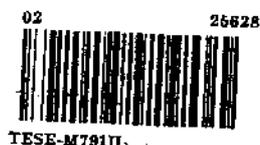


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“ Utilização do β -pineno
na Obtenção de
Sintons Quirais
para Síntese de
Produtos Naturais ”**

Luiz Alberto Beraldo de Moraes
TESE DE MESTRADO



ORIENTADORA: Anita J. Marsaioli.
FEVEREIRO/95



*“ Quem espera da experiência
o que ela não pode dar
afasta-se da razão... ”*

Leonado da Vinci.

*Aos meus pais, Arthur e Nadir.
Pelo incentivo, carinho e
pelo momento de inspiração
que tornou isso possível.*

Agradecimentos

À Profª Drª. Anita J. Marsaioli pela orientação, paciência e amizade durante o decorrer deste trabalho.

À todos os amigos do grupo Péricles, Lídia, Carmen, Valéria, Domingos, Vera, Cleuza, Denise, D. Nena e D. Maria.

À todos os amigos que a sua maneira contribuíram para a elaboração e execução deste trabalho.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

E um agradecimento todo especial à Raquel. A pessoa que mais contribuiu para que este trabalho fosse realizado em todos os aspectos e, pelo carinho, pela paciência, pelas idéias, pelas broncas, pela força e por outras coisas que não podem ser citadas, muito obrigado, Rá.

RESUMO

“ Utilização do β -pineno na Obtenção de Sintons Quirais para Síntese de Produtos Naturais .”

Luiz Alberto Beraldo de Moraes
Dr^a Anita J. Marsaioli
Instituto de Química-UNICAMP

Nosso trabalho foi desenvolvido com o objetivo da exploração da potencialidade sintética de dois novos compostos obtidos à partir do β -pineno.

A oxidação do β -pineno 1 com permanganato de potássio, meta-periodato de sódio em meio básico promove uma clivagem oxidativa do sistema pineno levando a formação de dois compostos contendo um sistema biciclo-[3.1.0]-hexano bastante interessante. Esses compostos, o cetol 4 (1-isopropanol-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ona) e a lactona 5 (o-tujan-2-hidroxi-2 \rightarrow 8 olide). Assim, estes dois compostos foram submetidos aos mais variados meios reacionais a fim de se obter informações sob a química desses sistemas.

Estudos à partir da lactona 5, forneceram três novos compostos o (o-menta-4,6-dieno-1 \rightarrow 8 olide) 15, o (o-tujan-1-isopropanol-2,7-diol) 27 e o (o-cimen-1 \rightarrow 8 olide) 16. Sendo que o dieno 15 é um isomero do produto natural (o-menta-1,3-dieno-1 \rightarrow 8 olide) 7 extraído da urina do urso Koala.

Estudos à partir do cetol 4, forneceram os seguintes compostos, o (m-tujan-1-isopropanol-2-ona) 28, o (o-tujan-1-isopropanol-2-en) 26, o (1-isopropenil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-one) 27, o (2-(1-metiletilidene)-biciclo-[3.1.0]-hexanona) 38, o (o-mentan-4-cloro-1-hidroxi-2-(1-metiletilidene) 35, o (4-cloro-2-(1-metiletilidene)-ciclohexanona) 30 e (3-clorometil-2-(1-metiletilidene)-ciclopentanona) 31 e seus análogos bromados.

Os compostos 30,31 e seus analogos bromados , por possuírem um esqueleto básico interessante, foram submetidos a estudos de potencialidade sintética.

Nosso trabalho também apresenta a determinação da pureza optica dos compostos 4, 5, 30 e 31 (e derivados bromados), empregando diferentes agentes de resolução com a *SAMP*, *MTPA*, e *Eu(tfc)₃* como agente de deslocamento em RMN¹H. Os resultados obtidos indicam que tais compostos possuem uma pureza optica de aproximadamente 95%.

Os compostos estudados apresentaram boa potencialidade como sintons enantiomericamente puros, pois os mesmos foram detectados como parte estrutural em várias classes de produtos naturais.

ABSTRACT

“ Application of β -pinene in the Production of Chiral Synthons to Syntheses of Natural Products “

Luiz Alberto Beraldo de Moraes
Dr^a Anita J. Marsaioli
Instituto de Química-UNICAMP

The main target of our work was to explore the synthetic potentiality of two β -pinene derivatives.

The potassium permanganate/sodium meta-periodate oxydation of β -pinene 1 promotes and oxidative clivage of the pinene system with the formation of two interesting bicycle-[3.1.0]-hexane derivatives, the ketol 4 (1-isopropanol-bicycle-[3.1.0]-hcnan-2-one) and the lactone 5 (*o*-thujan-2-hydroxi-2 \rightarrow 8 olide).

The reactivity and synthetic potenciality of these two compounds was obtained by submitting them variuos reactions.

Lactone 5, furnished theer novel compounds the (*o*-menthan-4,6-dien-1 \rightarrow 8 olide) 15, the (*o*-thujan-1-isopropanol-2,7-diol) 27 and the (*o*-cimen-1 \rightarrow 8 olide) 16. The dien 15 is a natural product isomer, the (*o*-menthan-1,3-dien-1 \rightarrow 8 olide) 7 which was obtained from the Koala urine.

From the ketol 4, the following compounds were obtained, the (*m*-thujan-1-isopropanol-2-one) 28, the (*o*-thujan-1-isopropanol-2-en) 26, the (1-isopropenyl-bicycle-[3.1.0]-hexan-2-one) 27, the (2-(1-methyletilidene)-bicycle-[3.1.0]-hexanone) 38, the (*o*-menthan-4-cloro-1-hydroxy-2-(1-methyletilidene))

35, the (4-cloro-2-(1-methyletilidene)-ciclohexanone) 30 e (3-cloromethyl-2-(1-methyletilidenc)-ciclopentanone) 31 and its bromide derivatives.

The reativity and latent capacity to act as synthons of compounds 30, 31 and their bromide derivatives were tested revealing them as good synthetic intermediates.

During our work we have also determined the optical purity of compounds 4, 5, 30 and 31 (and the bromine derivatives), using different techniques like *SAMP*, *MTPA* and *Eu(tfc)₃*. The latter as a proton NMR shif agent. The results point to an optical purity superior to 95%.

Finally we can conclude that these compounds canbe considered as a new addition to the not so large array of easily accessible enantiomerically pure synthons for the synthese of several products possessing these moicties in their structures.

ÍNDICE

I- Introdução	1
I.1- Síntese Assimétrica	2
I.2- Resolução	3
I.3- Uso de Sintons Quirais	4
II- Objetivo	9
III- Resultados e Discussão	10
III.1- Determinação do Excesso Enantiomérico do (+)-cetol <u>4</u>	13
III.1a- Emprego de Agentes Quirais de Deslocamento	15
III.1b- Emprego de Agentes Quirais de Derivação	15
III.2- Exploração da Potencialidade da (-)-lactona <u>5</u> na Síntese de Produtos	
Naturais e Obtenção de Sintons Quirais	17
III.2a- Reação de Desidratação da (-)-lactona <u>5</u>	17
III.2b- Abertura do Ciclopropano da (-)-lactona <u>5</u>	23
III.2c- Redução da Carbonila da (-)-lactona <u>5</u>	26
III.3- Exploração da Potencialidade do (+)-cetol <u>4</u> na Síntese de Produtos	
Naturais e Obtenção de Sintons Quirais	29
III.3a- Reação de Wittig do (+)-cetol <u>4</u>	30
III.3b- Reação de Desidratação do (+)-cetol <u>4</u>	32
III.3c- Reação de Alquilação α -cetona do (+)-cetol <u>4</u>	34
IV- Exploração da Potencialidade dos Compostos <u>30(32)</u> e <u>31(33)</u> Frente a Vários Meios Reacionais	

IV.1- Determinação do Excesso Enantiomérico dos Compostos <u>30(32)</u> e <u>31(33)</u>	43
IV.1a- Tris-3-(Trifluorometilhidroximetileno)-(+)-Canforato de Europio III	43
IV.1b- (s)/(r)-1-Amino-2-Metoxi-Metilprolidina	46
IV.1c- Ácido α -Metoxi- α -Trifluorometilfenil Acético	47
IV.2- Reação de Alquilação	52
IV.3- Reação de Oxidação	58
V- Discussão dos Dados Espectrométricos	61
• Composto <u>4</u>	61
• Composto <u>5</u>	66
• Composto <u>15</u>	70
• Composto <u>16</u>	74
• Composto <u>23</u>	77
• Composto <u>26</u>	79
• Composto <u>27</u>	81
• Composto <u>28</u>	83
• Composto <u>30</u>	87
• Composto <u>31</u>	91
• Composto <u>32</u>	95
• Composto <u>33</u>	96
• Composto <u>35</u>	98
• Composto <u>38</u>	100
VI- Conclusão	103
VII- Parte Experimental	106
VII.1- Materiais e Métodos	106
VII.2- Métodos Cromatográficos	108
• Preparação do composto <u>4</u>	109
• Preparação do composto <u>5</u>	109
• Preparação do composto <u>15</u>	111
• Preparação do composto <u>16</u>	112
• Preparação do composto <u>23</u>	114

• Preparação do composto <u>27</u>	115
• Preparação do composto <u>28</u>	118
• Preparação do composto <u>26</u>	121
• Preparação do composto <u>30</u>	123
• Preparação do composto <u>31</u>	123
• Preparação do composto <u>32</u>	126
• Preparação do composto <u>33</u>	126
• Preparação do composto <u>35</u>	128
• Preparação do composto <u>38</u>	130
• Tentativa de Oxidação do Composto <u>30</u>	131
• Composto de resolução do (+)-cetol <u>4</u> + SAMP	132
• Determinação do e.e. de <u>30</u> e <u>31</u> e Seus Análogos Bromados	132
• Tentativa de Substituição do Haleto por Grupo Metil	134
• Tentativa de Substituição do Haleto por Grupo Hidroxila	136
• Tentativa de Clivagem do Ciclopropano da Lactona <u>5</u>	137
• Tentativa de Desidratação da Lactona <u>5</u>	138
• Tentativa de Isomerização do Dieno <u>15</u>	139
 VIII- Bibliografia	 141

Anexo

A.1- Apresentação dos Espectros Mencionados Neste Trabalho

- E 01- Espectro de Infra Vermelho (nujol) do (+)-cetol 4
- E 02- Espectro de Massa do (+)-cetol 4
- E 03- Espectro de R.M.N. ¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (+)-cetol 4
- E 04- Expansão do Espectro de R.M.N. ¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (+)-cetol 4
- E 05- Espectro de R.M.N. ¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do (+)-cetol 4
- E 06- Espectro de DEPT do(+)-cetol 4
- E 07- Espectro de Correlação Homonuclear ¹H_x¹H COSY 45 do (+)-cetol 4
- E 08- Espectro de Correlação Heteronuclear ¹H_x¹³C HETCOR do (+)-cetol 4
- E 09- Espectro de Infra Vermelho (KBr) da (-)-lactona 5
- E 10- Espectro de Massa da (-)-lactona 5
- E 11- Espectro de R.M.N. ¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) da (-)-lactona 5

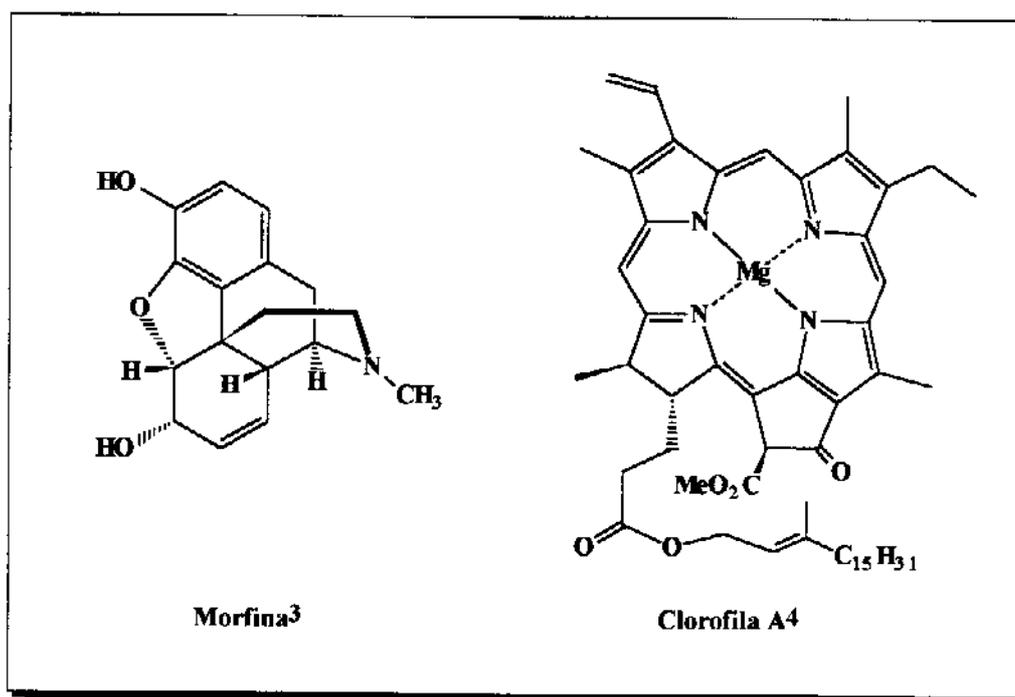
- E 12- Expansão do Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) (-)-lactona 5
- E 13- Espectro de R.M.N. ^{13}C . (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da (-)-lactona 5
- E 14- Espectro de DEPT da (-)-lactona 5
- E 15- Espectro de Correlação Homonuclear $^1\text{H}_x^1\text{H}$ COSY 45 da (-)-lactona 5
- E 16- Espectro de Correlação Heteronuclear $^1\text{H}_x^{13}\text{C}$ HETCOR da (-)-lactona 5
- E 17- Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do composto 15
- E 18- Espectro de Massa do composto 15
- E 19- Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 15
- E 20- Espectro de R.M.N. ^{13}C . (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 15
- E 21- Espectro de DEPT do composto 15
- E 22- Espectro de Infra Vermelho (KBr) do composto 16
- E 23- Espectro de Massa do composto 16
- E 24- Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 16
- E 25- Expansão do Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 16
- E 26- Espectro de R.M.N. ^{13}C . (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 16
- E 27- Espectro de DEPT do composto 16
- E 28- Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do composto 23
- E 29- Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 23
- E 30- Expansão do Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 23
- E 31- Espectro de R.M.N. ^{13}C . (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 23
- E 32- Espectro de DEPT do composto 23
- E 33- Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do composto 26
- E 34- Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 26
- E 35- Expansão do Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 26
- E 36- Espectro de R.M.N. ^{13}C . (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 26
- E 37- Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do composto 27
- E 38- Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 27
- E 39- Expansão do Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 27
- E 40- Espectro de R.M.N. ^{13}C . (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 27
- E 41- Espectro de DEPT do composto 27
- E 42- Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do composto 28
- E 43- Espectro de Massa do composto 28
- E 44- Espectro de R.M.N. ^1H . (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 28

- E 45- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 28
- E 46- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 28
- E 47- Espectro de DEPT do composto 28
- E 48- Espectro de Correlação Homonuclear ¹Hx¹H COSY 45 do composto 28
- E 49- Espectro de Correlação Heteronuclear ¹Hx¹³C HETCOR do composto 28
- E 50- Espectro de Correlação Espacial NOESY do composto 28
- E 51- Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do composto 30
- E 52- Espectro de Massa do composto 30
- E 53- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 30
- E 54- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 30
- E 55- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 30
- E 56- Espectro de DEPT do composto 30
- E 57- Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do composto 31
- E 58- Espectro de Massa do composto 31
- E 59- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 31
- E 60- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 31
- E 61- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 31
- E 62- Espectro de DEPT do composto 31
- E 63- Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do composto 32
- E 64- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 32
- E 65- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 32
- E 66- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 32
- E 67- Espectro de DEPT do composto 32
- E 68- Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do composto 33
- E 69- Espectro de Massa do composto 33
- E 70- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 33
- E 71- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 33
- E 72- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 33
- E 73- Espectro de DEPT do composto 33
- E 74- Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do composto 35
- E 75- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 35
- E 76- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 35
- E 77- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 35

- E 78- Espectro de DEPT do composto 35
- E 79- Espectro de Massa do composto 38
- E 80- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 38
- E 81- Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 38
- E 82- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 38
- E 83- Espectro de DEPT do composto 38
- E 84- Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) da resolução do (+)-cetol 4 + SAMP
- E 85- Espectro de Massa da resolução do (+)-cetol 4 + SAMP
- E 86- Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) da resolução do (+)-cetol 4
+ SAMP
- E 87- Expansão do Espectro de R.M.N.¹H. (300 MHz, CDCl₃/TMS) da resolução
do (+)-cetol 4 + SAMP
- E 88- Espectro de R.M.N.¹³C. (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) da resolução do
(+)-cetol 4 + SAMP
- E 89- Espectro de DEPT da resolução do (+)-cetol 4 + SAMP

I - INTRODUÇÃO

Durante muito tempo, o isolamento e a identificação de compostos constituíram o objetivo primordial dos trabalhos na área da Química dos Produtos Naturais. Tais estudos contribuíram para a elucidação de compostos bio-ativos e para a construção de conceitos básicos, os quais correlacionaram diretamente a atividade biológica com a configuração absoluta dos compostos enantiomericamente puros.^{1,2}



Quadro 1- Produtos Naturais Bio Ativos.

Hoje substâncias naturais continuam sendo alvo de grande interesse, tanto do ponto de vista teórico (como desafio sintético) como do ponto de vista prático (para descoberta de novas drogas). Porém, tais substâncias, na sua grande maioria, são isoladas em pequenas quantidades, tornando-as muitas vezes inviáveis do ponto de vista aplicativo.⁵

Para contornar esse problema, a obtenção sintética de substâncias naturais na forma enantiomericamente pura ou de racematos, tornou-se o alvo da atenção dos químicos orgânicos sintéticos.⁶

Na obtenção de racematos, é necessário tecer algumas considerações no que se refere a sua aplicação. Assim, os racematos são de grande importância quando ambos os isômeros são igualmente ativos, quando um deles pode ser inofensivo ou quando os dois possuem diferentes formas de atividades.

Um exemplo do emprego de racematos parte do laboratório da Janseen Farmacêutica, N.J., que vem desenvolvendo o nebivolol, um β -bloqueador para o tratamento da hipertensão. Está comprovado que o (+)- nebivolol é o enantiomero que atua como β -bloqueador, enquanto o (-)- nebivolol exerce uma função diferente, atuando como "Agente dilatador de vasos". Assim o racemato alivia a hipertensão por dois mecanismos diferentes. Em função desses resultados o racemato torna-se um produto superior a qualquer uma das duas formas enantiomericamente puras.⁷

Entretanto nos últimos anos os químicos sintéticos têm desenvolvido rotas sintéticas com a formação de um enantiomero puro.⁷

A obtenção de Compostos Enantiomericamente Puros (E.P.C., termo introduzido por Seebach), é certamente importante e basicamente existem três metodologias, as quais se encontram apresentadas abaixo:

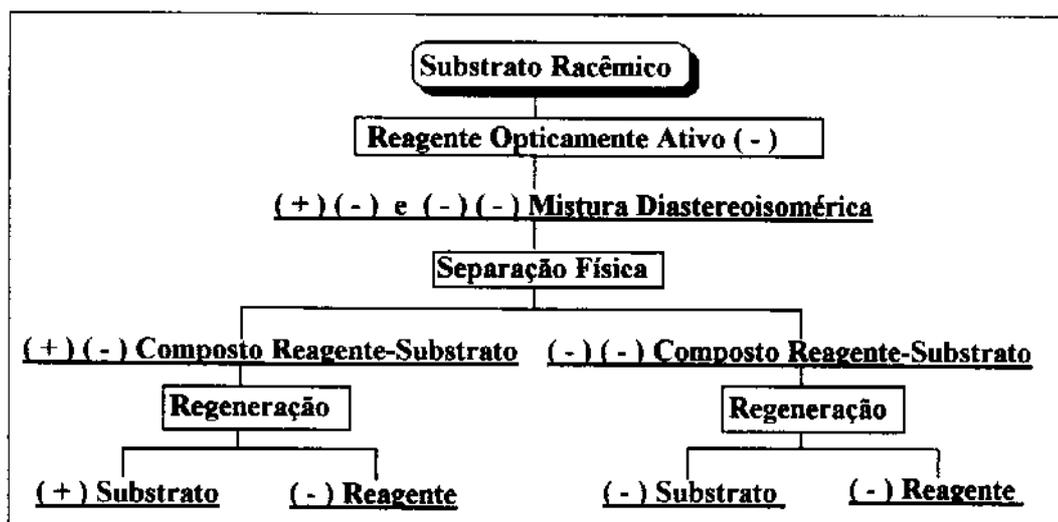
I.1- Síntese Assimétrica ^{8,9}

Constitue da aplicação de metodologias que produzem compostos enantiomericamente puros com um alto excesso enantiomérico (e.e.>99%). Emprega a utilização de moléculas quirais, em quantidades catalíticas ou estequiométricas, como reagentes indutores da quiralidade. Via de regra o indutor de quiralidade é recuperado e reciclado. É o método mais eficiente na preparação de compostos quirais.

I.2- Resolução ¹⁰

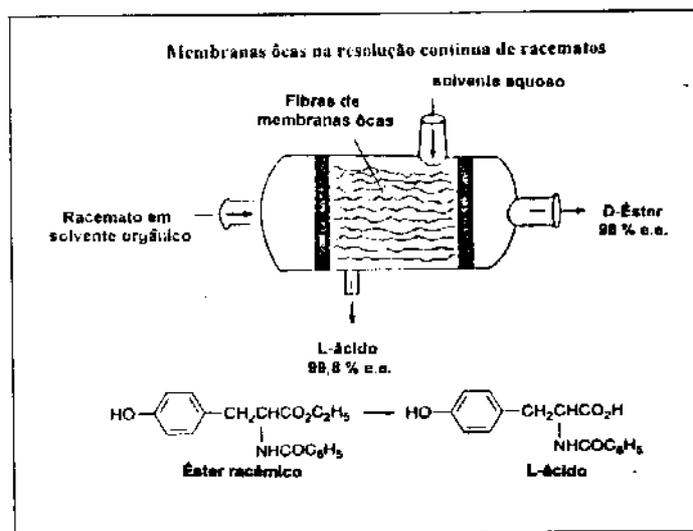
Constitue da separação de uma modificação racêmica em suas duas formas opticamente puras. As metodologias para obtenção de compostos opticamente ativos a partir de misturas inativas podem ser agrupadas em quatro categorias. São elas:

- Separação física via formas enantioméricas cristalinas;
- Transformação assimétrica controlada termodinamicamente;
- Resolução baseada na separação de diastereoisômeros (Esquema 1).
- Transformação assimétrica controlada cineticamente(Esquema 2);



Esquema 1- Resolução por Separação Física.

Atualmente, a resolução que vem sendo desenvolvida em escala industrial, utiliza a transformação assimétrica controlada cineticamente, empregando enzimas imobilizadas em membranas. As indústrias farmacêuticas estimam uma produção acima de 100 ton. por ano.



Esquema 2- Resolução por transformação assimétrica controlada cineticamente.

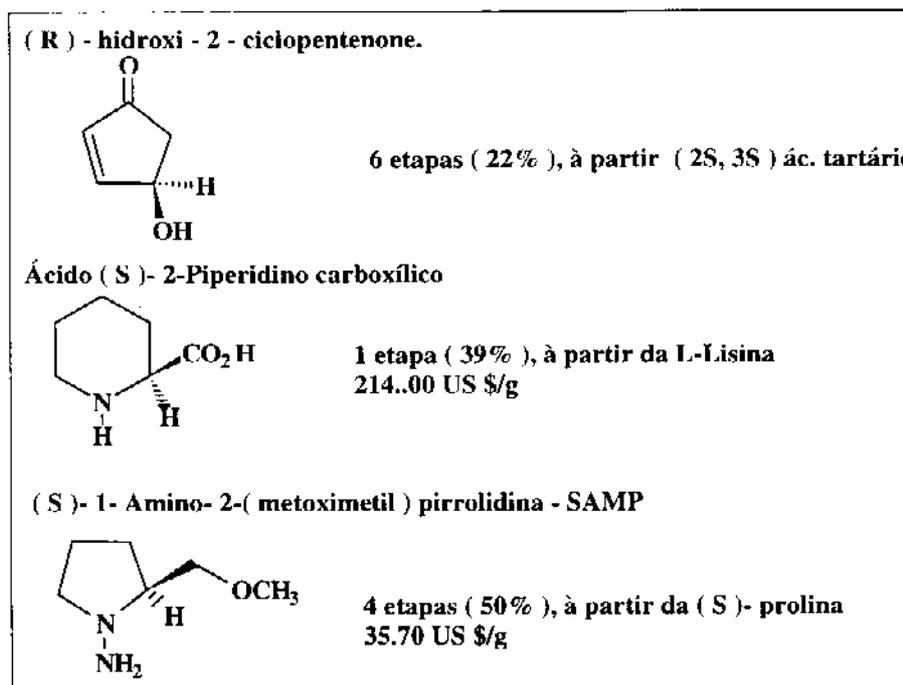
I.3- Uso de Sintons Quirais ^{11,12}

Algumas sínteses E.P.C. utilizam substratos quirais de fontes naturais ou sintéticas, os quais, podem apresentar estruturas simples ou complexas, mas devem obrigatoriamente ter sua configuração absoluta estabelecida.

Assim, os sintons quirais transformam-se num eficiente método para introduzir a quiralidade em sínteses de compostos enantiomericamente puros, das mais variadas classes de produtos naturais.

A utilização destes substratos sofre limitações, tanto do ponto de vista da molécula alvo, como também no que se refere ao custo.⁵

Uma grande variedade de sintons quirais é encontrada comercialmente em catálogos, como os da Aldrich, Merck e Fluka. Porém, a obtenção sintética dos sintons quirais são de difícil acesso, elevando o custo do produto sintético final, como por exemplo:



Quadro 2- Sintons Comercialmente Disponíveis.

Ao se utilizar um sinton enantiomericamente puro é necessário traçar uma rota sintética evitando modificações que possam colocar em risco o elemento estereogênico (centro, eixo ou plano), as quais levariam a um baixo excesso enantiomérico.

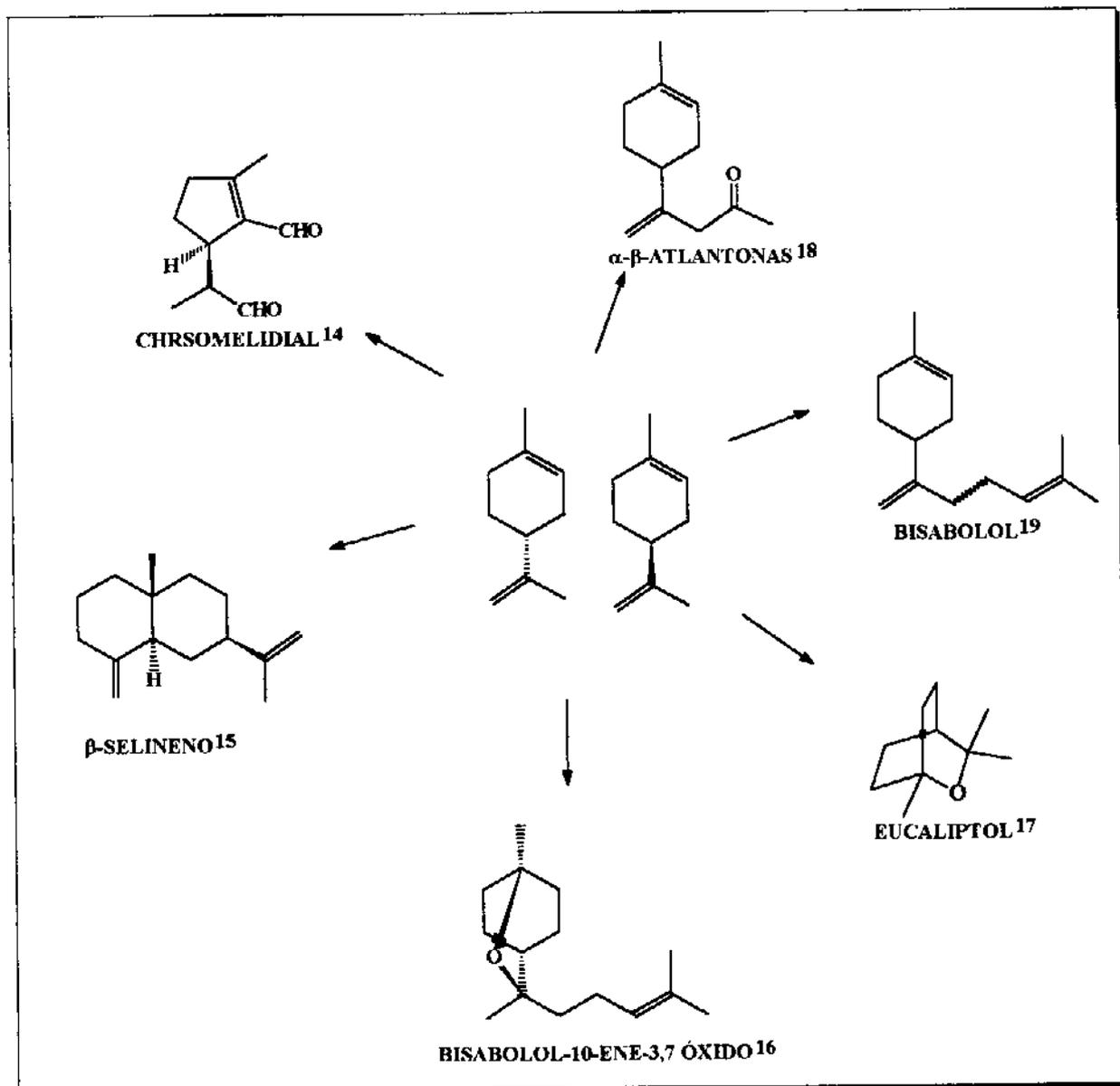
Na tabela 1 estão exemplificadas algumas classes de produtos naturais (açúcares, aminoácidos, oximas, terpenóides) utilizadas como sintons quirais na elaboração de várias substâncias bio-ativas.²

Tabela 1- Algumas Classes de Compostos Utilizadas como Sintons Quirais em Síntese Assimétrica.

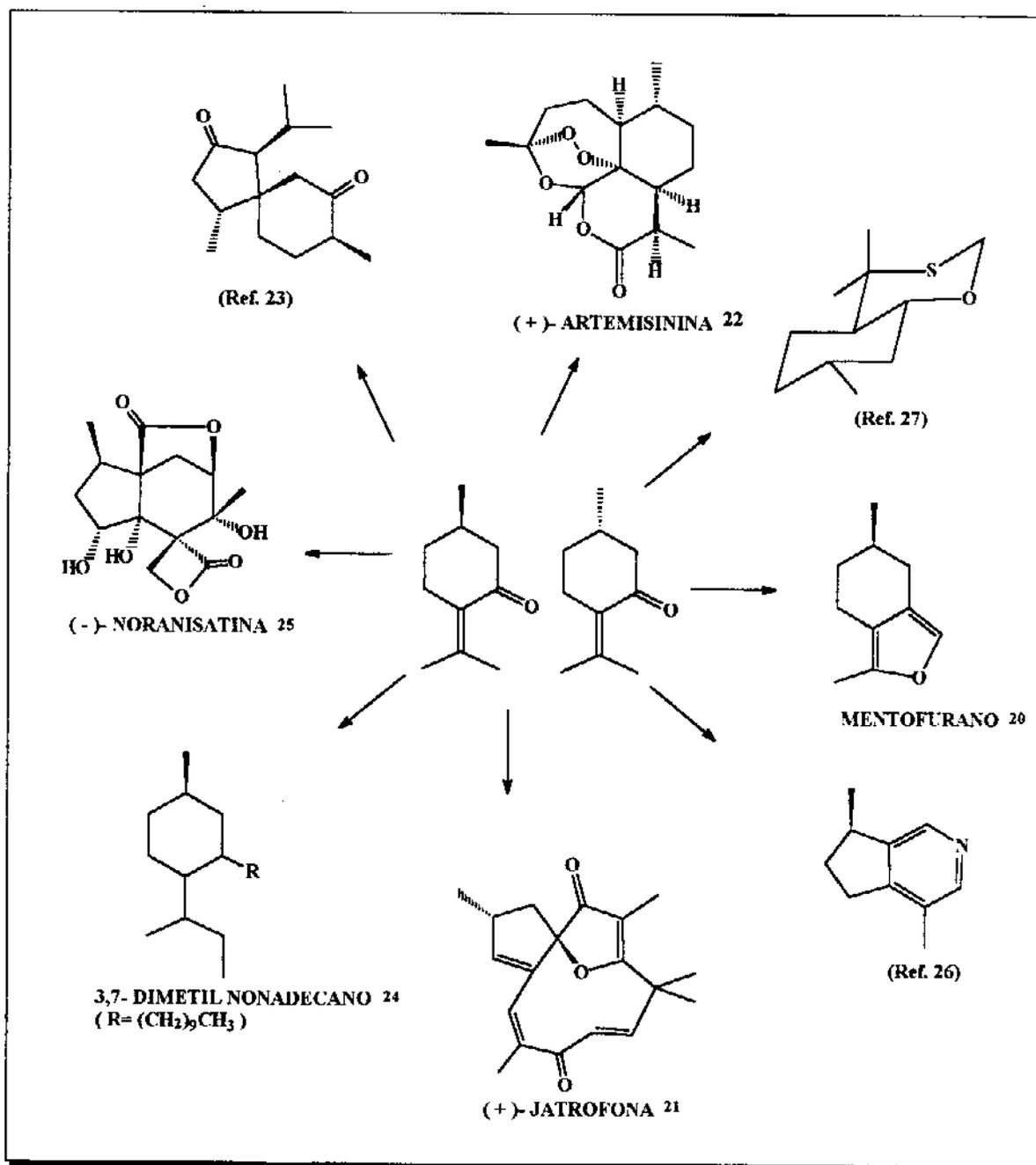
	Carboidratos	Amino Ácidos	Hidroxi Ácidos	Terpenos
Átomos de Carbono	3 - 7	3 - 6	3 - 4	10 - > 30
Esqueleto Básico	cíclico - acíclico	acíclico	acíclico	cíclico - acíclico
Centros Quirais	1 - 5	1 ou 2	1 ou 2	geralmente 1 ou 2
Funcionalidade	α -hidroxí aldeído α - amino aldeído poliol, etc...	α -amino ácido α -amino β -substituído ácido	α -hidroxí ácido α, β -diidroxí ácido	enona cetona α -substituída

Os terpenóides constituem uma das classes de produtos naturais mais extensa e interessante. Nota-se um crescente emprego de terpenóides, em especial os monoterpenóides, como sintons quirais para a obtenção de compostos com potencial farmacológico.¹³

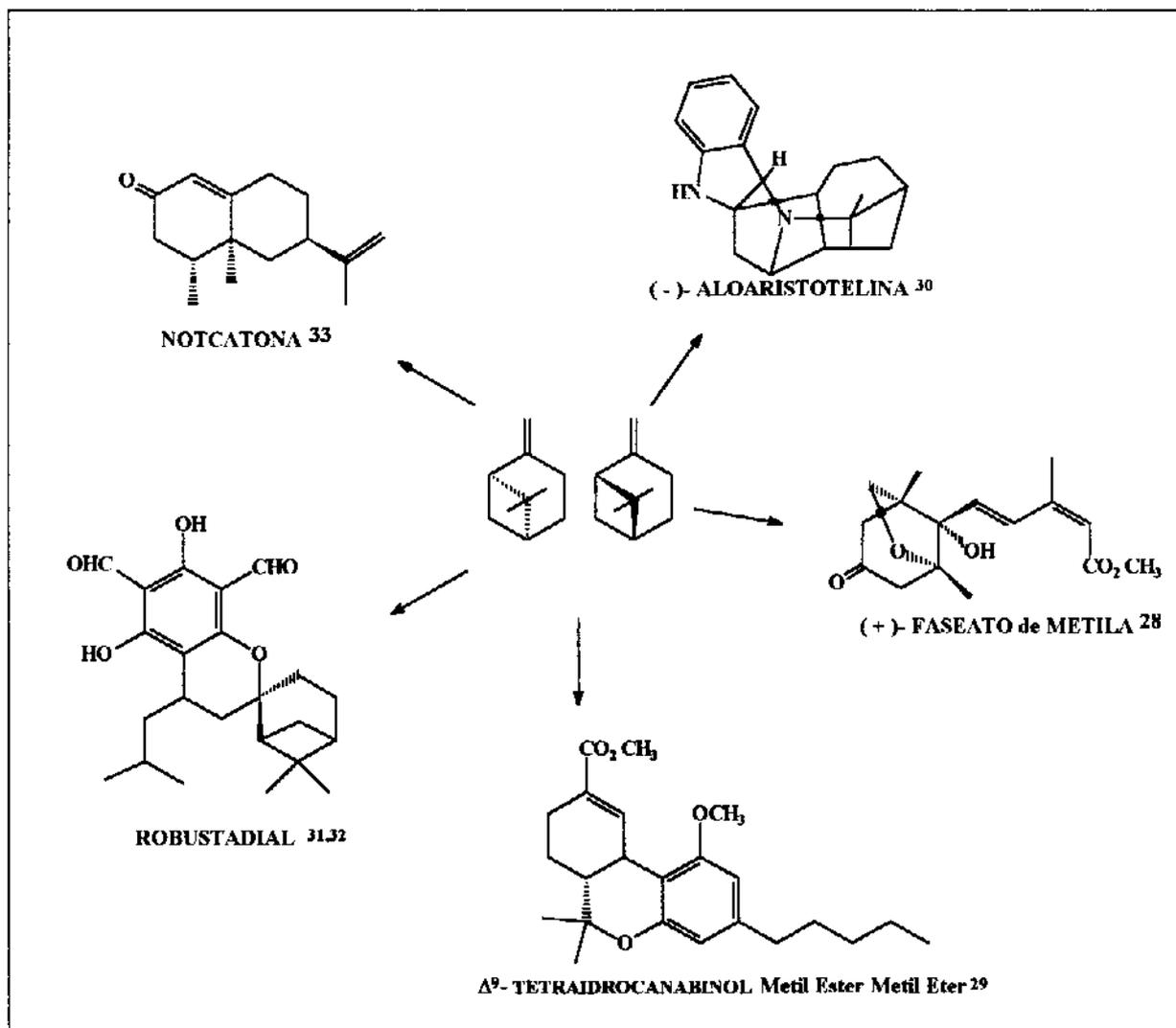
Dentre os mais variados compostos monoterpênicos, utilizados como sintons quirais, apresentaremos abaixo o emprego de três deles, o (+) e (-)- β -pineno, a (+) e (-)-pulegona e o (+) e (-)-limoneno.



Quadro 2- Emprego do (+) e (-)-limoneno como sinton quiral.



Quadro 3- Emprego da (+) e (-)-pulegona como sinton quiral.



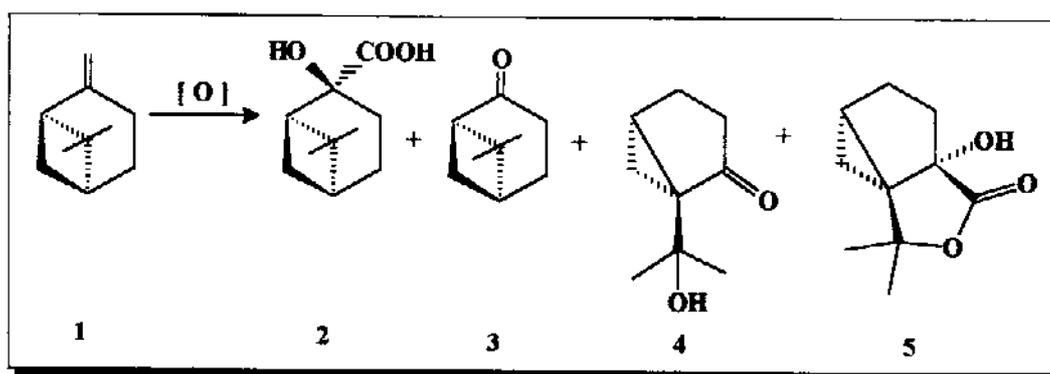
Quadro 4- Emprego do (+) e (-)- β -pineno como sinton quiral.

O desenvolvimento de outras sínteses assimétricas utilizando outras classes de produtos naturais como sintons quirais também possuem igual importância, tanto do ponto de vista teórico como do ponto de vista prático aplicativo.³⁴

II - OBJETIVO

Como foi exposto no capítulo anterior, os sintons quirais ou quirons são substratos ou intermediários sintéticos, importantes para a obtenção das mais variadas classes de produtos naturais enantiomericamente puros.

Dentro deste contexto, consideramos oportuno explorar a reação de oxidação do (-)- β -pineno 1, a qual fornece, além do (-)-ácido nopínico 2 e a (-)-nopinona 3, dois outros compostos o (+)-cetol 4 e a (-)-lactona 5.³⁵



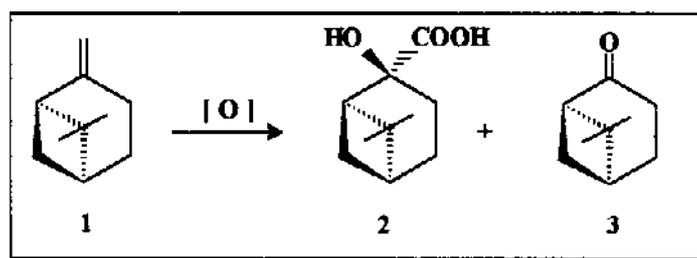
Esquema 2- Oxidação do (-)- β -pineno 1.

O (-)- β -pineno 1, monoterpene da classe dos pinanos, é obtido a partir da óleo resina de uma grande variedade de pinus. Atualmente no Brasil 100% do pinus resinado é o *Pinus elliottii*, estando em estudos a produtividade dos pinus tropicais, como o *Pinus caribácea*. A produção anual brasileira é estimada por volta de 500 ton..

Nosso trabalho tem como objetivo explorar a potencialidade dos compostos 4 e 5 como sintons quirais ou intermediários quirais na síntese de compostos bioativos, e também a determinação da pureza ótica dos intermediários obtidos.

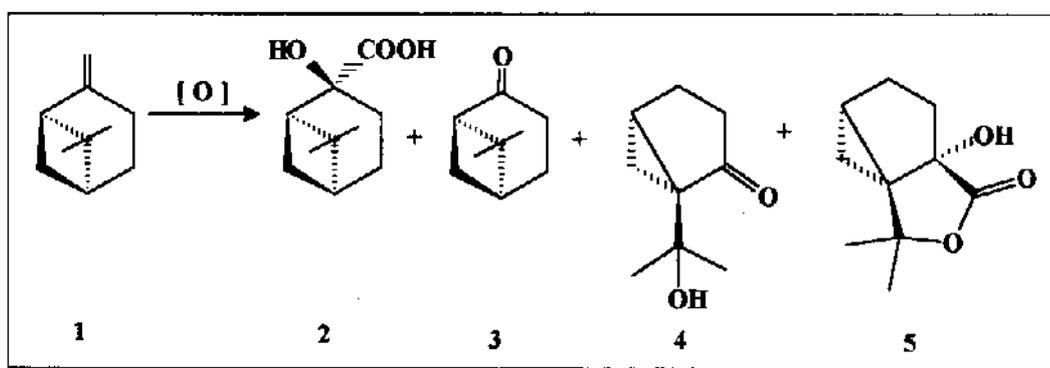
III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

A oxidação do (-)- β -pineno 1 com permanganato de potássio constitui num método clássico³⁶ para obtenção do (-)-ácido nopínico 2 e da (-)-nopinona 3.



Esquema 3- Oxidação Classica do β -pineno

Nos últimos anos, nosso grupo vem explorando a potencialidade da reação de oxidação do (-)- β -pineno 1 com o objetivo de obtenção da (-)-nopinona 3, a qual é utilizada como sinton quiral na síntese de outras classes de produtos naturais. Porém, o procedimento utilizado apresentou a formação de subprodutos 4 e 5.



Esquema 4- Obtenção dos compostos rearranjados do sistema pineno.

A proporção entre os produtos varia, dependendo das condições empregadas na reação.

No método descrito por *von Ruddloff*³⁷ a oxidação do (-)- β -pineno 1 fornece quase que exclusivamente a (-)-nopinona 3 (95%). Entretanto, *Jefford*³⁸ oxidou o (-)- β -pineno 1 com permanganato de potássio e meta-periodato de sódio, obtendo a (-)-nopinona 3 (25%) e o (+)-cetol 4 (20%) em proporções equivalentes. Em vista desses resultados empregamos o procedimento desenvolvido por *Jefford* para a obtenção dos subprodutos 4 e 5 (os dados espectrométricos confirmam as estruturas propostas (figura 1), sendo que este último não havia sido detectado por *Jefford*).

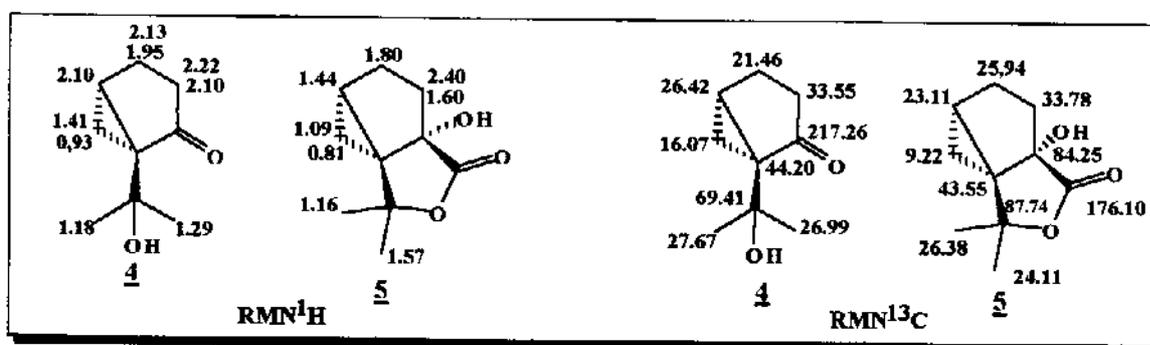
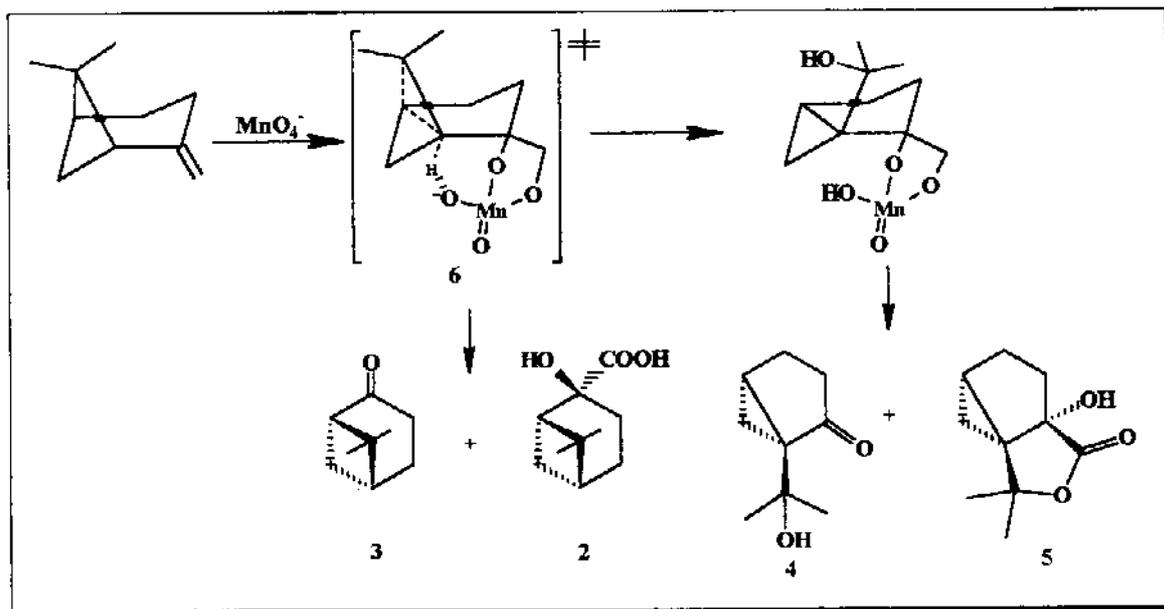


Figura 1- Deslocamentos Químicos de Próton e Carbono dos Compostos 4 e 5.

Baseado no isolamento e caracterização dos compostos 2, 3, 4 e 5, foi sugerido um mecanismo³⁵ (alternativo ao de *Jefford*) que pudesse explicar a formação de tais compostos.

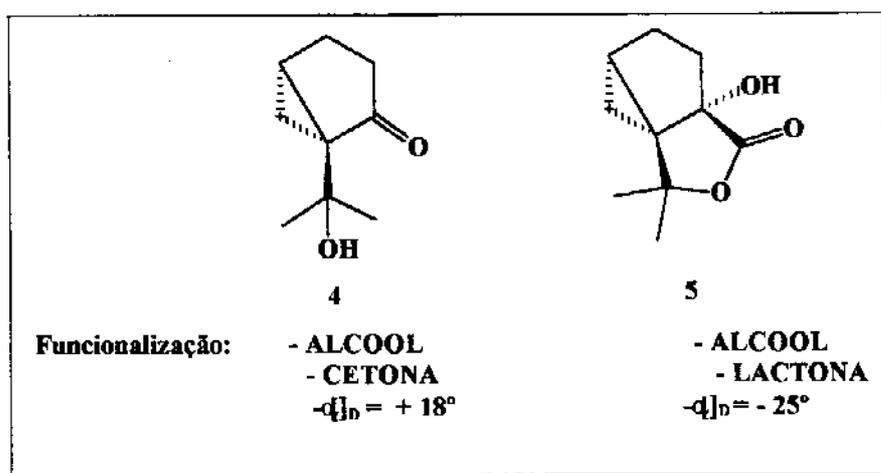
O mecanismo partiu do princípio de que o primeiro passo da reação envolveria a complexação (*syn*) do permanganato a dupla ligação, com formação do éster cíclico do manganato (V) 6. Este intermediário poderia então seguir o mecanismo normal para a oxidação de olefinas, levando à formação da (-)-nopinona 3 e do (-)-ácido nopínico 2, ou sofrer um rearranjo do esqueleto pinânico, fornecendo o (+)-cetol 4 e a (-)-lactona 5.



Esquema 5- Explicação para a obtenção dos compostos 4 e 5.

Esse rearranjo pode ser explicado levando-se em conta a proximidade do átomo de oxigênio do complexo de Manganato (V) 6 com o átomo de hidrogênio na cabeça-de-ponte.

O estudo dos compostos 4 e 5, como substratos quirais para a síntese de outras classes de produtos naturais seria de grande interesse pois, poderia levar a sistemas cicloexânicos e ciclopentânicos quirais funcionalizados.



Quadro 5- Funcionalização dos compostos 4 e 5.

Conseqüentemente, nós nos propusemos a estudar a química e a reatividade de 4 e 5, a fim de descobrir quais as rotas mais significativas para nosso objetivo.

O fato dos compostos 4 e 5 possuírem rotação ótica, nos levou a investigar o excesso enantiomérico (e.e.) dos mesmos, a fim de determinar se o rearranjo oxidativo do (-)- β -pineno 1, segue um mecanismo iônico ou concertado.

A seguir apresentaremos as metodologias empregadas na tentativa de determinação do e.e. do (+)-cetol 4.

III.1- Determinação do excesso enantiomérico do (+)-cetol 4.

Na introdução deste trabalho relatamos a grande importância na obtenção de compostos enantiomericamente puros . Embora, a maior parte destas drogas existente no mercado, sejam quirais, menos da metade destas são fabricadas da forma enantiomericamente puras.

O interesse na obtenção de compostos enantiomericamente puros levou ao surgimento de metodologias confiáveis e praticas, para a medida da pureza ótica de compostos com as mais variadas funcionalizações.

A determinação do e.e. por rotação ótica começou a ser estudada por volta de 1960. Como este método indica somente se o composto possui atividade ótica ou não, ele não deve ser o mais indicado para a determinação do e.e. pois, esse método tem o grande inconveniente de necessitar da rotação do composto 100% puro para poder determinar os excessos enantioméricos. Por outro lado, nem sempre a atividade ótica é equivalente a pureza enantiomérica.³⁹ Além disso, hoje é conhecido que inúmeras rotações ótica descritas pela literatura estão incorretas^{40,41}, devido a presença de impurezas, as quais, alteram os resultados da rotação ótica do composto em análise.

Na RMN, três tipos de auxiliares quirais tem sido utilizados: reagente quiral de deslocamento^{44,45} (tabela-2), agente quiral solvatante⁴⁶ e agente quiral de derivação.⁴⁷ (tabela-3)

Tabela 2- Agentes de deslocamento comumente empregados.

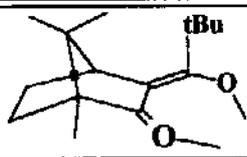
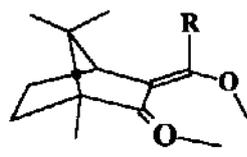
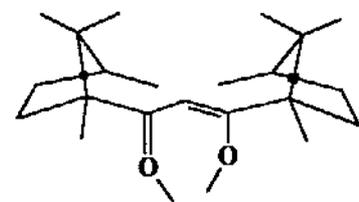
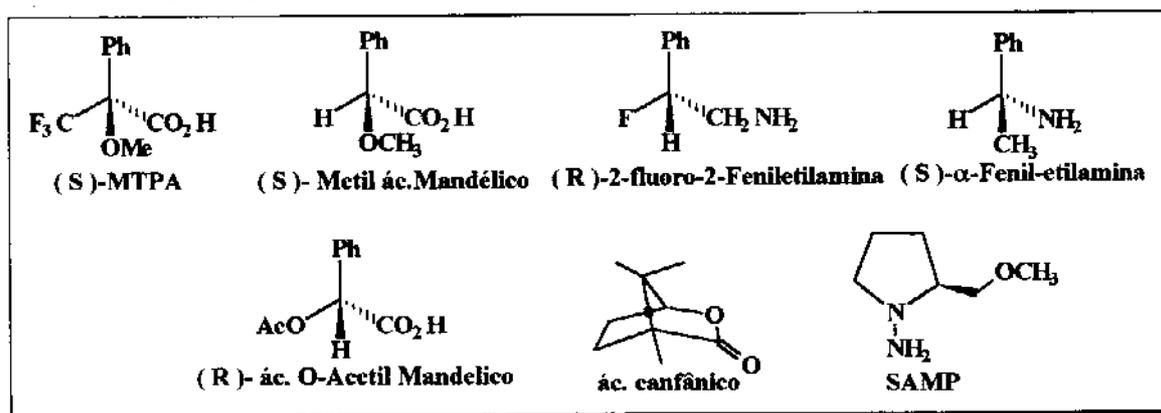
Estrutura de L em LnL ₃	Lantanídeo	abreviação
	Eu	Eu (pvc) ₃
	R= CF ₃ { Eu Pr Yb R= C ₃ F ₇ { Eu Pr Yb	Eu (tfc) ₃ Pr (tfc) ₃ Yb (tfc) ₃ Eu (hfc) ₃ Pr (hfc) ₃ Yb (hfc) ₃
	Eu	Eu (dcm) ₃

Tabela 3- Alguns agentes de derivação comumente empregados.



III.1a- Emprego de Agentes Quirais de Deslocamento ⁴⁸.

Esta metodologia consiste na complexação do agente de deslocamento quiral com o substrato racêmico. Esta complexação fornecerá dois complexos diastereoisoméricos que apresentarão deslocamentos químicos diferentes na RMN. Os deslocamentos induzidos são observados pela grande diferença na susceptibilidade magnética dos complexos formados.

Assim, o (+)-cetol **4** foi submetido à determinação do e.e. com o $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, (heptafluoridroximetileno-(+)-canforato de Európio-III). O agente de deslocamento foi adicionado em três porções e a cada porção adicionada era feito uma análise de RMN¹H. Esses agentes de deslocamentos complexam com a mistura de enantiômeros, fornecendo deslocamentos de prótons diferentes, para cada um dos complexos formados.

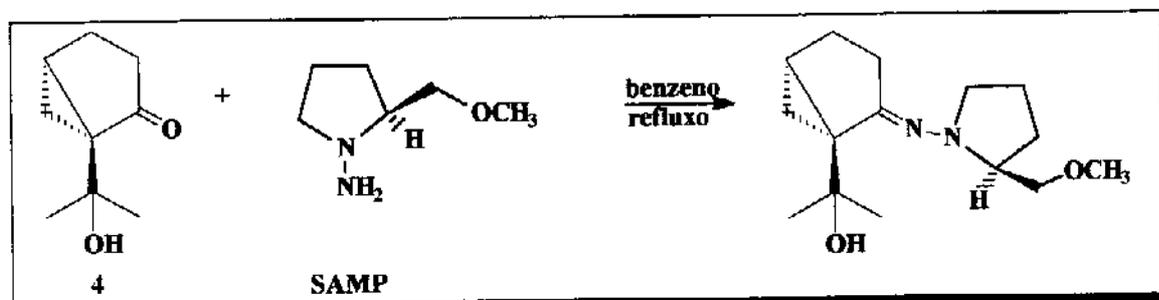
Nenhum das metilas (C8 e C9), e nenhum desdobramento dos sinais foi observado. Tal fato, poderia ser decorrente de uma complexação ineficiente do agente de deslocamento com o substrato.

III.1b- Emprego de Agente Quiral de Derivação.

Esta metodologia consiste na reação do substrato racêmico (RS) com um agente de derivação quiral (R ou S), de alto excesso enantiomérico (e.e.> 99.9). Esta reação fornece um par de diastereoisômeros (RS) e (RR), os quais possuem propriedades físicas e químicas diferentes e apresentam diferentes deslocamentos químicos em R.M.N.

Esta metodologia é mais limitada do que a anterior, porque depende da funcionalização do substrato a ser analisado, e é ele que irá determinar qual o agente de derivação a ser empregado. De acordo com o grupo funcional existente no substrato, será necessário empregar um agente de derivação específico.

Assim, o (+)-cetol **4** foi levado a reagir com a SAMP⁴⁹ (agente de derivação para carbonilas, etc.) em benzeno num sistema *Dean-Stark* e refluxo.



Esquema 6- Derivatização do (+)-cetol **4** empregando a SAMP.

O isolamento e caracterização do produto obtido, confirmaram a formação do derivado desejado. A análise dos dados espectrométricos (E-84 a E-89) (figura 2) obtidos indicaram que o (+)-cetol **4** possui um e.e. de 99%.

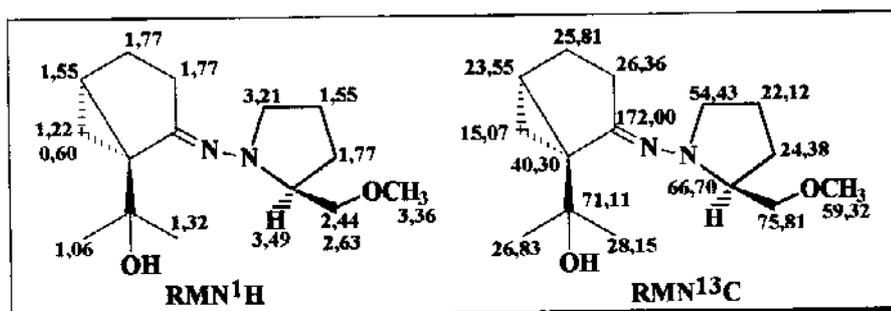
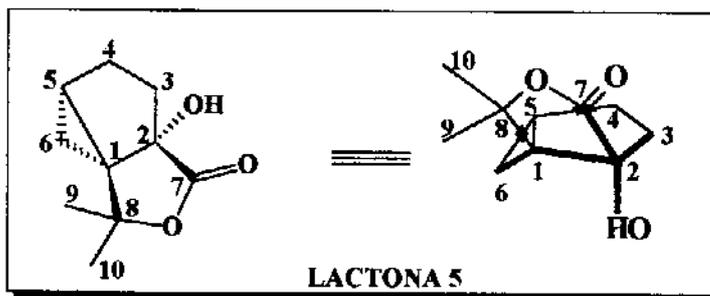


Figura 2- Deslocamentos de Próton e Carbono do Composto de Resolução do (+)-cetol **4**.

Esta metodologia mostrou-se adequada para a determinação do e.e. do (+)-cetol **4**. Além disso, o alto e.e. do composto **4** dificultaria a observação do desdobramento dos sinais no espectro de RMN¹H.

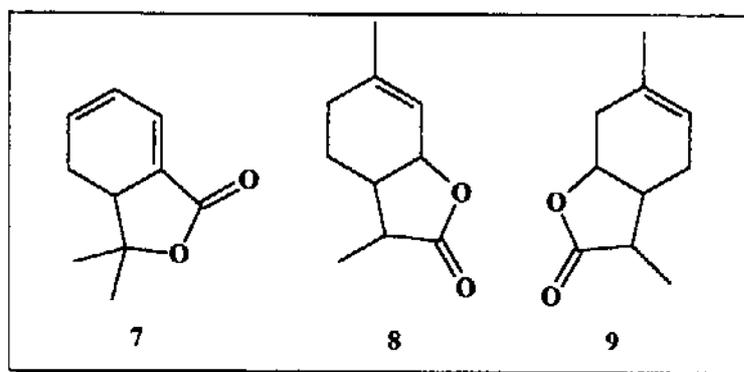
Os resultado obtidos para a determinação do e.e. do (+)-cetol **4** podem ser extrapolados para a lactona **5**, e esse alto excesso enantiomérico confirma um rearranjo oxidativo concertado para o sistema pineno do (+)-β-pineno **1** e, ainda eleva a importância destes compostos como intermediários quirais em síntese de compostos enantiomericamente puros.

III.2 - EXPLORAÇÃO DA POTENCIALIDADE DA (-)-LACTONA 5 NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS E OBTENÇÃO DE SINTONS QUIRAIS.



III.2a- Reação de Desidratação da (-)-Lactona 5.

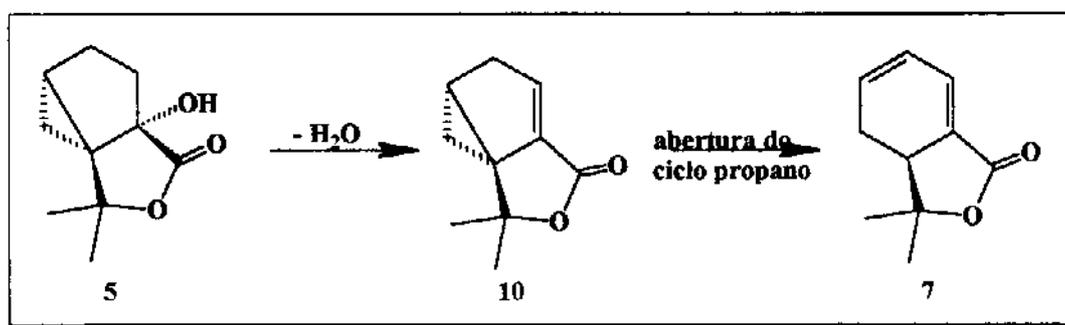
Em 1975, Southwell⁵⁰ relatou o isolamento de três novos esqueletos monoterpênicos lactônicos, onde o composto 7 (*o*-menta-1,3-dieno-1→8 olide) foi obtido da fração ácida e os compostos 8 e 9 (*p*-menta-1-en, 8→3 olide e *p*-menta-1-en, 8→5 olide, respectivamente) foram isolados da fração neutra da urina do urso Koala (*Phascolarctos cinereus*).



Quadro 6- Três novos monoterpênicos lactônicos.

A (-)-lactona 5 foi primeiro visualizada como um substrato ideal para a obtenção de sistemas *orto*-mentanos, como a da lactona natural 7.

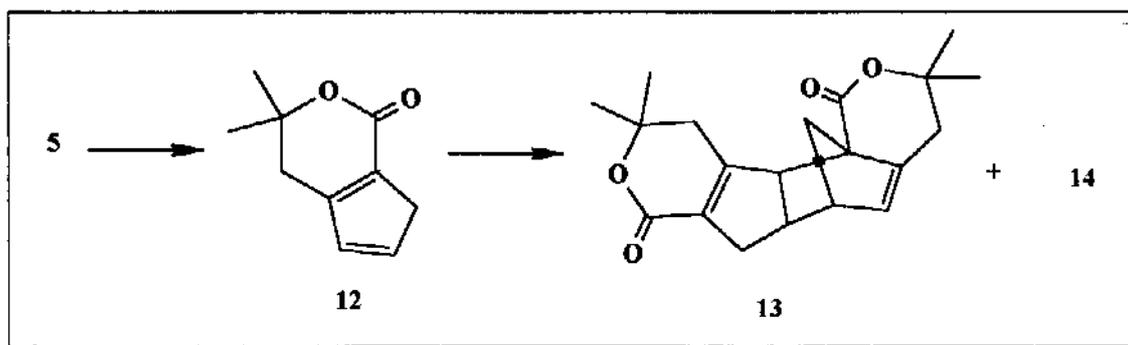
Assim, elaboramos uma rota sintética para a transformação de 5 em 7. Essa rota é constituída de duas etapas, sendo a 1ª etapa uma reação de desidratação e a 2ª etapa uma reação de abertura do ciclopropano.



Esquema 7- Rota sintética para obtenção da lactona natural 7.

As reações de desidratação de álcoois são um método conhecido para obtenção de olefinas. A reação ocorre melhor em meio ácido do que em condições básicas. O ácido prótona a hidroxila, tornando-a um melhor grupo de saída.

Porém, a primeira tentativa de desidratação utilizando ácido perclórico*, como agente desidratante, levou à formação de dois dímeros 13 (36%) e 14 (18%), cujas estruturas foram confirmadas por difração de raio-X.³⁵



Esquema 8- Reação da (-)-lactona 5 com ácido perclórico.

Em decorrência desses resultados, procuramos outros agentes desidratantes alternativos.

Assim, a (-)-lactona 5 foi submetida à reação de desidratação com POCl_3 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ e $\text{CuSO}_4/\text{SiO}_2$ e os resultados estão apresentados na tabela abaixo:

Tabela 4- Resultados das reações de desidratação da (-)-lactona 5.

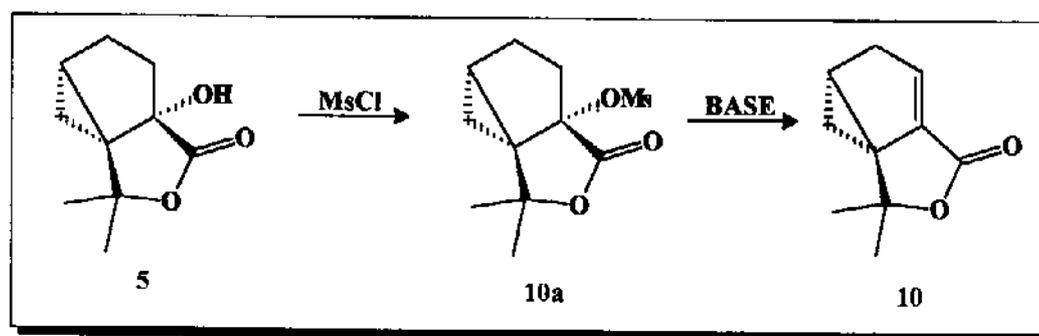
Agente Desidratante	Temperatura °C	Período h	Solvente	Rendimento %	Referências
$\text{CuSO}_4\text{-SiO}_2$	refluxo	18	CCl_4	m.c.*	51
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	t.a	10	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	traços**	-
POCl_3	0 - 5	4	Py	m.c.*	38

* - Mistura complexa.

** - Analisada por CG/MS.

Os procedimentos utilizados acima levaram à formação de vários subprodutos e um rendimento pouco satisfatório. Porém, é conhecido que ésteres sulfônicos⁵² são melhores grupos abandonadores do que a hidroxila, favorecendo reações com formação de carbocátions que podem levar à reação de eliminação ou substituição.

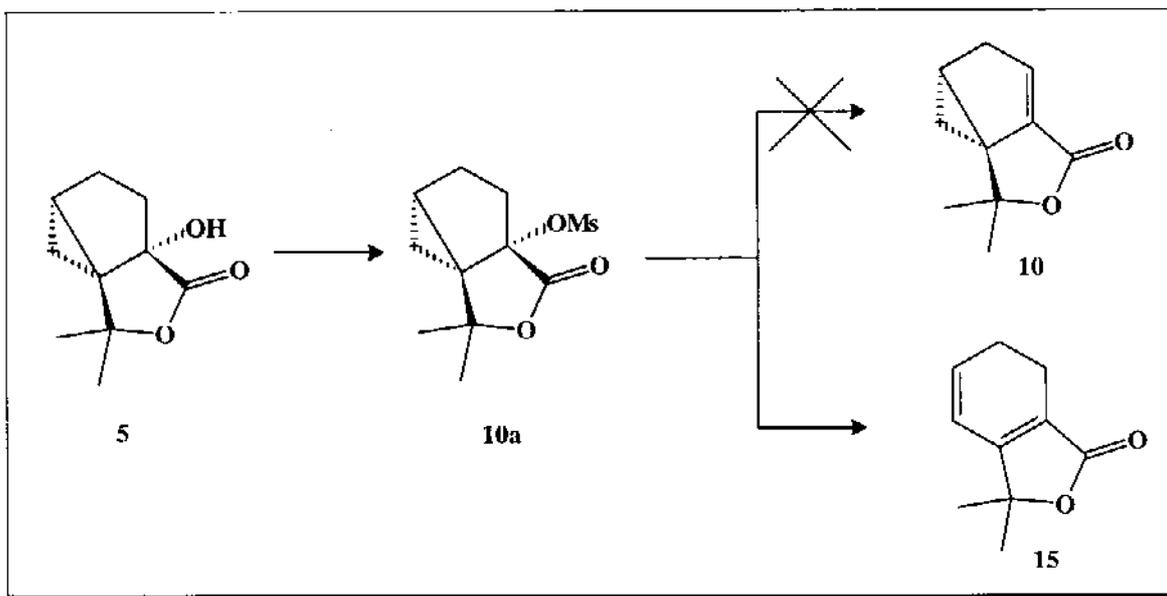
Acreditamos que a mesilação da lactona 5 facilitaria uma posterior reação de eliminação em meio básico para a formação da olefina, o produto desejado 10.



Esquema 9- Eliminação do ester sulfônico da lactona 10a.

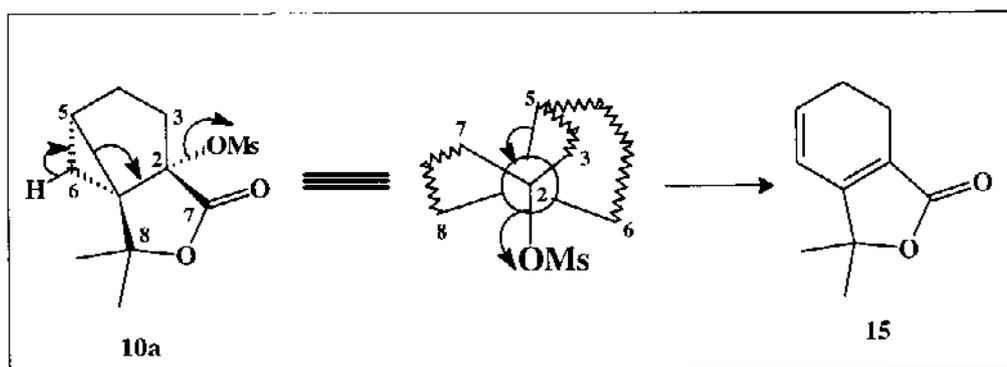
A (-)-lactona 5 foi levada a reagir com Cloreto de Mesila e Trietilamina, tendo Tetracloreto de Carbono como solvente.

Análises dos dados espectrométricos evidenciaram que o produto obtido nestas condições não se tratava do produto mesilado 10a, mas sim, que este composto mesilado 10a teria sofrido uma eliminação com posterior abertura do ciclopropano levando a formação de um cicloexadieno conjugado à carbonila da lactona, sendo este um isômero da lactona natural 7. Estrutura confirmada por Ultra Violeta e por RMN13C onde a polarização das duplas ligações ficam evidentes, Fig. 3).



Esquema 10- Obtenção do isômero da lactona natural 7.

A formação do isômero rearranjado 15 pode ser explicada levando-se em consideração que a ligação σ do ciclopropano possui uma orientação adequada (ANTI) à ligação C-O do éster sulfônico. Esta orientação fornece um auxílio anquimérico, facilitando a saída do éster sulfônico (mesilato), levando à formação do produto 15, isômero do produto natural 7.



Esquema 11- Explicação mecanística para obtenção de 15.

A comparação dos dados espectrométricos do composto 15 (figura 3) com os do produto natural 7, confirmam a estrutura proposta, os quais serão discutidos no próximo capítulo.

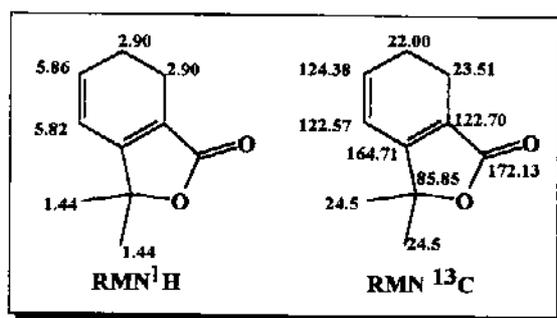
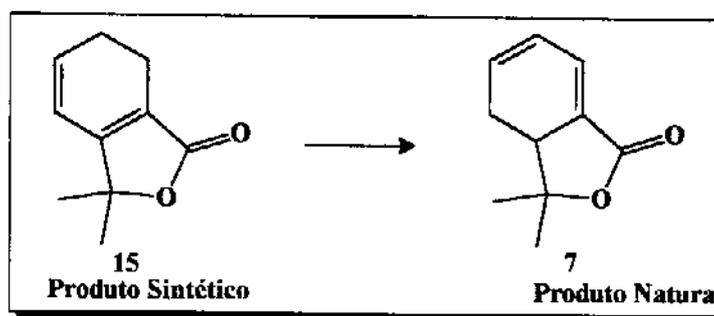


Figura 3- Deslocamentos de Próton e Carbono do Composto 15

O resultado obtido apesar de não ser o esperado por nós, mostrou-se bastante interessante, pois conseguimos obter um isômero do produto natural desejado, e sua isomerização poderia fornecer o produto natural 7.

Cálculos semi-empíricos de AM1 foram realizados afim de se estabelecer a viabilidade sintética da isomerização de 15. Os resultados mostraram que a diferença do calor de formação dos dois compostos é 3.937 Kcal, e que a lactona natural 7 é termodinamicamente mais estável.



Esquema 12- Isomerização de 15→7

Dentre as metodologias para isomerização de duplas ligações, a literatura descreve a utilização de uma grande variedade de agentes complexantes tais como: $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ⁵³, K_2PtX_2 e K_2PdX_2 (onde X= Cl, Br)⁵⁴, PdCl_2 ⁵⁵, Pd^0 ⁵⁶ e R_2PdCl_2 ⁵⁷.

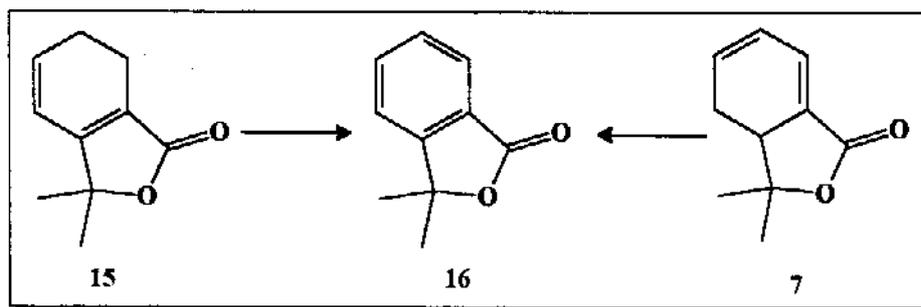
Desta forma, tentamos a isomerização de 15 empregando-se PdCl_2^{55} e $\text{Ph}_2\text{PdCl}_2^{57}$, e os resultados estão apresentados na tabela abaixo:

Tabela 5- Tentativas de isomerização do dieno 15

REAGENTES	TEMPERATURA (°C)	TEMPO DE REAÇÃO (horas)	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
PdCl_2 - benzeno	25	5	M.P.*	55
PdCl_2 - benzeno	25	12	M.P.	55
PdCl_2 - benzeno	25	24	M.P.	55
PdCl_2 - benzeno	50	24	M.P.	55
PdCl_2 - benzeno	refluxo	20	M.P.	55
PdCl_2 - AcOH	refluxo	20	M.P.	55
PdCl_2 - AcOH	refluxo	30	M.P.	55
Ph_2PdCl_2 - benzeno	refluxo	10	M.P.	57
Ph_2PdCl_2 - benzeno	refluxo	20	M.P.	57
Ph_2PdCl_2 - benzeno	refluxo	28	M.P.	57

*- M.P. - material de partida

Continuamos porém, na tentativa de aromatização do produto sintético 15, pois sua oxidação levaria a um produto aromático 16, composto já reportado na literatura⁵⁰ como produto de oxidação da lactona natural 7.



Esquema 13- Formação da lactona aromática 16.

A obtenção do composto aromático 16 confirmaria a estrutura 15, proposta anteriormente.

Assim, o composto 15 foi submetido a uma reação com 2,3-dicloro, 5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) em benzeno (procedimento descrito por Wolker)⁵⁸. Os dados espectrométricos (figura 4) do produto obtido confirmaram a estrutura aromática proposta 16 e conseqüentemente a estrutura básica do isômero 15.

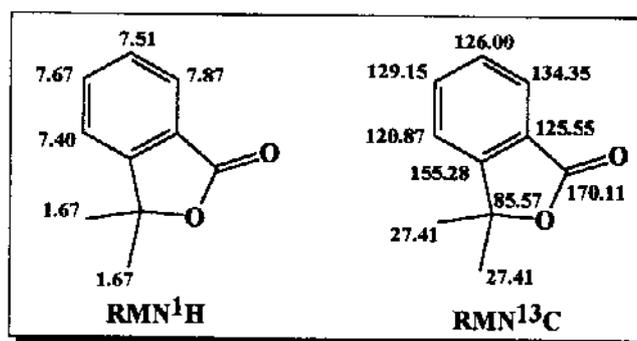
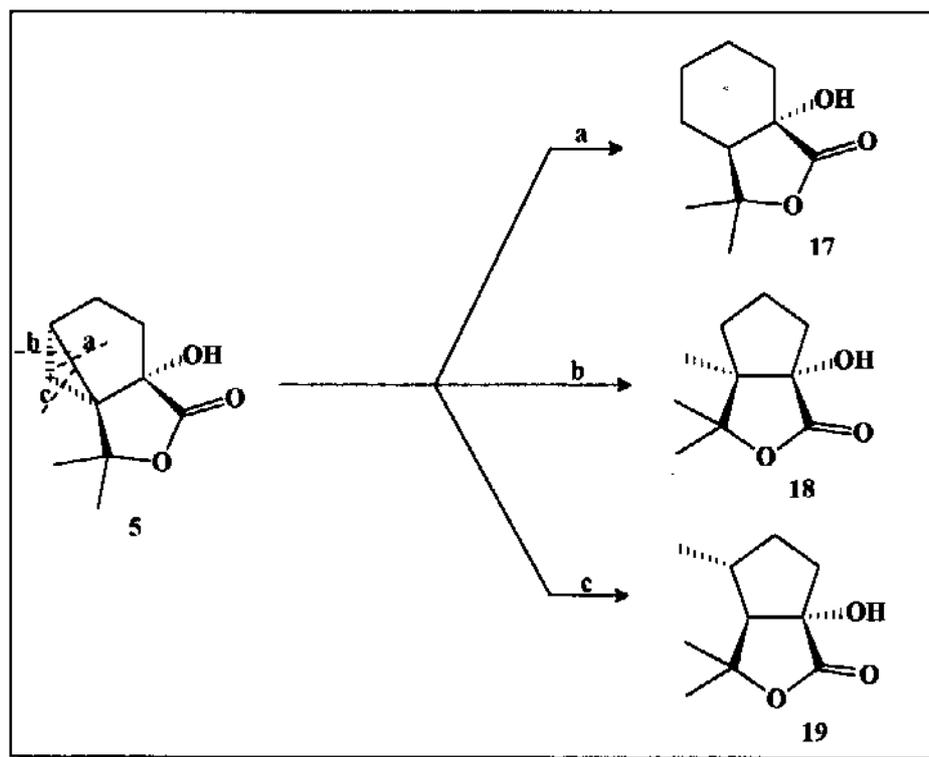


Figura 4- Deslocamentos de Próton e Carbono do Composto16.

III.2b- Abertura do Ciclopropano da (-)-Lactona 5.

Nosso próximo passo foi testar a potencialidade do substrato 5 em condições que produzissem a abertura do ciclopropano. Com a abertura controlada do ciclopropano do sistema biciclo-[3.1.0]-hexano poderíamos obter um fácil acesso a sistemas terpênicos ciclopentânicos 18, 19 e cicloexânicos 17, como mostrado abaixo:

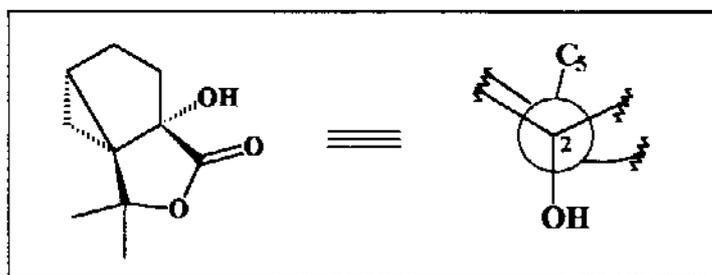


Esquema 14- As várias formas de clivagem do ciclopropano de 5.

Os ciclopropanos são intermediários de grande importância sintética devido a sua alta reatividade quando funcionalizados.⁵⁹

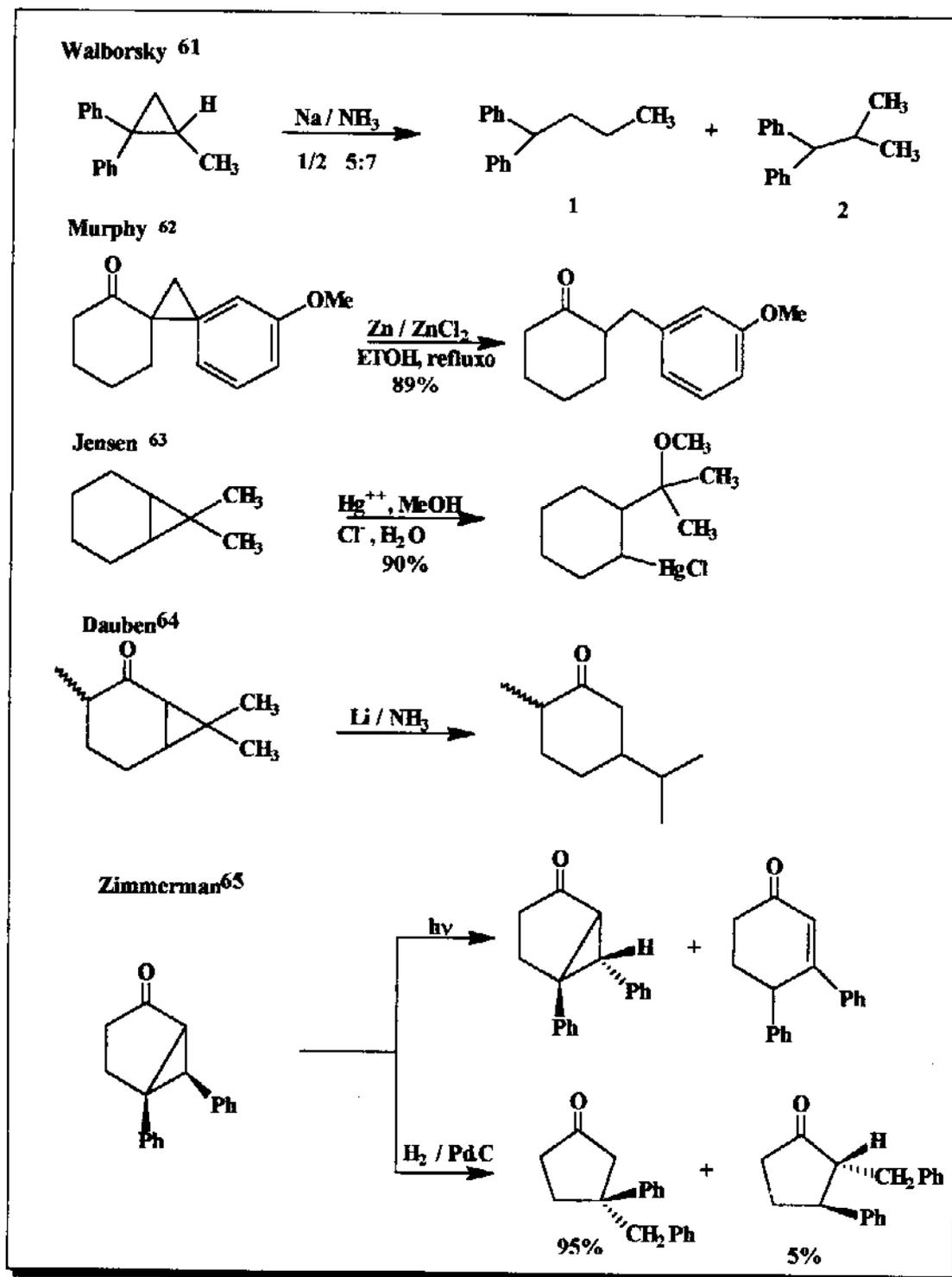
A seletividade na clivagem da ligação do ciclopropano depende de fatores estéricos e eletrônicos. Porém, são observados que os fatores estéricos podem controlar a direção da abertura do ciclopropano preferencialmente.

Na ausência de impedimento estéricos a ligação que se cliva é aquela que fornece o intermediário carbânion termodinamicamente mais estável⁶⁰. No entanto, apesar de existir várias formas de clivagem do ciclopropano da (-)-lactona 5, acreditamos que a clivagem pelo caminho a, levando a um cicloexano, seja o mais favorecido por causa da orientação anti-periplanar da ligação C2-OH com a ligação C1-C5, como mostrado no esquema 15.



Esquema 15- Seletividade na abertura do ciclopropano.

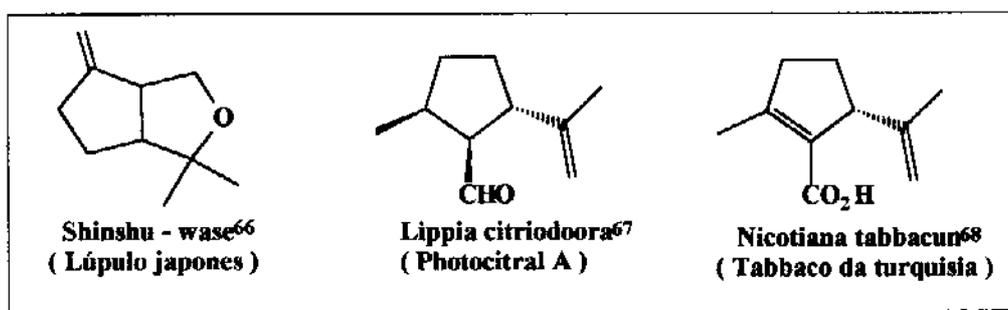
Durante os últimos anos, vários métodos têm sido usados para a clivagem desses sistemas, entre eles podemos citar as aberturas com:



Quadro 7- Exemplos de abertura de ciclopropanos funcionalizados.

Entretanto, os procedimentos por nós empregados levaram à formação de vários sub-produtos e pouco apropriados aos nossos objetivos. A baixa seletividade da (-)-lactona 5 na abertura do ciclopropano pode ser atribuída às várias formas de clivagem das ligações existentes no ciclopropano mostrado acima e a grande funcionalização da molécula.

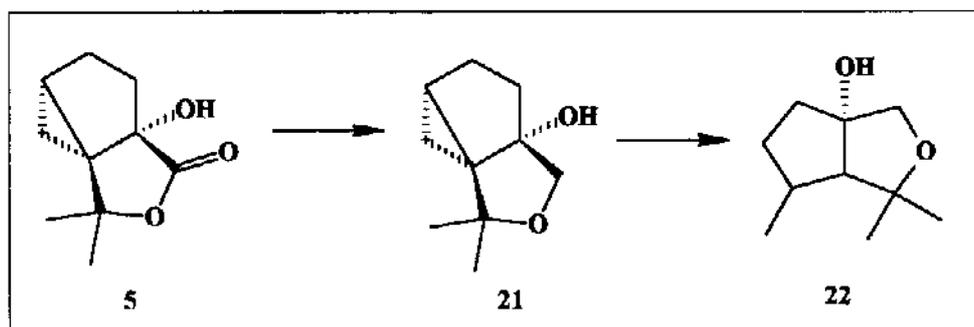
Neste ponto é importante destacar que a clivagem seletiva pelo caminho g levaria a um esqueleto básico monoterpênico da classe dos iridóides 19.



Quadro 8- Esqueletos iridóides em Produtos Naturais.

III.2c- Redução da Carbonila da (-)-Lactona 5.

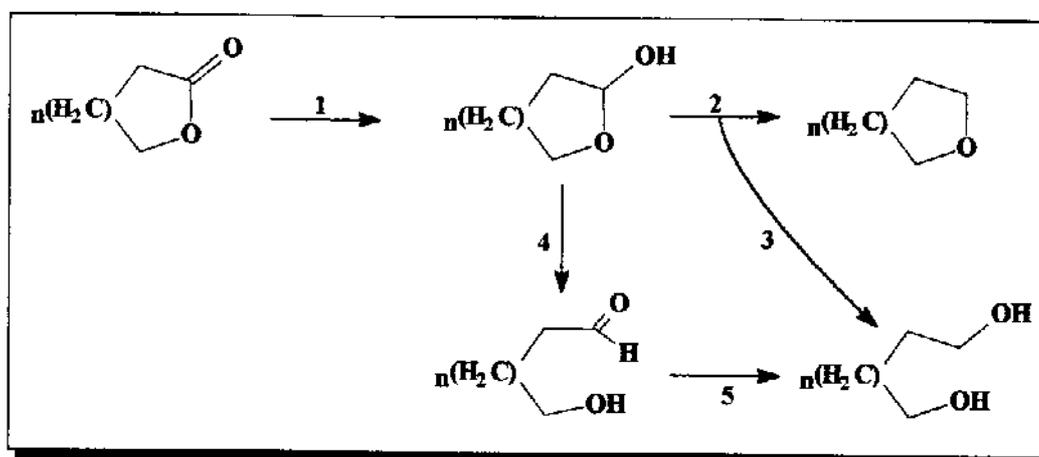
A alta reatividade ou a baixa seletividade na reação de abertura do ciclopropano da (-)-lactona 5 levou-nos a procurar um caminho alternativo, o qual fornecesse o esqueleto iridóide. Este caminho alternativo tinha como objetivo a redução da carbonila da lactona formando um éter cíclico e posterior abertura do ciclopropano.



Esquema 16- Rota para obtenção de esqueletos iridóides à partir da (-)-lactona 5.

São conhecidos vários métodos para a redução de lactonas como, por exemplo, Hidreto de Lítio-Alumínio em THF⁶⁹, Hidreto de Diisobutil-Alumínio em THF⁷⁰ e Hidreto de Diisobutil-Alumínio em tolueno e Trietil-Silano e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁷¹.

Entretanto, a redução de ésteres e lactonas são reações que fornecem produtos em diferentes estágios de oxidação, dependendo dos agentes redutores empregados^{71a}. (Esquema 17)



Esquema 17- Diferentes produtos possíveis na redução de lactonas.

Assim, utilizamos a metodologia descrita por Nystron e colaboradores⁷², onde a (-)-lactona 5 foi levada a reagir com Hidreto de Lítio-Alumínio em THF à temperatura ambiente. Entretanto, a análise dos dados espectrométricos (figura 5) do produto obtido evidenciou que a estrutura do produto majoritário não se tratava do éter cíclico, e sim a do triol 20 (Esquema 18). Acreditamos, contudo, que o éter cíclico possa ser obtido alterando-se o procedimento empregado.

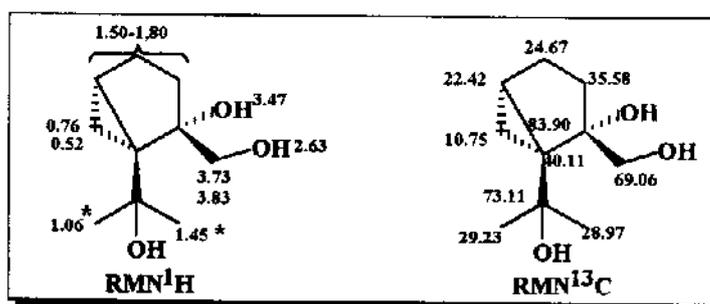
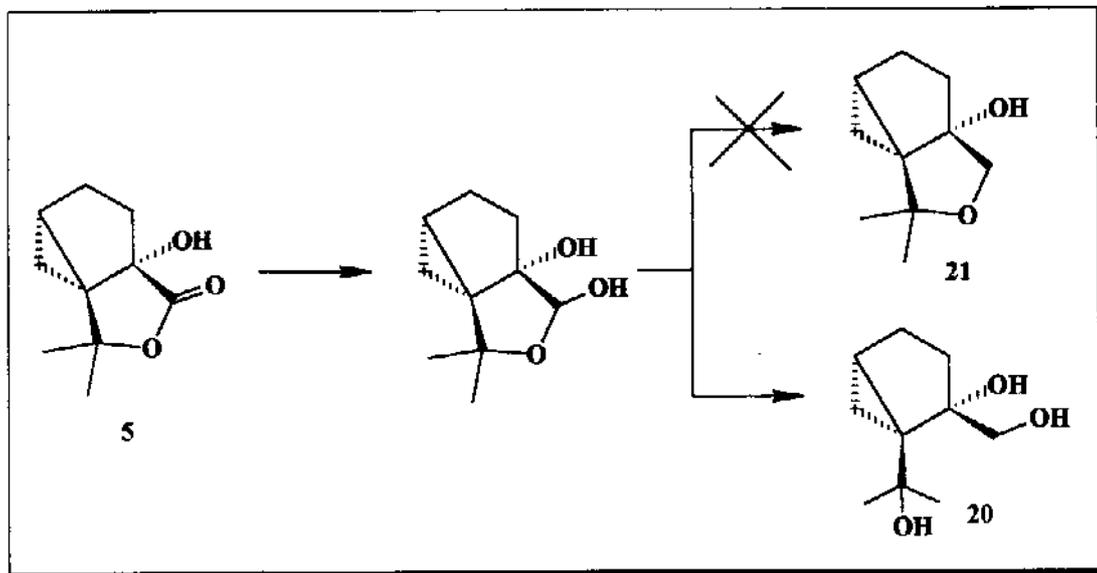


Figura 5- Deslocamento de Próton e Carbono do Composto 20.

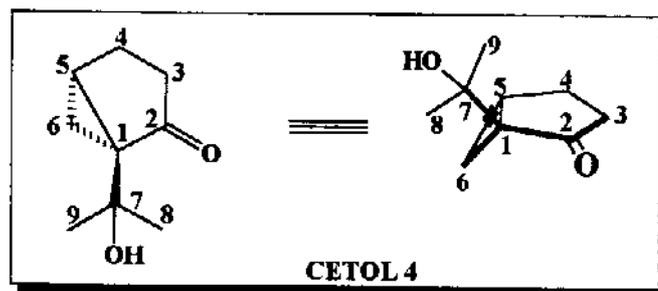


Esquema 18- Obtenção da esqueleto *o*-tujano 20.

Apesar de não se tratar do produto desejado, a obtenção do triol 20 ampliou ainda mais a potencialidade da (-)-lactona 5, pois a sua estrutura básica trata-se de um esqueleto monoterpênico da classe dos *o*-tujanos, pouco difundida na literatura. Acreditamos que os dados espectroscópicos do triol 20 podem vir a ser utilizados como suporte na elucidação de futuros sistemas tujânicos em análise de RMN¹H e RMN¹³C.

Diante dos resultados obtidos nos estudos da (-)-lactona 5, observamos que a mesma tem uma potencialidade reduzida devido à dificuldade em controlar e orientar sua reatividade. Em vista disso, interrompemos esse estudo e passamos a explorar a potencialidade do (+)-cetol 4.

III.3 - EXPLORAÇÃO DA POTENCIALIDADE DO (+)-CETOL 4 NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS E OBTENÇÃO DE SINTONS QUIRAIS.



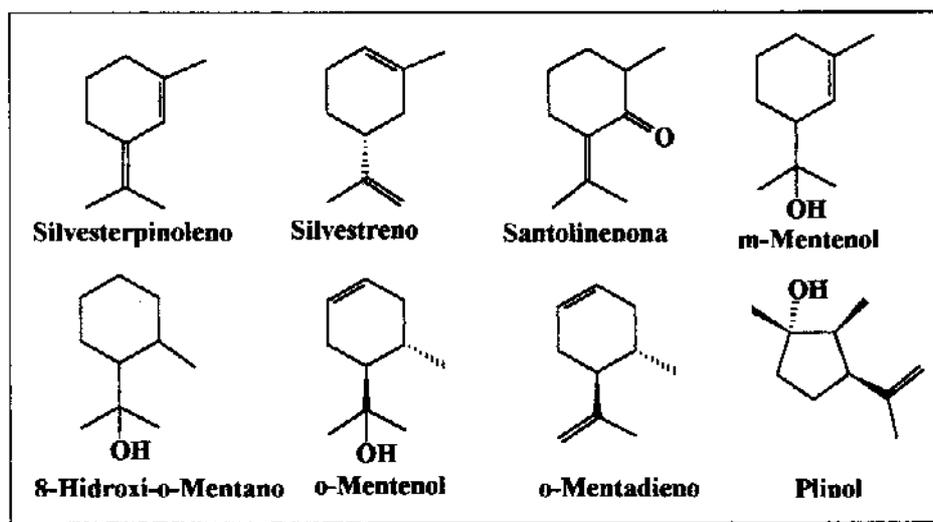
Passaremos agora a relatar nossos estudos para se determinar a potencialidade do (+)-cetol 4, o segundo composto obtido da reação de oxidação do (-)- β -pineno 1, o qual, nos pareceu mais versátil como intermediário quiral para a síntese de compostos enantiomericamente puros.

O (+)-cetol 4 (citado por Jefford³⁸), foi obtido nas mesmas condições empregadas na obtenção da (-)-lactona 5. O composto foi caracterizado através de comparações de seus dados espectroscópicos (figura 1) com os da literatura³⁸ e que serão discutidos no capítulo posterior.

Diferentemente a exploração sobre a potencialidade da (-)-lactona 5, resolvemos não tomar nenhum esqueleto básico como alvo para o estudo da potencialidade do (+)-cetol 4.

Assim, o (+)-cetol 4 foi testado frente a diversos reagentes com o objetivo de verificar o seu comportamento nas mais variadas condições. O (+)-cetol 4 foi submetido a reações de Wittig, de desidratação, alquilação e abertura do ciclopropano.

Estes testes basearam-se em alguns compostos que apresentam semelhanças estruturais (Quadro 9) as do substrato quiral 4, e que poderiam "ser obtidos" através de algumas modificações químicas.

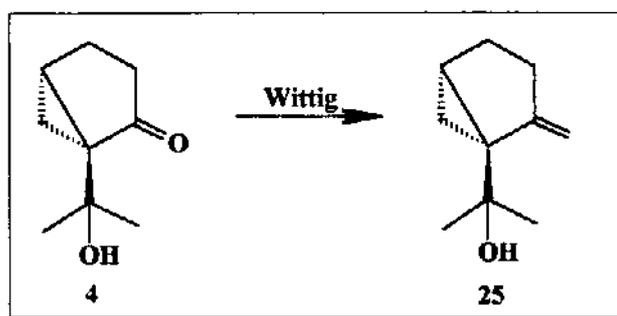


Quadro 9- Esqueletos que poderiam ser obtidos à partir do (+)-cetol 4.

Descreveremos a seguir os resultados obtidos mantendo-se a ordem das reações citadas acima.

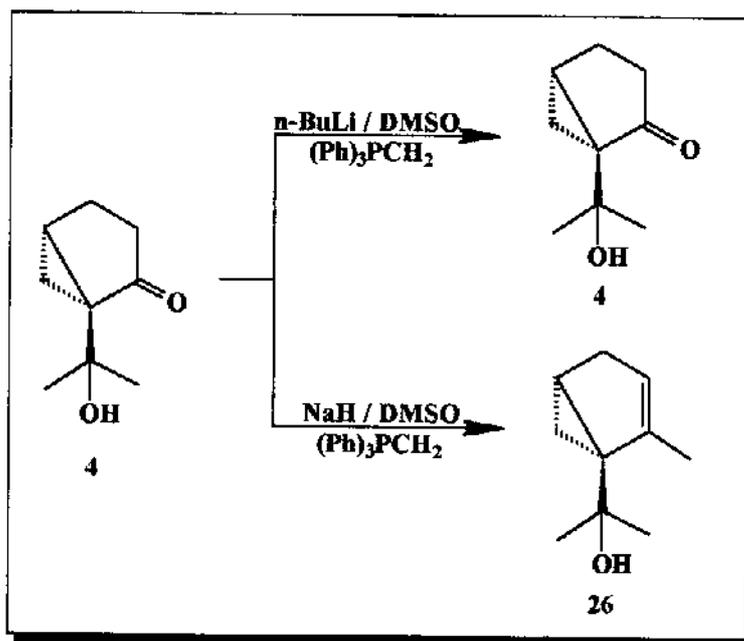
III.3a- Reação de Wittig do (+)-cetol 4.

Iniciamos nossos estudos submetendo 4 às condições da reação de Wittig, pois o produto resultante desta reação, composto 25, poderia ser um intermediário na reação de oxidação do β -pineno. Desta forma, o composto 25 além, de indicar a reatividade do sistema pineno e possibilitar uma melhor compreensão do rearranjo ocorrido para este sistema, poderia também servir de padrão no controle da reação de oxidação do (-)- β -pineno 1 por Cromatografia Gasosa ou Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrometro de Massa³⁵.



Esquema 19- Reação de Wittig do (+)-cetol 4.

Assim, o (+)-cetol 4, foi submetido à condições de reação de Wittig por dois procedimentos, o primeiro, descrito por Wittig ⁷³, o qual emprega NaH/DMSO e $(\text{Ph})_3\text{PCH}_2$, e o segundo descrito por Corey ⁷⁴ empregando n-BuLi/DMSO e $(\text{Ph})_3\text{PCH}_2$.



Esquema 20- Obtenção do *o*-tujano 26.

No primeiro procedimento, o material de partida foi recuperado. A análise dos dados espectrométricos (figura 6) do produto obtido no segundo caso, levaram a sugerir a estrutura 26, como sendo a do produto obtido.

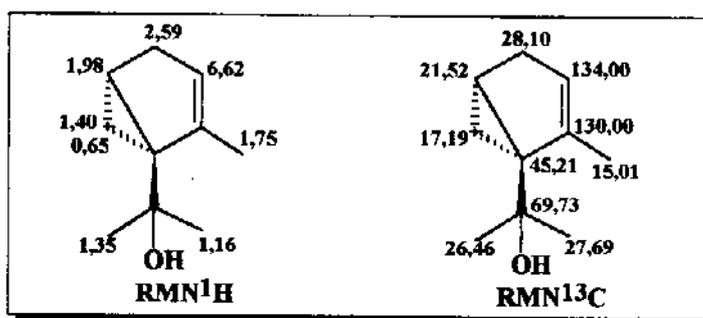
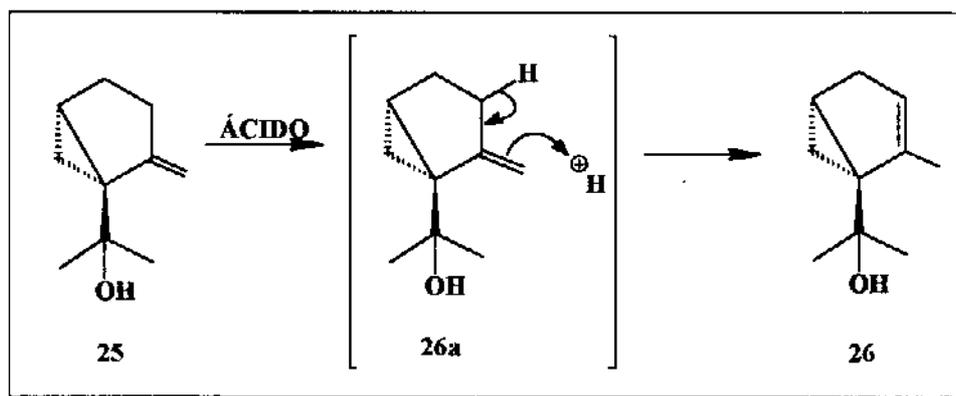


Figura 6- Deslocamento de Próton e Carbono do Composto 26.

A explicação para a obtenção de 26, parte do princípio que, ao processar a reação, foi feita a neutralização do meio. Ocorreu então isomerização da dupla ligação em meio ácido, levando à formação da dupla mais estável. (Esquema 21)



Esquema 21- Explicação mecanística para obtenção de 26.

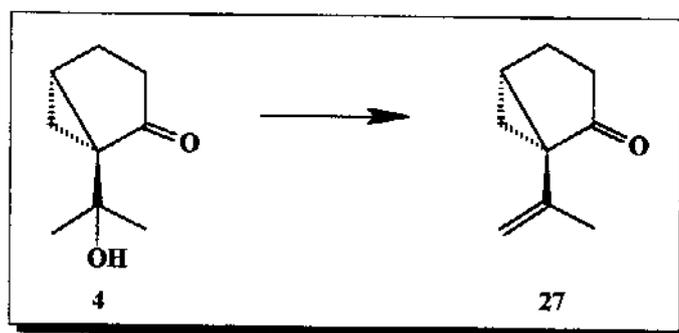
O produto 26, apresenta um esqueleto carbônico da série dos *o*-tujanos, bastante interessante e pouco difundidos na literatura.

A não obtenção de 25, impossibilitou nossas tentativas de uma melhor explicação sobre o rearranjo ocorrido no sistema pineno, porém continuaremos a relatar a potencialidade do substrato 4.

III.3b- Reação de Desidratação do (+)-cetol 4.

A reação de desidratação de álcoois, é um método clássico conhecido para a obtenção de olefinas, como citado anteriormente. A ordem de reatividade dos álcoois é $\text{terc} > \text{sec} > \text{prim}$, levando à formação da olefina mais estável possível.

O trabalho descrito por Jefford³⁸ relata a desidratação do (+)-cetol 4 com POCl₃/Py, para a obtenção de 27.

Esquema 22- Desidratação do (+)-cetol 4.

Além do procedimento descrito por Jefford³⁸, buscamos métodos alternativos que fornecessem bons resultados para a desidratação do 4→27. Vários agentes desidrantes foram testados sob diferentes condições e os resultados obtidos estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 5- Resultados obtidos nas tentativas de desidratação do (+)-cetol 4.

Agentes desidratante	Temperatura °C	Período h	Solvente	Rendimento %	Referências
POCl ₃	0 - 5	10	piridina	traços*	38
CuSO ₄ - SiO ₂	refluxo	24	CCl ₄	> 10	51
SOCl ₂	0	1,5	piridina	traços*	75
CCl ₃ CO ₂ H	refluxo	3	ác. acético	40	76
CH ₃ CO ₂ H	refluxo	28	ác. acético	50	76
BF ₃ .Et ₂ O	t. a	0.5	éter etílico	70	-

* - Produto analisado por CG-MS.

Os dados espectrométricos (figura 7) do produto obtidos confirmam a estrutura proposta.

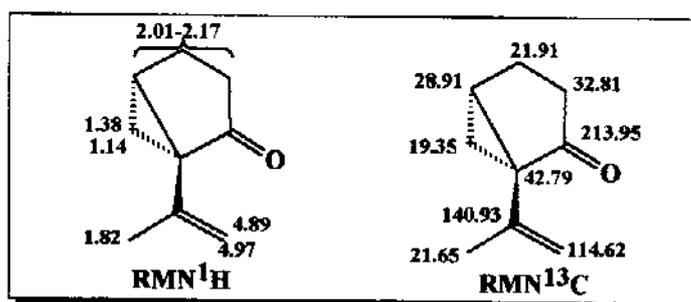


Figura 7- Deslocamento de Próton e Carbono do Composto 27.

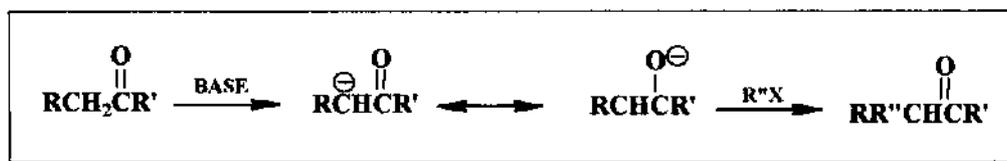
Como podemos observar, dentre os reagentes empregados, o eterato de trifluoreto de boro foi o mais eficiente, fornecendo um melhor rendimento e menor tempo reacional sob condições mais brandas. Os resultados obtidos mostraram-se bastante satisfatórios, pois o (+)-cetol 4 poderá ser utilizado com sucesso como intermediário na síntese de compostos contendo o sistema isopropenil em seus esqueletos básicos.

III.3c- Reação de Alquilação α -Cetona do (+)-cetol 4.

Nosso próximo estudo seria submeter o (+)-cetol 4 a condições de reações de alquilação α -cetona.

A alquilação na posição α de cetonas, nitrilas e ésteres é possível devido ao caráter ácido dos prótons α (decorrente do efeito retirador de elétrons da carbonila).

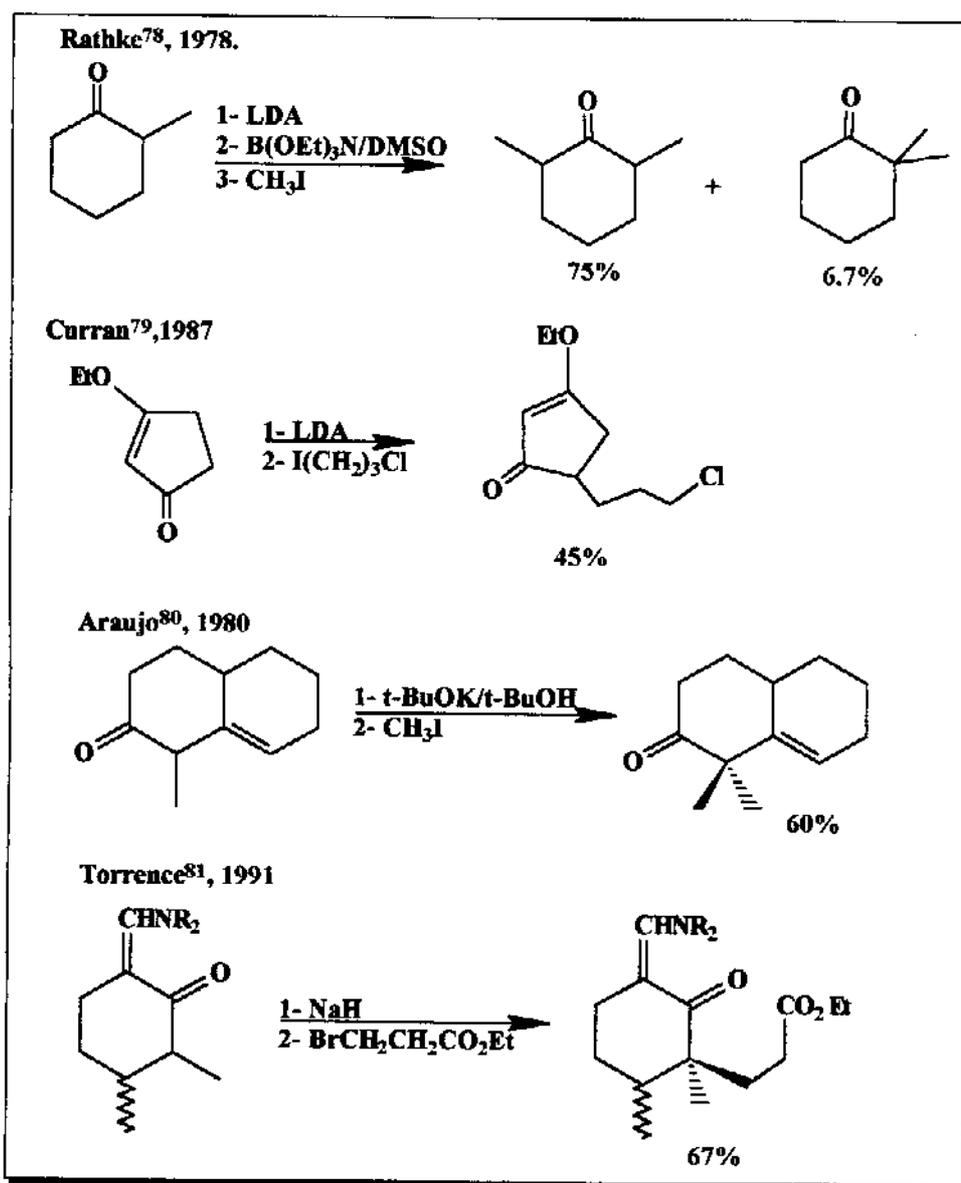
Esses compostos são convertidos em seus enolatos, os quais podem atuar como nucleófilos no ataque à haletos de alquila, resultando no produto de alquilação correspondente⁷⁷, como apresentado:



Esquema 23- Mecanismo de alquilação α -carbonila.

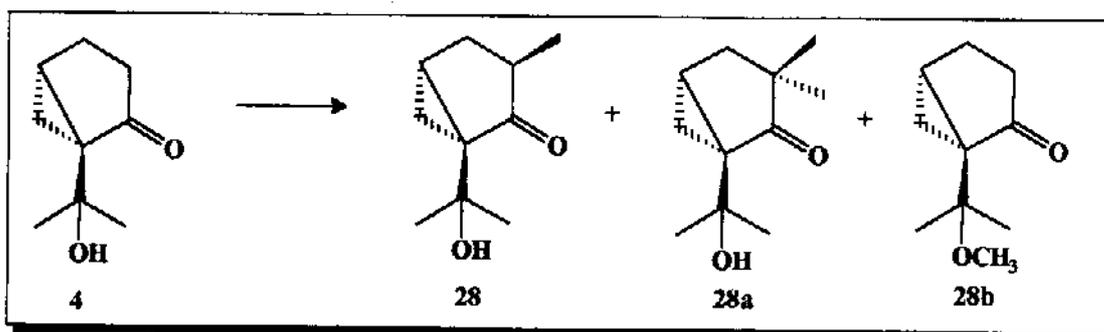
As bases mais comumente usadas são Et_2NLi , $(\text{iso-Pr})_2\text{NLi}$, t-BuOK , EtONa , NaNH_2 e $\text{KH}(\text{NaH})$, tendo como agentes alquilantes, na maioria das vezes, haletos de alquila primários e secundários, (os terciários sofrem eliminação).

As mais variadas condições podem ser obtidas, alterando-se as concentrações da base e o agente alquilante, como podemos observar abaixo.



Quadro 10- Literatura sob reações de alquilação α carbonila.

Desta forma, o (+)-cetol **4** foi submetido à reações de alquilação sob várias condições. Foram obtidos os compostos **28**, **28a** e **28b** em diferentes proporções, e os respectivos resultados estão apresentados abaixo. (Esquema 24 e Tabela 6)



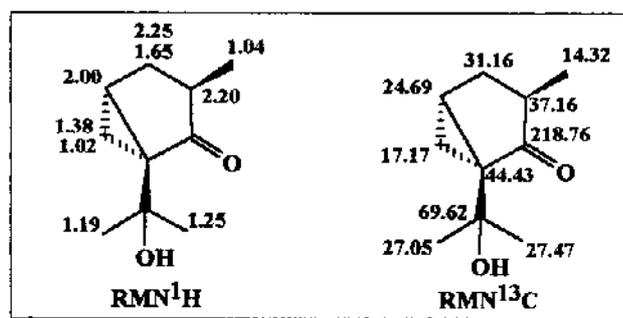
Esquema 24- Produtos obtidos da reação de alquilação do (+)-cetol **4**.

Tabela 6- Resultados obtidos nas tentativas de α -alquilação do (+)-cetol **4**.

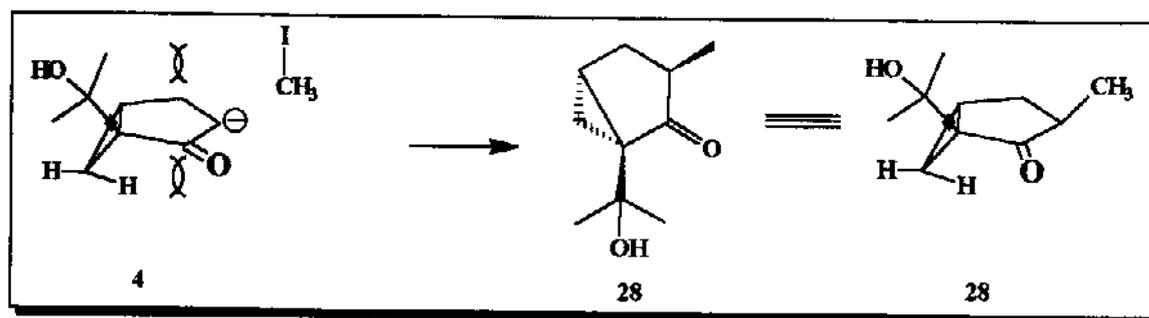
Reagentes*	Temperatura °C	Período h	Solventes	Rendimentos			Referências
				<u>28</u>	<u>28a</u>	<u>28b</u>	
t-BuOK - IMe	t . a	4	t-BuOH	28	8	5	80
LDA - IMe	- 78	6	THF	20	-	-	79
NaH- IMe	- 78	4	THF	15	5	-	81

Conforme podemos observar, o t-BuOK apresentou melhor rendimento e uma baixa seletividade na formação dos produtos, enquanto que o LDA apresentou um baixo rendimento e uma alta seletividade do produto 28, e finalmente o NaH apresentou um baixo rendimento e uma baixa seletividade.

Os dados espectrométricos (figura 8) confirmam a estrutura proposta, bem com a estereoquímica do produto obtido, esses dados serão apresentados no capítulo que segue.

Figura 8- Deslocamentos de Prótons e Carbonos do Composto **28**.

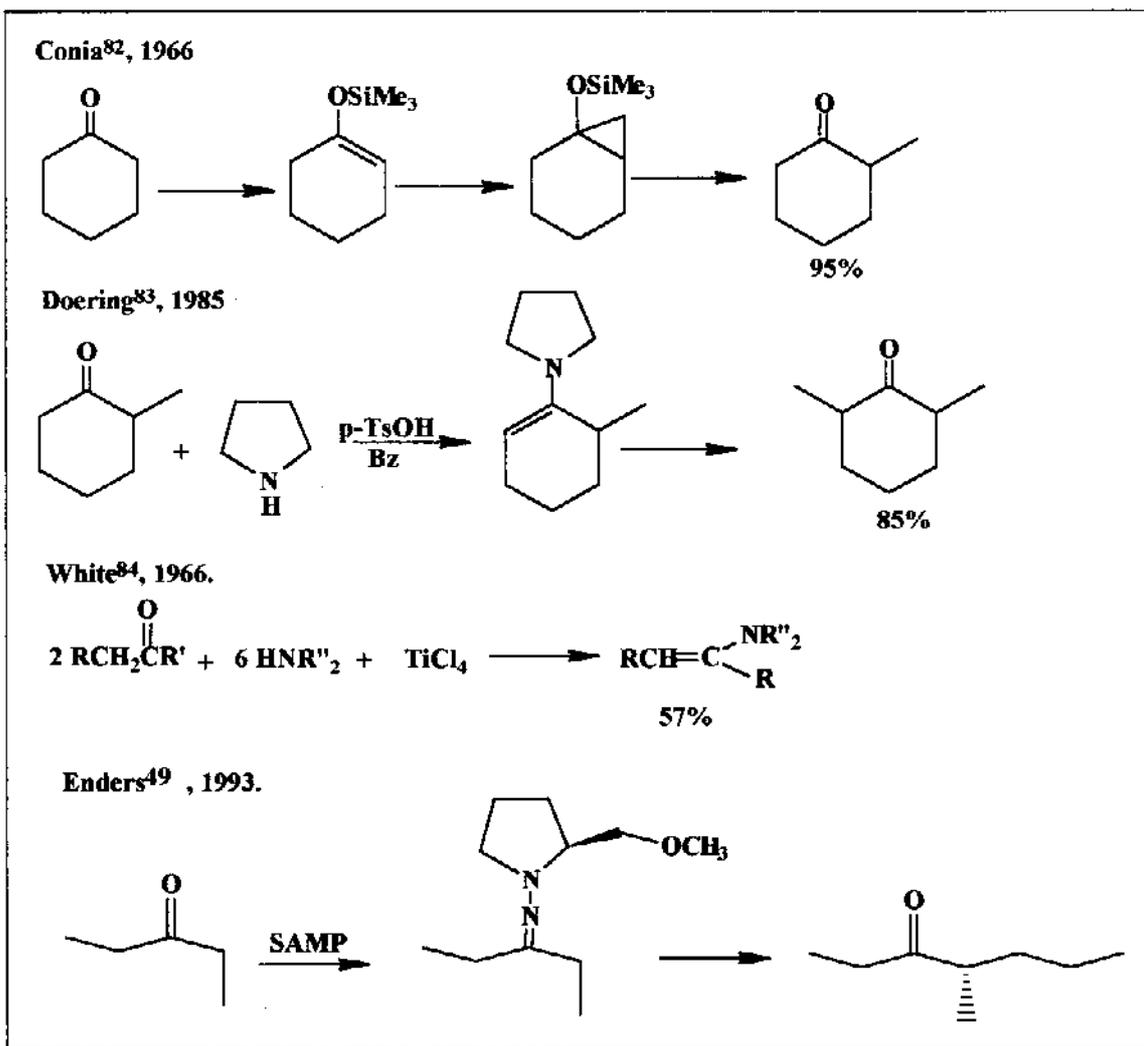
A explicação para a obtenção da metila em posição *anti* ao ciclopropano parte do princípio que o anion formado vai atacar o Iodeto de Metila pela posição menos impedida. Assim, os prótons do carbono (C6) conferem um impedimento estérico maior do que o grupo isopropanol, como mostrado no esquema abaixo.



Esquema 25- Explicação mecanística para obtenção da estereoquímica do composto 28.

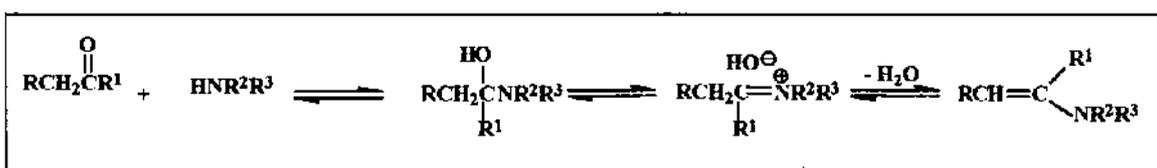
O produto obtido trata-se de um esqueleto *m*-tujano, pouco comum. Assim o (+)-cetol 4 pode ser muito útil como intermediário quiral na síntese desses sistemas.

A obtenção de uma maior seletividade para α -alquilações de cetonas pode ser conseguida se empregarmos reagentes mais seletivos. (Quadro 11)



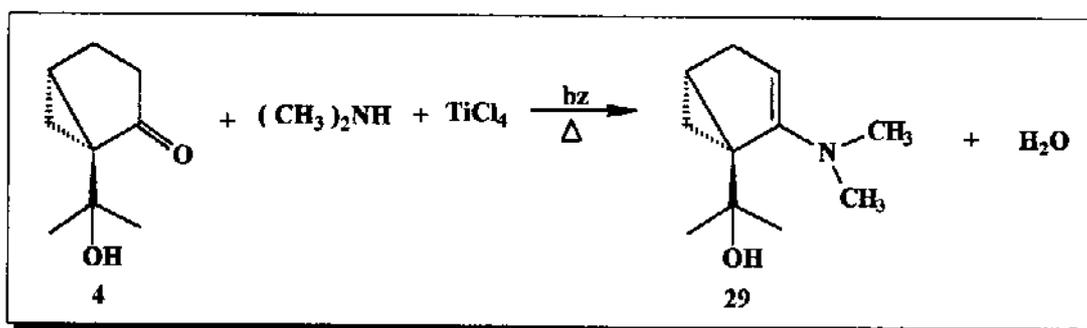
Quadro 11- Métodos alternativos para alquilação α carbonila.

A reação de alquilação com formação de enaminas ou iminas, é um método bastante seletivo para a alquilação de cetonas e aldeídos, muito empregado em síntese assimétrica. As enaminas são aminas α - β -insaturadas e podem ser obtidas por reação de uma cetona com uma amina secundária, em meio desidratante com remoção da mistura azeotrópica formada.



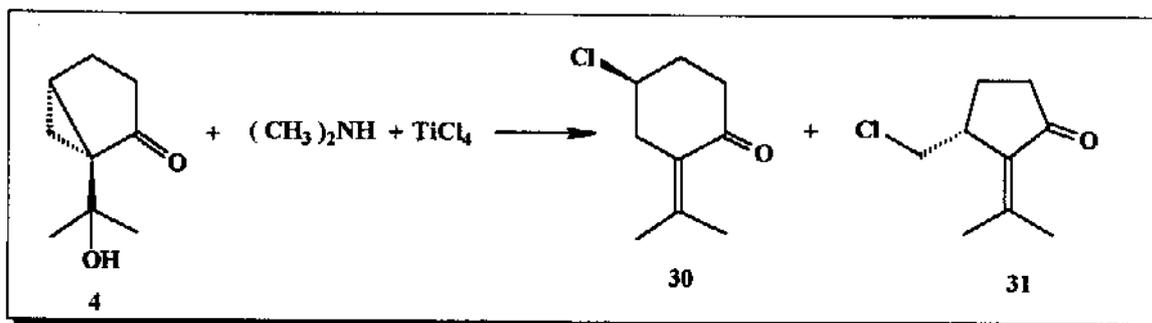
Esquema 26- Explicação mecanística para a formação de enaminas.

Assim, utilizando o procedimento descrito por White⁸⁴, o (+)-cetol 4 foi levado a reagir com a dimetilamina em benzeno, tendo TiCl_4 como agente desidratante, em um sistema *Dean-Stark*.



Esquema 27- Obtenção da enamina a partir do (+)-cetol 4.

A reação forneceu dois produtos com rendimentos equivalentes. A análise dos dados espectrométricos (figura 9) dos produtos obtidos indicaram a não formação da enamina esperada 29 e a obtenção dos compostos 30 e 31, provenientes de uma reação de abertura do ciclopropano com simultânea desidratação da hidroxila. (Esquema 28)



Esquema 28- Obtenção dos produtos rearranjados 30 e 31.

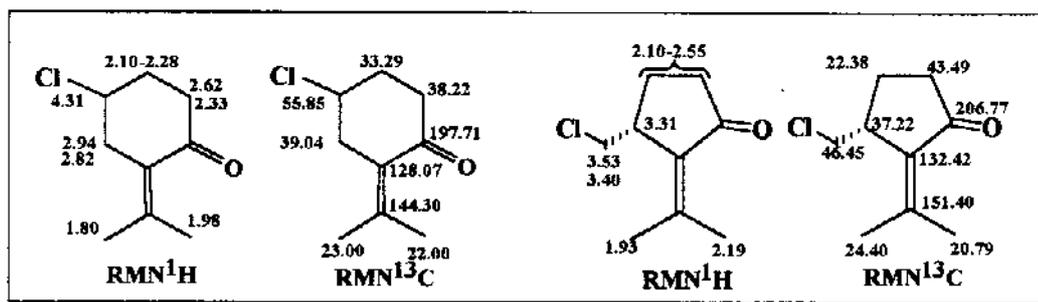
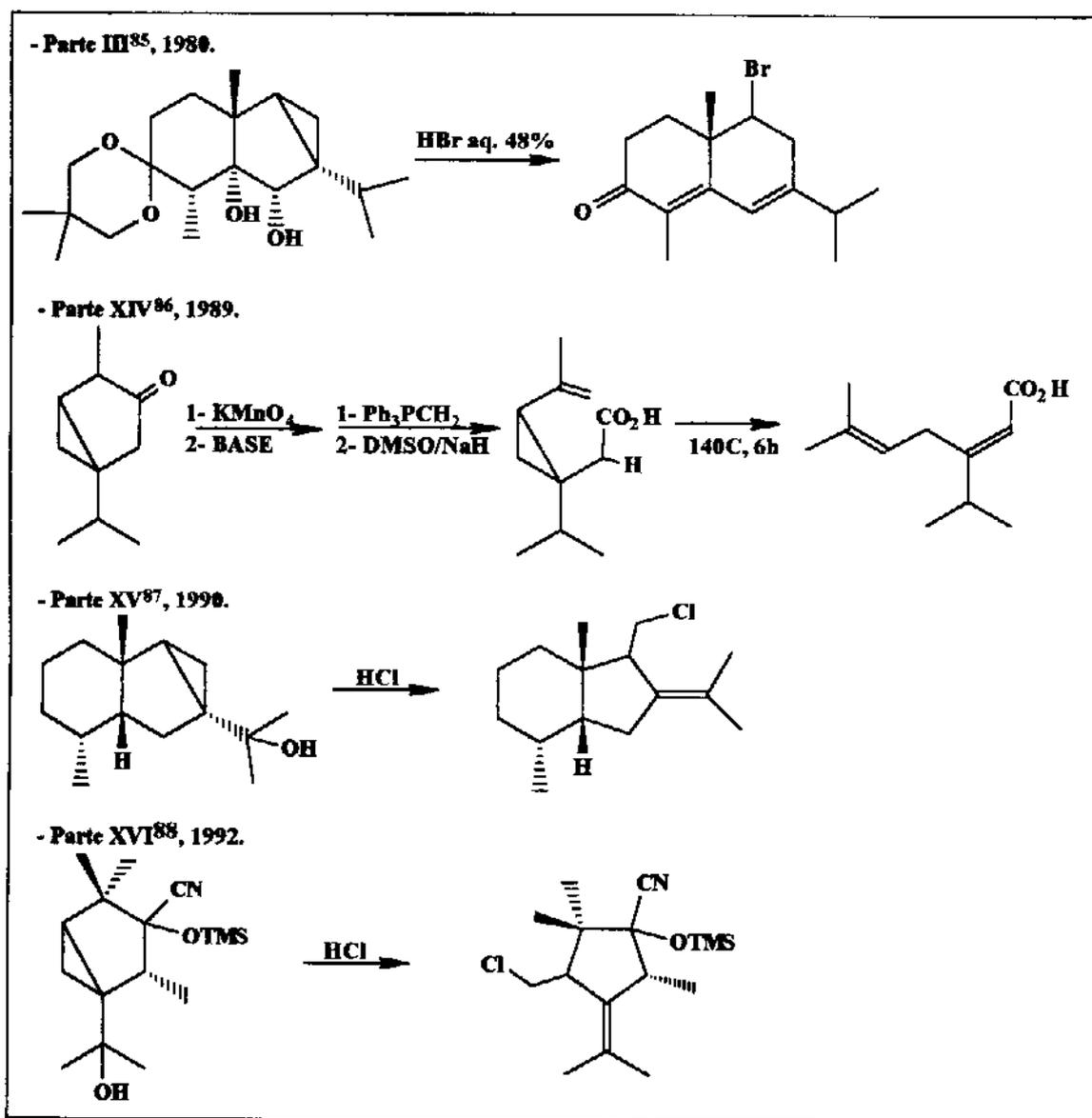


Figura 9- Deslocamentos de Próton e Carbono dos Compostos 30 e 31.

A obtenção inesperada desses dois novos compostos, levou-nos à buscar explicações que evidenciassem a formação dos mesmos. Devido a semelhança do esqueleto carbônico do (+)-cetol 4 com o da classe do tujanos, centramos nossas pesquisas nesta classe e em sistemas análogos.

O professor James P. Kutney, University of British Columbia, Vancouver, Canada, publicou uma série de trabalhos intitulados "The Chemistry of Thujanes", onde descreve vários resultados obtidos com sistemas análogos ao nosso⁸⁵⁻⁸⁹.

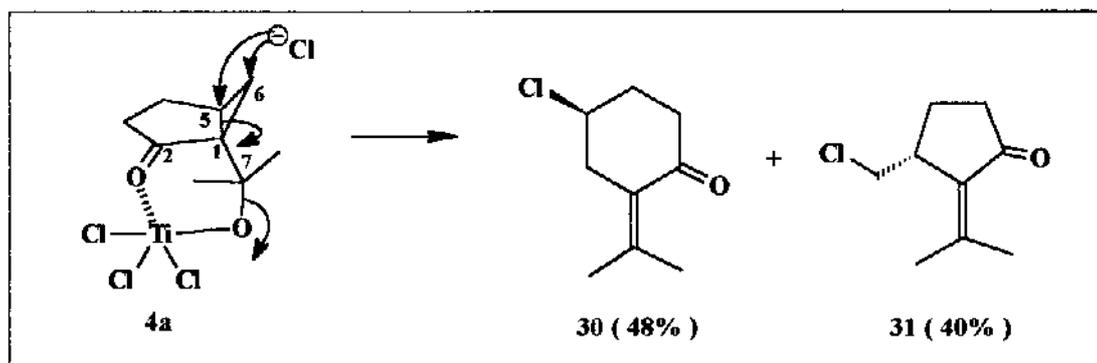
A seguir relataremos alguns resultados obtidos por Kutney, os quais, nos proporcionaram suporte para a explicação da obtenção dos produtos 30 e 31, como descrito acima.



Quadro 12- Resultados obtidos com sistemas analogos ao do (+)-cetol 4.

Tendo em mãos os resultados acima, propusemos um mecanismo para obtenção dos produtos 30 e 31.

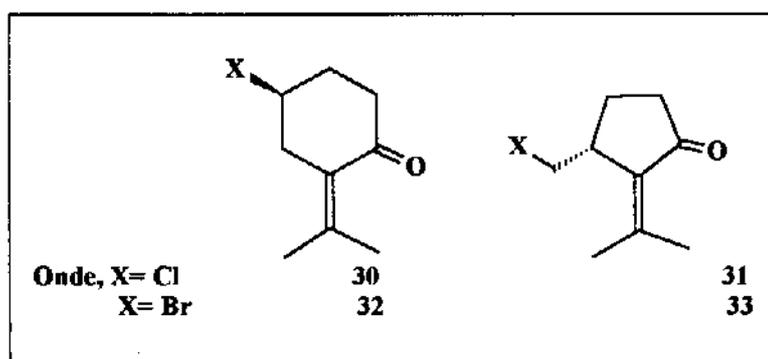
Nossa sugestão mecanística baseia-se no fato do Titânio ter a capacidade de se coordenar⁸⁹ com os dois oxigênio.



Esquema 29- Explicação mecanística para obtenção de 30 e 31.

Há uma competição do ataque do cloreto nas posições 5 e 6. Uma leve preferência para a posição 5, fornece o composto 30 com um rendimento pouco maior do que o composto 31.

Resultados semelhantes foram obtidos quando outros agentes desidratantes foram empregados, como AlCl_3 , AlBr_3 , HCl e HBr .(Quadro 13)



Quadro 13- Compostos obtidos do rearranjo do (+)-cetol 4 em meio ácido

Achamos interessante explorar esses compostos como sintons quirais. A seguir, passaremos a relatar os resultados obtidos nos diversos ensaios realizados com esses compostos.

IV - EXPLORAÇÃO DA POTENCIALIDADE DOS COMPOSTOS 30(32) e 31(33) FRENTE A VÁRIOS MEIOS REACIONAIS.

Antes de iniciarmos o estudo da potencialidade destes compostos voltamos nossa atenção para a determinação do e.e. dos mesmos.

A rotação ótica de 30 ($[\alpha]_D = -11.9$), sugeriu que este poderia não ser um racemato. Entretanto, sabemos que algumas impurezas óticamente ativas provenientes do meio reacional podem mascarar o valor de rotação ótica obtido.

Desta forma, decidimos determinar o e.e. por caminhos alternativos. A determinação do excesso enantiomérico (e.e.) de um deles, implicaria na determinação e.e. do seu análogo.

Como citado anteriormente, existe uma grande variedade de métodos para a determinação de e.e. Porém essa variedade de métodos é limitada de acordo com a funcionalização do composto quiral a ser estudado e dos reagentes de resolução a serem empregados.

Os seguintes reagentes foram testados e seus resultados são apresentados a seguir.

IV.1- Determinação do Excesso enantiomérico dos Compostos 30(32) e 31(33).

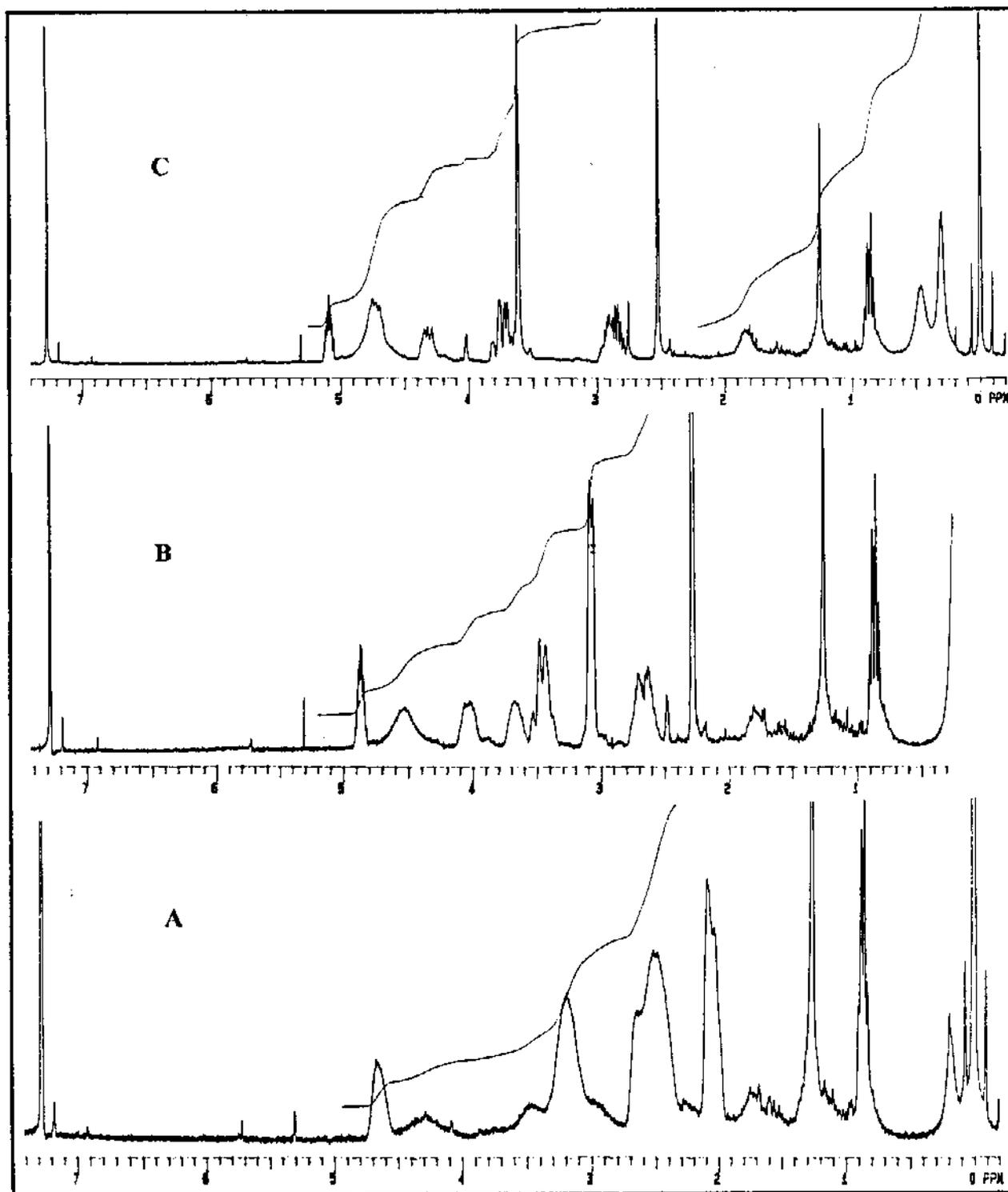
IV.1a-Tris[3-(trifluorometilidroximetileno)-(+)-canforato] de Európio III.



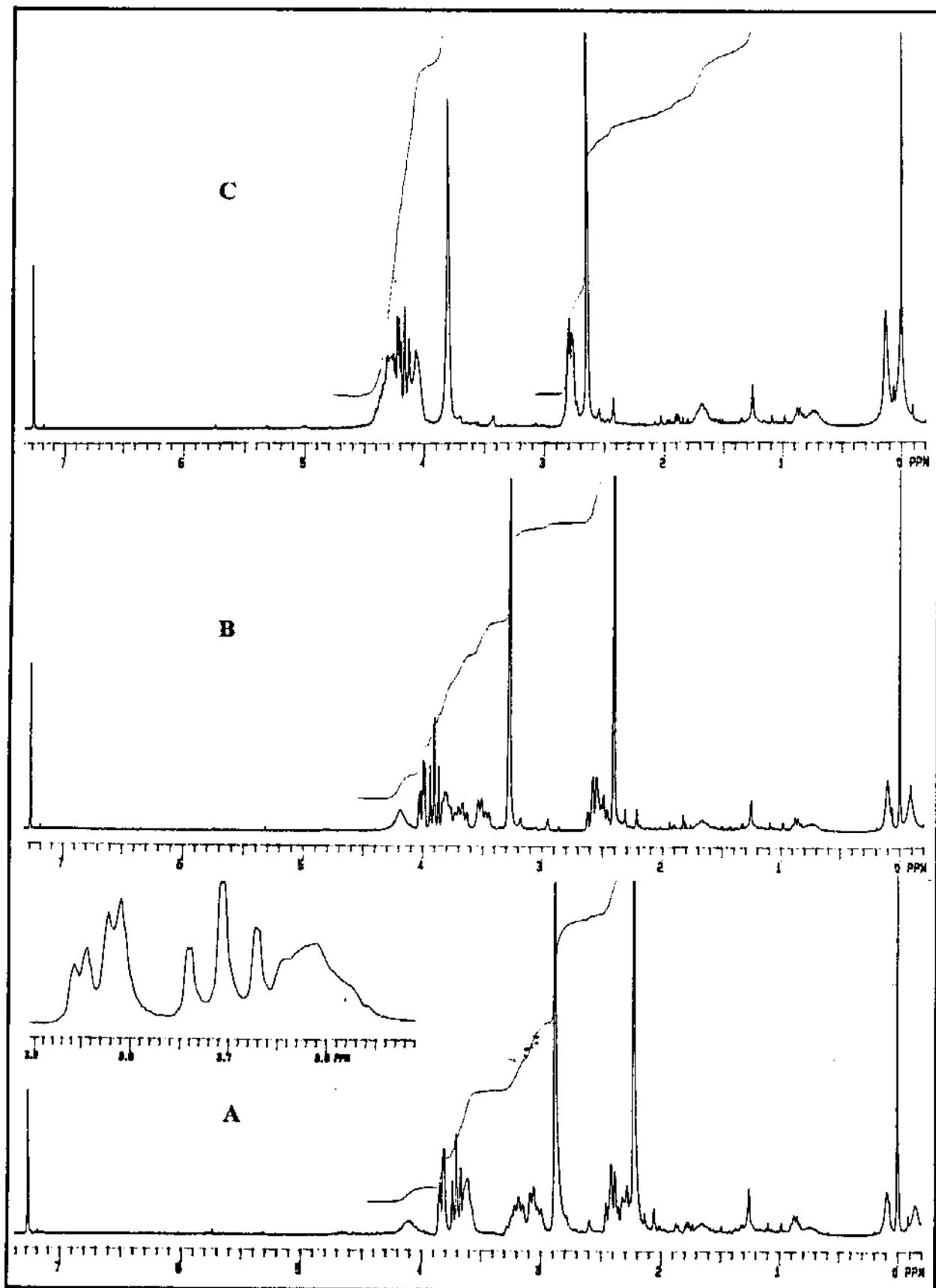
O composto Tris[3-(trifluorometilidroximetileno)-(+)-Canforato] de Európio III utilizado com reagente de deslocamento em Ressonância Magnética

Nuclear, complexa com o racemato provocando diferentes deslocamentos para cada enantiômero.

Assim, utilizamos aqui o mesmo procedimento empregado para a determinação da pureza óptica do (+)-cetol 4 e os espectros de RMN¹H dos compostos 30 e 31, são apresentados abaixo após a adição do reagente de deslocamento.



COMPOSTO 30: A)- Primeira adição de 3 mg de Eu(tfc)₃; B)- Segunda adição de Eu(tfc)₃ após 30'; C)- Terceira adição de após 30'.



COMPOSTO 31: A)- Primeira adição de 3 mg de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$; B)- Segunda adição de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ após 30'; C)- Terceira adição de após 30'.

Após a adição sucessiva do agente de deslocamento, observamos que os sinais referentes as metilas, sofreram uma variação em seus deslocamentos químicos(δ) de 1,9 à 3,6 ppm para o composto 30 e de 2,1 à 3,8 ppm para o composto 31 e que nenhum desdobramento significantes destes sinais foi observado. Esses resultados poderiam ser obtidos se;

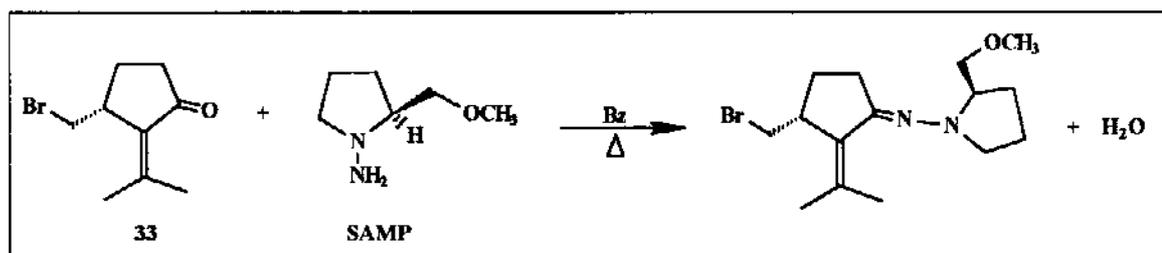
- se o substrato possuísse um excesso enantiomérico acima de $\approx 95\%$, levando a um desdobramento quase imperceptível.
- se o agente de deslocamento empregado não apresentasse uma complexação eficiente com o substrato.

Os resultados apesar de serem bastante animadores deixam algumas dúvidas, as quais poderiam ser sanadas empregando-se outros métodos na determinação do excesso enantiomérico.

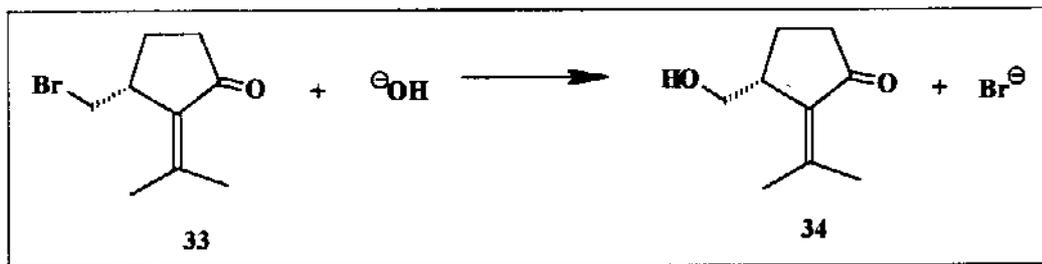
IV.1b- [(S)/(R)-1-Amino-2-(Metoximetil) pirolidina]. SAMP/RAMP⁴⁹

A SAMP/RAMP foi introduzida por Enders na química orgânica, em especial na síntese assimétrica de cetonas α -substituídas via hidrazonas⁴⁹. Esse procedimento tornou-se um método alternativo para a resolução e determinação da pureza ótica⁹⁰.

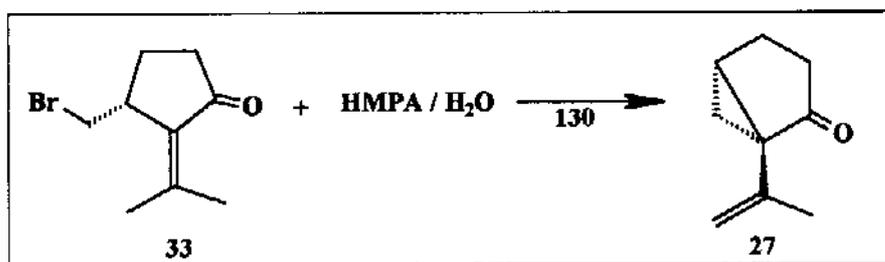
Assim, o composto 33 foi levado a reagir com a SAMP em benzeno e refluxo, em sistema *Dean-Stark*.



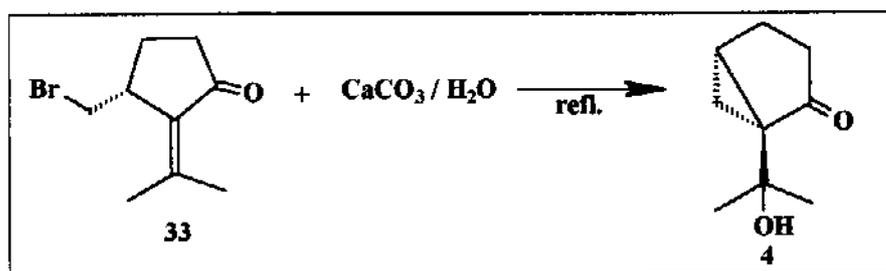
Esquema 30- Derivação do composto 33 com a SAMP.

Esquema 31- Reação de substituição de brometo por hidroxila em 33.

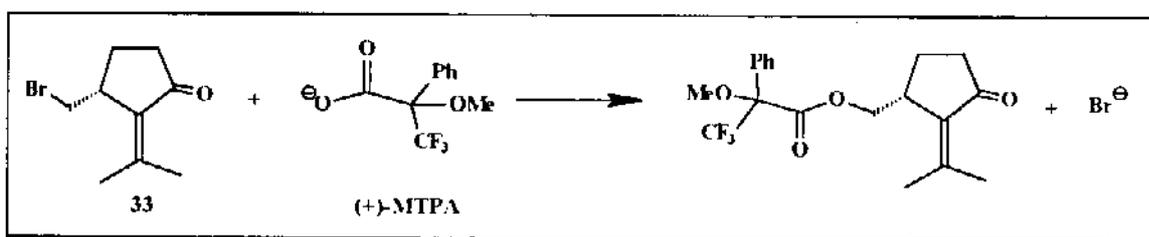
Na primeira tentativa o substrato 33 foi levado a reagir com HMPA/H₂O (15%), 130°C, segundo o procedimento descrito por Hutchins.⁹³ Através da análise dos dados espectroscópicos de RMN¹H e RMN¹³C (figura), pudemos constatar que ao invés de obtermos o composto 34 esperado, obtivemos o composto 27. (Esquema 32)

Esquema 32- Reação de substituição empregando HMPA/H₂O.

Na segunda tentativa, empregamos o procedimento descrito por Smith⁹⁴. Desta forma o composto 33 foi tratado com CaCO₃/H₂O sob refluxo. Neste caso, análise dos dados espectroscópicos evidenciaram a obtenção do composto 4 e não do composto esperado 34. (Esquema 33)

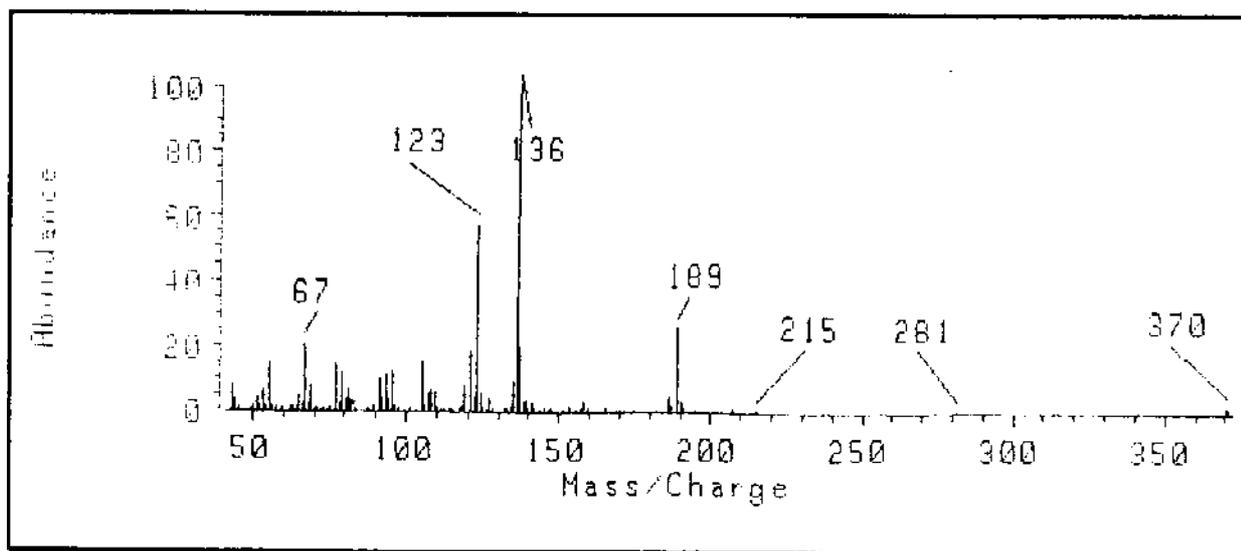
Esquema 33- Reação de substituição empregando CaCO₃/H₂O.

Apesar do insucesso na obtenção do álcool 34, decidimos submeter o composto 33 a uma reação com o ácido de Mosher em meio básico, pois acreditávamos que o carboxilato do ácido de Mosher seria suficientemente nucleofílico para promover a reação de substituição nucleofílica desejada, levando a formação do éster diastereoisomérico.

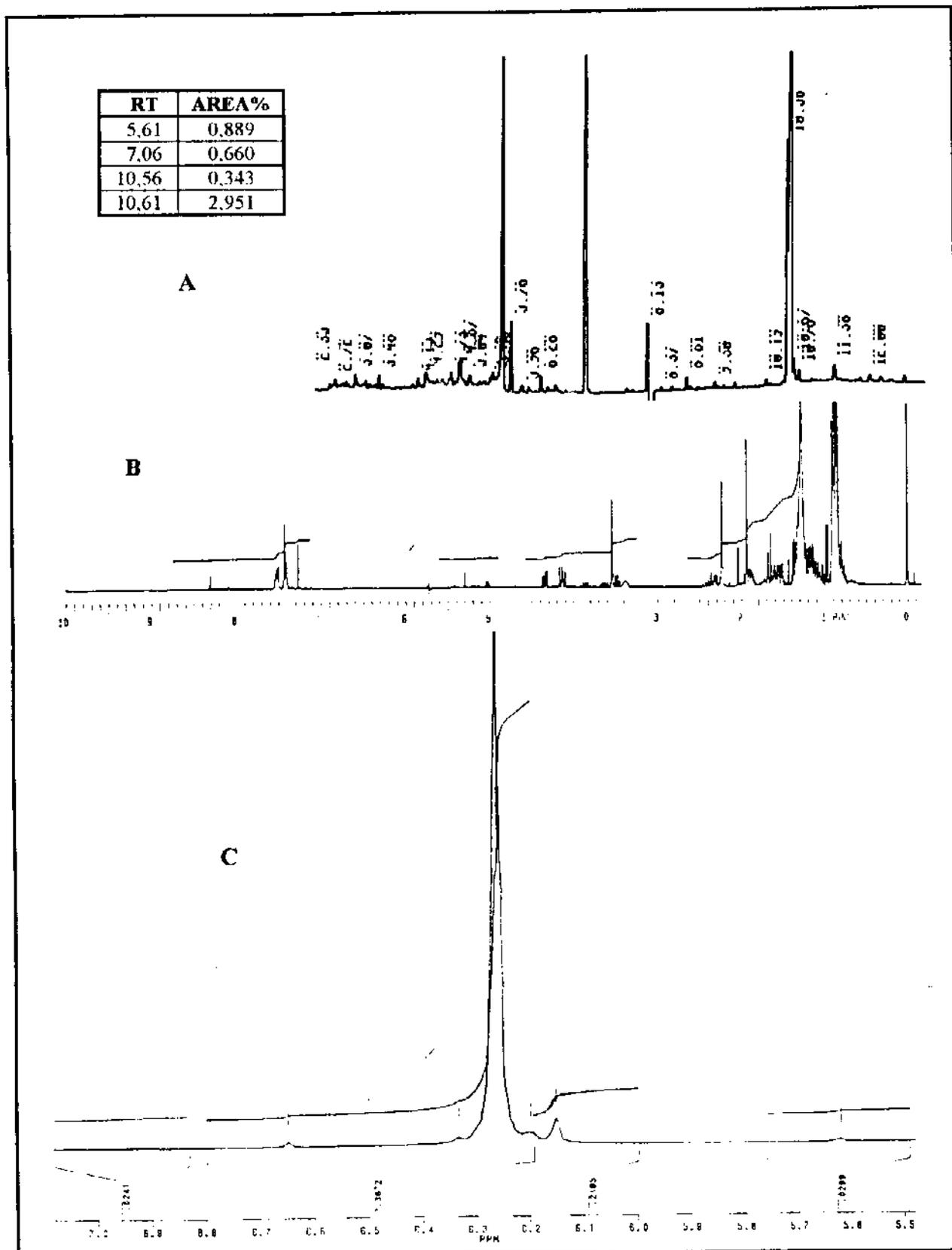


Esquema 34- Derivação de 33 empregando (+)-MTPA.

Assim, o substrato 33 foi levado a reagir com o (+)-MTPA em DMF/ K_2CO_3 sob refluxo. Os dados espectroscópicos confirmaram a reação de substituição com a formação dos ésteres diastereoisoméricos.



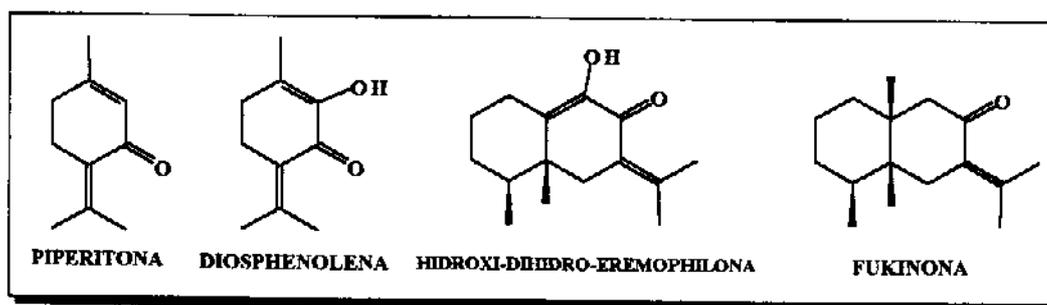
Resolução do composto 33: E.M.

Resolução do composto 33: A)- C.G.; B)- R.M.N.¹H.; C)- R.M.N.¹⁹F.

Os resultados acima apresentados indicaram que o substrato 33 possui uma pureza ótica acima de 95% (e.e. \geq 95%). Esses resultados são concordantes com os obtidos com agente de deslocamento. Desta forma, podemos extrapolar tais resultados aos substratos 30, 31 e 32.

Os dados obtidos sugerem que o rearranjo ocorrido para a formação desses compostos é concertado.

O alto excesso enantiomérico confere a esses substratos uma importância **significante**, pois existe uma grande variedade de compostos das mais variadas classes de produtos naturais que apresentam funcionalização semelhante a dos compostos 30(32) e 31(33) obtidos.

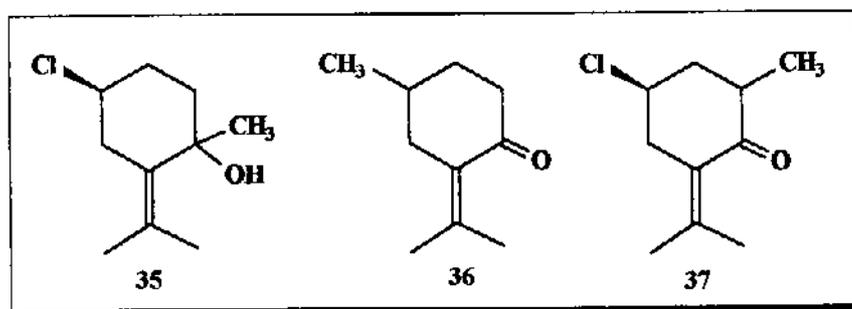


Esquema 35- Estruturas semelhantes a dos composto 30(31) e 32(33).

A partir de agora voltaremos nossa atenção para a exploração das potencialidades desses compostos frente às mais variadas condições de reações.

IV.2- Reação de Alquilação.

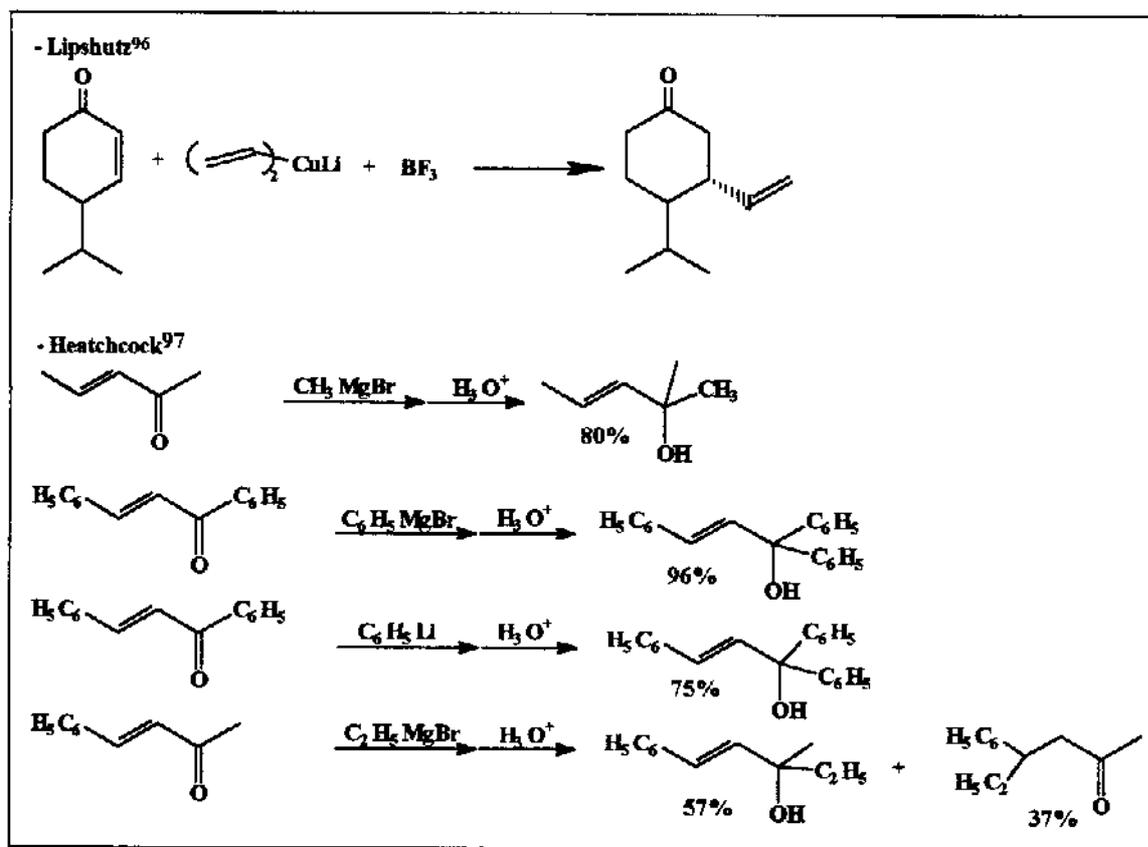
Nessa etapa, tínhamos como objetivo obter a alquilação do substrato 30 (32), na posição α -carbonila dando origem ao composto 37, adição à carbonila dando origem ao composto 35 e substituição do haleto dando origem ao composto 36.(Esquema 36)



Esquema 36- Várias posições de alquilação do composto 30.

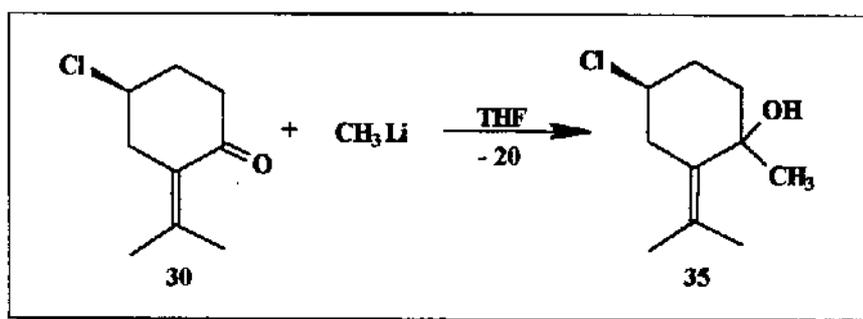
A adição a carbonila⁹⁵, é um método bastante empregado em síntese orgânica na formação de ligações C-C. Porém nosso substrato 30 possui uma ligação dupla conjugada à carbonila, o que diminui sua reatividade e seletividade.

Cetonas α,β -insaturadas podem apresentar diferentes posições de ataque em reações de alquilação, adição 1-2 ou 1-4, dependendo da natureza dos nucleófilos empregados.



Quadro 15- Exemplos de alquilação empregando organo-metálicos.

Então, o substrato 30 foi levado a reagir com Metil-Lítio em THF a -20°C . (Procedimento descrito por Imamoto^{98a,b}).



Esquema 37- Alquilação de 30 empregando metil-lítio.

O produto foi obtido com um rendimento de 87%. O emprego de Iodeto de Metil-Magnésio (CH_3MgI) forneceu o mesmo produto com um rendimento de 64%. Os dados espectroscópicos (figura 10) confirmam a estrutura 35 proposta.

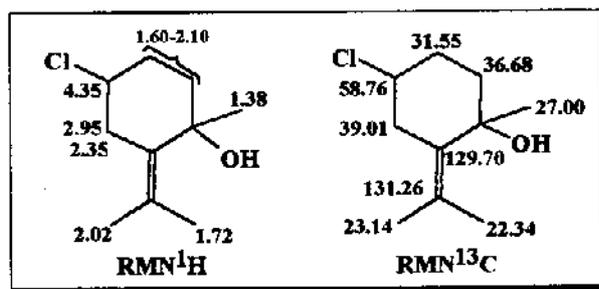
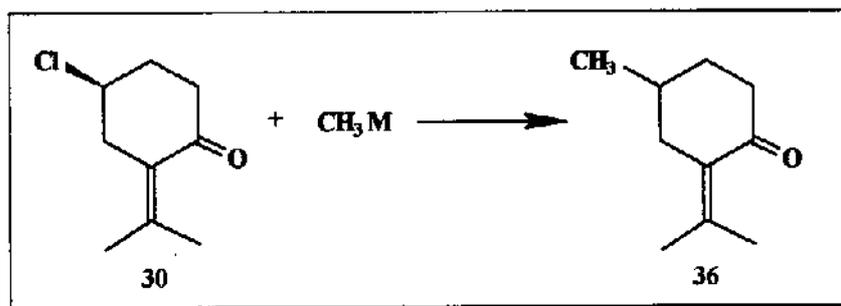


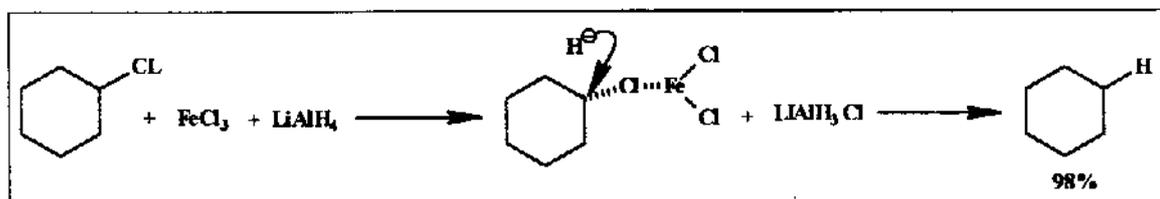
Figura 10- Deslocamento de Próton e Carbono do composto 35.

Para a obtenção de 36, teríamos que promover uma reação de substituição do cloreto (Cl) por metil (Me).



Esquema 38- Rota para obtenção de 36.

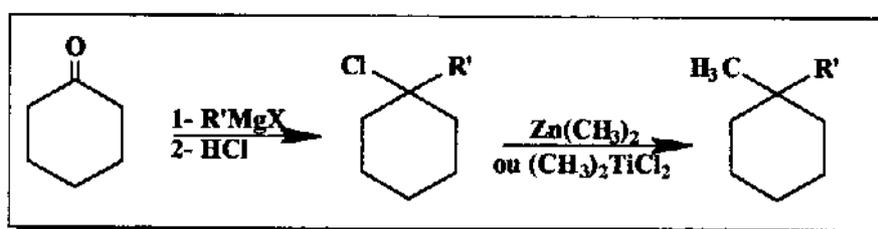
Ashby⁹⁹ em 1978, descreveu um procedimento onde utilizava metais de transição como complexantes em reações de Hidreto de Lítio-Alumínio na substituição de haletos.



Esquema 39- Emprego de FeCl_3 como agente complexante em reações de substituição

Assim, por analogia ao procedimento descrito por Ashby⁹⁹, o substrato 30 foi levado a reagir com CH_3Li em THF e FeCl_3 anidro¹⁰⁰. No entanto, os dados espectroscópicos indicaram que o produto formado foi o 35, produto da adição à carbonila.

Roetz¹⁰¹ em 1980, relata a substituição de haletos terciários utilizando dialquil zinco (ZnR_2).

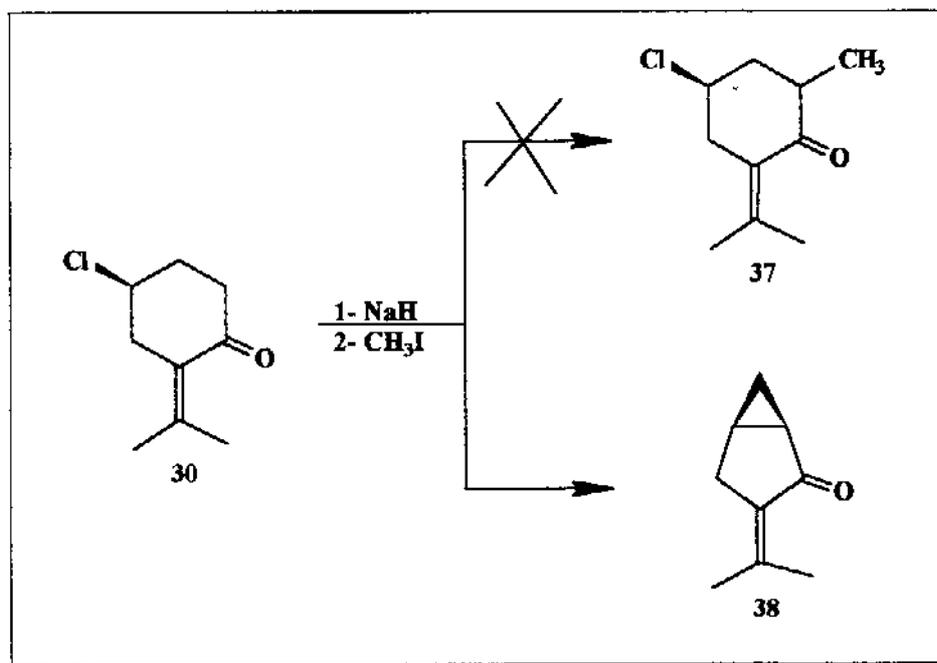


Esquema 40- Emprego de dialquil zinco em reações de substituição nucleofílica

O substrato 30 foi levado a reagir com $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$ ¹⁰², gerado "in situ", em THF a -20°C . Após o período reacional, não foi observado formação de produto e o material de partida foi recuperado. Assim, pelos procedimentos utilizados não foi possível a obtenção do produto 36, como desejado.

Para a obtenção do composto 37, foram utilizados os mesmos procedimentos para a α -alquilação do (+)-cetol 4, apresentados anteriormente.

O substrato 30 foi levado a reagir com NaH em THF e depois CH_3I , procedimento descrito por Torrence⁸⁰.



Esquema 41- Obtenção do composto rearranjado de do tipo Favorskii 38.

Após análise dos dados espectrométricos (figura 11), constatamos que o produto obtido não se tratava do composto 37, e sim o produto 38.

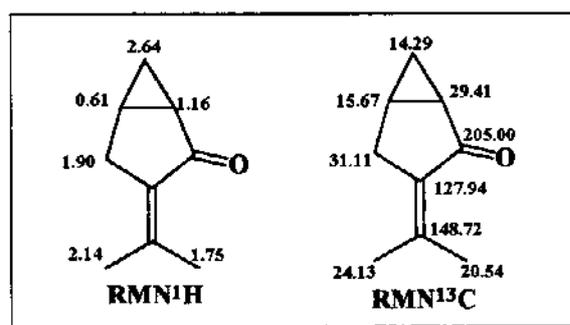
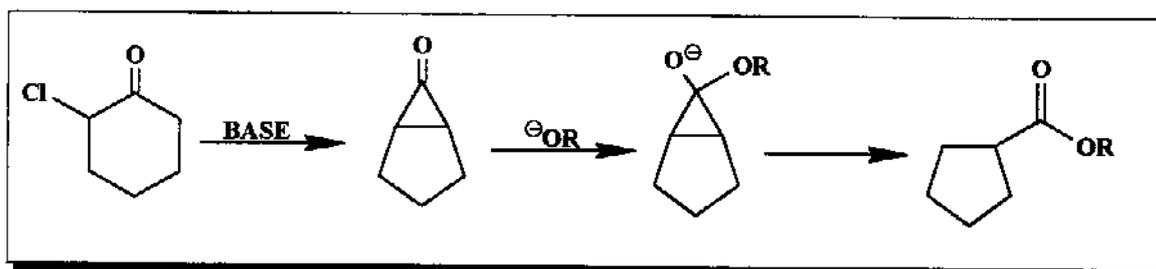


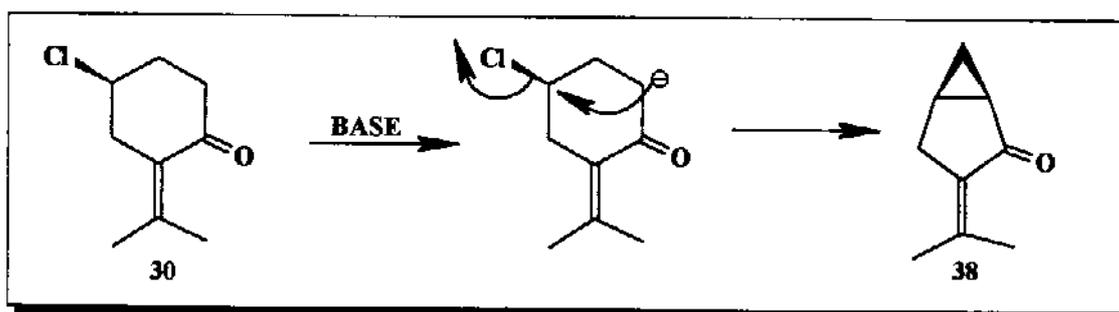
Figura 11- Deslocamento de Próton e Carbono do Composto 38.

A formação do produto 38 é conhecida na literatura¹⁰³ como rearranjo de Favorskii. Os rearranjos de Favorskii ocorrem em α -halo-cetonas cíclicas com contração do anel e formação de ésteres, como mostrado abaixo:



Esquema 42- Mecanismo do rearranjo de Favorskii.

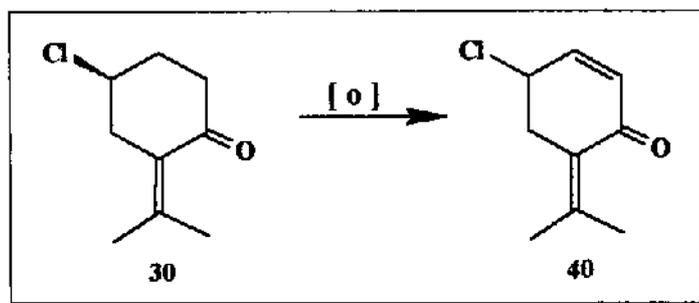
No nosso substrato, o rearranjo de Favorskii foi modificado devido a posição γ -halo-cetona. A formação do ânion α -cetona proporciona a substituição nucleofílica do cloreto com a formação de um biciclo-[3.1.0]-hexano.

Esquema 43- Explicação mecanística para a obtenção de 38.

Análise dos dados espectrométricos (figura-11) confirmaram a obtenção do composto 38, e a análise por CG-MS confirmou a não formação do produto α -alquilado 37.

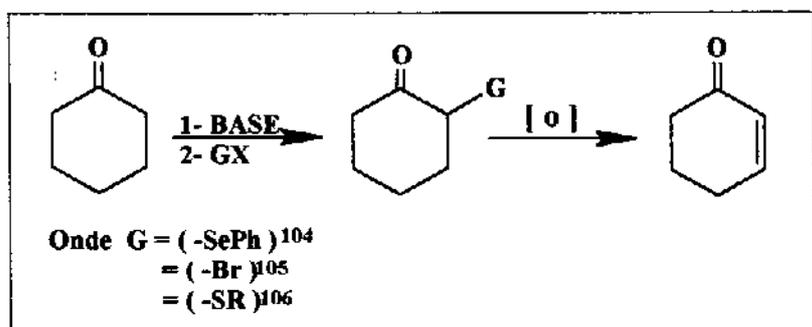
IV.3- Reação de Oxidação.

Achamos interessante testar a potencialidade do substrato 30 frente a reações de oxidação as quais, levariam a formação da dupla α,β -insaturada endocíclica no composto 40, o que aumentaria a funcionalização do substrato para reações posteriores.



Esquema 44- Oxidação do composto 30.

A literatura descreve inúmeros procedimentos para a oxidação de cetonas, porém, os procedimentos descritos empregam quase sempre a mesma metodologia, a qual, consiste da adição de um bom grupo de saída na posição α -cetona, e posterior eliminação (oxidação) desse grupo com formação da dupla conjugada.



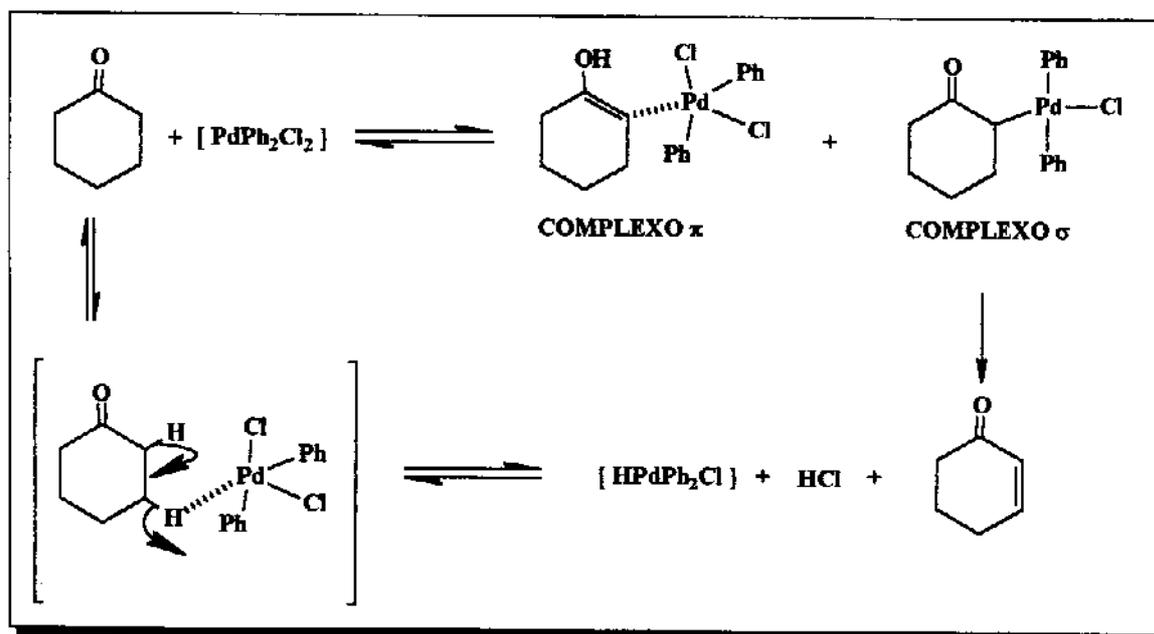
Quadro 16- Exemplos de oxidações de cetonas.

Porém, no nosso caso, a adição do grupo de saída não poderia ser efetuada utilizando-se uma base forte, porque a utilização da mesma levaria a formação do composto 38.

Assim, optamos por utilizar um método que não passasse pela formação do enolato.

Theissen¹⁰⁷ emprega complexos de Pd(II) para a formação de duplas α,β -insaturadas nas mais variadas cetonas.

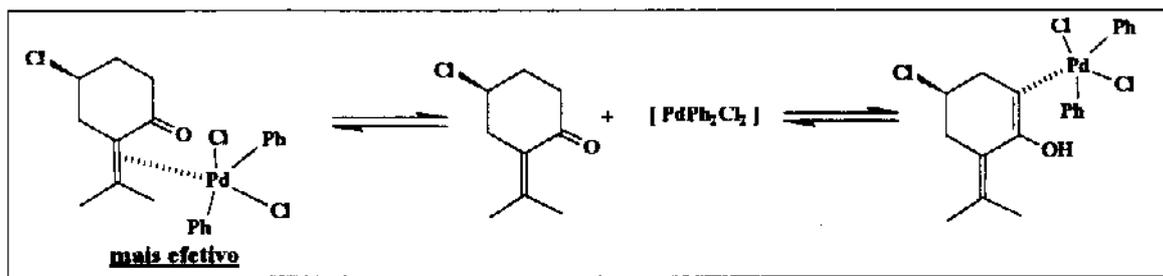
O mecanismo para essa reação ainda é incerto. Porém, acredita-se que o complexo de Pd(II) provoca uma enolização com formação de um **complexo π** , e esse **complexo π** passa para um **complexo σ** , onde a decomposição desse **complexo σ** leva ao produto oxidado.



Esquema 47- Mecanismo de complexação do Ph_2PdCl_2 .

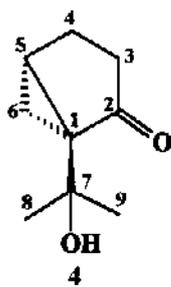
Assim, o substrato 30 foi submetido às condições descritas por Theissen. Análise dos dados espectroscópicos não mostraram a formação do produto desejado 41, e sim uma mistura complexa.

Esse resultado pode ser atribuído ao fato de que o composto 30 possui uma dupla ligação, a qual, pode formar um **complexo π** com o Pd(II) mais efetivo do que o desejado por nós.



Esquema 48- Explicação para a não obtenção do composto oxidado.

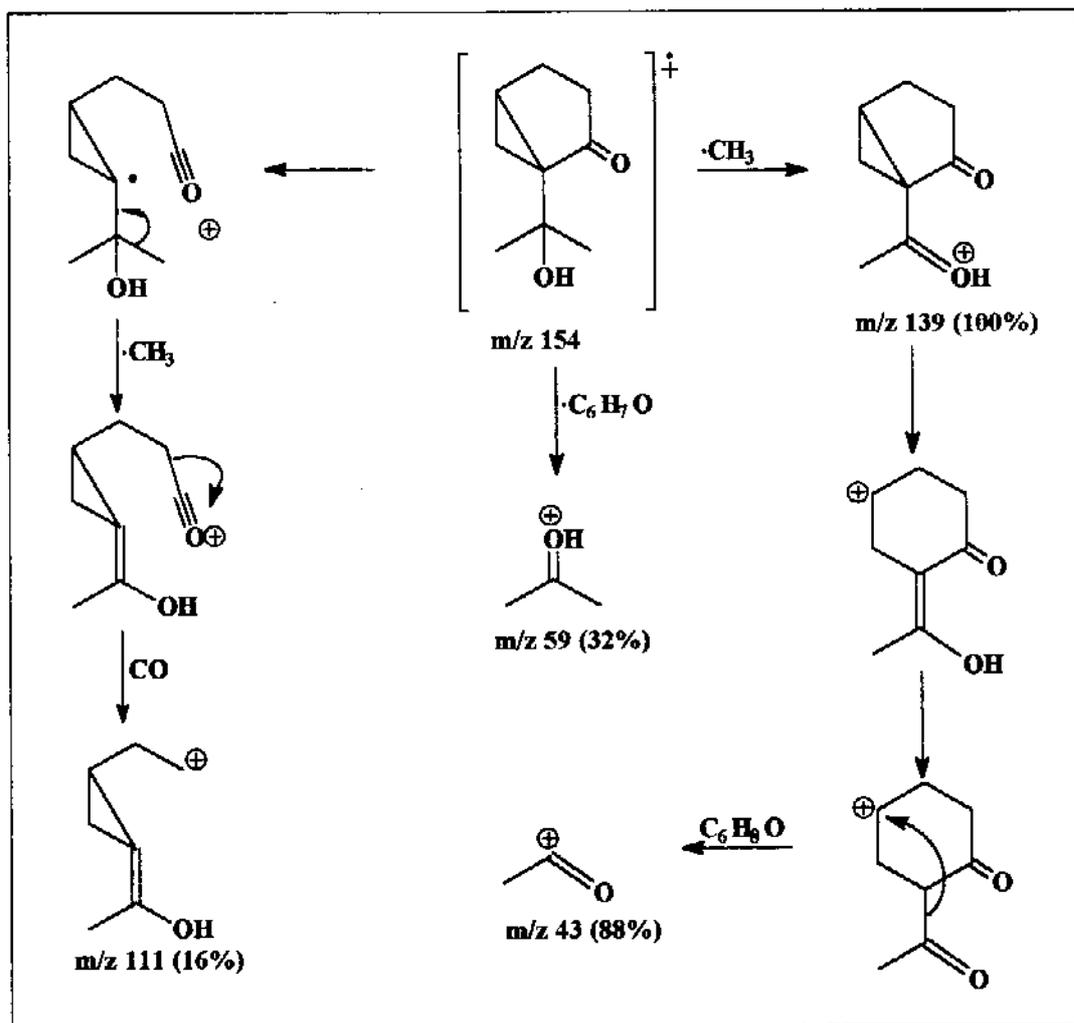
V - DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTROMÉTRICOS

Composto 4: (+)- 1-isopropanol-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ona.

A estrutura do (+)-cetol 4 foi confirmada através das análises de seus dados espectrométricos.

O espectro de I.V. (E 01) apresentou bandas de absorção em 3448 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação -OH e em 1709 cm^{-1} referente ao estiramento C=O. O deslocamento dessas absorções para frequências menores do que o normal (ciclopentenona $\approx 1780\text{ cm}^{-1}$), indicam a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre esses grupos.

O espectro de E.M. (E 02) apresentou sinal em m/z 139(100%) correspondente ao $[M - 15]$ e fragmentação em m/z 111(16%), 59(32%) e 43(88%). As sugestões dos caminhos de fragmentação se encontram no esquema 49.



Esquema 49- Sugestões de Fragmentação para o composto 4.

Os deslocamentos químicos observados no espectro de R.M.N.¹H. para o (+)-cetol **4** estão de acordo com os descritos na literatura³⁸. O espectro de R.M.N.¹H. (E 03) apresentou dois singletos em δ 1,29 ppm, referente a metila H-8 e em δ 1,18 ppm, referente a metila H-9. A proteção da metila H-9 pode ser atribuída a proteção anisotrópica da carbonila, e ao fato da ligação de hidrogênio conferir uma rigidez a porção isopropílica, fazendo com que as duas metilas se encontrem em ambientes químicos distintos (figura 12).

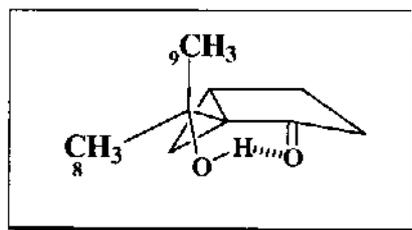


Figura 12- Conformação do (+)-cetol 4.

Além disso, pudemos observar um aparente tripleto em δ 0,93 ppm ($J^2 \approx J^3 \approx 4,9$ Hz) referente ao próton metínico H-6*_{trans} e um duplo dubleto em δ 1,41 ppm ($J^2 = 4,9$ Hz e $J^3 = 8,6$ Hz), referente ao próton metínico H-6*_{cis}. Estas atribuições basearam-se nas constantes de acoplamento de sistemas bicíclicos [3.1.0]¹⁰⁸, conforme figura abaixo, e no fato do próton H-6_{cis} estar acoplado ao H-5 e H-4 (acoplamento em W) formando um sistema acoplado de 4 spin de 2ª ordem, devido a proximidade dos deslocamentos de H-5 (2,10 ppm) e H-4 (2,13 ppm). Dessa forma o afastamento das linhas não refrentem as constantes de acoplamento reais.

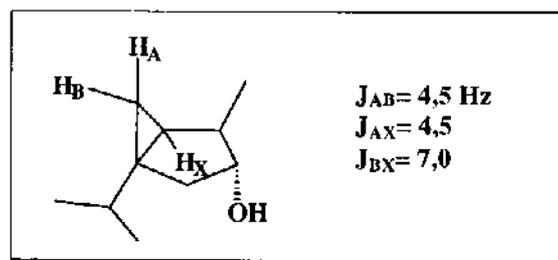


Figura 13- Constantes de acoplamento do ciclopropano no tujanol.

A ligação de hidrogênio confere ao carbono C-2 um grande caráter catiônico, e esse caráter catiônico é estabilizado pelas ligações σ do ciclopropano. Esta estabilização desprotege os prótons H-6_{cis} e H-5, os quais, possuem uma orientação ANTI a ligação σ C1-C2.

O espectro de correlação homonuclear (COSY 45) (E 07) apresentou as seguintes correlações:

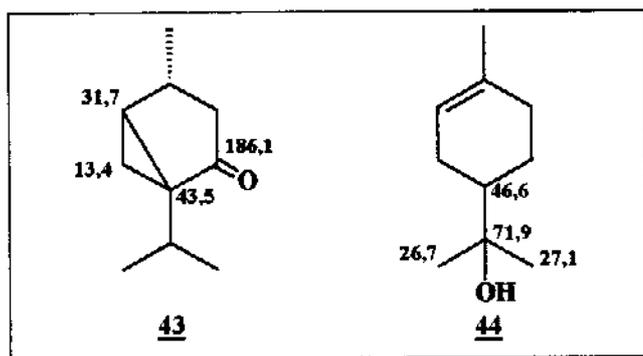
*- A denominação de cis e trans para os prótons H-6, para todos os prótons que possuem o sistema biciclo-[3.1.0]-hexano, foi feita levando-se em consideração o próton H-5 da cabeça de ponte.

Tabela 7- Correlações referentes ao COSY 45.

^1H (δ , m, J)	^1H correlacionado
0,93 (t, $J^2=J^3=4,9$ Hz)	1,41 2,10
1,41 (dd, $J^2=4,9$ Hz e $J^3=8,6$ Hz)	0,93 2,10
2,10 (m)	0,93 1,41

Através dos dados obtidos da tabela acima, podemos observar que os prótons metínicos ($\text{H-6}_{\text{trans}}$ e H-6_{cis}) localizados em δ 0,93 e 1,41 ppm, apresentaram correlação com o próton localizado em δ 2,10 ppm, e portanto este sinal deveria corresponder ao próton H-5 da junção dos anéis.

O espectro de R.M.N. ^{13}C . (E 05) mostrou 9 sinais os quais foram atribuídos levando em conta a teoria dos deslocamento químicos (δ), informações obtidas no espectro do tipo DEPT (E 06) e os modelos¹⁰⁹ 43 e 44.



Ao analisarmos o modelo 43, verificamos que o carbono(C-2) da carbonila encontra-se mais desprotegido em relação ao esperado. Tal fato, confirma nossa proposta de formação de ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a carbonila, levando a formação de um anel de seis membros onde a metila C-9 adquire uma posição pseudo axial (figura 12) .

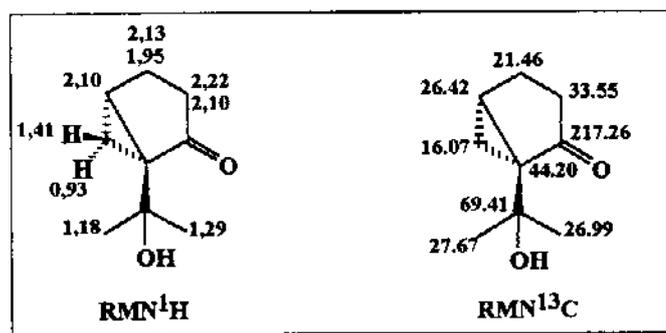
A correlação dos demais sinais de carbono com os deslocamento químicos protônicos, foi feita com base no espectro de correlação heteronuclear HETCOR (^1H - ^{13}C) (E 08)

Tabela 8- Correlações referentes ao HETCOR (^1H - ^{13}C).

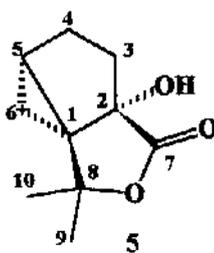
Nº do Carbono	^{13}C δ ppm	^1H (δ , m, J)
6	16,07	0,93 (t, $J^2=J^3= 4,9$ Hz) 1,41 (dd, $J^2=4,9$ e $J^3= 8,2$ Hz)
4	21,46	1,95 (m) 2,13 (m)
5	26,42	2,10 (m)
9	26,99	1,18 (s)
8	27,67	1,29 (s)
3	33,55	2,22 (m) 2,10 (m)*

Em relação aos carbonos C-3 e C-4, podemos afirmar que o carbono C-3 é o mais desprotegido devido ao efeito de desproteção α da carbonila.

Não foi possível atribuir com clareza um dos prótons do carbono C-3, pois eles formam um sistema de 2ª ordem impossibilitando sua análise.



Composto 5: o-tujan-2-hidroxi- 2→8 olide.

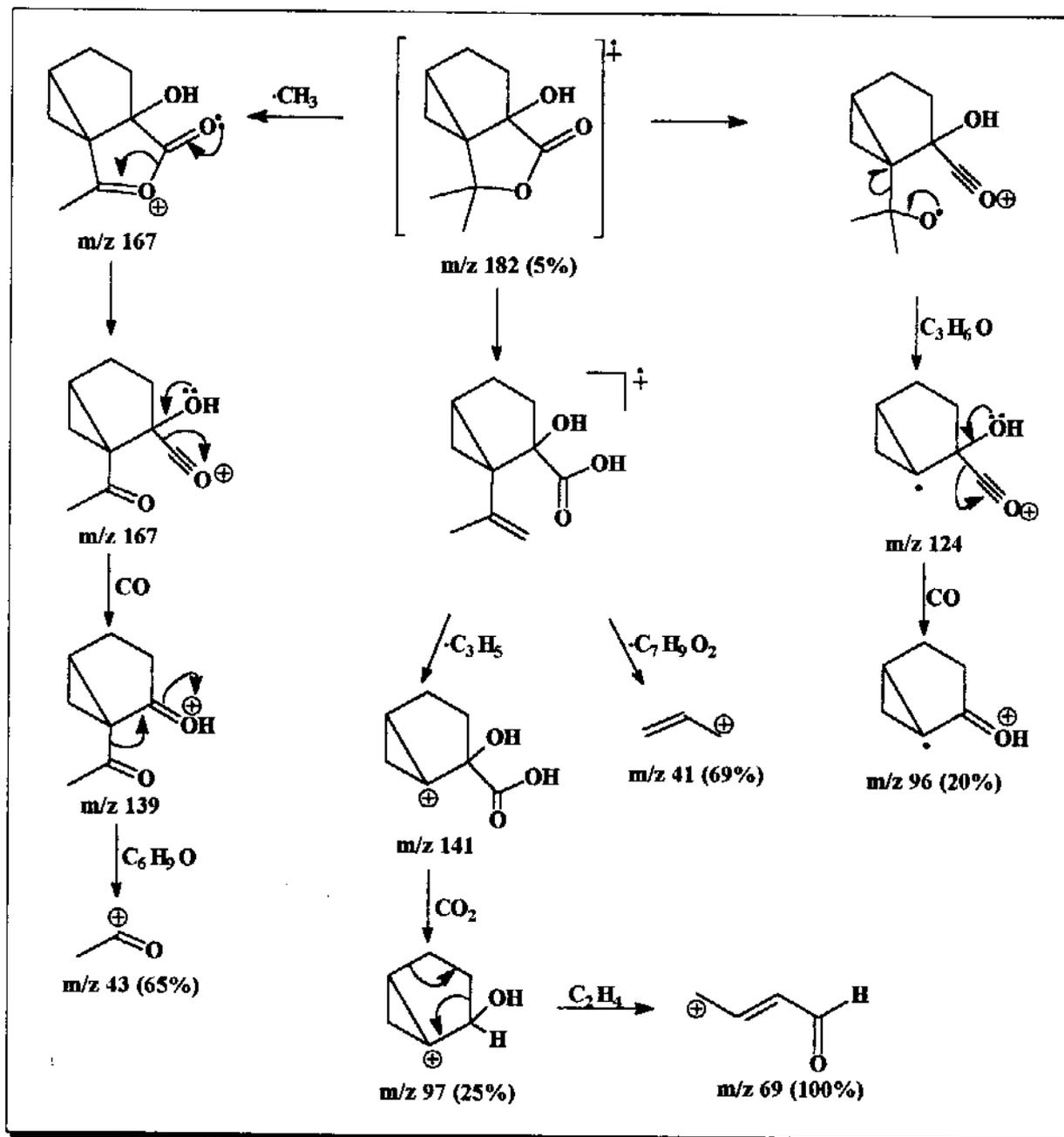


A caracterização da (-)-lactona 5, foi feita com base em seus respectivos espectros de I.V., E.M., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C., e também pelos dados de análise elemental (Calculado para C₁₀H₁₄O₃: C 65,92% e H 7,74%; Observado C 66,04% e H 7,55%).

O espectro de I.V. (E 09) apresentou bandas de absorção em 3432 cm⁻¹, característico de estiramento da ligação -OH, além da absorção em 1749 cm⁻¹ característico de estiramento de γ -lactonas (≈ 1790 -1740 cm⁻¹)¹¹².

O espectro de E.M. (E 10) apresentou sinal do íon molecular em m/z 182 (5%), condizente com a formula molecular [C₁₀H₁₄O₃] e fragmentações em m/z 97

(25%), 96 (20%), 69 (100%), 43 (65%) e 41 (69%). As sugestões dos caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:



Esquema 50- Sugestões de Fragmentação para o composto 5.

A análise do espectro de R.M.N.¹H. combinado com o emprego do espectro de correlação homonuclear (COSY 45), permitiram que se atribuisse os deslocamentos químicos dos prótons.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 11) apresentou dois singletos em δ 1,16 ppm referente a metila H-10 e em δ 1,57 ppm referente a metila H-9. Essa desproteção de aproximadamente $\approx 0,41$ ppm para a metila H-9 foi atribuída à interação 1-3 diaxial com a hidroxila no carbono C-2.

Observou-se também um duplo dubleto em δ 0,81 ppm ($J^2 = 5,0$ Hz e $J^3 = 8,4$ Hz) e um duplo dubleto com aspecto de tripleto em δ 1,09 ppm ($J^2 = J^3 = 5,0$ Hz) referentes aos prótons metínicos H-6_{cis} e H-6_{trans}, respectivamente. A desproteção do próton H-6_{trans} é decorrente de uma interação do tipo 1-3 diaxial com a hidroxila sob o carbono C-2.

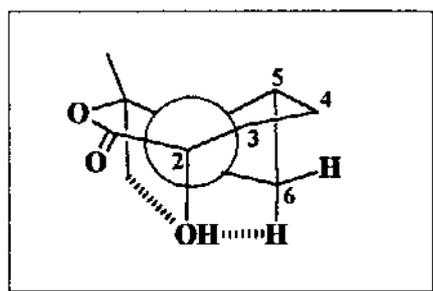


Figura 14- Projeção de Newman do C-2 da (-)-lactona 5.

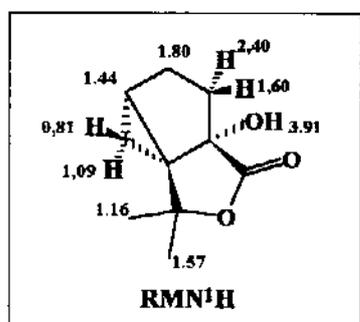
O espectro de correlação homonuclear (COSY 45) (E 15) apresentou as seguintes correlações:

Tabela 9- Correlações referentes ao COSY 45.

¹ H (δ , m, J)	¹ H correlacionado ppm
0,81 (dd, $J^2 = 5,0$ Hz e $J^3 = 8,42$ Hz)	1,09
	1,44
1,44 (dt, $J^3 = 8,42$ e $4,7$ Hz)	1,09
	0,81
	1,80
1,09 (t, $J^2 = J^3 = 5,0$ Hz)	0,81
	1,44
1,60 (m)	1,80
	2,44
1,80 (m)	1,44
	1,60

Através dos dados obtidos na tabela acima podemos observar, que os prótons metínicos (δ 0,81 ppm e δ 1,09 ppm) estão correlacionados com os prótons em δ 1,44 ppm. Assim, esse sinal só pode ser referente ao próton H-5 da junção do anel. A ausência de correlação entre o próton H-5 em δ 1,44 ppm com os sinais em δ 1,60 ppm e δ 2,44 ppm, sugere que estes sinais são referentes aos prótons metínicos H-3. O sinal em δ 2,44 ppm pode ser atribuído ao próton H-3 α , o qual, está sob o efeito de desproteção da carbonila e da hidroxila do carbono C-2.

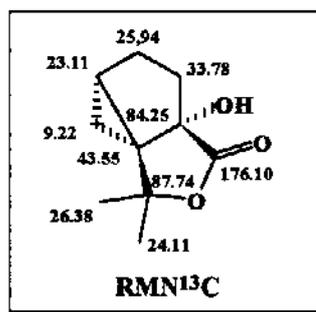
Finalmente, a análise das correlações do sinal em δ 1,80 ppm e a sua integração (2H) no R.M.N.¹H., sugere que este refere-se aos prótons metínicos (H-4 α e H-4 β).



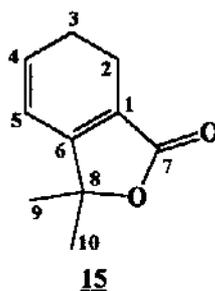
O espectro de R.M.N.¹³C. (E 13) mostrou 10 sinais de carbono, os quais foram atribuídos, utilizando a teoria dos deslocamentos químicos, informações obtidas no espectro do tipo DEPT (E 14) e no espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) (E 16).

Tabela 10- Correlações referentes ao HETCOR (^1H - ^{13}C)

Nº do Carbono	^{13}C δ ppm	^1H correlacionado (δ ,m,J)
6	9,22	0,81 (dd, $J^2= 5,9$ Hz e $J^3= 8,42$ Hz) 1,09 (t, $J^2=J^3= 5,9$ Hz)
5	23,11	1,44 (dt, $J^3= 8,42$ e $4,7$ Hz)
10	24,11	1,16 (s)
4	25,94	1,80 (m)
9	26,38	1,57 (s)
3	33,78	1,60 (m) 2,44 (ddd, $J^2= 13,8$ Hz e $J^3= 8,8$ e $1,75$ Hz)



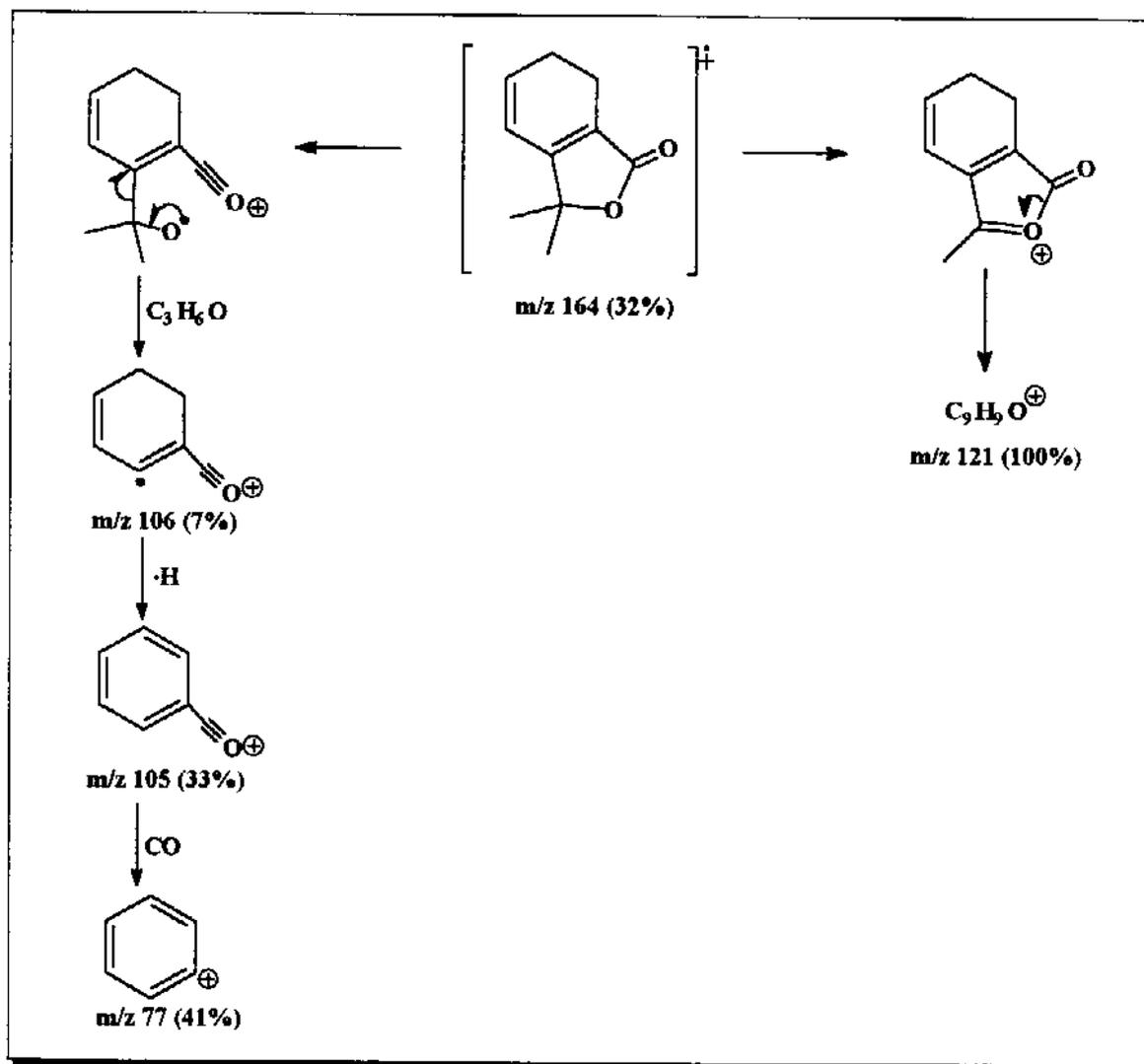
Composto 15: α -menta-4,6-dien-1 \rightarrow 8 olide.



A caracterização do composto 15, foi feita com base nos dados espectrométricos de I.V., E.M., R.M.N. ^1H . e R.M.N. ^{13}C .

O espectro de I.V. (E 17) apresentou ausência de bandas de absorção característica de estiramento -OH ($\approx 3650\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$)¹¹², e apresentou bandas de absorção em 3037 cm^{-1} e 1643 cm^{-1} que caracterizam estiramentos CH (olefinicos) e $\text{C}=\text{C}$, respectivamente. Observou-se também banda de absorção em 1750 cm^{-1} , que caracteriza a conjugação da dupla ligação com a carbonila da γ -lactona.

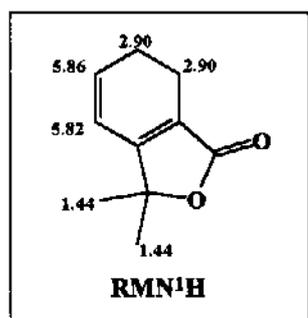
O espectro de E.M. (E 18) apresentou sinal do íon molecular em m/z 164, condizente com a fórmula molecular $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2]$, e fragmentações em m/z 164(M, 32%), 149(25%), 121(100%), 106 (7%), 105(33%) e 77(41%). As sugestões para os caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:



Esquema 51- Sugestões de Fragmentação para o composto 15.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 19) apresentou dois singletes, um em δ 1,44 ppm referente as duas metilas (H-9 e H-10) e o outro em δ 2,90 ppm, referente aos prótons dos grupos metínicos (H-2 e H-3), respectivamente. O composto apresenta uma porção “planar”, o que torna os prótons metílicos e os prótons metínicos quimicamente equivalentes.

Podemos observar também, a presença de dois multipletos complexos em δ 5,82 ppm e em δ 5,86 ppm (interações de segunda ordem), correspondentes aos prótons H-5 e H-4, respectivamente. Este último encontra-se mais desprotegido devido ao efeito de conjugação com a carbonila da lactona.



O espectro de R.M.N.¹³C. (E 20) apresentou 9 sinais de carbono. Através dos deslocamentos químicos e espectro do tipo DEPT (E 21), foram atribuídos os sinais para o composto 15.

O espectro de R.M.N.¹³C. apresentou um sinal em δ 24,11 ppm, referentes as metilas C-9 e C-10. Este fato confirma que as duas metilas são quimicamente equivalentes, o que reforça a idéia de que o composto possui uma porção “planar”.

A atribuição de alguns sinais de carbono, pode ser feita baseando-se no efeito de conjugação do dieno com a carbonila da lactona, conforme apresentado abaixo:

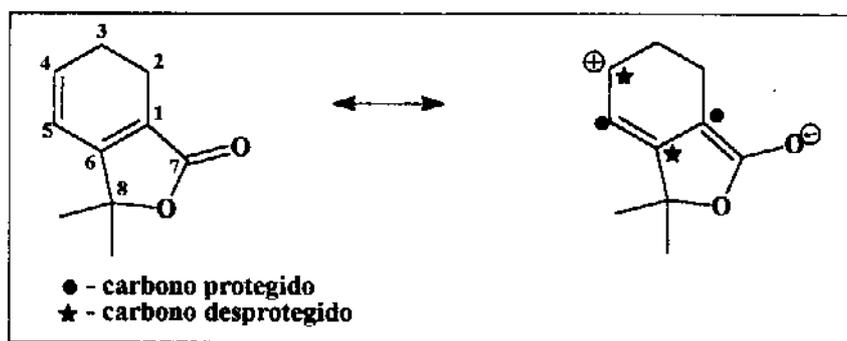


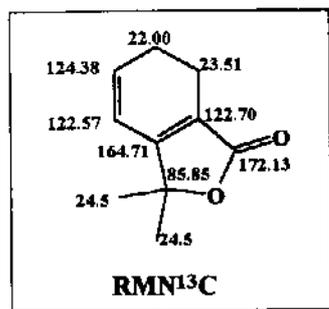
Figura 15- Estrutura de ressonância para o composto 15.

Em decorrência disto, os seguintes carbonos foram atribuídos:

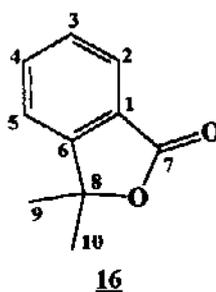
Nº do Carbono (m)	^{13}C ppm
6 (C_o)	164,71
1 (C_o)	122,70
4 (CH)	124,38
5 (CH)	122,57
7 (C_o)	172,13

A absorção da carbonila em $\delta 172,13$ ppm, aproximadamente ≈ 4 ppm mais protegida do que a carbonila da (-)-lactona 5, é uma forte evidência da sua conjugação com o sistema diênico.

Em relação aos carbonos C-2 e C-3, podemos afirmar que o carbono C-2 ($\delta 23,51$ ppm) é mais desprotegido do que o carbono C-3 ($\delta 22,00$ ppm), devido ao efeito β de desproteção da carbonila.



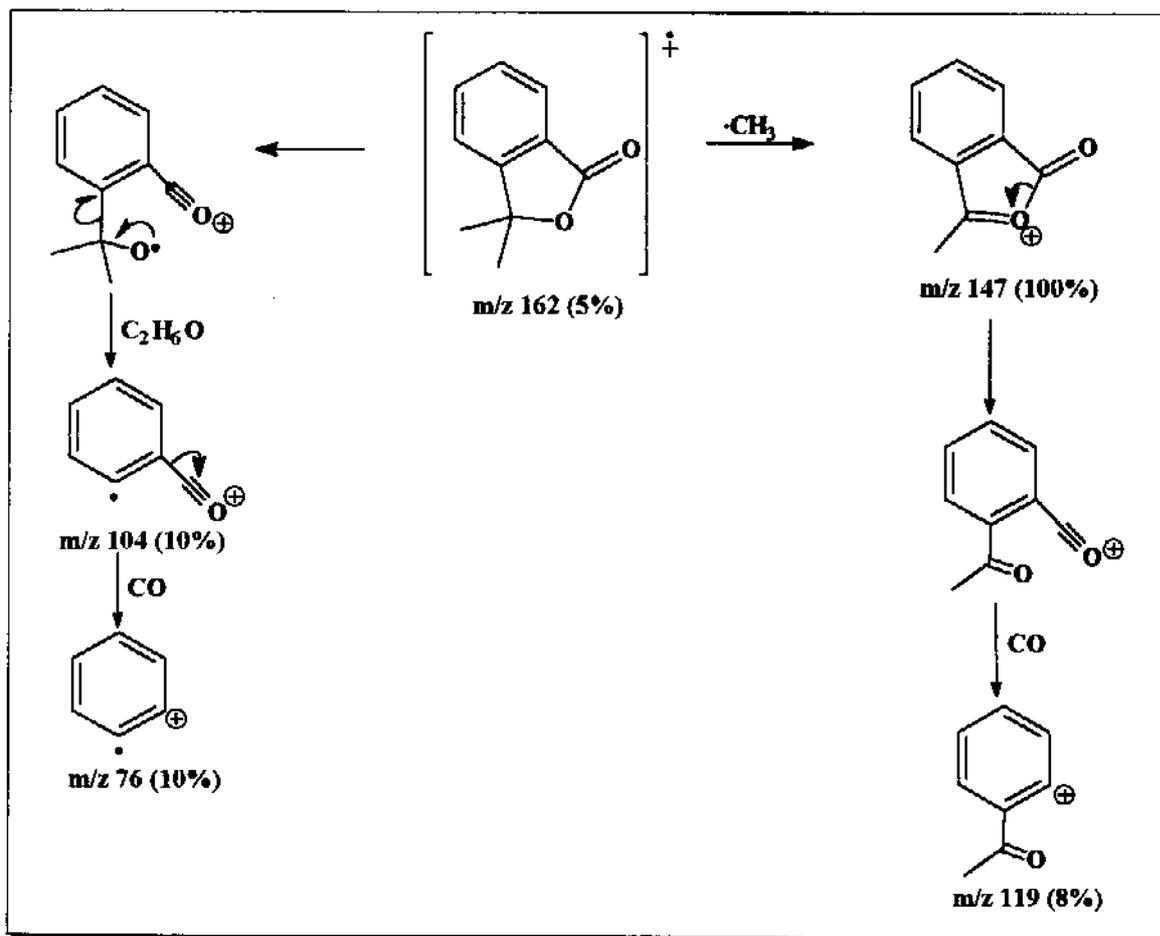
Composto 16: o-cumen-1→8 olide.



A caracterização do composto 16 foi feita com base nos dados espectrométricos de I.V., E.M., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C.

Em comparação ao composto 15, o espectro de I.V. (E 22) do composto 16 apresentou o acréscimo de duas bandas de absorção em 3010 cm⁻¹ e 1594 cm⁻¹ referentes aos estiramentos CH (olefínico) e C=C, as quais, evidenciam a aromatização do sistema.

O espectro de E.M. (E 23) apresentou pico do íon molecular em m/z 162(5%), condizente com a fórmula molecular [C₁₀H₁₀O₂] e fragmentações em m/z 147(100%), 119 (8%), 104 (10%) e 76(10%). As sugestões para os caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:



Esquema 52- Sugestões de Fragmentação para o composto 16.

Para a atribuição dos sinais referentes aos prótons e carbonos, é necessário levar em consideração as possíveis formas de ressonância do composto; onde a presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático desprotege as posições **orto** e **para** (C-6, C-4 e C-2) em relação as posições **meta** (C-5 e C-3).

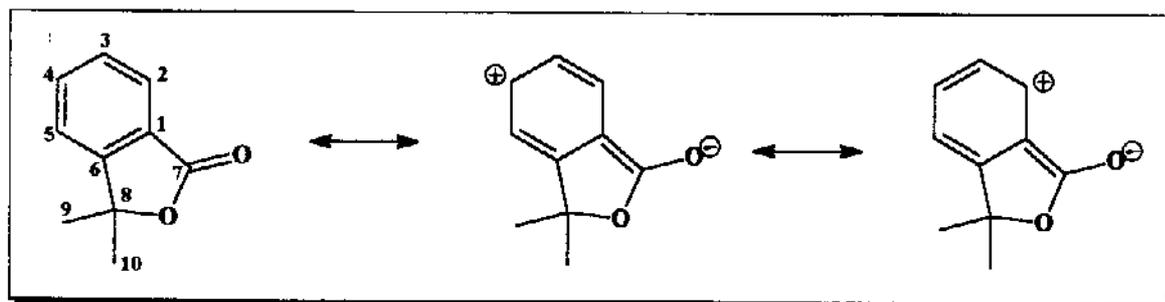
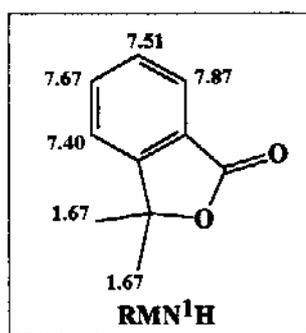


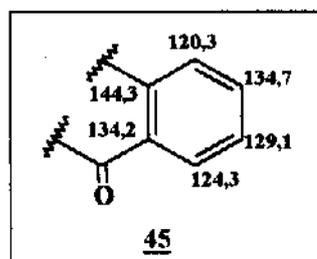
Figura 16- Possíveis formas de ressonância para o composto 16.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 24) mostrou um singlete referente as duas metilas H-9 e H-10 em δ 1,67 ppm, dois duplos dubletos em δ 7,40 ppm ($J^3 = 7,6$ Hz e

$J^4 = 0,9$ Hz) e em δ 7,87 ppm ($J^3 = 7,7$ Hz e $J^4 = 0,9$ Hz) referentes aos prótons H-5 e H-2, respectivamente. Podemos observar também a presença de dois duplos tripletos em δ 7,51 ppm ($J^3 = 7,6$ Hz e $J^4 = 0,9$ Hz) e em δ 7,67 ppm ($J^3 = 7,6$ Hz e $J^4 = 1,1$ Hz) referentes aos prótons H-3 e H-4, respectivamente. Esses sinais evidenciaram a aromatização do dieno 15 de partida.



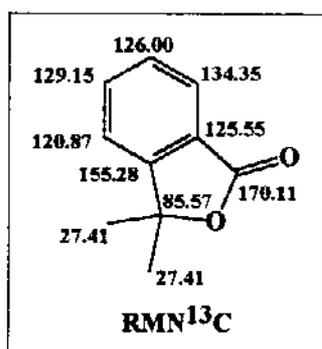
A atribuição dos sinais de carbono, foi feita através de seus deslocamentos químicos, **espectro do tipo DEPT (E 27)** e do modelo¹¹⁰ abaixo:



Para a atribuição dos carbonos C-1 e C-6 tomou-se como modelo o composto 45 acima. Desta forma, temos que o carbono C-1 (δ 125,55 ppm) encontra-se mais protegido que o carbono C-6 (δ 155,28 ppm).

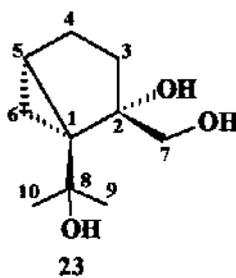
Para a atribuição dos carbonos C-2, C-3, C-4 e C-5, levamos em consideração as formas mesoméricas do composto. O carbono C-2 (δ 134,35 ppm) encontra-se mais desprotegido do que o carbono C-4 (δ 129,15 ppm) devido ao efeito β de desproteção da carbonila.

Com relação ao carbono C-5 (δ 120,87 ppm) este deve estar mais protegido do que o carbono C-3 (δ 126,00 ppm) devido ao efeito de proteção do substituinte do carbono C-6 (isopropil).



Composto 23: o-tujan-1-isopropanol-2,7-diol.

1-isopropanol-2-hidroxi-2-metanol-biciclo 3.1.0.1-hexano.

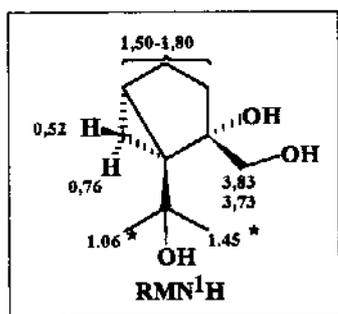


A caracterização do composto 23 foi feita com base na análise dos dados espectrométricos de I.V., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C.

O espectro de I.V. (E 28) apresentou bandas de absorção em 3359 cm⁻¹ característico de estiramento -OH, em 2867 cm⁻¹ característica do estiramento -CH₂-. A ausência de sinais de absorção na região das carbonilas, evidenciou a redução da (-)-lactona 5.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 29) apresentou um duplo dubleto em δ 0,52 ppm ($J^2 = 8,2$ Hz e $J^3 = 5,5$ Hz) e um tripleto em δ 0,76 ppm ($J^2 = J^3 = 5,5$ Hz) referentes

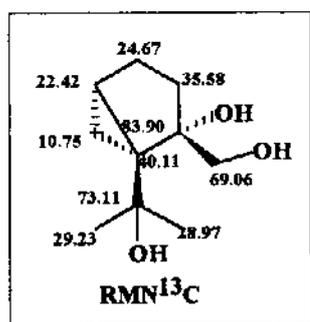
aos prótons metínicos H-6_{cis} e H-6_{trans}, respectivamente. Observou-se também presença de dois dupletos em δ 3,73 ppm e δ 3,83 ppm com constantes de acoplamento de 11,6 Hz, referentes aos prótons metínicos H-7, e presença de um multipletto complexo em δ 1,50-1,80 ppm referente aos prótons H-5, 2H-4 e 2H-3.



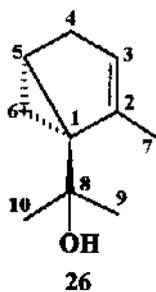
O espectro de R.M.N.¹³C. (E 31) apresentou 10 sinais de carbono, os quais, foram atribuídos, através de seus deslocamentos químicos, espectro do tipo DEPT (E 32) e comparação com compostos semelhantes ((-)-lactona 5 e (+)-cetol 4).

Por comparação com o espectro de R.M.N.¹³C. da (-)-lactona 5, podemos observar que houve o aparecimento de um sinal em δ 69,06 ppm (CH₂) referente ao carbono C-7 e a ausência de sinais (C=O) na região da carbonila. Desta forma confirmamos a redução da lactona de partida.

Os demais sinais foram atribuídos com base nos deslocamentos químicos obtidos para a (-)-lactona 5 e (+)-cetol 4.



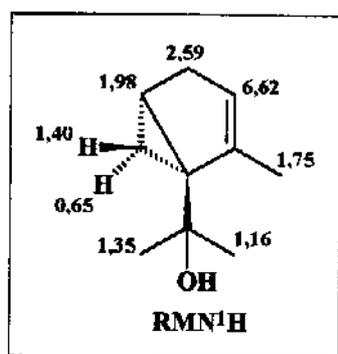
Composto 26: 1-isopropanol-2-metil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-eno.
o-tujan-1-isopropanol-2-eno.



A caracterização do composto 26 foi feita com base nos dados espectrométricos de I.V., R.M.N. ^1H e R.M.N. ^{13}C .

O espectro de I.V. (E 33) apresentou bandas de absorção em 3423 cm^{-1} referente ao estiramento -OH e em 1638 cm^{-1} referente ao estiramento C=C. A ausência de sinais na região da carbonila evidencia a reação de Wittig.

O espectro de R.M.N. ^1H (E 34) apresentou um tripleto em δ 0,65 ppm ($J^2=J^3= 5,2\text{ Hz}$) e um duplo dubleto em δ 1,40 ppm ($J^2= 5,2\text{ Hz}$ e $J^3= 7,5\text{ Hz}$), referentes aos prótons metínicos H-6_{trans} e H-6_{cis} do ciclopropano. Um duplo tripleto em δ 1,75 ppm ($J^4= 7,1\text{ Hz}$ e $J^5= 1,7\text{ Hz}$) referentes aos prótons da metila H-7, indicando a presença da metila sob dupla ligação. O fato desta estar acoplada com os prótons H-3 e H-4 pode ser justificado devido a tensão do anel formado. Finalmente o multiplete em δ 6,62 ppm (H-3) evidência a formação da olefina.

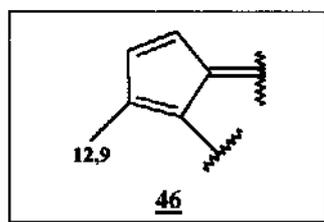


O espectro de R.M.N.¹³C. (E 36) mostrou 10 sinais de carbono, os quais, foram atribuídos através dos deslocamentos químicos, espectro do tipo DEPT (E 37) e comparação com os deslocamentos químicos do (+)-cetol 4.

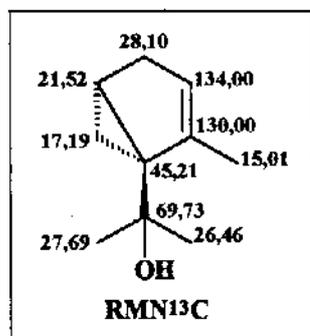
Os carbonos C-1, C-8, C-9 e C-10 foram atribuídos aos sinais em δ 45,21; 69,73; 26,46 e 27,69 ppm, respectivamente, com base nos deslocamentos químicos do (+)-cetol 4.

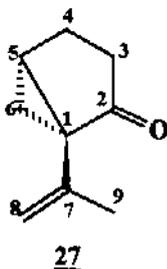
Os sinais em δ 134,00 ppm (CH) e 130,00 ppm (C₀) foram atribuídos aos carbonos C-3 e C-2, evidenciando a formação de uma olefina tri-substituída.

O sinal em δ 15,01 ppm foi atribuído ao carbono C-7. A grande proteção observada para esse sinal em relação a uma metila sob dupla ligação ($\approx \delta$ 20-24 ppm)¹⁰⁹, é decorrente do fato do ciclopropano conferir um caráter sp² aos carbonos C-1 e C-6, tornando o sistema análogo a um sistema ciclopentadienil, conforme modelo a abaixo¹¹¹.



Os demais sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

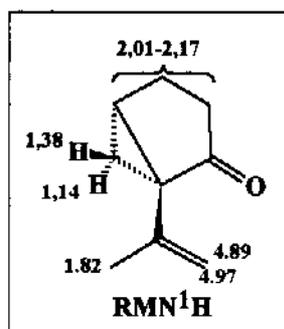


Composto 27: 1-isopropenil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ona.

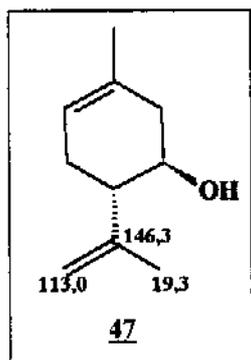
A caracterização do composto 27 foi feita com base nos dados espectrométricos de I.V., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C.

O espectro de I.V. (E 37) apresentou bandas de absorção em 3019 cm⁻¹ e 1684 cm⁻¹ características de estiramentos CH (olefínicos) e C=C, e em 1761 cm⁻¹ característica do estiramento C=O. A ausência de bandas de absorção do grupo -OH (≈ 3650-3200 cm⁻¹) confirma a formação da olefina. Além disto, observamos que a banda de estiramento da carbonila sofreu uma variação de aproximadamente ≈52 cm⁻¹ em relação ao (+)-cetol 4, devido a ausência da ligação de hidrogênio.

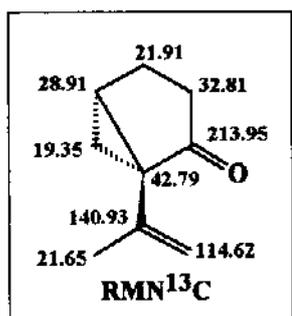
O espectro de R.M.N.¹H. (E 38) apresentou um tripleto em δ 1,14 ppm ($J^2=J^3= 4,8$ Hz) e um duplo dubleto em δ 1,38 ppm ($J^2= 4,8$ Hz e $J^3= 7,5$ Hz) referentes aos prótons H-6_{trans} e H-6_{cis} do ciclopropano. Podemos observar também a presença de um dubleto em δ 1,82 ppm ($J^4= 1,3$ Hz) referente a metila H-8 ,um quarteto complexo em δ 4,89 ppm ($J^4= 1,7$ Hz) e um quinteto complexo em δ 4,97 ppm ($J^4= 1,5$ Hz) referentes aos prótons olefínicos H-9, evidenciando a formação da olefina.

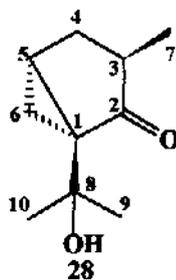


O espectro de R.M.N.¹³C. (E 40) apresentou 9 sinais de carbono, os quais, foram atribuídos através de seus deslocamentos químicos, espectro do tipo DEPT (E 41) e modelo da literatura¹⁰⁹.



Os sinais em δ 140,93 ppm, 114,62 ppm e δ 21,65 ppm foram atribuídos aos carbonos C-7 (C₀), C-9 (CH₂) e C-8(CH₃), caracterizando a obtenção da olefina. A absorção da carbonila em δ 213,95 ppm, confirma a eliminação da ligação de hidrogênio existente no (+)-cetol 4.

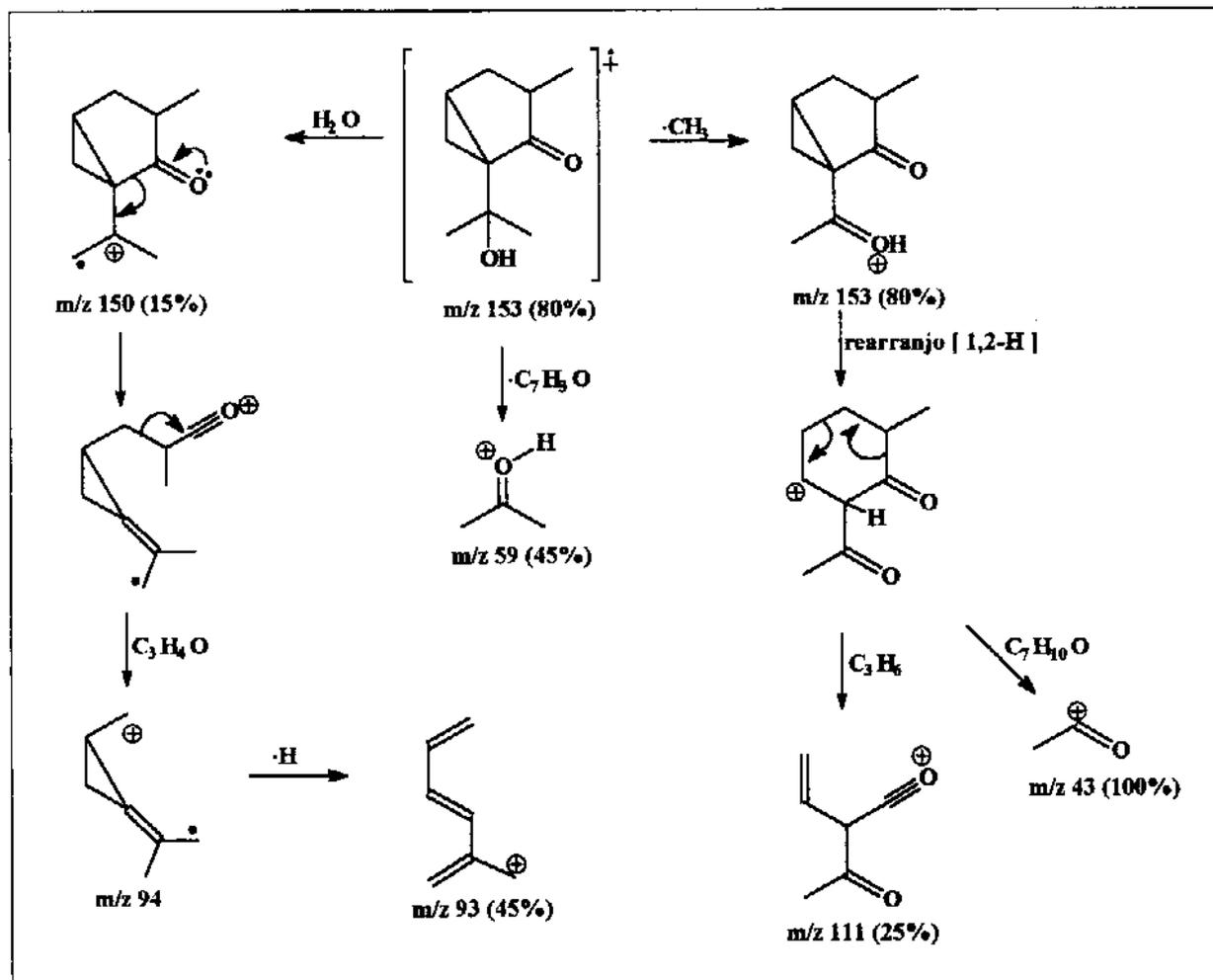


Composto 28: 1-isopropanol-3-metil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ona.**m-tujan-8-hidroxi-2-ona.**

A caracterização do composto 28 foi feita após análise de seus respectivos dados espectrométricos.

O espectro de I.V. (E 42) mostrou-se semelhante ao do (+)-cetol 4, composto de partida.

O espectro de E.M. (E 43) apresentou sinal em m/z 153(100%) correspondente ao $[M - 15]$ condizente a fórmula molecular $[C_9H_{16}O_2 - 15]$, e fragmentações em m/z 153 (80%), 150 (15%), 111 (25%), 93 (45%), 59 (45%) e 43 (100%).



Esquema 53- Sugestões de Fragmentação para o composto 28.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 44) apresentou um duplete em δ 1,04 ppm ($J^3 = 6,9$ Hz) referente aos prótons da metila H-7 e um multiplete em δ 2,20 ppm referente ao próton H-3, os quais, evidenciaram a α -alquilação do (+)-cetol 4. Além destes, por analogia com o (+)-cetol 4, podemos observar os prótons metínicos H-6 do ciclopropano em δ 1,38 ppm (H-6_{cis}) e em δ 1,02 ppm (H-6_{trans}).

O espectro de correlação homonuclear (COSY 45) (E 48) apresentou as seguintes intercorrelações, mostradas na tabela abaixo.

Tabela 11- Correlações referentes ao COSY 45.

^1H (δ , m, J)	^1H correlacionado
1,02 (t, $J^2=J^3= 4,8$ Hz)	1,38 1,65 2,00 2,25*
1,04 (d, $J^3= 6,9$ Hz)	2,20*
1,38 (dd, $J^2= 4,8$ Hz e $J^3= 7,9$ Hz)	1,02 2,00
1,65 (m)	2,25* 2,20 2,00 1,02
2,00 (dt, $J^3= 7,9$ e $4,7$ Hz)	1,65 1,38 1,02
2,25* e 2,20* (m)	1,02 1,04 1,65

*- Valores atribuídos pelo HETCOR

Através dos dados obtidos na tabela acima, podemos observar que o sinal em δ 1,38 ppm referente ao próton H-6_{cis} apresenta correlação com os sinais em δ 1,02 ppm atribuído ao próton H-6_{trans} e também com o sinal em δ 2,00 ppm atribuído ao próton H-5 na junção do anel.

A análise do sinal em δ 1,02 ppm (H-6_{trans}) mostra que este próton além das correlações com os prótons H-6_{cis} e H-5, apresenta também correlações com os sinais localizados em δ 1,65 ppm e δ 2,25 ppm, sendo estes atribuídos aos prótons metínicos do carbono C-4. Este acoplamento a longa distância entre os prótons H-6_{trans}, H-4 α e H-4 β , é devido a conformação “zig-zag” entre os mesmos.

A utilização do R.M.N.¹³C. (E 46), espectro do tipo DEPT (E 47), espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) (E 49) e o emprego do (+)-cetol 4 como modelo, permitiu a atribuição dos deslocamentos químicos para os carbonos e

também a confirmação dos deslocamentos químicos para os prótons H-3 (δ 2,20 ppm) e H-4 (δ 2,25 ppm).

Tabela 12- Correlações referentes ao HETCOR.(^1H - ^{13}C).

Nº do Carbono	^{13}C δ , ppm	^1H correlacionado (δ , m, J)
7	14,32	1,04 (d, $J^2 = 6,9$ Hz)
6	17,17	1,02 (t, $J^2 = J^3 = 4,8$ Hz) 1,38 (dd, $J^2 = 4,8$ Hz e $J^3 = 7,9$ Hz)
5	24,69	2,00 (dt, $J^3 = 7,9$ e $4,7$ Hz)
10	27,05	1,21 (s)
9	27,47	1,25 (s)
4	31,16	1,65 (m) 2,25 (m)
3	37,16	2,20 (m)

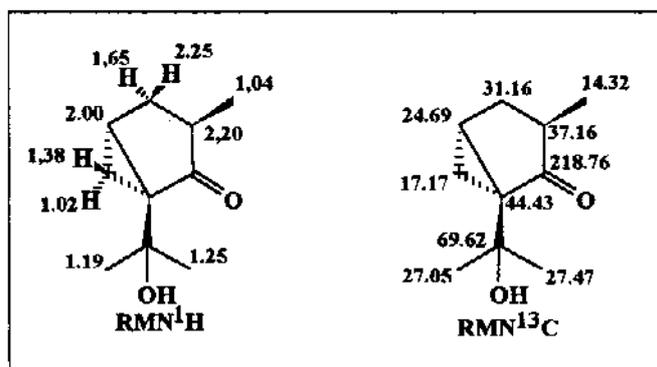
Comparando-se os deslocamentos químicos dos carbonos C-3, C-4 e C-5 do composto 28 com os do (+)-cetol 4, podemos observar uma desproteção nos carbonos C-3 e C-4 e uma proteção no carbono C-5. Tal fato, é decorrente do efeito indutivo da metila introduzida no carbono C-3.

Na tentativa de confirmar a estereoquímica relativa do composto 28 realizamos um estudo de NOESY (E 50), e os resultados são mostrados na tabela abaixo.

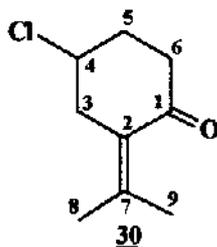
Tabela 13- Correlações referentes ao NOESY.

^1H δ ppm	^1H δ ppm NOE correlacionado
1,02	1,38 1,65 2,20
1,65	1,02 2,20* 2,25

Podemos observar que existe uma proximidade espacial entre os prótons H-6_{trans} (δ 1,02 ppm) \Leftrightarrow H-4 α (δ 1,65 ppm) \Leftrightarrow H-3 α (δ 2,20 ppm). Portanto, isto evidencia que a metila H-7 ligada ao carbono C-3 possui uma **orientação β** .



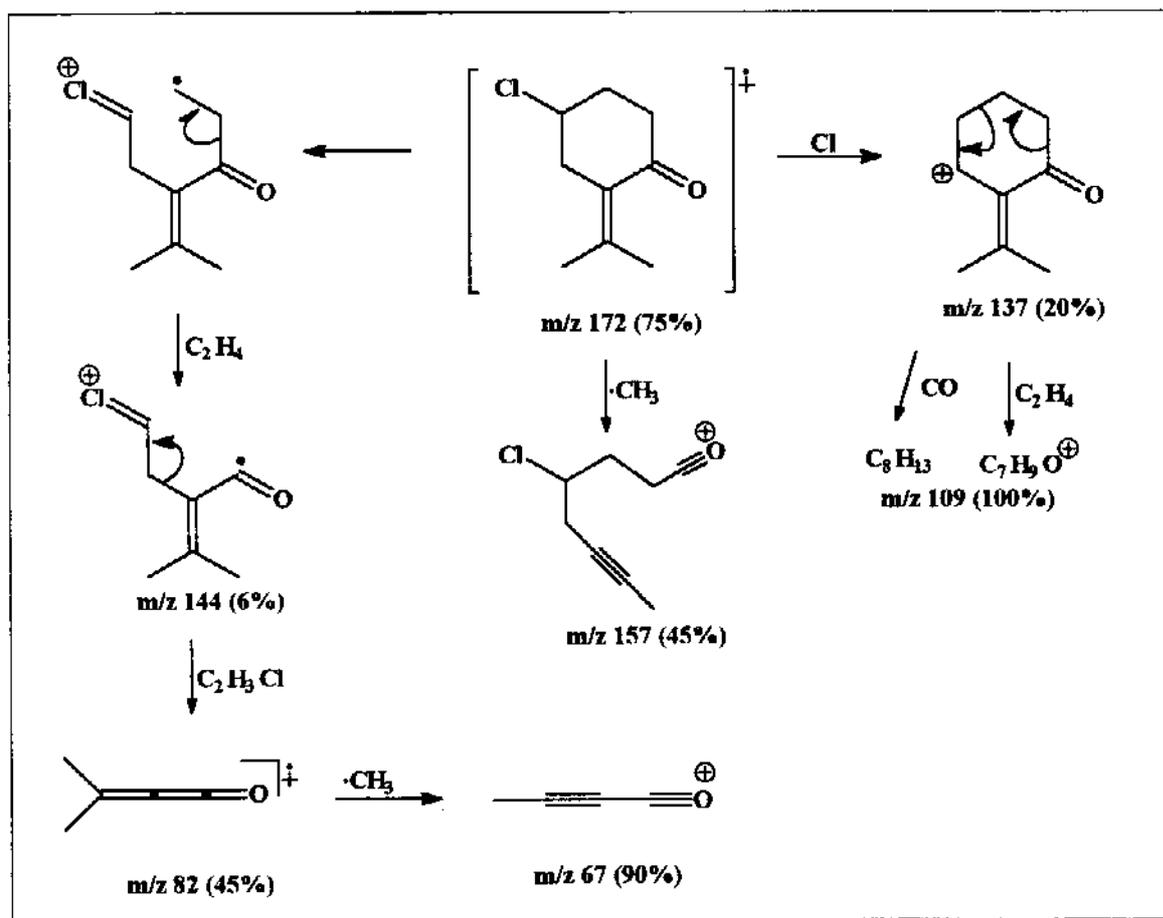
Composto 30: 4-cloro-2-(1-metiletilidene) ciclohexanona.



A caracterização do composto **30**, foi feita através da análise dos dados espectrométricos de I.V., E.M., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C.

O espectro de I.V. (E 51) apresentou bandas de absorção em 2923 cm⁻¹ referentes ao estiramento C-H alifático, 1685 cm⁻¹ característico do estiramento C=O conjugado (≈ cicloexanona 1715cm⁻¹)¹¹² e em 1624 cm⁻¹ referente ao estiramento C=C conjugado (≈ C=C 1690-1650 cm⁻¹)¹¹².

O espectro de E.M. (E 52) apresentou pico do íon molecular em m/z 172 (75%), condizente com a fórmula molecular [C₉H₁₃OCl] e fragmentações em m/z 157 (45%), 137 (20%), 109 (100%), 82 (45%) e 67 (90%). As sugestões para os caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:

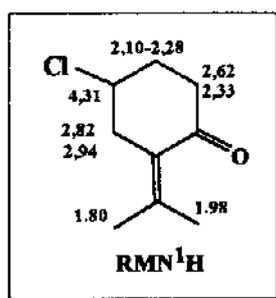


Esquema 54- Sugestões de Fragmentação para o composto **30**.

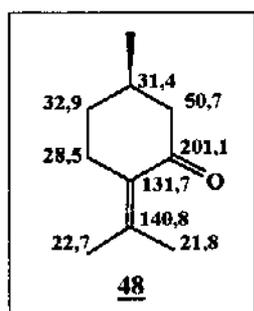
O espectro de R.M.N.¹H. (E 53) apresentou dois singletos em δ 1,98 ppm e δ 1,80 ppm correspondentes aos prótons H-9 e H-8, o que caracteriza presença

das metilas sob dupla ligação. A diferença nos deslocamentos das metilas ($\approx 0,18$ ppm) é decorrente da metila H-9 estar no campo de desproteção da carbonila. O duplo dubleto em δ 2,82 ppm ($J^3 = 6,5$ Hz e $J^2 = 16,7$ Hz) foi atribuído ao próton H-3_{axial} com base na sua constante de acoplamento ($J^3_{axial-axial} = 6-14$ Hz)¹¹³, e o dubleto largo em δ 2,94 ppm ($J^2 = 16,7$ Hz, $J^3 < 1$ Hz embutido na largura do sinal) caracteriza a presença do próton H-3_{equatorial}. O multipletto em δ 2,33 ppm pode ser atribuído ao próton H-6_{axial}, o qual está sob o efeito de proteção da carbonila, e o outro multipletto em δ 2,62 ppm é referente ao próton H-6_{equatorial}. Finalmente, o multipletto em δ 4,31 ppm é referente ao próton H-4, que está diretamente ligado ao cloro.

As constantes de acoplamento dos prótons sobre o carbono C-3 indicam que o substituinte cloro em 4 se encontra na posição equatorial.



O espectro de R.M.N.¹³C. (E 55) apresentou 9 sinais de carbono, os quais, foram atribuídos através dos deslocamentos químicos, **espectro do tipo DEPT** (E 56) e modelos da literatura¹¹⁰.



Para a atribuição dos carbonos C-1, C-2, C-7, C-8 e C-9, baseou-se no modelo acima, no efeito mesomérico (figura 17) e na interação espacial γ de proteção entre a carbonila e a metila C-9

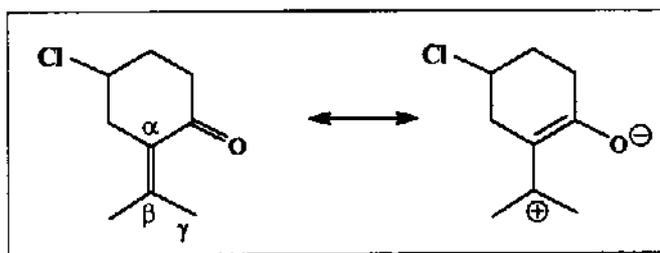
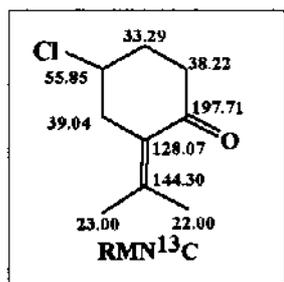


Figura 17- Forma de ressonância para o composto 30.

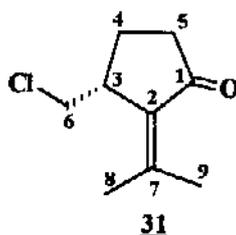
Desta forma, foram atribuídos os seguintes carbonos:

Nº do Carbono (m)	^{13}C δ ppm
1 (C=O)	197,71
2 (C)	128,07
7 (C)	144,30
8 (CH ₃)	23,00
9 (CH ₃)	22,00

Os sinais localizados em δ 39,04 ppm, 38,22 ppm e 33,29 ppm, correspondem aos carbonos C-3, C-6 e C-5, respectivamente. O carbono C-3 é o mais desprotegidos destes pois, está sob o efeito α de desproteção da olefina e β do cloreto. A seguir, temos que o carbono C-6 é mais desprotegido que o carbono C-5, devido ao efeito α de desproteção da carbonila.



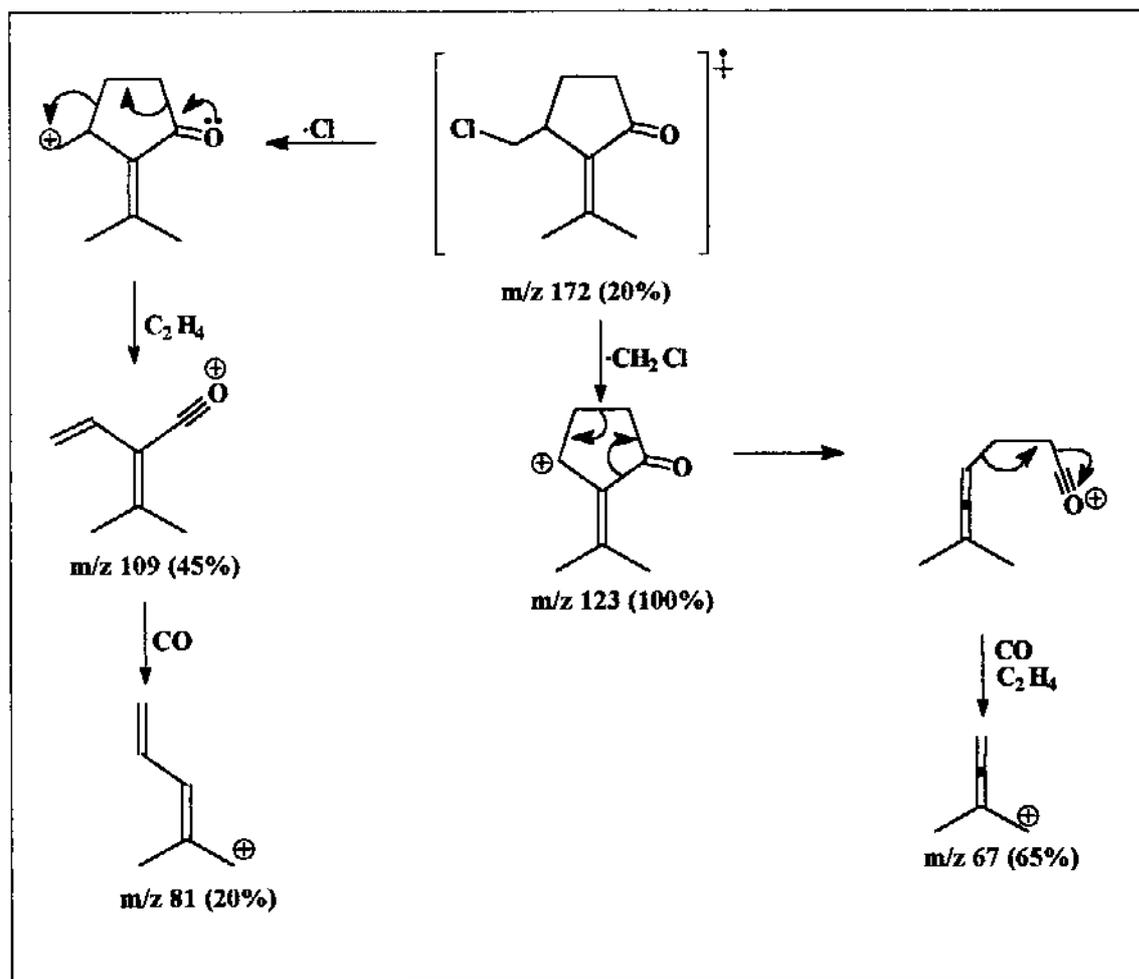
Composto 31: 3-clorometil-2-(1-metiletilidene) ciclopentanona.



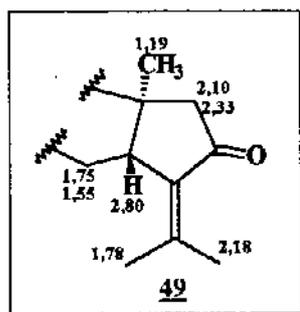
O composto 31 foi caracterizado através da análise dos dados espectrométricos de I.V., E.M., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C.

O espectro de I.V. (E 57) apresentou bandas de absorção em 2921 cm⁻¹ referentes ao estiramento CH alifático, em 1703 cm⁻¹ característico do estiramento C=O em sistemas α-β-insaturados (≈ciclopentanona 1750 cm⁻¹)¹¹² e em 1625 cm⁻¹ referentes ao estiramento C=C conjugado a carbonila (≈C=C 1690-1650 cm⁻¹)¹¹².

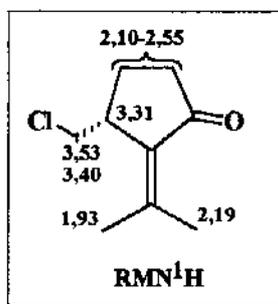
O espectro de E.M. (E 58) apresentou sinal do íon molecular em m/z 172 (20%), condizente com a fórmula molecular [C₉H₁₃OCl] e fragmentações em m/z 137 (10%), 123 (100%), 109 (45%), 81 (20%) e 67 (65%). As sugestões para os caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:



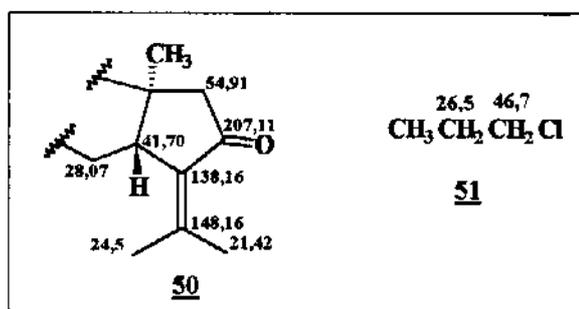
O espectro de R.M.N.¹H. (E 59) do composto 31 foi atribuído com base na análise dos deslocamento químicos e modelos 49 da literatura¹¹⁴.



O espectro de R.M.N.¹H. apresentou dois singletos em δ 1,93 ppm e δ 2,19 ppm referentes aos prótons das metilas H-8 e H-9, que caracterizam a presença das mesma sob dupla ligação. Um duplo duplo dubleto em δ 3,53 ppm ($J^2= 10,4$ Hz; $J^3= 4,0$ Hz e $J^4= 1,4$ Hz), um triplete em δ 3,40 ppm ($J^3= 10,4$ Hz) referentes aos prótons metínicos H-6 e um multipletto em δ 3,31 ppm referente ao próton H-3, evidenciaram a presença do grupo clorometil na posição C-3.



O espectro de R.M.N.¹³C. (E 61) apresentou 9 sinais de carbono, os quais foram atribuídos com base em seus deslocamentos químicos, espectro do tipo DEPT (E 62) e modelos da literatura^{112,114}.



A atribuição dos carbonos C-1, C-2, C-7, C-8 e C-9 baseou-se nos modelos, no efeito mesomérico (figura 18) e na interação espacial de proteção entre a carbonila e a metila C-9.

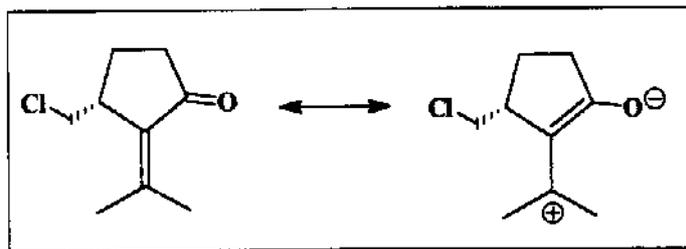
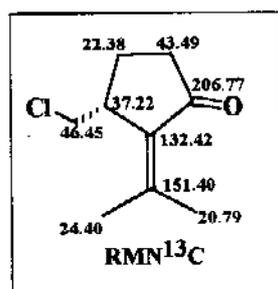


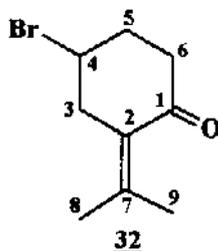
Figura 18- Forma de ressonância para o composto 31.

Desta forma, foram atribuídos os seguintes carbonos:

Nº do Carbono (m)	^{13}C δ ppm :
1 (C ₀)	206,77
2 (C ₀)	132,42
7 (C ₀)	151,40
8 (CH ₃)	24,40
9 (CH ₃)	20,79

Os sinais em δ 46,45 ppm; 43,49 ppm e 22,48 ppm correspondem aos carbonos C-6; C-5 e C-4, respectivamente. O carbono C-6 é o mais desprotegido devido ao efeito indutivo α do cloro.

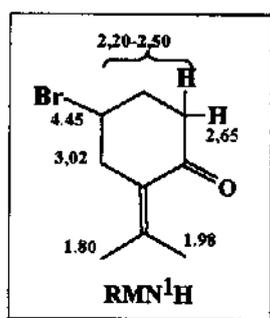


Composto 32: 4-bromo-2-(1-metiletilidene) ciclohexanona.

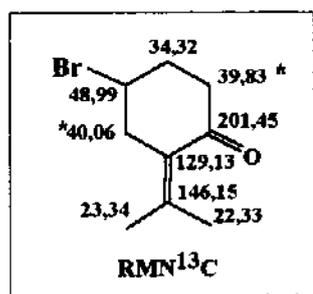
A caracterização do composto 32 foi feita através das análises dos dados espectrométricos de I.V., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C. e de sua análise elementar (Calculado para C₉H₁₃OBr C 50,00% e H 6,07%; Observado C 49,05% e H 5,75%), além de comparação com os deslocamentos químicos do composto 30.

O espectro de I.V. (E 63) mostrou-se semelhante ao do composto 30.

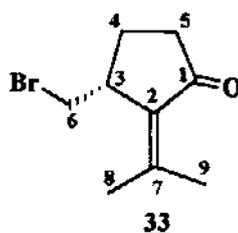
O espectro de R.M.N.¹H. (E 64) apresentou sinais de deslocamentos químicos e multiplicidade bastante semelhantes às obtidas para o composto 30.



O espectro de R.M.N.¹³C. (E 66) apresentou 10 sinais de carbono. Observamos que o carbono C-4(CH) localizado em δ 48,99 ppm apresentou-se mais protegido do que no composto 30 (C-4, CH, 55,85 ppm), e esta proteção pode ser atribuída ao fato do Bromo possuir um efeito indutivo menor do que o Cloro.



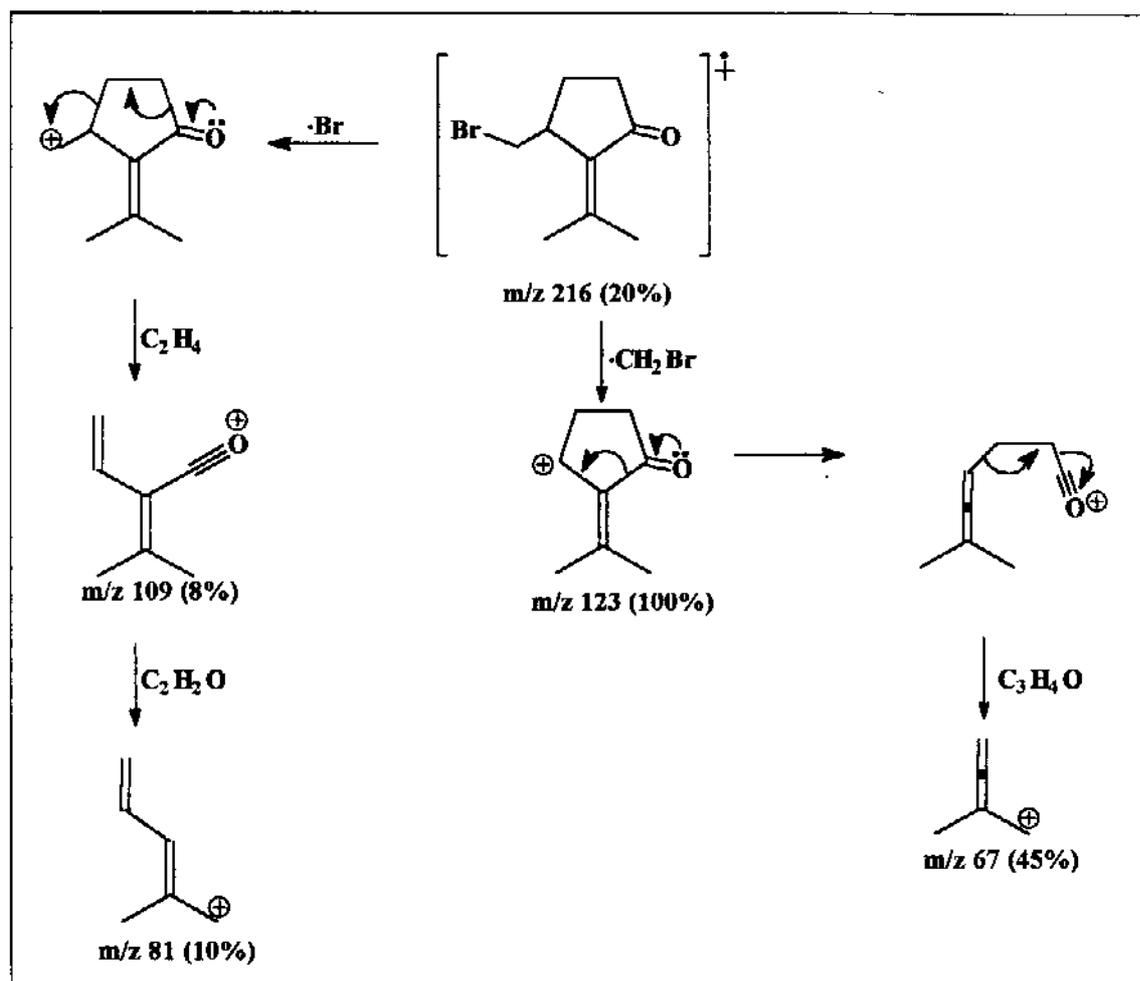
Composto 33: 3-bromometil-2-(1-metiletilidene) ciclopentanona.



O composto 33 foi atribuído através das análises de seus respectivos dados espectrométricos de I.V., E.M., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C. e de sua análise elemental (Calculado para C₉H₁₃OBr C 50,00% e H 6,07%; Observado C 49,76% e H 5,86%), e comparação com os deslocamentos químicos atribuídos ao composto 31.

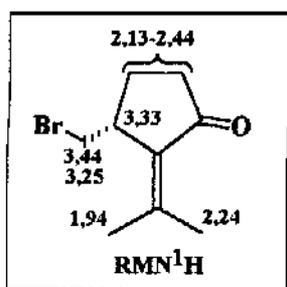
O espectro de I.V. (E 68) apresentou bandas de absorção semelhantes as obtidas para o composto 31.

O espectro de E.M. (E 69) apresentou sinal do íon molecular m/z em 216 (20%), condizente com a formula molecular [C₉H₁₃OBr] e fragmentações em m/z 137 (30%), 123 (100%), 109 (8%), 81 (10%) e 67 (45%). As sugestões para os caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:



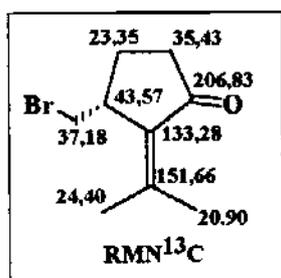
Esquema 56- Sugestões de Fragmentação para o composto 33.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 70) apresentou deslocamentos químicos semelhante e uma multiplicidade bastante parecida à obtida para o composto 31.

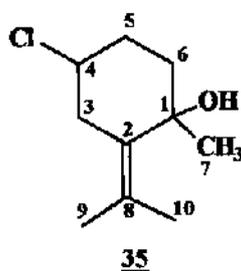


O espectro de R.M.N.¹³C. (E 72) apresentou 9 sinais de carbono. Observamos que o carbono C-6(CH₂) em 37,18 ppm se encontra mais protegido do

que no composto 31 (C-6, CH₂, 46,45 ppm), devido ao menor efeito indutivo do Bromo em relação ao Cloro.



**Composto 35: 4-bromo-1-hidroxi-2-(1-metiletilidene)-1-metil cicloexanona.
o-menten-2(8)-4-cloro-1-hidroxi.**

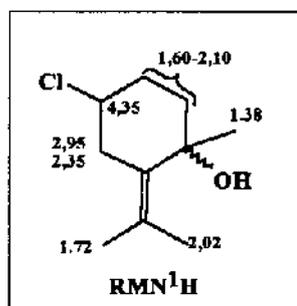


O composto 35 foi caracterizado depois da análise dos dados de I.V., R.M.N.¹H., R.M.N.¹³C. e empregado o composto 30 como modelo.

O espectro de I.V. (E 74) apresentou bandas de absorção em 3378 cm⁻¹ referente ao estiramento do do grupo -OH e em 1633 cm⁻¹ referente ao estiramento C=C. A ausência de absorção na região da carbonila e o aparecimento da banda em 3378 cm⁻¹ evidenciaram a adição da metila à carbonila.

O espectro de R.M.N.¹H. (E 75) apresentou 3 singletos em δ 1,38 ppm, δ 1,72 ppm e δ 2,03 ppm referentes as metilas H-7; H-9* e H-10*. Apresentou também um dubleto largo em δ 2,35 ppm ($J^2=15,5$ Hz) referente ao próton metínico H-3_{equatorial} e um duplo dubleto em δ 2,94 ppm ($J^2=15,5$ Hz e $J^3=3,2$ Hz) referente ao próton H-3_{axial}.

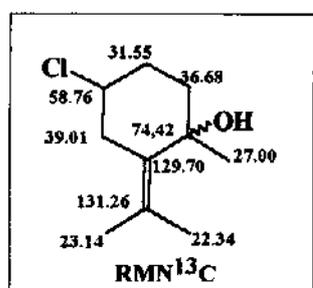
A desproteção observada para o próton H-3_{axial} é decorrente de uma interação 1-3 diaxial entre este e a hidroxila do carbono C-1.

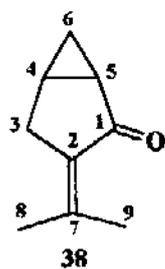


O espectro de R.M.N. ¹³C. (E 77) apresentou 10 sinais de carbono. Através dos deslocamentos químicos, espectro do tipo DEPT (E 78) em comparação com o espectro do composto 30, foi possível atribuir os sinais para o composto 35.

Desta forma, podemos observar o aparecimento de um sinal em δ 27,00 ppm referente a metila C-7 adicionada à carbonila. O sinal em δ 74,24 ppm referente ao carbono C-1(C₀) e a ausência de sinais na região de aproximadamente 200 ppm evidenciam a alquilação no carbono C-1.

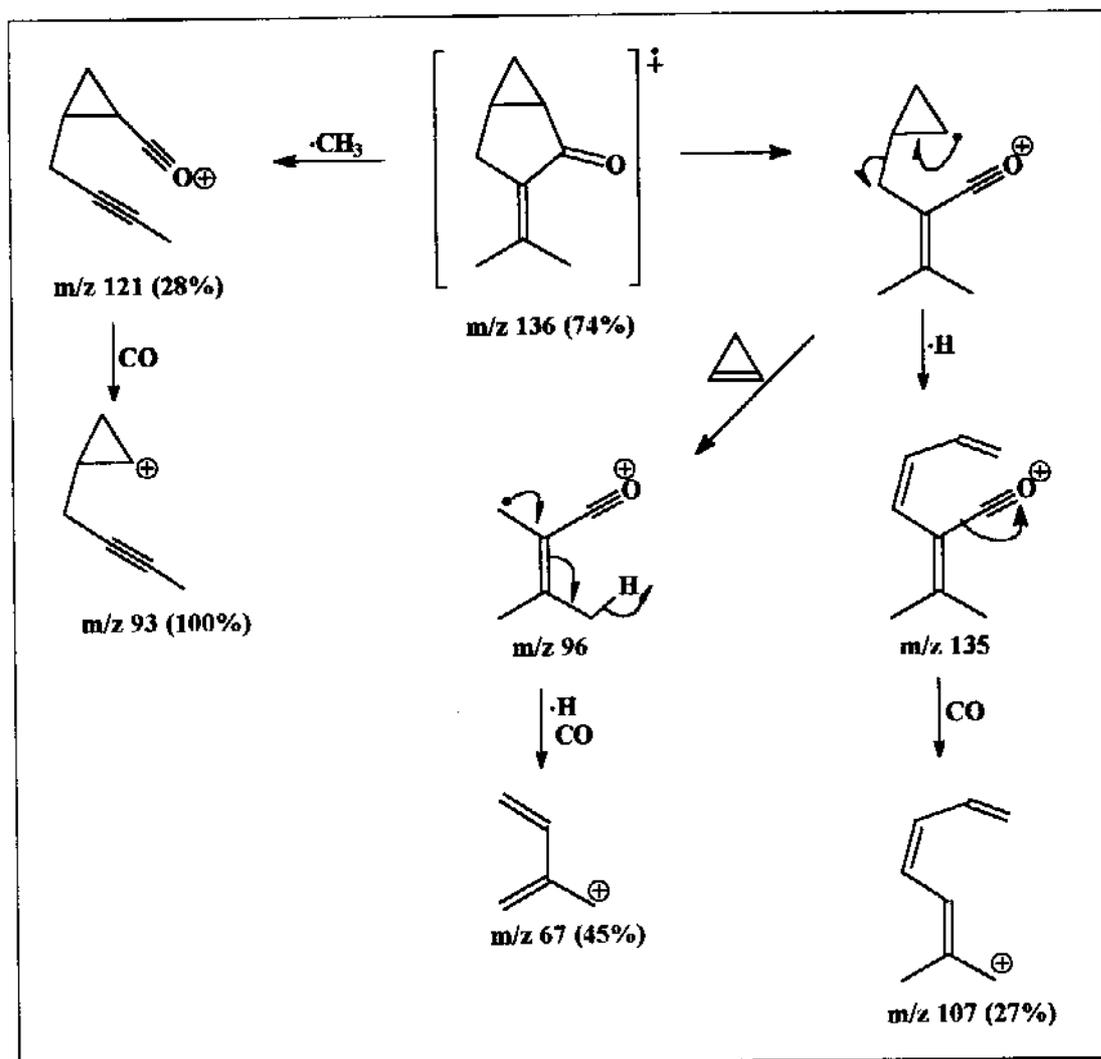
Com relação a estereoquímica da metila C-7, acreditamos que a sua localização em δ 27,00 ppm, seja uma evidência de que esta se encontra na posição equatorial pois esta posição é mais desprotegida do que a axial (δ 18-22 ppm), devido a ausência de interações γ -gauche de proteção.



Composto 38: 2-(1-metiletilidene)-biciclo-[3.1.0]-hexanona.

A estrutura do composto **38** foi confirmada após análises de seus dados espectrométricos de E.M., R.M.N.¹H. e R.M.N.¹³C.

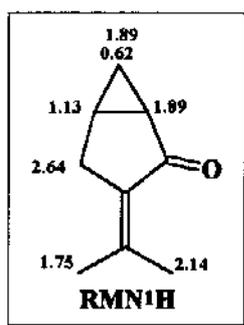
O espectro de E.M. (E 79) apresentou sinal do íon molecular em m/z 136 condizente com a fórmula molecular [C₉H₁₂O] e uma fragmentação em m/z 121 (28%), 107 (27%), 93 (100) e 67 (44%). As sugestões para os caminhos de fragmentação se encontram no esquema abaixo:



Esquema 57- Sugestões de Fragmentação para o composto 38 .

O espectro de R.M.N.¹H. (E 80) apresentou três multipletes em δ 0,62 ppm, δ 1,13 ppm e δ 1,89 ppm referentes aos prótons H-6 β , H-4 e dois prótons H-5 e H-6 α . A diferença nos deslocamentos dos prótons H-6 β e H-6 α e atribuída ao efeito de proteção anisotrópica da carbonila sob o próton H-6 β .

O espectro apresentou também um singleto largo em δ 1,75 ppm referente aos dois prótons H-3 e dois singletos em δ 1,75 ppm e δ 2,14 ppm referentes as metilas H-8 e H-9, sendo que esta última encontra-se mais desprotegida devido ao efeito de desproteção anisotrópica da carbonila. A presença de impurezas não nos permitiu uma análise espectrométrica mais acurada deste composto, e fica a atribuição indicada abaixo como sugestão para próximos trabalhos.

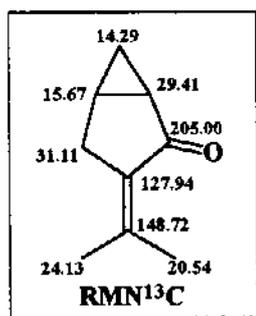


O espectro de R.M.N.¹³C. (E 82) apresentou 9 sinais de carbono, os quais, foram atribuídos com base em seus deslocamentos químicos, espectro do tipo DEPT (E 83) e modelo como o composto 33.

Assim, os carbonos C-1, C-2, C-7, C-8 e C-9 foram atribuídos com base nos deslocamentos do modelo 33.

Nº do Carbono	¹³ C δ ppm
1 (C=O)	205,00
2 (C=O)	127,94
7 (C=O)	148,72
8 (CH ₃)	24,14
9 (CH ₃)	20,54

Os demais sinais em δ 14,29 ppm, δ 15,67 ppm, δ 29,41 ppm e δ 31,11 ppm, foram atribuídos aos carbonos C-6(CH₂), C-4(CH), C-5(CH) e C-3(CH₂), respectivamente.

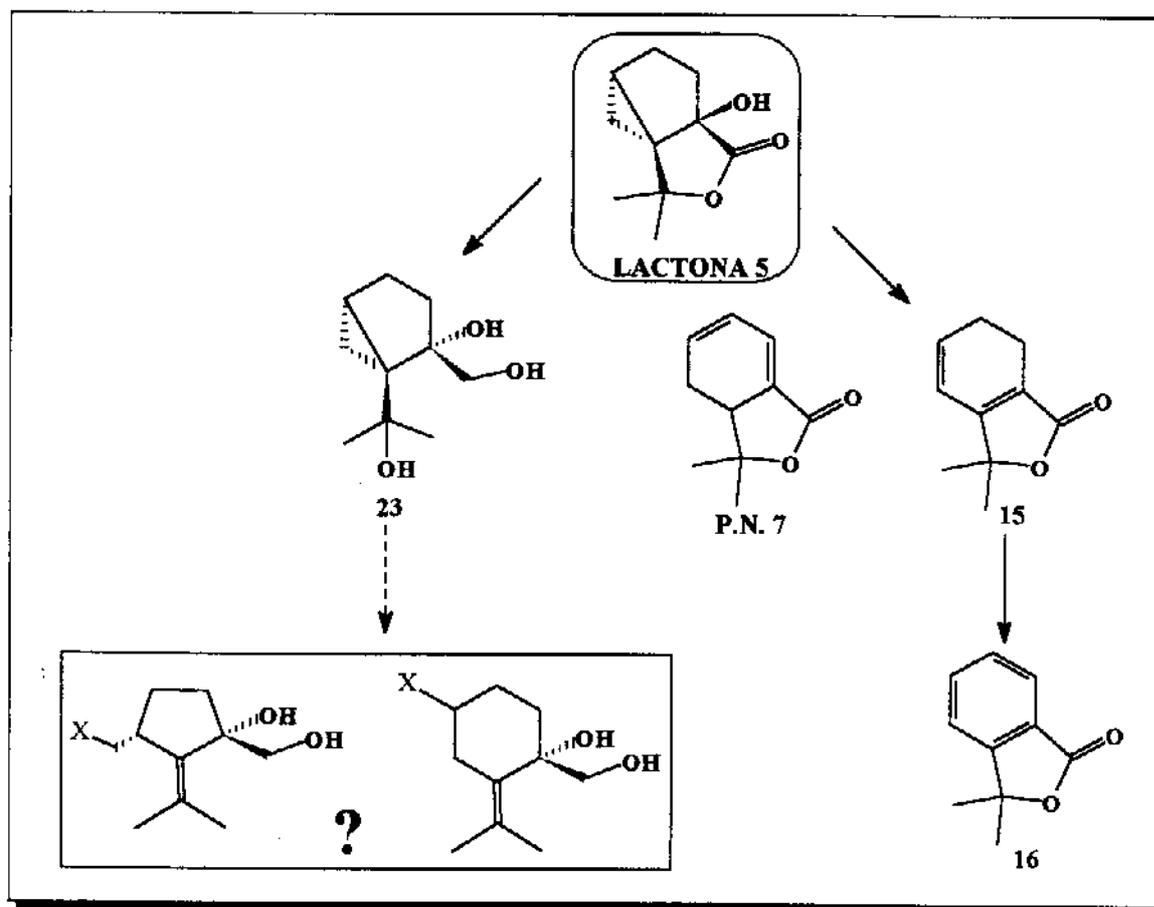


VI- CONCLUSÃO

Após análise dos resultados obtidos no estudo da química dos compostos 4 e 5, podemos dizer que estes apresentaram resultado bastantes satisfatórios.

Os resultados obtidos no estudo da derivação do (+)-cetol 4 com a SAMP (S-Amino Pirrolidina) indicaram que o mesmo possui um excesso enantiomérico acima de 99% (e.e.> 99%) e tal resultado pode ser extrapolado para a (-)-lactona 5 proveniente do mesmo rearranjo oxidativo do (-)-β-pineno 1.

A (-)-lactona 5 forneceu os seguintes compostos, apresentados abaixo:

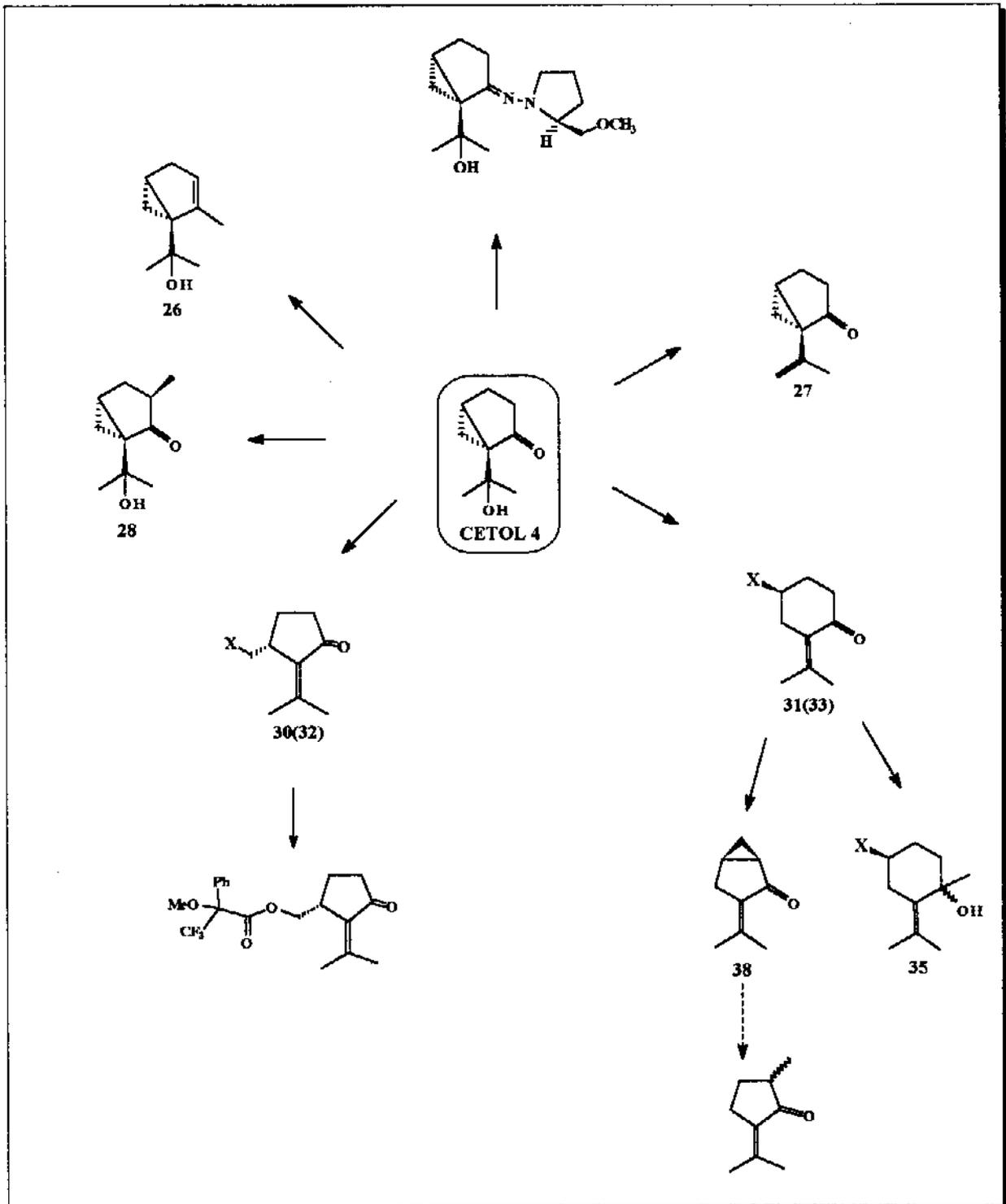


Esquema 58- Intermediários obtidos à partir da (-)-lactona 5.

Onde o composto 15 é um isomero do produto natural 7, extraído da urina do urso Koala, e o composto 20 apresentou um esqueleto básico bastante

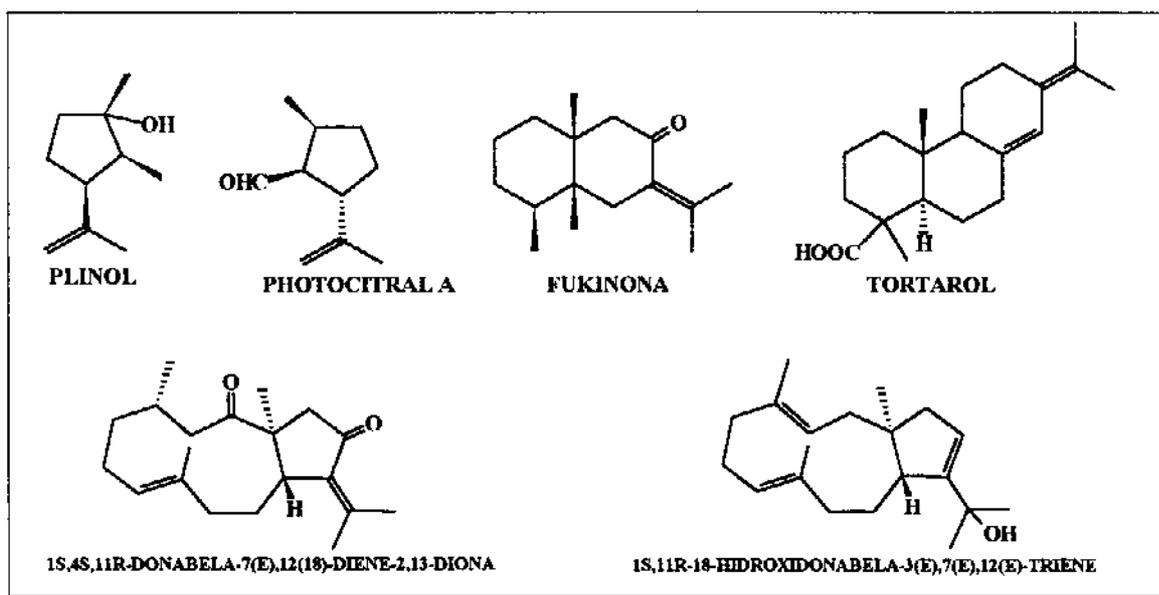
interessante da classe do *o*-tujanos, pouco difundido na literatura. Esse composto nos parece muito versátil quando empregado como sinton devido a sua alta funcionalização e reatividade.

O (+)-cetol 4 apresentou os compostos, apresentados abaixo:



Esquema 59- Intermediários obtidos à partir do (+)-cetol 4.

Esse composto apresentou uma potencialidade superior a do composto anterior. A obtenção dos compostos 30(32) e 31(33) aumentaram ainda mais a potencialidade do (+)-cetol 4. Experimento de derivação e agente de deslocamento mostraram que o composto 30 e seus analogos possuem um excesso enantiomérico de aproximadamente 95% (e.e. $\approx 95\%$). Este alto excesso enantiomérico evidência que o rearranjo ocorrido foi concertado mantendo a identidade quiral do substrato quiral de partida o (+)-cetol 4. Estes compostos possuem um esqueleto carbonico bastante interessante do ponto de vista sintético, pois suas funcionalizações aumentarão suas aplicações com intermediários quirais na síntese de compostos enantiomericamente puros das mais variadas classes de produtos naturais, como os apresentados abaixo:



Esta em andamento o estudo da potencialidade química dos compostos obtidos neste trabalho.

VII - Parte Experimental

VII.1- Materiais e Métodos

- ◆ Os pontos de fusão foram determinados em placas de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A.G.) e não sofreram correção.
- ◆ Os valores de rotação óptica $[\alpha]_D$ foram determinados num polarimetro Polaromat A- Polarimetro Automatico de Rutina Carl Zeiss com lâmpada de mercúrio com precisão de $0,05^\circ$, utilizando CH_2Cl_2 e CHCl_3 como solvente.
- ◆ O cálculo da rotação óptica específica em função do comprimento de onda de sódio, foi obtido segundo a relação abaixo recomendada pelo fabricante.

$$[\alpha]_{\text{Hg}} = 1,17543 [\alpha]_{\text{Na}}$$

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{\text{Na}}}{c \text{ (g/ml)} \times l \text{ (dm)}}$$

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{\text{Hg}}}{1,17543 \times c \times l}$$

onde:

$[\alpha]_D$ = rotação específica

$[\alpha]_{\text{Na}}$ = rotação óptica lida no aparelho

$c \text{ (g/ml)}$ = concentração da amostra

$l \text{ (dm)}$ = comprimento da cela (0,2)

- ◆ Os espectros de absorção na região do Infra Vermelho foram obtidos em sela de KBr para sólidos ou em pastilhas de NaCl para líquido (filmes), em espectrofotometro Perkin-Elmer 1600 FT-IR utilizando como referência interna a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

- ◆ Os espectros de RMN¹H foram obtidos em espectrômetro Bruker AC 300P (300 MHz) e Gemini 300- Varian (300 Mhz). Os deslocamentos químicos foram dados em ppm utilizando o TMS ($\delta = 0,0\text{ ppm}$) e/ou CDCl₃ ($\delta = 7,23\text{ ppm}$) como referência interna. Os sinais foram caracterizados com s= singlete, d= dubleto, t= tripleto, q= quarteto, dd= duplo dubleto, ddd= tripleto de dubleto, dt= duplo tripleto, dq= duplo.

- ◆ Os espectros de RMN¹³C foram obtidos em Bruker AC 300P (75,5 MHz) e Gemini 300- Varian (75,5 Mhz). Os deslocamentos químicos foram dados em ppm utilizando o TMS ($\delta = 0,0\text{ ppm}$) e/ou CDCl₃ ($\delta = 7,23\text{ ppm}$) como referência interna.

- ◆ A interpretação dos dados foi realizada com a ajuda da técnica DEPT, onde CH₃/CH= sinal positivo (+), CH₂= sinal negativo (-), C0 (quaternário)= sinal de intensidade zero e confirmada por COSY, HETCOR e NOESY.

- ◆ A análise por CG/EM foram realizadas a 70 eV em espectrômetro de massa HP 5790-MSD conectado a cromatografo a gás HP-5890 A, com detector de chamas, coluna capilar ULTRA 1 e Hélio como gás de arraste (1ml/min.). A injeção foi da ordem de 0,05 ml de solução de acetato de etila com "split ratio" de 10:1.

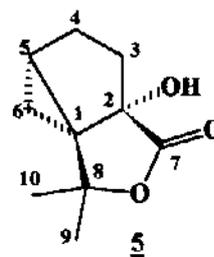
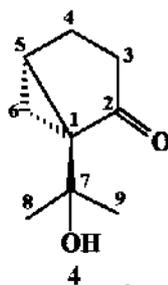
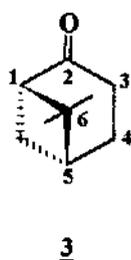
VII.2- Métodos Cromatograficos

- As cromatografias em colunas (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merk, granulometria 0,05= 0,02 ; 70-230 Mesh, e solventes apenas destilados. O diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado. A relação material/sílica variou sempre pela relação 1/30-50.
- Para a cromatografia em placa preparativa ou camada espessa (CCE) foram utilizadas placas de vidro 20x20 cm, com uma camada de sílica gel G e PF₂₅₄, na proporção de 2:1 e com 0,1 mm de espessura.
- Para a cromatografia em camada delgada (CCD) utilizou-se placas de vidro 5x20 cm, cobertas com uma camada de sílica gel HF ou CF₂₅₄, na proporção de 1:1 e com 0,25 mm de espessura.
- O controle das frações coletadas nas CC foi mediante CCD e a visualização dos compostos em CCD e CCE foi feita sob irradiação com lâmpada de UV nos comprimentos de onda 254 e 366 nm e/ou por pulverização com revelador específico seguido de aquecimento.
- Revelador de Terpenos: p-anisaldeido:H₂SO₄:HAc (0,5:1,0:0,5 ml).
- A purificação e tratamento dos solventes e reagentes quando necessário foram feitas segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores¹¹⁵.

6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptan-2-one 3³⁸

1-isopropil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-one 4³⁸

o-tujan-2-hidroxi-2→8 olide 5³⁸



Formula Molecular:

$C_9H_{14}O$

$C_9H_{14}O_2$

$C_{10}H_{14}O_3$

Peso Molecular:

138

154

182

Em um balão (31) de uma boca equipado com um agitador mecânico, foi adicionado uma suspensão de permanganato de potássio (2,58 g; 0,016 moles), metaperiodato do sódio (80,91 g; 0,378 moles) e carbonato de potássio (34,85 g; 0,252 moles) em 2 l de água destilada, à mistura foi adicionado (-)-β-pineno 1 (17,18g; 0,126 moles).

O sistema foi resfriado durante a adição dos reagentes, com um banho de gelo, a uma temperatura de 10°C e mantido sob vigorosa agitação.

O meio foi mantido sob agitação por um período de 56 horas à temperatura ambiente.

A mistura foi então filtrada e o filtrado foi extraído com éter etílico (3 x 100 ml). As fases etéreas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl e tratada com Na₂SO₄ anidro. A fase orgânica foi concentrada à vácuo em evaporador rotativo (15,30 g).

A C.C.D. apresentou a formação de 3 compostos majoritários e vários sub-produtos, os quais foram isolados por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:30), tendo como eluente (Hexano: Acetato de Etila, aumentando gradativamente), a qual forneceu a (-)-nopinona 3 (40%), o (+)-cetol 4 (25%), (-)-lactona 5 (20%).

★ Cetol 4 (líquido viscoso, amarelo claro)

R_f: 0,3 (Hexano/Acetato de Etila 25%).

[α]_D: + 18,0°

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3448 (estiramento -OH, ligação de hidrogênio) e 1709 (estiramento C=O, ciclopentanona).

E.M. m/z (%): 139(M -15,100); 111(16); 59(32) e 43(88).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ: 0,93 (t, 1H, J²=J³= 4,9 Hz, H-6_{trans}); 1,18 (s, 3H, H-9); 1,29 (s, 3H,H-8); 1,41 (dd,1H, J²= 4,9 Hz e J³= 8,6 Hz, H-6_{cis}); 1,95 (m,1H,H-4); 2,10* (m,2H, H-5 e H-3); 2,13 (m, 1H,H-4) e 2.22 ppm (m,1H, H-3).

R.M.N.¹³C. 75,5 MHz, CDCl₃ δ: 16,07 (CH₂,C6); 21,46 (CH₂,C4); 26,42 (CH,C5); 26,99 (CH₃,C9); 27,68 (CH₃,C8); 33,55(CH₂, C3); 44,66 (C₀,C1); 69,41 (C₀,C7) e 217,26 ppm (C₀,C2).

★ **Lactona 5** (sólido branco, ponto de fusão 64-66°)

R_f: 0,4 (Hexano/Acetato de Etila 25%).

[α]_D: -25,0°

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3432 (estiramento -OH) e 1749 (estiramento C=O, lactona).

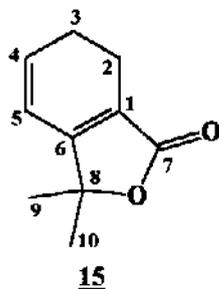
E.M. m/z (%): 182(M,5); 97(25); 96(20); 69(100); 43(65) e 41(69).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ: 0,81 (dd,1H, J²= 5,0 Hz e J³= 8,4 Hz,H-6_{cis}); 1,09 (t,1H,J²=J³= 5,0 Hz, H-6_{trans}); 1,16 (s,3H,H-10); 1,44 (dt,1H,J³= 8,4 Hz e 4,7 Hz,H-5); 1,57 (s,3H,H-9); 1,60 (m,1H,H-3β); 1,80 (m,2H,H-4); 2,44 (m,1H,H-3α).

R.M.N.¹³C. 75,5 MHz, CDCl₃ δ: 9,22 (CH₂,C6); 23,11 (CH,C5); 24,11 (CH₃,C9); 25,94 (CH₂,C4); 26,38 (CH₃,C10); 33,78 (CH₂,C3); 43,55 (C₀,C1); 84,25 (C₀,C2); 87,73 (C₀,C8) e 176,10 ppm (C₀,C7).

Análise Elementar: (Calculado C 65,92% e H 7,74%; Observado C 66,04% e H 7,55%).

o - menth -4,6-dien-1→8 olide 15⁵²



Formula Molecular: C₁₀H₁₂O₂

Peso Molecular: 164

Em um balão (50 ml) de 2 bocas equipado com um condensador de refluxo, tendo um borbulhador de glicerina e uma rolha esmerilhada foi adicionado a (-)-lactona 5 (53,6 mg; 0.294 ,m mol) em tetracloreto de carbono (30 ml), sob agitação magnética . Em seguida trietil amina (2ml; 14.34 mmol) foi adicionada ao meio e o mesmo foi resfriado entre 0 - 10°C com um banho de gelo e então cloreto de Mesila (1 ml; 12,92 mmol), foi adicionado lentamente.

A mistura foi mantida sob agitação por um período de 1 hora. Após esse período, o meio foi diluído com CCl₄ e extraído em funil de separação e então lavado sucessivamente com soluções de HCl 10% (3 x 20 ml), NaHCO₃ saturada (3 x 50 ml) e NaCl (3 x 20ml) e tratada com Na₂SO₄ anidro. A fração orgânica foi concentrada a pressão reduzida (50.1 mg).

A C.C.D. apresentou a formação de um único produto. A purificação do meio reacional por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:20), tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 5%), forneceu um líquido marron, o composto 15 (54 mg; 70%).

R_f: 0,8 (Hexano/Acetato de Etila 20%).

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3037 (estiramento C-H, olefinico); 1750 (estiramento C=O, lactona conjugada) e 1643 (estiramento C=C, conjugada).

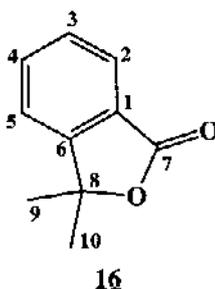
U.V.: λ_{max} . 226,9 nm; ϵ_{max} . 1.956

E.M. m/z (%): 164(M, 32); 149(25); 121(100); 105(33) e 77(41).

R.M.N. ^1H . 300 MHz, CDCl_3 δ : 1,44 (s,6H,H-9 e H-10); 2,90 (s,4H,H-2 e H-3) e 5,82 (m,1H,H-5) e 5,86 ppm (m,1H,H-4).

R.M.N. ^{13}C . 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 22,00 (CH_2 ,C3); 23,51 (CH_2 ,C2); 24,50 (2CH_3 ,C9-C10); 85,85 (C_0 ,C8); 122,57 (CH ,C5); 122,70 (C_0 ,C1); 124,38 (CH ,C4); 164,71 (C_0 ,C6) e 172,13 ppm (C_0 ,C7).

o-cimén -1→8 olide 16⁵⁸



Formula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$

Peso Molecular: 162

Em um balão de (50 ml) de 2 bocas com um condensador de refluxo, tendo um tubo de cloreto de cálcio na saída, e uma rolha de vidro esmerilhado foi adicionado o composto 15 (80,2 mg; 0,5 mmol) em Benzeno (20 ml) sob agitação magnética. Então à temperatura ambiente, 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinolina (DDQ) (567,5 mg; 2,5 mmol) e benzeno (10 ml) foram adicionados sob vigorosa agitação

O meio foi aquecido sob banho de óleo à temperatura de refluxo do benzeno por um período de 28 horas. O excesso de D.D.Q. foi filtrado em coluna de florisil (3g). O filtrado foi concentrado em evaporador rotativo (82,0 mg).

O composto foi purificado por cromatografia de camada delgada preparativa (200 x 200 x 1 mm) tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 5%), a qual forneceu um sólido branco (p.f. 68-70°), o composto 16 (59 mg; 75%).

R_f : 0,8 (Hexano/Acetato de Etila 10%).

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3058 (estiramento C-H, aromático); 1756 (estiramento C=O, lactona conjugada) e 1643 cm⁻¹ (estiramento C=C, aromático).

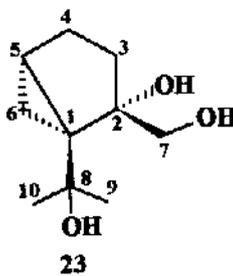
E.M. m/z (%): 162(M, 5); 147(100); 119(8); 104(10) e 76(10).

R.M.N. ¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,67 (s, 6H, H-9 e H-10); 7,40 (dd, 1H, J³= 7,6Hz e J⁴= 0,9Hz, H-5); 7,51 (dt, 1H, J³= 7,6Hz e J⁴= 0,9Hz, H-3); 7,67 (dt, 1H, J³=7,6Hz e J⁴=1,1Hz, H-4) e 7,87 ppm (dd, 1H, J³=7,7Hz e J⁴=0,9Hz, H-2).

R.M.N. ¹³C. 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 27,41 (2CH₃, C9-C10); 85,57 (C₀, C8); 120,87 (CH, C5); 125,55 (C₀, C1); 126,00 (CH, C3); 129,15 (CH, C4); 134,35 (CH, C2); 155,28 (C₀, C6) e 170,11 (C₀, C7).

o-tujan-1-isopropanol- 2,7-diol 23⁷²

1-isopropanol-2-hidroxi-2-metanol-biciclo-[3.1.0]-hexano



Formula Molecular: $C_{10}H_{18}O_3$

Peso Molecular: 186

Em um balão (100 ml) de 2 bocas equipado com condensador de refluxo e uma rolha de vidro foi adicionada a (-)-lactona 5 (200.0 mg; 1,09 mmol) em THF anidro (50 ml), sob agitação magnética e à temperatura ambiente hidreto de lítio e alumínio em excesso foi adicionado.

O meio reacional foi levado a reagir por um período de 2 horas. Após esse período, o meio foi diluído com acetato de etila saturado com água, para eliminar o excesso de hidreto.

A fase orgânica foi lavada com uma solução HCl 5% (2 x 30 ml) e NaCl saturado (3 x 20 ml) e concentrada sob pressão reduzida (170.0 mg).

A C.C.D. apresentou a formação de um produto majoritário e subprodutos. O resíduo foi submetido a purificação cromatográfica de coluna em sílica-gel (1:30), eluída com (Hexano/Acetato de Etila, aumento gradual), forneceu um sólido branco, o composto 23 (171.1 mg; 84%).

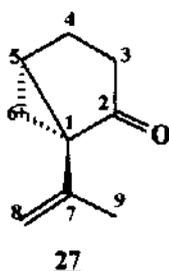
R_f : 0,4 (Hexano/Acetato de Etila 50%).

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3359 (estiramento -OH); 2867 (estiramento CH₂) e 1155-1044 (C-OH, terciário e primário).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ : 0,52 (dd, 1H, $J^2= 5,5$ Hz e $J^3= 8,2$ Hz,H-6cis); 0,76 (t,1H, $J^2=J^3= 5,5$ Hz,H_B-H-6trans); 1,06* (s,3H,H-10); 1,45* (s,3H,H-9); 1,50-1,80 (m,5H,H-5,2H-4 e 2H-3); 3,73 (d,1H, $J^2= 11,6$ Hz,H-7) e 3,83 ppm (d,1H, $J^2= 11,6$ Hz,H-7).

R.M.N. ^{13}C . 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 10,75 (CH_2 ,C6); 22,42 (CH ,C5); 24,67 (CH_2 ,C4); 28,97 (CH_3 ,C9); 29,23 (CH_3 ,C10); 35,58 (CH_2 ,C3); 40,11 (C_0 ,C1); 69,06 (CH_2 ,C7); 73,11 (C_0 ,C8) e 83,90 ppm (C_0 ,C2).

- Tentativas de Desidratação do (+)-Cetol 4.
1-isopropenil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-one 27



Formula Molecular: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$

Peso Molecular: 136

• Oxi-Cloreto de Fósforo (POCl_3)³⁸

Em um balão (50 ml) de 2 bocas equipado com um tubo secante de cloreto de cálcio e um septo de borracha, foi introduzido o (+)-cetol 4 (100 mg; 0,65 mmol) em piridina (5 ml), sob agitação magnética a uma temperatura de $-5 - 0^\circ\text{C}$, foi adicionado oxi-cloreto de fósforo (1 ml), gota a gota.

O meio foi mantido sob agitação por um período de 10 horas, no qual o meio reacional tornou-se marron-escuro.

O excesso de POCl_3 foi eliminado pela adição de éter etílico saturado em água, e extraído com uma solução de HCl 3% (3 x 20 ml), água destilada e secado com MgSO_4 anidro. A concentração da fase etérea forneceu (85.7 mg).

A C.C.D. apresentou a formação de vários compostos o meio não foi purificado.

• **Cloreto de Tionila (SOCl_2)**⁷⁵

Em um balão (25 ml) de 2 bocas equipado da mesma maneira do experimento anterior foi adicionado o (+)-cetol 4 (200.0 mg; 1.3 moles) em piridina (2 ml) sob agitação magnética e a uma temperatura de 0°C, obtida por um banho de gelo.

Cloreto de Tionila (0,5 ml) foi adicionado lentamente a 0°C. O meio reacional foi mantido sob agitação por 1,5 h. Após esse período, o meio foi diluído com clorofórmio saturado em água.

O meio reacional foi lavado com uma solução de HCl 3% sucessivas vezes; NaCl saturado (3 x 30 ml) e tratado com Na_2SO_4 . A fase orgânica concentrada forneceu (162,0 mg) de um óleo amarelado.

CG-MS apresentou a formação de uma mistura complexa, a qual não foi submetida a purificação.

• **Sulfato de Cobre (II) suportado em Sílica ($\text{CuSO}_4\text{-SiO}_2$)**⁵¹

Em um balão (100 ml) de uma boca acoplado com um condensador de refluxo, tendo um borbulhador de glicerina na saída, foi adicionado o (+)-cetol 4 (500 mg; 2,75 mmol) em tetracloreto de carbono (50 ml) sob agitação magnética.

Em seguida, o catalisador $\text{CuSO}_4\text{-SiO}_2$ (3,28 g, 2,75 mmol CuSO_4), foi adicionado e o meio reacional foi aquecido à temperatura de refluxo do CCl_4 .

A mistura reacional foi mantida sob agitação por um período de 24 horas. Após esse período o meio tornou-se preto. O meio foi filtrado e a fase orgânica foi concentrada à pressão reduzida, a qual forneceu um óleo escuro.

A C.C.D. apresentou a formação de vários produtos, impossibilitando a purificação da mesma.

• Ácido Tricloro Acético⁷⁵

Em um balão (100 ml) equipado com um condensador de refluxo, foi adicionado o (+)-cetol **4** (280 mg; 1,81 mmol) em ácido acético (50 ml) com agitação magnética.

Ácido tricloro acético (208 mg; 1.81 mmol) foi adicionado e o meio foi aquecido a uma temperatura de 110°C. A reação foi mantida por um período de 3 horas sob agitação. Após resfriamento à temperatura ambiente, o meio foi diluído com água e extraído em funil de separação com éter etílico (50 ml), a fase etérea lavada com NaHCO₃ saturada (3 x 50 ml) e tratada com Na₂SO₄.

O resíduo reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:20), tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 5%), a qual forneceu um líquido amarelo escuro, o composto **27** (98,4 mg; 40%).

R_f: 0,7 (Hexano/Acetato de Etila 20%).

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3019 (estiramento C-H, olefínico); 1761 (estiramento C=O, ciclopentanona) e 1684 (estiramento C=C, olefínico).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,14 (t,1H, $J^2=J^3=4,8$ Hz,H-6trans); 1,38 (dd,1H, $J^2=4,8$ Hz e $J^3=7,5$ Hz,H-6cis); 1,82 (d,3H, $J^4=1,3$ Hz,H-9); 2,01-2,17 (m,5H,H-5,H-4 e H-3); 4,89 (quarteto complexo,1H, $J^4=1,7$ Hz,H-9) e 4,97 ppm (quinteto complexo,1H, $J^4=1,5$ Hz,H-9).

R.M.N.¹³C. 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 19,35 (CH₂,C6); 21,65 (CH₃,C8); 21,91 (CH₂,C4); 28,91 (CH,C5); 32,81 (CH₂,C3); 42,79 (C₀,C1); 114,62 (CH₂,C9); 140,93 (C₀,C7) e 213,95 ppm (C₀,C2).

• Trifluoreto de Boro Eterado

Em um balão (100 ml) de duas bocas equipado com um borbulhador de glicerina e um septo de borracha, foi adicionado o (+)-cetol **4** (150.2 mg; 0,97 moles) em éter etílico (30 ml) sob agitação magnética.

Então, ao meio trifluoreto de boro eterado (360 μ l; 29 moles) foi adicionado lentamente via seringa, à temperatura ambiente. O meio permaneceu sob estas condições por um período de 0,5 hora.

Após esse período, o meio foi diluído com éter etílico (30 ml) e lavado sucessivas vezes com uma solução saturada de NaHCO_3 , até a neutralização do meio. A fase etérea foi concentrada em evaporador rotativo, dando um óleo amarelo viscoso. O óleo foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel (1:30) para purificação. Esta forneceu o composto 27 (92,8 mg; 70%) com R_f 0,7 (Hexano/Acetato de Etila 20%).

• **Ácido Acético**⁷⁵

Em um balão (50 ml) de uma boca equipado com um condensador de refluxo, foi adicionado o (+)-cetol 4 (72 mg; 0,46 mmoles) em ácido acético (20 ml) sob agitação magnética.

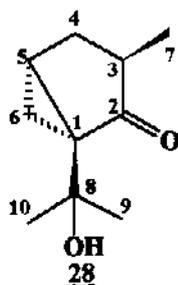
O meio foi aquecido à temperatura de refluxo, por um banho de óleo. O meio permaneceu sob estas condições por um período de 28 horas. Após esse período, o meio foi diluído com H_2O (20 ml), extraído com éter etílico (3 x 20 ml). A fase etérea foi concentrada a pressão reduzida (80 mg).

O resíduo reacional foi submetido a uma purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:40), a qual forneceu o composto 27 (31,7 mg; 50%) com R_f 0,7 (Hexano/Acetato de Etila 20%).

- Tentativas de α -Alquilação do (+)-Cetol 4

m-tujan-1-isopropanol-2-one 28

1-isopropanol-3-metil-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-ona



Formula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$

Peso Molecular: 168

• t.Butoxido de Potássio em t-Butanol e Iodeto de Metila.⁸⁰

Em um balão (100 ml) de 2 bocas equipado com um condensador de refluxo, tendo um borbulhador na saída e um septo de borracha, foi adicionada uma solução do (+)-cetol 4 (247.0 mg; 1,47 mmoles) em t-Butanol anidro (10 ml) sob agitação magnética e atmosfera inerte de Argônio.

O t-BuOK foi preparado pela adição de potássio (50 mg; 1,60 mmol) em t-butanol (20 ml) à temperatura ambiente. Após todo o consumo do potássio, a solução foi adicionada sob o cetol em atmosfera inerte.

A mistura permaneceu sob agitação por 0,5 hora, e em seguida via seringa o iodeto de metila (91 μ l; 1,6 mmol) foi adicionado lentamente.

O meio reacional foi mantido nessas condições por um período de 4 horas. Após esse período, o meio foi diluído com dicloro metano (50 ml) e lavado com NH_4Cl (2 x 20 ml) e NaCl saturada (2 x 20 ml), a fase orgânica foi concentrada a fração reduzida.

O CG-MS apresentou a formação de três compostos. O produto majoritário foi isolado por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:50), fornecendo um líquido amarelado, o composto 28 (75,4 mg; 28%) com R_f 0,6 (Hexano/Acetato de Etila 20%), e os sub-produtos 28a e 28b.

I.V. ν_{max} (cm^{-1}): 3476 (estiramento -OH, com ligação de hidrogênio) e 1713 cm^{-1} (estiramento C=O, ciclopentanona com ligação de hidrogênio).

E.M. m/z (%): 153 (M -15, 80); 150(15); 11(25); 93(45); 59(45) e 43(100).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl_3 δ : 1,02 (t, 1H, $J^2=J^3= 4,8$ Hz, H-6_{trans}); 1,04 (d, 3H, $J^3= 6,9$ Hz, H-7); 1,21 (s, 3H, H-10); 1,25 (s, 3H, H-9); 1,38 (dd, 1H, $J^2= 4,8$ Hz e $J^3= 7,9$ Hz, H-6_{cis}); 1,65 (m, 1H, H-4 α); 2,00 (dt, 1H, $J^3= 7,9$ Hz e 4,7 Hz, H-5); 2,20 (m, 1H, H-3 α) e 2,25 (m, 1H, H-4 β).

R.M.N.¹³C. 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 14,32 (CH_3 , C7); 17,17 (CH_2 , C6); 24,69 (CH , C5); 27,05 (CH_3 , C10); 27,47 (CH_3 , C9); 31,16 (CH , C4); 37,16 (CH , C3); 44,43 (C_0 , C1); 69,62 (C_0 , C8) e 219,00 ppm (C_0 , C2).

• Lítio Diisopropil Amina e Iodeto de Metila

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, equipado com um borbulhador de glicerina e dois septo de borracha, foi preparado o LDA "*in situ*" [diisopropil amina (0,5 ml) e n-BuLi 1,6 N (0,8 ml)] sob atmosfera inerte de Argônio a uma temperatura de -78°C.

O (+)-cetol 4 (200,0 mg; 1,29 mmol) em THF anidro foi adicionado. A mistura ficou sob agitação por 1 hora e então iodeto de metila (81 µl, 1,3 mmol) foi adicionado lentamente via seringa sob atmosfera inerte.

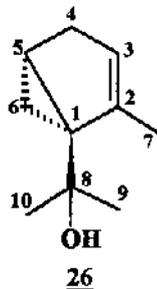
O meio reacional foi mantido nestas condições por um período de 6 horas. Em seguida o meio foi diluído com dicloro metano (50 ml) e lavado sucessivas vezes com uma solução saturada de NH₄Cl, e a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo reacional foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, a qual forneceu o composto 28 (43 mg; 20%) com R_f 0,6 (Hexano/Acetato de Etila 20%).

• Hidreto de Sódio e Iodeto de Metila⁸¹

Em um balão (100 ml) de 3 bocas equipado com um condensador de refluxo, tendo um borbulhador na saída e dois septos de borracha, foi adicionado o (+)-cetol 4 (308 mg; 2,0 mmol) em THF anidro (50 ml) sob atmosfera inerte a uma temperatura de -78°C.

Em seguida NaH (23 mg; 0,97 mmol) foi adicionado, a mistura foi mantida por 30 minutos, deixando o meio turvo. Após esse período, MeI (61 µl, 2,0 mmol) foi adicionado lentamente sob agitação constante. O meio foi mantido sob agitação nestas condições por mais 4 horas.

Em seguida o excesso de NaH foi eliminado pela adição de éter etílico saturado em H₂O. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 40 ml) e tratada com Na₂SO₄ anidro. A fase orgânica foi concentrada por evaporador rotativo. O resíduo resultante foi submetido a uma purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:30), dando os compostos 28 (24 mg; 15%) e 28a (8 mg; 5%) com R_f 0,6 e 0,7, respectivamente (Hexano/Acetato de Etila 20%).

-Reação de Wittig do (+)-Cetol 4**o-tujan-1-isopropanol- 2-en 26****Formula Molecular: C₁₀H₁₆O****Peso Molecular: 152****• NaH/DMSO e Ph₃PCH₂⁷³**

Em um balão (250 ml) de 3 bocas, equipado com um condensador de refluxo, septo de borracha e um tubo para passagem de gás, foi adicionado DMSO anidro(70 ml) sob agitação magnética e atmosfera de Argônio. Em seguida NaH (142 mg; 5,9 mmol) foi adicionado ao meio à temperatura ambiente. A mistura ficou sob agitação por um período de 1 hora.

O meio é resfriado a -5 - 0°C e o brometo de metiltrifenil fosfônio (2,10 g; 5,9 mmol) em DMSO (50 ml) foi adicionado. A solução permaneceu sob agitação por 30 minutos, a qual tornou-se vermelha-escura, e em seguida o (+)-cetol 4 (183 mg; 1,18 mmol) foi adicionado em DMSO (10 ml).

A mistura foi mantida por um período de 3 horas. Então o meio foi neutralizado com AcOH (50%) e, em seguida, a fase orgânica foi lavada sucessivas vezes com NH₄Cl e concentrada sob pressão reduzida.

A C.C.D. apresentou a formação de um produto e o material de partida. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel (1:50) tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 5%), forneceu o composto 26 (71 mg; 40%) com R_f 0,7 (Hexano/Acetato de Etila 20%).

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 3423 (estiramento -OH) e em 1638 cm⁻¹ (estiramento olefínico C=C).

R.M.N. ^1H . 300 MHz, CDCl_3 δ : 0,65 (t, 1H, $J^2=J^3= 5,2$ Hz, H-6_{trans}); 1,16 (s; 3H, C9); 1,35 (s, 3H, C10); 1,40 (dd, 1H, $J^2= 5,2$ Hz e $J^3= 7,5$ Hz, H-6_{cis}); 1,75 (dt, 3H, $J^4= 7,1$ Hz e $J^5= 1,7$ Hz, H-7); 1,98 (m, 1H, H-5); 2,59 (s, 2H, H-4) e 6,62 ppm (m, 1H, H-3).

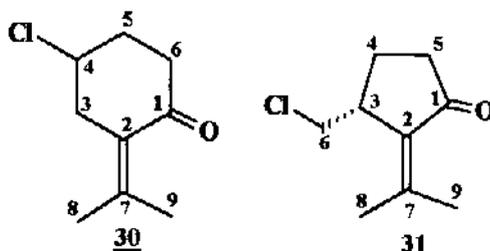
R.M.N. ^{13}C . 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 15,01 (CH_3 , C7); 17,19 (CH_2 , C6); 21,52 (CH , C5); 26,46 (CH_3 , C10); 27,69 (CH_3 , C9); 28,10 (CH_2 , C4); 45,21 (C_0 , C1); 69,73 (C_0 , C8); 134,00 (CH , C3) e 136,00 (C_0 , C2).

• **n-BuLi/DMSO e Ph_3PCH_2** ⁷⁴

Em um balão (100 ml) de 3 bocas equipado com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para gás, foi adicionado DMSO (40 ml) sob agitação magnética, e a temperatura ambiente n-BuLi 1,6M (7,14 ml; 11,4 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi mantida sob agitação por 3 horas. Durante esse período a coloração verde-escuro não foi observada. Após esse período, o meio foi resfriado a 0°C e o brometo de metiltrifenil fosfônio (4,06 g; 11,4 mmol) foi adicionado e, após 1 hora, o (+)-cetol 4 (220 mg; 1,4 mmol) em DMSO (10 ml) foi adicionado ao meio.

A mistura foi mantida nestas condições por 2 horas, então o meio foi neutralizado com AcOH (50%) e tratado com NH_4Cl (4 x 50 ml).

A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e a C.C.D. não indicou a formação de nenhum produto e apenas o material de partida.

4-cloro-2-(1-metiletilidene) ciclohexanona 30**5-clorometil-2-(1-metiletilidene) ciclopentanona 31****Formula Molecular:** C₉H₁₃OCl**Peso Molecular:** 172**• TiCl₄⁸⁴**

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, equipado com um condensador de refluxo e dois septos de borracha, foi adicionado o (+)-cetol 4 (187,5 g; 1,22 mmol) em benzeno (40 ml) sob atmosfera de argônio e agitação magnética.

O meio foi resfriado com banho de gelo a 0°C, dimetil amina (1 ml) foi adicionada e, em seguida, TiCl₄ (100 µl) foi adicionado rapidamente. Houve liberação de HCl.

O meio foi mantido nestas condições por um período de 1 hora. Após esse período, o meio reacional foi diluído com benzeno (20 ml) e lavado sucessivas vezes com HCl (3%). A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo e purificada por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:30), tendo (Hexano/Acetato de Etila 3%) como eluente. A purificação forneceu os compostos 30 (100 mg; 48%) e 31 (83 mg; 40%).

★ COMPOSTO 30 (líquido amarelo viscoso)**R_f**: 0,6 (Hexano/Acetato de Etila 20%)**[α]_D**: -11,9° (c= 50)

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 1685,0 cm⁻¹ (estiramento C=O, conjugada) e 1624,1 cm⁻¹ (estiramento C=C, conjugada)

E.M. m/z (%): 172 (M, 75), 157(45), 137(20); 109(100), 82(45) e 67(90).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,80 (s, 3H, H-8); 1,98 (s, 3H, H-9); 2,10-2,28 (m, 2H, 2H-5); 2,33 (m, 1H, H-6_{ax}); 2,62 (m, 1H, H-6_{eq}); 2,82 (dd, 1H, J³ = 6,5 Hz e J² = 16,7 Hz, H-3_{ax}); 2,94 (d, 1H, J² = 16,7 Hz, H-3_{eq}) e 4,31 ppm (m, 1H, H-4).

R.M.N.¹³C. 75,5 MHz, CDCl₃ δ : 22,00 (CH₃, C9); 23,00 (CH₃, C8); 33,29 (CH₂, C5); 38,22 (CH₂, C6); 39,04 (CH₂, C3); 55,85 (CH, C4); 128,07 (C₀, C2); 144,30 (C₀, C7) e 197,71 (C₀, C1).

★**COMPOSTO 31** (líquido amarelo viscoso)

R_f: 0,5 em Hexano/Acetato de Etila 20%.

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 1703,0 cm⁻¹ (estiramento C=O; ciclopentanona conjugada) e 1625,2 cm⁻¹ (estiramento C=C, conjugada).

E.M. m/z (%): 172(M, 20), 137(10); 123(100), 109(45), 81(20) e 67(65).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ : 1,93 (s, 3H, H-8); 2,19 (s, 3H, H-9); 2,10-2,55 (m, 4H, 2H-4 e 2H-5); 3,31 (m, 1H, H-3); 3,40 (t, 1H, J³ = 10,4 Hz, H-6); 3,53 ppm (ddd, 1H, J² = 10,4 Hz; J³ = 4,0 Hz e J⁴ = 1,4 Hz, H-6).

R.M.N.¹³C. 75 MHz, CDCl₃ δ : 20,79 (CH₃, C9); 22,38 (CH₂, C4); 24,40 (CH₃, C8); 37,22 (CH, C3); 43,49 (CH₂, C5); 46,45 (CH₂, C6); 132,42 (C₀, C2); 151,40 (C₀, C7) e 206,77 ppm (C₀, C1).

• **AlCl₃**

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, equipado com um condensador de refluxo e uma rolha esmerilhada, foi adicionado o cetol **4** (229,0 mg; 1,43 mmol) em Benzeno (40 ml) sob agitação magnética.

A temperatura ambiente o AlCl₃ (381 mg; 2,86 ml) foi adicionado rapidamente e o meio tornou-se amarelado.

A mistura reacional foi mantida nestas condições por um período de 1 horas. Após esse período a coloração tornou-se mais intensa. O meio foi diluído com benzeno (40 ml) e extraído com NaHCO_3 saturado (3 x 30 ml). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e submetida a uma purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:30), tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 3%), fornecendo os compostos 30 (110 mg; 45%) e 31 (95 mg; 39%) com R_f 0,6 e 0,5 em Hexano/Acetato de Etila 20%.

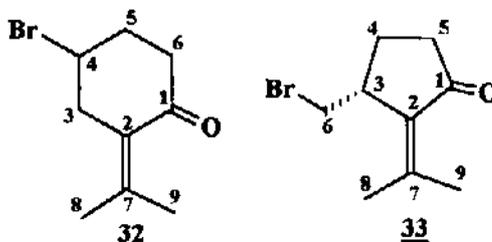
• HCl

Em um balão (100 ml) de uma boca, equipado com um funil de adição, foi adicionado o (+)-cetol 4 (62.3 mg; 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) sob agitação mecânica à temperatura ambiente.

O HCl (2ml) foi adicionado lentamente sob vigorosa agitação. O meio foi mantido sob agitação por um período de 2 horas.

Após esse período, o meio foi diluído com CH_2Cl_2 (20 ml) e lavado sucessivas vezes com uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo.

O resíduo reacional foi submetido a uma cromatografia gasosa, para confirmação da obtenção dos compostos 30 e 31, os quais não foram isolados.

4-Bromo-2-(1-metiletilidene) ciclohexanona 32**5-Bromometil-2-(1-metiletilidene) ciclopentanona 33**

Formula Molecular: $C_9H_{13}OBr$

Peso Molecular: 216

• $AlBr_3$

Em um balão (100 ml) de 2 bocas equipado com condensador de refluxo e uma rolha esmerilhada, foi adicionado o (+)-cetol 4 (120,1 mg; 0,77 mmol) em benzeno (30 ml) sob agitação magnética a uma temperatura de 0°C.

Em seguida, $AlBr_3$ (415,9 mg; 1,56 mmol) foi adicionado ao meio sob vigorosa agitação. A mistura foi mantida nestas condições por 1,5 horas, em seguida o meio foi diluído em Benzeno (30 ml) e extraído com uma solução saturada de $NaHCO_3$ até neutralização.

A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo e submetida a uma purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:50), tendo como eluente (Hexanol/Acetato de Etila 3%), que forneceu os compostos 32 (75,8 mg; 45%) e 33 (67,3 mg; 40%).

★ **Composto 32** (líquido amarelo viscoso)

R_f : 0,6 em Hexano/Acetato de Etila 20%.

$[\alpha]_D^{25}$: -12,1° (c= 145)

I.V. ν_{max} (cm^{-1}): 1685,0 cm^{-1} (C=O, conjugada) e 1624,1 cm^{-1} (C=C, conjugada)

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ: 1,80 (s,3H,H-8); 2,03 (s,3H,H-9); 2,20-2,50 (m,3H,2H-5 e 1H-6); 2,65 (m,1H,H-6); 3,02 (m,2H,H-3) e 4,55 ppm (m,1H,H-4).

R.M.N.¹³C. 75,5 MHz, CDCl₃ δ: 22,33 (CH₃,C9); 23,32 (CH₃,C8); 34,32 (CH₂,C5); 39,83 (CH₂,C3); 40,06 (CH₂,C6); 48,99 (CH,C4); 129,17 (C₀,C2); 146,15 (C₀,C7) e 201,45 ppm (C₀,C1).

Análise Elementar: (Calculado C 50,00% e H 6,07%; Observado C 49,04% e H 5,82%).

★**Composto 33** (líquido amarelo viscoso)

R_f: 0,5 em Hexano/Acetato de Etila 20%.

[α]_D: -18,3° (c= 817)

I.V. ν_{max} (cm⁻¹): 1706 (estiramento C=O) e 1624 cm⁻¹ (estiramento C=C).

E.M. m/z (%): 216(M ,20); 137(30); 123(100); 109(8); 81(10) e 67(45).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ:1,94 (s,3H,H-8); 2,13-2,44 (m,4H,2H-4 e 2H-5); 3,25 (dd,1H,J²= 10,4 Hz e J³= 9,2Hz,H-6); 3,33 (m,1H,H-3) e 3,44 ppm (ddd,1H,J ,H-6).

R.M.N.¹³C. 75 MHz, CDCl₃ δ: 20,90 (CH₃,C9); 23,35 (CH₂,C4); 24,40 (CH₃,C8); 35,43 (CH₂,C5); 37,18 (CH₂,C6); 43,57 (CH,C3); 133,21 (C₀,C2); 151,66 (C₀,C7) e 206,83 ppm (C₀,C1)

Análise Elementar: (Calculado C 50,00% e H 6,07%; Observado C 49,76% e H 5,75%).

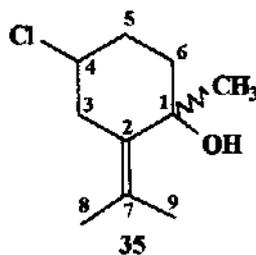
• **HBr**

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, foi adicionado o (+)-cetol **4** (33.6 mg; 0,2 mmol) em CH₂Cl₂ (30 ml) sob agitação magnética à temperatura ambiente.

Em seguida HBr 48% (1 ml) foi adicionado lentamente sob vigorosa agitação. O meio foi mantido sob agitação por um período de 1,5 horas e, em seguida, diluído com CH_2Cl_2 (30 ml) e extraído até neutralização com uma solução saturada de NaHCO_3 .

A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e submetida a uma purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel (1:30) com (hexano/Acetato de Etila 3%) como eluente, a qual forneceu os compostos 32 (19,4 mg; 43%) e 33 (1,90 mg; 44%) com R_f 0,6 e 0,5 em Hexano/Acetato de Etila 20%.

o- mentan-4-cloro-1-hidroxi-2-(1-metiletilidene) 35



Formula Molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{OCl}$

Peso Molecular: 188

• MeLi⁹⁸

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, equipado com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para fluxo de gás, foi adicionado o composto 30 (265,1 mg; 1,54 mmol) em THF (40 ml) anidro sob agitação magnética e atmosfera de Argônio.

O meio foi resfriado a -70°C e MeLi 1,4M (1,42 ml; 2,0 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida por um período de 2 horas.

Então o meio foi diluído com Et_2O (40 ml) e extraído com uma solução HCl 3% (2 x 30 ml) e tratada com Na_2SO_4 .

A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo. A C.C.D. apresentou a formação de um produto majoritário e o material de partida. O resíduo

reacional foi submetido a purificação cromatográfica por coluna em sílica-gel (1:50), tendo (Hexano/Acetato de Etila 10%) como eluente. Esta forneceu o composto 35 (281 mg; 87%) com R_f 0,4 em Hexano/Acetato de Etila 25%.

I.V. ν_{max} (cm^{-1}): 3423 cm^{-1} (-OH), 2967 cm^{-1} (C-H, alifática) e 1638 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. 1H . 300 MHz, $CDCl_3$ δ : 1,38 (s, 3H, H-7); 1,60-2,10 (m, 4H, 2H-5 e 2H-6); 1,72 (s, 3H, H-9); 2,02 (s, 3H, H-10); 2,35 (d, 1H, $J^2 = 15,5 Hz$, H-3_{eq}); 2,95 (dd, 1H, $J^2 = 15,5 Hz$ e $J^3 = 3,2 Hz$, H-3_{ax}) e 4,35 ppm (m, 1H, C4).

R.M.N. ^{13}C . 75,5 MHz, $CDCl_3$ δ : 22,34 (CH₃, C10); 23,14 (CH₃, C9); 27,00 (CH₃, C7); 31,55 (CH₂, C5); 36,68 (CH₂, C6); 39,01 (CH₂, C3); 58,76 (CH, C4); 74,24 (C₀, C1); 129,76 (C₀, C2) e 131,26 ppm (C₀, C8).

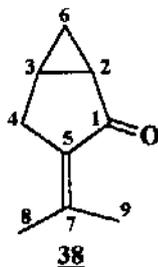
• CH_3MgI

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para fluxo de gás, foi adicionado o composto 30 (128 mg; 0,74 mmol) em THF (50 ml) anidro sob agitação magnética em atmosfera inerte.

Então, o meio foi resfriado a $-20^\circ C$ e CH_3MgI 1,4m (0,6 ml, 0,8 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida por 3 horas.

Após esse período, o meio foi diluído com Et_2O (50 ml) e extraído com uma solução de HCl 3% (3 x 40 ml) e NH_4 saturado (2 x 20 ml).

A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo e submetida a purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (1:30), tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 20%), que forneceu o composto 35 (89 mg; 64%) com R_f 0,4 em Hexano/Acetato de Etila 25%.

2-(1-metiletilidene)-biciclo-[3.1.0]-hexan-1-ona 38

Formula Molecular: C₉H₁₂O

Peso Molecular: 136

• NaH/CH₃I⁸¹

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, com um condensador de refluxo, tubo para fluxo de gás e uma rolha de vidro, foi adicionado o composto 30 (350 mg; 20 mmol) em THF anidro(50 ml) sob agitação magnética em atmosfera de argônio.

Em seguida, o NaH (74,0 mg; 3.1 mmol) foi adicionado sob agitação a uma temperatura de -5-0 °C. O meio ficou sob agitação por 1 hora, em seguida, MeI (200 µl; 2.0 mmol) foi adicionado lentamente via seringa.

O meio ficou nestas condições por mais 2 horas e, então, o meio foi diluído com Et₂O (50 ml) saturado em H₂O. A fase orgânica foi lavada com HCl 3% (2 x 20 ml) e concentrada a pressão reduzida. A resíduo foi submetida a purificação cromatográfica por coluna de sílica-gel (1:30), tendo (Hexano/Acetato de Etila 3%) como eluente. Esta forneceu um líquido amarelo escuro, o composto 38 (125 mg; 46%), com R_f 0,7 em Hexano/Acetato de Etila 20%.

E.M. m/z (%): 136(M, 74), 121(28), 107(27), 93(100), 77(58), 53(26) e 41(42).

R.M.N.¹H. 300 MHz, CDCl₃ δ: em 0,61 (dd,1H,J²=4,4Hz e J²=7,5Hz,C4); 1,09-1,16 (m,1H,C5); 1,75 (s,3H,C9); 1,85-1,94 (m,2H,C3); 2,14 (s,3H,C8) e 2,64 ppm (s,2H,C6).

R.M.N. ^{13}C . 75,5 MHz, CDCl_3 δ : 14,29 ($\text{CH}_2, \text{C6}$); 15,67 ($\text{CH}, \text{C4}$); 20,54 ($\text{CH}_3, \text{C9}$); 24,13 ($\text{CH}_3, \text{C8}$); 29,41 ($\text{CH}, \text{C5}$); 31,11 ($\text{CH}_2, \text{C3}$); 127,94 ($\text{C}_0, \text{C2}$); 148,72 ($\text{C}_0, \text{C7}$) e 205.00 ppm ($\text{C}_0, \text{C1}$).

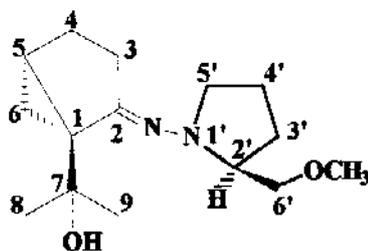
- Tentativa de Oxidação do composto 30

• $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2\text{-Cu}(\text{AcO})_2/\text{O}_2^{107}$

Em um tubo de ensaio de junta esmerilhada, equipado com um tubo para borbulhador de gás, foram adicionados o acetato cúprico (7.4 mg; 0,037 mmol), diclorobis(trifenil fosfina) Paládio-II (1,3 mg; 0,001 mmol) em ácido acético (10 ml) e o composto 30 (170,0 mg; 0,98 mmol) sob agitação magnética.

Em seguida foi iniciado o fluxo de O_2 , e o meio foi aquecido a uma temperatura de 70-80°C. A reação foi mantida por um período de 6 horas. Após esse período, o meio foi diluído com Et_2O (50 ml) e lavado com NaCl (2 x 20 ml) e NaHCO_3 (3 x 30 ml).

A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo foi submetido a uma análise por C.C.D., onde apresentou-se como uma mistura complexa de produtos.

Composto da Resolução do (+)-Cetol 4 + SAMP

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, com um condensador de refluxo em sistema *Dean-Stark* e uma rolha esmerilhada, foi adicionado o (+)-cetol 4 (203,0 mg; 1.32 mmol) em benzeno (50 ml) sob agitação magnética.

Então, a SAMP (200,0 μ l; 1.32 mmol) e o ácido p-tolueno sulfônico (catalítico) foram adicionados. O meio foi aquecido à temperatura de refluxo do benzeno.

O meio foi mantido nestas condições por um período de 22 horas. Após esse tempo, o meio foi lavado com NaHCO_3 (2 x 30 ml) e a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida.

O resíduo reacional foi submetido a purificação cromatográfica em coluna de sílica-gel (1:50), tendo (Hexano/Acetato de Etila 10%) como eluente. A purificação forneceu o composto desejado (291 mg; 83%).

- Determinação do e.e. de 30 e 31, e seus análogos bromados.

• Heptafluoroidroximetileno-(+)-canforato de eurôpio III- $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ⁴⁸

O procedimento para a determinação do excesso enantiomérico dos compostos 30 e 31, foram idênticos.

Em 2 tubos de RMN foram adicionados os compostos 30 (80 mg) e 31 (60 mg) em CDCl_3/TMS 1%.

Em seguida, o $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ⁴⁸ foi adicionado em porções de 3 mg por tubo. Após 30 minutos, os tubos eram submetidos a análise de RMN¹H.

Foram efetuadas três adições de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, dando 9 mg em 1,5 h para cada composto. Foi observado um deslocamento das metilas C-8 e C-9 para os dois compostos, porém não foi observado nenhum desdobramento.

• **ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenil acético, (MTPA)⁹¹**

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, equipado com um condensador de refluxo e uma rolha de vidro, foi adicionado o composto 33 (114 mg; 0,5 mmol) em DMF (50 ml) sob agitação magnética.

Em seguida, o MTPA (122 mg; 0,5 mmol) e o K_2CO_3 (345 mg; 2,5 mmol) foram adicionados e o meio foi aquecido ao refluxo de DMF.

A reação foi mantida por um período de 14 horas e, em seguida, o meio foi diluído e lavado sucessivas vezes com NH_4Cl . A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida.

O resíduo reacional foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:50), tendo (Hexano/Acetato de Etila 20%) como eluente, a qual forneceu o composto de derivação (83,2 mg; 47%).

• **(s)-1-amino-2-metoxi-metilprolidina (SAMP)⁴⁹**

Em um balão (100 ml), com um condensador de refluxo, um sistema *Dean-Stark* e uma rolha de vidro, foi adicionado o composto 30 (220 mg; 1,30 mmol) em benzeno (50 ml) sob agitação magnética.

A SAMP (170 μl ; 1,40 mmol) e o ácido p-tolueno sulfônico (catalítico) foram adicionados e o meio foi aquecido ao refluxo por um período de 28 horas.

Após esse período, o meio foi diluído com benzeno (50 ml) e extraído com HCl 5% (3 x 30 ml). A fase orgânica foi concentrada, dando um óleo amarelo, a C.C.D. apresentou a formação de uma mistura complexa de produtos, a qual não foi submetida a purificação.

- Tentativa de Substituição do Haletos por Metil.**• CH₃Li/FeCl₃⁹⁹**

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, equipado com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para fluxo de gás, foi adicionado o composto 30 (300.1 mg; 1,72 mmol) em THF anidro (50 ml), sob agitação magnética, em atmosfera de Argônio.

Em seguida, o meio foi resfriado a -40°C e o FeCl₃ (catalítico) foi adicionado e, após 0,5 hora, MeLi 1,4M (3,69 ml; 5.16 mmol) foi adicionado lentamente sob agitação.

A reação foi mantida por um período de 4 horas. Em seguida o meio foi diluído com Et₂O (50 ml) saturado em H₂O. A fase orgânica foi lavada com HCl 3% (2 x 20 ml) e NH₄Cl (2 x 30 ml).

A C.G/M.S. apresentou a formação do composto 35 e o material de partida foi recuperado.

• Zn⁰/CH₃I

Em um balão (50 ml) de 3 bocas, com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para fluxo de gás, foi adicionado zinco metálico ((1 g; 15,3 mmol) previamente lavado com HCl 1%), em THF anidro(20 ml), sob agitação magnética em atmosfera de Argônio.

Em seguida, CH₃I (1,9 ml; 30,6 mmol) foi adicionado lentamente. Após 2 horas, o meio foi resfriado e, então, o composto 30 (150,7 mg; 0,8 mmol) em THF (20 ml) foi adicionado. O meio tornou-se turvo.

A reação foi mantida por mais de 3 horas e, em seguida, o meio foi filtrado e a fase orgânica extraída com HCl 5% (2 x 20 ml), NaCl (2 x 30 ml) e tratada com NaSO₄.

A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e a C.C.D. não apresentou alteração no material de partida.

• ZnCl₂/CH₃MgBr

Em um balão (250 ml) de 3 bocas, com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para fluxo de gás, foi adicionado ZnCl₂ (474 mg; 3,48 mmol) em Et₂O (50 ml) sob agitação magnética em atmosfera inerte à -40°C.

Em seguida, o CH₃MgBr 1.4M (5.00 ml; 6.96 mmol) foi adicionado lentamente ao meio. Após 2 horas o composto 30 (300,0 mg; 1.74 mmol) em dioxano (15 ml) foi adicionado.

A mistura tornou-se leitosa e foi mantida sob essas condições por período de 4 horas. Em seguida o meio foi diluído com H₂O destilada e a fase orgânica foi extraída com HCl 5% (2 x 40 ml) e NH₄Cl (3 x 20 ml).

A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo. A C.C.D. não apresentou a formação de nenhum produto.

• Mg/CH₃I

Em um balão (100 ml) de 3 bocas, com um condensador de refluxo, funil de adição e um tubo para fluxo de gás, foram adicionados o composto 30 (145,5 mg; 0,85 mmol) em THF (50 ml) anidro e Mg⁰ (20 mg; 0,85 mmol), à uma temperatura de -40 °C sob agitação magnética em atmosfera de Argônio.

Após 1 hora, o CH₃I (54 µl; 0,85 mmol) foi adicionado, a mistura foi mantida por mais de 3 horas e, então, o meio foi filtrado e a fase orgânica extraída com HCl 3% (3 x 30 ml) e tratada com NaSO₄.

Não foi observado o consumo do Mg⁰ e o material foi recuperado.

- Tentativa de Substituição do Haletos por grupo Hidroxila.**• HMPA 15%/H₂O⁹³**

Em um balão 1 boca (100 ml) equipado com um condensador de refluxo foram adicionados os compostos 33 (410,2 mg; 1,89 mmol) e uma solução HMPA 15% em H₂O (40 ml) sob agitação magnética.

O meio foi aquecido até o refluxo por um período de 16 horas. Após esse período, o meio foi diluído com H₂O (100 ml), extraído com Et₂O (3 x 50 ml). A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ e concentrada a pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:30), tendo (hexano/acetato de etila 20%), a qual forneceu o composto 27, (120. mg; 47%) não esperado.

• CaCO₃/H₂O⁹⁴

Em um balão (100 ml) de uma boca, com condensador de refluxo, foram adicionados os compostos 33 (186 mg; 0,86 mmol) e CaCO₃ (428 mg; 4,28 mmol) em H₂O (50 ml) destilada, sob agitação magnética.

O meio foi aquecido a temperatura de refluxo por um período de 24 horas. Após esse período, o meio foi diluído com H₂O (50 ml) e extraído com Et₂O (3 x 40 ml) e a fase orgânica tratada com Na₂SO₄.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (1:50) em (Hexano/Acetato de Etila 20%), a qual forneceu o (+)-cetol 4 (42,3 mg; 32%) e o material de partida.

- Tentativas de Clivagem do Ciclopropano da Lactona 5**• Li/NH₃⁶⁴**

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, equipado com um condensador de gelo seco e um tubo de vidro para fluxo de gás, foi adicionada a (-)-lactona 5 (182,5 mg; 1,0 mmol) em Et₂O (30 ml), sob agitação mecânica, a uma temperatura de -78°C.

Em seguida NH₃ líquida (20 ml) foi adicionada ao meio e Lítio metálico (20,8 mg; 3,0 mmol) foi adicionado lentamente. Até a solução tornar-se azul escura.

A reação foi mantida nestas condições por um período de 2 horas. Então NH₄Cl (300 ml) foi adicionado ao meio. O excesso de NH₃ foi evaporado à temperatura ambiente.

A fase orgânica residual foi diluída com Et₂O (50 ml) e lavada com NaCl (3 x 40 ml). A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo e análise por C.C.D. indicou a formação de uma mistura complexa de produtos.

• Hg(AcO)₂⁶³

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, com um condensador de refluxo e uma rolha de vidro, foi adicionada a (-)-lactona 5 (130,0 mg; 0,7 mmol) em MeOH (20 ml) sob agitação magnética e à temperatura ambiente.

Em seguida, uma solução de Hg(AcO)₂ 10% em metanol (10 ml) foi adicionada e o meio foi aquecido ao refluxo.

A reação foi mantida nestas condições por 24 horas. Após esse período, NaCl (183,5 mg; 3,14 mmol) foi adicionado ao meio. Após 2 horas, o meio foi diluído com H₂O destilada e extraído com Et₂O (3 x 40 ml).

A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e análise por C.C.D. indicou somente a presença do material de partida.

• Zn/ZnCl₂⁶²

Em um balão (100 ml) com um condensador de refluxo foram adicionados a (-)-lactona 5 (500,0 mg; 2,7 mmol), Zn⁰ pó (539 mg; 9,24 mmol) e ZnCl₂ anidro (1,12 g; 8,24 mmol) em Etanol (50 ml) sob agitação magnética.

O meio foi aquecido à temperatura de refluxo por período de 18 horas. Após esse período, a mistura foi filtrada e a fase orgânica diluída com Et₂O (50 ml) e extraído com NH₄Cl (3 x 30 ml).

A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e análise de C.C.D. e C.G. apresentaram somente o material de partida.

- Tentativa de Desidratação da Lactona 5

• CuSO₄/SiO₂⁵¹

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, com condensador de refluxo e uma rolha de vidro, foi adicionada a (-)-lactona 5 (500 mg; 2,7 mmol) em CCl₄ (50 ml) sob agitação magnética.

Em seguida CuSO₄-SiO₂ [(3,2 g; 4,12 mmol), contendo 1,33 mmol CuSO₄ por 1g SiO₂] foi adicionado e o meio aquecido à temperatura de refluxo do CCl₄.

A reação foi mantida por um período de 18 horas nestas condições. Após esse período, o meio tornou-se escuro. A mistura foi filtrada sob celite, a fase orgânica diluída com CCl₄ (50 ml) e extraída com NaCl (2 x 30 ml).

A fase orgânica foi concentrada e a análise por C.C.D. apresentou a formação de uma mistura complexa de produtos, os quais não foram isolados.

• Ácido Trifluoro Acético

Em um balão (100 ml), com condensador de refluxo, foi adicionada a (-)-lactona 5 (100 mg; 0,5 mmol) em AcOH (50 ml) sob agitação magnética.

Em seguida, foi adicionado o ácido trifluoro acético (42 µl; 0,55 mol) sob agitação. O meio foi aquecido ao refluxo. A reação foi mantida por um período 10 horas.

Após esse período, o meio foi diluído com Et₂O (50 ml) e extraído com H₂O (2 x 50 ml) e NaHCO₃ (3 x 50 ml). A fase orgânica foi concentrada em

evaporador rotativo e o resíduo reacional foi submetido a R.M.N.¹H., onde não foram observados sinais dos prótons olefinicos do produto desejado.

• **Oxi-Cloreto de Fósforo (POCl₃)³⁸**

Em um balão (1000 ml) de 2 bocas equipado com um tubo secante de cloreto de cálcio e um septo de borracha, foi introduzido o (-)-lactona 5 (120 mg; 0,6 mmol) em piridina (5 ml), sob agitação magnética a uma temperatura de 0-5 °C, foi adicionado oxi-cloreto de fosforo (1 ml) lentamente via seringa.

O meio foi mantido sob agitação por um período de 4 horas, no qual o meio reacional tornou-se marron.

O excesso de POCl₃ foi eliminado pela adição de água, e extraído com uma solução de NaHCO₃ saturada (3 x 20 ml), água destilada e secado com MgSO₄ anidro.

A C.C.D. apresentou a formação de vários compostos e o meio não foi purificado.

- **Tentativa de Isomerização do Dieno 15**

• **PdCl₂⁵⁵**

Em um balão (50 ml), com um condensador de refluxo, foram adicionados o dieno 15 (42,5 mg; 0,26 mmol), PdCl₂ (92,2 mg; 0,52 mmol) em benzeno (20 ml) sob agitação magnética.

O meio foi aquecido gradativamente até o refluxo por um período de 20 horas e a solução tornou-se amarelo-tijolo. A mistura foi filtrada e a fase orgânica concentrada a pressão reduzida.

O resíduo reacional foi submetido a uma purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (1:30), tendo como eluente (Hexano/Acetato de Etila 3%). A purificação forneceu somente o material de partida, o qual foi confirmado por R.M.N.¹H.

• $(PPh_3)_2PdCl_2$ ⁵⁷

Em um balão (100 ml) de 2 bocas, com um condensador de refluxo e uma rolha de vidro, foi adicionado o dieno 15 (85,7 mg; 0,4 mmol) em benzeno (40 ml) sob agitação magnética.

O $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (660,1 mg; 0,9 mmol) foi adicionado e o meio foi aquecido de 10 °C até a temperatura de refluxo.

O meio tornou-se amarelo-claro e a reação foi mantida por um período de 28 horas nestas condições.

O meio foi filtrado em celite e a fase orgânica lavada com HCl 3% (3 x 40 ml) e tratada com Na_2SO_4 .

A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo reacional foi submetido a uma análise prévia por RMN¹H não evidenciaram a obtenção do produto desejado e o material de partida foi recuperado.

VIII - BIBLIOGRAFIA

- 1- Burger, A.; (ed) 1970, *Medicinal Chemistry*, 3rd Ed, Wiley (Interscience), N.Y.
- 2- Hanessian, S.; *Total Synthesis of Natural Products; the chiron approach*.
Pergamon Press, Oxford, 1986, Cap 1,
- 3- Fuchs, *J. Org.Chem.*, **1987**, 52, 473.
- 4- Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960 **82**, 380.
- 5- Morrison, J. D. and Scott, E. J. W.; *Assymetric Synthesis*, Academic Press
Interscience, N.Y., Cap-1. vol. 5 (1985).
- 6- Seebach, O. and Bühlén, E. H.; *Modern Synthetic Methods 1980*, (R. Sheffold Ed
(1980).
- 7- Stinson, S. C.; *Chemical & Engineering News*, september 1992.
- 8- Semple, J. E. and Joullie, M. M.; *Heterocycles*, **1980**, 14, 1825.
- 9- Bindra, J. S.; *The total Synthesis of Natural Products*, J. ap Simon, Vol-4,
Wiley N.Y. (1981).
- 10- Jacques, J.; Collet, A. and Willén, S. H.; *Enantiomers, Racemates and
Resolutions*, Wiley (Interscience), 1981.
- 11- Szabo, W. A. and Lee, H. T.; *Aldrichimica Acta*, **1980**, 13, 13.
- 12- Dranz, R.; Kleeman, A. and Martins, J.; *Angew. Chem. Int., Ed. Eng.*, **1982**, 21,
584.
- 13- Grubrynowicz, O.; *Farm. Pol.*, **1988**, 44, 109.
- 14- Meinvald, J. and Jones, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1883.
- 15- MacKenzie, B. D.; Angelo, M. M. and Wolinsky, J.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44,
4042.
- 16- Pascual, J.; Henardez, M. L.; Moran, J. R.; Caballero, C.; Anaya, J. and
Alcazar, V.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 44, 5109.
- 17- Scarborough, R. M.; Smith-III Jr., A. B.; Barnete, W. E. and Nicolau, K. C.;
J. Org. Chem., **1979**, 44, 1742.
- 18- Adrianome, M. and Delmond, B.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 542.

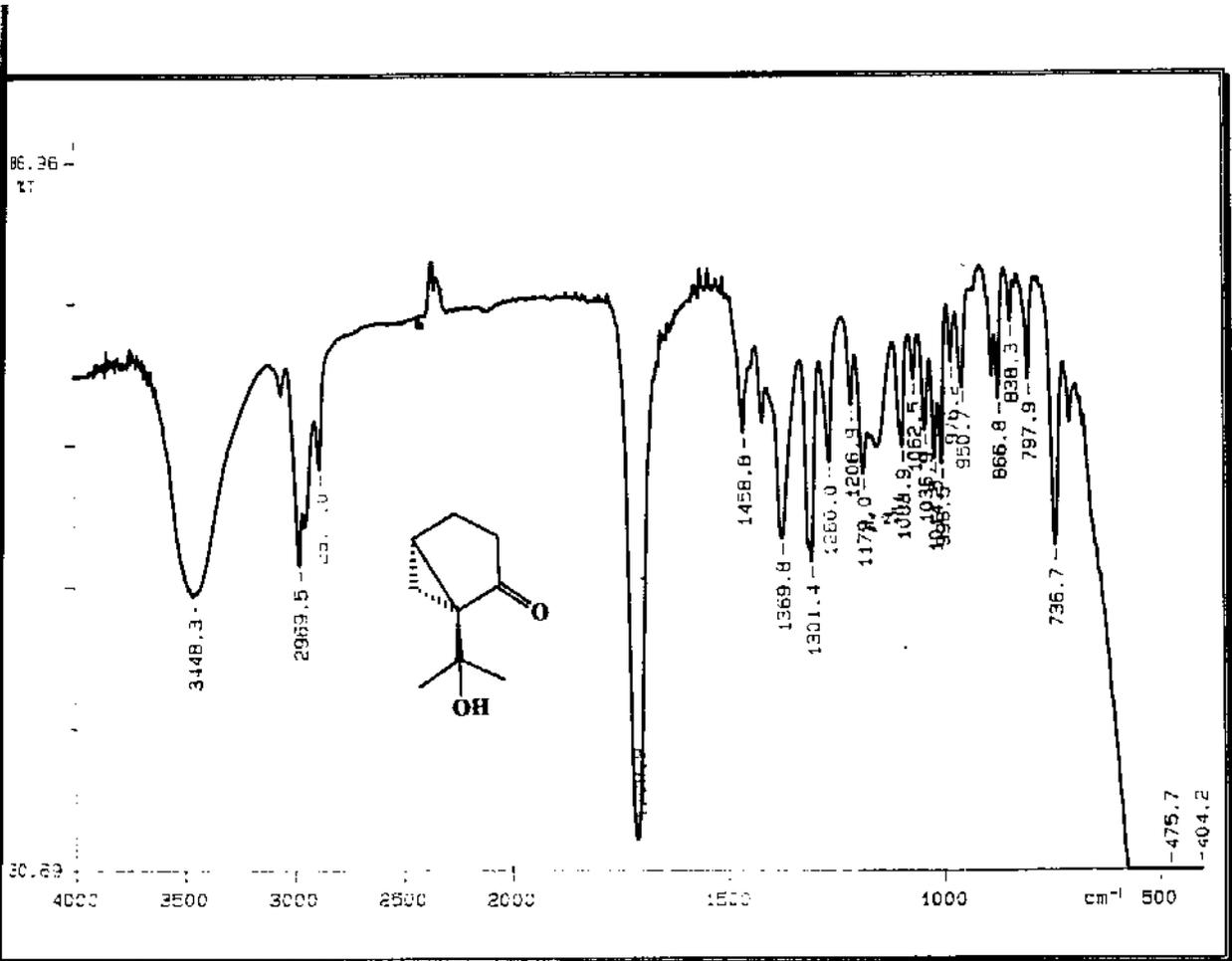
- 19- Aleixo, A. M. and Baptistella, L. H. B.; *Síntese de Produtos Naturais Oiticamente Puros*, Tese de Mestrado, UNICAMP, 1993.
- 20- McClanahan, R. H.; Huitric, A. C.; Pearson, P. G.; Desper, J. C. and Nelson, S. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1979.
- 21- Qi Han and Wiener, D. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7692.
- 22- Very, M. A.A.; Chong, W. K. M. and White, C.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 974.
- 23- Marx, J. N. and Norman, L. R.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1602.
- 24- Miller, D.; Bilideau, F. and Burnell, R. H.; *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 1100.
- 25- Niwa, H.; Ito, S.; Hasegawa, T.; Wakamatsu, K.; Mori, T. and Yamada, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1329.
- 26- Harichian, B. and Magnus, P. D.; *Synth. Commun.*, **1977**, *7*, 119.
- 27- Mizuno, H. and Shun-Ichi Yamada; *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 527.
- 28- Takahashi, S.; Oritani, T. and Yamashita, K.; *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, *53*, 2711.
- 29- Tius, M. A. and Kannangara, G. S. K.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9173.
- 30- Stoermer, D. and Heathcock, C. H.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 564.
- 31- Majewski, M. and Bantte, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6653.
- 32- Salomon, R. G.; Lal, K.; Mazza, S. M.; Zarate, E. A. and Youngs, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5213.
- 33- Yanami, T.; Miyashita, M. and Yoshikoshi, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 525.
- 34- Lutomski, K. A. and Meyers, A. I.; *Asymmetric Synthesis*, Academic Press Interscience, N.Y., Vol 3, parte B, 1983.
- 35- Marsaioli, A. J.; Numberg, V.; Saragiotto, M. H. and Castelano, E. E.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5838.
- 36- Wallach, O. and Bulman, A.; *Chem. Abstr.*, **1908**, *2*, 277; Winstein, S. and Holness, N. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3054.
- 37- Lemieux, R.V. and von Rudloff, E.; *Can. J. Chem.*, **1955**, 1770; *ibid* **1955**, *33*, 33; *ibid* **1965**, *43*, 1784.
- 38- Jefford, C. W.; Roussel, A. and Evans, S. M.; *Hel. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 2151.

- 39- Horeau, A. and Paguette, J. P.; *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1923.
- 40- Weinges, K.; Dietz, V.; Oesek, T. and Irgartinger, H.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 680.
- 41- Dcmuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E. and Schaffner, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4149.
- 42- Schuring, V. and Nowotny, A. P.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 939. Okamoto, Y. and Hatada, K.; *J. Chromatogr.*, **1986**, *363*, 173.
- 43- Allenmark, S. G.; *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, Ellis Horwood: Chinchester, 1988.
- 44- Fraser, R. R.; *Assimetric Synthesis*, J. D. Morrison, Academic Press, N.Y., 1983, Vol-1, Cap-9.
- 45- Morril, T. C.; *Methods in Stereochemical Analysis*, VCII Publishers, Inc. N.Y., Vol-5, 1986.
- 46- Pirkle, W. H. and Hoover, D. J.; *Top. Stereochem.*, **1982**, *13*, 263.
- 47- Yamaguchi, S.; *Assimetric Synthesis*, J. D. Morrison, Academic Press, N.Y., 1983, Vol-1, Cap-7.
- 48- Sullivan, G. R.; *Top. Stereochem.*, **1976**, *10*, 287.
- 49- Enders, D.; *In Assimetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed.; Academic Press: N.Y., 1984, Vol-3. 49a- Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H. and Kremer, K. A. M.; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1345.
- 50- Soutwell, I. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *24*, 1885.
- 51- Nashigushi, T.; Machida, N. and Servis, K. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4565.
- 52- Crossland, R. K. and Servis, K. L.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3195.
- 53- Rinehart, R. E. and Laski, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2518.
- 54- Frye, H.; Kuljan, E. and Viebrock, J.; *Inorganic Chemistry*, **1965**, *10*, 1499.
- 55- Wipke, W. T. and Goeke, G. L.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3242.
- 56- Fisher, E. O. and Werner, H.; *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 2075.
- 57- Hüttel, R.; Dietl, H. and Chrit, H.; *Chem. Ber.*, **1964**, 2037; Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Ed: Academic Press, N.Y., 1985.
- 58- Walker, D. and Hierbert, J. D.; *Chem. Rev.*, **1987**, *67*, 153.

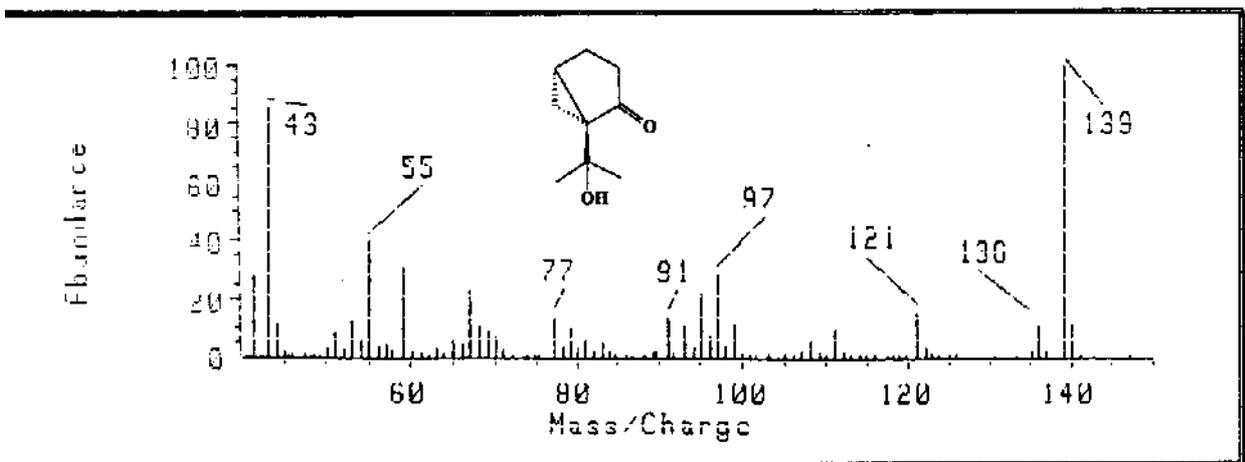
- 59- de Meijere, A.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 809; Wilberg and Kass, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 988.
- 60- Dauben, W. G. and Wolf, R. E.; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 374.
- 61- Walboski, H. M. and Price, J. B.; *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4102.
- 62- Murphy, W. S. and Wattanashin, S.; *Tetrahedron Lett*, **1981**, *22*, 695.
- 63- Jenen, F. R.; Patterson, D. B. and Dinizo, S. E.; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *14*, 1315.
- 64- Dauben, W. G. and Deviny, E. J.; *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3794.
- 65- Zimmerman, H. E.; Hancock, K. G. and Licke, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4892.
- 66 - Imagawa, T.; Murai, N.; Akiyama, T. and Kawanishi, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *19*, 1691.
- 67- Cookson, R. C.; Hudec, J.; Knight, S. A. and Whitear, B. R. D.; *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1995.
- 68- Chuman, T. and No Guchi, M.; *Agric. Biol. Chem.*, **1975**, *39*, 567.
- 69- Arth, G. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2413.
- 70- Winterfeld, E.; *Synthesis*, **1975**, 617.
- 71- Graus, G. A.; Frazier, K. A.; Roth, B. D.; Taschner, M. J. and Neunschwander, K.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2417; 71a- Hudlicky, M.; *Reductions in Organic Chemistry*, Ed:Ellis Horwood, Chinchester, 1986.
- 72- Nystron, R. F. and Brown, W. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1197.
- 73- Wittig, G. and Schoellkopt, V.; *Organic Synthesis*, 751; 74a- Parente, J. P.; Cardon, P.; Leroy, U.; Montrevil, J. and Fournet, B.; *Carbohydrate Research*, **1985**, *141*, 41.
- 74- Corey, E. J.; Greewald, R. and Chaykovski, M.; *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1128.
- 75- Gaston, J. L.; Grudon, M. F. and James, K. J.; *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1980** 1136.
- 76- Toda, F.; Takumi, H. and Akehi, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1990**, 1270.
- 77- House, H. O.; *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., W. A. Benjamin, California, 1972; W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Ed., Cambridge University, 1986.

- 78- Rathke, M. W. and Lindert, A.; *Synthetic Commun.*, **1978**, 8, 9.
- 79- Curran, D. P. and Kuo, S. C.; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5653.
- 80- Araujo, A. R. and Imamura, P.; *Síntese do Sesquiterpeno (\pm) Nanaional e Estudos Sobre a Síntese do Sesquiterpeno + ou - Queilantadiols*, Tese Doutorado, UNICAMP, (1990).
- 81- Torrence, A. K. and Pinder, A. R.; *Tetraedron Lett.*, **1971**, 10, 745.
- 82- Conia, J. M. and Girard, C.; *Tetraedron Lett.*, **1973**, 29, 2767.
- 83- von E. Doering, W.; Birladeann, L.; Andrews, D. W. and Pagnotti, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 428.
- 84- White, W. A. and Weingarten, H.; *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 213.
- 85- Kutney, J. P.; Balsevich, J. and Grice, P.; *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 2641.
- 86- Carvalho, C.; Cullen, W. R.; Fryzuk, M. D.; Jacobs, H.; James, B. R.; Kutney, J. P.; Piotrowska, K. and Singh, V. K.; *Chem. Acta*, **1989**, 72, 205.
- 87- Kutney, J. P.; Piotrowska, K.; Chen, Y. H.; Gao, Z. and Rettig, S. J.; *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1698.
- 88- Kutney, J. P.; *Can. J. Chem.*, **1992**, 70.
- 89- Ei-Ichi Neginishi, *Organo-Metallics in Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, N.Y., Vol-1, 1980.
- 90- Domingues, D.; Ardecky, R. J. and Cava, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 1608.
- 91- Dale, J. A. and Mosher, H. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 512.
- 92- Dale, J. A.; Dull, D. L. and Mosher, H. S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2543.
- 93- Hutchins, R. O. and Taffe, I. M.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1360.
- 94- Smith, J. G.; Dibble, D. W. and Sandborn, R. E.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3762.
- 95- Ashby, E. C. and Laemmle, J. T.; *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 521.
- 96- Lipshitz, B. H.; Ellsworth, E. L. and Siahian, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, III, 1351.
- 97- Heathcock, C. H. and Streitwieser, A.; *Introduction to Organic Chemistry*, 3rd, Maxwell, Mac Millan, Cap.-19.

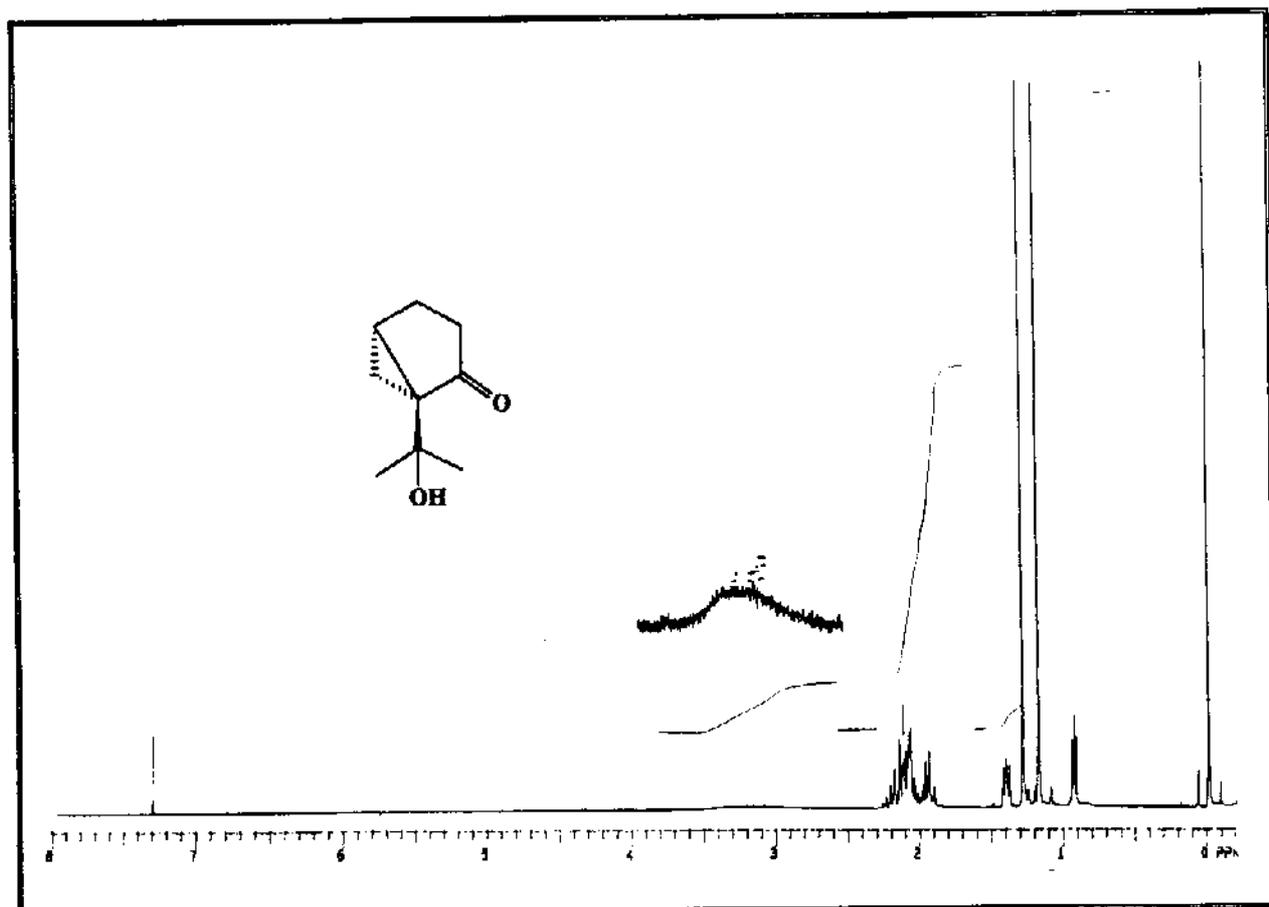
- 98a- Imamoto, T.; Sugiura, Y. and Takiyama, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4233. 98b- Imamoto, T.; Sugiura, Y. and Takiyama, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4763.
- 99- Ashby, E. C. and Lin, J. J.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1263.
- 100- Pray, A. R.; *Inorganic Synthesis*, (), 153.
- 101- Reetz, M. T.; Westermann, J. and Steinbach, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 900; Reetz, M. T.; Wnderoth, B.; Peter, R.; Steinbach, R. and Westermann, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1202.
- 102- Seebach, D.; Behrenth, L. and Felix, D.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1008; Noller, C. R.; *Organic Synthesis*, **1980**, 184.
- 103- Rappe, In Patai, *The Chemistry of the Carbo-Halogen Bond*, pt-2, Wiley, N.Y. 1993.
- 104- Pitteloud, R. and Petrzilka, M.; *Hel. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 1319.
- 105- Floyd, M. B. and Weiss, M. J.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 71.
- 106- Trost, B. M.; Salzmann, T. N. and Hiroi, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4887.
- 107- Theissen, R. J.; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 752.
- 108- Edwards, J. C. and Ichikawa, N.; *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 503. Norin, T.; *Acta Chem. Scand.*, **1965**, *19*, 1289
- 109- Wehrli, F. W. and Nishida, T.; *Process in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol 36,
- 110- Breitmaier, E. and Voelter, W.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 3RD, VCH, N.Y., 1987.
- 111- Toda, F.; *13CNMR. Data Book*, Sankyo Publ. Inc., Tokio, 1981.
- 112- Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon, W. and Clerc, T.; *Spectral data for Structure Determination of Organic Compounds*, 2 ed., Springer-Verlag, N.Y., 1983.
- 113- Silverstein, R. M.; Bassler, G. C. and Morrill, T. C.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 3ed., Guanabara, 1981.
- 114- Shin, J. and Fenical, W; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3392. Cáceres, J.; Rivera, M. E. and Rodriguez, A. D.; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 341.
- 115- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. and Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2th ed, Ed. Pergamon Press, N.Y., 1980.



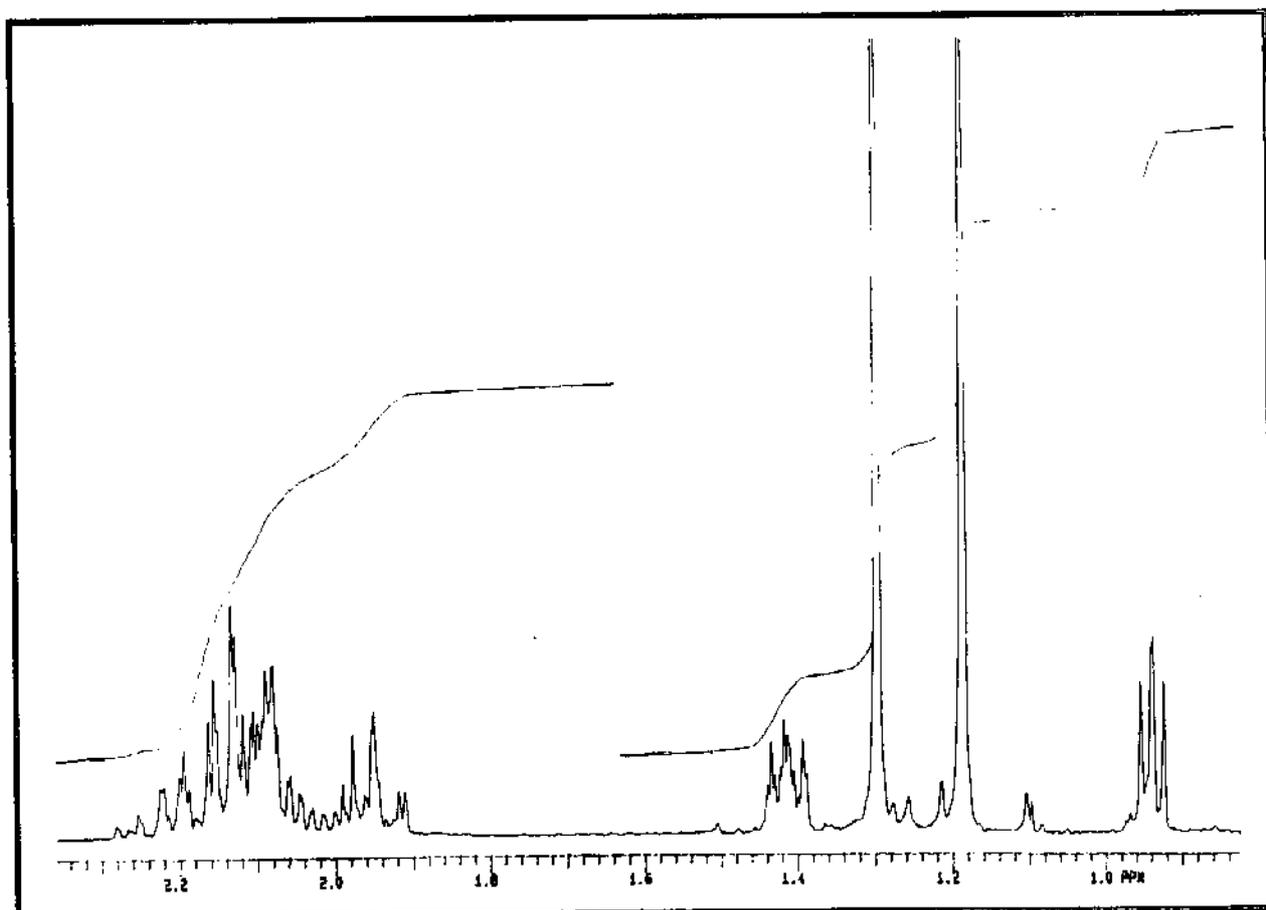
E 01 - Espectro de Infra Vermelho (nujol) do (+)-cetol 4.



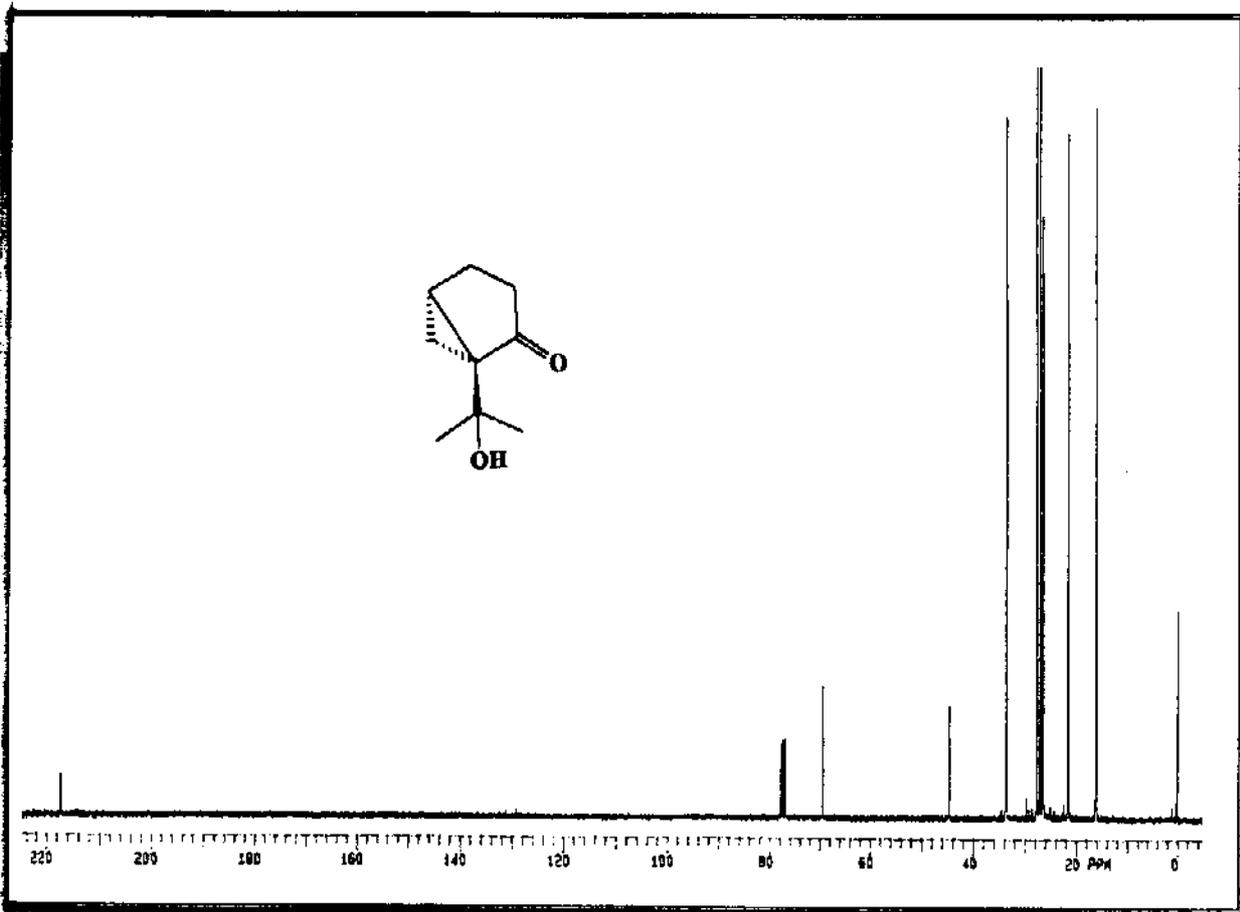
E 02 - Espectro de Massa do (+)-cetol 4.



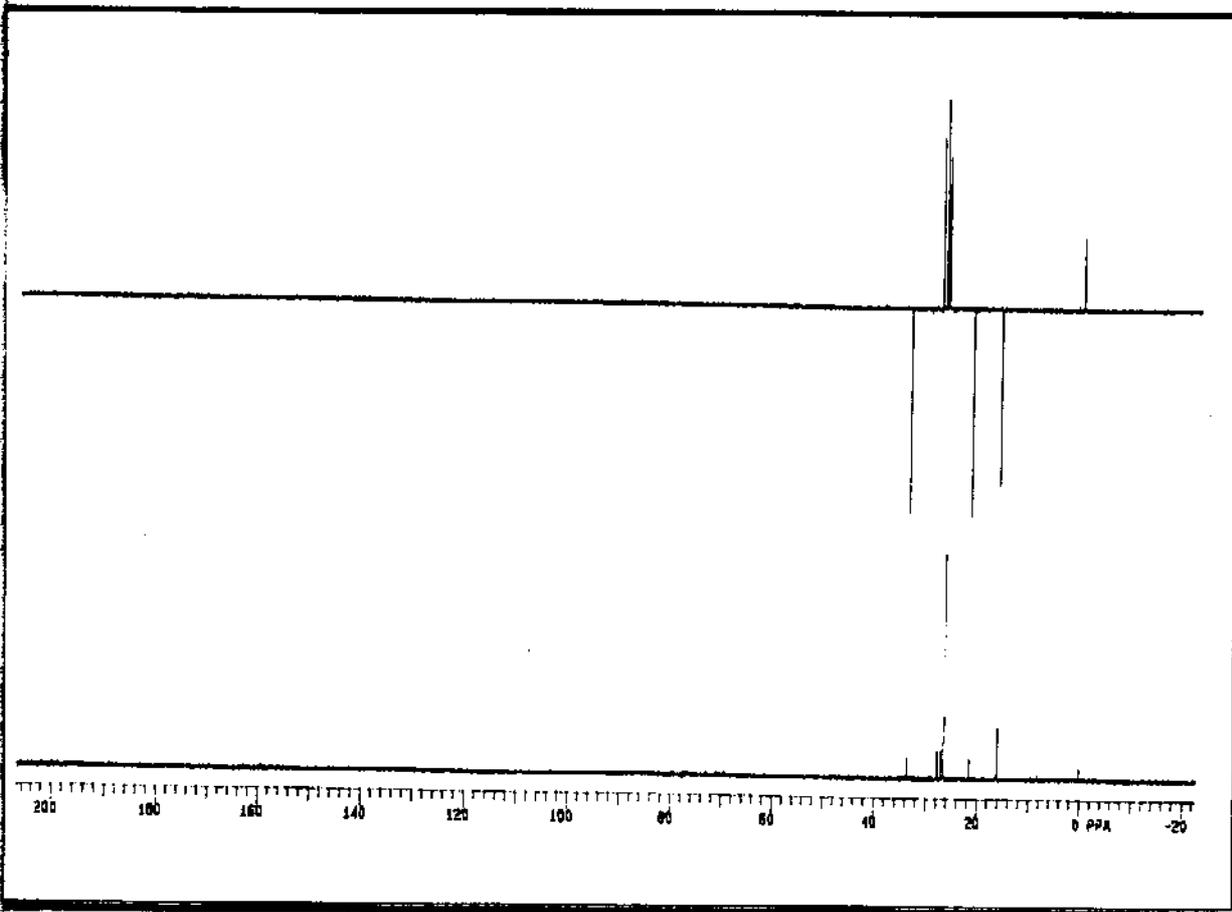
E 03 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (+)-cetol 4.



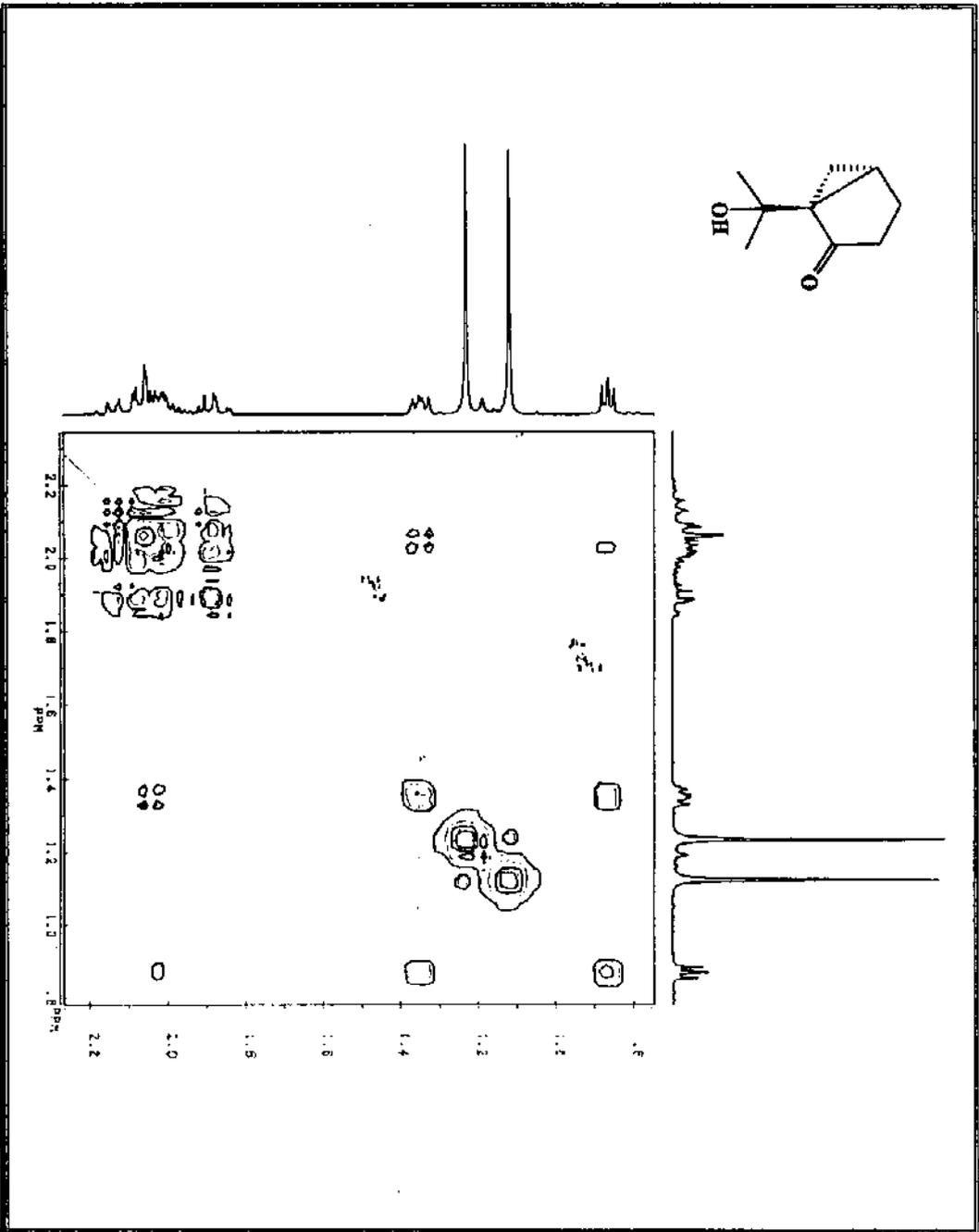
E 04 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (+)-cetol 4.



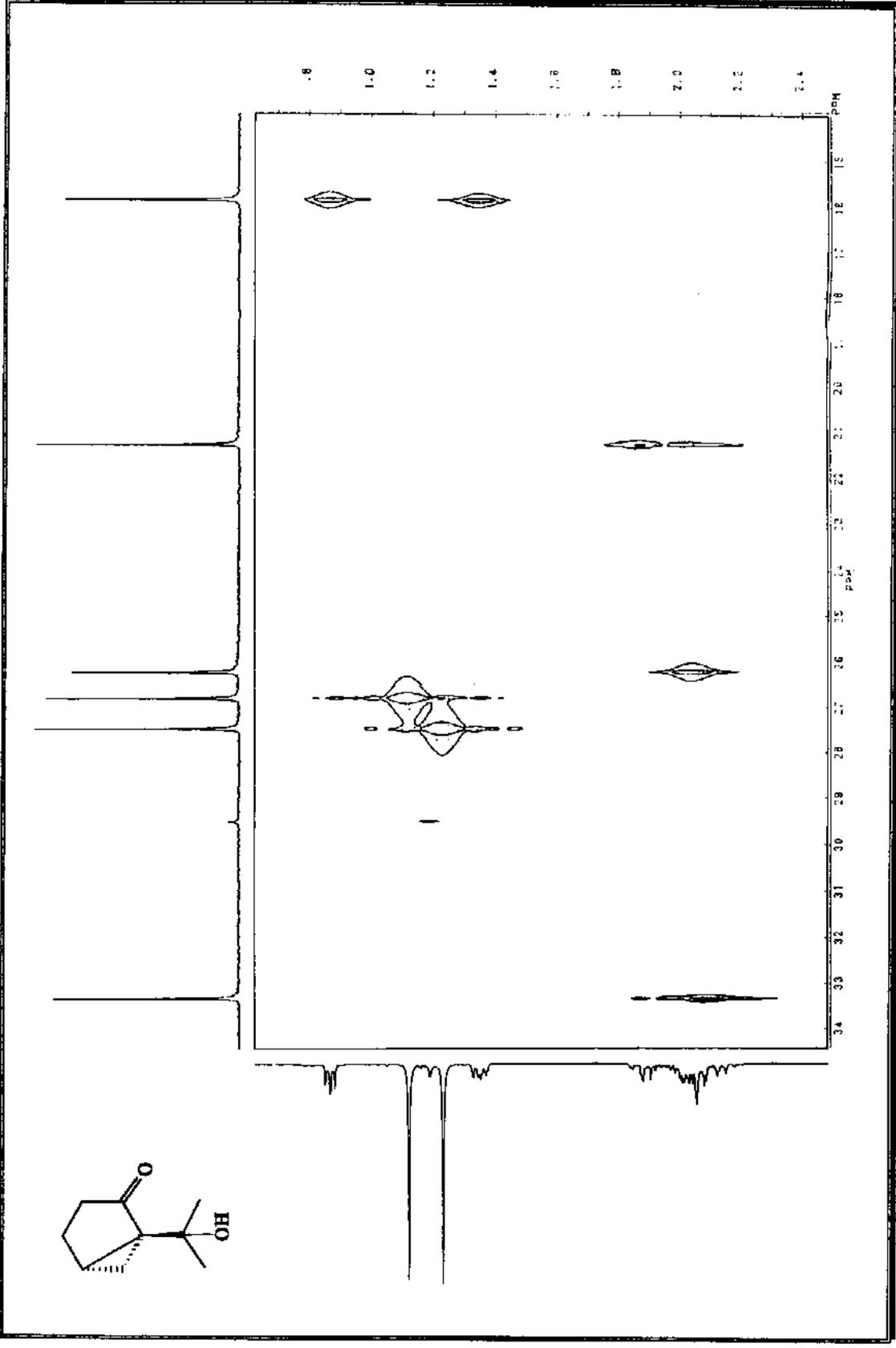
05 - Espectro de RMN¹³C (75,5 Mhz, CDCl₃/TMS) do (+)-cetol 4.



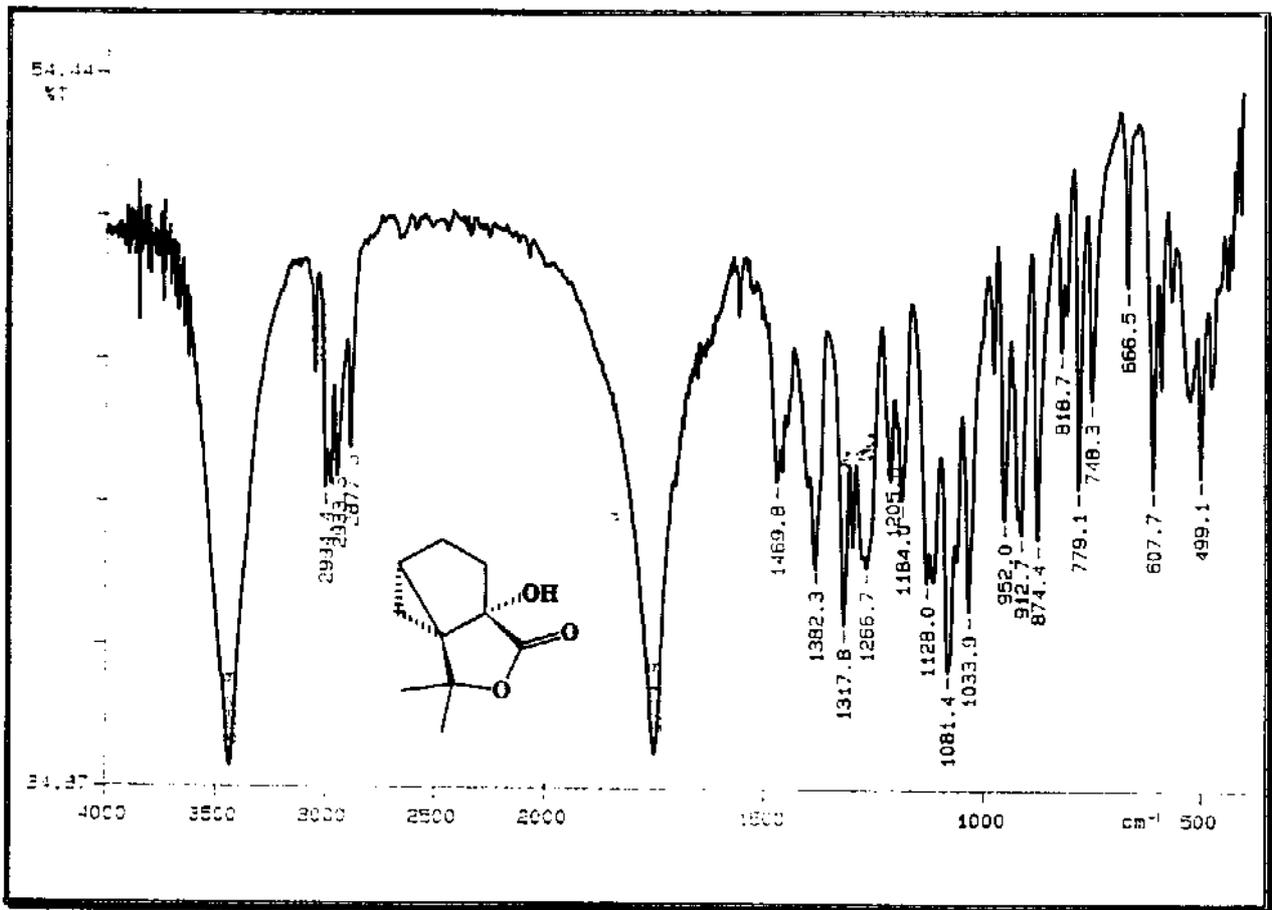
06 - Espectro de DEPT do (+)-cetol 4.



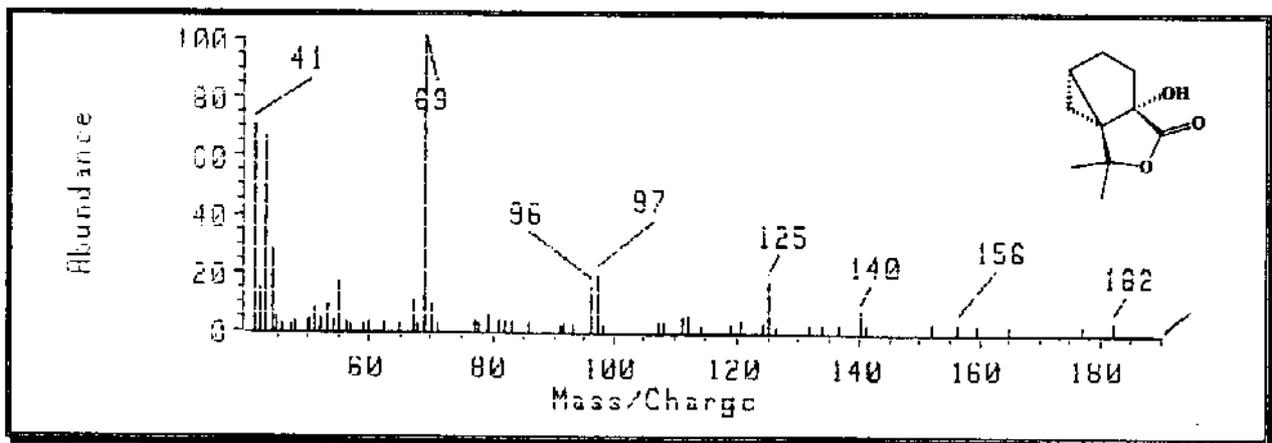
E 07 - Espectro de Correlação Homonuclear ^1H - ^1H COSY 45 do (+)-cetal 4.



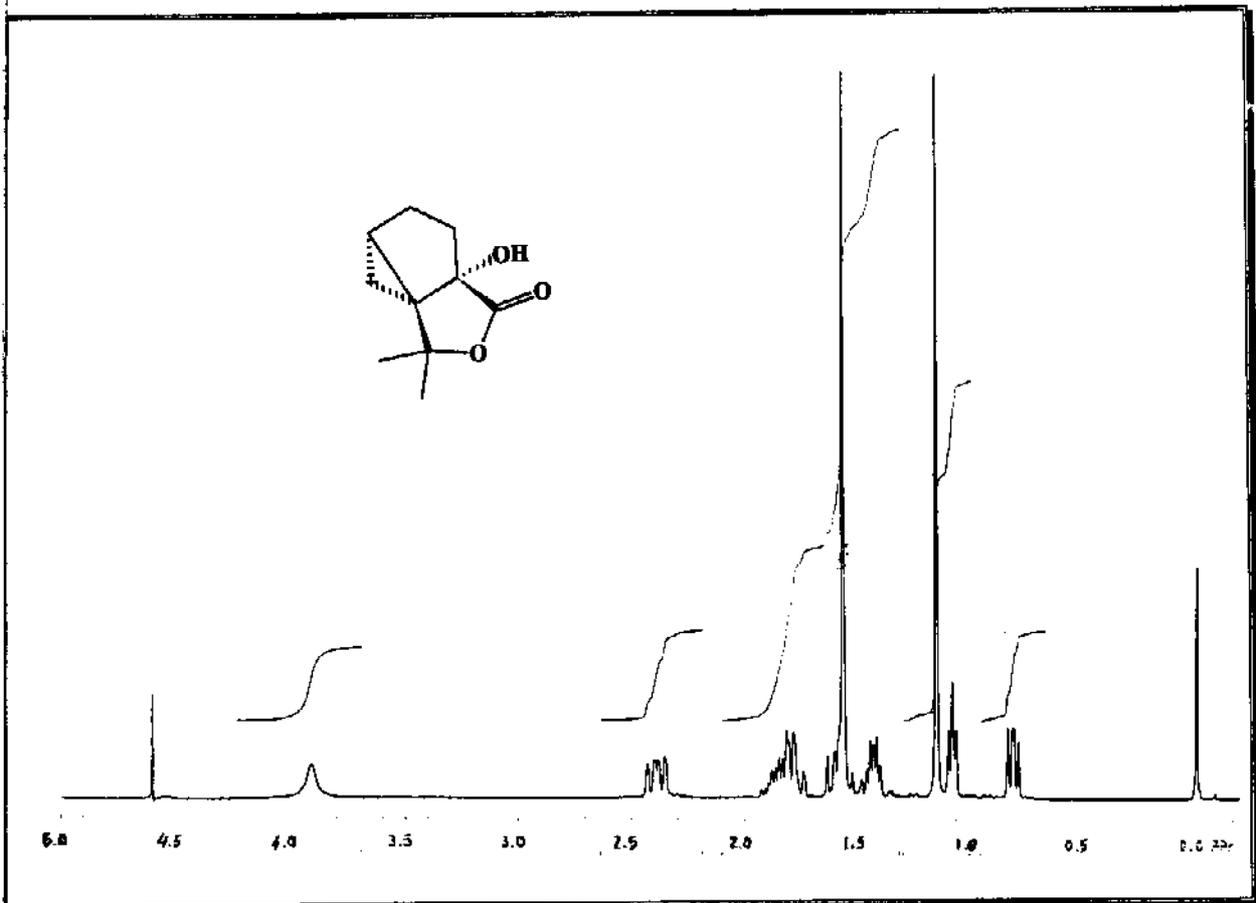
E 08 - Espectro de Correlação Heteronuclear ¹H-¹³C HETCOR do (+)-cetol 4.



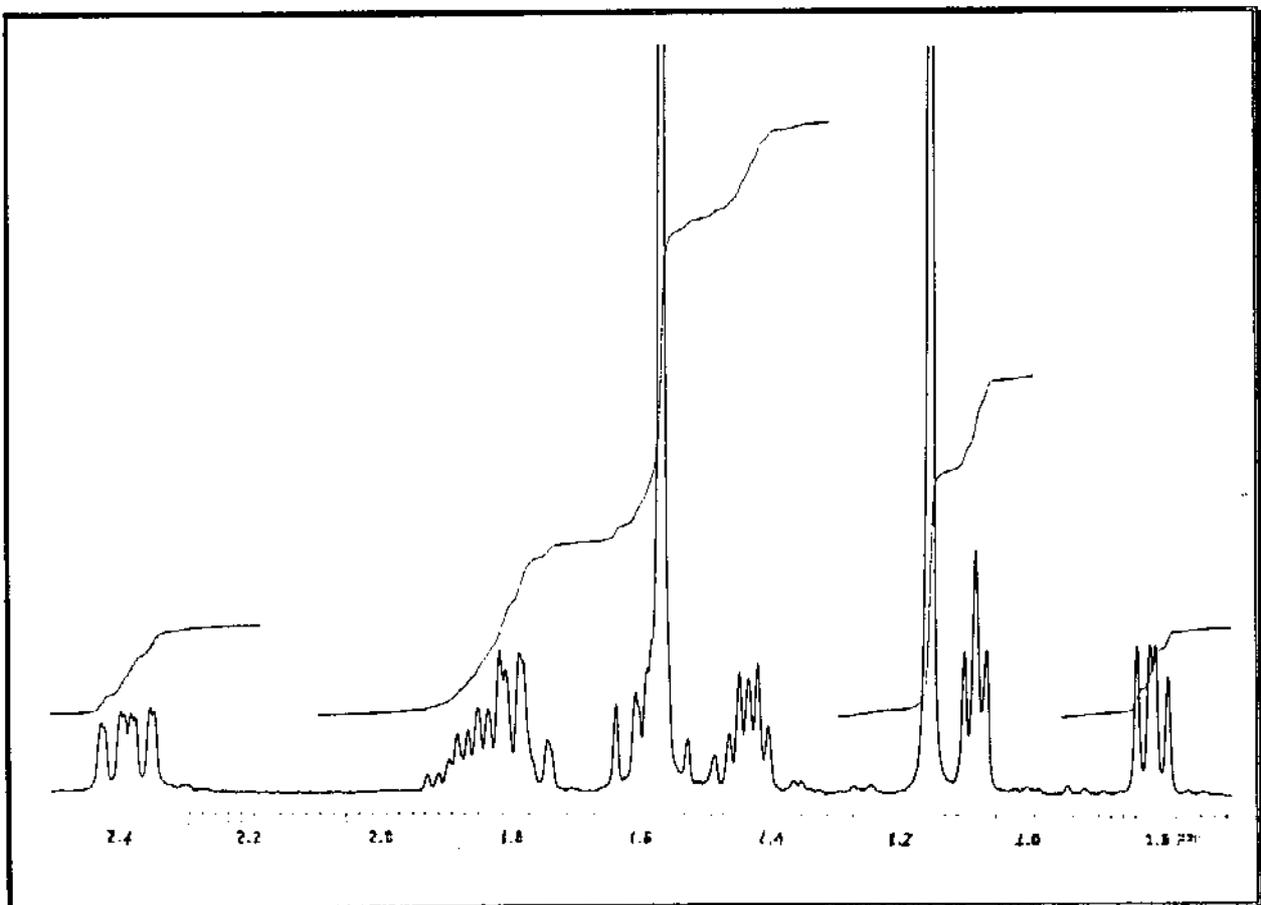
E 09 - Espectro de Infra Vermelho (KBr) da (-)-lactona 5.



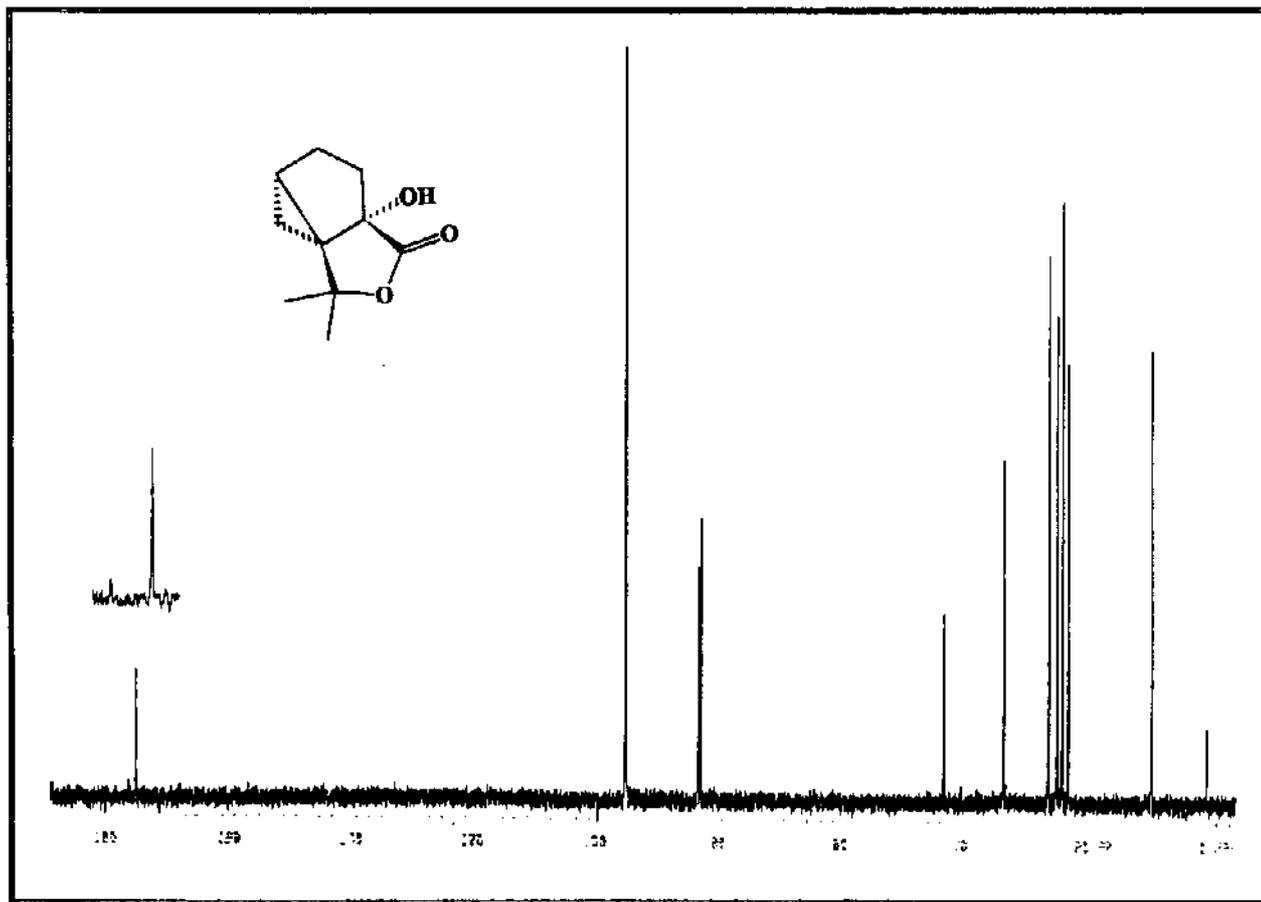
E 10 - Espectro de Massa da (-)-lactona 5.



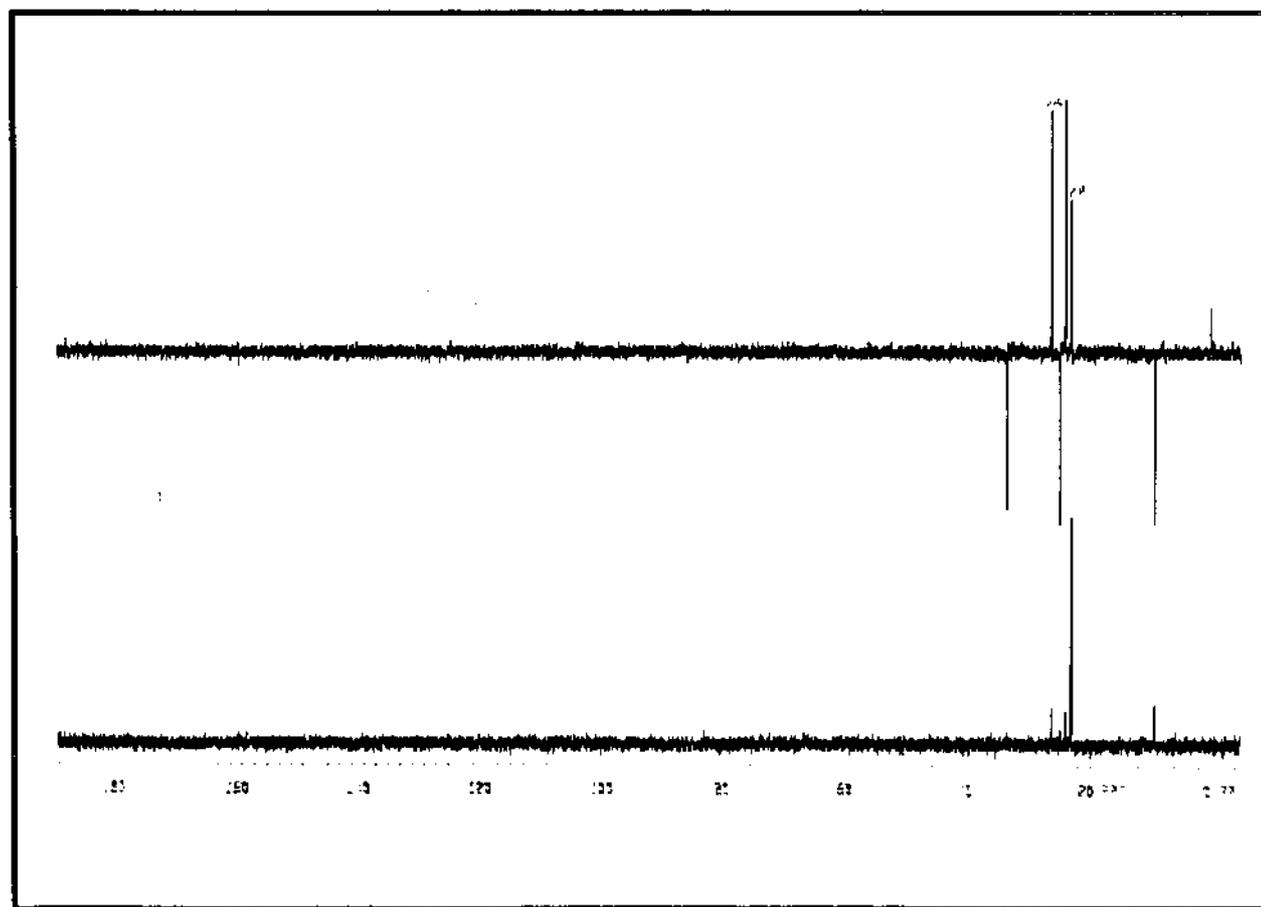
E 11 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) da (-)-lactona **5**.



E 12 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) da (-)-lactona **5**.

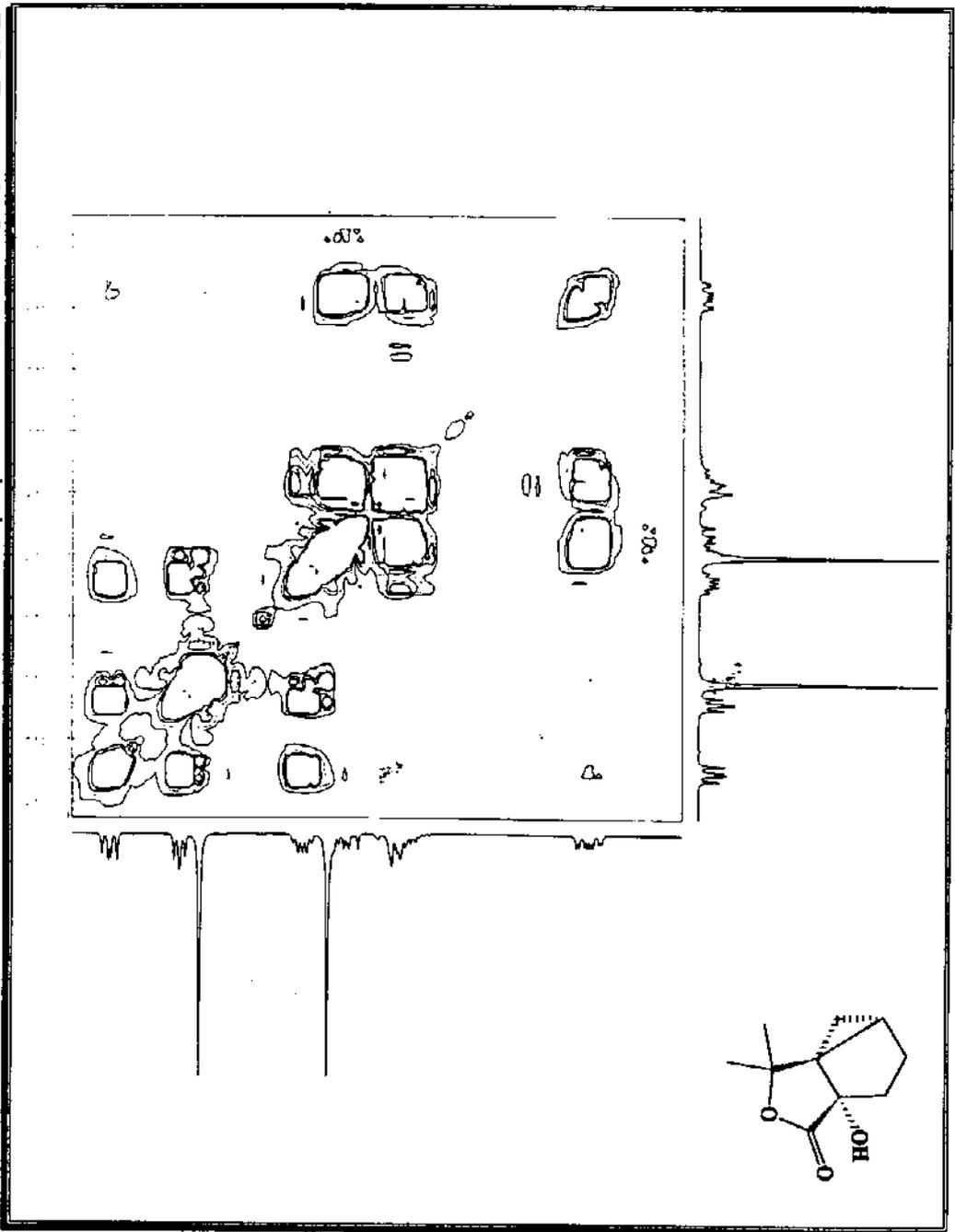


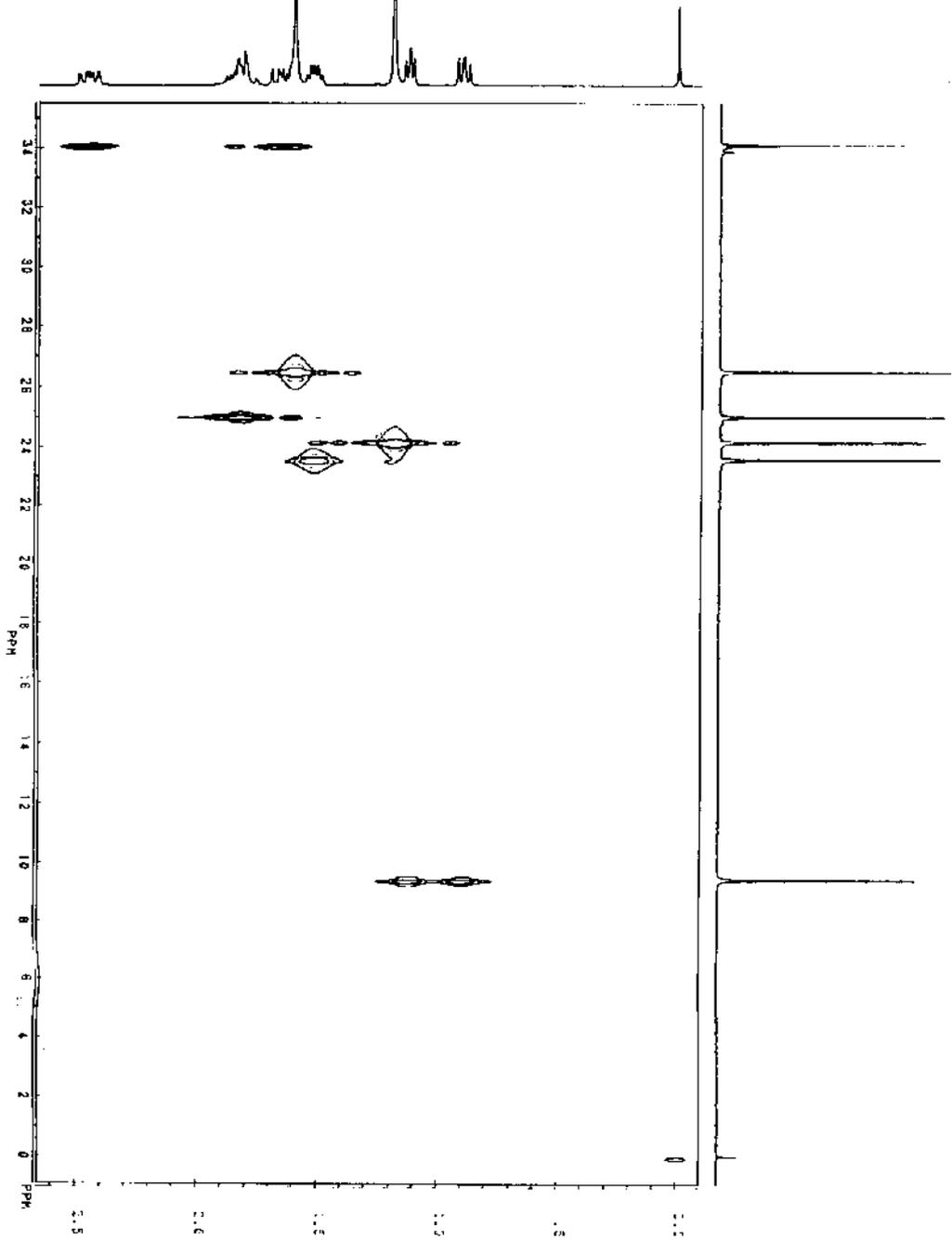
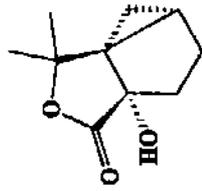
E 13 - Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da (-)-lactona **5**.



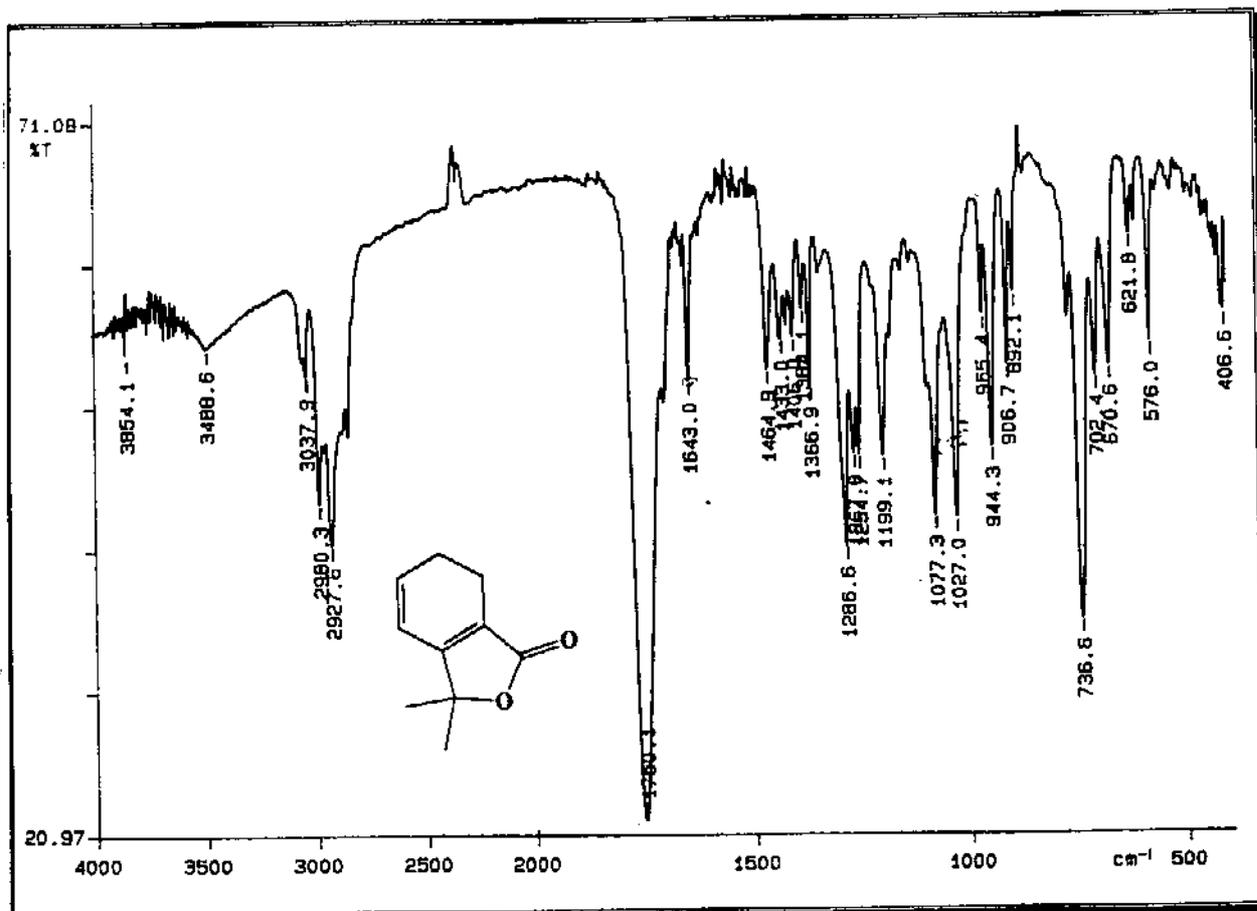
E 14 - Espectro de DEPT da (-)-lactona **5**.

E 15 - Espectro de Correlação Homonuclear ^1H - ^1H COSY 45 da (-)-lactona 5.

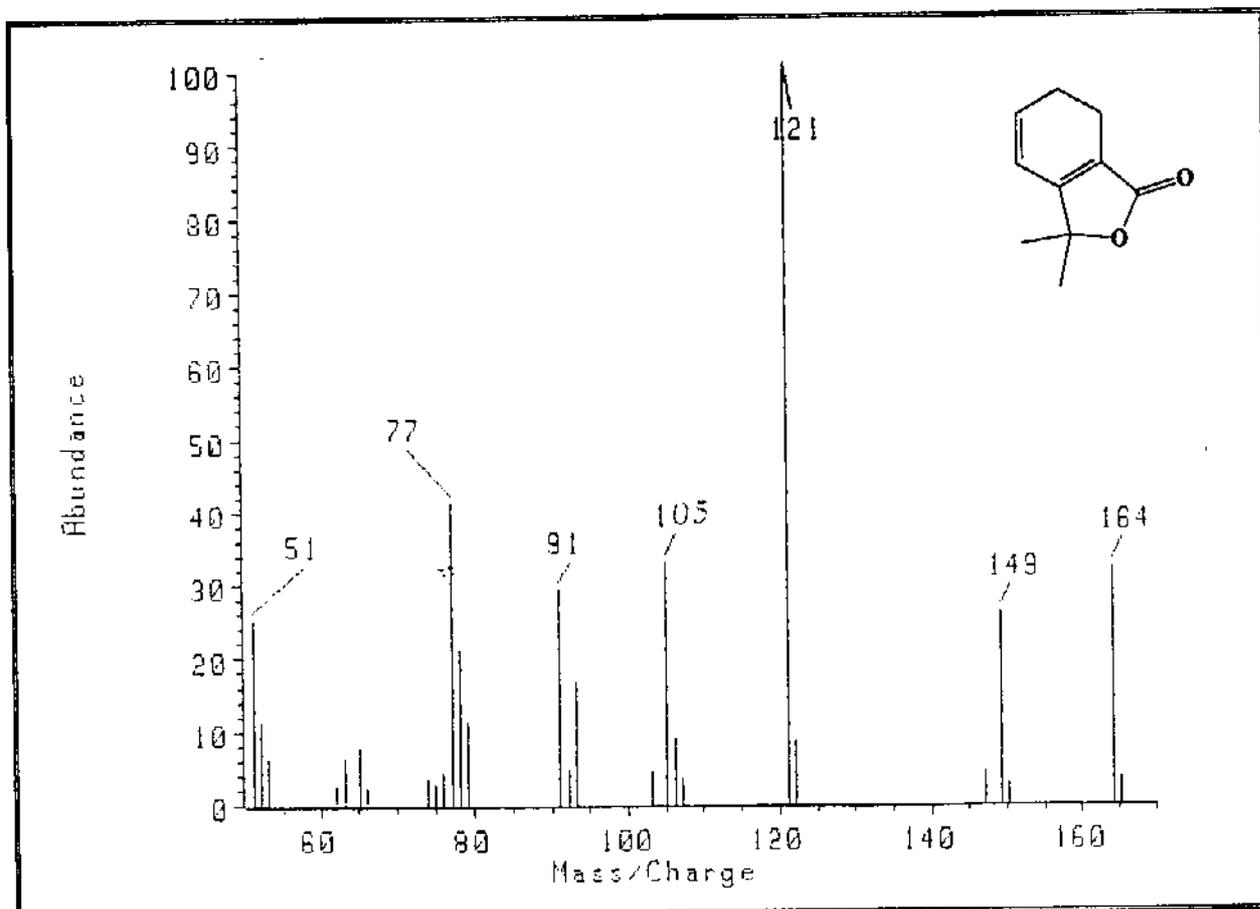




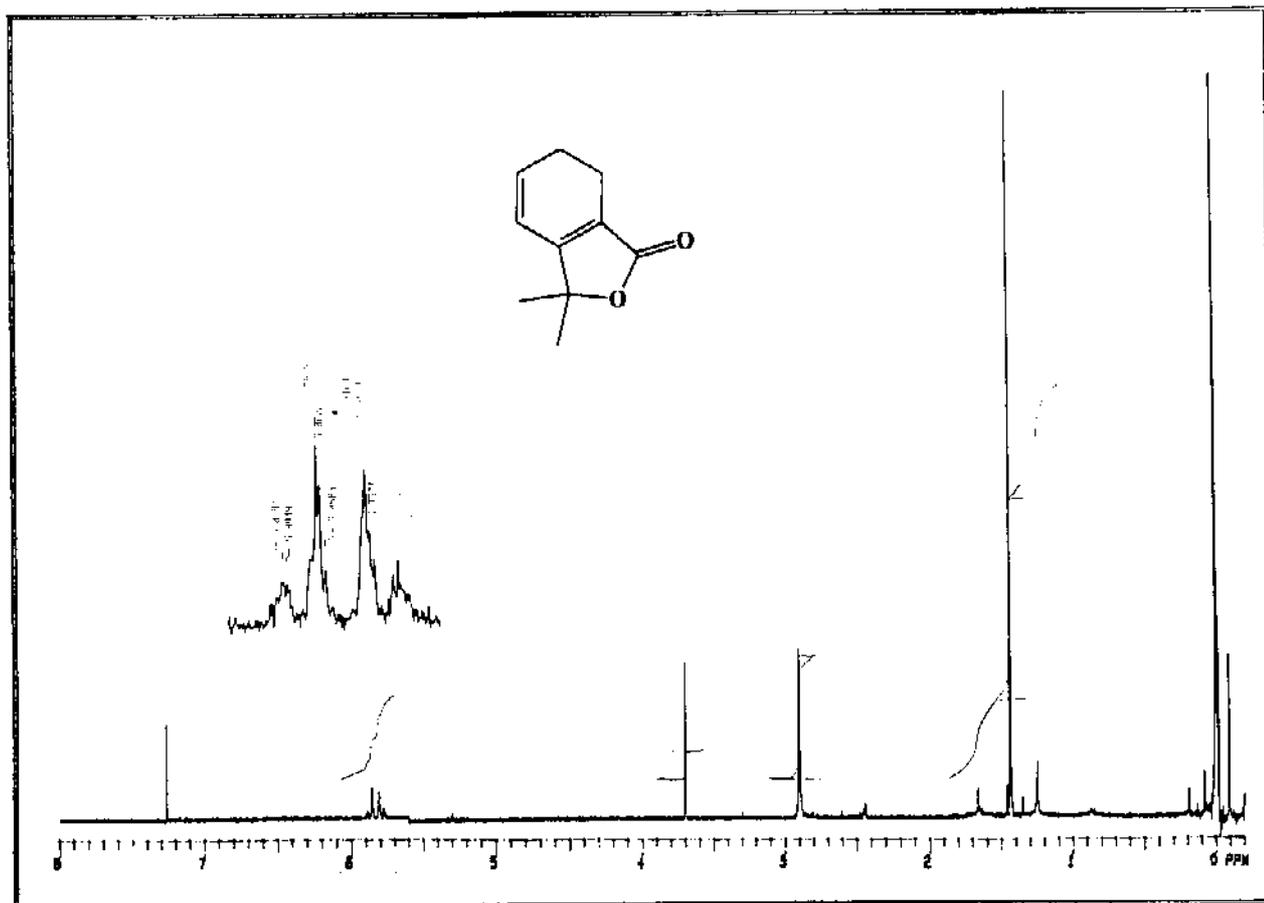
E 16 - Espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C HETCOR da (-)-lactona 5.



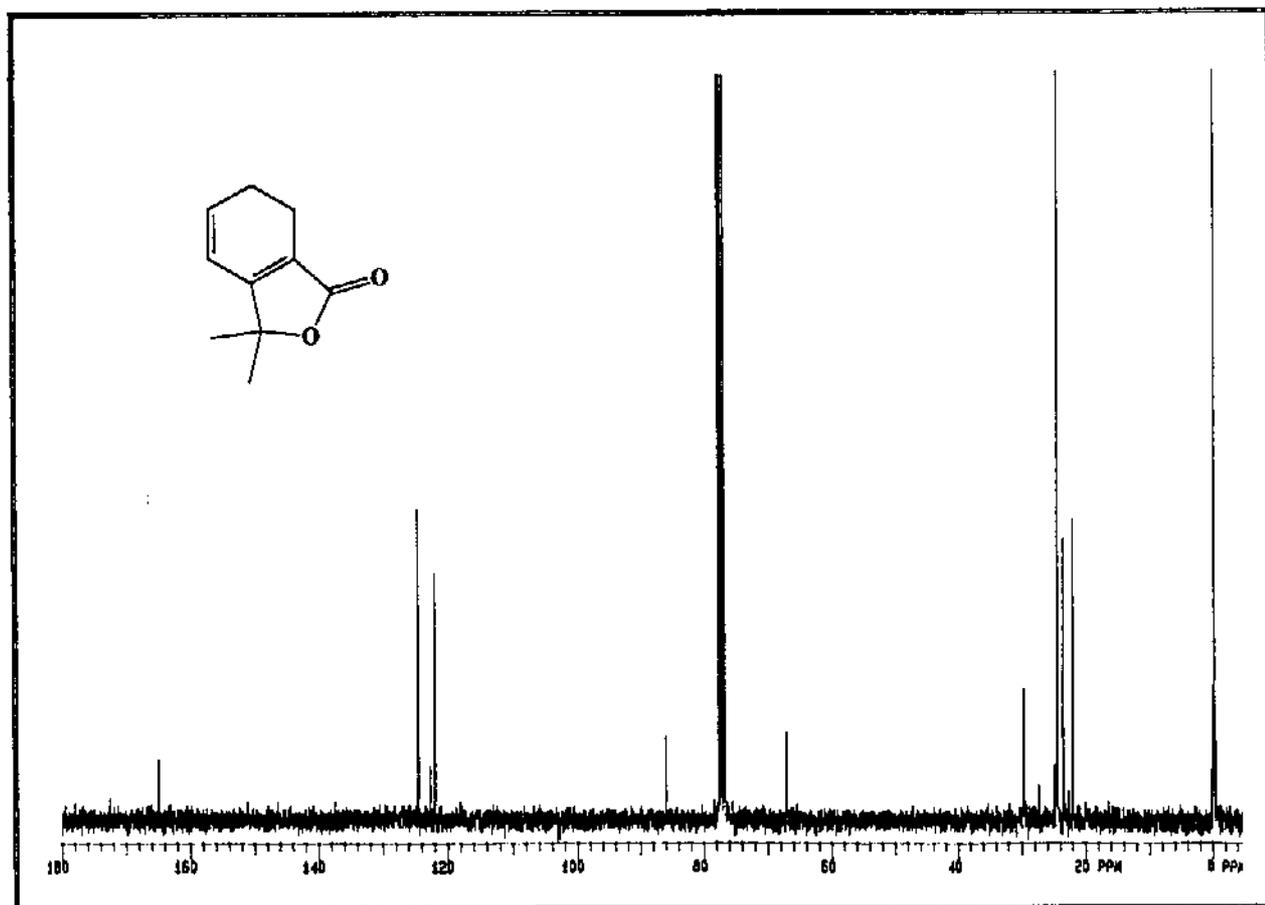
E 17 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 15.



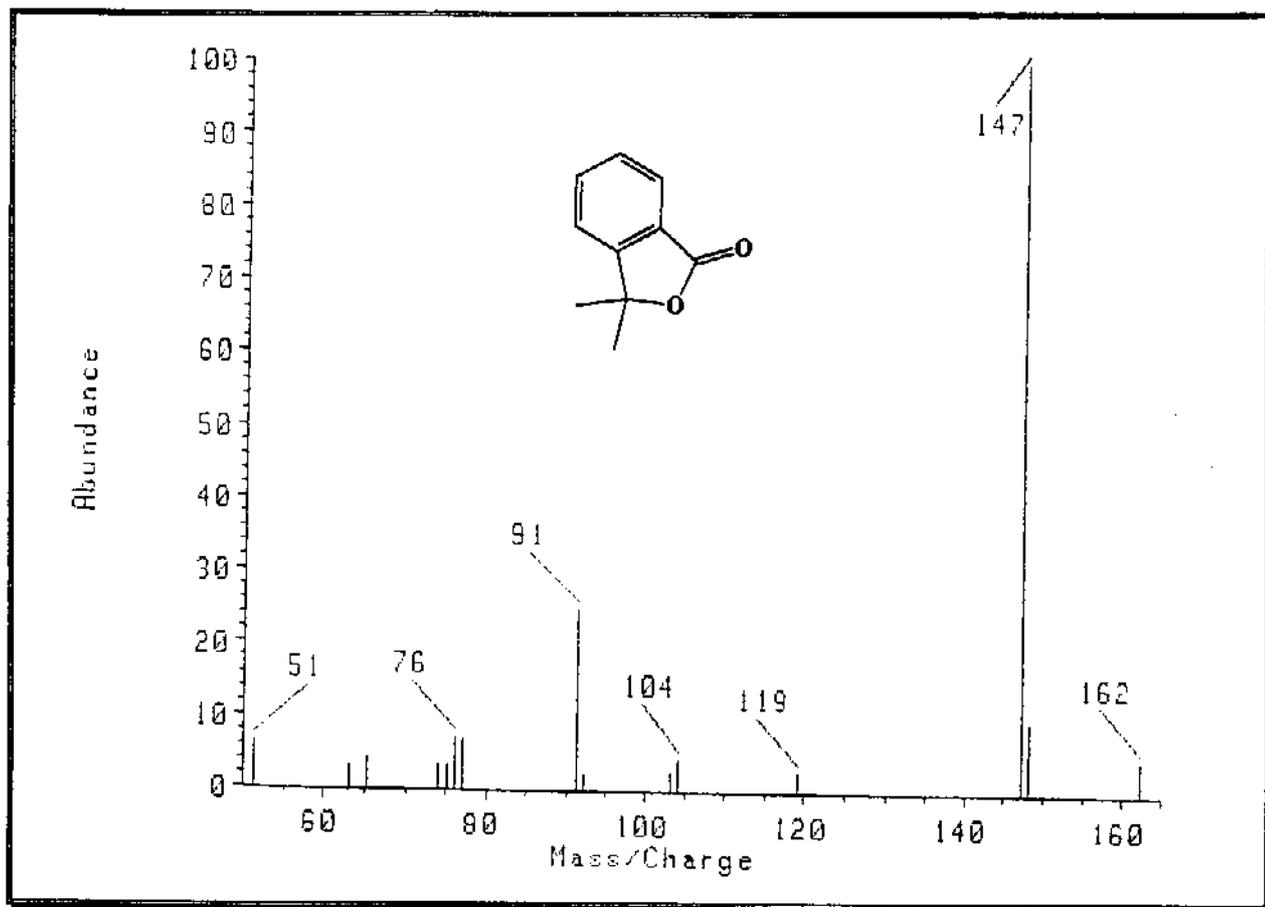
E 18 - Espectro de Massa do Composto 15.



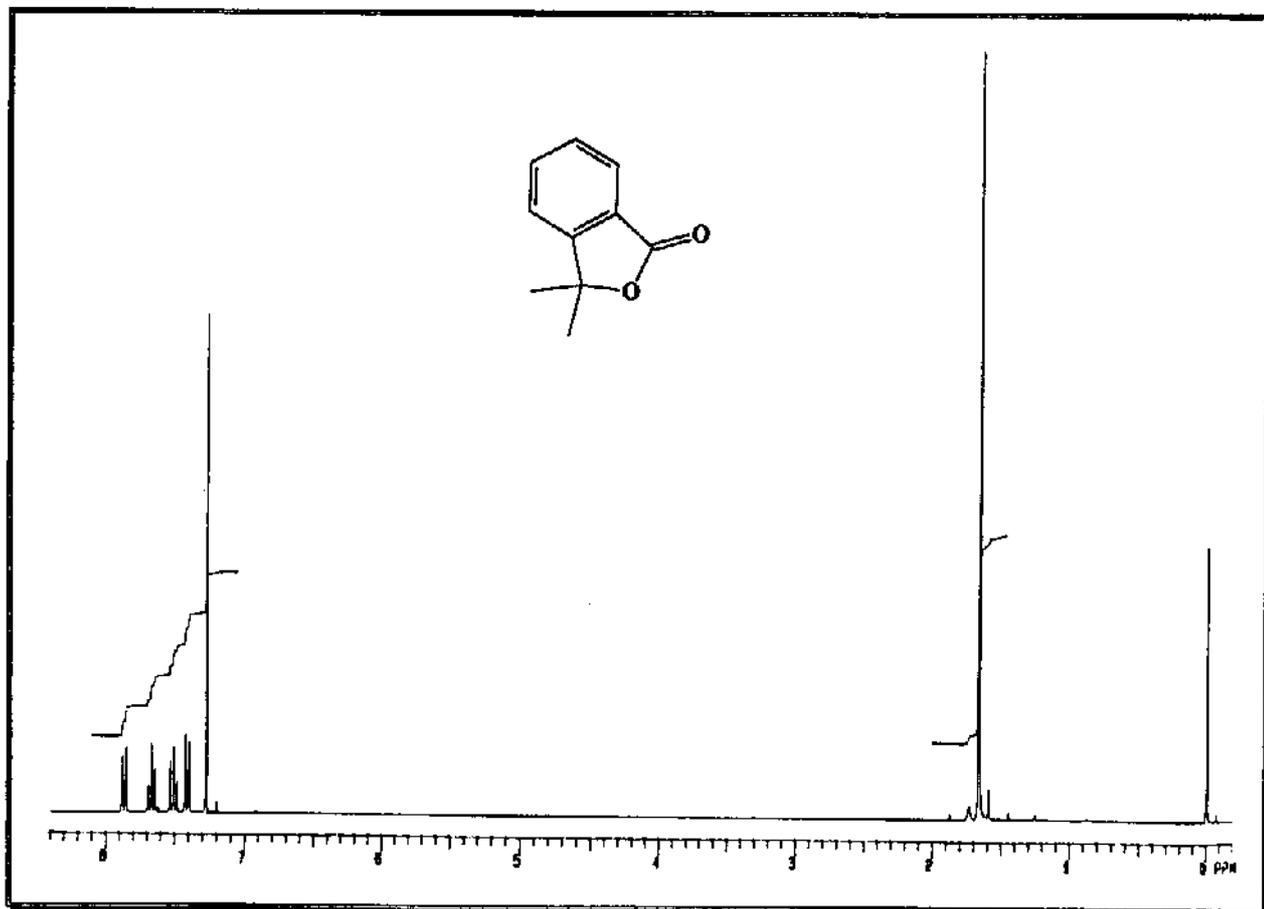
E 19 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto **15**.



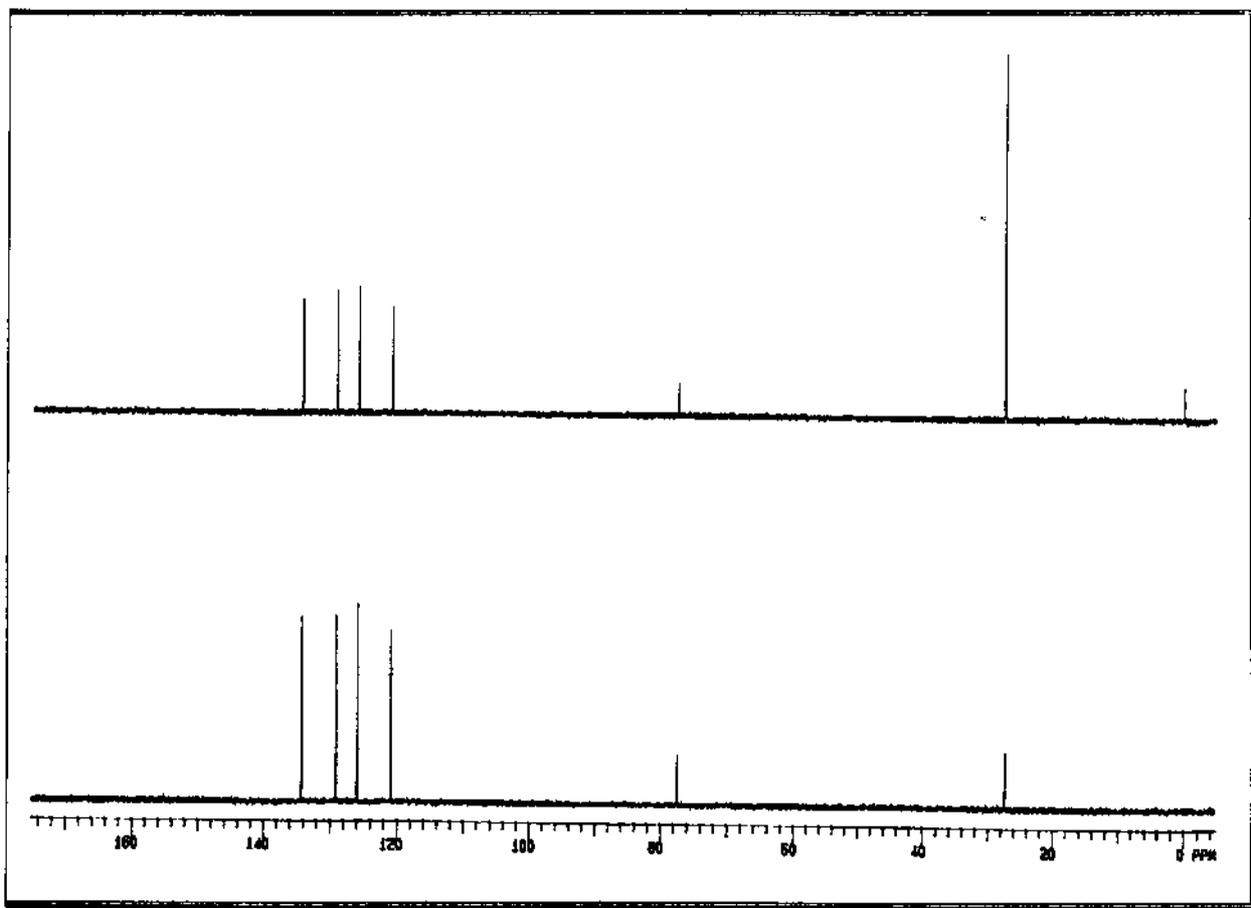
E 20 - Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto **15**.



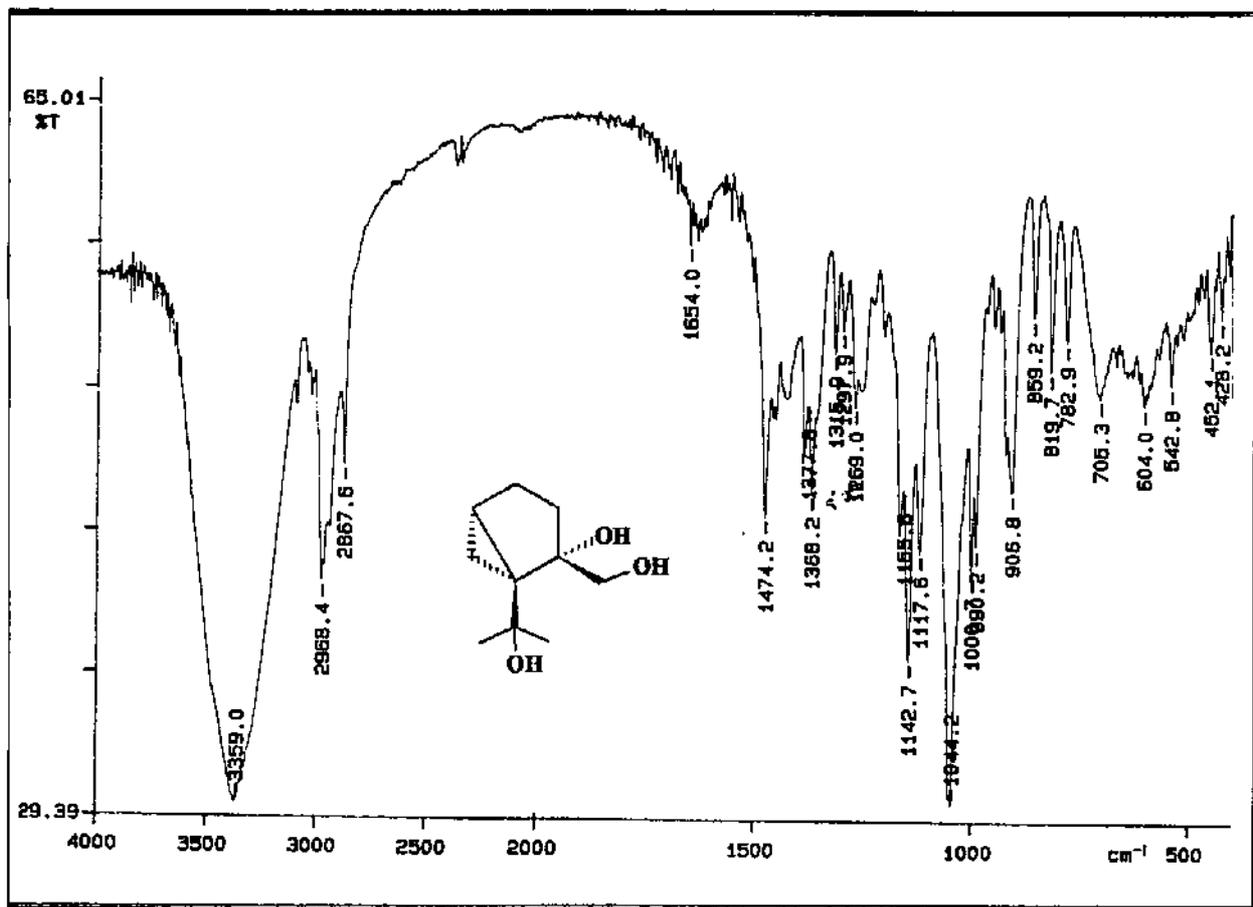
E 23 - Espectro de Massa do Composto 16.



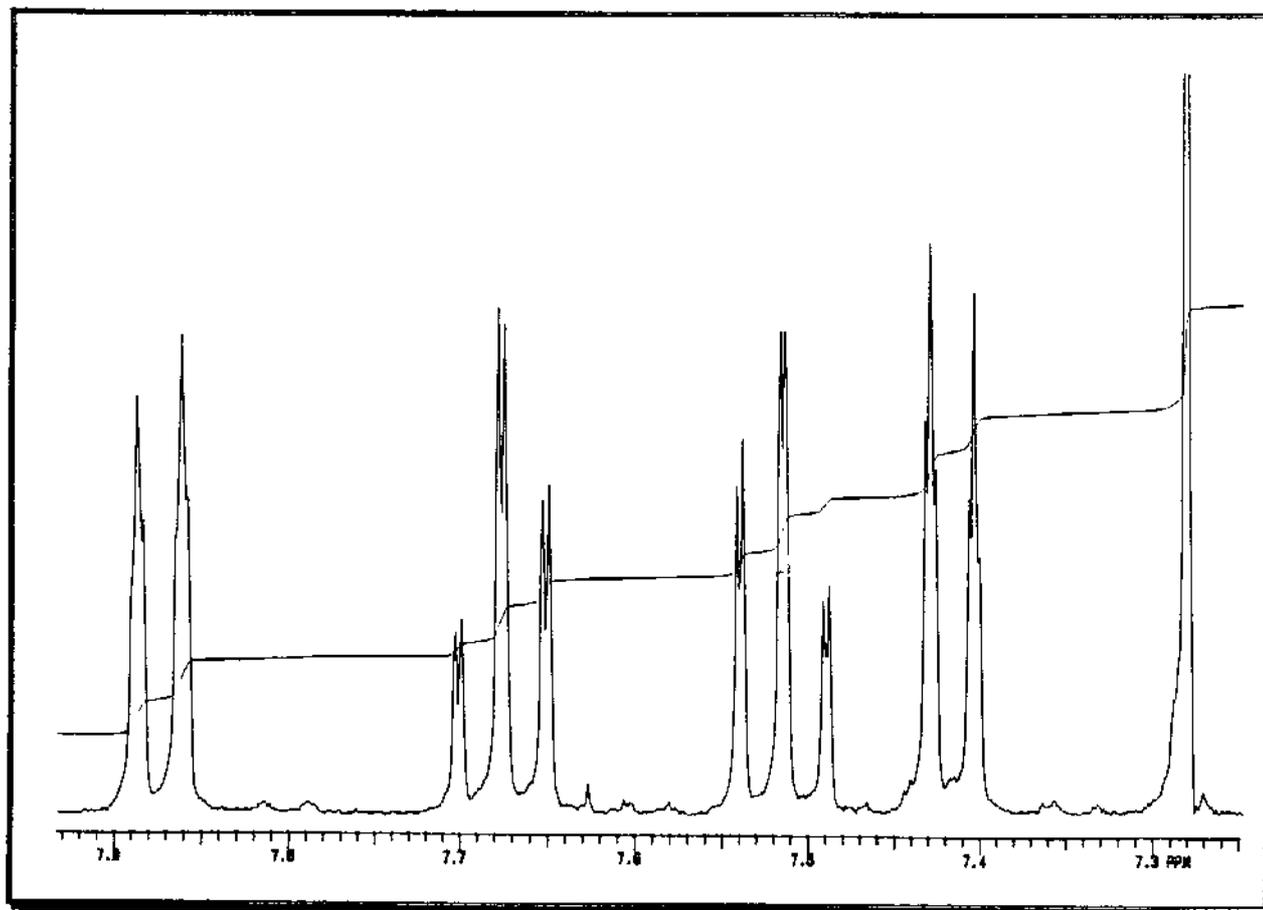
E 24 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 16.



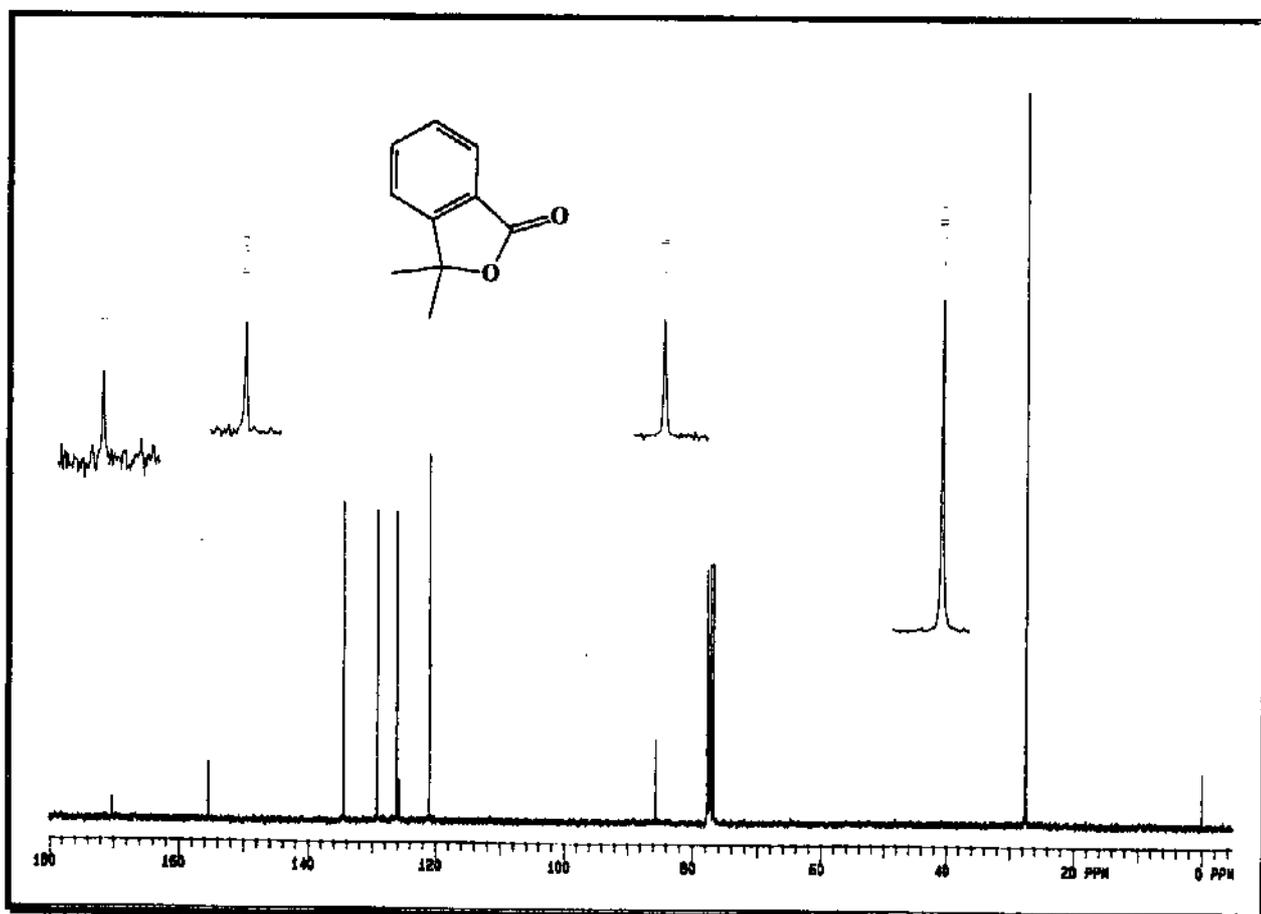
E 27 - Espectro de DEPT do Composto 16.



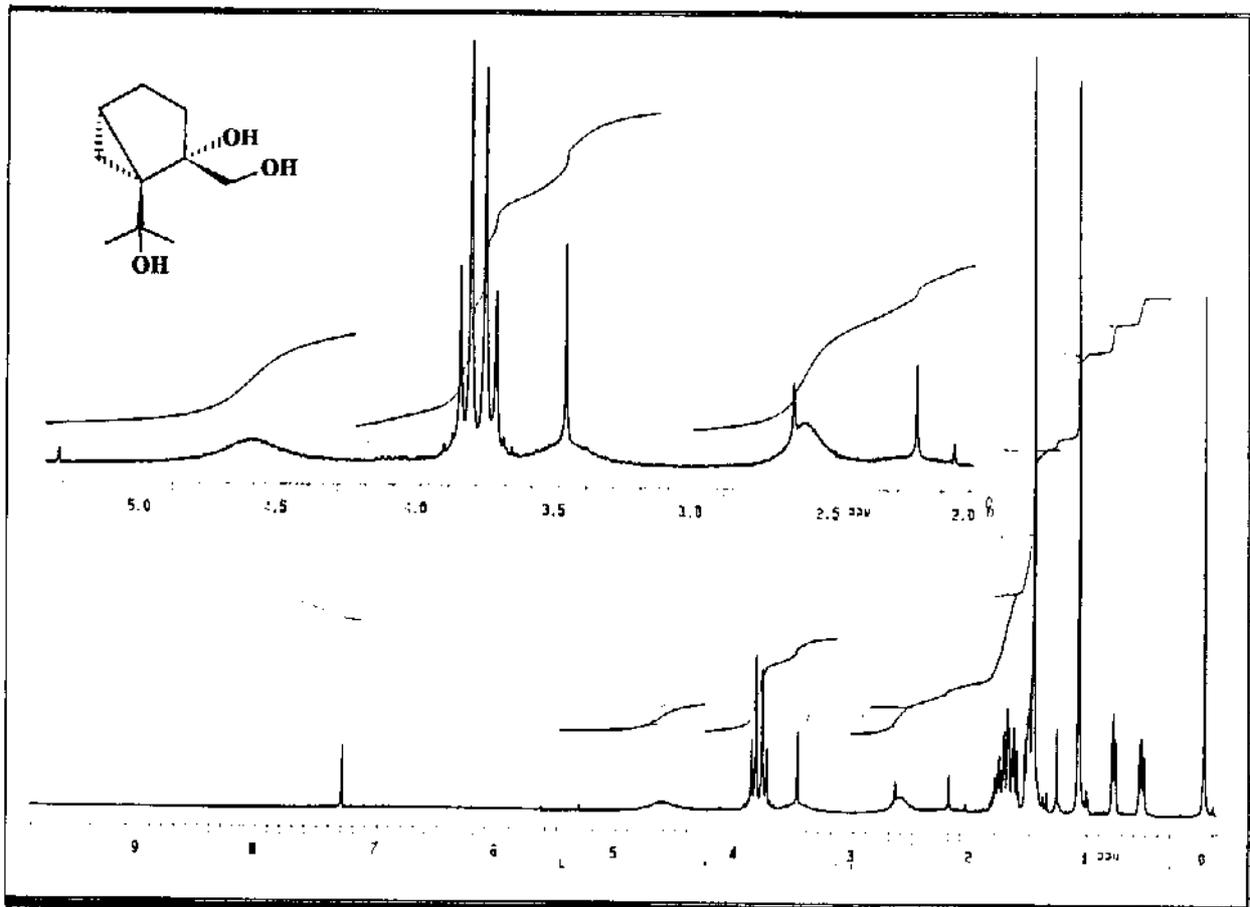
E 28 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 23.



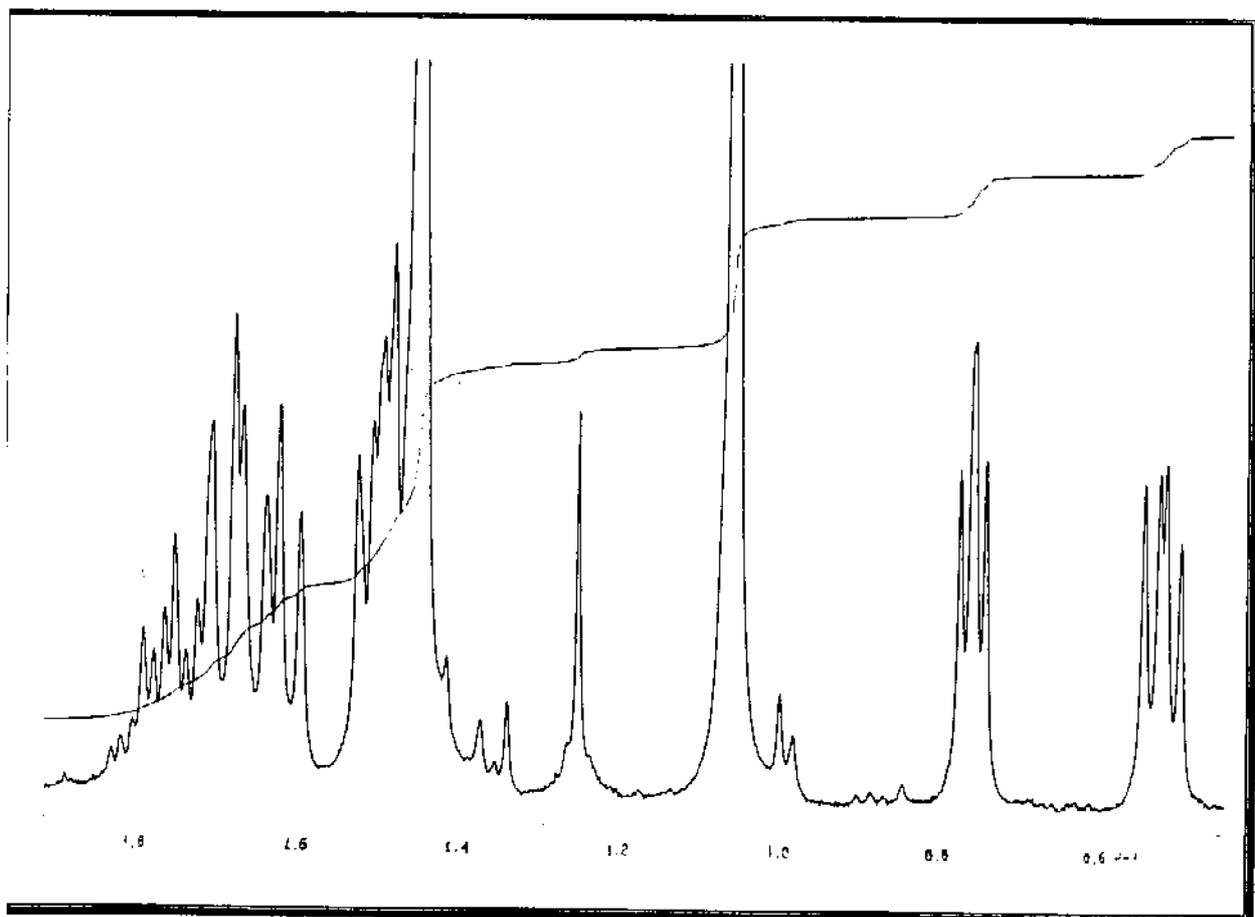
E 25 - Expansão do Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto **16**.



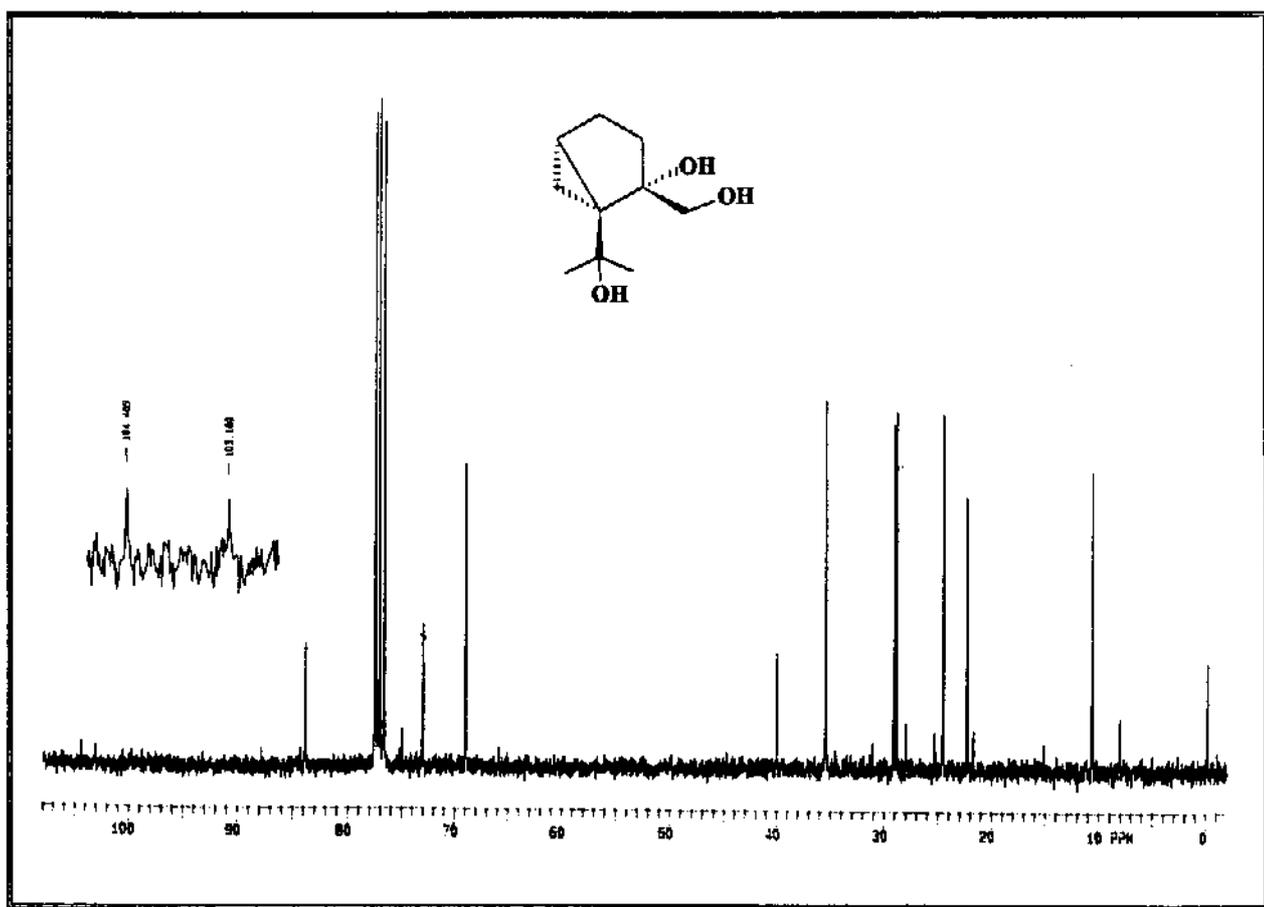
E 26 - Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto **16**.



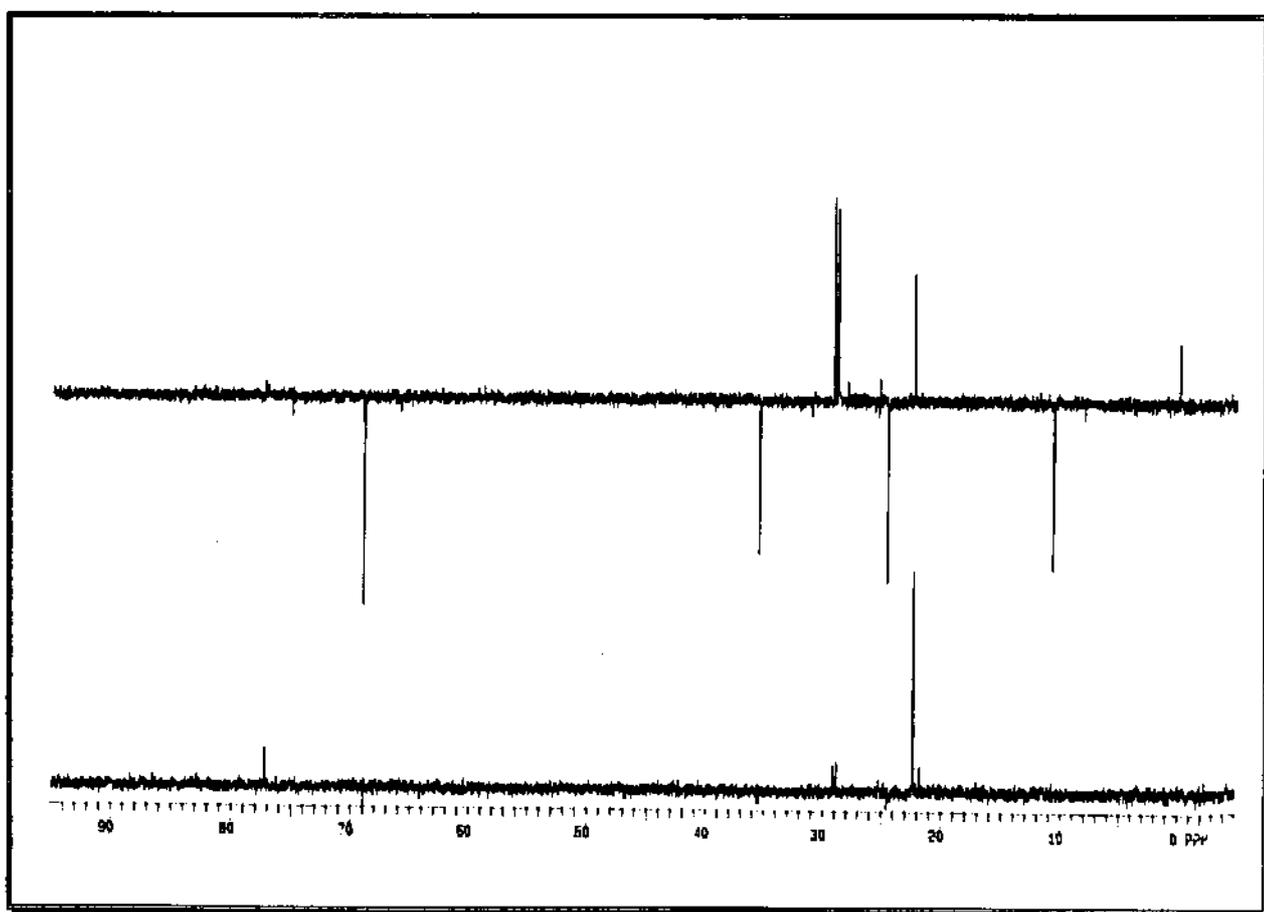
E 29 - Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 23.



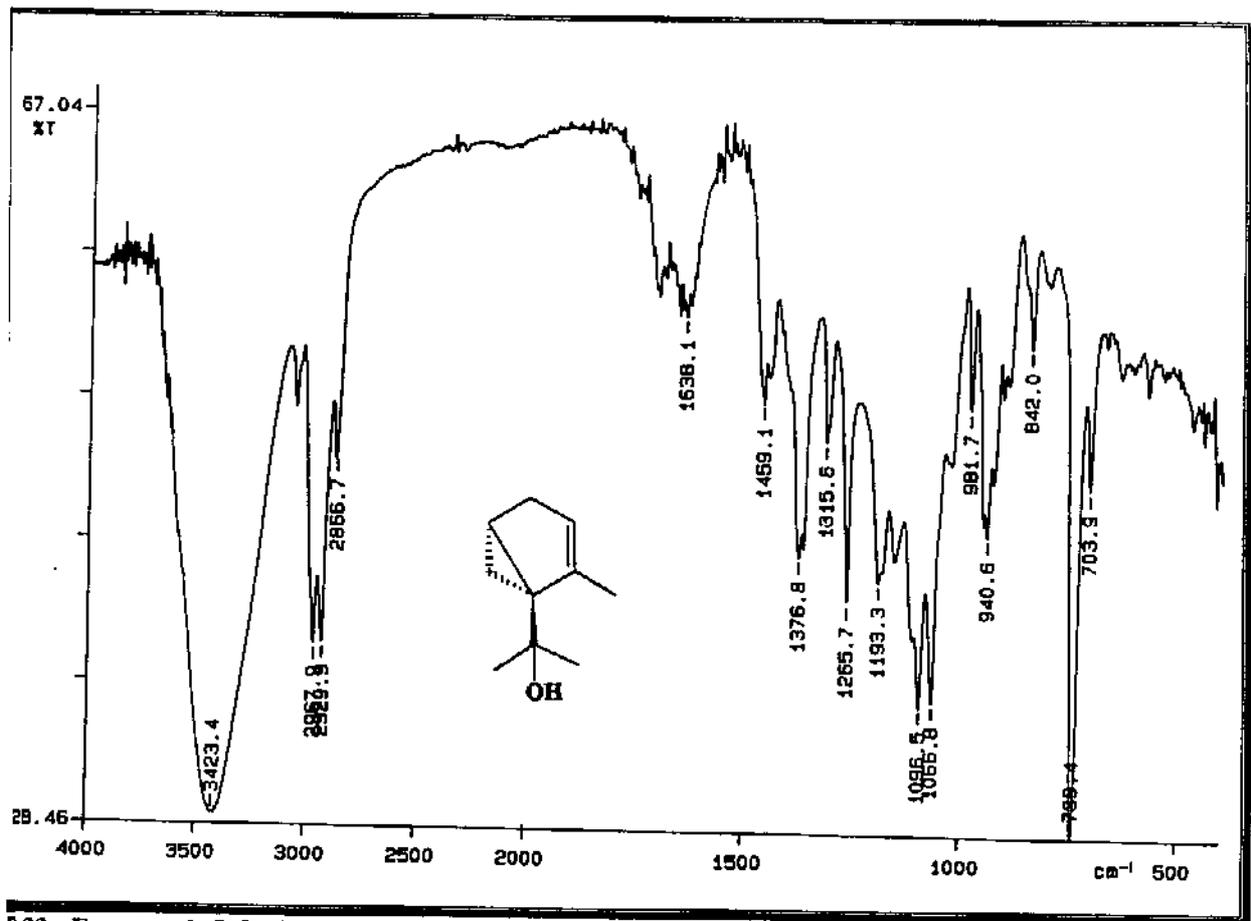
E 30 - Expansão do Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 23.



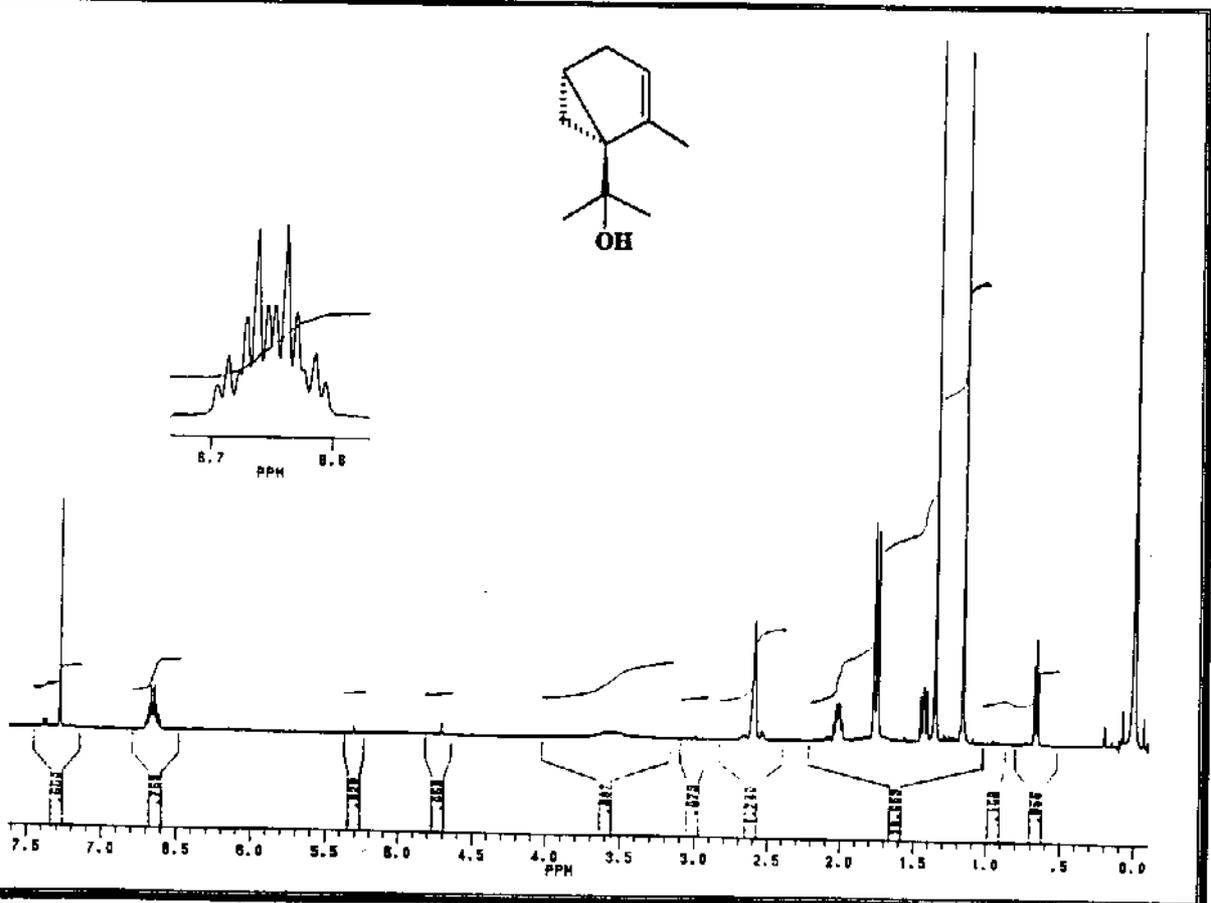
E 31 - Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 23.



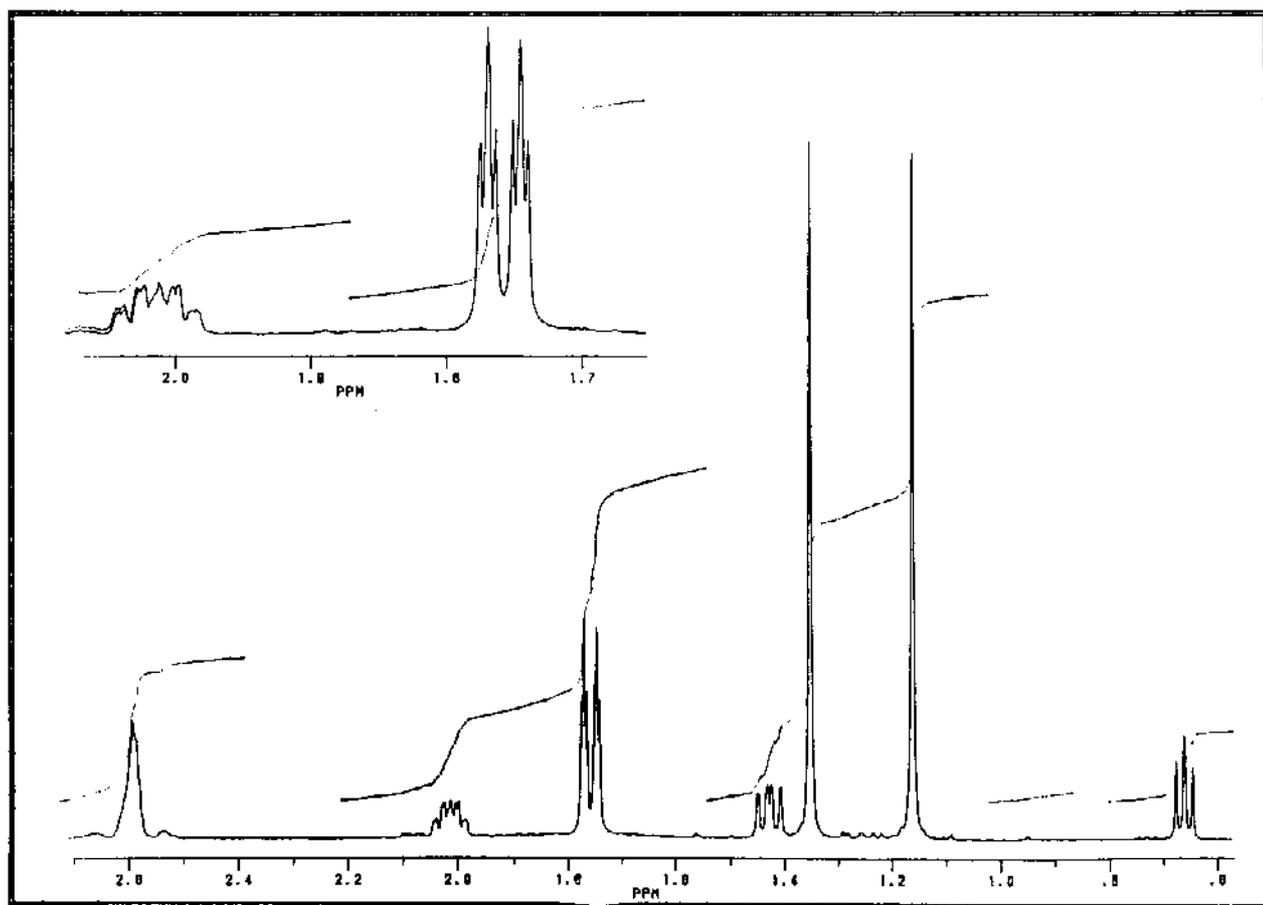
E 32 - Espectro de DEPT do Composto 23.



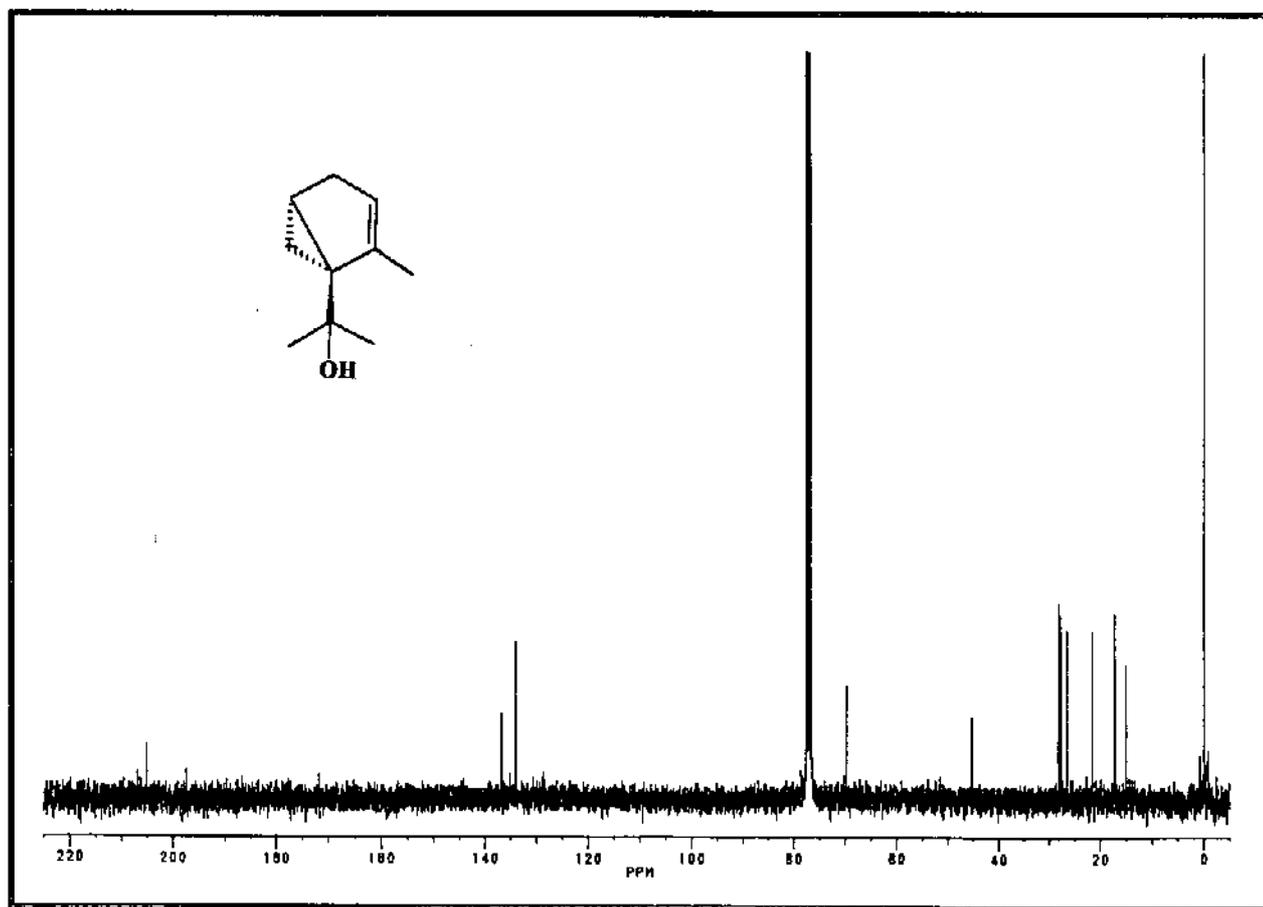
E 33 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 25.



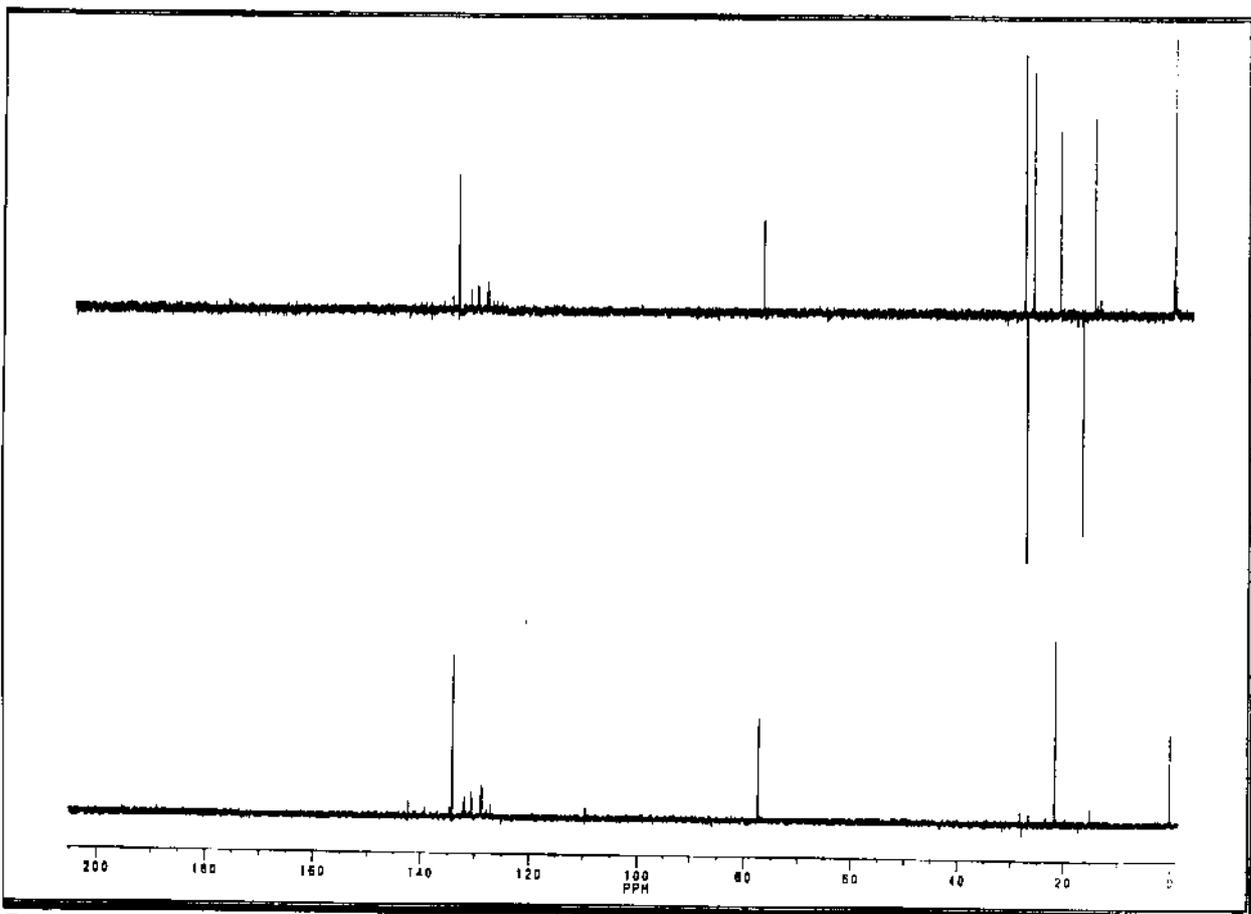
E 34 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 26.



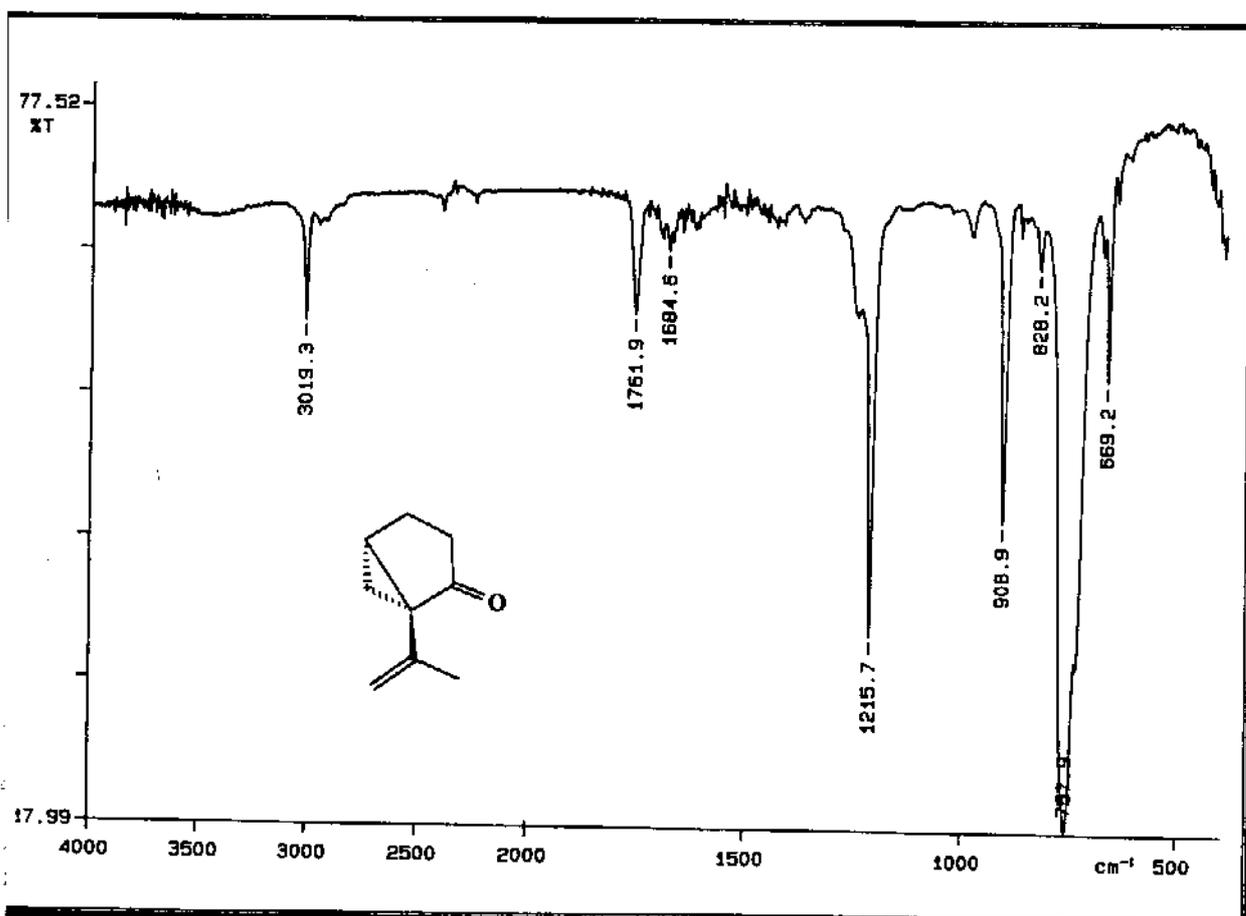
E 35 - Expansão do Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto **26**.



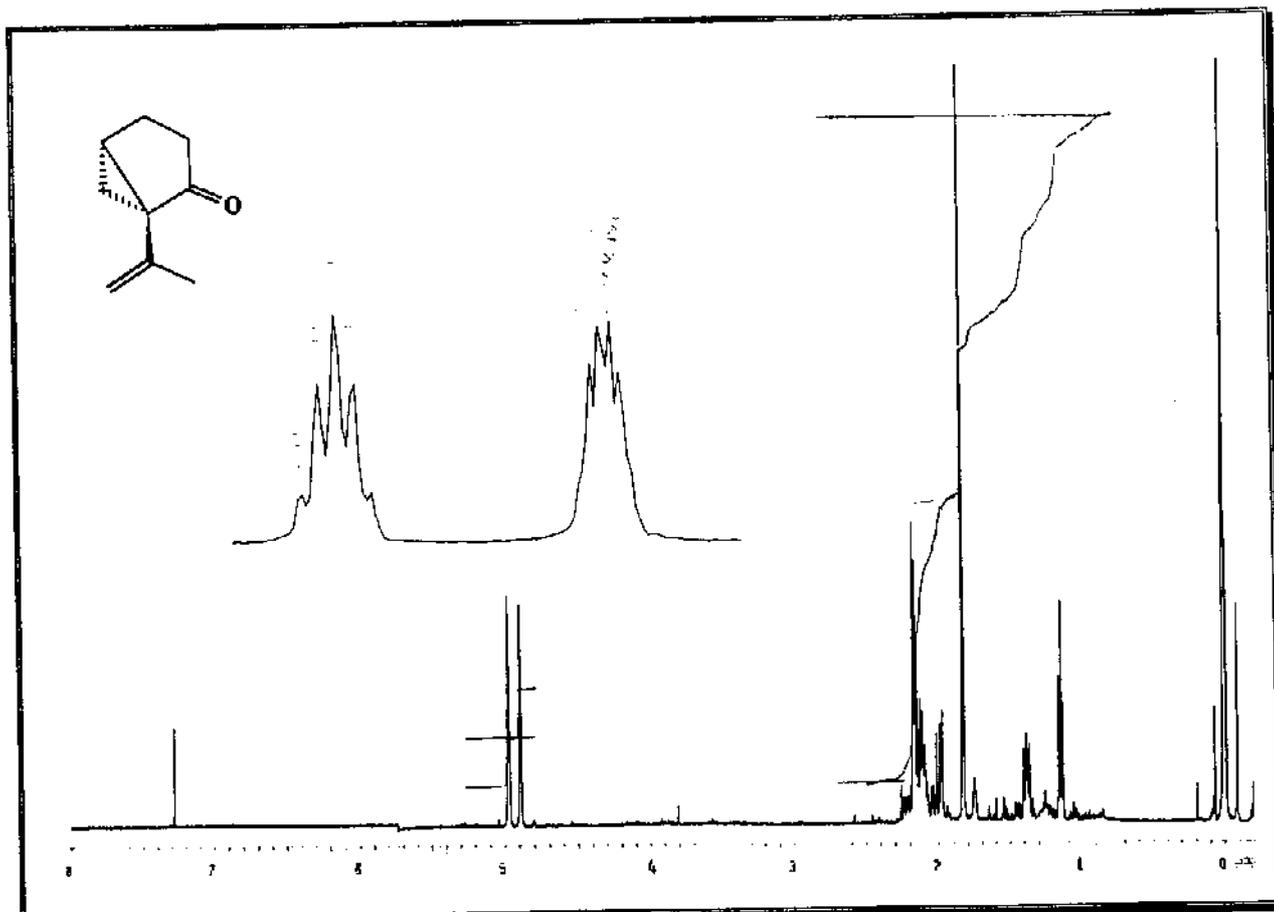
E 36 - Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto **26**.



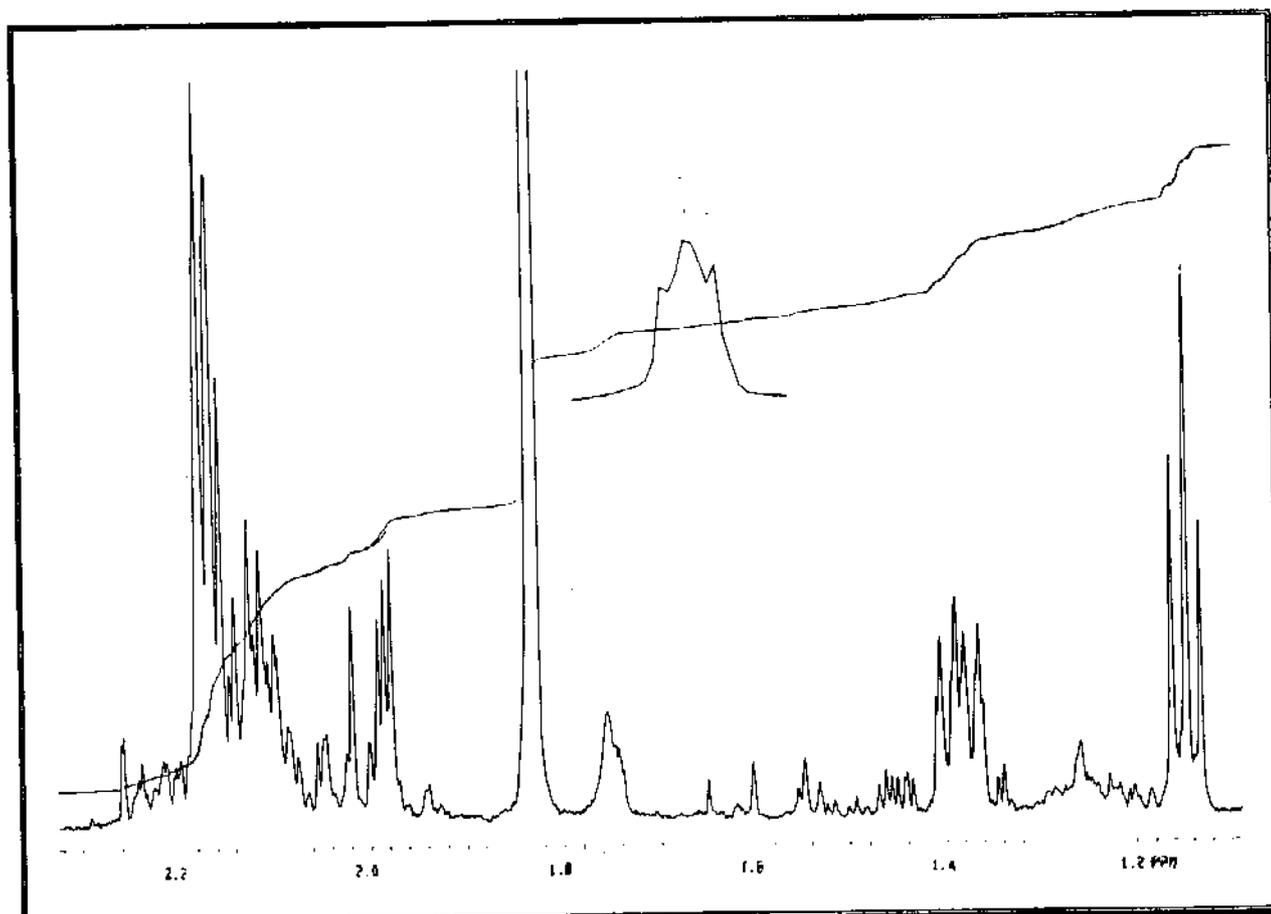
E 36 - Espectro de DEPT do Composto 26.



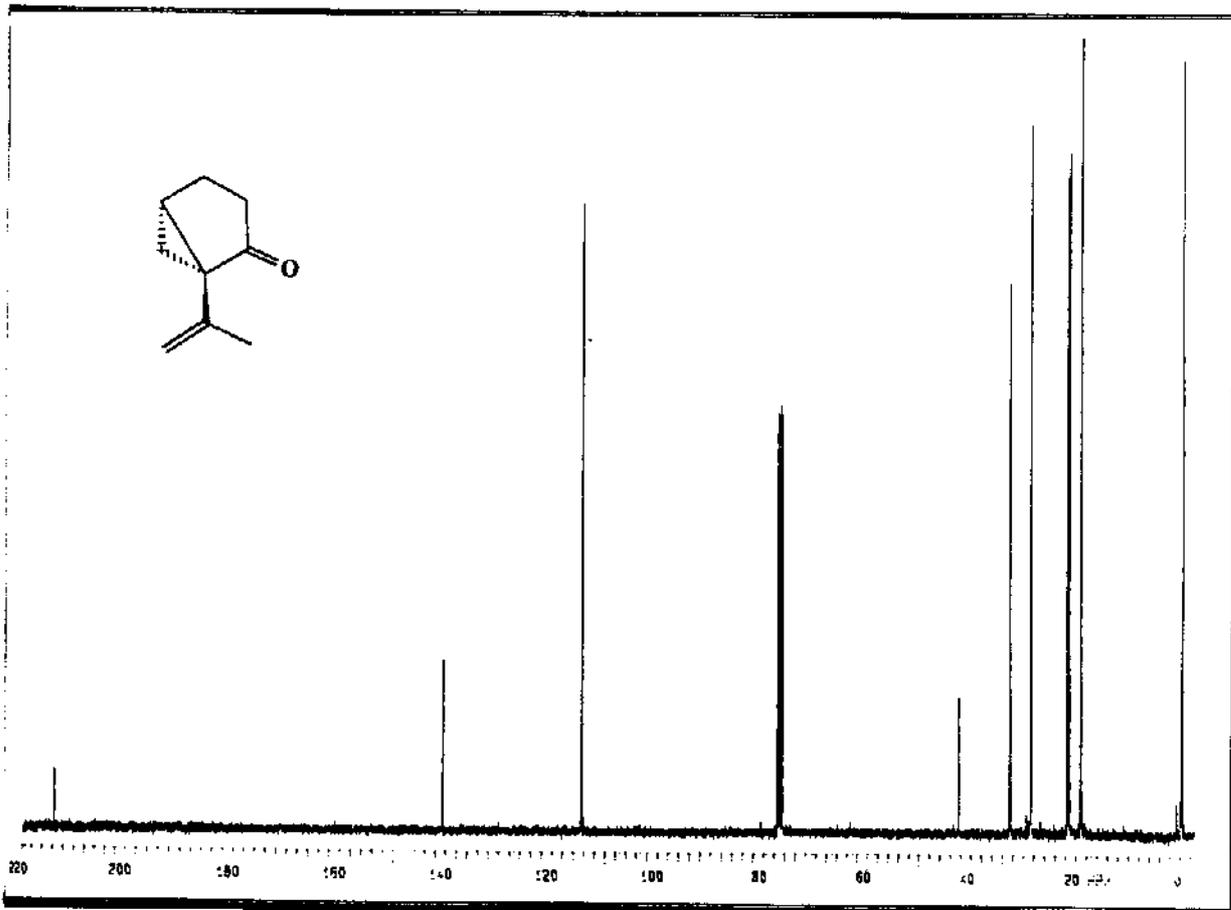
E 37 - Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do Composto 27.



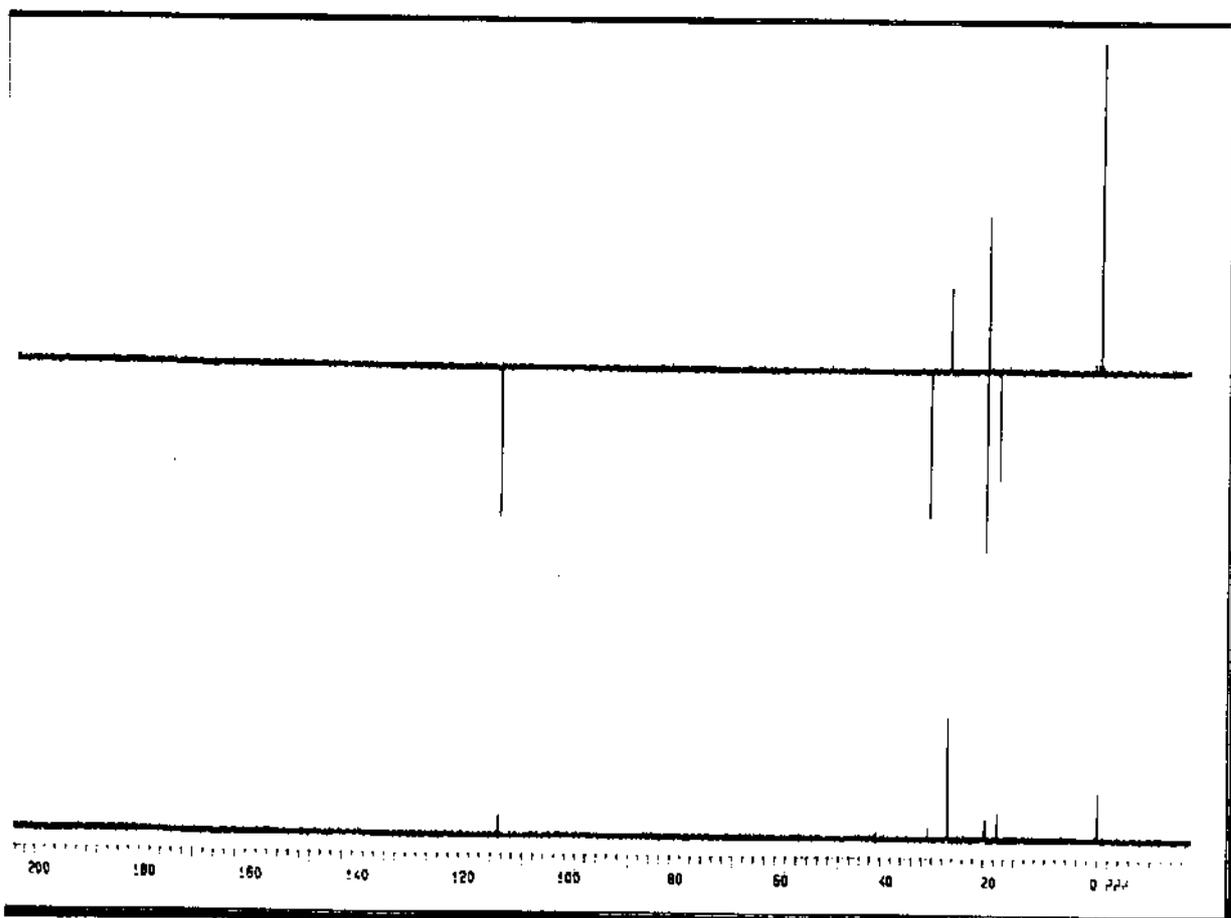
E 38 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 27.



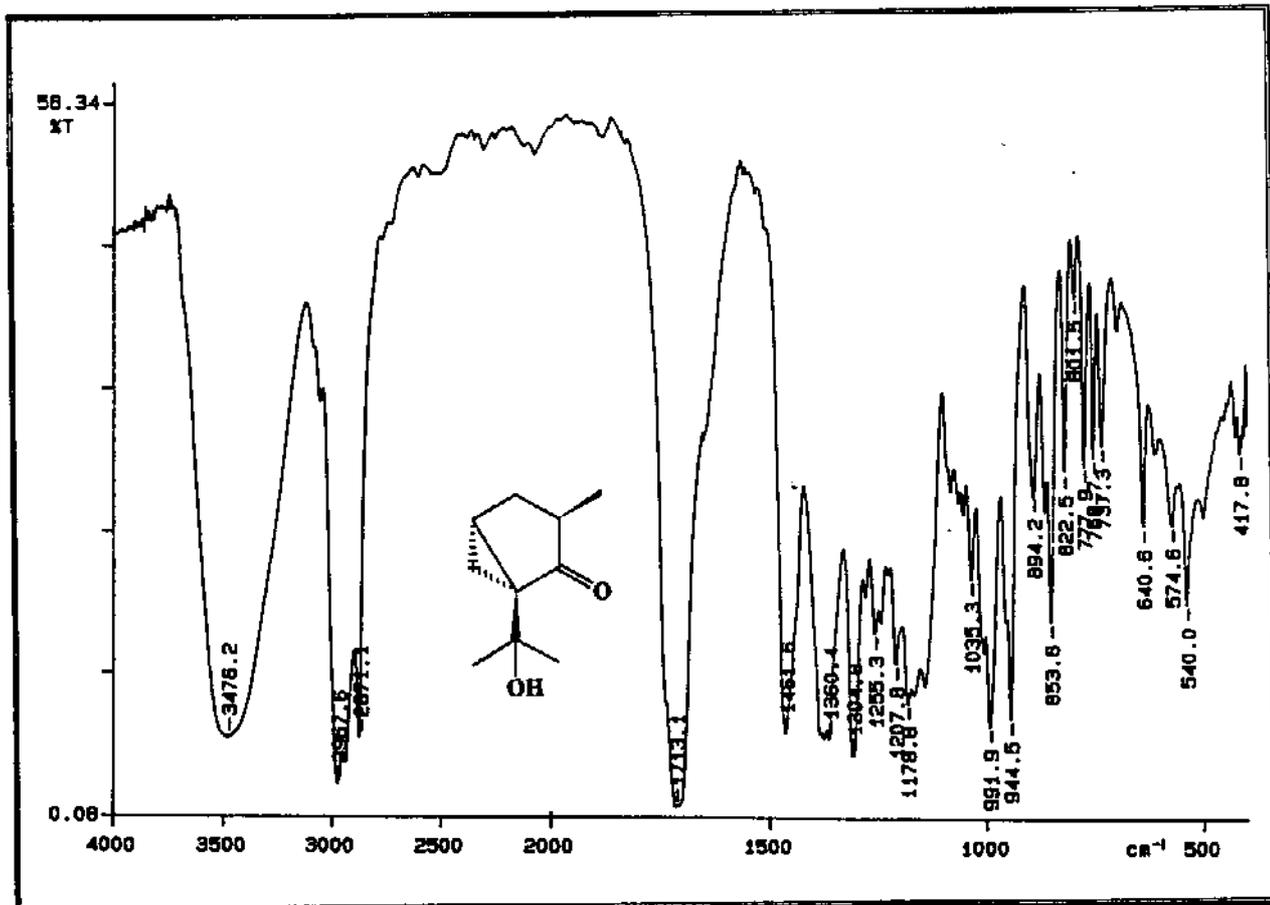
E 39 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 27.



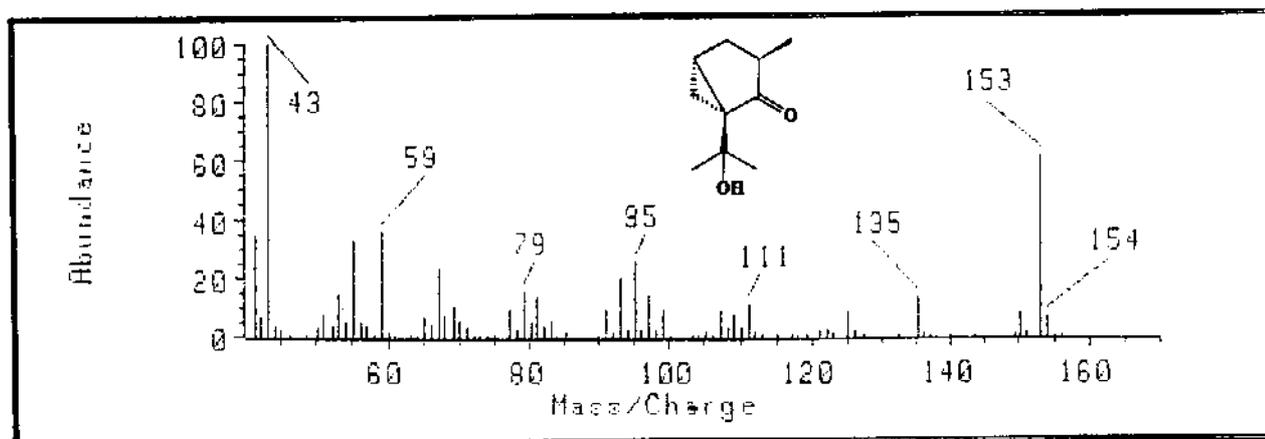
40 - Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 27.



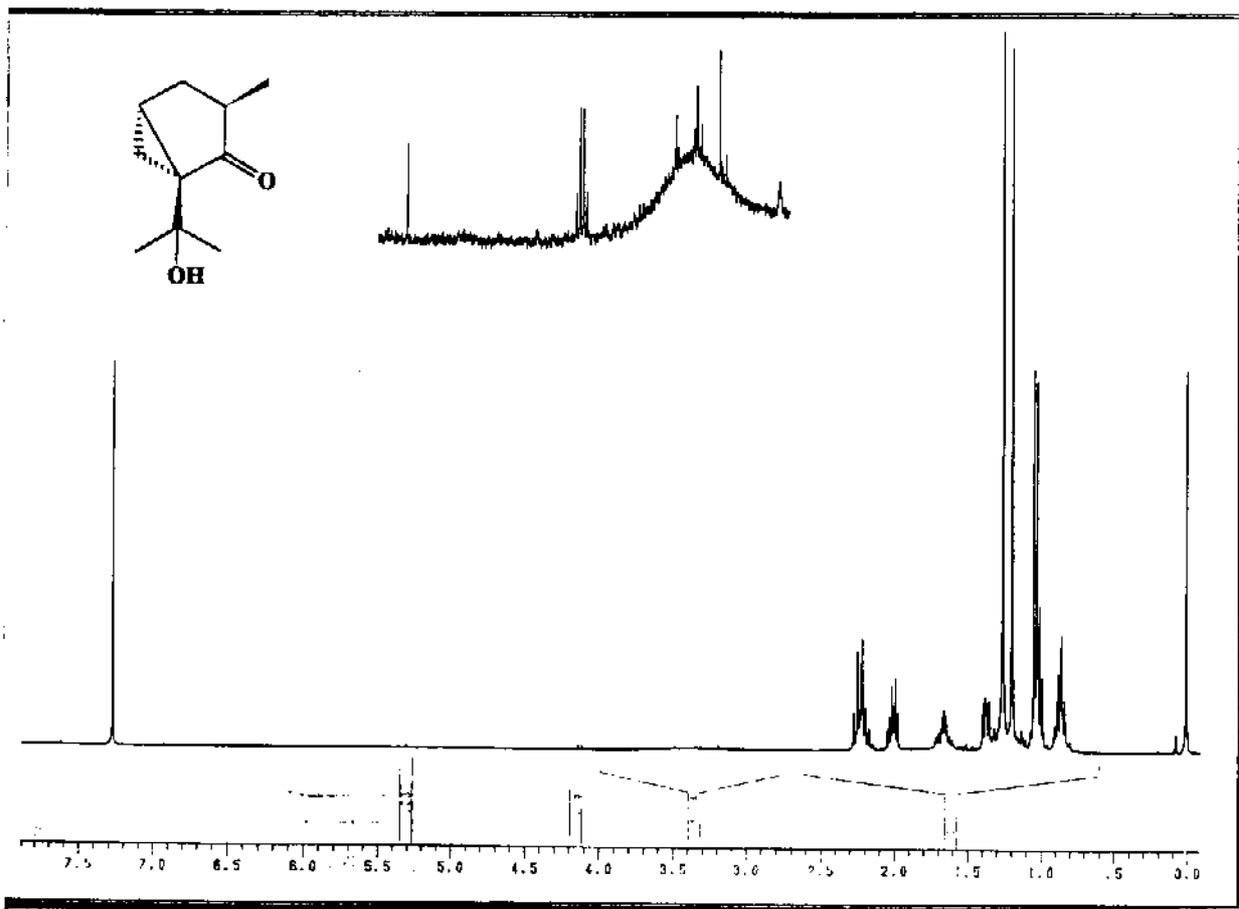
41 - Espectro de DEPT do Composto 27.



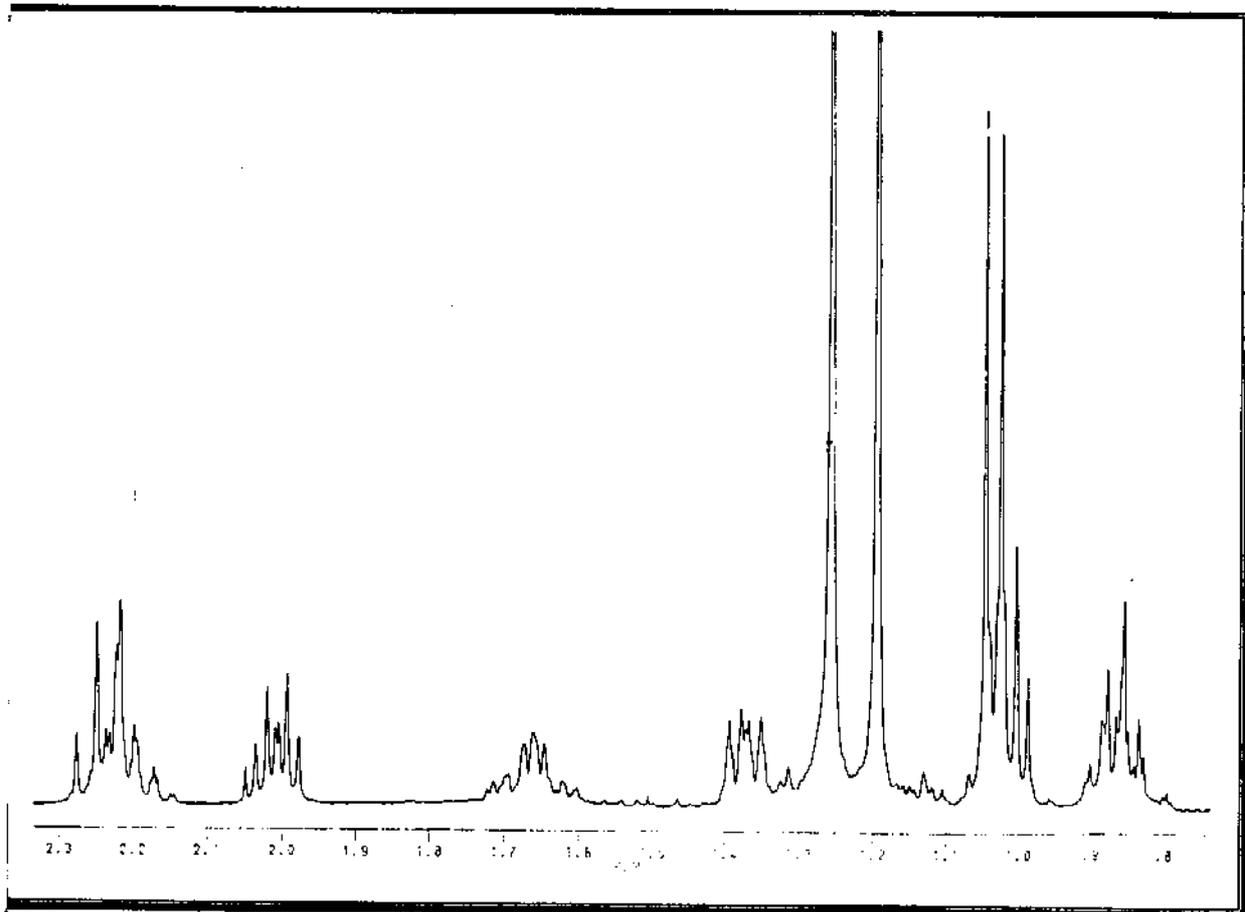
E 42 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 28.



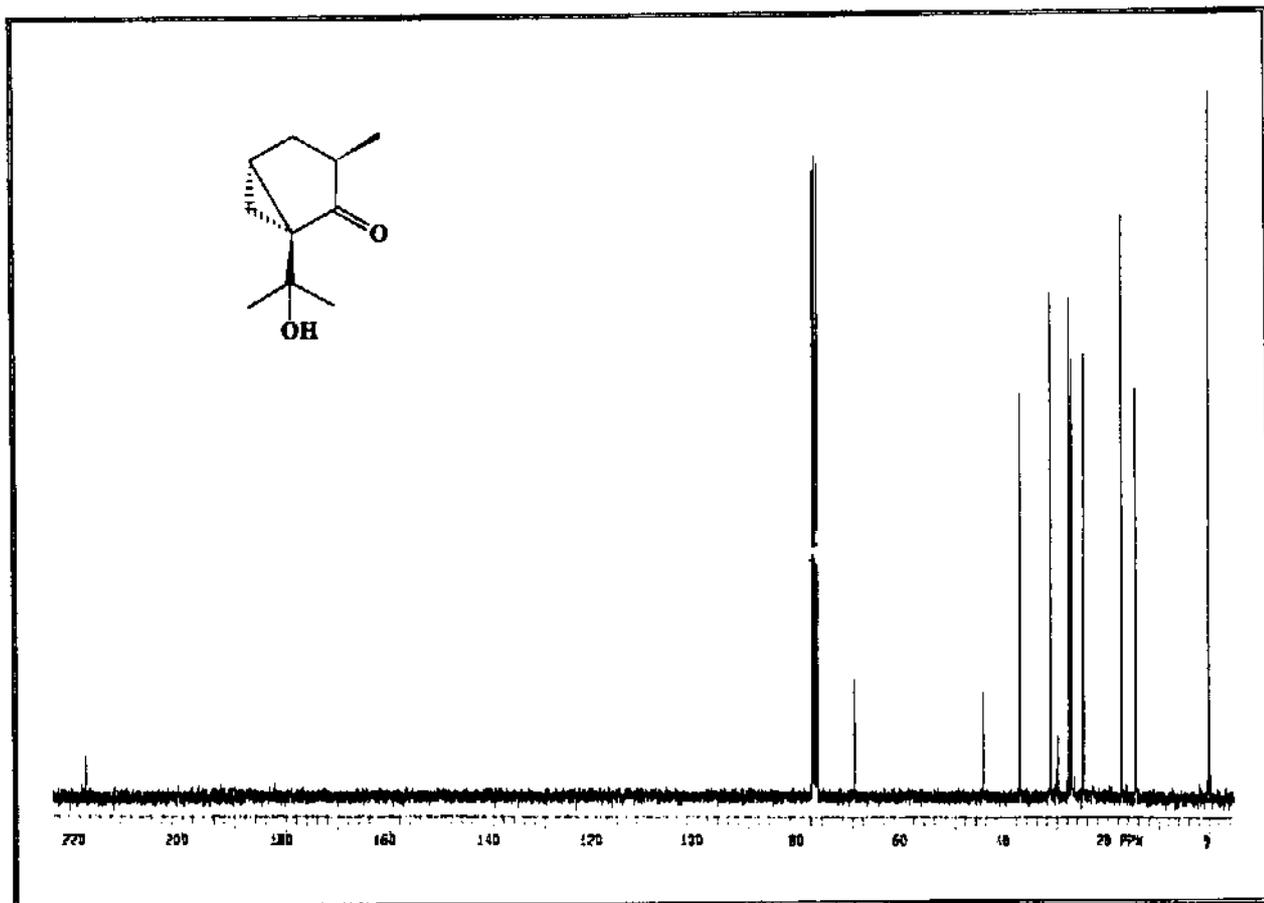
E 43 - Espectro de Massa do Composto 28.



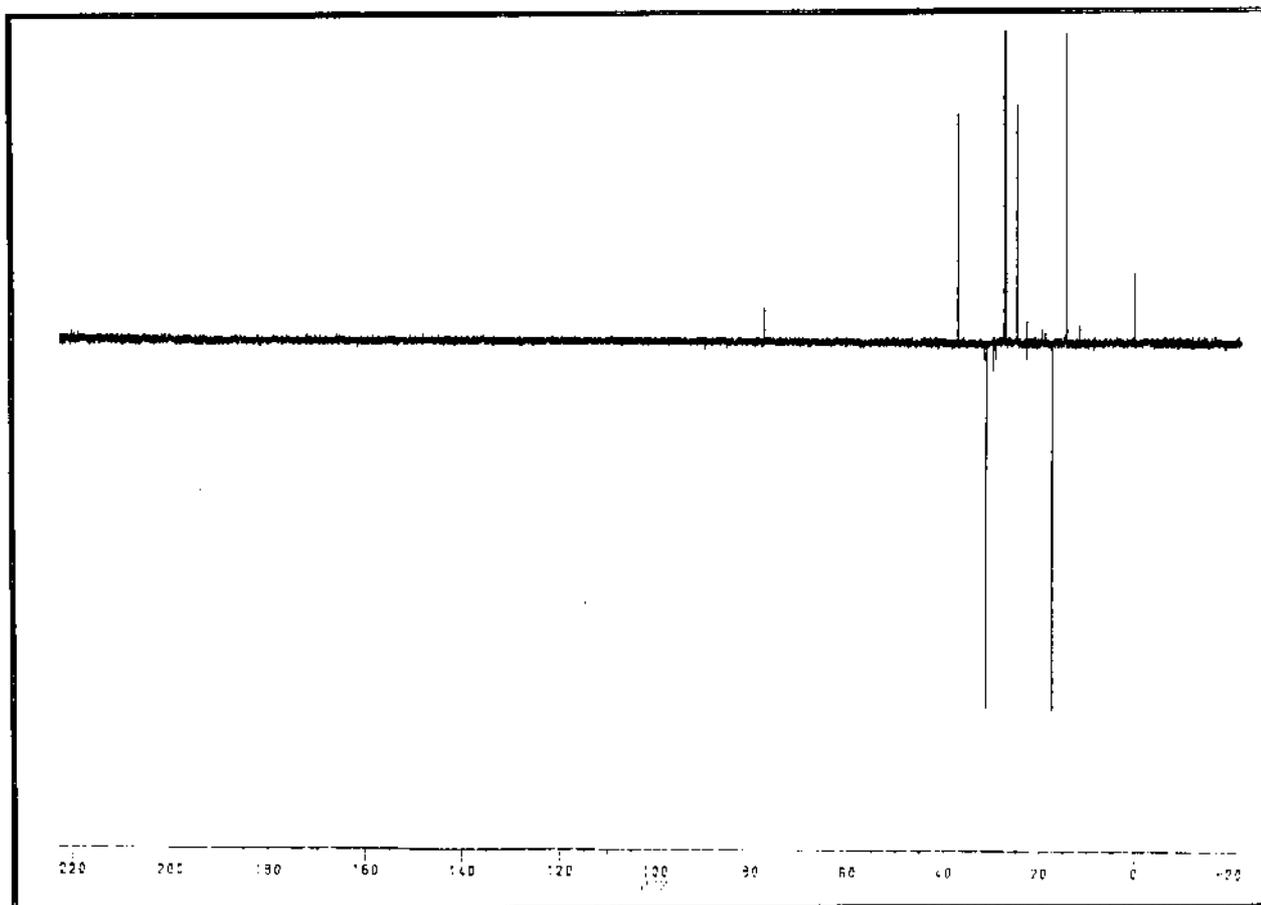
E44 - Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto **28**.



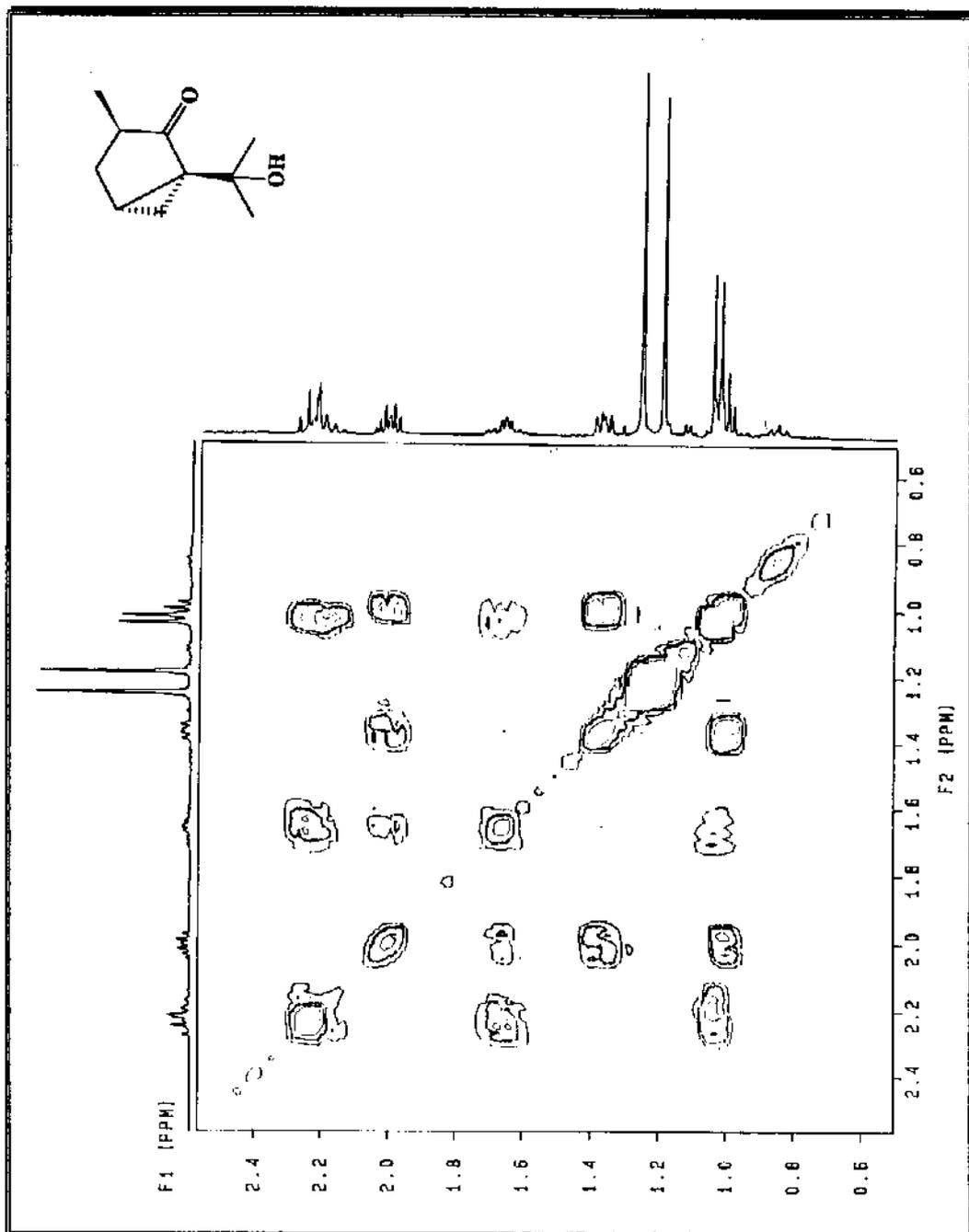
E45 - Expansão do Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto **28**.



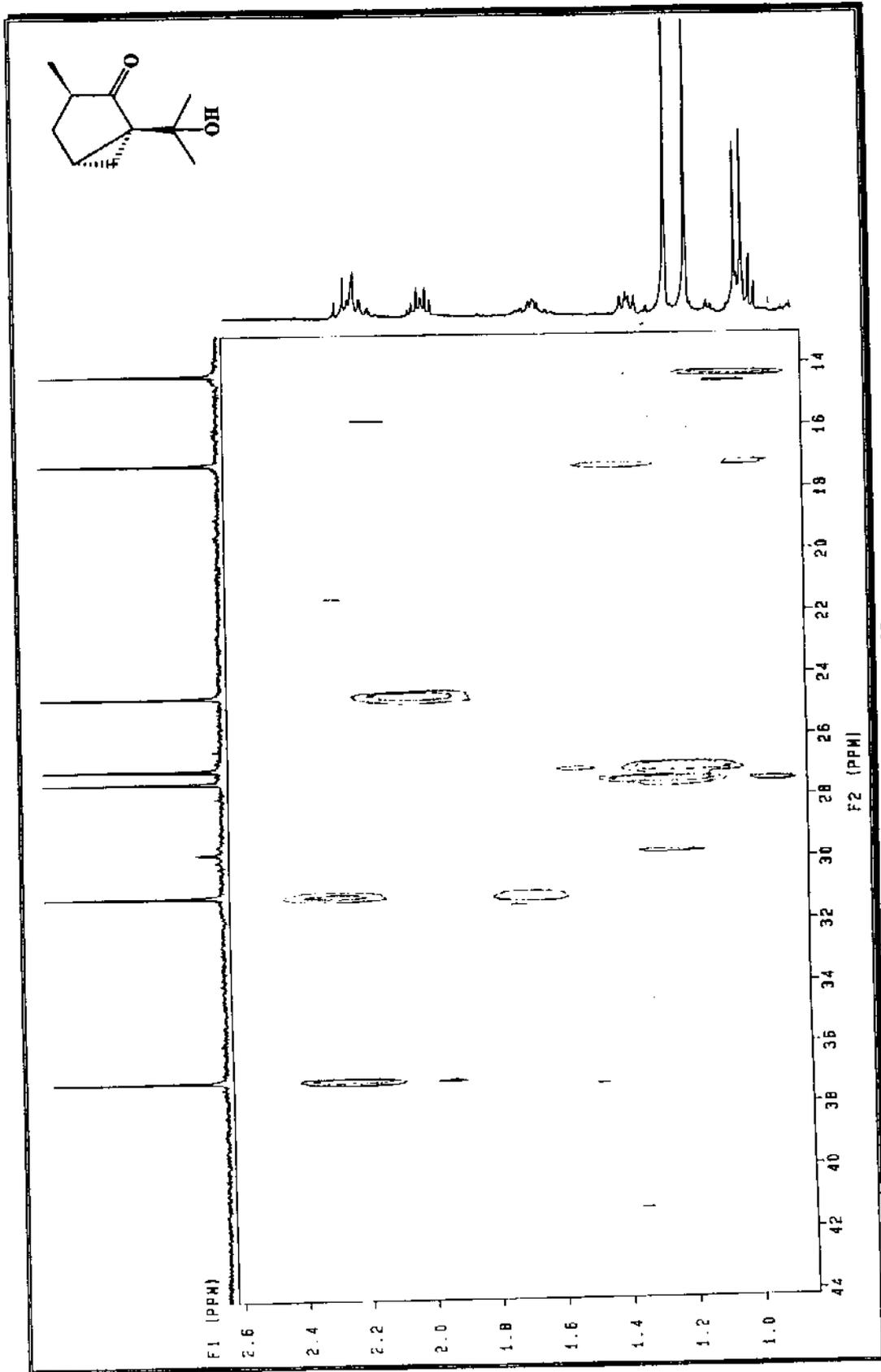
E 46 - Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 28.



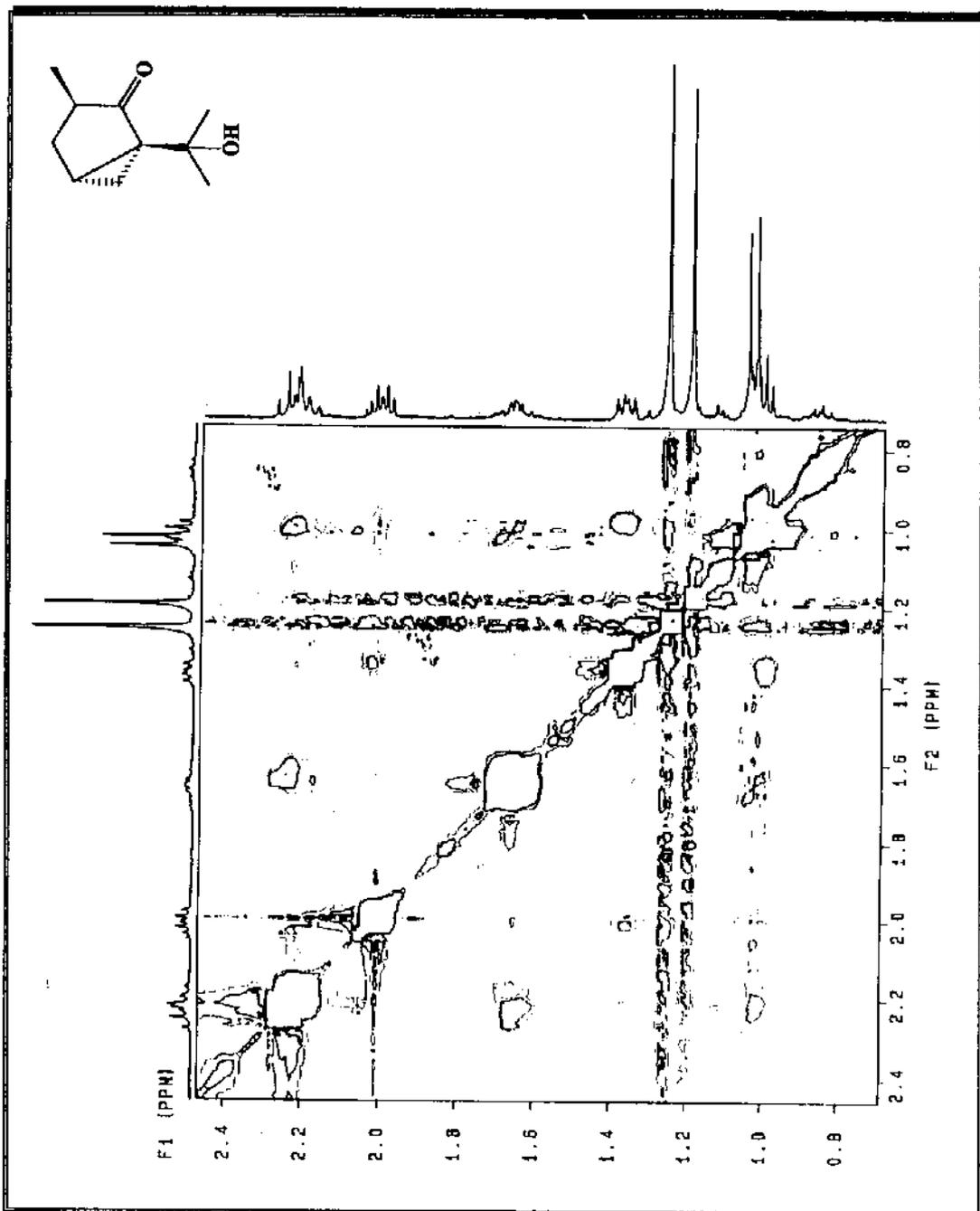
E 47 - Espectro de DEPT do Composto 28.



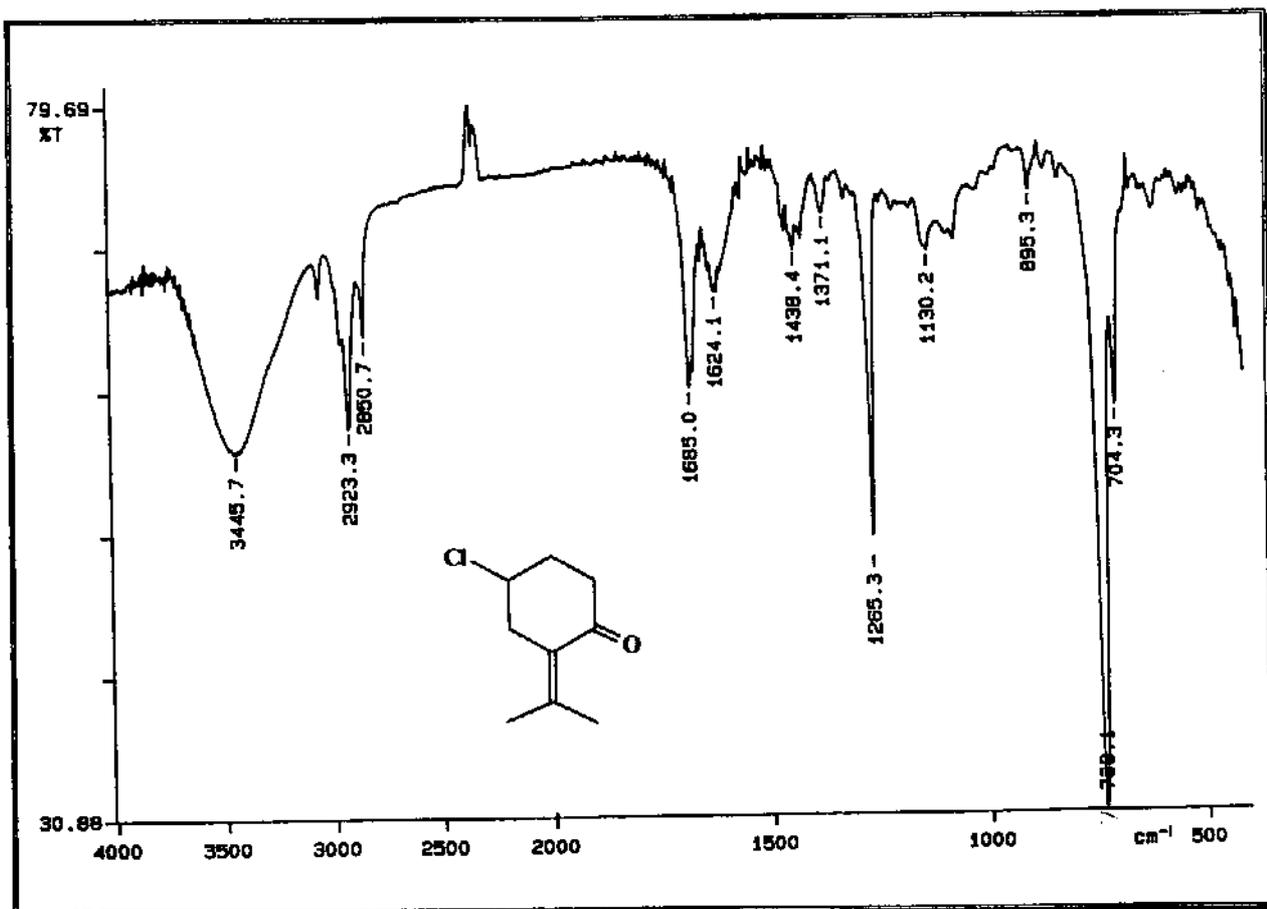
E 48 - Espectro de Correlação Homonuclear ^1H - ^1H COSY 45 do Composto 28.



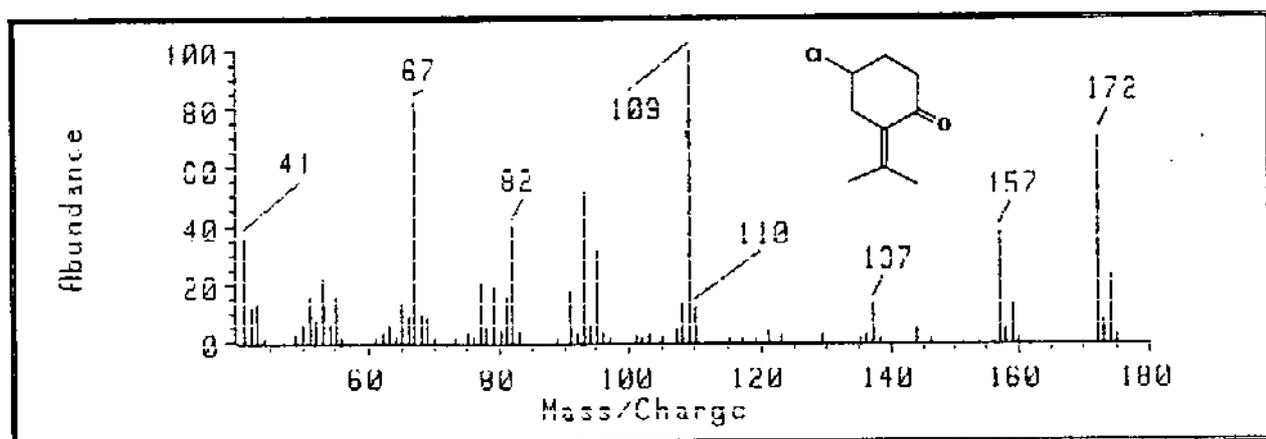
E 49 - Espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C HETCOR do Composto 2B.



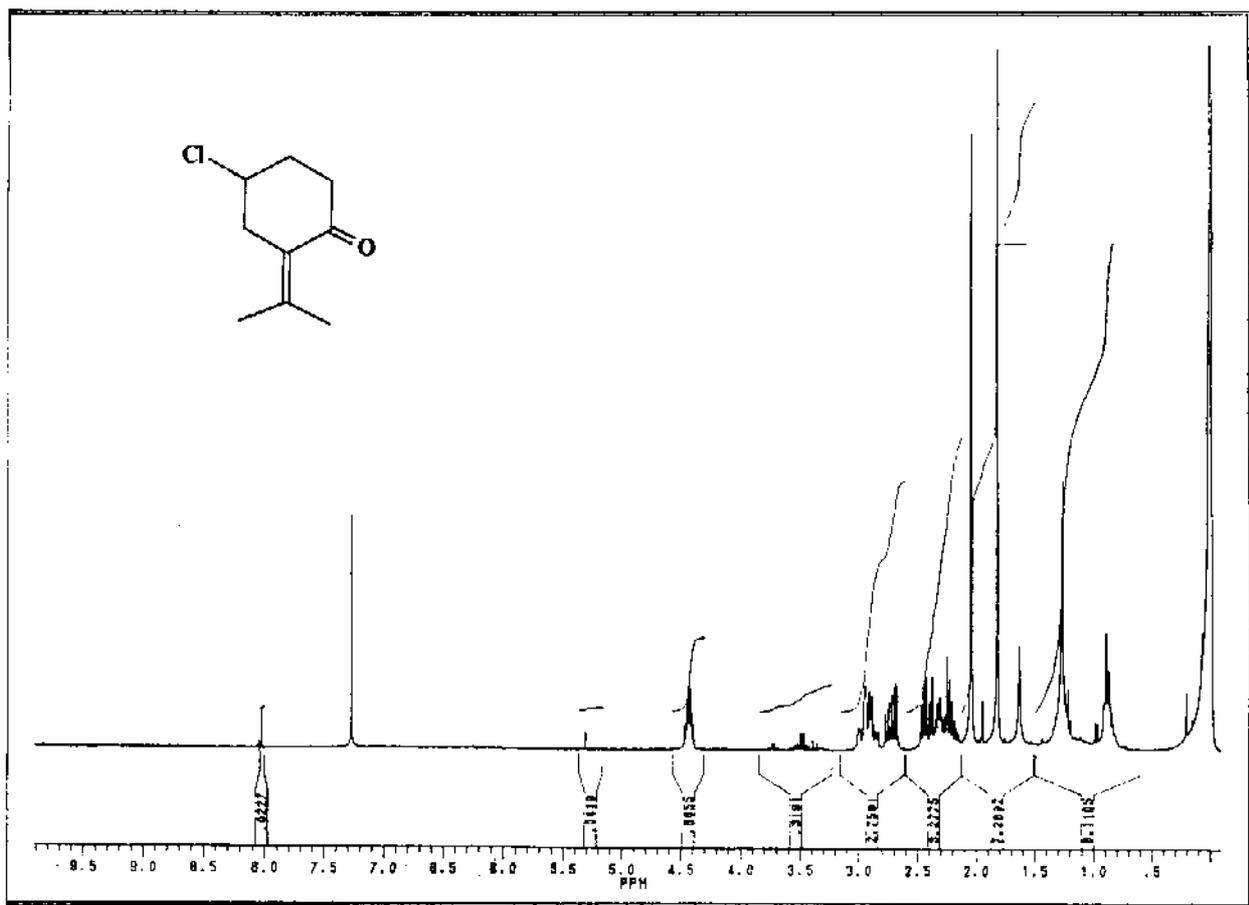
E 50 - Espectro de Correlação Espacial NOESY do Composto 28.



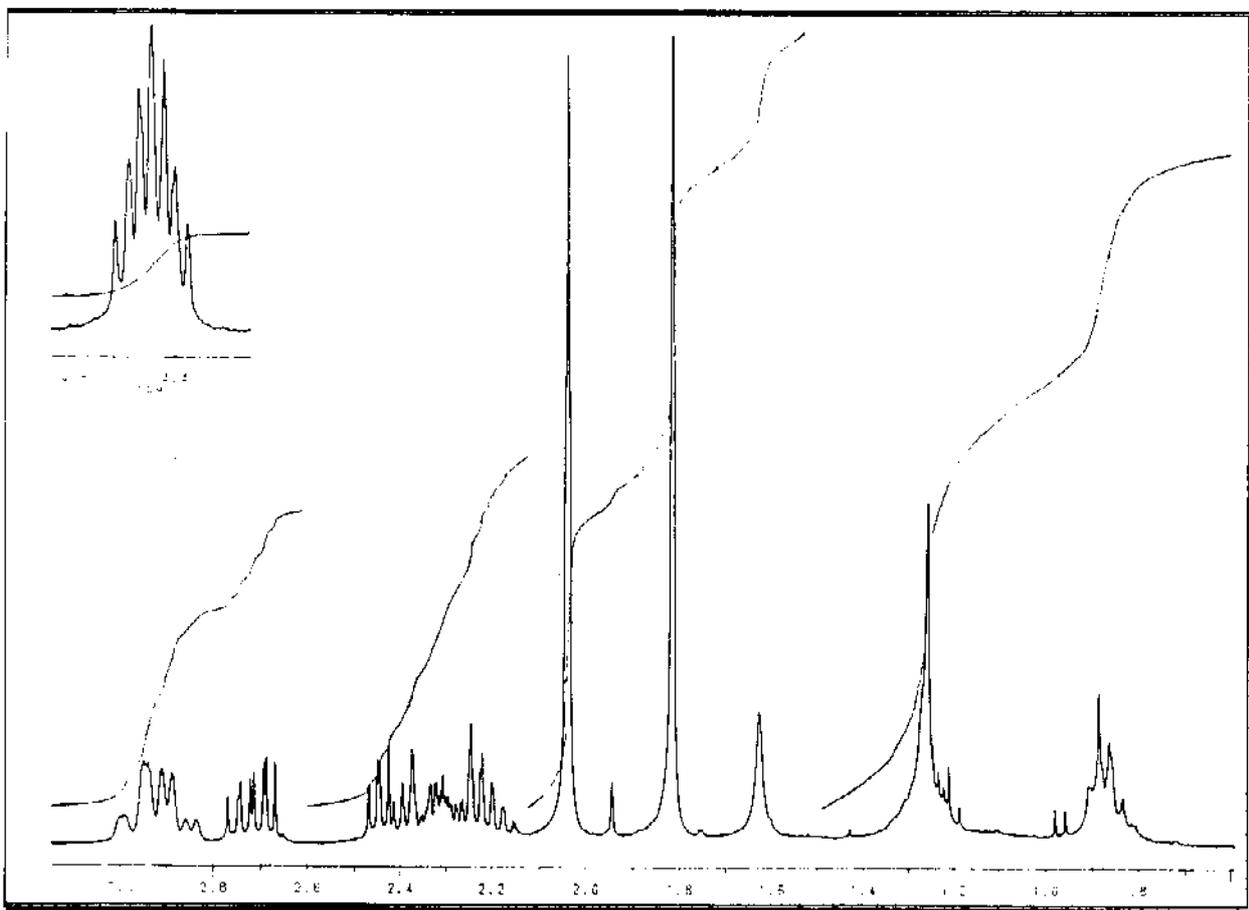
E 51 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 30.



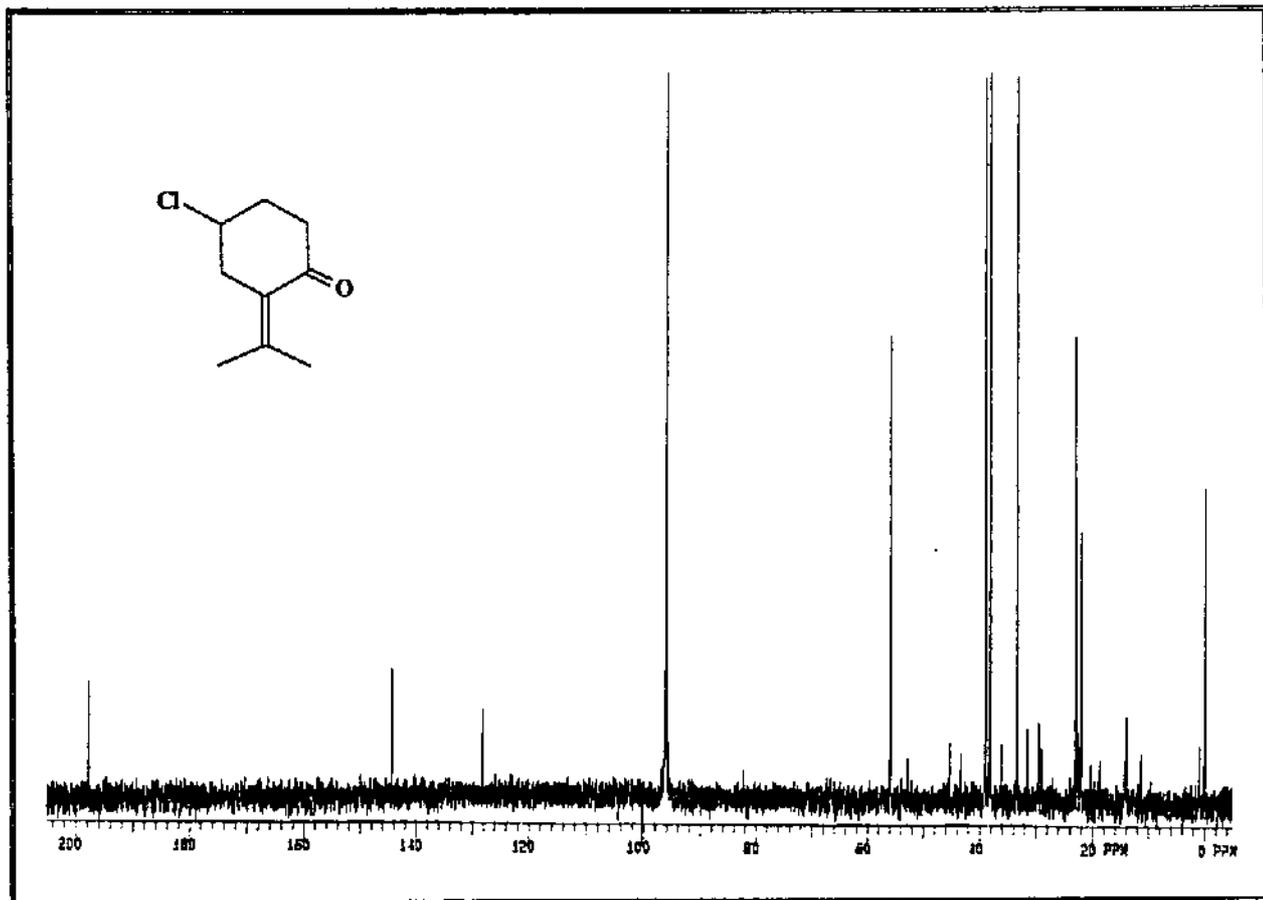
E 52 - Espectro de Massa do Composto 30.



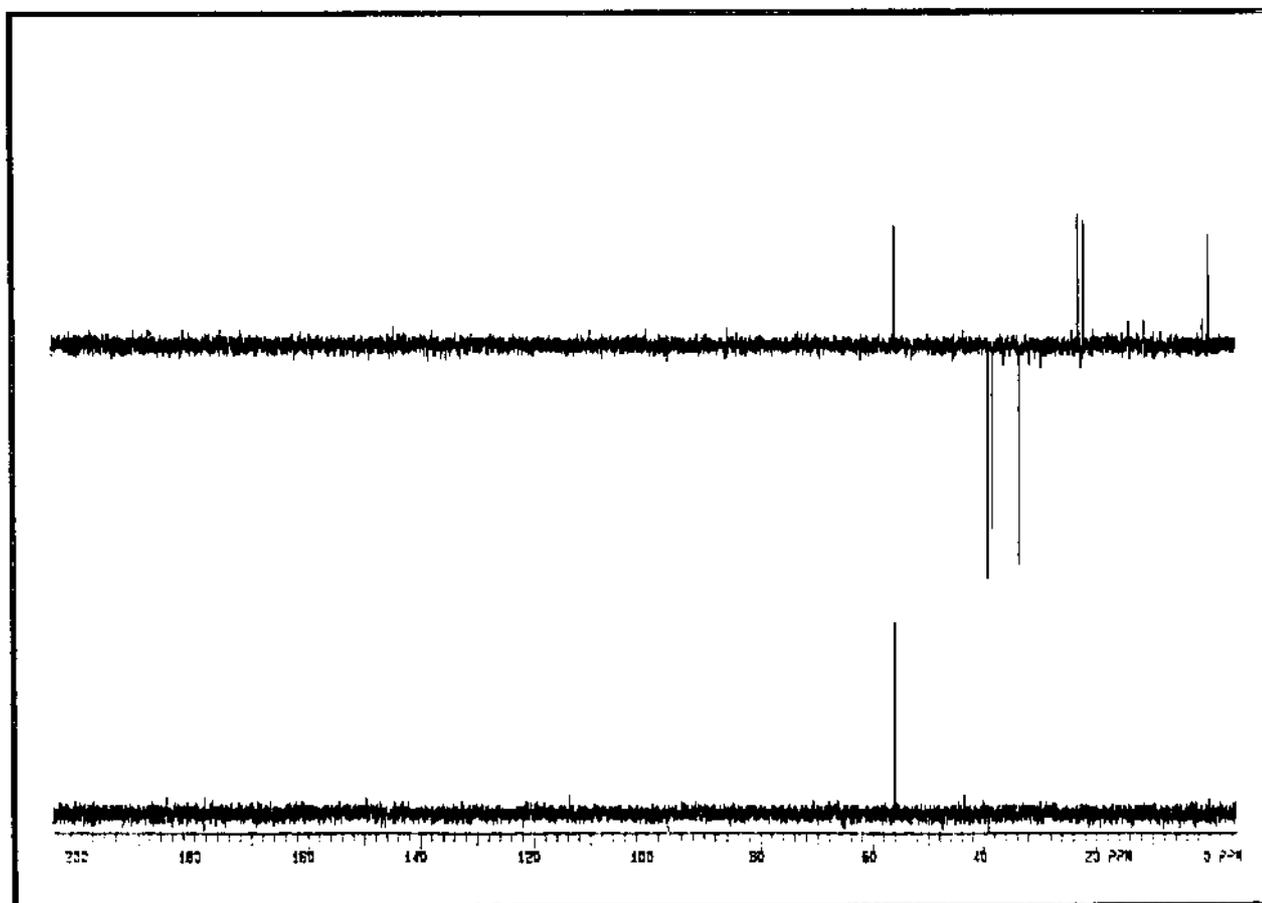
E 53 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 30.



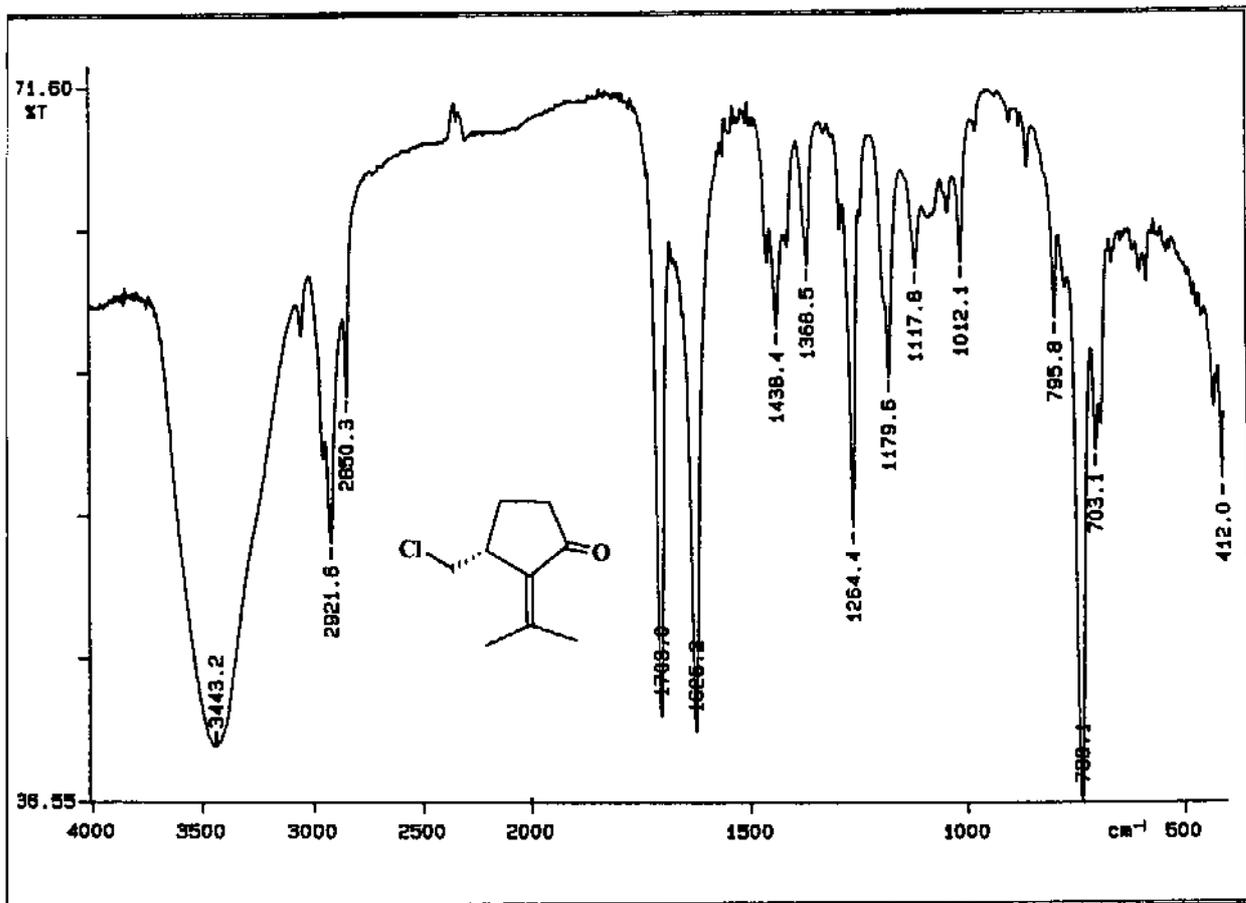
E 54 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 30



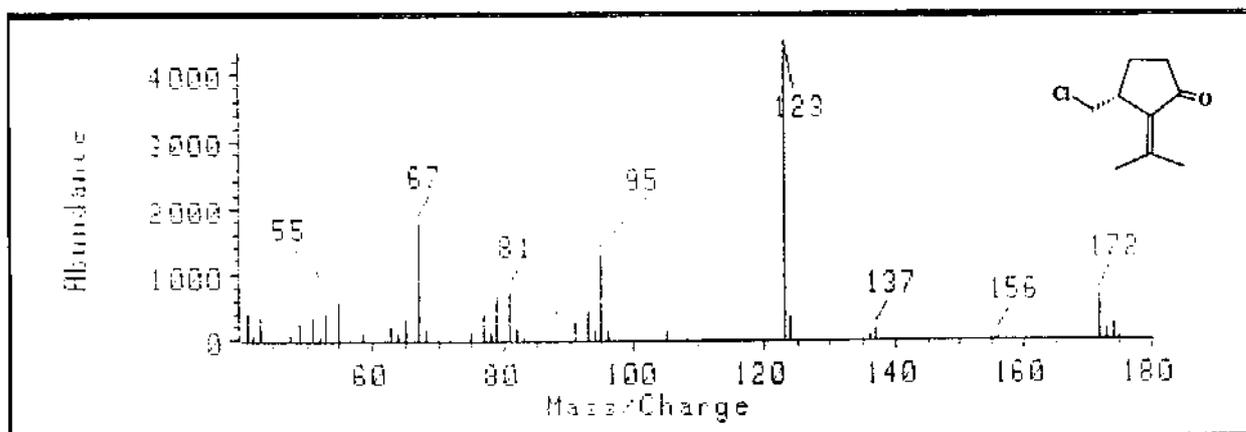
E 55 - Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 30.



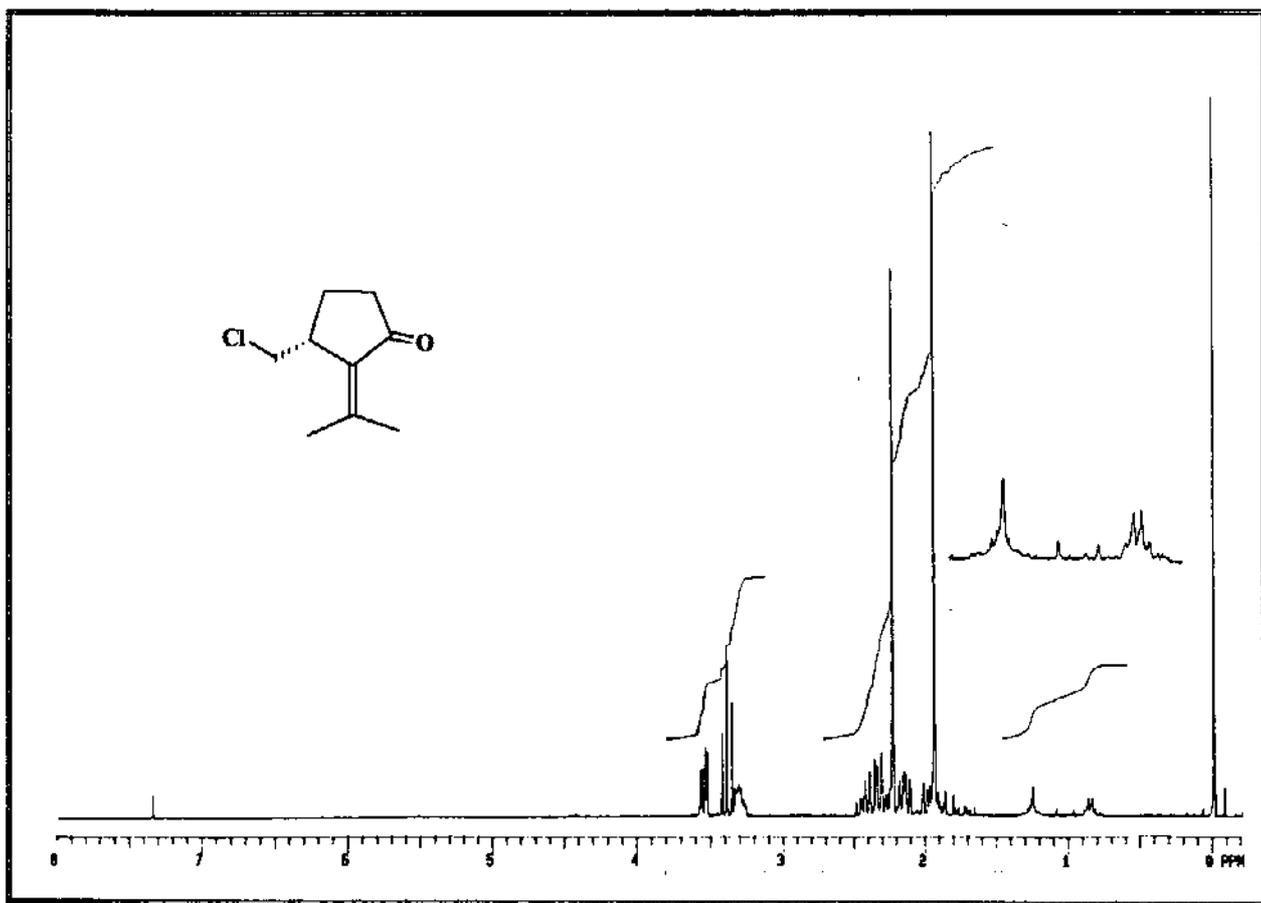
E 56 - Espectro de DEPT do Composto 30.



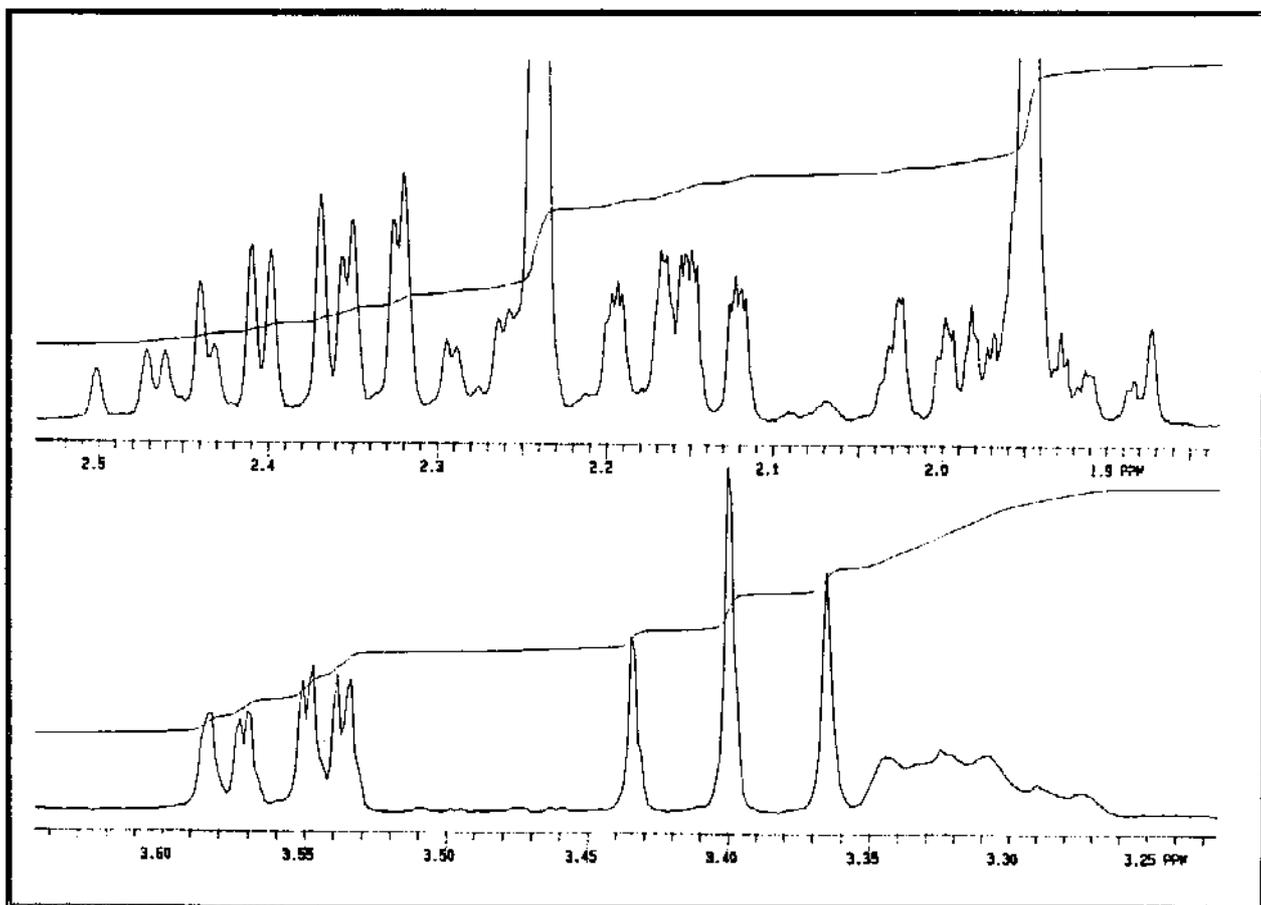
E 57 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 31.



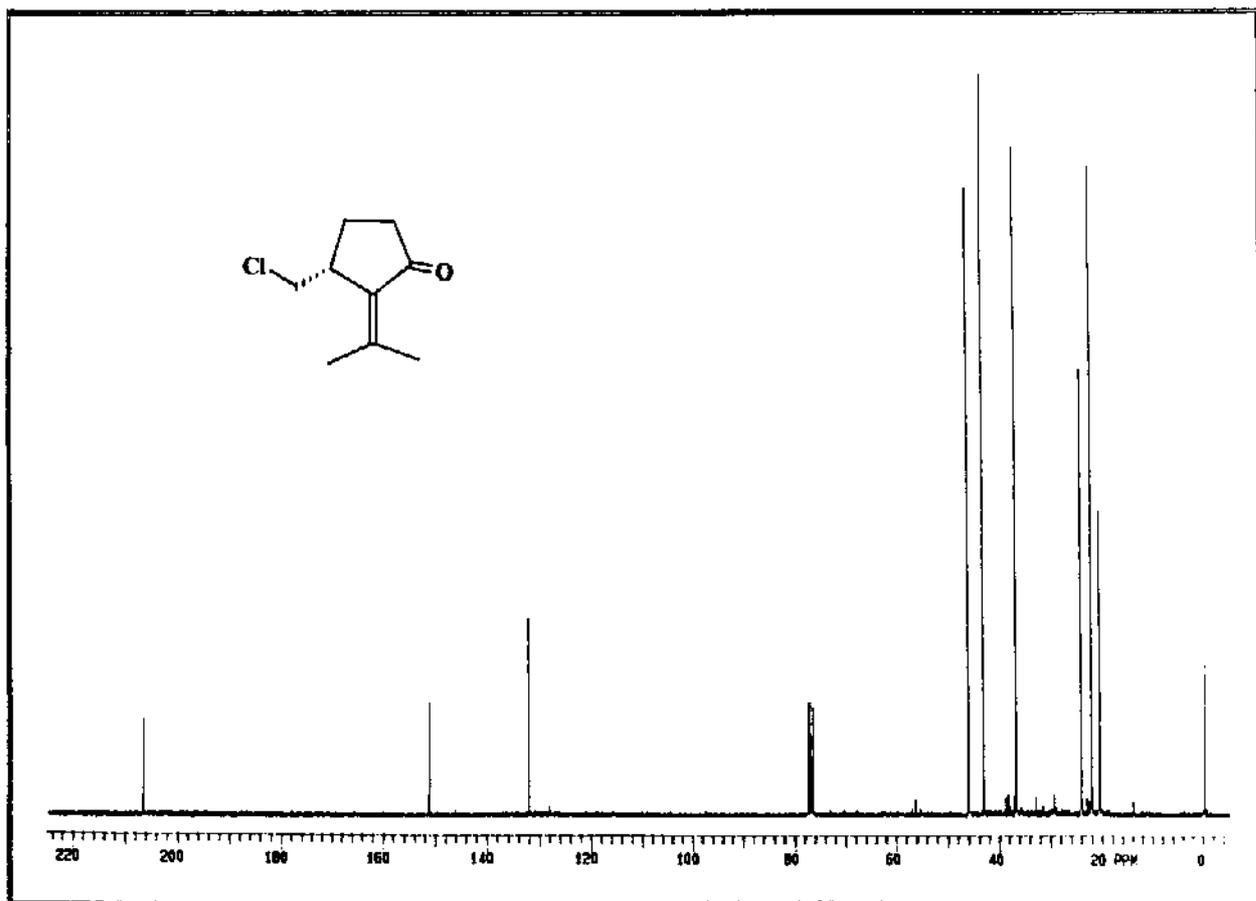
E 58 - Espectro de Massa do Composto 31.



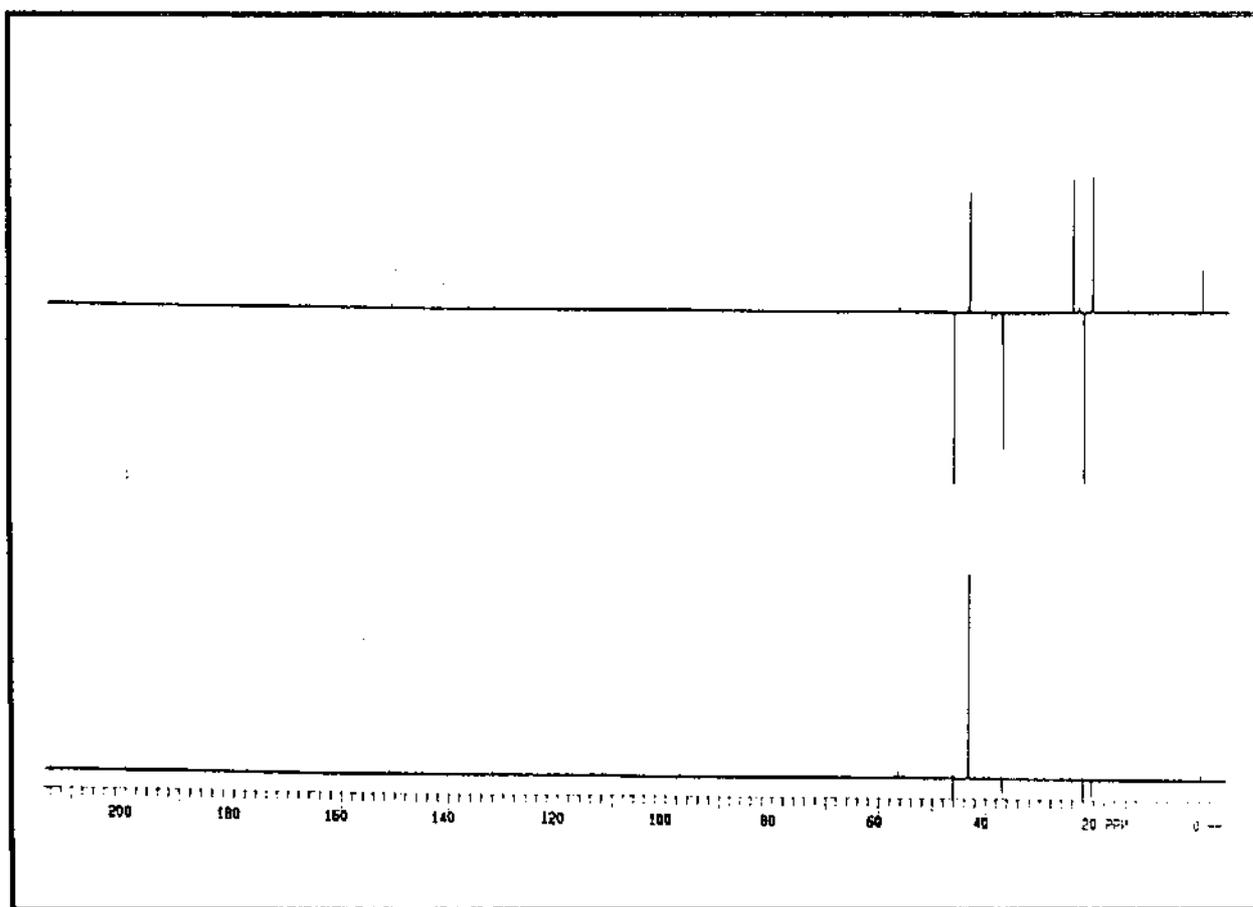
E 59 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 31.



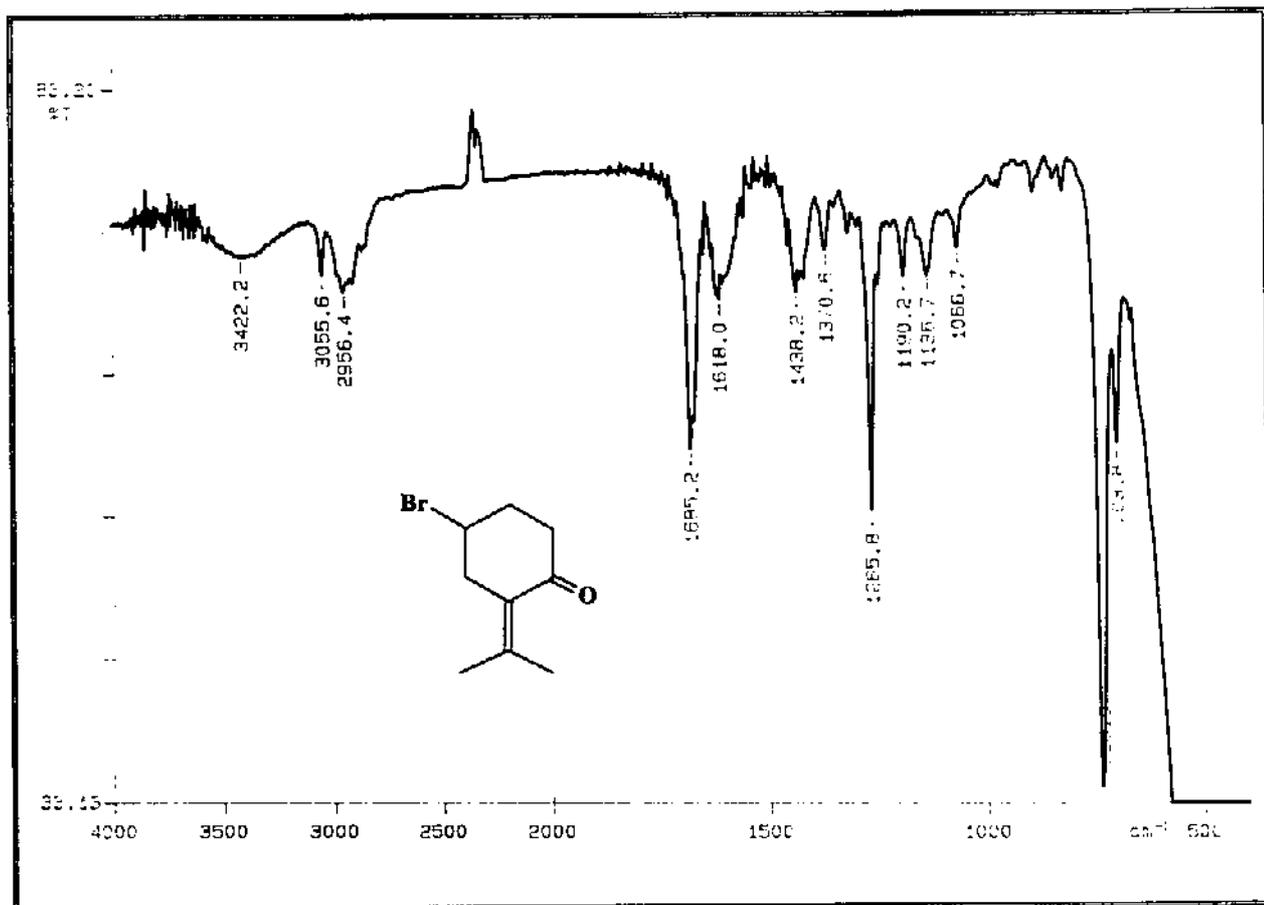
E 60 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 31.



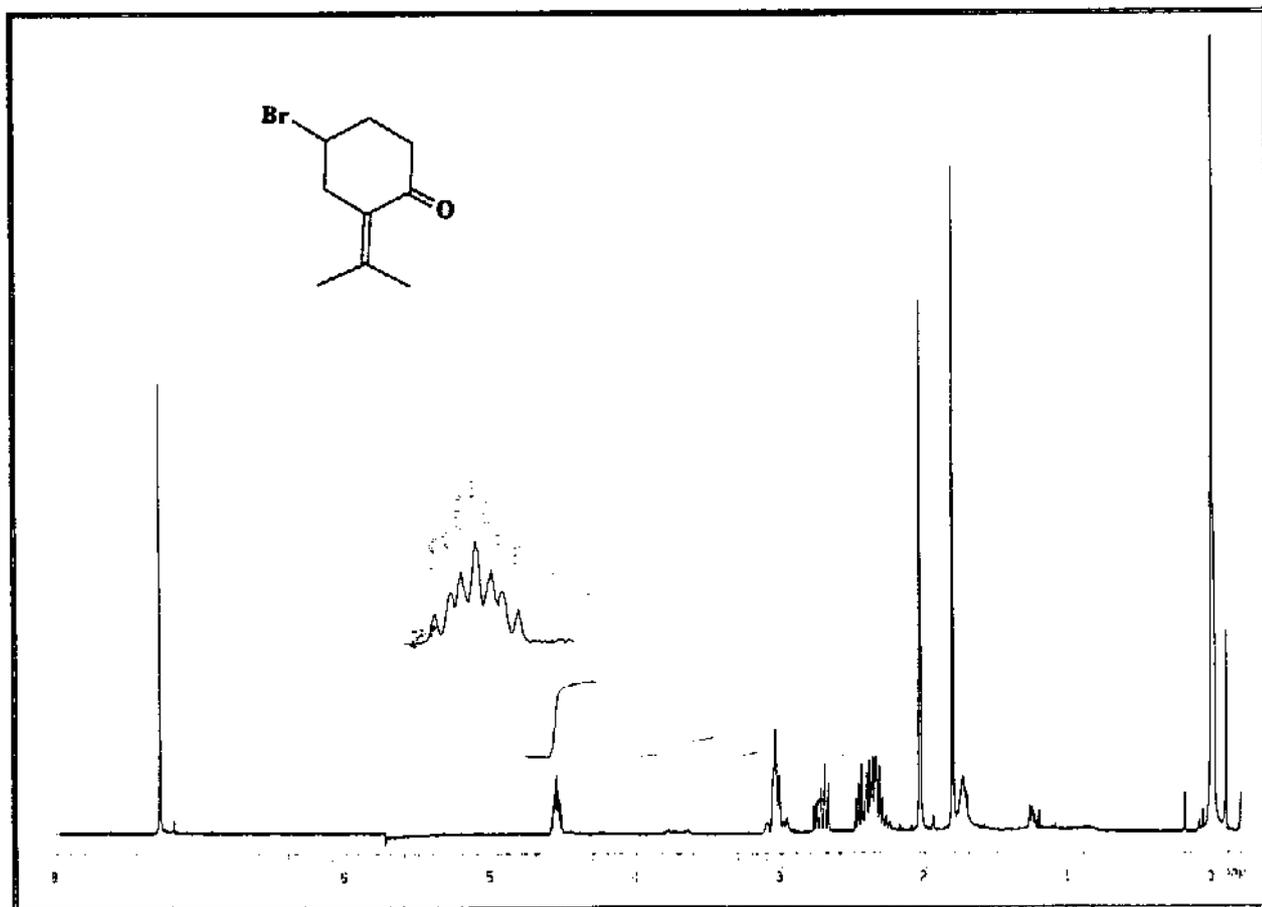
E 61 - Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 31.



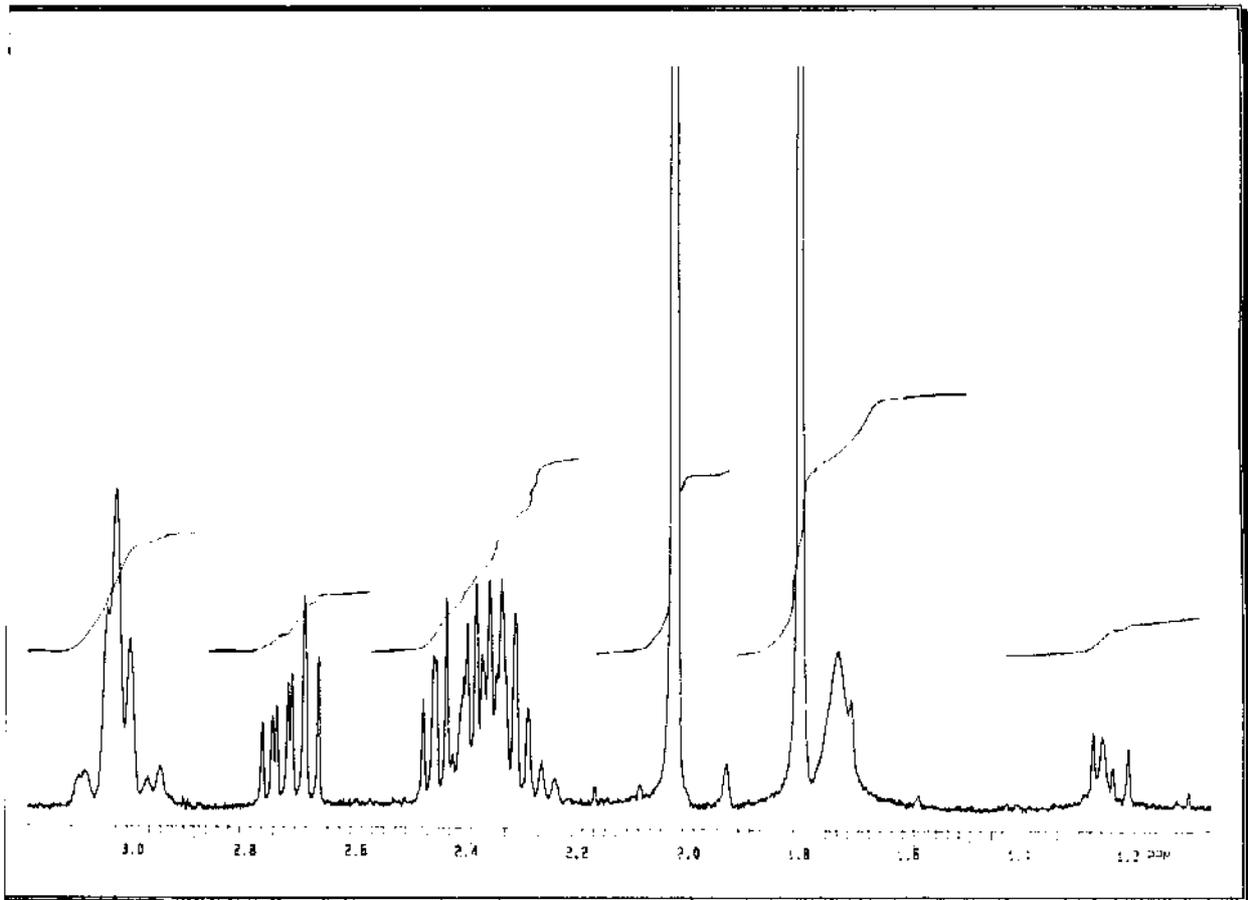
E 62 - Espectro de DEPT do Composto 31.



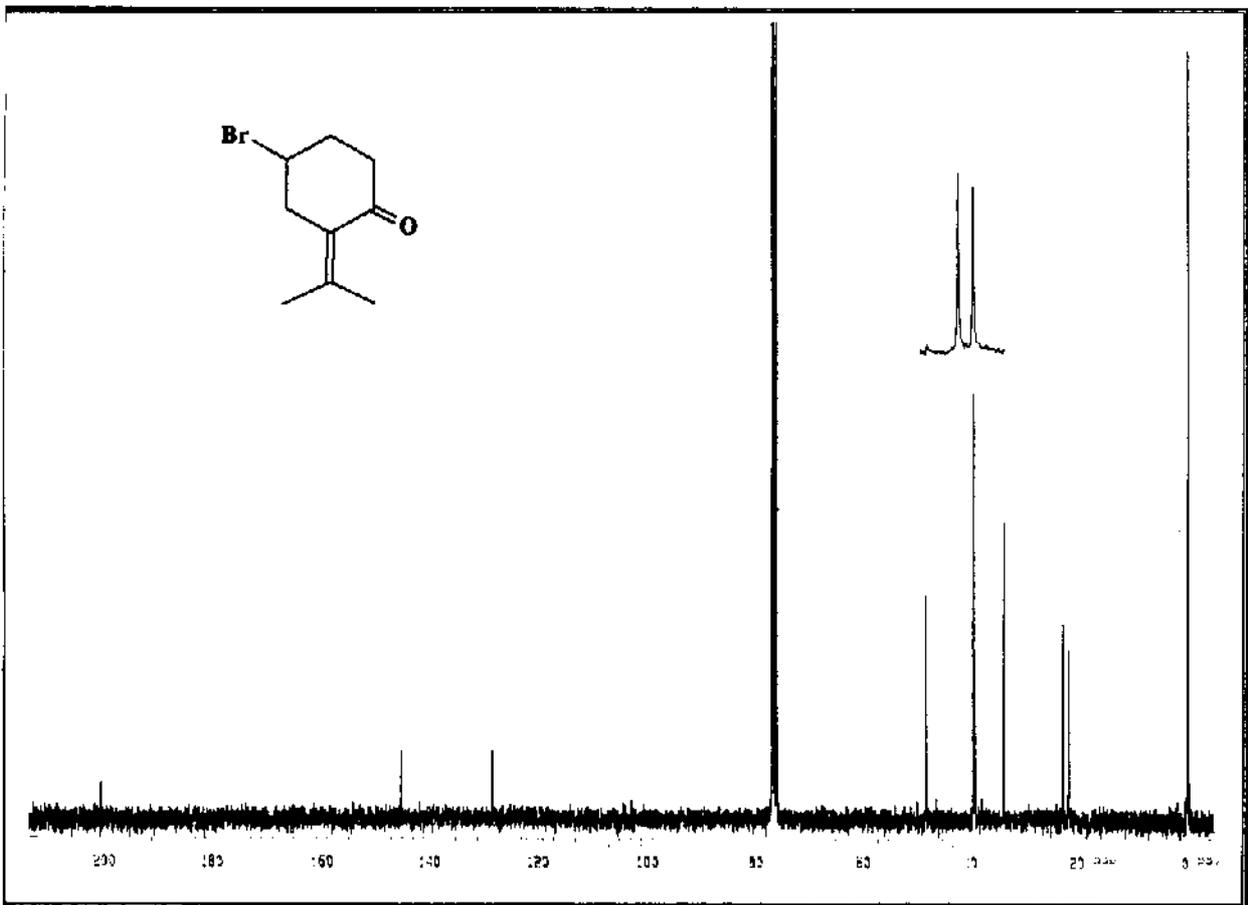
E 63 - Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do Composto 32.



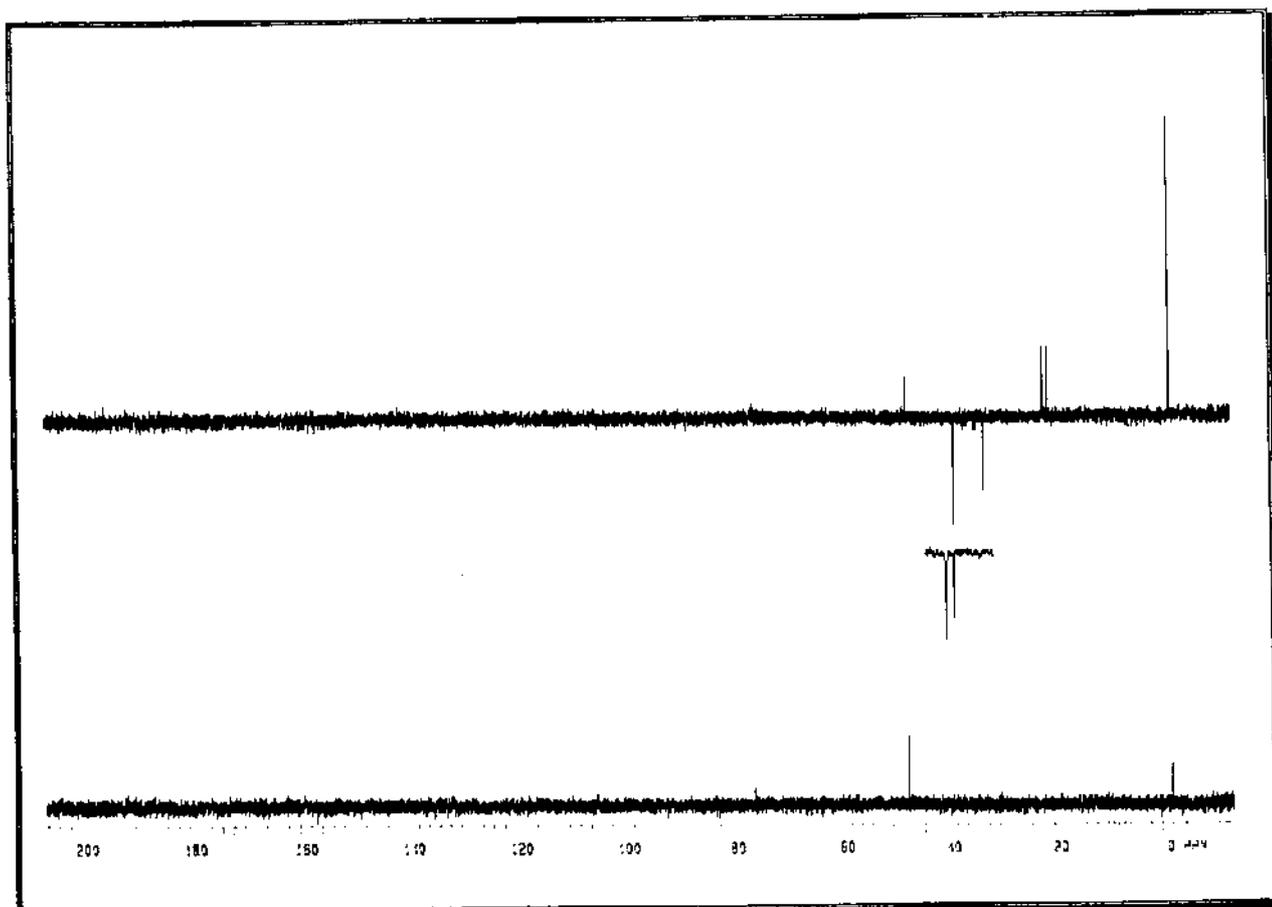
E 64 - Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 32.



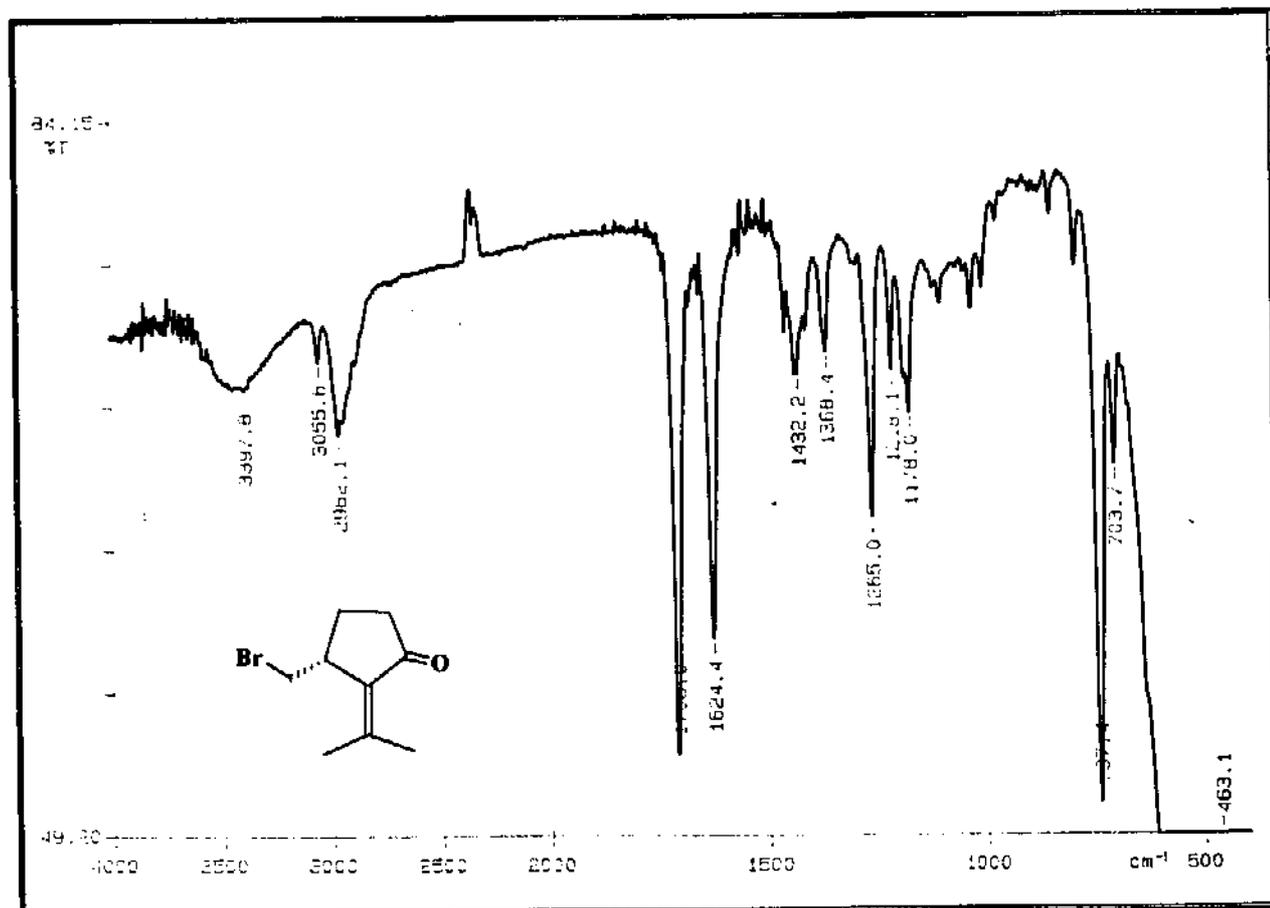
E 65 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 32.



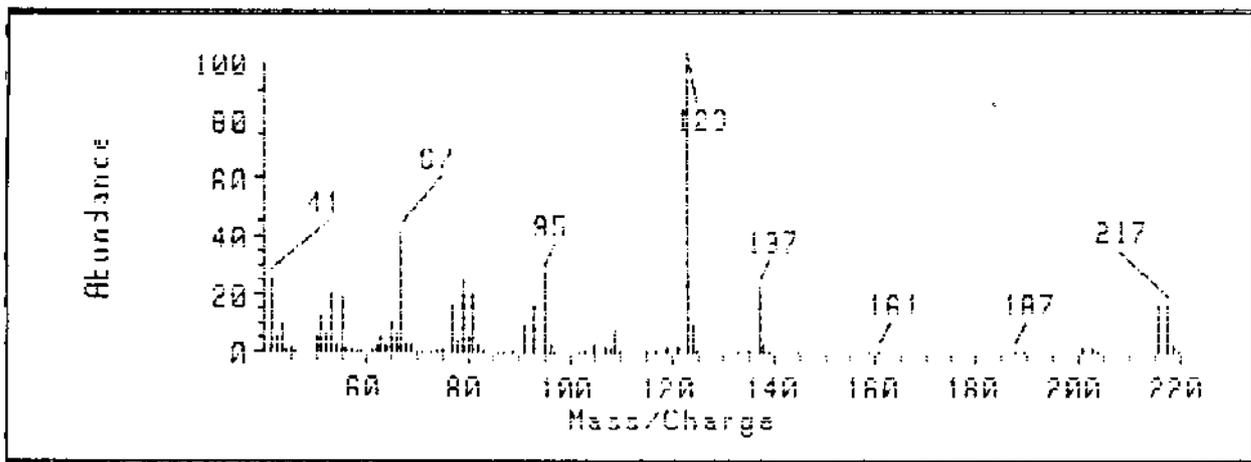
E 66 - Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 32.



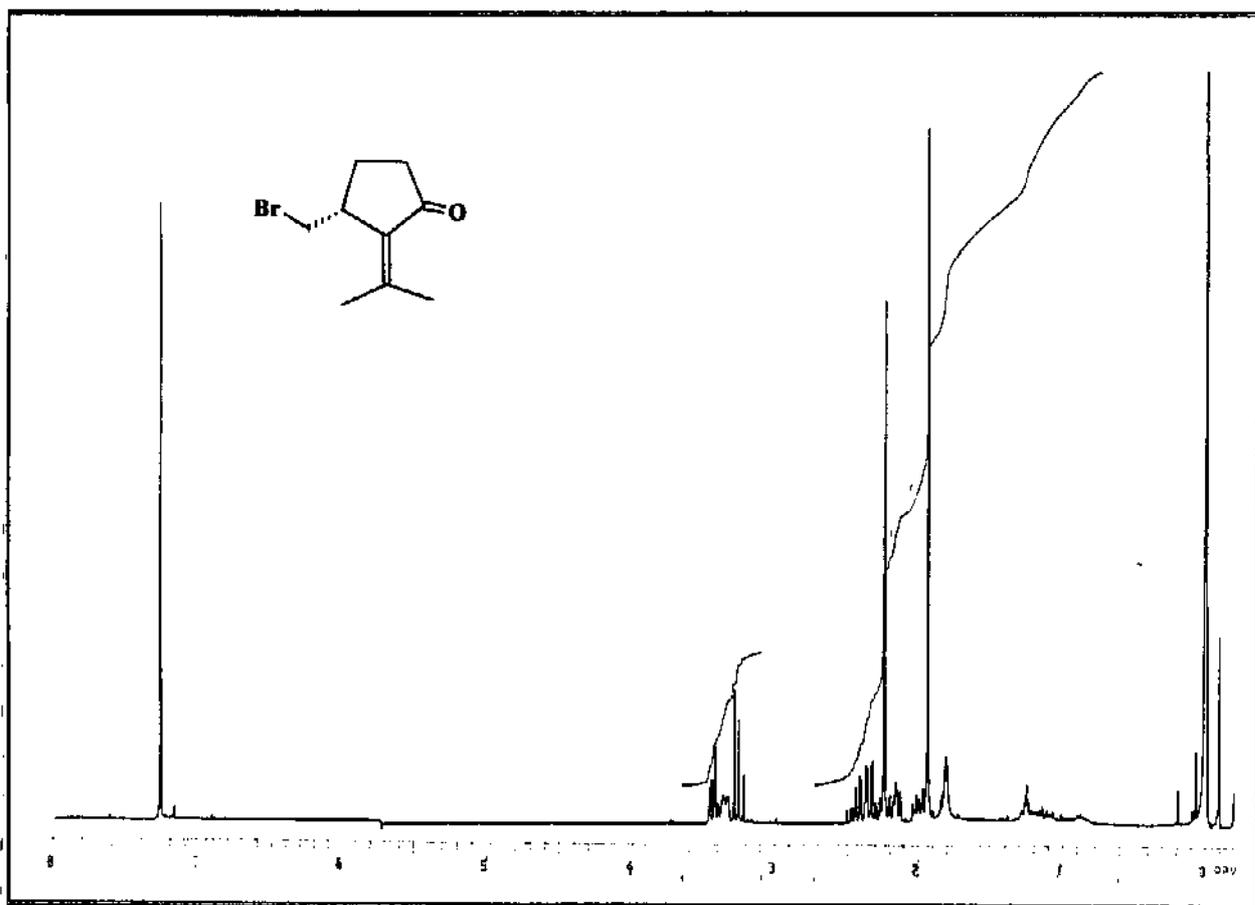
E 67 - Espectro de DEPT do Composto 32.



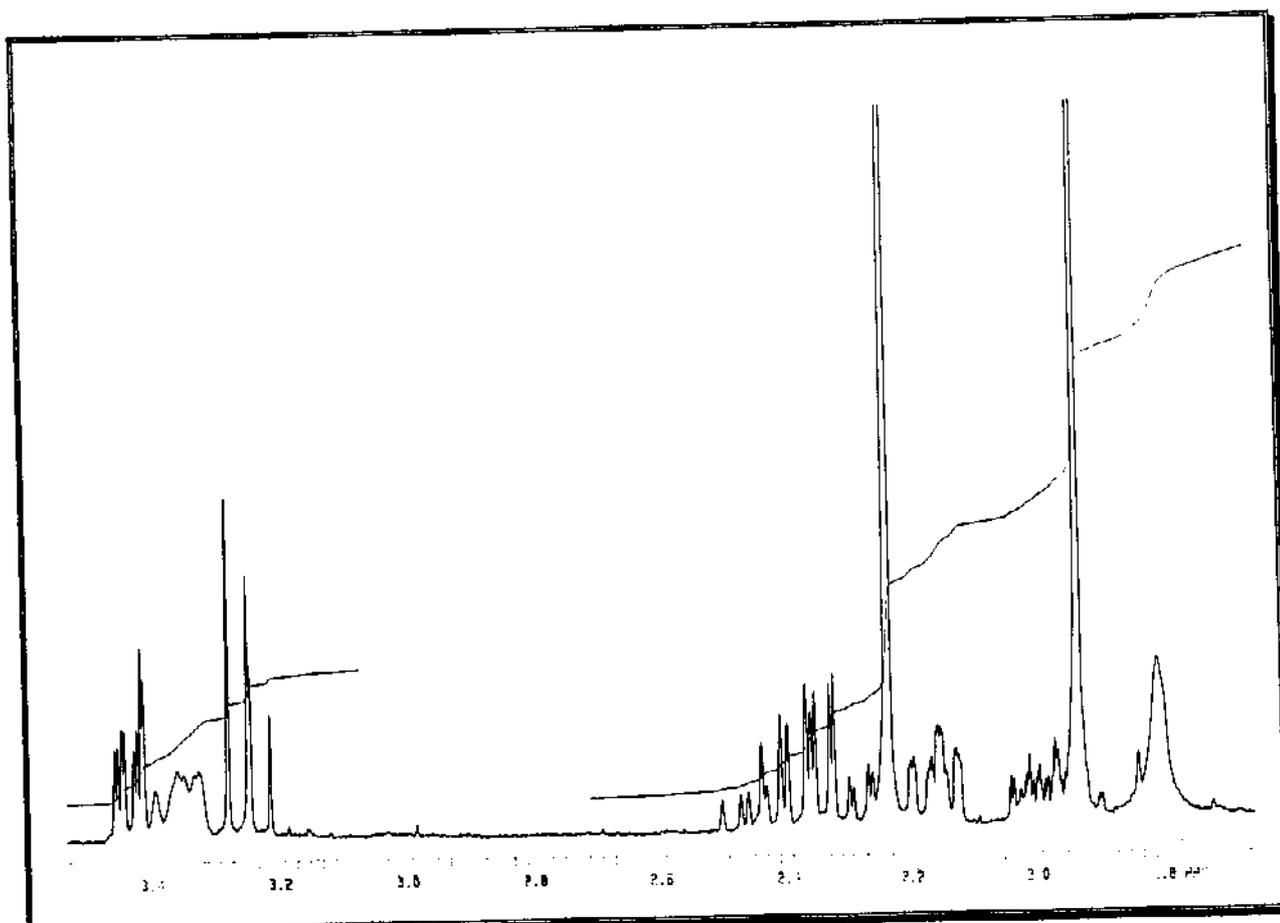
E 68 - Espectro de Infra Vermelho (CH₂Cl₂) do Composto 33.



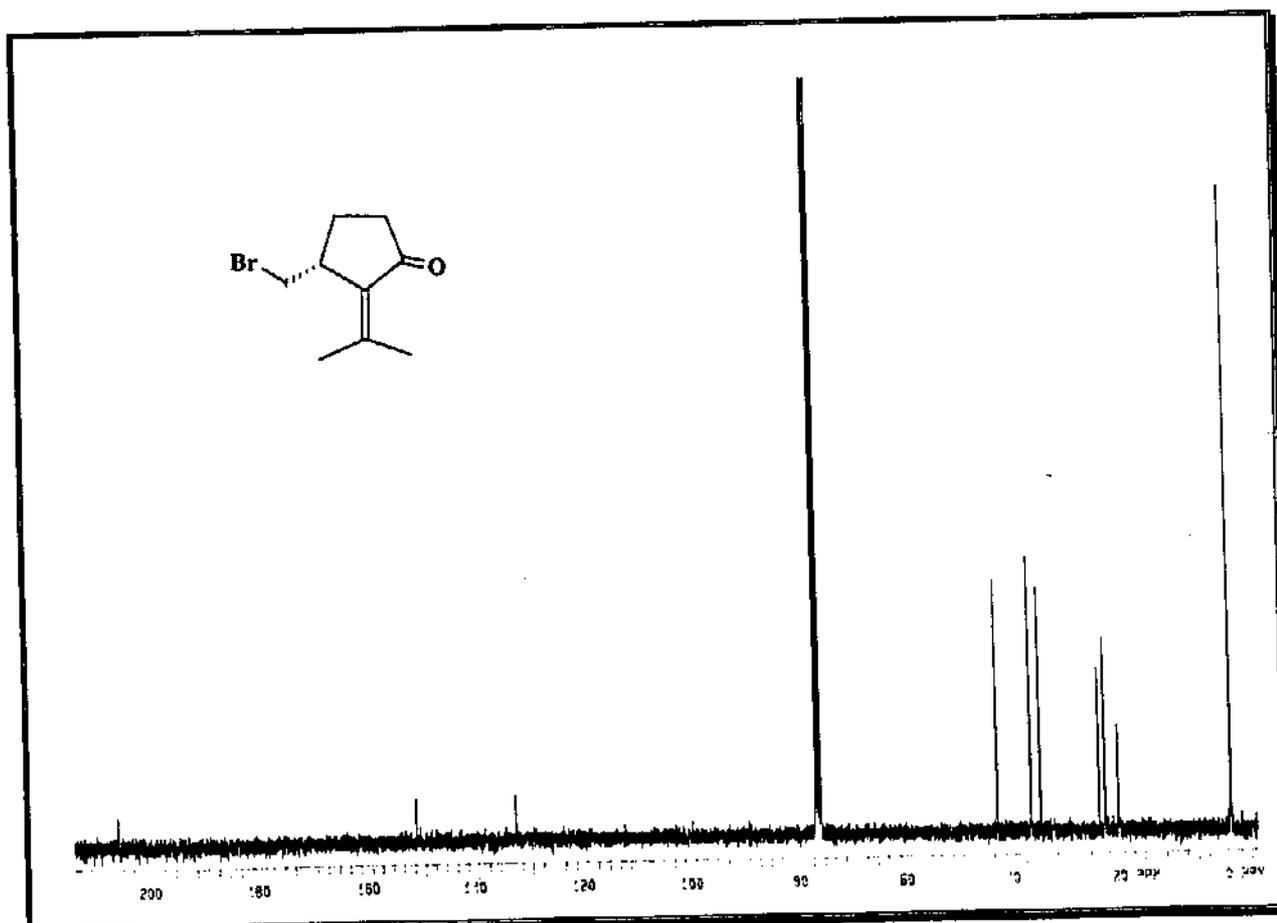
E 69 - Espectro de Massa do Composto 33.



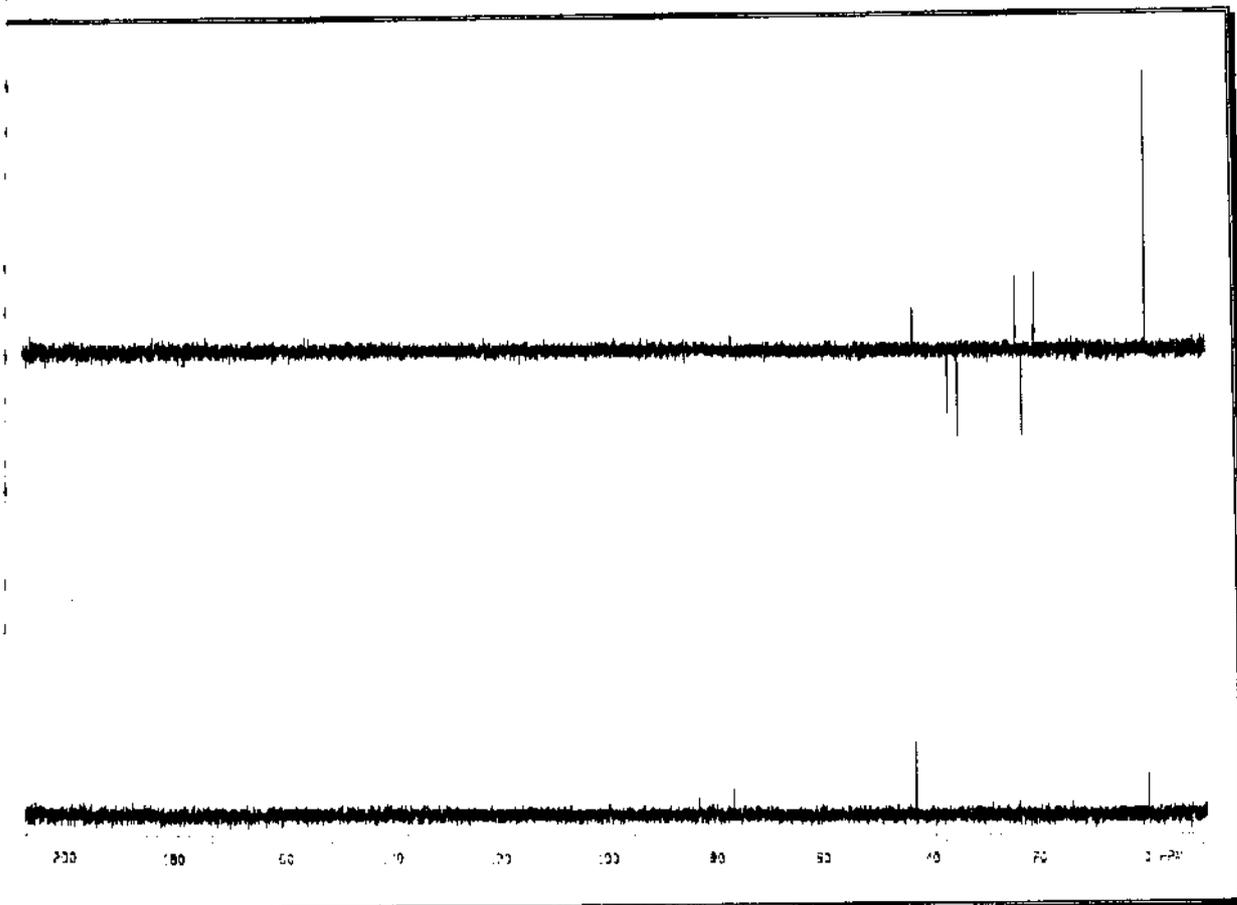
E 70 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 33.



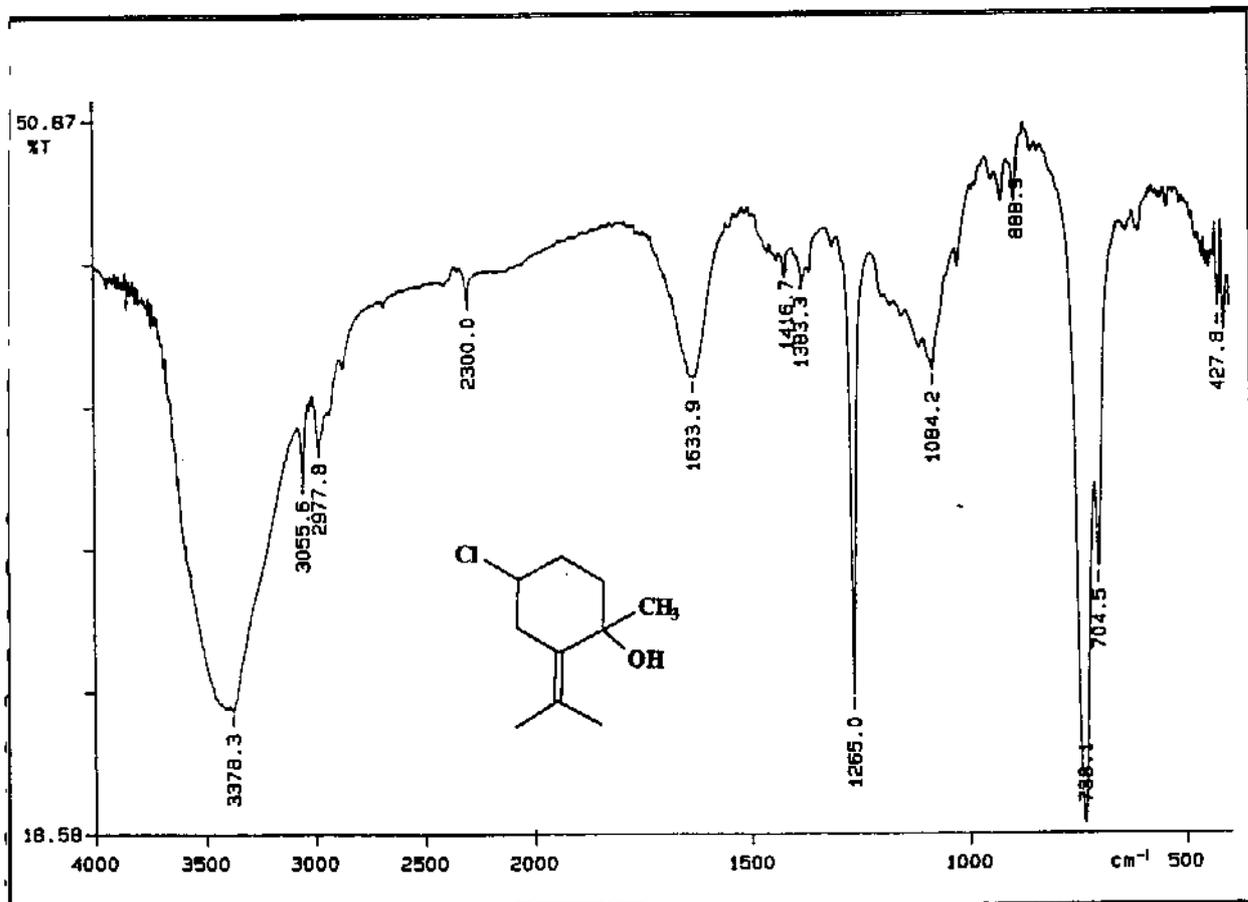
E 71 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 33.



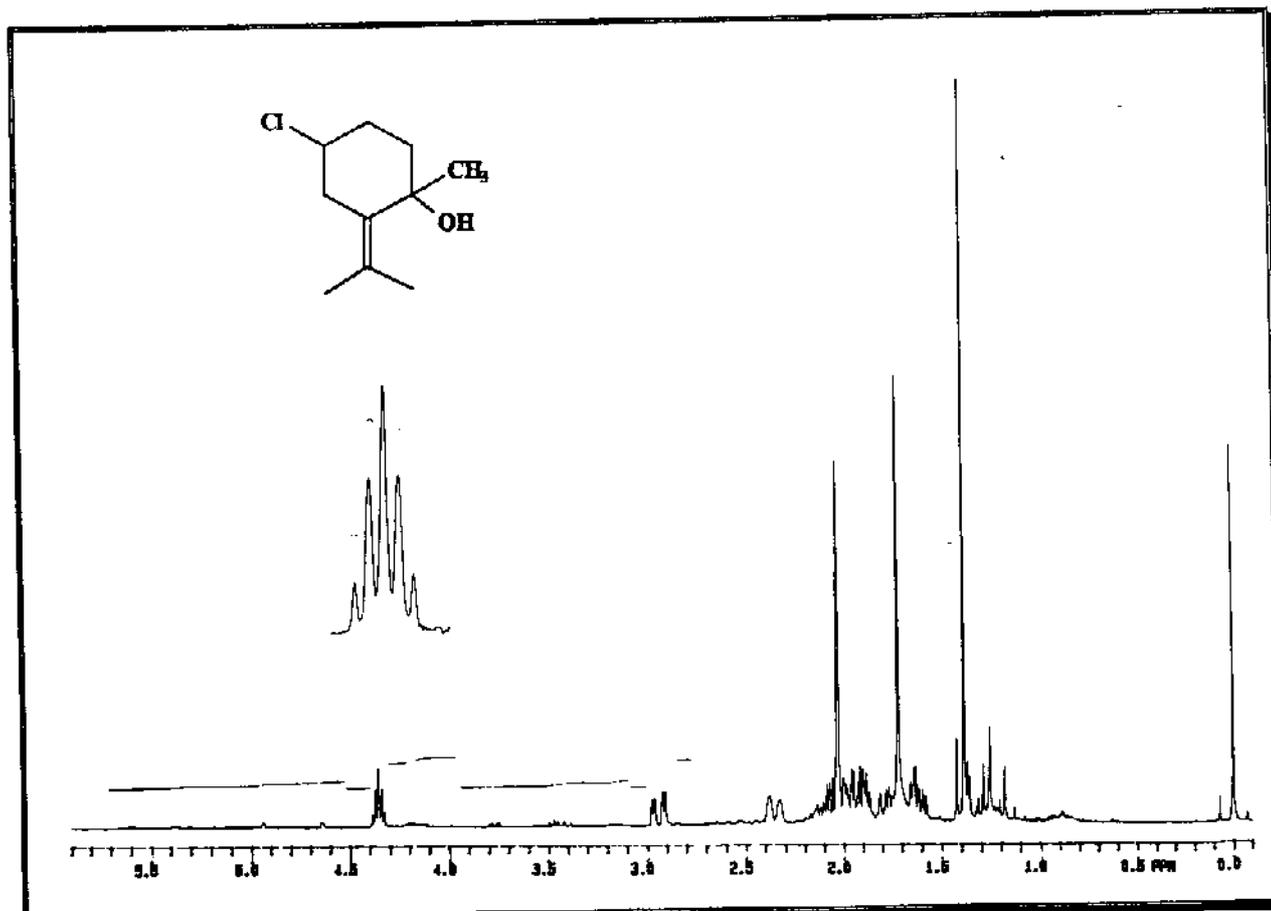
E 72 - Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 33.



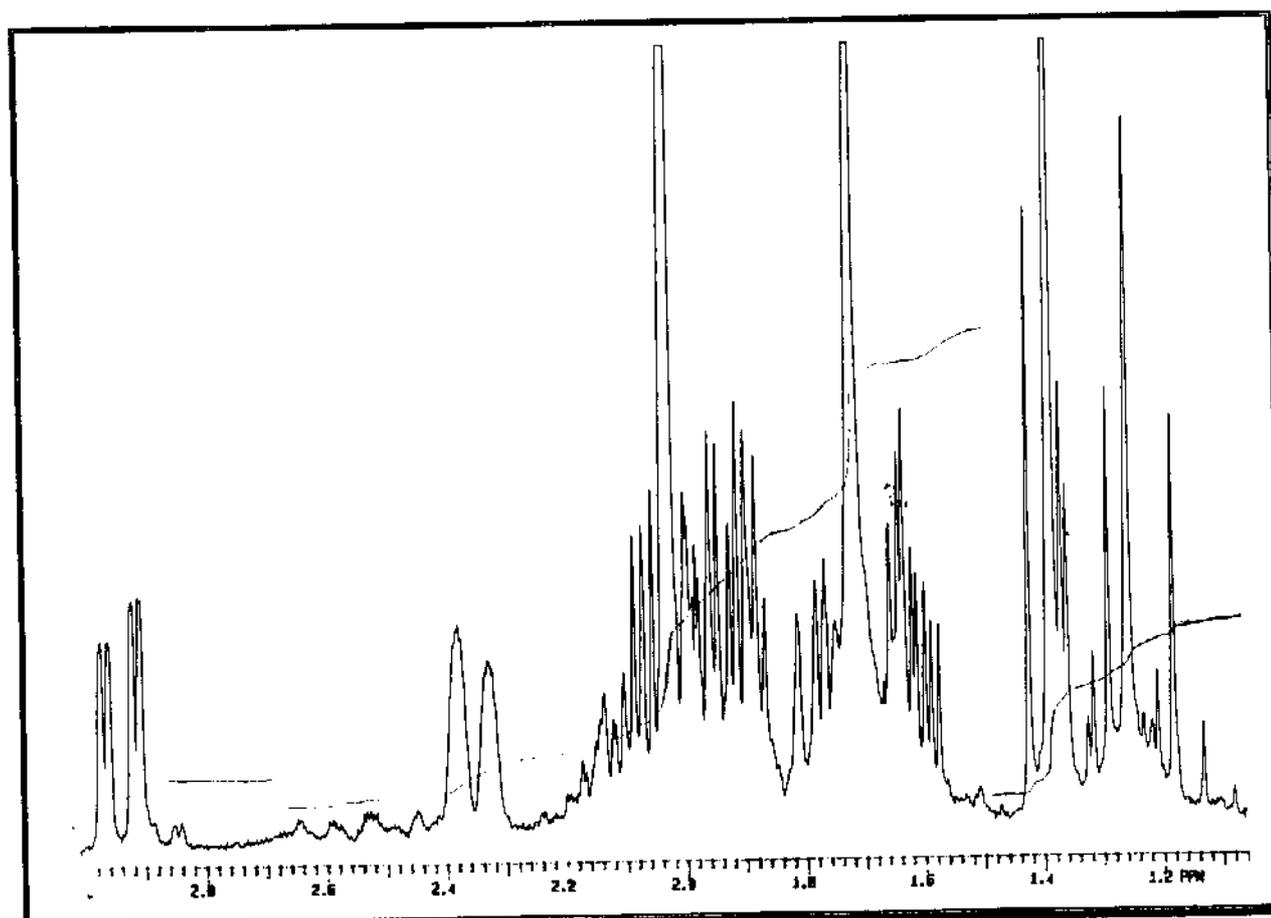
E 73 - Espectro de DEPT do Composto 33.



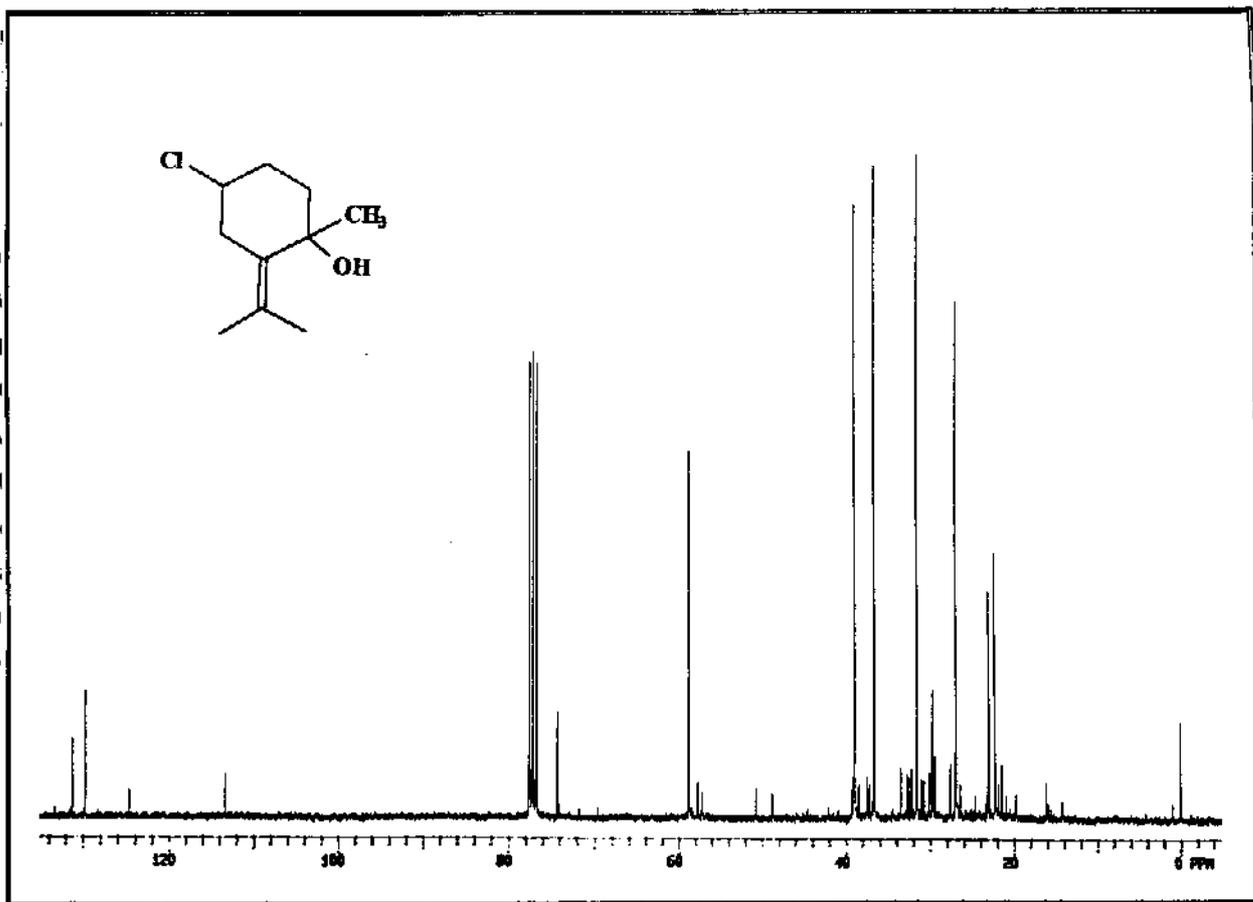
E 74 - Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) do Composto 35.



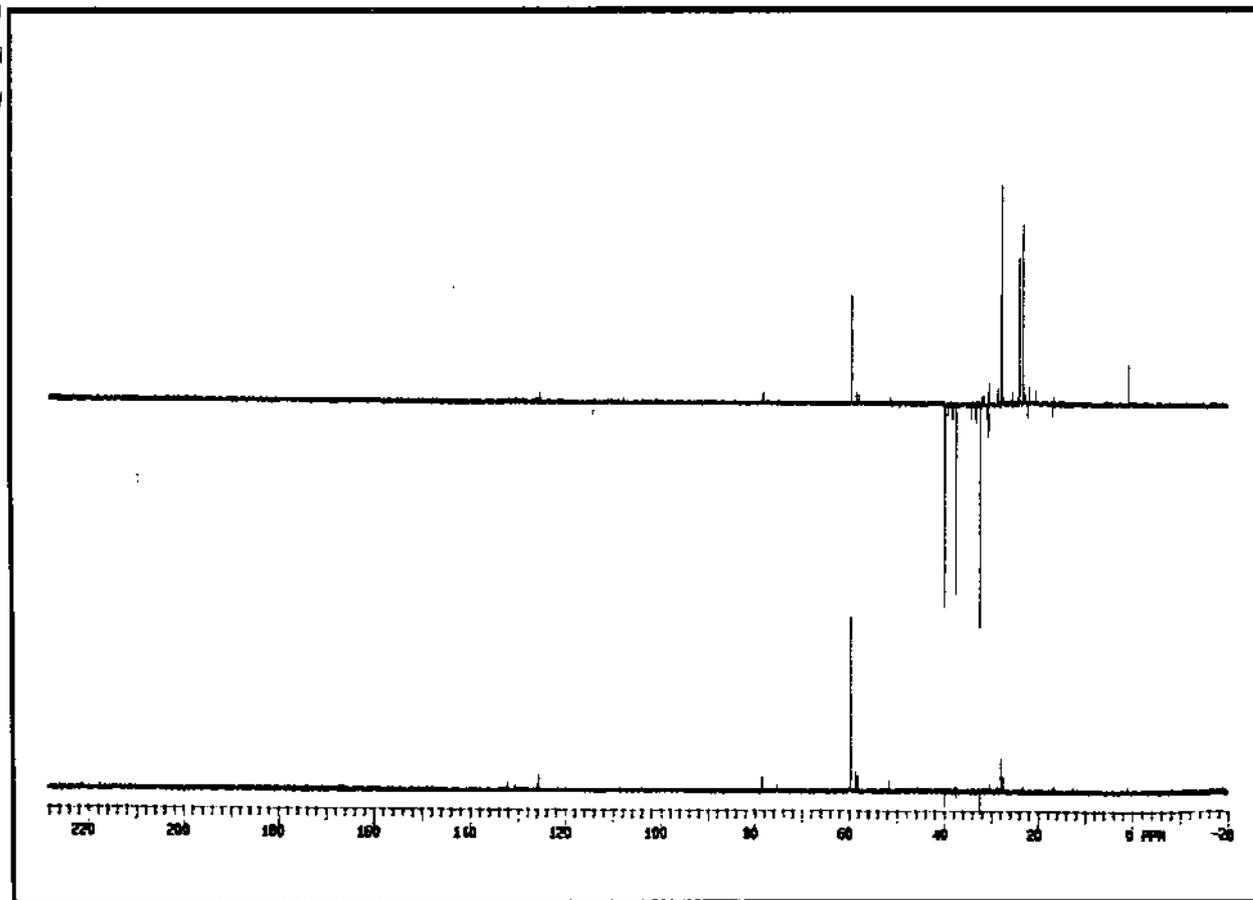
E 75 - Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 35.



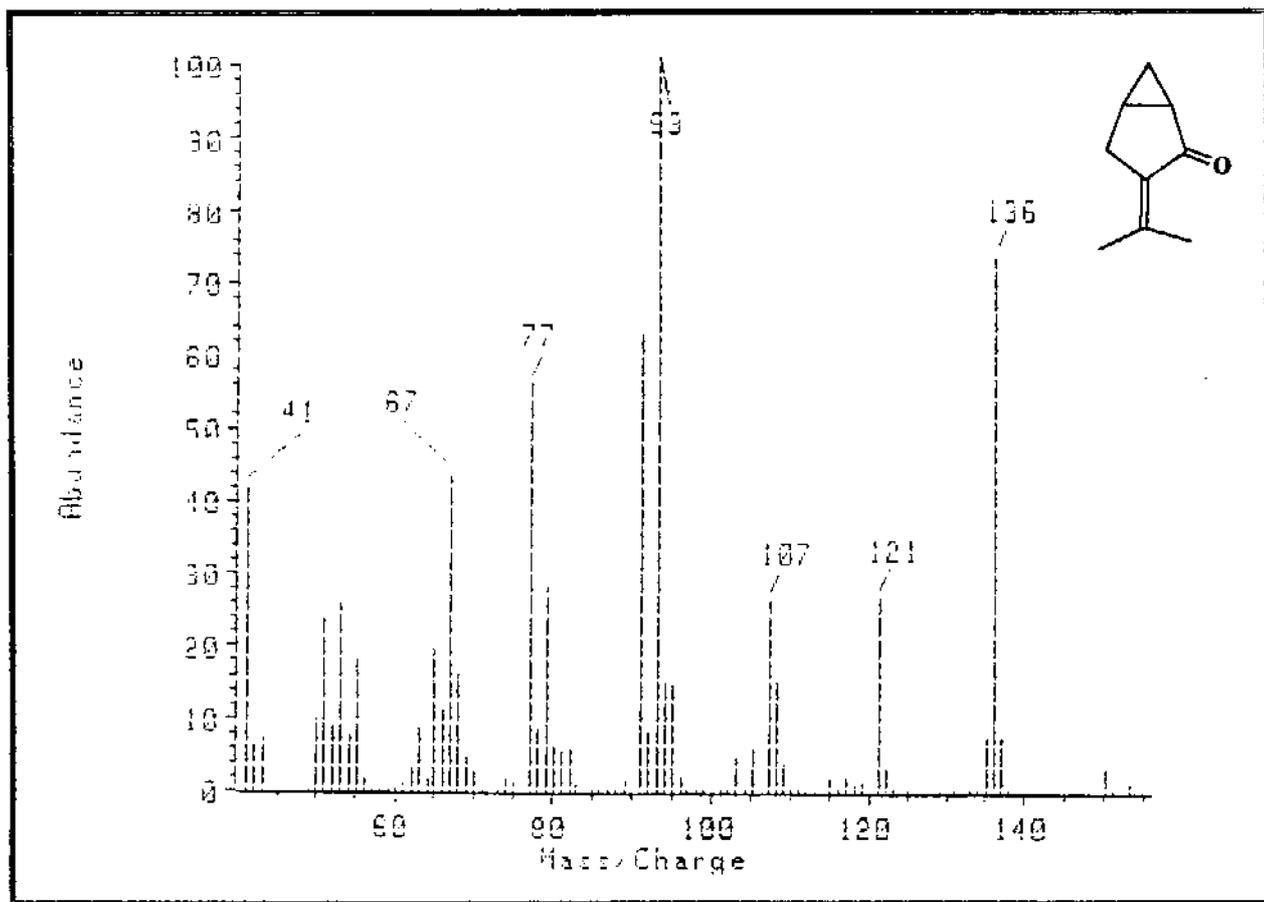
E 76 - expansão do Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 35.



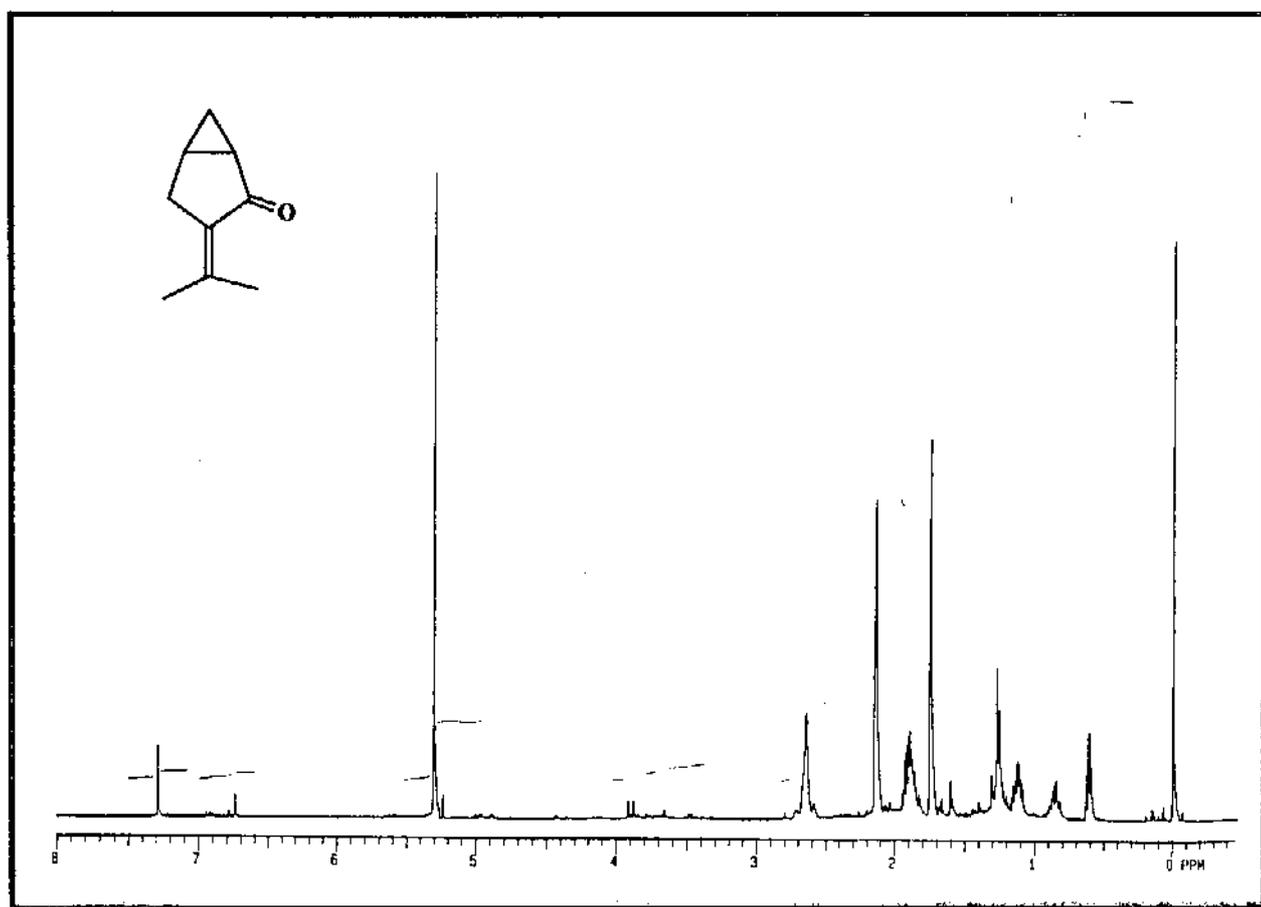
E 77 - Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do Composto 35.



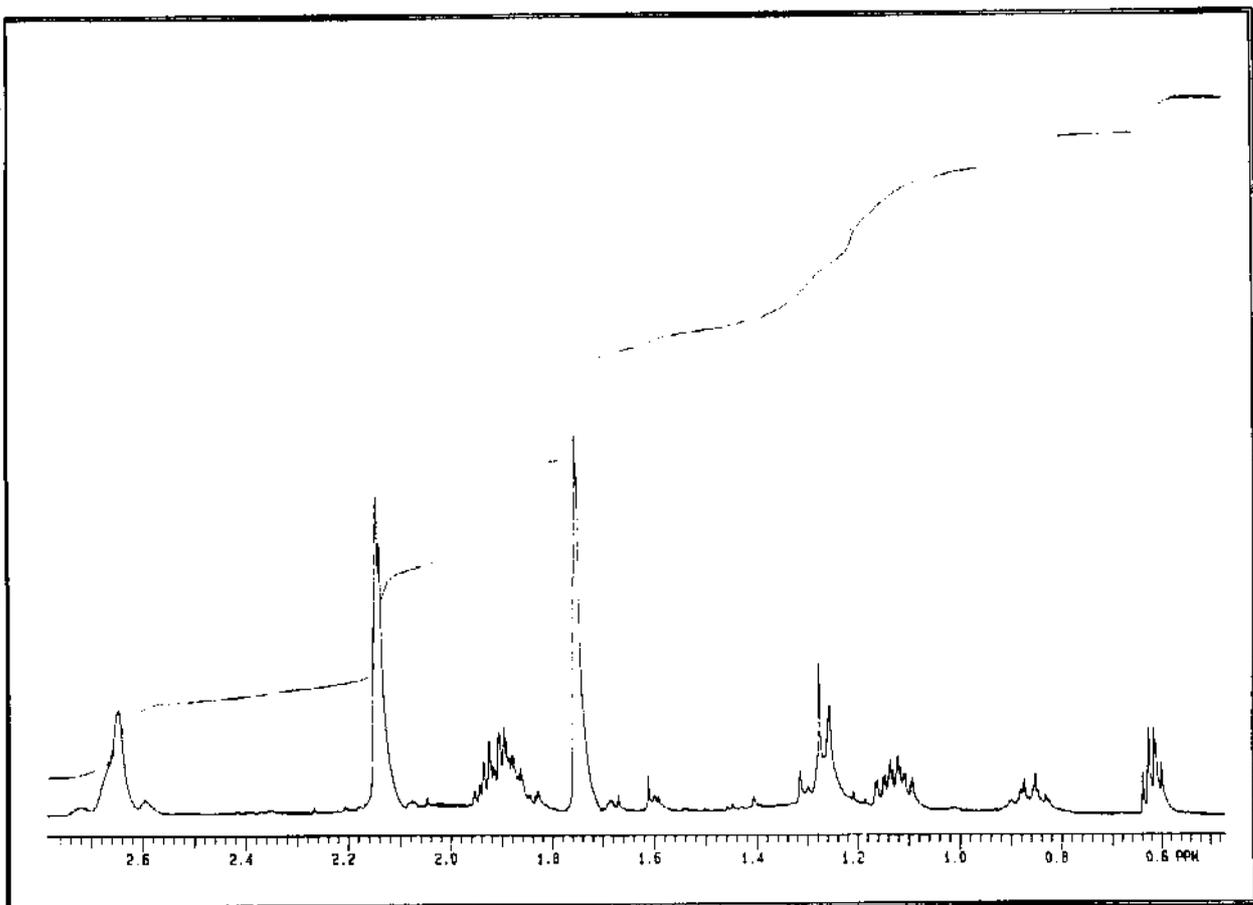
E 78 - Espectro de DEPT do Composto 35.



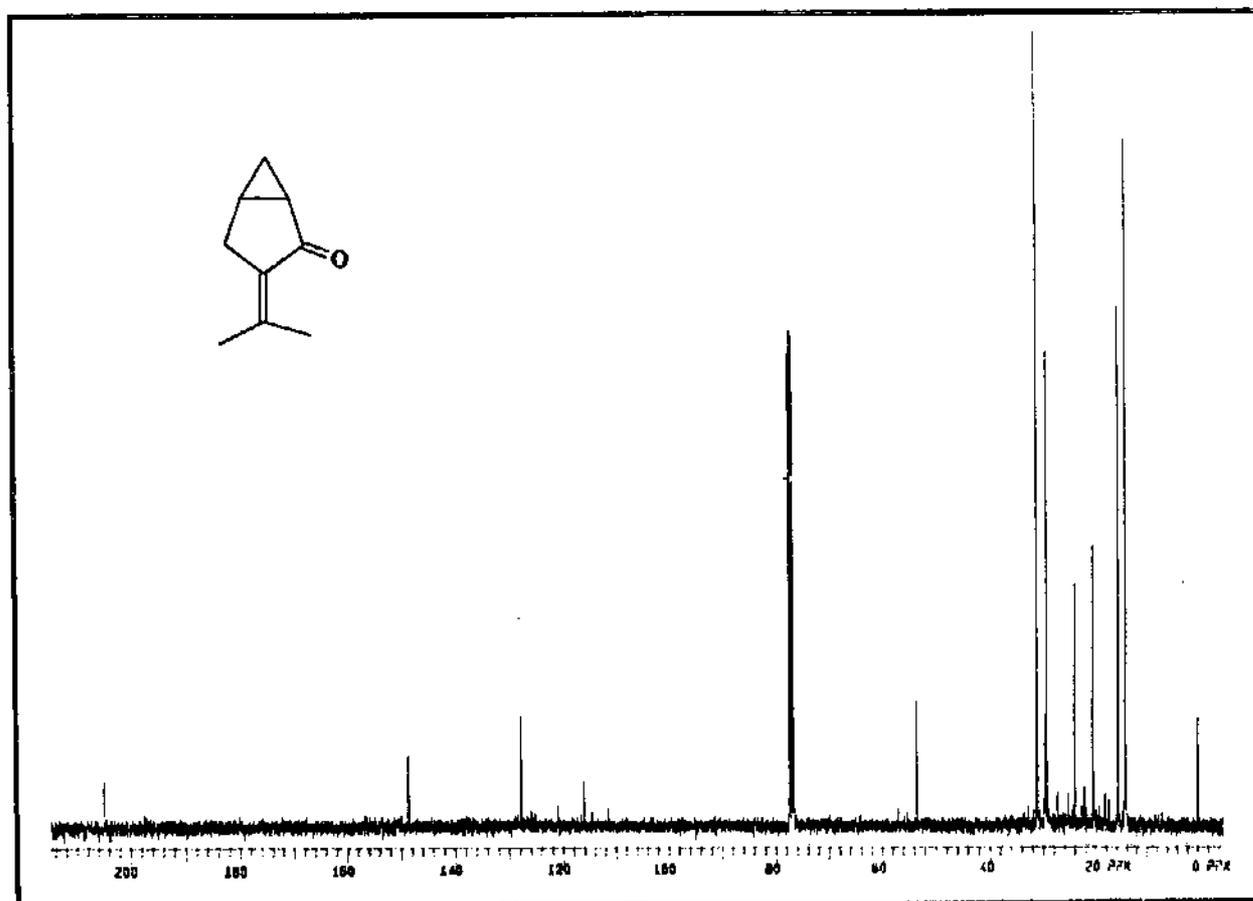
E 79 - Espectro de Massa do Composto 38.



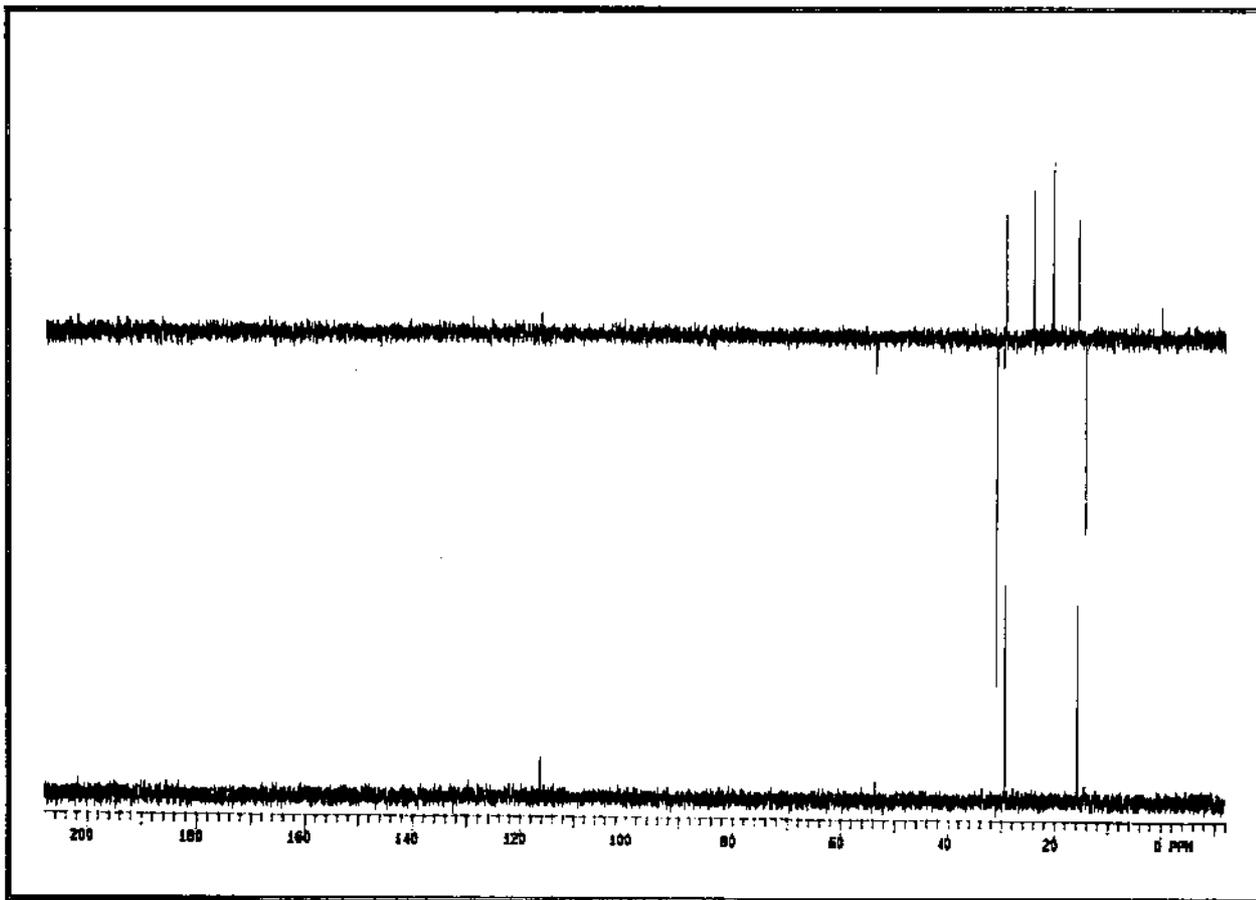
E 80 - Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 38.



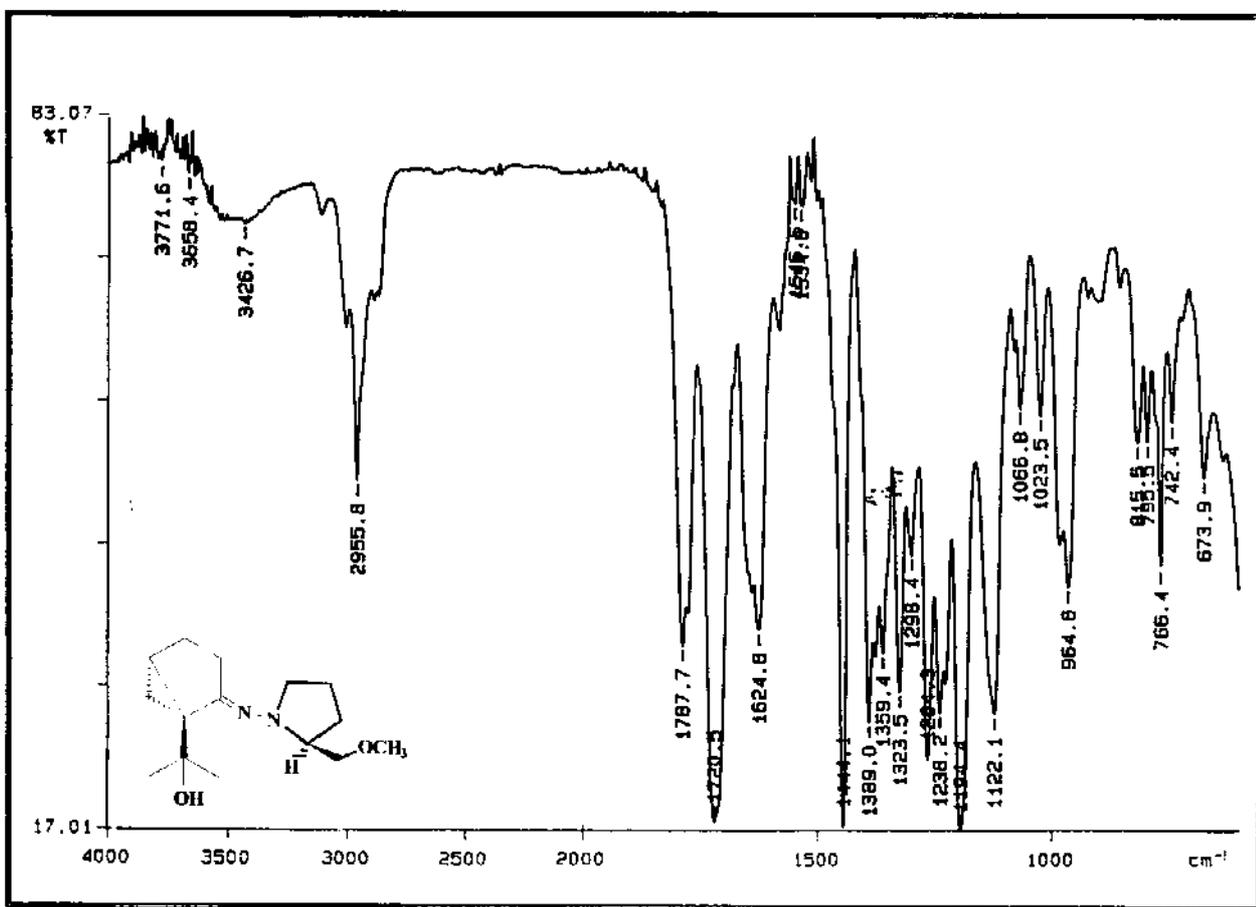
E 81 - Expansão do Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 38.



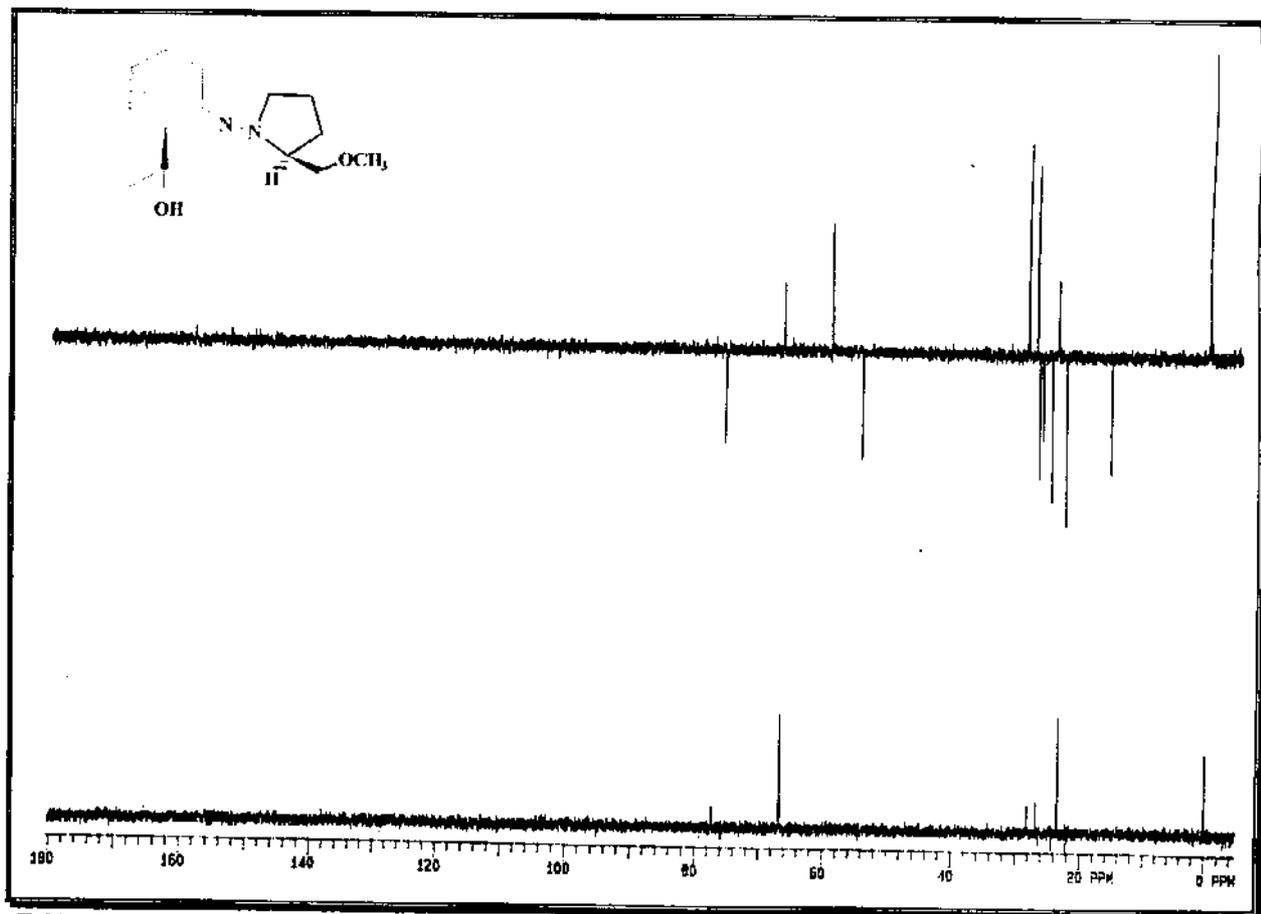
E 82 - Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do Composto 38.



E 83 - Espectro de DEPT do Composto 38.



E 84 - Espectro de Infra Vermelho (CH_2Cl_2) da resolução do (+)-cetol 4 + SAMP.



E 89 - Espectro de DEPT da resolução do (+)-cetol 4 + SAMP.