

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

*Este exemplar se encontra arquivado  
de acordo com a recomendação  
da Universidade Estadual de Campinas.*

*Campinas, 10 de agosto 1994*

*[Assinatura]*

**OBTENÇÃO DE SESQUITERPENOS DO TIPO  
TRICICLO[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]UNDECANO E  
BICICLO[4.4.0]DECANO**

**Carmen Lucia Queiroga**

**TESE DE DOUTORADO**

**ORIENTADORES: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP)  
Prof. Dr. Armin de Meijere (UNI - GÖTTINGEN-RFA)**

**MAIO 1994**

"A meus pais,

**João e Luciria Queiroga**

**e ao Fernando Figueiredo**

pelo amor, atenção e incentivo"

## AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos

A Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Anita Jocelyne Marsaioli pela orientação, tema, oportunidade concedida e pela amizade.

An Herrn Prof. Dr. Armin de Meijere danke ich für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe in Göttingen und für die Themenstellung.

A direção da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - e do Instituto de Química; e também a Universidade de Göttingen (Georg August Universität Göttingen) - Alemanha.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq; a Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES; a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP; a Fundação de Apoio Ensino e Pesquisa - FAEP; ao Deutscher Akademischer Austauschdienst - DAAD (em especial a Frau Helga Wahre) pelas bolsas de estudo concedidas para o desenvolvimento dos estudos no Brasil e na Alemanha.

Aos professores do departamento de Química Orgânica (IQ - UNICAMP).

A Vera Ferracini pela amizade e cooperação na utilização do CG/EM.

Ao Prof. Dr. Carlos Roque de Correia e ao Rodolfo pela colaboração.

Aos colegas do laboratório pela amizade e convivência durante esses anos, em especial a Lidia, Domingos e Péricles; e também à colaboração dos colegas de laboratórios vizinhos.

Ganz herzlich möchte ich allen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. Dr. A. de Meijere, insbesondere Herrn Andreas Stolle, Herrn Stephan Kohlstruk und Herrn Matthias Messner für ihre Hilfsbereitschaft und Corina Gratkowski für die Gesellschaft.

A dona Nena (Edene) e Maria pela amizade e auxílio durante o trabalho experimental.

A Sonia e Paula pelos espectros de ressonância magnética nuclear - RMN.

Aos funcionários da biblioteca e xerografia em especial ao Laurindo, Iara, Paula e Normélia.

A meus pais e minha irmã, Maria José, pelo grande carinho e apoio no desenvolver deste trabalho.

Em especial ao Fernando pela enorme colaboração na confecção deste trabalho e pelo carinho e total atenção em todos os momentos.

Finalmente a todos que direta ou indiretamente colaboraram para elaboração e realização deste trabalho.

## Abreviações e Símbolos

|                          |                                                          |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|
| Ac .....                 | acetato                                                  |
| AMCPB .....              | ácido meta-cloroperbenzóico                              |
| AcOEt.....               | acetato de etila                                         |
| CC.....                  | cromatografia em coluna                                  |
| CCD.....                 | cromatografia em camada delgada                          |
| CG/EM .....              | cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas |
| COSY .....               | espectro de correlação homomolecular (HxH)               |
| d.....                   | dublete                                                  |
| dd.....                  | duplo dublete                                            |
| dh.....                  | duplo hepteto                                            |
| dq.....                  | duplo quarteto                                           |
| E .....                  | espectro                                                 |
| EM.....                  | espectro de massas                                       |
| HETCOR.....              | espectro de correlação heteronuclear (CxH)               |
| IR.....                  | índice de retenção                                       |
| IV.....                  | infravermelho                                            |
| J .....                  | constante de acoplamento                                 |
| M <sup>+</sup> .....     | ion molecular                                            |
| m.....                   | multiplete                                               |
| Me.....                  | metila                                                   |
| MEM .....                | metoxietoximetila                                        |
| m/e .....                | relação massa carga                                      |
| ppm.....                 | partes por milhão                                        |
| p.f. ....                | ponto de fusão                                           |
| q.....                   | quarteto                                                 |
| RMN <sup>1</sup> H.....  | ressonância magnética nuclear de próton                  |
| RMN <sup>13</sup> C..... | ressonância magnética nuclear de carbono-13              |
| s .....                  | singleto                                                 |
| t.....                   | tripleto                                                 |
| TMS.....                 | trimetilsilano                                           |
| t <sub>r</sub> .....     | tempo de retenção                                        |
| δ.....                   | deslocamento químico em partes por milhão                |

## Índice

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| RESUMO .....                                                                                                            | 1   |
| INTRODUÇÃO E OBJETIVO .....                                                                                             | 2   |
| CAPÍTULO 1 .....                                                                                                        | 5   |
| SÍNTESE DE DERIVADOS CADINÂNICOS .....                                                                                  | 5   |
| 1.1. CLASSIFICAÇÃO DOS CADINANOS .....                                                                                  | 5   |
| 1.2. ROTAS SINTÉTICAS DOS CADINANOS .....                                                                               | 6   |
| 1.3. ROTA SINTÉTICA EMPREGADA .....                                                                                     | 11  |
| 1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                                                                                       | 12  |
| 1.4.1. Síntese de Derivados Cadinânicos .....                                                                           | 12  |
| 1.4.2. Identificação de Derivados Cadinânicos em <i>Baccharis</i> .....                                                 | 28  |
| CAPÍTULO 2 .....                                                                                                        | 33  |
| SÍNTESE DE DERIVADOS TRICICLO[6.3.0.02,4]UNDECANO .....                                                                 | 33  |
| 2.1. INTRODUÇÃO .....                                                                                                   | 33  |
| 2.2. ESTRATÉGIAS E METODOLOGIAS DE SÍNTESE DO<br>ESQUELETO BICICLO[5.3.0]DECANO E<br>TRICICLO[6.3.0.02,4]UNDECANO ..... | 33  |
| PROPOSTA DE SÍNTESE .....                                                                                               | 54  |
| 2.3. PROPOSTA 1 (TRABALHOS ANTERIORES) .....                                                                            | 54  |
| 2.4. PROPOSTA 2 .....                                                                                                   | 56  |
| 2.4.1. Estudo Retrossintético .....                                                                                     | 56  |
| 2.4.2. Resultados e Discussão .....                                                                                     | 57  |
| 2.4.2.1. Reação de Ciclopropanação .....                                                                                | 57  |
| Preparo do Substrato .....                                                                                              | 57  |
| Ciclopropanação .....                                                                                                   | 58  |
| 2.4.2.3. Mudança de Grupo de Proteção da Hidroxila .....                                                                | 65  |
| 2.4.2.4. Homologação da Cadeia de Carbono .....                                                                         | 70  |
| 2.4.2.5. Cicloadição [2+2] Intramolecular .....                                                                         | 77  |
| 2.5. PROPOSTA 3: .....                                                                                                  | 83  |
| 2.5.1. Estudo Retrossintético .....                                                                                     | 83  |
| 2.5.2. Resultados e Discussão .....                                                                                     | 86  |
| 2.5.2.1. Expansão da Cadeia Carbônica .....                                                                             | 86  |
| 2.5.2.2 Condensação da Acilofina .....                                                                                  | 104 |
| 2.6. APÊNDICE DO CAPÍTULO 2 .....                                                                                       | 108 |
| CONCLUSÃO .....                                                                                                         | 111 |
| PARTE EXPERIMENTAL .....                                                                                                | 113 |
| MATERIAIS E MÉTODOS .....                                                                                               | 113 |
| 1. SÍNTESE DE CADINÓIS .....                                                                                            | 115 |
| 1.1. Síntese de (+)-nopinona <u>27</u> .....                                                                            | 115 |
| 1.2. Síntese da (±)-criptona <u>28</u> .....                                                                            | 115 |
| 1.3. Síntese da (±)-octalona- <i>trans</i> <u>30</u> .....                                                              | 116 |

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.4. Síntese do (±)-cadinol axial <u>31</u> e do (±)-cadinol equatorial <u>32</u> .....        | 117 |
| 1.5. Síntese do (±)-6β,7β-epóxido <u>33</u> e do (±)-6α,7α-epóxido <u>34</u> .....             | 118 |
| 1.6. Síntese do (±)-cetol <u>37</u> .....                                                      | 119 |
| 1.7. Síntese do (±)-1β,6β-diol <u>35</u> .....                                                 | 120 |
| 1.8. Síntese do (±)-1β,6α-diol <u>36</u> .....                                                 | 120 |
| 1.9. Síntese do (±)-7α-cloro-1β,6β-diol <u>39</u> .....                                        | 121 |
| PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO 2 .....                                                         | 122 |
| 2.1. Metodologia de Síntese do Esqueleto Aromadendrânico<br>Desenvolvida na Alemanha .....     | 122 |
| Métodos de Preparação .....                                                                    | 122 |
| 2.1.1. Composto (±)- <u>116b</u> : .....                                                       | 122 |
| 2.1.2. Diazoacetato de etila: .....                                                            | 123 |
| 2.1.3. Composto (±)- <u>117</u> : .....                                                        | 124 |
| 2.1.4. Composto (±)- <u>123</u> : .....                                                        | 125 |
| 2.1.5. Composto (±)- <u>124</u> : .....                                                        | 127 |
| 2.1.6. Composto (±)- <u>125</u> .....                                                          | 128 |
| 2.1.7. Composto (±)- <u>126</u> : .....                                                        | 130 |
| 2.1.8. Composto (±)- <u>127</u> : .....                                                        | 131 |
| 2.1.9. Composto (±)- <u>128</u> : .....                                                        | 133 |
| 2.1.10. Composto (±)- <u>129</u> : .....                                                       | 134 |
| 2.1.11. Composto (±)- <u>130</u> : .....                                                       | 135 |
| 2.2. Metodologia de Síntese do Esqueleto Aromadendrânico<br>Desenvolvida no Brasil .....       | 136 |
| 2.2.1. Dessilação do derivado ciclopropânico <u>117</u> .....                                  | 136 |
| 2.2.2. Síntese do composto (±)- <u>123b</u> .....                                              | 136 |
| 2.2.3. Oxidação do composto (±)- <u>123</u> .....                                              | 137 |
| 2.2.4. Reação de WITTIG-HORNER .....                                                           | 138 |
| Reação com o composto modelo .....                                                             | 138 |
| Reação com a molécula alvo .....                                                               | 139 |
| 2.2.5. Reação de Substituição Nucleofílica catalisada por Pd(0) .....                          | 141 |
| Reação com composto modelo .....                                                               | 141 |
| Acetilação do (±)-linalool <u>116a</u> .....                                                   | 141 |
| Reação de Substituição Nucleofílica catalisada por Pd(0). .....                                | 141 |
| Reação com a molécula alvo .....                                                               | 142 |
| Acetilação do derivado ciclopropânico (±)- <u>123b</u> .....                                   | 142 |
| Reação de Substituição Nucleofílica catalisada por Pd(0). .....                                | 143 |
| 2.2.6. Reação de Claisen .....                                                                 | 144 |
| Reação com o composto modelo .....                                                             | 144 |
| Reação com a molécula alvo. ....                                                               | 145 |
| 2.2.7. Acoplamento redutivo intramolecular das carbonilas do composto<br>(±)- <u>132</u> ..... | 146 |
| 2.2.8. Reação de Carrol .....                                                                  | 147 |
| 2.2.9. Síntese do composto <u>161</u> .....                                                    | 147 |
| BIBLIOGRAFIA .....                                                                             | 149 |

## Índice de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Componentes majoritários isolados do óleo essencial de <i>B. dracunculifolia</i> .....                                                                                                                 | 2  |
| Figura 2: Espectro de massas semelhantes de diferentes classes de sesquiterpenos.....                                                                                                                            | 3  |
| Figura 3: Cromatograma do óleo essencial de <i>Baccharis dracunculifolia</i> e estrutura dos derivados aromadendrânicos .....                                                                                    | 4  |
| Figura 4: Subdivisão da classe dos cadinanos.....                                                                                                                                                                | 5  |
| Figura 5: Estrutura dos compostos citados na tabela 2.....                                                                                                                                                       | 8  |
| Figura 6: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da (+)-nopinona 27.....                                                                                                                   | 13 |
| Figura 7: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da (±)-criptona 28.....                                                                                                                   | 14 |
| Figura 8: Diagrama de orbitais moleculares de fronteira .....                                                                                                                                                    | 16 |
| Figura 9: Cromatograma e EM dos produtos da reação de Diels-Alder entre (±)-criptona 28 e isopreno 29.....                                                                                                       | 17 |
| Figura 10: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da (±)-octalona- <i>trans</i> 30c.....                                                                                                   | 18 |
| Figura 11: Atribuição dos deslocamentos químicos de prótons e carbono-13 do (±)-cadinol axial 31 e do (±)-cadinol equatorial 32.....                                                                             | 19 |
| Figura 12: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do (±)-cetol 37.....                                                                                                                     | 20 |
| Figura 13: Projeções de Newman para os 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 e 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33.....                                                                                                | 21 |
| Figura 14: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do (±)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 e do (±)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33.....                                                 | 22 |
| Figura 15: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do (±)-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35.....                                                                                                | 22 |
| Figura 16: Espectro de massas dos produtos de abertura do (±)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34.....                                                                                                            | 23 |
| Figura 17: EM dos produtos da reação do (±)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 com SOCl <sub>2</sub> /piridina e também dos EM do (±)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 e do (±)-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35..... | 25 |
| Figura 18: Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbono-13 do (±)-7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 39.....                                                                            | 26 |
| Figura 19: Cromatograma da reação de desidratação do (±)-cadinol axial 31 e EM dos produtos majoritários formados (programa 1).....                                                                              | 27 |
| Figura 20: Cromatograma do óleo essencial de <i>B. dracunculifolia</i> (ULTRA 1)....                                                                                                                             | 29 |
| Figura 21: Cromatograma do óleo essencial de <i>B. miriocephala</i> (ULTRA 1).....                                                                                                                               | 29 |
| Figura 22: Cromatograma do óleo essencial de <i>B. platipoda</i> (ULTRA 1).....                                                                                                                                  | 29 |
| Figura 23: Cromatograma do óleo essencial de <i>B. tridentata</i> (ULTRA 1).....                                                                                                                                 | 30 |
| Figura 24: Espectro de massas do (±)-cadinol axial 31, (±)-cadinol equatorial 32 e (-)- $\alpha$ -cadinol 5.....                                                                                                 | 31 |
| Figura 25: Estrutura do 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epóxido 40 e 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido 41.....                                                                                                               | 32 |
| Figura 26: Estrutura do produto natural 1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol 42.....                                                                                                                                      | 32 |
| Figura 27: Estruturas dos compostos citados na tabela 5 .....                                                                                                                                                    | 40 |
| Figura 27: Estruturas dos compostos citados na tabela 5 (continuação) .....                                                                                                                                      | 41 |

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 28: Conformação preferida do intermediário <u>89</u> da síntese do globulol <u>3</u> .48                            |    |
| Figura 29: Conformações possíveis entre o cátion alílico e o dieno para cicloadições intramoleculares.....                 | 53 |
| Figura 30: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>116b</u> .....           | 58 |
| Figura 31: Geometria do complexo tetraacetato de dirrodio e do complexo tetraacetato de dirrodio-carbeno.....              | 59 |
| Figura 32: Produtos da ciclopropanação .....                                                                               | 62 |
| Figura 33: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>117- cis</u> .....       | 63 |
| Figura 34: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do do composto ( $\pm$ )- <u>117- trans</u> .....  | 64 |
| Figura 35: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>122- cis,trans</u> ..... | 65 |
| Figura 36: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>123- trans</u> .....     | 66 |
| Figura 37: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>123- cis</u> .....       | 67 |
| Figura 38: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton do ( $\pm$ )-metoxietoximetiléter <u>116c</u> .....             | 68 |
| Figura 39: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>124- trans</u> .....     | 69 |
| Figura 40: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>124- cis</u> .....       | 70 |
| Figura 41: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>125- trans</u> .....     | 71 |
| Figura 42: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>125- cis</u> .....       | 72 |
| Figura 43: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>126- cis</u> .....       | 74 |
| Figura 44: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>127- trans</u> .....     | 75 |
| Figura 45: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>127- cis</u> .....       | 76 |
| Figura 46: Diagrama de energia dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO de ceteno e sal de cetenoimínio .....     | 77 |
| Figura 47: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>128- trans</u> .....     | 78 |
| Figura 48: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>128- cis</u> .....       | 79 |
| Figura 49: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>129- cis</u> .....       | 80 |
| Figura 50: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>130-cis</u> .....        | 82 |
| Figura 51: Estrutura do composto ( $\pm$ )- <u>123b</u> .....                                                              | 87 |
| Figura 52: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )- <u>137</u> .....            | 88 |
| Figura 53: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto <u>139</u> .....                       | 90 |

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 54: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)- <u>140-<i>cis</i></u> .....                | 91  |
| Figura 55: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)- <u>140-<i>trans</i></u> .....              | 92  |
| Figura 56: Cromatograma da reação de substituição nucleofílica do (±)-acetato de linalila <u>116d</u> catalisada por Pd(0).....     | 94  |
| Figura 57: Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons dos compostos <u>143</u> e <u>144</u> .....                            | 95  |
| Figura 58: Atribuição dos deslocamentos químicos de carbono-13 dos compostos <u>143</u> (E), <u>143</u> (Z) e <u>144</u> .....      | 96  |
| Figura 59: Cromatograma da reação de substituição nucleofílica do derivado ciclopropânico (±)- <u>148</u> catalisada por Pd(0)..... | 97  |
| Figura 60: Atribuição dos deslocamentos químicos de prótons dos compostos (±)- <u>149</u> e (±)- <u>150</u> .....                   | 98  |
| Figura 61: Cromatograma da reação de Claisen do (±)-linalool <u>116a</u> .....                                                      | 99  |
| Figura 62: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto <u>152</u> .....                                | 100 |
| Figura 63: Cromatogramas dos produtos da reação de Claisen a partir do derivado ciclopropânico (±)- <u>123b</u> .....               | 101 |
| Figura 64 Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)- <u>132-<i>cis</i></u> .....                 | 102 |
| Figura 65: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)- <u>132-<i>trans</i></u> .....              | 103 |
| Figura 66: Cromatograma e EM do derivado biciclodecano (±)- <u>133</u> .....                                                        | 104 |
| Figura 67: Reação de McMurry .....                                                                                                  | 105 |
| Figura 68: Cromatograma e EM do produto bruto da reação de Carrol do composto (±)- <u>123b</u> .....                                | 107 |
| Figura 69: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do derivado ciclobutenona <u>161</u> .....                  | 110 |

## Índice de Esquemas

|                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Esquema 1: Primeiras rotas sintéticas para construção do esqueleto cadinânico .....                                                                                              | 7  |
| Esquema 2: Rotas sintéticas diversas de cadinanos .....                                                                                                                          | 9  |
| Esquema 3: Estratégias de síntese de cadinóis .....                                                                                                                              | 10 |
| Esquema 4: Proposta de síntese estereosseletiva de derivados cadinânicos oxigenados a partir de (-)- $\beta$ -pineno <u>26</u> .....                                             | 11 |
| Esquema 5: Proposta mecanística da clivagem oxidativa da ligação dupla do (-)- $\beta$ -pineno <u>26</u> com tetróxido de rutênio gerado <i>in situ</i> .....                    | 13 |
| Esquema 6: Mecanismo da clivagem do ciclobutano da (+)-nopinona <u>27</u> .....                                                                                                  | 14 |
| Esquema 7: Mecanismo da reação de cicloadição [4+2] intermolecular entre ( $\pm$ )-criptona <u>28</u> e isopreno <u>29</u> .....                                                 | 15 |
| Esquema 8: Reação de enolização da octalona <u>30a</u> .....                                                                                                                     | 16 |
| Esquema 9: Abertura trans-diaxial do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido <u>34</u> .....                                                                                   | 24 |
| Esquema 10: Ciclização de um substituinte (isopropila ou análogo) do cicloeptano. (Metodologia A); adição de carbeno a um cicloepteno seguida de metilação (Metodologia B) ..... | 34 |
| Esquema 11: Estratégias básicas de construção do esqueleto biciclo[5.3.0]decano .....                                                                                            | 34 |
| Esquema 12: Síntese da epiciclocolorenona <u>47</u> utilizando a estratégia 1A .....                                                                                             | 42 |
| Esquema 13: Síntese da (-)-ciclocolorenona <u>57</u> utilizando a estratégia 1A .....                                                                                            | 42 |
| Esquema 14: Síntese do (-)-aromadendrano <u>49</u> utilizando a estratégia 1B .....                                                                                              | 43 |
| Esquema 15: Tosilatos decalínicos utilizados como intermediários chave da estratégia 1B .....                                                                                    | 44 |
| Esquema 16: Etapa chave da síntese de ( $\pm$ )-bulnesol <u>51</u> utilizando a estratégia 1B .....                                                                              | 45 |
| Esquema 17: Síntese do ( $\pm$ )-bulnesol <u>51</u> utilizando a estratégia 2 .....                                                                                              | 45 |
| Esquema 18: Rearranjo do intermediário <u>50</u> na síntese do ( $\pm$ )-bulnesol <u>51</u> utilizando a estratégia 2 .....                                                      | 46 |
| Esquema 19: Síntese do ( $\pm$ )-guaiol <u>59</u> utilizando a estratégia 3 .....                                                                                                | 47 |
| Esquema 20: Síntese do ( $\pm$ )-globulol <u>3</u> utilizando a estratégia 4 .....                                                                                               | 47 |
| Esquema 21: Síntese de ( $\pm$ )-guaiol <u>59</u> utilizando a estratégia 5 .....                                                                                                | 49 |
| Esquema 22: Construção do esqueleto hidroazulênico utilizando a estratégia 6 .....                                                                                               | 50 |
| Esquema 23: Síntese da ciclocolorenona <u>46</u> utilizando a estratégia 7 .....                                                                                                 | 50 |
| Esquema 24: Construção do esqueleto biciclo[5.3.0]decano utilizando a estratégia 7 .....                                                                                         | 51 |
| Esquema 25: Síntese da ( $\pm$ )-ciclocolorenona <u>57</u> utilizando a estratégia 7 .....                                                                                       | 51 |
| Esquema 26: Formação do esqueleto biciclo[5.3.0]decano utilizando a estratégia 8 .....                                                                                           | 52 |
| Esquema 27: Construção do esqueleto aromadendrânico a partir de um derivado acíclico contendo um ciclopropano .....                                                              | 53 |
| Esquema 28: Reagente de ciclopropanação perclorovinilcarbeno <u>107</u> .....                                                                                                    | 54 |
| Esquema 29: Reação de Pauson-Khand .....                                                                                                                                         | 54 |

|                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Esquema 30: Primeira rota sintética para construção do esqueleto aromadendrânico desenvolvida a partir de derivados acíclicos contendo um ciclopropano ..... | 55  |
| Esquema 31: Estudo retrosintético para a síntese total do derivado aromadendrânico ciclocolorenona <u>121</u> .....                                          | 56  |
| Esquema 32: Mecanismo de ciclopropanação catalisada por metal de transição (reação de carbenóides e reação de coordenação).....                              | 60  |
| Esquema 33: Mecanismo de ciclopropanação de alceno com diazocomposto catalisada por carboxilatos de ródio(II) .....                                          | 60  |
| Esquema 34: caminhos viáveis para homologação da função éster .....                                                                                          | 70  |
| Esquema 35: Rearranjo de um carbônion primário em posição $\alpha$ ao ciclopropano .....                                                                     | 73  |
| Esquema 36: Proposta de síntese total do esqueleto triciclo[6.3.0.02,4]undecano .....                                                                        | 82  |
| Esquema 37: Estudo retrosintético para a construção do esqueleto triciclo [6.3.0.02,4]undecano .....                                                         | 84  |
| Esquema 38: Mecanismo de condensação da aciloina.....                                                                                                        | 85  |
| Esquema 39: Ciclização transanular do biciclogermacreno <u>135</u> .....                                                                                     | 85  |
| Esquema 40: Caminhos alternativos para expansão da cadeia carbônica.....                                                                                     | 86  |
| Esquema 41: Mecanismo da reação de substituição nucleofílica em sistemas hidroxialfílicos catalisada por Pd(0) .....                                         | 93  |
| Esquema 42: Mecanismo do rearranjo de Claisen .....                                                                                                          | 98  |
| Esquema 43: Proposta de síntese total do esqueleto triciclo[6.3.0.02,4]undecano .....                                                                        | 103 |
| Esquema 44: Proposta para construção do esqueleto aromadendrânico utilizando uma reação de McMurry .....                                                     | 106 |
| Esquema 45: Mecanismo da reação de Carrol .....                                                                                                              | 106 |
| Esquema 46 .....                                                                                                                                             | 108 |
| Esquema 47: Rota sintética alternativa para obtenção do composto <u>123b-cis</u> ....                                                                        | 109 |
| Esquema 48: Proposta de síntese total da taylorina <u>155</u> .....                                                                                          | 110 |

## RESUMO

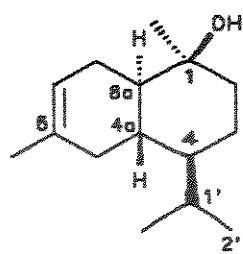
### OBTENÇÃO DE SESQUITERPENOS DO TIPO TRICICLO[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]UNDECANO E BICICLO[4.4.0]DECANO

Carmen Lucia Queiroga

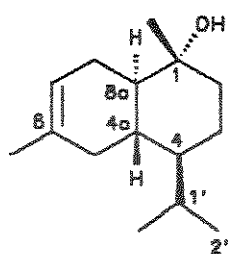
Instituto de Química da UNICAMP

Nosso trabalho foi desenvolvido em duas partes distintas. A primeira parte, capítulo 1, envolveu a síntese de derivados biciclo[4.4.0]decano, tipo cadinanos pouco acessíveis, tais como: (±) - [1S-(1β,4β,4aβ,8aα)]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octaidro-1-naftalenol 31, (±) - [1S-(1α,4β,4aβ,8aα)]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octaidro-1-naftalenol 32, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6β,7β,8aα)]-6,7-epóxido-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1-naftalenol 33, (±) - [1S-(1β,4β,4aβ,6α,7α,8aα)]-6,7-epóxido-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1-naftalenol 34, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6β,8aα)]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1,6-naftalenodiol 35, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6α,8aα)]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1-naftalenol 37, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6β,7α,8aα)]-7-cloro-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1,6-naftalenodiol 39. Estes foram utilizados na análise por CG/EM de algumas espécies do gênero *Baccharis* possibilitando a identificação do cadinol axial 31 nas *B. dracunculifolia*, *B. miriocephala*, *B. platipoda* e *B. tridentata*, e do 6α,7α-epóxido 34 e 1β,6β-diol 35 na *B. platipoda*, os quais são inéditos como produtos naturais.

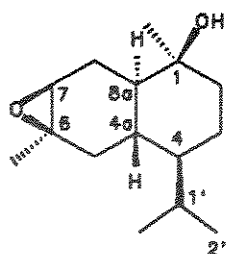
A estratégia básica da segunda parte do nosso trabalho, síntese do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano, tipo aromadendrano, envolve a formação de derivados ciclopropânicos adequadamente funcionalizados e a ciclização de anéis de porte médio. Três intermediários-chave foram sintetizados: (±)-1,1-dimetil-2-(N,N-tetrametileno-etilamida)-3-(3'-metil-3'-metoxietoximetil-4'-pentenil)-ciclopropano 130, (±)-1,1-dimetil-2-carbometoxi-3-[1'-(3'-metil-3',5'-heptadienoato de etila)]-ciclopropano 140 e (±)-1,1-dimetil-2-carbometoxi-3-[1'-(3'-metil-3'-heptenoato de etila)]-ciclopropano 132. O composto 130 quando submetido a uma cicloadição [2+2] intramolecular não forneceu o intermediário triciclo[6.2.0.0<sup>2,4</sup>]decano o qual através de uma expansão de anel de 4 membros levaria ao triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano. O insucesso desta reação foi atribuído à alta reatividade da porção hidroxialfílica e ao ciclopropano. Os intermediários 132 e 140 foram submetidos às condições de ciclização redutiva de carbonilas e somente a partir do intermediário 132 obteve-se traços do derivado ciclodecânico, (±)-7,11,11-trimetil-2,3-ditrimetilsiloxi-biciclo[8.1.0]undecano 133. Este resultado foi aceitável visto que a síntese de anéis de porte médio, principalmente de 10 membros é uma das mais difíceis. Não atingimos o alvo desejado, ou seja, a construção do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano a partir de um derivado acíclico contendo um ciclopropano, mas a estratégia continua sendo um fato inédito na literatura.



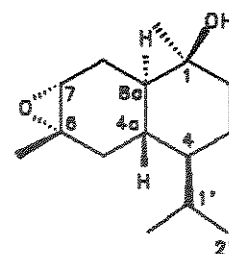
31



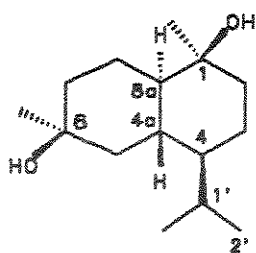
32



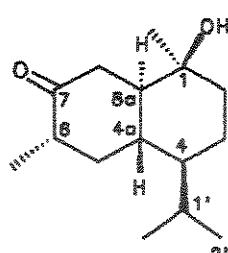
33



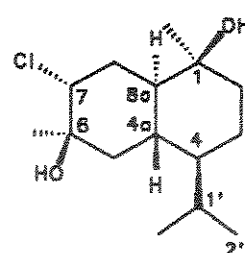
34



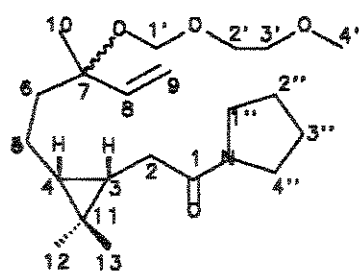
35



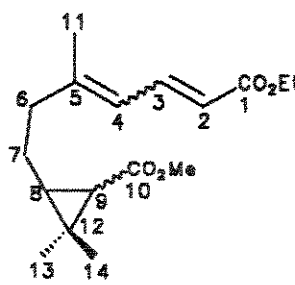
37



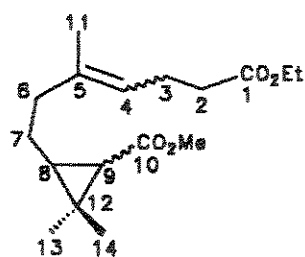
39



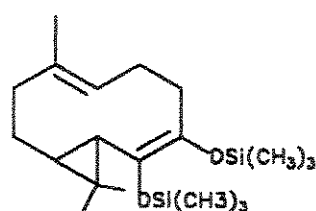
130-cis



140



132



133

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF SESQUITERPENES POSSESSING THE TRICYCLO[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]UNDECANE AND BICYCLO[4.4.0]DECANE SKELETONS

Two different topics were investigated in this thesis. The first one concerns the synthesis of the non commercially available bicyclo[4.4.0]decane derivatives (cadinanes): (±) - [1S-(1β,4β,4aβ,8aα)]-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-1-naphtalenol 31, (±)-[1S-(1α,4β,4aβ,8aα)]-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-1-naphtalenol 32, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6β,7β,8aα)]-6,7-epoxy-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-1-naphtalenol 33, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6α,7α,8aα)]-6,7-epoxy-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-1-naphtalenol 34, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6β,8aα)]-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-1,6-naphtalenediol 35, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6α,8aα)]-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-1-naphtalenol 37, (±)-[1S-(1β,4β,4aβ,6β,7α,8aα)]-7-chloro-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-1,6-naphtalenediol 39. These standards were used in the analyses of *Baccharis* essential oils using GC/MS allowing the identification of cadinol 31 in *B. dracunculifolia*, *B. platipoda*, *B. myriocephala* and *B. tridentata*. Compound 34 and compound 35 were detected in *B. platipoda*. This is the first time these compounds have been detected in essential oils.

The second topic of our work was the application of medium sized ring closure techniques to appropriately functionalized cyclopropanes as the basic strategy to build the tricyclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecane skeleton. Three novel key intermediates were synthesized, (±)-1,1-dimethyl-2-(N,N-tetramethylene-ethylamide)-3-(3'-methyl-3'-methoxyethoxymethyl-4'-pentenyl)-cyclopropane 130, (±)-1,1-dimethyl-2-carbomethoxy-3-[1'-(3'-methyl-ethyl-3',5'-heptadienoate)]-cyclopropane 140 and (±)-1,1-dimethyl-2-carbomethoxy-3-[1'-(3'-methyl-ethyl-3'-heptenoate)]-cyclopropane 132. The intermediate 130 was triggered to undergo an intramolecular [2+2] cycloaddition but did not produce the expected tricyclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecane, which would have furnished the desired tricyclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecane skeleton upon ring expansion. The rationalization for this unsuccessful reaction was the uncontrollable reactivity of the hydroxyallylic moiety under the reaction conditions. Intermediates 132 and 140 were submitted to several carbonyl reductive cyclizations and in most cases only untractable mixtures were obtained. Under certain conditions however, key compound 132 cyclized to give a cyclodecane derivative in low yields. The final target, the tricyclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecane or aromadendrane skeleton, was not obtained and our proposed strategy still remains as a challenge.

## INTRODUÇÃO E OBJETIVO

O gênero *Baccharis* (família *Asteraceae*) ocorre somente no novo mundo, com exceção da *B. halimifolia* introduzida na Austrália, França, Espanha e Itália como planta ornamental. Até 1976 foram cadastradas 511 espécies a partir de 7 áreas geográficas: região sul do Brasil, Andes - região montanhosa dos Andes e região da Patagônia, Guianas, sudeste do Brasil, México (incluindo oeste dos Estados Unidos) e as Antilhas (incluindo leste dos Estados Unidos). A grande concentração destas espécies no Brasil e nos Andes indica que, ou esta área total é o centro de origem do gênero ou que há 2 áreas, separadas por um estreita área de xerófitas no sudeste do Brasil, que representam dois centros de origem<sup>1)</sup>.

Dentre as espécies de *Baccharis* somente 15% têm sido analisadas fitoquimicamente, porém poucas foram minuciosamente estudadas. Destaca-se nesta área o fitoquímico F. Bohlmann que entre 1979 e 1986 investigou cerca de 40 espécies de *Baccharis*<sup>1)</sup>, no entanto sua ênfase, tanto quanto a de outros autores, dirigiu-se para a identificação de compostos não voláteis (óxido de *Baccharis*, flavonóides, di- e triterpenos, etc...) deixando quase totalmente inexplorada os componentes voláteis. Ao detectarmos essa lacuna iniciamos o estudo do óleo essencial de *B. dracunculifolia*<sup>2)</sup> por ser um óleo comercial pouco estudado que permitiu o isolamento dos compostos majoritários (figura 1): nerolidol **1**, espatulenol **2**, globulol **3** e um álcool sesquiterpênico minoritário com características do cadinol **4**; o qual a partir de dados espectroscópicos mais concisos publicados posteriormente<sup>3)</sup> confirmou ser o  $\alpha$ -cadinol **5**; e associado a um estudo por CG/EM permitiu a identificação de 55 componentes do óleo.

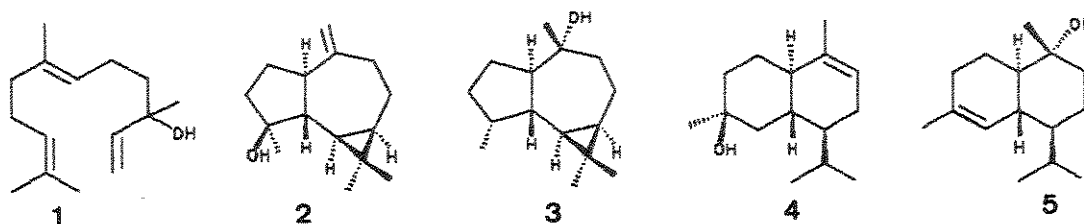


Figura 1: Componentes majoritários isolados do óleo essencial de *B. dracunculifolia*

No decorrer deste trabalho ficou evidente que muitos dos componentes eram álcoois sesquiterpênicos pertencentes à classe dos aromadendranos **6** (triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano) e à classe dos cadinanos **7** (biciclo[4.4.0]decano), os quais não puderam ser facilmente identificados devido a dificuldade de distinguir as classes de sesquiterpenos aromadendrânicos, guaiânicos e cadinânicos por espectrometria de massas<sup>4</sup>), conforme podemos observar na figura 2. Estes fatos mostraram que para a análise dos componentes minoritários do óleo através da análise convencional por CG/EM era necessário o uso de padrões e índice de retenção, recursos estes limitados pela falta de padrões e dados da literatura para os diversos isômeros possíveis.

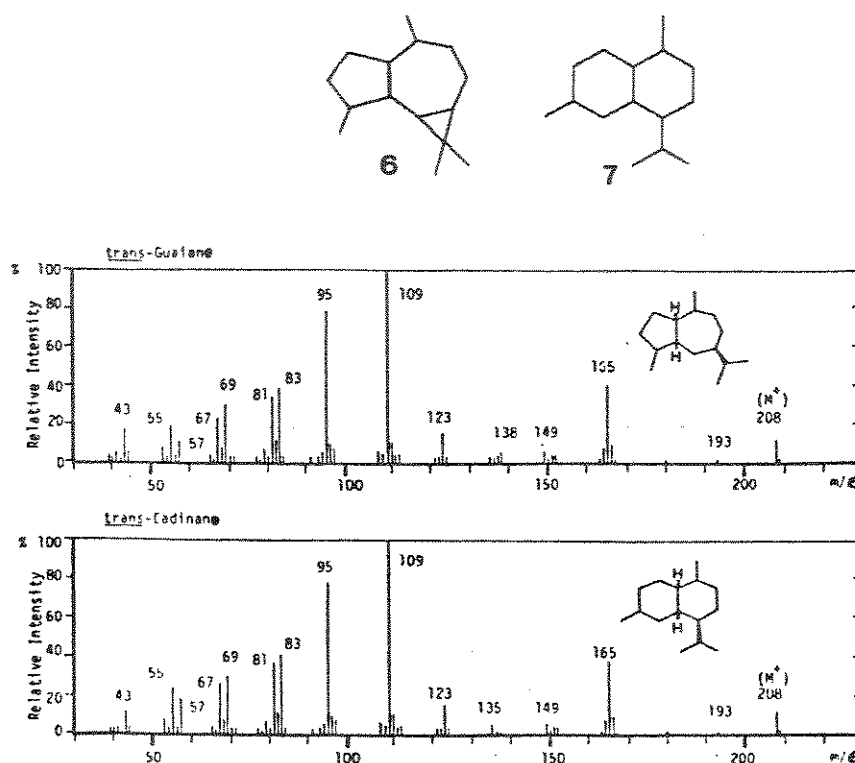


Figura 2: Espectro de massas semelhantes de diferentes classes de sesquiterpenos

A partir do fato de que os constituintes do óleo estavam relacionados com poucos esqueletos básicos, sugerimos pequenas transformações nesses esqueletos para a obtenção de padrões variados. Iniciamos a síntese de padrões<sup>2</sup>) a partir de: (+)-aromadendrano **8**, (-)-alloaromadendrano **9** e (+)-espatulenol **2** os quais forneceram os álcoois: (-)-globulol **3**, (-)-epi-globulol **10**, (+)-viridiflorol **11** e (-)-4 $\beta$ ,7 $\beta$ -aromadendranodiol **12**, identificados no óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia*<sup>2</sup>) conforme o cromatograma da figura 3.

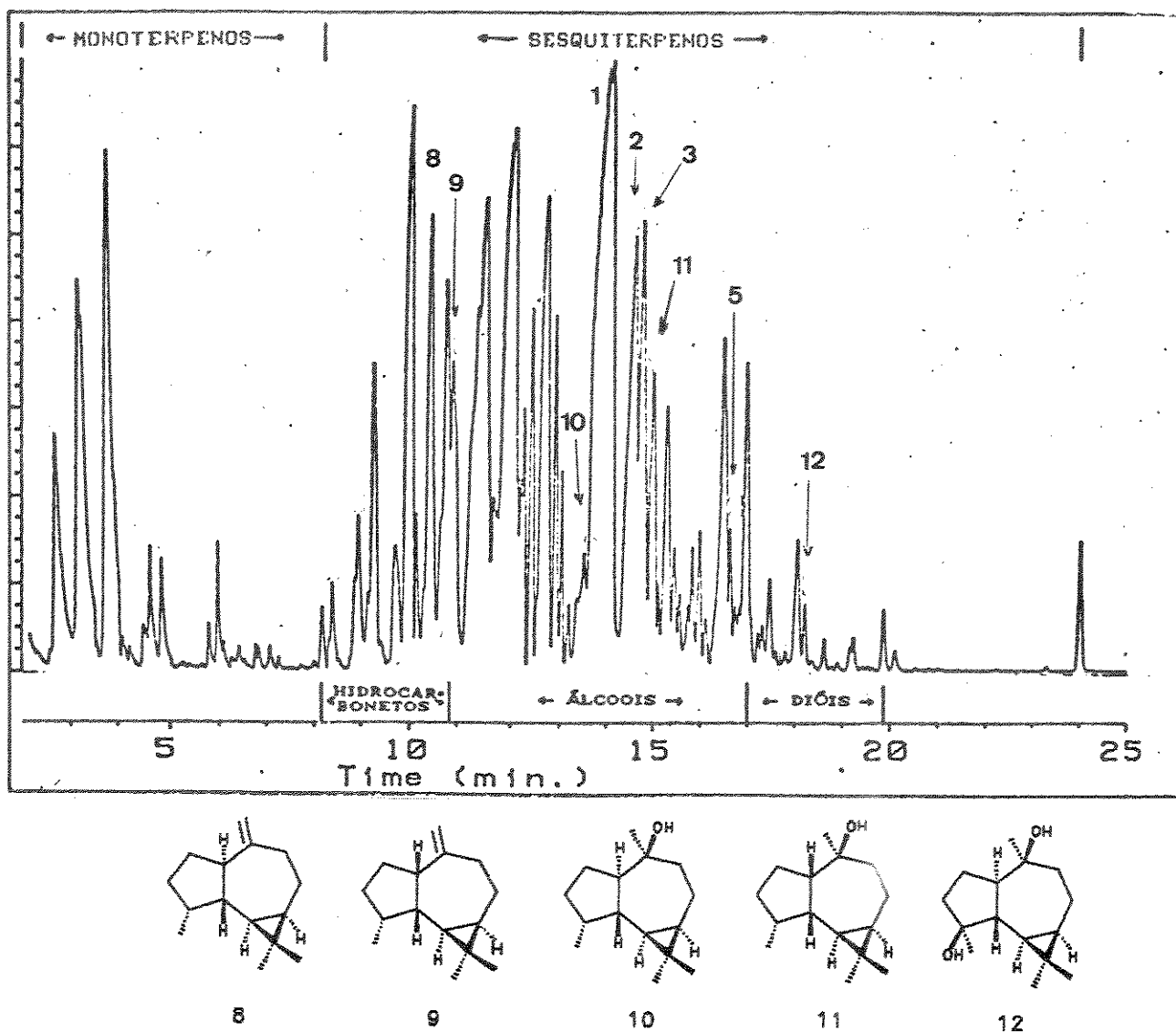


Figura 3: Cromatograma do óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* e estrutura dos derivados aromadendrânicos

Considerando o isolamento do  $\alpha$ -cadinol 5 e a ausência de referências sobre derivados cadinânicos no gênero *Baccharis*<sup>5)</sup>, o primeiro objetivo do nosso trabalho foi estabelecido como sendo: uma síntese de fácil acesso ao esqueleto cadinânico, em especial cadinanos oxigenados, onde o estudo sistemático, incluindo índice de retenção, de uma série de cadinóis permitiria a detecção de traços de álcoois cadinânicos em *Baccharis*. Esta discussão e os resultados fazem parte do capítulo 1. Como segundo objetivo foi proposto a síntese do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano, tipo aromadendrano 6, visando alcançar uma metodologia eficiente a partir de um derivado acíclico contendo um ciclopropano que nos possibilitasse conhecer a reatividade dos anéis de 3, 5 e 7 membros, cuja discussão dos resultados fazem parte do capítulo 2.

## CAPÍTULO 1

### SÍNTESE DE DERIVADOS CADINÂNICOS

#### 1.1. CLASSIFICAÇÃO DOS CADINANOS

Para realizar nosso primeiro objetivo, fizemos primeiramente uma revisão da literatura no sentido de melhor conhecer a classe dos cadinanos quanto a sua classificação e rotas sintéticas.

O primeiro trabalho publicado sobre o isolamento de um cadineno<sup>6)</sup>, ainda que na forma impura, é anterior a primeira metade do último século. Desde então muitos cadinenos têm sido encontrados amplamente distribuídos na natureza e até 1986 cerca de 165 cadinenos de ocorrência natural foram identificados<sup>5)</sup>.

Ainda hoje, todos os compostos de ocorrência natural ou sintética mencionados na literatura<sup>5)</sup> possuindo o esqueleto básico **7**, têm sido arbitrariamente denominados de cadinenos, o que causa certa confusão<sup>[1]</sup>. Mais recentemente esta classe foi subdividida em quatro outras classes com base na natureza da fusão do anel e na orientação do grupo isopropil no C-4 (figura 4).

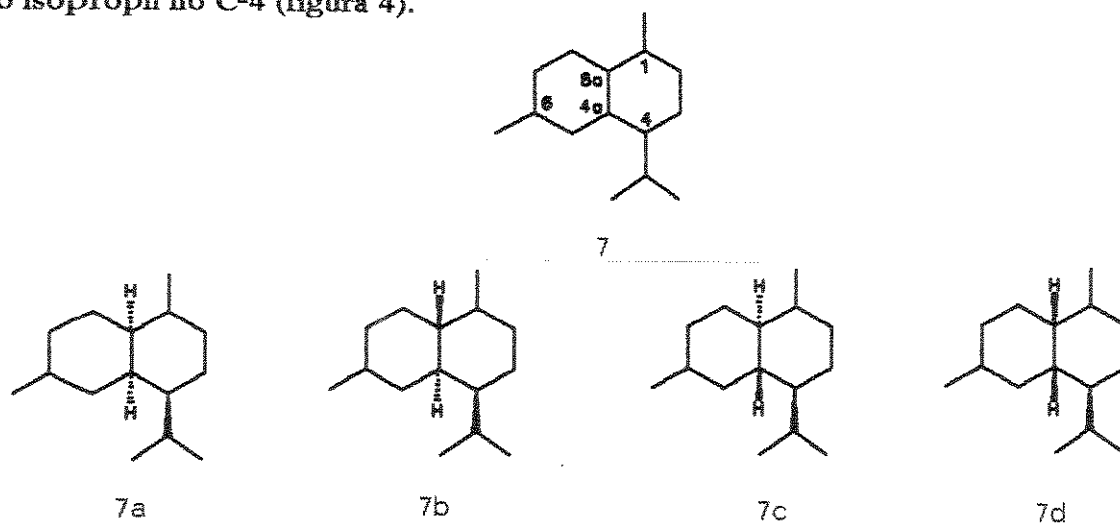


Figura 4: Subdivisão da classe dos cadinanos

[1] O prefixo cadin- é convencionalmente utilizado para sesquiterpenos cadalênicos com junção de anel *trans*<sup>7)</sup>, no entanto, alguns autores <sup>8)</sup> apresentam erroneamente Torreyol **24** como sendo  $\delta$ -cadinol **4** (inclusive o Chemical Abstracts).

Considera-se portanto cadinanos os: (i) Amorfanos, cujo esqueleto básico é (4S,4aS,8aS)-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-naftaleno **7a** ou sua imagem especular. (ii) Bulgaranos, cujo esqueleto básico é (4S,4aS,8aR)-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-naftaleno **7b** ou sua imagem especular. (iii) Cadinanos, cujo esqueleto básico é (4S,4aR,8aS)-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-naftaleno **7c** ou sua imagem especular e (iv) Murolanos, cujo esqueleto básico é (4S,4aR,8aR)-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-naftaleno **7d** ou sua imagem especular. Têm sido também encontrados amplamente distribuídos na natureza compostos aromáticos contendo o esqueleto cadinano<sup>5)</sup>, denominados calamenos.

## 1.2. ROTAS SINTÉTICAS DOS CADINANOS

Fizemos aqui um levantamento para observar algumas tendências nas rotas sintéticas, o que não deverá ser tomado como uma revisão exaustiva. Observamos que até meados da década de 70 poucos trabalhos sintéticos tinham sido dirigidos para a construção de cadinanos não-aromáticos, sendo que a primeira síntese (caminho c, 1960) partiu da tetralona **13** sintetizada por Bardham<sup>9)</sup> e Rao-Dev<sup>10)</sup> a partir de ciclizações aldólicas de derivados benzílicos (caminho a e b). Só em 1963 Soffer e col.<sup>12)</sup> apresentaram uma síntese efetiva do esqueleto cadinânico (caminho d) a partir de uma reação de Diels-Alder. A tabela 1 e o esquema 1 nos dão uma visão rápida deste período. O objetivo dessas sínteses era a obtenção do diclorocadinano **14** sintético, utilizado como parâmetro de comparação para os respectivos diclorocadinanos obtidos a partir do produto natural, visando principalmente confirmar a configuração relativa e até mesmo absoluta dos cadinenos e cadinóis naturais isolados na época.

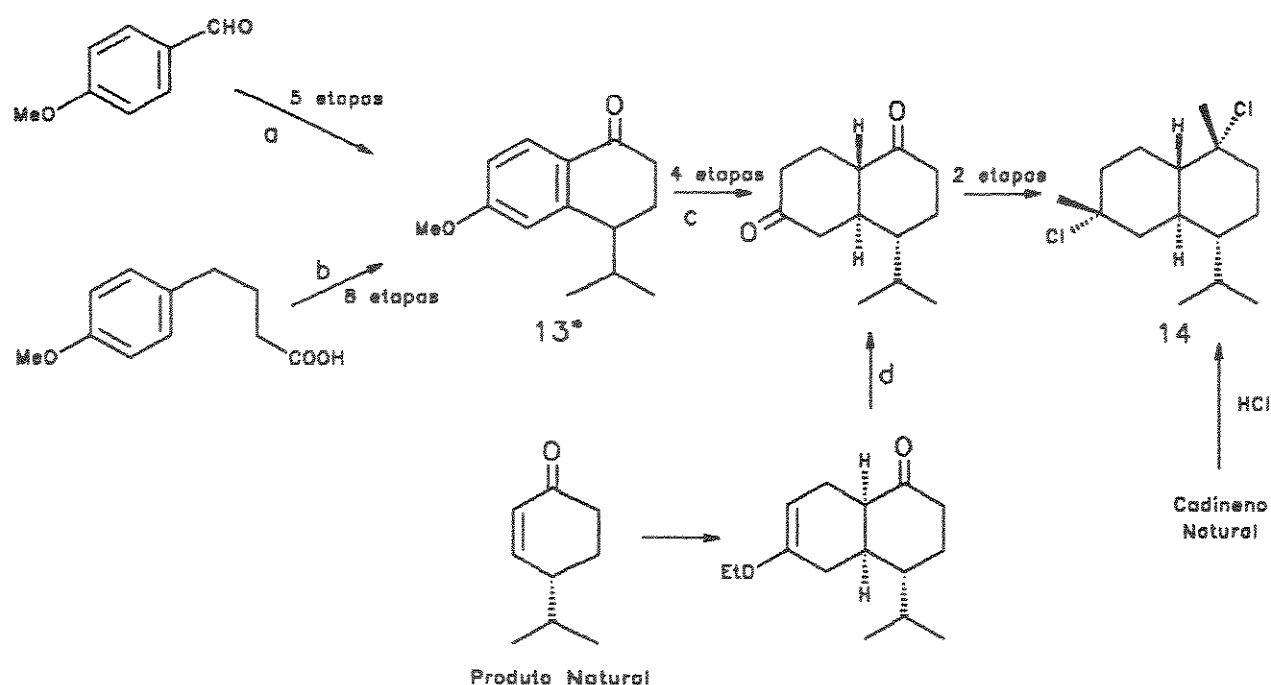
Tabela 1: Primeiras rotas sintéticas para construção do esqueleto cadinânico

| caminho | autores   | síntese                       | ano     | lit. | Etapas | R(%) |
|---------|-----------|-------------------------------|---------|------|--------|------|
| c       | Rao e Dev | (±)-diclorocadinano <b>14</b> | 1960/66 | 11   | 6*     | 3,8  |
| d       | Soffer    | (±)-diclorocadinano <b>14</b> | 1963/65 | 12   | [..]   | [..] |

(\*) a partir do composto marcado com asterisco no esquema 1

[..] os rendimentos não foram fornecidos

R = rendimento



**Esquema 1:** Primeiras rotas sintéticas para construção do esqueleto cadinânico

Nota-se após este período (tabela 2, esquema 2), uma preocupação em construir o esqueleto cadinânico com controle estereoquímico dos 3 centros assimétricos (C-4, C-4a e C-8a), os 2 centros correspondentes aos carbonos da junção de anéis e o centro assimétrico ao qual está ligado o grupo isopropila, como também em desenvolver novas estratégias mais elegantes e enantiosseletivas. Com isso, ocorreu um apreciável desenvolvimento nas estratégias de síntese de cadinanos, onde não somente a condensação aldólica e a reação de Diels-Alder foram empregadas, mas também rearranjos de moléculas mais complexas tais como: derivado biciclo[2.2.2]deceno 22 (estratégia d) e derivado ciclodeceno 23 (estratégia e).

Tabela 2: Rotas sintéticas diversas de cadinanos

| caminho | autores     | síntese                                                                      | ano     | lit. | etapas | R(%)     |
|---------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|------|--------|----------|
| a       | Vig         | (±)- $\gamma$ -cadineno <u>15</u>                                            | 1970    | 13   | 6      | 5        |
| b       | Vig         | (±)- $\epsilon$ -cadineno <u>16</u>                                          | 1975    | 14a  | 11     | 6,3      |
| c       | Burk-Soffer | (+)- $\epsilon$ -cadineno <u>16</u> e<br>(-)- $\gamma_2$ -cadineno <u>17</u> | 1976    | 7    | 3      | 60*<br>4 |
| d       | Mirrington  | (±)- $\alpha$ -amorfenos <u>18</u>                                           | 1973/76 | 15   | 6      | 0,3      |
| e       | Yamamura    | (+)-zonareno <u>19</u>                                                       | 1971    | 16   | 21     | 1,1      |
| f       | Kulkarni    | (+)-epizonareno <u>20</u>                                                    | 1976    | 17   | [..]   | [..]     |
| g       | Williams    | (-)-zonareno <u>19</u>                                                       | 1983    | 18   | 4      | 23       |
| h       | Wenkert     | (±)- $\beta$ -cadineno <u>21</u>                                             | 1985    | 19   | 3      | 26*      |

(\*) a partir do composto marcado com asterisco no esquema 2

[..] os rendimentos não foram fornecidos

R = Rendimento

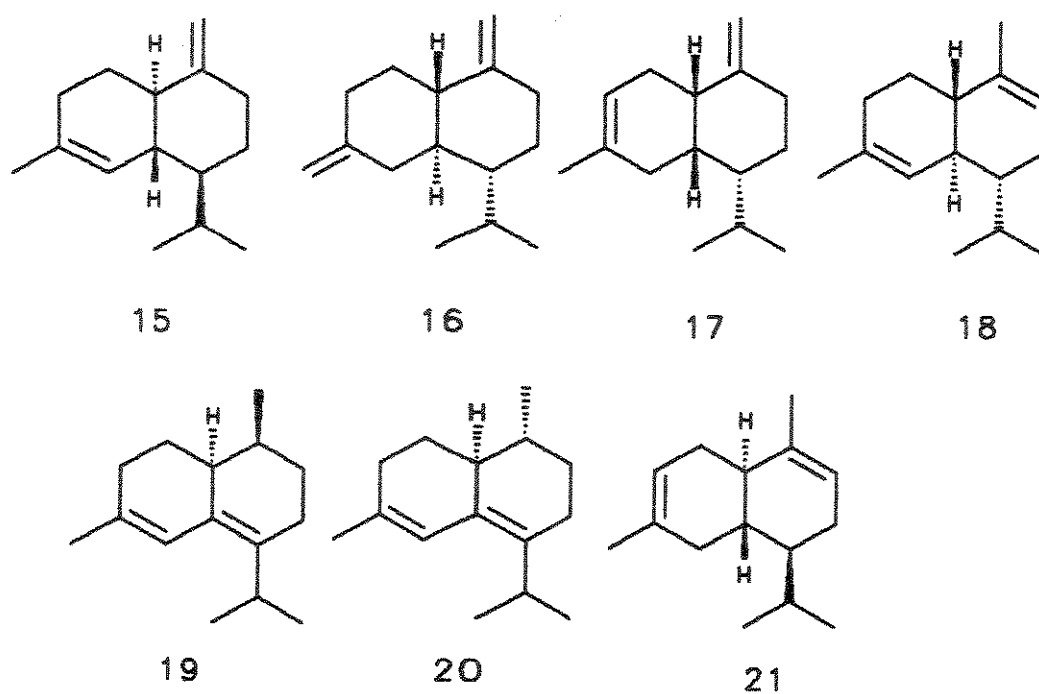
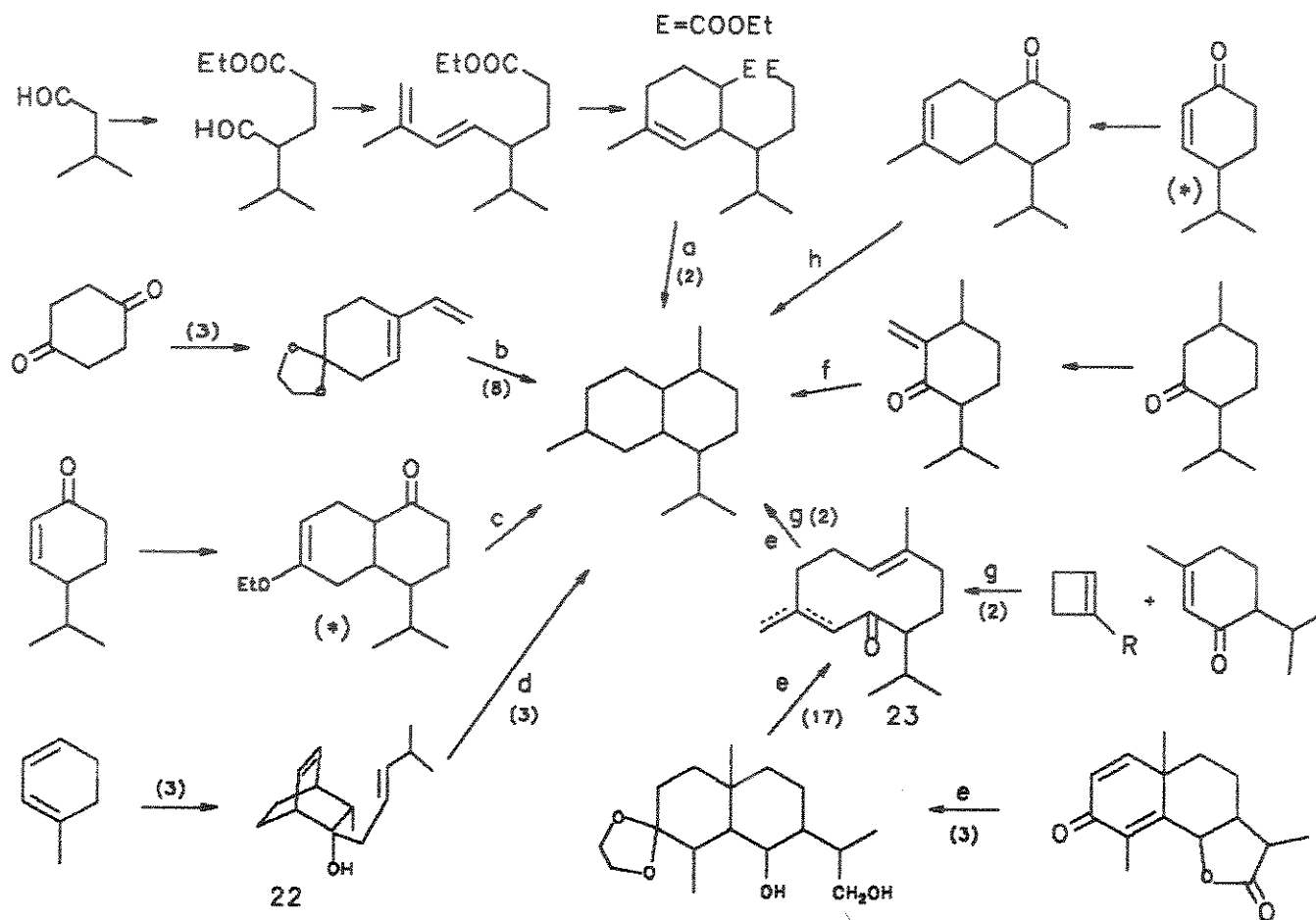


Figura 5: Estrutura dos compostos citados na tabela 2



Obs: os valores entre parêntesis correspondem ao número de etapas

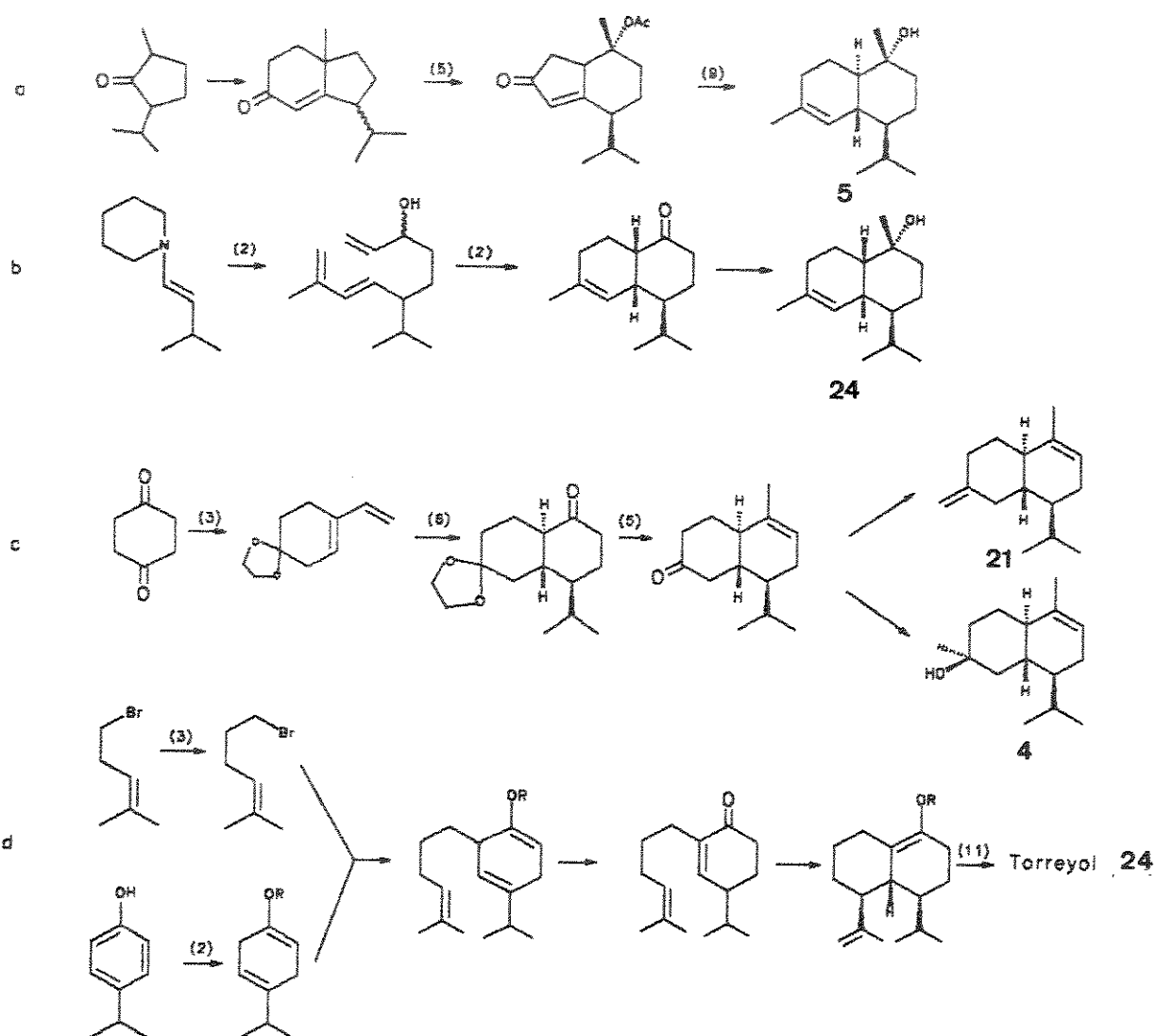
## Esquema 2: Rotas sintéticas diversas de cadinanos

Visto que nosso enfoque é a síntese de cadinanos oxigenados, agrupamos as poucas rotas sintéticas descritas na literatura para obtenção de cadinóis na tabela 3 e resumimos as sínteses no esquema 3. Podemos assim observar que todas apresentam um número apreciável de etapas; há uma preocupação com a estereosseletividade principalmente devido à fácil epimerização do carbono alfa à carbonila, C-8a; e nenhuma síntese enantiosseletiva foi apresentada.

Tabela 3: Rotas sintéticas de cadinóis

| caminho | autores       | síntese                                                                  | ano  | lit. | Etapas | R(%) |
|---------|---------------|--------------------------------------------------------------------------|------|------|--------|------|
| a       | Caine-Frobese | (±)- $\alpha$ -cadinol <b>5</b>                                          | 1977 | 20   | 15     | 2,5  |
| b       | Taber-Gunn    | (±)-torreyol <b>24</b>                                                   | 1979 | 21   | 5      | 10   |
| c       | Vig           | (±)- $\gamma_1$ -cadineno <b>21</b> e<br>(±)- $\delta$ -cadinol <b>4</b> | 1979 | 14b  | 15     | 1,5  |
| d       | Franke-Wolf   | (±)-torreyol <b>24</b>                                                   | 1984 | 22   | 19     | 1,9  |

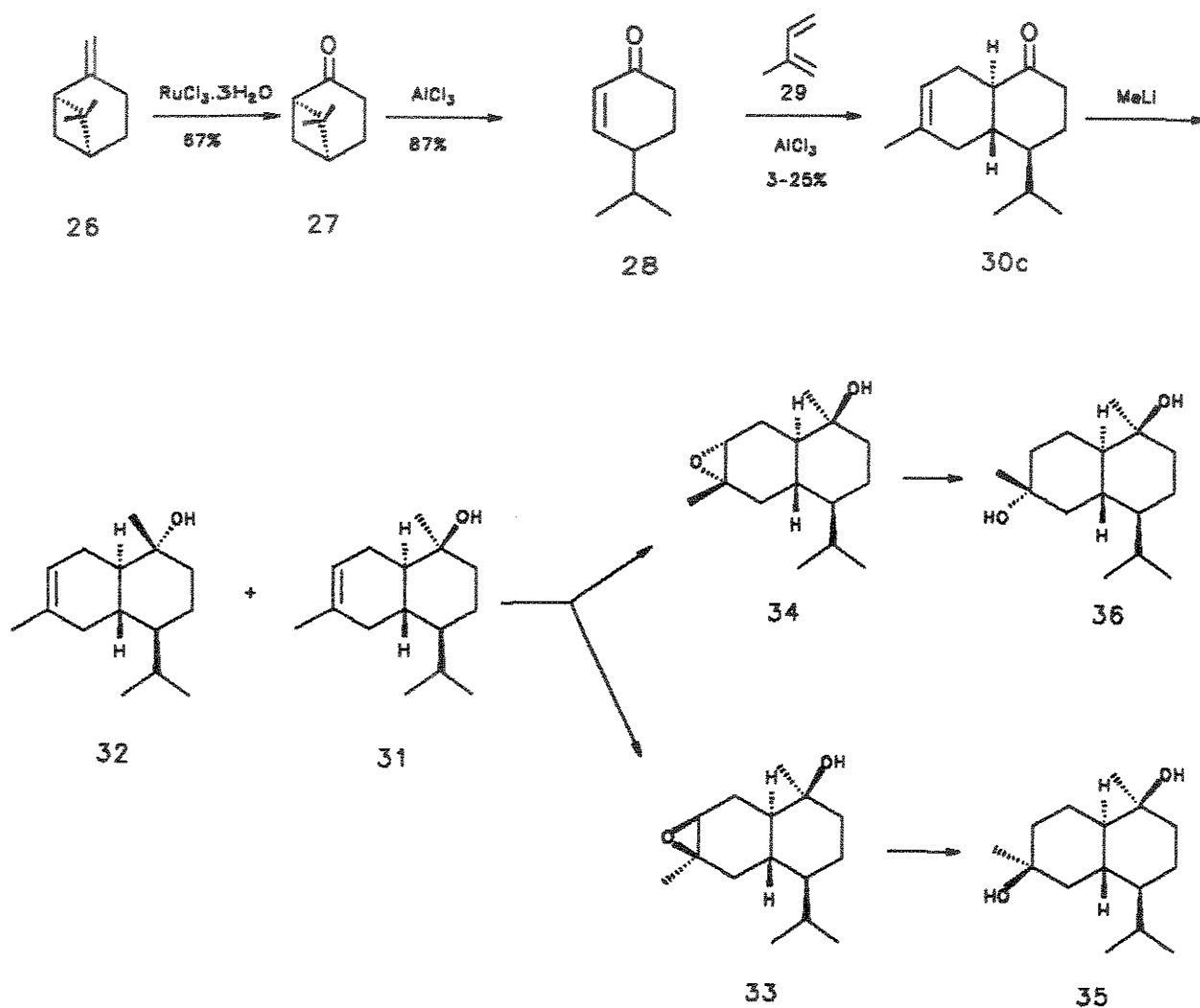
R = Rendimento



Esquema 3: Estratégias de síntese de cadinóis

### 1.3. ROTA SINTÉTICA EMPREGADA

Avaliando as estratégias de síntese de cadinenos e cadinóis descritas anteriormente, a estratégia sintética eleita para a preparação de derivados cadinânicos oxigenados foi a reação de Dies-Alder<sup>19)</sup> apresentada no caminho h do esquema 2, pela simplicidade, reduzido número de etapas e fácil acesso aos substratos. O intermediário chave desta síntese, a octalona **30** de Wenkert<sup>19)</sup>, permitiu várias transformações em seu esqueleto que são descritas no esquema 4.



Esquema 4: Proposta de síntese estereosseletiva de derivados cadinânicos oxigenados a partir de (-)-β-pineno **26**

Conforme mostrado no esquema 4, a síntese proposta neste trabalho envolveu a clivagem oxidativa da ligação etilênica do (-)-β-pineno **26** fornecendo a (+)-nopinona **27**, cuja clivagem do ciclobutano produz a criptona **28**, que por sua vez é um dos

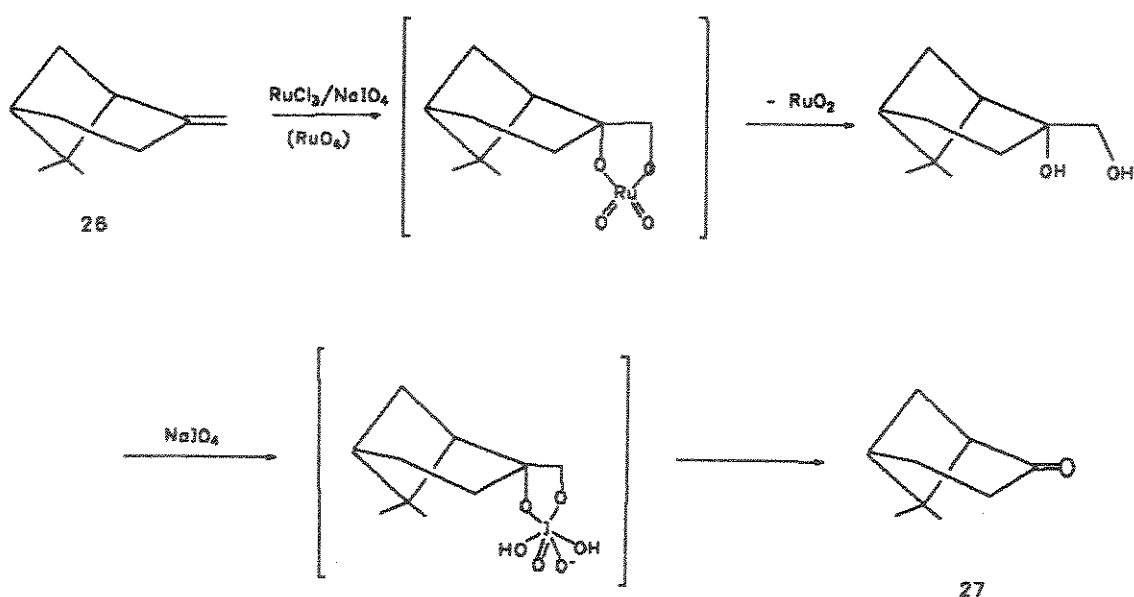
substratos para a reação chave desta rota sintética. A reação de cicloadição [4+2] intermolecular entre criptona 28 e isopreno 29 fornece a octalona 30. Nosso interesse em utilizar a octalona 30 como intermediário chave reside também no fato da mesma conter 14 átomos de carbono e com isso apenas uma reação de adição nucleofílica à carbonila forneceria dois álcoois sesquiterpênicos, cadinóis 31 e 32. Uma epoxidação da ligação olefínica de um dos cadinóis forneceria dois epóxidos 33 e 34, cuja abertura forneceria os dióis 35 e 36. Os intermediários 33 e 34 poderiam também sofrer uma reação de desidratação de seu grupo hidroxila seguida por uma abertura do grupo epóxido fornecendo outros derivados cadinânicos.

A seguir discutiremos as etapas dessa rota sintética.

## 1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1.4.1. Síntese de Derivados Cadinânicos

Das várias alternativas encontradas na literatura para obtenção da nopinona 27 (ozonólise de  $\beta$ -pineno<sup>23</sup>), obtenção a partir de  $\alpha$ -pineno<sup>24</sup>) em 5 etapas, oxidação de  $\beta$ -pineno com  $H_2O_2$  na presença de um sal de amônio quaternário e  $V_2O_5$  <sup>25</sup>), optou-se pela clivagem oxidativa da ligação etilênica do (-)- $\beta$ -pineno 26 com  $RuCl_3 \cdot 3H_2O$  <sup>26</sup>) por ser uma condição branda e rápida. Este método está fundamentado no tratamento da ligação olefínica com quantidades catalíticas de cloreto de rutênio e metaperiodato de sódio num sistema de solventes acetonitrila, tetracloreto de carbono e água. O rutênio no estado de oxidação +3 é oxidado *in situ* ao tetróxido de rutênio pelo metaperiodato de sódio, atuando desta forma como oxidante (esquema 5). A ligação olefínica é clivada inicialmente pelo  $RuO_4$  fornecendo o diol 37, o qual é oxidado *in situ* pelo excesso de metaperiodato de sódio à (+)-nopinona 27 <sup>27</sup>).



Esquema 5: Proposta mecanística da clivagem oxidativa da ligação dupla do (-)-β-pineno **26** com tetróxido de rutênio gerado *in situ*

Obteve-se assim a (+)-nopinona **27** com 68% de rendimento; posteriormente a (+)-nopinona **27** foi obtida por clivagem oxidativa com  $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{O}$ /piridina<sup>28</sup>, fornecendo produtos secundários rearranjados utilizados como substratos para o desenvolvimento de outras rotas sintéticas. Os dados espectroscópicos da (+)-nopinona **27** foram compatíveis com os da literatura<sup>29</sup> e estão indicados na figura 6.

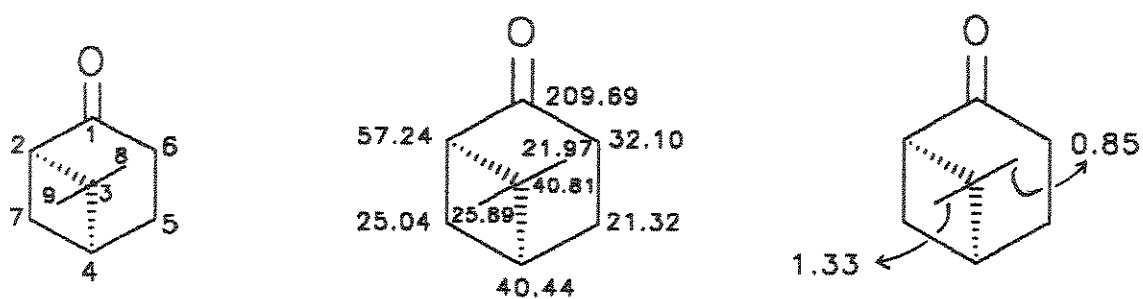
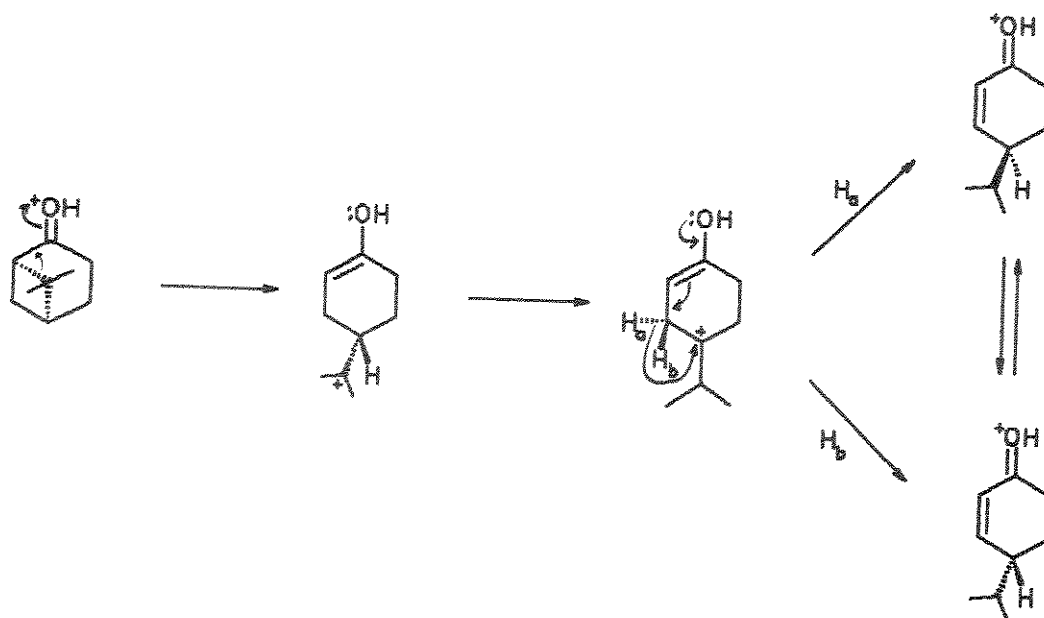


Figura 6: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da (+)-nopinona **27**

A clivagem do ciclobutano da (+)-nopinona **27** com  $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>30)</sup>, forneceu a ( $\pm$ )-criptona **28** com 88% de rendimento. O meio reacional ácido promoveu a perda da atividade ótica durante o rearranjo da nopinona **27**, isto é conhecido e facilmente visualizado a partir do mecanismo descrito no esquema 6<sup>31)</sup>. Este fato não comprometeu nossa síntese visto que os padrões sintetizados seriam injetados com óleos essenciais numa coluna com fase estacionária não quiral.



Esquema 6: Mecanismo da clivagem do ciclobutano da (+)-nopinona **27**

Os dados espectroscópicos da ( $\pm$ )-criptona **28** sintetizada foram compatíveis com a literatura<sup>30)</sup> e são apresentados na figura 7.

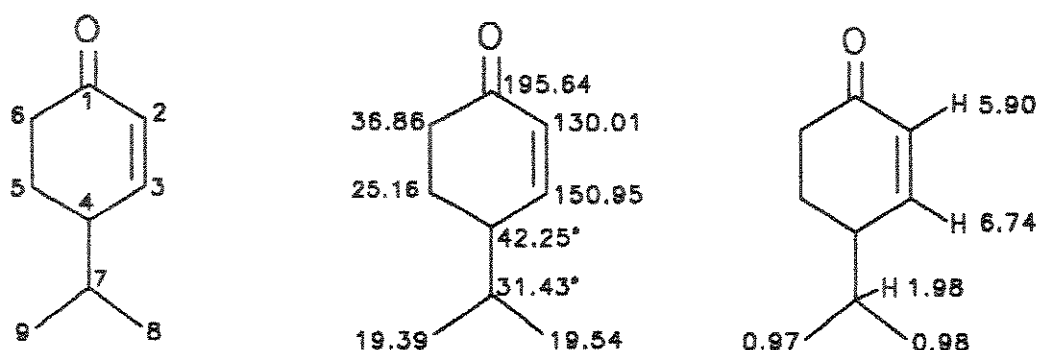
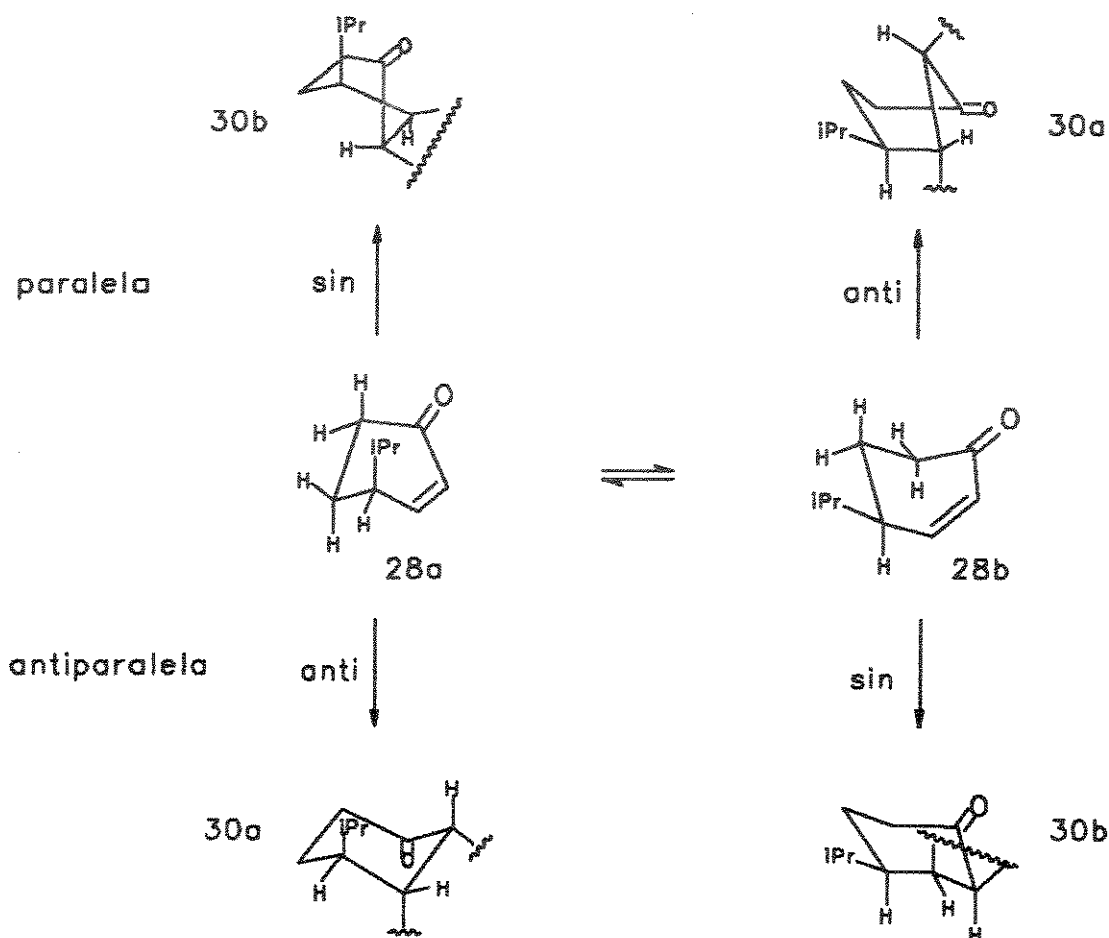


Figura 7: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da ( $\pm$ )-criptona **28**

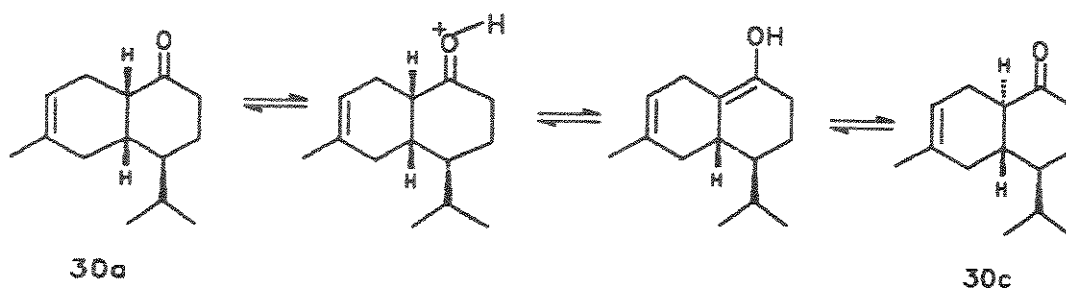
A obtenção do intermediário chave, octalona 30, ocorreu a partir da reação de Diels-Alder catalisada por ácido de Lewis entre ( $\pm$ )-criptona 28 e isopreno 29<sup>32</sup>). Visto os vários diastereoisômeros formados descrevemos no esquema 7 o mecanismo desta reação<sup>32</sup>) para conhecermos a origem do produto majoritário.



**Esquema 7:** Mecanismo da reação de cicloadição [4+2] intermolecular entre ( $\pm$ )-criptona 28 e isopreno 29

Acompanhando o esquema 7, a aproximação paralela do dieno ao conformêro 28b (grupo isopropila na posição equatorial) fornece um produto *anti* 30a, porém numa conformação barco que é de maior energia, enquanto que a aproximação antiparalela fornece o produto *syn* 30b numa conformação cadeira porém há uma interação 1,2 muito grande entre o grupo isopropila ligado ao C-4 e a ligação recém formada no C-4a, isto explica a menor reatividade do conformêro 28b. Já a aproximação paralela do dieno ao conformêro 28a (grupo isopropila na posição axial) fornece o produto *syn*

30b numa conformação barco (de maior energia) e a aproximação antiparalela fornece o produto *anti* 30a numa conformação cadeira, cujo H $\alpha$  à carbonila isomeriza-se facilmente em meio ácido (esquema 8) fornecendo a octalona majoritária 30c.



Esquema 8: Reação de enolização da octalona 30a

Para melhor esclarecimento da regioseletividade da reação de Diels-Alder em estudo utilizamos cálculos teóricos semi empíricos AM1 onde obtivemos as energias e os coeficientes dos orbitais moleculares mais altos ocupados (HOMO) e dos orbitais moleculares mais baixos vazios (LUMO), como também os coeficientes em cada átomo (figura 8).

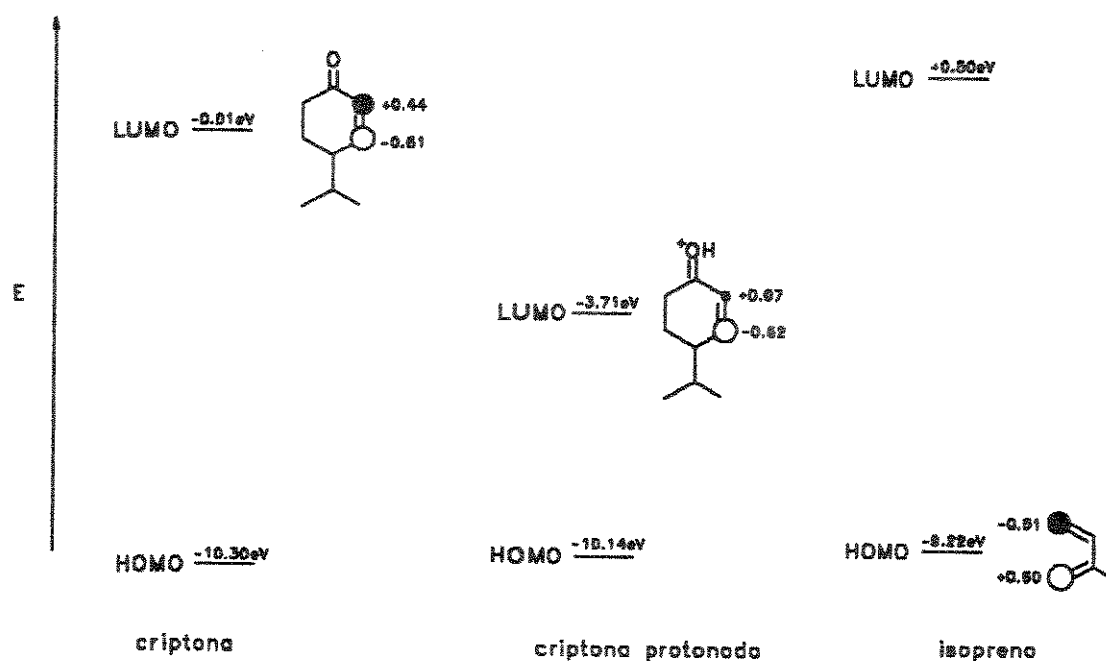


Figura 8: Diagrama de orbitais moleculares de fronteira

Como pode ser observado, a catálise ácida proporcionou uma diferença de energia menor entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo o que aumenta a velocidade da reação favorecendo assim a formação dos produtos. A criptona **28** apresenta coeficientes bastantes distintos na presença de catalisador, isto ocorre porque a adição de uma espécie ácida ( $\text{AlCl}_3$ ) aumenta a natureza da criptona como cátion alílico, o que é de grande importância para os orbitais de fronteiras. O aumento da polarização do LUMO da ligação dupla leva a um aumento na regioseletividade. Finalmente o aumento do coeficiente do carbono carbonílico no LUMO produz uma interação secundária maior comparado ao sistema não catalisado ocorrendo assim uma maior *endoseletividade*<sup>33</sup>).

Com esses dados confirmou-se que esta reação de Diels-Alder, além de *endo* seletiva é regio- e *anti*diastereosseletiva.

Todos estes dados teóricos foram confirmados experimentalmente, ou seja, na reação de Diels-Alder entre ( $\pm$ )-criptona **28** e isopreno **29** foram visualizados 4 diastereoisômeros na proporção de 87:2:9:2 (CG) cujas estruturas foram determinadas na literatura<sup>19</sup>) e os espectros de massas e cromatograma são apresentados na figura 9.

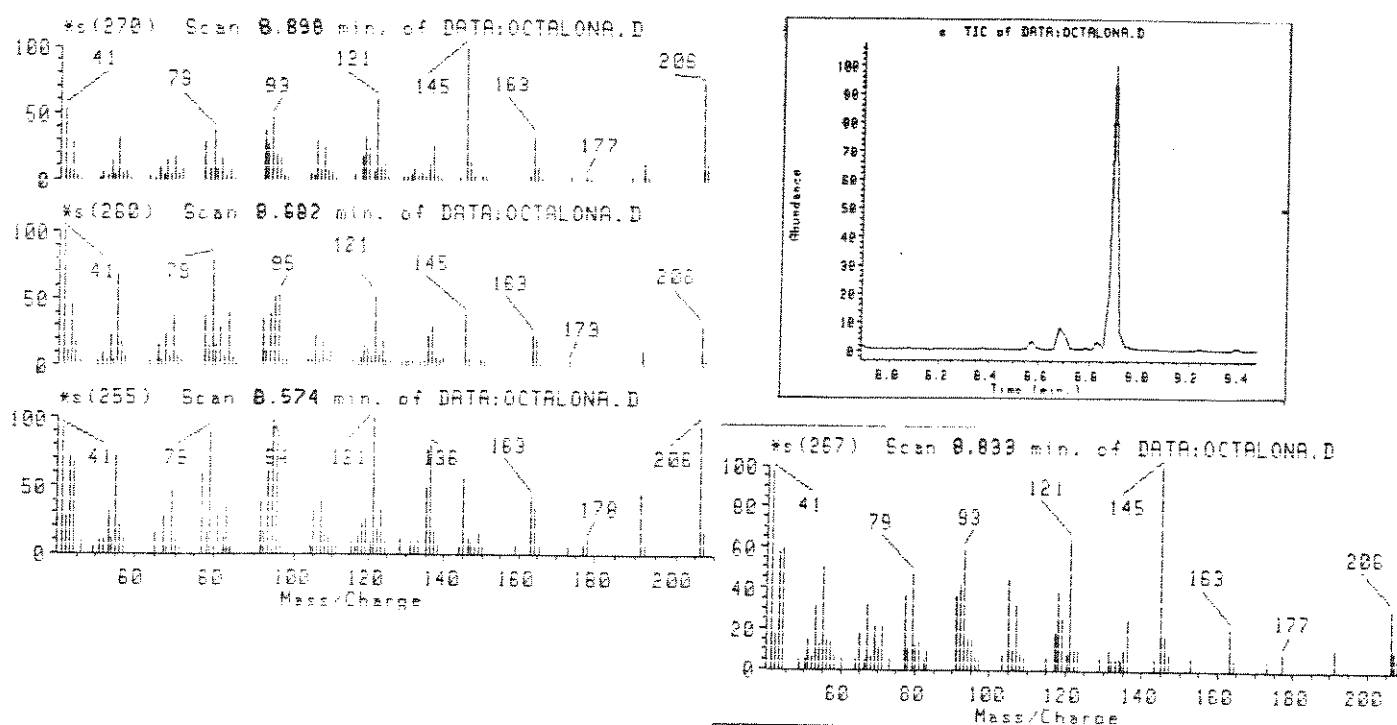


Figura 9: Cromatograma e EM dos produtos da reação de Diels-Alder entre ( $\pm$ )-criptona **28** e isopreno **29**

O baixo rendimento desta reação (3-25%) foi atribuído à qualidade do cloreto de alumínio e a formação de grande quantidade de polímeros que por sua vez dificultaram o isolamento dos produtos. Contudo, nossa preocupação foi o isolamento do produto majoritário a ( $\pm$ )-octalona-*trans* **30c**, cujos dados espectroscópicos coincidiram totalmente com a literatura<sup>19)</sup> e são apresentados na figura 10.

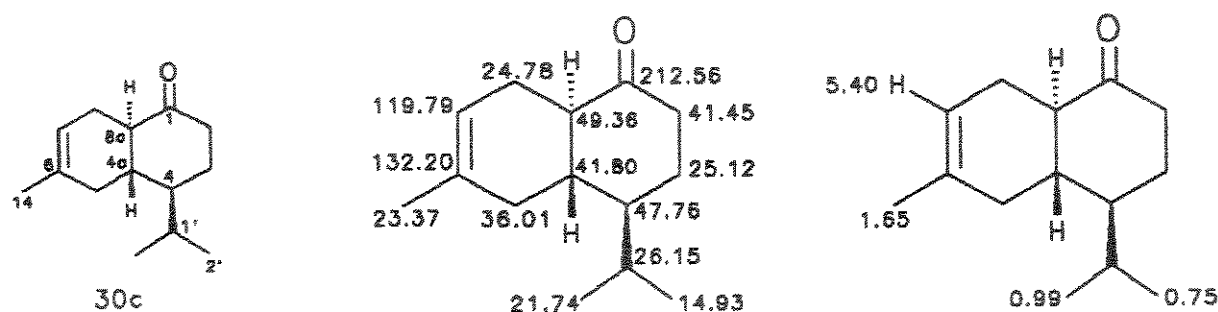


Figura 10: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da ( $\pm$ )-octalona-*trans* **30c**

A alquilação da ( $\pm$ )-octalona-*trans* **30c** foi realizada com metil lítio em THF fornecendo dois álcoois na proporção de 3:1 (CG). A atribuição inicial da configuração da hidroxila foi feita considerando o efeito reconhecido de que grupos hidroxilas em posição equatorial apresentam melhor interação com a sílica sendo consequentemente mais polares, assim sendo, o álcool majoritário, menos polar, deveria ter o grupo hidroxila na posição axial. Por outro lado, nucleófilos do tipo alquil lítio e brometos de alquil magnésio aproximam-se preferencialmente pela face equatorial por problemas estéricos favorecendo a formação do álcool axial<sup>34)</sup>. Estes fatos possibilitaram atribuir inicialmente ao álcool majoritário isolado (33%) a estrutura do ( $\pm$ )-cadinol axial **31** e ao minoritário foi atribuída a estrutura do ( $\pm$ )-cadinol equatorial **32** (12%); posteriormente a alquilação foi gerada com brometo de metil magnésio com 87,3% de rendimento e obteve-se a mesma proporção de cadinol axial/equatorial. A configuração relativa discutida anteriormente foi confirmada por dados de RMN<sup>13</sup>C unidimensional onde é representativo de grupo metila equatorial ligado a carbinol apresentar-se em campo magnético mais baixo (28.40ppm) do que metila axial ligado a carbinol (21.31ppm). A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbonos, figura 11 foi confirmada através de RMN-2D e é discutida

junto com os espectros (E-11 à E-18).

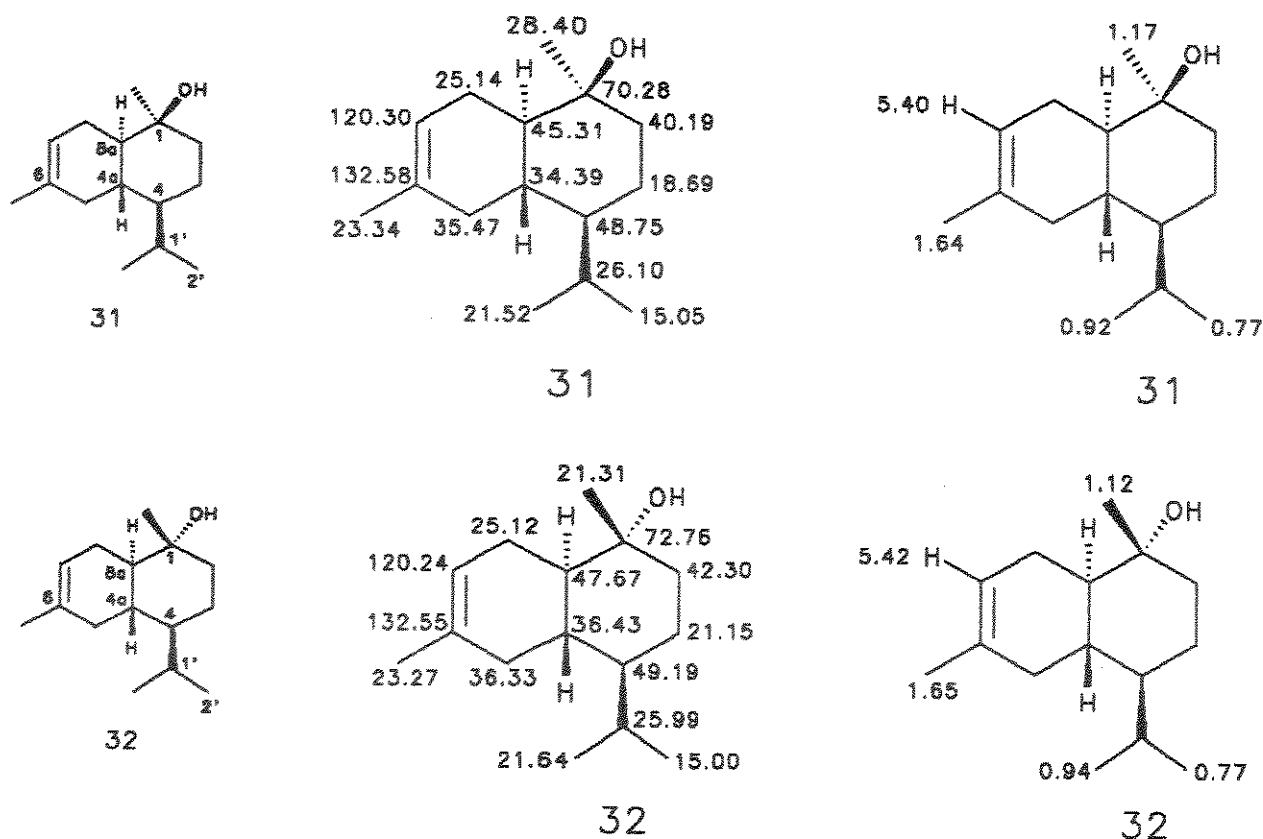


Figura 11: Atribuição dos deslocamentos químicos de prótons e carbono-13 do (±)-cadinol axial **31** e do (±)-cadinol equatorial **32**

Estes dados apresentam uma síntese total dos cadinóis **31** e **32** em apenas quatro etapas com 13% de rendimento total; entretanto, o cadinol equatorial **32** havia sido mencionado como sub-produto da síntese de (±)- $\alpha$ -cadinol **5**, descrita por Caine e Probes<sup>20</sup>, porém sem nenhuma confirmação estrutural.

Para a próxima etapa, reação de epoxidação, escolhemos o (±)-cadinol axial **31** por este ter sido o produto majoritário da reação anterior. Para tal o (±)-cadinol axial **31** foi epoxidado com AMCPB (1:1) em diclorometano<sup>35</sup>, entretanto, o composto isolado apresentou características espectroscópicas condizentes com a estrutura do composto **37**, indicando a abertura do epóxido no meio reacional

O isolamento do (±)-cetol **37** embora indesejado foi apreciado visto que o mesmo também poderia ser utilizado para os nossos fins. A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do (±)-cetol **37** (figura 12), foi feita através de

estudos espectroscópicos de RMN-2D, sendo discutida junto com os espectros (E-23 à E-27).

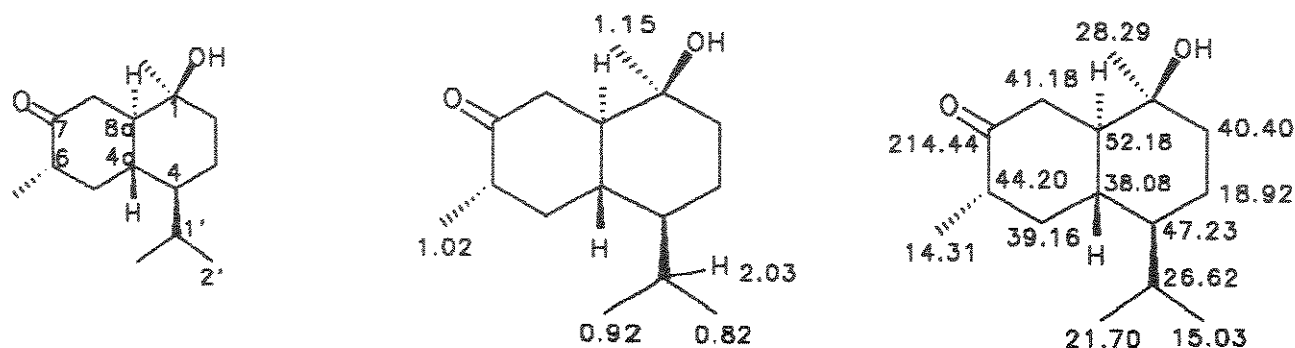
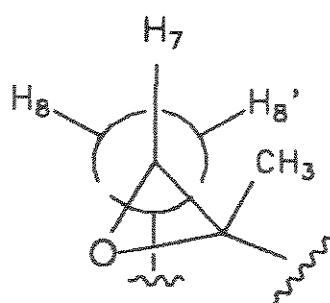
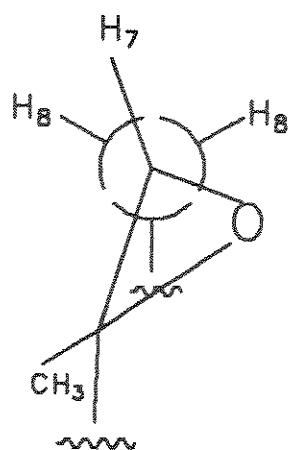


Figura 12: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do ( $\pm$ )-cetol 37

Com o conhecimento adquirido sobre a reatividade da reação de epoxidação dos compostos em estudo optamos por uma condição reacional mais branda, ou seja, o ( $\pm$ )-cadinol axial 31 foi epoxidado com AMCPB/NaHCO<sub>3</sub> (1:1:2,4)<sup>36</sup> fornecendo dois epóxidos na proporção de aproximadamente 1:1 (CG), 40% de rendimento. A diastereosseletividade desta reação não era nosso interesse primordial visto que ambos isômeros eram utilizáveis para nosso propósito. A configuração relativa dos epóxidos foi atribuída pelo espectro de RMN<sup>1</sup>H com base nas constantes de acoplamento do próton H-7 ligado ao carbono do epóxido. A constante de acoplamento é uma função do ângulo diedro  $\omega$  entre duas ligações C-H vicinais, utilizando então modelo Dreiding pudemos observar através das projeções de Newman da figura 13 que no 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 o ângulo diedro entre H-7 e H-8 é aproximadamente igual ao ângulo diedro H-7 e H-8' (60°) fazendo com que H-7 apresente a forma de um singlete largo ( $J \approx 1$  Hz) onde a constante de acoplamento está embutida na largura do sinal. Para o epóxido 33 o ângulo diedro entre H-7 e H-8  $\approx 30^\circ$  ( $J \approx 6$  Hz) e H-7 e H-8'  $\approx 90^\circ$  ( $J = 0$  Hz) faz com que H-7 apresente a forma de um dubleto largo em 3.03 ppm ( $J = 5.13$  Hz) e o outro acoplamento fica embutido na largura do sinal.



34



33

Figura 13: Projeções de Newman para os 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 e 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33

Relacionando então os dados do espectro de RMN<sup>1</sup>H dos epóxidos com a figura 13 concluímos que o epóxido menos polar, em CCD de sílica gel, cujo próton H-7 apresentou-se como um singleto largo em 3.08 ppm era o ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 e que o epóxido mais polar que apresentou um dubleto em 3.03 ppm ( $J=5.13\text{Hz}$ ) era o ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33. A ausência de diastereosseletividade da reação proporcionou-nos mais dois cadinanos sintéticos inéditos, cujos dados espectroscópicos são fornecidos na figura 14.

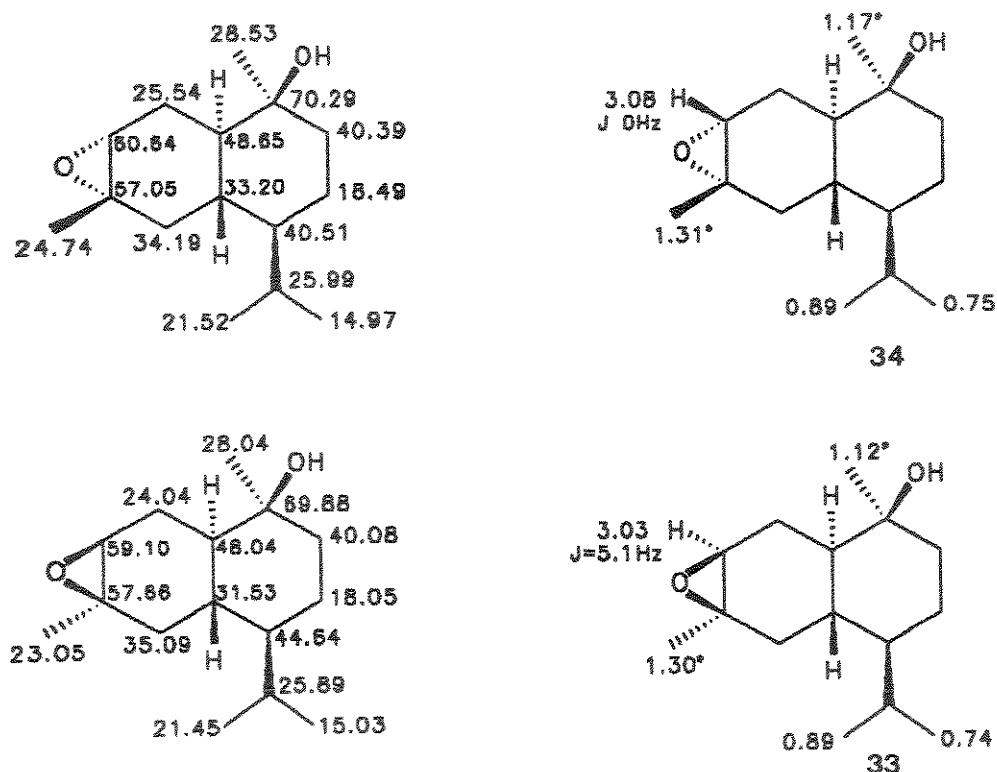


Figura 14: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 e do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33

Considerando a facilidade de clivagem dos epóxidos, os mesmos sofreram separadamente uma reação de abertura com hidreto de lítio alumínio em éter anidro 35), onde partindo do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 obtivemos o ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35 com 92% de rendimento. A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e  $^{13}\text{C}$  apresentada na figura 15, foram confirmados por RMN-2D e é discutida junto aos espectros E-28 à E-31.

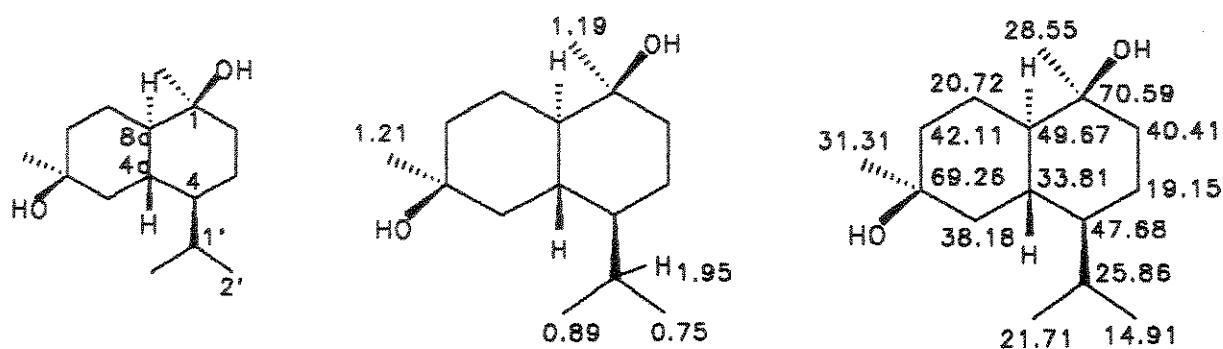


Figura 15: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35

Entretanto, a abertura do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido **34** comportou-se de maneira bem distinta. A análise por CG/EM do produto isolado indicou-nos a presença de dois isômeros (1.7:1.0), cujos espectros de massas são apresentados na figura 16.

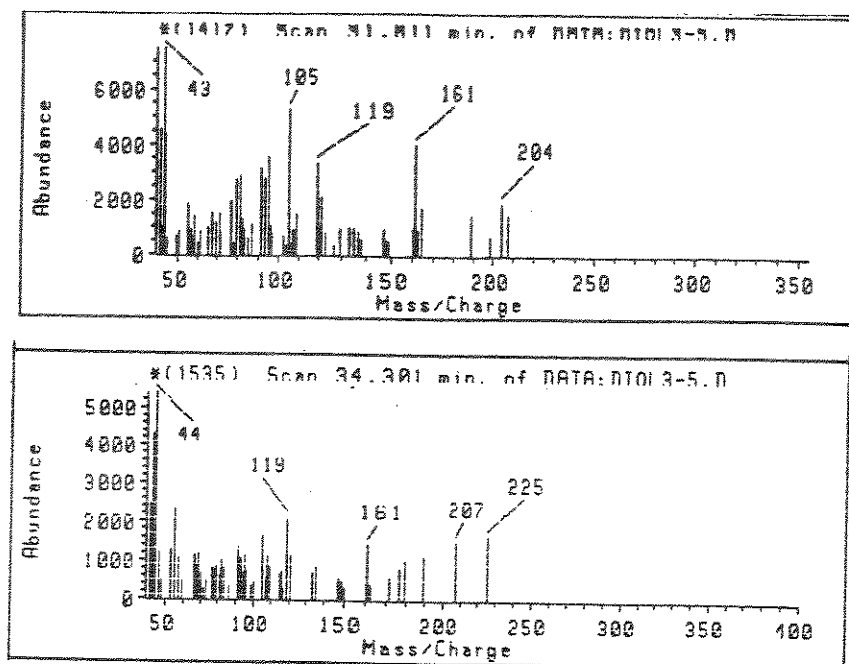
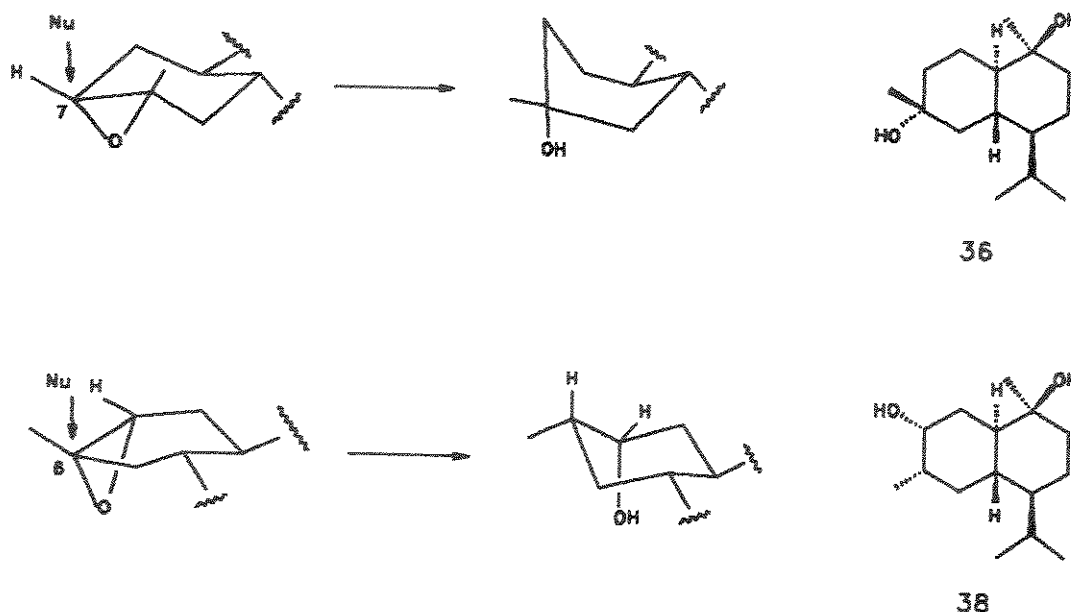


Figura 16: Espectro de massas dos produtos de abertura do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido **34**

O espectro de RMN<sup>13</sup>C apresentou 3 sinais de carbonos quaternários e um sinal de carbono terciário na região de carbonos carbinólicos que puderam ser explicados pelo mecanismo *trans*-diaxial de abertura de epóxido (esquema 9). A abertura *trans*-diaxial favorece a formação do diol **38** porém o nucleófilo tem que atacar a posição 6 que apresenta um maior impedimento estérico. Já a posição 7 é menos impedida porém o ataque do nucleófilo nesta posição leva a um estado de transição barco, que é desfavorável. Assim temos neste caso uma competição entre essas duas reações dando uma mistura de produtos.



Esquema 9: Abertura *trans*-diaxial do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34

As tentativas de separação desses compostos foram infrutíferas. Considerando que um álcool secundário pode ser oxidado à cetona e que cetonas e álcoois têm comportamentos distintos em sílica; uma alternativa para separação dos dióis 36 e 38 seria uma oxidação da mistura com PCC e posterior isolamento do 1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol 36 e de um cetol, tipo 37, que poderia perder a configuração de seu grupo metila ligado ao C-6, visto que o H $\alpha$  a um grupo cetona é facilmente enolizável.

Embora tivéssemos sintetizado até aqui seis padrões cadinânicos oxigenados, analisando a estrutura dos epóxidos 33 e 34 poderíamos ainda conseguir outros padrões a partir da desidratação do grupo hidroxila ligado ao C-1 e posterior abertura do epóxido.

Conhecendo a suscetibilidade do grupo funcional epóxido em estudo e ainda que uma reação de desidratação com SOCl<sub>2</sub>/piridina<sup>38)</sup> pudesse competir com uma reação de S<sub>N</sub>2, o ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 foi levado a reagir nestas condições. Observamos que a reação não foi quantitativa e que o produto majoritário tinha o mesmo R<sub>f</sub> do ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35, inicialmente pensamos que havia ocorrido a clivagem do grupo epóxido, porém após fracionamento por CC obteve-se um sólido de ponto de fusão 139-150°C totalmente distinto (( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35, p.f. 118-129°C). A análise por CG/EM apresentou dois compostos na proporção de 87:13 com t<sub>r</sub> bem distintos. O composto majoritário (30.102 min) embora possuísse espectro de massas semelhante ao ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 (32.207 min), seu t<sub>r</sub> era distinto; o inverso

ocorreu ao compará-lo com o ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35 (30.069min) pois seu  $t_r$  é semelhante porém seu espectro de massas é bem distinto ( $m/e$  225 ( $M^+-15$ ), 204, 161 (intenso)), confirmou-se assim que o composto majoritário não era nem o ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 nem o ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35. Além disso, o composto minoritário (40.197 min) apresentou ion molecular  $m/e$  274 ( $M^+$ ) e 276 ( $M+2$ ) e também os ions  $m/e$  259 ( $M-15$ ), 261; 241 ( $M-33$ ), 243, todos com uma relação de  $\approx 3:1$  de acordo com a razão isotópica de um átomo de cloro nesses fragmentos. Estes dados são apresentados na figura 17.

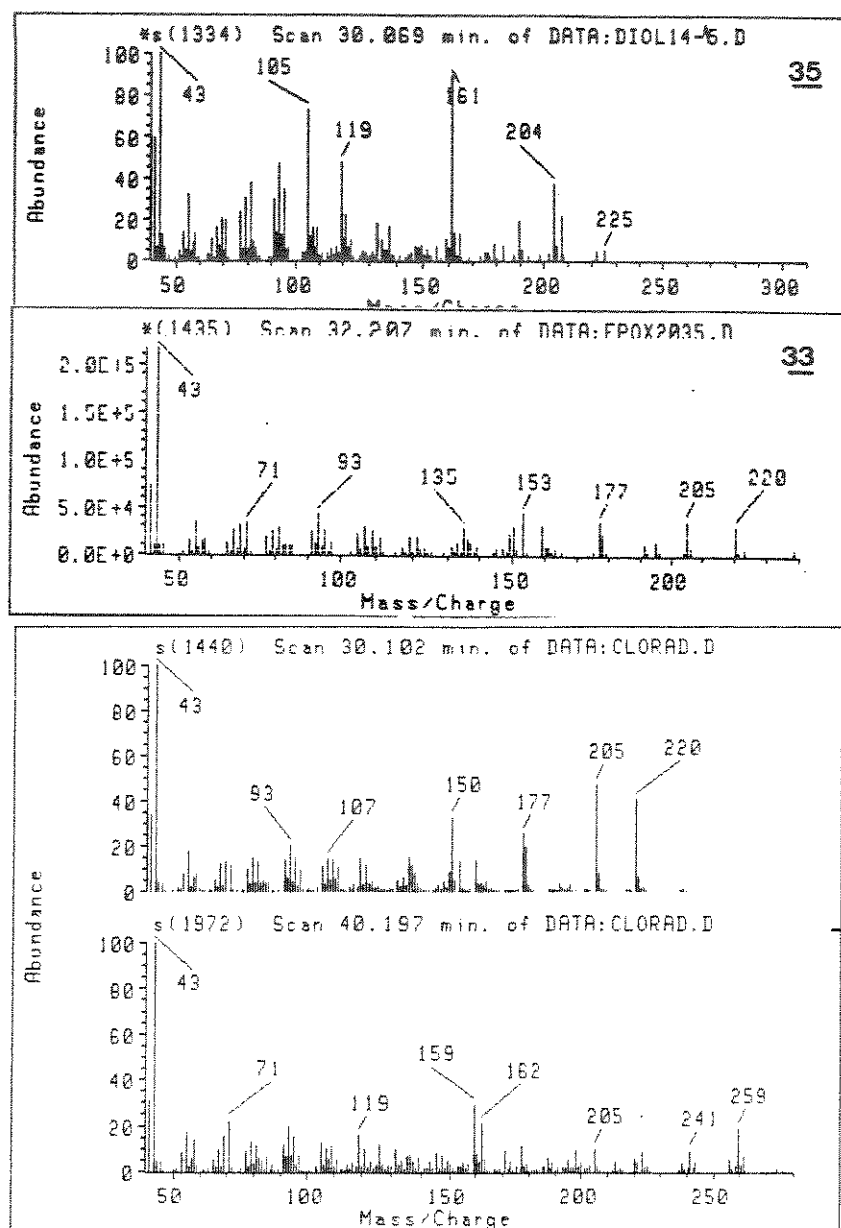


Figura 17: EM dos produtos da reação do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 com  $\text{SOCl}_2$ /piridina e também dos EM do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 e do ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35

Estes fatos, juntamente com o espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-34), que apresentou 3 sinais distintos na região de carbonos carbinólicos, dois quaternários e um terciário, indicaram que o reagente SOCl<sub>2</sub>/piridina promoveu uma reação S<sub>N</sub>2 no C-7 do (±)-6β,7β-epóxido 33 e que o composto formado foi o (±)-7α-cloro-1β,6β-diol 39. Após repetidas purificações por CC de sílica gel, atribuiu-se os deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do derivado cadinânico clorado isolado, com base nos espectros de RMN unidimensional (E-33 e E-34) e nos espectros de RMN-2D (E-35 e E-36), que são discutidos juntos com os espectros, e os valores são apresentados na figura 18.

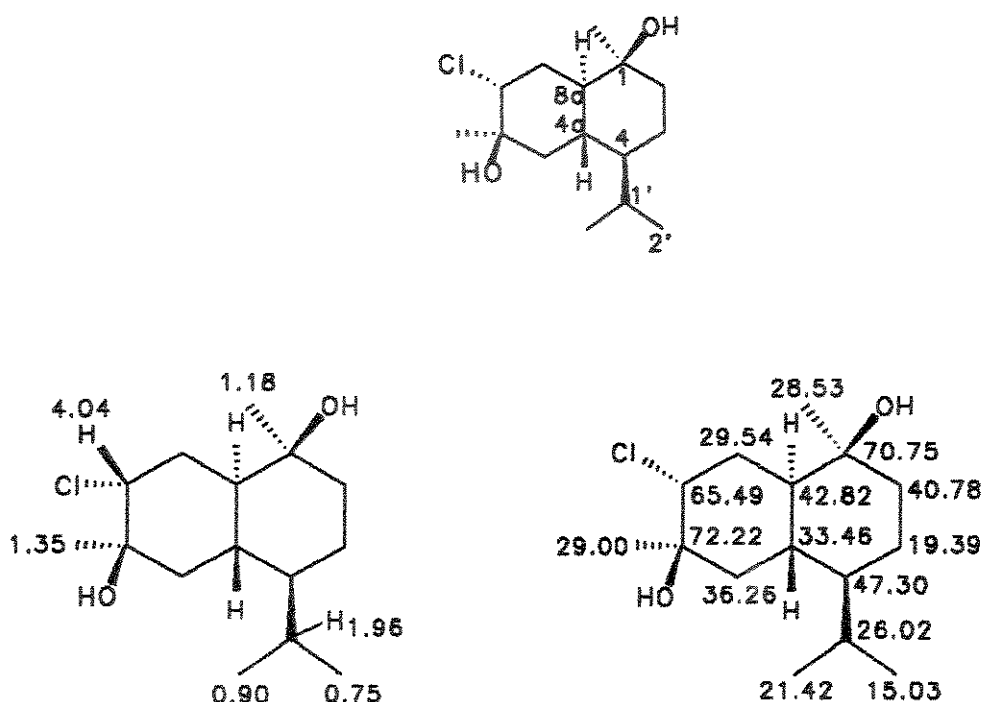


Figura 18: Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbono-13 do (±)-7α-cloro-1β,6β-diol 39

Buscando condições mais brandas para uma reação de desidratação e considerando que os epóxidos 33 e 34 foram estáveis durante a separação por CC de sílica gel, um caminho alternativo para desidratação seria utilizar sílica gel impregnada com sulfato de cobre<sup>39</sup>). Motivados pelo interesse de observarmos o comportamento dessa reação de desidratação utilizamos como composto-modelo o (±)-cadinol axial 31; a reação foi quantitativa e analisamos os resultados por CG/EM. Observamos nos espectros de massas dos produtos majoritários do cromatograma apresentado na

figura 19 a perda de uma unidade de  $H_2O$ , confirmando-se assim a eficiência da reação.

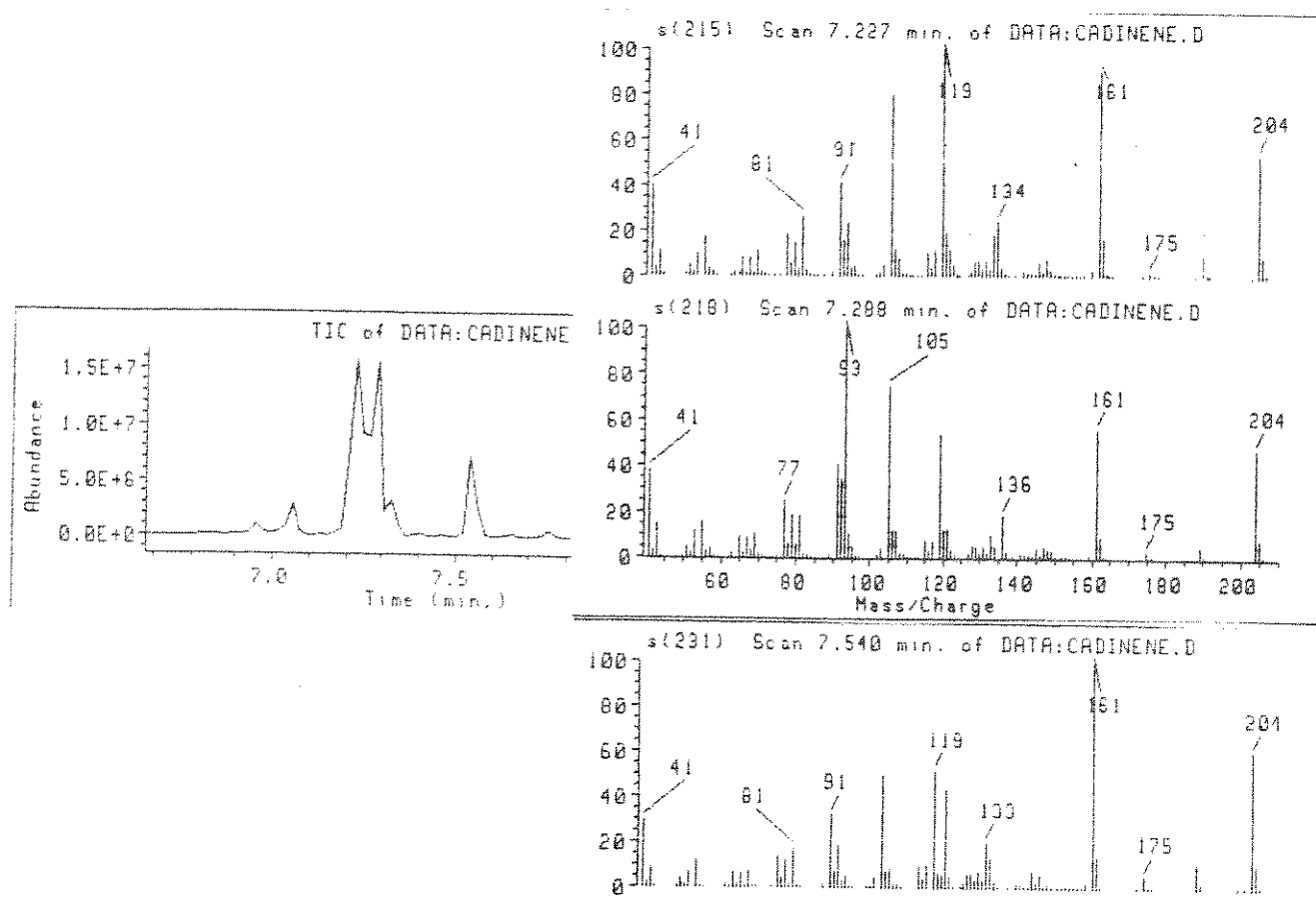


Figura 19: Cromatograma da reação de desidratação do (±)-cadinol axial 31 e EM dos produtos majoritários formados (programa 1)

Conhecendo então o comportamento da reação de desidratação com  $SiO_2/CuSO_4$  o (±)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 foi submetido as mesmas condições. No entanto, esta reação forneceu vários compostos, tornando a aplicação desta metodologia inviável para nossos objetivos.

Resumindo, nesta parte do primeiro capítulo, sintetizamos e caracterizamos sete padrões cadinânicos oxigenados: (±)-cadinol axial 31, (±)-cadinol equatorial 32, (±)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34, (±)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33, (±)-cetol 37, (±)-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35 e (±)-7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 39.

#### 1.4.2. Identificação de Derivados Cadinânicos em *Baccharis*

Após a obtenção dos padrões sintéticos, discutida anteriormente, iniciamos a análise por CG/EM onde primeiramente procurou-se um programa de temperatura adequado onde os óleos essenciais revelaram uma melhor resolução cromatográfica, a partir daí os padrões foram injetados separadamente no mesmo programa de temperatura. O tempo de retenção ( $t_r$ ) e espectros de massas de cada padrão foram registrados e com esses dados analisou-se os cromatogramas dos óleos nos respectivos  $t_r$  de cada padrão; observou-se então o espectro de massas dos componentes do óleo nesta região. Finalmente foi coinjetado uma mistura de óleo e padrão para que houvesse uma maior precisão na identificação; incluiu-se também na análise a determinação do índice de retenção (IR)<sup>40</sup>.

Os resultados das investigações realizadas em diferentes espécies de *Baccharis* analisadas por CG/EM são listados na tabela 4, e a seguir são apresentados os cromatogramas dos óleos essenciais.

Tabela 4: Identificação por CG/EM (programa 3) de padrões cadinânicos sintéticos nos óleos essenciais e seus percentuais \*\*\*

| espécies estudadas        | padrões sintéticos |           |           |           |           |           |                  |                  |
|---------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|------------------|
|                           | <u>31</u>          | <u>32</u> | <u>33</u> | <u>34</u> | <u>35</u> | <u>37</u> | <u>36+38</u>     | <u>39</u>        |
| <i>B. dracunculifolia</i> | 2.13%              | -         | -         | -         | -         | -         | -                | -                |
| <i>B. miriocephala</i>    | 1.81%              | -         | -         | -         | -         | -         | -                | -                |
| <i>B. platipoda</i>       | 1.00%              | -         | -         | 1.44%     | 0.06%     | -         | -                | -                |
| <i>B. tridentata</i>      | 1.03%              | -         | -         | -         | -         | -         | -                | -                |
| $t_r$ (min) ULTRA 1*      | 26.812             | 27.842    |           | 31.290    | 27.360    |           |                  |                  |
| $t_r$ (min) DB 5**        | 23.806             | 25.592    | 32.207    | 31.280    | 30.069    | 31.911    | 31.811<br>34.301 | 30.114<br>40.198 |

IR: 1691 (151°C, 31); 1712 (153.4°C, 32); 1760 (158°C, 34); 1735 (155°C, 35)

\*  $t_r$  dos padrões cadinânicos quando coinjetados com os óleos essenciais

\*\*  $t_r$  dos padrões cadinânicos puros injetados isoladamente

\*\*\* dados obtidos em colaboração com Vera Ferracini (tese de doutoramento, em andamento, UNICAMP)

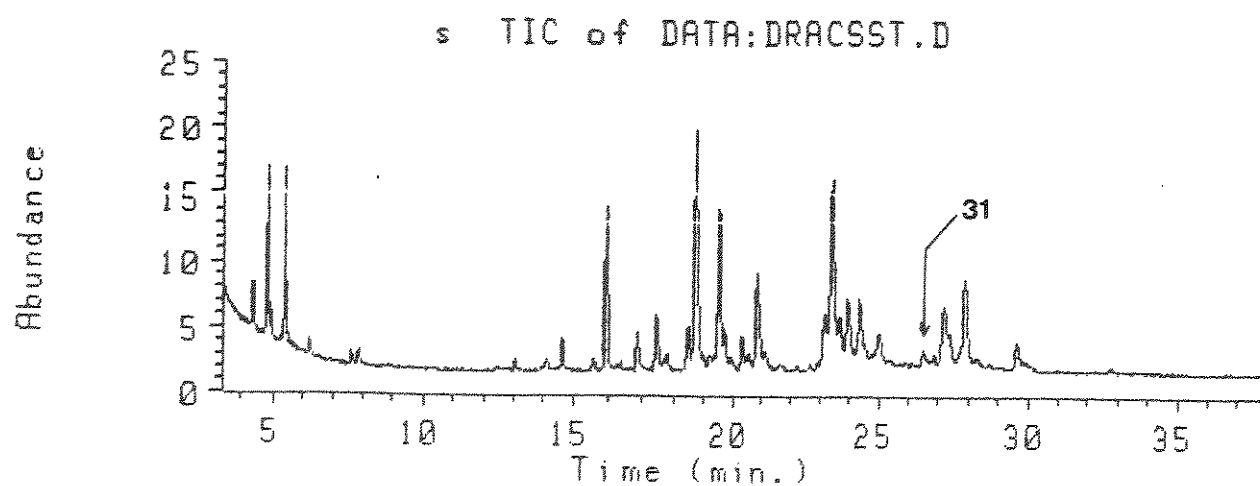


Figura 20: Cromatograma do óleo essencial de *B. dracunculifolia* (ULTRA 1)

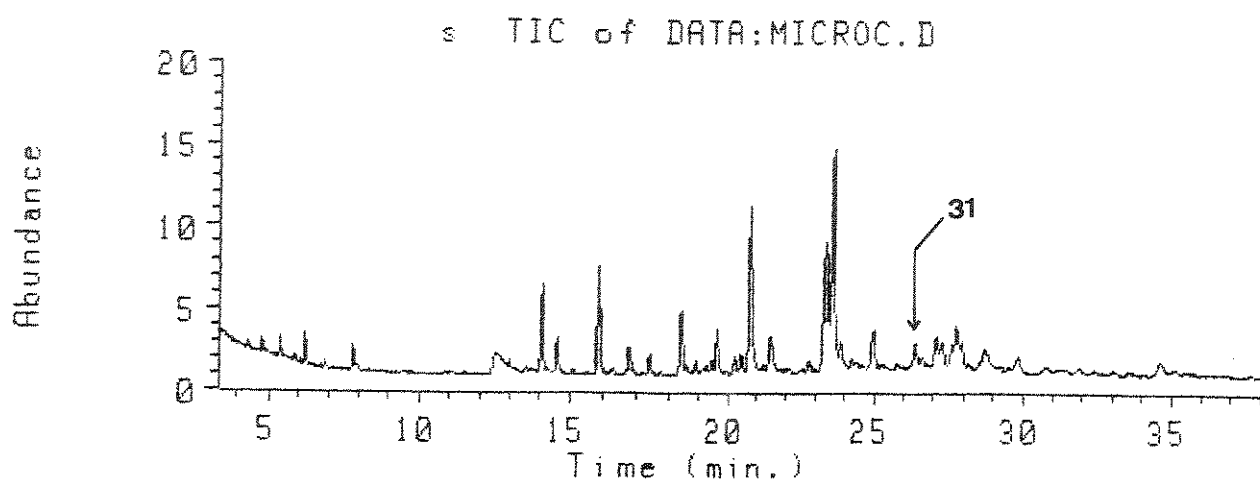


Figura 21: Cromatograma do óleo essencial de *B. miriocephala* (ULTRA 1)

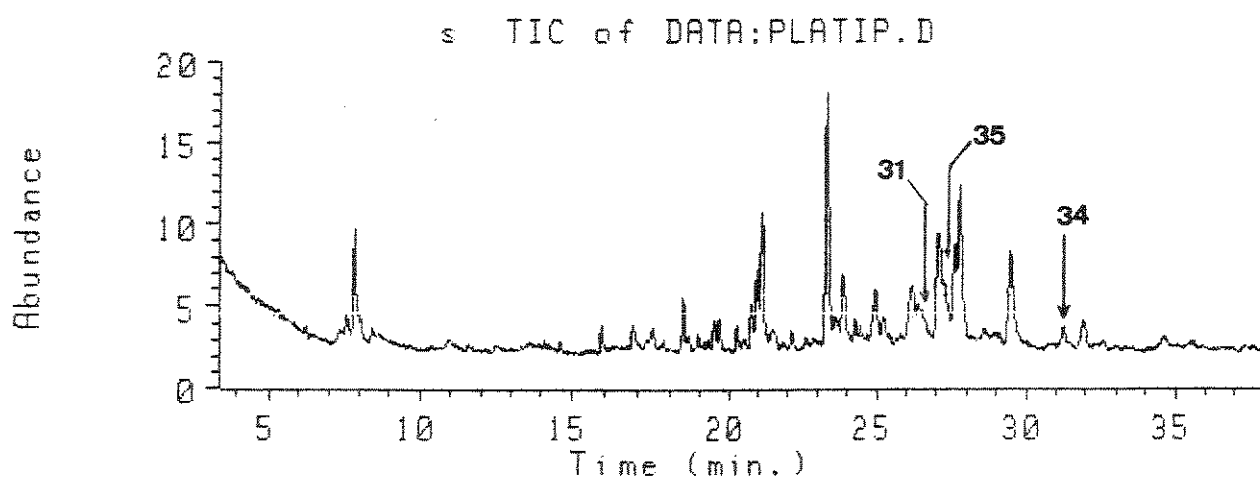


Figura 22: Cromatograma do óleo essencial de *B. platipoda* (ULTRA 1)

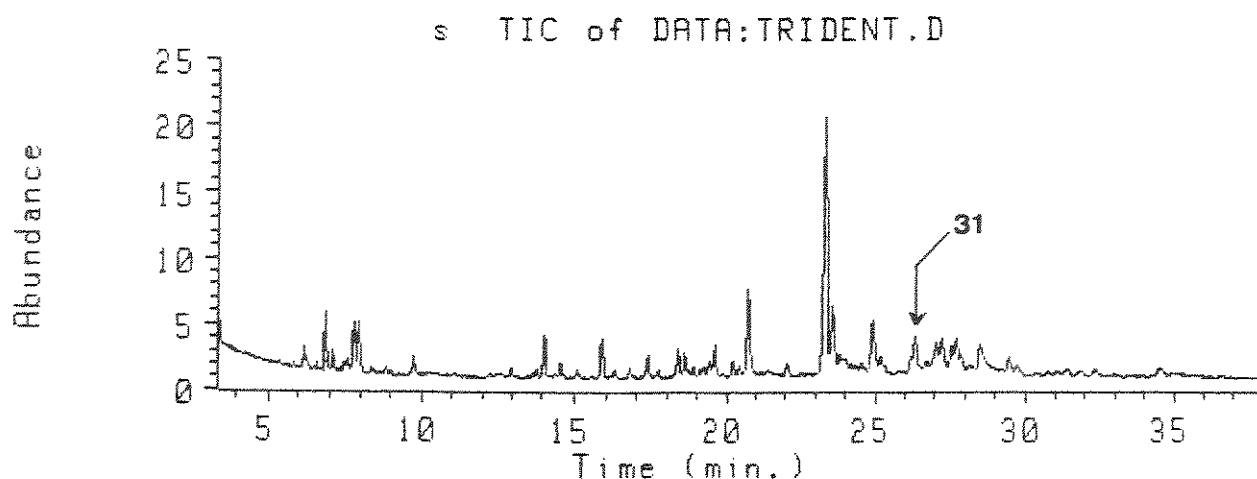


Figura 23: Cromatograma do óleo essencial de *B. tridentata* (ULTRA 1)

Para confirmar que o cadinol axial 31 identificado nas *Baccharis* estudadas, é um composto inédito, apresentamos na figura 24 o espectro de massas do ( $\pm$ )-cadinol axial 31, ( $\pm$ )-cadinol equatorial 32 e do (-)- $\alpha$ -cadinol 5 onde podemos observar que cada um tem espectro de massas distintos.

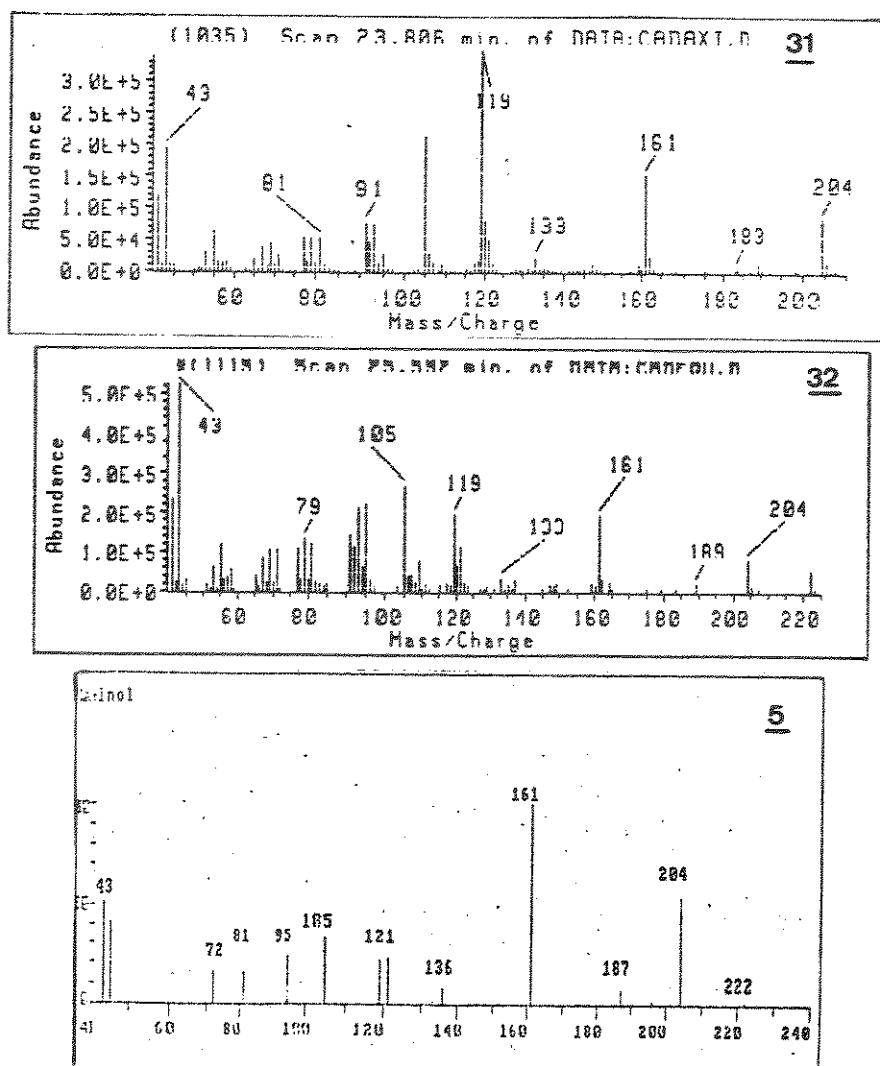


Figura 24: Espectro de massas do ( $\pm$ )-cadinol axial 31, ( $\pm$ )-cadinol equatorial 32 e ( $-$ )- $\alpha$ -cadinol 5.

A presença do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 na *B. platipoda* levou à identificação de um outro componente inédito, porém, embora soubéssemos que a coluna cromatográfica capilar utilizada em nossos estudos proporcionasse a separação dos epóxidos 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$  34 e 6 $\beta$ ,7 $\beta$  33, o mesmo não podemos dizer com relação aos epóxidos provenientes do ( $-$ )- $\alpha$ -cadinol 5, 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epóxido 40 e 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido 41 (figura 25); como ainda não foi possível o acesso a esses últimos epóxidos, podemos somente sugerir que o epóxido identificado seja o 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34.

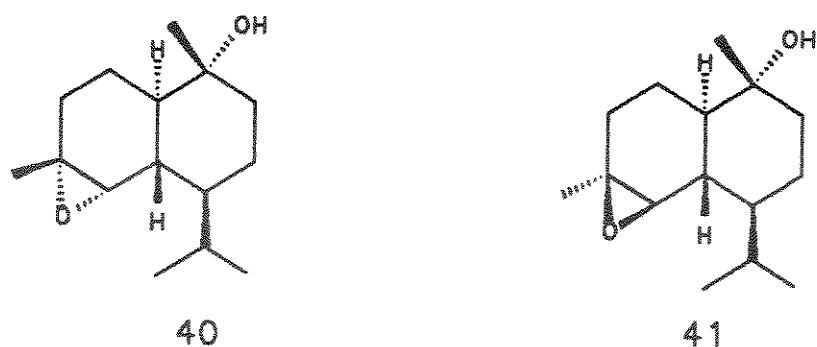


Figura 25: Estrutura do 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epóxido 40 e 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epóxido 41

Com relação ao 1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35, uma revisão da literatura revelou-nos que até então somente o 1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol 42 foi isolado como produto natural<sup>41)</sup>, porém com uma caracterização insuficiente.

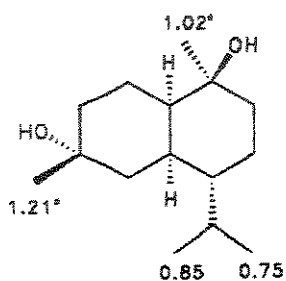


Figura 26: Estrutura do produto natural 1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol 42

Com isso, finalizamos o primeiro capítulo de nossos estudos também com a identificação de três novos derivados cadinânicos no gênero *Baccharis*: (±)-cadinol axial 31, (±)-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35 e o (±)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34.

## CAPÍTULO 2

### SÍNTESE DE DERIVADOS TRICICLO[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]UNDECANO

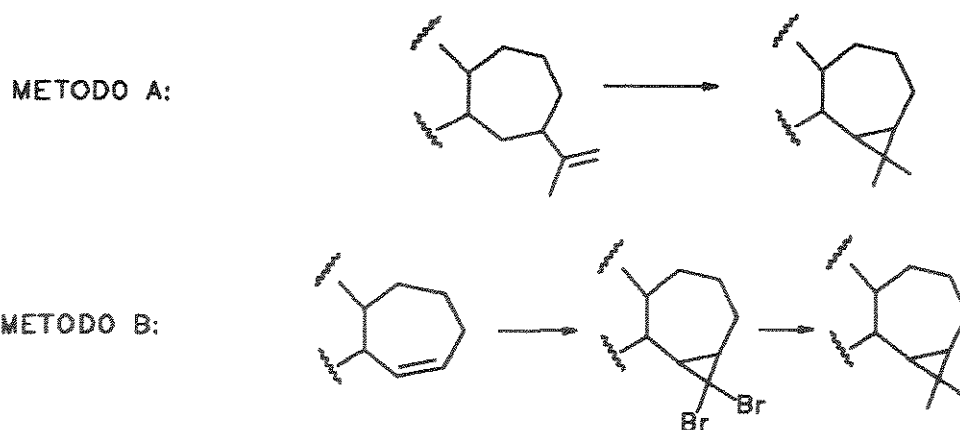
#### 2.1. INTRODUÇÃO

No reino vegetal terrestre e marítimo os sesquiterpenos triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecanos, biciclo[5.3.0]decanos e biciclo[4.4.0]decanos são difundidos de maneira uniforme. No campo da síntese, todavia as atividades sintéticas avançaram mais rapidamente para a construção de sesquiterpenos biciclo[4.4.0]decanos (decalinas), isto pode ser atribuído a existência de métodos seguros para elaboração do esqueleto hidronaftalênico (anelação de Robinson, redução de naftalenos, reação de Diels-Alder,  $\pi$ -ciclização) com controle estereoquímico da fusão de anéis e fácil determinação da estereoquímica dos substituintes. No caso dos sesquiterpenos com esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecanos (hidroazulênicos com um ciclopropano adicional) e biciclo[5.3.0]decanos (hidroazulênicos), o desenvolvimento ocorreu mais lentamente devido à maior dificuldade em planejar a estereoquímica e fusão de anéis de cinco e sete membros.

Como citado nos objetivos, nosso interesse prendeu-se à síntese do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano, tipo aromadendrano **6**, visto que as sínteses da literatura 42) partiam de compostos cíclicos contendo o ciclopropano ou realizavam a ciclopropanação na etapa final da rota sintética, optamos então por explorar uma rota sintética, inexistente na literatura, a partir de um derivado acíclico, ao qual foi adicionado um ciclopropano na etapa inicial da rota sintética permitindo assim estudar a química de anéis pequenos.

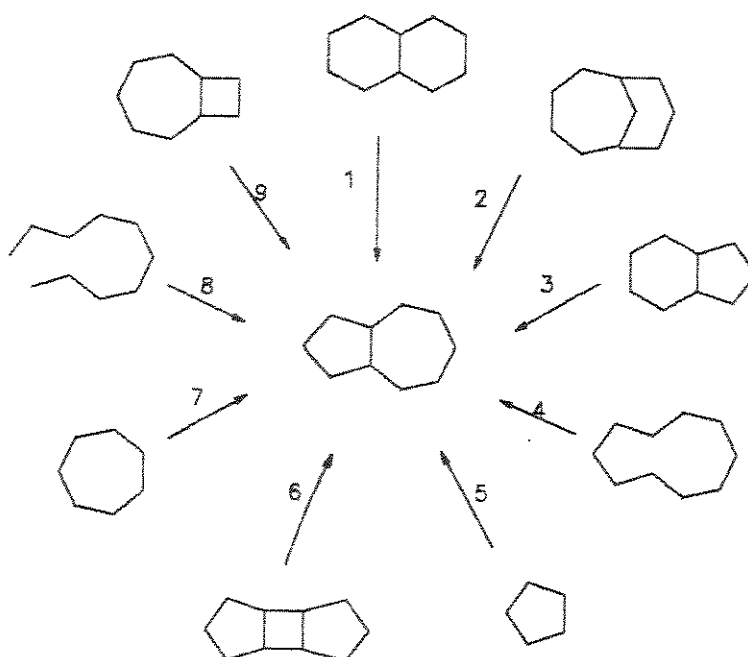
#### 2.2. ESTRATÉGIAS E METODOLOGIAS DE SÍNTESE DO ESQUELETO BICICLO[5.3.0]DECANO E TRICICLO[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]UNDECANO

A síntese do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano, tipo aromadendrano **6** pode ser relacionada à síntese do esqueleto hidroazulênico (biciclo[5.3.0]decano) ao qual se adiciona um ciclopropano. Adição esta que pode ocorrer nas primeiras etapas da síntese ou após a construção do esqueleto hidroazulênico, no cicloeptano devidamente funcionalizado, como descrito no esquema 10.



**Esquema 10:** Ciclização de um substituinte (isopropila ou análogo) do cicloeptano. (Metodologia A) <sup>43</sup>; adição de carbeno a um cicloepteno seguida de metilação (Metodologia B) <sup>44</sup>)

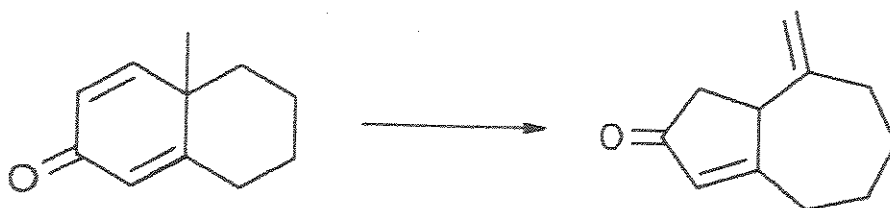
No esquema 11, apresentamos as estratégias básicas empregadas na construção do esqueleto biciclo[5.3.0]decano, as quais foram separadas em nove grandes grupos de acordo com o tipo de intermediário chave.



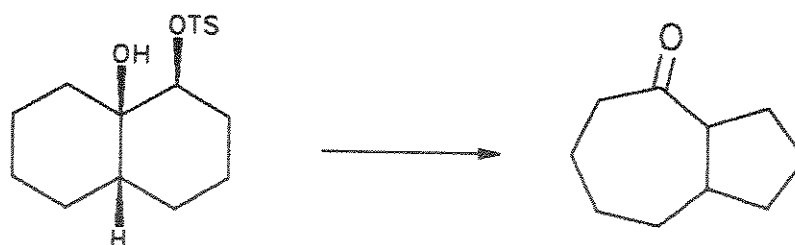
**Esquema 11:** Estratégias básicas de construção do esqueleto biciclo[5.3.0]decano

**Estratégia 1** - Rearranjo fotoquímico (Método A) ou de Wagner-Merwein (Método B) de um precursor hidronaftalênico

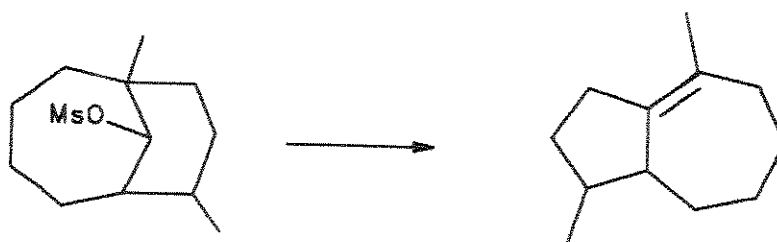
Método A 45)



Método B 46)



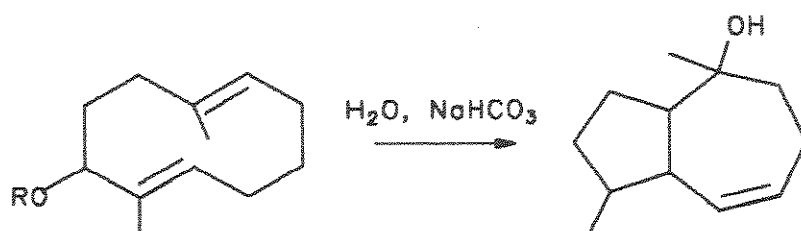
**Estratégia 2** - Rearranjo de um sistema biciclo[4.3.1]decano através de um rearranjo tipo pinacol 47)



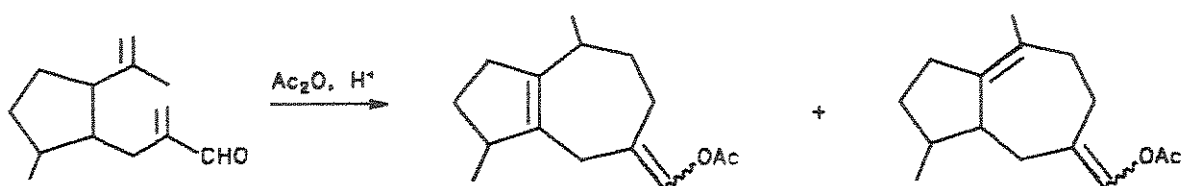
**Estratégia 3** - Rearranjo de um sistema biciclo[4.3.0]nonano através de uma expansão de anel de 6 membros, facilitado por participação homoalílica 48)



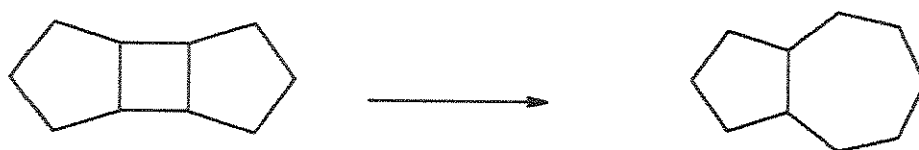
**Estratégia 4** - Ciclização transanular de um ciclodecano apropriadamente funcionalizado 44)



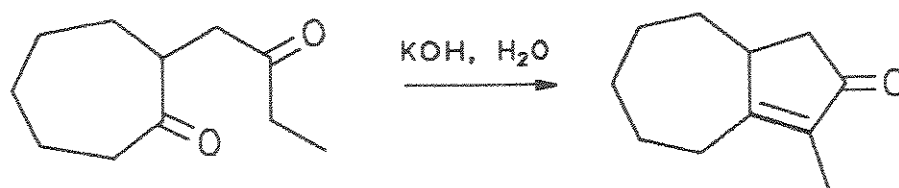
**Estratégia 5** - Formação de um cicloeptano a partir de um ciclopentano devidamente funcionalizado 49)



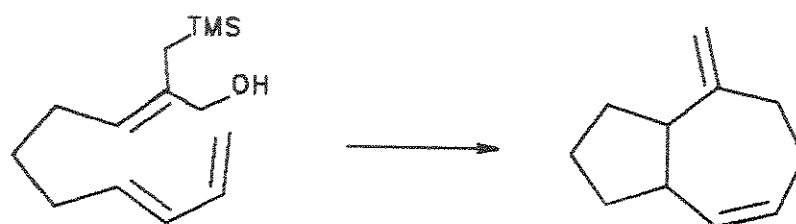
**Estratégia 6** - Fragmentação do esqueleto triciclo[5.3.0.0<sup>2,6</sup>]decano 50)



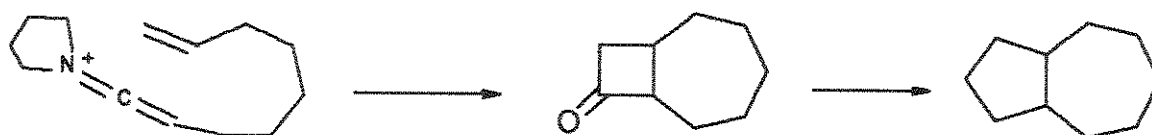
**Estratégia 7** - Formação de um ciclopentano a partir de um cicloeptano devidamente funcionalizado 51)



**Estratégia 8** - Ciclização intramolecular de um precursor acíclico 52)



**Estratégia 9** - Expansão de um anel de 4 membros pertencente a um biciclo[5.2.0]nonano obtido a partir de reação de cicloadição [2+2] intramolecular de um sal de cetenoimínio 53)



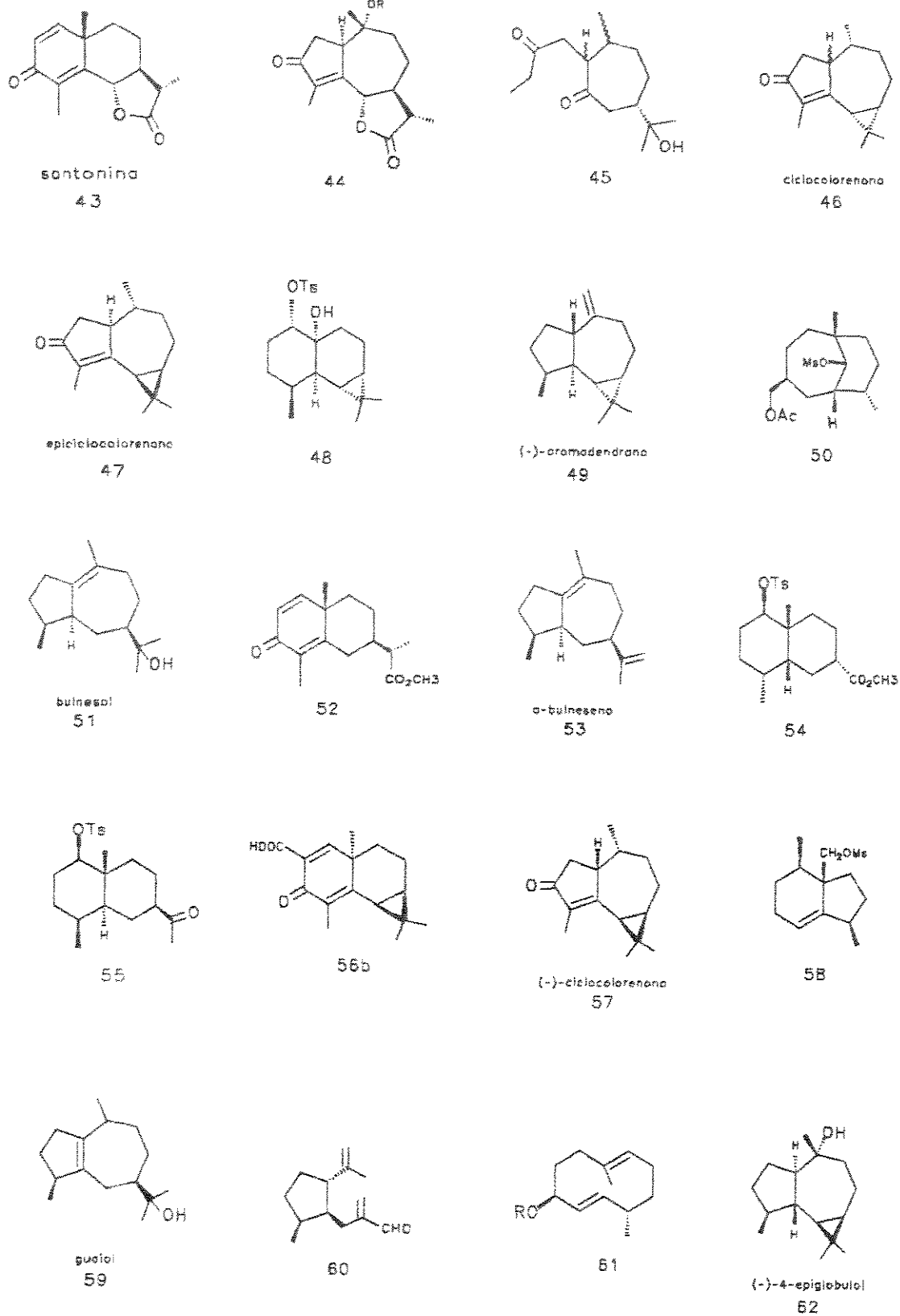
Após esta visão geral das estratégias descritas anteriormente discutiremos alguns exemplos da literatura que nos chamaram a atenção. Gostaríamos de ressaltar que nosso objetivo não é uma minuciosa revisão bibliográfica mas sim observar e extrair as estratégias e principais metodologias utilizadas para a construção de esqueletos biciclo[5.3.0]decanos (hidroazulênicos) e triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecanos (hidroazulênicos contendo um ciclopropano).

Para facilitar a discussão agrupamos na tabela 5 sínteses de derivados biciclo[5.3.0]decanos e triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecanos com as respectivas estratégias e/ou metodologias empregadas, cujo período no qual elas foram desenvolvidas nos proporciona uma maior compreensão do desenvolvimento do controle estereoquímico que inicialmente não puderam ser resolvidos.

**Tabela 5:** Compilação de literaturas sobre as estratégias de sínteses desenvolvidas para obtenção de esqueletos aromadendrânicos

| Ano  | Autor         | Intermediário chave  | Alvo                                   | Estratégia | Lit. |
|------|---------------|----------------------|----------------------------------------|------------|------|
| 1957 | Barton        | Santonina <u>43</u>  | <u>44</u>                              | 1-A        | 54   |
| 1957 | Büchi         | Santonina <u>43</u>  | <u>44</u>                              | 1-A        | 55   |
| 1964 | Narang, Dutta | <u>45</u>            | (±)-ciclocolorenona <u>46</u>          | 7          | 51   |
| 1966 | Büchi,        | <u>43</u>            | 1-epiciclocolorenona <u>47</u>         | 1-A        | 43   |
| 1966 | Büchi,        | <u>48</u>            | (-)-aromadandreno <u>49</u>            | 1-B        | 46   |
| 1968 | Marshall      | <u>50</u>            | (±)-bulnesol <u>51</u>                 | 2          | 47   |
| 1969 | Büchi         | <u>48</u> e isômeros | (-)-aromadandreno <u>49</u> e isômeros | 1-B        | 56   |
| 1969 | Piers         | <u>52</u>            | α-bulneseno <u>53</u>                  | 1-A        | 57   |
| 1970 | Yoshikoshi    | <u>54</u>            | (±)-bulnesol <u>51</u>                 | 1-B        | 58   |

|      |              |                          |                                                                      |     |    |
|------|--------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----|----|
| 1971 | Heathcock    | <u>55</u>                | (±)- bulnesol <u>51</u> , (±)- $\alpha$ -<br>bulneseno <u>53</u>     | 1-B | 59 |
| 1972 | Caine        | <u>56b</u>               | (-)-ciclocolorenona <u>57</u>                                        | 1-A | 45 |
| 1972 | Marshall     | <u>58</u>                | (±)-guaiol <u>59</u> , (±)-7-<br>epiguaiol                           | 3   | 48 |
| 1973 | Andersen, Uh | <u>60</u>                | (±)-guaiol <u>59</u> , (±)-<br>bulnesol <u>51</u>                    | 5   | 49 |
| 1974 | Marshall     | <u>61</u>                | (±)-globulol <u>3</u>                                                | 4   | 44 |
| 1975 | Caine        | epímero do<br><u>56b</u> | (-)-4-epiglobulol <u>62</u> ,<br>(-)-4-epiaromadendreno<br><u>63</u> | 1-A | 60 |
| 1975 | Metha, Singh | <u>64</u>                | (±)- $\alpha$ -bulneseno <u>53</u>                                   | 1-B | 61 |
| 1977 | Liu, Lee     | <u>65</u>                | (±)-deidrokasseno <u>66</u>                                          | 6   | 50 |
| 1977 | Andersen     | <u>67</u>                | (±)-kassenol <u>68</u>                                               | 5   | 42 |
| 1981 | Surburg      | <u>69</u>                | (-)-espatulenol <u>70</u>                                            | 1-B | 62 |
| 1982 | Heathcock    | <u>71</u>                | (±)-confertina <u>72</u>                                             | 1-B | 63 |
| 1982 | Heathcock    | <u>73</u>                | (±)-partenina <u>74</u>                                              | 7   | 64 |
| 1984 | Rigby        | tropona <u>75</u>        | (±)-estafiatina <u>76</u>                                            | 7   | 65 |
| 1986 | Saha         | tropona <u>75</u>        | (±)-ciclocolorenona <u>57</u>                                        | 7   | 66 |
| 1990 | Giguere      | <u>77</u>                | <u>78</u>                                                            | 8   | 52 |



**Figura 27: Estruturas dos compostos citados na tabela 5**

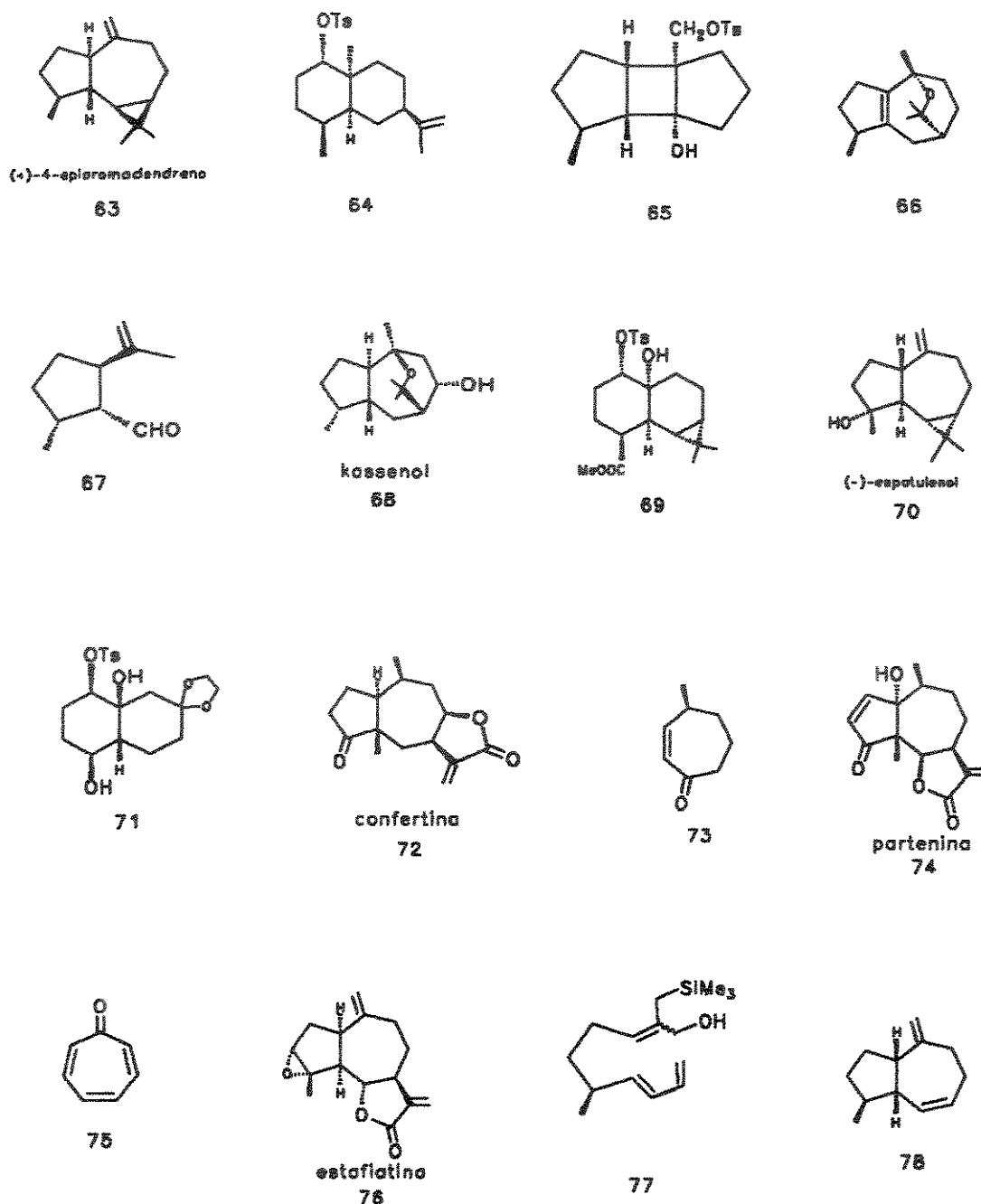
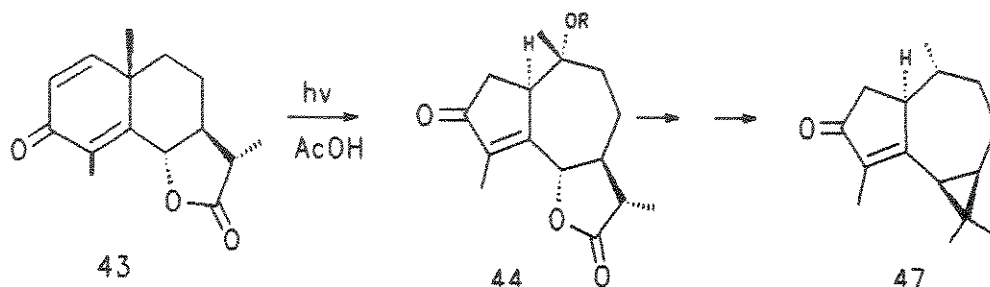


Figura 27: Estruturas dos compostos citados na tabela 5 (continuação)

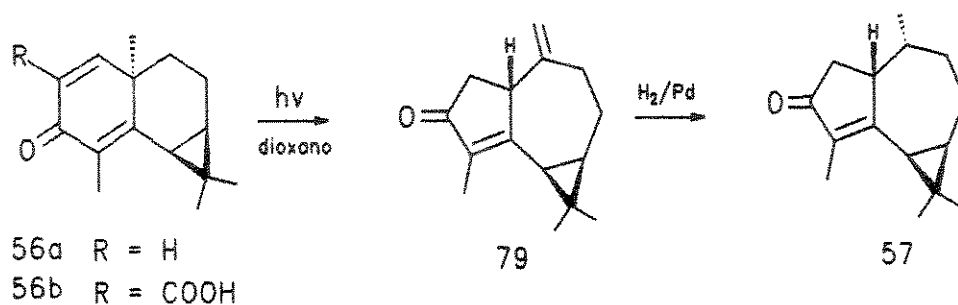
O uso exaustivo da estratégia 1A para a construção de esqueleto biciclo[5.3.0]undecano, ocorreu entre 1957 e 1975 visto que naquela época os métodos de síntese do esqueleto hidroazulênico com controle estereoquímico da junção de anéis e dos substituintes a partir de sistemas hidronaftalênicos eram bem estabelecidos.

Neste período, um dos primeiros trabalhos de síntese do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano foi publicado em 1966 por Büchi e col.<sup>43)</sup> e relata a síntese da epíciclocolorenona **47** a partir de um rearranjo fotoquímico da santonina **43** (esquema 12). Na verdade a santonina é uma cicloexanona com conjugação cruzada que sofre sob radiação a incorporação de solvente.



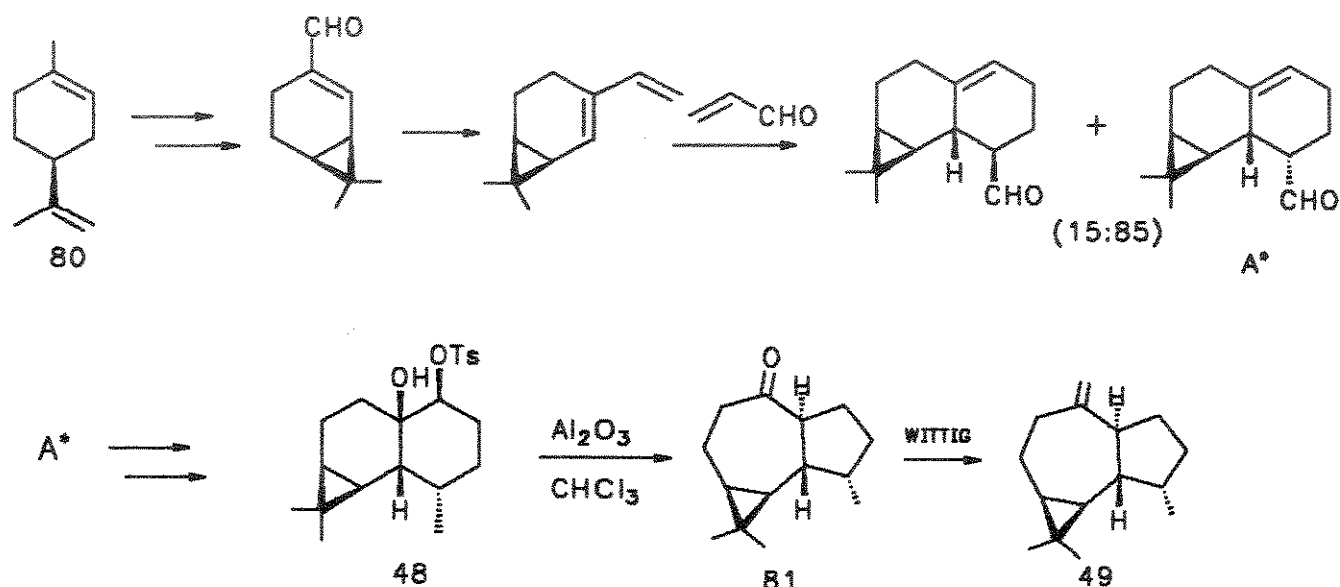
Esquema 12: Síntese da epíciclocolorenona **47** utilizando a estratégia 1A

Mais tarde, em 1972 na síntese total da (-)-ciclocolorenona **57**, Caine e col.<sup>45)</sup> observaram a influência dos substituintes no comportamento da cicloexadienona quando irradiada, concluindo que um substituinte eletrofílico (grupo carboxílico) no C-2 da cicloexadienona **56b** convertia-a fotoquimicamente em biciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano **79**, enquanto que a conversão fotoquímica de **56a** era acompanhada por abertura do ciclopropano (esquema 13).



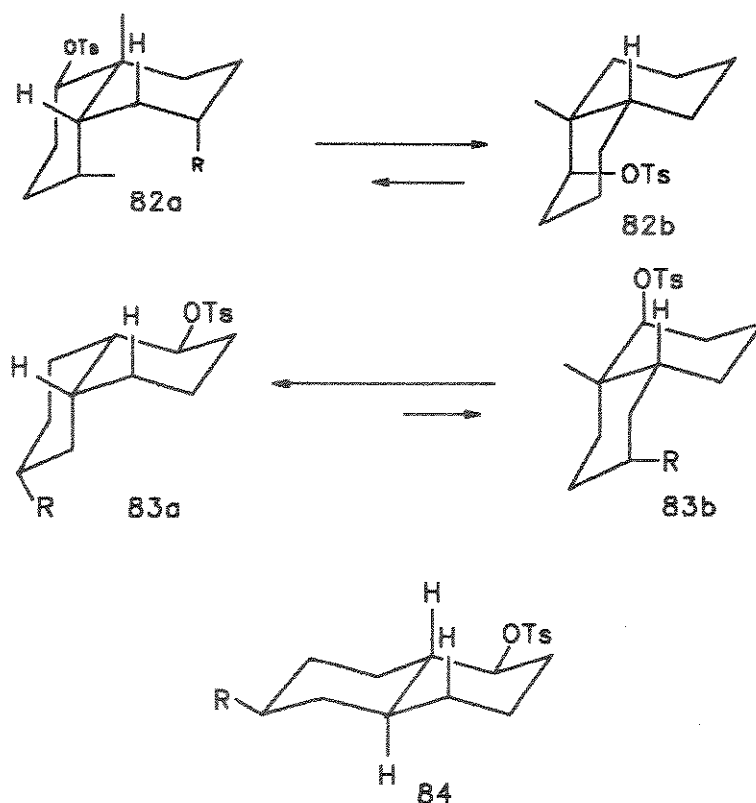
Esquema 13: Síntese da (-)-ciclocolorenona **57** utilizando a estratégia 1A

Dentro da estratégia 1 destaca-se também uma outra metodologia partindo de derivados hidronaftalênicos (biciclo[4.4.0]decanóis ou decanodióis), os quais através de um rearranjo de Wagner-Merwein (estratégia 1 - método B) geram biciclo[5.3.0]decanos. O primeiro trabalho publicado envolvendo esta estratégia foi desenvolvido por Büchi e col. <sup>46)</sup> na síntese de (-)-aromadendreno 49 e sesquiterpenos relacionados (esquema 14). Esta partiu do (-)-perialdeído 80 obtendo como precursor chave o diol-monotosilado 48, que através de um rearranjo de Wagner-Merwein forneceu o derivado tricíclico 81, intermediário do (-)-aromadendreno 49.



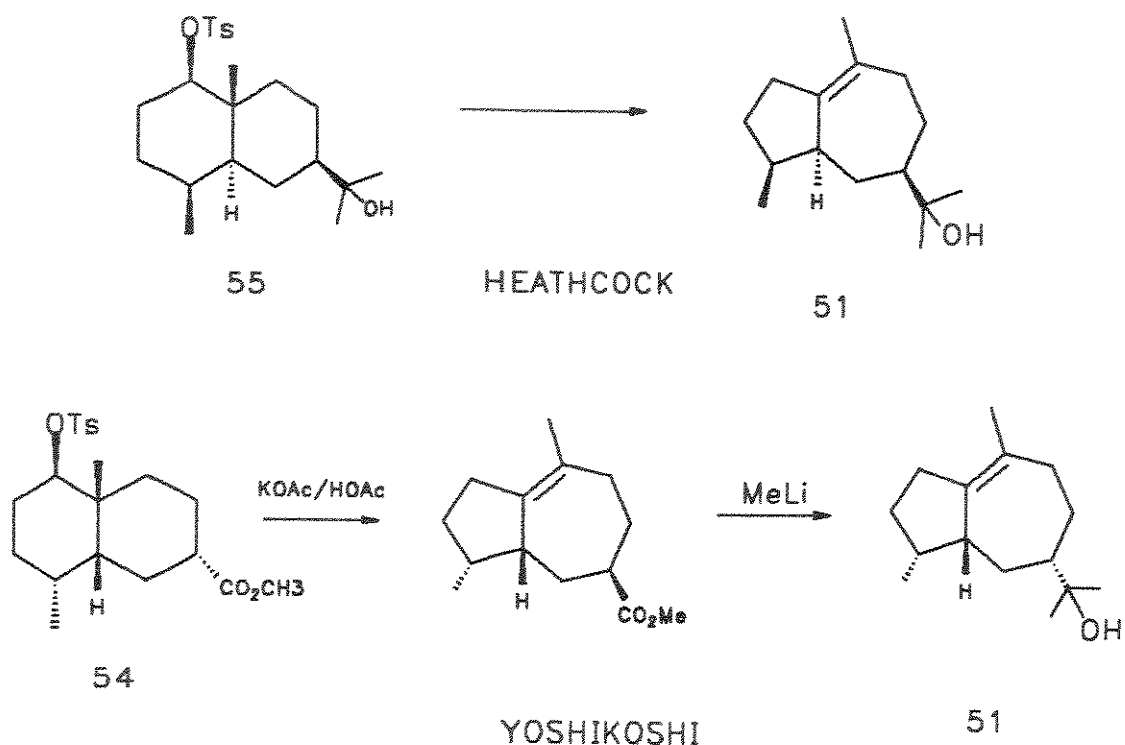
Esquema 14: Síntese do (-)-aromadendrano 49 utilizando a estratégia 1B

Aplicando ainda esta metodologia (estratégia 1 - método B) destaca-se os trabalhos de Yoshikoshi <sup>58)</sup> e Heathcock <sup>59)</sup> que analisaram a estereoquímica do bulnesol 51 e observaram que 3 tosilatos decalínicos (esquema 15) poderiam sofrer um rearranjo de Wagner-Meerwein e serem precursores desta síntese.



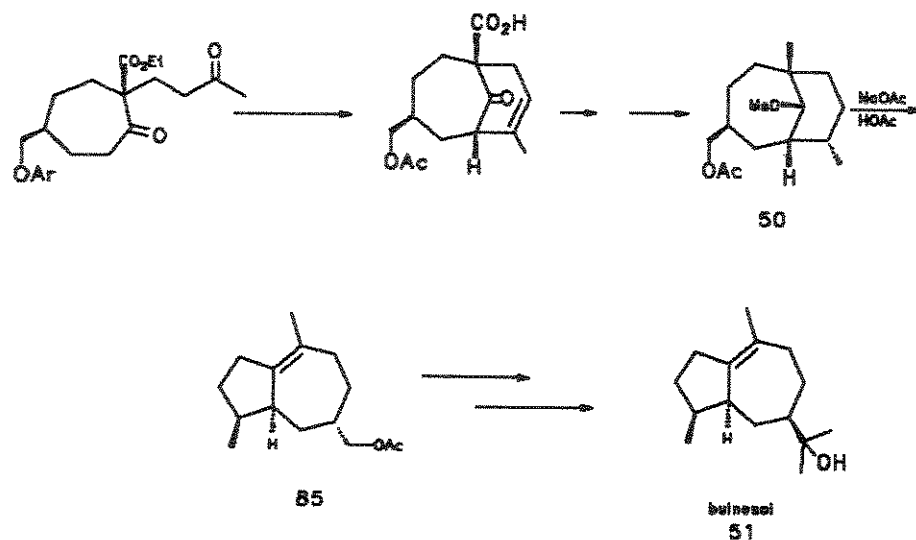
Esquema 15: Tosilatos decalínicos utilizados como intermediários chave da estratégia 1B

Analisando o esquema 15 podemos observar que o conformero 82a-cis cujo grupo tosíl e a ligação que migra são anti e coplanares, é relativamente impedido e que o conformero 82b-cis não possui a relação anti-coplanar necessária para que um rearranjo de Wagner-Meerwein ocorra. Já o conformero 83a-cis e o isômero 84-trans possuem as conformações necessárias para que este rearranjo ocorra. Estes estudos levaram Heathcock <sup>59)</sup> a seguir a rota da decalina-*trans* e Yoshikoshi <sup>58)</sup> a rota alternativa da decalina-*cis* na síntese do ( $\pm$ )-bulnesol 51, descrita no esquema 16.



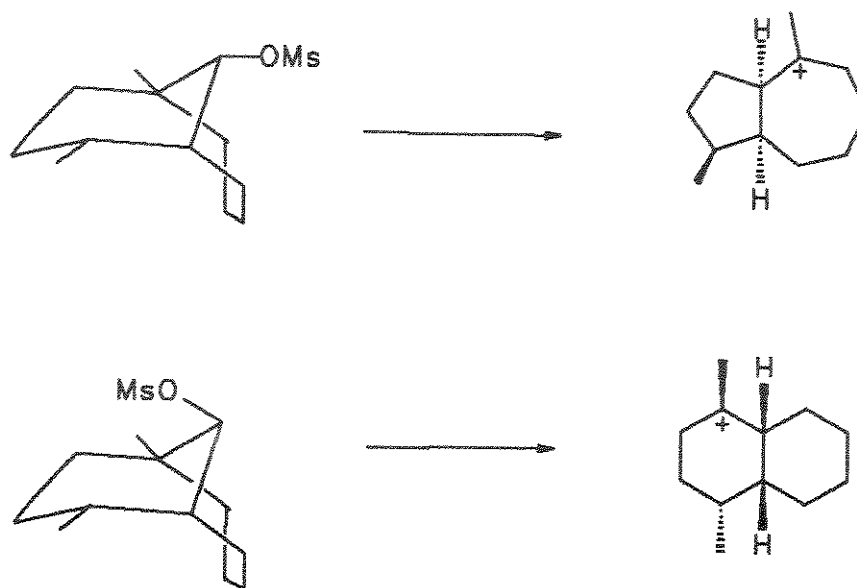
Esquema 16: Etapa chave da síntese de (±)-bulnesol 51 utilizando a estratégia 1B

A estratégia 2 foi utilizada por Marshall <sup>47)</sup> em 1968 na síntese de (±)-bulnesol 51 onde o intermediário biciclo[4.3.1]decano 50 rearranjou-se sob solvólise fornecendo o derivado hidroazulênico 85 (esquema 17).



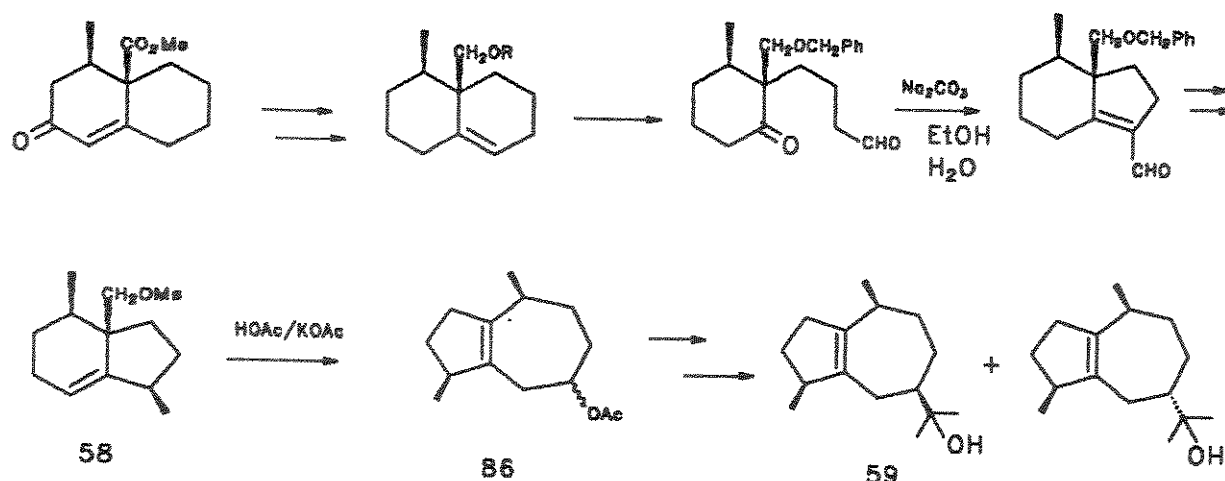
Esquema 17: Síntese do (±)-bulnesol 51 utilizando a estratégia 2

O ponto crítico dessa estratégia foi o álcool secundário (*syn* para o carbono de cabeça de ponte). Para o rearranjo ocorrer no sentido desejado, o grupo abandonador deve ser *anti*-coplanar com a ligação que migra. Caso contrário, o isômero alternativo leva à decalina <sup>47)</sup>, conforme mostra o esquema 18.



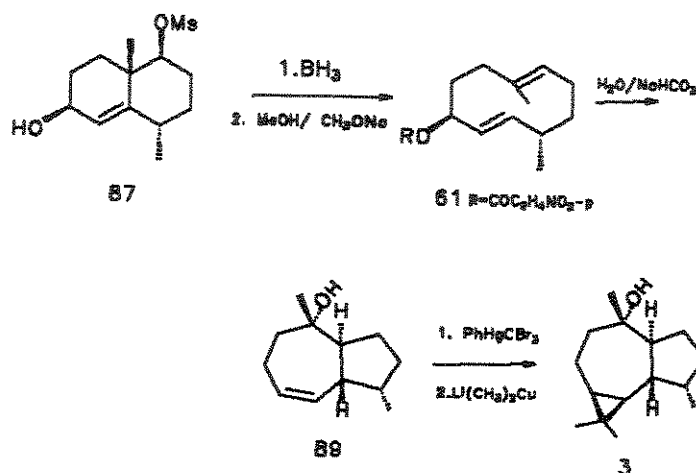
**Esquema 18:** Rearranjo do intermediário 50 na síntese do (±)-bulnesol 51 utilizando a estratégia 2

A estratégia 3 foi introduzida em 1972 por Marshall e col. <sup>48)</sup> na síntese do (±)-guaiol 59 (esquema 19), onde através de um simples rearranjo solvolítico do biciclo[4.3.0]nonano 58 obteve-se a expansão do anel de 6 membros fornecendo o precursor 86 do guaiol 59.



Esquema 19: Síntese do (±)-guaiol **59** utilizando a estratégia 3

A estratégia 4 foi utilizada por Marshall <sup>44</sup>) em 1974 na síntese do (±)-globulol **3** a partir de ciclodecanos. Nesta síntese o mesilato **87** passa por uma hidroboração e subsequente fragmentação por metóxido de sódio via intermediário boronato; depois da conversão de **88** ao para-nitrobenzoato de ester **61**, este foi solvolizado com tampão aquoso em dioxano, obtendo-se assim o biciclo[5.3.0]decano **89**, intermediário do globulol **3** (esquema 20).



Esquema 20: Síntese do (±)-globulol **3** utilizando a estratégia 4

Nesta síntese o intermediário 82 concedeu através de modelos moleculares uma visão conformacional simples, em relação aos outros hidroazulenos os quais tendem a apresentar considerável flexibilidade conformacional. Nele a fusão *trans* do ciclopentano tende a restringir a pseudorotação do cicloheptano e a ligação dupla remove as mais sérias interações eclipsadas presentes na conformação cadeira, mostrando ser a conformação cadeira altamente preferida para o hidroazuleno. Com base nisso, o ataque de carbenóides seria preferencialmente pela face  $\beta$ , conduzindo assim facilmente o intermediário 82 ao globulol 3 <sup>44)</sup>, (figura 28)

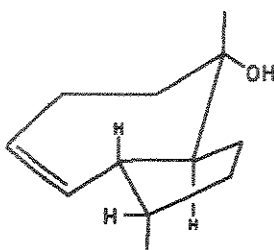
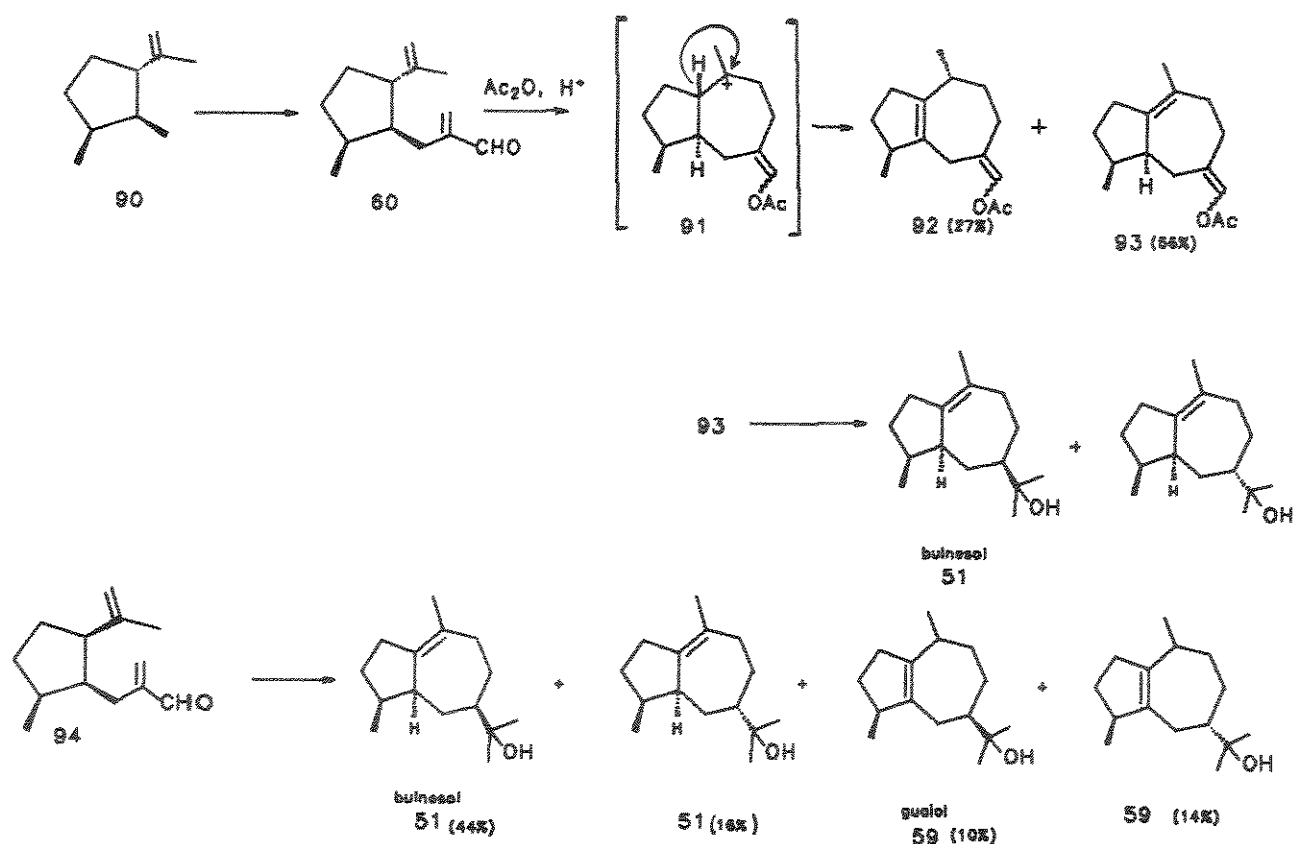


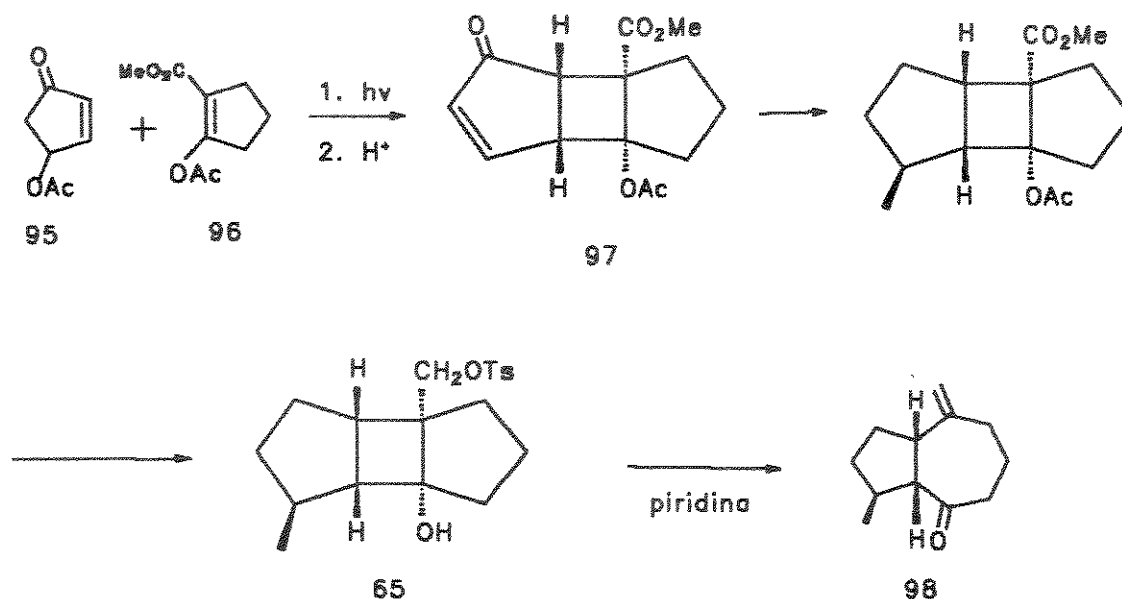
Figura 28: Conformação preferida do intermediário 82 da síntese do globulol 3

A estratégia 5 foi apresentada por Andersen e Uh <sup>49)</sup> em 1973 na síntese do ( $\pm$ )-bulnesol 51 a partir de precursores ciclopentânicos, fotocitral-A 90 (esquema 21). Nesta síntese o produto minoritário de ciclização do dieno-aldeído 60 composto 92, poderia ser resultado de uma migração de hidreto estereoespecífica no intermediário 91. Baseando-se nisso, o composto 94 poderia ser utilizado como precursor na síntese do ( $\pm$ )-guaiol 59, entretanto, esta forneceu uma mistura de 4 estereoisômeros e o ( $\pm$ )-guaiol 59 foi detectado por CG com somente 10% de rendimento.



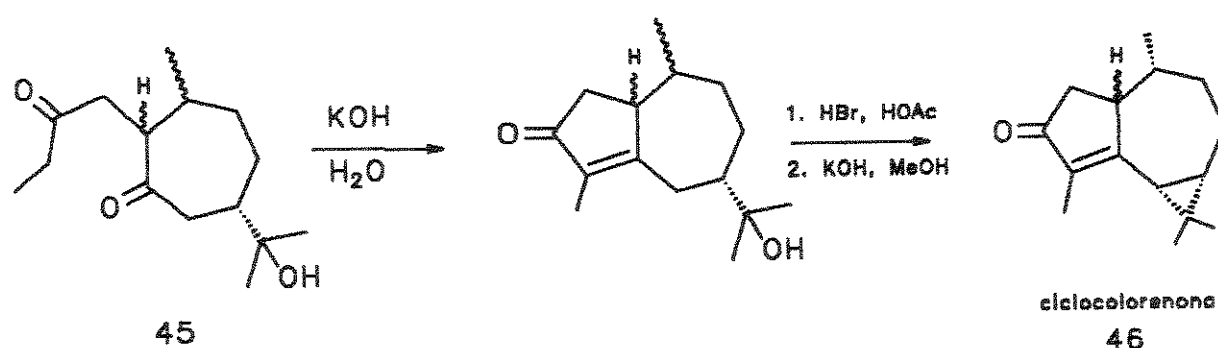
Esquema 21: Síntese de (±)-guaiol 59 utilizando a estratégia 5

A estratégia 6, síntese de biciclo[5.3.0]decanos a partir de triciclo[5.3.0.0<sup>2,6</sup>]decanos, foi introduzida por Liu e Lee <sup>50)</sup> em 1977. Estes utilizaram como precursor dois derivados de ciclopentânicos, 95 e 96, que após cicloadição seguida por eliminação sob catálise ácida forneceu a enona tricíclica 97. Subsequentes reações forneceram o intermediário chave diol monotosilato 65 que sofreu fragmentação quando tratado com cloreto de tosila em piridina fornecendo o derivado biciclo[5.3.0]decano 98 (esquema 22).



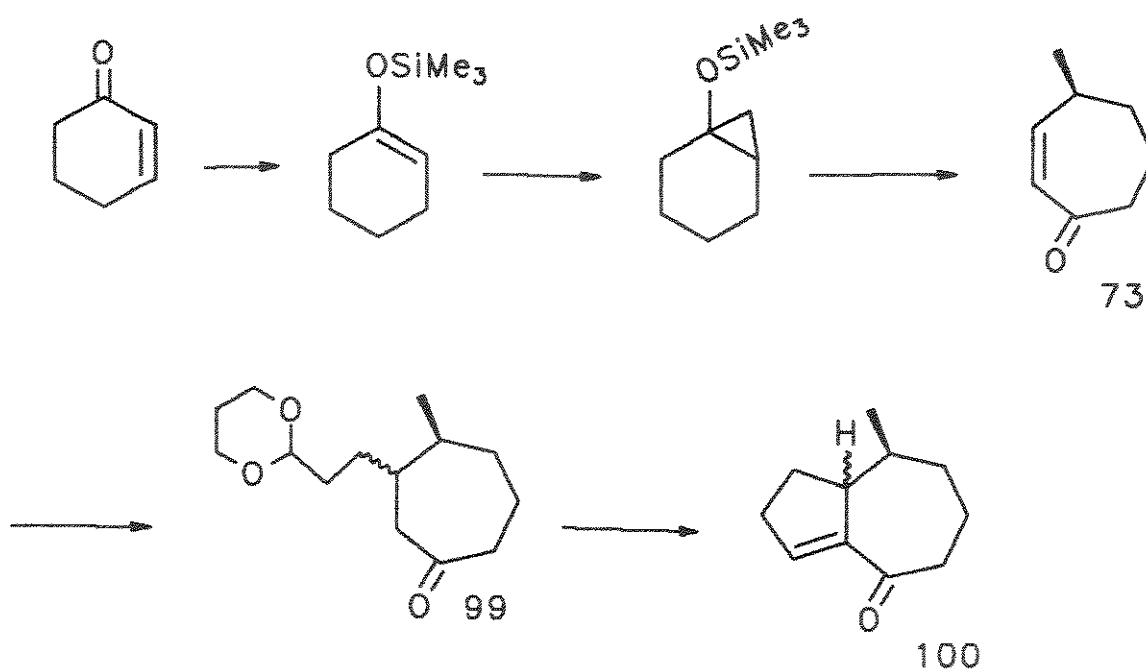
Esquema 22: Construção do esqueleto hidroazulênico utilizando a estratégia 6

A estratégia 7, que foi inicialmente utilizada por Narang e Dutta <sup>51)</sup> em 1964 na síntese da ( $\pm$ )-ciclocolorenona **46** (esquema 23) e cuja configuração do próton na junção dos anéis de 5 e 7 membros não pode ser estabelecida devido às condições da época, foi retomada por Heathcock <sup>64)</sup>, Rigby <sup>65)</sup> e Saha <sup>66)</sup> na década de 80.



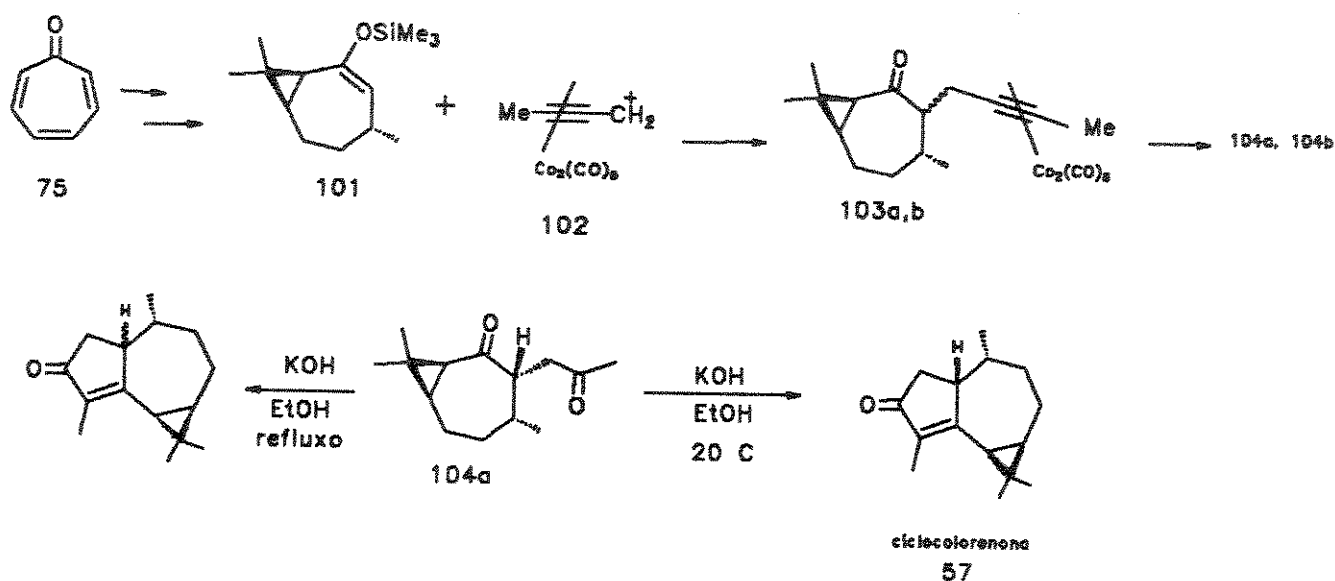
Esquema 23: Síntese da ciclocolorenona **46** utilizando a estratégia 7

Heathcock e col. <sup>64)</sup> apresentaram em 1982 na síntese de ( $\pm$ )-partenina **74** um controle estereoquímico de formação do esqueleto biciclo[5.3.0.]decano a partir de derivado cicloeptânico (esquema 24). Nesta síntese a hidrólise ácida do acetal **99** é acompanhada por aldolização e desidratação fornecendo a hidroazulenona **100** na proporção de 4:1 (*cis trans*). 50



Esquema 24: Construção do esqueleto biciclo[5.3.0.]decano utilizando a estratégia 7

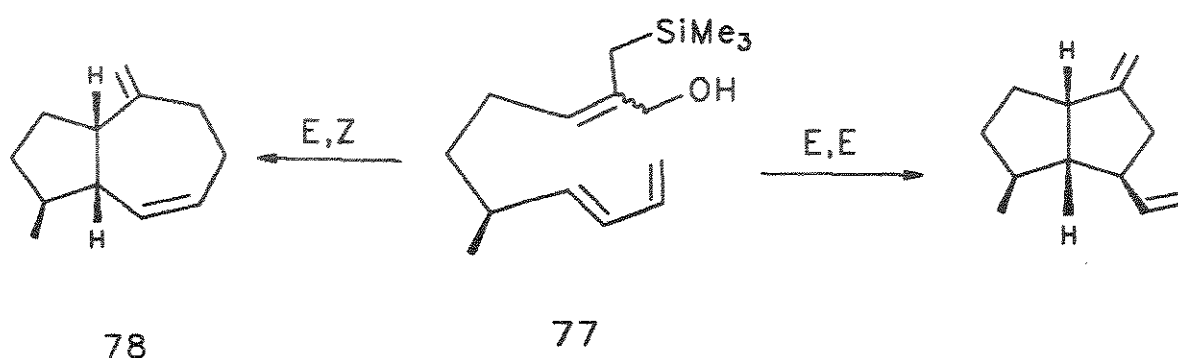
Saha e col. 66) publicaram a síntese da ( $\pm$ )-ciclocolorenona **57** também utilizando precursores cicloeptânicos porém o mérito desta síntese é a utilização de cátions propargílicos complexados com cobalto, ou seja, carbocátions estabilizados por cobalto como agentes alquilantes de carbonos nucleofílicos (reação de Nicholas), acompanhada por hidratação regioespecífica e ciclização (esquema 25).



Esquema 25: Síntese da ( $\pm$ )-ciclocolorenona **57** utilizando a estratégia 7

Em resumo, o potencial sintético desse método envolve a utilização do cátion propargílico complexado com cobalto 102 que é acoplado com o sililenoléter 101 formando 103a,b que sofre demetalação seguida de hidratação fornecendo uma mistura de 8:1 das dicetonas 104a ( $H\beta$ ) e 104b ( $H\alpha$ ). A ciclização induzida por base da dicetona 104a fornece um eficiente processo para anelação de ciclopentanona, obtendo-se assim a ciclocolorenona 57.

A estratégia 8 introduzida por Giguere e col. <sup>52)</sup> em 1988 foi a primeira estratégia de síntese de hidroazulenos a partir de um precursor acíclico via uma reação intramolecular de Hoffmann-Noyori (esquema 26). Esta metodologia descreve uma diastereosseletividade das cicloadições intramoleculares de cátions alílicos e revelou como resultado um controle sobre o modo de cicloadição pela simples geometria da ligação dupla no cátion alílico precursor.



Esquema 26: Formação do esqueleto biciclo[5.3.0]decano utilizando a estratégia 8

A diastereosseletividade para formação do aduto 78-*cis-exo* é aparentemente resultado do modelo compacto de cicloadição, isto pode ser melhor visualizado com a ajuda de modelos moleculares (figura 29) onde observa-se na conformação barco (compacta) entre o cátion alílico e o dieno conjugado uma melhor sobreposição dos orbitais e uma menor torção entre os átomos de carbono que formam o ciclopentano comparado à sobreposição dos orbitais e à torção existente nesses átomos quando a conformação entre o cátion alílico e o dieno conjugado é cadeira (aduto *trans-exo*) <sup>52)</sup>.

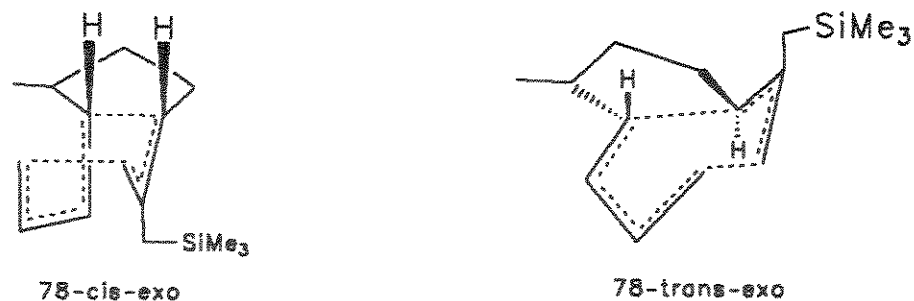
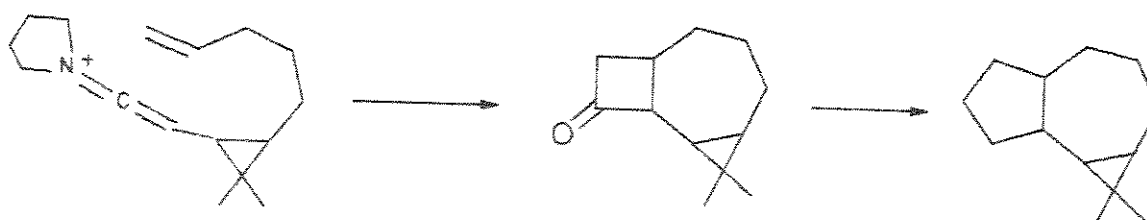


Figura 29: Conformações possíveis entre o cátion alílico e o dieno para cicloadições intramoleculares.

Após o relato de estratégias e metodologias de construção de esqueletos biciclo[5.3.0]decano e triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano discutido anteriormente chamamos a atenção para a nossa estratégia de síntese (esquema 27) que envolve a ciclização de um derivado acíclico contendo um ciclopropano.

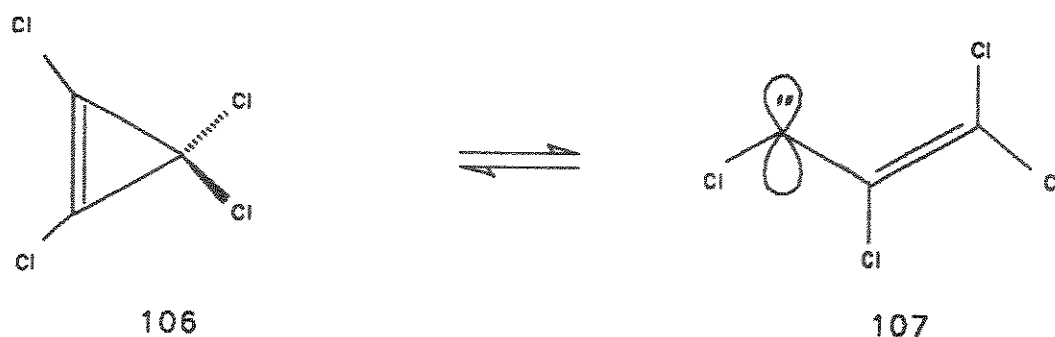


Esquema 27: Construção do esqueleto aromadendrânico a partir de um derivado acíclico contendo um ciclopropano.

## PROPOSTA DE SÍNTESE

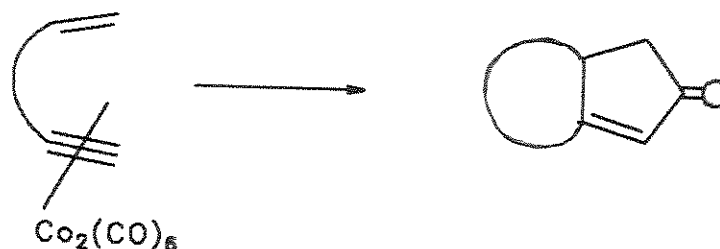
### 2.3. PROPOSTA 1 (TRABALHOS ANTERIORES)

Os primeiros estudos para sintetizar o esqueleto aromadendrânico tiveram como partida a construção do ciclopropano segundo a metodologia otimizada pelo grupo do Prof. Armin de Meijere<sup>67)</sup> a qual consiste na abertura térmica do tetraclorociclopropeno **106** ao correspondente perclorovinilcarbeno **107** (esquema 28), o qual adiciona-se facilmente à olefinas através de um mecanismo concertado [1+2], originando derivados ciclopropânicos.



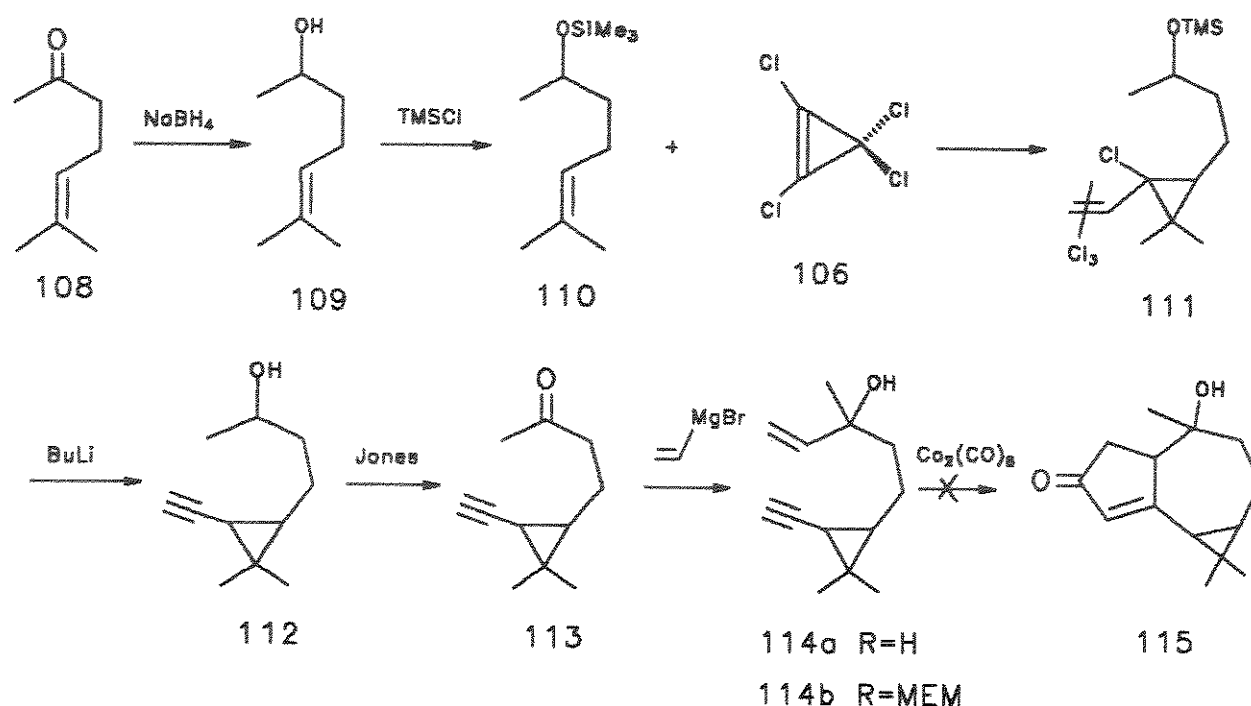
Esquema 28: Reagente de ciclopropanação perclorovinilcarbeno **107**

Por outro lado, uma maneira direta para a obtenção do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano seria através da reação intramolecular de cicloadição de Pauson-Khand<sup>68)</sup> onde o complexo hexacarboniladicobalto de um alcino reage com uma olefina produzindo uma ciclicização intramolecular com sequencial formação de ciclopentanonas descrita no esquema 29.



Esquema 29: Reação de Pauson-Khand

A união dessas duas metodologias foi sugerida inicialmente como rota de síntese do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano objetivando apresentar uma nova estratégia de síntese desse esqueleto a partir de precursores acíclicos (esquema 30).



**Esquema 30:** Primeira rota sintética para construção do esqueleto aromadendrânico desenvolvida a partir de derivados acíclicos contendo um ciclopropano

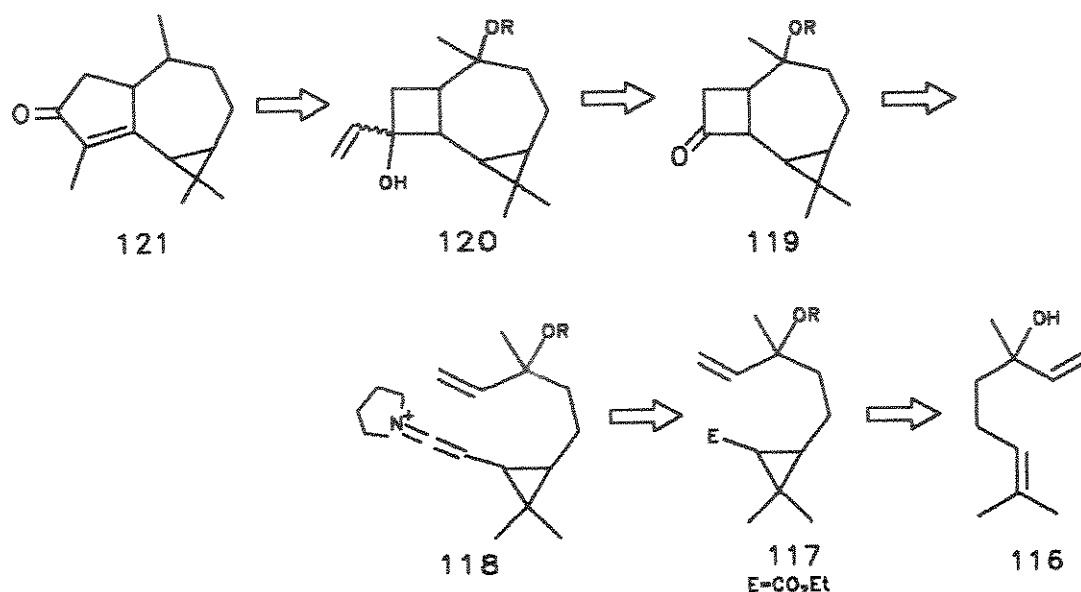
Uma vez que, o intermediário **114b** foi submetido às condições da cicloadição de Pauson-Khand e não forneceu o triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano desejado, e que este resultado foi compatível com dados publicados posteriormente que indicavam que a reação de Pauson-Khand não se estendia a sistemas 1,8- e 1,9-eninas<sup>69</sup>), esta rota foi abandonada.

Entretanto, o objetivo de construir o esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano a partir de um derivado acíclico contendo um ciclopropano persistiu e investigou-se uma outra metodologia para realizar uma ciclização intramolecular com sequencial formação de dois anéis, de 5 e 7 membros, iniciando-se assim o meu trabalho.

## 2.4. PROPOSTA 2

### 2.4.1. Estudo Retrossintético

A elaboração da rota sintética foi realizada a partir do estudo retrossintético de um derivado aromadendrânico, no caso a ciclocolorenona **121**, descrito no esquema 31.



**Esquema 31:** Estudo retrossintético para a síntese total do derivado aromadendrânico ciclocolorenona **121**

Analisando o esquema 31 observa-se quatro etapas básicas para a obtenção do esqueleto aromadendrânico: (i) uma reação de ciclopropanação quimiosseletiva do substrato linalool **116**; (ii) um aumento da cadeia carbônica do intermediário ciclopropânico **117** a partir de sua função éster; (iii) uma cicloadição [2+2] intramolecular entre o sal de cetenoimínio e o alceno do intermediário **118** fornecendo o intermediário tricíclico [6.2.0.0<sup>2,4</sup>]decano **119** e (iv) uma expansão do anel de 4 membros do intermediário **119** a partir de um rearranjo do derivado 1-vinil-1-ciclobutanol **120** catalisado por paládio<sup>70)</sup> fornecendo assim o esqueleto aromadendrânico desejado **121**.

## 2.4.2. Resultados e Discussão

### 2.4.2.1. Reação de Ciclopropanação

#### Preparo do Substrato

Tomando como base o esquema 31 e conhecendo a reatividade de álcoois alílicos foi necessário uma proteção do grupo hidroxila do ( $\pm$ )-linalool 116a. Frente a dificuldade de proteger quantitativamente um álcool terciário optamos por uma proteção com reagente organosilício cuja vantagem é a rapidez da reação. Para tal o grupo hidroxila do ( $\pm$ )-linalool 116a foi protegido com trimetilclorosilano (TMSCl, 2,5 eq.), 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 2,5 eq.) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador<sup>71</sup>) fornecendo o composto ( $\pm$ )-116b (87% de rendimento).

O composto ( $\pm$ )-116b foi então caracterizado<sup>[2]</sup> por espectro de absorção no infravermelho (E-40) apresentando uma banda de absorção em  $1640\text{cm}^{-1}$  característica de ligação olefínica. O espectro de massas EM (E-41) apresentou ion molecular em 226 m/e  $[\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{OSi}^+]$  e pico base em 73 m/e relativo ao ion  $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+]$ . O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-42) evidenciou a presença de 9 prótons pertencentes aos grupos metila ligados ao silício em 0.13 ppm, um singlete em 1.33 ppm correspondente aos prótons metílicos H-10, dois singletos em 1.59 e 1.69 ppm correspondentes aos prótons dos grupos metila ligados ao carbono olefínico (H-8 e H-9). Os prótons olefínicos foram atribuídos com base nas suas constantes de acoplamento. O tripleto distorcido em 5.10 ppm foi atribuído ao próton H-6, o dubleto em 5.00 ppm com  $J=10.1$  Hz foi atribuído ao próton H<sub>Z</sub>-1 cujo pequeno valor da constante de acoplamento indica que o mesmo está numa relação *cis* com o próton H-2. O dubleto em 5.15 ppm ( $J=16.1$  Hz) foi atribuído ao próton H<sub>E</sub>-1 pois está numa relação *trans* com o próton H-2 e portanto sua constante de acoplamento é maior. O duplo dubleto em 5.97 ppm ( $J_{\text{trans}}=16.1$  Hz e  $J_{\text{cis}}=10.1$  Hz) foi atribuído ao próton H-2. Estes dados são apresentados na figura 30. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-43) foi analisado com base nas informações do espectro APT apresentando uma absorção em 2.51 ppm relativa aos carbonos metílicos ligados ao silício, um sinal de carbono quaternário em 75.87 ppm relativo ao C-3, como também absorções na região de carbonos olefínicos que foram atribuídos com base nos deslocamentos químicos do ( $\pm$ )-linalool 116a<sup>72</sup>), conforme é apresentado na figura 30.

---

[2] No intuito de simplificar a leitura do texto na primeira parte, a discussão referente às atribuições de próton e carbono-13 se encontram junto aos espectros no final do texto. Para a segunda parte não foi possível.

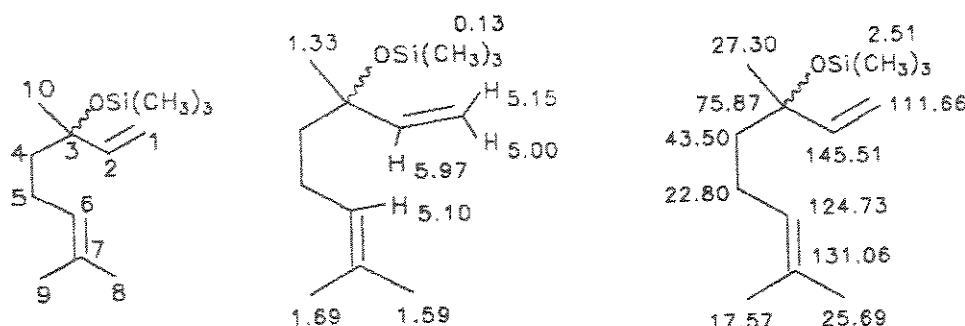


Figura 30: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-**116b**

### Ciclopropanação

A metodologia eleita para a preparação do composto **117** (esquema 31), está fundamentada na ciclopropanação de um alceno com diazocomposto e quantidades catalíticas de um eficiente catalisador, tetraacetato de dirródio -  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , visto que esta condição permite um maior rendimento (80-92%) comparado com o perclorovinilcarbeno **107** (máximo 46%) e evita formação de produtos secundários<sup>73</sup>).

Segundo Doyle<sup>74</sup>) quatro variáveis contribuem para a regio- e estereosseletividade neste tipo de reação: o metal de transição, seus ligantes associados, o diazocomposto e a olefina.

Entre os vários metais de transição com potencial catalítico para ciclopropanação de olefinas utilizamos o tetraacetato de dirródio,  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , por ser eficiente, quimiosseletivo à dupla ligação mais rica em elétrons, e ser somente ligeiramente sensível à impedimentos estéricos do substrato. Estes dois últimos fatores divergem totalmente quando acetato de paládio(II) é utilizado<sup>75</sup>).

Derivados de ródio(II) também são catalisadores mais efetivos neste tipo de reação comparado aos derivados de cobre e paládio<sup>76</sup>). A eficiência do catalisador depende da solubilidade, do estado de oxidação do metal de transição, e se for uma

reação de coordenação, dos efeitos estéricos e eletrônicos da olefina complexada<sup>77</sup>). A solubilidade não é o fator principal visto que trifluoroacetato de ródio(II) é bem solúvel porém pouco eficiente (10-15%). Já o estado de oxidação do ródio é mais importante visto que baixos rendimentos de ciclopropanação são obtidos na presença de pivalato de ródio(III),  $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{C}-(\text{CH}_3)_3)_4$ , e complexos de ródio(I)<sup>75</sup>).

Carboxilatos de ródio(II) são complexos diamagnéticos com somente um sítio de coordenação vazio por metal. Isto pode ser melhor visualizado a partir do  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  que é um composto binuclear com quatro grupos acetatos ligados em ponte (ligantes) e simetria  $D_{4h}$  (figura 31). Carboxilatos de ródio(II) são termicamente estáveis e também em relação ao ar; eles formam adutos estáveis com ligantes básicos mas não com olefinas<sup>77</sup>).

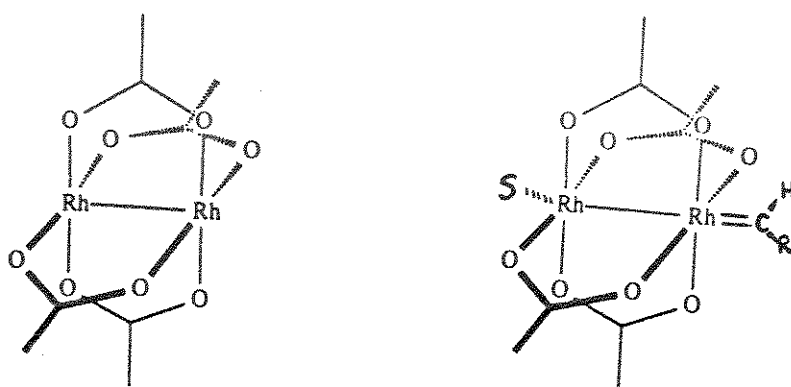
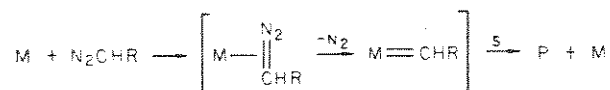


Figura 31: Geometria do complexo tetraacetato de dirrodio e do complexo tetraacetato de dirrodio-carbeno

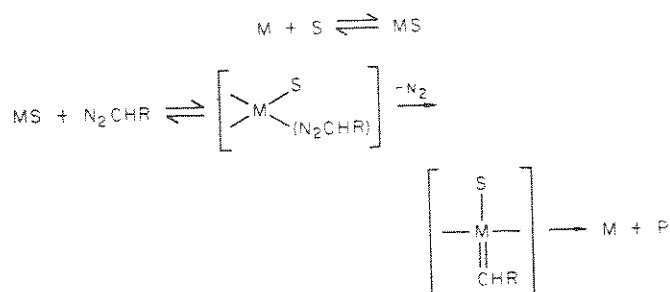
Mecanicamente uma ciclopropanação catalisada por metal de transição pode ser entendida por dois caminhos diferentes<sup>78</sup>):

- i) complexos contendo somente um sítio de coordenação vazio por metal favorecem reação de carbenóides (esquema 32); ex.: ródio; e
- ii) complexos com vários sítios disponíveis para forte coordenação com olefinas promovem reação de coordenação, ex: paládio; (esquema 33).

## REAÇÃO DE CARBENÓIDE

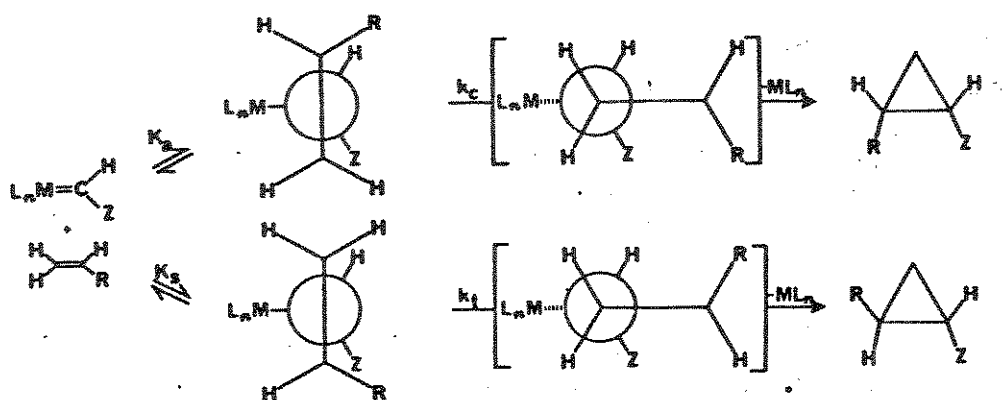


## REAÇÃO DE COORDENAÇÃO



Esquema 32: Mecanismo de ciclopropanação catalisada por metal de transição (reação de carbenóides e reação de coordenação)

A escolha do diazocomposto influencia diretamente a estereosseletividade da reação. Excepcionalmente alta *trans*(*anti*)-estereosseletividade é obtida em ciclopropanações catalisadas por carboxilatos de ródio(II) de alcenos com diazoacetato de 2,6-di-*tert* butil-4-metilfenila (BDA)<sup>79)</sup>, isto ocorre devido ao grande volume do diazocomposto que aumenta as percentagens relativas do isômero ciclopropano mais estável termodinamicamente. Esta estereosseletividade é consistente com o mecanismo de ciclopropanação<sup>77)</sup> descrito no esquema 33.



Esquema 33: Mecanismo de ciclopropanação de alceno com diazocomposto catalisada por carboxilatos de ródio(II)

Assim sendo utilizamos diazoacetato de etila visto que o mesmo apresenta baixa *trans*-estereosseletividade e alto rendimento comparado ao diazoacetato de metila, 7-65% de rendimento <sup>78</sup>).

Sendo que três das variáveis que contribuem para a regio- e estereosseletividade da ciclopropanação já foram discutidas, ou seja, os dados da literatura apresentam acetato de ródio(II) como sendo eficiente na ciclopropanação de olefinas ricas em elétrons e diazoacetato de etila apresenta baixa estereosseletividade porém bons rendimentos. A última variável, a olefina, que geralmente é o contribuidor mais fraco, por ser trissubstituída apresenta pouca influência na estereosseletividade da ciclopropanação comparada à olefinas mono- e dissustituídas <sup>76</sup>).

É importante saber que a estereosseletividade é independente de mudanças na concentração do catalisador, da velocidade de adição do diazocomposto e da proporção molar olefina/diazocomposto <sup>77</sup>).

Com isso, resta-nos apresentar as condições da ciclopropanação que influenciam diretamente o rendimento.

A eficiência do catalisador é dependente da velocidade relativa de reações de competição bem como da existência ou não de inibição proveniente da natureza do catalisador. Em ciclopropanações com diazocompostos a formação de dímeros a partir do carbeno, tal como fumarato e maleato de etila a partir de diazoacetato, compete efetivamente com a ciclopropanação <sup>76</sup>). Estas reações laterais indesejáveis podem ser minimizadas controlando-se a velocidade de adição do diazocomposto e utilizando-se excesso de olefina <sup>79</sup>); um aumento na concentração do catalisador acelera a decomposição do diazocomposto com isso a decomposição é completa antes do diazo acetato de alquila estar suficientemente diluído no alceno <sup>75</sup>).

Finalmente, a uma mistura do catalisador tetraacetato de dirródio e do ( $\pm$ )-sililéter **116b** foi adicionado o diazoacetato de etila, previamente preparado, durante 10h a temperatura ambiente <sup>75</sup>). Após a manipulação da reação observou por CG/EM a formação de 4 produtos com ion molecular 312 m/e [ $C_{17}H_{32}O_3Si^+$ ], sendo que dois eram majoritários. Após tentarmos vários métodos para separação dos isômeros, vimos que o método mais eficaz seria uma destilação fracionada num sistema tipo Spinning Band, o qual necessitaria uma grande quantidade dos isômeros. Para tal, inúmeras ciclopropanações foram realizadas e conseguimos então separar os isômeros por destilação à 0.001Torr com vácuo constante. Obteve-se assim o

composto ( $\pm$ )-117-*cis*<sup>[3]</sup> ( $^3J_{2,3} = 8,5\text{Hz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ), o composto ( $\pm$ )-117-*trans* ( $^3J_{2,3} = 5,0\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) e também como produto secundário, o composto ( $\pm$ )-122-*cis,trans* (figura 32) nas seguintes proporções: 1.0:0.8:0.5, respectivamente, que foram armazenados. A estrutura dos derivados ciclopropânicos obtidos foram confirmadas por IV, EM e RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e são discutidas a seguir.

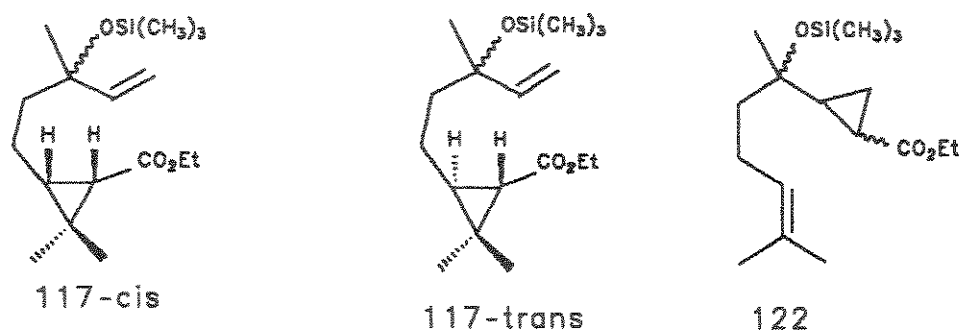


Figura 32: Produtos da ciclopropanação

O espectro de IV (E-44) do composto ( $\pm$ )-117-*cis* apresentou absorções em 1725 e 1638  $\text{cm}^{-1}$  características de carbonila do grupo éster e ligação olefínica, respectivamente. O espectro de massas (E-45) apresentou ion molecular em 312 m/e [ $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}^+$ ] e pico base em 143 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-46) apresentou em 0.10 ppm um singlete intenso relativo aos 9 prótons dos grupos metila ligados ao silício; 3 singletos em 1.13, 1.21 e 1.29 ppm atribuídos aos prótons metílicos H-12, H-11 e H-9, respectivamente; um quarteto em 4.04 ppm e um tripleto em 1.24 ppm atribuídos aos prótons do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , um duplo tripleto em 1.04 ppm relativo ao próton H-3 e um dubleto em 1.27 ppm relativo ao próton H-2, cujo valor da constante de acoplamento ( $^3J_{2,3} = 8,5\text{Hz}$ ) confirmou a relação *cis* dos prótons do ciclopropano. Os deslocamentos químicos dos prótons olefínicos foram atribuídos com base nas suas constantes de acoplamento e são apresentados na figura 33. As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos foram obtidas a partir do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-47) e do espectro APT. A absorção em 171.64 ppm foi atribuída à carbonila do grupo éster; C-1; a absorção de carbono carbinólico em

[3] Sempre que houver um grupo ciclopropano em uma estrutura, a nomenclatura *cis* e/ou *trans* utilizada após o número do composto, será relativa aos prótons no ciclopropano.

75.83 ppm foi atribuída ao C-6; as absorções de carbonos olefinicos em 145.46 e 111.79 ppm foram atribuídas aos carbonos C-7 e C-8, respectivamente. As absorções em 59.46 e 14.31 ppm foram atribuídas aos carbonos do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ; as absorções de grupos metileno em 43.62 e 18.09 ppm foram atribuídas aos carbonos C-5 e C-4, respectivamente, com base no efeito dos substituintes. A absorção de carbono quaternário em 25.28 ppm foi atribuído ao C-10. As absorções em 33.99 e 14.16 ppm foram atribuídas aos C-2 e C-12, respectivamente, com base no efeito dos substituintes. Quanto as absorções em 28.46 e 29.10 ppm não puderam ser confirmadas pela técnica APT, conforme figura 33.

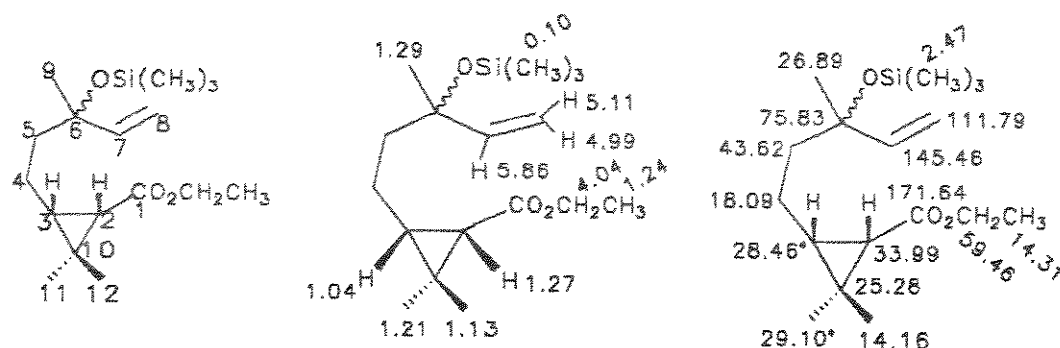
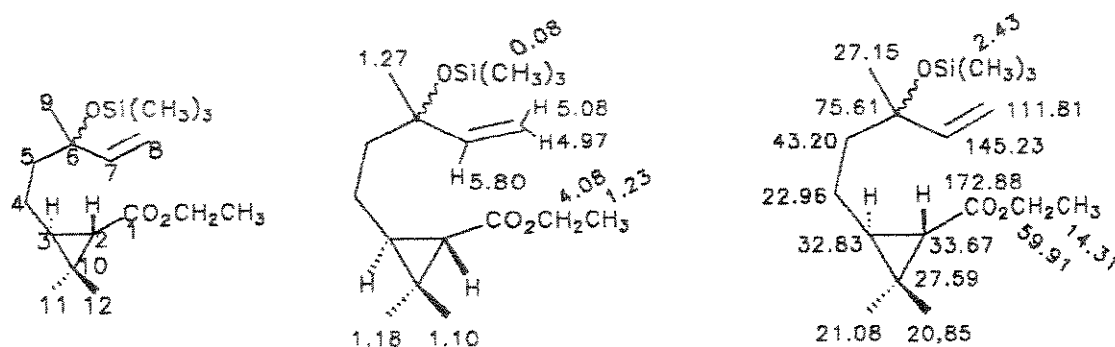


Figura 33: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-117-*cis*

O espectro de IV (E-48) do composto (±)-117-*trans* apresentou absorções em 1725 e 1639  $\text{cm}^{-1}$  características de carbonila do grupo éster e ligação olefínica, respectivamente. O espectro de massas (E-49) apresentou ion molecular em 312 m/e relativo ao ion  $[\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}^+]$  e pico base em 143 m/e. O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-50) obtido em clorofórmio deuterado apresentou um singlete intenso em 0.08 ppm correspondente aos 9 prótons dos grupos metilas ligados ao silício, 3 singletos em 1.10, 1.18 e 1.27 ppm atribuídos aos prótons metílicos H-12, H-11 e H-9, respectivamente; um quarteto em 4.08 ppm e um tripleto em 1.23 ppm característicos do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ . As absorções dos prótons olefinicos foram atribuídas com base nas constantes de acoplamento e são apresentadas na figura 34. Visto a necessidade de confirmar a configuração relativa do composto (±)-117-*trans* análise foi repetida usando benzeno deuterado como solvente. O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-51) do composto (±)-117-*trans* em benzeno deuterado apresentou um duplo dubleto

em 1.27 ppm relativo ao próton H-2 ( $^3J_{2,3} = 5,0\text{Hz}$ ,  $^4J_{2,4} = 2,5\text{Hz}$ ). O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-52) foi atribuído baseando-se nas informações do espectro APT. A absorção em 172.88 ppm foi atribuída à carbonila do grupo éster, C-1; uma absorção em 75.61 ppm característica de carbono carbinólico foi atribuída ao C-6. Os deslocamentos químicos de carbonos olefinicos em 145.23 e 111.81 ppm foram atribuídos aos carbonos C-7 e C-8, respectivamente. O grupo metila em 27.15 ppm foi atribuído ao C-9 com base no deslocamento químico do mesmo carbono do composto precursor sililéter 116b. As absorções em 14.31 e 59.46 ppm são características do grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> de ésteres. Os sinais restantes de grupos metilenos em 43.20 e 22.96 ppm foram atribuídos aos carbonos C-5 e C-4, respectivamente, com base no efeito dos substituintes. O sinal de carbono quaternário em campo baixo; 27.59 ppm, foi atribuído ao C-10. As absorções em 33.67, 32.83, 21.08 e 20.85 ppm foram atribuídas com base no efeito dos substituintes aos carbonos C-2, C-3, C-11 e C-12, respectivamente. Os valores são apresentados na figura 34.



**Figura 34:** Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do do composto (±)-117-trans

A mistura de diastereoisômeros do composto (±)-122-cis,trans ou seja, os produtos secundários da ciclopropanação, apresentou absorções no espectro IV (E-53) em 1725 e 1654 cm<sup>-1</sup> características de carbonila do grupo éster e ligação olefínica, respectivamente. O espectro de massas (E-54) apresentou ion molecular em 312 m/e [C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>] e pico base em 107 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-55) apresentou um singlete em 0.08 ppm relativo aos prótons dos grupos metilas ligados ao silício; um singlete em 1.25 ppm relativo ao prótons metílicos H-9; dois singletos em 1.59 e 1.67 ppm relativo aos prótons metílicos ligados a ligação dupla; um tripleto

em 1.26 ppm e um quarteto em 4.12 ppm relativos aos prótons do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ; e um singlete em 5.09 ppm relativo ao próton olefínico H-8 (figura 35). O espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (E-56) foi atribuído com base nas informações do espectro APT, onde a absorção em 2.30 ppm foi atribuída aos carbonos dos grupos metila ligados ao silício; as absorções de grupos metileno em 10.24, 22.88 e 43.94 ppm foram atribuídas ao C-3, C-7 e C-6, respectivamente, com base no efeito dos substituintes. As absorções de carbonos olefínicos em 124.46 e 131.25 ppm foram atribuídas aos C-8 e C-9, respectivamente. Os deslocamentos químicos de grupos metila em 17.47, 25.63 e 27.97 ppm foram atribuídos aos C-10, C-11 e C-12, respectivamente, baseando-se nos deslocamentos químicos dos mesmos carbonos no precursor sililéter **116b**. As absorções restantes em 31.94 e 16.67 ppm foram atribuídas aos C-2 e C-4, respectivamente, conforme figura 35.

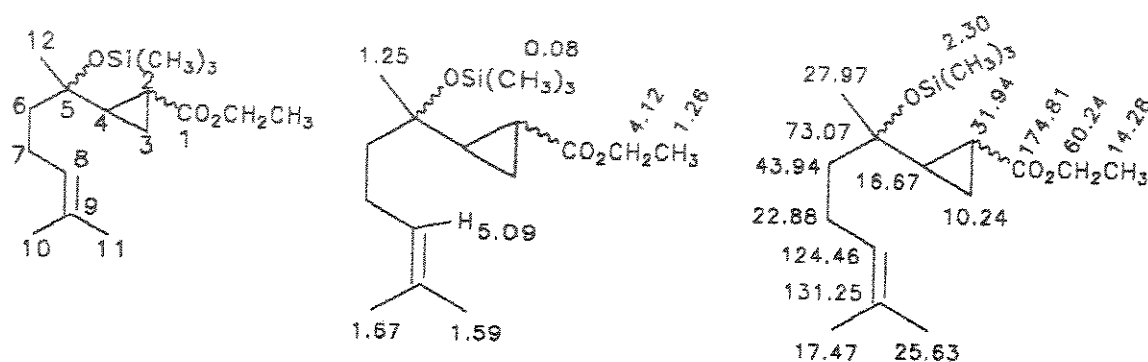


Figura 35: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-**122**-*cis,trans*

Devido ao laborioso método de obtenção e separação dos derivados ciclopropânicos, o composto (±)-**117**-*cis* foi armazenado pois o mesmo é o precursor do produto natural. Com isso, a rota sintética continuou a ser desenvolvida, primeiramente com o composto (±)-**117**-*trans* e observamos uma grande labilidade do grupo de proteção silil da hidroxila. Esta labilidade levou-nos a trocar o grupo de proteção silil dos derivados ciclopropânicos, (±)-**117**-*cis* e (±)-**117**-*trans* por um grupo mais estável.

#### 2.4.2.3. Mudança de Grupo de Proteção da Hidroxila

Visto a inviabilidade de continuarmos as próximas etapas com o grupo TMS passamos para a clivagem do mesmo. Para tal o composto (±)-**117**-*trans* foi

dessililado primeiro com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em THF<sup>81</sup>), fornecendo um baixo rendimento (57%) do composto 123-trans posteriormente a reação de dessililação foi realizada com KF/DMF<sup>82</sup>), fornecendo o composto (±)-123-trans com 99% de rendimento.

O espectro de IV do composto (±)-123-trans apresentou bandas de absorção em 3474 e 1707  $\text{cm}^{-1}$  características de grupo hidroxila e carbonila de grupo éster, respectivamente. O EM (E-57) apresentou um ion molecular em 222 m/e [ $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3^+-18$ ] e pico base em 129 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-58) apresentou 3 singletos em 1.14, 1.19 e 1.27 ppm relativo aos prótons metílicos H-12, H-11 e H-9; um quarteto em 4.09 e um triplete em 1.24 ppm, característicos dos prótons do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ; e 3 sinais de prótons olefinicos atribuídos com base em suas constantes de acoplamento, conforme figura 36. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-59) foi atribuído com base nas informações do espectro APT. As absorções em 172.89 e 72.94 ppm foram atribuídas aos C-1 e C-6, respectivamente; bem como as absorções de carbonos olefinicos em 144.84 e 111.75 ppm foram atribuídos aos C-7 e C-8, respectivamente; os outros deslocamentos químicos foram atribuídos tomando como base os respectivos carbonos do composto precursor (±)-117-trans

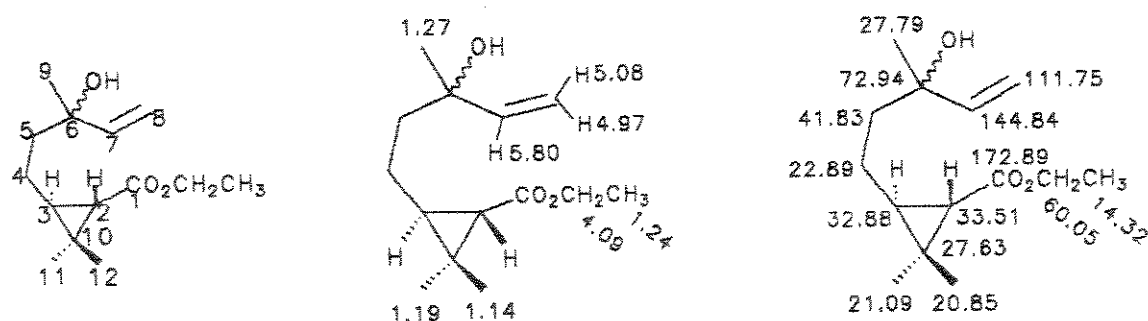


Figura 36: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-123-trans

Posteriormente o composto (±)-117-cis foi dessililado com KF/DMF<sup>82</sup>) fornecendo o composto (±)-123-cis com 98% de rendimento.

O espectro de IV (E-60) do composto (±)-123-cis apresentou bandas de absorção em 3446 e 1723  $\text{cm}^{-1}$  relativas ao grupo hidroxila e a carbonila do grupo éster. O EM (E-61) apresentou ion molecular em 222 m/e [ $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3^+-18$ ] e pico base em

129 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-62) apresentou 3 singletos em 1.12, 1.19 e 1.26 ppm relativos aos prótons H-12, H-11 e H-9; um quarteto em 4.07 ppm e um triplete em 1.25 ppm relativo aos prótons do grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; e 3 absorções de prótons olefínicos atribuídos com base nas suas constantes de acoplamento, conforme figura 37. A análise do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-63) totalmente desacoplado e do espectro APT, juntamente com a comparação dos deslocamentos químicos de carbono de compostos análogos; (±)-linalool 116a e do composto (±)-117-cis levou-nos a atribuir os sinais de carbono conforme é apresentado na figura 37.

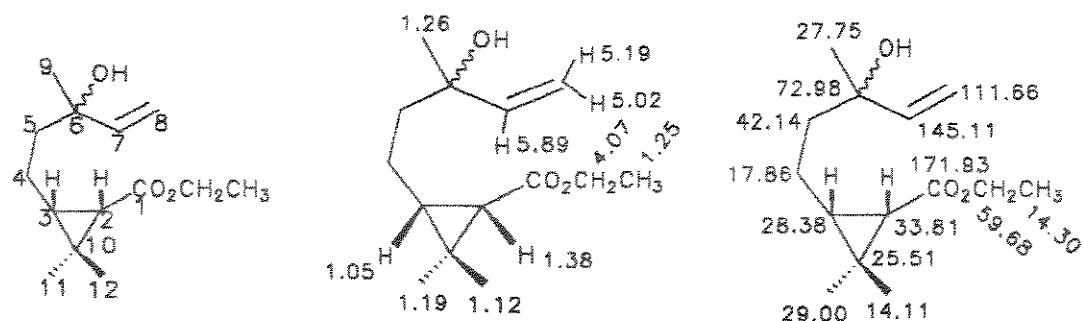


Figura 37: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-123-cis

Dentre os possíveis métodos de proteção de grupos hidroxilas, tipo: *t*-butildimetilsilil (TBDMS), acetato, tetraidropiraniléter (THP), escolhemos o grupo metoxietoximetil (MEM) que é estável numa grande variedade de condições incluindo bases fortes, agentes de redução, meio ácido. Sendo o mesmo desprovido de quiralidade, seu uso não implica em complicações estereoquímicas, o que é um importante fator para moléculas complexas <sup>83</sup>). Primeiramente testamos as condições com o composto modelo (±)-linalool 116a que reagiu com etildiisopropilamina e cloreto de metoxietoximetila (MEMCl)<sup>83</sup>) fornecendo o (±)-metoxietoximetiléter 116c com 81% de rendimento.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-64) do (±)-metoxietoximetiléter 116c apresentou um singlete em 1.32 ppm atribuído aos prótons H-10; dois singletos em 1.60 e 1.67 ppm relativo aos prótons metílicos H-8 e H-9; e um singlete em campo baixo 3.39 ppm relativo aos prótons metílicos H-4' do grupo metoxi. Dois dubletos em 4.72 e 4.80

ppm que apresentam um efeito teto sobre eles foram atribuídos aos prótons diastereotópicos H-1', um tripleto em 3.55 ppm e um multipletto em 3.60-3.82 ppm ambos com intensidades relativas correspondentes a 2 prótons cada foram atribuídos aos prótons H-3' e H-2', respectivamente. Os prótons olefínicos foram atribuídos com base em suas constantes de acoplamento e são apresentados na figura 38.

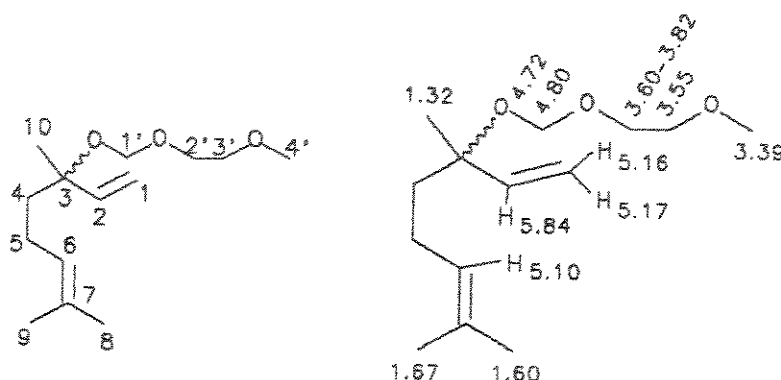


Figura 38: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton do (±)-metoxietoximetiléter 116c

Comprovada a eficiência da reação, a hidroxila do composto (±)-123-trans foi então protegida com cloreto de metoxietoximetila<sup>83)</sup> obtendo-se o composto (±)-124-trans com 97% de rendimento.

O espectro IV (E-65) do composto (±)-124-trans apresentou bandas em 1728 e 1645 relativas à carbonila do grupo éster e à ligação olefínica, respectivamente. O EM (E-66) apresentou ion molecular em 283 m/e [ $C_{18}H_{32}O_5^+-45$ ] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-67) apresentou 4 singletos em 1.14, 1.20, 1.29 e 3.37 ppm relativos aos prótons H-12, H-11, H-9 e H-1', respectivamente. Um quarteto em 4.10 ppm e um tripleto em 1.24 ppm atribuídos aos prótons do grupo  $OCH_2CH_3$ . Dois dubletos em 4.69 e 4.78 ppm atribuídos aos prótons diastereotópicos H-1'. Um tripleto em 3.54 e um multipletto em 3.58-3.82 ppm relativos aos prótons H-3' e H-2', respectivamente; e absorções de prótons olefínicos atribuídos com base nos valores de suas constantes de acoplamento, conforme figura 39. A ausência de detecção das absorções dos prótons ligados ao ciclopropano levou-nos a repetir a análise em benzeno deuterado (E-68), onde o próton H-2 apresentou-se em 1.30 ppm como um dubleto ( $J = 5.0$  Hz). Os deslocamentos

químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-69) foram atribuídos com base nas informações do espectro APT e comparação dos deslocamentos químicos de carbono de seu precursor, o composto (±)-123-trans como apresentado na figura 39.

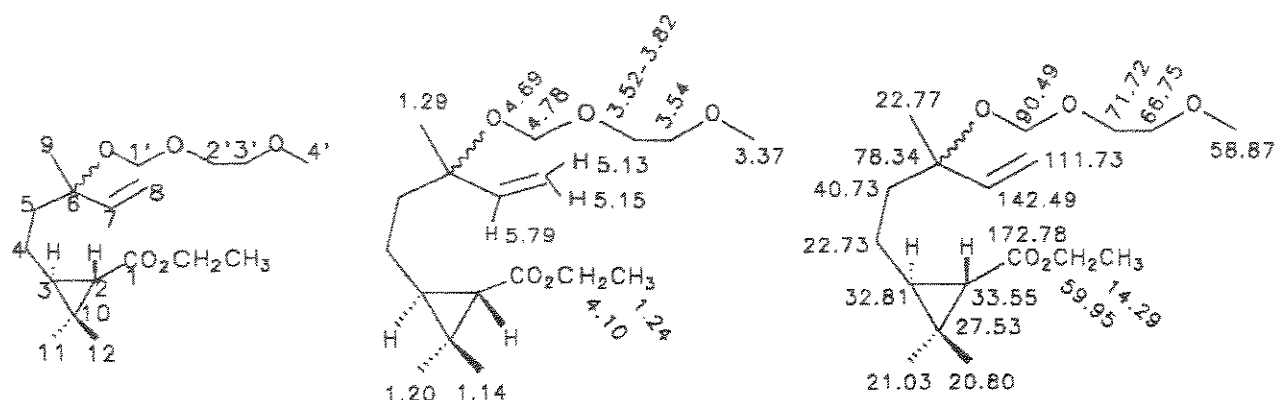


Figura 39: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-124-trans

A proteção do grupo hidroxila do composto (±)-123-cis pela reação com cloreto de metoxietoximetila<sup>83)</sup> forneceu o composto (±)-124-cis com 88% de rendimento.

O espectro de IV (E-70) do composto (±)-124-cis apresentou bandas de absorção em 1723 e 1638 cm<sup>-1</sup> relativas à carbonila do grupo éster e à ligação dupla, respectivamente. O EM (E-71) apresentou ion em 254 m/e [C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>-74] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-72) apresentou 4 singletos em 1.11, 1.19, 1.29 e 3.36 ppm relativos aos prótons H-12, H-11, H-9 e H4'; um quarteto em 4.05 ppm e um triplete em 1.22 ppm relativos aos prótons do grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. O próton H-3 apresentou-se como um dubleto em 1.37 ppm cuja constante de acoplamento (<sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.6 Hz) confirmou sua relação *cis* com o próton H-3 em 1.04 ppm (dt, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 6.9 Hz). As absorções dos prótons relativos ao grupo de MEM e dos prótons olefinicos foram atribuídos com base nas suas constantes de acoplamento e nos deslocamentos químicos dos compostos análogos. Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-73) foram atribuídos com base nas informações do espectro APT e comparação dos deslocamentos químicos de carbono do seu precursor, o composto (±)-123-cis, como apresentado na figura 40.

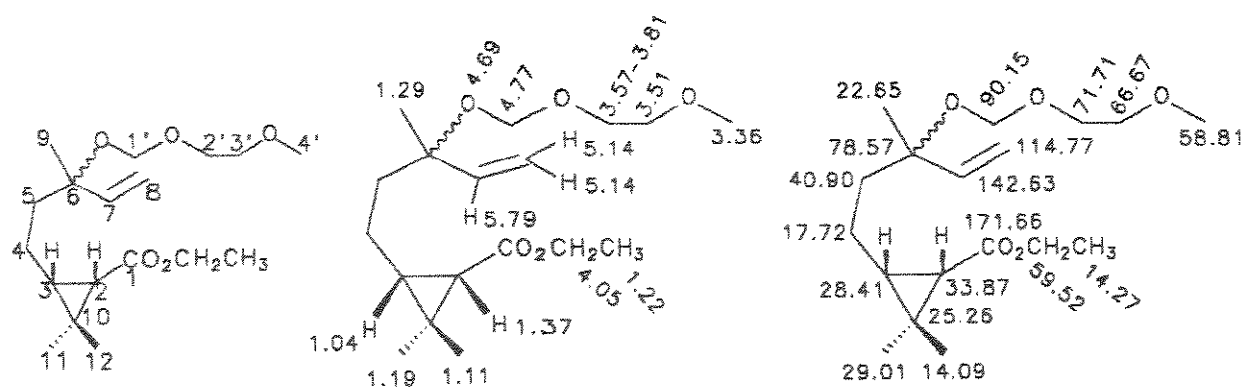
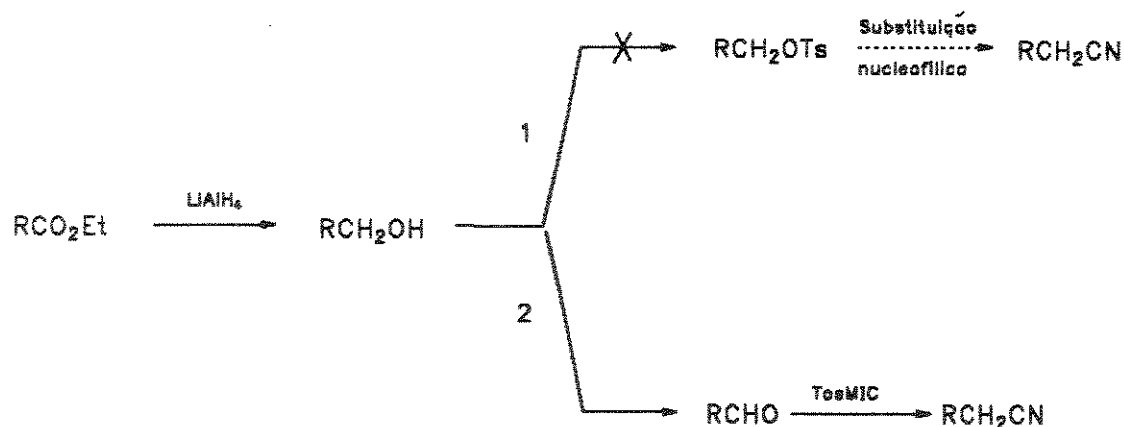


Figura 40: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-124-*cis*

#### 2.4.2.4. Homologação da Cadeia de Carbono

Uma vez obtido e caracterizado o composto (±)-124-*trans*, passamos a testar métodos de homologação da cadeia carbônica a partir de sua função éster; alguns caminhos sugeridos estão descritos no esquema 34.



Esquema 34: caminhos viáveis para homologação da função éster

Para testarmos o caminho 1 do esquema 34 o grupo éster do composto (±)-124-*trans* foi reduzido com  $\text{LiAlH}_4$  em éter anidro<sup>84)</sup> fornecendo o composto (±)-125-*trans* com 97% de rendimento.

O espectro de IV (E-74) do composto ( $\pm$ )-125-*trans* apresentou bandas de absorção em 3440 e 1648  $\text{cm}^{-1}$  relativas ao grupo hidroxila e à ligação olefínica. O EM (E-75) apresentou ion molecular em 210 m/e [ $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4^+$ -76] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-76) apresentou absorções em 1.06, 1.08, 1.30 e 3.39 ppm relativas aos prótons H-12, H-11, H-9 e H-4'; um duplo triplete em 0.35 ppm ( $^3J_{2,3} = 6.0$  Hz,  $^3J_{3,4} = 6.4$  Hz) atribuído ao próton H-3 e um duplo triplete em 0.55 ppm ( $^3J_{2,3} = 6.0$  Hz,  $^3J_{1,2} = 8.0$  Hz) atribuído ao H-2, onde o valor de  $^3J_{2,3}$  confirmou a relação *trans* dos prótons do ciclopropano. As absorções dos prótons relativos ao grupo MEM e dos prótons olefínicos foram atribuídos com base nas suas constantes de acoplamento e nos deslocamentos químicos dos compostos análogos, conforme figura 41. Porém visto que os prótons H-1 ligados ao carbono carbinólico C-1 absorveram na mesma região que os prótons H-2' e H-3' (relativos ao grupo MEM) a análise foi repetida num espectrômetro de 500 MHz onde observamos em 3.56 ppm um triplete relativo aos prótons H-3' cuja integração revelou a presença de 4 prótons. Isto indicou que os prótons H-1 estavam sobrepostos neste triplete. Ainda não satisfeitos, a amostra foi irradiada em 3.61 ppm (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e observamos o desacoplamento do próton H-2 em 0.55 ppm confirmando assim mais uma vez a sua atribuição. Como ainda não havíamos determinado o deslocamento químico exato dos prótons H-1 a análise foi repetida em benzeno deuterado (200 MHz) onde pudemos finalmente observar a absorção dos prótons H-1 em 3.48 ppm ( $J_{1,2} = 8.0$  Hz). Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-77) foram atribuídos com base nas informações do espectro APT e nos deslocamentos químicos de carbono de seus precursores, como apresentado na figura 41.

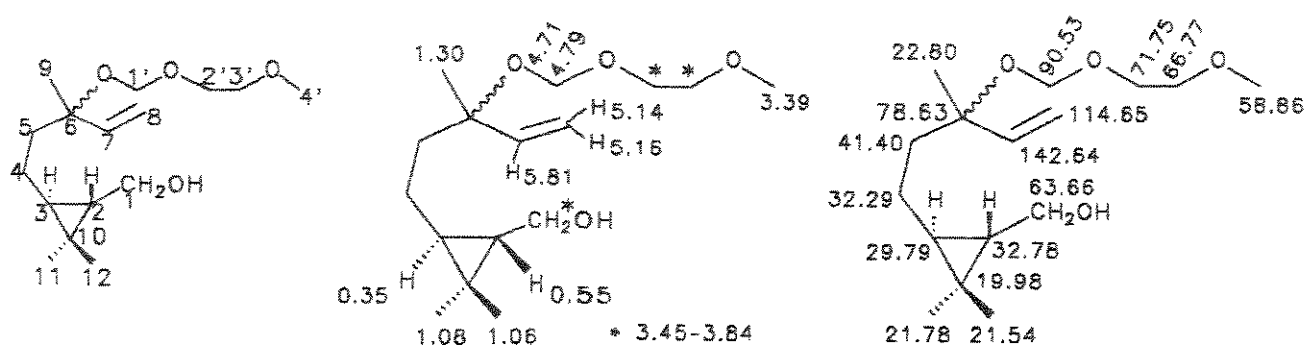


Figura 41: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-125-*trans*

A redução da função éster do composto ( $\pm$ )-124-*cis* com hidreto de lítio alumínio<sup>84)</sup> forneceu o composto ( $\pm$ )-125-*cis* com 98% de rendimento.

O espectro de IV (E-78) do composto ( $\pm$ )-125-*cis* apresentou bandas em 3422 e 1638  $\text{cm}^{-1}$  características de grupo hidroxila e ligação dupla. O EM (E-79) apresentou ion em 230 m/e [ $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4^+$ -56] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, E-80) apresentou 4 singletos em 1.01, 1.06, 1.32 e 3.38 ppm relativos aos prótons metílicos H-12, H-11, H-9 e H4', respectivamente; dois duplo triplete em 0.57 e 0.83 ppm ( $^3J_{2,3}$  (*cis*) = 7.8 Hz,  $^3J_{3,4}$  = 7.8 Hz,  $^3J_{1,2}$  = 8.3 Hz) relativos aos prótons H-3 e H-2, respectivamente, ligados ao ciclopropano numa configuração relativa *cis*. Os prótons H-1 ligados a hidroxila apresentaram-se na mesma região que os prótons H-2', 3.59-3.82 ppm; outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 42. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-81) foi atribuído com base nas informações do espectro APT onde observamos uma absorção de carbono carbinólico em 59.97 ppm atribuído ao C-1, um carbono quaternário em 18.02 ppm relativo ao C-10 e as outras absorções foram atribuídas conforme a figura 42.

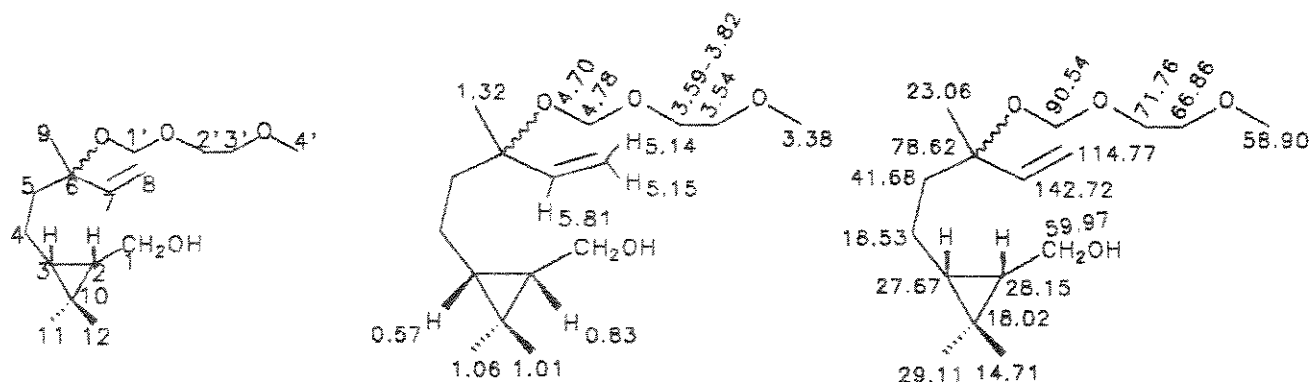
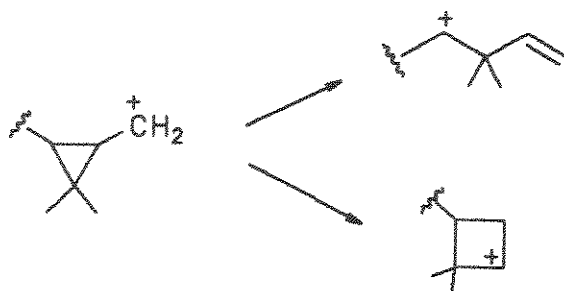


Figura 42: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-125-*cis*

Entretanto, as tentativas de tosilacão<sup>85)</sup> e mesilacão<sup>86)</sup> do grupo hidroxila do composto ( $\pm$ )-125-*trans* indicaram a abertura do ciclopropano. O insucesso das reações de tosilacão e mesilacão foi atribuído à reação de substituição intramolecular

cuja força motriz é a formação de um anel menos tenso e à maior estabilidade do carbônio secundário que é descrita no esquema 35.



Esquema 35: Rearranjo de um carbônion primário em posição  $\alpha$  ao ciclopropano

Com isso, um caminho alternativo para a expansão da cadeia carbônica foi utilizar uma reação de adição no carbono  $\alpha$  ao ciclopropano ao invés de uma reação de substituição. Para tal o composto ( $\pm$ )-125-*trans* foi oxidado com dicromato piridínio - PDC<sup>87)</sup> fornecendo o composto ( $\pm$ )-126-*trans* com 19,5% de rendimento (CG). O baixo rendimento da reação levou-nos a mudar o reagente para DMSO ativado com cloreto de oxalila ( $\text{COCl}_2$ )<sup>88)</sup>, reação conhecida como oxidação de Swern, que forneceu o composto ( $\pm$ )-126-*trans* com 79% de rendimento.

O espectro IV (E-82) do composto ( $\pm$ )-126-*trans* apresentou bandas de absorção em 2820 e 2730  $\text{cm}^{-1}$  relativas à ligação C-H do grupo aldeído, e em 1700 e 1645  $\text{cm}^{-1}$  relativas aos grupos carbonila do aldeído e ligação olefínica. O EM (EM-83) apresentou ion molecular em 179 m/e [ $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4^+$ -105] e pico base em 110 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz) apresentou um dubleto em 9.27 ppm relativo ao próton do grupo aldeído, H-1. O espectro de RMN<sup>13</sup>C apresentou uma absorção de carbonila em 201.29 ppm relativa ao grupo aldeído C-1; uma absorção de carbono carbinólico em 78.25 ppm atribuído ao C-6, absorções em 90.61, 71.84, 66.91 e 58.89 ppm relativas aos carbonos C-1', C-2', C-3' e C-4' do grupo MEM; e absorções de carbonos olefínicos em 142.54 e 114.73 ppm relativas aos carbonos C-7 e C-8, respectivamente.

Posteriormente o composto ( $\pm$ )-126-*cis* foi obtido a partir da oxidação de Swern<sup>88)</sup> do composto ( $\pm$ )-125-*cis* com 99% de rendimento.

O espectro IV (E-84) do composto ( $\pm$ )-126-*cis* apresentou bandas de absorção em 2730 e 2830  $\text{cm}^{-1}$  relativas à ligação C-H do grupo aldeído, e em 1725  $\text{cm}^{-1}$  relativa à carbonila do grupo aldeído. O EM (EM-85) apresentou ion em 230 m/e [ $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4^+-54$ ] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, E-86) apresentou 4 singletos em 1.15, 1.29, 1.31 e 3.35 ppm relativos aos prótons metílicos H-12, H-11, H-9 e H4', respectivamente; um duplo dubleto em 9.43 ppm ( $J = 6$  Hz e 1.8 Hz) relativo ao próton H-1 do grupo aldeído; outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 43. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-87) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT onde as absorções de carbonos quaternários em 201.80, 78.34 e 29.77 ppm foram atribuídas aos carbonos C-1, C-6 e C-10, respectivamente. As absorções de carbonos metino em 38.72 e 38.00 ppm foram atribuídas aos C-2 e C-3, respectivamente, e em 142.61 ppm ao C-7. As absorções em 41.36 e 18.86 ppm de grupos metilenos foram atribuídas, com base no efeito dos substituintes, aos C-5 e C-4, respectivamente, e em 114.82 ppm ao C-8. Finalmente as absorções dos carbonos do grupo MEM foram atribuídas conforme é apresentado na figura 43.

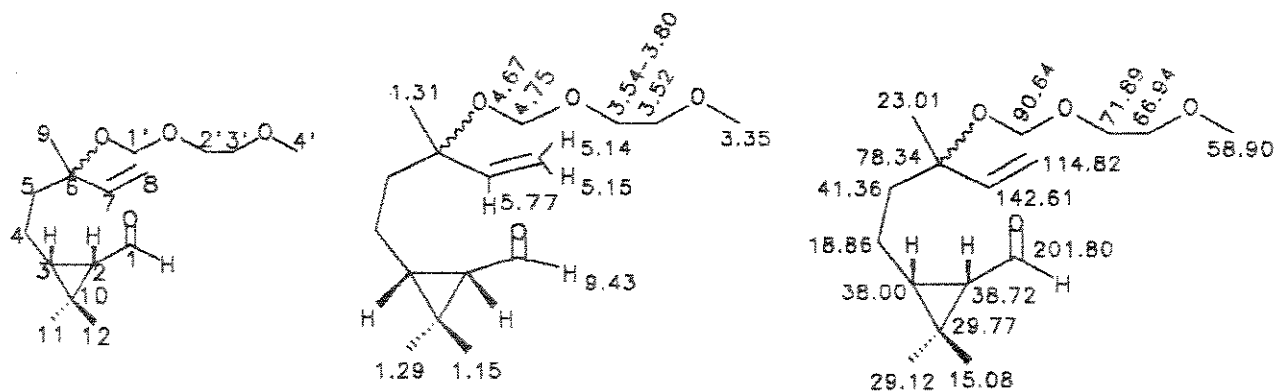


Figura 43: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-126-*cis*

É interessante salientar que os aldeídos ( $\pm$ )-126-*cis* e ( $\pm$ )-126-*trans* decompõem-se, mesmo quando armazenados a baixa temperatura.

Finalmente a homologação da cadeia carbônica pode ser realizada. O reagente escolhido foi o tosilmetilisocianato (TosMIC) que converte em uma só etapa um aldeído a uma nitrila com altos rendimentos<sup>89</sup>.

A reação do composto ( $\pm$ )-126-trans com TosMIC<sup>89)</sup> forneceu o composto ( $\pm$ )-127-trans com 98% de rendimento; a reação a partir do composto ( $\pm$ )-126-cis forneceu o composto ( $\pm$ )-127-cis 71% de rendimento.

O espectro IV (E-88) do composto ( $\pm$ )-127-trans apresentou bandas de absorção em 2244 e 1638  $\text{cm}^{-1}$  relativas aos grupos nitrila e ligação olefínica. O EM (EM-89) apresentou ion molecular em 295 m/e [ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3^+$ ] e pico base em 190 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, E-90) apresentou 4 singletos em 1.06, 1.09, 1.31 e 3.39 ppm relativos aos prótons metílicos H-13, H-12, H-10 e H4', respectivamente; um multiplete em 0.51 ppm atribuído ao próton H-3 e um duplo triplete em 0.32 ppm ( $J = 6.8 \text{ Hz}$  e  $5.3 \text{ Hz}$ ) atribuído ao próton H-4, cujo valor da constante de acoplamento  $^3J_{3,4} = 5.3 \text{ Hz}$  confirmou a relação *trans* dos prótons H-3 e H-4 ligados ao ciclopropano. A absorção em 2.33 ppm foi atribuída aos prótons H-2 que compõem um sistema AA'. Outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 44. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-91) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT onde observamos uma absorção em 119.77 ppm relativa ao carbono do grupo nitrila, C-1. A atribuição das absorções dos grupos metilênicos em 41.19 ppm (C-6) e 23.14 ppm (C-5) foram feitas tomando como base os deslocamentos químicos dos mesmos carbonos em compostos análogos e portanto o grupo metileno restante em campo baixo 17.52 ppm foi atribuído ao C-2. Os grupos metinos em 31.38 e 25.39 ppm foram atribuídos aos carbonos C-3 e C-4, com base no efeito dos substituintes. As outras absorções foram atribuídas tomando como base os deslocamentos químicos dos carbonos de compostos análogos, conforme a figura 44.

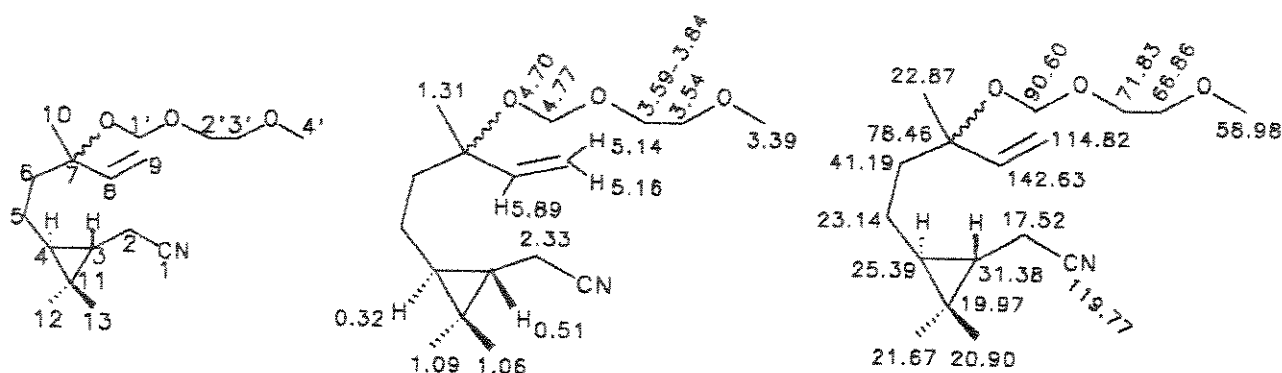


Figura 44: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-127-trans

O espectro IV (E-92) do composto ( $\pm$ )-127-*cis* apresentou bandas de absorção em 2246 e 1638  $\text{cm}^{-1}$  relativas aos grupos nitrila e ligação olefínica. O EM (EM-93) apresentou ion molecular em 295 m/e [ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3^+$ ] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, E-94) apresentou 4 singletos em 0.98, 1.07, 1.32 e 3.40 ppm relativos aos prótons metílicos H-13, H-12, H-10 e H-4', respectivamente; dois duplo triplete em 0.84 e 0.60 ( $J = 7.0 \text{ Hz}$  e  $6.4 \text{ Hz}$ ) atribuídos aos prótons H-3 e H-4, respectivamente, cuja constante de acoplamento  $^3J_{3,4} = 7.0 \text{ Hz}$  confirmou a relação *cis* dos prótons ligados ao ciclopropano. A absorção de um sistema AA' em 2.27 ppm foi atribuída aos prótons H-2. Os demais sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 45. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-95) foi atribuído com base na multiplicidade dos carbonos obtida do espectro DEPT onde a absorção de grupo metileno em campo mais baixo 13.06 ppm foi atribuída ao C-2, as absorções em 26.48 e 21.75 ppm de grupos metinos foram atribuídas aos C-3 e C-4, respectivamente com base no efeito dos substituintes; outras absorções foram atribuídas conforme a figura 45.

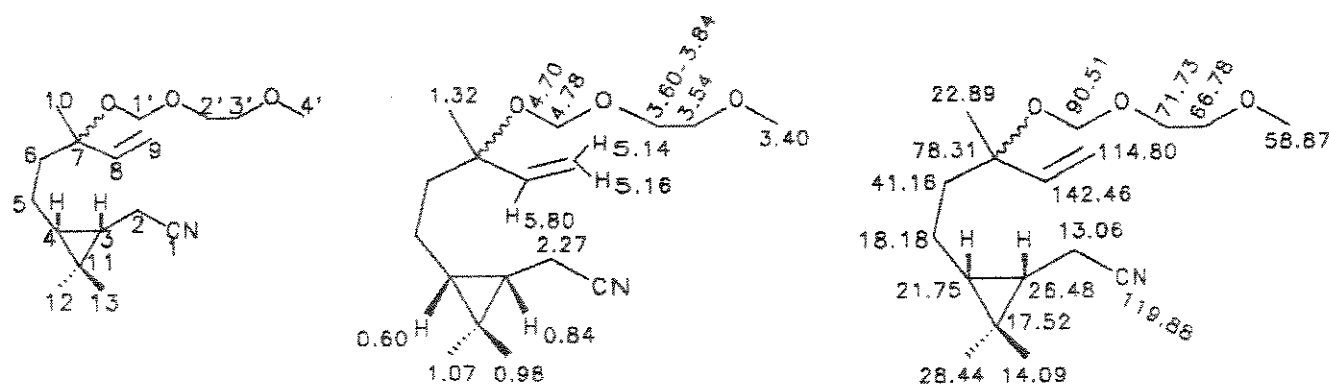


Figura 45: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-127-*cis*

#### 2.4.2.5. Cicloadição [2+2] Intramolecular

Conforme apresentado no esquema 31 a próxima etapa é a obtenção do intermediário 119 que contém em sua estrutura uma ciclobutanona.

Um método prático de síntese de ciclobutanona é a cicloadição [2+2] intramolecular entre uma olefina e um ceteno. Com base na literatura<sup>53)</sup> há dois métodos de obtenção dessa cicloadição [2+2] intramolecular, através da cicloadição: (i) de um ceteno a um alceno; ou, (ii) de um sal de cetenoimínio a um alceno.

A metodologia eleita foi a cicloadição [2+2] intramolecular entre um alceno e um sal de cetenoimínio tomando como base a limitação do emprego de cetenos que sofrem reações de dimerização e oligomerização muito rápidas, e são restritos à cadeias carbônicas pequenas<sup>53)</sup>. Já os sais de cetenoimínio não dimerizam e podem ser considerados como derivados ativados dos cetenos cujo baixa posição do LUMO (figura 46) justifica seu alto caráter eletrofílico<sup>90)</sup>.

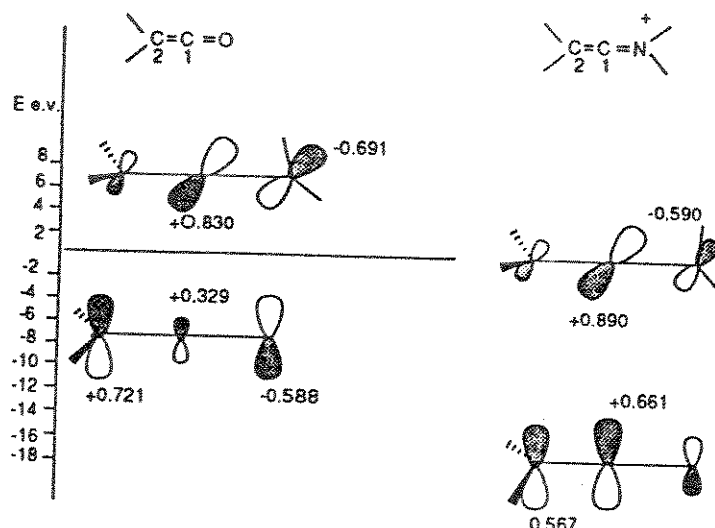


Figura 46: Diagrama de energia dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO de ceteno e sal de cetenoimínio

Segundo a literatura o sal de cetenoimínio pode ser facilmente preparado a partir de uma amida com colidina e anidrido trifílico<sup>91)</sup>

Sendo assim, a próxima etapa foi funcionalizar o esqueleto do composto **127** para que o mesmo pudesse sofrer uma reação de cicloadição [2+2] intramolecular. Para tal o composto ( $\pm$ )-**127-trans** foi convertido com NaOH/MeOH<sup>92)</sup> ao composto ( $\pm$ )-**128-trans** com 94% de rendimento; e posteriormente o composto ( $\pm$ )-**127-cis** foi convertido ao composto ( $\pm$ )-**128-cis** com 73% de rendimento.

O espectro IV (E-96) do composto ( $\pm$ )-**128-trans** apresentou bandas de absorção em 3388 e 1708  $\text{cm}^{-1}$  relativas aos grupos hidroxila e carbonila de ácido, respectivamente. O EM (EM-97) apresentou ion molecular em 287 m/e [ $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5^+-27$ ] e pico base em 59 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, E-98) apresentou 4 singletos em 1.03, 1.05, 1.29 e 3.38 ppm relativos aos prótons metílicos H-13, H-12, H-10 e H-4', respectivamente; dois multipletos em 0.50 e 0.24 ppm atribuídos aos prótons H-3 e H-4, respectivamente; a absorção de um sistema AB em 2.33 ppm foi atribuída aos prótons H-2; outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 47. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-99) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT, onde observamos uma absorção em 178.62 ppm relativa à carbonila do grupo ácido; C-1; as absorções dos grupos metilenos em 41.12 e 23.56 ppm foram atribuídas aos C-6 e C-5, respectivamente, tomando como base os deslocamentos químicos dos mesmos carbonos de compostos análogos e portanto a absorção de grupo metileno em 34.34 ppm foi atribuída ao C-2; as absorções de grupos metinos em 31.01 e 25.85 ppm foram atribuídas aos C-3 e C-4, respectivamente, com base no efeito dos substituintes. Estas e outras absorções são apresentadas na figura 47.

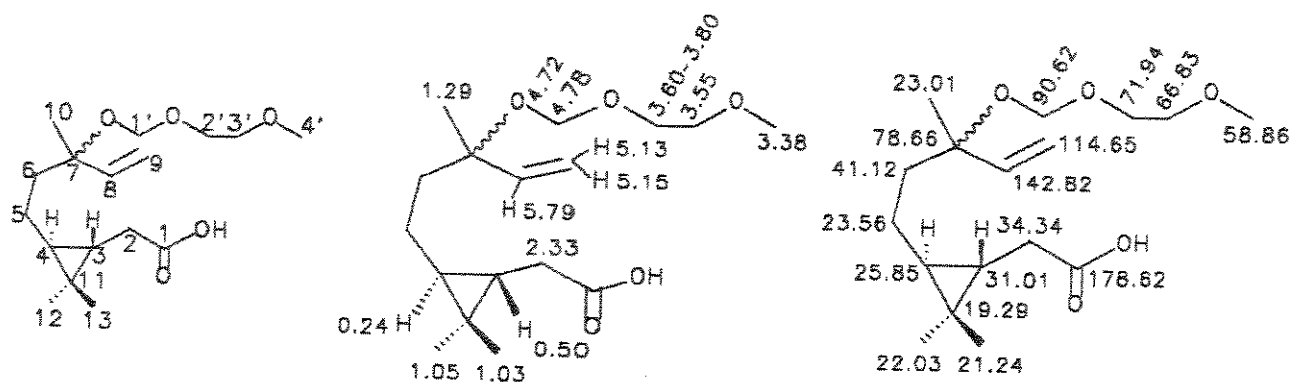


Figura 47: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-**128-trans**

O espectro IV (E-100) do composto ( $\pm$ )-128-*cis* apresentou bandas de absorção em 3428 e 1711  $\text{cm}^{-1}$  relativas aos grupos hidroxila e carbonila de ácido, respectivamente. O EM (EM-101) apresentou ion molecular em 287 m/e [ $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5^{+}$ -27] e pico base em 94 m/e. O espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz, E-102) apresentou 4 singletos em 0.91, 1.04, 1.30 e 3.36 ppm relativos aos prótons metílicos H-13, H-12, H-10 e H-4', respectivamente; dois multipletos em 0.51 e 0.82 ppm atribuídos aos prótons H-4 e H-3, respectivamente; a absorção em 2.26 ppm foi atribuído ao sistema AA' dos prótons H-2; outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 48. O espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (E-103) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT onde observamos uma absorção em 178.98 ppm relativa à carbonila do grupo ácido; C-1; as absorções dos grupos metílicos em 41.22 e 18.73 ppm foram atribuídas aos C-6 e C-5, respectivamente, tomando como base os deslocamentos químicos dos compostos análogos, sendo assim a absorção de grupo metileno em 29.86 ppm foi atribuída ao C-2; as absorções de grupos metínicos em 26.66 e 22.00 ppm foram atribuídas aos C-3 e C-4, respectivamente, com base no efeito dos substituintes; outras absorções foram atribuídas tomando como base o deslocamento químico de carbono de compostos análogos, conforme a figura 48.

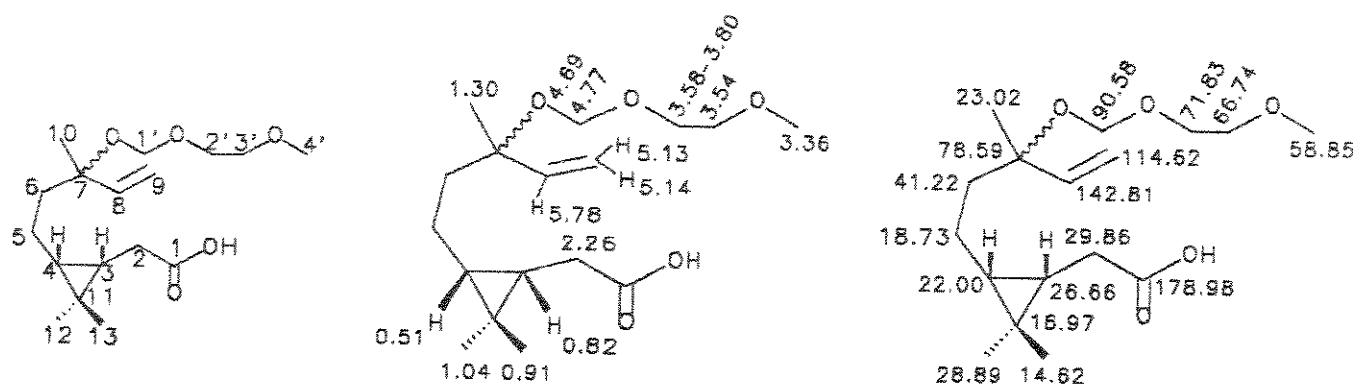


Figura 48: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-128-*cis*

O composto ( $\pm$ )-128-*cis* foi em seguida esterificado com  $\text{MeI}^{93}$ ) e forneceu o composto ( $\pm$ )-129-*cis* com 65 % de rendimento.

O espectro IV (E-104) do composto ( $\pm$ )-129-*cis* apresentou bandas de absorção em 1741 e 1638  $\text{cm}^{-1}$  relativas aos grupos carbonila de éster e ligação olefínica, respectivamente. O EM (EM-105) apresentou ion molecular em 328 m/e [ $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5^+-27$ ] e pico base em 93 m/e. O espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz, E-106) apresentou 3 singletos em 0.91, 1.04 e 1.30 relativos aos prótons metílicos H-13, H-12 e H-10, respectivamente; dois singletos relativos a grupos metoxi um em 3.37 ppm atribuído ao próton H-4' do grupo MEM e outro em 3.65 ppm atribuído aos prótons  $\text{OCH}_3$  do grupo éster; dois duplo tripletos em 0.50 e 0.82 ppm ( $J = 8.5$  Hz e 7.3 Hz) atribuídos aos prótons H-4 e H-3, respectivamente; cuja constante de acoplamento  $^3J_{3,4} = 8.5$  Hz confirma a relação *cis* entre os prótons do ciclopropano. A absorção em 2.25 ppm foi atribuída aos prótons H-2; que formam um sistema AA', outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 49. O espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (E-107) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT, onde observamos uma absorção em 174.23 ppm relativa à carbonila do grupo éster; C-1; as absorções dos grupos metilenos em 41.19 e 18.68 ppm foram atribuídas aos C-6 e C-5, respectivamente, tomando como base os deslocamentos químicos dos compostos análogos, sendo assim a absorção de grupo metileno em 29.63 ppm foi atribuída ao C-2; as absorções de grupos metinos em 26.43 e 21.22 ppm foram atribuídas aos C-3 e C-4, respectivamente, com base no efeito dos substituintes; outras absorções foram atribuídas tomando como base o deslocamento químico de carbono de compostos análogos, conforme apresentado na figura 49.

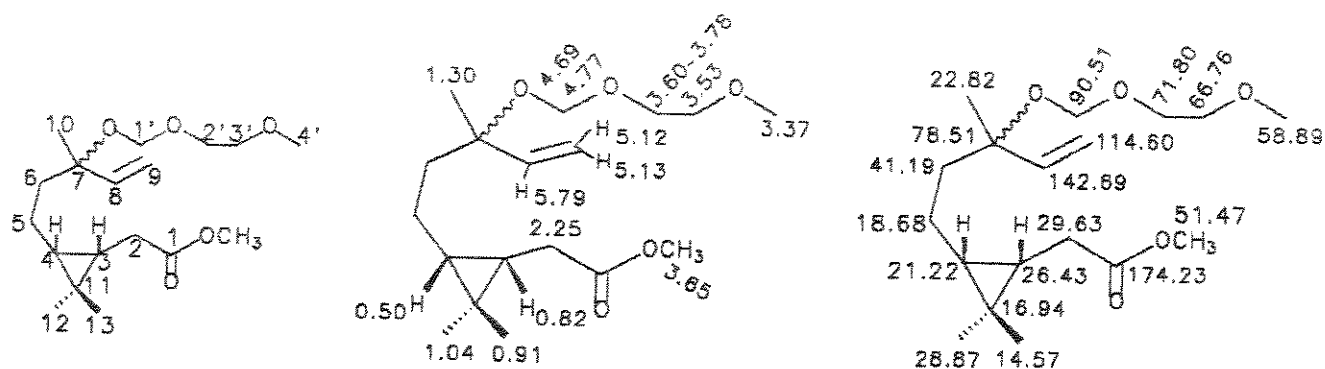


Figura 49: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-129-*cis*

O composto ( $\pm$ )-122-*cis* foi então convertido ao composto ( $\pm$ )-130-*cis* primeiro através de uma reação com pirrolidina catalisada com trimetilalumínio<sup>94</sup>) (44% de rendimento); e depois com MeOH/pirrolidina/75°C<sup>95</sup>) (86% de rendimento).

O espectro IV (E-108) do composto ( $\pm$ )-130-*cis* apresentou uma banda de absorção em 1627 cm<sup>-1</sup> relativa ao grupo carbonila da amida. O EM (EM-109) apresentou ion molecular em 367 m/e [C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>] e pico base em 55 m/e. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, E-110) apresentou 4 singletos em 0.92, 1.05, 1.28 e 3.36 ppm relativos aos prótons metílicos H-13, H-12, H-10 e H-4', respectivamente; um duplo tripleto em 0.50 ppm (J = 8.0 Hz) atribuído ao próton H-4; um multipletto em 0.80-0.95 ppm atribuído ao próton H-3; um dubleto em 2.17 ppm (J = 7.9 Hz) atribuído aos prótons H-2; um hepteto em 1.88 ppm com integração de 4 prótons atribuído aos prótons H-2'' e H-3''; dois tripletos em 3.39 e 3.46 ppm atribuídos aos prótons H-1'' e H-4''. Outros sinais de absorção foram atribuídos tomando como base as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos de prótons de compostos análogos, e são apresentados na figura 50. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-111) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT onde observamos uma absorção em 171.54 ppm relativa à carbonila do grupo amida; C-1; as absorções dos grupos metilenos em 41.30 e 19.01 ppm foram atribuídas aos C-6 e C-5, respectivamente, tomando como base os deslocamentos químicos dos compostos análogos. Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel pirrolidínico foram atribuídos com base nos deslocamentos químicos dos carbonos da pirrolidina 131<sup>96</sup>), com isso as absorções em 46.47 e 45.66 ppm foram atribuídas aos C-1'' e C-4'' ligados ao nitrogênio e as absorções em 26.16 e 24.37 ppm foram atribuídas aos C-2'' e C-3''; sendo assim a absorção de grupo metileno em 29.99 ppm foi atribuída ao C-2. As absorções de grupos metinos em 26.48 e 22.01 ppm foram atribuídas aos carbonos C-3 e C-4, respectivamente, com base no efeito dos substituintes; outras absorções foram atribuídas tomando com base o deslocamento químico de carbono de compostos análogos, conforme a figura 50.

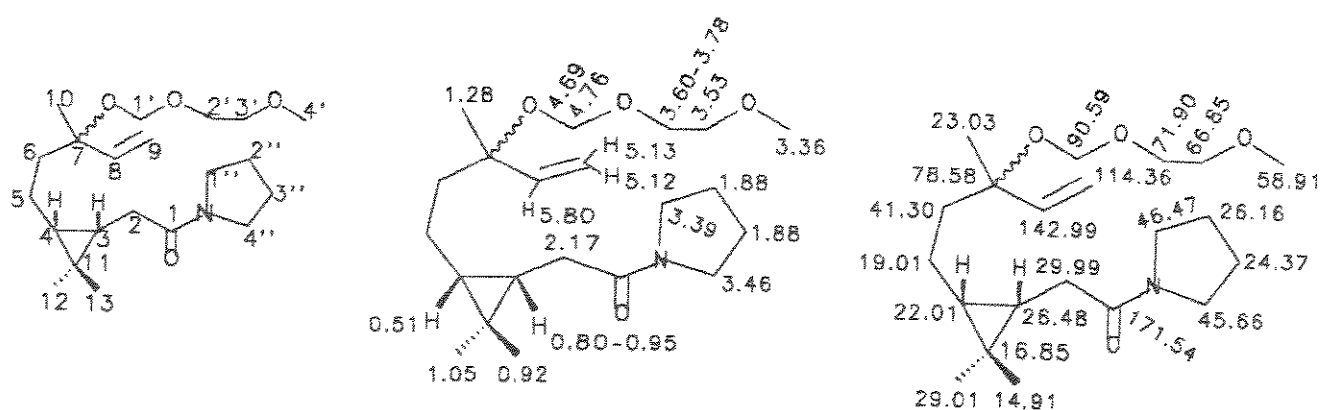
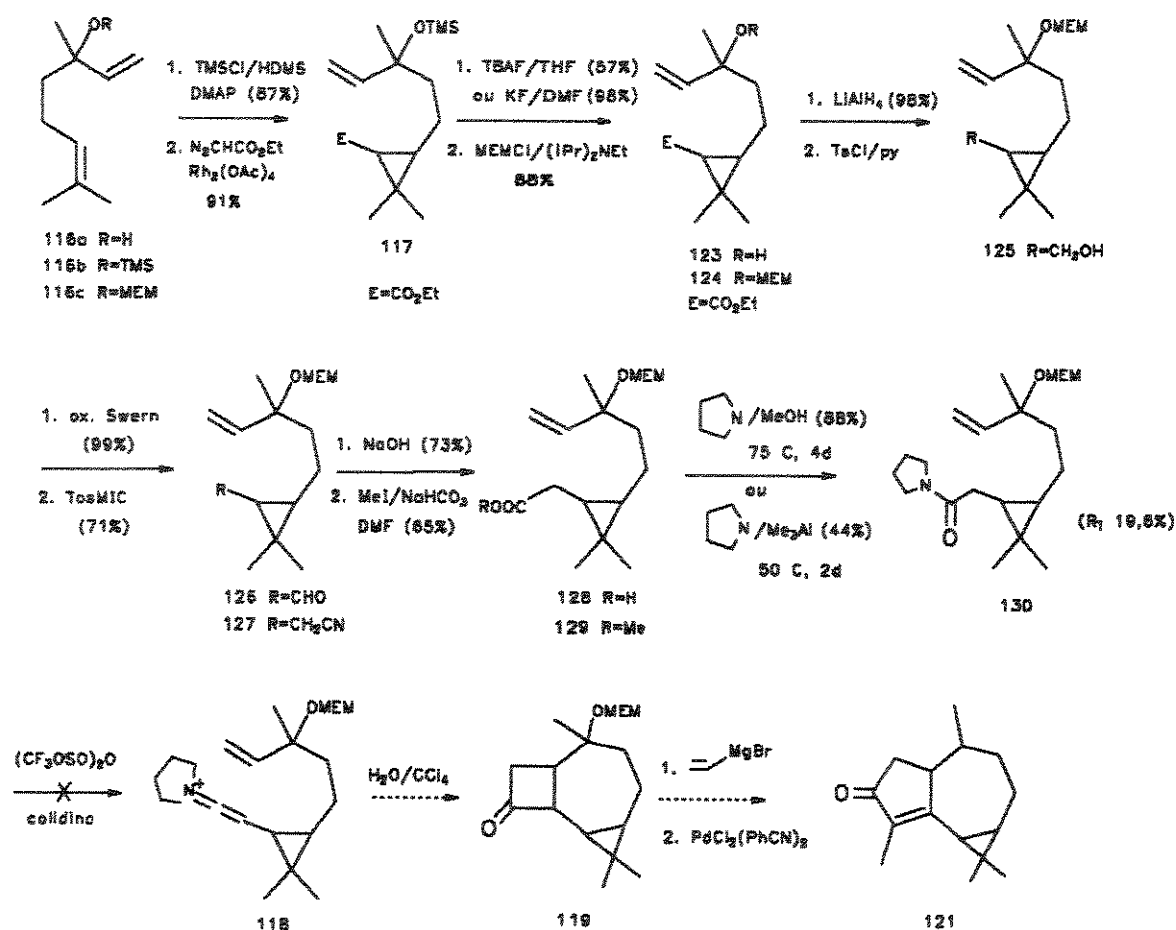


Figura 50: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-130-*cis*

Com o sucesso obtido na obtenção do composto (±)-130-*cis* chegamos na etapa chave da nossa proposta sintética com um rendimento total de 19.6% a partir do (±)-linalool 116a conforme o esquema 36.



Esquema 36: Proposta de síntese total do esqueleto tricyclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano

O composto ( $\pm$ )-130-*cis* foi então submetido às condições de cicloadição [2+2] intramolecular com anidrido trifílico e colidina<sup>91</sup>). Após várias tentativas modificando as condições reacionais (solventes: diclorometano, tolueno; ultrassom) observamos sempre nos espectros de RMN<sup>1</sup>H das frações mais puras a perda do grupo de proteção da hidroxila e também nas análises por espectroscopia de IV a ausência de banda de absorção entre 1770-1790 cm<sup>-1</sup> característica da carbonila da ciclobutanona<sup>97</sup>). A título de curiosidade o composto ( $\pm$ )-128-*cis* foi submetido às condições de cicloadição [2+2] intramolecular para obtenção do ceteno (cloreto de oxalila e trietilamina<sup>98</sup>), porém, como já havia sido previsto<sup>53</sup>), sem sucesso.

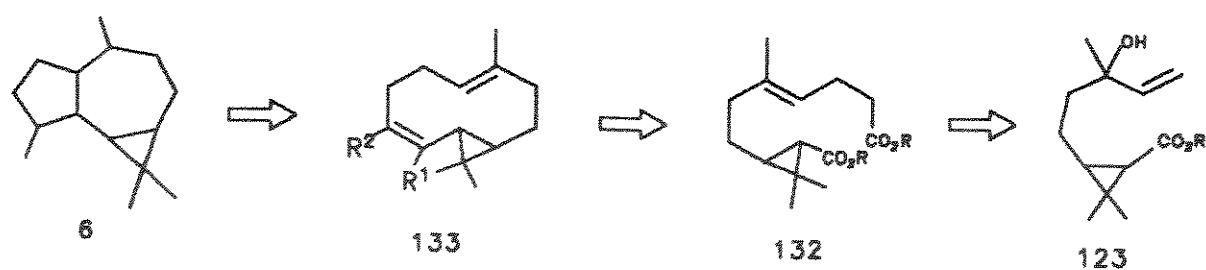
Os insucessos obtidos nesta etapa foram atribuídos à reatividade da porção hidroxialflica do composto ( $\pm$ )-130-*cis* que pode ser confirmada pela perda do grupo de proteção da hidroxila (MEM) nos espectros de RMN<sup>1</sup>H dos produtos levando à formação de apenas produtos secundários; como também à presença do ciclopropano no composto 130 pode ter apresentado impedimentos estéricos visto que o exemplo da literatura<sup>53</sup>) continha apenas os grupos funcionais necessários para que a reação ocorresse.

Em vista dos resultados insatisfatórios obtidos nesta etapa, a proposta de síntese do esquema 36 foi abandonada.

## 2.5. PROPOSTA 3:

### 2.5.1 Estudo Retrossintético

Utilizando a experiência adquirida anteriormente, onde os maiores problemas enfrentados na obtenção do composto 119 foram tentar controlar a reatividade do álcool alílico, a rota sintética foi alterada baseando-se no estudo retrossintético do esquema 37, onde ao invés de suprimir a reatividade da porção hidroxialflica a mesma foi utilizada para estender a cadeia carbônica.



**Esquema 37:** Estudo retrossintético para a construção do esqueleto triciclo [6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano

É interessante observar que a proposta a ser discutida mantém a mesma estratégia desenvolvida nas propostas 1 e 2, ou seja, obter o esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano a partir de um derivado acíclico contendo um ciclopropano. O que propomos aqui é utilizar uma outra metodologia para a ciclização do derivado acíclico.

Analisando o esquema 37 observa-se três tópicos importantes: (i) a expansão da cadeia carbônica a partir da porção hidroxialflica do derivado ciclopropânico 123; (ii) o acoplamento redutivo das carbonilas terminais do composto 132; e (iii) uma ciclização transanular do derivado ciclodecano 133.

Visto que para o aumento da cadeia carbônica existe na literatura diversas metodologias (Grignard, Reformatsky, etc...), achamos conveniente apresentar aqui o princípio de uma reação de acoplamento redutivo de carbonilas, também conhecido como condensação da aciloina.

A condensação da aciloina é um método clássico empregado na formação de anéis de 3 a 30 membros. Este método envolve a dimerização redutiva de uma carbonila de éster, onde o agente redutor é um metal alcalino, geralmente sódio metálico, e o produto é um enodiolato 134 (esquema 38); uma prótonação fornece então a aciloina 135,  $\alpha$ -hidroxi-cetona, na qual dois átomos que eram originalmente os carbonos dos grupos ésteres são ligados agora por uma nova ligação simples C-C<sup>99</sup>). Neste tipo de condensação, reações laterais tais como condensação de Claisen e Dieckmann podem ser evitadas bloqueando o dianion enodiolato 134 com cloreto de trimetilsilano<sup>99</sup>).

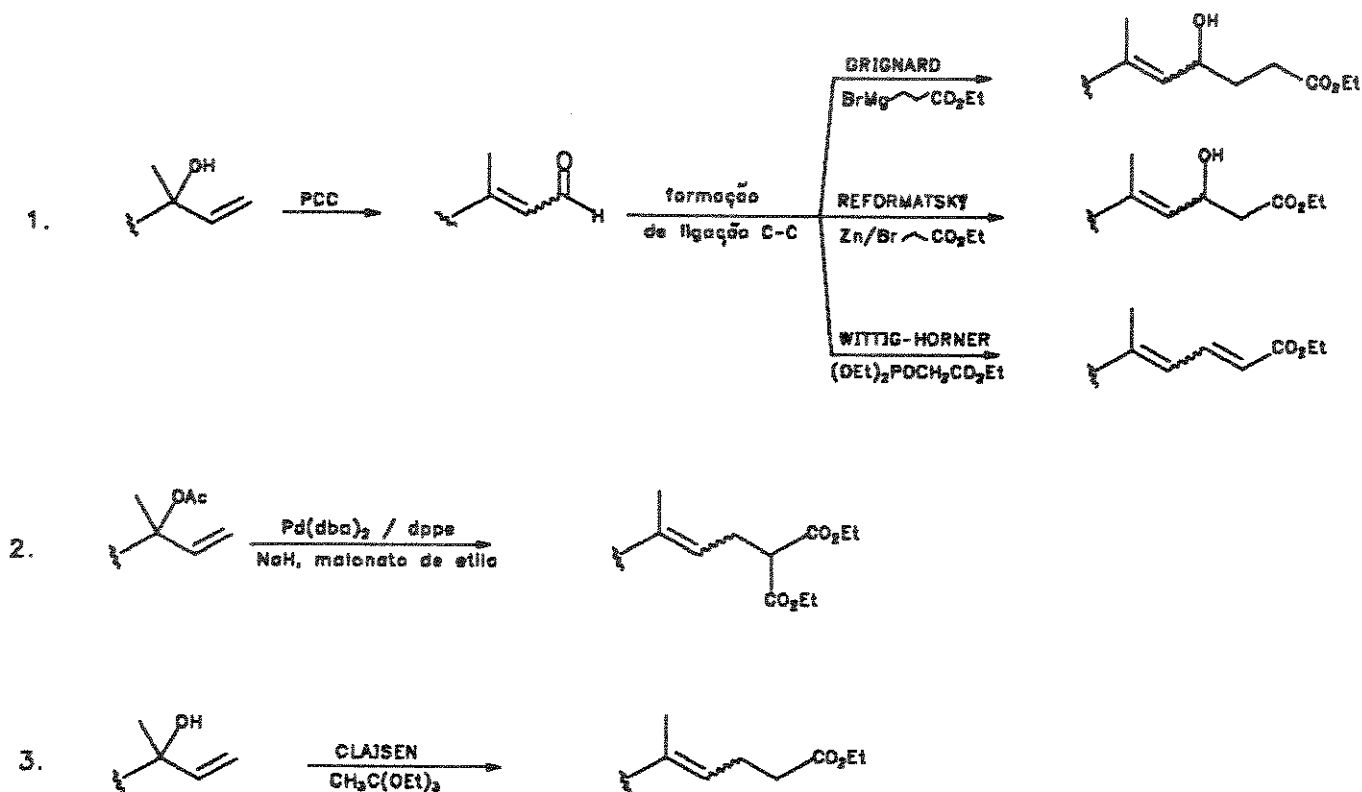


## 2.5.2 Resultados e Discussão

### 2.5.2.1. Expansão da Cadeia Carbônica

Visto que algumas reações anteriormente discutidas serão realizadas nesta proposta sintética sob novas condições (por exemplo: dessililação, obtenção do derivado ciclopropânico **123**) é interessante observar que a proposta sintética 3 foi desenvolvida no Brasil.

Então, explorando a retrosíntese do esquema 37, alguns caminhos foram sugeridos para extensão da cadeia carbônica do derivado ciclopropânico **123** e encontram-se no esquema 40, onde os primeiros testes foram realizados com o intermediário **123** e posteriormente utilizou-se moléculas modelo contendo a funcionalização necessária.



Esquema 40: Caminhos alternativos para expansão da cadeia carbônica

Para iniciarmos os testes das metodologias apresentadas no caminho 1 (esquema 40) foi necessário converter o composto 123 ao composto 137.

Para tal, primeiramente uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* do composto ( $\pm$ )-117 armazenado foi dessililado com carbonato de potássio em metanol<sup>101</sup>) fornecendo o composto ( $\pm$ )-123 com 92% de rendimento. Observamos porém através dos dados de RMN uma transesterificação do grupo funcional éster de etila para éster de metila, e obtivemos portanto o composto ( $\pm$ )-123b ver figura 51.

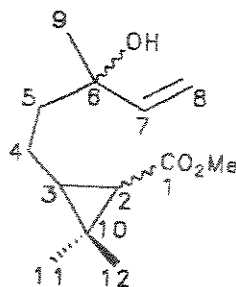


Figura 51: Estrutura do composto ( $\pm$ )-123b

O composto ( $\pm$ )-123b foi então oxidado com PCC<sup>102</sup>) fornecendo o composto ( $\pm$ )-137 com 89% de rendimento.

O espectro de IV do composto ( $\pm$ )-137 apresentou bandas em 1717 e 1635  $\text{cm}^{-1}$  relativas ao grupo carbonila do aldeído e ligação olefínica, respectivamente. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-118) apresentou 2 singletos em 1.14 e 1.21 ppm atribuídos aos prótons metílicos H-12 e H-11, respectivamente. Dois singletos em 2.00 e 2.14 ppm com integração de 3 prótons foram atribuídos aos prótons H-9 com base no deslocamento químico dos mesmos prótons do citral *cis,trans* 138 (E-113). O espectro apresentou também um singlete em 3.67 ppm relativo aos prótons do grupo metoxi da função éster; dois dubletos em 9.87 e 10.0 ppm ( $^3J_{1,2} = 8.0$  Hz), com integração de um próton, relativos ao próton H-1 do grupo aldeído; e dois dubletos em 5.85 e 5.90 ppm ( $^3J_{1,2} = 8.0$  Hz), com integração de um próton, relativos ao próton H-2. Estes dados são apresentados na figura 52. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-119) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT. As absorções em 191.12 e 172.82 ppm foram atribuídas às carbonilas do grupo aldeído, C-1, e do

grupo éster, C-8, respectivamente. As absorções em 163.27 ppm ( $C_{quat.}$ ) e 128.80 ppm (CH) foram atribuídas aos carbonos C-3 e C-2, respectivamente. Outras absorções foram atribuídas com base nos deslocamentos químicos de carbono do citral-*cis* **138a**, citral-*trans* **138b**<sup>103)</sup> e de derivados ciclopropânicos análogos.

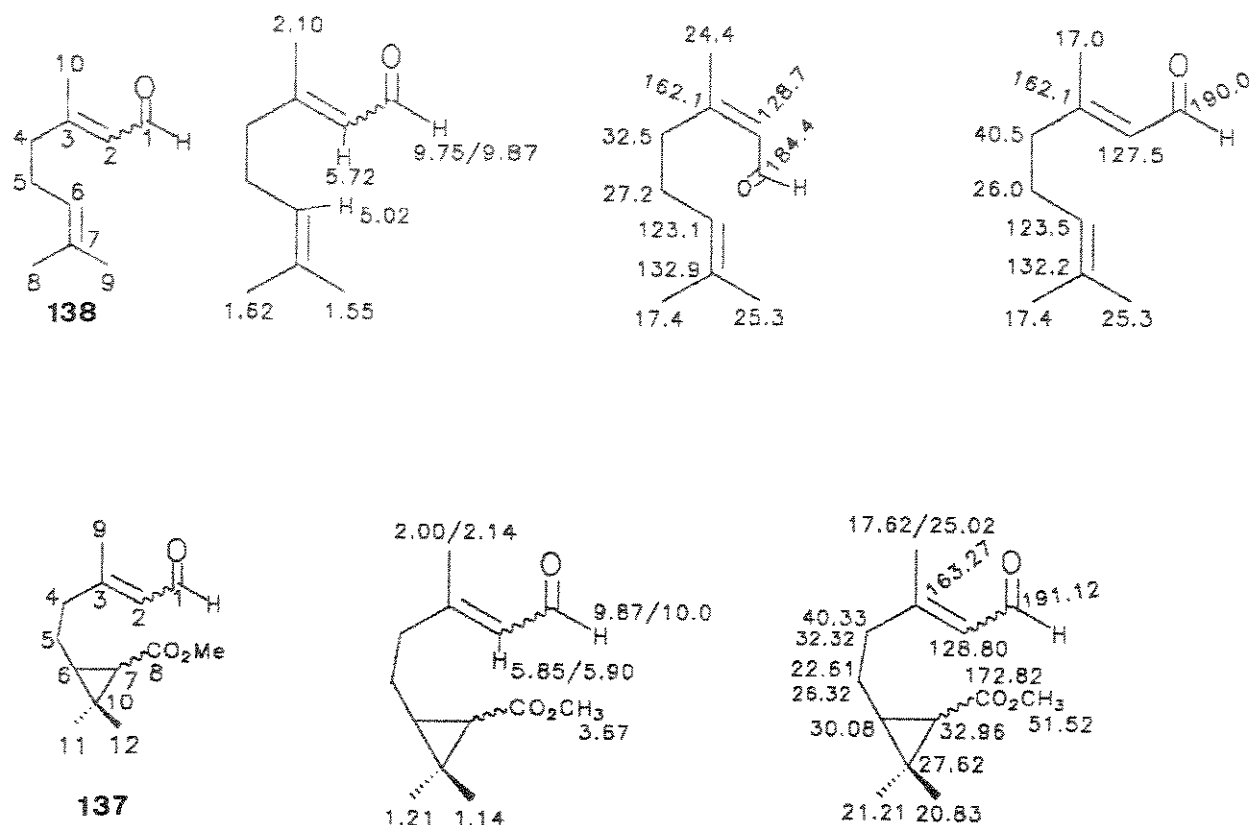


Figura 52: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto ( $\pm$ )-**137**

Uma vez obtido o composto ( $\pm$ )-**137** o mesmo foi submetido repetidas vezes à reação de Grignard<sup>104)</sup> com 3-bromomagnésiopropionato de etila. A análise por RMN<sup>1</sup>H dos produtos após purificação indicou a autocondensação do próprio reagente. Assim, utilizou-se como método alternativo para aumento da cadeia carbônica uma reação de Reformatsky<sup>105)</sup> entre o composto ( $\pm$ )-**137** e bromoacetato de metila e zinco, a qual mostrou-se totalmente inerte nas condições empregadas (refluxo de THF; ultrassom), recuperando-se assim o substrato. Devido aos

insucessos obtidos as próximas reações foram testadas com compostos modelo, reservando assim o intermediário ( $\pm$ )-123.

Para testar a reação de Wittig-Horner, o composto modelo utilizado foi o aldeído  $\alpha,\beta$  insaturado, citral-*cis,trans* 138; o qual foi submetido a reação com trietilfosfonoacetato/NaH <sup>106</sup>) e sofreu total polimerização. Com o emprego de condições de reação mais brandas, trietilfosfonoacetato/ $K_2CO_3/H_2O$  <sup>107</sup>) a partir do citral 138 obteve-se o composto 139.

O espectro de IV (E-114) do dienóester 139 apresentou bandas de absorção em 1713, 1635 e 1611  $cm^{-1}$  relativas ao grupo carbonila e às duas ligações olefinicas, respectivamente. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-116) apresentou 2 singletos em 1.60 e 1.67 ppm relativos aos prótons metílicos H-11 e H-10, respectivamente; dois singletos em 1.88 e 1.89 ppm com integração de 3 prótons relativos aos prótons metílicos H-12; um quarteto em 4.19 ppm e um triplete em 1.29 ppm relativos ao grupo  $OCH_2CH_3$  de éster. A região de prótons olefínicos apresentou um triplete em 5.10 ppm atribuído ao próton H-8; dois dubletos em 5.75 e 5.78 ppm ( $^3J_{2,3} = 15.1$  Hz), com integração de um próton, atribuídos ao próton H-3, devido à presença dos isômeros E,Z provenientes da ligação olefínica entre os carbonos C-4 e C-5; um dubleto em 5.98 ( $^3J_{3,4} = 11.0$  Hz) ppm atribuído ao próton H-2; e dois duplo dubletos em 7.56 e 7.58 ( $^3J_{2,3} = 15.1$  Hz,  $^3J_{3,4} = 11.3$  Hz) ppm atribuídos ao próton H-3, conforme figura 53. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-117) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT e também com base nos deslocamentos químicos de carbono do citral-*cis* 138a e citral-*trans* 138b <sup>103</sup>). A absorção em 167.82 ppm foi atribuída à carbonila de éster, C-1. Os dois singletos em 17.53 e 25.51 ppm foram atribuídos aos carbonos C-10 e C-11, respectivamente; o carbono C-12 apresentou duas absorções (17.24 e 23.44 ppm) devido a presença dos isômeros E,Z da ligação olefínica entre os carbonos C-4 e C-5. As absorções de carbonos olefínicos em 149.90 ppm ( $C_{quat.}$ ), 132.27 ppm ( $C_{quat.}$ ) e 124.20 ppm (CH) foram atribuídas aos carbonos C-5, C-9 e C-8, respectivamente. As absorções de grupos metilênicos em 40.17 e 32.77 ppm foram atribuídas ao carbono C-6; e as absorções em 26.78 e 26.18 ppm foram atribuídas ao carbono C-7. A absorção em 141.05 ppm foi atribuída ao carbono C-3 <sup>117</sup>); as absorções de grupos CH restantes (123.24 e 118.74 ppm) devido a ausência de sistemas semelhantes em livros-texto, foram atribuídas aos carbonos C-4\* e C-2\*, porém, somente uma análise mais refinada (RMN-2D) poderia resolver a questão.

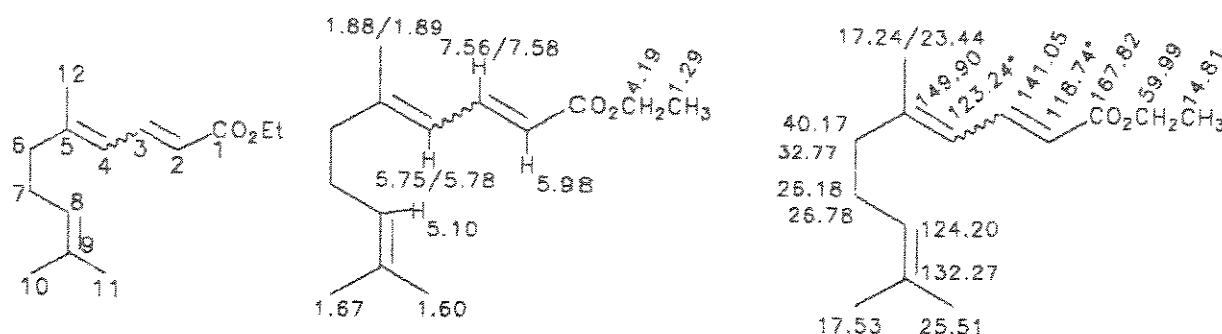


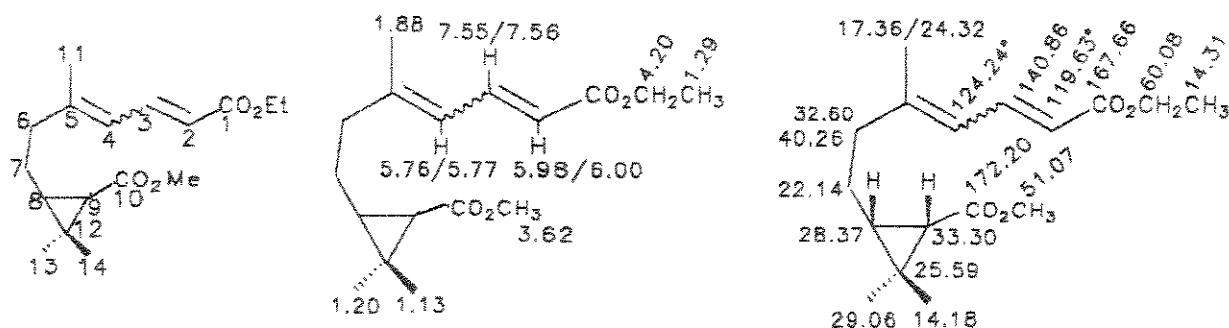
Figura 53: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto 139

Com o sucesso da reação de Wittig-Horner uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* do composto ( $\pm$ )-137, foi levada a reagir com trietilfosfonoacetato/ $K_2CO_3/H_2O$  <sup>107</sup>) fornecendo uma mistura de diastereoisômero do composto ( $\pm$ )-140 com 86% de rendimento. A mistura foi separada por cromatografia de placa preparativa (hexano/acetato de etila, 4:1) onde obtivemos duas frações distintas.

O espectro de IV (E-120) da fração superior ( $R_f = 0.70$ ) apresentou absorção em  $1717\text{ cm}^{-1}$  relativa às carbonilas dos ésteres e em  $1635\text{ cm}^{-1}$  relativa às ligações olefinicas. O espectro de  $RMN^1H$  (E-122) apresentou 2 singletos em 1.13 e 1.20 ppm atribuídos aos prótons metílicos H-14 e H-13, respectivamente; o singlete em 1.88 ppm foi atribuído aos prótons H-11 com base no deslocamento químico dos mesmos prótons do composto 139. O singlete em 3.62 ppm foi atribuído aos prótons do grupo  $OCH_3$ , e o quarteto em 4.20 e tripleto em 1.29 ppm foram atribuídos aos prótons do grupo  $OCH_2CH_3$ , ambos de grupo éster. Os prótons olefinicos foram atribuídos tomando como base os deslocamentos químicos dos respectivos prótons do composto modelo 139. Outras absorções foram atribuídas conforme a figura 54. O espectro de  $RMN^{13}C$  (E-123) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT e com base também nos deslocamentos químicos de carbono do composto modelo 139 e de derivados ciclopropanicos análogos. As absorções em 167.66 e 172.20 ppm foram atribuídas à carbonilas dos grupos éster, C-1 e C-10, respectivamente. As absorções em 60.08 e 14.31 ppm foram atribuídas aos carbonos

do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , e absorção em 51.07 foi atribuída ao carbono do grupo metoxi. As absorções em 14.18 e 29.06 ppm foram atribuídas aos carbonos C-14 e C-13, respectivamente. As absorções em 32.60 e 40.26 ppm foram atribuídas ao carbono C-6 e em 22.14 ppm ao carbono C-7. As absorções em 140.86, 123.53 e 118.97 ppm foram atribuídas conforme discussão do composto modelo 139 e os valores são apresentados na figura 54.

É interessante observar que as absorções dos carbonos do ciclopropano C-8 (28.37 ppm), C-9 (33.30 ppm) e C-12 (25.59 ppm) coincidem com os valores das absorções dos respectivos carbonos de derivados ciclopropânicos *cis* análogos, tais como:  $(\pm)$ -117-*cis*,  $(\pm)$ -123-*cis* e  $(\pm)$ -124-*cis*. Isto confirma que o composto isolado na fração superior foi o derivado ciclopropânico *cis* do composto  $(\pm)$ -140. Já a análise dos dados de RMN<sup>13</sup>C (E-127) da fração inferior ( $R_f$  0.60) apresentou para os carbonos do ciclopropano (figura 55) deslocamentos químicos correspondente ao isômero *trans* quando comparado aos compostos análogos  $(\pm)$ -117-*trans*,  $(\pm)$ -123-*trans* e  $(\pm)$ -124-*trans*.



**Figura 54:** Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto  $(\pm)$ -140-*cis*

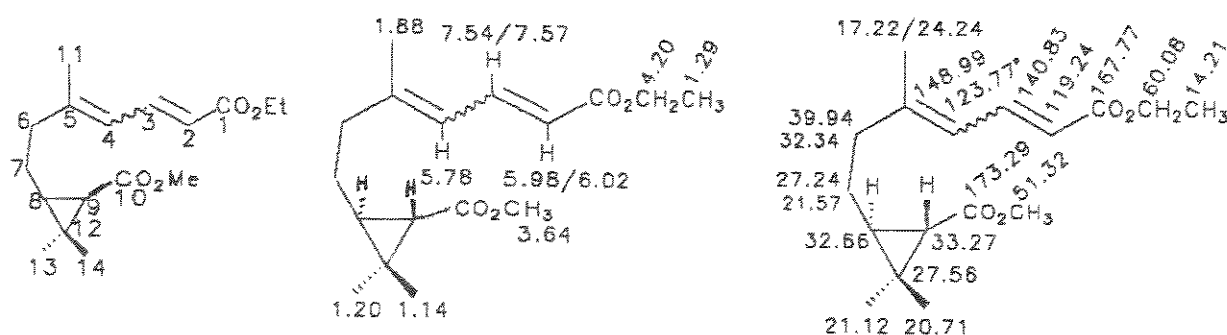


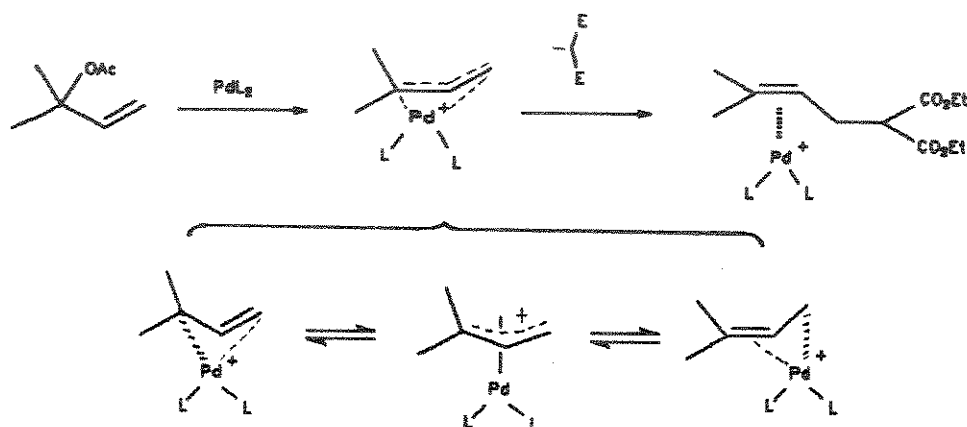
Figura 55: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-140-*trans*

Analisando as possíveis conformações do composto 140 com ajuda do modelo Dreiding, nota-se que a porção dienoéster do composto 140 confere a certos isômeros e seus confômeros um grande afastamento dos seus grupos ésteres terminais; sendo a etapa seguinte um acoplamento redutivo entre as duas carbonilas terminais, a distância entre elas é de grande relevância. Junto a isto, observamos também por modelo Dreiding que uma hidrogenação na posição  $\alpha,\beta$  do sistema dienoéster conferiria ao diéster uma maior flexibilidade onde as carbonilas terminais de todos os isômeros e seus confômeros teriam maior chance de aproximar-se.

Com isso, utilizando o composto modelo 139 a hidrogenação do sistema dienoéster foi testada sob várias condições ( $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ <sup>108</sup>);  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{Pd/CaCO}_3$ <sup>109</sup>) onde o espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do produto bruto apresentou a hidrogenação total do sistema dieno, como também uma mistura de produtos resultante da adição 1,4 e da hidrogenação  $\gamma,\delta$  do sistema dienoéster, ou seja, nenhuma forneceu o produto desejado. Uma única referência encontrada após revisão bibliográfica apresentou uma hidrogenação  $\alpha,\beta$  de um sistema dienocetona com catalisador de Wilkinson<sup>110</sup>). Embora nosso sistema seja semelhante à dienocetona, devido a falta de dados experimentais, não fornecidos pela literatura<sup>110</sup>), a hidrogenação do composto modelo 139 com catalisador de Wilkinson foi interrompida após 4 horas de seu início visto que o composto 139 apresentava-se por CCD totalmente inerte.

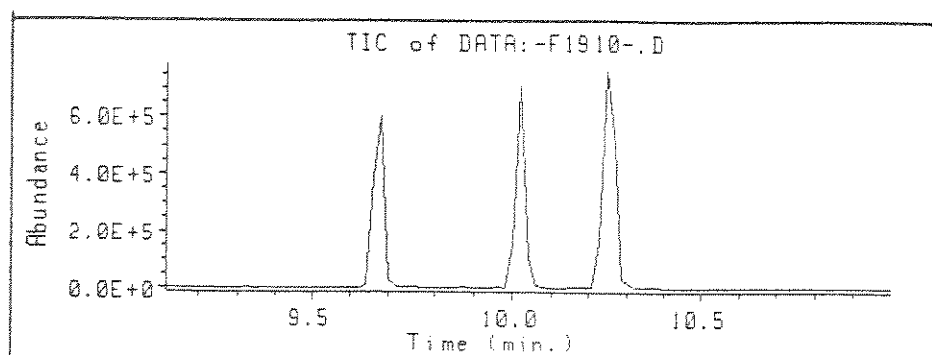
Todavia conhecendo-se o grau de separação das carbonilas dos diastereoisômeros do composto ( $\pm$ )-140, o mesmo foi levado a reagir nas condições de um acoplamento redutivo de carbonilas, ou seja, com sódio metálico em dioxano segundo Gassmann<sup>111</sup>), porém o resultado foi insatisfatório. Considerando: (i) a instabilidade dos compostos ( $\pm$ )-137 e ( $\pm$ )-140 mesmo quando armazenados a baixa temperatura (freezer) e (ii) a distância entre as carbonilas em certas conformações do composto ( $\pm$ )-140, partimos para o estudo da reatividade do sistema hidroxialílico com compostos organometálicos (item 2, esquema 40).

A próxima metodologia a ser testada (caminho 2, esquema 40) é fundamentada nos princípios conhecidos da literatura<sup>112</sup>) que álcoois terciários alílicos protegidos na forma de acetato sofrem uma substituição nucleofílica regioseletiva catalisada por Pd(0), descrita no esquema 41.



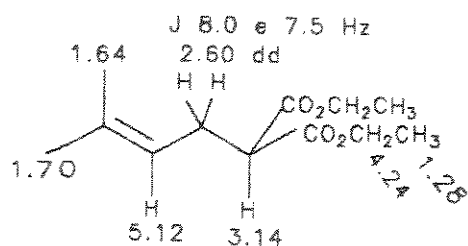
**Esquema 41:** Mecanismo da reação de substituição nucleofílica em sistemas hidroxialílicos catalisada por Pd(0)

Para testar esta reatividade, o ( $\pm$ )-acetato de linalila 116d foi utilizado como modelo; após várias tentativas de reação do composto ( $\pm$ )-116d com Pd(dba)<sub>2</sub>/dppe e NaH/malonato de etila<sup>112</sup>) em THF observou-se por CCD um produto de mesma coloração que o substrato porém com R<sub>f</sub> ligeiramente inferior ( $\Delta R_f = 0.07$ ). Após purificação por CC, a análise por CG/EM de uma das frações (8,2 % de rendimento) indicou a presença de 3 isômeros com ion molecular 296 m/e [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], conforme observamos no cromatograma da figura 56.

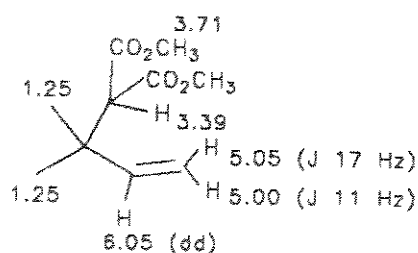


**Figura 56:** Cromatograma da reação de substituição nucleofílica do (±)-acetato de linalila 116d catalisada por Pd(0)

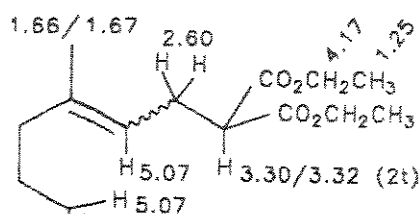
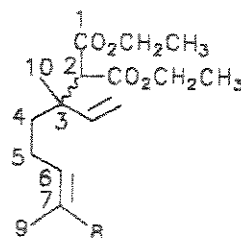
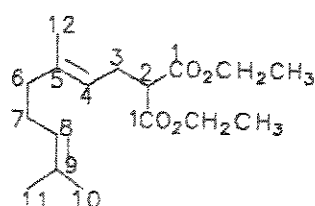
Visto a inviabilidade de separar esses isômeros pelos métodos clássicos analisamos o espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-132) da mistura, que foi atribuído com base nos deslocamentos químicos dos compostos 141 e 142<sup>113</sup>); pudemos então atribuir o duplo dubleto em 2.60 ppm aos prótons H-3 do isômero 143. Dois tripletos em 3.30 e 3.32 ppm foram atribuídos aos prótons H-2 (143). O singlete em 3.40 ppm foi atribuído ao H-2 (144). As absorções mais intensas em 4.17 ppm (q) e 1.25 ppm (t) foram atribuídas aos prótons do grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> do isômero 143 (as menos intensas 4.16 e 1.23 ppm são do isômero 144). As absorções de prótons olefínicos foram atribuídas com base nas respectivas constantes de acoplamento e são apresentadas na figura 57. Com base nas intensidades dos prótons H-2 de cada isômero (143 e 144) pudemos determinar a proporção de isômeros formados, 77:23.



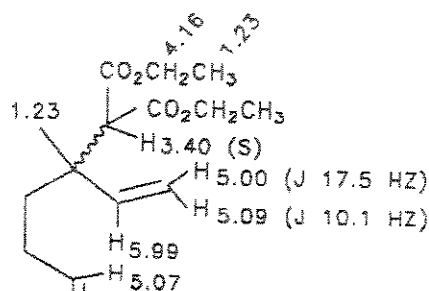
**141**



**142**



**143**



**144**

**Figura 57:** Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons dos compostos **143** e **144**

O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-133) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT e na literatura<sup>113</sup>). A absorção em 169.55 ppm foi atribuída à carbonilas dos grupos ésteres, C-1, dos isômeros **143** (E) e (Z) baseando-se no mesmo carbono do composto **146**. O sinal em 168.18 ppm por ser em campo mais baixo foi atribuído ao carbono C-1 do isômero **144** com base no composto **145**. As absorções de grupos metino em 52.55 e 52.38 ppm foram atribuídas aos C-2 dos isômeros **143** (E e Z) com base no composto **146**. O grupo metino em 60.14 ppm foi atribuído ao C-2 do isômero **144** com base no composto **145**. A absorção de grupo metileno mais intensa em 61.37 ppm foi atribuída ao carbono do grupo OCH<sub>2</sub> dos

isômeros 143 (E e Z), as absorções 61.11 e 61.02 ppm foram atribuídas ao mesmo grupo do isômero 144. As absorções de grupo metileno em 39.79 e 32.01 ppm foram atribuídas aos C-6 (143-E) e C-6 (143-Z), respectivamente, com base nos compostos 147 (E) e 147 (Z). As absorções de carbonos olefínicos foram atribuídas com base nos compostos 146 e 147 (E,Z), contudo pode haver pequenas variações. Os grupos metila em 16.13 e 23.49 ppm foram atribuídos aos carbonos C-12 dos isômeros 143 (E) e 143 (Z), respectivamente, com base nos compostos 147 (E,Z). Os sinais de metila em 17.70, 17.68, 17.61 e 25.71 ppm foram atribuídos aos carbonos dos grupos metilas ligados a olefinas, C-11 e C-10, respectivamente. A absorção do grupo metila restante em 19.91 ppm foi portanto atribuída ao C-10 do isômero 144. As absorções de grupo metileno em 26.6 e 26.5 ppm foram atribuídas aos C-7 dos isômeros 143 (E) e 143 (Z) com base nos compostos 147 (E,Z). Entre as absorções dos grupos metilenos restantes em 27.55, 27.34 e 22.72 ppm sugerimos que o sinal em 27.55 ppm por ser intenso é relativo ao C-3 dos isômeros 143 (E) e 143 (Z), os restantes foram atribuídos aos C-4 e C-5 do isômero 144 com base no efeito dos substituintes. Esses valores são apresentados na figura 58.

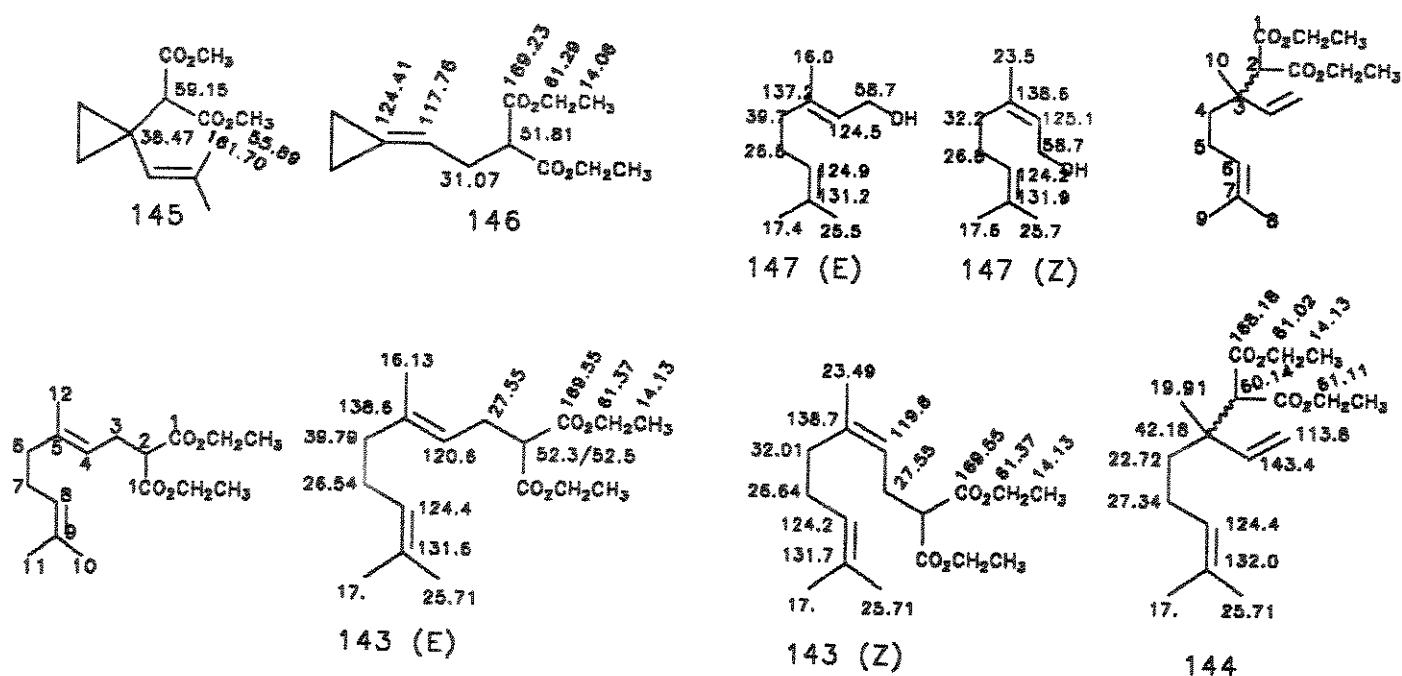


Figura 58: Atribuição dos deslocamentos químicos de carbono-13 dos compostos 143 (E), 143 (Z) e 144

Embora a reação com o composto modelo ( $\pm$ )-acetato de linalila 116d tenha fornecido baixo rendimento (8,2%) e considerando que mudanças estruturais levam a

comportamentos distintos, achamos interessante observar o comportamento do derivado ciclopropânico ( $\pm$ )-123b, na sua forma de ( $\pm$ )-acetato 148.

A análise por CG/EM de uma das frações (6,5 % de rendimento), obtida após purificação (CC) do produto bruto da reação do composto ( $\pm$ )-148 indicou a presença de seis compostos onde todos apresentaram ion molecular em 368 m/e [ $C_{20}H_{32}O_6^+$ ], observados no cromatograma da figura 59. Com base nos produtos formados a partir do composto modelo ( $\pm$ )-acetato de linalila 116d, concluímos que a duplicação dos sinais no cromatograma da figura 59 é proveniente da isomeria *cis*/*trans* do ciclopropano.

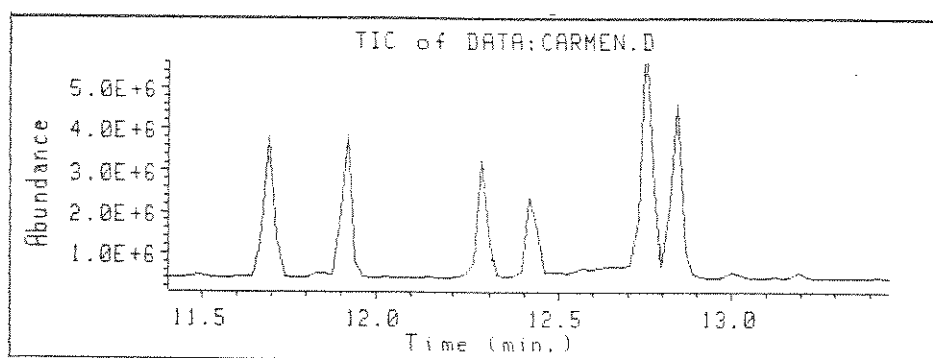
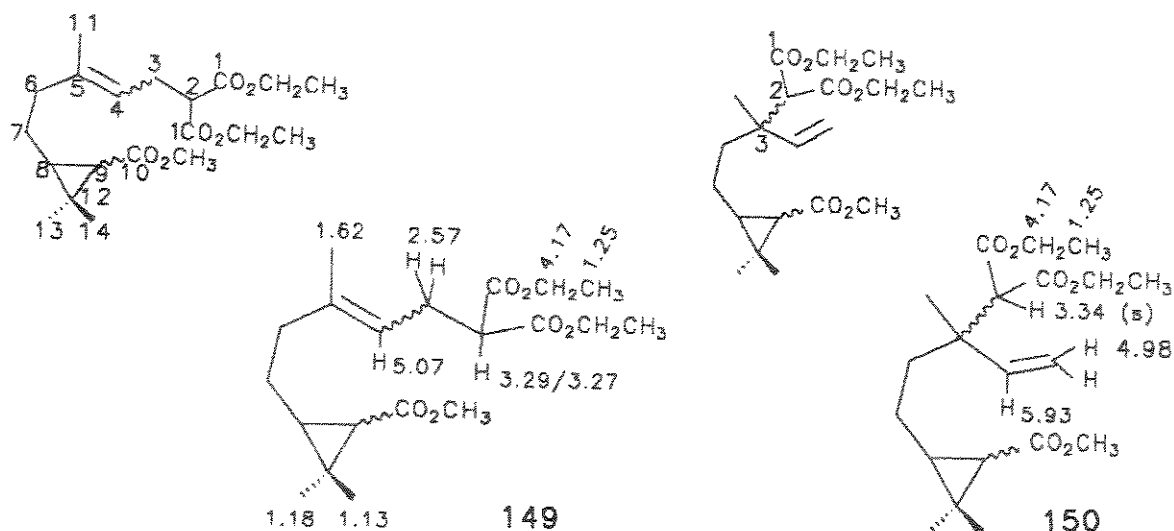


Figura 59: Cromatograma da reação de substituição nucleofílica do derivado ciclopropânico ( $\pm$ )-148 catalisada por Pd(0)

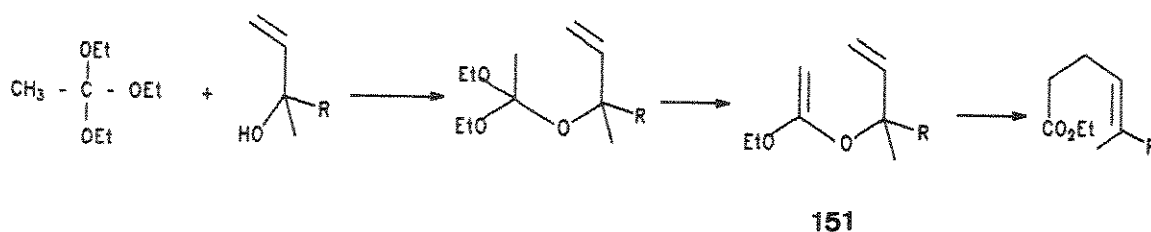
A dificuldade em separar os isômeros levou-nos a analisar o espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-137) da mistura. Observamos absorções em 1.13 e 1.18 ppm relativas às metilas geminais ligadas ao ciclopropano. O singlete em 1.62 ppm foi atribuído ao próton H-11 do isômero ( $\pm$ )-149. O quarteto em 4.17 ppm e o tripleto em 1.25 ppm foram atribuídos aos prótons do grupo  $OCH_2CH_3$ . O duplo dubleto em 2.57 ppm foi atribuído ao próton H-3 do isômero ( $\pm$ )-149; os tripletos em 3.27 e 3.29 ppm foram atribuídos aos prótons H-2 do isômero ( $\pm$ )-149, e o singlete em 3.34 ppm foi atribuído ao próton H-2 do isômero ( $\pm$ )-150, todos atribuídos com base nos compostos discutidos anteriormente, conforme apresentado na figura 60. A partir das intensidades dos sinais de prótons H-2 determinou-se a proporção dos produtos ( $\pm$ )-149 e ( $\pm$ )-150 formados como sendo 67:33, respectivamente.



**Figura 60:** Atribuição dos deslocamentos químicos de prótons dos compostos (±)-149 e (±)-150

O baixo rendimento da reação e a dificuldade de separar os produtos levou-nos a testar a alternativa descrita no item 3 (esquema 40).

O item 3 sugere para a expansão da cadeia carbônica a partir de uma função hidroxialflica um rearranjo de Claisen<sup>114)</sup> aplicado para sínteses de ligações olefinicas *trans*-trissubstituídas. O método envolve o aquecimento de um álcool alílico com excesso de trietilortoacetato na presença de um ácido fraco, geralmente ácido propiônico. A reação processa-se segundo o mecanismo descrito no esquema 42, onde observa-se um rearranjo sigmatrópico [3,3] do intermediário 151.



**Esquema 42:** Mecanismo do rearranjo de Claisen

Primeiramente, utilizamos como composto modelo o (±)-linalool 116a que reagiu com trietilortoacetato sob catálise ácida, ácido propiônico. A mistura reacional foi destilada em um sistema Kugelrohr à 5mm Hg e o resíduo de destilação foi purificado

por CC. A análise por CG/EM de uma das frações apresentou dois compostos com ion molecular 224 m/e [ $C_{14}H_{24}O_2^+$ ], correspondentes aos isômeros: 4,5-(E) e 4,5-(Z) do composto 152 (cromatograma na figura 61).

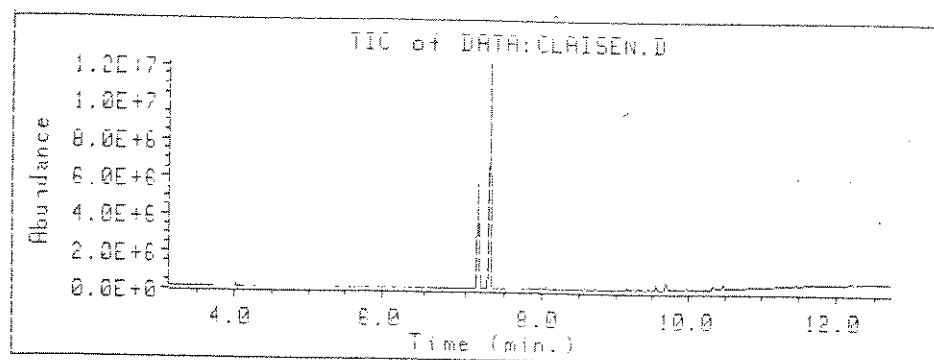


Figura 61: Cromatograma da reação de Claisen do ( $\pm$ )-linalool 116a

O espectro IV (E-138) do éster  $\gamma,\delta$  insaturado 152 apresentou banda de absorção em  $1737\text{ cm}^{-1}$  relativa ao grupo carbonila de éster. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-140) apresentou um tripleto em 1.25 ppm e um quarteto em 4.12 ppm relativos aos prótons do grupo  $OCH_2CH_3$ . Um multipletto em 5.08 com integração de 2 prótons foi atribuído aos prótons H-4 e H-8. Os singletos em 1.59 e 1.68 ppm foram atribuídos aos prótons H-10 e H-11 tomando como base compostos análogos; a diferença existente na integração dos prótons de metilas ligadas a carbonos olefínicos é devido a isomeria E,Z da ligação dupla entre o C<sub>4</sub> e o C<sub>5</sub>; e portanto, a atribuição dos prótons metílicos H-12 (1.61 e 1.68 ppm) só pode ser confirmada com os deslocamentos químicos de compostos análogos sintetizados, composto 132. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-141) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT e com comparações dos deslocamentos químicos de carbono de compostos análogos tipo, citral- *cis* 138a e - *trans* 138b. A absorção em 173.79 ppm foi atribuída à carbonila do grupo éster, C-1. As absorções de grupos metila em 17.54 e 25.75 ppm foram atribuídas aos carbonos C-10 e C-11, respectivamente. A absorção de um grupo metino em 124.43 ppm foi atribuída ao carbono C-8, com base no deslocamento químico do mesmo carbono em compostos análogos e portanto a absorção em 122.59 ppm foi atribuída ao carbono C-4. As absorções de carbonos olefínicos quaternários em 131.95 e 131.66 ppm foram atribuídas aos carbonos C-5 e C-9. Sendo que as absorções em 39.75 e 31.99 ppm (C-6) e 26.71 ppm (C-7) foram atribuídas com base nos deslocamentos químicos de carbono de compostos

análogos. Restaram então as absorções em 23.66 e 34.84 ppm que foram atribuídas aos carbonos C-3 e C-2 tomando como base o efeito dos substituintes. Estas e outras absorções são apresentadas na figura 62.

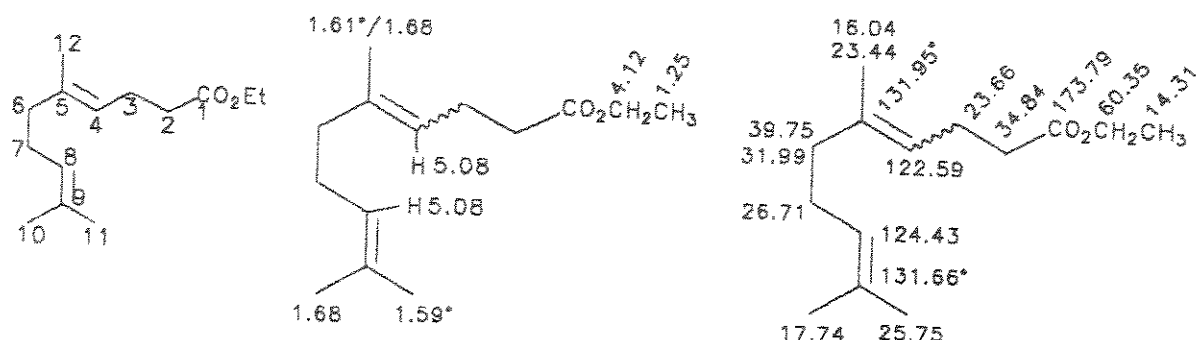


Figura 62: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto 152

O composto ( $\pm$ )-123b foi então levado a reagir nas mesmas condições, otimizando-se as condições de destilação no sistema Kugelrohr. A análise por CG/EM de duas frações isoladas por CC analisadas indicou a presença do ion molecular em 296 m/e [ $C_{17}H_{28}O_4^+$ ]. Como podemos observar nos cromatogramas apresentados na figura 63 os componentes majoritários de cada fração possuem  $t_r$  distintos e portanto houve uma separação cromatográfica dos isômeros.

Na fração 6,7 observamos a presença de 4 isômeros do composto ( $\pm$ )-132: 4,5-(E) e 4,5-(Z) com isomeria *cis* no ciclopropano, e 4,5-(E) e 4,5-(Z) com isomeria *trans* no ciclopropano; sendo que o primeiro a eluir da CC foi o composto majoritário. Na fração 11-13 observamos apenas 3 isômeros, sendo que com base nos  $t_r$  e espectro de massas concluímos que esses três são os três primeiros compostos eluídos no cromatograma da fração 6-7, o terceiro a eluir da CC foi o composto majoritário.

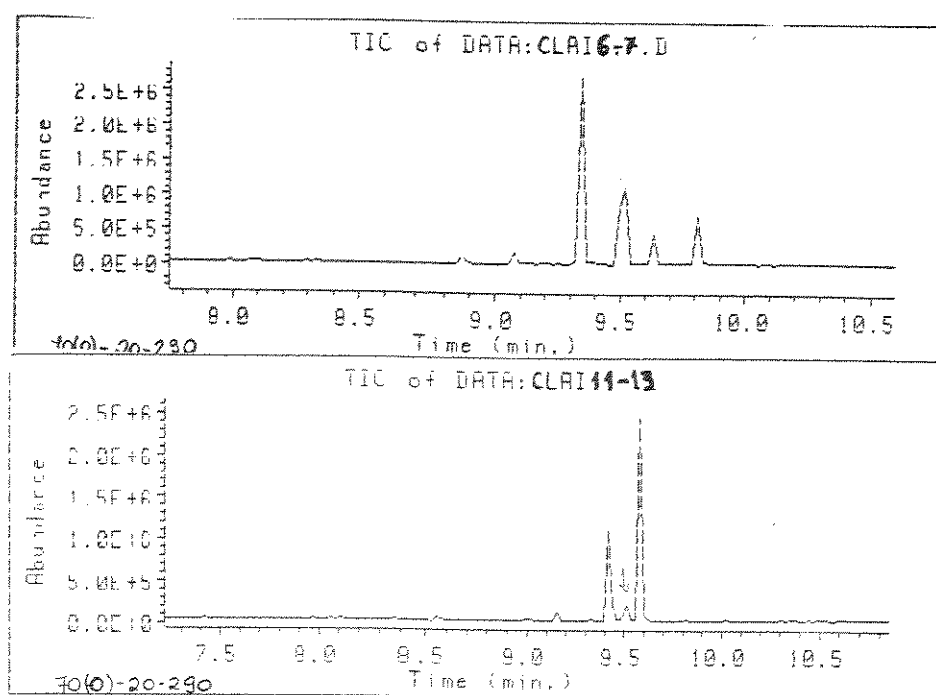


Figura 63: Cromatogramas dos produtos da reação de Claisen a partir do derivado ciclopropanico ( $\pm$ )-123b

O espectro de IV (E-142) da fração apolar (fração 6-7) apresentou uma banda de absorção em  $1728\text{ cm}^{-1}$  relativa às carbonilas dos grupos ésteres. O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-144) apresentou singletos em 1.12 e 1.19 ppm relativos aos prótons H-14 e H-13; os prótons H-11 apresentaram-se como 2 singletos em 1.60 e 1.66 ppm devido a isomeria E,Z da ligação olefínica entre os carbonos C-4 e C-5. O quarteto em 4.11 e o triplete em 1.23 foram atribuídos aos prótons do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ; o singlete em 3.61 ppm foi atribuído aos prótons do grupo  $\text{OCH}_3$ ; um singlete largo em 5.11 ppm foi atribuído ao próton H-4, conforme apresentado na figura 64. O espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado (E-145) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT e por comparação com os deslocamentos químicos de carbono do composto modelo, éster  $\gamma,\delta$  insaturado 152; e os valores são apresentados na figura 64. Pudemos observar pelos deslocamentos químicos dos carbonos C-8 (28.56 ppm), C-9 (33.47 ppm) e C-12 (25.54 ppm) comparando-os com os respectivos carbonos C-3 (28.41 ppm), C-2 (33.87 ppm) e C-10 (25.26 ppm) do composto ( $\pm$ )-124-*cis* que esta fração corresponde ao composto ( $\pm$ )-132-*cis*

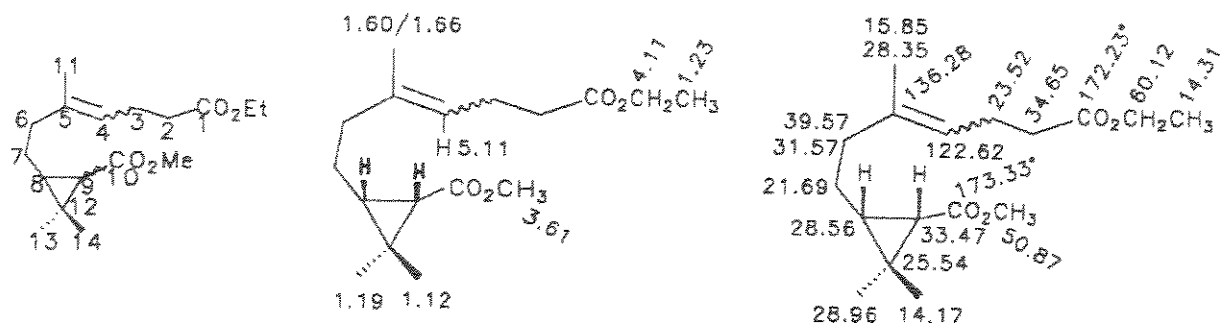


Figura 64 Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-132-*cis*

O espectro de IV (E-146) da fração mais polar (fração 11-13) apresentou uma banda de absorção em  $1728\text{ cm}^{-1}$  relativa às carbonilas dos grupos ésteres. O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-148) apresentou singletos em 1.15 e 1.20 ppm relativos aos prótons H-14 e H-13; os prótons H-11 apresentaram-se também como 2 singletos em 1.60 e 1.66 ppm devido a isomeria E,Z da ligação olefínica entre os carbonos C-4 e C-5. O quarteto em 4.11 e o triplete em 1.24 foram atribuídos aos prótons do grupo  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ; o singlete em 3.64 ppm foi atribuído aos prótons do grupo  $\text{OCH}_3$ . A absorção em 5.09 ppm foi atribuída ao próton H-4. Essas atribuições são apresentadas na figura 65. O espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (E-149) foi atribuído com base nas informações do espectro DEPT e com base nos deslocamentos químicos dos carbonos do composto modelo, éster  $\gamma,\delta$  insaturado 152. As atribuições são apresentadas na figura 65 e pudemos também observar pelos deslocamentos químicos dos carbonos C-8 (32.63 ppm), C-9 (33.43 ppm) e C-12 (27.54 ppm) comparando-os com os respectivos carbonos C-3 (32.81 ppm), C-2 (33.55 ppm) e C-10 (27.53 ppm) do composto (±)-124-*trans* que esta fração corresponde ao composto (±)-132-*cis*

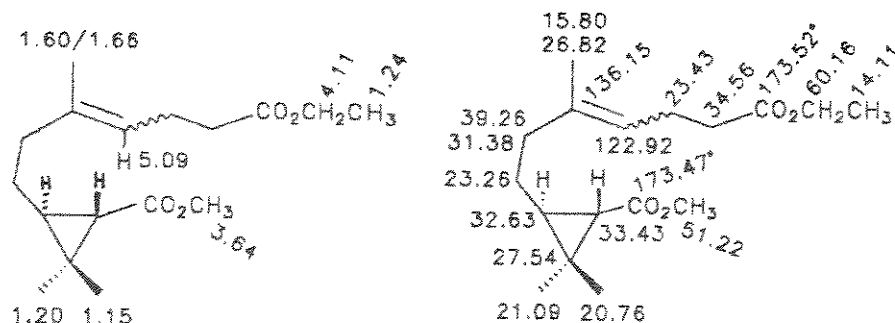
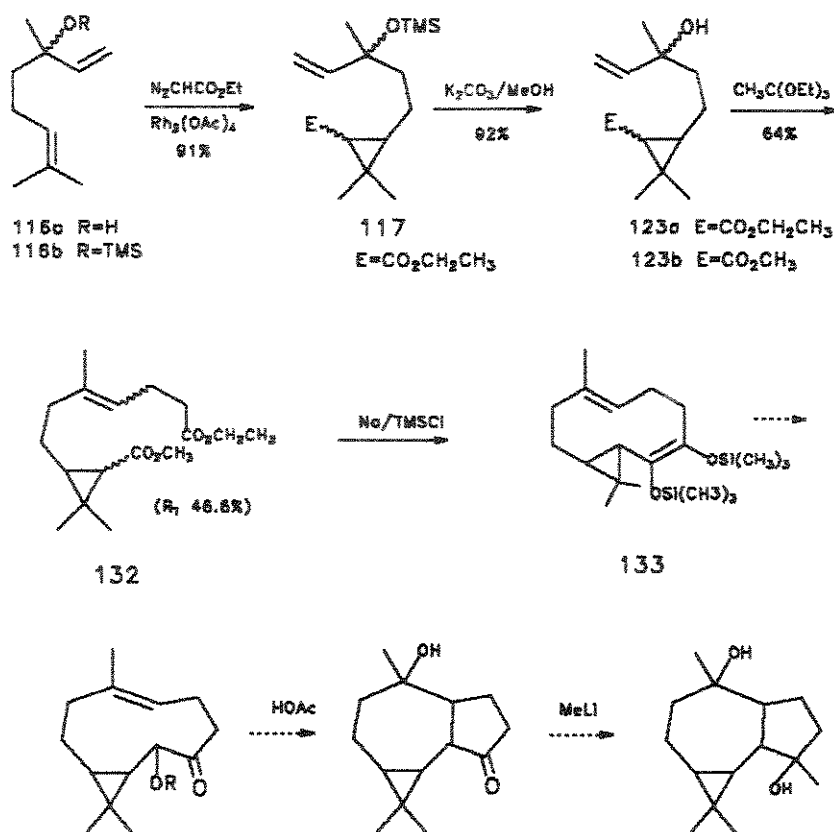


Figura 65: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do composto (±)-132- *trans*

Com isso, a reação de Claisen revelou-se como o caminho mais eficiente para o aumento da cadeia carbônica, onde a partir do (±)-linalool 116a obtivemos um rendimento total de 46,6 %, como descrito na rota sintética do esquema 43.



Esquema 43: Proposta de síntese total do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano

### 2.5.2.2 Condensação da Acilofina

Seguindo o esquema 43 a etapa seguinte foi o acoplamento redutivo das carbonilas do composto 132 também conhecido como condensação da acilofina.

O composto ( $\pm$ )-132 foi então submetido às condições de ciclização com sódio metálico em tolueno<sup>99)</sup> o que após várias tentativas infrutíferas levou-nos a seguir o caminho alternativo da literatura<sup>115)</sup>, ou seja, interceptar o dianion enodiolato 134 com cloreto de trimetilsilano, discutido anteriormente. Para tal uma mistura do composto ( $\pm$ )-132 e TMSCl em tolueno anidro foi adicionada lentamente a uma mistura de: tolueno anidro, TMSCl e sódio metálico previamente fundido. Após o término da reação o produto bruto isolado foi purificado por CC de alumina neutra. A análise por CG/EM, cujo cromatograma e espectro de massas são apresentados na figura 66, de uma das frações isoladas apresentou ion molecular em 366 m/e [ $C_{20}H_{38}Si_2O_2^+$ ] relativo ao derivado bicicloodecano ( $\pm$ )-133 desejado; porém a pouca quantidade isolada não nos permitiu uma análise mais abrangente.

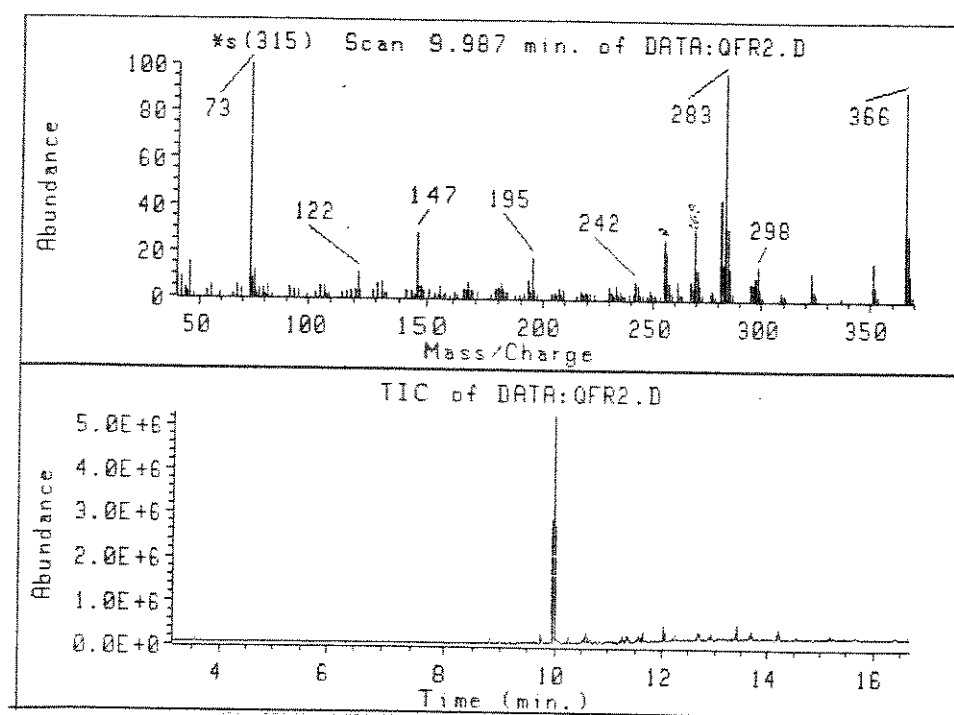


Figura 66: Cromatograma e EM do derivado bicicloodecano ( $\pm$ )-133

A obtenção de apenas traços do derivado bicicloodecano ( $\pm$ )-133 foi atribuída à grande dificuldade de sintetizar anéis de porte médio, principalmente de 10

membros<sup>116)</sup>. A condensação da aciloína é uma reação de superfície, tornando o procedimento em escala de miligramas muito difícil, isto pode ser observado na literatura<sup>99,115)</sup> que apresenta experimentos na escala de 9-100 gramas. Pudemos observar ainda que a adição lenta do composto ( $\pm$ )-132 com TMSCl decompõem lentamente o substrato, porém quando o TMSCl foi utilizado somente na mistura: tolueno/sódio metálico, não obtivemos a formação do bicicloodecano ( $\pm$ )-133. Diante dos resultados, esta metodologia de ciclização tornou-se inviável devido a não disponibilidade de tempo.

Entretanto, a literatura apresentou como uma rota alternativa para o acoplamento de carbonilas uma reação de McMurry<sup>118)</sup> que é uma metodologia de construção de cicloalcanonas e envolve uma ciclização induzida por titânio(III) de cetoésteres (figura 67).

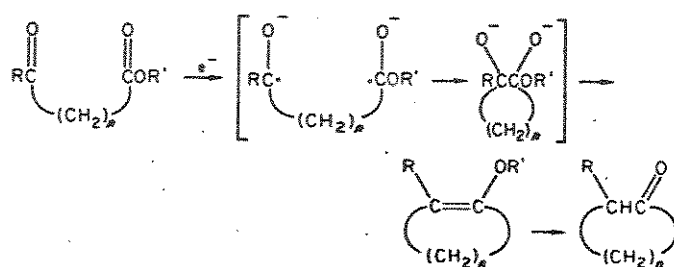
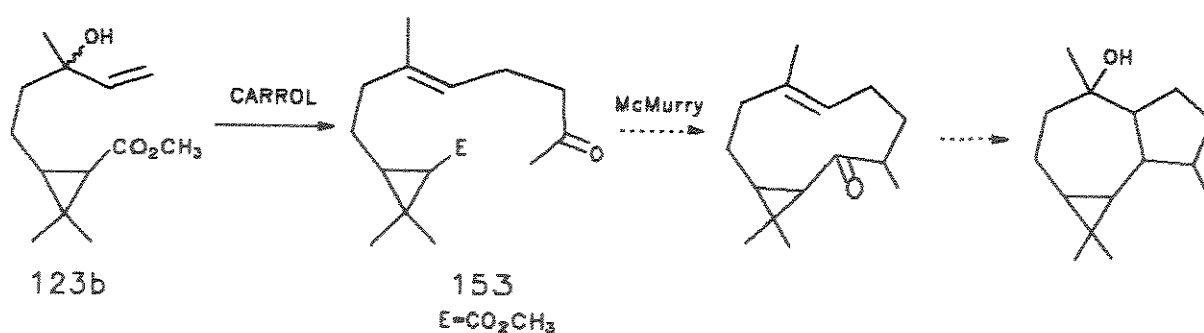


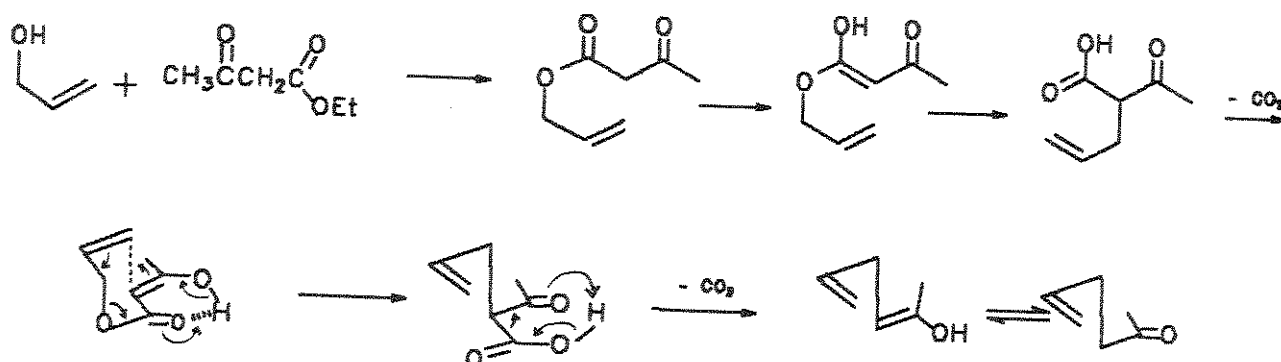
Figura 67: Reação de McMurry

Considerando o sucesso da utilização da reação de McMurry em recentes sínteses de anéis de porte médios<sup>119)</sup>, analisamos a viabilidade de utilizá-la para a construção do esqueleto tricilo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano. Sugerimos no esquema 44 uma proposta de síntese para realizar esta ciclização, onde seria necessário obter o intermediário 153, que por sua vez seria facilmente obtido através de uma reação de Carrol.



**Esquema 44:** Proposta para construção do esqueleto aromadendrânico utilizando uma reação de McMurry<sup>118)</sup>

A reação de Carrol<sup>120)</sup> é uma variação do rearranjo sigmatrópico [3,3] de Claisen e envolve o rearranjo de ésteres alílicos para  $\beta$ -cetoácidos seguido por descarboxilação, conforme descrito no esquema 45.



**Esquema 45:** Mecanismo da reação de Carrol

Achamos interessante então observar rapidamente o comportamento do composto 123b quando submetido a uma reação de Carrol. Para tal o composto ( $\pm$ )-123b reagiu com acetoacetato de etila e acetato de sódio <sup>121)</sup> por 15h a 150°C e 3h a 180°C. A análise por CG/EM apresentou dois produtos majoritários (figura 68) com ion molecular em 266 m/e referente ao ion  $[C_{16}H_{26}O_3]^+$  confirmando assim a presença dos isômeros E e Z (ligação olefínica), do composto 153, com 41,8% de rendimento.

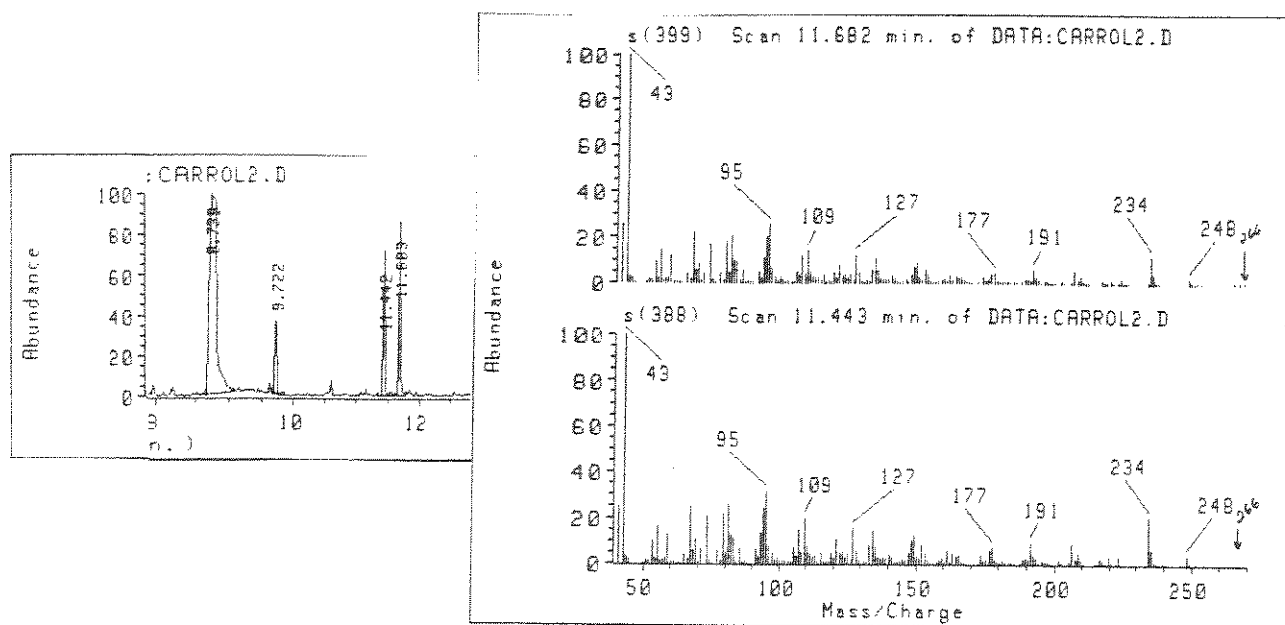


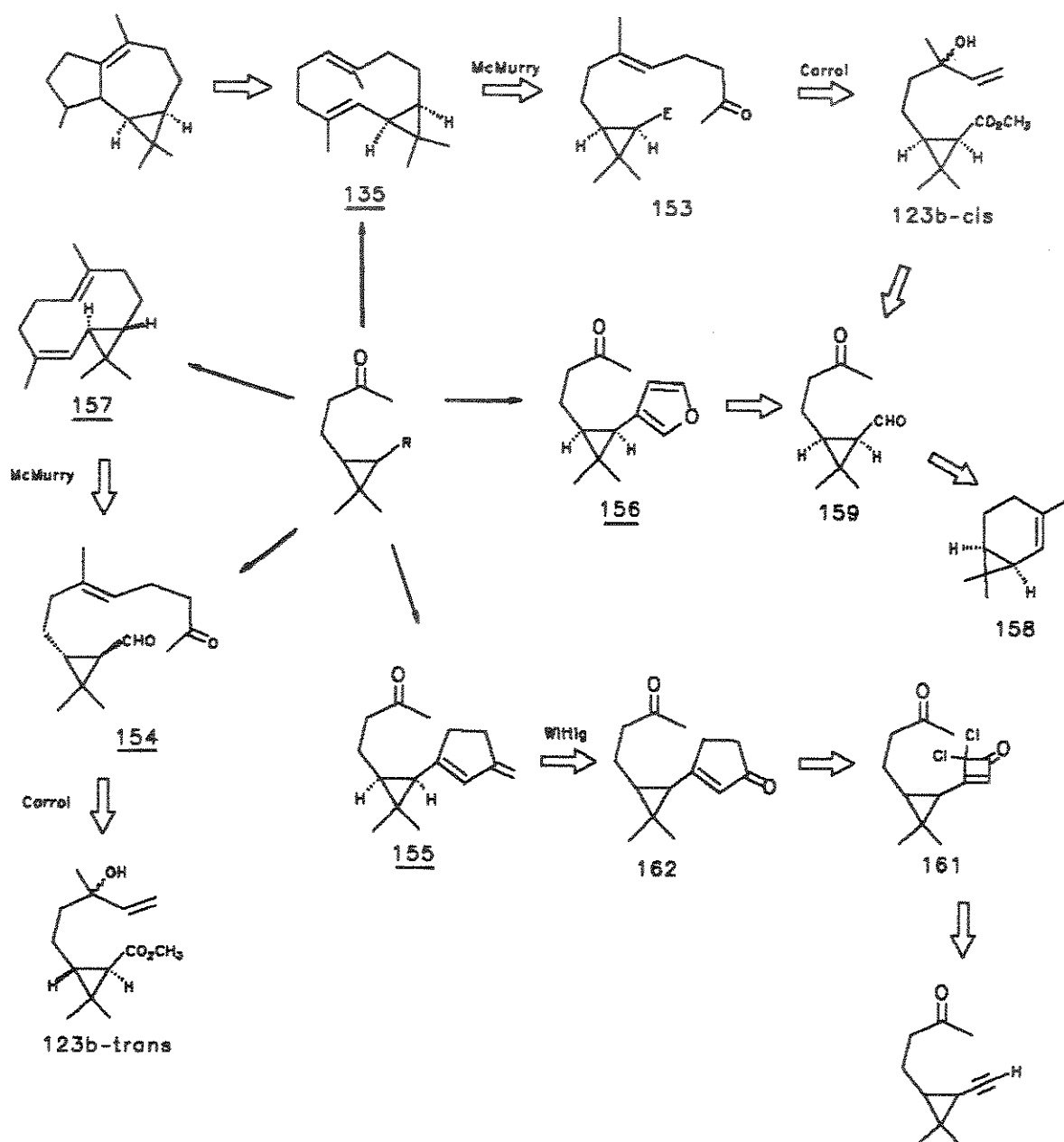
Figura 68: Cromatograma e EM do produto bruto da reação de Carrol do composto (±)-123b

É interessante relatar que os imprevistos ocorridos durante o desenvolvimento deste trabalho levaram-nos a desenvolver rotas alternativas de obtenção do derivado ciclopropanico **123**, como também observamos a viabilidade de alguns derivados ciclopropanicos sintetizados serem precursores de outras classes de sesquiterpenos menos exploradas. Este estudo é colocado a seguir como um apêndice deste capítulo.

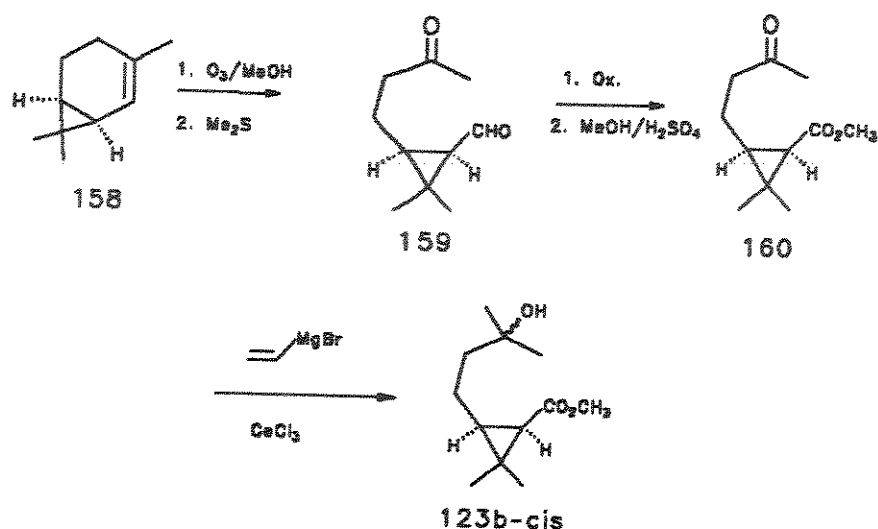
## 2.6. APÊNDICE DO CAPÍTULO 2

No decorrer de nossos estudos obtivemos diferentes derivados ciclopropânicos que se apresentaram como potentes substratos para a obtenção de outras classes de sesquiterpenos, tais como: biciclogermacreno 135 <sup>122</sup>), monociclofarnesano 154, *seco*-aromadendrano 155 e *nor-seco*-aromadendrano 156 <sup>123</sup>) pouco divulgadas e exploradas, que são apresentadas no esquema 46.

Esquema 46



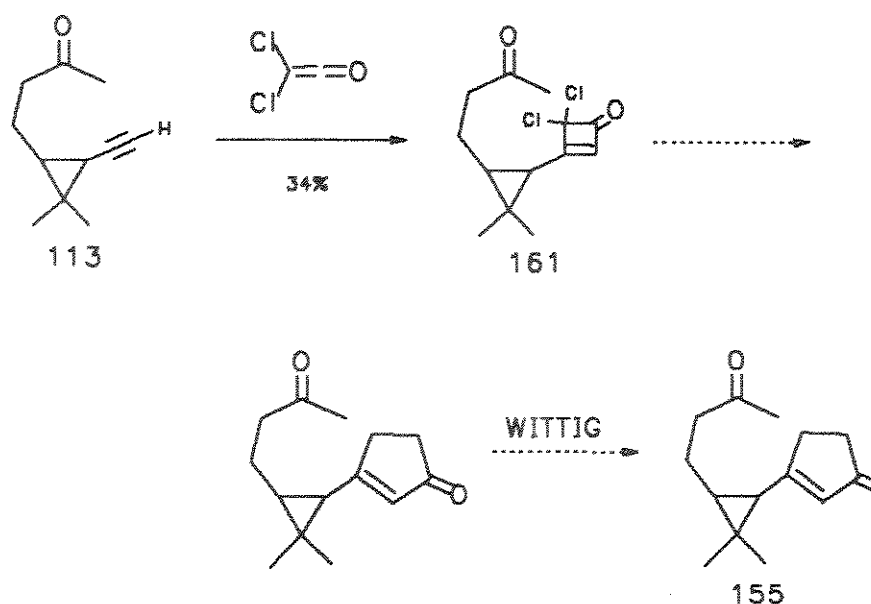
A necessidade de obter o derivado 123 em maior quantidade e visto as dificuldades encontradas na separação dos isômeros *cis* e *trans* do derivado ciclopropânico 117, quando obtido por ciclopropanação catalisada por  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  do linalool protegido 116b, levou-nos a desenvolver uma rota alternativa (esquema 47) que nos fornecesse diretamente o composto 123b-cis. Este foi obtido a partir da ozonólise do  $\Delta^2$ -careno 158 que levou ao aldeídocetona-*cis* 159; cuja oxidação e esterificação forneceu o composto 160-cis. Uma reação de Grignard <sup>124)</sup> entre o grupo cetona do composto 160 e brometo de vinilmagnésio forneceu o composto 123b-cis com 97% de rendimento.



Esquema 47: Rota sintética alternativa para obtenção do composto 123b-cis

Com isso, a rota sintética alternativa descrita no esquema 47 proporcionou a obtenção de mais um derivado ciclopropânico 160, com potencial como precursor dos sesquiterpenos monociclofarneseno 154 e biciclogermacrenos 135.

É interessante observar que o derivado ciclopropânico 113 (cetoalcino) apresentado na proposta 1 poderia fornecer o seco-aromadendrano Taylorina 155 a partir de uma reação de cicloadição com dicloroceteno <sup>125)</sup> seguida de desalogenação, expansão de anel e uma reação de Wittig (esquema 48).



Esquema 48: Proposta de síntese total da taylorina **155**

Visando observar a viabilidade desta proposta de síntese da taylorina **155**, o cetoalcino **113** foi submetido às condições de cicloadição com dicloroceteno<sup>125</sup>, onde obtivemos o derivado ciclobutenona **161** com 34% de rendimento, cujos dados espectroscópicos são apresentados na figura 69.

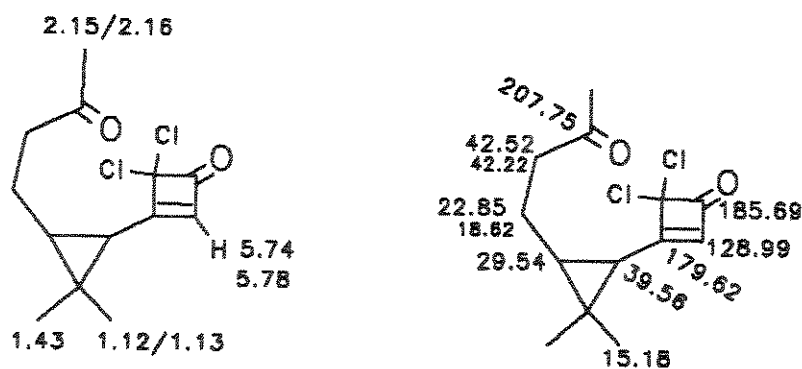


Figura 69: Atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do derivado ciclobutenona **161**

Com isso, apresentamos neste apêndice alguns intermediários chaves que abrem os horizontes para a síntese de vários produtos naturais pertencentes à diferentes classes de sesquiterpenos.

## CONCLUSÃO

A primeira parte do nosso trabalho, síntese de derivados cadinânicos, objetivou sintetizar diferentes derivados cadinânicos oxigenados, tendo em vista a pobre caracterização dos poucos existentes na literatura vigente.

A síntese total de derivados cadinânicos discutida no capítulo 1 forneceu sete derivados cadinânicos inéditos na literatura:  $(\pm)$  - [1S-(1 $\beta$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,8a $\alpha$ )]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octaidro-1-naftalenol 31,  $(\pm)$ -[1S-(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,8a $\alpha$ )]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octaidro-1-naftalenol 32,  $(\pm)$ -[1S-(1 $\beta$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,8a $\alpha$ )]-6,7-epóxido-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1-naftalenol 33,  $(\pm)$ -[1S-(1 $\beta$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\alpha$ )]-6,7-epóxido-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1-naftalenol 34,  $(\pm)$ -[1S-(1 $\beta$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,6 $\beta$ ,8a $\alpha$ )]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1,6-naftalenodiol 35,  $(\pm)$ -[1S-(1 $\beta$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,6 $\alpha$ ,8a $\alpha$ )]-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1-naftalenol 37,  $(\pm)$ -[1S-(1 $\beta$ ,4 $\beta$ ,4a $\beta$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,8a $\alpha$ )]-7-cloro-1,6-dimetil-4-(1-metiletil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidro-1,6-naftalenodiol 39, que foram também estudados espectroscopicamente. Dentre estes, através da análise de componentes-traço de óleos essenciais de diferentes espécies de *Baccharis* por CG/EM foram identificados nos óleos essenciais de *B. dracunculifolia*, *B. miriocephala*, *B. platipoda* e *B. tridentata* o  $(\pm)$ -cadinol axial 31 e na *B. platipoda* também foram identificados o  $(\pm)$ -6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34 e o  $(\pm)$ -1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35, compostos estes identificados pela primeira vez como produtos naturais.

No desafio sintético de construção do esqueleto triciclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]undecano, tipo aromadendrano 6 (capítulo 2), desenvolvemos duas rotas sintéticas inéditas (proposta 2 e 3), dentre as quais a estratégia da proposta 2 é inédita. Obtivemos assim os intermediários-chave composto  $(\pm)$ -114,  $(\pm)$ -130 e  $(\pm)$ -132.

O objetivo principal da proposta 2, onde chegamos até o intermediário-chave composto  $(\pm)$ -130 com 19,6% de rendimento a partir do  $(\pm)$ -linalool 116a, foi chegar ao esqueleto aromadendrânico utilizando uma estratégia inédita na literatura, que é a ciclização de um intermediário acíclico contendo um ciclopropano.

A dificuldade encontrada na realização desta estratégia foi atribuída à presença do grupo ciclopropano e a alta reatividade do grupo hidroxialílico do intermediário  $(\pm)$ -

130, que certamente dificultou a realização da cicloadição [2+2] intramolecular no mesmo.

Utilizando a experiência adquirida anteriormente, onde o maior problema enfrentado foi tentar controlar a reatividade do álcool alílico ( $\pm$ )-123, elaboramos uma proposta de síntese (proposta 3), onde ao invés de suprimir a reatividade da função hidroxialílica, a mesma foi utilizada para aumentar a cadeia carbônica do composto. Chegamos ao intermediário chave ( $\pm$ )-132 com 46,6% de rendimento a partir do ( $\pm$ )-linalool 116a. As dificuldades encontradas na proposta 3 foram atribuídas ao tempo utilizado para encontrar a metodologia ideal de expansão da cadeia carbônica do álcool alílico ( $\pm$ )-123, reação de Claisen, e à obtenção de traços do derivado ciclodecano ( $\pm$ )-133 contendo um ciclopropano que mostrou a inviabilidade da rota sintética; isto é compreensível visto que a construção de um anel de dez membros é uma das sínteses mais difíceis dentro da síntese de anéis de porte médio. Um dos aspectos positivos desta proposta foi a visualização do valor potencial de diferentes derivados ciclopropânicos sintetizados, tipo: cetoéster 160, álcool alílico 123 e cetoalcino 113, que poderão ser utilizados como precursores na síntese de diferentes classes de sesquiterpenos, tipo: *seco*-aromadendrano 155, *nor* *seco*-aromadendrano 156 e biciclogermacrano 135, até então pouco divulgadas e exploradas (apêndice do capítulo 2), abrindo perspectivas para novos trabalhos a serem desenvolvidos no grupo.

## PARTE EXPERIMENTAL

### MATERIAIS E MÉTODOS

Os pontos de fusão foram obtidos em placas de aquecimento segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A G).

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H foram obtidos em espectrômetros: Bruker AC 300 P (300MHz), GEMINI 300 (300MHz, Varian), XL200 (200MHz), Bruker AM (250MHz); XL 500 (500MHz). Os deslocamentos químicos foram dados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano ( $\delta=0$ ), benzeno deuterado (7.16ppm), clorofórmio deuterado (7.27ppm). Os sinais foram caracterizados como: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplodubleto, ddd = tripleto de dubleto, dt = duplo tripleto, dq = dubleto de quarteto.

Os espectros de RMN<sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetros: Bruker AC 300 P (75.4MHz), GEMINI 300 (75.4MHz, Varian), Bruker AM (62.9MHz); XL 200 (50.3MHz);  $\delta=0$  para tetrametilsilano, 77.0ppm para clorofórmio deuterado. A interpretação dos dados foi proposta com ajuda das técnicas: APT (Attached Próton Test), onde: CH<sub>3</sub>/CH = sinal positivo (+), CH<sub>2</sub> = sinal negativo (-), C(quaternário) = sinal negativo (-); e DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer): regra geral, CH<sub>3</sub>/CH = sinal positivo (+), CH<sub>2</sub> = sinal negativo (-), C(quaternário) = sinal de intensidade zero (C<sub>quat</sub>).

Os espectros de absorção na região de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro: Perkin Elmer 298 e IRTF, em celas de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos.

Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro de massas: Varian MAT 731, Varian 311A (alta resolução).

As análises por CG, da parte experimental desenvolvida na Alemanha, foram realizadas em cromatógrafo à gás da Siemens Sichromat 1-4, com detector de ionização de chama, coluna capilar 25 m de CP-SiL-5-CB, gás de arraste H<sub>2</sub>. Os cromatogramas foram obtidos a partir do aquecimento programado do forno (programa 2): 80°C-1min-20°C/min-250°C-15min. As colunas cromatográficas foram empacotadas com sílica gel da Merck, granulometria 0.040-0.063, 230-240mesh, utilizando solventes apenas destilados. CCD foram realizadas sobre folha de alumínio

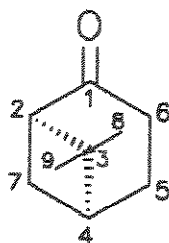
ou plástico da Macherey & Nagel, Alugram SIL G/UV<sub>254</sub>, após detecção sobre luz UV a 254nm seguiu-se revelação com solução de p-anisaldeído (18/20 de solução de p-anisaldeído 5% em etanol, 1/20 ácido acético concentrado).

As análises por CG (Brasil) foram realizadas em cromatógrafo à gás da HEWLETT PACKARD modelo VCD 5890 A, com detector de ionização de chama, equipado com coluna capilar ULTRA 1. Utilizou-se como gás de arraste uma mistura de H<sub>2</sub> e ar sintético com fluxo de 30 ml/min e 300 ml/min, respectivamente. A injeção foi da ordem de 0.1 µl de solução etérea da amostra com "split ratio" de 10:1. O programa de temperatura utilizado foi: programa 1 - 70°C (1 min)-20°C/min-280°C (15 min).

As análises por CG/EM dos padrões cadinânicos e óleos essenciais foram realizadas em um aparelho HP 5890 MSD, com detector de massas, coluna capilar ULTRA 1 e DB-5, gás de arraste H<sub>2</sub>. Utilizou-se como programa de temperatura do forno (programa 3): 55°C-20°C/min-120°C-1,5°C/min-150°C-20°C/min-200°C. Para o cálculo do índice de Kowats (IK) utilizou-se como padrão uma mistura de hidrocarbonetos, C<sub>11</sub>-C<sub>18</sub>, coluna capilar DB-5; e programa de temperatura: 105°C-2°C/min-200°C. Para analisar produtos de reação foi utilizado o programa 1.

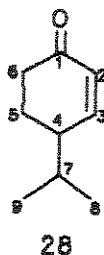
## 1. SÍNTESE DE CADINÓIS

### 1.1. Síntese de (+)-nopinona **27**<sup>26)</sup>



A uma solução de 5,0 g de (-)- $\beta$ -pineno **26** em acetonitrila (15 ml)/  $\text{CCl}_4$  (15 ml)/  $\text{H}_2\text{O}$  (22 ml) foram adicionados 54,0 mg de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  e agitou-se mecanicamente por 2 horas. A reação foi extraída com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e éter etílico; as frações orgânicas combinadas foram secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada em evaporador rotativo. O produto bruto foi destilado à pressão reduzida fornecendo 3,38 g (67,6%) de (+)-nopinona **27**: IV (filme): 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ ). -  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CCl}_4$ , TMS, E-01):  $\delta$  0.85 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). -  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CCl}_4$ , TMS, E-02):  $\delta$  21.32 (-,  $\text{CH}_2$ , C-5), 21.93 (+,  $\text{CH}_3$ , C-9), 25.04 (-,  $\text{CH}_2$ , C-9), 25.89 (+,  $\text{CH}_3$ , C-8), 32.10 (-,  $\text{CH}_2$ , C-6), 40.44 (+,  $\text{CH}$ , C-4), 40.81 (ausente,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-3), 57.24 (+,  $\text{CH}$ , C-2), 209.69 (ausente  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-1). - EM (70 eV, E-01), m/e (%): 138 (21) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}^+$ ], 123 (12), 120 (3), 110 (6), 109 (2), 95 (29), 83 (100), 82 (12), 79 (6), 67 (17), 55 (43), 43 (11), 41 (33).

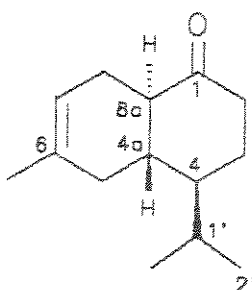
### 1.2. Síntese da ( $\pm$ )-criptona **28**<sup>30)</sup>



A uma solução de 3,2 g de (+)-nopinona **27** em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  com agitação foi adicionado 4,5 g de  $\text{AlCl}_3$  recém sublimado; após 1,5 h a reação foi extraída com éter etílico, as frações orgânicas combinadas foram secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas no evaporador rotativo. Obteve-se assim 2,8 g (87,5%) da ( $\pm$ )-criptona **28**: IV (filme): 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ) -  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CCl}_4$ , TMS, E-05):  $\delta$  0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz,

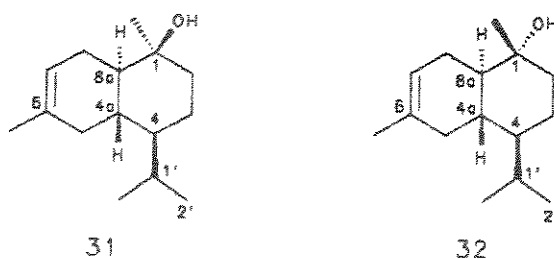
3H, H-9), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H-8), 5.90 (dd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1H, H-2), 6.74 (dt,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-3). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS, E-06):  $\delta$  19.39 (+, CH<sub>3</sub>, C-9), 19.54 (+, CH<sub>3</sub>, C-8), 25.16 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 31.43 (+, CH, C-7), 36.86 (-, CH<sub>2</sub>, C-6), 42.25 (+, CH, C-4), 130.01 (+, CH, C-2), 150.95 (+, CH, C-3), 195.64 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-1). - EM (70 eV, E-04), m/e (%): 138 (27) [M<sup>+</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sup>+</sup>], 123 (4), 120 (3), 110 (4), 97 (11), 96 (100), 95 (58), 81 (21), 67 (20), 55 (13), 43 (58), 41 (37).

### 1.3. Síntese da (±)-octalona-*trans* 30<sup>32)</sup>



Uma solução de 1,4 g (10 mmol) da (±)-criptona 28 em 9 ml de tolueno anidro foi adicionada lentamente a uma solução de 333 mg (2,5 mmol) de cloreto de alumínio recém sublimado dissolvido em 55 ml de tolueno anidro, sob agitação e à temperatura ambiente. Após o tempo de complexação (40 min) foi adicionado uma solução de 10,2 g (0,15 mol) de isopreno 29 em 22 ml de tolueno anidro. A mistura foi agitada a 60°C por 5h e extraída com éter etílico. As fases orgânicas foram lavadas com solução de NaHCO<sub>3</sub> 10%, secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas a pressão reduzida (a destilação foi realizada na capela devido a toxidez do isopreno). O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de média pressão eluída com hexano/ acetato de etila 1%. Obteve-se então 530 mg (25.7%) da (±)-octalona-*trans* 30c: IVTF (filme, E-07): 1712 (C=O) - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-09):  $\delta$  0.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-2'), 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, Me-C1'), 1.65 (s, 3H, Me-C6), 5.40 (s. largo, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, E-10):  $\delta$  14.93 (+, CH<sub>3</sub>, C-2'), 21.74 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1'), 23.37 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C6), 24.78 (-, CH<sub>2</sub>, C-8), 25.12 (-, CH<sub>2</sub>, C-3), 26.15 (+, CH, C-1'), 36.01 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 41.45 (-, CH<sub>2</sub>, C-2), 41.80 (+, CH, C-4a), 47.76 (+, CH, C-4), 49.36 (+, CH, C-8a), 119.79 (+, CH, C-7), 132.20 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-6), 212.56 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-1). - EM (70 eV, E-08), m/e (%): 206 (100) [M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sup>+</sup>], 163 (37), 145 (97), 136 (24), 121 (64), 115 (55), 105 (28), 93 (50), 77 (40), 71 (33), 67 (40), 55 (59), 43 (98).

#### 1.4. Síntese do (±)-cadinol axial **31** e do (±)-cadinol equatorial **32**



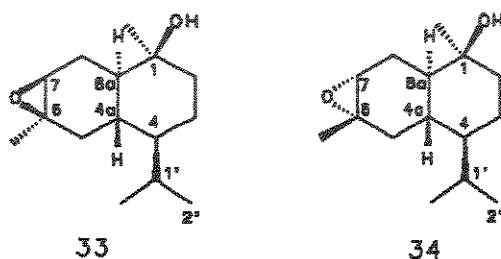
**Método A:** A uma solução da (±)-octalona-*trans* **30c** (237 mg, 1,15 mmol) em 5 ml de THF anidro foi adicionado (MeLi) (0,96 ml (1,72 mmol) de sob agitação e a -78°C. Após o término da reação (15 min, controle por CCD) gotejou-se lentamente solução de cloreto de amônio. A reação foi extraída com éter etílico; a fase orgânica secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada em evaporador rotativo. Obteve-se assim uma mistura de dois álcoois epiméricos, **31** e **32**. Estes foram separados por CC de sílica gel eluída com hexano obteve-se então 85 mg (33%) do (±)-cadinol axial **31** e 30 mg (12%) do (±)-cadinol equatorial **32**.

**Método B:** A uma solução da (±)-octalona-*trans* **30c** (138 mg; 0,7 mmol) em THF anidro (10 ml) foi adicionado uma solução 1,4 M de brometo de vinilmagnésio (4 eq.; 2,8 mmol; 2 ml), sob agitação à temperatura ambiente. Após o término da reação (controle por CCD) gotejou-se lentamente solução de cloreto de amônio. A reação foi extraída com éter etílico, a fase orgânica secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada em evaporador rotativo. Obteve-se assim 134 mg de uma mistura do (±)-cadinol axial **31** e (±)-cadinol equatorial **32**, na proporção de 3:1 (CG, programa 1), com 87,3% de rendimento.

(±)-cadinol axial **31**: IV (filme): 3447 (OH), 1633 (C=C) - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, E-11): δ 0.77 (d, *J* 6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.92 (d, *J* 6.9 Hz, 3H, Me-C1'), 1.64 (s. largo, 3H, Me-C6), 1.17 (s, 3H, Me-C1), 5.40 (s. largo, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-12): δ 15.05 (+, CH<sub>3</sub>, C-2'), 18.69 (-, CH<sub>2</sub>, C-3), 21.52 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1'), 23.34 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C6), 25.14 (-, CH<sub>2</sub>, C-8), 26.10 (+, CH, C-1'), 28.40 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1'), 34.39 (+, CH, C-4a), 35.47 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 40.19 (-, CH<sub>2</sub>, C-2), 45.31 (+, CH, C-8a), 48.75 (+, CH, C-4), 70.28 (ausente, C<sub>quat.</sub>, C-1), 120.30 (+, CH, C-7), 132.58 (ausent. C<sub>quat.</sub>, C-6). - CG/EM (programa 3, t<sub>r</sub> 23.806 min), m/e (%): 222 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sup>+</sup>], 204 (24) [M<sup>+</sup>-18], 183 (2), 161 (45), 133 (6), 119 (100), 105 (63), 91 (22), 81 (15), 69 (12), 55 (19), 43 (57).

( $\pm$ )-cadinol equatorial **32**: IV (filme): 34.47 (OH), 16.54 (C=C). - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-15):  $\delta$  0.77 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.94 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, Me-C1'), 1.12 (s, 3H, Me-C1), 1.65 (s, 3H, Me-C6), 1.99 (dh, H-1'), 5.42 (dd,  $J$  3.75 Hz,  $J$  1.5 Hz, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, E-16):  $\delta$  15.00 (+, CH<sub>3</sub>, C-2'), 21.15 (-, CH<sub>2</sub>, C-3), 21.31 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1), 21.64 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1'), 23.27 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C6), 25.12 (-, CH<sub>2</sub>, C-8), 25.99 (+, CH, C-1'), 36.33 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 36.43 (+, CH, C-4a), 42.30 (-, CH<sub>2</sub>, C-2), 47.67 (+, CH, C-8a), 49.19 (+, CH, C-4), 72.76 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-1), 120.24 (+, CH, C-7), 132.55 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-6). - CG/EM (programa 3,  $t_r$  25.592 min) m/e (%): 222 (10) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sup>+</sup>], 204 (15), 189 (4), 161 (36), 133 (6), 119 (37), 105 (50), 95 (42), 79 (25), 71 (20), 55 (23), 43 (100).

#### 1.5. Síntese do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido **33** e do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido **34**<sup>36)</sup>



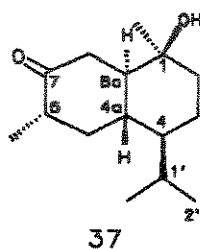
Uma mistura do ( $\pm$ )-cadinol axial **31** (148 mg; 0,669 mmol), AMCPB 80% (115 mg; 0,669 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (2,4 eq.; 134 mg; 1,60 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente. Após o término da reação (CCD), a mistura foi fracionada em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e solução de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 10%. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO<sub>3</sub> 10% seguida por solução de NaCl saturada, e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após a evaporação do solvente o produto bruto foi purificado por CC de sílica gel eluída com gradiente CHCl<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub>/AcOEt (9:1). Obteve-se assim 15,28 mg do ( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido **34** (R<sub>f</sub> 0.57, CHCl<sub>3</sub>/AcOEt (8:2)) e 25,61 mg do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido **33** (R<sub>f</sub> 0.45, CHCl<sub>3</sub>/AcOEt (8:2)), rendimento total 40%.

( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido **33**: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-19):  $\delta$  0.74 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.83 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, Me-C1'), 1.12 (s, 3H, Me-C1), 1.30 (s, 3H, Me-C6), 3.03 (d,  $J$  5.13 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-20):  $\delta$  15.03 (+, CH<sub>3</sub>, C-2'), 18.58 (-, CH<sub>2</sub>, C3), 21.45 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1'), 23.05 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C-6), 24.04 (-, CH<sub>2</sub>, C-8), 25.89 (+, CH, C-1'), 28.04 (+, CH<sub>3</sub>, Me-C1), 31.53 (+, CH, C-4a), 35.09 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 40.08 (-, CH<sub>2</sub>, C-2), 44.64 (+, CH, C-4), 48.04 (+, CH, C-

8a), 57.66 (ausente,  $C_{\text{quat}}$ , C-6), 59.10 (+, CH, C-7), 69.88 (ausente,  $C_{\text{quat}}$ , C-1). - CG/EM (programa 3,  $t_r$  32.207 min), m/e (%): 238 (2) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{26}O_2^+$ ], 220 (13), 205 (16), 195 (6), 177 (16), 153 (20), 135 (13), 107 (14), 105 (10), 93 (20), 81 (13), 71 (15), 55 (16), 43 (100).

( $\pm$ )-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34: p.f.: 143-149°C. - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ , E-21):  $\delta$  0.75 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.89 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, Me-C1'), 1.17 (s, 3H, Me-C1), 1.31 (s, 3H, Me-C6), 3.08 (s. largo, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz,  $CDCl_3$ , E-22):  $\delta$  14.97 (+,  $CH_3$ , C-2'), 18.49 (-,  $CH_2$ , C-3), 21.52 (+,  $CH_3$ , Me-C1'), 24.74 (+,  $CH_3$ , Me-C6), 25.54 (-,  $CH_2$ , C-8), 25.99 (+, CH, C-1'), 28.53 (+,  $CH_3$ , Me-C1), 34.19 (-,  $CH_2$ , C-5), 40.39 (-,  $CH_2$ , C-2), 40.51 (+, CH, C-4), 48.65 (+, CH, C-8a), 57.05 (ausente,  $C_{\text{quat}}$ , C-6), 60.64 (+, CH, C-7), 70.29 (ausente,  $C_{\text{quat}}$ , C-1). - CG/EM (programa 3,  $t_r$  31.280 min), m/e (%): 238 (1) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{26}O_2^+$ ], 220 (13), 205 (23), 191 (12), 177 (16), 153 (2), 135 (13), 119 (10), 107 (14), 93 (18), 81 (16), 55 (17), 43 (100).

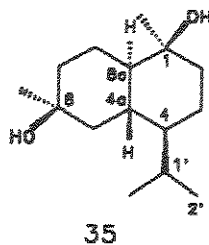
#### 1.6. Síntese do ( $\pm$ )-cetol 37 <sup>35)</sup>



Uma mistura do ( $\pm$ )-cadinol axial 31 (78 mg; 0,35 mmol) e AMCPB 80% (88 mg; 0,40 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (6 ml) foi agitada por 3 h. A mistura foi fracionada entre  $CH_2Cl_2$  e uma solução de  $Na_2SO_3$  10%. A fase orgânica foi lavada com solução de NaCl saturada, secada com  $Na_2SO_4$  anidro. O produto bruto foi purificado por CC de sílica gel e gradiente de solvente hexano-hexano/ $AcOEt$ , obtendo-se 9 mg (11% de rendimento) do ( $\pm$ )-cetol 37: IV (filme, E-23): 3440 (OH), 1701 ( $C=O$ ). - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, E-24):  $\delta$  0.82 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, H2'), 0.92 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, Me-C1'), 1.02 (d,  $J$  6.4 Hz, 3H, Me-C6), 1.15 (s, 3H, Me-C1), 2.03 (dh, H-1'). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, E-25):  $\delta$  14.31 (+,  $CH_3$ , Me-C6), 15.03 (+,  $CH_3$ , C-2'), 18.92 (-,  $CH_2$ , C-3), 21.70 (+,  $CH_3$ , Me-C1'), 26.61 (+, CH, C-1'), 28.29 (+,  $CH_3$ , Me-C1), 38.08 (+, CH, C-4a), 39.16 (-,  $CH_2$ , C-5), 40.40 (-,  $CH_2$ , C-2), 41.18 (-,  $CH_2$ , C-8), 44.20 (+, CH, C-6), 47.23 (+, CH, C-4), 52.18 (+, CH, C-8a), 70.57 (ausente,  $C_{\text{quat}}$ , C-1), 214.44 (ausente,  $C_{\text{quat}}$ , C-7). - CG/EM (programa 3,  $t_r$

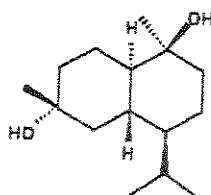
31.911 min), m/e (%): 238 (2) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{26}O_2^+$ ], 220 (13), 205 (17), 191 (4), 177 (16), 159 (15), 150 (10), 135 (14), 119 (16), 105 (14), 93 (21), 81 (15), 69 (12), 55 (27), 43 (100).

#### 1.7. Síntese do ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35 <sup>35)</sup>



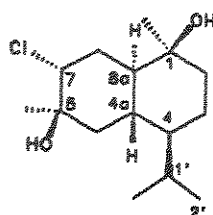
A uma solução do ( $\pm$ )-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido 33 (14 mg; 0,063 mmol) em éter anidro (8 ml) sob agitação foi adicionado  $LiAlH_4$  (12 mg). A reação foi acompanhada por CCD e o excesso de  $LiAlH_4$  foi destruído com a adição lenta de pequenas porções de uma pasta de  $MgSO_4/H_2O$ . Após o desaparecimento do aspecto cinzento da mistura reacional, esta foi filtrada em papel de filtro e o solvente evaporado. Obteve-se assim 14 mg (92% de rendimento) do ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35: p.f.: 118-129°C -  $RMN^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , E-28):  $\delta$  0.75 (d,  $J$  7.1 Hz, 3H, H-2'), 0.89 (d,  $J$  7.1 Hz, 3H, Me-C1'), 1.19 (s, 3H, Me-C1), 1.21 (s, 3H, Me-C6), 1.95 (dh, H-1'). -  $RMN^{13}C$  (75.4 MHz,  $CDCl_3$ , E-29):  $\delta$  14.91 (+,  $CH_3$ , C-2'), 19.15 (-,  $CH_2$ , C-2), 20.72 (-,  $CH_2$ , C-8), 21.71 (+,  $CH_3$ , Me-C1'), 25.86 (+, CH, C-1'), 28.55 (+,  $CH_3$ , Me-C1), 31.31 (+,  $CH_3$ , Me-C6), 33.81 (+, CH, C-4a), 38.18 (-,  $CH_2$ , C-5), 40.41 (-,  $CH_2$ , C-2), 42.11 (-,  $CH_2$ , C-7), 47.68 (+, CH, C-4), 49.67 (+, CH, C-8a), 69.26 (ausente,  $C_{quat}$ , C-7), 70.59 (ausente,  $C_{quat}$ , C-1). - CG/EM (programa 3,  $t_r$  30.069 min), m/e (%): 240 (ausente) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{28}O_2^+$ ], 225 (5), 222 (5), 207 (21), 204 (36), 189 (19), 161 (89), 137 (17), 119 (47), 109 (16), 105 (73), 93 (47), 81 (37), 77 (23), 69 (20), 55 (32), 43 (100).

#### 1.8. Síntese do ( $\pm$ )-1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol 36



A uma solução do  $6\alpha,7\alpha$ -epóxido **34** (10 mg; 0,042 mmol) em éter anidro (8 ml) sob agitação foi adicionado  $\text{LiAlH}_4$  (7 mg). A reação foi acompanhada por CCD e o excesso de  $\text{LiAlH}_4$  foi destruído com a adição lenta de pequenas porções de uma pasta de  $\text{MgSO}_4/\text{H}_2\text{O}$ . Após o desaparecimento do aspecto cinzento da mistura reacional, esta foi filtrada em papel de filtro e o solvente evaporado. Obteve-se assim 9 mg (88% de rendimento) de uma mistura dos dióis **36** e **38**: CG/EM (programa 3):  $t_r$  31.811 min - EM: 207 (19), 204 (25), 161 (53), 133 (13), 119 (44), 105 (70), 91 (42), 81 (38), 77 (26), 55 (24), 43 (100);  $t_r$  34.301 min - EM: 225 (30), 207 (27), 188 (20), 171 (10), 161 (26), 119 (39), 105 (30), 91 (24), 69 (21), 55 (43), 44 (100), 43 (80).

#### 1.9. Síntese do $(\pm)$ -7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol **39**<sup>38)</sup>



**39**

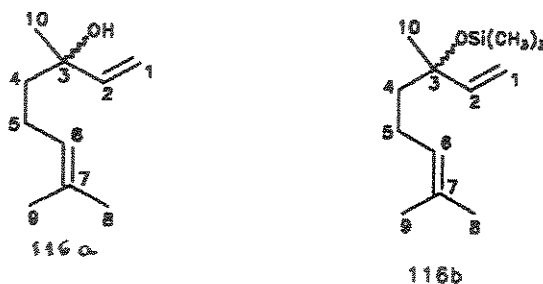
A uma solução do  $(\pm)$ -6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido **33** (13 mg; 0,055 mmol) em 1 ml de piridina à 0°C foi adicionado lentamente  $\text{SOCl}_2$  (1,5 eq, 0,083 mmol, 6  $\mu\text{l}$ ). Após o término da reação (CCD), esta foi fracionada entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) e solução de  $\text{CuSO}_4$  10%, as fases orgânicas combinadas foram secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado CC de sílica gel com gradiente de solvente  $\text{CHCl}_3$ - $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$  10%. Obteve-se 4 mg do  $(\pm)$ -7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol **39**: p.f. 139-150°C IV (pastilha, E-32): 3455 (OH), 800 (C-Cl). - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, E-33):  $\delta$  0.75 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.90 (d,  $J$  6.9 Hz, 3H, Me-C1'), 1.18 (s, 3H, Me-C1), 1.35 (s, 3H, Me-C6), 1.96 (dh, H-1'), 4.04 (H-7). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, E-34):  $\delta$  15.03 (+,  $\text{CH}_3$ , C-2'), 19.39 (-,  $\text{CH}_2$ , C3), 21.42 (+,  $\text{CH}_3$ , Me-C1'), 26.02 (+, CH, C-1'), 28.53 (+,  $\text{CH}_3$ , Me-C1), 29.00 (+,  $\text{CH}_3$ , Me-C6), 29.54 (-,  $\text{CH}_2$ , C-8), 33.46 (+, CH, C-4a), 36.26 (-,  $\text{CH}_2$ , C-5), 40.78 (-,  $\text{CH}_2$ , C-2), 42.82 (+, CH, C-8a), 47.30 (+, CH, C-4), 65.49 (+, CH, C-7), 70.75 (ausente,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-1), 72.22 (ausente,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-6). - CG/EM (programa 3):  $t_r$  30.114 min - EM: 239 (0.15), 238 (0.65), 220 (41), 205 (47), 177 (25), 150 (32), 107 (14), 93 (20), 79 (14), 55 (17), 43 (100);  $t_r$  40.198 min - EM m/e (%): 276 (0.35), 274 (0.89) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClO}_2^+$ ], 261 (6.8), 259 (18), 243 (3.7), 241 (9), 238 (4), 205 (10), 162 (21), 159 (28), 119 (16), 93 (19), 71 (22), 55 (17), 43 (100).

## PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO 2

### 2.1. Metodologia de Síntese do Esqueleto Aromadendrânico Desenvolvida na Alemanha

#### Métodos de Preparação

##### 2.1.1. Composto (±)-**116b** <sup>71)</sup>



A uma mistura de 5,0 g (32 mmol) de (±)-linalool **116a**, 13,0 g (80 mmol, 17 ml) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) recém destilado e 195 mg (1,6 mmol, 5%) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) à temperatura ambiente foi adicionado lentamente com funil de adição 8,7 g (80 mmol, 10 ml) de trimetilclorosilano (TMSCl) em 12 ml de hexano anidro. Após 1h sob agitação à temperatura ambiente, a mistura foi aquecida à refluxo ca. 2h e acompanhada por CCD (sílica gel, hexano/éter 8:2,  $R_f = 0,70$ ). A mistura reacional foi extraída com hexano (3x, 50 ml), secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo. O produto bruto foi destilado com coluna vigreux de 20 cm à 35°C/0,001Torr e obteve-se 6,3 g (27,8 mmol, 87%) do (±)-trimetilsililéter **116b**.

(±)-linalool **116a**:  $t_r$  2.81 min. (CG). - IVFT (filme, E-37): 3395 (OH), 1636 (C=C), 1113, 995, 920, 835. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-39):  $\delta$  = 1.28 (s, 3H, H-10), 1.60 e 1.68 (2s, 3H cada, =C(CH<sub>3</sub>)), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.94-2.11 (m. largo, 2H), 5.06 (d,  $^3J_{Z,2} = 10.1$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-1), 5.13 (t, 1H, H-6), 5.20 (d,  $^3J_{E,2} = 16.1$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-1), 5.91 (dd,  $^3J_{E,2} = 16.1$  Hz,  $^3J_{Z,2} = 10.1$  Hz, H-2). - RMN<sup>13</sup>C <sup>72)</sup>: 17.6 (C-9), 22.8 (C-10), 25.6 (C-8), 27.7 (C-5), 42.2 (C-4), 73.3 (C-3), 111.5 (C-1), 124.5 (C-6), 131.5 (C-7), 145.1 (C-2) - EM (70eV, E-38), m/e (%): 154 (9) [M<sup>+</sup>, C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sup>+</sup>], 136 (8), 121 (15), 109 (6), 93 (56), 80 (26), 71 (93), 55 (58), 43 (83).

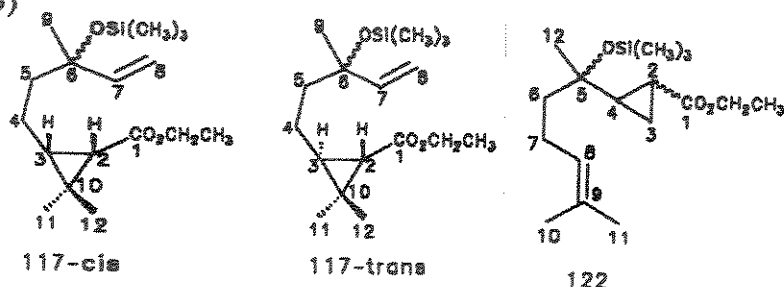
Composto (±)-**116b**:  $t_r$  4.07 min. (CG). - IV (filme, E-40): 1640 (C=C), 1242, 1048, 847. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-42):  $\delta$  = 0.13 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (s,

3H, H-10), 1.59 e 1.69 (2s, 3H cada,  $=C(CH_3)_2$ ), 1.90-2.12 (m. largo, 2H), 5.00 (d,  $^3J_{Z,2} = 10.1$  Hz, H<sub>Z</sub>-1), 5.10 (t distorcido, 1H, H-6), 5.15 (d,  $^3J_{E,2} = 16.1$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-1), 5.97 (dd,  $^3J_{E,2} = 16.1$  Hz,  $^3J_{Z,2} = 10.1$  Hz, 1H, H-2). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-43):  $\delta$  = 2.51 (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.57 (+, C-9), 22.80 (-, C-5), 25.69 (+, C-8), 27.30 (+, C-10), 43.50 (-, C-4), 75.87 (-, C-3), 111.66 (-, C-1), 124.73 (+, C-6), 131.06 (-, C-7), 145.51 (+, C-2). - EM (70eV, E-41), m/e (%): 226 (1) [M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>OSi<sup>+</sup>], 211 (4), 199 (2), 183 (1), 145 (3), 144 (12), 143 (90), 136 (20), 121 (12), 93 (50), 80 (35), 75 (57), 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>], 69 (27), 55 (9), 45 (14), 41 (35).

#### 2.1.2. Diazoacetato de etila:

50 g (0,36 mol) de hidrocloreto de glicinato de etila e 55 ml de água foram adicionados em um funil de separação de 500ml (sendo a reação exotérmica, o funil foi colocado em um tripé de ferro dentro de um banho de água e gelo), a seguir foi adicionado à mistura 25 g (0,36mol) de nitrito de sódio em 35 ml de água gelada e 25 ml de diclorometano; e quando necessário foi adicionado pequenos pedacinhos de gelo na reação. Em seguida foi adicionado aos poucos 5 ml de uma solução H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4N bem gelada e o funil foi agitado sem tampa com movimentos circulares leve. Após a separação das fases, a fase orgânica foi transferida para um erlenmeyer (1000ml) refrigerado com água e gelo contendo 35 ml de uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2N. Então, mais 20 ml de diclorometano foram adicionados na fração aquosa e nova extração foi efetuada. Novamente 20 ml de diclorometano mais 5 ml de solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4N foram adicionados na fase aquosa e seguiu-se como foi citado até a fase amarela desaparecer (4-7 vezes). Depois foi adicionado novamente 11 g de nitrito de sódio em 20 ml de água na fração aquosa do funil e extraiu-se várias vezes como citado anteriormente até a fase orgânica ficar verde. A fase aquosa do erlenmeyer tornou-se vermelha após a separação das fases devido à soda; se não ficasse vermelha deveríamos adicionar novamente 20ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2N. A fração orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro por 30min e concentrada no evaporador rotativo (temperatura do banho 15-20°C). O produto bruto foi transferido para um balão de 100ml e destilado à 43-44°C/11Torr (a temperatura do banho não deve ultrapassar 60°C). O diazoacetato de etila obtido (20 g, 48,7%) é estável e foi guardado com rolha de borracha no congelador.

### 2.1.3. Composto ( $\pm$ )-117<sup>75)</sup>



A uma suspensão de 14 mg (0,029 mmol) de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  e 6,8 g (30,0 mmol, 94,2% pureza-CG) do composto ( $\pm$ )-116b à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado 0,7 ml (6,6 mmol) de diazoacetato de etila com a ajuda de uma bomba de injeção automática num período de 10h. A mistura resultante foi filtrada sobre celite e concentrada em evaporador rotativo. O material não reagido, 4,8 g (60%) do composto ( $\pm$ )-116b, foi recuperado através de prévia destilação com coluna vigreux de 20cm à 27°C/0,001Torr. O produto bruto, 91% de rendimento (CG), continha os diastereoisômeros ( $\pm$ )-117-*cis*, ( $\pm$ )-117-*trans* e ( $\pm$ )-122-*cis trans* na proporção de 1,0:0,8:0,5, respectivamente, que foram separados por técnica especial de destilação fracionada denominada "Spaltrohrkolonne" (Spinning Band) com vácuo constante.

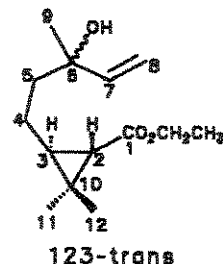
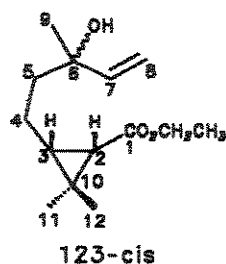
Composto ( $\pm$ )-117-*cis* Destilado à 69,0°C/0,001Torr. -  $t_r$  6.80 min. (CG). - IV (filme, E-44): 1725 (C=O), 1638 (C=C), 1455 e 1420 (2s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1250, 1050, 920, 840. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-46):  $\delta$  = 0.10 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.04 (dt,  $^3J_{2,3}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{3,4}$  = 7.2 Hz, 1H, H-3), 1.27 (d,  $^3J_{2,3}$  = 8.5 Hz, 1H, H-2), 1.13 (s, 3H, H-12), 1.21 (s, 3H, H-11), 1.29 (s, 3H, H-9), 1.24 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 (q,  $^3J$  = 7.0 Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.99 (d,  $^3J_{7,8Z}$  = 10 Hz, 1H, H-8), 5.11 (d,  $^3J_{7,8E}$  = 16 Hz, 1H, H-8), 5.86 (dd,  $^3J_{7,8E}$  = 16 Hz,  $^3J_{7,8Z}$  = 10 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-47):  $\delta$  = 2.47 (+,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.11, 14.16 (+, C-12), 14.31 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.00, 18.09 (-, C-4), 25.28 (-,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-10), 26.62, 26.89 (+, C-9), 28.46 (+, C-3), 29.10 (+, C-11), 33.97, 33.99 (+, C-2), 43.57, 43.62 (-, C-5), 59.46 (-,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 75.74, 75.83 (-,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-6), 111.71, 111.79 (-, C-8), 145.21, 145.46 (+, C-7), 171.64 (-, C=O, C-1). - EM (70eV, E-45), m/e (%): 312 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}^+$ ], 298 (3), 297 (10), 285 (1), 267 (3), 242 (4), 201 (11), 183 (16), 145 (12), 144 (24), 143 (100), 116 (11), 95 (13), 94 (48), 81 (12), 75 (38), 73 (96), 69 (12), 59 (5), 55 (11), 41 (15).

Composto ( $\pm$ )-117-*trans* Destilado à 54,3°C/0,001Torr. -  $t_r$  7.04 min. (CG). - IV (filme, E-48): 1725 (C=O), 1639 (C=C), 1461 e 1433 (2s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1043, 1250, 920, 839. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-50):  $\delta$  = 0.08 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.10 (s, 3H, H-12), 1.18 (s, 3H, H-11), 1.23 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.08 (q,  $^3J$  = 7.0Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.97 (d,  $^3J_{7,8Z}$  = 10 Hz,

1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.08 (d,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.80 (dd,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 10$  Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, E-51):  $\delta = 0.14$  (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3H, H-12), 0.99 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, H-12), 1.27 (dd,  $^3J_{2,3} = 5.0$  Hz,  $^4J_{2,4} = 2.5$  Hz, 1H, H-2), 1.36 (s, 3H, H-9), 4.02 (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.82 (d,  $^3J_{7,8Z} = 10$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.10 (d,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz, 1H, H-H<sub>E</sub>-8), 5.74 (dd,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 10$  Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-52):  $\delta = 2.43$  (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.31 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.85 (+, C-12), 21.04, 21.08 (+, C-11), 22.96 (-, C-4), 27.09, 27.15 (+, C-9), 27.57, 27.59 (-, C<sub>quat</sub>, C-10), 32.83 (+, C-3), 33.63, 33.67 (+, C-2), 43.17, 43.20 (-, C-5), 59.91 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 75.61 (-, C<sub>quat</sub>, C-6), 111.81 (-, C-8), 145.23 (+, C-7), 172.88 (-, C=O, C-1). - EM (70eV, E-49), m/e (%): 312 (0.6) [M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>], 297 (5), 267 (1), 242 (2), 222 (4), 201 (7), 183 (5), 149 (8), 144 (14), 143 (100), 121 (4), 107 (8), 95 (8), 94 (9), 81 (9), 75 (26), 69 (11), 55 (9), 43 (9), 41 (12).

Composto ( $\pm$ )-122-*cis trans* Destilado à 43,0°C/0,001Torr. -  $t_r$  7.16 e 7.40 min. (CG). - IVTIF (filme, E-53): 1725 (C=O), 1654 (C=C), 1043, 840. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-55):  $\delta = 0.08$  (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.77-1.04 (2m, 2H), 1.11-1.17 (t, 1H), 1.25 (s, 3H, H-12), 1.26 (s,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35-1.48 (m, 1H), 1.59 e 1.67 (2s, 3H cada, =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.12 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.09 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-56):  $\delta = 2.30$  (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.24 (-, C-3), 14.28 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.67 (+, C-4), 17.47 (+, C-11), 22.88 (-, C-7), 25.63 (+, C-10), 27.97 (+, C-12), 31.94 (+, C-2), 43.94 (-, C-6), 60.24 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 73.07 (-, C<sub>quat</sub>, C-5), 124.46 (+, C-8), 131.25 (-, C-9), 174.81 (-, C=O, C-1). - EM (70eV, E-54), m/e (%): 312 (0.3) [M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>], 298 (6), 297 (25), 267 (5), 251 (5), 230 (89), 222 (30), 199 (18), 183 (26), 167 (42), 166 (58), 152 (39), 149 (73), 148 (81), 133 (34), 122 (70), 107 (100), 93 (71), 81 (64), 75 (81), 69 (74), 55 (70), 43 (97).

#### 2.1.4. Composto ( $\pm$ )-123:



Método A<sup>82)</sup>: A uma suspensão de 8,6 g (27,7mmol) de fluoreto de potássio em 15 ml de dimetilformamida (DMF) foi adicionado 2,4 g (41,5mmol) do composto ( $\pm$ )-117. A suspensão foi aquecida sob refluxo por ca. de 2h e acompanhada por CCD (sílica gel, éter de petróleo/acetato de etila 7:3,  $R_f = 0,39$ ). A mistura reacional foi

extraída com éter (3x, 80 ml); as frações orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se 6,6 g (99%) do composto ( $\pm$ )-~~123~~-*trans*

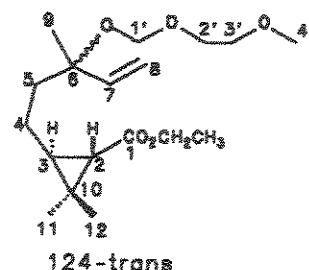
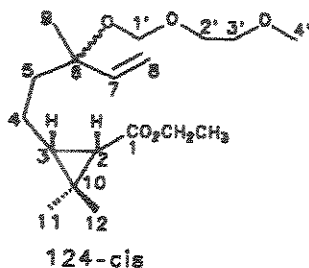
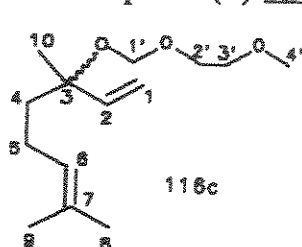
Método B<sup>81</sup>): A uma solução de 2,2 g (7mmol) do composto ( $\pm$ )-~~117~~-*trans* em 9 ml de THF anidro à 0°C foi adicionado 16 ml (16mmol) de uma solução 1M de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em THF. O banho de gelo foi retirado e a solução marrom clara foi agitada por ca. 1h e acompanhada por CCD (éter de petróleo/acetato de etila 7:3). Após purificação por coluna cromatográfica flash de sílica gel (10 x 5 cm, éter de petróleo/acetato de etila 7:3) obteve-se 0,983 g (57%) do composto ( $\pm$ )-~~123~~-*trans*

Composto ( $\pm$ )-~~123~~-*cis* Rendimento 98% (Método A). -  $\zeta$  5.88 min. (CG). - IVFT (filme, E-60): 3446 (OH), 1723 (C=O), 1457 e 1421 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 919. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-62):  $\delta$  = 1.05 (dt, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-3), 1.12 (s, 3H, H-12), 1.19 (s, 3H, H-11), 1.25 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, H-9), 1.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-2), 4.07 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.89 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-63):  $\delta$  = 14.11(+, C-12), 14.30 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.82, 17.86 (-, C-4), 25.51 (-, C<sub>quat.</sub>, C-10), 27.31, 27.75 (+, C-9), 28.38, 28.43 (+, C-3), 29.00 (+, C-11), 33.81 (+, C-2), 42.14 (-, C-5), 59.68 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.98 (-, C<sub>quat.</sub>, C-6), 111.53, 111.66 (-, C-8), 144.82, 145.11 (+, C-7), 171.93 (-, C=O, C-1). - EM (70eV, E-60), m/e (%): 240 (0.5) [M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], 239 (1.4), 223 (5), 179 (32), 167 (33), 155 (75), 141 (100), 130 (51), 121 (37), 113 (86), 107 (88), 95 (87), 82 (85), 68 (90), 55 (73), 43 (28).

Composto ( $\pm$ )-~~123~~-*trans*  $\zeta$  6.09 (CG). - IVTF (filme): 3474 (OH), 1727 (C=O), 1458 e 1433 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 917. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-58):  $\delta$  = 1.14 (s, 3H, H-12), 1.19 (s, 3H, H-11), 1.24 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, H-9), 4.09 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.95 e 0.96 (s, 3H, H-12), 1.01 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3H, H-11), 1.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.1 Hz, 1H, H-2), 1.33 (s, 3H, H-9), 4.38 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10.6 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 17.2 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 17.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10.6 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-59):  $\delta$  = 14.32 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.85 (+, C-12), 21.09 (+, C-11), 22.89 (-, C-4), 27.59, 27.63 (-, C<sub>quat.</sub>, C-10), 27.73, 27.79 (+, C-9), 32.88 (+, C-3), 33.51 (+, C-2), 41.83 (-, C-5), 60.05 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

72.94 (-, C-6), 111.75 (-, C-8), 144.81, 144.84 (+, C-7), 172.89 (-, C=O, C-1). - EM (70eV; E-57), m/e (%): 240 (0.02) [ $M^+$ ,  $C_{14}H_{24}O_3^+$ ], 222 (0.3) [ $M^+ - 18$ ], 195 (1), 179 (3), 167 (5), 149 (9), 141 (16), 129 (100), 113 (29), 101 (48), 95 (30), 83 (39), 71 (50), 69 (38), 55 (47), 43 (97), 41 (69).

#### 2.1.5. Composto ( $\pm$ )-124<sup>83)</sup>



A uma solução de 3,7 g (15mmol) do composto ( $\pm$ )-123-*trans* em 15 ml de diclorometano anidro foi adicionado 3,9 ml (23mmol) de etildiisopropilamina. A mistura foi agitada 15 min e depois gotejou-se lentamente 2,8 g (23mmol) de cloreto de metoxietoximetila. Após 14h de reação (acompanhada por CCD, sílica gel, éter de petróleo/acetato de etila 7:3,  $R_f = 0,43$ ) foi adicionado 20 ml de água e a reação extraída com diclorometano (3x, 40 ml), as fases orgânicas foram secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se 4,9 g (97%) do composto ( $\pm$ )-124-*trans*

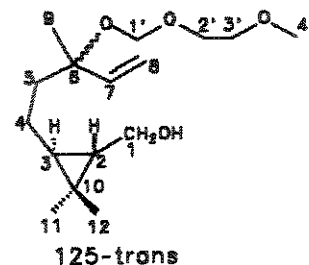
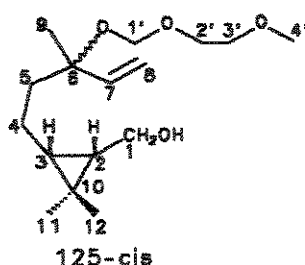
Composto ( $\pm$ )-116c: Rendimento: 81%. - RMN<sup>1</sup>H (250MHz,  $CDCl_3$ , E-64):  $\delta$  = 1.32 (s, 3H, H-10), 1.60 e 1.67 (2s, 3H cada,  $=C(CH_3)_2$ ), 1.92-2.07 (m, 2H), 3.39 (s, 3H, H-4'), 3.55 (t,  $^3J = 5.2$  Hz, 2H, H-3'), 3.60-3.82 (m, 2H, H-2'), 4.72 e 4.80 (2d,  $^2J = 7.9$  Hz, 1H cada, H-1'), 5.10 (t,  $^3J_{3,4} = 6.5$  Hz, 1H, H-6), 5.16 (d,  $^3J_{7,8E} = 15.8$  Hz, 1H, H-1), 5.17 (d,  $^3J_{7,8Z} = 10.5$  Hz, 1H, H-1), 5.84 (dd,  $^3J_{7,8E} = 15.8$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 10.5$  Hz, 1H, H-2).

Composto ( $\pm$ )-124-cis: Rendimento: 88%. -  $t_R$  8.53 min. (CG). - IVTF (filme, E-70): 1723 (C=O), 1638 (C=C), 1455 e 1420 (2s,  $C(CH_3)_2$ ), 924. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz,  $CDCl_3$ , E-72):  $\delta$  = 1.04 (dt,  $^3J_{2,3} = 8.6$  Hz,  $^3J_{3,4} = 6.9$  Hz, 1H, H-3), 1.11 (s, 3H, H-12), 1.19 (s, 3H, H-11), 1.22 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.29 (s, 3H, H-9), 1.37 (d,  $^3J_{2,3} = 8.6$  Hz, 1H, H-2), 3.36 (s,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H,  $OCH_3$ , H-4'), 3.51 (t,  $^3J = 3.4$  Hz, 2H, H-3'), 3.57-3.81 (m, 2H, H-2'), 4.05 (q, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 4.69 e 4.77 (2d,  $^2J_{1',1} = 7.2$  Hz, 1H cada, H-1'), 5.14 (d,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz, 1H, H-8), 5.14 (d,  $^3J_{7,8Z} = 10$  Hz, 1H, H-8), 5.79 (dd,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 10$  Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz,  $CDCl_3$ , E-73):  $\delta$  = 14.09 (+, C-12), 14.27 (+,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 17.65, 17.72 (-, C-4), 22.65 (+, C-9), 25.26 (-,  $C_{quat}$ , C-10), 28.36, 28.41 (+, C-3), 29.01 (+, C-11), 33.82, 33.87 (+, C-2), 40.79, 40.90 (-, C-5), 58.81 (+,

C-4'), 59.52 (-, C-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.67 (-, C-3'), 71.71 (-, C-2'), 78.50, 78.57 (-, C<sub>quat</sub>, C-6), 90.15 (-, C-1'), 114.63, 114.77 (-, C-8), 142.54, 142.63 (+, C-7), 171.66 (-, C=O, C-1). - EM (70eV, E-71), m/e (%): 328 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>], 254 (0.06), 253 (0.4), 230 (3), 223 (5), 212 (1), 198 (2), 177 (6), 149 (9), 141 (8), 111 (19), 107 (18), 93 (15), 89 (95), 89 (95), 81 (14), 67 (16), 59 (100), 55 (20), 45 (12), 43 (18), 41 (22).

Composto (±)-124-*trans*  $\delta$  8.62 min. (CG). - IV (filme, E-65): 1728 (C=O), 1645 (C=C), 1457 e 1412 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1032, 924, 852. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-67):  $\delta$  = 1.14 (s, 3H, H-12), 1.20 (s, 3H, H-11), 1.24 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, H-9), 3.37 (s, 3H, H-4'), 3.54 (t, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 2H, H-3'), 3.58-3.82 (m, 2H, H-2'), 4.10 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.69 e 4.78 (2d, <sup>2</sup>J = 7.2 Hz, 1H cada, H-1'), 5.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.79 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H-7). RMN<sup>1</sup>H (200MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, E-68):  $\delta$  = 0.98 (s, 3H, H-12), 1.01 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, H-11), 1.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5 Hz, 1H, H-2), 1.37 (s, 3H, H-9), 3.23 (s, 3H, H-4'), 3.36 (t, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 2H, H-3'), 3.55-3.77 (2m, 2H, H-2'), 4.04 (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.66 e 4.75 (2d, <sup>2</sup>J = 7.2 Hz, 1H cada, H-1'), 4.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-69):  $\delta$  = 14.29 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.80 (+, C-12), 21.03 (+, C-11), 22.73 (-, C-4), 22.77 (+, C-9), 27.49, 27.53 (-, C<sub>quat</sub>, C-10), 32.78, 32.81 (+, C-3), 33.50, 33.55 (+, C-2), 40.67, 40.73 (-, C-5), 58.87 (+, C-4'), 59.95 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.75 (-, C-3'), 71.72 (-, C-2'), 78.34 (-, C<sub>quat</sub>, C-6), 90.49 (-, C-1'), 114.73 (-, C-8), 142.45, 142.49 (+, C-7), 172.78 (-, C=O, C-1). - EM (70eV, E-66), m/e (%): 328 (ausente) [M<sup>+</sup>], 283 (0.1), 253 (1), 223 (4), 198 (4), 180 (7), 154 (3), 149 (14), 141 (8), 111 (17), 107 (12), 93 (18), 89 (93), 81 (15), 67 (16), 59 (100), 55 (16), 45 (12), 43 (17), 41 (20).

#### 2.1.6. Composto (±)-125<sup>84)</sup>



A uma suspensão de 173 mg (4,5mmol) de hidreto de lítio alumínio em 10 ml de éter anidro sob agitação foi gotejado num intervalo de 15 min 2,5 g (7,6mmol) do composto (±)-124-*trans* em 15 ml de éter anidro. A suspensão foi aquecida sob

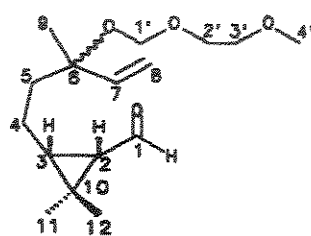
refluxo ca. 1h e acompanhada por CCD (sílica gel, éter de petróleo/acetato de etila 7:3,  $R_f = 0,18$ ). No final da reação uma pasta obtida de sulfato de magnésio e água foi adicionada em pequenas porções e deixada sob agitação até destruição total do hidreto de lítio alumínio. A mistura foi depois filtrada, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo. Obteve-se 2,1 g (97%) do composto ( $\pm$ )-125-*trans*

Composto ( $\pm$ )-125-*cis* Rendimento: 98%. -  $t_R$  8.11 min. (CG). - IVTF (filme, E-78): 3422 (OH), 1638 (C=C), 1458 e 1412 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 924. - RMN<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.59 (m, 1H, H-3), 0.84 (m, 1H, H-2), 1.02 (s, 3H, H-12), 1.07 (s, 3H, H-11), 1.31, 1.32 (s, 3H, H-9), 1.63 (m), 3.39 (s, 3H, H-4'), 3.55 (t, 2H, H-3'), 3.63-3.70 (m, 3H, 2H-1 e 1H-2'), 4.71 e 4.76 (2d,  $^2J = 7.0$  Hz, 1H cada, H-1'), 5.15 (d,  $^3J_{7,8E} = 17$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.16 (d,  $^3J_{7,8Z} = 11$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.80 (dd,  $^3J_{7,8E} = 17$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 11$  Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-80):  $\delta$  = 0.57 (dt,  $^3J_{2,3} = 7.8$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.8$  Hz, 1H, H-3), 0.83 (dt,  $^3J_{1,2} = 8.3$  Hz,  $^3J_{2,3} = 7.8$  Hz, 1H, H-2), 1.01 (s, 3H, H-12), 1.06 (s, 3H, H-11), 1.32 (s, 3H, H-9), 3.38 (s, 3H, H-4'), 3.54 (t,  $^3J = 4$  Hz, 2H, H-3'), 3.59-3.82 (m, 4H, H-2' e H-1), 4.70 e 4.78 (2d,  $^2J = 7$  Hz, 1H cada, H-1'), 5.14 (d,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.15 (d,  $^3J_{7,8Z} = 12$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.81 (dd,  $^3J_{7,8E} = 16$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 12$  Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-81):  $\delta$  = 14.71 (+, C-12), 18.02 (-, C<sub>quat.</sub>, C-10), 18.48, 18.53 (-, C-4), 22.55, 23.06 (+, C-9), 27.63, 27.67 (+, C-3), 28.15 (+, C-2), 29.18 (+, C-11), 41.46, 41.68 (-, C-5), 58.90 (+, C-4'), 59.97 (-, C-1), 66.81, 66.86 (-, C-3'), 71.76 (-, C-2'), 78.62 (-, C<sub>quat.</sub>, C-6), 90.54 (-, C-1'), 114.67, 114.77 (-, C-8), 142.33, 142.72 (+, C-7). - EM (70eV, E-79), m/e (%): 286 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], 279 (0.1), 230 (1), 180 (2), 165 (4), 163 (6), 149 (5), 124 (11), 111 (36), 107 (16), 95 (18), 94 (17), 93 (29), 89 (85), 81 (31), 69 (34), 59 (100), 55 (28), 45 (12), 43 (28), 41 (22).

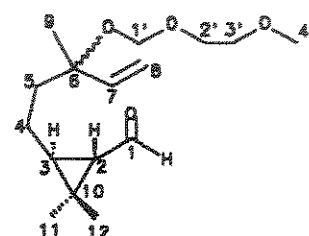
Composto ( $\pm$ )-125-*trans*  $t_R$  8.11 min. (CG). - IV (filme, E-74): 3440 (OH), 1648 (C=C), 1465 e 1420 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). - RMN<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.37 (m, 1H, H-3), 0.57 (m, 1H, H-2), 1.07 (s, 3H, H-12), 1.09 (s, 3H, H-11), 1.31 (s, 3H, H-9), 1.62 (m), 3.39 (s, 3H, H-4'), 3.56 (2H, H-1; t,  $^3J = 5$  Hz, 2H, H-3'), 3.63-3.70 e 3.71-3.79 (m, 2H, H-2'), 4.71 e 4.78 (2d,  $^2J = 7.0$  Hz, 1H cada, H-1'), 5.15 (d,  $^3J_{7,8E} = 17.5$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.16 (d,  $^3J_{7,8Z} = 11$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.80 (dd,  $^3J_{7,8E} = 17.5$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 11$  Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-76):  $\delta$  = 0.35 (dt,  $^3J_{2,3} = 5.6$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.2$  Hz, 1H, H-3), 0.55 (m, 1H, H-2), 1.06 (s, 3H, H-12), 1.08 (s, 3H, H-11), 1.30 (s, 3H, H-9), 3.39 (s, 3H, H-4'), 3.45-3.84 (m, 6H, H-2', H-3', H-1), 4.71 e 4.79 (2d,  $^2J = 7.0$  Hz, 1H cada, H-1'), 5.14 (d,  $^3J_{7,8E} = 17$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.16 (d,  $^3J_{7,8Z} = 11$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.81 (dd,  $^3J_{7,8E} = 17$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 11$  Hz, 1H, H-7). -

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.24 (m, 1H, H-3), 0.51 (m, 1H, H-2), 1.04 (s, 6H, H-11 e H-12), 1.29 (s, 3H, H-9), 3.14 (s, 3H, H-4'), 3.37 (t,  $^3J$  = 5.2 Hz, 2H, H-3'), 3.48 (d,  $^3J_{1,2}$  = 8.0 Hz, H-1), 3.55-3.80 (2m, 2H, H-2'), 4.70 e 4.78 (2d,  $^2J$  = 7.4 Hz, 1H cada, H-1'), 5.01 (d,  $^3J_{7,8Z}$  = 10.8 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.07 (d,  $^3J_{7,8E}$  = 17.2 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.79 (dd,  $^3J_{7,8E}$  = 17.6 Hz,  $^3J_{7,8Z}$  = 11.0 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-77):  $\delta$  = 19.94, 19.98 (-, C<sub>quat</sub>, C-10), 21.54 (+, C-12), 21.78 (+, C-11), 22.65, 22.80 (+, C-9), 23.29 (-, C-4), 29.75, 29.79 (+, C-3), 32.78 (+, C-2), 41.33, 41.40 (-, C-5), 58.86 (+, C-4'), 63.66 (-, C-1), 66.77 (-, C-3'), 71.75 (-, C-2'), 78.63 (-, C-6), 90.53 (-, C-1'), 114.58, 114.65 (-, C-8), 142.60, 142.64 (+, C-7). - EM (70eV, E-75), m/e (%): 286 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], 210 (0.08), 195 (0.5), 180 (1), 165 (5), 149 (4), 137 (5), 124 (9), 121 (8), 112 (10), 111 (31), 107 (23), 95 (27), 94 (26), 93 (40), 89 (87), 82 (64), 81 (41), 79 (28), 69 (68), 67 (51), 59 (100), 55 (64), 45 (58), 43 (97), 41 (100).

#### 2.1.7. Composto ( $\pm$ )-126<sup>88)</sup>



126-cis



126-trans

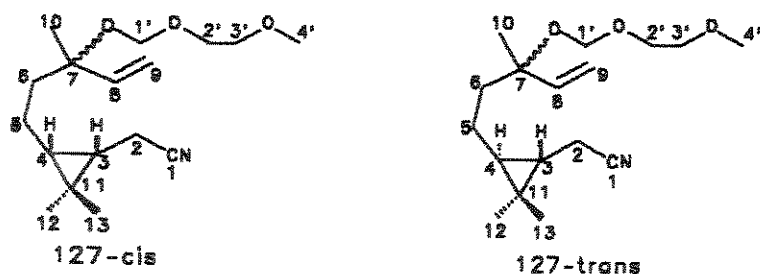
A uma solução de 378 ml (4,40mmol) de cloreto de oxalila em 2 ml de diclorometano anidro à -78°C foi gotejado 365 ml (5,14mmol) de dimetilsulfoxido (DMSO) deixando sob agitação ca. 1h até cessar a evolução de gases. Então, 1,05 g (3,67mmol) do composto ( $\pm$ )-125-*cis* em 4 ml de diclorometano anidro foi gotejado num intervalo de 5 min. Depois de 1h foi adicionado 3,1 ml (22mmol) de trimetilamina anidra, deixando sob agitação mais 5 min, em seguida, o banho de resfriamento foi retirado permitindo que a temperatura do meio reacional chegasse à temperatura ambiente. A seguir, 30 ml de água foi adicionado à mistura que foi extraída com diclorometano (3x, 10 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com 30ml de água, secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se 1,04 g (99%) do composto ( $\pm$ )-126-*cis* ( $R_f$  = 0,42, éter de petróleo/acetato de etila 40%).

Composto ( $\pm$ )-126-*cis* IV (filme, E-84): 2730 e 2830 (C-H, aldeído), 1725 (C=O), 1455 e 1415 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). - RMN<sup>1</sup>H (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-86):  $\delta$  = 1.15 (s, 3H, H-12), 1.29 (s, 3H, H-11), 1.31 (s, 3H, H-9), 3.35 (s, 3H, H-4'), 3.52 (t, 2H, H-3'), 3.54-3.80 (m, 2H, 2'), 4.67 e 4.75 (2d,  $^2J$  = 7.0 Hz, 1H cada, H-1'), 5.14 (d,  $^3J_{7,8E}$  = 17.2

Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.15 (d,  $^3J_{7,8Z} = 11.4$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.77 (dd,  $^3J_{7,8E} = 17.2$  Hz,  $^3J_{7,8Z} = 11.4$  Hz, 1H, H-7), 9.26 (traços), 9.43 (dd,  $^3J_{1,2} = 6.0$  Hz,  $^4J_{1,3} = 1.8$  Hz, 1H, H-1). - RMN<sup>13</sup>C (62.9MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-87):  $\delta = 15.08$  (+, C-12), 18.80, 18.86 (-, C-4), 22.96, 23.01 (+, C-9), 29.12 (+, C-11), 29.77 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-10), 37.92, 37.93, 38.00 (+, C-3), 38.69, 38.72 (+, C-2), 41.30, 41.36 (-, C-5), 58.90 (+, C-4'), 66.94 (-, C-3'), 71.89 (-, C-2'), 78.34 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-6), 90.64 (-, C-1'), 114.76, 114.82 (-, C-8), 142.52, 142.61 (+, C-7), 201.80 (+, C=O, C-1). - EM (70eV, E-85), m/e (%): 284 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], 279 (0.05), 230 (0.5), 197 (0.7), 181 (2), 179 (2), 173 (3), 161 (1), 152 (3), 149 (2), 135 (4), 124 (6), 117 (10), 111 (24), 110 (11), 95 (17), 94 (22), 93 (22), 89 (70), 82 (23), 68 (43), 67 (23), 59 (100), 55 (37), 45 (70), 43 (47), 41 (39).

Composto ( $\pm$ )-126 *trans* Rendimento: 79%. -  $\xi$  8.04 min. (CG). - IV (filme, E-82): 2820 e 2730 (C-H, aldeído), 1700 (C=O), 1645 (C=C), 1457 e 1415 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.27$  (d, 1H, H1). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.18, 21.20, 22.82, 22.9, 31.05, 36.96, 35.99, 40.75, 40.81, 43.38, 43.43, 46.15, 58.89$  (C-4'), 66.91 (C-3'), 71.84 (C-2'), 78.25 (C-6), 90.61 (C-1'), 114.73 (8), 142.54 (C-7), 201.29 (C=O, C-1). - EM (70eV, E-83), m/e (%): 284 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>], 195 (2), 179 (4), 173 (18), 161 (9), 149 (12), 135 (17), 123 (15), 111 (50), 110 (100), 97 (46), 95 (52), 89 (97), 82 (59), 81 (69), 79 (29), 69 (57), 67 (54), 59 (92), 55 (72), 45 (79), 43 (83), 41 (93).

#### 2.1.8. Composto ( $\pm$ )-127<sup>89)</sup>



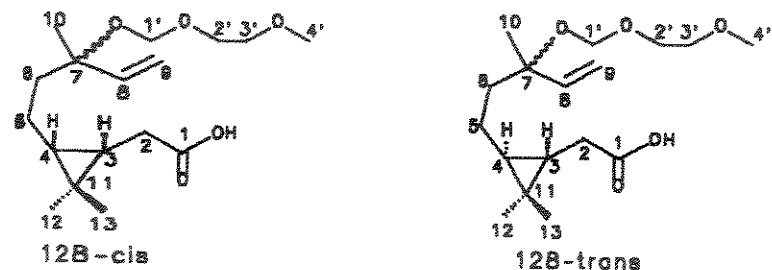
A uma suspensão de 868 mg (7.36mmol) de *tert*butóxido de potássio (tBuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>) em 2 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) anidro foi adicionado lentamente com funil de adição à -30°C uma solução de 762 mg (3,90mmol) de isocianato de p-toluenossulfonometila (TosMIC) em 2 ml de DME anidro. Em seguida foi adicionado lentamente entre -50°C e -60°C 1,04 g (3,66mmol) do composto ( $\pm$ )-126-*cis* em 3-4 ml de DME anidro. Depois de 1h foi adicionado 8 ml de metanol anidro e a mistura foi aquecida sob refluxo por 15 min. Após o resfriamento da mistura reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotativo e uma solução de 4 ml de ácido acético e 10 ml de água foi adicionada; a reação foi extraída com diclorometano

(3x, 30 ml); as fases orgânicas lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio, secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se 1,03 g de produto bruto, o qual após purificação por coluna cromatográfica flash de sílica gel (12,5 x 4,0 cm, éter de petróleo/acetato de etila 7:3) obteve-se 766 mg (71%) do composto ( $\pm$ )-127-*cis* ( $R_f$  = 0,29).

Composto ( $\pm$ )-127-*cis*  $\zeta$  8.57 min. (CG). - IVFT (filme, E-92): 2246 (CN) e 1638 (C=C). - RMN<sup>1</sup>H (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-94):  $\delta$  = 0.60 (dt, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-4), 0.84 (dt, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-3), 0.98 (s, 3H, H-13), 1.07 (s, 3H, 12), 1.32 (s, 3H, H-10), 2.27 (2H, H-2), 3.40 (s, 3H, H-4'), 3.54 (t, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz, 2H, H-3'), 3.60-3.84 (m, 2H, H-2'), 4.70 e 4.78 (2d, <sup>2</sup>J = 7.4 Hz, 1H cada, H-1'), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>8,9E</sub> = 17.6 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-9), 5.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>8,9Z</sub> = 10.8 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-9), 5.80 (m, 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-95):  $\delta$  = 13.06 (-, C-2), 14.09 (+, C-13), 17.52 (-, C<sub>quat</sub>, C-11), 18.18 (-, C-5), 21.75 (+, C-4), 22.85, 22.89 (+, C-10), 26.48 (+, C-3), 28.44 (+, C-12), 41.08, 41.16 (-, C-6), 58.87 (+, C-4'), 66.78 (-, C-3'), 71.73 (-, C-2'), 78.31 (-, C<sub>quat</sub>, C-7), 90.51 (-, C-1'), 114.71, 114.80 (-, C-9), 119.88 (-, C-1), 142.38, 142.46 (+, C-8). - M (70eV, E-93), m/e (%): 295 (0.11) [M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 280 (0.08), 251 (0.08), 225 (0.3), 206 (0.4), 190 (6), 149 (4), 134 (3), 122 (6), 111 (12), 95 (11), 93 (10), 89 (96), 81 (15), 68 (10), 67 (13), 59 (100), 55 (11), 53 (8), 45 (13), 41 (17).

Composto ( $\pm$ )-127-*trans* Rendimento: 98%. -  $\zeta$  8.57 min. (CG). - IVTF (filme, E-88): 2244 (CN), 1638 (C=C), 1458 e 1411 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 924, 850. - RMN<sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-90):  $\delta$  = 0.32 (dt, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 5.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-4), 0.51 (m, 1H, H-3), 2.33 (2H, H-2), 1.06 (s, 3H, H-13), 1.09 (s, 3H, H-12), 1.31 (s, 3H, H-10), 3.39 (s, 3H, H-4'), 3.54 (t, 2H, H-3'), 3.59-3.84 (m, 2H, H-2'), 4.70 e 4.77 (2d, <sup>2</sup>J = 6.9 Hz, 1H cada, H-1'), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>8,9E</sub> = 16.9 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-9), 5.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>8,9Z</sub> = 10.7 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.79 (m 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-91):  $\delta$  = 17.52 (-, C-2), 19.97 (-, C<sub>quat</sub>, C-11), 20.87, 20.90 (+, C-13), 21.67 (+, C-12), 22.81, 22.87 (+, C-10), 23.14 (-, C-5), 25.34, 25.39 (+, C-4), 31.38 (+, C-3), 41.14, 41.19 (-, C-6), 58.98 (+, C-4'), 66.86 (-, C-3'), 71.83 (-, C-2'), 78.46 (-, C<sub>quat</sub>, C-7), 90.60 (-, C-1'), 114.82 (-, C-9), 119.77 (ausente, C-1), 142.56, 142.63 (+, C-8). - EM (70eV, E-89), m/e (%): 295 (1) [M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 280 (3), 255 (1), 236 (4), 225 (5), 219 (6), 206 (15), 191 (28), 190 (100), 188 (16), 179 (27), 174 (19), 161 (20), 150 (26), 149 (98), 134 (70), 122 (99), 111 (84), 95 (88), 93 (94), 82 (65), 81 (80), 79 (72), 68 (71), 67 (86), 55 (72), 53 (60), 45 (94), 43 (63), 41 (85).

### 2.1.9. Composto ( $\pm$ )-128<sup>92)</sup>



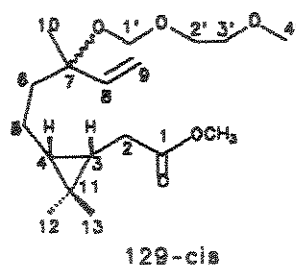
A uma solução de 276 mg (0,93mmol) do composto ( $\pm$ )-127-*cis* em 21 ml de metanol destilado foi adicionado 6,3 ml de uma solução de NaOH 25%; a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por uma noite. Após resfriamento à temperatura ambiente a mistura reacional foi acidificada com solução de HCl 1N à pH 5 e 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio foi adicionado. A reação foi extraída com acetato de etila (3x, 20 ml), as fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se 213 mg (73%) do composto ( $\pm$ )-128-*cis* ( $R_f$  = 0,06, sílica gel, éter de petróleo/acetato de etila 7:3).

Composto ( $\pm$ )-128-*cis* IVTF (filme, E-100): 3428 (OH), 1711 (C=O), 1457 e 1412 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 922, 852. - RMN<sup>1</sup>H (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-102):  $\delta$  = 0,51 (dt, 1H, H-4), 0,82 (dt, 1H, H-3), 0,91 (s, 3H, H-13), 1,04 (s, 3H, H-12), 1,30 (s, 3H, H-10), 2,26 (2H, H-2), 3,36 (s, 3H, H-4'), 3,54 (t, 2H, H-3'), 3,58-3,80 (m, 2H, H-2'), 4,69 e 4,77 (2d, <sup>2</sup>J = 7,9 Hz, 1H cada, H-1'), 5,13 (d, <sup>3</sup>J<sub>9E</sub> = 15,9 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-9), 5,14 (d, <sup>3</sup>J<sub>9Z</sub> = 11,9 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-9), 5,78 (m, 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (62,9MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-103): (atenção: fase invertida)  $\delta$  = 14,62 (-, C-13), 16,97 (ausente, C-11), 18,73 (+, C-5), 21,93, 22,00 (-, C-4), 22,89, 23,02 (-, C-10), 26,54, 26,66 (-, C-3), 28,89 (-, C-12), 29,86 (+, C-2), 41,18, 41,22 (+, C-6), 58,85 (-, C-4'), 66,74, 66,77 (+, C-3'), 71,83 (+, C-2'), 78,59 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-7), 90,52, 90,58 (+, C-1'), 114,48, 114,53, 114,62 (+, C-9), 142,72, 142,81 (-, C-8), 178,98 (ausente, C-1). - EM (70eV, E-101), m/e (%): 314 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>], 287 (0,01), 281 (2), 265 (0,7), 237 (0,3), 225 (0,4), 209 (2), 208 (39), 207 (6), 193 (4), 181 (3), 167 (9), 165 (8), 151 (8), 149 (9), 141 (13), 140 (10), 135 (6), 133 (10), 127 (20), 123 (11), 115 (13), 111 (12), 109 (13), 107 (14), 106 (14), 97 (25), 95 (49), 94 (100), 85 (53), 81 (44), 71 (70), 69 (57), 68 (61), 59 (17), 55 (49), 45 (19), 43 (72), 41 (56).

Composto ( $\pm$ )-128-*trans* Rendimento: 94%. - IVTF (filme, E-96): 3388 (OH), 1708 (C=O), 1455 e 1411 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). - RMN<sup>1</sup>H (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-98):  $\delta$  = 0,24 (m, 1H, H-4), 0,50 (m, 1H, H-3), 1,03 (s, 3H, H-13), 1,05 (s, 3H, H-12), 1,29 (s, 3H, H-10), 2,33 (2H, H-2), 3,38 (s, 3H, H-4'), 3,55 (t, <sup>3</sup>J = 4,6 Hz, 2H, H-3'), 3,60-3,80 (m, 2H, H-2'), 4,72 e 4,78 (2d, <sup>2</sup>J = 7,2 Hz, 1H cada, H-1'), 5,13 (d, <sup>3</sup>J<sub>9E</sub> = 16,8 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-9), 5,15 (d, <sup>3</sup>J<sub>9Z</sub> = 11,2 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-9), 5,79 (m, 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C

(62.9MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-99): (atenção: fase invertida)  $\delta$  = 19.29 (ausente,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-11), 21.22, 21.24 (-, C-13), 22.03 (-, C-12), 22.95, 23.01 (-, C-10), 23.56 (+, C-5), 25.85 (-, C-4), 31.01 (-, C-3), 34.34 (+, C-2), 41.05, 41.12 (+, C-6), 58.86 (-, C-4'), 66.83 (+, C-3'), 71.94 (+, C-2'), 78.66 (ausente,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-7), 90.62 (+, C-1'), 114.47, 114.65 (+, C-9), 142.76, 142.82 (-, C-8), 178.62 (ausente,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-1). - EM (70eV, E-97), m/e (%): 314 (ausente)  $[\text{M}^+, \text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5^+]$ , 287 (1), 265 (2), 237 (1), 208 (5), 199 (2), 190 (3), 180 (3), 167 (4), 149 (9), 141 (13), 127 (9), 111 (18), 95 (27), 89 (87), 81 (32), 69 (28), 59 (100), 55 (25), 45 (34), 43 (32), 41 (33).

#### 2.1.10. Composto ( $\pm$ )-129<sup>93)</sup>

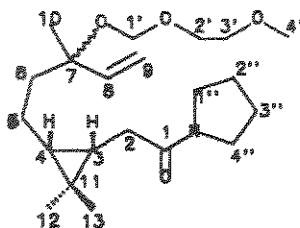


A uma suspensão de 306 mg (0,97mmol) do composto ( $\pm$ )-128-*cis* em 5 ml de dimetilformamida (DMF) anidra e 163 mg (1,94mmol) de bicarbonato de sódio foi adicionado 303  $\mu\text{l}$  (687 mg, 4,87 mmol) de iodeto de metila. A mistura foi deixada à 60-70°C durante uma noite e então foi adicionado 15 ml de água; a reação foi extraída com acetato de etila (3x, 15 ml), as fases orgânicas lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secadas com sulfato de sódio anidro, concentradas em evaporador rotativo. O produto bruto da reação 250 mg foi purificado por coluna cromatográfica flash de sílica gel (12,5 x 5,0 cm, éter de petróleo/acetato de etila 7:3,  $R_f$ =0,29) e obteve-se 215 mg (65%) do composto ( $\pm$ )-129-*cis*.

Composto ( $\pm$ )-129-*cis*  $t_r$  8.70 min. (CG). - IVTF (filme, E-104): 1741 (C=O), 1638 (C=C). - RMN<sup>1</sup>H (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-106):  $\delta$  = 0.50 (dt,  $^3J_{3,4}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 7.3 Hz, 1H, H-4), 0.82 (dt,  $^3J_{3,4}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{2,3}$  = 7.3 Hz, 1H, H-3), 0.91 (s, 3H, H-13), 1.04 (s, 3H, H-12), 1.30 (s, 3H, H-10), 2.24 e 2.25 (2d,  $^3J_{2,3}$  = 7.1 Hz, 1H cada, H-2), 3.37 (s, 3H, H-4'), 3.65 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.53 (t,  $^3J$  = 4.8 Hz, 2H, H-3'), 3.60-3.78 (m, 2H, H-2'), 4.69 e 4.77 (2d,  $^2J$  = 7.2 Hz, 1H cada, H-1'), 5.12 (d,  $^3J_{8,9E}$  = 16.8 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-9), 5.13 (d,  $^3J_{8,9Z}$  = 10.6 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-9), 5.79 (m, 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (50.3MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-107):  $\delta$  = 14.57 (+, C-13), 16.94 (-,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-11), 18.68 (-, C-5), 21.22 (+, C-4), 22.82 (+, C-10), 26.43 (+, C-3), 28.87 (+, C-12), 29.63 (-, C-2), 41.19 (-, C-6), 51.47 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 58.89 (+, C-4'), 66.76 (-, C-3'), 71.80 (-, C-2'), 78.51 (-,  $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-7), 90.51 (-, C-1'), 114.60 (-, C-9), 142.69 (+, C-8), 174.23 (-, C=O,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). - EM (70eV, E-105), m/e (%): 328 (0.1)  $[\text{M}^+, \text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5^+]$ , 313

(0.3), 267 (1), 252 (2), 239 (6), 223 (39), 207 (9), 191 (31), 179 (34), 167 (27), 154 (36), 149 (57), 147 (45), 141 (47), 130 (33), 123 (56), 111 (93), 107 (71), 95 (97), 93 (100), 89 (70), 81 (95), 79 (59), 67 (85), 59 (67), 55 (55), 45 (58), 43 (42), 41 (68).

#### 2.1.11. Composto ( $\pm$ )-130:



130-cis

**Método A**<sup>94</sup>): A uma solução de 0,6 ml (1,22 mmol, 4,00 equiv.) de trimetilalumínio (2M em hexano) em 1,2 ml de tolueno anidro à - 6°C foi adicionado 87 mg (1,22 mmol, 4,02 equiv.) de pirrolidina anidra. Depois de 10min deixou-se a temperatura da mistura elevar-se à temperatura ambiente e esta foi agitada mais 50min, a seguir foi gotejado 100 mg (0,30mmol) do composto ( $\pm$ )-129- *cis* em 0,6 ml de tolueno anidro. A mistura foi aquecida à 50°C ca. de 2 dias e acompanhada por CCD (sílica gel, éter de petróleo/acetato de etila 7:3). Finalmente a mistura reacional foi filtrada sobre sílica gel com acetato de etila, concentrada em evaporador rotativo. Obteve-se 49 mg (44%) do composto ( $\pm$ )-130- *cis*

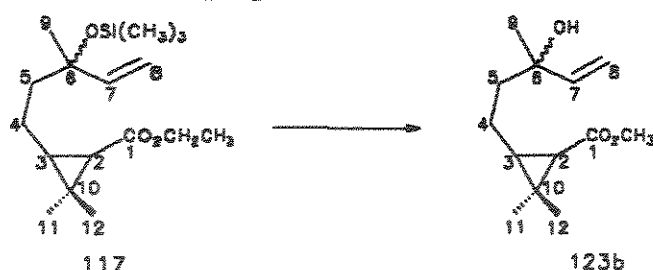
**Método B**<sup>95</sup>): A uma solução de 55 mg (0,17mmol) do composto ( $\pm$ )-129- *cis* em 0,5 ml de metanol anidro foi adicionado 83  $\mu$ l (72 mg, 1 mmol, 6 equiv.) de pirrolidina anidra. Após 4 dias à 75°C, o solvente e o excesso de pirrolidina foi retirado em evaporador rotativo. Obteve-se 53 mg (86%) do composto ( $\pm$ )-130- *cis*

Composto ( $\pm$ )-130- *cis*  $t_r$  2.96 min. (CG). - IVTF (filme, E-108): 1627 (C=O, amida). - RMN<sup>1</sup>H (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-110):  $\delta$  = 0.51 (dt,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H, H-4), 0.80-0.95 (m, 1H, H-3), 0.92 (s, 3H, H-13), 1.05 (s, 3H, H-12), 1.28 (s, 3H, H-10), 1.88 (hepteto, 4H, H-2'' e H-3''), 2.17 (d,  $^3J_{2,3}$  = 7.9 Hz, 2H, H-2), 3.36 (s, 3H, H-4'), 3.39 (t, 2H, H-1''), 3.46 (t, 2H, H-4''), 3.53 (t, 2H, H-3'), 3.60-3.78 (m, 2H, H-2'), 4.69 e 4.76 (2d,  $^2J$  = 6.6 Hz, 1H cada, H-1'), 5.12 (d,  $^3J_{8,9Z}$  = 10.6 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-9), 5.13 (d,  $^3J_{8,9E}$  = 15.9 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-9), 5.80 (m, 1H, H-8). - RMN<sup>13</sup>C (62.9MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-111): (ATENÇÃO: fase invertida)  $\delta$  = 14.91 (-, C-13), 16.85 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-11), 19.01 (+, C-5), 22.01 (-, C-4), 23.03 (-, C-10), 24.37 (+, C-3''), 26.16 (+, C-2''), 26.48 (-, C-3), 29.01 (-, C-12), 29.99 (+, C-2), 41.24, 41.30 (+, C-6), 45.66 (+, C-4''), 46.47 (+, C-1''), 58.91 (-, C-4'), 66.85 (+, C-3'), 71.90 (+, C-2'), 78.58 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-7), 90.59 (+, C-1'), 114.36 (+, C-9), 142.95, 142.99 (-, C-8), 171.54 (ausente, C=O, C-1). - EM (70 eV, E-109), m/e (%): 367 (0.49) [M<sup>+</sup>,

$C_{21}H_{37}NO_4^+$ ], 324 (1), 278 (33), 262 (31), 194 (25), 166 (86), 149 (8), 114 (18), 113 (77), 98 (90), 89 (29), 72 (33), 70 (40), 69 (26), 67 (31), 59 (80), 56 (40), 55 (100), 45 (46), 43 (51).

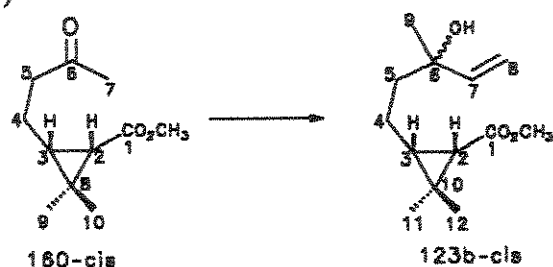
## 2.2. Metodologia de Síntese do Esqueleto Aromadendrânico Desenvolvida no Brasil

### 2.2.1. Dessililação do derivado ciclopropânico **117**<sup>101)</sup>



A uma solução de 21,91 mg (0,07mmol) do composto **117** em 2 ml de metanol anidro foi adicionado 30 mg (0,21mmol) de carbonato de potássio. A mistura foi aquecida a 60-70°C e acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila, 4:1,  $R_f$  = 0,30). Após 5h de reação o metanol foi evaporado; ao resíduo da destilação foi adicionado água e éter, a mistura foi extraída com éter (3x, 5 ml), as fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se assim 14.67 mg (92%) do composto **123b**.

### 2.2.2. Síntese do composto (±)-**123b**<sup>124)</sup>

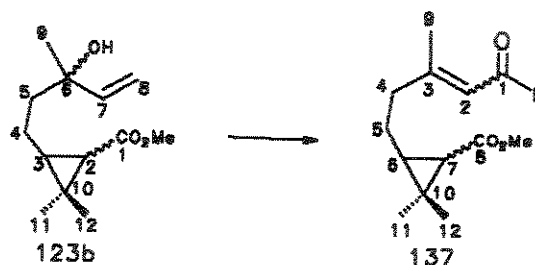


1,22 mg (3,28 mmol, 1,3 eq.) de Cloreto de cério ( $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ ) foi macerado e sua água de recristalização foi removida à vácuo com banho de óleo (135-140°C/0.1Torr) por 1h, a seguir foi colocado o agitador magnético e os cristais foram agitados por mais 1h à mesma temperatura. Com o balão ainda quente foi introduzido argônio ao sistema e esperou-se a temperatura do balão chegar à temperatura ambiente (aproximadamente 1h). Então 50 ml de THF anidro foi adicionado e a

mistura foi agitada por mais 2h à temperatura ambiente (a solução torna-se leitosa). A seguir o balão foi imerso em um banho de gelo seco/etanol (-78°C) e transferiu-se com cânula o brometo de vinilmagnésio (4 ml, 3,28 mmol, 1,3 eq.) (a mistura reacional torna-se amarela ou laranja), continuou-se a agitação por mais 1h a -78°C. A seguir foi adicionado o composto **160-*cis*** (499 mg, 2,52 mmol) e a mistura reacional foi agitada por mais 1h. O término da reação foi observado por CCD. A mistura reacional foi tratada com 50 ml de água contendo 2 ml de ácido acético. A mistura foi extraída com éter, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio, solução de bicarbonato de sódio, solução de cloreto de sódio, secadas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se assim 544 mg (97%) do composto ( $\pm$ )-**123b**: RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (dt, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-3), 1.11 (s, 3H, H-12), 1.17 (s, 3H, H-11), 1.23 e 1.24 (2s, 3H, H-9), 1.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-2), 3.59 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.01 e 5.02 (2dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>8E,8Z</sub> = 1.4 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-8), 5.18 e 5.19 (2dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 17.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>8E,8Z</sub> = 1.4 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-8), 5.87 e 5.89 (2dd, <sup>3</sup>J<sub>7,8E</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8Z</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-7).

Composto **160-*cis*** IVTF E-151 (filme): 1723 (C=O), 1437 e 1375 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-153):  $\delta$  = 1.12 (s, 3H, H-10), 1.19 (s, 3H, H-9), 1.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-2), 1.83-1.99 (m, 2H, H-4), 2.12 ((s, 3H, H-7), 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-5), 3.62 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-154):  $\delta$  = 14.08 (+, CH<sub>3</sub>, C-10), 17.87 (-, CH<sub>2</sub>, C-4), 25.65 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-8), 28.14 (+, CH, C-3), 28.85 (+, CH<sub>3</sub>, C-9), 29.78 (+, CH<sub>3</sub>, C-7), 32.78 (+, CH, C-2), 43.36 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 51.03 (+, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.09 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-1), 208.72 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-6). - CG/EM:  $\zeta$  6.047 min - EM, E-152: 198 (ausente) (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 183 (2), 166 (5), 140 (64), 127 (21), 116 (14), 95 (50), 67 (23), 43 (100).

### 2.2.3. Oxidação do composto ( $\pm$ )-**123**<sup>102)</sup>

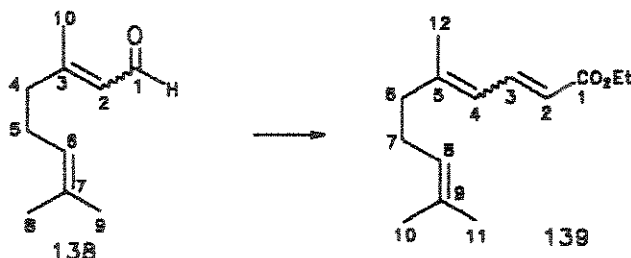


A uma mistura de 240 mg (1,11 mmol, 3 eq.) de PCC e 120 mg de peneira molecular 3A<sup>+</sup> (macerada) em 10 ml de diclorometano anidro sob agitação foi

adicionado 90 mg do composto **123** (0.37 mmol). A reação foi acompanhada por CCD (2x, hexano/ acetato de etila, 4:1,  $R_f = 0.54$ ). Após 5h a mistura reacional foi filtrada em um coluna de florisil e o filtrado concentrado em evaporador rotativo. Obteve-se assim 79 mg (89%) do composto **137**: IVTF (filme): 2986 (CH de aldeído), 1717 (C=O), 1636 (C=C). - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-118):  $\delta$  = 1.14 (s, 3H, H-12), 1.21 (s, 3H, H-11), 2.00 e 2.14 (2s, 3H, H-9), 2.52 e 2.67 (2t,  $J = 8$  Hz, 1H cada), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.85 e 5.90 (2d,  $^3J_{1,2} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-2 e H<sub>E</sub>-2), 9.87 e 10.0 (2d,  $^3J_{1,2} = 8.0$  Hz, 1H, H-1). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-119):  $\delta$  = 17.62 (+, C-9), 20.80, 20.83 (+, C-12), 21.13, 21.18, 21.21 (+, C-11), 22.61 (-, C-5), 25.02 (+, C-9), 26.32 (-, C-5), 27.62 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-10), 27.72 (-, CH<sub>2</sub>), 27.76 (ausente, C-10), 30.08 (+, C-6), 32.32 (-, C-4), 32.71, 32.78, 32.86, 32.96 (+, C-7), 40.33 (-, C-4), 43.30 (-, CH<sub>2</sub>) 51.49, 51.52 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 127.61, 128.80 (+, C-2), 163.27 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-3), 172.82 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-8), 190.41, 191.12 (+, CHO, C-1). - CG/EM:  $t_R$  6.579 min - EM: 224 (ausente) (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 166 (3), 140 (32), 127 (14), 109 (9), 95 (35), 81 (16), 67 (18), 43 (100).

#### 2.2.4. Reação de WITTIG-HORNER

Reação com o composto modelo <sup>107)</sup>

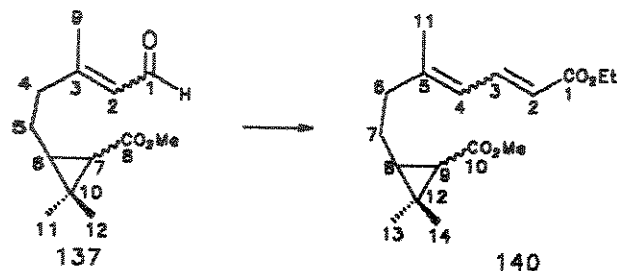


Uma mistura de carbonato de potássio (434 mg, 3.14 mmol, 2 eq.), fosfonoacetato de trietila (353 mg, 312  $\mu$ l, 1.57 mmol, 1.2 eq.), composto **138** (200 mg, 1.31 mmol) e 0,3 ml de água foi agitada à temperatura ambiente (2 dias, controle por CCD). A mistura foi diluída com água e extraída com hexano; as fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se assim após purificação por CC (gradiente hexano/ acetato de etila 0-20%) o composto **139**:  $R_f$  0.62 (hexano/ acetato de etila (4:1) - IVTF (filme, E-114): 1713 (C=O), 1635 (C=C), 1611 (C=C conjugada), 1446 e 1368 (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-116):  $\delta$  1.29 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, H-11), 1.67 (s, 3H, H-10), 1.88 e 1.89 (2s, 3H, H-12), 4.19 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.10 (t, H-8), 5.75 e 5.78 (2d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, H-4), 5.98 (d,  $J = 11.3$  Hz, H-2, 7.56 e 7.58 (2dd,  $J = 15.1$  Hz,  $J$

= 11.3 Hz, H-3). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-117):  $\delta$  = 14.19 (+, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.24 (+, CH<sub>3</sub>, C-12), 17.53 (+, CH<sub>3</sub>, C-11), 24.28 (+, CH<sub>3</sub>, C-12), 25.51 (+, CH<sub>3</sub>, C-10), 26.18, 26.78 (-, CH<sub>2</sub>, C-7), 32.77, 40.17 (-, CH<sub>2</sub>, C-6), 59.99 (-, CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 118.74, 118.96 (+, CH, C-2), 123.24 (+, CH, C-4), 124.20 (+, CH, C-8), 132.27, 132.64 (+, CH, C-9), 140.78, 141.05 (+, CH, C-3), 149.80, 149.94 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-5), 167.82 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-1). - EM (70 eV, E-115), m/e (%): 222 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 221 (13), 177 (4), 154 (19), 139 (14), 111(7), 90 (5), 81 (35), 69 (100), 53 (9), 41 (52).

Composto 138: IVFT (filme, E-112): 2773 e 2714 (C-H de aldeído), 1675 (C=O), 1635 (C=C), 1442 e 1378 (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 843. - RMN<sup>1</sup>H (80MHz, CCl<sub>4</sub>, E-113):  $\delta$  = 1.55 e 1.62 (2s, 3H cada, =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, H-10), 5.02 (m, 1H, H-6), 5.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, 1H, H-2), 9.75 e 9.87 (2d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, H<sub>Z</sub>-1 e H<sub>E</sub>-1).

Reação com a molécula alvo<sup>107)</sup>



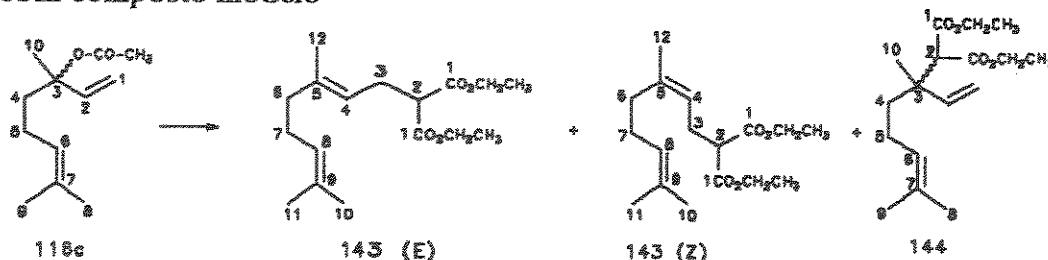
Uma mistura de carbonato de potássio (108 mg, 0,780 mmol, 2 eq.), fosfonoacetato de trietila (87 mg, 78  $\mu$ l, 0,39 mmol, 1,2 eq.), composto ( $\pm$ )-137 (73 mg, 0,325 mmol) e 0,1 ml de água foi agitada à temperatura ambiente. Após 2 dias de reação a análise por CCD apresentou duas manchas com  $R_f$  0.70 e 0.60 (hexano/acetato de etila, 4:1). A mistura foi diluída com água e extraída com hexano; as fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotativo. Obteve-se assim uma mistura de diastereoisômeros do composto ( $\pm$ )-140 (83 mg, 86%). Esta mistura foi separada por cromatografia de placa preparativa (hexano/acetato de etila, 4:1) fornecendo o composto ( $\pm$ )-140-*cis*  $R_f$  = 0.70 (26 mg). - IVTF (filme, E-120): 1717 (C=O), 1635 (C=C), 1438 e 1370 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 910. - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-122):  $\delta$  = 1.05 (m, 1H), 1.13 (s, 3H, H-14), 1.20 (s, 3H, H-13), 1.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (m, 1H), 1.88 (s, 3H, H-11), 2.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.62 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.76 e 5.77 (2d, <sup>3</sup>J = 15.5 Hz, 1H, H-4), 5.98 e 6.00 (2d, <sup>3</sup>J = 11 Hz, 1H, H-2), 7.55 e 7.56 (2dd, J = 15 Hz, J = 11.9 Hz, 1H, H-3). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-123):  $\delta$  = 14.18, 14.22 (+, C-14), 14.31 (+,

CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.36 (+, C-11), 22.14 (-, C-7), 24.32 (+, C-11), 25.59 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-12), 28.37 (+, CH, C-8), 28.98, 29.06 (+, C-13), 32.60 (-, C-6), 33.30 (+, CH, C-9), 33.84 (+, CH), 35.93, 35.97 (-, CH<sub>2</sub>), 36.27 (+, CH), 40.26 (-, C-6), 51.07 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.08 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 118.97, 119.63 (+, CH, C-2), 123.53, 124.24 (+, CH, C-4), 140.86 (-, CH, C-3), 149.47 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-5), 167.66 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-1), 172.20 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-10). - CG/EM (E-121):  $\delta$  9.504 min - EM: 294 (ausente) (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 267 (4), 250 (11), 222 (9), 204 (24), 176 (42), 149 (33), 127 (39), 107 (25), 95 (100), 67 (65), 41 (64);  $\delta$  10.520 min - EM: 294 (8) (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (16), 249 (12), 216 (24), 188 (24), 173 (36), 139 (56), 95 (76), 81 (100), 79 (96), 41 (96);  $\delta$  10.838 min - EM: 308 (ausente) (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (52), 248 (49), 216 (40), 188 (24), 173 (56), 139 (72), 95 (92), 81 (88), 79 (96), 41 (100);  $\delta$  11.007 min - EM: 294 (12) (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (16), 249 (12), 216 (24), 188 (16), 173 (40), 139 (60), 95 (84), 81 (100), 79 (96), 41 (96);  $\delta$  11.389 min - EM: 308 (18) (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (48), 248 (4), 216 (37), 188 (26), 173 (55), 139 (74), 96 (100), 95 (92), 81 (85), 79 (89), 41 (96).

Composto ( $\pm$ )-140-*trans* R<sub>f</sub> = 0.60 (7 mg). IVTF (filme, E-124): 1717 (C=O), 1635 (C=C) - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-126):  $\delta$  = 1.14 (s, 3H, H-14), 1.20 (s, 3H, H-13), 1.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88 (s, 3H, H-11), 3.64 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 15 Hz, 1H, H-4), 5.98 e 6.02 (2d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.0 Hz, 1H, H-2), 7.54 e 7.57 (2dd, J = 15 Hz, J = 11.2 Hz, 1H, H-3). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-127):  $\delta$  = 14.08 (+, C-14, Cpr-*cis*), 14.21 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.22 (+, C-11), 20.71 (+, C-14), 21.02, 21.12 (+, C-13), 21.57 (-, C-7), 24.24 (+, C-11), 26.61 (-, CH<sub>2</sub>), 27.24 (-, C-7), 27.56 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-12), 28.87 (+, CH, C-8, Cpr-*cis*), 29.60 (-, CH<sub>2</sub>), 32.34 (-, C-6), 32.66 (+, CH, C-8), 32.99, 33.23, 33.27 (+, CH, C-9), 39.94 (-, C-6), 51.32 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.08 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 119.24 (+, CH, C-2), 123.77 (+, CH, C-4), 140.83 (+, CH, C-3), 148.99 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-5), 167.77 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-1), 173.29 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-10). - CG/EM (E-125):  $\delta$  10.609 min - EM: 294 (10) (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (32), 216 (20), 217 (21), 173 (35), 145 (29), 122 (90), 81 (100), 41 (74);  $\delta$  10.989 min - EM: 294 (35) (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (46), 216 (57), 173 (71), 145 (52), 139 (84), 121 (50), 96 (91), 95 (91), 81 (100), 41 (75);  $\delta$  11.052 min - EM: 294 (10) (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 262 (30), 216 (19), 173 (35), 145 (30), 122 (96), 81 (100), 41 (75).

## 2.2.5. Reação de Substituição Nucleofílica catalisada por Pd(0)

### Reação com composto modelo



### Acetilação do (±)-linalool **116a**

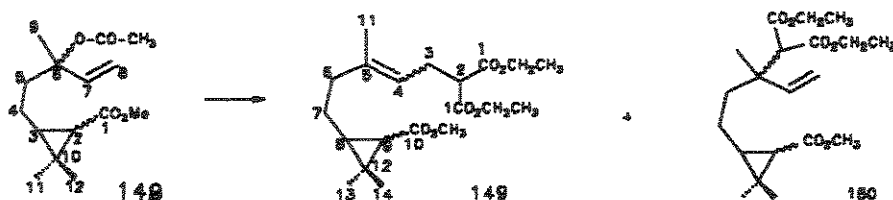
Uma mistura de 1,0 g (6,53 mmol) de (±)-linalool **116a**, 1,36 ml (0,99 g, 9,79 mmol) de trietilamina, 64 mg (0,52 mmol, 0,08 eq.) de DMAP e 0,92 ml (0,99 g, 9,79 mmol) de anidrido acético em 15 ml de diclorometano anidro foi agitada (2 dias) e acompanhada por CCD. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada três vezes com solução de bicarbonato de sódio, uma vez com solução de cloreto de sódio, três vezes com solução de HCl 10%; a fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotativo. O produto bruto foi então purificado por CC eluída com gradiente de hexano/ acetato de etila 0-15%. Obteve-se assim 729 mg (57%) do (±)-acetato de linalila **116d**: RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-128): δ = 1.52 (s, 3H, H-10), 1.57 e 1.67 (2s, =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 5.08 (t largo, 1H, H-6), 5.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>Z,2</sub> = 10.9 Hz, 1H, H<sub>Z</sub>-1), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>E,2</sub> = 17.3 Hz, 1H, H<sub>E</sub>-1), 5.96 (dd, <sup>3</sup>J<sub>E,2</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Z,2</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-2). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-129): δ 17.37 (+, CH<sub>3</sub>, C-9), 21.99 (+, CH<sub>3</sub>, OCO CH<sub>3</sub>), 22.18 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 23.44 (+, CH<sub>3</sub>, C-10), 25.49 (+, CH<sub>3</sub>, C-8), 39.56 (-, CH<sub>2</sub>, C-4), 82.82 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-3), 113.05 (-, CH<sub>2</sub>, C-1), 123.84 (+, CH, C-6), 131.78 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-7), 141.89 (+, CH, C-2), 170.02 (ausente, C<sub>quat</sub>, O COCH<sub>3</sub>).

### Reação de Substituição Nucleofílica catalisada por Pd(0)<sup>112)</sup>

Uma mistura de 7,08 mg (12 μmol, 2 mol%) de Pd(dba)<sub>2</sub>, 4,86 mg (12 μmol) de dppe e 1 ml de THF anidro foi deixada sob agitação por 5 min à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada uma solução de 120 mg (0,612 mmol) de (±)-acetato de linalila **116d** em 3 ml de THF anidro; ca. 1h depois a mistura reacional tornou-se amarela-levemente esverdeada e então uma solução de 280 μl (296 mg, 1,83 mmol, 3 eq.) de malonato de etila e 55 mg de NaH 80% em 5 ml de THF anidro foi gotejada lentamente. A reação foi acompanhada por CCD e cessada após todo o consumo do substrato (1 dia). A seguir, 10 ml de éter e 20 ml de solução de NH<sub>4</sub>Cl

foram adicionados, a fase aquosa foi extraída três vezes com 5 ml de éter, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl, secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado por CC eluída com gradiente de hexano/ acetato de etila 0-5%. Obteve-se assim 15 mg (8,2 %) de uma mistura dos produtos 143 e 144 : IVTF (filme, E-130): 1751 e 1734 (C=O), 1447 e 1368 (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 860, 802. - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-132):  $\delta$  = 1.23 (t, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz), 1.25 (t, <sup>3</sup>J= 7.1 Hz), 1.26 (s), 1.56 (s), 1.58 (s), 1.59 (s), 1.62 (s), 1.66 e 1.67 (2s), 2.60 (dd, <sup>3</sup>J= 7.3 Hz, 2H), 3.30 e 3.32 (2t, <sup>3</sup>J= 7.6 Hz), 3.40 (s), 4.16 (q, <sup>3</sup>J= 7.2 Hz), 4.17 (q, <sup>3</sup>J= 7.2 Hz), 5.07 (t), 5.00 (d, <sup>3</sup>J=17.5 Hz), 5.09 (d, <sup>3</sup>J=10.1 Hz), 5.99 (dd, <sup>3</sup>J=17.5 Hz, <sup>3</sup>J=10.9 Hz). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-133):  $\delta$  = 14.13 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.13 (+, C-12), 17.61, 17.68, 17.70 (+, C-11), 19.91 (+, CH<sub>3</sub>), 22.72 (-, CH<sub>2</sub>), 23.49 (+, C-12), 25.71 (+, C-10), 26.54, 26.64 (-, C-7), 27.34 (-, CH<sub>2</sub>), 27.55 (-, CH<sub>2</sub>), 32.01 (-, C-6), 39.79 (-, C-6), 42.18 (ausente, C<sub>quat</sub>), 52.38, 52.55 (+, CH, C-2), 60.14 (+, CH), 61.02, 61.11 (-, CH<sub>2</sub>), 61.37 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 113.86 (-, CH<sub>2</sub>), 119.87, 120.61 (+, CH, C-4), 124.29, 124.45 (+, CH, C-8), 131.69, 131.76 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-9), 132.02 (ausente, C<sub>quat</sub>), 138.66, 138.72 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-5), 143.46 (+, CH), 168.18 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O), 169.55 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). (Obs.: sinais sublinhados pertencem ao composto minoritário). - CG/EM (E-131):  $\epsilon$  9.679 min - EM: 296 (7) (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 253 (20), 251 (4), 205 (20), 177 (9), 161 (29), 136 (47), 121 (54), 93 (100), 69 (36), 41 (38);  $\epsilon$  10.019 min - EM: 296 (2) (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 253 (11), 205 (11), 173 (25), 160 (25), 153 (37), 136 (37), 121 (18), 107 (55), 69 (100), 41 (58);  $\epsilon$  10.247 min - EM: 296 (1) (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 253 (14), 205 (5), 173 (28), 160 (23), 153 (47), 136 (40), 121 (19), 107 (57), 69 (100), 41 (57).

Reação com a molécula alvo



Acetilação do derivado ciclopropânico ( $\pm$ )-123b

Uma mistura de 67 mg (0,296 mmol) do composto ( $\pm$ )-123b, 82  $\mu$ l (60 mg, 0,592 mmol) de trietilamina, 3 mg (0.023 mmol, 0.08 eq.) de DMAP e 56  $\mu$ l (60 mg, 0,592 mmol) de anidrido acético em 3 ml de diclorometano anidro foi agitada (2 dias) e acompanhada por CCD. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada

três vezes com solução de bicarbonato de sódio, uma vez com solução de cloreto de sódio, três vezes com solução de HCl 10%; a fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotativo. O produto bruto, de cor marrom, foi então purificado por CC eluída com gradiente de hexano/ acetato de etila 0-20%. Obteve-se assim 50 mg (63%) do composto ( $\pm$ )-**148**: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-134):  $\delta$  1.07 (dt, J = 8.3 e 7.0 Hz, 1H, H-3), 1.14 (s, 3H, H-11), 1.20 e 1.21 (2s, 3H, H-12), 1.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-2), 1.52 (s, 3H, H-9), 2.00 e 2.01 (2s, 3H, OCOCCH<sub>3</sub>), 3.63 e 3.66 (2s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.17 (d, J = 10.7 Hz, H<sub>Z</sub>-8), 5.27 (d, J = 17.5 Hz, H<sub>E</sub>-8), 5.98 (dd, J 17.5 e 10.7 Hz, 1H, H-7). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, (E-135):  $\delta$  13.95 (+, CH<sub>3</sub>, C-11), 17.46 (-, CH<sub>2</sub>, Cpr-*cis* C-4), 20.78 (+, CH<sub>3</sub>, Cpr-*trans* C-11), 20.91 (+, CH<sub>3</sub>, Cpr-*trans* C-12), 22.03 (+, OCOCCH<sub>3</sub>), 22.57 (-, CH<sub>2</sub>, Cpr-*trans* C-4), 23.43, 23.52 (+, CH<sub>3</sub>, C-9), 25.44 (ausente, C<sub>quat</sub>, Cpr-*cis*, C-10), 27.62 (ausente, C<sub>quat</sub>, Cpr-*trans* C-10), 28.14 (+, CH, C-3), 28.92 (+, CH<sub>3</sub>, Cpr-*cis* C-12), 33.57, 33.34, 33.60 (+, CH, C-2), 39.27, 39.33, 39.43 (-, CH<sub>2</sub>, C-5), 50.95, 51.31 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 82.62, 82.78, 82.82 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-6), 113.16, 113.22, 113.30 (-, CH<sub>2</sub>, C-8), 141.67, 141.71, 141.84, 141.97 (+, CH, C-7), 170.03, 170.16 (ausente, C<sub>quat</sub>, O COCH<sub>3</sub>), 172.30, 173.40 (ausente, C<sub>quat</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

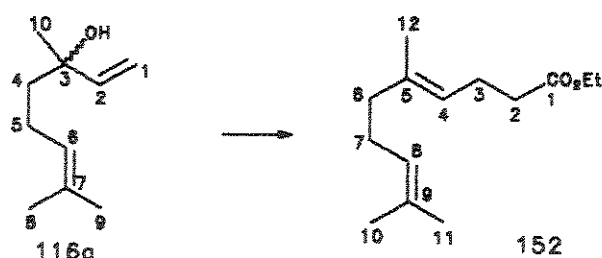
#### Reação de Substituição Nucleofílica catalisada por Pd(0)<sup>112)</sup>

Uma mistura de 9,57 mg (16  $\mu$ mol, 2 mol%) de Pd(dba)<sub>2</sub>, 6,57 mg (16  $\mu$ mol) de dppe e 1 ml de THF anidro foi deixada sob agitação por 5 min à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada uma solução de 222 mg (0,828 mmol) do composto ( $\pm$ )-**148** em 3 ml de THF anidro; cerca de 1h depois a mistura reacional tornou-se amarela-levemente esverdeada e então uma solução de 380  $\mu$ l (400 mg, 2,48 mmol, 3 eq.) de malonato de etila e 79 mg de NaH 80% em 5 ml de THF anidro foi gotejada lentamente. A reação foi acompanhada por CCD e cessada após todo o consumo do substrato (1 dia). A seguir, 10 ml de éter e 20 ml de solução de NH<sub>4</sub>Cl foram adicionados, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com 5 ml de éter, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl, secadas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado por CC eluída com gradiente de hexano/ acetato de etila 0-15%; e em seguida por cromatografia de placa preparativa eluída em hexano/ acetato de etila 20%. Obteve-se assim 20 mg (6,5%) de uma mistura dos produtos **149** e **150**: RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-137):  $\delta$  = 1.13 (s, H-14), **1.16** (s), 1.18 (s, H-13), **1.20** (s), 1.25 (t, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.62 e 1.66 (s.

largo, 3H, H-11), 2.02 e 2.10 (2t,  $^3J=7.2$  Hz, 2H, H-6), 2.57 (dd,  $^3J=7.3$  Hz, 2H, H-3), 3.27 e 3.29 (t,  $^3J=7.6$  Hz, H-2), 3.34 (s), 4.17 (q,  $^3J=7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.98 (d,  $^3J=18$  Hz), 5.07 (t. largo, H-4), 5.93 e 5.94 (2 dd,  $^3J=17.4$  Hz,  $^3J=10.8$  Hz). (Obs.: sinais sublinhados pertencem ao composto minoritário). - CG/EM (E-136):  $\delta$  11.692 min - EM: 368 (5) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6^+$ ,  $\text{M}^+$ ), 337 (14), 291 (47), 245 (45), 223 (59), 177 (48), 161 (100), 149 (53), 148 (53), 141 (82), 94 (92), 81 (66), 67 (77), 55 (62), 41 (69);  $\delta$  11.917 min - EM: 368 (4) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6^+$ ,  $\text{M}^+$ ), 355 (4), 337 (12), 291 (48), 245 (44), 223 (60), 161 (100), 149 (88), 107 (64), 94 (92), 81 (64), 67 (76), 41 (68);  $\delta$  12.278 min - EM: 368 (ausente) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6^+$ ,  $\text{M}^+$ ), 355 (4), 337 (44), 291 (52), 245 (52), 207 (20), 173 (100), 148 (68), 107 (64), 81 (80), 67 (68);  $\delta$  12.413 min - EM: 368 (ausente) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6^+$ ,  $\text{M}^+$ ), 355 (8), 337 (32), 336 (56), 291 (52), 245 (40), 207 (36), 149 (56), 107 (60), 81 (100), 67 (92), 41 (96);  $\delta$  12.753 min - EM: 368 (ausente) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6^+$ ,  $\text{M}^+$ ), 355 (11), 337 (52), 291 (55), 245 (55), 222 (18), 173 (100), 148 (74), 107 (59), 81 (81), 67 (70), 41 (59);  $\delta$  12.844 min - EM: 368 (0.3) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6^+$ ,  $\text{M}^+$ ), 355 (7), 337 (38), 336 (79), 291 (74), 245 (71), 223 (12), 217 (21), 173 (48), 161 (66), 149 (57), 141 (35), 107 (58), 93 (57), 81 (100), 67 (77), 55 (63), 41 (68).

## 2.2.6. Reação de Claisen<sup>114)</sup>

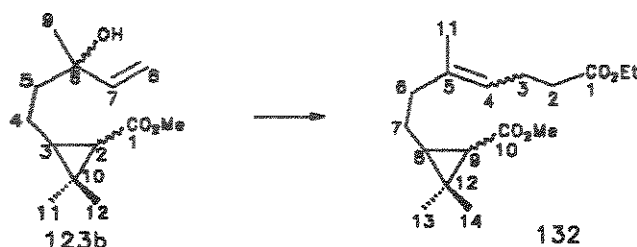
Reação com o composto modelo



Uma mistura de 500 mg (3,24 mmol) de ( $\pm$ )-linalool **116a**, 4,16 ml (3,68 g, 22,6 mmol, 7 eq) de trietilortoacetato e 14,5  $\mu\text{l}$  (14,4 mg, 0,19 mmol, 0,06 eq) de ácido propiônico foi aquecida à 133°C por 12h. Após destilação em sistema Kugelrohr (1ª destilado 60°C, 2ª destilado 110°C, 5 mmHg), o resíduo de destilação foi purificado por CC eluída com hexano /acetato de etila 1% obtendo-se 34 mg do composto **152**. (obs.: a ausência de rendimento da reação deve-se ao fato de não ter sido otimizado o sistema de destilação). Composto **152** : IVTF (filme, E-138): 1737 (C=O), 1447 e 1374 ( $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 835. - RMN<sup>1</sup>H (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-140):  $\delta$  = 1.25 (t,  $^3J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.59 (s, 3H, H-10), 1.61 (s, 3H, H-12), 1.68 (s, 3H, H-11 e H-12), 1.93-2.10 (m, 4H), 2.31 (t, 4H), 4.12 (q,  $^3J=7.2$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 5.08 (m, 2H,

H-4 e H-8). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-141):  $\delta$  = 14.31 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.04 (+, C-12), 17.69, 17.74 (+, C-10), 23.44 (+, C-12), 23.52, 23.66 (-, C-3), 25.75 (+, C-11), 26.61, 26.71 (-, C-7), 31.99 (-, C-6), 34.65, 34.84 (-, C-2), 39.75 (-, C-6), 60.35 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 122.59 (+, CH, H-4), 123.39 (+, CH), 124.43 (-, C-8), 131.66, 131.95 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-5), 173.79 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-1). - CG/EM (programa 1, E-139):  $\delta$  7.150 min - EM: 224 (2) (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 181 (21), 163 (3), 135 (14), 113 (12), 109 (39), 69 (100), 41 (97);  $\delta$  7.309 min - EM: 224 (5) (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>), 181 (88), 163 (8), 135 (36), 113 (33), 109 (68), 69 (100), 41 (78).

Reação com a molécula alvo.



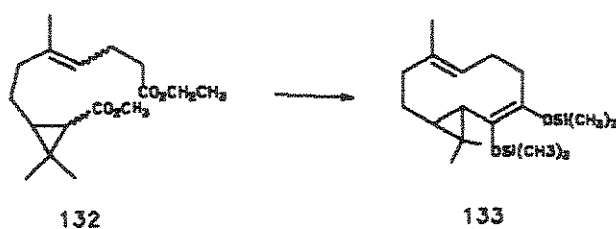
Uma mistura de 615 mg (2,72 mmol) do álcool ( $\pm$ )-123b, 3,5 ml (3,09 g, 19,0 mmol, 7 eq) de trietilortoacetato e 12  $\mu$ l (0,16 mmol, 0,06 eq) de ácido propiônico foi aquecida à 125°C por 6h. Após destilação em sistema Kugelrohr (1<sup>o</sup> destilado 40-60°C/ 5 mmHg), o resíduo de destilação foi purificado por CC eluída com hexano /acetato de etila 3-20%. Recuperou-se então 101 mg do substrato ( $\pm$ )-123b e obteve-se 432 mg (64%) do produto ( $\pm$ )-132.

Composto ( $\pm$ )-132-*cis* Fração 6-7 (227 mg). -  $R_f$  = 0.82 (hexano/ acetato de etila 4:1). - IVTF (filme, E-142): 1728 (C=O), 1437 e 1374 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 918, 847. - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-144):  $\delta$  = 1.01-1.21 (m, 1H), 1.12 e 1.13 (2s, 3H, H-14), 1.19 e 1.22 (2s, 3H, H-13), 1.23 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.60 e 1.66 (2s, 3H, H-11), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 4H), 3.61 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.11 (m, 1H, H-4). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-145):  $\delta$  = 14.11, 14.17 (+, C-14), 14.31 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.85 (+, C-11), 21.69 (-, C-7), 23.35, 23.52 (-, C-3), 25.47, 25.54 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-12), 28.33, 28.35 (+, C-11), 28.56 (-, CH, C-8), 28.96, 28.98 (+, C-13), 31.57 (-, C-6), 33.47, 33.61 (+, CH, C-9), 34.45, 34.65 (-, C-2), 39.57 (-, C-6), 50.87, 50.91 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.54, 60.12 (-, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 122.62, 123.16 (+, CH, C-4), 136.28, 136.42 (ausente, C<sub>quat</sub>, C-5), 172.23 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-1), 173.33 (ausente, C<sub>quat</sub>, C=O, C-10). - CG/EM (E-143):  $\delta$  9.339 min - EM: 296 (ausente) (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, M<sup>+</sup>).

281 (1), 264 (21), 236 (33), 219 (36), 182 (59), 108 (46), 81 (100), 67 (86), 41 (81);  $\delta$  9.519 min - EM: 296 (2) ( $C_{17}H_{28}O_4^+$ ,  $M^+$ ), 281 (4), 264 (59), 236 (70), 219 (65), 182 (100), 109 (59), 81 (94), 67 (67), 41 (62);  $\delta$  9.630 min - EM: 296 (ausente) ( $C_{17}H_{28}O_4^+$ ,  $M^+$ ), 281 (2), 264 (24), 236 (35), 219 (38), 182 (54), 119 (59), 81 (100), 67 (73), 41 (86);  $\delta$  9.808 min - EM: 296 (1) ( $C_{17}H_{28}O_4^+$ ,  $M^+$ ), 281 (2), 264 (13), 236 (21), 219 (31), 182 (47), 108 (50), 81 (94), 67 (100), 41 (94).

Composto ( $\pm$ )-~~123~~-*trans* Fração 11-13 (58 mg). -  $R_f$  = 0.77 (hexano/ acetato de etila 4:1). - IVTF (filme, E-146): 1728 (C=O), 1440 e 1377 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 917. - RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-148):  $\delta$  = 1.12 e 1.15 (2s, 3H, H-14), 1.18 e 1.20 (2s, 3H, H-13), 1.24 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.60 e 1.66 (2s, 3H, H-11), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 4H), 3.64 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (q,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.09 (s largo, 1H, H-4). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-149):  $\delta$  = 14.11 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.80 (C-11), 20.76 (C-14), 21.01, 21.09 (C-13), 23.26 (C-7), 23.43 (C-3), 26.82 (C-11), 27.54 (C-12), 31.38 (C-6), 32.63 (C-8), 33.43 (C-9), 34.34, 34.56 (C-2), 39.26 (C-6), 51.22 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.16 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 122.92, 123.56 (C-4), 136.08, 136.15 (C-5), 173.47 (C-1), 173.52 (C-10). - CG/EM (E-147):  $\delta$  9.418 min - EM: 296 (ausente) ( $C_{17}H_{28}O_4^+$ ,  $M^+$ ), 264 (11), 219 (9), 127 (30), 109 (37), 95 (61), 81 (100), 67 (84); -  $\delta$  9.509 min - EM: 296 (5) ( $C_{17}H_{28}O_4^+$ ,  $M^+$ ), 264 (16), 236 (35), 219 (32), 182 (41), 109 (50), 81 (91), 67 (84), 41 (100); -  $\delta$  9.575 min - EM: 296 (3) ( $C_{17}H_{28}O_4^+$ ,  $M^+$ ), 264 (34), 236 (15), 219 (20), 109 (46), 81 (100), 67 (79), 41 (77).

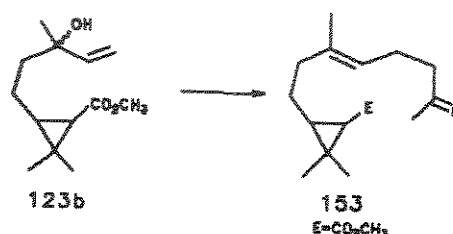
#### 2.2.7. Acoplamento redutivo intramolecular das carbonilas do composto ( $\pm$ )-~~132~~<sup>115)</sup>



Uma mistura de 43 mg (1,89 mmol, 4 eq) de fita de sódio, 3 ml de tolueno anidro e 46  $\mu$ l (39 mg, 0,36 mmol, 0,77eq) de trimetilclorosilano em um balão de três bocas equipado com condensador de refluxo e barra magnética sob argônio foi aquecida à refluxo sob forte agitação. Após a fusão do sódio metálico o aquecimento foi retirado e deixou-se a temperatura da mistura chegar à temperatura ambiente (1h). Em seguida uma solução de 140 mg (0,47 mmol) do composto ( $\pm$ )-~~132~~ e 202  $\mu$ l (173 mg, 1,60 mmol, 3,4 eq) de trimetilclorosilano em 2 ml de tolueno anidro foi adicionado num

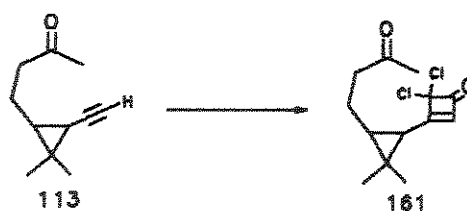
período de 45 min, após o qual a mistura foi aquecida à refluxo até a dissolução do sódio (1,5h). A análise por CCD nada apresentou, então a reação foi deixada à temperatura ambiente sob agitação durante a noite. A mistura reacional foi diluída com éter (10 ml), filtrada e lavada com água (3x, 10 ml). Após a secagem da fase etérea com sulfato de sódio a mesma foi concentrada em evaporador rotativo. O produto bruto foi então purificado por CC empacotada com alumina neutra eluída com gradiente hexano/ acetato de etila 0-10%. Obteve-se 3,26 mg (2%) do composto ( $\pm$ )-**133** : Fração 2 (eluída apenas com hexano),  $R_f$  = 0.87 (hexano/ acetato de etila, 9:1). - CG/EM (E-150):  $t_r$  9.987 min - EM: 366 (89) ( $C_{20}H_{38}Si_2O_2^+$ ,  $M^+$ ), 351 (15), 298 (14), 283 (96), 269 (29), 255 (25), 242 (7), 195 (17), 147 (28), 122 (11), 73 (100), 45 (14), 41 (8).

#### 2.2.8. Reação de Carroll<sup>121)</sup>



Uma mistura do composto ( $\pm$ )-**123b** (100 mg; 0,44 mmol), acetoacetato de etila (1,3 eq; 0,57 mmol; 75 mg; 73  $\mu$ l) e acetato de sódio (0,02 eq; 0,09 mmol; 1 mg) em ampola de vidro selada foi aquecida à 150°C (15h) em banho de areia e depois 3h à 180°C. O produto bruto foi analisado por CG/EM:  $t_r$  11.443 min - EM: 266 (0.14), 248 (4), 234 (20), 191 (9), 177 (7), 149 (12), 127 (15), 121 (10), 109 (19), 95 (31), 81 (26), 73 (20), 67 (25), 55 (15), 43 (100).  $t_r$  11.682 min - EM: 266 (0.07), 248 (2), 234 (12), 206 (5), 191 (6), 177 (4), 149 (9), 134 (11), 127 (12), 109 (14), 95 (25), 81 (20), 73 (16), 67 (21), 55 (14), 43 (100).

#### 2.2.9. Síntese do composto **161**<sup>125)</sup>



A uma mistura do composto **113**-*cis, trans* (1,0 g; 6.49 mmol) e trietilamina (1,3 eq, 8.34 mmol, 852 mg, 1,2 ml) em 48 ml de hexano anidro, sob agitação e atmosfera de

argônio, foi adicionado durante 1,5h uma solução de cloreto de dicloroacetila (1,0 eq; 6.82 mmol; 0,65 ml) em hexano anidro (12ml); após 3h a mistura foi fracionada com solução de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi lavada com água, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por CC de sílica gel eluída com gradiente hexano-hexano/AcOEt 20%; 51% do composto **113** -*cis,trans* foi recuperado e obteve-se 295 mg do composto **161** -*cis,trans* (34% de rendimento):

IVTf (filme, E-156): 1789 (C=O da ciclobutenona), 1715 (C=O), 1654 (C=C). - RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-158): δ 0.85 (m), 1.12 e 1.13 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.15 e 2.16 (2s, 3H), 5.74 e 5.78 (2s, 1H). - RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-159): δ 15.18 (+, CH<sub>3</sub>), 18.62 (-, CH<sub>2</sub>), 20.99 (+, CH<sub>3</sub>), 22.56 (+, CH<sub>3</sub>), 22.85 (-, CH<sub>2</sub>), 26.58 (+, CH), 28.63 (+, CH<sub>3</sub>), 29.24 (+, CH), 30.07 (+, CH<sub>3</sub>), 31.53, 32.18, 34.27 (ausente, C<sub>quat.</sub>), 38.24, 39.56 (+, CH), 42.22, 42.52 (-, CH<sub>2</sub>), 43.25, 51.08 (-, CH<sub>2</sub>), 84.73 (+, CH), 128.96, 128.99 (+, CH), 155.54 (+, CH), 179.12, 179.62 (ausente, C<sub>quat.</sub>), 183.96, 185.64 (ausente, C<sub>quat.</sub>), 207.47, 207.75 (ausente, C<sub>quat.</sub>). - EM (70eV, E-157), m/e (%): 275 (ausente) [M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>], 232 (2), 220 (3), 217 (9), 204 (5), 189 (3), 176 (18), 153 (11), 139 (5), 126 (21), 115 (5), 105 (7), 91 (10), 77 (11), 55 (9), 43 (100).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) P. E. Boldt, "*Baccharis* (Asteraceae), a Review of Its Taxonomy, Phytochemistry, Ecology, Economic Status, Natural Enemies and Potencial for Its Biological Control in the United States", USDA, Agricultural Research Service Grassland, Soil and Water Research Laboratory, Temple, Texas (1989).
- 2) C. L. Queiroga, A. Fukai, A. J. Marsaioli, *J. Braz. Chem. Soc.* (1990), 1, 105-109.
- 3) J. F. Sanz, J. A. Marco, *Phytochemistry* (1991), 30, 2788-90.
- 4) M. Katayama, S. Marumo, H. Hattori, *Tetrahedron Lett.* (1983), 24, 1703-06.
- 5) M. Bordoloi, V. S. Shukla, S. C. Nath, R. P. Sharma, *Phytochemistry* (1989), 28, 2007-37.
- 6) E. Souberain, H. Captaine, *Liebigs Annalen* (1840), 34, 323.
- 7) L. A. Burk, M. D. Soffer, *Tetrahedron* (1976), 32, 2083-87.
- 8) A. K. Borg-Karlson, T. Norin, A. Talvitie, *Tetrahedron* (1981), 37, 425-430.
- 9) J. C. Bardhan, D. N. Mukherji, *J. Chem. Soc.* (1956), 4629-33.
- 10) M. V. R. K. Rao, S. Dev, *J. Indian Chem. Soc.* (1957), 34, 255.
- 11) a) M. V. R. K. Rao, G. S. K. Rao, S. Dev, *Tetrahedron* (1966), 22, 1977; b) M. V. R. K. Rao, G. S. K. Rao, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* (1960), 27, 27.
- 12) a) M. D. Soffer, G. E. Günay, O. Korman, M. B. Adams, *Tetrahedron Lett.* (1963), 389-92; b) M. D. Soffer, G. E. Günay, *Tetrahedron Lett.* (1965), 1355.
- 13) O. P. Vig, O. P. Chugh, K. L. Matta, *Indian J. Chem.* (1970), 8, 29-32.
- 14) a) O. P. Vig, S. D. Sharma, G. L. Kad, M. L. Sharma, *Indian J. Chem.* (1975), 13, 764; b) O. P. Vig, S. S. Bari, D. M. Dua, S. S. Rana, *Indian J. Chem.* (1979), 17B, 552-554.
- 15) a) R. N. Mirrington, R. P. Gregson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1973), 598-599; b) R. N. Mirrington, R. P. Gregson, *Austr. J. Chem.* (1976), 29, 2037-48.

- 16) a) S. Yamamura, K. Kato, Y. Hirata, *Tetrahedron* (1971), 27, 5987; b) S. Yamamura, M. Iguchi, M. Niwa, *Bull. Chem. Soc. Japan* (1973), 46, 2920.
- 17) V. K. Belavadi, S. N. Kulkarni, *Indian J. Chem.* (1976), 14B, 901.
- 18) J. R. Williams, J. F. Callahan, C. Lin, *J. Org. Chem.* (1983), 48, 3162-63.
- 19) F. Fringuelli, F. Pizzo, A. Taticchi, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, B. Porter, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* (1985), 50, 890-891.
- 20) D. Caine, A. S. Frobese, *Tetrahedron Lett.* (1977), 3107-3110.
- 21) D. F. Taber, B. P. Gunn, *J. Am. Chem. Soc.* (1979), 101, 3992-93.
- 22) L. R. Rodriguez-Avial Franke, H. Wolf, V. Wray, *Tetrahedron* (1984), 40, 3491-98.
- 23) Y. Yokouchi, Y. Ambe, *Atmos. Environ.* (1985), 19, 1271-6.
- 24) P. Lavallée, G. Bouthillier, *J. Org. Chem.* (1986), 51, 1362-5.
- 25) Y. Iwase, I. Nakamura, *Chem. Abstract* 104: 149199 v.
- 26) F. X. Webster, R. Enterrios, E. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* (1987), 52, 691-94.
- 27) V. L. G. Rehder, Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas (1991).
- 28) C. W. Jefford, A. Roussel, S. M. Evans, *Helv. Chim. Acta* (1975), 58, 2151-60.
- 29) J. M. Coxon, G. J. Hydes, P. J. Steel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1984), 1351-55.
- 30) A. E. Greene, A. A. Serra, E. J. Barreiro, P. R. R. Costa, *J. Org. Chem.* (1987), 52, 1169.
- 31) J. M. Coxon, G. J. Hydes, P. J. Steel, *Tetrahedron* (1985), 41, 5213-17.
- 32) E. C. Angell, F. Fringuelli, F. Pizzo, B. Porter, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* (1986), 51, 2642; F. Fringuelli, F. Pizzo, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* (1983), 48, 2802.
- 33) I. Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley Interscience, New York (1976), p. 162.
- 34) A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* (1981), 103, 4540.
- 35) C. M. Beechan, C. Djerassi, *Tetrahedron* (1978), 34, 2503-8.

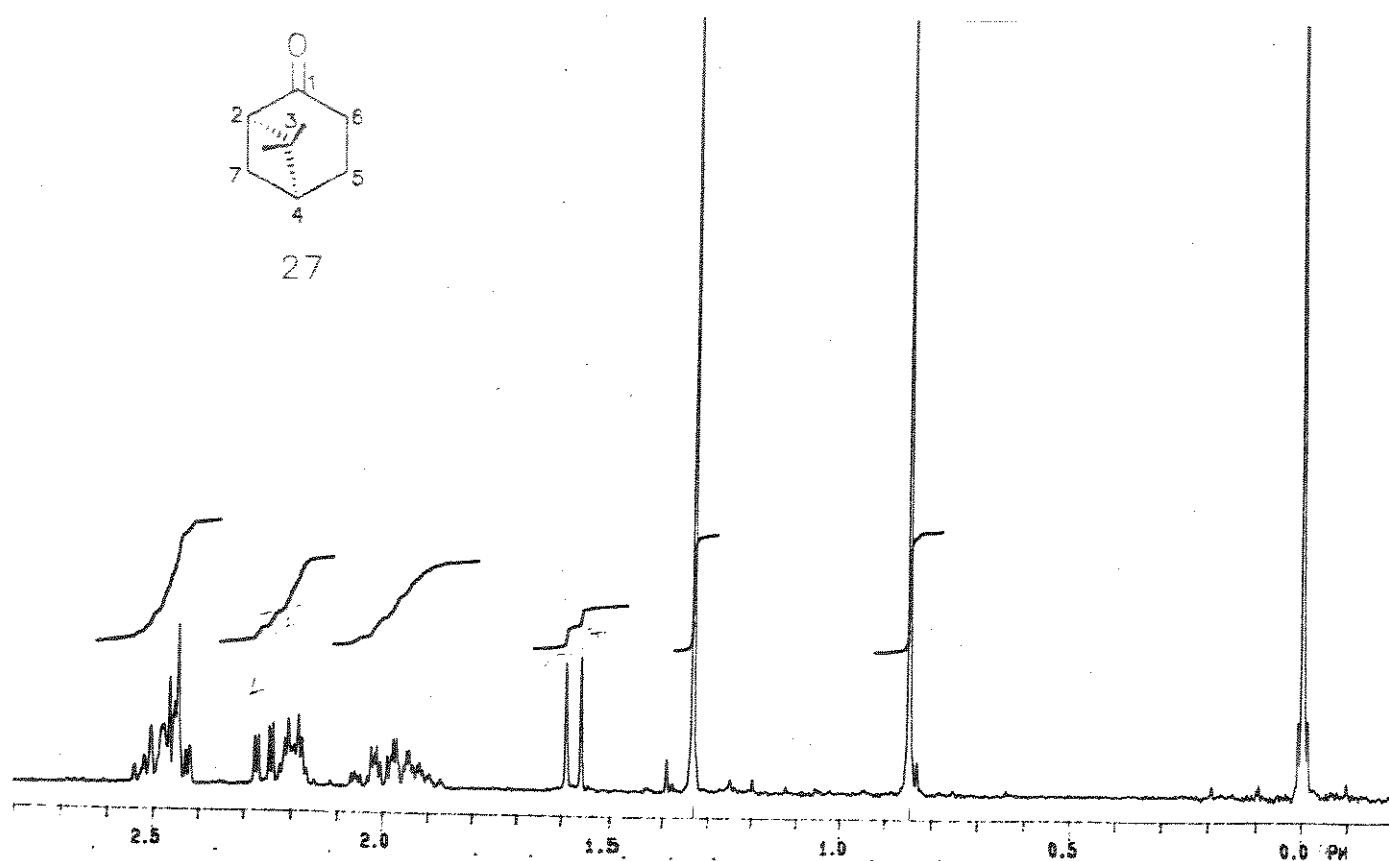
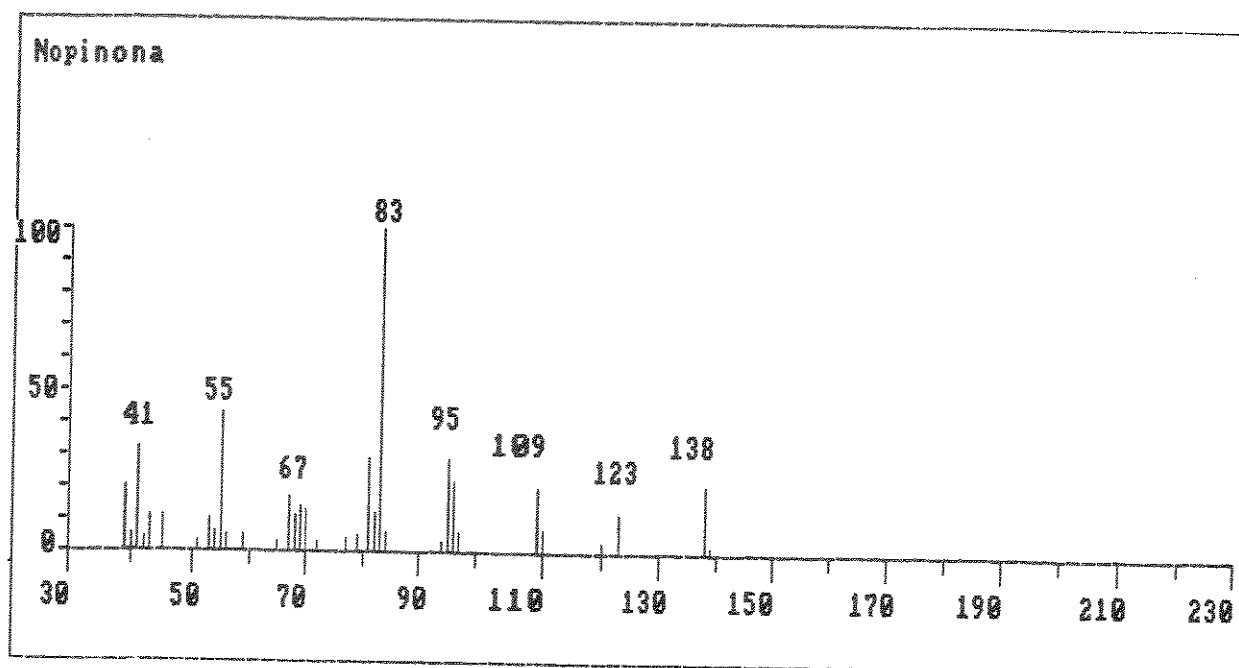
- 36) F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson, *Planta Medica* (1984), 117-204.
- 37) R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill, "Identificação espectrométrica de compostos orgânicos", 3ª edição, Guanabara Dois, Rio de Janeiro (1979), p. 167.
- 38) A. Schwartz, P. Madan, *J. Org. Chem.* (1986), 51, 5463.
- 39) T. Nishiguchi, N. Machida, E. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* (1987), 28, 4565-68.
- 40) H. Van den Dool, P. D. J. Kratz, *J. Chromatogr.* (1963), 11, 463-471; E. Kováts, *Helv. Chim. Acta* (1956), 41, 1915; R. Ciola, "Introdução à cromatografia em fase gasosa", Editora da Universidade de São Paulo, Editora Edgard Blücher Ltda, São Paulo (1973), p. 163-167.
- 41) P. S. Kalsi, G. S. Arora, R. S. Ghulati, *Phytochemistry* (1979), 18, 1223-24.
- 42) J. ApSimon, "The Total Synthesis of Natural Products", (1983), Vol. 5, p. 333-344; (1973), Vol.2, p. 395-422.
- 43) G. Büchi, J. M. Kauffman, H. J. E. Loewenthal, *J. Am. Chem. Soc.* (1966), 88, 3403-08.
- 44) J. A. Marshall, J. A. Ruth, *J. Org. Chem.* (1974), 39, 1971-73.
- 45) D. Caine, P. F. Ingwalson, *J. Org. Chem.* (1972), 37, 3751-52.
- 46) G. Büchi, W. Hofheinz, J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* (1966), 88, 4113-14.
- 47) J. A. Marshall, J. J. Partridge, *J. Am. Chem. Soc.* (1968), 90, 1090.
- 48) J. A. Marshall, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* (1972), 37, 982-85.
- 49) N. H. Andersen, H-s, Uh, *Tetrahedron Lett.* (1973), 2079-82.
- 50) H.-J. Liu, S. P. Lee, *Tetrahedron Lett.* (1977), 3699-3702.
- 51) S. A. Narang, P. C. Dutta, *J. Chem. Soc.* (1964), 1119.
- 52) R. J. Giguere, S. M. Duncan, J. M. Bean, L. Purvis, *Tetrahedron Lett.* (1988), 29, 6071-74, 52) R. J. Giguere, S. M. Tassely, M. I. Rose, V. V. Krishnamurthy, *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 4577-4580.
- 53) B. B. Snider, *Chem. Rev.* (1988), 88, 793-811.
- 54) D. H. R. Barton, P. de Mayo, M. Shafiq, *J. Chem. Soc.* (1957), 929.

- 55) D. Arigoni, H. Bosshard, H. Bruderer, G. Büchi, O. Jeger, L.J. Krebaum, *Helv. Chim. Acta* (1957), 1733-49.
- 56) G. Büchi, W. Hofheinz, J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* (1969), 91, 6473-78.
- 57) E. Piers, K. F. Cheng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1969), 562.
- 58) M. Kato, H. Kosugi, A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1970), 185-186.
- 59) C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* (1971), 93, 1746.
- 60) D. Caine, J. T. Gupton III, *J. Org. Chem.* (1975), 40, 809-810.
- 61) G. Metha, B. P. Singh, *Tetrahedron Lett.* (1975), 4495-98.
- 62) H. Surburg, A. Mondon, *Chem. Ber.* (1981), 114, 118-131.
- 63) C. H. Heathcock, E. G. Delmar, S. L. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* (1982), 104, 1907-1917.
- 64) C. H. Heathcock, C. M. Tice, T. C. Germroth, *J. Am. Chem. Soc.* (1982), 104, 6081-91.
- 65) J. H. Rigby, J. A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* (1984), 106, 8217-24.
- 66) M. Saha, B. Bagby, K. M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.* (1986), 27, 915-18.
- 67) W. Weber, A. de Meijere, *Chem. Ber.* (1985), 118, 2450.
- 68) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* (1973), 975; P. L. Pauson in *Organometallics in Organic Synthesis*, Springer, Berlin (1988); N. E. Schore, *Org. React.* (1991), 40, 1-89.
- 69) S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 5289.
- 70) G. R. Clark, S. Thiensathit, *Tetrahedron Lett.* (1985), 26, 2503-06.
- 71) J. Cossy, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* (1987), 48, 6039.
- 72) L. F. Johnson & W. C. Jankowski, "Carbon-13 NMR Spectra", Wiley-Interscience, New York (1972).
- 73) T.-J. Schulz, tese de doutorado, Universidade de Hamburgo (1989); A. de Meijere, T.-J. Schulz, R. R. Kostikov, F. Graupner, T. Murr, T. Bielfeldt, *Synthesis* (1991), 547-560.
- 74) J. Adams, D. M. Spero, *Tetrahedron* (1991), 47, 1765-1808.

- 75) A. J. Hubert, A. F. Noels, A. J. Anciaux, P. Teyssié, *Synthesis* (1976), 600-602.
- 76) M. P. Doyle, R. L. Dorow, W. E. Buhro, J. H. Griffin, W. H. Tamblym, M. L. Trudell, *Organometallics* (1984), 44-52.
- 77) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* (1986), 86, 919-939.
- 78) A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssié, *J. Org. Chem.* (1980), 45, 695-702.
- 79) M. P. Doyle, D. van Leusen, W. H. Tamblym, *Synthesis* (1981), 787-789.
- 80) M. P. Doyle, V. Bagheri, T. J. Wandless, N. K. Harn, D. Brinker, C. T. Eagle, K.-L. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 1906-12.
- 81) S. Hanessian, P. J. Roy, M. Petrini, P. J. Hodges, R. Di Fabio, G. Carganico, *J. Org. Chem.* (1990), 55, 5766.
- 82) S. L. Chen, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* (1980), 45, 2278 .
- 83) E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* (1976), 809.
- 84) J. Salaün, *Tetrahedron* (1983), 39, 2421.
- 85) G. W. Kabalka, M. Varma, R. S. Varma, *J. Org. Chem.* (1986), 51, 2386; J. E. McMurry, G. K. Bosch, *J. Org. Chem.* (1987), 52, 4885.
- 86) J. Salaün, J. Ollivier, *Nouveau Journal de Chimie* (1981), 5, 58.
- 87) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* (1979), 399.
- 88) D. H. Walba, W. N. Thurmes, R. C. Haltiwanger, *J. Org. Chem.* (1988), 53, 1046.
- 89) A. M. von Leusen, P. G. Oomkes, *Synthetic Commun.* (1980), 10, 399.
- 90) E. Sonveaux, J. M André, J. Delhalle, J. G. Fripiat, *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1985), 94, 831-847.
- 91) L. Ghosez, I. Marko, A.-M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.* (1986), 27, 5211; J.-B. Falmagne, J. Escudero, S. Taleb-Sahraoui, L. Ghosez, *Angew. Chem.* (1981), 93, 930.
- 92) P. A. Aristoff, P. D. Johnson, A. W. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 7967.
- 93) V. Bocchi, G. Castani, A. Dossena, R. Marchelli, *Synthesis* (1979), 961.

- 94) A. Kalivretenos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* (1991), 56, 2883.
- 95) D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dorr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nussler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* (1977), 60, 311.
- 96) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1987), p. 175.
- 97) J. Marchand-Brynaert, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* (1972), 94, 2870-72.
- 98) I. Markó, B. Ronsmans, A.-M. Hesbain-Frisque, S. Dumas, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 2192-94.
- 99) J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, J. M. Nelke, *Org. React.* (1967), 15, 259-311.
- 100) K. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* (1969), 36, 3097-3100.
- 101) M. Lalonde, T. H. Chan, *Synthesis* (1985), 817-845.
- 102) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* (1975), 2647.
- 103) H. O. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun, "<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1984), p. 391.
- 104) "Organikum - Organisch-chemisches Grundpraktikum", Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1990), p.499.
- 105) B.-H. Han, P. Boudjouk, *J. Org. Chem.* (1982), 47, 5030.
- 106) W. S. Wadsworth Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* (1961), 83, 1733-1737.
- 107) J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* (1983), 300-303.
- 108) X. Xing-Xiang, Z. Jie, H. Da-Zhong, Z. Wei-Shan, *Tetrahedron* (1986), 819-828.
- 109) P. N. Rylander, "Best Synthetic Methods - Hydrogenation Methods", Academic Press, New York (1985), p.29.
- 110) J. T. A. Reuvers, A. de Groot, *J. Org. Chem.* (1984), 49, 1110-1113.
- 111) P. G. Gassmann, J. Seter, F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* (1971), 93, 1673.

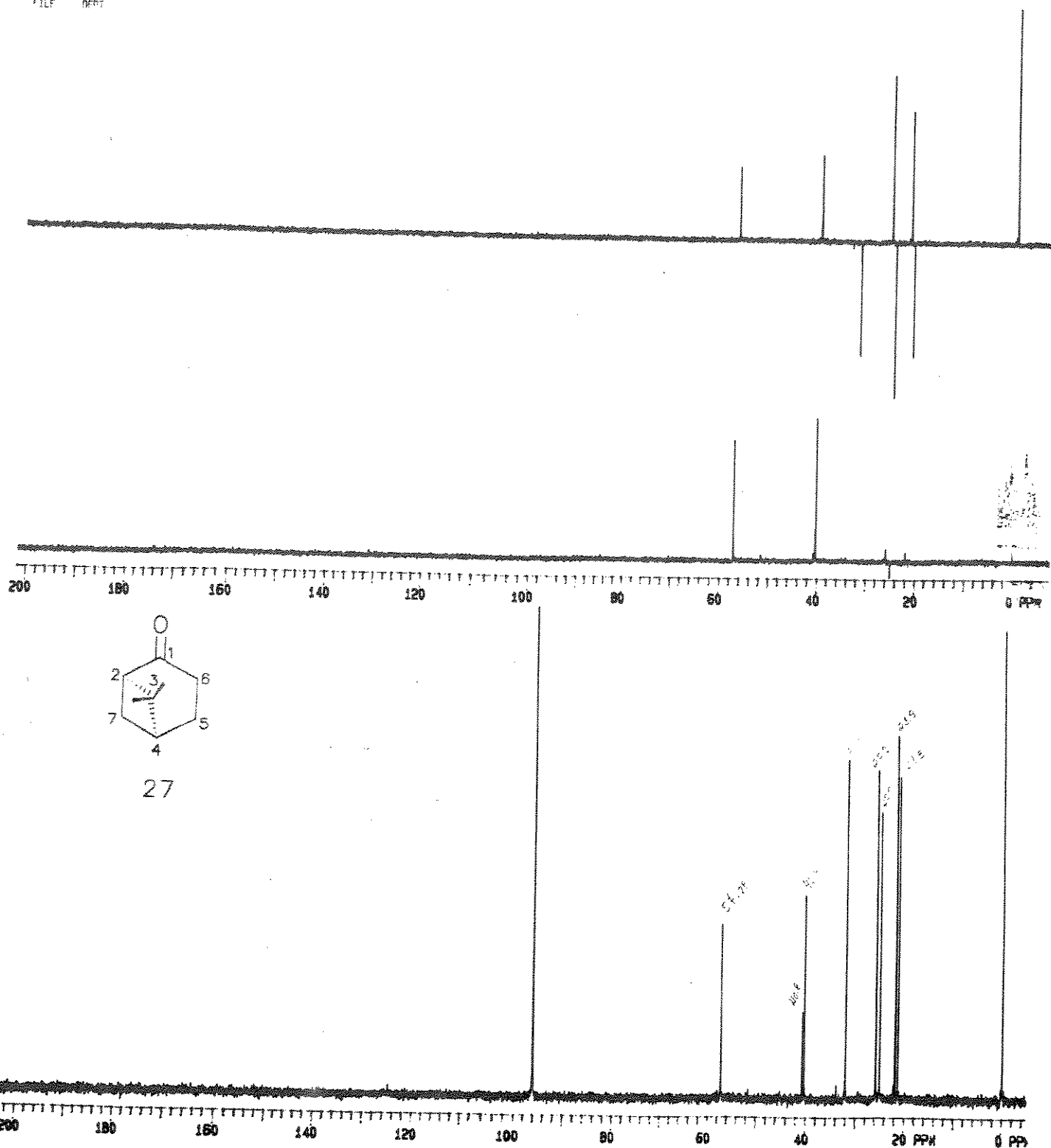
- 112) A. Stolle, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salatin, A. de Meijere, *J. Am. Chem. Soc.* (1992), 114, 4051-4067.
- 113) T. Cuvigny, M. Julia, C. Rolando, *J. Organometallic Chem.* (1985), 285, 395-413.
- 114) W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-t. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* (1970), 92, 741-742.
- 115) U. Schräpler, K. Rühlmann, *Chem. Ber.* (1964), 1383-89; W. Hartmann, L. Schrader, D. Wendish, *Chem. Ber.* (1973), 106, 1076-82.
- 116) P. Deslongchamps, *Aldrichimica Acta* (1984), 17, 59-71.
- 117) E. Breitmaier, W. Völter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy High-Resolution Methods and Application in Organic Chemistry and Biochemistry", 3ª edição, VCH (1987), p. 215.
- 118) J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* (1983), 16, 405-11.
- 119) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron Lett.* (1992), 48, 5757-5821.
- 120) M. F. Carrol, *J. Am. Chem. Soc.* (1940), 704, 1266; (1941), 507; M. Tanabe, K. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 862-3.
- 121) F. Camps, R. Canela, J. Coll, A. Messegue, A. Roca, *Tetrahedron* (1978), 34, 2179-82.
- 122) G.-C. Zheng, M. Hatano, M. O. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 2617-2618.
- 123) L. J. Harrison, H. Becker, *Phytochemistry* (1989), 28, 1261-62.
- 124) T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* (1984), 25, 4233-36.
- 125) A. Hassner, J. L. Dillon Jr., *J. Org. Chem.* (1983), 48, 3382-86; H. C. Stevens, D. A. Reich, D. R. Brandt, K. R. Fountain, E. J. Gaughan, *J. Am. Chem. Soc.* (1965), 87, 5257; A. Krebs, H. Kimling, *Liebigs Ann. Chem.* (1974), 2074-2084.



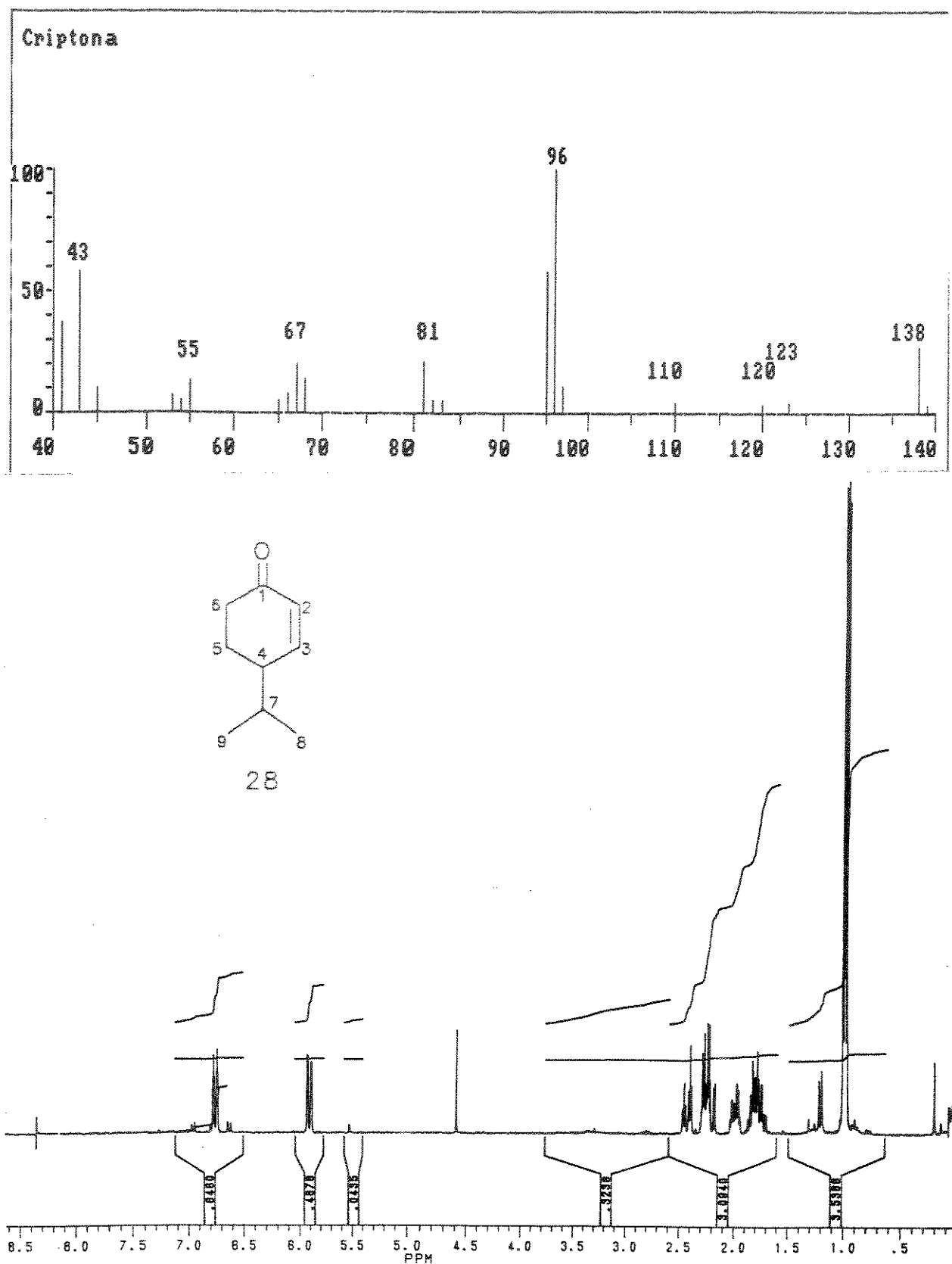
E - 1: Espectro de massas da (+)-nopinona 27

E - 2: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CCl}_4$ , TMS) da (+)-nopinona 27

DATE 04-07-90  
 SOLVENT DMS  
 FILE DEPT

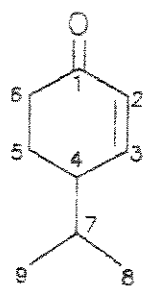
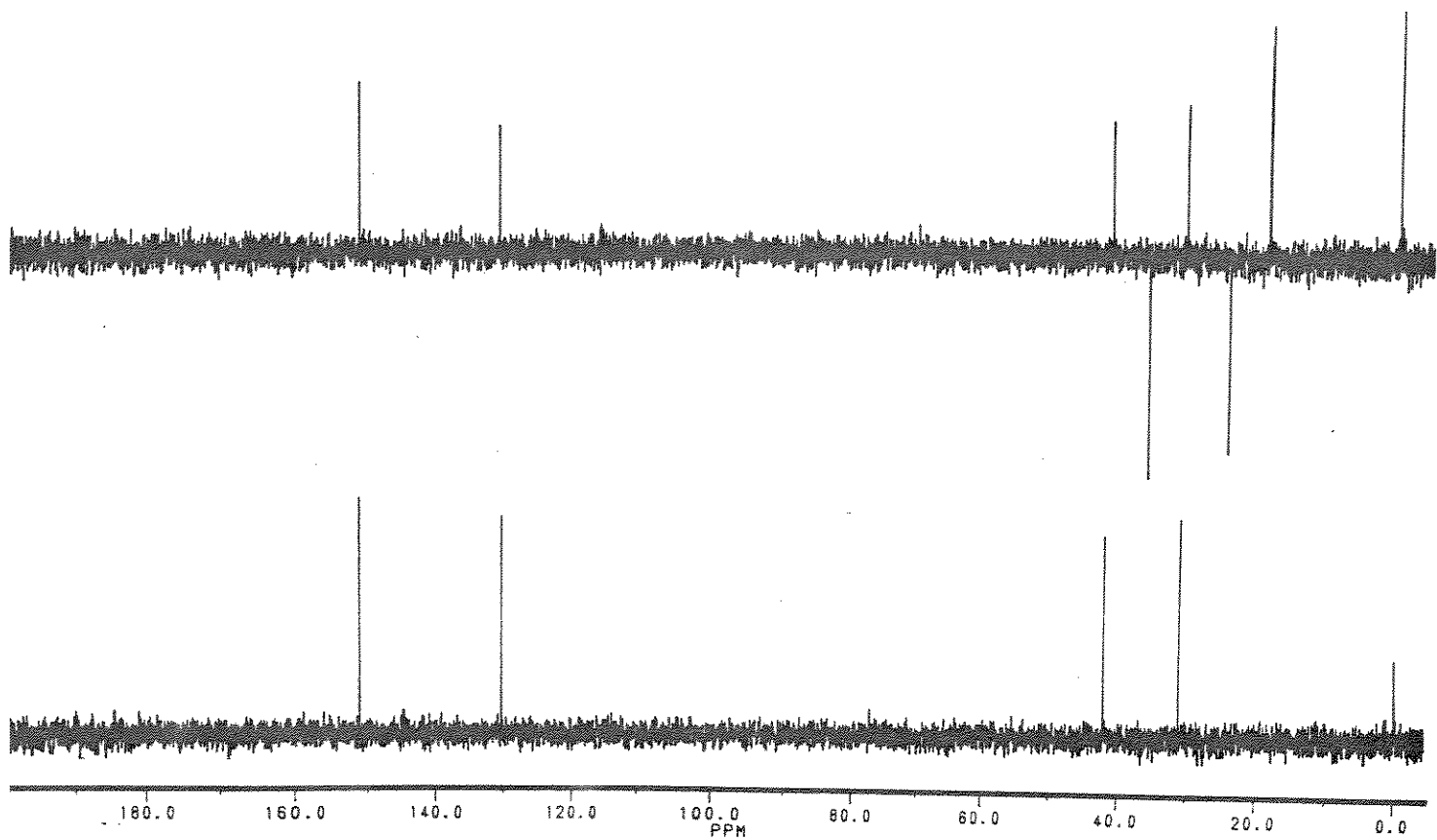


E - 3: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS) e DEPT da (+)-nopinona 27

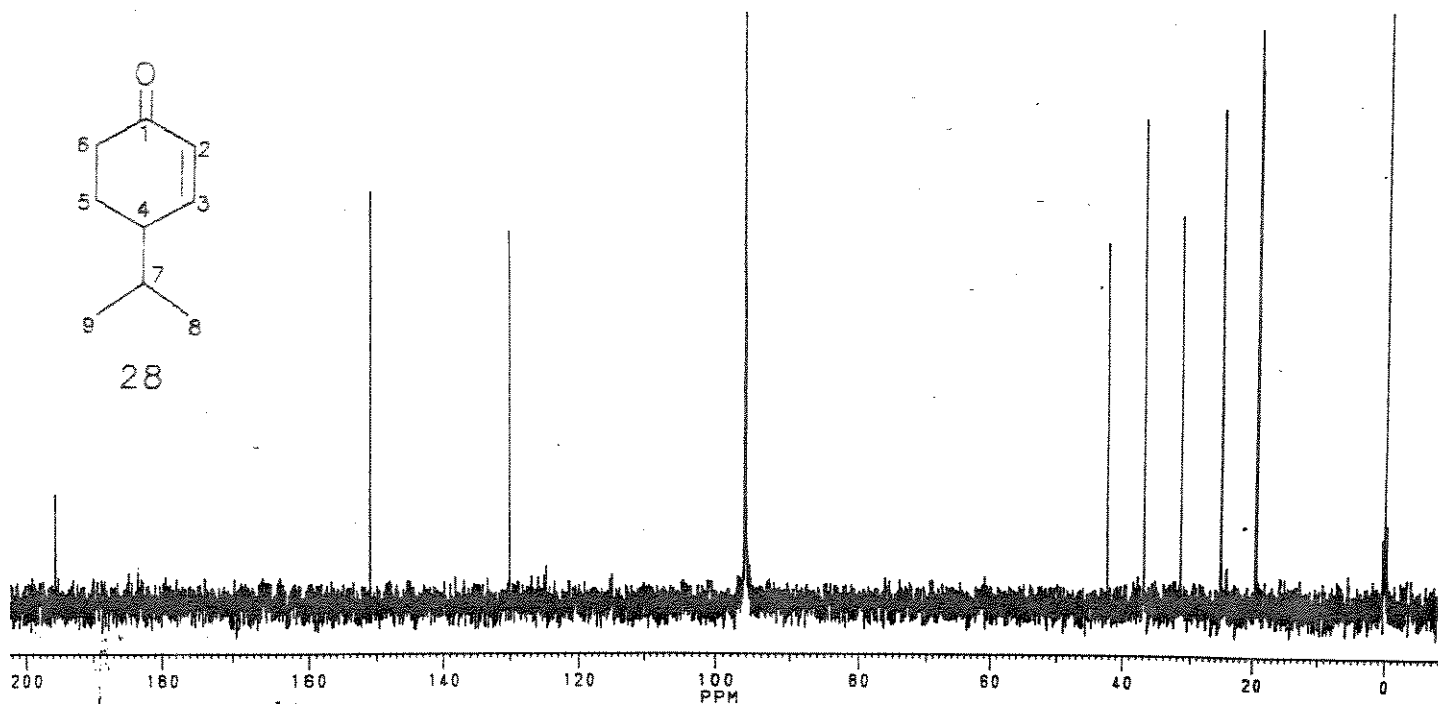


E - 4: Espectro de massas da criptona 28

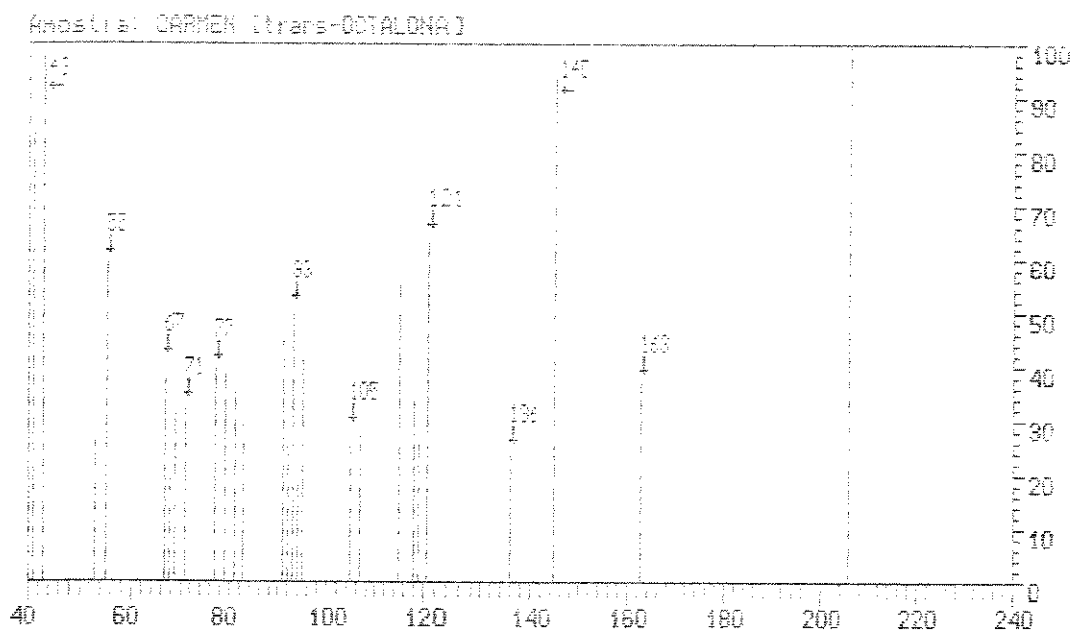
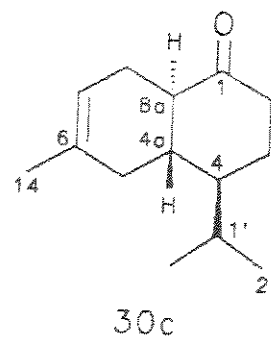
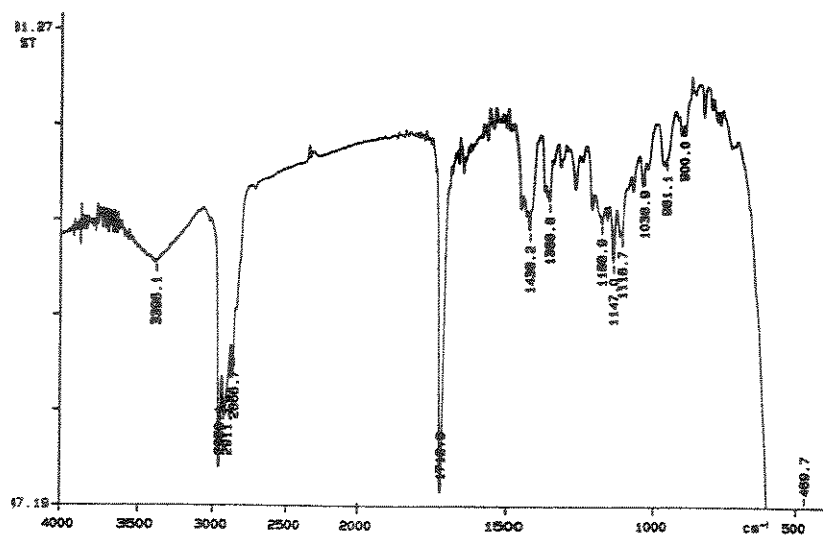
E - 5: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS) da criptona 28



28

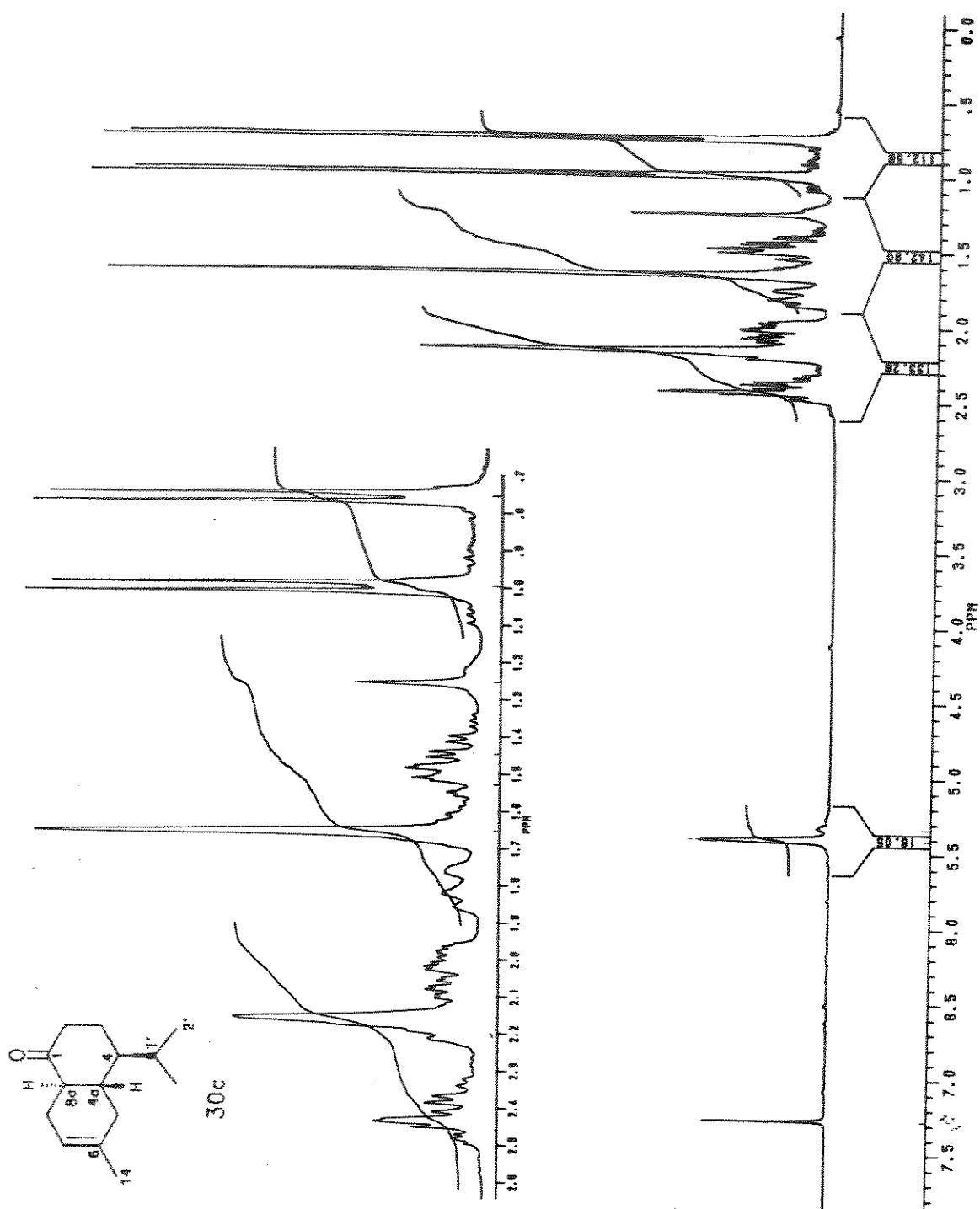


E - 6: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS) e DEPT da criptona 28

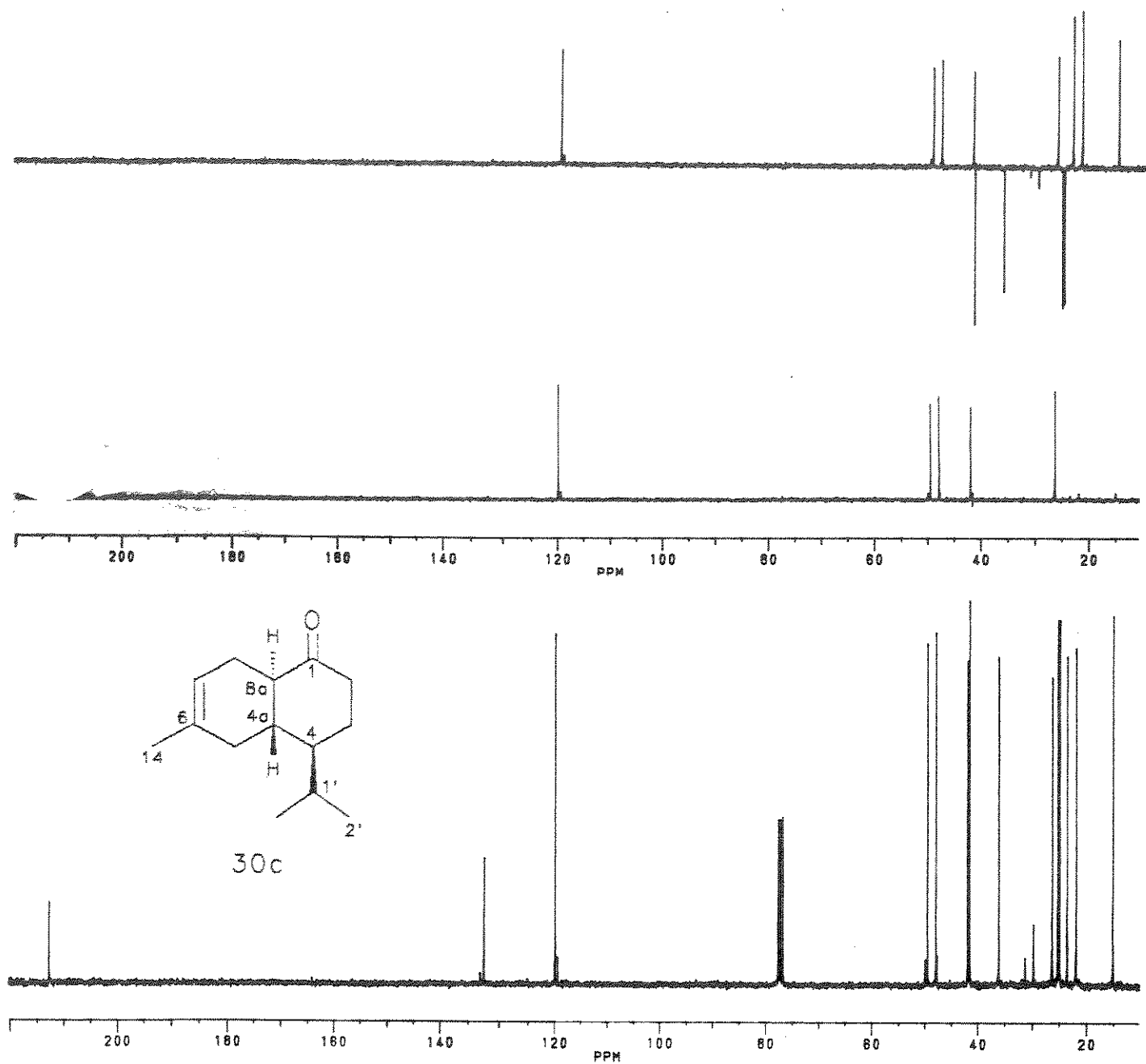


E - 7: Espectro de IVTF da octalona- *trans* 30c

E - 8: Espectro de massas da octalona- *trans* 30c



E - 9: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da octalona-*trans* **30c**



E - 10: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) e DEPT da octalona-*trans*

30

### Análise dos espectros de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do cadinol axial 31.

A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do cadinol axial 31 foi realizada com a utilização de técnicas unidimensionais de RMN<sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C (DEPT) e também técnicas bidimensionais de correlação hetero- e homonucleares de RMN, HETCOR e COSY.

O espectro unidimensional de RMN<sup>1</sup>H (E-11) apresentou dois dubletos em 0.77 e 0.92 ppm atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila, dois singletos em 1.17 ppm e 1.64 ppm atribuídos aos prótons dos grupos Me-C1 e Me-C6, respectivamente, e um singlete largo em 5.40 ppm atribuído ao próton olefínico H-7.

A partir do espectro unidimensional de RMN<sup>13</sup>C (E-12) e DEPT foram atribuídos os carbonos C-1 (70.28 ppm), C-6 (132.58 ppm) e C-7 (120.30 ppm).

O espectro HETCOR (E-13) foi analisado a partir das informações do espectro DEPT e as correlações CxH é listada na tabela 6. Com esses dados pudemos atribuir facilmente os C-1', C-2', Me-C1', MeC-1 e Me-C6.

**Tabela 6:** Correlação entre CxH do espectro HETCOR do cadinol axial 31

| nº do C | $\delta$ C (ppm)         | $\delta$ H (ppm) |
|---------|--------------------------|------------------|
| 7       | 120.30 (CH)              | 5.40             |
| 4       | 48.75 (CH)               | 0.99             |
| 8a      | 45.31 (CH)               | 1.21             |
| 2       | 40.19 (CH <sub>2</sub> ) | 1.41 e 1.75      |
| 5       | 35.47 (CH <sub>2</sub> ) | 1.55 e 2.14      |
| 4a      | 34.39 (CH)               | 1.47             |
| Me-C1   | 28.40 (CH <sub>3</sub> ) | 1.17             |
| 1'      | 26.10 (CH)               | 2.02             |
| 8       | 25.14 (CH <sub>2</sub> ) | 2.02 e 2.08      |
| Me-C6   | 23.34 (CH <sub>3</sub> ) | 1.64             |
| Me-C1'  | 21.52 (CH <sub>3</sub> ) | 0.92             |
| 3       | 18.69 (CH <sub>2</sub> ) | 1.32 e 1.44      |
| 2'      | 15.05 (CH <sub>3</sub> ) | 0.77             |

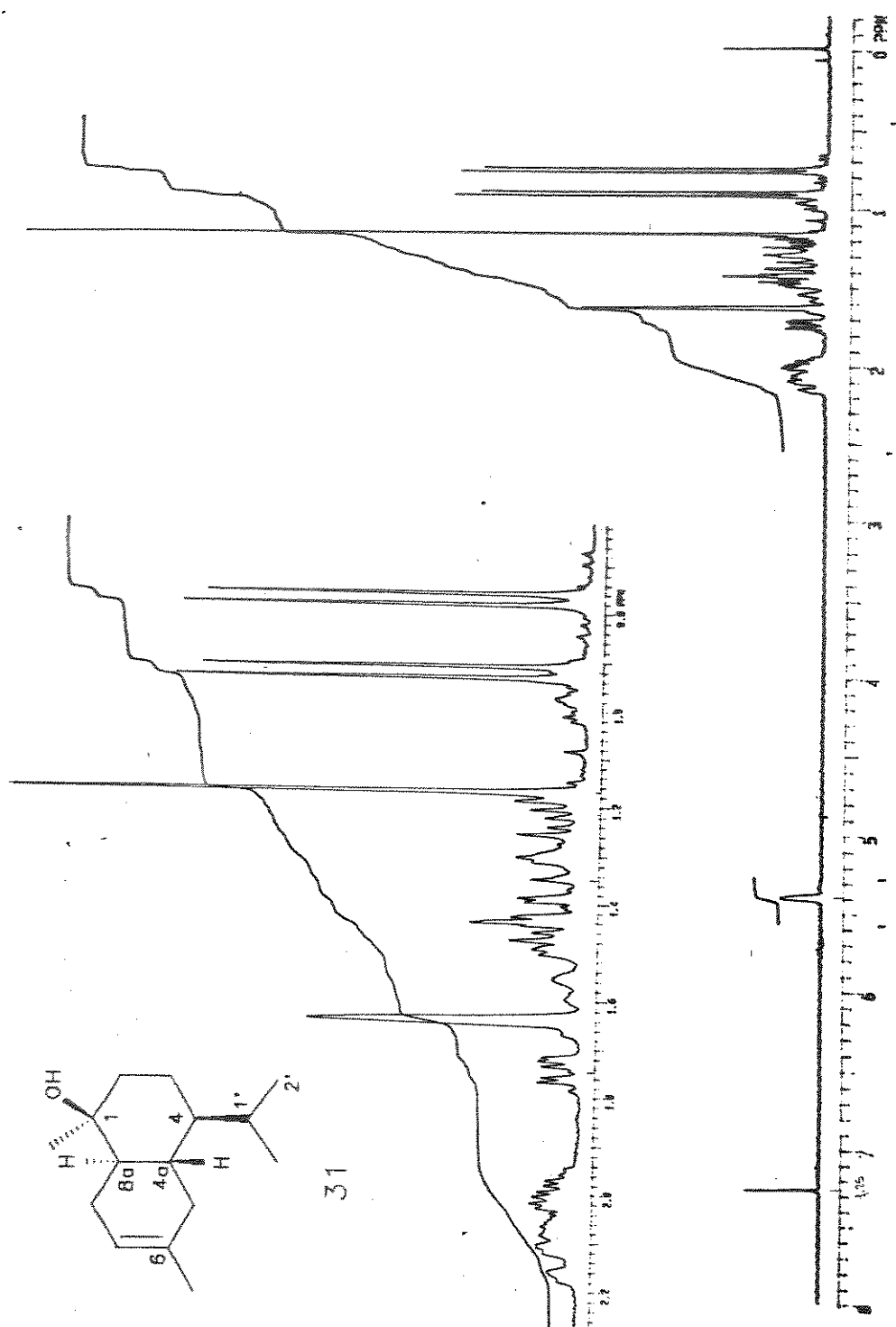
A correlação HxH do espectro COSY (E-14), possibilitou a atribuição de outros sinais de deslocamentos químicos de carbonos e é listada na tabela 7.

**Tabela 7:** Correlação entre HxH do espectro COSY do cadinol axial 31

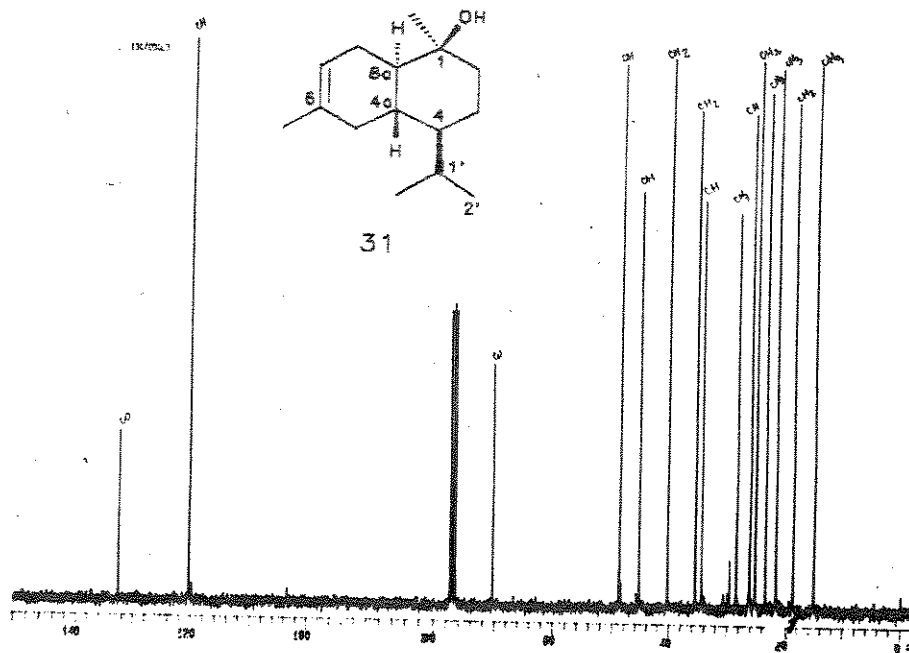
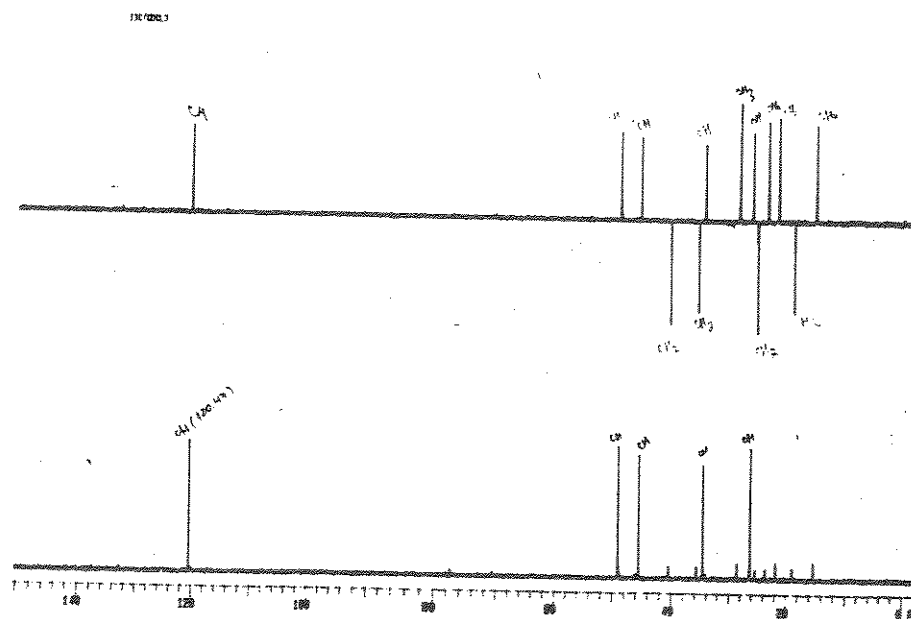
| HxH                              | $\delta_H \times \delta_H$ (ppm) |
|----------------------------------|----------------------------------|
| $H_{1'} \times Me-C1'$           | 2.02 (dh) x 0.92 (d)             |
| $H_{1'} \times H_{2'}$           | 2.02 (dh) x 0.77 (d)             |
| $H_{8\beta} \times H_{8a\alpha}$ | 2.08 (nr) x 1.21 (ddd)           |
| $H_7 \times H_{8\beta}$          | 5.40 (s. largo) x 2.08 (nr)      |
| $H_{5\beta} \times H_{4a\beta}$  | 2.14 (nr) x 1.47 (ddd)           |
| $H_{4\alpha} \times H_{4a\beta}$ | 0.99 (nr) x 1.47 (ddd)           |
| $H_{2\beta} \times H_{3\beta}$   | 1.75 (dd) x 1.44 (dd)            |

Com os dados da tabela 7 verificamos que o próton H-7 em 5.40 ppm (120.30 ppm) é vizinho do próton H-8 (2.08 ppm, 25.14 ppm), que por sua vez é vizinho do próton H-8a (1.21 ppm, 45.31 ppm). Estes dados possibilitaram formar o segmento de carbonos:  $=C_7-C_8-C_{8a}$ . O próton em 1.75 ppm ( $CH_2$  em 40.19 ppm), é vizinho do próton 1.44 ppm ( $CH_2$  em 18.69 ppm), como existe somente um segmento  $CH_2-CH_2$ , o sinal em 40.19 ppm foi atribuído ao C-2 e o sinal em 18.69 ppm foi atribuído ao C-3. A correlação do sinal de próton em 0.99 ppm (CH em 48.75 ppm) com o próton em 1.47 ppm (CH em 34.39 ppm), que por sua vez correlaciona-se com o próton em 2.14 ppm ( $CH_2$  em 35.47 ppm) permitiu-nos a atribuição dos carbonos C-4 (48.75 ppm), C-4a (34.39 ppm) e C-5 (35.47 ppm), respectivamente.

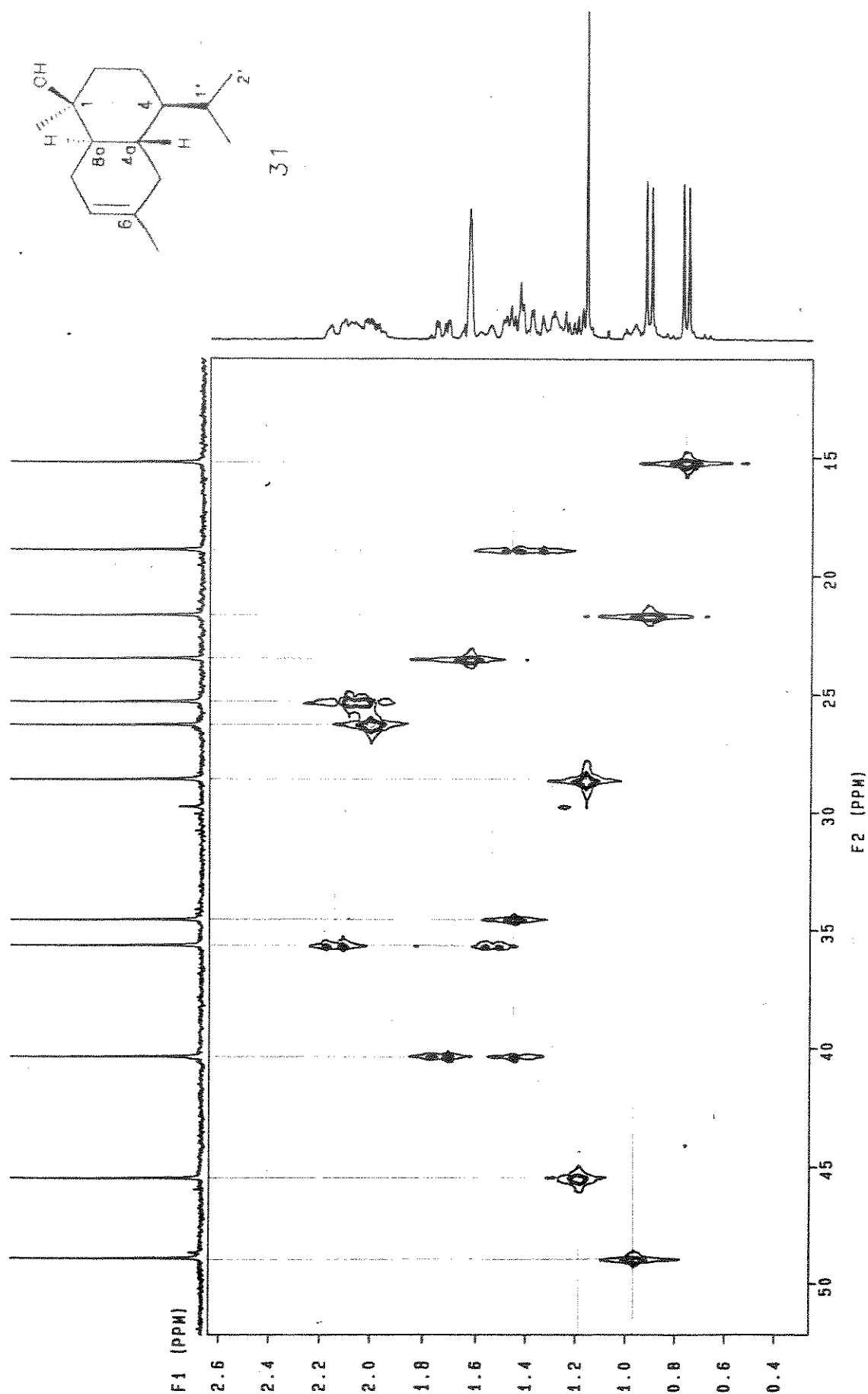
Finalmente um experimento COLOC revelou-nos o acoplamento do carbono C-8a (45.31 ppm) a longa distância (3 ligações) com os prótons do grupo Me-C1 (1.17 ppm).



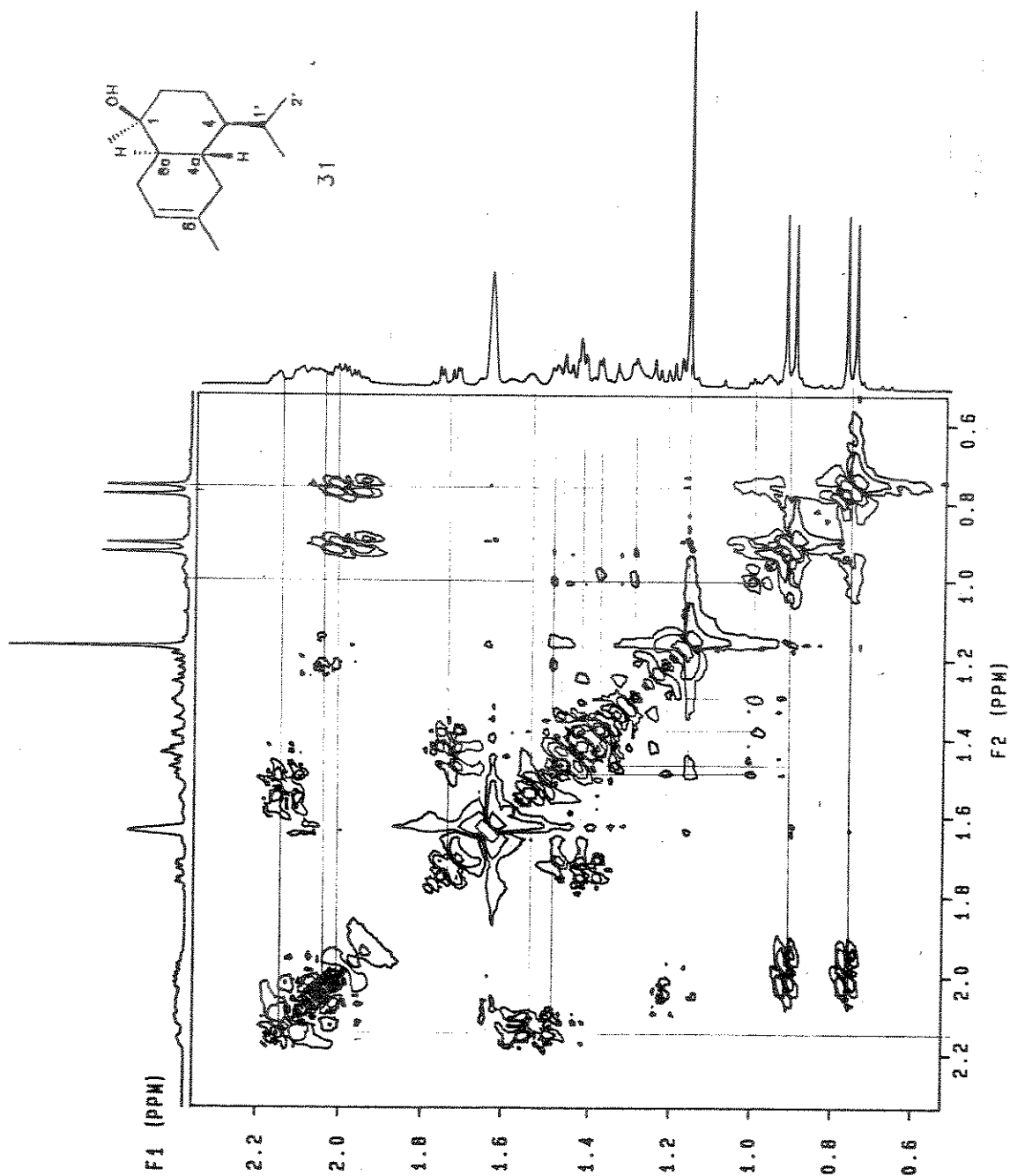
E - 11: Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do cadinol axial **31**



E - 12: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e DEPT do cadinol axial 31



E - 13: Espectro de HETCOR ( $\text{C}\times\text{H}$ ) de **31**. (a) - expansão do espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz, E-11) de **31** na região de 0.2-2.6ppm; (b) expansão do espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75.4 MHz, E-12) de **31** na região de 10-50ppm



E - 14: Espectro de COSY (HxH) de **31**. - expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, E-11) de **31** na região de 0.6-2.2ppm e gráfico de contorno 2-D de **31** da mesma região do espectro

### Análise dos espectros de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do cadinol equatorial 32.

A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e dos carbono-13 do cadinol equatorial 32 está fundamentada na análise de seus espectros unidimensionais de RMN<sup>1</sup>H (E- 15, 300 MHz) e <sup>13</sup>C (E- 16, 75.5 MHz) como também nos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear de deslocamentos químicos CxH (HETCOR, E-17) e do espectro de correlação homonuclear de deslocamentos químicos HxH (COSY, E-18).

O espectro unidimensional de RMN<sup>1</sup>H (E-15) apresentou dois dubletos em 0.77 e 0.94 ppm (J=6.9 Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila, Me-C1' H-2'. O sinal do próton H-1' por ser o único duplo hepteto do sistema foi facilmente identificado em 1.99 ppm. O mesmo ocorreu com os singletos em 1.12 ppm (Me-C1, grupo metila ligado ao carbono carbinólico) e em 1.65 ppm (Me-C6, grupo metila ligado a carbono olefínico).

A partir do espectro unidimensional de RMN<sup>13</sup>C (E-16) e do espectro DEPT, atribuímos facilmente o sinal de carbono quaternário em 72.76 ppm ao carbono carbinólico C-1, o sinal de carbono quaternário em 132.55 ppm ao C-6 e o sinal de próton metino (CH) em 120.24 ppm ao carbono C-7.

Com as correlações CxH do espectro HETCOR (E-17) foram atribuído os deslocamentos químicos dos carbonos C-1', C-2', Me-C1', Me-C1 e Me-C6.

Tabela 8: Correlação entre CxH do espectro HETCOR do cadinol equatorial 32

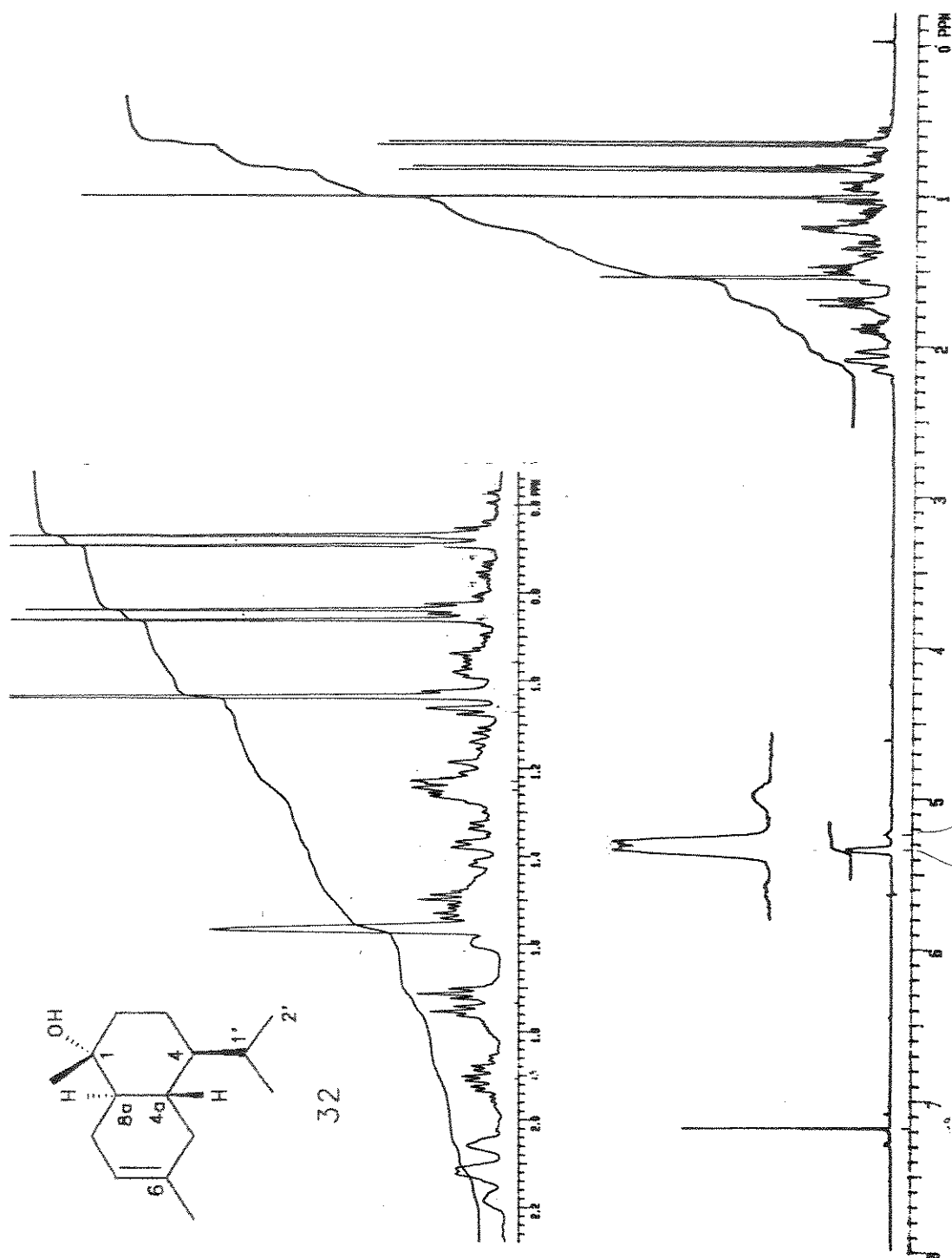
| nº do C | $\delta$ C (ppm)         | $\delta$ H (ppm) |
|---------|--------------------------|------------------|
| 7       | 120.24 (CH)              | 5.42             |
| 4       | 49.19 (CH)               | 1.05             |
| 8a      | 47.67 (CH)               | 1.34             |
| 2       | 42.30 (CH <sub>2</sub> ) | 1.82 e 1.46      |
| 4a      | 36.43 (CH)               | 1.32             |
| 5       | 36.33 (CH <sub>2</sub> ) | 2.17 e 1.60      |
| 1'      | 25.99 (CH)               | 1.99             |
| 8       | 25.12 (CH <sub>2</sub> ) | 2.22 e 1.82      |
| Me-C6   | 23.27 (CH <sub>3</sub> ) | 1.65             |
| Me-C1'  | 21.64 (CH <sub>3</sub> ) | 0.94             |
| Me-C1   | 21.31 (CH <sub>3</sub> ) | 1.12             |
| 3       | 21.15 (CH <sub>2</sub> ) | 1.60 e 1.16      |
| 2'      | 15.00 (CH <sub>3</sub> ) | 0.77             |

Para a atribuição de outros sinais de deslocamentos químicos de carbonos foi necessário um estudo da correlação HxH, espectro COSY (E-18), que está listada na tabela 9.

Tabela 9: Correlação entre HxH do espectro COSY do cadinol equatorial 32

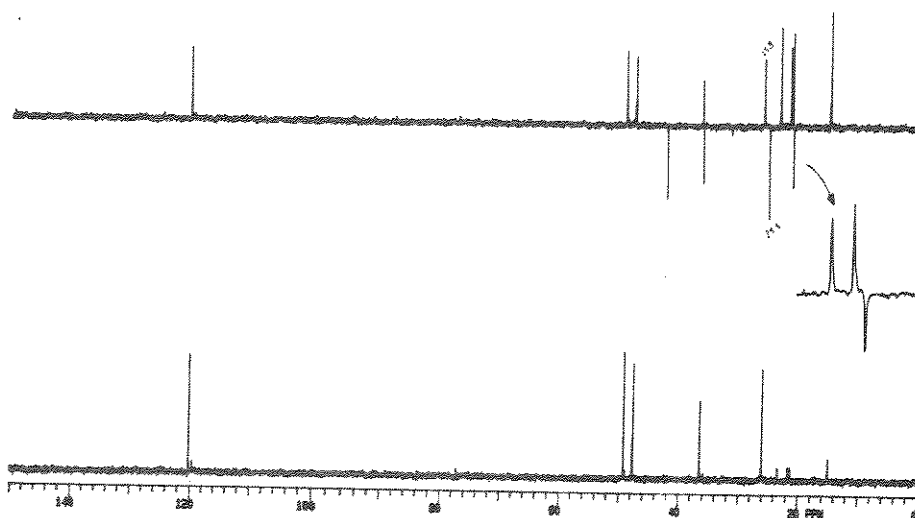
| HxH                                                                  | $\delta_H \times \delta_H$ (ppm) |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| H <sub>1</sub> 'xMe-C1'                                              | 1.99 (dh) x 0.94 (d)             |
| H <sub>1</sub> 'xH <sub>2</sub> '                                    | 1.99 (dh) x 0.77 (d)             |
| H <sub>8<math>\alpha</math></sub> xH <sub>8<math>\beta</math></sub>  | 1.82 (dt) x 2.22 (nr)            |
| H <sub>4a<math>\beta</math></sub> xH <sub>5<math>\alpha</math></sub> | 1.32 (nr) x 1.60 (nr)            |
| H <sub>5<math>\alpha</math></sub> xH <sub>5<math>\beta</math></sub>  | 1.60 (nr) x 2.17 (nr)            |
| H <sub>3<math>\alpha</math></sub> xH <sub>3<math>\beta</math></sub>  | 1.60 (dq) x 1.16 (ddd)           |
| H <sub>3<math>\alpha</math></sub> xH <sub>4<math>\alpha</math></sub> | 1.60 (dq) x 1.05 (nr)            |
| H <sub>2<math>\beta</math></sub> xH <sub>2<math>\alpha</math></sub>  | 1.82 (dt) x 1.46 (ddd)           |

Com a correlação HxH do espectro COSY (tabela 9) pudemos observar que o próton em 1.60 ppm pertencente ao grupo CH<sub>2</sub> em 21.15 ppm é vizinho do próton em 1.05 ppm pertencente a um grupo CH em 49.19 ppm. O próton em 1.32 ppm pertencente a um grupo CH (36.43 ppm) é vizinho de próton em 1.60 ppm relativo a um grupo CH<sub>2</sub> em 36.33 ppm. Com esses dados atribuímos os deslocamentos químicos dos carbonos C-3 (21.15 ppm), C-4 (49.19 ppm), C-4a (36.43 ppm) e C-5 (36.33 ppm). Para nos certificarmos da atribuição do C-5 foi necessário um estudo para analisarmos a correlação CxH a longa distância denominado COLOC. Com este experimento verificamos que o C-5 (36.33 ppm) possui um acoplamento a longa distância (3 ligações) com os prótons do grupo Me-C6 (1.65 ppm); observamos também que os sinais de carbono em 47.67 ppm (CH) e em 42.30 ppm (CH<sub>2</sub>) estão separados por três ligações dos prótons do grupo Me-C1, assim sendo pudemos então atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos C-8a (47.67 ppm) e C-2 (42.30 ppm).

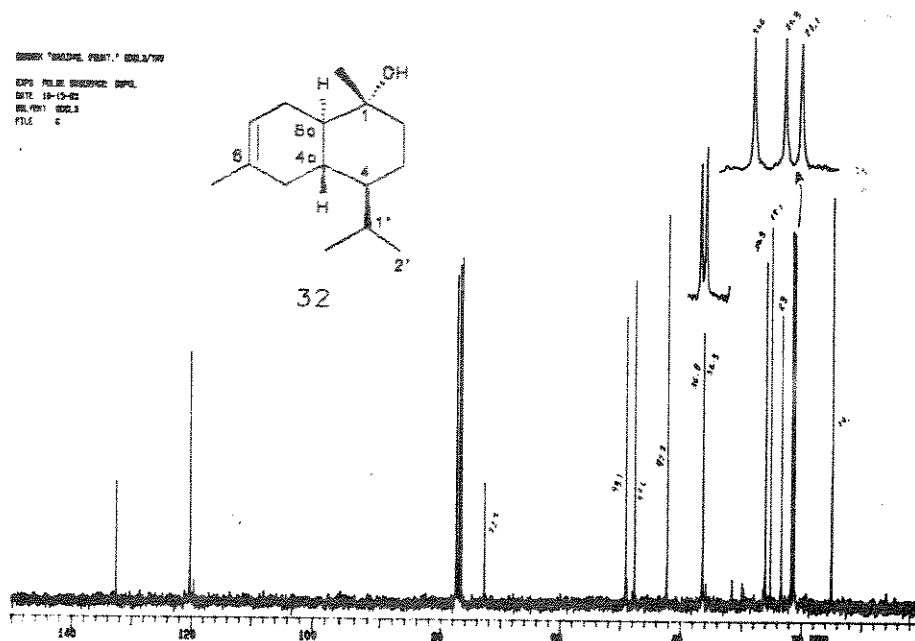
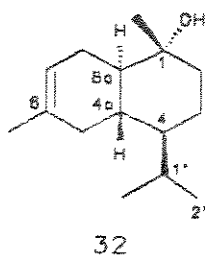


E - 15 Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do cadinol equatorial 32

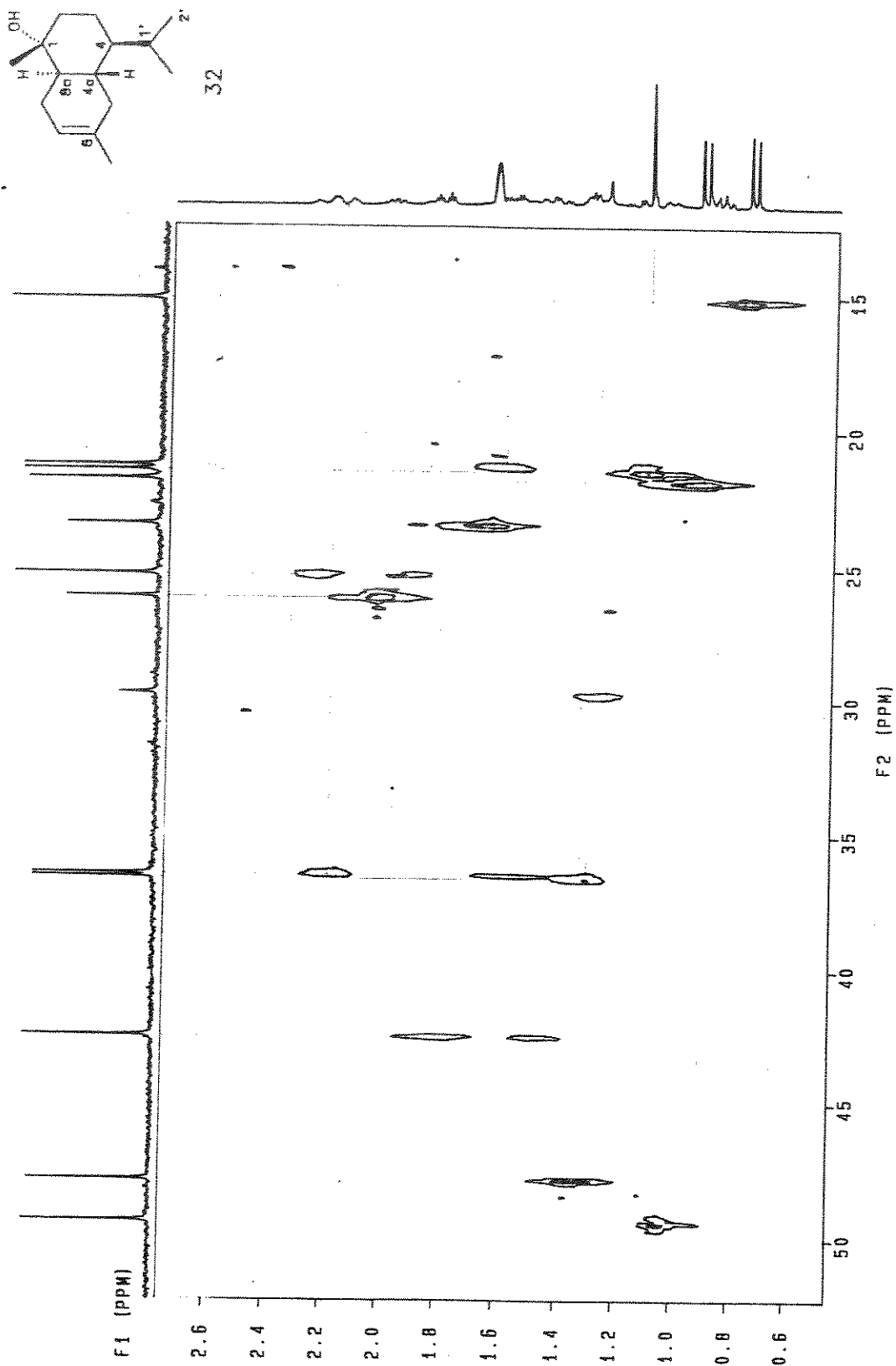
EXP: FILE: 00000000.DPT  
 DATE: 10-10-00  
 SOLVENT: CDCl3  
 FILE: 0001



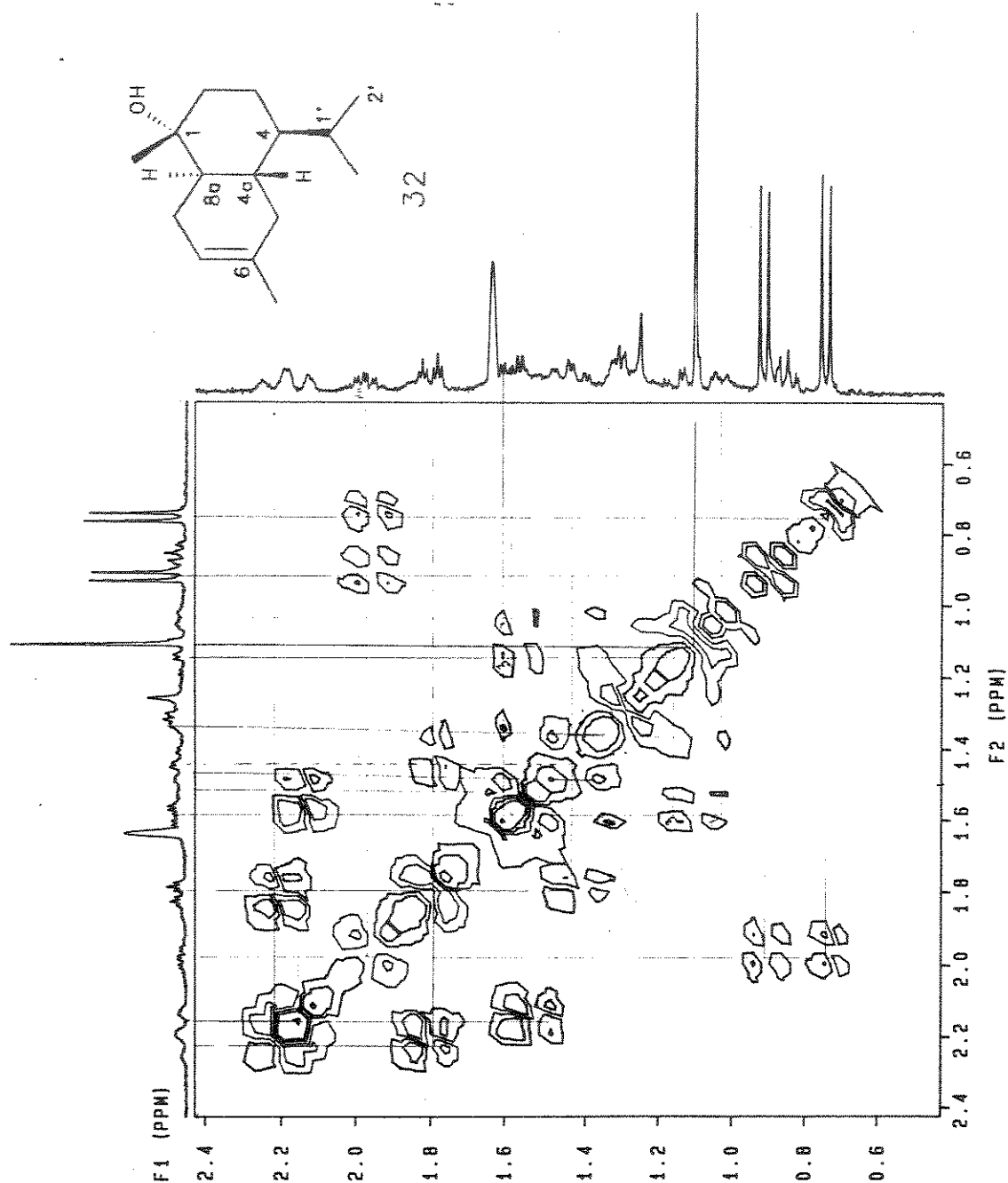
EXP: FILE: 00000000.DPT  
 DATE: 10-10-00  
 SOLVENT: CDCl3  
 FILE: 0001



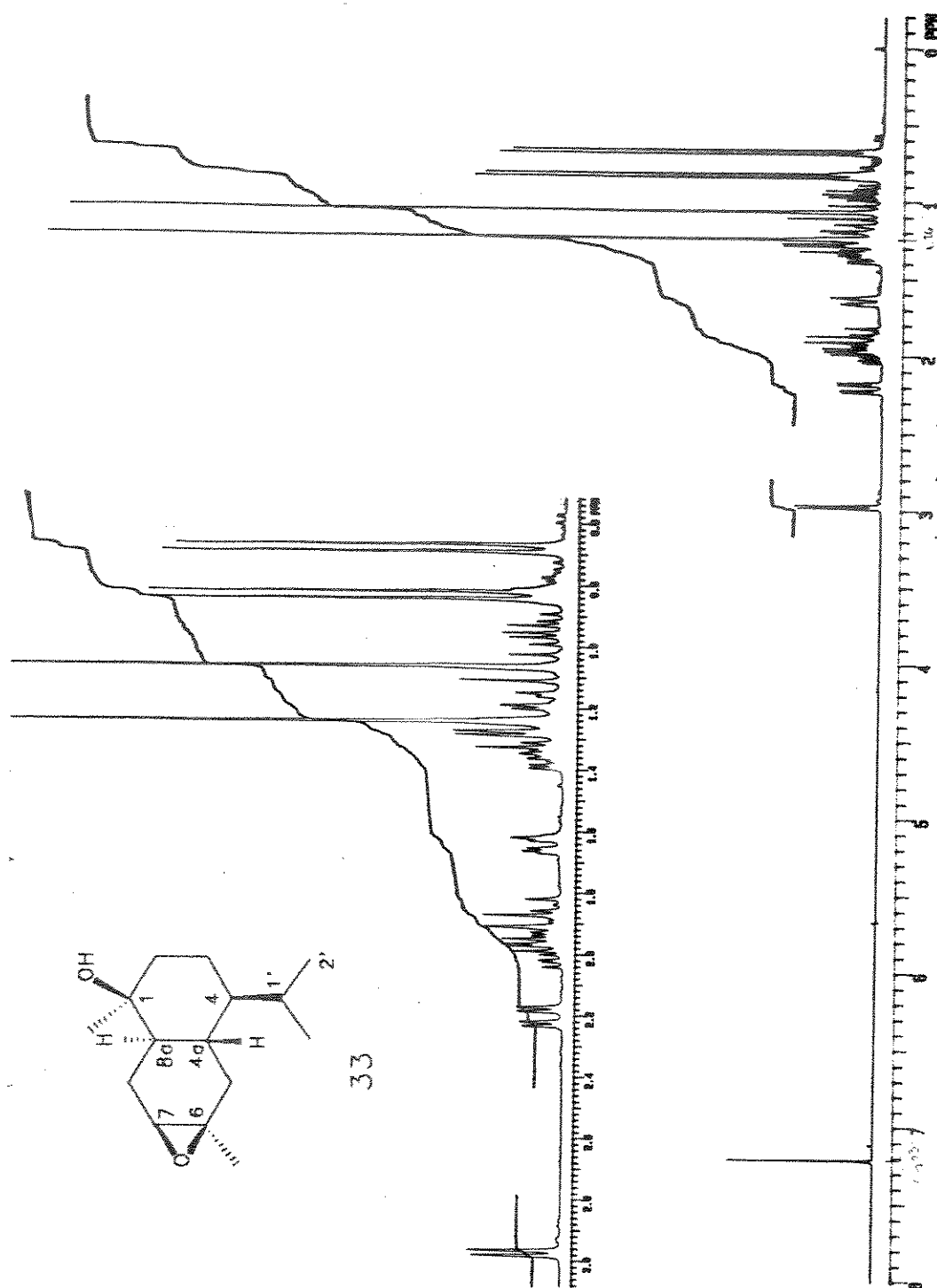
E - 16: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e DEPT do cadinol equatorial 32



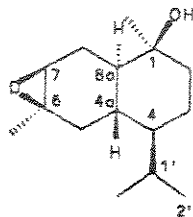
E - 17: Espectro de HETCOR (CxH) de **32**. (a) - expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  E-15) de **32** na região de 0.6 a 2.6ppm; (b) expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$  E-16) de **32** na região de 10-50ppm



E - 18: Espectro de COSY (HxH) de **32**. - expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  E-15) de **32** na região de 0.6-2.4ppm e gráfico de contorno 2-D de **32** da mesma região do espectro

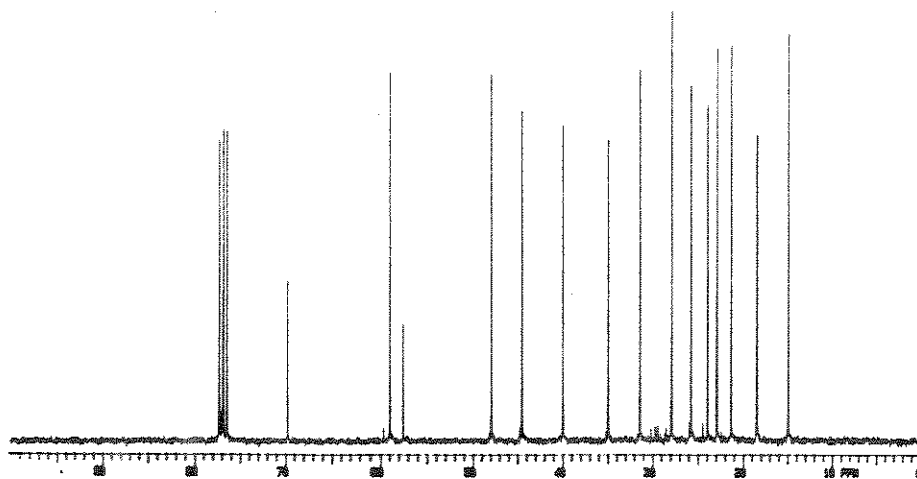
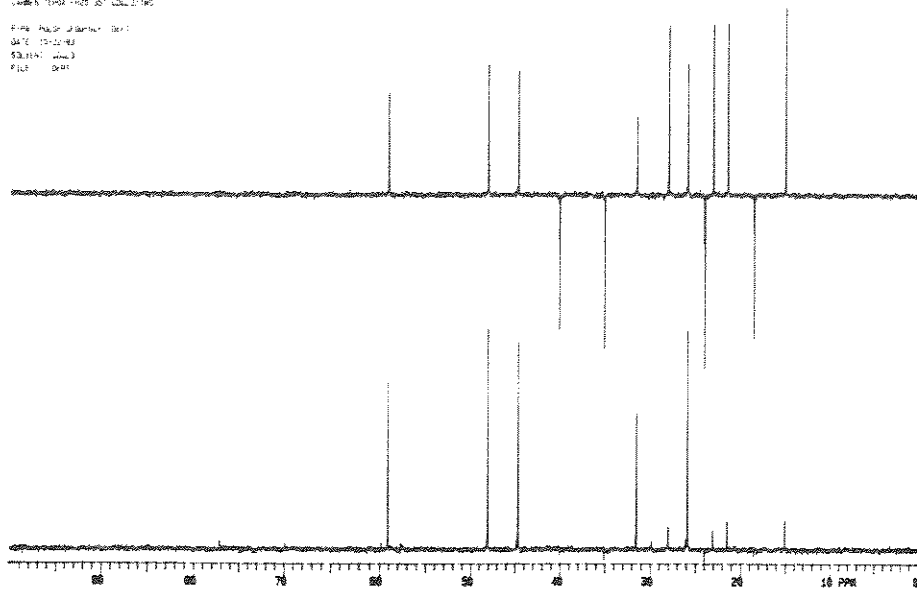


E - 19: Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epóxido **33**

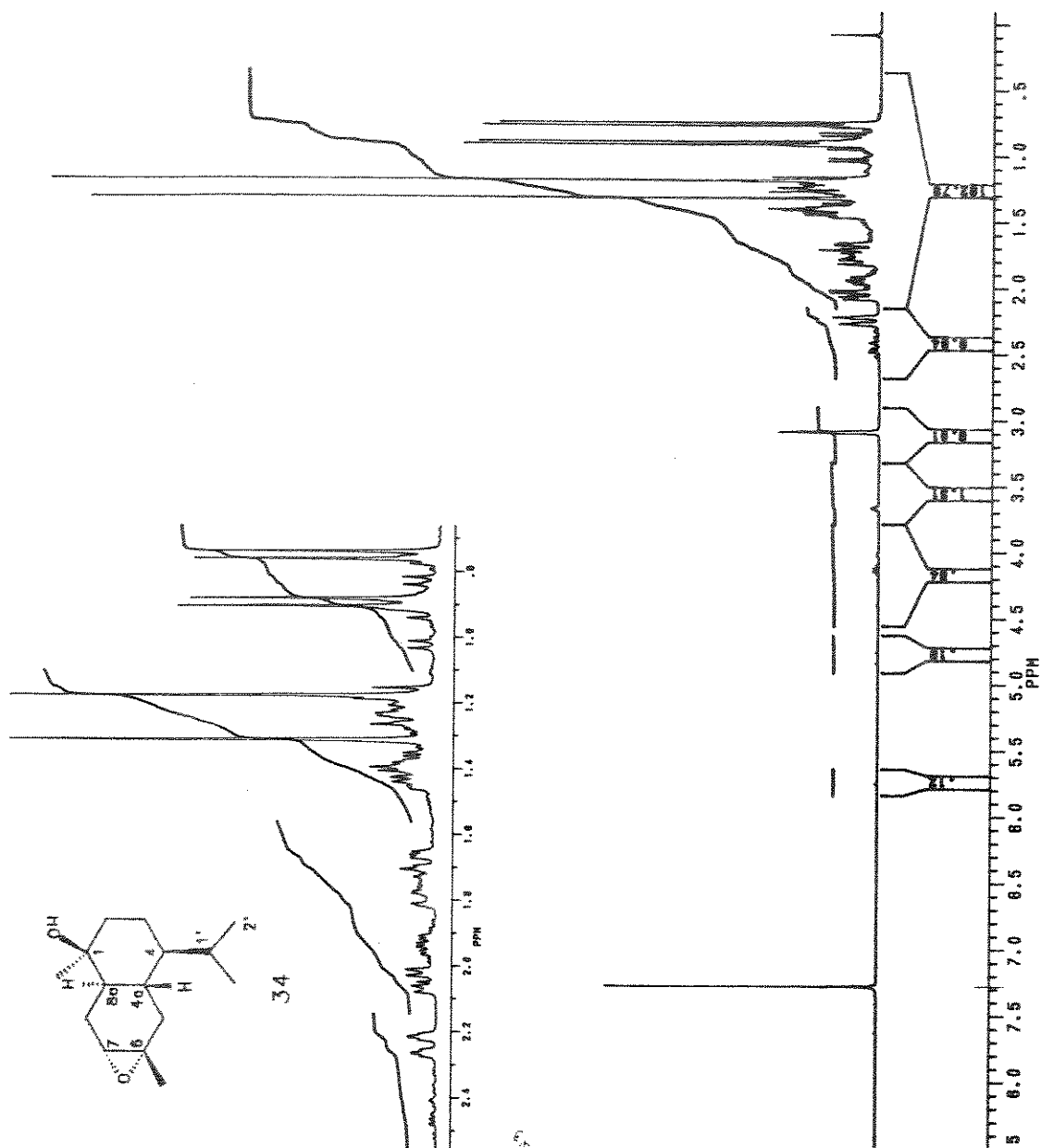


33

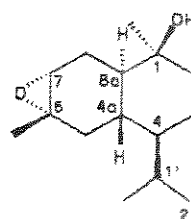
VERBA TONER-100-107-000-01-100  
 FILE: 100-107-000-01-100  
 DATE: 10-10-10  
 10.10.10  
 FILE: 100-107-000-01-100



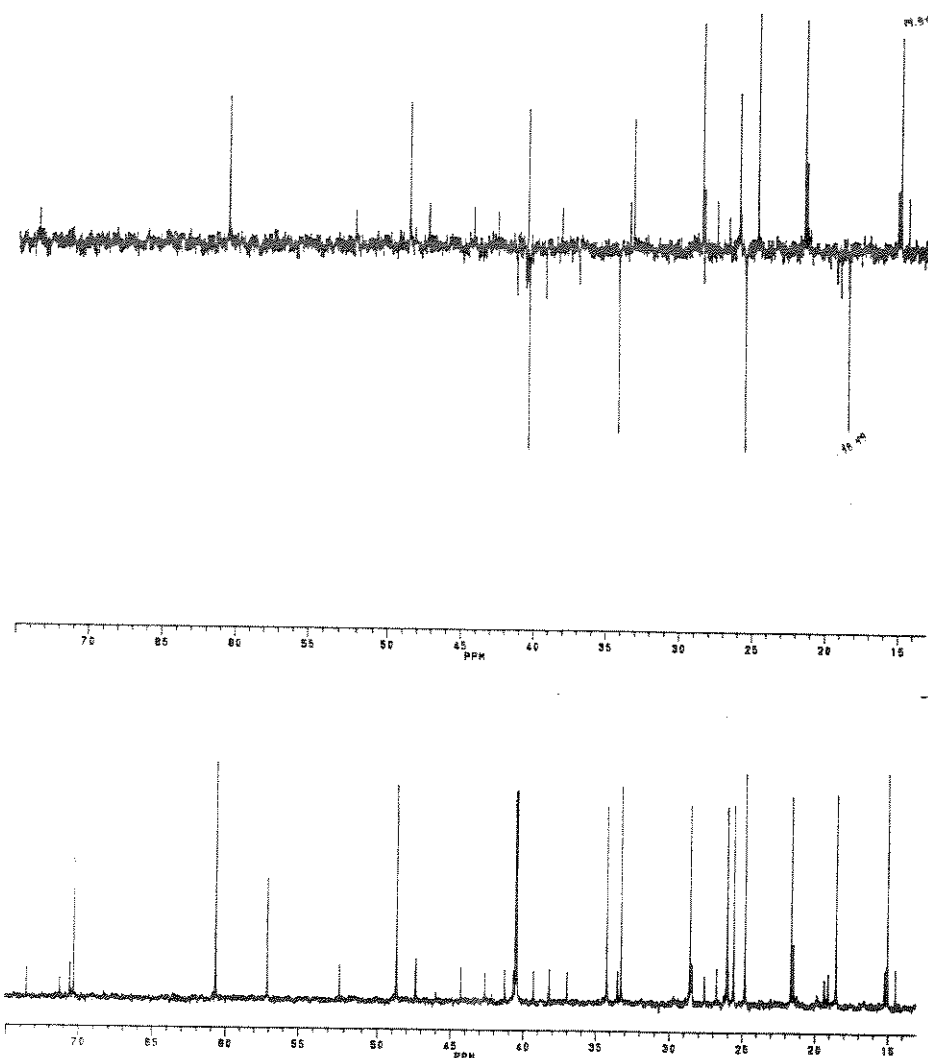
E - 20: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e DEPT do 6β,7β-epóxido 33



E - 21: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido **34**



34



E - 22: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e DEPT do 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epóxido 34

### Análise dos espectros de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do cetol 37

A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e de carbono-13 do cetol 37, está fundamentada na análise de seus espectros unidimensionais de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, E-24) e <sup>13</sup>C (75.4 MHz, E-25) como também nos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear de deslocamentos químicos CxH (HETCOR, E-26) e do espectro de correlação homonuclear de deslocamentos químicos HxH (COSY, E-27).

A análise unidimensional do espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-24) do cetol 37, apresentou 3 sinais de dubletos sendo que um possuía uma constante de acoplamento menor que os outros dois. Este dubleto em 1.02 ppm (J=6,4Hz) foi atribuído aos prótons do grupo Me-C6, os dois dubletos restantes (0.82 e 0.92 ppm, J=6,9Hz cada) foram atribuídos aos prótons H-2' e Me-C1', respectivamente. O singlete em 1.15 ppm foi atribuído aos prótons do grupo Me-C1 e o duplo hepteto em 2.03 ppm foi atribuído ao próton H-1'.

A análise unidimensional do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-25) do cetol 37, apresentou dois sinais de carbono quaternário atribuídos ao C-7 (C=O, 214.44 ppm) e ao carbono carbinólico C-1 (70.57 ppm).

Baseando-se nos deslocamentos químicos de carbono dos derivados cadinânicos anteriormente estudados atribuímos os carbonos C-2 (40.40 ppm), C-3 (18.92 ppm) e C-4 (47.23 ppm).

O espectro de HETCOR do cetol 37 (E-26) foi analisado a partir de informações obtidas do espectro DEPT (E-25) e as correlações CxH são apresentadas na tabela 10.

Tabela 10: Correlação entre CxH do espectro HETCOR do cetol 37

| nº do C | $\delta$ C (ppm)         | $\delta$ H (ppm) |
|---------|--------------------------|------------------|
| 8a      | 52.18 (CH)               | 1.43             |
| 4       | 47.23 (CH)               | 1.01             |
| 6       | 44.20 (CH)               | 2.39             |
| 8       | 41.18 (CH <sub>2</sub> ) | 2.51 e 2.47      |
| 2       | 40.40 (CH <sub>2</sub> ) | *                |
| 5       | 39.16 (CH <sub>2</sub> ) | 2.35 e 2.29      |
| 4a      | 38.08 (CH)               | 1.77             |
| Me-C1   | 28.29 (CH <sub>3</sub> ) | 1.15             |
| 1'      | 26.62 (CH)               | 2.03             |
| Me-C1'  | 21.70 (CH <sub>3</sub> ) | 0.92             |
| 3       | 18.92 (CH <sub>2</sub> ) | *                |
| 2'      | 15.03 (CH <sub>3</sub> ) | 0.82             |
| Me-C6   | 14.31 (CH <sub>3</sub> ) | 1.02             |

\* ausente no espectro E-26

Obs: Os deslocamentos químicos de prótons foram corrigidos ( $\Delta\delta = +0.07$  ppm) utilizando como padrão o deslocamento químico do clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>, 7.27 ppm).

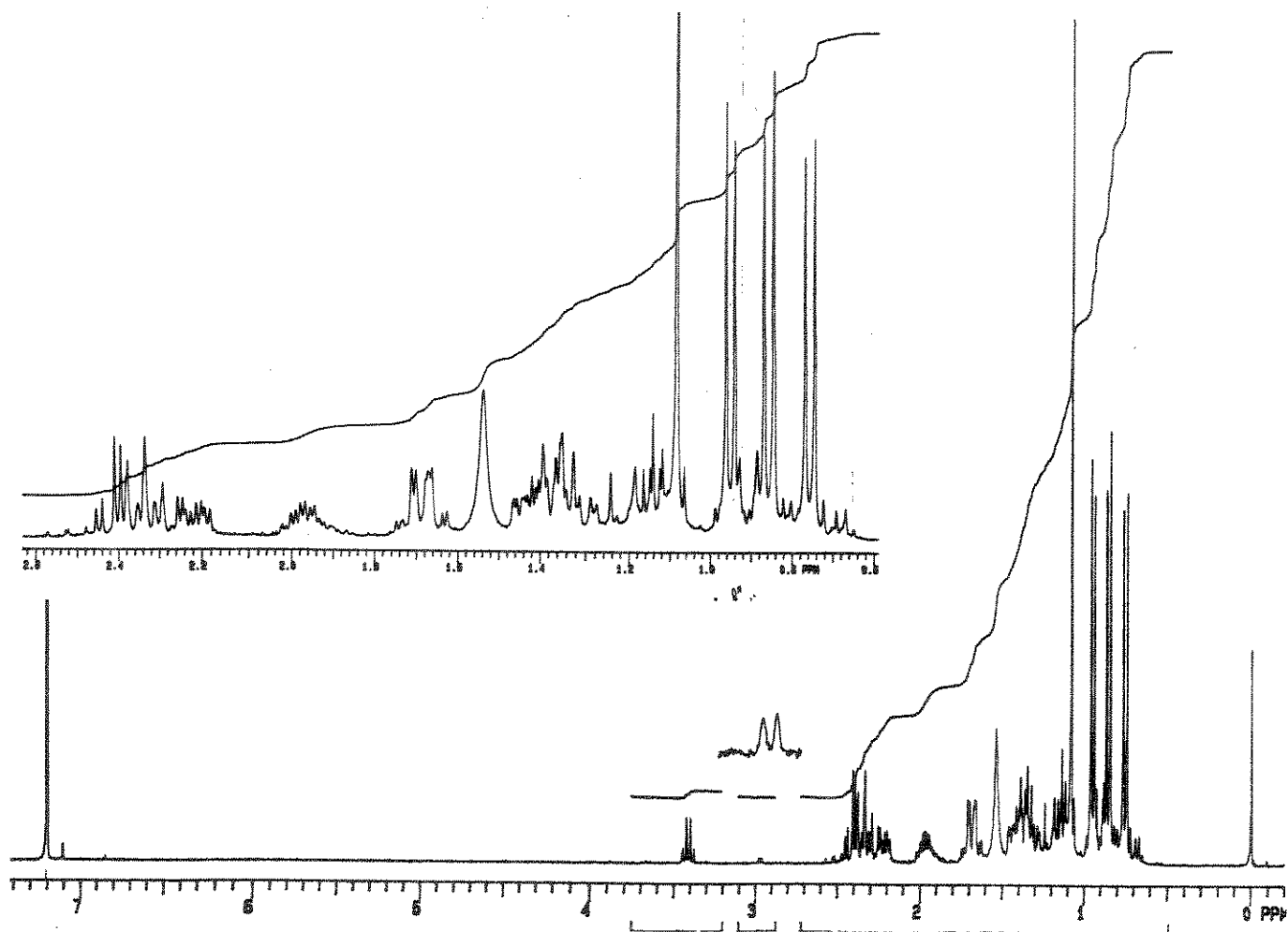
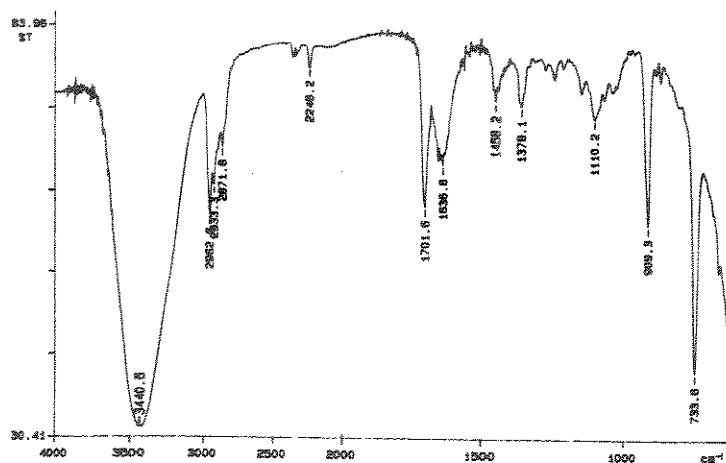
Com a correlação CxH (tabela 10) pudemos atribuir facilmente os carbonos C-1', Me-C1', C-2', Me-C1 e Me-C6, cujos prótons haviam sido identificados no espectro de RMN<sup>1</sup>H.

Tabela 11: Correlação entre HxH do espectro de COSY do cetol 37

| HxH                              | $\delta_H \times \delta_H(\text{ppm})$ |
|----------------------------------|----------------------------------------|
| $H_8 \times H_{8\alpha}$         | 2.51 x 1.43                            |
| $H_{8\alpha} \times H_{4a\beta}$ | 1.43 x 1.79                            |
| $H_{6\beta} \times H_5$          | 2.42 x 2.35                            |

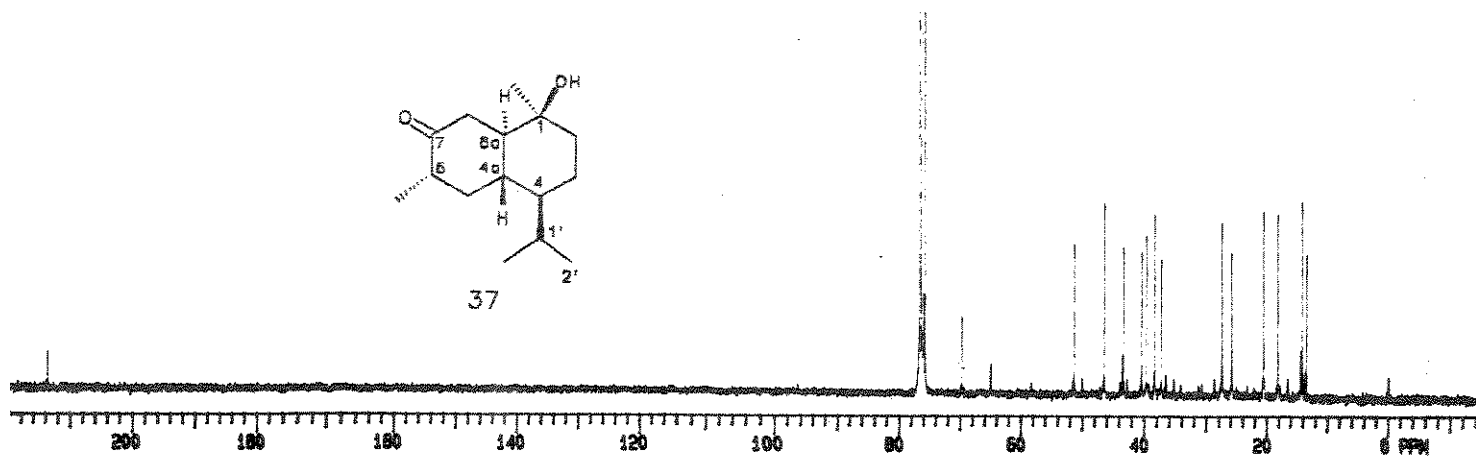
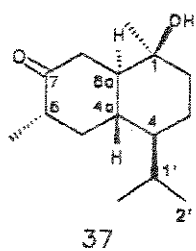
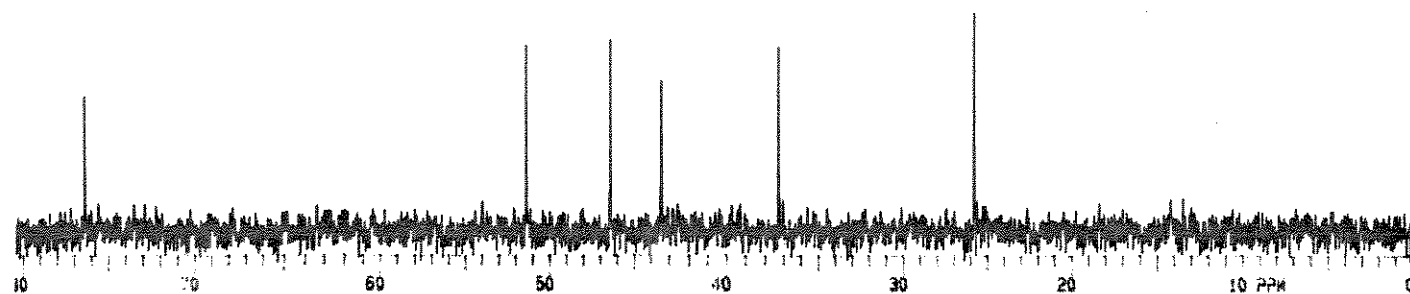
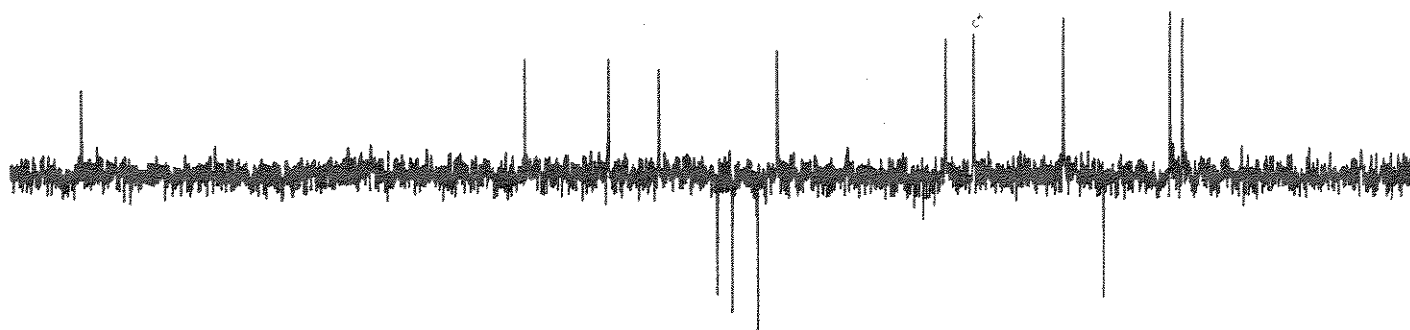
Através da correlação HxH do espectro COSY (E-27) do cetol 37, pudemos montar fragmentos da cetona em estudo. Seguindo no espectro (E-27) o sinal de próton em 2.51 ppm (correlacionado com o carbono metilênico em 41.18 ppm no espectro HETCOR) está correlacionado com o do próton em 1.43 ppm (CH em 52.18 ppm) que por sua vez correlaciona-se com o sinal do próton em 1.79 ppm (CH em 38.08 ppm). Estas correlações permitiram ligar os carbonos C-8, C-8a e C-4a. O sinal de próton em 2.42 ppm (CH em 44.20 ppm) correlacionando com o sinal em 2.35 ppm (CH<sub>2</sub> em 39.16 ppm) indicou o segmento de carbonos C-6 e C-5, respectivamente.

Após identificarmos e medirmos as constantes de acoplamento do próton H-6 (2.42 ppm, J=12.4 Hz, J=6.2 Hz), observamos que o grupo Me-C6 está na posição equatorial, pois se o próton H-6 estivesse na posição equatorial o ângulo diedro entre as ligações C-H<sub>6</sub> e C-H<sub>5</sub> seria de 60° e apresentaria uma constante de acoplamento menor (J≈1Hz). Isto também foi confirmado após uma irradiação do grupo Me-C6 (1.02 ppm) onde pudemos observar o descoplamento do próton H-6.

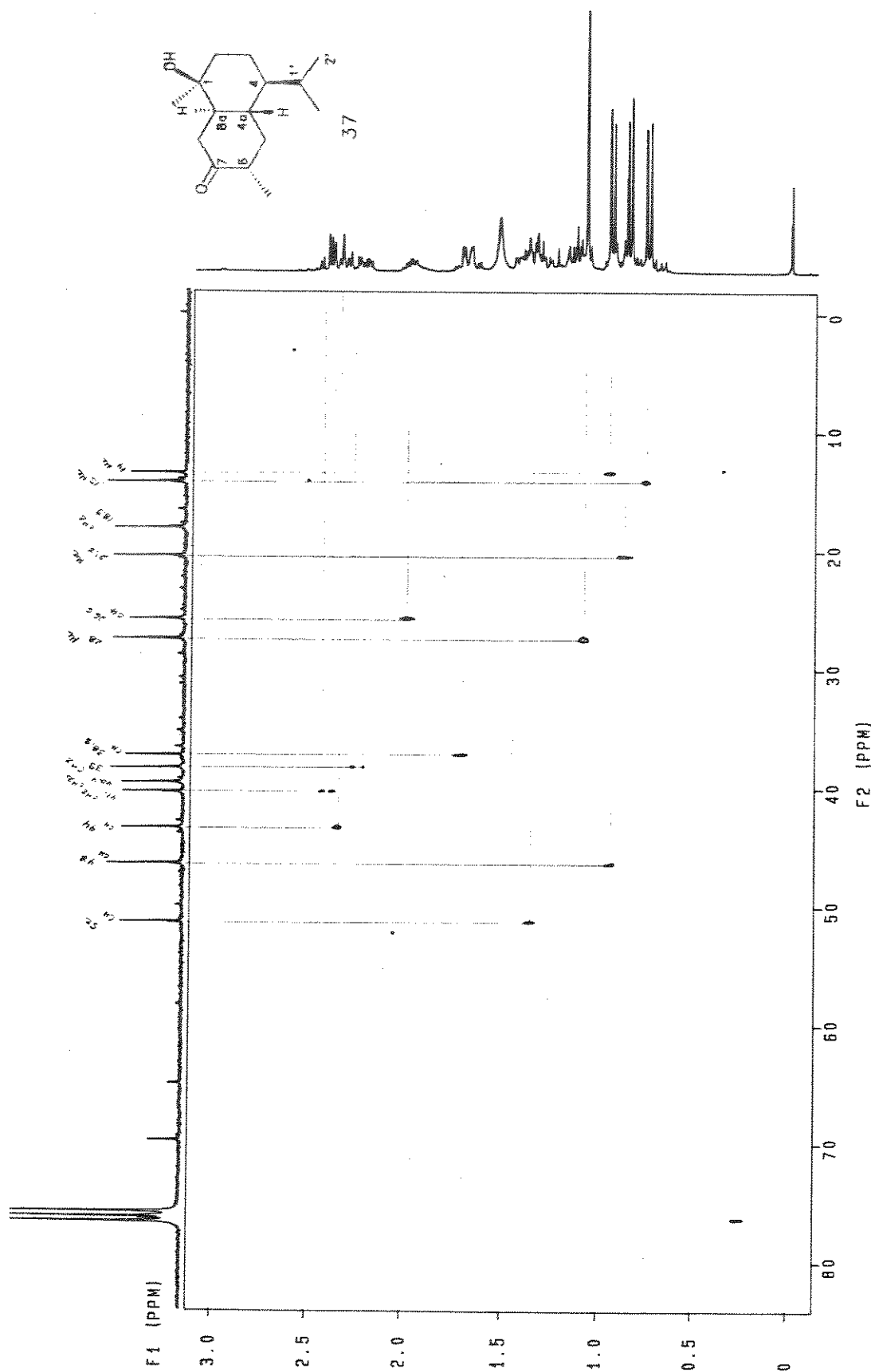


E - 23: Espectro de IVTF do cetol 37

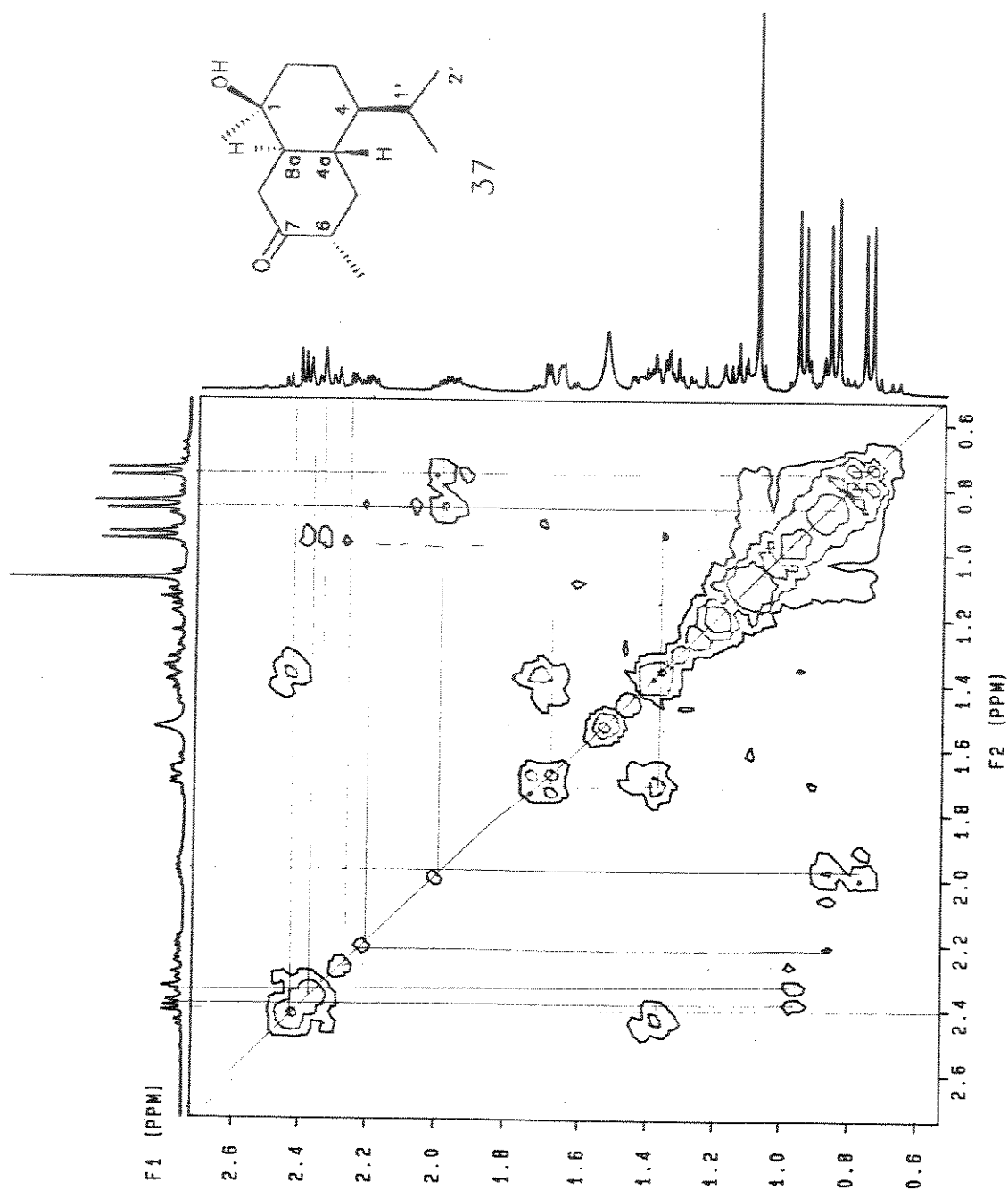
E - 24: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do cetol 37



E - 25: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) e DEPT do cetol 37



E - 26: Espectro de HETCOR (C $\times$ H) de **37**. (a) - expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS E-24) de **37** na região de 0-3ppm; (b) expansão do espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS E-25) de **37** na região de 0-80ppm



E - 27: Espectro de COSY (HxH) de **37**. - expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS E-24) de **37** na região de 0.6-2.6ppm e gráfico de contorno 2-D de **37** da mesma região do espectro

### Análise dos espectros de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do 1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35

A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 foi realizada com a utilização de técnicas unidimensionais de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (DEPT) e também técnicas bidimensionais de correlação hetero- e homonucleares de RMN, HETCOR e COSY.

O espectro DEPT (E-29) informou a presença de 4 grupos CH<sub>3</sub>, 5 grupos CH<sub>2</sub>, 4 grupos CH e 2 carbonos carbinólicos quaternários. Primeiramente atribuiu-se os deslocamentos químicos dos carbonos carbinólicos onde o sinal em 70.59 ppm foi atribuído ao C-1 com base no deslocamento químico do mesmo carbono do cadinol axial 31, assim sendo o sinal em 69.26 ppm foi atribuído ao outro carbono carbinólico C-6.

Dos 4 sinais de grupo metila, os dois em campo magnético mais baixo (28.55 e 31.31 ppm) foram atribuídos aos grupos Me-C1 e Me-C6, respectivamente, com base no deslocamento químico do grupo Me-C1 dos derivados cadinânicos análogos: cadinol axial 31 e epóxidos 33 e 34. Os dois sinais de grupos metila restantes foram atribuídos às metilas do grupo isopropila (14.91 e 21.71 ppm).

O efeito de desproteção observado nos sinais de grupos metilênicos em 38.18, 40.41 e 42.11 ppm comparado aos sinais de grupos metilênicos em 19.15 e 20.72 ppm indicou que os primeiros sinais pertencem aos carbonos em posição alfa aos carbonos carbinólicos (C-2, C-5 e C-7). Consequentemente, os sinais em 19.15 e 20.72 ppm pertencem aos carbonos C-3 e C-8.

Com relação aos sinais de grupos metino apenas um sinal (25.86 ppm, C-1') pode ser atribuído com base no deslocamento químico do mesmo carbono em compostos análogos.

Finalmente pudemos atribuir o sinal do carbono C-2 (40.41 ppm) visto que os deslocamentos químicos dos carbonos C-2 e C-3 permanecem inalterados nos compostos análogos citados anteriormente.

Como estes dados não foram suficientes para atribuírmos todos os deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do 1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35 passamos então para o emprego de técnicas bidimensionais de RMN.

O espectro HETCOR (E-30) forneceu-nos as correlações CxH listadas na tabela 12 e pudemos então atribuir facilmente os sinais de prótons e carbonos dos grupos metila C-2', Me-C1', Me-C1 e Me-C6.

Tabela 12: Correlação entre CxH do espectro HETCOR do 1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35

| nº do C | $\delta$ C (ppm)         | $\delta$ H (ppm) |
|---------|--------------------------|------------------|
| 8a      | 49.67 (CH)               | 0.87             |
| 4       | 47.68 (CH)               | 0.92             |
| 7       | 42.11 (CH <sub>2</sub> ) | 0.87 e 1.88      |
| 2       | 40.41 (CH <sub>2</sub> ) | 1.38 e 1.72      |
| 5       | 38.18 (CH <sub>2</sub> ) | 1.37 e 1.72      |
| 4a      | 33.81 (CH)               | 1.43             |
| Me-C6   | 31.31 (CH <sub>3</sub> ) | 1.21             |
| Me-C1   | 28.55 (CH <sub>3</sub> ) | 1.19             |
| 1'      | 25.86 (CH)               | 1.95             |
| Me-C1'  | 21.71 (CH <sub>3</sub> ) | 0.89             |
| 8       | 20.72 (CH <sub>2</sub> ) | 1.47 e 1.66      |
| 3       | 19.15 (CH <sub>2</sub> ) | 1.35 e 1.44      |
| 2'      | 14.91 (CH <sub>3</sub> ) | 0.75             |

A análise do espectro COSY (E-31) forneceu a correlação HxH listada na tabela 13.

Tabela 13: Correlação HxH do espectro COSY do 1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 35

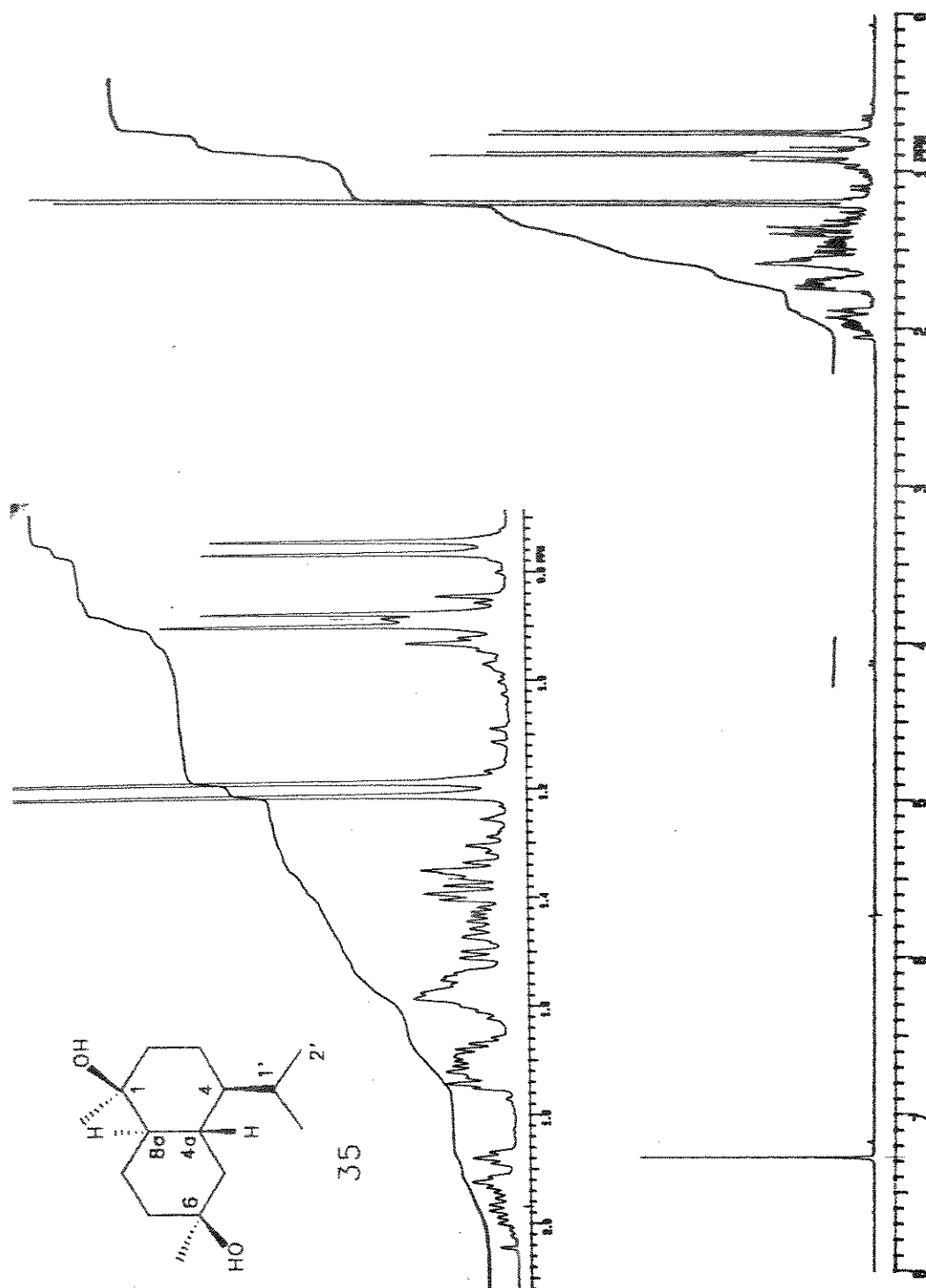
| HxH                                                                    | $\delta_H \times \delta_H$ (ppm) |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| H <sub>1'</sub> x H <sub>2'</sub>                                      | 1.95 (dh) x 0.75 (d)             |
| H <sub>1'</sub> x Me-C1'                                               | 1.95 (dh) x 0.89 (d)             |
| H <sub>1'</sub> x H <sub>4<math>\alpha</math></sub>                    | 1.95 (dh) x 0.92 (sobreposto)    |
| H <sub>7<math>\beta</math></sub> x H <sub>8<math>\beta</math></sub>    | 1.88 (dt) x 1.66 (nr)            |
| H <sub>7<math>\beta</math></sub> x H <sub>8<math>\alpha</math></sub>   | 1.88 (dt) x 1.47 (nr)            |
| H <sub>7<math>\beta</math></sub> x H <sub>7<math>\alpha</math></sub>   | 1.88 (dt) x 0.87 (nr)            |
| H <sub>8<math>\beta</math></sub> x H <sub>8a<math>\alpha</math></sub>  | 1.66 (nr) x 0.87 (ddd)           |
| H <sub>8a<math>\alpha</math></sub> x H <sub>4a<math>\beta</math></sub> | 0.87 (sobreposto) x 1.43 (nr)    |
| H <sub>4a<math>\beta</math></sub> x H <sub>5<math>\alpha</math></sub>  | 1.43 (nr) x 1.38 (nr)            |
| H <sub>4a<math>\beta</math></sub> x H <sub>5<math>\beta</math></sub>   | 1.43 (nr) x 1.72 (nr)            |
| H <sub>4<math>\alpha</math></sub> x H <sub>3<math>\beta</math></sub>   | 0.92 (sobreposto) x 1.35 (ddd)   |
| H <sub>4<math>\alpha</math></sub> x H <sub>3<math>\alpha</math></sub>  | 0.92 (sobreposto) x 1.44 (nr)    |
| H <sub>3<math>\beta</math></sub> x H <sub>2<math>\alpha</math></sub>   | 1.35 (sobreposto) x 1.38 (dd)    |
| H <sub>3<math>\beta</math></sub> x H <sub>2<math>\beta</math></sub>    | 1.35 (sobreposto) x 1.72 (nr)    |

Pela correlação de HxH (tabela 13) do espectro COSY pudemos observar as coligações do próton H-1' (25.86 ppm) com H-2' (14.91 ppm), Me-C1' (21.71 ppm) e H-4. Visto que o sinal do próton H-4 encontra-se mascarado pelo sinal de dubleto em 0.89 ppm, consideramos então os dados do espectro HETCOR (tabela 12) que apresenta a correlação de prótons desta região com os sinais de carbono 47.68, 49.67 e 42.11 ppm. Sendo que o sinal em 42.11 ppm corresponde a uma grupo metilênico, um dos dois sinais de grupos metinos em 47.68 ou 49.67 ppm restantes é o sinal do carbono C-4.

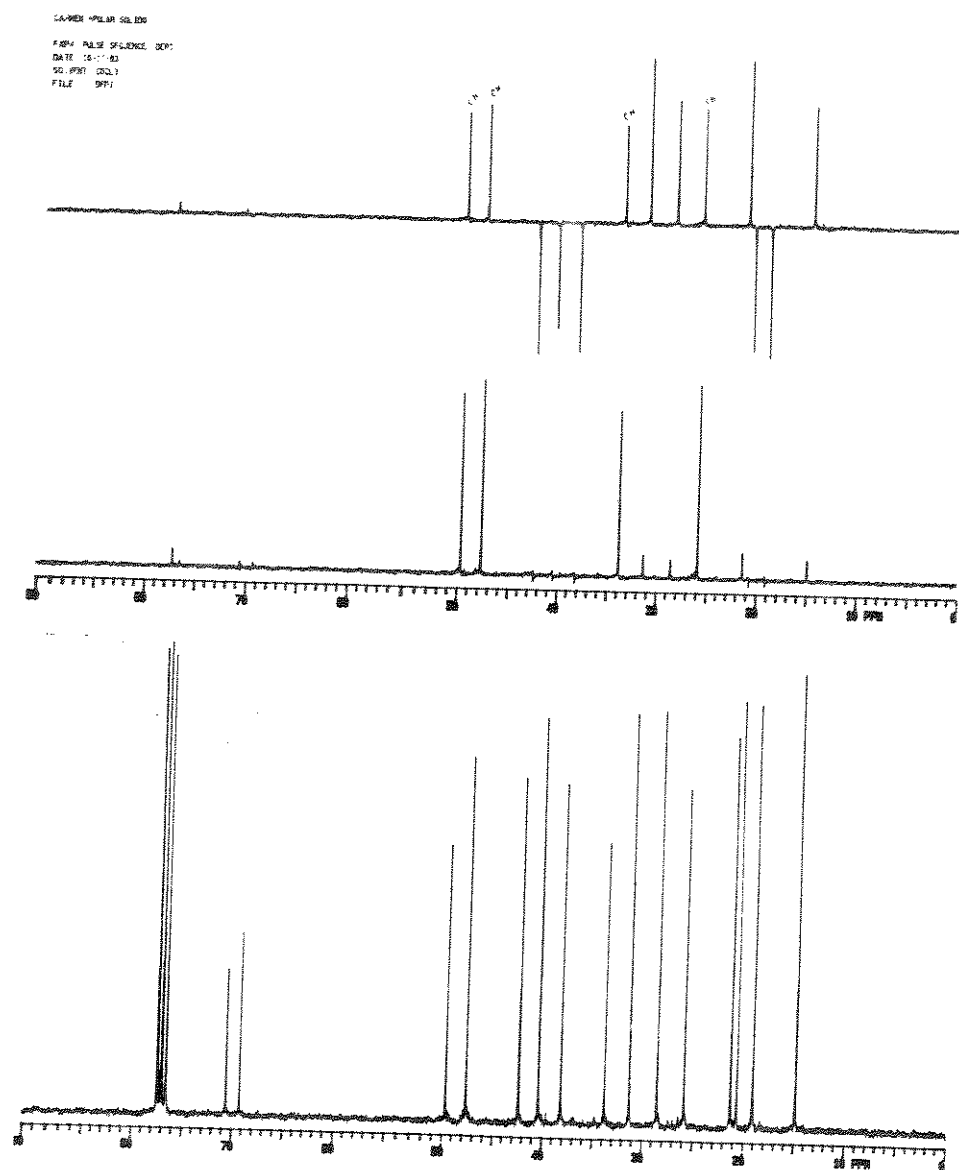
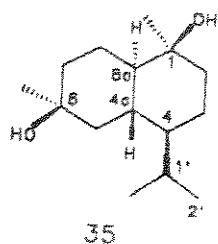
Observando o espectro COSY (E-31) verificamos que as correlações de prótons em 1.88x1.66 ( $\delta_C \times \delta_C$  é 42.11x20.72 ppm), 1.88x1.47 ( $\delta_C \times \delta_C$  é 42.11x20.72 ppm), 1.88x0.87 ( $\delta_C \times \delta_C$  é 42.11x42.11 ppm) indicam que um próton correlaciona-se com

dois prótons do carbono vizinho e com um próton ligado a ele mesmo, o que representa um segmento  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ . Sendo que no espectro HETCOR a região em 0.87 ppm correlaciona-se apenas com um sinal de  $\text{CH}_2$  (42.11 ppm) este foi atribuído ao C-7 e o sinal em 20.72 ppm foi atribuído ao C-8, portanto o sinal de  $\text{CH}_2$  em 19.15 ppm foi atribuído ao C-3. Entre os dois sinais de  $\text{CH}_2$  restantes em campo baixo o sinal em 40.41 ppm foi atribuído ao C-2 tomando como base o mesmo carbono nos compostos análogos estudados e o sinal em 38.18 ppm foi atribuído ao C-5.

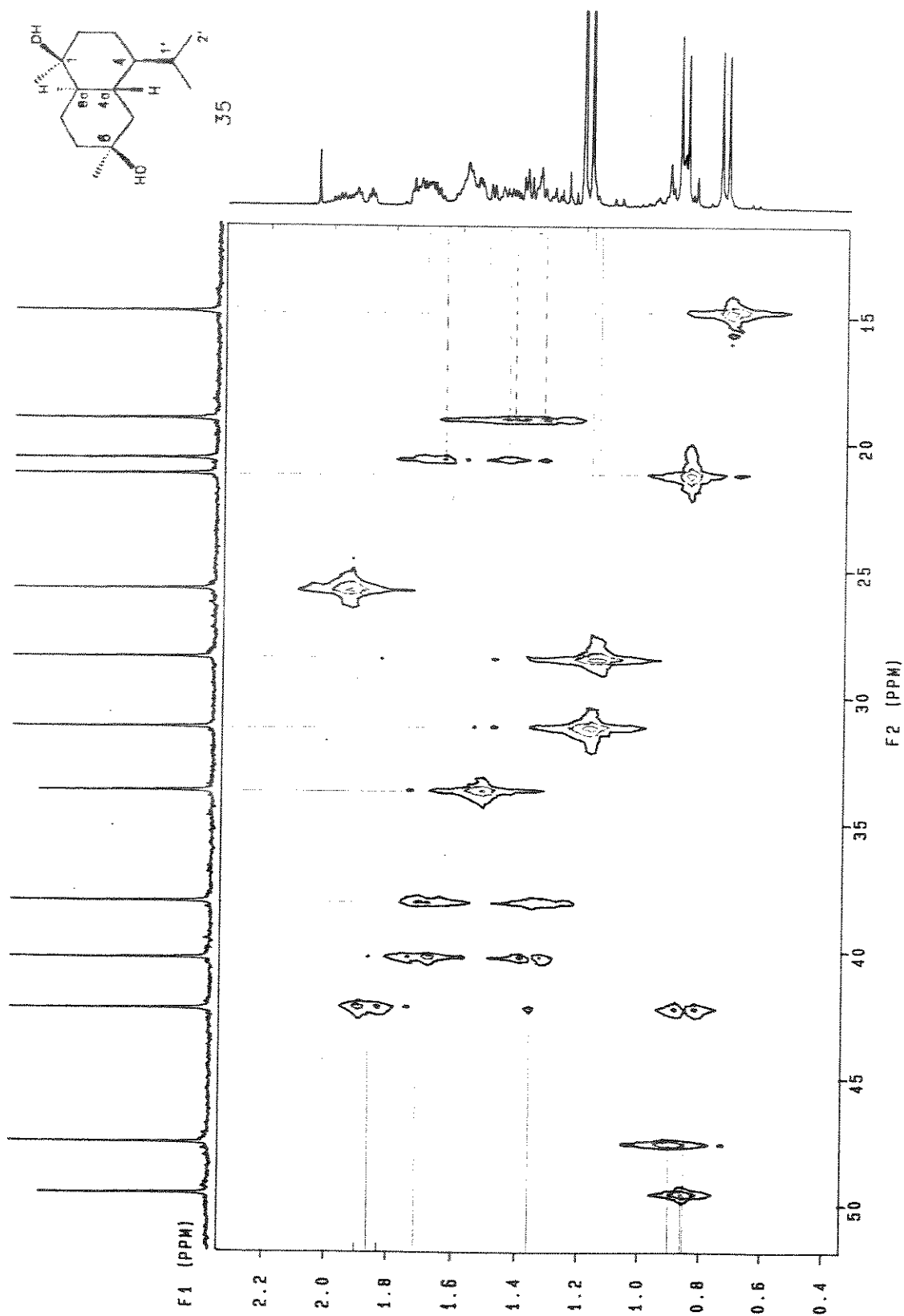
A correlação do próton H-8 em 1.66 ppm com um próton em 0.87 ppm indica que este sinal pertence ao próton H-8a e como discutimos anteriormente, esta região no espectro HETCOR apresenta dois sinais de CH (47.68 ou 49.67 ppm), dos quais um pertence ao carbono C-4. Para resolver esta dúvida comparamos o deslocamento químico do C-4 com o mesmo carbono em compostos análogos, sendo assim o sinal em 47.68 ppm foi atribuído ao C-4 e o sinal em 49.67 ppm foi atribuído ao C-8a. Restou apenas um sinal de metino em 33.81 ppm que foi atribuído ao C-4a.



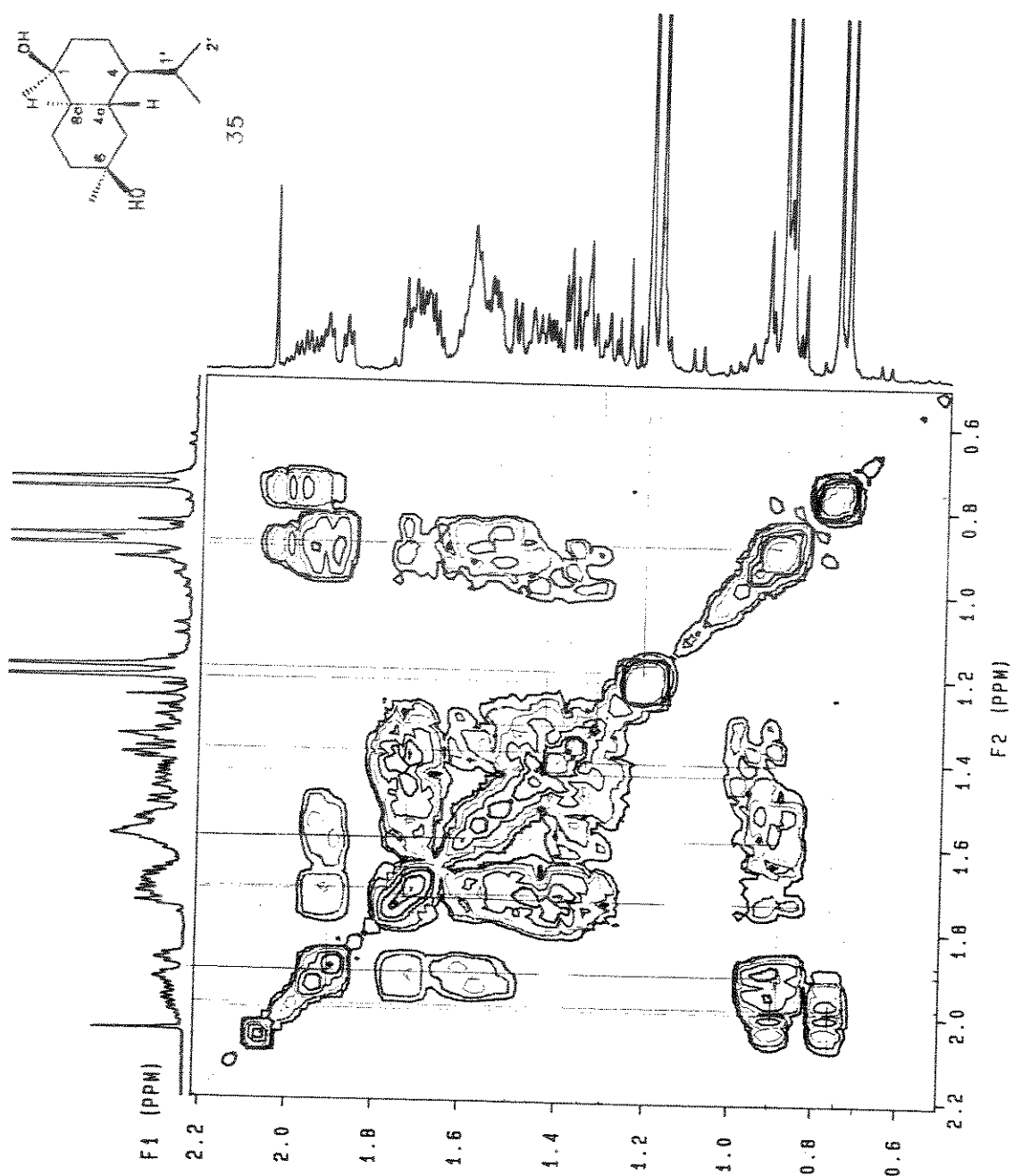
E - 28: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1β,6β-diol 35



E - 29: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e DEPT do 1β,6β-diol 35



E - 30: Espectro de HETCOR (C $\times$ H) de **35** (a) - expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  E-28) de **35** na região de 0.4 a 2.2ppm; (b) expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$  E-29) de **35** na região de 10-50ppm



E - 31: Espectro de COSY (HxH) de **35**. - expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> E-28) de **35** na região de 0.6-2.2ppm e gráfico de contorno 2-D de **35** da mesma região do espectro

Na atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 do 7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 32 foram utilizadas técnicas unidimensionais de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (DEPT) e também técnicas bidimensionais de RMN: HETCOR e COSY.

A análise unidimensional de RMN<sup>1</sup>H (E-33) do 7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 32 apresentou dois dubletos em 0.75 e 0.90 ppm ( $J=6.9\text{Hz}$ ) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; dois singletos em 1.18 e 1.35 ppm atribuídos aos prótons do grupo Me-C1 e Me-C6, respectivamente; e finalmente um duplodublete largo mal resolvido em 4.04 ppm ( $J=1.6\text{Hz}$ ) atribuído ao próton H-7 em posição equatorial devido ao pequeno valor da constante de acoplamento.

A partir das informações do espectro DEPT (E-34) atribuiu-se o sinal de carbono quaternário em 70.75 ppm ao C-1 com base no deslocamento químico do mesmo carbono dos compostos análogos discutidos anteriormente. O sinal de carbono quaternário restante (72.22 ppm) foi atribuído ao C-6. O sinal de grupo metino em 65.49 ppm foi atribuído ao carbono ligado a halogênio C-7. Os sinais de grupos metilênicos em 40.78 e 19.30 ppm foram atribuídos aos carbonos C-2 e C-3, respectivamente, com base nos deslocamentos químicos de carbono de compostos análogos.

O espectro HETCOR do 7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 32 (E-35) foi analisado a partir das informações do espectro DEPT e as correlações CxH são apresentadas na tabela 14. Com isso, pudemos atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos C-1'; C-2', Me-C1', Me-C1 e Me-C6.

Tabela 14: Correlação entre CxH do espectro HETCOR do 7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 39

| nº do C | $\delta$ C (ppm)         | $\delta$ H (ppm) |
|---------|--------------------------|------------------|
| 7       | 65.49 (CH)               | 4.04             |
| 4       | 47.30 (CH)               | 1.05             |
| 8a      | 42.82 (CH)               | 1.47             |
| 2       | 40.78 (CH <sub>2</sub> ) | 1.70 e *         |
| 5       | 36.26 (CH <sub>2</sub> ) | 1.48 e 1.75      |
| 4a      | 33.46 (CH)               | 1.59             |
| 8       | 29.54 (CH <sub>2</sub> ) | 1.99 e 2.20      |
| Me-C6   | 29.00 (CH <sub>3</sub> ) | 1.35             |
| Me-C1   | 28.53 (CH <sub>3</sub> ) | 1.18             |
| 1'      | 26.02 (CH)               | 1.96             |
| Me-C1'  | 21.42 (CH <sub>3</sub> ) | 0.90             |
| 3       | 19.39 (CH <sub>2</sub> ) | 1.48 e 1.55      |
| 2'      | 15.03 (CH <sub>3</sub> ) | 0.75             |

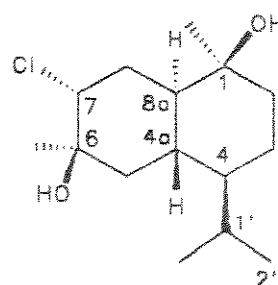
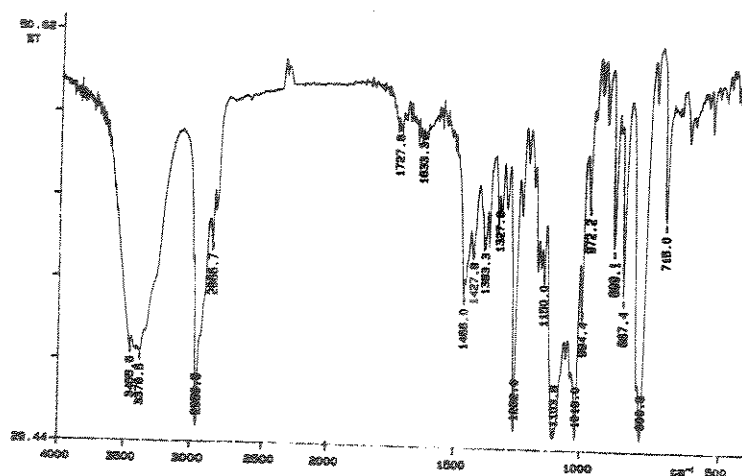
\* ausente no espectro E-35

A análise do espectro COSY (E-36) forneceu a correlação HxH que é listada na tabela 15.

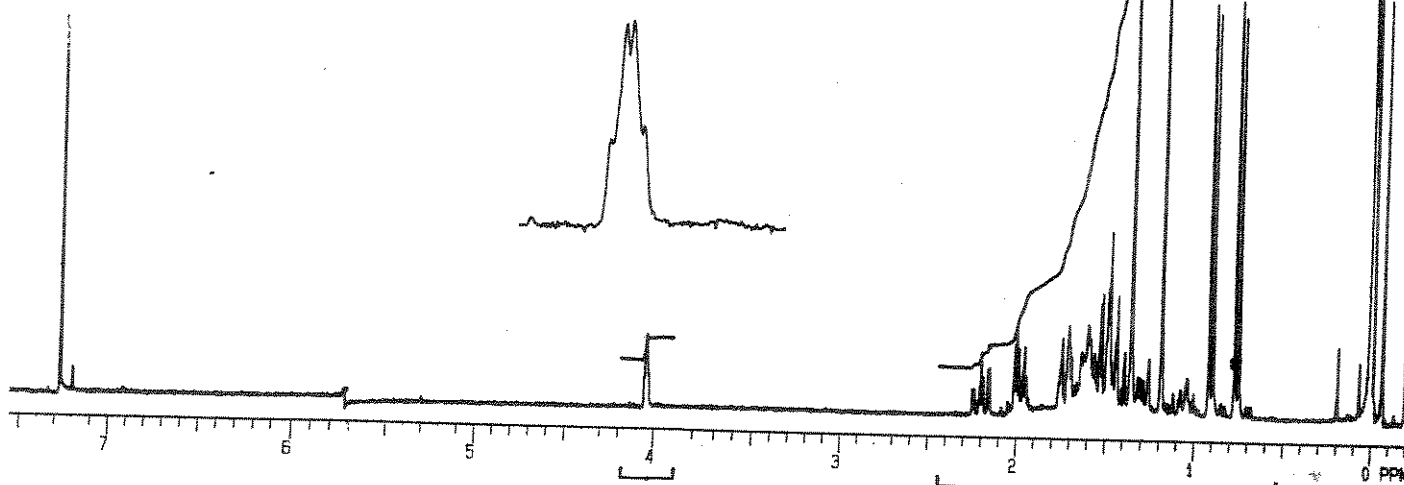
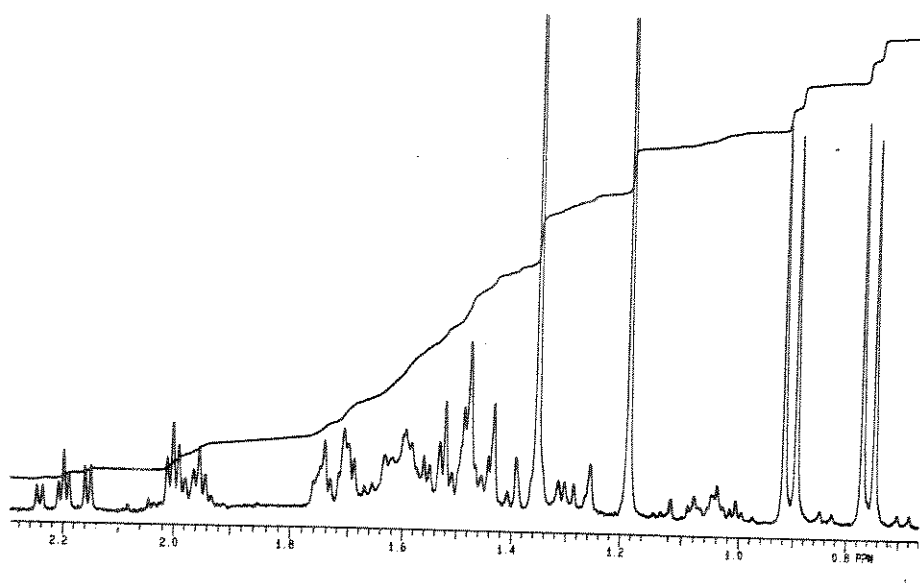
**Tabela 15:** Correlação HxH do espectro COSY do 7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 39

| HxH                                                                  | $\delta_H \times \delta_H$ (ppm) |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| H <sub>7<math>\alpha</math></sub> xH <sub>8<math>\beta</math></sub>  | 4.04 (dd) x 2.20 (ddd)           |
| H <sub>7<math>\alpha</math></sub> xH <sub>8<math>\alpha</math></sub> | 4.04 (dd) x 1.99 (dt)            |
| H <sub>8<math>\beta</math></sub> xH <sub>8<math>\alpha</math></sub>  | 2.20 (ddd) x 1.47 (ddd)          |
| H <sub>8<math>\alpha</math></sub> xH <sub>4<math>a\beta</math></sub> | 1.47 (ddd) x 1.59 (nr)           |
| H <sub>4<math>a\beta</math></sub> xH <sub>5<math>\alpha</math></sub> | 1.59(nr) x 1.75 (nr)             |
| H <sub>4<math>a\beta</math></sub> xH <sub>5<math>\beta</math></sub>  | 1.59 (nr) x 1.48 (nr)            |

Analisando a correlação HxH do espectro da tabela 15, encontramos para o próton H-7 (4.04 ppm, 65.49 ppm), ligado ao mesmo átomo de carbono que o halogênio, uma correlação com dois prótons (2.20 e 1.99 ppm) ligados a um mesmo carbono, ou seja, um grupo CH<sub>2</sub> em 29.54 ppm. Um dos prótons deste grupo CH<sub>2</sub> (2.20 ppm) correlaciona-se com um próton em 1.47 ppm (CH em 42.82 ppm), que por sua vez se correlaciona com um próton em 1.59 ppm (CH em 33.46 ppm). Com esses dados construímos o segmento -ClCH-CH<sub>2</sub>-CH-CH-. Continuando a analisar o espectro COSY observamos que o próton em 1.59 ppm (CH em 33.46 ppm) correlaciona-se com dois outros prótons (1.75 e 1.48 ppm) ligados a um mesmo carbono (36.26 ppm), sendo assim o fragmento descrito anteriormente passou a ser -ClCH-CH<sub>2</sub>-CH-CH-CH<sub>2</sub>-. Este fragmento descreve exatamente o cicloexano que contém o átomo de cloro do composto 7 $\alpha$ -cloro-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol 39 com isso atribuímos os sinais de deslocamento químicos de carbonos em 29.54 ppm ao C-8, 42.82 ppm ao C-8a, 33.46 ppm ao C-4a e 36.26 ppm ao C-5.

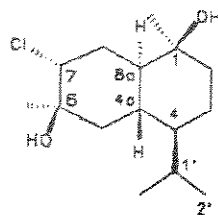


39

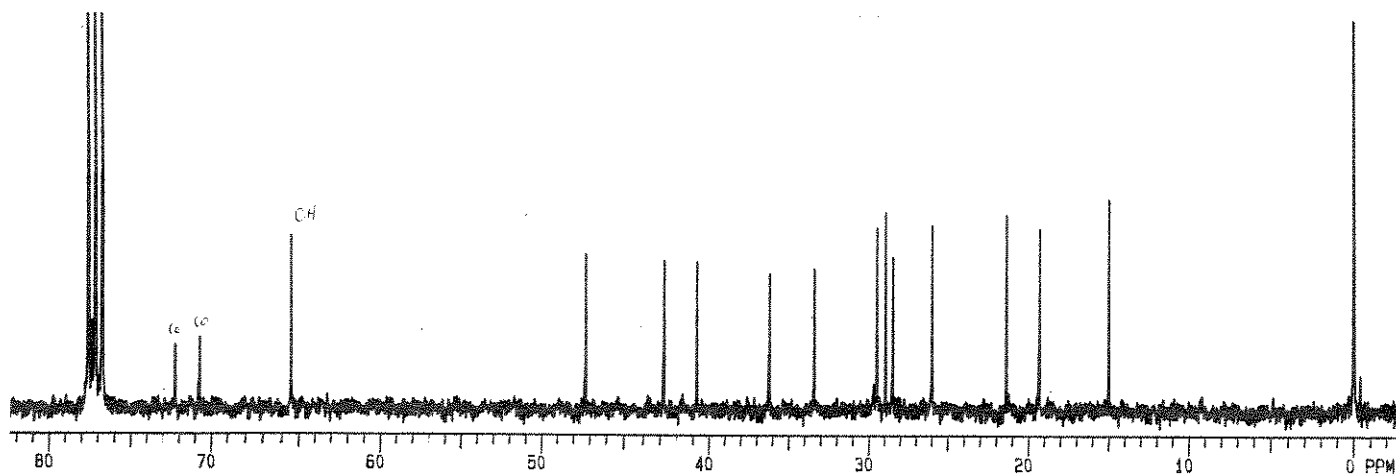
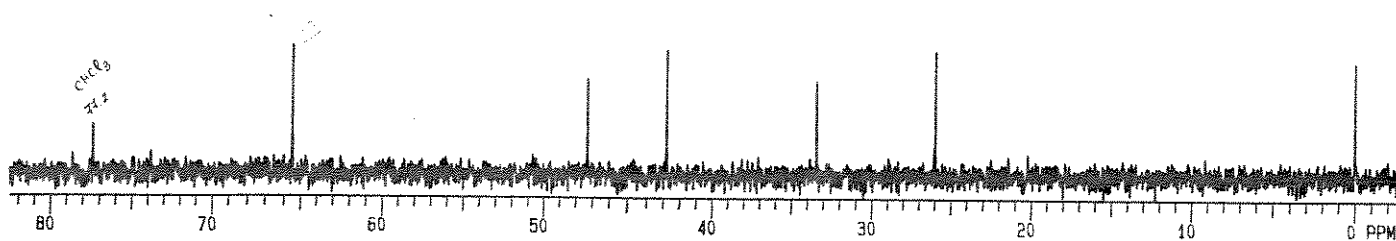
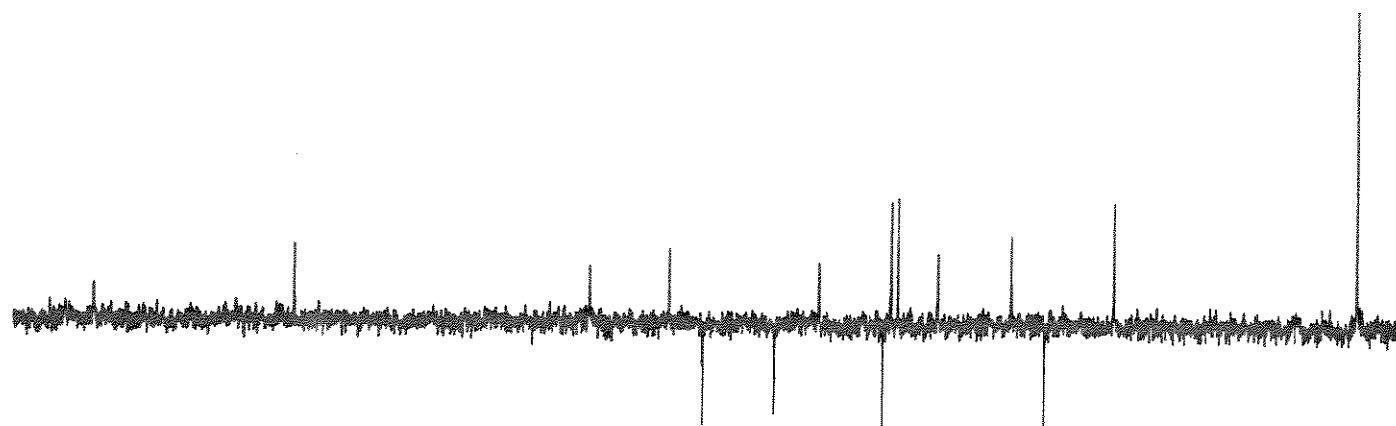


E - 32: Espectro de IVTF do composto 39

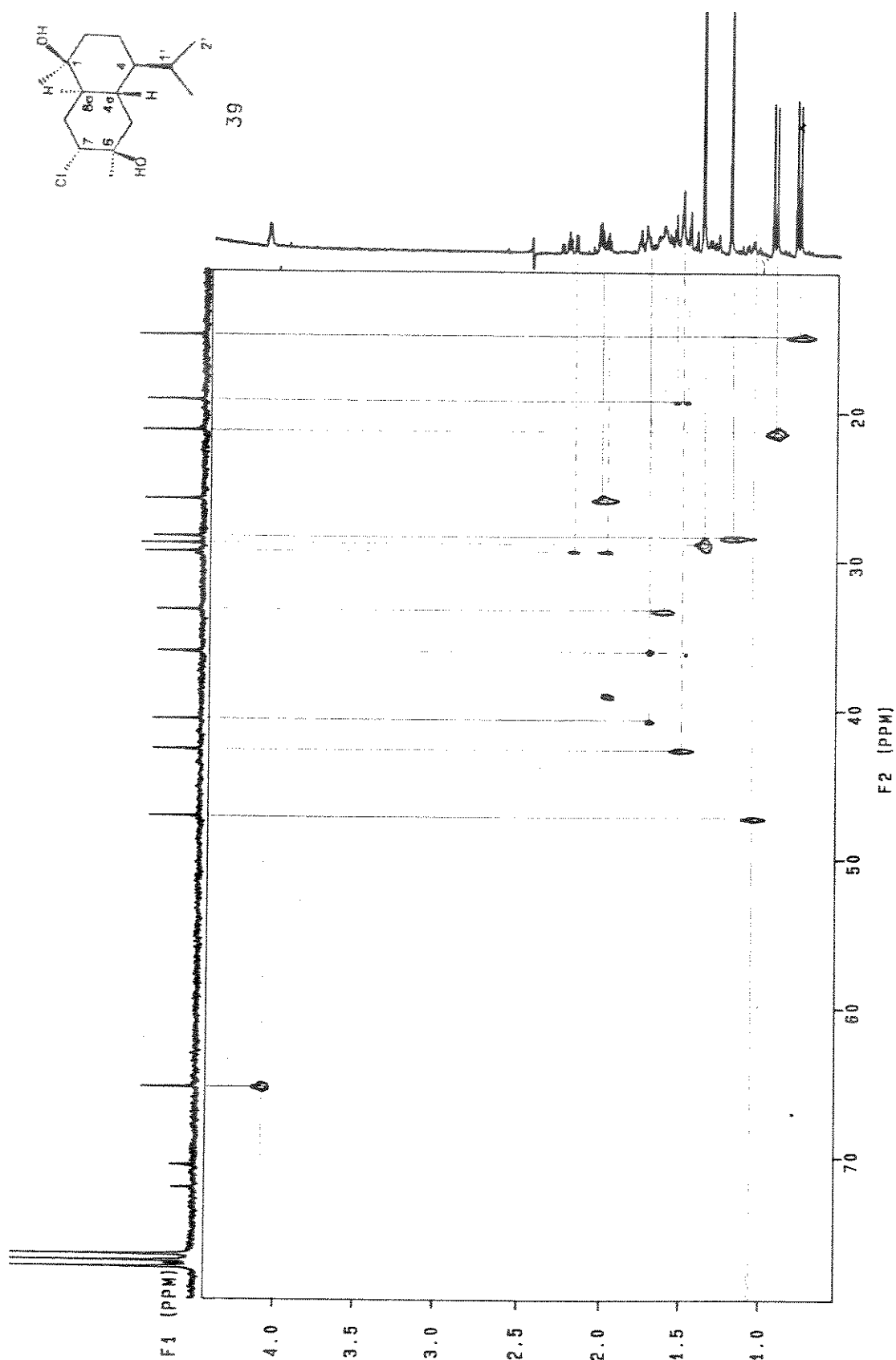
E - 33: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) do composto 39



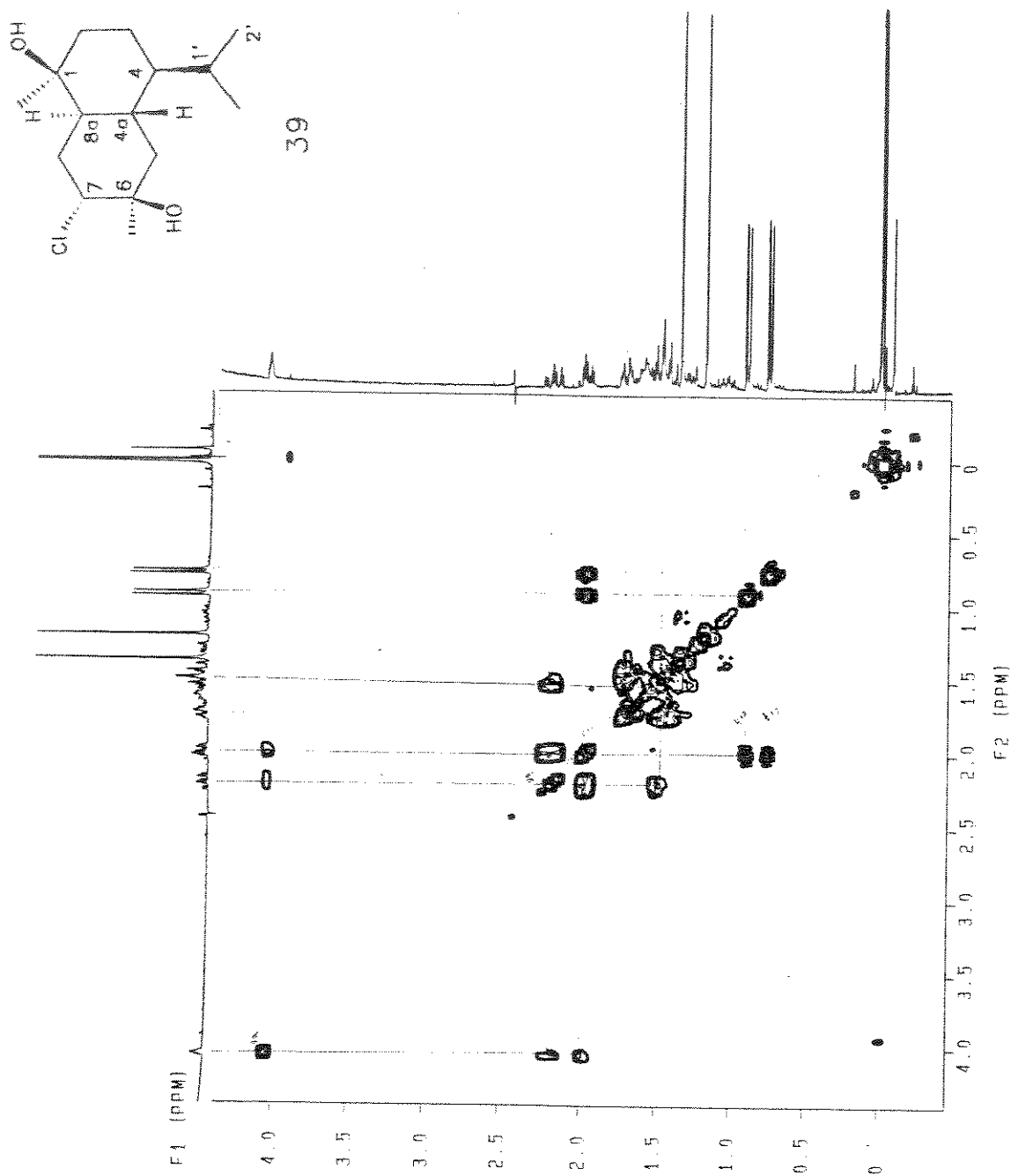
39



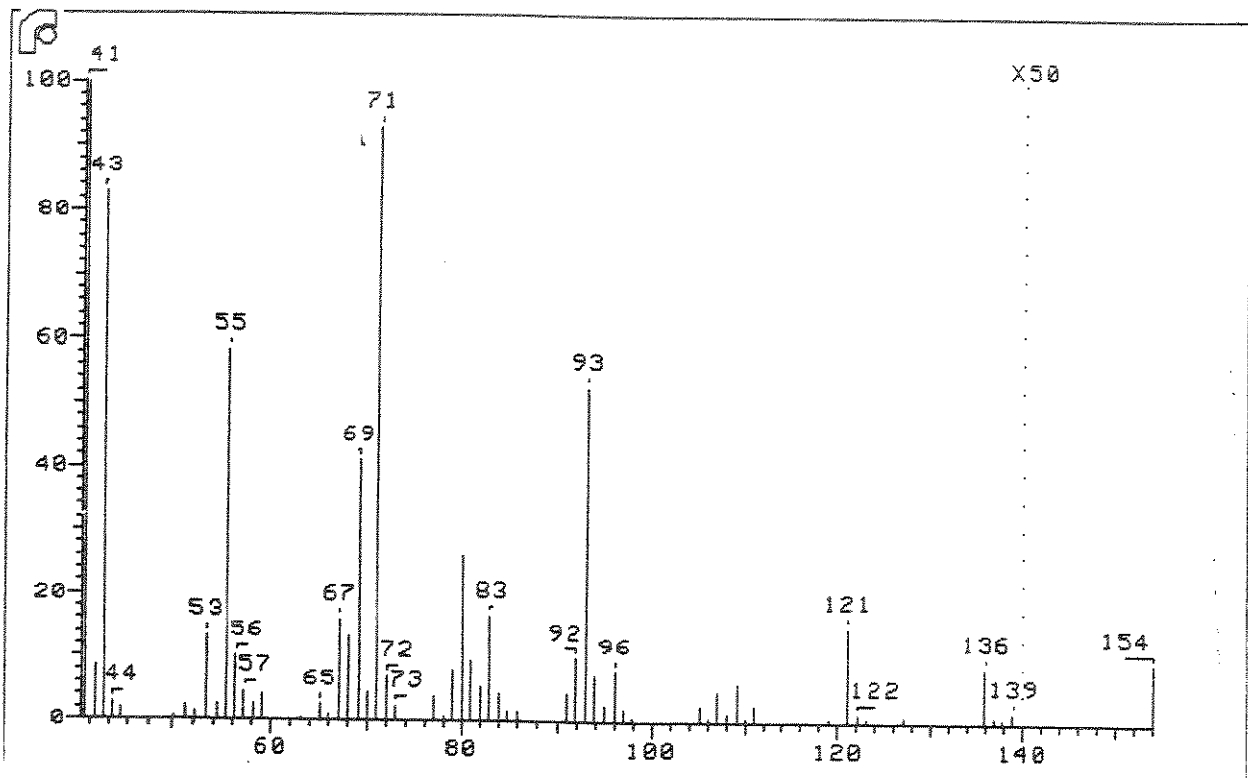
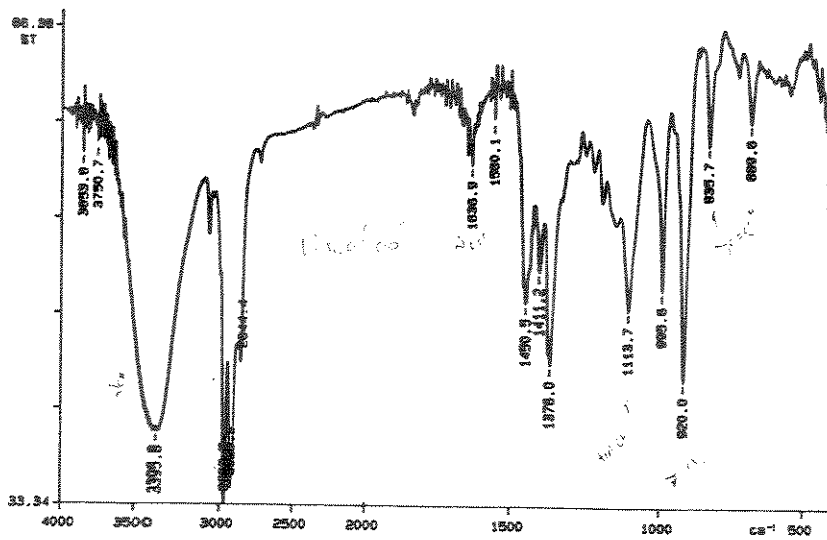
E - 34: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 39



E - 35: Espectro de HETCOR (C $\times$ H) de **39**. (a) - expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS E-33) de **39** na região de 0-4ppm; (b) expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS E-34) de **39** na região de 10-80ppm

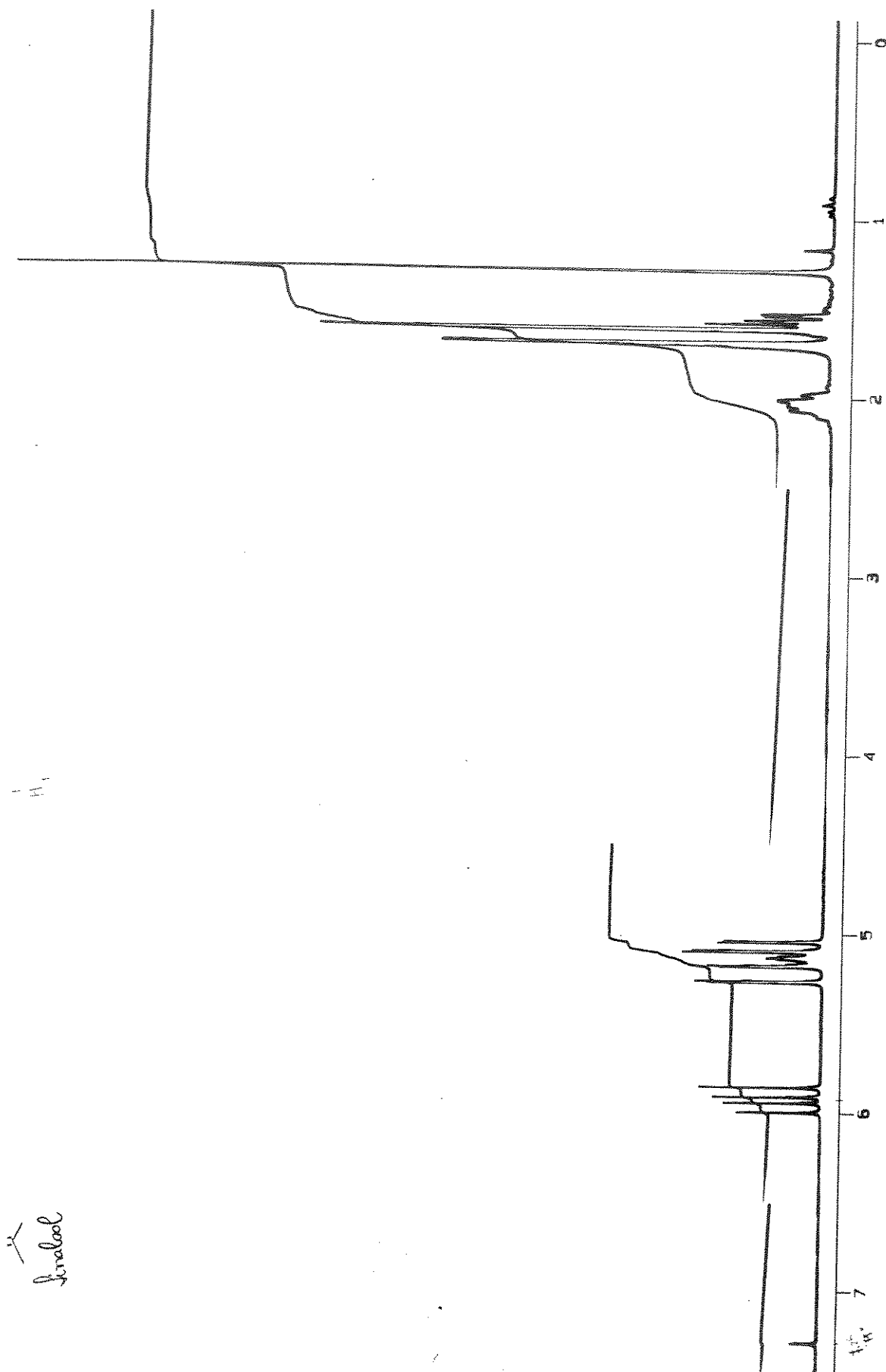


E - 36: Espectro de COSY (HxH) de **39**. - expansão do espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS E-33) de **39** na região de 0-4ppm e gráfico de contorno 2-D de **39** da mesma região do espectro

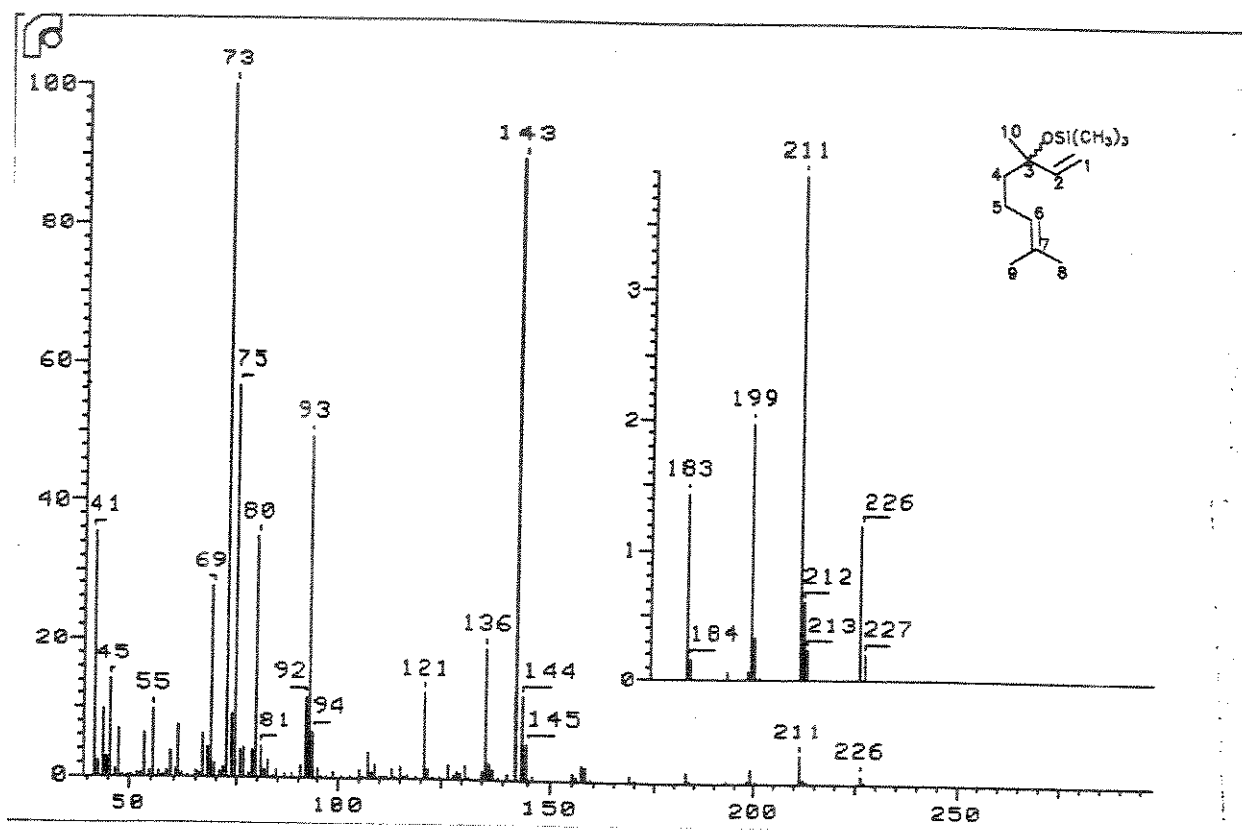
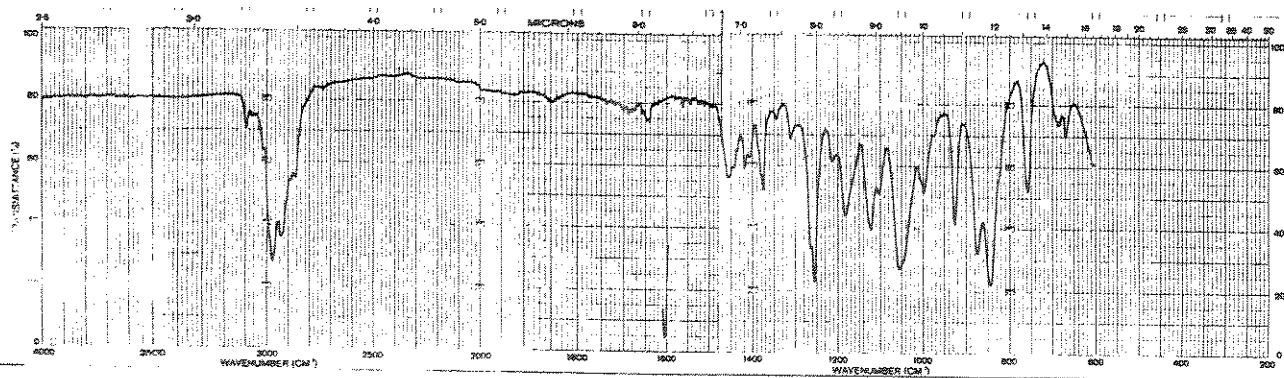


E - 37: Espectro de IVTF do linalool 116a

E - 38: Espectro de massas do linalool 116a

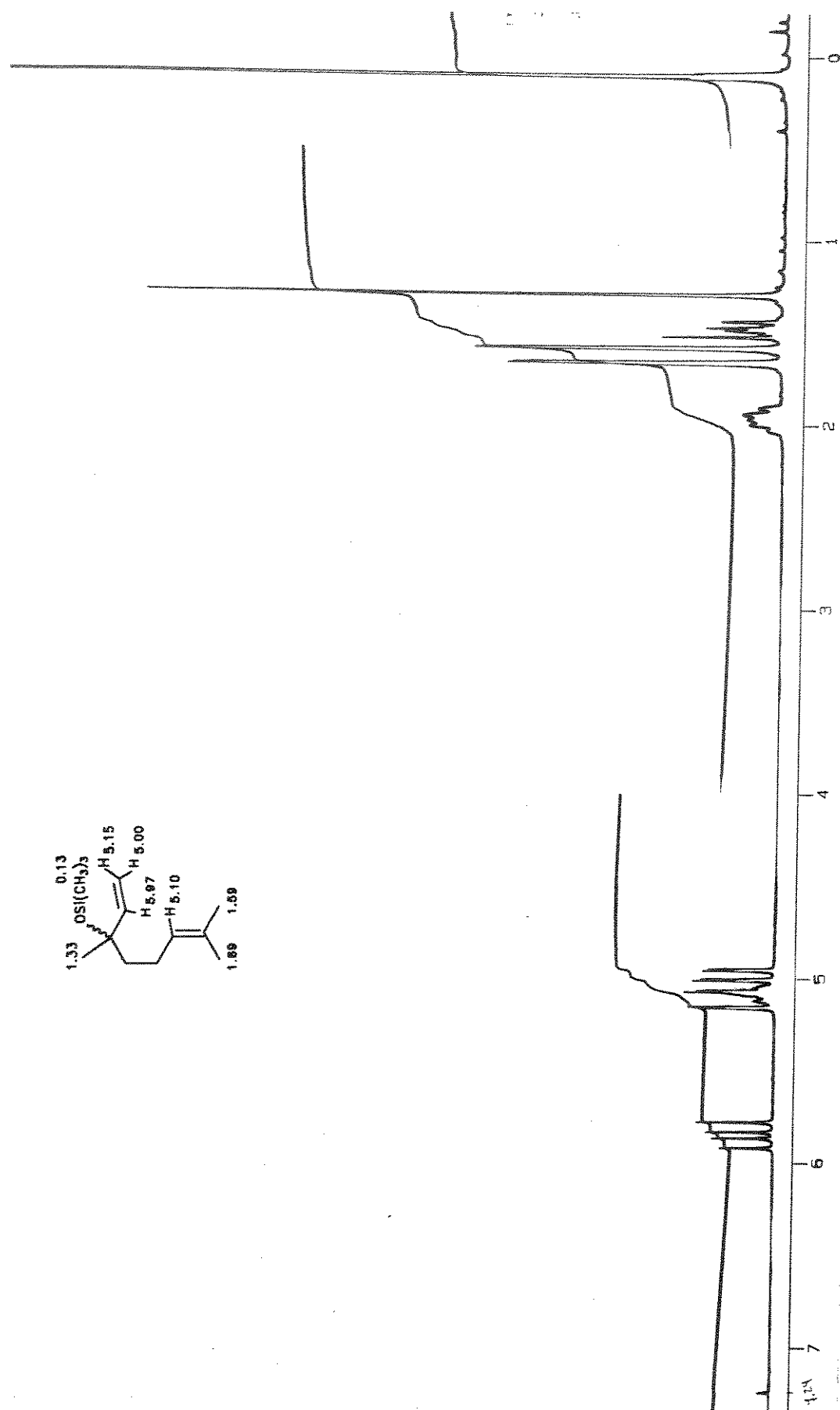


E - 39: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do linalool 116a

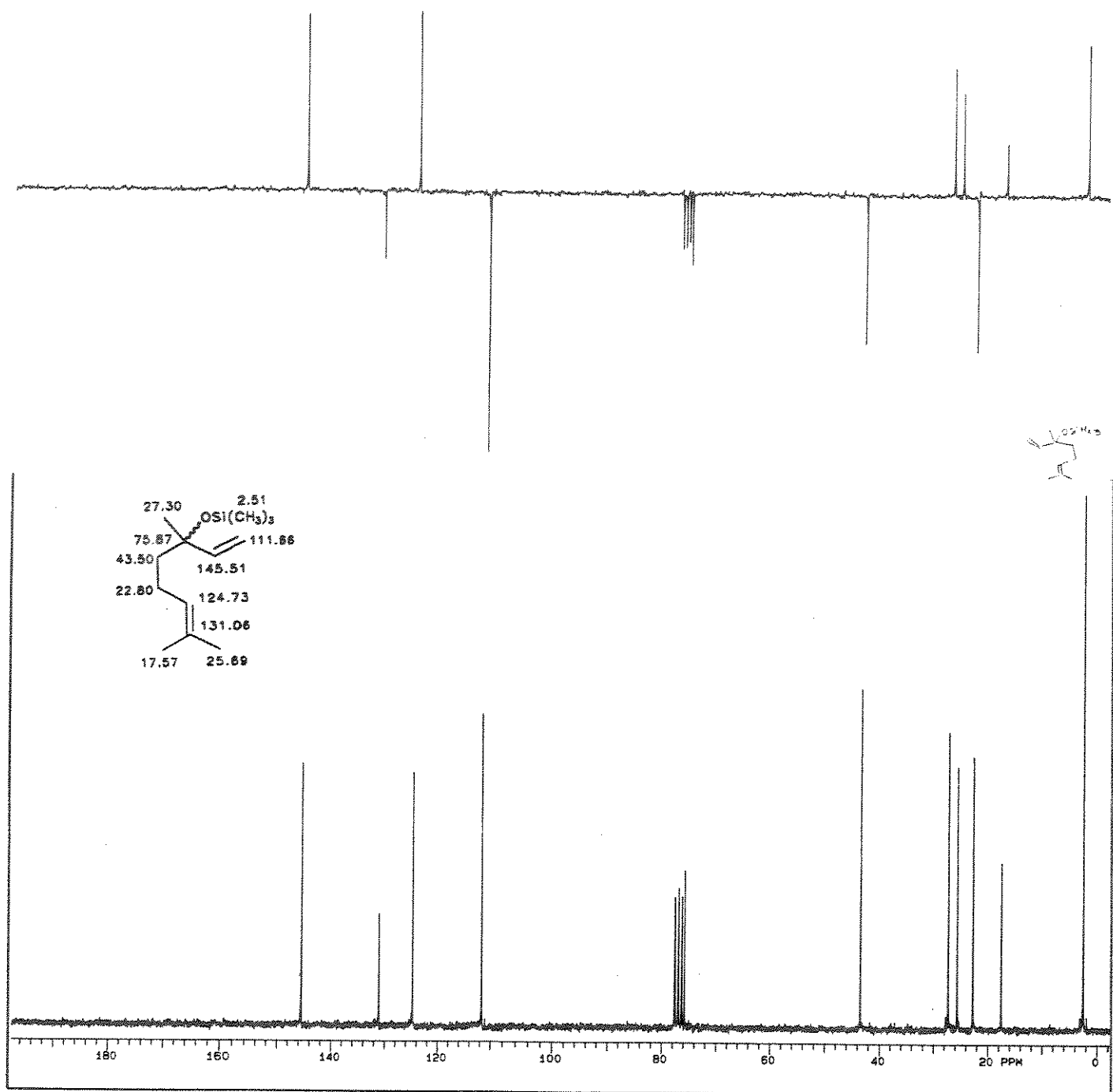


E - 40: Espectro de IV do composto sililéter 116b

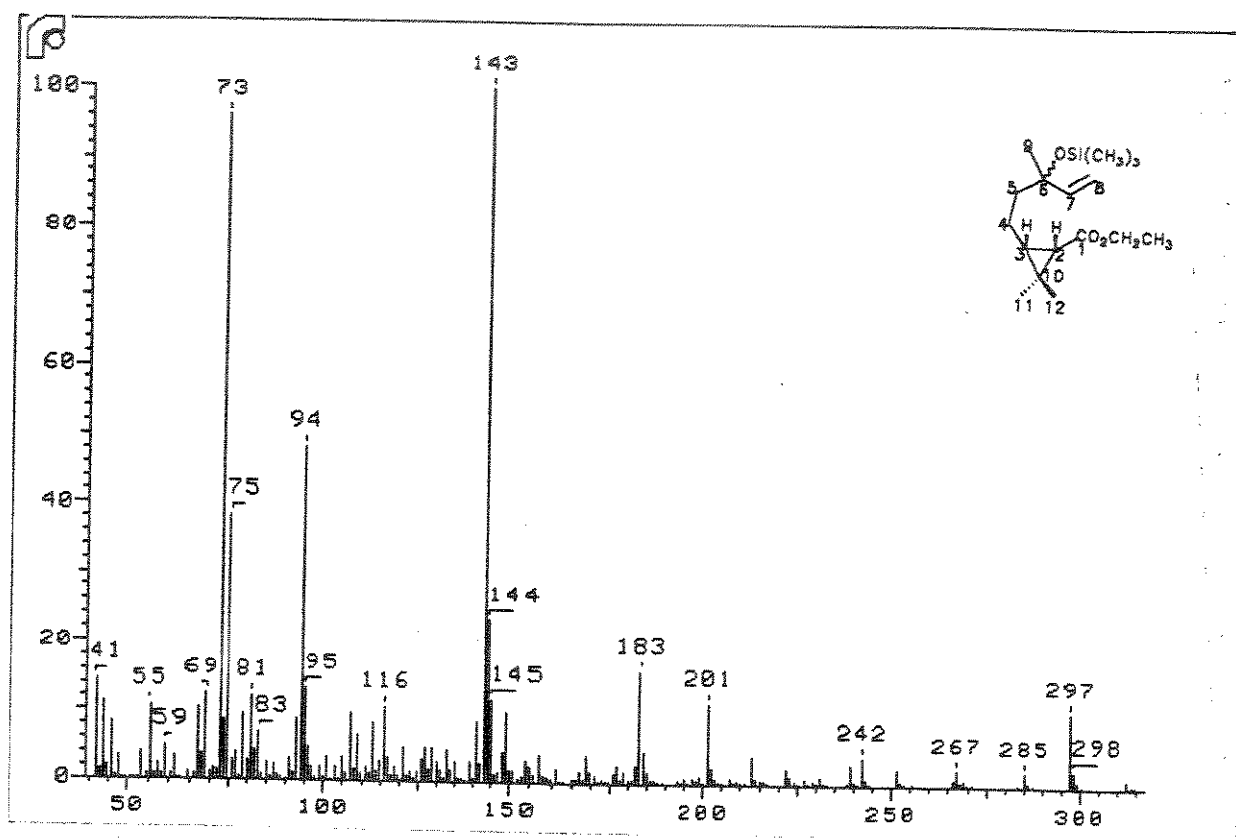
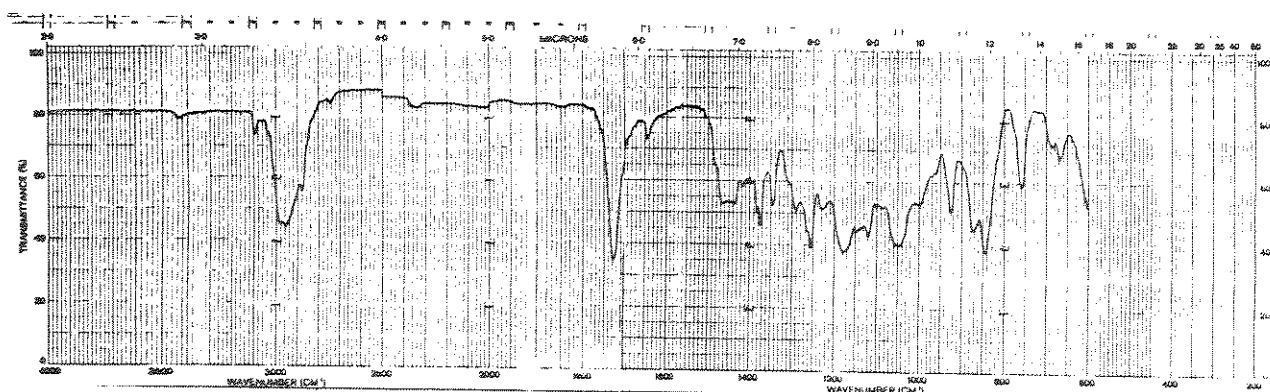
E - 41: Espectro de massas do composto sililéter 116b



E - 42: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto sililéter 116b

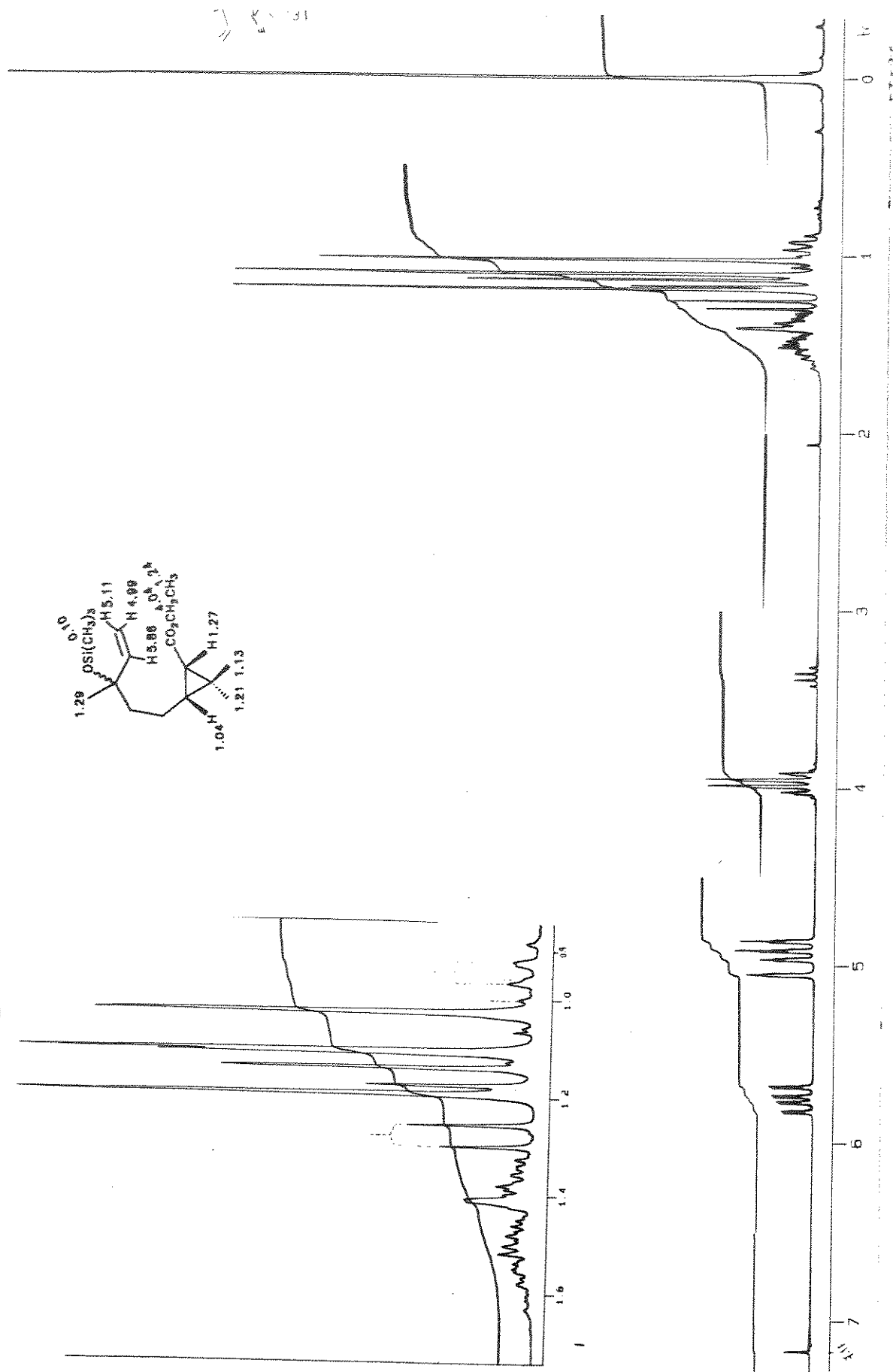


E - 43: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e APT do composto sililéter **116b**

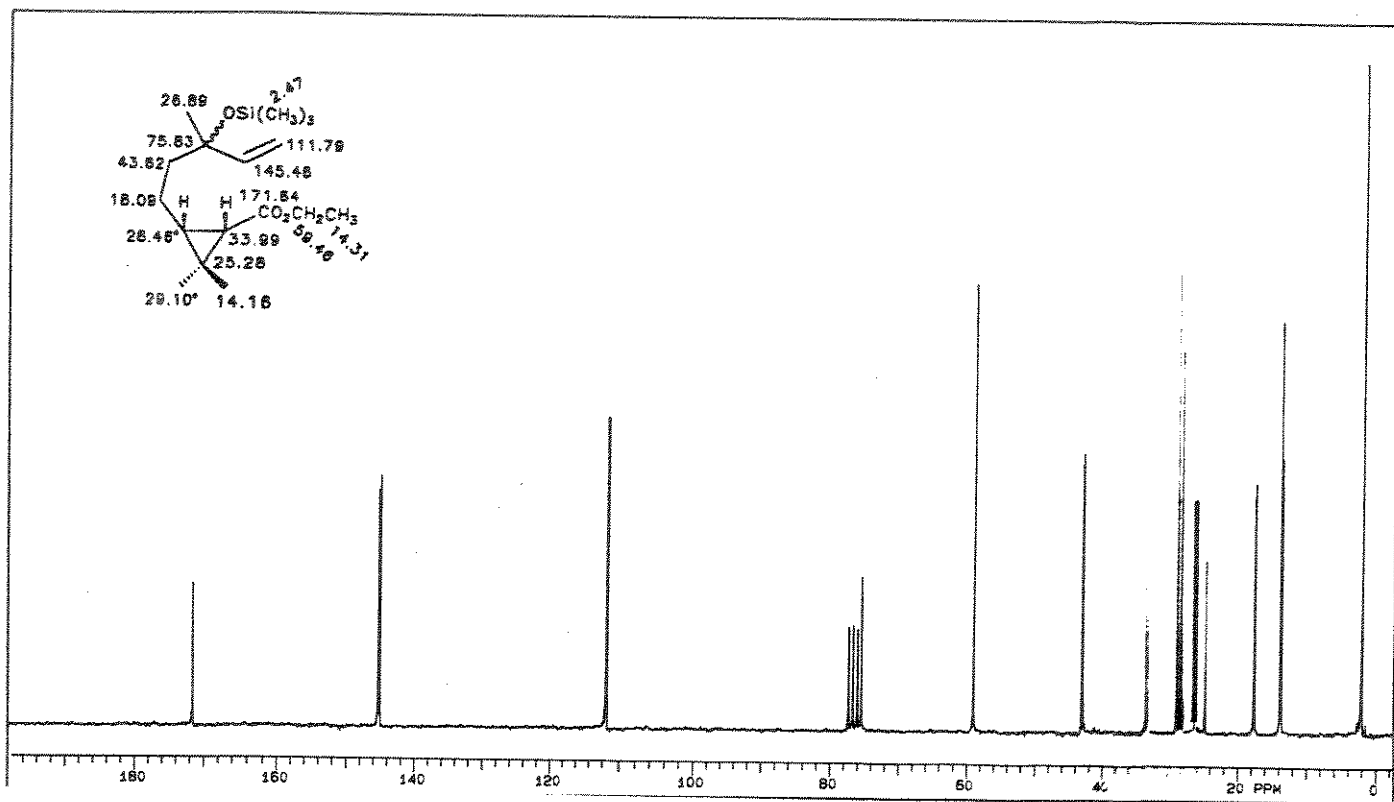
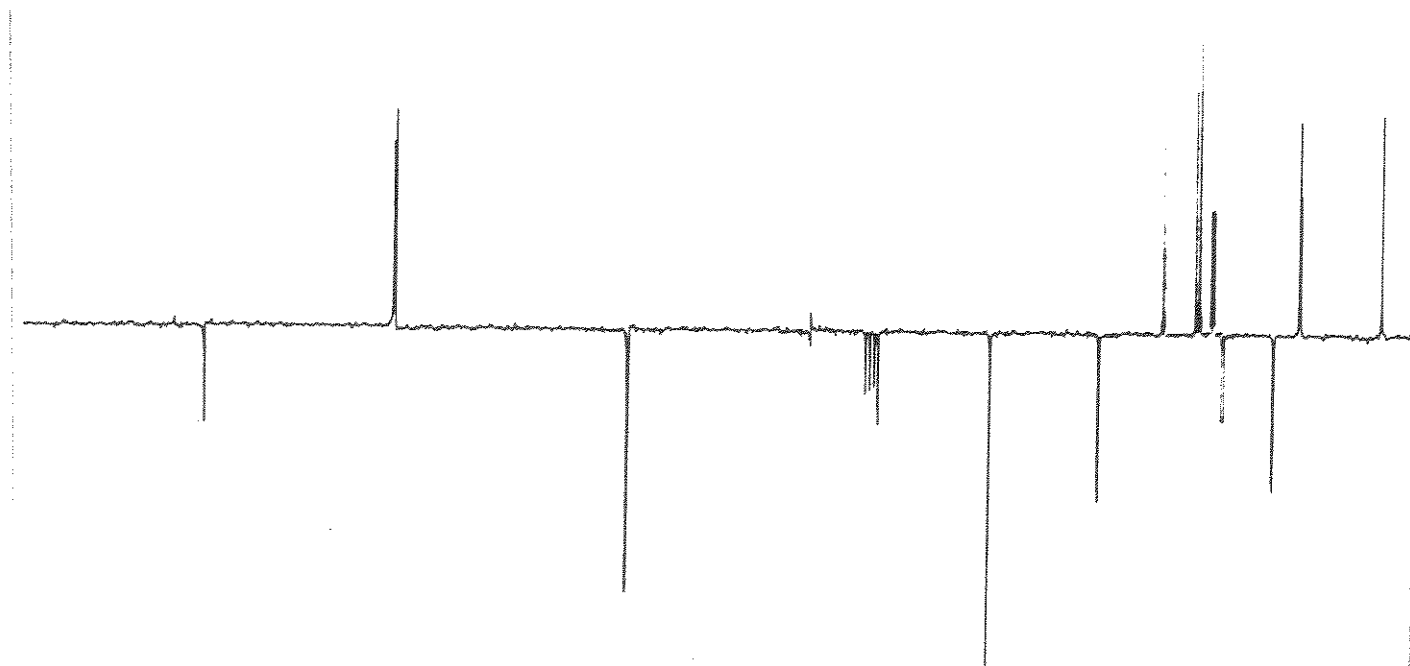


E - 44: Espectro de IV do composto 117-cis

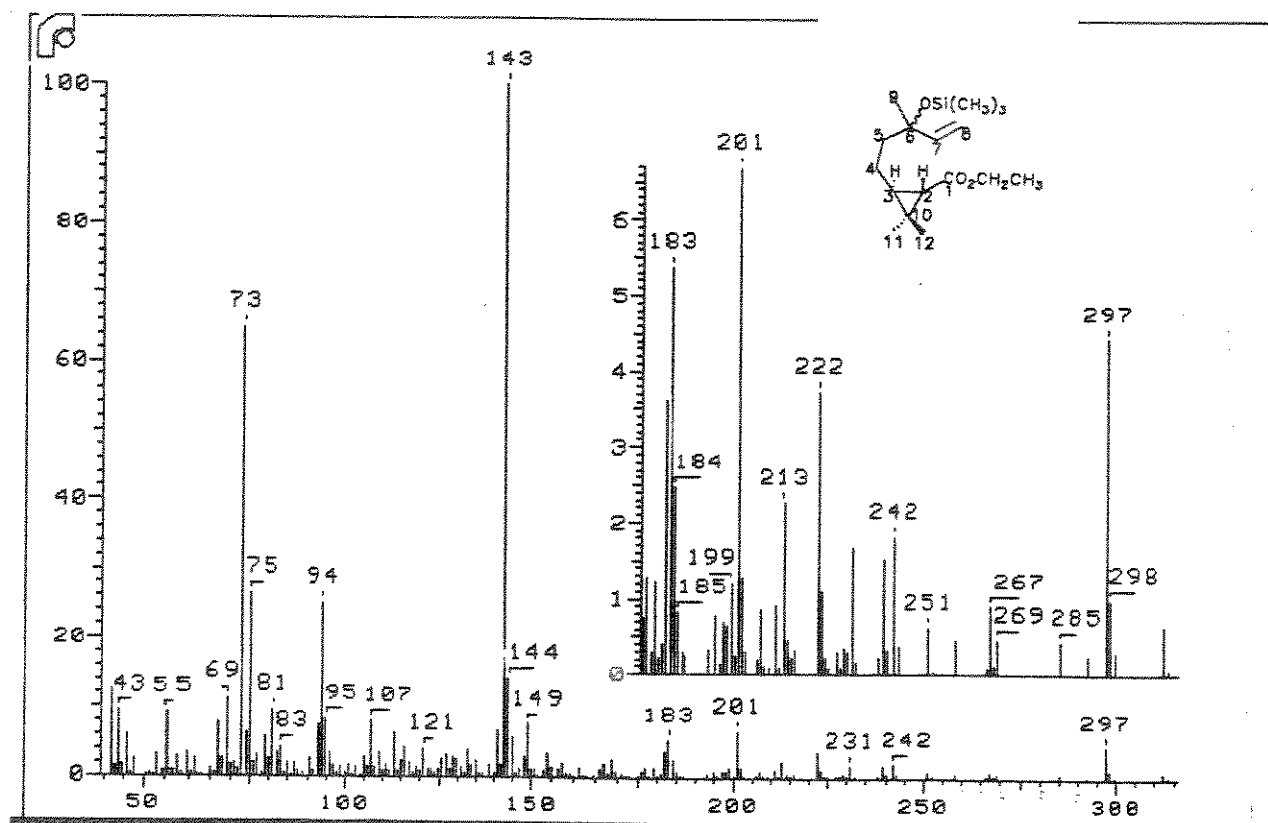
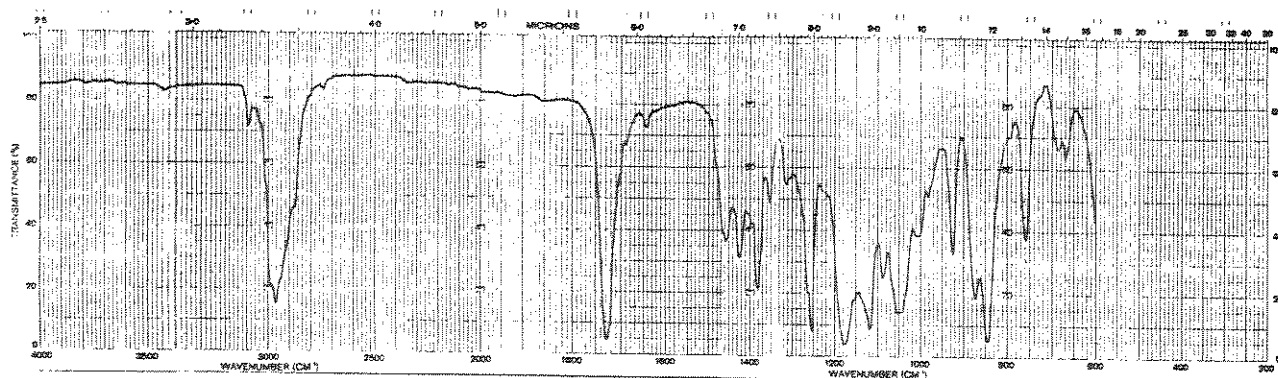
E - 45: Espectro de massas do composto 117-cis



E - 46: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 117-*cis*

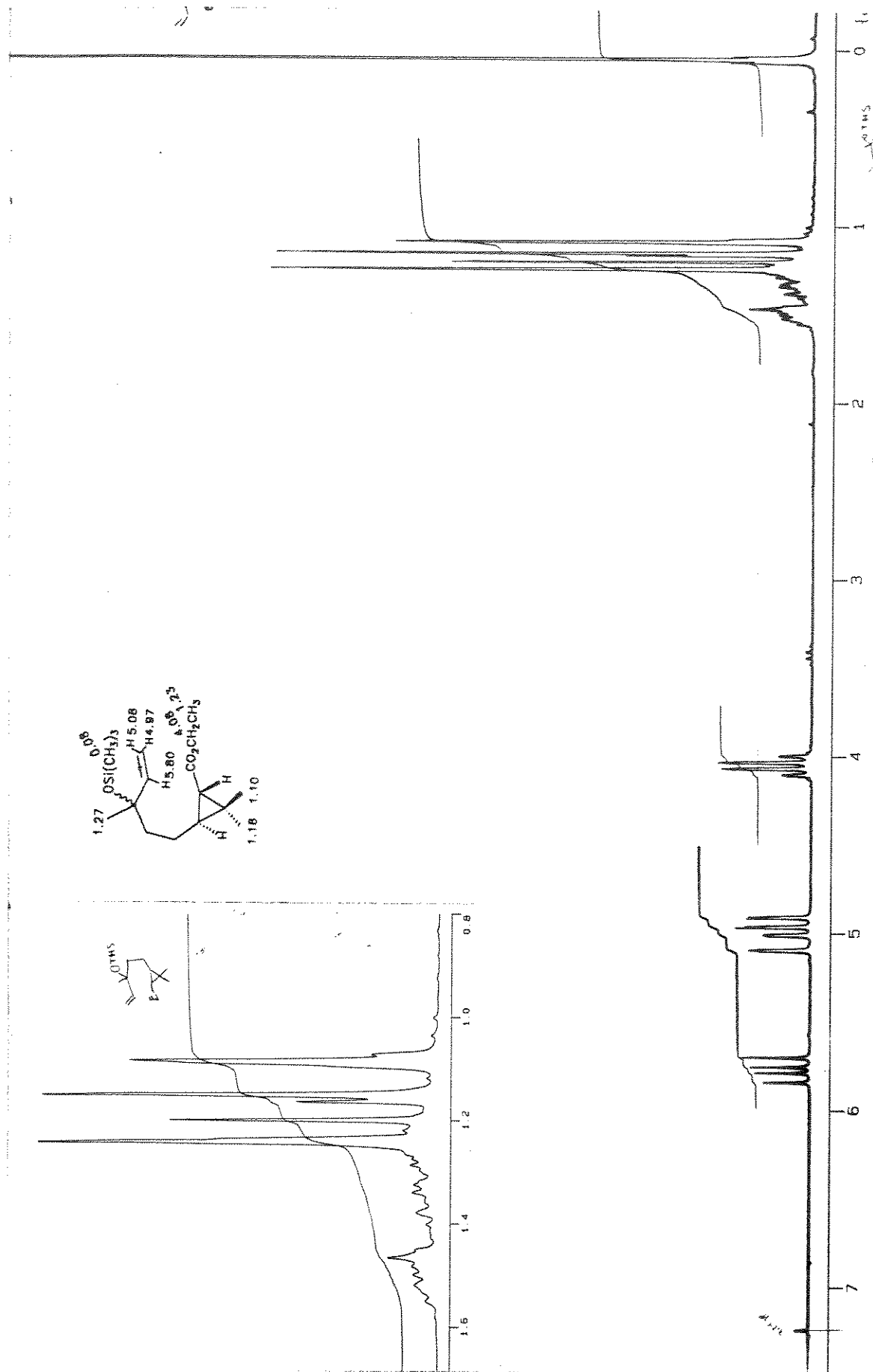


E - 47: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto 117-*cis*

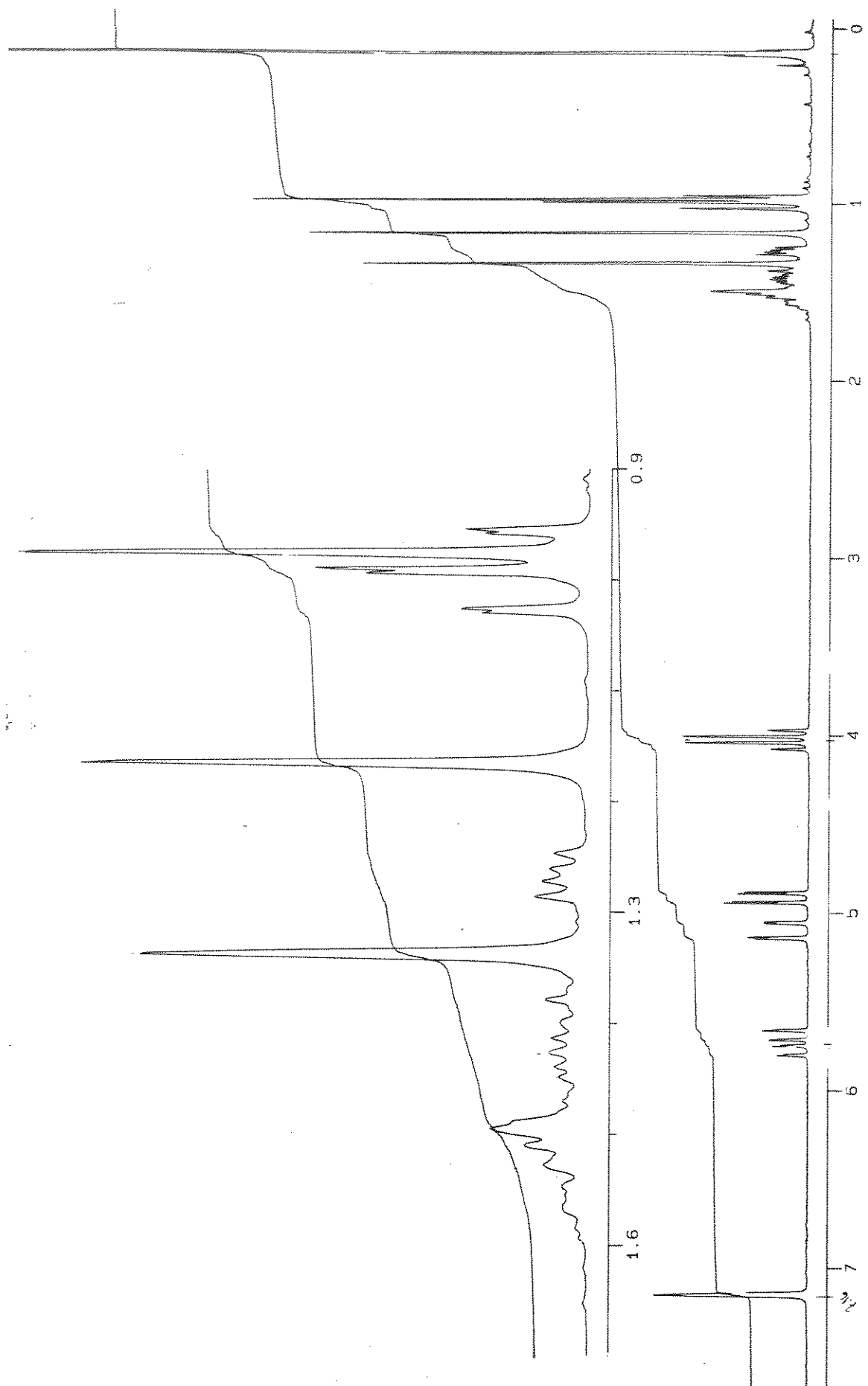


E - 48: Espectro de IV do composto 117-trans

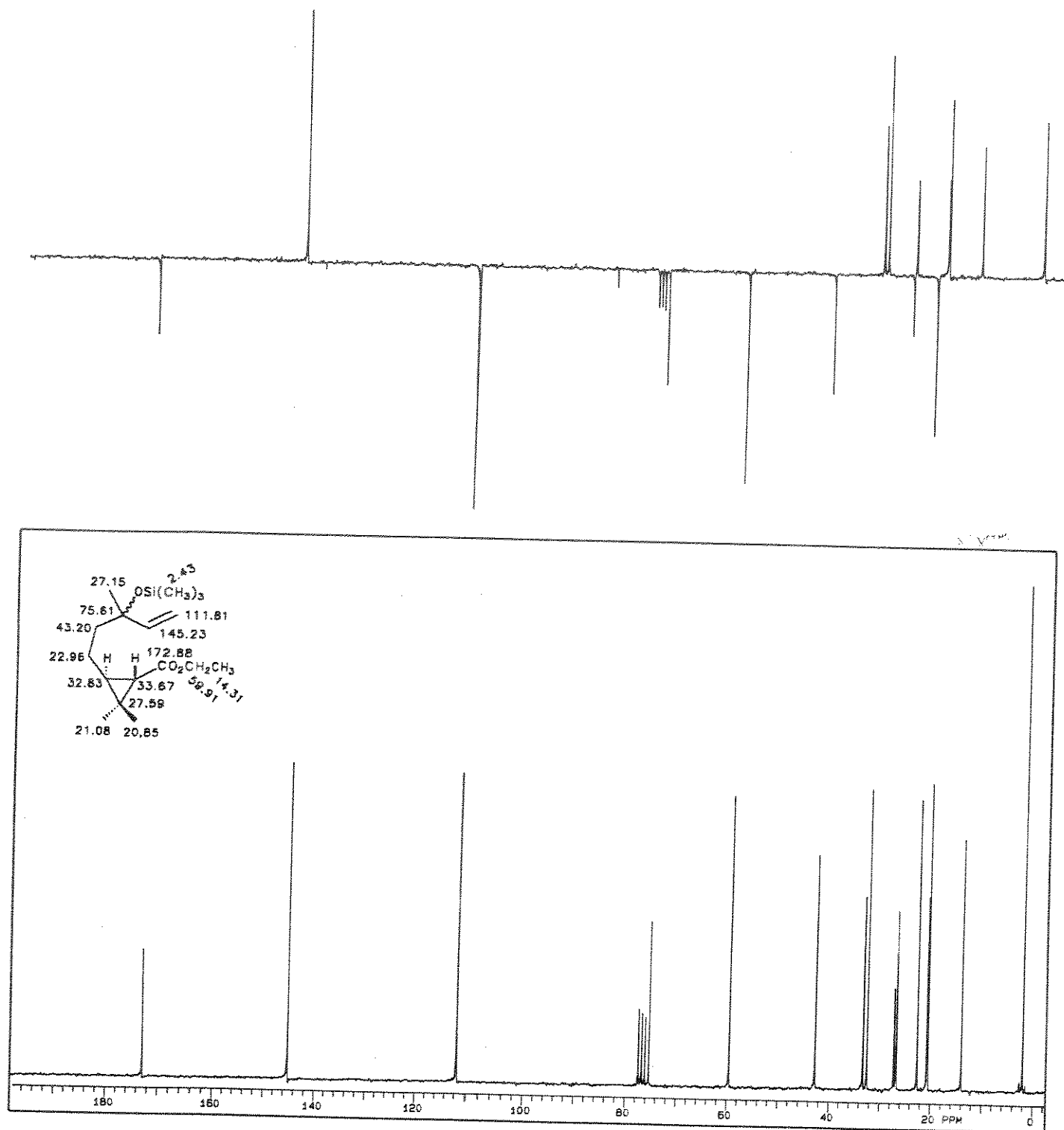
E - 49: Espectro de massas do composto 117-trans



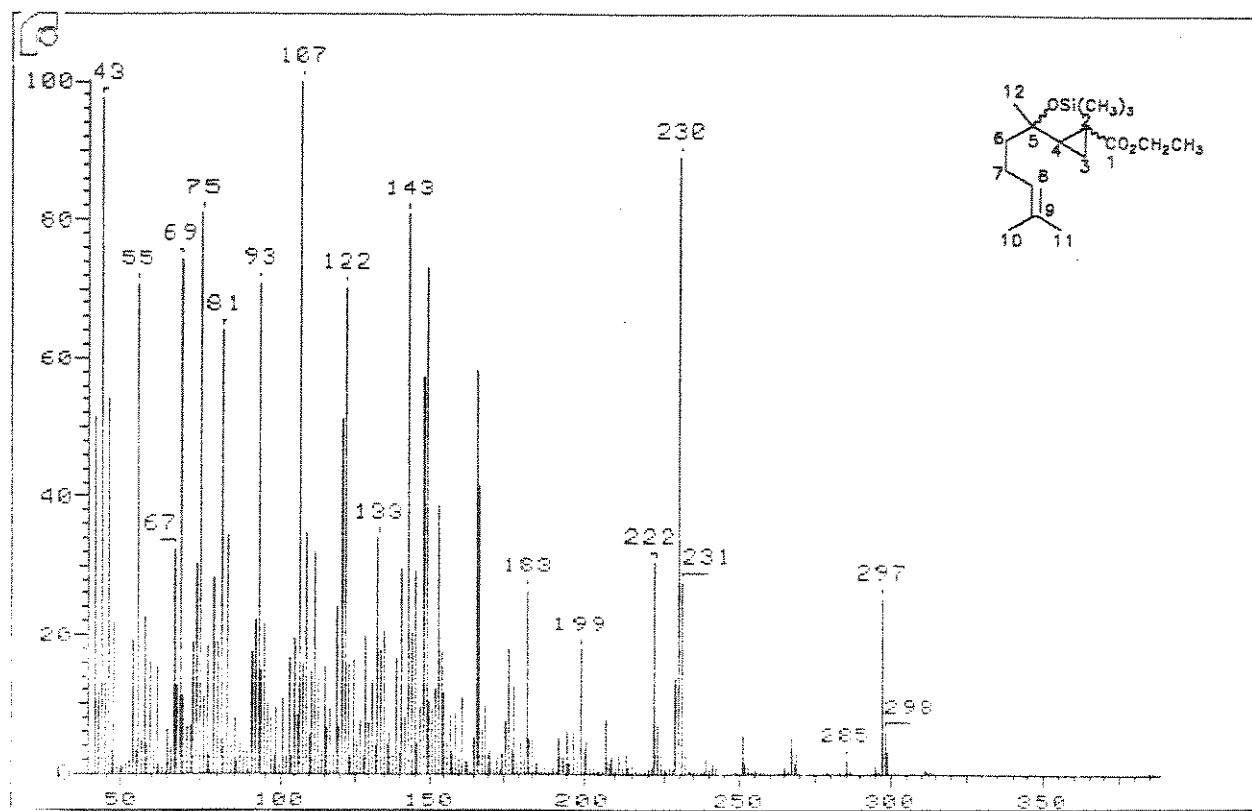
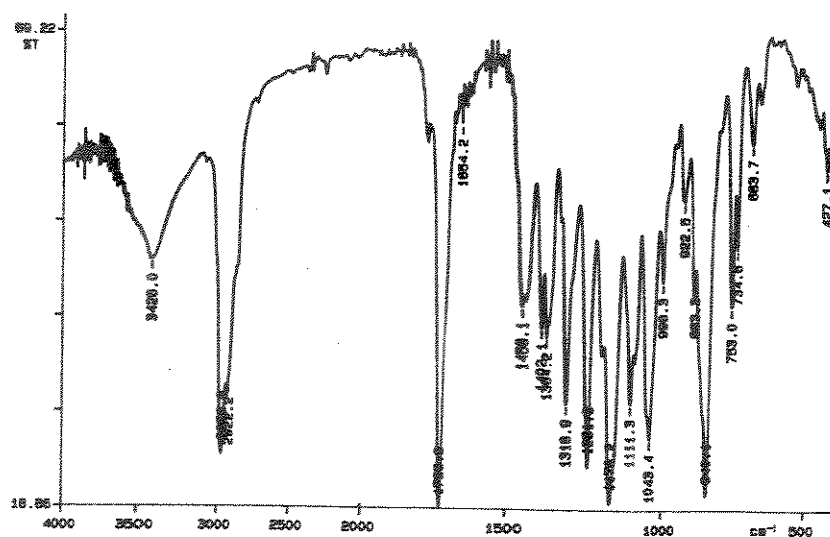
E - 50: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **117-trans**



E - 51: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) do composto 117-*trans*

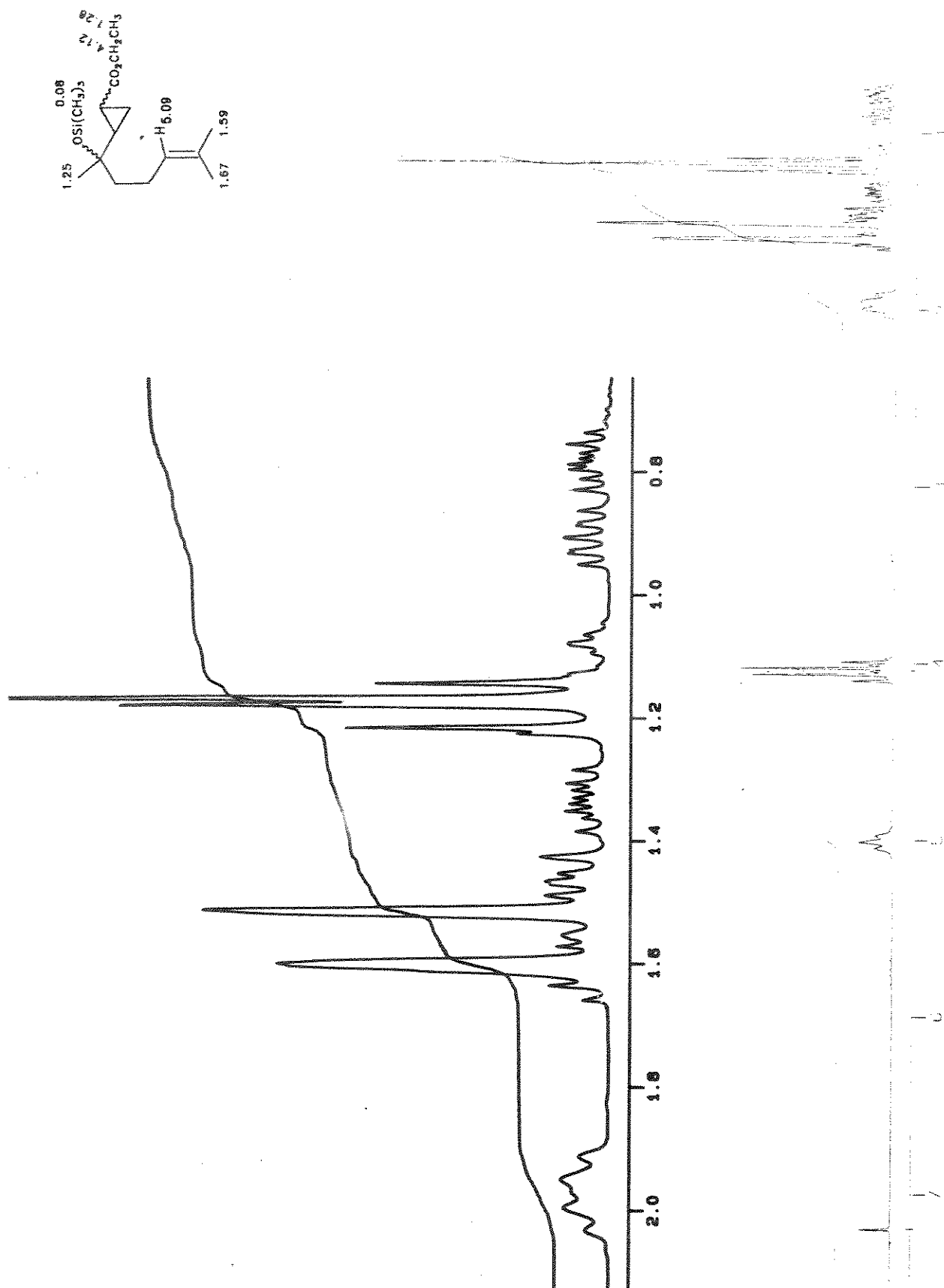


E - 52: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto **117-trans**

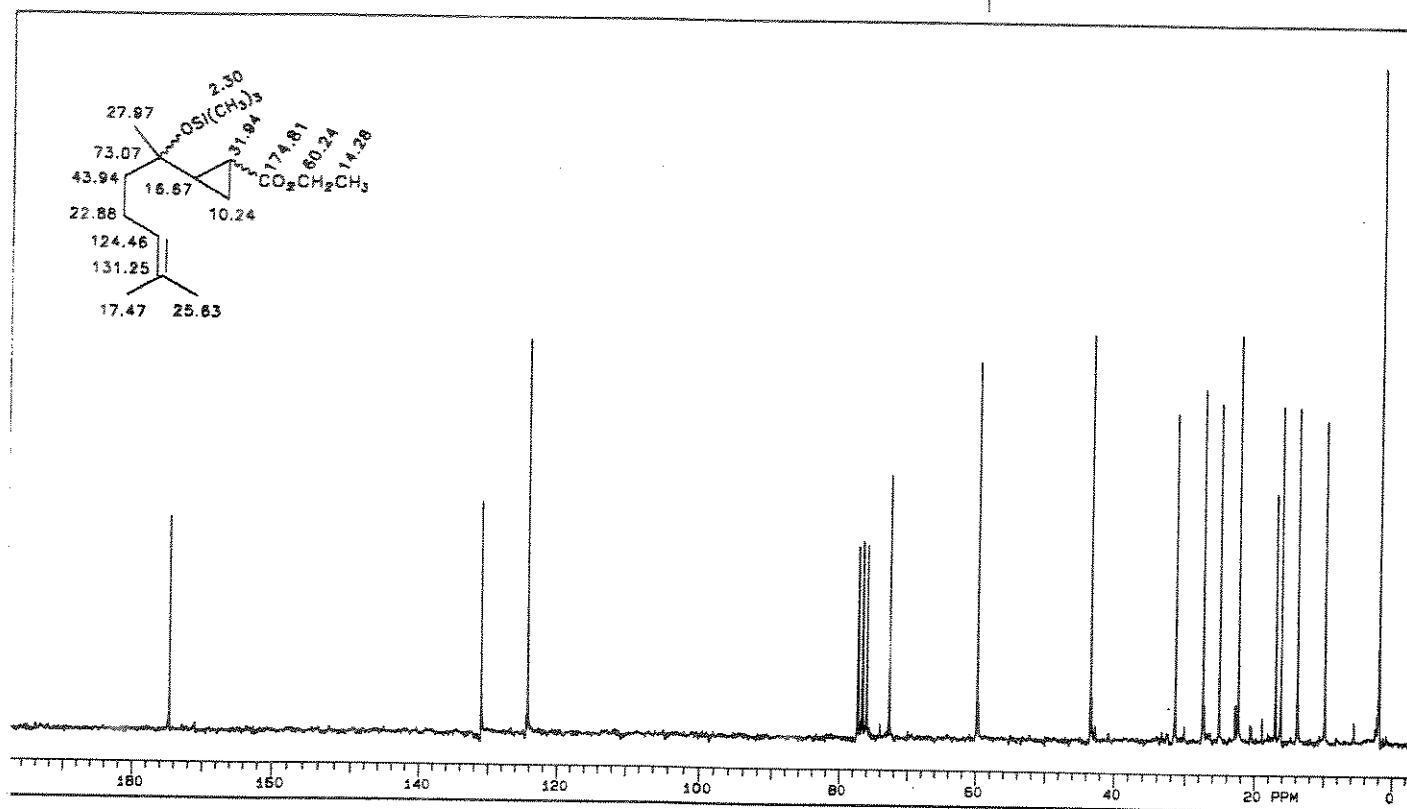
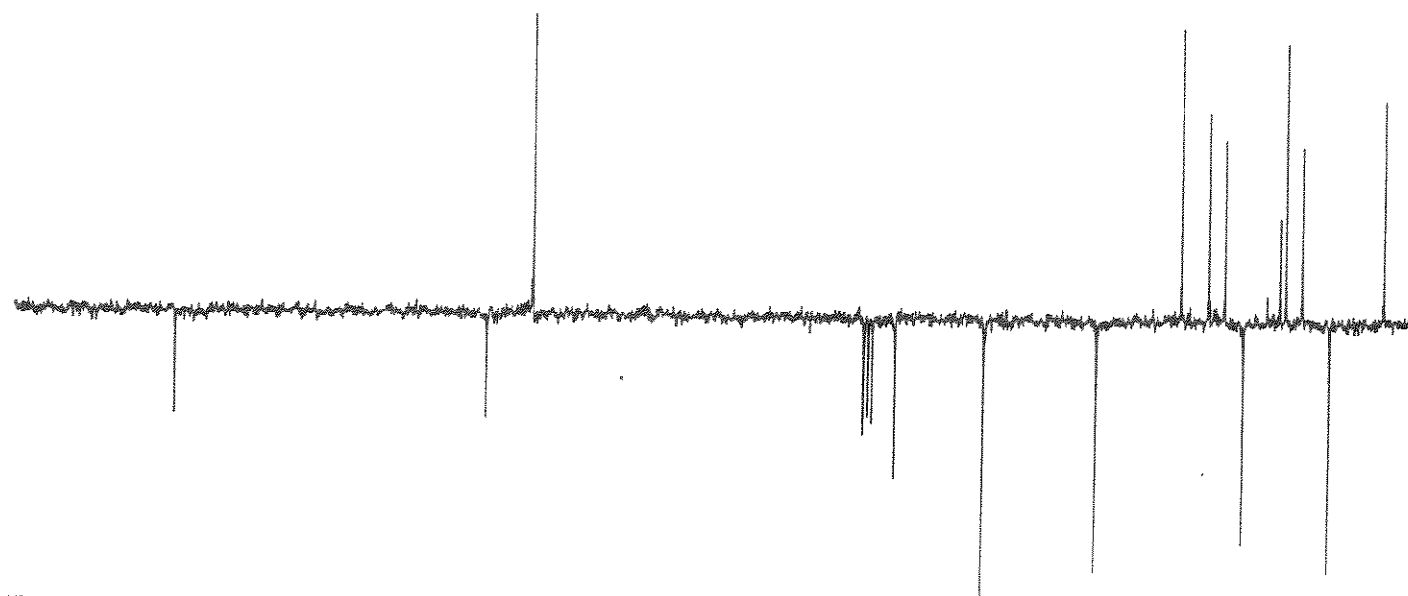


E - 53: Espectro de IVTF do composto 122-cis,trans

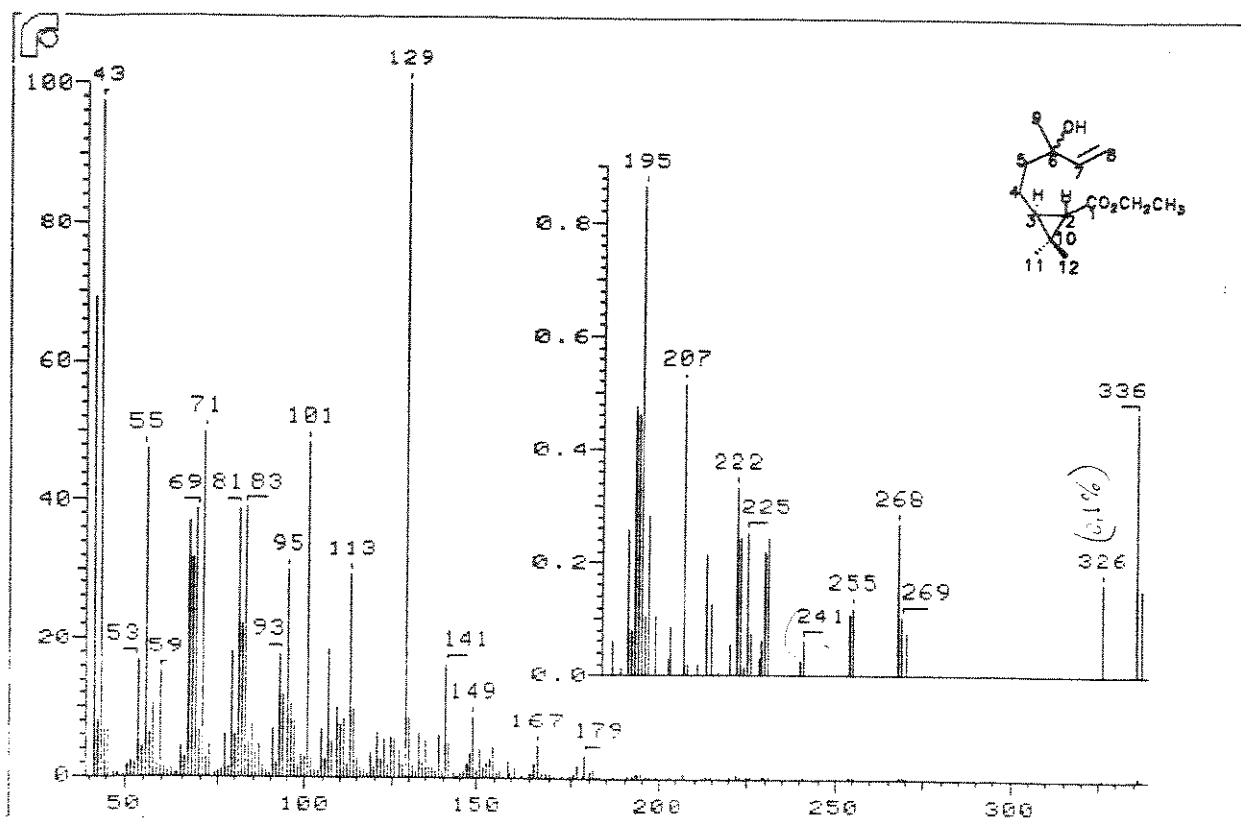
E - 54: Espectro de massas do composto 122-cis,trans



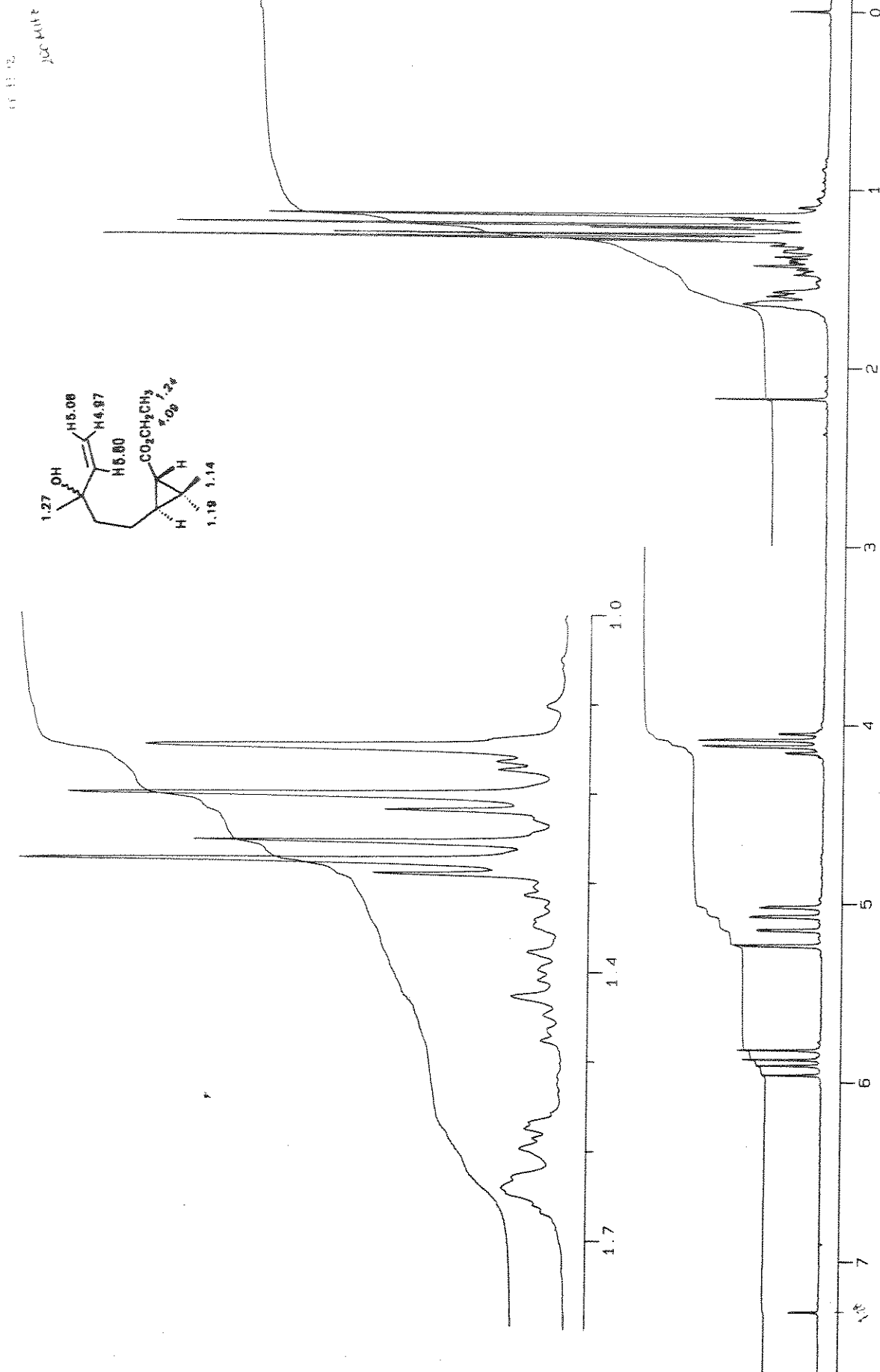
E - 55: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 122-*cis,trans*



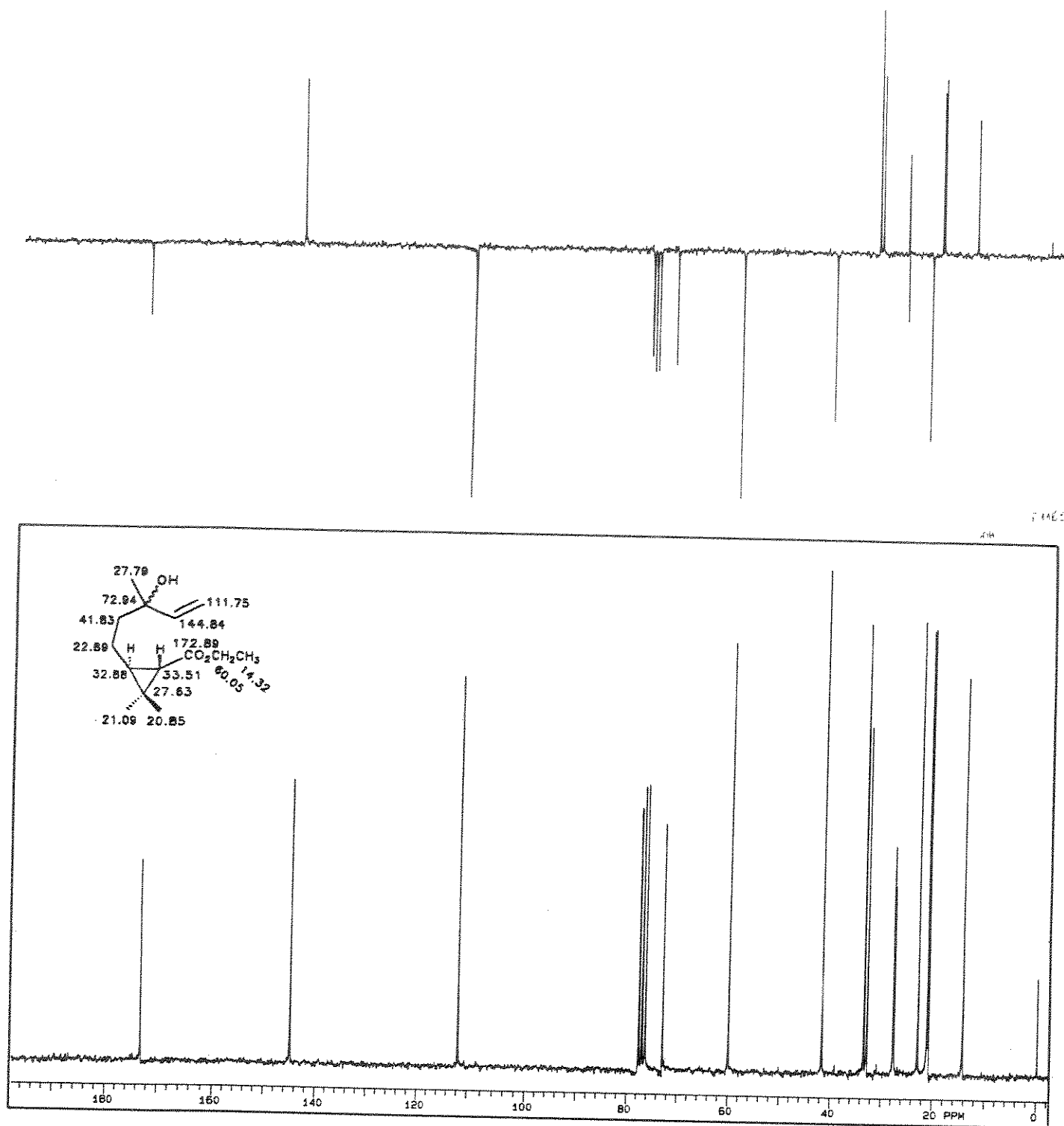
E - 56: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto 122-*cis,trans*



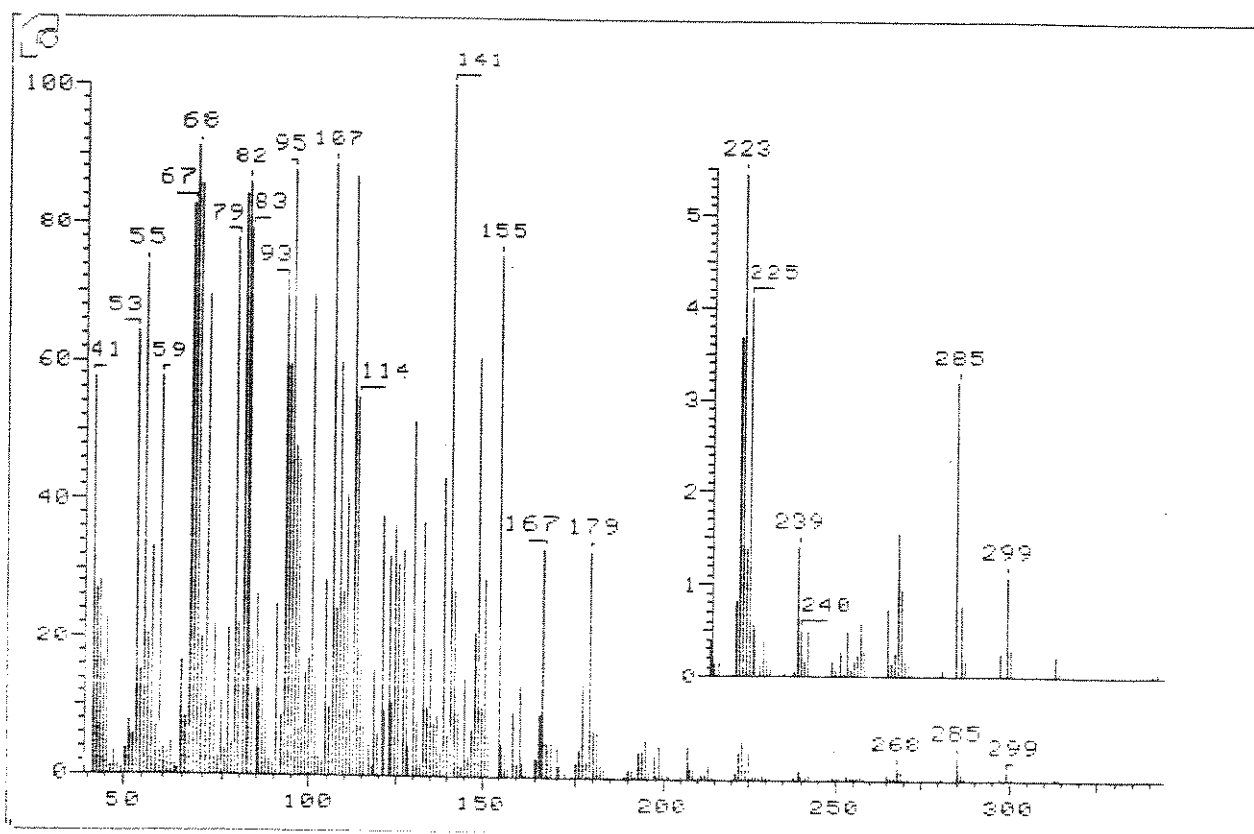
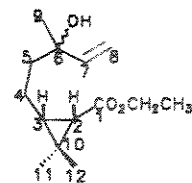
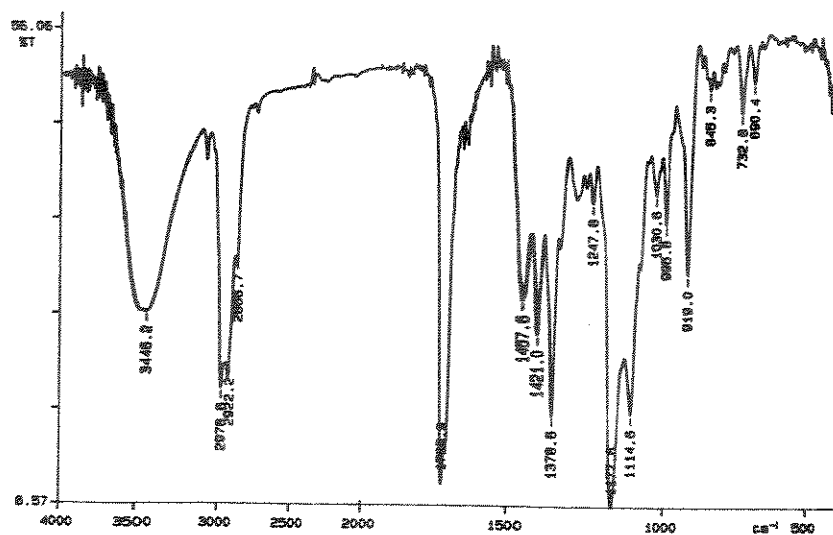
E - 57: Espectro de massas do composto 123-trans



E - 58: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 123-trans



E - 59: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto **123-trans**

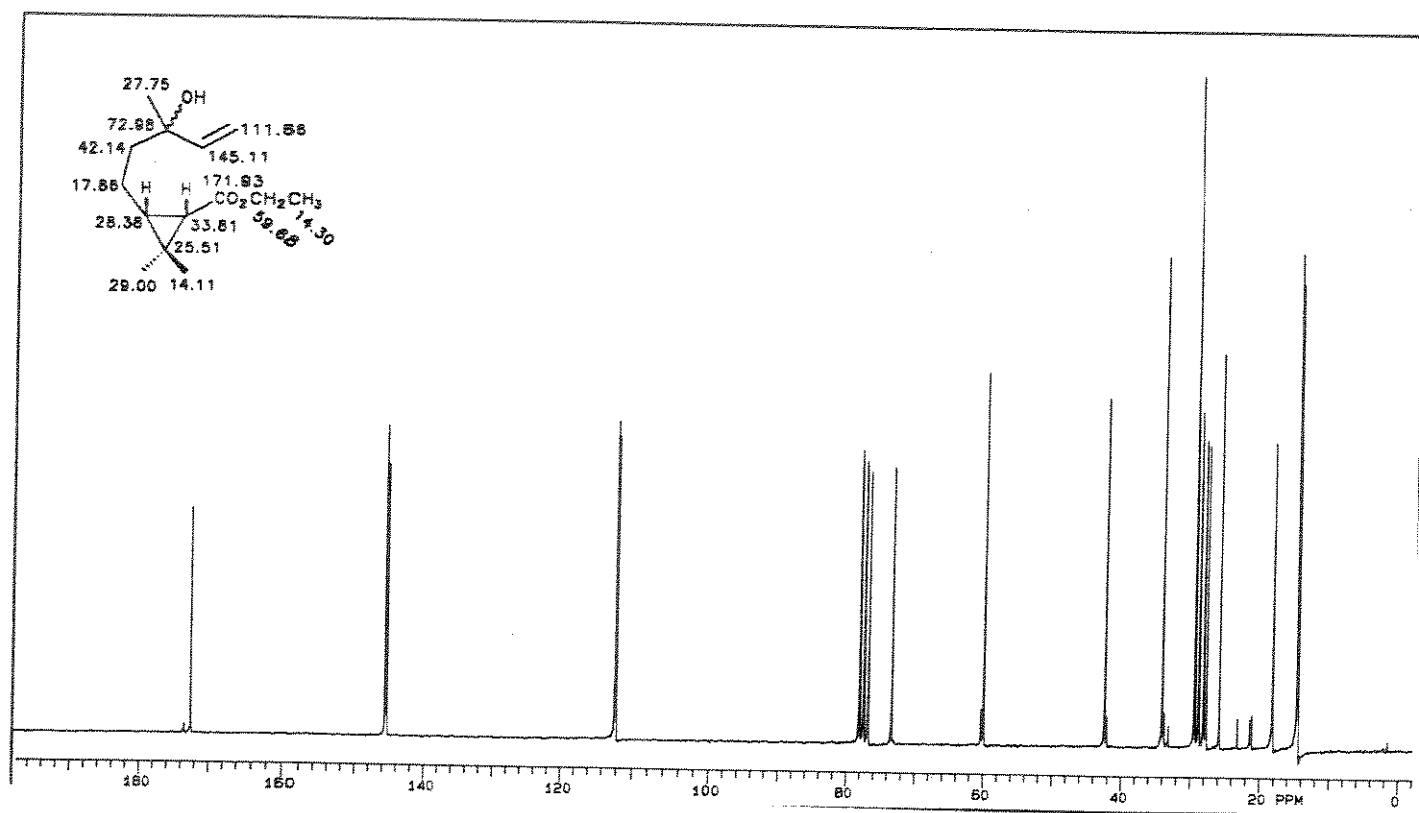
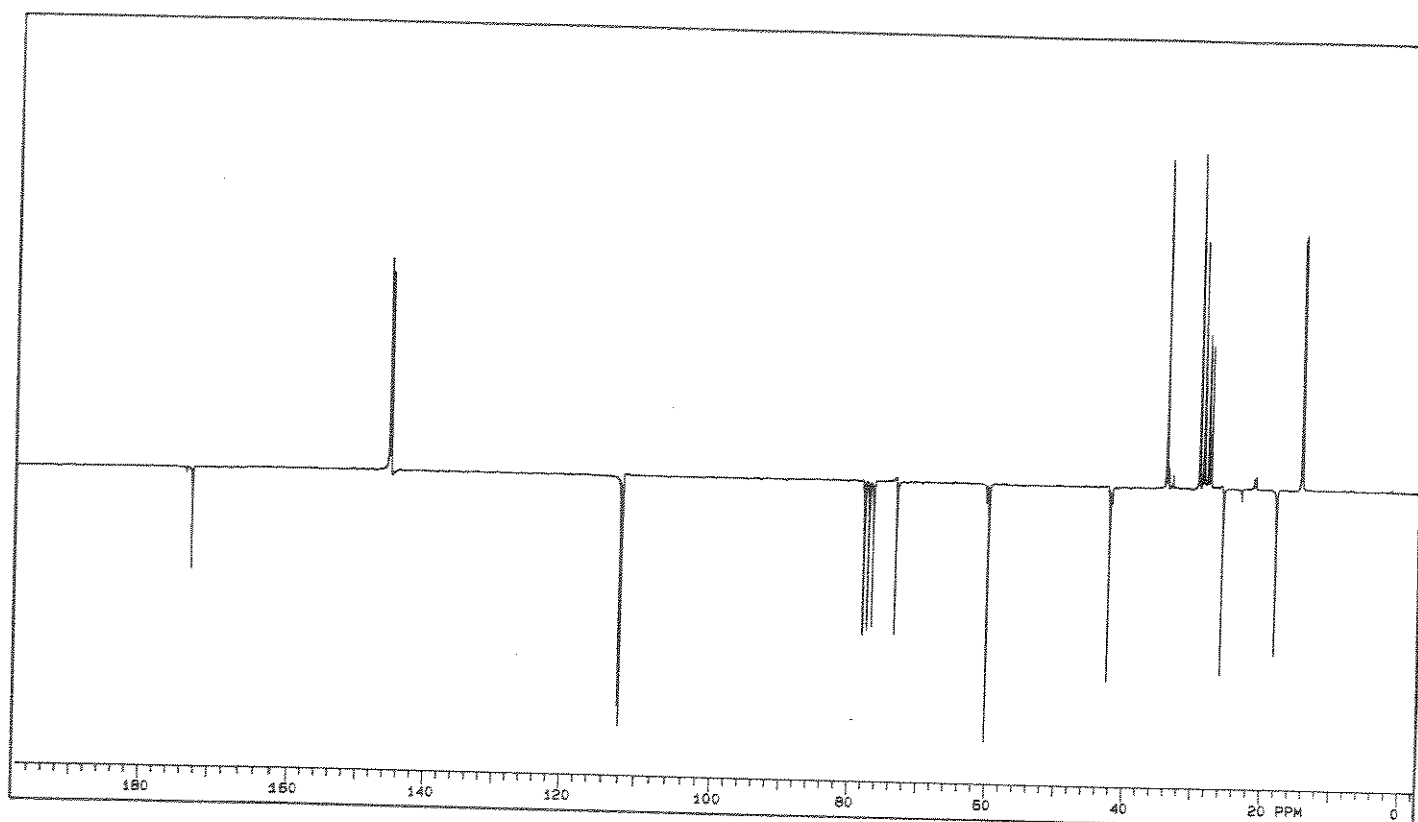


E - 60: Espectro de IVTF do composto 123-cis

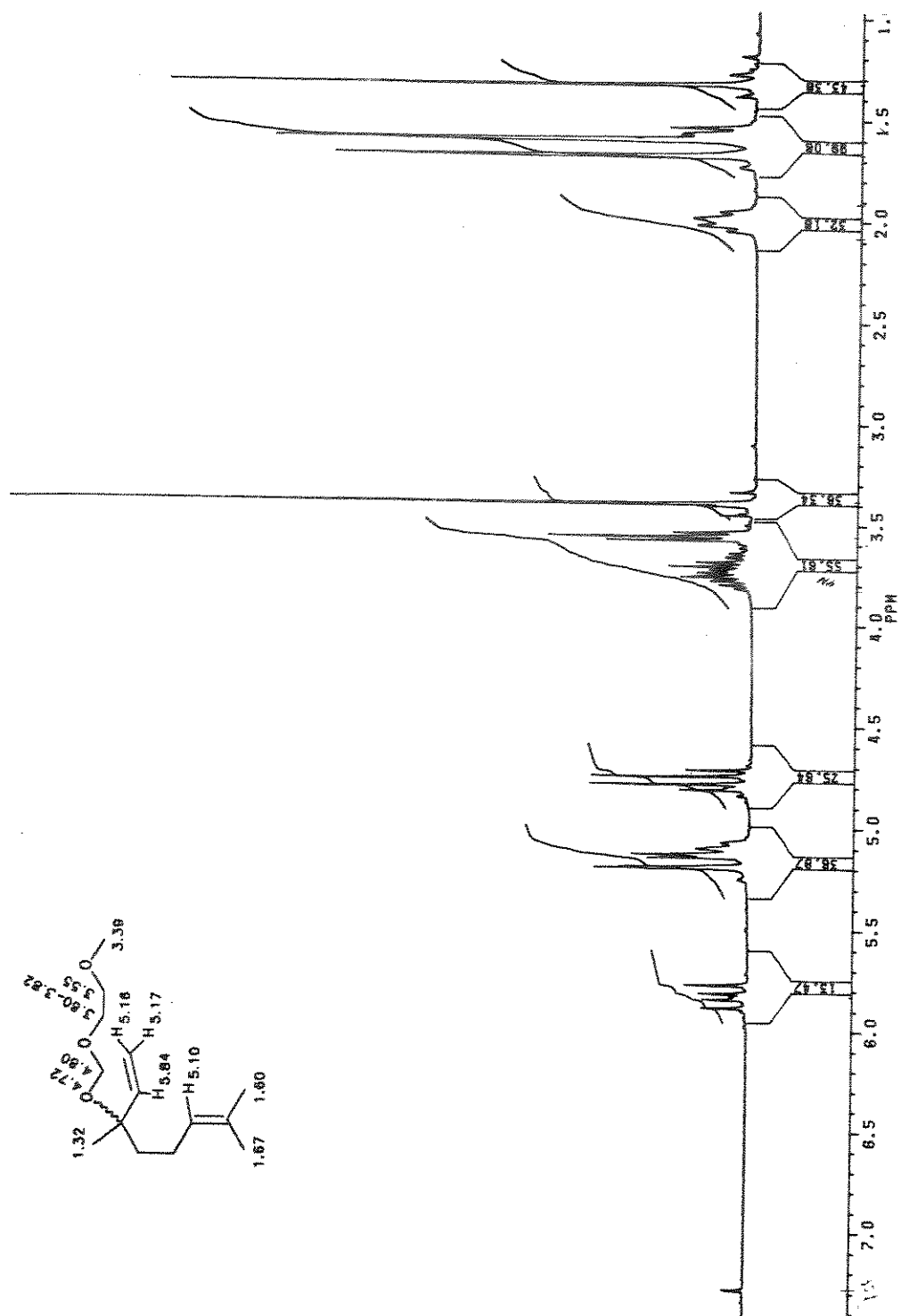
E - 61: Espectro de massas do composto 123-cis



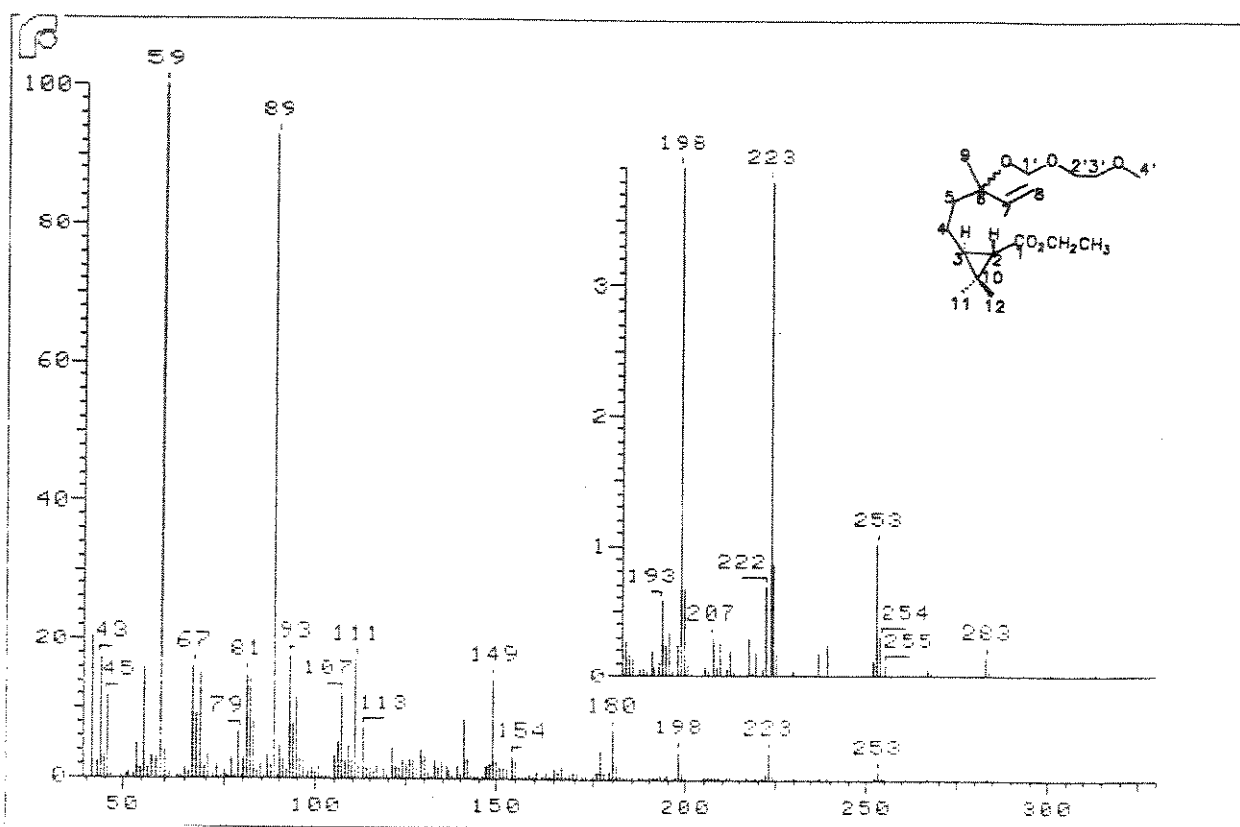
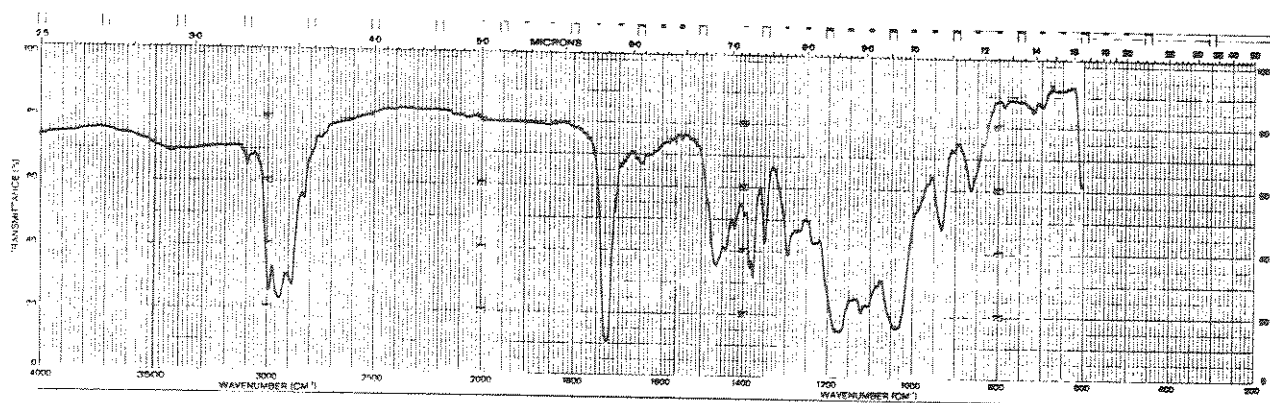
E - 62: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **123-cis**



E - 63: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e APT do composto 123-cis

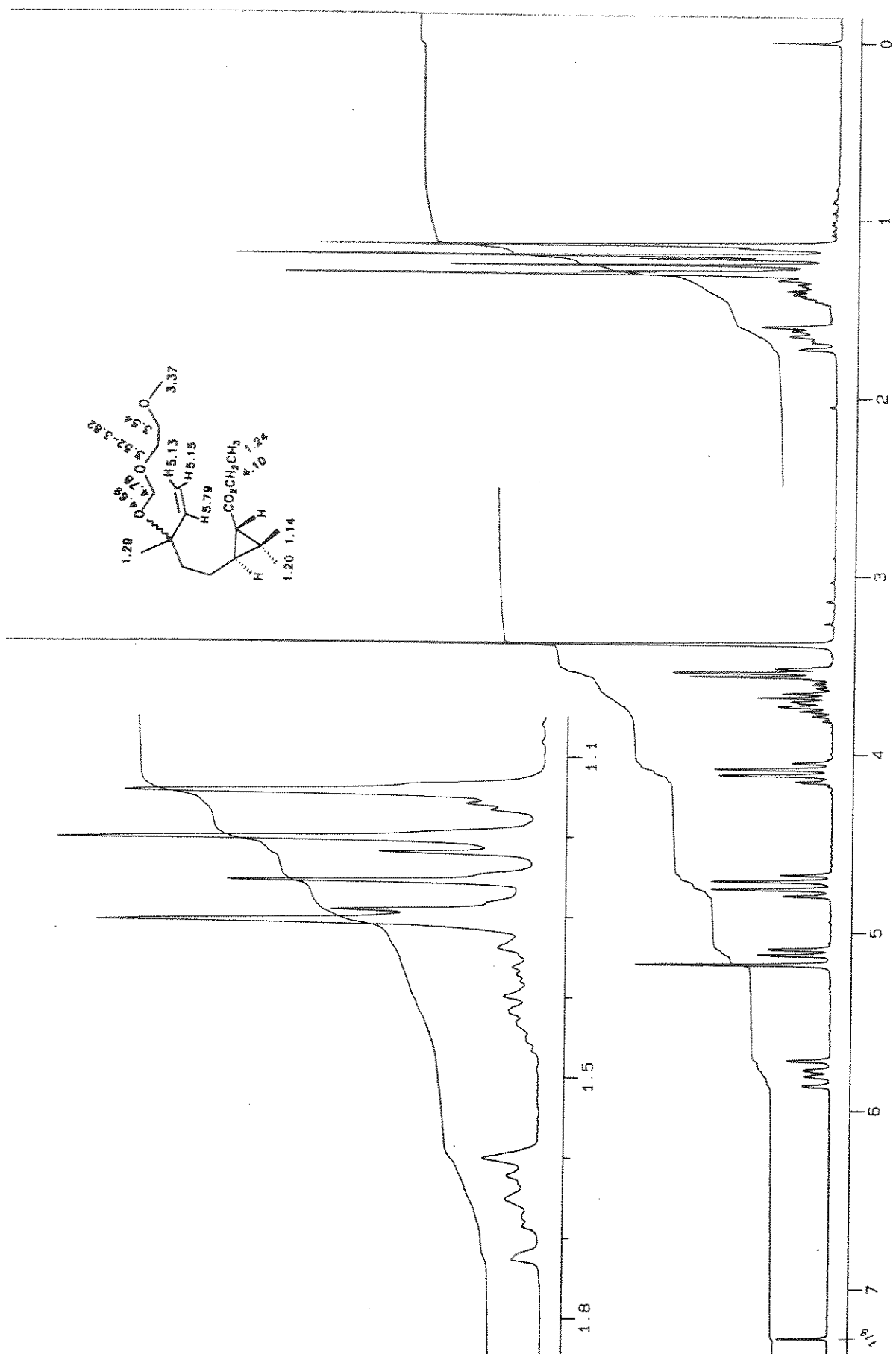


E - 64: Espectro de RMN $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ) do composto 116c

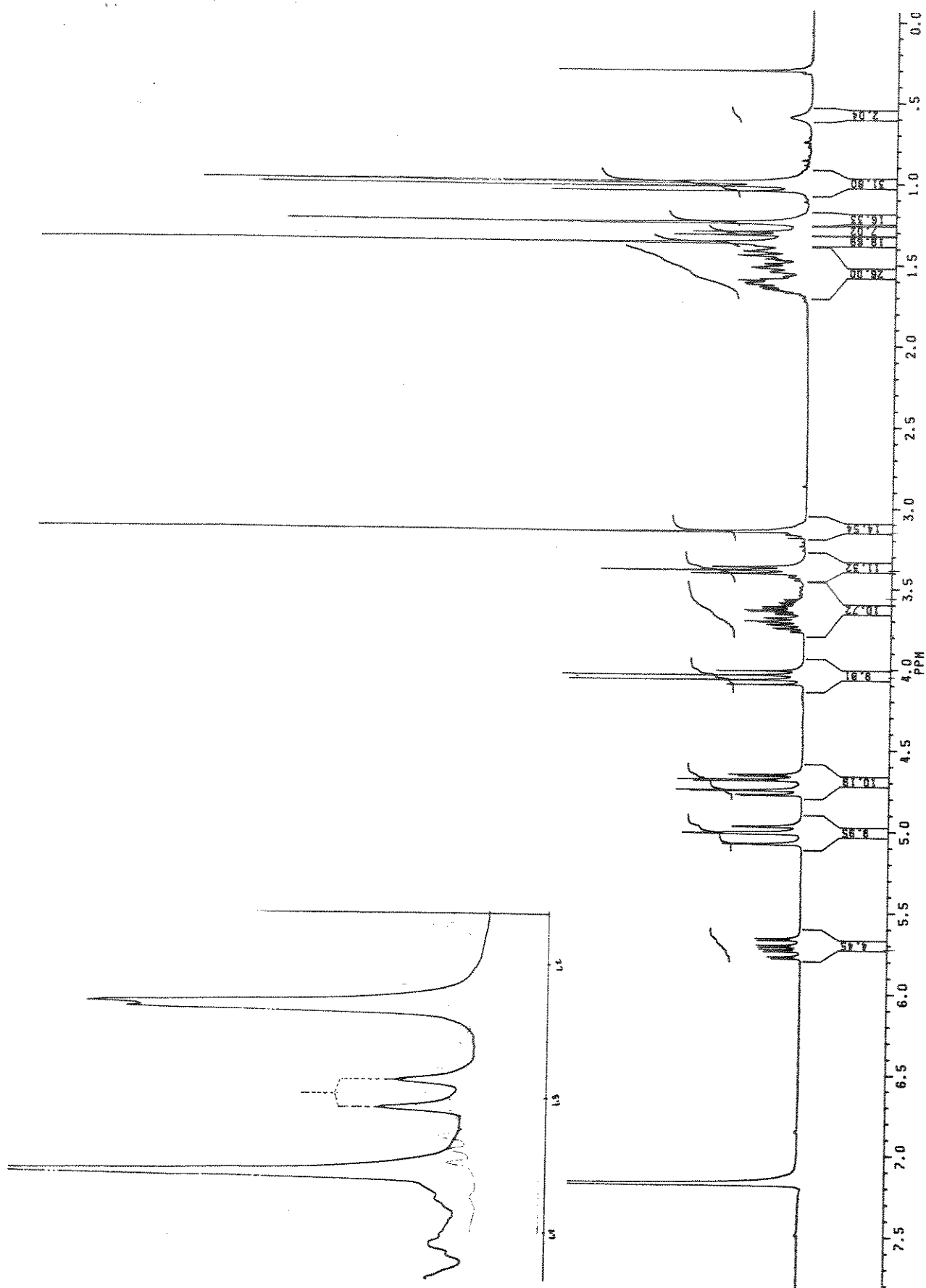


E - 65: Espectro de IV do composto 124-trans

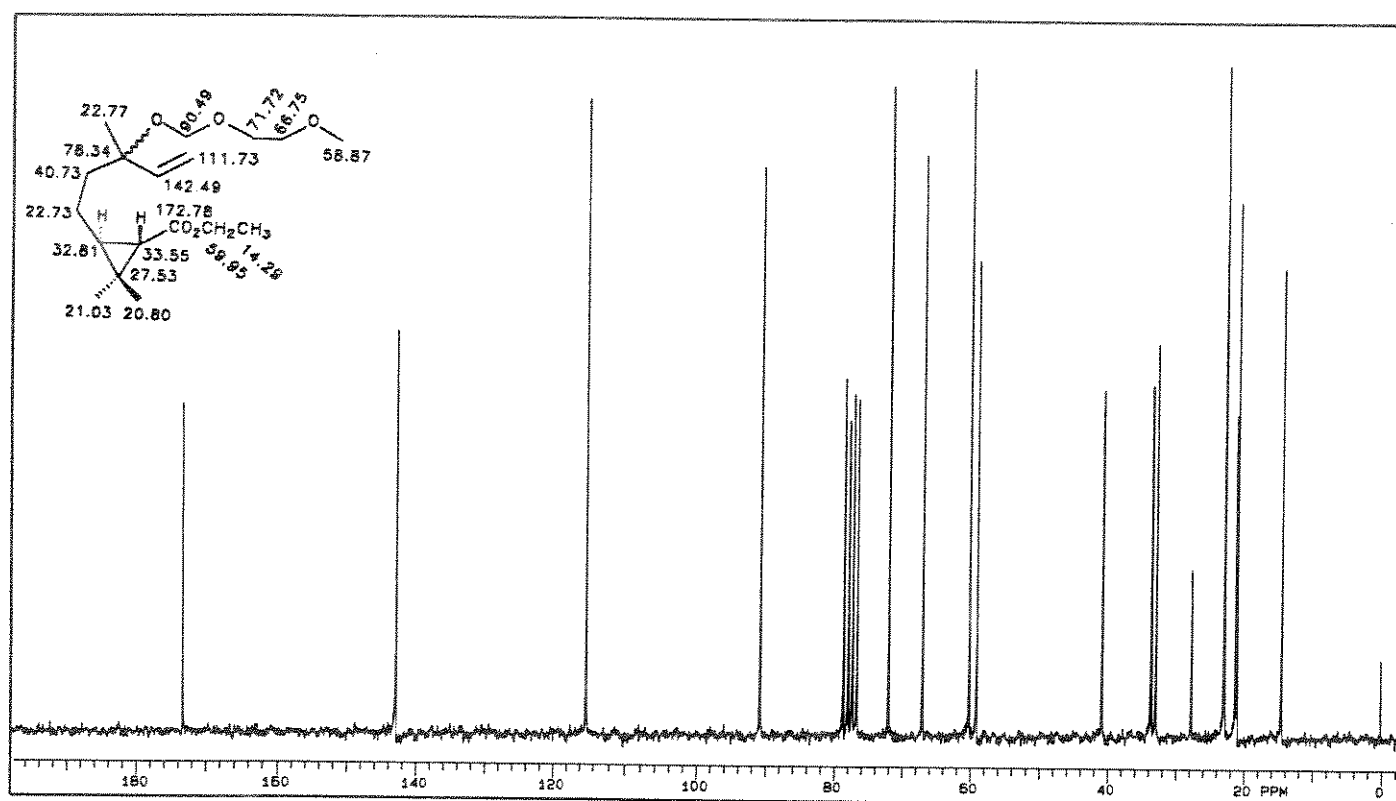
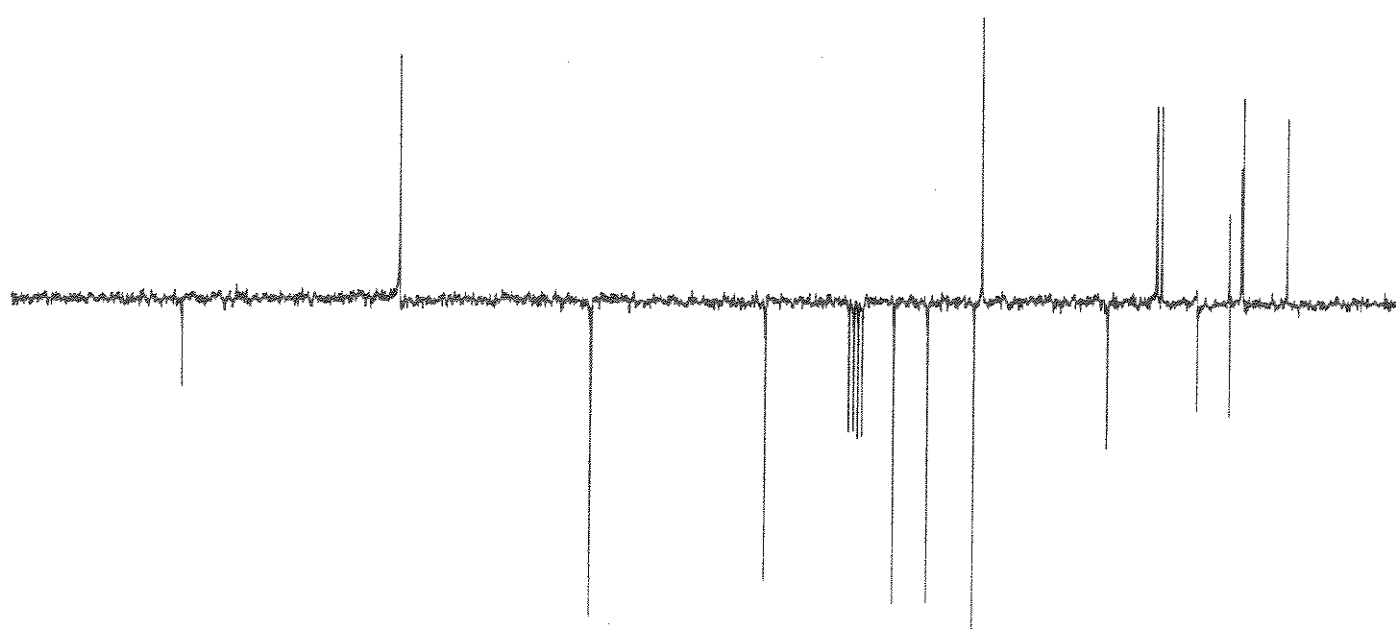
E - 66: Espectro de massas do composto 124-trans



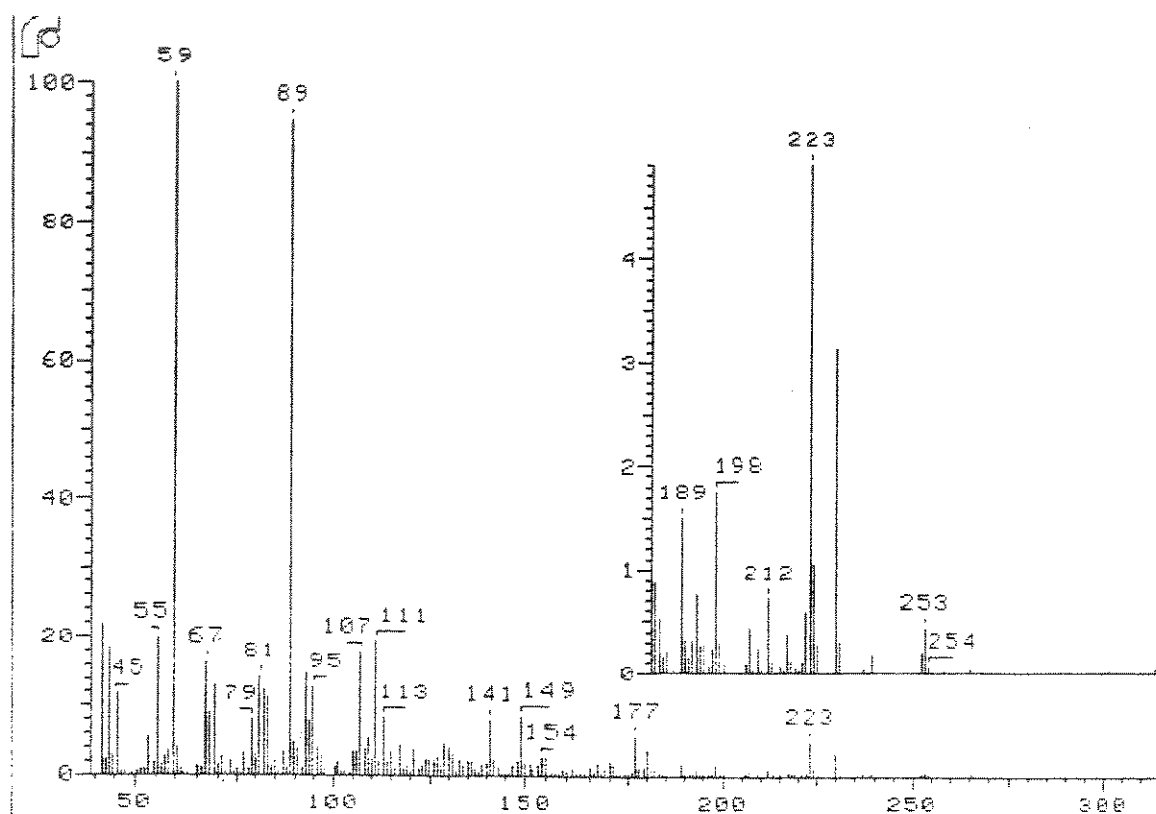
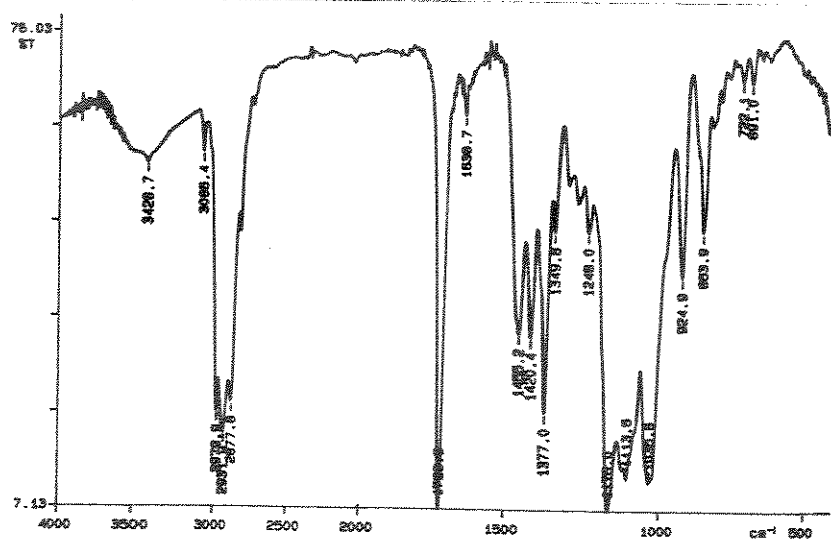
E - 67: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **124-trans**



E - 68: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) do composto **124-trans**

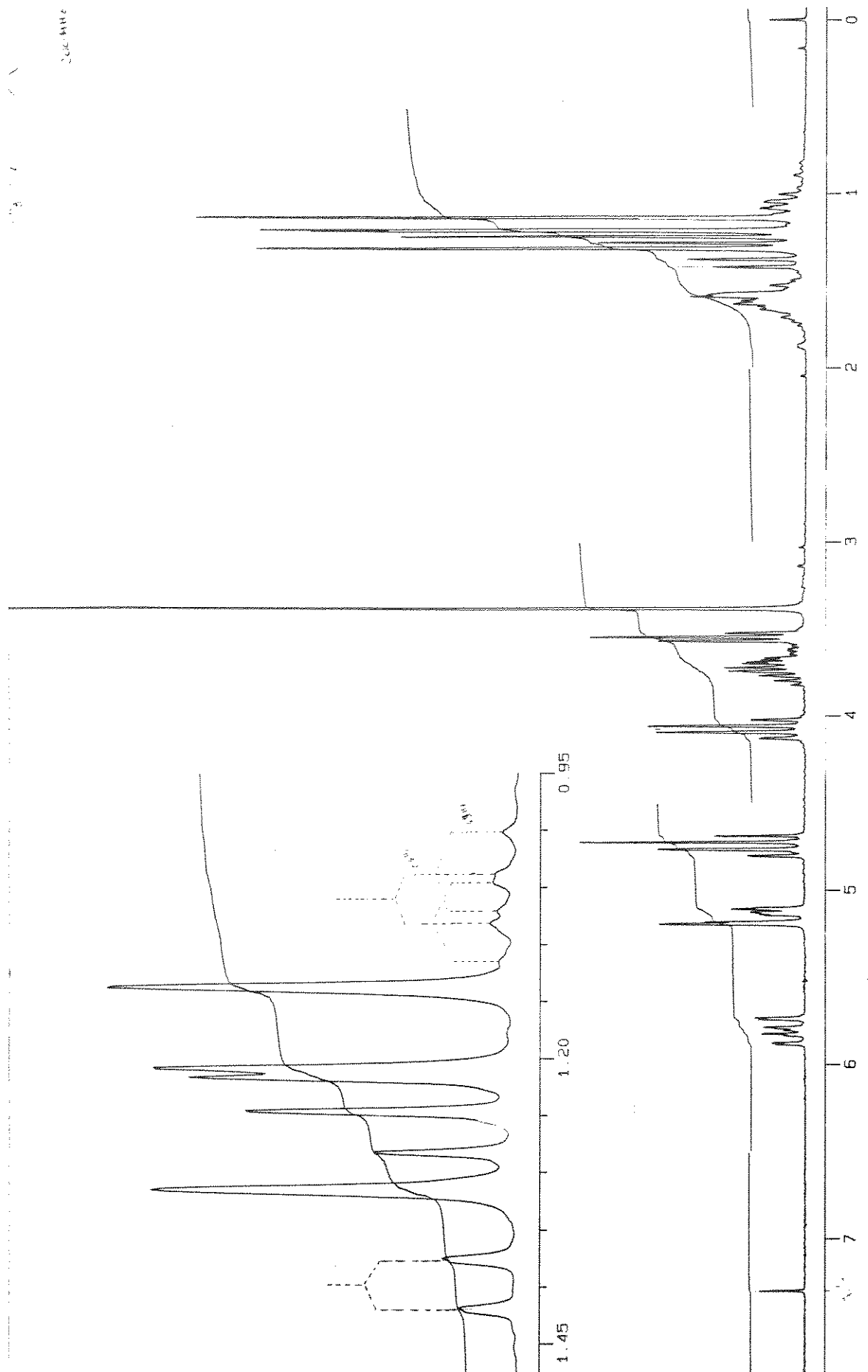


E - 69: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto 124-trans

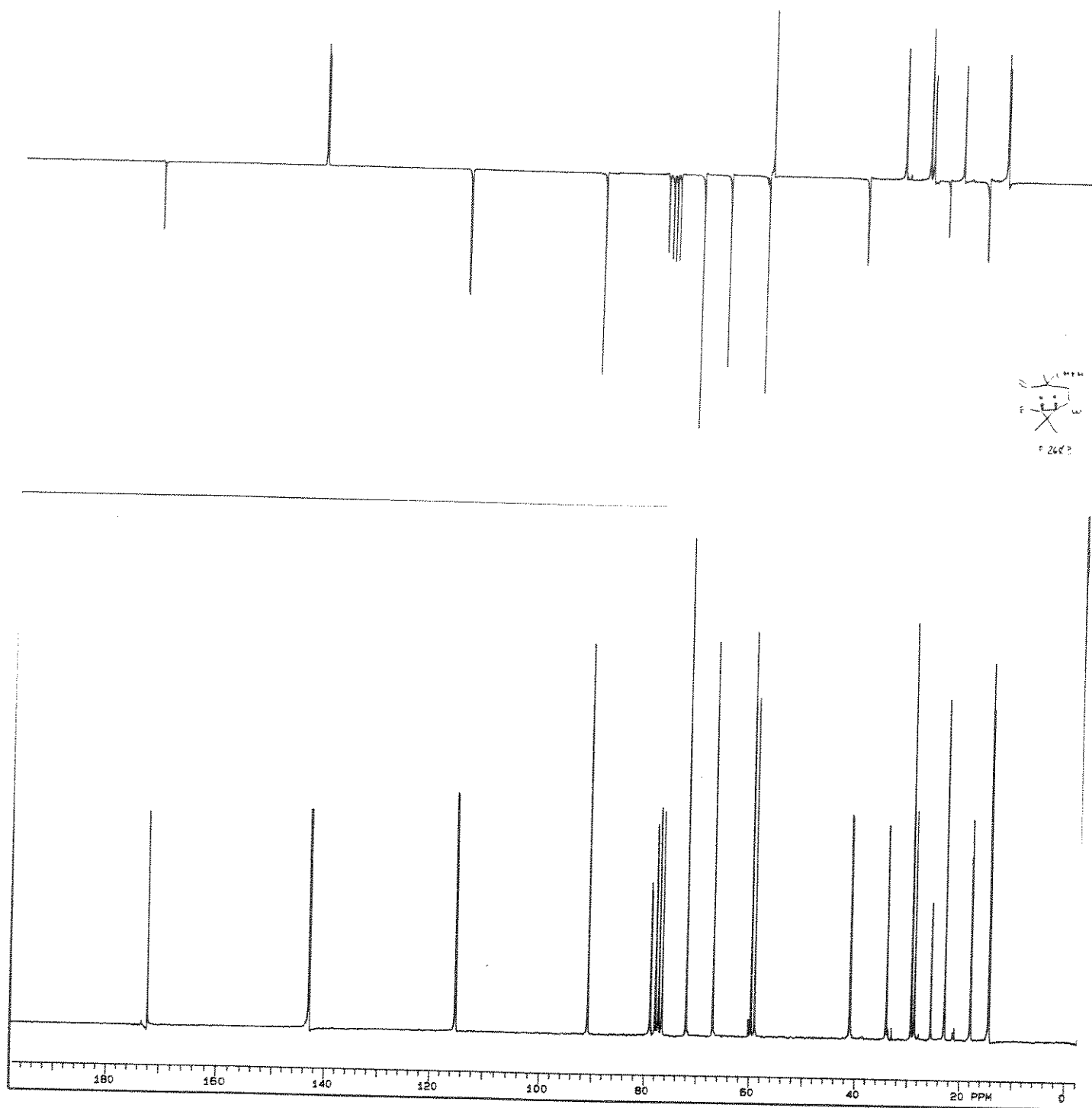


E - 70: Espectro de IVTF do composto 124-cis

E - 71: Espectro de massas do composto 124-cis

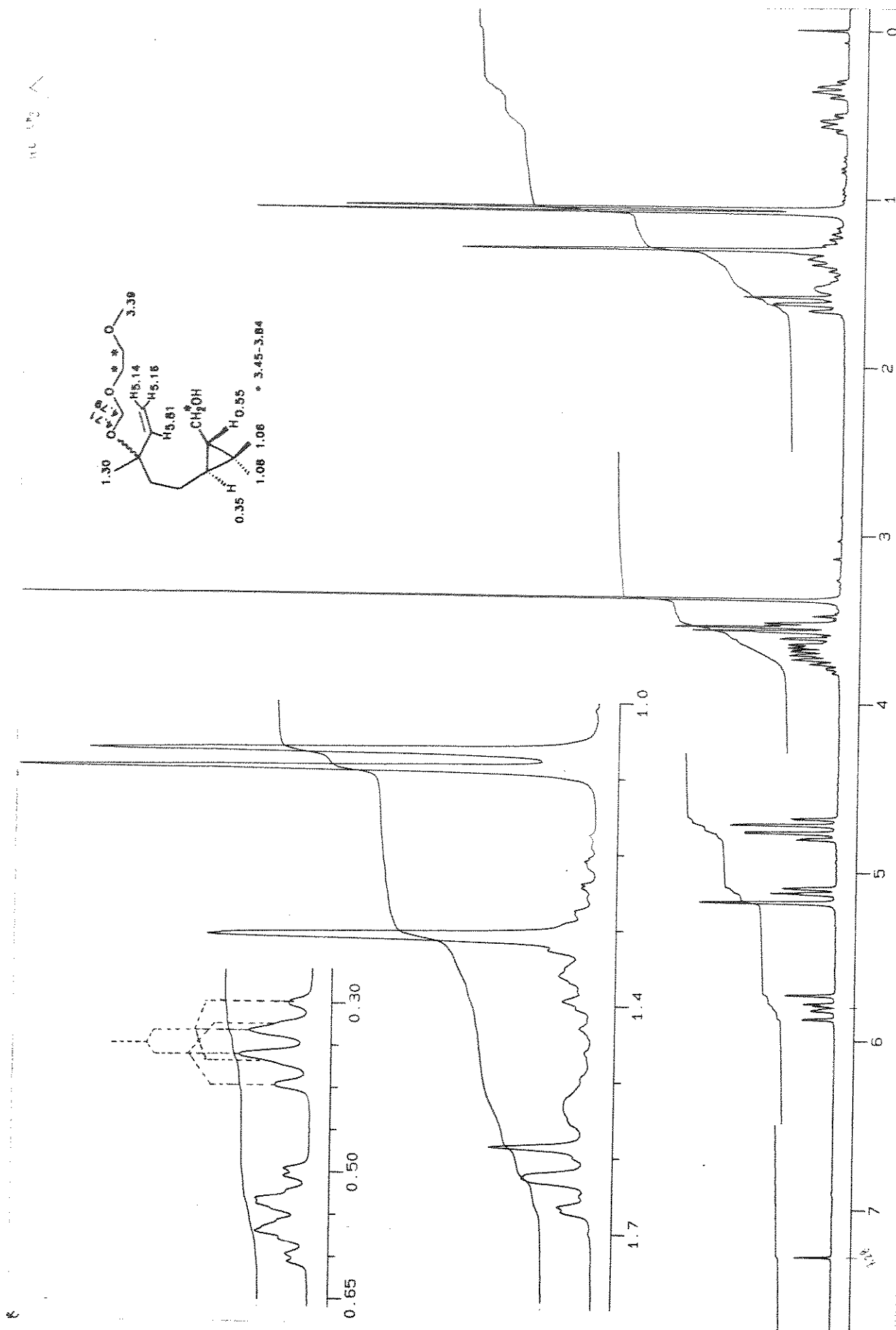


E - 72: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **124-cis**



E - 73: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto **124-cis**



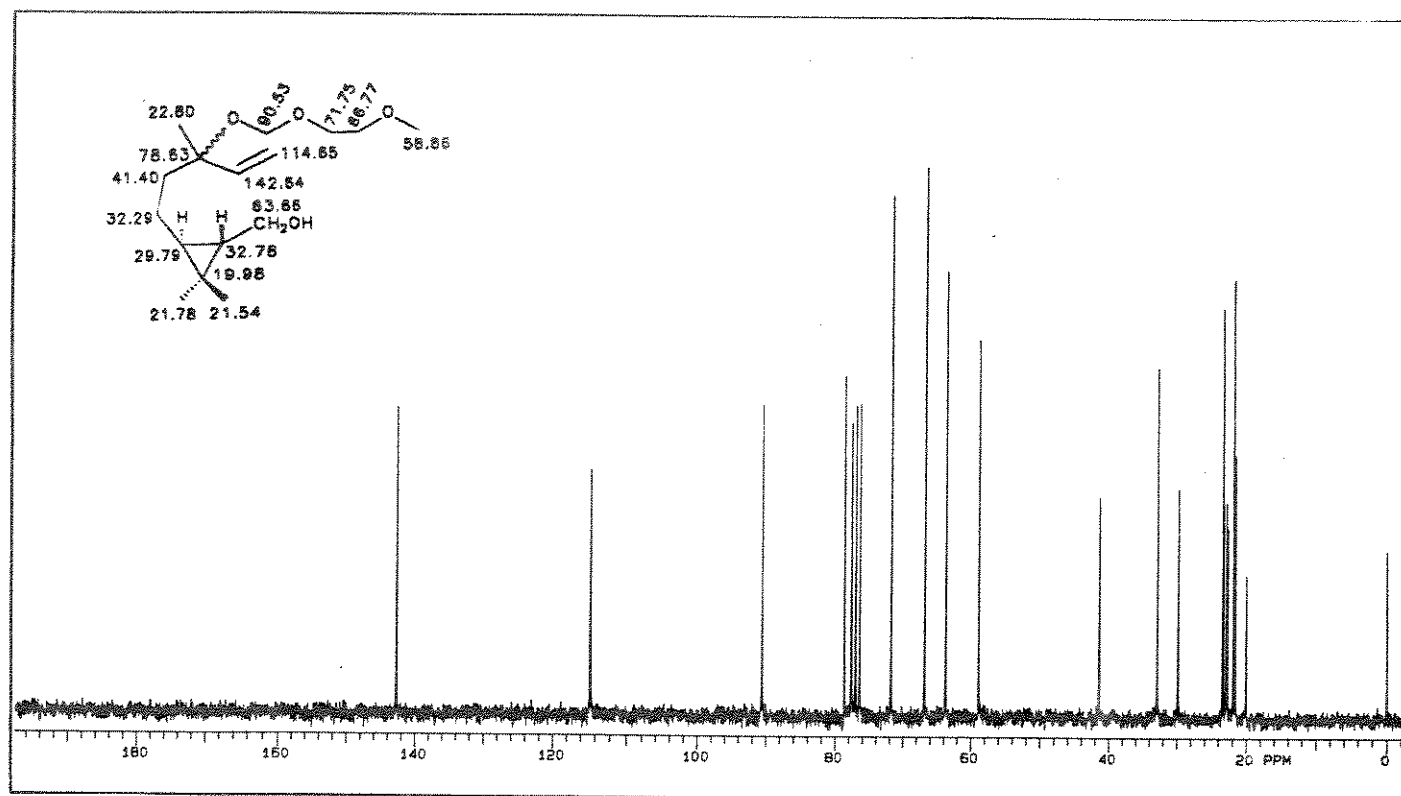
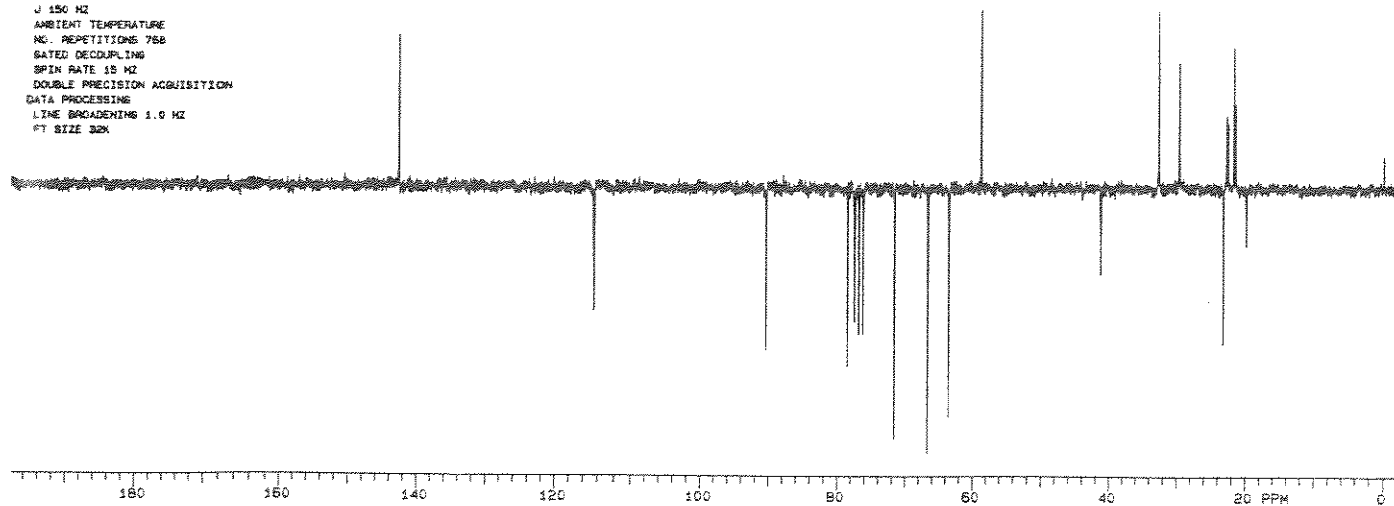


E - 76: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 125-*trans*

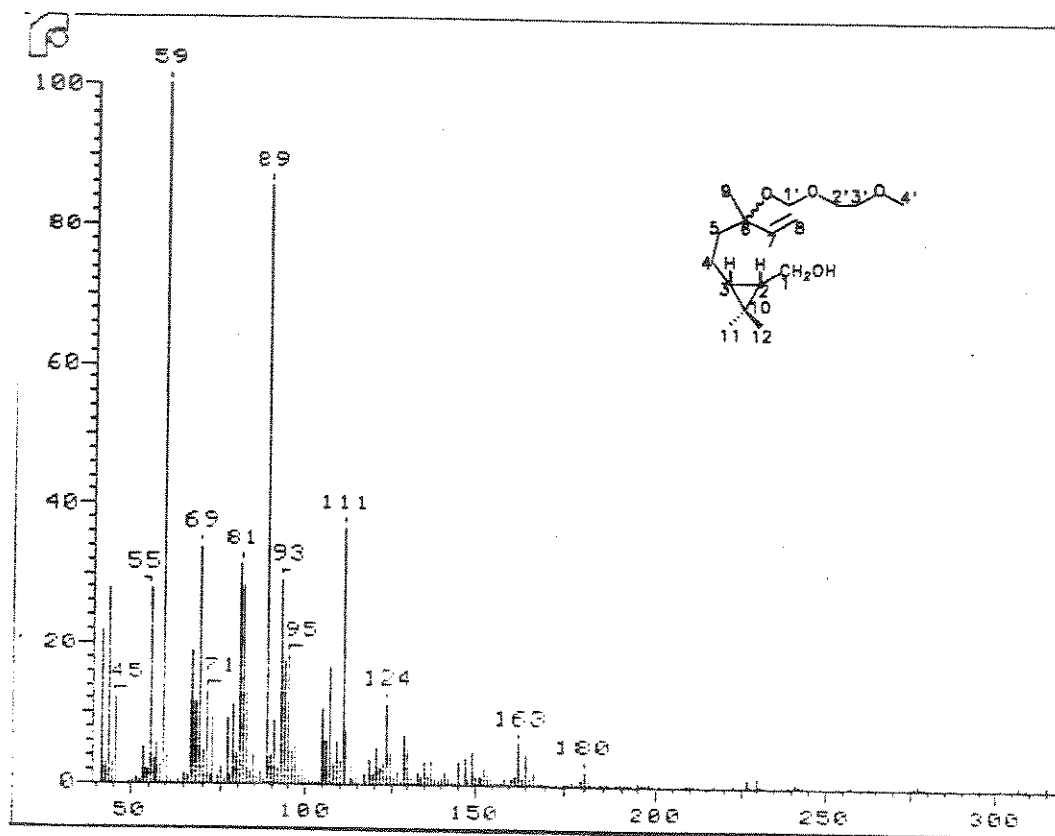
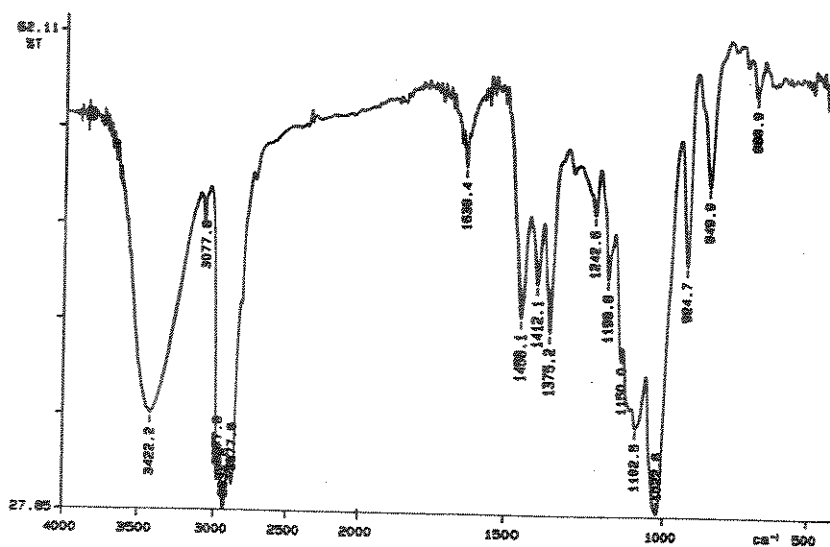
R14-03 / CDCL3  
 QUEIROGA / ADM  
 EXPS PULSE SEQUENCE. APTC  
 DATE 12-04-91  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE APTC

APT - SPECTRUM : CH, CH3 UP / C, CH2 DOWN

APTC PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE CARBON  
 FREQUENCY 50.292 MHz  
 SPECTRAL WIDTH 11062 HZ  
 ACQ. TIME 1.367 SEC  
 PULSE WIDTH 30 DEGREES  
 FIRST PULSE 180 DEGREES  
 J 150 HZ  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPETITIONS 758  
 GATED DECOUPLING  
 SPIN RATE 15 HZ  
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION  
 DATA PROCESSING  
 LINE BROADENING 1.0 HZ  
 FT SIZE 32K



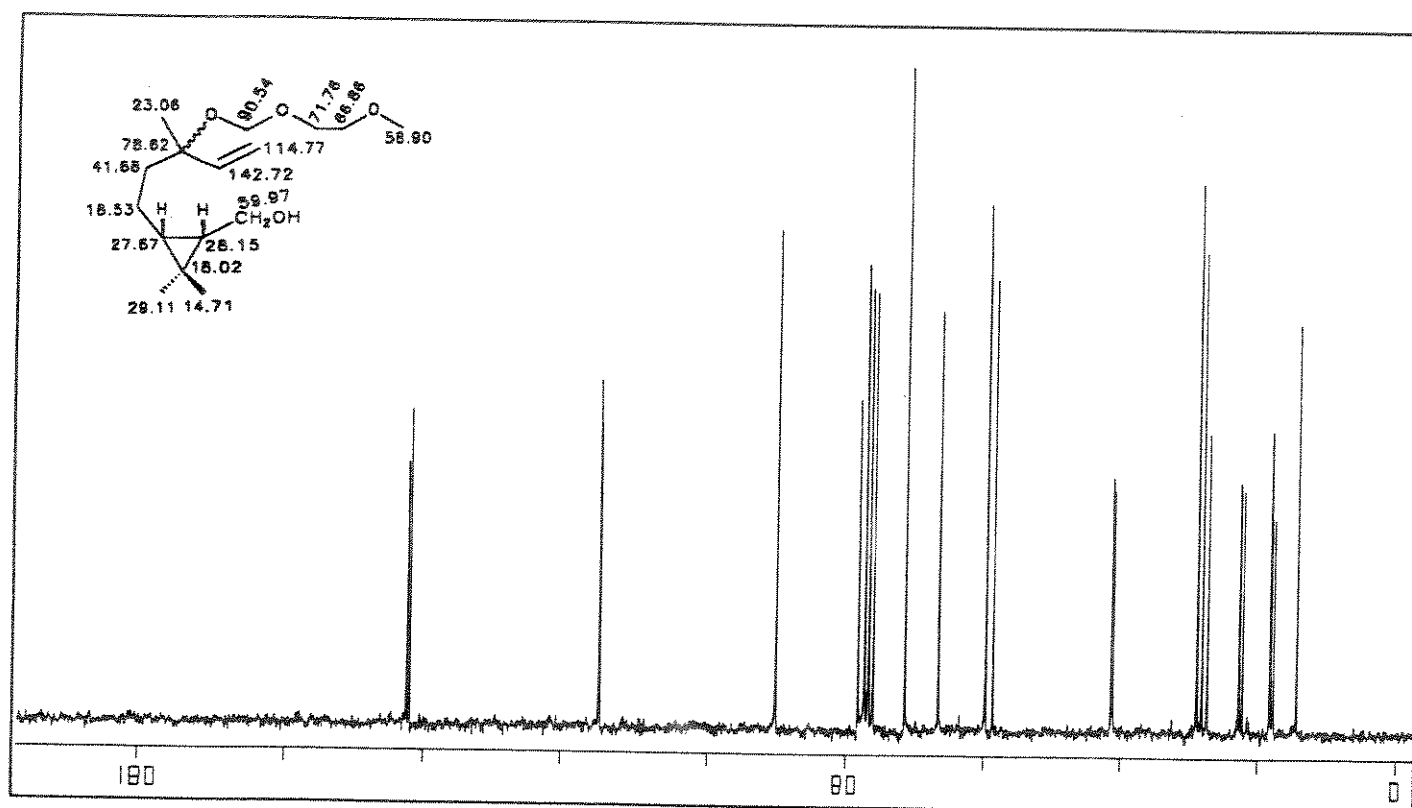
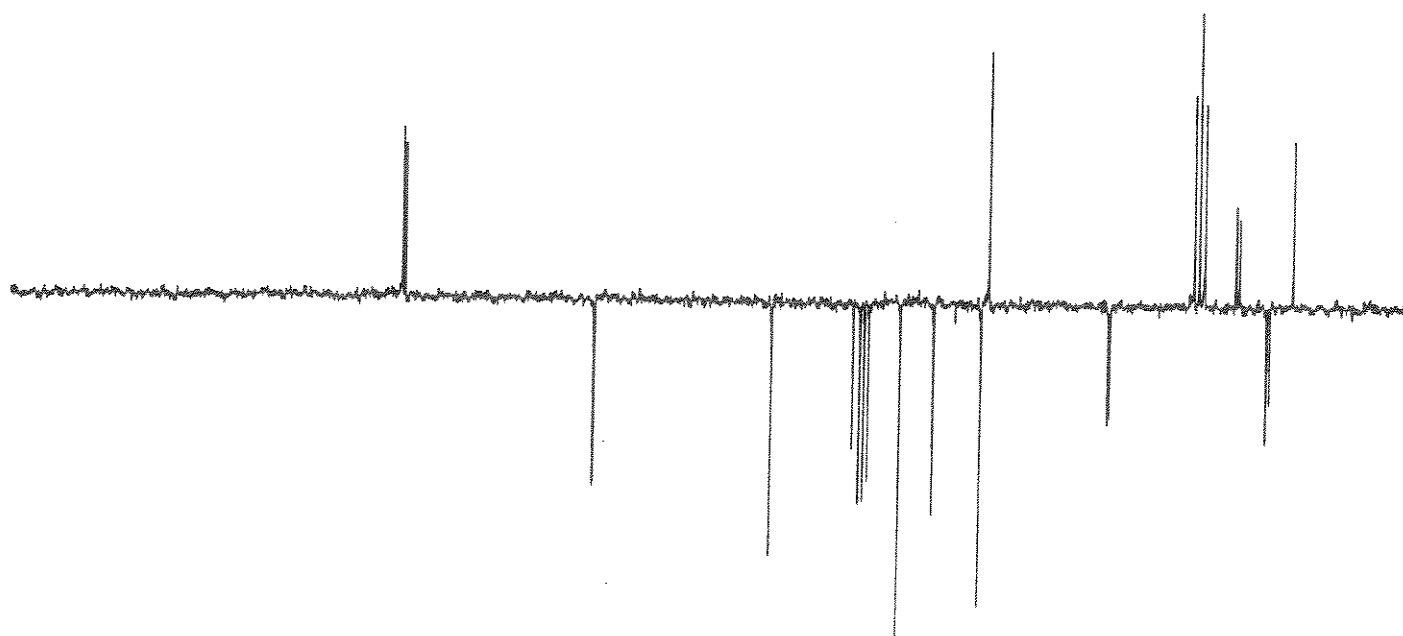
E - 77: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e APT do composto 125-trans



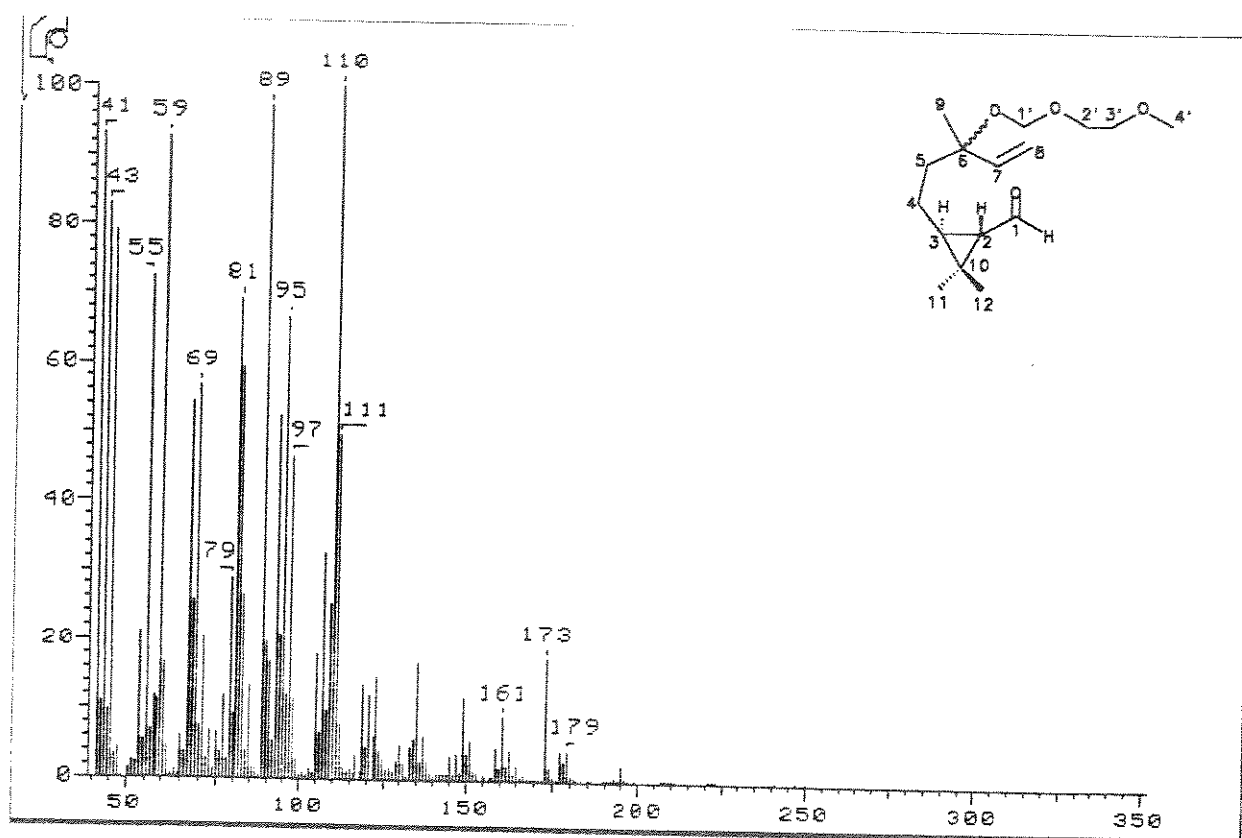
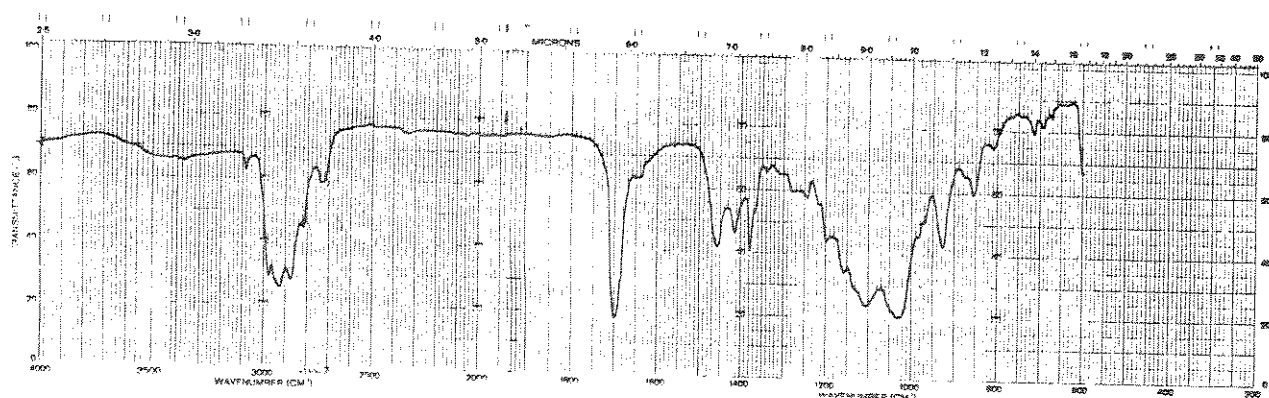
E - 78: Espectro de IVTF do composto 125-cis

E - 79: Espectro de massas do composto 125-cis



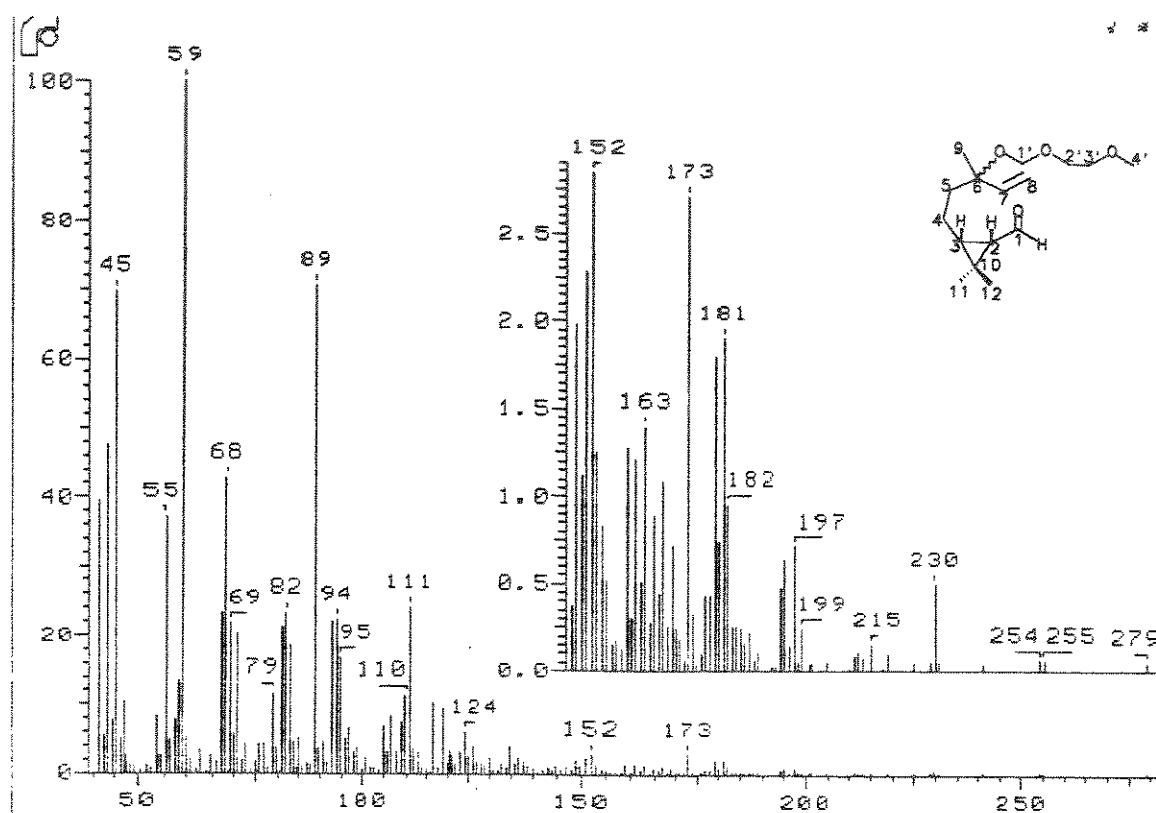
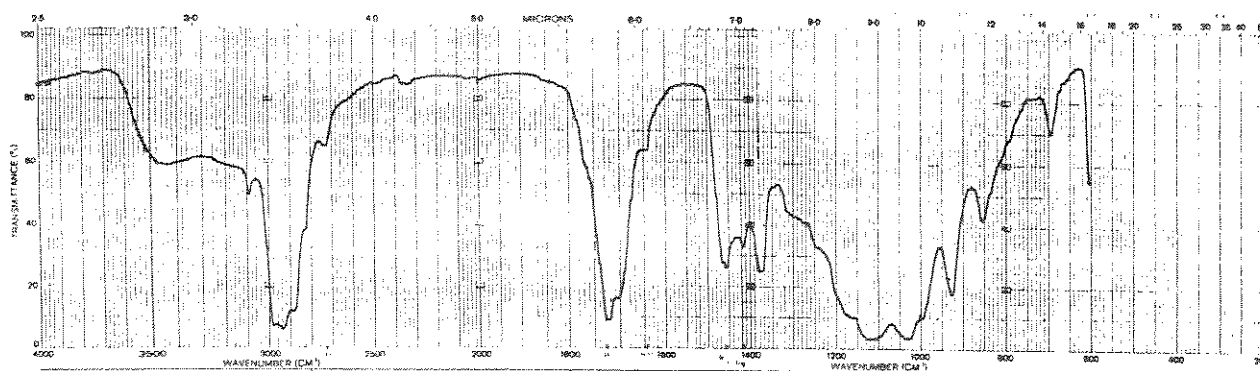


E - 81: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto 125-cis



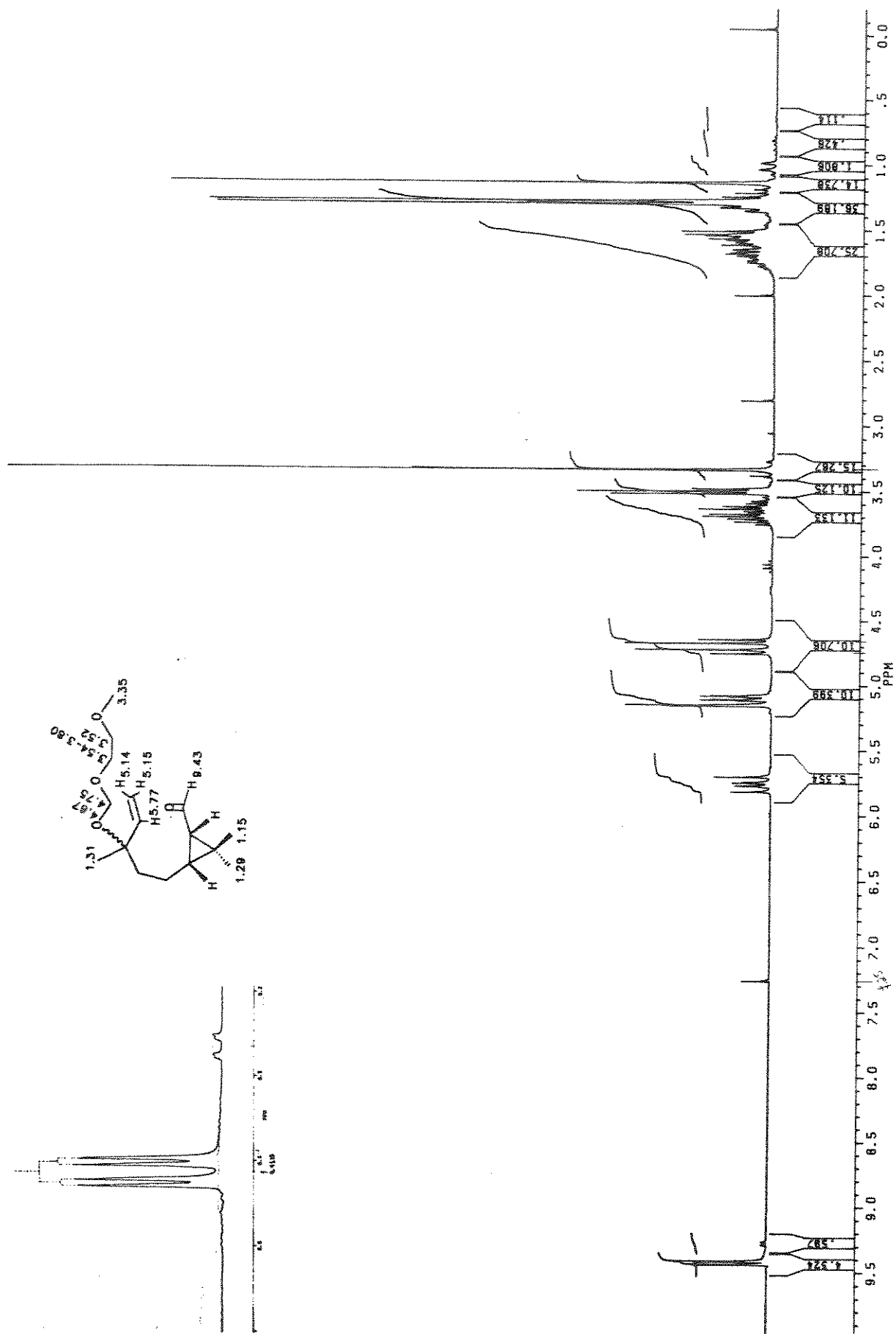
E - 82: Espectro de IV do composto 126-trans

E - 83: Espectro de massas do composto 126-trans

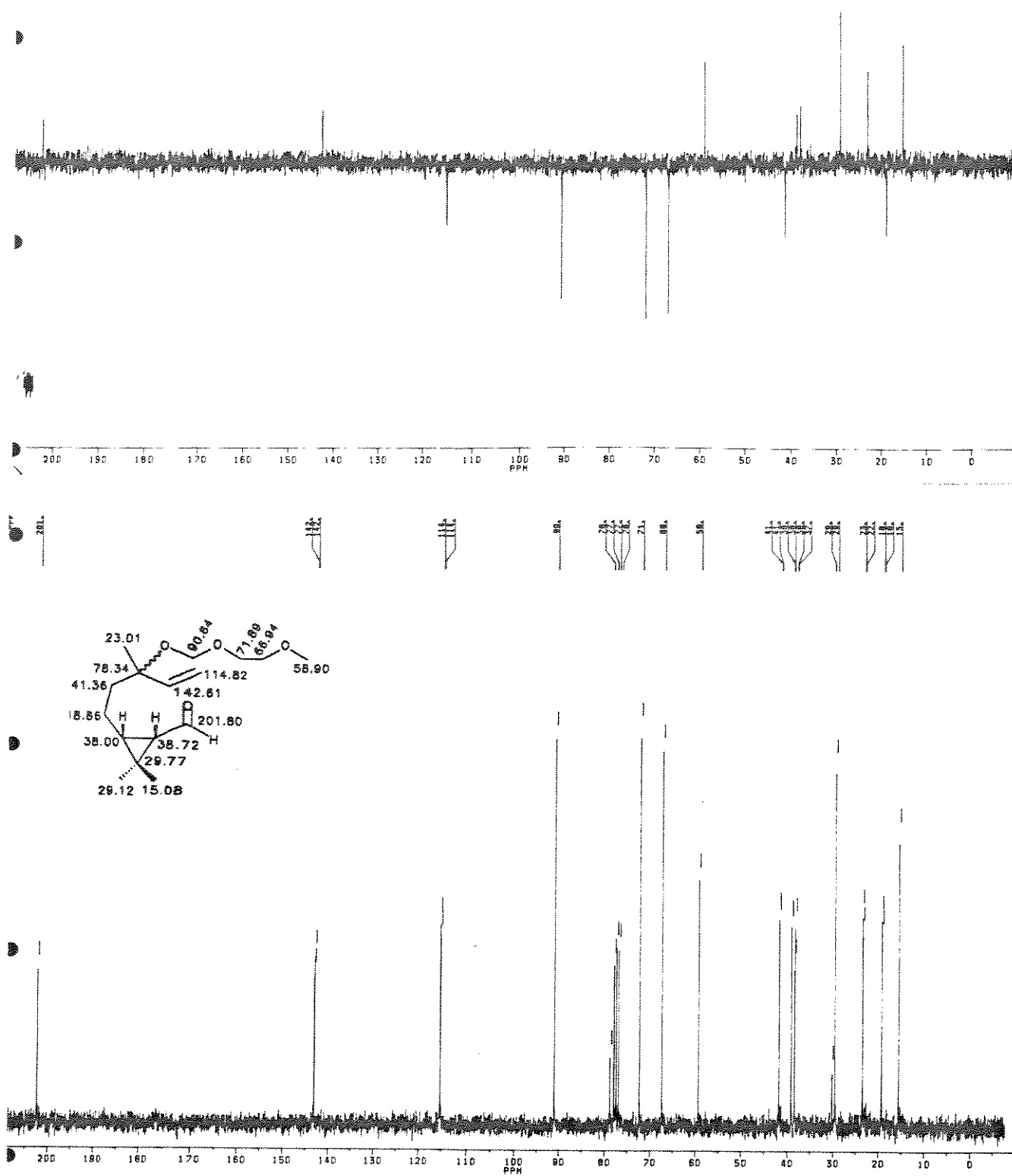


E - 84: Espectro de IV o composto 126-*cis*

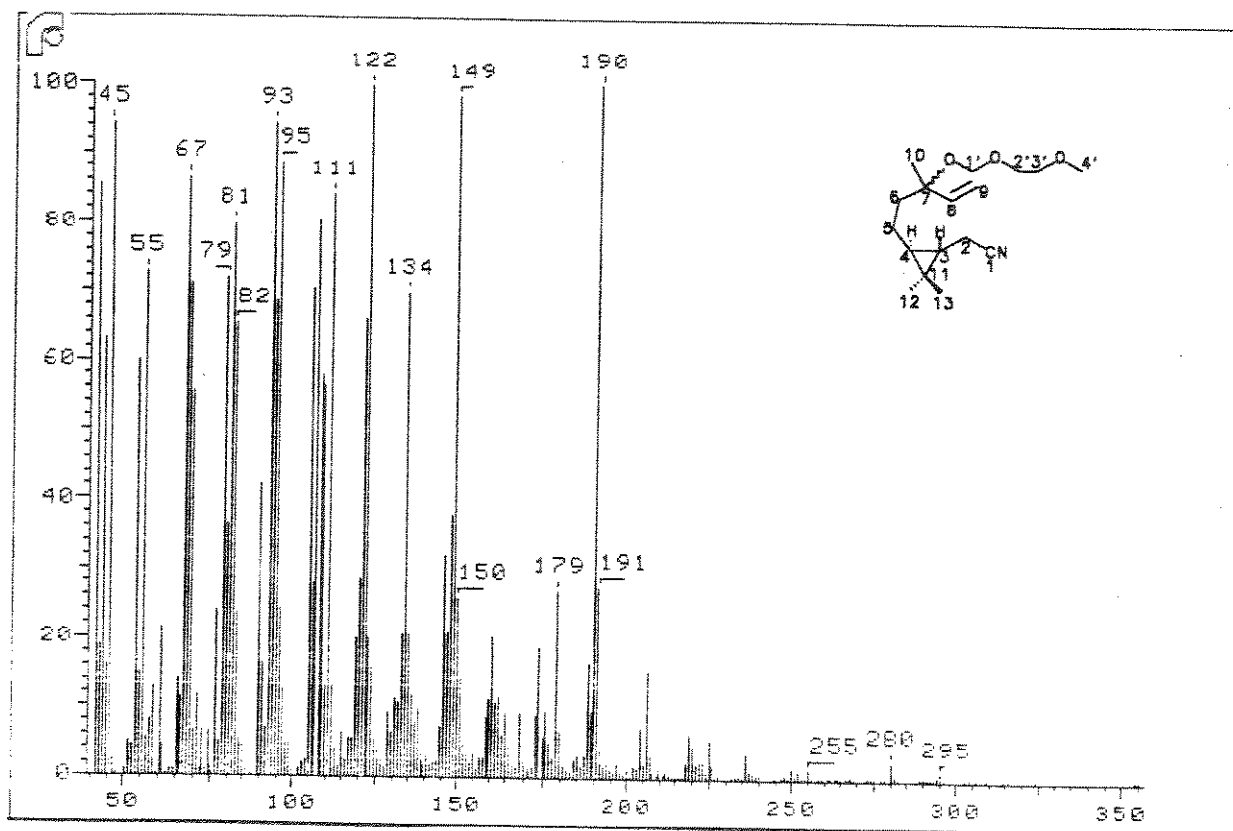
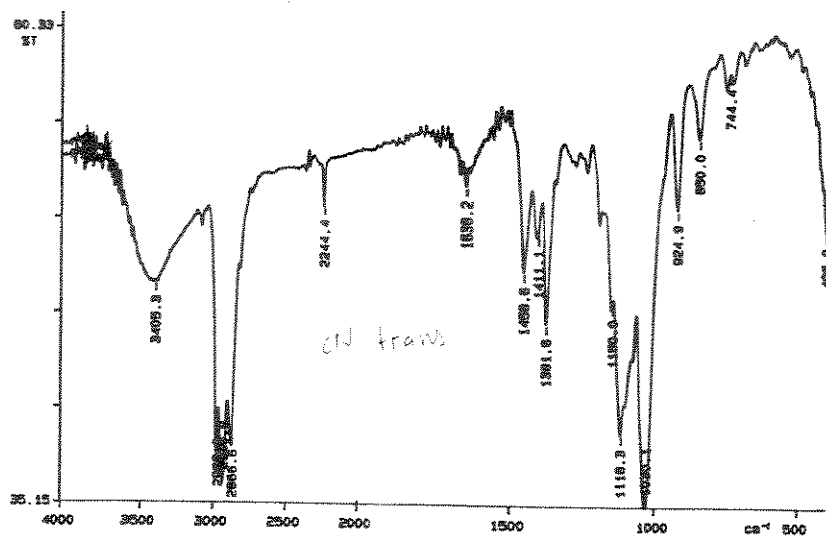
E - 85: Espectro de massas do composto 126-*cis*



E - 86: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 126-cis

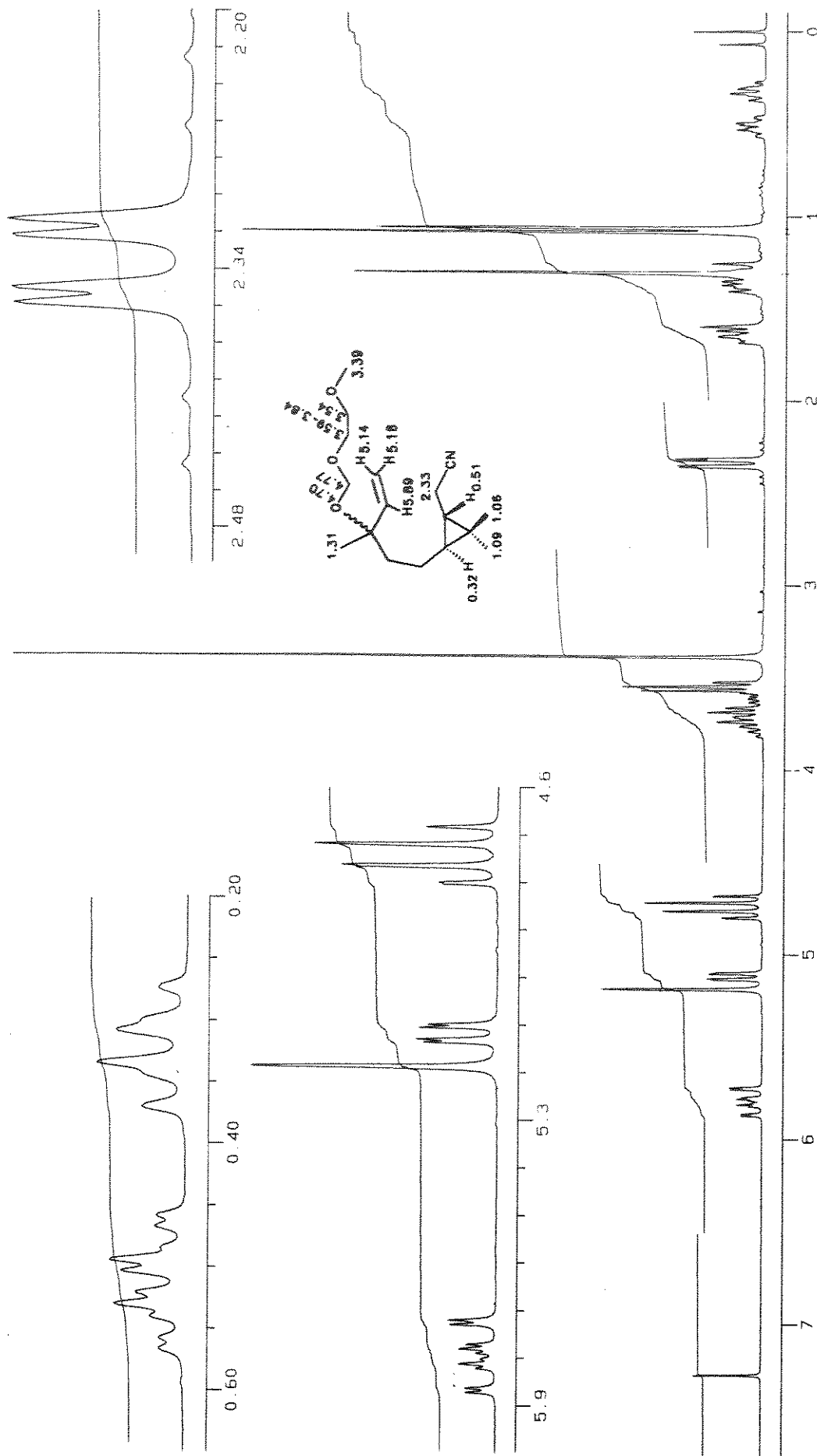


E - 87: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e DEPT do composto **126-cis**

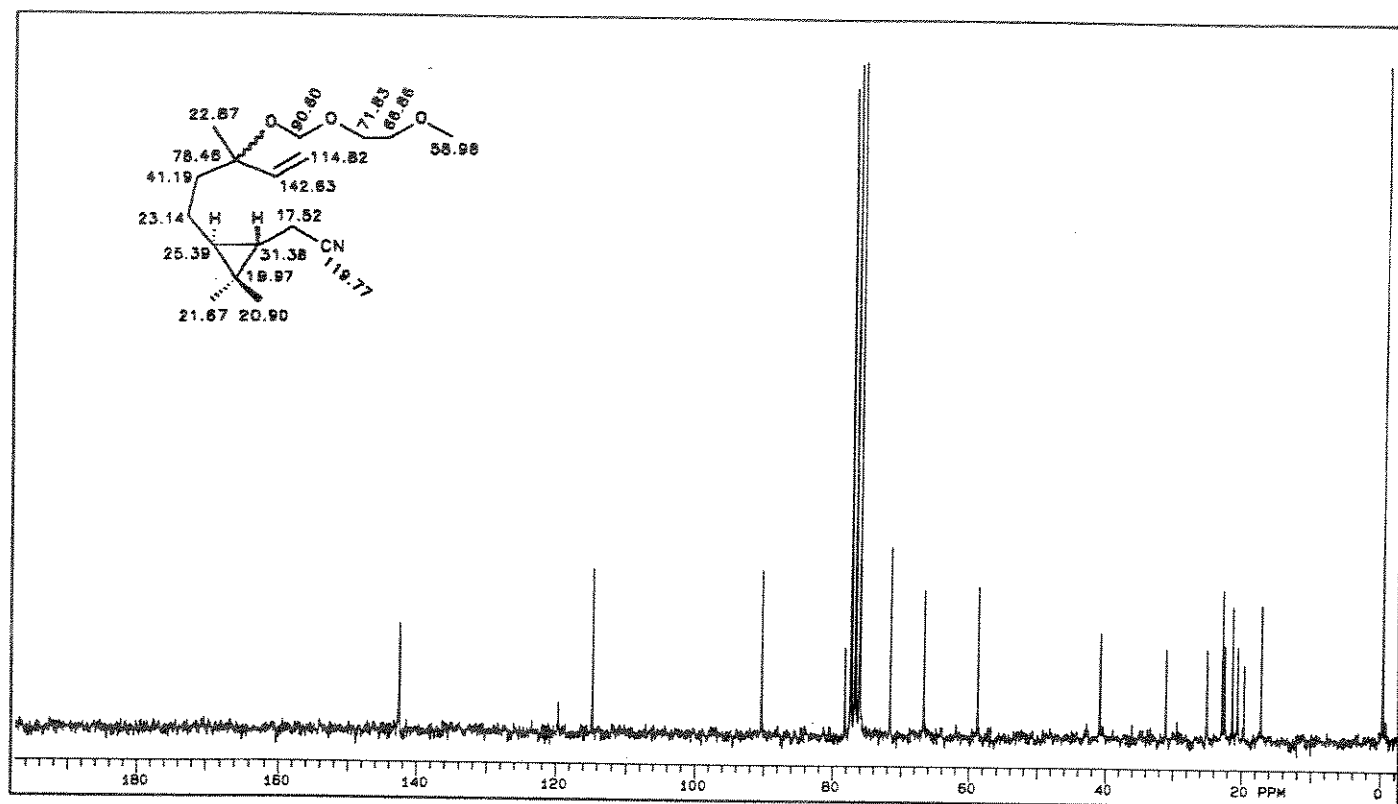
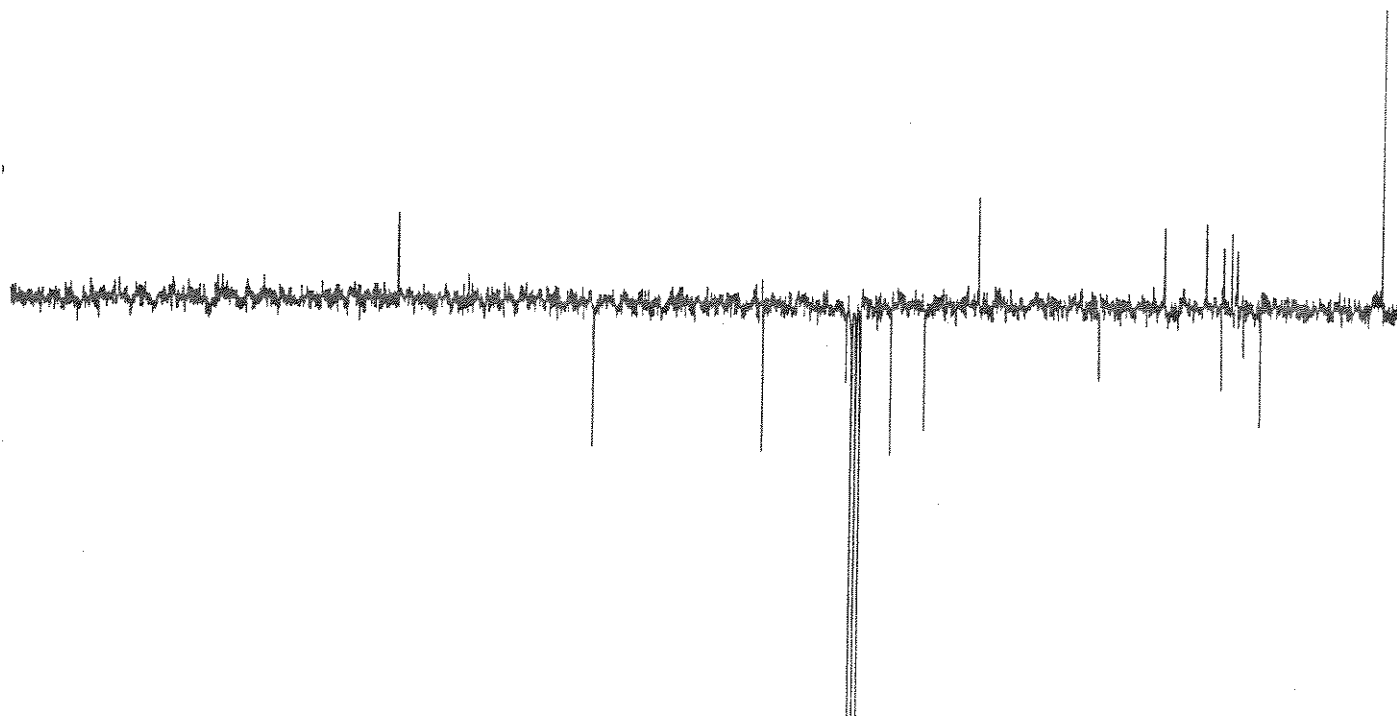


E - 88: Espectro de IVTF do composto 127-trans

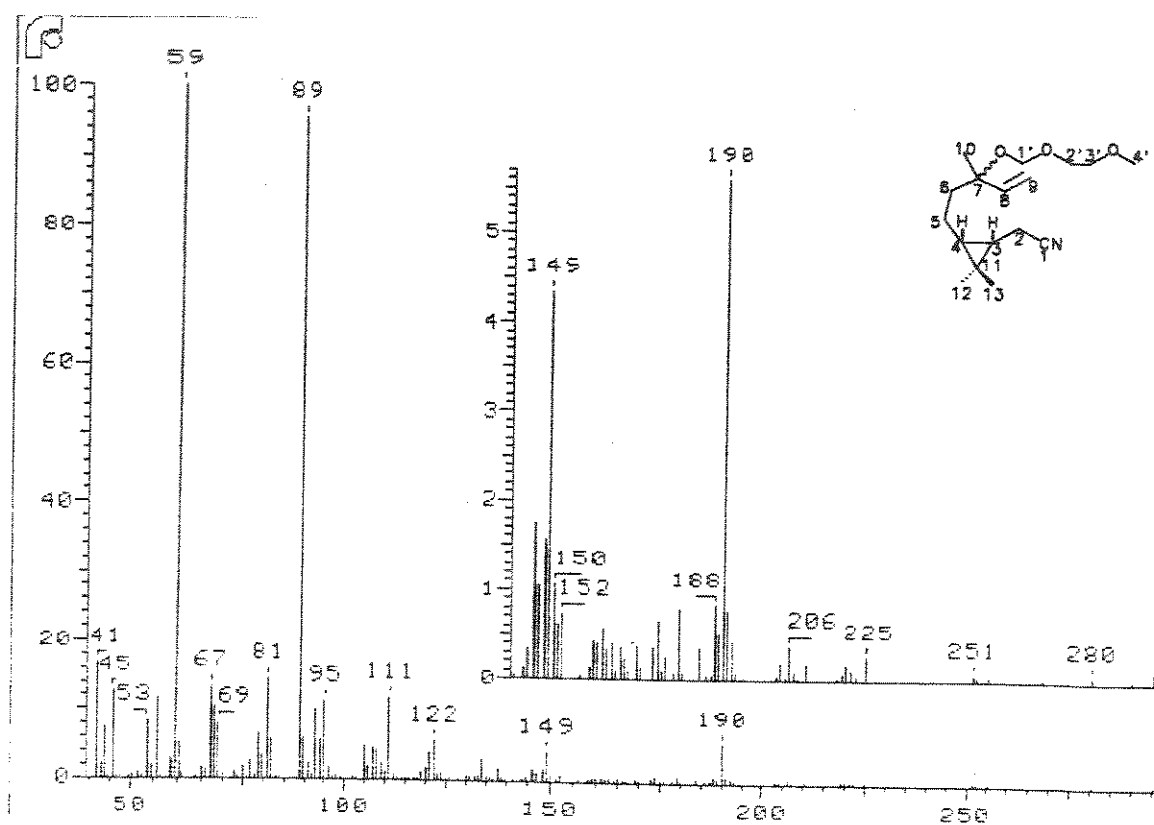
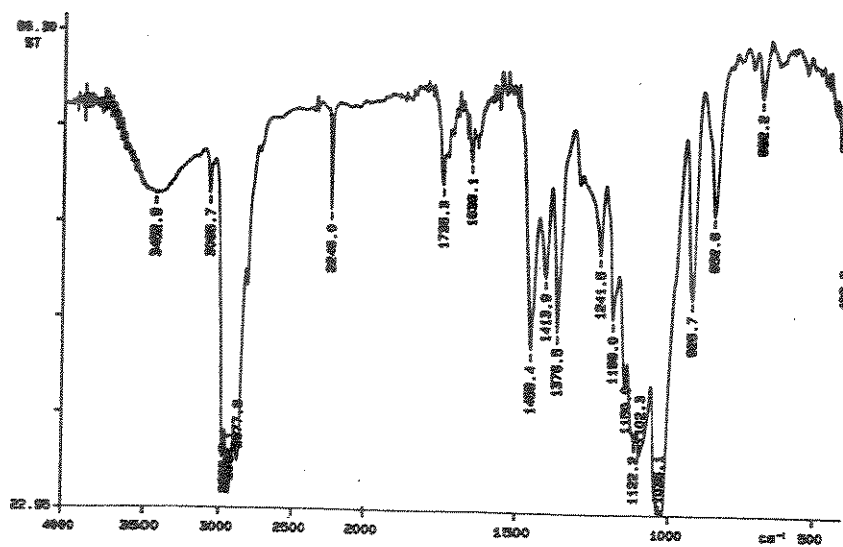
E - 89: Espectro de massas do composto 127-trans



E - 90: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **127-trans**

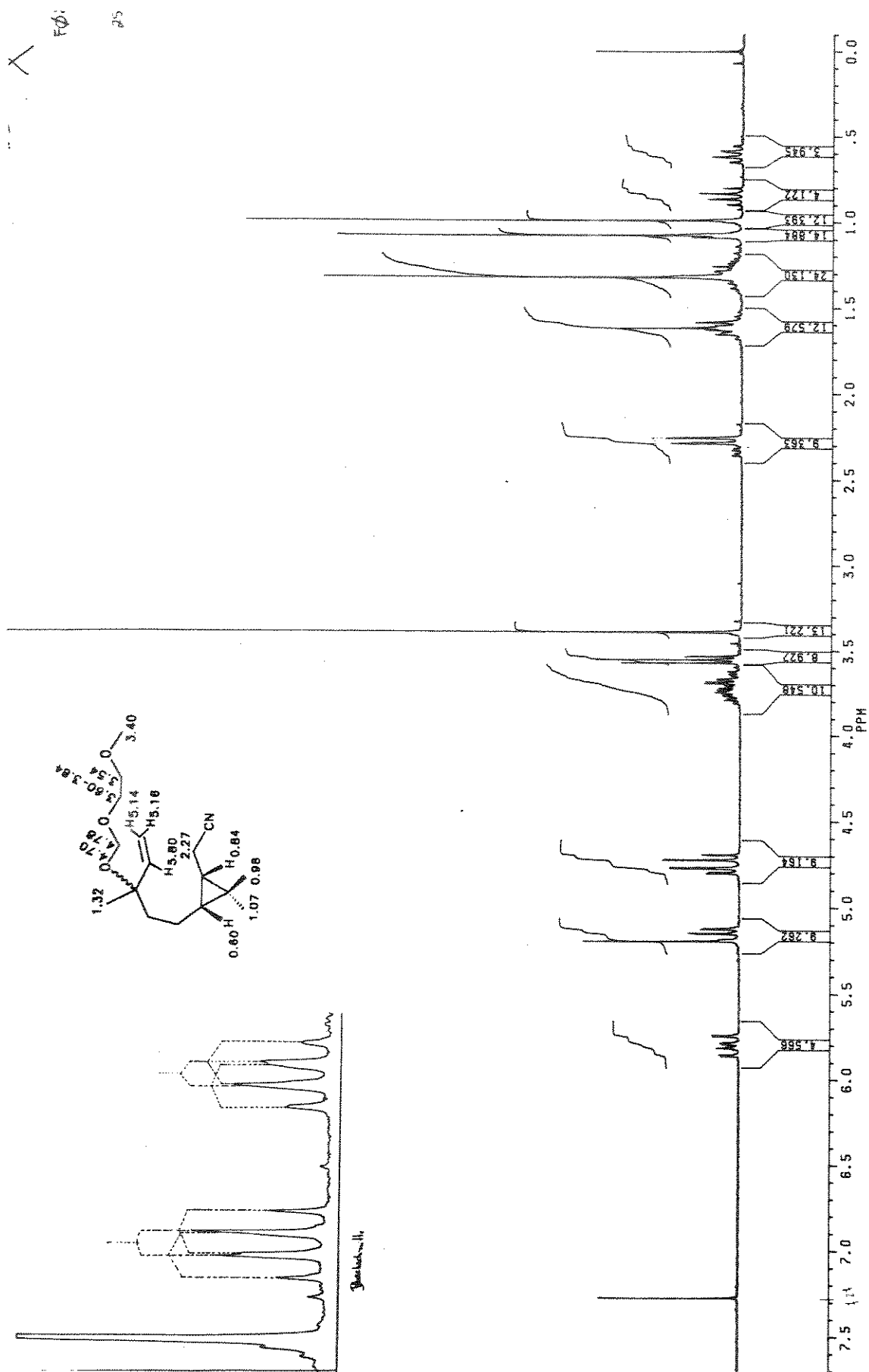


E - 91: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto 127-trans

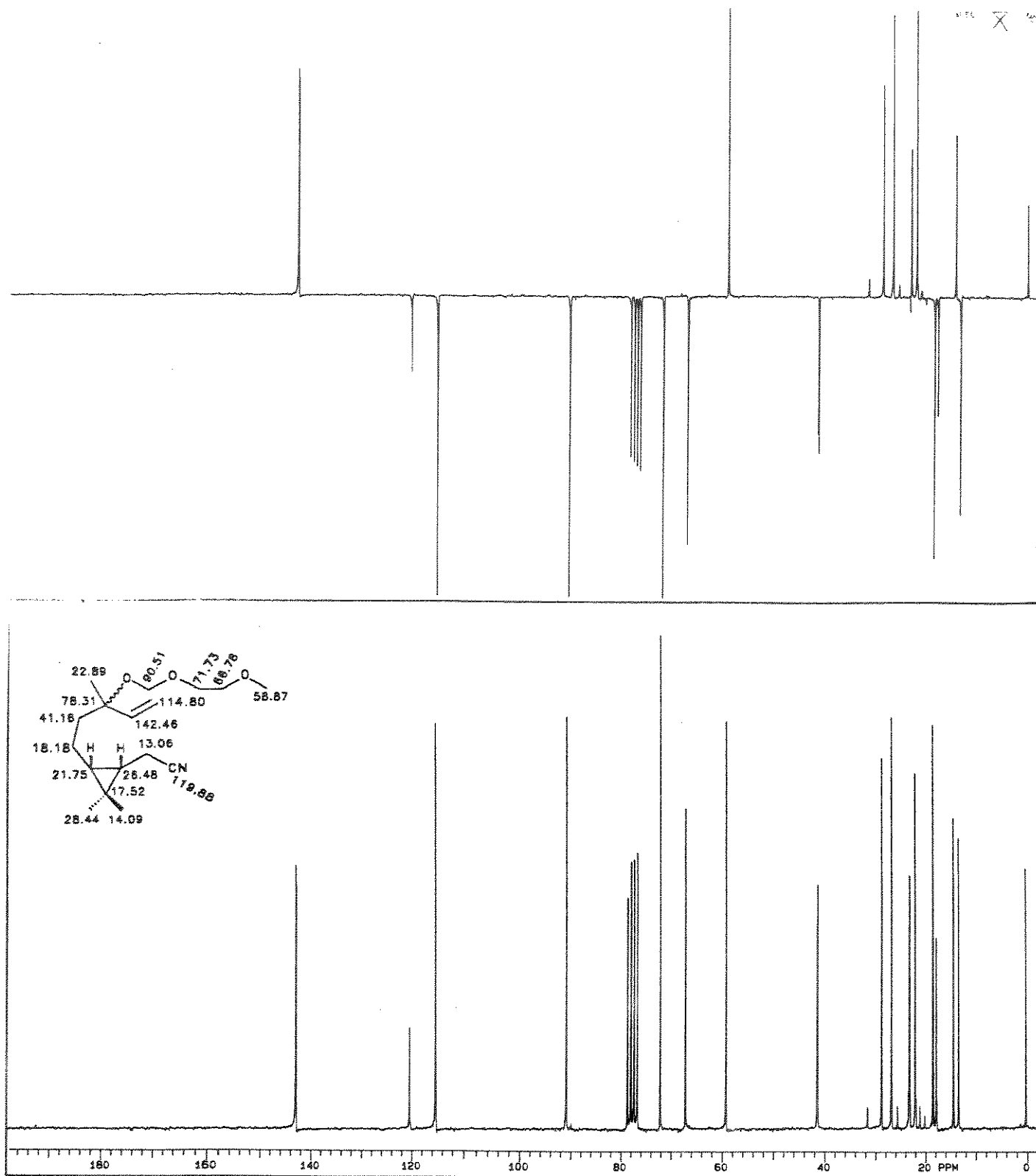


E - 92: Espectro de IVTF do composto 127-cis

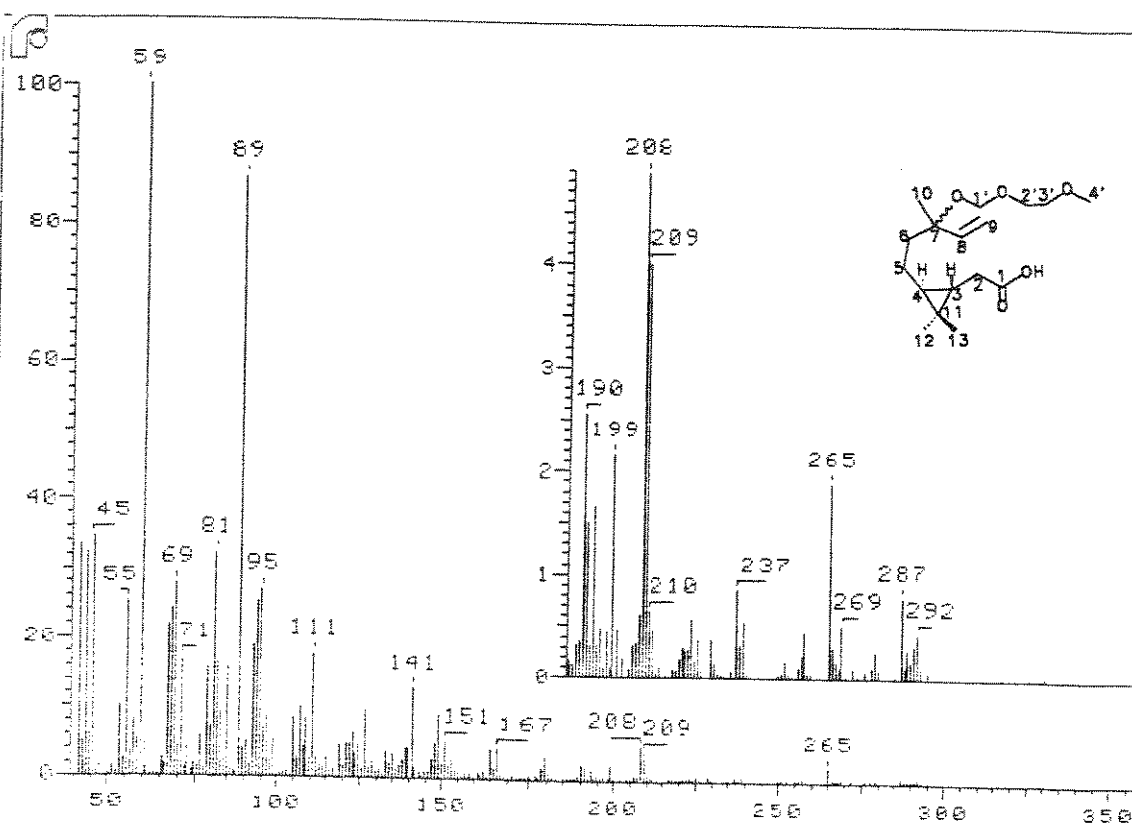
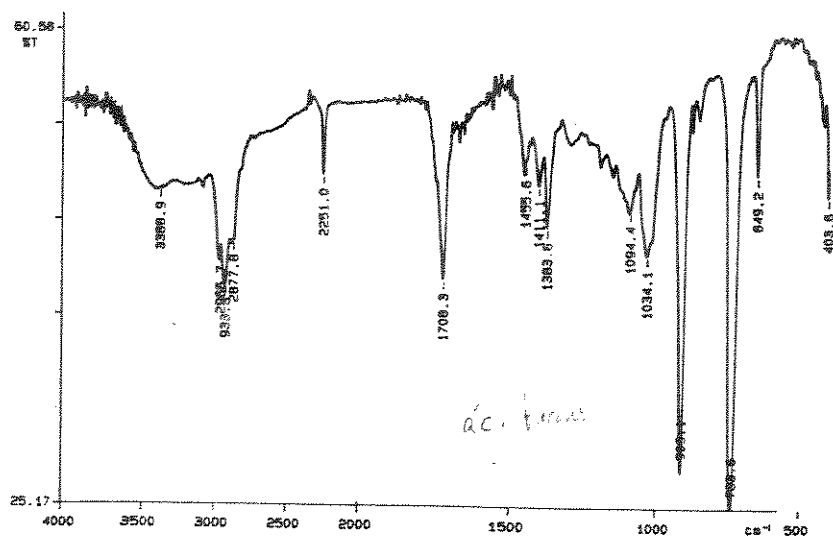
E - 93: Espectro de massas do composto 127-cis



E - 94: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 127-*cis*

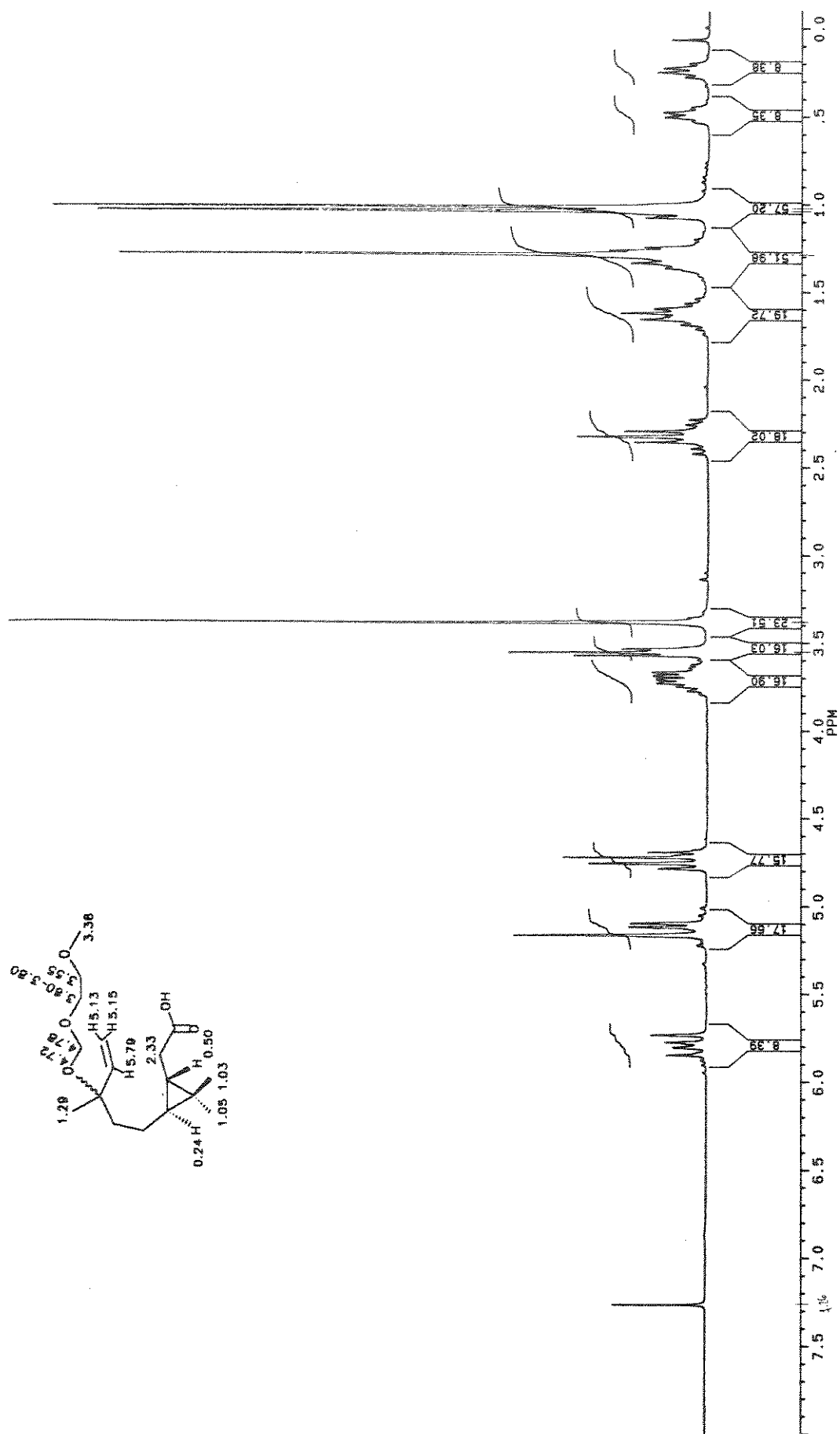


E - 95: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e APT do composto 127-*cis*

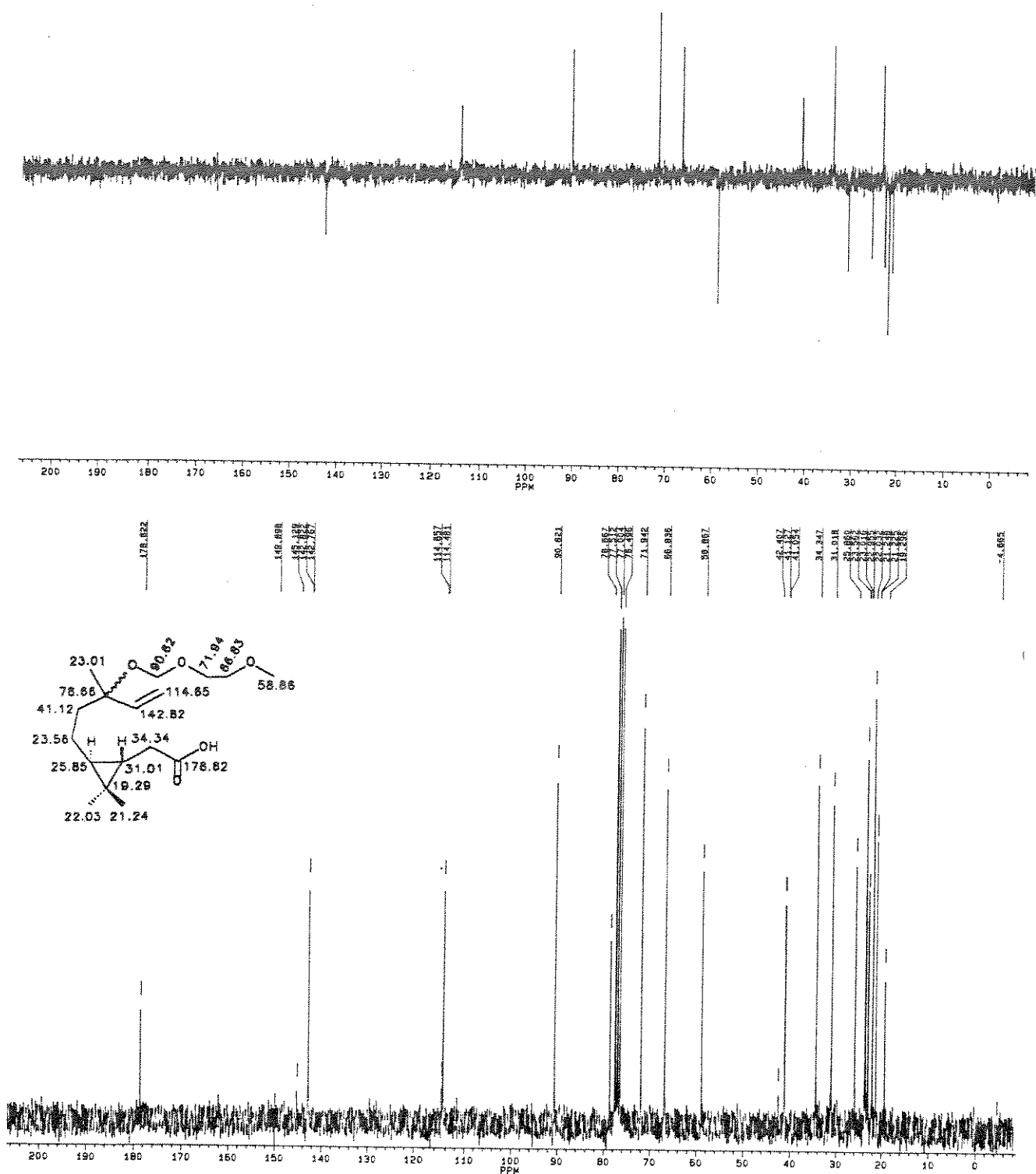


E - 96: Espectro de IVTF do composto 128-trans

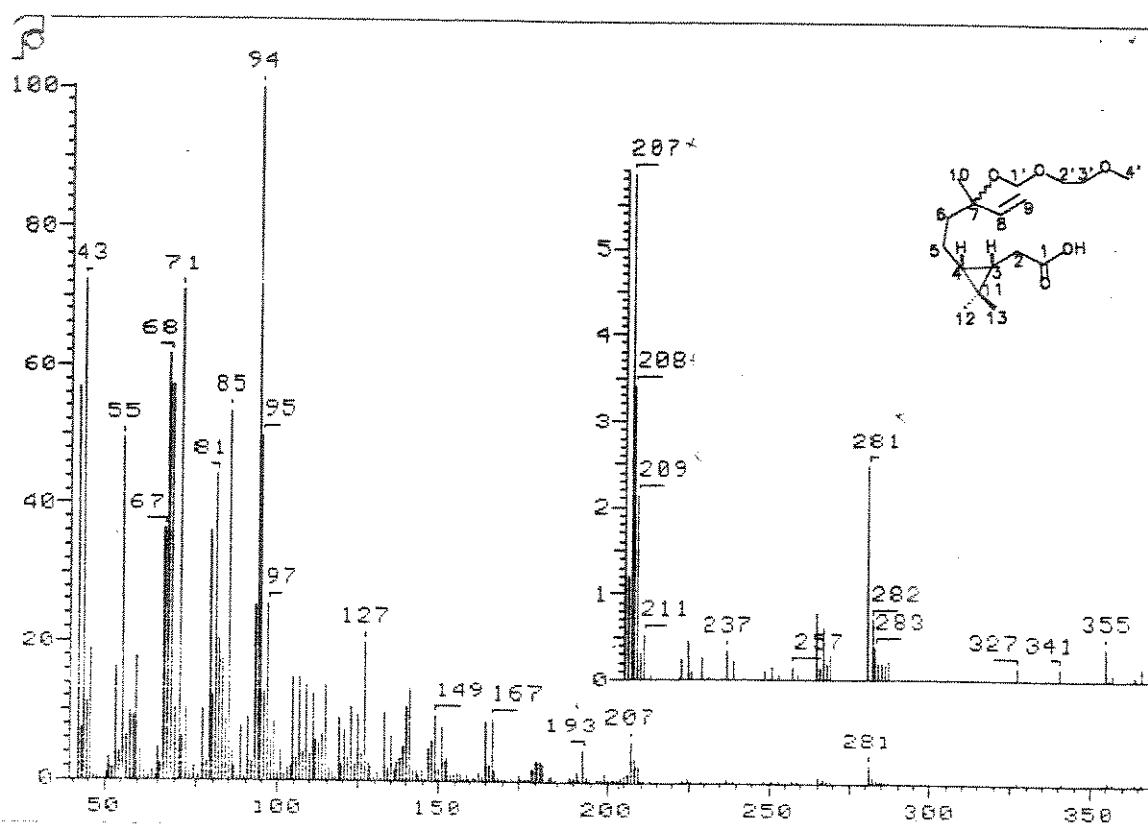
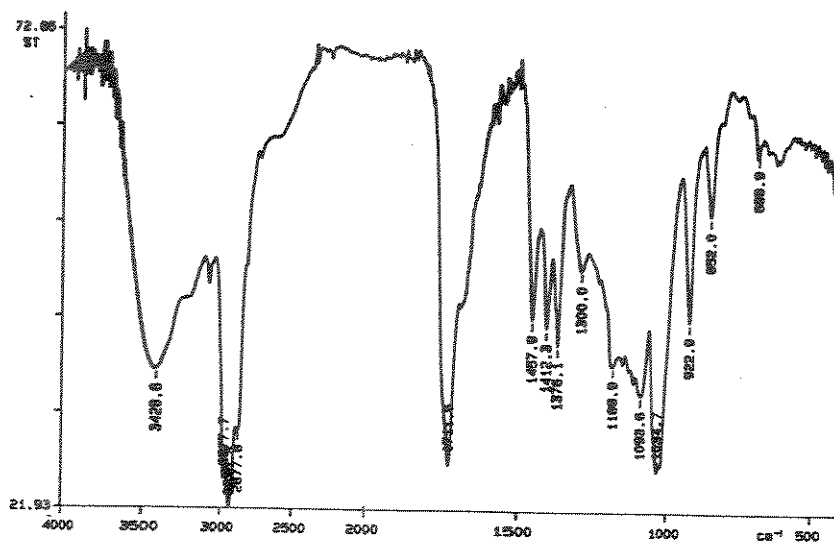
E - 97: Espectro de massas do composto 128-trans



E - 98: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 128-trans



E - 99: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e DEPT do composto **128-trans**



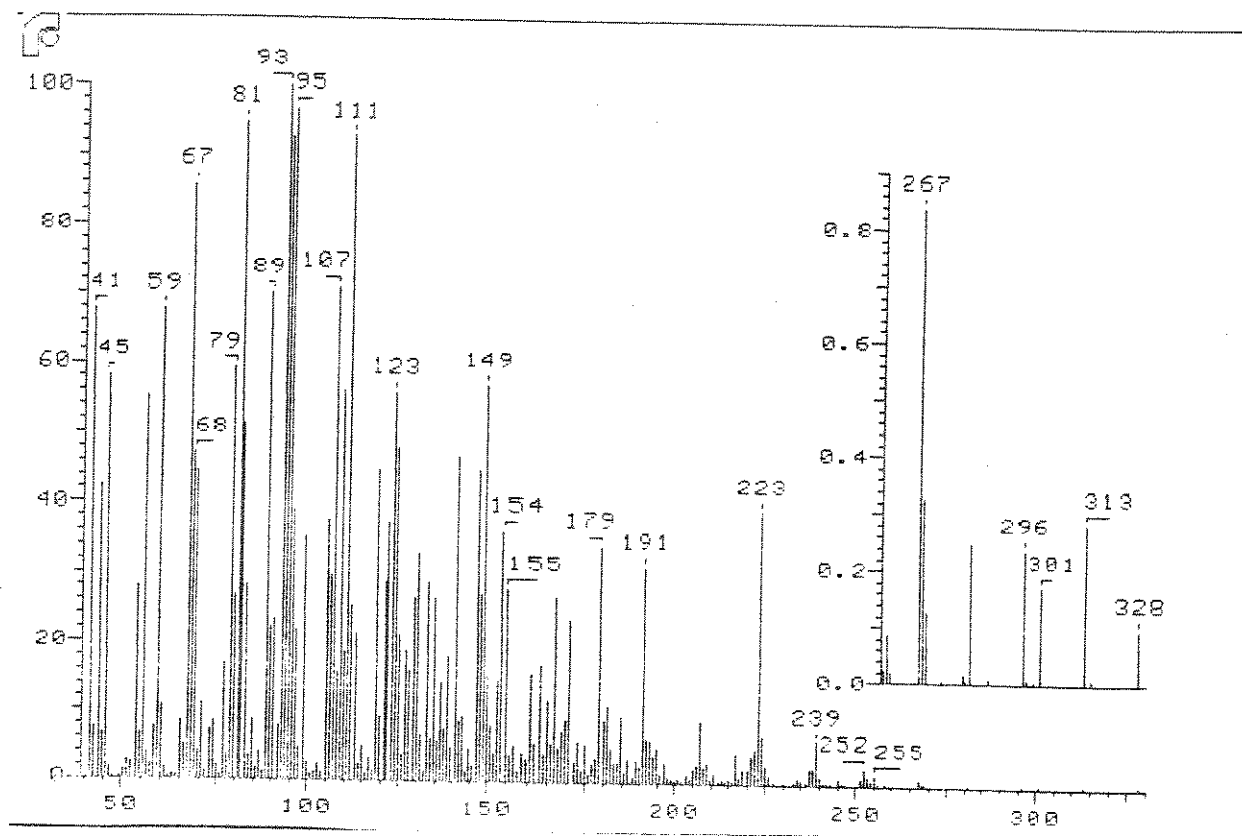
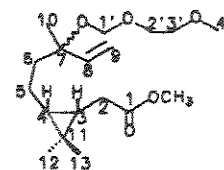
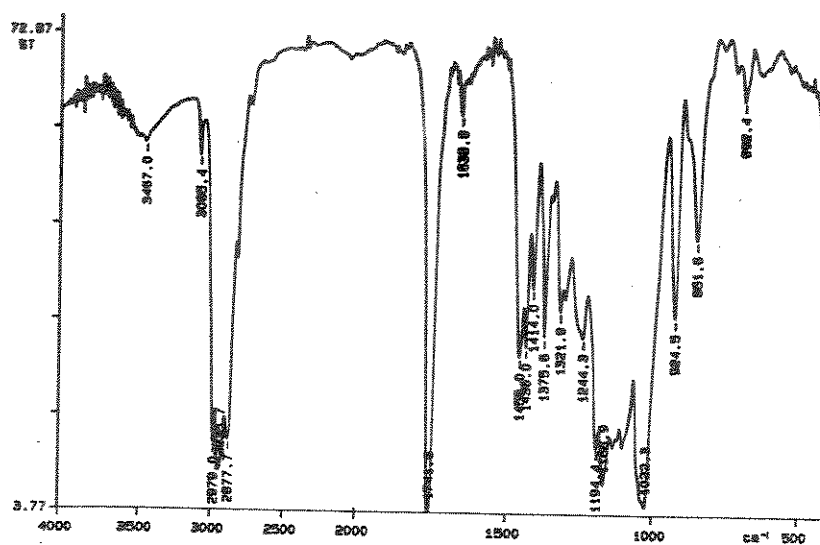
E - 100: Espectro de IVTF do composto 128-cis

E - 101: Espectro de massas do composto 128-cis



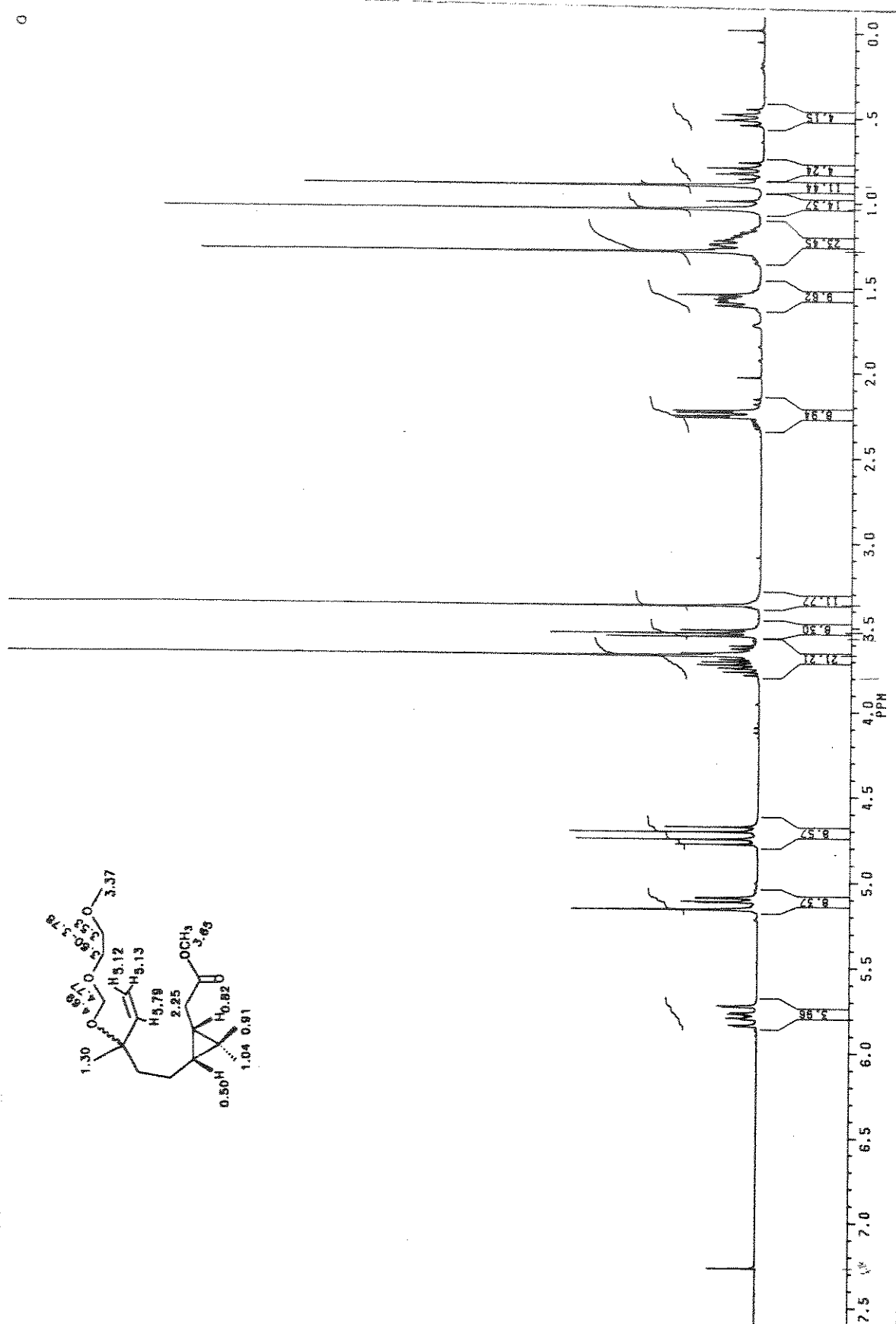
**E - 102: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 128-*cis***





E - 104: Espectro de IVTF do composto 129-cis

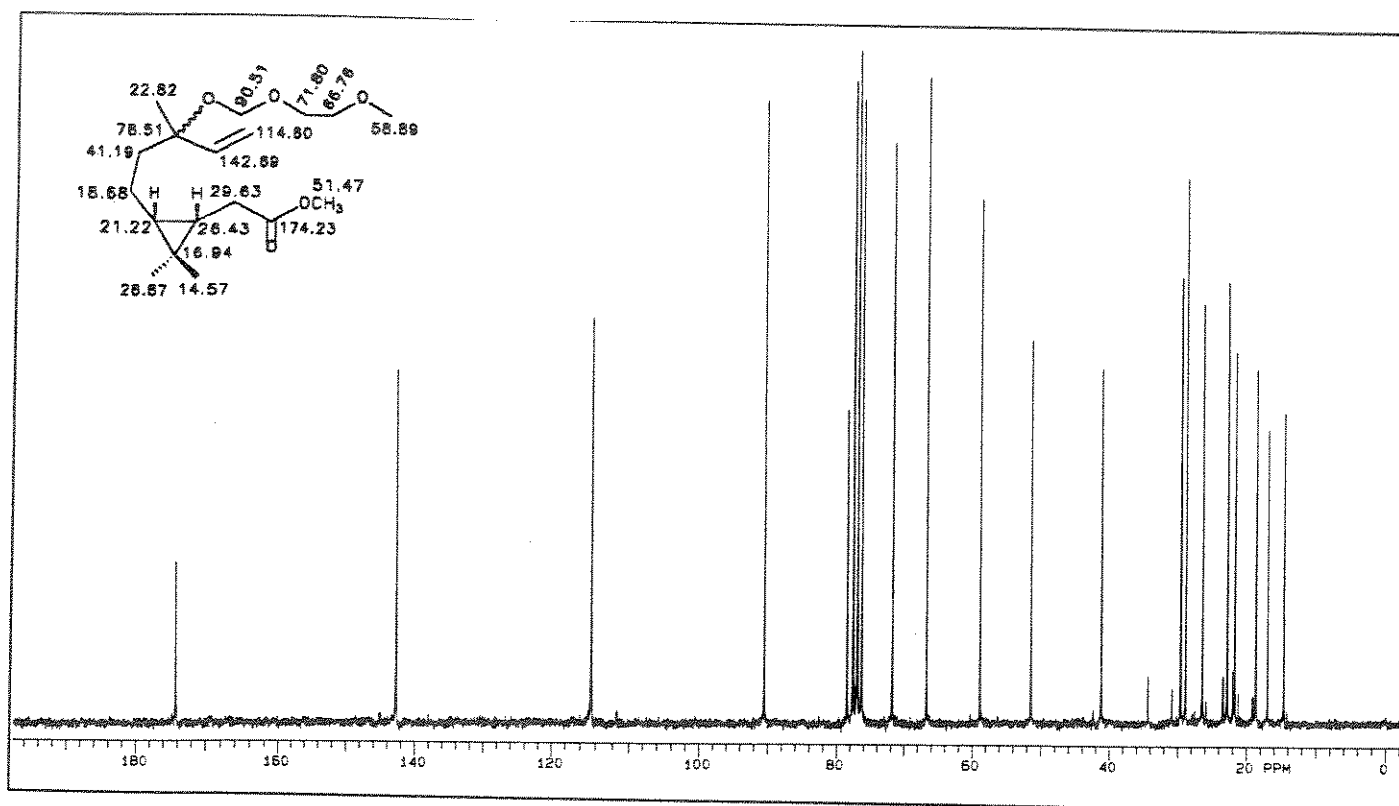
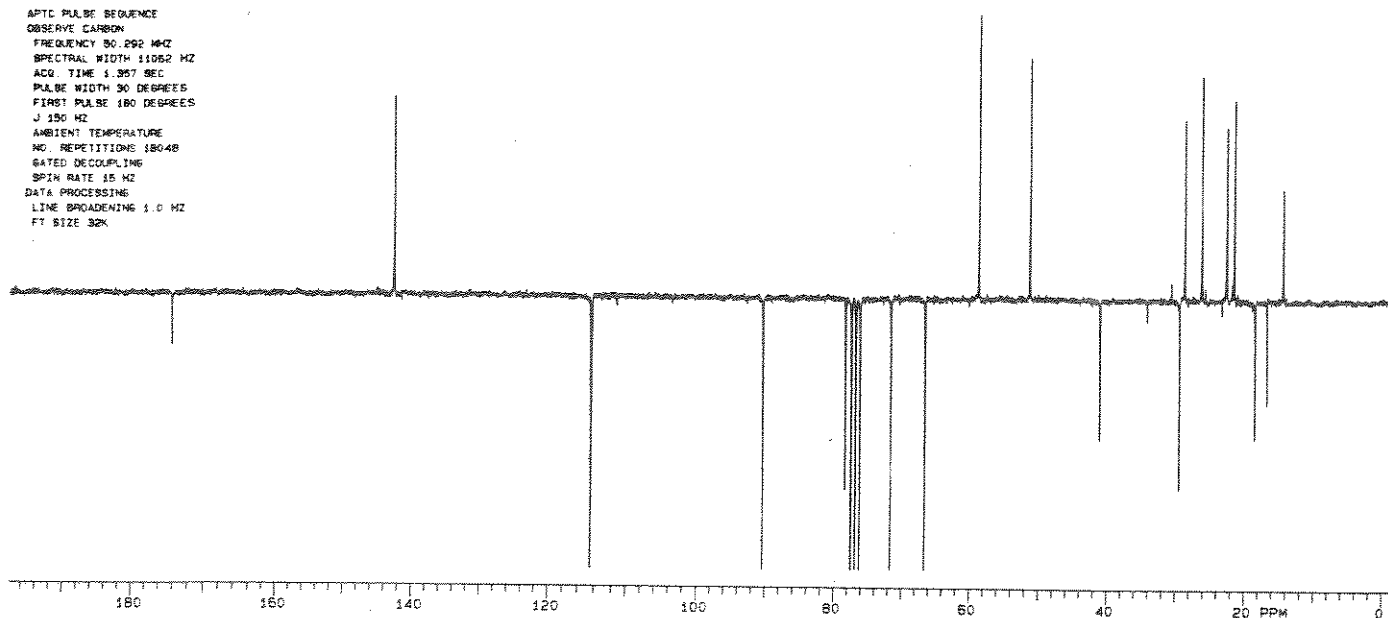
E - 105: Espectro de massas do composto 129-cis



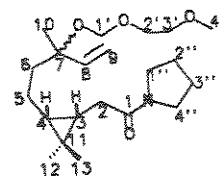
FR7-9 CDCL3/TMS  
 GUEIROGA/ADM SCH  
 EXP2 PULSE SEQUENCE: APTC  
 DATE 23-07-91  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE APTC

APT - SPECTRUM : CH, CH3 UP / C, CH2 DOWN

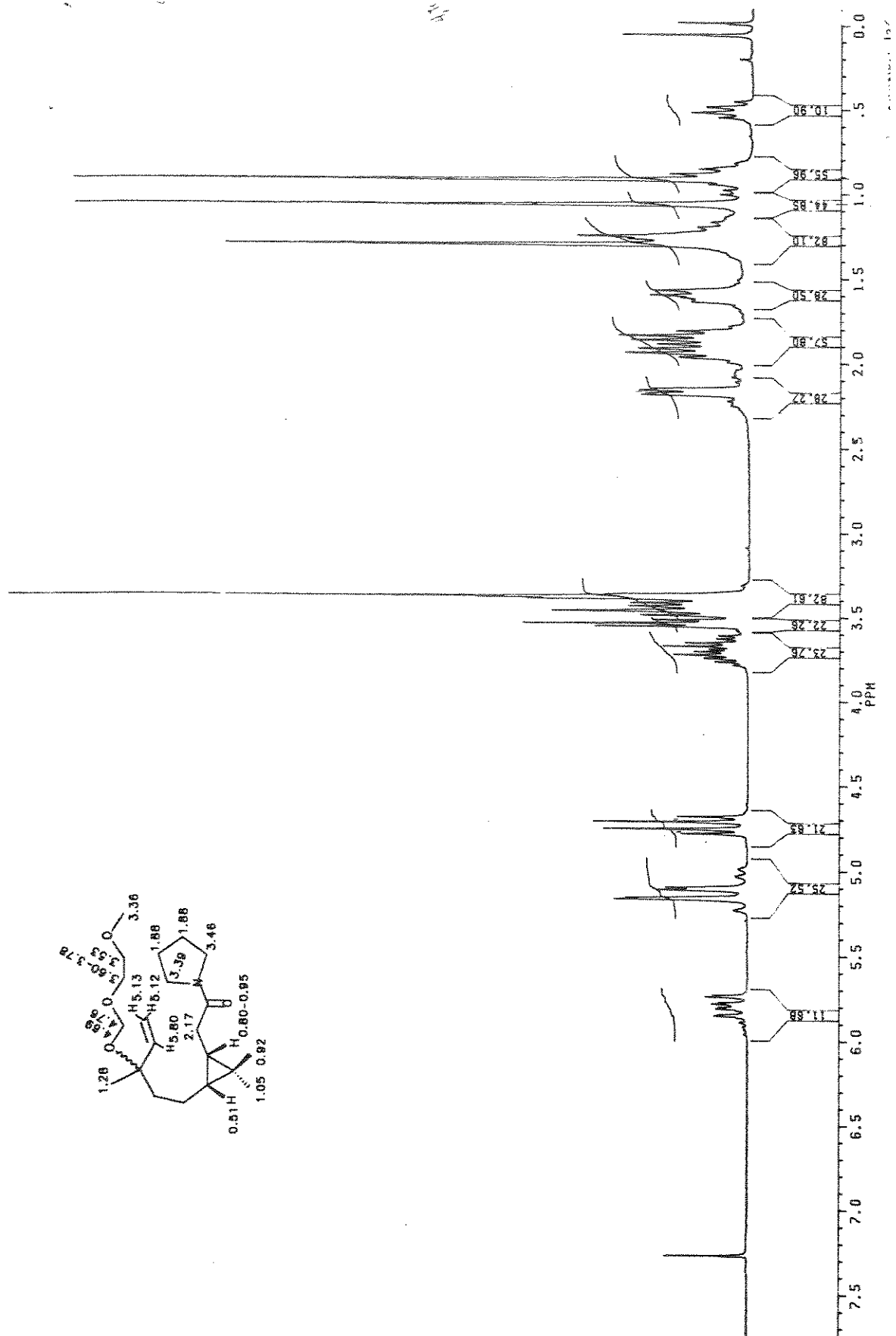
APTC PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE CARBON  
 FREQUENCY 50.292 MHZ  
 SPECTRAL WIDTH 11062 HZ  
 ACQ. TIME 1.957 SEC  
 PULSE WIDTH 90 DEGREES  
 FIRST PULSE 180 DEGREES  
 J 150 HZ  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPETITIONS 18048  
 GATED DECOUPLING  
 SPIN RATE 15 HZ  
 DATA PROCESSING  
 LINE BROADENING 1.0 HZ  
 FT SIZE 32K



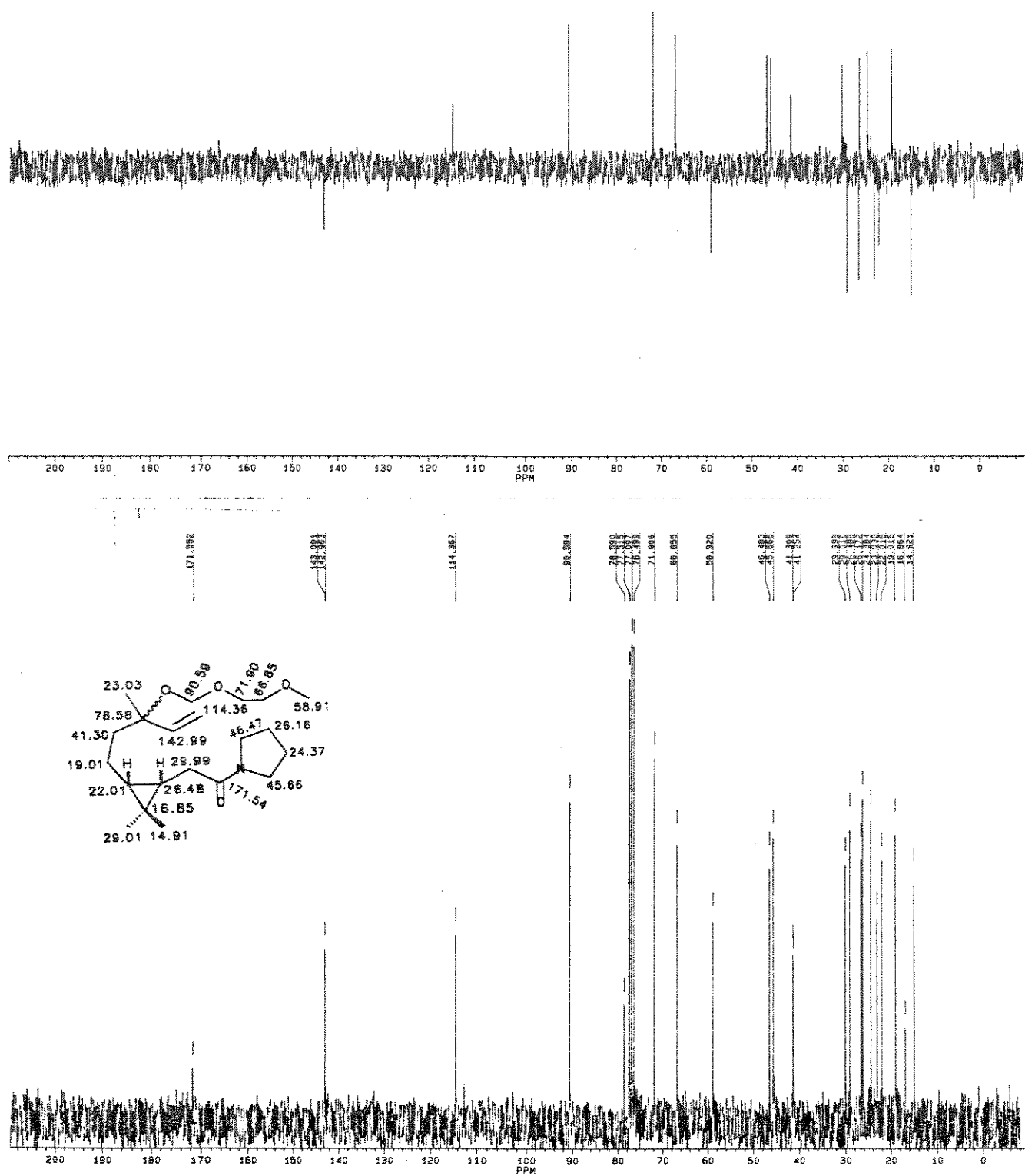
E - 107: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e APT do composto 129-cis



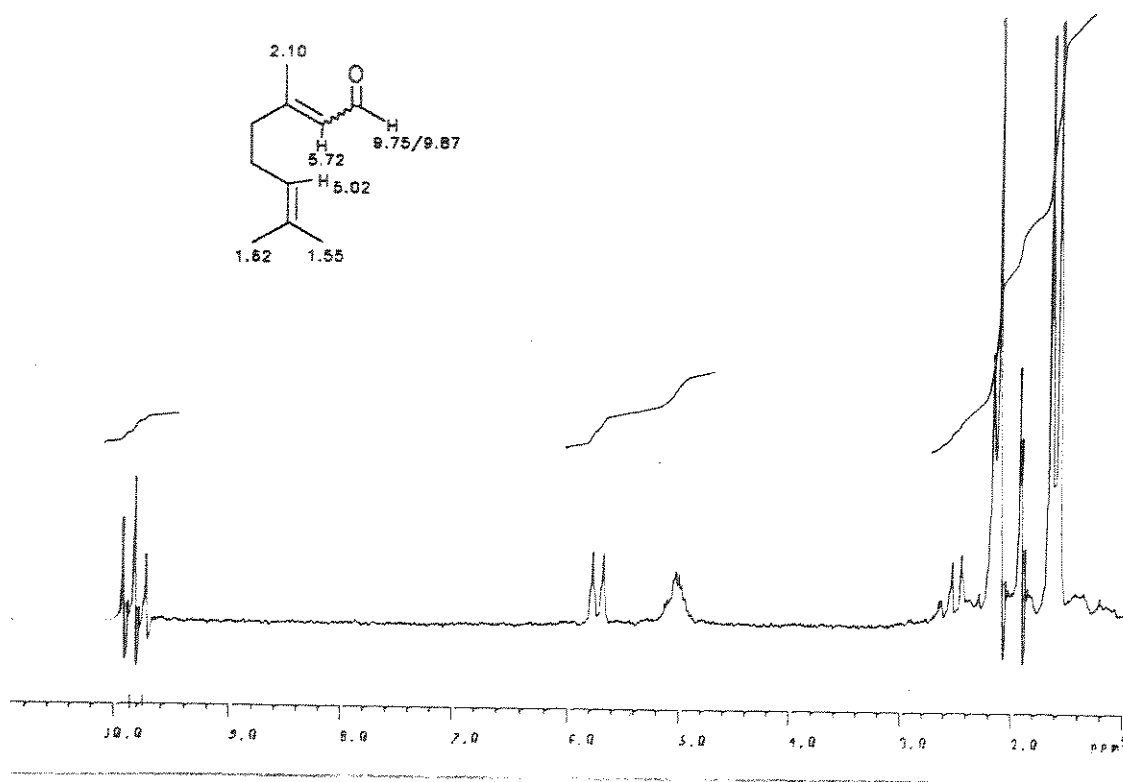
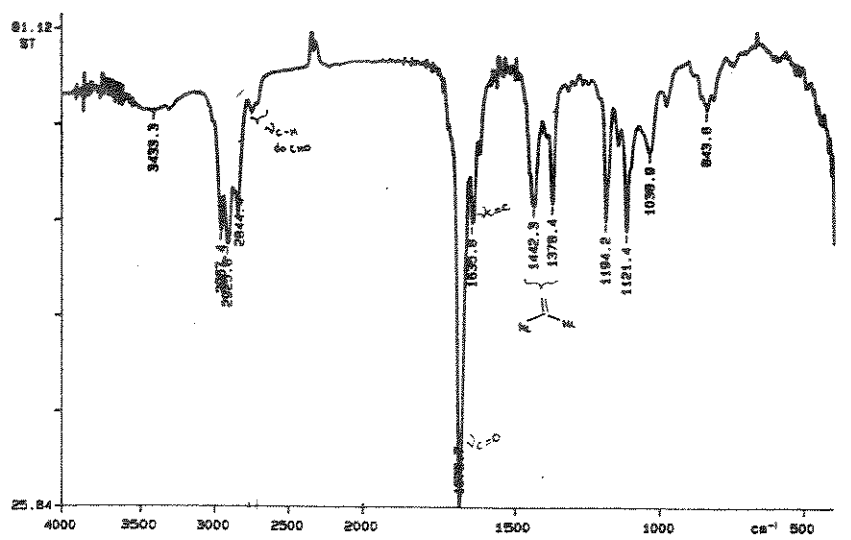
E - 109: Espectro de massas do composto 130-cis



E - 110: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 130-*cis*

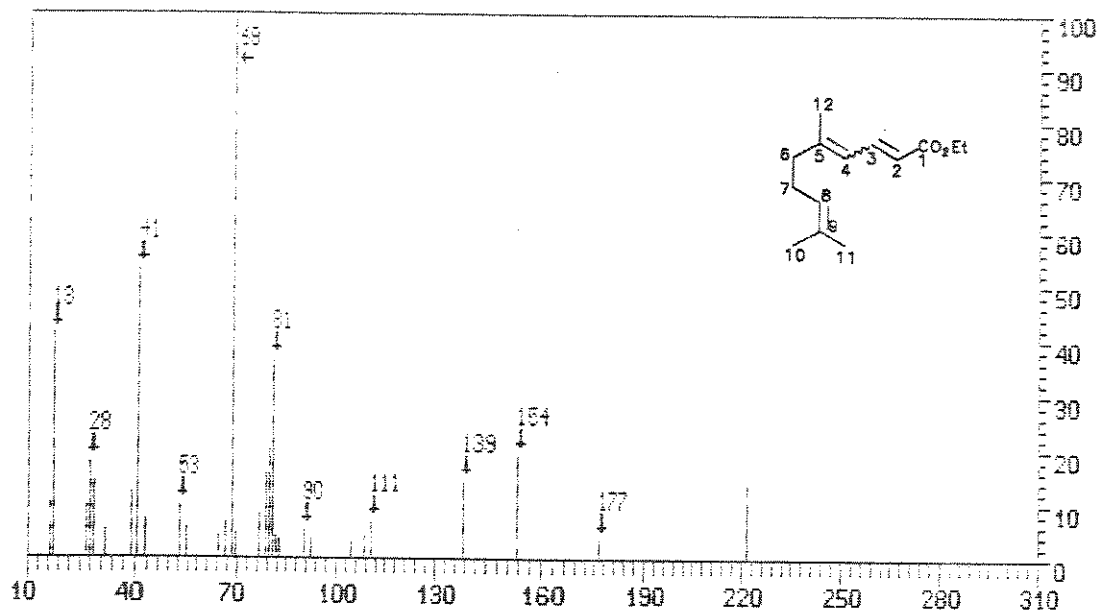
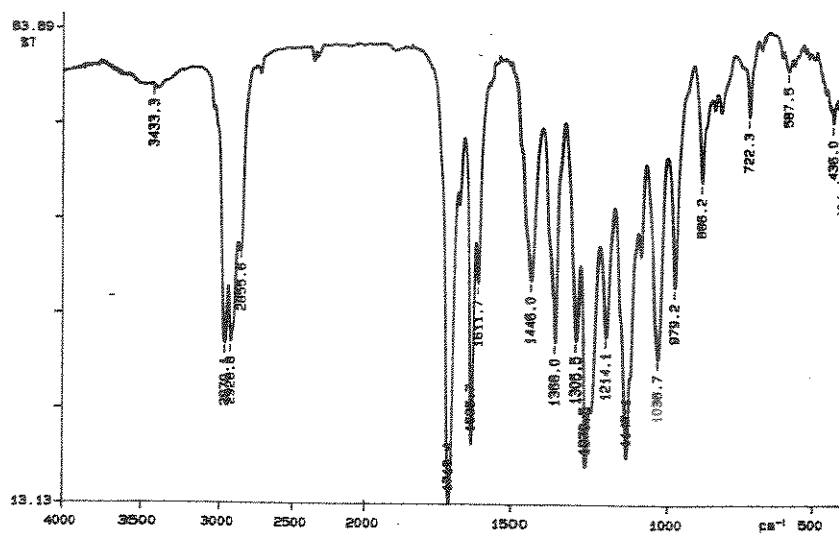


E - 111: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e DEPT do composto **130-cis**



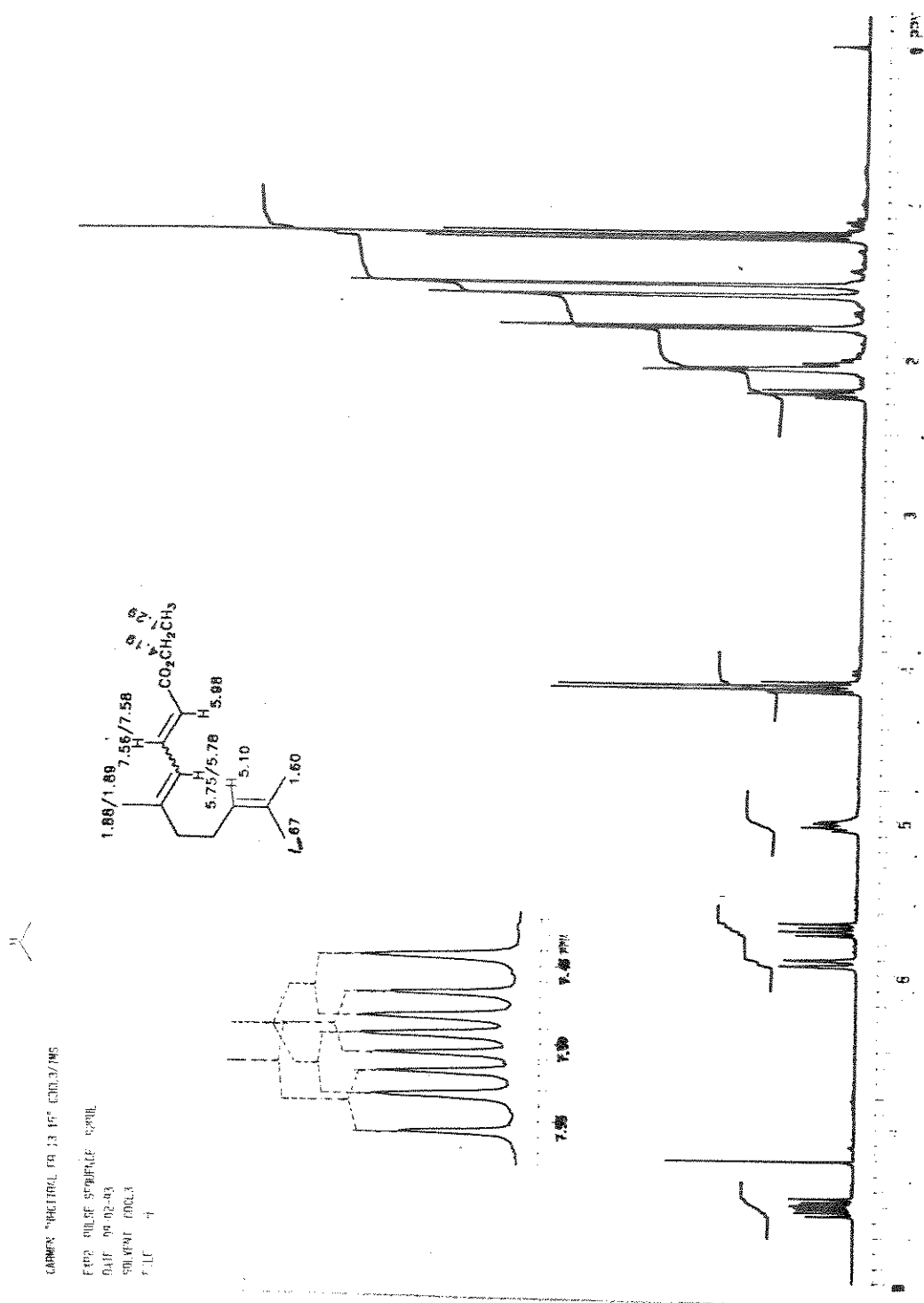
E - 112: Espectro de IV do citral 138-*cis, trans*

E - 113: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (80 MHz, CCl<sub>4</sub>) do citral 138-*cis, trans*

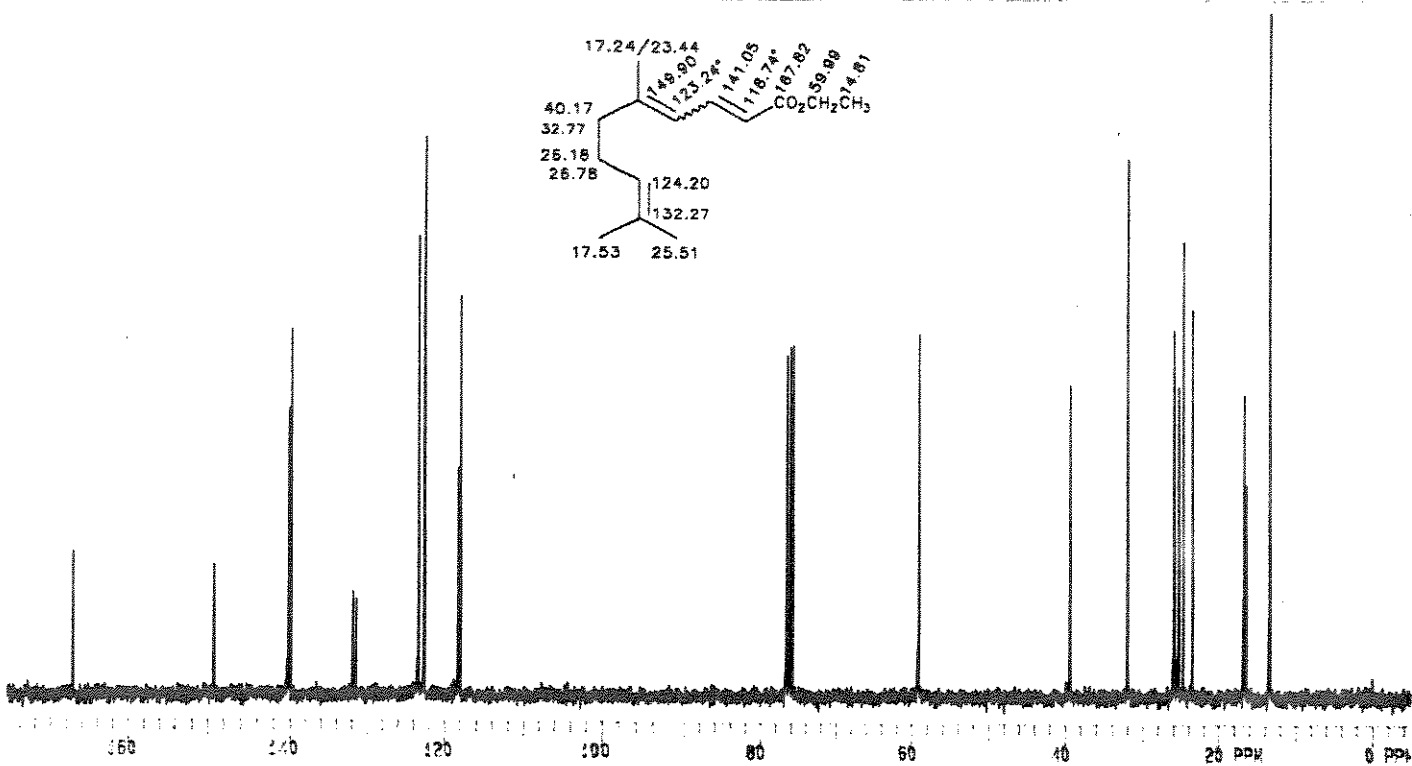
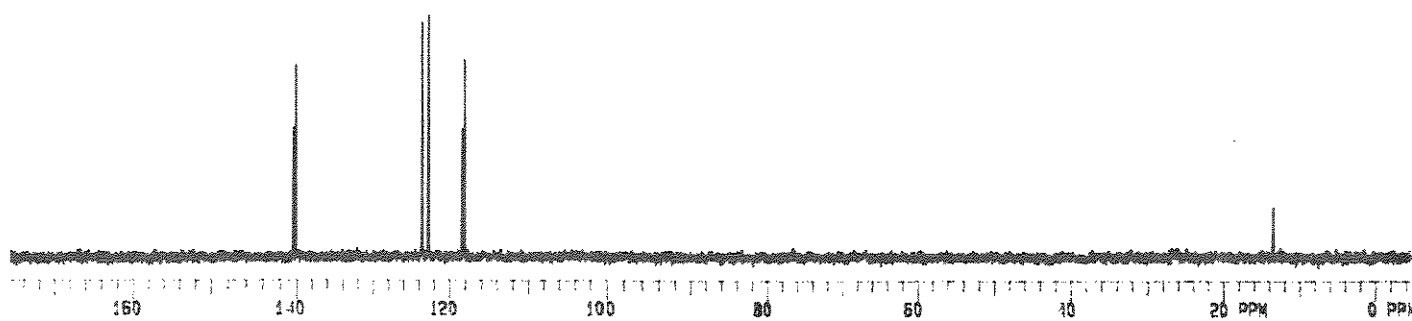


E - 114: Espectro de IV do composto 139

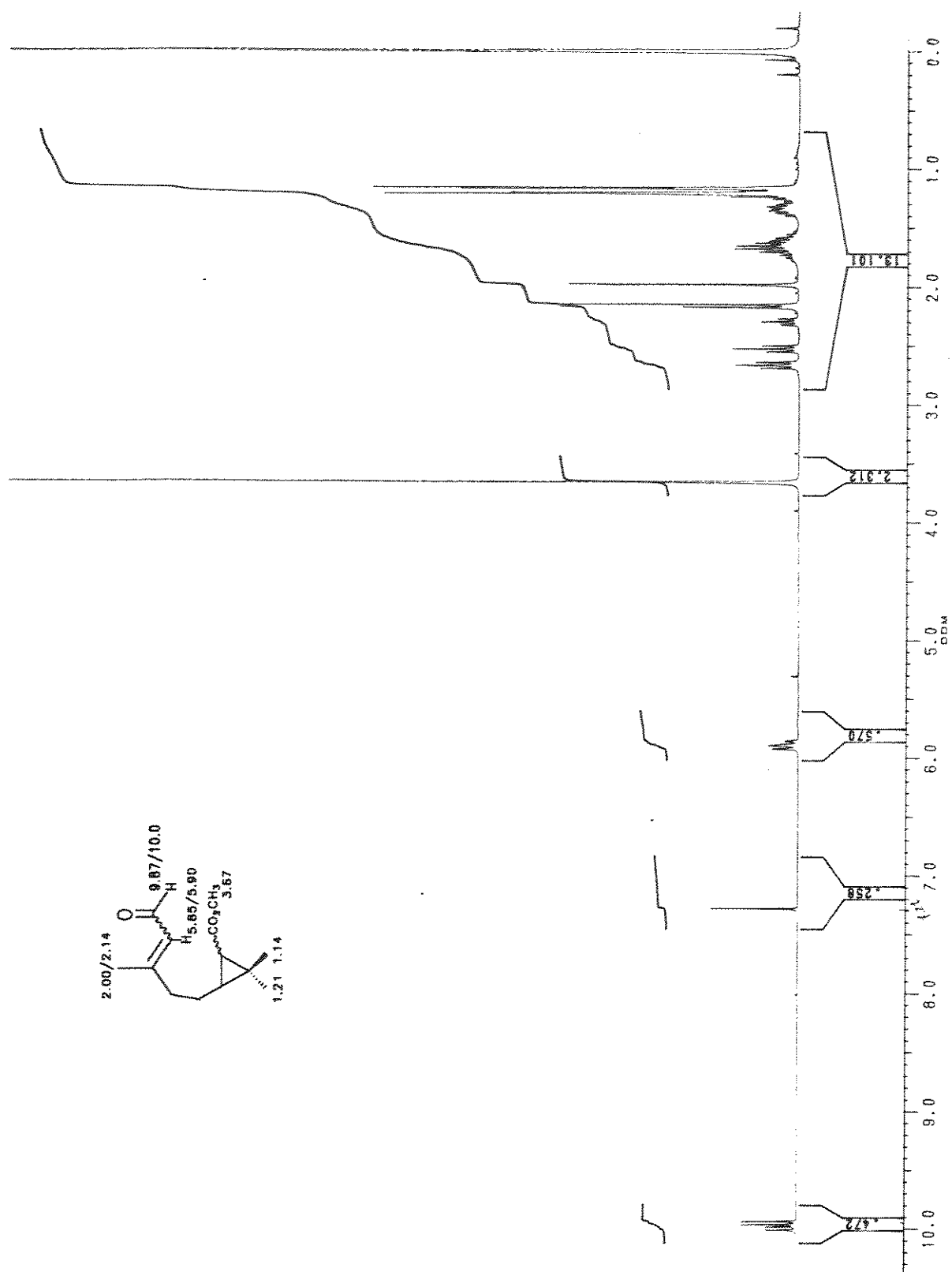
E - 115: Espectro de massas do composto 139



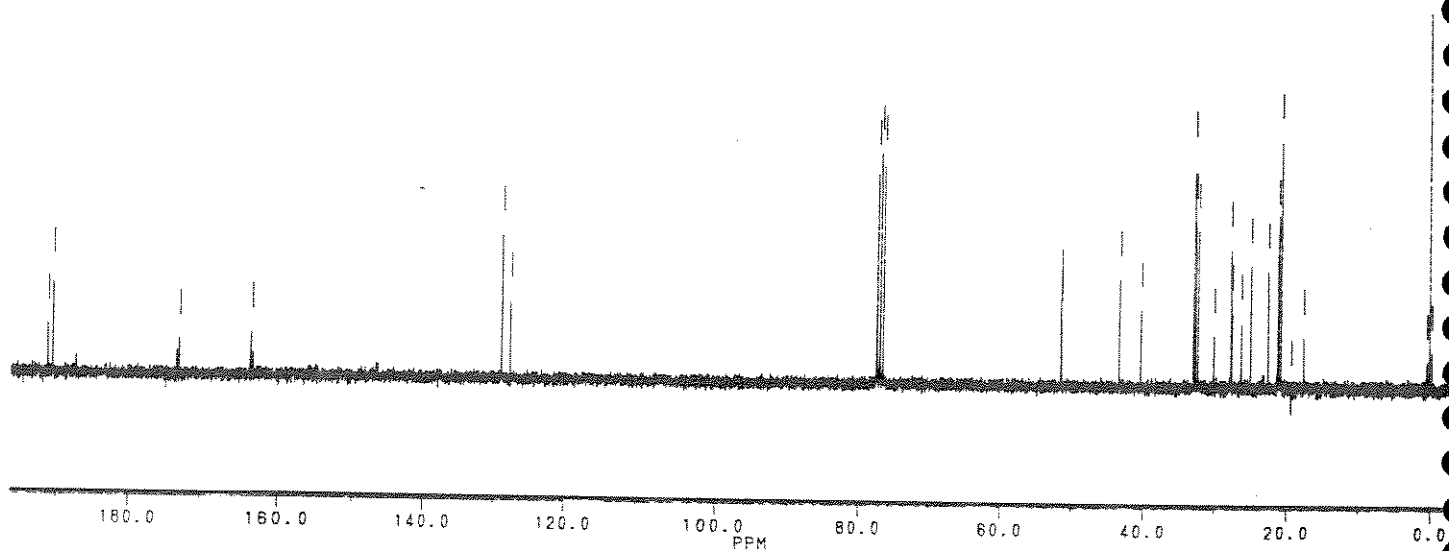
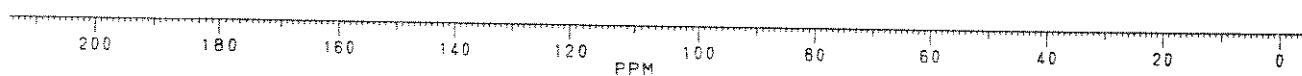
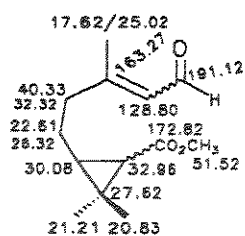
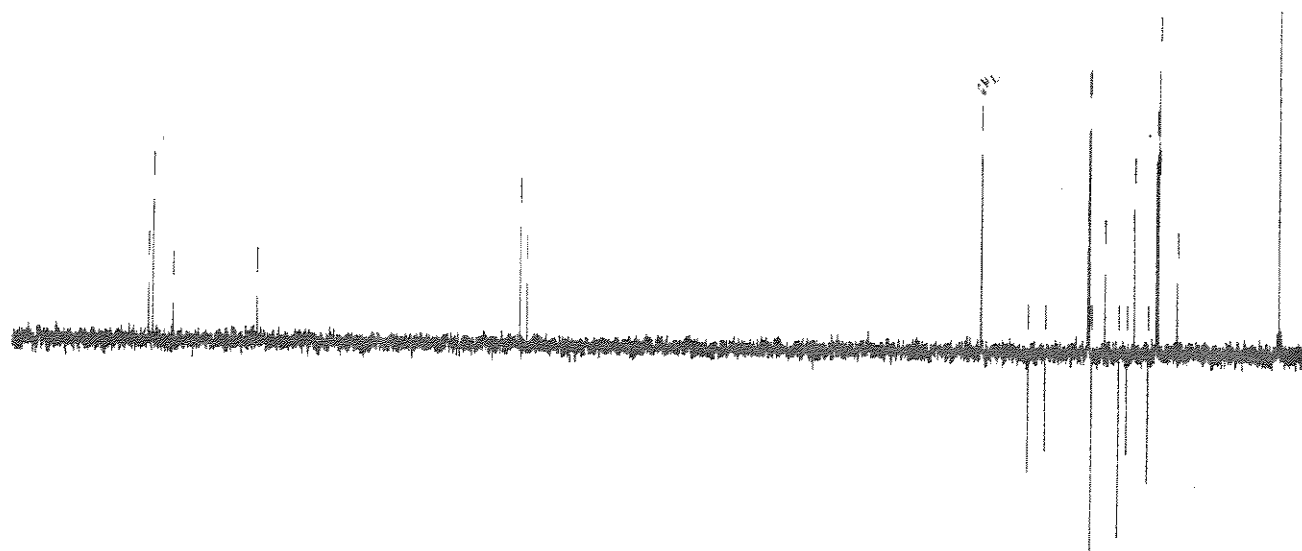
E - 116: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 139



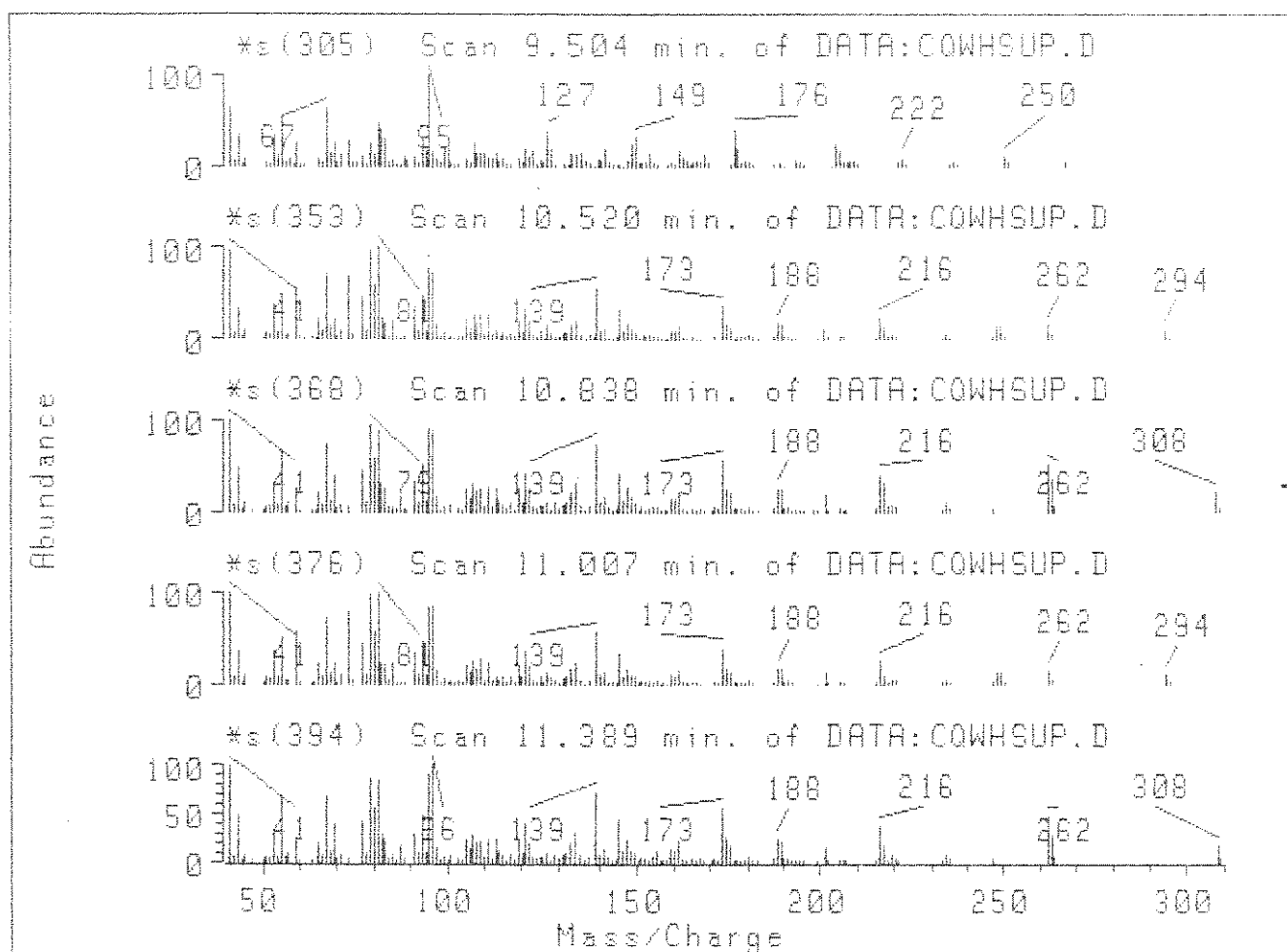
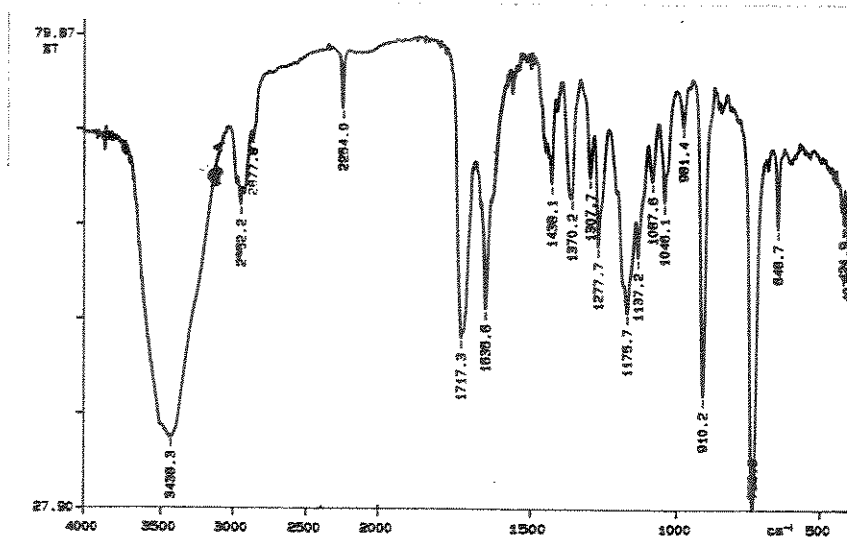
E - 117: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e DEPT do composto 139



E - 118: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **137**

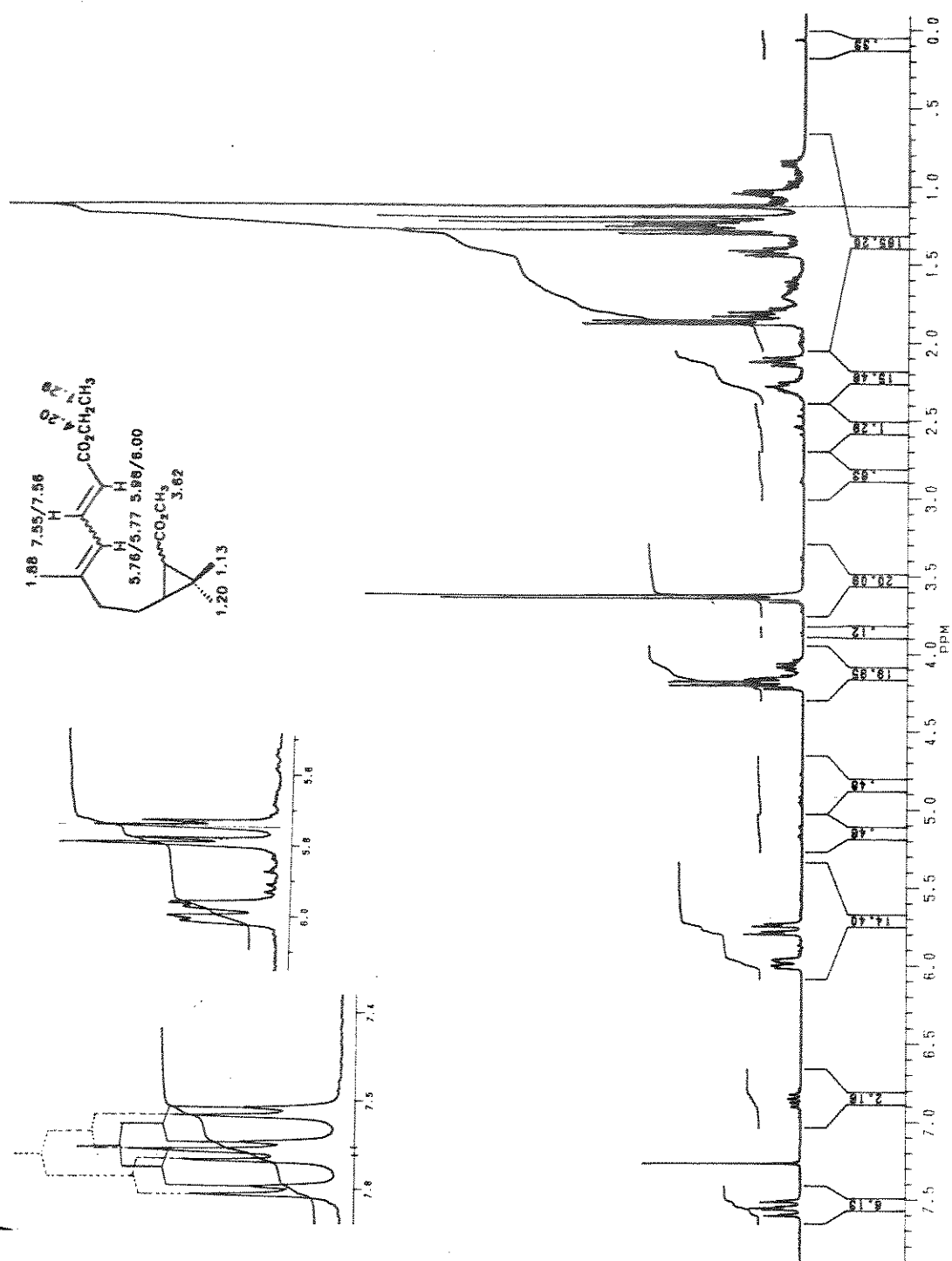


E - 119: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 137



**E - 120: Espectro IV do composto 140- *cis* (fração apolar)**

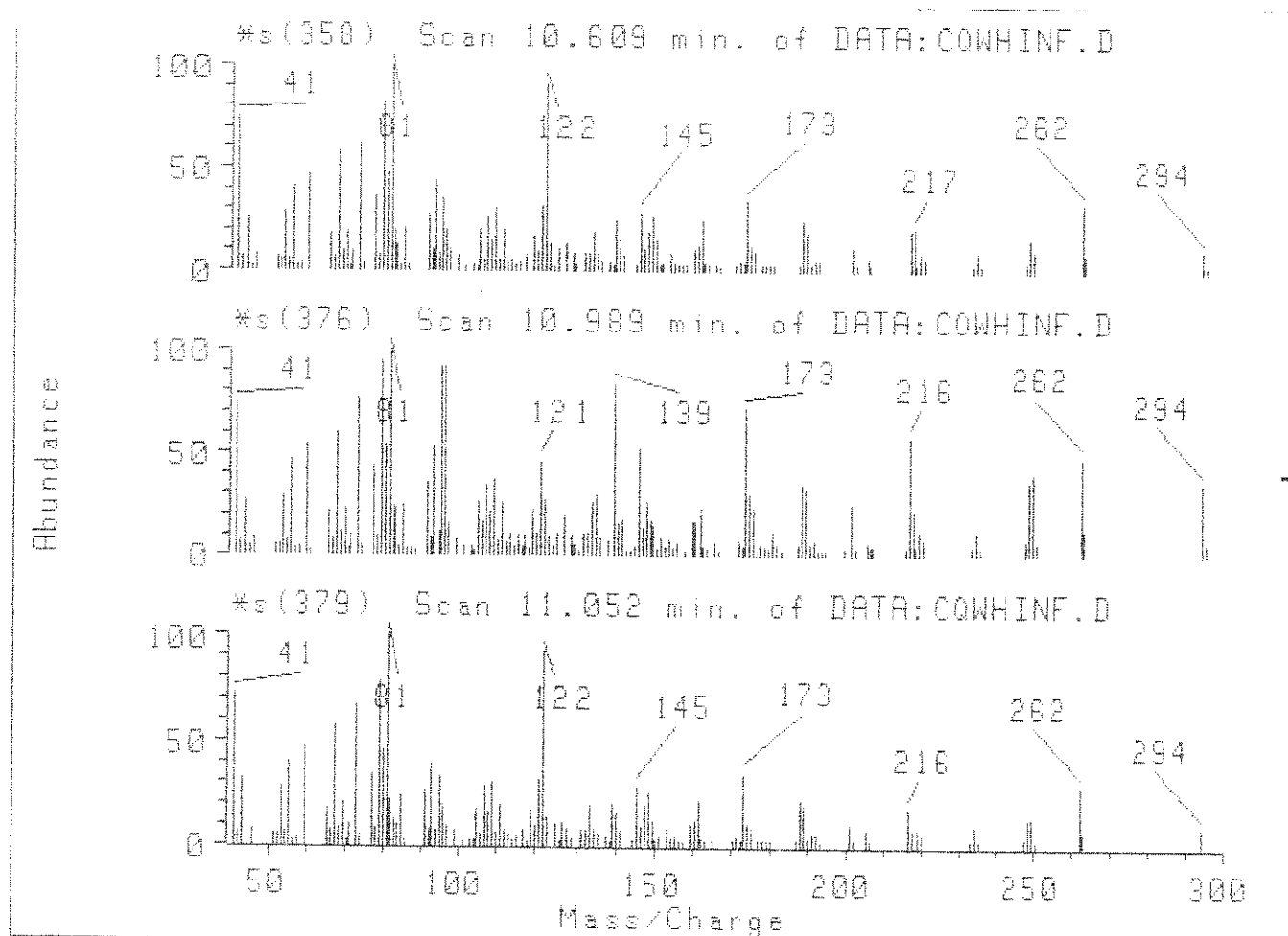
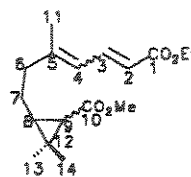
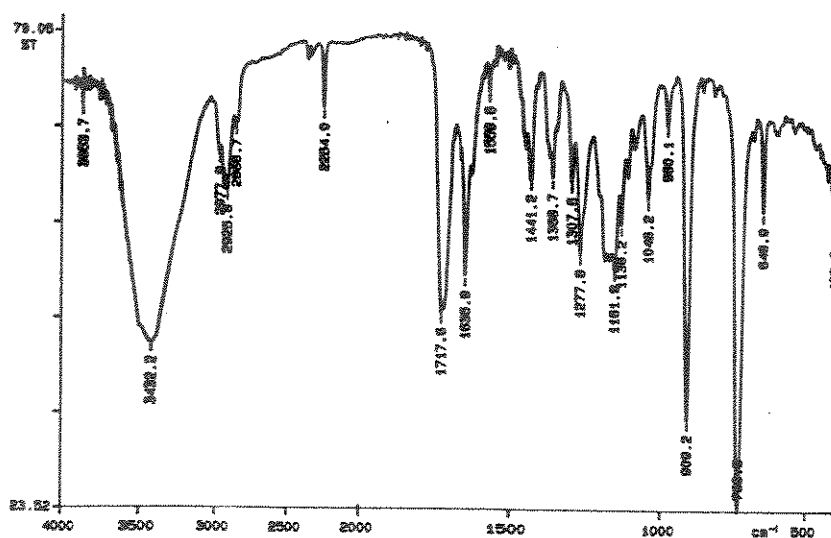
**E - 121: CG/EM: EM dos isômeros do composto 140 (fração apolar)**



E - 122: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 140-cis (fração apolar)



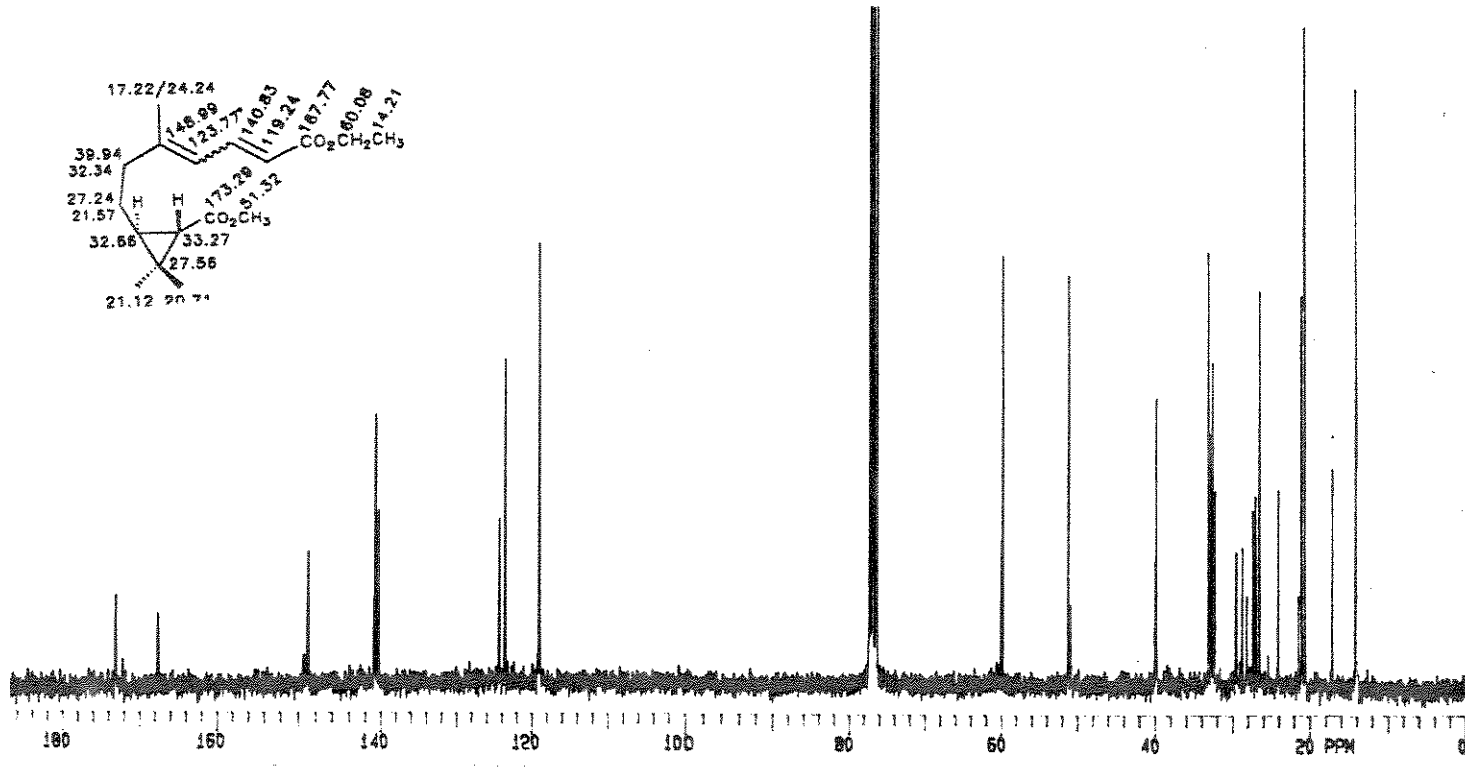
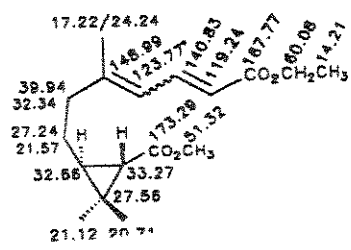
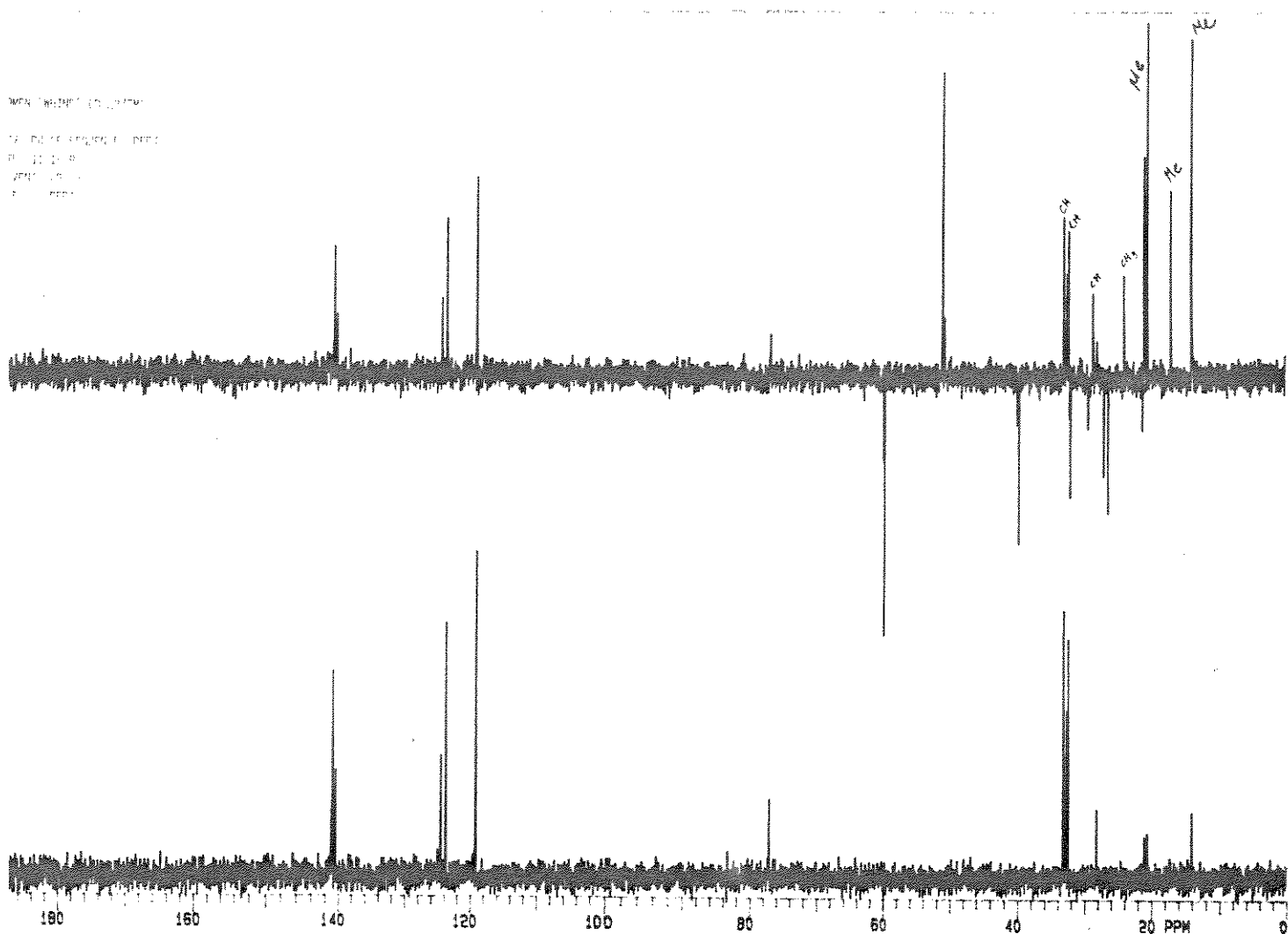
E - 123: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 140-cis (fração apolar)



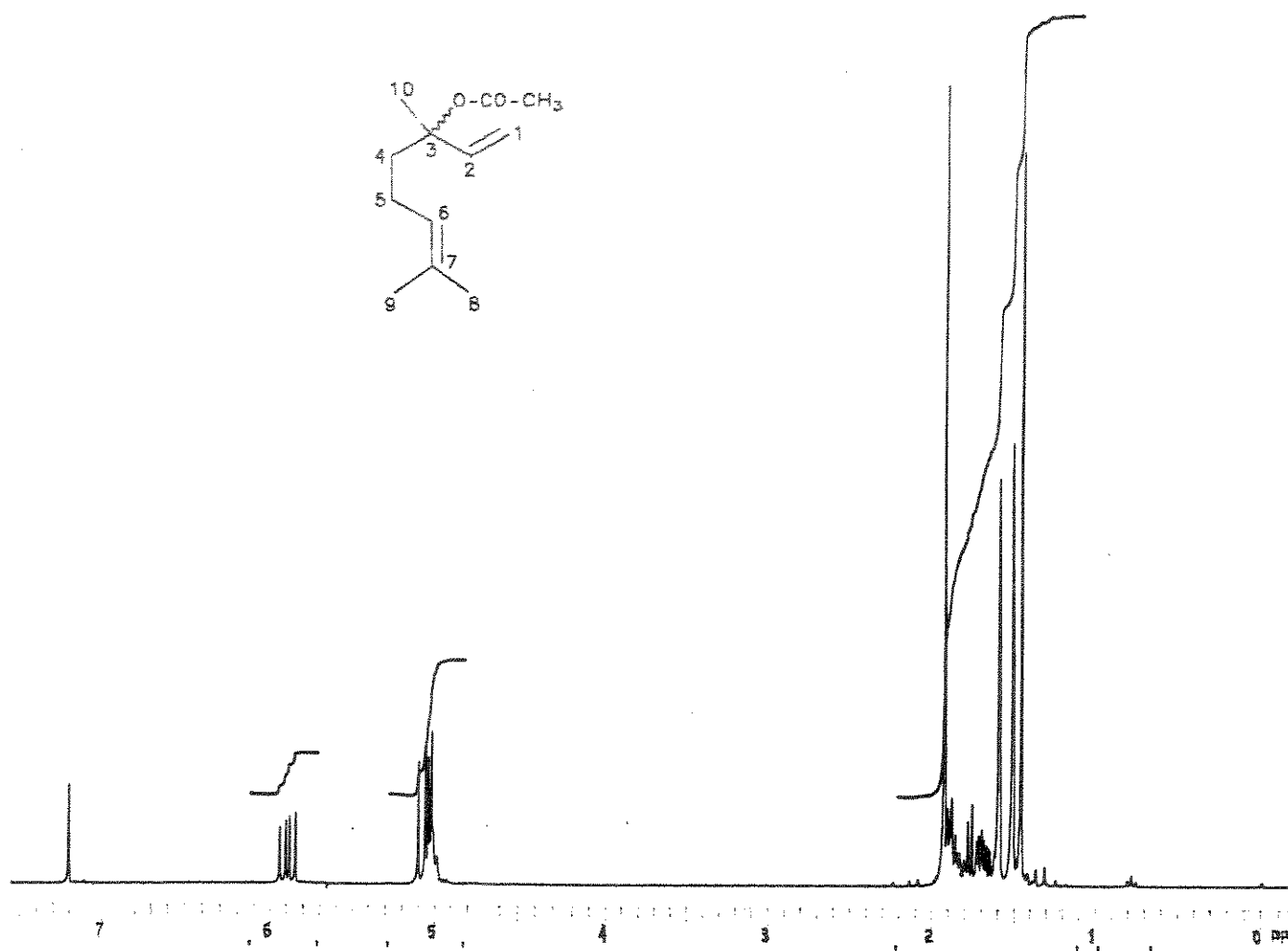
E - 124: Espectro de IV do composto 140-trans(fração polar)

E - 125: CG/EM: EM dos isômeros do composto 140-trans(fração polar)

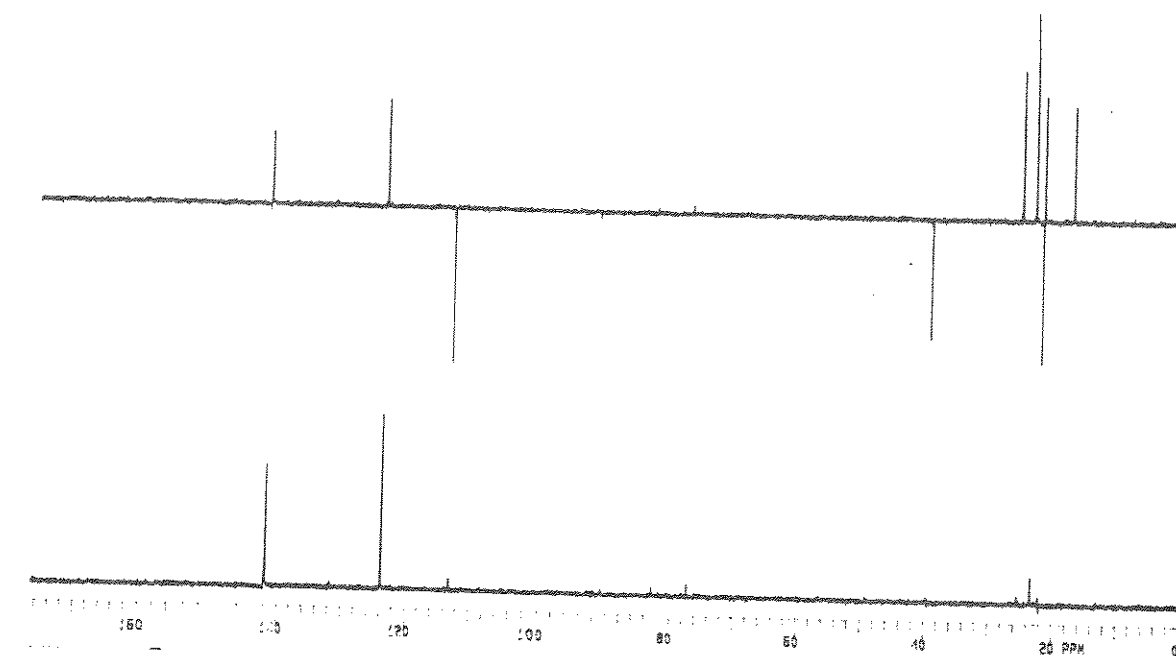




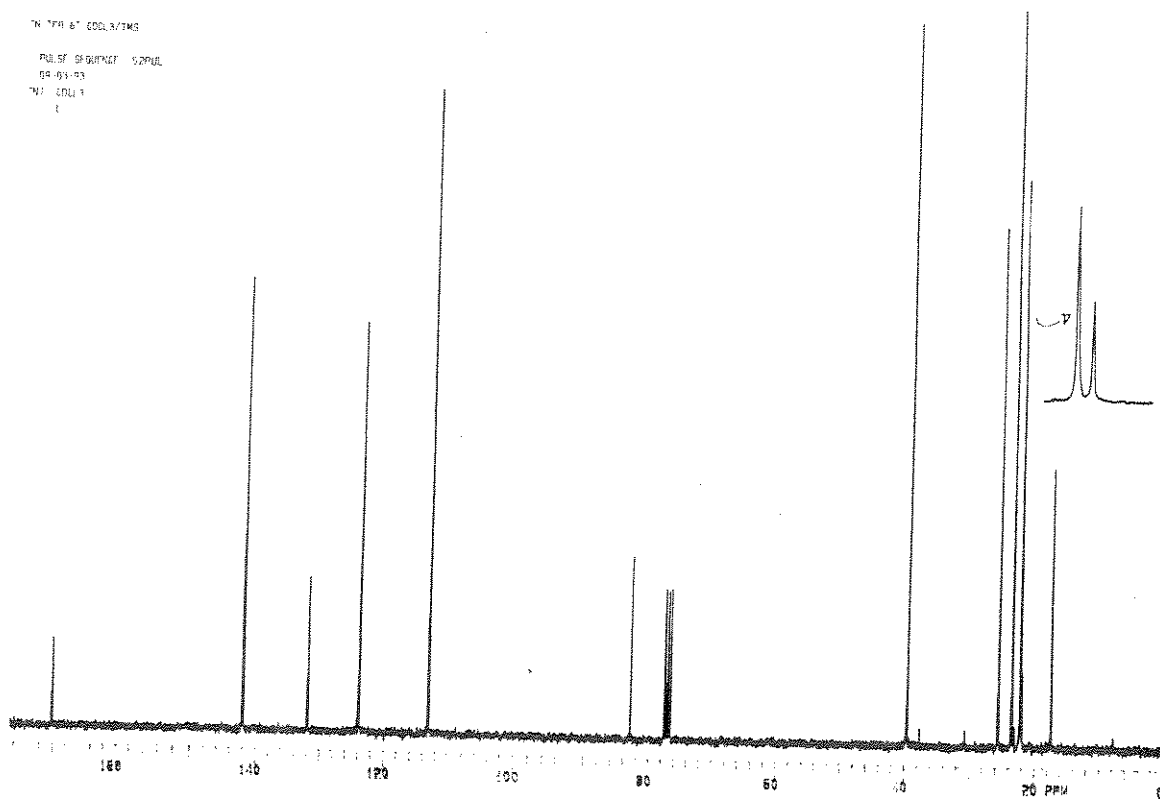
E - 127: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto 140-*trans* (fração polar)



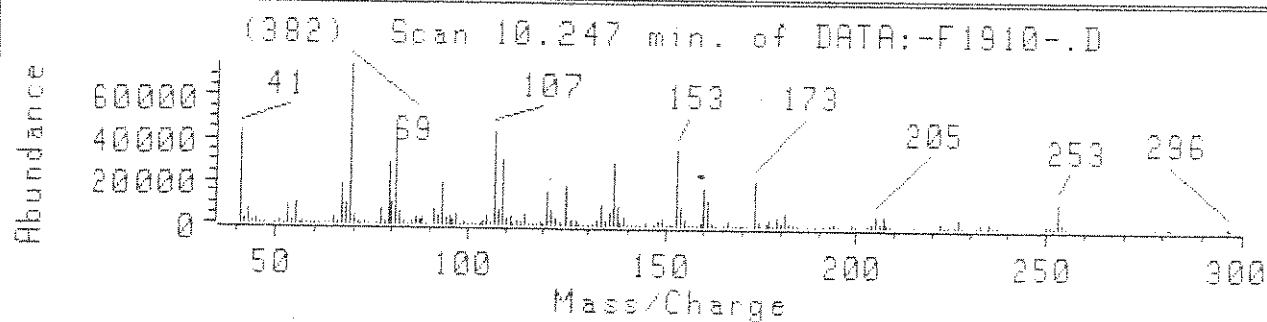
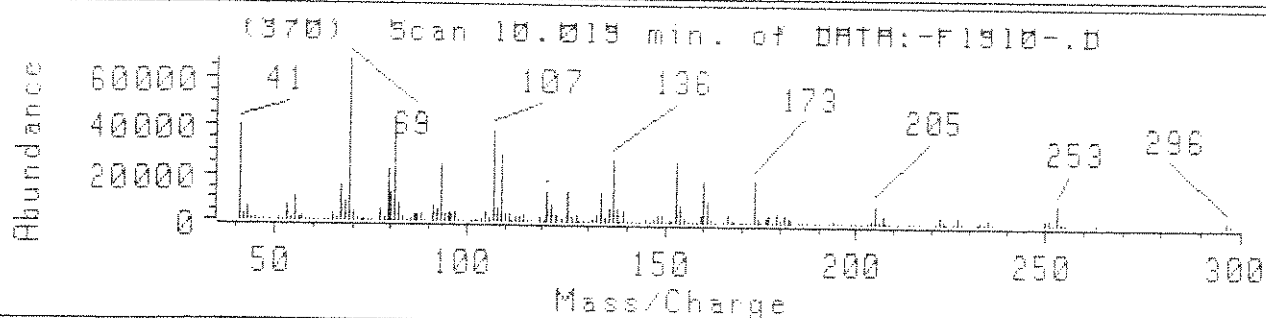
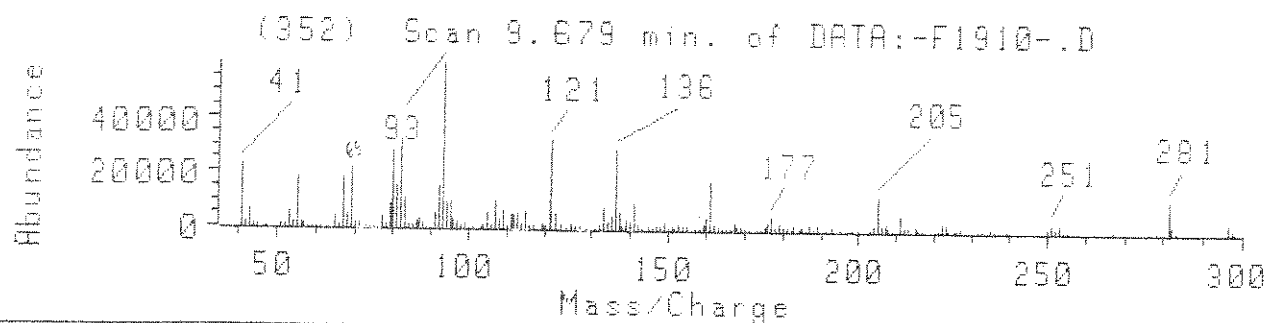
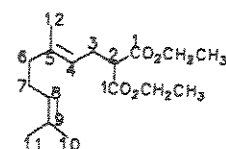
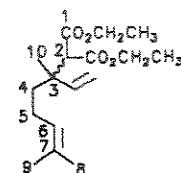
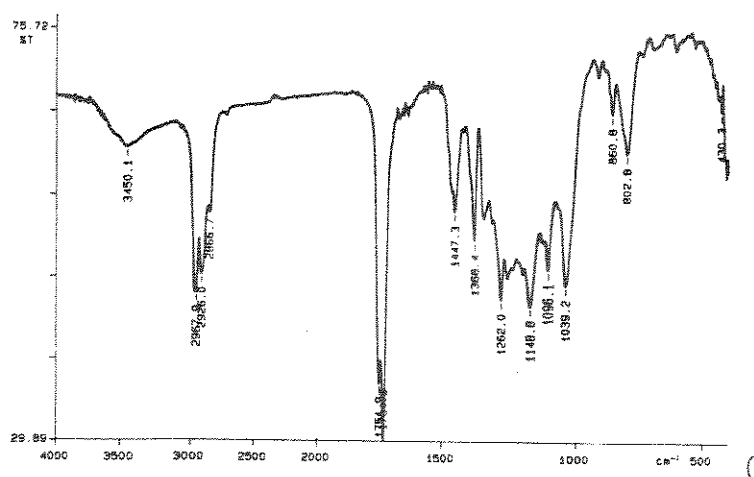
E - 128: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de linalila 116d



13C NMR 6" 600.13 MHz  
 PULSED SEQUENCE 52PUL  
 04-03-93  
 TMT 00011  
 1

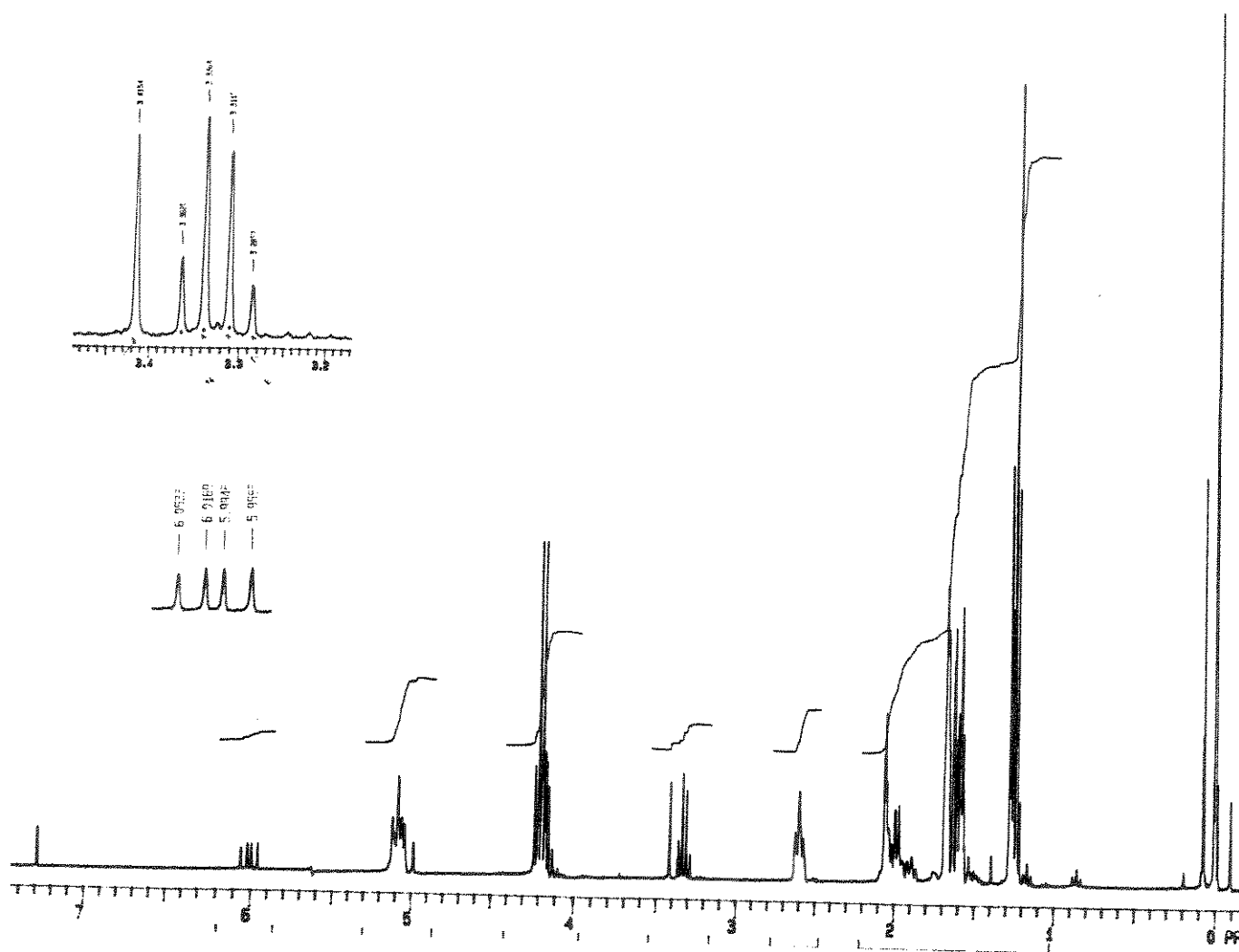
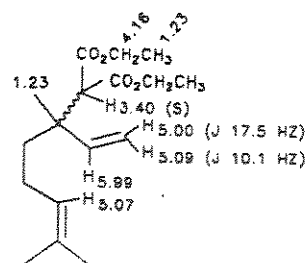
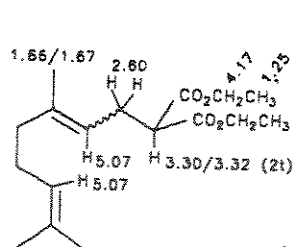


E - 129: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do acetato de linalila 116d



E - 130: Espectro de IVTF da mistura 143 (E), 143 (Z) e 144

E - 131: Espectro de CG/EM: EM da mistura 143 (E), 143 (Z) e 144



E - 132: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura 143 (E), 143 (Z) e 144

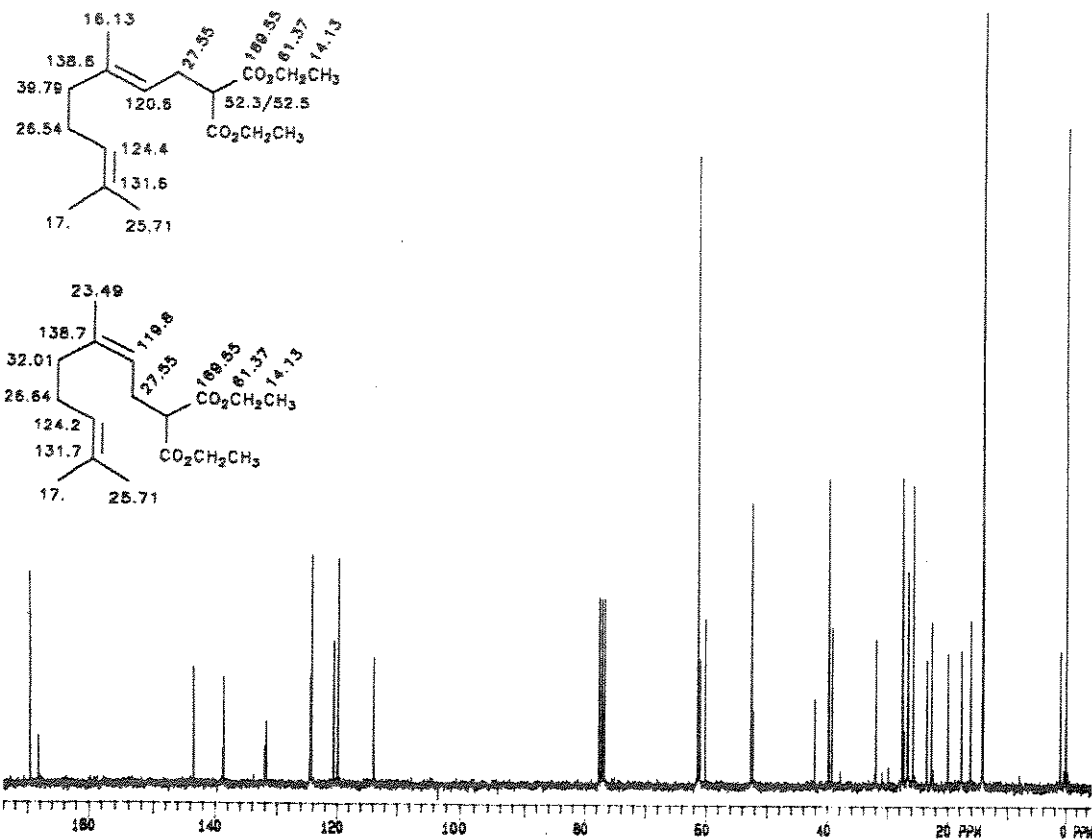
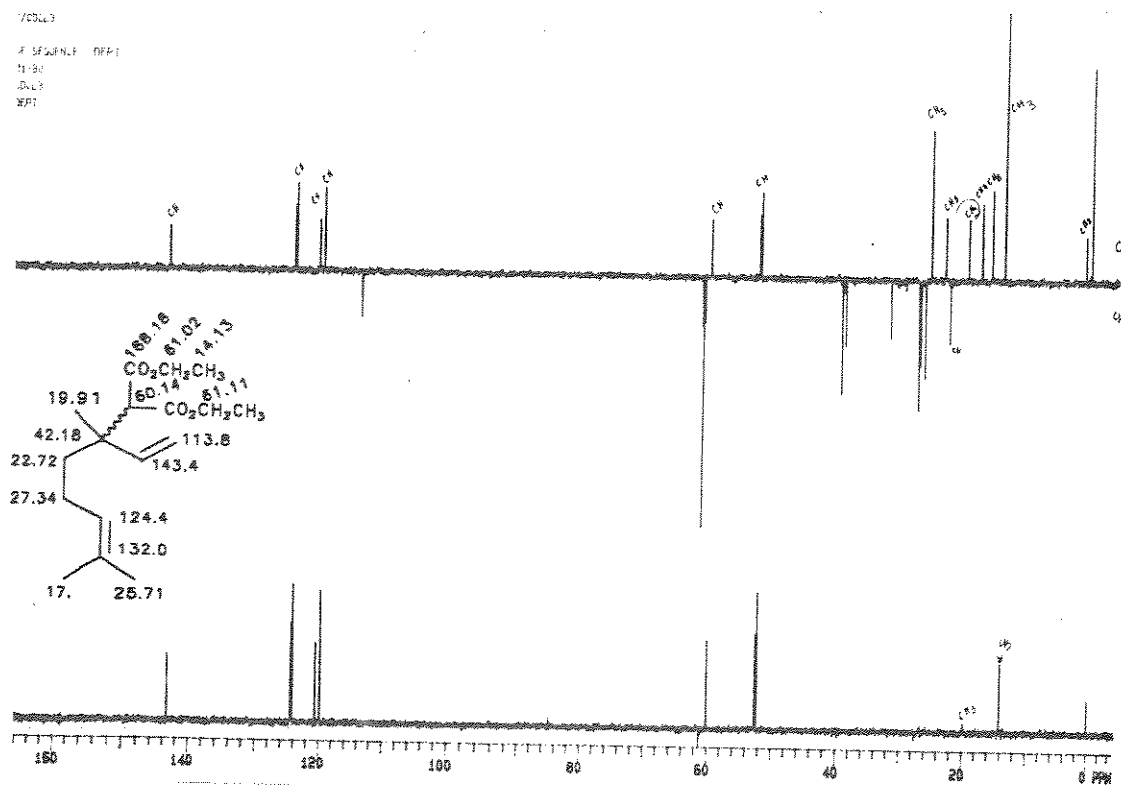
700413

F. SPADIN, F. OFFI

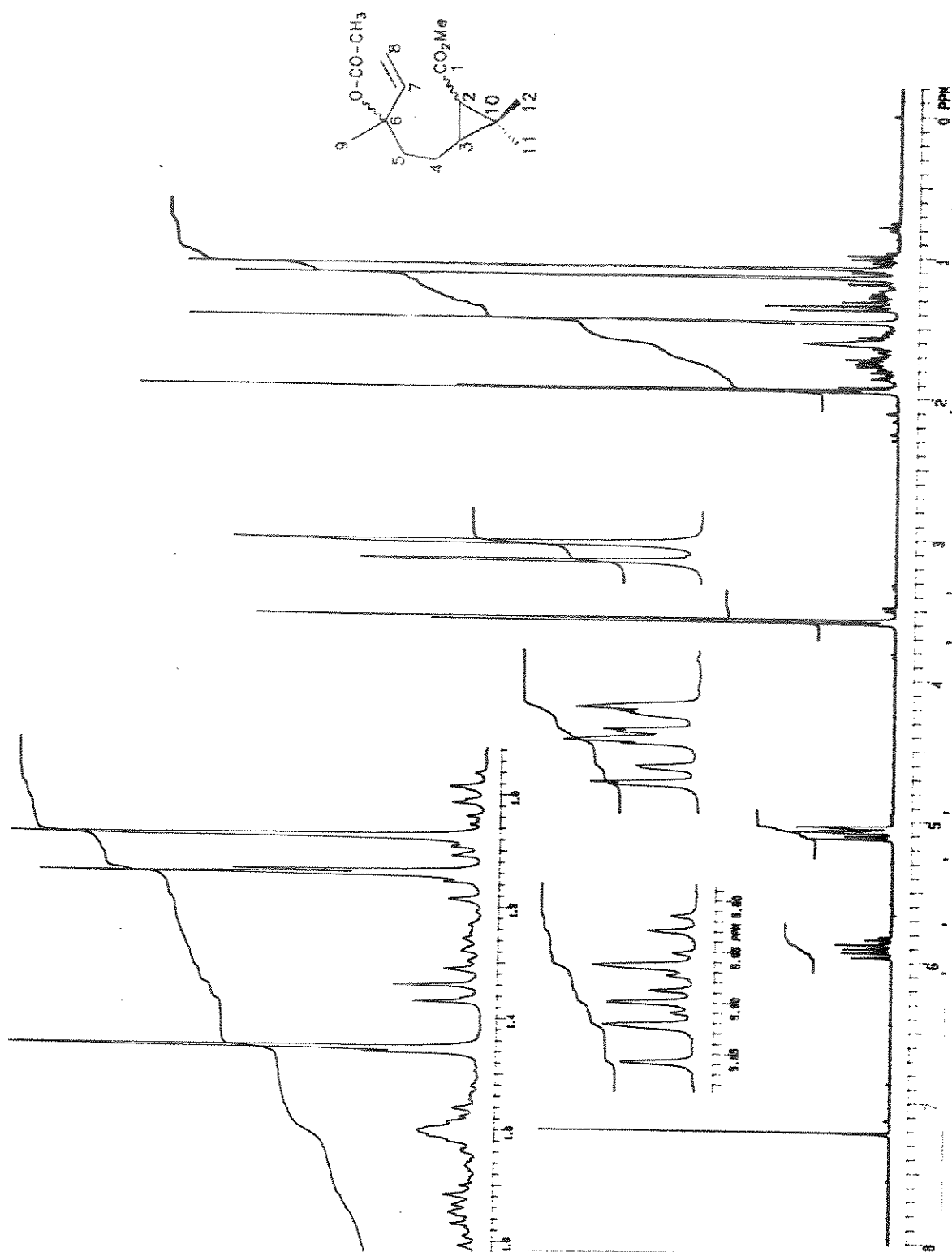
11-90

0003

EXP

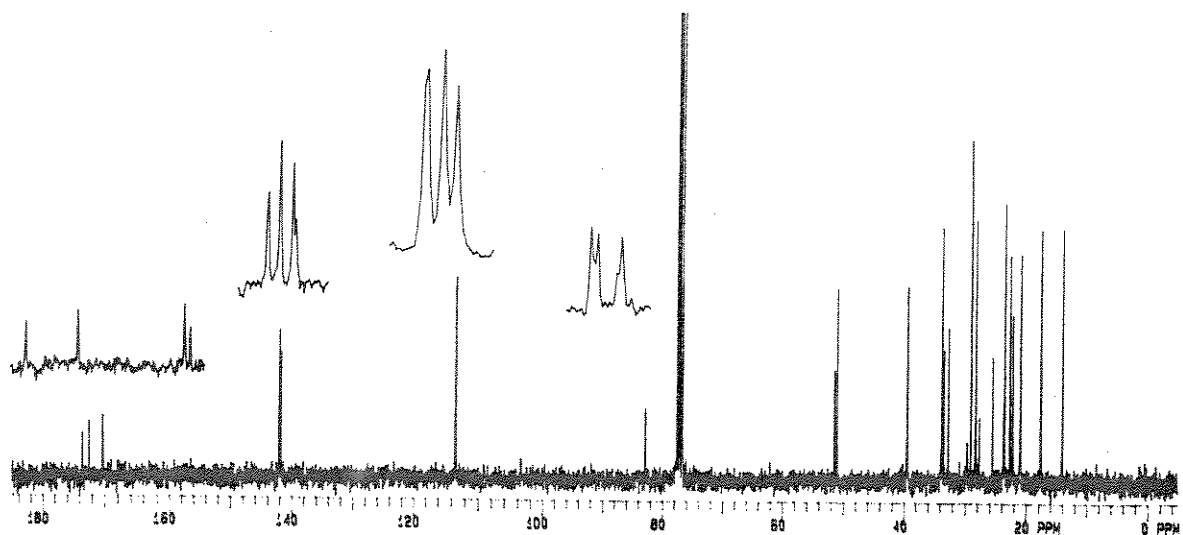
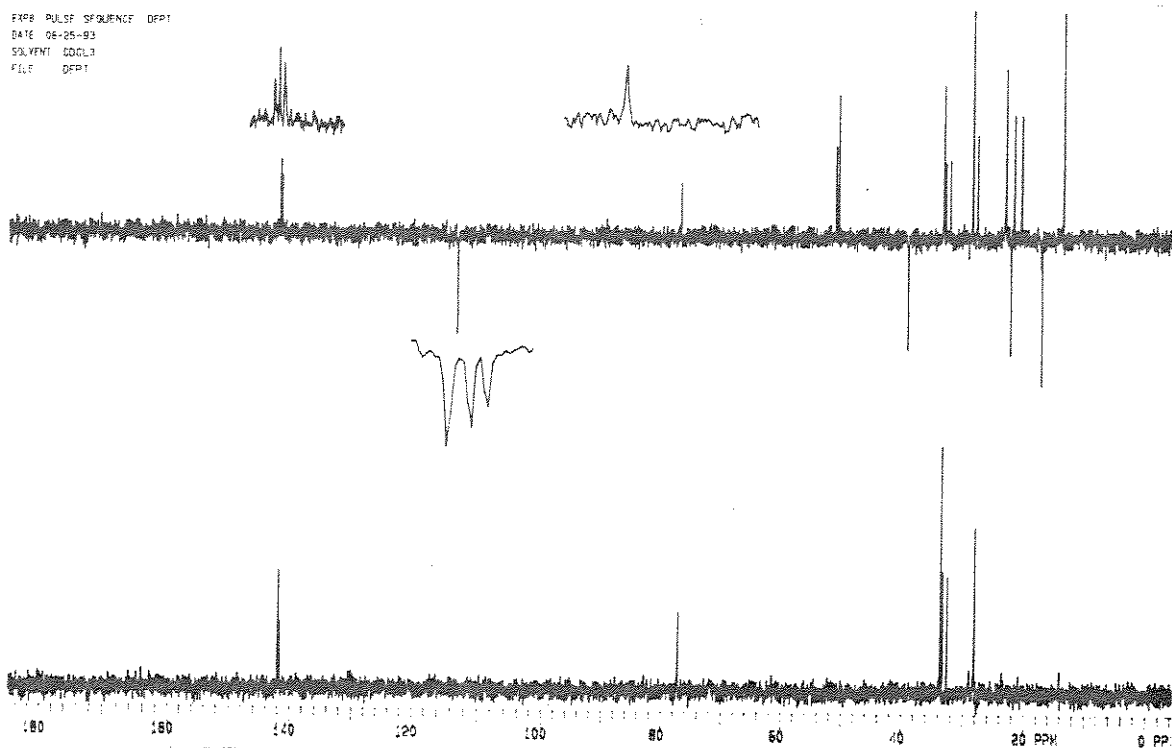


E - 133: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura 143 (E), 143 (Z) e 144

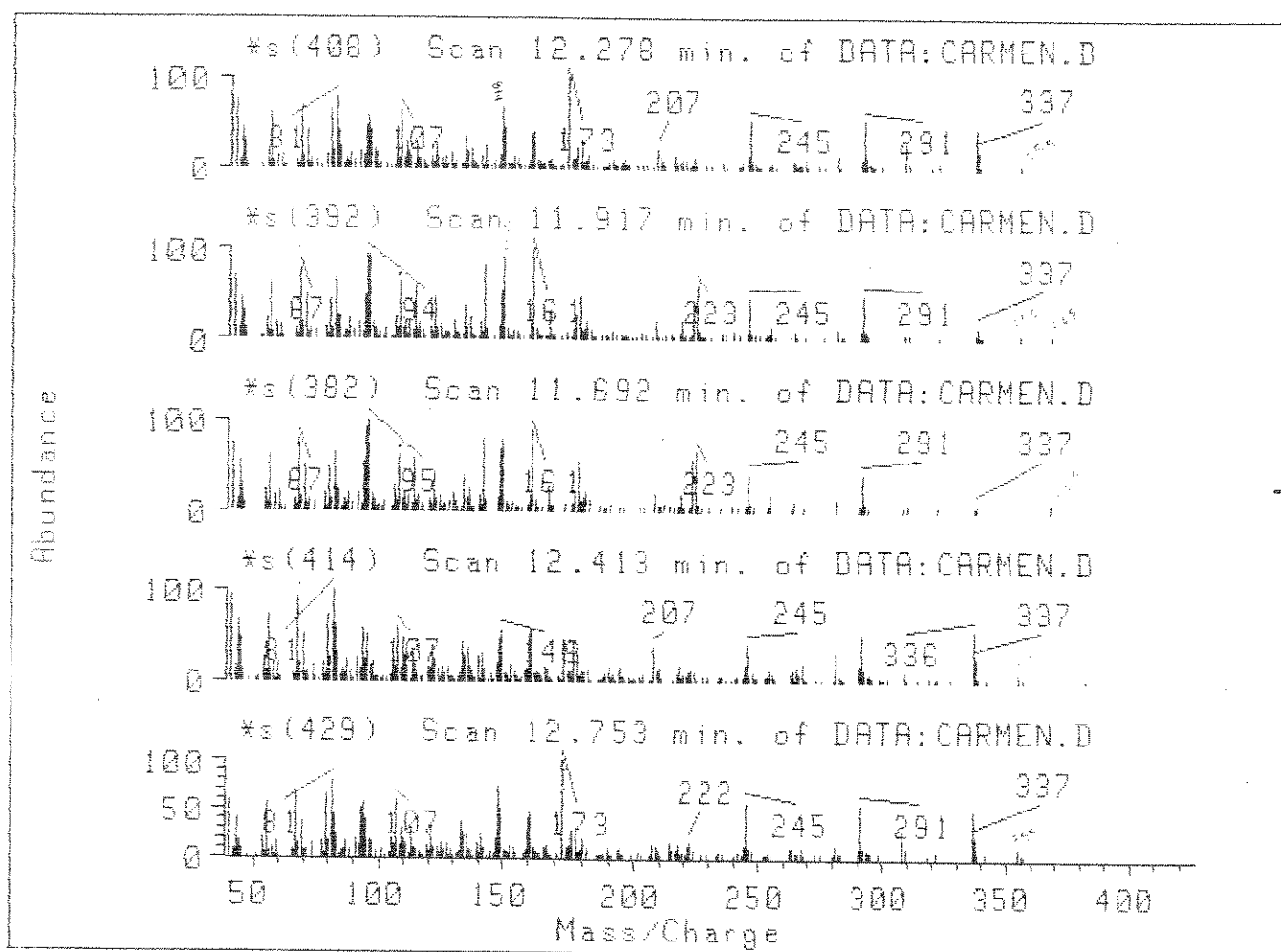
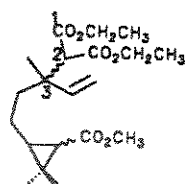
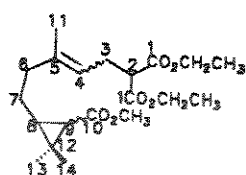


E - 134: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 148

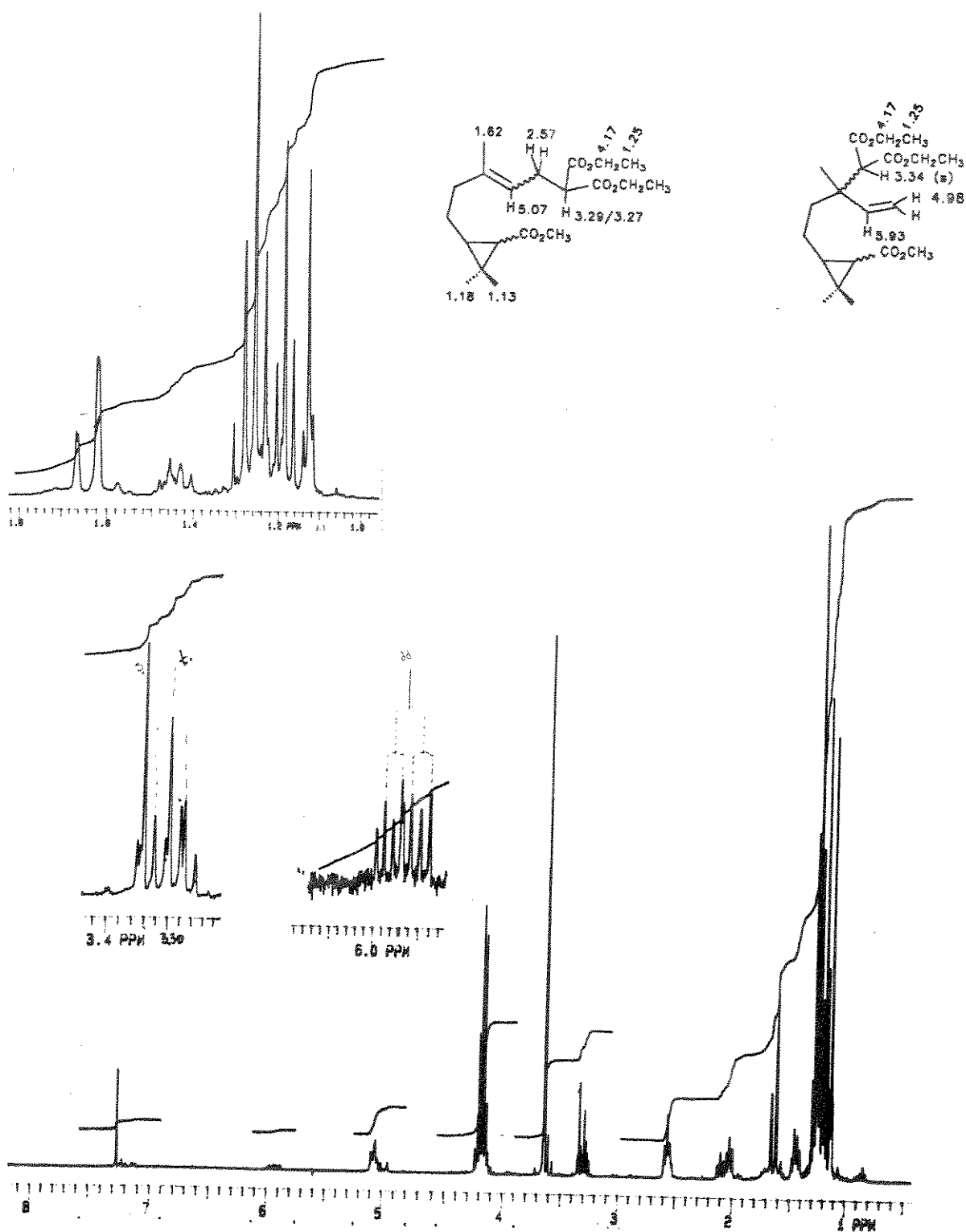
EXPT PULSE SEQUENCE DEPT  
DATE 06-25-93  
SOLVENT CDCL3  
FILE DEPT1



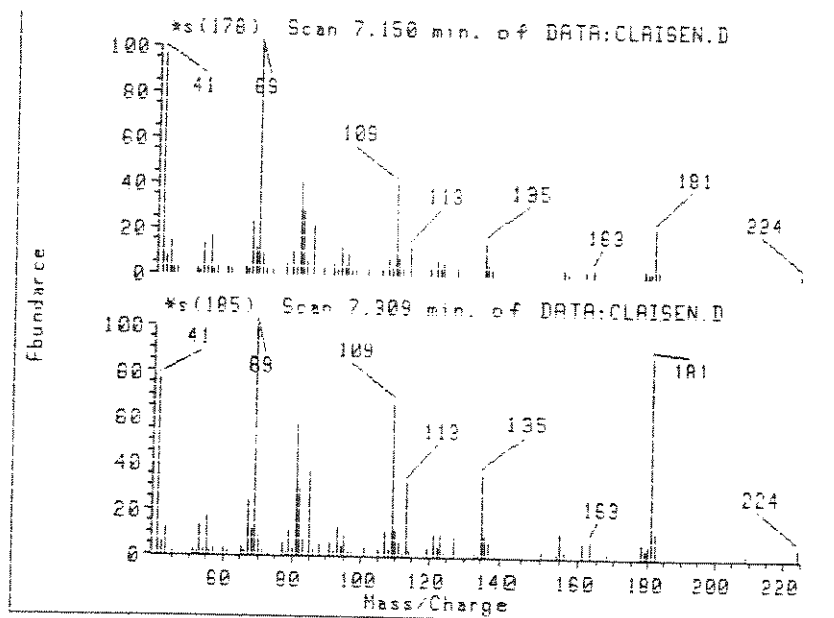
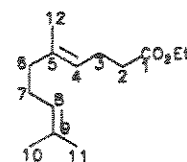
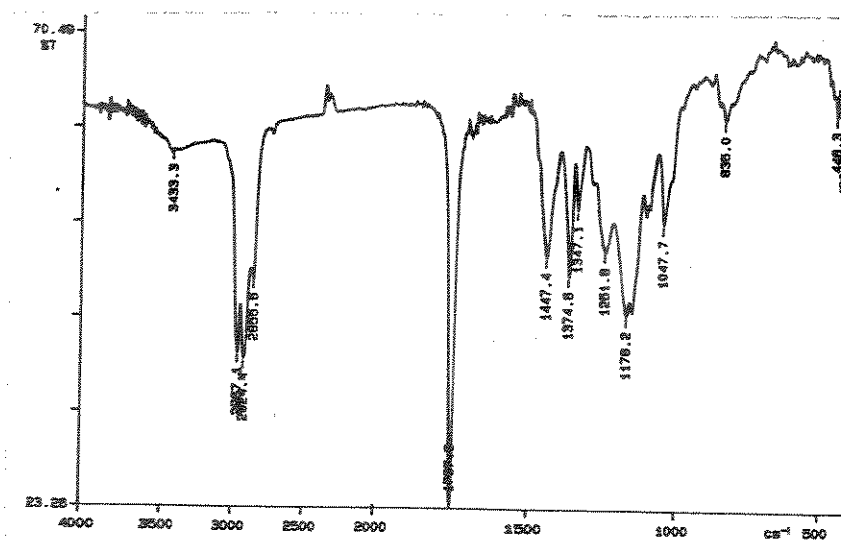
E - 135: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 148



E - 136: Espectro de CG/EM: EM dos produtos 149 e 150

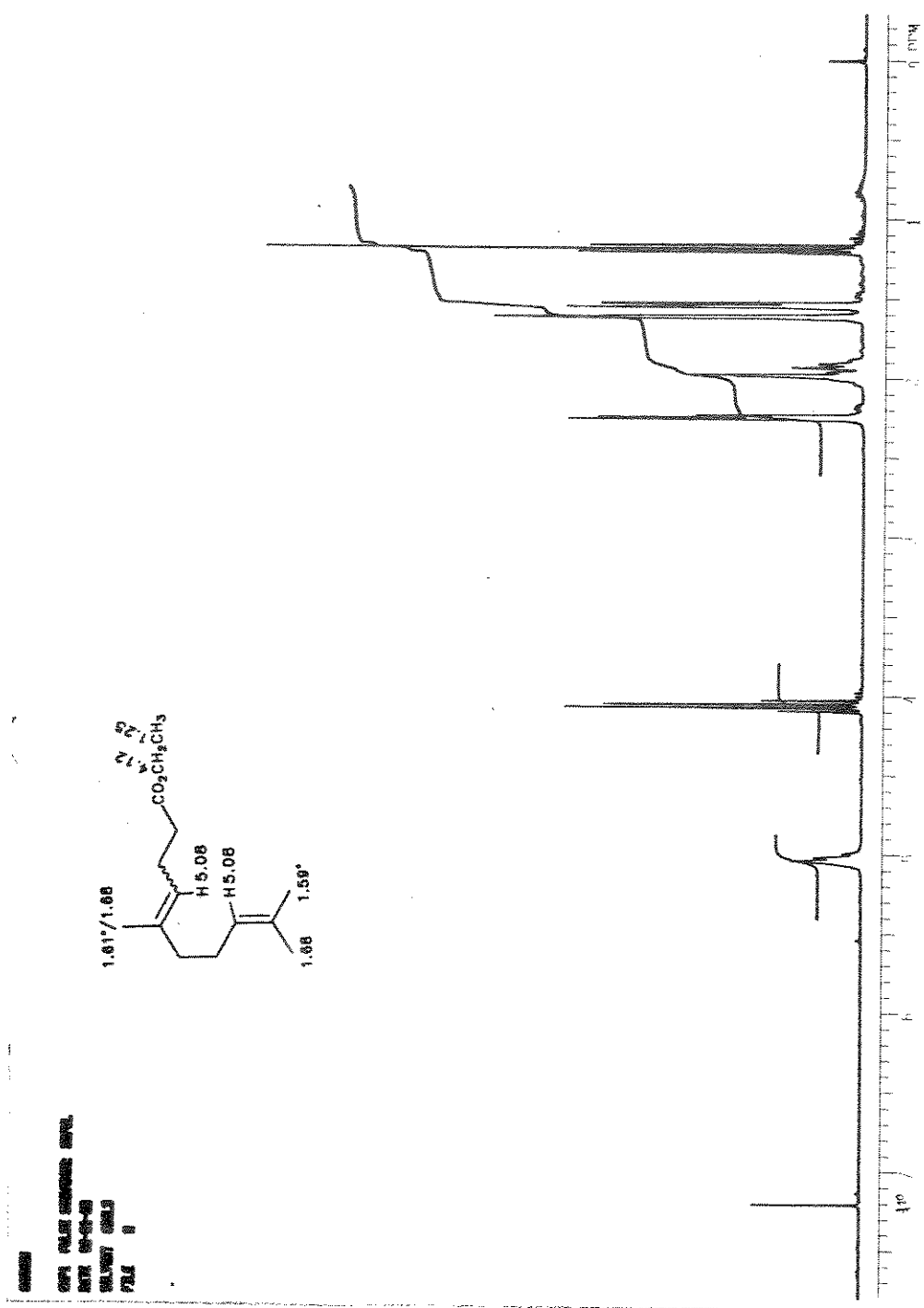


E - 137: Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos produtos 149 e 150

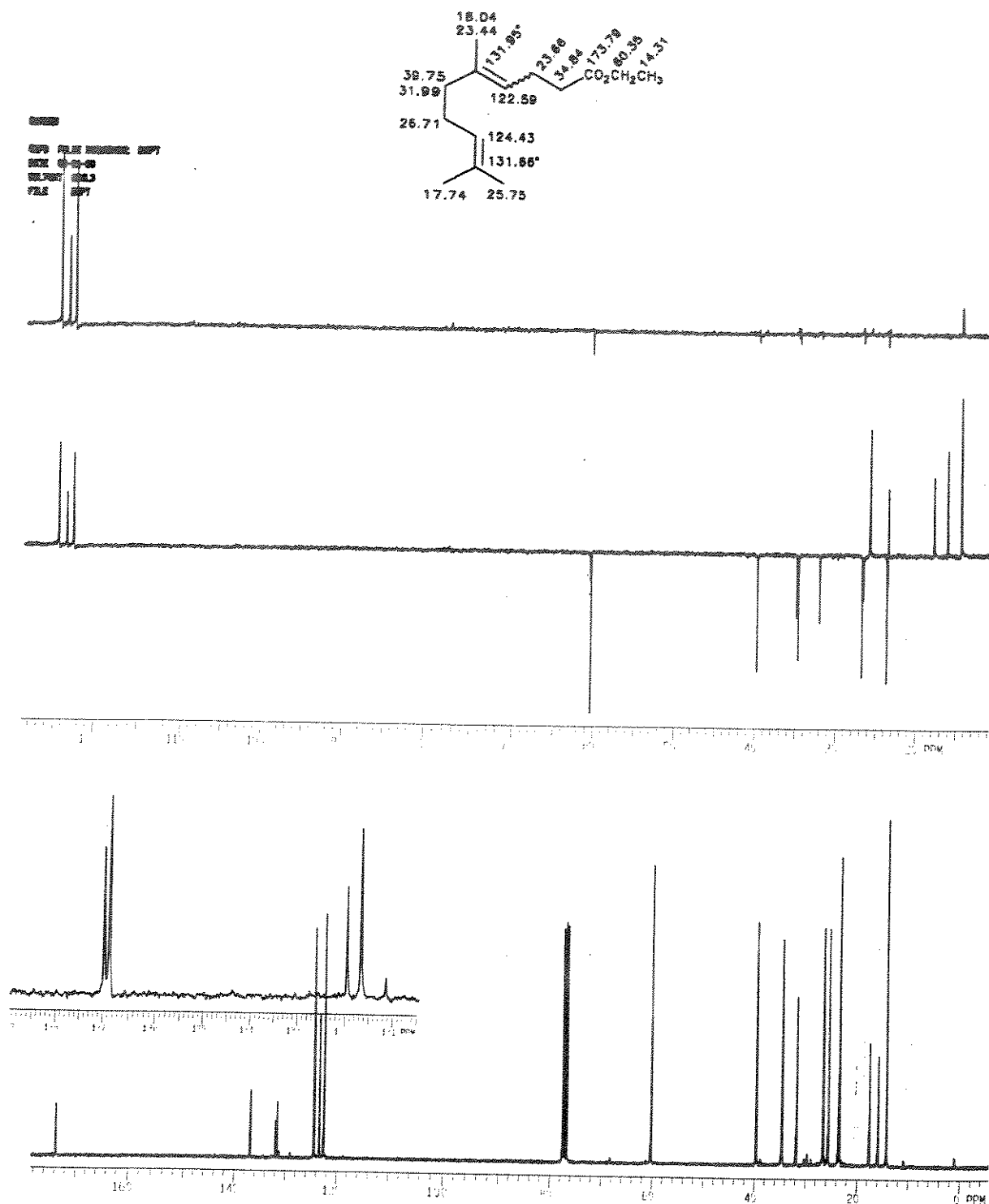


E - 138: Espectro de IVTF do composto 152

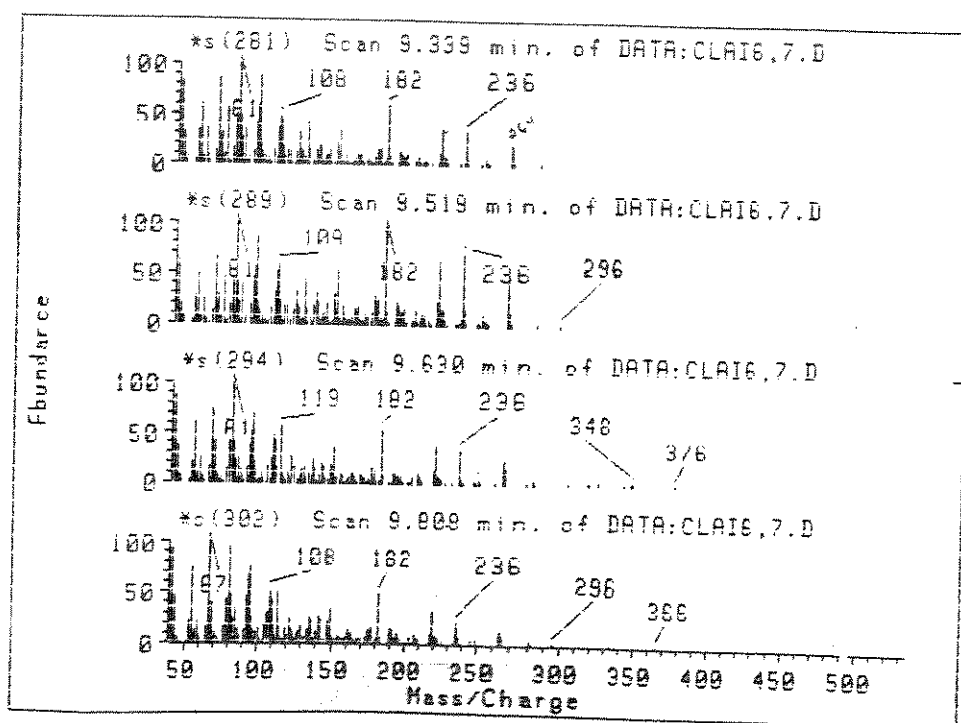
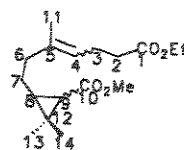
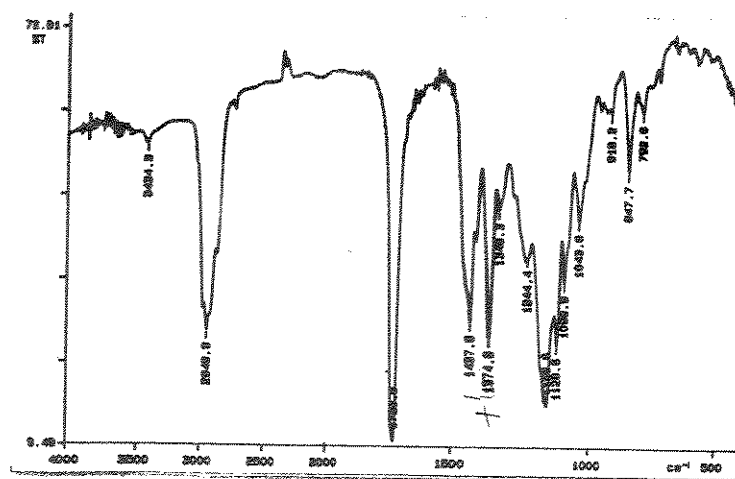
E - 139: Espectro de CG/EM: EM dos isômeros do composto 152



E - 140: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 152

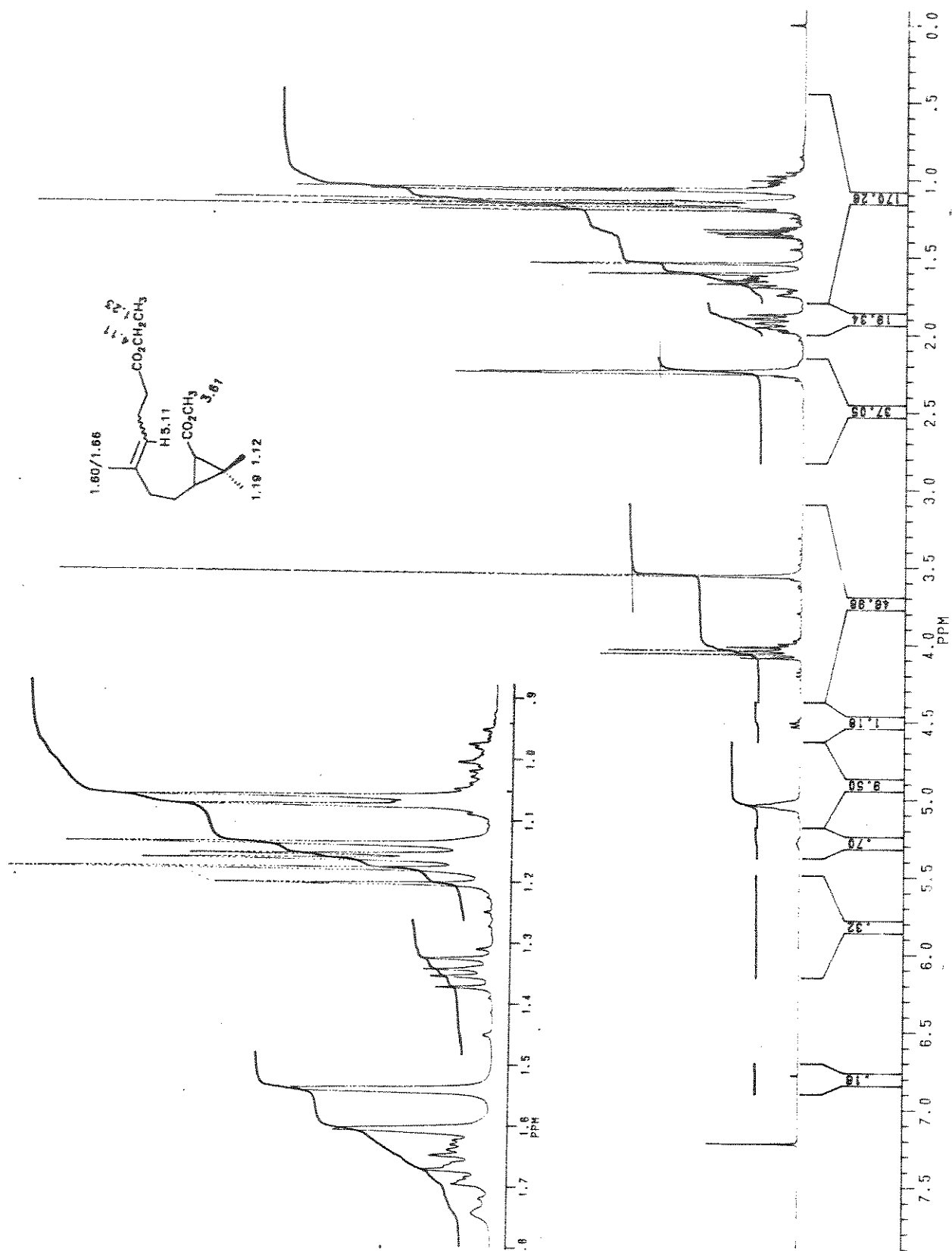


E - 141: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 152



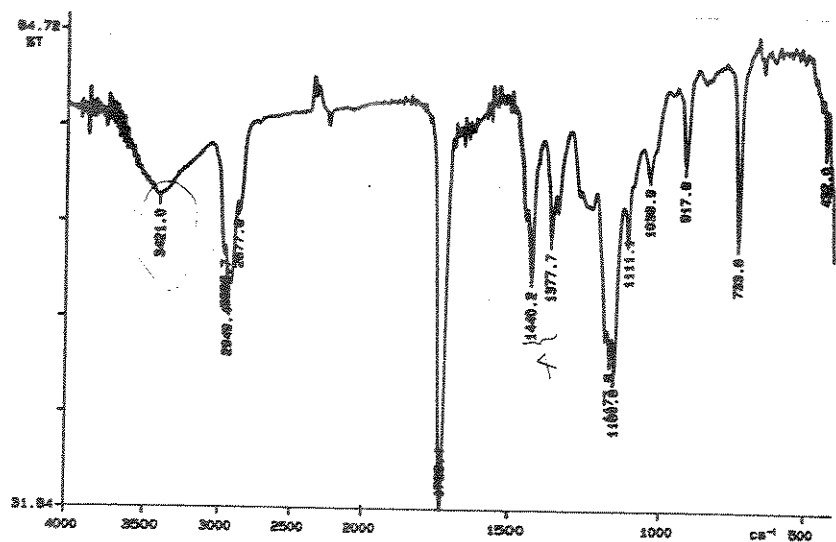
E - 142: Espectro de IVTF do composto 132- cis (fração 6-7)

E - 143: Espectro de CG/EM: EM dos isômeros do composto 132- cis (fração 6-7)



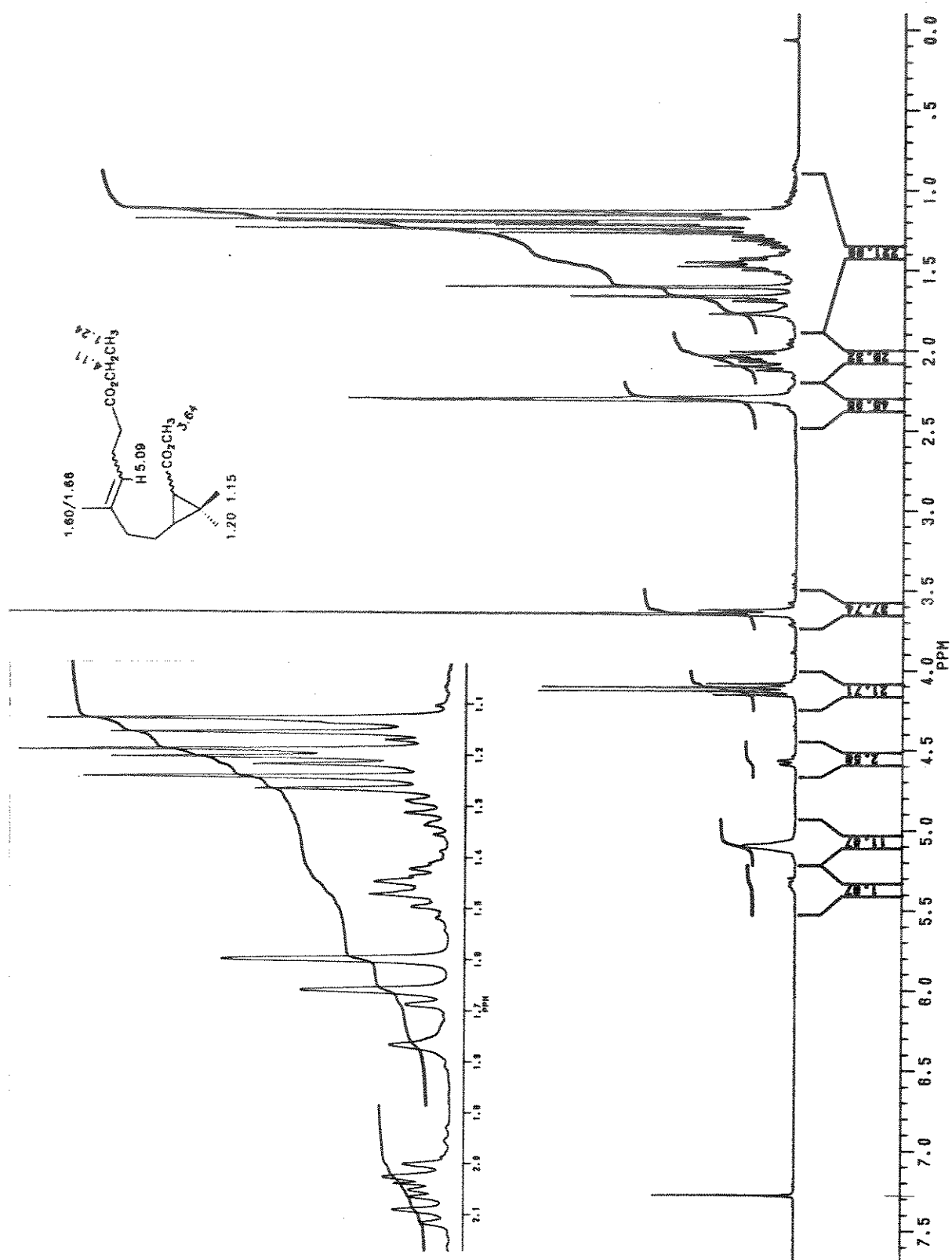
E - 144: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 132-*cis* (fração 6-7)



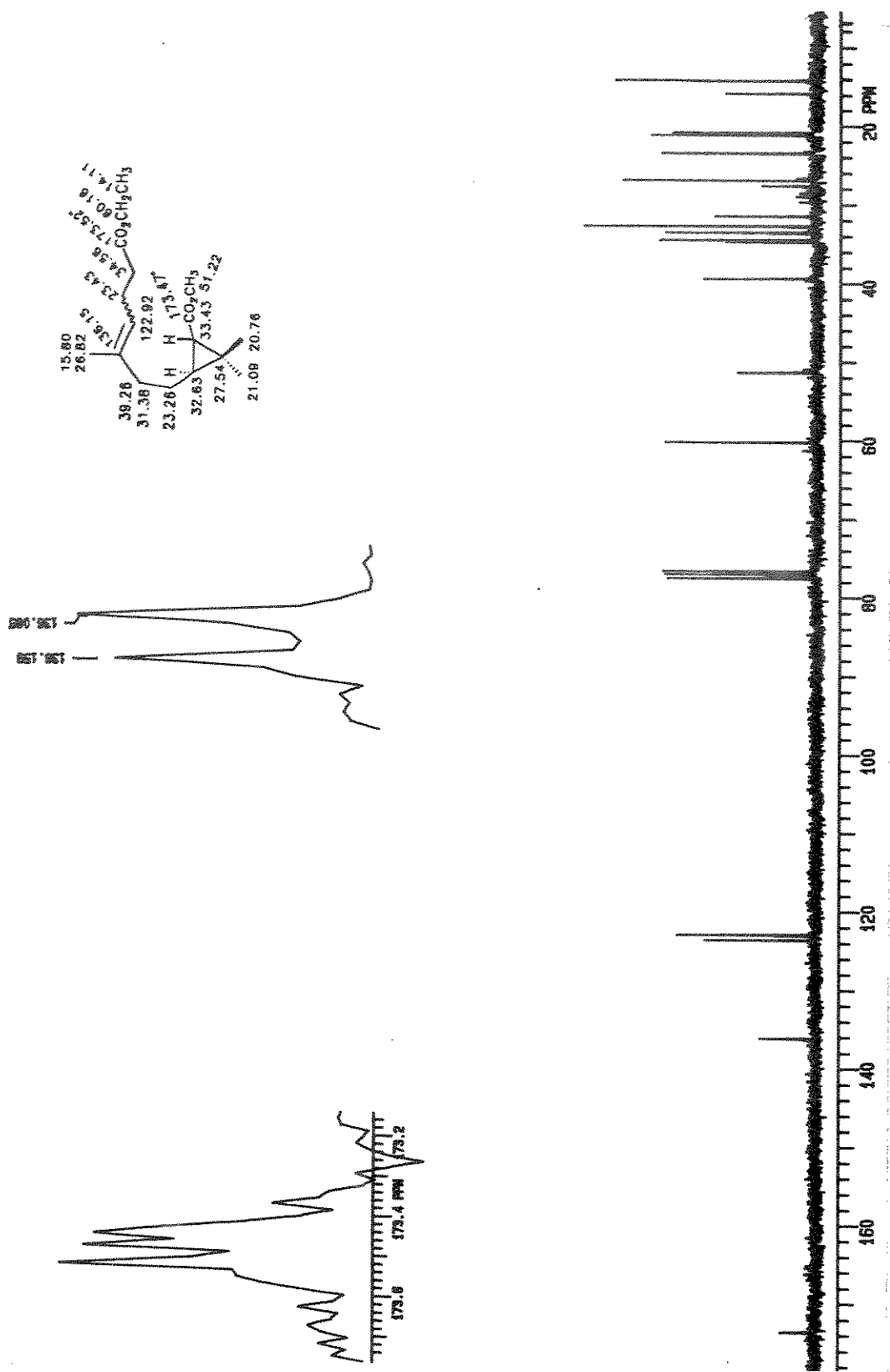


E - 146: Espectro de IVTF do composto 132-*trans* (fração 11-13)

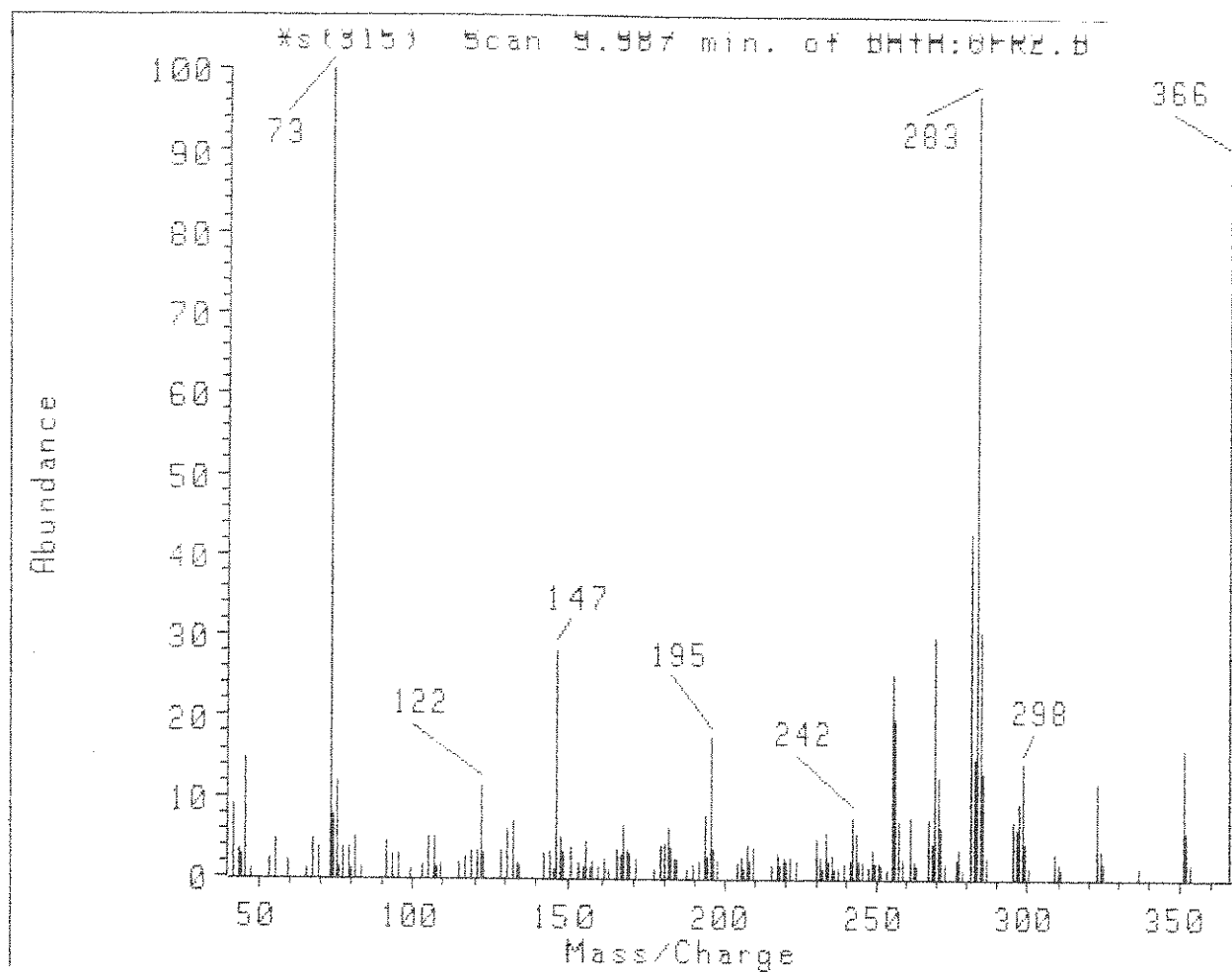
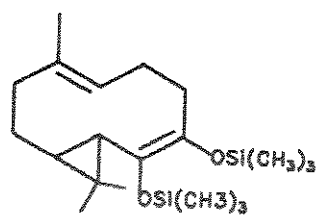
E - 147: CG/EM: EM dos isômeros do composto 132-*trans* (fração 11-13)



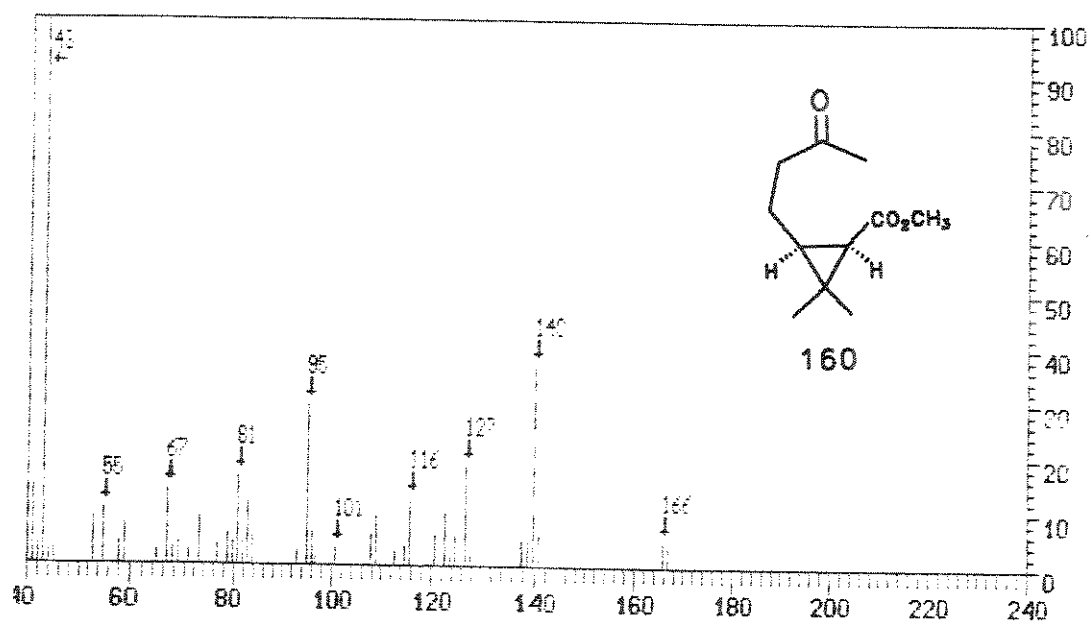
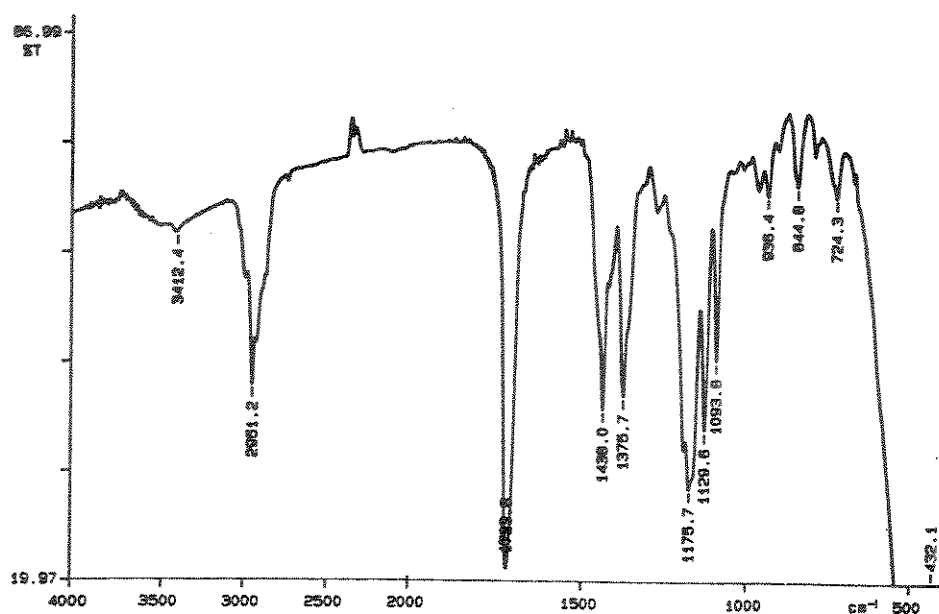
E - 148: Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **132-trans** (fração 11-13)



E - 149: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 132-trans (fração 11-13)

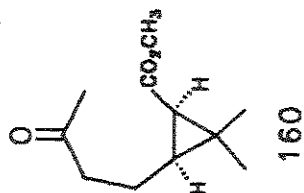


E - 150: Espectro de CG/EM: EM do composto 133

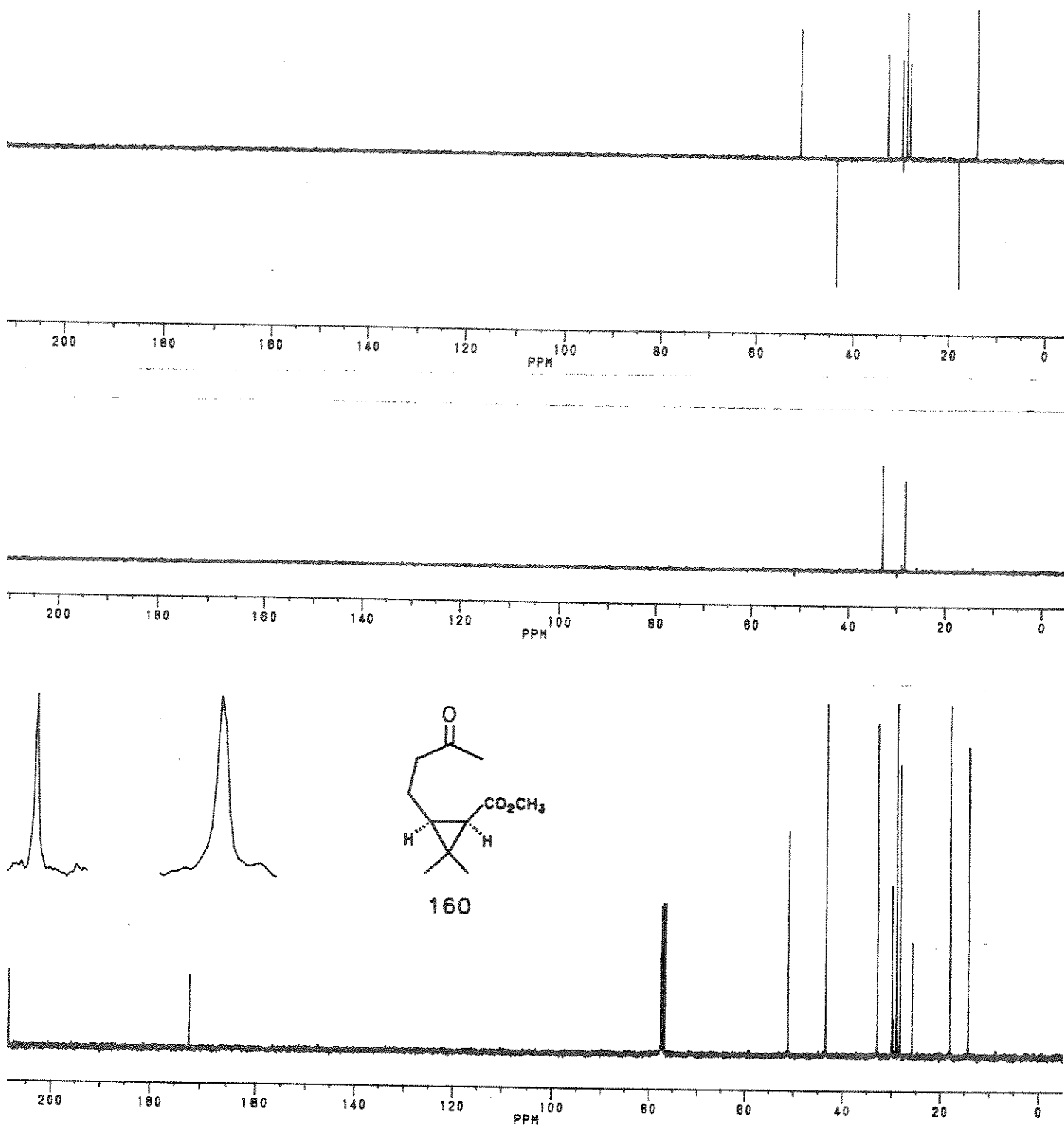


E - 151: Espectro de IVTF do composto 160- *cis*

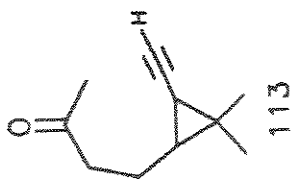
E - 152: Espectro de massas do composto 160- *cis*



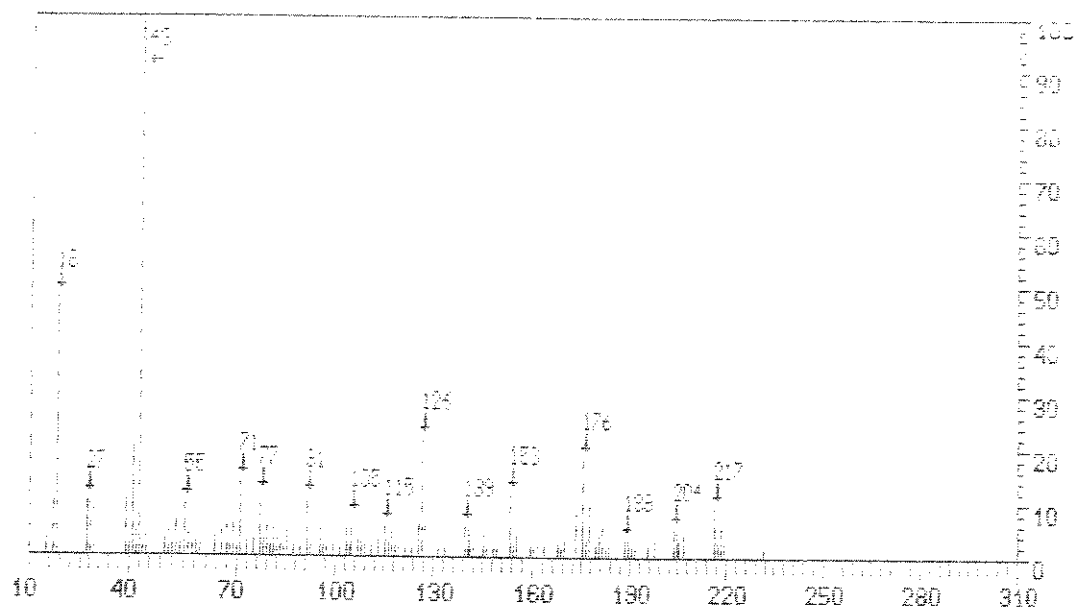
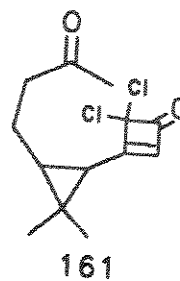
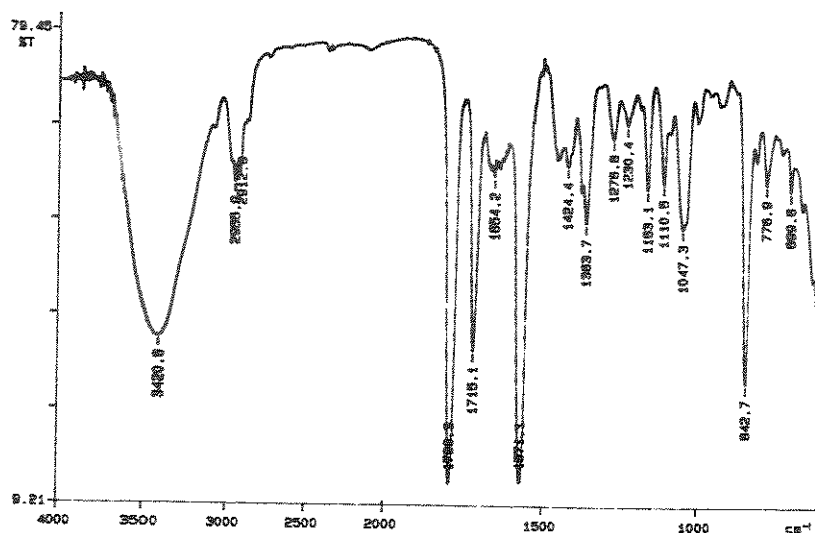
292



E - 154: Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 160 *cis*

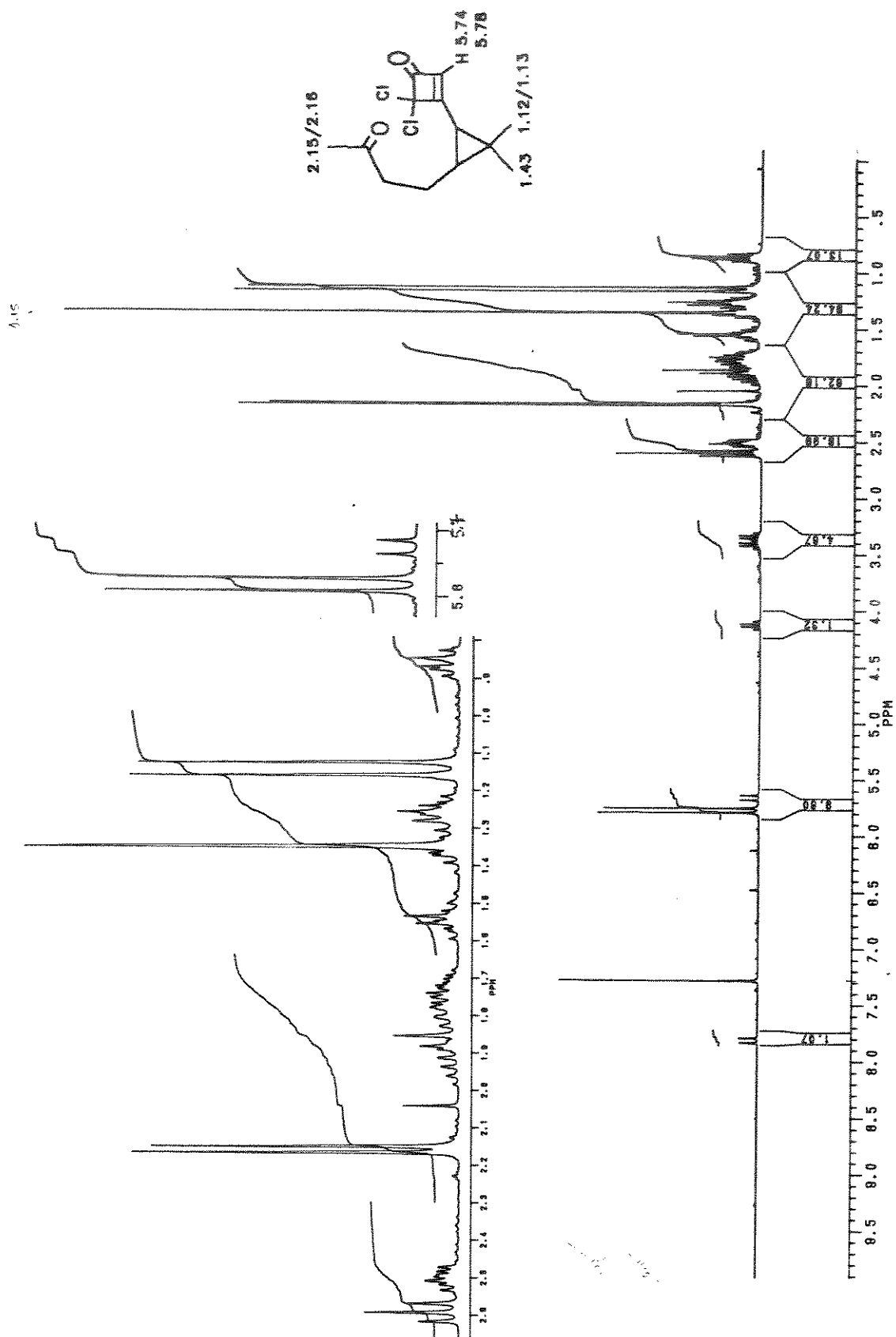


294

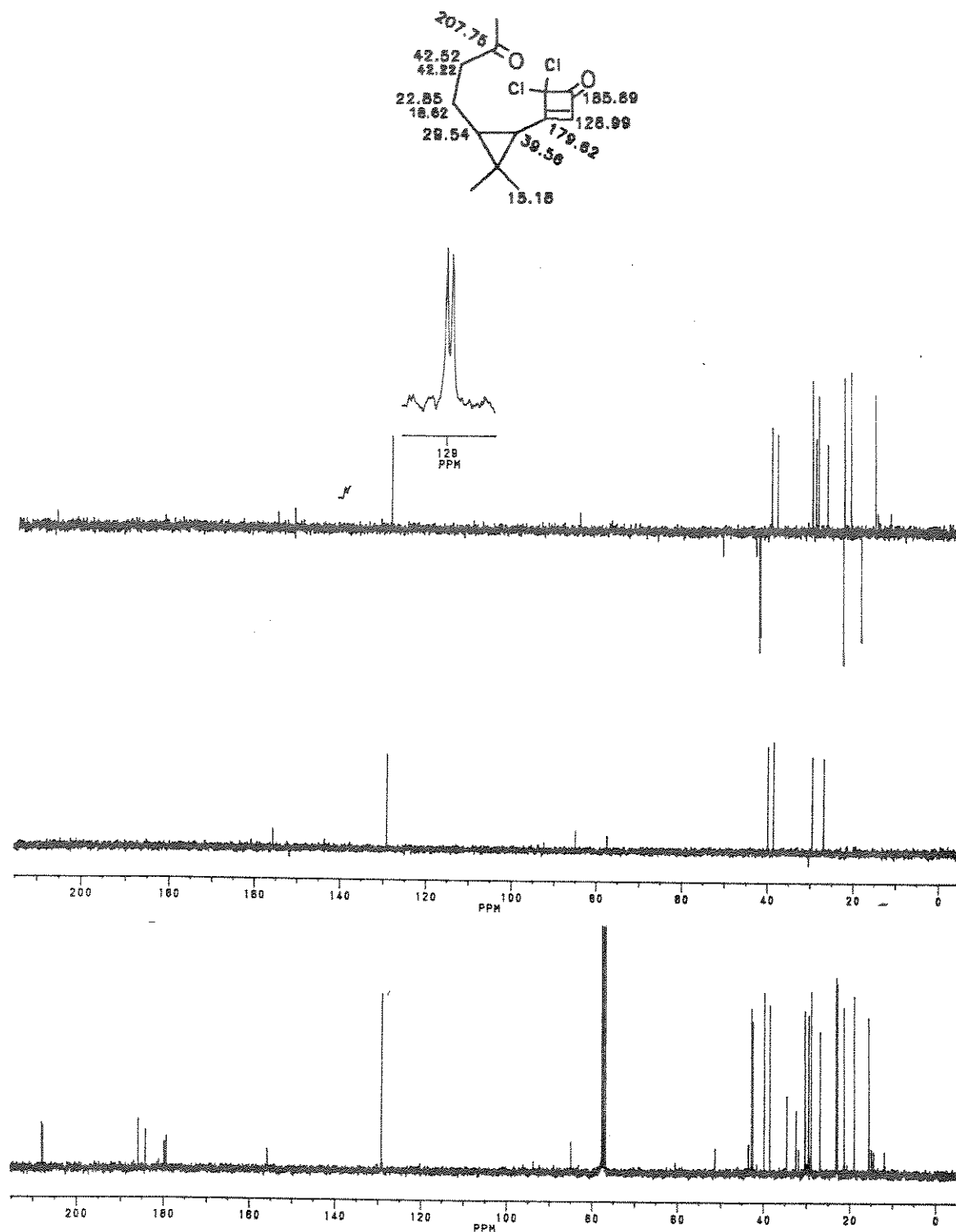


E - 156: Espectro de IVTF do composto 161

E - 157: Espectro de massas do composto 161



E - 158: Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 161



E - 159: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 161