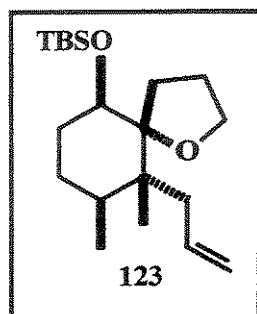


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 122.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 122.

Preparação do ($\pm$)-10-alil-9,10-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-6-*tert*-butildimetilsiloxieter (123)



A uma solução, à 0 °C do álcool secundário **120a** (110 mg, 0,49 mmol) em CH₂Cl₂ (4,9 mL) adicionou-se Et₃N (275 μ L, 2,0 mmol). Após 5 min de agitação à 0 °C adicionou-se TBSOTf (226 μ L, 0,98 mmol) e a mistura foi aquecida à t. a. e mantida sob agitação por 1 h. A reação foi interrompida pela adição de NH₄Cl (14 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatográfica em uma coluna de sílica gel fornecendo o éter sililado **123** (153 mg, 92%), como um óleo transparente.

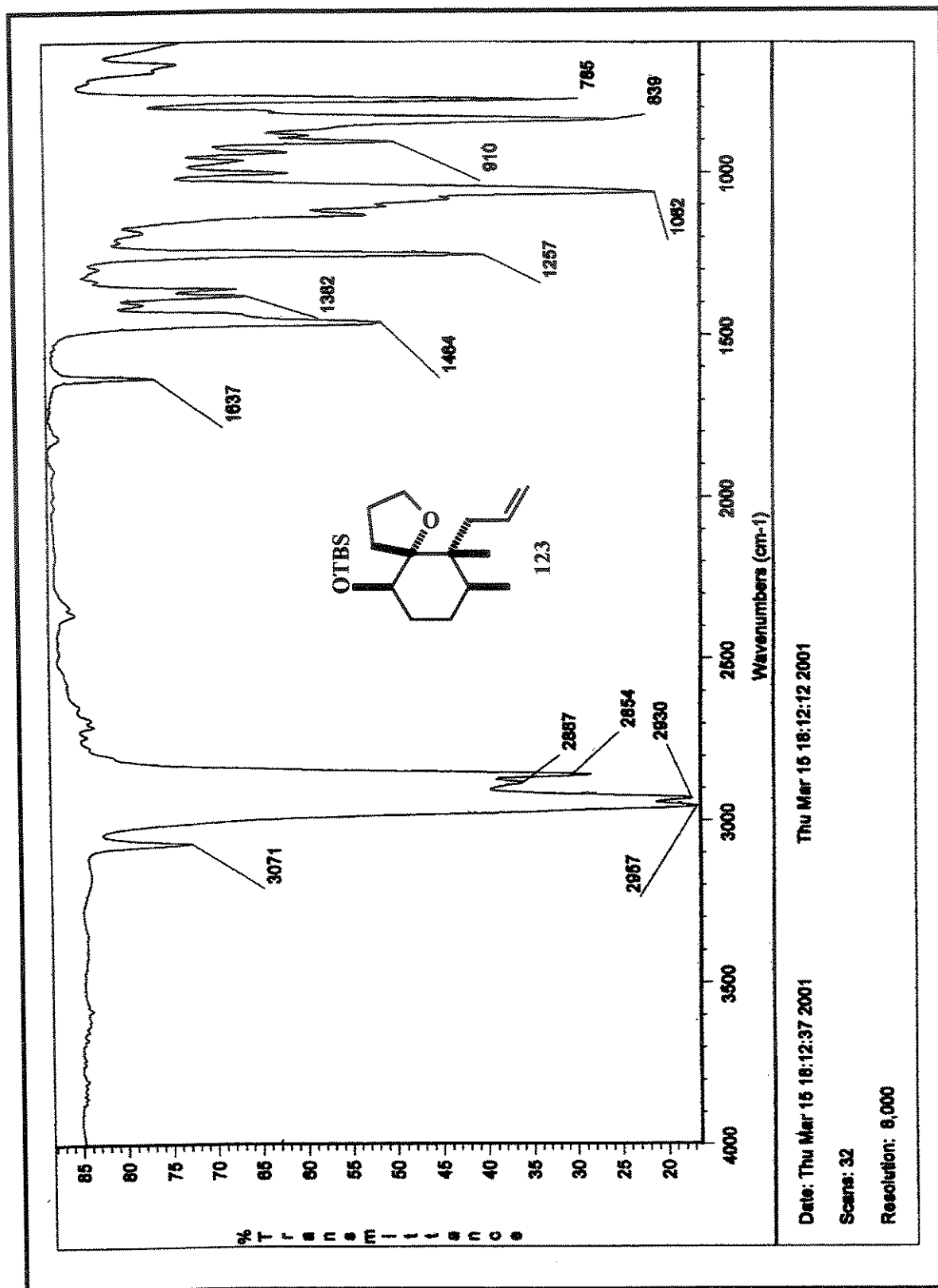
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3071, 2957, 2930, 2887, 2854, 1637, 1464, 1382, 1257, 1062, 910, 839, 785.

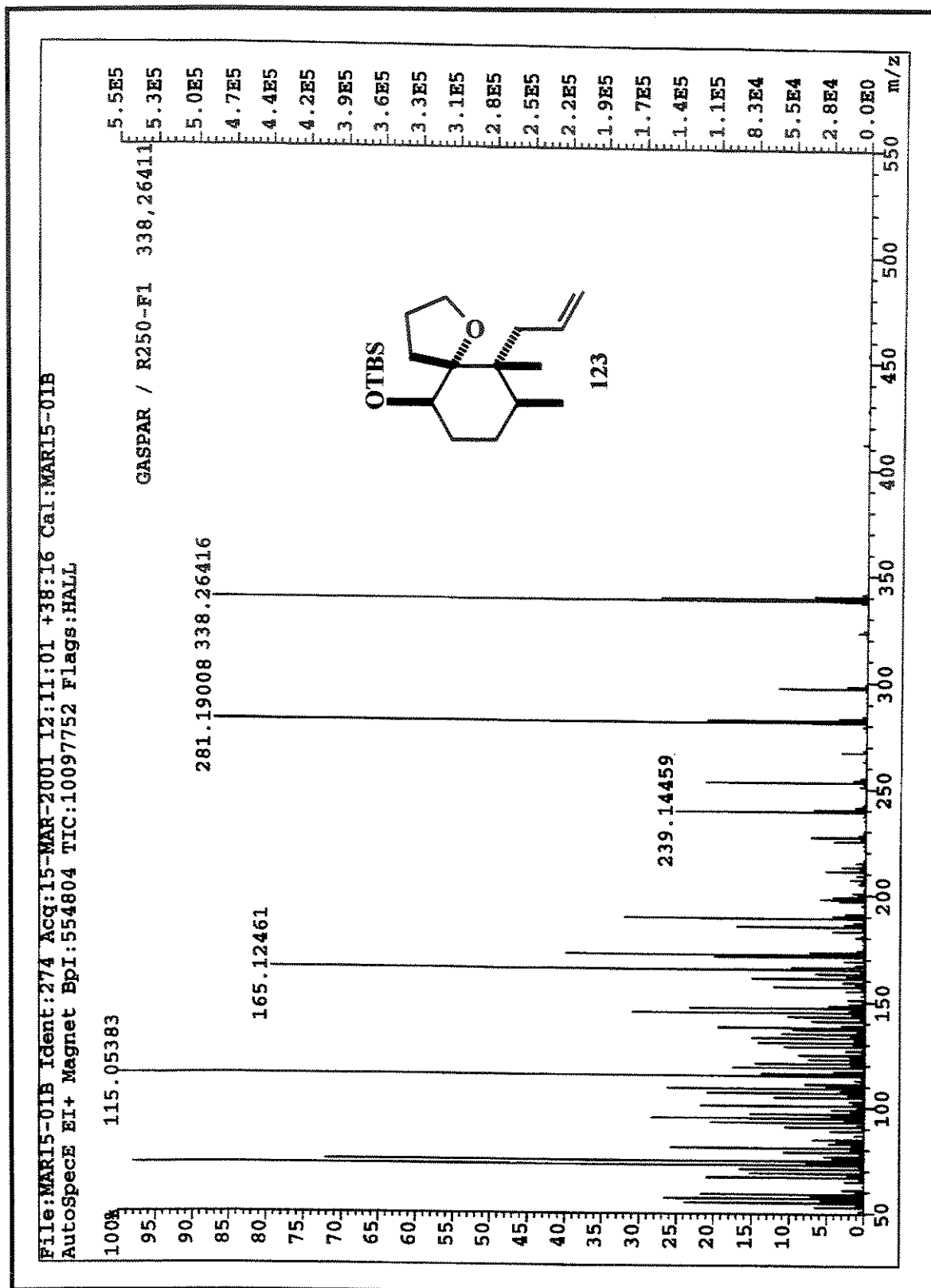
RMN ¹H (300 MHz, δ , CDCl₃): 6,10-5,96 (1H, *m*), 4,96-4,88 (2H, *m*), 3,85-3,66 (2H, *m*), 3,55 (1H, *t*, *J*=3,3 Hz), 2,26 (1H, *dd*, *J*=15,4, 7,0 Hz), 2,17-1,26 (10H, *m*), 0,93 (3H, *s*), 0,91 (9H, *s*), 0,84 (3H, *d*, *J*=6,9 Hz), 0,06 (6H, *s*).

RMN ¹³C (75 MHz, δ , CDCl₃): 138,1; 114; 89,7; 72,8; 67,9; 43,5; 41,7; 34,7; 29,4; 29; 26; 25,9; 25,6; 18,1; 17,6; 16,3; -4,1.

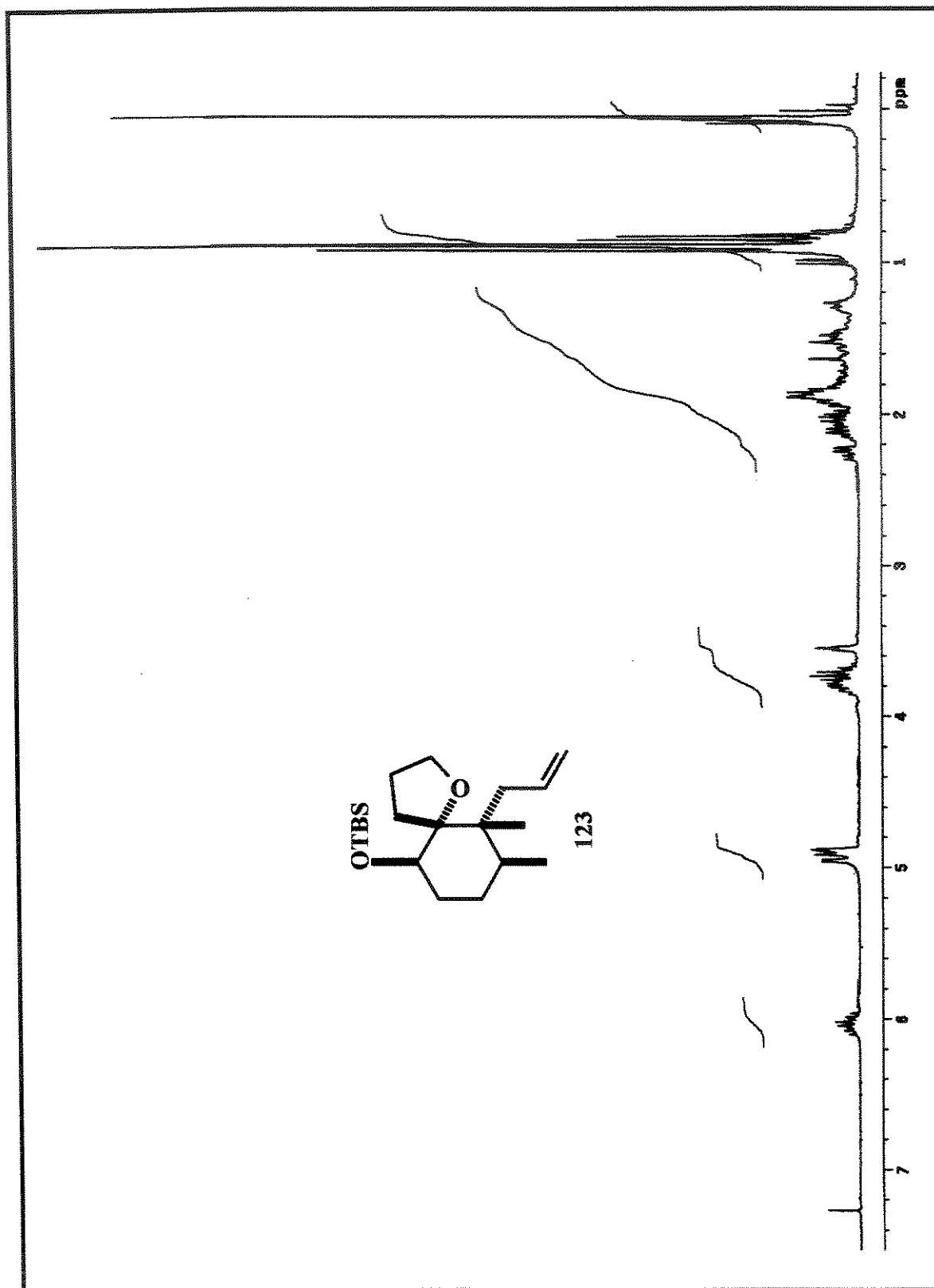
HRMS (EI): *m/z* calculado para C₂₀H₃₈O₂Si [M]⁺ 338,26411; encontrado 338,26416.



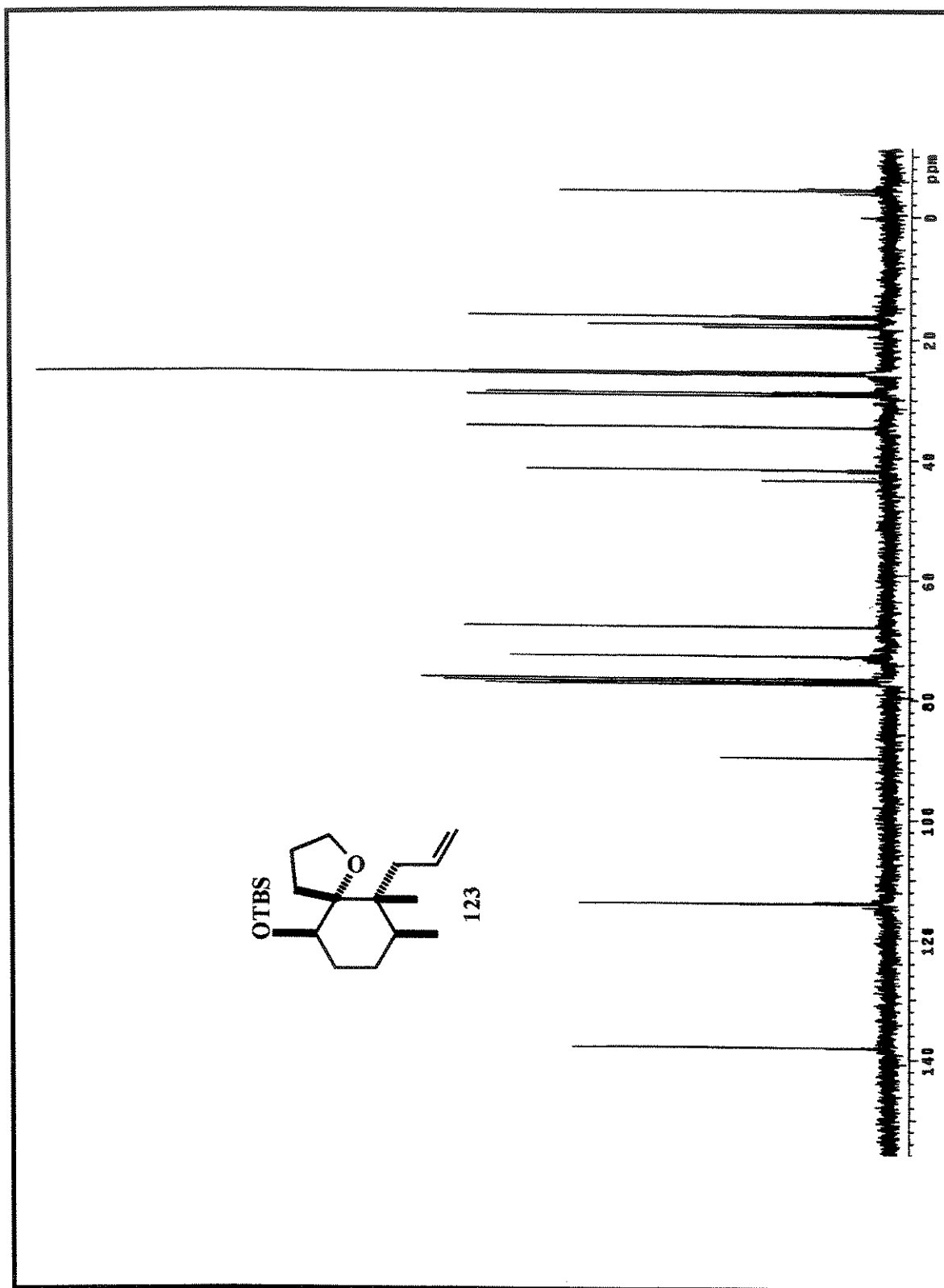
Espectro de IV de 123.



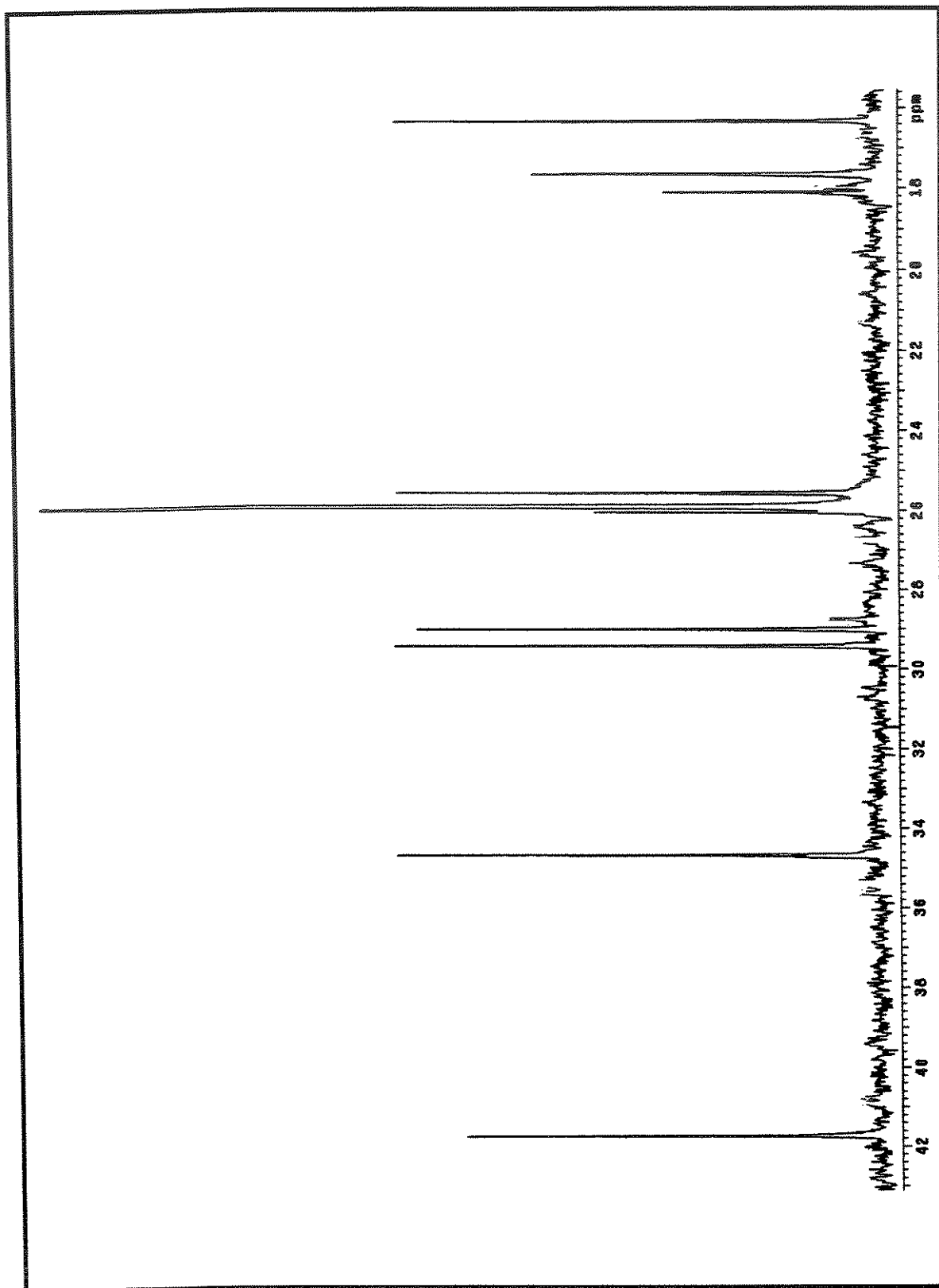
Espectro de massas de 123.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **123**.

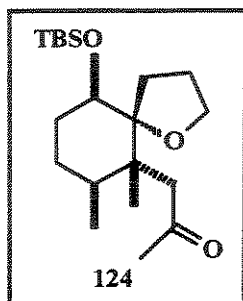


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 123.



Expansão do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 123.

Preparação da 1-[10-*terc*-butildimetilsililoxieter-6,7-dimetil-1-oxaspiro[4.5]dec-6-il]acetona (124)



Uma suspensão do alceno **123** (131 mg, 0,39 mmol), PdCl_2 (34 mg, 0,19 mmol) e o $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (78 mg, 0,39 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (0,58 mL) e água (0,083 mL), foi agitada, à t. a. sob uma atmosfera de oxigênio por um período de 3 dias. A reação foi interrompida pela adição de HCl 3N (0,5 mL) e extraída com Et_2O (5 x 20 mL). As frações orgânicas foram misturadas e lavadas com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl . Após secagem com MgSO_4 e evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com hexano/ AcOEt (80:20), fornecendo a metilcetona **124** (77 mg, 56%), como um óleo transparente.

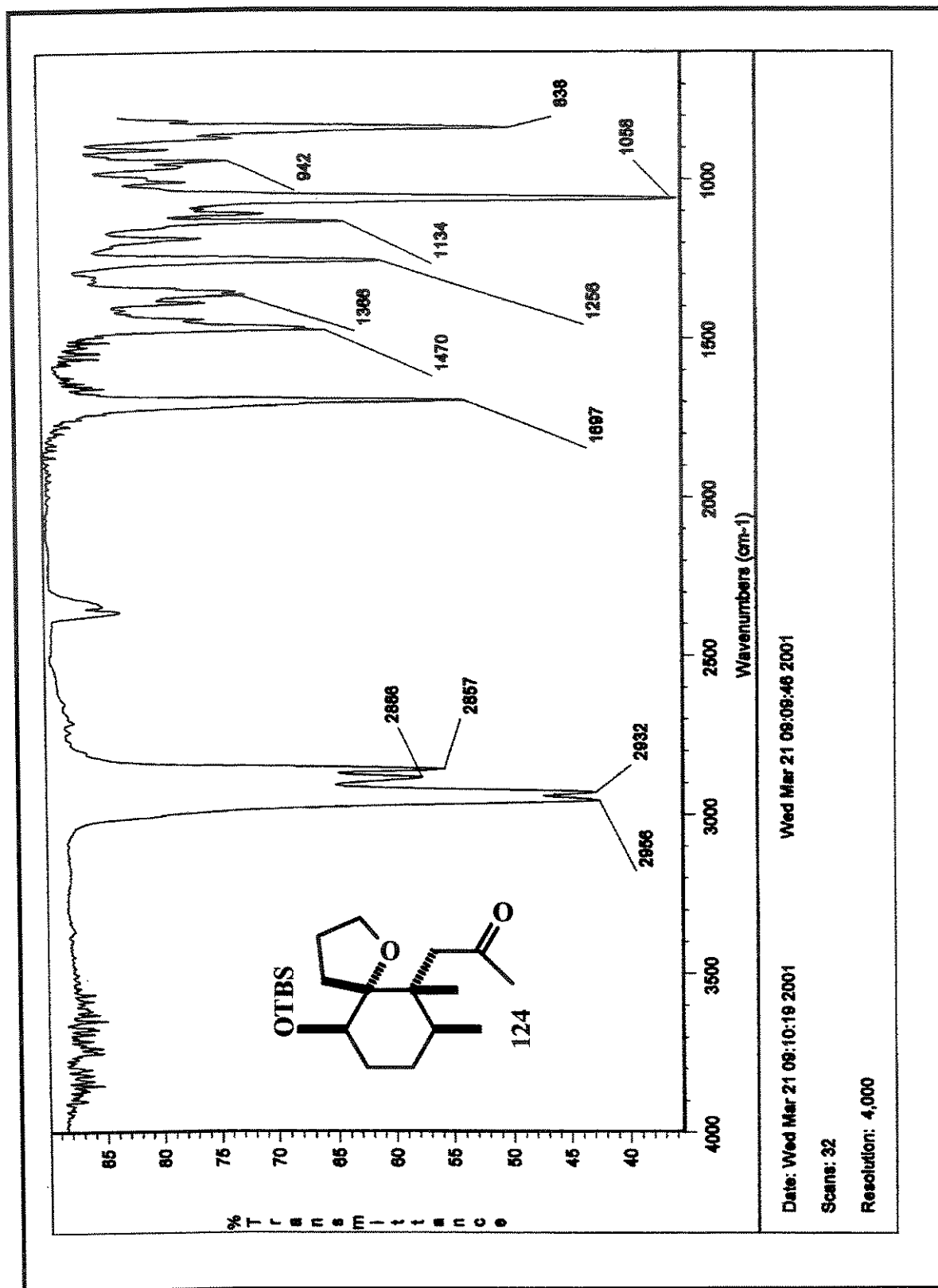
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2956, 2932, 2886, 2857, 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1470, 1366, 1256, 1134, 1058, 942, 838.

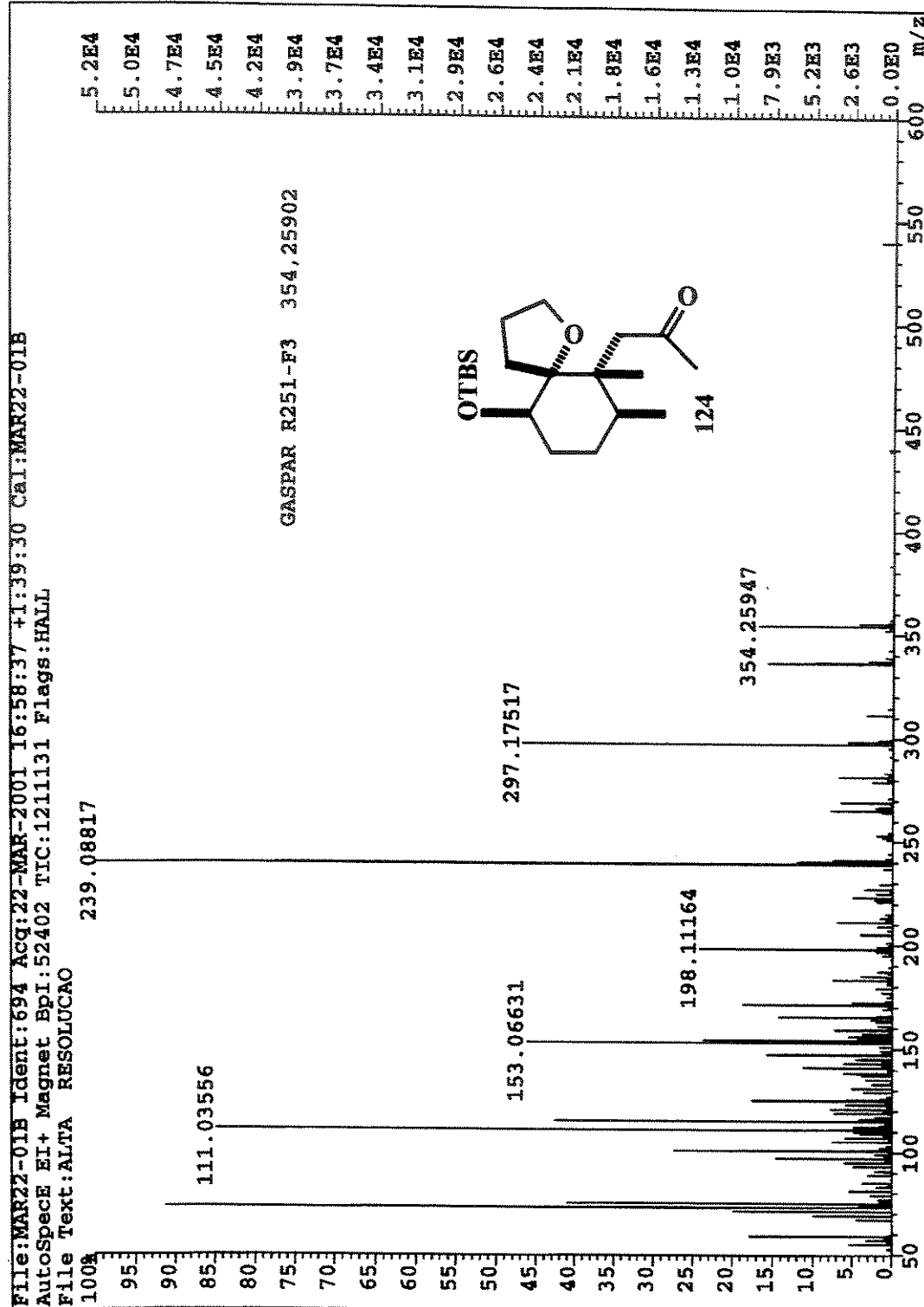
RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 3,74-3,67 (1H, *m*), 3,61-3,53 (2H, *m*), 2,41-2,24 (3H, *m*), 2,12 (3H, *s*), 2,05-1,78 (5H, *m*), 1,66-1,26 (3H, *m*), 0,98 (3H, *s*), 0,89 (9H, *s*), 0,88 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz), 0,05 (6H, *s*).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 207,5; 89,23; 70,9; 66,8; 49,8; 46,9; 34,2; 31,9; 29,1; 28,0; 25,9; 25,6; 24,5 x 2, 18,6; 18,1; 16,9; -4,2; -5,1.

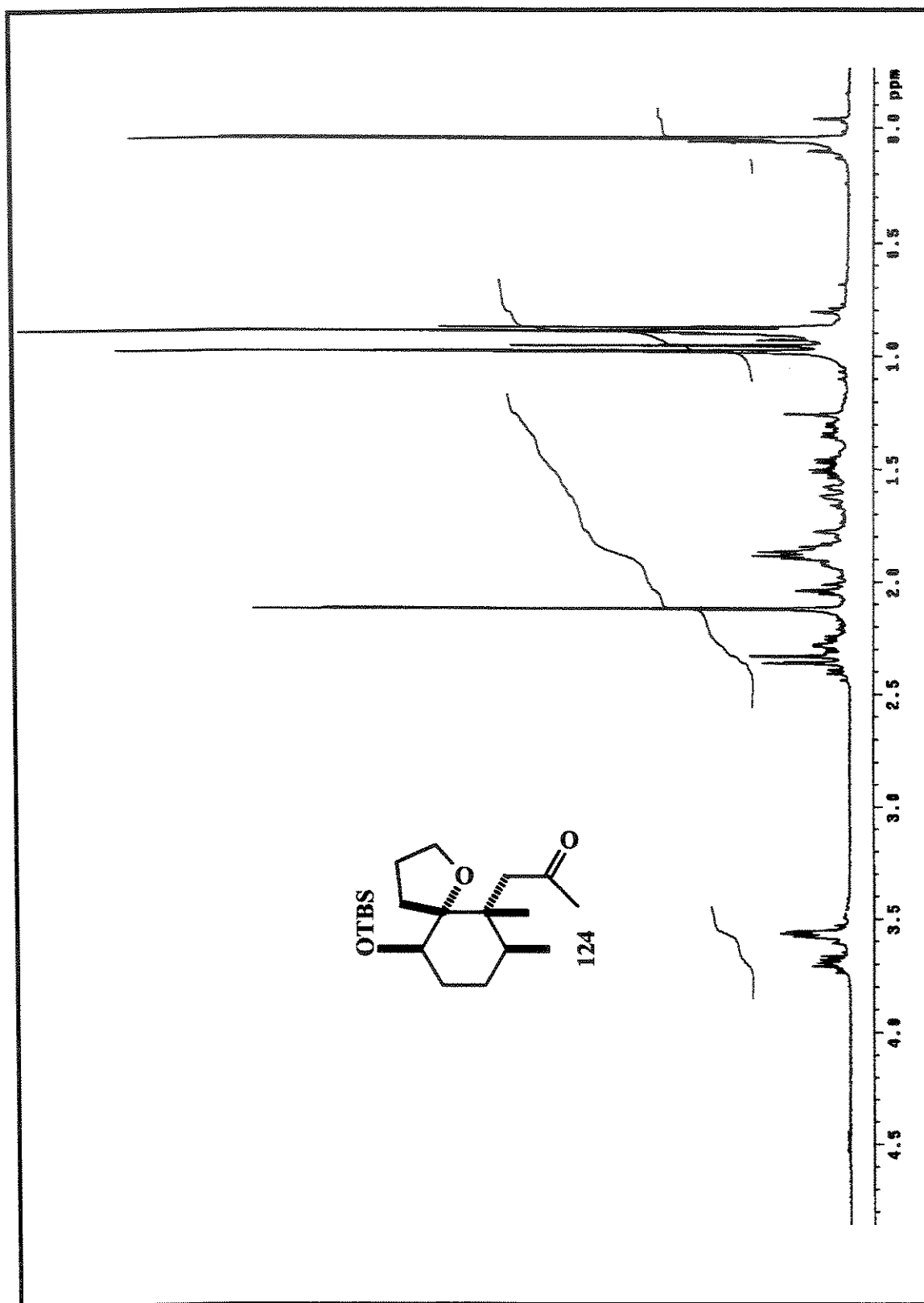
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 354,25902; encontrado 354,25947.



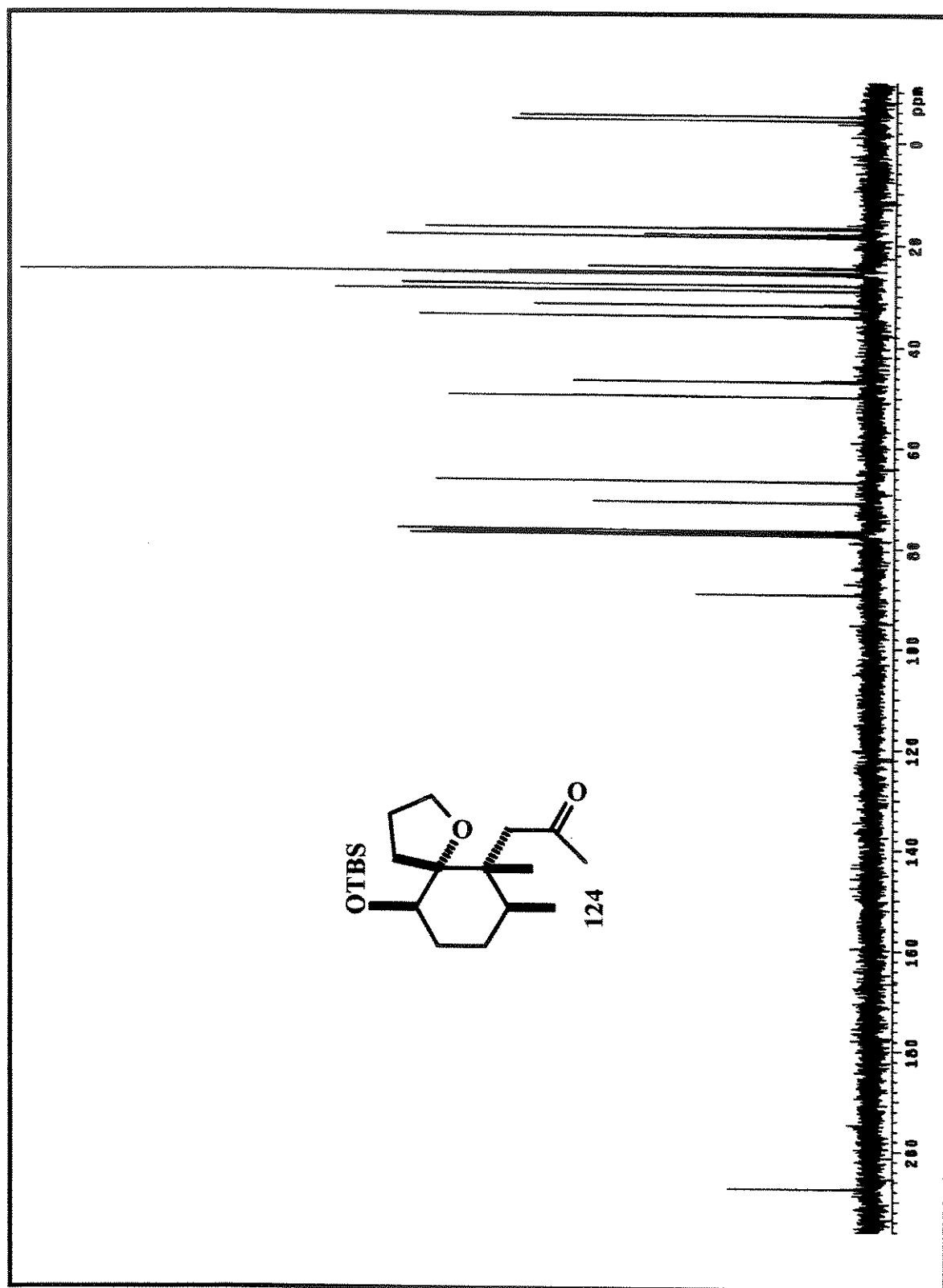
Espectro de IV de 124.



Espectro de massas de 124.

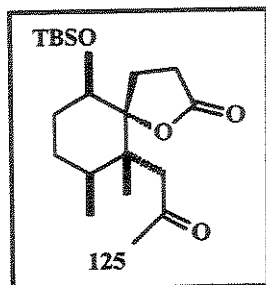


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 124.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 124.

Preparação da (±)-10-*terc*-butildimetilsililoxieter-6,7-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (125)



A um balão contendo o éter cíclico **124** (57 mg, 0,16 mmol) em AcOEt (0,6 mL) foi adicionado $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6,6 mg, 0,032 mmol) e NaIO_4 (solução aquosa a 10%, 1,71 mL, 0,8 mmol). A mistura reacional foi agitada, à t. a., por 23 h, acompanhada por CCD. Após esse tempo, a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por filtração em uma coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/AcOEt (90:10) fornecendo 49,5 mg 84% da espirolactona **125**, como um óleo transparente.

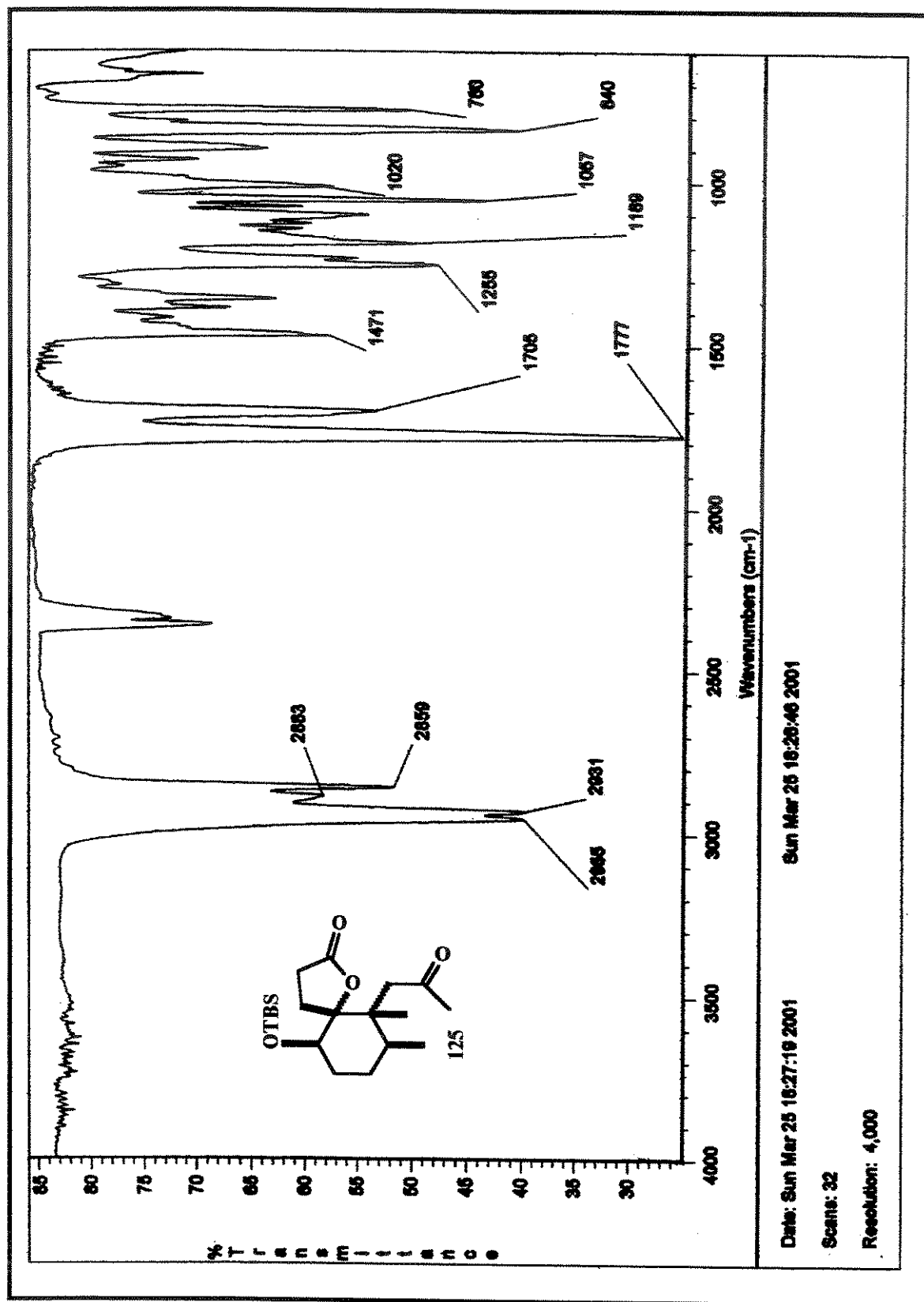
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2955, 2931, 2883, 2859, 1777 (O-C=O), 1705 (C=O), 1471, 1259, 1255, 1189, 1057, 1020, 840, 780.

RMN ^1H (500 MHz, δ , CDCl_3): 3,82-3,78 (1H, *om*), 2,73 (1H, *d*, $J=14$ Hz), 2,58 (1H, *d*, $J=14$ Hz), 2,52-2,15 (4H, *m*), 2,17 (3H, *s*), 1,81-1,46 (5H, *m*), 1,09 (3H, *s*), 0,97 (3H, *d*, $J=7,3$ Hz), 0,88 (9H, *s*), 0,08 (3H, *s*), 0,06 (3H, *s*).

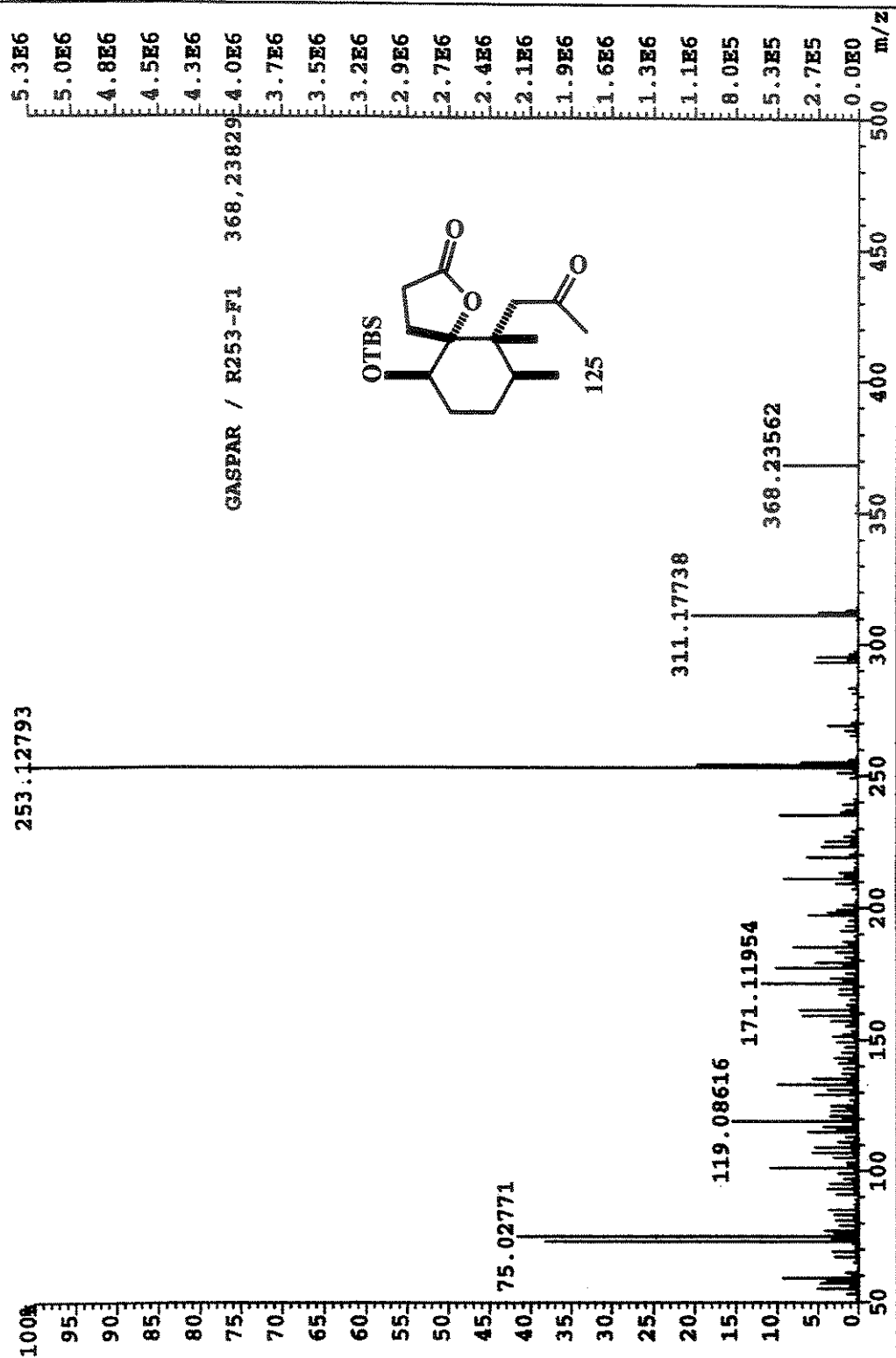
RMN ^{13}C (125 MHz, δ , CDCl_3): 208,5; 176,4; 92,3; 72,2; 48,1; 45,4; 34,1; 32,9; 29,1; 28,1; 25,8; 25,7; 23,7; 17,9; 17,1; 16,2; -4,4; -5,0.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 368,23829; encontrado 368,23562.

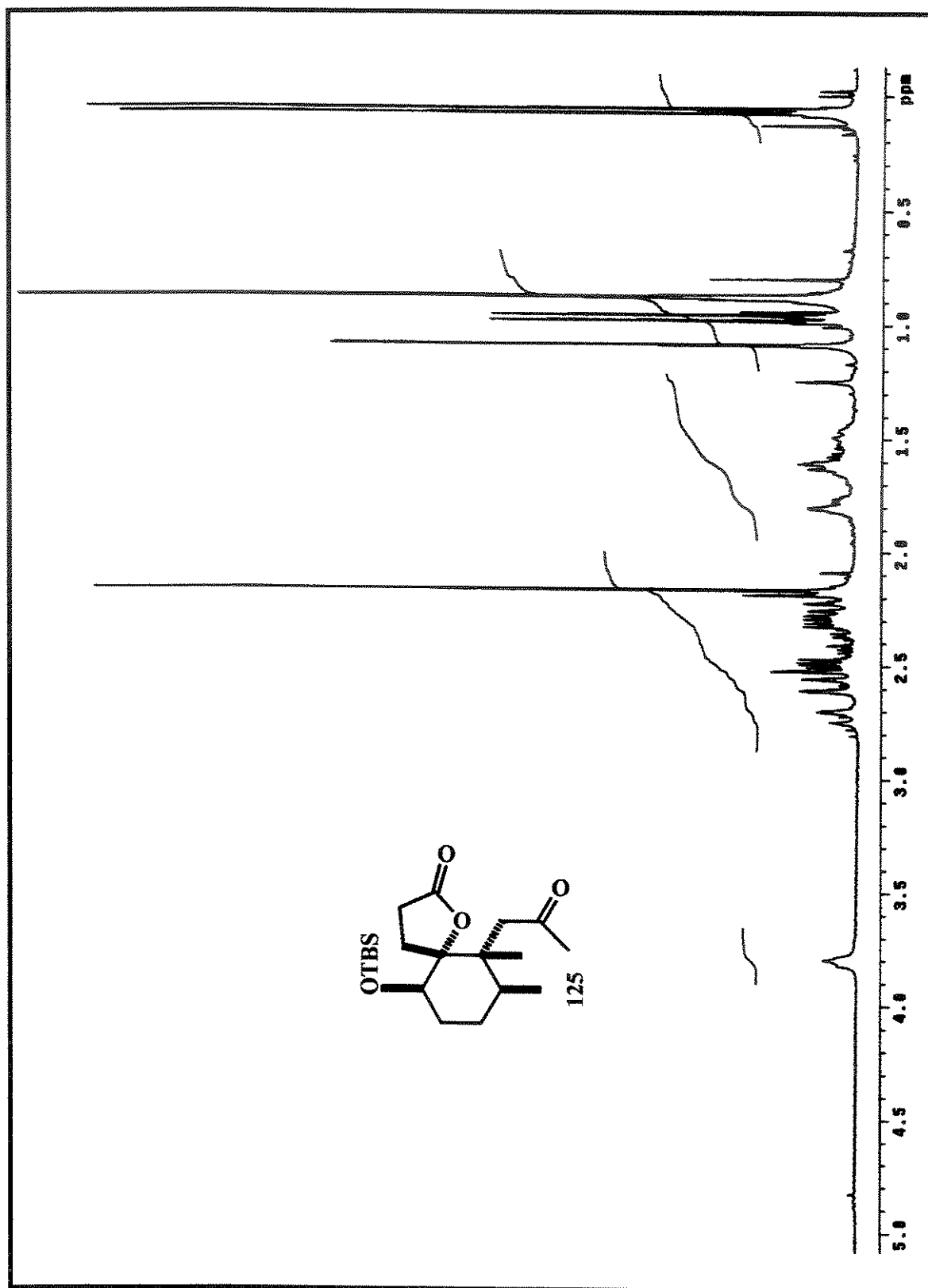


Espectro de IV de 125.

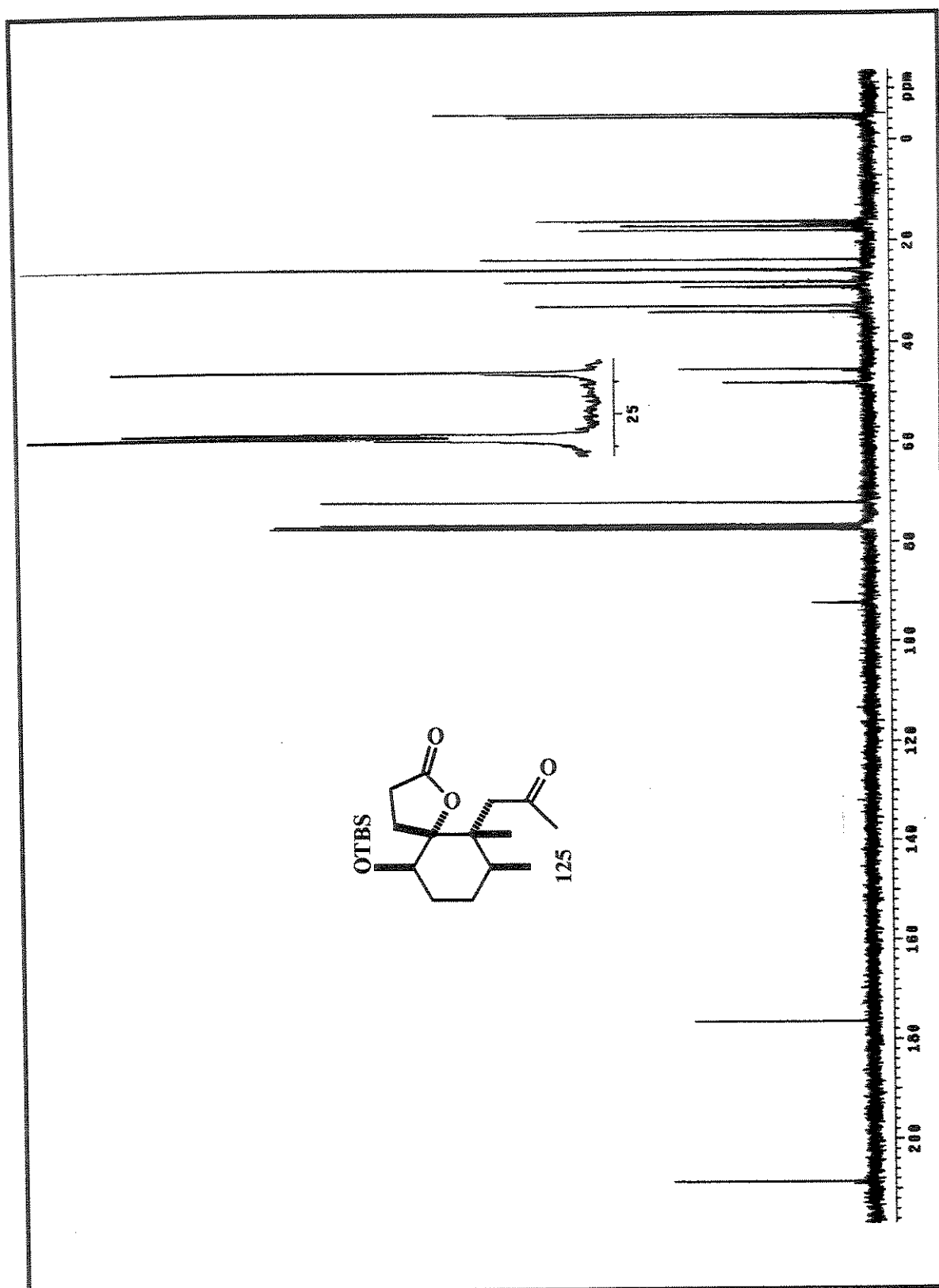
File: MAR29-01A Ident: 184 Acq: 29-MAR-2001 11:45:22 +19:45 Cal: MAR29-01A
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 5315379 TIC: 34726368 Flags: HALL



Espectro de massas de 125.

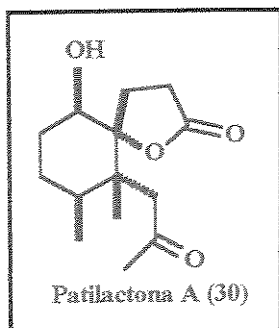


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 125.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 125.

Preparação da (±)-10-hidroxi-6,7-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona, (±)-Patilactona A (30)



O álcool sililado **125** (41 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido numa solução de CH₃CN-HF (1:1, 2 mL), (de uma solução aquosa de HF 48%) à t. a. e agitado por um período de 3 h. Após esse tempo, a mistura foi dissolvida em água (3 mL), neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ (2 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Após secagem com Na₂SO₄ e evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com hexano/AcOEt (70:30), fornecendo a (±)-Patilactona A (**30**) (25 mg, 90%), como um óleo amarelo claro.

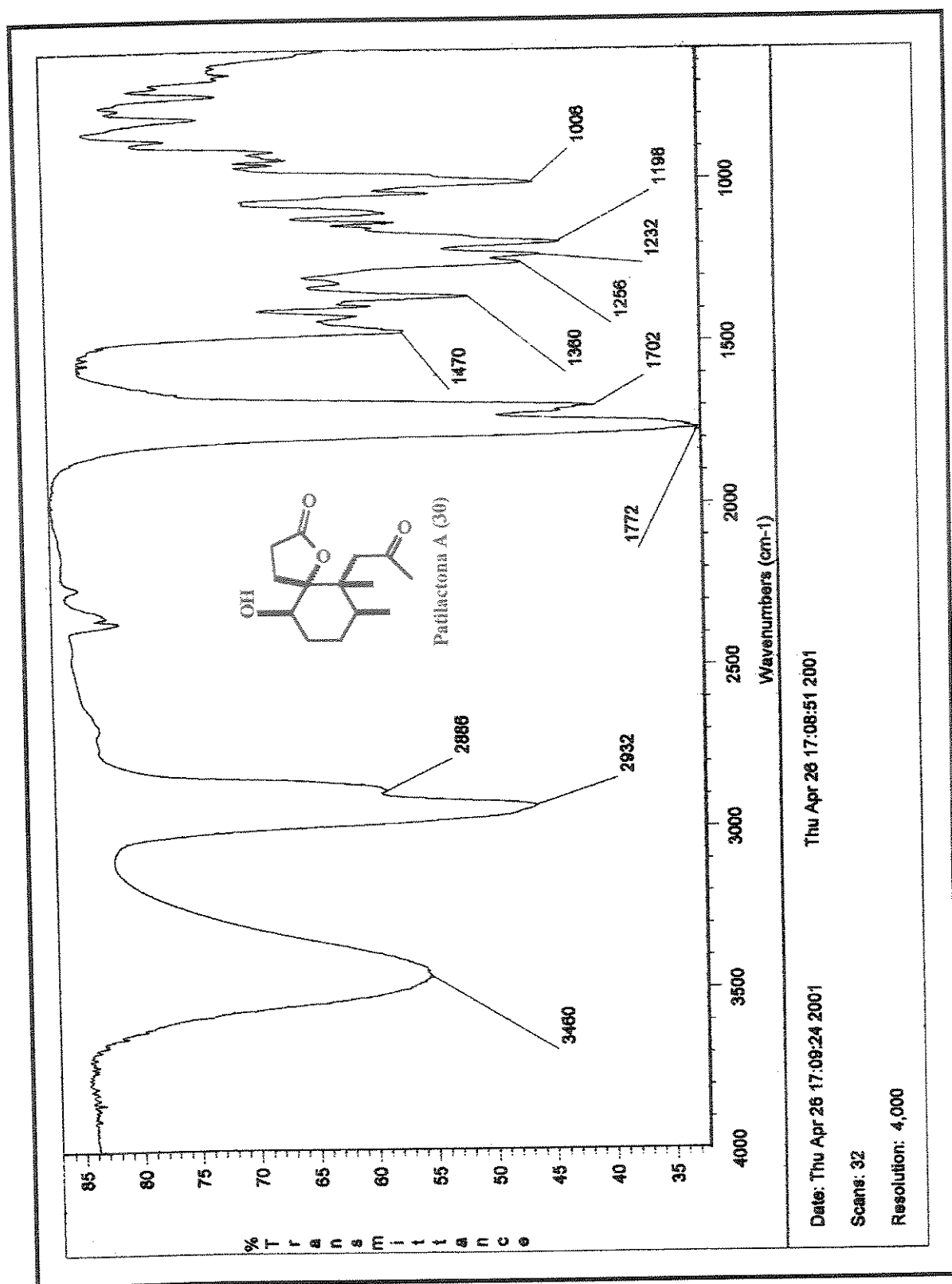
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3460, 2932, 2886, 1772 (O-C=O), 1702 (C=O), 1470, 1360, 1256, 1232, 1198, 1006.

RMN ¹H (500 MHz, δ , CDCl₃): 3,99 (1H, *dd*, $J=9,3$ e $4,4$ Hz), 2,77 (1H, *d*, $J=15,5$ Hz), 2,67 (1H, *d*, $J=15,5$ Hz), 2,71-2,64 (1H, *m*), 2,58-2,46 (1H, *m*), 2,41-2,33 (2H, *m*), 2,29 (1H, *sl*), 2,26-2,21 (1H, *m*), 2,17 (3H, *s*), 1,90-1,84 (1H, *m*), 1,78-1,73 (1H, *m*), 1,68-1,60 (1H, *m*), 1,50-1,44 (1H, *m*), 1,14 (3H, *s*), 0,98 (3H, *d*, $J=7,6$ Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, δ , CDCl₃): 208,7; 177,3; 93,1; 71,1; 47,6; 45,1; 33,7; 32,9; 29,4; 27,0; 25,7; 23,4; 17,2; 15,9.

HRMS (EI): m/z calculado para C₁₄H₂₂O₄ [M]⁺ 254,15181; encontrado 254,15183.



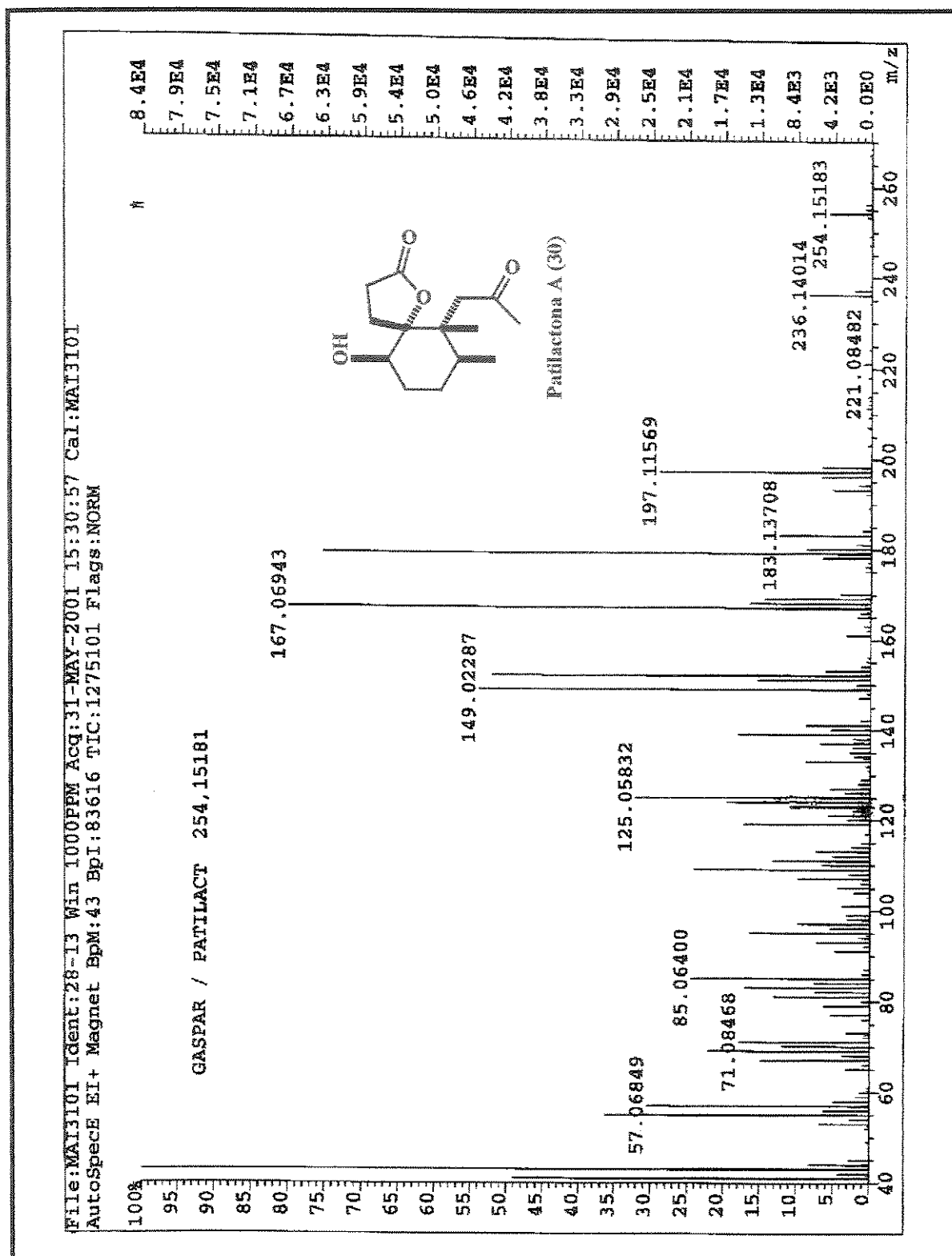
Date: Thu Apr 26 17:09:24 2001

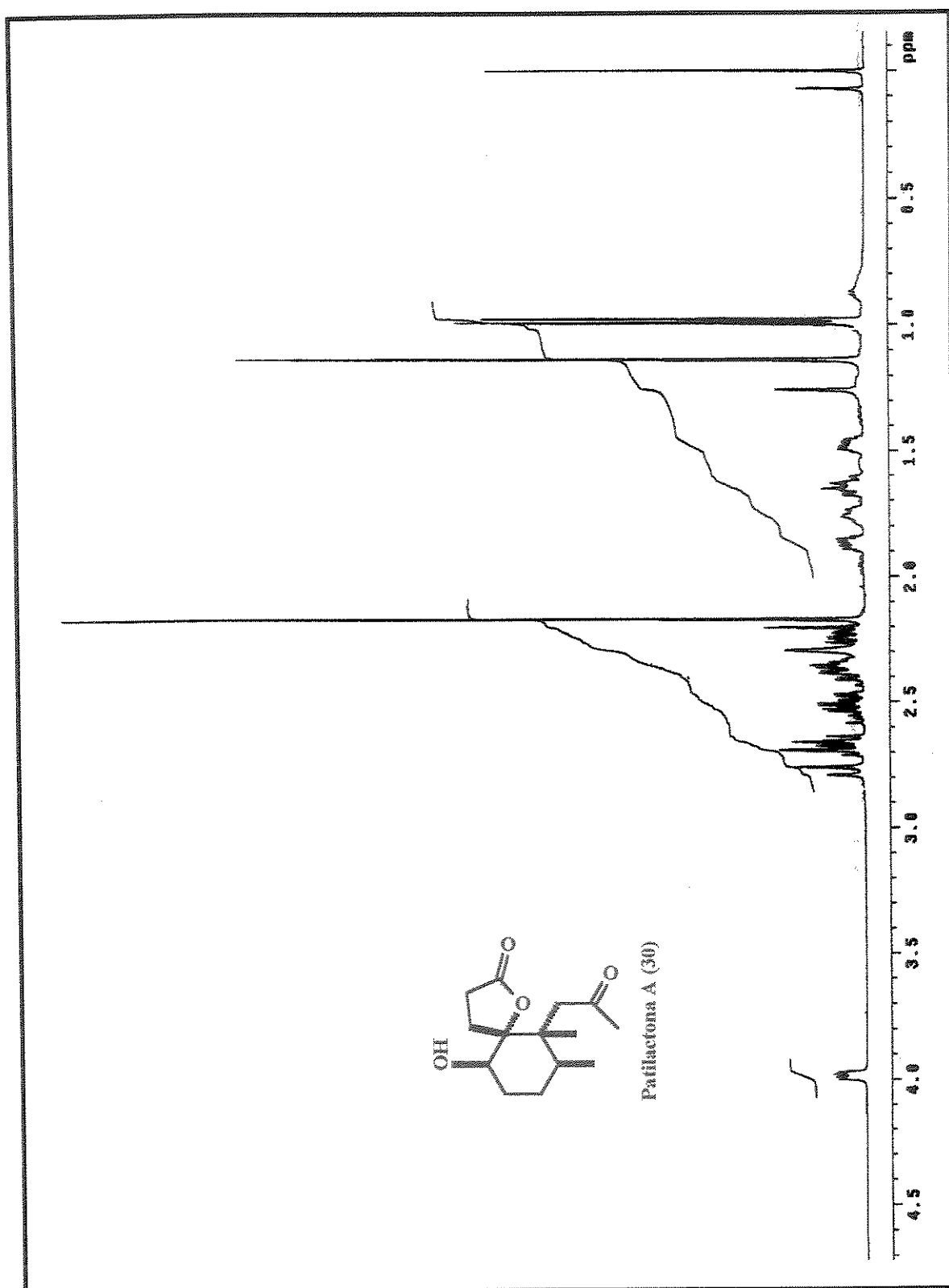
Date: Thu Apr 26 17:08:51 2001

Scans: 32

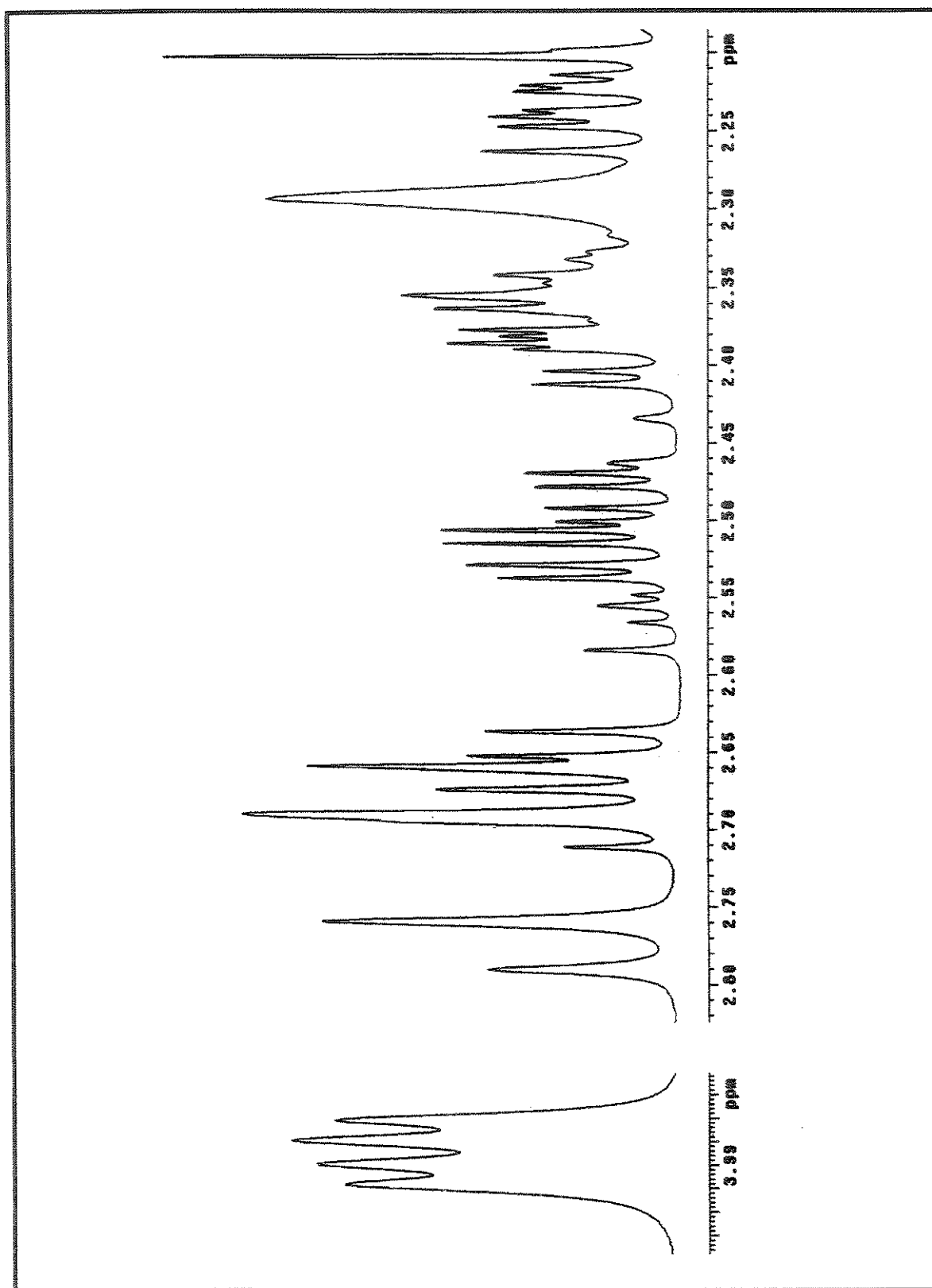
Resolution: 4,000

Espectro de IV da (±)-Patilactona A 30.

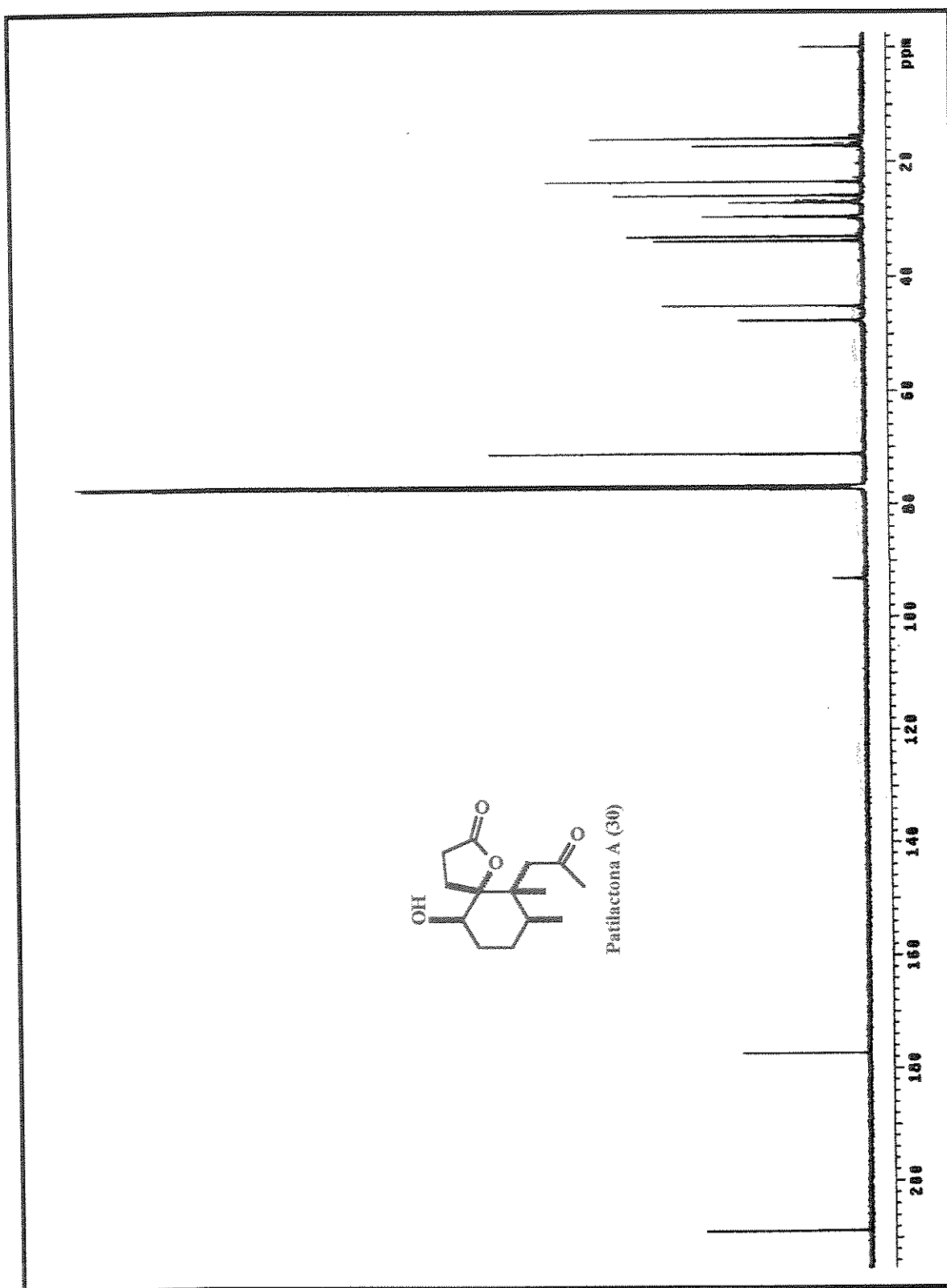
Espectro de massas da ($\pm$)-Patilactona (30).



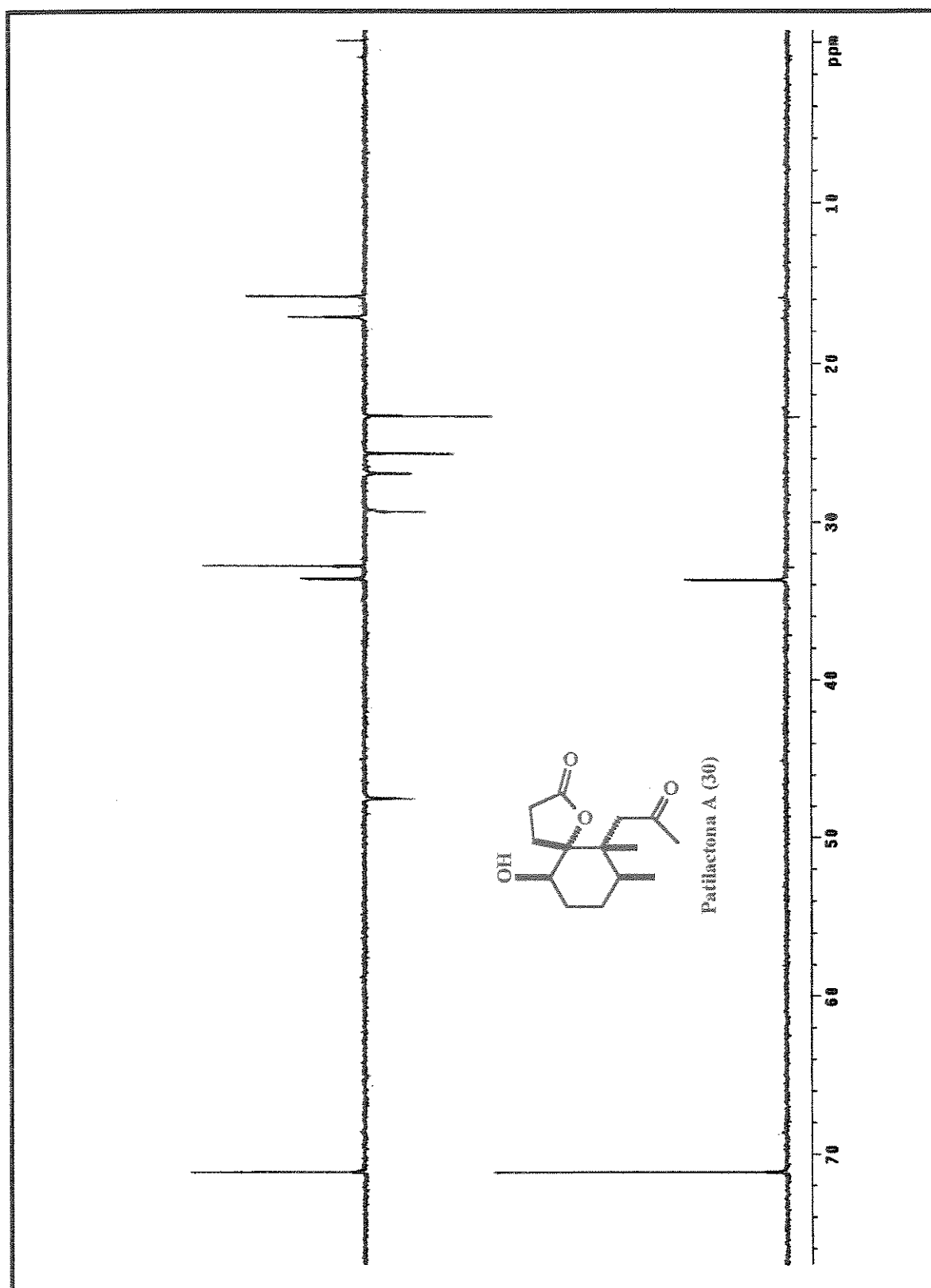
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (±)-Patilactona A 30.



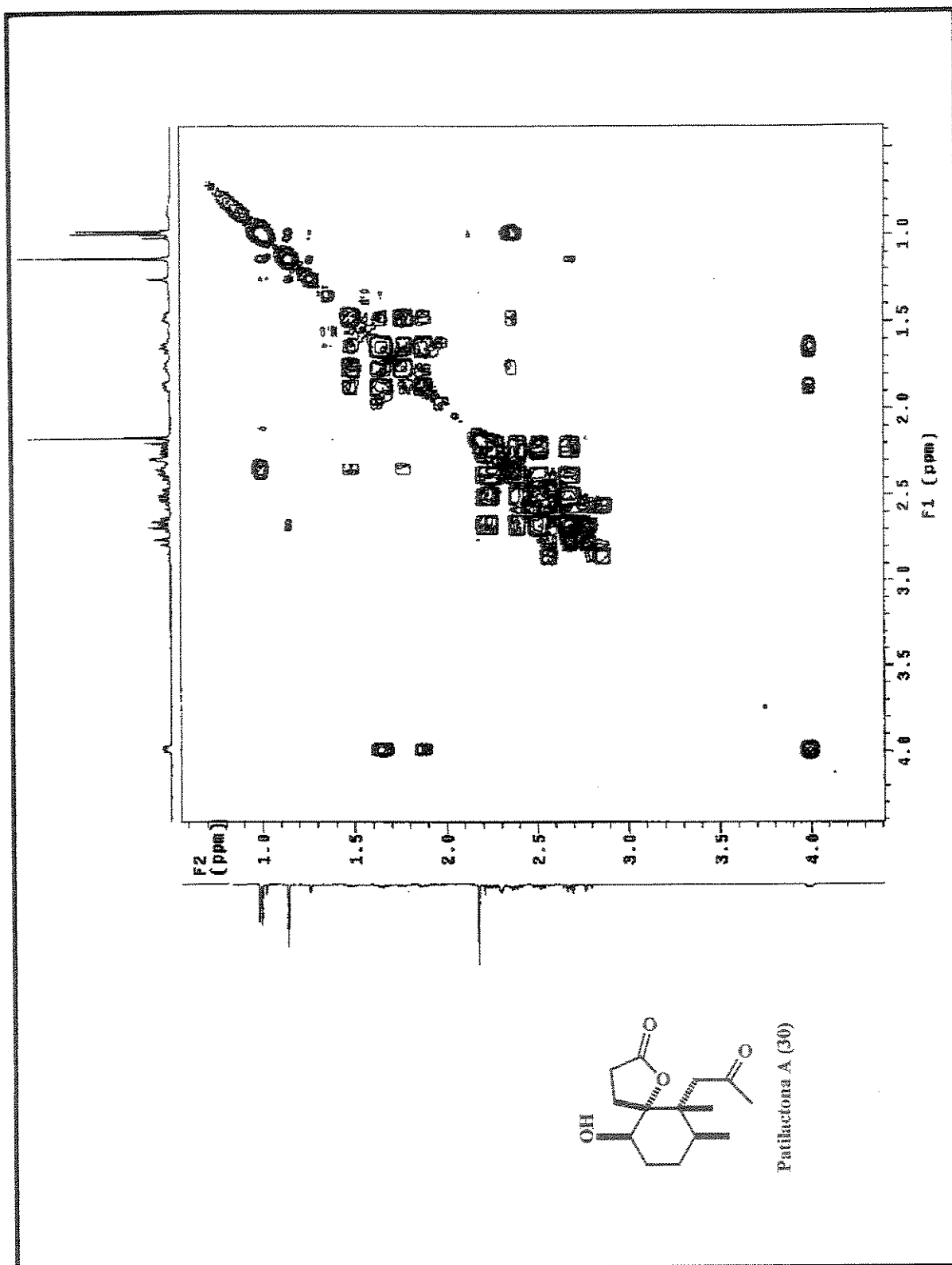
Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da (±)-Patilactona A 30.



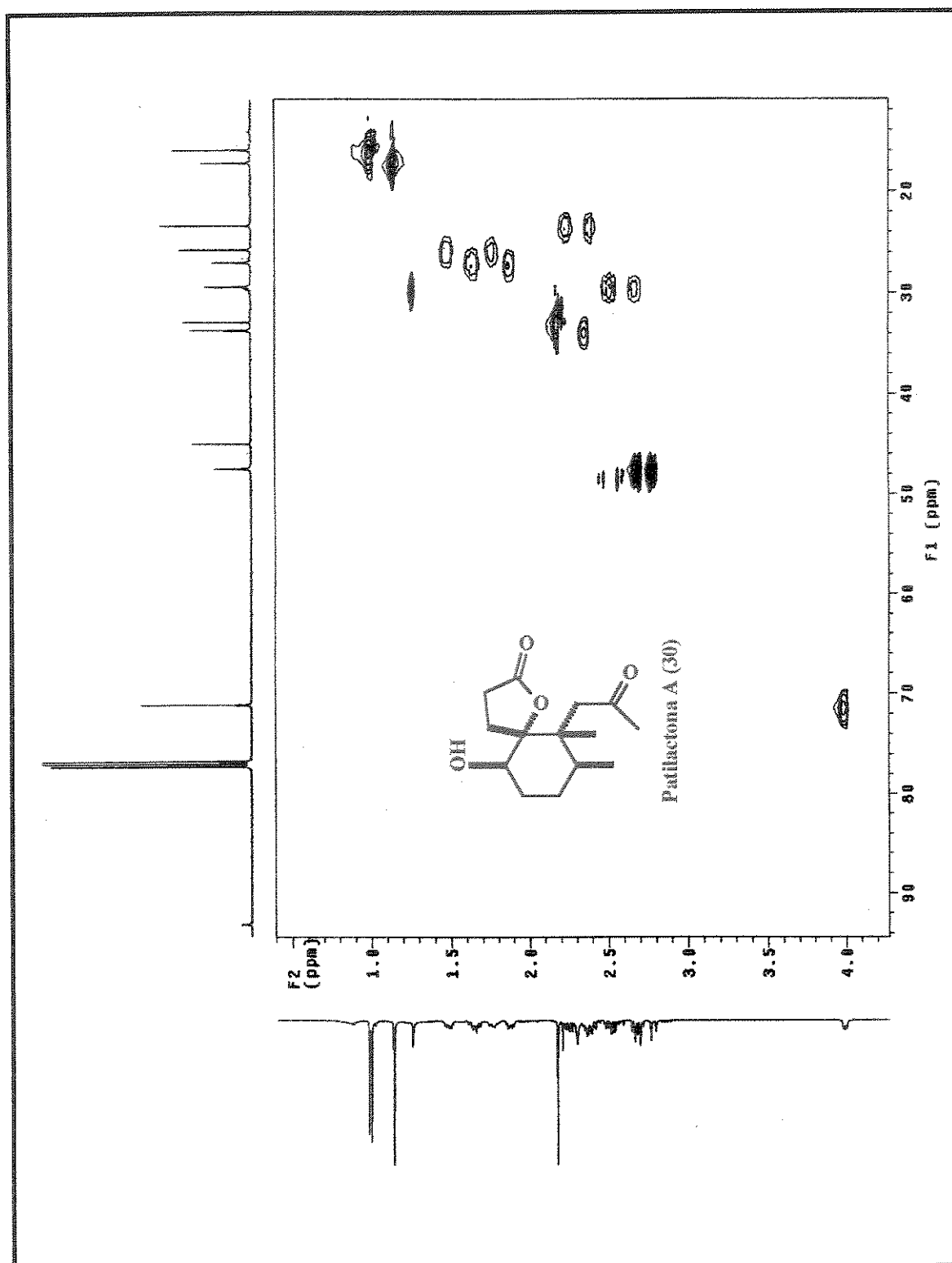
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Patilactona A 30.



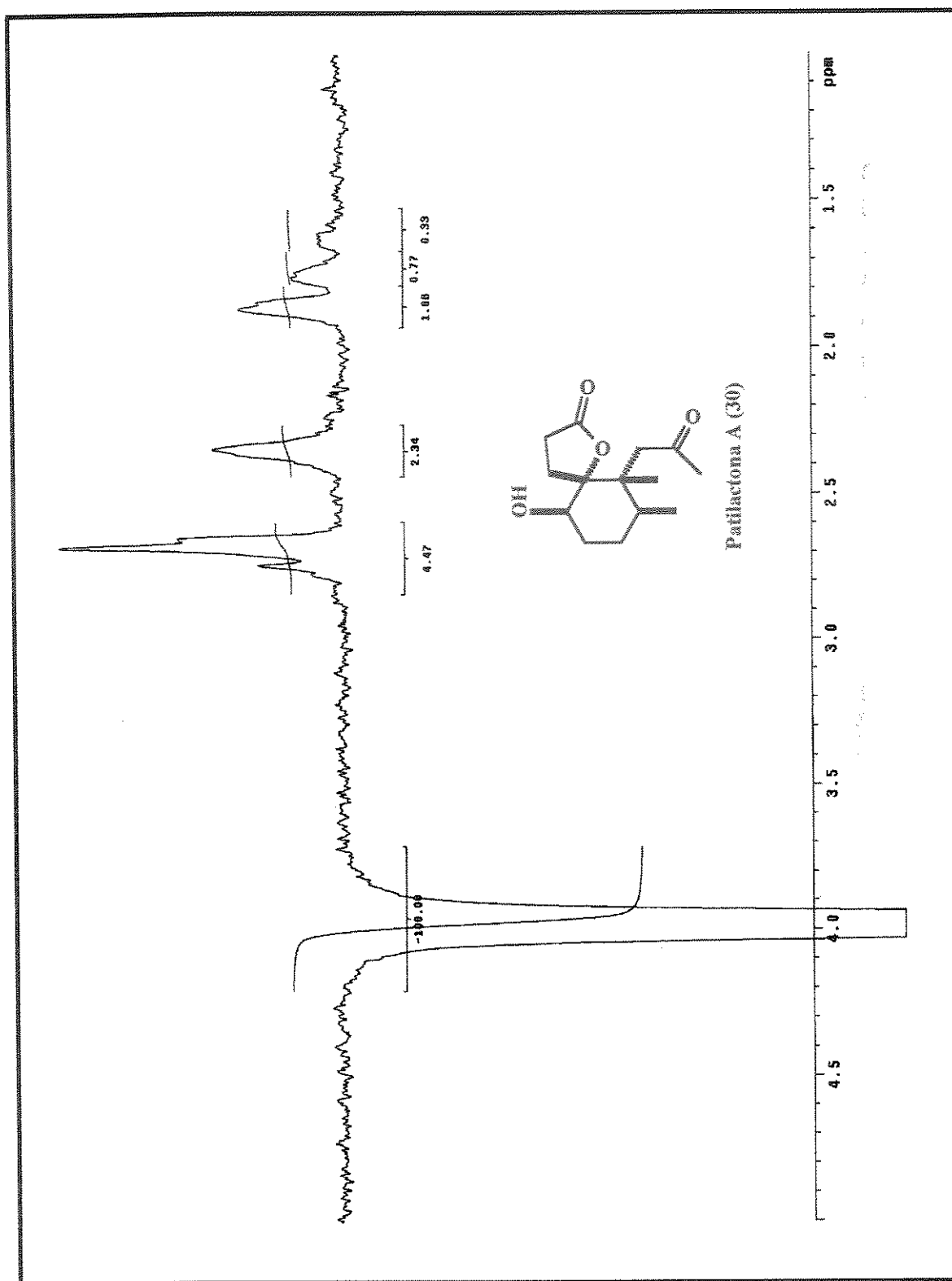
DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl₃) da (±)-Patilactona A 30.



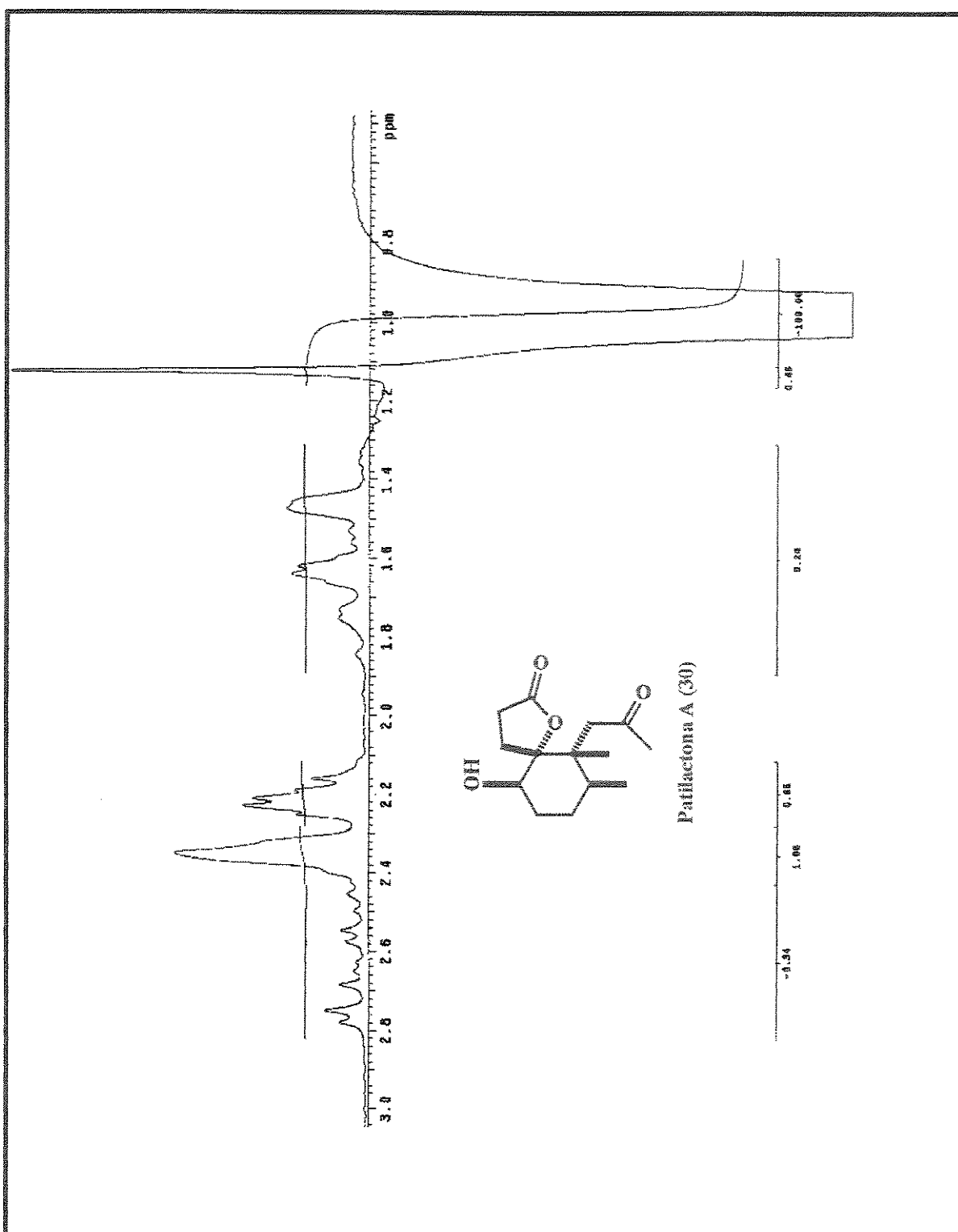
Correlação homonuclear ^1H x ^1H (500 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Patilactona A (30).



Correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (500 x 125 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Patilactona A
30.

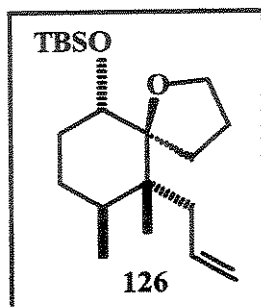


Espectro de RMN ^1H (NOE diferencial) (500 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Patilactona A
30.



Espectro de RMN ^1H (NOE diferencial) (500 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-Patilactona A (30).

Preparação do ($\pm$)-10-alil-9,10-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-6-*terc*-butildimetilsililoxieter (126)



Seguindo o mesmo procedimento descrito para a obtenção do álcool sililado 123 foi obtido o álcool protegido epimérico 126 (71 mg, 94%), como um óleo transparente.

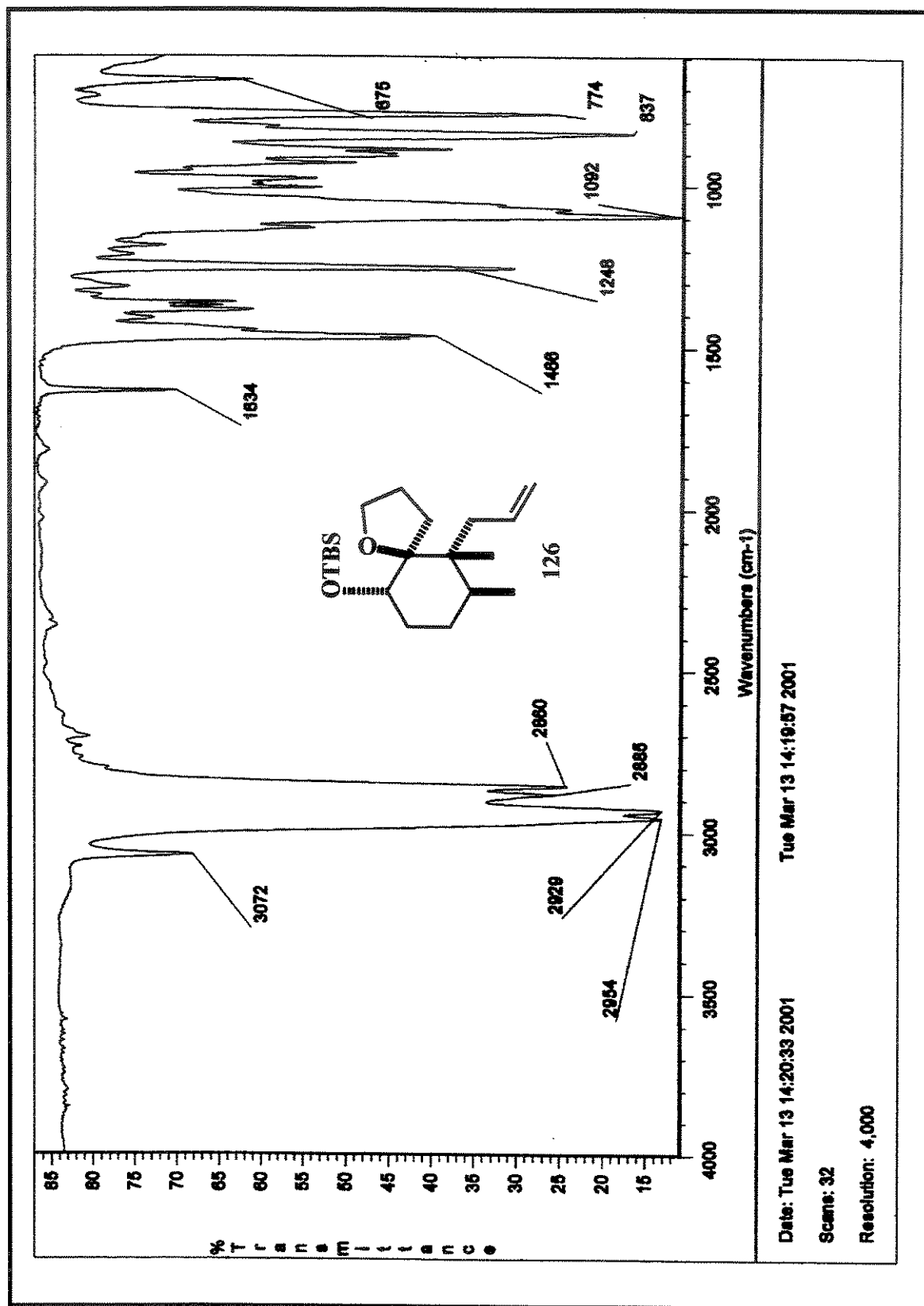
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 3072, 2954, 2929, 2885, 2860, 1634, 1466, 1248, 1092, 837, 675.

RMN ^1H (500 MHz, δ , CDCl_3): 6,03-5,94 (1H, *m*), 4,96-4,88 (2H, *m*), 3,86-3,82 (3H, *m*), 2,24-2,21 (1H, *om*), 2,08-2,03 (2H, *m*), 1,92-1,86 (1H, *m*), 1,84-1,69 (3H, *m*), 1,5-1,26 (4H, *m*), 0,9 (3H, *s*), 0,88 (9H, *s*), 0,85 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz), 0,06 (6H, *s*).

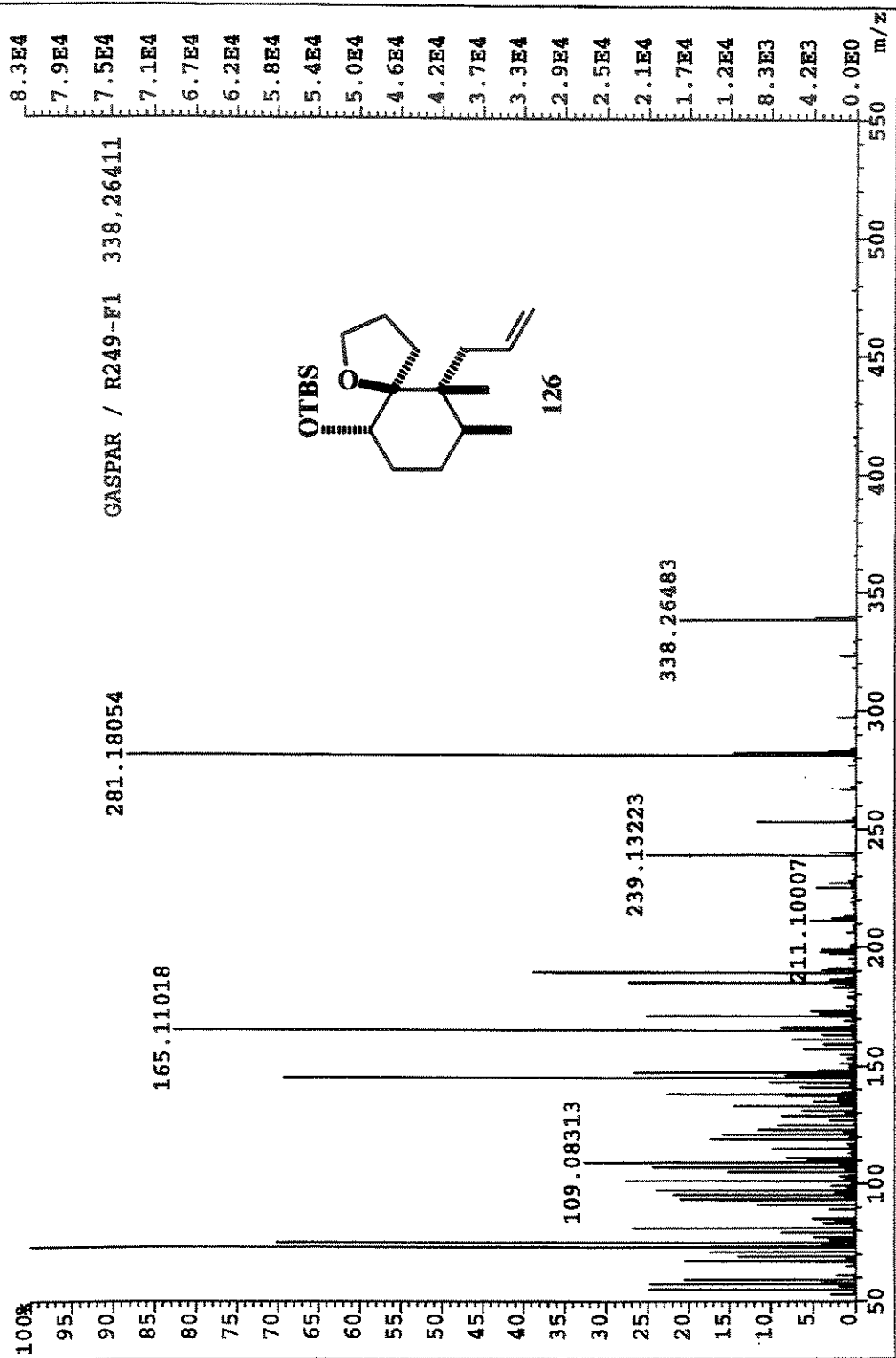
RMN ^{13}C (125 MHz, δ , CDCl_3): 137,8; 114,2; 91,4; 74; 69; 44,7; 41,3; 37,6; 29,5; 28,7; 26,9; 25,9; 25,7; 18; 16,1; 14,1; -4,6.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 338,26411; encontrado 338,26483.

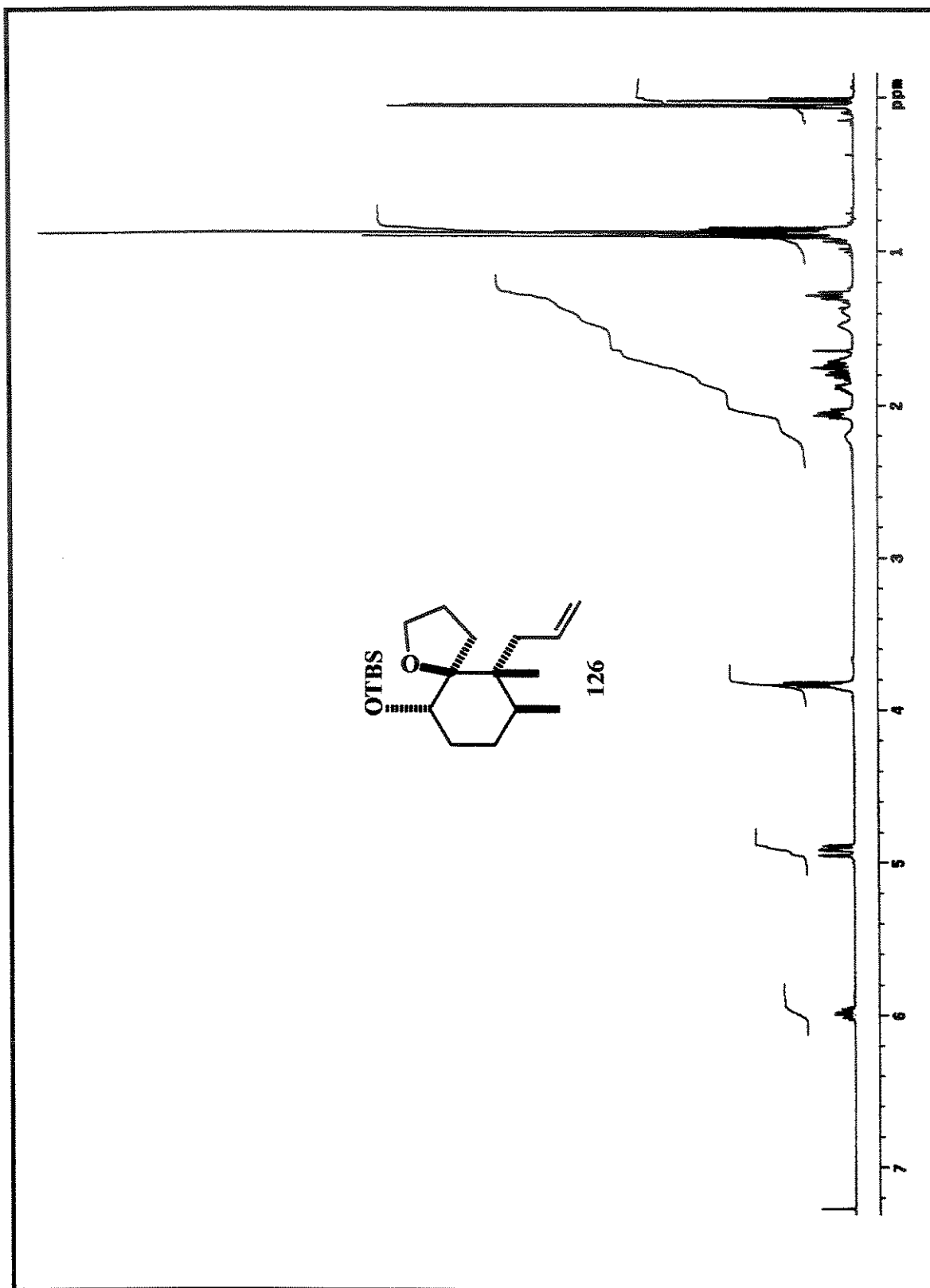


Espectro de IV de 126.

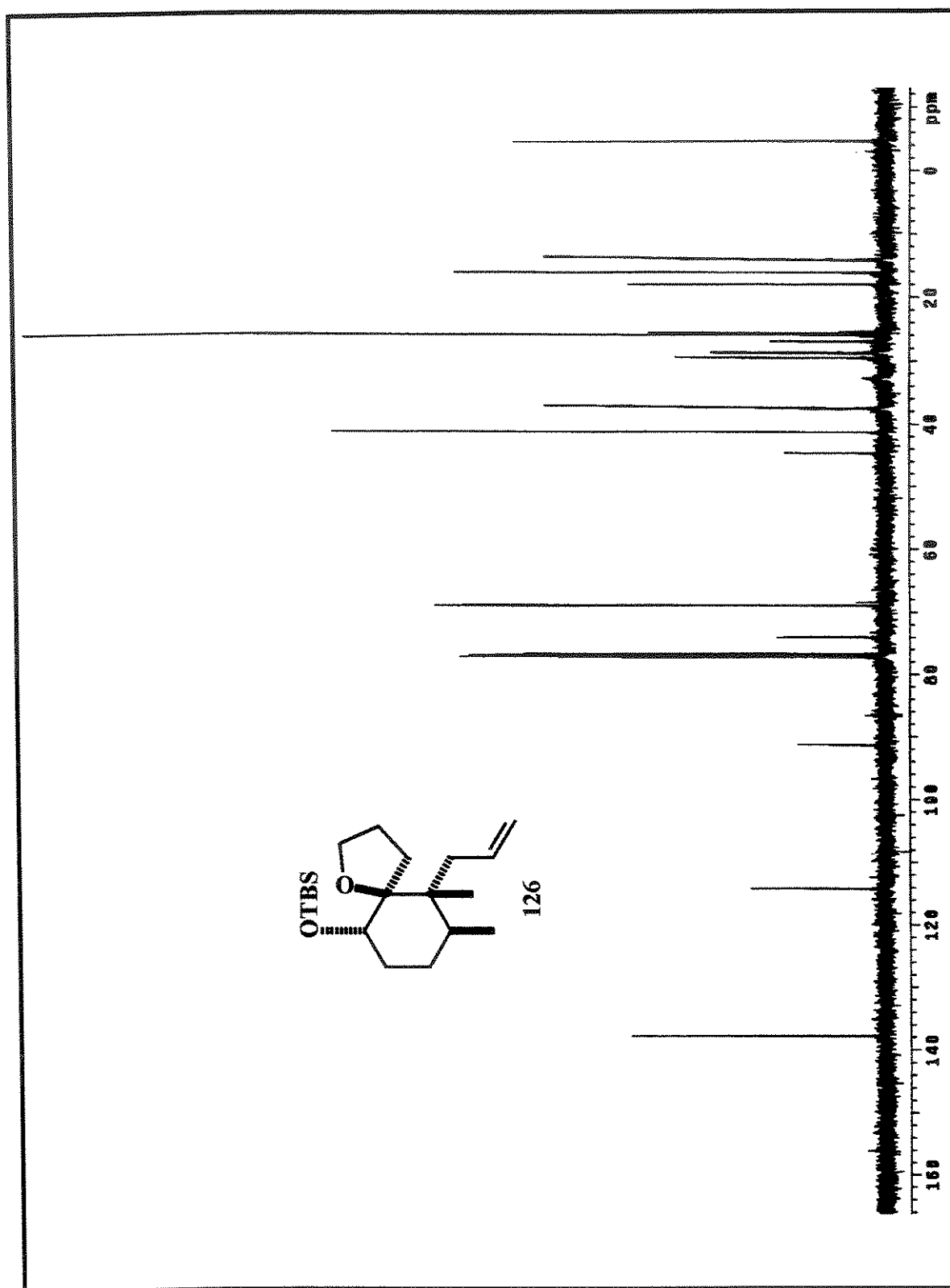
File:MARI5-01B Ident:222 Acq:15-MAR-2001 12:11:01 +31:02 Cal:MARI5-01B
AutoSpec EI+ Magnet BpI:83272 TIC:1491950 Flags:HALL



Espectro de massas de 126.

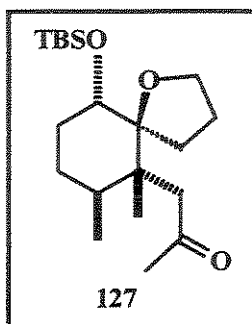


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **126**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 126.

Preparação da 1-[10-*tert*-butildimetilsililoxieter-6,7-dimetil-1-oxaspiro[4.5]dec-6-il]acetona (127)



Seguindo o mesmo procedimento descrito para a obtenção da metilcetona 124 foi obtida a metilcetona epimérica 127 (32 mg, 50%), como um óleo transparente.

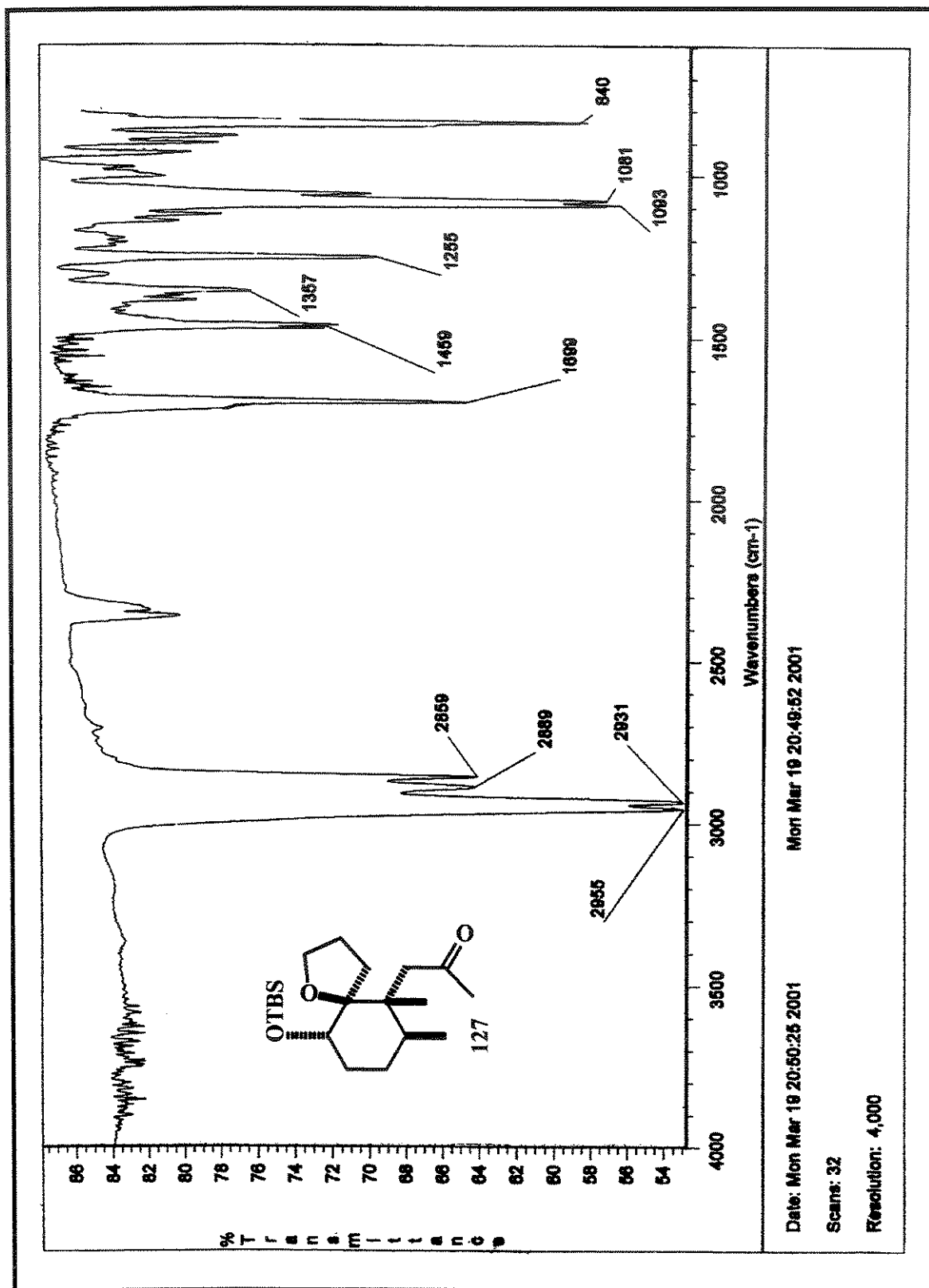
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2955, 2931, 2889, 2859, 1699 (C=O), 1459, 1357, 1255, 1093, 1081, 840.

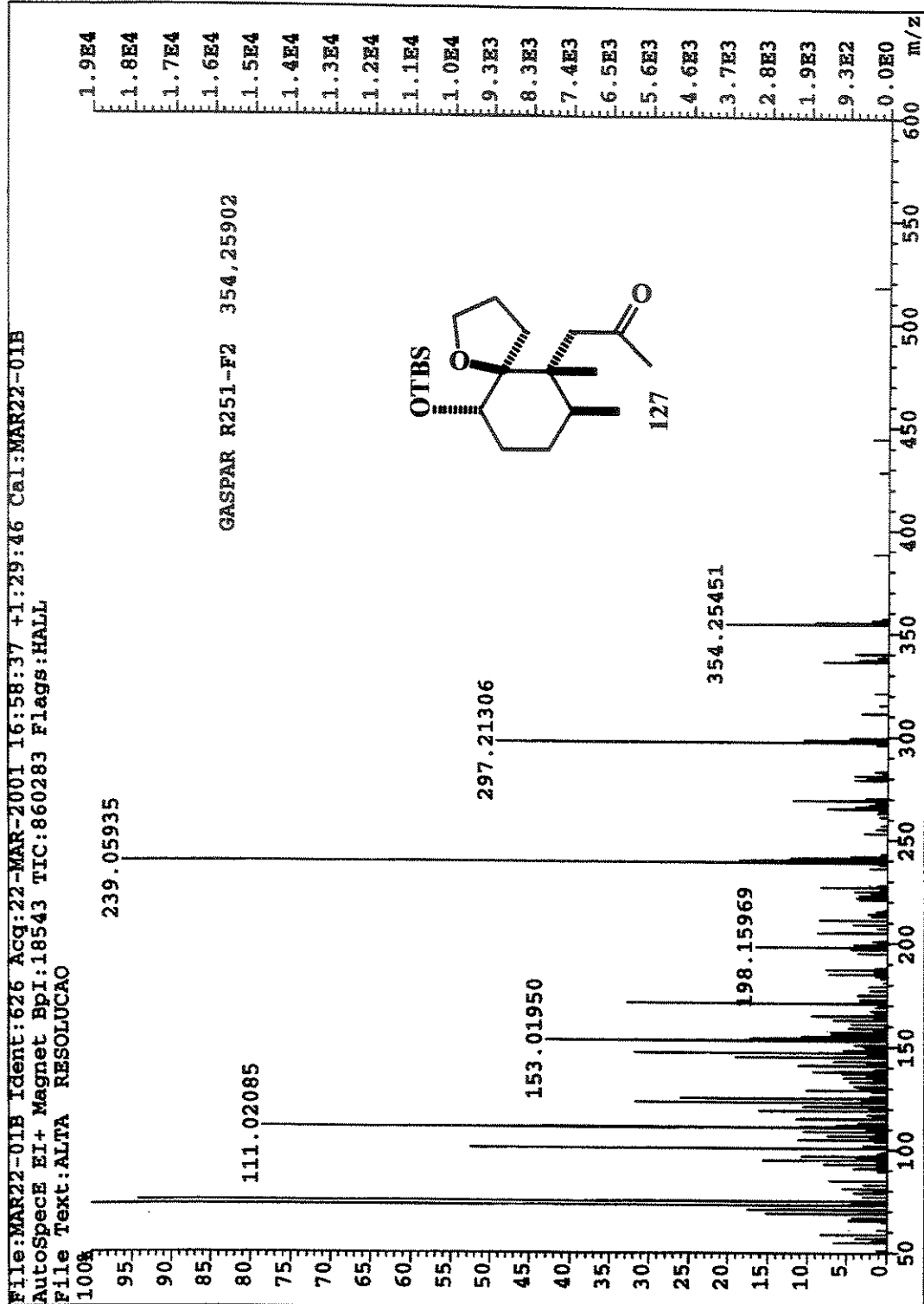
RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 3,86-3,79 (2H, *m*), 3,63-3,56 (1H, *m*), 2,5-2,25 (2H, *m*), 2,18 (3H, *s*), 2,13-1,6 (5H, *m*), 1,39-1,26 (4H, *m*), 1,19 (3H, *s*), 0,88 (9H, *s*), 0,82 (3H, *d*, $J=6,6$ Hz), 0,06 (6H, *s*).

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 208,7; 91,3; 74,2; 69,0; 52,8; 47,5; 38,4; 31,6; 29,8; 28,2; 26,6; 26; 25,5; 18,1; 16,1; 15,7; -4,4.

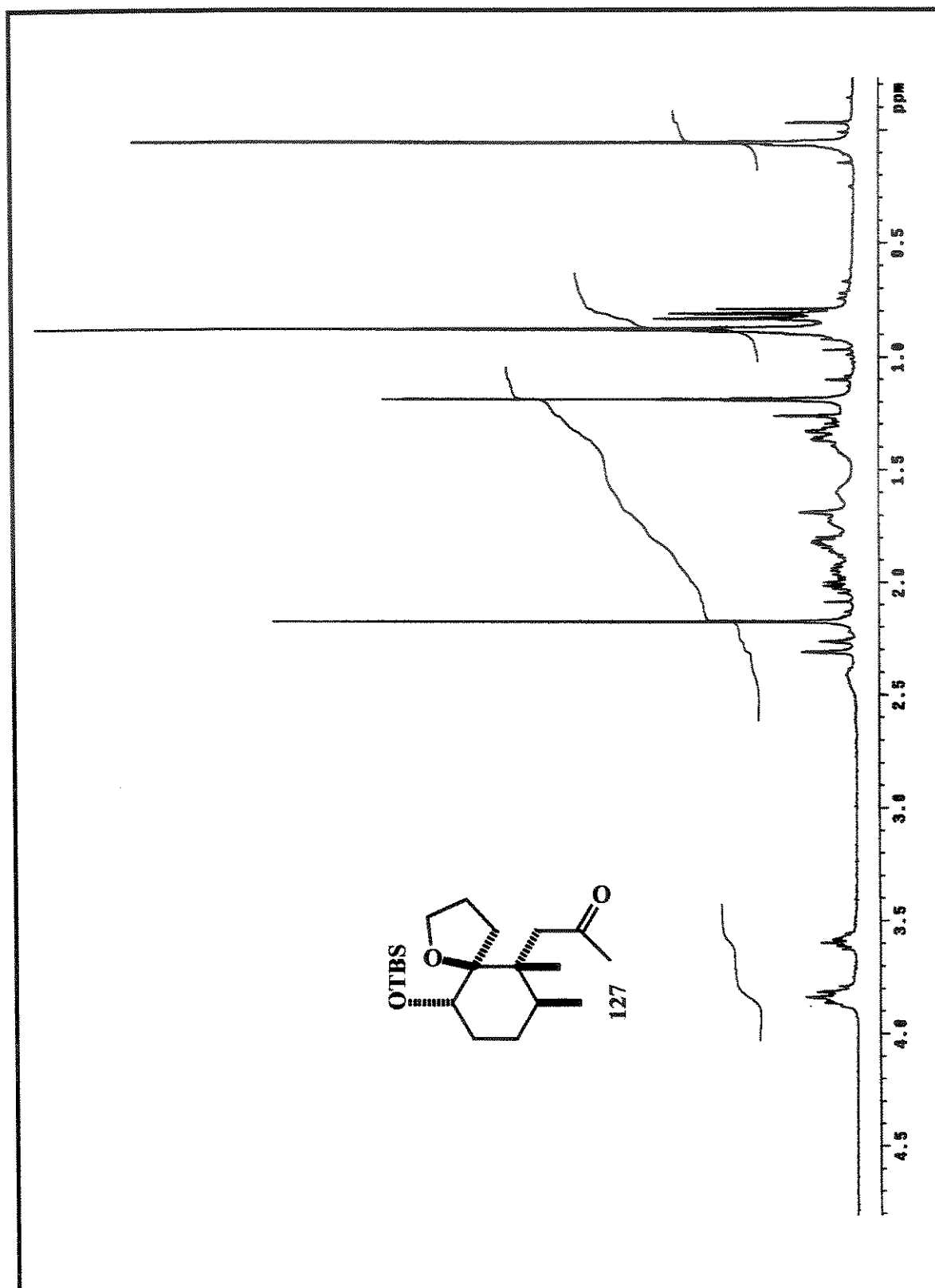
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 354,25902; encontrado 354,25451.



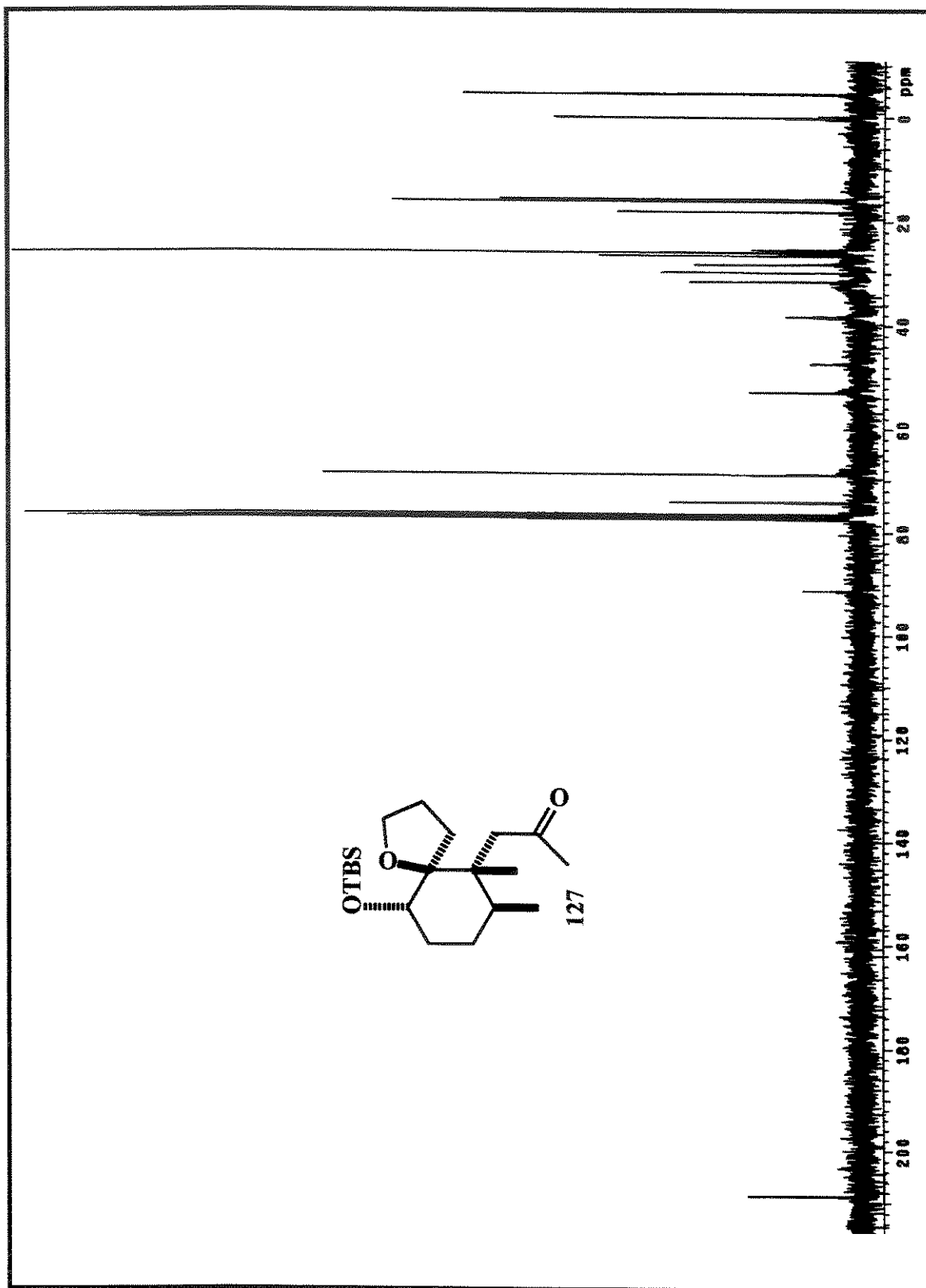
Espectro de IV de 127.



Espectro de massas de 127.

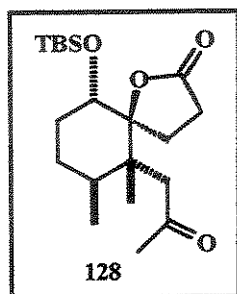


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **127**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 127.

Preparação da (±)-10-*tert*-butildimetilsililoxieter-6,7-dimetil-6-(2-oxopropil)-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (128)



Seguindo o mesmo procedimento descrito para a obtenção da espirolactona 125 foi obtida, após sua purificação a espirolactona 128 como um óleo amarelo claro (26 mg, 84%).

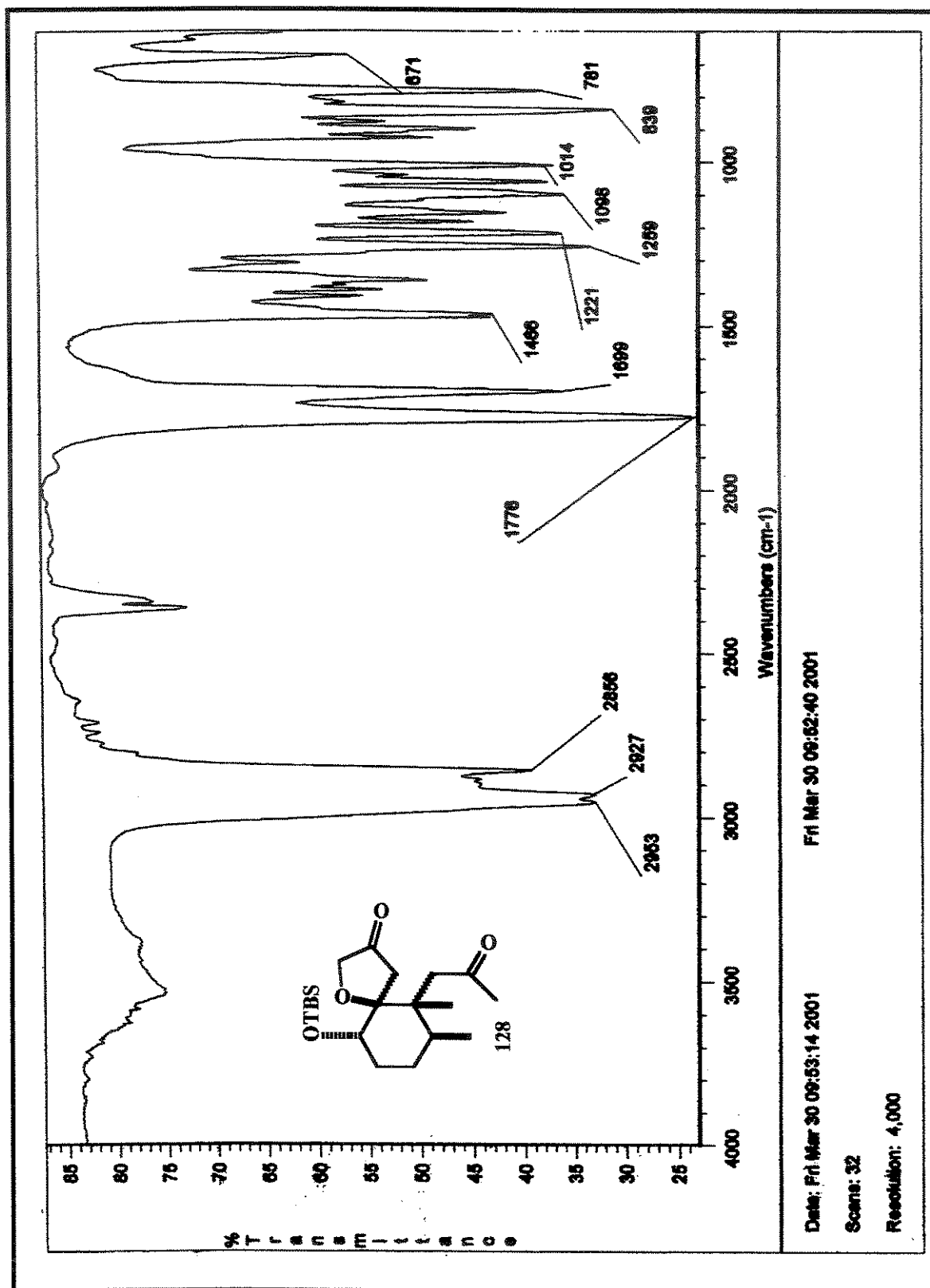
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2953, 2927, 2856, 1776 (O-C=O), 1699 (C=O), 1466, 1259, 1221, 1098, 1014, 839, 781, 671.

RMN ^1H (500 MHz, δ , CDCl_3): 3,94 (1H, *dd*, $J=10$ e 5 Hz), 2,57- 2,35 (4H, *m*), 2,23 (3H, *s*), 1,83-1,78 (2H, *m*), 1,58-1,52 (1H, *m*), 1,50-1,25 (4H, *m*), 1,3 (3H, *s*), 0,85 (9H, *s*), 0,84 (3H, *d*, $J=6$ Hz), 0,05 (3H, *s*), 0,03 (3H, *s*).

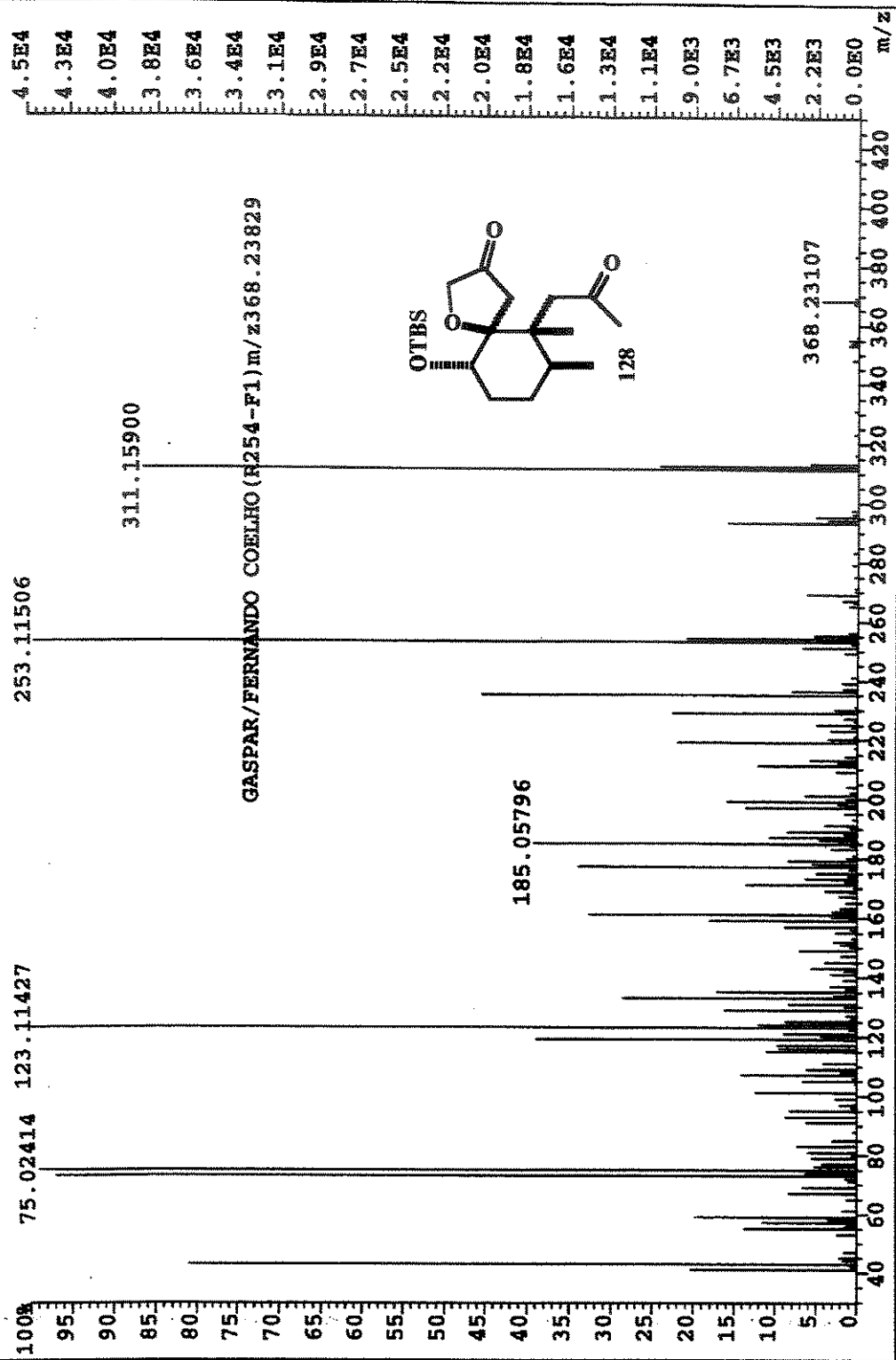
RMN ^{13}C (125 MHz, δ , CDCl_3): 209,8; 177,2; 93,0; 72,2; 53,5; 46,6; 37,5; 31,8; 31,3; 30,4; 27,8; 25,8; 21,8; 17,9; 15,7; 15,3; -4,9.

HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 368,23829; encontrado 368,23107.

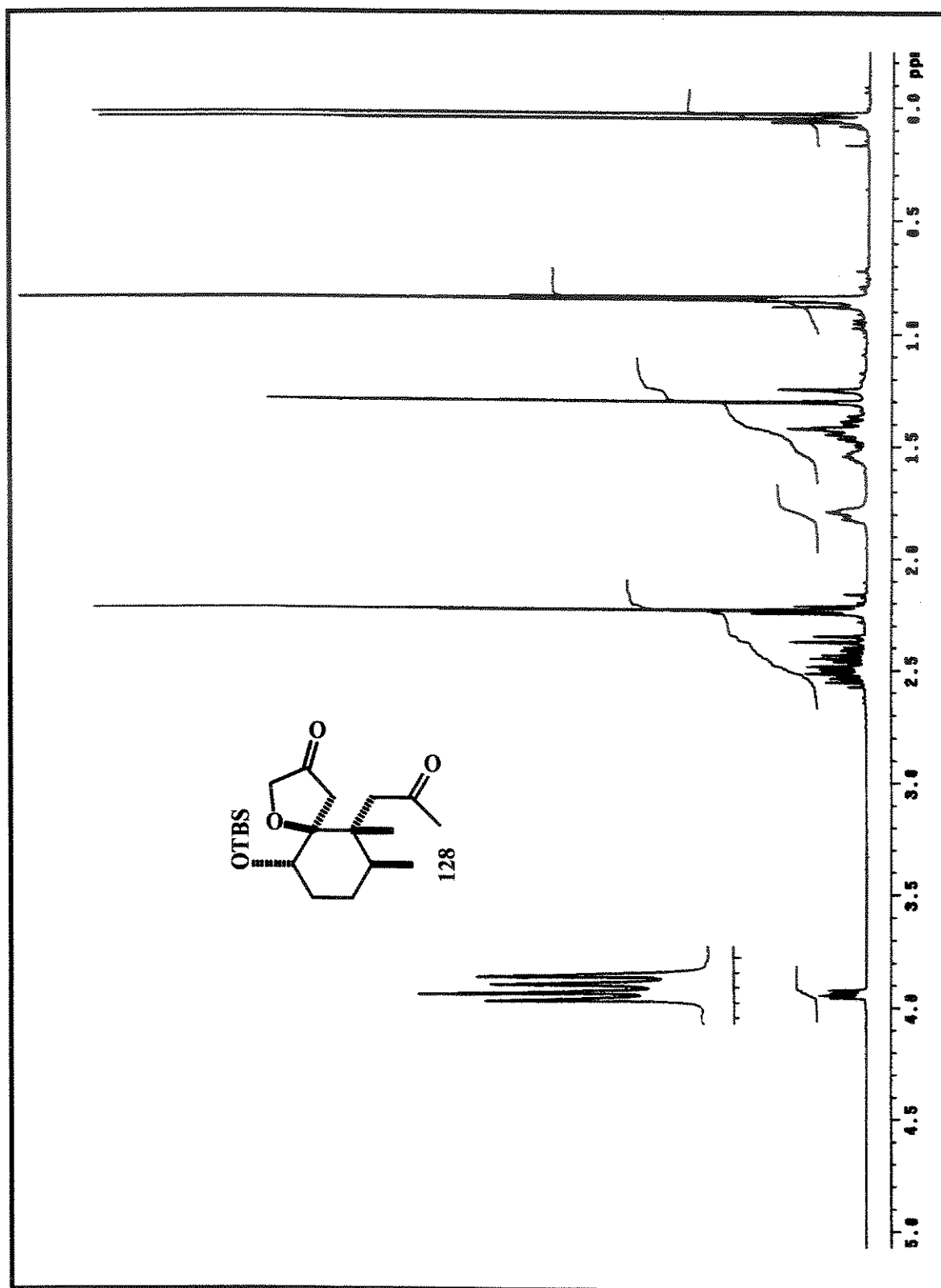


Espectro de IV de 128.

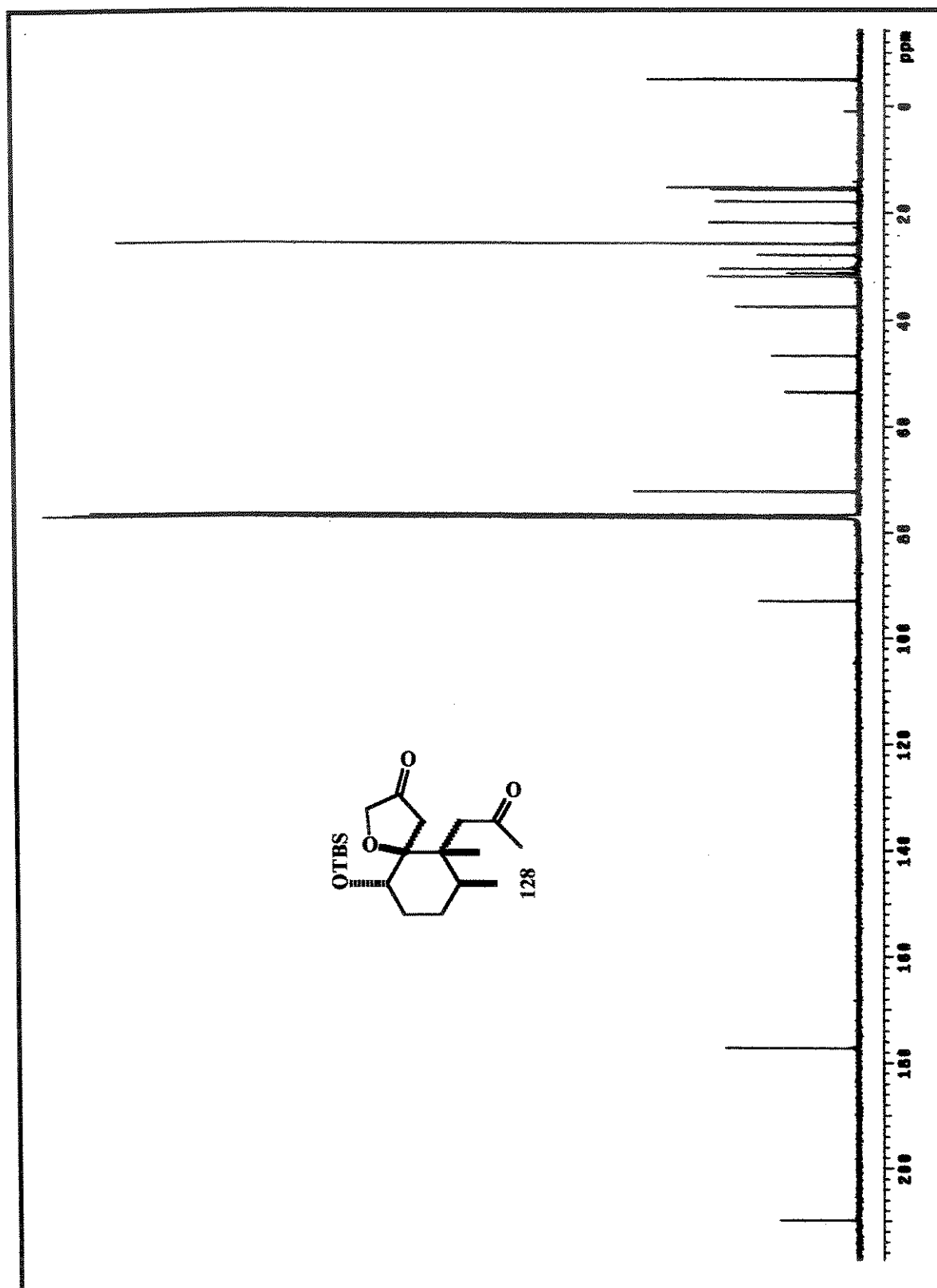
File: ABR900 Ident: 31 Acq: 9-APR-2001 14:13:33 +4:56 Cal: ABR900
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 44847 TIC: 754746 Flags: HALL



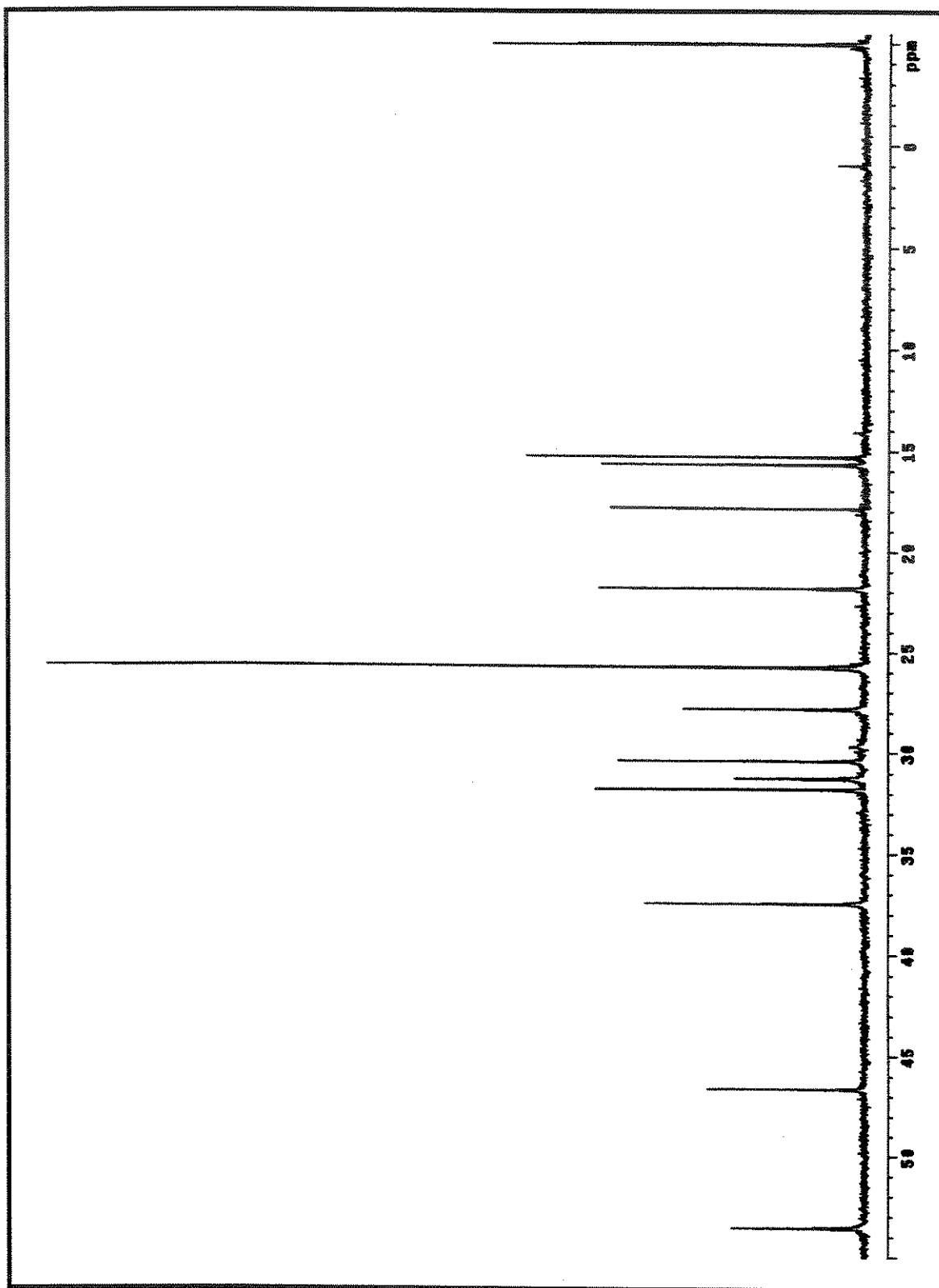
Espectro de massas de 128.



Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **128**.

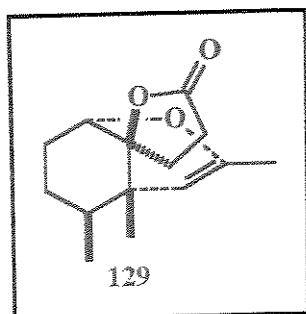


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 128.



Expansão do espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 128.

Produto de ciclização intramolecular 129, a partir de 128



Esta molécula foi obtida seguindo o mesmo procedimento descrito para a Patilactona A (30). A análise dos espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, levou a propor uma estrutura, como o produto de ciclização intramolecular do substrato 128, compatível com o esqueleto de 129.

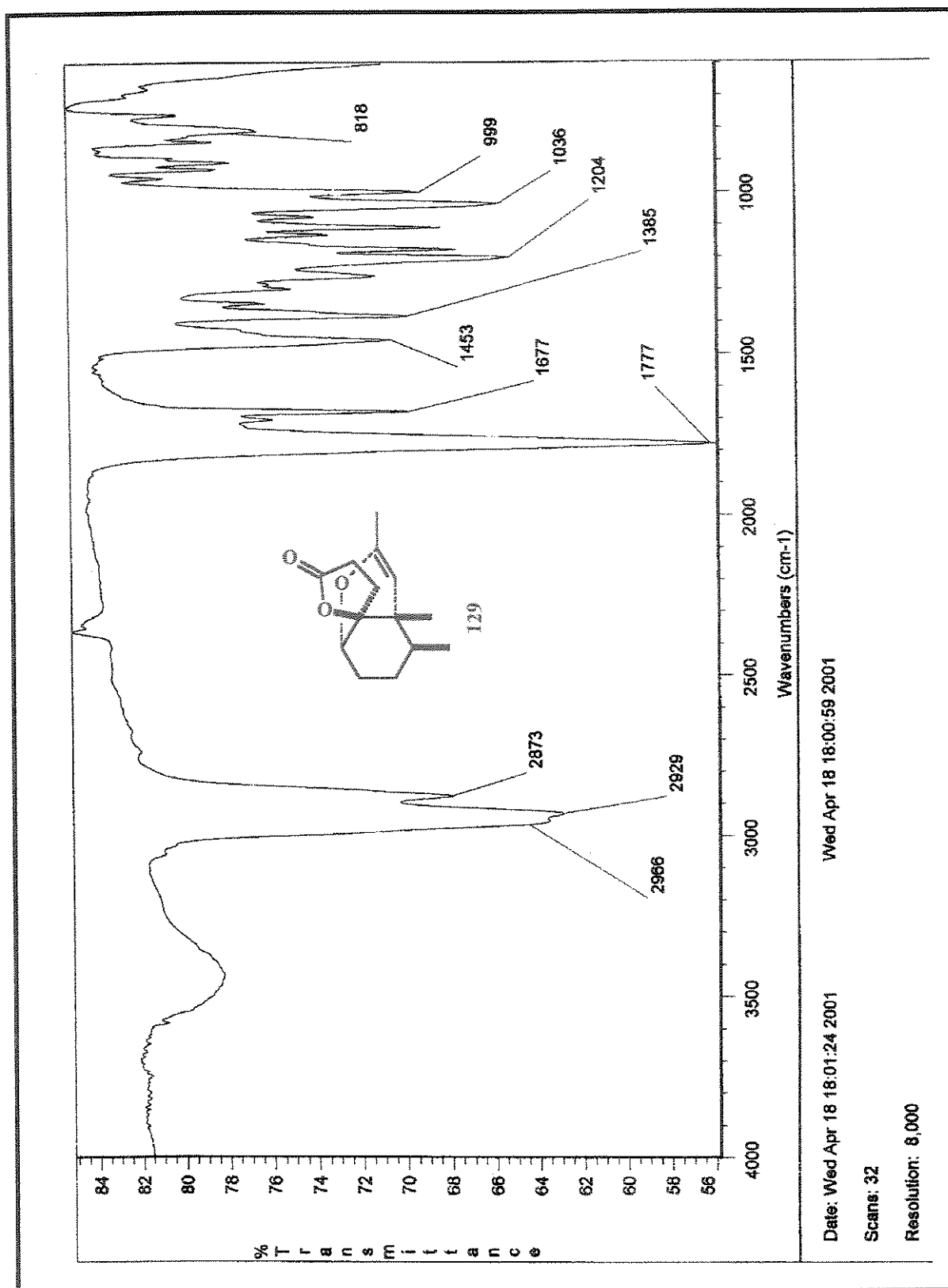
Dados espectrais:

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2966, 2929, 2873, 1777 (O-C=O), 1677, 1453, 1385, 1204, 1036, 999, 818.

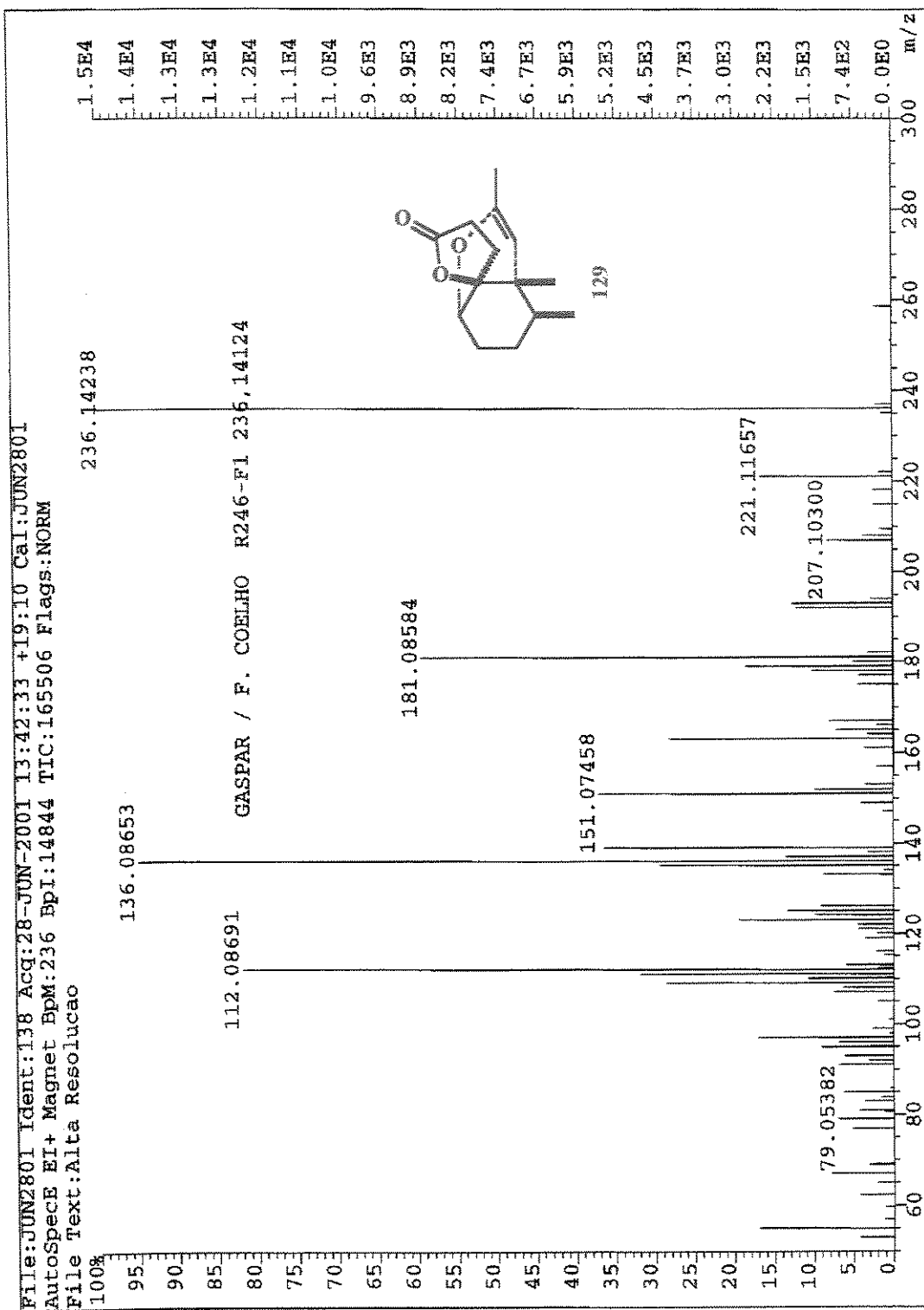
RMN ^1H (500 MHz, δ , CDCl_3): 4,12 (1H, *sl*), 3,89 (1H, *t*, $J=2,6$ Hz), 2,56-2,49 (2H, *m*), 2,32-2,22 (1H, *m*), 2,18-1,96 (2H, *m*), 1,75 (3H, *s*), 1,66-1,46 (2H, *m*), 1,35-1,21 (2H, *m*), 1,13 (3H, *d*, $J=7,4$ Hz), 0,98 (3H, *s*).

RMN ^{13}C (125 MHz, δ , CDCl_3): 176,7, 150,7, 103,5, 86,3, 76,3, 39,9, 38,9, 28,1, 27,6, 24,9, 24,8, 19,2, 18,7, 16,2.

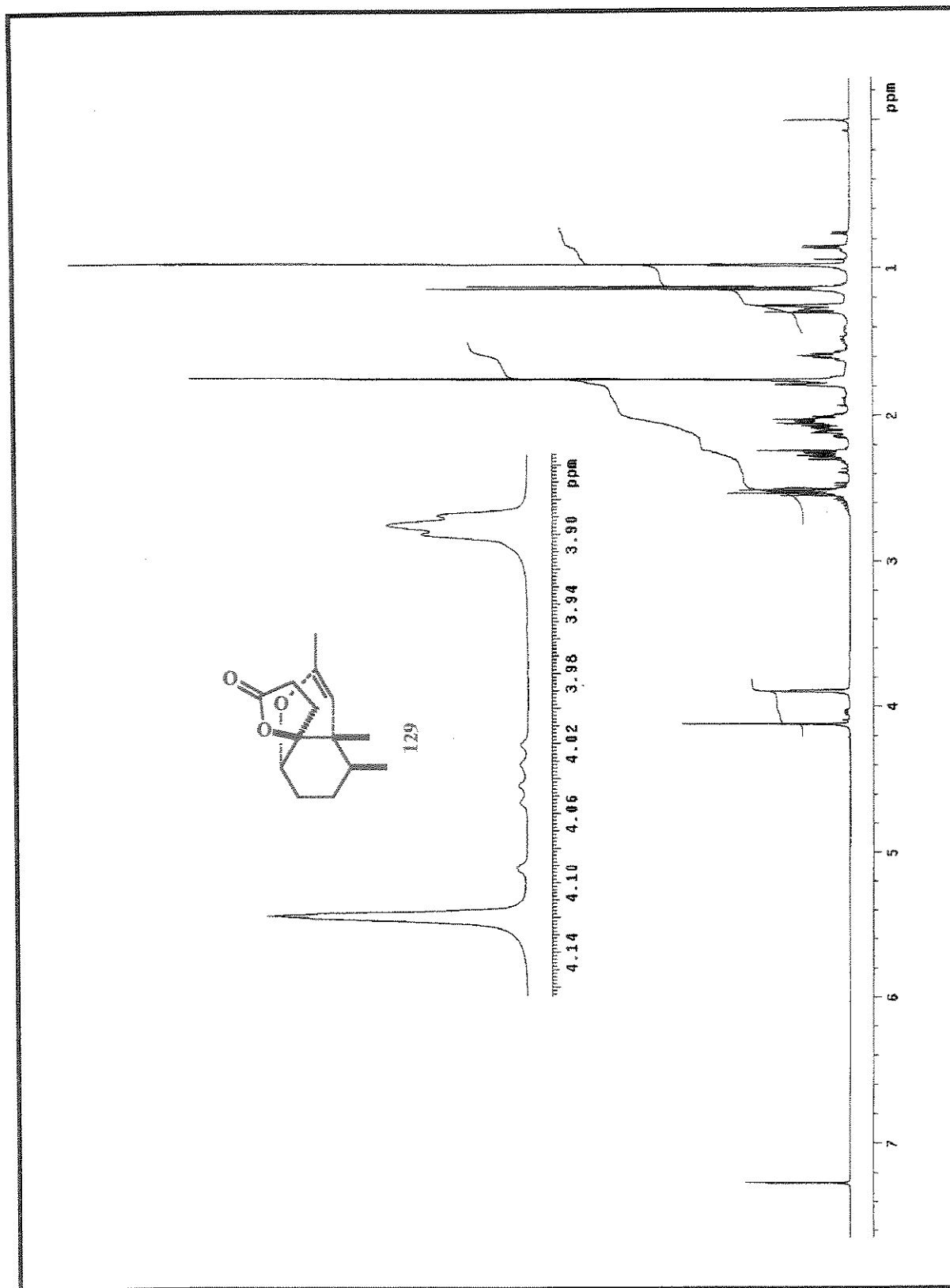
HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 236,14124; encontrado 254,14238.



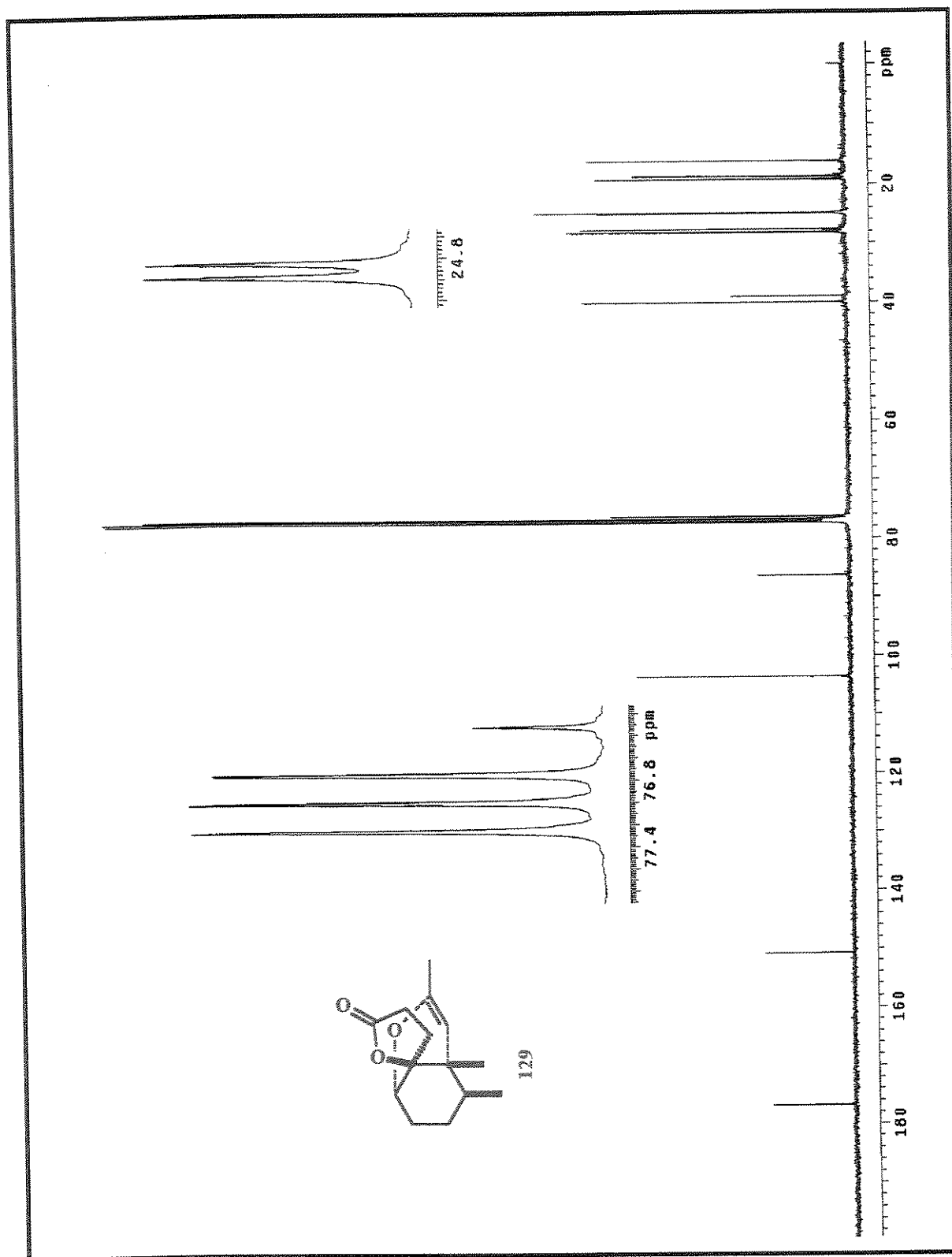
Espectro de IV de 129.



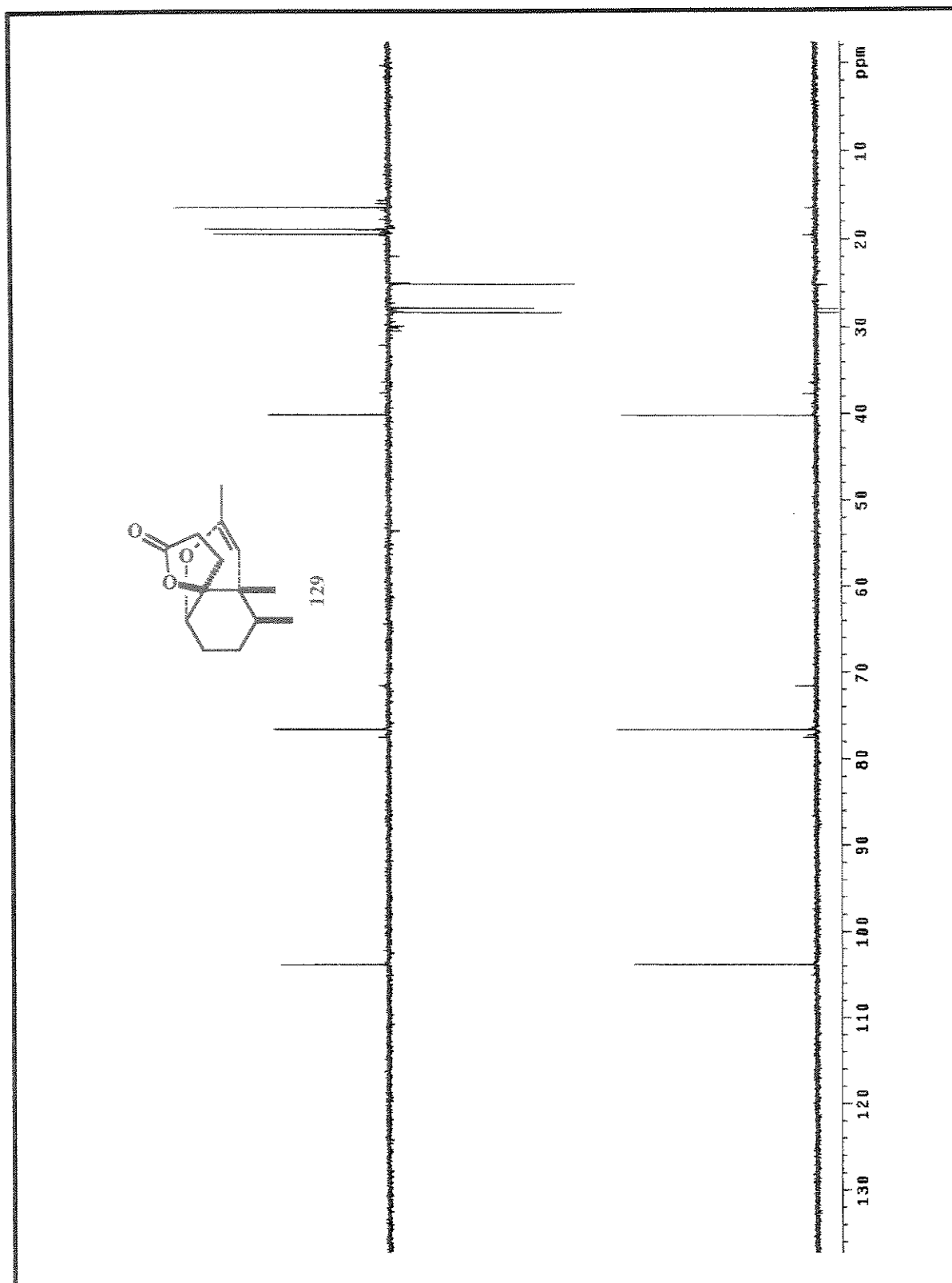
Espectro de massas de 129.



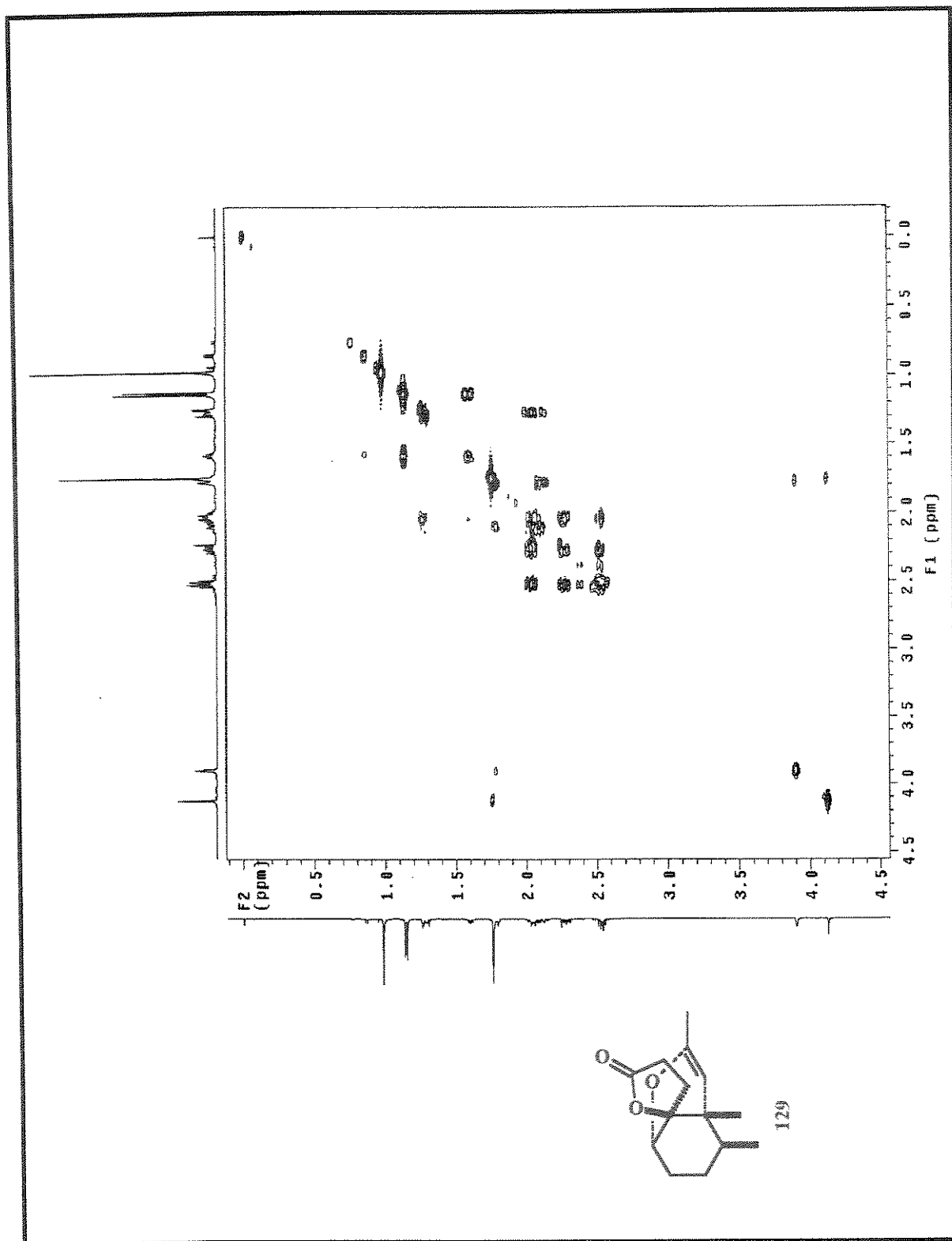
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 129.



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 129.



DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl₃) de 129.



Correlação homonuclear ^1H x ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 129.

ANEXO

Resíduos Gerados no Trabalho e Métodos de Tratamento Utilizados:

1- Solventes

De maneira geral, os solventes (hexano, acetato de etila, clorofôrmio, diclorometano, metanol, etc.) utilizados nos processos de purificação por coluna ou placa preparativa foram descartados em bombonas especiais e enviados periodicamente (semanalmente) para o sistema de gerenciamento de resíduos do IQ. Esses solventes são incinerados a cada semestre.

O mesmo ocorreu com os solventes recuperados após a concentração das misturas reacionais ou das frações de coluna.

2- Sílica

A sílica gel utilizada na cromatografia foi seca na coluna, através da passagem de uma corrente de ar comprimido. O resíduo de solvente obtido foi combinado com o resíduo de solvente das outras operações.

A sílica foi separada de acordo com a granulometria (sílica “flash” e sílica normal) e acondicionada para tratamento futuro.

A sílica “flash” foi lavada com metanol e em seguida tratada com solução de H_2O_2 de maneira a recuperá-la.

O metanol utilizado nessa operação foi descartado com os demais solventes do laboratório.

3- Os resíduos de cobre (obtidos na reação de adição de organocupratos) foram descartados na pia, após acerto do pH (básico para neutro).

4- Os resíduos aquosos contendo HMPA foram separados para descarte, após terem sido tratados com solução diluída de HCl.

5- Os resíduos obtidos na realização dos espectros de ressonância magnética nuclear foram descartados quando necessário, em conjunto com os resíduos organoalogenados gerados no trabalho. Na maioria das vezes, a solução contida no tubo foi concentrada para se recuperar o produto.

6- Os resíduos contendo rutênio foram separados para descarte futuro misturados com a sílica.

7- Os dessecantes utilizados foram lavados com etanol, secos e descartados no lixo comum do laboratório. É importante descartar esses sólidos, livres de material orgânico (principalmente solventes organoalogenados).

8- As aminas utilizadas no trabalho foram tratadas com solução diluída de HCl e guardadas. Em alguns casos, as aminas foram descartadas misturadas com solventes em bombona dedicada.

9- A vidraria utilizada nesse trabalho foi, após o uso, rinsados com etanol comercial, que foi descartado em bombona especial. Só após essa lavagem que visa retirar os resíduos orgânicos, é que a vidraria foi lavada com água e sabão.

Article

An Approach to the Construction of the Carbon Skeleton of Marine Nor-sesquiterpenes. Total Synthesis of ($\pm$)-Dehalo-Napalilactone

Gaspar Diaz and Fernando Coelho*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas
CP 6154, 13083-970, Campinas - SP, Brazil

Nesse trabalho descrevemos uma abordagem sintética para a preparação de um esqueleto carbônico que tem dois centros quaternários vizinhos, um dos quais apresenta uma unidade espiro γ -butirolactona. Esse arranjo molecular é encontrado em nor-sesquiterpenos isolados de corais marinhos. A estratégia sintética utilizada se baseou no uso de uma reação de adição 1,4 do dimetilcuprato de lítio sobre a 2-metilciclohexenona, seguida da intercepção do enolato intermediário com brometo de alila, para obter a *trans*-2-álil-2,3-dimetilciclohexanona com moderada diastereosseletividade. Essa última já tem incorporada em sua estrutura um dos centros quaternários do esqueleto. O segundo centro quaternário, que porta a unidade espiro γ -butirolactona, foi preparado através de uma reação de adição de um reagente organolítio, seguido da separação dos isômeros e de etapas de oxidação. Essa estratégia permitiu obter o esqueleto carbônico dos sesquiterpenos e ao mesmo tempo relatar a síntese total de um derivado nor-sesquiterpênico não natural, em 6 etapas com um rendimento global de 16%, a partir da 2-metilciclohexenona.

We disclose herein a synthetic approach for the preparation of an unusual carbon skeleton, which was found in nor-sesquiterpenes isolated from marine corals. The main structural feature of this skeleton is the presence of two contiguous quaternary centers, one of them bears a spiro γ -butyrolactone moiety. One of the quaternary centers was prepared with moderate stereoselectivity by the conjugate addition of lithium dimethylcuprate to 2-methylcyclohexenone, followed by the trapping of the intermediate enolate with allyl bromide to furnish *trans*-2-allyl-2,3-dimethylcyclohexan-2-one, as a major diastereoisomer. The preparation of the quaternary centers bearing the spiro γ -butyrolactone moiety was secured by the addition of a suitably functionalized organolithium reagent on *trans*-2-allyl-2,3-dimethylcyclohexan-2-one, followed by separation of the isomers and two oxidation steps. This strategy has permitted us to report the racemic total synthesis of a non-natural nor-sesquiterpene derivative, in 6 steps and 16% overall yield, from 2-methylcyclohexenone.

Keywords: nor-sesquiterpene, napalilactone, marine natural products, dehalo-napalilactone, pathylactone

Introduction

Chemical studies of the constituents of terrestrial organisms, particularly those of microorganisms and plants have long been carried out, and the development of this field has been remarkable due to the progress made in chemical instrumentation after World War II. Much work on the constituents of animals such as vitamins, hormones and pheromones has been reported¹.

However, the search for new compounds from the sea is a relatively recent undertaking. Early studies on the

chemistry of marine organisms were the domain of organic chemists, most of whom were concerned with the isolation, chemical characterization and phylogenetic variants of specific substances, for example, types of steroids present in diverse marine animals. A symposium held in 1960 on the biochemistry and pharmacology of compounds derived from marine organisms brought researchers together for the first time and gave cohesion and direction to this field².

The living environments of marine organisms differ from that of terrestrial organisms, for example, in the seawater the concentration of halides is very high. Due to these differences the constituents in the marine organisms differ considerably from those of the terrestrial organisms.

The presence of halides in seawater has readily allowed

* e-mail: coelho@iqm.unicamp.br

Submetido à Publicação

Total Synthesis of ($\pm$)-Pathylactone A.

Gaspar Diaz and Fernando Coelho*

Depto de Química Orgânica - IQ - UNICAMP - POBox 6154 - 13083-970 - Campinas, SP - Brazil

E-mail coelho@iqm.unicamp.br

Abstract: In this communication we describe the first total synthesis of Pathylactone A, an unusual nor-sesquiterpene isolated from the soft coral *Paralemnalia thyrsoides*. This marine nor-sesquiterpene present a rare and stereochemically complex structure. Our goal was achieved in 9 steps and a 9.5% overall yield, using 2-methylcyclohexenone as starting material.

Pathylactone [1, (7S, 5R, 6R, 10R)-10-hydroxy-6,7-dimethyl-6(2-methylallyl)-1-oxaspiro[4,5]decan-2-one] is an unusual and densely substituted nor-sesquiterpene isolated by Su et al.¹, in 1993, in South China Sea from soft coral *Paralemnalia thyrsoides*.

One year before, Scheuer et al.² have reported the isolation and chemical characterization of Napalilactone (2), the first example of this class of nor-sesquiterpene, from the soft coral *Lemnalia africana*.

The biological activity of these spirolactone nor-sesquiterpenes remains unknown, but their unusual and stereochemically complex structures make challenging synthetic targets.

¹ Su, J.-Y.; Zhong, Y.-L.; Zeng, L.-M. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 288-291.

² Carney, J.R.; Pham, A. T.; Yoshida, W.Y.; Scheuer, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7115-7118.

FIRST TOTAL OF PATHYLACTONE-A. A MARINE NOR-SESQUITERPENE ISOLATED FROM *PARALEMNALIA THYRSOIDES*

Gaspar Diaz Muñoz and Fernando Coelho*

DQO/Institute of Chemistry – UNICAMP - PO Box 6154 – 13083-970 – Campinas, SP – Brazil

E-mail: coelho@iqm.unicamp.br

Pathylactone A [1, (7S, 5R, 6R, 10R)-10-hydroxy-6,7-dimethyl-6 (2-methylallyl)-1-oxaspiro[4,5]decan-2-one] is an unusual and densely substituted nor-sesquiterpene isolated by Su *et al.*¹ in 1993, from soft coral *Paralemnalia thyrsoidea* found in the South China Sea. One year before, Scheuer *et al.*² have reported the isolation and chemical characterization of Napalilactone (2), the first example of this class of nor-sesquiterpene, from the soft coral *Lemnalia africana*. The biological activity of these spiro lactone nor-sesquiterpenes remains unknown, but their unusual and stereochemically complex structures make them challenging synthetic targets.

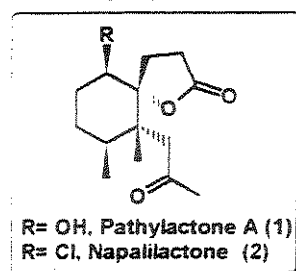
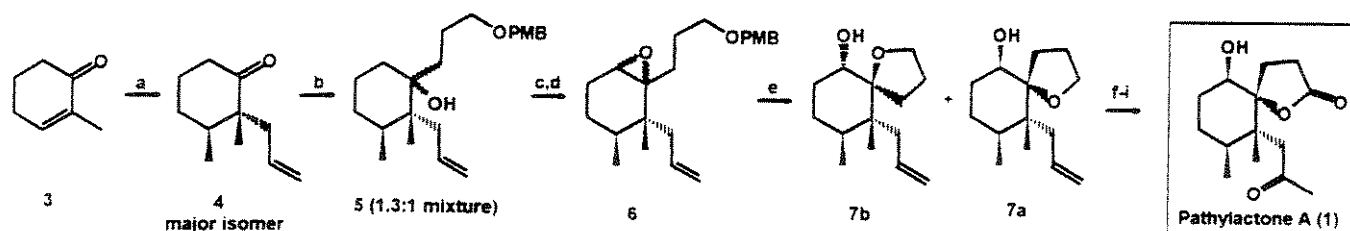


Figure 1

As part of a current research program directed towards the total synthesis of some marine natural products, we describe herein our results concerning the first total synthesis of (±)-Pathylactone A (1). Our interest was focused on the development of a simple and direct methodology, which permitted us to prepare not only the natural product as also some non natural derivatives aiming the study of the biological profile of this kind of spiro lactone nor-sesquiterpenes. In this work we describe the first total synthesis of (±)-Pathylactone A (1), by the reaction sequence showed in scheme below.

Scheme 1



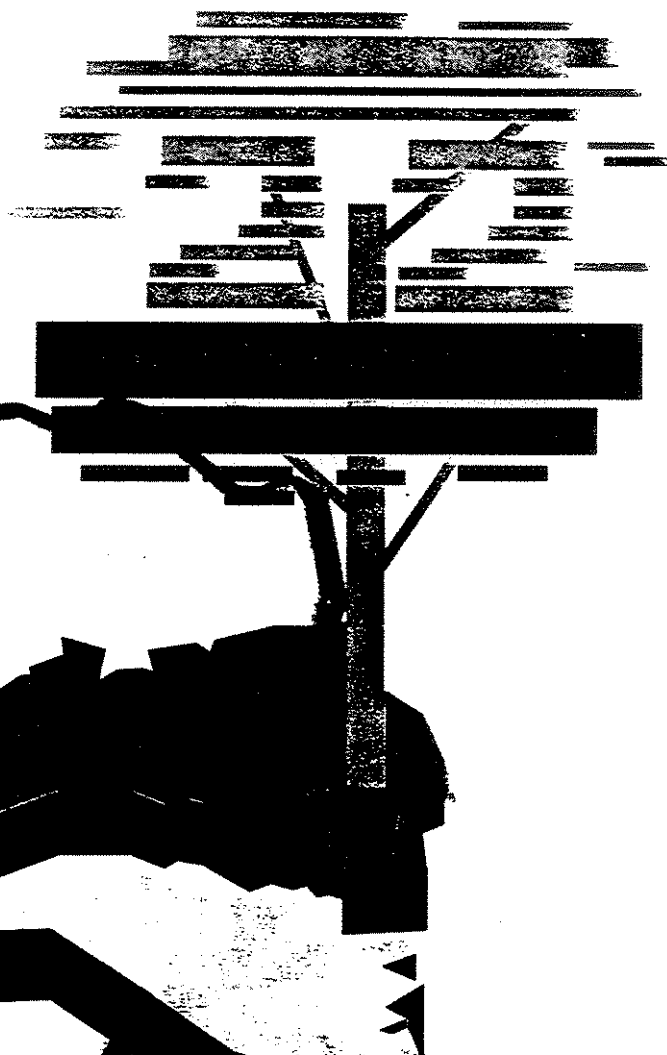
Reagents and conditions: a. i) $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$, ether, 0°C ; ii) DME, allyl bromide, rt., 15 min. (1:4), 76%. b. $\text{I}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OPMB}$, $t\text{-BuLi}$, ether, $-23 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1h, 92%; c. POCl_3 , DBU, Py, rt., 24h, 78%; d. MCPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 8h, 88%; e. DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (18:1), 3h, 94%; f. TBSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt., 94% (for 7a); g. PdCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, N,N-dimethylacetamide:water (7:1), 50% (for 7a); h. $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, (10% aq. sol.) NaIO_4 , AcOEt , rt., 23h, 84% (for 7a); i. HF, CH_3CN , rt., 3h, 90% (for 7a).

This simple and straightforward strategy has permitted to us synthesize Pathylactone A (1), in nine steps and with an overall yield of 9.5%. Efforts to prepare 2 using the same strategy are ongoing in our laboratory.

1. Scheuer, P.J. *et al.* *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 7115; 2. Su, J.-Y. *et al.* *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 288

We thank CNPq for fellowship (FC and GD) and Fapesp for financial support (grant # 96/04293-2).

Abstract Publication
São Carlos - SP - Brazil
September 3 - 8, 2000



SPONSORED BY
International Union of
Pure and Applied Chemistry



Symposium's Headquarters

22nd IUPAC
International Symposium
on the Chemistry of Natural Products

AN APPROACH TO THE SYNTHESIS OF NOR-SESQUITERPENE SKELETON. TOTAL SYNTHESIS OF (±)-DEHALO-NAPALILACTONE

Gaspar Diaz Muñoz and Fernando Coelho

DQO/Institute of Chemistry – UNICAMP - PO Box 6154 – 13083-970 – Campinas, SP – Brazil

The sea is a rich source of new substances presenting different and complex structural patterns. Some of these substances show a great diversity of biological properties. Among the natural products of marine origin, there are in literature many examples of halogenated compounds. In 1992, P. J. Scheuer *et al.*¹ reported the isolation and the structure of a new sesquiterpenoid, Napalilactone (1, figure 1) from the soft coral *Lemnalia africana*. This compound is the first example of an halogenated nor-sesquiterpenoid isolated from natural source. Recently Pathylactone (2, figure 1), another nor-sesquiterpenoid of this class, has been isolated by J.-Y. Su *et al.*² from soft coral *Paralemnalia thyrsoidea*.

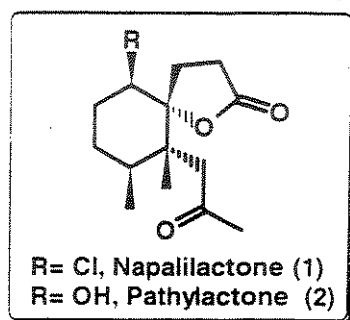
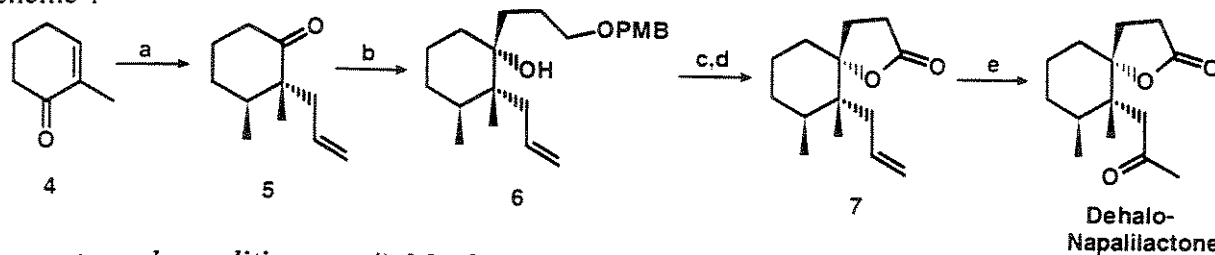


Figure 1

These nor-sesquiterpenes are biogenetically derivable from an aristolene carbon skeleton. They present a particular structure with two contiguous quaternary centers. One of the quaternary centers has a spiro γ -butyrolactone unity. As part of a current research program directed towards the total synthesis of some marine natural products, we disclose herein our results concerning a strategy for the preparation of the skeleton of these nor-sesquiterpenoids. In this work we describe the synthesis of (±)-dehalo-Napalilactone (3), by the reaction sequence showed in scheme below.

Scheme 1



Reagents and conditions: a. i) Me_2CuLi , ether, 0°C ; ii) HMPA:THF (1:1), allyl bromide, r.t., 3h; iii) isomers chromatographic separation, 62%; b. i) Ether, 0°C , $\text{LiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$; ii) isomers chromatographic separation, 68% (92% based on recovered starting material); c. i) TMSOTf, DIPEA, CH_2Cl_2 , 0°C , 2h, quant.; ii) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 1h, quant.; iii) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (18:1), r.t., 92%; d. TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 80%; e. PdCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, O_2 , DMA: H_2O , (7:1), 59%.

This simple, stereoselective and direct strategy has permitted to us synthesize the sesquiterpenoid skeleton, in five steps and 24% overall yield. The total synthesis of racemic Napalilactone and Pathylactone using the same strategy is ongoing in our laboratory.

Refs.: 1. P.J. Scheuer *et al.* Tetrahedron Letters, 33, 7115 (1992); 2. J.-Y. Su *et al.* J. Nat. Prod., 56, 288 (1993) dehalo-napalilactone, nor-sesquiterpenes, stereoselective synthesis

The authors thanks CNPq and Fapesp for financial support.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA

22^a Reunião Anual

LIVRO DE RESUMOS

VOLUME 2

Poços de Caldas - MG
25 a 28 de maio de 1999

RESULTADOS PRELIMINARES NA SÍNTESE DE ALCALÓIDES 2-ALQUIL-4-QUINOLÔNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMALARIAL

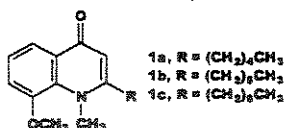
Andréia dos Santos Resto (IC) e Fernando Coelho (PQ)

Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - Universidade
Estadual de Campinas - Campinas - SP

palavras-chave: malária, quinolonas, alcalóides

Introdução e Objetivo: A malária ou paludismo continua sendo uma das mais importantes e graves doenças parasitárias que infectam o homem. A Organização Mundial de Saúde estima que atualmente existam 300 a 500 milhões de pessoas contaminadas no mundo e entre 1-2 milhões de pessoas morrem no mundo a cada ano vítima dessa doença.

Recentemente, Conserva e cols.¹ isolaram a partir da planta amazônica *Esenbeckia aimawilia*, três alcalóides 4-quinolônicos que apresentam um substituinte alquila, de diferentes tamanhos, na posição 2 (Figura). A planta da qual esses alcalóides foram isolados é de larga ocorrência na região amazônica, onde é conhecida popularmente sob o nome de "laranjinha-branca".



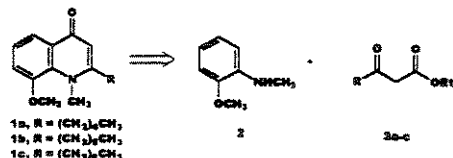
Figura

Os testes biológicos preliminares realizados *in vitro* com essas substâncias apontam para uma potencial atividade antimalarial.

As substâncias 1a-c foram isoladas em pequenas quantidades da fonte natural (13, 6 e 7 mg, respectivamente), o que dificulta o estudo do perfil farmacológico dessas substâncias. Esse trabalho apresenta os resultados preliminares obtidos no nosso laboratório com uma estratégia de síntese simples, direta e de baixo custo, que visa preparar esses alcalóides em quantidades suficientes para o estudo biológico.

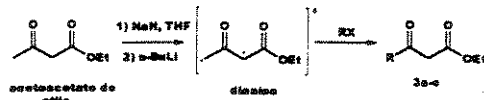
Metodologias e Resultados: No nosso entender, os alcalóides 1a-c podem ser preparados através de uma metodologia convergente, de acordo com o mostrado no esquema 1, abaixo.

Esquema 1



Os alcalóides 4-quinolônicos 1a-c podem ser preparados a partir de uma reação de acilação intramolecular sobre a o-anisidina, seguida de uma reação de N-metilação. Por sua vez, os β-cetoésteres 3a-c, podem ser preparados a partir de uma alquilação regioseletiva² em posição γ do acetato de etila comercial com os brometos de n-butila, n-pentila e n-hexila. Os resultados da metodologia de γ-alkilação do acetato de etila são mostrados no quadro abaixo:

Preparação dos β-cetoésteres 3a-c



RX	RENDIMENTOS
Brometo de n-butila	56%
Brometo de n-pentila	56%
Brometo de n-hexila	71%

A reação de acoplamento desses β-cetoésteres com a o-anisidina está em andamento no nosso laboratório.

Perspectivas: O sucesso do acoplamento entre a o-anisidina e os β-cetoésteres já preparados em nosso laboratório pode nos garantir o acesso a maiores quantidades dos alcalóides, visando testes farmacológicos. Dependendo desses resultados, a estratégia sintética pode ser modificada para permitir a preparação de outros alcalóides com diferentes padrões de substituição estrutural.

Bibliografia: 1. Guilhon, G.M.S.P.; Baetas, A.C.S.; Maia, J.G.S.; Conserva, L.M. *Phytochemistry*, 1994, 37(4), 1193; 2. Huckin, S.N.; Weiler, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96(4), 1082.

FAPESP

RESULTADOS PRELIMINARES OBTIDOS NA SÍNTESE (±) DA NAPAILIACETONA

Fernando Coelho (PQ), e Gaspar Diaz (PG)

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química - Universidade Estadual de
Campinas - 13083-970 - Campinas, SP

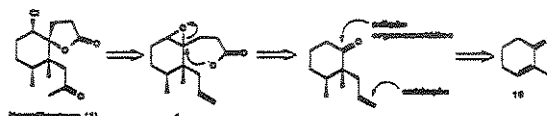
palavras-chave: nor-sesquiterpeno halogenado, Napailiacetona, organocuprato.

Introdução e Objetivo: A grande diversidade estrutural associada ao alto grau de complexidade apresentado por algumas substâncias de origem marinha e aos possíveis efeitos biológicos que elas possam apresentar, confere ao mar um valor inestimável como fonte de novas estruturas. Essas substâncias podem ser utilizadas como medicamentos ou servirem de protótipos para o desenvolvimento de novas drogas. Além disso, a grande complexidade estrutural de algumas delas serve de estímulo para o desenvolvimento de novas estratégias e/ou metodologias sintéticas.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é estabelecer uma estratégia sintética que nos permita efetuar a síntese racêmica do nor-sesquiterpeno halogenado, Napailiacetona, (Esquema 1), substância que foi isolada por Schueer,¹ a partir do coral *Lemnalia africana*, sendo o primeiro exemplo de um sesquiterpeno halogenado de origem natural, descrito na literatura. Provavelmente a Napailiacetona faz parte do arsenal de defesa química do coral.¹

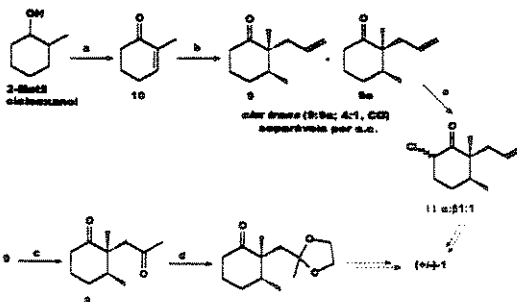
Resultados: A síntese do nor-sesquiterpeno (1), pode ser obtida no nosso entender, segundo a análise retrosintética mostrado no esquema abaixo.

Esquema 1



A 2-metil-2-ciclohexenona (10) é obtida em três etapas a partir do 2-metilciclohexanol, de acordo com metodologia descrita na literatura. Assim, a adição 1,4 do dimetilcuprato de lítio² sobre a cetona α,β-insaturada (10), seguida de arrematamento do enolato intermediário com brometo de alila conduziu ao produto dialquilado (9), numa mistura diastereoisomérica na qual o isômero *cis* é majoritário (4:1 *cis/trans*, CG), (esquema 2).

A comparação dos dados de RMN ¹H desse produto com os fornecidos pela literatura³ atestam a estereoquímica relativa obtida. A introdução da carbonila presente na cadeia lateral da Napailiacetona (1) foi realizada através de uma oxidação de Wacker⁴ em (9) obtendo-se a dicetona (8), com 57% de rendimento. Todas as tentativas de proteger seletivamente a carbonila da cadeia lateral foram infrutíferas, conduzindo ao produto di-protetido. Isto nos obrigou a deslocar a etapa de oxidação para o final da síntese. Paralelo a isso, fizemos ensaios visando realizar seletivamente uma reação de α-halogenação sobre o intermediário (9), o que conduziu a uma mistura de produtos numa relação (α:β, 1:1), não separáveis cromatograficamente.



a) i) $\text{Ca}(\text{OCH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ (1:1); ii) SO_2CH_2 , CCl_4 , t. a.; iii) LiCl , Li_2CO_3 , DMF; rend. global 78%; b) Me_2CuLi , Et_2O , 0°C, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, THF, HMPA; 62%; c) PdCl_2 , CuCl , O_2 , DMF, H_2O , 5 h, 67%; d) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, TsOH, tolueno; e) LDA, THF, -78°C, $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, α:β = 3:1.

Conclusão e Perspectivas: O composto (9), representa um intermediário chave na proposta da síntese da Napailiacetona como mostrado na análise retrosintética. Em princípio, a realização da síntese pode ser feita a partir de 9 (esquema 1), via uma reação de adição estereosseletiva de um organometálico sobre a carbonila de (9), seguida de eliminação da hidroxila quaternária. O intermediário assim obtido, poderia ser convertido na substância (1), através de uma reação de haloacetonação ou de uma abertura base catalisada de um epóxido por um carboxilato interno. Estudos nesse sentido estão em andamento no nosso laboratório.

Bibliografia: 1. Schueer, P. J., e colab., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7115; 2. Paquette, L. O., e colab., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1985, 1035; 3. Srikrishna, A., e colab., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 42, 7841; 4. McQuillin, F. J. & Parker, D. G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1974, 809.

CNPq/FAPESP