



CLAUDIA DE JESUS AGUIAR AVANZI

**ESTUDOS SINTÉTICOS PARA COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTIMALÁRIA
E ANÁLOGOS A PARTIR DE TERPENOS**

CAMPINAS

2014



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CLAUDIA DE JESUS AGUIAR AVANZI

**ESTUDOS SINTÉTICOS PARA COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTIMALÁRIA
E ANÁLOGOS A PARTIR DE TERPENOS**

ORIENTADORA: PROFA. DRA. LÚCIA HELENA BRITO BAPTISTELLA

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM QUÍMICA
NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
POR CLAUDIA DE JESUS AGUIAR AVANZI, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. LÚCIA
HELENA BRITO BAPTISTELLA**

Assinatura da Orientadora

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

Av15e Avanzi, Cláudia de Jesus Aguiar, 1974-
Estudos sintéticos para compostos com atividade antimalária e análogos a partir de terpenos / Cláudia de Jesus Aguiar Avanzi. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Lúcia Helena Brito Baptistella.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Estudos sintéticos de terpenos. 2. Linalol. 3. Bisabolol. 4. Cicloeterificação. I. Baptistella, Lúcia Helena Brito. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Synthetic Studies for compounds with antimalarial activity and analogues from terpenes

Palavras-chave em inglês:

Synthetic studies of terpenes

Linalool

Bisabolol

Cycloetherification

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestra em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Lúcia Helena Brito Baptistella [Orientador]

Cleuza Conceição da Silva

Wanda Pereira Almeida

Data de defesa: 26-03-2014

Programa de Pós-Graduação: Química

"O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade em que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis"

Fernando Pessoa

Dedico este trabalho ao meu esposo Rogério e aos meus filhos Gabriel e Julienn, sinônimos de amor e dedicação durante toda essa jornada.

*“ Ando devagar porque já tive pressa,
levo esse sorriso porque já chorei demais.
Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe,
só levo a certeza de que muito pouco eu sei,
ou nada sei...*

*Cada um de nós compõe a sua história,
cada ser em si carrega o dom de ser capaz,
e ser feliz.”*

“Almir Sater e Renato Teixeira”

Agradecimentos

À Deus, que sempre guiou os meus caminhos, colocando as pessoas certas na minha vida com as quais aprendi o valor de sentimentos como bondade, união e amizade.

Aos meus pais Euclides e Neuzita, exemplos de amor e fé, por todo apoio e orações, e por me fazer acreditar que com fé, humildade e sabedoria poderia realizar este sonho.

Ao meu marido Rogério, amigo e fiel companheiro, meu porto seguro ao longo desses vinte anos de união. Obrigada pelo incentivo, apoio incondicional e, sobretudo pelo amor e paciência.

Aos meus filhos Gabriel e Julienn, por trazer alegria nos momentos mais oportunos e mostrar que com um sorriso e muito otimismo a vida parece bem menos complicada.

À Profª Drª Lucia Helena Brito Baptistella, um grande exemplo de amor e dedicação à pesquisa científica e à docência, que com muito profissionalismo, persistência e paciência incomparável, ajudou-me a superar algumas limitações (e olha que não eram poucas). Obrigada por suas preciosas sugestões, críticas e conselhos perspicazes, sempre oportunos, em todos os momentos desta caminhada que muito contribuíram para minha formação. E, sobretudo, pela amizade e companheirismo que sempre dispensou a mim durante esses anos.

Ao Prof. Dr. Paulo Imamura, pela amizade e suporte dispensados na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Claudio F. Tormena e à Profª Drª Wanda Pereira Almeida, pelas importantes discussões e valiosas sugestões feitas durante o exame de qualificação.

Aos professores Dr. Marcos Nogueira Eberlin, Dr. Luiz Carlos Dias e Dr. Claudio F. Tormena, pelo empréstimo de reagentes.

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, por disponibilizar o aparelho de micro-ondas.

Ao Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da UNICAMP (CPQBA), pelas análises farmacológicas.

À empresa Citróleo Indústria e Comércio de Óleos Essenciais, de Torrinha-SP, pelo óleo de “candeia”, e ao Prof. Dr. Nelson Borlina Maia, do Instituto Agrônomo de Campinas, pelo óleo de manjeriço.

À Profª Drª Adriana Mendes Aleixo, pela orientação na iniciação científica, e ao Prof. Dr. James Rogado da UNIMEP (Piracicaba), pela orientação no trabalho de conclusão, cujo apoio e incentivo me estimulou a iniciar este mestrado.

À Drª Daniela B. B. Trivella e às doutorandas Bruna Z. da Costa e Valéria Scorsato, pelas análises biológicas.

A todos os amigos e colegas que passaram pelo laboratório I-224, Nayara, Jorge, Luis Fernando, Luiza e Camila, com quem tive a oportunidade de conviver e aprender. Em especial, ao Leandro, pelo auxílio nos meus experimentos com o profissionalismo e solidariedade de sempre. Obrigada pelas agradáveis conversas no café da tarde e pelo companheirismo de sempre.

A todos os funcionários do IQ, sempre tão prestativos, sobretudo, ao pessoal do laboratório de RMN: o Anderson, a Sônia, a Paula e o Gustavo, e à Bel, pela eficiência e sorriso acolhedor.

À Universidade Estadual de Campinas e ao Instituto de Química pela oportunidade de realizar este trabalho.

Curriculum vitae

Claudia de Jesus Aguiar Avanzi

Formação Acadêmica

- 2009-2014 Mestrado em Química Orgânica**
Instituto de Química – UNICAMP
Projeto: Estudos sintéticos para compostos com atividade antimalária e análogos a partir de terpenos
Orientadora: Prof^a Dr^a Lucia Helena Brito Baptistella
- 2003-2006 Graduação em Ciências (Licenciatura) - Habilitação em Química**
Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP
- 2005-2006 Iniciação Científica**
Projeto: Identificação e caracterização dos compostos ativos dos extratos vegetais das folhas da graviola (*Annona muricata*) e dos extratos vegetais da casca do Pau d'arco (*Tabebuia avellanedae*)- Fase I
Orientadora: Prof^a Dr^a Adriana Mendes Aleixo (UNIMEP)
Agência Financiadora: FAPIC
- 2004-2005 Iniciação Científica**
Projeto: Identificação e caracterização dos compostos ativos dos extratos vegetais das folhas da graviola (*Annona muricata*) e dos extratos vegetais da casca do Pau d'arco (*Tabebuia avellanedae*)- Fase II
Orientadora: Prof^a. Dr^a Adriana Mendes Aleixo (UNIMEP)
Agência Financiadora: FAPIC

Formação Complementar

- 2010 *Química Orgânica Avançada*. Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho; Prof. Dr. Antônio Claudio Herrera Braga, IQ-UNICAMP, 60 horas.
- 2009 *Química Medicinal e Síntese de Fármacos*. Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho; Prof^a Dr^a Wanda Pereira Almeida, IQ-UNICAMP, 60 horas.
- 2009 *Métodos Físicos em Química Orgânica*. Prof. Dr. Roberto Rittner, IQ-UNICAMP, 60 horas.
- 2006 *Monitoria de Física Geral II*. Prof^a Dr^a Maria Guiomar C. Tomazello, Universidade Metodista de Piracicaba- UNIMEP, 170 horas.
- 2006 *Monitoria de Química Orgânica II*. Prof^a Dr^a Adriana Mendes Aleixo, Universidade Metodista de Piracicaba- UNIMEP, 170 horas.

2004 *Monitoria de Química para biólogos*. Prof. Dr. James Rogado, Universidade Metodista de Piracicaba- UNIMEP, 170 horas.

Participação e trabalhos em eventos

1. Baptistella, L. H. B.; Avanzi, C. J. A.; Imamura, P. M.; Melo, L. V. *Regioselective preparation of cyclic ethers: Lewis acids influence in bishomoallylic alcohols heterocyclization*. In: São Paulo School on Natural Products, Medicinal Chemistry and Organic Synthesis- Integrated solution for tomorrow's world (ESPCA Chemistry), 2011, Campinas, São Paulo, Brasil.

2. Baptistella, L. H. B.; Avanzi, C. J. A.; Imamura, P. M.; Melo, L. V. *Preparação regioselectiva de éteres cíclicos: influência de ácidos de Lewis na heterociclicização de álcoois bishomoalílicos*. In: 34^a Reunião Anual da SBQ, 2011, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *Caderno de resumos da 34^a RASBQ –ORG062*.

3. Rogado, J.; Avanzi, C. J. A.; Tavares, L. H. W.; Doriguello, L. E ; Rodrigues Filho, C. *Formação docente e discente em práticas de parceria colaborativa universidade-escola*. In: XIV Encontro Nacional de Ensino de Química (XIV ENEQ), 2008, Curitiba, Paraná, Brasil.

4. Avanzi, C. J. A.; Aleixo, A. M.; Baptistella, L. H. B. *Identificação e Caracterização dos compostos ativos dos extratos vegetais das folhas da graviola (Annona muricata) e dos extratos vegetais da casca do Pau D'arco (Tabebuia avellanedae)*. In: 58^a Reunião Anual da SBPC, 2006, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

5. Avanzi, C. J. A.; Rogado, J. *A história das ciências, seus fundamentos epistemológicos e didático-pedagógicos na formação de futuros professores de química*. In: XLVI Congresso Brasileiro de Química (XLVI CBQ), 2006, Salvador, Bahia, Brasil.

Resumo

A natureza é uma rica fonte de moléculas estruturalmente diversas, capazes de exercer os mais variados efeitos biológicos, e por isso, de grande valor farmacológico, que têm inspirado a confecção de novas drogas não-naturais, potencialmente mais efetivas que as de origem. Num contexto mais amplo, o estudo visou a utilização de moléculas simples e abundantes na natureza, como os terpenos *R*-(-)-linalol (**1**) e α -(-)-bisabolol (**2**), para a síntese de outras mais elaboradas, como o acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de bisabolol A (**3**), sesquiterpeno com conhecida atividade antimalária, e de análogos. Na maioria dos casos, a etapa principal seria o preparo de sistemas tetraidropiranos (THP's) 2,2,3,6,6-pentassubstituídos, idênticos ou análogos ao anel THP de **3**, inicialmente utilizando reações de cicloeterificação da cadeia lateral hidroxílica γ,δ -insaturada desses terpenos, ativada como um epóxido, sob catálise de ácidos de Lewis impedidos. Em estudos com o linalol *R*-(-)-**1**, os éteres cíclicos THP's foram obtidos em bons rendimentos e em alta regioseletividade quando a epoxidação da olefina em posição γ,δ em relação à hidroxila foi feita com reagente de Shi e a cicloeterificação dos álcoois bishomoepóxidos com triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf). Aplicada ao bisabolol (-)- α -**2**, em oposição às nossas expectativas, a metodologia não alcançou resultados satisfatórios, sendo verificada a formação de diversos produtos, principalmente derivados tetraidrofuranos (THF's), onde se observou o efeito do grupo volumoso *p*-men-tânico de (-)- α -**2** na seletividade para produtos de ciclização 5-*exo-tet*. Em menor extensão, comparativamente às reações do linalol, foi também possível a obtenção de anéis THP's do bisabolol com o uso de triflatos de silício impedidos na etapa de ciclização. Após estas constatações, alguns métodos alternativos testados sobre (-)- α -**2** foram conduzidos, visando o preparo estereosseletivo de intermediários epóxi-álcoois, mas não foram bem sucedidos, fato atribuído à baixa seletividade dos agentes oxidantes e/ou ineficiência de tamponamento, com ciclizações espontâneas para sistemas THF's. Uma série de outros produtos puderam ser isolados e identificados. Teste de oxidação alílica sobre o derivado THP de (-)- α -**2** com o complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol forneceu indícios de produto regioisomérico ao

desejado. Paralelamente, de posse dos derivados THP's de *R*-(-)-**1**, estudos em reações de cicloadição [4+2] foram conduzidos, utilizando-os como dienófilos em presença de cetenos acetais de silício conjugados como dienos. Infelizmente, tanto os estudos efetuados nesses casos quanto com outros dienos ricos em elétrons foram insuficientes para se chegar ao cicloadutos de Diels-Alder desejados. Alguns resultados permitiram sugestões, mas que ainda necessitam de melhor investigação.

Adicionalmente, foram efetuadas análises biológicas de alguns dos compostos sintetizados, sendo que dois deles exibiram promissora atividade de inibição de proteínas tirosina fosfatases (PTPs)

Abstract

Nature is a rich source of structurally diverse molecules, able to exercise the most varied biological effects, and therefore of pharmacological value, which have inspired the design of new non-natural drugs, potentially more effective than those of origin. In a broader context, this investigation aimed at the use of simple molecules, abundant in nature, such as the terpenes *R*-(-)-linalool (**1**) and α -(-)-bisabolol (**2**), for the synthesis of other more elaborated, such as the (1*S*)-1-hydroxy-bisabolol oxide A acetate (**3**), a sesquiterpene with well-known antimalarial activity, and derivatives. In most cases, the key step was the preparation of the 2,2,3,6,6-pentasubstituted tetrahydropiran systems (THP's), identical or similar to the THP ring of **3**, using regioselective cyclization reactions of the hydroxylic γ,δ -unsaturated portion of these terpenes, activated as an epoxide and catalysed by hindered Lewis acids. THP's cyclic ethers from linalool *R*-(-)-**1** were obtained in good yields and high regioselectivity when the γ,δ -hydroxy olefin was submitted to the Shi epoxidation and cycloetherification of the corresponding bishomoepoxy alcohols with triisopropylsilyl triflate (TIPSOTf). Applied to the (-)- α -**2**, in contrast to our expectations, the methodology has not achieved satisfactory results, leading to several sesquiterpene analogues, with tetrahydrofuran derivatives (THF's) as major products, where it was recognized the effect of the bulky *p*-menthane group of (-)- α -**2** on the selectivity for 5-*exo-tet* cyclization products. At small extension, when compared to linalool reactions, cyclization with sterically bulkier silyl triflates leads to desired THP's rings of bisabolol. Some alternative methods were also performed envisaging the preparation of hydroxy-epoxide intermediates from (-)- α -**2** in a stereoselective manner, but they have not been successful, and it was attributed to low selectivity of the oxidizing agents and/or buffer inefficacy, leading to THF's systems by spontaneous cyclization reactions. A number of others products could be isolated and identified. Allylic oxidation essays on the THP derivatives of (-)- α -**2** performed with CrO₃/3,5-dimethylpyrazole complex provided evidences to afford a regioisomeric product of the expected one. At the same time, studies on [4+2] cycloaddition reactions with the THP's derivatives of *R*-(-)-**1** were conducted, employing then as dienophiles in the presence of conjugated silyl ketene acetals

as dienes. Unfortunately, all our efforts were not sufficient to provide the Diels-Alder cycloadducts, neither then other electron rich dienes were used. A better investigation of these cycloaddition reactions is still necessary.

Additionally, biological enzymatic essays of two compounds obtained in this research project displayed promising inhibitory activity against protein tyrosine phosphatases (PTPs).

Índice geral	
Índice de esquemas	xxiii
Índice de figuras	xxix
Índice de tabelas	xxxiii
Lista de abreviaturas	xxxv
1-INTRODUÇÃO	1
1.1- Substratos terpênicos	1
1.2- Éteres cíclicos tetraidrofuranos e tetraidropiranos a partir de álcoois bishomoalílicos	10
1.3- Trabalhos anteriores	26
2- PROPOSTA DO TRABALHO DE PESQUISA	29
3- RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
3.1- Epoxidação-ciclização do <i>R</i> -(-)-linalol (1)	31
3.2- Epoxidação-ciclização do (-)- α -bisabolol (2)	55
3.2.1- Epoxidação assimétrica de Shi e cicloeterificação com TIPSOTf do (-)- α -(2)	55
3.2.2- Epoxidação do (-)- α -bisabolol com acetilacetato de vanádio (VO(acac) ₂) em <i>t</i> -BuOOH	81
3.2.3- Epoxidação do (-)- α -bisabolol com ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico - AmCPB	87
3.2.4- Epoxidação do (-)- α -bisabolol com Cp ₂ TiCl ₂ / <i>t</i> -BuOOH	96
3.2.5- Triflação e expansão de anel dos éteres cíclicos tetraidrofuranos com triflato de prata-AgOTf	99
3.3- Reações de Diels-Alder	104
3.3.1- Preparo dos silil ceteno acetais 60 e reações de Diels-Alder com	55
	107
3.3.2- Testes de reações de Diels-Alder entre 55 e outros dienos ativados	123
3.4- Avaliação da atividade biológica	131
3.4.1- Teste antiproliferativo “ <i>in vitro</i> ”	131
3.4.2- Teste enzimático	136

3.4.3– Atividade antimalária _____	140
4- CONCLUSÃO _____	141
5- EXPERIMENTAL _____	144
5.1- Reagentes, solventes e materiais utilizados. _____	144
5.2- Métodos de análise de misturas e purificação dos compostos _____	145
5.2.1-Cromatografias em camada delgada, em placa preparativa e em coluna _____	145
5.2.2- Cromatografias em fase gasosa _____	146
5.3- Análises de dados físicos e espectroscópicos _____	146
5.3.1- Pontos de fusão _____	146
5.3.2- Rotação óptica _____	146
5.3.3- Análise de infravermelho _____	147
5.3.4- Ressonância magnética nuclear _____	147
5.4-Reações sob ação de irradiação no micro-ondas _____	147
5.5-Procedimentos experimentais _____	148
5.5.1- Purificação do óleo extraído do manjeriço (<i>Ocimum basilicum</i>)	149
5.5.2- Reações de epoxidação-ciclização do <i>R</i> -(-)-linalol (1) _____	149
5.5.3- Purificação do óleo essencial extraído da árvore de “candeia” _	158
5.5.4 - Epoxidação-ciclização do (-)- α -bisabolol (2) _____	158
5.5.5 - Epoxidação do (-)- α - 2 com VO(acac) ₂ /t-BuOOH e cicloeterifica- ção com TIPSOTf _____	166
5.5.6 - Epoxidação do (-)- α - 2 com AmCPB _____	169
5.5.7 - Epoxidação de (-)- α - 2 com <i>t</i> -BuOOH/ Cp ₂ TiCl ₂ _____	172
5.5.8 – Triflação e expansão do sistema tetraidrofurano do derivado 48 (R=OH) com AgOTf _____	173
5.5.9- Reações de Diels-Alder _____	176
5.6- Avaliação de atividade biológica _____	185
5.6.1- Testes antiproliferativos " <i>in vitro</i> " _____	185
5.6.2- Testes de inibição enzimática _____	187
6- ESPECTROS _____	190
7- ANEXO _____	292

7.1- A malária _____	292
7.1.1- Ciclo evolutivo do <i>Plasmodium sp</i> _____	293
7.2- Principais medicamentos antimaláricos em uso _____	295

Índice de esquemas

Esquema 1.	Biossíntese e caminhos metabólicos dos precursores primários de terpenóides ^{5,6} _____	2
Esquema 2.	Sínteses que permitiram determinar a configuração absoluta do (-)- α -bisabolol (2) ^{21,22} _____	6
Esquema 3.	Biotransformações do (-)- α -bisabolol por micro-organismos ²⁹ _____	9
Esquema 4.	Síntese do 7-isotiociano-7,8-dihidro- α -bisaboleno a partir do (-)- α -bisabolol (2) ³² _____	9
Esquema 5.	Síntese da N(1)-metilfenilcetona tiossemicarbazona a partir do (-)- α -bisabolol (2) ³³ _____	9
Esquema 6.	Retrossíntese proposta para obtenção do acetato de (1S)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (3) a partir dos terpenos 1 e 2 _____	11
Esquema 7.	Síntese estereosseletiva do (+)-tirsiferol (18) ⁴⁴ _____	14
Esquema 8.	Síntese estereosseletiva do (+)-venustatriol (22) ⁴⁶ _____	15
Esquema 9.	Ciclizações eletrofílicas estereosseletivas para anéis THP por adição eletrofílica seguida por cicloeterificação de sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados _____	16
Esquema 10.	Ciclização intramolecular ácido-catalisada ⁴⁹ _____	17
Esquema 11.	Síntese estereosseletiva de anéis THP <i>via</i> hidróxi-vinilepóxidos ^{50,51} _____	18
Esquema 12.	Etapa da síntese do Anfidinol 3 (AM3) ⁵² _____	19
Esquema 13.	Síntese do núcleo tristetraidropirânico do (+)-tirsiferol (18) e do (+)-venustatriol (22) ⁵³ _____	19
Esquema 14.	Etapa da síntese do sesquiterpeno bisabolano (\pm)-helibisabolol A (37) ⁵⁴ _____	20
Esquema 15.	Etapa da síntese do poliéter cíclico (+)-aurilol (11) ⁵⁶ _____	20
Esquema 16.	Etapa da síntese do poliéter ionóforo lasalocide A (9) ^{59a} _____	22

Esquema 17. Etapa da síntese do éter bicíclico esqualeno (+)-eurileno ^{59b}	_____	23
Esquema 18. Etapa da síntese do éter policíclico oxaesqualeno análogo ao composto natural glabrescol ^{59c}	_____	23
Esquema 19. Mecanismo geral de expansão de anel tetraidrofurano	_____	24
Esquema 20. Expansão de anel tetraidrofurano com AgOTf ^{60a}	_____	25
Esquema 21. Expansão de anel tetraidrofurano com Ag ₂ CO ₃ /Celite ^{59c,61}	_____	25
Esquema 22. Expansão de anel THF com Zn(OAc) ₂ ⁶²	_____	26
Esquema 23. Estudo prévio do grupo de pesquisa em reações de epoxidação de (-)- α -2 com AmCPB ^{63a}	_____	27
Esquema 24. Resumo das principais metodologias de cicloeterificação aplicadas ao (-)- α -bisabolol pelo grupo de pesquisa ^{63b,c}	_____	27
Esquema 25. Iodoeterificação (I ₂) e ciclização oxidativa (AmCPB) do linalol ^{63b}	_____	28
Esquema 26. Proposta geral do trabalho de pesquisa	_____	29
Esquema 27. Proposta de obtenção de 62 a partir do éter cíclico 55	_____	30
Esquema 28. Cicloeterificação de álcoois bishomoepóxidos catalisados por triflatos de silício impedidos ⁶⁵	_____	32
Esquema 29. Seletividade diastereofacial esperada na epoxidação com o reagente de Shi	_____	34
Esquema 30. Preparo da cetona de Shi a partir da D-frutose (63)	_____	35
Esquema 31. Ciclo catalítico de formação do dioxirano e produtos de oxidação de Baeyer-Villager da cetona 65	_____	38
Esquema 32. Epoxidação e posterior cicloeterificação do <i>R</i> -(-)-linalol (1)	_____	39
Esquema 33. Proporções entre produtos na obtenção dos derivados THP 55 e THF 54	_____	50
Esquema 34. Produtos da reação de epoxidação de <i>R</i> -(-)- 1 com o dioxirano de Shi e cicloeterificação com TBSOTf	_____	51

Esquema 35. Produtos da reação de epoxidação de <i>R</i> -(-)- 1 com o dioxirano de Shi e cicloeterificação com TBDPSCI _____	54
Esquema 36. Produtos da reação de epoxidação de <i>R</i> -(-)- 1 com o dioxirano de Shi e cicloeterificação com TIPSCI _____	55
Esquema 37. Proposta de obtenção do sesquiterpeno acetato de (1 <i>S</i>)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (3) a partir do (-)- α - 2 _____	56
Esquema 38. Tentativa de epoxidação-ciclização do bisabolol- teste I _____	57
Esquema 39. Mecanismo proposto para a formação de 67 _____	64
Esquema 40. Tentativa de epoxidação-ciclização do bisabolol- teste II _____	66
Esquema 41. Tentativa de epoxidação-ciclização do bisabolol- teste III _____	67
Esquema 42. Provável sequência para a formação do composto carbonílico 66 _____	68
Esquema 43. Formação do éter bicíclico 68 _____	69
Esquema 44. Produtos de ciclização com triflato de <i>t</i> -butildimetilsilila (TBSOTf) _____	71
Esquema 45. Proposta de obtenção do álcool alílico 3 e derivados regioisoméricos a partir dos éteres cíclicos 58 _____	75
Esquema 46. Mecanismos propostos ⁸⁸ para a oxidação alílica com o complexo CrO ₃ -3,5-dimetilpirazol: a -iônico e b - iônico-radicalar _____	78
Esquema 47. Produtos da reação de 58 com o complexo CrO ₃ -3,5-dimetilpirazol _____	79
Esquema 48. Confômeros propostos para explicar a possível seletividade diastereofacial na epoxidação da olefina trissubstituída do sistema 4-alquenol do terpeno 2 ⁹¹ _____	82
Esquema 49. Tentativas de preparação dos éteres cíclicos tetraidrofuranos (57) e tetraidropiranos (58) _____	83
Esquema 50. Produtos da reação com VO(acac) ₂ / <i>t</i> -BuOOH sobre 2 _____	84
Esquema 51. Proposta de epoxidação-ciclização de (-)- α - 2 _____	87

Esquema 52. Proposta sintética para a enona 75 a partir do epóxi-tetraidropirano 73 _____	88
Esquema 53. Produtos principais da reação entre (-)- α - 2 e AmCPB _____	90
Esquema 54. Produtos da epoxidação-ciclização dos hidróxi-epóxidos 47 _____	92
Esquema 55. Epoxidação-ciclização do hidróxi-epóxido 47 _____	94
Esquema 56. Mecanismo que explica a formação do enol éter de silício 77 pela reação de epoxidação de Shi e cicloeterificação de 47β com TIPSOTf _____	95
Esquema 57. Produtos da reação de (-)- α - 2 com Cp ₂ TiCl ₂ /t-BuOOH _____	97
Esquema 58. Provável sequência de obtenção da cloridrina 78 _____	97
Esquema 59. a- proposta de obtenção dos éteres cíclicos THP 81 a partir do derivado THF 48 ; b- resultado nas reações de expansão do anel THF de 48 com AgOTf _____	100
Esquema 60. Tentativa de derivatização da hidroxila do derivado THF 48 com anidrido trifílico (Tf ₂ O). _____	102
Esquema 61. A- Proposta de formação de 83 a partir do produto triflado 79 ; B- Principais sinais nos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C que permitiram a identificação do isopropilideno 83 . (RMN ¹ H, 83 (250 MHz), RMN ¹³ C 83 (62,5 MHz), CDCl ₃ , valores de δ em ppm) _____	103
Esquema 62. Provável sequência de obtenção do éter tricíclico 82 _____	104
Esquema 63. Análise retrossintética para possível obtenção de um enantiômero de 3 _____	105
Esquema 64. Exemplos de aplicação de ceteno acetals de silício análogos a 60 em reações de Diels-Alder ⁹⁹ _____	106
Esquema 65. Proposta de obtenção do ceteno acetal de silício β,γ -insaturado 60 _____	107
Esquema 66. Mecanismo proposto para a obtenção do ceteno acetal de silício 60 _____	108
Esquema 67. Produtos de decomposição de 60a _____	109

Esquema 68. Preparação de ceteno acetal de silício 60b	_____	113
Esquema 69. Agregado iônico do éster α,β -insaturado 87 /LDA/HMPA na formação do ceteno acetal de silício 60b ^{106b,c}	_____	116
Esquema 70. Etapa de cicloadição intramolecular na síntese do alcalóide indólico (\pm)-cicloclavina ¹⁰⁹	_____	119
Esquema 71. Reação de Diels-Alder sob catálise com triflato de prata em meio hidrofóbico (THF:H ₂ O; 9: 1) ¹¹¹	_____	121
Esquema 72. Reação de Diels-Alder sob catálise com cloreto de zinco em acetonitrila ^{99b, 113}	_____	122
Esquema 73. Proposta de obtenção do tetraidropirano 97	_____	124
Esquema 74. Proposta de obtenção do álcool alílico 101	_____	124
Esquema 75. Ensaio enzimático colorimétrico com fosfato de <i>p</i> -nitrofenila (<i>p</i> NPP)	_____	138

Índice de figuras

Figura 1.	Sesquiterpenos bisabolanos <i>p</i> -mentânicos isolados de espécies <i>Artemisia</i> _____	7
Figura 2.	Estruturas do <i>R</i> -(-)-linalol (1), do α -(-)-bisabolol (2) e do acetato de (1 <i>S</i>)-1-hidróxi-óxido de bisabolol A (3) _____	8
Figura 3.	Éteres policíclicos naturais bioativos _____	11
Figura 4.	Arranjo “spiro” e “planar” para interação do dioxirano com olefinas trissubstituídas ^{66,67} _____	33
Figura 5.	Deslocamentos químicos (δ) e acoplamentos vicinais (3J) que permitiram a identificação dos diacetonídeos 64 e 64a _____	36
Figura 6.	Espectro de RMN de ^1H dos epóxi-alcoois do linalol (53a/53b) (CDCl_3 , 250 MHz) _____	41
Figura 7.	Cromatograma dos produtos da reação II (tabela 2) _____	42
Figura 8.	Comparação dos deslocamentos químicos, contantes de acoplamento e multiplicidades do hidrogênio H4, e dos deslocamentos químicos de C1 e C4 dos derivados cíclicos THP 55a e 55b e THF 54a e 54b com os de sistemas análogos da literatura ^{56,65,75,78} _____	44
Figura 9.	Éteres tetraidropiranos formados a partir dos derivados epóxi-linalol _____	47
Figura 10.	Éteres tetraidrofuranos formados a partir do epóxi-linalol _____	48
Figura 11.	Os sinais de H4 dos éteres cíclicos 54' e 55' nos espectros de RMN ^1H das frações A e B e proporções (dados de RMN ^1H) (reação IV da tabela 2). RMN ^1H , 250 MHz (A), 500 MHz (B), CDCl_3 _____	52
Figura 12.	Comparação dos sinais de H4 (negrito) dos éteres cíclicos <i>O</i> -sillados (TBS) 54' e 55' com análogos da literatura ⁷⁸ . Valores de δ em ppm _____	53
Figura 13.	Comparação dos sinais de H4' (negrito) dos éteres cíclicos THF e THP (TIPS) 57 e 58 com os de derivados já sintetizados e análogos da literatura. Valores de δ em ppm _____	59

Figura 14.	Éteres cíclicos THP formados a partir dos derivados epóxi-bisabolol _____	60
Figura 15.	Experimento de diferença de nOe no composto 58S _____	61
Figura 16.	A- Comparação dos sinais de H4' no espectro de RMN ¹ H e dos carbonos C1' e C4' no RMN ¹³ C dos anéis THF formados a partir dos derivados epóxi-bisabolol com análogos sintetizados pelo grupo de pesquisa ^{63c} ; B- Experimentos de NOESY de análogos THF sintetizados pelo grupo de pesquisa ^{63c} . Observação: os dados do composto 57S foram obtidos de espectro de mistura. _____	62
Figura 17.	Estereosseletividade esperada na epoxidação de Shi _____	63
Figura 18.	Comparação dos dados de RMN ¹³ C de 2 , do produto 67 e derivados bicíclicos análogos da literatura: (RMN ¹³ C, 2 (62,5 MHz), 68 (125 MHz), CDCl ₃ , valores de δ em ppm) _____	63
Figura 19.	Experimento de diferença de nOe no composto 67 _____	65
Figura 20.	Comparação dos dados espectroscópicos de 2 , do produto 68 , do óxido de bisabolol C ⁸³ (azul) e derivados bicíclicos análogos da literatura ⁸⁴ (RMN ¹³ C, 2 (62,5 MHz), 68 (125 MHz), CDCl ₃ , valores de δ em ppm) _____	69
Figura 21.	Comparação dos dados de RMN ¹ H e de RMN ¹³ C dos compostos 70S e 71S (preto) com os de derivados análogos sintetizados em trabalho prévio do grupo (azul) ^{63c} _____	72
Figura 22.	Arranjos propostos na ciclização dos hidróxi-epóxidos de <i>R</i> -(-)- 1 e (-)- α-2 _____	74
Figura 23.	Uso de reagentes de Cr(VI) em reações de oxidação alílica _____	76
Figura 24.	Comparação dos dados de RMN ¹ H e IV da mistura de epímeros 59a e 59a' com produtos de oxidação de sistemas similares com bromo e iodo em C4 ^{63b} _____	79
Figura 25.	Intermediário radicalar nas oxidações alílicas e produtos epiméricos em C4 _____	81
Figura 26.	Isômeros α e β do epóxido 47 e expansões do espectro de RMN ¹ H (sinal de H2). RMN ¹ H, 500 MHz, CDCl ₃ _____	85

Figura 27.	Comparação dos dados de RMN ¹ H e de RMN ¹³ C dos compostos 48R e 48S (preto) com os encontrados em trabalho prévio do grupo (azul) ^{63c} _____	86
Figura 28.	Experimento de diferença de nOe no composto 77 _____	95
Figura 29.	A- Interação HOMO _{dieno} -LUMO _{dienófilo} ; B- efeito de ressonância do sistema conjugado de 60 e efeito indutivo no dienófilo 55 . ____	106
Figura 30.	Experimento de diferença de nOe do dieno 60b . _____	116
Figura 31.	A- Interação HOMO _{dieno} -LUMO _{dienófilo} de 55 com 2-metilfurano (96); B- Interação HOMO _{dieno} -LUMO _{dienófilo} de 55 com sililoxi-1,3-butadieno 93 _____	123
Figura 32.	Polarização do dieno de Danishefsky 93 _____	126
Figura 33.	Espectros de RMN de ¹ H (C ₇ D ₈ , 600 MHz, 80°C) da reação de cicloadição entre 55 e 60b _____	129
Figura 34.	Aproximação de reagentes em arranjo <i>endo</i> na reação de cicloadição [4 + 2] entre 55 e 60b _____	130
Figura 35.	Doxorrubicina (DOX) _____	132
Figura 36.	Curva-concentração-resposta da doxorrubicina (DOX) utilizada como controle positivo _____	133
Figura 37.	Avaliação da atividade antiproliferativa do diastereoisômero THF 76S _____	134
Figura 38.	Avaliação da atividade antiproliferativa do diastereoisômero THF 76R _____	135
Figura 39.	Compostos submetidos aos testes de inibição enzimática ____	138
Figura 40.	Gráfico indicando perfil de atividade vs inibição das enzimas PTP's _____	139
Figura 41.	Ciclo biológico do <i>Plasmodium sp</i> (adaptado de http://www.dpd.-cdc.gov) _____	294
Figura 42.	Principais medicamentos antimaláricos disponíveis para uso clínico _____	299

Índice de tabelas

Tabela 1.	Resultados das reações de oxidação de 64 com PCC (preparo da cetona de Shi 65) _____	35
Tabela 2.	Resultados das reações de epoxidação (reagente de Shi) e cicloeterificação dos epóxi-álcoois do linalol catalisadas por ácidos de Lewis. _____	40
Tabela 3.	RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos diastereoisomêros THP 55a e 55b (RMN ¹ H e ¹³ C, 55a (500 e 125 MHz) e 55b (400 e 100 MHz), respectivamente, CDCl ₃ , valores de δ em ppm) _____	45
Tabela 4.	RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos diastereoisomêros THF 54a e 54b (RMN ¹ H e ¹³ C, 54a (250 e 125 MHz) e 54b (500 e 125 MHz), respectivamente, CDCl ₃ , valores de δ em ppm) _____	46
Tabela 5.	Epoxidação-ciclização do (-)-α-bisabolol (2) _____	58
Tabela 6.	Parte A: Epoxidação do (-)-α-bisabolol com Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico – <i>Am</i> CPB, Et ₂ O _____	89
Tabela 6.	Parte B: Epoxidação do (-)-α-bisabolol com ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico – <i>Am</i> CPB, Et ₂ O, -78°C _____	90
Tabela 6.	Parte C: Epoxidação de Shi dos estereoisômeros de 47 , e cicloeterificação com TIPSOTf. _____	92
Tabela 7.	RMN ¹ H, RMN ¹³ C e informações de COSY do enol éter de silício 77 (RMN ¹ H (500 MHz), HSQC (500 MHz) e COSY (400 MHz), respectivamente, CDCl ₃ , valores de δ em ppm) _____	94
Tabela 8.	Reações de triflação de 48 (Tf ₂ O) e tentativa de expansão de anel com AgOTf. _____	100
Tabela 9.	Parte A- Reações de preparo do dieno 60a _____	109
Tabela 9.	Parte B- Reações de preparo do dieno 60b _____	114
Tabela 10.	Reações de Diels-Alder do éter cíclico THP 55 com o dieno 60a _____	112

Tabela 11.	Reações de Diels-Alder do éter cíclico 55 com o dieno 60b _____	118
Tabela 12.	Reações de Diels-Alder do éter cíclico 55 com 2-metilfurano (96) _____	125
Tabela 13.	Reações de Diels-Alder do éter cíclico THP 55 com o dieno de Danishefsky (93) _____	127
Tabela 14.	Testes de inibição das PTP's _____	139
Tabela 15.	Protocolo experimental para PTP-1B _____	189
Tabela 16.	Protocolo experimental para Cdc25b _____	189

Lista de abreviaturas

- AmCPB: ácido *m*-cloroperbenzóico
- CC: cromatografia em coluna
- CCD: cromatografia em camada delgada
- CCP: cromatografia em camada preparativa
- CG/EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
- COSY: "correlation spectroscopy"
- DMF: *N,N*-dimetilformamida
- 3,5-DMP: 3,5-dimetilpirazol
- 2,2-DMP: 2,2-dimetoxipropano
- DMPU: *N,N*-dimetilpropileno uréia
- DMSO: dimetilsulfóxido
- E.T.: estado de transição
- HMPA: hexametilfosforamida
- HSQC: "Heteronuclear Single Quantum Coherence"
- HMBC: "Heteronuclear Multiple Bond Correlation"
- HOMO: "Highest Occupied Molecular Orbital"
- Hz: hertz
- IV: infravermelho
- LDA: diisopropilamideto de lítio
- LUMO: "Lowest Occupied Molecular Orbital"
- MeCN ou CH₃CN: acetonitrila
- McCl: cloreto de clorometanossulfonila
- MMPP: monoperoxiftalato de magnésio
- MsCl: cloreto de mesila
- Na₂(EDTA): etilenodiamina tetraacetato de sódio
- NBS: *N*-bromosuccinimida
- nOe: "nuclear Overhauser effect"
- NOESY: "Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy"
- *o*-DCB: *o*-diclorobenzeno
- Oxone® : mistura comercial de peroxissulfato de potássio e sais de potássio (2 KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄)

- PCC: clorocromato de piridínio
- PPTS: *p*-toluenossulfonato de piridínio
- Py: piridina
- *Re*: descritor para faces heterotópicas
- Rf: fator de retenção
- RMN¹³C ou RMN de ¹³C: Ressonância magnética nuclear de carbono
- RMN¹H ou RMN de ¹H: Ressonância magnética nuclear de próton
- SFB: soro fetal bovino
- *Si*: descritor para faces heterotópicas
- SRB: sulforrodamina B
- t.a.: temperatura ambiente
- TBCO: 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadienona
- TBDPSCI: cloreto de *tert*-butildifenilsilila
- TBS: *tert*-butildimetilsilila
- TBSCl ou TBDMSCl : cloreto de *tert*-butildimetilsilila
- TBSOTf: triflato de *tert*-butildimetilsilila
- *t*-BuOOH: hidroperóxido de *tert*-butila
- TCA: ácido tricloroacético
- THF: tetraidrofurano
- THP: tetraidropirano
- TIPS: *tri*-isopropilsilila
- TIPSCI: cloreto de *tri*-isopropilsilila
- TIPSOTf: triflato de *tri*-isopropilsilila
- TMS: trimetilsilila
- UV: ultravioleta

1-INTRODUÇÃO

Agentes quimioterápicos de uso corrente são na sua maioria derivados ou inspirados em substâncias de origem natural, especialmente metabólitos secundários de plantas¹, espécies marinhas e micro-organismos². Algumas aplicações destas drogas incluem doenças infecciosas (microbianas e virais), câncer, hipertensão e doenças inflamatórias^{1,3}. Neste trabalho, em continuidade a projetos anteriores do grupo, foram propostos estudos com terpenos como o *R*-(-)-linalol ou o (-)- α -bisabolol como precursores para o preparo de éteres cíclicos tetraidropiranos 2,2,3,6,6-pentassubstituídos, os quais servirão como intermediários para obtenção de compostos antimaláricos e/ou análogos.

1.1- Substratos terpênicos

Os óleos essenciais isolados de plantas aromáticas de uso medicinal constituem misturas complexas de pequenas moléculas ativas com características químicas e atividades biológicas específicas, aspectos desejáveis para o desenho de novas substâncias com potencial terapêutico^{3,4}.

Dentre essas moléculas ativas, os terpenos ou terpenóides, que compreendem uma das mais extensas e importantes classes de metabólitos secundários de micro-organismos, plantas e animais⁵, se sobressaem, sendo os monoterpenos e os sesquiterpenos os constituintes de maior abundância.

¹ Osbourn, A. E.; Lanzotti, V. Plant-derived natural products: synthesis, functions and applications. Springer: N. Y., 2009.

² (a) Schrader, J. Microbial flavour production. In *Flavours and Fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability* (Berger, R. G., ed.), Springer-Verlag: New York, 2007, 507-574; (b) Zhang, L.; Demain, A. L. *Natural products: drug discovery and therapeutic medicine*. Humana Press: Totowa, 2005.

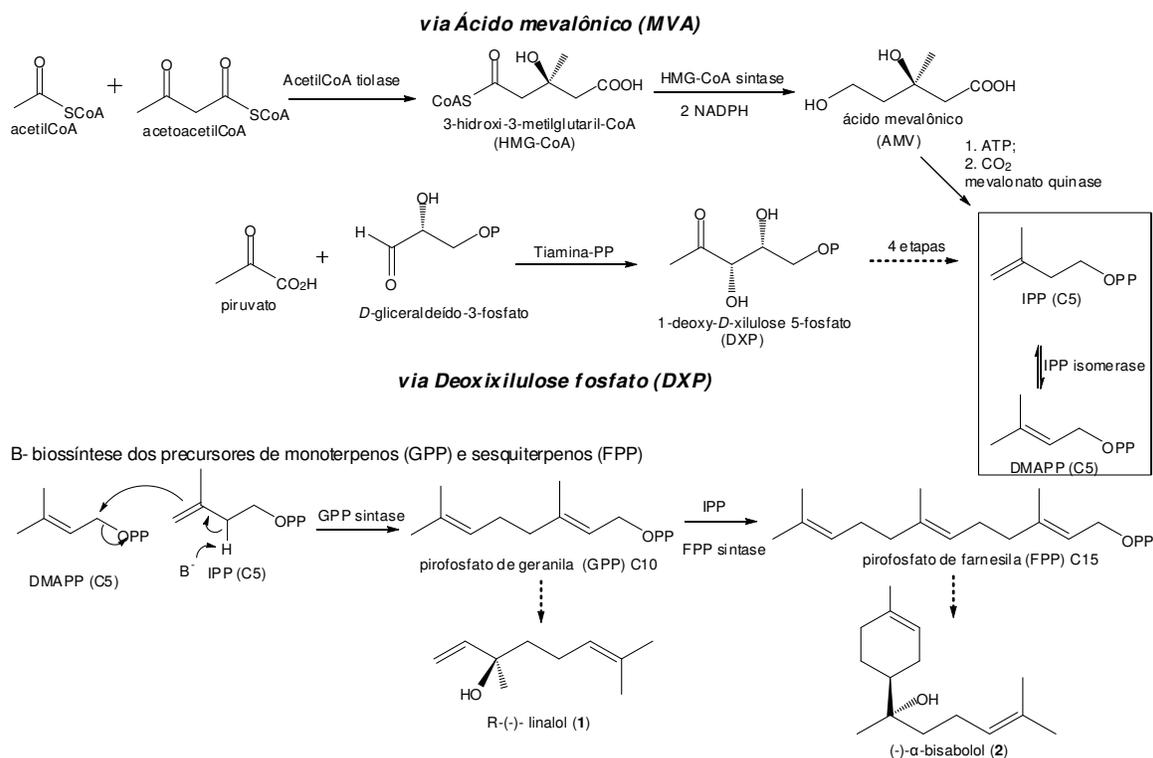
³ (a) Chin, Y.W.; Balunas, M.J.; Chai, H.B.; Kinghorn, A.D. *The AAPS. J.* **2006**, *8*, 239; (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461; (c) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329.

⁴ Korosh, A. R.; Juliani, H. R. Bioactivity of essential oils and their components. In *Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability* (Berger, R. G. ed.), Springer: Berlin, 2007, 87-116.

⁵ (a) Sell, S. *Perfumery Materials of Natural Origin*. In *The chemistry of fragrances* (Sell, C. ed.), RSC: United Kindong, 2006, 24-51; (b) Baser, K. H. C. *Chemistry of Essential Oils*. In *Flavours and Fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability* (Berger, R. G., ed.), Springer-Verlag: New York, 2007, 43-86.

Atualmente, é proposto que estes se originam de dois precursores básicos: o difosfato de isopentenila (IPP) e seu isômero alílico difosfato de dimetilalila (DMAPP). O metabolismo de formação dos terpenóides nas plantas consiste em uma sequência de reações enzimáticas, sendo a origem biossintética dos precursores básicos e alongamento da cadeia isoprênica representados esquematicamente abaixo (esquema 1)⁶.

A- biossíntese das unidades isoprênicas IPP e DMAPP pelas vias MVA e DOXP

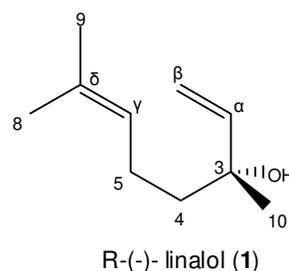


Esquema 1: Biossíntese e caminhos metabólicos dos precursores primários de terpenóides^{5,6}

O *R*-(-)-linalol (**1**) é um monoterpêno acíclico com um centro estereogênico carbinólico α,β -insaturado (sistema alílico) e com uma olefina trissubstituída na posição γ,δ em relação à hidroxila terciária. O pau rosa, que compreende as espécies arbóreas *Aniba duckei* Kostermans e *Aniba rosaeodora* Ducke (sinônimo

⁶ (a) Croteau, R. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 929, (b) Ogura, K.; Koyama, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1263; (c) Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 181; (d) Aharoni, A., Jongsma, M.A., Kim, T.Y., Ri, M.B., Giri, A.P., Verstappen, W.A., Schwab, W. and Bouwmeester, H.J. *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 49, (e) Nagegowda, D. A.; Gutensohn, M.; Wilkerson, C. G.; Dudareva, N. *Plant J.* **2008**, *55*, 224.

Aniba rosaeodora var. *amazonica*)⁷, árvores típicas da região amazônica, é considerado uma de suas principais fontes naturais^{7a}. Espécies *Aniba* são tradicionalmente utilizadas como remédio no tratamento de doenças reumáticas e como anticonvulsivo⁸, e seu uso terapêutico pode estar associado às propriedades farmacológicas do linalol como ação sedativa, analgésica, anticonvulsiva⁹ e anti-inflamatória¹⁰.



O Brasil exporta grande quantidade de óleos essenciais ricos em linalol, provenientes de espécies nativas¹¹. A extração do pau rosa produz atualmente de 100 a 130 toneladas/ano de óleo^{11a,c}, destinado principalmente à indústria de perfumes finos por suas características odoríferas (com odor marcante floral amadeirado, o linalol é principal ingrediente do famoso perfume Chanel N°5)^{11c,d}. Em vista de amenizar os impactos causados pela exploração predatória do pau rosa, que está ameaçado de extinção, aumentou o interesse por uma nova fonte, que fosse abundante e ecologicamente sustentável para este terpeno. O óleo extraído do manjeriço do tipo Europeu (*Ocimum basilicum* L.), variedade resistente a pragas, de maior abundância e fácil cultivo, explorado em anos recentes por pesquisadores do Instituto Agrônomo de Campinas^{12a}, apresenta

⁷ (a) Araujo, V.C.; Corrêa, G.C.; Maia, J.G.S.; Silva, M.L.; Gottlieb, O.R.; Marx, M.C.; Magalhães, M.T. *Acta Amazônica*, **1971**, *1*, 45; (b) Gottlieb, O.R.; Mors, W. B. *J. Agric. Food Chem.* **1980**, *28*, 196; (c) May, P.; Barata, L.E.S. *Economic Botany*, **2004**, *58*, 257

⁸ Elisabetsky, E., Setzer, R.: Caboclo concepts of disease, diagnosis and therapy: implications for ethnopharmacology and health systems in Amazonia. In *The Amazon Caboclo: historical and contemporary perspectives* (Parker, E. P. ed.), Studies on Third World Societies Publication Series: Williamsburg, 1985, *32*, 243-278.

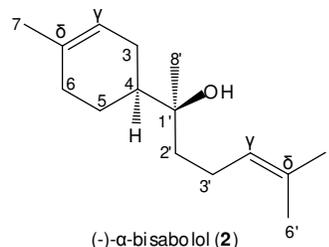
⁹ (a) Elisabetsky, E.; Marschner, J.; Souza, D. O. *Neurochem. Res.* **1995**, *20*, 461; (b) Sugawara, Y.; Hara, S.; Tamura, K.; Fuji, T.; Nakamura, K.; Masujima, T.; Aoki, T. *Analytica Chim. Acta*, **1998**, *365*, 293 (c) Elisabetsky, E.; Brum, L.F.; Souza, D.O. *Phytomedicine*, **1999**, *6*, 107.

¹⁰ (a) Peana, A.T.; Montis, M. G.; Sechi, S.; Sircana, G.; D'Aquila, P. S.; Pippia, P. *Eur. J. Pharm.* **2004**, *497*, 279; (b) Peana, A.T.; Marzocco, S.; Popolo, A.; Pinto, A. *Life Sciences*, **2006**, *78*, 719.

¹¹ (a) Clay, W. J.; Clement, C. R. Rosewood. In *Selected species and strategies to enhance income generation from Amazonian forests*. FAO Forestry Paper: Rome, 1993, 202-207; (b) Coppen, J. J. W. Flavours and fragrances of plant origin. FAO Forestry Paper: Rome, 1995, 29-36; (c) Mitja, D.; Lescure, J.-P. Du bois pour du parfum: le bois de rose doit-il disparaître? In *Le forêt en jeu l'extrativisme en Amazonie Centrale* (Emperaire, L. ed.), Orston-Unesco: Paris, 1996, 93-102; (d) Sell, C. Ingredients for the modern perfumery. In *The chemistry of fragrances* (Sell, C. ed.), RSC: United Kindong, 2006, 52-131.

alto teor de linalol e representa uma alternativa viável ao óleo do pau rosa, além dos benefícios sociais na geração de renda para os pequenos agricultores¹².

Sesquiterpenos do tipo bisabolano são abundantes em óleos essenciais de plantas, arbustos e árvores^{1,4}. O (-)- α -bisabolol (**2**) é um sesquiterpeno monocíclico *p*-mentânico dessa classe, com uma hidroxila terciária duplamente γ,δ -insaturada. A principal fonte natural deste sesquiterpeno é a camomila germânica (*Matricaria chamomilla* L.)^{7,13}, mas no Brasil são espécies arbóreas Compositae como a *Vanillosmopsis arborea* Baker^{14a}, *Vanillosmopsis erythropappa* Schl.-Bip.^{14c} (sin. *Eremanthus erythropappus* (DC) MacLeish)^{14c}, árvores popularmente conhecidas como “candeia”, que apresentam alto teor deste terpeno¹⁴. Princípio ativo atóxico é amplamente empregado em perfumaria como ingrediente ativo em cosméticos e produtos de uso dermatológico, na indústria fitoterápica e farmacológica, e em química fina.¹⁵ O (-)- α -bisabolol possui um perfume floral agradável, mas pouco valorizado no mercado de perfumaria; sua utilização deve-se principalmente às suas propriedades farmacológicas que incluem atividades anti-inflamatória¹⁶, antisséptica, antioxidante, antiespasmódica¹⁷, antialérgica, antiparasitária¹⁸, efeito anestésico, efeito citotóxico em células tumorais¹⁹ e alta permeabilidade transdérmica de agentes terapêuticos¹⁵.



¹² (a) Ereno, D. “Perfume de manjeriçãõ” em *Pesquisa FAPESP* **2006** (120), 72. Projeto desenvolvido pelo Dr. Nilson Borlina Maia, do Instituto Agronômico de Campinas, em cooperação com a empresa Linax, de Votuporanga, SP; (b) Maia, N. B.; Bovi, O. A.; Perecin, M. B.; Marques, Marques, M. O. M.; Granja, N. P.; Trujillo, A. L. R. *Acta Horticulturae*, **2004**, 629, 39

¹³ Van Zyl, R.L.; Seatholo, S.; Van Vuuren, S.F.; Viljoen, A.M. *J. Essent. Oil Res.* **2006**, 18, 129.

¹⁴ (a) Matos, M. E. O.; Souza, M. P.; Matos, F. J. A. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 780; (b) MacLeish, N. F. F. *Ann. Missouri Bot. Gard.* **1987**, 74, 265; (c) Gottlieb, O. R.; Mors, W. B. *J. Agric. Food Chem.* **1980**, 28, 196; (d) Gottlieb, O. R.; Magalhães, M. T. *Perfum. Essent. Oil Rec.* **1958**, 49, 711.

¹⁵ Kamatou, G. P. P.; Viljoen, A. M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2010**, 87, 1.

¹⁶ Jakovlev, V.; Isaac, O.; Thiemer, K.; Kunde, R. *Planta Med.* **1979**, 35, 125

¹⁷ Achterrath-Tuckerman, U.; Kunde R.; Flaskamp, E.; Isaac, O.; Thiemer, K. *Planta Med.* **1980**, 39, 38;

¹⁸ Morales-Yuste, M.; Morillas-Márquez, F.; Martín-Sánchez, J.; Valero-López, A.; Navarro-Moll, M C. *Phytotherapy*, **2010**, 17, 279.

¹⁹ Cavalieri, E.; Mariotto, S.; Carcereri de Prati, A.; Gottado, R.; Leoni, S.; Berra, L. V.; Lauro, G. M.; Ciampa, A. R.; Suzuki, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 315, 589.

No que concerne à configuração absoluta dos dois centros estereogênicos em C4 e C1' dos estereoisômeros do α -bisabolol²⁰, por algum tempo houve controvérsias. Por duas décadas, uma série de trabalhos reportaram a síntese dos isômeros do α -bisabolol²¹, em reações estereosseletivas a partir de precursores quirais como os enantiômeros (+) e (-)-limoneno^{21b,e,g} (esquema 2A), (+) e (-)-nerolidol^{21a,f,h}, (+)-*S*-carvona^{21e}, e pró-quirais, como os isômeros (6*Z*) e (6*E*)-farnesol^{21a} e (6*Z*) e (6*E*)-farnesal^{21c,d} (esquema 2B). A identificação precisa dos derivados sintéticos do α -bisabolol, confrontadas com amostras autênticas isoladas de fontes naturais, permitiu elucidar a estereoquímica relativa e configuração absoluta de seus estereoisômeros²². Atualmente, é bem estabelecido que a configuração absoluta dos centros quirais do (-)- α -bisabolol nos C4 e C1' é, respectivamente, 4*S* e 1'*S*²³. Todos os isômeros são de ocorrência natural, mas o (-)- α -bisabolol é o mais abundante, amplamente distribuído e de maior interesse econômico por razões já mencionadas.

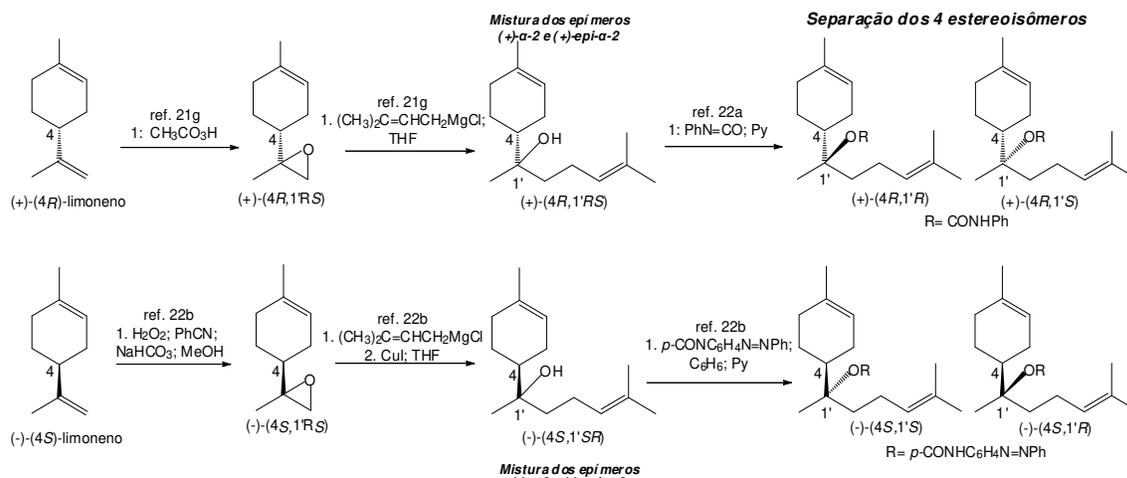
²⁰ Dois sistemas de numeração são comumente usados para enumerar o esqueleto carbônico do bisabolol: um baseado no farnesol (carbonos C6 (Csp²-H) e C7 (C₀) da olefina *Z* em **6E**) e outro com base no limoneno (CH alifático do sistema ciclohexênico *p*-mentânico C4, e carbono quaternário C8). Nesta dissertação utilizaremos a numeração indicada para o (-)- α -bisabolol (**2**).

²¹ (a) Gutsche, C. D.; Maycock, J. R.; Chang, C. T. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 859; (b) Kergomard, A.; Veschambre, H. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2215; (c) Iwashita, T.; Kusumi, T.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1979**, 947; (d) Shwartz, M. A.; Swanson, G. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 953; (e) Harwood: L. M.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1743 (f) Uneyama, K.; Masatsugu, Y.; Ueda, T.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1984**, 529; (g) Chen, X.-J.; Archelas, A.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5528; (h) Schatkowisk, D.; Pickenhagen, W. Pure alpha-bisabolol preparation in high yield, for use as cosmetic agent having e.g. antiinflammatory and bacteriostatic activity, by reacting nerolidol, ketone, sulfonic acid and perchloric acid. Eur. Patent DE10246038(B3), April 15, 2004.

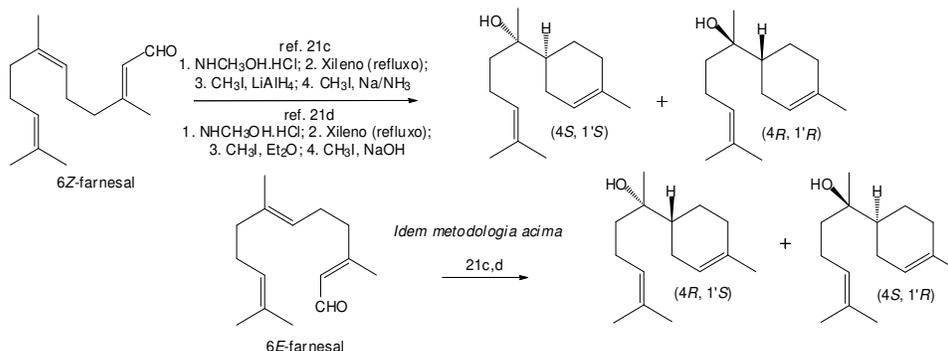
²² (a) O'Donnell, G. W.; Sutherland, M. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 2021; (b) Carman, R. M.; Duffield, A. R. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 2035.

²³ Para determinação da configuração absoluta de C4 de **2**, ver as referências: (a) Knöll, W.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 1162; (b) Kergomard, A.; Veschambre, H. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2215. Para sínteses estereoespecíficas dos diastereoisômeros (\pm)- α -**2** e determinação da configuração absoluta dos centros quirais em C4 e C1' ver: (a) Iwashita, T.; Kusumi, T.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1979**, 947; (b) Shwartz, M. A.; Swanson, G. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 953.

A- : Sínteses dos estereoisômeros do bisabolol a partir do limoneno^{21,22}



B- : Sínteses dos diastereoisômeros (±)-α-2 a partir do farnesal^{21c,d}



Esquema 2: Sínteses que permitiram determinar a configuração absoluta do (-)-α-bisabolol (**2**)^{21,22}

Outro tipo de sesquiterpenos bisabolanos *p*-mentânicos, um pouco mais raros, são os derivados do óxido de bisabolol A. A ocorrência natural destes terpenos parece limitar-se à espécie *Artemisia*, plantas utilizadas há séculos na medicina tradicional e popular no tratamento de febres intermitentes, sintoma característico da malária.

A *Artemisia abrotanum* L é uma planta aromática medicinal largamente cultivada na Europa, muito apreciada pelo seu agradável perfume e comumente utilizada no tratamento de dores e sintomas febris²⁴. Avaliação da atividade antiplasmódica do extrato bruto e dos compostos puros isolados das partes aéreas da *A. abrotanum* mostrou notável atividade antimalária para um dos compostos, o

²⁴ Mericli, A.H.; Cubukcu, B.; Jakupovic, J.; Ozhatay, N. *Planta Medica*, **1988**, *54*, 463.

acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**) (figura 1). Já o derivado bisabolano **5**, um diol com estrutura similar a **3**, não apresentou atividade antiplasmódica detectável. Nos testes *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* do extrato bruto e dos compostos puros, utilizando a técnica de incorporação de hipoxantina tritiada ($[^3\text{H}]$ -hipoxantina), o sesquiterpeno **3** puro apresentou inibição com IC_{50} de 5,09 $\mu\text{g/mL}$ ²⁵. Posteriormente, outros grupos publicaram o isolamento do acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**) em outras plantas deste gênero, na *Artemisia hispanica*²⁶, e na *Artemisia lucentica*²⁷, juntamente com o isômero hidróxi-alfílico **4**.

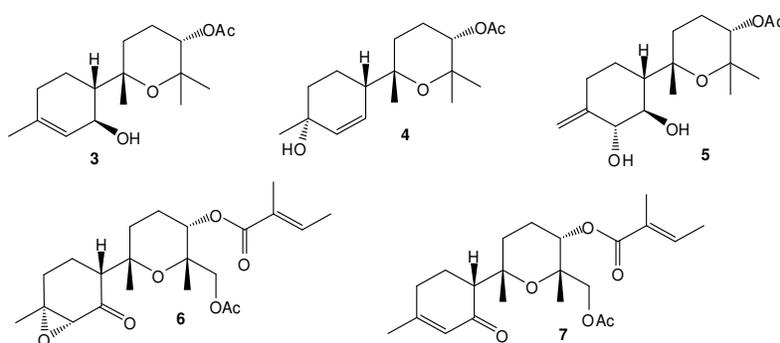


Figura 1: Sesquiterpenos bisabolanos *p*-mentânicos isolados de espécies *Artemisia*

Numa publicação recente²⁸, os sesquiterpenos diésteres **6** e **7** foram isolados das partes aéreas da *Artemisia persica* Boss, planta natural das regiões sul e central do Irã. Nos testes *in vitro* de atividade antimalária contra *Plasmodium falciparum* K1 (resistente a cloroquina e pirimetamina) do extrato bruto e dos compostos isolados, pela técnica de incorporação de $[^3\text{H}]$ -hipoxantina, o epóxido **6** puro mostrou excelente atividade antiplasmódica com IC_{50} de 2,8 $\mu\text{g/mL}$.

Visto que neste trabalho pretende-se realizar estudos pelo uso dos terpenos **1** e **2** como precursores para o preparo de anéis cíclicos tetraidropiranos, tendo

²⁵ Cubukcu, B.; Bray, D.H.; Warhurst, D.C.; Mericli, A.H.; Ozhatay, N.; Sariyar, G. *Phytother. Res.* **1990**, *4*, 203.

²⁶ Sanz, J.F.; Barbera, O.; Marco, J.A. *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 2163.

²⁷ Marco, J.A.; Sanz-Cervera, J.F.; Garcia-Lliso, V.; Batlle, N. *Phytochemistry*, **1997**, *45*, 755.

²⁸ Moradi-Afrapoli, F.; Ebrahimi, S. N.; Smiesko, M.; Raith, M.; Zimmermann, S.; Nadjafif, F.; Brun, R.; Hamburger, M. *Phytochemistry*, **2013**, *85*, 143.

por objetivo a síntese do antimalárico acetato de (1*S*)-1-hidroxi-óxido de α -bisabolol A (**3**), produto natural de baixa disponibilidade e, de nosso conhecimento, inexplorado como alvo sintético, até o momento, chama a atenção a sua semelhança com um dos substratos terpênicos naturais mencionados, o (-)- α -bisabolol (**2**) (figura 2).

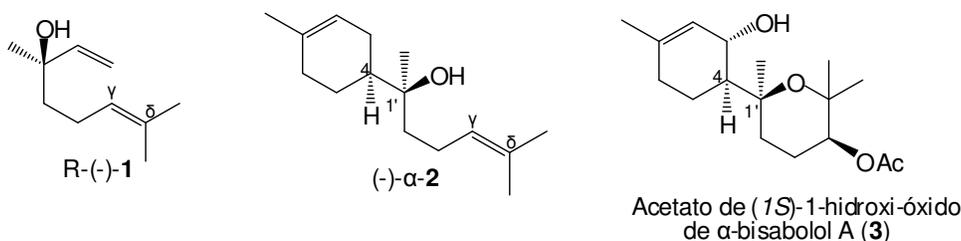


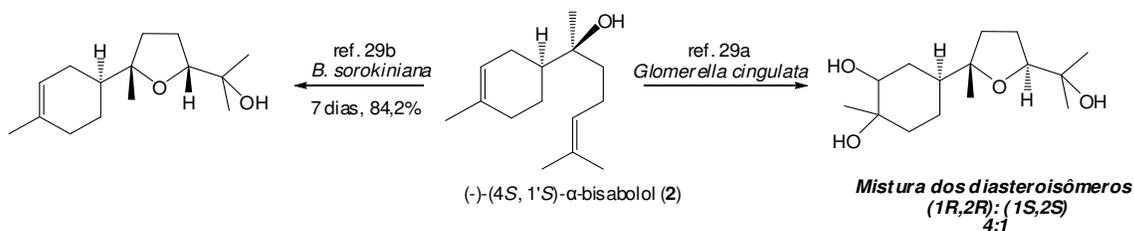
Figura 2: Estruturas do *R*-(-)-linalol (**1**), do α -(-)-bisabolol (**2**) e do acetato de (1*S*)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A (**3**)

É surpreendente que, tamanha versatilidade em suas referidas propriedades farmacológicas, e enorme potencial sintético dos sistemas bishomoalílicos de (-)- α -2, a utilização deste terpeno como substrato quiral em rotas sintéticas não é tão explorada. Alguns poucos trabalhos fazem uso do mesmo em estudos de biotransformações catalisadas por micro-organismos²⁹ (esquema 3), em outros, derivatizações como método de purificação e determinação da configuração absoluta de produtos naturais³⁰, ou ainda, para obtenção de sesquiterpenos bisabolanos análogos a composto naturais, como o glicosídeo α -bisabolol β -D-fucopiranosídeo³¹.

²⁹ (a) Miyazawa, M.; Nankai, H.; Kameoka, H. *Phytochemistry*, **1995**, 39, 1077; (b) Limberger, R. P.; Ferreira, L.; Castilhos, T.; Aleixo, A. M.; Petersen, R. Z.; Germani, J. C.; Zuanazzi, J. A.; Fett-Neto, A. G.; Henriques, A. T. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 61, 552.

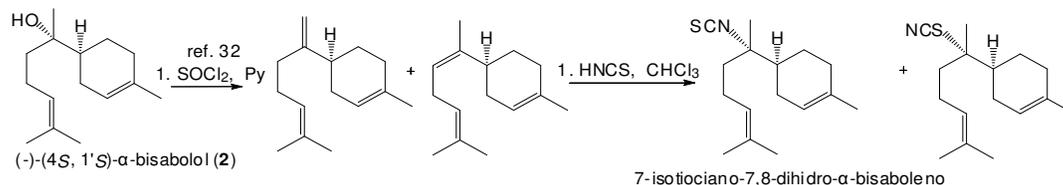
³⁰ (a) O'Donnell, G. W.; Sutherland, M. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 2021; (b) Carman, R. M.; Duffield, A. R. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 2035.

³¹ Piochon, M.; Legault, J.; Gauthier, C.; Pichette, A. *Phytochemistry*, **2009**, 70, 228.

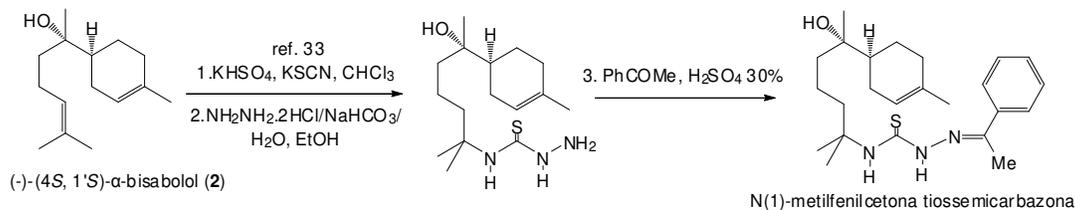


Esquema 3: Biotransformações do (-)-α-bisabolol por micro-organismos²⁹

Apenas dois estudos reportaram o uso (-)-α-bisabolol como precursor em uma rota sintética. O composto natural 7-isotiociano-7,8-dihidro-α-bisaboleno, isolado de uma espécie marinha *Halicondria* sp., foi sintetizado em duas etapas³² (esquema 4). Em outro trabalho, mais recente, tiossemicarbazonas foram preparadas em três etapas a partir do (-)-α-bisabolol, sendo que a tiossemicarbazona N(1)-metilfenilcetona dissubstituída apresentou atividade citotóxica contra células leucêmicas (K-562, IC₅₀: 1,54 μM) superior ao bisabolol (IC₅₀: 6,37 μM)³³ (esquema 5).



Esquema 4: Síntese do 7-isotiociano-7,8-dihidro-α-bisaboleno a partir do (-)-α-bisabolol (2)³²



Esquema 5: Síntese da N(1)-metilfenilcetona tiossemicarbazona a partir do (-)-α-bisabolol (2)³³

³² Oliveira, C. M.; Silva, C. C.; Collins, C. H.; Marsaioli, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 661.

³³ Silva, A. P.; Martini, M. V.; Oliveira, C. M. A.; Cunha, S.; Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva, C. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2987.

Voltando aos compostos terpênicos que destacamos até o momento, o linalol **1** e o bisabolol **2**, e em vista de nossas pretensões de utilizá-los como precursores para estudos sintéticos visando o sesquiterpeno **3** (figura 2) e análogos, será apresentado um levantamento bibliográfico mais detalhado de alternativas metodológicas para a síntese de éteres cíclicos.

Uma breve introdução sobre a malária e antimaláricos naturais em uso será apresentada ao final desta dissertação (anexo, item 7).

1.2- Éteres cíclicos tetraidrofuranos e tetraidropiranos a partir de álcoois bis-homoalílicos

Poliéteres cíclicos com subunidades tetraidrofurânicas 2,2,5-trissubstituídas e tetraidropirânicas 2,2,3,6,6-pentassubstituídas estão presentes em produtos naturais e em outras estruturas bioativas. Moléculas contendo estes sistemas heterocíclicos tem recebido considerável atenção como alvos sintéticos devido a sua capacidade em transportar cátions metálicos (Na^+ , K^+ e Ca^{2+}) através da membrana lipídica^{35b,36b}, e como carreadores biológicos apresentam grande potencial farmacológico. Dentre os éteres policíclicos dessa classe, o 23-acetato de tirsiferol (**10**), isolado de algas vermelhas *Laurencia obtusa*, mostrou ser um forte inibidor enzimático, com especificidade para proteínas fosfatases PP2A, além de apresentar potente atividade antineoplásica³⁴. Outro composto de origem marinha é o triterpeno (+)-aurilol (**11**), isolado de algas *Dolabella auricularia*, cujo extrato bruto exibiu potente atividade citotóxica³⁵. Os poliéteres ionóforos, monensina (**8**) e lasalocida A (**9**), potentes antibióticos isolados de bactérias de solo *Streptomyces*, são outros exemplos (figura 3)³⁶.

³⁴ (a) Suzuki, T.; Suzuki, M.; Furosaki, A.; Natsumoto, T.; Kato, A.; Imanaka, Y.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1329; (b) Matsuzawa, S.; Suzuki, T.; Suzuki, M.; Matsuda, A.; Kawamura, T.; Mizumo, Y.; Kikuchi, K. *FEBS Lett.* **1994**, *356*, 272; (c) Souto, M. L.; Manríquez, C. P.; Norte, M.; Leira, F.; Fernández, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1261.

³⁵ (a) Suenaga, K.; Shibata, T.; Takada, N.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 515; (b) Fernández, J.; Souto, M. L.; Norte, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235

³⁶ (a) Berger, J.; Rachlin, A. I.; Scott, W. E.; Sternbach, L. H.; Goldberg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5295; (b) Pressman, B. C. *Annu. Rev. Biochem.* **1976**; *45*, 501; (c) Schmid, G.; Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259.

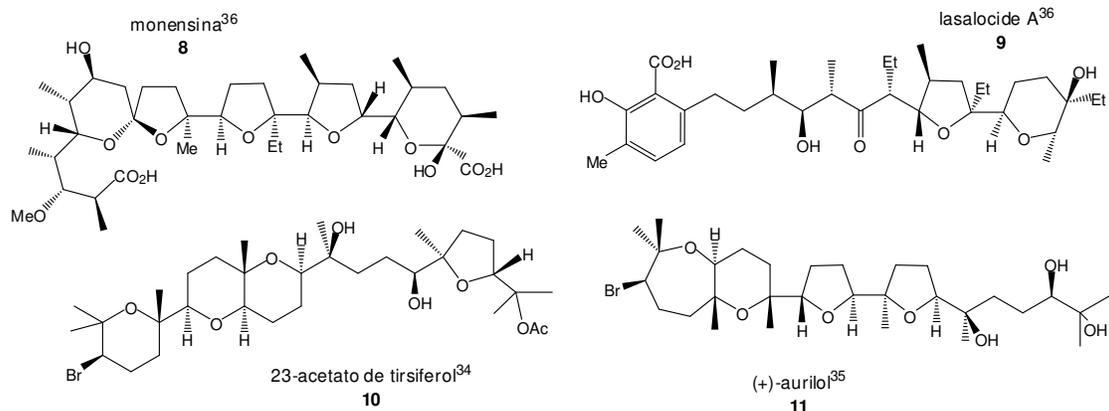
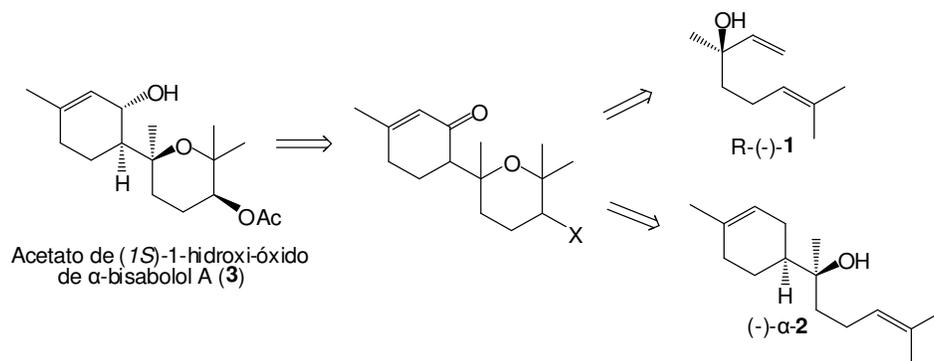


Figura 3: Éteres policíclicos naturais bioativos

Como já indicado, neste trabalho nosso maior interesse é o preparo regioseletivo de núcleos tetraidropirânicos 2,2,3,6,6-pentassubstituídos, que sejam idênticos e/ou análogos àquele presente no alvo sintético, o sesquiterpeno acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**), e as características estruturais e funcionais tanto do linalol **1** quanto do bisabolol **2** podem ser exploradas para este fim. Reações sobre intermediários oriundos do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado desses terpenos visando cicloeterificações regioseletivas são o principal alvo (esquema 6).



Esquema 6- Retrossíntese proposta para obtenção do acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**) a partir dos terpenos **1** e **2**

As metodologias descritas para a construção de éteres cíclicos tetraidrofuranos (THF) e tetraidropiranos (THP) a partir de álcoois bishomoalílicos são

amplas e uma série de revisões é encontrada ³⁷. As características estruturais e funcionais dos substratos, bem como reagentes empregados e mecanismos de ciclização, distinguem-nas. Infelizmente, a maioria dos exemplos indicam reações de cicloeterificação com boa regioseletividade apenas para formação de sistemas tetraidrofuranos. Neste trabalho, o enfoque será o preparo regioseletivo de anéis tetraidropiranos pentassubstituídos a partir de precursores hidróxi- γ,δ -insaturados, o que ainda continua sendo um desafio.

Métodos gerais para formação dos éteres cíclicos tetraidropirânicos a partir de álcoois bishomoalílicos incluem: (a) funcionalização do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado por reações de adição eletrofílica e ciclização ^{37a,e,38}, incluindo a ciclização de derivados oxiranos (epoxidação-ciclização)³⁹ e as ácido-catalisadas; (b) reações de ciclização intramolecular catalisadas por metais de transição na presença de hidroperóxido^{37b,40}; (c) reações de expansão de anel catalisadas por sais de prata⁴¹, entre outros. A seguir serão apresentados alguns detalhes e exemplos recentes desses principais métodos:

(a) Funcionalização do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado por reações de adição eletrofílica e cicloeterificação

Estratégias sintéticas baseadas na ciclização intramolecular que ocorre pelo ataque de nucleófilos presentes no sistema à olefinas previamente ativadas por eletrófilos são amplamente empregadas no preparo de anéis tetraidropiranos polissubstituídos, sendo que várias abordagens metodológicas baseadas nas

³⁷ (a) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309; (b) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307; (c) Harmange, J. C.; Figadère, B. *Tetrahedron*, **1993**, *4*, 1711; (d) Elliot, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1291; (e) Elliot, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2301; (f) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 261.

³⁸ (a) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045; (b) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2683.

³⁹ (a) Kas'yan, L. I.; Tabara, I. N.; Kas'yan, A. O. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1227; (b) Won, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958.

⁴⁰ Hartung, J.; Greb, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67.

⁴¹ Fujiwara, K.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2129.

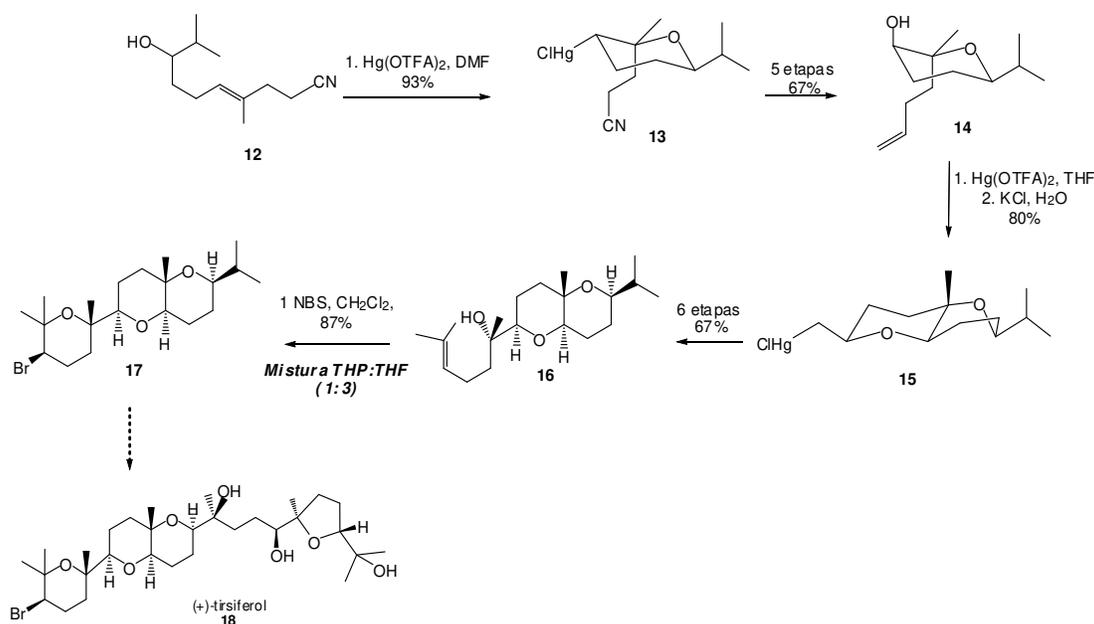
funcionalidades de sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados estão disponíveis na literatura^{37c,38b,41}.

Neste aspecto, vários critérios devem ser considerados para o acesso a sistemas tetraidropiranos, inclusive a natureza estrutural do sistema hidróxi-bishomoalílico^{42,43}. A síntese total do poliéter (+)- tirsiferol (**18**) pelo grupo de Broka⁴⁴ é um exemplo muito ilustrativo (esquema 7). Na síntese do fragmento tricíclico **17** deste poliéter os autores propuseram uma rota sintética em uma série de etapas, partindo do álcool bishomoalílico **12**, sendo três delas adições eletrofílicas seguidas por cicloeterificações. Os grupos isopropila e substituinte alquil nitrila presentes em **12** foram estratégicos para o controle estereosseletivo na mercuriciclicização com trifluoroacetato de mercúrio (Hg(OTFA)₂) para a formação do primeiro anel, já que no estado de transição o confôrmero em cadeira com orientação equatorial do substituinte isopropila é mais estável, levando ao diastereoisômero **13**. Para o acesso ao sistema bicíclico **15** estabeleceu-se um protocolo para o controle termodinâmico, em reações de ciclização com trifluoroacetato de mercúrio de **14**. Os autores julgaram viável esta proposta admitindo, para a primeira ciclização, a formação do íon mercúrio e ciclização por um estado de transição com conformação cadeira e orientação *anti* dos grupos volumosos, pressupondo a configuração *trans* para o éter tetraidropirano **15**. Para esta última reação, a mercuriciclicização de **14**, o modelo proposto pressupõe que a barreira energética na formação do confôrmero em bote-torcido, que leva ao tetraidropirano bicíclico **16**, é balanceada pela alta reatividade e abundância relativa do intermediário eletrofílico.

⁴² (a) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672; (b) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321; (c) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354.

⁴³ Williams, D. L. H.; Bienvenüe-Goetz, E.; Dubois, J. E. *J. Chem. Soc. B.* **1969**, 517.

⁴⁴ Broka, C. A.; Lin, Y-T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5876.



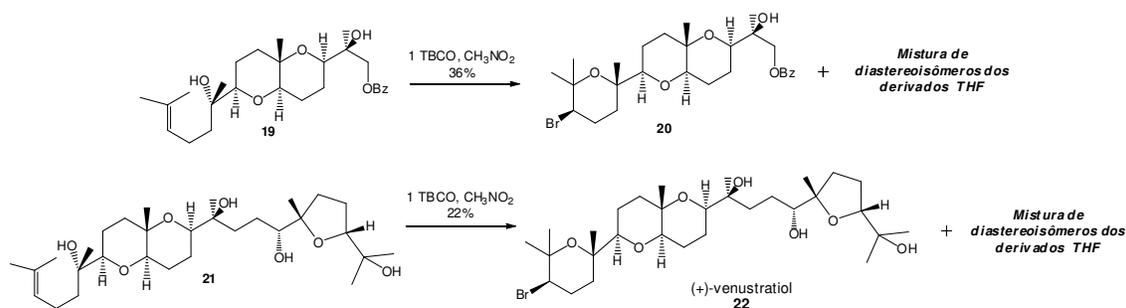
Esquema 7 – Síntese estereosseletiva do (+)-tirsiferol (**18**)⁴⁴

Ao final da síntese do fragmento tricíclico **17**, uma terceira ciclização eletrofílica intramolecular foi efetuada sobre o álcool terciário γ,δ -insaturado **16** utilizando uma reação de bromoeterificação com *N*-bromosuccinimida (NBS) ou com TBCO (2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadienona). A regioseletividade nesta reação não procedeu de maneira tão significativa em decorrência de efeitos estéreo e/ou indutivos do substituinte bicíclico volumoso no carbono carbinólico, mas permitiu a síntese de um único estereoisômero, o éter cíclico tetraidrapirano **17** desejado, precursor na síntese total do éter policíclico (+)-tirsiferol (**18**), metabólito citotóxico originado de algas vermelhas do gênero *Laurencia thirsifera*⁴⁵.

Uma série de pesquisas complementares chama a atenção para a instabilidade dos intermediários eletrofílicos e para os efeitos estéreo e/ou eletrônicos que podem estar presentes nos estados de transição para a ciclização.

⁴⁵ Blunt, J. W.; Hartshorn, M. P.; McLennan, T. J.; Munro, M. H. G.; Robinson, W. T.; Yorke, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *1*, 69.

O grupo de Shirahama⁴⁶, na síntese estereosseletiva dos poliéteres cíclicos triterpênicos (+)-tirsiferol (**18**), (+)-23-acetato de tirsiferol (**10**) e (+)-venustatriol (**22**) (esquema 8), fez um breve estudo para avaliar a regio e estereosseletividade em reações de bromoeterificação de álcoois γ,δ -insaturados com a posição terminal da olefina dissubstituída. Foi usado o reagente 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadienona (TBCO) em solventes de diferentes polaridades e os melhores resultados foram alcançados com o uso de CH_3NO_2 . Adicionalmente, neste estudo⁴⁶ os autores realizaram reações de bromoeterificação em diferentes substratos, sendo sugerida uma provável influência dos grupos substituintes na regioseletividade para anéis tetraidropiranos. A bromoeterificação de álcoois bishomoalílicos com TBCO em nitrometano, exemplifica que a presença de um substituinte menos volumoso no carbono carbinólico leva à uma melhora, em pequena escala, nesta regioseletividade.



Esquema 8 – Síntese estereosseletiva do (+)-venustatriol (**22**)⁴⁶

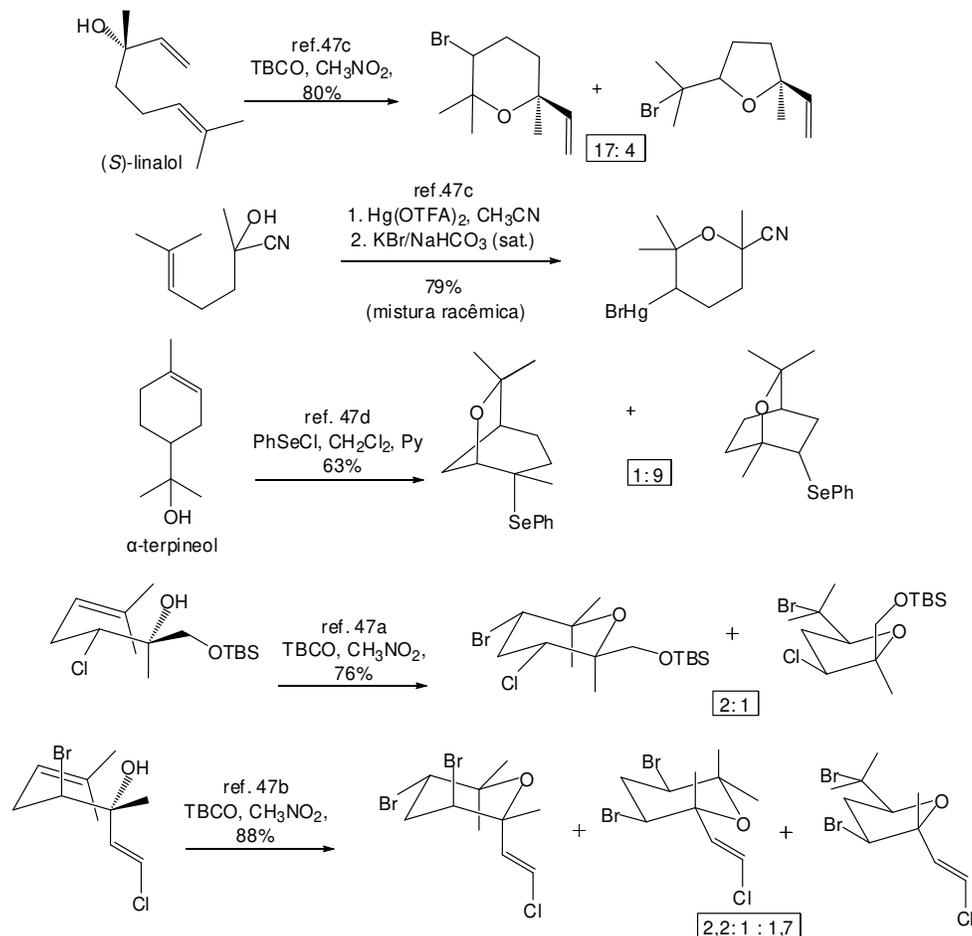
Vários outros exemplos da literatura⁴⁷ indicam a possibilidade de algum controle regioseletivo no preparo de anéis tetraidropiranos (esquema 9- foram selecionados exemplos onde os sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados conservam certa similaridade aos dos terpenos **1** e **2**). Se considerarmos as regras de Baldwin⁴⁸,

⁴⁶ (a) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Yanagiya, M.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5665; (b) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Yanagiya, M.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088.

⁴⁷ (a) Jung, M. E.; Lew, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1347; (b) Jung, M. E.; Fahr, B. T.; D'Amico, D. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2982; (c) González, I. C.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099; (d) Bugarcic, Z. M.; Mojsilovic, B. M.; Divac, V.M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 288.

⁴⁸ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

ambas ciclizações são favoráveis para sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados ativados, no entanto sabe-se que, sob controle cinético o modo de ciclização 5-*exo-tet* é preferencial em relação ao modo 6-*endo-tet*. Contudo, o modo exato de ciclização depende do substrato, sendo que a trajetória do ataque nucleofílico ao centro tetraédrico pode ser influenciada por centros estereogênicos pré-existentes e peculiaridades reacionais (solventes, reagentes, etc).

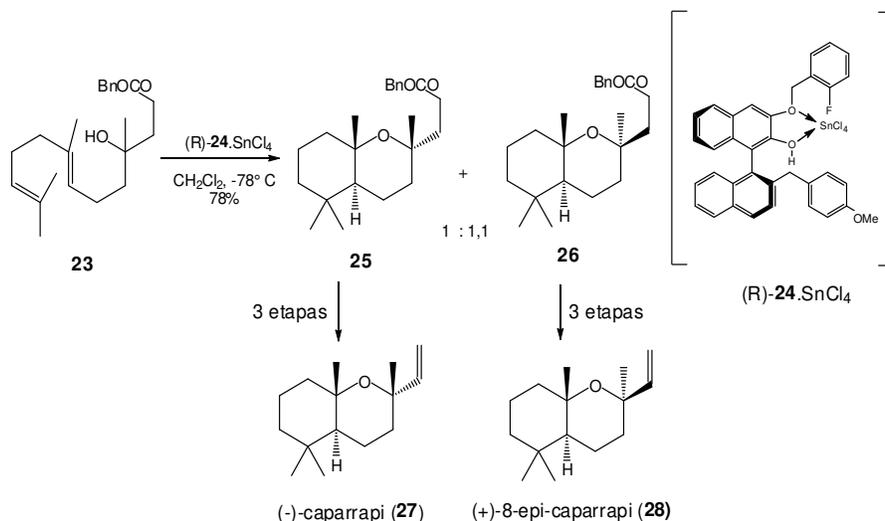


Esquema 9 – Ciclizações eletrofílicas estereosseletivas para anéis THP por adição eletrofílica seguida por cicloeterificação de sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados

Poucos casos de cicloeterificações catalisadas por agentes próticos são encontrados. Na síntese assimétrica dos óxidos (-)-caparrapi (**27**) e (+)-8-*epi*-caparrapi (**28**) Ishihara⁴⁹ e colaboradores publicaram a aplicação de ácidos de

⁴⁹ Uyanik, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5055.

Bronsted-Lewis quirais ((R)-**24**-SnCl₄) gerados *in situ*, em reações de ciclização diastereosseletivas do polieno hidróxi- γ,δ -insaturado **23** no preparo dos esqueletos sesquiterpênicos tetraidropirânicos destes óxidos (esquema 10).



Esquema 10 - Ciclização intramolecular ácido-catalisada⁴⁹

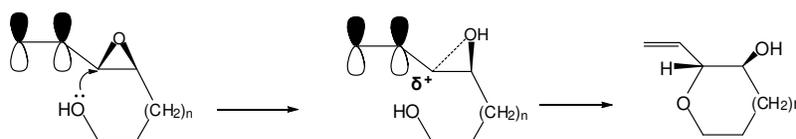
A ativação da olefina como um epóxido, isolável ou não, é outra possibilidade metodológica dentro dessa abordagem. Grande parte das estratégias de ciclização ácido-catalisada de γ -hidróxi epóxidos envolve a modificação planejada do substrato epóxido com o intuito de sobrepujar a preferência para a abertura 5-*exo-tet* na cicloeterificação. A regiosseletividade na ciclização intramolecular de γ -hidróxi epóxidos depende consideravelmente da configuração relativa dos carbonos do epóxido. Na ruptura do anel oxirano por um nucleófilo interno o sistema deve assumir um arranjo para a reação “tipo S_N2” que permita máxima estabilização do estado de transição. De um modo geral, o modo de ciclização 5-*exo-tet*⁴⁸ é energeticamente favorável.

Em 1989 Nicolaou⁵⁰ e colaboradores publicaram um método para a síntese de anéis tetraidropiranos baseado na abertura intramolecular estereocontrolada de sistemas hidróxi-bishomoepóxidos promovida pela presença de um substituinte vinílico no carbono mais substituído do epóxido (esquema 11). O modelo conceitual proposto estabelece que na ruptura do anel oxirano, a estabilidade do

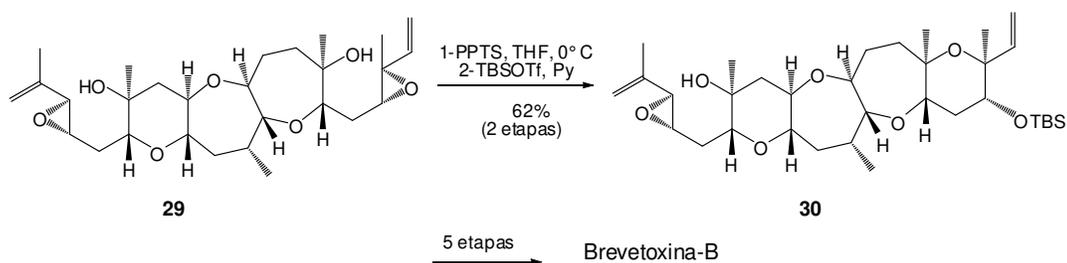
⁵⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330; (b) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335.

orbital elétron-deficiente desenvolvido nesse carbono mais substituído do epóxido promovida pela conjugação com um orbital π adjacente ao mesmo, em um arranjo planar, procede seletivamente para o produto de ciclização 6-*endo-tet* (esquema 11 – parte b). Um exemplo de aplicação dessa estratégia pode ser encontrado na síntese da Brevetoxina-B (BTX-B), descrita por Nakata e colaboradores⁵¹. Eles mostraram que sistemas hidróxi- γ,δ -epóxidos com a posição mais substituída do epóxido vizinha a uma insaturação, levam preferencialmente à cicloeterificação nesta posição. Ao efetuarem uma reação ácido-catalisada com *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) (esquema 11 - parte b), eles obtiveram o intermediário poliéter **30** em bom rendimento.

Parte a - Modelo proposto por Nicolau e colaboradores⁵⁰



Parte b - Etapa da síntese da Brevetoxina B⁵¹



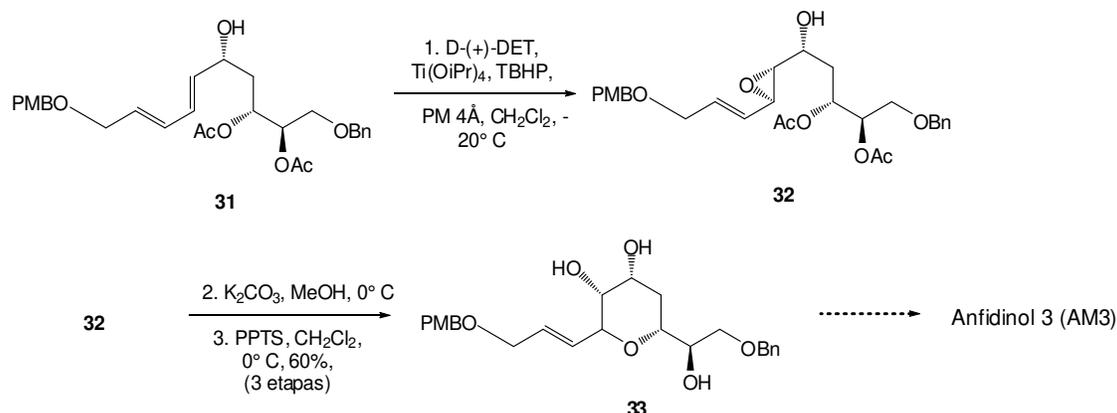
Esquema 11- Síntese estereosseletiva de anéis THP *via* hidróxi-vinilepóxidos^{50,51}

Em anos mais recentes, Oishi⁵² e colaboradores publicaram a síntese estereosseletiva dos anéis tetraidropiranos do antifúngico Anfidinol 3 (AM3). A epoxidação assimétrica de Sharpless do álcool alílico **31** forneceu o epóxido vinílico **32**. Solvólise do acetato com K_2CO_3 em MeOH e tratamento do epóxi-

⁵¹ (a) Matsuo, G.; Kawamura, K.; Hori, N.; Matsukura, H.; Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374; (b) Sasaki, M. Recent advances in total synthesis of marine polycyclic ethers. In: Topics in Heterocyclic Chemistry (Kiyota, H., ed), Springer: Heiderberg, vol. 5, **2006**, 149-178.

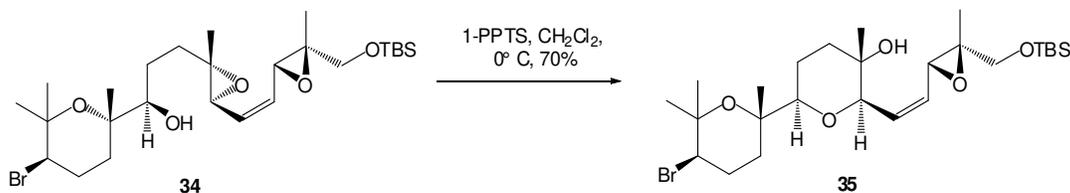
⁵² Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8810.

álcool resultante com *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) resultou na ciclização 6-*endo-tet*, obtendo-se o éter cíclico tetraidropirano **33** em rendimento razoável (esquema 12).



Esquema 12- Etapa da síntese do Anfidinol 3 (AM3)⁵²

Na síntese do núcleo tristetraidropirânico dos poliéteres cíclicos (+)-tirsiferol (**18**) e (+)-venustatriol (**22**), MacDonald e Wei⁵³ promoveram a ciclização ácido-catalisada (PPTS) do hidróxi-diepóxido **34**, no carbono monossustituído com um grupo vinílico, obtendo excelente regioseletividade 6-*endo* para o éter bicíclico **35**.



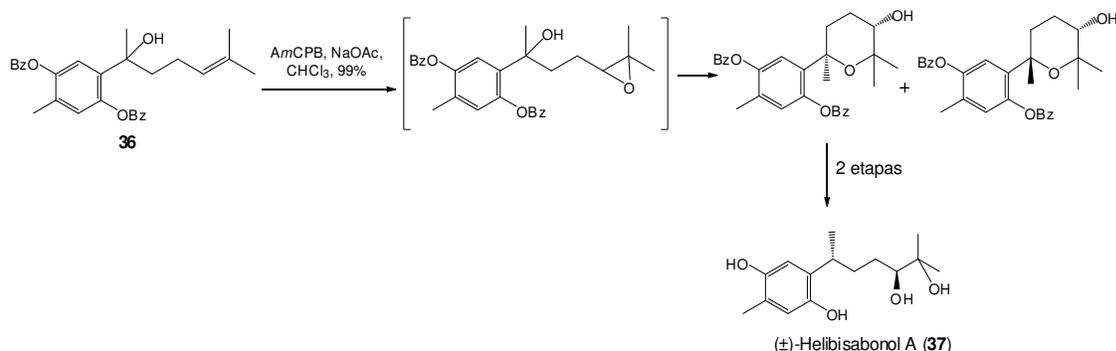
Esquema 13- Síntese do núcleo tristetraidropirânico do (+)-tirsiferol (**18**) e do (+)-venustatriol (**22**)⁵³

Macías⁵⁴ e colaboradores publicaram a primeira síntese dos epímeros do sesquiterpeno bisabolano (\pm)-helibisabonol A (**37**), um herbicida natural. Uma das etapas da rota sintética proposta envolveu a epoxidação do álcool bishomoalílico

⁵³ McDonald, F. E.; Wei, X. *Org. Lett.* **2002**, 4, 593

⁵⁴ Macías, F. A.; Marín, D.; Chinchilla, D.; Molinillo, J. M. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6417.

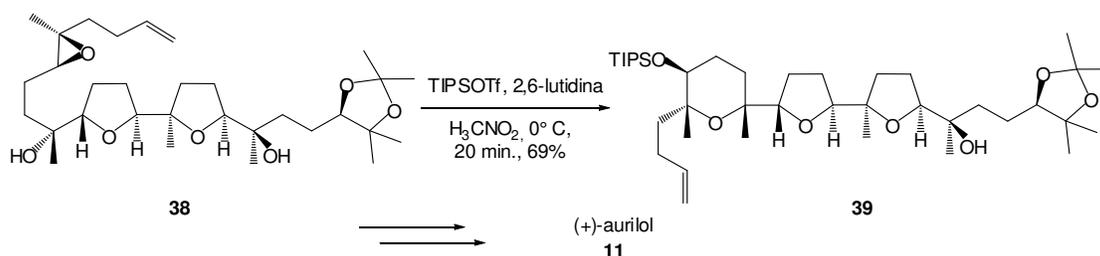
36 com ácido *m*-cloroperbenzóico (*AmCPB*) (esquema 14), a qual exibiu excelente regioseletividade 6-*endo* na ciclização espontânea, o que é bastante raro. Outros exemplos de ciclizações intramoleculares ácido-catalisadas de álcoois bishomoepóxidos com substituintes aromáticos no carbono carbinólico publicados na literatura também exibiram ótima regioseletividade para os produtos de ciclização 6-*endo-tet*, como a acima observada⁵⁵.



Esquema 14- Etapa da síntese do sesquiterpeno bisabolano

(\pm) -helibisabonol A (**37**)⁵⁴

Reações de cicloeterificação de epóxi-álcoois catalisadas por triflatos de silício foram utilizadas por Morimoto⁵⁶, com boa regioseletividade para o preparo do anel tetraidropirano de **39** (esquema 15) na síntese do poliéter cíclico (+)-aurilol. Esta metodologia será apresentada com mais detalhes na discussão.



Esquema 15- Etapa da síntese do poliéter cíclico (+)-aurilol (**11**)⁵⁶

⁵⁵ Muelhaupt, T.; Kaspar, H.; Otto, S.; Reichert, M.; Bringmann, G.; Lindel, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 334.

⁵⁶ Morimoto, Y.; Nishikawa, Y.; Takaishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5806.

(b) Ciclização intramolecular catalisada por metais de transição na presença de hidroperóxido

Outra metodologia clássica muito eficiente para epoxidação de sistemas hidróxi-bishomoalílicos é o uso de complexos de metais de transição (Ti^{+4} , V^{+5} , Mo^{+6}) gerados *in situ* na presença de hidroperóxidos de alquila ($R-OOH$), sendo largamente utilizado o hidroperóxido de *tert*-butila^{40,57}. De fato, o *t*-BuOOH é um agente oxidante relativamente fraco, mas quando coordenado a um catalisador metálico, a troca de ligantes leva à formação de um complexo peroximetálico muito mais reativo em solução.

Durante as últimas duas décadas, com a intensificação na demanda por antibacterianos poliéteres sintéticos, houve grande avanço no campo da oxidação química e estereosseletiva de sistemas 4-alquenol catalisada por metais de transição, em especial o uso de *t*-BuOOH na presença de *bis*-acetilacetato de vanádio ($VO(acac)_2$), destacando-se pela sua alta reatividade e eficiência na síntese de anéis THF⁵⁸. Em vista desta seletividade inerente, é de se esperar certas limitações desta metodologia no preparo de éteres cíclicos THP. De fato, até o momento, a preferência na formação de anéis de seis membros restringe-se à natureza estrutural do substrato e, em teoria, ao uso de catalisadores de oxidação com características fortemente acídicas (ácidos de Lewis)^{58c}.

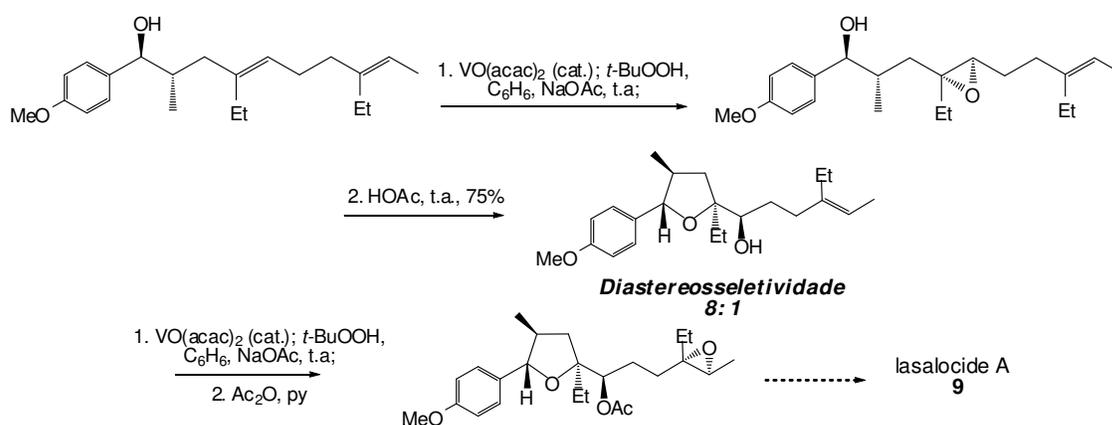
Apesar desta tendência à ciclização intramolecular espontânea dos hidróxi-epóxidos, várias publicações da literatura, em particular aquelas dedicadas à síntese total de poliéteres cíclicos naturais com ação antibiótica⁵⁹, mostram ser possível a obtenção estereosseletiva de álcoois bishomoepóxidos catalisadas pelo sistema $VO(acac)_2/ t$ -BuOOH.

⁵⁷ (a) Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431; (b) Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407.

⁵⁸ (a) Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63; (b) Mimoun, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 734; (c) Hartung, J.; Greb, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 67.

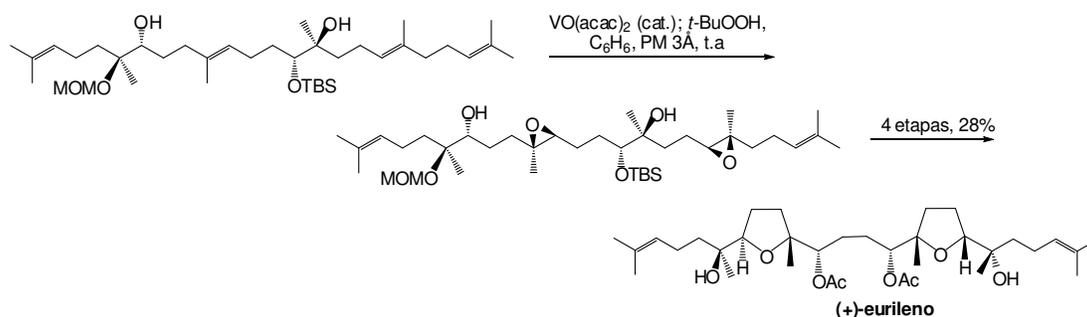
⁵⁹ (a) Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, B. Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2933; (b) Ujihara K.; Shirahama H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2039; (c) Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831;

Na síntese do antibiótico lasalocide A (**9**), o grupo de Kishi^{59a} elaborou uma estratégia sintética no preparo diastereosseletivo do anel tetraidrofurano *trans*-2,2,5-trissubstituído deste poliéter em duas etapas, pelo uso do sistema oxidante VO(acac)₂/*t*-BuOOH em meio tamponante (NaOAc), baseada no padrão estrutural do substrato 4-alquenol (olefina hidróxi-bishomoalílica dissustituída na posição γ e a presença do substituinte metila no estereocentro α ao grupo hidroxila). A configuração do álcool bishomoepóxido majoritário foi confirmada em uma segunda etapa de epoxidação e posterior acetilação com anidrido acético em piridina (esquema 16).



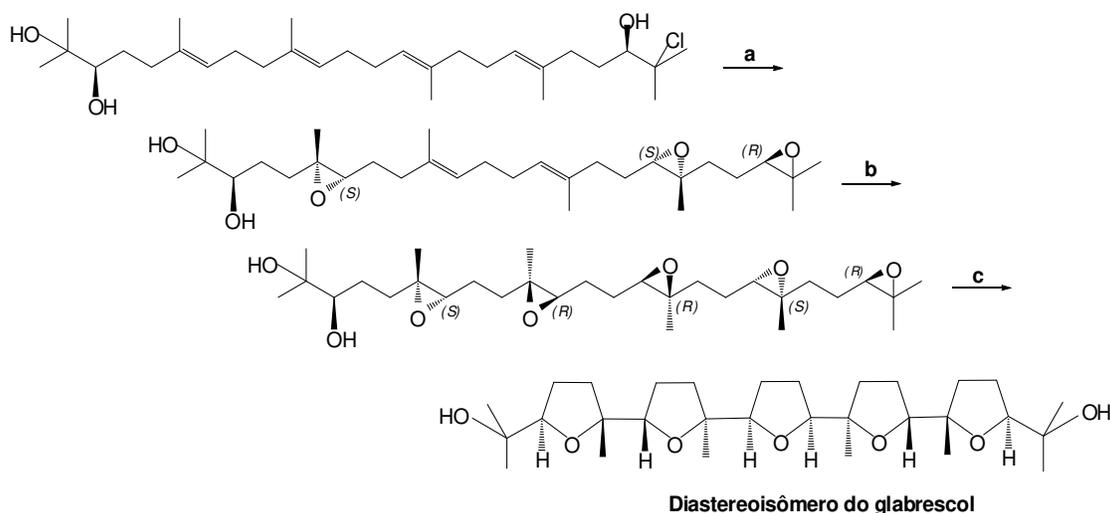
Esquema 16- Etapa da síntese do poliéter ionóforo lasalocide A (**9**)^{59a}

Alguns anos mais tarde Ujihara^{59b} e colaboradores publicaram a síntese diastereosseletiva dos anéis tetraidrofuranos do biciclo esqualenóide (+)-eurileno utilizando como etapa chave a dupla epoxidação de sistemas hidróxi-bishomoalílicos catalisada por VO(acac)₂/*t*-BuOOH. As configurações relativas diferenciadas de ambos os núcleos THF puderam ser obtidas graças ao padrão de substituição das duplas hidróxi-bishomoalílicas, uma dissustituída em posição γ e em relação ao álcool secundário, e a outra em posição δ em relação à hidroxila terciária (esquema 17).



Esquema 17- Etapa da síntese do éter bicíclico esqualeno (+)-eurileno^{59b}

Pouco tempo depois, a síntese de policíclon triterpênicos THF do tipo oxaesqualeno análogos ao composto natural glabrescol, envolvendo intermediários hidróxi-bishomoepóxidos, foi publicada por Corey^{59c} e seus colaboradores. A estratégia consiste apenas de três etapas: duas sequências de epoxidação diastereosseletivas, sendo a primeira com $\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$ que, após a conversão da cloridrina em epóxido por catálise básica, forneceu o triepóxido com configuração *S* nos centros estereogênicos originados, e a outra, com o dioxirano quiral de Shi; ao final, a etapa ciclização ácido-catalisada em cascata do pentaepóxido resultante, deu origem à um diastereoisômero meso do produto natural glabrescol (esquema 18).

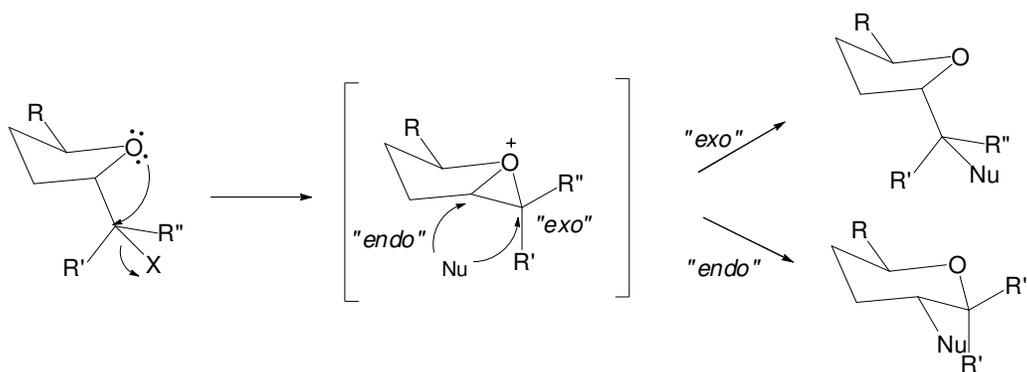


a- 1. $\text{VO}(\text{acac})_2$ (cat.); *t*-BuOOH, 2,6-di-*t*-Bu-piridina, 23° C; 2. $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-MeOH}$; **b-** **65**, Oxone[®], CH_3CN : 2,2-DMP (1:2); Bu_4NHSO_4 ; pH 10,5, 0° C; **c-** ACS, toluene, 0° C

Esquema 18- Etapa da síntese do éter policíclico oxaesqualeno análogo ao composto natural glabrescol^{59c}

(c) Expansão de anel catalisada por sais de prata

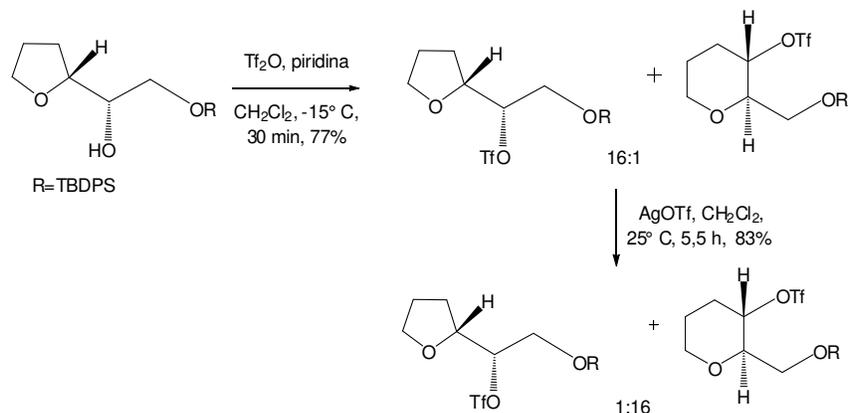
Estratégias sintéticas para a construção de anéis tetraidropiranos por expansão de anéis tetraidrofuranos são também conhecidas. Normalmente a primeira etapa do processo de expansão é formação de um íon oxônio, resultante do ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio do éter ao sítio eletrofílico ativado pelo efeito indutor de um grupo abandonador. A abertura *endo* do intermediário oxônio bicíclico por um nucleófilo externo, favorecida pela indução dos substituintes nos dois sítios eletrofílicos do íon oxônio, resulta na formação do produto mais estável, que pode ser o anel tetraidropirano⁶⁰ (esquema 19).



Esquema 19 – Mecanismo geral de expansão de anel tetraidrofurano

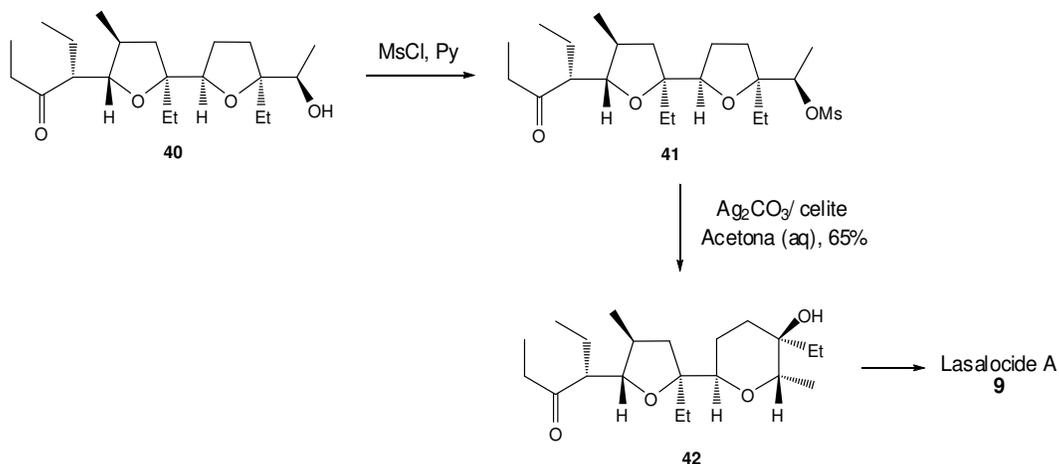
O grupo de Murai^{60a} racionalizou estratégia semelhante e obteve o éter cíclico tetraidropirano com excelente régio e estereosseletividade por reações de expansão de anéis tetraidrofuranos α -hidroxilados. A síntese envolveu a derivatização da hidroxila com anidrido trifílico (Tf_2O) e posterior expansão de anel utilizando triflato de prata como nucleófilo externo. As reações reversíveis sobre os intermediários oxônio favoreceram a abertura *endo* apenas quando condições termodinâmicas são usadas (esquema 20).

⁶⁰ (a) Hayashi, N.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12425; (b) Hayashi, N.; Nogushi, H.; Tsuboi, S. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7123; (c) Fujiwara, K.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, *77*, 2129.



Esquema 20 – Expansão de anel tetraidrofurano com AgOTf ^{60a}

Na síntese do antibiótico lasalocide A, Kishi^{59a} e colaboradores prepararam o anel tetraidropirano do éter bicíclico **42** em rendimento moderado em duas etapas. A reação de expansão do anel tetraidrofurânico α -hidroxilado de **40** iniciou com a mesilação da hidroxila por tratamento com cloreto de mesila (MsCl) em piridina e posterior ativação do mesilato **41** com reagente de Fetizon (Ag_2CO_3 suportado em sílica) em acetona aquosa (esquema 21)⁶¹.



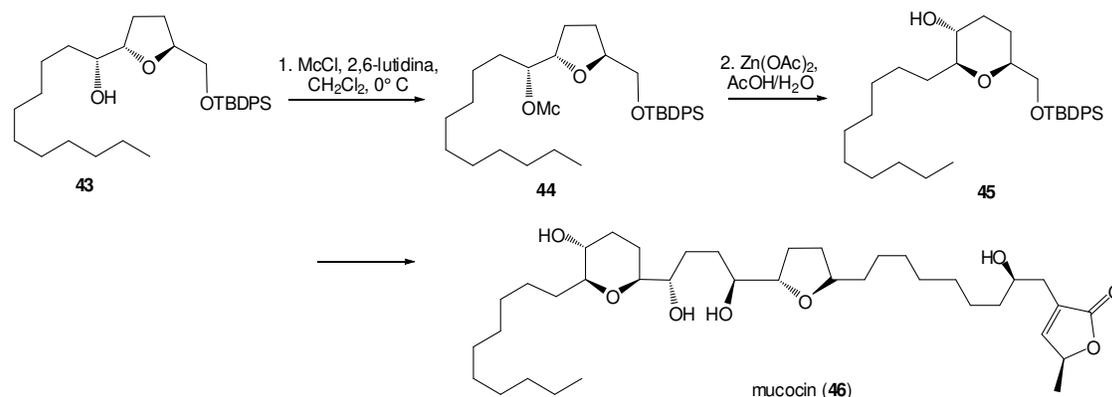
Esquema 21 – Expansão de anel tetraidrofurano com Ag_2CO_3 /Celite^{59c,61}

Uma variação dessa metodologia permitiu ao grupo de Nakata⁶² sintetizar com excelente estereosseletividade o anel tetraidropirânico da acetogenina

⁶¹ Um estudo em reações de expansão de anéis THF e THP por aplicação desta, e de outras metodologias, pode ser encontrado na ref.: Nakata, T.; Nomura, S.; Matsukura, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 213.

⁶² Takahashi, S.; Fujisawa, K.; Sakairi, N.; Nakata, T. *Heterocycles*, **2000**, 53, 1361.

mucocin (**46**), um potente antitumoral. A síntese iniciou com a derivatização da hidroxila do tetraidrofurano **43** com cloreto de clorometanossulfonila (MeCl) em 2,6-lutidina. Ao reagir o derivado cloromesilato com acetato de zinco ($Zn(OAc)_2$) o éter cíclico tetraidropirano **45** foi obtido pela expansão do anel tetraidrofurano (esquema 22).



Esquema 22- Expansão de anel THF com $Zn(OAc)_2$ ⁶²

1.3- Trabalhos anteriores

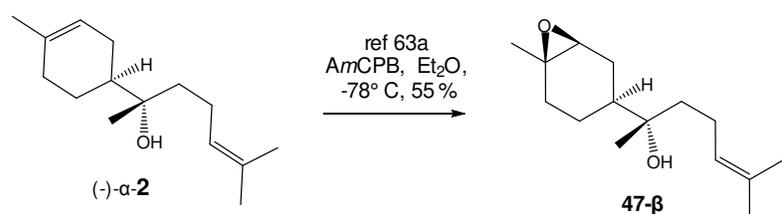
O sesquiterpeno (-)- α -bisabolol (**2**) apresenta um esqueleto carbônico extremamente adequado à síntese de éteres cíclicos tetraidrofuranos 2,2,5-trissubstituídos e tetraidropiranos 2,2,3,6,6-pentassubstituídos. A utilização deste como substrato pelo grupo de pesquisa possibilitou enredar um amplo espectro de possibilidades metodológicas para o uso destes terpenos na síntese de produtos naturais e análogos⁶³.

A partir destes trabalhos, os resultados mais significativos (melhores rendimentos e/ou regioseletividades) estão expressos nos esquemas 23 a 25.

⁶³(a) Aleixo, A.M. “Desenvolvimento de metodologias para oxidações seletivas em esqueletos p-mentânicos. Utilização em reações para transposições de enonas ou apenas de carbonilas. Aplicações em sínteses de produtos naturais”, Tese de Doutorado, IQ-UNICAMP, 1999; (b) Hardy, L.D. “Estudos para transformações químicas em sistemas sesquiterpênicos do tipo bisabolano”, Dissertação de Mestrado, IQ-UNICAMP, dezembro 2007. (c) Giunti Dias, A. J. L. “Estudos para preparação de tetraidrofuranos substituídos a partir do α -(-)-bisabolol e obtenção de análogos de compostos com atividade biológica”, Dissertação de Mestrado, IQ-UNICAMP, fevereiro 2009.

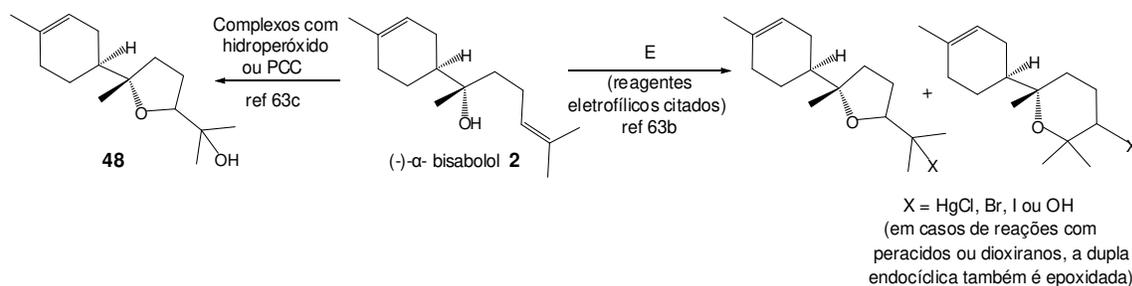
Algumas conclusões importantes acerca da reatividade dos sistemas hidróxi-bishomoalílicos de (-)- α -2 puderam ser estabelecidas.

O estudo sistemático desenvolvido em uma tese de doutorado, em reações de epoxidação visando o preparo de compostos epóxi bisabolanos, indicou regioseletividade na epoxidação da dupla endocíclica frente à da cadeia lateral, com boa estereosseletividade para o epóxido β (**47- β**), com ácido *m*-cloroperbenzóico (*AmCPB*) a baixas temperaturas e com solventes etéreos^{63a} (esquema 23).



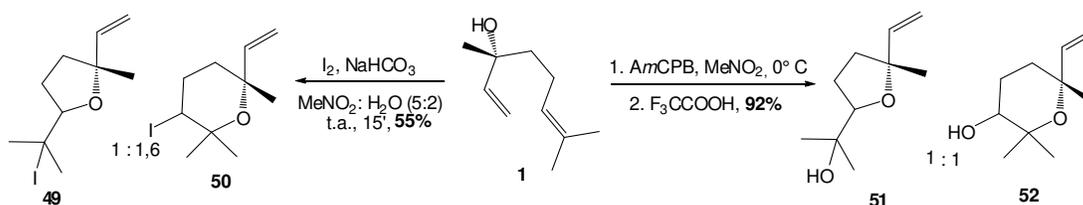
Esquema 23- Estudo prévio do grupo de pesquisa em reações de epoxidação de (-)- α -2 com *AmCPB*^{63a}

Outro estudo desenvolvido pelo grupo de pesquisa (esquema 24) demonstrou que o uso de reagentes oxidantes cujo mecanismo de transferência do oxigênio envolva formação de complexos com a hidroxila ($\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{-BuOOH}$ ou PCC) leva à epoxidação preferencial da olefina acíclica, com formação majoritária de produtos de ciclização 5-*exo*-tet *in situ*^{63b}. A influência do grupo *p*-mentânico na preferência para formação de anéis *trans* também foi observada.



Esquema 24 - Resumo das principais metodologias de cicloeterificação aplicadas ao (-)- α -bisabolol pelo grupo de pesquisa^{63b,c}

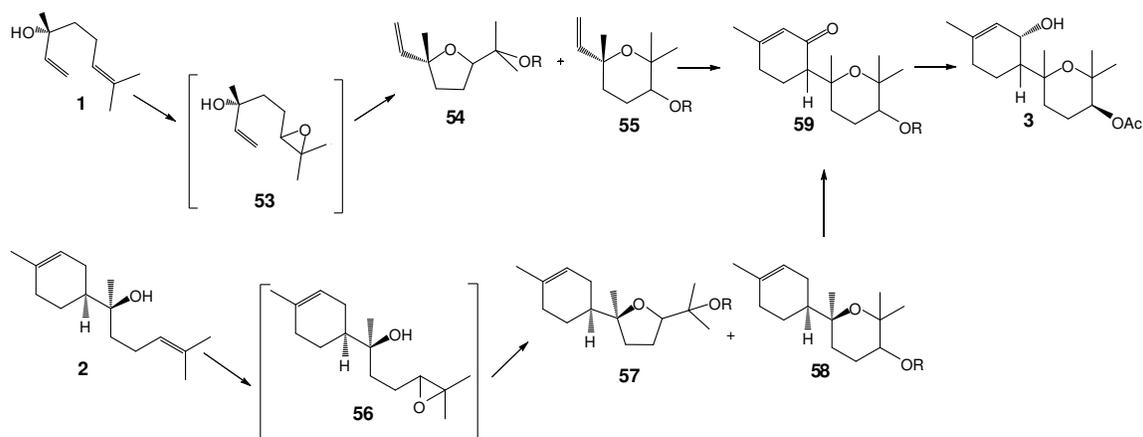
Uma pesquisa exaustiva conduzida num destes trabalhos prévios, em reações do bisabolol com reagentes eletrofílicos ($\text{Hg}(\text{OTFA})_2$, TBCO, NBS, I_2 e mesmo perácidos e dimetildioxiranos) demonstrou que, sob diferentes condições metodológicas, a ciclização fornece principalmente produtos de ciclização 5-*exo-tet*, sendo obtido produtos de ciclização 6-*endo-tet* apenas em baixos rendimentos^{63c} (esquema 24). Adicionalmente, com poucos testes, o estudo permitiu aventar que existe influência da estrutura do sistema 4-alquenol nas reações de cicloeterificação, sugerindo que a proporção dos regioisômeros pode ser influenciada pelo tamanho dos substituintes no carbono carbinólico. Assim, foi observado que um monoterpreno como o *R*-(-)-linalol (**1**), com um dos substituintes bem menor no carbono citado, poderia favorecer um pouco mais a formação de sistemas tetraidropiranos, comparativamente ao bisabolol (esquema 25).



Esquema 25 - Iodoeterificação (I_2) e ciclização oxidativa (AmCPB) do linalol^{63b}

2- PROPOSTA DO TRABALHO DE PESQUISA

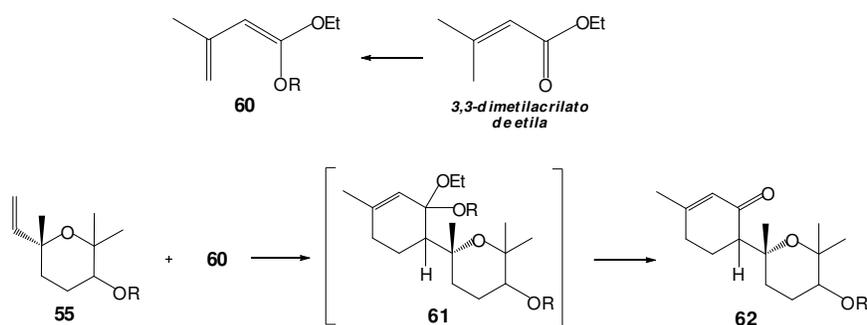
O presente trabalho, em continuidade a projetos de pesquisa desenvolvidos em nosso laboratório⁶³, visa a utilização de substratos terpênicos presentes em óleos essenciais, como o *R*-(-)-linalol (**1**) e o (-)- α -bisabolol (**2**), como substratos para a síntese de éteres cíclicos com subunidades tetraidropirânicas 2,2,3,6,6-pentassubstituídas **55** e **58**, respectivamente. Estes podem atuar como intermediários para a obtenção de derivados carbonílicos α,β -insaturados como **59**, precursores de análogos de um composto com conhecida atividade antimalária, o sesquiterpeno acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**) (Esquema 26).



Esquema 26- Proposta geral do trabalho de pesquisa

Os estudos serão direcionados ao desenvolvimento de sequências sintéticas com reações iniciais de epoxidação-ciclização intramolecular do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado destes terpenos, modificando condições já conhecidas⁶³ e testando outras novas. Como são previstos métodos de cicloeterificação que conservem a configuração do carbono carbinólico, cada um dos materiais de partida levará à formação de diferentes estereoisômeros. Controle regioseletivo na obtenção dos álcoois bishomoepóxidos, precursores dos éteres cíclicos, será um dos principais objetivos (esquema 26).

Também tendo como base as informações prévias do grupo, decidiu-se iniciar os trabalhos com o preparo dos éteres cíclicos desejados a partir do sistema menos impedido no carbono carbinólico, o *R*-(-)-linalol (**1**). Em sequência, o tetraidropirano **55** deverá ser empregado em estudos de reações de cicloadição [4 + 2] usando um dieno ativado como **60**. Estas reações poderiam permitir, em uma única etapa, a preparação do sistema carbonílico α,β -insaturado **62** (esquema 27). A preparação dos dienos deverá ser feita a partir do éster 3,3-dimetilacrilato de etila, como já descrito em referências da literatura⁶⁴



Esquema 27- Proposta de obtenção de **62** a partir do éter cíclico **55**

Após obter melhores condições de epoxidação e de cicloeterificação do linalol, serão realizadas tentativas de obtenção direta do derivado tetraidropirano **58** a partir do (-)- α -bisabolol (**2**). Isto permitiria, por posterior oxidação alílica do sistema ciclohexeno, a obtenção de diferentes diastereoisômeros de **59** (esquema 26).

Ademais, os produtos de síntese com estruturas interessantes serão avaliados quanto à atividade biológica.

⁶⁴ (a) Casey, C. P.; Jones, C. R.; Tukada, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2089. (b) Savard, J.; Brassard, P. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3455; (c) Li, Z.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *402*, 105; (d) Krohn, K.; Khanbabaee, K. *Liebig Ann. Chem.* **1993**, 905; (e) Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774; (f) Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358.

3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

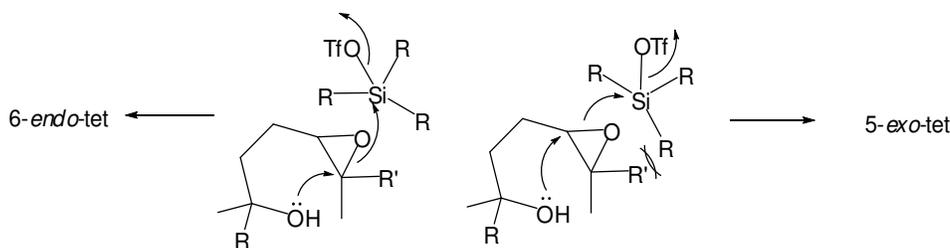
A apresentação dos resultados será dividida em três partes, nem sempre efetuadas exatamente nesta ordem no laboratório:

- reações de cicloeterificação a partir do *R*-(-)-linalol (**1**);
- utilização das condições mais favoráveis para a obtenção dos tetraidropiranos em reações de cicloeterificação do (-)- α -bisabolol (**2**);
- reações de Diels-Alder utilizando **55** como dienófilo.

3.1- Epoxidação-ciclização do *R*-(-)-linalol (1)

Como já citado, a pequena experiência anterior de nosso grupo de pesquisa⁶³ já demonstrava que as cicloeterificações dos sistemas alquenol em questão poderiam favorecer, em pequeníssima escala, as ciclizações 6-*endo-tet*⁴⁸. No entanto, trabalhos recentes do grupo do Prof. Morimoto⁶⁵ pareceram adequados para nossos objetivos, já que ele demonstra controle regioseletivo no preparo de anéis tetraidropiranos em reações de cicloeterificação de álcoois bishomoepóxidos quando elas são ativadas por triflatos de silício impedidos (esquemas 15 e 28). Neste estudo⁶⁵, vários exemplos indicam que a seletividade é alcançada em reações com solventes polares apróticos, e os autores sugerem que a seletividade decorre, principalmente, de efeitos estéricos repulsivos entre os grupos alquila no silício e os substituintes nos C's do epóxido do substrato (esquema 28).

⁶⁵ (a) Morimoto Y.; Nishikawa, Y.; Takaishi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 810; (b) Morimoto Y.; Yata, H.; Nishikawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6481.



Esquema 28- Cicloeterificação de álcoois bishomoepóxidos catalisados por triflatos de silício impedidos⁶⁵

Contudo, a utilização deste método só seria possível se a epoxidação do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado permitisse isolar os hidróxi-epóxidos, prevenindo a ciclização direta. A epoxidação assimétrica de Shi⁶⁶ (figura 4, esquema 29) pareceu, a princípio, uma ferramenta útil para a síntese dos intermediários hidróxi-oxiranos e, por ser muito eficiente na epoxidação de olefinas *trans*-dissubstituídas e trissubstituídas em detrimento de olefinas terminais^{66b}, poderia prevenir a epoxidação do sistema alílico de **1**.

A metodologia consiste na aplicação de organocatálise por transferência de fase (Bu_4NHSO_4), onde o agente oxidante dioxirano é gerado *in situ* na presença de Oxone[®] e de uma cetona quiral derivada de carboidrato, que pode ser designada como reagente de Shi. Devido às características estruturais da olefina trissubstituída, a interação desta com o dioxirano no estado de transição pode ser proposta com uma orientação descrita como “spiro” (figura 4)^{66,67}, onde os pares de elétrons não compartilhados do oxigênio do dioxirano e o orbital π^* da olefina ficam no mesmo plano, ocorrendo uma estabilização extra do sistema. Mas existe também a possibilidade de uma interação entre dioxirano e olefina em que os pares de elétrons não compartilhados do oxigênio do dioxirano e o orbital π^* da olefina ficam orientados perpendicularmente, sendo esta orientação descrita como “planar” (figura 4)^{66,67}. Vale salientar que essas duas propostas de aproximação

⁶⁶ (a) Shi, Y. Asymmetric epoxidation of olefins by chiral ketones. In Handbook of chiral chemistry (Ager D. J. Ed.). Taylor & Francis: Boca Raton, 2nded, 2005, 147-164. (b) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J. R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224; (c) Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958.

⁶⁷ (a) Baumstark, A. L.; McCloskey, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3311; (b) Baumstark, A. L.; Vasquez, P. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3437.

entre as espécies reativas levariam a produtos com configurações opostas no(s) carbono(s) do epóxido.

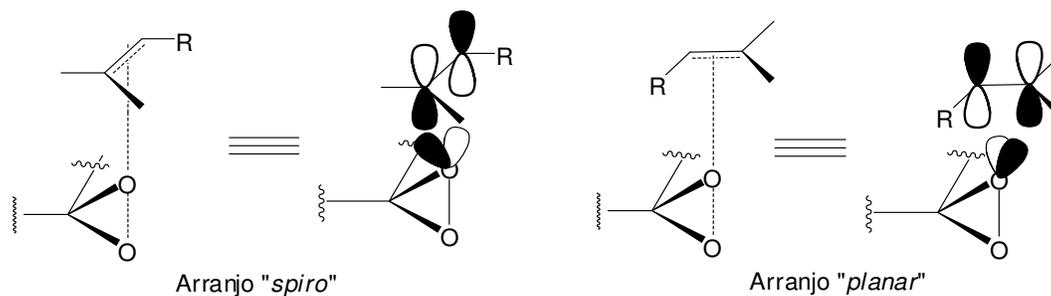


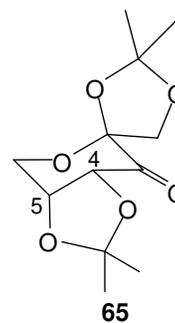
Figura 4- Arranjo “spiro” e “planar” para interação do dioxirano com olefinas trissubstituídas^{66,67}

Devido à quiralidade do dioxirano de Shi, a epoxidação da olefina deverá ocorrer também com alta estereosseletividade, mas esta será explicada adiante, ao serem apresentados os produtos.

Com essas informações, iniciou-se o trabalho pelo isolamento do *R*-(-)-linalol a partir do óleo de manjeriço (*Ocimum basilicum*). Este foi purificado em coluna cromatográfica flash (hexano:acetato de etila 99:1) e apresentou teor considerável do monoterpeneo *R*-(-)-**1**, o qual foi isolado em bons rendimentos (35 %) e elevada pureza ótica $[\alpha]_D^{20} : -15^\circ$ (c 1,05, HCCl_3) (lit. $[\alpha]_D^{20} : -17,2^\circ$ (c 1,00, HCCl_3)⁶⁸.

Na sequência, o composto **1** seria submetido a reações de epoxidação da olefina trissubstituída e posterior cicloeterificação dos álcoois bishomoepóxidos com triflatos de silício impedidos (esquema 26).

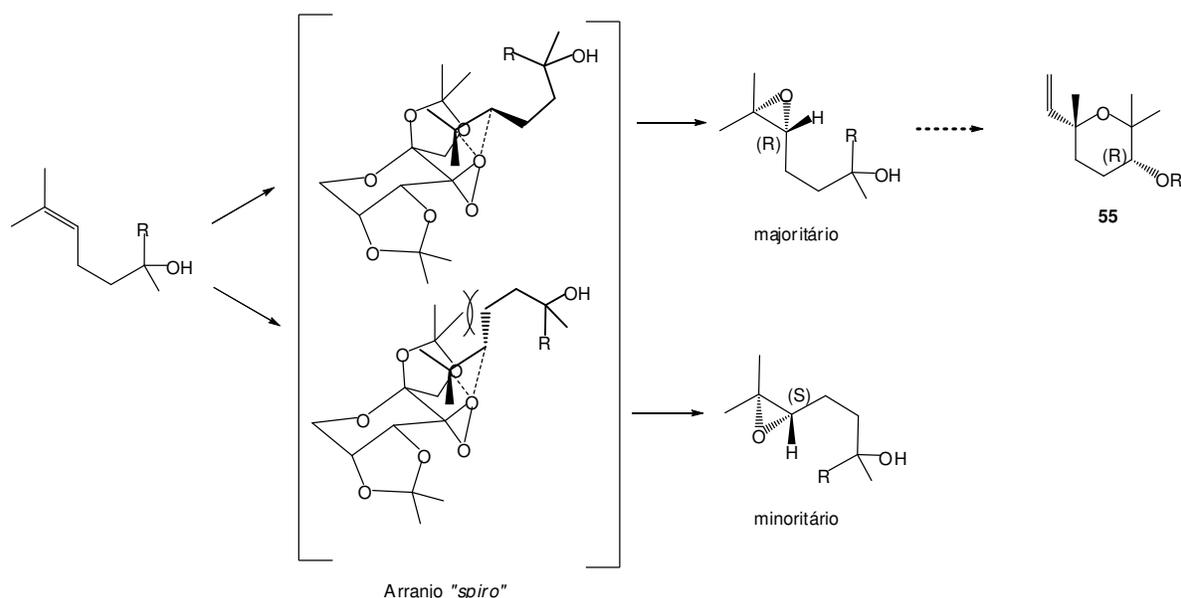
A D-frutose foi escolhida como substrato no preparo da cetona de Shi (**65**) por ser um carboidrato natural abundante e de baixo custo. Como esta cetona possui um centro estereogênico quaternário na posição α -carbonila e uma de suas faces mais impedida por um grupo diisopropilideno acetal (C4-C5), ela permite controle estereoquímico na aproximação



⁶⁸ Guzman-Martinez, A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10634;

entre o catalisador de Shi e a olefina trissubstituída dos álcoois bishomoalílicos.

Com o linalol, a epoxidação pode ocorrer com alta estereosseletividade para a aproximação pela face Re da olefina, com formação preferencial do hidróxi-epóxido com configuração *R* no carbono metínico (esquema 29). Como consequência, a cicloeterificação deste com triflatos de silício impedidos poderia levar ao tetraidropirano com a mesma configuração no estereocentro gerado (esquema 29). Não é esta a configuração desejada no produto alvo, o acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**), no entanto, o fato de gerar preferencialmente um único estereoisômero nos permitiria a obtenção do enantiômero do produto natural.

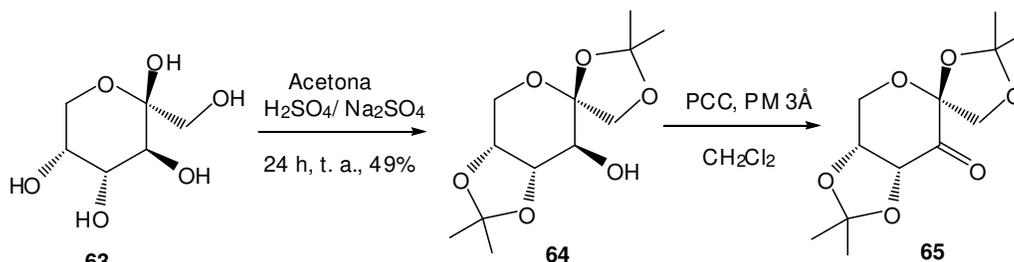


Esquema 29- Seletividade diastereofacial esperada na epoxidação com o reagente de Shi

Inicialmente, a D-frutose **63** foi submetida a uma reação ácido-catalisada de acetalização (acetona, H_2SO_4 , t. a., 24 h, 49 %) para proteção das hidroxilas em C1-C2 e C4-C5, e em seguida a uma oxidação da hidroxila em C3 [PCC (2,6 eq), CH_2Cl_2 , PM 3Å, t. a., 4,5 h, 76 %]⁶⁹, fornecendo a cetona de Shi **65** (esquema 30).

⁶⁹ (a) Ager, D. J.; Anderson, K.; Oblinger, E.; Shi, Y.; VanderRoest, J. *Org. Process Ver. Dev.* **2007**, *11*, 44; (b) Wang, Z.-X.; Shi, Y. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 1. (c) Wang, Z.-X.; Miller, S. M.; Anderson, O. P.; Shi, Y. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 521.

Pelos resultados da tabela 1, é possível observar que houve apreciável melhora nos rendimentos após recristalização de **64** (reação III) e, em menor escala, com a utilização conjunta de clorocromato de piridínio (PCC)⁷⁰ recém sintetizado (reação IV).



Esquema 30- Preparo da cetona de Shi a partir da D-frutose (**63**)

Tabela-1- Resultados das reações de oxidação de **64** com PCC (preparo da cetona de Shi **65**)

Reação	Condições	Rendimentos 65 [%]
I	64 (bruto), PCC (Comercial), 24h	34
II	64 (bruto), PM (macerada), PCC (comercial), 9h	56
III	64 (recristalizado), PM (macerada), PCC (comercial), 4h	70
IV	64 (recristalizado), PM (macerada), PCC (recém sintetizado), 4,5h	76

A D-frutose existe no equilíbrio em solução nas formas anoméricas α e β , sendo o último majoritário⁷¹. Emil Fisher (1895) foi um dos pioneiros a sintetizar acetais diisopropilidenos pela condensação da D-frutose e acetona na presença de ácido⁷². Hoje, este ainda é o método convencional para proteção de hidroxilas

⁷⁰ (a) Piacantelli, G.; Scettri, A.; D'auria, M. *Synthesis*, **1982**, 245; (b) Hollenberg, D. H.; Klein, R. S.; Fox, J. J. *Carbohydr. Res.* **1978**, 67, 491; (c) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 2647.

⁷¹ (a) Bruyn, A.; Anteunis, M.; Vereegge, G. *Carbohydr. Res.* **1975**, 41, 295; (b) Steele, D.; Lall, J.; Pamnani, J. *Carbohydr. Res.* **1984**, 133, 313.

⁷² Brady, R. F. *Carbohydr. Res.* **1970**, 15, 35.

cis vicinais em etapas iniciais de derivatizações de carboidratos. O tratamento da D-frutose sob condições de acetalização indicadas na literatura (acetona, H₂SO₄, t. a., 24 h)^{69a} permitiu obter um sólido fino e amarelo. Análise espectroscópica de RMN de ¹H indicou tratar-se de mistura contendo os diacetonídeos 1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno (**64**) e 2,3:4,5-di-*O*-isopropilideno (**64a**) na proporção de 3:1, deduzida pela integração das áreas dos sinais dos hidrogênios metínicos em C3 de **64** [δ 3,68 (t, ³*J*_{3,4} = 6,9 Hz)] e de **64a** [δ 4,35 (d, ³*J*_{4,3} = 2,5 Hz)].

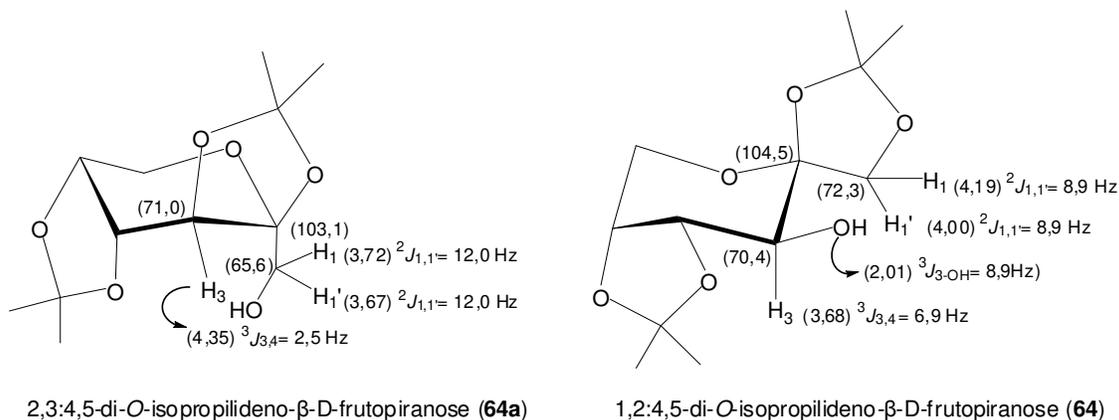


Figura 5: Deslocamentos químicos (δ) e acoplamentos vicinais (³*J*) que permitiram a identificação dos diacetonídeos **64** e **64a**

Já tínhamos conhecimento, com base em informações da literatura consultada⁷², de que concentrações mais elevadas de ácido e reações mais lentas poderiam favorecer a isomerização para o produto termodinâmico, o diacetonídeo **64a**, e que seria muito difícil obter **64** sem contaminação com **64a** (como visto pelos valores de *J*, a conformação preferencial de nenhum dos diacetonídeos é exatamente uma cadeira, mas as evidências experimentais indicam que **64a** seria o produto termodinâmico⁷²). A recristalização de 2,083 g do sólido bruto (heptano:diclorometano, 3:1 v/v) forneceu o álcool **64** como cristais brancos e finos (1,312 g). Recristalização da água-mãe, empregando o mesmo processo de cristalização, permitiu obter 0,437 g do álcool 2,3:4,5-di-*O*-isopropilideno **64a**, ainda junto a **64**, na proporção de 4:1, confirmado pelos dados de RMN de ¹H e ¹³C. No total, pode-se calcular que **64** pôde ser obtido em 49% de rendimento a partir de **63**.

O álcool diisopropilideno **64** pôde ser obtido após recristalização com pureza adequada aos nossos objetivos, conforme as análises físicas de $[\alpha]_D^{25}$: $-142,1^\circ$ (c 1,0, CHCl_3 , com correção do $[\alpha]_D^{20}$, obtido pelo aparelho, para $[\alpha]_D^{25}$) [lit. $[\alpha]_D^{25}$ - $144,2^\circ$ (c 1,0, CHCl_3)^{66b} e ponto de fusão: $118,9 - 120,1^\circ\text{C}$ (lit. $117,0 - 118,5^\circ\text{C}$)^{66b}.

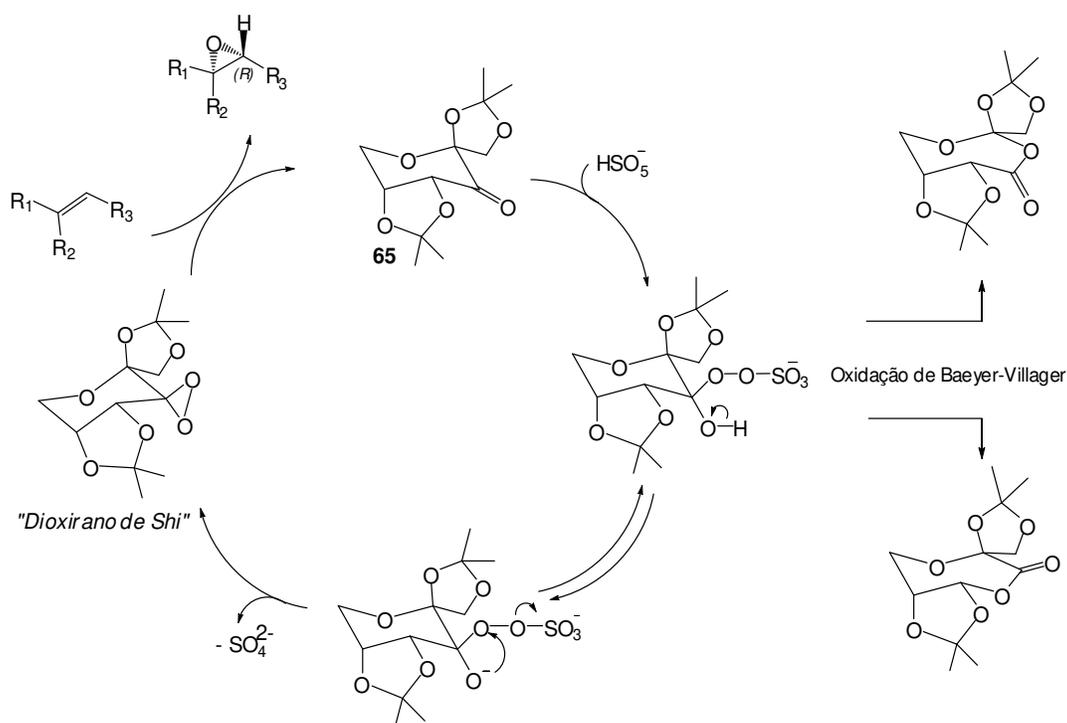
Na sequência, o tratamento de **64** com clorocromato de piridínio (PCC) em peneira molecular 3Å e diclorometano, à temperatura ambiente, levou ao produto oxidado **65**, após 4,5 h de reação, em 76 % de rendimento (tabela1, reação IV).

O composto **65** foi caracterizados pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho $\nu_{\text{C=O}}$ 1749 cm^{-1} , além da ausência de banda de estiramento O-H. No espectro de RMN de ^1H , a ausência do sinal em δ 3,68 referente ao hidrogênio carbinólico em C3 e o aparecimento de um sinal em δ 197,2 no RMN de ^{13}C , referente a carbono de carboníla, foram as principais evidências para sua caracterização.

Neste ponto, iniciaram-se as reações de epoxidação do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado de **1**. O *R*-(-)-linalol foi submetido às condições de epoxidação de Shi^{66b} [cetona de Shi (**65**) (0,3eq), Oxone[®] (1,6 eq), K_2CO_3 (5,8 eq), MeCN-2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) (1:2, v/v), $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$, tampão com pH 10,5 (solução 0,05 M de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ em solução aquosa de $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ 4×10^{-4} M), t. a].

Um ponto importante a considerar na epoxidação assimétrica de olefinas trissubstituídas com dioxiranos quirais gerados *in situ* em sistema bifásico é que o processo de oxidação é extremamente complexo e envolve várias transformações simultâneas, algumas degradativas e irreversíveis, que podem interferir na formação e estabilidade do dioxirano e, por conseguinte, na eficiência da reação. Alguns aspectos relevantes nestas transformações incluem os dois estágios de oxidação no sistema bifásico: a geração do dioxirano e a transferência do oxigênio para a olefina, além do controle do pH que é fator de grande impacto na reatividade.

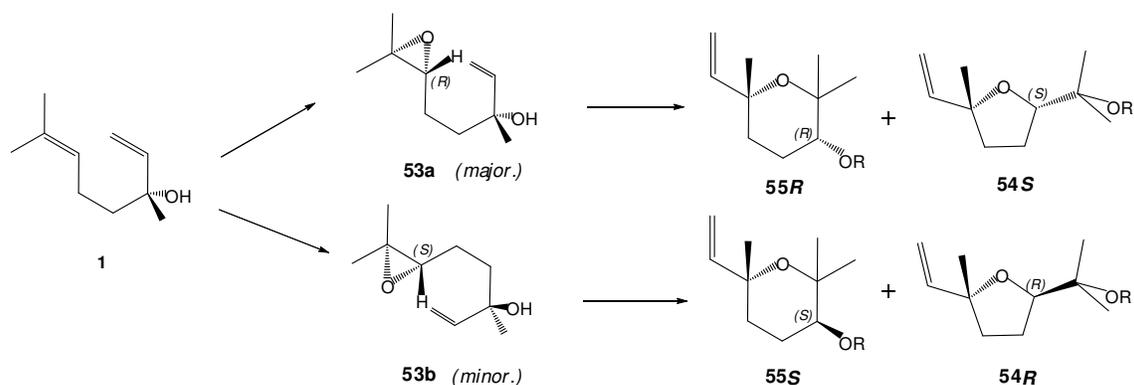
Em geral, são utilizadas quantidades catalíticas da cetona de Shi (**65**) nas epoxidações assimétricas quando em meios tamponados (pH ~10,5). Isto porque nestas condições a cetona apresenta elevada estabilidade. Em meios neutros ou levemente básicos, reações de decomposição da cetona de Shi seriam favorecidas, sendo a oxidação de Baeyer-Villiger uma das possíveis *vias* de degradação⁷³ (esquema 31). Isto acabaria por requerer quantidades elevadas do catalisador quiral para total conversão do substrato olefínico e a eficiência da reação seria menor. Por outro lado, o peroxissulfato de potássio, comercializado como Oxone® (2 KHSO₅. KHSO₄. K₂SO₄) auto decompõe-se rapidamente em pH elevado (pH ideal entre 7-8), o que resulta em baixa conversão para o agente oxidante ativo, o dioxirano de Shi. Assim, a formação e transferência do dioxirano entre as fases devem ser rápidas o suficiente para evitar a degradação do Oxone®, o que justifica a necessidade de adição lenta do mesmo.



Esquema 31 - Ciclo catalítico de formação do dioxirano e produtos de oxidação de Baeyer-Villiger da cetona **65**

⁷³ (a) Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187; (b) Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; DePue, J. S.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391

Como já explicado, esperava-se a formação majoritária do hidróxi-epóxido **53a**, e também que fosse possível isolar os epóxi-álcoois **53a/53b**, prevenindo a ciclização no meio reacional (esquema 32). Deste modo, inicialmente, não foram feitas tentativas de purificação dos produtos, pois já era de nosso conhecimento, com outros sistemas similares, que a natureza ácida da sílica poderia promover a ciclização^{63b,74}. Assim, os intermediários hidróxi-epóxidos foram, em seguida, submetidos a reações de cicloeterificação intramolecular catalisada por ácido de Lewis impedido. Inicialmente usou-se o triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf (5eq), 2,6-lutidina (10 eq), CH₃NO₂, 0°C,) (esquema 32) e depois alguns outros derivados de silício impedidos. Os resultados estão indicados na tabela 2.



Esquema 32- Epoxidação e posterior cicloeterificação do *R*-(-)-linalol (**1**)

⁷⁴Na realidade, a purificação dos produtos de ciclização nas reações com cloreto de *tert*-butildifenilsilil (TBDPSCI) e com cloreto de triisopropilsilila (TIPSCI) (reações V e VI, tabela 2) permitiu isolar os hidróxi-epóxidos **53a/53b** como mistura 2,3:1, no entanto os dados espectroscópicos não permitiram comprovar as estereoquímicas de cada um.

Tabela-2- Resultados das reações de epoxidação (reagente de Shi) e cicloetirificação dos epóxi-álcoois do linalol catalisadas por ácidos de Lewis.

Reação	Ácido de Lewis	Tempos Epoxidação-Ciclização	Proporções ^a	Rendimento [%]
			55:54	
I	TIPSOTf ^b	40 min-15 min	2,3: 1	61 (R=TIPS)
II	TIPSOTf ^c	30 min-45 min	12,5: 1	74 (R=TIPS)
III	TIPSOTf ^d	25 min-50 min	10:1	89 (R=TIPS)
IV	TBSOTf	35 min-20 min	1: 1	75 (R=TBS)
V	TBDPSCI	20 min-2:20 h	————	53 [67]; 51 [11] (R=H)
VI	TIPSCI	25 min-1:40 h	————	53 [9]; 51 [78] (R=H)

^a % obtida por análise de RMN de ¹H (para a reação II análise de CG/EM indicou 55:54 como 76:1); ^b adição das soluções de Oxone e de K₂CO₃ por 15 min., e adição de TIPSOTf por 15 min.; ^c adição das soluções de Oxone e de K₂CO₃ por 25 min., e adição de TIPSOTf por 25 min.; ^d adição das soluções de Oxone e de K₂CO₃ por 25 min., e adição de TIPSOTf por 30 min.;

De início foi observado que as reações de epoxidação com o dioxirano de Shi são rápidas, mas a adição das soluções de peroxissulfato de potássio (Oxone[®]) e de K₂CO₃ deve ser feita durante todo o tempo da reação para que a conversão seja mais efetiva. Na primeira reação, após o término de gotejamento do Oxone (15 min., controle por CCD), observou-se que ainda restava material de partida e posteriormente, a formação de uma mancha de polaridade intermediária (40 min., controle por CCD), sendo a reação finalizada neste ponto. Tratamento do resíduo bruto com triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf), adicionado lentamente (15 min.), 2,6-lutidina e nitrometano sob atmosfera anidra forneceu a mistura dos éteres cíclicos **55** e **54** em 61 % de rendimento na proporção de 2,3:1 (reação I; tabela 2; esquema 32).

Em outros testes de epoxidação, nos quais a adição da solução do peroxissulfato de potássio foi mais lenta (reações II e III; tabela 2), o material de

partida foi totalmente consumido, não havendo sinais de outros produtos ao término da reação, apenas as duas manchas mais polares iniciais (controle por CCD). Como resultado, as reações tornaram-se mais rápidas. No espectro de RMN de ^1H do resíduo bruto o aparecimento de um multipeto em δ 2,69- 2,74, referente aos hidrogênios dos epóxidos, e ausência do multipeto em δ 5,08-5,15, referente ao hidrogênio metínico da olefina trissubstituída do linalol, além do aparecimento, no RMN de ^{13}C , dos sinais em δ 64,6 e δ 64,5 ppm, relativos aos carbonos CH (C6) e em δ 59,1 e δ 58,7 ppm, referentes aos carbonos quaternários (C7), indicaram a epoxidação (figura 6). Neste momento não foi possível inferir nada acerca das configurações em C6 de cada um dos hidróxi-epóxidos, apenas pôde-se verificar a existência de um estereoisômero majoritário na proporção de 2,7:1 (dados de RMN de ^1H e ^{13}C antes da ciclização).

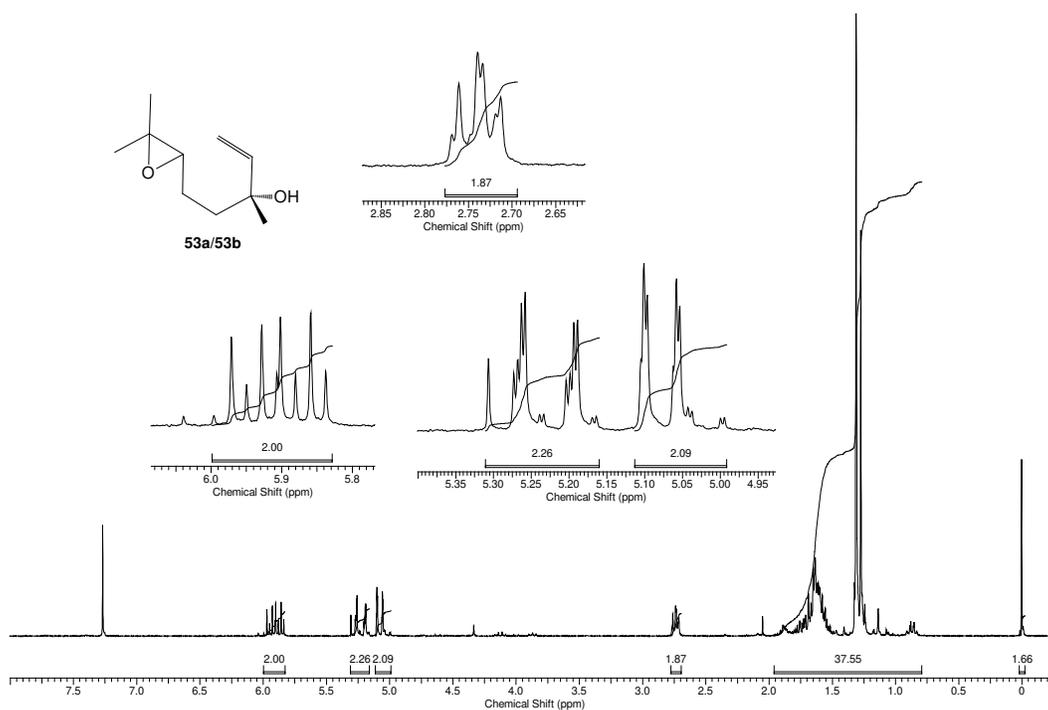


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H dos epóxi-alcoois do linalol (**53a/53b**) (CDCl_3 , 250 MHz)

Na etapa de ciclização, a proporção entre os estereoisômeros THP e THF obtidos nos foi mais favorável quando a adição do ácido de Lewis foi lenta (reações II e III, tabela 2). Também, notou-se que a utilização de triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf) levou a bons rendimentos e alta seletividade para anéis THP (reações II e III, tabela 2) (vide discussões a seguir). O cromatograma dos produtos de ciclização da reação II indicou um produto majoritário, e três outros produtos minoritários (figura 7). Todos puderam ser isolados por purificação em coluna de sílica, mesmo havendo a necessidade de purificações mais criteriosas (coluna cromatográfica de sílica flash eluída com hexano/benzeno 3%, ou ainda placa preparativa de sílica eluída várias vezes com mesmo sistema de eluentes), e caracterizados pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C .

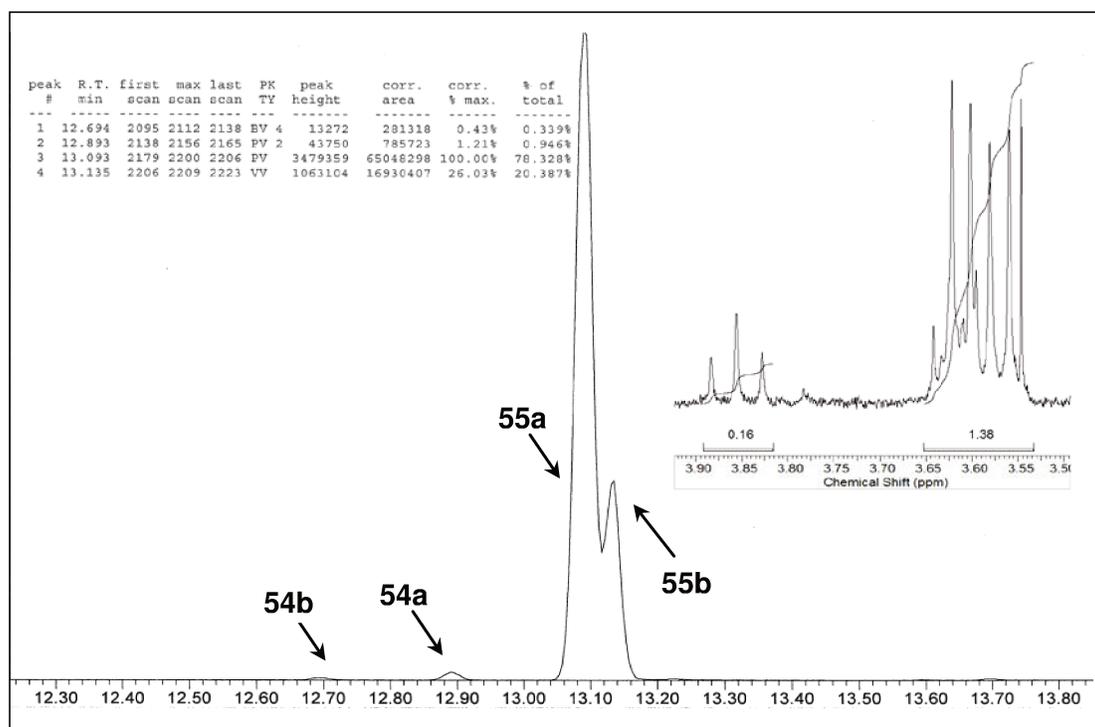


Figura 7: Cromatograma dos produtos da reação II (tabela 2)

Por RMN, a principal evidência de que a mistura se tratava de produtos de ciclização foi a ausência de deslocamentos químicos que evidenciavam epóxidos (δ 2,69-2,74 para os hidrogênios e δ 64,6, δ 64,5, δ 59,1 e δ 58,7 ppm para os carbonos), e o aparecimento de novos sinais que evidenciavam éteres cíclicos

maiores e éteres de silício (δ 3,86, δ 3,79, δ 3,62 e δ 3,60 ppm para os hidrogênios e δ 86,2, δ 83,2, δ 74,5 e δ 76,3 ppm para os carbonos). A caracterização dos quatro isômeros foi efetuada com a ajuda dos espectros de RMN¹H e de RMN¹³C, analisando os valores dos deslocamentos químicos, as multiplicidades dos sinais do hidrogênio vizinho a oxigênio (HCO) e seus valores de acoplamento.

A maior diferença espectral entre os isômeros THF e THP são os deslocamentos químicos dos hidrogênios metínicos ligados a oxigênio, no RMN¹H e, no espectro de RMN¹³C, são os carbonos do anel ligados a oxigênio, os carbonos metínicos e os carbonos quaternários, todos confirmados por análise de RMN ¹³C-DEPT, que apresentam variação mais significativa (destaque em azul nas tabelas 3 e 4). Atribuíram-se os hidrogênios de C4 (destaque em negrito nas estruturas de **55** e **54** na figura 8) em δ 3,60 e δ 3,62 ppm, ambos observados como duplos dubletos, aos anéis THP **55a** e **55b**, respectivamente. Os hidrogênios metínicos H4, nos anéis THF **54a** e **54b**, apresentaram-se como um tripleto em δ 3,86 ppm e duplo dubleto em δ 3,79 ppm, respectivamente. O conjunto de sinais verificados em δ 77,2 e δ 76,5 ppm e em δ 76,3 e δ 74,5 ppm, referentes aos carbonos C1 e C4, foram atribuídos aos éteres cíclicos **55a** e **55b**, respectivamente. Já para os derivados THF **54a** e **54b**, atribuíram-se os sinais presentes em δ 83,2 e δ 86,1 ppm e em δ 83,2 e δ 86,2 ppm aos carbonos C1 e C4, respectivamente. Todas as atribuições indicadas nas tabelas 3 e 4 estão condizentes com os deslocamentos químicos e as multiplicidades destes sinais com os de derivados análogos encontrados na literatura^{56,65,75,78} (figura 8, tabelas 3 e 4).

* Nesta dissertação os carbonos dos anéis tetraidropiranos e tetraidrofuranos serão numerados pela cadeia acíclica hidróxi- γ,δ -insaturada dos terpenos **1** e **2**, iniciando pelo carbono carbinólico (C1 para o R-(-)-**1** e C1' para (-)- α -**2**), na tentativa de seguir um mesmo padrão numérico e facilitar as comparações, visto que ambos substratos terpênicos originariam núcleos THF e THP que se diferem apenas pelo substituinte alquil (sistema olefínico nos éteres cíclicos provenientes de **1** e anel ciclohexênico *p*-mentânico nos éteres cíclicos provenientes de **2**) e configuração dos carbonos gerados.

⁷⁵ (a) Fuwa, H. Ishigai, K.; Goto, T.; Suzuki, A; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4024; (b) Underwood, B. S.; Tanuwidjaja, J.; Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5205.

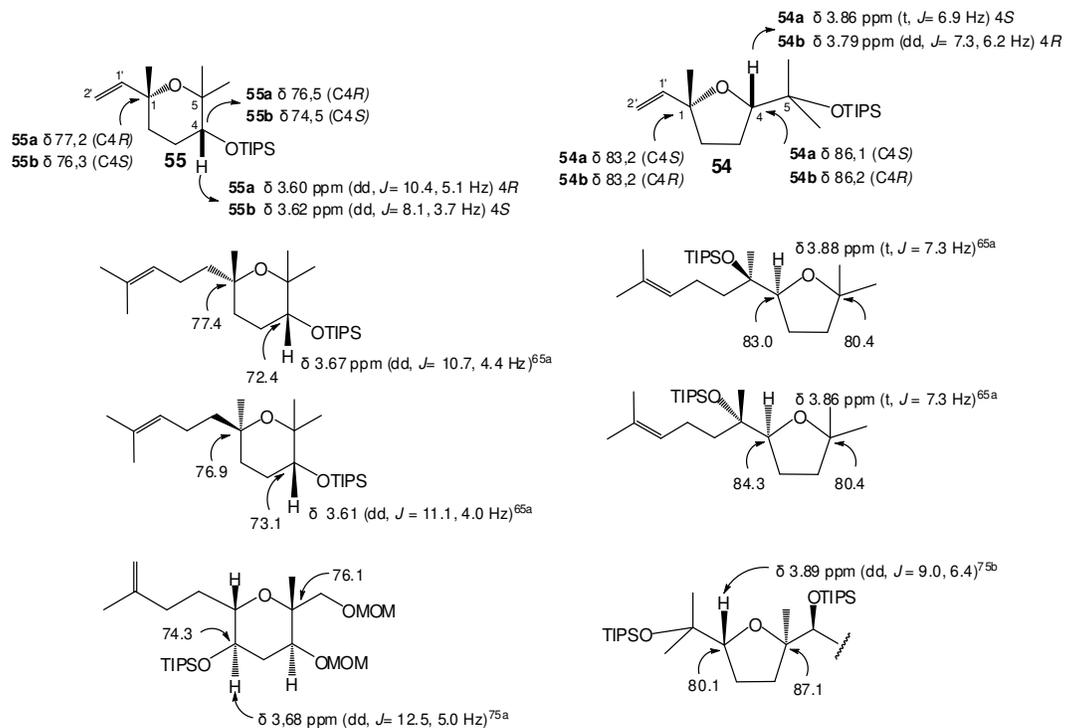


Figura 8 - Comparação dos deslocamentos químicos, constantes de acoplamento e multiplicidades do hidrogênio H4, e dos deslocamentos químicos de C1 e C4 dos derivados cíclicos THP **55a** e **55b** e THF **54a** e **54b** com os de sistemas análogos da literatura^{56,65,75,78}

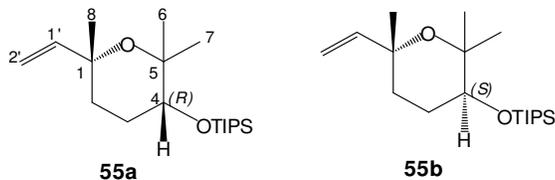


Tabela 3- RMN¹H e RMN¹³C dos diastereoisomêros THP **55a** e **55b** (RMN¹H e ¹³C, **55a** (500 e 125 MHz) e **55b** (400 e 100 MHz), respectivamente, CDCl₃, valores de δ em ppm)

	55^a		55^b	
	(δ ¹ H)	(δ ¹³ C)	(δ ¹ H)	(δ ¹³ C)
C1'	5,99 (ddd, <i>J</i> =17,5; 11,3; 1,0 Hz, H1')	146,8	5,90 (dd, <i>J</i> =17,6; 10,9 Hz, H1')	147,6
C2'	4,96 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, H2' _{cis})	110,7	4,95 (dd, <i>J</i> =10,9; 1,1 Hz, H2' _{cis})	110,6
	4,97 (d, <i>J</i> =11,2 Hz, H2' _{trans})		5,09 (dd, <i>J</i> =17,6; 1,1 Hz, H2' _{trans})	
C1		77,2		76,3
C4	3,60 (dd, <i>J</i> = 11,3; 4,8 Hz, H4)	76,5	3,62 (dd, <i>J</i> =8,1; 3,7 Hz, H4)	74,5
C5		73,5		73,2
C6	1,15 (s, H6)	20,9	1,22 (s, H6)	24,7
C7	1,16 (s, H7)	30,4	1,25 (s, H7)	28,2
C8	1,25 (s, H8)	32,4	1,28 (s, H8)	29,4
O-TIPS	1,07 (s)	18,5	1,09 (s)	18,5
	0,08 (s)	13,1	0,08 (s)	13,1

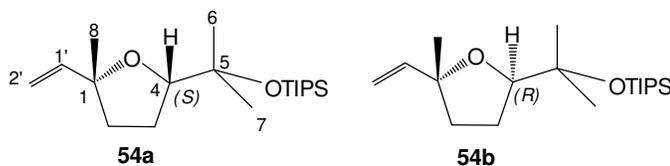


Tabela 4- RMN¹H e RMN¹³C dos diastereoisômeros THF **54a** e **54b** (RMN¹H e ¹³C, **54a** (500 e 125 MHz) e **54b** (250 e 125 MHz), respectivamente, CDCl₃, valores de δ em ppm)

	54^a		54b	
	(δ ¹ H)	(δ ¹³ C)	(δ ¹ H)	(δ ¹³ C)
C1'	5,18 (dd, J=17,4; 1,4 Hz, H1')	144,7	5,18 (dd, J=17,3; 1,7 Hz, H1')	144,0
C2'	4,97 (dd, J=10,8; 1,4 Hz, H2' <i>cis</i>)	111,3	4,99 (dd, J=10,6; 1,7 Hz, H2' <i>cis</i>)	111,1
	5,98 (dd, J=17,4; 10,8 Hz, H2' <i>trans</i>)		5,86 (dd, J =17,3; 10,6 Hz, H2' <i>trans</i>)	
C1		83,2		83,2
C4	3,86 (t, J= 6,8 Hz, H4)	86,1	3,79 (dd, J= 7,3; 6,2 Hz, H4)	86,2
C5		74,8		74,5
C6	1,18 (s, H6)	25,4	1,21 (s, H6)	26,4
C7	1,28 (s, H7)	26,9	1,29; 1,27 (2s, H7)	24,6
C8	1,31 (s, H8)	29,9	1,31(s, H8)	28,3
O-TIPS	1,06 (s)	18,6	1,06 (s)	18,4
	0,07 (s)	13,6	0,08 (s)	13,4

Com esse conjunto de informações obtidas dos espectros, foi possível confirmar que os derivados tetrahidropiranos foram os majoritários em nossa reação de cicloeterificação do linalol.

No que concerne à configuração do novo centro estereogênico dos derivados THP e THF, assumiu-se, *a priori*, que se a estereosseletividade na formação dos hidróxi-bishomoepóxidos fosse como o esperado, o produto majoritário **55a** deveria ser um éter tetraidropirânico com configuração R no centro estereogênico em C4, com orientação equatorial do substituinte triisopropilsilila em sua conformação mais estável (esquema 29). Assim, o duplo dubleto em δ 3,60 para H4 e os valores de acoplamentos vicinais com os hidrogênios geminais H3_{eq} e H3_{ax} encontrados, $^3J_{4,3eq} = 4,8$ Hz e $^3J_{4,3ax} = 11,3$ Hz, sendo o último característico de uma interação *trans* diaxial, são compatíveis com o proposto (figura 9). De maneira análoga, a configuração 4S do composto **55b**, minoritário, pôde ser confirmada por análise dos acoplamentos vicinais $^3J_{4,3eq} = 3,7$ Hz e $^3J_{4,3ax} = 8,1$ Hz que são compatíveis com acoplamentos próximos a eq-eq e eq-ax, respectivamente. Outra evidência para configuração atribuída é o duplo dubleto com maior deslocamento químico (δ 3,62) indicando o efeito anisotrópico diamagnético da ligação O-C5, de acordo com a orientação equatorial do hidrogênio carbinólico⁷⁶.

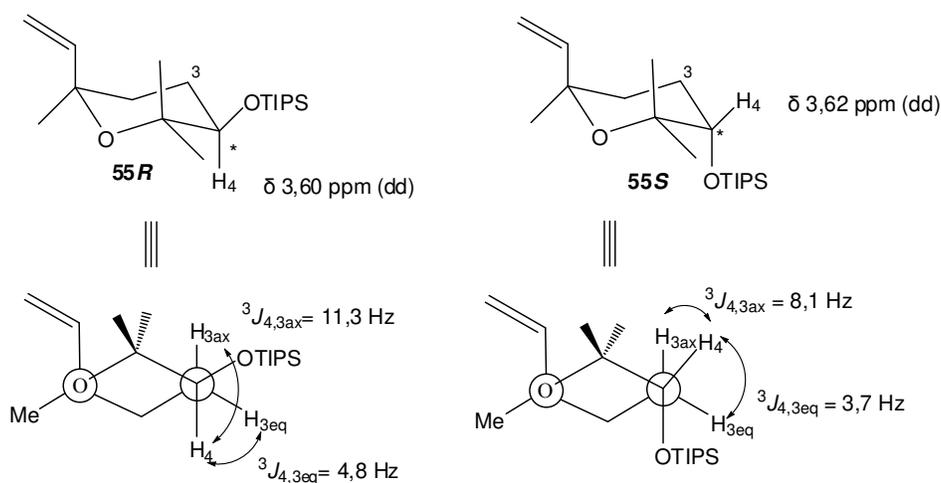


Figura 9- Éteres tetraidropiranos formados a partir dos derivados epóxi-linalol

Seria muito difícil inferir algo mais conclusivo a respeito da configuração do centro estereogênico em C4 dos éteres cíclicos **54a** e **54b** apenas pela

⁷⁶ (a) Lambert, J. B.; Mixan, C. E.; Johnson, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 46; (b) Lambert, J. B.; Goldstein, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5689

interpretação da multiplicidade dos sinais do hidrogênio metínico H4 e respectivos valores de acoplamentos. As configurações propostas para o centro em questão são consequência do que se pôde concluir sobre os anéis THF e também por comparação destes sinais com aqueles provenientes de anéis THF *O*-sililados análogos da literatura^{56,65,75} (figura 8). Outros dados que também corroboraram nossas conclusões podem ser vistos mais a frente, na figura 12⁷⁸.

No espectro no infravermelho do produto **54b** observou-se a presença de bandas de estiramento característica de olefina em 3082 cm^{-1} ($=\text{C-H}$) e aparecimento da banda em 1114 cm^{-1} referente à ligação O-Si. No espectro de RMN¹H o tripleto em $\delta\ 3,86\text{ ppm}$, característico de CH carbinólicos, e constante de acoplamento de H4 com os hidrogênios geminais H3 em ${}^3J_{4,3} = {}^3J_{4,3'} = 6,8\text{ Hz}$ é compatível à um produto 1,4-*cis* com C1*R* (figura 8, 10 e 12)^{65a,78c} e, portanto, com C4*S*. Já o estereoisômero **54R** também apresentou bandas de estiramento de olefina em 3081 cm^{-1} ($=\text{C-H}$) e a banda referente à ligação O-Si em 1115 cm^{-1} . Quanto a configuração do estereocentro em C4, no espectro de RMN¹H observou-se um duplo dubleto em $\delta\ 3,79\text{ ppm}$ referente ao o hidrogênio carbinólico H4, e valores de acoplamento de ${}^3J_{4,3} = 6,2\text{ Hz}$ e ${}^3J_{4,3'} = 7,3\text{ Hz}$ para o mesmo, o que sugere ser um produto com a relação 1,4-*trans* com C1*R* e C4*R* (figuras 8, 10 e 12)^{75b, 78b,c}.

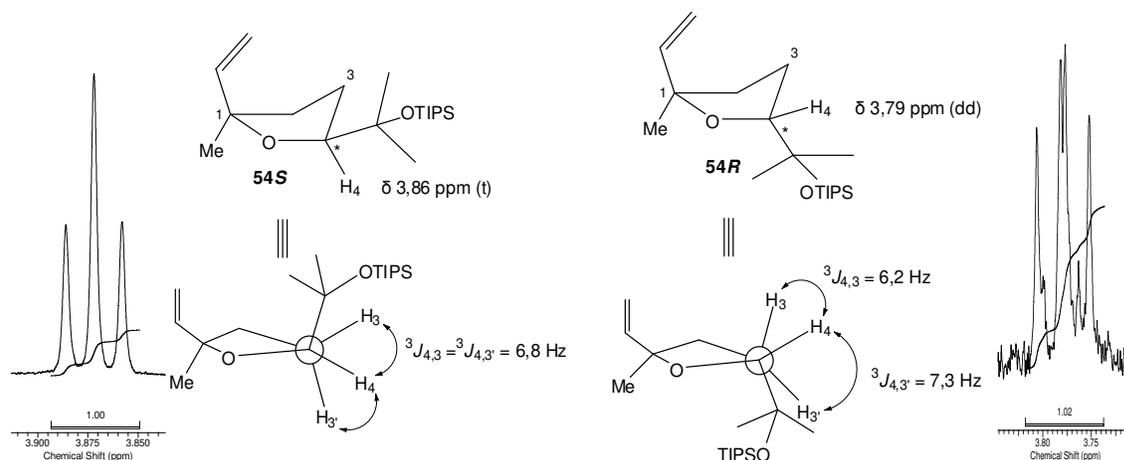


Figura 10- Éteres tetraidrofuranos formados a partir do epóxi-linalol

Este conjunto de informações nos permite afirmar que os picos referentes aos compostos indicados como compostos **55a**, **55b**, **54a** e **54b** no cromatograma da mistura da reação II (tabela 2, figura 7) tratam-se dos diastereoisômeros tetraidropiranos **55R** e **55S**, e tetraidrofuranos **54S** e **54R**, respectivamente⁷⁷. Isto nos remete à questão da seletividade diastereofacial na epoxidação assimétrica com o dioxirano quiral gerado *in situ*, bem como à regioseletividade na cicloeterificação dos álcoois bishomoepóxidos quando ativados pelo triflato de triisopropilsilila.

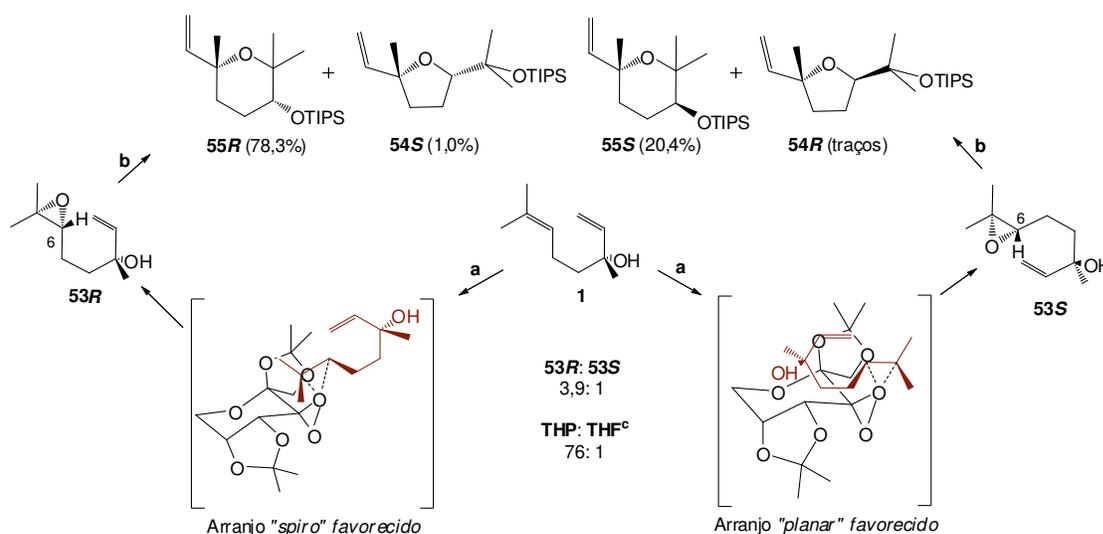
Dentre as possíveis orientações no estado de transição, considerando-se as faces preferidas à aproximação do dioxirano à olefina trissubstituídas de **1**, tanto o arranjo “*spiro*” quanto o arranjo “*planar*” poderiam ser favorecidos, mas o primeiro predominaria devido à interações estabilizantes entre orbitais^{66,67}. Se assim fosse, a epoxidação dar-se-ia por faces opostas da dupla em cada um dos arranjos e a configuração do novo centro estereogênico nos produtos de oxidação seria inversa. Por consequência, a abertura ácido-catalisada do anel oxirano dos epóxi-álcoois **53R** e **53S**, (onde “*R*” e “*S*” são referentes à configuração do carbono C6 – esquema 33) originaria, a partir de **53R**, majoritário, os derivados cíclicos **55R** e **54S**, e o epóxido minoritário **53S** geraria os éteres cíclicos **55S** e **54R**.

A análise dos dados espectroscópicos (RMN¹H, RMN¹³C, DEPT) e CG/EM indicou uma mistura diastereoisomérica dos anéis THP **55R** e **55S** de 3,8:1, obtidos em 78,3% e 20,4% respectivamente, junto à uma pequena quantidade da mistura dos diastereoisômeros THF **54S**, obtido em 1,0 %, e apenas traços de **54R** (dados de CG/EM), sendo os dois últimos originados pela inversão de configuração na abertura dos anéis oxiranos correspondentes. Isto totaliza a proporção descrita, de 76:1 entre os anéis THP **55** e THF **54**, segundo análise de CG/EM, porém análise espectroscópica de RMN de ¹H indicou **55:54** como 12,5:1

⁷⁷ Doravante as moléculas cíclicas provenientes dos terpenos R-(-)-**1** e (-)- α -**2** receberão a designação R ou S junto ao número do composto. Esta identificação, que aparecerá várias vezes, estará indicando apenas a configuração do centro estereogênico formado nas respectivas cicloeterificações. Outros centros estereogênicos das moléculas, que já são definidos pelos substratos precursores, não serão indicados nessas numerações.

(reação II, tabela 2, esquema 33). Tais resultados nos permitiu sugerir, a partir das porcentagens de **55R** e **54S** (78,3% e 1,0 %) e de **55S** e **54R** (20,4 % e traços), verificadas por cromatografia gasosa, a proporção aproximada de 3,9:1 dos hidróxi-epóxidos **53R** e **53S**, respectivamente (vale ressaltar que as porcentagens aqui indicadas não se referem a rendimentos individuais, mas apenas à proporção entre os produtos isolados).

Aqui vale ressaltar que este não foi o melhor resultado em termos de rendimentos, já que outro teste forneceu os anéis cíclicos THP e THF (10: 1) em 89 % de rendimento (reação III, Tabela 2), mas foi enfatizado pela excelente regioseletividade alcançada na cicloeterificação com TIPS triflato. Várias repetições foram efetuadas e demonstraram boa reprodutibilidade na metodologia de escolha para a sequência proposta, alcançando-se resultados muito semelhantes no preparo dos anéis cíclicos tetraidropiranos de interesse.



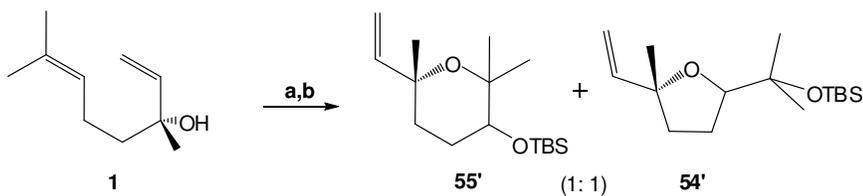
a. (cetona de Shi) **65**, Oxone[®], Bu₄NHSO₄, pH 10,5, t.a. 25 min.; b. TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, 0°C, 45min. min., 74%
^c % obtida por de CG/EM (a análise de RMN de ¹H para a reação II indicou **55:54** como 12,5:1)

Esquema 33- Proporções entre produtos na obtenção dos derivados THP **55** e THF **54**

Em resumo, o conjunto de resultados obtidos demonstrou que a epoxidação do linalol **1** com o catalisador de Shi ocorreu com estereosseletividade, como era previsto, e permitiu concluir que houve um favorecimento mediano na aproximação do dioxirano pela face Re da olefina trissubstituída do linalol em um

arranjo “spiro” em detrimento à aproximação pela face oposta da olefina, possivelmente pelo arranjo “planar” (figura 4, esquema 33). E que, na sequência, o tratamento dos epóxi-álcoois com triflato de triisopropilsilila, que age como um ácido de Lewis volumoso, permitiu a obtenção, com elevada regioseletividade, dos éteres cíclicos THP de interesse.

Com a metodologia de epoxidação-ciclização otimizada, propôs-se realizar testes com outros ácidos de Lewis de silício impedidos. Desejava-se verificar o efeito de outros grupos trialquilsilila volumosos (TBS: *tert*-butildimetilsilila e TBDPS: *tert*-butildifenilsilila), e de seus respectivos grupos abandonadores (Cl e OTf) na reatividade e na proporção entre os anéis de cinco e seis membros. Iniciamos os testes com triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf), já que este sendo um triflato de trialquilsilila impedido poderia apresentar os mesmos efeitos estéricos repulsivos desfavoráveis no modo de ciclização 5-*exo-tet* referidos para o TIPSOTf (esquema 28 e 34, tabela 2).



a. 65, oxônio, Bu₄NHSO₄, pH 10.5, t.a, 35 min.; b. TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, 0°C, 20 min. 75%

Esquema 34- Produtos da reação de epoxidação de *R*-(-)-**1** com o dioxirano de Shi e cicloeterificação com TBSOTf

Repetindo as condições de epoxidação do sistema hidróxi- γ,δ -insaturado de *R*-(-)-**1** descritas no artigo original^{66b}, preparou-se os hidróxi-epóxidos **53a/53b** com o reagente de Shi. O tratamento destes com triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf), numa reação conduzida a 0°C durante 35 min. sob atmosfera de argônio, na presença de 2,6-lutidina e CH₃NO₂, permitiu isolar a mistura dos éteres cíclicos THF **54'** junto ao THP **55'** em 75% de rendimento totalizando uma proporção de cerca de 1:1 entre os anéis THF **54'** e THP **55'** (reação IV, tabela 2). Cabe ressaltar que dois produtos foram detectados e isolados na reação. Não foi realizada tentativa de separação dos compostos. A identificação de cada um dos regioisômeros foi realizada pela comparação de seus dados espectroscópicos de

RMN¹H com os de seus análogos com o grupo de silício TIPS, já que suas estruturas e, por conseguinte, seus espectros, são muito similares. Nessas comparações foram também usados éteres cíclicos protegidos com TBS encontrados na literatura⁷⁸ (figura 12), além de informações prévias do grupo com sistemas similares^{63b,c}.

Apesar de se tratar de misturas de compostos, o que de fato nos permitiu concluir a identificação de **54'** e **55'** foram os perfis dos sinais do novo centro estereogênico em C4, nos espectros de RMN¹H das respectivas frações (indicadas como A e B na figura 11), com os valores dos deslocamentos químicos e multiplicidades dos acoplamentos vicinais do hidrogênio metínico H4 bem distintos. Estes mesmos sinais de H4 também nos permitiram determinar a proporção descrita, de cerca de 1:1, entre os derivados THP **55'** e THF **54'**, mediante a integração dos mesmos nos espectros de RMN¹H das frações A e B (figura 11).

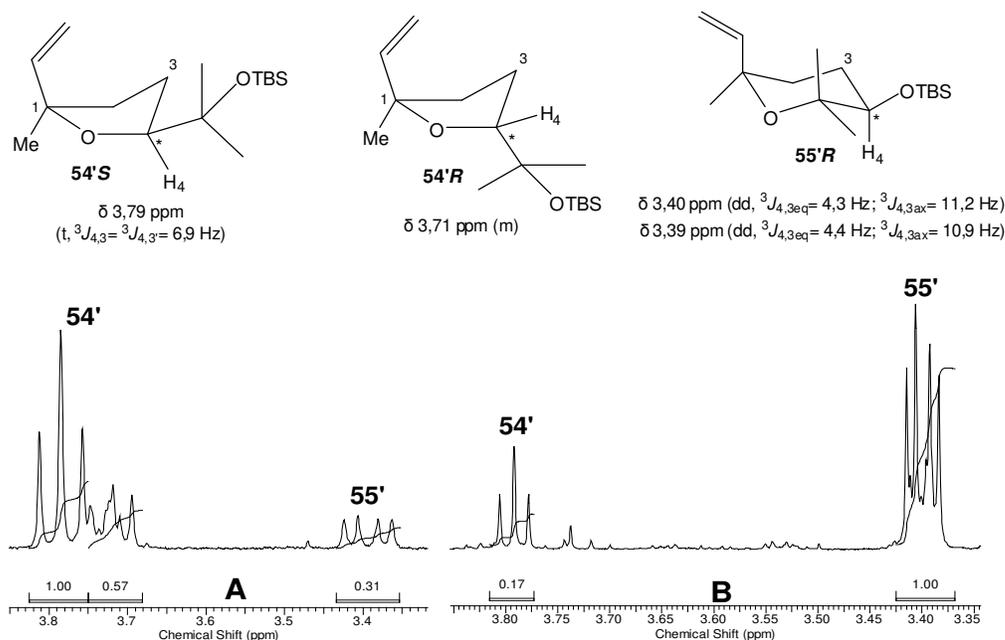


Figura 11- Os sinais de H4 dos éteres cíclicos **54'** e **55'** nos espectros de RMN¹H das frações A e B (dados de RMN¹H) (reação IV da tabela 2). RMN¹H, 250 MHz (A), 500 MHz (B), CDCl₃

⁷⁸ (a) Maemoto, M.; Kimishima, A.; Nakata, T. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4814; (b) Hioki, H.; Motosue, M.; Mizutani, Y.; Noda, A.; Shimoda, T.; Kubo, M.; Harada, K.; Fukuyama, Y.; Kodama, M. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 579; (c) Riclea, R.; Dickschat J. S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11930

As principais evidências nos espectros de RMN¹H das misturas de **55'** e **54'** são os sinais na região característica de hidrogênios ligados a -O em éteres cíclicos de cinco e seis membros. Para os anéis THPs **55'**, observou-se, no RMN¹H da fração A, um duplo dubleto mais protegido (em relação aos sinais equivalentes em **54'**) em δ 3,40 ppm ($^3J_{4,3eq} = 4,3$ Hz e $^3J_{4,3ax} = 11,2$ Hz), sendo verificado, também, outro duplo dubleto em δ 3,39 ppm ($^3J_{4,3eq} = 4,4$ Hz e $^3J_{4,3ax} = 10,9$ Hz), no RMN¹H da fração B, ambos sinais bem característicos dos hidrogênios do carbono quiral C4 dos anéis THPs protegidos com TBS (reação IV, tabela 2, figuras 11 e 12). A proximidade nos valores dos deslocamentos químicos e acoplamentos vicinais próximos a interações ax-ax sugerem que apenas um dos derivados THP foi formado, o isômero **55'R**.

Já os derivados THFs **54'** foram identificados pelo perfil dos sinais dos centros estereogênicos em C4. Nos espectros de RMN¹H das frações A e B, se observa um triplete em δ 3,79 ppm com acoplamento vicinal de $^3J_{4,3ax} = ^3J_{4,3eq} = 6,9$ Hz e um multipletto em δ 3,71 ppm para o referido hidrogênio, sendo que o primeiro, e majoritário, apresenta o perfil característico de produtos THFs com configuração C4'S (figura 12).

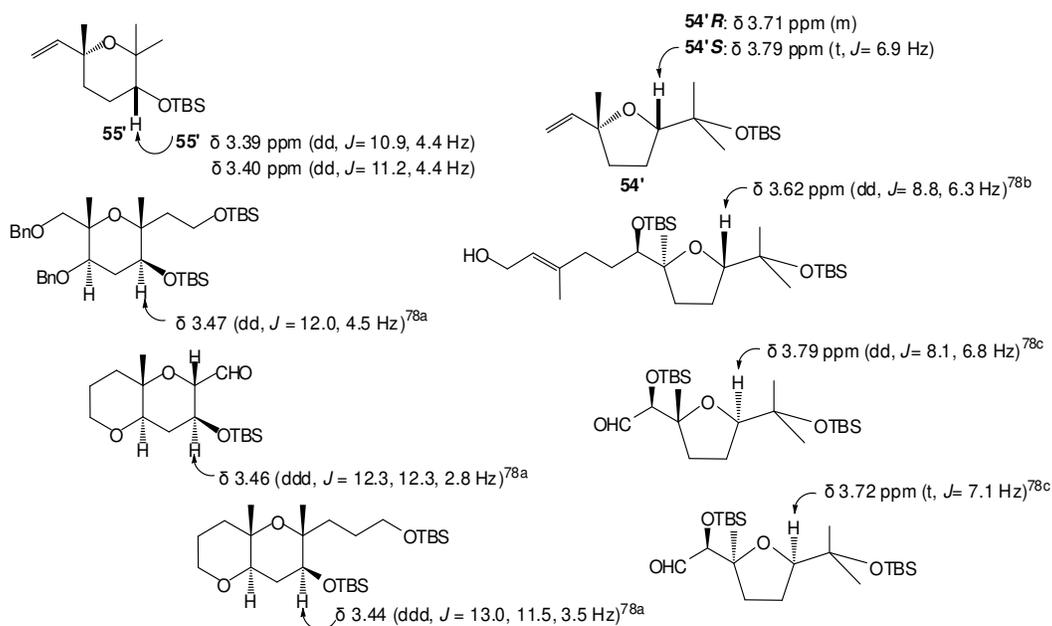
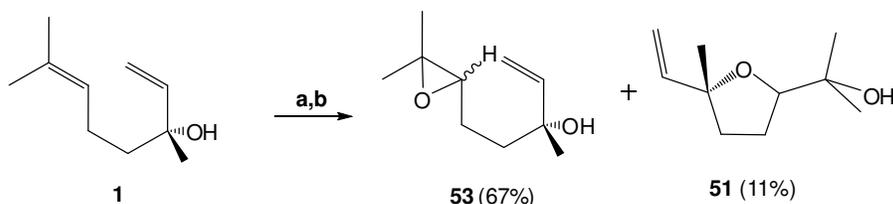


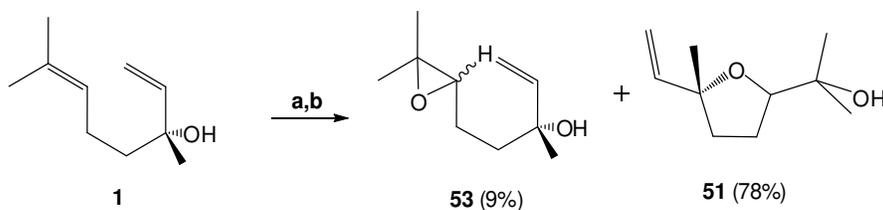
Figura 12- Comparação dos sinais de H4 (negrito) dos éteres cíclicos *O*-sililados (TBS) **54'** e **55'** com análogos da literatura⁷⁸. Valores de δ em ppm

Novamente, com a formação majoritária dos produtos **54'S** e **55'R**, constatou-se a estereosseletividade esperada na epoxidação com o dioxirano de Shi, apesar de não ter sido observada regioseletividade na cicloeterificação dos álcoois bishomoepóxidos com o triflato de *tert*-butildimetilsilila. Deste modo, decidiu-se, incluir mais dois ácidos de Lewis de silício impedidos nos testes, variando o grupo de saída. Infelizmente, as reações não foram bem sucedidas. No teste com cloreto de *tert*-butildifenilsilila (TBDPSCI), após duas horas de reação não foi observada nenhuma mudança (controle por CCD). Após purificação, recuperou-se os hidróxi-epóxidos **53** em 67% de rendimento, além do composto minoritário THF **51** (com a hidroxila livre), um indicativo de ciclização sem influência do reagente de silício (reação V, tabela 2 e esquema 35). Com o cloreto de triisopropilsilila (TIPSCI) os anéis tetraidrofurânicos **51** (hidroxila desprotegida) foram predominantes (reação VI, tabela 2 e esquema 36). A reação de cicloeterificação muito lenta pode ser outra indicação da falta de influência do ácido de Lewis, o que foi evidenciado pelo resultado: formação apenas de derivados THF sem a presença do grupo protetor de silício nas hidroxilas, indicando que estes reagentes não apresentaram o efeito que se desejava. O isolamento dos álcoois bishomoepóxidos indicou que a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel não promoveu a ciclização dos mesmos.



a. (cetona de Shi) **65**, Oxone[®], Bu₄NHSO₄, pH 10.5, t.a, 20 min.; **b.** TBDPSCI, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, 0°C, 2: 20 min.

Esquema 35- Produtos da reação de epoxidação de *R*-(-)-**1** com o dioxirano de Shi e cicloeterificação com TBDPSCI



a. (cetona de Shi) **65**, Oxone[®], Bu₄NHSO₄, pH 10.5, t.a, 25 min.; b. TIPSCl, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, 0°C, 1: 40 min.

Esquema 36- Produtos da reação de epoxidação de *R*-(-)-**1** com o dioxirano de Shi e cicloeterificação com TIPSCl†

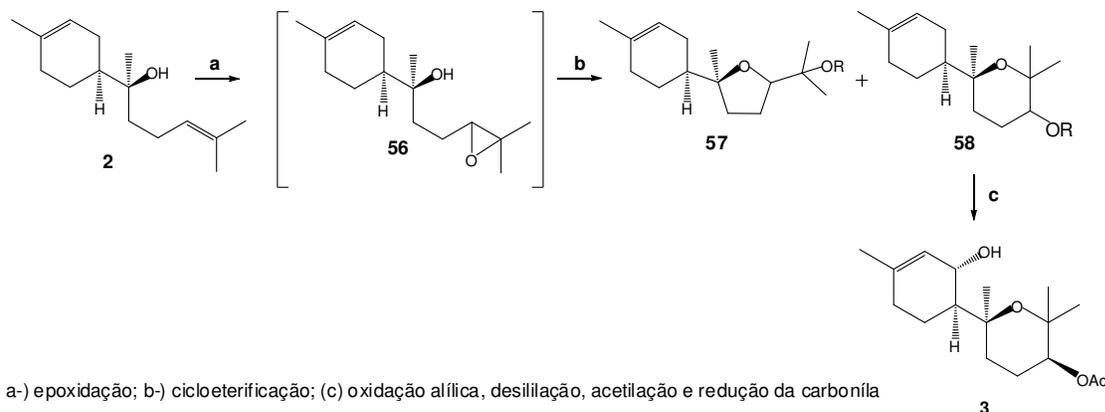
Em vista de todos esses resultados, concluiu-se que a regioseletividade na cicloeterificação do linalol deve-se principalmente a efeitos estéricos repulsivos entre os grupos substituintes nos carbonos do epóxido e dos grupos alquila no ácido de Lewis, assim como à eletrofilicidade do átomo de silício no ácido de Lewis. Estas constatações sugerem que isolamento dos hidróxi-bishomoepóxidos e uma posterior cicloeterificação um pouco mais lenta (não superior a 1h), catalisada por ácidos de Lewis de silício volumosos (especialmente triisopropila) e com excelentes grupos de saída (TIPSOTf), permitem a obtenção majoritária de produtos de ciclização 6-*endo*-tet.

3.2- Epoxidação-ciclização do (-)- α -bisabolol (**2**)

3.2.1- Epoxidação assimétrica de Shi e cicloeterificação com TIPSOTf do (-)- α -**2**)

Em continuidade ao plano de trabalho, mostrado no esquema 26, e considerando o sucesso da sequência epoxidação-ciclização aplicada ao *R*-(-)-linalol (**1**), propôs-se utilizá-la para o preparo de sistemas tetraidropiranos pentasubstituídos por ativação da cadeia lateral hidroxílica γ,δ -insaturada do sesquiterpeno (-)- α -bisabolol **2**. Tendo em mãos um sistema como **58** (esquemas 26 e 37), realizar-se-ia uma reação de oxidação alílica sobre sua olefina endocíclica e, em seguida, por reações de desililação, acetilação do grupo hidroxila existente e

redução da carbonila, seria possível a obtenção direta do produto alvo **3** e de diversos outros produtos análogos (esquema 37).



Esquema 37- Proposta de obtenção do sesquiterpeno acetato de (1S)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**) a partir do (-)- α -2

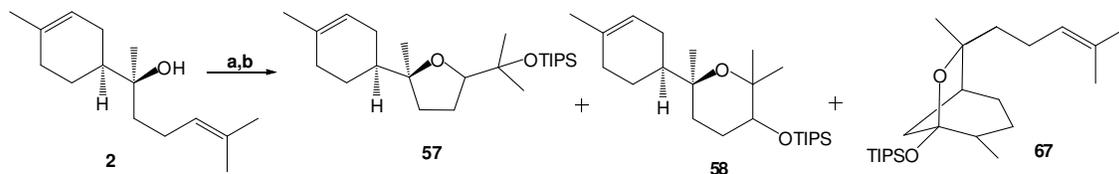
No entanto, diferentemente de **1**, o bisabolol possui dois sistemas olefínicos trissubstituídos, isto é, ele possui uma hidroxila duplamente γ,δ -insaturada. A princípio, esperávamos que a maior flexibilidade da cadeia lateral permitisse regioseletividade, levando à epoxidação preferencial da olefina acíclica. Inicialmente, não seriam feitas tentativas de purificar o hidróxi-epóxido **56a/56b**, e a reação de cicloeterificação seria realizada na sequência (esquema 37), já que havia indicações, com base em trabalhos prévios^{63b,c} do grupo com o próprio bisabolol em reações similares, de que a cicloeterificação deve ser realizada sem purificar os hidróxi-bishomoepóxidos.

O óleo de candeia foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 8%), sendo o (-)- α -bisabolol **2** isolado em bons rendimentos (68 %) e com pureza adequada aos nossos objetivos ($[\alpha]_D^{20}$ -57° (c 1,01, HCCl_3); lit. $[\alpha]_D^{20}$ $-55,7^\circ$ (c 1,0, HCCl_3))⁷⁹.

⁷⁹ Schwartz, M. A.; Swanson, G. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 945.

O composto (-)- α -**2** puro foi submetido a uma reação de epoxidação rápida, conforme a melhor condição observada para o *R*-(-)-**1** (reação III, tabela 2), e logo em seguida, realizou-se a cicloeterificação da mistura contendo os hidróxi-epóxidos numa reação catalisada por triflato de triisopropilsilila (vide reação III, tabela 2). Na etapa de epoxidação, o controle por CCD revelou desde o início duas manchas de maior polaridade, e após 30 min. decorridos, observou-se uma reação incompleta, com muito material de partida e o aparecimento de uma mancha de polaridade intermediária, sendo a reação finalizada neste ponto. O tratamento do resíduo bruto, obtido após extração, com TIPSOTf, (esquema 38) levou à uma mistura de compostos de difícil purificação (reação I, tabela 5).

Dentre os compostos cíclicos isolados, quatro deles são provenientes da abertura do anel oxirano dos epóxi-álcoois acíclicos, sendo que os dois minoritários foram identificados como os derivados THF **57** e outros dois majoritários foram caracterizados como os éteres cíclicos THP **58**. Um produto formado após rearranjo do hidróxi-epóxido endocíclico e posterior ciclização, identificado como o composto bicíclico **67**, também pôde ser isolado em baixo rendimento (esquema 38). Houve a recuperação de quantidade razoável do material de partida **2**. Os éteres cíclicos THF e THP foram obtidos em baixos rendimentos, porém com pequena predominância do produto THP **58** de interesse (reação I, tabela 5, esquema 38).



a- (-)- α -**2**, **65** (cetona de Shi), Oxone®; K₂CO₃, CH₃CN-2,2-DMP (1:2, v/v), Bu₄NHSO₄, pH 10,5; t. a, 30 min.;
 b- TIPSOTf; 2,6-lutidina; CH₃NO₂, 0° C, 1:15 h; **57** (12%); **58** (26%); **67** (5%); **2** (36%)

Esquema 38- Tentativa de epoxidação-ciclização do bisabolol- teste I

Tabela 5- Epoxidação-ciclização do (-)- α -bisabolol (**2**)

Reação	Epoxidação	Cicloeterificação	A. Lewis	Rendimentos [%]
I	25°C; 0,5 h	0°C; 1:15 h	TIPSOTf (5eq)	2 (36); 57 (12); 58 (26); 67 (5)
II	25°C; 2 h	0°C; 3 h	TIPSOTf (5eq)	2 (38); 58 (12)
III	0°C; 3 h	-10°C; 19 h	TIPSOTf (2eq)	2 (45); 66 (15); 68 (10); 69 (7)
IV ^a	25°C; 5 h	0°C; 3 h	TBSOTf (5 eq)	70 (12); 71 (14)

^a Após 2 h de reação foram adicionados mais 1,0 eq de Oxone[®] e K₂CO₃

A caracterização de cada um dos diastereoisômeros dos compostos **57** e **58** foi feita mediante seus dados espectroscópicos. Os derivados **57** (com outros grupos protetores na hidroxila terciária) já eram conhecidos por trabalhos do grupo^{63b.c} e puderam ser identificados por comparação de seus dados. Experimentos bidimensionais de HSQC e HMBC (correlação heteronuclear) e COSY (correlação homonuclear) foram usados para permitir as atribuições corretas dos hidrogênios no caso dos diastereoisômeros tetraidropiranos **58**. Em uma primeira análise, nos espectros de RMN¹H, para os éteres cíclicos **57** e **58**, a verificação do desaparecimento do triplo tripleto (δ 5,13 ppm) referente ao CH da olefina acíclica do (-)- α -**2**, a ausência de dois dos sinais na região de metilas sobre dupla, além da presença de sinais típicos de hidrogênio metínico ligado à oxigênio, juntamente com os sinais no espectro de RMN¹³C que caracterizam CH's e C₀'s olefínicos e carbonos metínicos de éteres cíclicos, são indicativos da ocorrência da cicloeterificação, permanecendo intacta a porção cíclica *p*-mentânica do precursor terpênico.

A configuração dos carbonos estereogênicos C4' dos estereoisômeros THF (**57R** e **57S**) e THP (**58R** e **58S**) foi proposta através de comparação dos sinais de

RMN¹H do referido hidrogênio metínico (H4') com os dos éteres cíclicos provenientes da cicloeterificação do linalol, além de compostos THF e THP análogos à **57** e **58** da literatura⁸⁰, incluindo os análogos de **57** já sintetizados pelo grupo^{63b,c} (figura 13).

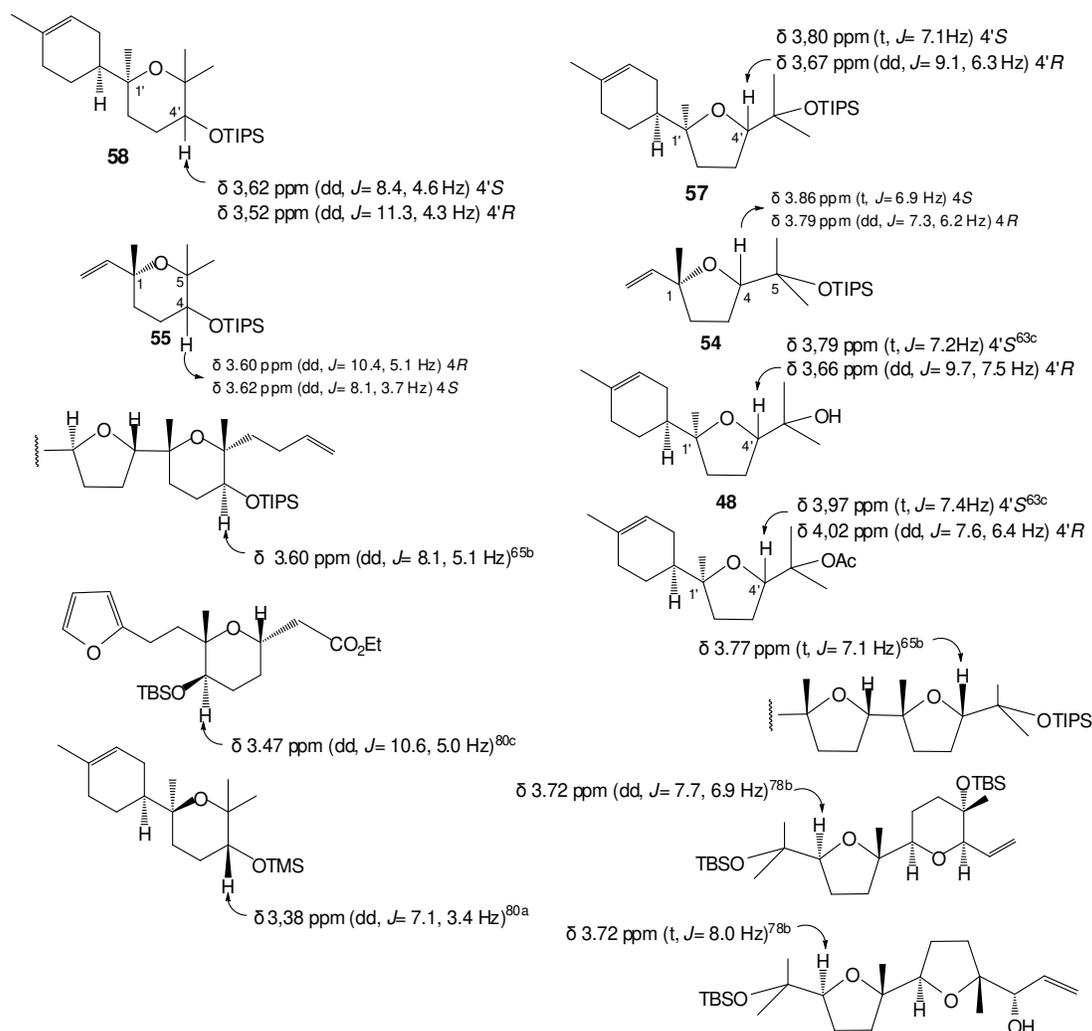


Figura 13- Comparação dos sinais de H4' dos éteres cíclicos THF e THP (TIPS) **57** e **58** com os de derivados já sintetizados e análogos da literatura. Valores de δ em ppm

⁸⁰ (a) Klaus-Peter, A.; Zapp, J. *Phytochem.* **1998**, *48*, 953; (b) Robertson, J.; Meo, P.; Dallimore, J. W. P.; Doyle, B. M.; Hoarau, C., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3861; (c) Morimoto, Y.; Yata, H; Nishikawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6481.

A diferenciação dos anéis tetraidropiranos foi possível através da análise dos acoplamentos 3J do hidrogênio metínico H4' com os hidrogênios vicinais H3'. Admitindo-se que, para o derivado **58R**, o anel THP assume uma conformação preferencial em cadeira com o sistema *p*-mentânico e o éter de silício (OTIPS) em C4 ambos na posição equatorial, foi possível atribuir essa configuração *R* para o H4' do composto observado como majoritário, que apresentou um duplo dubleto em δ 3,52 ppm com constantes de acoplamento $^3J_{4',3'eq} = 4,4$ Hz e $^3J_{4',3'ax} = 11,1$ Hz. Assim, o derivado majoritário pode ser definido como **58R** (figura 14).

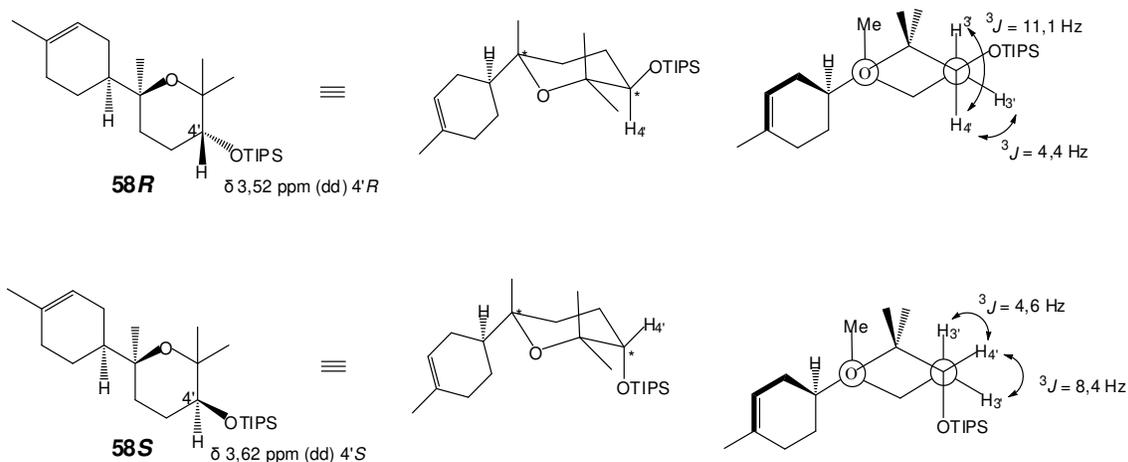


Figura 14- Éteres cíclicos THP formados a partir dos derivados epóxi-bisabolol

A mesma linha de raciocínio pôde ser usada na confirmação da estereoquímica do diastereoisômero **58S** para o composto minoritário. No RMN¹H, os acoplamentos vicinais $^3J_{4',3'eq} = 4,6$ Hz e $^3J_{4',3'ax} = 8,4$ Hz são compatíveis com a orientação axial do éter de silício. Outro indicativo para configuração atribuída é o duplo dubleto com maior deslocamento químico (δ 3,62 ppm) decorrente do efeito anisotrópico diamagnético característico de hidrogênios equatoriais em sistemas cíclicos de seis membros⁷⁶. Os experimentos de diferença de nOe de **58S** serviram como uma indicação suplementar na atribuição da configuração *S* para C4' (figura 15).

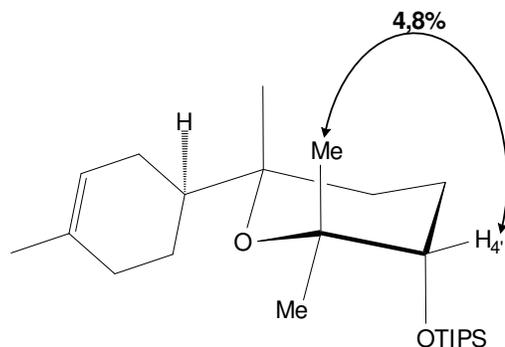


Figura 15- Experimento de diferença de nOe no composto **58S**

Visto que houve dificuldade em separar os diastereoisômeros dos éteres cíclicos THF **57**, sendo que apenas o isômero majoritário foi passível de isolamento, a atribuição das respectivas configurações foi feita mediante comparação dos nossos dados espectroscópicos de RMN¹H e RMN¹³C com os dados experimentais dos compostos THF hidroxilados (**48**) e *O*-acetilados (figura 16) obtidos em reações similares estudadas por outro membro de nosso laboratório^{63c} (esquema 24). Estas identificações haviam sido efetuadas incluindo estudos com experimentos de NOESY^{63c}.

As principais diferenças espectrais dos dois isômeros envolvem os sinais dos hidrogênios 4' no espectro de RMN¹H e os sinais dos carbonos 1' e 4' no espectro de RMN¹³C, conforme os valores mostrados na figura 16. Para o diastereoisômero majoritário, os dados são condizentes com uma orientação *trans* entre os dois grupos volumosos (anel ciclohexênico *p*-mentânico em C1' e o grupo éter de triisopropilsilila em C4') e, portanto, de acordo ao observado para um derivado com a configuração C4'*S*. Similarmente, os dados para o isômero minoritário são condizentes àqueles obtidos anteriormente para o derivado com C4'*R*^{63c}.

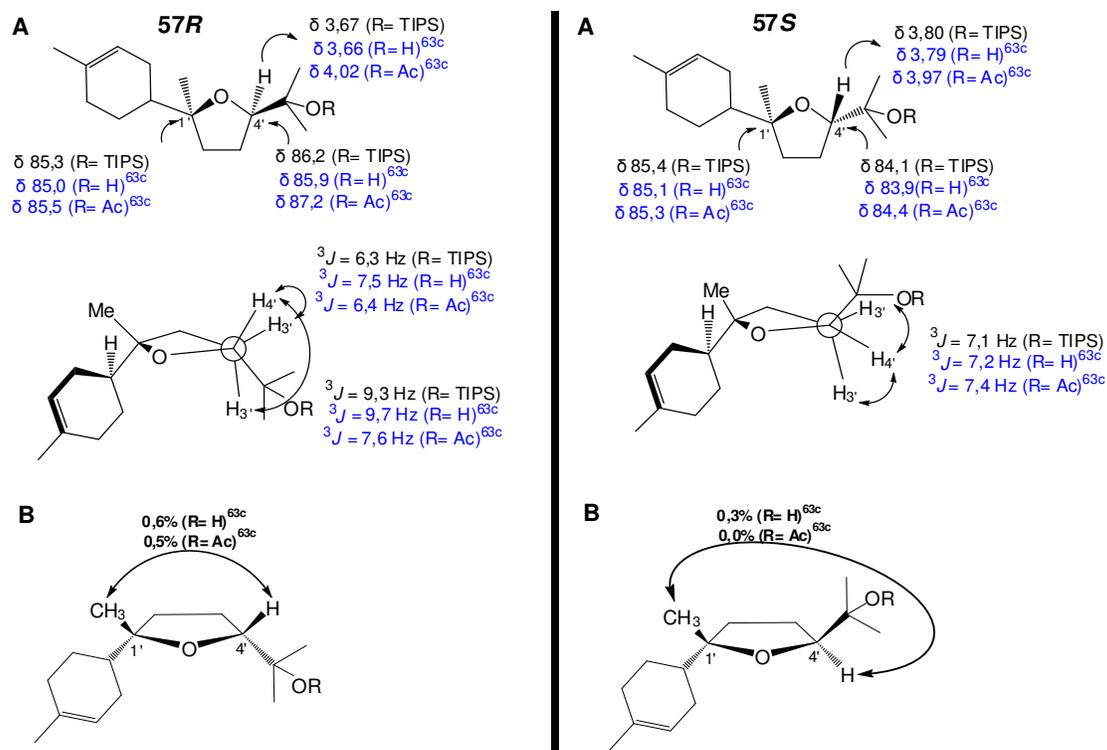


Figura 16- A- Comparação dos sinais de H4' no espectro de RMN¹H e dos carbonos C1' e C4' no RMN¹³C dos anéis THF formados a partir dos derivados epóxi-bisabolol com análogos sintetizados pelo grupo de pesquisa^{63c}; **B-** Experimentos de NOESY de análogos THF sintetizados pelo grupo de pesquisa^{63c}. Observação: os dados do composto **57S** foram obtidos de espectro de mistura.

Nesta reação a proporção entre os éteres THP e THF foi de 2,2: 1, e em cada um deles, os isômeros majoritários foram o derivado THP **58R** (proporção de 1,9:1) e o produto THF **57S** (proporção de 2:1). Neste caso, como a reação foi incompleta, os rendimentos dos produtos **58** e **57** chegam a 42 e 20%, respectivamente, se for descontado o bisabolol recuperado. Para cada regioisômero, as estereosseletividades foram baixas, mas a face da olefina preferencial para a reação está de acordo ao esperado, considerando-se o dioxirano de Shi utilizado (figura 17).

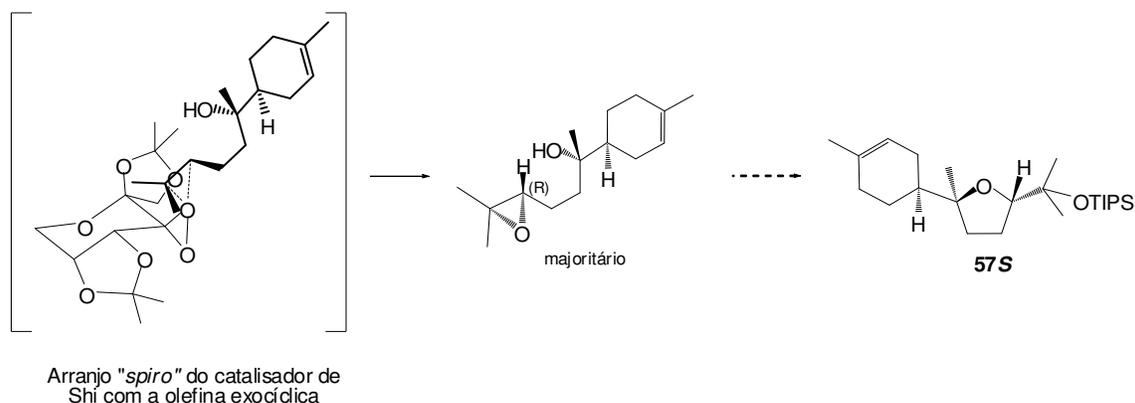


Figura 17- Estereosseletividade esperada na epoxidação de Shi

Quanto à elucidação da estrutura do composto bicíclico **67**, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C indicaram a perda do sistema cíclico *p*-mentânico, e a olefina acíclica se manteve inalterada. A presença de um tripleto largo em δ 5,16 ppm e os dois singletos característicos de metilas sobre dupla em δ 1,70 e δ 1,63 ppm, no espectro de RMN ^1H , juntamente com os sinais em δ 125,2, δ 109,1 e δ 83,6 no espectro de RMN ^{13}C , referentes a um CH olefínico, um C_0 de acetal e à um C_0 ligado à -O, respectivamente, e uma banda em 1045 cm^{-1} , referentes à ligação O-Si do éter de silício, observados no espectro no IV, permitiram sugerir a estrutura do composto em questão (figura 18).

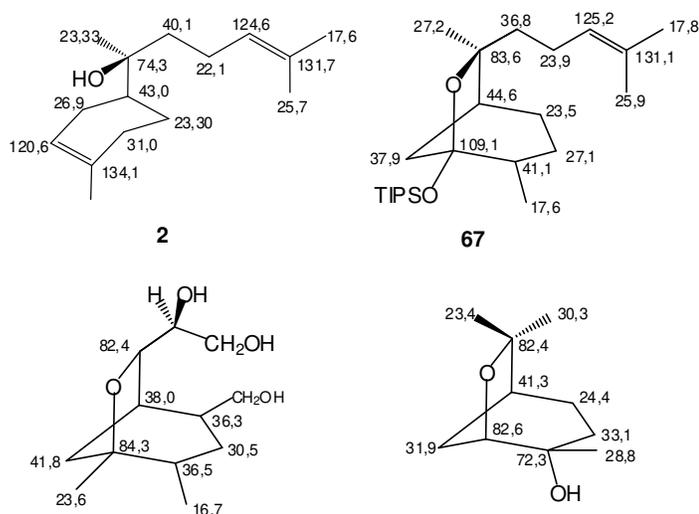
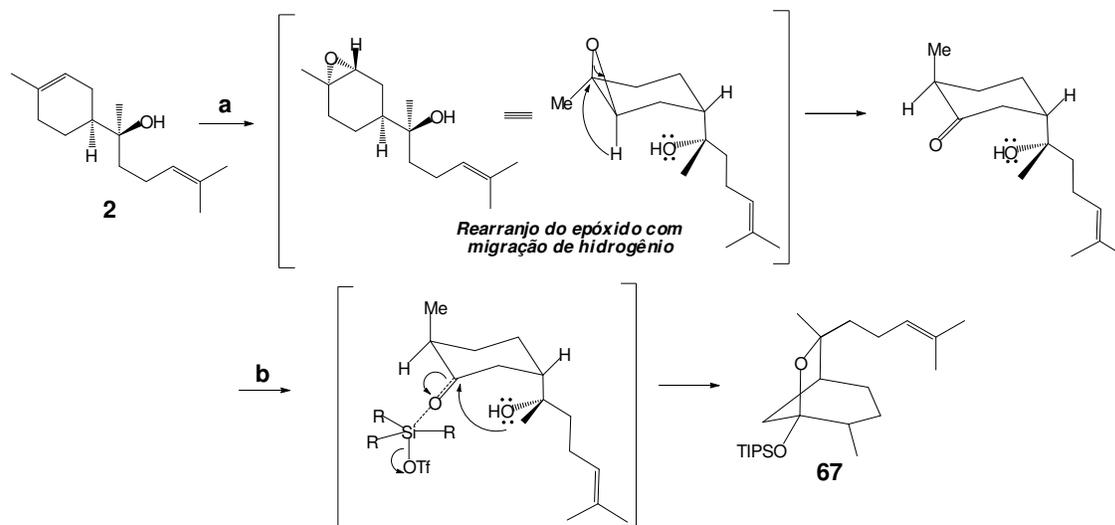


Figura 18- Comparação dos dados de RMN ^{13}C de **2**, do produto **67** e derivados bicíclicos análogos da literatura (RMN ^{13}C , **2** (62,5 MHz), **68** (125 MHz), CDCl_3 , valores de δ em ppm)

Experimentos de HSQC e HMBC (correlação heteronuclear) e COSY (correlação homonuclear) foram usados para auxiliar nas atribuições dos hidrogênios do biciclo. Atribuiu-se então o duplete em δ 1,02 ppm ($^3J_{1,2} = 7,0$ Hz) aos H's da metila em C7, o duplo duplete em δ 1,23 ppm ($^3J_{1,6eq} = 6,8$ e $^2J_{6,6'} = 13,6$ Hz) e o multiplete em δ 0,88-0,92 ppm aos H's do metileno em C6, o duplete em δ 1,83 ppm ($^2J_{3,3'} = 11,6$ Hz) e o multiplete em δ 1,93-2,18 ppm aos H's do CH₂ (C3) em ponte e os sinais dos hidrogênios metínicos em C1 e C4, e do metileno em C5, aparecem em δ 1,93-2,18 ppm. O experimento de diferença de nOe no composto **67** forneceram informações adicionais que corroboram com a estrutura proposta (figura 19).

O éter bicíclico **67** deve provir de um derivado carbonílico, originado a partir de um rearranjo de epóxido para carboníla com migração 1,2 de hidrogênio, e posterior ciclização pelo ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila pela face *Si* da carboníla, catalisada pelo TIPSOTf (esquema 39)⁸¹. Este epóxi-álcool seria proveniente da reação de epoxidação sobre a face *Re* da dupla endocíclica do (-)- α -2 com o dioxirano de Shi.



a- **65**, Oxone[®], CH₃CN: 2,2-DMP (1:2), pH 10,5, 0° C, 30 min.; b- TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, -10° C, 1: 15 min., 5%.

Esquema 39- Mecanismo proposto para a formação de **67**

⁸¹ (a) Parker, R. E.; Isaac, N. S. *Chem. Rev.* **1959**, 59: 737; (b) Gudla, V.; Balamurugan, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5243

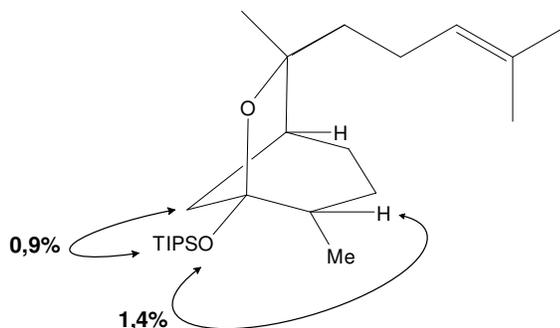


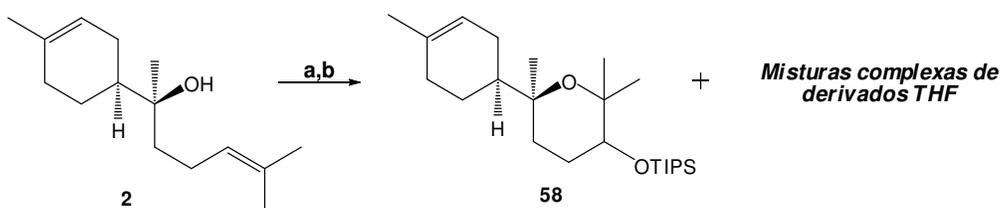
Figura 19- Experimento de diferença de nOe no composto **67**

Neste ponto é importante fazer algumas observações acerca dessa seqüência de reações testadas sobre o (-)- α -**2**. Primeiramente, a tabela 5 é um resumo, puramente ilustrativo, das diversas tentativas em obter-se os anéis cíclicos THF e THP a partir do bisabolol seguindo a proposta inicial do plano de trabalho, onde estão indicadas apenas as reações que permitiram chegar a resultados mais representativos. Lembrando-se que, em princípio, as reações de epoxidação, visando a olefina da porção acíclica do (-)- α -bisabolol (**2**), também podem ter efeito sobre a olefina endocíclica, o que levaria à misturas indesejáveis, fez-se necessário uma atenção especial à purificação dos produtos. E, infelizmente, em grande parte dos testes, os produtos apresentam Rf's muito próximos, levando a separações muito difíceis.

Um outro teste foi conduzido visando um maior avanço da reação e consumo total do material de partida (reação II, tabela 5). Esperávamos que uma reação com tempo de epoxidação prolongado e com a adição das soluções de oxone e K_2CO_3 em porções poderia evitar a decomposição do reagente oxidante, inibindo alteração do pH do meio e deste modo prevenindo a ciclização *in situ*, e simultaneamente promovendo o avanço da reação até sua finalização. Não foi o que ocorreu, pôde-se verificar o avanço da reação à medida que se adicionavam os reagentes⁸², mas ao término de gotejamento da última fração da solução do oxidante ainda restava boa parte do material de partida, mas com sinais de início

⁸² Tanto o oxone quanto o K_2CO_3 foram divididos em três frações, as quais foram adicionadas em porções, nos intervalos de 0,5 h, 1 h e 1,5 h de reação. A cada acréscimo dos reagentes, eles eram gotejados durante 20 min.

de cicloeterificação (controle por CCD). Posterior tratamento dos derivados epóxi-álcoois com triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf) levou à formação de uma mistura complexa de produtos, numa reação relativamente lenta (reação II, Tabela 5, 3 horas), de difícil purificação. Após várias tentativas de separação, foi possível isolar apenas os éteres cíclicos THP **58** (mistura diastereoisomérica de **58R** e **58S** de 1,4:1), ainda que em baixo rendimento, além do bisabolol recuperado (reação II, tabela 5). Não foi possível isolar nenhum outro produto puro, mas análise das frações isoladas como mistura indicou quantidade razoável de sistemas THF (esquema 40).

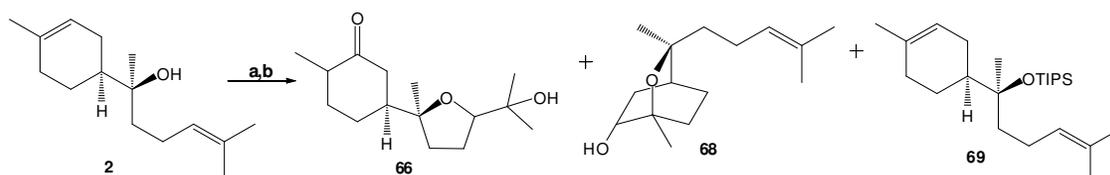


a- (-)- α -**2**, **65** (cetona de Shi), Oxone®, K₂CO₃, CH₃CN-2,2-DMP (1:2, v/v), Bu₄NHSO₄, pH 10,5; t. a, 2 h.; b- TIPSOTf; 2,6-lutidina; CH₃NO₂, 0° C, 3 h; **58** (12%); **2** (38%)

Esquema 40- Tentativa de epoxidação-ciclização do bisabolol- teste II

Outra modificação nas condições reacionais foi efetuada, tanto na etapa de epoxidação, realizada a 0°C, como na etapa de ciclização, com diminuição de equivalentes de ácido de Lewis e redução da temperatura do banho [(TIPSOTf (2eq), 2,6-lutidina (3eq), CH₃NO₂, -10°C)] (reação III, tabela 5, esquema 41). O objetivo foi verificar o efeito de uma temperatura mais baixa sobre a epoxidação da olefina endocíclica, que se desejava evitar. A reação foi lenta e indicou sempre a presença do material de partida, junto a uma grande quantidade de produtos, não sendo detectado nenhum majoritário. A purificação minuciosa da mistura complexa (hexano/acetato de etila 1-20%) permitiu obter quatro frações puras, sendo uma delas o sesquiterpeno de partida recuperado em quantidade substancial (45%), e outra, o éter de triisopropilsilila **69**, produto de *O*-silação da hidroxila terciária do (-)- α -**2**. Nas demais frações foram isolados, também em baixos rendimentos, um composto carbonílico, indicado como **66**, que deve provir

da abertura do anel oxirano endocíclico com migração de hidrogênio (ver também esquema 42), e um derivado bicíclico, identificado como o éter bicíclico **68**. Este produto foi, provavelmente, oriundo de uma ciclização 6-*endo-tet* sobre o hidróxi-epóxido endocíclico formado inicialmente (ver adiante no esquema 43).



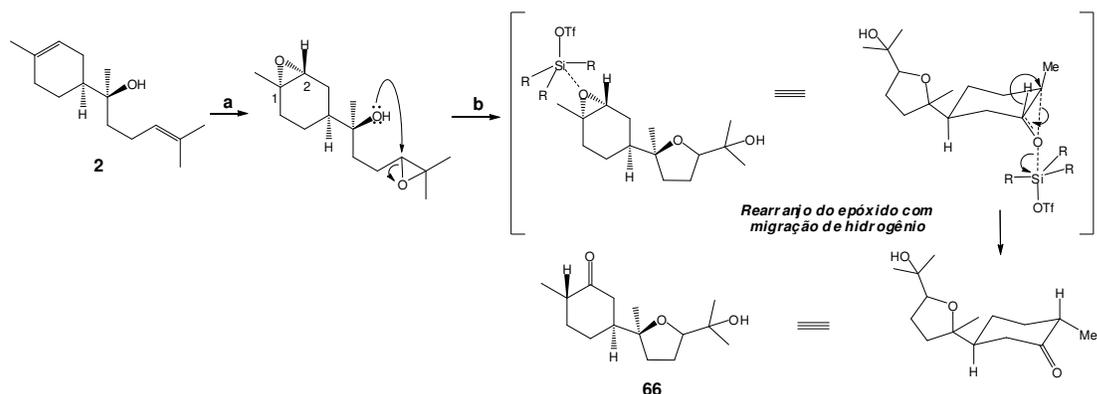
a- (-)- α -**2**, **65** (cetona de Shi), Oxone®; K_2CO_3 , CH_3CN -2,2-DMP (1:2, v/v), Bu_4NHSO_4 , pH 10,5; 0° C, 3 h.; b- TIPSOTf; 2,6-lutidina; CH_3NO_2 , -10° C, 19 h; **66** (15%); **68** (10%); **69** (7%); **2** (45%)

Esquema 41- Tentativa de epoxidação-ciclização do bisabolol- teste III

O espectro no infravermelho de **66** apresentou uma banda com frequência de estiramento de ligação carbonílica de cetona ($\nu_{C=O}$ em 1712 cm^{-1}), banda de estiramento de OH em 3474 cm^{-1} e ausência de uma banda de estiramento C=C de olefinas, sugerindo a perda da insaturação do sistema cicloexênico *p*-mentânico. No espectro de RMN de ^{13}C o sinal do carbono carbonílico aparece em δ 212,9 ppm e o CH (C1) vizinho à carbonílica em δ 49,9 ppm, e o metileno em δ 43,8 ppm (C3), característico de carbono vizinho à carbonílica, comprovam a abertura do epóxido endocíclico com migração 1,2 de hidrogênio. Os sinais de um C_0 (C1') e de um CH (C4') em δ 84,2 e δ 86,3 ppm, respectivamente, certificam ser este um produto de ciclização 5-*exo-tet*. Experimentos de HSQC e HMBC (correlação heteronuclear) permitiram comprovar as atribuições dos hidrogênios da cicloexanona e do anel THF. Atribuiu-se o multiplete em δ 2,41-2,46 ppm ao hidrogênio do C3 (CH_2), o tripleto em δ 3,79 ppm ($^3J_{4',3'}=7,3\text{ Hz}$) e o duplo dubleto em δ 3,66 ppm ($^3J_{4',3'a}=5,2\text{ Hz}$ e $^3J_{4',3'b}=9,8\text{ Hz}$) aos hidrogênios H4' dos anéis THF diastereoisoméricos, respectivamente.

Uma sequência considerada conveniente para a formação do derivado **66** seria, a partir de um derivado duplamente epoxidado do bisabolol, a ciclização 5-*exo-tet* intramolecular do epóxido exocíclico no próprio meio reacional da

epoxidação de Shi, que formaria o anel THF hidroxilado. Propõe-se que esta cicloeterificação ocorra na etapa de epoxidação devido à ausência de grupo *O*-sililado como substituinte do ciclo THF. Após, ocorreria a abertura do anel oxirano endocíclico, por coordenação do centro eletrofílico (Si) do TIPSOTf ao oxigênio do oxirano, com a clivagem da ligação C-O mais substituída (o grupo -CH₃ em C1 pode estabilizar a carga positiva incipiente) e o rearranjo para formação do grupo carbonílica com a migração 1,2 de hidrogênio, levando à **66** (esquema 42).



a- **65**, Oxone[®], CH₃CN: 2,2-DMP (1:2), pH 10,5, 0° C, 3 h; b- TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, -10° C, 19h, 15%.

Esquema 42- Provável sequência para a formação do composto carbonílico **66**

Quanto a caracterização do produto **68**, sua estrutura foi confirmada por comparação de seus dados espectroscópicos com os do terpeno de partida (-)-**α-2** e com o auxílio de dados da literatura⁸⁴ do próprio composto, que é conhecido como óxido de bisabolol C. O espectro no IV apresentou uma banda larga em 3440 cm⁻¹ que indica grupo hidroxílico. A permanência da dupla exocíclica intacta pôde ser constatada pelo tripleto largo em δ 5,12 ppm (³J_{4',3'}=7,0 Hz) referente ao hidrogênio H4', juntamente com os simpletos dos hidrogênios das metilas sobre dupla C6' e C7' em δ 1,69 e δ 1,61 ppm, respectivamente. Experimentos de RMN bidimensional HSQC e HMBC (correlação heteronuclear) permitiram a atribuição correta dos demais hidrogênios. Atribuiu-se o duplo dubleto largo em δ 3,75 ppm (³J_{2,3a}= 2,8; ³J_{2,3b}= 9,8 Hz) ao hidrogênio carbinólico em C2, e o duplo duplo tripleto em δ 2,51 (ddt, 1H, ³J_{4,3eq}=³J_{4,5eq}= 3,4; ³J_{4,3ax}= ³J_{4,5ax}= 10,0 Hz; ¹J_{4,4'}= 13,8

Hz) ao hidrogênio H4. No espectro de RMN¹³C, observou-se o menor deslocamento do sinal do CH em C4 (δ 32,0 ppm), um forte indício de compressão estérica sobre este carbono no anel bicíclico, juntamente com os demais sinais mais protegidos de carbonos ligados à oxigênio (como um C₀ (C1) em δ 71,6 e um –CH (C2) em δ 72,4 ppm, ambos confirmados por DEPT, ajudaram na identificação da estrutura de **68** (figura 20). Uma proposta de mecanismo para obtenção deste produto está apresentada no esquema 43.

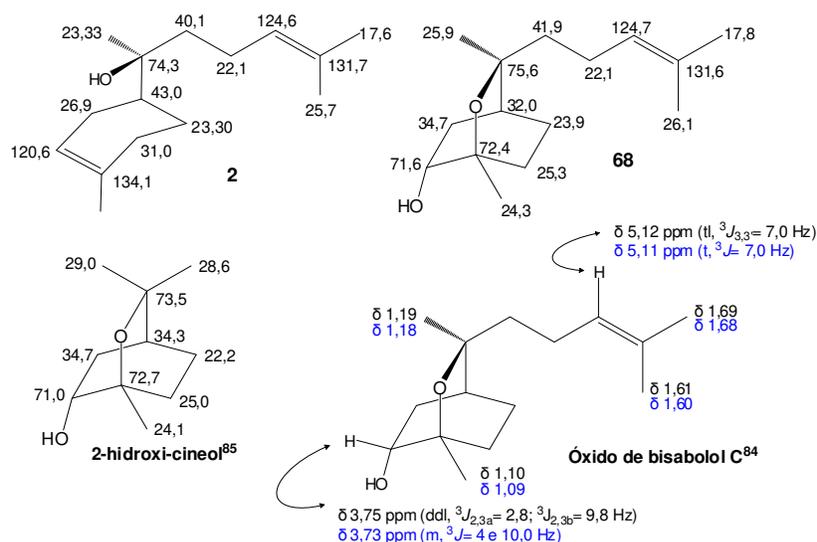
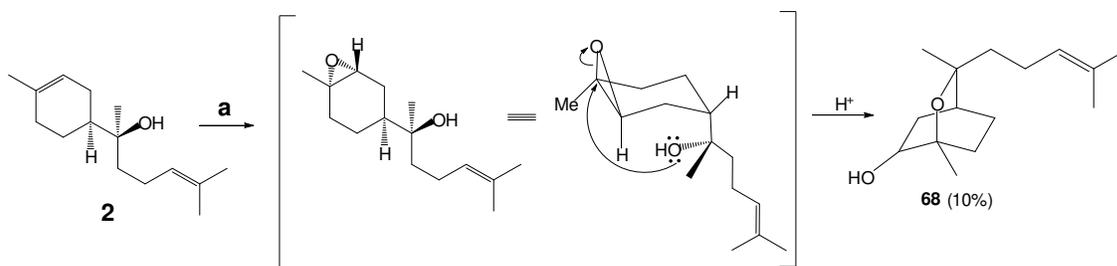


Figura 20- Comparação dos dados espectroscópicos de **2**, do produto **68**, do óxido de bisabolol C⁸³ (azul) e de derivado bicíclico análogo da literatura⁸⁴ (RMN¹H, **68** (400 MHz), RMN¹³C, **2** (62,5 MHz), **68** (100 MHz), CDCl₃, valores de δ em ppm).



a- **65**, Oxone[®], CH₃CN: 2,2-DMP (1:2), pH 10,5, 0° C, 30 min.; b- TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH₃NO₂, -10° C, 1: 15 min., 5%.

Esquema 43- Formação do éter bicíclico **68**

⁸³ Schilcher, H., Novotny, L., Ubik, K., Motl, O., Herout, V. *Arch. Pharm.* **1976**, *309*, 189.

⁸⁴ Carman, R. M.; Robinson, W. T.; Wallis, C. J. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 785.

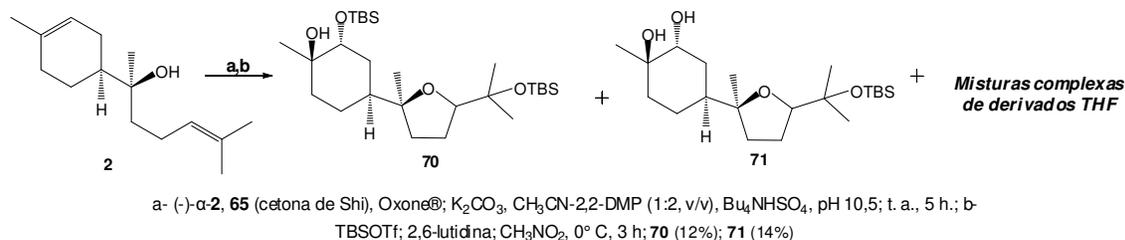
Os principais sinais que caracterizam o produto de *O*-silação **69** são a presença, no espectro de RMN¹H, dos sinais dos hidrogênios metínicos H2 e H4', observados como um simpleto largo em δ 5,39 ppm e um tripleto largo em δ 5,14 ppm ($^3J_{4',3'}=7,0$ Hz), respectivamente, e os simpletos em δ 1,69, δ 1,66 e δ 1,63 referentes às metilas sobre dupla, indicando a manutenção da insaturação no anel *p*-mentânico e da dupla exocíclica de (-)- α -**2**. No espectro de RMN de ¹³C, os sinais de dois C₀'s aparecem em δ 134,2 e δ 131,7 ppm, relativos aos carbonos C1-sp² e C5'-sp², respectivamente, e dos CH em δ 120,5 e δ 124,6 ppm, referentes aos carbonos C2-sp² e C4'-sp², respectivamente. O grupo *O*-TIPS apresentou, no espectro de RMN¹H, os sinais dos CH₃ e CH do triisopropilsilila em δ 1,06 e δ 0,08 ppm, e no espectro de RMN de ¹³C, estes sinais aparecem em δ 17,7 e δ 12,3 ppm, respectivamente. Adicionalmente, o sinal desprotegido verificado em δ 76,2 ppm, relativo ao carbono C1', é outra evidência da proteção da hidroxila, que no (-)- α -**2** aparece em δ 74,3 ppm.

Em resumo, o objetivo de favorecer a epoxidação sobre a olefina da cadeia acíclica não foi alcançado com as modificações feitas nesta reação III. O avanço das reações foi extremamente lento o que pode ter beneficiado a formação de vários produtos laterais minoritários, de difícil isolamento (reação III, tabela 2, esquema 41).

Tentando verificar o comportamento de outro ácido de Lewis volumoso, o triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf), realizou-se outra reação (reação IV, tabela 5). A epoxidação foi lenta, e somente após adição de mais Oxone[®] (1,0 eq) e K₂CO₃ (1,0 eq) foi observado total consumo do material de partida. O tratamento da mistura de compostos (observada por CCD) com o triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf) gerou mistura complexa de difícil separação, e a maioria dos produtos não foi passível de identificação (tabela 5, reação IV).

A análise dos dados espectroscópicos (RMN¹H, RMN¹³C, DEPT e IV) de dois dos produtos indicou uma mistura diastereoisomérica dos éteres cíclicos THF **70S** (isolado puro e como mistura junto ao isômero minoritário **70R** na proporção de 2,3:1) e o diol vicinal **71**, ambos formados a partir do derivado epóxi-álcool

duplamente epoxidado. Todos foram obtidos em baixos rendimentos (esquema 44).



Esquema 44-Produtos de ciclização com triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf)

Dióis vicinais análogos aos produtos em questão, só que desprotegidos em todas as hidroxilas, já foram obtidos a partir do bisabolol em outras reações estudadas em nosso grupo de pesquisa^{63c}, o que viabilizou, com o auxílio de informações da literatura^{29a}, a confirmação da identidade dos mesmos (figura 21).

A caracterização dos compostos teve como base os sinais de RMN¹H, RMN¹³C-DEPT e IV, característicos de carbonos e hidrogênios ligados a oxigênio e a éter de silício. O espectro de RMN¹H de **70S**, majoritário, apresentou um tripleto em δ 3,72 ppm ($^3J_{4',3'}=7,1$ Hz), referente ao hidrogênio H4' do anel THF, um simpleto largo em δ 3,56 ppm, relativo ao hidrogênio em C2 (figura 23), além dos simpletos em δ 0,90 e δ 0,85 ppm, referente às metilas do *tert*-butila dos grupos de proteção, e em δ 0,08 e δ 0,07 ppm, relativos às metilas ligadas ao silício. Análise do espectro de RMN de ¹³C mostrou CH's e C₀'s ligados a -O em anéis de cinco membros, indicados na figura 21, além dos sinais dos CH₃ do *tert*-butila em δ 26,5 ppm, do C₀ ligado ao silício em δ 18,3 e δ 18,2 ppm e das metilas ligadas a -Si em δ -1,9 ppm. No espectro no IV observou-se uma banda de OH em 3361 cm⁻¹ e uma banda de estiramento de ligação O-Si em 1078 cm⁻¹. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C da mistura indicaram que pode haver algum composto THP presente, mas não foi possível total identificação em função de muitos sinais.

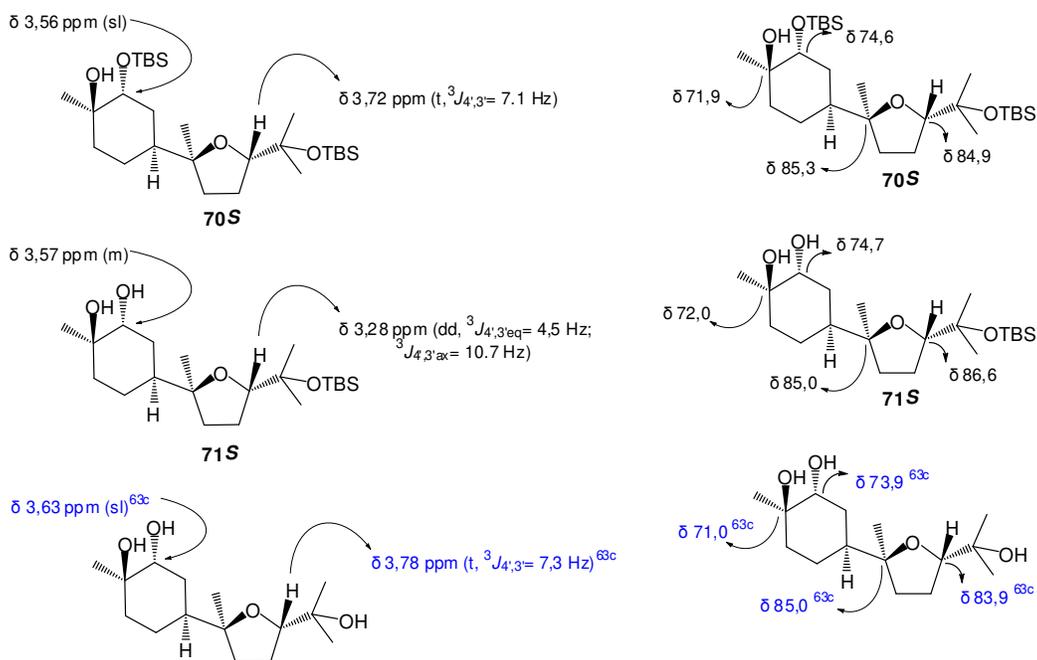


Figura 21- Comparação dos dados de RMN¹H e de RMN¹³C dos compostos **70S** e **71S** (preto) com os de derivados análogos sintetizados em trabalho prévio do grupo (azul)^{63c}

O éter bicíclico THF **71S** foi isolado como uma mistura de 4:1 junto a outro produto que não foi passível de identificação, mas que aparentemente indica ser um derivado THP. O composto majoritário pôde ser caracterizado mediante a comparação dos seus dados espectroscópicos (RMN¹H e RMN¹³C-DEPT) com os do produto **70S** e derivados análogos já sintetizados em nosso laboratório^{63c} (figura 21). O diol vicinal **71S** apresentou, no espectro de RMN¹H, um multipletto em δ 3,57 ppm, referente aos hidrogênios metínicos em C2 e C4', além dos sinais, presentes no RMN de ¹³C-DEPT, de dois C₀'s em δ 72,0 e δ 85,0 ppm e dois CH's em δ 74,7 e δ 86,6 ppm, referentes aos carbonos C1, C1', C2, e C4', respectivamente. Apresentou também, no espectro no IV, uma banda de O-H em 3360 cm⁻¹. As principais evidências de proteção com o éter de silício (O-TBS) foi a presença da banda em 1076 cm⁻¹, referente à ligação O-Si, no espectro no IV, dos simpletos, observados no RMN de ¹H, em δ 0,91 e δ 0,08 ppm, referentes ao CH₃ do grupo *tert*-butila e às metilas ligadas ao silício, visualizados, no espectro de RMN¹³C, em δ 26,1 e δ -1,8 ppm, respectivamente, juntamente com o sinal do C₀ ligado ao silício, visto em δ 18,3 ppm.

Assim, após estes resultados, em acordo ao que já havia sido aventado em trabalhos anteriores em nosso grupo de pesquisa^{63b,c} e a despeito de certos exemplos na literatura^{47,56,65}, este estudo permitiu constatar que existe influência da estrutura do substrato hidróxi- γ,δ -insaturado, quando ativado como um epóxido, nas reações de cicloeterificação, sugerindo que a proporção dos regioisômeros THP e THF depende do tamanho dos substituintes no centro estereogênico carbinólico e nos outros carbonos que estarão envolvidos na formação do ciclo, e portanto na conformação a ser adotada pelo sistema no estado de transição. Mas, o principal problema com o bisabolol é o fato de ter duas duplas igualmente trissubstituídas, ambas em γ,δ em relação à hidroxila.

Aqui poderíamos interpretar a regioseletividade considerando-se duas possíveis *vias* envolvidas na abertura intramolecular dos hidróxi-bishomoepóxidos derivados de olefinas trissubstituídas como as nossas. Ao examinarmos as condições reacionais ideais nas cicloeterificações, visando a obtenção seletiva de anéis THP, descritas na literatura, seja a partir de epóxi-álcoois^{55,65} ou por ação de outros reagentes eletrofílicos⁴⁷, o uso de solventes polares apróticos com elevada constante dielétrica (CH_3NO_2 , CH_3CN , DMF) tende a levar a melhores resultados, como já foi apresentado anteriormente. Parece que estes solventes, por permitirem estabilização de um sistema com separação de cargas, possibilitam que o centro mais reativo seja o átomo mais substituído, que melhor suporta uma densidade de carga positiva. Pode-se pensar que uma reação “com algum caráter $\text{S}_{\text{N}}1$ ” esteja atuante na abertura do epóxido, levando aos anéis THP. Por outro lado, efeitos estéricos, estereoeletrônicos, ou fatores estruturais (configuração e padrão de substituição do centro estereogênico carbinólico, ou mesmo o tamanho dos substituintes do sistema) podem favorecer um ataque nucleofílico no carbono metínico do epóxido, *via* uma reação com provável caráter $\text{S}_{\text{N}}2$, que levaria aos sistemas THF. Estas reações também seriam favorecidas pelos mesmos solventes.

No nosso caso, o uso do triflato de triisopropilsilila como ácido de Lewis, associado ao efeito estabilizante pelo uso de CH_3NO_2 , demonstrou controle

regiosseletivo para produtos de ciclização 6-*endo-tet* a partir dos epóxi-álcoois dos terpenos **1** e **2** avaliados, sendo o último em escala bem menor, em reações nem sempre reprodutíveis.

Ao compararmos os estados de transição em cadeira possíveis para estas reações de cicloeterificação, tanto para o epóxi-álcool majoritário proveniente do *R*-(-)-linalol **1** quanto para o proveniente do (-)- α -bisabolol **2**, (figuras 22 a e c, respectivamente), é possível verificar que a presença de um substituinte volumoso no carbono carbinólico C1' do bisabolol aumentaria a energia de qualquer uma dessas conformações, provavelmente dificultando a máxima estabilização do estado de transição. Este poderia ser um fator a tornar a ciclização 6-*endo-tet* um processo energeticamente desfavorável para o epóxi-álcool derivado do bisabolol (figura 22c). Em outro extremo, conformações em bote (figuras 22 b e d), intrinsicamente mais energéticas, também podem ser desfavoráveis para esses epóxidos provenientes do bisabolol (figura 22d), fazendo com que as cicloeterificações 5-*exo-tet* ocorram com maior rapidez e a regiosseletividade desejada diminua.

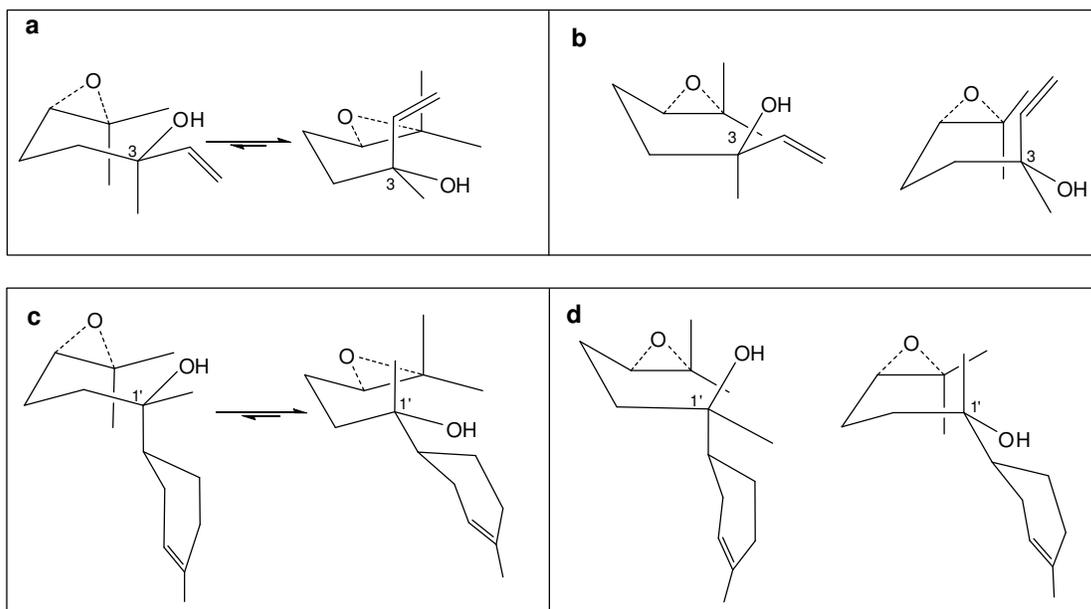
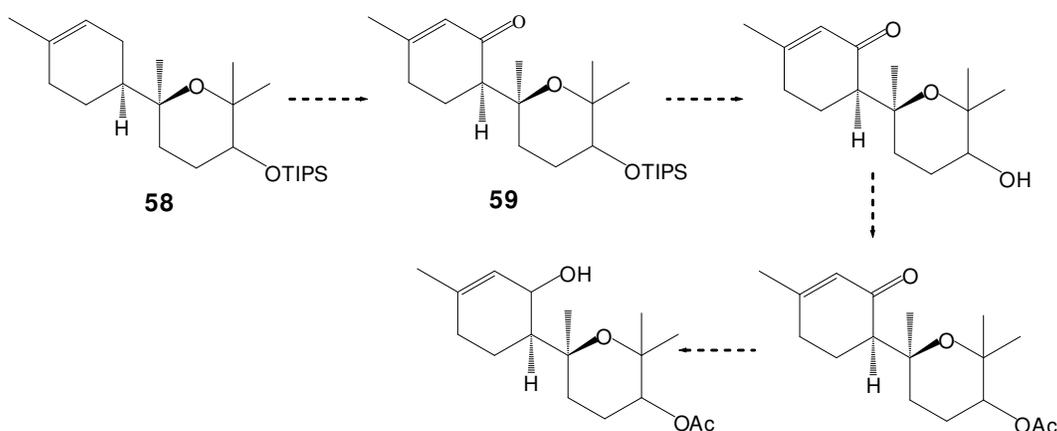


Figura 22- Arranjos propostos na ciclização dos hidróxi-epóxidos de *R*-(-)-**1** e (-)- α -**2**

Em face ao exposto, podemos concluir que existe uma relação intrínseca entre a regioseletividade na ciclização de sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados e o volume dos substituintes no centro estereogênico carbinólico dos álcoois bis-homoalílicos, que associado ao controle indutivo do triflato de triisopropilsilila, possibilitou obter os derivados THP do linalol com excelente regioseletividade (reações II e III, tabela 2), e em menor grau os anéis tetraidropiranos do bisabolol (reação I e II, tabela 5). O isolamento do produto de interesse **58** puro, ainda que em rendimento baixo, só foi possível quando a reação de epoxidação foi interrompida com pouco tempo. Neste caso (reação I, tabela 5), o rendimento chega a 42% se for descontado o bisabolol recuperado.

Para que pudéssemos dar continuidade à proposta inicial do trabalho (esquema 24 e 45), que seria efetuar uma oxidação alílica seletiva sobre a olefina endocíclica dos derivados THP **58**, submeter a hidroxila sililada á etapas de desililação e acetilação e, por último, efetuar a redução quimiosseletiva da carbonila α,β -insaturada do produto resultante, seria necessário melhorar consideravelmente o rendimento de obtenção de **58**. Ainda seriam feitos estudos adicionais para verificar se seria possível, com o uso de outros reagentes oxidantes ($\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$ e *AmCPB* seguido pelo uso da epoxidação de Shi), favorecer a epoxidação desejada, mas decidiu-se, neste momento, testar a reação de oxidação alílica sobre os derivados THP **58R** e **58S** obtidos nos primeiros testes.



Esquema 45- Proposta de obtenção do álcool alílico **3** e derivados isoméricos a partir dos éteres cíclicos **58**

A funcionalização química, régio e estereosseletiva de posições CH ou CH₂ alílicas é de fundamental importância em síntese orgânica e uma variedade de métodos tem sido aplicados com eficiência na síntese de produtos naturais, especialmente o uso de reagentes de crômio (VI)⁸⁵ (figura 23).

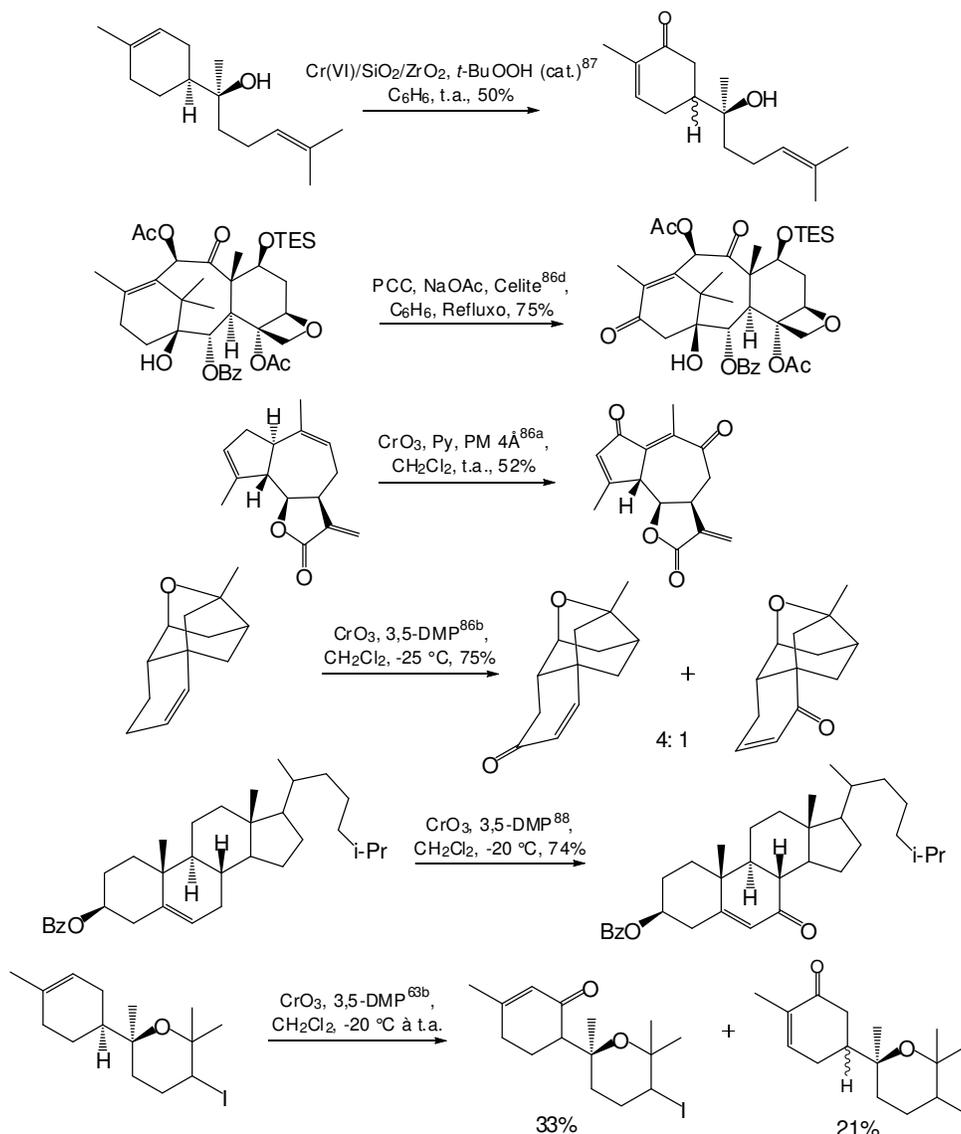


Figura 23- Uso de reagentes de Cr(VI) em reações de oxidação alílica

⁸⁵ (a) Greene, A. E.; Edgar, M. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1468; (b) Zou, Y.; Chen, C.-H.; Taylor, C. D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825; (c) Martín-Rodríguez, M.; Galán-Fernández, R.; Marcos-Escribano, A.; Bermejo, F. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1798; (d) Nicolaou, K. C.; Hale, C. R. H.; Nilewski, C. *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 407; (e) Nakamura, A.; Nakada, M. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1421.

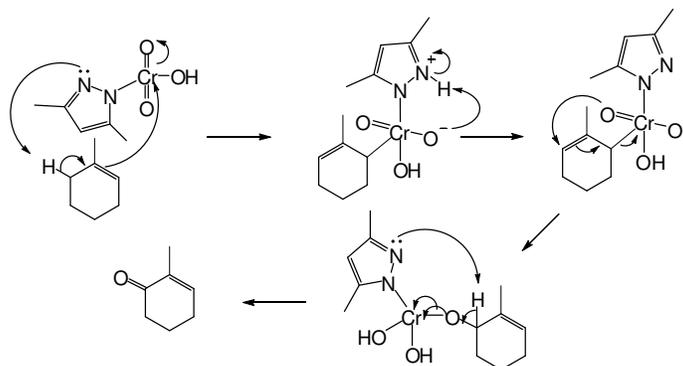
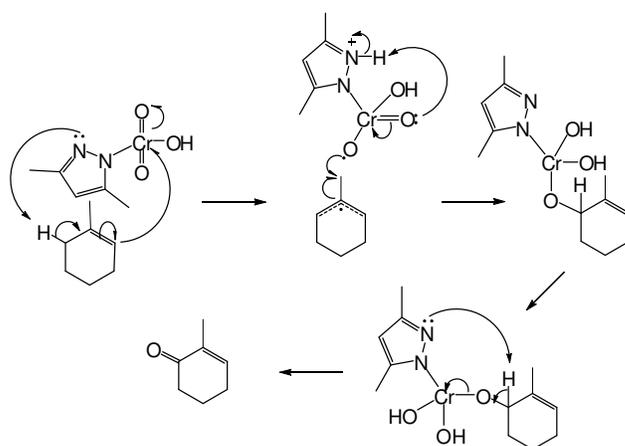
Já era de nosso conhecimento, em função da experiência do grupo^{63a,b, 86} com este tipo de transformação sobre substratos terpênicos, que a utilização de alguns desses reagentes de cromo (VI), especialmente o complexo de trióxido de cromo (VI)-3,5-dimetilpirazol, poderiam promover a oxidação alílica dos carbonos metilênicos do anel *p*-mentânico e levar a resultados razoáveis.

Oxidações alílicas com o complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol foram utilizadas inicialmente, com grande eficiência, para conversão de Δ⁵-esteróides à 7-ceto-Δ⁵-esteróides⁸⁷. Neste trabalho, o uso do complexo oxidante, gerado *in situ* a baixa temperatura (-20°C), demonstrou uma notável aceleração na velocidade da reação em relação a outras espécies de cromo (CrO₃·Py₂), fato interpretado, em parte, pela maior solubilidade do reagente em solventes orgânicos e, mais importante, seria a aceleração promovida pela participação do ligante pirazol na abstração inicial do hidrogênio alílico. Tais argumentos são consistentes com as duas possíveis vias mecanísticas propostas^{88,88}, e o aspecto principal é que, seja iônica (esquema 46a) ou radicalar (esquema 46b), o sítio eletrofílico do complexo CrO₃-3,5-DMP interage, primeiramente, com os elétrons π da olefina, e não com o grupo metilênico alílico (esquema 46). Como já citado, estudos prévios em nosso laboratório^{63a,c} indicaram que a utilização deste complexo em reações de oxidação alílica de mono e sesquiterpenos podem levar a bons resultados, o que nos levou a escolha do mesmo para este teste inicial.

⁸⁶ Baptistella, L. H. B.; Souza, I. M. O.; Gushiken, Y.; Aleixo, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2695.

⁸⁷ Salmond, W.G.; Barta, M.A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2057.

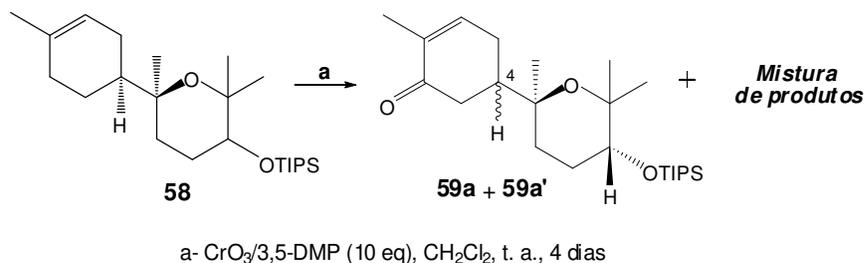
⁸⁸ Bulman Page, P. C.; McCarthy, T. J. Oxidation Adjacent to C=C Bonds. In *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost, B. M., Fleming, I., eds), Pergamon Press: Oxford, 1991, 99-112.

a- mecanismo iônico**b- mecanismo iônico-radicalar**

Esquema 46- Mecanismos propostos⁸⁸ para a oxidação alílica com o complexo CrO_3 -3,5-dimetilpirazol: **a**-iônico e **b**- iônico-radicalar

Utilizando a metodologia do artigo original⁸⁸, sob atmosfera inerte e constante agitação, o 3,5-dimetilpirazol (3,5-DMP) foi adicionado à suspensão de trióxido de crômio (CrO_3) em diclorometano anidro à -20°C , e após agitação por 40 min., o composto THP **58** diluído em CH_2Cl_2 foi adicionado, via cânula, à solução vermelho-intenso resultante, coloração característica do complexo CrO_3 -3,5-dimetilpirazol, e a reação alcançou à temperatura ambiente naturalmente. O controle por CCD mostrou um avanço extremamente lento da reação, sempre com indicação de material de partida, sendo observados os primeiros sinais de produtos de oxidação após 24 h (controle por CCD). Após decorridos 48 h, observou-se uma reação ainda incompleta, com formação de um grande número de produtos, a maioria visível no UV, com ausência de um majoritário. Adicionou-se mais 2 eq/mol do complexo CrO_3 -3,5-DMP (preparado à parte), o que

ocasionou, mesmo que lentamente (~ 4 dias), o total consumo do material de partida.



Esquema 47- Produtos da reação de **58** com o complexo CrO₃-3,5-dimetilpirazol

Nenhum produto puro pôde ser isolado, por conta do grande número de compostos gerados. Contudo, uma tentativa mais criteriosa de purificação de uma das frações isoladas como mistura (placa preparativa de sílica eluída 5 vezes com hexano/acetato de etila 2%) resultou em uma fração menos impura. Com a ajuda dos espectros de RMN¹H e IV foi possível, através da análise do deslocamento químico e das multiplicidades e constantes de acoplamentos ³J do hidrogênio olefínico, e por comparação direta dos dados espectroscópicos do THP de partida **58** e de compostos carbonílicos α,β-insaturados bromados e iodados em C4',^{63b} sugerir que o produto majoritário da fração mencionada é oriundo da oxidação alílica na posição C6 do anel, em oposição ao que se desejava.

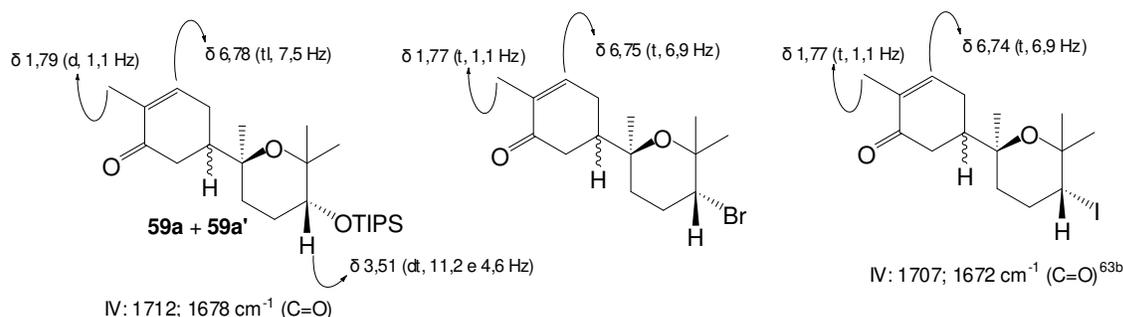


Figura 24- Comparação dos dados de RMN¹H e IV da mistura de epímeros **59a** e **59a'** com produtos de oxidação de sistemas similares com bromo e iodo em C4',^{63b}

As primeiras evidências que comprovaram a formação dos produtos oxidados foram as bandas em 1712 cm^{-1} e 1678 cm^{-1} , no espectro no IV, referente à deformação axial da ligação C=O de carboníla e da insaturação de cetona α,β -insaturada. No RMN¹H, os deslocamentos químicos dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos (H2) observado como um tripleto largo em δ 6,78 ppm ($^3J=7,5\text{ Hz}$) é condizente com os valores de δ e multiplicidades encontrados para os diastereoisômeros com configuração 4'*R* com bromo (δ 6,75 ppm (t, $^3J=6,9\text{ Hz}$)^{63b} e iodo (δ 6,74 ppm (t, $^3J=6,9\text{ Hz}$)^{63b}, preparados em estudo anterior realizado em nosso laboratório^{63b}, e coerentes com o valor esperado para um hidrogênio olefínico β carbonílico (figura 24), dada a desproteção do mesmo quando comparado ao valor de δ do hidrogênios em questão do material de partida **58** (δ 5,39 ppm). A grande desblindagem do hidrogênio olefínico e da metila do anel (δ 1,79 ppm, d, $^3J=1,1\text{ Hz}$ vs δ 1,66 ppm em **58**) são indicativos da carboníla na posição C6. Outra constatação, baseada na comparação do deslocamento químico e multiplicidade do hidrogênio H4' do anel THP (δ 3,51 ppm, dt, $^3J=11,2$ e $4,6\text{ Hz}$), sugere que o produto principal dessa fração trata-se de um produto de oxidação do derivado THP **58R**. Também, no espectro de RMN¹H é possível constatar a duplicação destes e de outros sinais, sugerindo a isomerização da dupla e formação da mistura de epímeros em C4 (figura 25 e esquema 47).

A epimerização é um evento problemático, de ocorrência relativamente comum, em oxidações de grupos metilênicos adjacentes à este tipo de olefina em estruturas *p*-mentânicas baseadas no uso de Cr(VI)⁸⁹, como já observado em trabalhos prévios do nosso grupo^{63a,c,87}. De acordo com o mecanismo proposto na literatura⁸⁸ (esquema 46), tais reações devem envolver um radical alílico (ou cátion alílico) como intermediário, que a seguir, devido à livre rotação entre a ligação C4-C1', se comporta como espécie simétrica, podendo, assim, ser oxidado tanto na posição C2, desejada, quanto em C6 (figura 25).

⁸⁹ (a) Wiberg, K. B.; Nielsen, S. D. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3353; (b) Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Fullerton, D. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3587; (c) Thomas, A. F.; Bressière, Y. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 291.

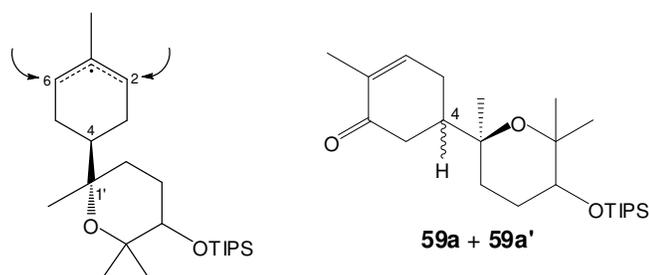


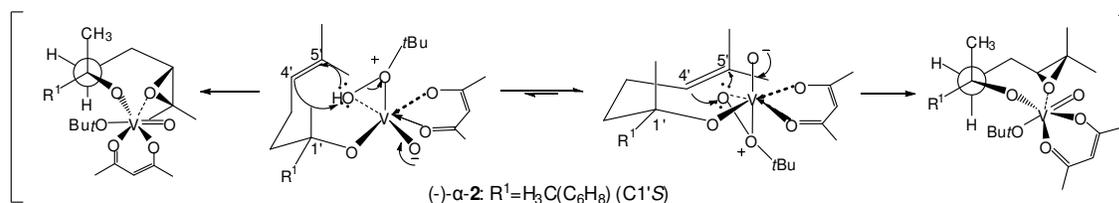
Figura 25- Intermediário radicalar nas oxidações alílicas e produtos epiméricos em C4

Uma limitação ao uso do complexo CrO_3 -3,5-dimetilpirazol é justamente a quantidade excessiva usualmente necessária para a finalização do processo oxidativo, o que dificulta a etapa de extração. Além desse inconveniente, a reação excessivamente lenta pode ter favorecido a formação de outros diversos produtos laterais, de difícil isolamento. Contudo, este resultado inicial forneceu indícios de que seria possível obter sistemas carbonílicos α,β -insaturados regioisoméricos ao de interesse, e que a repetição da reação com uso de menores quantidades do complexo oxidante, juntamente com algumas modificações no método de tratamento poderia permitir maior eficiência na oxidação da posição alílica metilênica desejada. Além disso, pode ter ocorrido a formação do produto desejado **59** (esquema 45), mas pode ter sido perdido por estar entre outras frações, difíceis de serem purificadas. Deste modo, visando a continuação das reações de oxidação alílica, decidiu-se retomar as reações de epoxidação-ciclização sobre o (-)- α -2.

3.2.2- Epoxidação do (-)- α -bisabolol com acetilacetonato de vanádio ($\text{VO}(\text{acac})_2$) em *t*-BuOOH

Frente às dificuldades já mencionadas em obter os hidróxi-epóxidos na porção acíclica de (-)- α -2, optou-se por realizar tentativas de epoxidação com outro agente oxidante. Já era de nosso conhecimento, com base em trabalhos anteriores do grupo^{63c}, que reagentes oxidantes que possam complexar com a hidroxila favorecem a epoxidação da olefina acíclica.

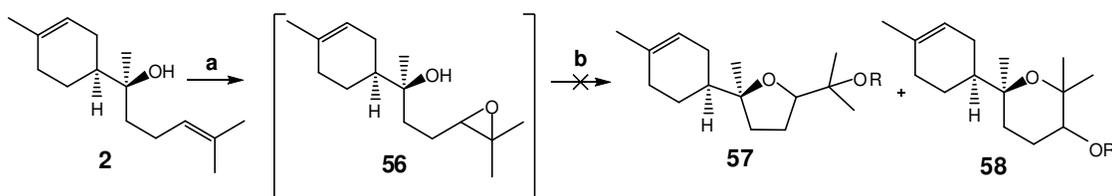
Algumas referências da literatura indicam, com certos sistemas hidróxi- γ,δ -insaturados, a possibilidade de isolar os hidróxi-bishomoepóxidos utilizando acetilacetonato de vanádio ($\text{VO}(\text{acac})_2$) em $t\text{-BuOOH}$ ^{40,57,59,65}. Ademais, pode existir alguma seletividade diastereofacial na epoxidação da olefina trissubstituída exocíclica de **2**, visto que, sob o aspecto mecanístico, a coordenação de um complexo alquilperóxido de vanádio (V) a um sistema 4-alquenol com hidroxila ligada a um centro estereogênico, como é o caso, parece exercer grande influência na geometria e conformação das estruturas de transição e, efeitos estéricos e estereoeletrônicos na transferência intramolecular do oxigênio eletrofílico à olefina podem favorecer a aproximação preferencial sobre uma das faces do orbital π ^{58a,59a,b,90}. Assim, se isto ocorresse com o bisabolol, uma epoxidação sobre a olefina da cadeia acíclica com o sistema $\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$ poderia ser favorável à adição do oxigênio sobre sua face *Si* (esquema 48). Isto seria muito interessante para os nossos objetivos, pois o isolamento dos álcoois bishomoepóxidos **56**, com um isômero majoritário, e a cicloeterificação deste com triflatos de silício impedidos⁶⁵ poderia levar, predominantemente, a obtenção do derivado THP **58S**, com a mesma configuração do novo centro estereogênico presente no produto alvo.



Esquema 48- Confôrmeros propostos para explicar a possível seletividade diastereofacial na epoxidação da olefina trissubstituída do sistema 4-alquenol do terpeno **2**⁹¹

⁹⁰ (a) Hanessian, S.; Cooke, N.G.; DeHoff, B.; Sakito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276; (b) Hashimoto, M.; Harigaya, H.; Yanagiya, M.; Shirahama H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2299; (c) Towne, T. B.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6022; (d) Morimoto, Y.; Kinoshita, T.; Iwa, T. *Chirality*, **2002**, *14*, 578.

O esquema 49 indica as condições de uma das reações testadas. Neste e em vários outros testes, os resultados foram muito piores que os obtidos anteriormente. O avanço lento das reações, sempre incompletas, restando muito material de partida, a ineficácia do reagente de tamponamento (NaOAc) que, em oposição às referências nas quais nos baseamos^{58a,59}, não inibiu a ciclização *in situ*, levou à uma grande quantidade de produtos e a reação de ciclização com o triflato de triisopropilsilila mostrou ser ineficiente. Apesar das análises de RMN¹H do bruto reacional, em várias repetições, indicarem sempre a presença dos epóxido-álcoois exocíclicos desejados, junto a derivados diepóxidos e produtos de cicloeterificação, não foi possível o isolamento de nenhum produto majoritário puro. No entanto, houve indicações de sistemas tetraidrofurânicos. É possível que, devido ao grande número de produtos gerados, o derivado THF de interesse possa ter sido perdido nas múltiplas tentativas de isolamento de um composto puro.

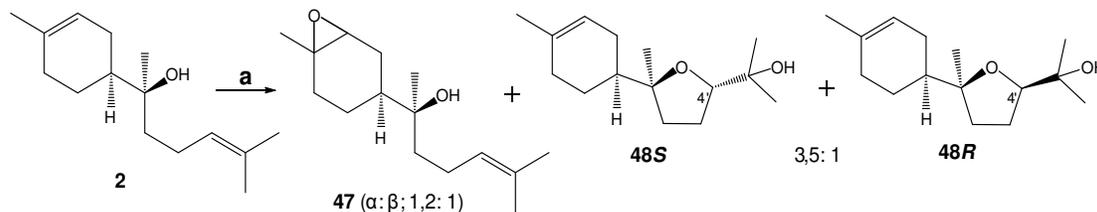


a). VO(acac) (0,06 eq), t-BuOOH (1,8 eq) (6,0M em decano), H₃CCOONa (5,0 eq), C₆H₆, 50° C, 24h;
b) 2,6-lutidina, MeNO₂, TIPSOTf, -10° C

Esquema 49- Tentativa de preparação dos éteres cíclicos tetraidrofuranos (**57**) e tetraidropiranos (**58**)

Outras modificações no procedimento acima descrito (esquema 49), como variação da temperatura na etapa de epoxidação (de 50 a 70°C), ou redução de equivalentes do ácido de Lewis (TIPSOTf, 0,3 eq) na etapa de ciclização, não modificaram os resultados. Numa tentativa de isolamento dos hidróxi-epóxidos acíclicos formados quando esta reação foi conduzida a 50°C por 12,5 h, condição que permitiu o avanço da mesma gerando menor quantidade de produtos (controle por CCD), além do bisabolol recuperado parcialmente, foi possível a identificação de três outros compostos: os diastereoisômeros de **48S** e **48R** na proporção 3,5:1

e os álcoois bishomoepóxidos **47**, ambos em baixo rendimento (esquema 50). Isto significa que, entre as duas posições olefínicas de **2**, praticamente não houve seletividade.



a). VO(acac) (0,06 eq), *t*-BuOOH (1,8 eq) (6,0M em decano), H₃CCOONa (5,0 eq), C₆H₆, 50° C, 12,5 h;
2 (35%); **47** (31%); **48S** (19%), **48R** (6%).

Esquema 50- Produtos da reação com VO(acac)₂/*t*-BuOOH sobre **2**

O espectro de RMN¹H de **47** não apresentou os sinais relativos ao hidrogênio olefínico no anel *p*-mentânico em δ 5,39 ppm, mas observou-se um multipletto em δ 5,10-5,14 ppm correspondente ao hidrogênio olefínico da cadeia lateral. Sinais característicos de hidrogênios de metilas ligadas a carbonos com heteroátomos (δ 1,33 e 1,07 ppm) e à olefinas (δ 1,69 e 1,64 ppm), também foram verificados. A presença de um simpleto largo em δ 3,06 ppm e um dubleto em δ 2,99 ppm ($^3J = 5,4$ Hz), juntamente aos sinais observados no espectro de RMN¹³C em δ 74,1 e 74,0 ppm (CH), e em δ 61,2 e 59,2 ppm (C₀) caracterizam um anel oxirano. Finalmente, sinais em δ 42,3 e 38,3 ppm, referentes aos carbonos metínicos C4, denotam tratar-se de uma mistura 1:1, confirmada pela integração no espectro de RMN¹H, dos epóxidos α e β provenientes da dupla endocíclica. Estes valores de δ do hidrogênio H2 (3,06 e 2,99 ppm) e perfil de acoplamento vicinal $^3J_{2,3}$ (simpleto largo com menor deslocamento químico, ou mesmo um tripleto quando bem resolvido, e dubleto mais protegido) são muito distintos em sistemas cíclicos *p*-mentânicos desse tipo, podendo ser facilmente diferenciados (figura 26). Esses compostos já são bem conhecidos⁹¹, inclusive por trabalhos de nosso grupo^{63a,c}.

⁹¹ (a) Mori, K; Kato, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 981. (b) Mori, K; Kato, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5895.

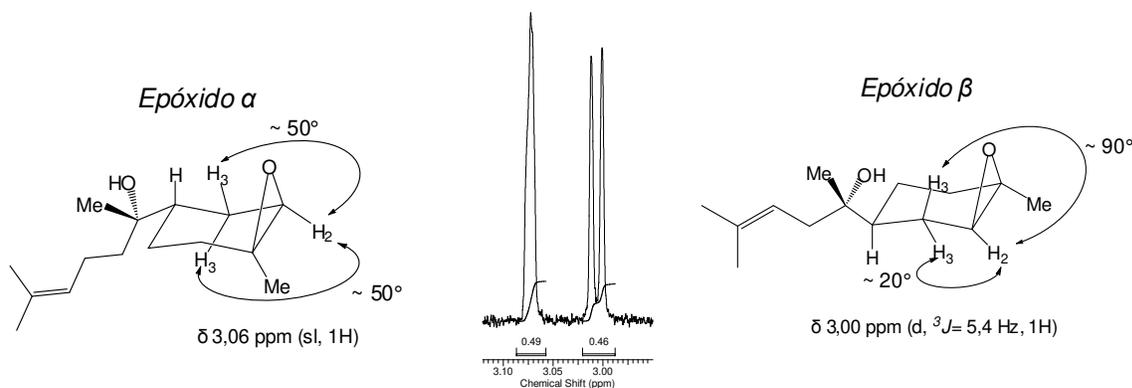


Figura 26- Isômeros α e β do epóxido **47** e expansões do espectro de RMN ^1H (sinal de H2). RMN1H, 500 MHz, CDCl_3

Os produtos THF **48S** e **48R**, que são conhecidos como óxidos de bisabolol B, já nos eram muito familiares, sendo obtidos com frequência, em outras ocasiões por membros do nosso grupo de pesquisa, em reações sobre (-)- α -2 utilizando-se reagentes clássicos de epoxidação como *AmCPB*^{63a}, PCC e *t*-BuOOH sob catálise de Cp_2TiCl_2 ^{63c}, o que nos permitiu de forma confiável, por análise comparativa, a distinção acerca da configuração do estereocentro em C4', visto que ambos já haviam sido isolados e analisados individualmente por experimentos de NOESY (figura 16).

A obtenção de **48** pôde ser confirmada pela presença dos sinais de Cs e Hs típicos de sistemas heterocíclicos oxigenados. Nos espectros de RMN ^1H , os simpletos largos na região de hidrogênio olefínico, em δ 5,39 e 5,37 ppm, relativos aos respectivos isômeros **48R** e **48S**, e o aparecimento de um duplo dubleto em δ 3,68 ppm e um tripleto em δ 3,79 ppm, atribuídos ao H4' de **48R** e **48S**, respectivamente, além dos simpletos na região característica de CH_3 's sobre dupla e ligadas à oxigênio, indicaram a manutenção intacta da porção *p*-mentânica e a perda do sistema olefínico exocíclico. No espectro de RMN ^{13}C , verificou-se um HC- sp^2 em δ 120,8 ppm (**48R**) e δ 120,7 ppm (**48S**), um C_0 - sp^2 em δ 134,4 ppm (tanto para **48R** quanto para **48S**), atribuídos à C2 e C1, respectivamente, e carbonos C_0 's em δ 85,3 e 70,7 ppm (**48R**) e em δ 85,4 e 71,7 ppm (**48S**), e CH em δ 86,2 (**48R**) e δ 84,1 ppm (**48S**), região típica de C_0 e CH de anéis THF,

atribuídos à C1', C5' e C4', respectivamente, todos confirmados por DEPT (figura 27).

Quanto à configuração do carbono estereogênico 4' dos derivados THF, a multiplicidade e acoplamento 3J de H4' com os hidrogênios geminais H3' verificados para os diastereoisômeros **48S** (triplete em δ 3,79 ppm com 3J de 7,1 Hz) e **48R** (duplo dubleto em δ 3,68 ppm com 3J de 6,3 e 9,1 Hz), juntamente com os deslocamentos químicos dos carbonos C1' e C4' (preto), são coerentes com os valores encontrados para os mesmos (azul) em estudo anterior realizado em nosso laboratório^{63c} (figura 27).

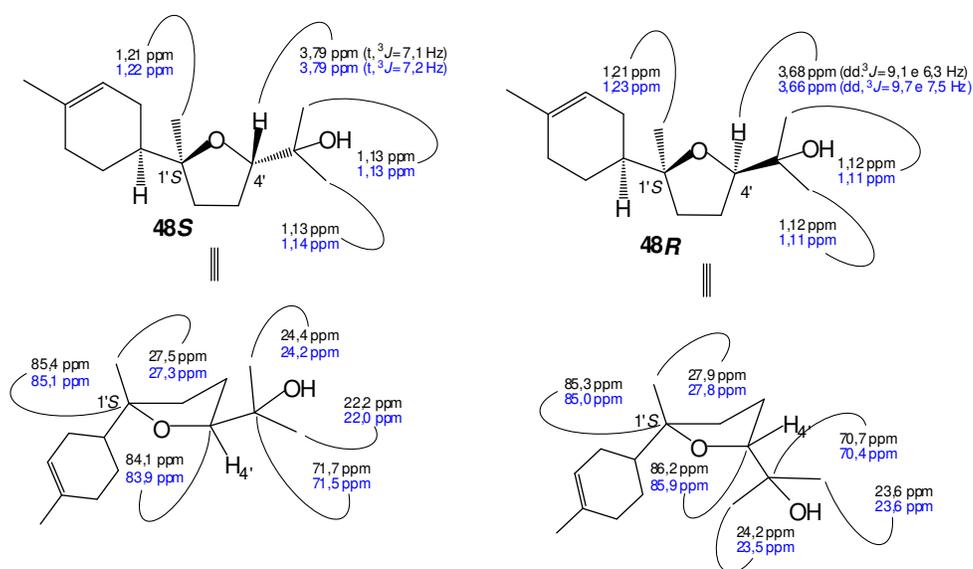
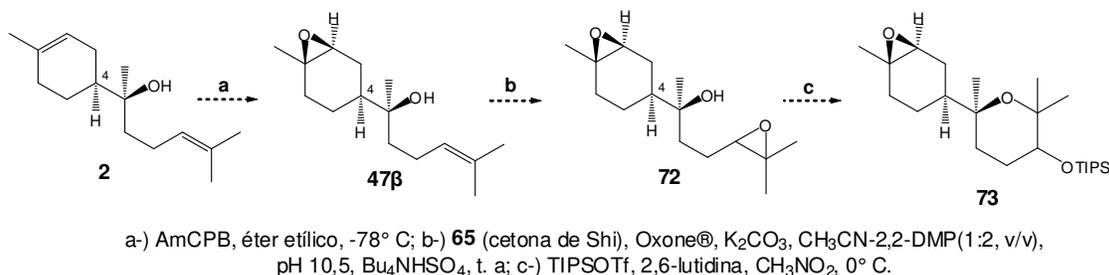


Figura 27- Comparação dos dados de RMN ^1H e de RMN ^{13}C dos compostos **48R** e **48S** (preto) com os encontrados em trabalho prévio do grupo (azul)^{63c}

Em resumo, apesar de haver indicações de formação dos álcoois bishomoepóxidos esperados, as reações de ciclização não levaram ao que se desejava. A purificação dos produtos de reação foi difícil, provavelmente devido à baixa seletividade do reagente oxidante, fornecendo muitos produtos, o que nos levou a buscar outra alternativa para o preparo dos anéis THP.

3.2.3- Epoxidação do (-)- α -bisabolol com ácido *m*-cloroperbenzóico - AmCPB

Já que as reações mostradas até o momento não permitiram bons resultados na epoxidação e ciclização do (-)- α -bisabolol (**2**), decidiu-se alterar um pouco a estratégia. Em projetos anteriores^{63a} do grupo, estudo em reações de epoxidação de (-)- α -**2** com o perácido ácido *m*-cloroperbenzóico (AmCPB) mostrou seletividade a favor da olefina endocíclica, com predominância do diastereoisômero **47 β** , quando se usou solvente etéreo a baixa temperatura (esquema 23). Assim, se um composto como **47 β** , for isolado e, a seguir, for submetido à reação de epoxidação com o reagente de Shi, os álcoois bishomoalílicos *bis*-epóxidos **72** poderiam permitir, por cicloeterificação com TIPS-OTf, a obtenção dos hidróxi-tetraidropiranos **73** desejados (esquema 51). Isto porque a abertura “tipo S_N2” do anel oxirano dever ocorrer pelo ataque nucleofílico da hidroxila pela face oposta, e para o epóxido β isto não é possível, já que o anel oxirano estaria do mesmo lado que o substituinte α -hidroxílico em C4 (figura 26).

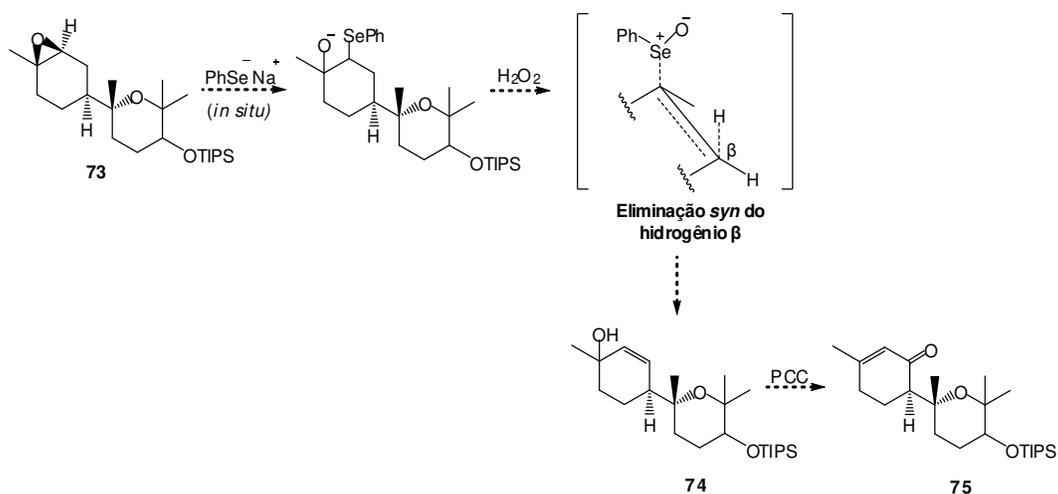


Esquema 51 - Proposta de epoxidação-ciclização de (-)- α -**2**

Visando a continuidade da proposta inicial do projeto, um produto como **73** nos seria útil. Uma opção sintética perfeitamente viável, eficiente e muito versátil, utilizada extensivamente em síntese orgânica⁹², para a conversão de epóxidos trissubstituídos a um álcool alílico terciário, envolve duas etapas distintas: a

⁹² (a) Zhao, Y.; Ku, Y.-L.; Hao, X. J.; Lee, S. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8901; (c) Domon, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3783; Mori, K. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 2133; (d) Shimizu, N.; Mizoguchi, A.; Murakami, K.; Noge, K.; Mori, N.; Nishida, R.; Kuwahara, Y. *J. Pestic. Sci.* **2006**, *31*, 311.

formação inicial de um intermediário β -hidróxi-alquilfenila selenídeo por abertura regioseletiva do epóxido com o nucleófilo fenil seleneto de sódio (PhSe^-Na^+ , comumente preparado *in situ* por redução do difenil seleneto PhSe-SePh com NaBH_4 em EtOH)⁹³, e subsequente oxidação do β -hidróxi-organosselenídeo, usualmente promovida com peróxido de hidrogênio, H_2O_2 , o que induziria uma eliminação regioespecífica do tipo *syn* do organoselenóxido resultante. E, por fim, sugeriu-se, para a conversão do álcool alílico terciário **74** à enona **75**, o uso de clorocromato de piridínio (PCC)^{70a,94} (esquema 52).



Esquema 52- Proposta sintética para a enona **75** a partir do epóxi-tetraidropirano **73**

Foram efetuadas várias tentativas para a obtenção do álcool bishomoepóxido **47 β** , por epoxidação do (-)- α -(**2**) com ácido *m*-cloroperbenzóico (*AmCPB*) em éter etílico a baixa temperatura, mas em nossas mãos não houve seletividade para a

⁹³ (a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697 (a) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22; (b) Clive, D. L. J. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1049; (d) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28; (e) Reich, H.J.; Wollowitz, S. *Org. React.* **1993**, *44*, 1.

⁹⁴ (a) Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682; (b) Parish, E.J.; Schroepfer Jr, G.J. *Chem. Phys. Lipids*, **1980**, *27*, 281; (b) Parish, E. J.; Scott, A. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4766; (c) Wietzerbin, K.; Bernadou, J.; Meunier, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1391. Alguns exemplos de aplicação desta reação em síntese: (a) Parish, E.J.; Schroepfer Jr, G.J. *Chem. Phys. Lipids*, **1980**, *27*, 281; (b) Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 271; (c) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8985; (d) Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094; (e) Mandal, M.; Yun, H.; Dudley, G. B.; Lin, S.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619; (f) Tanimoto, H.; Kato, T.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6267; (g) Matveenko, M.; Liang, G.; Lauterwasser, E. M. W.; Zubía, E.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9291.

epoxidação da olefina endocíclica, e além disso, mesmo em reações extremamente rápidas, a cicloeterificação para a formação de anéis tetraidrofuranos era espontânea no meio reacional, com reações incompletas em todas as ocasiões. Outras variações nas condições das reações, visando o avanço final da reação e a obtenção do hidróxi-epóxido **47 β** em maior rendimento, incluíram apenas modificações na temperatura do banho (de -78°C para -94°C) e equivalentes do ácido *m*-cloroperbenzóico (de 1,5 eq para 1,2 eq), estipuladas com base nas observações experimentais (tabela 6-Parte A).

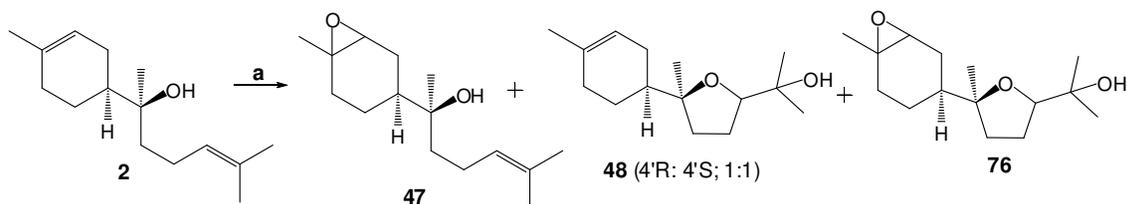
Tabela 6- Parte A: Epoxidação do (-)- α -bisabolol com ácido *m*-cloroperbenzóico – AmCPB, Et₂O.

Reações	t (min.)	2 [%]	48 [%], (4'S: 4'R) ^a	47 [%] (α : β) ^a	76 [%], (4'S: 4'R) ^a
I ^b	10	16	[25], (1: 1)	[15] (1: 1)	[22] (1,8: 1)
II ^c	40	33	----	----	[66], (2,5: 1)

^a Proporção dos produtos determinada por RMN¹H (integração do sinal de H^{4'}); ^b AmCPB (1,5 eq), -78°C; ^c AmCPB (1,2 eq), -94°C

Na tabela 6 (Parte B) estão indicadas duas repetições que permitiram obter os hidróxi-epóxidos **47**, em baixos rendimentos, mas havendo seletividade diastereofacial a favor do epóxido β , como era esperado (reação I, tabela 6- Parte B). Também, houve indicação de que o tempo de exposição ao AmCPB tem influência na obtenção dos epóxi-álcoois **47**, pois o melhor rendimento alcançado foi na reação mais rápida (reação I, tabela 6- Parte B). Os resultados mostram, ainda, que a reação gera dois outros produtos principais, um deles é o oxido de bisabolol B **48** (diastereoisômeros obtidos puros na proporção **48R**: **48S** de cerca de 1:1), majoritário na maioria dos casos, e outro produto minoritário proveniente da epoxidação total de (-)- α -**2**, identificado como o derivado epóxi-óxido de bisabolol B **76** (esquema 53). Isto significa que, ao contrário das reações com o sistema oxidante VO(acac)₂/*t*-BuOOH, houve pequena preferência entre as duas

posições olefínicas de (-)- α -**2** (endocíclica em C1-C2 e exocíclica em C4'-C5'), beneficiando a dupla da cadeia lateral. Também, apesar de não haver nenhuma diferença nas condições entre a reação I da tabela 6- Parte A e a reação I da tabela 6- Parte B, obteve-se resultados diferentes, que pode ser consequência da pureza do perácido.



a) AmCPB (1,5 eq), Et₂O, -78°C, 10 min.; **2** (23%); **47** (20%); **48S** (19%), **48R** (21%); **76** (15%)

Esquema 53 – Produtos principais da reação entre (-)- α -**2** e AmCPB

Tabela 6- Parte B: Epoxidação do (-)- α -bisabolol com ácido *m*-cloroperbenzóico – AmCPB, Et₂O, -78°C.

Reações	t (min.)	2 [%]	48 [%], (4'S: 4'R) ^a	47 [%] (α : β)	76 [%], (4'S: 4'R) ^a
I ^b	10	23	[40], (1: 1)	[20] (1: 9)	[15] (1,6: 1)
II ^c	40	11	[17], (1: 1)	[10] (1: 5)	[10] (2: 1)

^a Proporção dos produtos determinada por RMN¹H (integração do sinal de H4'); ^b AmCPB (1,5 eq);

^c AmCPB (1,2 eq)

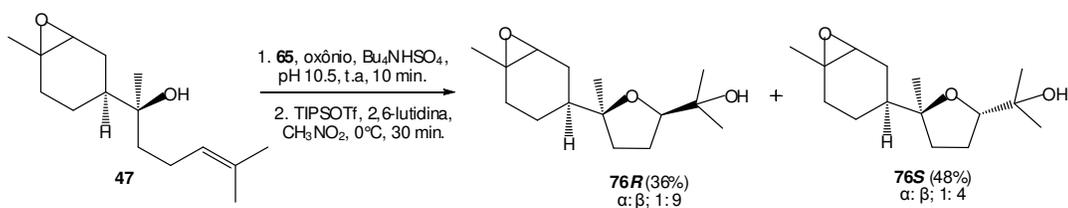
A identificação de **76** teve como base a ausência de sinais de RMN¹H referentes aos hidrogênios olefínicos, em δ 5,39 e δ 5,14 ppm, e a presença de um simpleto em 3,05 ppm, e um dubleto em 2,97 ppm, característicos de hidrogênios ligados a anel oxirano, além de um duplo dubleto em δ 3,65 ppm e um tripleto em δ 3,76 ppm, referentes a hidrogênios metínicos de éteres THF. Quanto ao espectro de RMN¹³C de **76**, foi verificado o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos Csp²-H e a presença de C₀ e CH's em regiões características de anel oxirano, além de carbonos metínicos ligados a -O em éteres cíclicos THF. Mais adiante será discutido com maiores detalhes como as

estruturas dos diastereoisômeros de **76** foram confirmadas através da análise dos espectros no IV, RMN¹H e RMN¹³C, e como foi possível identificar a configuração do centro estereogênico C4'.

Quanto aos testes com uma leve redução na quantidade de reagente (reação II, tabela 6- Parte A e reação II, tabela 6- Parte B) e uma diminuição na temperatura da reação (reação II, tabela 6- Parte A), o principal objetivo era tentar inibir a ciclização espontânea e aumentar o rendimento de **47β**. Nos dois casos, o tempo excessivo de reação deve ter sido o principal responsável pelos resultados observados.

Em vista destes resultados, pôde-se concluir que com a interrupção da reação com pouco tempo, sob as condições indicadas no esquema 53 (AmCPB (1,5 eq), éter etílico, -78°C, 10 min.), mesmo com uma reação incompleta, se aumenta a produção de **47β**, gerando reações mais limpas e com purificações mais simples.

Os epóxi-álcoois **47**, mesmo que obtidos em baixos rendimentos, foram submetidos a reações de epoxidação com reagente de Shi e posterior tratamento com triflato de triisopropilsilila (condições mostradas no esquema 54). Tendo um único sistema hidróxi-γ,δ-insaturado, esperava-se que a epoxidação sobre este derivado **47** ocorresse de forma mais rápida e limpa, já que o meio reacional com o reagente de Shi demonstrou, em outras ocasiões, eficiência de tamponamento prevenindo a abertura do anel oxirano *via* catálise ácida, responsável por grande parte dos produtos laterais. Nos dois casos, utilizou-se a condição que acarretou em melhor resultado para os éteres cíclicos THP **58** (reação I, tabela 5, esquema 38). Na primeira tentativa, os únicos produtos isolados, em excelente rendimento, foram os epóxi-tetraidrofuranos diastereoisoméricos **76R** e **76S** (reação I, tabela 6- Parte C, esquema 54). A preferência pela formação do isômero com configuração C4'S foi muito pequena, mas confirma a distinção diastereofacial do catalisador de Shi a favor de uma aproximação pela face *Re* da olefina acíclica de **47**.



Esquema 54 – Produtos da epoxidação-cicloetização dos hidróxi-epóxidos **47**

Tabela 6- Parte C: Epoxidação de Shi dos estereoisômeros de **47**, e cicloeterificação com TIPSOTf.

Reações	Epoxidação t (min.)	Cicloeterificação t (min.)	76 [%], (4'S: 4'R) ^a	77 [%],
I	10	30	[84] (1,3: 1)	—
II	15	20	—	[19]

^a Proporção dos produtos determinada por RMN 1H (integração do sinal de H4')

A formação dos diastereoisômeros **76R** e **76S** foi confirmada através da análise dos espectros no IV, de RMN¹H e RMN¹³C dos produtos isolados. A ausência dos sinais dos hidrogênios da insaturação em Csp²-H₂ (δ 5,39 ppm) e Csp²-H_{4'} (δ 5,14 ppm) e o aparecimento de novos multipletos em região típica de CH em anéis oxiranos e os sinais característicos de CH's e C₀'s ligados a -O em éteres cíclicos de 5 membros, indicam a formação dos epóxi-tetraidrofuranos.

O espectro de RMN¹H de **76S**, majoritário, apresentou um simpleto (δ 3,05 ppm) e um dubleto (δ 3,0 ppm, ³J_{2,3}= 5,3 Hz) atribuídos aos hidrogênios H₂-α e H₂-β, respectivamente, e um triplete em δ 3,76 ppm (³J_{4',3'}=7,2 Hz), referente ao hidrogênio H_{4'} do anel THF, característico do produto *trans* com C1'S. Nos dados espectroscópicos de RMN de ¹³C pôde-se verificar sinais de CH e C₀ ligados à -O, todos confirmados por ¹³C-DEPT. Atribuiu-se aos carbonos do anel THF os deslocamentos em δ 84,8 e δ 84,6 ppm à C_{4'}, em δ 83,9 e δ 83,8 ppm à C_{1'}, em δ 71,5 e δ 71,4 ppm à C_{5'}, e aos carbonos do epóxido, em δ 60,9 e δ 59,2 ppm à C₂-β e C₂-α, e em δ 57,7 e δ 57,6 ppm à C₁-β; C₁-α, respectivamente. No

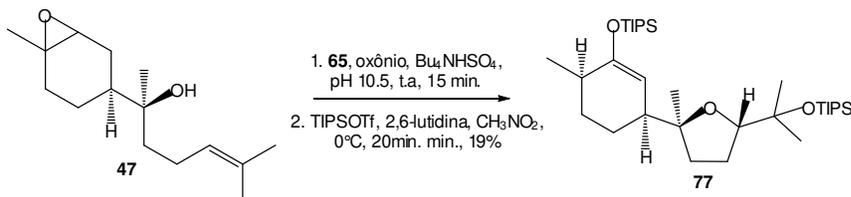
espectro no IV observou-se uma banda de OH em 3466 cm^{-1} e a banda de estiramento de ligação C-O-C em 1377 cm^{-1} .

Para o derivado **76R**, observou-se os hidrogênios metínicos H2- α e H2- β em δ 3,06 (sl) e δ 3,00 ppm ($d, {}^3J_{2,3} = 5,3\text{ Hz}$), respectivamente, e o hidrogênios H4', como um duplo dubleto em δ 3,65 (dd, ${}^3J_{4',3a} = 10,2$ e ${}^3J_{4',3b} = 5,0\text{ Hz}$). No RMN¹³C, os CHs mais desprotegidos do anel de cinco membros aparecem em δ 86,1 e δ 85,8 ppm (C4'), e os C₀ em δ 84,8 e δ 84,5 ppm (C1'). Para o anel oxirano verifica-se os carbonos metínicos em δ 61,0 (C2- α) e δ 59,3 (C2- β), e os carbonos quaternários em δ 59,2, (C1- β) e δ 57,7 ppm (C1- α). No espectro no IV verificou-se uma banda larga em 3460 cm^{-1} referente ao estiramento O-H da hidroxila, e em 1377 cm^{-1} , a banda de estiramento de ligação C-O-C.

A configuração absoluta do centro estereogênico C4' pôde ser proposta através da análise, no espectro de RMN¹H, da multiplicidade do sinal do hidrogênio H4' e de seus acoplamentos 3J com os hidrogênios vicinais em C3 (${}^3J_{4',3'a}$ e ${}^3J_{4',3'b}$), de maneira análoga aos outros óxidos de bisabolol B (figura 17 e figura 27), e no espectro de RMN¹³C, dos deslocamentos químicos dos carbonos C1' e C4' diretamente ligados ao oxigênio do anel THF. Assim, atribuiu-se o tripleto em δ 3,76 ppm, com 3J de 7,2 Hz, ao isômero majoritário **76S**, compatível com um produto *trans* com C1'S, e o duplo dubleto mais protegido, em δ 3,68 ppm com 3J de 10,2 e 5,0 Hz, foi atribuído ao diastereoisômero **76R**, que condiz com um produto *cis* com C1'S (figuras 17 e 27).

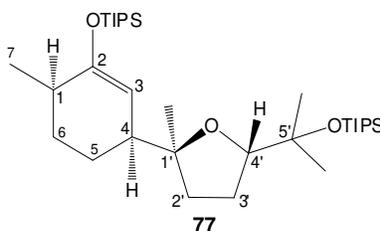
Na tentativa de sintetizar o epóxi-tetraidropirano **73** (reação II, tabela 6-Parte C), o derivado epóxido **47** foi, novamente, submetido á sequência proposta no esquema 51. Numa reação relativamente rápida, forneceu uma grande mistura de compostos de difícil purificação, com um único produto, menos polar, passível de identificação, identificado como o éter enólico de silício **77** (esquema 55). A elucidação de sua estrutura foi difícil, e somente após análises de seus espectros de RMN¹H, RMN¹³C e ¹³C-DEPT, COSY, HSQC, HMBC, diferença de nOe e no IV, sua identificação inequívoca foi possível. Na tabela 7 estão listados os dados

espectroscópicos de RMN mais expressivos para a confirmação da estrutura do éter enólico de silício **77**.



Esquema 55- Epoxidação-ciclização do hidróxi-epóxido **47**

Tabela 7- RMN¹H, RMN¹³C e informações do espectro de COSY do enol éter de silício **77** (RMN¹H (500 MHz) e COSY (400 MHz), respectivamente, CDCl₃, valores de δ em ppm)



	δ (¹ H)	δ (¹³ C)	Interações (¹ H- ¹ H) COSY
C1'	—	86,0	—
C2'	1,83 (d, ³ J= 5,8 Hz, H2')	33,5	1,83-3,71 1,83-1,50
C3'	1,50 (m)	27,1	1,50-1,83 1,50-3,71
C4'	3,71 (t, ³ J= 7,1 Hz, H4')	88,0	3,71-1,83 3,71-1,50
C5'	—	74,2	—
C1	2,15 (qt, H1)	33,2 (C1)	2,15-1,10 2,15-1,71
C2	—	156,1 (C2)	—
C3	4,72 (sl, H3)	102,7	4,72-2,38
C4	2,38 (m, H4)	45,9	2,38-4,72 2,38-1,56
C5	1,56 (m, H5)	20,7	1,56-2,38
C6	1,71 (m, H6)	29,8	1,71-2,15 1,71-1,56
C7	1,10 (s, H7)	18,9	1,10-2,15
TIPS	1,08 (m) 1,06 (m) 0,08 (m)	18,1 18,4 13,4	—

Os experimentos de diferença de nOe no composto **77** forneceram informações adicionais que corroboram com a estrutura proposta. Os valores de incrementos de nOe do metileno pseudo-equatorial H₂' (2,2%), e dos hidrogênios metínicos H₄ (2,5%) e H₄' (3,5%), por irradiação do H₃ (4,72 ppm), confirmam a configuração C₄'S (figura 28). Experimentos de HSQC (correlação heteronuclear) e COSY (correlação homonuclear) foram usados para auxiliar nas atribuições dos hidrogênios do anel *p*-mentânico e do éter THF (tabela 7).

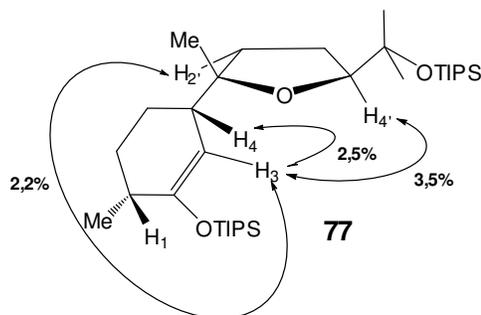
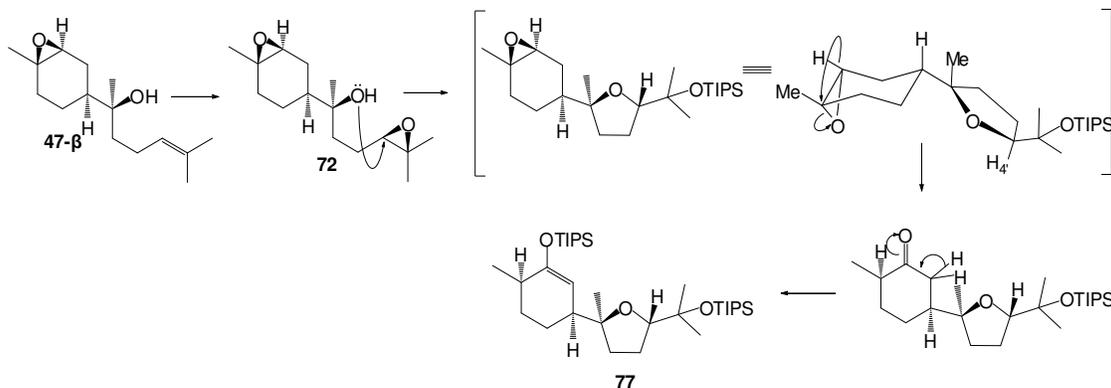


Figura 28- Experimento de diferença de nOe no composto **77**

Um mecanismo plausível que explica a origem do enol éter de silício **77** envolve a formação inicial do diepóxido **72**, cujo epóxido endocíclico sofre um rearranjo à uma cetona em C2 pela migração 1,2 do hidrogênio (clivagem da ligação C-O mediada pelo TIPSOTf), transformação muito comum em epóxidos deste tipo⁸². Esta cetona deve passar, então, por um processo de enolização, com a desprotonação na posição α -carboníla efetivada pela 2,6-lutidina, seguida por *O*-sililação. Inicialmente deve ocorrer ainda uma etapa de ciclização 5-*exo-tet* catalisada pelo TIPS-triflato na formação do anel THF (esquema 56).



Esquema 56- Mecanismo que explica a formação do enol éter de silício **77** pela reação de epoxidação de Shi e cicloeterificação de **47 β** com TIPSOTf

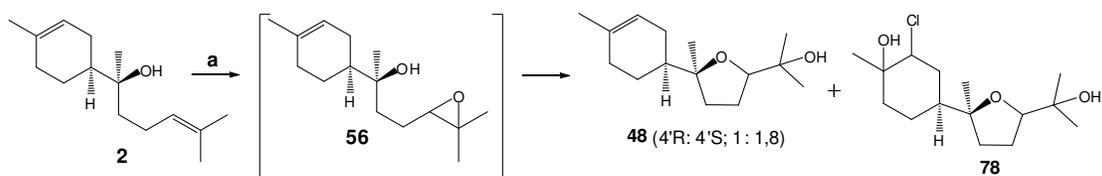
Assim, concluiu-se que esta estratégia não foi eficiente, pois se observou grande dificuldade em se obter o epóxido **47β** desejado e, em tentativas de dar prosseguimento à rota com a pouca quantidade deste epóxido conseguida (etapas b e c propostas no esquema 51), as condições de Shi não impediram a ciclização *in situ* e formação do sistema THF.

3.2.4- Epoxidação do (-)- α -bisabolol com $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{-BuOOH}$

De posse destes resultados, a falta de sucesso dos métodos de oxidação até então testados, obtendo-se baixos rendimentos dos hidróxi-epóxidos de interesse e a formação *in situ* dos subprodutos heterocíclicos indesejados, nos levou a realizar um único teste com o (-)- α -**2** utilizando $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{-BuOOH}$ ^{40,95} para verificar a extensão desta metodologia, que já havia indicado, em estudos feitos em nosso laboratório^{63c}, predileção para a epoxidação da olefina exocíclica de **2** com cicloeterificação e obtenção majoritária do estereoisômero THF com C4'S. O sesquiterpeno (-)- α -**2** foi tratado com 0,2 eq do *bis*-ciclopentadienil dicloro titanoceno (Cp_2TiCl_2), em sistema heterogêneo com heptano⁹⁶, 1,7 eq de hidroperóxido de *tert*-butila (*t*-BuOOH), sob atmosfera inerte (Ar) e temperatura de 40°C (esquema 55). Esperava-se que, caso fosse possível, em algum momento da reação notar a predominância dos produtos de polaridade intermediária, relativos aos hidróxi-epóxidos acíclicos (controle por CCD), finalizar-se-ia o processo, e após extração do bruto, submeter-se-ia a mistura à cicloeterificação com o triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf).

⁹⁵ (a) Sala, G. D.; Giordano, L.; Lattanzi, A.; Proto, A.; Scettri, A. *Tetrahedron*, **2000**, 3567; (b) Lattanzi, A.; Sala, G. D.; Russo, M.; Scettri, A. *Synlett*, **2001**, 9, 1479.

⁹⁶ A atividade catalítica do complexo de Ti(IV) é muito maior em solventes apolares (*n*-hexano^{96a} ou *n*-heptano^{63c}), à temperatura usualmente empregada (60°C), meio no qual o catalisador é insolúvel. Maiores detalhes ver referência 96a (Scettri *et al.*, *Tetrahedron*, **2000**, 3567).

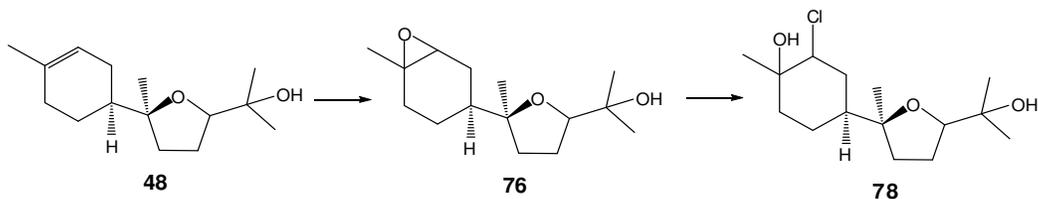


a-) Cp_2TiCl_2 (0,2 eq), $t\text{-BuOOH}$ (5,0-6,0 M em decano, 1,9 eq), heptano, 40° C, 1,0 h; **48** (56%), **78** (18%)

Esquema 57- Produtos da reação de (-)- α -2 com $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{-BuOOH}$

Isto não ocorreu, as análises por CCD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1%) da mistura revelaram que ocorre, inicialmente a formação de quatro produtos de Rf's bem diferentes, sendo os dois mais polares predominantes, e após total consumo do substrato terpênico (**2**), verifica-se apenas os dois produtos mais polares observados desde o início. Após purificação por CC, análises espectroscópicas de RMN^1H , RMN^{13}C , $^{13}\text{C}\text{-DEPT}$ e IV dos produtos isolados confirmaram tratar-se dos éteres cíclicos **48** (isolado como mistura diastereoisomérica $\text{C4}'\text{R}$ e $\text{C4}'\text{S}$ na proporção de 1:1,8 em 56% de rendimento) e da cloridrina **78**, obtida em 18% de rendimento (esquema 57). Apesar de a reação com $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{-BuOOH}$ praticamente não exibir nenhuma seletividade facial (estereosseletividade) sobre a olefina exocíclica, pôde-se confirmar a regioseletividade esperada, com preferência nítida por reação sobre esta olefina em detrimento da olefina do anel.

A cloridrina **78**, obtida em menor rendimento (18%), deve provir da abertura do anel oxirano do epóxi-tetraidrofurano **76** pelo ânion cloreto (Cl^-) liberado no sistema por ação do hidroperóxido de *tert*-butila ($t\text{-BuOOH}$) sobre o reagente de titânio (Cp_2TiCl_2)⁹⁶. O produto em questão já fora obtido em estudo desenvolvido por outro membro do nosso grupo de pesquisa^{63c}, em reações com o próprio metaloceno de Ti (IV) sobre o (-)- α -2.



Esquema 58- Provável sequência de obtenção da cloridrina **78**

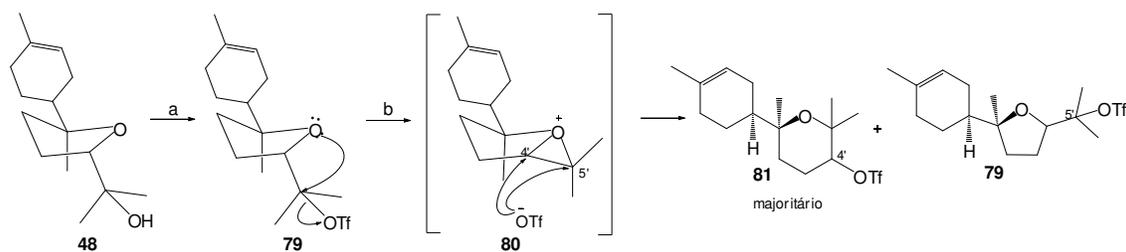
Pelo espectro de RMN¹H de **78** foi possível verificar a duplicação dos sinais dos hidrogênios em C4' e da maioria dos sinais no espectro de RMN¹³C, evidenciando a presença de duas moléculas, epiméricas em C4', numa proporção 3:1 (determinada através da integração dos sinais de H4' no RMN¹H), o que indica que os produtos derivam de epóxi-álcoois com a mesma estereoquímica no carbono metínico do anel oxirano (C2).

No RMN¹H, a ausência de picos na região hidrogênios olefínicos e o aparecimento de um simpleto largo em δ 4,01 ppm, atribuído ao hidrogênio metínico de C2, observado no RMN¹³C em δ 65,6 e δ 65,4 ppm, um tripleto em δ 3,79 ($^3J_{4',3'} = 7,1$ Hz) e um duplo dubleto em δ 3,70 ($^3J_{4',3'a} = 8,7$ Hz, $^3J_{4',3'b} = 6,2$ Hz), atribuídos aos hidrogênios epiméricos no carbono C4' do anel THF, sendo o primeiro, majoritário, relativo ao produto *trans* com C4'S, e o último um produto *cis* com C4'R, além dos picos de CH e C₀ duplicados, no espectro de RMN¹³C, na região específica de carbonos ligados à oxigênio, característicos de éteres cíclicos de cinco membros (como o C1', em δ 84,9 e δ 84,8 ppm, e o C4' em δ 86,2 e δ 84,3 ppm), confirmam a estrutura dos diastereoisômeros da mistura. Observa-se também uma banda com frequência de grupamento hidroxila em 3413 cm⁻¹ no espectro no IV. Por espectrometria de massas pôde se verificar picos característicos de fragmentos portando os isótopos ³⁵Cl e ³⁷Cl (257 m/z e 259 m/z, com intensidades de 2% e 1%, respectivamente; 195 m/z e 197 m/z, com intensidades de 18% e 5%, respectivamente). Por comparação destes e de outros dados dos espectros e informações prévias do grupo sobre o mesmo composto^{63c}, sua identidade pôde ser confirmada.

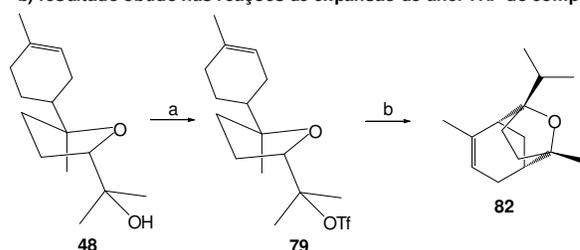
3.2.5-Triflação e expansão de anel dos éteres cíclicos tetraidrofuranos **48** com triflato de prata-AgOTf

As reações de cicloeterificação do (-)- α -**2** até agora testadas permitiram obter rendimentos medianos a bons dos éteres cíclicos THF (**48**). Como forma de reaproveitamento deste material, fez-se um levantamento na literatura por metodologias que possibilitassem a conversão de sistemas THF à anéis THP. Alguns exemplos^{60,61}, previamente discutidos nas páginas iniciais dessa dissertação, sugerem que esta possibilidade é viável e depende muito da estrutura dos substratos.

Murai^{60a} e colaboradores obtiveram resultados interessantes em reações de expansão de anéis THF α -hidroxilados mediada por triflato de prata (AgOTf) (esquema 20). Transpondo para o nosso sistema, a reação de conversão seria iniciada pela derivatização da hidroxila do éter cíclico **48** com anidrido triflico (Tf₂O), com obtenção do derivado O-triflado **79**, e posterior reação de expansão do anel THF por ação de um sal de prata como o AgOTf (condições no esquema 59). Normalmente, a sequência de expansão envolve a formação de um intermediário tricíclico catiônico (**80**), que depois pode sofrer abertura do sistema oxônio pelo próprio contra-íon, estando sujeito à efeitos esteréo indutivos dos substituintes nos sítios eletrofílicos do íon oxônio (C4' e C5') na abertura do anel (reações esperadas no esquema 59a). No nosso caso, o ataque nucleofílico do ânion ⁻OTf poderia ocorrer no C4', necessariamente, pelo lado oposto a ligação C4'-O, e como o substrato de partida (**79**) possui estereoquímicas diferentes neste centro (C4'), a reação resultaria numa mistura diastereoisomérica de **81** (esquema 59a).

a) proposta para obtenção do derivado THP **81**

a). triflação; b) expansão com AgOTf

b) resultado obtido nas reações de expansão do anel THF do composto **48**a). Tf₂O (2,0 eq), piridina (1,2 mL), CH₂Cl₂, -10° C; b) AgOTf (1,2 eq), CH₂Cl₂, t. a.

Esquema 59- a- proposta de obtenção dos éteres cíclicos THP **81** a partir do derivado THF **48**; b- resultado nas reações de expansão do anel THF de **48** com AgOTf

Tabela 8: Reações de triflação de **48** (Tf₂O) e tentativa de expansão de anel com AgOTf.

Reações	Tf ₂ O, piridina t (h)	Resultados [%]	AgOTf, CH ₂ Cl ₂ t (h)	Resultados [%]
I	4h	Produto bruto	3h	82 [74], 48 [18]
II ^a	3h	79 [23%] + 83	1,5 h	82 [34], 48 [10]

^a purificação do bruto da reação de derivatização de **48** em CC (flash)

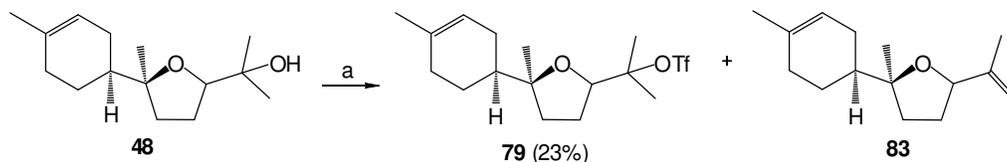
Em nossas mãos, a estratégia para formação do éter cíclico THP **81**, baseada na conversão do derivado triflico **79** com triflato de prata (AgOTf), não ocorreu como se desejava (esquema 59a). Um teste inicial, com o tratamento do éter THF **48** com anidrido triflico em piridina, resultou numa mistura de produtos, todos menos polares que o substrato de partida, segundo análise por CCD, que

foi, em seguida, submetido à reação com o triflato de prata, sem purificação prévia. Um único produto puro, identificado como o derivado tricíclico **82** (esquema 59b, reação I, tabela 8), pode ser isolado em 74 % de rendimento.

Os principais sinais que contribuíram para elucidação de sua estrutura foi a ausência dos multipletos característicos do hidrogênio metínico H4', no RMN¹H, e o aparecimento dos sinais, com maior deslocamento químico, do hidrogênio olefínico H2 em δ 5,51 ppm (sl) e da metila sobre dupla em δ 1,79 ppm (dd, $^4J_{7,6}= 2,1$ Hz e $^4J_{7,2}= 3,7$ Hz), além de dois dubletos relativos às metilas protegidas em δ 0,91 ppm ($^3J_{6,5'}= 6,8$ Hz) e δ 0,89 ppm ($^3J_{7,5'}= 6,7$ Hz). No espectro de RMN¹³C, os principais sinais usados para caracterização foram três picos de CH alifáticos, um em δ 40,2 ppm, atribuído a C4, outro em δ 36,0 ppm, relativo ao carbono C6, e outro um pouco mais protegido em δ 31,2 ppm, referente ao C5', além da presença de dois C₀ em δ 88,7 e δ 83,8 ppm, região correspondente à carbonos ligados à -O de éteres THF, relativos à C1'e C4', respectivamente. No espectro no IV, a ausência de uma banda referente ao estiramento O-H da hidroxila, indicando a perda deste grupamento e a permanência de uma banda de estiramento HC=C de olefina em 3,028 cm⁻¹, contribuíram para concluir a estrutura proposta. O produto **82** já havia sido isolado em outros trabalhos do nosso grupo^{63b} e nestes trabalhos haviam sido feitas análises adicionais (COSY e HETCOR) que permitiram confirmar a estrutura do mesmo.

Na segunda reação, tentou-se isolar o derivado O-triflado (**79**) por coluna cromatográfica, e na sequência realizar-se-ia a reação de expansão de anel do mesmo com triflato de prata (AgOTf). O objetivo seria verificar em que extensão ocorreu a derivatização do grupo -OH, essencial no processo de conversão do anel THF. A exposição do óxido de bisabolol B **48** às condições de triflação (esquema 60) levou ao derivado triflado de interesse obtido puro em 23% de rendimento, e como mistura junto a um produto minoritário na proporção de 3,7:1, identificado como o derivado isopropenila **83**. Assim, o produto **79** puro foi levado à reação com AgOTf em CH₂Cl₂, à t.a., por 1,5 horas. Uma reação completa, com indicação de apenas dois produtos, levou novamente ao isolamento, após

extração e purificação por CC (hexano/acetato de etila 5%), de **82**, em 34% de rendimento e de uma pequena quantidade do óxido de bisabolol B **48** (10%).



a). Tf₂O (2,0 eq), piridina (1,2 mL), CH₂Cl₂, -10° C, 3 h

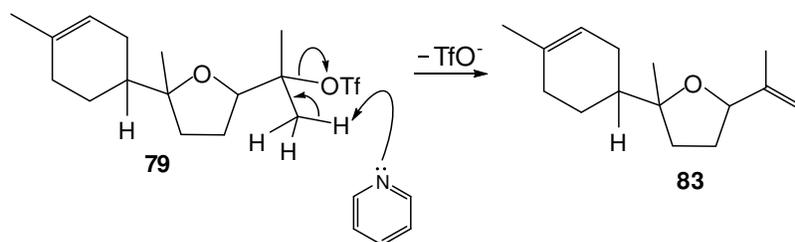
Esquema 60- Tentativa de derivatização da hidroxila do derivado THF **48** com anidrido trifílico (Tf₂O).

O perfil espectroscópico do derivado trifílico **79** segue um padrão muito similar ao do óxido de bisabolol B **48**, de modo que, a proteção da hidroxila terciária pôde ser confirmada por análise comparativa direta de seus espectros de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN¹H, os sinais desprotegidos em δ 3,92 e δ 3,82 ppm (ambos multipletos), referentes aos hidrogênios diastereoisoméricos H4'*R* e H4'*S*, das metilas 6' e 7' em δ 1,50, δ 1,47 e δ 1,45 ppm (6H), juntamente com os sinais, no espectro de RMN¹³C, de CH e C₀ em regiões de carbonos típicos de éteres THF (como o C1', em δ 88,9 e δ 86,4 ppm, o C4', em δ 88,7 e 86,3 ppm e o C5' em δ 84,0 e δ, 82,6 ppm), e quarteto de baixa intensidade em δ 118 ppm (²J_{C-F}= 182 Hz), confirmam a triflação do grupo hidroxílico do composto **48**.

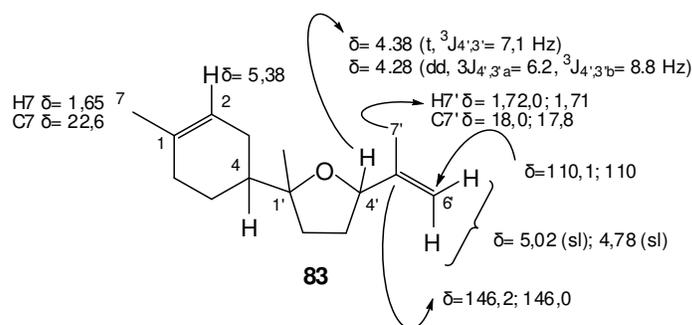
O derivado isopropenila **83** deve provir do próprio composto triflado **79**, que no meio reacional poderia facilmente sofrer reações de eliminação com bases, mesmo uma base fraca como a piridina (esquema 61A). Quanto a sua caracterização, os dados de RMN¹H e RMN¹³C mais importantes estão indicados na figura 61B (esquema 61). No espectro de RMN¹H, verificou-se um simpleto largo em δ 5,38 ppm, indicando que a porção *p*-mentânica se manteve intacta. A presença de sinais típicos de hidrogênios olefínicos, como os simpletos em δ 5,01 e δ 4,77 ppm, atribuídos aos hidrogênios geminais em C6', sinal típico de metila sobre dupla em δ 1,71 ppm, atribuída ao CH₃ C7' do grupamento isopropilideno, juntamente com os sinais de dois C₀'s em δ 146,0 e δ 146,2 ppm, e de dois -CH₂

em δ 110,0 e δ 110,1 ppm no espectro de RMN¹³C, comprovam a reação de eliminação em **79** (esquema 61). Ainda em ambos os espectros (RMN de ¹H e ¹³C) verificou-se picos característicos de H's e C's ligados a oxigênio em heterociclos de 5 membros: no espectro de RMN¹H, os hidrogênios metínicos H4'S e H4'R do anel THF foram vistos em δ 4,37 ppm (t, ³J_{4',3'} = 7,1 Hz) e em δ 4,27 ppm (dd, ³J_{4',3'a} = 6,2 Hz e ³J_{4',3'b} = 8,8 Hz), respectivamente (figura 61B, esquema 61); no espectro de RMN¹³C, os sinais dos carbonos do anel C1' e C4' aparecem em δ 85,4 e δ 85,2 ppm e em δ 82,0 e δ 80,8 ppm, respectivamente.

A- Provável mecanismo de eliminação com piridina



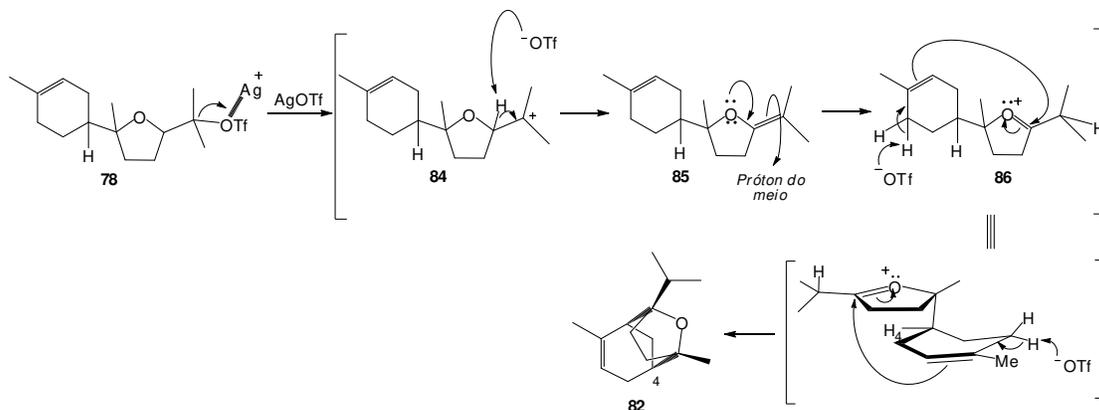
B- Principais sinais para identificação de **83**



Esquema 61- A- Proposta de formação de **83** a partir do produto triflado **79**; B- Principais sinais nos espectros de RMN¹H e ¹³C que permitiram a identificação do isopropilideno **83**. (RMN¹H, **83** (250 MHz), RMN¹³C **83** (62,5 MHz), CDCl₃, valores de δ em ppm).

Uma proposta mecanística que pode explicar a origem do derivado tricíclico **82** está esquematizada logo abaixo. A etapa inicial seria a complexação do Ag⁺ do meio com o grupo O-triflato, favorecendo uma eliminação e formação de um intermediário enólico como **85** em detrimento à formação da espécie oxônio

desejada (vide esquema 59a). Este intermediário enólico pode pegar um próton do meio, e resultar na formação de **86**, que por sua vez pode levar à formação do produto **82** por migração da olefina e ciclização (esquema 62).



Esquema 62- Provável sequência de obtenção do éter tricíclico **82**

Estes resultados nos levaram a concluir que, ao contrário do que era esperado (vide esquema 59a), a reação deve operar por outro caminho reacional (esquema 62) em função da estrutura do substrato, não levando ao isolamento de nenhum produto de expansão de anel.

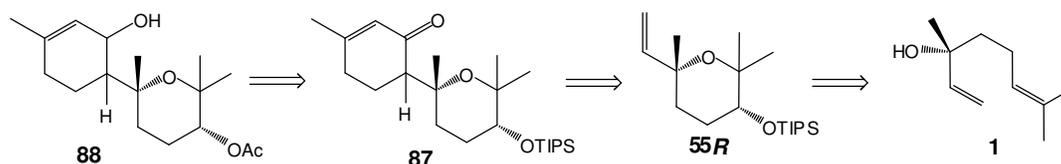
3.3- Reações de Diels-Alder

À vista dos objetivos do trabalho de pesquisa, paralelamente às tentativas de conseguir bons resultados na cicloeterificação do (-)- α -bisabolol **2**, partiu-se para os estudos para as reações de Diels-Alder entre o éter cíclico THP **55**, oriundo do linalol, e um dieno ativado como o silil ceteno acetal **60** (esquema 26, detalhado em esquema 27).

A cicloadição de Diels-Alder é uma reação pericíclica de amplo uso em síntese orgânica na construção de produtos (hetero)cíclicos, que ocorre de modo régio e estéreo controlado, através da reorganização dos elétrons π das moléculas de partida, por um mecanismo concertado, podendo ser sincrônico ou não, o qual

é determinado pela simetria dos orbitais moleculares de fronteira que estão diretamente envolvidos nas estruturas de transição cíclicas⁹⁷.

O excelente controle estereo e regioseletivo alcançado nas reações de epoxidação-ciclização sobre *R*-(-)-**1** permitiu obter, majoritariamente, o diastereoisômero THP **55R**. Adicionalmente, reações de Diels-Alder com silil ceteno acetais como **60**, são conhecidas por fornecer, com elevado controle, cicloexanonas α,β -insaturadas, *via* hidrólise ácida do cicloaduto acetal misto primário (esquema 27). Assim, se isto ocorresse com o dienófilo **55R**, seria possível obter, após etapas de pequenas alterações em grupos funcionais do cicloaduto carbonílico α,β -insaturado **87**, um enantiômero do produto natural, como o derivado álcool alílico THP **88** (esquema 63).



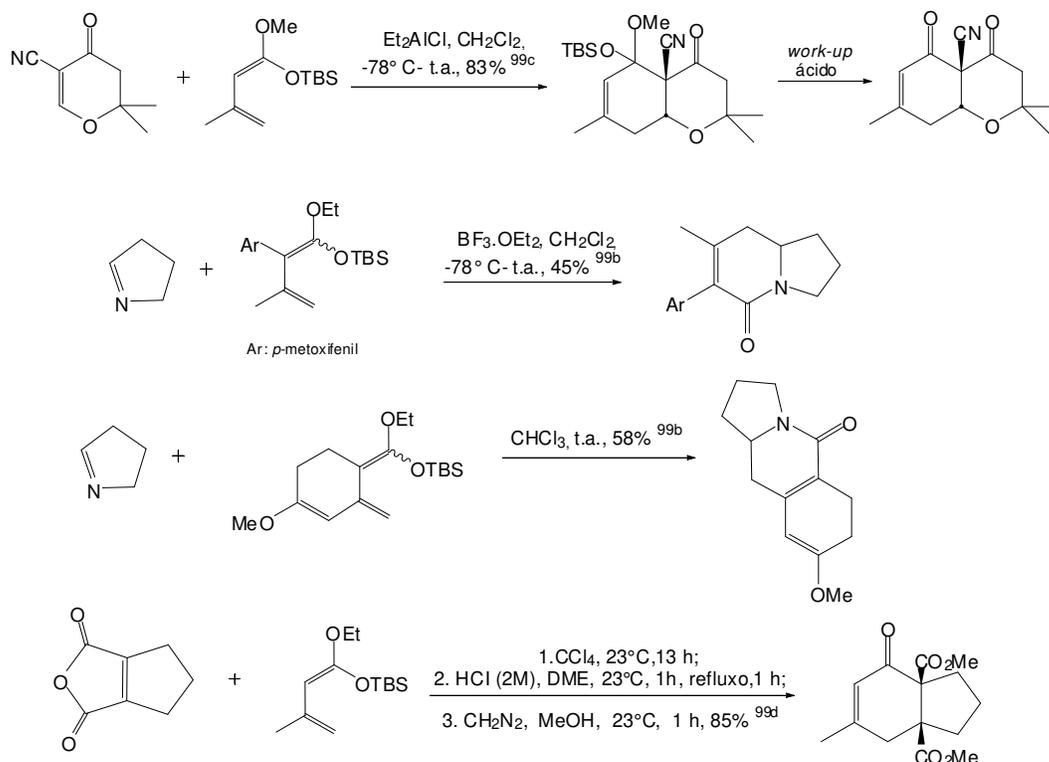
Esquema 63- Análise retrossintética para possível obtenção de um enantiômero de **3**

Há na literatura vários exemplos de aplicação desta metodologia para a síntese estereosseletiva de enonas cíclicas α,β -insaturadas presentes na estrutura de produtos naturais bioativos (esquema 64).⁹⁸ A natureza nucleofílica do acetal de silil enol éter (silil ceteno acetal) confere ao dieno **60** alta reatividade e orientação específica (maior coeficiente de HOMO em C4) em reações com dienófilos eletrofílicos. Todavia, propôs-se a utilização de um dieno altamente nucleofílico, como o silil ceteno acetal **60**, com o intuito de contornar a eletro-

⁹⁷ (a) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388; (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *81*, 797; (c) Fleming, I. Thermal pericyclic reactions. In: *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions* (Reference Edition), John Wiley & Sons: United Kingdom, 2010, 253-368.

⁹⁸ (a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400; (b) Danishefsky, S.; Vogel, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3915; (c) Chen, D.; Wang, J.; Totah, N. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1776; (d) Kigoshi, H.; Tanaka, H.; Hirokawa, J.; Mizuta, K.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6647; (e) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668;

filicidade bastante baixa do dienófilo **55**, cuja ativação decorre apenas do efeito indutivo da ligação C-O no carbono alílico (figura 32).



Esquema 64- Exemplos de aplicação de silil ceteno acetais análogos a **60** em reações de Diels-Alder⁹⁹

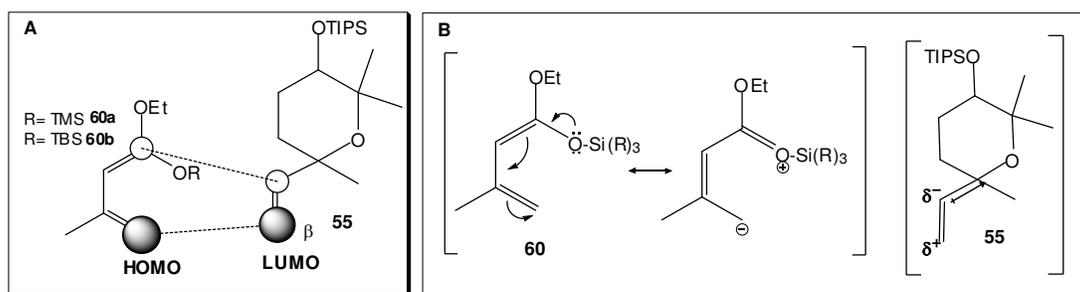


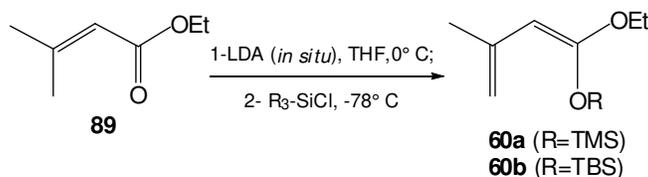
Figura 29 - A- Interação HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo}; **B-** efeito de ressonância do sistema conjugado de **60** e efeito indutivo no dienófilo **55**.

Baseado nas assertivas acima, pela própria natureza do dieno, altamente ativado, esperava-se que a reação ocorresse de maneira irreversível, com alto

controle regioseletivo gerando o acetal alílico e depois o cicloaduto carbonílico cicloexênico α,β -insaturado **87** em melhores rendimentos (esquema 63). Também, pela natureza do dienófilo, pressupõe-se que será necessário o uso de condições mais enérgicas nas reações de Diels-Alder. Métodos clássicos de aquecimento e irradiação com micro-ondas serão empregados para ativação destas reações de cicloadição, bem como a combinação pelo uso de alguns catalisadores⁹⁹.

3.3.1- Preparo dos silil ceteno acetais **60** e reações de Diels-Alder com **55**

Silil ceteno acetais γ,δ -insaturados como **60** são comumente obtidos por uma sequência *one pot* de enolização e *O*-sililação, cuja etapa inicial é o tratamento do éster α,β -insaturado **89** com uma base alcalina forte, a mais usual é o di-isopropil amideto de lítio (LDA), a qual pode ser recém preparada ou mesmo gerada *in situ*¹⁰⁰. A seguir, trata-se o respectivo dienolato de lítio com um cloreto de trialquilsilano ($R_3\text{-Si-Cl}$), conforme métodos descritos na literatura⁶⁴.



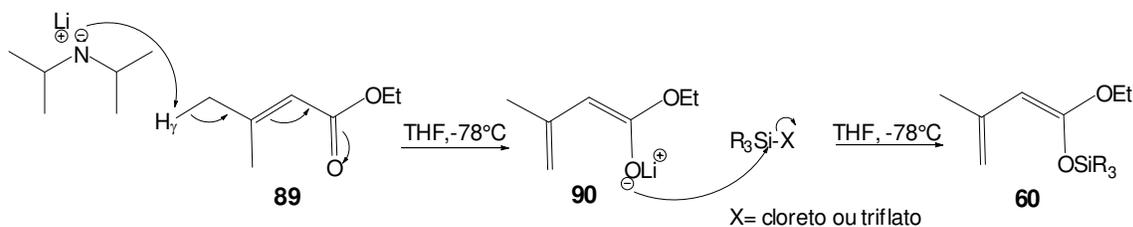
Esquema 65- Proposta de obtenção do silil ceteno acetal γ,δ -insaturado **60**

Inicialmente forma-se um dienolato de lítio como **90**, produzido pela abstração do hidrogênio em posição γ do 3,3-dimetilacrilato de etila **89** pelo amideto de lítio (LDA), levando ao carbânion alílico conjugado; na segunda

⁹⁹(a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199; (b) Lindström, Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225; (c) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Langa, F. *Microwaves in cycloaddition, In Microwave in organic synthesis* (Loupy, A. ed.), Wiley-VCH: Weinheim, 2002, 295-343; (d) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder reaction: selected practical methods*, John. Wiley: New York, 2002; (e) Kobayashi; S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

¹⁰⁰ Usualmente, a preparação do LDA é feita a partir da diisopropilamina ($\text{NH}(\text{iPr})_2$) e *n*-butil lítio (*n*-BuLi) em THF à 0° C.

reação, o ataque nucleofílico, via S_N2 , do oxigênio enólico de **90** sobre o átomo de silício de um haleto ou triflato de trialquilsilila, geraria o silil ceteno acetal **60** (esquemas 65 e 66).



Esquema 66- Mecanismo proposto para a obtenção do silil ceteno acetal **60**

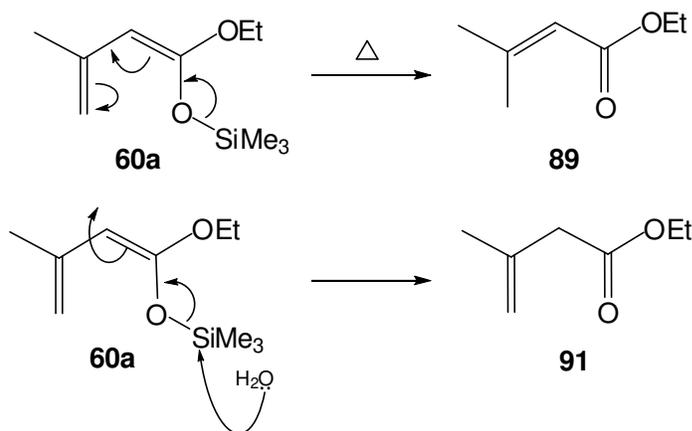
Alguns ensaios foram realizados sendo que as condições e melhores resultados estão descritos na tabela 9 - Parte A. Alguns aspectos pertinentes, acerca da dificuldade operacional desta sequência de reações, sobretudo, o processo de destilação sob vácuo, requerem maiores explicações. Na etapa de enolização, após a adição do éster α,β -insaturado **89**, foi possível detectar dois produtos com Rf's bem peculiares, e fazer a distinção pela detecção por lâmpada UV (254 nm). Há precedentes na literatura^{64a,99c,101} sobre a instabilidade térmica de silil ceteno acetais e facilidade de rearranjo dos mesmos, em particular a altas temperaturas^{64a,b}, fator que pode afetar os rendimentos. Por isso deu-se especial atenção à purificação por destilação sob pressão reduzida.

Utilizou-se no início o procedimento descrito na literatura^{64c}, mas com mudanças na temperatura e equivalente do reagente de *O*-sililação (Método A, reação I, tabela 9). A reação não resultou no produto de interesse, mas a destilação em aparelho Kugelrohr (50 à 90°C, 50 mmHg) forneceu dois produtos, identificados como os regioisômeros **89** e **91**, na proporção 1:1,3 (determinada por integração dos picos da metila C5 no espectro de RMN¹H).

Para o éster α,β insaturado **89**, atribuiu-se o simpleto largo em δ 5,67 ppm ao hidrogênio olefínico H2, um quarteto em δ 4,14 ppm ($^4J_{5,6} = 7,1$ Hz) referente ao

¹⁰¹ (a) Rathke, M. W.; Sullivan, D. F. *Synth. Commun.*, **1973**, 3, 67; (b) Petraghani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis*, **1982**, 521.

metileno em C6 do grupo etila, e dois dubletos de metilas sobre dupla C4 e C5, observados em δ 2,17 ($^4J_{4,2} = 1,2$ Hz) e δ 1,89 (d, $^4J_{5,2} = 1,2$ Hz), respectivamente. Já para o isômero β,γ -insaturado **91**, os sinais dos hidrogênios metilênicos geminais Z-H4 e E-H4 foram verificados em δ 4,91 e δ 4,85 ppm, respectivamente, atribuiu-se o quarteto em δ 4,16 ppm ($^4J_{5,6} = 7,1$ Hz) aos hidrogênios metilênicos H6, além da presença de um simpleto largo em δ 3,04 ppm, atribuído ao metileno H2, e o deslocamento de um CH₃ olefínico em δ 1,82 ppm, referente à metila C5.



Esquema 67- Produtos de decomposição de **60^a**

Tabela 9- Parte A- Reações de preparo do dieno **60a**

Reações	Enolização			O-sililação		Proporções detectadas por RMN ¹ H
	Método	LDA <i>in situ</i>	Enolização	TMSCl [eq]	Tempo	
I	A	15 min.	2 h	[1,5]	45 min.	89 + 91 (1,0:1,3)
II	A	20 min.	2 h	[1,5]	3 h	89 + 91 + 60a (1,0:1,4:2,8)
III	A	40 min.	2 h	[1,5] Et ₃ N ^{64a} (0,5 mL)	3 h	89 + 91 + 60a (1,0:2,7:5,0)

Método A - a. LDA (gerado *in situ*), THF, 0°C; b. enolização à -60°C; c. TMS-Cl, -60°C.

O éster β,γ -insaturado **91**, observado outras vezes, é o produto de hidrólise do silil ceteno acetal **60a** (esquema 65), indicando a presença de água no meio. Uma nova exposição do éster **89** às mesmas condições da reação I (Método A, tabela 9, reação II), resultou em três produtos, o próprio substrato de partida, um de polaridade muito próxima a ele e outro menos polar, dois deles visíveis sob luz UV (254 nm). Análise de CG/EM do bruto reacional apresentou 75% de **60a**, mas, após destilação sob vácuo (50 à 90°C, 50 mmHg), obteve-se uma única fração contendo o dieno de interesse **60a**, em maior proporção (segundo análise de RMN¹H), junto aos produtos **89** e **91** (reação II, tabela 9), indicando a perda de material no processo de purificação. Baseando-se nas proporções obtidas dos três produtos, o rendimento de **60a** seria de cerca de 44%.

A repetição do mesmo procedimento descrito no *Método A*, mas usando pequena quantidade de trietilamina (Et₃N) na etapa de *O*-sililação^{64a,c} (reação III, tabela 9) resultou em apenas uma fração com mistura de **60a** e dos produtos de degradação do dieno, os isômeros **89** e **91**, com indicação de melhora no rendimento do silil ceteno acetal **60a** (de acordo com os dados de RMN¹H), o que pode justificar a forte tendência à hidrólise deste tipo de dienol éter de silício, tornando seu isolamento mais difícil. Novamente, tomando por base as proporções dos três produtos conseguidas, um rendimento aproximado de **60a** seria de 55%.

Em todos os casos houve recuperação do material de partida **89**, ou por falta de reatividade inicial ou por trapeamento ineficiente, isto é, ele pode ser produto de hidrólise do silil ceteno acetal **60a**. Este produto também foi observado por análise de RMN¹H de **60a**, após 25 dias (esquema 67). É importante salientar que, em nenhum momento, **60a** pode ser isolado dos produtos **89** e **91**. Apenas foi possível constatar, através dos sinais nos espectros de RMN¹H das frações sob mistura, a presença dos produtos **60a**, **89** e **91**. Eles foram utilizados desse modo nas reações de cicloadição.

A identificação do dieno **60a** foi feita com o auxílio de dados de RMN¹H da literatura¹⁰². Os sinais que indicam a formação do silil ceteno acetal são: dubleto em δ 4,78 ($^4J_{4,5} = 2,7$ Hz, Z-H4), multiplete em δ 4,52 (E-H4); simpleto em δ 4,23 ppm (H2), juntamente com o quarteto do CH₂ do grupamento etila (δ 3,79 ppm, $^4J_{6,7} = 7,0$ Hz, H6) e simpleto largo de CH₃ sobre dupla (δ 1,93 ppm, H5); a proteção pôde ser confirmada pelo deslocamento de metilas ligadas à silício (δ 0,24 ppm).

O dieno **60a** preparado foi submetido a reações de Diels-Alder com o dienófilo **55**. Numa revisão bastante ampla sobre reações de cicloadição [4 + 2] com dienófilos não-ativados e dienol éteres de silício ricos em elétrons, nada foi encontrado com esses sistemas, de modo que as condições escolhidas foram aquelas normalmente usadas quando um dos substratos é não-ativado. Assim, decidiu-se iniciar os ensaios utilizando reações sob refluxo em solventes apolares (reações I e II, tabela 10).

Nos testes sob refluxo em tolueno e xileno, em temperaturas entre 120°C à 150°C, constatou-se longos tempos reacionais e reações de difícil acompanhamento, não sendo constatado, segundo controle por CCD, um nítido consumo de **55**. Nenhum produto pôde ser isolado nestas reações, apenas constatou-se tratar de misturas do dienófilo de partida **55** e dos produtos **89** e **91**, oriundos da decomposição de **60a**, sendo o dienófilo de partida majoritário nos dois os casos (reação I e II, tabela 10). Nos espectros de RMN¹H, os principais sinais detectados foram: para o derivado THP **55**, os multipletos da olefina em C1'-C2', verificados em δ 6,05-5,84 ppm e δ 5,12-4,92 ppm, relativos aos hidrogênios H1' e H2', respectivamente, além dos sinais dos hidrogênios H4 em δ 3,65-3,56 ppm; para o éster α,β insaturado **89**, um simpleto largo em δ 5,67 ppm (H2), um quarteto em δ 4,14 ppm (H6) e os dubletos das metilas sobre dupla em δ 2,17 (H5) e δ 1,89 (H4); para o composto β,γ -insaturado **91**, pôde-se verificar os simpletos dos hidrogênios

¹⁰² (a) Hoffmann, R. V.; Kim, H.-O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1014; (b) Aubele, D. L.; Wan, S.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3485.

Z-H4 (δ 4,91ppm) e E-H4 (δ 4,85 ppm), o simpleto dos H's em C2 (δ 3,03 ppm) e o simpleto da metila olefínica C5 (1,82 ppm).

Visando reduzir o tempo reacional e a degradação dos reagentes, optou-se por conduzir as reações em ampola fechada de vidro, sob ativação em energia de micro-ondas, e neste último caso, foi feita reação sem uso de catalisador (reação III, tabela 10), bem como a reação catalisada por TIPSOTf (reação IV, tabela 10).

Tabela 10- Reações de Diels-Alder do éter cíclico THP **55** com o dieno **60a**

Reação	60a [eq]	Solvente (mL); Ácido de Lewis [eq]	Tempo	Condições	Proporções detectadas por RMN ¹ H
I	[2,0]	Tolueno (2,0)	28 h	Refluxo a 120°C	55 + 89 + 91 (1,8:1,2:1,0)
II	[4,0]	Xileno (1,5)	16 h	Refluxo a 140-150°C	55 + 89 + 91 (2,8:1,1:1,0)
III	[2,0]	Tolueno (1,0)	1 h	MO na potência 10 (650W), ampola	55 + 89 (8,6:1,0)
IV	[2,0]	Tolueno (4,0) TIPSOTf [0,2]	40 min	MO na potência 10 (650W), ampola	55 + 89 (3,7:1,0)

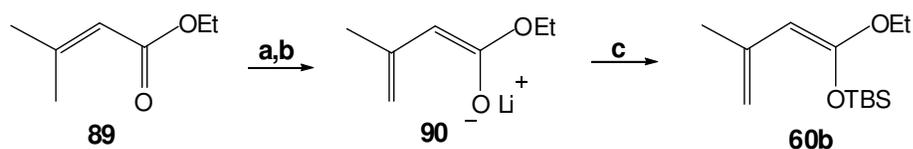
O uso de energia de micro-ondas em reações de cicloadição, sob sistema pressurizado, é prática comum em síntese orgânica, visto que esta técnica costuma apresentar certos benefícios perante os métodos convencionais de aquecimento. Com frequência, reduzem o tempo reacional, fornecendo reações mais limpas, podendo ainda, pelo modo diversificado de transferência de energia, promover reações que não ocorrem satisfatoriamente por aquecimento convencional¹⁰⁰.

O sistema, os reagentes **55** e **60a** diluídos em tolueno, contidos em ampola de vidro fechada, foi submetido à ação de micro-ondas, com potência aproximada

de 650 W por um período total de 1 h, variando os tempos reacionais (1,5 min.(2 x), 2,0 min., 5,0 min.(3 x), 10 min. (2 x) e 20 min) com intervalos de repouso, cujo objetivo seria evitar a volatilização ou degradação dos reagentes. Ao longo deste período, observou-se consumo completo do dieno e formação de apenas dois produtos de Rf's muito próximos (controle por CCD), que revelaram, segundo as análises de RMN de ^1H , tratar-se do derivado THP **55** e do éster **89**, oriundo da decomposição do dieno (reação III, tabela 10).

A repetição deste procedimento com quantidade catalítica de triflato de triisopropilsilila não levou aos adutos de interesse. Novamente, pelas análises espectroscópicas de RMN ^1H , foi verificado a presença do dienófilo de partida **55**, e do éster α,β -insaturado **89** (reação IV, tabela 10). Todas as condições testadas resultaram na recuperação parcial do dienófilo **55** e dos produtos de degradação do dieno **60a**, os regioisômeros **89** e **91**, em proporções variadas (reações I e II, tabela 10). Aqui vale salientar que em nenhum dos testes foi possível isolar totalmente o dienófilo **55** dos outros dois produtos. Eles estavam sempre presentes e, em algumas ocasiões, foram passíveis de isolamento, mas impuros.

Os testes realizados revelaram que o dieno **60a** não resiste às condições enérgicas necessárias para a ativação do nosso sistema. Deste modo, optou-se por preparar o análogo enol éter de *t*-butildimetilsilila **60b**, presumindo-se que a presença de um grupo mais robusto como o *tert*-butildimetilsilila poderia promover maior estabilidade ao dieno. As condições e resultados estão descritos no esquema 68 e na tabela 9- Parte B.



a- 1. LDA (*in situ*), THF:HMPA (8:1), 0° C, 2h; b- **89**, -78°C, 2 h; c- TBSCl, -78°C, 1,5 h, 88%

Esquema 68- Preparação de silil ceteno acetal **60b**

Tabela 9- Parte B- Reações de preparo do dieno **60b**

Reações	Enolização			O-sililação	Rendimentos [%]	
	Método	Preparação LDA <i>in situ</i>	Enolização	Tempo	89	60b
IV	B ^{64b}	30 min.	2,5 h.	1,5 h	100	0
V	C ^{64f}	40 min.	1,5 h.	3 h	98	0
VI	D ^{64d}	2 h	1,5 h	3 h	16	62
VII	D	1 h	40 min.	2 h	27	74
VIII	D	2 h	2h	1,5 h	12	88

Método B - a. LDA (gerado *in situ*), THF, 0°C; b. enolização à -78°C; c. TBDMS-Cl (1,2 eq), -78°C; Método C - a. LDA (gerado *in situ*), THF:DMPU (9:1), -50°C; b. enolização à -78°C; c. TBDMS-Cl (1,2 eq), -78°C; Método D - a. LDA (gerado *in situ*), THF:HMPA (8:1), 0°C; b. enolização à -78°C; c. TBDMS-Cl (1,2 eq), -78°C;

Inicialmente, tentou-se aplicar o método B (a. LDA (gerado *in situ*), THF, 0°C; b. enolização à -78°C; c. TBDMS-Cl, -78°C) no preparo de **60b**. Neste teste, mesmo tendo verificado que houve a formação do precipitado branco característico do sal de lítio (LDA), a reação não foi eficaz, sendo o material de partida totalmente recuperado (reação IV, tabela 9 - Parte B).

A reatividade e seletividade nas reações de O-sililação de enolatos de lítio é aumentada pela incorporação de solventes dipolares apróticos, como a hexametilfosforamida (HMPA)^{102a,103} ou a N,N-dimetilpropileno uréia (DMPU)¹⁰⁴. A elevada afinidade destes por cátions metálicos tende a diminuir o grau de agregação do par iônico enolato-metal, aumentando a reatividade dos enolatos alcalinos¹⁰⁵.

¹⁰³ Kobayashi, S.; Manabe, K.; Ishitani, H.; Matsuo, J.-I. *Silicon compounds*. In Science of Synthesis: organometallics (Ian Fleming ed.), Thieme Publishing: Stuttgart, **2002**, 4, 317-369.

¹⁰⁴ Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8358.

¹⁰⁵ (a) Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 385; (b) Sun, X.; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2452; (c) Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3002.

Visto que o HMPA é altamente carcinogênico¹⁰⁶, fez-se a opção de empregar DMPU, um co-solvente com propriedades similares ao HMPA, compatível com reagentes de elevada nucleofilicidade em condições básicas, e estável a baixas temperaturas^{106a}. Deste modo, repetiu-se a reação de enolização do 3,3-dimetilacrilato de etila (**89**) pelo método C (a. LDA (gerado *in situ*), THF: DMPU (9:1), -50°C; b. enolização à -78°C; c. TBDMS-Cl, -78°C). Após destilação em aparelho de Kugelrohr (50°C, 50 mmHg) obteve-se apenas o substrato de partida **89** recuperado integralmente (reação V, Tabela 9- Parte B). Nenhuma das tentativas empregando o DMPU como agente de coordenação levou ao composto desejado, embora todas as vezes tenha sido detectado a formação do precipitado branco característico do sal de lítio (LDA).

Não obtendo êxito, preparamos o silil ceteno acetal γ,δ -insaturado **60b** pelo método D (a. LDA (gerado *in situ*), THF: HMPA (8:1), 0°C; b. enolização à -78°C; c. TBDMS-Cl, -78°C). A utilização do HMPA como co-solvente possibilitou obter **60b** em bons rendimentos (reações VI-VIII, tabela 9- Parte B), mas sempre ao lado de **89**. No entanto, em decorrência da maior estabilidade promovida pelo grupo *t*-butildimetilsilila foi possível isolar o dienol éter de silício dienol éter **60b** com maior pureza. Assim, uma análise mais detalhada por RMN, inclusive via um espectro de diferença de nOe, permitiu determinar a geometria deste composto (figura 30). Ao irradiar o hidrogênio metínico (δ 4,21 ppm, H2) pode-se observar um maior valor de incremento (3,4%) entre este hidrogênio e o CH₂ do grupo etila, sugerindo configuração Z para a olefina C1-C2. O incremento de 1% do H2 metínico com o hidrogênio metilênico da dupla terminal indica que o confômero preferencial deve ser o *s-trans*.

¹⁰⁶ Shott, L.D.; Borhovec, A. B.; Knapp, W.A., Jr. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1971**, *18*, 499.

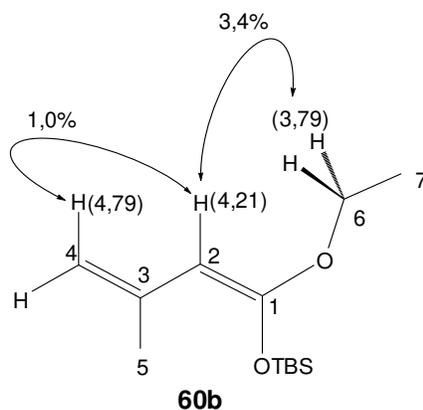
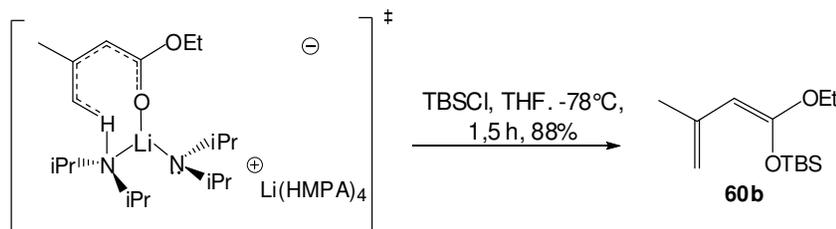


Figura 30 – Experimento de diferença de nOe do dieno **60b**.

A maior eficiência na enolização utilizando HMPA como aditivo, bem como a seletividade à favor do isômero *Z*-silil ceteno acetal, pode estar associada à sua tendência a formar agregados iônicos fortemente coordenados aos cátions de lítio ($^{\oplus}\text{Li}(\text{HMPA})_4$) estericamente menos impedidos¹⁰⁶, o que facilitaria o ataque do oxigênio enólico do éster ao centro eletrofílico de um agente de sililação mais robusto como cloreto de *t*-butildimetilsilila (TBDMSCl) (esquema 69).



Esquema 69- Agregado iônico do éster α,β -insaturado **87**/LDA/HMPA na formação do silil ceteno acetal **60b**^{106b,c}

Dados espectroscópicos no IV, RMN¹H, RMN¹³C, ¹³C-DEPT e experimento de diferença de nOe permitiram a caracterização do dienol éter de silício **60b**. Sinais importantes, no espectro no IV, são a presença de uma banda forte de estiramento C=C de éster vinílico em 1652 cm⁻¹ e de banda em 1087 cm⁻¹, referentes à ligação O-Si. No espectro de RMN¹H, o aparecimento de um dubleto largo em δ 4,79 ppm ($^2J_{4,4'} = 2,7$ Hz) e um multipletto, em δ 4,53 ppm, atribuídos

aos hidrogênios *Z*-H4 e *E*-H4 da dupla terminal, um pico de metila sobre dupla em δ 1,96 ppm (d, $^3J_{5,4} = 0.5$ Hz), e outros dois simpletos em δ 0,96 e δ 0,22 ppm. No espectro de RMN¹³C, picos em δ 25,9 e δ -3,31 ppm, referentes às metilas do grupo *t*-butila e as ligadas ao silício, respectivamente, juntamente com demais sinais, um CH (δ 63,6 ppm, C2), um CH₂ (δ 107,3 ppm, C4) e dois C₀'s, um em δ 156,8 (C1) e em δ 140,6 ppm (C3), todos confirmados por DEPT e todos C-sp², caracterizam o sistema ceteno acetal de silício desejado.

Em seguida, **60b** foi submetido a reações de cicloadição [4+2] com o dienófilo **55** sob diferentes condições (tabela 11).

Nesta nova etapa de testes procurou-se explorar a reatividade do dieno ativado **60b** e do dienófilo **55** sem adição de solvente (reações I e II, tabela 11). Os reagentes foram condicionados em tubo selado e irradiados em micro-ondas convencional à potência 10 (650 W), variando-se gradativamente o tempo de aquecimento até total consumo do ceteno acetal de silício **60b** (reação I, tabela 11). RMN de ¹H do bruto da reação, após 40 min., indicou sinais relativos ao éster β,γ -insaturado **91**, produto de hidrólise do enol éster de silício **60b**, na proporção 1:1 em relação a **60b**. Mas após finalização e purificação em coluna cromatográfica de sílica, estes não puderam ser isolados, com recuperação parcial apenas do dienófilo de partida.

O emprego de um sistema de ativação da reação pelo uso de tubo selado envolto em vermiculite, capaz de absorver energia de micro-ondas e aquecer o sistema¹⁰⁷, foi utilizado (reação II, tabela 11). Houve superaquecimento do sistema e total decomposição do dieno **60b**. O material de partida **55** foi recuperado integralmente.

Outra modificação incluiu reações empregando solventes polares com elevada constante dielétrica e elevado ponto de ebulição como N,N-dime-

¹⁰⁷ (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Shah, M.; Raju, V. S.; Bari, S. S.; Newaz, S. N.; Banik, B. K.; Chaudhary, A. G.; Barakat, K. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6968; (b) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Raju, V. S.; Tabei, K.; Urbanczyk-Lykewaska, Z.; *Heterocycles*, **1990**, *30*, 741.

tilformamida (DMF)¹⁰⁸ ou *o*-diclorobenzeno (*o*-DCB)¹⁰⁸, como meios de absorção de energia de micro-ondas para aquecimento do sistema (reações III e IV, respectivamente, tabela 11). O primeiro teste foi realizado em micro-ondas convencional e potência 10 (650 W), adicionando-se pequena quantidade de dimetilformamida (DMF) ao sistema homogêneo contendo **60b** e o dienófilo **55** em tubo selado. Os cicloadutos de interesse não foram obtidos neste teste, isolando-se apenas o dienófilo **55** (reação III, tabela 11) após purificação.

Tabela 11- Reações de Diels-Alder do éter cíclico **55** com o dieno **60b**

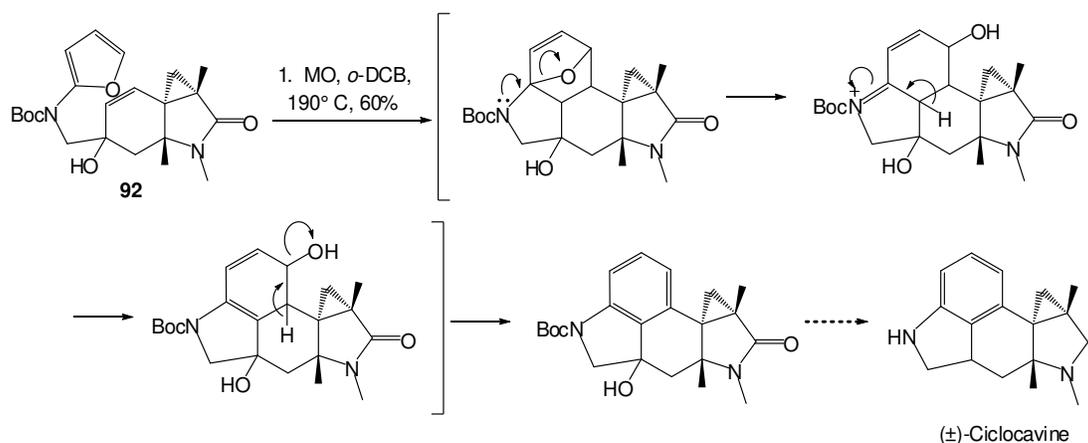
Reação	60b [eq]	Solvente (mL); Ácido de Lewis [eq]	Tempo	Condições	Resultados [%]
I	[1,0]	_____	1:40 h	MO, potência 10 (650W), tubo selado	55 [76]
II	[4,0]	_____	30 min.	MO, potência 10 (650W), tubo selado envolto c/ vermiculite	55 [100]
III	[1,2]	DMF (0,5)	2:50 h	MO, potência 10 (650W), tubo selado	55 [69]
IV	[1,2]	<i>o</i> -DCB (2,0)	5,5 h	MO (CEM), 80 W, 190°C ^a	55 [90]
V	[2,0]	Tolueno (2,0)	10 h	Refluxo á 110°C	55 [89]
VI	[1,1]	THF:H ₂ O (0,50 mL; 9:1); AgOTf [0,1]	28,5 h	40°C	55 [64]
VII	[4,0]	CH ₃ CN (3,0); ZnCl ₂ [1,0]	42 h	50°C	55 [37]; 89 [33]

^a tubo específico do aparelho

O emprego de *o*-DCB como solvente teve como base um trabalho do grupo de Wipf¹⁰⁹ que trata da síntese do alcaloide indólico (\pm)-cicloclavina. Neste, uma

¹⁰⁸ Petronijevic, F. R.; Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7704.

reação de cicloadição [4+2] intramolecular de um fragmento furânico e um álcool alílico (dieno e dienófilo, respectivamente), conduzida a 190°C na presença de *o*-DCB e irradiação em micro-ondas, permitiu o preparo do sistema aromático deste alcalóide (esquema 70). A semelhança em termos de eletrofilicidade do sistema álcool alílico de **92** com o éter alílico do ciclo THP **55** foi fator principal na escolha do procedimento, embora estivéssemos cientes que reações de Diels-Alder intramoleculares são normalmente muito mais fáceis.



Esquema 70- Etapa de cicloadição intramolecular na síntese do alcalóide indólico (±)-cicloclavina¹⁰⁹

Devido às condições indicadas na referência¹⁰⁹, as reações com *o*-diclorobenzeno (*o*-DCB) foram realizadas em aparelho de micro-ondas da marca CEM[®], onde é possível o controle de variáveis como potência do aparelho ou temperatura do meio¹⁰⁹. Na reação IV (tabela 11), os reagentes **60b** e **55**, diluídos *o*-DCB e acondicionados em tubo específico do aparelho, foram irradiados a 190 °C e a uma potência de 80 W por 5,5 h (com elevação gradual do tempo de irradiação, chegando a 1,0 h ininterrupta). Nesta tentativa infrutífera em obter o aduto de Diels-Alder, a reação deu origem a uma grande quantidade de produtos, todos minoritários, de difícil separação e caracterização, sendo o dienófilo inicial o

¹⁰⁹ Reações realizadas no laboratório do Prof. Dr Carlos Roque Duarte Correa, que gentilmente nos possibilitou o uso do equipamento.

único produto isolado. Pequena variação na potência (60 W) e na temperatura (150°C) não modificou o resultado.

Visto que o ceteno acetal de silício **60b** não resistiu às condições testadas, usando irradiação em micro-ondas, foi realizada uma reação entre o dieno **60b** e o dienófilo **55** sob refluxo em tolueno a 110°C (reação V, tabela 11). Já que o dieno protegido com o grupo TBS indicou ser bem mais resistente à hidrólise, supôs-se que o aquecimento sob refluxo em tolueno pudesse minimizar o problema de sua instabilidade térmica, de modo a torná-lo disponível tempo suficiente para assegurar a reação. Contudo, a estratégia não foi eficiente. Mesmo tendo resistido à degradação por tempo prolongado (10 horas), a modificação não levou ao cicloaduto desejado, sendo detectado unicamente o dienófilo inicial.

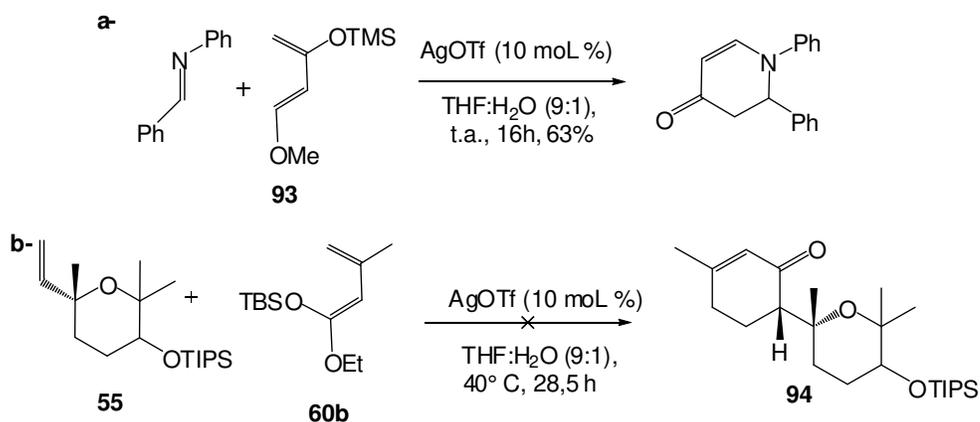
Ainda em tentativas de favorecer a reação de cicloadição, foi proposta a utilização de ácidos de Lewis, visando tornar o dienófilo **55** mais eletrofílico e, portanto mais reativo. Com isto, em reações mais rápidas, se procurava evitar a degradação do dieno **60b**. Foi escolhido como referência, um trabalho do grupo de Kobayashi¹¹⁰ no qual o sililoxi-1,3-butadieno **93** (esquema 71a), conhecido como dieno de Danishefsky, é usado em reações de Diels-Alder com iminas (geradas *in situ*) para o preparo de diidropiridonas, pelo uso de triflato de prata (AgOTf) com a presença de água (esquema 71a). Com este solvente, se esperava uma ação conjunta do efeito catalítico do sal de prata com um meio hidrofóbico, permitindo maior interação do par dieno-dienófilo¹¹¹ e, portanto, uma reação de Diels-Alder mais efetiva.

Assim, mesmo sabendo que uma possível coordenação do oxigênio do THP de **55** com o ácido de Lewis não se compara àquela existente entre o AgOTf e a imina do exemplo mostrado em 69a, decidiu-se por realizar um teste entre o ceteno acetal de silício **60b** e o dienófilo **55**, conduzido nas condições da literatura¹¹¹ (**60b** (1,1eq), AgOTf (0,1eq), THF:H₂O (9:1), 40°C, 28,5 h), (reação VI,

¹¹⁰ (a) Loncaric, C.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 475; (b) Loncaric, C.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 574.

¹¹¹ (a) Grieco, P. A. *Aldrichimica Acta* **1991**, 24, 59; (b) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159.

tabela 11, esquema 71b). Como imaginado, o dieno **60b** mostrou resistência à hidrólise, mas o sistema sob catálise em meio hidrofóbico não foi ativo o suficiente para resultar nos adutos de Diels-Alder, que não foram sequer detectados. O único que se conseguiu foi recuperação parcial do dienófilo **55**, após purificação em CC (Flash - CH₂Cl₂/MeOH 0,2%) de uma mistura de produtos visíveis no UV (254 nm), de polaridade muito maior que os substratos de partida e de difícil separação e caracterização.



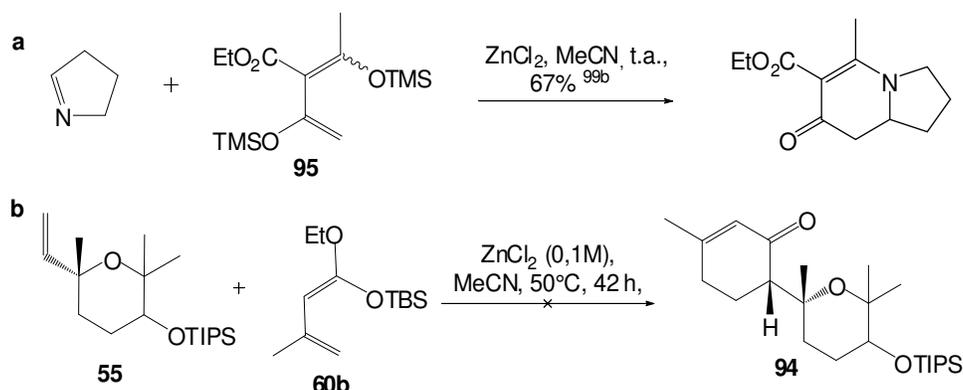
Esquema 71- Reação de Diels-Alder sob catálise com triflato de prata em meio hidrofóbico (THF:H₂O; 9: 1)¹¹¹

Como parte de nossos esforços direcionados à síntese do cicloaduto carbonílico α,β -insaturado **94**, a reação de cicloadição entre o ceteno acetal de silício **60b** e o dienófilo **55**, catalisada por cloreto de zinco (ZnCl₂) em acetonitrila (CH₃CN) a 50°C foi outra alternativa testada^{99b,112} (reação VII, tabela 11, esquema 72b). Danishefsky e colaboradores, nos estudos visando a síntese do alcalóide indolizina (\pm) ipalbidina^{99b}, obtiveram o cicloaduto em reações entre o dienófilo pirrolina com o *bis*-sililoxidieno **95** sob influência deste ácido de Lewis (esquema 72a). O que nos chamou a atenção neste^{99b}, e em outros exemplos¹¹³, foi

¹¹² Alguns exemplos de reações de Diels-Alder sob catálise com ZnCl₂ em MeCN e sililoxi-1,3-butadienos similares a **60b**: (a) Kervin Jr., J. F.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3739; (b) Danishefsky, S.; Langer, M. E.; Vogel, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5983; (c) Cameron, D. W.; Conn, C.; Feutrill, G. I. *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 1945.

justamente uma certa semelhança estrutural ao nosso dieno e o comportamento dos mesmos frente ao cloreto de zinco (maior estabilidade).

A utilização de ZnCl_2 requer alguns cuidados. Os cristais do sal de zinco devem ser, previamente, sublimados e acondicionados em tetracloreto de carbono anidro. Isso é importante, para eliminar produtos de hidrólise. Numa primeira aplicação da metodologia, seguindo as condições do artigo original^{99b} (ZnCl_2 , MeCN, t.a.), após 18 dias os reagentes ainda permaneciam intactos (controle por CCD, lembrando que o dieno **60b** é visível no UV). O meio da reação foi então submetido a aquecimento à 50°C sob constante agitação, e mesmo após 42 horas, embora houvesse sinais muito discretos de produtos mais polares visíveis no UV, isolou-se apenas o dienófilo **55** e o éster α,β -insaturado **89**, precursor no preparo de **60b** (esquema 72b).



Esquema 72- Reação de Diels-Alder sob catálise com cloreto de zinco em acetonitrila^{99b, 113}

As reações até o momento testadas não permitiram obter os cicloadutos de Diels-Alder. Apenas nos deram indícios da instabilidade do ceteno acetal de silício **60b** nas condições usadas. Antes de prosseguir com os testes, decidiu-se avaliar a reatividade do éter cíclico THP **55** como dienófilo frente a outros dienos.

3.3.2- Testes de reações de Diels-Alder entre 55 e outros dienos ativados

A elevada reatividade e regioseletividade de dienos como o 2-metilfurano **96**¹¹³, bem como o sililoxi-1,3-butadieno **93**¹¹⁴ em reações de Diels-Alder foram fatores decisivos na escolha destes como substratos. Os padrões de substituição destes dienos e, conseqüentemente, os coeficientes de orbitais, bem como a natureza do dienófilo, deverão definir a regioseletividade dos cicloadutos de Diels-Alder formados (figura 31)¹¹⁵.

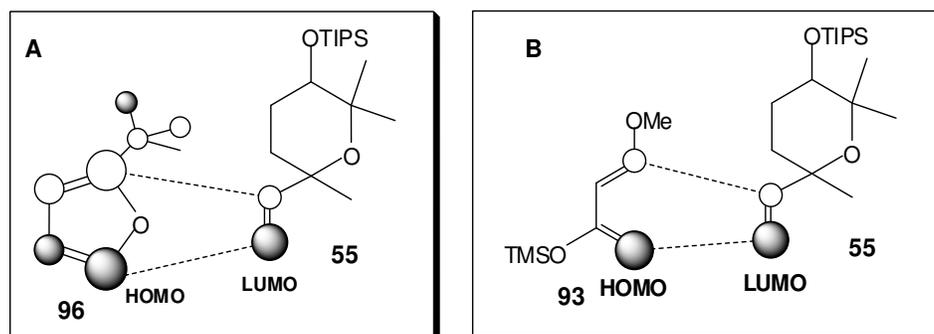


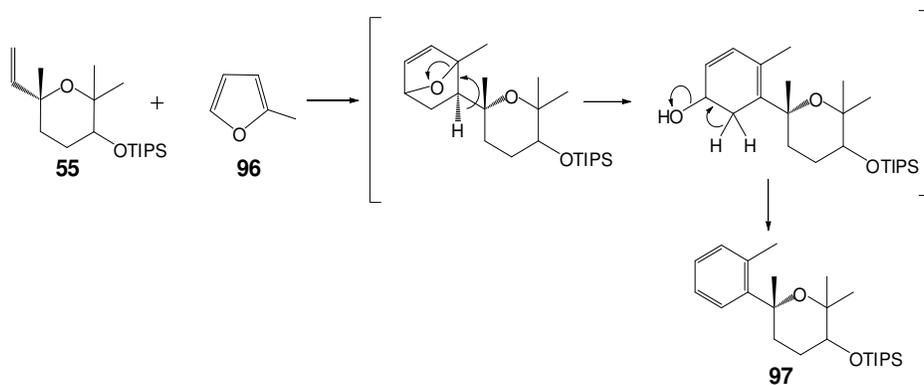
Figura 31– A- Interação HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo} de **55** com 2-metilfurano (**96**); B- Interação HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo} de **55** com sililoxi-1,3-butadieno **93**

Para o 2-metilfurano (**96**), pode ocorrer aromatização do cicloaduto oxabícíclico primário, por eliminação do heteroátomo em ponte (esquema 73)^{113,114}, o que resultaria num produto com o anel benzênico *orto*-dissubstituído como **97**. É importante lembrar que este não é um produto de interesse imediato, nosso objetivo seria apenas avaliar a reatividade do sistema alílico de **55** com um dieno ativado.

¹¹³ (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795; (b) Kappe, C. O.; Murphree, S. S.; Padwa, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14179.

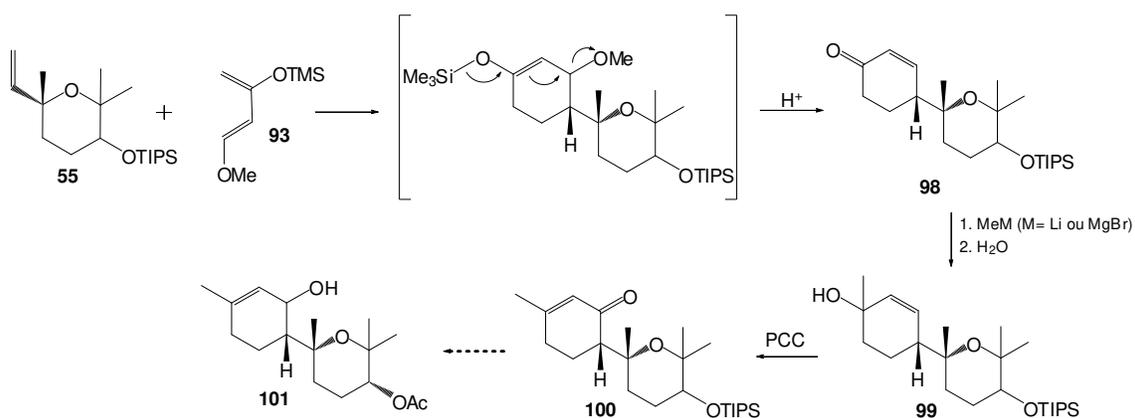
¹¹⁴ (a) Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *14*, 400; (b) Danishefsky, S. J. *Aldrichimica Acta*, **1986**, 59.

¹¹⁵ (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Part B: Reactions and synthesis, Springer: NY, 2007, 473-617; (b) Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Part A: Structure and Mechanisms, Springer: NY, 2007, 832-964; (c) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons Inc.: United Kingdom, 2010.



Esquema 73- Proposta de obtenção do tetraidropirano **97**

Já para o sililoxi **93**, o efeito regiodiretor do éter de silício no C3 e do OMe no C1 leva ao maior coeficiente de HOMO no C4 (figura 31-B). Ao reagir com o dienófilo **55**, poderá ocorrer a formação do composto carbonílico α,β -insaturado **98** após tratamento ácido do aduto primário de Diels-Alder (esquema 74). Se assim ocorresse, este aduto de Diels-Alder poderia permitir o preparo de um enantiômero do produto natural (**3**). Reações de adição nucleofílica com reagentes organometálicos (MeLi ou MeMgBr) à função carbonílica de **98**, seguido por posterior oxidação do derivado álcool alílico **99** gerado permitiria a obtenção de um intermediário como **100** apto a fornecer o álcool alílico **101** desejado (esquema 74).



Esquema 74- Proposta de obtenção do álcool alílico **101**

Inicialmente decidiu-se pelos testes com o 2-metilfurano (**96**), sob ativação de energia de micro-ondas, já que este apresentou reatividade em reação de cicloadição intramolecular com um fragmento olefínico¹⁰⁹ α -carbinólico análogo à olefina do nosso dienófilo **55**.

Três reações de cicloadição entre **96** e o éter cíclico THP **55** foram realizadas empregando-se as condições descritas na tabela 12. Em todos os testes, não foi possível detectar os adutos de Diels-Alder, mesmo na presença do solvente *o*-diclorobenzeno (*o*-DCB) (reações I e III, tabela 12), ou ainda com irradiação do sistema em tubo selado envolto em vermiculite, sem ou com solvente (reações II e III, respectivamente, tabela 12). Apenas recuperou-se o derivado THP **55**, em rendimentos variados. Além disso, detectou-se uma mistura de vários produtos minoritários, todos mais polares que os reagentes de partida, alguns visíveis no UV, que não foram passíveis de isolamento e identificação.

Tabela 12- Reações de Diels-Alder do éter cíclico **55** com 2-metilfurano (**96**)

Reação	96 [eq]	Solvente (mL)	Tempo	Condições	Resultados [%]
I	[2,0]	<i>o</i> -DCB (2,0)	5,5 h	MO (CEM), 80 W, 190°C tubo específico do aparelho	55 [65]
II	[4,0]	_____	6 h	MO, potência 10 (650 W), tubo selado	55 [89]
III	[3,0]	<i>o</i> -DCB (2,0)	8,5 h	MO, potência 5-10 (350-650 W), tubo selado (envolto em vermiculite)	55 [50]

Conforme já mencionado, a referência na qual se baseou a metodologia de cicloadição catalisada por triflato de prata em meio aquoso (THF:H₂O, 9:1), aplicada inicialmente ao ceteno acetal de silício **60b** (tabela 11, reação VI), fazia uso do 1-metoxi-3-sililoxibutadieno **93**, conhecido por dieno de Danishefsky. Além

de sua conhecida regioseletividade em reações desse tipo (esquema 71 e figura 32), a grande vantagem ao uso deste dieno em relação ao ceteno acetal de silício **60** é que, segundo indícios na literatura^{99c}, ele é muito mais resistente à decomposição térmica que os análogos ceteno acetals de silício (figura 32).

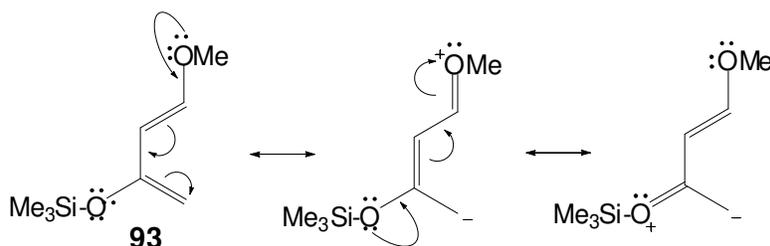


Figura 32- Polarização do dieno de Danishefsky **93**

Assim, realizou-se a reação de cicloadição do sililoxi-1,3-butadieno **93**¹¹⁶ com o dienófilo **55** usando catalise com triflato de prata (AgOTf (0,1eq), THF:H₂O (9:1), t. a., 3 dias) (reação I, tabela 13). Por CCD verificou-se que a reação não ocorreu. A exposição do sililoxidieno **93** a um longo período reacional não promoveu a sua hidrólise, indicando elevada estabilidade mesmo na presença de pequena quantidade de água, mas não pode ser recuperado por CC. Além de uma recuperação parcial de **55**, nenhum material puro pôde ser isolado por CC, apesar de ter-se verificado uma mistura de produtos minoritários, com Rf's bem distintos, todos visíveis no UV (controle por CCD).

Outro teste realizado envolveu a reação de cicloadição de **93** com o éter cíclico THP **55** por irradiação em MO na presença de *o*-DCB (reação II, tabela 13). Nestas condições, em oposição ao que se esperava e, em contradição aos precedentes da literatura¹¹⁷, o dienol éter de silício decompôs-se rapidamente, mesmo com variação gradativa do tempo de irradiação (máximo de 20 min.). O

¹¹⁶ Este dieno nos foi gentilmente cedido pelo Prof. Dr. Marcos N. Eberlin.

¹¹⁷ (a) Kil'met'ev, A. S.; Shul'ts, E. E.; Shakirov, M. M.; Rybalova, T. V.; Tolstikov, G. A. *Rus. J. Org. Chem.*, **2013**, 49, 872; (b) Zheng, A.; Chowdhury, A.; Iwao Ojima, I.; Honda, T. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 2052.

éter cíclico **55** foi totalmente recuperado, não sendo possível detectar ou isolar nenhum outro produto de interesse.

Tabela 13- Reações de Diels-Alder do éter cíclico THP **55** com o dieno de Danishefsky (**93**)

Reação	93 [eq]	Solvente (mL); Ácido de Lewis [eq]	Tempo	Condições	Resultados [%]
I	[1,5]	THF:H ₂ O (0,50 mL; 9:1); AgOTf [0,1]	3 dias	t.a.	55 [49]
II	[2,0]	<i>o</i> -DCB (2,0)	2 h	MO, potência 10 (650 W), tubo selado	55 [100]

Até este ponto do trabalho, ainda não tínhamos obtido nenhum aduto de Diels-Alder, mas era sempre verificada a presença de outros produtos minoritários, visíveis no UV, de difícil purificação (controle por CCD). Assim, poderia até se pensar na ocorrência de uma retro Diels-Alder, mas em vista das evidências experimentais, esta suspeita não se sustentava, visto que em nenhum momento pôde-se verificar, por controle por CCD, que um novo produto se formava à medida que os substratos de partida eram consumidos, nem tão poucos que os reagentes reapareciam logo depois.

Voltando à nossa reação de cicloadição de interesse (entre o dieno **60b** e o dienófilo **55**) e visando obter maiores informações no que concerne a estabilidade do dieno (ou a falta dela) em função do tempo, foi feito um estudo espectroscópico monitorado por RMN¹H, realizado com a colaboração do Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena, no laboratório de ressonância magnética nuclear do IQ-UNICAMP.

O teste foi realizado em um tubo de ressonância, no qual se acondicionou o derivado THP **55R** (1 eq) e o ceteno acetal de silício **60b** (2 eq) diluídos em

tolueno deuterado (0,5 mL) à 80°C. O monitoramento da reação foi feito por análise de RMN de ^1H , sendo os espectros adquiridos a cada 30 min. por 10 horas (figura 33). Visando facilitar a visualização e distinção dos deslocamentos químicos no RMN ^1H , optou-se pelo uso do diastereoisômero C4*R* do derivado THP, majoritário. Esperava-se mudanças significativas nos sinais dos hidrogênios da dupla em C1'-C2' de **55*R*** (figura 33), em δ 5,98 (ddd, Ha), δ 4,87 (d, Hc) e δ 4,84 (dd, Hb), e dos hidrogênios Z-H4 e E-H4 da dupla terminal (C3-C4) de **60b** (figura 33), em δ 4,98 (sl, He), δ 4,72 (m, Hf) e δ 4,21 (s, Hg). Se considerarmos uma sobreposição dos orbitais simétricos favorável ao estereoisômero *endo* (figura 34), com a aproximação em oposição à metila em C1 de **55**, o aduto primário (**102**) deveria exibir um único sinal na região de hidrogênios olefínicos, e no caso da hidrólise ácida do mesmo (figura 34), na região de hidrogênio olefínico α à carboníla, preservando o duplo dubleto do hidrogênio do centro estereogênico de **55** em região próxima a δ 3,65 ppm (Hd) (figura 33). É possível verificar através dos espectros de RMN ^1H (A, B e C) que não houve modificação, durante todo o período que a reação foi mantida no aparelho (10,0 h no total a 80°C). Os substratos de partida mantiveram-se intactos. Isto confirma que sob essas condições o dieno é estável, mas a reação não avança.

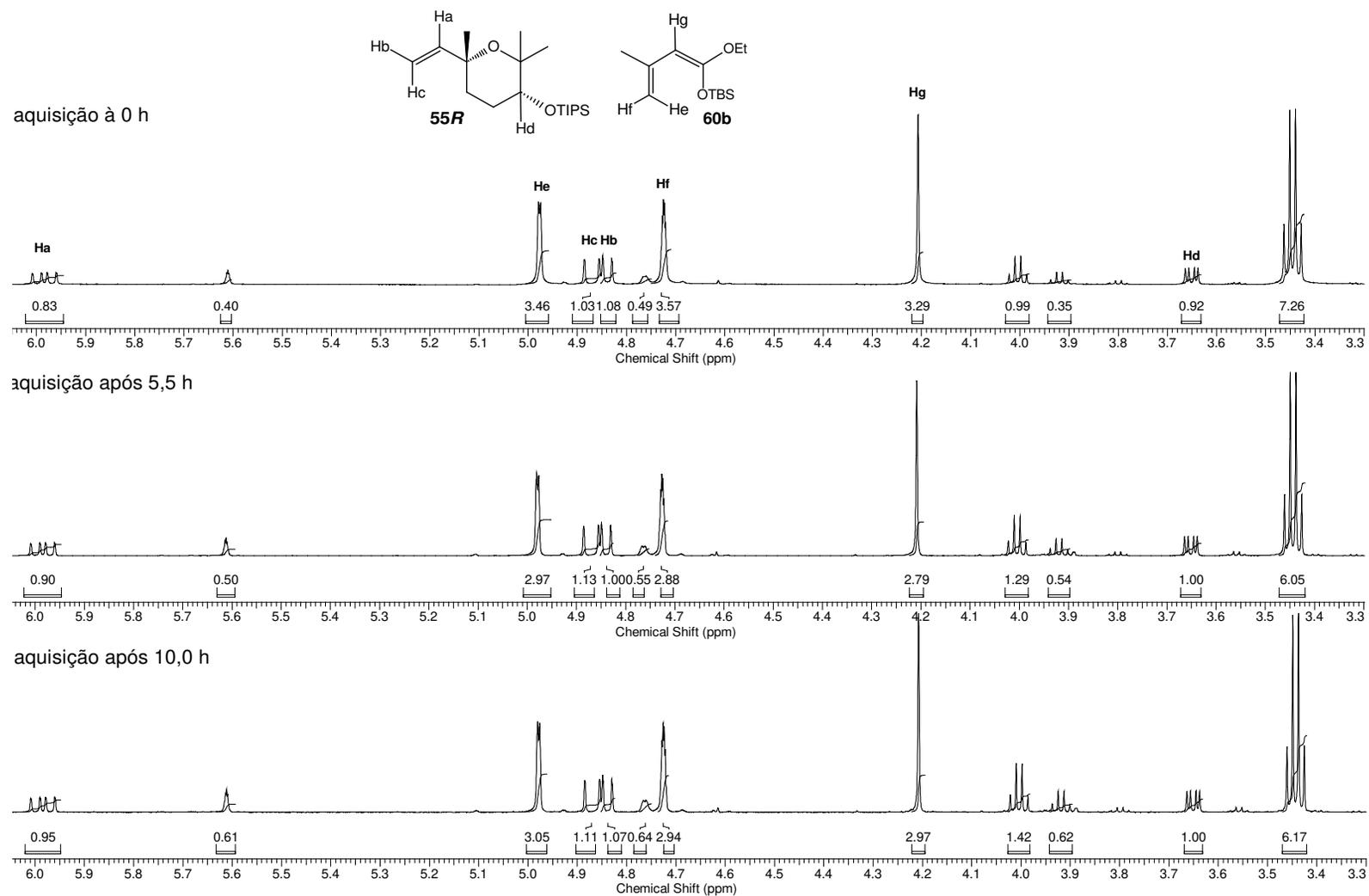


Figura 33- Espectros de RMN de ^1H (C_7D_8 , 600 MHz, 80°C) durante a reação entre **55** e **60b**

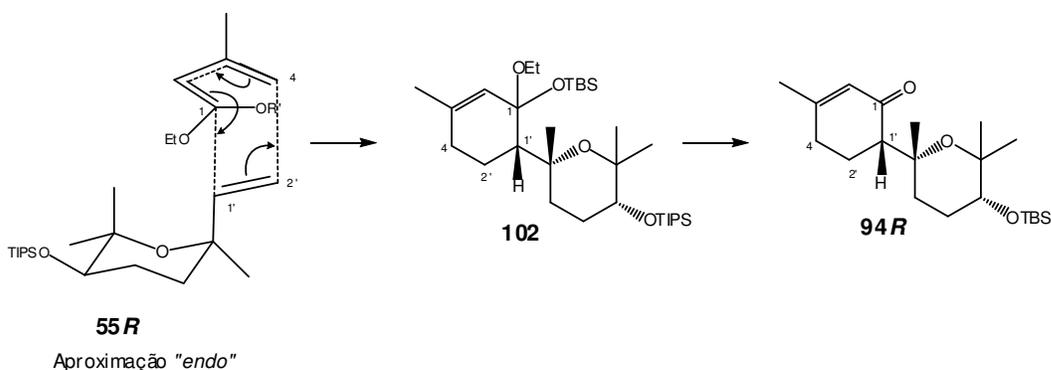


Figura 34- Aproximação de reagentes em arranjo *endo* na reação de cicloadição [4 + 2] entre **55** e **60b**

A abordagem sintética baseada em utilizar os éteres cíclicos THP oriundos do linalol como dienófilos em reações de cicloadição de Diels-Alder se mostrou difícil em nossas mãos. Os dienos revelaram-se muito sensíveis a condições vigorosas, como nas reações sob refluxo ou assistidas por micro-ondas, e sob condições mais brandas testadas (até 80°C) não reagiram. As tentativas de utilizar ácidos de Lewis e temperaturas mais amenas como pretendidos catalisadores foram infrutíferas, um indicativo de que a coordenação do oxigênio do éter cíclico com os metais, se ocorreu, foi ineficaz aos objetivos desejados. Tudo isto mostra ser necessário a continuação dos estudos direcionados a este fim. Uma alternativa viável seria fazer a reação sob aquecimento (em tolueno ou *o*-diclorobenzeno), mas a temperaturas mais brandas e por longos períodos, ou mesmo, reações assistidas por ultrassom, método de ativação que tem sido utilizado com sucesso em reações de cicloadição [4 + 2] com sililoxidienos deste tipo¹¹⁸.

¹¹⁸ (a) Raul Alfaro, R.; McClusky, J. V. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2513; (b) Dilger, A. K.; Gopalsamuthi-ram, V.; Burke, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16273.

3.4- Avaliação da atividade biológica

3.4.1- Teste antiproliferativo “*in vitro*”

Câncer ou neoplasia maligna é uma proliferação anormal de tecido que resulta de alterações nos processos de divisão celular, o que permite às células neoplásicas adaptar-se e adquirir vantagens (seleção natural) que asseguram o seu crescimento mais rápido e maior sobrevivência celular (inibição da apoptose), que foge ao controle do organismo, e por isso, tende à autonomia e à perpetuação¹¹⁹. Outra importante característica das células tumorais, que as tornam altamente agressivas e potencialmente letais, é a capacidade de invadir tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo¹²⁰.

No mundo todo, o câncer é a terceira causa de morte, sendo responsável por 14,4 % (7,9 milhões) do total de mortes ocorridas no ano de 2011¹²¹. Segundo projeções da OMS, o número de novos casos de mortes por incidência desta doença tende a aumentar nas próximas décadas, sendo previstos 9 milhões de mortes em 2015 e 11,4 milhões em 2030, sendo que sua prevalência incidirá sobre países com poucos ou médios recursos¹²². No Brasil, constitui a segunda causa de morte, e estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontaram uma incidência de 518.510 casos novos de câncer para o ano de 2012, válidas também para 2013, com prevalência, à exceção dos casos de pele não melanoma, dos cânceres de próstata e de pulmão em indivíduos do sexo

¹¹⁹ Crespi, B.; Summers, K. *Trends Ecol. Evol.* **2005**, *20*, 545.

¹²⁰ Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell*, **2000**, *100*, 57

¹²¹ World Health Organization. Global health estimates summary tables: deaths by causes, age and sex for 2000 and 2011. Geneva: Switzerland, World Health Organization, 2013. Disponível em http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE_DthGlobal_2000_2011.xls. Acesso: em 02/2014.

¹²² World Health Organization. Global health estimates summary tables: projections deaths by causes, age and sex for 2015 and 2030. Geneva: Switzerland, World Health Organization, 2013. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE_DthGlobal_Proj_2015_2030.xls. Acesso: em 02/2014.

masculino e, de mama e colo do útero, no sexo feminino, seguindo a tendência mundial¹²³.

Diante deste cenário, a busca por novas drogas para o combate dessa malignidade constitui um importante foco da pesquisa farmacológica atual. A elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos na ação anticâncer de fármacos com diferentes alvos moleculares e estruturas químicas, ou mesmo, o modo pelo qual as células tumorais adquirem resistência aos mesmos, a busca por potenciais alvos terapêuticos mais efetivos e seletivos e diagnósticos mais precisos para o tratamento do câncer, têm sido algumas das principais linhas de pesquisa nas últimas décadas¹²⁴. Estes fatos nos estimularam a avaliar a atividade antiproliferativa e o potencial de inibição enzimática de alguns dos produtos intermediários obtidos ao longo do trabalho.

A atividade antiproliferativa ou anticâncer é a resposta da célula a estímulos celulares, inerentes ao desenvolvimento normal, capaz de inibir ou retardar a proliferação celular *in vitro*, como por exemplo, a ação estimulatória ou inibitória de um agente quimioterápico sobre moléculas alvo específicas (como enzimas e proteínas) implicadas nos processos de proliferação, diferenciação e apoptose das células tumorais.

Uma forma de visualizar o comportamento citotóxico de amostras-teste é através da curva concentração-resposta (figura 36), um tipo de gráfico obtido a partir da leitura espectrofotométrica da absorbância de proteínas de células cultivadas em monocamadas aderentes coradas com a sulforrodamina B (SRB)¹²⁵, tal método se baseia na

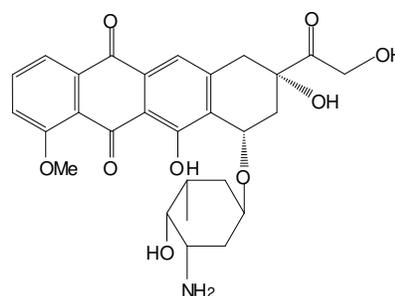


Figura 35- Doxorubicina (DOX)

¹²³ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/> consultado em 02/2014.

¹²⁴ Marchini, S.; D'Incalci, M.; Broggin, M. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*. **2004**, *4*, 247.

¹²⁵ (a) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, *82*, 1107; (b) Papazisis, K. T.; Geromichalos, G. D.; Dimitriadis, K. A.; Kortsaris, A.H. *J. Immuno. Meth.*, **1997**, *208*, 151; (c) Vichai, V.; Kirtikara, K. *Nature Protocols*, **2006**, *1*, 1112.

afinidade do corante pelas proteínas básicas presentes nas células íntegras, fixadas pelo ácido tricloroacético (TCA), sendo assim independente do metabolismo celular. Isto permite uma quantificação de proteínas de modo linear com o número de células em cultura, ou seja, quanto maior a quantidade de SRB ligada ao compartimento, menor a atividade citotóxica da amostra em teste. A doxorrubicina (DOX), um fármaco amplamente utilizado no tratamento do câncer, é comumente empregada como fármaco de referência (controle positivo) nos ensaios antiproliferativos (figuras 35 e 36).

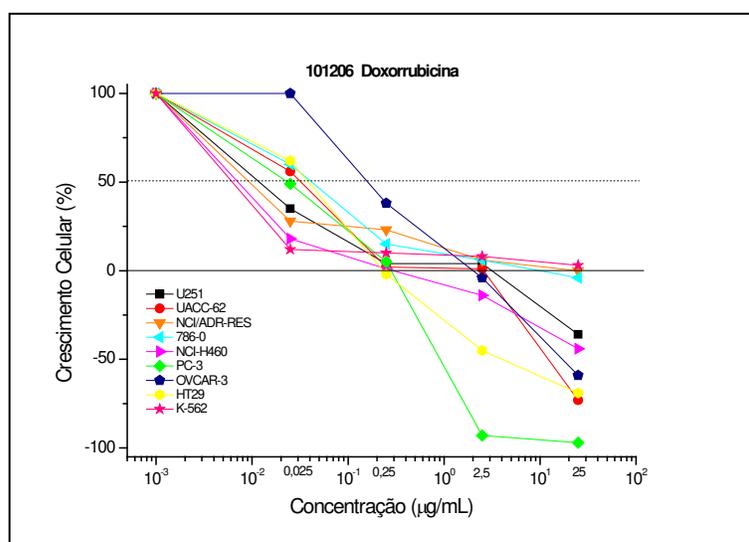


Figura 36- Curva-concentração-resposta da doxorrubicina (DOX) utilizada como controle positivo

Através destes gráficos é possível obter as seguintes informações: 1- se a substância possui efeito citostático (pontos da curva acima do eixo zero representam inibição de crescimento celular, sendo a concentração necessária para que ocorra 50% de inibição de crescimento expressa pelo valor de IC_{50}); 2- ou efeito citocida (pontos da curva abaixo do eixo zero representam morte celular). Outra interpretação é com relação à seletividade frente às linhagens de células neoplásicas, diz-se que uma amostra é biologicamente ativa quando a mesma apresentar inibição de crescimento maior que 50% e ainda de forma dose

dependente, preferencialmente apresentando seletividade para uma ou poucas dentre as linhagens de células tumorais testadas.

Apenas os diastereoisômeros epóxi-tetraidrofuranos **76R** e **76S** foram submetidos à avaliação de atividade antiproliferativa *in vitro* realizada no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da UNICAMP (CPQBA), junto ao grupo do professor João Ernesto de Carvalho, contra as seguintes linhagens de células tumorais humanas: U251 (glioma, SNC); UACC-62 (melanoma); NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplas drogas); 786-0 (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário); HT-29 (colorretal); K562 (leucemia). Os compostos avaliados foram empregados em concentrações que variaram entre 0,25-250 $\mu\text{g/mL}$.

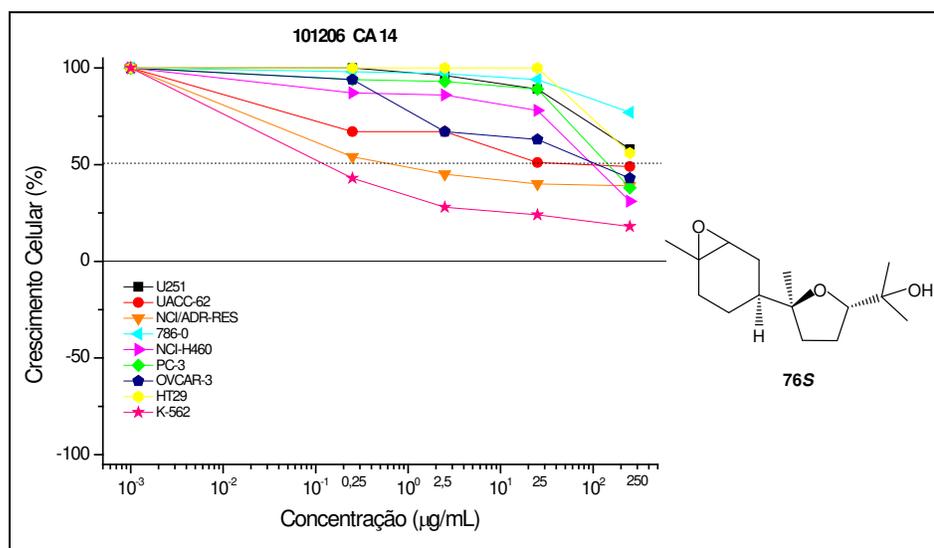


Figura 37- Avaliação da atividade antiproliferativa do diastereoisômero THF **76S**

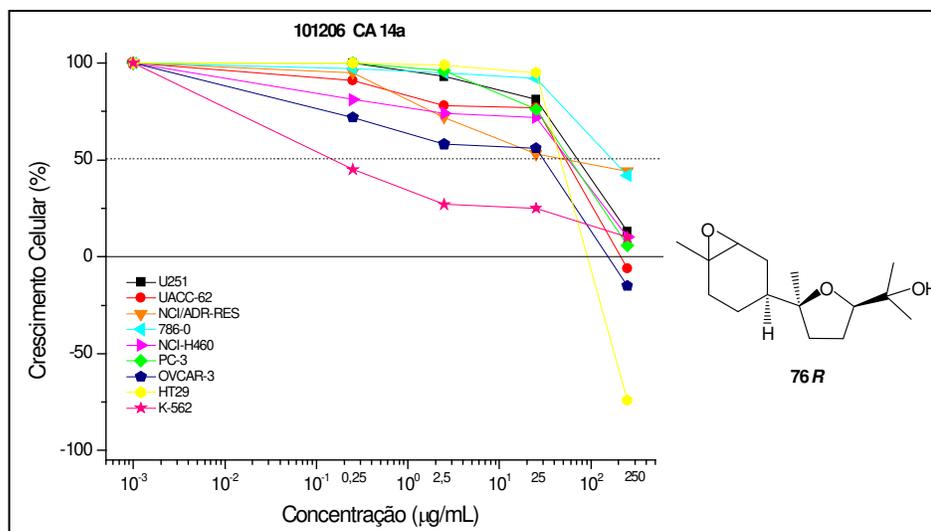


Figura 38- Avaliação da atividade antiproliferativa do diastereoisômero THF **76R**

Baseado nas assertivas acima, e de acordo com as informações dos gráficos obtidos (figuras 37 e 38), relacionando a porcentagem de crescimento celular *versus* a concentração dos compostos submetidos aos testes sobre as linhagens celulares, podemos concluir que o teste com ambos compostos **76S** e **76R** mostrou atividade citostática na concentração de 1,0 µmol/L para a linhagem de K-562 (leucemia), de forma dose-dependente. O epóxi-tetraidrofurano **76S** apresentou ainda atividade seletiva para à linhagem celular de NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplas drogas) em concentrações menores que 10 µmol/L. Para todas as linhagens de células tumorais o produto **76R** apresentou inibição celular, mas apenas em concentração mais alta (1,0 µg/mol). Apenas para as linhagens UACC-62 (melanoma), OVCAR-3 (ovário) e HT-29 (colorretal) o diastereoisômero **76R** apresentou citotoxicidade em 100 µmol/L.

Um fato que nos chamou a atenção nestes resultados foi que, em trabalho prévio de membro de nosso grupo^{63c}, o teste antiproliferativo da mistura de **76** mostrou-se muito interessante devido à seletividade. Apenas para a linhagem de célula tumoral 786-O (rim) foi observada atividade citotóxica e citostática de forma dose-dependente. Já, no nosso caso, onde foi possível obter os diastereoisômeros

C4'S e C4'R puros, não foi verificado nenhum efeito significativo para a linhagem em questão. Isto sugere que tal seletividade deve resultar de uma provável ação sinérgica da mistura diastereoisomérica de **76**.

3.4.2- Teste enzimático

As células respondem aos estímulos do ambiente através de enzimas modulares que estão envolvidas nas vias de transdução de sinais e processamento de informações (comunicação célula-célula)¹²⁶. Um dos mais importantes mecanismos de modulação funcional de proteínas *in vivo* é a fosforilação reversível de resíduos fosfotirosil mediante a hidrólise de grupos fosfato catalisada por proteínas tirosina fosfatases (PTPs), que em conjunto com as proteínas tirosina quinases (PTKs), modulam os níveis de fosforilação de tirosina^{127c}. O balanço entre fosforilação e desfosforilação de proteínas é a base para o controle de uma grande variedade de eventos biológicos como proliferação, diferenciação, metabolismo, progressão do ciclo celular, resposta imune e sobrevivência^{127b}. Assim sendo, anormalidades na atividade destas enzimas (PTPs e PTKs) podem acarretar na fosforilação inapropriada de resíduos de tirosina, o que contribui para o desenvolvimento de diversas enfermidades, tais como diabetes, câncer e doenças autoimunes^{127b,c}.

Neste contexto, a inibição de PTPs está intimamente relacionada ao tratamento de diversos tipos de malignidades, sendo as enzimas proteína tirosina fosfatase 1B (PTP-1B)^{126,127} e proteína tirosina fosfatase de baixo peso molecular (LMW-PTP)¹²⁸ reconhecidas por seu potencial oncogênico (o aumento na

¹²⁶ (a) Zhang, Z.-Y. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 416; (b) Bialy, L.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3814; (c) Ferreira, C. V.; Justo, G. Z.; Souza, A. C. S.; Queiroz, K. C. S.; Zambuzzi, W. F.; Aoyama, H.; Peppelenbosch, M. P. *Biochimie*, **2006**, *88*, 1859.

¹²⁷ (a) Huijsduijnen, H. V.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Swinnen, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4142; (b) Feldhammer, M.; Uetani, N.; Miranda-Saavedra, D.; Tremblay, M. L. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *48*, 430.

¹²⁸ (a) Chiarugi, P.; Cirri, P.; Marra, F.; Raugei, G.; Camici, G.; Manao, G.; Ramponi, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 676; (b) Chiarugi, P.; Taddei, M. L.; Schiavone, N.; Papucci, L.; Giannoni, E.; Fiaschi, T.; Capaccioli, S.; Raugei, G.; Ramponi, G. *Oncogene*, **2004**, *23*, 3905; (c) Malentacchi, F.;

expressão e a atividade dessas PTP's tem forte correlação na iniciação, progressão e metástase de tumores neoplásicos), tendo também sido apontadas como importantes alvos moleculares para o tratamento de diabetes tipo II, por seu envolvimento no metabolismo e regulação negativa na sinalização de insulina^{129,130}. Outra proteína implicada na gênese e progressão de neoplasias malignas é a fosfatase Cdc25b, a qual desempenha papel central como regulador na progressão do ciclo celular, sendo assim, um alvo atrativo para o combate ao câncer¹²⁹.

Tendo como base essas informações anteriores e, tendo a UNICAMP iniciado um projeto temático que incluía a avaliação de atividade inibidora de enzimas de moléculas pequenas¹³⁰, avaliação esta feita pelos grupos de pesquisa dos Prof's Dr. Ricardo Aparício e Dr^a Anita Jocelyne Marsaioli, alguns dos produtos sintetizados ao longo do trabalho (figura 39) foram submetidos a testes de inibição com as enzimas fosfatases PTP-1B e a Cdc25b (proteína tirosina fosfatase dual). A atividade enzimática foi avaliada pelo método colorimétrico padrão baseado na hidrólise do fosfato de *p*-nitrofenila (*p*NPP)¹³¹ pelas PTPs com a liberação do *p*-nitrofenol (*p*NP) conferindo à solução uma coloração amarela, que é acompanhada por leitura de absorvância a 405 nm (Esquema 75).

Marzocchini, R.; Gelmini, S.; Orlando, C.; Serio, M.; Ramponi, G.; Raugei, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *334*, 875.

¹²⁹ (a) Eckstein, J. W. *Invest. New Drugs*, **2000**, *18*, 149; (b) Lyon, M. A.; Ducruet, A. P.; Wipf, P.; Lazo, S. J. *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 961.

¹³⁰ A avaliação de atividade enzimática é parte integrante do Projeto Temático "Biologia Química: novos alvos moleculares naturais e sintéticos contra o câncer. Estudos estruturais, avaliação biológica e modo de ação", conduzido pelos docentes: Prof's. Dr's. Ricardo Aparício, Lucia Helena Brito Baptistella, João Ernesto de Carvalho, Fernando dos Santos Coelho, Carlos Roque Duarte Correa, Paulo Mitsuo Imamura, Anita Jocelyne Marsaioli, Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda, Carlos Inácio Ramos, Carmem Lúcia Veríssimo e coordenado pelo Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli.

¹³¹ Montalibet, J.; Skorey, K. I.; Kennedy, B. P. *Methods*, **2005**, *35*, 2.

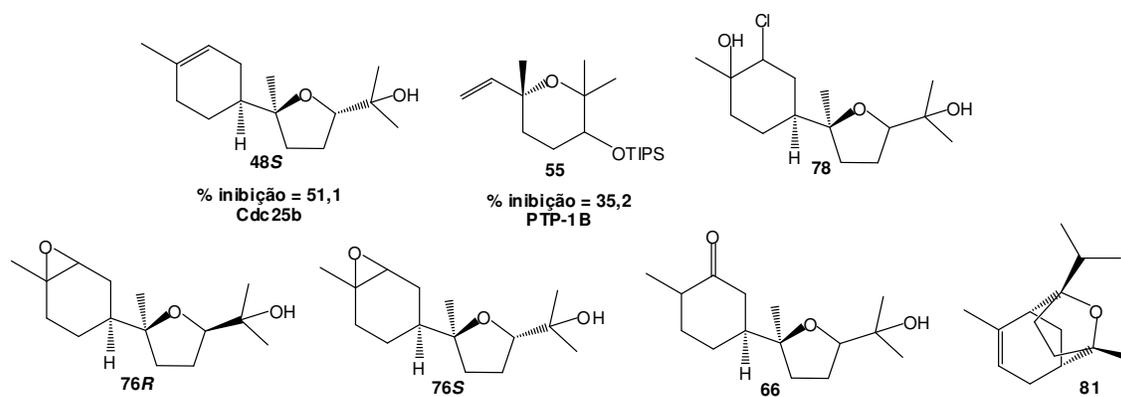
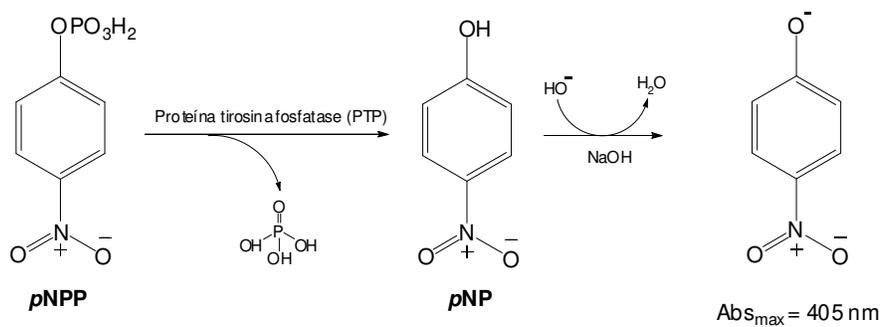


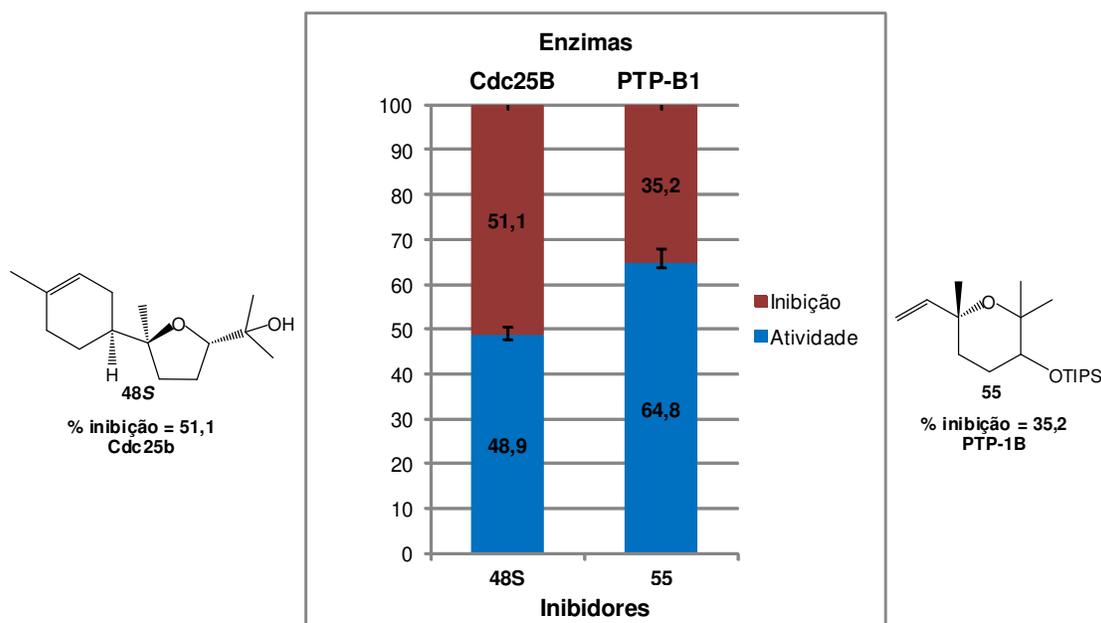
Figura 39- Compostos submetidos aos testes de inibição enzimática



Esquema 75- Ensaio enzimático colorimétrico com *p*-nitrofenilfosfato (pNPP)

Tabela 14: Testes de inibição das PTP's

		Resultados		
Enzima	Substrato	% Atividade	% Inibição	SD (%)
PTP-1B	55	64,8	35,2	3,2
Cdc-25B	48S	48,9	51,1	1,8

**Figura 40-** Gráfico indicando perfil de atividade vs inibição das enzimas PTP's

Para dois compostos, os resultados (tabela 14 e gráfico da figura 40) mostraram-se bastante satisfatórios frente à inibição de duas PTPs: o composto **48S** apresentou inibição de 51,1% para a fosfatase de especificidade dual Cdc25b e o éter cíclico THP **55** inibiu a atividade enzimática da PTP-1B em 35%. É interessante notar que compostos estruturalmente semelhantes, mas com grupos mais polares (como **66**, **76R**, **76S** e **78**) foram inativos frente às fosfatases testadas. Os resultados indicam potencial para continuação dos estudos, com a

realização das respectivas curvas de inibição e para obtenção dos complexos cristalográficos das PTP's com inibidores.

3.4.3– Atividade antimalária

Infelizmente, a não obtenção de produtos similares aos desejados já com pureza e em quantidades adequadas, inviabilizaram a realização de testes antimaláricos.

4- CONCLUSÃO

A partir dos estudos efetuados as principais conclusões serão descritas, considerando-se a sequência proposta:

- No presente trabalho, ficou evidente que a formação de sistemas heterocíclicos THP's 2,2,3,6,6-pentassubstituídos a partir do monoterpeneo *R*-(-)-linalol (**1**) é perfeitamente viável pela sequência de epoxidação-ciclização aplicada (esquema 32), isto é, reação de epoxidação com o reagente de Shi, isolamento dos álcoois bishomoepóxidos e cicloeterificação com triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf). Os rendimentos totais foram de bons à moderados (variando de 61 à 89%) e a regioseletividade foi elevada (cerca de 76:1 entre os éteres cíclicos THP e THF), a qual mostrou ser dependente do tipo de ácido de Lewis de silício bem como do tempo da reação. Assim, concluiu-se que o triflato de triisopropilsilila é o ácido de Lewis mais adequado para obter majoritariamente os produtos de ciclização 6-*endo-tet* devido às suas características estéreas e estereoeletrônicas, com um substituinte volumoso ligado ao átomo de silício (triisopropila) e um excelente grupo de saída (triflato). No tocante à seletividade diastereofacial na epoxidação de *R*-(-)-**1**, o uso do catalisador de Shi forneceu os epóxi-álcoois com a estereosseletividade esperada.

- No que concerne à síntese dos anéis THP's baseada na cicloeterificação do sistema 4-alquenol de (-)- α -**2** ativado com um epóxido, concluiu-se que o principal problema com o bisabolol, e que teve interferência direta nos rendimentos dos derivados THP's obtidos, é o fato de não ter ocorrido seletividade com o dioxirano de Shi na oxidação das duas duplas igualmente trissubstituídas de (-)- α -**2**, ambas em γ,δ em relação à hidroxila. Assim, a sequência citada anteriormente forneceu os éteres cíclicos THP's em melhor rendimento a partir do bisabolol (42% descontado o bisabolol que não reagiu) somente com a interrupção da reação com pouco tempo, com pequena predileção para o diastereoisômero C4'*R* (1,9:1). Ainda, com vista à síntese dos derivados THP's, propôs-se outras metodologias

sintéticas: o uso de $\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$ não permitiu o isolamento dos hidróxi-epóxidos desejados e levou à produtos de cicloeterificação de difícil purificação, o que pode ser consequência da baixa seletividade do reagente de epoxidação; reações de epoxidação com *AmCPB*, direcionadas à “proteção” da olefina cíclica durante as tentativas de cicloeterificação, não foram bem sucedidas e não impediram a ciclização espontânea e formação de sistemas THF's e, por fim, com o uso do sistema $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/t\text{-BuOOH}$, houve preferência nítida em benefício da epoxidação da olefina exocíclica de (-)- $\alpha\text{-2}$, que se desejava, mas fornecendo principalmente produtos de ciclização 5-*exo-tet in situ*. Com esses estudos foi possível se reafirmar a sugestão que existe uma influência direta de fatores estéricos e, portanto da estrutura do substrato hidróxi-bishomoepóxido, na proporção dos isômeros THP e THF formados nessas cicloeterificações, com a presença de um substituinte volumoso no centro estereogênico carbinólico fornecendo anéis THF's como produtos principais.

- Uma única reação de oxidação alílica com o complexo oxidante $\text{CrO}_3/3,5\text{-dimetilpirazol}$ foi testada sobre o derivado cíclico THP do (-)- $\alpha\text{-2}$, o que foi insuficiente pra se chegar à resultados satisfatórios, devido a grande quantidade de produtos de difícil isolamento. Foi possível se ter indicação de que o sistema carbonílico α,β -insaturado formado foi regioisomérico ao desejado.
- Quanto às tentativas de expansão do anel THF de **48** à THP, não obtivemos sucesso, fato este atribuído à natureza estrutural do substrato.
- Em tentativas de síntese da porção *p*-mentânica hidróxi-alílica do acetato de (1*S*)-1-hidróxi-óxido de bisabolol A (**3**) via reações de cicloadição [4+2] utilizando o derivado THP de *R*-(-)-**1** como dienófilo, foram inicialmente preparados, em rendimentos médios e em boa estereosseletividade, dois sistemas ceteno acetais de silício conjugados para servirem como dienos altamente ativados. Dentre esses, o enol éter de *tert*-butildimetilsilila conjugado, obtido com o uso de HMPA como aditivo, por ser mais estável a altas temperaturas, possibilitou avançar com

as reações de cicloadição. Essas temperaturas mais altas, conseguidas inclusive pelo uso de ativação por micro-ondas, foram necessárias por se tratar de reações com dienófilo desativado. Tal abordagem sintética se mostrou difícil em nossas mãos, mas pelos testes efetuados, foi possível, através dos resultados nas reações de cicloadição de Diels-Alder, inferir algumas afirmações: condições mais vigorosas como nas cicloadições sob refluxo ou assistidas por micro-ondas levam a degradação do dieno, indicando sua instabilidade térmica; não ocorre reatividade quando as cicloadições são conduzidas em condições mais brandas (até 80°C); e o uso de ácidos de Lewis, à temperaturas mais amenas, indicou que, se ocorreu ativação do dienófilo, foi ineficaz aos objetivos desejados. Diante da falta de sucesso nas cicloadições testadas, foi proposto estudos com outros dienos, também altamente nucleofílicos, como meio de avaliar a reatividade do dienófilo THP de *R*-(-)-1. No entanto, nenhum dos testes efetuados permitiu obter os adutos de Diels-Alder, e mostra ser necessário prosseguir com o trabalho.

- Alguns dos produtos obtidos ao longo do trabalho com perfil estrutural interessante foram avaliados quanto à atividade biológica. Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* mostraram atividade antiproliferativa inexpressiva para o epóxi-tetraidrofuranos diastereoisoméricos **76** testados isoladamente. Nos testes de inibição das proteínas tirosinas fosfatases (PTP's) foi observada atividade promissora para o óxido de bisabolol B **48S** (inibição de 51,1% para Cdc25b) e para o éter cíclico THP **55** (inibição de 35,2% para a PTP-1B), indicando o potencial para estudos futuros, com a realização das respectivas curvas de inibição e estudos de co-cristalização das PTP's na presença de inibidores.

5- EXPERIMENTAL

5.1- Reagentes, solventes e materiais utilizados.

Secagem da vidraria utilizada nas reações foi feita em estufa da marca FANEM, modelo 315 SE, à 140°C por 4 horas e resfriada em dessecador contendo sílica gel como indicador de umidade. Nas reações sensíveis a umidade as condições anidras foram mantidas pelo fluxo de argônio (99,990%).

Purificações especiais de reagentes e solventes foram realizadas segundo procedimentos descritos por Perrin¹³² e colaboradores: acetona anidra foi obtida por refluxo em KMnO₄ e destilação; tetraidrofurano e éter etílico foram secos por refluxo em sódio metálico com uso de benzofenona como indicador, e destilados antes de serem utilizados; trietilamina, piridina, diisopropilamina e 2,6-lutidina foram secas sobre hidróxido de sódio, destiladas e armazenadas em peneira molecular 4Å; acetonitrila, nitrometano, hexano, heptano, acetato de etila foram destilados antes do uso; tolueno, xileno, benzeno foram secos por refluxo em sódio metálico e destilados antes do uso; *o*-diclorobenzeno e N,N-dimetilformamida foram, previamente, destilados à vácuo (90°C, 45 mmHg e 75°C, 45 mmHg, respectivamente); clorofórmio anidro foi preparado por secagem com cloreto de cálcio, refluxo sob pentóxido de fósforo e posterior destilação; diclorometano recém-destilado foi tratado com pentóxido de fósforo e destilado antes do uso; N,N-dimetilpropileno uréia¹³³ permaneceu em repouso em hidróxido de potássio por 72 horas, em seguida passou por processo de filtragem, destilação à vácuo, refluxo em hidreto de cálcio e destilação à vácuo (90°C, 50mmHg), e armazenada em peneira molecular 4Å; hexametilfosforamida¹³⁴ permaneceu sob refluxo em CaO por 2 horas (140°C, 45 mmHg), em seguida foi destilado à 120°C, e condicionado sob vácuo em peneira molecular 3Å; cloreto de zinco anidro foi obtido por sublimação e depois mantido em tetracloreto de

¹³² Perrin, D. D.; Perrin, D. R.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press: Oxford, 1983

¹³³ Beck, A. K.; Seebach, D. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Paquette, L. A., ed.), Wiley:Chichester, 1995; 3, 2123.

¹³⁴ Fujinaga, T.; Izutsu, K.; Sakura, S. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *44*, 115.

carbono. Demais reagentes ou solventes foram utilizados logo após destilação, no caso de líquidos, ou após recristalização, para materiais sólidos, ou simplesmente foram empregados sem tratamento prévio.

A secagem de reagentes ou substratos sólidos foi feita em bomba de alto vácuo, com um sistema de vácuo com dedo-frio conectado a uma bomba Edwards 5 Two Stage. As evaporações de solventes sob pressão reduzida foram efetuadas através de rotaevaporadores Buchi RE 111 ou Labconco, conectados a uma bomba de vácuo Buchi Vac V-500, de dois canais.

5.2- Métodos de análise de misturas e purificação dos compostos

5.2.1- Cromatografias em camada delgada, em placa preparativa e em coluna

Para o acompanhamento das reações utilizou-se cromatografia em camada delgada (CCD) empregando-se placas de vidro impregnadas com sílica gel 60, com indicador de fluorescência, ou cromatofolhas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merk) em espessura de 0,2 mm e indicador de fluorescência (UV 254 nm) suportada em placa de alumínio Sorbent Technologies. Na purificação em cromatografia em camada preparativa (CCP) fez-se uso de placas de vidro recobertas com sílica gel Merck com 1,0 mm de espessura. A detecção dos compostos nas análises cromatográficas foi efetuada por visualização sob irradiação com lâmpada UV de 254 nm e por nebulização com o revelador *p*-anisaldeído¹³⁵, seguida de carbonização em chapa de aquecimento a 250°C. Na separação dos compostos utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (CC) (cromatografia flash), cuja fase estacionária foi sílica gel Merck 60 (200-400 mesh) ou Sorbent Technologies 60 Å Premium Rf, e a fase móvel como descrita nos procedimentos experimentais. Colunas empacotadas com florisil Fischer Scientific foram empregadas nas reações de oxidação para retenção dos sais de crômio.

¹³⁵ A 50 mL de ácido acético glacial foi adicionado 0,5 mL de *p*-anisaldeído, e em seguida, 1,0 mL de H₂SO₄ concentrado.

5.2.2-Cromatografias em fase gasosa.

Análises de CG/EM foram efetuadas em cromatógrafo a gás da marca Shimadzu modelo CG-17A, equipado com coluna capilar DB-5 (5% fenil-95% polimetilsiloxano; 30 m; 0.25 mm de diâmetro interno, 0.25 µm de espessura do filme), utilizando hélio como gás de arraste, operando nas seguintes condições: temperatura do injetor e detector fixada em 250° e 280 °C, respectivamente, e volume de 1 µL de amostra (c. 1mg/mL) injetadas no modo *split* (1/20); e programação de temperatura: 60°C por 6 min; aumentando para 180°C à 10°C.min⁻¹, e direto à 280°C à 20°C.min⁻¹, permanecendo por 3 min., num total de 26 min, acoplado a um detector seletivo de massa Shimadzu modelo QP 5000, pelo modo de ionização por impacto de elétrons operando à voltagem de ionização de 70eV.

5.3- Análises de dados físicos e espectroscópicos

5.3.1- Pontos de fusão

Pontos de fusão foram adquiridos diretamente em microscópio da marca Microquímica[®] provido de placa de aquecimento modelo MQAPF-301, não sendo realizadas correções.

5.3.2- Rotação óptica

Medidas de rotação óptica ($[\alpha]_D^{20}$) foram obtidas em polarímetro digital Perkin Elmer 341 com lâmpada de sódio (raia D- 589 nm) à 20°C utilizando celas de 1 cm, sendo descritas como segue: $[\alpha]_D^{20}$ (c (g/100 ml); solvente). A correção do $[\alpha]_D^{20}$ para $[\alpha]_D^{25}$, quando necessária, foi feita através da seguinte equação:

$$\alpha_T = \alpha_{20} \cdot [1 + 0,000143 \cdot (T-20)]$$

5.3.3- Análise de infravermelho

Espectrofotômetro “Bomem MB-series (FTIR)” foi utilizado para obtenção dos espectros no infravermelho, com resolução de 4 cm^{-1} , e frequências de absorção expressas em cm^{-1} . Amostras sólidas foram analisadas em pastilhas de KBr, e amostras oleosas foram aplicadas em celas de NaCl.

5.3.4-Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Bruker Avance III (400, 500 e 600 MHz para RMN de ^1H e 100,6, 125,7 e 150,9 MHz para RMN de ^{13}C , respectivamente), Bruker Avance DPX (operando a 250 MHz para análise de RMN de ^1H e 62,5 MHz para RMN de ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para RMN de ^1H e 125,7 MHz para RMN de ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e os respectivos deslocamentos padrão deste (δ 7,27 ppm para o RMN de ^1H e δ 77,23 ppm para RMN de ^{13}C). A multiplicidade dos sinais de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H está indicada segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (dubleto), dl (dubleto largo), t (triplete), tl (triplete largo), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddl (duplo dubleto largo), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), qt (quinteto) e m (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C estão organizados em ordem decrescente de deslocamento conforme a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, número de hidrogênios, constante de acoplamento em Hz, identificação do sinal: H_n e C_n).

5.4-Reações sob ação de irradiação no micro-ondas

As reações sob ação de micro-ondas foram realizadas em reator de micro-ondas modelo CEM Discovery[®] operando com irradiação contínua à frequência de

2,5 GHz, potência máxima de 300W e sistema de monitoramento de temperatura por sensor de infravermelho (IV)¹³⁶, ou em aparelho convencional da marca Brastemp[®], operando a 2,45 GHz, com magnetron de até 950 W de potência. Esta potência foi periodicamente calibrada segundo procedimento fornecido pelo Prof^o Dr. Marcos Aurelio Zezzi Arruda do IQ-Unicamp, descrito a seguir:

1. Pesar 250 gramas de água em um béquer plástico;
2. Medir a temperatura inicial da água (T_{inicial});
3. Aquecer o sistema no micro-ondas por 30 segundos na potência máxima (100%- nível 10 segundo indicação do equipamento);
4. Medir a temperatura final da água (T_{final});
5. Deixar resfriar a água à temperatura ambiente;
6. Repetir os itens de “2” à “5” com potências de 80, 60, 40 e 20%;
7. Calcular a potência do aparelho segundo a equação

$$\text{Pot} = (k \cdot \text{cp} \cdot m \cdot \Delta T) / t$$

Onde k = fator de conversão de cal/s para watts (4,184 W/Cal, (J));

cp = calor específico da água (1 cal/g °C);

m = massa de água sendo aquecida (g)

ΔT = variação de temperatura da água (°C)

t = tempo de aquecimento (s)

5.5-Procedimentos experimentais

Nota A maioria dos compostos teve sua nomenclatura designada¹³⁷ e está indicada na entrada de cada produto junto aos dados físicos e espectroscópicos. Nas atribuições dos sinais de RMN de ¹H e RMN de ¹³C dos anéis THP e THF, oriundos da ciclização dos terpenos **1** e **2**, os carbonos serão numerados pela cadeia acíclica hidróxi- γ , δ -insaturada iniciando pelo carbono carbinólico [(C1 para o *R*-(-)-**1** e C1' para (-)- α -**2**], na tentativa de seguir um mesmo padrão numérico e facilitar as comparações, visto que ambos substratos terpênicos originariam núcleos THF e THP que se diferem apenas pelo substituinte alquil (sistema

¹³⁶ O equipamento CEM Discovery nos foi gentilmente emprestado pelo Prof^o Carlos Roque Duarte Correia.

¹³⁷ Fornecida pelo programa ACD/NMR Processor Academic Edition da ACDLabs, obtido gratuitamente em www.acdlabs.com em fev./2013

olefínico dos éteres cíclicos provenientes de **1** e anel ciclohexênico *p*-mentânico dos éteres cíclicos provenientes de **2**) e configuração dos carbonos estereogênicos gerados. Apenas os produtos derivados da D-frutose foram nomeados de acordo com a nomenclatura de carboidratos.

5.5.1- Purificação do óleo extraído do manjeriçã (*Ocimum basilicum*)

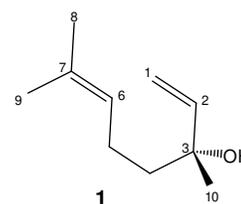
O óleo essencial do manjeriçã (1,50 g) foi diluído em hexano e a seguir, purificado em coluna cromatográfica de sílica (flash) com o sistema eluente hexano/AcOEt (99:1). O *R*-(-)-linalol (**1**) foi obtido em 35% (0,53 g) a partir do óleo.

(**1**): 3*R*-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol

$[\alpha]_D^{20}$: -15° (c 1,05; CHCl₃); lit. $[\alpha]_D^{20}$: $-17,2^\circ$ (c 1,00, CHCl₃)⁶⁸.

IV (E.1, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3413 (O-H), 3086 (=C-H), 1639 (C=C).

RMN de ¹H (E.2, CDCl₃, 500 MHz): δ 5,92 (dd, 1H, ³*J*_{2,1}' = 10,5 Hz; ³*J*_{2,1} = 17,5, H₂), 5,22 (dd, 1H, ³*J*_{1,1}' = 1,0 Hz; ³*J*_{1,2} = 17,5, H₁ *trans*), 5,15-5,08 (m, 1H, H₆), 5,07 (dd, 1H, ³*J*_{1,1}' = 1,0 Hz; ³*J*_{1,2} = 10,5 Hz, H₁ *cis*), 2,10-1,97 (m, 2H, H₅), 1,69 (d, 3H, ⁴*J* = 1,3 Hz, H₈), 1,61 (sl, 3H, H₉), 1,61-1,52 (m, 2H, H₄), 1,29 (s, 3H, H₁₀).



P. M. = 154,25
C₁₀H₁₈O

RMN de ¹³C (E.3, CDCl₃, 125 MHz): δ 145,0 (C₂), 131,9 (C₇), 124,3 (C₆); 111,7 (C₁); 73,5 (C₃), 42,1 (C₄), 27,9 (C₁₀); 25,7 (C₈); 22,8 (C₅); 17,7 (C₉).

5.5.2- Reações de epoxidação-ciclização do *R*-(-)-linalol (**1**)

5.5.2.1- Preparação da cetona de Shi (65)

Sob atmosfera de argônio (t.a.) e agitação num balão de três bocas, D-frutose (**63**) (10,04 g, 0.056 mol), seca sob vácuo, foi adicionada em 150 mL de acetona, (destilada sob refluxo com KMNO₄) e a seguir H₂SO₄ conc. (1,0 mL) foi adicionado gota a gota. A suspensão resultante permaneceu sob agitação por 24 h. Finalizada a reação (acompanhada por CCD), a mistura foi tratada com NaOH

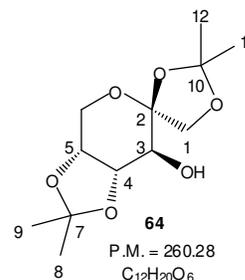
(30 mL; 2,1 mol.L⁻¹) adicionado lentamente até pH 8-9. O sólido resultante foi filtrado sob vácuo e lavado com acetona, a fase líquida foi concentrada sob vácuo até o volume de 5,0 mL e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca em NaSO₄, filtrada e concentrada à vácuo obtendo-se sólido fino e amarelo claro (9,41 g). A recristalização de 2,08 g do sólido por adição de CH₂Cl₂ a quente, resfriamento e adição de heptano frio (heptano:CH₂Cl₂, 3:1 v/v) levou a um sólido branco, após resfriamento lento à temperatura ambiente. Os cristais brancos foram filtrados a vácuo e lavados com heptano gelado obtendo-se o álcool **64** como cristais brancos e finos (1,31 g). Repurificação da água-mãe, empregando o mesmo processo de cristalização, permitiu obter 0,44 g do derivado diisopropilideno **64a**, ainda junto à **64**, na proporção de 4:1. No total, pode-se calcular que **64** pode ser obtido em 49% de rendimento a partir de **63**.

Produto (64) – 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose

[α]_D²⁰: -142° (c 1,0, CHCl₃), lit. [α]_D²⁵ -144.2° (c 1,0, CHCl₃)^{66b}; [α]_D²⁰ -145° (c 1.4, CHCl₃)⁷²

P.F.: 118,9 -120,1 °C, lit. 117,0-118.5 °C^{66b}

IV (E.4, KBr, ν cm⁻¹): 3460 (OH)

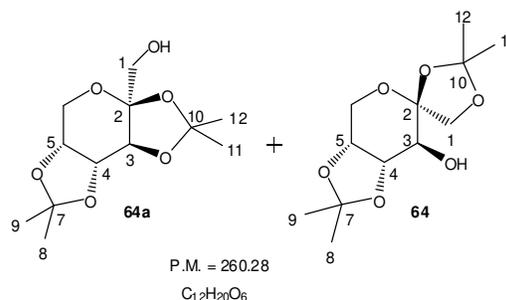


RMN de ¹H (E.5, CDCl₃, 500 MHz): δ 4,22 (ddd, ³J_{5,6}= 1,0; ³J_{5,6}= 2,6; ³J_{5,4}= 5,8 Hz, 1H, H5); 4,19 (d, ²J_{1,1'}= 8,9 Hz, 1H, H1); 4,14 (tl, ³J_{4,3}= ³J_{4,5}= 6,6 Hz, 1H, H4); 4,12 (dd, ³J_{6',5}= 2,4; ²J_{6',6}= 13,2 Hz, 1H, H6); 4,01 (d, ²J_{6,6'}= 13,5 Hz, 1H, H6); 4,00 (d, ²J_{1,1'}= 8,8 Hz, 1H, H1); 3,68 (t, ³J_{3,4}= 6,9 Hz, H3); 2,01 (d, ³J_{OH-3}= 8,0 Hz, 1H, OH); 1,54; 1,53 (2 x s, 2 x CH₃, H11, H12); 1,45; 1,38 (2 x s, 2 x CH₃, H8, H9).

RMN de ¹³C (E.6, CDCl₃, 125 MHz): δ 112,0 (C10); 109,4 (C7); 104,5 (C2); 77,3 (C4), 73,3 (C5); 72,3 (C1); 70,4 (C3); 60,8 (C6); 27,9; 26,4; 26,2; 25,9 (4 x CH₃, C8, C9, C11, C12).

**Mistura 4:1 de 64a (2,3:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopirano-
se) e 64 (1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopirano-
se)**¹³⁸

RMN de ¹H (E.7, CDCl₃, 500 MHz): δ 4,62 (dd, ³J_{4,3}= 2,5 e ³J_{4,5}= 7,9 Hz, 1H, H4, **64a**); 4,35 (d, ³J_{3,4}= 2,5 Hz, 1H, H3, **64a**); 4,25 (ddl, ³J_{5,6}= 1,0 Hz; ³J_{5,6'}= 7,9 Hz, 1H, H5, **64a**); δ 4,22 (ddl, ³J_{5,6'}= 2,5; ³J_{5,4}= 5,8 Hz, 1H, H5, **64**); 4,19 (d, ²J_{1,1'}= 8,9 Hz, 1H, H1, **64**); 4,14 (tl, ³J_{4,3}= ³J_{4,5}= 6,6 Hz, 1H, H4, **64**); 4,12 (dd, ³J_{6',5}= 2,5; ²J_{6',6}= 13,5 Hz, 1H, H6, **64**); 4,01 (d, ²J_{6,6'}= 13,5 Hz, 1H, H6, **64**); 4,00 (d, ²J_{1,1'}= 8,8 Hz, 1H, H1, **64**); 3,93 (dd, ³J_{5,6}= 2,5; ²J_{6,6'}= 13,5 Hz, 1H, H6, **64a**); 3,79 (d, 1H, ²J_{1,1'}= 13,5 Hz, H1, **64a**); 3,67 (m, 2H, H1'**64a**, H3**64**); 2,17 (s, 1H, OH, **64a**); 1,56; 1,54; 1,52; 1,50 (4 x s, 4 x CH₃, H11**64a**, H12**64a**, H11**64**, H12**64**); 1,45; 1,41; 1,38; 1,36 (4 x s, 4 x CH₃, H8**64a**, H9**64a**, H8**64**, H9**64**).



RMN de ¹³C (E.8, CDCl₃, 125 MHz): δ 112,0 (C10**64**); e 109,4 (C7**64**); δ 109,1 (C10**64a**); 108,58 (C7**64a**); 104,5 (C2**64**); 103,1 (C2**64a**); 77,6 (C4**64**); 73,3 (C5**64**); 72,3 (C1**64**), 71,1; 70,8; 70,1 (C3**64a**, C4**64a** e C5**64a**); 70,4 (C3**64**) 65,6 (C1**64a**); 61,3 (C6**64a**); 60,8 (C6**64**); 26,5; 25,8; 25,3; 24,0 (4 x CH₃, C8, C9, C11, C12, **64a**); 27,9; 26,4; 26,2; 25,9 (4 x CH₃, C8, C9, C11, C12, **64**).

**Produto (65)- 1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-eritro-2,3-hexodiuro-2,6-pirano-
se**

À temperatura ambiente, sob atmosfera anidra de argônio, em balão de três bocas de fundo redondo sob agitação magnética adicionou-se o álcool **64** recristalizado (0,58 g, 2,23 mmol), previamente seco à vácuo e dissolvido em 11,5 mL de CH₂Cl₂. Adicionou-se 2,45 g de Tâmis macerada, e na sequência o PCC (1,30 g, 6,02 mmol, 2,7 eq) foi adicionado durante 30 minutos. A mistura

¹³⁸ (a) López, M. G.; Gruenwedel, D.W. Carbohydr. Res. **1991**, 212, 37; (b) Beksan, E.; Schieberle, P.; Robert, F.; Blank, I.; Fay, L. B.; Schlichtherle-Cerny, H.; Hofmann, T. J. Agric. Food Chem. **2003**, 51, 5428.

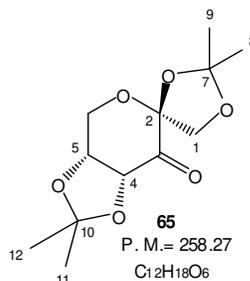
permaneceu sob agitação até consumo total do material de partida, acompanhado por CCD (4,5 h). O material bruto foi dissolvido em Et₂O e filtrado em coluna de Florisil. O filtrado resultante foi concentrado em rotaevaporador e purificado por coluna cromatográfica com eluente CH₂Cl₂: MeOH 2%, obtendo-se a cetona **65** (0,44 g, 76 %).

P.F.: 103,6-103,9°C; lit. 101,5-103,0°C^{66b}; 101,5-102,5°C¹³⁹

[α]_D²⁰: - 119° (c 1,0; CHCl₃); lit. [α]_D²⁵ -125,4° (c 1,0, CHCl₃)^{66b}; [α]_D²⁰ -126,4° (c 1,0, CHCl₃)¹²⁸

IV (E.9, KBr, ν cm⁻¹): 1749 (C=O); 1050 (C-O-C)

RMN de ¹H (E.10, CDCl₃, 250 MHz): δ 4,73 (d, ³J_{4,5}= 5,6 Hz, 1H, H4); 4,62 (d, ²J_{1,1'}= 9,5 Hz, 1H, H1); 4,55 (ddd, ³J_{5,6}= 1,0; ³J_{5,6'}= 2,2; ³J_{5,4}= 5,6 Hz, 1H, H5); 4,39 (dd, ³J_{6,5}= 2,2; ²J_{6,6'}= 13,5 Hz, 1H, H6); 4,12 (d, ²J_{6,6'}= 13,5 Hz, 1H, H6'); 4,00 (d, ²J_{1',1}= 9,5 Hz, 1H, H1'); 1,55 (s, 3H, H); 1,46 (s, 3H, H); 1,40 (2 x s, 2 x CH₃, H8, H9).



RMN de ¹³C (E.11, CDCl₃, 62,5 MHz): δ 197,2 (C3); 114,1; 110,9 (C7; C10); 104,3 (C2), 78,1 (C5); 76,1 (C4); 70,2; (C1); 60,3 (C6); 27,4; 26,7; 26,3; 26,22 (4 x CH₃, C8, C9, C11, C12).

5.5.2.2-Epoxidação-ciclização do *R*-(-)-linalol

A- Epoxidação do *R*-(-)-1 com reagente de Shi :

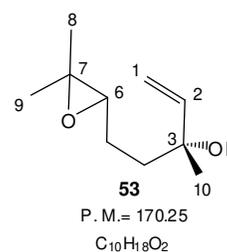
Em sistema anidro, sob atmosfera de argônio e à t. a., *R*-(-)-1 (0,25 g, 1,62 mmol, 1eq) foi dissolvido em MeCN-2,2-DMP (24mL, 1:2, v/v). Posteriormente adicionou-se tampão [16,2 mL, solução 0,05 M de Na₂B₄O₇·10H₂O (0,31g) em solução aquosa de Na₂(EDTA) 4x10⁻⁴ M], Bu₄NHSO₄ (21,0 mg, 0,6 mmol, 0,04

¹³⁹ James, K.; Tatchell, A. R.; Ray, P. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 2681

eq), e cetona de Shi **65** (0,13 g, 0,49 mmol, 0,3 eq). Uma solução de Oxône (1,60 g, 2,6 mmol, 1,6 eq) em Na₂(EDTA) aquoso (4×10^{-4} M, 16,2 mL) e solução de K₂CO₃ (1,51 g, 10,9 mmol, 5,8 eq) em água (10,5 mL) foram adicionadas gota a gota separadamente (25 min. via funis de adição) permanecendo sob agitação durante um período de 30 min. Neste ponto, fez-se tratamento pela adição de água fria (40 mL) e extração com hexano (3 x 30 mL). A fase hexânica foi lavada com brine (40 mL) e seca com Na₂SO₄. Após concentração sob vácuo da fração hexânica obteve-se mistura dos hidróxi-epóxidos **53a/53b** (0,25 g, 89%).

Produto (53) – (3R)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpent-1-en-3-ol¹⁴⁰

RMN de ¹H (E.12, CDCl₃, 250 MHz): δ 5,92 (dd, 1H, ³J_{2,1} = 17,3; ³J_{2,1'} = 10,7 Hz, H2a), 5,89 (dd, 1H, ³J_{2,1} = 17,3; ³J_{2,1'} = 10,7 Hz, H2b), 5,24 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 17,3; ²J_{1,1'} = 1,2 Hz, H1'a *trans*), 5,23 (dd, 1H, ³J_{1,2} = 17,3; ³J_{1,1'} = 1,2 Hz, H1'b *trans*), 5,10-5,04 (m, 2H, H1a *cis* e H1b *cis*), 2,69-2,74 (m, 2H, H6a e H6b), 1,69-1,58 (m, 4H, H4 e H5), 1,31 (s, 6H, H9a e H9b), 1,28 (s, 6H, H10a e H10b), 1,25 (s, 6H, H8a e H8b).



RMN de ¹³C (E.13, CDCl₃, 125 MHz): δ 144,7 (sl, C2), 112,0 e 112,1 (C1), 72,79 e 72,76 (C3); 64,6 e 64,5 (C6); 59,1 e 58,8 (C7); 38,61 e 38,57 (C4), 28,1 e 27,9 (C10), 24,84 e 24,81 (C9); 23,9 e 23,6 (C5); 18,68 e 18,65 (C8).

A- Ciclização com ácidos de Lewis impedidos:

Método A - Cicloeterificação com TIPSOTf (5eq)^{65a}

A reação dos hidróxi-epóxidos **53a/53b** (0,25 g, 1,46 mmol, 1 eq) foi conduzida a 0°C durante 45 min. sob atmosfera de argônio, na presença de 2,6-lutidina (1,7 mL, 14,6 mmol, 10 eq), CH₃NO₂ (14,6 mL), e TIPSOTf (1,96 mL, 7,28 mmol, 5 eq) adicionado lentamente por 25 min. O bruto da reação foi tratado com água (40 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). As frações orgânicas foram

¹⁴⁰ (a) Rudler, H.; Gregorio, J. R.; Denise, B.; Brégeault, J.-M.; Deloffre, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 255; (b) Khomenko, T. M. Tatarova, L. E. Korchagina, D. V.; Barkhash, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 498.

reunidas e lavadas com brine (40 mL) e secas com Na₂SO₄. Após concentração sob vácuo e purificação por cromatografia (flash) (hexano/CH₂Cl₂ 5 à 10 %), obteve-se 0,35 g da mistura de **55** e **54** (76:1) em 74% de rendimento.

Nota 1: Para a identificação inequívoca dos estereoisômeros realizou-se a purificação de 102,0 mg da mistura de produtos da reação III (tabela 2) em coluna cromatográfica (hexano/benzeno 3%) fornecendo **54S** (6,6 mg; 7%), **54R** (1,1 mg; 1%), **55R** e **55S** (81,4 mg; 79%). Uma melhor caracterização dos anéis tetraidropiranos foi possível após a repurificação da mistura dos diastereoisômeros de **55** em placa preparativa eluída 5 vezes, empregando o mesmo sistema eluente, o que permitiu isolar pequena quantidade do produto minoritário **55S** (1,5 mg).

Produtos (54R) – triisopropil(2-((2R,5R)-5-metil-5-viniltetraidrofuran-2-il)propan-2-iloxi)silano

IV (E.14, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3081 (=C-H), 1115 (O-Si).

RMN de ¹H (E.15, CDCl₃, 250 MHz): δ 5,86 (dd, 1H,

³J_{1',2'a} = 17,3 Hz; ³J_{1',2'b} = 10,6 Hz, H1'), 5,18 (dd, 1H, ³J_{2'a,}

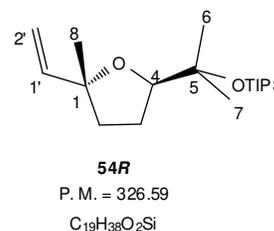
{1'} = 17,3; ²J{2'a,2'b} = 1,7 Hz, H2'_{trans}), 4,99 (dd, 1H,

³J_{2'b,1'} = 10,6; ²J_{2'b,2'a} = 1,7 Hz, H2'_{cis}), 3,79 (dd, 1H,

³J_{4,3} = 6,2 Hz; ³J_{4,3'} = 7,3 Hz, H4), 1,99-1,79 (m, 2H, H2), 1,70-1,61 (m, 2H, H3),

1,31 (s, 3H, H8), 1,29; 1,27 (2x s, 3H, H7), 1,21 (s, 3H, H6), 1,06 (s, 21H, Si-

[CH(CH₃)₂]₃), 0,08 (s, Si-CH).



RMN de ¹³C (E.16, CDCl₃, 125 MHz): δ 144,0 (C1'), 111,1 (C2'), 86,2 (C4); 83,2

(C1); 74,5 (C5), 37,1 (C2), 28,3 (C8), 26,8 (C3), 26,4 (C6), 24,6 (C7), 18,4 (Si-C-

(CH₃)₃), 13,4 (Si-CH).

Produtos (54S) – triisopropil(2-((2S,5R)-5-metil-5-viniltetraidrofuran-2-il)propan-2-iloxi)silano

IV (E.17, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3082 (=C-H), 1114 (O-Si).



54S

P. M. = 326.59

C₁₉H₃₈O₂Si

RMN de ¹H (E.18, CDCl₃, 500 MHz): δ 5,98 (dd, 1H,

³J_{1',2'a}=17,4; ³J_{1',2'b}= 10,8 Hz, H1'), 5,18 (dd, 1H,

³J_{2'a,1'}=17,4; ²J_{2'a,2'b}= 1,4 Hz, H2' *trans*), 4,97 (dd, 1H, ³J_{2'b,1'}=10,8; ²J_{2'b,2'a}= 1,4 Hz, H2' *cis*), 3,86 (t, 1H, ³J_{4,3}= 6,8 Hz, H4); 1,98 (m, 2H, H2), 1,85-1,67 (m, 2H, H3), 1,31 (s, 3H, H8), 1,28 (s, 3H, H7), 1,18(s, 3H, H6), 1,06 (s, 21H, Si-[CH(CH₃)₂]₃), 0,07 (s, Si-CH).

RMN de ¹³C (E.19, CDCl₃, 125 MHz): δ 144,7 (C1'), 111,3 (C2'), 86,1 (C4); 83,2 (C1); 74,8 (C5), 37,8 (C2), 29,9 (C8), 28,6 (C3), 26,9 (C7), 25,4 (C6), 18,6 (Si-[CH(CH₃)₂]₃), 13,6 (Si-CH).

Produto (55R)- triisopropil((3R,6R)-2,2,6-trimetil-6-viniltetraidro-2H-piran-3-iloxi)silano

IV (E.20, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3085 (=C-H), 1068 (O-Si).

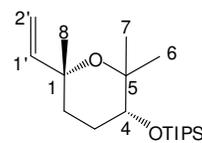
RMN de ¹H (E.21, CDCl₃, 500 MHz): δ 5,99 (ddd, 1H,

³J_{1',2'a}=17,5 Hz; ³J_{1',2'b}=11,3 Hz; ²J_{2'a,2'b}= 1,0 Hz, H1'), 4,97

(d, 1H, ³J_{2'a,1'}=11,2 Hz, H2' *trans*), 4,96 (d, 1H, ³J_{2'b,1'}=7,3 Hz,

H2' *cis*), 3,60 (dd, 1H, ³J_{4,3eq}= 4,8 Hz; ³J_{4,3ax}=11,3 Hz, H4),

2,14-2,12 (dt, 2H, ³J_{2ax,3ax}=13,8 Hz; ³J_{2eq,3ax}=³J_{2eq,3eq}=3,6 Hz, H2), 1,76-1,50 (m, 2H, H3), 1,25 (sl, 3H, H8), 1,16 (H7), 1,15 (H6), 1,07 (s, 21H, (Si-[CH(CH₃)₂]₂)₃), 0,08 (s, Si-CH).



55R

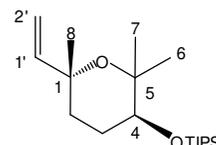
P. M.= 326.59

C₁₉H₃₈O₂Si

RMN de ¹³C (E.22, CDCl₃, 125 MHz): δ 146,8 (C1'), 110,7 (C2'), 77,2 (C1); 76,5 (C4); 73,5 (C5), 33,1 (C3), 32,4(C8), 30,4 (C7), 26,6 (C2), 20,9 (C6), 18,5 (Si-[CH(CH₃)₂]₃), 13,1 (Si-CH).

Produto (55S) –triisopropil((3S,6R)-2,2,6-trimetil-6-viniltetraidro-2H-piran-3-iloxi)silano

IV (E.23, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3086 (=C-H), 1068 (O-Si).



55S

P. M.= 326.59

C₁₉H₃₈O₂Si

RMN de ^1H (E.24, CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,90 (dd, 1H, $^3J_{1',2'a}=10,9$ Hz ; $^3J_{1',2b}=17,6$, H1'), 5,09 (dd, 1H, $^2J_{2'a,2b'}=1,1$ Hz; $^3J_{2'a,1'}=17,6$ Hz, H2'*trans*), 4,95 (dd, 1H, $^2J_{2'b,2'a}=1,1$ Hz; $^3J_{2'b,1'}=10,9$ Hz, H2'*cis*), 3,62 (dd, 1H, $^3J_{4,3eq}=3,7$ Hz; $^3J_{4,3ax}=8,1$ Hz, H4), 2,08-1,61 (m, 4H, H2 e H3), 1,31 (s, 3H, H8), 1,28 (s, 3H, H7), 1,21 (s, 3H, H6), 1,09 (s, 21H, (Si-[CH(CH₃)₂]₃), 0,08 (s, Si-CH).

RMN de ^{13}C (E.25, CDCl_3 , 100 MHz): δ 147,6 (C1'), 110,6 (C2'), 76,3 (C1); 74,5 (C4); 73,2 (C5), 32,2 (C3), 29,4 (C8), 28,2 (C7), 25,7 (C4), 24,7 (C6), 18,5 (Si-C-(CH₃)₃), 13,1 (Si-CH).

Método B - cicloeterificação com TBSOTf (5eq)

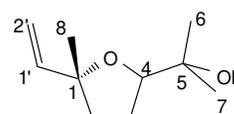
Repetindo-se o procedimento anterior descrito para cicloeterificação^{65a}, a reação dos hidróxi-epóxidos **53a/53b** (0,11 g, 0,64 mmol, 1 eq) foi conduzida a 0°C durante 35 min. sob atmosfera de argônio, na presença de 2,6-lutidina (0,75 mL, 6,4 mmol, 10 eq), CH₃NO₂ (10 mL), adicionando-se lentamente TBSOTf (0,74 mL, 3,20 mmol, 5 eq) por 20 min. O bruto da reação foi tratado com água (40 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL), sendo as frações orgânicas reunidas, concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia flash (hexano/CH₂Cl₂ 5 - 20 %), obtendo-se 0,14 g da mistura de **55** e **54** (1:1) em 75% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 6,00-5,89 (m, 4H, H1'**54a**, H1'**54b**, H1'**55a**, H1'**55b**); 5,20 (dd, 1H, $J=17,4$ e 1,5 Hz, H2'*trans***54a**); 5,06 (dd, 1H, $J=17,7$ e 1,2 Hz, H2'*trans***54b**); 5,00-4,94 (m, 6H, H2'*cis***54a**, H2'*cis***54b**, H2'*cis***55a**, H2'*cis***55b**, H2'*trans***55a**, H2'*trans***55b**); 3,79 (t, 1H, $J=6,9$ Hz, H6**54a**); 3,71 (m, 1H, H6**54b**); 3,40 (dd, 1H, $J=11,2$ e 4,3 Hz, H6**55a**); 3,39 (dd, 1H, $J=10,9$ e 4,4 Hz, H6**55b**), 2,13-2,09 (m, 4H, H4**55a**, H4**55b**), 1,96-1,84 (m, 4H, H4**54a**, H4**54b**), 1,82-1,50 (m, 8H, H5**54a**, H5**54b**, H5**55a**, H5**55b**), 1,31; 1,27; 1,25; 1,23; 1,22; 1,19; 1,18; 1,17; 1,15 e 1,13 (10 x s, 12 x CH₃, H8**54**, H9**54**, H10**54**, H8**55**, H9**55**, H10**55**); 0,92; 0,91; 0,87 e 0,86 (4 x s, 12 x CH₃, (Si-C-*t*-Bu); 0,17; 0,16; 0,09 e 0,05 (4x s, 8 x CH₃, 24H (Si-(CH₃)₂).

Método C: Cicloeterificação com TIPSCI (5eq)

Repetindo-se o procedimento descrito para reações de cicloeterificação^{65a}, a reação dos hidróxi-epóxidos **53a/53b** (0,12 g, 0,71 mmol) foi conduzida a 0°C durante 1:40 h sob atmosfera de argônio, na presença de 2,6-lutidina (0,83 mL, 7,1 mmol, 10 eq), CH₃NO₂ (8 mL), e TIPSCI (0,75 mL, 3,53 mmol, 5 eq) adicionado lentamente por 15 min. O bruto da reação foi tratado com solução aquosa gelada de HCl (0,01M, 40 mL), e extraído com CH₂Cl₂ (4 x 20 mL), sendo a fração orgânica concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia (flash) (hexano/CH₂Cl₂ 10 – 25 %), obtendo-se 0,86 g (78%) dos diastereoisômeros de **54** (R=OH).

Produto (54) - 2-[(5*R*)-5-etenil-5-metiltetrahidrofuran-2-il]propan-2-ol



RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 5,97 (dd, 1H, ³J_{2'a,1'}=10,7 Hz; ³J_{2'b,1'}=17,4 Hz, H2'_{trans}); 5,89 (dd, 1H, ³J_{2'a,1'}=10,6 Hz, ³J_{2'b,1'}=17,3 Hz, H2'_{trans}); 5,18 (dd, 1H, ²J_{2'a,2'b}=1,3 Hz; ³J_{2'a,1'}=17,4 Hz, 3H, H1', H2'_{cis}) 5,00 (dd, 1H, ²J_{2'b,2'a}=1,4 Hz; ³J_{2'b,1'}=12,2 Hz, 3H, H1', H2'_{cis}); 3,88-3,85 (m, 1H, H4S); 3,63 (t, 1H, ³J_{4,3}=6,5 Hz, H4R); 3,32 (s, 1H, OH); 1,96-1,68 (m, 4H, H2, H3), 1,41; 1,40; 1,31; 1,24; 1,16 e 1,12 (6 x s, 6 x CH₃, H6, H7 e H8).

54
P. M. = 170,25
C₁₀H₁₈O₂

Método D - Cicloeterificação com TBDPSCI (5eq)

Em balão de três bocas, sob atmosfera de argônio, os hidróxi-epóxidos **53a/53b** (0,11g, 0,65 mmol) permaneceram por 1,5 h a 0°C, na presença de 2,6-lutidina (0,76 mL, 6,5 mmol, 10 eq), CH₃NO₂ (6,5 mL), e TBDPSCI (0,77 mL, 3,26 mmol, 5 eq) adicionado lentamente por 10 min. O bruto da reação foi tratado com solução aquosa gelada de HCl (0,01M, 40 mL), e extraído com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). A seguir a fração orgânica foi lavada com brine (40 mL), seca com Na₂SO₄, concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia flash (hexano/ AcOEt 5-15 %), obtendo-se 0,03 g (11%) dos diastereoisômeros de **55** e 0,74 g de **53a/53b** recuperado em 67%.

5.5.3- Purificação do óleo essencial extraído da árvore de “candeia”

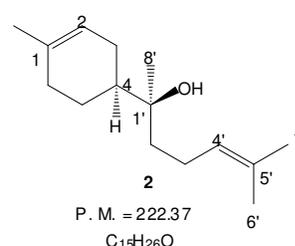
O óleo essencial da madeira da árvore candeia (*Vanillosmopsis erythropappa* Shultz) foi dissolvido em CH₂Cl₂, seco sob Na₂SO₄ anidro e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A seguir, este foi purificado em coluna cromatográfica (flash) (hexano/AcOEt 8%), sendo o (-)-α- bisabolol **2** isolado em 68 % de rendimento.

(2)- (S)-6-metil-2-((S)-4-metilciclohex-3-enil)hept-5-en-2-ol

[α]_D²⁰: -57° [(c 1,01, HCCl₃); lit. [α]_D²⁰ -55,7° (c 1,0, HCCl₃)]⁷⁹.

IV (E.26, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3465 (O-H), 1643 (C=C).

RMN de ¹H (E.27, CDCl₃, 250 MHz): δ 5,39 (sl, 1H, H2); 5,13 (tt, 1H, ³J_{4',3'a}=1,3 Hz; ³J_{4',3'b}=7,1 Hz, H4'); 1,95-2,10 (m, 6H, H3', H5 e H6); 1,74-1,88 (m, 2H, H3); 1,69 (s, 3H, H7'); 1,66 (s, 3H, H7); 1,63 (s, 3H, H6'); 1,47-1,55 (m, 3H, H2' e H4); 1,21-1,37 (m, 2H, H5); 1,11 (s, 3H, H8').



RMN de ¹³C (E.28, CDCl₃, 62,5 MHz): δ: 134,1 (C1); 131,7 (C5'); 124,6 (C4'), 120,6 (C2), 74,3 (C1'); 43,0 (C4); 40,1 (C2'); 31,0 (C6); 26,9 (C3); 25,7 (C7'); 23,33 (C8'); 23,30 (C5), 23,23 (C7); 22,1 (C3'); 17,6 (C6')^{14a}.

5.5.4 - Epoxidação-ciclização do (-)-α-bisabolol (2)

5.5.4.1- Epoxidação do (-)-α-2 com reagente de Shi:

Método A - Reação de epoxidação realizada à t. a.

Em balão de três bocas, sob atmosfera anidra de argônio e à t.a., (-)-α-2 (0,150 g, 0,68 mmol, 1 eq), foi dissolvido em MeCN-2,2-DMP (10 mL, 1:2, v / v) . Posteriormente adicionou-se tampão [6,8 mL, solução 0,05 M de Na₂B₄O₇·10H₂O

(0,130 g) em solução aquosa de $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ 4×10^{-4} M]; Bu_4NHSO_4 (0,009 g, 0,03 mmol, 0,04 eq), e cetona de Shi (0,052 g, 0,20 mmol, 0,3 eq). Uma solução de Oxône (0,670 g, 1,1 mmol, 1,6 eq) em $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ aquoso (4×10^{-4} M, 4,5 mL) e solução de K_2CO_3 (0,545 g, 3,94 mmol, 5,8 eq) em água (4,5 mL) foram adicionados gota a gota separadamente (20 min, via funis de adição) permanecendo sob agitação durante 30 min. Neste ponto, fez-se o tratamento pela adição de água fria (40 mL), extração com hexano (3 x 30 mL), lavagem com brine (40 mL) e secagem em Na_2SO_4 . Após concentração, sob vácuo, das frações orgânicas obteve-se mistura contendo os epóxi-álcoois **56a/56b**. A seguir, estes foram submetidos à reação de cicloeterificação.

Método B- Reação de epoxidação realizada à 0°C

Num balão de três bocas em sistema anidro, sob atmosfera de argônio e à 0°C, (-) α -2 (0,150 g, 0,68 mmol, 1 eq), foi dissolvido em MeCN-2,2-DMP (10 mL, 1:2, v / v). A seguir adicionou-se tampão [6,8 mL, solução 0,05 M de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (0,130 g) em solução aquosa de $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ 4×10^{-4} M]; Bu_4NHSO_4 (0,009 g, 0,03 mmol, 0,04 eq), e a cetona de Shi (0,052 g, 0,20 mmol, 0,3 eq). Uma solução de Oxône (0,670 g, 1,1 mmol, 1,6 eq) em $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ aquoso (4×10^{-4} M, 4,5 mL) e solução de K_2CO_3 (0,545 g, 3,94 mmol, 5,8 eq) em água (4,5 mL) foram adicionados gota a gota separadamente (20 min, via funis de adição) permanecendo sob agitação durante 3,0 h. Neste ponto, fez-se o tratamento pela adição de água fria (40 mL), extração com hexano (3 x 30 mL), lavagem com brine (40 mL) e secagem em Na_2SO_4 . Após concentração das frações orgânicas, sob vácuo, obteve-se mistura contendo os epóxi-álcoois **56a/56b**.

5.5.4.2- Ciclização com ácidos de Lewis de silício:

Método A- Cicloeterificação com TIPSOTf (5eq) a 0°C

Numa reação conduzida a 0°C, sob atmosfera de argônio, a mistura contendo os hidróxi-epóxidos **56a/56b** (0,165 g, 0,69 mmol, 1 eq) diluídos em CH_3NO_2 (10 mL), na presença de 2,6-lutidina (0,56 mL, 4,84 mmol, 7 eq) e

TIPSOTf (0,93 mL, 3,46 mmol, 5 eq) adicionado lentamente (15 min.), permaneceram sob agitação durante 1:15 h. O bruto da reação foi tratado com água (40 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). A fração orgânica foi lavada com brine (40 mL) e seca com Na₂SO₄. Após concentração sob vácuo e purificação por cromatografia (flash) (hexano/CH₂Cl₂ 0,5 à 1,2 %), obteve-se as respectivas frações: **2** (0,054g; 36%); **57** (0,032g; 12%, sendo 0,018g de **57S** e 0,014g da mistura de **57R: 58R** (1,7: 1)); **58** (0,069g; 26%, sendo 0,040g de **58S** e 0,024g de **58R**); **67** (0,014g, 5%).

Nota 2: O rendimento total de **57** foi quantificado por análise de RMN de ¹H da fração contendo a mistura de **57R: 58R**.

Método B - Cicloeterificação com TIPSOTf (2eq) a -10°C

A reação da mistura contendo os hidróxi-epóxidos **56a/56b** (0,155 g, 0,55 mmol, 1 eq) foi conduzida a -10°C sob atmosfera de argônio, na presença de 2,6-lutidina (0,20 mL, 1,65 mmol, 3,0 eq), CH₃NO₂ (10 mL), adicionando-se lentamente TIPSOTf (0,30 mL, 1,1 mmol, 2,0 eq), permanecendo sob agitação durante 19,0 h. Fez-se tratamento do bruto pela adição de água (40 mL) e extração com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL), sendo a fração orgânica concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia flash (hexano/CH₂Cl₂ 1 - 20 %), obtendo-se as respectivas frações: **2** (0,068g, 45%); **66** (0,026 g, 15%); **68** (0,016g, 10%); **69** (0,029g, 10%); **70** (0,020, 7%).

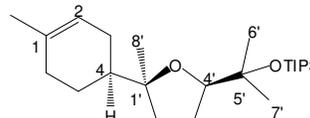
Método C - Cicloeterificação com TBSOTf (5eq) a 0°C

Mesmo procedimento descrito anteriormente para cicloeterificação^{65a}. A reação da mistura contendo os hidróxi-epóxidos **56a/56b** (0,154 g, 0,65 mmol, 1 eq) foi conduzida a 0°C sob atmosfera de argônio, na presença de 2,6-lutidina (0,75 mL, 6,4 mmol, 10 eq), CH₃NO₂ (10 mL), adicionando-se lentamente TBSOTf (0,74 mL, 3,20 mmol, 5 eq), permanecendo sob agitação durante 3,0 h. Fez-se tratamento do bruto pela adição de água (40 mL) e extração com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL), sendo a fração orgânica concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia flash (hexano/CH₂Cl₂ 5 - 20 %), obtendo-se os diastereoisômeros

de **70** em 12% (sendo **70S** isolado puro (3,5%) e como mistura junto ao isômero minoritário **70R** (8,5%) na proporção de 2,3:1) e 0,048g do diol vicinal **71** em 14% de rendimento.

Produto (57R) – triisopropil(2-((5R)-5-metil-5-((S)-4-metilciclohex-3-enil)tetraidrofuran-2-il)propan-2-iloxi)silano

IV (E.29, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3045 (HC=C); 1066 (O-Si)

**57R**

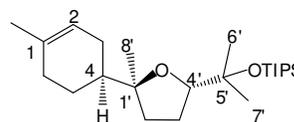
P. M. = 394.71
C₂₄H₄₆O₂Si

RMN de ¹H (E.30, CDCl₃, 400 MHz): δ : 5,39 (sl, 1H, H₂); 3,67 (m, H_{4'}); 1,72-2,01 (m, 10H, H₃, H₅, H₆, H_{2'}, H_{3'}); 1,65 (s, 3H, H₇); 1,26 (s, 6H, H_{6'}, H_{8'}); 1,20 (s, 3H, H_{7'}); 1,06 (s, 21H, Si-[CH(CH₃)₂]₃); 0,08 (s, Si-CH).

RMN de ¹³C (E.31, 150 MHz, CDCl₃) δ : 137,7 (C₁); 134,4 (C₂); 87,0 (C_{1'}); 85,1 (C_{4'}); 74,6 (C_{5'}); 43,7 (C₄); 35,6 (C_{2'}); 31,2 (C₅); 28,0 (C_{8'}); 27,4 (C_{3'}); 26,5 (C₂); 25,3 (C_{6'}); 24,5 (C₇); 23,6 (C₆); 23,5 (C_{7'}); 17,8 (C_{10'}); 13,6 (C_{9'}).

Produto (57S) – triisopropil(2-((5S)-5-metil-5-((S)-4-metilciclohex-3-enil)tetraidrofuran-2-il)propan-2-iloxi)silano

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ : 5,39 (sl, 1H, H₂); 3,80 (t, 1H, ³J_{4',3'} = 7,1 Hz, H_{4'}); 1,79-2,01 (m, 10H, H₃, H₅, H₆, H_{2'}, H_{3'}); 1,65 (s, 3H, H₇); 1,27 (s, 3H, H_{8'}); 1,15 (s, 3H, H_{6'}); 1,09 (s, 3H, H_{7'}); 1,06 (s, 21H, Si-[CH(CH₃)₂]₃); 0,08 (s, Si-CH)

**57S**

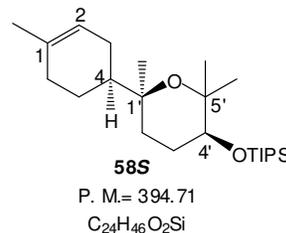
P. M. = 394.71
C₂₄H₄₆O₂Si

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz,) δ : 136,1 (C₁); 120,9 (C₂); 85,4 (C_{1'}); 84,9 (C_{4'}); 75,0 (C_{5'}); 44,1 (C₄); 35,2 (C_{2'}); 30,6 (C₅); 29,4 (C_{8'}); 27,5 (C_{3'}); 26,5 (C₂); 25,4 (C_{6'}); 24,6 (C₇); 24,3 (C₆); 21,1 (C_{7'}); 17,5 (C_{10'}); 14,1 (C_{9'}).

Produto (58S) – triisopropil((3S,6S)-2,2,6-trimetil-6-((R)-4-metilciclo-hex-3-enil)tetraidro-2H-piran-3-iloxi)silano

IV (E.32, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3045 (HC=C); 1116 (O-Si).

RMN de ^1H (E.33, CDCl_3 , 600 MHz,) δ : 5,38 (sl, 1H, H2); 3,62 (dd, 1H, $^3J_{4,3\text{eq}} = 4,6$; $^3J_{4,3\text{ax}} = 8,4$ Hz, H4'); 1,91-2,06 (m, 6H, H3, H5, H6); 1,69-1,75 (m, 4H, H2', H3'); 1,66 (s, 3H, H7); 1,26; 1,22 (2 x s, 2 x CH_3 , H6', H8'); 1,08 (s, 21H, (Si- $[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$); 1,05 (s, 3H, H7'); 0,08 (s, Si-CH)

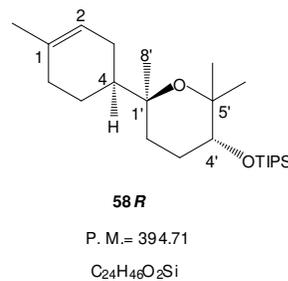


RMN de ^{13}C (E.34, CDCl_3 , 150 MHz,) δ : 134,6 (C1); 121,2 (C2); 75,8 (C1'); 75,4 (C5'); 75,3 (C4'); 41,0 (C4); 31,3 (C2'); 31,25 (C6); 30,7 (C7'); 28,1 (C3); 25,3 (C3') 24,8 (C8'); 23,8 (C5); 23,6 (C6') 23,4 (C7); 18,5 (C10'); 13,1 (C9').

Produto(58R)–triisopropil((3S,6S)-2,2,6-trimetil-6-((S)-4-metilciclohex-3-enil)tetraidro-2H-piran-3-iloxi)silano

IV (E.39, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3056 (HC=C); 1114 (O-Si).

RMN de ^1H (E.40, CDCl_3 , 400 MHz,) δ : 5,32 (sl, 1H, H2); 3,52 (dd, 1H, $^3J_{4',3'a} = 4,4$ Hz; $^3J_{4',3'b} = 11,1$ Hz, H4'); 1,84-2,01 (m, 4H, H5, H6); 1,65-1,76 (m, 4H, H2', H3'); 1,60 (s, 3H, H7); 1,39-1,48 (m, 2H, H3); 1,16; 1,15 (2 x s, 2 x CH_3 , H6', H8'); 1,11 (s, 3H, H7'); 1,03 (s, 21H, (Si- $[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$); 0,09 (s, Si-CH).

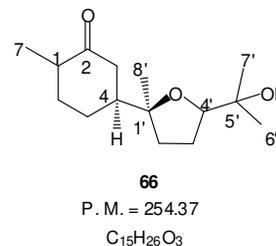


RMN de ^{13}C (E.41, CDCl_3 , 125 MHz,) δ : 134,2 (C1); 121,1 (C2); 76,8 (C4'); 75,6 (C1'); 74,2 (C5'); 46,6 (C4); 32,8 (C2'); 31,4 (C6); 30,8 (C7'); 26,4 (C3); 26,0 (C3') 23,8 (C5) 23,6 (C8'); 22,5 (C6'); 22,4 (C7); 18,5 (C10'); 13,1 (C9').

Produto (66)-(5S)-5-((2S)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metiltetrahidrofuran-2-il)-2-metilciclohexanone

IV (E.43, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3473 (O-H), 1712 (C=O).

RMN de ^1H (E.44, CDCl_3 , 500 MHz, δ): 3,79 (t, $J=7,3$ Hz, $\text{H}4'$); 3,66 (dd, 1H, $J= 5,2; 9,8$ Hz, $\text{H}4'$); 2,41-2,46 (m, 2H, $\text{H}3$); 2,30-237 (m, 1H, $\text{H}4$); 2,01-215 (m, 2H, $\text{H}2'$); 1,78-1,89 (m, 2H, $\text{H}3'$); 1,65-1,78 (m, 2H, $\text{H}5$); 1,51-1,53 (m, 2H, $\text{H}6$); 1,21 (s, 3H, $\text{H}7$); 1,15; 1,11 (2 x s, 2 x CH_3 , $\text{H}6';\text{H}8'$); 1,03; 1,02 (2 x s, 2 x CH_3 , $\text{H}7'$).

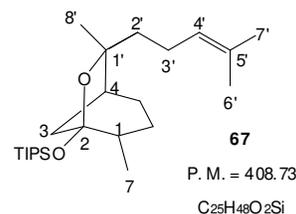


RMN de ^{13}C (E.45, CDCl_3 , 125 MHz) δ : 212,9 (C2); 86,3 (C4'); 84,2 (C1'); 70,4 (C5'); 49,9 (C1); 45,0 (C4); 43,8 (C3); 35,7 (C3'); 34,8 (C2'), 27,7 (C7); 26,8 (C6); 26,3 (C5); 24,1; 23,6 (C6';C7'); 14,3 (C8').

Produto (67)-(4,7-dimetil-7-(4-metilpent-3-enil)-6-oxabicyclo[3.2.1]-oc-tan-5-iloxy)trioisopropilsilano

IV (E.48, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 1045 (O-Si).

RMN de ^1H (E.49, CDCl_3 , 400 MHz): δ : 5,16 (tl, 1H, $^3J_{4',3'} = 7,2$ Hz, $\text{H}4'$); 1,93-2,18 (m, 6H, $\text{H}3', \text{H}1, \text{H}4, \text{H}5$); 1,83 (d, $^2J_{3,3'} = 11,6$ Hz, 1H, $\text{H}3$); 1,72-1,78 (m, 1H, $\text{H}2'$); 1,70 (s, 3H, $\text{H}6'$); 1,63 (s, 3H, $\text{H}7'$); 1,42-1,53 (m, 1H, $\text{H}2'$); 1,29 (s, 3H, $\text{H}8'$); 1,23 (dd, 1H, $^3J_{6,1\text{eq}} = 6,8$ Hz; $^2J_{6,6'} = 13,6$ Hz, $\text{H}6$); 1,07 (s, 21H, (Si-[$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] $_3$)); 1,02 (d, 2 x CH_3 , $^3J_{7,7'} = 7,0$ Hz, $\text{H}7$); 0,88-0,92 (m, 1H, $\text{H}6$); 0,07 (s, Si-CH).



RMN ^{13}C (E.50, CDCl_3 , 100 MHz) δ : 131,1 (C5'); 125,2 (C4'); 109,1 (C2); 83,6 (C1'); 44,6 (C4); 41,1 (C1); 37,9 (C3); 36,8 (C2'); 27,2 (C8'); 27,1 (C5); 25,9 (C7'); 23,9 (C3'); 23,5 (C5); 18,5; 18,6 (Si-C-(CH_3) $_3$); 17,8 (C6'); 17,6 (C7); 13,3 (Si-CH).

Produto (68)–(3S)-1,3-dimetil-3-(4-metilpent-3-enil)-2-oxabicyclo[2.2.2]-octan-6-ol

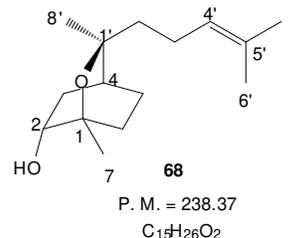
IV (E.55, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3440 (O-H)

RMN de ¹H (E.56, CDCl₃, 400 MHz): δ : 5,12 (tl, 1H,

³J_{4',3'} = 7,0 Hz, H4'); 3,75 (dd, 1H, ³J_{2,3a} = 2,8; ³J_{2,3b} =

9,8 Hz, H2); 2,51 (ddt, 1H, ³J_{4,3eq} = ³J_{4,5eq} = 3,4; ³J_{4,3ax} =

³J_{4,5ax} = 10,0 Hz; ¹J_{4,4'} = 13,8 Hz, H4); 1,86-2,18 (m, 4H, H5); 1,69 (s, 3H, H6'); 1,61 (s, 3H, H7'); 1,50-1,55 (m, 4H, H6); 1,30-1,34 (m, 2H, H6); 1,18 (s, 3H, H8'); 1,10 (s, 3H, H7).



RMN 13C (E.57, 100 MHz, CDCl₃) δ : 131,6 (C5'); 124,7 (C4'); 75,6 (C1'); 72,4 (C1); 71,6 (C2); 41,9 (C2'); 34,7 (C3); 32,0 (C4); 26,1 (C8'); 25,9 (C7'); 25,3 (C6); 24,3 (C7); 23,9 (C5); 22,1 (C3'); 17,8 (C6').

Produto (69) – triisopropil((S)-6-metil-2-((S)-4-metilciclohex-3-enil)hept-5-en-2-iloxi)silano

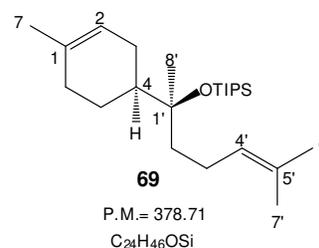
RMN 1H (E.60, 250 MHz, CDCl₃): δ 5,39 (sl, 1H, H2);

5,14 (tl, 1H, ³J_{4',3'} = 7,0 Hz, H4'); 1,90-2,12 (m, 6H, H3,

H5 e H6); 1,47-1,57 (m, 4H, H2' e H3'); 1,69 (s, 3H,

H7'); 1,66 (s, 3H, H7); 1,63 (s, 3H, H6'); 1,12 (s, 3H,

H8'); 1,06 (s, 21H, Si-[CH(CH₃)₂]₃); 0,08 (s, Si-CH).

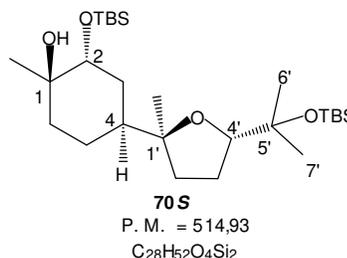


RMN ¹³C (E.61, 125 MHz, CDCl₃): δ : 134,2 (C1); 131,7 (C5'); 124,6 (C4'), 120,5 (C2), 76,2 (C1'); 43,0 (C4); 40,1; 31,0; 26,9; 23,3; 22,1 (C3, C5, C6, C2', C3'); 25,7; 23,2; 23,2 (C7, C6', C7', C8'); 17,7 (Si-C-(CH₃)₃); 12,3 (Si-CH).

Produto (70S) - (1R,2R,4S)-2-(tert-butildimetilsililoxi)-4-((2S,5S)-5-(2-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-metiltetraidrofuran-2-il)-1-metilciclohexanol

IV (E.62, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3361 (OH), 1078 (O-Si).

RMN 1H (E.63, 250 MHz, CDCl₃) δ : 3,72 (t, 1H, J=7,1 Hz, H4'); 3,56 (sl, 2H, H2); 1,38-1,88 (m, 10H); 1,21; 1,18; 1,12 e 1,07 (4 x s, 4 x CH₃, H7, H6'; H7', H8'); 0,90 (s, 9H, H₃C-*t*-Bu); 0,85 (s, 9H, H₃C-*t*-Bu); 0,08 (s, 6H, Si-(CH₃)₂); 0,07 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

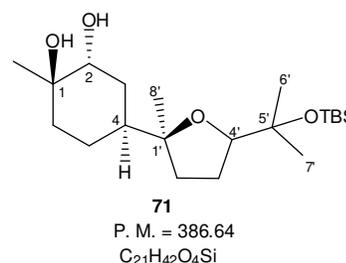


RMN 13C (E.64, 62,5 MHz, CDCl₃) δ : 85,3 (C1'); 84,8 (C4'); 75,0 (C1); 74,6 (C2); 72,0 (C5'); 40,2 (C4); 35,5; 33,9; 31,5; 26,5 (C3, C5, C6, C2', C3'); 28,4; 28,3; 24,7; 21,8 (C7, C6', C7', C8'); 26,0 (H₃C-*t*-Bu); 18,3 e 18,2 (C₀-Si); -1,9 (Si-(CH₃)₂).

Produto (71) – (1R,2R,4S)-4-((2S)-5-(2-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-metiltetraidrofuran-2-il)-1-metilciclohexane-1,2-diol

IV (E.65, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3360 (O-H), 1076 (O-Si).

RMN 1H (E.66, 600 MHz, CDCl₃) δ : 3,57 (m, 2H, H2); 3,28 (dd, 1H, J= 4,5; 10,7 Hz, H4'); 1,27-1,80 (m, 10H); 1,19; 1,18; 1,17 (3 x s, 9 H, H7, H6'; H7'); 1,07 (s, 3H, H8'); 0,91 (s, 9H, H₃C-*t*-Bu); 0,86 (s, 9H, H₃C-*t*-Bu); 0,08 (s, 6H, Si-(CH₃)₂); 0,06 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).



RMN 13C (E.67, 150 MHz, CDCl₃) δ : 86,6 (C4'); 85,0 (C1'); 76,1 (C4'); 75,1 (C1'); 74,9 (C2); 74,7 (C2); 74,6 (C5'); 74,0 (C5'); 72,0 (C1); 71,9 (C1); 42,1 e 39,2 (C4); 35,6; 34,1; 34,0; 32,3; 31,2; 29,9; 26,9; 25,7; 22,3; 21,6 (C3, C5, C6, C2', C3'); 30,6; 28,3; 28,2; 25,0; 23,7; 23,2; 22,9; 21,6 (C7, C6', C7', C8'); 26,1; 26,0; 25,9 (2 x s, H₃C-*t*-Bu); 18,3; 18,2 (C₀-Si); -1,9; -1,7 (2 x s, Si-(CH₃)₂).

5.5.4.3- Oxidação alílica dos éteres cíclicos THP 58 com o complexo CrO₃-3,5-dimetilpirazol:

Em um balão de duas bocas, contendo a solução do 3,5-dimetilpirazol (28,8 mg, 0,3 mmol, 10 eq) em 2,5 mL de CH₂Cl₂ recém-tratado, resfriada à -20°C, foi adicionado o trióxido de cromo (30 mg, 0,3 mmol, 10 eq) em pequenas porções, sob agitação magnética constante. Até aqui, para formação do complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol, de tonalidade vermelho-escuro. Após 40 minutos, sendo verificada a solubilização completa do CrO₃, foi adicionado por cânula à solução do substrato (11,0 mg, 0,03 mmol, 1 eq) dissolvido em em 2,5 mL de CH₂Cl₂ e a temperatura do meio reacional foi elevada à temperatura ambiente de forma natural. A reação foi então mantida nestas condições até seu término. O resíduo bruto foi concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador para eliminação do solvente e filtrado em coluna de florisil com Et₂O puro e utilizando o sistema de eluente Et₂O/CH₂Cl₂ 20%, para não haver perda de produto por retenção. As frações orgânicas reunidas, foram concentradas sob pressão reduzida em rotaevaporador, e o resíduo bruto foi purificado por CC (hexano/AcOEt 2-10%). Três frações isoladas como mistura foram repurificadas, separadamente, em placa preparativa, mas não foi possível obter nenhum produto puro, apenas uma fração menos impura pôde ser caracterizada por comparação com dados de anéis THP bromados e iodados obtidos em trabalho anterior no grupo de pesquisa^{63b}.

Nota 3: Decorridas 48 horas de reação, ainda restava material não-consumido. Neste ponto, adicionou-se outra porção do complexo oxidante (2 eq) à reação, preparado à parte, segundo o procedimento descrito, seguido de sua adição ao meio de reação via cânula.

5.5.5 - Epoxidação do (-)-α-2 com VO(acac)₂/ t-BuOOH e cicloeterificação com TIPSOTf

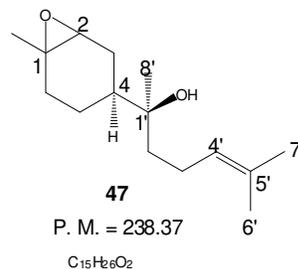
À uma solução contendo o álcool bishomoalílico **2** (0,100 g, 0,46 mmol, 1 eq), acetato de sódio (0,189 g, 2,3 mmol, 5,0 eq), e acetoacetato de vanádio (0,010 g, 0,03 mmol, 0,06 eq) in 5,7 mL de benzeno foi adicionado lentamente

(gota-a-gota) hidroperóxido de *tert*-butila (0.14 mL, 0,83 mmol, 1,8 eq) (6,0M em decano). A mistura permaneceu sob agitação e atmosfera de argônio à 80 °C por 14 h . A mistura foi resfriada à t.a., 15 mL de água resfriada foram adicionados à solução. A fase aquosa foi extraída da com diclorometano (15 mL × 3), as fases orgânicas reunidas e lavadas com brine (30 mL), seca com carbonato de potássio e concentrada à vácuo. Na sequência o resíduo foi, então, submetido ao mesmo procedimento de ciclização descrito no *Método A*, sendo 0,157g do bruto diluídos em CH₃NO₂ (7,8 mL), na presença de 2,6-lutidina (0,54 mL, 4,62 mmol, 7 eq) e TIPSOTf (0,88 mL, 3,3 mmol, 5 eq) adicionado lentamente (15 min.), permaneceram sob agitação durante 45 min. O bruto da reação foi tratado com água (30 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). A fração orgânica foi lavada com brine (30 mL) e seca com Na₂SO₄. Após concentração sob vácuo e purificação por cromatografia (flash) de sílica (hexano/AcOEt- 0,5 à 10 %), não foi possível isolar nenhum produto majoritário, mesmo em tentativas de repurificação em coluna de sílica ou ainda em placa preparativa.

Nota 4: Outras modificações no procedimento acima descrito, como variação da temperatura na etapa de epoxidação (entre 50 à 70°C), ou redução da temperatura do banho (-10°C) e de equivalentes do ácido de Lewis (TIPSOTf, 0,3 eq) na etapa de ciclização, não modificaram os resultados. No entanto, a reação de epoxidação de 0,300 g de **2** com VO(acac)₂ quando realizada à 50°C por 12,5 h, permitiu obter após purificação do bruto em coluna cromatográfica (flash) de sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH -0,5 à 5,0%) os diastereoisômeros **48S** (50,1 mg, 19 %) e 14,6 mg de **48R** (6%) na proporção de 3,5:1, e 105,1 mg (31%) dos hidróxi-epóxidos **47**(α: β, 1,2: 1), sendo recuperados 35 % (105,2 mg) do material de partida.

Produto (47)– (2S)-6-metil-2-((3S)-6-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)hept-5-en-2-ol

RMN de ¹H (E.68, CDCl₃, 500 MHz): δ: 5,10-5,14 (m, 2H, H4'); 3,06 (sl, 1H, H2-α); 2,99 (d, 1H, ³J_{2,3eq}=5,4 Hz, H2-β); 1,94 (m, 10H); 1,69 (m, 2 x CH₃, H7'-α; H7'-β); 1,64 (2 x s, 2 x CH₃, H6'-α; H6'-β); 1,49 (m, 6H);

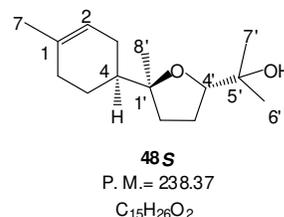


1,33 (2 x s, 2 x CH₃, H7- α ; H7- β); 1,20 (m, 4H); 1,09 (s, 3H, H8'); 1,07 (s, 3H, H8').
RMN 13C (E.69, 62,5 MHz, CDCl₃) δ : 132,0; 131,9 (C5'- β ; C5'- α); 124,4; 124,3 (C4'- β ; C4'- α); 74,1; 74,0 (C2- β ; C2- α); 61,2 ; 59,2 (C4- β ; C4- α); 42,3; 38,3 (C4- β ; C4- α); 40,1; 39,8 (C2'- α ; C2'- β); 31,1; 29,8; 27,2; 25,9; 22,2; 22,1; 22,0; 19,4 (C3- α ; C3- β ; C5- α ; C5- β ; C6- α ; C6- β ; C3'- α ; C3'- β); 25,7; 24,4; 23,5; 23,2; 23,0; 22,9 (6 x CH₃, C6'- α ; C6'- β ; C7'- α ; C7'- β); 17,7 (2 x CH₃, C8'- α ; C8'- β).

Produto (48S) – 2-((2S,5S)-5-metil-5-((S)-4-metilciclohex-3-enil)tetraidro-furan-2-il)propan-2-ol

IV (E.70, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3465 (O-H).

RMN de ¹H (E.71, CDCl₃, 250 MHz): δ : 5,37 (sl, 1H, H2); 3,79 (t, 1H, ³J_{4',3'}= 7,1 Hz, H4'); 1,71-1,98 (m, 8H, H3, H5, H6, H3'); 1,65 (s, 3H, C7); 1,56-1,63 (m, 1H, H4); 1,24-1,38 (m, 2H, H2'); 1,22 (s, 3H, H8'), 1,13 (s, 6H, H6', H7').

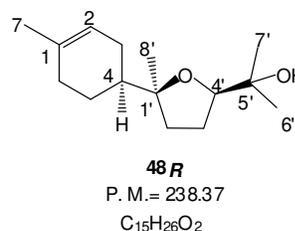


RMN ¹³C (E.72, 62,5 MHz, CDCl₃): δ 134,4 (C1); 120,7 (C2); 85,4 (C1'); 84,1 (C4'); 71,7 (C5'); 44,0 (C4); 35,5 (C2'); 31,1 (C6); 27,6(C3'); 27,5(C8'); 26,5 (C3); 24,5 (C5); 24,4 (C7'); 23,6 (C7); 22,2, (C6').

Produto (48R)– 2-((2R,5S)-5-metil-5-((S)-4-metilciclohex-3-enil)tetraidro-furan-2-il)propan-2-ol

IV (E.73, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3462 (O-H), 3045 (HC=C).

RMN de ¹H (E.74, CDCl₃, 250 MHz): δ : 5,39 (sl, 1H, H2); 3,68 (dd, 1H, ³J_{4',3'a}= 6,3 Hz; ³J_{4',3'b}= 9,1 Hz, H4'); 1,73-1,93 (m, 8H, H3, H5, H6, H3'); 1,65 (s, 3H, C7); 1,58-1,62 (m, 1H, H4); 1,24-1,34 (m, 2H, H2'); 1,21 (s, 3H, H8'), 1,12 (s, 6H, H6', H7').



RMN ^{13}C (E.75, 62,5 MHz, CDCl_3) δ 134,4 (C1); 120,8 (C2); 86,2 (C4'); 85,3(C1'); 70,7 (C5'); 44,1 (C4); 35,8 (C2'); 31,1 (C6); 27,9 (C8'); 27,2 (C3'); 26,7 (C3); 24,5 (C5); 24,2 (C7'); 23,5 (C7); 23,6, (C6').

5.5.6 - Epoxidação do (-)- α -2 com AmCPB

Sob atmosfera de Argônio, à uma suspensão de AmCPB 55% (0,175g, 1,02 mmol, 1,5 eq) em Et_2O anidro a -78°C , foi adicionado (-)- α -2 (0,150g, 0,68 mmol, 1 eq) diluído em 3,0 mL de Et_2O . A reação permaneceu em agitação a esta temperatura por 10 min. Após este período, o bruto foi filtrado em coluna de celite, e o filtrado foi extraído com Et_2O (3x 20,0 mL). O resíduo amarelo foi então tratado com solução de NaHCO_2 (50,0 mL) e lavado com pentano anidro (3x 30,0 mL), as frações orgânicas foram reunidas, secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi, então, purificado em coluna cromatográfica flash (hexano/ AcOEt 10%), fornecendo 0,030 g de **48R** e 0,032g de **48S** (1: 1,1), totalizando 0,062 g dos diastereoisômeros em 40% de rendimento, 0,037 g (20%) de **47** (α : β ; 1: 1) e 0,024g (15%) de **75**, sendo recuperado 0,035g (23%) de **2**.

Nota 5: Acima está descrito o procedimento experimental que permitiu obter o epóxi-álcool **42** em rendimentos que variam de 11 à 20%, mas nem sempre puros. Várias outras reações de epoxidação foram testadas, seguindo o método descrito acima, visando obter, majoritariamente, o hidróxi-epóxido **47 β** , tendo sido feitas apenas modificações na temperatura do banho (de -78°C para -94°C) e equivalentes do ácido *m*-cloroperbenzóico (de 1,5 eq para 1,2 eq).

5.5.6.1-Epoxidação do hidróxi-epóxido **47** com reagente de Shi e cicloeterificação com TIPSOTf

Método A: Numa sequência reacional de duas etapas, seguindo as mesmas condições descritas, tanto para epoxidação de Shi (tópico 5.5.4.1, *método A*, página 153), quanto para cicloeterificação com TIPSOTf (tópico 5.5.4.2, *método A*, página 154), o tratamento do hidróxi-epóxido **47** (0,061g, 0,25 mmol, 1 eq), sob as condições de Shi^{66b} (**65** (0,021g, 0,08 mmol, 0,3eq), Oxone® (0,246g, 0,40 mmol, 1,6 eq), K_2CO_3 (0,200g, 1,45 mmol, 5,8 eq), CH_3CN -2,2-DMP (3,5 mL,

1:2, v/v), pH 10,5, Bu₄NHSO₄ (0,003g, 0,01 mmol, 0,04 eq), t. a) por 10 minutos (término de adição das soluções contendo o Oxone® e o K₂CO₃) forneceu, após tratamento, um resíduo bruto (0,051 g, 0,20 mmol, 1eq) que, a seguir foi tratado com TIPSOTf (0,27 mL, 0,306g, 1,0 mmol, 5,0 eq) em 2,6-lutidina (0,24 mL, 0,214g, 2,0 mmol, 10,0 eq) diluído em 2 mL de nitrometano. Detectado o término da reação após 30 minutos (controle por CCD, hexano/AcOEt 10%), após o tratamento do bruto e purificação por cromatografia (flash) (hexano/CH₂Cl₂ 5-10%), obteve-se 0,024 g de **76R** (α: β; 1:8,6) e 0,032g de **76S** (α: β; 1: 4), totalizando 0,056g dos diastereoisômeros do composto **76** em 84% de rendimento.

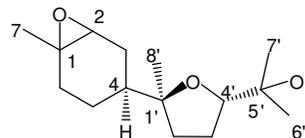
Nota 6: Testes de atividade antiproliferativa *in-vitro*, utilizando linhagens de células tumorais humanas, foram realizados com os diastereoisômeros **76R** e **76S**.

Método B: Numa reação em duas etapas, seguindo procedimento idêntico ao descrito anteriormente, o hidróxi-epóxido **47** (0,039g, 0,17 mmol, 1 eq), quando submetido a tratamento nas condições de Shi^{66b} (**65** (0,013g, 0,05 mmol, 0,3eq), Oxone® (0,166g, 0,27 mmol, 1,6 eq), K₂CO₃ (0,136g, 1,0 mmol, 5,8 eq), CH₃CN-2,2-DMP (2,6 mL, 1:2, v/v), pH 10,5, Bu₄NHSO₄ (0,003g, 0,007 mmol, 0,04 eq), t. a) por 15 minutos (término de adição das soluções contendo o Oxone® e o K₂CO₃) forneceu o resíduo bruto (0,053g, 0,21 mmol, 1eq) que, após submetido ao tratamento, foi tratado com TIPSOTf (0,28 mL, 0,319g, 1,04 mmol, 5,0 eq) em 2,6-lutidina (0,24 mL, 0,224g, 2,1 mmol, 10,0 eq) diluído em 2,1 mL de nitrometano. Controle por CCD (hexano/AcOEt 10%) indicou o término da reação após decorridos 20 minutos e, posterior a extração do bruto e purificação por cromatografia (flash) (hexano/AcOEt 0,5-1%), obteve-se 0,018 g de **77** em 19% de rendimento.

Produto (76S) – 2-[(2S,5S)-5-metil-5-[(3S)-6-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-il]tetraidrofurano-2-il]propano-2-ol

IV (E.76, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3466 (O-H), 1377 (C-O-C).

RMN de ^1H (E.77, CDCl_3 , 250 MHz): δ : 3,76 (t, 1H, J=7,2 Hz, H4'); 3,05 (sl, 1H, H2- α); 3,0 (d, J=5,3 Hz, 1H, H2- β); 1,35-2,15 (m, 10H); 1,32, 1,21, 1,12 e 1,09 (4 x s, 4 x CH_3 , H2, H6', H7' e H8').



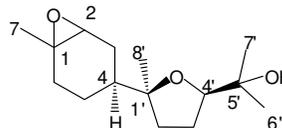
76S
P. M.= 254.37
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$

RMN ^{13}C (E.78, 125 MHz, CDCl_3) δ : 84,8 ($\text{C}4'$); 84,6 ($\text{C}4'$); 83,9 ($\text{C}1'$); 83,8 ($\text{C}1'$); 71,5 ($\text{C}5'$); 71,4 ($\text{C}5'$) 60,9; 59,2 ($\text{C}2$ - β ; $\text{C}2$ - α); 57,7; 57,6 ($\text{C}1$ - β ; $\text{C}1$ - α); 43,0 ($\text{C}4$); 39,1 ($\text{C}4$); 35,6 ($\text{C}2'$); 34,9 ($\text{C}2'$); 30,8 ($\text{C}3'$); 29,7 ($\text{C}3'$); 29,4 ($\text{C}3$); 27,9 ($\text{C}3$); 26,4 ($\text{C}5$); 26,2 ($\text{C}5$); 23,1 ($\text{C}6$); 20,5 ($\text{C}6$); 27,3 ($\text{C}8'$); 27,2 ($\text{C}8'$); 24,5 ($\text{C}7'$); 23,0 ($\text{C}7'$); 24,2 (2 x s, 2 x CH_3 , $\text{C}7$); 21,8 (2 x s, 2 x CH_3 , $\text{C}6'$).

Produto (76R) – 2-[(2R,5S)-5-metil-5-[(3S)-6-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-il]tetraidrofurano-2-il]propano-2-ol

IV (E.79, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3460 (O-H), 1377 (C-O-C).

RMN de ^1H (E.80, CDCl_3 , 250 MHz): δ : 3,65 (dd, 1H, J=10,2 e 5,0 Hz, H4'); 3,06 (sl, 1H, H2- α); 3,0 (d, J=5,3 Hz, 1H, H2- β); 1,95-2,04 (m, 2H); 1,59-1,87 (m, 8H); 1,32, 1,26, 1,20 e 1,11 e 1,08 (4 x s, 4 x CH_3 , H7, H6', H7' e H8').



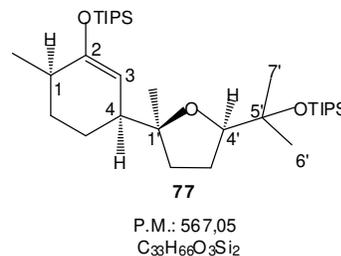
76R
P. M.= 254.37
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$

RMN ^{13}C (E.81, 125 MHz, CDCl_3) δ : 86,1 ($\text{C}4'$); 85,8 ($\text{C}4'$); 84,8 ($\text{C}1'$); 84,5 ($\text{C}1'$); 70,4 ($\text{C}5'$); 70,0 ($\text{C}5'$); 61,0; 59,3 ($\text{C}2$ - α ; $\text{C}2$ - β); 59,2; 57,7, ($\text{C}1$ - β ; $\text{C}1$ - α), 43,3 ($\text{C}4$); 41,4 ($\text{C}4$); 35,9 ($\text{C}2'$); 35,2 ($\text{C}2'$); 31,9 ($\text{C}3'$); 30,8 ($\text{C}3'$); 29,3 ($\text{C}3$); 28,0 ($\text{C}3$); 27,9 ($\text{C}5$); 26,7 ($\text{C}5$); 26,2 ($\text{C}6$); 20,9 ($\text{C}6$); 27,7 ($\text{C}8'$); 27,6 ($\text{C}8'$); 24,5 ($\text{C}7'$); 23,9 ($\text{C}7'$); 24,0 ($\text{C}7$); 23,5 ($\text{C}7$); 23,0 ($\text{C}6'$); 20,6 ($\text{C}6'$).

Produto (77)-triiisopropil((3S,6R)-6-metil-3-((2S,5R)-2-metil-5-(2-(triiisopropilsililoxi)propan-2-il)tetraidrofuran-2-il)ciclohex-1-eniloxi)silano

IV (E.82, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3056 (HC=C), 1047 (O-Si).

RMN de ^1H (E.83, CDCl_3 , 250 MHz): δ : 4,72(s); 3,71 (t, 1H, $^3J_{4',3'} = 7,1$ Hz, H4'); 2,38 (m, 1H, H4); 2,15 (qt, 1H, $^3J = 6,4$ Hz, H1); 1,83 (d, 1H, $^3J_{2',3'} = 5,8$ Hz, H2'); 1,71 (m, 1H, H5); 1,56 (m, 1H, H6); 1,50 (m, 1H, H3'); 1,28 (H7'); 1,21 (H6'); 1,12 (H8'); 1,10 (H7); 1,08 (m, 21H, Si-(iPr)₃); 1,06 (s, 21H, Si-[CH(CH₃)₂]₃); 0,11 (s, Si-CH); 0,10 (s, Si-CH).



RMN ^{13}C (E.84, 125 MHz, CDCl_3) δ : 156,1 (C2); 102,7 (C3); 88,0 (C4'); 86,0 (C1'); 74,2 (C5'); 45,9 (C4); 33,5 (C2'); 33,2 (C1); 29,8 (C6); 28,5 (C7'); 27,1 (C3'); 25,5 (C8'); 24,4 (C6'); 20,7 (C5); 18,9 (C7); 18,4 e 18,1 (2 x d, Si-(iPr)₃); 13,4 e 12,7 (2 x s, Si-CH).

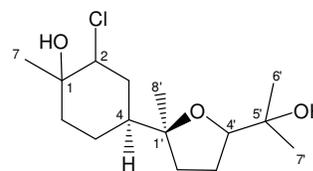
5.5.7 - Epoxidação de (-)- α -2 com *t*-BuOOH/ Cp_2TiCl_2

Em atmosfera anidra (argônio) uma solução de *t*-BuOOH (5,0-6,0 M em decano) (0,35 mL, 2,1 mmol, 1,9 eq) foi adicionada à uma suspensão contendo Cp_2TiCl_2 (0,055 g, 0,22 mmol, 0,2 eq) e (-)- α -2 (0,250 g, 1,1 mmol, 1 eq) diluído em 4,0 mL de heptano à temperatura de 40°C. A reação foi mantida sob agitação por 1,0 h. Após este período, o bruto foi filtrado, o solvente retirado sob pressão reduzida, e o produto bruto obtido (0,311 g) foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (flash) com o sistema eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1-3%. Os diastereoisômeros **48R** e **48S** foram obtidos em 56% de rendimento (0,149 g) na proporção 1:1,8 (**48R**: **48S**) e 0,057 g (18%) da cloridrina **78**.

Produto (78)- (4S)-2-cloro-4-[(2S)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metiltetrahydrofuran-2-il]-1-metilciclohexanol

IV (E.89, NaCl, filme, ν cm^{-1}): 3421 (O-H), 1375 (C-O-C).

RMN de ^1H (E.90, CDCl_3 , 250 MHz): δ : 4,01 (sl, 2H, H2a, H2b); 3,79 (t, 1H, $^3J_{4',3'} = 7,1$ Hz, H4'); 3,70 (dd, $^3J_{4',3'a} = 8,7$ Hz, $^3J_{4',3'b} = 6,2$ Hz, 1H, H4'); 2,14-1,44 (m, 20H), 1,38 (2 x s, 2 x CH_3 , H7a, H7b), 1,23 (2 x s, 2 x CH_3 , H8'a, H8'b), 1,16 (2 x s, 2 x CH_3 , H6'a, H6'b), 1,14 (2 x s, 2 x CH_3 , H7'a, H7'b).



78

PM= 290,83

 $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$

RMN ^{13}C (E.91, 125 MHz, CDCl_3) δ : 86,2 (C4'); 84,9 (C1'); 84,8 (C1'); 84,3 (C4'); 72,1 (C5'); 72,0 (C5'); 71,7 (C1) ;70,7; (C1); 65,6 (C2); 65,4 (C2); 40,21 (C4); 40,18 (C4); 36,3 (C2'); 35,8 (C2'); 33,0 (C6); 32,9 (C6); 31,9 (C3'); 31,6 (C3'); 29,2 (C8'); 29,1 (C8'); 27,9 (C7'); 27,5 (C7'); 26,6 (C3); 26,5 (C3); 24,5 (C6'); 24,2 (C6'); 24,0 (C7); 22,5 (C7); 22,2 (C5); 22,1 (C5).

EM (E.92, m/z): 143 (100%), 59 (81%), 159 (69%), 177 (12%), 195 (18%), 213 (15%), 231 (6%), 257 (2%), 272 (1%).

5.5.8 – Triflação e expansão do sistema tetrahydrofurano do derivado 48 (R=OH) com AgOTf

Triflação com anidrido triflico (Tf_2O)

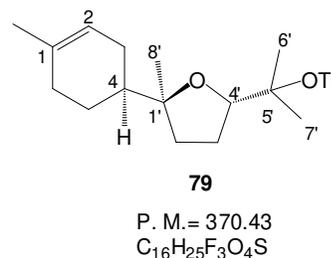
Método A: Sob atmosfera anidra (Ar), à uma solução contendo o óxido de bisabolol B 48 (0,051g, 0,21 mmol, 1eq) diluído em 1,2 mL de piridina resfriada a -10°C foi adicionado Tf_2O (0,07 mL, 0,122g, 0,43 mmol, 2 eq), e a solução permaneceu a esta temperatura sob agitação por 2h, após este período, não verificou-se avanço da reação (controle por CCD), e a reação foi levada, naturalmente, à t.a., mantendo-se nestas condições por mais 2h. A solução foi tratada

com água gelada e extraída com CH₂Cl₂ anidro (3x 10 mL). As frações orgânicas foram reunidas e extraídas com CuSO₄ (3x 10 mL), a seguir, foi extraída com água (10 mL), seca com Na₂SO₄, filtradas e concentrada à vácuo. O resíduo bruto (0,058 g) foi, em sequência, submetido à reação com AgOTf pelo método A (página 169).

Método B: Sob atmosfera inerte, à uma solução contendo o óxido de bisabolol B **48** (0,092g, 0,39 mmol, 1eq) diluído em 1,5 mL de piridina resfriada a -10°C foi adicionado Tf₂O (0,13 mL, 0,217g, 0,77 mmol, 2 eq), e a reação permaneceu nestas condições até o seu término (após 3h, verificado pelo controle por CCD). Tratamento da solução resultante com água gelada e extração com CH₂Cl₂ anidro (3x 10 mL), extração da fase orgânica com CuSO₄ (3x 10 mL) e, posterior, sequência de extração com água (10 mL), secagem com Na₂SO₄, filtragem e evaporação sob pressão reduzida, forneceu, após purificação do resíduo bruto, em coluna cromatográfica (flash) (hexano/acetato de etila 5-8%), 0,033 g (23%) do produto *O*-triflado **79** (mistura diastereoisomérica), e 0,038 g da mistura de **79** junto ao derivado isopentenila **83** na proporção de 3,7:1. A seguir, o derivado tríflico foi submetido à reação com AgOTf pelo método B (página 169).

Produto (79) – 2-{(5*S*)-5-metil-5-[(1*S*)-4-metilciclohex-3-en-1-il]tetraidro-furan-2-il}propan-2-il trifluormetanosulfonato

RMN de ¹H (E.93, CDCl₃, 250 MHz): δ: 5,37 (sl, 1H, H₂); 4,03 (t, ³J_{4',3'} = 7,2 Hz 1H, H_{4'}); 1,67-2,05 (m, 4H); 1,65 (s, 3H, H₁); 1,46 (d, J = 5,7 Hz, 6H, H_{6'} e H_{7'}); 1,26-1,42 (m, 4H); 1,12 (s, 3H, H_{8'}); 0,83-0,90 (m, 2H).



RMN ¹³C (E.94, 62,5 MHz, CDCl₃) δ: 134,4 (C₁); 120,6 (C₂); 89,4 (C_{1'}); 86,6 (C_{5'}); 82,3 (C_{4'}); 44,1 (C₄); 35,2 (C_{2'}); 31,8 (C₆); 31,1 (C_{3'}); 27,6, (C₃); 24,4 (C₅); 24,8, 23,8, 23,6; 21,5 (C₇, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}).

Expansão de anel do derivado triflado **79** com AgOTf

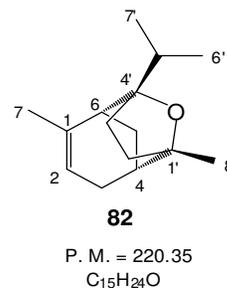
Método A: Sob atmosfera de argônio, a 25°C, à uma solução do resíduo bruto (0,058 g), contendo o derivado triflico **79** puro, diluído em 3,0 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado trifluormetanossulfonato de prata (AgOTf) (0,048 g, 0,18 mmol, 1,2 eq), e a reação permaneceu sob estas condições sob agitação por 3h, não sendo verificado avanço, a reação foi finalizada restando material não consumido (conforme o controle por CCD, hexano/AcOEt 3%). Na sequência, fez-se o tratamento com água gelada e extração com CH₂Cl₂ anidro (3x 10 mL). As frações orgânicas foram reunidas e extraídas com CuSO₄ (3x 10 mL), em seguida extraída com água (10 mL) e seca com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica (flash) com hexano/AcOEt 5%, obtendo-se 0,035 g (74%) de **82** (rendimento calculado com base no substrato de partida **48**, já que o derivado *O*-triflado não foi isolado), além de 0,009 g (18%) do anel THF recuperado.

Método B: Em condições anidras (Ar), à 25°C, trifluormetanossulfonato de prata (AgOTf) (0,059 g, 0,23 mmol, 1,2 eq) foi adicionado à uma solução contendo o derivado triflico **79** (0,071g, 0,19 mmol, 1eq) em 3,0 mL de CH₂Cl₂. A reação permaneceu nestas condições sob agitação por 1,5 h, tempo que, aparentemente, teria levado à sua finalização (acompanhamento por CCD, hexano/AcOEt 5%). O tratamento incluiu uma sequência extrações, inicialmente com água gelada e extração com CH₂Cl₂ anidro (3x 10 mL), depois, da fase orgânica com CuSO₄ (3x 10 mL) e, a seguir, com água (10 mL) e secagem com Na₂SO₄. Após filtragem e concentração à vácuo, o resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica (flash) com hexano/ AcOEt 5%, obtendo-se 0,007 g (10%) de **48** recuperado e 0,029g (34%) de **82**.

Produto (82)–(2S,5S)-2,7-dimetil-5-(propan-2-il)-11-oxatriciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-7-ene

IV (E.95, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3028 (HC=C).

RMN 1H (E.96, CDCl₃, 500 MHz): δ 5,51 (m, 1H, H2); 2,40-1,93 (m, 10H); 1,79 (dd, 3H, ⁴J_{7,6}=2,1; ⁴J_{7,2}= 3,7 Hz, H7); 1,39-1,68 (m, 9H); 1,27 (s, 3H, H8'); 0,89 ; 0,91 (2 x d, 2 x CH₃, 6H, ³J= 6,8 e ³J= 6,7 Hz, H7', H6').



RMN 1H (E.97, CDCl₃, 125 MHz): δ : 136,0 (C1); 124,5 (C2); 88,7; 83,8 (C1', C4'); 40,2 (C6); 37,0; 29,2; 28,3; 27,6 (CH₂, C5, C3, C3', C2'); 36,0 (C4); 31,2 (C5'); 25,0 (C7); 24,0 (C8'); 18,3; 15,9 (C6', C7').

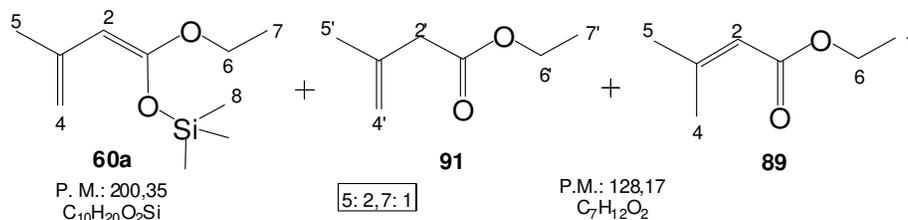
5.5.9- Reações de Diels-Alder

5.5.9.1- Reações de preparo dos ceteno acetais de silício 60a e 60b

Método A – O-sililação com TMSCl a -60°C

À um frasco de duas bocas, sob atmosfera anidra (Ar), a 0°C, adicionou-se diisopropilamina (1,64 mL, 1,84 g, 11,7 mmol, 1. eq) diluída em 4,8 mL de THF. Em seguida, acrescentou-se lentamente (5 min.) *n*-BuLi (7,31 mL, 1,6 M em hexano, 11,7 mmol, 1. eq), permanecendo sob agitação por 40 min. A solução foi, então resfriada a – 60°C e 3,3-dimetilacrilato de etila (1,63 mL, 1,5 g, 11,7 mmol, 1 eq), diluído em 3,5 mL de THF foi adicionado lentamente (5 min.) à solução, e 0,5 mL de trietilamina (N(Et)₃) permanecendo sob agitação, a esta temperatura, por 2 horas. A seguir, adicionou-se TMSCl (2,13 mL, 1,91g, 17,6 mmol, 1,5 eq) sendo então removido o banho, permanecendo a solução sob agitação, à t. a. por 3 h. A solução amarelo claro foi diluída em pentano frio (20 ml) e extraída com água fria (3 x 30 ml). As fases orgânicas foram reunidas, seca em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo amarelo claro foi então destilado sob pressão reduzida, em aparelho de Kugelrohr (50 mmHg, 50°- 90°C), obtendo-se a mistura de **60a**, **89** e **91**.

Mistura de (60a)– (Z)-(1-etoxi-3-metilbuta-1,3-dieniloxi)trimetilsilano, (89) 3-metilbut-2-enoato de etila e (91) 3-metilbut-3-enoato de etila



RMN 1H (250 MHz, CDCl₃): δ 5,67 (sl, 1H, H2, **89**); 4,91 (sl, 1H, Z-H4', **91**); 4,85 (sl, 1H, E-H4', **91**); δ 4,78 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, Z-H4, **60a**); 4,52 (m, 1H, E-H4, **60a**); 4,23 (s, 1H, H2, **60a**); δ 4,16 (q, 2H, $^3J_{6',7'} = 7,1$ Hz, H6, **91**); δ 4,15 (q, 2H, $^3J_{6,7} = 7,1$ Hz, H6, **89**); 3,79 (q, 2H, $^3J_{6,7} = 7,0$ Hz, H6, **60a**); 3,04 (sl, 2H, H2', **91**); 2,17 (d, $^4J_{4,2} = 1,2$ Hz, 3H, H4, **89**); 1,93 (sl, 3H, H7, **60a**) 1,89 (d, $^4J_{5,2} = 1,2$ Hz, 3H, H5, **89**); 1,82 (sl, 3H, H5', **91**); 1,25-1,34 (m, 9H, H7, H7', **60a, 89, 91**); 0,24 (s, 9H, SiMe₃).

Método B - O-sililação com TBDMSCI a -78°C

Sob atmosfera anidra (Ar), a 0°C, N,N-diisopropilamina (0,20 mL, 1,35 mmol, 1,1. eq) diluída em 1,1 mL de THF foi adicionada a um frasco de duas bocas de 25 ml, seco com soprador térmico. Em seguida, acrescentou-se lentamente (5 min.) *n*-BuLi (0,85 mL, 1,6 M em hexano, 1,35 mmol, 1,1 eq), permanecendo sob agitação por 30 min. A solução foi, então resfriada a -78°C e 3,3-dimetilacrilato de etila (0,20 mL, 1,23 mmol, 1 eq) diluído em 0,5 mL de THF foi adicionado lentamente (5 min.) à solução permanecendo a esta temperatura, sob agitação, por 2,5 horas. A seguir, adicionou-se cloreto de *tert*-butildimetilsilila (0,223 g, 1,48 mmol, 1,2 eq) diluído em 6 mL de THF. Passados 30 min., removeu-se o banho, permanecendo a solução sob agitação e a t. a. por 1,5 h. A solução amarelo-claro foi diluída em pentano frio (20 ml) e extraída com água fria (3 x 30 ml). As fases orgânicas foram reunidas, seca em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. O resíduo amarelo claro foi então destilado sob pressão reduzida, em aparelho de Kugelrohr (50 mmHg, 50°C), sendo **89** totalmente recuperado.

Método C - Enolização à -50°C em THF:DMPU (9:1); O-silação com TBDMSCI a -78°C

N-Buli (0,85 mL, 1,35 mmol, 1,1 eq) foi adicionado lentamente (5 min.) à uma solução de *N,N*-diisopropilamina (0,20 mL, 1,35 mmol, 1,1 eq) diluída em THF anidro (2,0 mL) à -50°C. A solução permaneceu sob agitação por 30 min, sendo resfriada a -78°C, e depois DMPU (0,16 mL, 1,35 mmol, 1,1 eq) foi adicionado gota-a-gota, permanecendo sob agitação a esta temperatura por 45 min. Na sequência, 3,3-dimetilacrilato de etila (0,20 mL, 0,157 g, 1,23 mmol, 1 eq) diluído em 0,5 mL de THF foi adicionado lentamente (5 min.) à solução permanecendo sob agitação, a -78°C por 1,0 hora. Cloreto de *tert*-butildimetilsilila (0,223 g, 1,48 mmol, 1,2 eq) diluído em 6 mL de THF anidro foi adicionado durante 15 min., e então removeu-se o banho permanecendo a solução sob agitação por 3 horas. A solução amarela clara foi diluída em pentano frio (20 mL) e extraída com água fria (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, seca em Na₂SO₄, lavadas com brine e concentrada a vácuo. O material bruto, amarelo claro, foi então destilado à vácuo (50 mmHg, 50°C), obtendo-se **89** recuperado em 98% (0,15g).

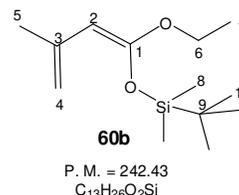
Método D - Enolização à -78°C em THF:HMPA (8:1); O-silação com TBDMSCI a -78°C

Sob atmosfera anidra (Ar) à 0°C, *N,N*-diisopropilamina (1,2 mL, 8,6 mmol, 1,1. eq), diluída em 3,5 mL de THF anidro, foi adicionada em frasco de duas bocas, seco com soprador térmico. Em seguida, acrescentou-se lentamente (5 min.) *n*-BuLi (5,4 mL, 1,6 M em hexano, 8,6 mmol, 1,1. eq), permanecendo sob agitação por 1 hora. A solução foi, então resfriada a -78°C e HMPA (1,63 mL, 9,4 mmol, 1.2 eq) foi adicionado, permanecendo sob agitação por 2,0 h, com formação de precipitado branco. À mesma temperatura (-78°C), adicionou-se lentamente (5 min.) o 3,3-dimetilacrilato de etila (1,09 mL, 7,8 mmol, 1 eq) diluído em 5,0 mL de THF, permanecendo a solução sob agitação por 1,5 h. A seguir, adicionou-se cloreto de *tert*-butildimetilsilila (0,708 g, 4,7 mmol, 1,2 eq) diluído em

2,5 mL de THF, sendo então removido o banho, permanecendo a solução, sob agitação por 2,5 horas. A solução amarela foi diluída em pentano frio (20 ml) e extraída com água fria (3 x 30 ml). As fases orgânicas foram reunidas, seca em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo amarelo claro foi então purificado por destilação fracionada a vácuo (50 mmHg, 50°-150°C), obtendo-se 1,41 g (88%) de **60b** e 0,12 g (12%) de **89** recuperado.

Produto (60b) – (Z)-tert-butil(1-etoxi-3-metilbuta-1,3-dieniloxi)dimetilsilano

IV (E.98, NaCl, filme, ν cm⁻¹): 3080 (C=CH), 1652 (C=C), 1087 (O-Si).



RMN 1H (E.99, CDCl₃, 400 MHz): δ 4,79 (d, 1H, ⁴J_{4,5} = 2,7 Hz, Z-H4); 4,53 (m, 1H, E-H4); 4,21 (s, 1H, H2); 3,79 (q, 2H, ³J_{6,7} = 7,1 Hz, H6); 1,96 (s, 3H, H5); 1,31 (t, 3H, ⁴J_{7,6} = 7,1 Hz, H7); 0,96 (s, 9H, H10); 0,22 (s, 6H, H8).

RMN ¹³C (E.100, CDCl₃, 125 MHz): δ : 156,8 (C1); 140,6 (C3); 107,3 (C4); 80,7 (C6); 63,6 (C2); 25,9 (C10); 24,2 (C9); 22,6 (C5); 14,6 (C7); -3,31 (2 x CH₃, 6H, C8).

5.5.9.2- Reações de cicloadição [4 + 2] entre o ceteno acetal de silício 60a e os éteres cíclicos THP 55

A- Sob atmosfera inerte (Ar) à -78°C, adicionou-se a solução de **55** (0,100 g, 0,31 mmol, 1 eq), dissolvido em 0,5 mL de CH₂Cl₂ anidro, e **60a** (0,124 g, 0,62 mmol, 2 eq) em tolueno (1,0 mL). A seguir, retirou-se o banho e o meio reacional permaneceu sob constante agitação magnética até atingir a t.a. de maneira natural. Então, a solução foi aquecida sob refluxo à 120°C por 28 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo bruto purificado por cromatografia em sílica (flash) com hexano/AcOEt 10% fornecendo 0,083 g da mistura dos produtos **55**, **89** e **91** (2,7: 2,4: 1).

B- Seguindo o procedimento acima descrito, a solução de **55** (0,100 g, 0,31 mmol, 1 eq) e **60a** (0,248 g, 0,124 mmol, 4,0 eq), adicionado em duas porções, em xileno (4,0 mL) foi aquecida sob refluxo à 140-150°C por 16 h. Após este período, o resíduo bruto purificado por cromatografia em sílica (flash) com hexano-AcOEt 1-5% obtendo-se 0,101 g da mistura de **55**, **89** e **91** (1,7: 1,2: 1).

C- Uma mistura contendo 0,100 g de **55** (0,31 mmol, 1 eq) e 0,124 g de **60a** (0,62 mmol, 2,0 eq), em tolueno (1,0 mL), acondicionada em ampola de 50 mL fechada, suportada em frasco de Teflon, foi irradiada em forno de micro-ondas convencional à potência de 650 W por 1,0 h, intercalando períodos de aquecimento (4 x 30 s, 4 x 2,0 min., 2 x 5,0 min., 2 x 10 min. e 2 x 20 min.) com intervalos de descanso (1,0 min.). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/AcOEt 5%) fornecendo 0,083 g dos produtos **55** e **89** como mistura (8,6: 1).

D- À uma ampola de 50 mL, resfriada à -78°C, contendo a solução de **55** (0,123 g, 0,38 mmol, 1 eq), **60a** (0,150 g, 0,76 mmol, 2 eq), tolueno recém destilado (1,0 mL), adicionou-se 0,02 mL de triflato de triisopropilsilila (0,02 g, 0,08 mmol, 0,2 eq), a qual foi lacrada. Após restaurar a t.a., naturalmente, o aparato, ampola em suporte de Teflon, foi irradiado em um forno de micro-ondas convencional à potência de 650 W por 40 minutos, com períodos de aquecimento intercalados (6 x 5 min., 3 x 10 min.) e intervalos de 1,0 min. de descanso. Após resfriamento, o bruto foi purificado por CC (flash) com o sistema de eluente hexano/AcOEt em um gradiente de concentração de 1%, obtendo-se 0,142 g da mistura de **55** e **89** (3,7: 1).

5.5.9.3- Reações de cicloadição [4 + 2] entre o ceteno acetal de silício **60b** e os éteres cíclicos THP **55**

A- Um frasco específico para reações em micro-ondas, contendo 0,100 g de **55** (0,31 mmol, 1 eq) e 0,76 g de **60b** (0,31 mmol, 1 eq), foi exposto à irradiação de micro-ondas (doméstico) à potência de 650 W, com período gradativo de

aquecimento (2 x 1 min., 1 x 3 min., 3 x 5 min., 2 x 10 min., 3 x 20 min.) e repouso de 1,0 min. Após resfriar à t.a., o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (flash) com o gradiente de eluição hexano/CH₂Cl₂ de 1-10%, fornecendo somente o dienófilo inicial (**55**), recuperado em 76% de rendimento.

B- Em tubo selado específico do aparelho de micro-ondas, envolto em vermiculite, acondicionou-se 0,050g do produto **55** (0,15 mmol, 1 eq) e 0,149 g do éster de silício **60b** (0,62 mmol, 4 eq). O aparato foi exposto à irradiação com energia de micro-ondas (convencional) à potência de 650W por 30 minutos, intercalando-se o período de aquecimento (6 x 5min.) e repouso de 1,0 min. Houve superaquecimento da solução. Após resfriamento, o bruto foi submetido à purificação direta por cromatografia em coluna de sílica “flash” (hexano/AcOEt 0,5-4%), recuperando-se integralmente o dienófilo **55** de partida.

C- Adicionou-se a um tubo selado, próprio para reações em micro-ondas, o dienófilo **55** (0,100g, 0,31 mmol, 1 eq), adicionado em duas porções, o éster de silício **60b** (0,092 g, 0,38 mmol, 1,2 eq) e dimetilformamida (0,5 mL). A exposição do conteúdo à irradiação por micro-ondas à potência de 650 W por 2 horas e 50 minutos, e aquecimento com intervalos gradativos (5 min., 10 min., 15 min., 20 min., 30 min., 40 min. e 50 min.) e repouso de 1,0 min., resultou, após o bruto reacional ser purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano/AcOEt em gradiente de concentração de 5-10%, na recuperação de 0,069 g de **55** (69%).

D- Procedeu-se a reação utilizando um forno de micro-ondas científico CEM[®] (modelo Discover) com controle interno de temperatura (sonda de IV) e de pressão (máxima de 20 bar). Em tubo de ensaio selado (10 mL), com septo de Teflon e agitador magnético do próprio aparelho de MO, adicionou-se 0,100 g de **55** (0,31 mmol, 1 eq) e 0,089 g de **60a** (0,37 mmol, 1,2 eq), em *o*-DCB (2,0 mL), recém tratado. O tubo selado foi fixado no compartimento interno do equipamento de MO, e a mistura exposta à irradiação por micro-ondas por 5,5 h, à potência de 80W e temperatura constante de 190°C (controle por sensor de IV), sob agitação

magnética, em intervalos graduais de irradiação (2 x 5 min., 10 min., 30 min., 40 min., 4 x 1,0 h) e resfriamento automático simultâneo. Após este período, ao restaurar a t.a., naturalmente, a purificação direta do bruto da reação por CC “flash” (hexano/CH₂Cl₂ 5-40%), forneceu 0,089 g do éter cíclico THP de partida (90%)

E- A mistura, contendo 0,065 g de **55** (0,20 mmol, 1 eq) e 0,097 g de **60a** (0,40 mmol, 2,0 eq), em tolueno (2,0 mL), acondicionada em tubo selado (próprio para reações em aparelho de MO), suportado em frasco de Teflon, foi aquecida sob refluxo à 110°C por 10 h. Após resfriamento, a solução bruta foi purificada por cromatografia em coluna “flash” com eluente hexano/AcOEt em gradiente de concentração de 3-5%), obtendo-se apenas o derivado THP **55** puro em 89% de rendimento.

F- Triflato de prata (0,005 g, 0,02 mmol, 0,1 eq), seco à vácuo por 24 h, foi pesado diretamente em frasco de duas bocas de 10 mL, envolto em folha de alumínio, sob atmosfera de argônio e à t.a. A seguir, adicionou-se, nesta sequência, o éter cíclico THP **55** (0,063 g, 0,19 mmol, 1 eq) diluído em THF anidro (0,25 mL), o dienol éter de de silício **60b** (0,051 g, 0,21 mmol, 1,1 eq) em 0,45 mL de THF anidro, e 50 µL de H₂O. A solução foi aquecida à 40°C e a reação permaneceu sob agitação magnética por 28,5 h, até total desaparecimento do dieno. Removeu-se o solvente em evaporador rotativo e o resíduo foi diretamente purificado por cromatografia “flash” com o sistema eluente hexano/AcOEt em gradiente de 2-10%. O único produto obtido puro foi o dienófilo **55**, recuperado em 64% de rendimento.

G- À um frasco de duas bocas (10 mL), seco com soprador térmico sob atmosfera inerte (Ar) e à t.a., adicionou-se 0,060 g de **55** (0,18 mmol, 1 eq) em 1,25 mL de MeCN, 0,178 g do dieno **60b** (0,74 mmol, 4 eq) diluído em 0,5 mL de MeCN e 0,025 g de ZnCl₂ (0,18 mmol, 1 eq) recém tratado, em MeCN (1,25 mL). O meio reacional foi mantido nestas condições por 18 dias, não sendo verificado nenhuma alteração, os reagentes conservaram-se intactos (controle por CCD). A

solução foi, então, aquecida à 50°C, e decorridas 42 h de reação, sob constante agitação, verificou-se, segundo controle por CCD, total decomposição do dieno. Após este período, fez-se o tratamento pela adição de água gelada (40 mL), extração com CH₂Cl₂ anidro (3x 30 mL), lavagem com brine (30 mL), secagem da fase orgânica com Na₂SO₄, filtragem e concentração à vácuo. Purificação do resíduo bruto em coluna cromatográfica (flash) com hexano/AcOEt 1-5% forneceu 0,052 g do derivado THP **55** (37%) e o éster β,γ-insaturado **91** (33%).

H- À uma solução contendo o derivado THP **55R** (0,023 g, 0,04 mmol, 1 eq), em 0,5 mL de tolueno deuterado (C₇D₈), sob atmosfera de argônio, num tubo de ressonância, foram adicionados 0,020g de **60b** (0,08 mmol, 2 eq). O aparato, após acondicionado no aparelho de RMN, foi levado à temperatura de 80°C e analisado por experimentos de RMN de ¹H adquiridos a cada 30 min. por 10 horas. Após este período reacional, ambos reagentes permaneceram intactos, não ocorrendo reação.

Nota 7- Visando facilitar a visualização e distinção dos deslocamentos químicos no RMN¹H, optou-se pelo uso do diastereoisômero C4R (**55R**), derivado THP majoritário em todas as reações de ciclicização testadas sobre o linalol.

5.5.9.4- Reações de cicloadição [4 + 2] entre o ceteno acetal de silício **60b** e o 2-metilfurano (**96**)

A- Utilizando o mesmo equipamento usado na reação de cicloadição com o ceteno acetal de silício **60b** (aparelho CEM[®], modelo Discover), cujo procedimento foi descrito em **D**, adicionou-se o dieno **96** (0,025 g, 0,31 mmol, 2 eq) e 0,050 g do derivado THP **55** (0,15 mmol, 1 eq), em *o*-DCB (2,0 mL), recém tratado, em tubo selado com septo de Teflon (10 mL), o qual foi fixado no interior do equipamento de MO. A seguir, expôs-se a mistura à ação de micro-ondas por 5,5 h, sob agitação magnética, à potência de 80W, temperatura constante de 190°C (controle por sensor de IV), e intervalos gradativos de irradiação (10 min., 20 min., 30 min., 2 x 45 min., 3 x 1,0 h) com resfriamento automático simultâneo. Ao final do total consumo do dieno **96** (controle por CCD), a reação foi levada à t.a. de

maneira natural, e a seguir fez-se a purificação direta do bruto reacional por CC “flash” (hexano/CH₂Cl₂ 5-40%), fornecendo 0,032 g do substrato THP **55** inicial intacto (65%).

B- Em tubo selado (próprio para reações em aparelho de MO), suportado em frasco de Teflon, adicionou-se 0,053 g de **55** (0,16 mmol, 1 eq) e 0,053 g de **96** (0,64 mmol, 4,0 eq), dividido em duas porções, sem adição de solvente. A seguir, a mistura foi exposta à ação de micro-ondas, à potência de 650W, por 6 horas, em série gradual de aquecimento (2 x 5 min., 15 min., 20 min., 3 x 30 min., 45 min., 3 x 1,0 h) e breves intervalos de repouso (1,0 min.). Transcorrido este tempo, após o completo consumo de **96**, a solução bruta foi aplicada, diretamente, à coluna cromatográfica de sílica (flash) e eluída com hexano/AcOEt em gradiente de concentração de 1-7%, fornecendo o dienófilo **55** como único produto puro (89%).

C- Uma solução de 0,039 g do 2-metilfurano (**96**) (0,42 mmol, 3 eq), sendo 1 eq (0,013 g) adicionado após 6 h de reação, e 0,053 g do derivado THP **55** (0,16 mmol, 1 eq), em *o*-DCB (1,0 mL), recém tratado, acondicionada em frasco próprio para reações em MO, envolto em vermiculite, foi submetida à irradiação por energia de micro-ondas, variando a potência de 350 à 650 W, por 8,5 h, com períodos gradativos de irradiação (potência de 350 W: 4 x 1 min., 5 min., 2 x 10 min., 3 x 20 min.; potência de 540 W: 2 x 2 min., 10 min., 2 x 20 min., 30 min., 40 min., 4 x 1,0 h); potência de 650 W: 6 x 5 min., 6 x 10 min.) e intervalos de repouso a cada 1,0 min de aquecimento. Ao fim deste período, necessário para o consumo integral de **96**, o material bruto foi diretamente purificado por cromatografia “flash” com o sistema eluente hexano/AcOEt em gradiente de 1-20%. O único produto puro, parcialmente recuperado, foi o dienófilo **55** (50%).

5.5.9.5- Reações de cicloadição [4 + 2] entre o ceteno acetal de silício 60b e o sililoxi-1,3-butadieno 93

A- Em frasco de duas bocas (10 mL), envolto em folha de alumínio, sob atmosfera inerte (Ar) e à t.a., pesou-se diretamente o triflato de prata (0,003 g, 0,02 mmol, 0,1 eq), seco sob vácuo por 24 h. A seguir, adicionou-se o éter cíclico

THP **55** (0,050 g, 0,15 mmol, 1 eq) diluído em THF anidro (0,25 mL), o sililoxidieno **93** (0,040 g, 0,23 mmol, 1,5 eq) em 0,45 mL de THF anidro, e 50 μ L de H₂O, exatamente nesta sequência. A reação permaneceu à t.a., sob agitação magnética, por 3 dias, até total consumo do dieno de Danishefsky. O solvente foi removido em evaporador rotativo e o resíduo foi diretamente purificado por cromatografia “flash”, inicialmente, com o sistema eluente pentano/CH₂Cl₂ (5%) e, depois, CH₂Cl₂/MeOH em gradiente de 0,2%. O único produto isolado foi o éter cíclico THP **55**, recuperado em 49% de rendimento.

B- Adicionou-se em tubo selado (próprio para reações em aparelho de MO), suportado em frasco de Teflon, 0,051 g de **55** (0,16 mmol, 1 eq) e 0,054 g do sililoxidieno **93** (0,31 mmol, 2,0 eq), em *o*-DCB (2,0 mL), recém tratado. A mistura foi submetida à irradiação por energia de micro-ondas, à potência de 650 W, por 2 h, com períodos gradativos de irradiação (5 x 1 min., 3 x 5 min., 2 x 10 min., 20 min, 2 x 30 min.) e descanso a cada 1,0 min de aquecimento. Ao fim do consumo total de **93** (controle por CCD), após restaurar a t.a., de forma natural, a solução bruta foi purificada por cromatografia em coluna “flash” com o sistema eluente hexano/CH₂Cl₂ (5%), e posteriormente, com hexano/AcOEt em gradiente de concentração de 5-30%, obtendo-se **55** que não reagiu, recuperado intacto (100% de rendimento).

5.6- Avaliação de atividade biológica

5.6.1- Testes antiproliferativos “*in vitro*”

5.6.1.1- Células

As linhagens celulares utilizadas nestes ensaios são originárias de neoplasias humanas e foram cedidas ao CPQBA pelo “National Cancer Institute” (NCI-USA). As células foram cultivadas em frascos de cultura de 25 cm² (Nunc[®]), com 5 mL de meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (Gibco[®]) suplementados com 5% de soro fetal bovino inativado (SFB), mantidas em estufa

a 37°C, com 5% de CO₂ em ambiente úmido. Estas células são repicadas quando atingem cerca de 80% de confluência e por no máximo 20 vezes consecutivas.

5.6.1.2- Ensaio para a determinação da atividade antiproliferativa dos compostos

As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 1g/mL resultando em soluções estoques. Foram plaqueados 100 µL de células em meio RPMI/SFB com 50 µg/mL de gentamicina, em placas de 96 compartimentos. Após um período de incubação de 24 horas a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ em ambiente úmido, foram adicionados 100 µl dos compostos testados (**76R** e **76S**) nas concentrações de 0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL. Uma placa controle foi fixada para determinação da concentração proteica existente no momento da adição das amostras (T0). As demais placas com extratos foram incubadas por 48 horas nas mesmas condições. Após este período de incubação, o experimento foi interrompido com a adição de 50 µL de ácido tricloroacético a 50%, por 60 minutos a 4 °C.

5.6.1.3. Ensaio da Sulforrodamina B (SRB)^{125a}

As placas fixadas com ácido tricloroacético (TCA) foram submetidas a cinco lavagens consecutivas com água destilada para a remoção dos resíduos de TCA, meio de cultura, SFB e metabólitos secundários. Estas placas foram mantidas à temperatura ambiente até a secagem completa. Em seguida, foram adicionados 50µL de SRB a 0,4% dissolvido em ácido acético a 1% e incubadas a 4 °C, por 30 minutos. Após esse período, as placas foram lavadas por 4 vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1%. O resíduo da solução de lavagem foi removido e as placas foram novamente secas à temperatura ambiente. O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com solução de Trizma Base na concentração de 10µM e pH 10,5 por 5 minutos em ultrassom. A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 540 nm por leitor de microplacas.

Com os dados de absorvância foram elaborados gráficos relacionando a porcentagem de inibição ou morte celular com a concentração da amostra teste, tendo-se como controle positivo o quimioterápico doxorubicina. Além disso, foram calculadas as médias das absorvâncias descontadas de seus respectivos brancos e, através das fórmulas a seguir, foi determinada a inibição de crescimento (IC) de cada amostra testada.

Se $T > C \rightarrow$ estímulo de crescimento celular, não apresentou IC.

Se $T \geq T_0 < C \rightarrow$ atividade citostática: $\%C = 100 \times [(T-T_0)/(C-T_0)]$.

Se $T < T_0 \rightarrow$ atividade citocida: $\%C = 100 \times [(T_0 - T)/C]$.

Sendo que T é a média da absorvância da célula tratada; C é o controle de célula; T₀ é o controle das células no dia da adição das drogas. O resultado obtido foi subtraído de 100%, obtendo-se então a porcentagem de inibição de crescimento. Com esses valores, foram construídos gráficos na forma de curvas de concentração *versus* porcentagem de crescimento celular, para as várias linhagens de células analisadas¹⁴¹.

5.6.2- Testes de inibição enzimática

Os candidatos a inibidores são compostos obtidos ao longo do trabalho a partir dos terpenos R(-)-linalol (**55**) e do (-)- α -bisabolol (**48S**, **66**, **76R**, **76S**, **78** e **81**) (figura 39). Os ensaios de inibição das PTP'S foram realizados utilizando as proteínas fosfatases PTP1B e Cdc25b, recombinantes humanas (pâncreas), expressas em *E. coli*. Estas enzimas foram produzidas pelo grupo de pesquisa da Prof^a. Dr^a Carmen V. Ferreira (IB-UNICAMP). A avaliação de inibição enzimática foi realizada pelos grupos de pesquisa do Prof. Dr. Ricardo Aparício e da Prof^a Dr^a Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP).

Método geral: Utilizaram-se placas de superfície inerte com 96 compartimentos nos ensaios. Soluções estoque foram preparadas em DMSO e as enzimas foram incubadas com os compostos testados num intervalo de con-

¹⁴¹ (a) Holbeck, S. L. *Eur. J. Cancer*, **2004**, *40*, 785; Shoemaker, R. H. *Nat. Rev.* **2006**, *6*, 813.

concentração de 0,1 a 100 $\mu\text{mol/L}$, durante 15 min, a 30°C em meio tamponado. A concentração final de DMSO em cada cavidade foi de 5% em um volume total de 90-100 μL . As soluções tampão foram ajustadas para os pH's desejados para cada uma PTPase, conforme indicado nos protocolos experimentais (tabelas 15 e 16). Após o tempo de incubação, adicionou-se a solução estoque contendo o substrato fosfato de *p*-nitrofenol (*p*NPP) (concentração final do substrato de 500 μM para ambas enzimas). A reação enzimática foi conduzida durante 10 min. a 37 ° C e interrompida pela adição de 100 μL de solução de NaOH (1M). A absorbância foi medida a 405 nm, em relação ao fosfato de *p*-nitrofenol (*p*NPP), do produto formado pela hidrólise do *p*NPP, usando o leitor de placas (Molecular Devices M2e). A absorbância foi normalizada para o grupo de controle, a qual foi medida nas mesmas condições experimentais, no entanto, sem o inibidor (relativos a 100% da atividade da enzima), e representada em gráfico de concentração de inibidor *versus* a atividade enzimática restante. Pelo menos dois experimentos independentes foram realizados em triplicata e usados para o cálculo da média e do erro padrão apresentados. Amostras brancas (na ausência da enzima) também foram medidas em cada experimento para contabilizar possível interferência do inibidor na medição da absorbância. A seguir são mostrados os protocolos experimentais dos ensaios enzimáticos¹⁴².

¹⁴² Reymond, J. L. Enzyme Assays: High-Throughput Screening, Genetic Selection and Fingerprint. Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

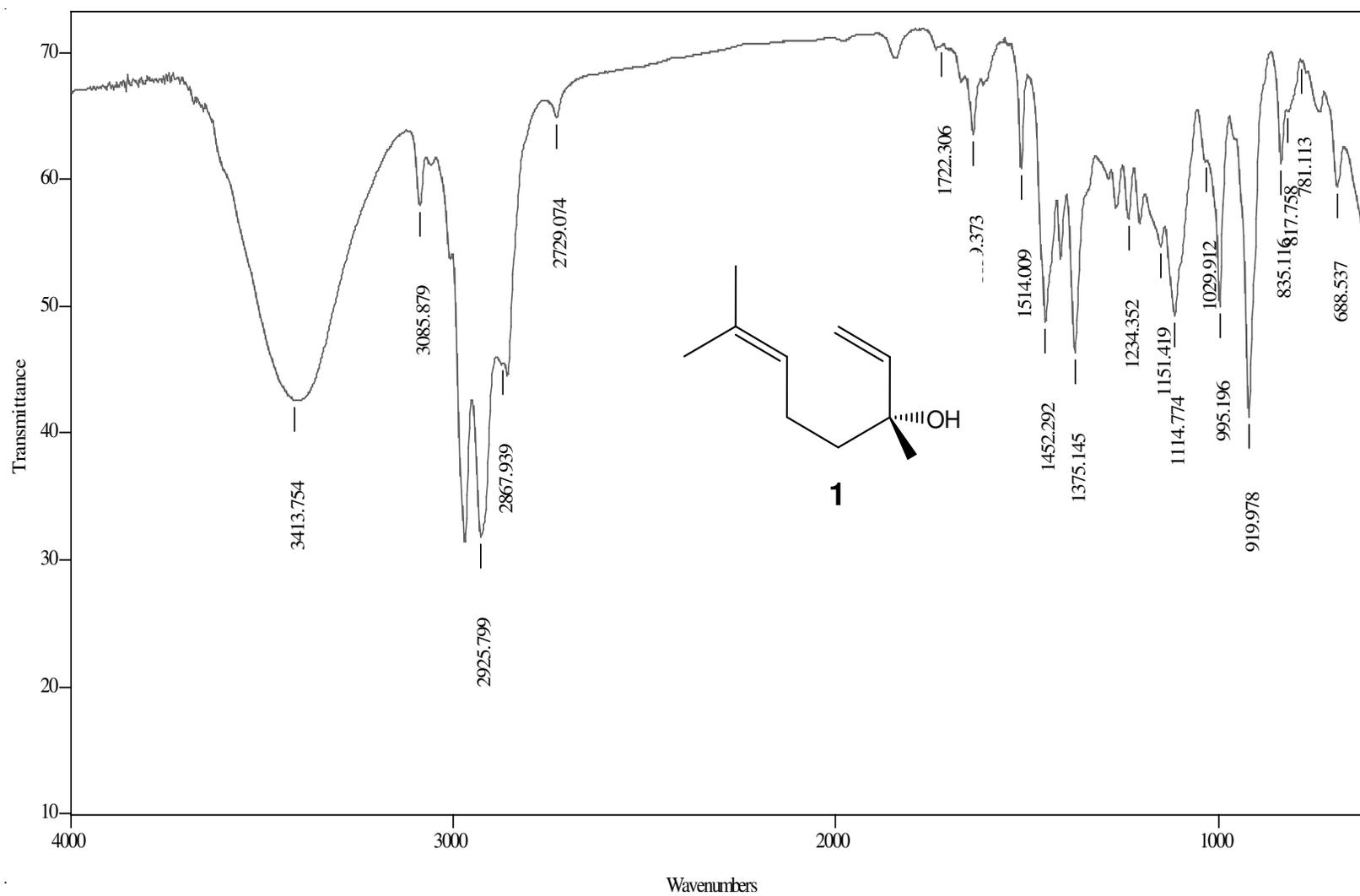
Tabela 15- Protocolo experimental para PTP-1B.

PTP1B com His tag (03/03/11)	
Concentração de enzima no ensaio	92nM
Concentração de substrato (pNPP)	500µM
Concentração de inibidor	100 µM
Volume reacional	100 µL
Tempo de incubação enzima-inibidor	15min
Tempo de incubação reacional	20min
Temperatura de incubação enzima-inibidor	4°C
Temperatura de incubação reacional	37°C
Tampão da reação	Bis Tris propano (100 nM); pH 7.2; Triton X-100 (0.005%)

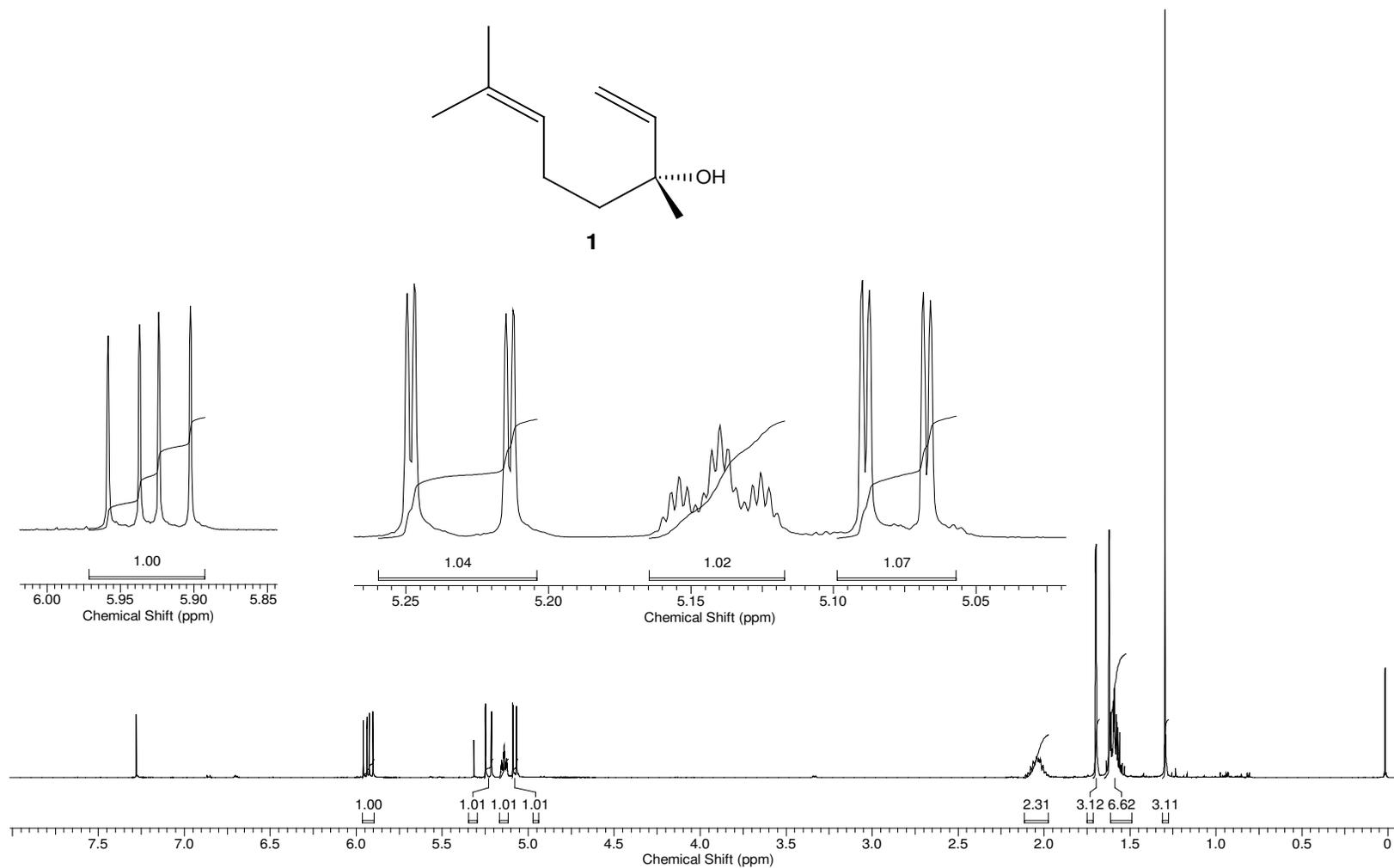
Tabela 16- Protocolo experimental para Cdc25b.

Cdc25b com His tag (30/11/11)	
Concentração de enzima no ensaio	90nM
Concentração de substrato (pNPP)	500µM
Concentração de inibidor	100 µM
Volume reacional	90 µL
Tempo de incubação enzima-inibidor	5min
Tempo de incubação reacional	60min
Temperatura de incubação enzima-inibidor	4°C
Temperatura de incubação reacional	37°C
Tampão da reação	Bis Tris propano, pH 8,2 (100mM); Triton X-100 (0,005%).

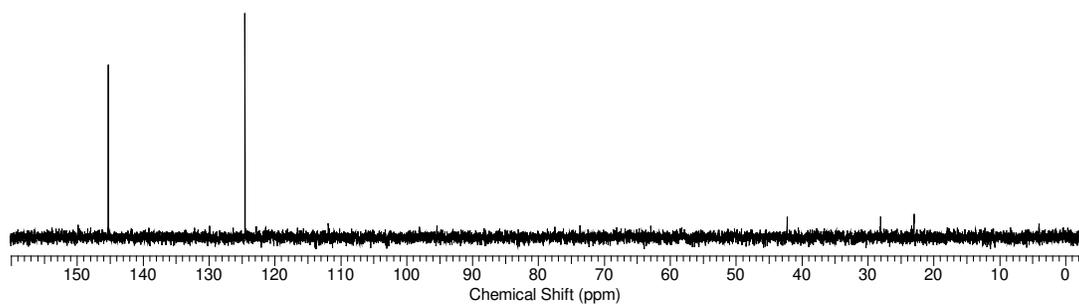
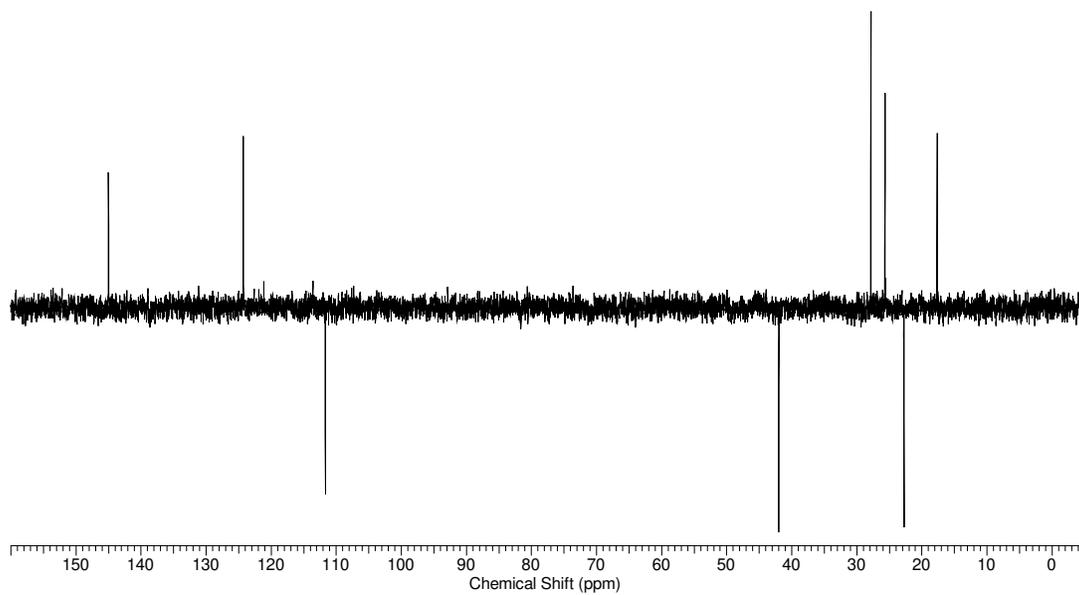
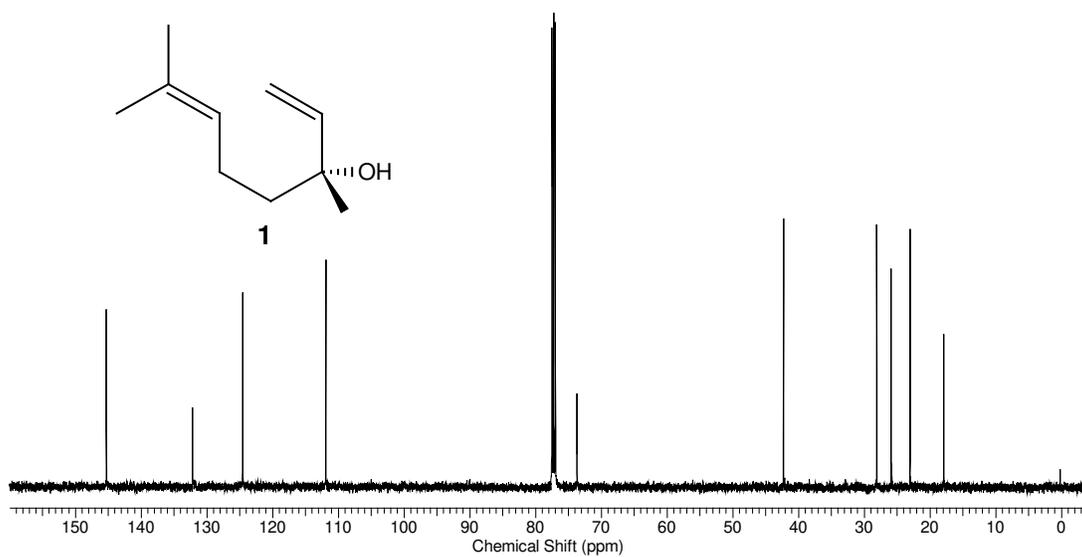
6- ESPECTROS



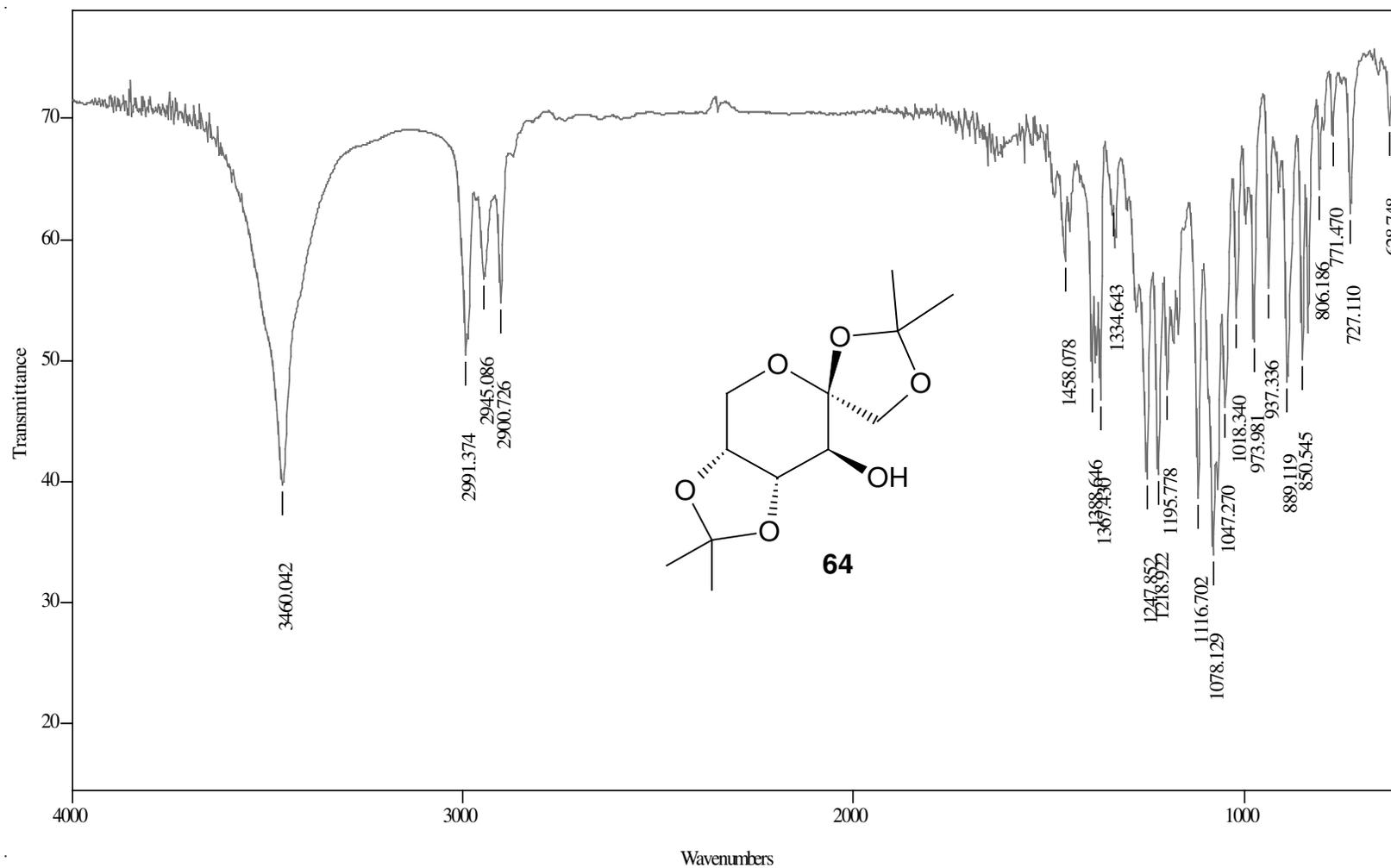
E.1. Espectro de IV do R-(-)-linalol (1) (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



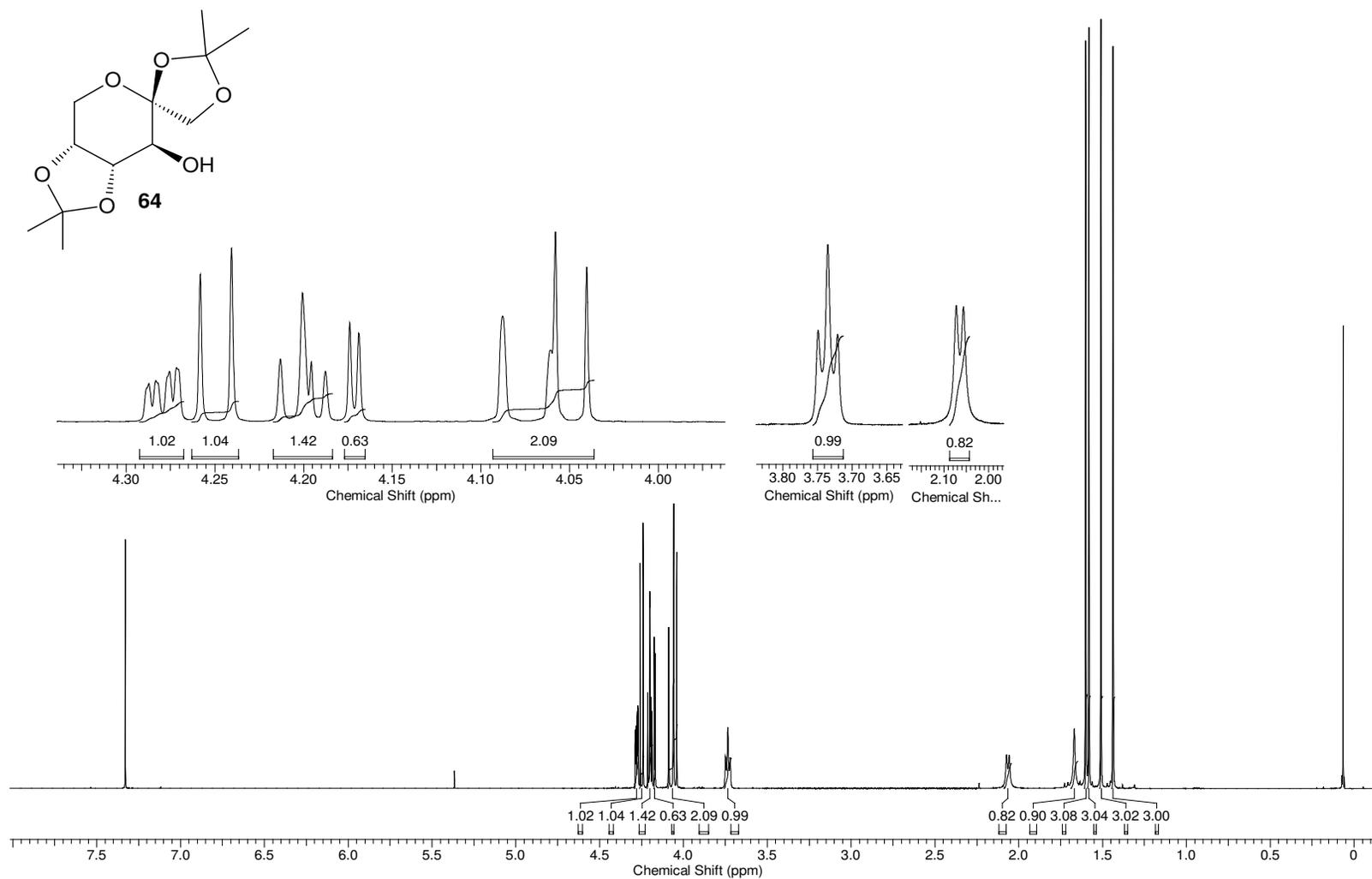
E.2. Espectro de RMN de ^1H do R-(-)-linalol (**1**) (CDCl_3 , 500 MHz)



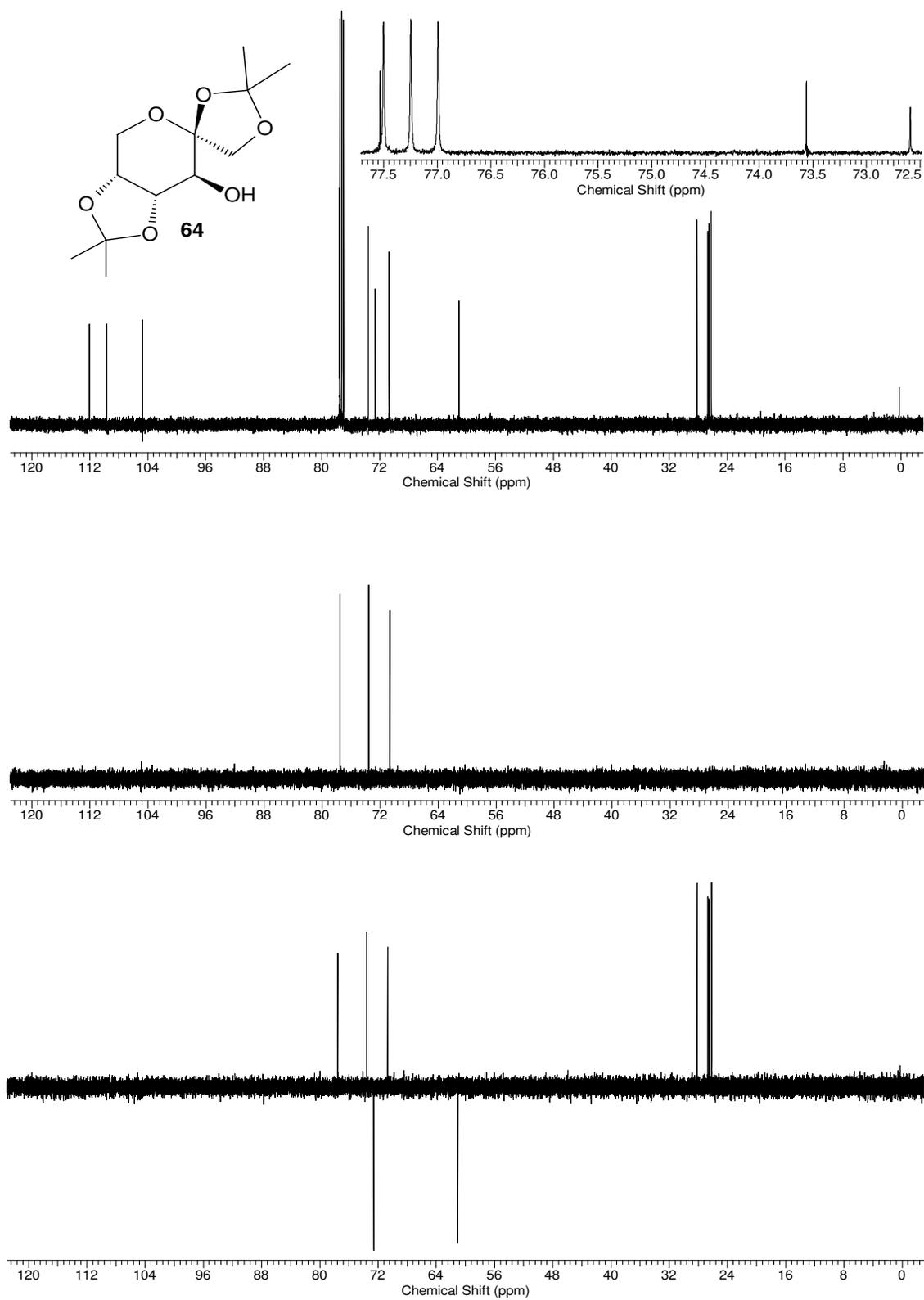
E.3. Espectro de RMN de ^{13}C do R-(-)-linalol (1) (CDCl_3 , 125 MHz)

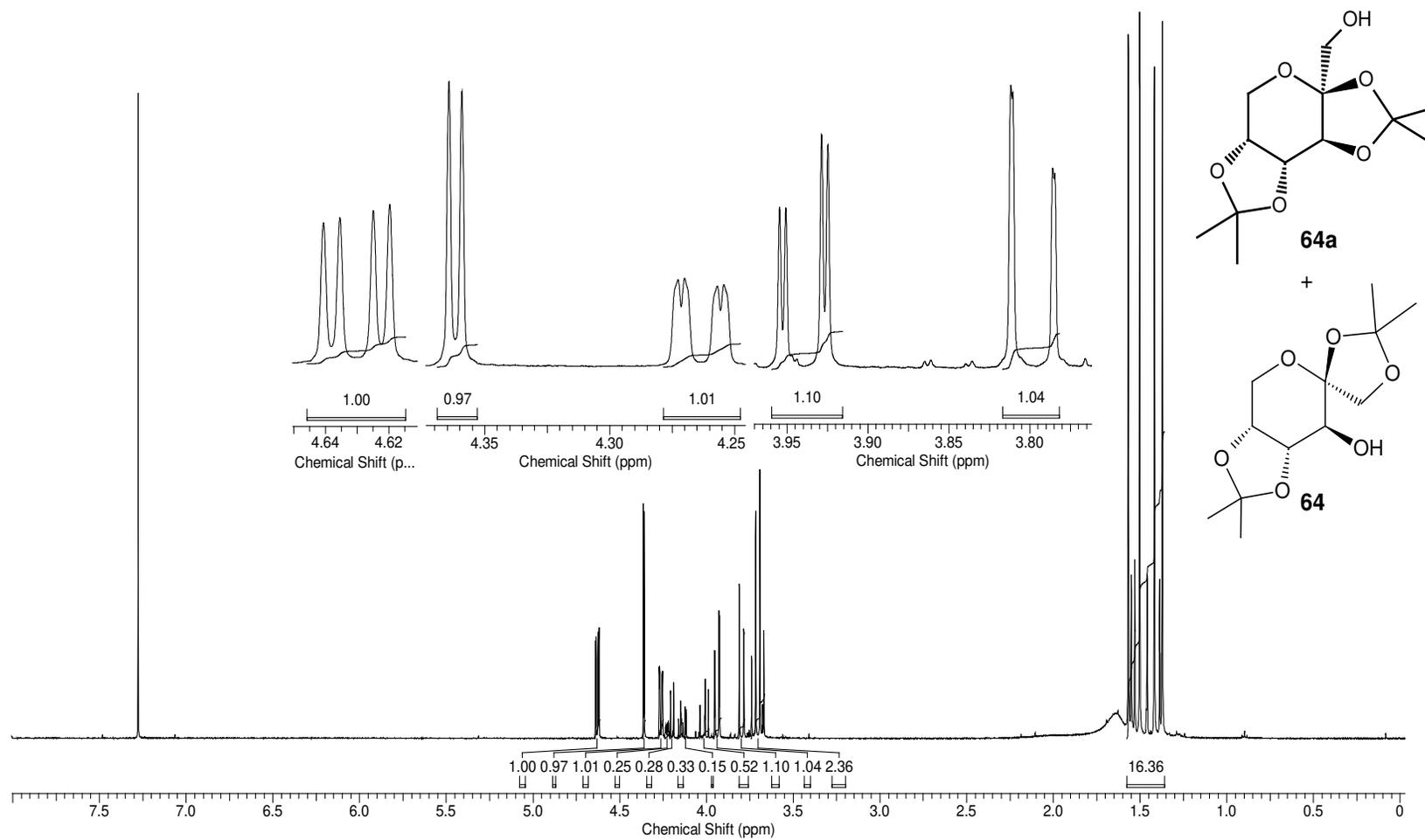


E.4. Espectro de IV do produto **64** (pastilha, KBr)

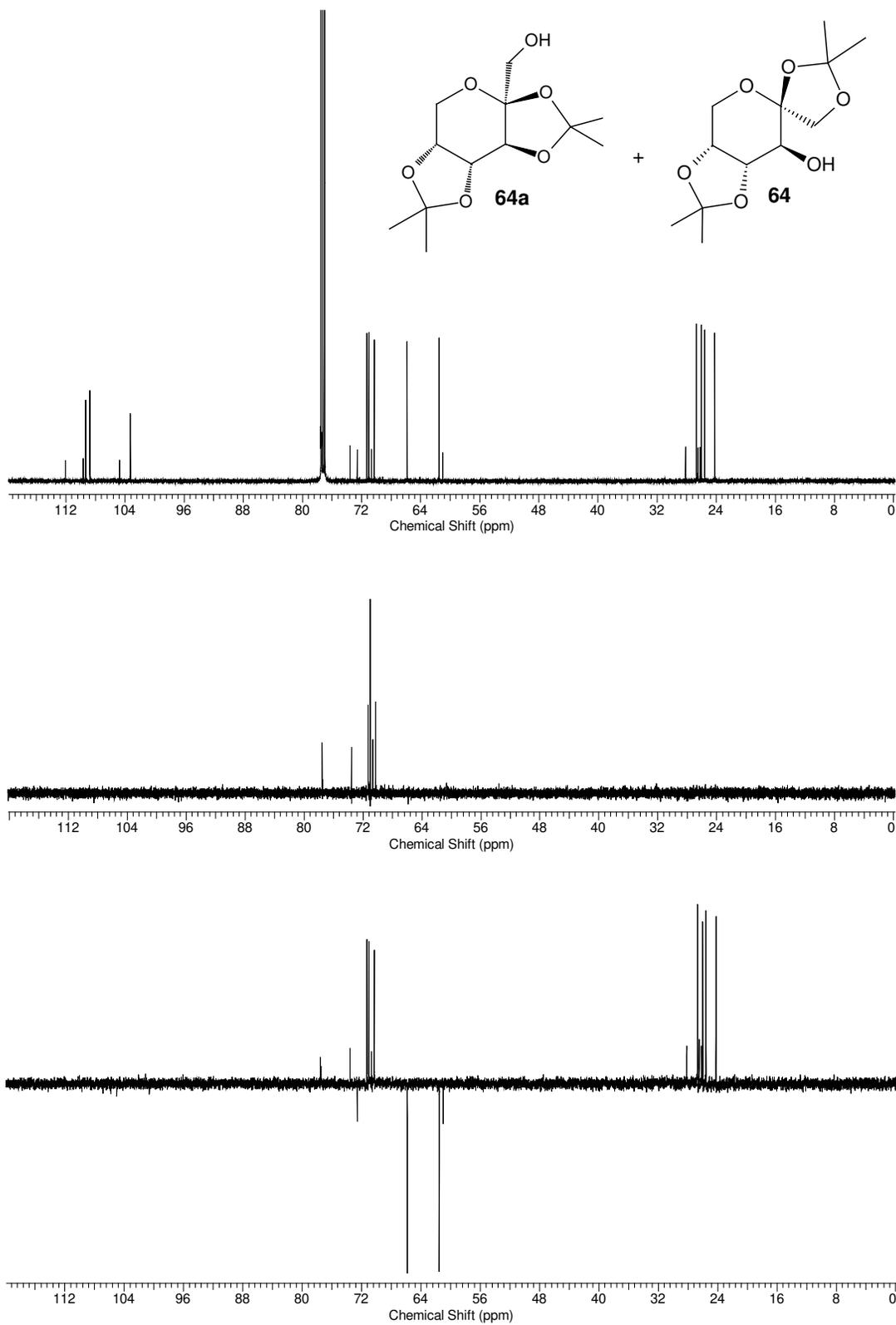


E.5. Espectro de RMN de ^1H do produto **64** (CDCl_3 , 500 MHz)

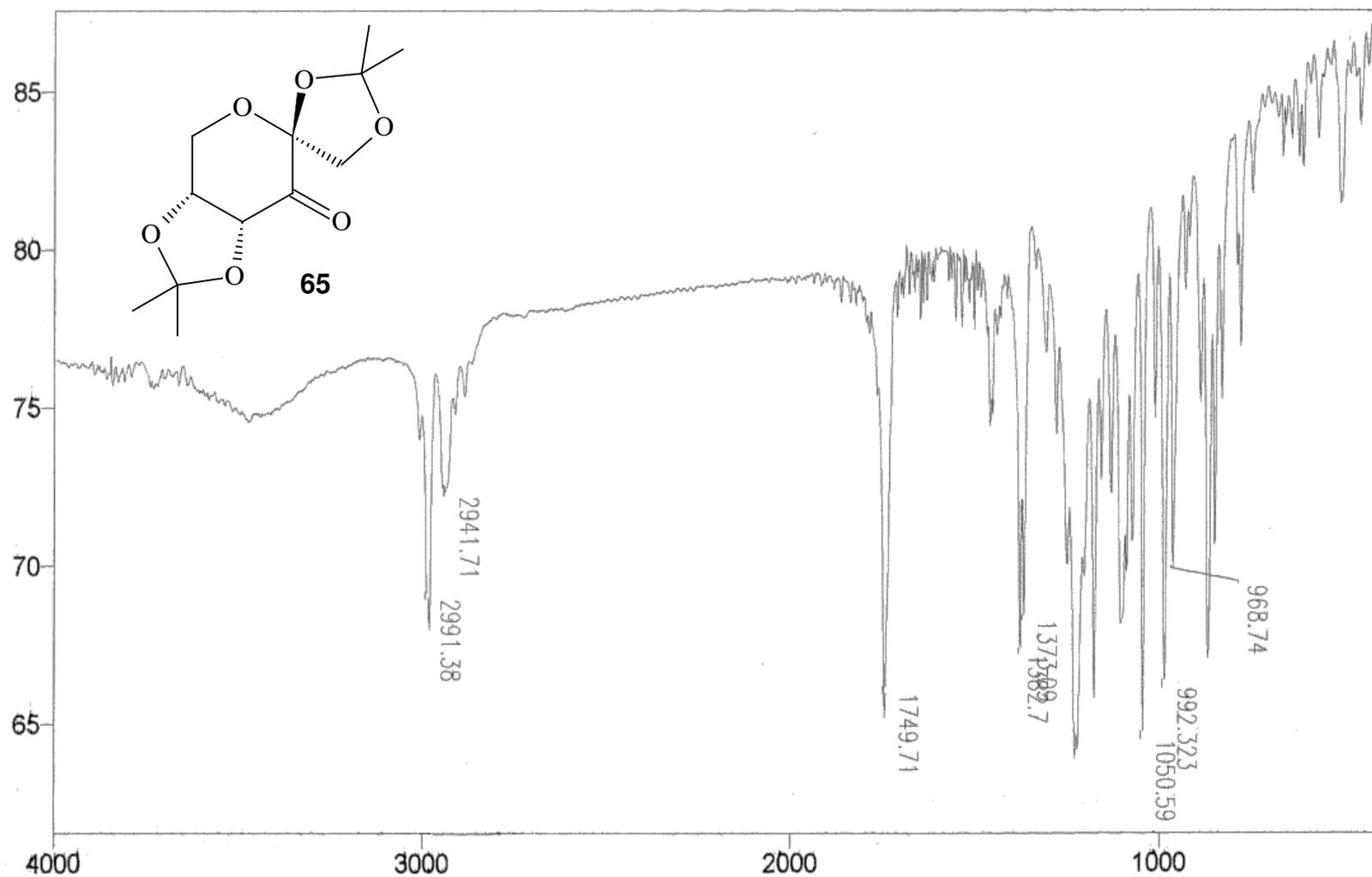
E.6. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **64** (CDCl_3 , 125 MHz)



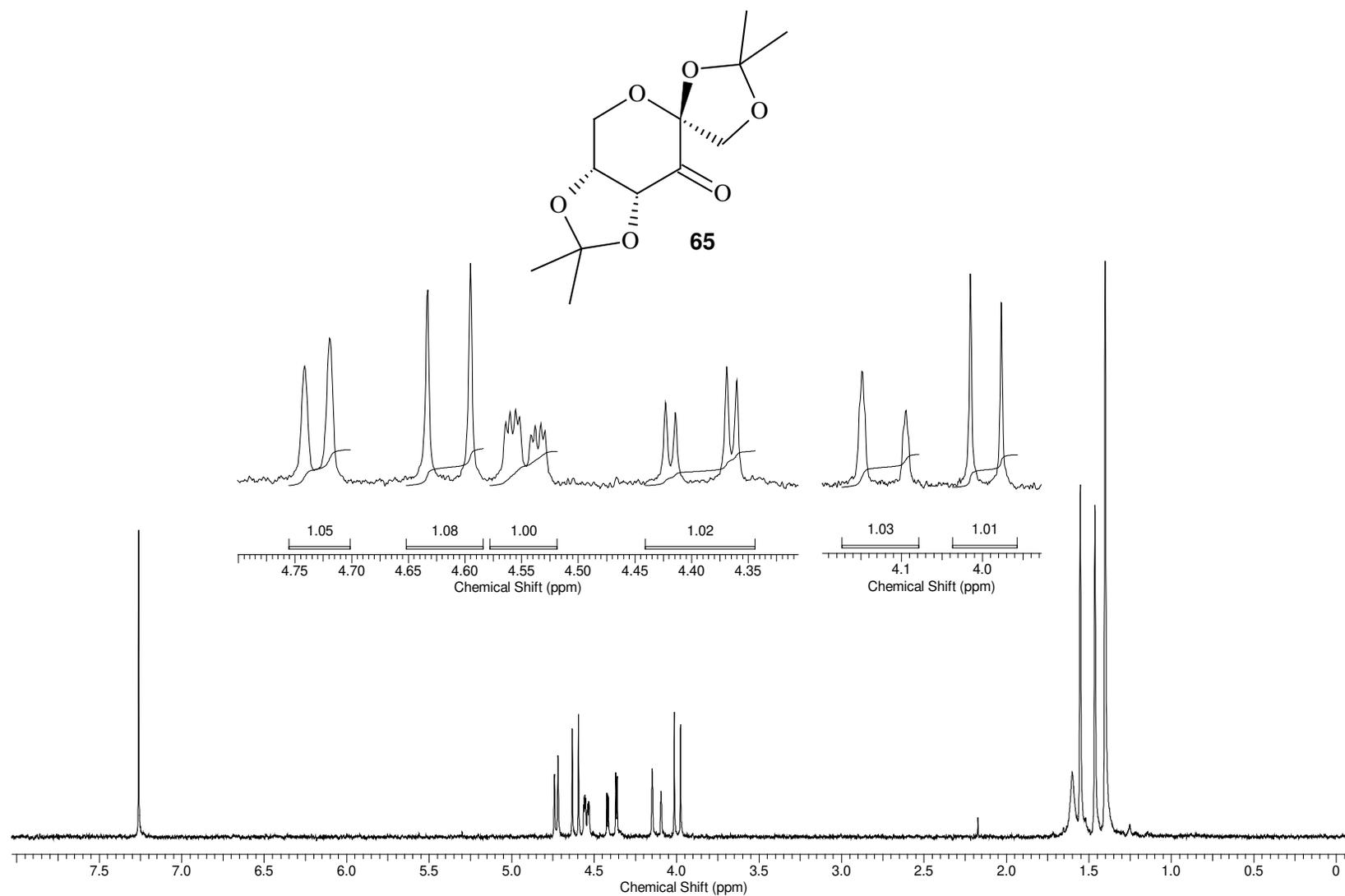
E.7. Espectro de RMN de ^1H da mistura da mistura 4:1 de **64a** e **64** (CDCl_3 , 500MHz)



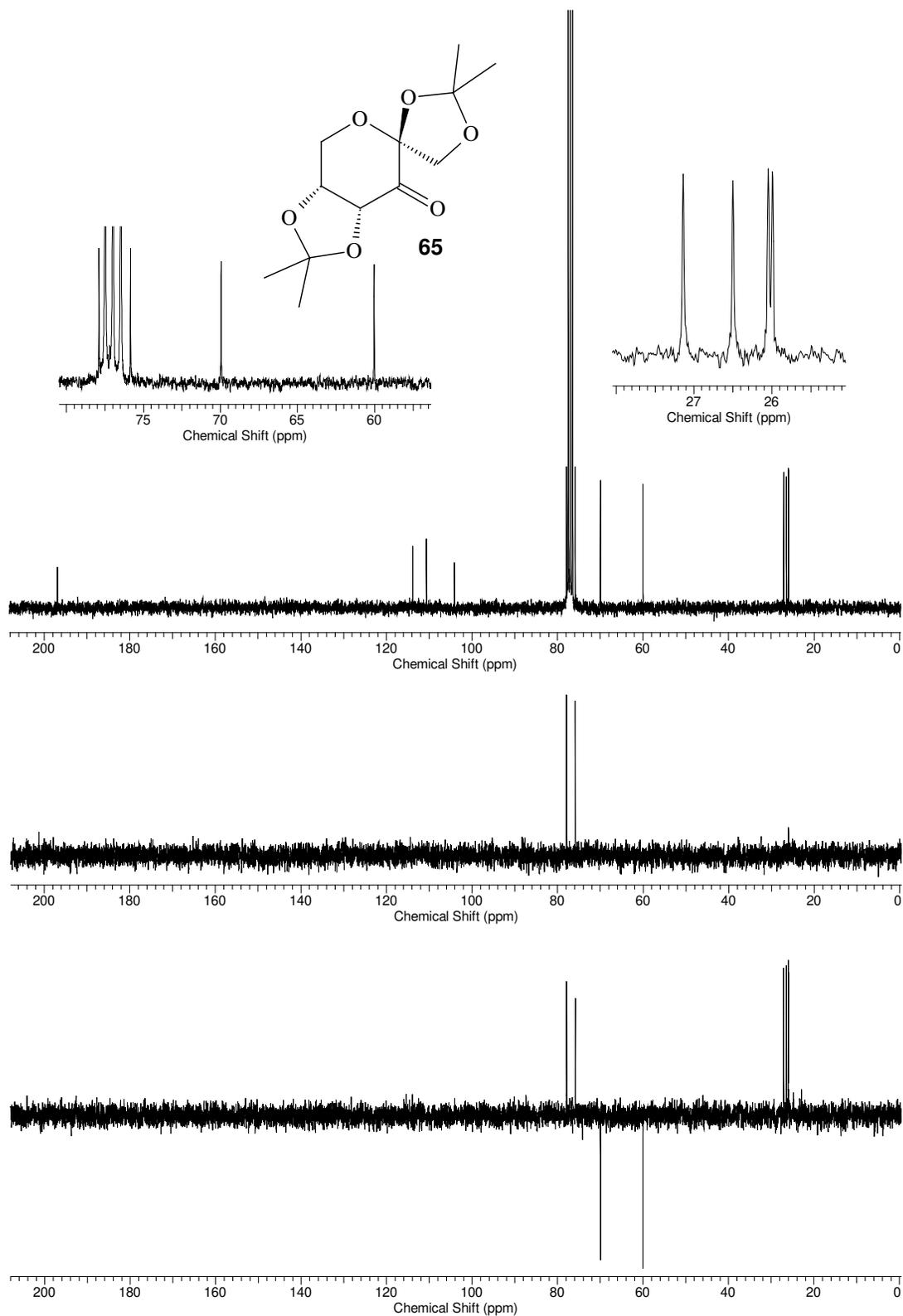
E.8. Espectro de RMN de ^1H da mistura da mistura 4:1 de **64a** e **64** (CDCl_3 , 125 MHz)



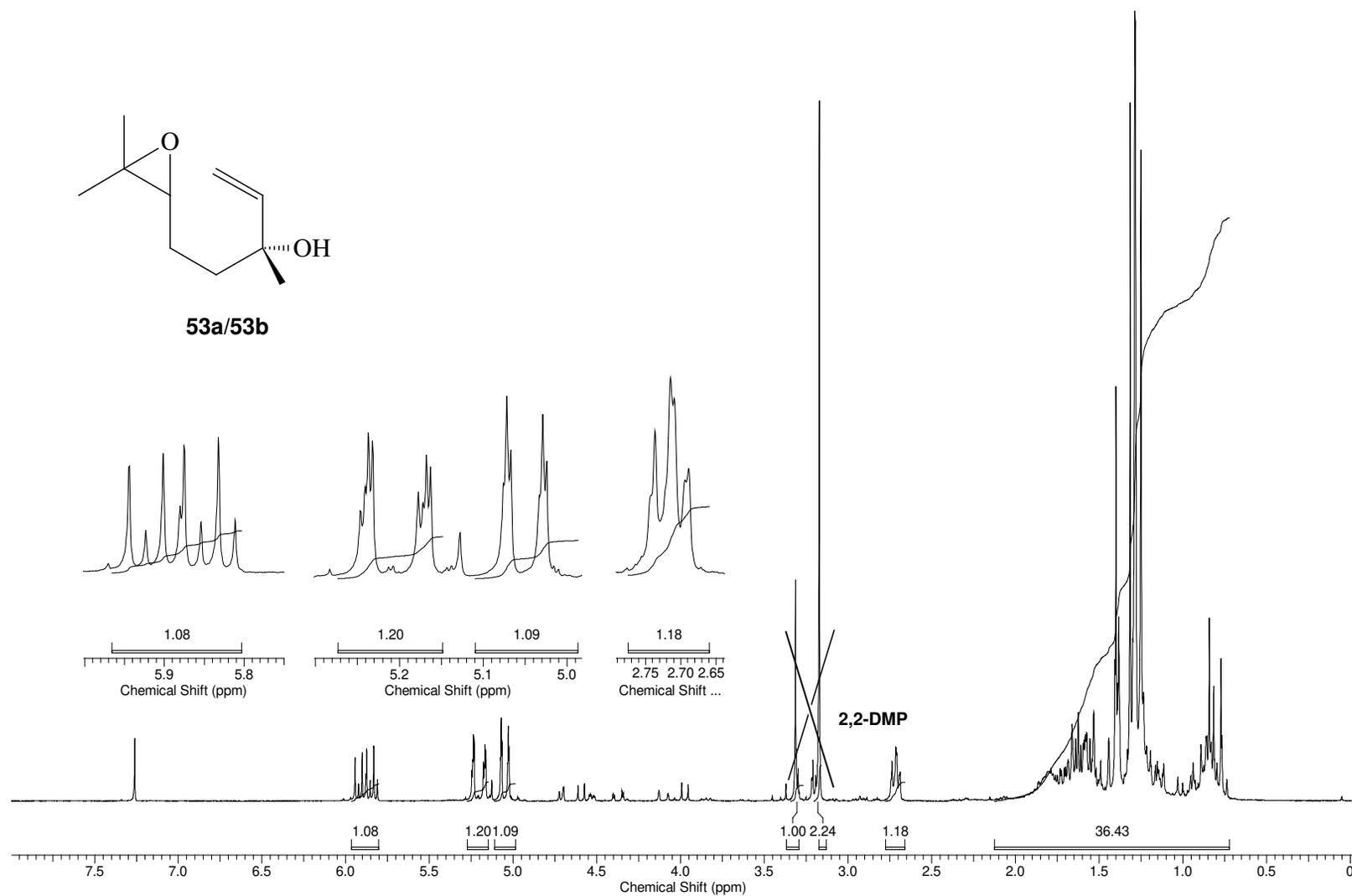
E.9. Espectro de IV do produto **65** (água de cristalização) (pastilha, KBr)



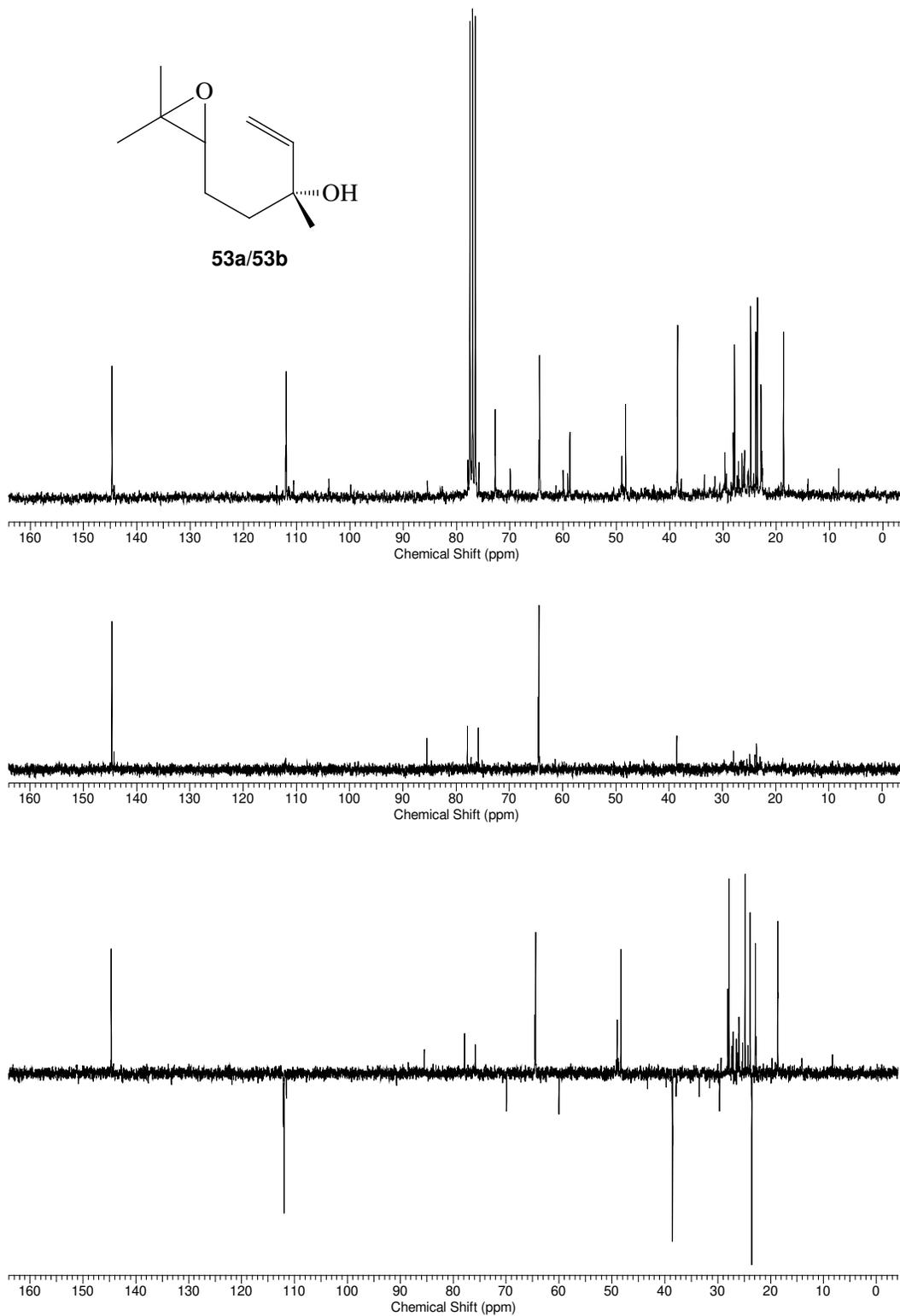
E.10. Espectro de RMN de ^1H do produto **65** (CDCl_3 , 250 MHz)



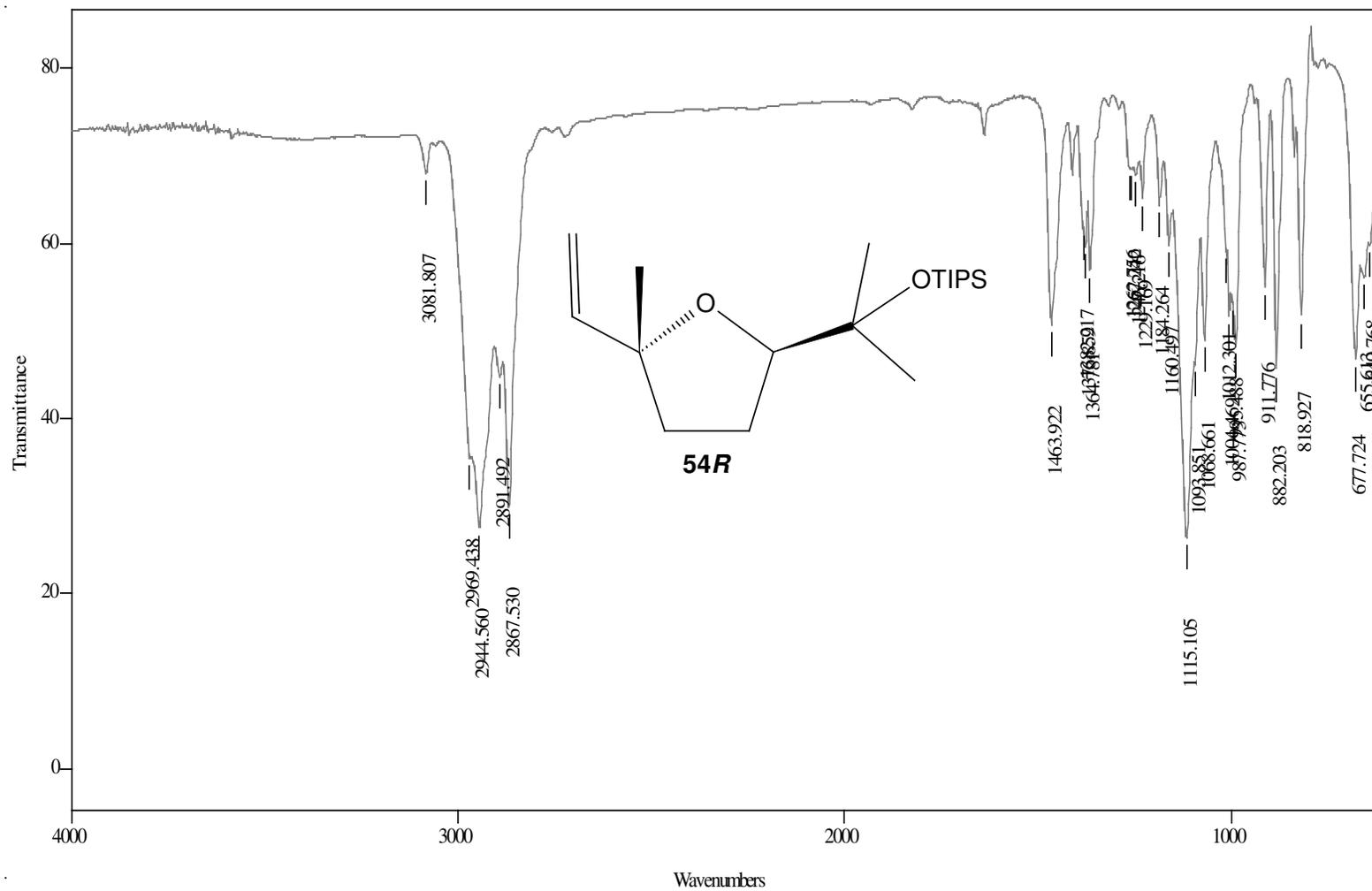
E.11. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **65** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



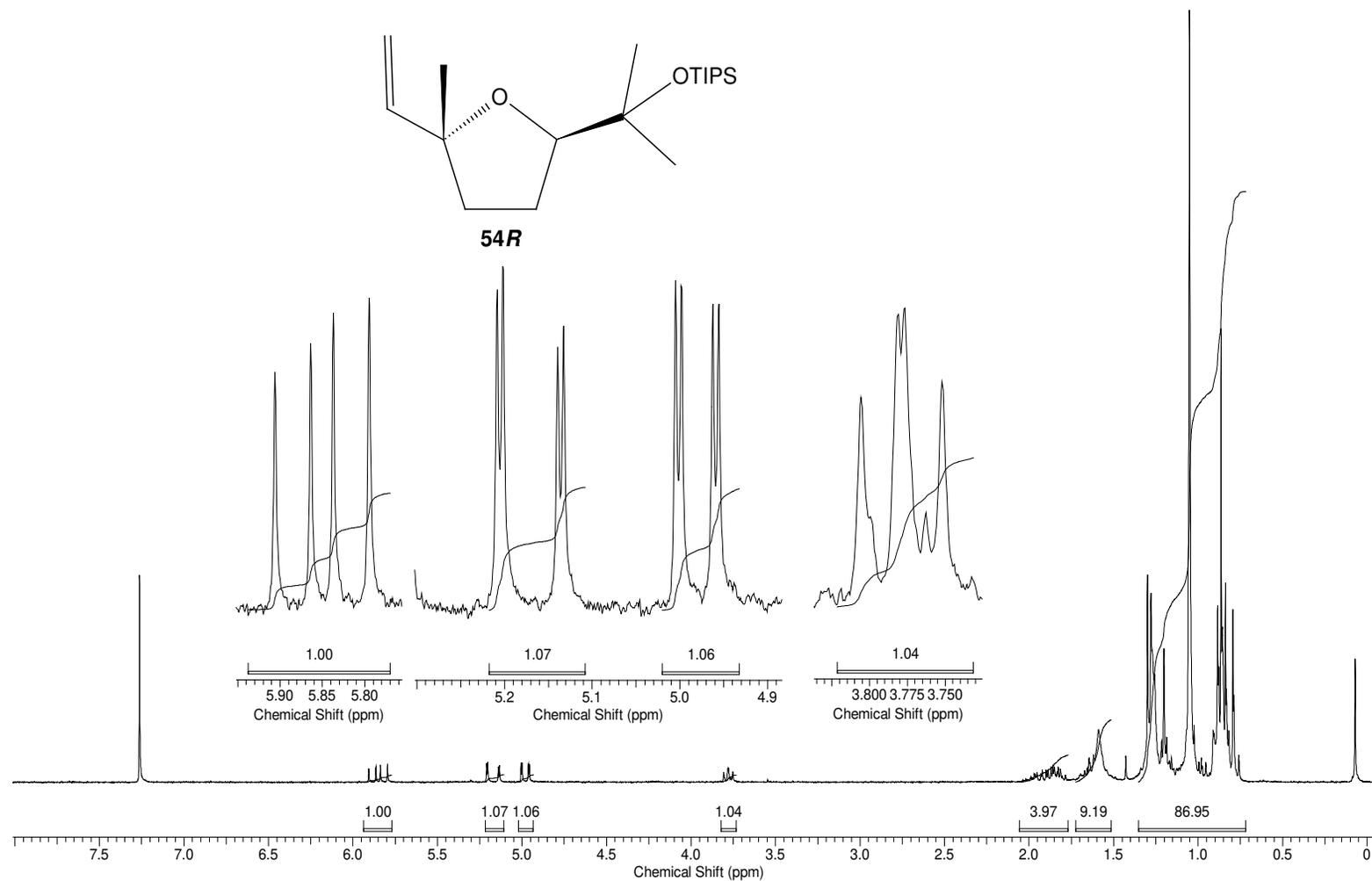
E.12. Espectro de RMN de ^1H de **53** (CDCl_3 , 250 MHz)



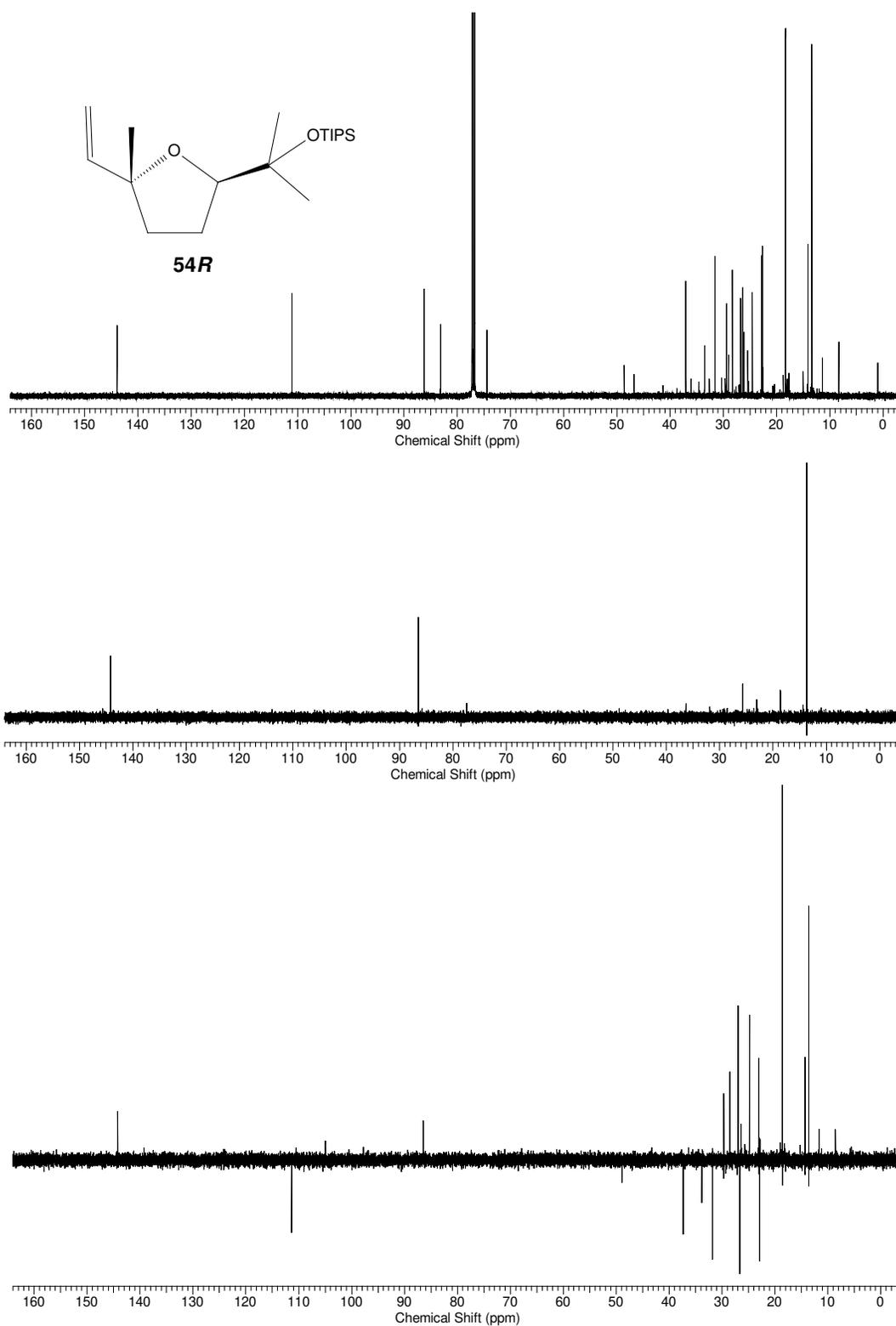
E.13. Espectro de RMN de ^{13}C de **53** (CDCl_3 , 100 MHz)



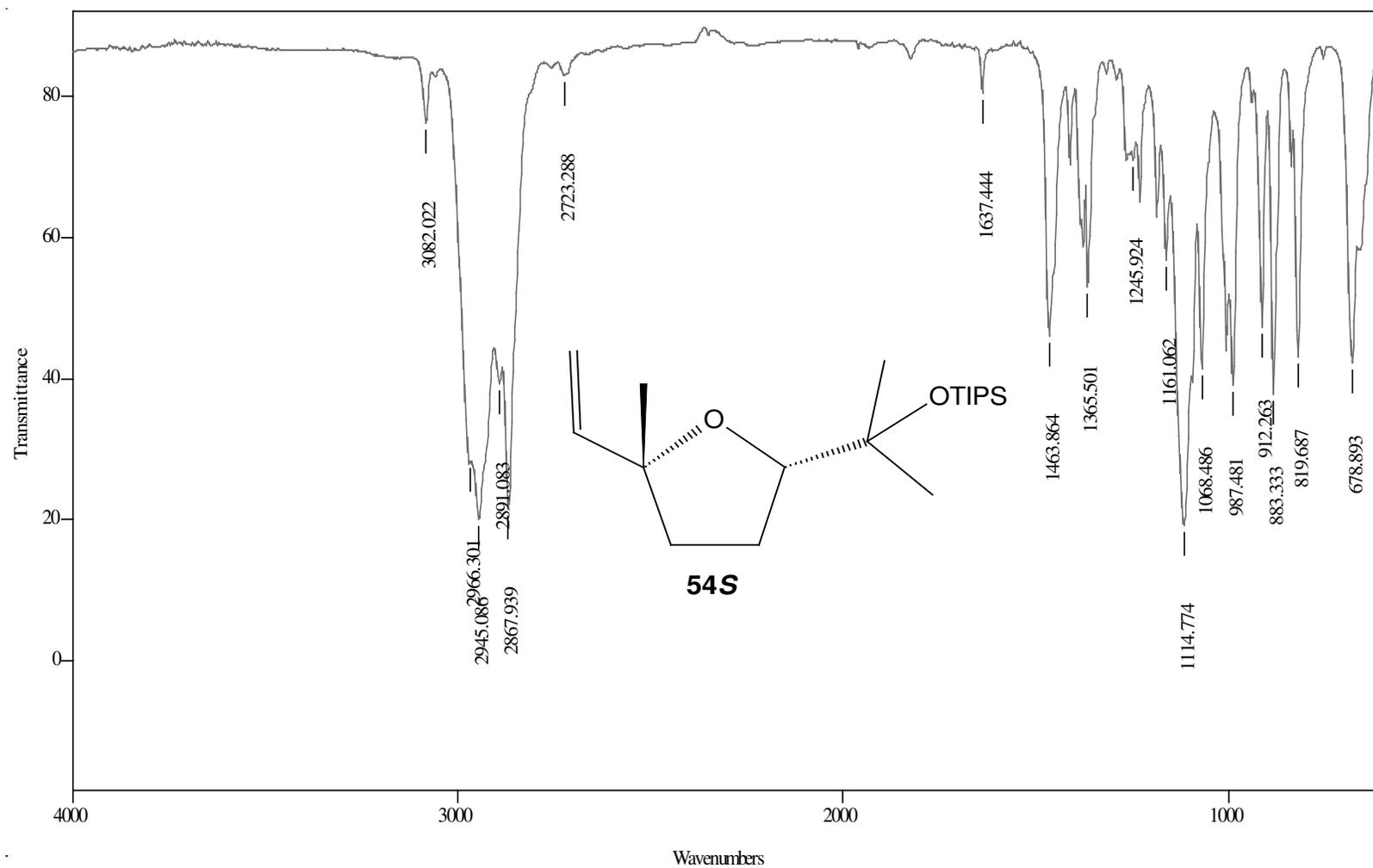
E.14. Espectro de IV do produto **54R** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



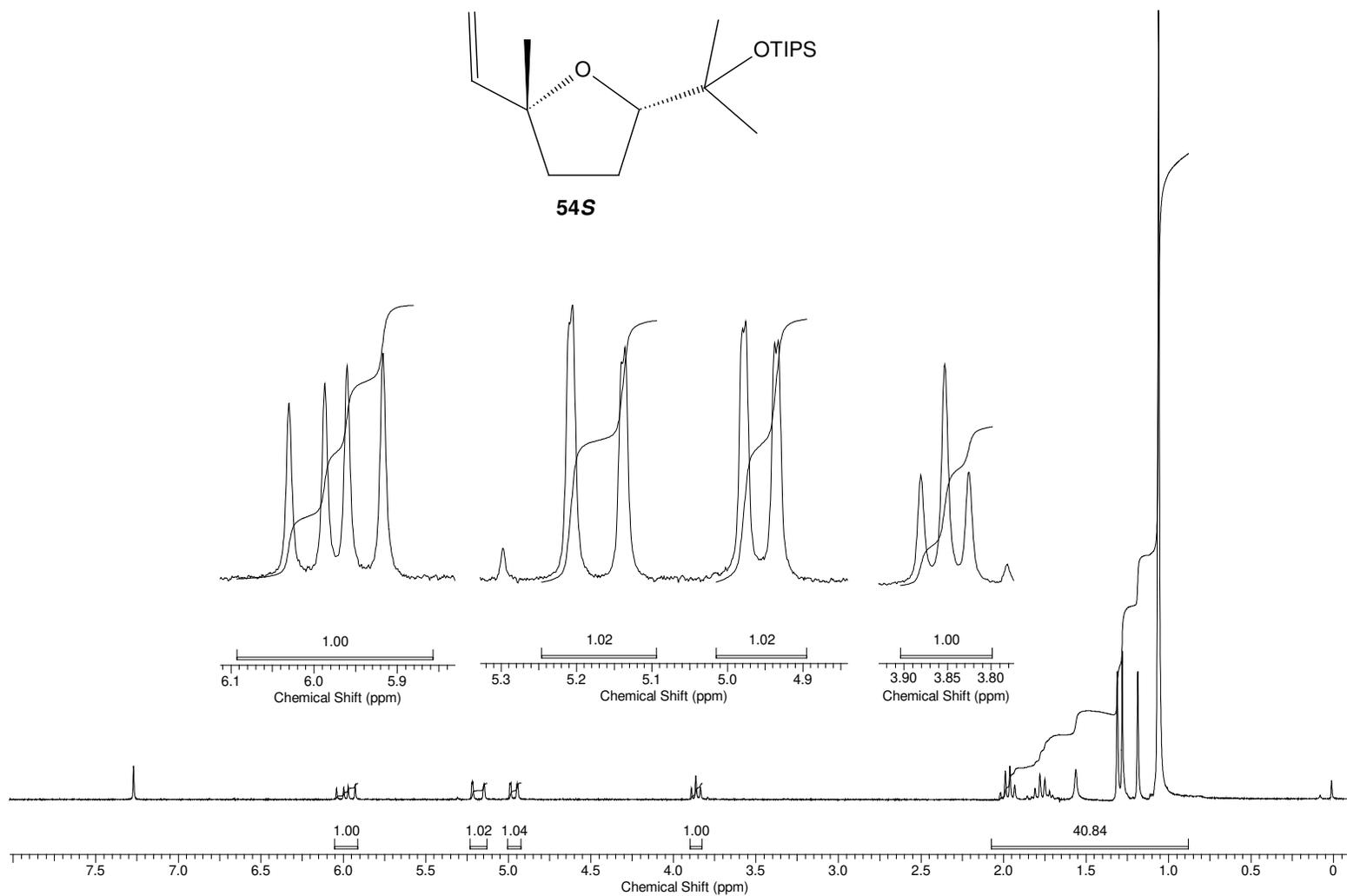
E.15. Espectro de RMN de ^1H do produto **54R** (CDCl_3 , 250 MHz)



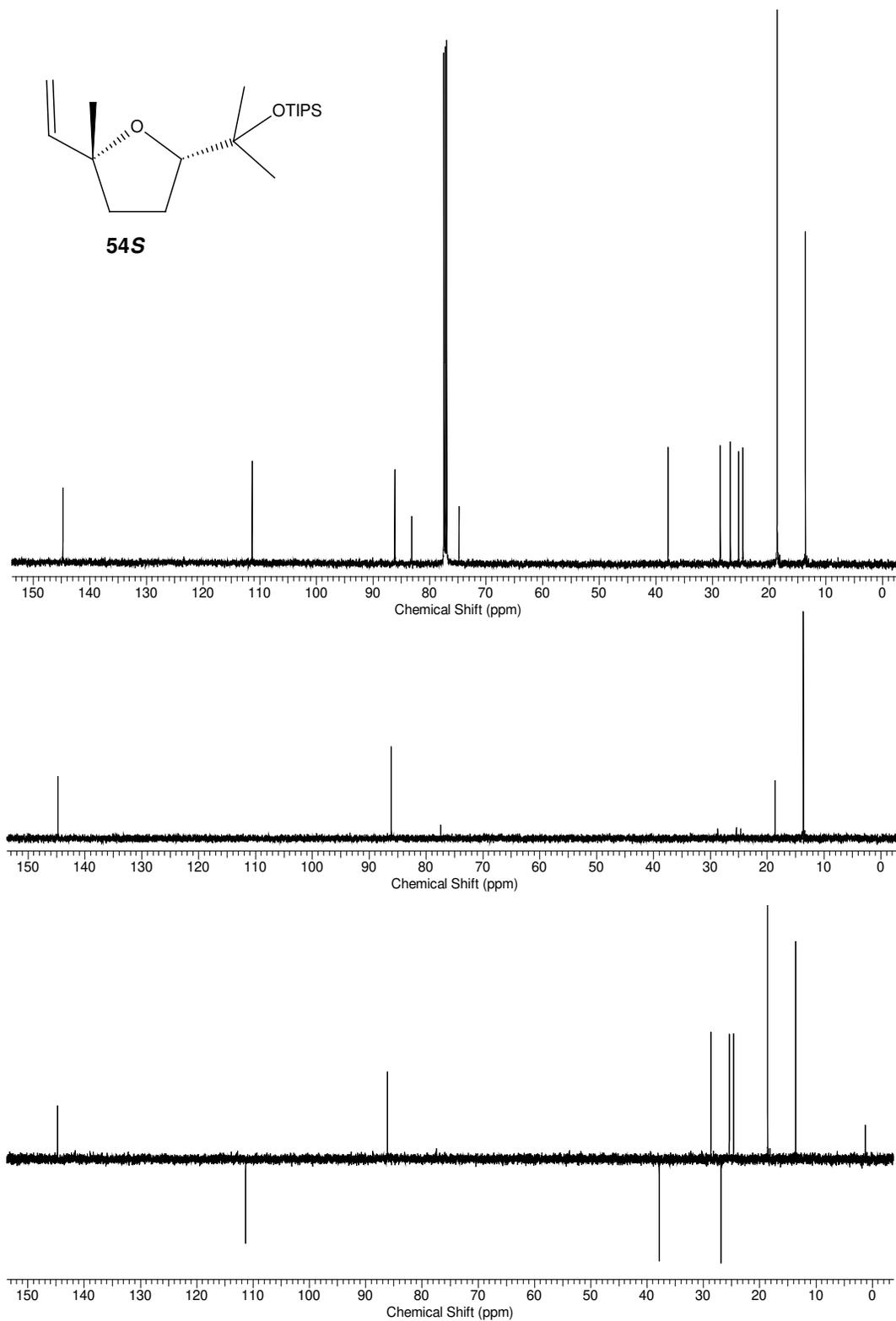
E.16. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **54R** (CDCl_3 , 125 MHz)



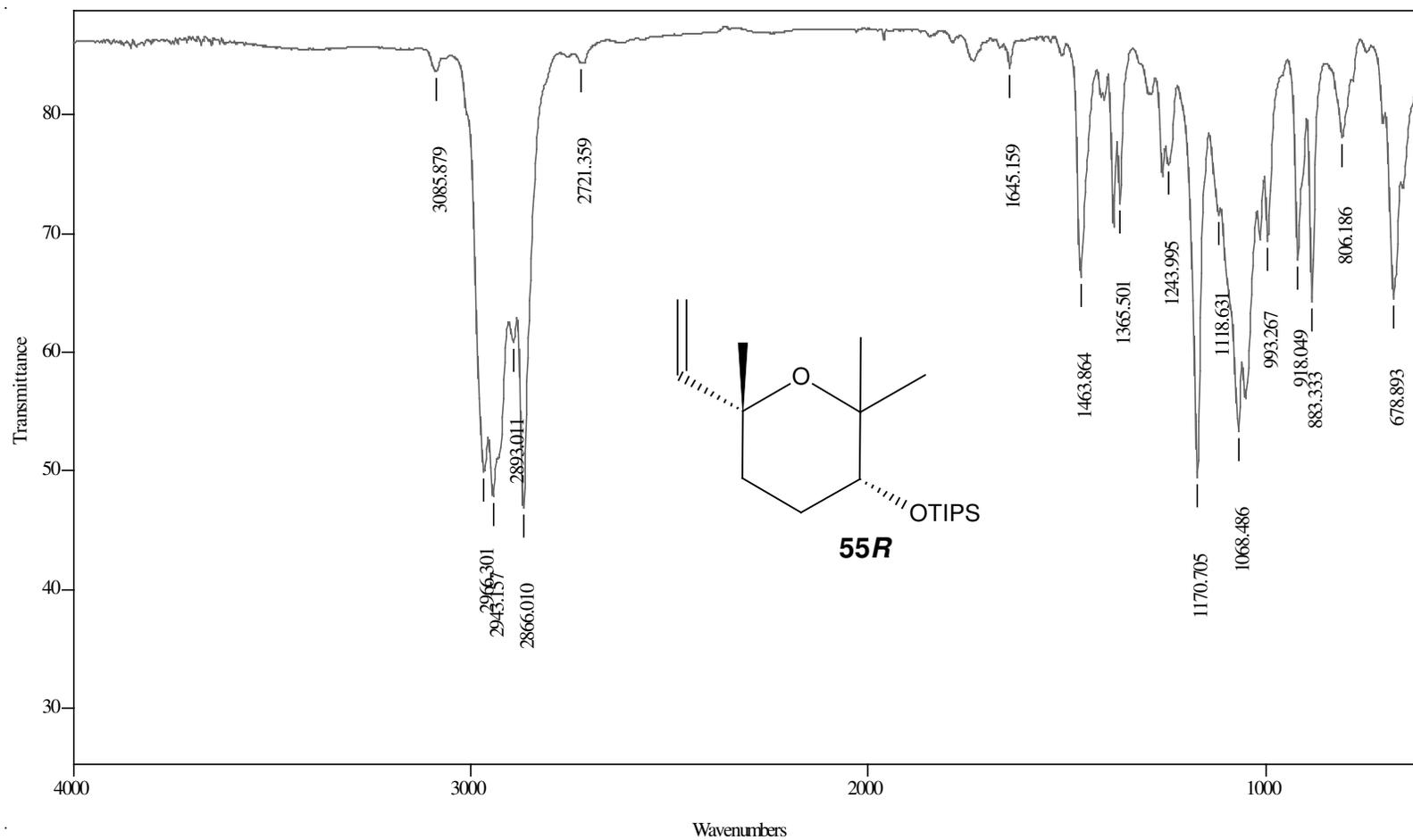
E.17. Espectro de IV do produto **54S** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



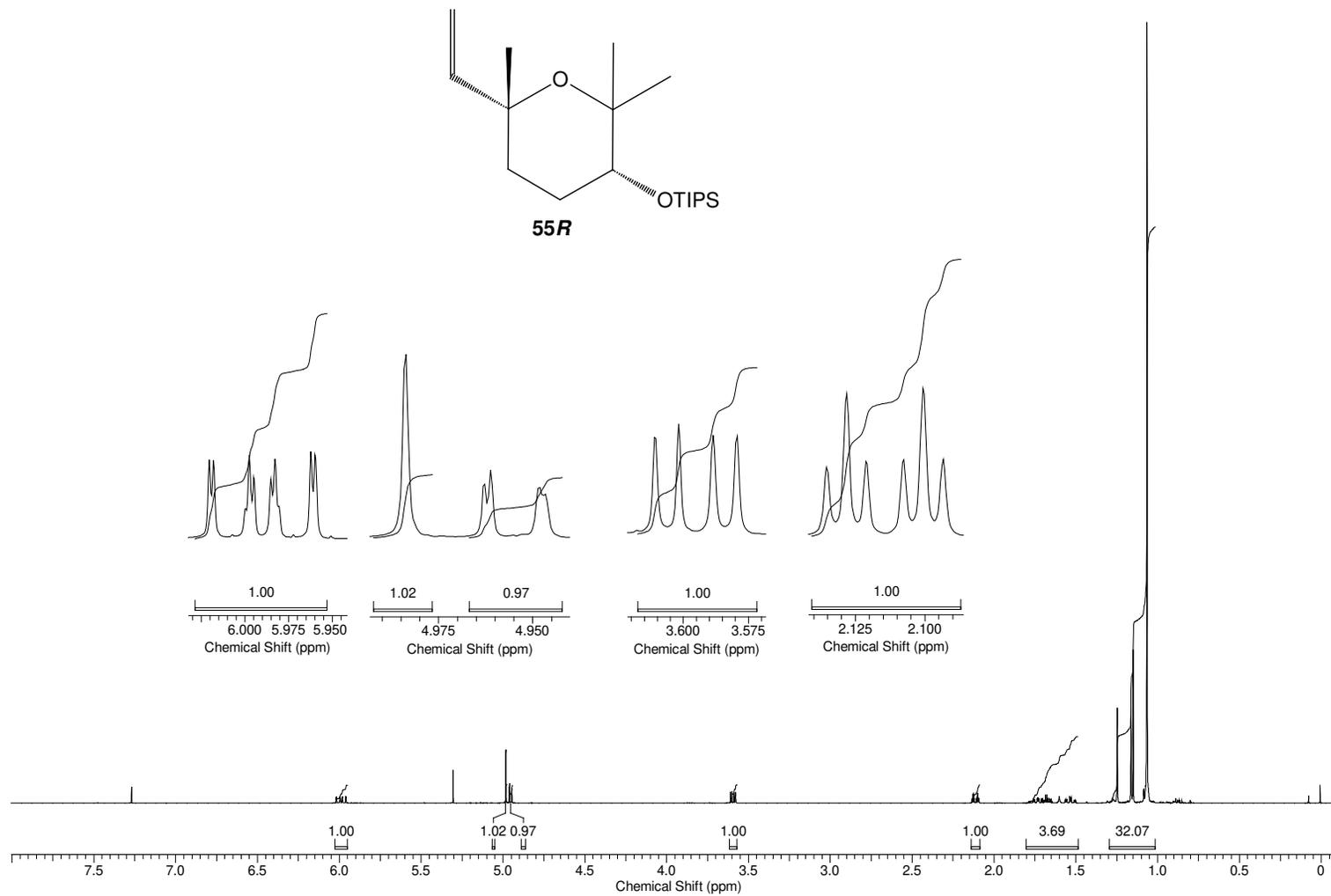
E.18. Espectro de RMN de ^1H do produto **54S** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



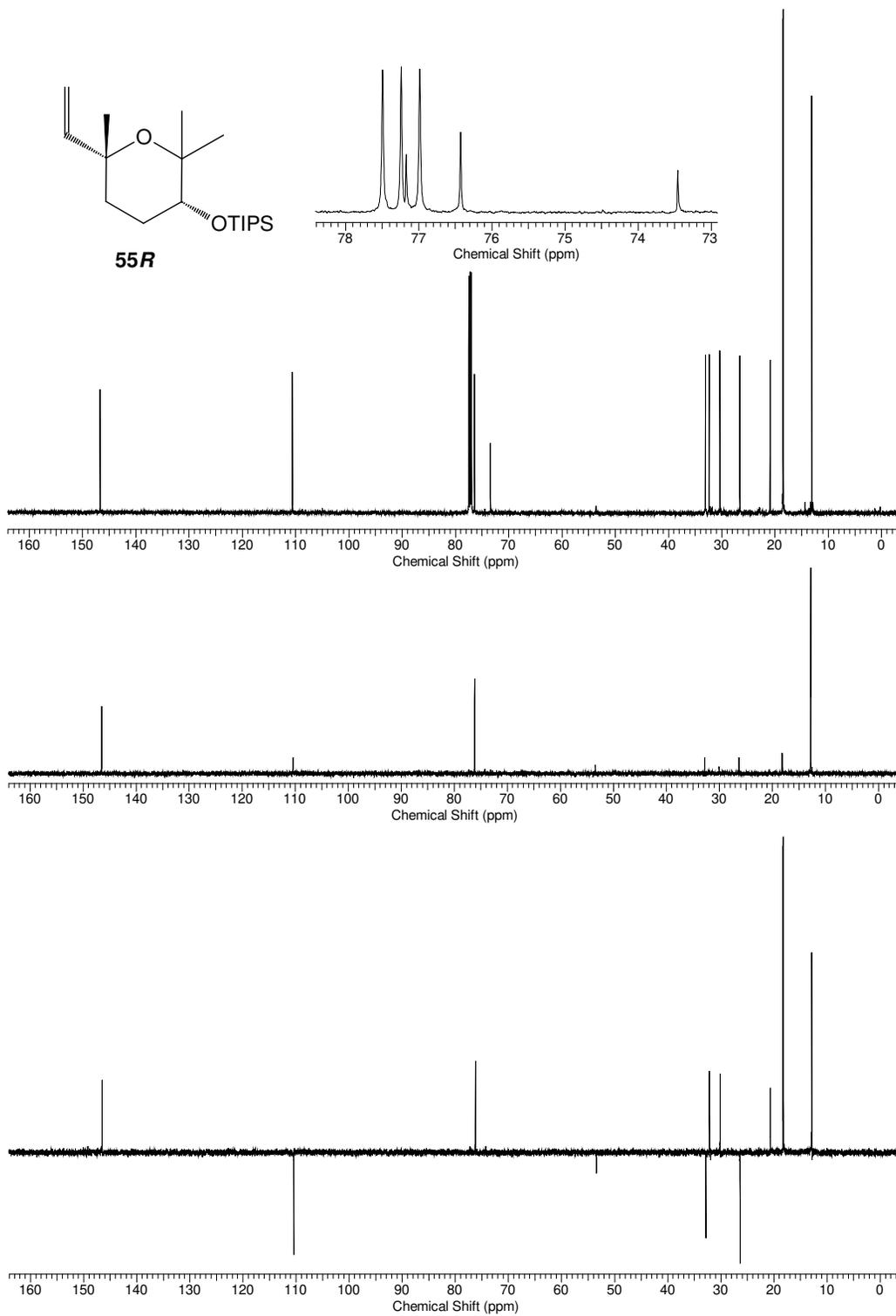
E.19. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **54S** (CDCl_3 , 125 MHz)



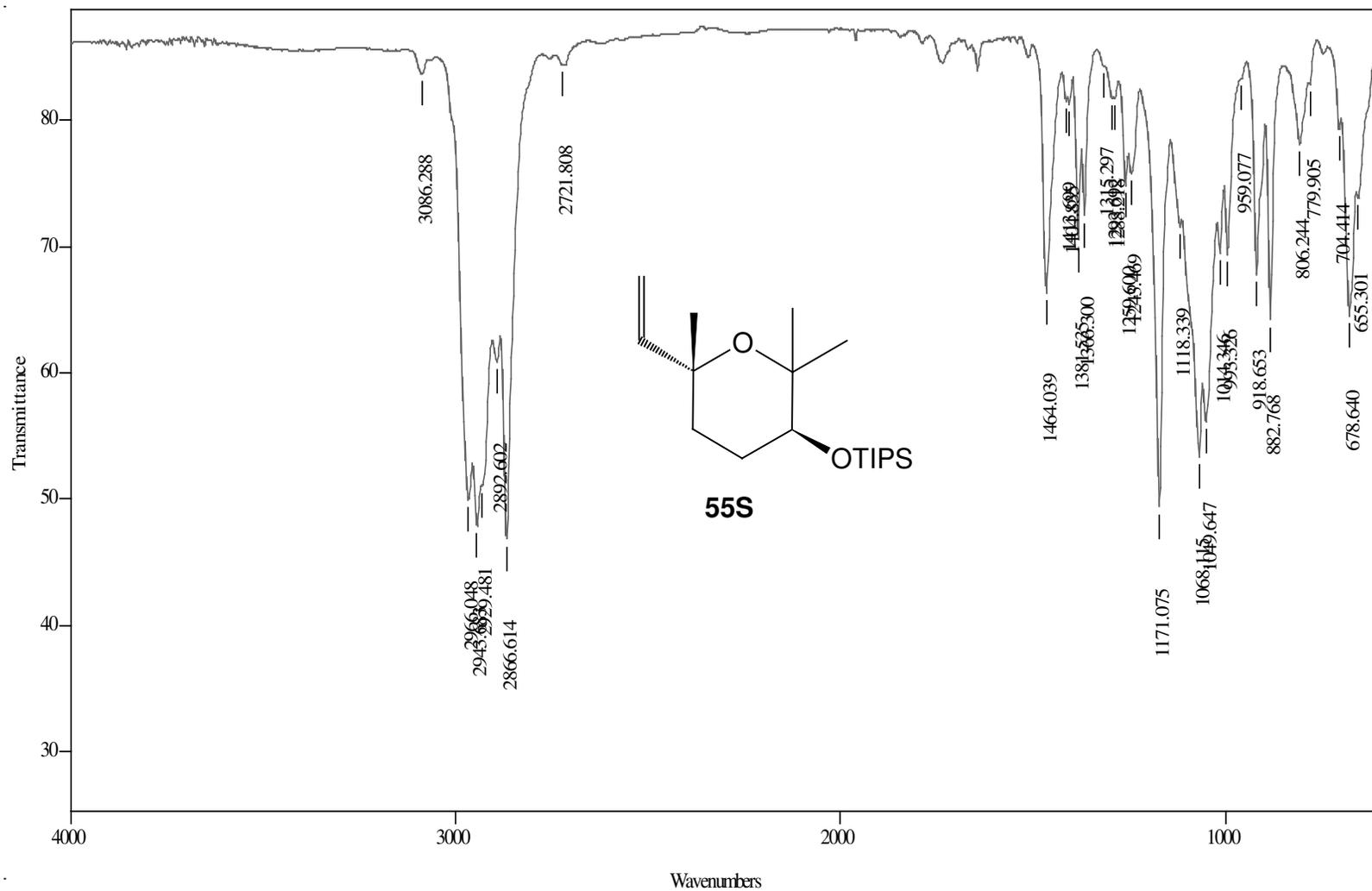
E.20. Espectro de IV do produto **55R** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



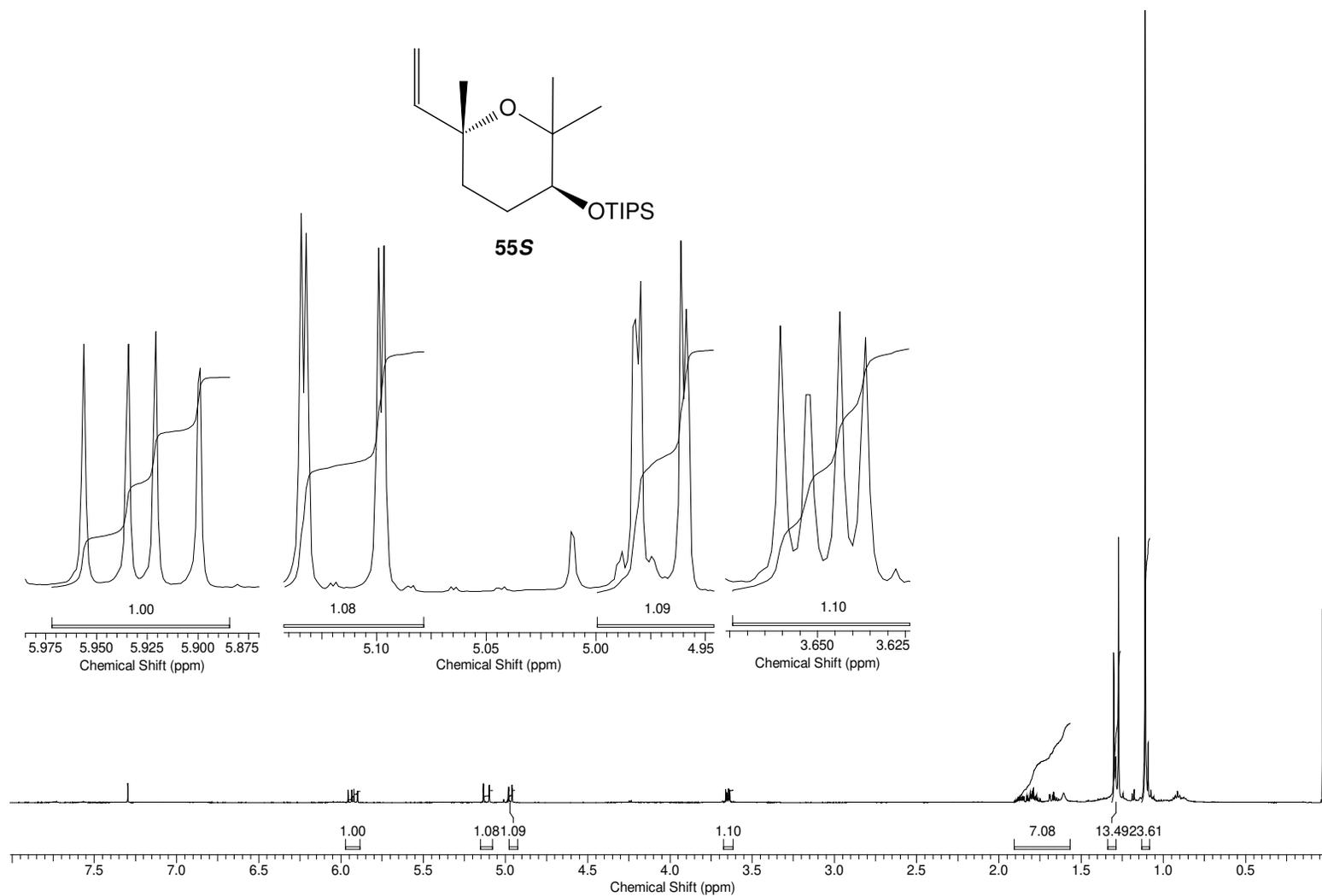
E.21. Espectro de RMN de ^1H do produto **55R** (CDCl_3 , 500 MHz)



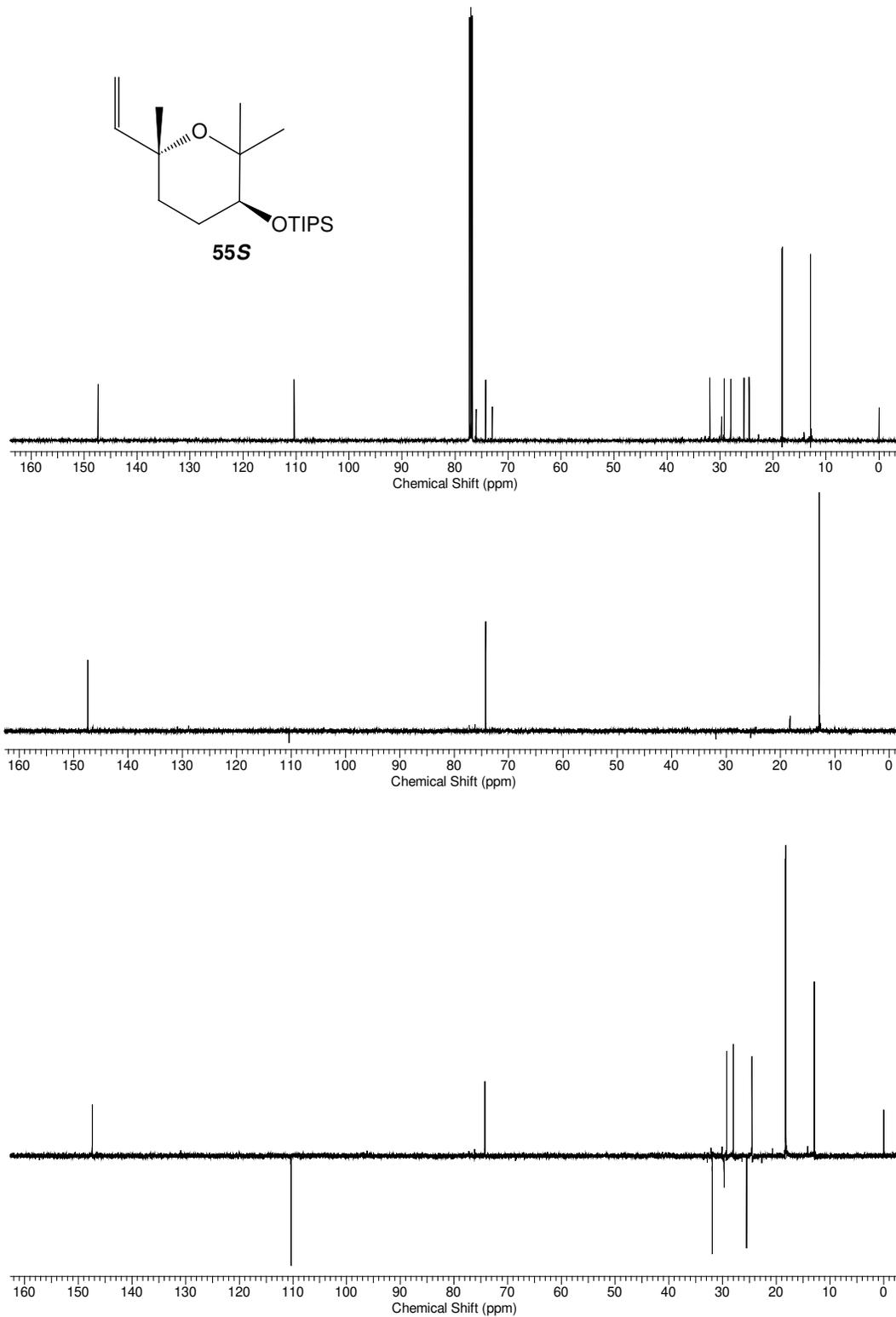
E.22. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **55R** (CDCl_3 , 125 MHz)



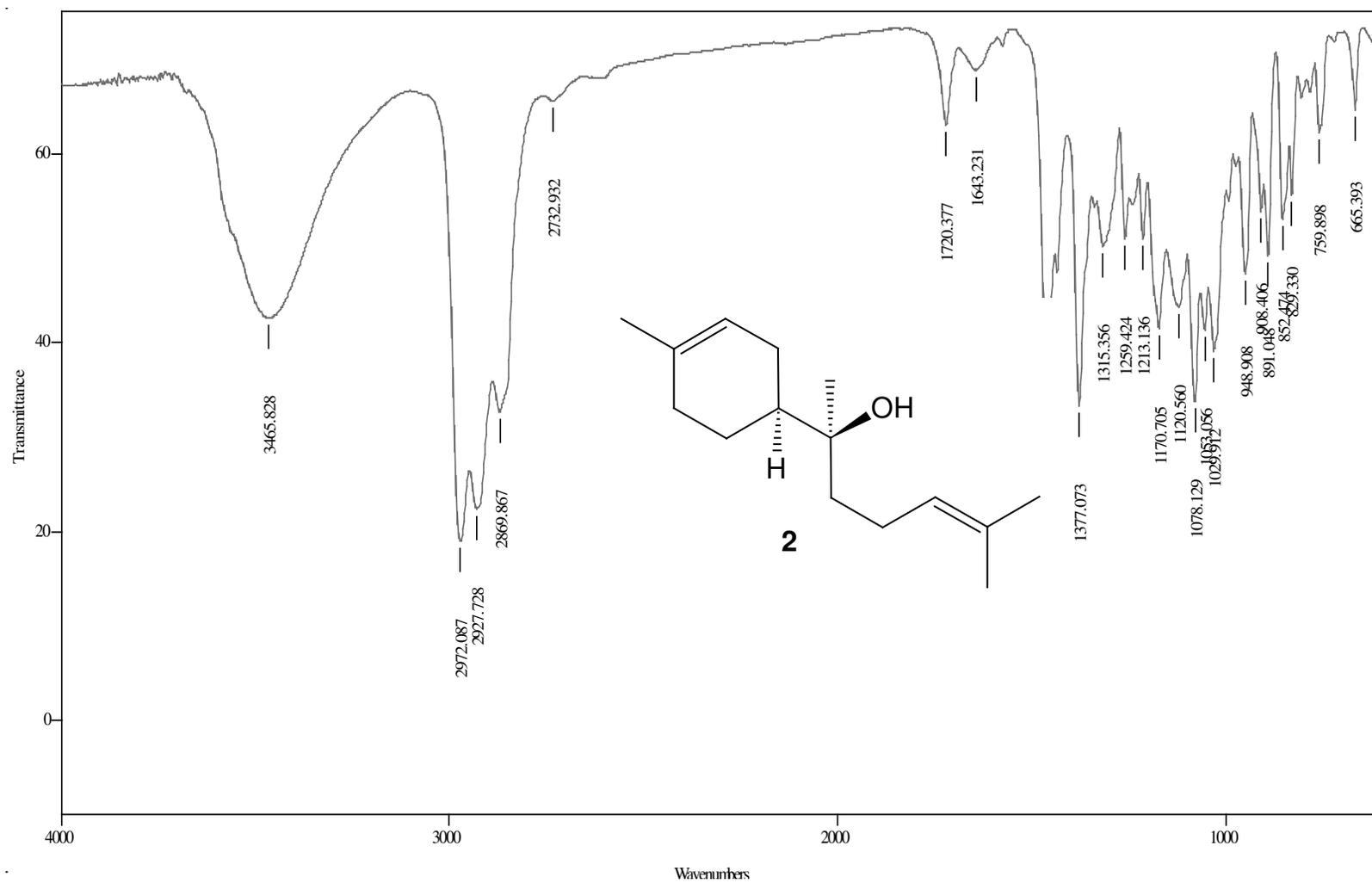
E.23. Espectro de IV do produto **55S** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



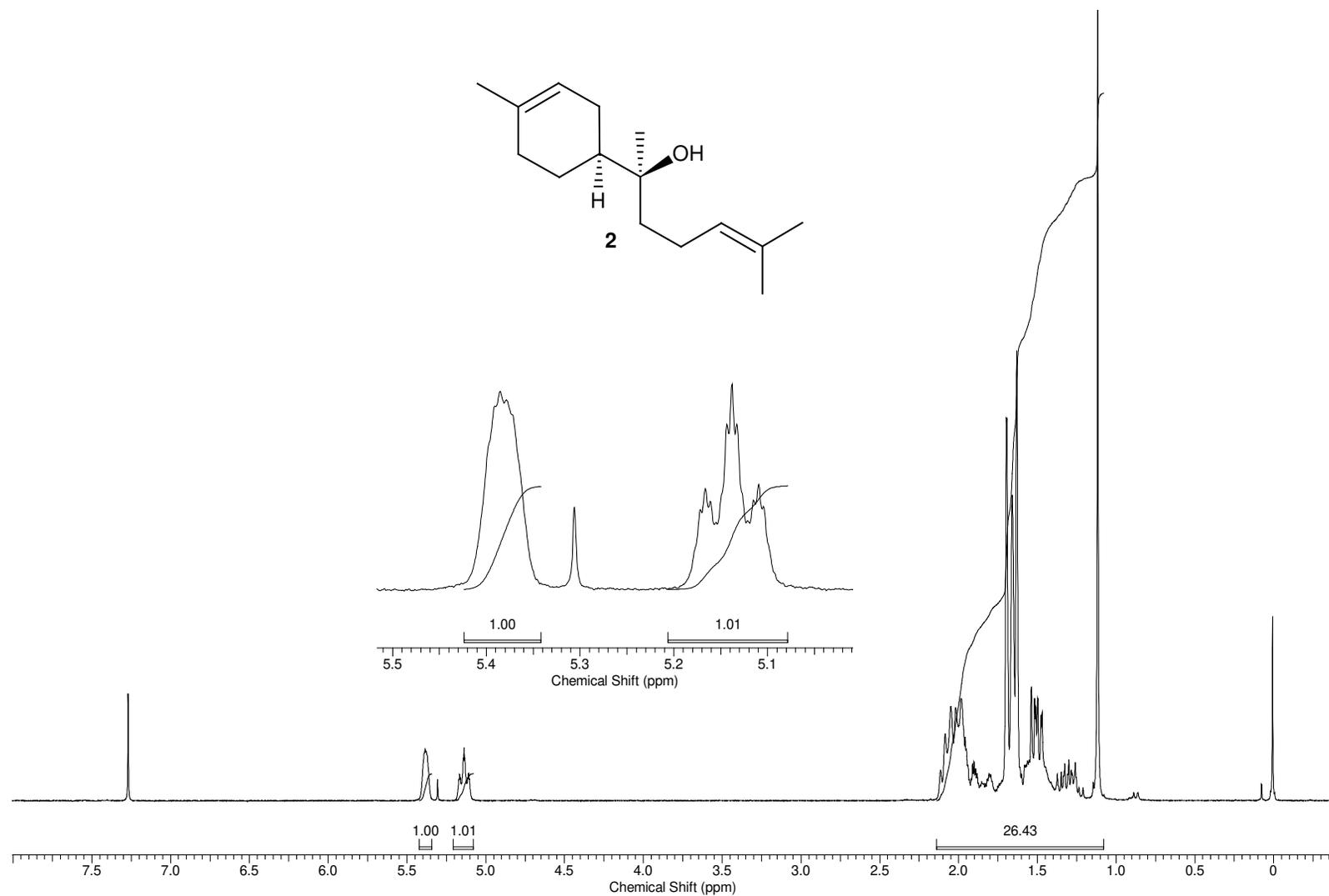
E.24. Espectro de RMN de ^1H do produto **55S** (CDCl_3 , 500 MHz)



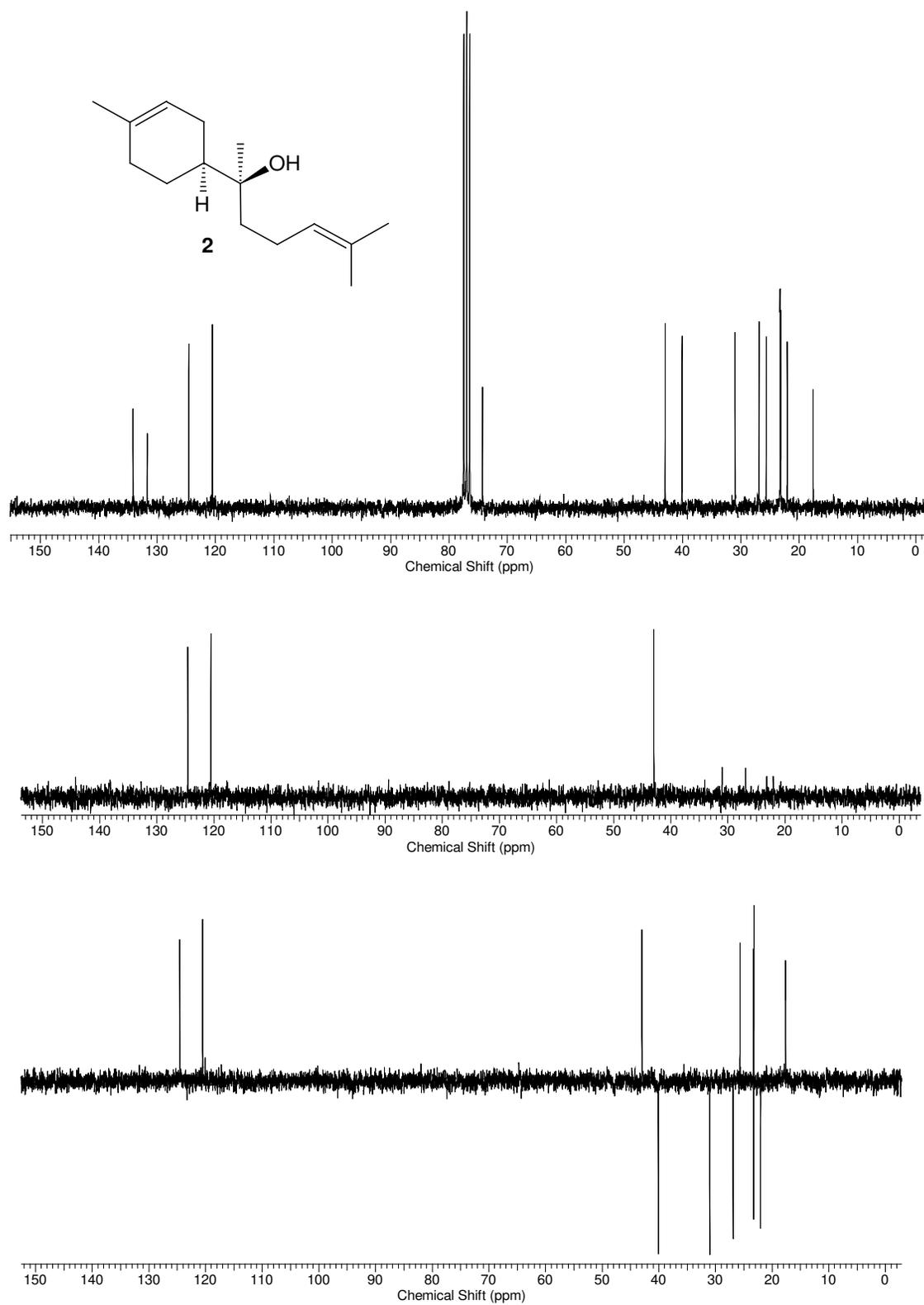
E.25. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **55S** (CDCl_3 , 125 MHz)



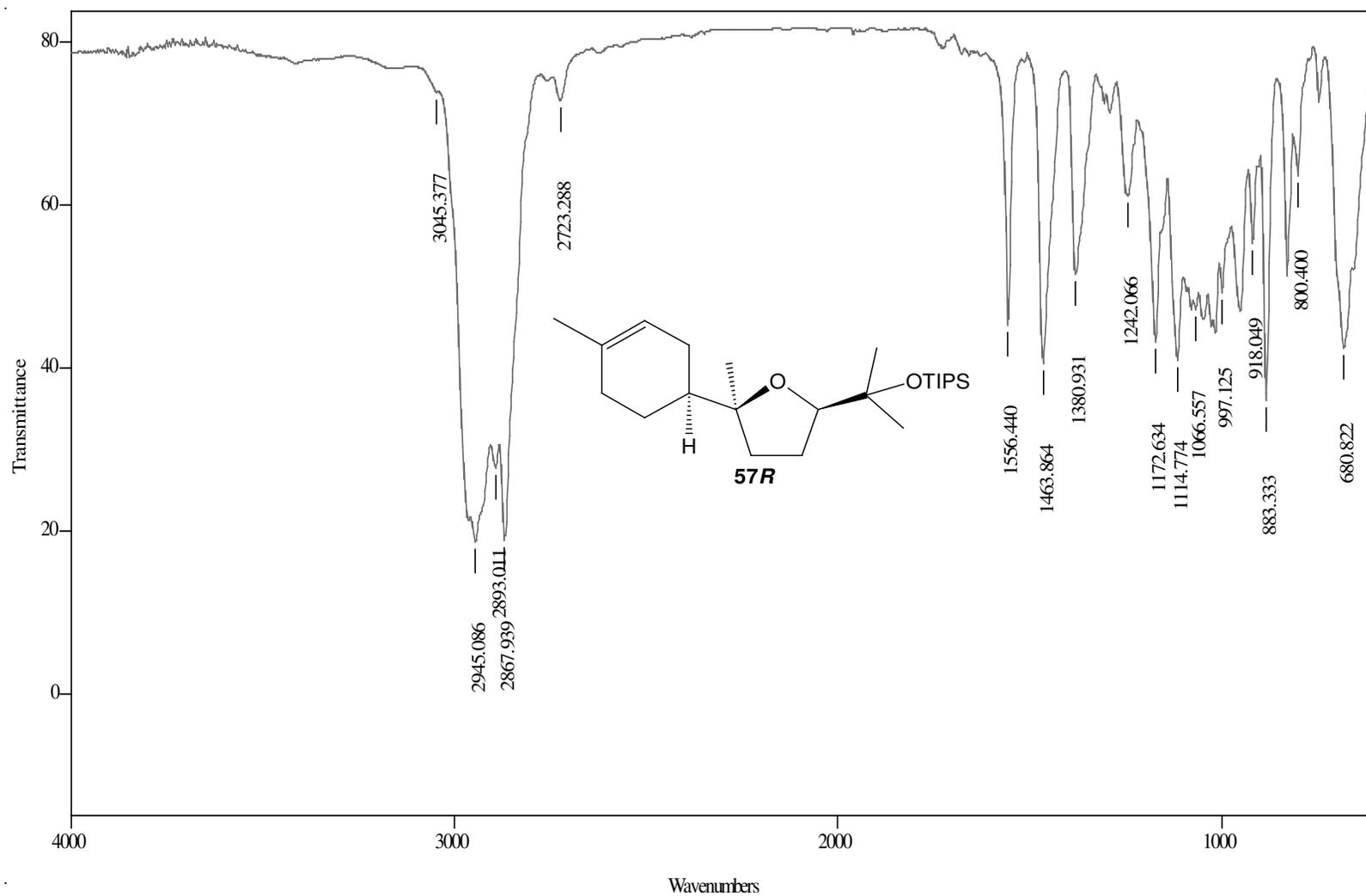
E.26. Espectro de IV do (-)- α -bisabolol (**2**) (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



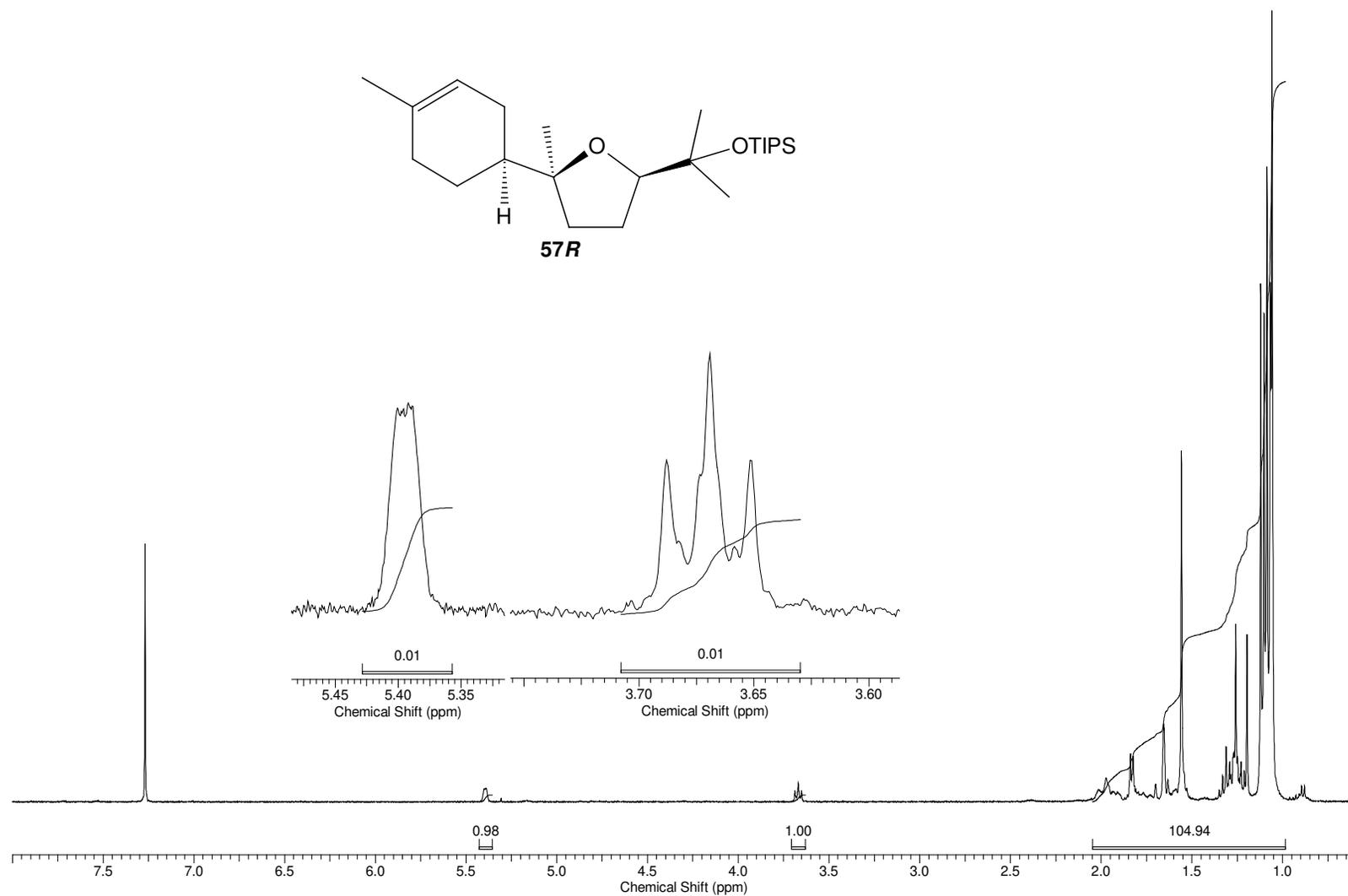
E.27. Espectro de RMN de ^1H do (-)- α -bisabolol (**2**) (CDCl_3 , 250 MHz)



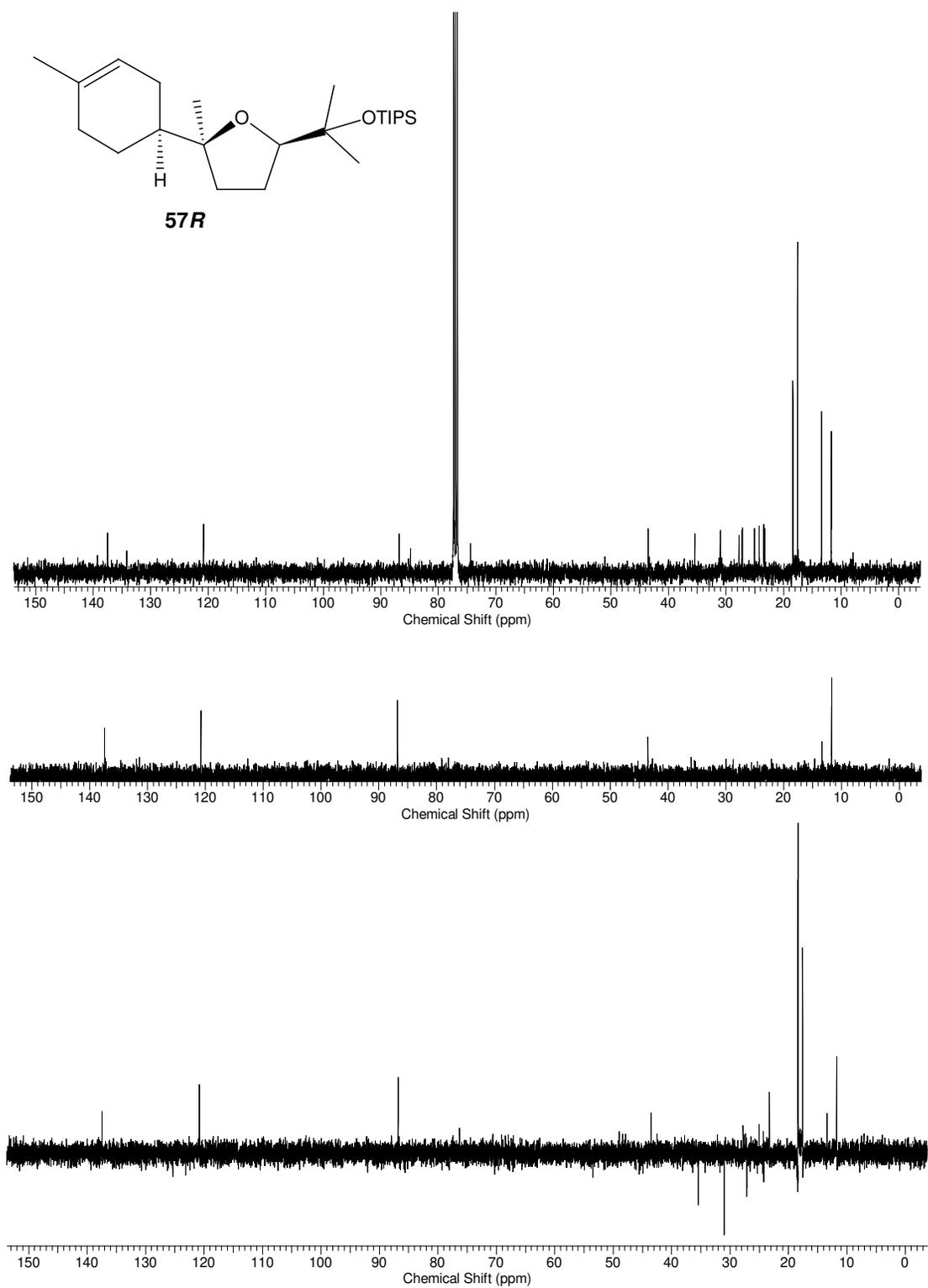
E.28. Espectro de RMN de ^{13}C do (-)- α -bisabolol (**2**) (CDCl_3 , 62,5 MHz)



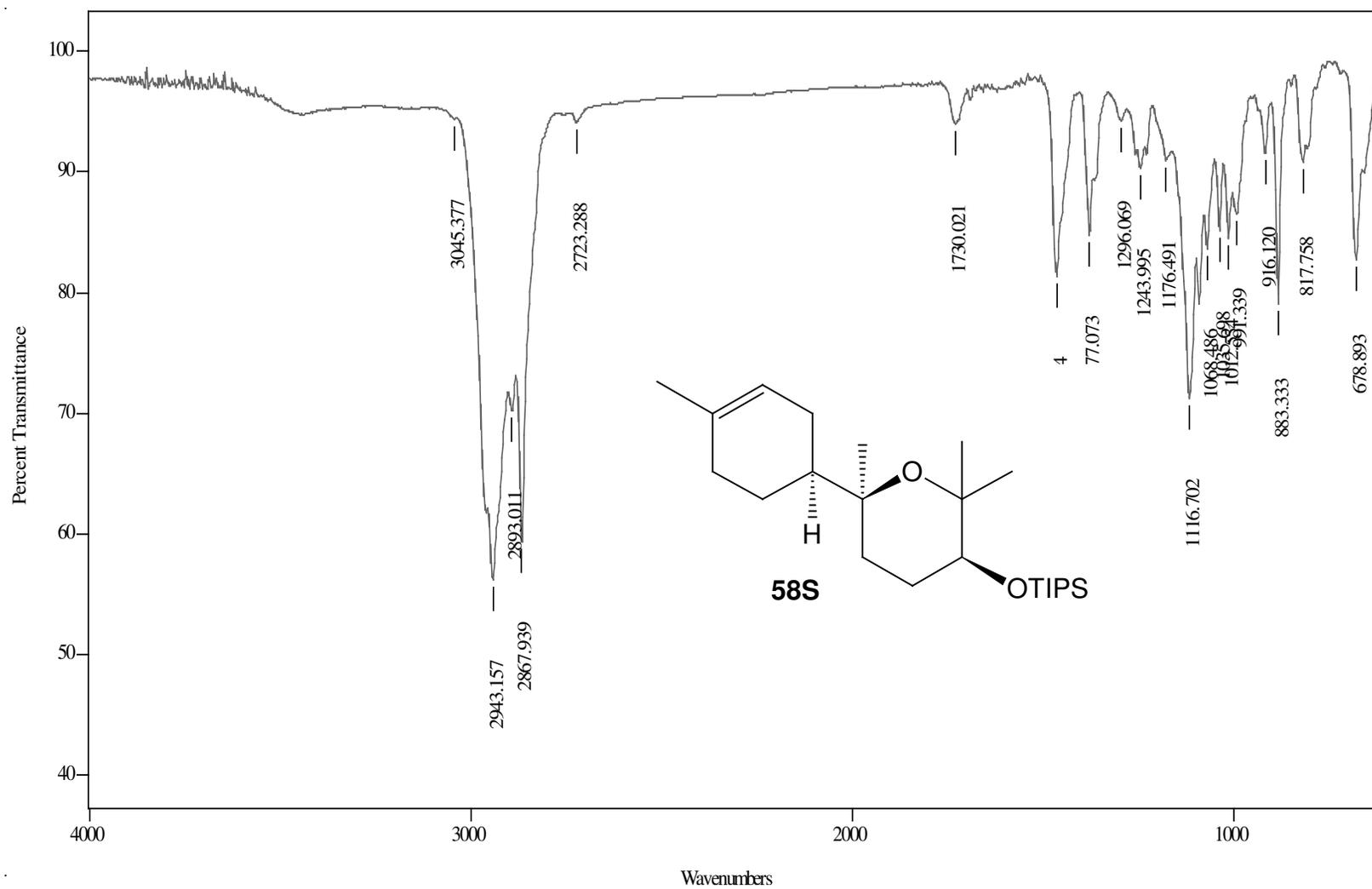
E.29. Espectro de IV do produto **57R** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



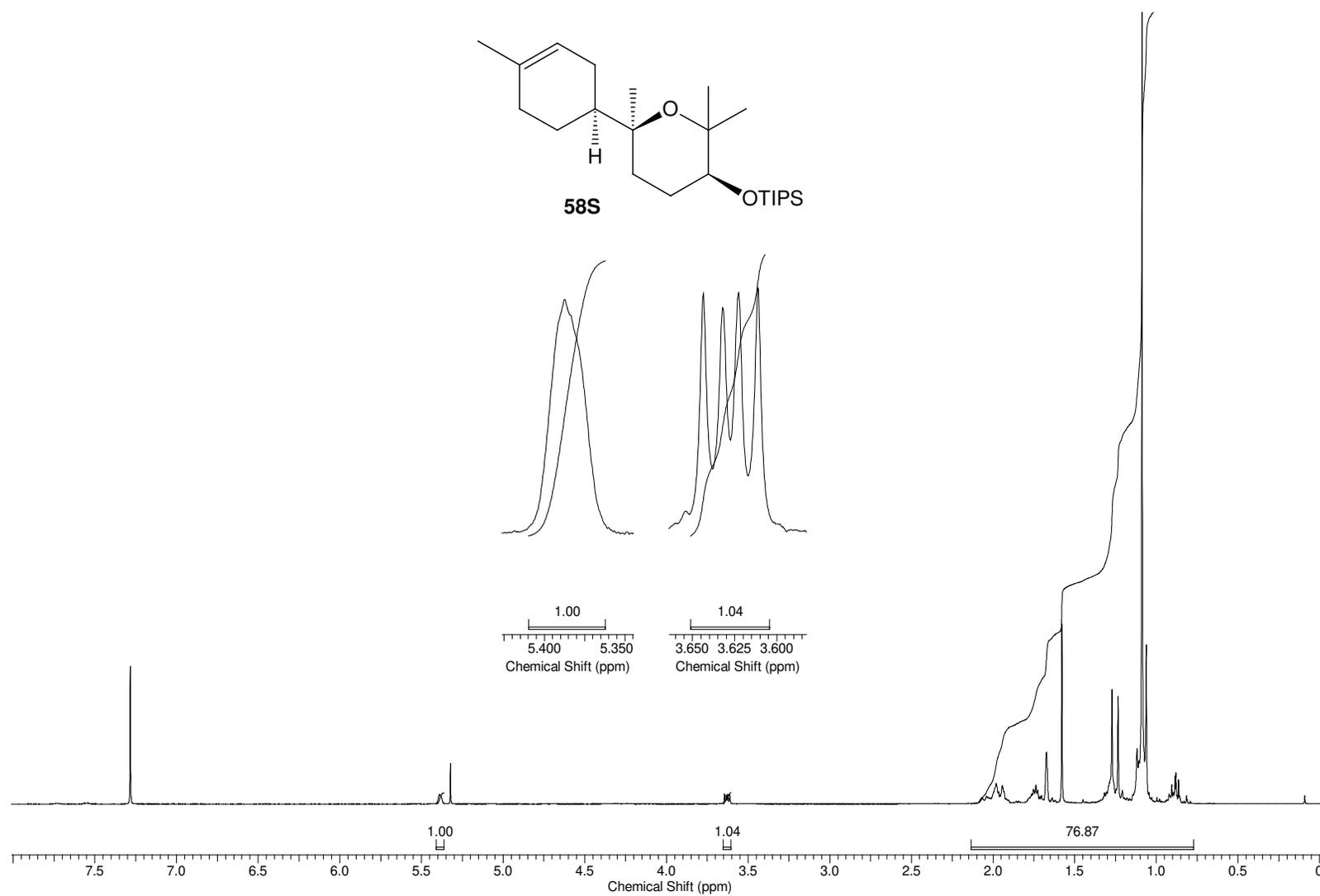
E.30. Espectro de RMN de ^1H do produto **57R** (CDCl₃, 400 MHz)



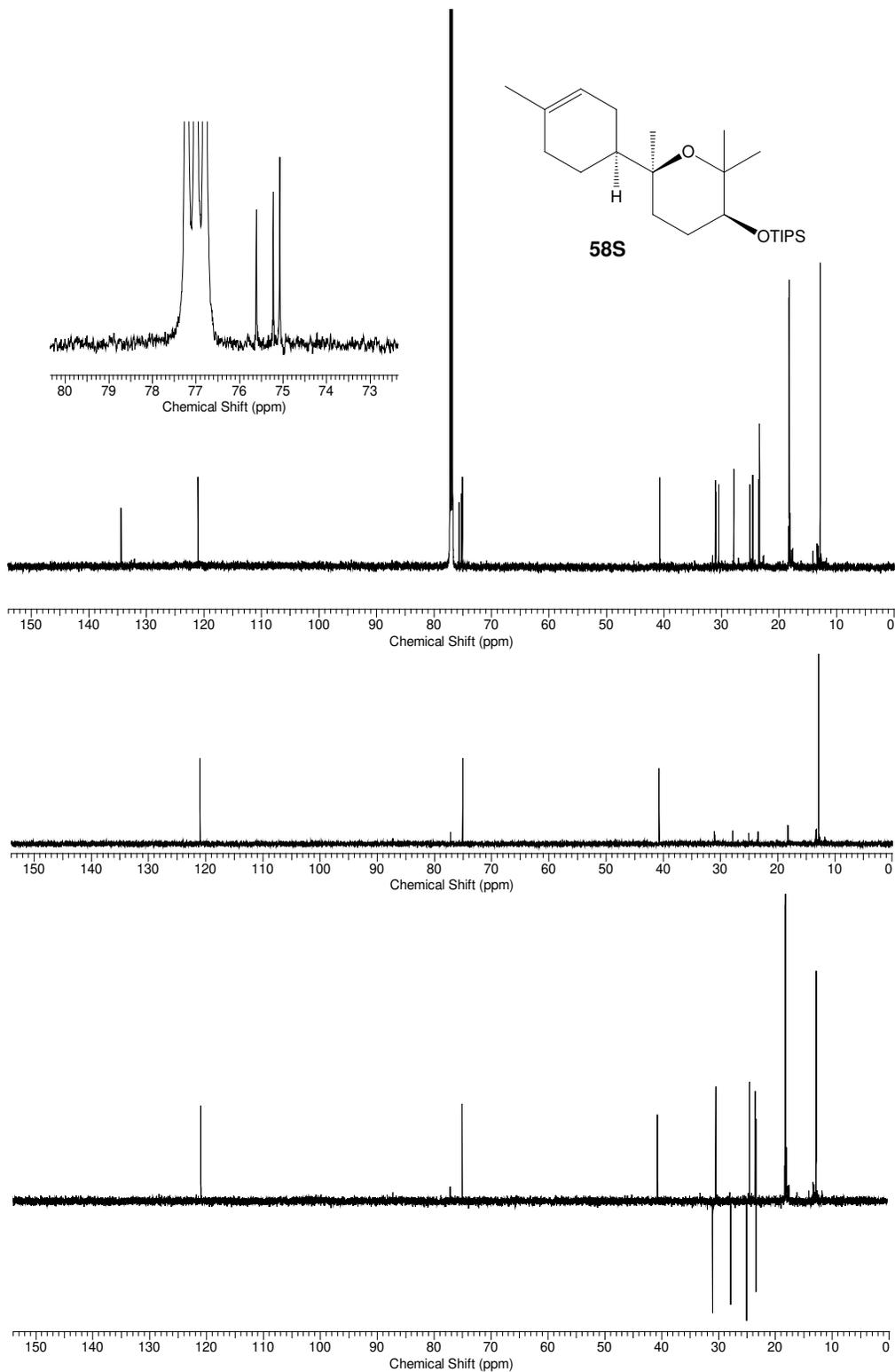
E.31. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **57R** (CDCl_3 , 100 MHz)



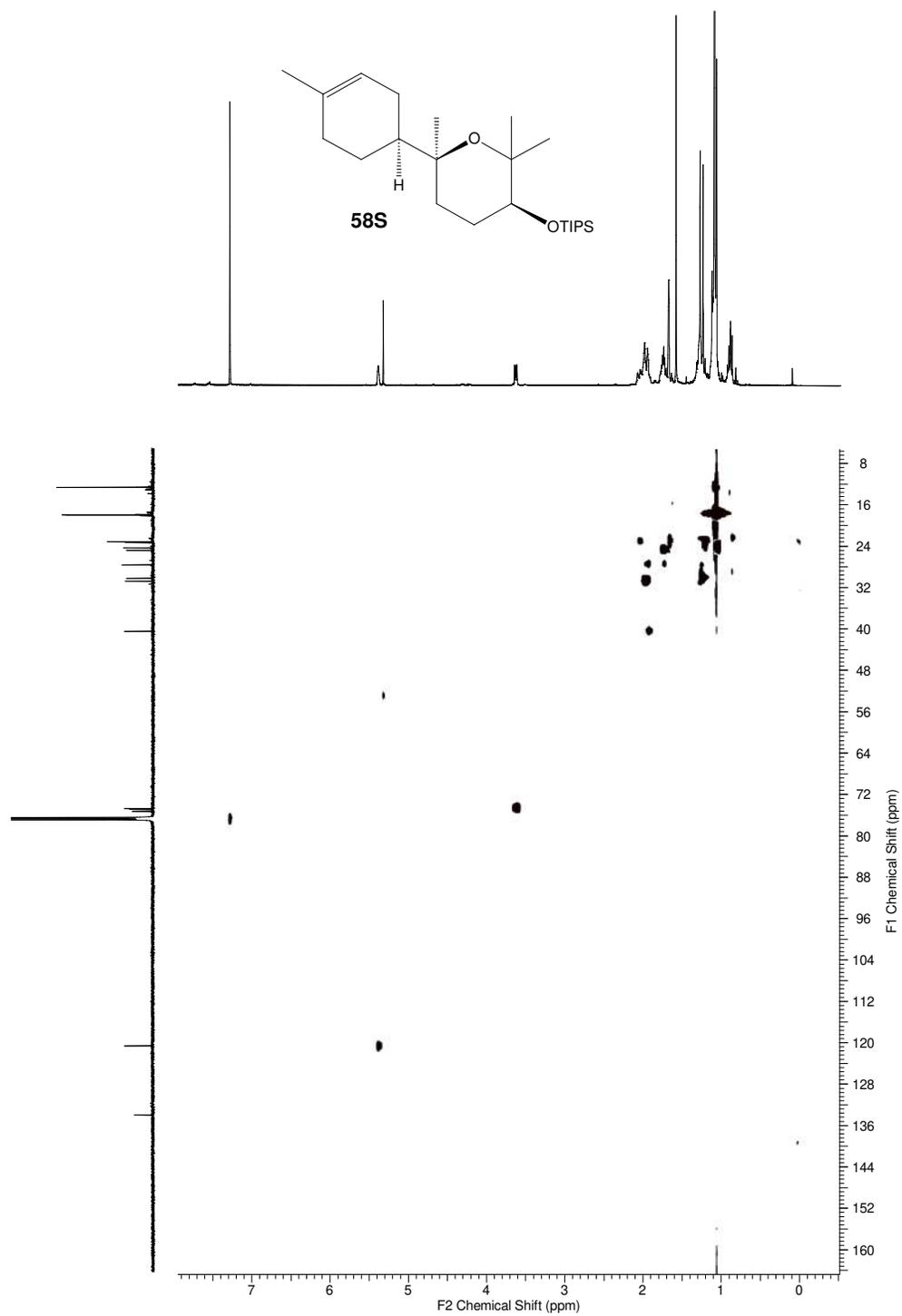
E.32. Espectro de IV do produto **58S** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



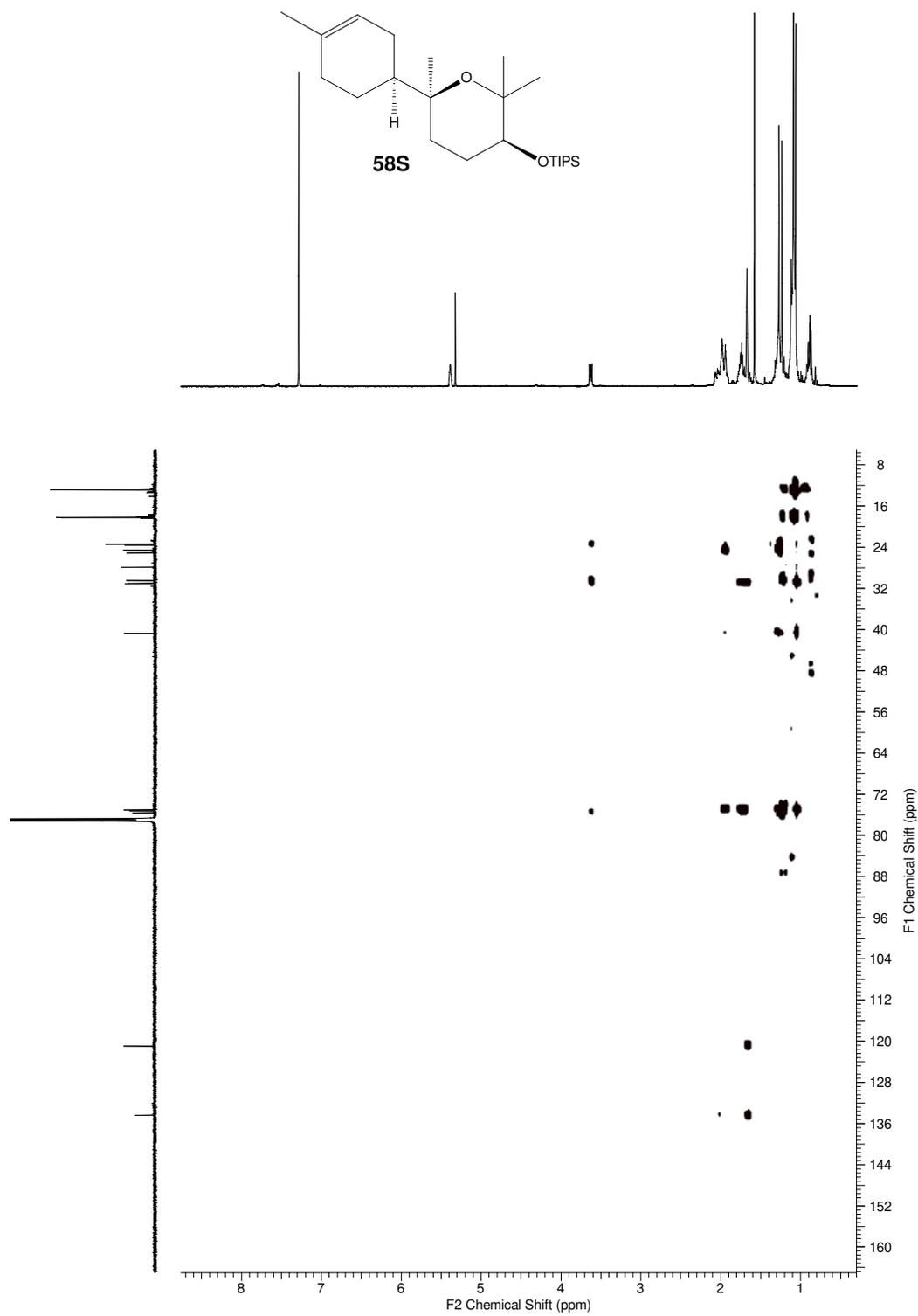
E.33. Espectro de RMN de ^1H do produto **58S** (CDCl₃, 600 MHz)



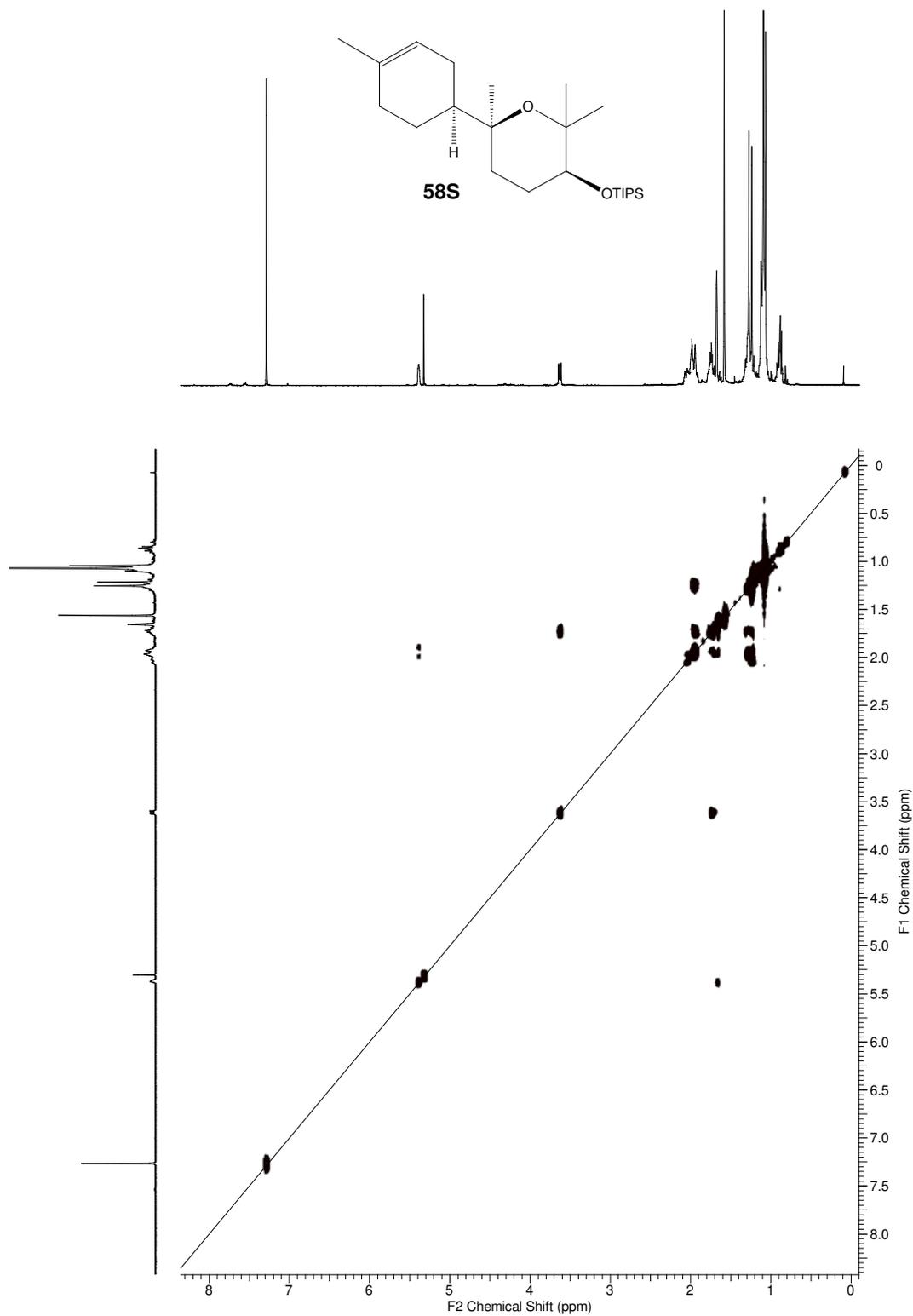
E.34. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **58S** (CDCl_3 , 150 MHz)



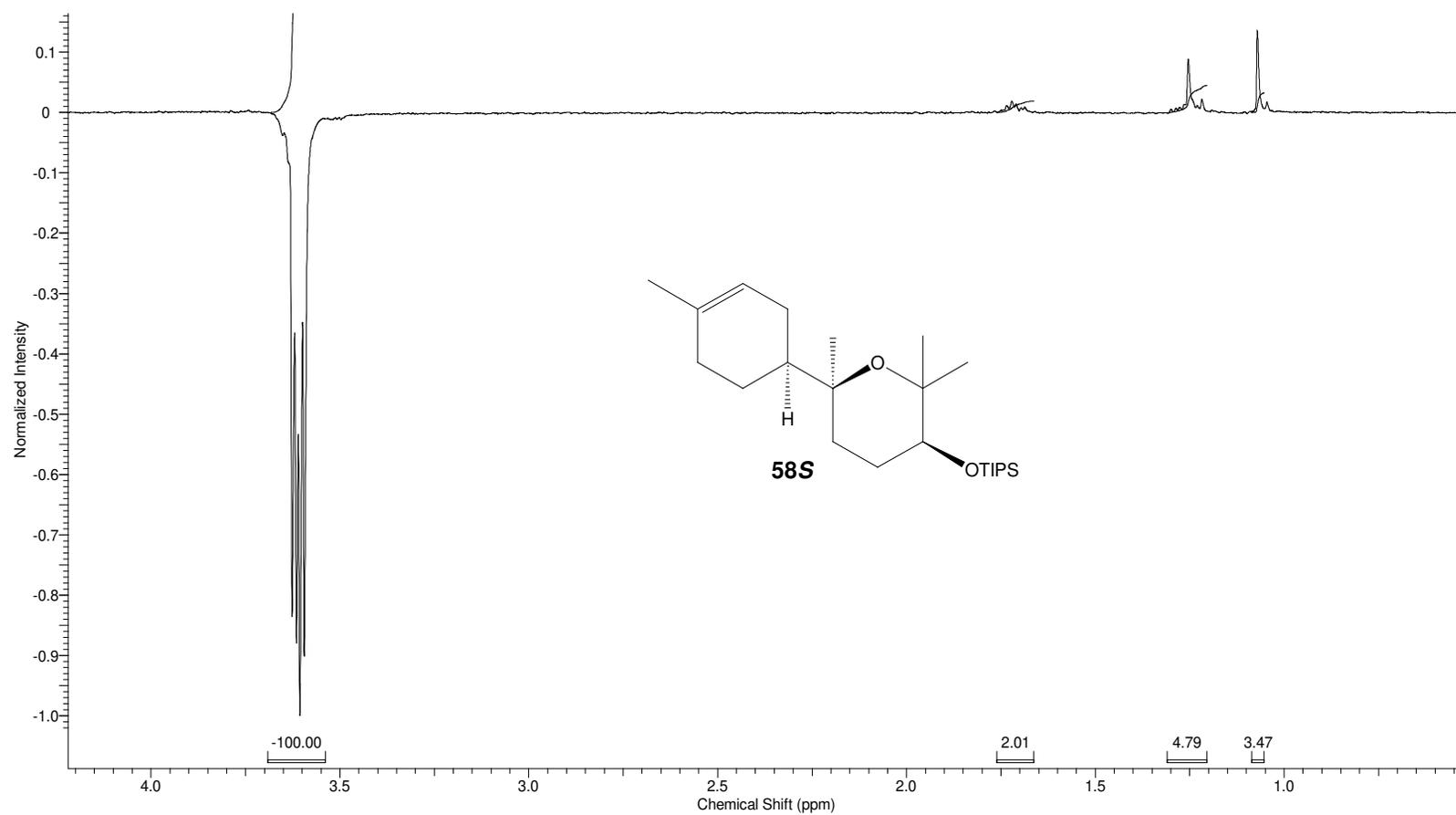
E.35. Espectro de RMN bidimensional HSQC do produto **58S**
(CDCl₃, 400 MHz)



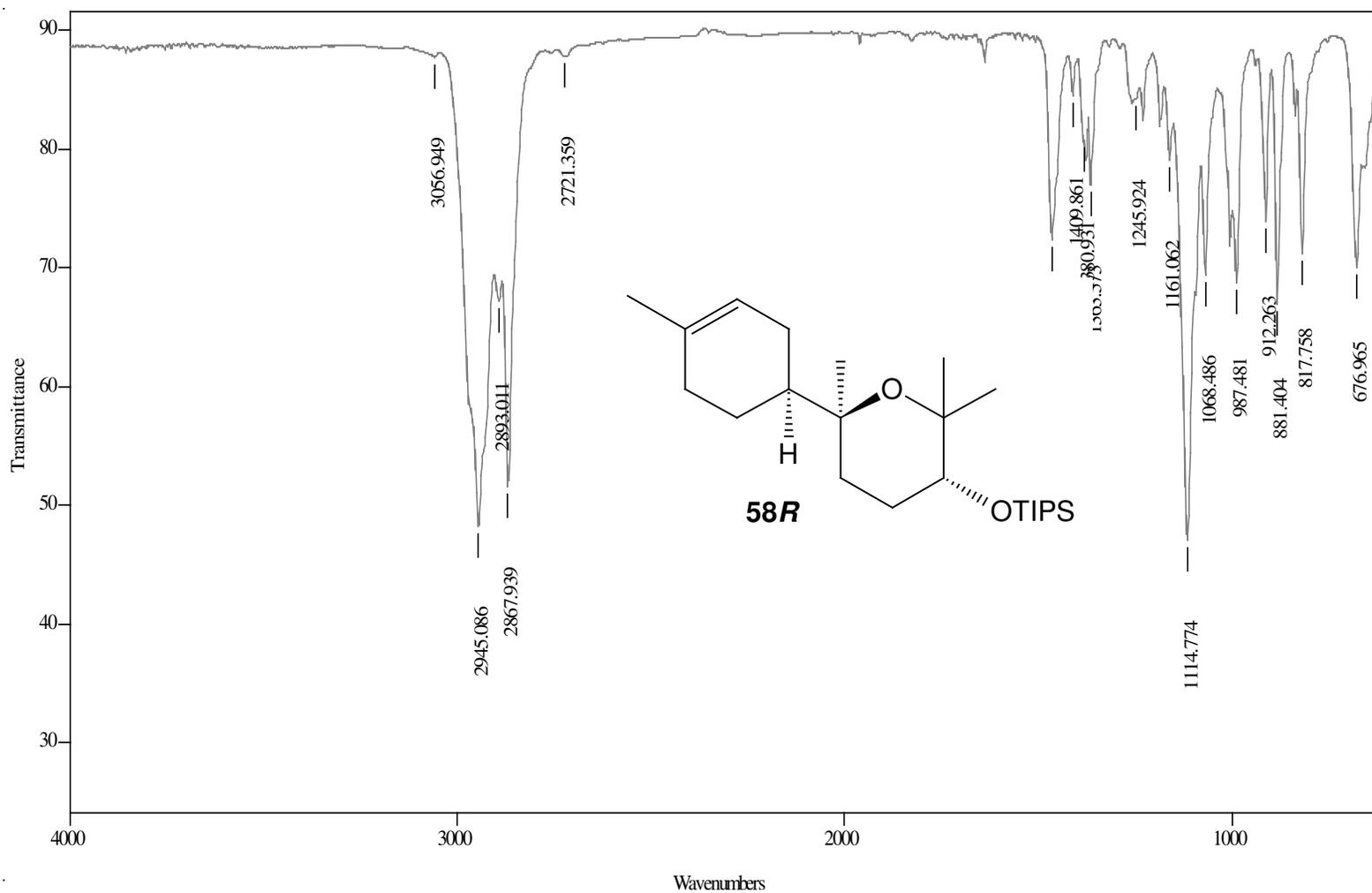
E.36. Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto **58S**
(CDCl₃, 400 MHz)



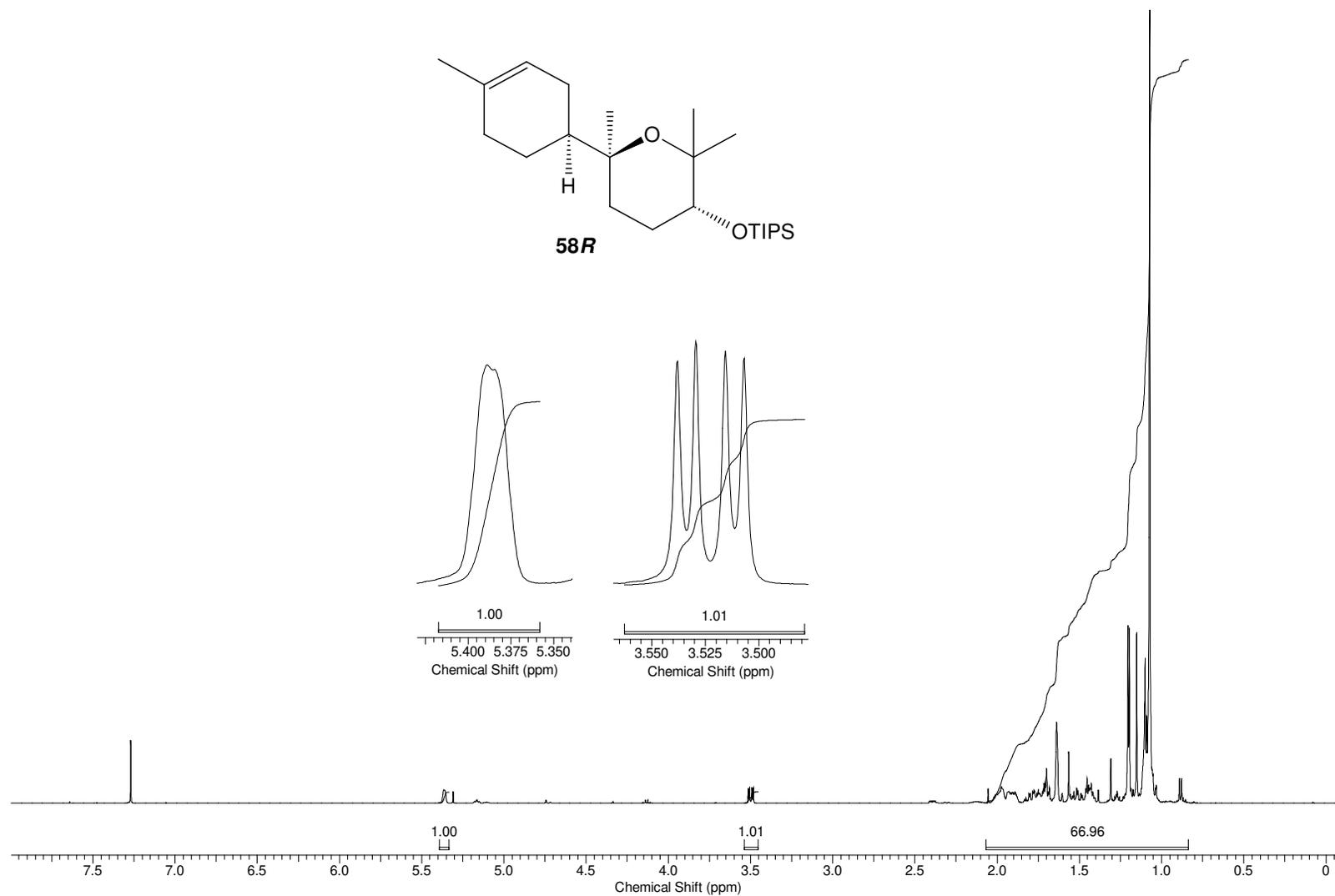
E.37. Espectro de RMN bidimensional COSY do produto **58S** (CDCl₃, 400 MHz)



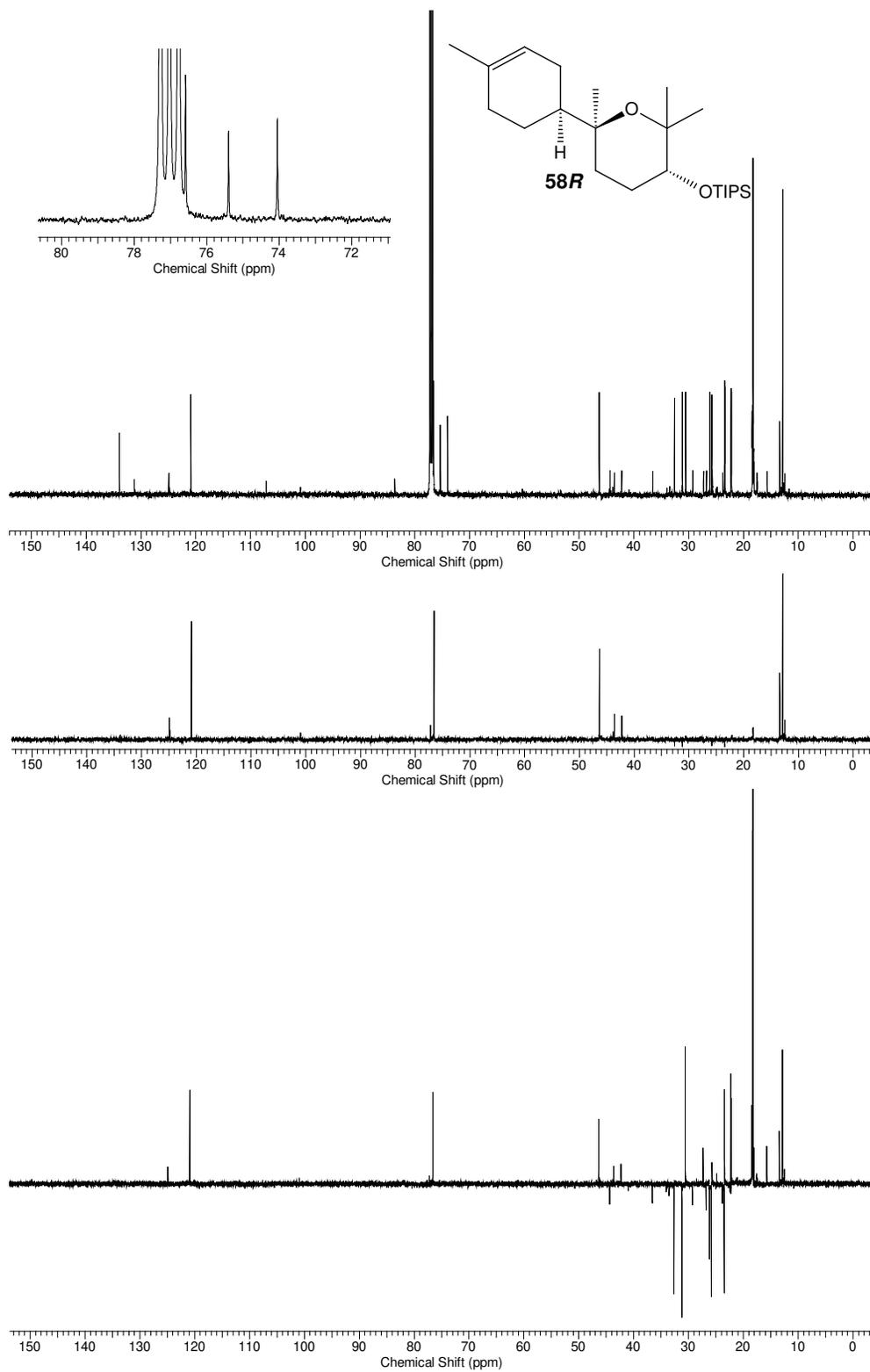
E.38. Espectro de nOe do produto **58S**, irradiação do H em C4'
(CDCl₃, 400 MHz)



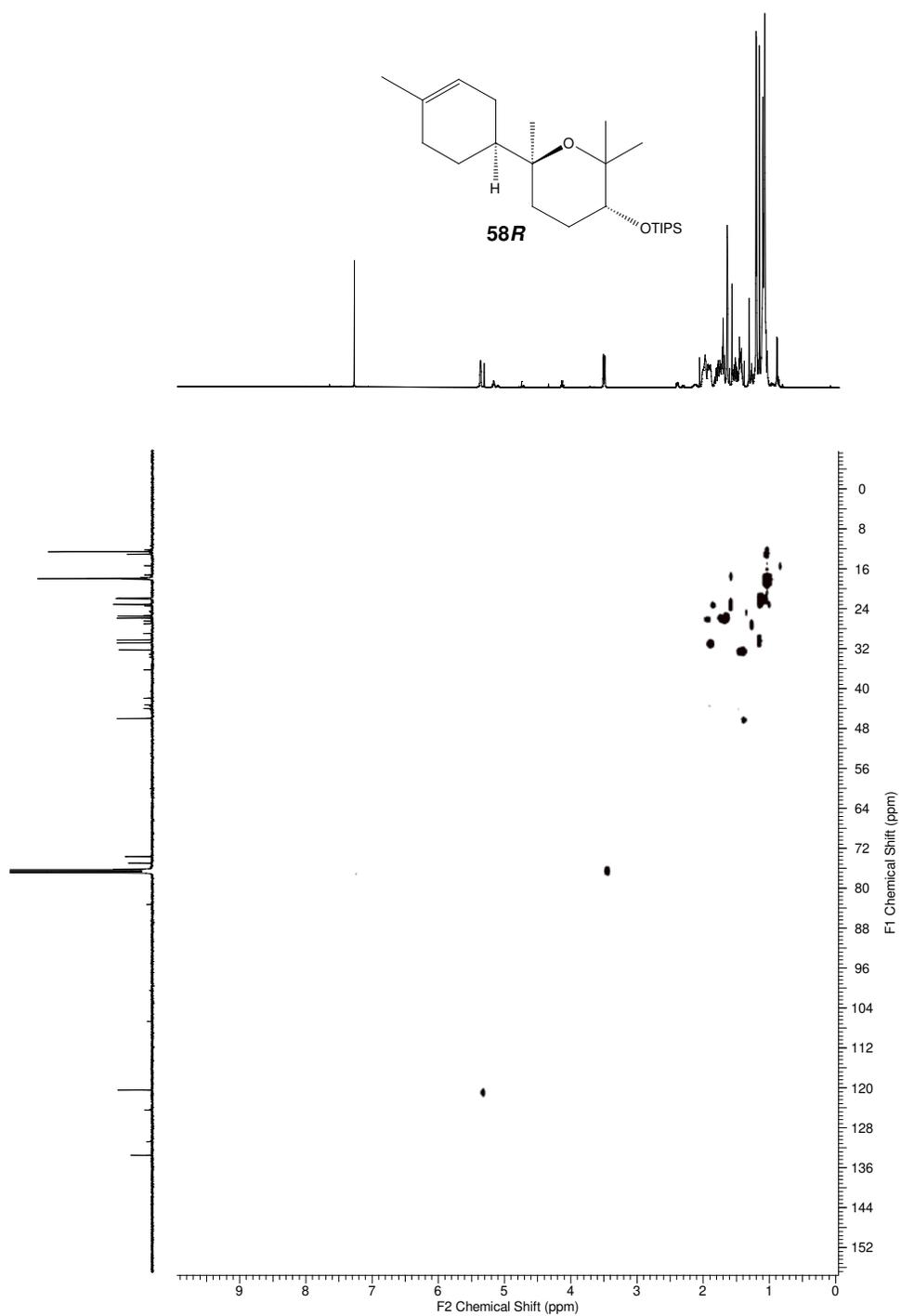
E.39. Espectro de IV do produto **58R** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



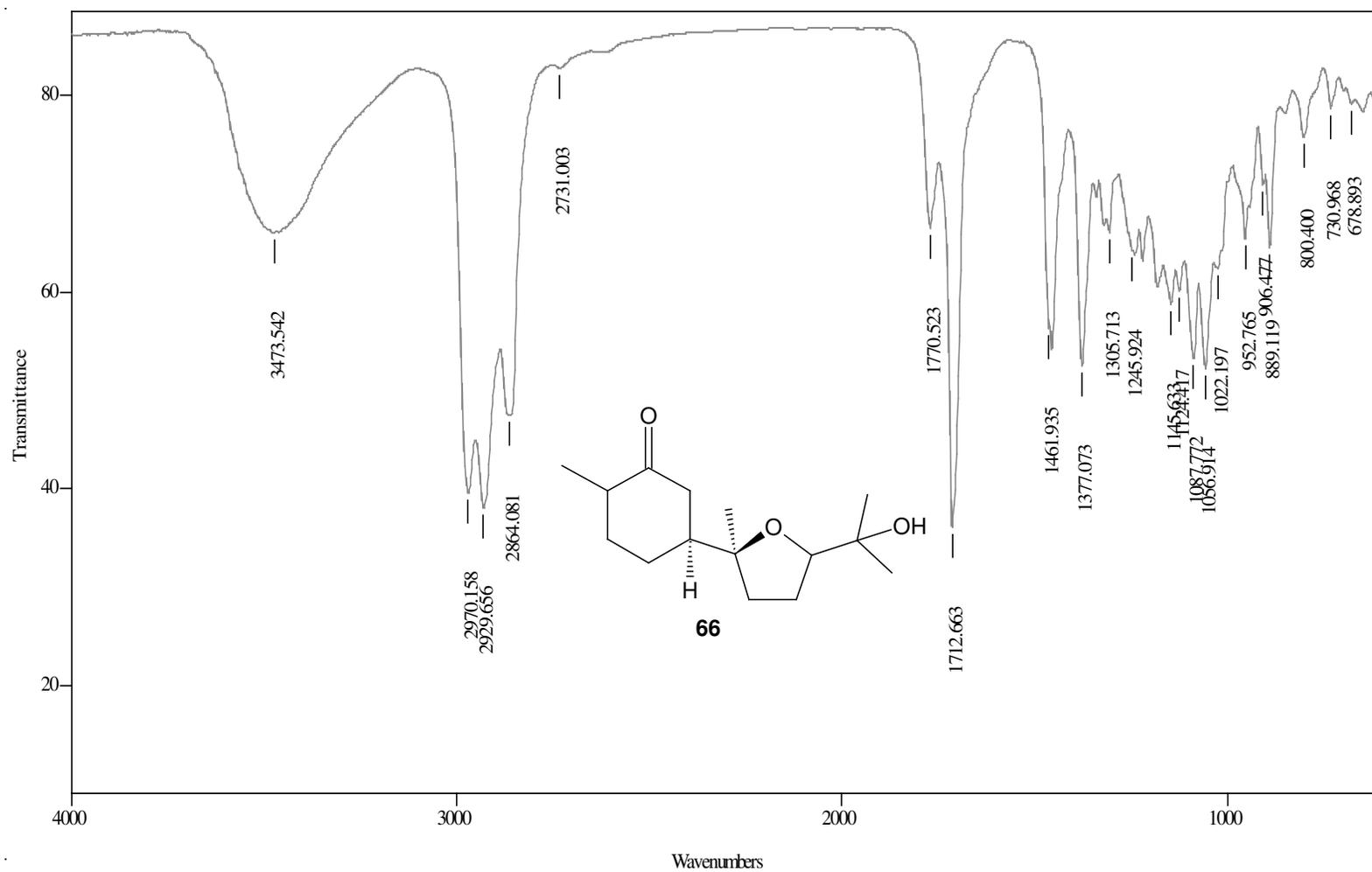
E.40. Espectro de RMN de ^1H do produto **58R** (CDCl₃, 400 MHz)



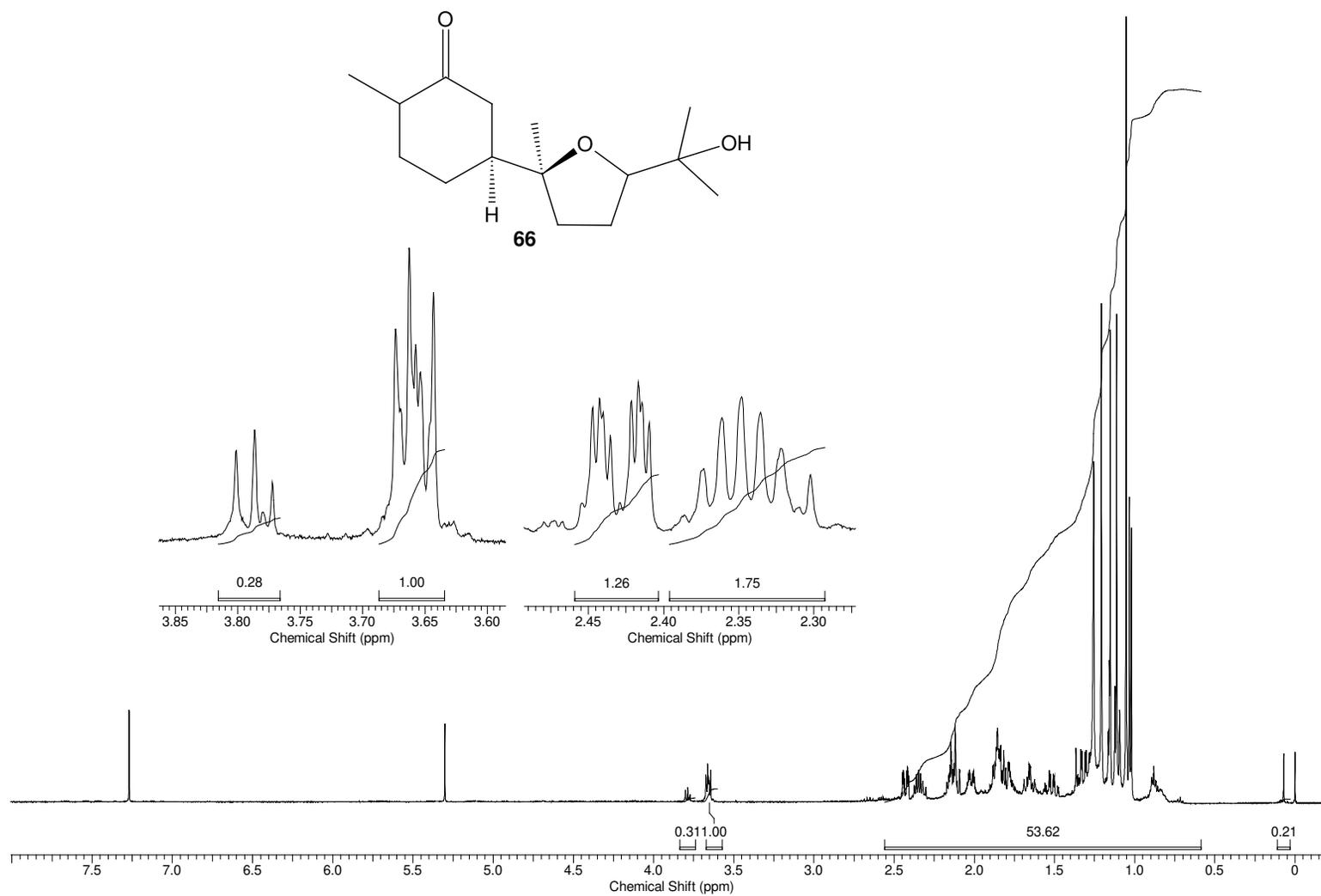
E.41. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **58R** (CDCl_3 , 150 MHz)



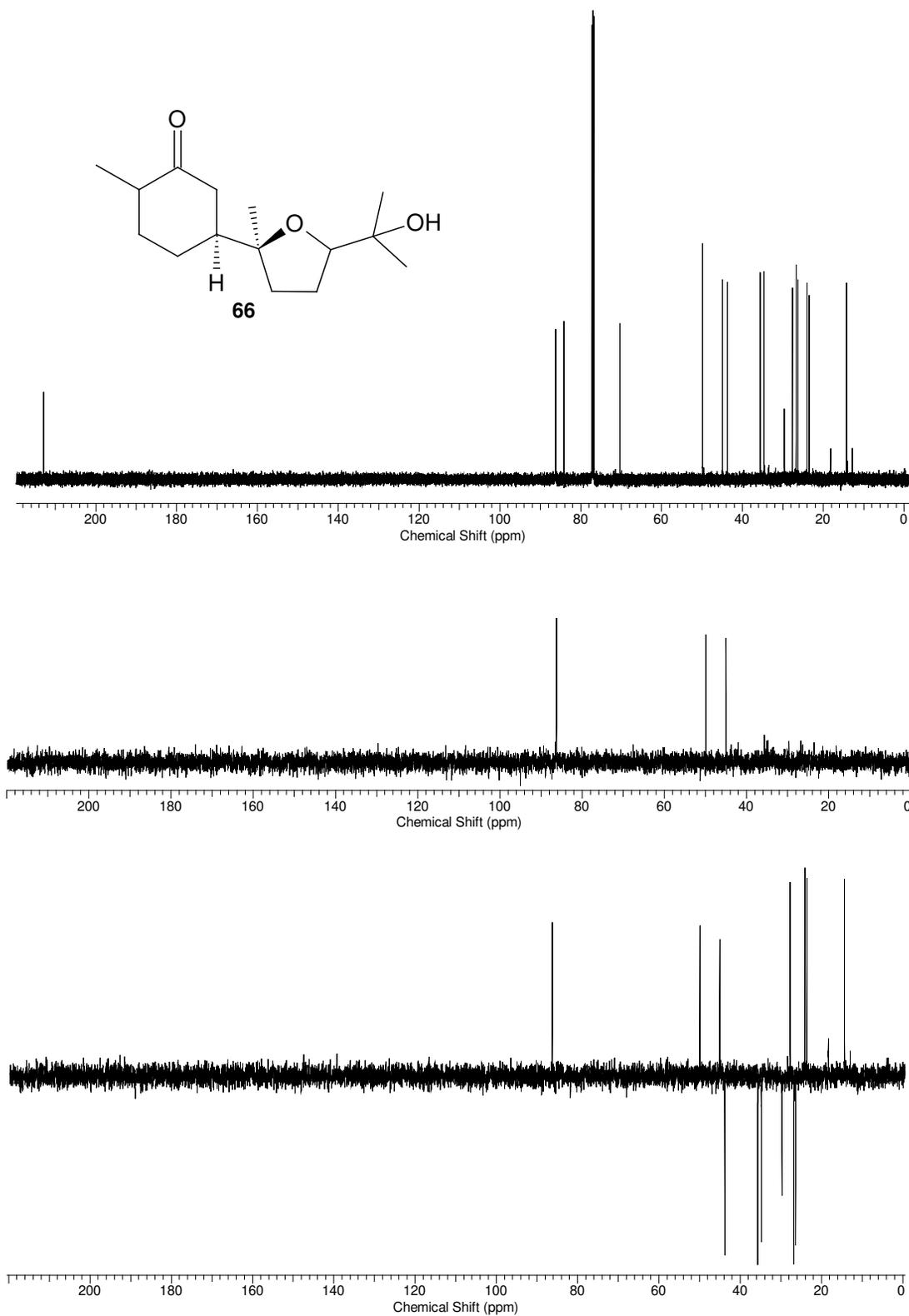
E.42. Espectro de RMN bidimensional HSQC do produto **58R**
(CDCl₃, 400 MHz)



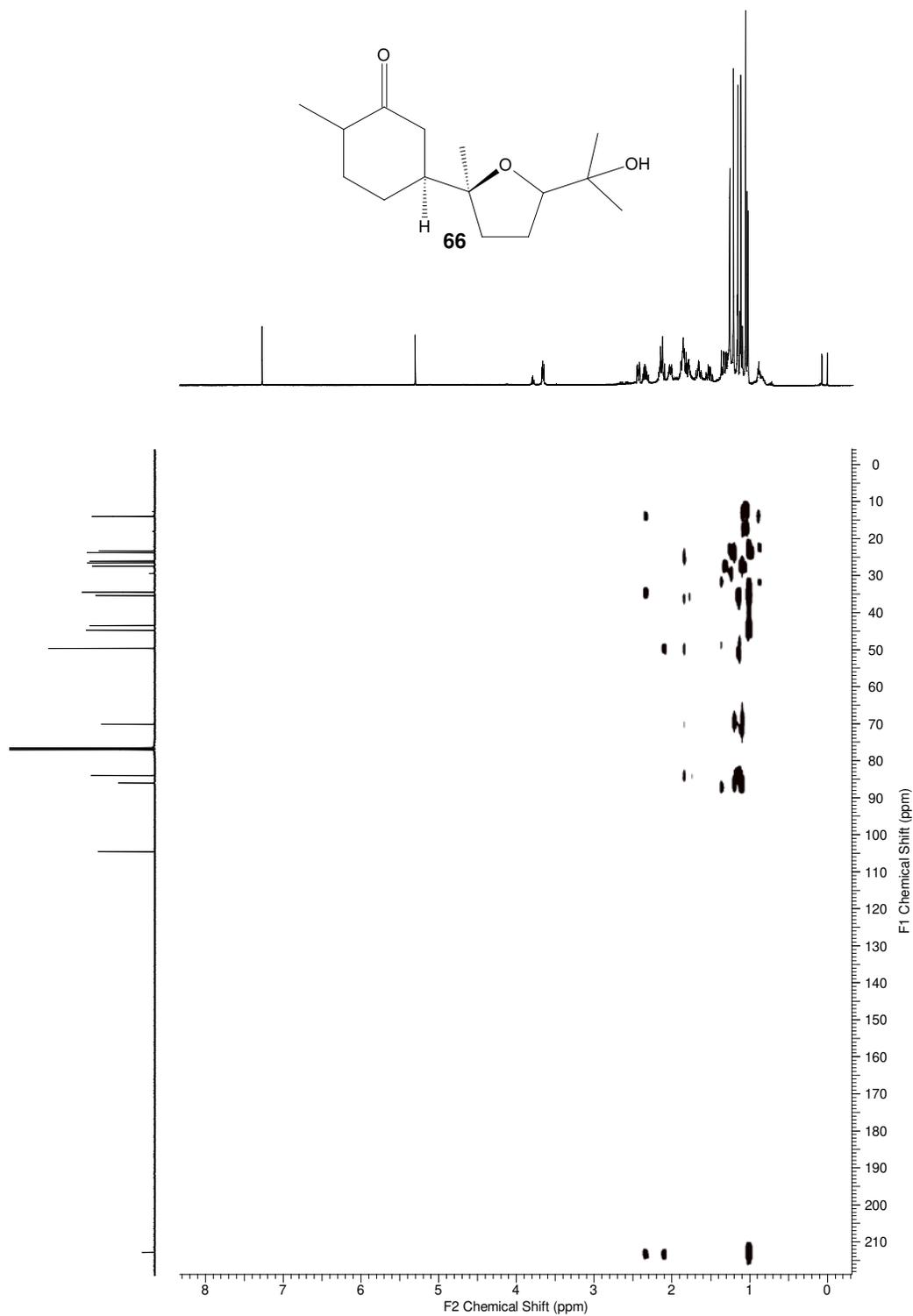
E.43. Espectro de IV do produto **66** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



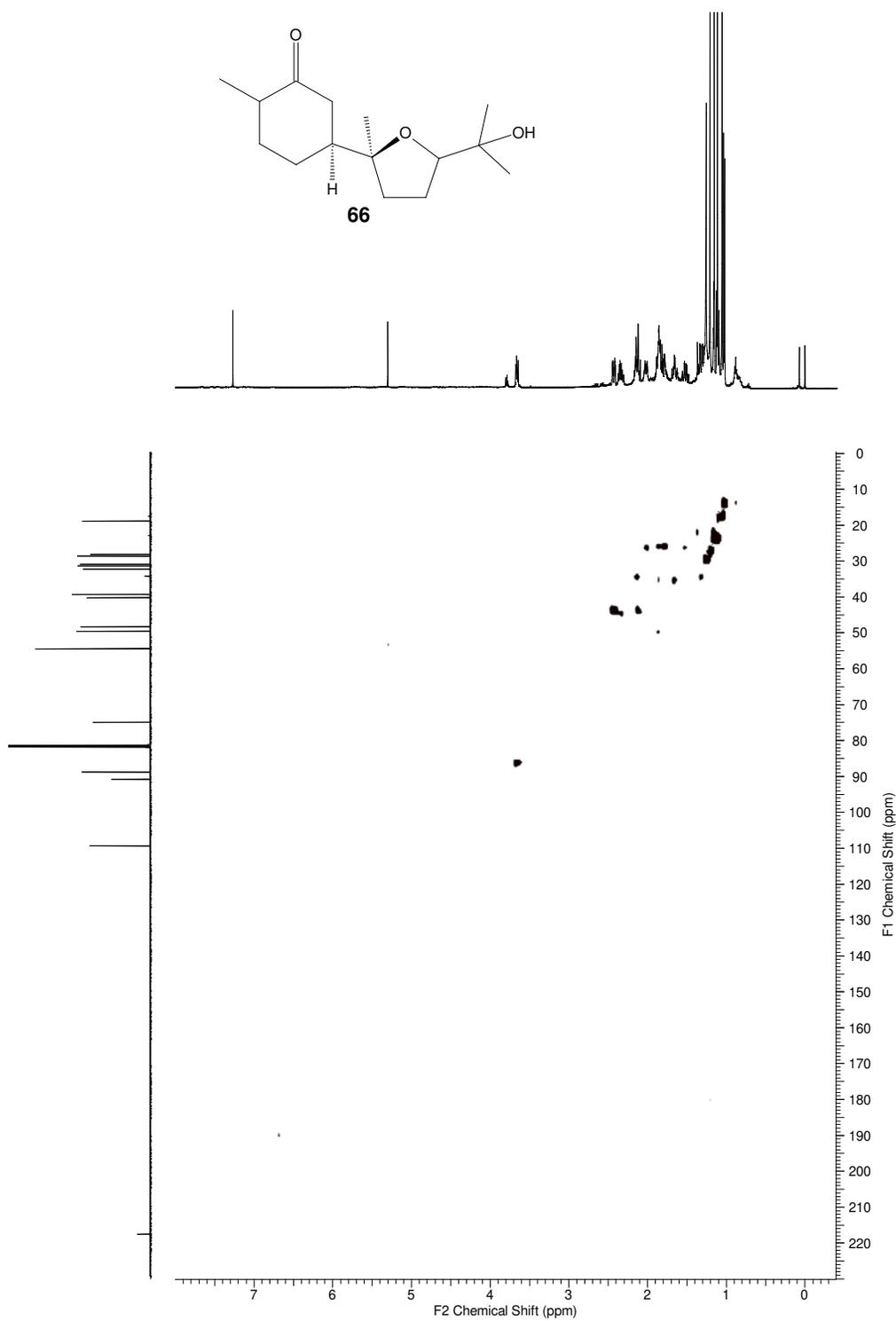
E.44. Espectro de RMN de ^1H do produto **66** (CDCl₃, 500 MHz)



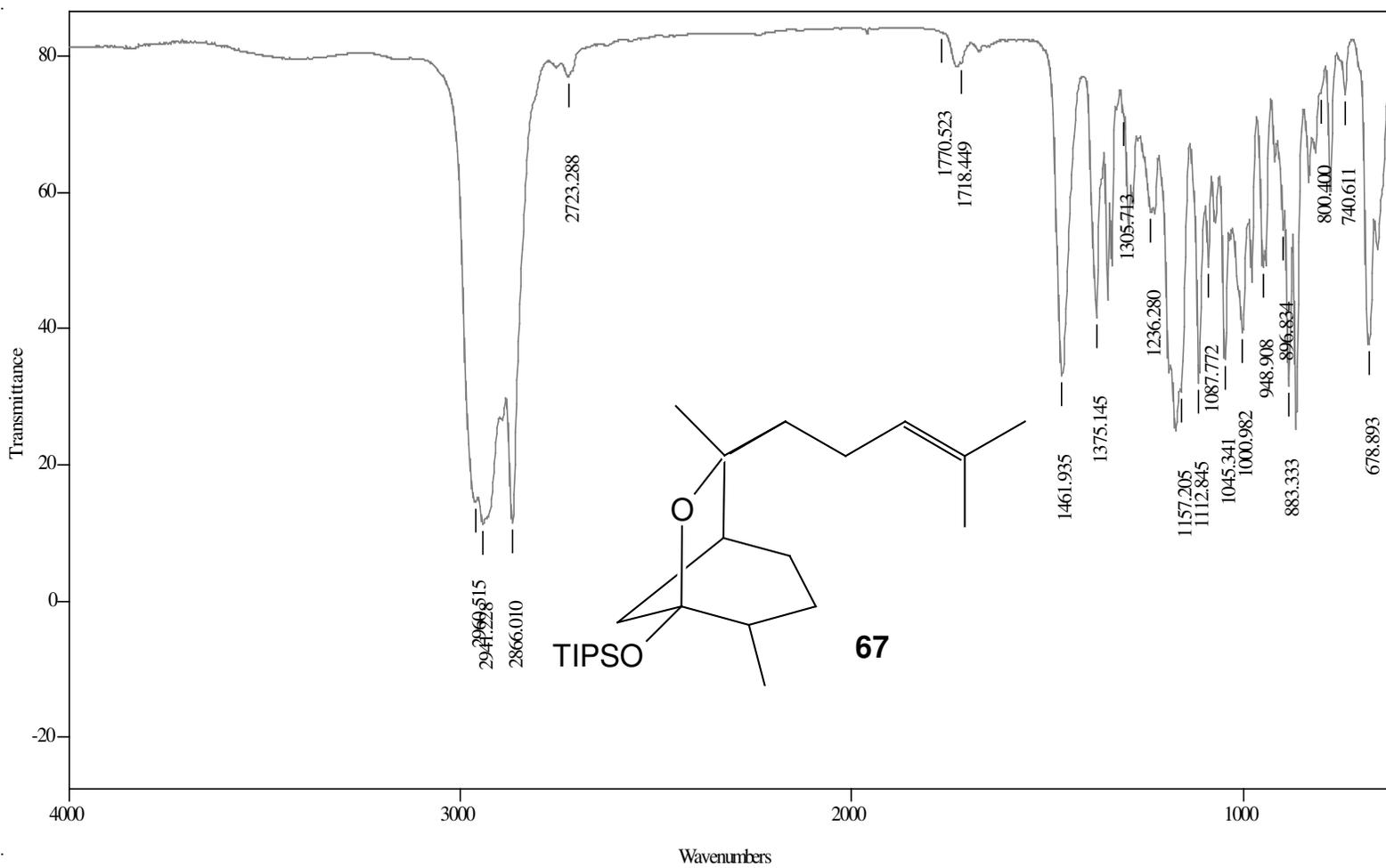
E.45. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **66** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



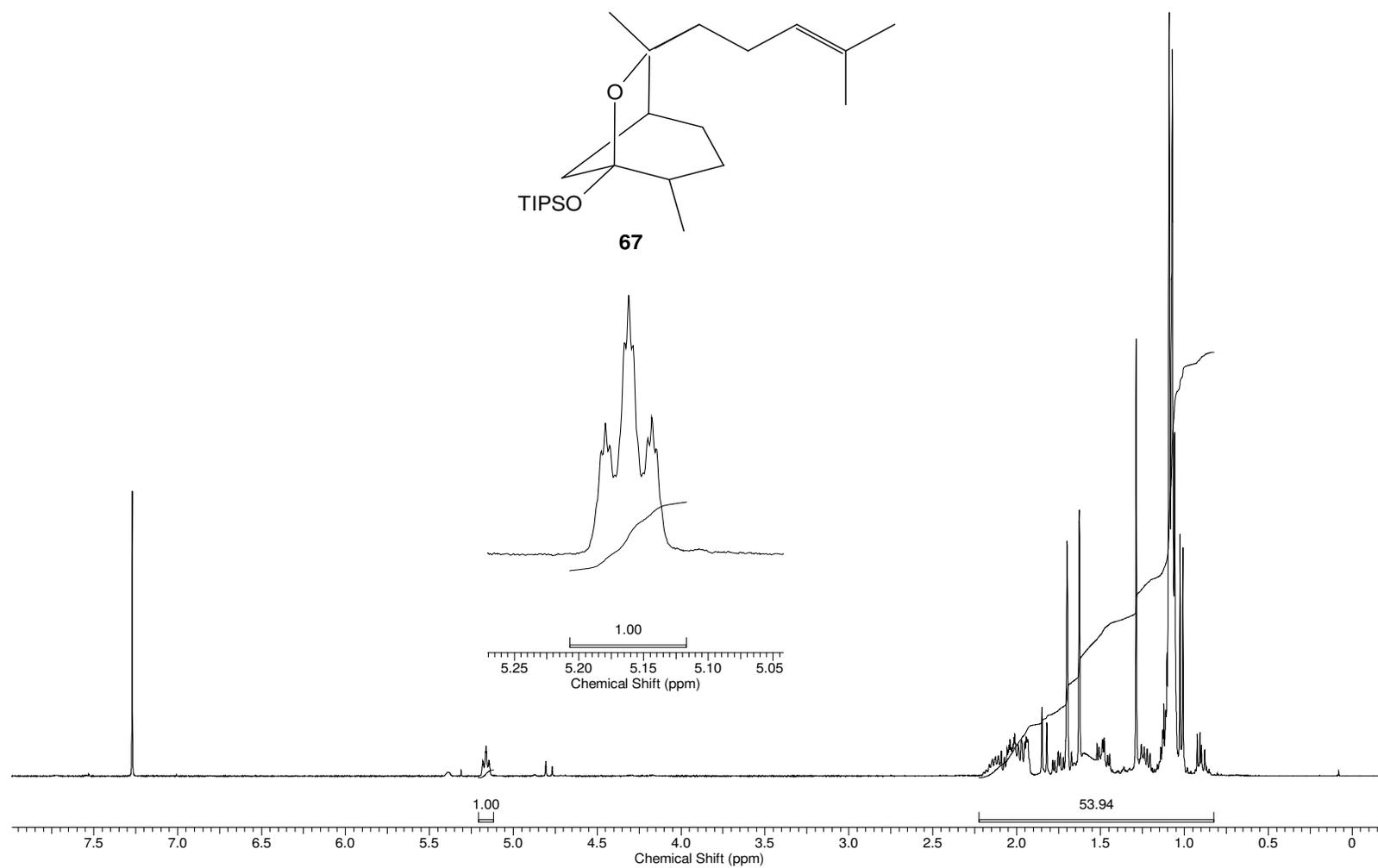
E.46. Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto **66** (CDCl_3 , 400 MHz)



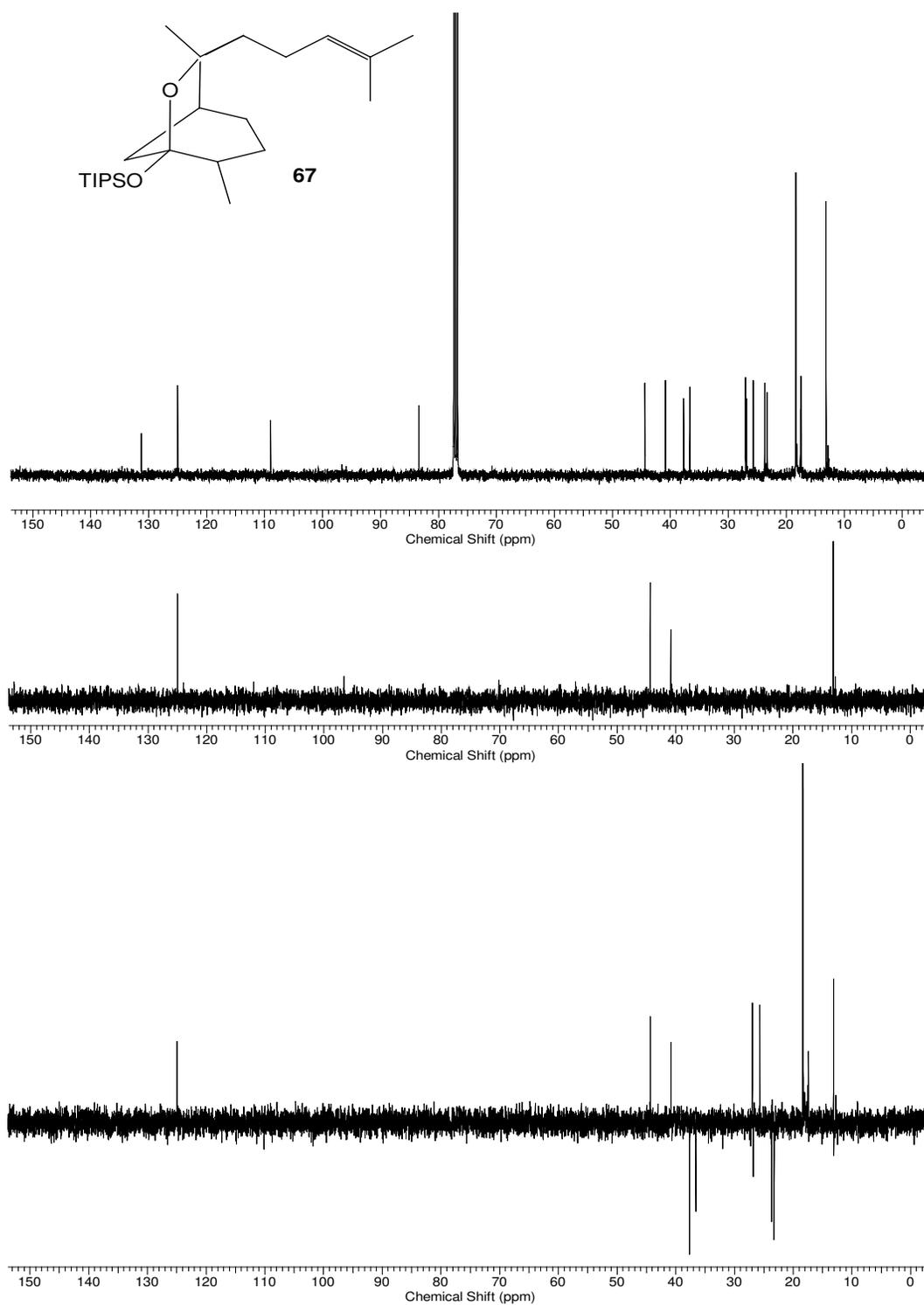
E.47. Espectro de RMN bidimensional HSQC do produto **66** (CDCl₃, 400 MHz)



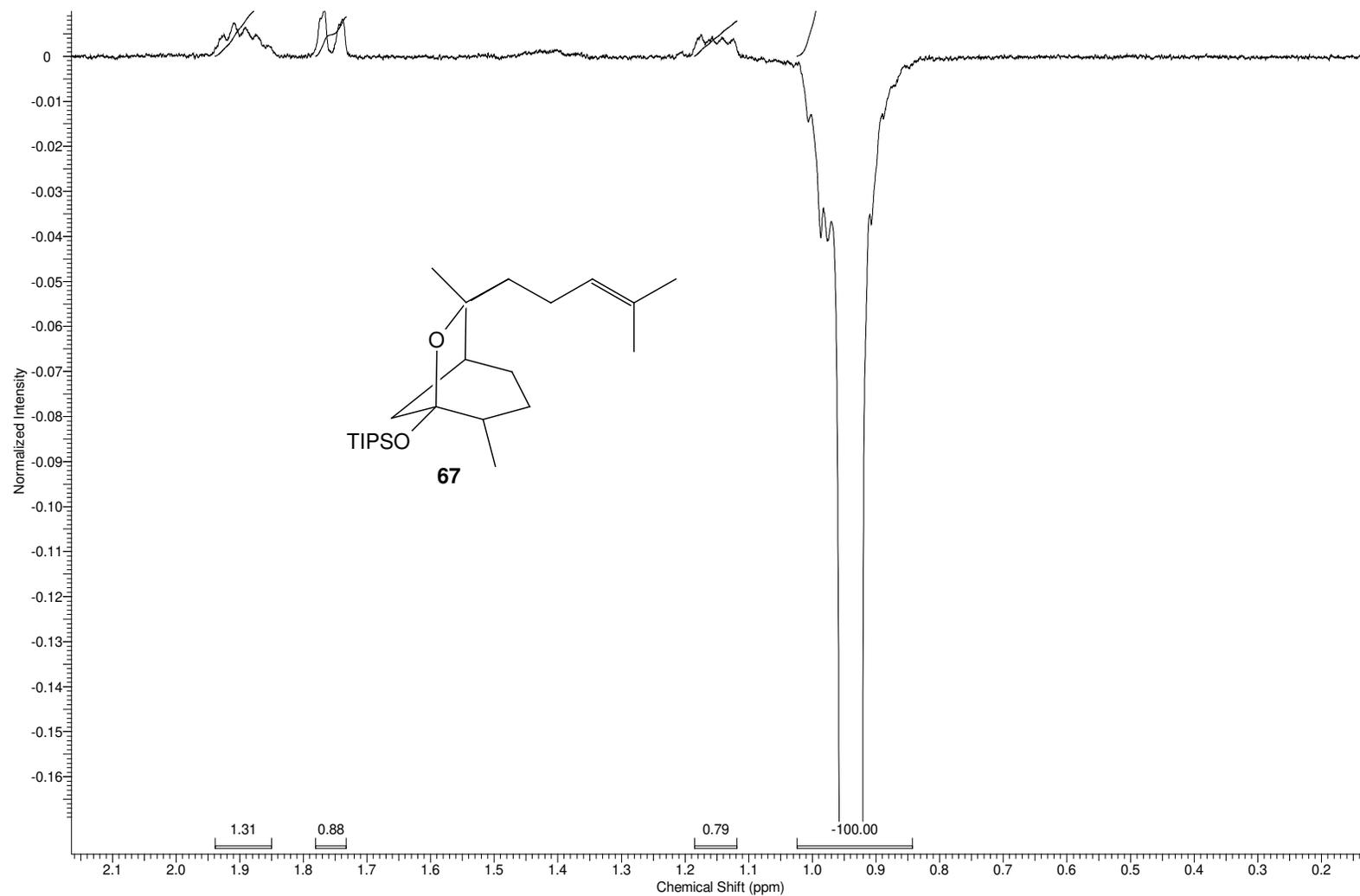
E.48. Espectro de IV do produto 39 (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



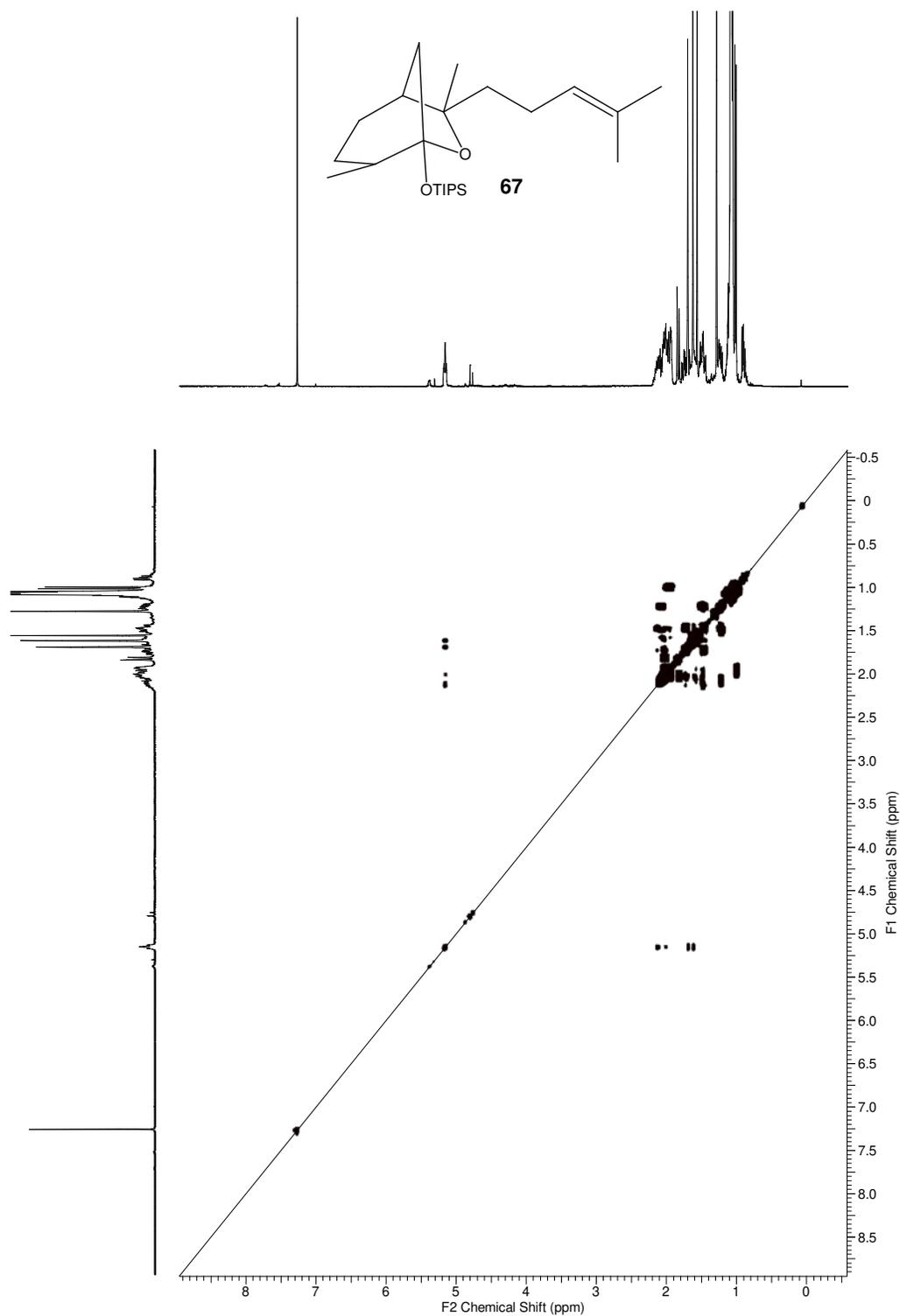
E.49. Espectro de RMN de ^1H do produto **67** (CDCl₃, 400 MHz)



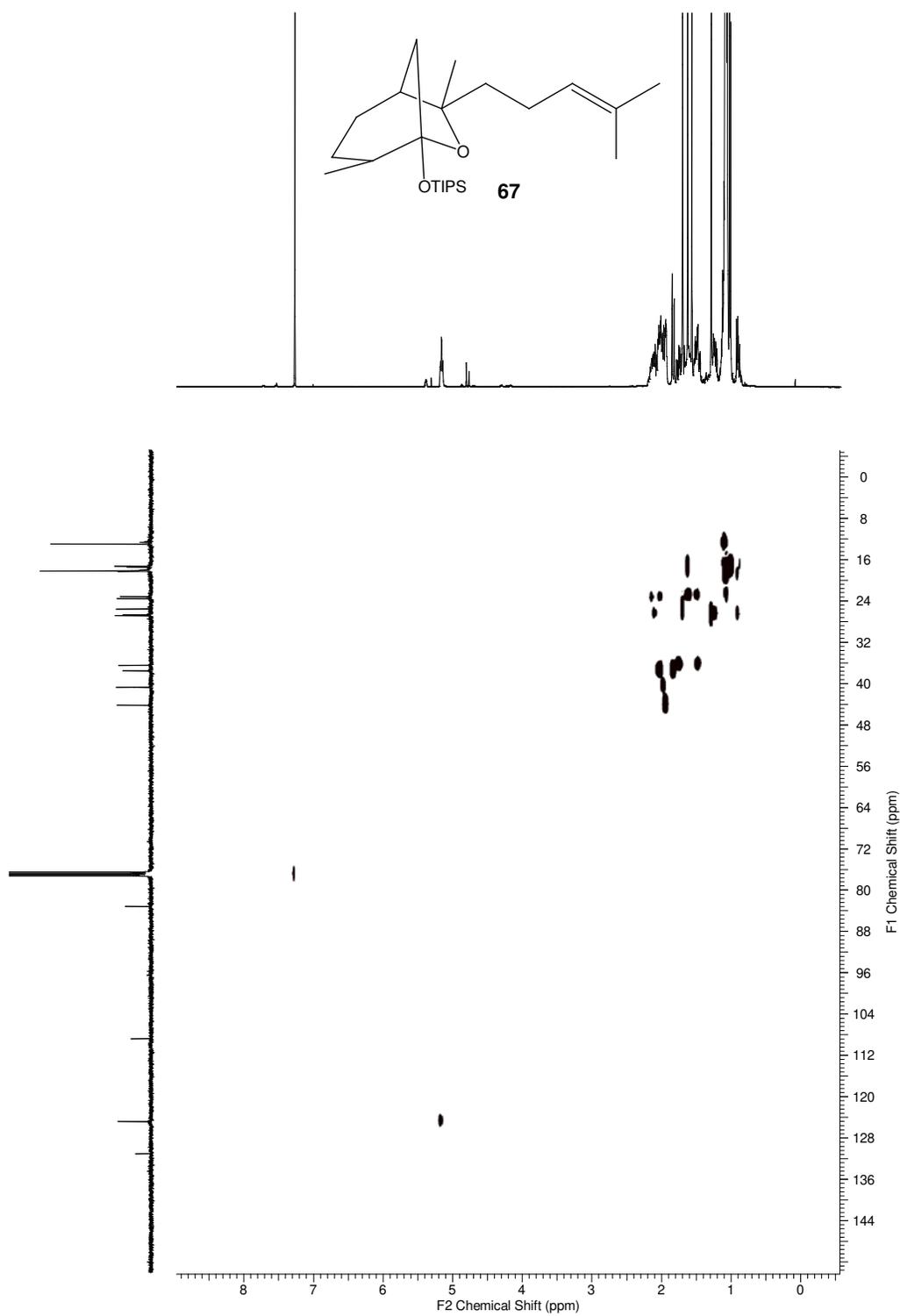
E.50. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **67** (CDCl₃, 100 MHz)



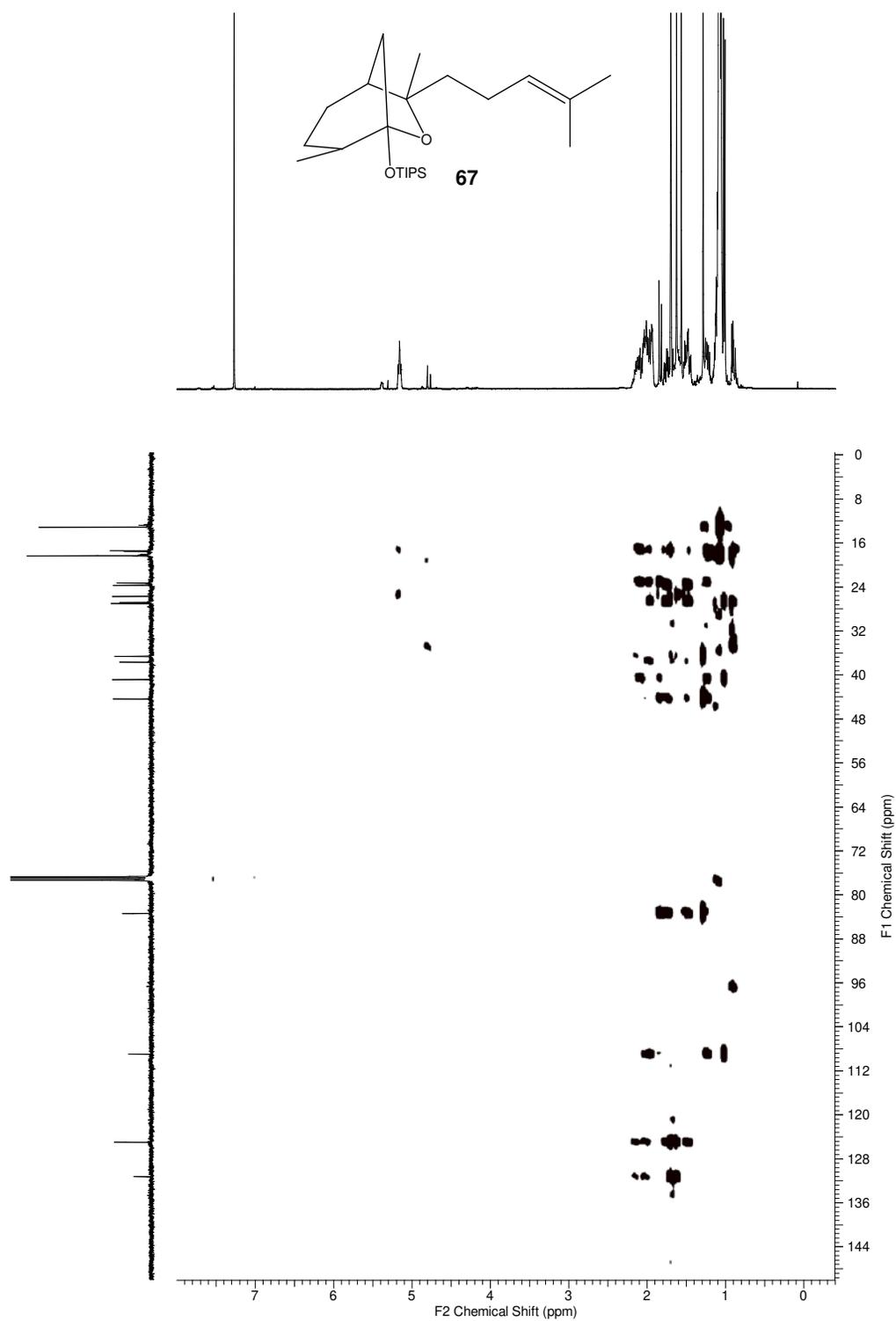
E.51. Espectro de nOe do produto **67**, irradiação do H em C7
(CDCl₃, 400 MHz)



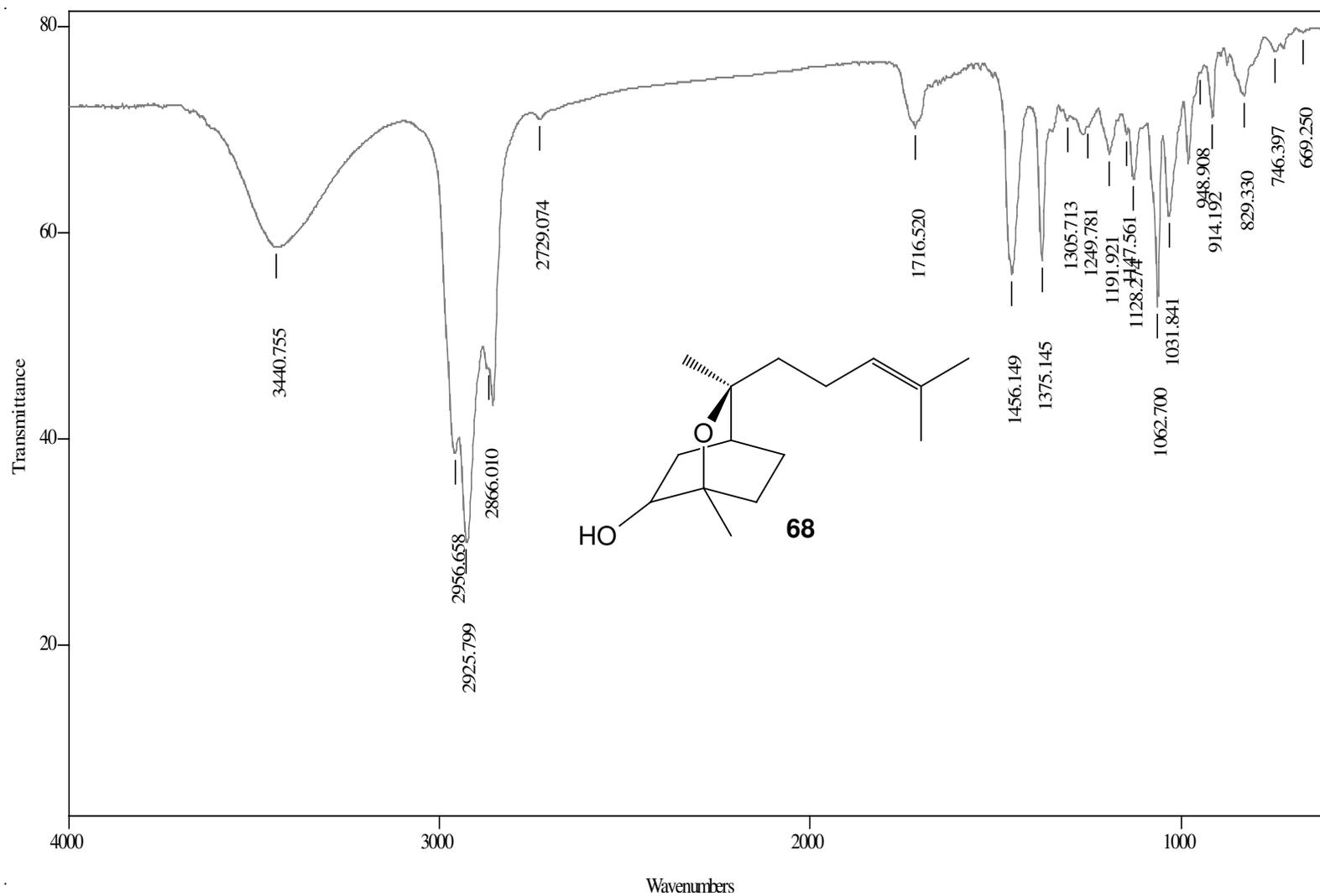
E.52. Espectro de RMN bidimensional COSY do produto **67**
(CDCl₃, 400 MHz)



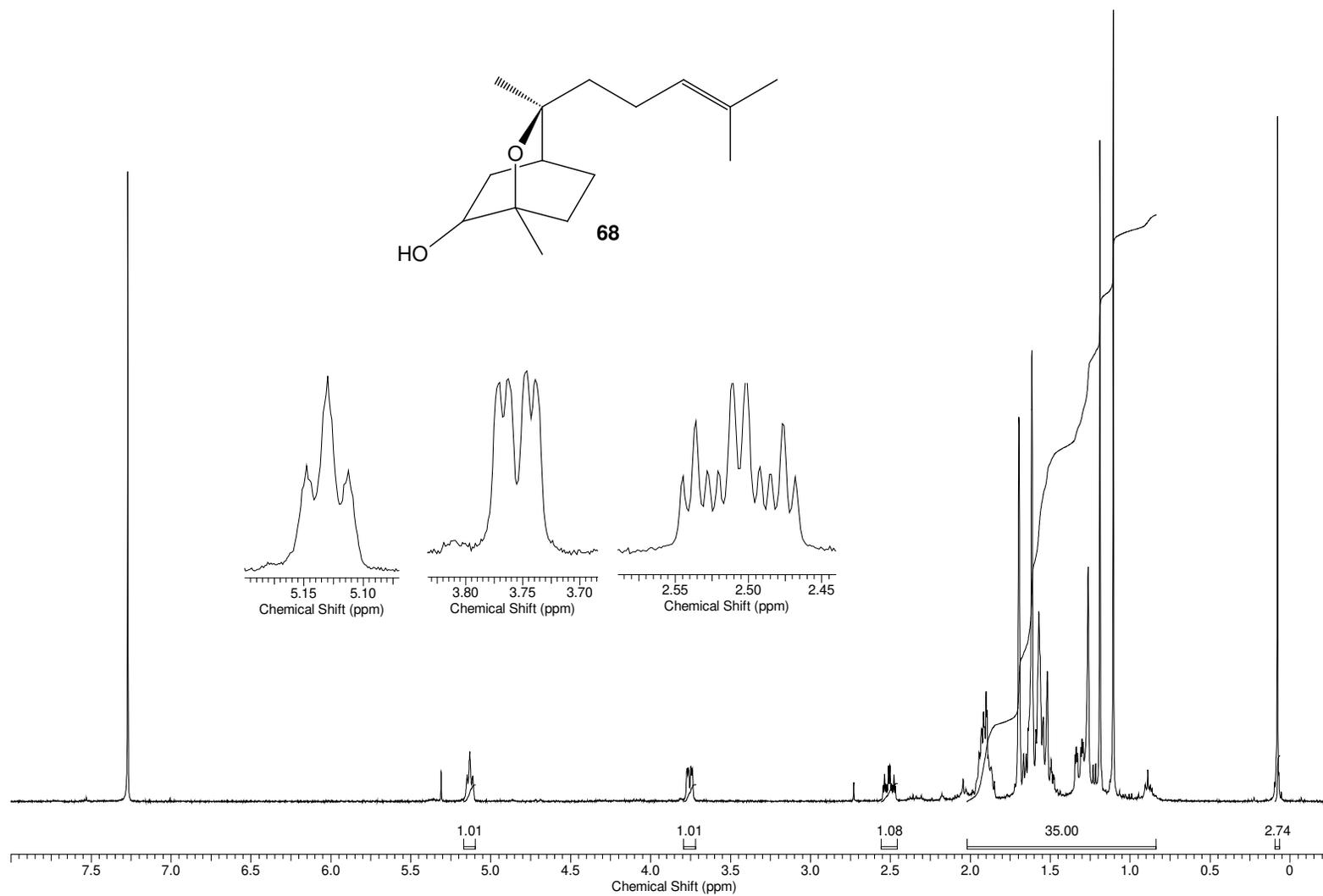
E.53. Espectro de RMN bidimensional HSQC do produto **67**
(CDCl₃, 400 MHz)



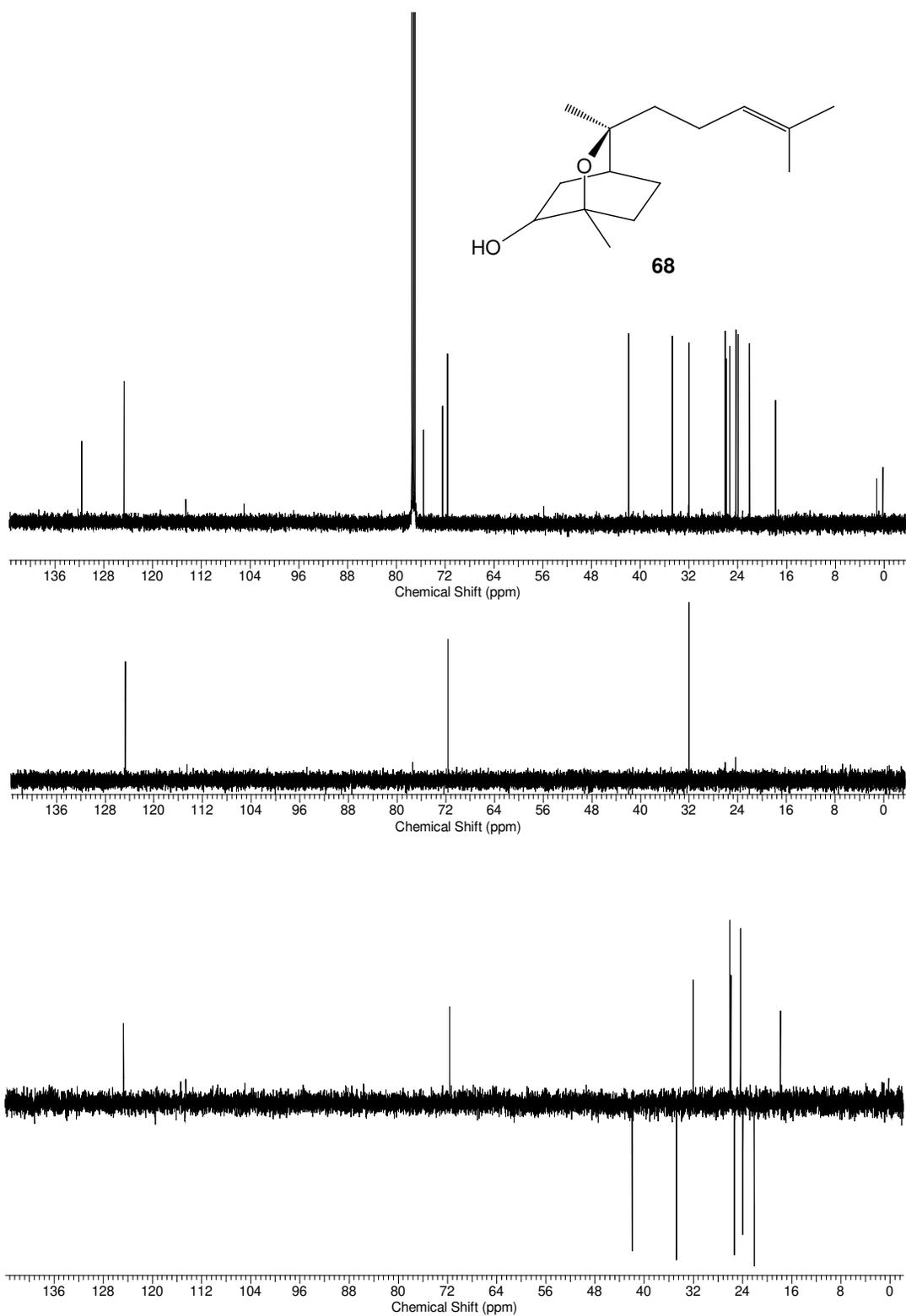
E.54. Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto **67**
(CDCl₃, 400 MHz)



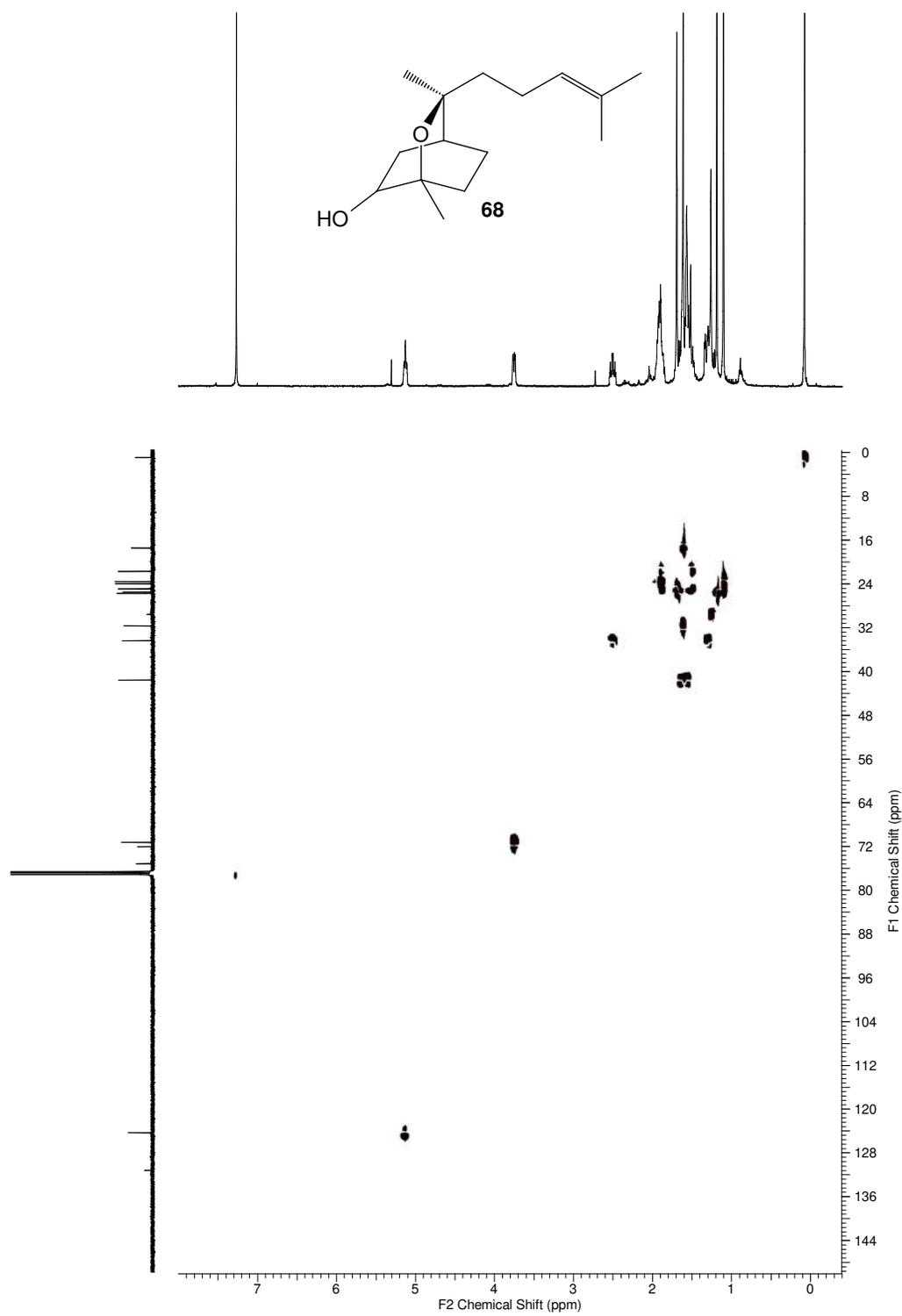
E.55. Espectro de IV do produto **68** (pastilha, KBr, CH₂Cl₂)



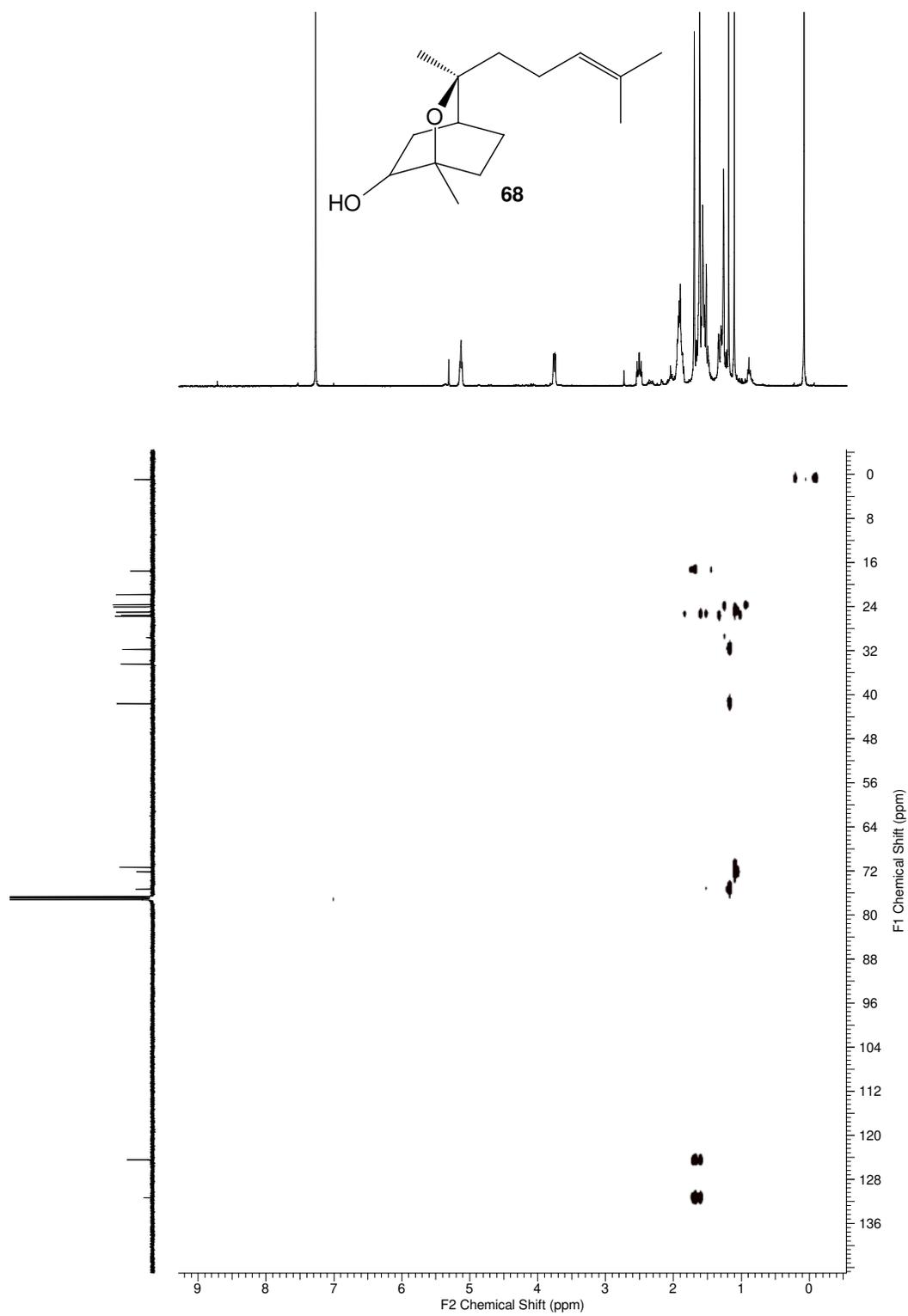
E.56. Espectro de RMN de ^1H do produto **68** (CDCl_3 , 400 MHz)



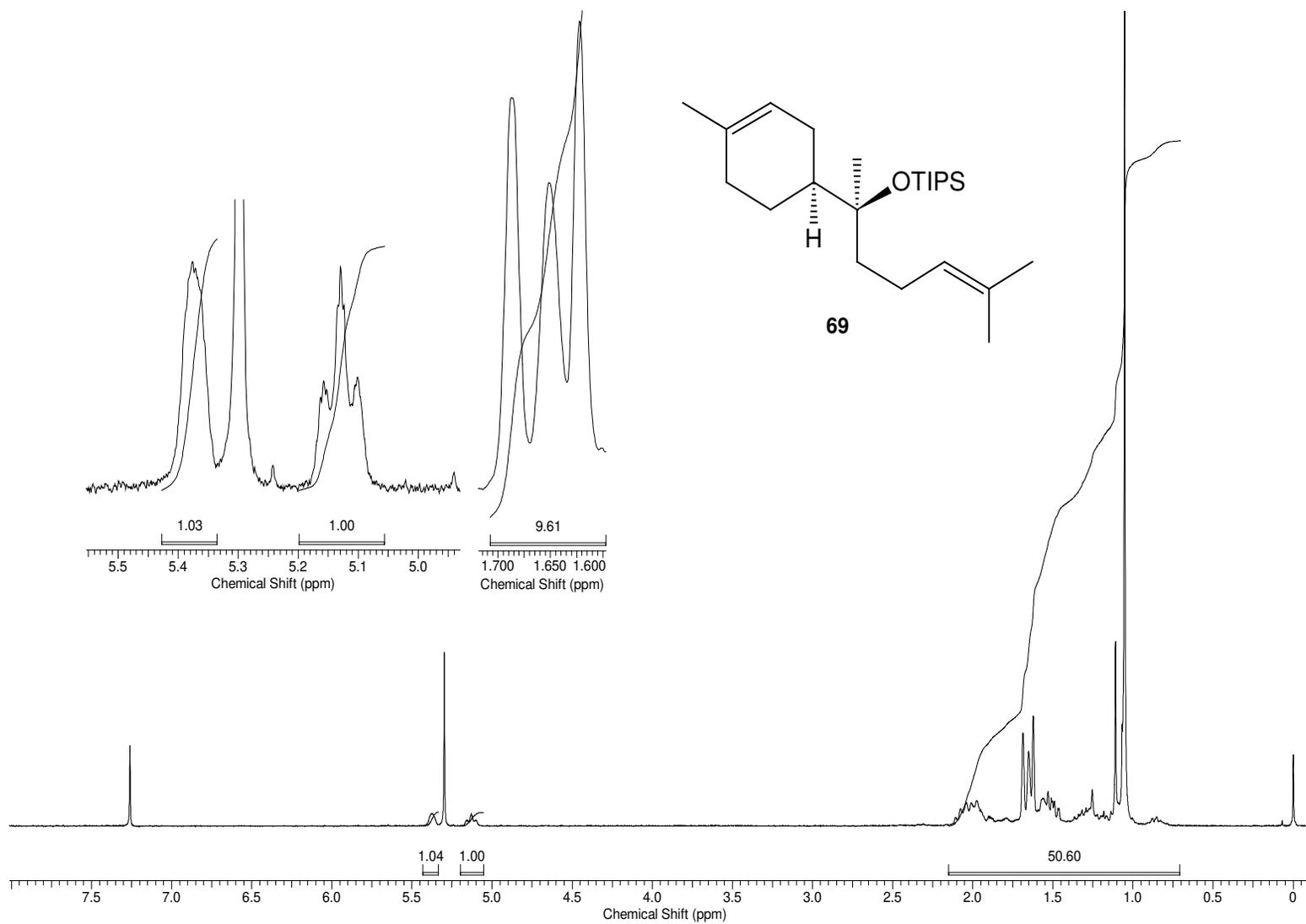
E.57. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **68** (CDCl_3 , 100 MHz)



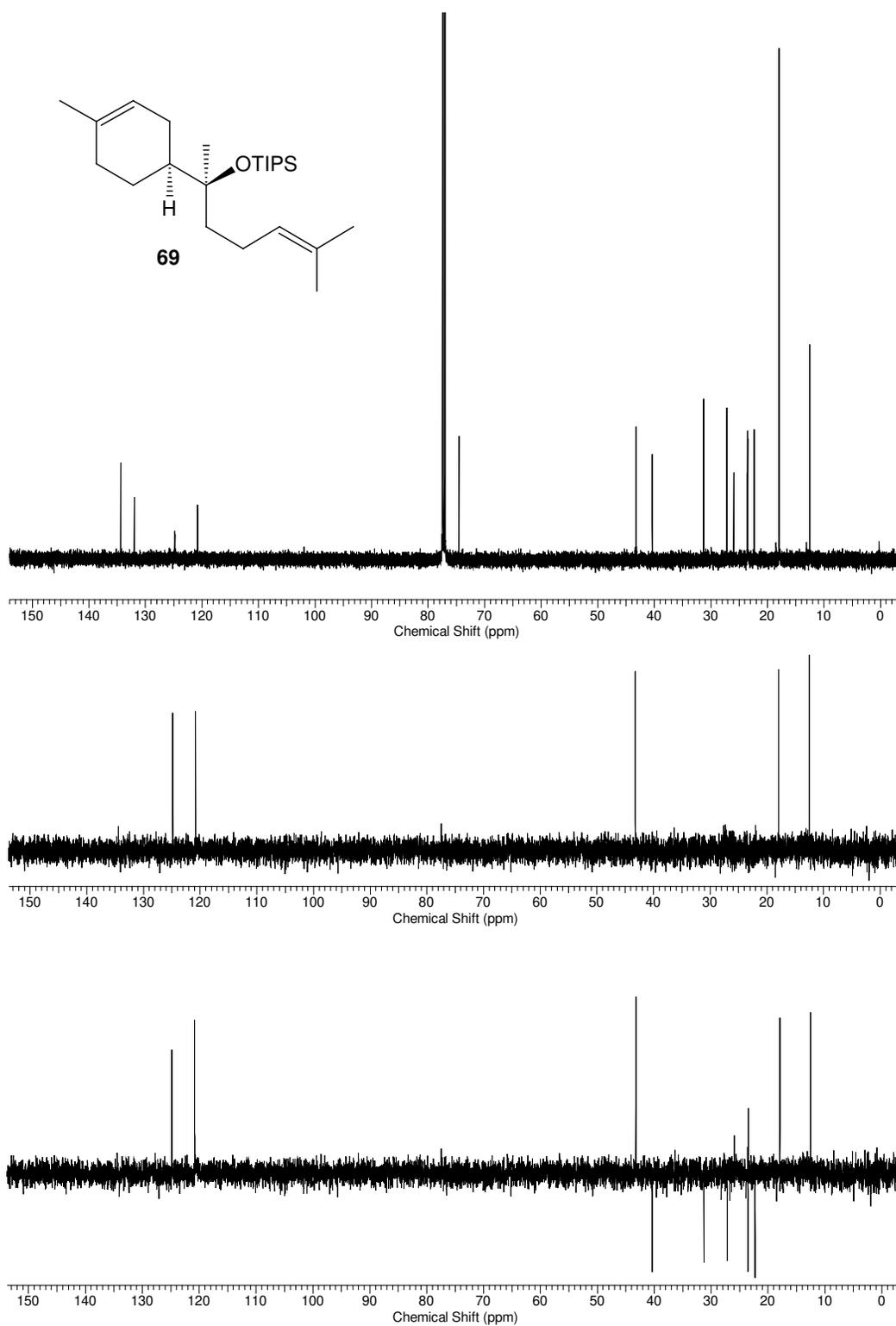
E.58. Espectro de RMN bidimensional HSQC do produto **68**
(CDCl₃, 400 MHz)



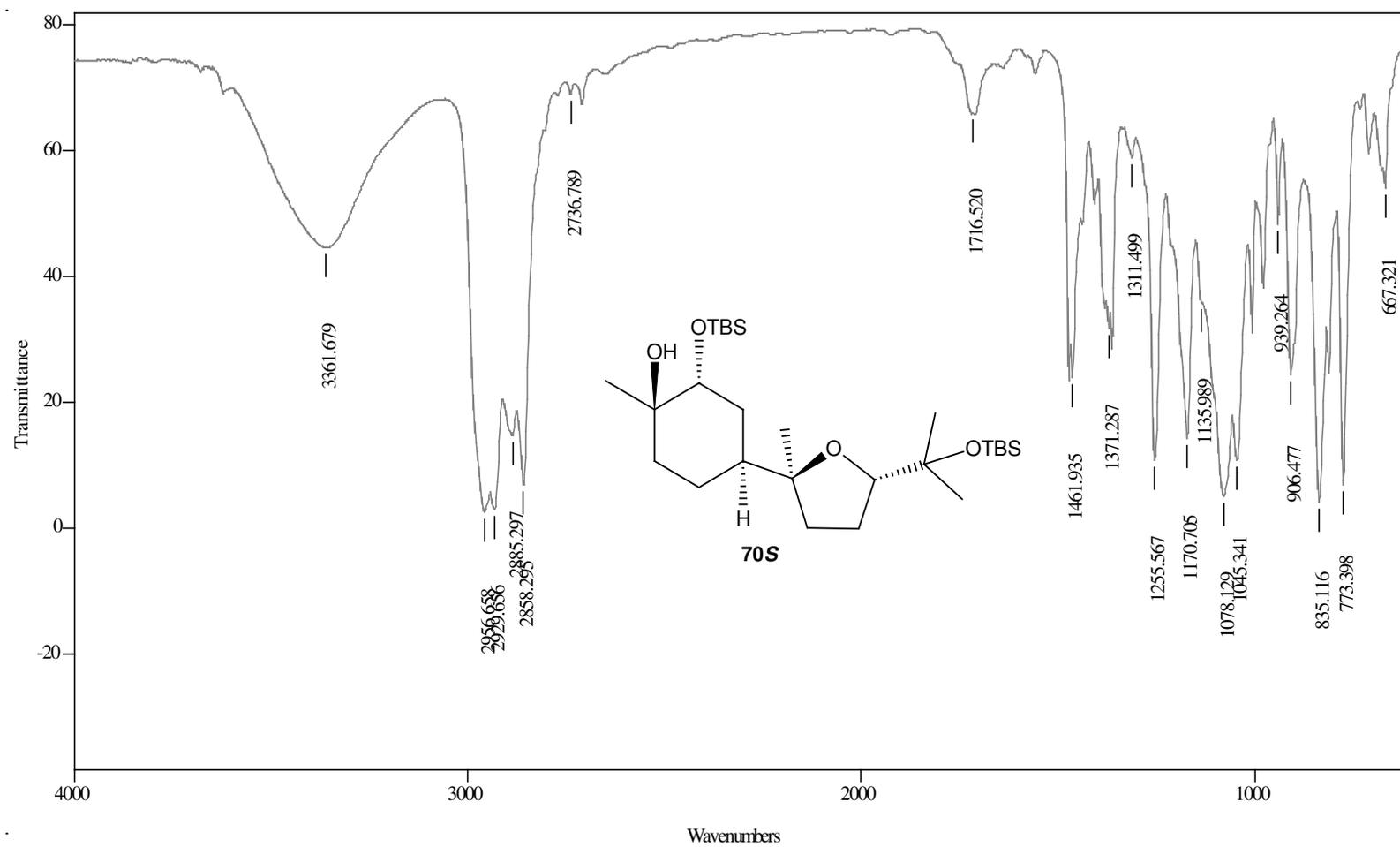
E.59. Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto **68**
(CDCl₃, 400 MHz)



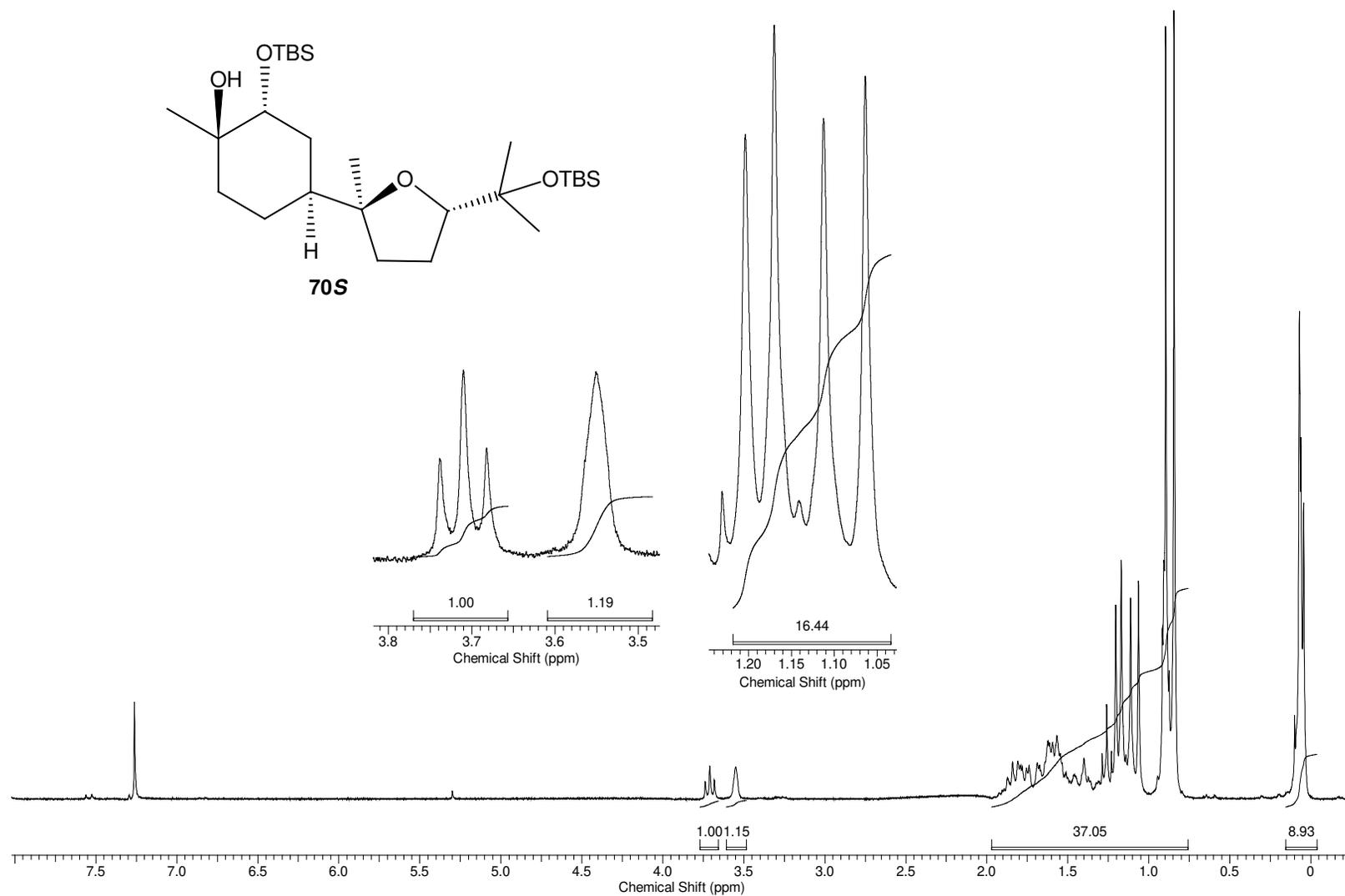
E.60. Espectro de RMN de ^1H do produto **69** (CDCl_3 , 250 MHz)



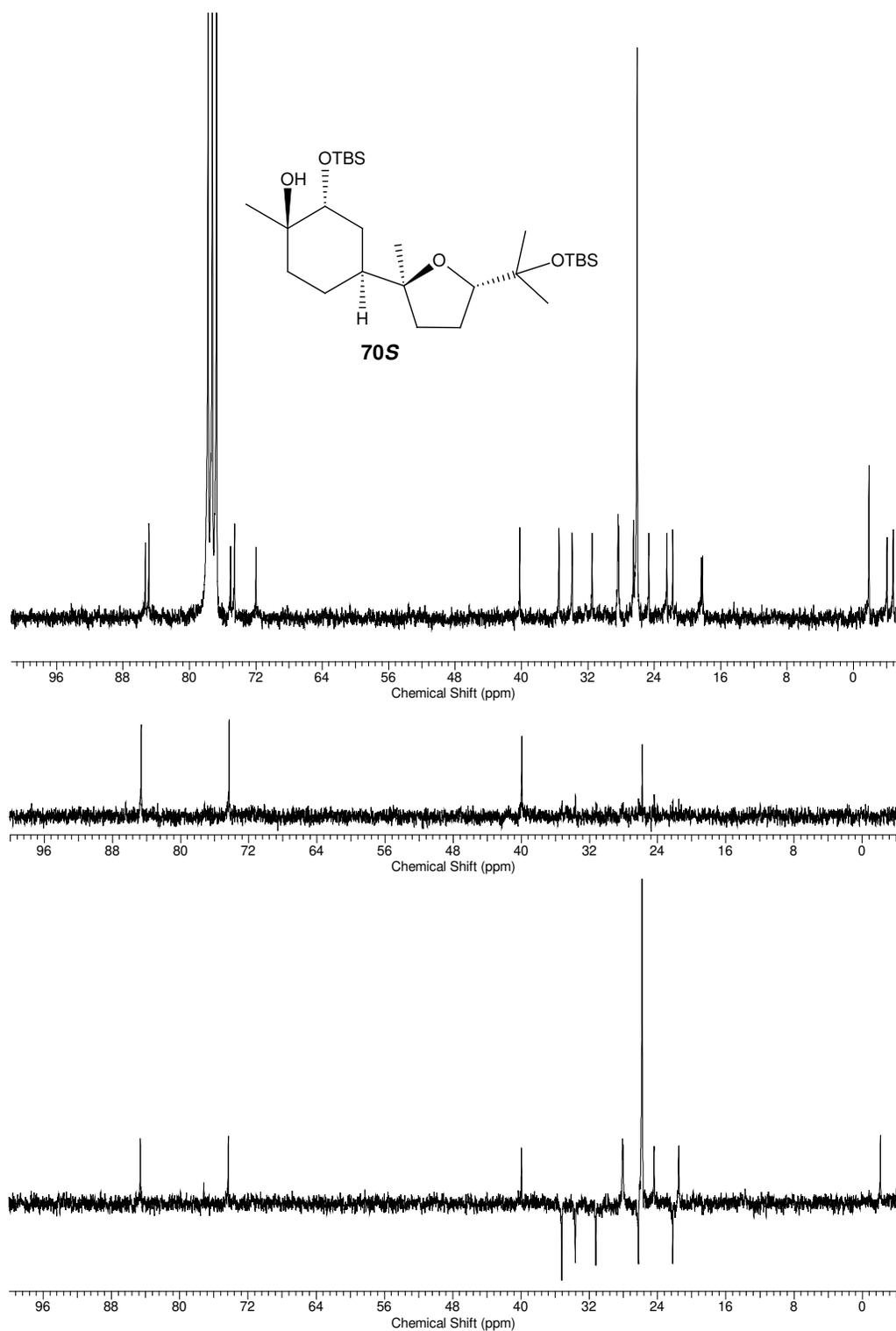
E.61. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **69** (CDCl_3 , 125 MHz)



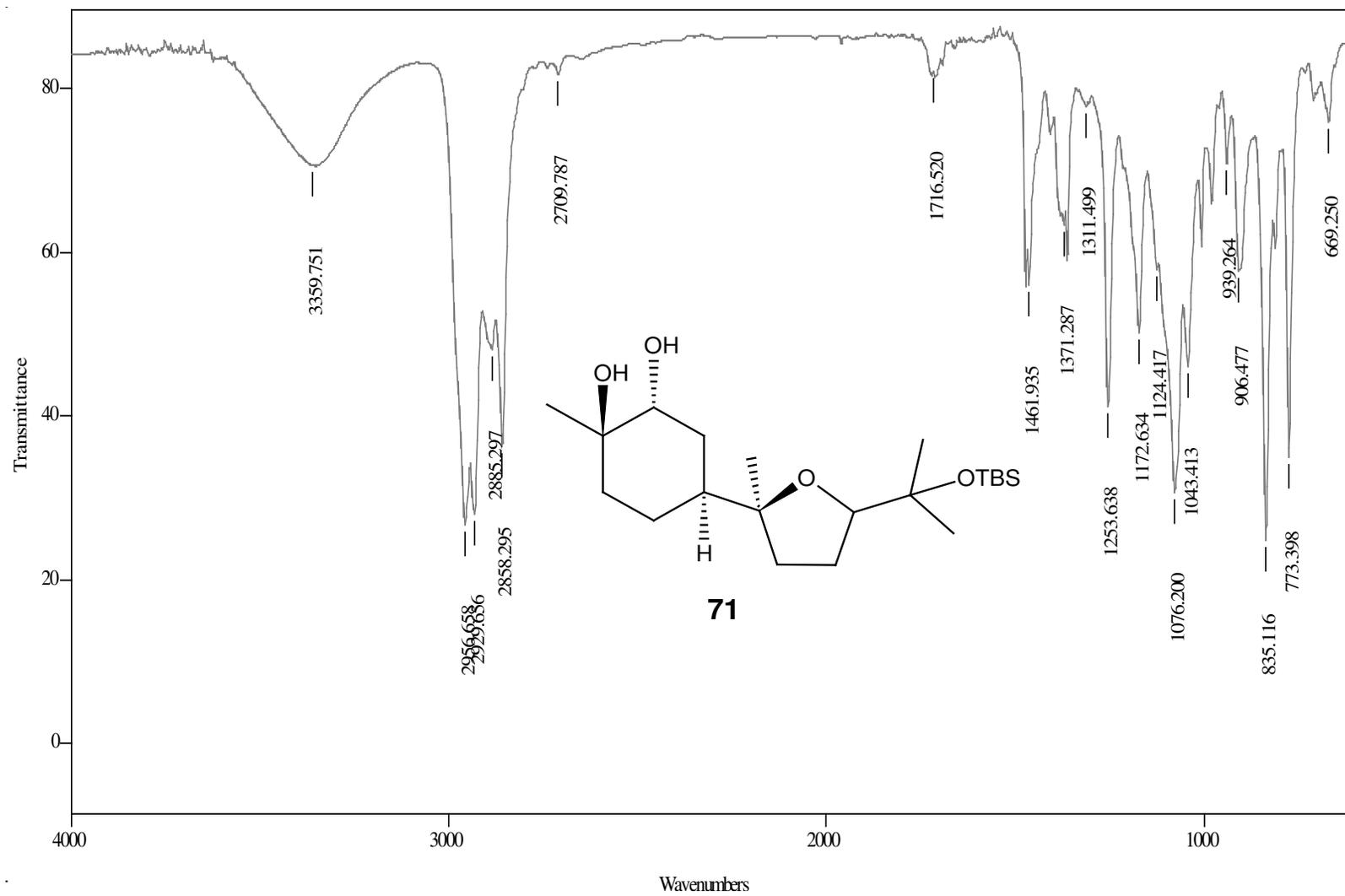
E.62. Espectro de IV do produto **70S**(cela, NaCl, CH₂Cl₂)



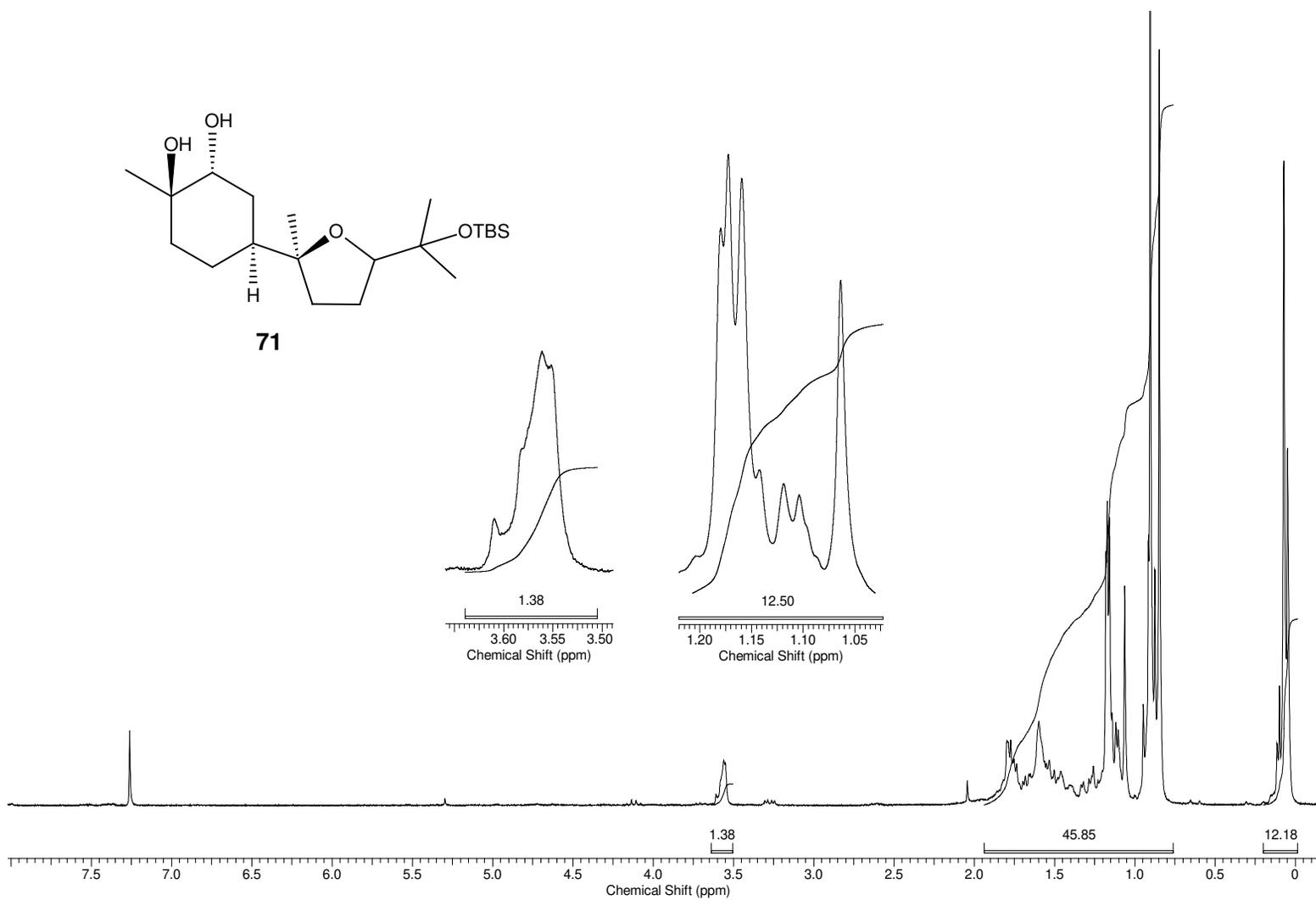
E.63. Espectro de RMN de ^1H do produto **70S** (CDCl₃, 250 MHz)



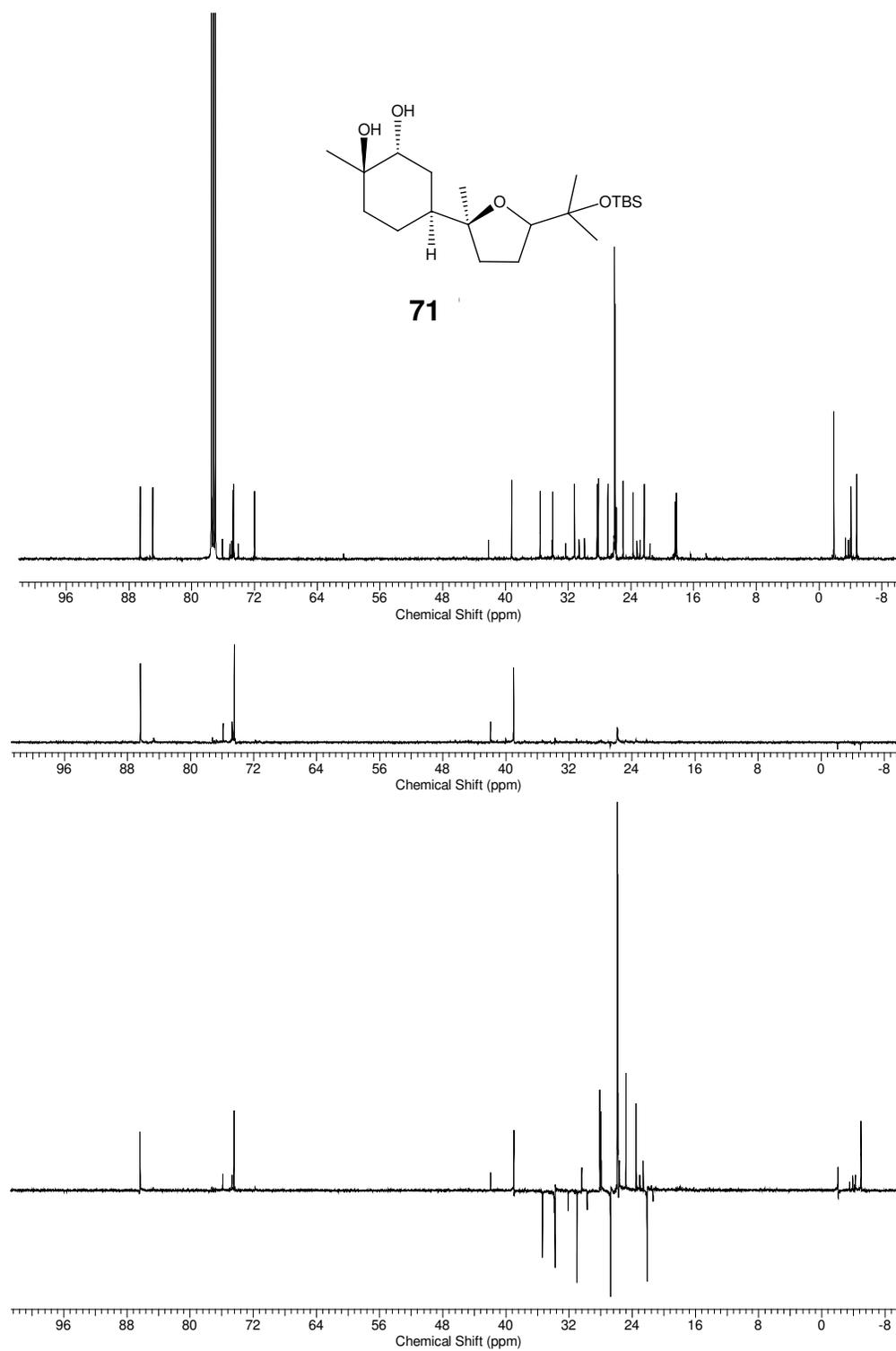
E.64. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **70S** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



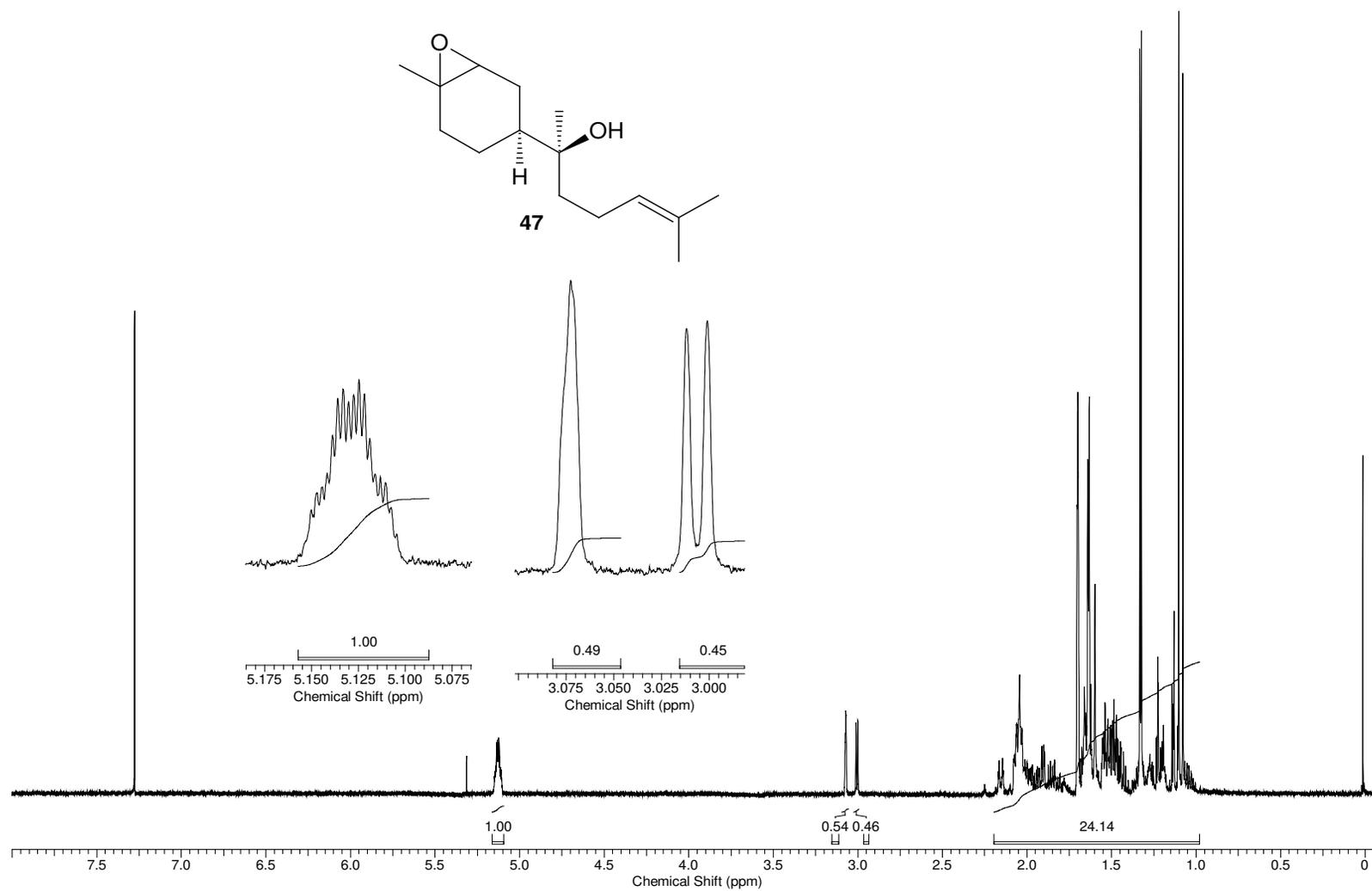
.65. Espectro de IV do produto **71** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



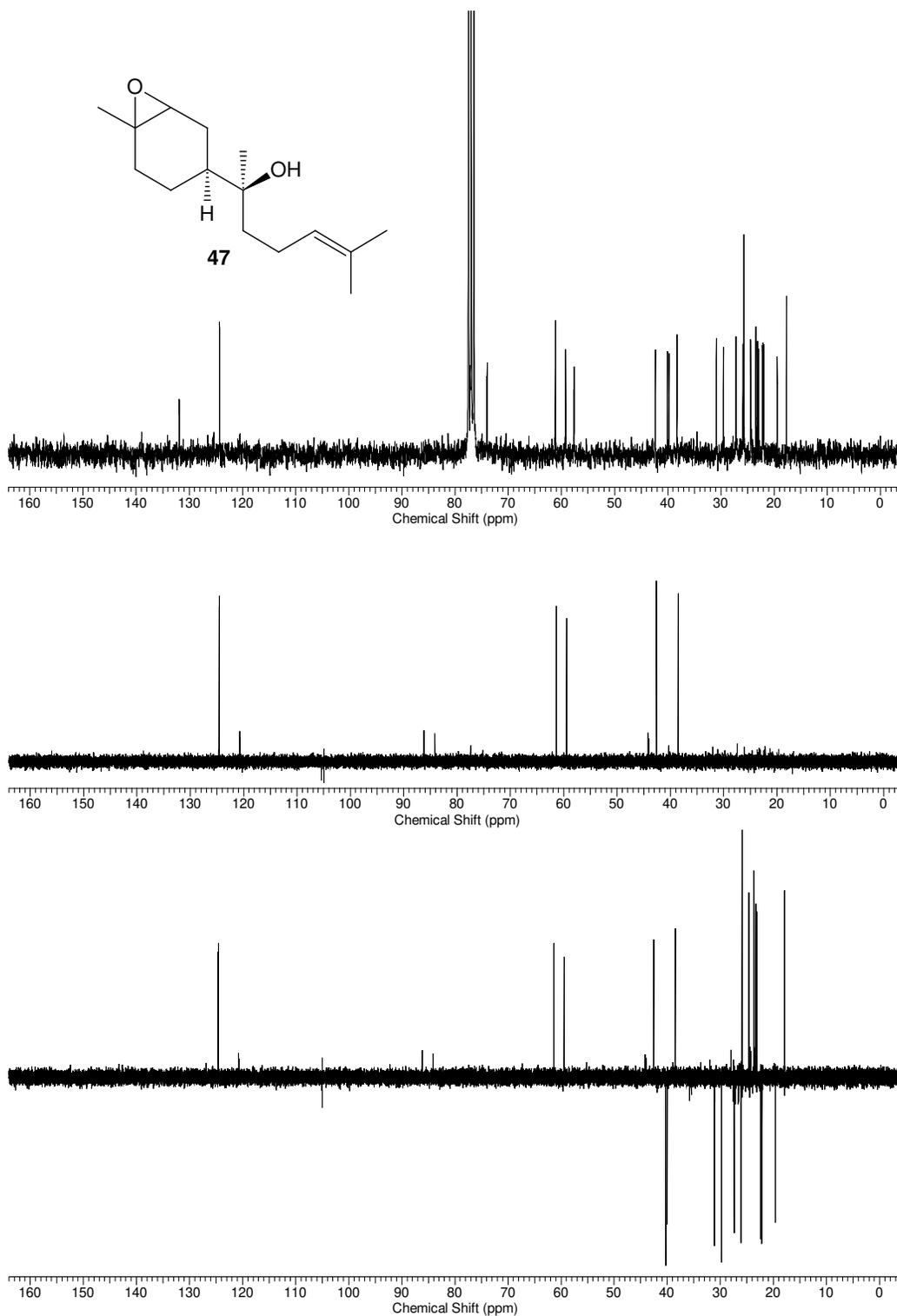
E.66. Espectro de RMN de ^1H do produto **71** (CDCl₃, 250 MHz)



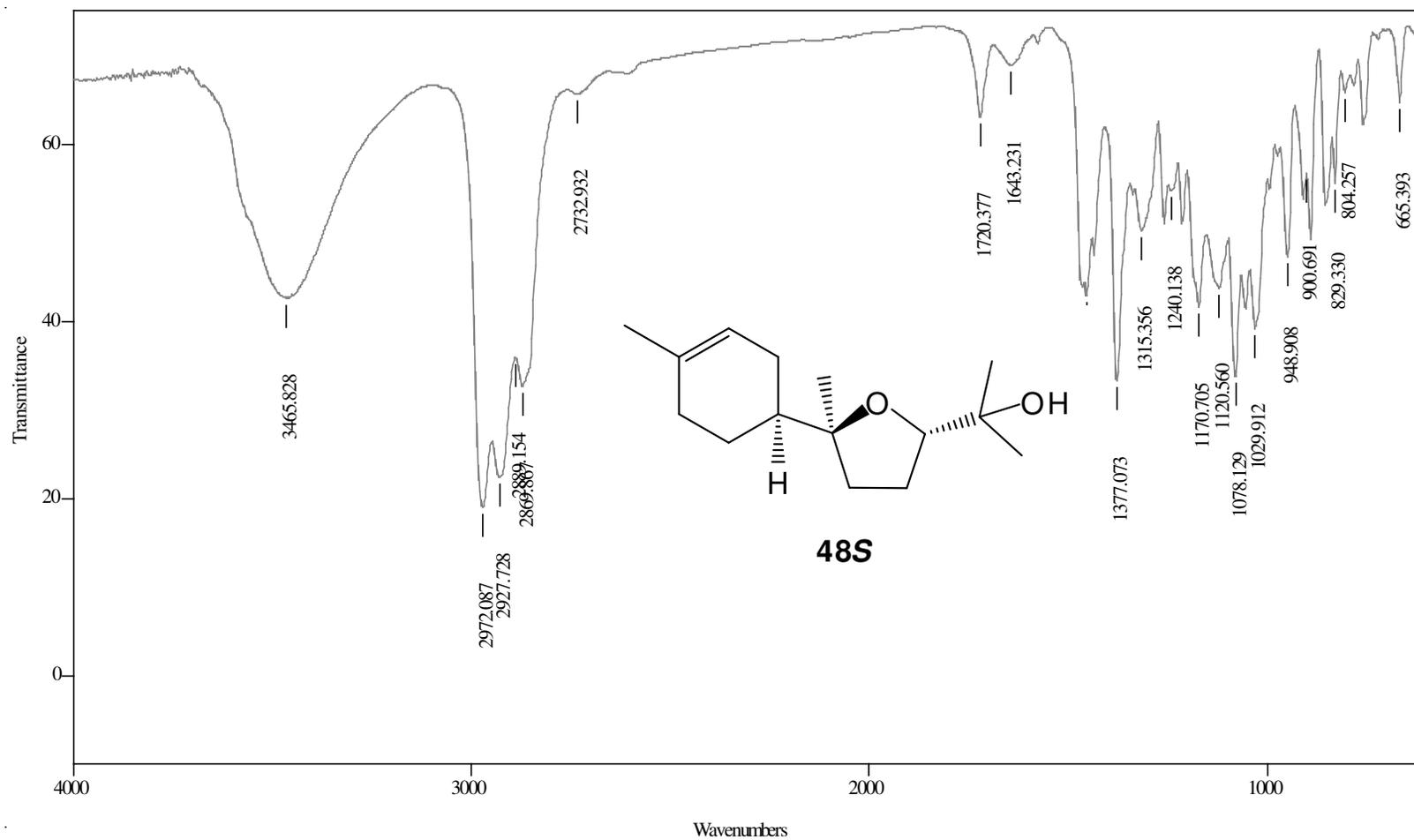
E.67. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **71** (CDCl_3 , 100 MHz)



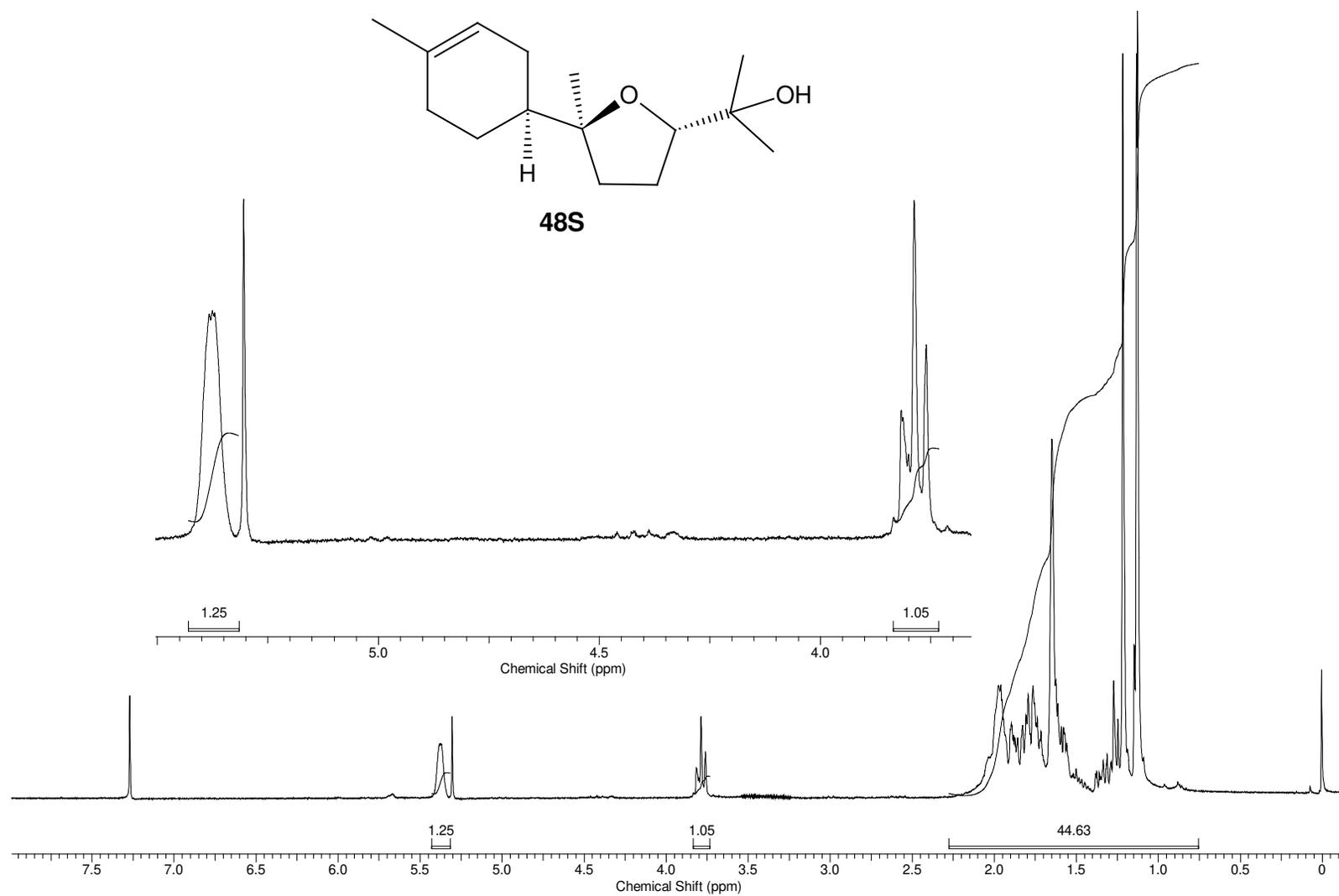
E.68. Espectro de RMN de ^1H do produto **47** (CDCl₃, 500 MHz)



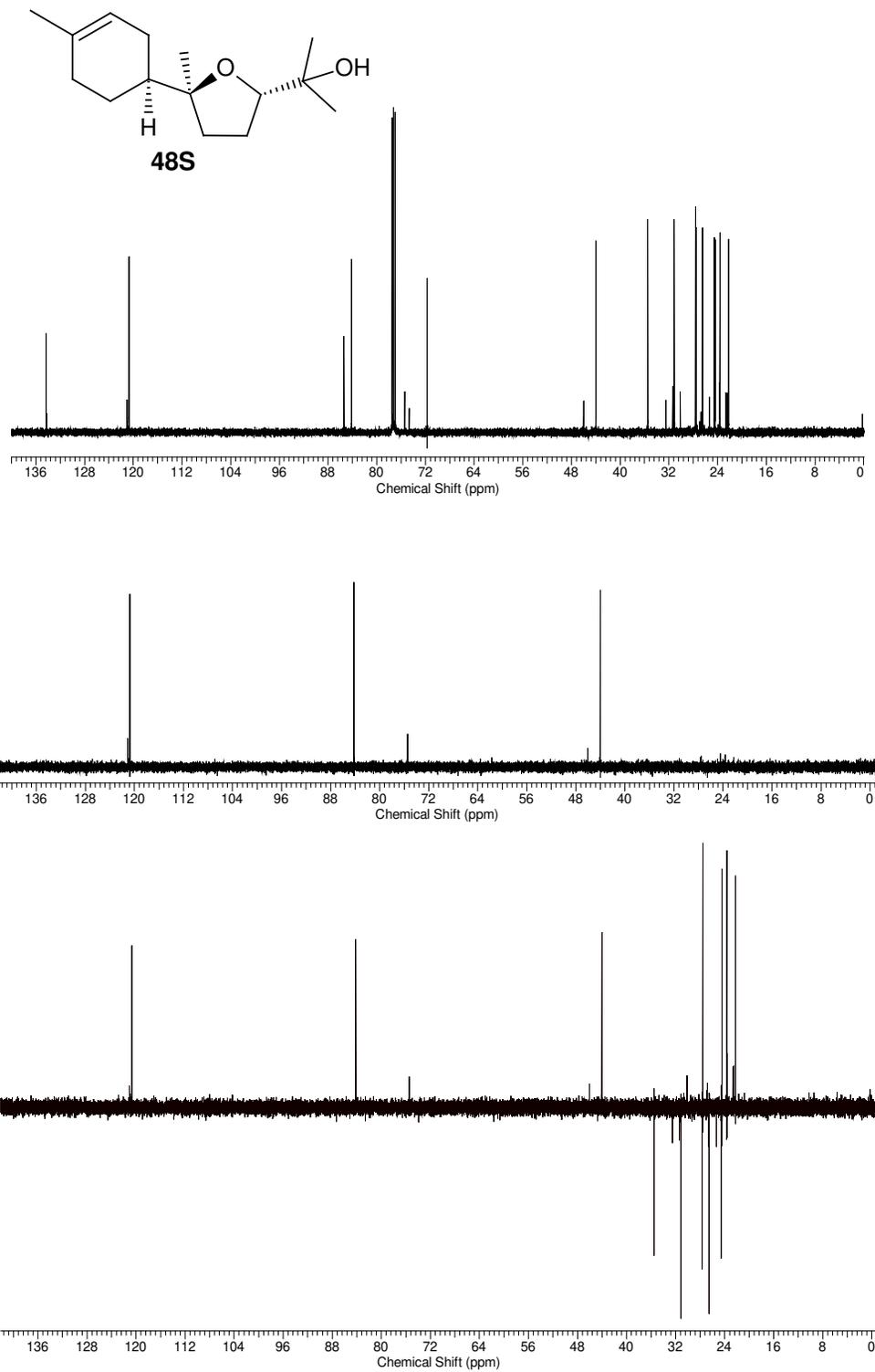
E.69. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **47** (CDCl_3 , 62,5 MHz, 125 MHz)



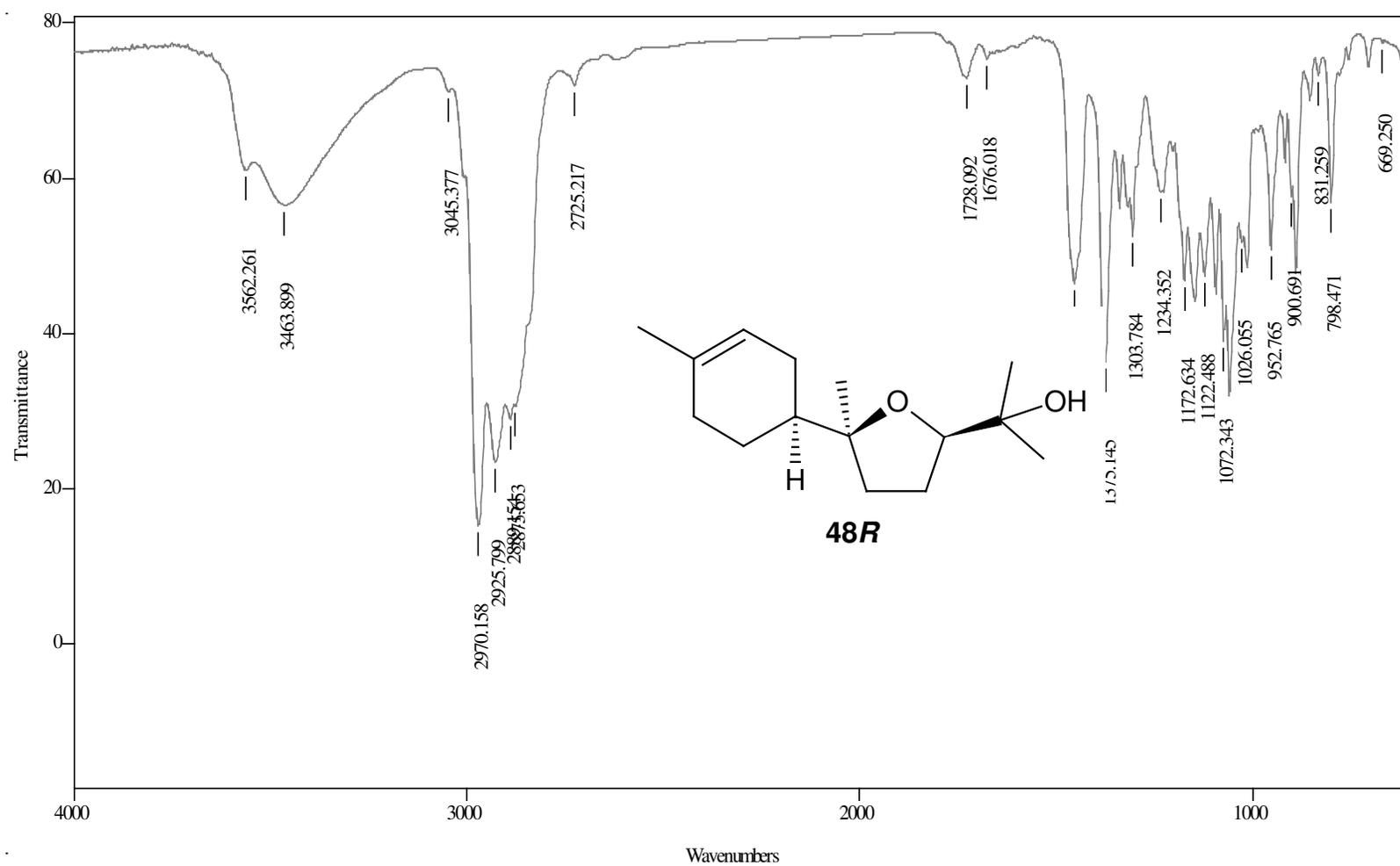
E.70. Espectro de IV do produto **48S** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



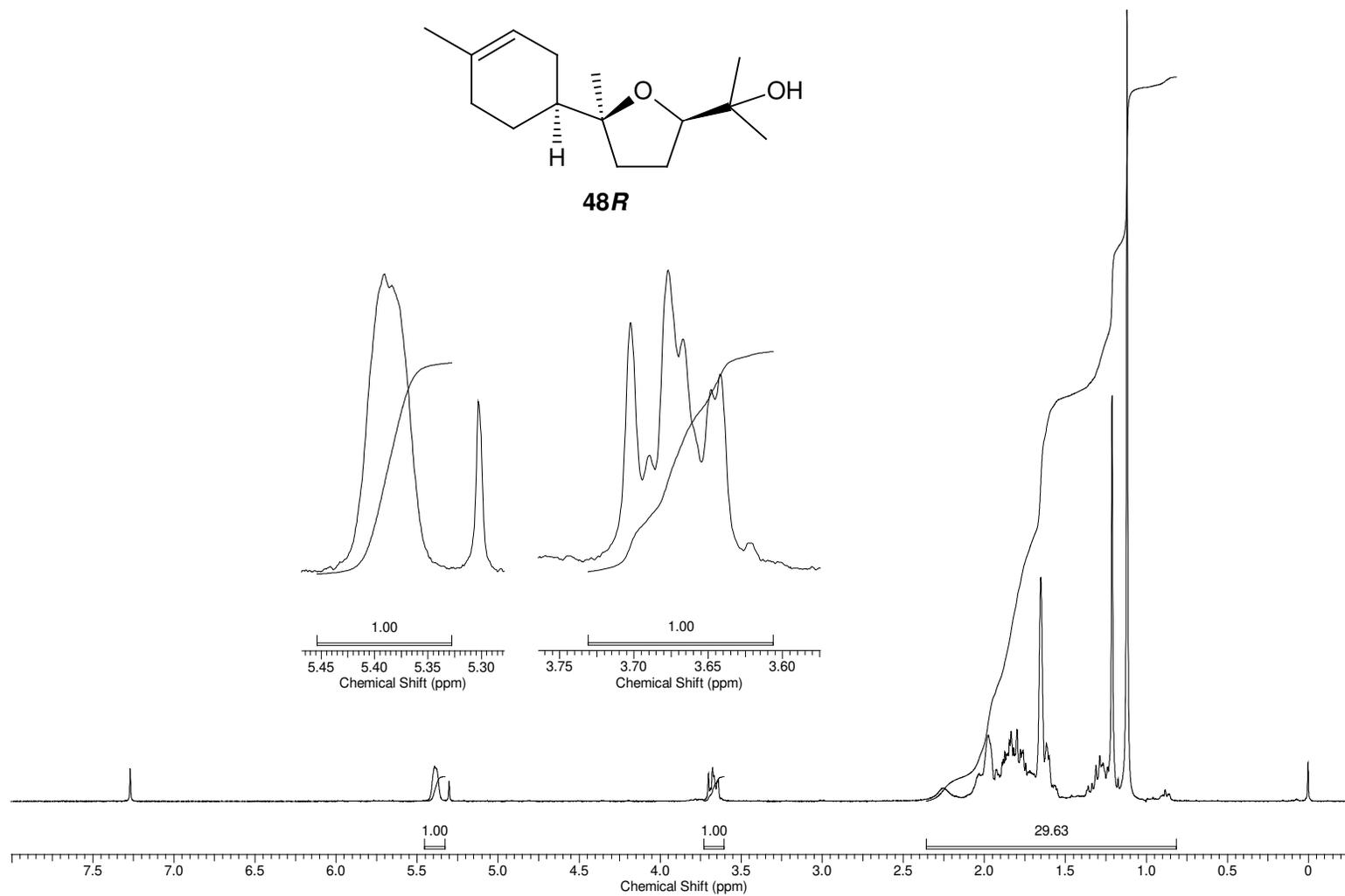
E.71. Espectro de RMN de ^1H do produto **48S** (CDCl₃, 250 MHz)



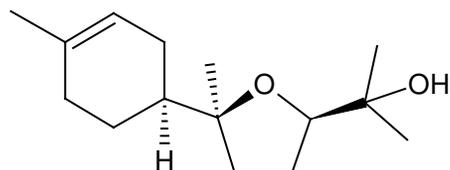
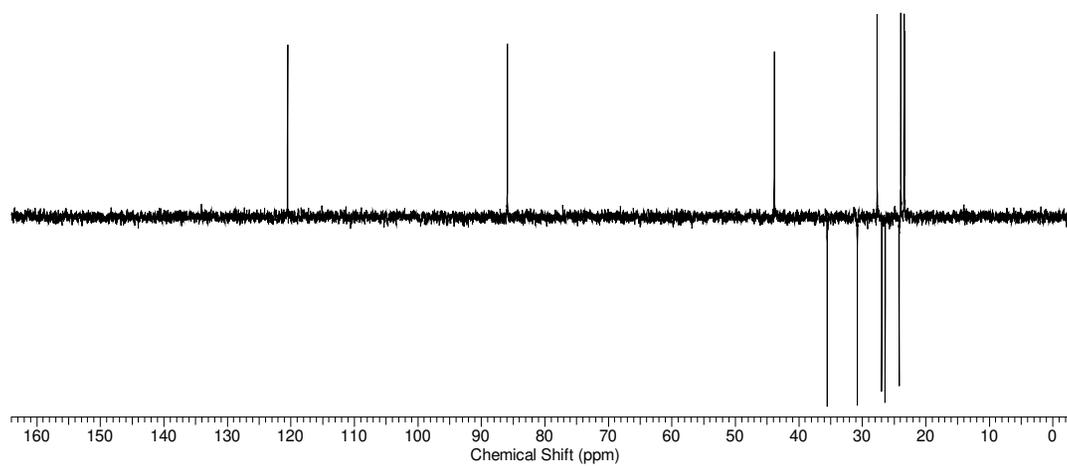
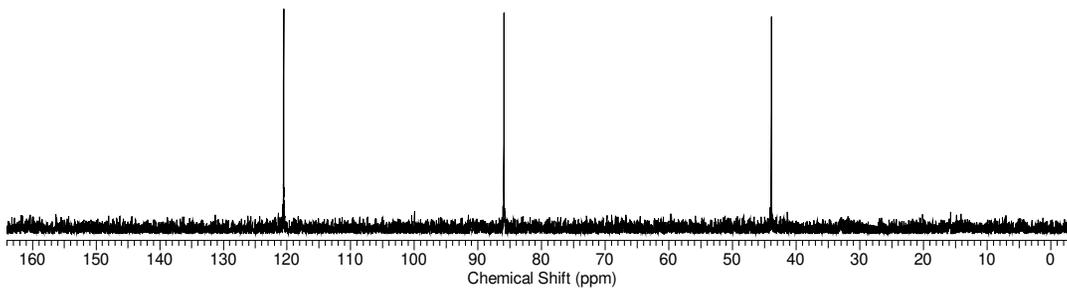
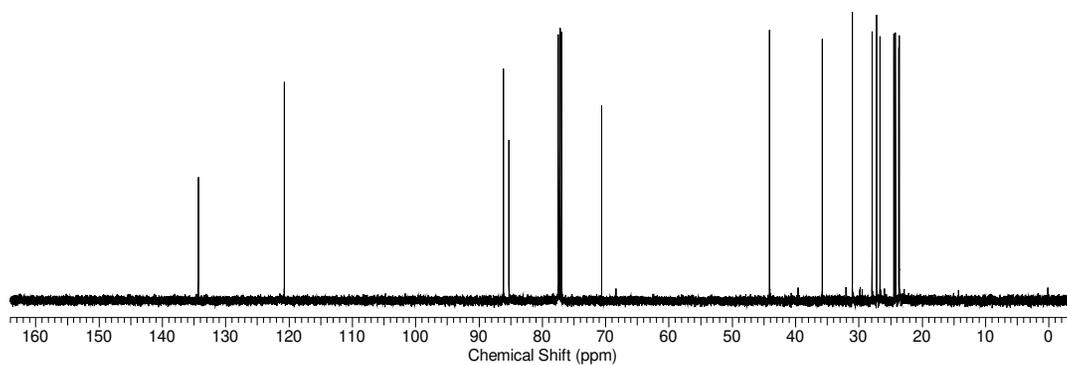
E.72. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **48S** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

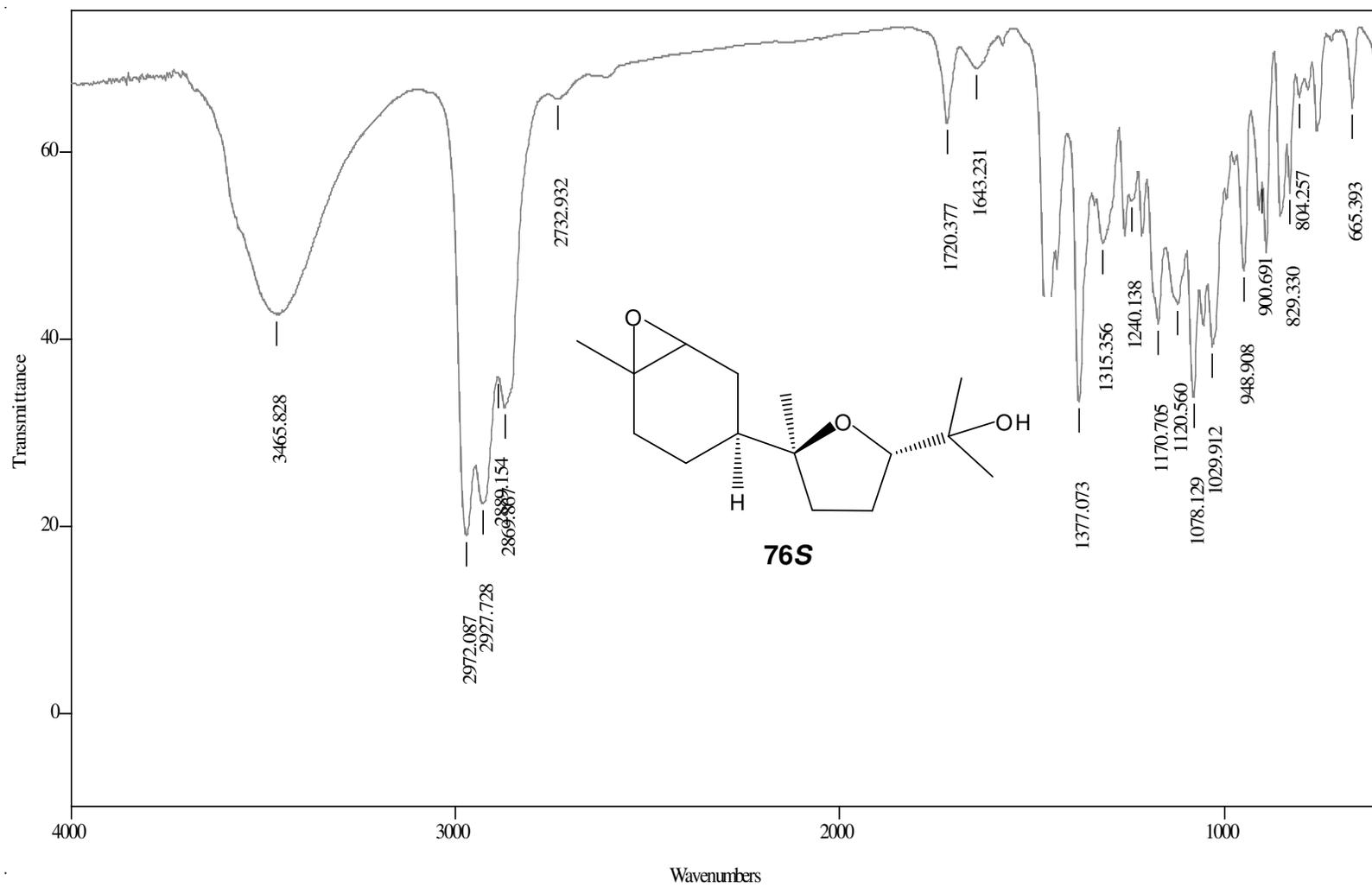


E.73. Espectro de IV do produto **48R** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)

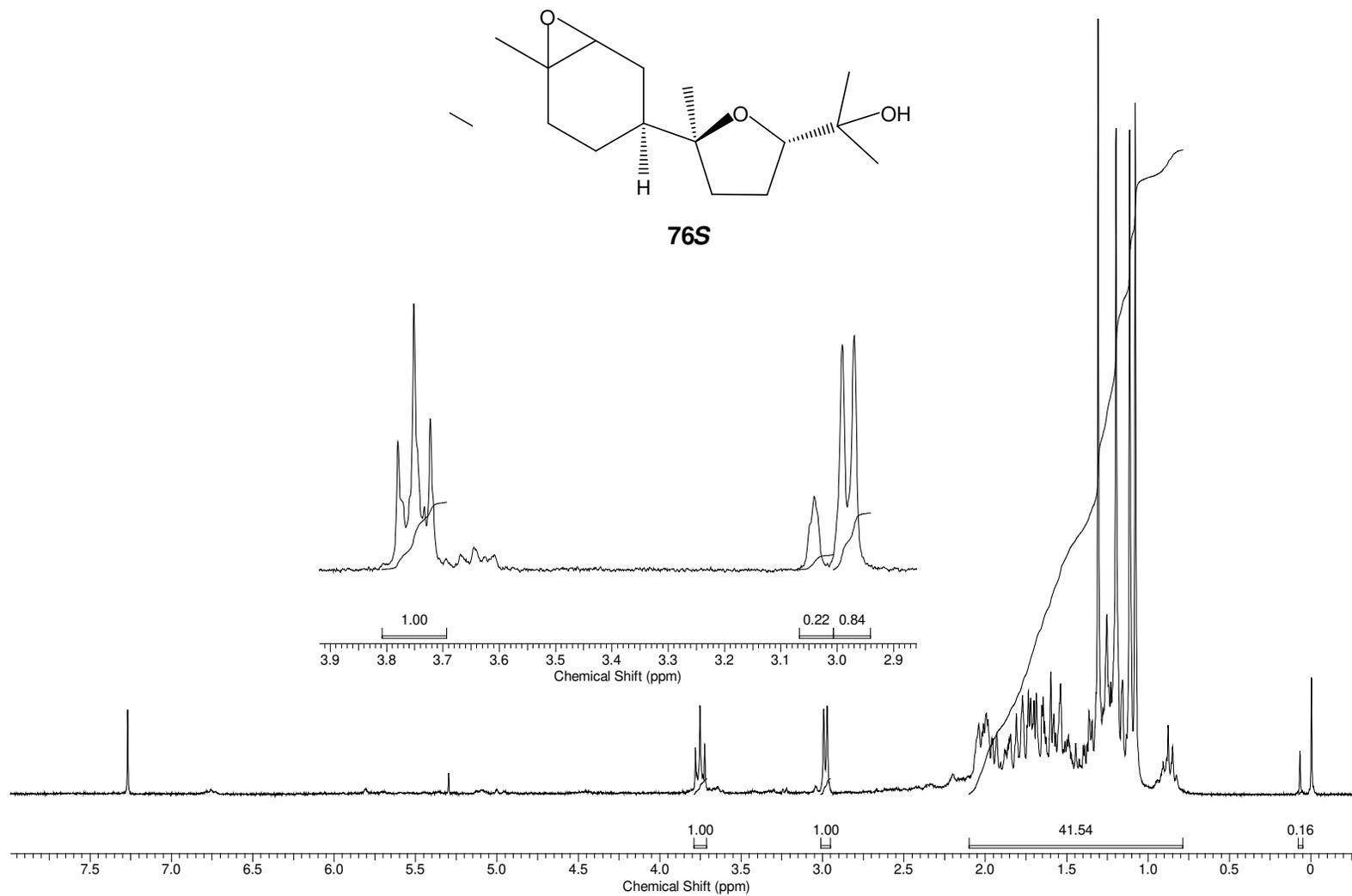


E.74. Espectro de RMN de ^1H do produto **48R** (CDCl₃, 250 MHz)

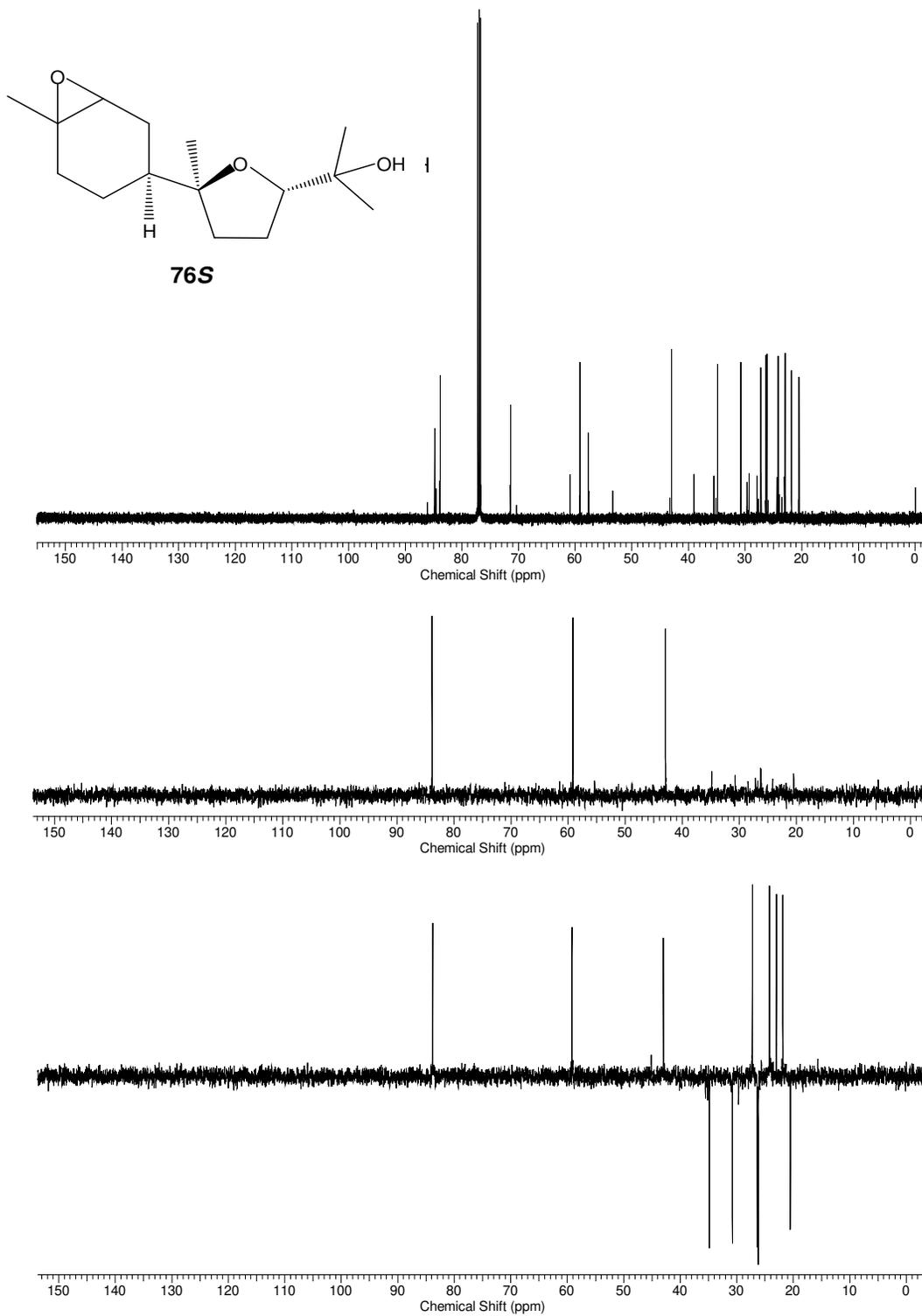
**48R****E.75.** Espectro de RMN de ^{13}C do produto **48R** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



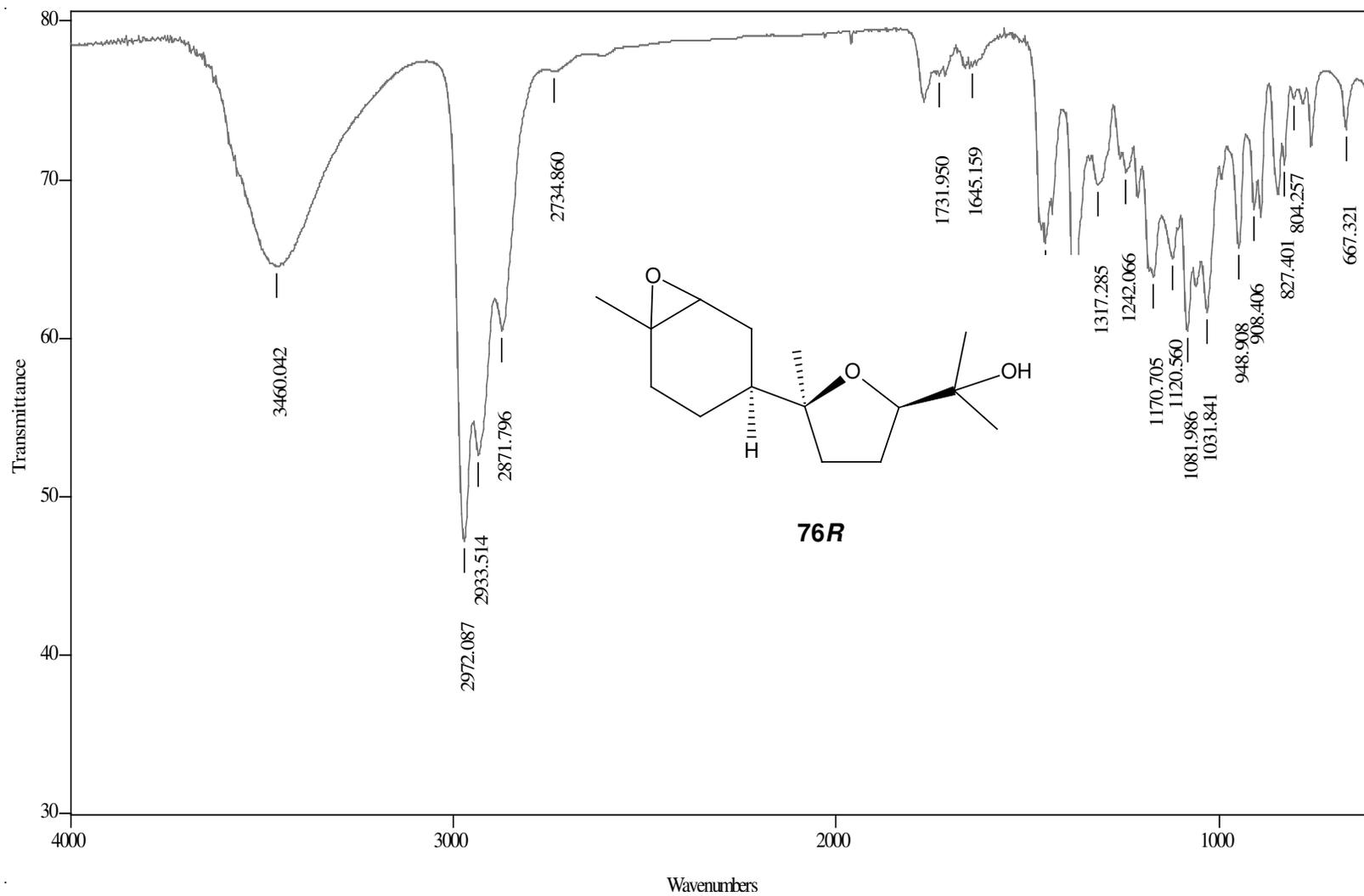
E.76. Espectro de IV do produto **76S** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



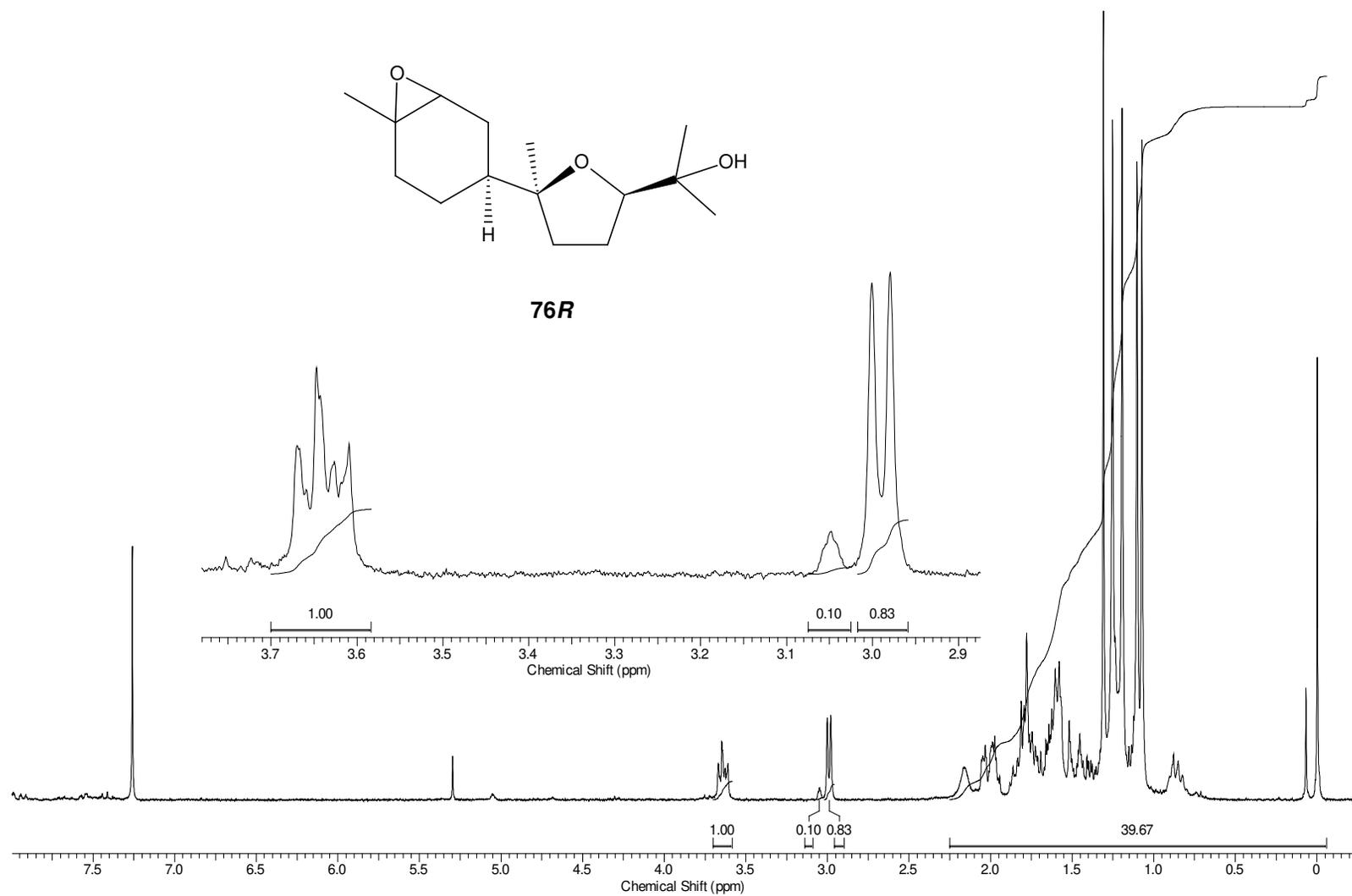
E.77. Espectro de RMN de ^1H do produto **76S** (CDCl_3 , 250 MHz)



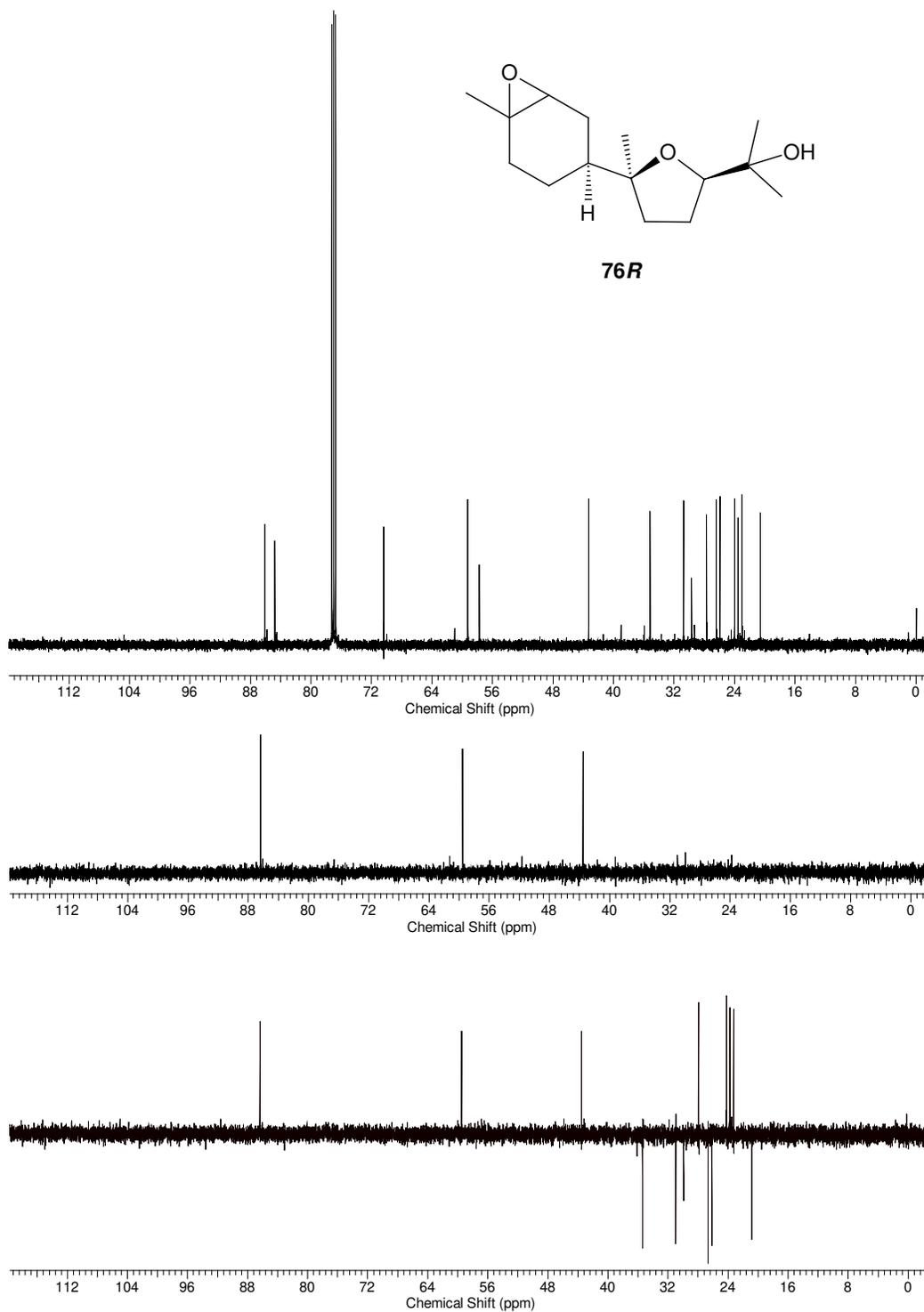
E.78. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **76S** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



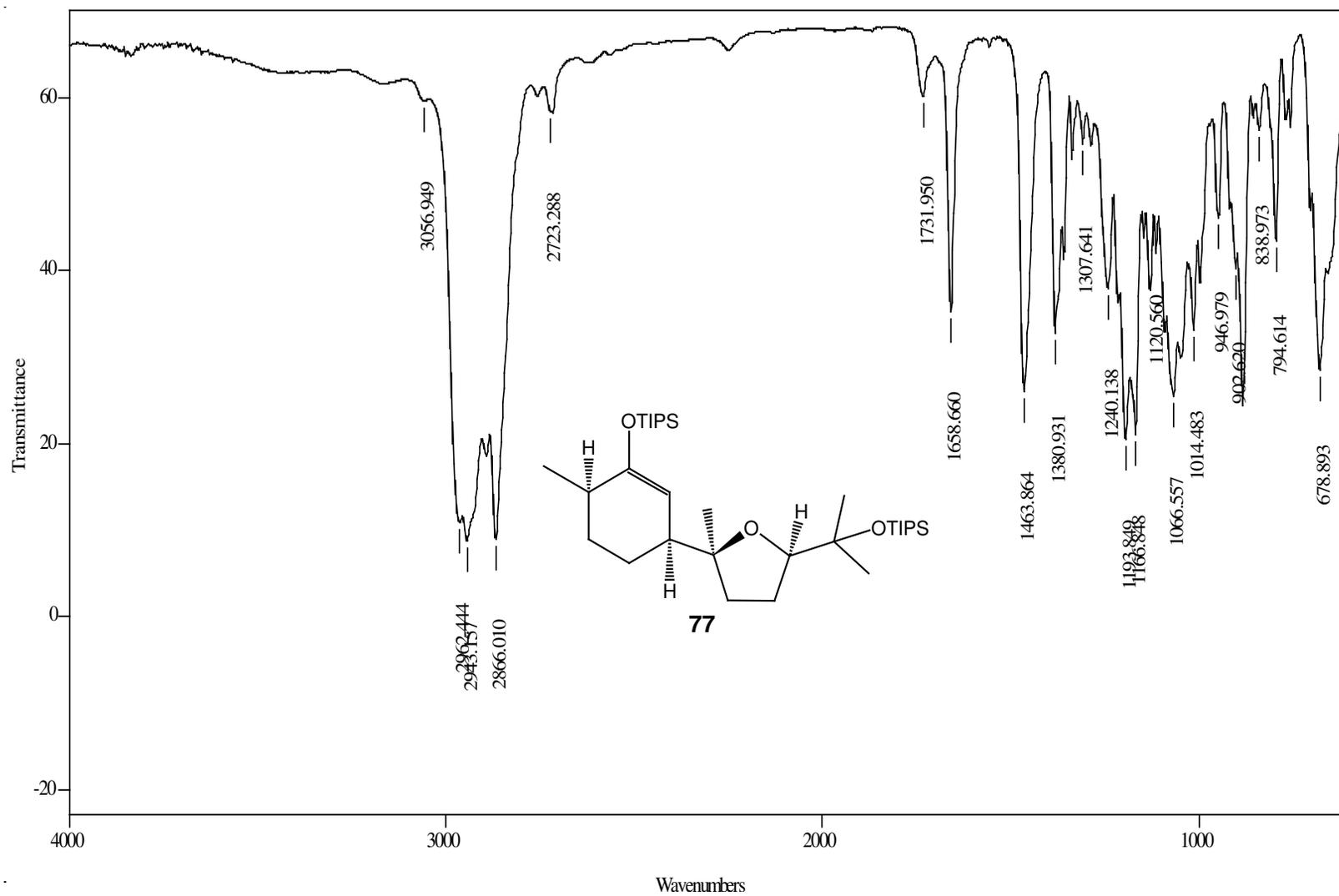
E.79. Espectro de IV do produto **76R** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



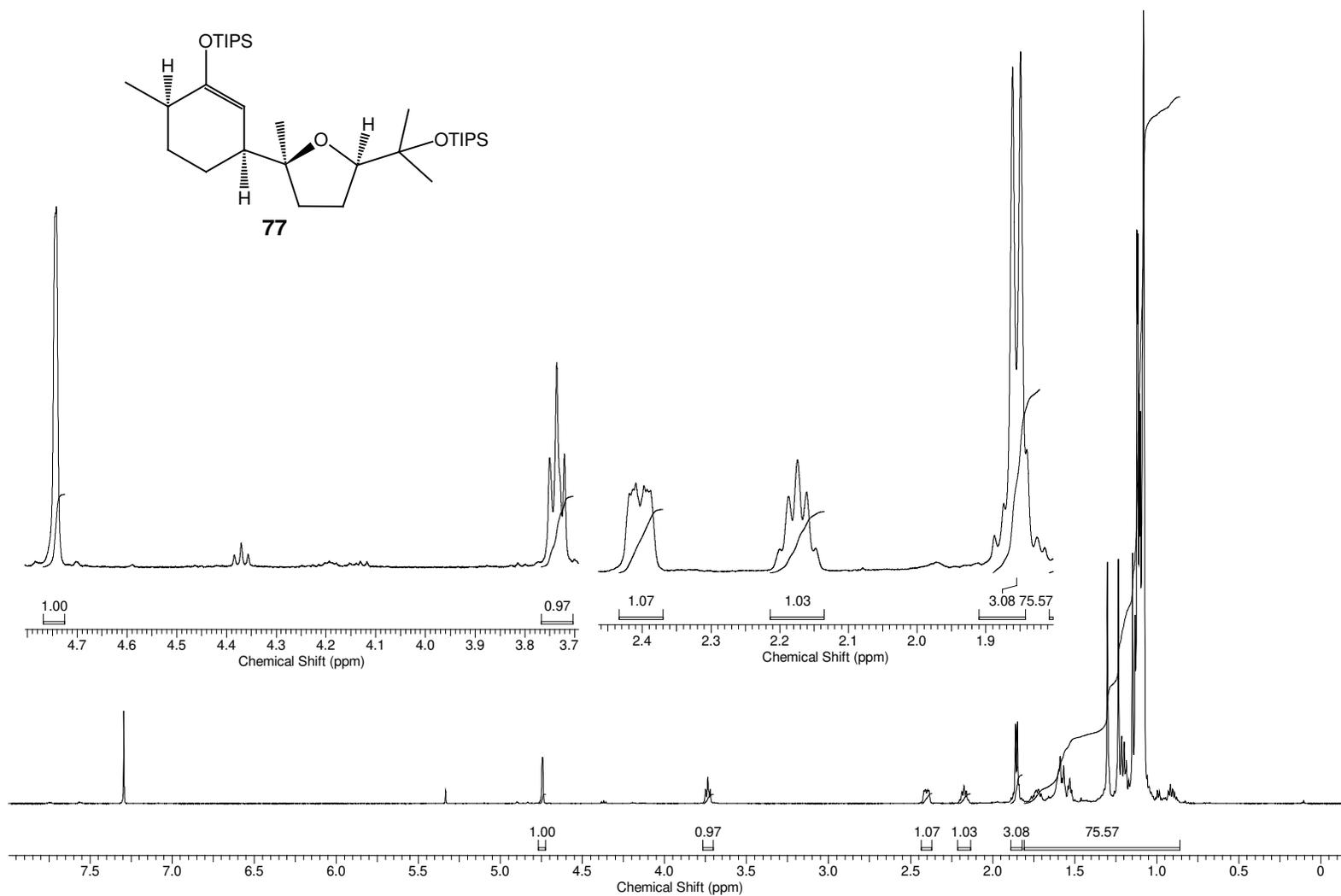
E.80. Espectro de RMN de ^1H do produto **76R** (CDCl_3 , 250 MHz)



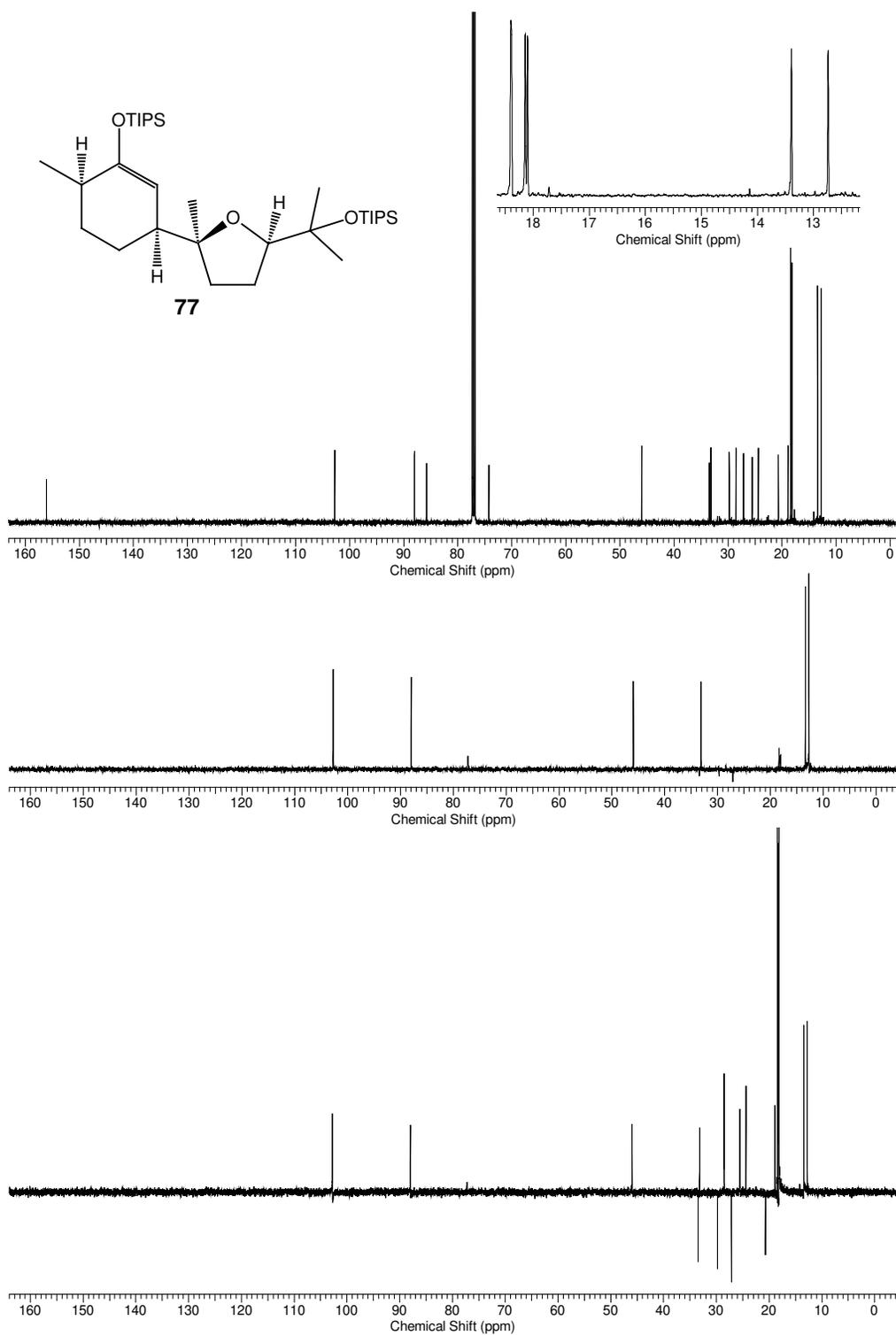
E.81. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **76R** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



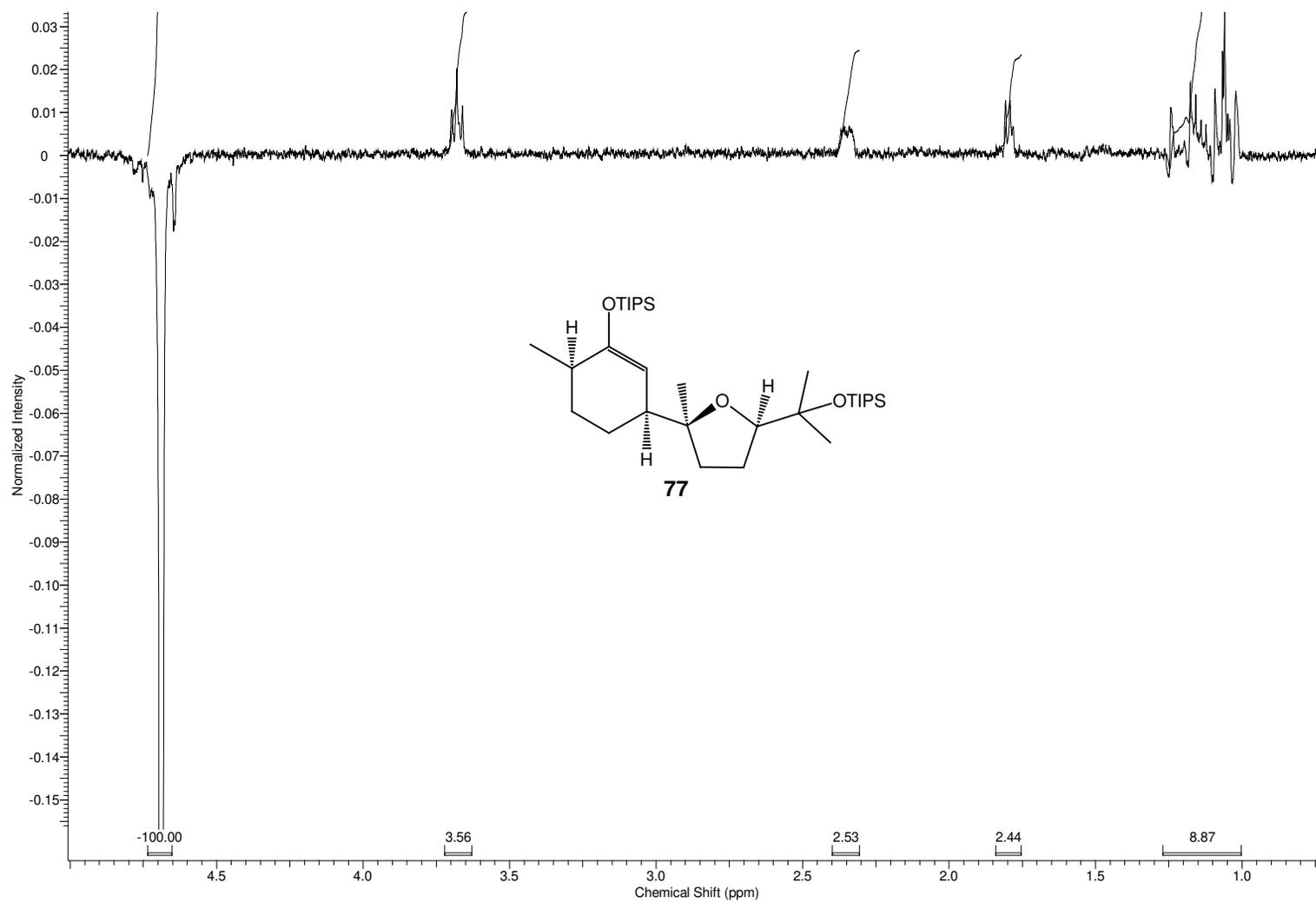
E.82. Espectro de IV do produto 77 (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



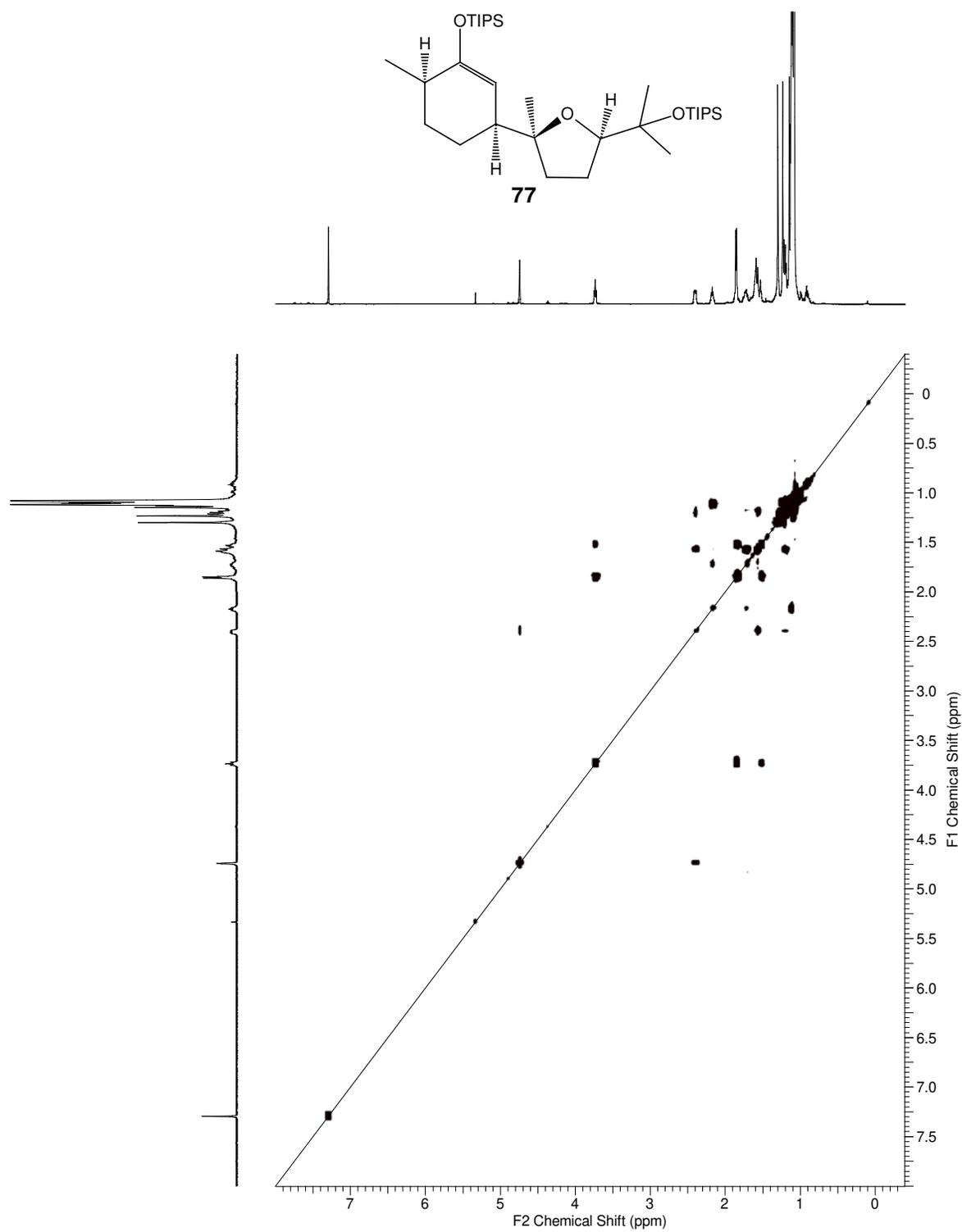
E.83. Espectro de RMN de ^1H do produto **77** (CDCl₃, 500 MHz)



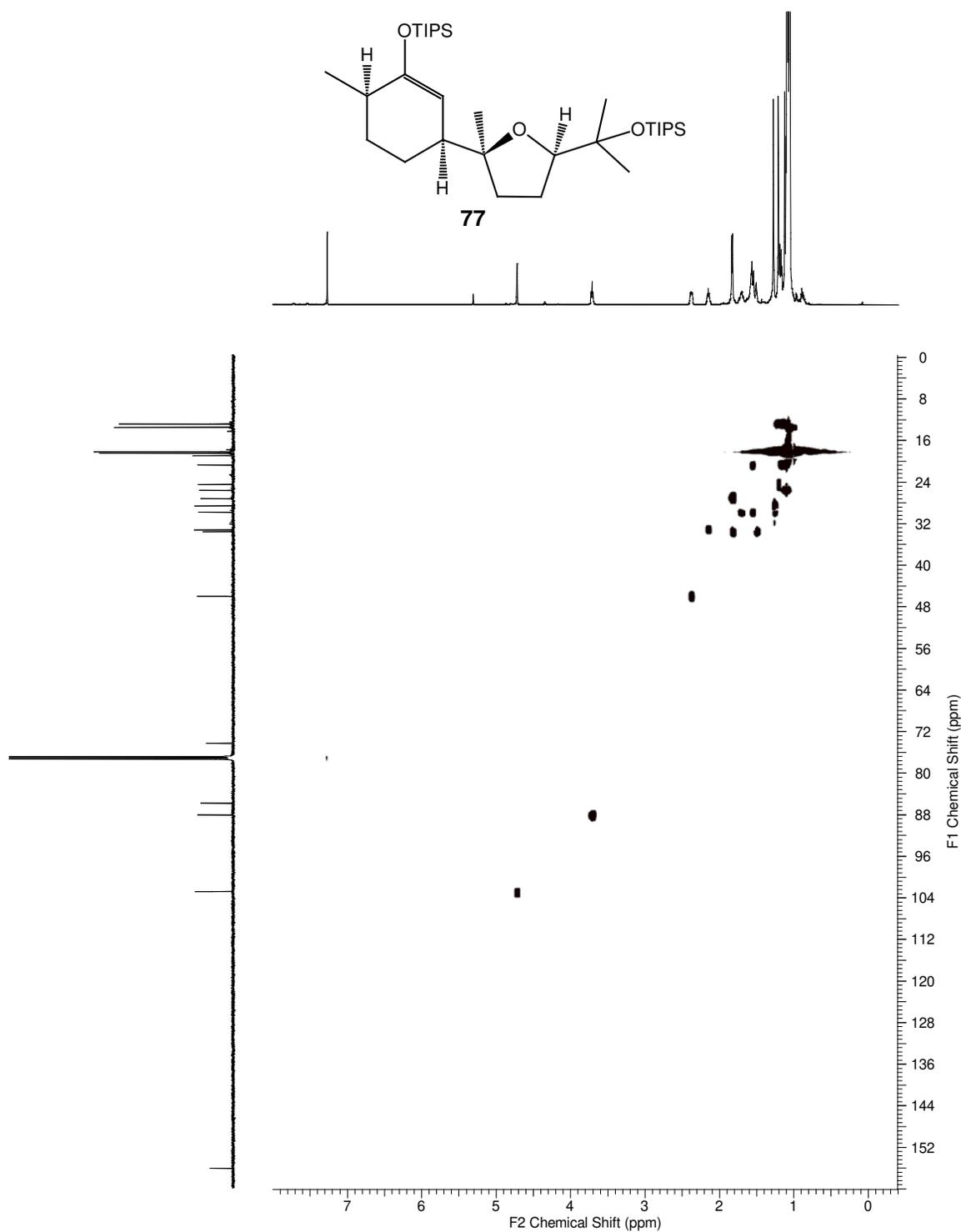
E.84. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **77** (CDCl_3 , 125 MHz)



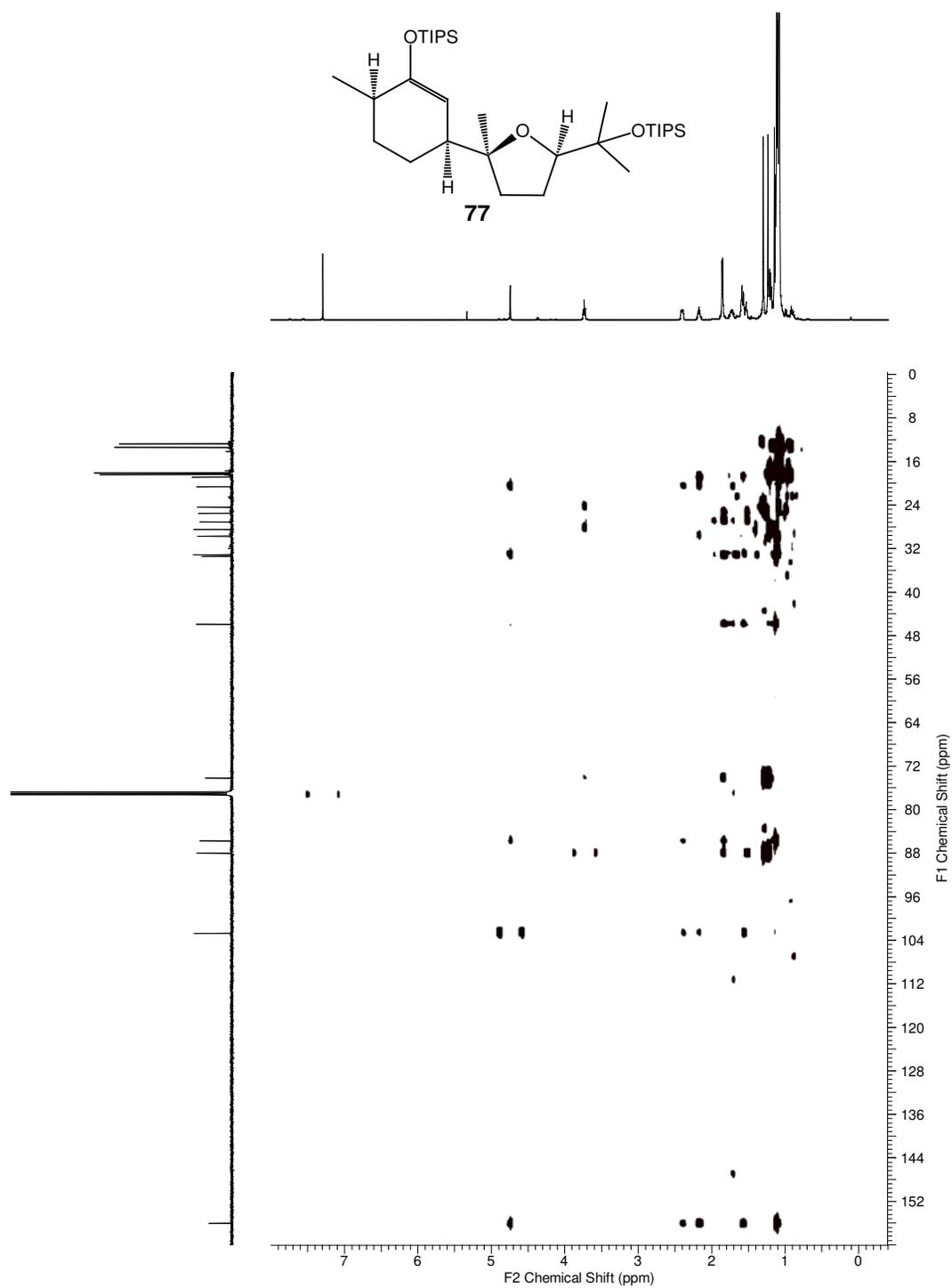
E.85. Espectro de nOe diff. do produto **77**, irradiação do H em C3
(CDCl₃, 400 MHz)



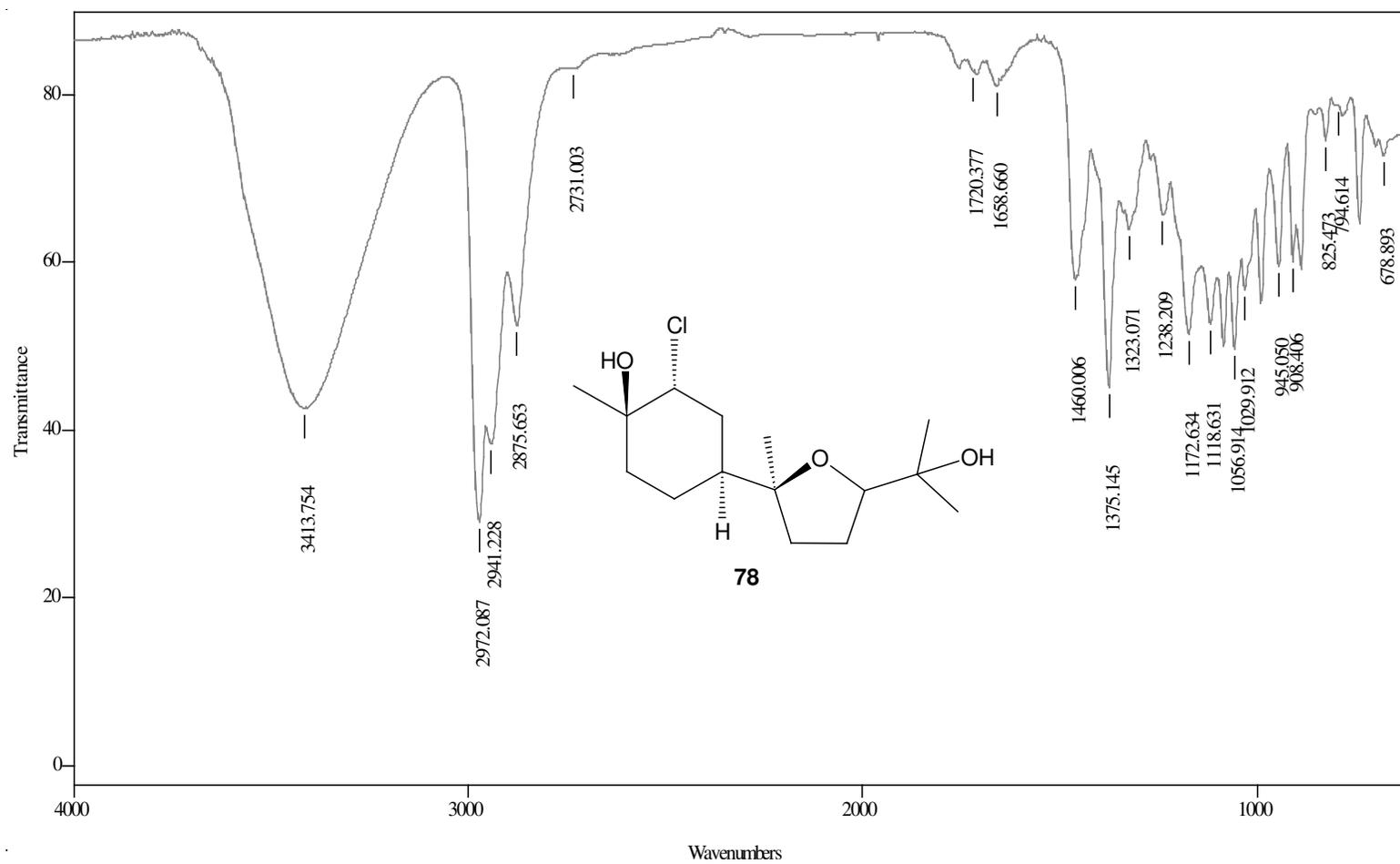
E.86. Espectro de RMN bidimensional COSY do produto **77**
(CDCl₃, 500 MHz)



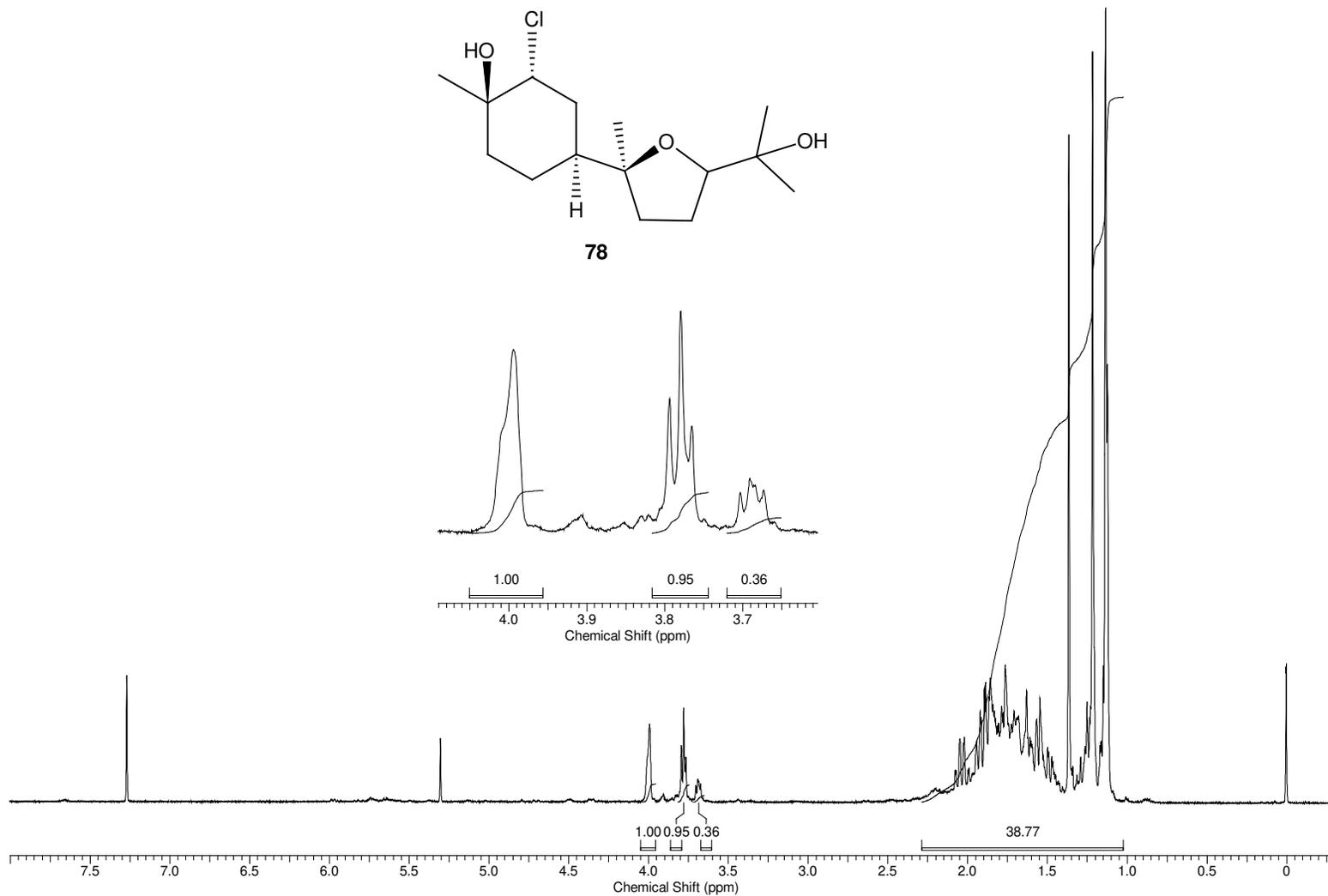
E.87. Espectro de RMN bidimensional HSQC do produto **77**
(CDCl₃, 500 MHz)



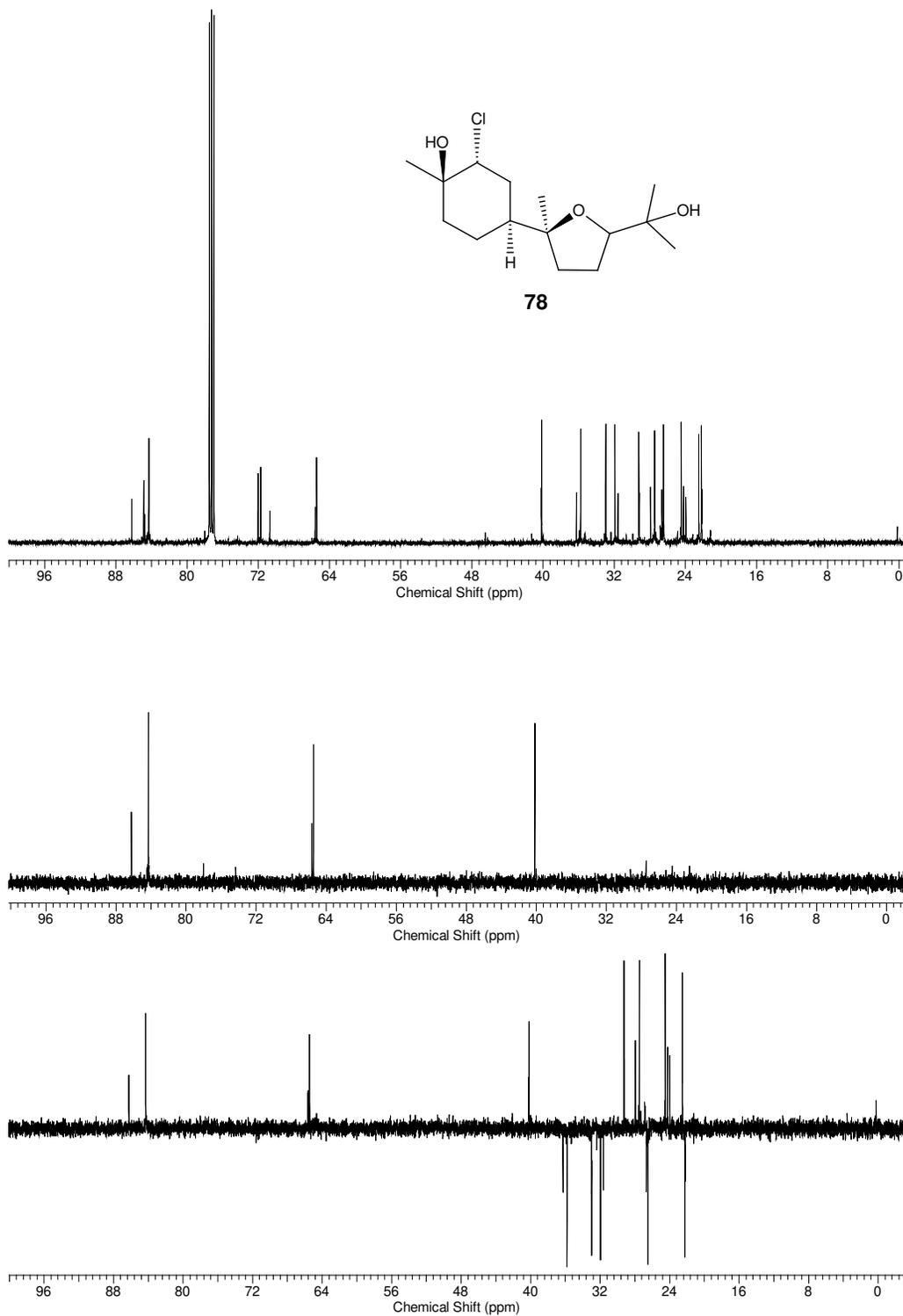
E.88. Espectro de RMN bidimensional HMBC do produto **77**
(CDCl₃, 500 MHz)



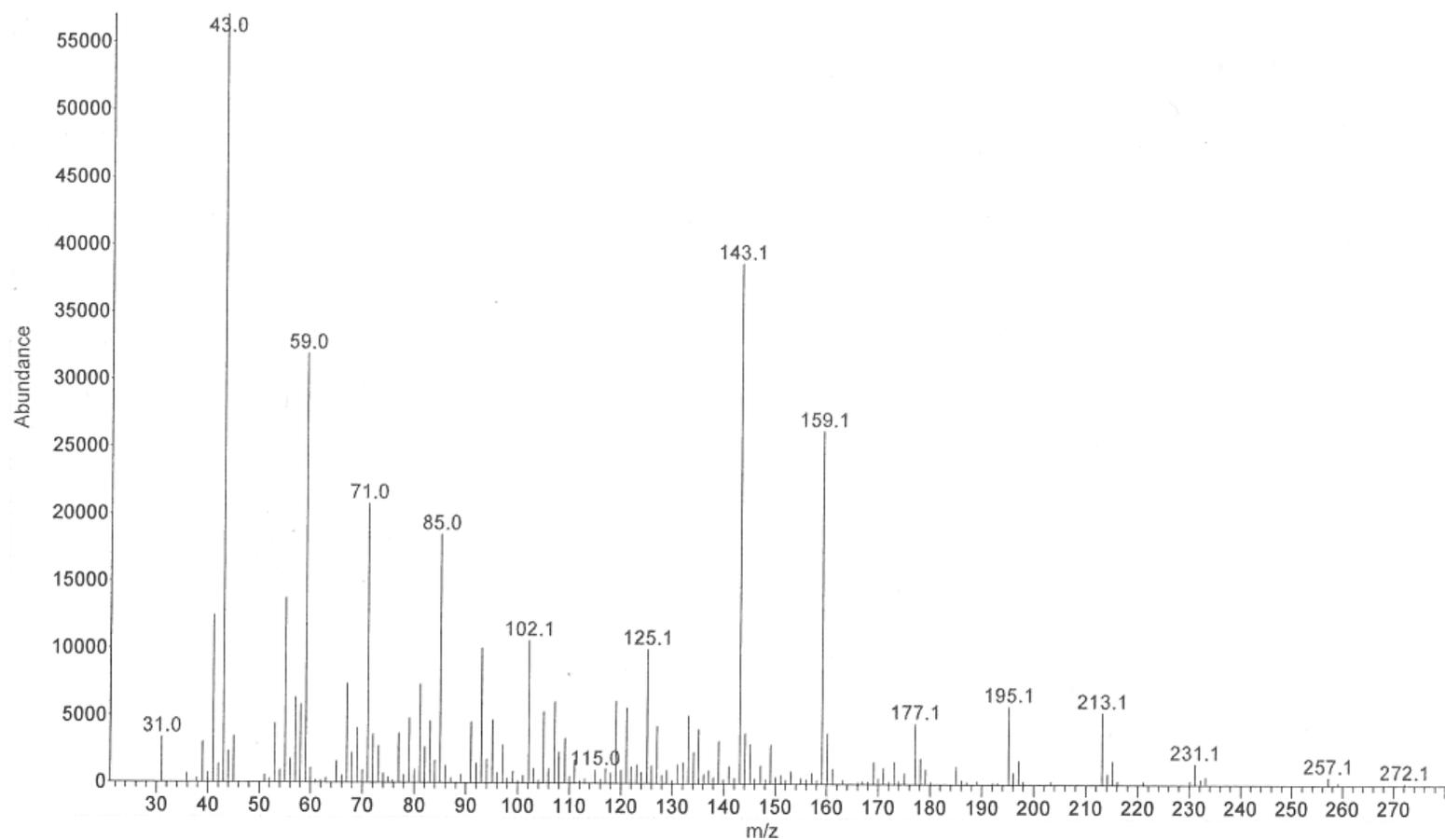
E.89. Espectro de IV do produto **78** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



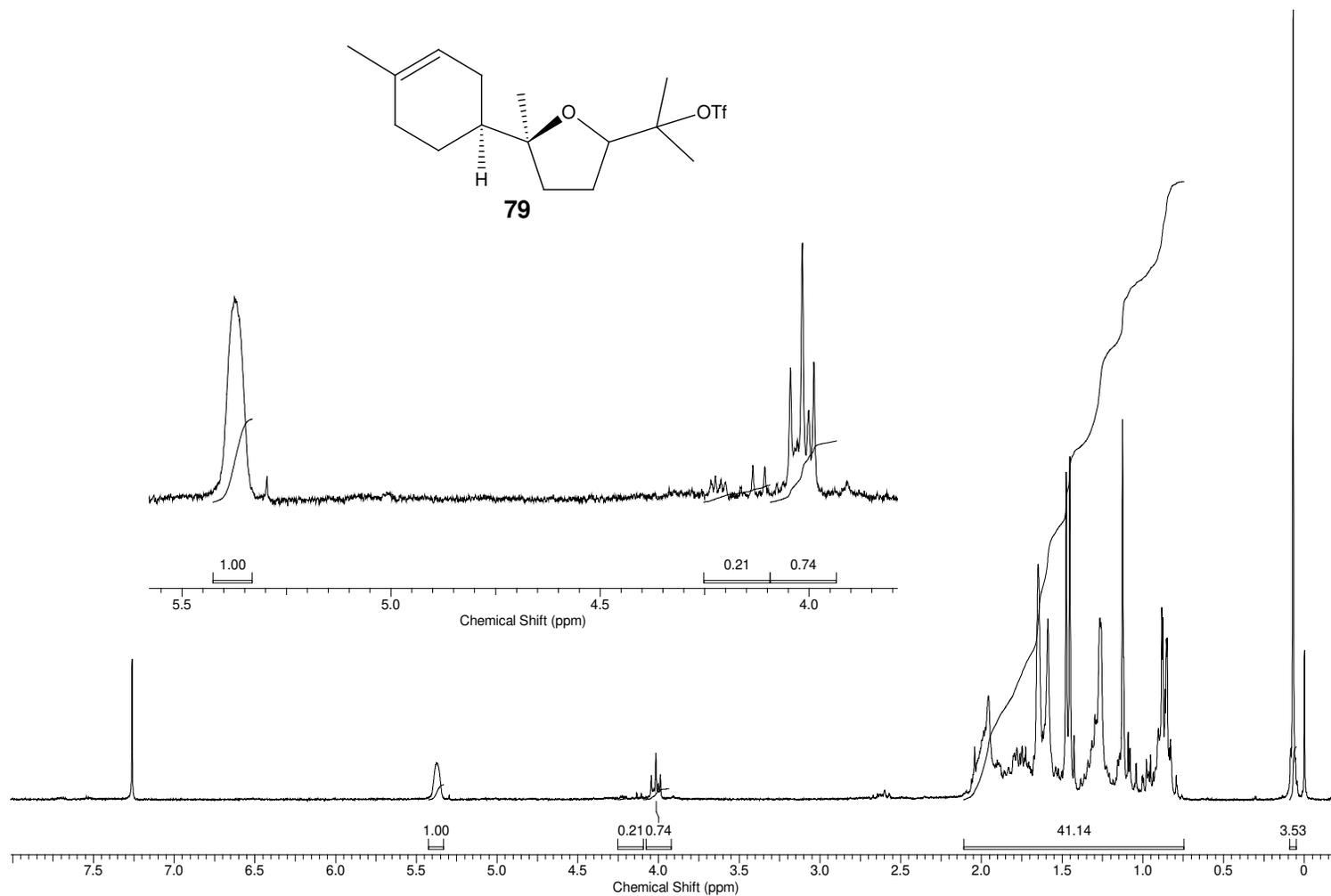
E.90. Espectro de RMN de ^1H do produto **78** (CDCl₃, 250 MHz)



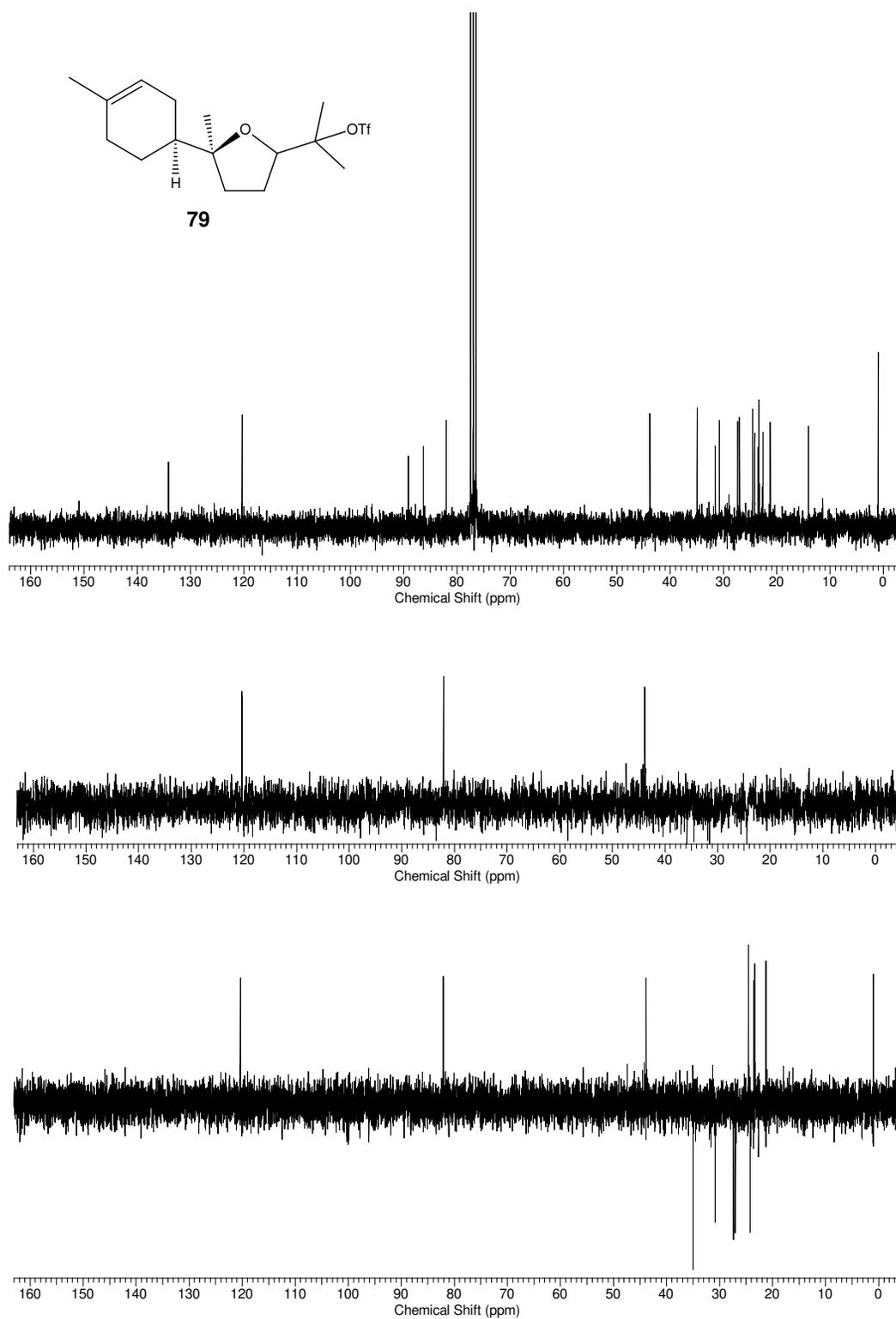
E.91. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **78** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



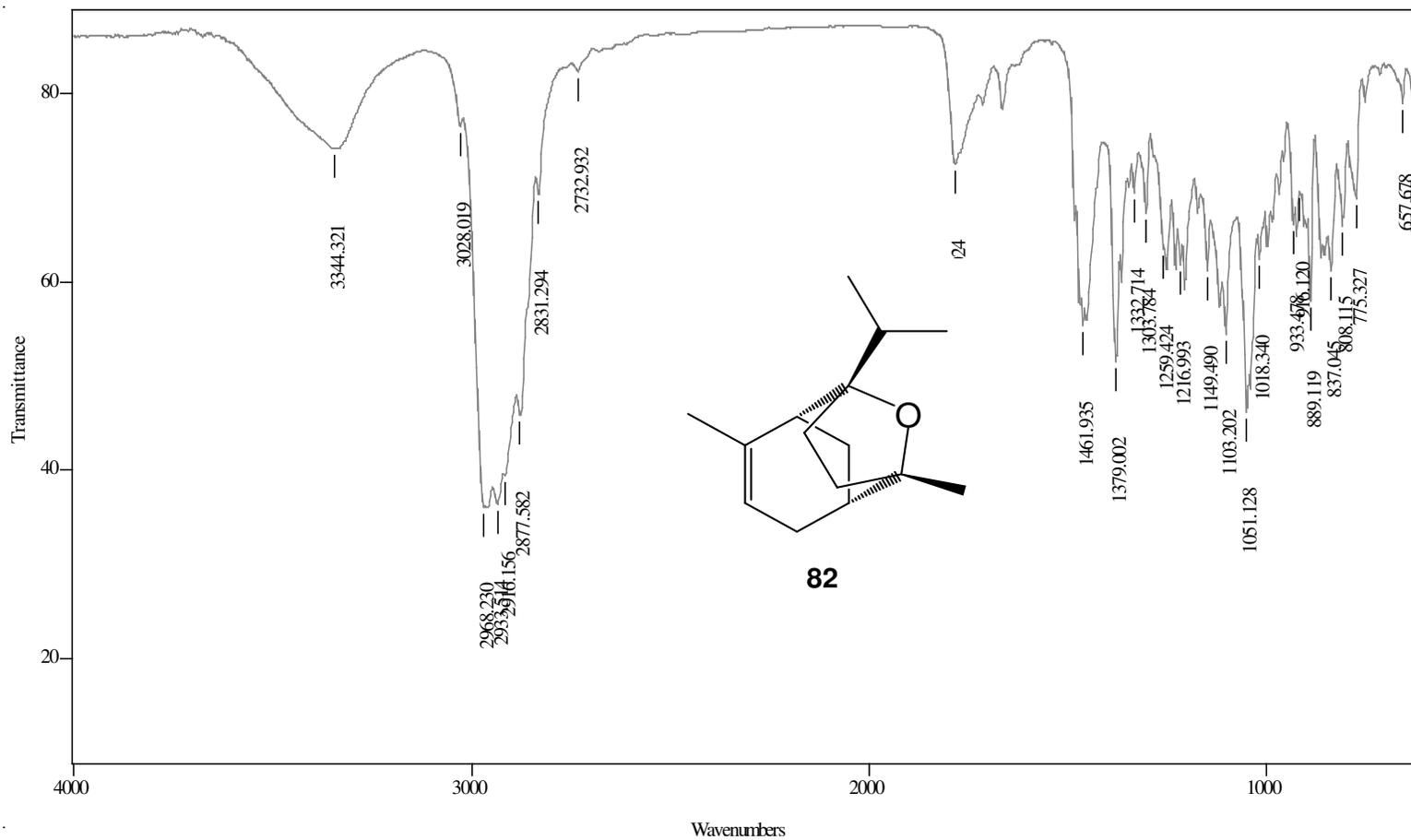
E.92. Espectro de massas da cloridrina **78**



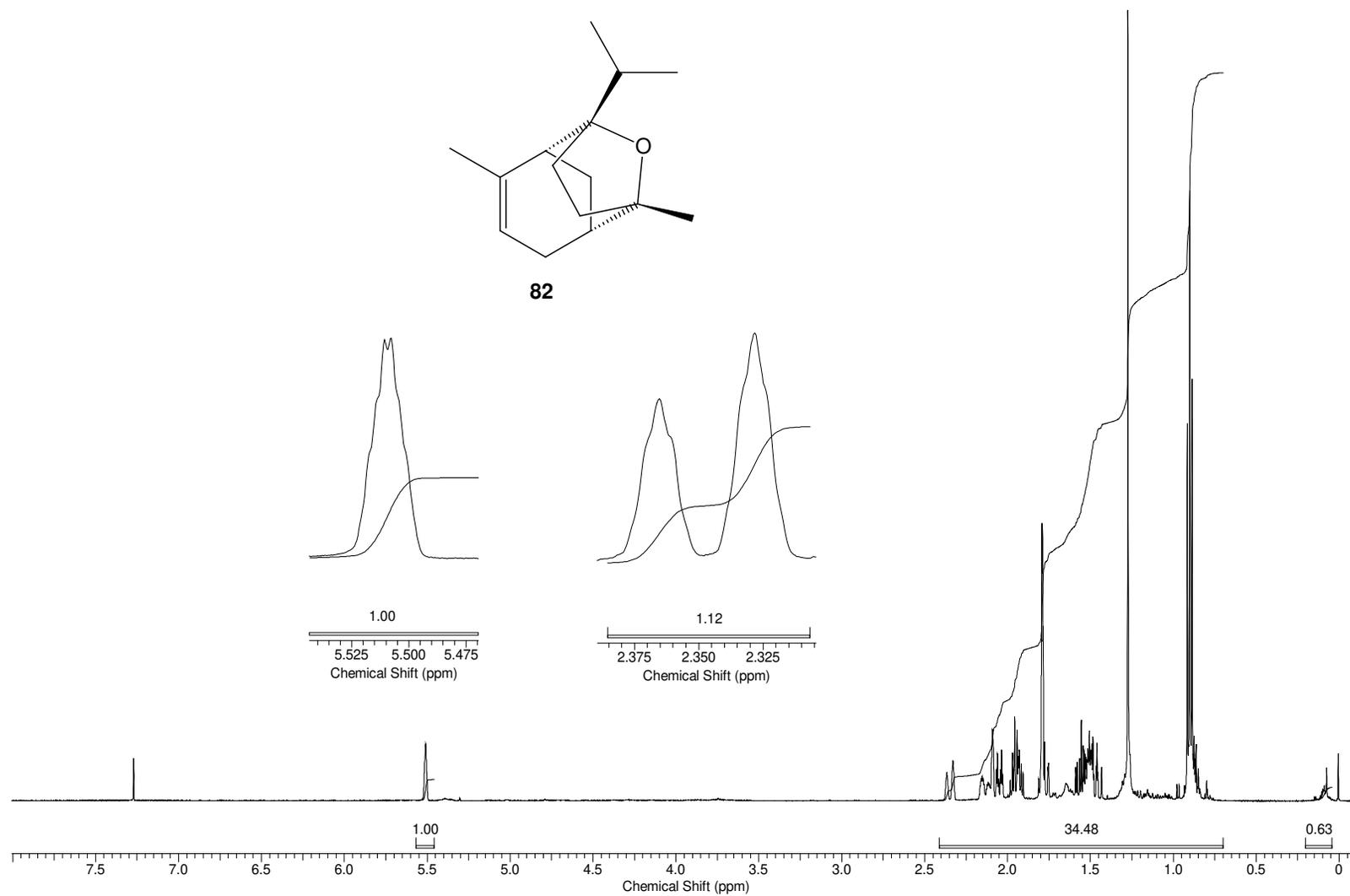
E.93. Espectro de RMN de ^1H do produto **79** (CDCl_3 , 250 MHz)



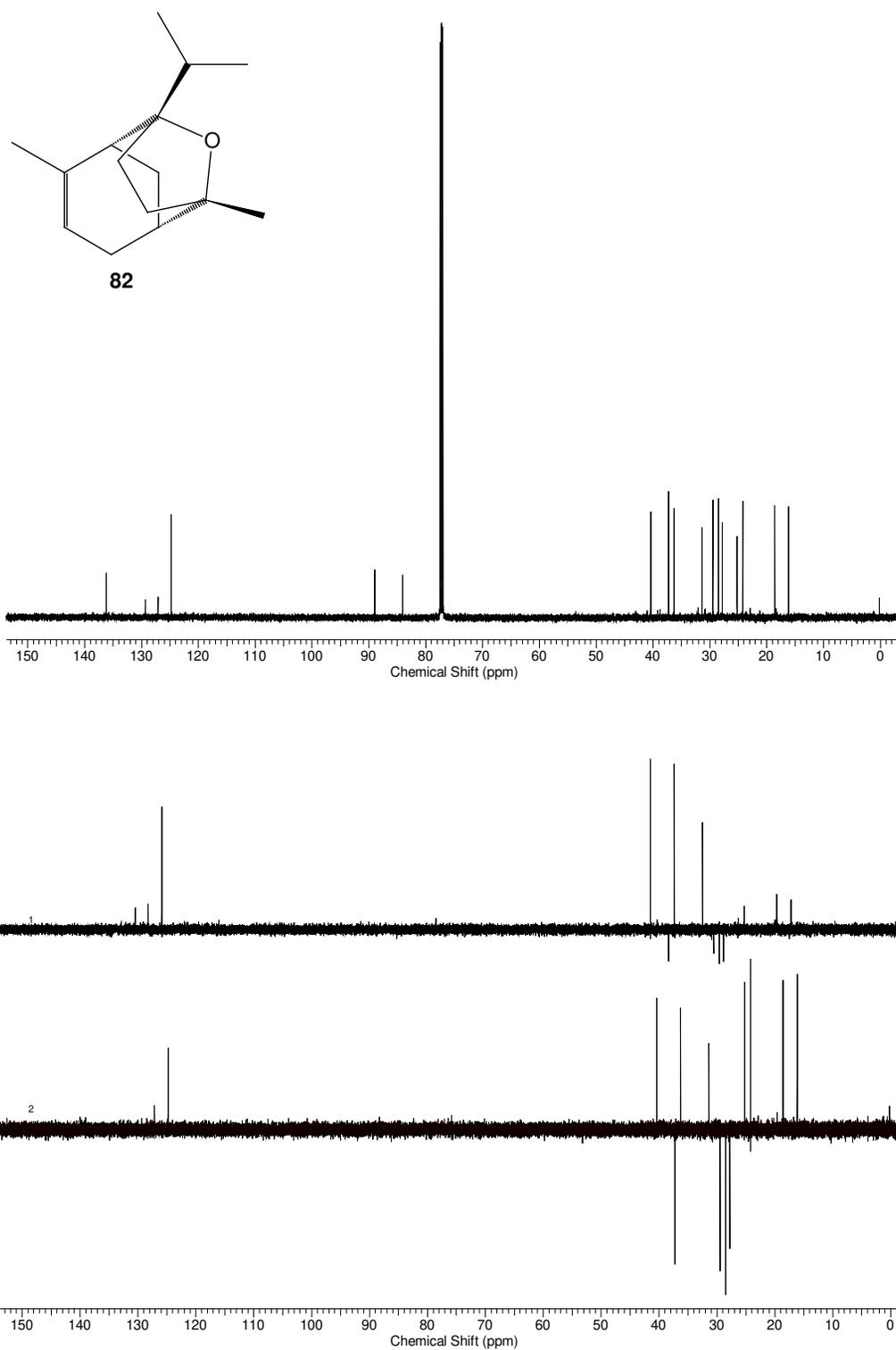
E.94. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **79** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



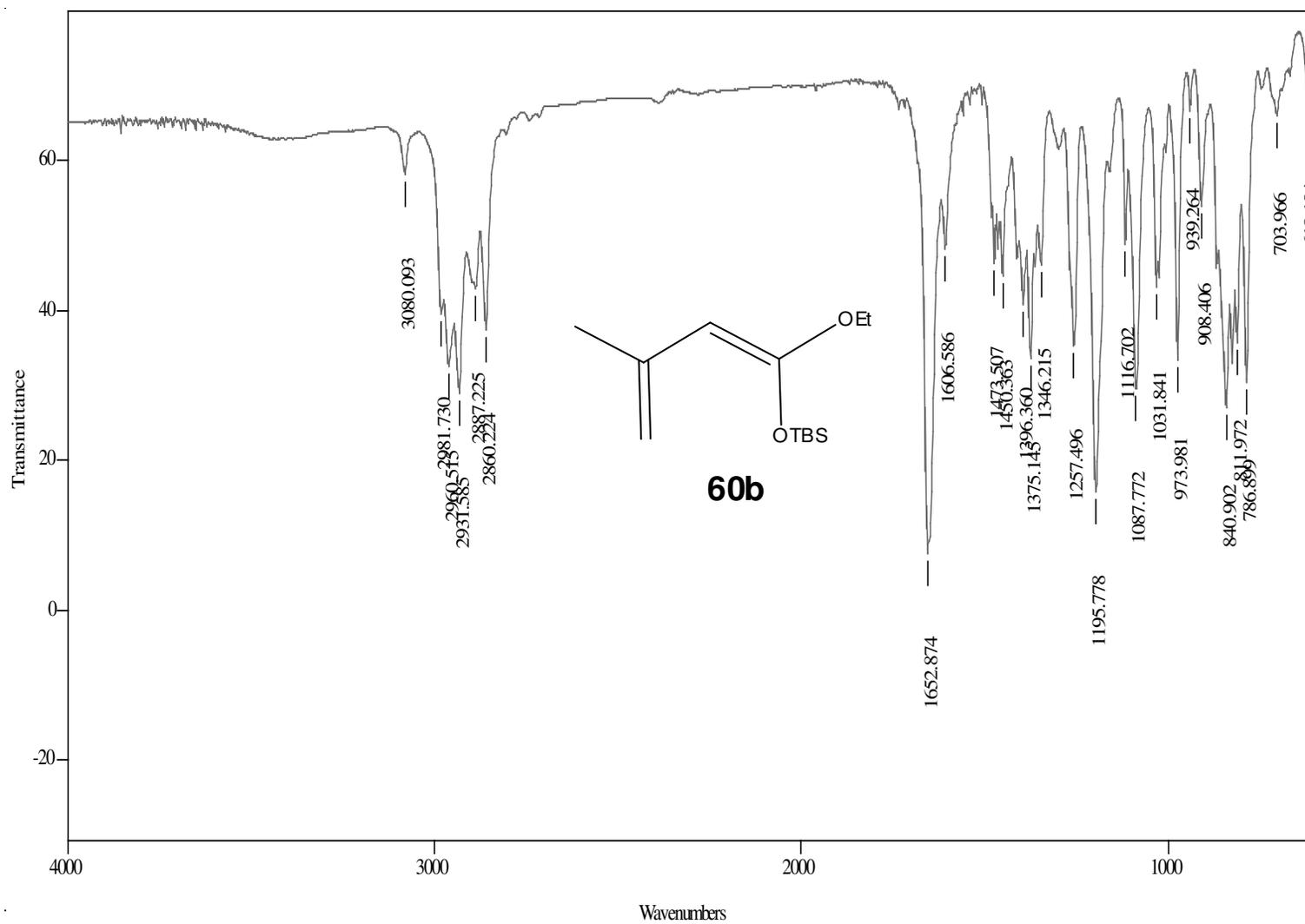
E.95. Espectro de IV do produto **82** (pequena impureza) (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



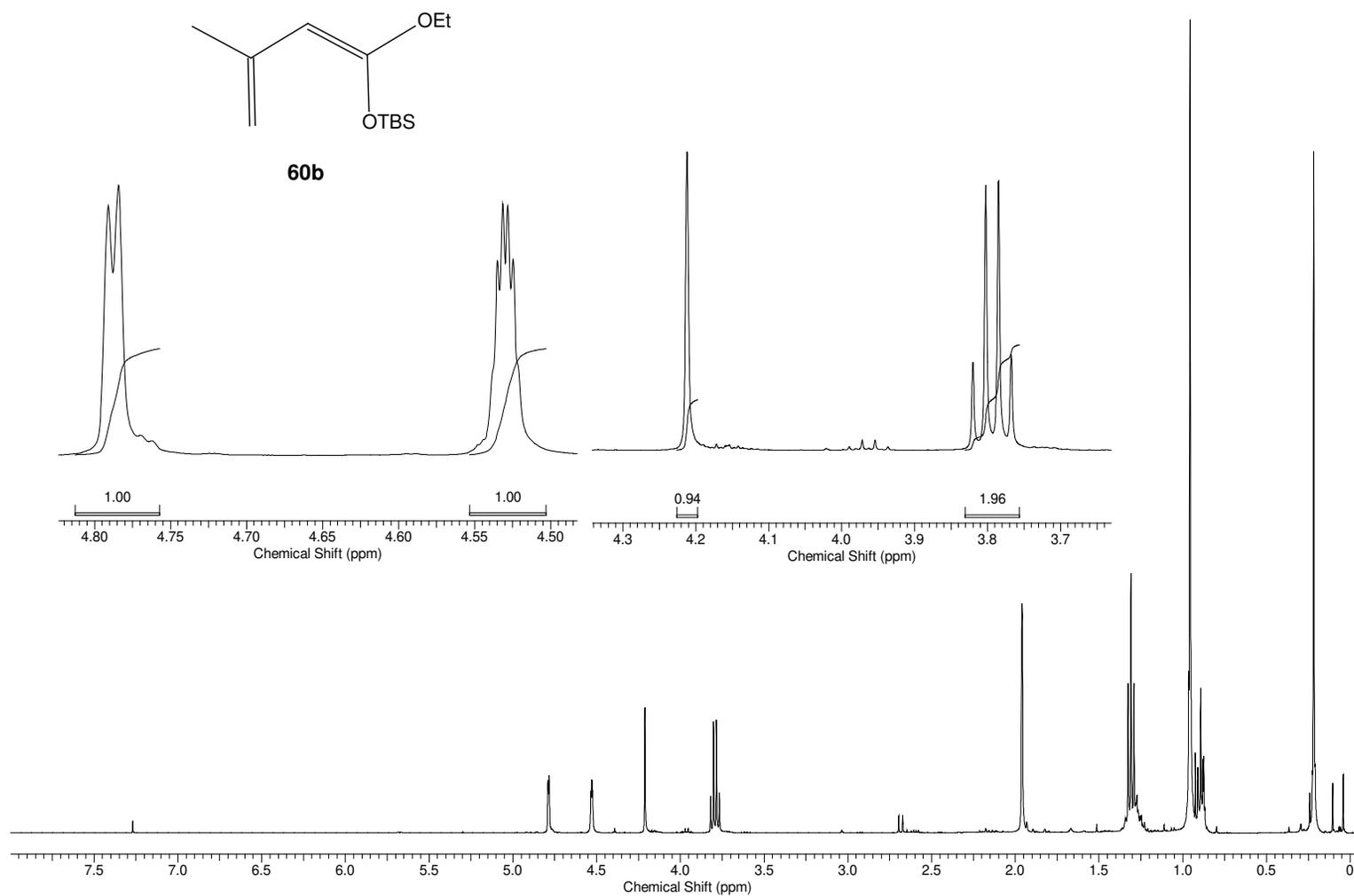
E.96. Espectro de RMN de ^1H do produto **82** (CDCl_3 , 500 MHz)



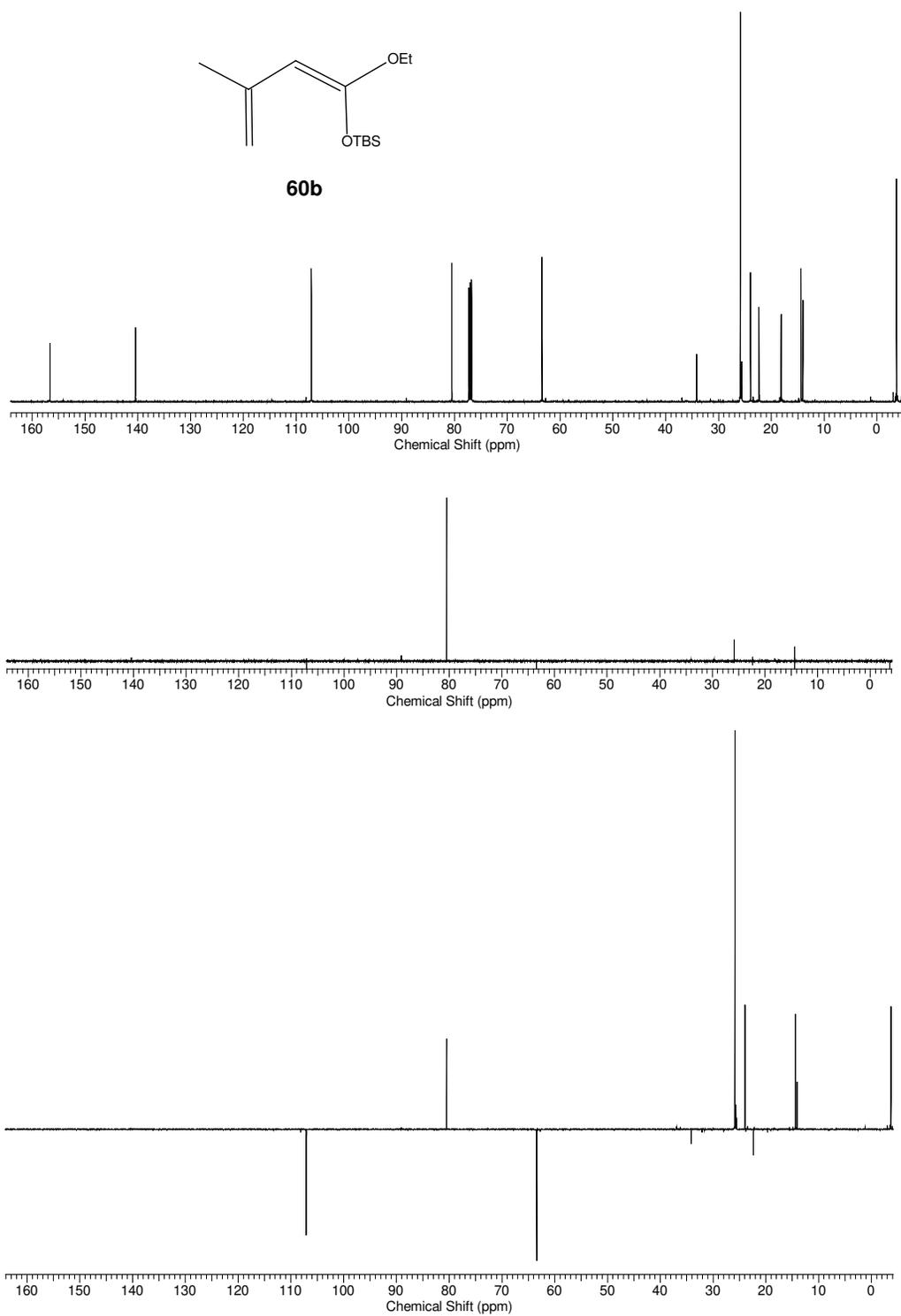
E.97. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **82** (CDCl_3 , 125 MHz)



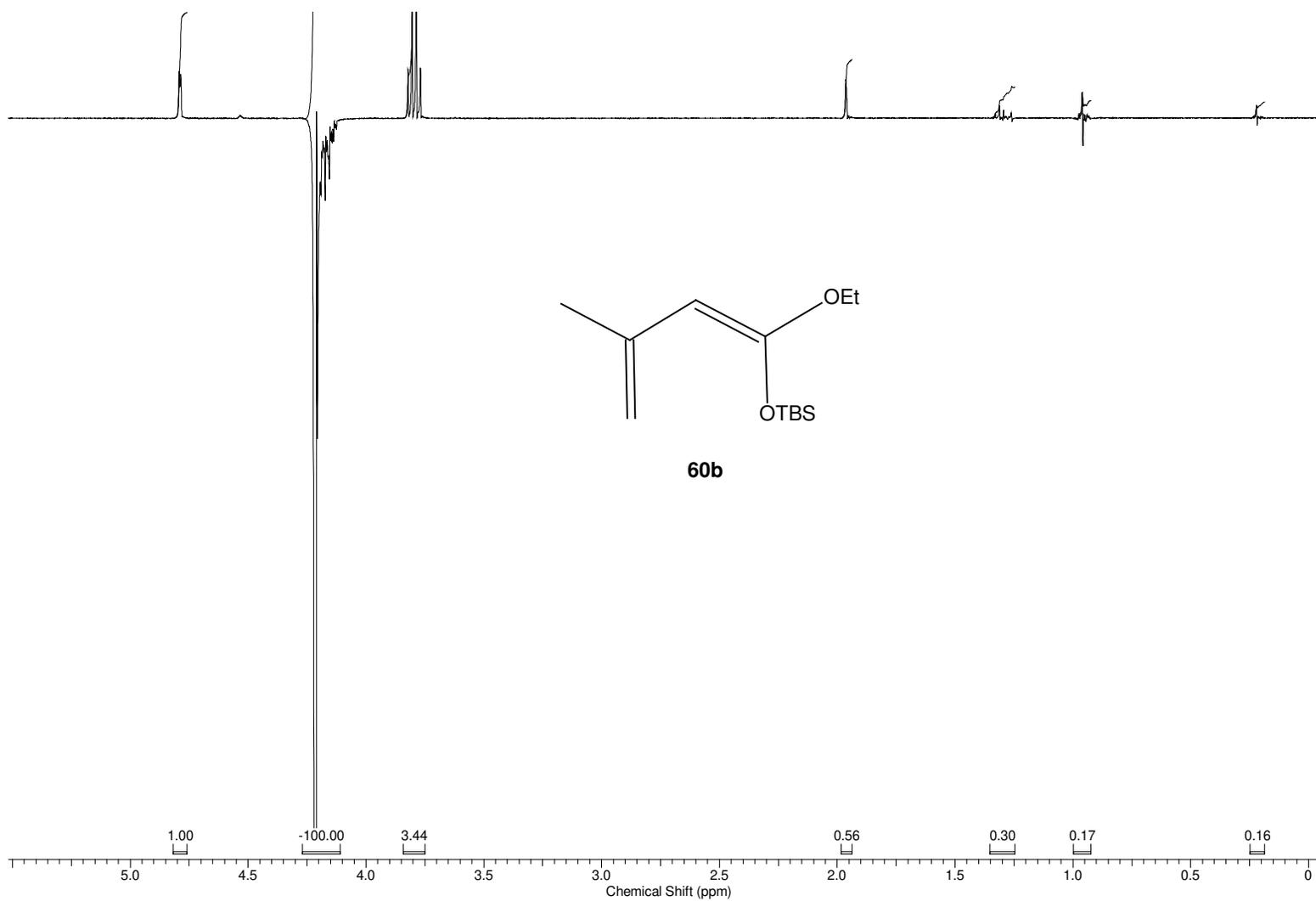
E.98. Espectro de IV do produto **60b** (cela, NaCl, CH₂Cl₂)



E.99. Espectro de RMN de ^1H do produto **60b** (CDCl_3 , 400 MHz)



E.100. Espectro de RMN de ^{13}C do produto **60b** (CDCl_3 , 125 MHz)



E.101. Espectro de nOe do produto **60b**, irradiação do H em C4' (CDCl₃, 400 MHz)

7. ANEXO

7.1- A malária

A malária, considerada uma doença negligenciada, talvez seja uma das mais antigas e prevalentes enfermidades parasitárias da história da humanidade. Apesar de ser uma infecção perfeitamente previsível e curável, ainda hoje é reconhecida como um grave problema social, econômico e de saúde pública em áreas tropicais, com maior incidência na África abaixo do Sahara (80%) e sudeste da Ásia (13%), regiões onde é endêmica e, com menor prevalência, nas Ilhas do Pacífico, Índia e América do Sul e Central. De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁴³, para o ano de 2012, estimava-se que 3,4 bilhões de pessoas estariam sob algum risco de contrair a doença, com probabilidade de cerca de 207 milhões de casos, podendo ocasionar em torno de 627 mil mortes, e custo, diretos ou indiretos, estimados em 1,94 bilhões de dólares. Desses números, por volta de 90% se referem a previsões para a África sub-Sahariana¹⁴⁴.

No Brasil, a malária figura como uma das principais endemias parasitárias com cerca de 4,5 milhões de pessoas residindo em área de alto risco¹⁴³, sendo a Amazônia Legal responsável por cerca 99,8% dos casos, região com condições geográficas e ecológicas propícias para a propagação do principal vetor da doença, o mosquito *Anopheles darlingi*¹⁴⁵. O quadro epidemiológico atual da malária é preocupante. Em 2012¹⁴³, em todo o país, o número de casos notificados foi superior a 242 mil casos, destes o *Plasmodium vivax* é a principal espécie causadora das infecções, com 83,7% dos casos registrados, enquanto que o *P. falciparum* é responsável por 16,3%.

¹⁴³ World Health Organization. World Malaria Report 2013. Geneva: Switzerland, WHO, 2013. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97008/1/9789241564694_eng.pdf. Acesso: em 05/2014.

¹⁴⁴ É importante salientar que estes dados, apesar de 2012, são colocados como previsões devido à dificuldade de obtenção de informações corretas nos locais de maior ocorrência da malária.

¹⁴⁵ Oliveira-Ferreira, J.; Lacerda, M.; Brasil, P.; Ladislau, J.; Tauil, P.; Daniel-Ribeiro, C. *Malar. J.* **2010**, *9*, 115.

7.1.1- Ciclo evolutivo do *Plasmodium sp*

A malária é uma doença parasitária, transmitida pela fêmea do mosquito *Anopheles* ao hospedeiro vertebrado. O agente etiológico é o protozoário do gênero *Plasmodium*, ao qual pertencem quatro espécies que causam a infecção humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Com exceção da Índia e América do Sul, onde o *P. vivax* é mais amplamente distribuído^{143,145}, o *P. falciparum* é a espécie predominante em áreas endêmicas. Comparado às outras espécies, é o que causa maior morbidade e mortalidade, por ser responsável pela transmissão da forma grave da malária e, sob o ponto de vista terapêutico, vem se tornando um sério problema de saúde pública devido à emergência de cepas resistentes à maioria dos antimaláricos disponíveis. No sudeste da Ásia, em anos recentes, há registros de casos de infecção em humanos por *P. knowlesi*, considerada uma quinta espécie de *Plasmodium*¹⁴⁶.

Embora a malária possa ser transmitida por transfusão de sangue infectado e pelo compartilhamento de agulhas, nos seres humanos, habitualmente, a infecção se dá pela inoculação dos esporozoítos presentes na saliva do mosquito infectado, introduzidos durante o repasto sanguíneo. A seguir, os esporozoítos alcançam as células hepáticas (hepatócitos), e com isso, inicia-se a fase assexuada sanguínea do ciclo vital¹⁴⁷, que se subdivide em exo-eritrocítica (no fígado) e eritrocítica (nas hemácias). Na primeira, os parasitas dentro dos hepatócitos, a partir de divisão assexuada, se multiplicam originando os esquizontes. Uma vez maduros, estes se rompem e libertam formas evolutivas denominadas merozoítos, que rompem os hepatócitos e migram para a corrente sanguínea, iniciando o ciclo eritrocítico^{147c,d}. Nas infecções por *P. falciparum* e *P. malariae* nenhum parasita persiste nos hepatócitos. Por outro lado, *P. ovale* e *P. vivax* apresentam um estágio hepático dormente (o hipnozoíto), que provoca

¹⁴⁶ Singh, B.; Daneshvarb, C. *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, *26*, 165.

¹⁴⁷ (a) Miller, L. H.; Baruch, D. I.; Marsh, K.; Doumbo, O. K. *Nature*, **2002**, *415*, 673; (b) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274; (c) Miller, L. H.; Ackerman, H. C.; Su, X. Z.; Wellems, T. E. *Nat Med.* **2013**, *19*, 156; (d) Wells, T. N. C.; Alonso, P. L.; Gutteridge, W. E. *Nat. Ver. Drug Discov.* **2009**, *8*, 879.

recorrências subsequentes (recidivas) da infecção eritrocítica, podendo se estender por anos^{147a}.

No estágio inicial da esquizogonia eritrocitária, receptores e enzimas proteolíticas expressas pelo parasita facilitam a citoaderência e penetração nos eritrócitos (células vermelhas)^{147b,c}. Uma vez no seu interior, os merozoítos transformam-se em trofozoítos jovens (forma anelar) que mediante esquizogonia, são convertidos em esquizontes, os quais se segmentam em novos merozoítos que, por ruptura das células vermelhas, são liberados e passam a infectar outros eritrócitos, iniciando um novo ciclo. A ruptura das hemácias, pelos merozoítos eritrocíticos, provoca febres intermitentes e calafrios, sintomas característicos da infecção malárica^{147d}.

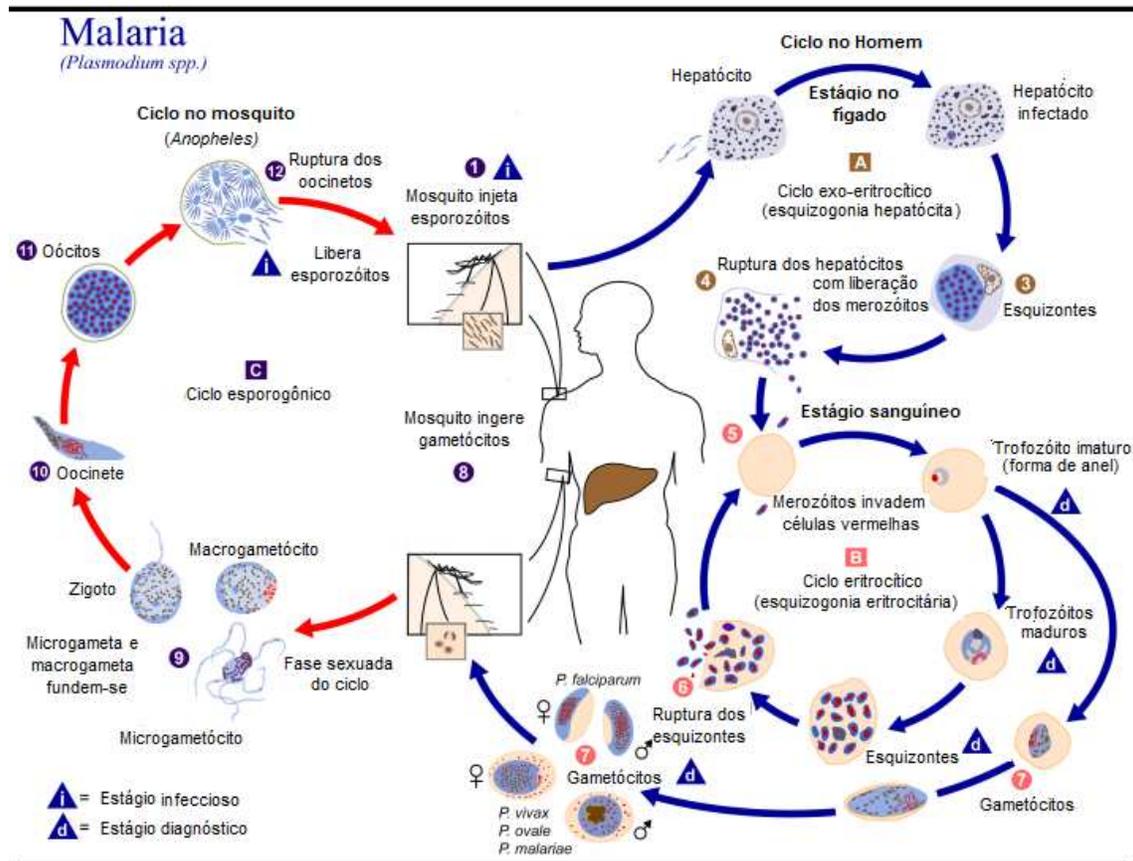


Figura 41- Ciclo biológico do *Plasmodium sp* (adaptado de <http://www.dpd.cdc.gov>)¹⁴⁸

¹⁴⁸ Disponível em http://phil.cdc.gov/phil_images/20030325/20/PHIL_3405.tif. Acesso em: 05/2014.

Esse ciclo sanguíneo (figura 41) pode se repetir várias vezes, até que algumas formas merozoítas desenvolvam-se em formas sexuadas (processo induzido por “stress”)^{147a,b}, os gametócitos, que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, quando a fêmea do *Anopheles* realiza o repasto sanguíneo em um indivíduo infectado, iniciando o ciclo sexuado no estômago do inseto. Com a diferenciação dos gametócitos em masculinos (microgameta), por exflagelação, e feminino (macrogameta), ocorrerá a fecundação e o zigoto (ocineto) ficará localizado no intestino médio do inseto. Inicia-se um processo de reprodução esporogônica, e após a ruptura dos oocistos, os esporozoítos serão liberados (estágio infeccioso), migrando posteriormente para as glândulas salivares do mosquito. Após essa última fase, as fêmeas do *Anopheles* tornam-se infectantes e capazes inocular os esporozoítos em um novo repasto sanguíneo.

7.2- Principais medicamentos antimaláricos em uso

Os fármacos antimaláricos são planejados para atingir o *Plasmodium* em alguns pontos importantes do seu ciclo biológico, atuando para inviabilizar o desenvolvimento e sobrevivência do parasito¹⁴⁹. Alguns medicamentos anti-maláricos visam a interrupção dos estágios sanguíneos assexuados (esquizogonia sanguínea), particularmente nas infecções por *P. falciparum*, onde podem interferir nas formas tissulares do plasmódio no fígado (esquizogonia exo-eritrocítica), prevenindo a invasão dos eritrócitos. Como exemplos desses medicamentos tem-se as 8-aminoquinolinas (figura 42-D) e atovaquona-proguanil (figura 42-F)^{147b}. Ainda, pela natureza do ciclo evolutivo do *Plasmodium*, os antimaláricos podem atuar sobre o ciclo esquizogônico eritrocitário do plasmódio, interrompendo a fase sanguínea, responsável pelas manifestações clínicas e patológicas da doença (por exemplo, as 4-aminoquinolinas e álcoois arílicos (figura 42-C), assim como a artemisinina e derivados (figura 42-A) e antifolatos

¹⁴⁹ (a) Olliaro, P. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *89*, 207; (b) Ridley, R. G. *Nature*, **2002**, *415*, 686; (c) White, N. J. *Malar. J.* **2008**, *7* (Suppl 1:S8).

(figura 42-D)). Também, merecem atenção os fármacos para o estágio hepático, podendo erradicar as formas tissulares latentes do parasito (hipnozoítas) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim recidivas (8-aminoquinolinas (figura 42-D)^{147c,149}). Além disso, para pacientes residentes em áreas endêmicas, terapias por drogas que eliminem as formas eritocitárias sexuadas do plasmódio (gametócitos) podem ser úteis para interromper a transmissão da malária ao mosquito (artemisinina e derivados (figura 42-A))^{147b,d,149b}.

Tradicionalmente, o estudo de plantas medicinais usadas para o tratamento de doenças parasitárias indica-as como fontes valiosas de novos fármacos antimaláricos, a exemplo de dois importantes agentes quimioterápicos ainda muito comuns na atualidade, a quinina, alcalóide precursor das aminoquinolinas e dos álcoois arílicos (figura 42-C e figura 42-D) e a artemisinina, que deu origem a outros análogos semissintéticos (figura 42-A).

A quinina, princípio ativo isolado pela primeira vez da casca da quina, árvore tropical *Cinchona* (Rubiaceae), em 1820, é um dos mais antigos antimaláricos e, ainda é hoje uma droga efetiva¹⁵⁰, Mas para o tratamento da malária grave por *P. falciparum* resistente à cloroquina ou à múltiplas drogas, a quinina também atua no estágio eritrocítico sexuado do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* e deve ser usada em associação com antibióticos (clindamicina e doxiciclina). Tal combinação de medicamentos antimaláricos, ambos com modos de ação completamente distintos, pode exercer efeito terapêutico sinérgico e reduzir a probabilidade de resistência do plasmódio a estes fármacos^{147b,d}.

A artemisinina (*qing hao su*), uma lactona sesquiterpênica trioxana com ponte peróxido, essencial para a atividade antimalária, foi purificada em 1972 a partir da semente qinghao (*Artemisia annua*), planta utilizada na medicina chinesa¹⁵¹. É um potente agente terapêutico contra cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e, devido à sua ação rápida e boa tolerância, é recomendada em terapias combinadas com outros antimaláricos, comumente aminoquinolinas (mefloquina, amodiaquina), lumefantrina, sulfadoxina-pirimeta-

¹⁵⁰ Sanchez, C. P.; Stein, W. D.; Lanzer, M: *Mol. Microbiol.* **2008**, 67, 1081.

¹⁵¹ Klayman, D. L. *Science*, **1985**, 228, 1049.

mina) e antibióticos (clindamicina e doxiciclina)¹⁵². Esta estratégia tem como objetivo tentar evitar resistência e aumentar a eficácia do tratamento nos casos de malária grave.

Infelizmente, a realidade é que nas últimas décadas houve uma ascensão global na incidência da malária e mortalidade, em consequência da disseminação da forma grave da doença^{143,153} e, principalmente, à ineficácia dos programas de controle do vetor *Anopheles*, ao aumento progressivo da resistência do *P. falciparum* à cloroquina e outros antimaláricos, sobretudo no que se refere à tolerância à artemisinina e seus derivados^{152a,154}, e ao número limitado de fármacos antimaláricos disponíveis atualmente^{153a,c}.

Hoje, as principais linhas de pesquisa buscam identificar novas moléculas com atividade antiparasitária, de preferência ativas contra as formas assexuadas do plasmódio no estágio sanguíneo, com nenhuma propensão à resistência e com potencial para uso clínico^{147c,b,154}. Sob o ponto de vista biológico e fisiopatológico do *P. falciparum* (parasita causador da forma letal da infecção malárica), os estudos visam uma melhor compreensão das vias metabólicas de adaptação e inovação, necessárias à sua sobrevivência e multiplicação, e dos mecanismos de regulação de genes (antígenos) associados à imunidade natural do hospedeiro e à resistência do *Plasmodium* aos fármacos antimaláricos^{149c,153b,155}.

Diante de todo esse cenário, há uma necessidade urgente de novos agentes terapêuticos para o combate à malária, de preferência com alvos moleculares inéditos, bem como o fortalecimento das políticas públicas de saúde e programas de controle terapêutico e epidemiológico da doença¹⁵⁴. Como já indicado, o uso de

¹⁵² (a) Meshnick, S. R. *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1655; (b) World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition. Geneva: Switzerland, WHO, 2010. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf. Acesso: em 05/2014.

¹⁵³ (a) Olliaro, P.; Yuthavong, Y. *Pharmacol. Ther.* **1999**, *81*, 91; (b) Olliaro, P. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *89*, 207; (c) Müller, I. B.; Hyde, J. E. *Future Microbiol.* **2010**, *5*, 1857.

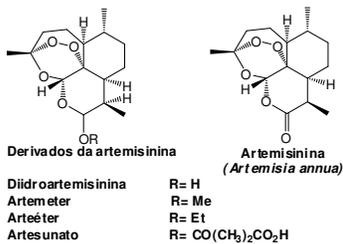
¹⁵⁴ World Health Organization. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010. Geneva: Switzerland, WHO, 2010. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241-500470_eng.pdf. Acesso: em 05/2014.

¹⁵⁵ Fidock, D. A.; Rosenthal, P. J.; Croft, S. L.; Brun, R.; Nwaka, S. *Nat. Rev.* **2004**, *3*, 509.

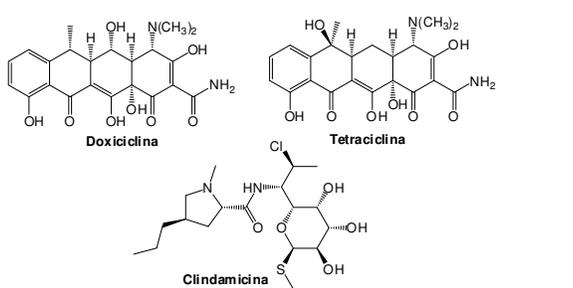
plantas medicinais para o tratamento de doenças parasitárias é uma prática antiga na história da humanidade, e grande parte das pesquisas para esses novos e potenciais agentes terapêuticos está direcionada nesse sentido¹⁵⁶. Neste contexto, se encaixa o presente trabalho, que, conforme já mencionado, se refere a estudos para a síntese do sesquiterpeno (1*S*)-1-hidróxi-óxido de α -bisabolol A (**3**), composto isolado da *Artemisia abrotanum* L, planta aromática de uso medicinal para tratamento de dores e sintomas febris, largamente cultivada na Europa²⁴. Já que este produto natural mostrou notável atividade antimalária *in vitro* contra *P. falciparum* (IC₅₀ de 5,09 μ g/mL)²⁵, os objetivos da dissertação seriam também obter análogos sintéticos inéditos para avaliação da atividade antiplasmódica.

¹⁵⁶ (a) Saxena, S.; Pant, N.; Jain, D. C.; Bhakuni, R. S. *Curr. Sci.* **2003**, *85*, 1314; (b) Kaur, K.; Jain, M.; Kaur, T.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3229; (c) Wright, C. W. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 961; (d) Guantai, E.; Chibale, K. *Malar. J.* **2011**, *10* (Suppl 1):S2.

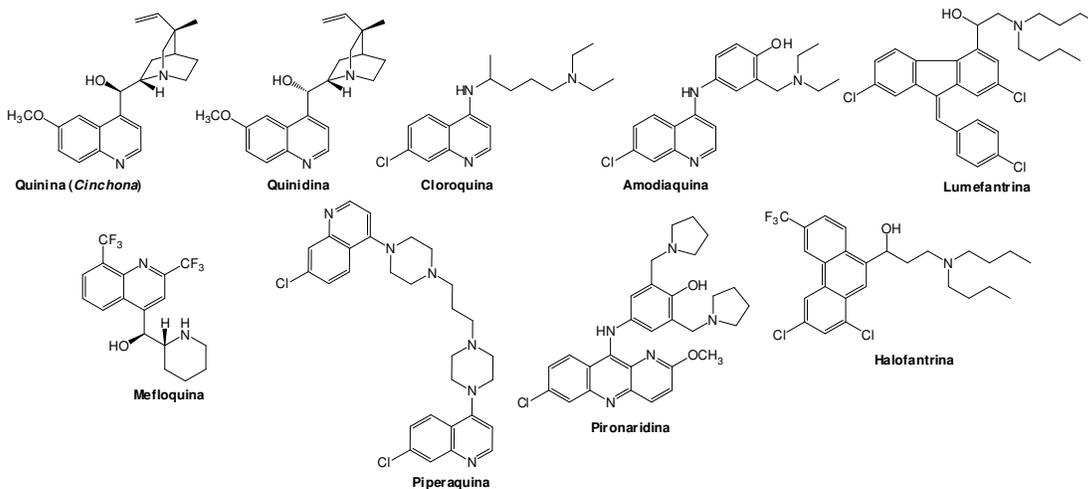
A- Artemisinina e derivados



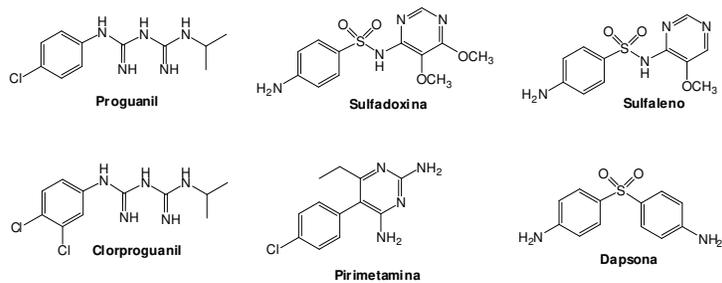
B- Antibióticos



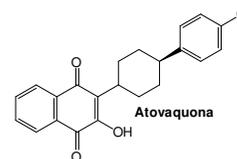
C- 4-aminoquinolinas e álcoois arílicos



D- Antimaláricos utilizados em associação (antifolatos)



F- Hidronaftoquinona



E- 8-aminoquinolinas

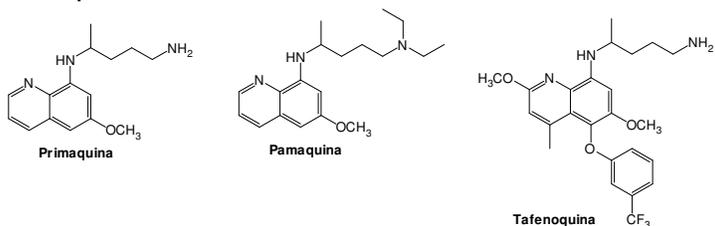


Figura 42- Principais medicamentos antimaláricos disponíveis para uso clínico