

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Departamento de Química Orgânica



Dissertação de Mestrado

*ESTUDOS PARA TRANSFORMAÇÕES QUÍMICAS
EM SISTEMAS SESQUITERPÊNICOS DO TIPO
BISABOLANO*

Aluno: Lucas Drezza Hardy

Orientadora: Prof^a Dr^a Lúcia Helena Brito Baptistella

Dezembro de 2007

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

H222e Hardy, Lucas Drezza.
Estudos para transformações químicas em sistemas
sesquiterpênicos do tipo bisabolano / Lucas Drezza Hardy .
-- Campinas, SP: [s.n], 2007.

Orientadora: Lúcia Helena Brito Baptistella.

Dissertação – Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Bisabolol. 2. Hernandulcina. 3. Sesquiterpeno.
4. Oxidações Alílicas. I. Baptistella, Lucia Helena Brito.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Studies for chemical transformations in bisabolene sesquiterpene systems

Palavras-chave em inglês: Bisabolol, Hernandulcin, Sesquiterpene, Allylic Oxidation

Área de concentração: Química-Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química-Orgânica

Banca Examinadora: Lúcia Helena Brito Baptistella (orientadora), Paulo Henrique G. Zarbin (IQ-UFPR), Fernando Antonio Santos Coelho (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 21/12/2007

Aos meus queridos pais,
Jorge e Maria José, pela dedicação,
carinho e paciência incondicionais. Eles
são para mim, sem sombra de dúvida, os
maiores exemplos de pessoas na Terra.

Agradecimentos

Aos meus pais, pela oportunidade oferecida a mim de chegar até aqui;

À minha futura companheira de todos os dias Renata (Rezinha), pela companhia ao longo de minha jornada, sempre estando incondicionalmente ao meu lado;

Aos meus grandes amigos Alvino, Marcelo, Salim, Gordoí, Jessé, e especialmente ao querido Dedé, que pôde acompanhar de perto o desenvolvimento deste trabalho e compartilhar as dificuldades e desafios envolvidos no mesmo; Todos estiveram em momentos dos quais não vou me esquecer e que não voltam mais...

À minha irmã caçula, alegria de hoje e sempre em minha casa;

À todos os técnicos que passaram pelo laboratório I-224 durante minha presença, e que me ajudaram muito na realização deste trabalho, Ilza, Juliana, Júlio e Leandro;

À Sônia Crisóstemo e Sônia Fanelli, que tanto me ajudaram nos experimentos de RMN realizados neste trabalho, todos conduzidos com muita dedicação;

Ao sempre prestativo Fonseca, que domina como ninguém a arte vidreira;

Ao meu amigo recente João, que me acompanhou na dura, porém proveitosa passagem pela Galeno Research;

À Capes, pela bolsa cedida;

E finalmente, à Lúcia Baptistella, que me orientou sempre com muito carinho e dedicação, da qual serei sempre grato.

Curriculum Vitae

Lucas Dreza Hardy

Estado civil: Solteiro

Nascimento: 02/09/1981

End.: Rua José Doval Filho, 31

Jd. Paulista I – Jundiaí – SP

Fone res. (11) 3379 3804 cel. (11) 8265 9510

lucashardy@gmail.com

Objetivo Profissional

Atuação no ramo de ciência e tecnologia em indústrias químicas, farmacêuticas ou correlatas.

Formação Acadêmica

Mestrado em química

Química Orgânica na área de síntese. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Período: julho de 2004 a dezembro de 2007.

Bacharel em Química e Química com Atribuições Tecnológicas

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Período: 2000-2004 (julho).

Técnico em Processamento de Dados

Ensino médio técnico profissionalizante em Processamento de Dados.

Escolas e Faculdades Padre Anchieta, Jundiaí – SP. Período: 1996-1998.

Experiência Profissional

04/2007 – atual – Hexis Científica S.A.

Promotor técnico de linha de equipamentos analíticos voltados para o controle de qualidade de produtos e processos.

08/2006 – 03/2007 – Galeno Desenvolvimento de Pesquisas LTDA.

Supervisor de laboratório de pesquisas em análise de resíduos em alimentos e bioequivalência farmacêutica pela técnica de HPLC/MS-MS.

Participação e trabalhos em eventos

X BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS – BMOS 10, 2003, São Pedro, SP. “*Preparation of highly substituted tetrahydrofuran sesquiterpenes*”.

XI BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS – BMOS 11, 2005, Canela, RS. “*Preparation of tetrahydropyrans from bisabolol*”.

26^a RASBQ, 2003, Poços de Caldas, MG. “*Estudos visando a formação de anéis tetraidrofuranos e tetraidropiranos em sistemas sesquiterpênicos contendo hidroxilas*”.

γ, δ-insaturadas”.

27ª RASBQ & XXVI CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, 2004, Salvador, BA. “*Reações de oxidação alílica em éteres cíclicos halogenados*”.

27ª RASBQ & XXVI CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, 2004, Salvador, BA. “*Atividade citotóxica de éteres cíclicos halogenados*”.

29ª RASBQ, 2006, Águas de Lindóia, SP. “*Abertura de anéis tetraidrofuranos e tetraidropiranos halogenados*”.

XII Congresso Interno de IC da UNICAMP, 2004, Campinas, SP. “*Estudos para oxidações seletivas e aplicação de metodologias para transposição de enonas em sistemas sesquiterpenicos*”.

XI Congresso Interno de IC da UNICAMP, 2003, Campinas, SP. “*Formação de tetraidrofuranos sesquiterpenicos altamente substituídos*”

X Congresso Interno de IC da UNICAMP, 2002, Campinas, SP. “*Estudos para oxidações seletivas em sistemas sesquiterpenicos*”.

Cursos

Química Forense. Prof. Dr. Walter Stefani (UFRGS), 26ª REUNIÃO ANUAL DA SBQ, Poços de Caldas, MG, 2003, 10 horas.

Recent Advances and Developments in Synthetic Organic Chemistry. Prof. Dr. Stephen Martin, BMOS-11, Canela, RS, 2005, 10 horas.

Química Medicinal e Síntese de Fármacos. Prof. Dr. Fernando Santos Coelho, UNICAMP, 2005, 80 horas.

Química Orgânica Avançada. Profª Drª Lúcia Helena Brito Baptistella, UNICAMP, 2005, 80 horas.

Métodos Físicos em Química Orgânica. Prof. Dr. Roberto Rittner, UNICAMP, 2005, 80 horas.

A Ponte. Círculo dos profissionais de vendas. 2007, 8 horas.

Inglês nível Intermediário I. Escolas de Idiomas CNA. Abril-julho 2007.

Inglês nível Avançado. Escolas de Idiomas Tubingen. Agosto 2007 - atual

Idiomas e Informática

Inglês – Avançado (escrita e conversação). MS Office (com pleno domínio em MS Word e MS Power Point), Origin 6.1 CLIENT (construção e análise de gráficos), ChemWindows e Internet.

Resumo

O α -(-)-bisabolol (**1**) é um sesquiterpeno bisabolano isolado de óleos essenciais de uma grande variedade de plantas, e muito conhecido principalmente por suas atividades farmacológicas. Rotas sintéticas visando a obtenção da (+)-hernandulcina e do acetato do (1S)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A, outros sesquiterpenos naturais do tipo bisabolano com atividade adoçante e antimalária, respectivamente, tiveram como etapas iniciais tentativas de oxidações alílicas sobre a olefina endocíclica do (-)-**1**, as quais forneceram diversos produtos. Como meio de diminuir a formação dos produtos laterais frente a estas oxidações, bem como favorecer a formação de derivados cíclicos do (-)-**1**, úteis quando se visa a síntese do acetato do acetato do (1S)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A, a cadeia lateral hidroxílica γ,δ -insaturada do (-)-**1** foi ciclizada utilizando como eletrófilos o iodo e bromo. Em oposição ao que desejávamos, em todas as ciclizações testadas foi verificada a formação majoritária dos derivados tetraidrofuranicos (THF), atribuída, em função dos dados obtidos ao longo do trabalho, a fatores estruturais do substrato e do meio de reação. Testes de oxidações sobre os derivados tetraidrofuranicos (THF) e tetraidropiranicos (THP) de (-)-**1** isolados, permitiram verificar que a formação dos derivados oxidados desejados ocorria apenas sobre os derivados THP. Após esta constatação, vários testes visando expansão do anel THF a THP, bem como metodologias para obtenção seletiva dos derivados THP a partir de (-)-**1** foram conduzidos, e alguns bons resultados foram obtidos. Adicionalmente, propôs-se, ao final do trabalho, uma nova rota para obtenção dos derivados THP a partir de (-)-**1**, baseada na utilização do linalool como precursor das ciclizações. Paralelamente ao trabalho, diversos compostos obtidos foram submetidos a estudos de atividade antiproliferativa frente a linhagens de células tumorais, que permitiram observar que a funcionalização do anel *p*-mentânico de (-)-**1** é um dos fatores responsáveis pela atividade apresentada pelos compostos.

Abstract

The α -(-)-bisabolol (**1**) is a bisabolene sesquiterpene isolated from the essential oil of several plants, and its pharmacological activities are well known. Synthetic studies envisaging (+)-hernandulcin and (1*S*)-1-hydroxi-oxide bisabolol A acetate, natural bisabolane sesquiterpenes with sweetener and anti-malarial activities, respectively, had been initiated using endocyclic allylic oxidation reactions, which lead to a mixture of products. In order to minimize the formation of by-products and to obtain cyclic derivatives of (-)-**1**, useful as intermediates for the synthesis of (1*S*)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A, the hydroxylic γ,δ -unsaturated system of the α -bisabolol was submitted to cyclization reactions using iodine and bromine as electrophiles. In opposition with the expectations, all reactions led to the formation of the THF derivatives as the major products, and it was attributed to the structural features of the substrate and to the reaction conditions. Allylic oxidation essays on the isolated THF and THP derivatives were successfully performed only with the six member ring isomers. Several reactions aiming the THF ring expansion, as well as other methods envisaging the selective preparation of the THP derivative from (-)-**1**, some of them leading to good results, were also carried out.

In addition to these studies, a new synthetic route for the preparation of tetrahydropyran derivatives was proposed from linalool and the initial essays were conducted.

Some new compounds obtained in this research project were also submitted to antiproliferative essays.

Índice geral

• Índice de esquemas	xvii
• Índice de figuras	xxi
• Índice de tabelas	xxv
1. Introdução e Objetivos	1
2. Resultados e Discussão	16
3. Avaliação da Atividade Biológica	113
4. Conclusão	121
5. Parte Experimental	124
6. Espectros	163

Índice de esquemas

- 1: Sínteses de **1** que permitiram determinar a configuração absoluta do α -(-)-bisabolol **1** _____ pag. 3
- 2: Síntese do 7-isotiociano-7,8-diidro- α -bisaboleno a partir do (-)-**1** _____ pag. 4
- 3: Bioconversões do α -(-)-bisabolol **1** por microorganismos _____ pag. 4
- 4: Sínteses da (+)-hernandulcina **2** e seus estereoisômeros _____ pag. 6
- 5: Materiais de partida das diversas sínteses existentes de **2** _____ pag. 8
- 6: Proposta de obtenção da (+)-hernandulcina **2** e (-)-*epi*-hernandulcina **4** a partir do (-)-**1** _____ pag. 10
- 7: Etapas desenvolvidas em nosso laboratório para transposição 1,2 de enonas _____ pag. 11
- 8: Retrossíntese para obtenção da (+)-hernandulcina **2** a partir do α -(-)-bisabolol **1** _____ pag. 11
- 9: Exemplos de oxidações alílicas com reagentes de Cr(VI) e Cu(I) _____ pag. 12
- 10: Retrosínteses para a obtenção do acetato do (1S)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A **5** a partir do α -(-)-bisabolol **1**: **a**) envolvendo primeiramente a obtenção de **4** por oxidação alílica de (-)-**1**, ou: **b**) envolvendo primeiramente a ciclização da cadeia lateral de (-)-**1** _____ pag. 13
- 11: Exemplos de haloeterificações com iodo e bromo e mercuriciclização em sistemas 4-alquenól análogos ao de (-)-**1/4** _____ pag. 15
- 12: Resultados observados na reação de oxidação de (-)-**1** com o complexo CrO₃/dimetilpirazol _____ pag. 17
- 13: Tentativas de proteção da hidroxila terciária de (-)-**1** _____ pag. 18
- 14: Mecanismo proposto da reação do (-)-bisabolol **1** com TBSOTf _____ pag. 19
- 15: Reação de iodoeterificação do (-)-bisabolol **1** _____ pag. 24
- 16: Mecanismo da reação de iodoeterificação do (-)-bisabolol **1** _____ pag. 27
- 17: Reação de eliminação prevista a partir de **12** _____ pag. 29
- 18: Resultados obtidos pelo tratamento de **12** com DBU _____ pag. 33
- 19: Mecanismo proposto para as reações de **12** com DBU e MeONa _____ pag. 35
- 20: Exemplos de reações de eliminação c/ DBU em derivados iodados _____ pag. 36
- 21: Oxidação alílica do derivado THP **13** com CrO₃/dimetilpirazol _____ pag. 38
- 22: Mecanismos propostos para a oxidação alílica com o complexo CrO₃/dimetilpirazol: **a**. iônico e **b**. radicalar _____ pag. 39
- 23: Interesse sintético dos derivados THP oxidados **21** e **22** _____ pag. 42
- 24: Oxidação de **12** com CrO₃/3,5-dimetilpirazol _____ pag. 43
- 25: O intermediário bi-quelado **B** e o mecanismo proposto para a reação de clivagem oxidativa em **12** com o oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol _____ pag. 45

- 26: Oxidação de **12** com *t*-BuOOH catalisado por CuBr _____ pag. 47
- 27: O intermediário bi-quelado **C** e o mecanismo proposto para a reação de clivagem oxidativa em **12** com *t*-BuOOH e CuBr _____ pag. 48
- 28: Exemplo de sistema tetraidrofurânico que sofre expansão de anel através do uso do reagente de Fetizón _____ pag. 48
- 29: Proposta de mecanismo da reação de expansão de anel tetraidrofurânico com Ag₂CO₃/celite _____ pag. 49
- 30: Reação dos derivados iodados **12** e **13** com o reagente de Fetizon (Ag₂CO₃ em celite), onde ocorreu formação do produto **16** (em equilíbrio com sua forma **17**) _____ pag. 50
- 31: Mecanismo proposto para a reação de **12** com Ag₂CO₃ que explica a formação tanto do produto majoritário **16** (em equilíbrio com **17**), como dos minoritários **30** e **31** _____ pag. 52
- 32: Comparação entre os substratos **12** e **25** e seus prováveis intermediários nas reações com Ag₂CO₃/celite _____ pag. 52
- 33: Bromoeterificação do (-)-bisabolol **1** com TBCO _____ pag. 53
- 34: Exemplos de bromoeterificações com TBCO em sistemas 4-alquenóis com posição terminal da olefina dissubstituída e com substituintes volumosos em C1' _____ pag. 60
- 35: Proposta de isomerização ocorrida em **34a** durante reação do (-)-**1** com TBCO sob aquecimento _____ pag. 64
- 36: Oxidações testadas sobre **34a** (+**34a'**) _____ pag. 64
- 37: Mercuriciclicização do alquenól **37** _____ pag. 66
- 38: Demercurização oxidativa de **39** _____ pag. 66
- 39: Mercuricilização do (-)-**1** com Hg(OTFA)₂ _____ pag. 67
- 40: Demercurização oxidativa de **42** _____ pag. 67
- 41: Derivados **14** formados na tentativa de mesilação de **31** _____ pag. 73
- 42: Re-elaboração do mecanismo anteriormente proposto para as reações de **12** com bases, em função do isolamento do derivado insaturado **14** como produto estável _____ pag. 75
- 43: Oxidação de **13a** com CrO₃ em HOAc glacial _____ pag. 80
- 44: Sequência proposta para a obtenção seletiva do derivado THP oxidado em C3, **22** _____ pag. 81
- 45: Formação de **48** através de um mecanismo do tipo E₂ _____ pag. 87
- 46: Reação de oxidação de **47** com PCC _____ pag. 88
- 47: Obtenção de **22a** a partir do derivado **13a** por duas rotas, oxidação alílica direta e rearranjo de álcool alílico terciário _____ pag. 89
- 48: O derivado **5** e a proposta de obtenção de **2** a partir dos derivados THP do (-)-**1**, **13** ou **34** _____ pag. 89
- 49: Exemplo de abertura de anel tetraidrofurânico com Zn/HOAc _____ pag. 90

- 50: Reação de abertura redutiva dos anéis THF e THP de **12** e **13** ___ pag. **91**
- 51: Mecanismo proposto reação de abertura redutiva de **12** e **13** com zinco em meio ácido _____ pag. **92**
- 52: Exemplos de reduções de sistemas carbonílicos α,β -insaturados com Zn e HOAc _____ pag. **92**
- 53: Reações de abertura redutiva dos anéis THP de **21a** (+ **21a'**) e **22b** pag. **93**
- 54: Reação de redução com Zn e HOAc sobre a mistura 2:1 de **33** e **34** pag. **94**
- 55: Tentativa de redução do anel THP de **35** (+ **35'**) com Zn e HOAc ___ pag. **96**
- 56: Exemplos de sistemas THP bromados análogos a **34** e **35** + **35'** que sofrem abertura de anéis sob condições redutivas em meio ácido, e a mistura cíclica de Broka onde também não se verifica abertura do derivado THP bromado sob condições redutivas similares _____ pag. **97**
- 57: Metodologia proposta para a obtenção seletiva de **22''** (C1'R) e análogos a partir do (-)-linalool _____ pag. **99**
- 58: Exemplo de reação de Diels-Alder com o dieno **52** _____ pag. **99**
- 59: O dieno de Danishefsky e a síntese do dieno **52** _____ pag. **100**
- 60: Iodoeterificação do linalool _____ pag. **102**
- 61: Iodoeterificação do linalool a 0 °C → t.a. por 54 horas _____ pag. **104**
- 62: Reação de epoxidação-ciclização do (+)-linalool, seguida de acetilação seletiva de **55** _____ pag. **106**
- 63: Epoxidação-ciclização *one-pot* do linalool _____ pag. **107**
- 64: Acetilação seletiva de **58** na mistura com os derivados THF **57** ___ pag. **108**
- 65: Síntese do dieno **60** a partir do éster 3-metil acrilato de metila, e sua reação de Diels-Alder proposta com os derivados THP **56** e **59** _____ pag. **109**
- 66: Reação de Diels-Alder esperada entre os derivados THP **56** e **59** e o isopreno _____ pag. **111**
- 67: Rota proposta para obtenção da (+)-hernandulcina **2** em função dos resultados obtidos até o momento _____ pag. **123**

Índice de figuras

- 1: O α -bisabolol **1**, o (-)-**1** e o (+)-**1** _____ pag. 2
- 2: (+)-hernandulcia _____ pag. 5
- 3: 4 β -hidróxi hernandulcina **3** e (-)-*epi*-hernandulcina **4** _____ pag. 7
- 4: Sesquiterpenos bisabolanos **5** e **6** isolados da *Artemisia abrotanum* _____ pag. 8
- 5: Estruturas do α -(-)-bisabolol **1**, (+)-hernandulcina **2**, (-)-*epi*-hernandulcina **4** e acetato do (1*S*)-1-hidroxi-óxido de bisabolol **A** _____ pag. 9
- 6: O complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol _____ pag. 16
- 7: O epímero **11'** e o intermediário radicalar **A** _____ pag. 22
- 8: Comparação dos valores de deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons 4' de **12** e **13** com os da literatura _____ pag. 25
- 9: Expansão do espectro de RMN ¹H da mistura 9:1 de **12** e **13** na região dos sinais referentes aos prótons H4' de **12** e **13** _____ pag. 25
- 10: Sinais que permitiram identificação total de **13** _____ pag. 30
- 11: O derivado oxima **15** _____ pag. 32
- 12: O derivado tricíclico **18** e os sinais de **12** que mais contribuíram para elucidar a estrutura de **18** _____ pag. 34
- 13: Os sinais de H4' nos espectros de RMN ¹H dos diastereoisômeros de **13** e seus acoplamentos ³ com os hidrogênios 3' _____ pag. 37
- 14: Valores de δ referentes ao sinal de H2 (negrito) de **13**, **21** e **22** _____ pag. 40
- 15: Valores de δ (ppm) dos carbonos sp² indicados de **13**, **21** e **22** _____ pag. 41
- 16: O epímero em C4 de **21**, **21'** _____ pag. 41
- 17: Produtos minoritários das reações de **12** com Ag₂CO₃/celite _____ pag. 51
- 18: TBCO _____ pag. 53
- 19: Comparação dos sinais de H4' dos derivados bromados **33** e **34** com os iodados **12** e **13** (negrito) e análogos bromados da literatura _____ pag. 55
- 20: Os sinais de H4' no espectro de RMN ¹H da mistura 4,5:1 de **33** e **34** _____ pag. 56
- 21: Cromatogramas e expansões do espectro de RMN ¹H (sinal de H4') das misturas de **33a** + **34a** e **33b** e **34b** _____ pag. 57
- 22: **a.** O ET cadeia proposto^{38d,e,f} na cicloeterificação de um sistema 4-alquenol com posição terminal da olefina dissubstituída, e **b.** as conformações bote que o intermediário bromônio do (-)-**1** pode assumir durante a ciclização _____ pag. 60
- 23: Conformação mais estável do anel THP do derivado bromado **33a** _____ pag. 63
- 24: Comparação dos sinais de H4' no espectro de RMN ¹H e C5' de **31** e **42** _____ pag. 69

25: O espectro bidimensional de COSY da mistura diastereoisomérica de 31	pag. 70
26: Os derivados 43	pág. 71
27: Os principais sinais espectroscópicos dos derivados 31 , 42 e 43 , que permitiram a identificação inequívoca destes últimos	pag. 72
28: Comparação do derivado mesilado desejado 43 com o composto 25	pag. 73
29: Os principais sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C que permitiram a identificação de 14 e a comparação de H4' e H7' destes compostos com os dos análogos saturados 42	pag. 74
30: Cromatogramas da reação do (-)- 1 com I_2 em $\text{MeNO}_2:\text{H}_2\text{O}$ (reação 7, tabela 5), onde ocorreu a decomposição dos derivados THF 12 no meio após 20 h de reação	pag. 79
31: Os isômeros α e β do epóxido 45 e os sinais de H2 no espectro de RMN ^1H	pag. 84
32: Álcool alílico 48	pag. 86
33: Os sinais dos compostos 47 e 48 no RMN ^1H que permitiram suas identificações e a comparação destes sinais com os dos compostos similares obtidos por Mori e Kato	pag. 87
34: Os sinais dos hidrogênios olefínicos 4' e das metilas 6' e 7' do (-)- 1 , 4 e 7 no espectro de RMN ^1H	pag. 94
35: Cromatogramas de acompanhamento da reação de redução de 33 e 34 com Zn e HOAC	pag. 95
36: Reação de Diels-Alder preferencial segundo a TOM ¹¹⁹ e TLV entre o dieno 52 e os derivados THP do linalool	pag. 101
37: Comparação dos sinais de H4' dos derivados cíclicos do (\pm)-linalool, 55 e 56 com os dos derivados cíclicos do (-)- 1 , 12 e 13	pag. 103
38: Cromatogramas de acompanhamento da decomposição de 52 na reação de iodoeterificação do linalool	pag. 105
39: Os sinais de H4' de 57 e 58 no espectro de RMN ^1H e o cromatograma da mistura	pag. 107
40: Compostos submetidos aos testes anti-proliferativos	pag. 113
41: DOX	pag. 113
42: Doxorrubicina (DOX) utilizada como controle positivo	pag. 114
43: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) da mistura 9:1 dos derivados cíclicos iodados 12 e 13	pag. 116
44: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado THP iodado 13a	pag. 116
45: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado lactona 23	pag. 117

- 46: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado THP oxidado em C6 **21a (+21a')**_____ **pag. 117**
- 47: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado THP oxidado em C3 **22a**_____ **pag. 118**
- 48: Gráfico de temperatura vs tempo do método cromatográfico **M1**__ **pag. 127**
- 49: Gráfico de temperatura vs tempo do método cromatográfico **M2**__ **pag. 128**

Índice de tabelas

- 1: Resultados e condições das reações de oxidação em **10**_____ **pag. 21**
- 2: Oxidações testadas sobre a mistura 9:1 de **12** e **13**_____ **pag. 46**
- 3: Condições testadas e rendimentos obtidos nas reações de **12** e **13** com o reagente de Fetizón ($\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$)_____ **pag. 50**
- 4: Condições e resultados das reações testadas de bromoeterificação de (-)-**1** com TBCO_____ **pag. 54**
- 5: Condições e resultados das reações de iodoeterificação de (-)-**1**____ **pag. 77**
- 6: Iodoeterificações do (-)-**1** variando-se a proporção de $\text{MeNO}_2:\text{H}_2\text{O}$ ____ **pag. 79**
- 7: Reações de epoxidação testadas sobre **13a**_____ **pag. 83**

1. Introdução e Objetivos

Esqueletos *p*-mentânicos mono- e sesquiterpênicos são de grande importância em produtos naturais, fazendo parte de substâncias normalmente isoladas de óleos essenciais que apresentam uma ampla gama de utilidades, desde matérias primas para sínteses elaboradas até alvos com interesse comercial, devido principalmente às suas atividades biológicas.¹ Dentre os sesquiterpenos *p*-mentânicos, podemos destacar o α -bisabolol **1** (figura 1), pertencente à família dos bisabolanos. Ele tem sido isolado de óleos essenciais de uma grande variedade de plantas e árvores,² ocorrendo na natureza nas duas formas enantioméricas,³ (+)^{2c-l} e (-)^{2e,m-q} (figura 1).

¹ W. F. Erman, *Chemistry of Monoterpenes* (Studies on Organic Chemistry, vol I e II), Merck Decker Inc., N. Y. **1985**.

² (a) Y. R. Naves, L. S. Glichitch, *Parfums Fr.* **1932**, *10*, 7.; Y. R. Naves, *Parfums Fr.* **1934**, *12*, 61; C. A. **1934**, *28*, 4177.; Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1084. (b) C.F. Seidel, P. H. Muller, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 738. (c) F. Sorm, M. Zaoral, V. Herout, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1951**, *16*, 626; **1952**, *18*, 154; **1953**, *18*, 122. (d) O. R. Gottlieb, M. T. Magalhães, *Perfum. Essent. Oil Rec.* **1958**, *49*, 711 (e) O. Issac, H. Schneider, H. Eggenschwiller, *Deut. Apotheker-Zeitung* **1968**, *108*, 293; C. A. **1969**, *70*, 70996. (f) P. M. Baker, C. C. Fortes, E. G. Fortes, G. Gazzinelli, B. Gilbert, J. N. C. Lopes, J. Pellegrino, T. C. B. Tomassini e W. Vichnewski, *J. Pharm. Pharmacol.* **1972**, *24*, 853. (g) F. Bohlmann, C. Zdero, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3543. (h) I. Yoshioka, T. Nishino, T. Tani, I. Kitagawa, *Yakugaku Zasshi* **1976**, *96*, 1229; C. A. **1976**, *85*, 198083. (i) P. A. Hedin, A. C. Thompson, R. C. Guedner, J. P. Minyard, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1693. (j) A. S. Feliciano, A. F. Barrero, J. M. Miguel, D. Corral, M. V. Gacimartin, M. Medarde, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2115. (k) A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda R., R. Alvarez-Manzaneda R., *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3213. (l) M. E. O. Matos, M. P. De Sousa, F. J. A. Matos, A. A. Cravero, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 780. (m) F. Sorm, M. Vraný, V. Herout, *Chem. Listy* **1952**, *46*, 364; C. A. **1953**, *47*, 8704.; F. Sorm, M. Zaoral, V. Herout, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1953**, *18*, 116. (n) B. K. Sabata, V. Sampath, M. R. Thakar, S. Parknikar, S.C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 1060. (o) B. K. Sabata, J. D. Shringarpure, *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 24. (p) C. Jequier, G. Nicollier, R. Tabacchi, J. Garnerio, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 461. (q) R. K. Thappa, S. G. Agarwal, *J. Essent. Oil Res.* **1989**, *1*, 107.

³ Na verdade, os 4 estereoisômeros de **1** são naturais. No entanto, os diastereoisômeros de (-)-**1** e (+)-**1** (figura 1) são também chamados de anymol ou *epi*- α -bisabolol, sendo que o composto de configuração 4*S*,1'*R* é o (-)-anymol/(-)-*epi*- α -bisabolol, encontrado em abundância no óleo da árvore *Myoporum crassifolium* Forst. (K. G. O'Brian, A. R. Penfold, R. L. Werner, *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 166; **1954**, *7*, 298), enquanto que o seu enantiômero, o 4*R*,1'*S*, é o (+)-anymol/(+)-*epi*- α -bisabolol, encontrado em espécies de coníferas (V. A. Khan, N. A. Pantkrushina, V. Zh. Dubovenko, V. A. Pentegova, *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1985**, *4*, 575; C. A. **1986**, *104*, 145481.) e na flor *Rosa rugosa* (H. Yasuyuki, T. Satoshi, J. Mizutani, *Phytochemistry*, **1994**, *5*, 325.). Por um bom período, partindo de 1953, ano de descoberta do (-)-anymol, muitos autores descreveram erroneamente o (-)-bisabolol como (-)-anymol e vice-versa, até a determinação da configuração da estereoquímica de C1' de (-)-**1**, em 1979 (ver referências 7c,d). Desde então, restringiu-se chamar de α -bisabolol apenas os enantiômeros 4*S*,1'*S*-(-)-**1** e 4*R*,1'*R*-(+)-**1** (figura 1). No entanto, até hoje ainda é comum encontrarmos os compostos 4*S*,1'*R*-(-)-**1** e 4*R*,1'*S*-(+)-**1** descritos como (-)- e (+)-bisabolol, respectivamente. Para maiores detalhes, existe uma revisão de J. W. O'Donnell tratando exatamente desta questão (*Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, 2021-34.).

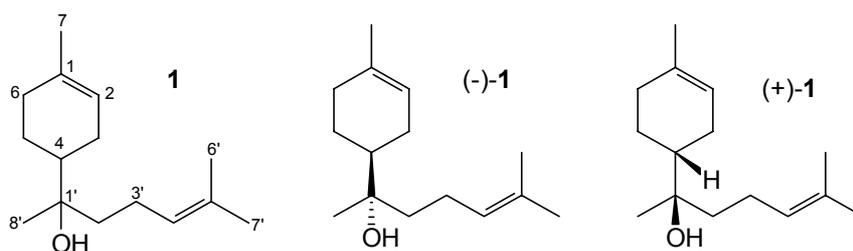


Figura 1: O α -bisabolol **1**, o (-)-**1** e o (+)-**1**

O enantiômero (-)-**1** (figura 1) é o mais abundante, amplamente distribuído e de maior importância especialmente por suas propriedades farmacológicas,^{2e,f,4} apresentando atividade antiinflamatória, antiespasmótica, anti-séptica, calmante e até antibiótica, com ausência^{4e} de efeitos mutagênicos. Sua principal fonte no mundo é o óleo essencial da camomila, *Matricaria chamomilla* L.,^{2c} sendo que sua concentração na planta varia muito em função do período de flores⁵ e da região⁶ da mesma. No entanto, desde 1958 é conhecido^{2d} que o óleo da madeira de uma árvore existente no Brasil, a *Vanillosmopsis erythropappa* Sch.Bip., popularmente conhecida como “Candeia”, é riquíssimo em α -(-)-bisabolol **1**.

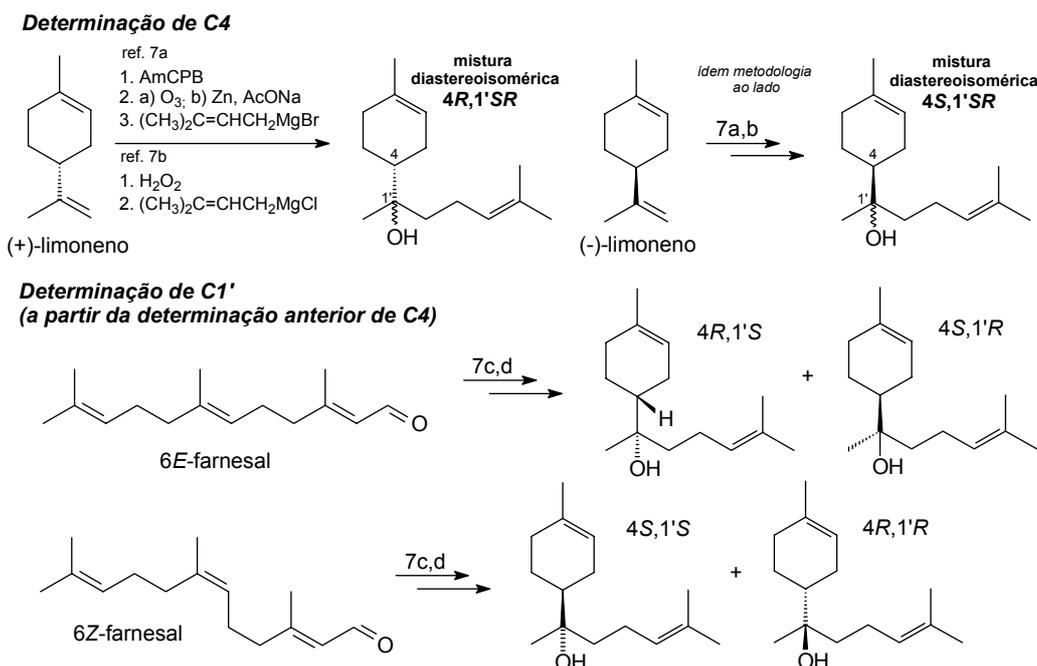
A configuração absoluta dos dois centros assimétricos C4 e C1' de (-)-**1** foi determinada como sendo 4S,1'S em 1979, através de sínteses dos isômeros de **1**, envolvendo reações estereoespecíficas que partiram dos enantiômeros (+)- e (-)-limoneno e dos isômeros 6E- e 6Z-farnesal (esquema 1).⁷

⁴ (a) O. Isaac, K. Thiemer, *Arzneimittel-Forschung* **1975**, *25*, 1352; *C. A.* **1975**, *8*, 172515. (b) G. V. Petri, J. Szegi, G. Marczal, *Acta Pharm. Hung.* **1979**, *49*, 13; *C. A.* **1979**, *90*, 115339. (c) O. Isaac, I. Szelenyi, K. Thiemer, *Planta Medica* **1979**, *5*, 218. (d) O. Isaac, K. Thiemer, R. Kunde, V. Jakovlev, *Planta Medica* **1979**, *5*, 125. (e) O. Isaac, K. Thiemer, F. Leuschner, S. Habersang, *Planta Medica* **1979**, *7*, 115. (f) O. Isaac, K. Thiemer, E. Flaskamp, R. Kunde, I. Achterrath-Tuckermann, *Planta Medica* **1980**, *9*, 38. (g) B. Kedzia, *Herba Polonica* **1991**, *7*, 29; *C. A.* **1992**, *116*, 158677. (h) B. Hempel, R. Hirschelmann, *Deut. Apotheker-Zeitung* **1998**, *108*, 4237; *C. A.* **1998**, *129*, 321044.

⁵ (a) M. Felklova, O. Motl, M. Jasicova, V. Lukes, *Cesko-Slovenska Farmacie* **1978**, *27*, 322; *C. A.* **1979**, *90*, 135196. (b) Ch. Franz, *Herba Hungarica* **1979**, *18*, 317; *C. A.* **1980**, *9*, 146454. (c) M. Repcak, J. Halasova, R. Roncariv, D. Podhradsky, *Biologia Plantarum* **1980**, *22*, 183; *C. A.* **1980**, *9*, 110683. (d) O. Gasic, V. Lukic, D. Adamovic, N. Canak, *Acta Pharm. Hung.* **1986**, *56*, 283; *MedLine* **1987**, 3825549.

⁶ (a) R. Honcariv, M. Repcak, *Herba Polonica* **1979**, *24*, 261; *C. A.* **1980**, *9*, 110540. (b) G. Marczal, G. Petri, *Acta Pharm. Hung.* **1989**, *59*, 145; *C. A.* **1990**, *112*, 194639.

⁷ Para a determinação da configuração absoluta de C4 de (-)-**1** ver: (a) W. Knoll, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1162. (b) A. Kergomad, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2215. Nestes trabalhos, (-)-limoneno e (+)-limoneno foram utilizados para obtenção de mistura



Esquema 1: Sínteses de **1** que permitiram determinar a configuração absoluta do α -(-)-bisabolol **1**. As sínteses que partiram dos enantiômeros do limoneno permitiram determinar a estereoquímica de C4, enquanto que as sínteses que partiram dos isômeros 6E- e 6Z-farnesal permitiram, com base na determinação anterior de C4, determinar os dois centros assimétricos C4 e C1' de (-)-**1**

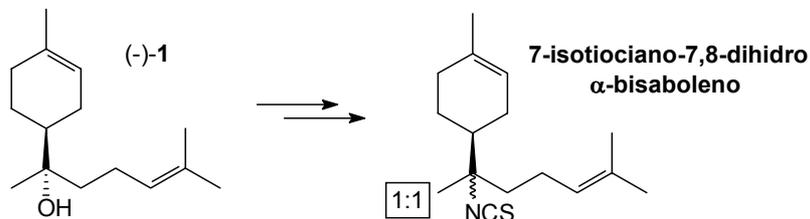
Várias outras sínteses de **1**⁸ (figura 1), em especial de (-)-**1**, foram realizadas, tanto não-estereosseletivas^{8a-k} como estereosseletivas.^{8l-n}

Apesar da quantidade de sínteses existentes para o composto α -(-)-bisabolol **1**, sua aplicação como precursor quiral para a síntese de outras

diastereoisomérica em C1' de (-)-**1** (4S,1'SR) e de (+)-**1** (4R,1'SR), respectivamente. Para a determinação da configuração absoluta dos dois centros quirais C4 e C1' de (-)-**1** ver: (c) T. Iwashita, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Chem. Lett.* **1979**, 947. (d) M. A. Shwartz, G. C. Swanson, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 953. Nestes trabalhos, misturas racêmicas (4RS,1'RS) e diastereoisoméricas (4RS,1'SR) de **1** foram obtidas a partir do 6Z- e do 6E-farnesal, respectivamente, e permitiram, com base na determinação anterior de C4, determinar os dois centros assimétricos C1' e C4 do (-)-**1**.

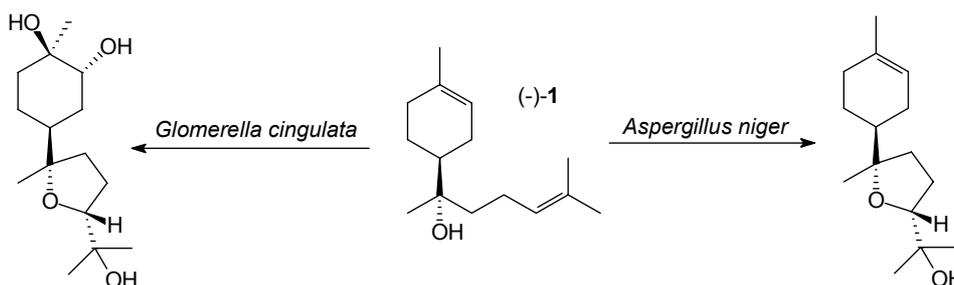
⁸ (a) L. Ruzicka, E. Capato, *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 259. (b) L. Ruzicka, M. Ligouri, *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 3. (c) C. T. Chang, J. R. Maycock, C. D. Gutsche, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 859. (d) W. Rittersdorf, F. Cramer, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 43. (e) J. M. Forrester, T. Money, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3310. (f) M. Julia, L. M. Harwood, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1743. (g) H. Sakurai, A. Hosomi, J. Sasaki, H. Iguchi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 551. (h) H. Sakurai, A. Hosomi, M. Saito, K. Sasaki, H. Iguchi, J. Sasaki, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 883. (i) S. Torii, K. Ineyama, Y. Masatsugu, T. Oeda, *Chem. Lett.* **1984**, 529. (j) G. Cahiez, J. Rivas-Enterrios, P. Clery, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3659. (k) M. Julia, J-D. Fourneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1981**, II 387. (l) M. Julia, D. Babin, J-D. Fourneron, *Tetrahedron, Suppl.* **1981**, *7*, 1. (m) K. Fukumoto, H. Nemoto, M. Shiraki, M. Nagamochi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *4*, 4939. (n) R. Furstoss, A. Archelas, X-J. Chen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5528. (o) H. Yamamoto, N. Makita, Y. Hoshino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 8.

moléculas bioativas é extremamente escassa, sendo encontrado apenas um trabalho na literatura⁹ neste contexto. Neste trabalho, foi sintetizado o produto natural 7-isotiociano-7,8-dihidro- α -bisaboleno, em duas etapas, a partir do (-)-1 (esquema 2).



Esquema 2: Síntese do 7-isotiociano-7,8-dihidro- α -bisaboleno a partir do α -(-)-bisabolol **1**⁹

Além deste trabalho, existem também estudos de bioconversões do (-)-bisabolol **1** por diversos microorganismos¹⁰ (esquema 3).



Esquema 3: Bioconversões¹⁰ do α -(-)-bisabolol **1** por microorganismos

No entanto, a grande aplicação do (-)-1 (figura 1) é na área industrial, mais precisamente na área de cosmetologia,¹¹ sendo muito utilizado em formulações de produtos pessoais (“personal care”) como shampoos, loções e cremes, inclusive cremes dentais, graças às suas já citadas propriedades farmacológicas.^{2e,f,4}

⁹ A. J. Marsaioli, C. M. de Oliveira, C. C. da Silva, C. H. Collins, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 661.

¹⁰ M. Miyazawa, Y. Funatsu, H. Kameoka, *Chem. Express* **1990**, *5*, 589; **1992**, *7*, 217; 573.; M. Miyazawa, H. Nankai, H. Kameoka, *Chem. Express* **1993**, *8*, 589; **1995**, *9*, 1077.

¹¹ (a) J. S. Jellinek, *Fr. Parfums, Cosmetiques, Aromes* **1984**, *57*, 55; *C. A.* **1984**, *101*, 157456. (b) O. Isaac, F. Chlodwig, *Ger. Offen.* **1986**, GWXXXBX DE 4336222 A1 19860731 (Patente da Degussa). (c) L. R. Robinson, D. L. Bissett, G. E. Deckner, R. B. K. Ha, *PCT Int. Appl.* **2000**, PIXXD2 WO 2000062741 A2 20001026 (Patente da Procter & Gamble). (d) R. Pillai, G. Schmaus, J. Roeding, *Res. Disclosure* **2005**, *491*, 253; *C. A.* **2005**, *14*, 410597.

Um outro composto pertencente à classe dos bisabolanos é a (+)-hernandulcina **2** (figura 2), um sesquiterpeno isolado em 1985 das folhas e flores da planta *Lippia dulcis* Trev. coletada no México.¹² Esta planta é nativa da América tropical, sendo que seu “habitat” natural se estende desde o sul do México até a Colômbia, também sendo encontrada em Porto Rico, Cuba e ilhas caribenhas.¹³

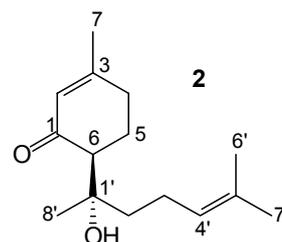


Figura 2: (+)-hernandulcina

Suas folhas e flores apresentam intenso sabor doce, sendo conhecida desde a época dos aztecas como *Tzonpelic xihuitl* (“planta doce”) e utilizada há tempos pela medicina popular para o tratamento de tosse, bronquites e retenção urinária.¹⁴ Sua propriedade doce também é conhecida desde longa data, com citações em livros escritos entre 1570~1576 pelo médico espanhol Francisco Hernandez.¹⁵

Kinghorn, após estudos fitoquímicos de uma amostra da planta adquirida em um mercado próximo à Cidade do México, isolou o sesquiterpeno **2**, determinando sua estrutura e configuração relativa.¹² Neste estudo foi verificado o alto poder adoçante do composto, cerca de 1000 vezes maior que o da sacarose, atribuindo ao mesmo as propriedades adoçantes da planta. O sesquiterpeno em questão foi então chamado de (+)-hernandulcina, em homenagem à F. Hernandez.¹² Sua configuração absoluta (6S,1'S, figura 2) foi determinada por Mori e Kato em 1986¹⁶ através de sínteses da (+)-hernandulcina e de seus estereoisômeros, que permitiram ainda determinar que apenas o estereoisômero em questão (6S,1'S) apresenta propriedade

¹² A. D. Kinghorn, C. M. Compadre, J. M. Pezzuto, S. K. Samath, *Science* **1985**, 227, 417.

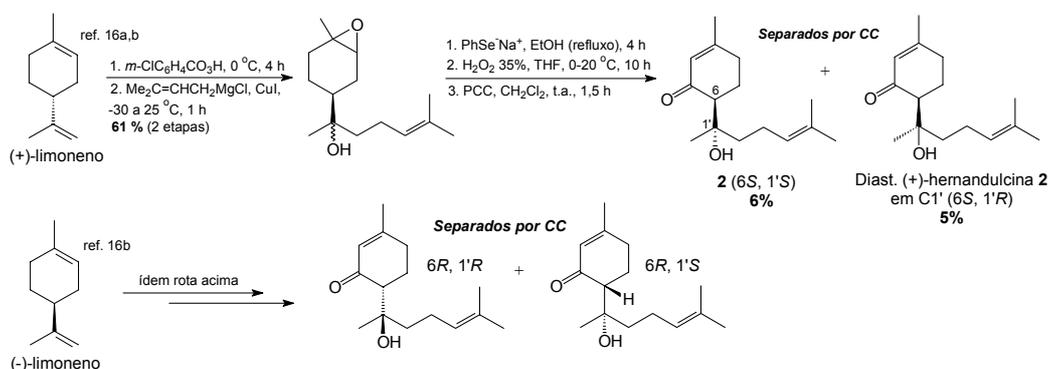
¹³ J. Morton, *Atlas of Medicinal Plants of Middle América*. C. C. Thomas ed., New York **1981**, pag. 746.

¹⁴ G. S. Davis, *Organic Materia Medica*, 2nd ed., Parke-Davis ed., Detroit **1890**, p.115.; R. W. Wren, *Potter's New Encyclopedia of Botanical Drugs and Preparations*, 7th ed., C. W. Daniel ed., Saffron Walden, Essex **1970**, pag. 186.

¹⁵ F. Hernandez, *Obras Completas Tomo II: História Natural de Nueva Espana*, *Universidad Nacional de México*, Cidade do México, **1959**. Esta monografia tem sido publicada em intervalos em latim e espanhol, sendo que a última edição que apareceu foi a citada.

¹⁶ (a) K. Mori, M Kato, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 981. (b) K. Mori, M. Kato, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5895. No primeiro trabalho (a), foi sintetizada a (+)-hernandulcina **2** (junto ao seu diastereoisômero em C1') a partir do (+)-limoneno, e determinada sua configuração absoluta como sendo 6S,1'S. Já no segundo trabalho (b), sintetizou-se os 4 estereoisômeros da hernandulcina, partindo-se dos dois enantiômeros do limoneno, segundo estratégia similar à anterior. Testes sensoriais sobre os compostos demonstraram que apenas a (+)-hernandulcina **2** é doce.

adoçante. Nelas, partiu-se do (+)-limoneno para a síntese da (+)-hernandulcina **2**,^{16a} e de ambos enantiômeros do limoneno para a síntese dos 4 estereoisômeros do composto^{16b} (esquema 4).



Esquema 4: Sínteses¹⁶ da (+)-hernandulcina **2** e seus estereoisômeros

Segundo Kinghorn,¹⁷ os requisitos estruturais para o poder adoçante da (+)-hernandulcina **2** são a carbonila em C1, a hidroxila em C1' e a olefina acíclica entre C4' e C5' (figura 2), de modo que o composto se liga ao seu receptor através de uma interação tripla. Esta conclusão foi obtida após um estudo envolvendo a síntese, verificação da propriedade adoçante e toxicidade de vários análogos de **2**, que também permitiu detectar o caráter mutagênico do derivado 3-desmetil (ausência da metila em C-3, figura 2) da (+)-hernandulcina **2**.¹⁷ Testes *in vivo* realizados com animais demonstraram que a (+)-hernandulcina **2** não é tóxica nem mutagênica,^{12,18} podendo ser administrada sem problemas em doses maiores que 2 g/kg de massa corporal. O mesmo ocorre com todos seus estereoisômeros.¹⁸

Em anos mais recentes, amostras da mesma planta *Lippia dulcis* coletada no Panamá, permitiram o isolamento de um segundo sesquiterpeno doce, identificado como (+)-4 β -hidróxihernandulcina **3** (figura 3).¹⁹ Também desta amostra da planta foi isolada, pela primeira vez, a (-)-*epi*-hernandulcina

¹⁷ A. D. Kinghorn, C. M. Compadre, R. A. Hussain, R. L. Lopez de Compadre, J. M. Pezzuto, *Experientia* **1988**, *44*, 447.

¹⁸ A. D. Kinghorn, C. M. Compadre, R. A. Hussain, R. L. Lopez de Compadre, J. M. Pezzuto, *J. Agric. Food Chem.* **1987**, *35*, 273.

¹⁹ A. D. Kinghorn, N. Kaneda, I.-S. Lee, M. P. Gupta, D. D. Soejarto, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1136.

4^{19,20} (figura 3), mostrando então que a (+)-hernandulcina **2** não era então o único estereoisômero natural da hernandulcina.

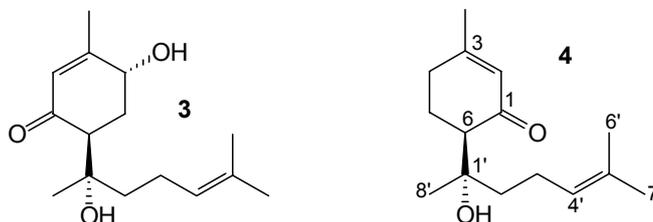


Figura 3: 4β-hidrôxi hernandulcina **3** e (-)-*epi*-hernandulcina **4**

A (-)-*epi*-hernandulcina **4** foi posteriormente isolada em outras amostras da mesma planta,^{21,22} no entanto, desde 1986 já se sabia¹⁶ que este composto era isento de atividade adoçante.

A magnitude do poder adoçante do composto **3** não foi determinada devido à pequena quantidade isolada.¹⁹ Sua importância reside no fato deste ser o único análogo natural da (+)-hernandulcina **2** que também apresenta atividade adoçante.

A concentração da (+)-hernandulcina **2** (figura 2) no óleo da planta *Lippia Dulcis* varia conforme a região em que é encontrada,^{18,22,23} sendo normalmente acompanhada de cânfora, altamente tóxica, que pode estar presente desde a quantidade de traços²² até > 53% em massa.^{18,23}

Existem várias sínteses racêmicas²⁴ e estereosseletivas²⁵ da (+)-hernandulcina **2**, além das realizadas por Mori e Kato em 1986,¹⁶ que permitiram determinar sua configuração absoluta. Nelas, diversos substratos

²⁰ Assim como para o α-bisabolol **1** (figura 1), apenas o composto **2** e seu enantiômero (-) são chamados de hernandulcina, enquanto que seus diastereoisômeros levam o nome de *epi*-hernandulcina. A (-)-*epi*-hernandulcina **4** (figura 3) tem a configuração de seus dois centros quirais como sendo 6*R*,1'*S*.

²¹ F. A. Souto-Bachiller, M. De Jesus-Echevarria, O. Cardenaz-Gonzales, *Nat. Prod. Lett.* **1996**, *8*, 151.

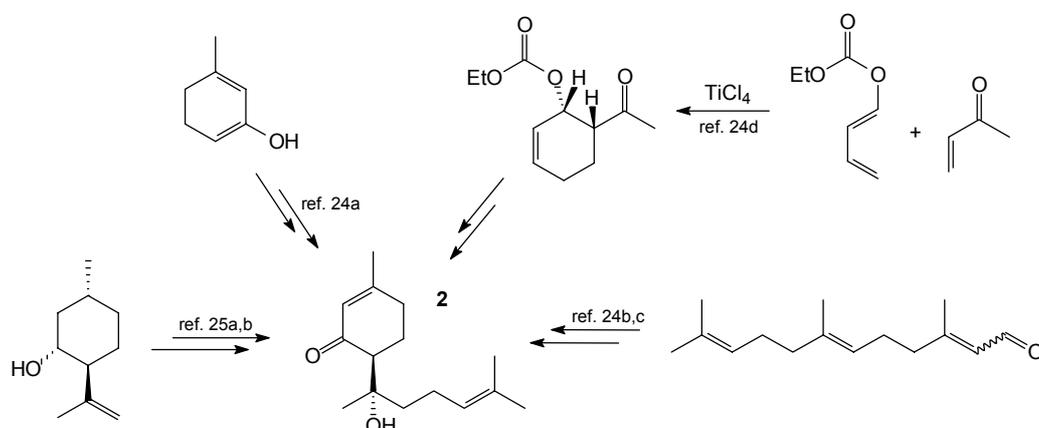
²² F. A. Souto-Bachiller, M. De Jesus-Echevarria, O. Cardenaz-Gonzales, M. F. Acuña-Rodriguez, P. A. Melendez, L. Romero-Ramsey, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1077.

²³ A. D. Kinghorn, C. M. Compadre, E. F. Robbins, *Journal of Ethnopharmacology* **1986**, *15*, 89.

²⁴ (a) Y. N. Bubnov, M. E. Gurskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1986**, 1448; *C. A.* **1987**, *107*, 40102. (b) G.-C. Zheng, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 602. (c) G.-C. Zheng, H. Kakisawa, *Chin. Sci. Bull.* **1990**, *□5*, 1406. (d) P. F. De Cusati, R. A. Olofson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *□1*, 1409.

²⁵ (a) S. H. Cheon, J. H. Kim, H. J. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *4□*, 4721. (b) S. H. Cheon, J. H. Kim, H. J. Lim, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7501.

(esquema 5), como os terpenos (-)-isopulegol^{25a,b} e 6-*E*-farnesal,^{24b,c} foram utilizados como materiais de partida.



Esquema 5: Materiais de partida das diversas sínteses existentes^{24,25} da (+)-hernandulcina **2**

Outros compostos sesquiterpênicos similares aos *p*-mentanos citados são os compostos **5** e **6** (figura 4), isolados das partes aéreas da planta *Artemisia abrotanum*.²⁶

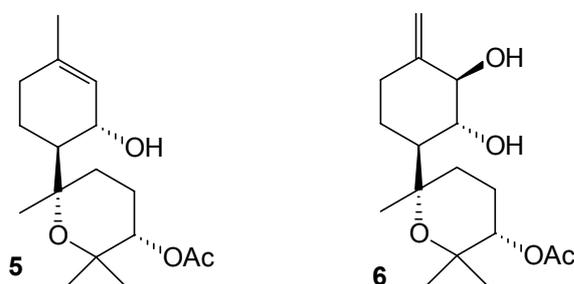


Figura 4: Sesquiterpenos bisabolanos **5** e **6** isolados da *Artemisia abrotanum*

Esta planta é amplamente cultivada na Europa por suas propriedades aromáticas, sendo também muito usada em medicina popular para o tratamento de vários problemas de saúde, inclusive febre.²⁷ Testes com os extratos e compostos isolados da planta para verificação de atividade farmacológica despertaram muita atenção sobre um dos compostos, o acetato do (1*S*)-1-hidróxi óxido de α -bisabolol A **5**, que apresentou excelente atividade

²⁶ A. H. Meriçli, B. Çubukçu, J. Jakupovic, N. Ozhatay, *Planta Medica* **1988**, *54*, 463.

²⁷ A. H. Meriçli, B. Çubukçu, D. H. Bray, N. Ozhatay, D.C. Warhurst, G. Sariyar, *Phytotherapy Res.* **1990**, *4*, 203.

antimalária.²⁷ Em testes *in vitro* contra *Plasmodium falciparum*, usando a técnica de incorporação de [³H]hipoxantina, o composto **5** puro apresentou valor de IC₅₀ de 5,09 µg/mL.²⁷ O sesquiterpeno acetato do (1*S*)-1-hidroxi-óxido de α-bisabolol A **5** foi também isolado, em anos mais recentes, de outras espécies da planta, a *Artemisia hispanica*²⁸ e a *Artemisia lucentica*.²⁹ De nosso conhecimento, até o momento, nenhuma síntese foi descrita para este composto.

Comparando a estrutura do α(-)-bisabolol **1** com a da (+)-hernandulcina **2**, da (-)-*epi*-hernandulcina **4** e a do acetato do (1*S*)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A **5** (figura 5) chama a atenção a similaridade dos esqueletos básicos e as possibilidades de transformações entre eles. Verifica-se, por exemplo, que os três primeiros compostos apresentam toda a cadeia acíclica insaturada idêntica, o mesmo arranjo no carbono metínico do anel (C4 ou C6, dependendo do composto) e a mesma estereoquímica no carbono carbinólico C1'.

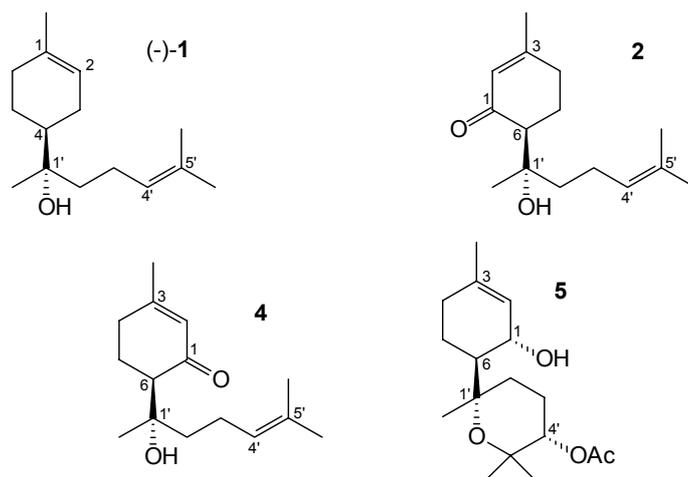


Figura 5: Estruturas do α(-)-bisabolol **1**, (+)-hernandulcina **2**, (-)-*epi*-hernandulcina **4** e acetato do (1*S*)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A **5**

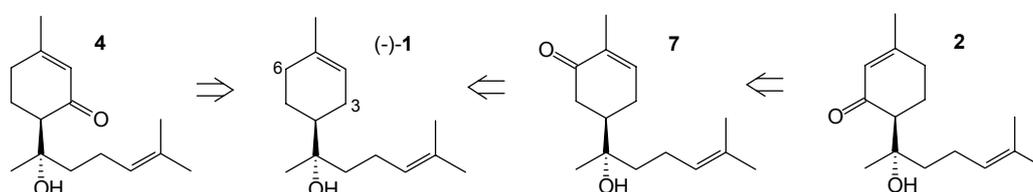
Deste modo, a procura por novos agentes adoçantes não calóricos e não cariogênicos, tanto de ocorrência natural quanto sintéticos, que possam substituir a sacarose e ainda serem utilizados na formulação de produtos dietéticos e para diabéticos, aliada à baixa disponibilidade natural da (+)-hernandulcina **2**, faz com que ela se torne um alvo sintético muito atrativo. Do

²⁸ J. F. Sanz-Cervera, O. Barbera, J. A. Marco, *Phytochemistry* **1989**, 28, 2163.

²⁹ J. F. Sanz-Cervera, V. Garcia-Lliso, N. Batlle, J. A. Marco, *Phytochemistry*, **1997**, 45, 755.

mesmo modo, a atividade antimalária apresentada pelo composto **5**, juntamente com ausência de sínteses para o mesmo, faz dele (bem como de análogos ou diastereoisômeros), um excelente alvo sintético, permitindo também a melhor exploração do seu tipo de sistema (sesquiterpeno bisabolano tetraidropirânico). Para tais estudos sintéticos, a utilização do α -(-)-bisabolol **1** como precursor quiral seria muito interessante, pois permitiria o aproveitamento de um material de partida obtido em abundância de uma fonte natural brasileira mais disponível (*Vanillosmopsis erythropappa* Sch.Bip), pouco utilizado como precursor quiral, para a obtenção, em poucas etapas, de outros produtos naturais de menor disponibilidade e alto interesse por suas atividades biológicas.

Visualizando as estruturas (figura 5), para a síntese da (+)-hernandulcina, poder-se-ia propor que uma oxidação alílica seletiva da olefina endocíclica de (-)-**1** em C6 (numeração do bisabolol **1**),³⁰ seguida pela transposição da enona formada em **7**, levaria à obtenção da (+)-hernandulcina **2**. Por outro lado, uma rota alternativa que levasse à oxidação alílica seletiva da mesma olefina, mas agora em C3, poderia levar à (-)-*epi*-hernandulcina **4** de forma direta (esquema 6).



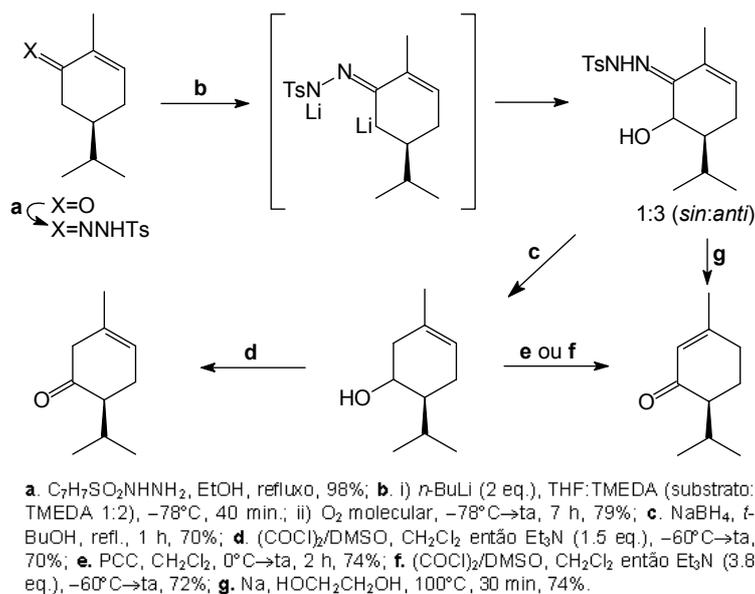
Esquema 6: Proposta de obtenção da (+)-hernandulcina **2** e (-)-*epi*-hernandulcina **4** a partir do (-)-**1**

Uma das etapas-chave dessa síntese seria a transposição 1,2 de uma enona. Em trabalhos anteriores em nosso laboratório³¹ foi feita uma revisão bibliográfica de metodologias já descritas com essa finalidade e foi constatado que, apesar de existirem alguns métodos desenvolvidos especificamente para

³⁰ A partir daqui, sempre que nos referirmos à numeração de carbonos, estaremos nos baseando na numeração do α -bisabolol **1**, mostrada na figura 1.

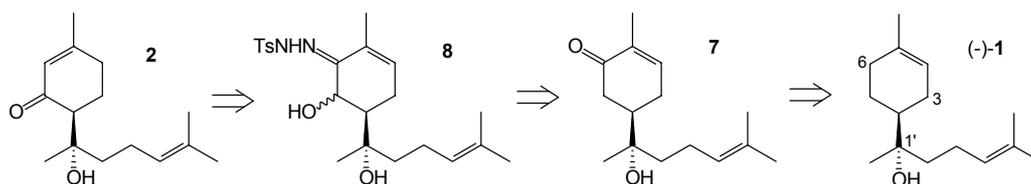
³¹ A. M. Aleixo, "Desenvolvimento de metodologias para oxidações seletivas em esqueletos p-mentânicos. Utilização em reações para transposições de enonas ou apenas de carbonilas. Aplicações em sínteses de produtos naturais", tese de doutorado, IQ-UNICAMP, 1999.

transposição 1,2 de carbonilas,³² existiam poucas referências disponíveis para transposições 1,2 de carbonilas α,β -insaturadas.^{32b} Assim, no trabalho citado,³¹ um estudo bastante amplo foi conduzido, visando uma nova metodologia que permitisse a transposição 1,2 de enonas. Bons resultados foram conseguidos com a utilização de derivados tosil hidrazonas α' -hidróxi α,β -insaturados em esqueletos *p*-mentânicos^{31,33} (esquema 7).



Esquema 7: Etapas desenvolvidas em nosso laboratório para transposição 1,2 de enonas^{31,33}

Assim, utilizando desta metodologia já desenvolvida em nosso laboratório, foi possível visualizar com mais detalhes uma rota para a obtenção da (+)-hernandulcina **2** a partir do α -(-)-bisabolol **1** (esquema 8), a qual envolveria como intermediário o derivado tosil hidrazona α' -hidróxi α,β -insaturado **8**.

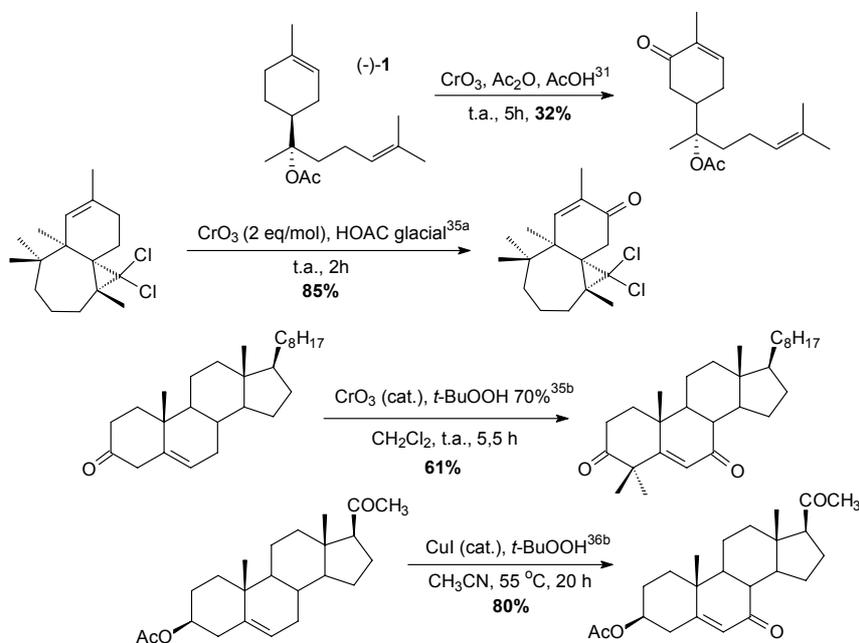


Esquema 8: Retrossíntese para obtenção da (+)-hernandulcina **2** a partir do α -(-)-bisabolol **1**

³² (a) D. G. Morris, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 397. (b) V. V. Kane, *Tetrahedron* **1983**, *□9*, 345.

³³ L. H. B. Baptistella, A. M. Aleixo, *Synth. Commun.* **2002**, *□2*, 2937.

Outra etapa-chave para a síntese da (+)-hernandulcina **2**, ainda anterior à de transposição da enona, seria a reação de oxidação alílica da olefina endocíclica de (-)-**1**, que poderia nos permitir a obtenção de um derivado como **7** pela oxidação de C6 ou da (-)-*epi*-hernandulcina **4** pela oxidação de C3 (esquemas 6 e 8). Estudos prévios^{31,34} em nosso laboratório demonstraram que pode haver alguma seletividade na oxidação de carbonos metilênicos endocíclicos em sistemas *p*-mentânicos com reagentes de Cr(VI), que seriam então testados, verificando a necessidade ou não de proteção da hidroxila terciária em C1' de (-)-**1** nessa etapa. Além de reagentes de Cr(VI),^{31,34,35} sistemas com Cu(I)³⁶ também são conhecidos por oferecerem bons resultados em oxidações alílicas endocíclicas (esquema 9).



Esquema 9: Exemplos^{31,35a,b,36b} de oxidações alílicas com reagentes de Cr(VI) e Cu(I)

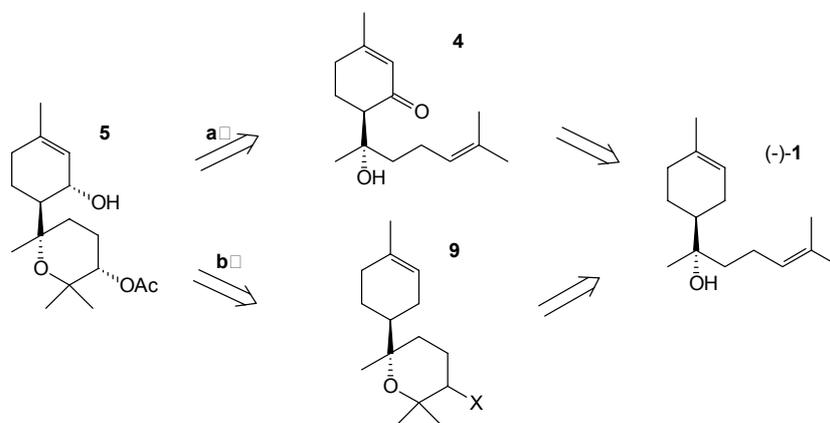
³⁴ L. H. B. Baptistella, I. M. O. Souza, Y. Gushiken, A. M. Aleixo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2695.

³⁵ Além dos vários métodos já testados em nosso laboratório com o uso de Cr(VI) para oxidações alílicas em sistemas *p*-mentânicos (vide referências 31 e 34 e referências citadas), alguns métodos para oxidações alílicas com o uso deste reagente se mostram muito interessantes para nossa proposta: (a) M. Dakir, A. Auhmani, My. Y. Ait Itto, N. Mazoir, M. Akssira, M. Pierrot, A. Benharref, *Synth. Commun.* **2004**, *11*, 2001. (b) J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4665. (c) C. H. Heathcock, C. Mahaim, M. F. Schlecht, T. Itawanit, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264.

³⁶ (a) C. W. Wilson, III, P. E. Shaw, *U. S. Pat. Appl.* **1976**, 665741; *C. A.* **1977**, *87*, 136045. (b) J. A. R. Salvador, M. L. Sá e Melo, A. S. Campos Neves, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *8*, 119. (c) M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845. (d) T.-L. Ho, C.-Y. Su, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3566.

A partir de **7**, a aplicação da sequência já desenvolvida (esquema 7), isto é, a preparação de uma tosil hidrazona seguida por uma etapa de α' -hidroxilação, poderia nos levar a um intermediário como **8**, que por eliminação redutiva da hidrazona permitiria a obtenção da (+)-hernandulcina **2**, protegida ou não em C1' (esquema 8).

Por outro lado, para a preparação de **5** a partir do (-)-**1**, a etapa-chave seria uma ciclização do sistema hidroxílico γ,δ -insaturado acíclico de (-)-**1** pela ativação da respectiva olefina trissubstituída com eletrófilos e posterior ataque da hidroxila. Assim sendo, duas propostas podem ser consideradas (esquema 10): **a** realizar primeiro a oxidação alílica da olefina endocíclica de (-)-**1**, separar o derivado (-)-*epi*-hernandulcina **4** formado e então proceder com as etapas para efetuar a cicloeterificação na cadeia lateral, ou: **b** proceder às etapas para cicloeterificação utilizando o sistema hidróxi- γ,δ -insaturado da cadeia lateral de (-)-**1** e então realizar a oxidação alílica sobre o derivado tetraidropirânico (THP) **9**. Em ambas propostas seria necessário a posterior substituição do eletrófilo utilizado na ciclização, bem como a redução da carbonila α,β -insaturada.



Esquema 10: Retrosínteses para a obtenção do acetato do (1S)-1-hidroxi-óxido de bisabolol A **5** a partir do α -(-)-bisabolol **1**: **a** envolvendo primeiramente a obtenção de **4** por oxidação alílica de (-)-**1**, ou: **b** envolvendo primeiramente a ciclização da cadeia lateral de (-)-**1**

A escolha entre as duas propostas (**a** ou **b**, esquema 10) se daria, principalmente, em função dos resultados obtidos nas oxidações alílicas do (-)-bisabolol **1**.

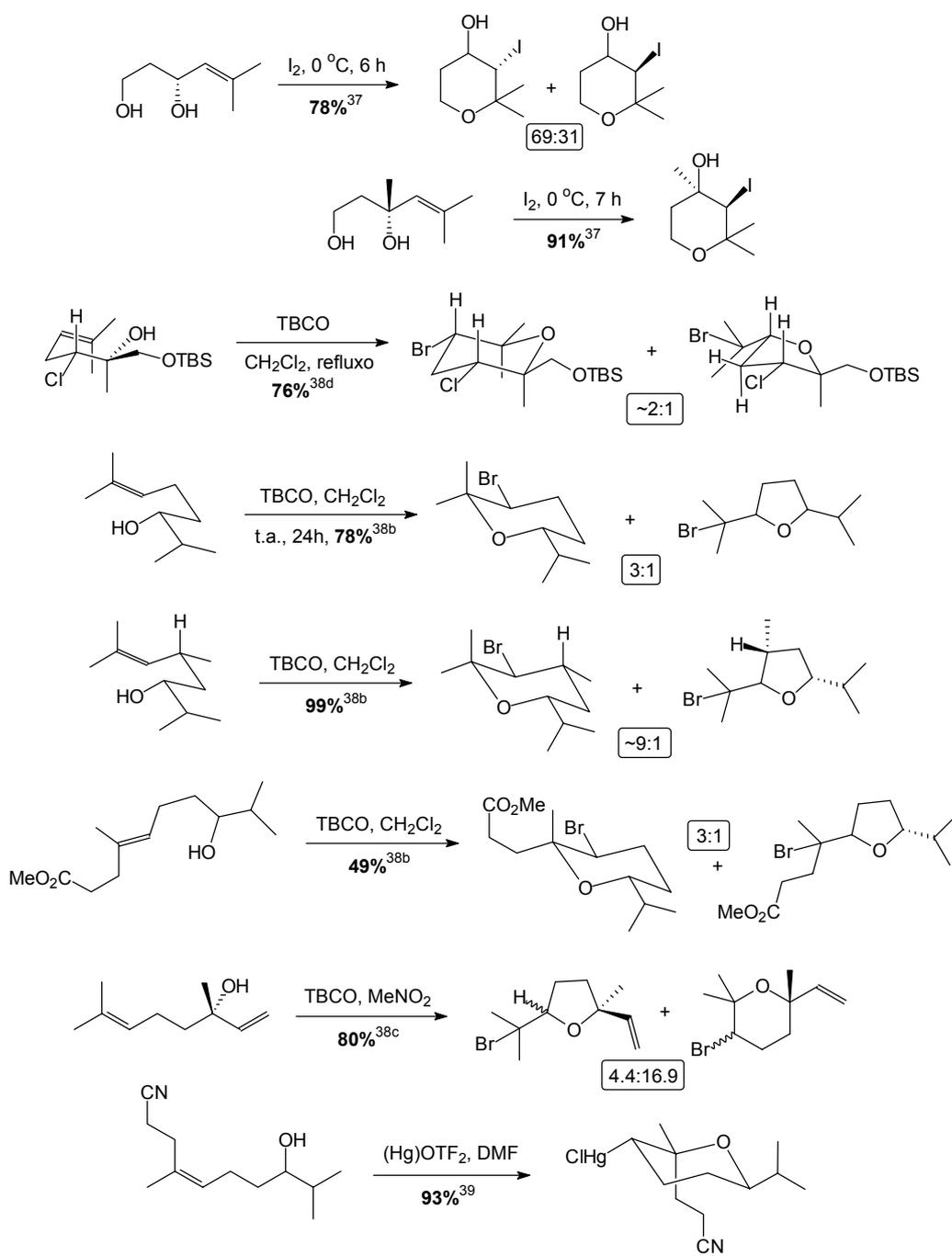
Para a sequência que permita a cicloeterificação tanto de (-)-**1** quanto de **4**, reações de haloeterificações envolvendo iodo³⁷ e bromo³⁸ como eletrófilos, além de mercuriciclizações,³⁹ podem ser consideradas. Espera-se que nestas ciclizações, apenas a olefina da cadeia lateral acíclica reaja e que ocorra a formação preferencial de anéis tetraidropiranos em detrimento aos isômeros tetraidrofuranos, levando à formação de um derivado THP como exemplificado por **9** (esquema 10). Esta última consideração tem como base uma série de exemplos da literatura^{37,38,39} em que sistemas 4-alquenóis análogos aos de (-)-**1/4**, com a posição terminal da olefina dissubstituída, levam à formação de anéis tetraidropiranos em bons rendimentos, majoritariamente em relação aos isômeros tetraidrofuranos, quando submetidos às cicloeterificações descritas (esquema 11). Porém, se considerarmos as regras de ciclização de Baldwin,^{40a} ambos os isômeros THF e THP são favoráveis de ocorrer, já que são oriundos de ciclizações 5-exo-tet e 6-exo-tet, respectivamente, ambas tidas como favoráveis de ocorrer dentro destas regras. A aplicação do bromo como eletrófilo em haloeterificações através do uso do reagente 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadienona (TBCO)^{40b} se mostra especialmente eficaz e promissora para a obtenção majoritária de anéis tetraidropiranos a partir de sistemas 4-alquenóis.³⁸

³⁷ Y. Tamaru, M. Hojo, S. Kawamura, S. Sawada, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4062.

³⁸ (a) T. Kato, I. Ichinose, T. Hosogai, Y. Kitahara, *Chem. Lett.* **1976**, 1187. (b) P. C. Ting, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2668. (c) C. J. Forsyth, I. C. González, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099. (d) M. E. Jung, B. T. Fahr, D. C. D'Amico, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2982. (e) M. E. Jung, W. Lew, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1348. (f) M. E. Jung, W. Lew, D. C. D'Amico, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 923.

³⁹ C. A. Broka, Y-T. Lin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5876.

⁴⁰ (a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734. Existem várias revisões das regras de ciclização de Baldwin, mas podemos citar como referência básica M. B. Smith, *Organic Synthesis*, 2nd Ed. McGraw Hill, Inc., NY, **2002**, pag. 517-524. (b) T. Kato, I. Ichinose, S. Kumazawa, Y. Kitahara, *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 188. Este artigo mostra o desenvolvimento do reagente em questão e suas primeiras aplicações em química orgânica sintética. Já o trabalho seguinte de Kato (vide ref. 38a) mostra as primeiras aplicações do reagente em ciclizações de sistemas hidroxílicos γ,δ -insaturados. Kato afirmou neste trabalho que o uso do TBCO favorece a formação de derivados THP em relação aos isômeros THF, tendo como base comparações com o NBS. No entanto, veremos ao longo desta dissertação que isto é muito mais dependente do substrato a ser ciclizado e do meio de reação do que do reagente utilizado como eletrófilo na ciclização.



Esquema 11: Exemplos^{37,38b,c,d,39} de haloeterificações com iodo e bromo e mercuriciclização em sistemas 4-alquenól análogos aos de (-)-1/4

2. Resultados e Discussão

Seguindo a proposta inicial do projeto, mostrada nos esquemas 8 e 10, foram testadas reações de oxidações alílicas diretas sobre (-)-**1** utilizando, em primeiro lugar, o complexo de CrO₃/3,5-dimetilpirazol como oxidante (figura 6). Este reagente foi desenvolvido por Corey⁴¹ em 1973 e é considerado muito eficiente para oxidação de posições metilênicas α a olefinas.⁴² Sua escolha se deu principalmente em função dos bons resultados verificados pelo seu uso em oxidações alílicas de monoterpenos, realizadas anteriormente em nosso laboratório.^{31,34} No presente caso, o trióxido de cromo foi adicionado em pequenas porções à uma solução do 3,5-dimetilpirazol em diclorometano anidro à -20 °C, sob atmosfera inerte de argônio e constante agitação. Isto permite a formação do complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol (figura 6), evidenciada por coloração vermelho-escuro, que deve reagir com o substrato. Após a formação deste complexo (~10 minutos), o (-)-bisabolol **1** foi adicionado e a reação foi levada a temperatura ambiente de forma natural.

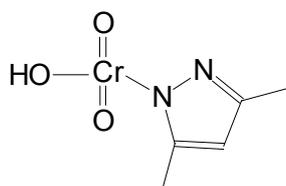
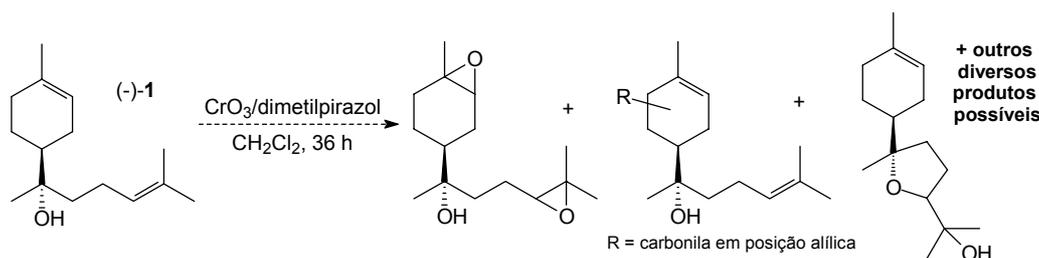


Figura 6: O complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol

No entanto, nestas reações ocorreu a formação de uma grande mistura de produtos com ausência de um majoritário, segundo acompanhamento por CCD. Após consumo total do material de partida (~36 h), a mistura reacional foi tratada e o bruto obtido foi levado à tentativa de purificação por CC. Nenhum material puro pôde ser isolado, em função do grande número de produtos formados, mas as análises espectroscópicas (IV e RMN ¹H) de frações indicaram produtos de oxidação alílica, de epoxidação, especialmente da olefina endocíclica, e de cicloeterificação (esquema 12).

⁴¹ E. J. Corey, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 45, 4499. Oxidações alílicas com o complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol foi um dos métodos anteriormente testados em nosso laboratório que forneceram bons resultados (vide referências 31 e 34).

⁴² O primeiro emprego deste reagente para esta finalidade foi feito por Salmond, em oxidações alílicas em esteróides: W. G. Salmond, M. A. Barta, J.L. Havens, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2057.



Esquema 12: Proposta de produtos para a reação de oxidação de (-)-1 com o complexo $\text{CrO}_3/\text{dimetilpirazol}$

Em função deste resultado, reproduzido em várias tentativas da reação, decidiu-se, antes de qualquer outro teste, pela proteção da hidroxila terciária de (-)-1. Assim, esperava-se diminuir a quantidade de produtos formados em reações de oxidação. Foram então testados grupos de proteção que pudessem resistir às condições das reações subseqüentes e, numa tentativa de promover uma reação de benzoilação, foram utilizados anidrido benzóico e piridina.⁴³ O meio de reação foi submetido a aquecimento de 50-60 °C sob constante agitação, sendo que mesmo após 24 horas, não havia ocorrido reação nenhuma, segundo acompanhamento por CCD. Aumento na quantidade do reagente e do tempo reacional não alterou o resultado (esquema 13-A).

Deste modo, foi realizada uma tentativa da mesma reação sob ação de energia de microondas, uma vez que esta técnica pode ser muito vantajosa em síntese orgânica.^{44a} Normalmente diminui muito o tempo reacional necessário para uma dada reação.^{44b} No entanto, a reação de (-)-1, anidrido benzóico e piridina em recipiente de teflon submetido a sucessivos aquecimentos (600 W) de 2 minutos com intervalos de repouso de 30 segundos⁴⁵ não forneceu resultado esperado, ocorrendo decomposição do meio reacional (esquema 13-B).

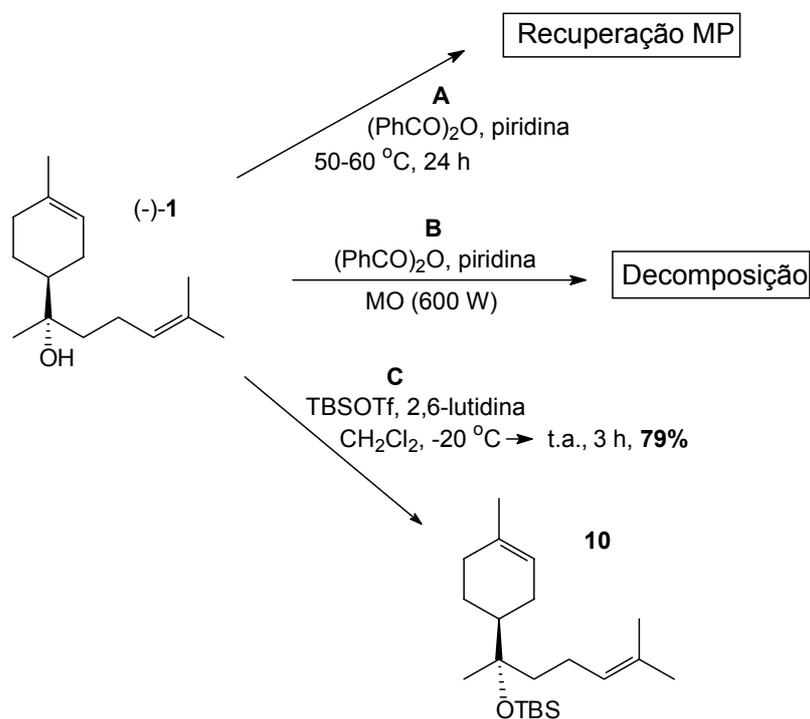
Devido a estes resultados, foi então escolhido como novo grupo de proteção um silil éter, o *t*-butildimetilsililéter, TBS. Este grupo de proteção ainda oferecia a vantagem de poder ser facilmente retirado após a reação de

⁴³ T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons **1981**, pag. 61.

⁴⁴ (a) Existem inúmeros exemplos na literatura de reações que são muito favorecidas pelo aquecimento sob microondas. Em nosso grupo de pesquisa mesmo temos vários exemplos desta aplicação. Vide: L. H. B. Baptistella, A. Z. Neto, H. Onaga, E. A. M. Godoi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *4*, 8407; L. H. B. Baptistella, G. Cerchiaro, *Carbohydrate Res.* **2004**, *9*, 665. (b) P. Lindstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.

⁴⁵ Equipamento convencional da marca Brastemp, operando a 2,45 GHz, com magnétron de até 950 W de potência.

oxidação alílica. O tratamento de (-)-**1** com triflato de *t*-butildimetilsilil (TBSOTf) e 2,6-lutidina em CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera inerte de argônio⁴⁶ levou à formação, segundo acompanhamento por CCD, de apenas um produto, mais apolar que o (-)-**1**, após 3 horas de reação. O produto, identificado como **10**, foi isolado em 79% de rendimento (esquema 13-C). As principais evidências espectrais da formação do derivado sililado **10** foram o desaparecimento da banda de -OH em 3421 cm⁻¹ do (-)-**1** e aparecimento da banda em 1068 cm⁻¹, referentes à ligação O-Si no espectro de IV; a presença dos simpletos em 0,09 e 0,10 ppm no espectro de RMN ¹H e dos sinais em -1,73 e -2,80 ppm no espectro de RMN ¹³C, referente às metilas ligadas ao silício; o simpleto em 0,88 ppm no espectro de RMN ¹H e os sinais em 25,8 e 26,1 ppm no espectro de RMN ¹³C, referentes às 3 metilas do grupo *t*-butil do grupo de proteção e finalmente, o sinal em 17,7 ppm no espectro de RMN ¹³C, referente ao C₀ ligado ao silício. Todos os sinais dos carbonos citados foram confirmados por análise de RMN ¹³C-DEPT.

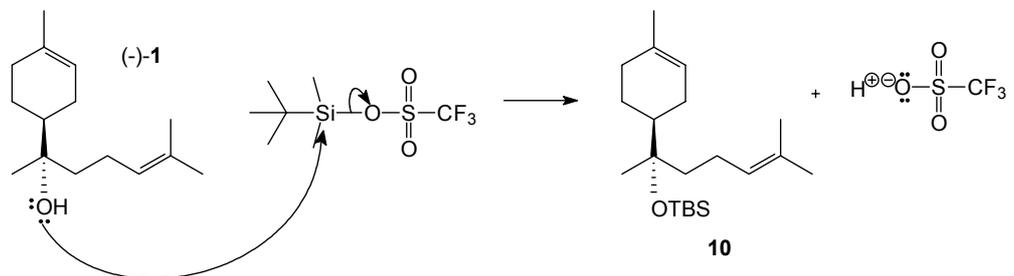


Esquema 13: Tentativas de proteção da hidroxila terciária de (-)-**1**

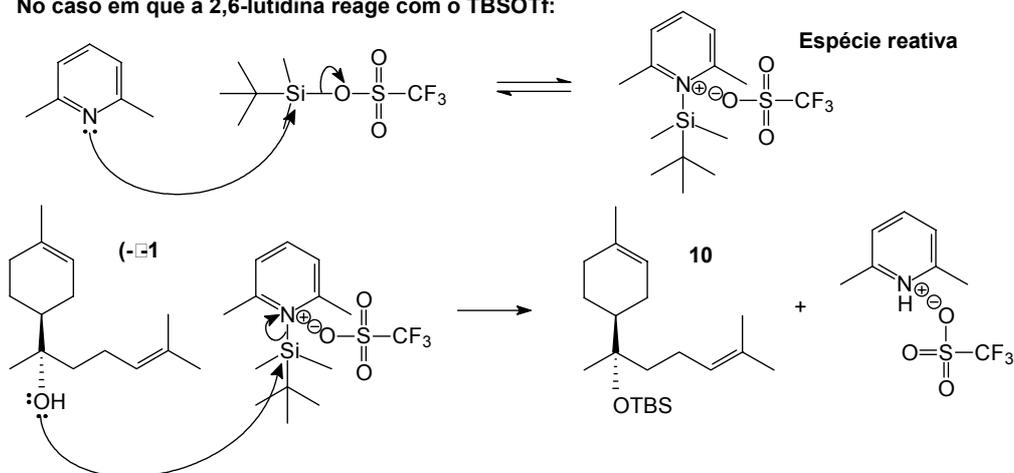
⁴⁶ T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons **1981**, pag. 44.

Esta é uma reação típica de substituição nucleofílica bimolecular, S_N2 . Neste caso, foi utilizado como espécie reativa o TBSOTf e não apenas o TBSCl (clorosilano respectivo), devido a hidroxila do (-)-bisabolol **1** desejada à proteção ser terciária, apresentando grande impedimento estérico. O TBSOTf usado é mais reativo que o TBSCl devido ao fato de seu grupo de saída, $CF_3SO_3^-$, ser melhor que o cloreto do TBSCl, por acomodar melhor a carga negativa formada após a reação de substituição (ou seja, empregando o conceito de basicidade, o grupo $CF_3SO_3^-$ é base mais fraca que o cloreto) (esquema 14).

Utiliza-se ainda, a 2,6-lutidina nesta reação, pois além de ser necessária a presença de uma base (neutralização do ácido trifílico formado) esta pode reagir com o TBSOTf e formar uma espécie (sal) ainda mais reativa que o próprio TBSOTf para reagir com a hidroxila terciária do (-)-bisabolol **1** (o nitrogênio da 2,6-lutidina se encontra com uma carga positiva, tornando-o um excelente grupo de saída – vide esquema 14). Daí o fato de nesta reação, adicionarmos primeiro a 2,6-lutidina e o TBSOTf em CH_2Cl_2 anidro a $-20^\circ C$ e, depois de algum tempo, o substrato.



No caso em que a 2,6-lutidina reage com o TBSOTf:



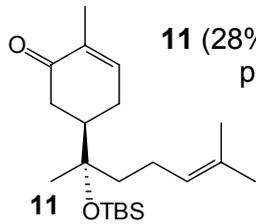
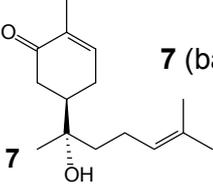
Esquema 14: Mecanismo proposto da reação do (-)-bisabolol **1** com TBSOTf

Sobre o derivado siliado **10**, vários testes para oxidações alílicas envolvendo reagentes de Cr(VI) e Cu(I) foram efetuados: CrO₃/3,5-dimetilpirazol em CH₂Cl₂,⁴¹ PCC em benzeno sob refluxo⁴⁷ e *t*-butil hidroperóxido, *t*-BuOOH, em acetronitrila sob catálise de CuBr^{36b} (tabela 1). Era de se esperar que nestas novas oxidações, agora envolvendo o derivado **10**, ocorresse menor formação de produtos laterais.

No entanto, novamente os resultados não foram os esperados. De um modo geral, evidenciaram formação de grandes misturas, com os produtos desejados de oxidação alílica na olefina endocíclica obtidos em baixos rendimentos, juntamente com outros diversos produtos laterais, de difícil isolamento. Foi observada a formação de produtos oriundos de oxidação alílica apenas na posição C6 do anel, não sendo detectados produtos oxidados em C3. Adicionalmente, houve a formação de produtos que demonstraram a desproteção da hidroxila terciária em C1' de **10**, o que favoreceu a formação dos produtos laterais. O melhor resultado foi obtido utilizando como oxidante o complexo CrO₃/dimetilpirazol⁴¹ (tabela 1, reação **A**), onde foi isolado o produto desejado **11** em baixo rendimento e com impurezas. Também ocorreu a oxidação desejada com o reagente de Cu(I)^{36b} (tabela 1, reação **C**), no entanto, com perda do grupo protetor. Neste caso, o produto **7** foi apenas detectado, e não isolado. O grupo de proteção TBS não resistiu às condições da reação com PCC,⁴⁷ o que favoreceu a formação de diversos produtos laterais (tabela 1, reação **B**). Alguns desses resultados são discutidos com maiores detalhes a seguir.

⁴⁷ E. J. Parish, T.-Y. Wei, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1227. Este foi um dos métodos já testados em nosso laboratório em trabalhos anteriores (vide referências 31 e 33).

Tabela 1: Resultados e condições das reações de oxidação em **10**

Reação	Condições	Resultados
A	CrO ₃ , 3,5-dimetilpirazol, CH ₂ Cl ₂ , -20 °C → t.a., 50 h, atm inerte Ar ⁰	 11 (28%) + 10 (21%) + produtos laterais
B	PCC, benzeno, refluxo, 21 h, atm inerte Ar ⁰	Diversos produtos, com perda do grupo de proteção TBS
C	CuBr, <i>t</i> -BuOOH, acetonitrila, 60° C, 4 h, atm inerte Ar ⁰	 7 (baixo rendimento) + produtos laterais

Na reação **A** (tabela 1), utilizou-se uma proporção de 12 eq/mol dos reagentes. Por acompanhamento da mesma por CCD, pôde-se perceber que ela ocorria forma muito lenta, gerando grande mistura de produtos, porém com um majoritário. Após 50 horas ainda restava material de partida, no entanto, a reação foi tratada e o material bruto foi submetido à purificação por CC, sendo isolado o produto majoritário em questão (**11**), junto a outros minoritários, de Rf's muito próximos. O tripleto em 6,78 ppm em seu espectro de RMN ¹H, condizente a um próton olefínico β à carbonila, o sinal em 200,9 ppm em seu espectro de RMN ¹³C (C₀, de acordo com o espectro de RMN ¹³C-DEPT), característico de carbono carbonílico de cetona α,β-insaturada, e a banda em 1677 cm⁻¹ em seu espectro de IV, referente à deformação axial da ligação C=O de carbonila de cetona α,β-insaturada, permitiram identificar o composto em questão como o produto oxidado desejado **11**, isolado em 28% de rendimento. A desproteção do sinal do hidrogênio olefínico endocíclico de **11** (6,78 ppm), comparado com o seu deslocamento químico no material de partida **10** (5,40 ppm), é coerente com o valor esperado para um próton olefínico β carbonílico, indicado que a oxidação ocorreu na posição 6 do anel. No espectro de RMN ¹³C, o sinal referente a -CH em 145,0 ppm também corrobora essa proposta. No entanto, este produto foi isolado junto ao seu epímero em C4, **11'** (figura 7),

de Rf idêntico. Este fato foi evidenciado pela duplicação do sinal referente às metilas do composto no espectro de RMN ^1H e da maioria dos sinais no espectro de RMN ^{13}C de **11**. A ocorrência desta epimerização é relativamente normal em oxidações alílicas com reagentes de crômio(VI) em estruturas *p*-mentânicas,^{48,49a} sendo também já observado em trabalhos anteriores em nosso grupo.^{31,33,34} Ela pode ser explicada pelo mecanismo proposto na literatura⁴⁹ para reações de oxidação alílica com crômio(VI), o qual envolve um intermediário radicalar (ou carbocátion) como **A** (figura 7), que, devido à livre rotação entre a ligação C4-C1', se comporta como espécie simétrica, sendo assim, passível de oxidação tanto em C2 como em C6.

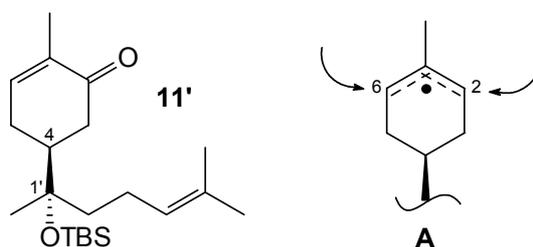


Figura 7: O epímero **11'** e o intermediário radicalar **A**

Nesta reação, ainda foi possível a recuperação do material de partida em 21% de rendimento. Não se detectou produto oriundo de oxidação alílica na posição 3 do anel. Apesar de todas as dificuldades desta reação, como a formação de vários produtos e uma purificação por CC extremamente trabalhosa e dispendiosa, foi obtido o produto desejado **11** (+**11'**). Assim, repetições⁵⁰ desta reação foram realizadas para se aumentar a quantidade deste produto. Porém, em todos os casos foi observado o mesmo resultado.

Já no caso da reação **C** (tabela 1), oxidação de **10** com *t*-BuOOH em acetonitrila e catálise por cobre(I), no caso, CuBr,^{36b} o acompanhamento da reação por CCD mostrou que a mesma foi completa após 4 horas. Neste caso também ocorreu a formação de inúmeros produtos, evidenciados por CCD. Extração da reação e cromatografia em placa preparativa do material bruto

⁴⁸ A. F. Thomas, Y. Bressière, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 291.

⁴⁹ (a) W. G. Dauben, M. Lorber, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3587. (b) K. Fujita, *Nippon Kagaku Zasshi* **1960**, 1676. (c) K. B. Wiberg, S. D. Nielson, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3353.

⁵⁰ O 3,5-dimetilpirazol foi recém recristalizado antes das repetições da reação, em um sistema de solventes composto por diclorometano e hexano.

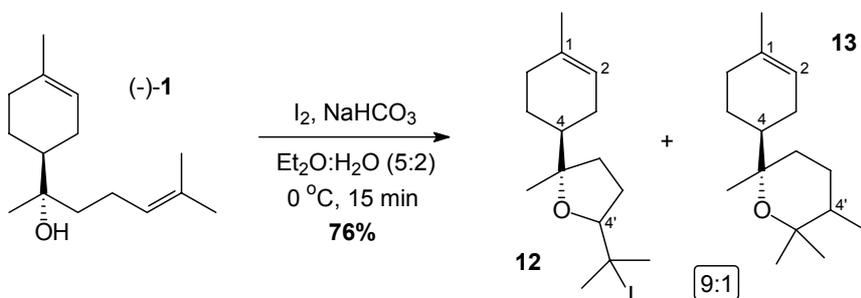
levaram a produtos cujas análises espectroscópicas evidenciaram a formação de **7**, proveniente de oxidação alílica em C6 e desproteção da hidroxila terciária em C1'. A detecção de **7** foi possível graças à presença do sinal em 6,74 ppm no espectro de RMN ¹H, referente a um hidrogênio olefínico β à carbonila. Neste espectro também foi possível verificar a ausência de sinais referentes às metilas do grupo TBS. Nas duas reações indicadas (**A** e **C**, tabela 1), não se isolou ou detectou produto de oxidação em C3.

Deste modo, os resultados obtidos nestas reações de oxidação sobre o (-)-bisabolol **1** e seu derivado siliado **10** demonstraram a formação de grandes misturas de produtos, com aqueles de oxidação desejados obtidos em baixos rendimentos, junto a diversos produtos laterais de difícil isolamento. Isto tornaria a continuação da rota proposta para a síntese da (+)-hernandulcina **2** por este caminho mais difícil e, ao invés de se tentar outros métodos para esta oxidação alílica, decidiu-se pela alteração da seqüência.

Ainda seguindo a proposta inicial do projeto, partiu-se então para os testes de cicloeterificações da cadeia lateral insaturada do (-)-bisabolol **1**, utilizando uma metodologia que permitisse a ativação da olefina acíclica por eletrófilos, reação-chave para a síntese do acetato do (1S)-1-hidróxi óxido de α-bisabolol **5** (segundo portanto a proposta **b** do esquema 10). Esperava-se nestas reações a formação majoritária de derivados tetraidropirânicos como **9** (esquema 10) em detrimento aos isômeros tetraidrofuranos e, adicionalmente, que as oxidações alílicas sobre este derivado ocorressem de forma mais limpa, já que a insaturação da cadeia lateral e a hidroxila terciária, responsáveis por grande parte dos produtos laterais formados com (-)-**1** e **10**, não existiriam mais.

Deste modo, os primeiros testes efetuados foram haloeterificações escolhendo como eletrófilo o iodo. Assim, o (-)-bisabolol **1** foi levado a tratamento com I₂ e NaHCO₃ em éter etílico:água a 0° C.³⁷ Após uma reação bastante rápida (30 minutos), acompanhada por CCD, uma mistura inseparável de produtos iodados foi isolada por CC, em 76% de rendimento. A análise dos dados espectroscópicos (RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT e IV) indicou a formação majoritária de uma mistura diastereoisomérica 1:1,6 dos derivados tetraidrofuranicos (THF) **12**, junto a uma pequena quantidade de uma mistura diastereoisomérica (1:3) dos derivados tetraidropirânicos (THP) desejados **13**,

na proporção de 9:1 (esquema 15). Inversamente ao que esperávamos, ocorreu formação majoritária dos derivados THF. Nenhum outro produto proveniente de iodoeterificação sobre a olefina endocíclica do (-)-bisabolol **1** foi detectado.



Esquema 15: Reação de iodoeterificação do (-)-bisabolol **1**

Primeiramente, o desaparecimento do hidrogênio olefínico 4' em 5,11 ppm e da banda de -OH em 3421 cm⁻¹ nos espectros de RMN ¹H e IV da mistura de produtos já nos indicou a possível ocorrência de reação de ciclização. Adicionalmente, foi possível verificar que a porção cíclica *p*-mentânica das moléculas se manteve intacta, em função da presença dos sinais em 1,64 e 5,38 ppm no espectro de RMN ¹H da mistura, referentes à metila 7 e ao hidrogênio olefínico 2, respectivamente, e dos sinais em 134,0; 120,5 e 43,8 ppm no espectro de RMN ¹³C da mistura, referentes aos carbonos 1, 2 e 4 (confirmados como um C₀ e dois -CH's pelo experimento DEPT). No entanto, o que de fato nos permitiu concluir a identificação de **12** e **13**, inequivocadamente, foram os sinais, no espectro de RMN ¹H da mistura, em 3,21 e 3,35 ppm, referentes aos hidrogênios 4' de **12** (cada sinal de um diastereoisômero de **12**, **12a** e **12b**⁵¹) e os sinais em 4,07 e 4,33 ppm, referentes aos mesmos hidrogênios (4') de **13** (cada sinal também de um diastereoisômero de **13**, **13a** e **13b**). Para isto, foram comparados os deslocamentos químicos e as multiplicidades destes sinais com os de derivados análogos encontrados na literatura⁵² (figuras 8 e 9).

⁵¹ Enquanto os diastereoisômeros de (-)-**1** (e seus derivados) na posição C4 recebem a denominação (') (como **11'**, diastereoisômero de **11** em C4, figura 7), os diastereoisômeros gerados na ciclização, na posição C4', recebem a denominação "a" e "b" (vide figuras 8 e 9).

⁵² (a) M. Curini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, F. Montanari, *Synlett* **2004**, 2, 368. (b) J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Spehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**,

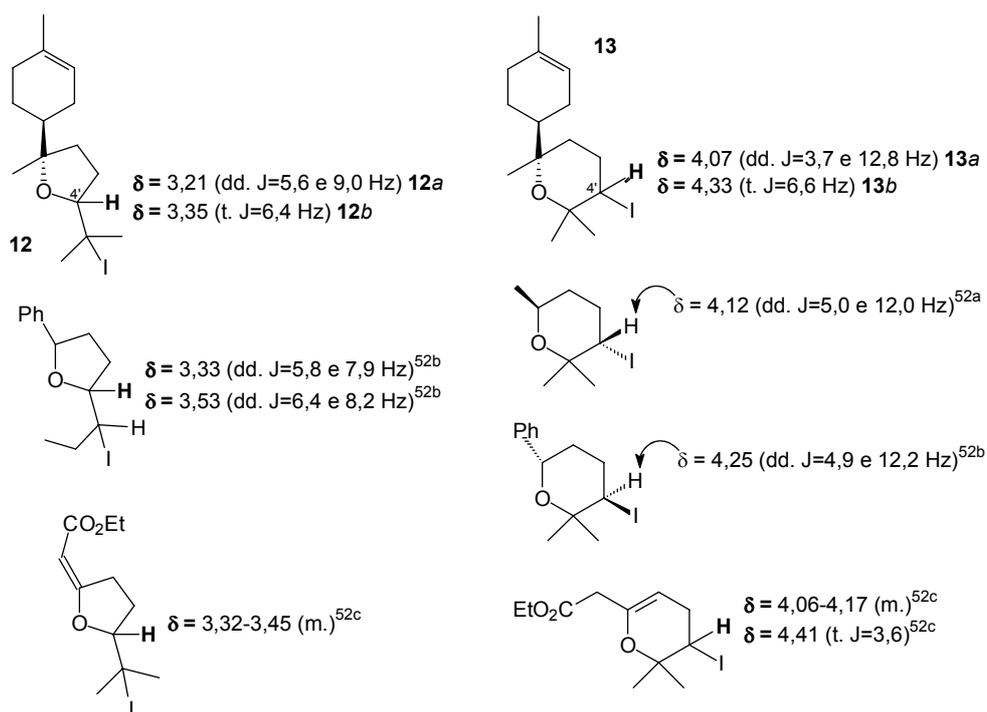


Figura 8: Comparação dos valores de deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons 4' de **12** e **13** com os da literatura⁵²

Foram estes sinais de H4' que também nos permitiram determinar a proporção descrita, de 9:1, entre os derivados THF **12** e os derivados THP **13** (bem como as proporções entre os diastereoisômeros *a* e *b* de cada isômero), através da integração dos mesmos no espectro de RMN ¹H da mistura (figura 9).

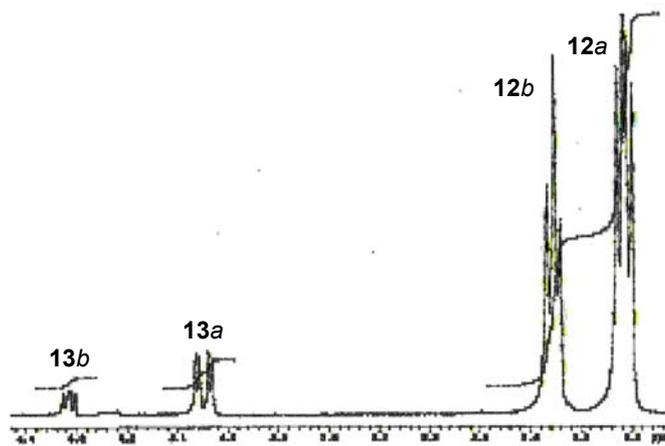


Figura 9: Expansão do espectro de RMN ¹H da mistura 9:1 de **12** e **13** na região dos sinais referentes aos prótons H4' de **12** e **13**

4033. (c) H. M. C. Ferraz, M. K. Sano, M. R. S. Nunes, G. G. Bianco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4122.

Outras evidências espectrais que permitiram determinar inequivocamente a formação dos derivados cíclicos em questão foram, principalmente, a presença de carbonos C₀ no espectro de RMN ¹³C da mistura de produtos, em 54,2 e 55,0 ppm, referentes aos C5' de **12**, e de carbonos -CH em 88,2 e 86,3 ppm, referentes aos C4' de **12**, e em 46,7 e 42,6 ppm, referentes aos C4' de **13**, estes indicando os produtos minoritários. Comparando os deslocamentos químicos de C5' de **12** com os de C4' de **13**, ambos ligados diretamente ao iodo, fica evidente o “efeito de átomo pesado” exercido por este elemento nestes compostos.^{53a}

Convém ressaltar que a mistura 9:1 de **12** e **13** foi praticamente inseparável por CC, sendo isso constatado após muitas tentativas de separação.^{53b} Vários testes com sistemas de solventes diferentes, com diversas polaridades, aliado ao uso de cromatografias com maiores quantidades de sílica, não foram efetivos. Mais adiante, quando se conseguiu isolar os derivados THP **13** com alto grau de pureza, numa etapa que será discutida em seguida, pôde-se realmente confirmar que seus Rf's são idênticos.

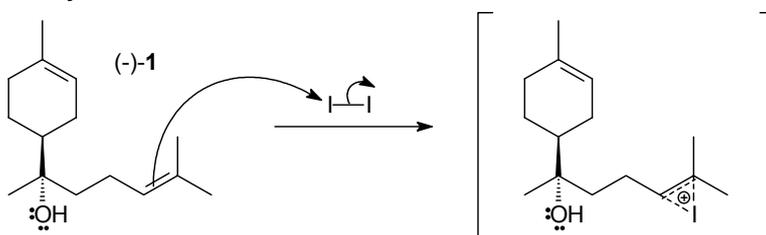
Ainda, outra característica importante da mistura 9:1 de **12** e **13** é sua elevada instabilidade: em bancada (t.a.), algumas horas são suficientes para a decomposição total da mistura, enquanto que em geladeira, um dia é suficiente para que isto ocorra.⁵⁴ Quando armazenada em freezer sob atmosfera inerte de argônio, a decomposição é mais lenta e gradual. Análises por CCD da mistura, após decomposição, revelaram que ocorre formação de vários produtos, todos de maior polaridade que os iniciais. É de interesse ressaltar que também foi encontrada na literatura^{52c} uma citação acerca da alta instabilidade apresentada por derivados cíclicos iodados análogos aos nossos, atribuída à grande tendência destes compostos em perder iodo ou iodeto.

⁵³ (a) Para melhor discussão acerca do “efeito de átomo pesado” exercido nos deslocamentos químicos dos respectivos carbonos nos espectros de RMN ¹³C, vide R. M. Silverstein, F. X Webster, *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª ed., LTC Ed, John Wiley & Sons **1998**, pág. 218. (b) A melhor separação cromatográfica da mistura levou a dois grupos de produtos, um deles contendo os diastereoisômeros **12a** + **13a**, e o outro contendo os diastereoisômeros **12b** + **13b**, segundo análises de RMN ¹H de cada um dos grupos (vide espectros **E.21** e **E.22** em **6. Espectros**).

⁵⁴ A decomposição da mistura de produtos leva a um escurecimento da mesma.

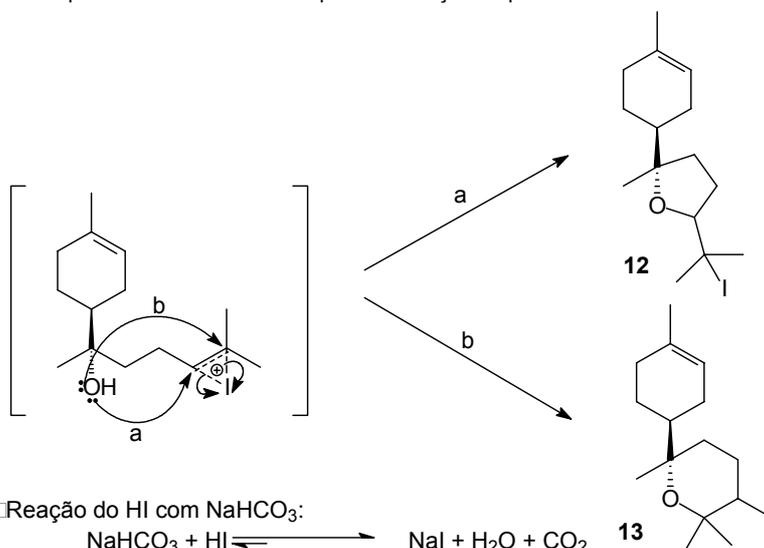
Com relação ao mecanismo desta reação de haloeterificação, propõe-se um ataque nucleofílico dos elétrons π da olefina em C4'-C5' de (-)-1 à molécula do iodo (que por sua vez sofre polarização com a aproximação da nuvem eletrofílica da olefina de (-)-1), com conseqüente formação de um intermediário iodônio (esquema 16). A este intermediário pode ocorrer ataque nucleofílico da hidroxila terciária em C1' de duas maneiras: ao carbono menos substituído C4', gerando os derivados THF **12** (majoritários), ou ao carbono mais substituído C5', formando os derivados THP **13**, minoritários.

1 □ Formação do intermediário iodônio:



2 □ Ataque nucleofílico da hidroxila terciária em C1' - dois caminhos possíveis:

- a - ataque ao carbono 4' e conseqüente formação do produto THF **12**
- b - ataque ao carbono 5' e conseqüente formação do produto THP **13**



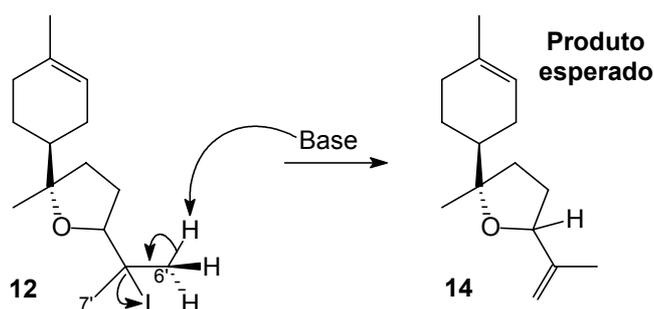
Esquema 16: Mecanismo da reação de iodoeterificação do (-)-bisabolol **1**

Numa primeira interpretação do mecanismo proposto para a reação (esquema 16), pudemos sugerir alguns fatores que influenciariam na proporção observada entre os isômeros THF e THP. Na etapa envolvendo a ciclização,

teríamos que considerar o meio reacional, que poderia favorecer uma abertura tipo-S_N1, isto é, com um ataque nucleofílico da hidroxila no carbono que suporta melhor a densidade positiva do iodônio (carbono terciário) e que levaria a um derivado THP, ou o fator impedimento estérico, que favoreceria o ataque ao carbono C4', provavelmente via uma reação com caráter S_N2, e que levaria ao derivado THF. Pelos resultados observados, podemos sugerir que o fator estérico foi muito importante, favorecendo a formação majoritária de um sistema cíclico tetraidrofurânico. Mais tarde, quando esta reação foi testada sob outras condições (que serão discutidas ao longo da dissertação), após um levantamento bibliográfico mais amplo, foi constatado que outros fatores estruturais do substrato, além do meio da reação, influenciam na proporção entre os isômeros THF e THP provenientes de sistemas hidroxilícos γ,δ -insaturados.

Em função de não ter ocorrido formação de nenhum produto oriundo de iodoeterificação sobre a olefina endocíclica do (-)-bisabolol **1**, e dos derivados THF **12** terem sido formados majoritariamente, podemos afirmar que a reação foi altamente regioseletiva, com ciclização preferencial sobre o carbono menos substituído da olefina acíclica de (-)-**1**, inversamente ao que esperávamos e desejávamos, e em contradição aos exemplos da literatura nos quais nos baseávamos (esquema 11).

Embora ainda fossem necessários vários estudos para verificar se era possível alterar a proporção dos derivados **12** e **13** obtidos, através de modificações na reação de iodoeterificação de (-)-**1**, bem como efetuar outras tentativas de haloeterificações, foi decidido testar algumas reações sobre a mistura 9:1 de **12** e **13** (que a partir de agora será chamada apenas de **12** devido à pequena quantidade dos derivados THP **13** contidos na mesma). Deste modo, os primeiros testes efetuados sobre esta mistura foram reações com bases visando a eliminação do iodo e obtenção de um derivado isopropenila como **14** (esquema 17), com uma olefina terminal. Queríamos, com isto, acabar com o que desconfiávamos ser responsável pela baixa estabilidade apresentada pelos produtos (o iodo), obtendo assim um composto estável que poderia ser promissor frente às oxidações alílicas, pois com os reagentes utilizados (Cr(VI)), olefinas terminais normalmente não reagem.



Esquema 17: Reação de eliminação prevista a partir de **12**

Para isto, DBU foi inicialmente escolhido como base, pois é estericamente impedido, o que favoreceria o ataque nucleofílico seletivo ao próton de uma das metilas 6' ou 7' de **12**. Assim, **12** foi submetido a tratamento com DBU em THF anidro, sob constante agitação magnética à t.a. e atmosfera inerte de argônio.⁵⁵ No entanto, o resultado desta reação foi algo completamente inesperado. O acompanhamento da mesma por CCD revelou dois produtos principais, com uma grande diferença de R_f entre eles. O majoritário era mais polar que o MP e o outro, minoritário, apresentava R_f muito próximo ao do material de partida em diversos solventes. Sua diferenciação em relação ao material de partida foi muito difícil (o produto era discretamente mais polar), sendo que o melhor resultado foi alcançado com hexano:AcOEt 2%. Também foi observado por CCD que restava um pouco de material de partida que não reagia, mesmo quando se adicionava mais DBU e/ou mantinha-se a reação por longos períodos (~7 dias). Após extração, o bruto de reação foi submetido a purificação por CC. Neste ponto, constatou-se que apenas dois produtos eram passíveis de isolamento, o MP restante e o produto mais polar (majoritário). Não se conseguiu, mesmo após várias repetições, isolar o produto mais apolar da reação, que aparecia em CCD. Após análises espectroscópicas das frações isoladas, foi possível identificar que o material de partida recuperado se tratava dos derivados THP **13**⁵⁶ e que o produto mais polar majoritário era, na verdade, uma mistura de produtos de difícil

⁵⁵ P. Walkoff, *J. Org. Chem.* **1944**, *87*, 1982.

⁵⁶ Os dois diastereoisômeros de **13** foram recuperados e separados entre si nesta etapa. A massa obtida de **13** apresentava alta concordância com a proporção calculada na mistura 9:1 com **12** pelo espectro de RMN ¹H da mesma. Em nenhuma das repetições da reação em questão foi verificada qualquer reação sobre estes derivados.

interpretação. A presença do iodo em **13** foi confirmada pelos dados de Espectrometria de Massas⁵⁷ e testes químicos (Beilstein e fusão com sódio).⁵⁸

Convém ressaltar que era muito difícil determinar por CCD o final da reação, em função da semelhança entre os Rf's dos materiais de partida **12** e **13** (não sabíamos em que ponto toda a quantidade de **12** havia sido consumida na reação, restando apenas **13** e decretando assim seu final). Pelas várias repetições da reação, foi verificado que um tempo razoável para **13** ser isolado puro era de ~2 horas.

Os sinais em 73,7 e 74,2 ppm nos espectros de RMN ¹³C, referentes aos C5' (C₀'s) de **13**, e em 2,47 e 2,24 ppm (**13a**) e 2,22 ppm (**13b**), referentes aos hidrogênios 3' vicinais ao iodo, nos espectros de RMN ¹H dos derivados **13** permitiram confirmar a presença de anel de 6 membros nestes compostos, bem como, juntamente com os sinais anteriormente citados, em 4,07 e 4,33 ppm no espectro de RMN ¹H, referentes aos hidrogênios 4', e em 46,7 e 42,6 ppm no espectro de RMN ¹³C, referentes aos C4', concluir de fato a identidade destes compostos (figura 10).

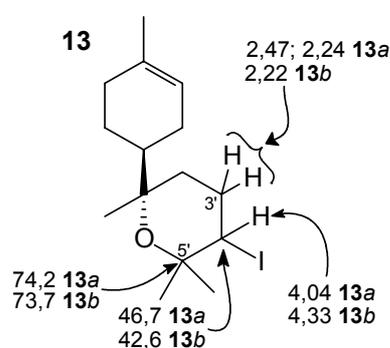


Figura 10: Sinais que permitiram a identificação total de **13**. Sinais de δ em ppm

Mais adiante será discutido como foi realizada a diferenciação entre os diastereoisômeros de **13**, baseada em seus espectros de RMN ¹H.

Quanto à mistura de produtos mais polar, que se apresentava como uma única mancha nas CCD's de acompanhamento da reação, esta revelava, após isolamento por CC, um outro produto, justamente o produto minoritário (de Rf muito próximo ao material de partida) que não se conseguia isolar durante a CC. Imaginamos estar presenciando algum tipo de equilíbrio entre estas duas

⁵⁷ Vide Espectrômetro de Massas em **5. Parte Experimental**. A presença dos íons de M/Z 348 (íon molecular) e 221 no espectro (vide **E.18** em **6. Espectros**) confirmaram a presença do iodo na molécula (transição esta, M/Z 346 → M/Z 221, referente à perda do iodo).

⁵⁸ D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, *Introduction to Organic Laboratories Techniques*, 3rd Ed., Saunders College Publishing **1999**, pag. 439; 442.

espécies, o que já se podia supor pelas análises espectroscópicas.⁵⁹ Adicionalmente, a presença constante de um pico com deslocamento numa região específica de carbonilas de cetonas (C_0 em 216 ppm) nos espectros de RMN ^{13}C da mistura, juntamente à banda de $-OH$ (3450 cm^{-1}) e carbonila (1708 cm^{-1}) em seu espectro de IV, nos levou a acreditar ainda mais na hipótese anterior, sugerindo um equilíbrio do tipo ceto-hidróxi/hemiacetal. Assim, estas informações nos levaram a tentar reações de derivatização destes grupos funcionais, visando, através de deslocamento deste suposto equilíbrio, uma simplificação da mistura.

Deste modo, a hidroxila foi o primeiro grupo funcional alvo de derivatização, através de tentativas de O-silação. No entanto, o tratamento da mistura com TBSOTf sob as mesmas condições anteriormente testadas sobre o (-)-1 (esquema 13-C) não levou a nenhum produto (mesmo após 48 horas de reação). Imaginávamos que este método poderia ser promissor para o nosso objetivo por permitir a derivatização de uma hidroxila terciária, no entanto, sobre a mistura, não houve reação. Um segundo método testado se baseou em tentativas de reações de glicosilação de Fischer⁶⁰ sobre a mistura de produtos. Foram testados métodos que utilizaram borbulhamento de HCl gerado a uma solução metanólica da mistura^{60a} e métodos baseados na utilização de resina ácida de troca iônica (Amberlite IR-120).^{60b} No entanto, em nenhum dos testes realizados foi obtido êxito, não sendo verificado, por CCD, a formação de produto(s) passível(eis) de identificação. Finalmente, um terceiro método visando ainda a derivatização da hidroxila da mistura, teve como base tentativas de acetilação.⁶¹ No entanto, o tratamento da mistura de produtos

⁵⁹ Os espectros de RMN 1H e ^{13}C indicavam uma grande quantidade de sinais, indicando mistura de produtos. No entanto, a presença dos simpletos em 1,63 e 5,36 ppm no espectro de RMN 1H , referentes à metila 7 e ao hidrogênio olefínico 2, respectivamente, e os sinais em 134,0; 120,5 e 43,7 ppm no espectro de RMN ^{13}C , referentes aos carbonos 1, 2 e 4 (confirmados como C_0 e dois $-CH$'s, respectivamente, pelo espectro de RMN ^{13}C -DEPT) demonstravam que a porção cíclica *p*-mentânica permanecia intacta, o que nos levou a concluir que estes produtos envolviam reação apenas na porção THF de 12.

⁶⁰ Glicosilações de Fischer são reações em hemiacetais visando a formação de acetais, e são baseadas no tratamento de açúcares (hexoses ou pentoses) com álcoois em presença de catalisadores ácidos. Existem vários métodos para a reação, dentre eles o uso de HCl anidro como catalisador ácido, (a) A. Gomez-Sanchez, P. B. Moya, *Carbohydrate Res.* **1984**, *135*, 101; e o uso de resinas ácidas de troca iônica para esta finalidade (b) D. F. Mowery, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1667.

⁶¹ Temos na literatura muitos exemplos desta reação, sob diversas condições. As mais comuns são as que utilizam Ac_2O , Et_3N e DMAP, o último em quantidades catalíticas. Como exemplo, ver G. A. Molander, J. S. Carey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4845.

com Ac_2O , Et_3N e DMAP em CH_2Cl_2 a t.a. também não levou à formação de um produto passível de isolamento e caracterização, mesmo após longos períodos de reação a t.a. ou aquecimento.

Como não tivemos sucesso nas tentativas de reação sobre a(s) hidroxila(s) da mistura, partimos para tentativas de derivatização da carbonila. Inicialmente, foram realizadas tentativas de formação de uma hidrazona. A mistura foi submetida a tratamento com solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina recém-preparada,⁶² adicionada a uma solução da mistura em EtOH a temperatura ambiente e constante agitação. A reação desejada não ocorreu e os produtos obtidos foram oriundos de decomposição dos reagentes.

Foi testada então uma segunda reação de derivatização, agora visando a formação de uma oxima.⁶³ Deste modo, a mistura de produtos foi submetida a tratamento com cloridrato de hidroxilamina, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, e acetato de sódio, NaOAc, em EtOH anidro, recém-destilado, sob refluxo e constante agitação.⁶³ Após 30 minutos de reação, segundo acompanhamento por CCD, ocorreu a formação de um único produto mais polar, isolado em bom rendimento após purificação por CC.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C indicaram que a porção cíclica *p*-mentânica da molécula se manteve intacta. A presença de um septeto em 2,51 ppm e de um tripleto em 2,37 ppm no espectro de RMN ^1H , referentes a um e dois hidrogênios, respectivamente; os sinais em 165,9 e 33,9 ppm no espectro de RMN ^{13}C , referentes a um C_0 e um $-\text{CH}$, respectivamente, e a forte banda de $-\text{OH}$ em 3299 cm^{-1} no espectro de IV, permitiram sugerir para o composto em questão a estrutura **15** (figura 11). Os sinais de um composto minoritário, especialmente no espectro de RMN ^{13}C (vide espectro **E.37** em **6.Espectros**), indicam o isômero geométrico.

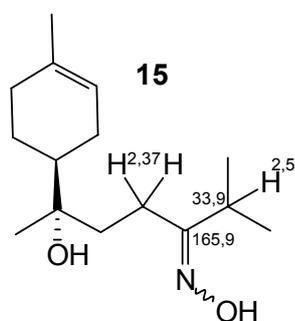
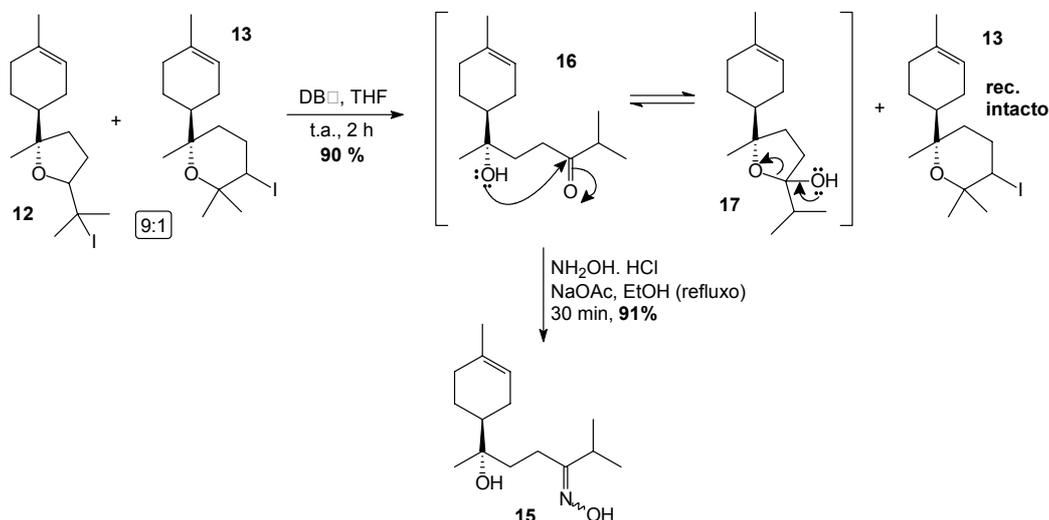


Figura 11: O derivado oxima **15**
Valores de δ em ppm

⁶² D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, *Introduction to Organic Laboratories Techniques*, 3rd ed., Saunders College Publishing **1999**, p. 448.

⁶³ T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons **1981**, pag. 144.

Através da determinação da estrutura do derivado **15**, foi possível identificar o produto principal formado na reação com DBI como o derivado γ -cetoálcool **16** em equilíbrio com sua forma hemiacetal **17** (esquema 18). Daí o fato de seus espectros se apresentarem sempre como misturas.



Esquema 18: Resultados obtidos pelo tratamento de **12** com DBI

Convém ressaltar que em algumas das várias repetições da reação, foi isolado ainda um outro produto, coletado logo após o derivado THP **13** durante a CC, e identificado como o derivado tricíclico **18** (figura 12), após análises de seus espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT, COSY, HETCOR e IV. Sua identificação foi difícil devido a baixa quantidade do composto (2% de rendimento), sendo que os sinais que mais contribuíram para a elucidação de sua estrutura foi o aparecimento de um carbono -CH em 36,0 ppm no espectro de RMN ^{13}C , deslocamento este na região do C4 de **12** (um -CH em 43,8 ppm), referente ao C6 de **18**; a presença de dois carbonos C_0 no espectro de RMN ^{13}C em 88,7 e 83,8 ppm, região característica de C_0 ligados a -O em éteres cíclicos de 5 membros (como o C1' de **12**, em 86,3 ppm), atribuídos aos carbonos 1' e 4' de **18**; e o desaparecimento, no espectro de RMN ^{13}C , do sinal referente ao C4' de **12**, um -CH em 88,2 ppm (figura 12). Já no espectro de RMN ^1H , a maior evidência da formação de **18** foi desaparecimento dos sinais referentes aos H4' de **12** em 3,21 e 3,35 ppm, em função da perda do heteroátomo (no caso, iodo), e a proteção das metilas 6' e 7', que passaram de 1,89 e 1,91 ppm em **12** para 0,89 e 0,91 ppm em **18**. Através dos dados dos

espectros bidimensionais do composto, foi possível confirmar as afirmações anteriores e concluir a identidade do mesmo.

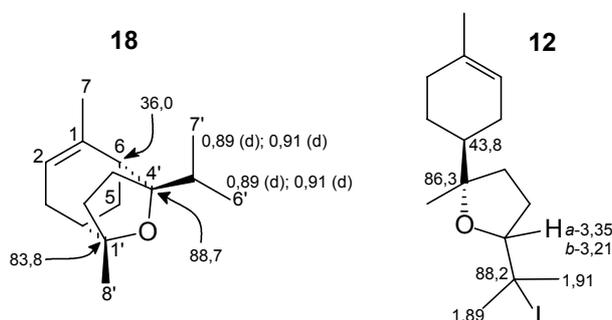


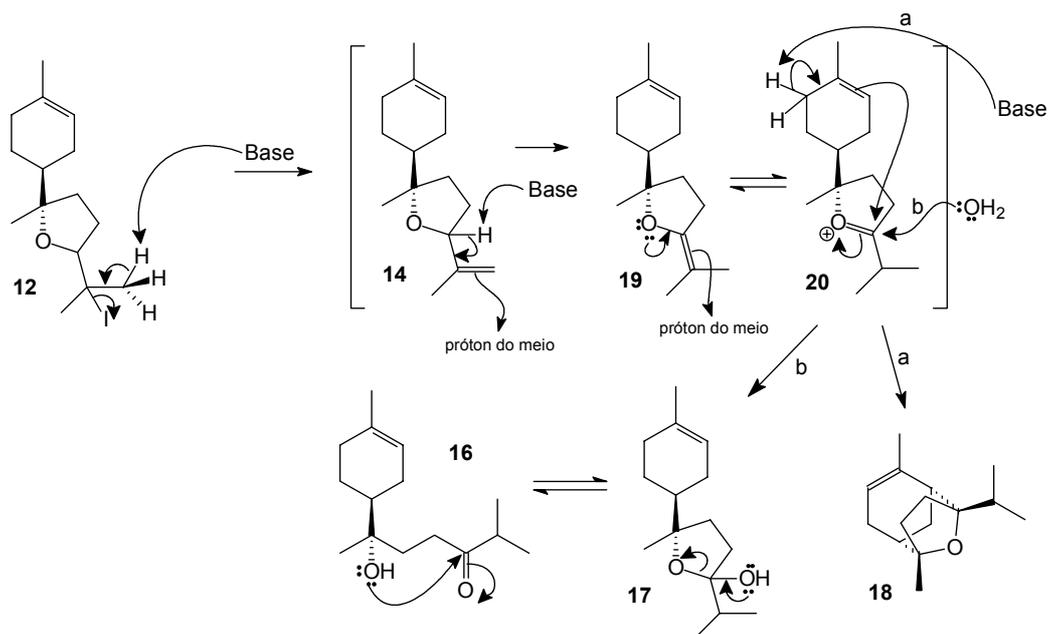
Figura 12: O derivado tricíclico **18** e os sinais de **12** que mais contribuíram para elucidar a estrutura de **18**. Valores de δ em ppm

Com o intuito de verificar a influência da base utilizada nos resultados obtidos, o derivado THF **12** foi também submetido a tratamento com MeONa. Neste caso, o tratamento com MeONa recém preparado⁶⁴ em MeOH a t.a. levou aos mesmos resultados, sendo obtido novamente o derivado γ -cetoálcool **16** em equilíbrio com sua forma hemiacetal **17** em mesmo rendimento (~80-90%), numa reação de ~2 horas. Também houve a recuperação dos derivados THP **13** de forma intacta. No entanto, neste caso não foi possível, em nenhuma das repetições da reação, o isolamento do derivado tricíclico **18**. É interessante observar que, assim como na reação de **12** com DBU, também foi difícil determinar o tempo da reação por CCD, pelos mesmos motivos anteriores.

Estes resultados nos levaram a propor um mecanismo para as reações de **12** com bases, que permite justificar todos os produtos isolados na reação, inclusive o derivado tricíclico **18**.⁶⁵ Nele, o derivado inicialmente desejado **14** deve ser formado, mas como intermediário na reação, podendo sofrer novo ataque da base. O intermediário mais estável resultante, o isopropilideno **19**, em equilíbrio com sua forma oxônio **20**, pode sofrer ataque nucleofílico de água (ao final da reação), levando ao produto principal **16** (em equilíbrio com **17**) ou ainda, sofrer novo ataque da base no meio, levando ao derivado **18** (esquema 19).

⁶⁴ O MeONa foi preparado pela adição de sódio metálico (rapidamente pesado em balança analítica) em MeOH recém-tratado.

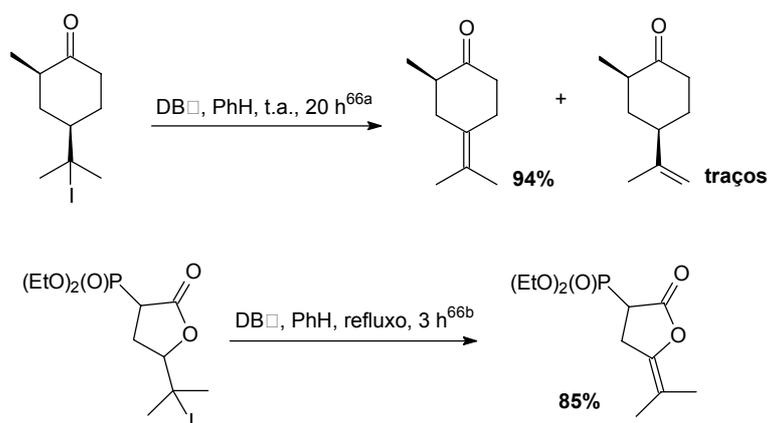
⁶⁵ Apesar deste composto ter sido isolado em baixa quantidade e apenas na reação com DBU, é de grande interesse que o mecanismo proposto (esquema 19) possa explicar sua formação.



Esquema 19: Mecanismo proposto para as reações de **12** com DB e MeONa

Com esses resultados, foi realizado um levantamento na literatura buscando reações com DB em sistemas análogos a **12**, com grupo 2-iodoisopropila. Foram encontrados alguns exemplos⁶⁶ que permitiram demonstrar que é possível a obtenção e isolamento de derivados insaturados estáveis oriundos de eliminação do iodo e, principalmente, que os compostos formados nestas reações eram derivados alquilidênicos (esquema 20), e não derivados com olefina terminal como em **14**. No entanto, a formação do derivado isopropilideno, mais estável, pode mesmo ser originária do derivado isopropila com olefina terminal, como indicado no esquema 19. Os resultados do trabalho de Yoshikoshi e colaboradores^{66a} mostram esta possibilidade, onde é verificada a formação dos dois derivados, sendo majoritário o alquilideno tetrassubstituído (esquema 20). Em nosso caso, nas várias reações de **12** com base, não foi possível o isolamento de derivados insaturados como **14** ou **19** (esquema 19).

⁶⁶ (a) A. Yoshikoshi, M. Kato, V. P. Kamat, Y. Tooyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1536. (b) T. Minami, K. Hirakawa, S. Koyanagi, S. Nakamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, *1*, 2385.



Esquema 20: Exemplos⁶⁶ de reações de eliminação com DBU em derivados iodados

Apesar destas reações de eliminação com bases não terem levado à formação do produto desejado **14** (esquema 17), elas permitiram o isolamento dos derivados THP de interesse **13** (com seus diastereoisômeros, *a* e *b*, separados entre si), o que não se tinha conseguido por CC da mistura 9:1 de **12** + **13**.

Os dois diastereoisômeros de **13**, **13a** e **13b**, puderam ter a configuração absoluta de seus carbonos assimétricos 4' proposta através da multiplicidade dos sinais do hidrogênio 4' (geminal ao iodo) nos espectros de RMN ¹H, e de seus acoplamentos ³J com os hidrogênios vicinais 3' (³J_{4'-3'}). Para isto, foi assumido que os anéis THP's destes compostos assumem como conformação mais estável a cadeira na qual o substituinte volumoso em C1' (anel *p*-mentânico) se mantém na posição equatorial (figura 13). Deste modo, o H4' em **13a** está condizente com um duplo dubleto como o observado em 4,07 ppm, com J=12,8 e 3,7 Hz, enquanto o H4' em **13b**, com um duplo dubleto com aparência de tripleto, como o observado em 4,33 ppm, com J=6,6 Hz (figura 13).

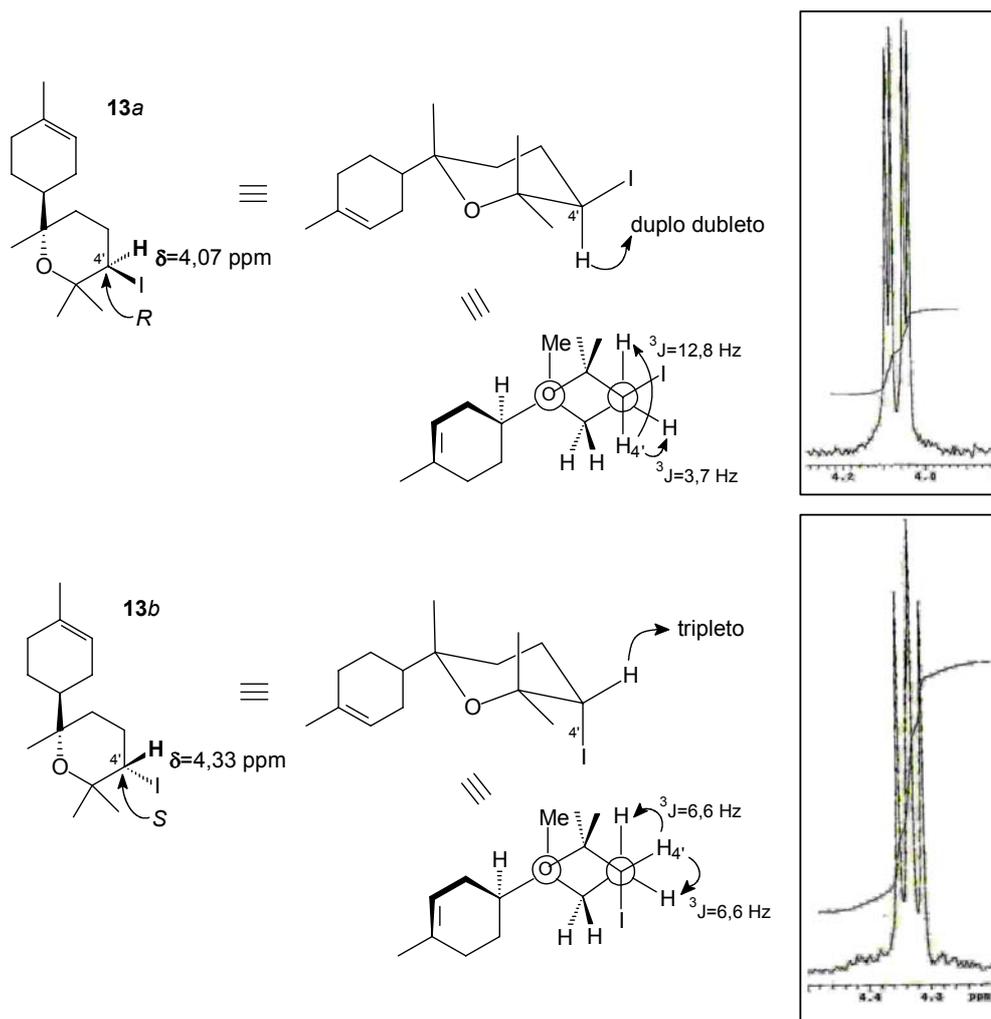


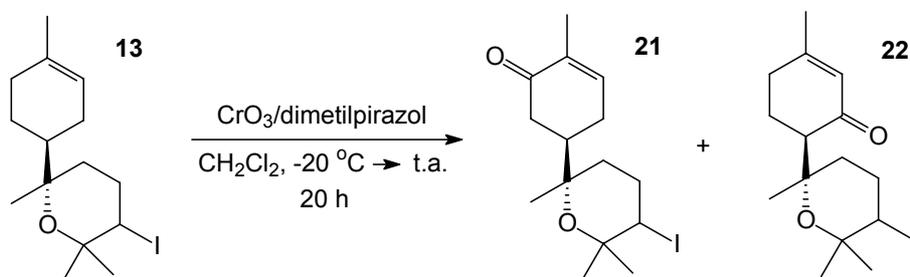
Figura 13: Os sinais de H4' nos espectros de RMN ^1H dos diastereoisômeros de **13** e seus acoplamentos 3J com os hidrogênios 3'

Convém ressaltar que até o momento, este era o único modo de se obter os derivados THP **13** de interesse de forma pura, através de recuperação nas CC das reações da mistura 9:1 de **12** e **13** com bases. □ma observação extremamente importante é que os derivados THP **13**, por sua vez, eram estáveis (sendo que até cristalizavam a temperatura de freezer, de aproximadamente -9 °C), o que nos levou a concluir que os derivados THF **12** eram os responsáveis pela alta decomposição apresentada pela mistura 9:1 de **12** + **13**. Após esta constatação, suspeitamos que a decomposição intencional da mistura **12** + **13** poderia servir como meio de separação de **13**. No entanto, este artifício não funcionou, pois, segundo análises de CG/EM, CCD e

RMN ^1H ⁶⁷ da mistura decomposta, verificou-se que a decomposição de **12** era tão acentuada que levava **13** a se decompor também.

Voltando então à idéia inicial do projeto, foram testadas reações de oxidação alílica sobre os diastereoisômeros **13**, já que agora os tínhamos em mãos de forma pura. Novamente, esperávamos maior seletividade com menor formação de produtos laterais, gerando reações mais limpas que as anteriormente efetuadas sobre (-)-**1** e **10**.

Deste modo, foi escolhido novamente como oxidante o complexo CrO_3 /dimetilpirazol,⁴¹ por ter apresentado os melhores resultados nas oxidações anteriores, sobre **10** (tabela 1). Utilizou-se uma razão de 12 eq/mol do reagente segundo as mesmas condições anteriores (tabela 1, reação **A**). Neste caso, o acompanhamento da reação por CCD revelou a formação de apenas dois produtos, mais polares que o material de partida, de Rf's próximos entre si e ambos visíveis sob luz UV. Após 20 h de reação, tempo para total consumo do material de partida, tratamento do meio de reação⁶⁸ e purificação por CC, permitiu o isolamento dos produtos da reação desejados **21** e **22** (esquema 21), em rendimentos de 31 e 23 %, respectivamente, razoáveis para uma oxidação alílica.

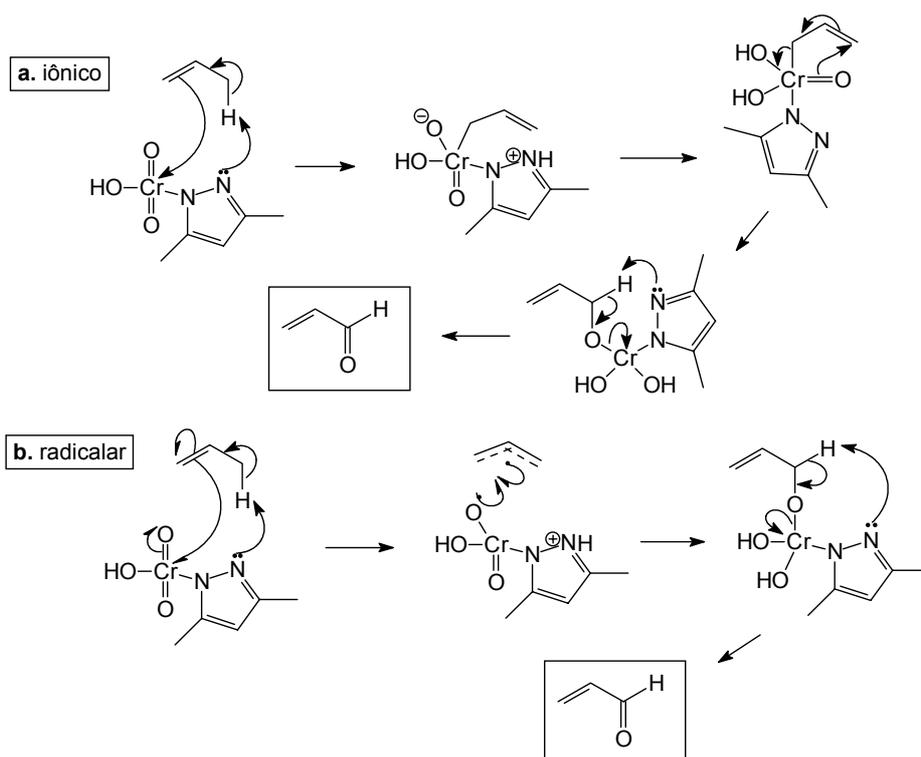


Esquema 21: Oxidação alílica do derivado THP **13** com CrO_3 /dimetilpirazol

⁶⁷ No cromatograma da mistura decomposta (vide método cromatográfico **M1** em **5. Parte Experimental**) não foram visualizados, dentre os inúmeros compostos formados, os picos referentes aos derivados THP **13**. Já no espectro de RMN ^1H da mistura decomposta, não foram verificados os sinais em 4,33 e 4,07 ppm (um tripleto e um duplo dubleto, respectivamente), referentes aos hidrogênios 4' geminais ao iodo em **13**.

⁶⁸ A extração da reação pelo método original⁴¹ é baseada em evaporação do solvente da reação seguido de filtração do meio resultante em coluna de florisil com éter etílico, solvente no qual os sais de cromo são insolúveis. No entanto, com o uso apenas deste solvente, verifica-se formação de material aglomerado, dificultando muito seu tratamento, podendo facilmente ocasionar perda de produto. Uma boa alternativa para diminuir isto foi utilizar uma mistura de éter etílico e diclorometano (~80:20) para a transferência do meio de reação para a coluna de florisil.

Existem na literatura⁶⁹ duas propostas mecanísticas para a reação de oxidação alílica com este complexo, uma iônica (esquema 22a) e uma radicalar (esquema 22b). A principal característica dos mecanismos propostos⁶⁹ é a ocorrência primeiramente do ataque pelo complexo à dupla ligação, e não ao grupo metilênico alílico (esquema 22).



Esquema 22: Mecanismos propostos⁶⁹ para a oxidação alílica com o complexo CrO_3 /dimetilpirazol: **a.** iônico e **b.** radicalar

Cabe ressaltar que os dois produtos (**21** e **22**) foram os únicos detectados e isolados na reação, e que este resultado foi obtido com os dois diastereoisômeros de **13** (**13a**, C4'R e **13b**, C4'S). As principais características espectrais que comprovaram a formação destes produtos oxidados foram os deslocamentos químicos dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos (H2) em RMN ^1H (figura 14) e dos carbonos sp^2 , tanto os das carbonilas quanto os em α e β às mesmas (C1 e C2) em RMN ^{13}C (figura 15). Assim, o sinal em 6,74 ppm foi atribuído ao hidrogênio olefínico de **21** (figura 14, negrito), sendo que a grande desproteção observada em relação ao sinal do mesmo hidrogênio em

⁶⁹ P. C. Bulman Page, T. J. McCarthy, *Oxidation Adjacent to C=C bonds*, em *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost, I. Fleming, ed. Pergamon Press, 1st Ed, vol. 7, 1991, pag 99-112.

13 (figura 14) é coerente com a formação do sistema carbonílico α , β -insaturado e seu posicionamento em β . Já em **22** o sinal em 5,76 ppm, atribuído ao mesmo hidrogênio olefínico (Figura 14, em negrito), não apresenta tamanha desproteção em relação ao H2 de **13** devido ao fato de estar ligado a um carbono em α no sistema carbonílico α , β -insaturado formado.⁷⁰

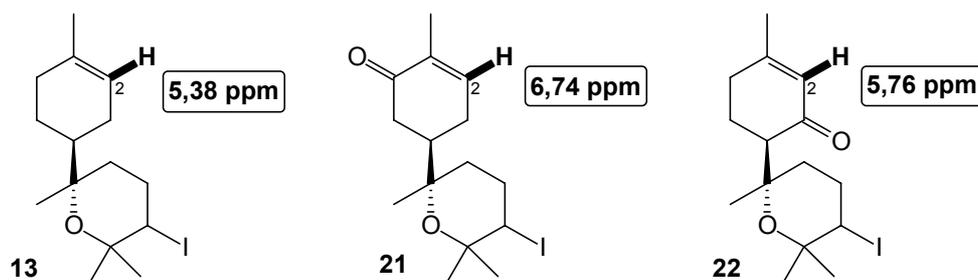


Figura 14: Valores de δ referentes ao sinal de H2 (negrito) de **13**, **21** e **22**

Analogamente, o sinal em 145,5 ppm no espectro de RMN ^{13}C referente a um $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ em **21** foi atribuído ao carbono β à carbonila (C2, figura 15), enquanto que o sinal do carbono β à carbonila em **22**, um $\text{C}_{\text{O-sp}^2}$, apresentou deslocamento químico em 160,9 ppm. Ainda, comparando os valores de δ de C1 de **21** e **22** com o de **13** ($\text{C}_{\text{O-sp}^2}$, Figura 15), que apresenta deslocamento em 133,9 ppm, podemos notar que o valor de $\Delta\delta$ (variação entre os deslocamentos químicos) observado para **21** (1,1 ppm) é menor que o $\Delta\delta$ observado para **22** (27,0 ppm). O inverso disto é válido para a comparação com o carbono 2 de **13** ($\Delta\delta=25,0$ ppm para **21** e $\Delta\delta=7,1$ ppm para **22**). Isto nos comprovou que **21** é o produto de oxidação alílica em C6 e **22**, em C3. Adicionalmente, a presença dos C_{sp^2} carbonílicos em 200,2 e 199,5 ppm para **21** e **22**, respectivamente, comprova a formação de carbonilas α , β -insaturadas.

⁷⁰ Todos estes valores atribuídos de δ (ppm) são referentes aos diastereoisômeros *a* de **13**, **21** (+**21'**) e **22** (C4'*R*). Os valores destes mesmos sinais para o outro diastereoisômero (*b*) não apresentam variação significativa.

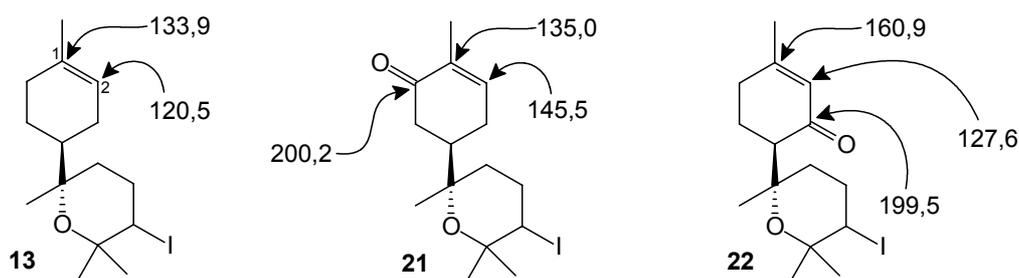


Figura 15: Valores de δ (ppm) dos carbonos sp^2 indicados de **13**, **21** e **22**

Analogamente a **11** (+ **11'**, obtidos na reação **A**, tabela 1), o produto oxidado em C6, **21**, também sofreu isomerização da olefina endocíclica durante a oxidação, sendo isolado como mistura junto ao seu diastereoisômero em C4, **21'** (C4R, figura 16), de Rf idêntico. Novamente, este fato foi evidenciado pela duplicação nos sinais da metilas 6' e 7' no espectro de RMN 1H e na maioria dos sinais no espectro de RMN ^{13}C , e sua ocorrência tem como base a mesma justificativa aplicada à **11** (+ **11'**,) baseada no mecanismo proposto⁴⁹ para as oxidações alílicas com crômio(VI), que envolvem a formação de um intermediário como **A** (figura 7).

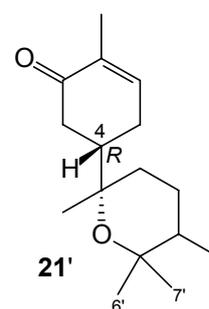
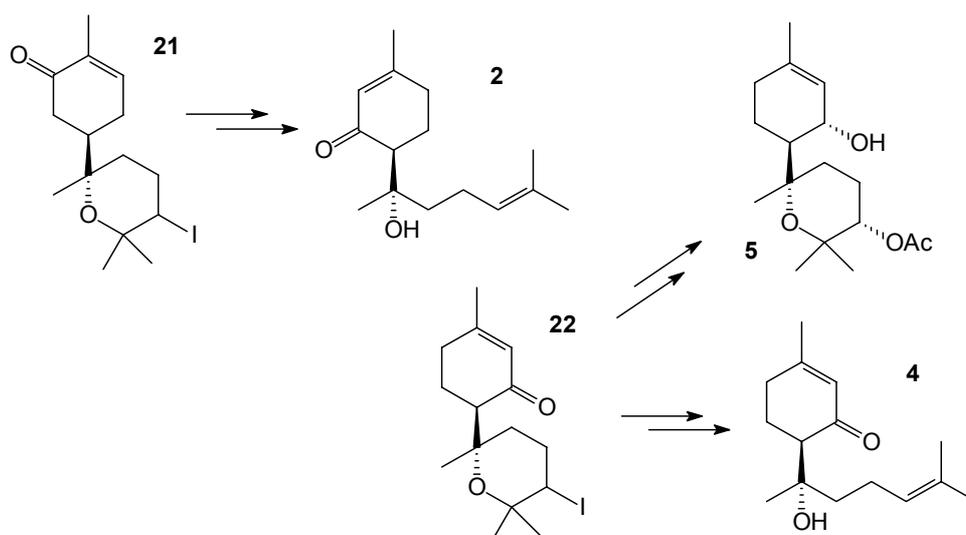


Figura 16: O epímero em C4 de **21**, **21'**

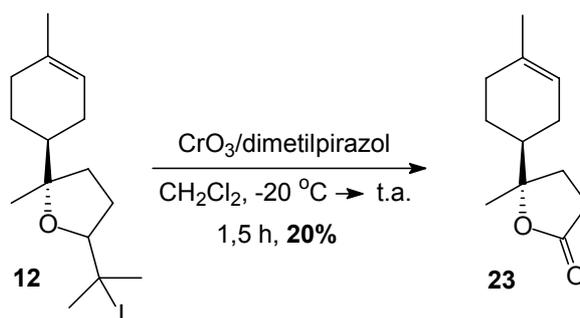
Deste modo, a reação de oxidação em questão, sobre **13**, não levou à formação de produtos laterais, sendo formados apenas os produtos de oxidados de interesse. No entanto, entre as duas posições alílicas metilênicas de **13** (C3 e C6), praticamente não houve seletividade.

Visando a continuação da rota proposta segundo a idéia inicial do projeto, os dois produtos de oxidação obtidos são úteis, pois com **21** podemos ainda chegar na (+)-hernandulcina **2** e/ou análogos (aplicando a metodologia desenvolvida de tranposição de enonas^{31,33}), e com **22**, na (-)-*epi*-hernandulcina **4** (esquema 23). No entanto, o maior interesse sintético no derivado oxidado em C3, **22**, é a obtenção do composto **5**: para sua síntese bastaria a substituição do iodo e redução de sua carbonila (esquema 23).



Esquema 23: Interesse sintético dos derivados THP oxidados **21** e **22**

Em sequência, com base nesses resultados positivos, submeteu-se o derivado tetraidrofurânico **12** (na verdade, a mistura 9:1 de **12** e **13**), ao mesmo tratamento para oxidação alílica, com o complexo oxidante $\text{CrO}_3/\text{dimetilpirazol}$ ⁴¹ sob as mesmas condições e proporção anteriores. Desejava-se que o mesmo resultado positivo da oxidação de **13** pudesse ser alcançado sobre **12**, produto majoritário da iodoeterificação de (-)-**1**. No entanto, em uma reação mais rápida que a anterior (~1,5 h), o acompanhamento da reação por CCD demonstrou formação de um produto majoritário mais polar (não visível em $\square\text{V}$), além de alguns outros, minoritários. Foi logo verificado, portanto, a formação de vários produtos na reação. Após extração, semelhante à anterior, o bruto da reação foi submetido à purificação por CC. \square m único produto puro foi isolado (o majoritário) e identificado, após análise dos dados espectroscópicos, como a lactona **23** (esquema 24). Também foram recuperados os derivados THP **13**, minoritários no material de partida, de forma intacta. Provavelmente eles não sofreram reação em função do curto tempo. Os demais produtos formados, como já citado, eram minoritários e não puderam ser isolados de forma pura para identificação.



Esquema 24: Oxidação de **12** com CrO₃/3,5-dimetilpirazol

O produto em questão já fora obtido em trabalhos anteriores em nosso grupo de pesquisa.³¹ A primeira evidência espectral de sua formação foi o menor número de carbonos encontrados no espectro de RMN ¹³C, 12 no total. Ainda, a presença do sinal em 5,37 ppm no espectro de RMN ¹H, referente ao hidrogênio olefínico 2, e dos carbonos em 134,2; 119,3; e 43,5 ppm no espectro de RMN ¹³C, referentes aos carbonos 1 (C₀), 2 (-CH) e 4 (-CH), nos levou a concluir que a porção cíclica *p*-mentânica se manteve intacta na reação. Adicionalmente, o sinal de um carbono C₀ em 176,5 ppm no espectro de RMN ¹³C, e a forte banda em 1769 cm⁻¹, frequência característica de carbonila de lactonas de 5 membros, no espectro de IV, nos levou a desconfiar da formação de **23**. Por comparação com os outros dados dos espectros, foi confirmada sua identidade.

O rendimento descrito, de 20% (esquema 24), foi o melhor obtido após várias repetições da reação, todas com alguma modificação tentando melhorar e facilitar a etapa de extração, sempre problemática nestas reações.⁷¹ Assim, apesar de não termos conseguido isolar os derivados THP oxidados de interesse **21** e **22** nesta reação, já que os derivados THP **13** pareciam não estar reagindo sob estas condições, bem como produtos de oxidação alílica de **12**, a reação foi repetida, porém, com menores quantidades do complexo oxidante, visando facilitar a extração. Deste modo, repetiu-se a reação utilizando 8 eq/mol do complexo oxidante (inicialmente fora utilizado 12 eq/mol). Neste caso, o mesmo resultado anterior (utilizando 12 eq/mol) foi

⁷¹ Este problema na extração da reação também foi enfrentado na oxidação do derivado THP **13** com CrO₃/3,5-dimetilpirazol (vide referência 68).

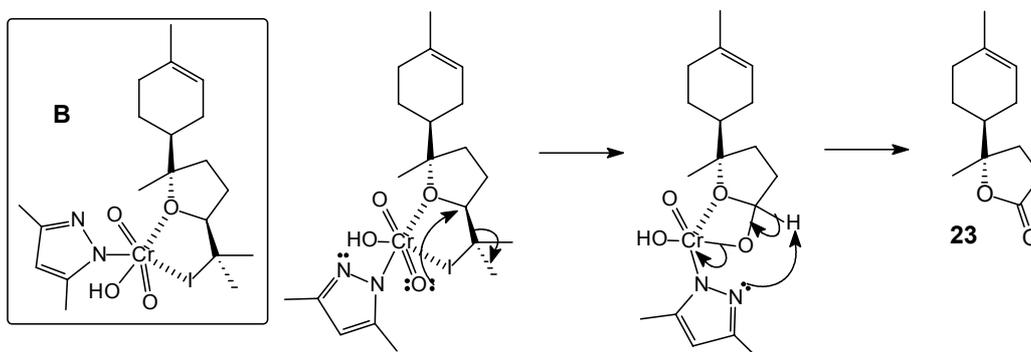
obtido, com a formação majoritária do derivado lactona **23** (junto a vários produtos laterais minoritários), isolado em ~ 15 % de rendimento, numa reação de também 1,5 hora.⁷²

Mais uma vez a reação foi repetida, agora submetendo o derivado iodado **12** à oxidação com apenas 2 eq/mol do complexo. Diminuindo ainda mais a proporção do complexo oxidante, esperávamos eliminar a etapa de extração (filtração em florisil), levando a reação à purificação direta por CC ou mesmo por CCD preparativa. Neste caso, o acompanhamento da reação por CCD mostrou um avanço mais lento que os anteriores, utilizando 12 ou mesmo 8 eq/mol do reagente, com formação dos mesmos produtos, isto é, formação majoritária de **23**. Após ~75 horas nestas condições, restando ainda boa parte do material de partida, adicionou-se mais 2 eq/mol do complexo (preparado à parte). A reação avançou mais um pouco, restando ainda material de partida. Mais 2 eq/mol do complexo foi adicionado, ocasionado consumo total do material de partida e o final da reação. Isto nos levou a concluir que a menor quantidade necessária do reagente é de aproximadamente 6 eq/mol. Desta vez, decidiu-se eliminar a etapa de extração, levando a reação à purificação direta por CC. O melhor resultado obtido foi então com esta modificação, onde se obteve novamente a lactona **23** como produto principal, em 20% de rendimento, numa reação que levou ~ 4 dias. Em nenhum momento foi possível o isolamento ou detecção dos derivados oxidados **21** e **22**, produtos de oxidação alílica dos derivados THP **13**, minoritários no material de partida, mesmo com o longo período de reação. Repetição da reação com 6 eq/mol iniciais do oxidante levou ao mesmo resultado, numa reação de 1,5 hora (neste caso o meio de reação também foi purificado direto por CC, esquema 24). Os outros produtos (minoritários, < 2%) não foram passíveis de identificação. Neste caso, houve recuperação dos derivados THP **13**.

A formação da lactona **23** como produto principal da reação, e ainda, em baixo rendimento, demonstrou que com os derivados THF iodados **12** a formação de produtos de oxidação alílica não é favorecida.

⁷² Neste caso, tentou-se substituir a filtração em florisil pela aplicação direta do meio de reação em placa preparativa, numa tentativa de eliminar a etapa de extração, porém sem sucesso.

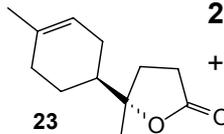
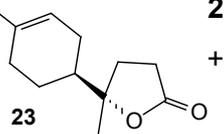
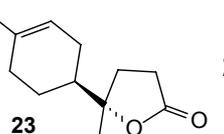
Analisando os produtos formados nestas duas oxidações (**21**, **22** e **23**), bem como as diferenças estruturais entre seus precursores (**12** e **13**), podemos sugerir o seguinte: em ambas as reações, o oxidante é o mesmo, o complexo $\text{CrO}_3/3,5\text{-dimetilpirazol}$, e este, por conter um átomo de metal com orbitais *d* vazios, pode se coordenar com espécies ricas em elétrons, como o oxigênio e mesmo o iodo, presentes nos substratos. Deste modo, é possível que o complexo oxidante se coordene a **12** formando um sistema cíclico bi-quelado de 5 membros **B** (esquema 25), possível de ocorrer quando o oxigênio está espacialmente alinhado ao iodo, o que acontece com facilidade devido à livre rotação existente na ligação $\text{C4}'\text{-C5}'$. Uma vez formado este complexo cíclico **B**, a tendência de ocorrer uma clivagem oxidativa, tanto por mecanismo radicalar quanto iônico, é grande (esquema 25). Por outro lado, com o anel tetraidropirânico de **13**, a formação de um complexo cíclico oriundo da coordenação do complexo oxidante com o iodo e oxigênio, além de ser um processo mais difícil, em função do arranjo estrutural do composto, não permite a ocorrência de clivagem oxidativa, em função da ausência de um grupo passível a este tipo de reação nesta estrutura. Assim, com **13** é mais favorável a ocorrência de oxidação alílica. Adicionalmente, em função da diferença observada no tempo das reações de oxidação (1,5 hora para reação de **12** e 20 horas para a reação de **13**), podemos concluir que a reação de clivagem oxidativa é mais favorável de ocorrer que a de oxidação alílica (pelo menos com o complexo oxidante $\text{CrO}_3/\text{dimetilpirazol}$), já que em um sistema onde é possível a ocorrência de ambas as reações (como **12**), é observado apenas produto de clivagem oxidativa.



Esquema 25: O intermediário bi-quelado **B** e o mecanismo proposto para a reação de clivagem oxidativa em **12** com o oxidante $\text{CrO}_3/3,5\text{-dimetilpirazol}$

Estes resultados anteriores estão mostrados na tabela 2 (reações **1** e **2**), onde estão também incluídos testes de oxidação de **12** e **13** com outros oxidantes, como PCC (reação **3**) e *t*BuOOH (reação **4**), efetuados com o intuito de verificar a influência do reagente na formação do derivado lactona **23**.

Tabela 2: Oxidações testadas sobre a mistura 9:1 de **12** e **13**

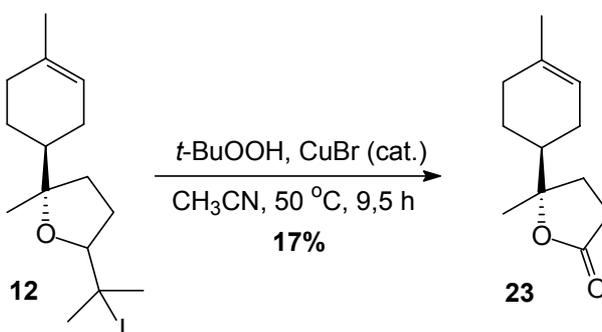
Reação	Condições	Resultados
1	CrO ₃ /3,5-dimetilpirazol (8 ou 12 eq/mol), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C → t.a., 1,5 h, atm inerte Ar ⁰ , extração com florissil	 23 (15%) + 13 rec.
2	CrO ₃ /3,5-dimetilpirazol (8 ou 12 eq/mol), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C → t.a., 1,5 h, atm inerte Ar ⁰ , purificação direta CC	 23 (20%) + 13 rec. Esquema 24
3	PCC, benzeno, refluxo, 20 h, atm inerte Ar ⁰	Vários produtos + recuperação de 13
4	<i>t</i> BuOOH, CuBr (cat.), acetonitrila, 50 °C, 9,5 h	 23 (17%)

Deste modo, um outro teste conduzido foi a utilização de PCC em benzeno sob refluxo⁴⁷ (reação **3**, tabela 2). Neste caso, após uma reação completa de 20 horas, segundo acompanhamento por CCD, foi verificada a formação de vários produtos com a aparente ausência de um majoritário. Após tentativa de purificação do bruto de reação por CC, foram isolados vários conjuntos de produtos,⁷³ com ausência de um puro. As análises espectroscópicas de RMN ¹H e ¹³C das melhores frações coletadas indicaram a formação de produtos oriundos de epoxidação e oxidação alílica na posição C3 (não foi detectada a formação de produtos de oxidação em C6). Esta conclusão teve como base a detecção do sinal em 5,84 ppm, referente ao hidrogênio olefínico 2 α à carbonila e em 197,6 ppm (região típica de carbonila α,β -insaturada), referente a um C₀, nos espectros de RMN ¹H e ¹³C, respectivamente, de um dos conjuntos de produtos coletados, indicando a

⁷³ Também foram isolados os derivados THP **13** recuperados intactos, com seus dois diastereoisômeros separados entre si.

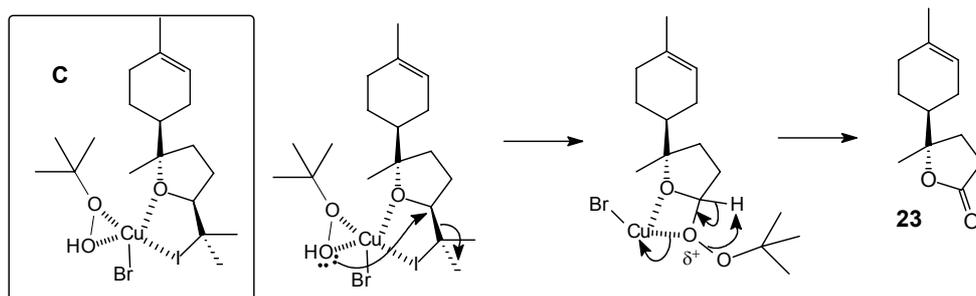
presença de produto de oxidação alílica em C3. A lactona **23** não foi detectada nos diversos espectros obtidos. Repetições da reação com menores quantidade do oxidante (10 eq/mol ante 20 eq/mol) não alteraram os resultados e não permitiram, em momento algum, detectar a formação do derivado lactona **23**.

O outro teste se baseou na utilização do *t*-BuOOH como oxidante sob catálise de CuBr em acetonitrila a 50°C^{36b} (reação **4**, tabela 2). Neste caso, após uma reação de 9,5 horas de reação, segundo acompanhamento por CCD, foi verificada a formação de mistura de produtos, porém com um majoritário, identificado como o derivado lactona **23**, isolado em 17% de rendimento após purificação por CC do bruto de reação (esquema 26). Não foi possível o isolamento e identificação dos outros produtos minoritários formados na reação, bem como a recuperação dos derivados THP **13**.



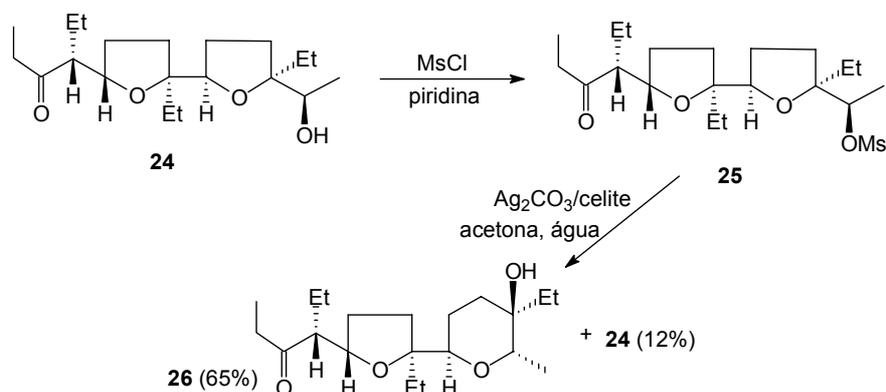
Esquema 26: Oxidação de **12** com *t*-BuOOH catalisado por CuBr

Deste modo, estes resultados nos permitiram concluir que a formação do derivado lactona **23**, oriundo de reação de clivagem oxidativa é dependente do oxidante utilizado. No entanto, este fato não afeta nossa proposta acerca da formação da lactona **23**, baseada na formação de um intermediário bi-quelado como **B** (esquema 25), suscetível à clivagem oxidativa, podendo também ser aplicada à reação com *t*-BuOOH catalisada por Cu(I): neste caso, o cobre, já coordenado ao perácido *t*-BuOOH, pode se coordenar ao oxigênio e ao iodo de modo análogo ao Cr(VI) do oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol no complexo **B**, formando um intermediário bi-quelado como **C** (esquema 27), também facilmente suscetível à reação de clivagem oxidativa.



Esquema 27: O intermediário bi-quelado **C** e o mecanismo proposto para a reação de clivagem oxidativa em **12** com *t*-BuOOH e CuBr

Uma vez conferido que a reação de oxidação alílica ocorria conforme o desejado apenas sobre o derivado tetraidropirânico iodado **13** (produto minoritário da iodoeterificação de (-)-**1**), levando à formação apenas dos dois produtos desejados **21** e **22** em rendimentos satisfatórios (esquema 21), tentou-se, como meio de obtenção de um derivado tetraidropirânico, reações de expansão do anel tetraidrofurânico do produto majoritário **12**, antes mesmo de efetuar outras tentativas de haloeterificações sobre o (-)-**1**. Isto permitiria, seguindo a tendência normal das reações, a um melhor aproveitamento do derivado THF **12**. Foi escolhido o reagente de Fetizon⁷⁴ (Ag_2CO_3 suportado em celite), conhecido,⁷⁵ entre várias outras aplicações,⁷⁶ por promover reações de expansão de anéis tetraidrofurânicos à tetraidropirânicos (esquema 28).



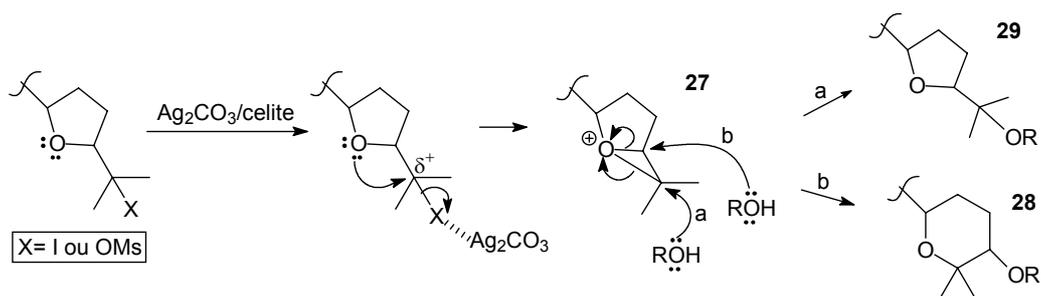
Esquema 28: Exemplo⁷⁵ de sistema tetraidrofurânico que sofre expansão de anel através do uso do reagente de Fetizon

⁷⁴ M. Fetizon, M. Golfier, *CR(C)* **1968**, 267, 900.

⁷⁵ T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2933.

⁷⁶ Outras aplicações do reagente de Fetizon incluem oxidações de álcoois, dióis, lactóis e carboidratos, entre outras. Vide S. D. Burke, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis - Oxidizing and Reducing Agents*, R. L. Danheiser, ed.; John Wiley & Sons, **1999**, pag. 361.

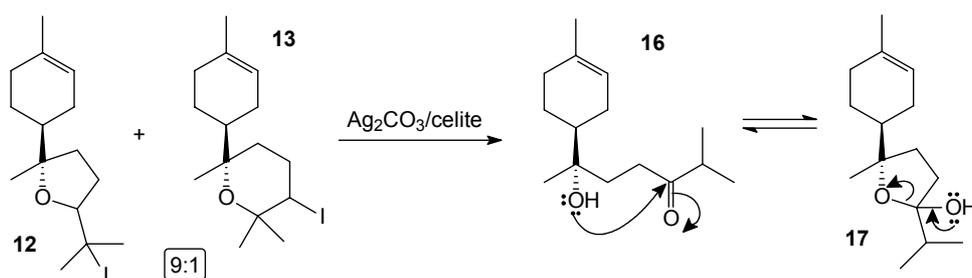
Não foi encontrado na literatura um mecanismo para a reação em questão. Acreditamos que, sob estas condições, um intermediário oxônio pode estar envolvido, o qual sofre ataque pelo nucleófilo do meio (ROH), podendo levar à formação do produto. Transpondo essa proposta para o nosso caso, um mecanismo como o apresentado no esquema 29 pode ser sugerido. Neste caso, o ataque de um nucleófilo ao oxônio genérico **27** pode levar, dependendo do carbono atacado, ao derivado THP **28** ou ao THF **29** (esquema 29).



Esquema 29: Proposta de mecanismo da reação de expansão de anel tetraidrofurânico com $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$

Esta reação ainda teria a vantagem de poder fornecer um derivado tetraidropirano com substituinte hidroxílico ou derivado em C4' de forma direta, o que seria excelente para a obtenção de **5** (esquema 10).

Deste modo, foi testado o uso deste reagente sobre o derivado tetraidrofurânico **12** (+ **13**), sob diversas condições (tabela 3). No entanto, surpreendentemente, ocorreu novamente, em todos os casos (tabela 3), a formação do produto **16** em equilíbrio com **17** (esquema 30), anteriormente obtido nas reações de **12** com bases (esquema 18), em rendimentos também semelhantes aos anteriores (de 80 a 85%). Apenas para as reações envolvendo o álcool benzílico como nucleófilo (reação 4, tabela 3) os rendimentos foram menores, em torno de 40-45%. Porém, em nenhuma das condições testadas ocorreu a recuperação do derivado tetraidropirânico **13** ou o isolamento do derivado tricíclico **18** (figura 11).



Esquema 30: Reação dos derivados iodados **12** e **13** com o reagente de Fetizon (Ag_2CO_3 em celite), onde ocorreu formação do produto **16** (em equilíbrio com sua forma **17**)

Tabela 3: Condições testadas e rendimentos obtidos nas reações de **12** e **13** com o reagente de Fetizón (Ag_2CO_3 /celite)

Reação	Condições	
1	Ag_2CO_3 , acetona, H_2O , t.a., 1,5 h	80-85%
2	Ag_2CO_3 , acetona, MeOH, t.a., 2 h	80-85%
□	Ag_2CO_3 , benzeno, MeOH, t.a., 1,5 h	80-85%
4	Ag_2CO_3 , acetona, BzOH, t.a., 5 h	40-45%

A identificação destes produtos (**16** em equilíbrio com **17**) foi primeiramente realizada através de simples comparação de seus espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{13}C -DEPT e IV com os anteriormente obtidos nas reações de **12** e **13** com DBO e MeONa (esquema 18). No entanto, apenas para confirmação mais precisa, foi repetida sobre estes produtos a reação de derivatização da carbonila de **16** à oxima, pelo tratamento da mistura de produtos com cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio em etanol, sendo novamente obtido o derivado oxima **15** (figura 10) em 91% de rendimento.

Entretanto, nestas reações foram isolados e detectados alguns produtos minoritários inéditos até então, como os derivados **30** (figura 17), formados em pequena quantidade (< 4%) na reação de **12** com Ag_2CO_3 em benzeno e metanol (reação □, tabela 3) e os derivados **31** (figura 17), formados também

em pequenas quantidades (< 1%) na reação de **12** com Ag_2CO_3 em acetona e água (reação 1, tabela 3). Convém ressaltar que os derivados **30** foram isolados na forma de mistura diastereoisomérica, enquanto que os derivados **31** foram apenas detectados⁷⁷ na reação, também na forma de mistura diastereoisomérica.

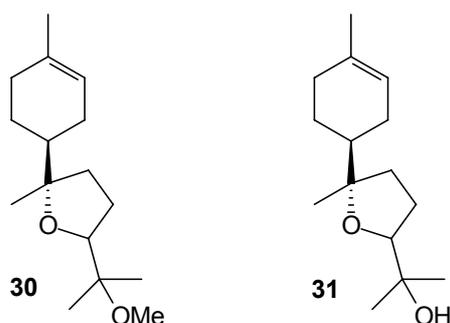
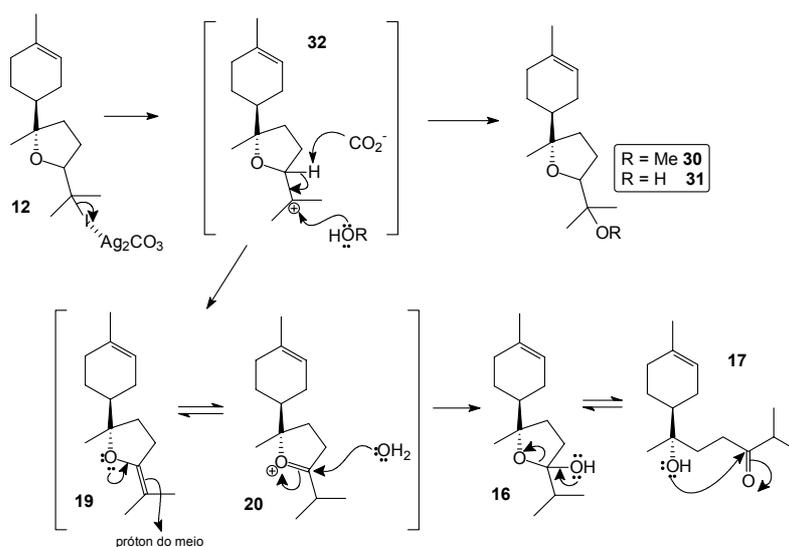


Figura 17: Produtos minoritários das reações de **12** com Ag_2CO_3 /celite

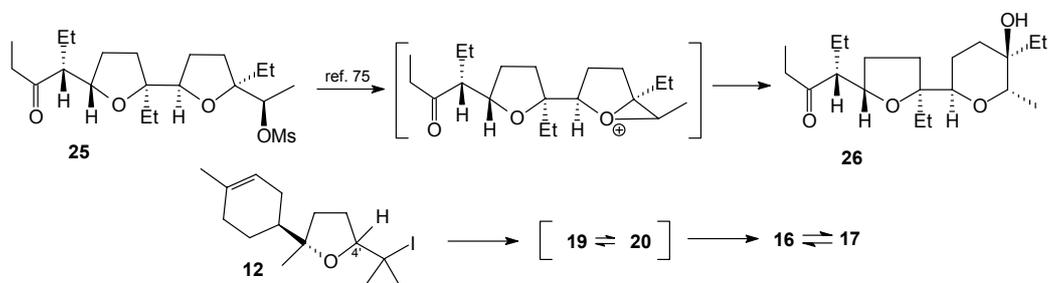
Em analogia ao mecanismo proposto para as reações de **12** e **13** com as bases DBU e MeONa (esquema 19), sugerimos que algo também poderia ser aplicado às reações com Ag_2CO_3 : neste caso, um carbocátion como **32**, proveniente da ação do Ag^+ no meio, daria origem a **30** (reação em H_3COH) ou **31** (reação em H_2O), ou então, por ação do íon carbonato CO_3^{2-} , levaria a formação direta do intermediário alquilideno exoanomérico **19**, em equilíbrio com sua forma oxônio **20**, o qual sofreria ataque nucleofílico da água, como anteriormente (esquema 31).

⁷⁷ Estes produtos (**31**) foram detectados dentro dos espectros de RMN ^1H da mistura de **16** e **17** obtida pela reação 1, tabela 3 e isolados somente pela CC após o tratamento de **16** e **17** com cloridrato de hidroxilamina para derivatização à oxima (com os dois diastereoisômeros separados). Os mesmos já eram conhecidos em nosso laboratório, sendo obtidos em outras reações sobre o (-)-**1** realizadas por outros membros de nosso grupo de pesquisa (vide notas 31 e 94). A detecção destes produtos no espectro de RMN ^1H de **16** e **17** foi possível pela presença dos sinais altamente característicos em 3,68 (m) e 3,79 (t) ppm neste espectro, referentes aos H4' dos diastereoisômeros do composto (vide espectro E.23 em 6. Espectros).



Esquema 31: Mecanismo proposto para a reação de **12** com Ag_2CO_3 que explica a formação tanto do produto majoritário **16** (em equilíbrio com **17**), como dos minoritários **30** e **31**

Comparando nossos resultados (tabela 3) com os do exemplo⁷⁵ nos quais nos baseávamos para esta reação com o Reagente de Fetizón (esquema 28), podemos perceber, entre as diferenças estruturais dos substratos envolvidos nestas reações (**12** e **25**), uma que pode explicar a falta de êxito em nosso caso. Provavelmente, a ausência de um hidrogênio α ao oxigênio do anel THF e vicinal ao grupo de saída (como o H4' de **12**) no substrato da literatura **25** (neste caso, o carbono vizinho ao grupo de saída é um C_0 , tetrasubstituído) impossibilita a formação de um intermediário como o **19** proposto em nosso caso (esquema 31), permitindo apenas a formação de um intermediário que leva a **26** (esquema 32). Isto explicaria, portanto, a diferença entre os produtos obtidos na reação de **12** (esquema 30 e tabela 3) e **25** (esquema 28).



Esquema 32: Comparação entre os substratos **12** e **25** e seus prováveis intermediários nas reações com $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$

Após o insucesso nas tentativas de expansão do anel THF de **12**, partimos para novas tentativas de haloeterificações sobre o (-)-bisabolol **1**, visando melhorar a proporção dos derivados THP em relação aos isômeros THF.

Seria utilizado agora como eletrófilo o bromo, através do reagente 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadienona, TBCO (figura 18). Este reagente, já citado anteriormente, foi desenvolvido por Kato em 1975⁴⁰ e divulgado por ele, na época,^{38a} como um reagente que favorecia a formação de anéis THP em detrimento aos isômeros THF quando utilizado como doador de bromo eletrofílico em ciclizações de sistemas hidroxílicos γ,δ -insaturados com posição terminal da olefina dissustituída, como em (-)-**1** (vide esquema 11 em **1.Introdução e Objetivos**).

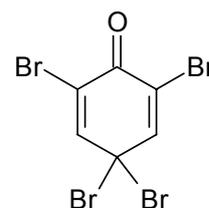
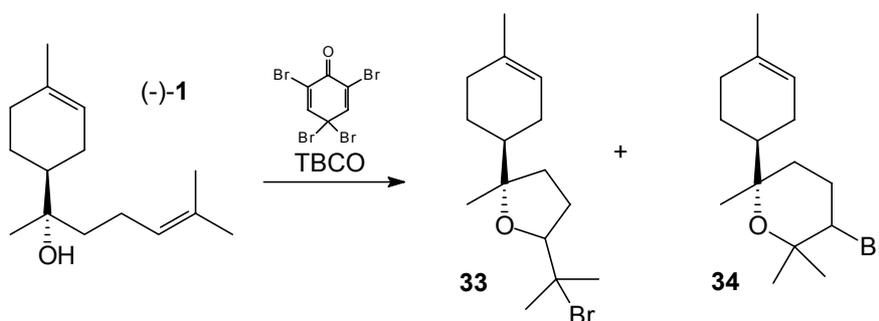


Figura 18: TBCO

No entanto, veremos adiante que isto é muito mais dependente da estrutura do substrato envolvido na ciclização e do meio de reação, que do reagente utilizado na mesma.

Nas diversas reações descritas na literatura envolvendo o uso deste reagente, os solventes mais utilizados são diclorometano e nitrometano. Deste modo, foi testado o uso deste reagente sobre o (-)-bisabolol **1** com estes solventes e também sob várias outras condições (tabela 4), afim de verificar mudanças nas proporções entre os derivados bromados tetraidrofurânicos **33** e tetraidropirânicos **34** (esquema 33 e tabela 4).



Esquema 33: Bromoeterificação do (-)-bisabolol **1** com TBCO

Tabela 4: Condições e resultados das reações testadas de bromoeterificação de (-)-1 com TBCO

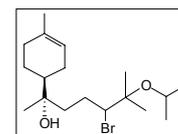
Reação	Condições	Proporções ^a		Rendimentos ^c
		33a:33b:34a:34b^b	33:34	
1	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 6,5 h	7,4:9,6:2,8:1	4,5:1	80%
2	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 35 min	6,5:8:2,3:1	4,4:1	52%
□	^t PrOH, 0 °C → t.a., 19 h	6,3:7,1:2,2:1	4,2:1	77% ⁷⁸
4	CH ₂ Cl ₂ , -50 °C, 6 h	5,6:5,9:1,7:1	4,2:1	74%
5	MeNO ₂ , 0 °C, 5 h	2,5:3,3:1,9:1	2:1	92%
6	MeNO ₂ , t.a., 16 h	3,8:4,7:2,9:1	2,2:1	88%
7	MeNO ₂ , 35 °C, 19 h	9,7:9:7,2:1	2,3:1	78%
8	MeNO ₂ , 65 °C, 1,5 h	---:---:9,1:1	--	14% (34a)
9	DMF, t.a., 3h	6,2:9,9:2,7:1	4,3:1	75%
10	DMF, 75 °C, 4h	---:---:2,7:1	--	8% (34a)
11	DMSO, t.a., 21h	6,4:8:2,1:1	4,6:1	35%
12	DMSO, 80 °C, 3 h	---:---:3,3:1	--	8%

^a A proporção entre os produtos foi determinada por CG/EM. ^b a e b: diastereoisômeros.

^c Rendimentos descontando o (-)-1 recuperado nas reações.

Em todas as condições testadas (reações 1-7, 9 e 11, tabela 4) observou-se a formação de uma mistura dos derivados bromados THF **33** junto aos THP **34** (cada um na forma de mistura diastereoisomérica), com os derivados THF **33** como majoritários. Primeiramente, a identificação destes compostos foi baseada na comparação de seus dados espectroscópicos com os de seus análogos iodados **12** e **13**, já que suas estruturas (e seus espectros) eram similares. A maior diferença espectral de **33** e **34** em relação aos derivados iodados **12** e **13**, e de maior evidência, era o deslocamento químico dos sinais dos hidrogênios 4' no espectro de RMN ¹H, que por sua vez, ainda apresentavam praticamente as mesmas multiplicidades (figura 19). Foram feitas também comparação dos sinais dos nossos compostos com os de derivados cíclicos bromados encontrados na literatura^{38b,38c,79} (figura 19).

⁷⁸ Nesta reação (□, tabela 4), ocorreu também a formação minoritária de produtos não-ciclizados (mistura diastereoisomérica) bromados em C4', oriundos de ataque nucleofílico do solvente no C5' do intermediário bromônio, isolados em 19% de rendimento (vide estrutura ao lado). Não se isolou ou detectou produtos de ataque do solvente à posição menos impedida do bromônio (C4'). Esta foi a única condição onde se observou outro produto além dos derivados cíclicos **33** e **34**.



⁷⁹ H. Shirahama, M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088. Esta referência é novamente citada dentro da nota 84, de grande importância dentro do trabalho.

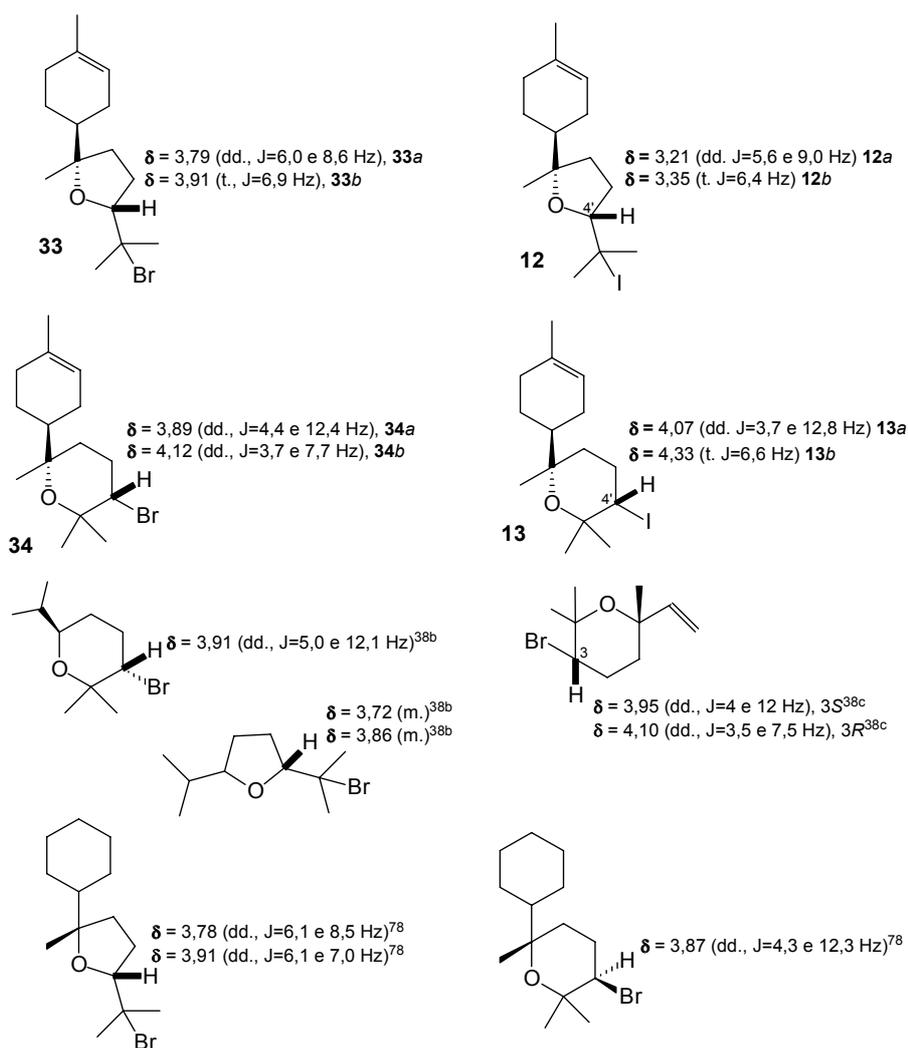


Figura 19. Comparação dos sinais de H4' dos derivados bromados **33** e **34** com os iodados **12** e **13** (negrito) e análogos bromados da literatura.^{38b,38c,79} Valores de δ em ppm

No entanto, com a mistura de **33** e **34** foi enfrentada uma dificuldade na integração destes sinais referentes aos hidrogênios 4' no espectro de RMN ¹H, em função de ocorrer uma sobreposição do sinal de H4' de **33b** (um tripleto) com o de **34a** (um duplo duplete, figura 20). É importante lembrar que a proporção da mistura dos derivados cíclicos iodados **12** e **13** foi facilmente determinada por integração destes sinais no espectro de RMN ¹H da mistura (figura 9).

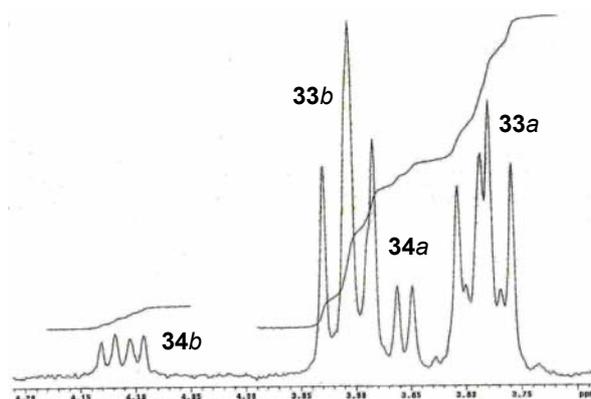


Figura 20: Os sinais de H4' no espectro de RMN ^1H da mistura 4,5:1 de **33** e **34** (obtida pela reação 1 da tabela 4). RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 .

Deste modo, a determinação da proporção entre os derivados **33** e **34** na mistura passou a ser realizada exclusivamente através de análise de CG/EM (figura 21, cromatograma 1). Para isto, precisávamos saber qual pico cromatográfico era referente à qual composto. No entanto, a mistura de **33** e **34** era, analogamente à mistura de **12** e **13**, praticamente inseparável por CC, não possibilitando a injeção isolada de cada um dos compostos. Porém, através de uma CC minuciosa, foi possível isolar dois grupos de produtos constituídos, cada, por um diastereoisômero **33** junto a um diastereoisômero **34**, segundo análises espectroscópicas de RMN ^1H de cada grupo⁸⁰ (figura 21). Esta foi a melhor separação que se conseguiu destes compostos⁸¹ (figura 21).

⁸⁰ Isto também foi conseguido com a mistura dos derivados cíclicos iodados **12** e **13** (vide nota 53). Cada conjunto de produtos era constituído de **33a** + **34a** e de **33b** + **34b**, segundo análises de RMN ^1H de cada conjunto (figura 21).

⁸¹ Como tínhamos agora dois conjuntos com dois isômeros cada, foi possível identificar cada um dos quatro compostos dentro do cromatograma da mistura de **33** e **34**. Um dado de extrema importância para se alcançar isto, é que os perfis de fragmentação dos isômeros (THF **33** e THP **34**) no espectro de massa do cromatograma, eram diferentes.

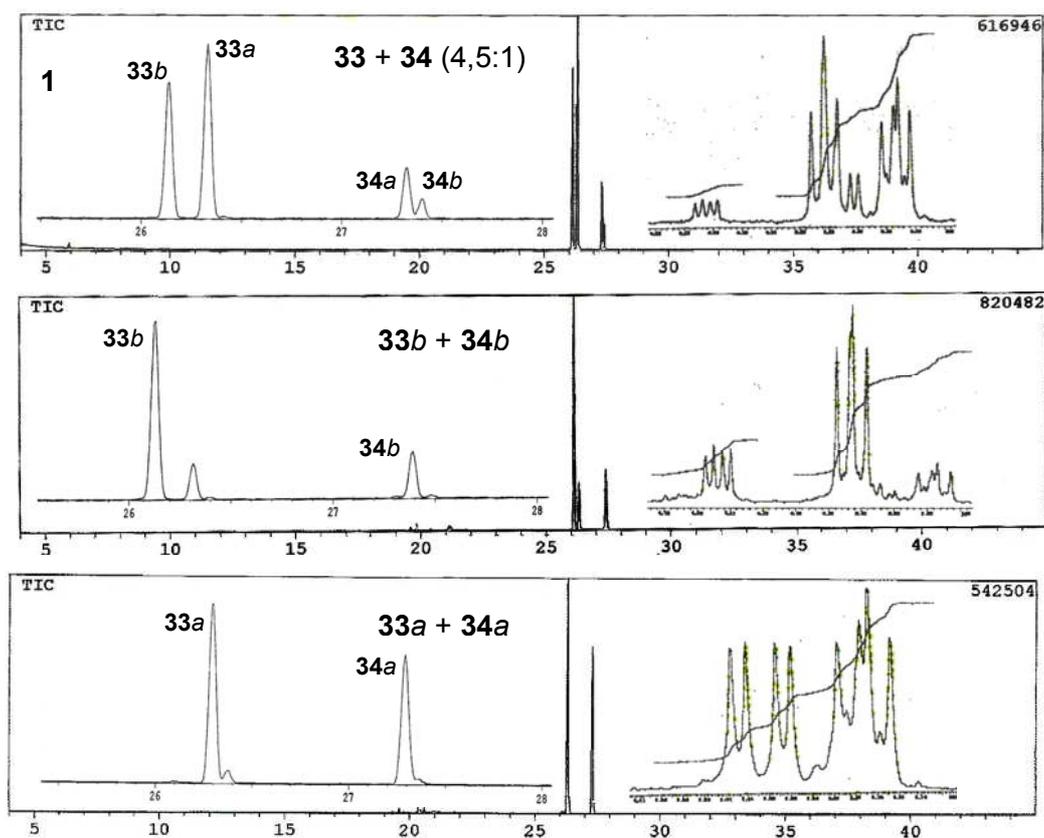


Figura 21: Cromatogramas e expansões do espectro de RMN ^1H (sinal de H4') das misturas de **33a** + **34a** e **33b** + **34b**. RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 ; método cromatográfico **M2**

Um segundo aspecto de grande importância foi a verificação de que a mistura de **33** e **34**, assim como a mistura de **12** e **13**, também apresentava instabilidade, porém não tão acentuada como a mistura 9:1 de **12** e **13**.⁸²

Analisando os resultados da tabela 4, podemos inicialmente concluir que, dentre as condições testadas, as proporções observadas entre os isômeros THF **33** e THP **34** mudavam apenas quando o solvente utilizado era nitrometano (reações 5-7). Depois da melhor identificação dos picos em CG/EM, pudemos realmente confirmar que, inversamente ao que esperávamos, ocorreu, em todas as condições testadas, a formação majoritária

⁸² Neste caso, era verificada decomposição total da mistura após ~3 dias em bancada a t.a. Em freezer, era possível o armazenamento da mistura por, no mínimo, uma semana. No entanto, até este ponto não sabíamos se, analogamente a **13**, os derivados THP bromados **34** eram estáveis, o que poderia indicar que a maior estabilidade apresentada pela mistura dos derivados bromados **33** e **34** em relação à dos iodados **12** e **13**, seria em função da maior quantidade de **34** presente na mistura.

dos derivados THF **33**. Isto estava em oposição aos resultados da literatura para as ciclizações de sistemas 4-alquenóis análogos ao do (-)-**1**^{38,40} nos quais nos baseávamos (esquema 11). No entanto, apesar dos derivados THF (agora bromados, **33**) ainda serem majoritários, foi aumentada a proporção a favor dos derivados THP se compararmos estes resultados (tabela 4) com o anterior utilizando iodo como eletrófilo (esquema 15), principalmente nas bromoeterificações onde se utilizou nitrometano como solvente (reações 5-7, tabela 4). Parecia então, *a priori*, que o uso do TBCO realmente favorecia, em pequena escala, a formação de derivados THP em ciclização de 4-alquenóis (como afirmado por Kato⁴⁰).

Quanto ao efeito do solvente, citado acima, poderíamos pensar que simplesmente o aumento da sua polaridade e assim, do meio, favoreceria a formação dos derivados THP, porém os resultados obtidos com DMF e DMSO (reações 9 e 11), solventes de alta polaridade (até mais polares que o nitrometano⁸³), não nos mostram isto. Quando discutimos efeitos de solvente, uma propriedade muito importante é a capacidade de solvente em reagir às mudanças de distribuição de cargas envolvidas nas espécies ao longo da reação. Dentro deste contexto, talvez o parâmetro mais importante seja o efeito de solvatação que um solvente exerce nas espécies envolvidas na reação (principalmente no ET), fator este não expresso apenas pela sua polaridade, mas principalmente pela sua interação com o soluto, o que depende de fatores estruturais específicos entre as moléculas e do tipo de mecanismo envolvido na reação. No caso específico do nitrometano, estes fatores podem estar fortemente associados ao grupo -NO₂ deste solvente. Deste modo, não necessariamente o solvente de maior polaridade (maior constante dielétrica) é o que necessariamente melhor estabilizará por solvatação o sistema. Assim, considerando que a reação de formação do derivado THP ocorra segundo um mecanismo com algum caráter S_N1, envolvendo separação de cargas no ET, o solvente que melhor estabilizar por solvatação esta espécie favorecerá mais a

⁸³ A polaridade de um solvente está diretamente ligada aos seus valores de constante dielétrica, ϵ . Os valores de ϵ do MeNO₂, DMSO e DMF são, respectivamente, 36, 47 e 37. Em termos estruturais, a constante dielétrica de um solvente é consequência do dipolo permanente da molécula e de sua polarizabilidade, capacidade de distorção de sua distribuição eletrônica. Vide F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed., Plenum Press, New York and London **1993**, pag 232.

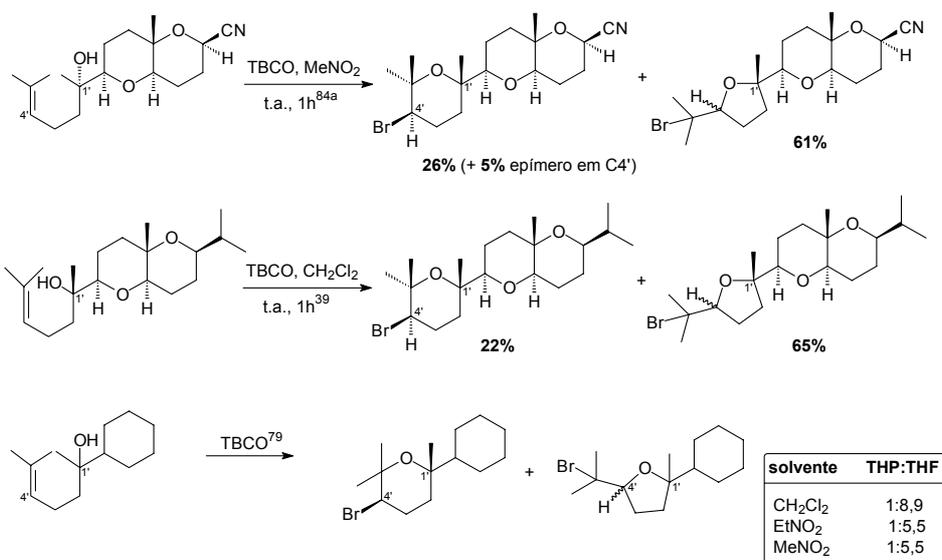
ocorrência da mesma. Dentre os solventes testados (tabela 4), o que mais permitiu isto foi o nitrometano.

Deste modo, já tínhamos evidências experimentais de que simplesmente o uso do TBCO não era o único fator responsável pela proporção observada entre os derivados THF **33** e THP **34** e, portanto, que o reagente utilizado como eletrófilo nestas ciclizações não é, de fato, o fator decisivo nas proporções observadas entre estes isômeros.

Até este ponto do trabalho, ainda não tínhamos conseguido a obtenção dos derivados THP como produtos majoritários nestas reações de ciclização do (-)-bisabolol **1**, seja pela utilização do iodo ou do bromo como eletrófilos, em contradição à todos os exemplos na literatura^{37,38,40} nos quais tínhamos nos baseado até o momento (esquema 11).

Assim, após estes resultados, uma pesquisa mais exaustiva do uso do reagente TBCO em ciclizações de 4-alquenóis foi realizada, que permitiram descobrir algumas considerações extremamente importantes para estas reações: foi verificado que em bromoeterificações com este reagente em sistemas análogos ao do (-)-bisabolol **1**, com olefina dissubstituída na posição terminal e, adicionalmente, com substituintes volumosos no carbono 1' (como o anel *p*-mentânico do (-)-**1**), é comum⁸⁴ a formação majoritária dos derivados THF em relação aos isômeros THP (Esquema 34). Portanto, os fatores estruturais do substrato mostraram ser decisivos na proporção obtida entre os isômeros: não apenas a substituição ao final da insaturação da cadeia (mono- ou dissubstituída), mas, principalmente, o volume dos substituintes em C1'.

⁸⁴ Foram encontrados vários exemplos desta situação, a maioria deles envolvendo as sínteses completas do (+)-Thyrsiferol e (+)-Venustatriol. Como exemplos, temos a referência 39, (a) E. J. Corey, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3171, e a referência 79.



Esquema 34: Exemplos^{39,79,84a} de bromoeterificações com TBCO em sistemas 4-alquenóis com posição terminal da olefina dissustituída e com substituintes volumosos em C1' (numeração baseada na cadeia lateral do (-)-1)

Na verdade, de acordo com o que observamos, este último parece ser o fator que mais influencia na proporção observada entre os isômeros nestas reações. Desconfiávamos, ao início do trabalho, que o fator estrutural que realmente importava na cicloeterificação do (-)-1, podendo influenciar diretamente na proporção entre os dois isômeros possíveis, era a substituição do carbono terminal (C5') da insaturação. Daí o fato de concentrarmos nossa pesquisa inicial em exemplos de sistemas duplamente substituídos com metilas na posição terminal da olefina, como no (-)-1 (esquema 11). No entanto, a influência exercida pela presença de um substituinte volumoso na posição C1' parece ser maior, e ocorre justamente por questões estéricas atuantes no estado de transição (ET) proposto na literatura^{38d,e,f} para a formação dos derivados THP, em conformação cadeira (figura 22a).

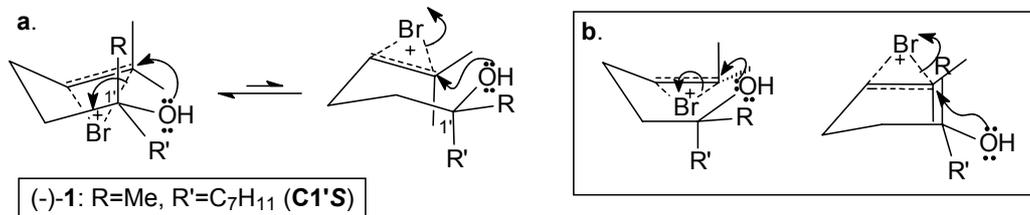


Figura 22: **a.** O ET cadeira proposto^{38d,e,f} na cicloeterificação de um sistema 4-alquenol com posição terminal da olefina dissustituída, e **b.** as conformações bote que o intermediário bromônio do (-)-1 pode assumir durante a ciclização

No caso de sistemas 4-alquenóis com substituintes volumosos em C1', como o (-)-1 (e os substratos do esquema 34), a formação deste ET em conformação cadeira (figura 22a) é dificultado pelas interações 1,3 diaxiais altamente repulsivas envolvendo este e os demais substituintes, tornando a ciclização para formação de derivados THP um processo altamente energético.^{38d,e,f} Nossa proposta é que estes sistemas podem então adotar conformações do tipo bote no ET da reação (figura 22b), tanto para a formação dos derivados THF como para os THP.

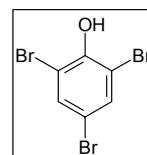
Portanto, podemos concluir que a regioseletividade nessas ciclizações de sistemas hidroxílicos γ,δ -insaturados está diretamente ligada ao volume dos substituintes presentes no sistema 4-alquenól (ao ponto de se observar inversão entre as proporções dos mesmos), e aos efeitos de solventes que atuam na estabilidade do intermediário halogenônio da reação.⁸⁵

Voltando aos nossos resultados obtidos nas bromoeterificações do (-)-1 (tabela 4), vale ressaltar que, na maior parte das vezes, as reações não eram completas e o (-)-1 recuperado estava sempre contaminado por 2,4,6-tribromofenol,⁸⁶ subproduto da reação, de Rf idêntico ao material de partida. Finalmente, como já citado, os derivados bromados **33** e **34**, assim como os iodados **12** e **13**, eram praticamente inseparáveis por CC, o que tornava muito difícil a obtenção dos derivados tetraidropirânicos puros (ausentes dos derivados THF **32**) para prosseguir a rota proposta.

Tendo em vista todos estes comentários, alguns resultados melhores puderam ser obtidos utilizando nitrometano como solvente a 65 °C (reação 8, tabela 4). Neste caso, submeteu-se a reação a aquecimento moderado com o intuito de forçar o consumo total do material de partida, tornando-a completa.

⁸⁵ Boas discussões exatamente acerca destes fatores em ciclizações de 4-alquenóis podem ser encontradas nas referências 38d,e,f; 39 e 79. É interessante ressaltar que nas duas últimas citações é mencionada a declaração de Kato sobre o favorecimento na obtenção de derivados THP pelo uso do TBCO (vide referências 38a e 40).

⁸⁶ O 2,4,6-tribromofenol (ao lado), produto de reação do reagente TBCO, foi identificado através de comparação da análise de IV de algumas frações coletadas com seu espectro de IV da literatura (Sadler Standard Spectra, *Infrared Grating Spectra*, 1 a 500, 466K). Para a determinação da quantidade do (-)-1 recuperado nestas reações com TBCO, era realizada uma análise por CG/EM da mistura, sendo descontada a massa referente ao 2,4,6-tribromofenol por integração dos picos cromatográficos.



Segundo acompanhamento da reação por CCD, isto realmente ocorreu e, adicionalmente, foi possível o isolamento apenas de um dos diastereoisômeros de **34**, o majoritário **34a**, isento de seus isômeros THF **33**.⁸⁷ Isto também foi alcançado nas outras reações submetidas a aquecimento (reações 10 e 12, tabela 4), porém nestes casos o derivado **34a** foi isolado em rendimentos menores. Desconfiamos então que os derivados THF **33** estivessem sofrendo decomposição no próprio meio de reação, em função do aquecimento. O que reforçou esta nossa hipótese era a instabilidade apresentada pelos análogos iodados **12** (os THF bromados **33** também podiam ser instáveis, como já citado). Aliás, justamente em função da formação de produtos laterais, oriundos da decomposição de **33**, não foi possível o isolamento do outro diastereoisômero de **34**, o minoritário **34b**. No entanto, sua detecção era possível por análise de CG/EM da mistura de produtos, o que possibilitava determinar a proporção entre os diastereoisômeros deste composto (**34a** e **34b**, tabela 4) mesmo nas reações com aquecimento. Portanto, concluímos que a melhor maneira de se obter o derivado THP **34** puro, em 14% de rendimento (**34a**) foi através da reação 8 da tabela 4.

A configuração do carbono assimétrico 4' do derivado **34a** foi proposta como sendo *R*, de modo análogo ao derivado THP iodado **12a** (figura 13). Deste modo, foi assumido que o derivado **34a**, por ser o derivado THP majoritariamente formado, provavelmente apresenta seus dois substituintes mais volumosos (o bromo e o anel *p*-mentânico) na posição equatorial em sua conformação cadeira mais estável (figura 23). Assim, a estereoquímica proposta está condizente com a multiplicidade do sinal de H4' (duplo duplete) e seus valores de acoplamentos ³J com os hidrogênios vicinais 3' (³J_{4'-3'}) encontrados no composto (figura 23).

⁸⁷ Neste caso, isolou-se por CC um produto que, por CCD, parecia ser a mistura sempre anteriormente isolada (constituída dos derivados THF **32** e THP **33**). No entanto, após análises espectroscópicas de RMN ¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT, vimos que tínhamos em mãos apenas um dos diastereoisômeros **33**, o majoritário **33a**, ausente dos derivados THF **32** ou qualquer outro produto, isolado com alto grau de pureza.

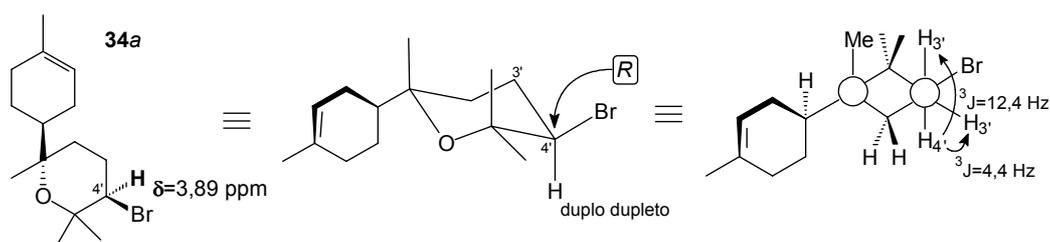
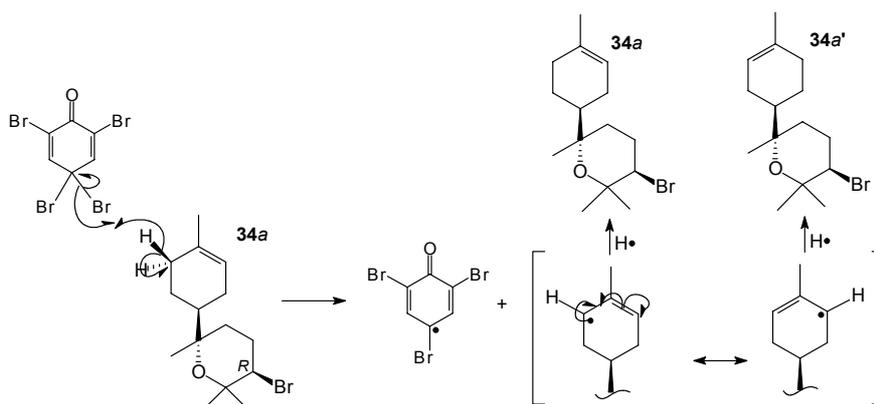


Figura 23: Conformação mais estável do anel THP do derivado bromado **33a**

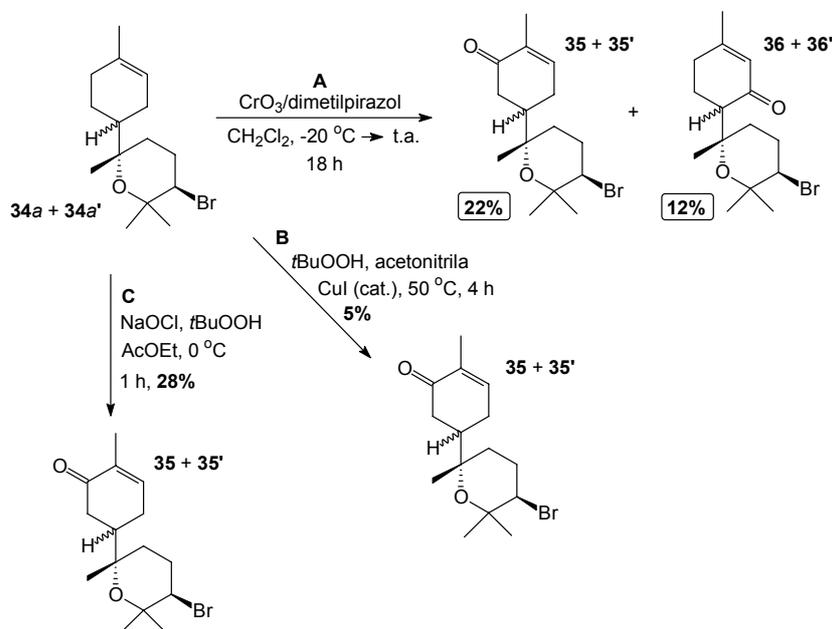
Deste modo, através das reações com TBCO, finalmente tínhamos conseguido o isolamento de um derivado THP do (-)-bisabolol **1** puro de forma direta na reação de ciclização, apesar do baixo rendimento observado (~14%, reação **8**, tabela 4).

No entanto, foi observado no espectro de RMN ^1H de **34a** a duplicação nos sinais das metilas 6', 7' e 8', e no espectro de RMN ^{13}C , a duplicação na maioria de seus sinais, numa situação muito parecida com a que tínhamos com os derivados oxidados **11** (+ **11'**) e **21** (+ **21'**), produtos de oxidação alílica em C6 de **10** e **13**, respectivamente (tabela 1 e esquema 21). Nestes casos havia sido proposta a epimerização no carbono 4 em função da isomerização da olefina endocíclica durante a reação de oxidação com Cr(VI). Isto nos levou a propor que o mesmo estaria ocorrendo para **34a**: em função do aquecimento do meio reacional, pode ocorrer clivagem homolítica (ou heterolítica) de uma das ligações C-Br em C4 do reagente TBCO, e ataque do bromo ao próton alílico de **33a** (podendo isto ocorrer antes, durante ou depois da ciclização da cadeia lateral do (-)-**1**, sendo representado sobre **34** apenas por opção, esquema 35). Isto levaria então, à formação de uma espécie radicalar (ou iônica) semelhante à espécie **A** (figura 7), que após regeneração do sistema neutro, estaria como mistura epimérica **34a** e **34a'** (esquema 35).



Esquema 35: Proposta de isomerização ocorrida em **34a** durante reação do (-)-**1** com TBCO sob aquecimento. A proposta iônica é igualmente válida.

Apesar desse inconveniente,⁸⁸ foram realizadas várias reações de oxidação alílica sobre a mistura epimérica de **34a** + **34a'** (esquema 36). O primeiro teste efetuado foi justamente a oxidação com o complexo CrO_3 /dimetilpirazol em CH_2Cl_2 ,⁴¹ que permitiu a obtenção dos produtos oxidados **35** e **36** em 22 e 12% de rendimento, respectivamente, isolados junto a seus isômeros em C4', **35'** e **36'** (esquema 36-A). Novamente, não foi detectado nenhum outro produto na reação.



Esquema 36: Oxidações testadas sobre **34a** (+**34a'**)

⁸⁸ Esta isomerização sobre **34** é prejudicial apenas para a obtenção do produto de oxidação alílica em C3 de **34** (**36** (+**36'**), esquema 36), pois, para o derivado oxidado em C6 (**35** (+**35'**), esquema 36) isto iria, de qualquer maneira, ocorrer durante a reação de oxidação alílica.

Os derivados oxidados **35** (+**35'**) e **36** (+**36'**) foram identificados segundo os mesmos critérios aplicados sobre os derivados THP iodados oxidados **21** (+**21'**) e **22**.

Outros métodos para a oxidação alílica de **34a** (+**34a'**) foram testados. A utilização de *t*-BuOOH em acetonitrila sob catálise de Cobre (CuI) a 50 °C^{36b} (17 horas) levou à formação de vários produtos, segundo acompanhamento da reação por CCD. Após purificação por CC, foi isolado o produto oxidado em C6, **35** (+**35'**) em 5% de rendimento, identificado segundo análise de RMN ¹H (esquema 36-B). Não se isolou ou detectou o produto de oxidação em C3, **36** (+**36'**). Apesar do baixo rendimento (5%), foi isolado um dos produtos desejados de oxidação (**35** + **35'**). Repetição desta reação em menor tempo (4 horas) não alterou os resultados.

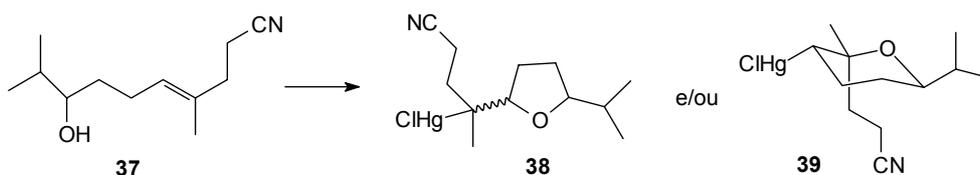
Um outro método testado fez uso de NaOCl e *t*-BuOOH (70% aq) em AcOEt a 0 °C.⁸⁹ O grande interesse neste método se baseava na ausência de metal no meio de reação. Neste caso, o acompanhamento da reação por CCD demonstrou também a formação de vários produtos, porém em menor quantidade que na reação anterior, numa reação de 1 hora. Após purificação do bruto de reação por CC, foi isolado novamente o derivado **35** (junto a seu epímero em C4, **35'**), em 28% de rendimento (esquema 36-C). Não foi possível o isolamento ou detecção espectroscópica do derivado oxidado em C3, **36**. Apesar do isolamento de **35** (+**35'**) em rendimento razoável e bom grau de pureza, não foi possível o isolamento do também desejado derivado **36**.

Deste modo, após estes testes, o melhor método para oxidação dos derivados THP do (-)-bisabolol **1** isolados (**13** e **34a** (+**34a'**)) continuava sendo a utilização do complexo CrO₃/dimetilpirazol em CH₂Cl₂.⁴¹

Paralelamente a estas reações com o TBCO, foi testado um outro método para obtenção de derivados tetraidropirânicos a partir do (-)-bisabolol **1**, desta vez utilizando reações de mercuriciclização. Trabalhos descritos³⁹ mostram que o tratamento do alquenól **37** com acetato de mercúrio, Hg(OAc)₂, em THF:H₂O (1:1) leva à formação dos derivados organomercuriais **38** e **39** na

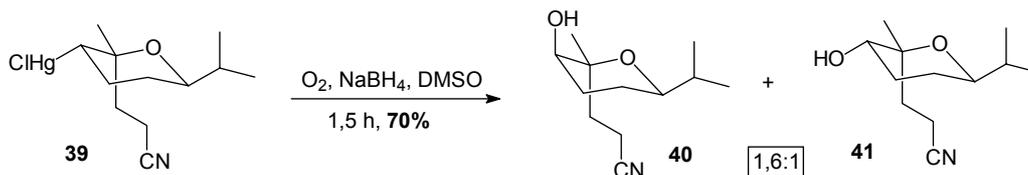
⁸⁹ V. Ragoussis, M. Kolympadi, M. Liapis, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2003.

proporção de 1:1 (esquema 37). No entanto, quando **37** é tratado com trifluoroacetato de mercúrio, $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$, em DMF, é formado apenas o derivado tetraidropirano **39** como produto da reação (93%). O objetivo deste trabalho³⁹ é justamente similar ao nosso: procurava-se a melhor maneira de obter o derivado tetraidropirano **39**, de interesse, isento de seus isômeros tetraidrofuranos **38**.



Esquema 37: Mercuriciclização³⁹ do alquenól **37**

Em seqüência, propunha-se³⁹ um tratamento de demercurização oxidativa⁹⁰ do tetraidropirano organomercurial **39**, que levava a uma mistura do álcool **40** com seu diastereoisômero **41** (esquema 38).



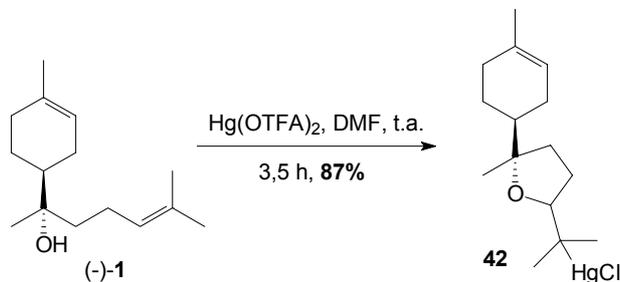
Esquema 38: Demercurização oxidativa⁹⁰ de **39**³⁹

Deste modo, decidimos testar esta seqüência de reações sobre o (-)-bisabolol **1**. Para nós, a vantagem desta reação seria a possibilidade de formação de um derivado tetraidropirano hidroxilado em C4', excelente para a obtenção de **5** (esquema 10).

No entanto, pelo tratamento do (-)-**1** com $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$ em DMF a t.a., numa reação de 3,5 horas, os resultados observados novamente foram opostos aos esperados, sendo isolada uma mistura diastereoisomérica 1,2:1 dos organomercuriais THF **42** em 87% de rendimento (esquema 39). A reação foi conduzida com $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$ preparado *in situ* pelo tratamento de HgO com

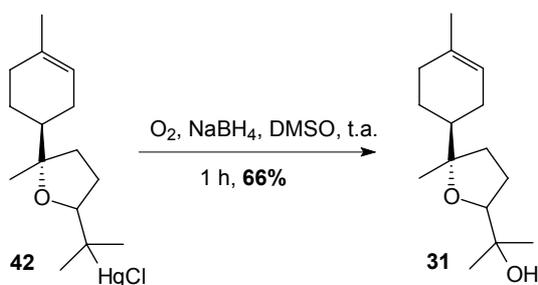
⁹⁰ Esta metodologia é conhecida como demercurização oxidativa de Whitesides. G. M. Whitesides, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 870.

CF₃COOH em DMF, sob ultra-som.⁹¹ Não se detectou a formação de nenhum outro produto na reação, e não foi possível a separação completa⁹² dos diastereoisômeros de **42** (**42a** e **42b**) por CC.



Esquema 39: Mercuricilização do (-)-1 com Hg(OTFA)₂

Analogamente aos produtos das outras ciclizações do (-)-1 (iodo- e bromoeterificação), a verificação do desaparecimento do hidrogênio olefínico da cadeia acíclica do (-)-1 (triplete em 5,13 ppm) e a presença dos sinais em 3,67 e 3,53 ppm (dois duplos dubletos, referentes a H4' de **42a** e **42b**, respectivamente) juntamente com a porção cíclica *p*-mentânica se mantendo intacta, nos levou a concluir que ocorreu reação de ciclização. No entanto, o que nos permitiu a identificação inequívoca de **42** foi a obtenção de **31** como produtos da reação de demercurização oxidativa de **42** com O₂ e NaBH₄ em DMSO a t.a. por 1 hora (esquema 40).



Esquema 40: Demercurização oxidativa de **42**

Após purificação do bruto de reação por CC, foram isolados os derivados THF hidroxilados **31** em 66% de rendimento, com seus dois diastereoisômeros (**31a** e **31b**) separados entre si, na mesma proporção

⁹¹ J. Einhorn, C. Einhorn, J. L. Luche, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4479. Este é um método para formação de vários sais de mercúrio *in situ* baseado em sonicamento.

⁹² Foi possível apenas o isolamento de uma pequena quantidade do diastereoisômero *a* de **42** (majoritário, C4'S) da mistura diastereoisomérica.

anterior (1,2:1).⁹³ Em nenhuma das reações, detectou-se a formação dos derivados desejados THP. Deste modo, podemos acreditar que também nesta reação tivemos a influência do fator do volume do substituinte em C1' atuando na proporção entre os isômeros THF e THP obtidos.

Os derivados hidroxilados **31** já eram bem conhecidos em nosso grupo de pesquisa, sendo frequentemente obtidos pelo tratamento do (-)-**1** com AmCPB³¹ e com *t*-BuOOH sob catálise de titânio,⁹⁴ em reações estudadas por outros membros de nosso laboratório. Convém ressaltar que estes derivados (**31**) também foram anteriormente detectados como produtos minoritários na reação de **12** com Ag₂CO₃/celite em acetona e água (reação 1, tabela 3).⁹⁵

As maiores diferenças entre os dados espectrais de **31** e **42** envolviam os sinais dos hidrogênios 4' no espectro de RMN ¹H (figura 24) e a presença de banda de -OH em 3460 cm⁻¹ no espectro de IV de **31**. Já os sinais dos carbonos quaternários 5' de **31** e **42** apresentavam grande semelhança em seus valores de deslocamento químico (figura 24).

⁹³ A proporção de 1,2:1 é referente aos diastereoisômeros *a:b* de **42** e **31**, e foi determinada pela integração dos sinais dos hidrogênio 4' no espectro de RMN ¹H dos compostos e por análises de CG/EM.

⁹⁴ Esta reação faz parte do projeto de pesquisa de outro aluno de mestrado de nosso laboratório. Vide L. H. B. Baptistella, A. J. L. G. Dias, 27^a Reunião Anual da SBQ e XXVI Congresso Latinoamericano de Química 2004, QO-255, Salvador-BA.

⁹⁵ Vide nota 77. Esta era, portanto, a segunda vez que obtínhamos estes derivados (**31**) em nosso projeto.

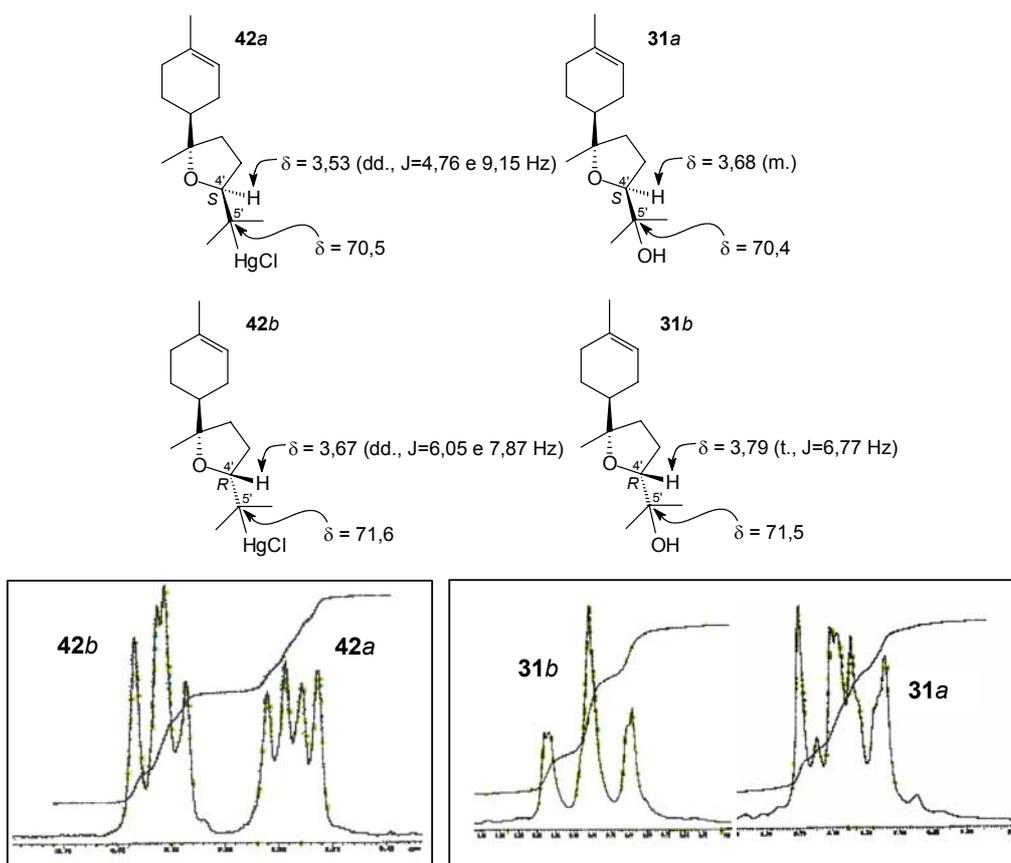


Figura 24: Comparação dos sinais de H4' no espectro de RMN ^1H e C5' de **31** e **42**. Valores de δ em ppm. RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3

Os carbonos assimétricos 4' de **31** (e portanto, de **42**) tiveram suas estereoquímicas propostas através da comparação dos sinais de H4' no espectro de RMN ^1H com os de compostos THF análogos a **31** da literatura.^{29,79} Adicionalmente, a informação fornecida pelo espectro bidimensional de COSY da mistura diastereoisomérica de **31** (figura 25), de que apenas em um dos diastereoisômeros o hidrogênio metínico do anel THF (H4') apresenta acoplamento a longa distância (^5J) com os hidrogênios da metila 8', ligada diretamente ao anel THF (figura 25), sugere que o diastereoisômero em questão possui os dois substituintes maiores do anel THF (o anel *p*-mentânico e o grupo *i*-propila-2-hidroxilado) em *cis*, como em **31b**.

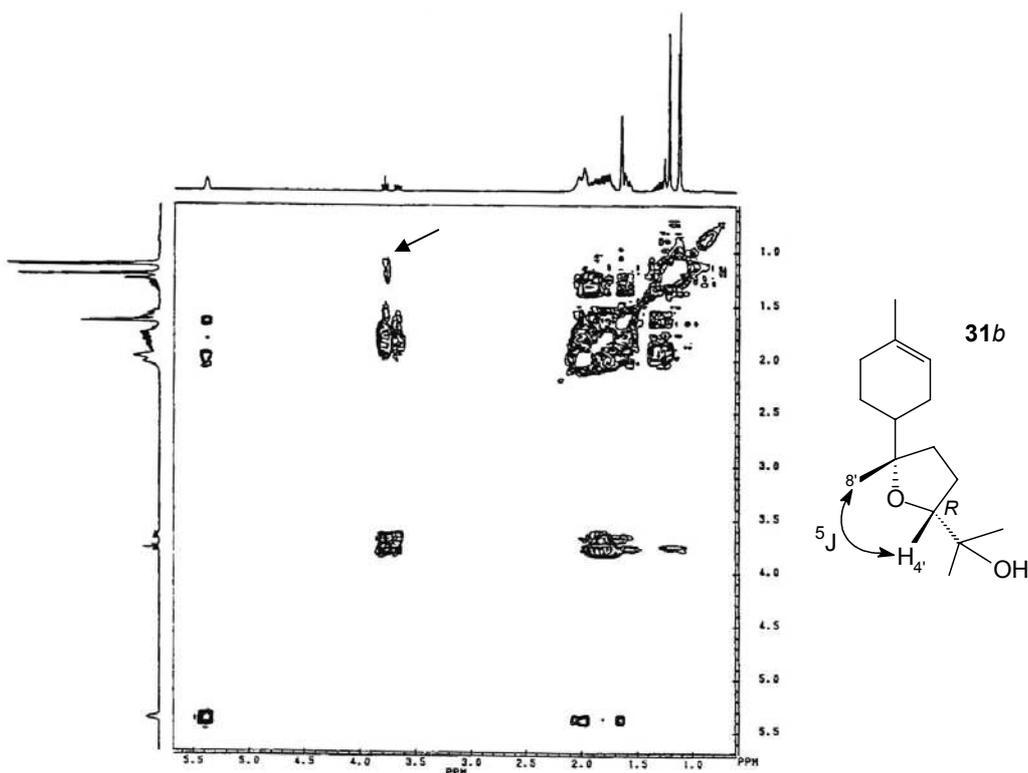


Figura 25: O espectro bidimensional de COSY da mistura diastereoisomérica de **31**

Além do método envolvendo a fabricação *in situ* do reagente $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$,⁹¹ um outro método para a mercuriciclização do (-)-**1** com este reagente foi testado, baseado na síntese e isolamento do $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$.⁹⁶ Deste modo, a reação de mercuriciclização do (-)-**1** foi repetida, mas agora utilizando $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$ previamente sintetizado e isolado,⁹⁶ adicionado ao meio de reação e não gerado *in situ*. Neste caso, foram obtidos os mesmos derivados organomercuriais anteriores (**42**), porém em rendimentos menores, de 65%. Novamente não se detectou a formação dos derivados THP desejados.

Quanto à reação de demercurização oxidativa de **42**, convém ressaltar que quando era submetida à reação uma massa relativamente baixa destes compostos (~150 mg), eram observados como produtos apenas os derivados THF hidroxilados **31** (esquema 40).

⁹⁶ H. C. Brown, M.-H. Rei, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5646. Neste método, o $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$ foi previamente sintetizado pelo tratamento do HgO amarelo com anidrido trifluoroacético em ácido trifluoroacético sob refluxo (vide **5. Parte Experimental** para maiores detalhes).

No entanto, submetendo uma massa maior de **42** (~500 mg) à mesma reação, foi observado, além dos derivados hidroxilados **31**, um produto mais apolar que o material de partida, segundo acompanhamento da reação por CCD, isolado e identificado como a mistura diastereoisomérica⁹⁷ dos derivados THF **43** (32% de **43** e 41% de **31**, figura 26). Estes derivados THF **43** são oriundos da reação de demercurização de **42** apenas com NaBH₄,⁹⁰ e não de sua redução oxidativa.

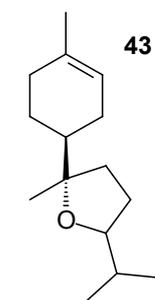


Figura 26: Os derivados **43**

Novamente, não foi possível a separação por CC dos diastereoisômeros de **43**, que apresentavam R_f's praticamente idênticos. O perfil espectroscópico de **43** era muito similar ao dos derivados THF análogos **31** e **42**, bem como dos THF halogenados **12** e **33**, o que permitiu imediatamente concluir que a porção cíclica *p*-mentânica se manteve intacta e que houve reação de ciclização da cadeia lateral acíclica, segundo os espectros de RMN ¹H, ¹³C e ¹³C-DEPT. No entanto, o que nos permitiu a identificação de **43** foi, além dos sinais em 3,57 e 3,68 ppm no espectro de RMN ¹H, referentes aos H4' (um multipletto e um quarteto, respectivamente referentes aos diastereoisômeros **43b** e **43a**), principalmente, a proteção observada para as metilas 6' e 7' em comparação às de **31** e **42** (tanto no espectro de RMN ¹H como no de ¹³C), e a multiplicidade das mesmas (dupletto) em função do acoplamento com H5', a presença de carbonos -CH, segundo análise de RMN ¹³C-DEPT, em 33,1 e 33,2 ppm, referentes aos carbonos 5' de **43** e, finalmente, o desaparecimento dos C₀ em ~70 ppm no espectro de RMN ¹³C, referente aos carbonos 5' de **31** e **42** (figura 27).

⁹⁷ A mistura em questão era composta de ~1:1,2 dos diastereoisômeros **42**.

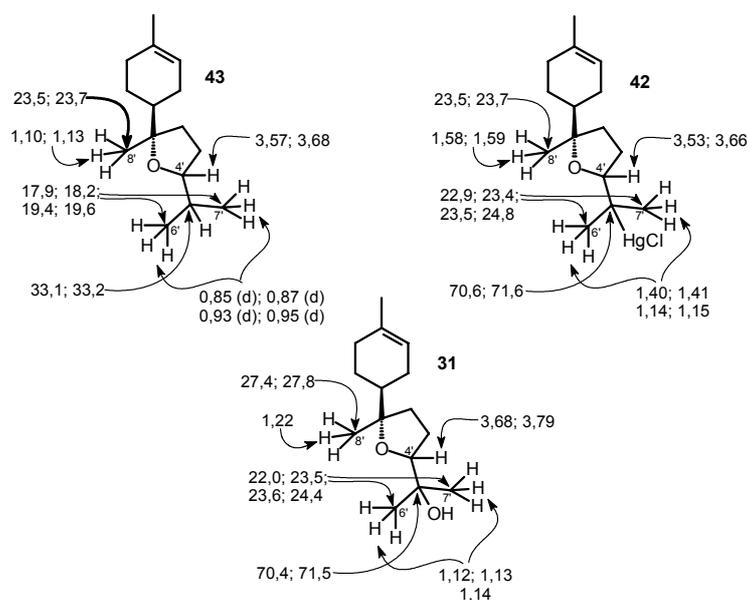


Figura 27: Os principais sinais espectroscópicos dos derivados **31**, **42** e **43**, que permitiram a identificação inequívoca destes últimos. Valores de δ em ppm

Em seguida, tendo em mãos os derivados THF hidroxilados **31**, decidiu-se pela mesilação de suas hidroxilas terciárias com MeSO_2Cl .⁹⁸ Iríamos, sobre os produtos desejados desta reação (derivados THF mesilados **44**, figura 28), testar novamente as reações com o reagente de Fetizon⁷⁴ ($\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$) visando a expansão do anel tetraidrofurano à tetraidropirano.⁷⁵ Apesar de não termos alcançado este resultado nos testes anteriores, poderíamos com isto verificar a influência do grupo de saída nestas reações, o que confirmaria, se não houvesse diferença entre os resultados obtidos com **12** (esquema 30 e tabela 3) e **44** (figura 28), a nossa sugestão inicial acerca da influência de um hidrogênio α ao oxigênio do anel THF e vicinal ao grupo de saída nestas estruturas (vide discussão na página 52).

⁹⁸ É comum encontrarmos na literatura reações de mesilação de hidroxilas terciárias como em **25**. Como exemplo ver: S. Wolfe, C. Zhang, B. D. Johnston, C.-K. Kim, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1066.

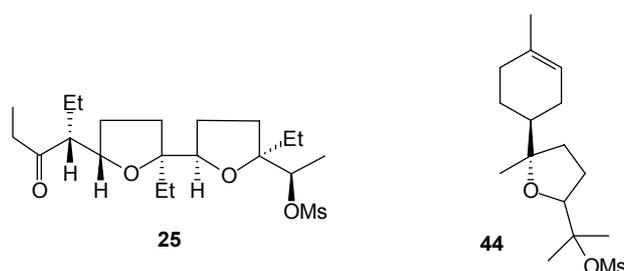
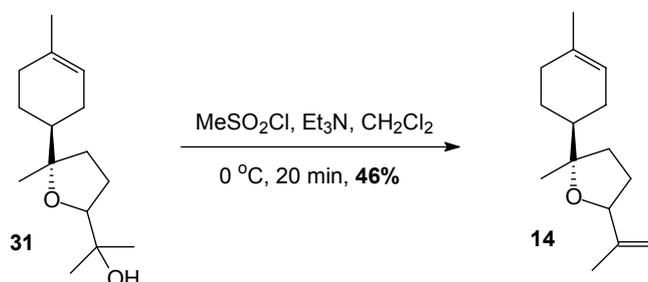


Figura 28: Comparação do derivado mesilado desejado **44** com o composto **25** (exemplo⁷⁵ que sofre expansão do anel THF com $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$)

Deste modo, os derivados **31** foram levados ao tratamento com MeSO_2Cl em presença de Et_3N em CH_2Cl_2 a 0°C .⁹⁸ Após uma reação bastante rápida (20 minutos) o acompanhamento por CCD demonstrou total consumo do material de partida com formação de dois produtos mais apolares (de R_f 's muito próximos entre si). No entanto, após extração e purificação da reação por CC, os produtos em questão foram identificados, após análises de RMN ^1H ; ^{13}C e ^{13}C -DEPT, como uma mistura diastereoisomérica dos derivados insaturados **14**, isolados em 46 % de rendimento (esquema 41). Convém ressaltar que os diastereoisômeros **14** apresentavam R_f 's muito próximos, e não foi possível sua separação por CC.



Esquema 41: Derivados **14** formados na tentativa de mesilação de **31**

Além do sinal referente à olefina endocíclica, um simpleto em 5,39 ppm, a presença dos sinais em 5,02 (simpleto) e 4,79 ppm (triplete, região típica de hidrogênios olefínicos) no espectro de RMN ^1H , juntamente com os sinais em 146,0 e 146,2, e 110,0 e 110,1 ppm no espectro de RMN ^{13}C , referentes a dois C_o 's e dois $-\text{CH}_2$, respectivamente, segundo o espectro de RMN ^{13}C -DEPT, permitiram a identificação de **14** (figura 29). Ainda, em ambos os espectros (RMN ^1H e ^{13}C) foram verificados a presença de duas metilas sobre dupla ligação, em 1,66-22,6 ppm, e em 1,72/1,73-17,8/18,0 ppm, referentes à H7-C7

e H7'-C7', respectivamente. Finalmente, a desproteção dos sinais dos hidrogênios 4' em relação ao composto análogo saturado (**43**), bem como aos outros THF análogos (**12**, **33**, **31** e **42**), confirmam a estrutura **14** (figura 29).

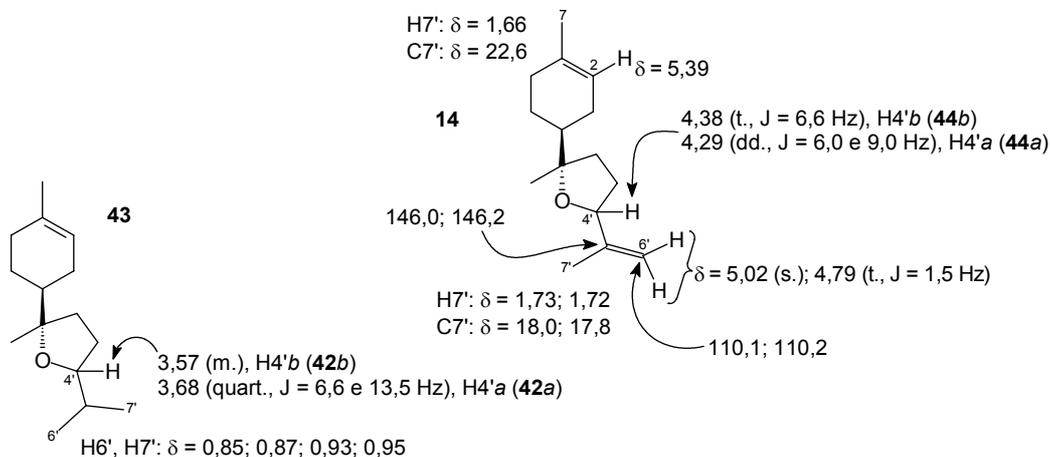
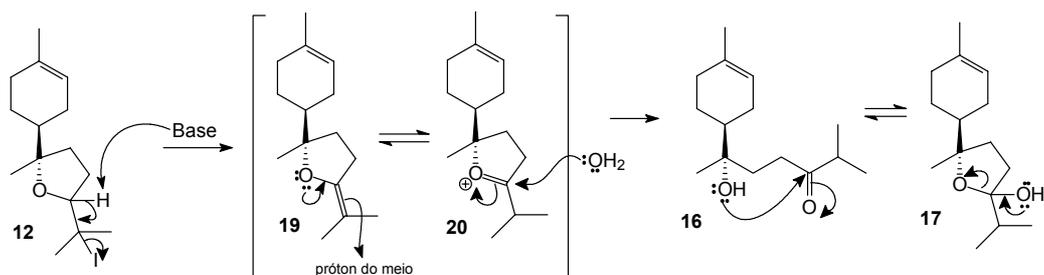


Figura 29: Os principais sinais nos espectros de RMN 1H e ^{13}C que permitiram a identificação de **14** e a comparação de H4' e H7' destes compostos com os dos análogos saturados **42**. Valores de δ em ppm

Quanto à reação, concluímos que para que tenha ocorrido a formação de **14**, necessariamente o derivado mesilado desejado **44** (figura 28) deve ter sido formado, o qual deve ter sofrido eliminação de seu grupo -OMs pela base Et_3N presente em excesso no meio de reação. Sabemos também que a temperatura é um fator fundamental em reações de eliminação. Deste modo, esta reação foi repetida várias vezes com alterações que levaram em consideração todos estes fatores descritos, a fim de evitar a ocorrência de eliminação no meio reacional ou na extração. Primeiramente, a diminuição da quantidade dos reagentes e utilização de quantidades equimolares dos mesmos, juntamente com diminuição da temperatura da reação para -78 °C, não permitiram o avanço da reação, mesmo com posterior adição de mais quantidade (+ 2,5 eq/mol) dos reagentes; A diminuição da temperatura da reação (-78 °C) com utilização de 4 eq/mol dos reagentes levou à formação dos mesmos produtos **14** em menor rendimento (24%). Outros testes, envolvendo o uso de piridina como solvente da reação a t.a. e aquecimento, utilização apenas de $MeSO_2Cl$ a t.a. e aquecimento (sem uso de base), tratamento prévio de **31** com NaH seguido de adição do $MeSO_2Cl$, e substituição da Et_3N por 2,6-

lutidina (base estericamente mais impedida) não levaram à reação alguma. Nestes casos, sempre ocorreu recuperação do material de partida.

Convém ressaltar que o derivado insaturado **14** fora anteriormente desejado como produto das reações de **12** com as bases DBU e MeONa (esquema 17), onde foi verificado a formação do produto **16** (em equilíbrio com **17**, esquema 18). Foi então proposto um mecanismo para estas reações baseado na formação de **14**, porém como possível intermediário da reação (esquema 19). No entanto, o isolamento de **14** como produto estável nesta reação pôs em cheque nossa proposição anterior de sua formação como intermediário da reação de **12** com bases. Neste caso, portanto, o tratamento de **12** com bases deve levar à formação direta de um intermediário alquilideno como **19** (sem passar por **14**, como no esquema 19), levando à formação de **16** em equilíbrio com **17** (esquema 42). É também interessante citar que, na reação de mesilação (esquema 41), também seria possível a formação de um derivado isopropílico alquilideno como **19** (esquema 42) pela eliminação do grupo O-Ms supostamente formado na reação, visto termos exemplos na literatura⁶⁶ onde é verificada a formação majoritária deste tipo de derivado em reações de eliminação de sistemas 2-iodoisopropila (esquema 20). No entanto, não se detectou a formação deste derivado.



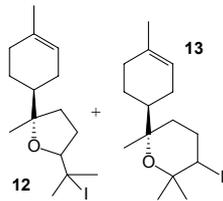
Esquema 42: Re-elaboração do mecanismo anteriormente proposto para as reações de **12** com bases, em função do isolamento do derivado insaturado **14** como produto estável

Com os resultados desfavoráveis verificados nas reações com TBCO, nas tentativas de formação de derivados tetraidropiranos *via* mercuriciclização do (-)-**1** ou expansão dos anéis tetraidrofuranos obtidos, decidimos voltar às

reações de haloeterificações do (-)-**1** utilizando novamente como eletrófilo o iodo. Deste modo, tendo adquirido um bom conhecimento acerca da influência do solvente nas ciclizações do (-)-**1** através dos testes efetuados com o TBCO, foram testadas novas condições para a reação de iodoeterificação (tabela 5). Já sabíamos, em função do longo estudo efetuado, que não seriam obtidos majoritariamente os derivados THP desejados, em função do substituinte volumoso (anel *p*-mentânico) no carbono 1' do (-)-bisabolol **1**. A idéia aqui era confirmar se, na iodoeterificação do (-)-**1**, as mesmas conclusões obtidas (na bromoeterificação) acerca da influência do solvente para formação dos isômeros THP, seriam válidas. Ainda, com esta confirmação, o uso do eletrófilo I₂ se mostraria mais eficaz, pois com ele as reações são completas, o meio é aquoso, não ocorre isomerização em C4 e o reagente é mais barato.

Inicialmente, testou-se o uso do melhor solvente nas reações do (-)-**1** com o TBCO, o nitrometano, na reação de iodoeterificação, sob as condições anteriores testadas (esquema 15). Deste modo, o tratamento do (-)-**1** com I₂ em MeNO₂/H₂O (5:2) a 0 °C levou à formação da mistura dos diastereoisômeros **12** e **13** em 70% de rendimento, mas agora na proporção de 3,4:1, respectivamente, numa reação extremamente rápida (15 minutos; reação 1, tabela 5). Isto demonstra a enorme diferença na proporção obtida entre estes derivados pela mudança dos solventes, de Et₂O (**12:13** = 9:1, esquema 15) para MeNO₂ (**12:13** = 3,4:1). Vários outros testes de iodoeterificações do (-)-**1** foram realizados (tabela 5), com o intuito de verificar a influência da temperatura e de outros solventes na proporção observada entre os isômeros **12** e **13**.

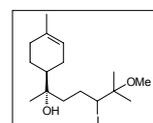
Tabela 5: Condições e resultados das reações de iodoeterificação de (-)-1

Reação	Condições	Proporções ^a		12	13
		12a:12b:13a:13b ^b	12:13		
1	I ₂ , MeNO ₂ /H ₂ O (5:2), 0 °C, 15 min	3,5:5:1,5:1	3,4:1		70%
2	I ₂ , MeNO ₂ /H ₂ O (5:2), t.a., 15 min	3,4:3,8:2,1:1	2,3:1		60%
□	I ₂ , MeOH/H ₂ O (5:2), 0 °C, 30 min	6:10,5:2:1	5,5:1		58% ⁹⁹
4	I ₂ , MeOH/H ₂ O (5:2), t.a., 30 min	2,9:7,9:2,5:1	3,1:1		23%
5	I ₂ , DMSO/H ₂ O (5:2), 0 °C, 1 h	5,6:9,9:2,4:1	4,5:1		39%
6	I ₂ , DMSO/H ₂ O (5:2), t.a., 18 h	--:--:1:2,9	--		10% (13)
7	I ₂ , MeNO ₂ /H ₂ O (5:2), t.a., 20 h	--:--:2,1:1	--		18% (13)

^a A proporção dos produtos foi determinada por RMN ¹H (integração do sinal de H^{4'}). ^b a e b: diastereoisômeros.

Observando os resultados (tabela 5), vemos que nas reações utilizando MeNO₂/H₂O como solventes (reações 1 e 2) o aumento da temperatura da reação de 0 °C para t.a. favorece a mudança na proporção **12:13** de 3,4:1 para 2,3:1, porém o rendimento total da reação diminuiu (de 70 para 60%). Nas reações com MeOH/H₂O como solventes (reações □ e 4, tabela 5) os rendimentos foram menores. Com DMSO/H₂O como solventes (reações 5 e 6, tabela 5), as reações não forneceram bons resultados e foram incompletas. No entanto, estas últimas possibilitaram uma informação interessante: em um dos casos (reação 6, tabela 5), não se adicionou mais reagente e a reação foi deixada em andamento num total de 18 horas, com o intuito de verificar se com um maior tempo de reação o material de partida poderia ser inteiramente consumido. O que se observou foi realmente uma reação incompleta, mas que após extração e purificação por CC, permitiu o isolamento dos diastereoisômeros THP **13** (separados entre si) isentos de seus isômeros THF **12**. Concluímos então que ocorreu a decomposição dos derivados THF **12** no próprio meio de reação (analogamente à bromoeterificação do (-)-1 com TBCO), neste caso, em função do longo período da mesma. No entanto, na bromoeterificação com TBCO, para que isto ocorresse era necessário o

⁹⁹ Assim como na reação de (-)-1 com TBCO em ⁱPrOH (reação □, tabela 4), neste caso também foi isolada uma mistura diastereoisomérica de produtos não-ciclizados iodados em C^{4'}, oriundos de ataque nucleofílico do solvente em C^{5'} (vide estrutura ao lado), em 10% de rendimento.



aquecimento do meio, o que nos levou a realmente confirmar que os derivados THF bromados **33** eram mais estáveis que os iodados **12**. Imediatamente após a constatação da decomposição de **12** no meio de reação pelo longo período da mesma, o que poderia nos servir de artifício para obtenção dos derivados THP **13** de interesse de forma pura, aplicou-se às condições com melhor resultado até então (que tinha fornecido a maior quantidade dos isômeros THP de interesse, reação 2) um maior tempo de reação. Deste modo, o tratamento do (-)-**1** com I₂ em MeNO₂:H₂O (5:2) à t.a. por 20 h permitiu a total decomposição dos derivados THF **12** no próprio meio de reação, sendo isolados apenas os derivados THP **13** (separados entre si) em 18 % de rendimento (reação 7), após extração e purificação por CC.

É importante observar que neste caso o acompanhamento da reação foi feito por CG/EM¹⁰⁰ (figura 30) e não por CCD, já que todos os compostos (**12** e **13**) tinham praticamente o mesmo R_f, e seria impossível determinar o término de **12** no meio de reação.

¹⁰⁰ Eram retiradas alíquotas periódicas da reação (0,1-0,2 mL) e sobre elas, realizadas microextrações baseadas na adição de um pouco de solução aquosa saturada de sulfito de sódio (solução utilizada para extração segundo o método original³⁷), seguido de agitação manual. Era então, injetado no cromatógrafo 1 µL da fase orgânica. É interessante citar que não foi possível a separação dos diastereoisômeros de **13** (figura 30) segundo o método cromatográfico desenvolvido (vide método **M1** em **5. Parte Experimental**). A conclusão deste fato foi possível pela injeção isolada dos dois diastereoisômeros do composto (**13a** e **13b**) seguido de injeção da mistura deles. No entanto, este fato não nos prejudicou em nenhum momento, já que não impedia o acompanhamento da decomposição de **12**, nem a quantificação entre **13a** e **13b**, que era realizada pela integração do sinal de H4' no espectro de RMN ¹H da mistura destes compostos ou pela massa real de cada um dos diastereoisômeros isolados.

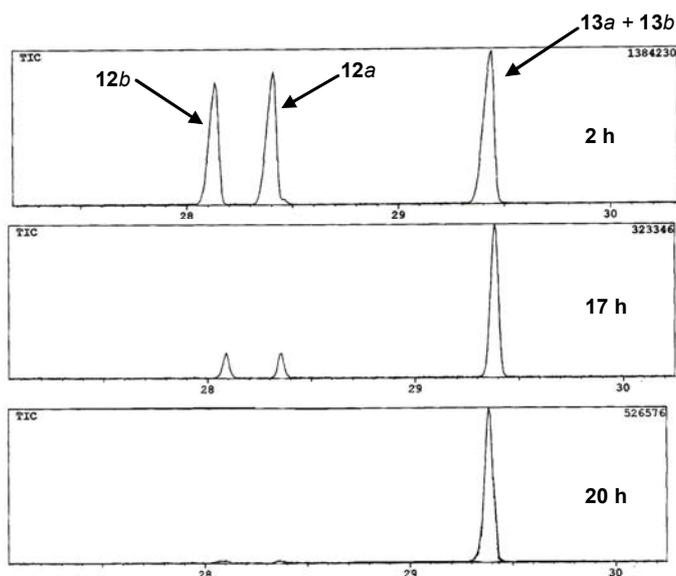


Figura 30: Cromatogramas da reação do (-)-1 com I₂ em MeNO₂:H₂O (reação 7, tabela 5), onde ocorreu a decomposição dos derivados THF **12** no meio após 20 h de reação

Em todas as reações de iodoeterificação do (-)-1 até agora testadas (esquema 15 e tabela 5), utilizou-se a proporção de 5:2 do solvente orgânico:H₂O, seguindo o método original da literatura.³⁷ Com o intuito de verificar a influência da quantidade de água no meio de reação (necessária em função do ácido HI formado), foram realizados alguns testes variando-se apenas a proporção entre o solvente orgânico MeNO₂ e a água (tabela 6). Para facilitar a comparação, foi também incluído o resultado anterior referente à proporção MeNO₂:H₂O 5:2, sob a mesma temperatura (negrito, tabela 5).

Tabela 6: Iodoeterificações do (-)-1 variando-se a proporção de MeNO₂:H₂O

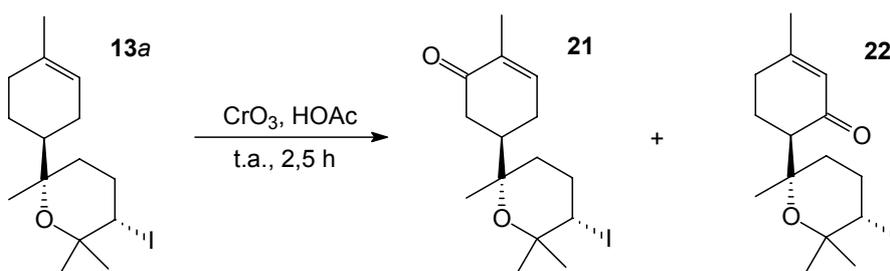
Reação	Condições	Proporções ^a		Rend.
		12a:12b:13a:13b ^b	12:13	
1 (tabela 5)	I₂, MeNO₂/H₂O (5:2), 0 °C, 15 min	3,5:5:1,5:1	3,4:1	70%
2	I ₂ , MeNO ₂ /H ₂ O (10:1), 0 °C, 30 min	2,8:3,6:2,1:1	2,1:1	60%
□	I ₂ , MeNO ₂ /H ₂ O (1:10), 0 °C, 15 min	3,5:4,4:1,8:1	2,8:1	50%

^a A proporção dos produtos foi determinada por RMN ¹H (integração do sinal de H4'). ^b a e b: diastereoisômeros

Foi escolhido para comparação o meio a 0 °C por esta condição ter fornecido anteriormente o maior rendimento total para a reação (70%, reação 1, tabela 5). Os resultados (tabela 6) mostraram que a proporção entre os isômeros THF e THP varia em função da quantidade de água no meio, o

mesmo sendo observado para o rendimento. Comparando todos os testes realizados (tabelas 5 e 6), podemos concluir que a condição que mais favorece a formação dos derivados THP **13** é a da reação 2 da tabela 6 (proporção **12:13** = 2,1:1, num rendimento de 60%), que forneceu um resultado muito próximo à da reação 2 da tabela 5 (proporção **12:13** = 2,3:1 também em 60% de rendimento). No entanto, devido à maior facilidade de realização, montagem e extração desta última reação (que é realizada à t.a. e utiliza menor quantidade de MeNO₂, solvente de elevado ponto de ebulição), esta ficou sendo considerada como o melhor método para obtenção e acúmulo dos derivados THP **13** para continuação da rota proposta.

Sobre o derivado THP **13a** (diastereoisômero majoritário, de configuração 4'*R*) foram então testadas 2 novas reações de oxidação alílica envolvendo reagentes de Cr(VI) até então não usados com nossos sistemas. A primeira se baseou na utilização de CrO₃ (2 eq/mol) em HOAc glacial a t.a.,^{35a} que levou também à formação de apenas dois produtos fortemente visíveis sob luz UV, segundo acompanhamento por CCD. Após etapas difíceis de extração e purificação, os derivados oxidados **21a** (+ **21a'**) e **22a** foram isolados, em 16 e 9 % de rendimento, respectivamente (esquema 44). A vantagem desta reação em relação àquela utilizando o complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol é o uso de menor quantidade do reagente de cromo.

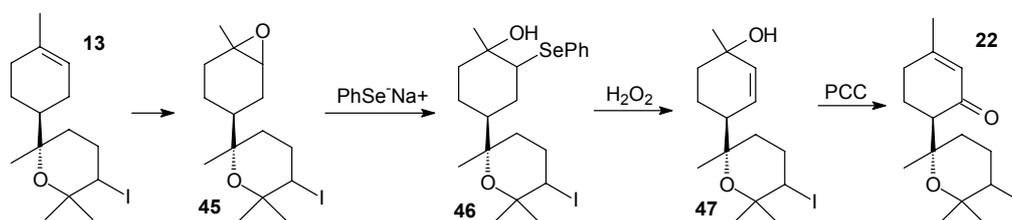


Esquema 43: Oxidação de **13a** com CrO₃ em HOAc glacial

O segundo método testado foi o uso novamente de CrO₃, desta vez, em quantidades catalíticas (0,1 eq) juntamente com *t*-BuOOH em CH₂Cl₂ a t.a.^{35b} O tratamento de **13a** sob tais condições levou à formação de inúmeros produtos (após 1 h), o que inviabilizou o método.

Portanto, em termos de rendimento, o melhor método para as oxidações alílicas continuava sendo o uso do complexo oxidante CrO₃/dimetilpirazol.⁴¹

Com relação às propostas para a síntese de **5** (esquema 10), bem como de seus análogos, era de interesse o derivado THP oxidado em C3, como **22** ou **36** (apesar deste último ser obtido como mistura epimérica em C4, junto a **36'**). No entanto, estes produtos eram os minoritários nas oxidações alílicas dos derivados THP **13** e **34** com CrO₃/3,5-dimetilpirazol (esquemas 21 e 36). Visando a obtenção de um derivado THP do (-)-**1** oxidado em C3 de forma seletiva, sugeriu-se a aplicação da seguinte seqüência: uma reação de epoxidação no derivado **13** (em qualquer um dos diastereoisômeros, **13a** ou **13b**), levaria à formação de um produto como **45**, o qual, por sua vez poderia sofrer ataque nucleofílico regioseletivo por um organosseleneto, como o PhSe⁻, levando a um organosselenídeo como **46**. Oxidação deste a selenóxido induziria uma eliminação do tipo *syn* (espontânea), comum nestas espécies. A etapa final seria a oxidação do álcool alílico terciário **47**, que levaria ao composto desejado **22** (esquema 44).



Esquema 44: Sequência proposta para a obtenção seletiva do derivado THP oxidado em C3, **22**

Esta seqüência de reações (esquema 44), especialmente sua etapa-chave, a conversão de um epóxido (oriundo de olefina) a um álcool alílico terciário, passando por um derivado organosselenídeo, é amplamente empregada em química orgânica sintética,^{101a,b} podendo utilizar espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio, dependendo da necessidade.^{101c} Em

¹⁰¹ Como exemplos de aplicação desta seqüência, temos: (a) a síntese da (+)-hernadulcina realizada por Mori e Kato (vide referência 16 e esquema 4) e (b) S. Nozoe, T. Ohta, N. Tabei, *Heterocycles* **1989**, 28, 425.; H. Azuma, K. Ogino, S. Tamagaki, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3538. Esta seqüência (de **13** a **47**, esquema 44) é conhecida por migração 1,2 de dupla ligação e foi desenvolvida por Sharpless e Laurer (*J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697). Existem muitos trabalhos na literatura utilizando esta metodologia, bem como várias revisões do uso de selênio em química orgânica sintética, como a de D. L. J. Clive, em (c) *Tetrahedron* **1978**, 34, 1049, na qual nos baseamos.

nosso caso, ela poderia também ser perfeitamente aplicada sobre o derivado THP bromado **34a** (+ **34a'**), porém este apresentaria a desvantagem de fornecer o produto final desejado **36** (oxidado em C3) como mistura junto ao diastereoisômero em C4 (**36'**). Precisaríamos de um nucleófilo de selênio para que ocorra ataque ao epóxido de **45**, sendo que a espécie nucleofílica mais comum para este propósito é o fenilseleneto de sódio (PhSe⁻Na⁺), preparado a partir do tratamento do PhSeSePh com NaBH₄. A terceira etapa da seqüência (esquema 44), oxidação do organoselenídeo formado à selenóxido, é usualmente promovida com peróxido de hidrogênio, H₂O₂, tanto por adição direta ao meio de reação logo após o término da formação do organoselenídeo, tornando a metodologia *one-pot*,¹⁰² como por tratamento do organoselenídeo isolado.^{101b,c} A etapa final da seqüência proposta seria a conversão de um álcool terciário alílico a uma enona, reação esta também de grande aplicação dentro da química orgânica sintética,¹⁰³ sendo que o reagente oxidante mais empregado para esta finalidade é o PCC, suportado ou não.

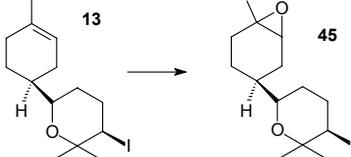
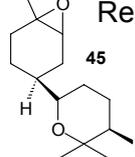
Deste modo, a primeira etapa da metodologia seria a epoxidação da olefina endocíclica de **13a** (esquema 44). Para isto foi testado o uso de três oxidantes, ácido *m*-cloroperbenzóico (AmCPB),^{104a} monoperoxalato de magnésio (MMPP)^{104b} e hidroperoxido de *t*-butila (*t*BuOOH) sob catálise de titanoceno,^{104c} sob várias condições (tabela 7). Os melhores resultados foram obtidos com o uso de AmCPB em CH₂Cl₂ a -30 °C (reação 2), onde se obteve o derivado epóxido desejado **45** em 67% de rendimento. As variações nas condições das reações (bem como no tratamento das mesmas) em relação aos métodos originais escolhidos¹⁰⁴ tiveram como base observações experimentais, como formação de produtos laterais e/ou baixos rendimentos.

¹⁰² Um exemplo desta aplicação é encontrado no trabalho de K. B. Sharpless e R. F. Lauer (*J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *85*, 6137), citado dentro da referência 101c.

¹⁰³ Alguns exemplos desta reação: A. Srikrishna, S. J. Gharpure, P. P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3177.; D. C. Harrowven, M. C. Lucas, P. D. Howes, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9157.; A. Mayasundari, P. Peters, D. G. J. Young, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2633.; M. Bohno, H. Imase, N. Chida, *Chem. Commun.* **2004**, 1086.

¹⁰⁴ (a) Epoxidação com AmCPB: ver ref. 31 e refs. citadas. (b) Epoxidação com MMPP: P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, 1015. (c) Epoxidação com *t*-BuOOH/titanoceno: G. D. Salla, L. Giordano, A. Lattanzi, A. Proto, A. Scetri, *Tetrahedron* **2000**, 3567. Este método é muito eficiente para a seqüência de epoxidação-ciclização do (-)-**1**, reação desenvolvida e otimizada por outro membro de nosso grupo de pesquisa (vide nota 94).

Tabela 7: Reações de epoxidação testadas sobre **13a**

Reação	Condições	Resultados ^a
		
1	AmCPB (2,5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 15 min	45 (6%) + inúmeros produtos
2	AmCPB (1,2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -30 °C, 1 h	45 (67%) ^b
□	MMPP (1,1 eq), EtOH/H ₂ O, 0 °C, 12 h	45 (39%)
4	MMPP (1,1 eq), EtOH/H ₂ O, t.a., 1 h	45 (60%)
5	MMPP (1,1 eq), CHCl ₃ /MeOH, t.a., 50 min	45 (58%)
6	^t BuOOH (2,8 eq), Cp ₂ TiCl ₂ (0,1 eq), heptano, t.a.	Não houve reação

^a Em todos os casos, **45** foi obtido como mistura de epóxidos α e β na proporção de 1:1, determinada por RMN ¹H. ^b Para a obtenção de **45** neste rendimento, sob essas condições, não foi feita extração, apenas evaporação do solvente e purificação direta da reação por CC.

O espectro de RMN ¹H de **45** apresentou o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio olefínico, em 5,38 ppm, e a presença de dois sinais, um simpleto em 3,03 ppm, e um dubleto em 2,97 ppm, referentes a um hidrogênio, segundo a integração no espectro, característicos de hidrogênios ligados a anel oxirano. De posse destas informações já foi possível concluir que o produto em questão era o derivado epoxidado desejado **45** na forma de mistura 1:1 dos epóxidos α e β (figura 31). A diferenciação dos sinais para os epóxidos α e β foi possível através do acoplamento ³J de H2 com os dois hidrogênios vicinais H3: podemos assumir que o sistema *p*-mentânico epoxidado assume uma conformação pseudo-cadeira com o substituinte mais volumoso em C4 (anel THP iodado) na posição equatorial. Desse modo, o H2 no epóxido α acopla com os dois hidrogênios H3, apresentando um simpleto largo ou até mesmo um tripleto, quando bem resolvido (portanto, sinal em 3,03 ppm). Já no epóxido β , este hidrogênio forma um ângulo de $\sim 90^\circ$ com o H3 pseudo-axial, acoplando então, apenas com o H3 pseudo-equatorial e apresentando, portanto, um dubleto como sinal (portanto, sinal em 2,97 ppm, figura 31). Convém ressaltar que em nenhum momento ocorreu a separação dos epóxidos α e β por CC.

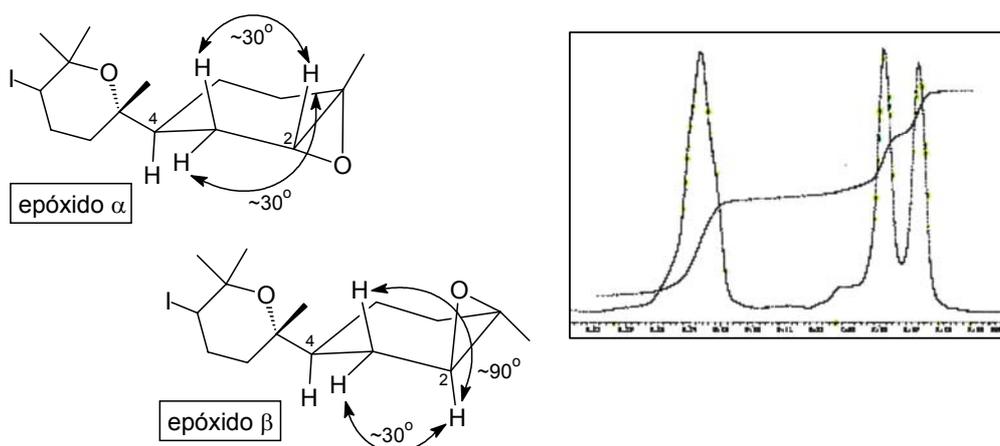


Figura 31: Os isômeros α e β do epóxido **45** e os sinais de H2 no espectro de RMN ^1H . RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3

Quanto ao espectro de RMN ^{13}C de **45**, foi verificado o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos sp^2 e a presença de sinais em deslocamentos químicos característicos de anel oxirano, em 74,2 e 74,3 ppm, referentes aos carbonos quaternários do anel oxirano (C1), e em 59,4 e 61,3 ppm, referentes aos carbonos metínicos C2.

Voltando aos resultados obtidos (tabela 7), nas epoxidações de **13** com AmCPB foi verificado que o uso do perácido em excesso provocava a formação de produtos laterais, sendo que a temperatura também exercia influência direta nisto. Deste modo, o melhor resultado obtido foi com a utilização de 1,2 eq/mol do reagente em CH_2Cl_2 a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (reação 2), ao invés da utilização de 2,5 eq/mol em CH_2Cl_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (reação 1), condições do método original.^{104a}

O segundo oxidante testado foi o perácido MMPP. A grande vantagem deste em relação ao anterior é que, além de ser mais fácil de manusear, é mais barato e seguro (pois não é, como o AmCPB, altamente explosivo e sensível a choque mecânico), e seu produto de reação, o ftalato de magnésio, é solúvel em água e facilmente removido da reação.^{104b} O MMPP é solúvel em água e álcoois de baixo peso molecular.^{104b} No caso do substrato não ser solúvel nestes solventes, pode-se utilizar um sistema bifásico na presença de um catalisador de transferência de fase, como por exemplo, H_2O e CHCl_3 com cloreto de metiltriocetilamônio.^{104b} Deste modo, os primeiros testes efetuados com este reagente e **13** foram utilizando um sistema homogêneo de solventes

baseado em H₂O e EtOH, variando-se a temperatura da reação (reações 3 e 4). Nestes casos, a uma solução do MMPP em H₂O era adicionado uma solução do substrato em EtOH. Foi verificada a grande influência da temperatura, tanto no tempo de reação como em seu rendimento: a reação realizada a 0 °C levou ao isolamento do produto **45** em 39 % de rendimento, após 12 h (reação 3) enquanto à t.a., levou à formação do mesmo produto em 60 % de rendimento, após apenas 1 hora (reação 4). Foi testado também uma terceira condição com este reagente, baseado na utilização de um sistema bifásico composto por H₂O e CHCl₃ (reação 5), na ausência de catalisador de transferência de fase. O interesse na utilização de um sistema como esse é a melhora na solubilidade do substrato. Neste caso, após uma reação de 50 minutos, foi isolado o produto desejado **45** em 58% de rendimento. Esta reação foi realizada a t.a., visto ser esta temperatura que melhor resultado forneceu nos testes anteriores (reações 3 e 4). Estes resultados só foram alcançados submetendo o bruto da reação à purificação direta por CC (pequena coluna filtrante), pois foi observada decomposição do produto durante extração líquido-líquido da reação segundo os métodos originais.¹⁰⁴

Um outro método visando a obtenção de **45** foi ainda testado, baseado na utilização de *t*-BuOOH sob catálise de titânio.^{104c} Neste caso, o tratamento de **13** com *t*-BuOOH e Cp₂TiCl₂ em heptano a t.a. (reação 6) não levou a reação, sendo recuperado o material de partida de forma intacta.

Portanto, apesar da maior facilidade no manuseio e montagem das reações de epoxidações de **12** com MMPP, o melhor método para obtenção e acúmulo de **45** ficou sendo o uso do AmCPB sob as condições da reação reação 2 (tabela 7).

Em seguida, o epóxido **45** foi submetido à reação com fenilseleneto de sódio, PhSe⁻Na⁺, preparado *in situ* pelo tratamento de PhSeSePh com NaBH₄ em EtOH.^{101c,102} Esperava-se, nesta reação, a adição regioseletiva do fenilseleneto à posição menos impedida do epóxido (C2 de **45**, esquema 53), e que não ocorresse substituição do iodo pelo nucleófilo, reação perfeitamente viável segundo vários exemplos na literatura.^{101c} Portanto, esperávamos uma reação quimiosseletiva em relação à adição do nucleófilo e regioseletiva em relação à posição desta substituição. O tratamento de **45** com PhSe⁻Na⁺ à t.a. e

depois, sob refluxo (restava muito material de partida na reação), levou à formação aparente de um único produto mais polar. Peróxido de hidrogênio, H_2O_2 ,¹⁰⁵ foi então adicionado ao meio de reação.

O término da reação (2,5 h), difícil de ser observado por CCD devido à grande semelhança entre o R_f do produto da reação de oxidação e o suposto organoselenídeo **46**, foi constatado pela perda da fraca visibilidade em $\square V$ de **46**. Após extração e purificação da reação por CC foi isolada uma mistura ~1:1 do produto desejado **47** (mistura diastereo-isomérica) juntamente com o álcool alílico **48** (figura 32), em 37 % de rendimento, além de recuperação de 13 % de **45** (apesar da reação de **45** com PhSe^-Na^+ aparentemente ter sido completa, foi recuperado material de partida).

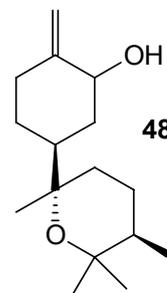


Figura 32: Álcool alílico **48**

Os álcoois alílicos **47** e **48** apresentavam entre si grande semelhança de R_f , não sendo possível, em nenhum momento, separação por CC nem a distinção por CCD. A identificação da mistura composta por **47** + **48** foi possível pelos sinais característicos dos hidrogênios olefínicos dos compostos no espectro de RMN ^1H (figura 33), e por comparação destes dados com os da literatura referentes aos compostos similares obtidos por Mori e Kato na síntese da (+)-hernandulcina **2**¹⁶ (figura 33). Deste modo, o multipletto de 5,70 a 5,90 ppm (referentes a dois hidrogênios) no espectro de RMN ^1H da mistura foi atribuído aos hidrogênios olefínicos de **47** (H2 e H3), enquanto que os sinais em 4,83 e 4,75 ppm, aos hidrogênios olefínicos terminais de **48** (H7). Para o hidrogênio carbinólico deste composto (H2) foi atribuído o sinal em 4,36 ppm. A grande concordância entre esses sinais e aqueles descritos por Mori e Kato¹⁶ nos permitiram considerar esta interpretação correta.

¹⁰⁵ Queríamos realizar as duas reações, a adição do seleneto ao epóxido de **45** e sua oxidação à selenóxido, de maneira *one-pot*. Peróxido de hidrogênio 30 % (Riedel-de-Haen).

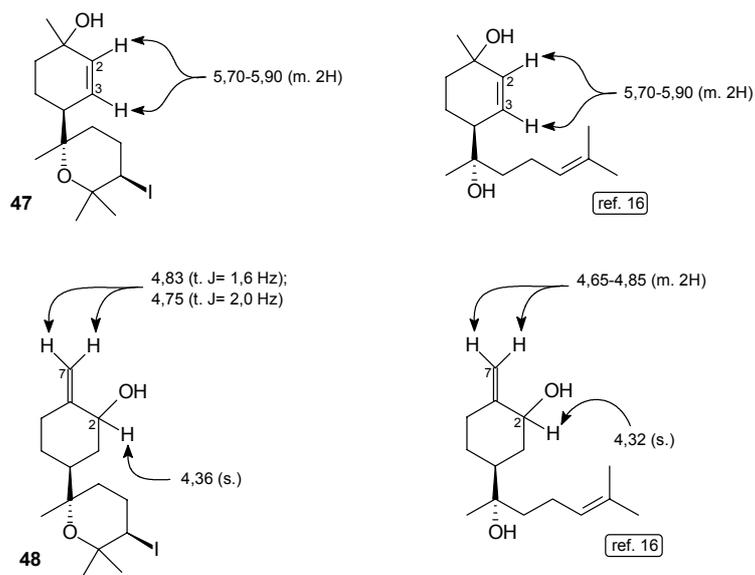
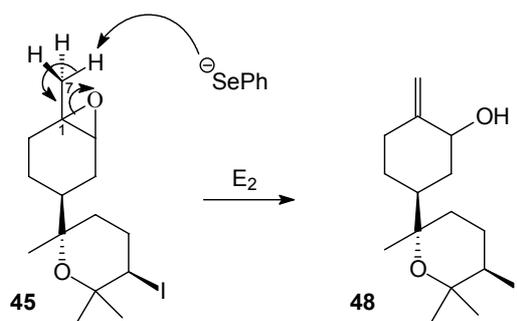


Figura 33: Os sinais dos compostos **47** e **48** no RMN ^1H que permitiram suas identificações e a comparação destes sinais com os dos compostos similares obtidos por Mori e Kato.¹⁶ Valores de δ em ppm.

À primeira instância, imaginou-se que **48** seria produto oriundo exclusivamente de substituição do fenilseleneto ao carbono mais impedido do epóxido de **45** (C1). No entanto, este produto também poderia ser originário de uma reação de eliminação envolvendo o ataque a um dos prótons 7 (α ao epóxido de **45**), com o PhSe^- neste caso atuando como base (esquema 45).

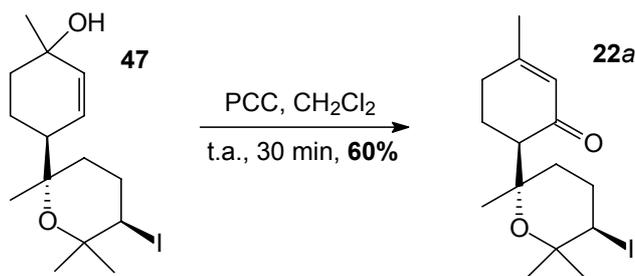


Esquema 45: Formação de **48** através de um mecanismo do tipo E_2

Entretanto, independentemente do mecanismo envolvido na formação de **48** (substituição ou eliminação), a temperatura seria um fator determinante para sua formação, de modo que um aumento na temperatura da reação poderia favorecer os dois processos. Portanto, o aquecimento aplicado na reação de **45** com $\text{PhSe}^- \text{Na}^+$ (refluxo do EtOH) como meio de forçar a reação,

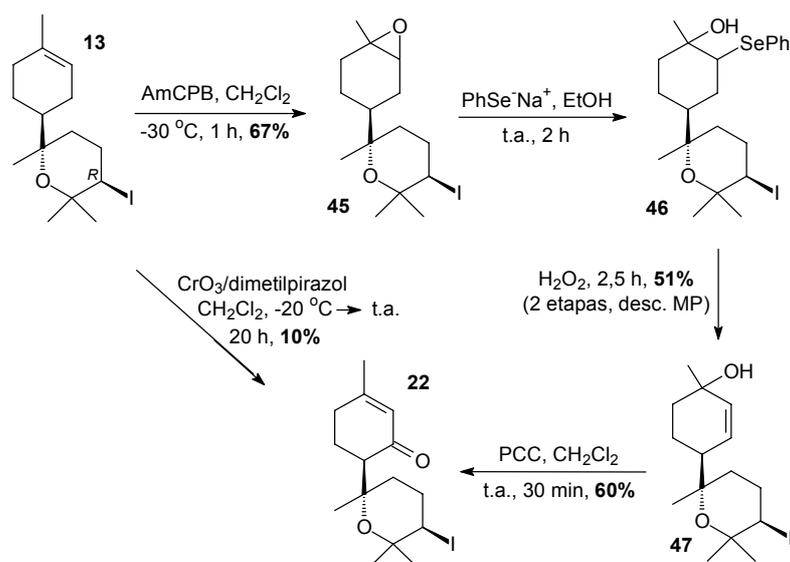
deve ter sido o responsável pela formação de **48**. Deste modo, esta reação foi repetida à temperatura ambiente, verificando a necessidade de adição suplementar do nucleófilo (preparado à parte). Após adição de H₂O₂, tratamento, extração da reação e purificação por CC levou apenas ao derivado **47** em 32% de rendimento, com recuperação de 34% do material de partida **45**. Através de repetições, foi observado que quanto maior o tempo em que se mantinha a reação de abertura do epóxido, maior era a formação de **48**, ao ponto de ser observado até como único produto na reação.

Apesar desta etapa problemática, o álcool alílico **47** foi então submetido à oxidação com PCC em CH₂Cl₂, sendo que após uma reação bastante rápida (30 minutos) e limpa, segundo acompanhamento por CCD, ocorreu a formação de um único produto menos polar, isolado e identificado, após análises espectroscópicas como o produto desejado **22a** em 60% de rendimento (esquema 46).



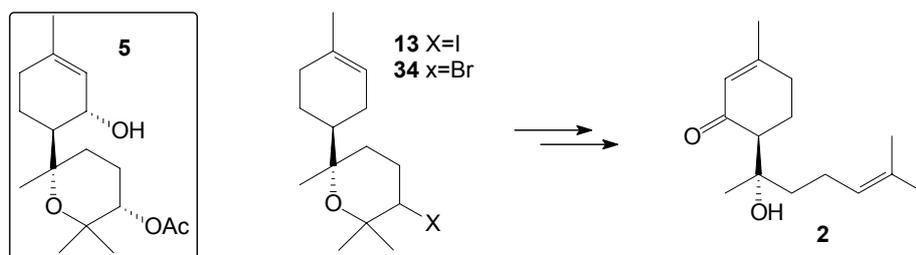
Esquema 46: Reação de oxidação de **47** com PCC

Deste modo, a sequência de reações proposta levou à formação do produto desejado **22** num rendimento global de 21% a partir de **13**, maior que o obtido pela oxidação alílica direta sobre **13**, de 10% (esquema 47). No entanto este último método, que envolve apenas uma etapa, não pode ser descartado, em função de sua maior rapidez para a obtenção do produto em questão. Convém ressaltar que toda esta sequência foi desenvolvida apenas sobre o diastereoisômero majoritário de **13**, o **13a** (C4'*R*).



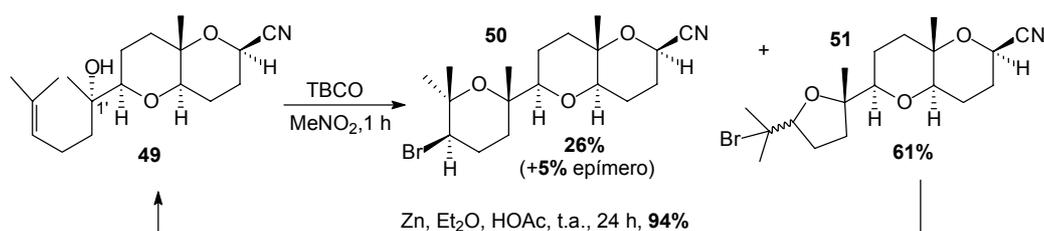
Esquema 47: Obtenção de **22a** a partir do derivado **13a** por duas rotas, oxidação alílica direta e rearranjo de álcool alílico terciário

Até agora, nos concentramos na obtenção dos derivados cíclicos THP a partir do (-)-**1** (**13** e **34**) visando a síntese do derivado **5**, através de cicloeterificações que serviram também como meio de proteção de (-)-**1** para as reações de oxidações alílicas da olefina endocíclica. No entanto, o derivado **22** já era, para nós, um derivado avançado para a síntese de **5** e/ou seus isômeros, restando sob este composto a redução da carbonila e a substituição do iodo pelo grupo O-acetil (esquemas 10 e 45). Relembrando que nosso outro alvo sintético era a (+)-hernandulcina **2** (esquema 8), já tentávamos, paralelamente a todos esses estudos para a obtenção de **5**, um meio de utilizar os derivados THP **13** e **34** também para a obtenção de **2**. Para isto, seria necessário nestes compostos regenerar a cadeia lateral acíclica do (-)-**1** após a oxidação alílica da olefina endocíclica (já testada e otimizada), além de aplicar a metodologia de transposição de enona desenvolvida.^{31,33} (esquema 48).



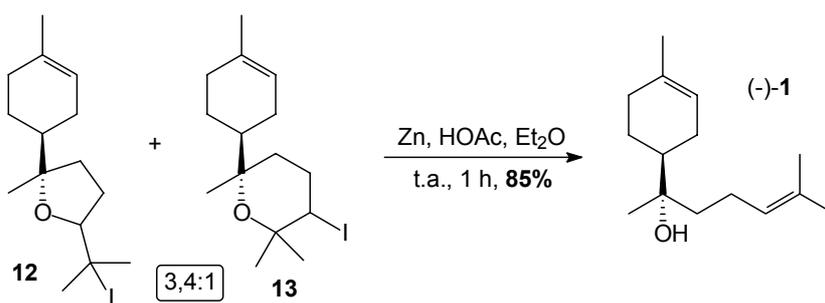
Esquema 48: O derivado **5** e a proposta de obtenção de **2** a partir dos derivados THP do (-)-**1**, **13** ou **34**

Para isto, tomamos como base trabalhos de Corey.^{84a} Na síntese do (+)-venustatriol,^{84a} ele necessita de um composto como **50**, sendo que para sua obtenção o derivado **49** foi submetido a uma bromoeterificação com TBCO (esquema 49). Em seguida, os derivados THF **51**, formados majoritariamente nesta reação (separados dos isômeros **50** por CC), foram tratados com Zn/HOAc para regeneração do 4-alquenól **49** e estes foram recolocados para haloeterificação (esquema 49).



Esquema 49: Exemplo^{84a} de abertura de anel tetraidrofurânico com Zn/HOAc

Deste modo, esta metodologia^{84a}, também encontrada em trabalhos de Broka,³⁹ foi inicialmente testada sobre a mistura dos derivados iodados **12** + **13**, oriunda da iodoeterificação de (-)-**1**. Esperava-se que a mudança do bromo pelo iodo não comprometesse a reação, e que os isômeros **12** e **13** reagissem, principalmente os derivados THF **12**. Por outro lado, se houvesse seletividade entre os isômeros THF **12** e THP **13**, com preferência de reação de redução sobre os isômeros THF **12** (inadequados para a obtenção da (+)-hernandulcina **2**, visto que não se conseguiu em nenhum momento produto de oxidação alílica sobre estes isômeros), seria possível a separação entre eles e recuperação de (-)-**1**, o que seria de grande valia para nós. Assim, a mistura 3,4:1 de **12** e **13** (obtida pela iodoeterificação de (-)-**1** segundo as condições da reação 1, tabela 5) foi levada à reação com zinco em pó e HOAc em Et₂O a t.a.^{84a} Após uma reação rápida, segundo acompanhamento por CCD, houve consumo total do material de partida com formação de um único produto mais polar que por CCD já parecia se tratar do (-)-**1**, em função da polaridade, aspecto e coloração (roxo forte em revelação com *p*-anisaldeído) na placa cromatográfica, característicos do composto em questão. Após análises espectroscópicas de RMN ¹H, ¹³C e DEPT, o produto foi confirmado como sendo o α(-)-bisabolol **1**, isolado em 85% de rendimento (esquema 50) após purificação por CC.



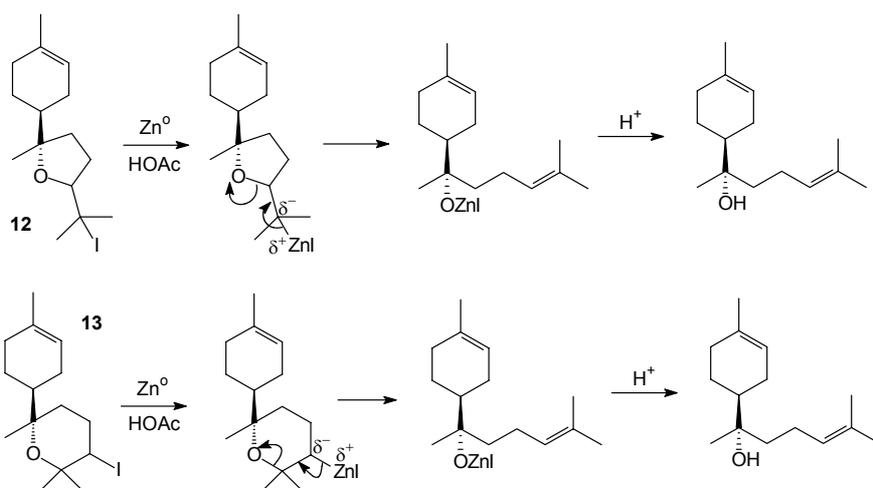
Esquema 50: Reação de abertura redutiva dos anéis THF e THP de **12** e **13**

O rendimento descrito foi alcançado através da purificação direta da reação por CC, evitando qualquer etapa de extração líquido-líquido.¹⁰⁶ Analisando o resultado obtido, podemos conferir que não houve, portanto, seletividade entre os isômeros THF **12** e THP **13**. No entanto, se estivesse ocorrendo uma diferença na velocidade de reação entre eles (se um dos isômeros estivesse reagindo mais rapidamente que o outro), isto não estaria sendo observado por CCD, já que ambos os compostos apresentam o mesmo R_f. Porém, a repetição da reação com acompanhamento por CG/EM demonstrou não haver diferença na velocidade de reação entre os isômeros THF **12** e THP **13**.

Existem sugestões na literatura¹⁰⁷ de que o mecanismo envolvido nestas reações de redução com zinco em meio ácido tem como base a formação de uma espécie halogeneto de alquil-zinco, com ligação C-Zn altamente polarizada. Deste modo, transpondo esta hipótese para o nosso caso, teríamos como mecanismo da reação de redução de **12** e **13** algo como mostrado no esquema 51.

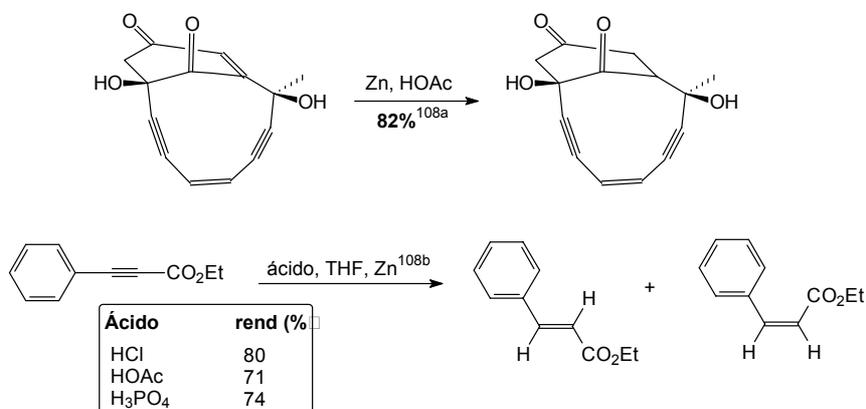
¹⁰⁶ Repetições da reação envolvendo etapas de extração líquido-líquido forneceram rendimentos inferiores ao descrito.

¹⁰⁷ A. K. Shaw, R. Sagar, R. R. L. Vijaya, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1753.



Esquema 51: Mecanismo proposto¹⁰⁷ para reação de abertura redutiva de **12** e **13** com zinco em meio ácido

Era de grande interesse verificar se a enona nos compostos oxidados **21** (+**21'**) e **22** suportaria essas condições de reação, pois era de conhecimento¹⁰⁸ que num sistema carbonílico α,β -insaturado, é possível a redução da olefina pelo uso de Zn em meio ácido, conforme mostram os trabalhos de Danishefsky^{108a} e Kaufman^{108b} (esquema 52).

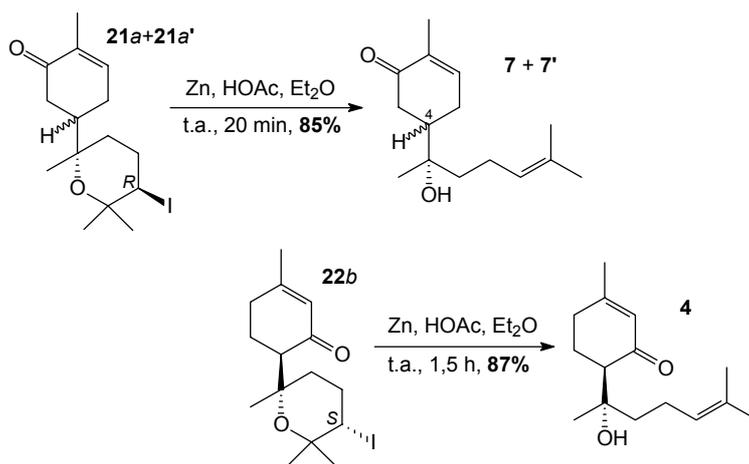


Esquema 52: Exemplos¹⁰⁸ de reduções de sistemas carbonílicos α,β -insaturados com Zn e HOAc

Deste modo, o derivado THP oxidado **21a** (+ **21a'**, 4'*R*) foi levado à reação com Zn e HOAc em Et₂O.^{84a} Numa reação bastante rápida e limpa, o acompanhamento por CCD demonstrou a formação de um único produto mais

¹⁰⁸ (a) S. E. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2781. (b) D. Kaufman, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5613.

polar, fortemente visível em $\square V$, isolado e identificado como o derivado **7** (na forma de mistura diastereoisomérica em C4, junto a **7'**) em 85% de rendimento (esquema 53). O derivado **22b** (4'S) foi então levado às mesmas condições anteriores, sendo obtida, após 1,5 h de reação, a (-)-*epi*-hernandulcina **4**, em 87 % de rendimento (Esquema 53). Também nestes casos as reações foram submetidas à purificação direta por CC.



Esquema 53: Reações de abertura redutiva dos anéis THP de **21a** (+ **21a'**) e **22b**

Em todas estas reações de abertura de anéis testadas, a identificação dos produtos das reações (**4**, **7** (+ **7'**) e (-)-**1**) foi principalmente baseada na presença de sinais na região de 5,15 ppm no espectro de RMN ¹H, referentes aos hidrogênios olefínicos 4', que indicavam a restauração da cadeia acíclica insaturada (figura 34), juntamente com o desaparecimento dos sinais referentes a estes mesmos hidrogênios nos compostos cíclicos precursores das reações, sinais estes altamente característicos (e muito citados ao longo desta dissertação). Os espectros do (-)-**1** já eram muito conhecidos nossos. Já os produtos **7 + 7'** e **4** puderam ter a confirmação de sua identidade também pela desproteção apresentada pelas suas metilas 6' e 7' em relação às de seus materiais de partida no espectro de RMN ¹H (que apresentavam valores de $\delta \sim 1,25$ e $1,31$ ppm em **21** (+**21'**) e **22**). Por seus espectros também foi verificado que a porção cíclica carbonílica α,β -insaturada se manteve intacta. Ainda, os dados espectroscópicos da (-)-*epi*-hernandulcina **4** obtida foram condizentes com os valores apresentados na literatura.^{16b}

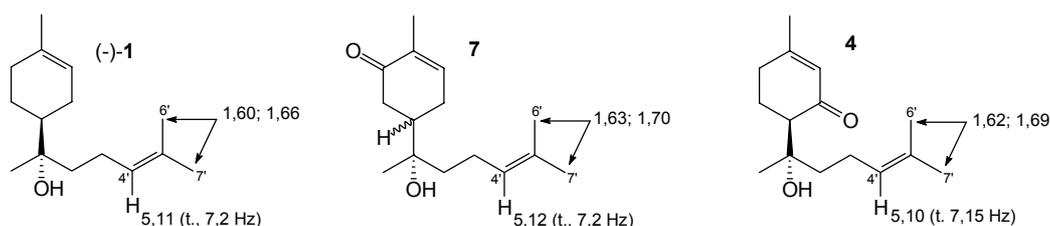
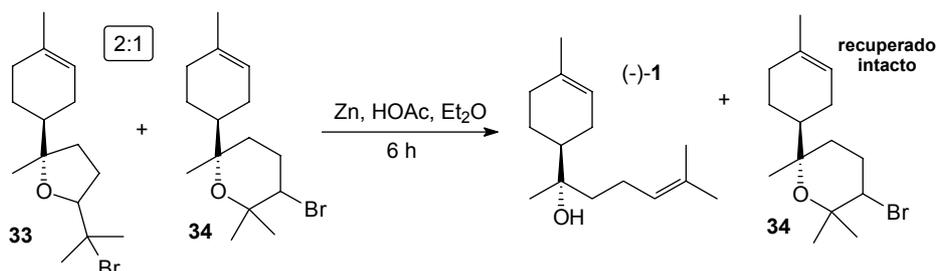


Figura 34: Os sinais dos hidrogênios olefínicos 4' e das metilas 6' e 7' do (-)-1, 4 e 7 no espectro de RMN ^1H . Valores de δ em ppm

Em seguida, testou-se esta metodologia de redução sobre os derivados cíclicos bromados **33** e **34**, bem como sobre o derivado THP oxidado **35** (+**35'**, esquema 54). Esperava-se, novamente, que ambos isômeros reagissem. No entanto, surpreendentemente, o tratamento da mistura 2:1 de **32** + **33** (oriunda da bromoeterificação do (-)-1 segundo as condições da reação 5 da tabela 4) com zinco e HOAc em Et_2O ^{84a} levou à formação do (-)-1 apenas a partir dos derivados THF **33**, com os derivados THP **34** sendo recuperados intactos (esquema 54).



Esquema 54: Reação de redução com Zn e HOAc sobre a mistura 2:1 de **33** e **34**

O acompanhamento da reação por CCD demonstrou a formação de um único produto mais polar, porém, sem consumo total do material de partida, mesmo após longos períodos de reação e adições posteriores do redutor. Deste modo, simultaneamente às análises por CCD, foi realizado um acompanhamento da reação por CG/EM, o qual nos permitiu verificar que apenas os derivados THF **33** estavam sofrendo reação, levando à formação do (-)-1, enquanto que os derivados THP **34** aparentemente permaneciam intactos (figura 35), mesmo com adições suplementares do redutor. Após 48 horas nestas condições, a reação foi filtrada e purificada por CC, sendo isolado como

produto da reação o (-)-bisabolol **1** em 85% de rendimento,¹⁰⁹ e recuperados de forma intacta os derivados THP **34**. Através de repetições da reação com acompanhamento por CG/EM, foi constatado que o tempo mínimo necessário para reação completa dos derivados THF **33** era de aproximadamente 6 horas, como mostrado no esquema 54.

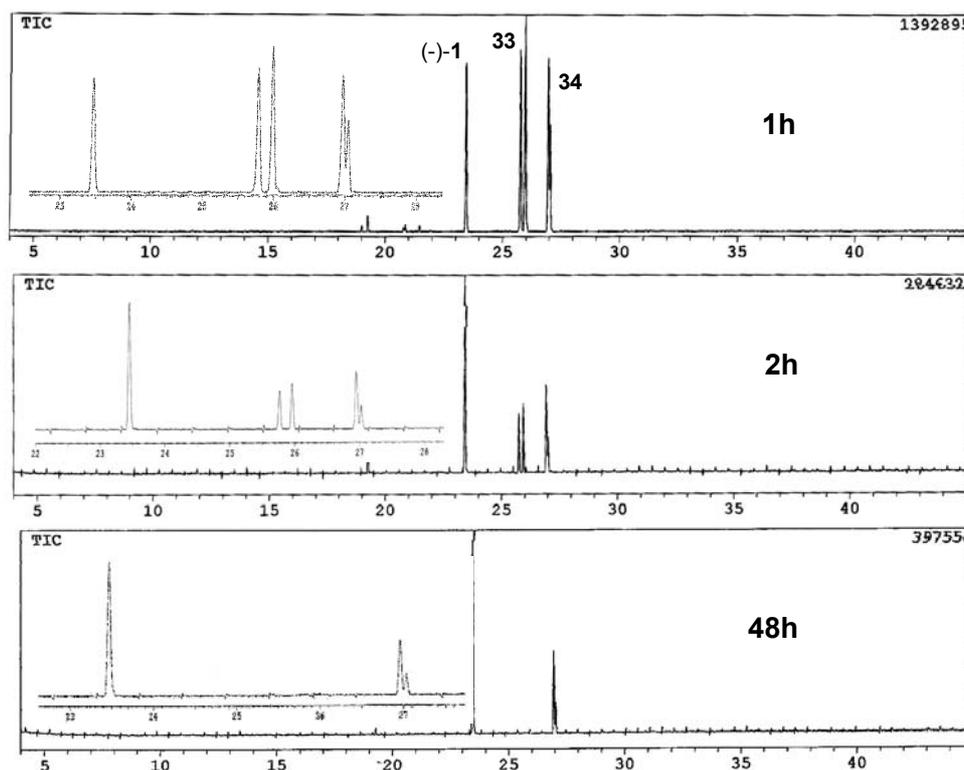
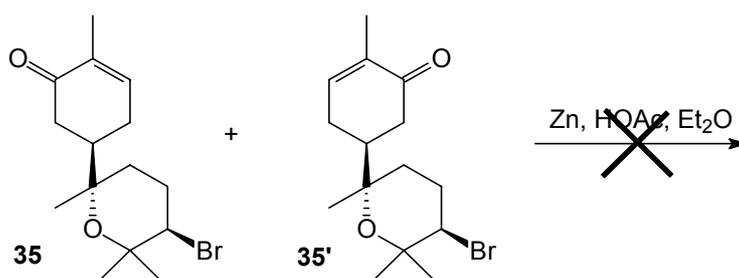


Figura 35: Cromatogramas de acompanhamento da reação de redução de **33** e **34** com Zn e HOAC. Método cromatográfico **M1**

Aparentemente, a reação de abertura redutiva de anéis se mostrou seletiva com nossos compostos, mas apenas com os derivados bromados. Com o objetivo de verificar se o mesmo ocorria com os derivados oxidados, a mistura **35** (+ **35'**) foi levada ao mesmo tratamento anterior. Similarmente a **34**, não foi observado reação nenhuma sobre este derivado, sendo recuperado intacto após purificação por CC (esquema 55).

¹⁰⁹ O rendimento em questão foi calculado tendo como base o fato de que apenas os derivados THF **33** sofreram reação. A massa referente apenas aos derivados **33** na mistura foi estimada pela análise de CG/EM da mesma. A recuperação dos derivados THP **34** foi de 91 %.

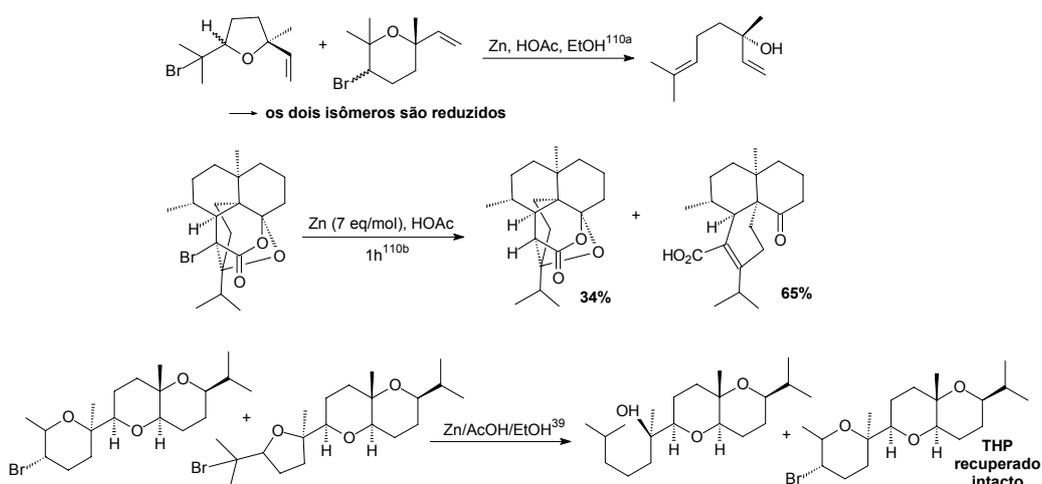


Esquema 55: Tentativa de redução do anel THP de **35** (+ **35'**) com Zn e HOAc

Modificações no meio de reação, como aumento do tempo reacional (até 72 horas), mudança de solventes, aumento da quantidade do ácido (até o ponto de ser usado como solvente da reação) e do redutor, bem como aumento da temperatura da reação, não levaram à modificação nos resultados obtidos, com exceção do último caso, onde ocorreu pequena decomposição do material de partida.

Em função destes resultados, foi realizado um levantamento mais detalhado na literatura sobre abertura anéis THP bromados análogos aos nossos (**34** e **35** + **35'**), sob condições semelhantes às testadas. Foram encontrados alguns exemplos¹¹⁰ que permitiram verificar que a reação em questão é perfeitamente viável (esquema 56). No entanto, com nossos compostos, assim como naqueles citados por Broka³⁹ (esquema 56) não houve reação.

¹¹⁰ (a) C. J. Forsyth, I. C. González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 319. (b) S. Danishefsky, S. Chackalamannil, P. Harrison, M. Silvestri, P. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2474.



Esquema 56: Exemplos¹¹⁰ de sistemas THP bromados análogos a **34** e **35** + **35'** que sofrem abertura de anéis sob condições redutivas em meio ácido, e a mistura cíclica de Broka³⁹ onde também não se verifica abertura do derivado THP bromado sob condições redutivas similares

Deste modo, podemos concluir que a metodologia redutiva para abertura dos anéis THF e THP iodados é extremamente eficaz e simples de ser utilizada, mesmo na presença de uma enona na molécula. No caso dos derivados bromados apenas os anéis THF reagem completamente. Esta consideração é muito importante para a proposta de síntese da (+)-hernandulcina **2** (figura 2) a partir do α -(-)-bisabolol **1**, a qual deve, necessariamente, envolver apenas os derivados THP iodados **13/21**. Restaria, para esta proposta sintética, aplicar a transposição da enona^{31,33} aos compostos **21+21'** (não importante a estereoquímica de C4') e então, através desta metodologia de abertura redutiva do anel, restaurar a cadeia lateral acíclica de **2**.

Até agora, nosso isômero de interesse nas ciclizações do (-)-**1**, o THP, ainda era minoritário nestas reações. Sua importância não se aplicava apenas à síntese de **5**, mas também de **2**, uma vez que foi obtido o resultado desejado na oxidação alílica apenas sobre este derivado THP, bem como verificada possibilidade de abertura de seu anel (quando iodado). Ainda, os produtos de interesse para a obtenção de **5**, oxidados em C3, são minoritários nas reações de oxidações alílicas dos derivados THP. Adicionalmente, foi verificação que o

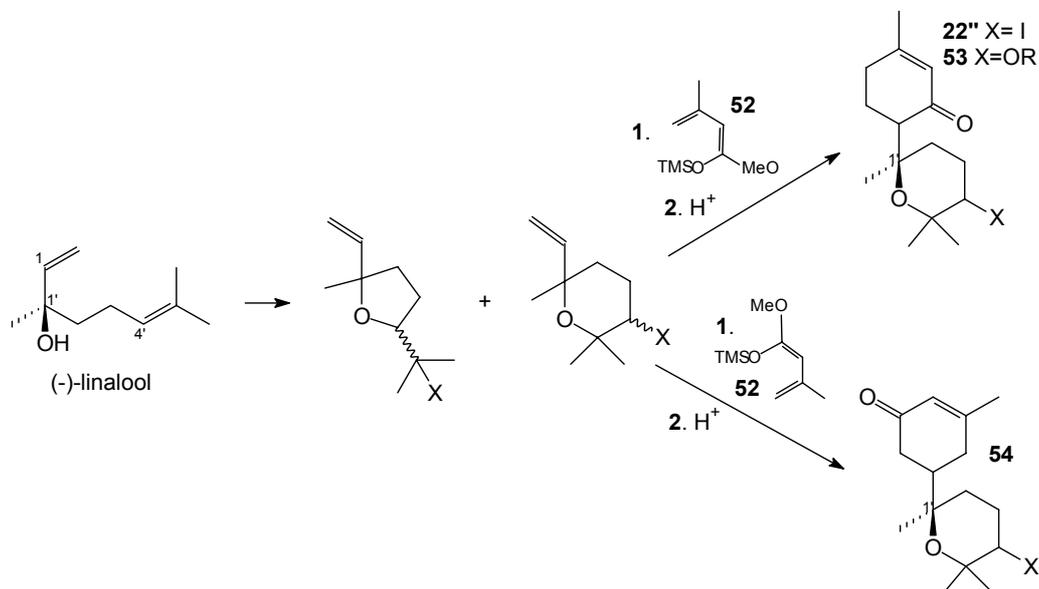
volume dos substituintes em C1' em ciclizações de 4-alquenóis é um fator determinante na proporção dos isômeros THF e THP obtidos. Todos estes dados nos levaram a planejar uma nova metodologia, baseada no uso do linalool como precursor para a preparação de derivados THP, através das reações de ciclização similares às testadas sobre o (-)-bisabolol **1**. Sabíamos, através de dados da literatura,^{38c,111} que a formação destes isômeros (THP) é majoritária em ciclizações sobre este substrato, em função da ausência de substituinte volumoso no C1' do sistema 4-alquenól. Além desta informação, já sabíamos também, através dos resultados obtidos nas haloeterificações do (-)-**1**, da importância do solvente do meio de reação para a formação destes isômeros. Assim, poderíamos, além de obter majoritariamente os isômeros THP, tanto com halogênio quanto com grupo oxigenado em C4', comprovar com dados nossos a afirmação anterior acerca da influência de um substituinte volumoso em C1' nestas reações.

A descoberta recente da obtenção abundante do (-)-linalool a partir das folhas de manjeriço¹¹² foi um fator decisivo para optarmos por sua utilização como material de partida. Com os derivados THP do linalool em mãos, a seqüência da metodologia teria como objetivo a obtenção dos derivados oxidados

¹¹¹ Além da referência 38c, onde o (+)-linalool é submetido à bromoeterificação com TBCO, temos outros exemplos de ciclizações do linalool: (a) J. G. Irujo, D. Díez, I. S. Marcos, P. Basabe, A. M. Lithgow, R. F. Moro, N. M. Garrido, R. Escarcena, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3691. (b) T. M. Khomenko, L. E. Tatarova, D. V. Korchagina, V. A. Barkhash, *Rus. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 498. (c) A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1635. Nestes últimos trabalhos, o linalool foi ciclizado através de uma seqüência de epoxidação-ciclização.

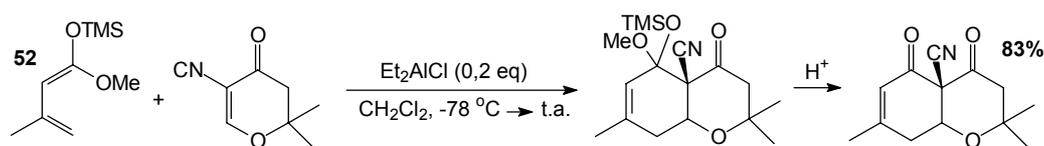
¹¹² A fonte mais conhecida de linalool é o óleo de pau-rosa. No entanto, a ameaça de extinção desta espécie restringiu seu uso a partir desta fonte. A descoberta recente pelo engenheiro Nilson Borlina Maia (IAC) de que o óleo do manjeriço é uma fonte abundante do linalool (N. B. Maia, O. A. Bovi, M. B. Perecin, M. O. M. Marques, N. P. Granja, A. L. R. Trujillo, *Acta Horticulturae* **2004**, *629*, 39) tornou mais acessível seu uso como precursor para sínteses orgânicas. Esta descoberta também gerou um projeto de obtenção do óleo e cultivo da planta em larga escala, coordenado por N. B. Maia, através da criação de uma empresa localizada em Votuporanga, a LINAX, que atualmente comercializa o óleo, assim como equipamentos em aço para destilação (minidestiladores) de óleos essenciais. (vide matéria da *Revista Fapesp*, edição fevereiro de **2006**, págs. 72-75). Essa amostra do óleo nos foi gentilmente cedida pelo engenheiro Nilson e, após análises, foi verificado que o mesmo é constituído em 35% de (R)-(-)-linalool. Purificações por CC do óleo demonstraram que a separação do (-)-linalool dos demais constituintes do mesmo é perfeitamente possível. Para a verificação da estereoquímica do linalool desta fonte, foram realizadas análises de rotação ótica sobre o composto isolado, que permitiram determinar que o composto em questão apresentava um excesso enantiomérico de ~92% a favor do enantiômero (-), de configuração R. Este trabalho (otimização do método de purificação do óleo de manjeriço e determinação da estereoquímica do linalool oriundo desta fonte) foi realizado por outro membro do nosso grupo de pesquisa (vide L. H. B. Baptistella, C. H. Volpato, *XI Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp*, setembro de **2007**).

em C3 **22**. Para isto, seriam então testadas reações de Diels-Alder sobre os derivados THP do linalool (onde os mesmos atuariam como dienófilos) com o dieno **52** (esquema 57).¹¹³



Esquema 57: Metodologia proposta para a obtenção seletiva de **22''** (C1'*R*) e análogos a partir do (-)-linalool

Reações de Diels-Alder com o dieno **52** são conhecidas¹¹⁴ por formar cicloadutos carbonílicos α - β -insaturados com alta regioseletividade, numa seqüência de reações envolvendo o tratamento ácido do cicloaduto silil enol éter formado na reação de Diels-Alder (esquema 58).



Esquema 58: Exemplo¹¹⁴ de reação de Diels-Alder com o dieno **52**

A metodologia proposta (esquemas 57 e 58) é muito interessante não apenas pela possibilidade de obtenção majoritária dos derivados THP na etapa de ciclização (através do uso do linalool como substrato), mas também pela possibilidade de fornecer derivados THP do (-)-**1** já oxidados em C3, como o

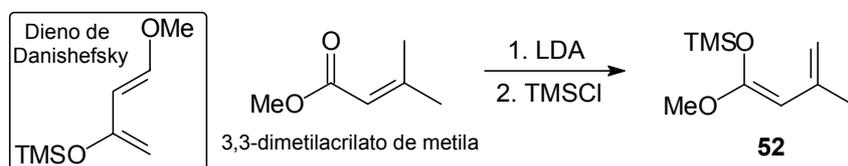
¹¹³ Convém ressaltar que, utilizando o (-)-linalool (oriundo do óleo de manjeriço) em nossa metodologia proposta (esquema 57), obteríamos, ao final da mesma, o diastereoisômero de **22** em C1', **22''**, de configuração C1'*R*.

¹¹⁴ N. I. Totah, D. Chen, J. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1776.

anteriormente obtido **22**. No entanto, a grande vantagem da metodologia seria a possibilidade de obtenção de derivados THP do (-)-**1** já hidroxilados em C4', como **53** (esquema 57), o que seria excelente para a obtenção de **5**. Para isto, o linalool seria submetido à reação de epoxidação-ciclização, seqüência esta já realizada na literatura^{111a-c} sobre este composto e que quando aplicada sobre o bisabolol não fornece derivados THP, mas apenas os THF.¹¹⁵

O dieno **52** pode ser considerado um análogo do conhecido dieno de Danishefski¹¹⁶ (esquema 59), amplamente utilizado dentro da química orgânica sintética em reações de Diels-Alder visando a obtenção de cicloadutos carbonílicos α,β -insaturados com alta regioseletividade,¹¹⁷ o que ocorre em função de sua alta ativação, e dos seus terminais carbonílicos com coeficientes de orbital bem diferenciados.

Existem várias sínteses descritas na literatura¹¹⁸ para o dieno **52**, todas envolvendo o tratamento do éster 3,3-dimetil acrilato de metila (comercial) com LDA em THF, seguido por trapeamento do enolato de lítio com TMSCl (esquema 59).



Esquema 59: O dieno de Danishefsky¹¹⁶ e a síntese¹¹⁸ do dieno **52**

¹¹⁵ Trabalhos de outros membros do nosso grupo de pesquisa se basearam justamente na obtenção dos derivados THF hidroxilados em C4' do (-)-**1**, **31**, através de reações de epoxidação seletiva da olefina acíclica do (-)-**1** seguida de ciclização intramolecular (vide notas 31 e 94). Em nenhum dos vários métodos testados para esta reação foi detectada a formação dos derivados THP.

¹¹⁶ S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.

¹¹⁷ Existem vários trabalhos onde é verificada esta aplicação. Como exemplos temos: (a) C. Wolf, Z. Fadul, P. A. Hawes, E. C. Volpe, *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 1987. (b) A. Avenoza, J. H. Busto, C. Catiuela, J. M. Peregrina, *Synthesis* **1998**, 1337. (c) H. Nakamura, B. Ye, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, □□, 8113. (d) G. E. Keck, X.-Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998. Na maioria dos casos, o cicloaduto formado na reação de Diels-Alder (tanto com o dieno de Danishefsky como com o **52**) é levado a tratamento ácido, caso contrário, o mesmo pode permanecer na forma de enol éter.

¹¹⁸ Temos vários exemplos de sínteses do dieno **52**, bem como de dienos análogos utilizados para a mesma finalidade: (a) C. P. Casey, C. R. Jones, H. Tukada, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2089. (b) J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455. (c) K. Krohn, K. Khanbabaee, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 905. As diferenças entre elas envolvem fatores como temperatura e tempos de adição dos reagentes e da reação.

Com relação à metodologia proposta para obtenção de **22''** e **53** (esquema 57), esperava-se que: **1.** fosse possível a separação dos derivados THP dos THF nas ciclizações do (-)-linalool, e **2.** que as reações de Diels-Alder sobre os mesmos fossem regioseletivas a favor do cicloaduto como **22''** ou **53**, em detrimento ao seus regioisômeros como **54** (X=I ou -OR, esquema 58). Ainda, se fosse observada nas reações formação dos dois cicloadutos regioisoméricos (**22''/53** + **54**), esperava-se que os mesmos fossem passíveis de separação por CC.

Segundo as teorias de ligação de valência (TLV) e orbital molecular (TOM), teríamos a formação preferencial dos cicloadutos desejados **22''/53** (em detrimento a **54**) na reação de Diels-Alder de **52** com os derivados THP do linalool. Esta afirmação tem como base dados da literatura¹¹⁹ que mostram que, em dienófilos substituídos por carbonos, é o C β que tem maior coeficiente no L π MO, enquanto que em dienos com grupos doadores de elétrons, como **52**, o carbono 4 é o que possui maior coeficiente no HOMO (figura 36). Já pela TLV, isto pode ser conferido em função da ressonância exibida pelo dieno **52** e pelo efeito indutivo existente no dienófilo (figura 36).

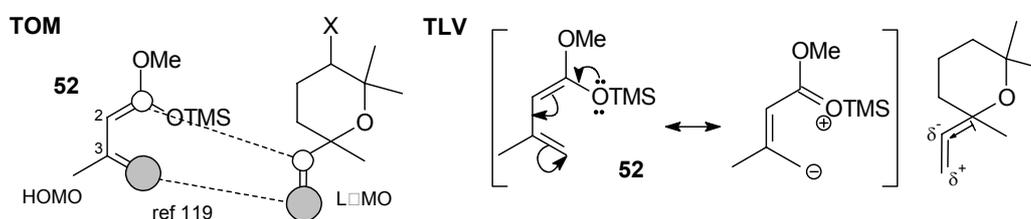


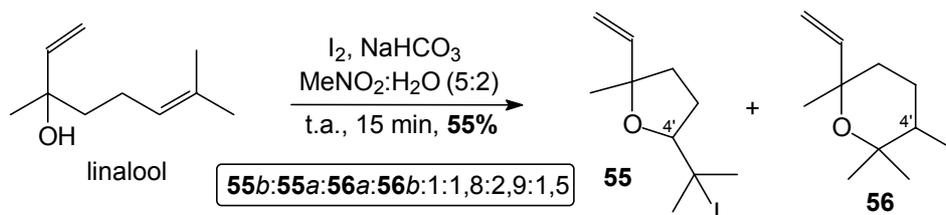
Figura 36: Reação de Diels-Alder preferencial segundo a TOM¹¹⁹ e TLV entre o dieno **52** e os derivados THP do linalool

Deste modo, iniciamos a metodologia com os testes visando a obtenção dos derivados THP pela ciclização do linalool.

Primeiramente, foram testadas reações de iodoeterificação na melhor condição obtida sobre o (-)-**1**, utilizando MeNO₂ como solvente da reação, a t.a (reação 2, tabela 5). Assim, o tratamento do linalool segundo as condições descritas levou à formação da mistura dos diastereoisômeros THF **55** junto aos

¹¹⁹ Vide (a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed. Plenum Press, New York and London **1993**, pag 634; e (b) K. N. Hourke, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092.

THP **56**, na proporção de 1:1,6, respectivamente (esquema 60), isolados em 55 % de rendimento após purificação por CC do bruto de reação. Conforme esperado, a formação dos derivados THP foi majoritária (embora em pequena escala), mostrando que a influência de um substituinte volumoso em C1' (do sistema 4-alquenól) na proporção entre os isômeros obtidos poderia ser válida.



A identificação inequívoca entre os derivados THF **55** e os derivados THP **56** foi realizada principalmente por comparação dos sinais de H4' dos compostos, altamente característicos, no espectro de RMN ^1H da mistura, com os sinais deste mesmo hidrogênio nos derivados cíclicos iodados do (-)-**1**, **12** e **13** (figura 37). Os sinais exibiram grande semelhança, não só nos valores de deslocamentos químicos δ , o que era de se esperar, como também nas multiplicidades (figura 37). A integração destes sinais levou à proporção descrita entre os isômeros **55** e **56** (esquema 60), a qual foi confirmada por análise de CG/EM¹²⁰ da mistura.

¹²⁰ Vide método cromatográfico **M2** em **5. Parte Experimental**.

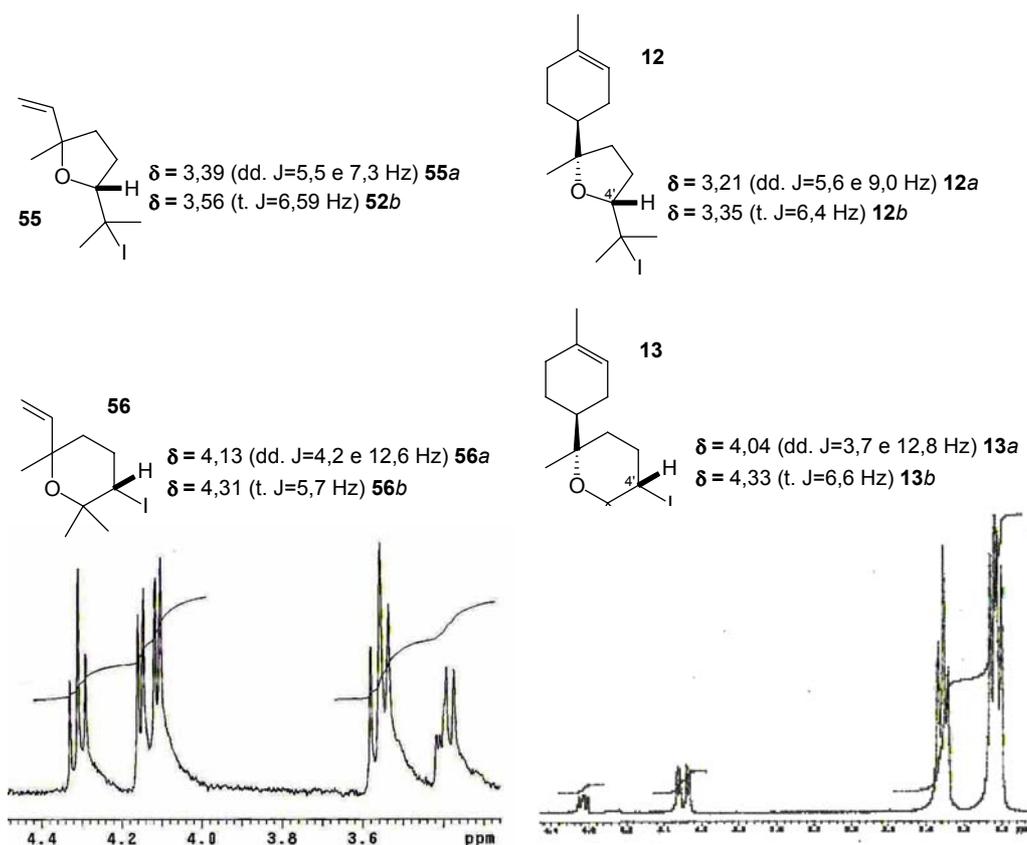


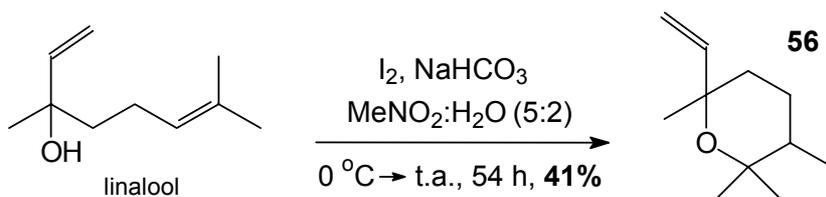
Figura 37: Comparação dos sinais de H4' dos derivados cíclicos do (+)-linalool, **55** e **56** com os dos derivados cíclicos do (-)-**1**, **12** e **13**. RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3

Convém ressaltar que, assim como os derivados cíclicos iodados do (-)-**1**, **12** e **13**, os derivados cíclicos do linalool também não foram passíveis de separação por CC, em função da grande semelhança entre seus Rf's.

A reação foi repetida a $0\text{ }^\circ\text{C}$, com o intuito de verificar, também na iodoeterificação do linalool, a influência da temperatura na proporção obtida entre os isômeros THF e THP. Neste caso, após uma reação também bastante rápida (15 minutos), obteve-se a mesma mistura, porém, na proporção de 1:1,2, e num rendimento maior, de 75%. Deste modo, foi observado que, analogamente à iodoeterificação do (-)-bisabolol **1**, a diminuição da temperatura da reação (de t.a. para $0\text{ }^\circ\text{C}$) favorece levemente a formação dos derivados THF **55** e leva a um rendimento global maior. Portanto, o melhor método de ciclização do (-)-linalool para obtenção dos derivados iodados THP

de interesse **56**, foi o da reação a 0 °C (que forneceu **56** em rendimento de 41%, contra 34% da reação à t.a.).

No entanto, precisávamos separar os derivados THP **56** dos THF **55**. Deste modo, foi testada a estratégia utilizada sobre **12** e **13**, baseada em manter a reação por longos períodos reacionais, suficientes para que ocorresse decomposição dos instáveis derivados THF iodados **55**, pois a mistura de **55** e **56** também sofria decomposição (porém não tão acentuada como **11** e **12**).¹²¹ Assim, a repetição da reação anterior a 0 °C → t.a. por 54 horas levou ao isolamento, após extração e purificação por CC, apenas dos derivados THP de interesse **56**, em 41% de rendimento (esquema 61). Não se conseguiu separar os diastereoisômeros de **56**, em função de exibirem Rf's idênticos. Novamente, o acompanhamento da reação neste caso foi feito por CG/EM,¹²⁰ sendo que o tempo descrito foi o necessário para a total decomposição de **55** (figura 38).



Esquema 61: Iodoeterificação do linalool a 0 °C → t.a. por 54 horas

¹²¹ Aqui já sabíamos com clareza que a decomposição apresentada pelas misturas de derivados THF e THP (tanto as do (-)-bisabolol **1** como do linalool) ocorria em função da instabilidade dos derivados THF, sendo que os derivados THP puros eram, por sua vez, estáveis.

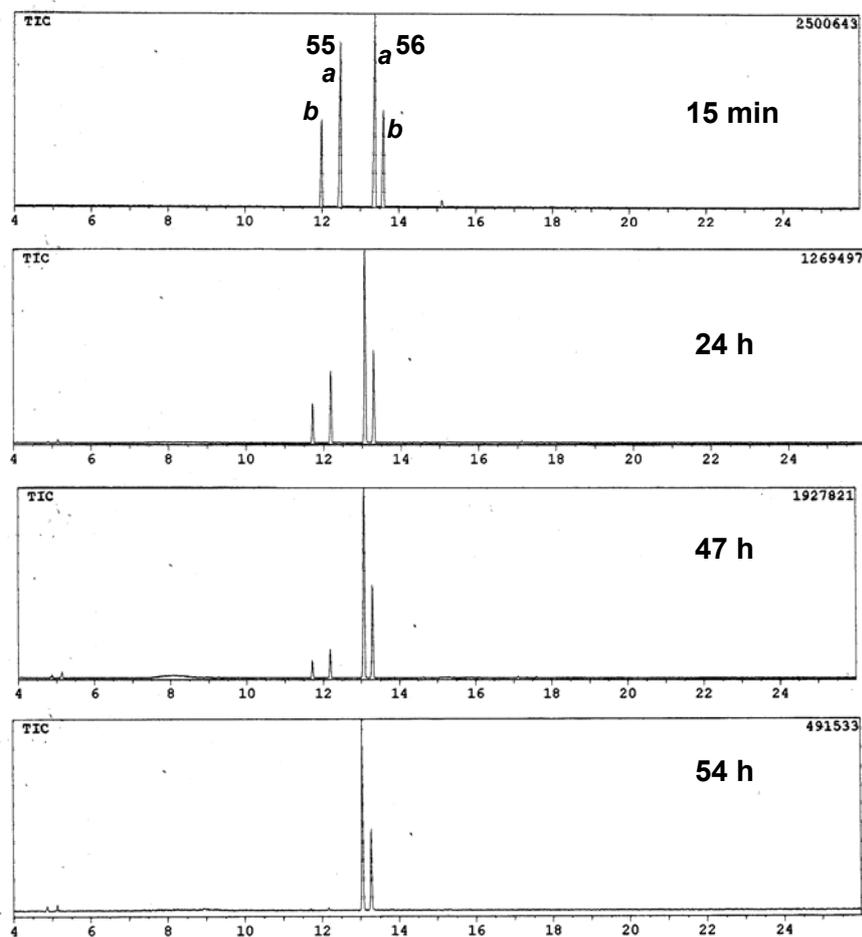
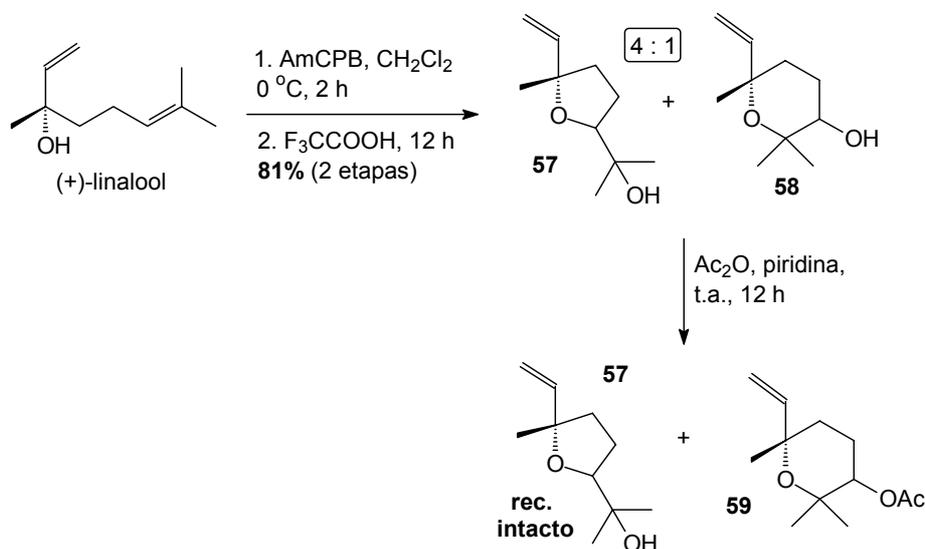


Figura 38: Cromatogramas de acompanhamento da decomposição de **52** na reação de iodoeterificação do linalool. Método cromatográfico **M2**

Para a continuação da metodologia proposta, teríamos que efetuar a síntese do dieno **52**. No entanto, como anteriormente citado, seria muito interessante se pudessemos, durante a ciclização, já incorporar um substituinte oxigenado em C4' no linalool. Trabalhos na literatura^{111a} mostram que o tratamento do (+)-linalool com AmCPB em CH₂Cl₂ a 0 °C leva à formação de uma mistura dos derivados THF **57** junto aos derivados THP **58**, na proporção de 4:1, respectivamente, em 81% de rendimento (esquema 62). A obtenção destes derivados ocorreu segundo uma seqüência de epoxidação-ciclização, esta última promovida por ácido. Neste caso, os derivados epoxidados (na olefina trissubstituída) do (+)-linalool foram isolados e submetidos a tratamento

com ácido trifluoroacético, sendo então isolados os derivados cíclicos **57** e **58** (esquema 62).

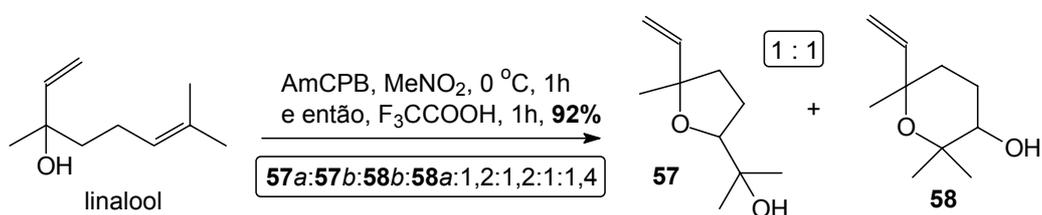


Esquema 62: Reação de epoxidação-ciclização do (+)-linalool,^{111a} seguida de acetilação seletiva de **58**

Na seqüência, esta referência^{111a} propunha um tratamento da mistura 4:1 dos derivados hidroxilados THF **57** e THP **58** com anidrido acético em piridina a t.a., para acetilação seletiva das hidroxilas secundárias de **58**. Os derivados THF **57** (com hidroxilas terciárias), sob estas condições reacionais, não sofrem acetilação, facilitando muito a separação entre os isômeros (esquema 62).

Deste modo, esta seqüência de reações foi testada por nós sobre o linalool, porém com algumas modificações experimentais, tentando melhorar a proporção dos derivados desejados THP **58** e evitar o isolamento dos epóxidos, tornando a epoxidação-ciclização uma seqüência *one-pot* de reações. Para isto, foi utilizado como solvente da reação MeNO₂ (em substituição ao CH₂Cl₂ do método original^{111a}) visto seu uso favorecer a formação dos derivados THP em ciclizações. Assim, o linalool foi levado a tratamento com AmCPB em MeNO₂ a 0 °C (temperatura ótima para a formação dos derivados THP, segundo os dados da iodoeterificação do linalool). O acompanhamento da reação por CCD demonstrou total consumo do material de partida após 1 hora, confirmado por CG/EM. Após isto, foram então

adicionadas 2 gotas de ácido trifluoroacético ao meio de reação, sendo que após mais 1 hora, o acompanhamento da reação por GC/MS demonstrou seu término. Após extração e purificação por CC, foi isolada uma mistura 1:1 dos derivados THF **57** e dos THP **58**, em 92 % de rendimento (esquema 63). Deste modo, conforme desejado, foram obtidos os derivados cíclicos hidroxilados desejados **54** e **55** através de uma seqüência *one-pot* de epoxidação-ciclização do linalool, aumentando a proporção de **58:57** de 1:4, respectivamente (segundo o método original^{111a}), para 1:1 (esquema 63). Não houve, em nenhuma das repetições, o isolamento dos derivados epoxidados intermediários.



Esquema 63: Epoxidação-ciclização *one-pot* do linalool

A identificação dos derivados **57** e **58** foi realizada pela comparação de seus dados espectroscópicos de RMN ¹H com aqueles da literatura.^{111a,111b} A proporção entre os isômeros foi determinada exclusivamente pelo cromatograma da mistura (figura 39), em função da sobreposição dos sinais de H4' dos compostos (figura 39). Obedecendo a lógica até aqui encontrada, estabelecemos que os sinais de **57** no cromatograma da mistura (figura 39), eram os de menor tempo de retenção, já que não tínhamos como fazer uma injeção isolada dos compostos ou conjuntos deles, como anteriormente feito para as misturas de **12 + 13** e **33 + 34**.

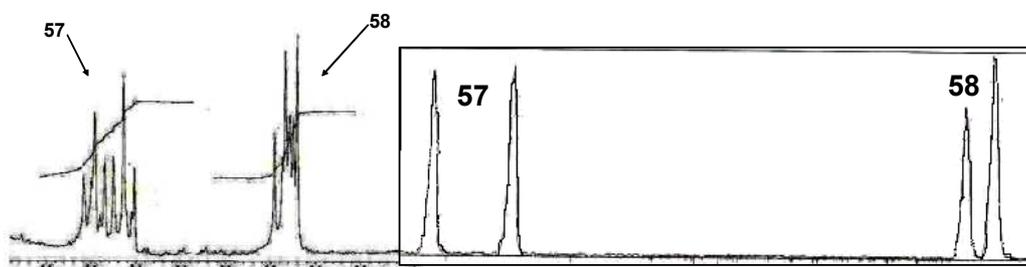
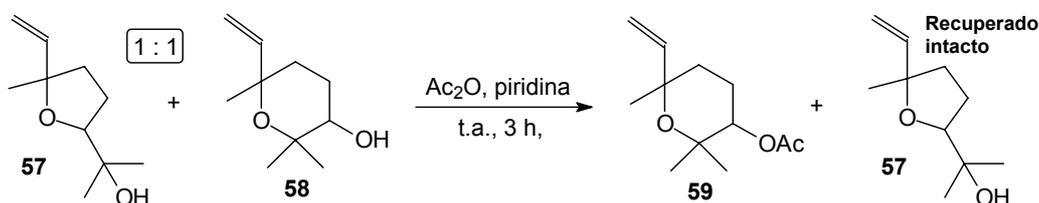


Figura 39: Os sinais de H4' de **57** e **58** no espectro de RMN ¹H e o cromatograma da mistura. Método cromatográfico **M2**, RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃

Algumas observações podem ser feitas acerca desta seqüência de reações. Primeiramente, o acompanhamento da reação por CCD apresentava certa dificuldade, em função da presença do ácido clorobenzóico (fortemente visível por $\square V$) e da grande quantidade de compostos com Rf's relativamente semelhantes (os derivados epóxidos juntamente aos derivados cíclicos). Assim, o acompanhamento da etapa de ciclização se mostrou mais eficaz por CG/EM. Após repetições da reação, foi verificado *realmente* a necessidade de adição do ácido trifluoroacético para promover a ciclização: pelo acompanhamento da reação por GC/EM foi verificado que, enquanto não fosse adicionado ácido ao meio de reação, uma mistura muito grande de produtos (provavelmente os epóxidos) permanecia. Ainda, os derivados cíclicos hidroxilados **57** e **58** não apresentavam, ao contrário de seus análogos iodados **55** e **56**, Rf's idênticos em CCD (apenas próximos), de modo que poderiam até mesmo ser separados por CC (apesar disto não ter sido feito).

Logo em seguida, a mistura 1:1 de **57** e **58** foi levada à reação de acetilação com anidrido acético em piridina a t.a.^{111a} O acompanhamento da reação por GC/EM (melhor método para visualizar os diferentes compostos) demonstrou que, após 3 horas, ocorreu total acetilação dos derivados THP **58**, com os derivados THF **57** se mantendo intactos. Após extração e purificação da reação por CC, foram isolados os derivados THP acetilados **59** em 85 % de rendimento, e recuperados os derivados THF **57** de forma intacta (esquema 64). Não foi possível, em nenhum momento, a separação dos diastereoisômeros de **59**.



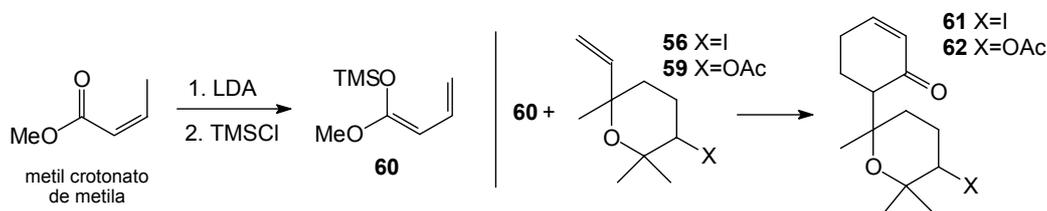
Esquema 64: Acetilação seletiva de **58** na mistura com os derivados THF **57**

Novamente, a identificação da mistura diastereoisomérica dos derivados THP acetilados **59** foi realizada por comparação de seus dados espectroscópicos de RMN 1H com aqueles da literatura.^{111a} Os derivados THP

acetilados **59** foram obtidos na forma de mistura diastereoisomérica em proporção semelhante à mostrada pelos precursores **58**. Para o cálculo do rendimento de **59**, foi descontada da massa original o derivado **57** que não reagiu.

Foram testados também outros métodos visando a epoxidação da olefina terminal trissubstituída do linalool (e conseqüente ciclização intramolecular), utilizando como perácido o MMPP. No entanto, o tratamento do linalool com este reagente em MeNO₂ a t.a. não levou à reação alguma. O aumento da temperatura da reação e da quantidade do reagente não permitiu avanço, com o linalool sendo recuperado intacto.

Agora que já tínhamos dois derivados THP do linalool em mãos (**56** e **59**), de forma pura (isentos de seus isômeros THF), partimos para a síntese do dieno **52**. No entanto, até este momento, não tínhamos em mãos seu precursor, o éster 3,3-dimetil acrilato de metila (esquema 59), que havia sido comprado mas ainda não entregue a nosso laboratório. Deste modo, apenas para testes iniciais, utilizamos o éster 3-metil acrilato de metila (mais conhecido por seu nome comercial crotonato de metila), disponível no laboratório. Este éster levaria, segundo tratamento semelhante ao feito com o 3,3-dimetil acrilato de metila, com LDA e TMSCl,¹²² ao dieno **60** (esquema 65), também muito conhecido e utilizado em reações de Diels-Alder com a mesma finalidade de seu análogo **52**. Neste caso, teríamos, após sua reação com os derivados THP **56** e **59**, as enonas **61** e **62**, análogas de **22''** e **53** desmetiladas em C7 (esquema 65).



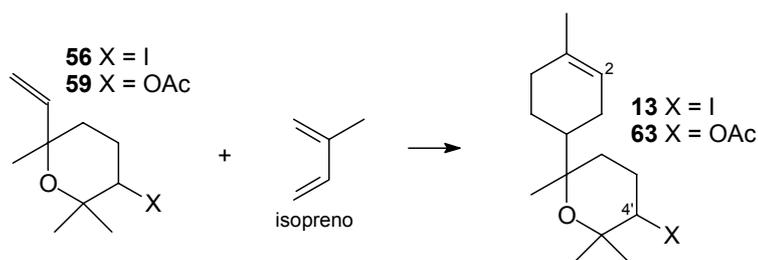
Esquema 65: Síntese do dieno **60** a partir do éster 3-metil acrilato de metila,^{118b} e sua reação de Diels-Alder proposta com os derivados THP **56** e **59**

¹²² A síntese do dieno **60** é idêntica à síntese do dieno **52**, sendo encontrada inclusive numa mesma publicação, com o mesmo procedimento para os dois dienos (vide referência 118b).

Deste modo, partiu-se inicialmente a síntese do dieno **60**, segundo o tratamento descrito.^{118b} No entanto, apesar de ser uma metodologia muito difundida e razoavelmente simples, não foi possível em nenhum momento a obtenção e o isolamento do dieno desejado, mesmo após inúmeras tentativas de reprodução do método.^{118b} Após várias tentativas da reação, pôde-se concluir que não estava havendo perda do produto em tentativas de purificação (o que foi uma suspeita inicial), pois análises do bruto reacional indicavam não estar ocorrendo formação do dieno. Nestas análises espectroscópicas, de RMN ¹H, era sempre verificada a presença do material de partida, indicando que não ocorreram as reações desejadas.

Após o insucesso nas tentativas de síntese do dieno **60**, partiu-se para a tentativa de síntese do dieno **52**, pois o éster 3,3-dimetil acrilato de metila já havia então chegado a nosso laboratório. Imaginávamos que a presença de uma metila a mais na posição β à carbonila neste composto poderia favorecer a formação do dieno, pois neste caso teríamos uma melhor estabilização do sistema. No entanto, novamente, após inúmeras tentativas em reproduzir sua síntese descritas na literatura,¹¹⁸ não tivemos sucesso. O mesmo problema anterior estava sendo observado, ou seja, não estava havendo a formação do produto. Deste modo, várias repetições da reação, com mudanças em quantidades de reagentes e temperatura, utilização de LDA em frasco novo recém aberto e também preparado por ação de *n*BuLi sobre diisopropilamina (DIPA), não permitiram detectar a formação do produto. Portanto, apesar das diversas sínteses descritas para o dieno **52**,¹¹⁸ bem como a existência de diversos exemplos de sua aplicação em reações de Diels-Alder, não foi possível por nós, sintetizá-lo.

Deste modo, foi apenas testada uma modificação na rota proposta (esquema 57), fazendo a substituição do dieno **52** pelo isopreno. Com isto, já teríamos em mãos um dieno, que apesar de não levar à formação de um cicloaduto α,β -insaturado de forma direta, levaria ao nosso já conhecido derivado **13** ou ao derivado **63**, provenientes da reação de Diels-Alder entre isopreno e **56** ou **59**, respectivamente (esquema 66).



Esquema 66: Reação de Diels-Alder esperada entre os derivados THP **56** e **59** e o isopreno

Para isto, esperava-se também que as reações de Diels-Alder com o isopreno ocorressem de forma regioseletiva a favor dos derivados de interesse (**13** e **63**), em detrimento aos outros regioisômeros possíveis. A vantagem desta metodologia (esquema 66) é que poderiam ser obtidos os derivados THP do (-)-bisabolol **1** de interesse **13** a partir de um derivado THP agora majoritário nas reações de ciclização (**56**) e, para a síntese de **5**, poderiam ser obtido os derivados THP já acetilados em C4', como **63**, de forma direta, sem a necessidade de substituição do iodo em **13**.

Testes iniciais envolveram os derivados THP **59**. A mistura diastereoisomérica de **59** foi submetida a tratamento com isopreno sob três condições: **1**. em tolueno sob refluxo; **2**. em tolueno sob catálise de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a t.a.; e **3**. em tolueno sob catálise de AlCl_3 a t.a.. Em todos os casos, não foi verificada a formação do cicloaduto de interesse, mesmo após longos períodos reacionais. Nas reações **1** e **2**, não se verificou a formação de nenhum produto, segundo acompanhamento das reações por CCD e GC/EM, sendo observado decomposição do meio na reação **2**, após 4 horas. Já na reação **3**, foi verificado por CCD a formação de um produto mais apolar, identificado segundo análise do espectro de massa no GC/EM como o limoneno, oriundo de reação de Diels-Alder intermolecular do isopreno. Não se observou por CCD e GC/EM a formação de nenhum outro produto de reação, sob as condições descritas. Este método fez uso de catálise por ácido de Lewis com a intenção de melhorar um pouco o efeito indutivo retirador de elétrons no dienófilo.

Portanto, a metodologia inicialmente proposta, baseada em utilizar o linalool como precursor nas reações de ciclizações e aproveitamento destes derivados cíclicos para nossos objetivos (esquema 57) permitiu verificar que a obtenção majoritária dos derivados THP iodados **56** é possível, mas também indicou grandes dificuldades em se reproduzir as sínteses descritas na literatura¹¹⁸ para os dienos **52** e **60**.

As várias modificações realizadas em relação ao(s) método(s) original(is) descritos¹¹⁸ para suas sínteses não puderam permitir o isolamento de tais compostos. Isto nos levou a utilizar o isopreno como dieno para as reações de Diels-Alder, onde também se observou grande dificuldade em se obter o cicloaduto desejado, em metodologias que necessitam de otimização.

3. Avaliação da Atividade Biológica

Ao longo do trabalho, vários compostos obtidos, como os mostrados abaixo (figura 40), foram submetidos a testes anti-proliferativos no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, CPQBA, junto ao grupo do Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho.

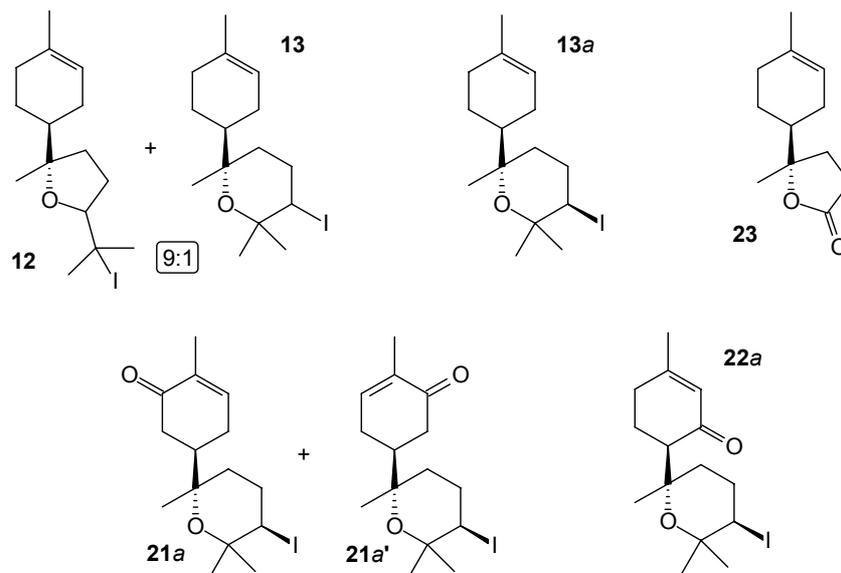


Figura 40: Compostos submetidos aos testes anti-proliferativos

A atividade antiproliferativa dos compostos mostrados foi realizada para as seguintes linhagens de células tumorais: melanoma (□ACC 62); mama (MCF 7); pulmão (NCI 460); ovário (OVCAR); próstata (PCO 3); cólon (HT 29); mama resistente (NCI-ADR) e rim (786-1.1).

A proliferação celular foi determinada usando o ensaio colorimétrico com sulforrodamida B. Doxorrubicina (DOX) foi utilizada como controle positivo¹²³ (figuras 41 e 42). Todos os compostos avaliados foram empregados em concentrações que variaram entre 0,25-250 µg/mL.

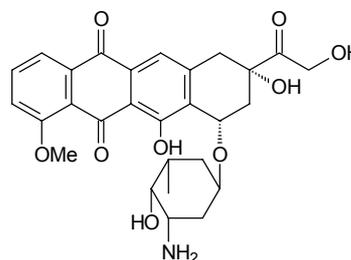


Figura 41: DOX

¹²³ P. Skenan, R. Storeng, D. Scudero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesh, S. Kenney, N. R. Boyd, *J. Nat. Can. Inst.* **1990**, *82*, 1107.

Após aplicação do procedimento apresentado ao final deste capítulo, a leitura espectrofotométrica das absorbâncias apresentadas por cada amostra foi feita e os valores utilizados para os cálculos das respectivas inibições de crescimento (IC) foram calculados.

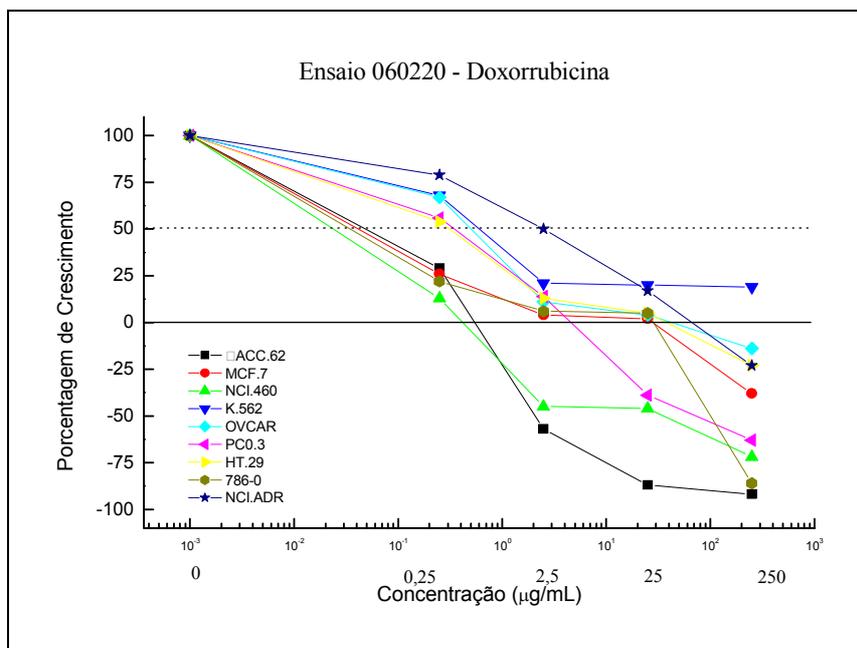


Figura 42: Doxorrubicina (DOX) utilizada como controle positivo

No ensaio colorimétrico:

- Se $T > C$, o composto estimulou o crescimento, não apresenta inibição ao crescimento celular.
- Se $T \geq 10$ e $< C$, o composto será citostático e a fórmula utilizada neste caso é $100[(T-T_0)/(C-T_0)]$.
- Se $T < T_0$, o composto é citocida e a fórmula utilizada neste caso é $100[(T-T_0)/(C-T_0)]$.

Sendo que:

T: Média da absorbância da célula tratada;

C: Controle de célula;

T0: Controle das células no dia da adição dos compostos;

O resultado obtido será subtraído de 100%, obtendo-se então a porcentagem de inibição de crescimento. As amostras foram consideradas ativas quando apresentaram inibição de crescimento maior que 50% e ainda, de forma dose dependente.

Resultados dos testes

Os resultados referentes às atividades antiproliferativas dos compostos submetidos aos testes (figura 40) são mostrados a seguir, na forma de curvas de concentração *versus* porcentagem de crescimento celular, para as várias linhagens de células analisadas. As informações que podem ser obtidas pela análise desta curva são as seguintes:

1. Todos os valores positivos em relação ao eixo y referem-se à atividade citostática do composto em estudo, ou seja, o composto é capaz de inibir o crescimento das células, mas não reduziu o número de células presentes no momento de sua adição;
2. Todos os valores negativos em relação ao eixo y referem-se à atividade citotóxica do composto em questão, ou seja, além de inibir totalmente o crescimento celular, observa-se a redução do número de células presentes no momento da adição do composto;
3. De acordo com o mencionado em 1. e 2., os valores numéricos obtidos experimentalmente nos permite conhecer a porcentagem de inibição após 48 horas de tratamento da cultura de células com o composto em estudo, em diferentes concentrações;
4. Se entre as linhagens de células tumorais testadas se observar um mesmo comportamento para todas as linhagens, com exceção de uma, diz-se que o composto em estudo é biologicamente ativo, apresentando seletividade para esta linhagem, entre as linhagens estudadas.

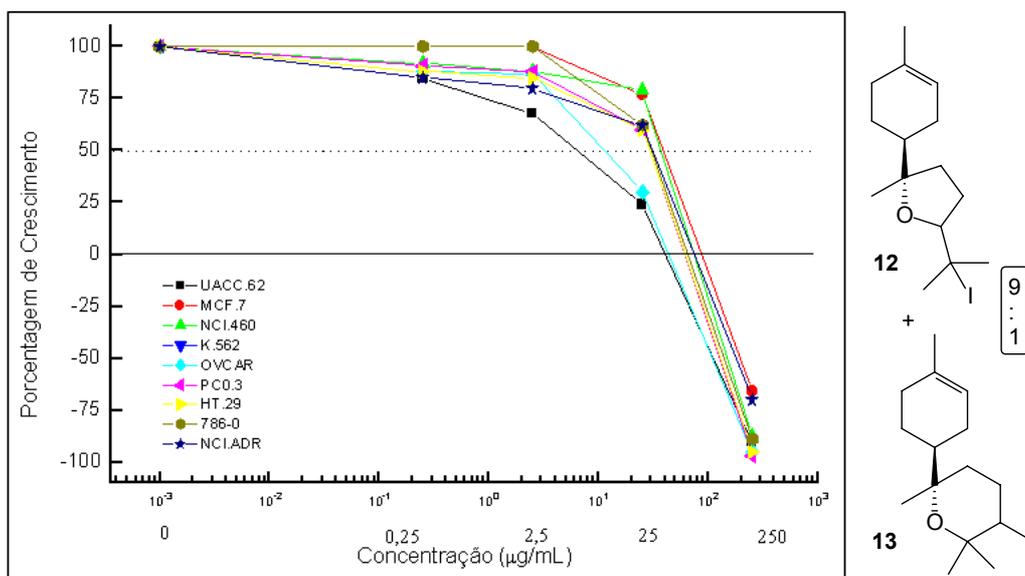


Figura 43: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) da mistura 9:1 dos derivados cíclicos iodados **12** e **13**

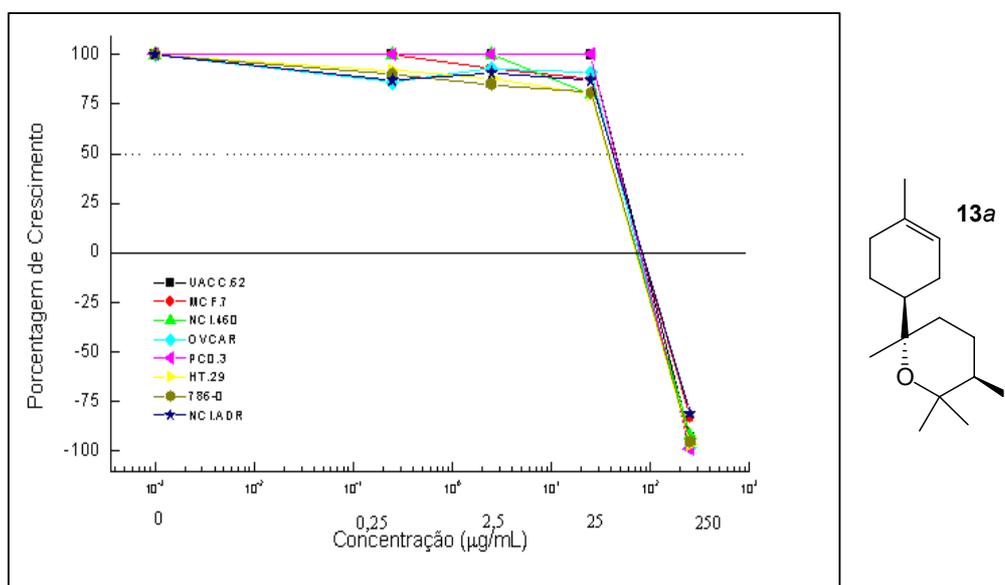


Figura 44: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado THP iodado **13a**

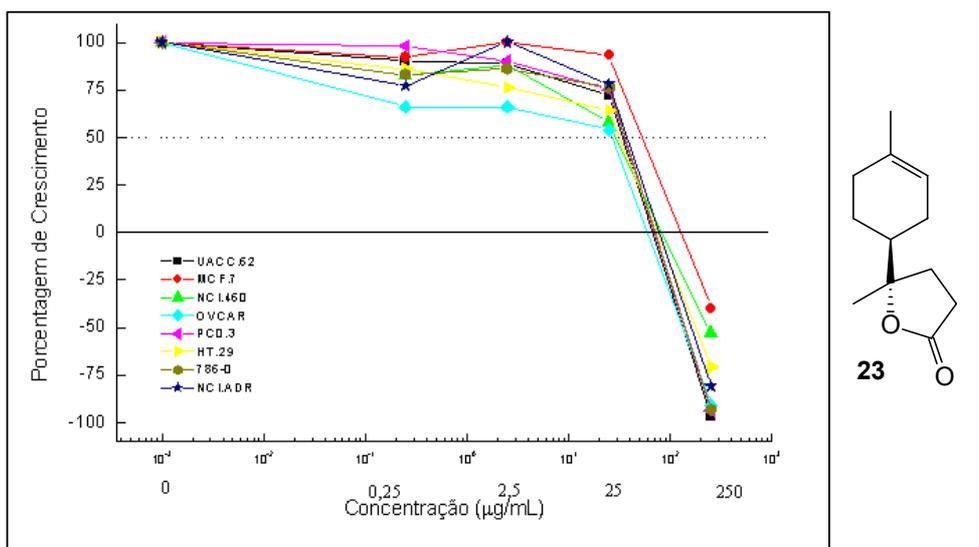


Figura 45: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado lactona **23**

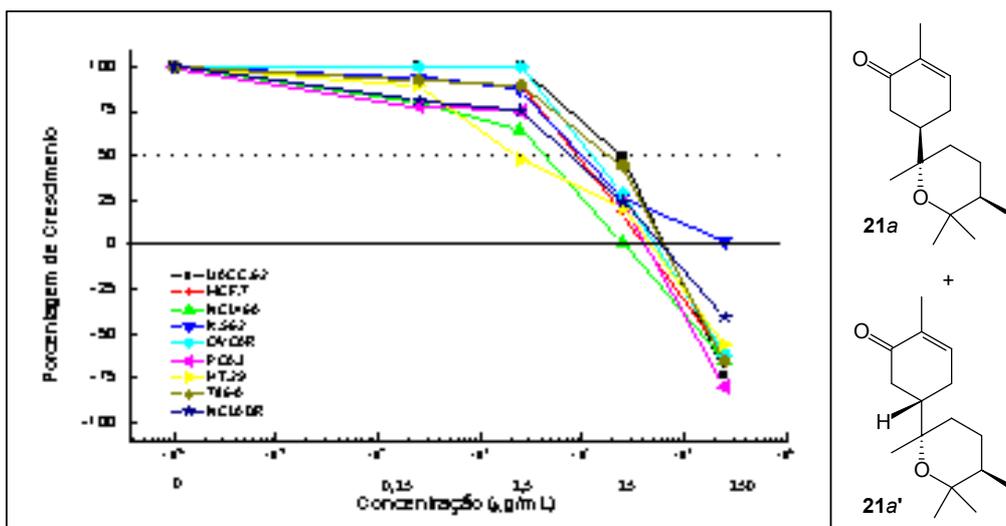
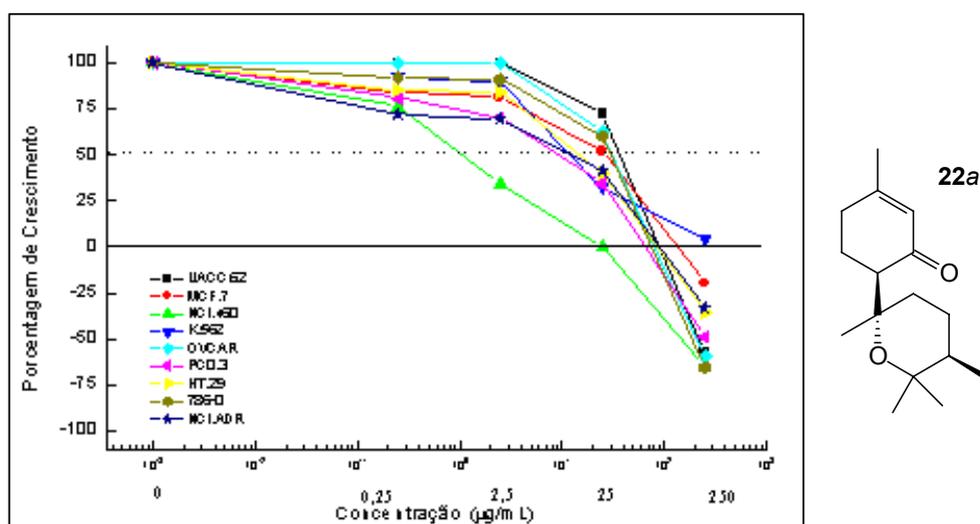


Figura 46: Avaliação da atividade biológica (antiproliferativa) do derivado THP oxidado em C6 **21a** (+**21a'**)



oxidado em C3 **22**, que apresentou inibição celular seletiva à linhagem de célula tumoral de pulmão (NCI 460) na concentração de 2,5 µg/mL. Este resultado, além de muito interessante em função de sua alta seletividade numa baixa concentração, reforça a idéia da importância da presença da carbonila α,β -insaturada na posição 3 nestes compostos sesquiterpênicos *p*-mentânicos. Isto é evidente comparando esta última atividade com a exercida pelo análogo oxidado em C6 **21** (+**21'**).

Procedimento dos ensaios

O procedimento empregado nos ensaios de atividade antiproliferativa foi realizado como descrito a seguir:

Foram plaqueados 100 µL de células, em meio RPMI/SFB/gentamicina, nas suas respectivas densidades de inoculação, em placas de 96 compartimentos. Estas foram incubadas por 24 horas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ e 100% de umidade. Para cada linhagem foi utilizado um número estipulado de placas, além da placa T0 (placa controle), dependendo da quantidade de células obtidas na contagem.

As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMS), na concentração de 1 mg/mL, resultando em soluções-estoque. Estas soluções foram diluídas 400 vezes em RPMI/SFB/gentamicina. Foram adicionados 100 µL do extrato a ser testado nas placas de 96 compartimentos (exceto na T0), nas doses de 0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL, sendo realizada no mesmo momento a fixação e posterior leitura na placa T0, determinando assim a quantidade de células presentes no momento em que os extratos foram colocados. As demais placas foram incubadas por 48 horas. Após este período, foram realizadas as leituras pelo ensaio da sulforrodamida B (SRB).

As placas de 96 compartimentos foram centrifugadas por 3 minutos a 2000 rpm, e fixadas com 50 µL de ácido tricloroacético (TCA) a 50 % para as células aderidas, e 80% para as células em suspensão. Para completar a fixação celular, as placas foram incubadas por 1 hora a 4 °C. Após este período, foram submetidas a quatro lavagens consecutivas com água destilada

para a remoção dos resíduos de TCA, meio, SFB e metabólitos secundários. Estas placas forma mantidas à temperatura ambiente até a secagem completa.

Em seguida, as placas foram coradas pela adição de 50 μL de SRB a 0,4% (peso/volume) dissolvido em ácido acético a 1%. Estas placas forma incubadas a 4 $^{\circ}\text{C}$, durante 30 minutos. Após este período, as placas forma lavadas 4 vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1%. O resíduo da solução de lavagem foi removido e as placas novamente secas à temperatura ambiente.

O corante ligado às proteínas celulares forma solubilizados com uma solução de Trizma Base na concentração de 10 μM a pH 10,5 por 5 minutos em ultra-som. A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 560 nm em um leitor de microplacas.

4. Conclusão

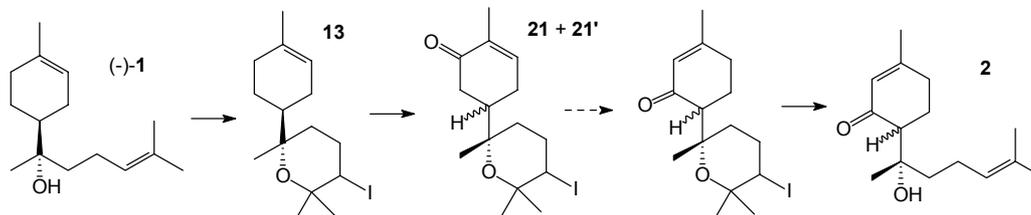
O desenvolvimento do trabalho em questão nos permite afirmar que:

- As reações de oxidação alílica testadas sobre o (-)-bisabolol **1** levaram à formação de inúmeros compostos, mostrando a alta reatividade deste sistema e inviabilizando a continuação da rota inicialmente proposta para a síntese da (+)-hernandulcina **2** (esquema 8). No entanto, sobre o derivado cíclico THP do (-)-**1**, estas reações possibilitaram a formação apenas dos produtos de oxidação alílica desejados (independentemente do eletrófilo utilizado na ciclização), fato este não alcançado com o isômero cíclico THF. Dentre os métodos testados, o melhor resultado foi obtido com o uso do complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol.
- As reações de haloeterificações do (-)-**1** se mostraram úteis não só para a rota visando a síntese do derivado **5** (esquema 10), mas também como meio de proteção do (-)-**1** para as oxidações alílicas. Primeiramente, não se esperava que esta etapa pudesse permitir o desenvolvimento e a obtenção de tamanha informação, bem como demandar tanto tempo de estudo dentro do projeto, uma vez que nos baseávamos em trabalhos da literatura que mostravam a obtenção majoritária dos derivados THP de interesse de forma simples (esquema 11). No entanto, foram verificadas várias peculiaridades da reação de ciclização de sistemas hidroxílicos γ,δ -insaturados na proporção dos isômeros THF e THP obtidos nas mesmas. A primeira delas é com relação à influência exercida pela estrutura do sistema 4-alquenól do substrato, com a presença de substituintes volumosos neste sistema favorecendo à formação dos derivados THF. Uma segunda observação foi com relação ao meio de reação, o qual também exerce grande influência na proporção dos isômeros THF e THP obtidos nestas reações. Foi verificado que, independentemente do halogênio utilizado como eletrófilo (iodo ou bromo), os derivados THF são altamente instáveis, o que nos permitiu o isolamento dos derivados THP de interesse de forma pura, através da decomposição forçada dos

derivados THF no meio de reação. Assim, pudemos concluir que a proporção entre os isômeros obtidos nestas reações não é efetivamente dependente do reagente utilizado como eletrófilo (I₂ ou TBCO).

- Os testes de mercuriciclicização do (-)-**1** não permitiram a obtenção dos derivados THP de interesse. Em nenhum momento foi possível a detecção destes compostos por esta metodologia.
- A verificação da importância do volume dos substituintes do sistema 4-alquenól nas reações de ciclização nos levaram a propor uma nova rota de obtenção dos derivados THP do (-)-**1**, baseada na utilização do linalool como precursor para as reações de ciclização (esquema 57), a qual claramente ainda necessita de exploração aprofundada, possibilitando a geração de um novo projeto de pesquisa de alto interesse e aplicabilidade. No entanto, pelos testes efetuados até o momento, foi possível, através dos resultados das ciclizações testadas sobre o linalool, confirmar as afirmações anteriores acerca das reações de ciclização de sistemas hidroxílicos γ,δ -insaturados, bem como verificar a dificuldade na síntese do dieno **52**.
- A aplicação da metodologia visando a obtenção seletiva de **22** baseada na formação de um intermediário organoselenídeo a partir do derivado THP **13** (esquema 47) foi desenvolvida em função da dificuldade da obtenção de **22** através da reação de oxidação alílica de **13**, já que **22** é o produto minoritário da reação. Esta possibilitou a obtenção de **22**, derivado de alto interesse para a síntese de **5**, em rendimento de 21%. No entanto, foi verificada muita dificuldade em se reproduzir a etapa-chave de conversão do epóxido **45** ao álcool alílico **47**, o que tornou a metodologia trabalhosa e menos atrativa em termos de rendimento.
- Não obtivemos sucesso nas tentativas de expansão do anel THF de **12** a THP, fato este atribuído às propriedades estruturais do substrato.
- Quanto à síntese da (+)-hernandulcina **2**, nossos resultados permitiram sugerir uma nova rota sintética para sua obtenção a partir do (-)-**1**, baseada em: 1. iodoeterificação do (-)-**1** e separação dos derivados THP **13** (não importando a estereoquímica de C4'); 2. oxidação alílica de **13** e separação dos derivados oxidados em C6 **21** (+**21'**); 3. Aplicação da

seqüência desenvolvida^{31,33} para transposição 1,2 de enonas, e finalmente, restauração da cadeia lateral hidroxílica γ,δ -insaturada (esquema 67).



Esquema 67: Rota proposta para obtenção da (+)-hernandulcina **2** em função dos resultados obtidos até o momento

- O composto **22** demonstrou uma interessante atividade antiproliferativa seletiva às células tumorais de pulmão em baixa concentração (2,5 $\mu\text{g/mL}$). Este trabalho, como um todo, possibilita e deixa em aberto a obtenção de novos compostos promissores em relação ao desempenho de atividades biológicas.

5. Parte Experimental

Considerações gerais

- *Substratos e solventes*

Todas as reações sensíveis à umidade foram conduzidas sob atmosfera inerte de argônio (99,990%). A vidraria envolvida nas reações foi seca em estufa de esterilização e secagem marca FANEM modelo 315 SE a 140 °C por um período \geq 4 horas e resfriada em dessecador contendo sílica gel com indicador de umidade. Purificações especiais de reagentes e solventes foram efetuadas segundo Perrin¹²⁴ e colaboradores: o tetraidrofurano e éter etílico recém-destilados foram tratados com sódio e benzofenona, e destilados imediatamente antes do uso; o tolueno foi seco com cloreto de cálcio, pentóxido de fósforo e então, destilado; a acetonitrila foi seca com pentóxido de fósforo e destilada; a trietilamina e piridina foram tratadas com hidróxido de sódio e destiladas; os álcoois de cadeia curta foram destilados a partir de uma mistura de magnésio metálico e iodo, e armazenado sob peneira molecular 4 Å; o DMSO foi destilado e mantido sob peneira 4 A e o nitrometano foi destilado e mantido sob CaSO₄ anidro. O zinco em pó foi mantido sob agitação por 1 minuto com solução aquosa 2% (m/V) de HCl, seguido de lavagem com água, etanol e éter etílico. Os demais reagentes e solventes foram utilizados após destilações, quando líquidos, ou após secagens e recristalizações quando sólidos, com alguns deles sendo empregados como obtidos de fornecedores, sem prévia purificação, dependendo do aspecto.

Para as secagens dos reagentes e substratos através de bomba de alto vácuo, foi utilizado um sistema de vácuo com dedo-frio conectado a uma bomba Edwards 5 Two Stage.

As evaporações de solventes sob pressão reduzida foram efetuadas através de rotaevaporadores Buchi 461 Water e Labconco, conectados a uma bomba de vácuo Buchi Vac V-500, de dois canais.

¹²⁴ D. D. Perrin, D. R. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals* 1983, Pergamon Press, Oxford.

- *Cromatografias em coluna (CC), camada delgada (CCD) e camada preparativa (CCP)*

Todas as cromatografias em coluna foram realizadas utilizando sílica gel Merck 60 (200-400 mesh) ou Sorbent Technologies 60 Å Premim Rf. As colunas para retenção dos sais de crômioVI nas reações de oxidação alílica foram empacotadas com florisil Fischer Scientific. As Cromatografias em Camada Preparativa foram realizadas com placas de vidro recobertas com sílica gel Merck em espessura de 1,0 mm. As Cromatografias em Camada Delgada foram realizadas utilizando placas de sílica gel 60 70-230 mesh suportadas em vidro Merck, ou cromatofolhas com sílica gel 60 em espessura de 0,2 mm e indicador de fluorescência (λ V 254 nm) suportada em placa de alumínio Sorbent Technologies. Os compostos foram detectados na CCD por irradiação com lâmpada λ V de 254 nm e por revelação seguida de carbonização com aquecimento, e no caso da CCP, por irradiação com lâmpada λ V de 254 nm. Para a visualização dos compostos nas placas de CCD foram utilizados como reveladores *p*-anisaldeído,¹²⁵ de nebulização, e sulfato de cério/molibdato de amônio,¹²⁶ de imersão. A escolha dos reveladores dependeu dos analitos a serem visualizados.

- *Análises físicas e físico-químicas*

Análises de Infravermelho

Os espectros de Infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro marca Bomem MB-series (FTIR) com uma resolução de 4 cm^{-1} . Todas as análises dos produtos obtidos foram efetuadas aplicando os compostos como filme em celas de NaCl, pois todos os produtos eram óleos. O único composto sólido, e assim, analisado na forma de pastilha, foi o produto de reação do reagente TBCO, o 2,4,6-tribromofenol, analisado para efeito de confirmação de sua identidade.⁸⁵ Absorções ν expressas em cm^{-1} .

¹²⁵ A 50 mL de HOAc glacial foi adicionado 0,5 mL de *p*-anisaldeído, e em seguida, 1 mL de H_2SO_4 concentrado.

¹²⁶ Foram juntadas as seguintes soluções: **A**: 1g de sulfato de cério dissolvido em 10 mL de H_2SO_4 concentrado, e **B**: 2,5 g de molibdato de amônio dissolvido em 90 mL de H_2O .

Análises de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 (RMN ^1H e ^{13}C) foram obtidos nos equipamentos marca Varian modelo Gemini 2000 (300 MHz para RMN ^1H e 75,5 MHz para RMN ^{13}C) e modelo Inova 500 (500 MHz para RMN ^1H e 125,7 MHz para RMN ^{13}C). Os experimentos foram conduzidos a 25 °C. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm tendo como referência o clorofórmio ($\delta = 7,27$ e $77,0$ para RMN ^1H e ^{13}C , respectivamente). Não houve a necessidade de utilização de outro solvente deuterado além do CDCl_3 . Os espectros de RMN são tabulados na seguinte ordem: **1. multiplicidade:** s, simpleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; qui, quinteto; sep, septeto; dd, duplo duplete; dt, duplo tripleto; ddd, duplo duplo duplete; dt, duplo tripleto; dq, duplo quarteto; sl, simpleto largo; tl, tripleto largo. **2. número de prótons;** **3. constante de acoplamento J (Hz),** e **4. identificação do sinal:** Hx e Cx. As absorções de RMN ^1H e ^{13}C são tabuladas na ordem decrescente de deslocamento químico δ .

Análises de Espectrometria de Massas

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução. Os espectros de massa de baixa resolução foram realizados em um espectrômetro de massas VG Autospec através de injeção direta utilizando impacto de elétrons (EI, 70 eV) ou ionização química (CI) para promover a ionização dos compostos (gás metano).

Análises de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM)

As análises de GC/EM foram realizadas em um cromatógrafo gasoso marca Shimadzu modelo QP5000 CG-17A, com coluna capilar DB-5 (5% fenil) metilpolisiloxano (com especificações de 0,25 mm de diâmetro e 30 m de

comprimento), acoplado a um detector seletivo de massa com fonte de impacto de elétrons operando a 70 eV. O injetor utilizado foi do tipo *split*. Foi utilizado como gás de arraste Hélio de alta pureza, em vazões que variaram em função do método selecionado. Foram desenvolvidos dois métodos para as análises cromatográficas, um voltado para os compostos sesquiterpênicos, derivados do (-)-bisabolol **1** (**M1**), e o outro voltado para as análises dos derivados monoterpênicos, oriundos do (\pm)-linalool (**M2**). As injeções das amostras foram de 1 μ L na faixa de concentração de 1-2 mg/mL.

O método cromatográfico **M1** consistia de temperatura inicial de 70 °C, com rampa de aquecimento em gradiente de 5 °C/min, temperatura final de 210 °C e corrida de 45 minutos de duração (figura 47). Temperatura do injetor 260 °C, temperatura do detector 270 °C, faixa de temperatura na interface 270 °C, fluxo do gás de 34,5 mL/min e razão de split de 20.

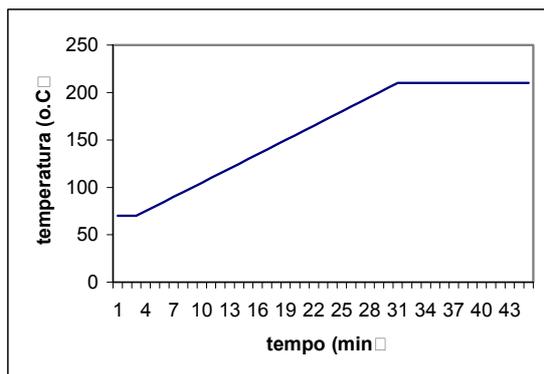


Figura 47: Gráfico de temperatura vs tempo do método cromatográfico **M1**

Já o método cromatográfico **M2** era constituído por: temperatura inicial de 70 °C, com rampa de aquecimento em gradiente de 5 e 30 °C/min, temperatura final de 250 °C e corrida de 26 minutos de duração (figura 48). Temperatura do injetor 260 °C, temperatura do detector 270 °C, fluxo do gás de 54,5 mL/min e razão de split de 20.

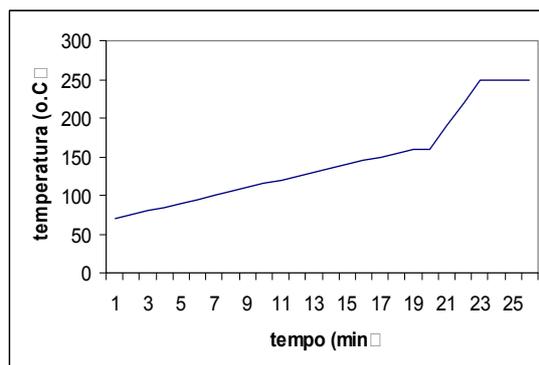


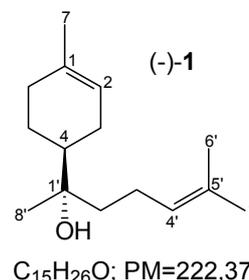
Figura 48: Gráfico de temperatura vs tempo do método cromatográfico **M2**

Procedimentos experimentais

Notas: **1.** A nomenclatura IUPAC dos compostos foi considerada¹²⁷ e está indicada entre colchetes. Porém, a numeração dos compostos segundo esta nomenclatura não coincide com a utilizada por nós para atribuição dos sinais. Os compostos que não puderam ter sua nomenclatura designada¹²⁸ foram nomeados com relação aos seus derivados e estes também foram indicados entre colchetes. **2.** Todas as análises espectroscópicas efetuadas foram necessárias para a identificação inequívoca dos compostos obtidos ao longo do trabalho, e estão apresentadas em **6. Espectros**, seguindo a ordem de apresentação dos **procedimentos experimentais**. Alguns espectros de RMN de mistura de compostos não tiveram seus sinais atribuídos, em função do grande número presente dos mesmos, porém foram anexados em **6. Espectros**.

α -(-)-bisabolol 1 [(4S, 1'S)-4-(1'-hidroxi-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-1-metil-1-cicloexeno]

O óleo essencial da madeira da árvore candeia (citróleo) foi dissolvido em diclorometano, seco sob sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida, em rotaevaporador. A seguir, este foi purificado por CC (hexano: AcOEt 8%), fornecendo o (-)-bisabolol 1 em 65% a partir do óleo.



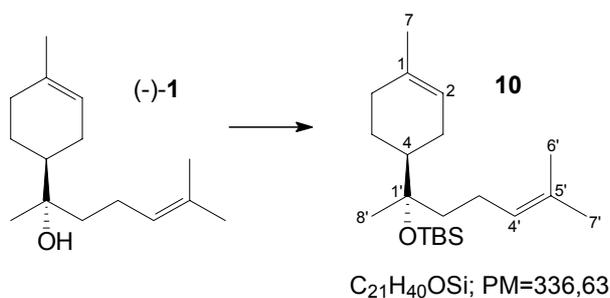
¹²⁷ Fornecida pelo programa ACD/Name, da ACDLabs, obtido em www.acdlabs.com em 07/07.

RMN ¹H (E.1, 300 MHz, CDCl₃ □ δ: 5,35 (sl, 1H, H₂); 5,11 (t, 1H, J=1,5 Hz, H_{4'}); 1,90-2,10 (m, 5H, H_{3'}, H₅ e H₆); 1,74-1,88 (m, 2H, H₃); 1,66 (s, 3H, H_{7'}); 1,63 (s, 3H, H₇); 1,60 (s, 3H, H_{6'}); 1,44-1,58 (m, 3H, H_{2'} e H₄); 1,20-1,35 (m, 1H, H₅); 1,08 (s, 3H, H_{8'}).

RMN ¹³C (E.2, 75 MHz, CDCl₃ □ δ: 134,2 (C₁); 131,7 (C_{5'}); 124,7 (C_{4'}), 120,6 (C₂), 74,2 (C_{1'}); 42,7 (C₄); 39,9 (C_{2'}); 30,8 (C₆); 26,7 (C₃); 25,4 (C_{7'}); 23,1 (C_{8'}); 23,0 (C₅), 22,9 (C₇); 21,8 (C_{3'}); 17,5 (C_{6'}).

IV (E.3, NaCl, filme, cm⁻¹ □ 3421 (O-H), 1637; 1636 (C=C).

Derivado protegido 10 [(4S, 1'S □ 4-(1'-O-tbutildimetilsilil-1',5'-dimetil-4'-hexenil □ 1-metil-1-cicloexeno]



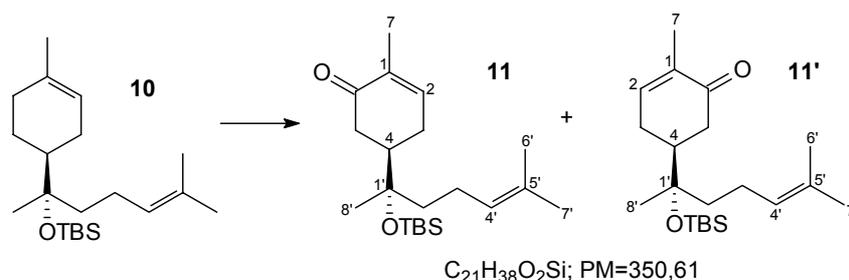
A uma solução de 500 mg do (-)-bisabolol **1** (2,25 mmol) em CH₂Cl₂ recém-tratado (8 mL) a -20° C foi adicionada 0,65 mL de 2,6-lutidina (5,62 mmol; 2,5 eq) e em seguida, 0,775 mL do TBSOTf (3,38 mmol; 1,5 eq/mol), em um balão de 2 bocas sob constante agitação magnética. Após adição dos reagentes, foi retirado o banho gelado e o meio reacional foi submetido a um aumento de temperatura de forma natural até a temperatura ambiente, durante três horas, segundo acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 10%). Ao meio de reação foi adicionada água e a solução resultante foi então extraída com CH₂Cl₂ (3 x). O bruto foi purificado por CC (hexano:AcOEt 10%), sendo isolado 480 mg do derivado siliado **10** (Rendimento de 79%).

RMN ¹H (E.4, 300 MHz, CDCl₃) δ: 5,40 (sl, 1H, H₂); 5,09 (t, 1H, J=1,5 Hz, H_{4'}); 1,70; 1,66; 1,62 (3 x s, 3 x CH₃, H_{6'}, H_{7'}, H₇); 1,16 (s, 3H, H_{8'}); 0,88 (s, 9H, 3 x CH₃-Bu); 0,10; 0,09 (2 x s, 2x CH₃-Si).

RMN ¹³C (E.5, 75 MHz, CDCl₃) δ: 133,8 (C₁); 131,0 (C_{5'}); 124,7 (C_{4'}); 121,0 (C₂); 77,2 (C_{1'}); 42,5 (C₄); 41,0; 31,3; 26,8; 23,5; 22,7 (C₃, C₅, C₆, C_{2'}, C_{3'}); 26,1; 25,8 (3 x CH₃-Bu); 24,8; 23,7 (C_{6'}, C_{7'}); 18,6; 18,2 (C₇, C_{8'}); 17,7 (C₀-Si); -1,73; -2,80 (2 x CH₃-Si).

IV (E.6, NaCl, filme, cm⁻¹) 1068 (O-Si).

Mistura epimérica oxidada em C6 11 + 11' [(1'S-5-(1'-O-tbutildimetilsilil-1'-5'-dimetil-4'-hexenil)-2-metil-2-cicloexen-1-ona]



- *Método geral⁴¹ para as reações de oxidações alílicas com o complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol:*

A uma solução do 3,5-dimetilpirazol (PM = 96,13 g/mol) em CH₂Cl₂ recém-tratado a -20° C em um balão de duas bocas, foi adicionado o trióxido de cromo (PM = 99,99 g/mol) em pequenas porções, sob agitação magnética constante. Até aqui, para formação do complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol, de tonalidade vermelho-escuro. Após 15 minutos, sendo verificada a solubilização completa do CrO₃, foi adicionado por cânula à solução do substrato dissolvido em CH₂Cl₂ e a temperatura do meio reacional foi elevada à temperatura ambiente de forma natural. A reação foi então mantida nestas condições até seu término. O meio de reação foi concentrado por evaporação do solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador e filtrado em coluna de florisil com Et₂O

tratado, utilizando uma mistura aproximada de 80:20 de Et₂O e diclorometano tratados, para transferência do meio. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador, e o resíduo bruto foi purificado por CC. **Obs.:** Adições posteriores do complexo oxidante à reação se basearam em sua preparação à parte, segundo o procedimento descrito, seguido de sua adição ao meio de reação por cânula.

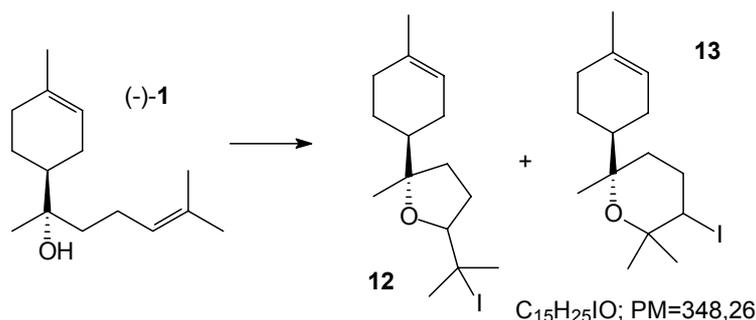
Utilizando-se do procedimento descrito acima, foi submetido 100 mg do derivado **10** (0,31 mmol) ao tratamento com 12 eq/mol do complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol, preparado pela adição de 360 mg (3,6 mmol) de CrO₃ a 340 mg (3,6 mmol) do 3,5-dimetilpirazol. Após 50 horas de reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 5 e 10%), não se verificou mais avanço da reação, sendo obtido, após purificação do bruto por CC (hexano:AcOEt 5%), 22,9 mg dos produtos **11 + 11'** (rendimento de 28%, com impurezas), além da recuperação de 21,2 mg do material de partida que não reagiu (21%).

RMN ¹H (E.7, 300 MHz, CDCl₃) δ: 6,78 (t, 1H, J=4,7 Hz, H2); 5,10 (m, 1H, H4'); 1,73; 1,68; 1,53 (3 x s, 3 x CH₃, H6', H7', H7); 1,24; 1,20 (2 x s, 2 x CH₃, H8'); 0,89; 0,88 (2 x s, 9H, 3 x CH₃-Bu); 0,10; 0,09 (2 x s, 2x CH₃-Si).

RMN ¹³C (E.8, 75 MHz, CDCl₃) δ: 200,9 (C6); 145,3; 145,0 (C2); 136,2; 132,3 (C1); 129,6; 128,8 (C5'); 123,9; 123,7 (C4'); 77,4; 77,3 (C1'); 44,6; 44,3 (C4); 41,0; 39,8; 31,3; 26,8; 23,5; 22,7 (C3, C5, C6, C2', C3'); 26,1; 25,8 (3 x CH₃-Bu); 24,8; 23,7 (C6', C7'); 18,6; 18,2 (C7, C8'); 17,7 (C₀-Si); 0,19; -0,21 (2 x CH₃-Si).

IV (E.9, NaCl, filme, cm⁻¹) 1677 (C=O), 1094 (O-Si).

Derivados cíclicos iodados 12 e 13



- *Método geral*⁷ para as reações de iodoeterificação com I₂ testadas:

A uma solução do (-)-bisabolol **1** e NaHCO₃ (2 eq/mol) em uma mistura do solvente orgânico com H₂O foi adicionado o I₂ (1,2 eq/mol). Após o término da reação, determinado segundo acompanhamento por CCD ou CG/EM, foi adicionada solução aquosa saturada de Na₂SO₃ e a solução resultante foi extraída com Et₂O. O extrato foi lavado com H₂O e as fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro e filtradas. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com rotaevaporador, e o bruto da reação foi então submetido à purificação por CC.

Nota: Todas as iodoterificações testadas seguiram o procedimento experimental descrito acima, tendo apenas modificações nos solventes (e suas proporções) e na temperatura. De todos os métodos testados, são citados abaixo apenas os procedimentos para obtenção da mistura 9:1 de **12** e **13** (*método A*) e para a obtenção dos derivados **13** em 18% de rendimento (*método B*), por serem os de maior importância dentro do trabalho.

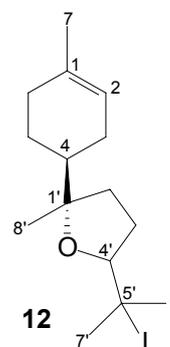
Método A: Seguindo o procedimento anteriormente descrito, a uma solução do (-)-bisabolol **1** (720 mg; 3,24 mmol) e NaHCO₃ (535 mg; 6,48 mmol; 2 eq/mol) em Et₂O:H₂O (5:2 mL/mmol do substrato) foi adicionado 810 mg (3,9 mmol; 1,2 eq/mol) de I₂ a 0° C. O acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 10%) demonstrou o término da reação após 30 minutos, fornecendo, após extração e purificação por CC (hexano:AcOEt 8%), 860 mg da mistura 9:1 de **12** e **13** (rendimento de 76%).

Método B: Seguindo o procedimento geral para as iodoeterificações, anteriormente descrito, a uma solução do (-)-bisabolol **1** (1,006 g, 4,53 mmol) e

NaHCO₃ (761 mg, 9,06 mmol, 2 eq) em MeNO₂:H₂O (22,5:9 mL; 5:2 mL/mmol do substrato) foi adicionado 1,38 g (5,4 mmol, 2 eq) de I₂ a t.a. O meio de reação foi mantido nestas condições por 20 horas, tempo necessário, segundo acompanhamento da reação por CG/EM, para a decomposição total dos derivados THF **12** no meio de reação. Após extração e purificação da reação por CC (hexano:AcOEt 1%), foi isolado 193 mg do derivado THP **13a** e 83 mg do derivado **13b** puros (rendimento total de 18% para **13**, sendo 70% para **13a** e 30% para **13b**).

12 [(2S)-5-(1-iodo-1-metiletil)-2-metil-2-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofurano]

RMN ¹H (E.10, 500 MHz, CDCl₃): δ: 5,38 (s, 1H, H2); 3,35 (t, 1H, J=6,4 Hz, H4'b); 3,21 (dd, 1H, J=5,6; 9,0 Hz, H4'a); 1,91; 1,90; 1,89, 1,88 (4 x s, 4 x CH₃, 6H, H6'a, H6'b, H7'a, H7'b); 1,64 (s, 3H, H7); 1,18 (s, 3H, H8'a); 1,10 (s, 3H, H8'b).



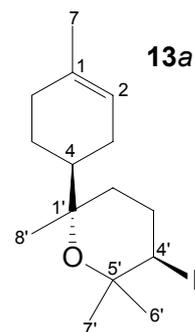
RMN ¹³C (E.11, 75 MHz, CDCl₃): δ: 134,0 (C1); 120,5 (C2); 88,2; 86,3 (C4'); 86,2; 86,1 (C1'); 55,0; 54,2 (C5'); 43,8 (C4); 35,1; 34,8 (C2'); 34,6; 34,5; (C8'); 33,3; 33,1 (C7', C6'); 31,1; 30,9; 30,8 (C6, C3', C2'); 27,6; 27,0 (C3); 24,3; 24,2 (C5); 23,8; 23,5 (C7', C6'); 21,8 (C7).

IV (E.12, NaCl, filme, cm⁻¹): 614 (C-I).

Obs: Estes espectros (E.10-E.12) são referentes à mistura 9:1 de **12** e **13**, obtida pela iodoeterificação segundo o método A.

13a [(3R-6S)-3-iodo-2,2,6-trimetil-6-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidro-2H-pirano]:

RMN ¹H (E.13, 300 MHz, CDCl₃ δ: 5,36 (sl, 1H, H₂); 4,07 (dd, 1H, J=3,7; 12,8 Hz, H_{4'}); 2,47 (ddd, 1H, J=3,7; 13,2; 26,4 Hz, H_{3'}_{ax}); 2,24 (dq, 1H, J=3,7; 7,7 Hz, H_{3'}_{eq}); 1,64 (s, 3H, H₇); 1,53; 1,32 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H_{6'}, H_{7'}); 1,19 (s, 3H, H_{8'}).



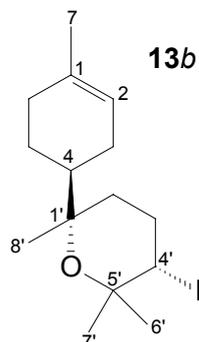
RMN ¹³C (E.14, 75 MHz, CDCl₃ δ: 133,9 (C₁); 120,5 (C₂); 75,3 (C_{1'}); 74,2 (C_{5'}); 46,7 (C_{4'}); 40,0 (C₄); 32,5 (C_{8'}); 36,5; 31,2; 26,1; 23,3; (C₃, C₅, C₆, C_{2'}, C_{3'}); 25,7; 23,5 (C_{7'}, C_{6'}), 22,0 (C₇).

IV (E.17, NaCl, filme, cm⁻¹ 654 (C-I).

EM (E.18, M/Z 252,94 (100%); 125,06 (75,0%); 107,04 (64,2%).

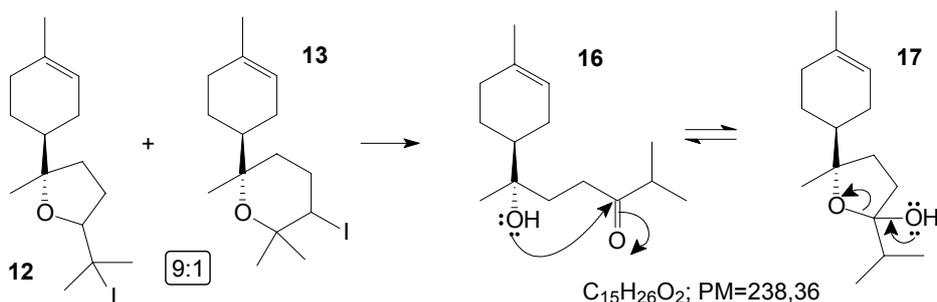
13b [(3S-6S)-3-iodo-2,2,6-trimetil-6-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidro-2H-pirano]:

RMN ¹H (E.19, 300 MHz, CDCl₃ δ: 5,36 (sl, 1H, H₂); 4,33 (t, 1H, J=6,6 Hz, H_{4'}); 2,22 (m, 2H, H_{3'}); 1,66 (s, 3H, H₇); 1,45; 1,42 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H_{6'}, H_{7'}); 1,10 (s, 3H, H_{8'}).



RMN ¹³C (E.20, 75 MHz, CDCl₃ δ: 134,2 (C₁); 120,7 (C₂); 76,0 (C_{1'}); 73,7 (C_{5'}); 42,6; 42,5 (C_{4'}, C₄); 31,7 (C_{8'}); 33,0; 31,0; 29,4; 27,4 (C₃, C₅, C₆, C_{2'}, C_{3'}); 23,4 (C_{7'}, C_{6'}), 24,4 (C₇).

Mistura de 16 [(6S)-6-hidróxi-2-metil-6-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]heptan-3-ona] em equilíbrio com 17 [(5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]-2-(1-metiletil)tetrahydrofuran-2-ol]



Nota: Os espectros de RMN de **16** em equilíbrio com **17** (espectros **E.23-E.26**) apresentam mistura de difícil interpretação.

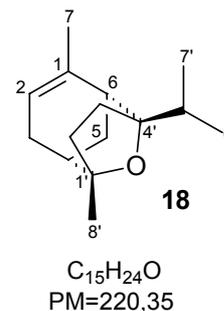
IV (E.27, NaCl, filme, cm⁻¹ □ 3450 (O-H); 1708 (C=O).

EM (E.28, M/Z □ 221,19 (100%); 222,19 (18,1%); 134,11 (14,1%).

Método A: A uma solução 263 mg da mistura 9:1 de **12** e **13** (263 mg; 0,76 mmol) em THF anidro recém-tratado (9 mL) foi adicionado 0,15 mL do DB□ (0,97 mmol, 1,28 eq), sob constante agitação magnética e temperatura ambiente. Após 2 horas nestas condições, foi verificado o término da reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 2%). Em seguida, foi adicionado 15 mL de solução aquosa 6M de HCl, e a mistura resultante foi extraída com Et₂O (4 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com H₂O (5 mL), solução saturada de NaCl (5 mL) e secas sob Na₂SO₄. A purificação do bruto reacional por CC (hexano:AcOEt 1% com polaridade crescente até 10%) forneceu 150 mg de **16** (em eq. com **17**, rendimento de 90%) e 8 mg do derivado tricíclico **18**, além da recuperação de 21 mg dos derivados THP **13**, com seus dois diastereoisômeros separados entre si.

18 [(2S,5S)□2,7-dimetil-5-(1-metiletil)□11-oxatriciclo[4.3.1.1^{2,5}]undec-7-ene]:

RMN ¹H (E.29, 300 MHz, CDCl₃ □ δ: 5,51 (m, 1H, H6); 2,40-1,93 (m, 10H); 1,79 (dd, 3H, J=2,1; 3,7 Hz, H7); 1,39-1,68 (m, 9 H); 1,27 (s, 3H, H8'); 0,89; 0,91 (2 x d, 2 x CH₃, 6H, J=4,6 Hz, H7', H6').



RMN ^{13}C (E.30, 75 MHz, CDCl_3 δ): 136,0 (C1); 124,5 (C2); 88,7; 83,8 (C1', C4'); 40,1 (C4); 37,0; 29,2; 28,3; 27,6 (CH_2 , C5, C3, C3', C2'); 36,0 (C6); 31,2 (C5'); 25,0 (C7); 24,0 (C8'); 18,3; 15,9 (C6', C7').

Método B: A um balão contendo MeOH anidro recém-tratado (8 mL) gelado, foi adicionado sódio metálico (25 mg; 1,104 mmol; 1,5 eq/mol) sob constante agitação magnética. Após a dissolução completa do sódio, para formação da base metóxido de sódio, MeONa, foi adicionado por cânula o substrato (mistura 9:1 de **12** e **13**, 247,3 mg; 0,736 mmol) solubilizado em MeOH (5 mL). Após ~2 horas de reação, foi detectado por CCD (hexano:AcOEt 4 e 10%) o término da reação. O solvente da reação, MeOH, evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador e o resíduo extraído com CH_2Cl_2 (3 x ~20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com H_2O (3 x 5 mL), secas sob Na_2SO_4 e filtradas. A purificação do bruto por CC (hexano:AcOEt 1% com polaridade crescente até 10 %) forneceu 131 mg do composto **16** (em equilíbrio com **17**, 80 %) com recuperação de 14 mg dos derivados **13** (com seus dois diastereoisômeros separados entre si). Não foi possível o isolamento do derivado tricíclico **18** por este método.

Método C: Reações com o reagente de Fetizón, Ag_2CO_3 .

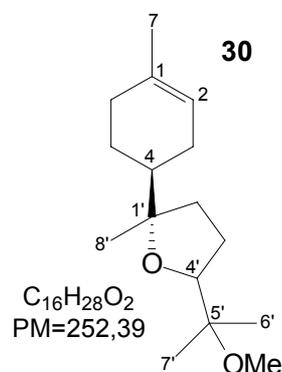
- *Método geral⁷⁵ para as reações com Ag_2CO_3 :*

Em um balão de duas bocas contendo uma mistura do substrato (mistura 9:1 de **12** e **13**) e o nucleófilo (2-3 eq) no solvente recém-tratado, foi adicionado o Ag_2CO_3 /celite (1,5 eq) seco em bomba de vácuo, sob constante agitação magnética no escuro. Após o término das reações, verificado segundo o acompanhamento por CCD, a mistura reacional foi filtrada em funil de placa porosa sob vácuo e lavado com acetona. O filtrado foi então concentrado por pressão reduzida em rotaevaporador e o bruto obtido purificado por CC, fornecendo como produto o derivado **16** (em equilíbrio com **17**). Não houve, em nenhum dos testes efetuados, recuperação dos derivados THP **13**, contidos no material de partida da reação.

Utilizando-se do procedimento acima, foi submetido 225,4 mg da mistura 9:1 de **12** e **13** ao tratamento com 700 mg de Ag_2CO_3 /celite em benzeno contendo 0,1 mL de MeOH recém-tratado. Após 1,5 hora de reação, o acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 10%) permitiu detectar o consumo total do material de partida e término da reação. O meio de reação foi então extraído e purificado por CC (hexano:AcOEt 8%), fornecendo 115 mg do derivado **16** em equilíbrio com **17** (80% de rendimento) e 4 mg do derivado **30** (mistura diastereoisomérica, 4% de rendimento).

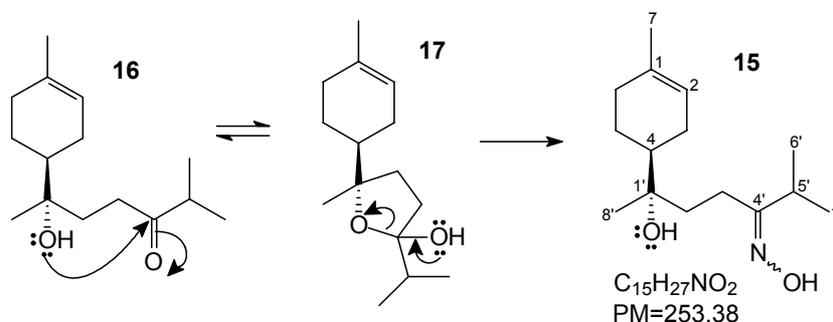
30 [(2S)-5-(1-metóxi-1-metiletil)-2-metil-2-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]-tetraidrofurano]:

RMN ^1H (E.34, 300 MHz, CDCl_3): δ : 5,39 (s, 1H, H2); 3,90 (t, 1H, $J=7,3$ Hz, H4'b); 3,82 (q, 1H, $J=5,5$ e 9,9 Hz, H4'a); 3,27; 3,28 (2 x s, 3H, OMe); 1,65 (s, 3H, H7); 1,27 (s, 3H, H8'); 1,17; 1,12; 1,14; 1,09 (4 x s, 4 x CH_3 , 6H, H6'a, H6'b, H7'a, H7'b).



RMN ^{13}C (E.35, 75 MHz, CDCl_3): δ : 134,0 (C1); 120,7 (C2); 85,1 (C1'); 84,5; 82,7 (C4'); 76,2 (C5'); 49,9; 49,8 (C9'); 43,4; 43,6 (C4); 34,7; 34,6 (C2'); 30,9 (C6); 27,6; 27,3 (C3); 26,9; 27,0 (C3'); 24,4 (C5); 23,8 (C8'); 23,4 (C7); 21,1; 21,0; 20,7; 20,6 (C6', C7').

Derivado oxima **15 [(6S)-6-hidróxi-2-metil-6-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]heptan-ona oxima]**



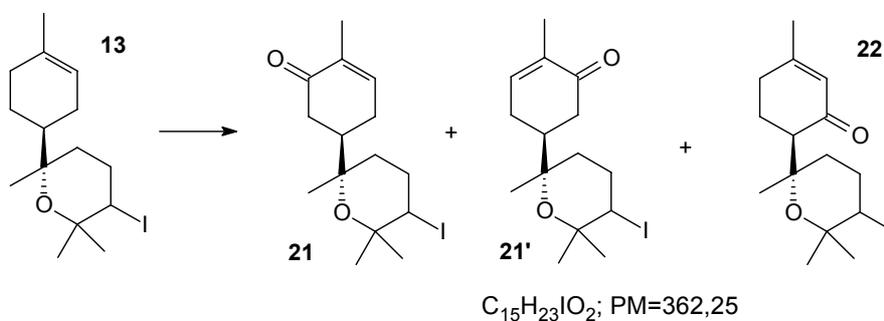
A mistura composta por **16** e **17** (311,4 mg; 1,31 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (240 mg; 3,46 mmol; 2,6 eq/mol) e NaOAc (185 mg; 2,28 mmol; 1,7 eq/mol) em EtOH (12 mL), foi aquecida sob refluxo por 30 minutos. Após esse período, o meio de coloração avermelhada foi resfriado à temperatura ambiente de forma natural e o solvente evaporado sob pressão reduzida com rotaevaporador. Em seguida, foi adicionada H_2O (50 mL) e a solução resultante foi extraída com AcOEt e Et_2O (1:1, 3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl (3 x 20 mL cada), secas sob Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida em rotaevaporador. O bruto de reação foi então purificado por CC (hexano: AcOEt 10%), fornecendo 303 mg do derivado oxima **15** (91% de rendimento). Acompanhamento da reação por CCD (hexano: AcOEt 10 e 20%).

RMN ^1H (E.36, 300 MHz, CDCl_3) δ : 5,35 (s, 1H, H2); 2,51 (sep, 1H, $J=6,9; 13,5; 20,5$ Hz, H5'); 2,37 (t, 2H, $J=8,2$ Hz, H3'); 1,63 (s, 3H, H7); 1,11; 1,09; 1,08 (3 x s, 3x CH_3 , 9H, H6', H7', H8').

RMN ^{13}C (E.37, 75 MHz, CDCl_3) δ : 165,9 (C4'); 133,9 (C1); 120,3 (C2); 74,2 (C1'); 43,0 (C4); 36,1 (C3'); 33,9 (C5'); 31,1 (C2'); 27,1 (C6); 23,4 (C3); 22,8 (C7); 20,7 (C5); 20,1 (C8'); 19,0 (C6'); 14,2 (C7').

IV (E.38, NaCl, filme, cm^{-1}) 1727 (C=N), 1644 (N-O), 3299 (O-H).

Derivados THP iodados oxidados **21** + **21'** e **22**



Nota: O derivado THP iodado oxidado em C3 **22** também foi obtido por outra metodologia (apenas o diastereoisômero **22a**), baseada na oxidação do álcool alílico **47**. Este procedimento experimental está demonstrado mais adiante (vide página 154), para melhor contextualização.

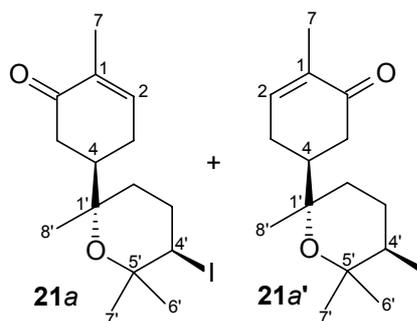
Método A: Seguindo o procedimento geral para as oxidações alílicas com o complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol,⁴¹ citada anteriormente (página 137), 52 mg de **13** (0,15 mmol) foi submetido a tratamento com 12 eq/mol deste reagente, preparado pelo tratamento de 173 mg de 3,5-dimetilpirazol (1,8 mmol) com 180 mg de CrO₃ (1,8 mmol). Após 20 horas de reação, segundo acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 15%), ocorreu consumo total do material de partida, sendo isolado, após purificação do bruto de reação por CC (hexano:AcOEt 2-5%), 17,3 mg de **21** + **21'** (31% de rendimento) e 12,6 mg de **22** (23% de rendimento). Método efetuado sobre os dois diastereoisômeros de **13** (**13a** e **13b**), os quais apresentaram resultados praticamente idênticos.

Nota: Em algumas repetições deste método, fora observado o consumo total do material de partida segundo acompanhamento da reação por CC, porém, durante a purificação do bruto de reação por CC era recuperada uma pequena quantidade (< 5%) do material de partida, de forma intacta.

Método B:^{35a} A uma solução de 51,5 mg de **13a** (0,15 mmol) em ácido acético glacial (2,25 mL), foi adicionado CrO₃ (30 mg; 0,3 mmol; 2 eq/mol) a t.a. e constante agitação magnética por 2,5 horas, quando se verificou o término da reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 15%). O meio de reação foi então vertido em H₂O e em seguida, extraído com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaHCO₃, secos sob MgSO₄, filtrados e evaporados sob pressão reduzida em rotaevaporados. O bruto foi então purificado por placa preparativa, utilizando como eluente hexano:AcOEt 15%, fornecendo 10,1 mg de **21a** + **21a'** (19% de rendimento) e 4,5 mg de **22a** (9% de rendimento).

21a + **21a'** [5-[(2S,5R)-5-iodo-2,6,6-trimetiltetraidro-2H-piran-2-il]-2-metilcicloex-2-en-1-ona]:

RMN ¹H (E.39, 300 MHz, CDCl₃ □ δ:
 6,74 (t, 1H, J= 6,9 Hz, H2); 4,01 (dt, 1H,
 J=3,7; 12,8 Hz, H4'); 2,67-2,13 (m, 6H, H3,
 H5, H3'); 2,02 (m, 1H, H4); 1,77 (t, 3H,
 J=1,10 Hz, H7); 1,53 (s, 3H, H8'); 1,32; 1,31;
 1,25; 1,24 (4 x s, 4 x CH₃, 6H, H6', H7').

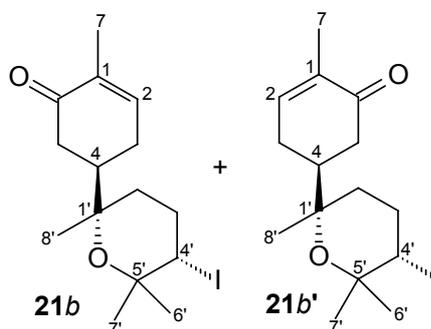


RMN ¹³C (E.40, 75 MHz, CDCl₃ □ δ: 200,2; 200,1 (C6); 145,5; 144,8 (C2);
 135,1; 134,9 (C1); 74,7 (C1'); 74,2; 74,1 (C5'); 47,9; 47,5 (C4'); 39,0; 36,2; 35,8;
 30,8; 26,7 (C5, C3, C2', C3'); 38,5; 38,4 (C4); 32,4; 32,3; 25,5; 25,4; 22,9; 22,6;
 15,7 (C6', C8', C7', C7).

IV (E.41, NaCl, filme, cm⁻¹ □ 1707; 1672 (C=O).

**21b + 21b' [5-[(2S,5S)-5-iodo-2,6,6-trimetiltetraidro-2H-piran-2-il]-2-
 metilcicloex-2-en-1-ona]:**

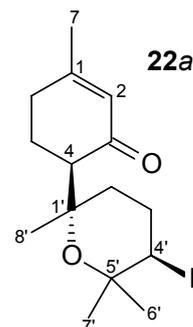
RMN ¹H (E.42, 300 MHz, CDCl₃ □ δ:
 6,77 (m, 1H, H2); 4,43 (sl, 1H, H4'); 2,77-
 2,07 (m, 7H, H3, H5, H4, H3'); 1,78; 1,79 (2
 x s, 2 x CH₃, 3H, H7); 1,45 (s, 3H, H8');
 1,35; 1,26; 1,22; 1,21 (4 x s, 4 x CH₃, 6H,
 H6', H7').



RMN ¹³C (E.43, 75 MHz, CDCl₃ □ δ: 200,6; 200,4 (C6); 145,7; 145,2 (C2);
 135,2; 135,0 (C1); 74,1 (C1'); 73,5 (C5'); 46,6; 46,3 (C4'); 43,4; 43,2 (C4); 39,5;
 39,3 (C5); 36,0; 35,9 (C8'); 29,7; 29,6; 28,4; 28,3; 27,3; 27,0 (C3, C2', C3');
 26,7; 24,9; 15,6 (C7, C6', C7').

**22a [(6R)-[(2S,5R)-5-iodo-2,6,6-trimetiltetraidro-2H-piran-2-il]-3-
 metilcicloex-2-en-1-ona]:**

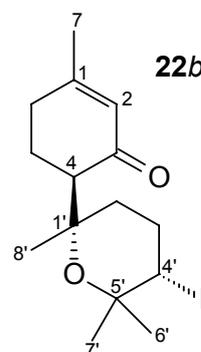
RMN ¹H (E.44, 300 MHz, CDCl₃ δ: 5,76 (d, 1H, J=1,5 Hz, H2); 4,12 (m, 1H, H4'); 2,54 - 2,20 (m, 9H, H6, H5, H2', H3', H4); 1,92 (s, 3H, H7); 1,52 (s, 3H, H8'); 1,31; 1,24 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H6', H7')).



RMN ¹³C (E.45, 75 MHz, CDCl₃ δ: 199,5 (C3); 160,9 (C1); 127,6 (C2); 75,0 (C1'); 74,7 (C5'); 58,8 (C4'); 39,9 (C4); 40,0; 30,9; 31,7; 23,1; (C5, C6, C2', C3'); 32,5; 25,8; 20,9; 14,3 (C7, C7', C6', C8')).

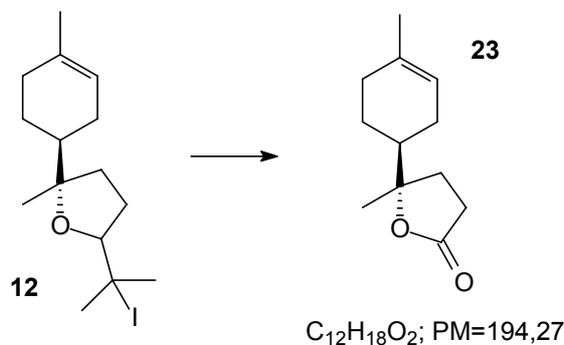
22b [(6R)-6-[(2S,5S)-5-iodo-2,6,6-trimetiltetraidro-2H-piran-2-il]-3-metilcicloex-2-en-1-ona]:

RMN ¹H (E.46, 300 MHz, CDCl₃ δ: 5,77 (s, 1H, H2); 4,31 (t, 1H, J=6,2 Hz, H4'); 2,54-2,20 (m, 9H, H6, H5, H2', H3', H4); 1,92 (s, 3H, H7); 1,52 (s, 3H, H8'); 1,31; 1,24 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H6', H7')).



RMN ¹³C (E.47, 75 MHz, CDCl₃ δ: 199,9 (C3); 160,9 (C1); 127,7 (C2); 75,2 (C1'); 74,3 (C5'); 53,6 (C4); 42,1 (C4'); 36,0; 31,6; 29,7; 23,8 (C5, C6, C2', C3'); 30,1; 29,8; 24,6; 23,7 (C7, C7', C6', C8')).

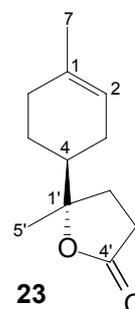
Derivado lactona 23 [(5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]diidrofuran-2(3H)-ona]



Método A: Seguindo o procedimento geral para a oxidação com o complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol,⁴¹ descrito anteriormente (pág. 137), foi submetido 237,5 mg da mistura 9:1 de **12** e **13** (0,72 mmol) ao tratamento com 6 eq/mol do oxidante em CH₂Cl₂, preparado pelo tratamento de 427 mg do CrO₃ (4,28 mmol, 6 eq/mol) com 411 mg do 3,5-dimetilpirazol (4,28 mmol, 6 eq/mol). No entanto, após o término da reação, que levou 1,5 hora, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 4 e 10%), o meio de reação foi concentrado através de evaporação do solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador e submetido à purificação direta por CC (hexano:AcOEt 2-25%), evitando a etapa de extração com coluna de florisil para retenção dos sais de crômio, fornecendo 26,2 mg do derivado lactona **23** (20% de rendimento) e 13,3 mg dos derivados THP **13**, recuperados intactos na reação.

Método B.^{36b} A uma solução de 263,1 mg da mistura 9:1 de **12** e **13** (0,79 mmol) em acetonitrila recém-tratada (5 mL) foi adicionado 1,62 mg de CuBr ((CH₃)₂S.CuBr, 0,008 mmol; 0,01 eq/mol) e, em seguida, 0,95 mL de *t*-BuOOH¹²⁸ (4,75 mmol, 6 eq/mol), sob constante agitação magnética a 50 °C. Após 9,5 horas nestas condições, foi verificado, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 8%), o término da reação. O meio de reação foi então vertido a um funil de separação contendo solução aquosa de sulfito de sódio 10% (20 mL) e extraído em éter etílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ e de NaCl (3 x 10 mL cada), secas sob MgSO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida em rotaevaporador. O bruto foi então purificado por CC (hexano:AcOEt 16-25%), fornecendo 25 mg do derivado lactona **23** (17% de rendimento).

RMN ¹H (E.48, 300 MHz, CDCl₃): δ: 5,37 (sl, 1H, H2); 2,70-2,50 (m, 2H, H3); 2,15 (m, 1H, H2'); 1,97-2,08 (m, 2H, H3); 1,74-1,96 (m, 4H, H5, H6); 1,66 (s, 3H, H7); 1,36-1,42 (m, 1H, H2'); 1,34 (s, 3H, H5').

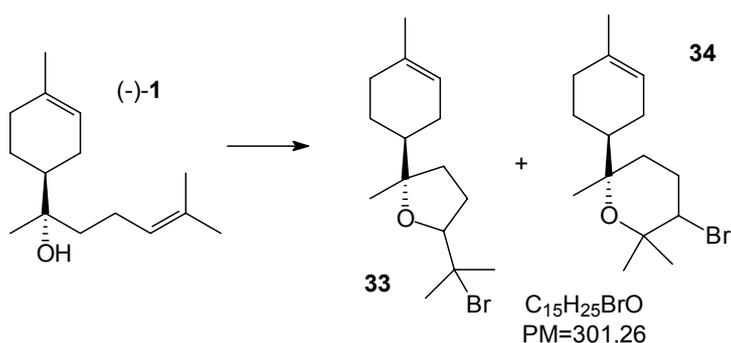


¹²⁸ Solução aquosa 70% (Aldrich).

RMN ^{13}C (E.49, 75 MHz, CDCl_3 δ): 176,5 (C4'); 134,2 (C1); 119,3 (C2); 89,0 (C1'); 43,5 (C4); 31,5 (C3'); 30,5 (C6); 29,1 (C2'); 26,3 (C3); 23,8 (C5); 23,4 (C5'); 22,3 (C7).

IV (E.50, NaCl, filme, cm^{-1} \square 1769 (C=O).

Derivados cíclicos bromados **33** e **34**



- *Método geral^{8c} para as reações de bromoeterificações do (-)-1 com TBCO*

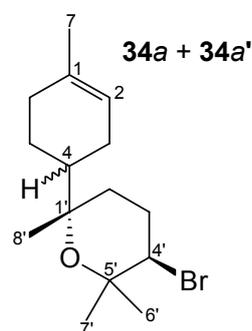
A uma solução do (-)-bisabolol **1** em solvente anidro (e na temperatura desejada), adicionou-se o TBCO (1,1 – 1,2 eq/mol) recém seco em bomba de vácuo, no escuro, sob constante agitação magnética. Em seguida, após o término da reação, verificado segundo acompanhamento por CCD, foi adicionada solução de NaOH 1M ao meio de reação, e agitada por ~10 minutos. A fase orgânica foi então separada em funil de separação e lavada novamente com solução aquosa NaOH 1M. As fases aquosas reunidas foram extraídas com Et_2O (3 x). As fases orgânicas reunidas foram então lavadas com solução aquosa saturada de NaCl, secas sob MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida de rotaevaporador. O bruto obtido foi então purificado por CC.

Nota: Assim como para as reações de iodoeterificação do (-)-**1**, todos os testes de bromoeterificações do (-)-**1** seguiram o procedimento experimental descrito acima, tendo apenas modificações na temperatura e solventes utilizados. De todos os métodos testados, é citado abaixo apenas o que fornece o derivado THP **33a** em 14% de rendimento (vide reação 8, tabela 4, pág. 58), por ser o de maior importância dentro do trabalho.

Seguindo o procedimento geral descrito acima, foram adicionados 721 mg do TBCO (1,76 mmol; 1,19 eq/mol) a uma solução de 328,7 mg do (-)-bisabolol **1** (1,48 mmol) dissolvido em MeNO₂ (4 mL) a 65 °C. Após 1,5 hora de reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 10%), a reação foi extraída e purificada por CC (hexano:AcOEt 0,4%), fornecendo 62,3 mg do derivado THP **34a** (+ **34a'**, 14% de rendimento).

34a + 34a' [(3R,6S)-3-bromo-2,2,6-trimetil-6-(4-metilcicloex-3-en-1-il)tetraidro-2H-pirano]:

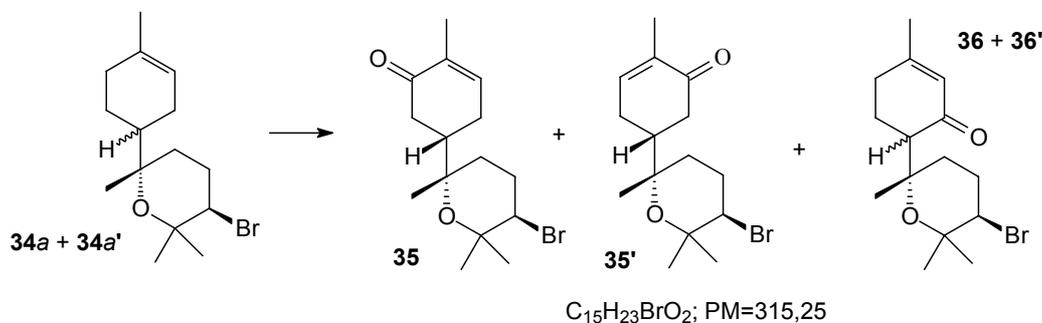
RMN ¹H (E.53, 300 MHz, CDCl₃) δ: 5,31 (sl, 1H, H₂); 3,89 (dd, 1H, J=4,4; 12,4 Hz, H_{4'}); 2,47 (ddt, 1H, J=3,7; 12,4; 25,6 Hz, H_{3'ax}); 2,10 (dq, 1H, J=3,7 Hz; 7,69 Hz, H_{3'eq}); 1,64 (s, 3H, H₇); 1,43; 1,42; 1,21; 1,19 (4 x s, 4 x CH₃, 6H, H_{6'}, H_{7'}); 1,21; 1,19 (2 x s, 2 x CH₃, 3H, H_{8'}).



RMN ¹³C (E.54, 75 MHz, CDCl₃) δ: 134,1; 133,8 (C₁); 121,0; 120,6 (C₂); 75,3; 75,1 (C_{1'}); 74,7; 74,6 (C_{5'}); 59,4 (C_{4'}); 46,7; 46,4 (C₄); 35,3; 35,1 (C_{2'}); 31,1 (C_{8'}); 31,0; 28,4; 26,1; 26,0; 23,2; (C₃, C₅, C₆, C_{3'}); 23,7; 23,4; 23,3; 22,5; 21,8 (C_{7'}, C_{6'}, C₇).

EM (E.55, M/Z) 204,99 (100%); 206,99 (98,9%); 107,06 (68,2%).

Derivados THP bromados oxidados 35 + 35' e 36 + 36'



Método A: Segundo o procedimento geral inicialmente descrito para as reações de oxidações com o complexo CrO₃/3,5-dimetilpirazol⁴¹ (vide página 137), foi submetido 30,1 mg do derivado THP bromado **34a** (+ **34a'**; 0,1 mmol) ao tratamento com 1,2 mmol (12 eq/mol) do complexo oxidante CrO₃/3,5-dimetilpirazol, preparado pelo tratamento de 120 mg do CrO₃ (1,2 mmol) com 115 mg do 3,5-dimetilpirazol (1,2 mmol) em CH₂Cl₂. Após 18 horas de reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 15%), ocorreu o término da reação. Após extração e purificação do bruto de reação por CC (hexano:AcOEt 4%) obtido 6 mg de **35** (+**35'**, 22% de rendimento) e 3,3 mg de **36** (+ **36'**, 12% de rendimento), além da recuperação de 4 mg do material de partida de forma intacta.

Obs: Rendimentos calculados descontando a massa do material de partida recuperado.

Método B: Seguindo o mesmo procedimento da oxidação de **12** com *t*BuOOH sob catálise de cobre^{36b} (*método B*, pág. 150), foi submetido 104 mg do derivado **34a** (+ **34a'**; 0,34 mmol) ao tratamento com 0,24 mL de *t*BuOOH¹²⁹ (2,42 mmol; 7 eq/mol) e 2 mg de CuI (0,01 mmol; 0,03 eq/mol) em acetonitrila recém-tratada (3 mL) a 50 °C. Após 17 horas de reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 10 e 15%), a reação foi extraída, e em seguida, purificada por CC (hexano:AcOEt 5%), fornecendo 5,4 mg do derivado oxidado **35** (+ **35'**).

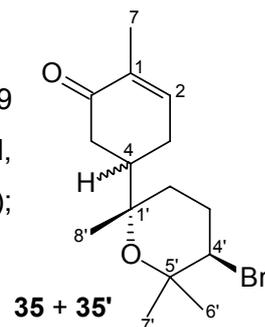
Método C: A uma solução do derivado **34a** + **34a'** (30 mg, 0,1 mmol) em AcOEt (2 mL) e *t*BuOOH⁸⁸ (0,08 mL; 0,58 mmol; 5,8 eq/mol) a 0 °C, foi adicionado lentamente o NaOCl (0,6 mL, solução 4-5% aquosa), sob constante agitação magnética. Após 1 hora de reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 15%) foi verificado o término da reação. Após este período, foi então adicionado solução aquosa 10% de NaHCO₃ (~5 mL) e a mistura resultante foi mantida sob agitação por 30 minutos a t.a. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com Et₂O (3 x 5 mL). As fases

¹²⁹ Esta reação foi testada com o uso de *t*BuOOH aquoso (solução aquosa 70% Aldrich, acima) e em decano (solução 6-7 M em decano, Aldrich (0,4 mL; 7 eq/mol)), não se observando diferença entre os resultados das reações.

orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (5 mL), secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida em rotaevaporador. O resíduo bruto foi então purificado por CC (hexano-AcOEt 1,5-12%), fornecendo 9 mg do derivado oxidado **35** (+**35'**, 28% de rendimento).

35 + 35' [5-[(2*S*,5*R*)-5-bromo-2,6,6-trimetiltetraidro-2*H*-piran-2-il]-2-metilcicloex-2-en-1-ona]:

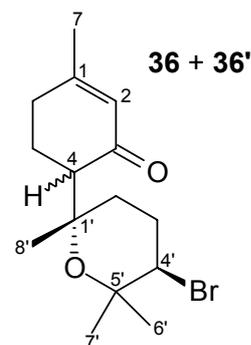
RMN ¹H (E.56, 300 MHz, CDCl₃) δ: 6,75 (t, 1H, J= 6,9 Hz, H2); 4,01 (dt, 1H, J=3,8; 12,4 Hz, H4'); 2,67-2,13 (m, 6H, H3, H5, H3'); 1,77 (t, 3H, J=1,1 Hz, H7); 1,42 (s, 3H, H8'); 1,30; 1,29; 1,25; 1,24 (4 x s, 4 x CH₃, 6H, H6', H7').



RMN ¹³C (E.57, 75 MHz, CDCl₃) δ: 200,6; 200,4 (C6); 145,5; 145,0 (C2); 135,2; 135,0 (C1); 75,1; 75,0 (C1'); 74,0; 73,9 (C5'); 58,3; 58,2 (C4'); 47,7; 47,3 (C4); 39,1; 39,0 (C5); 35,1; 34,8; 28,2; 26,7; 26,6; (C3; C2'; C3'); 31,1; 31,0; (C8'); 23,5; 23,4; 22,8; 22,5; 15,6 (C7, C6', C7').

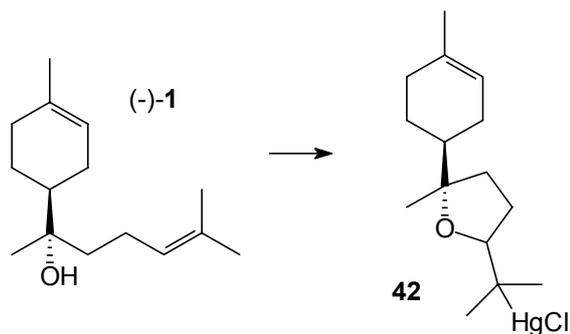
36 + 36' [6-[(2*S*,5*R*)-5-bromo-2,6,6-trimetiltetraidro-2*H*-piran-2-il]-3-metilcicloex-2-en-1-ona]:

RMN ¹H (E.58, 300 MHz, CDCl₃) δ: 5,76 (s, 1H, H2); 3,92 (dd, 1H, J=4,2; 12,3 Hz, H4'); 2,51 - 2,10 (m, 9H, H6, H5, H2', H3', H4); 1,92 (s, 3H, H7); 1,41 (s, 3H, H8'); 1,29; 1,24 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H6', H7').



RMN ¹³C (E.59, 75 MHz, CDCl₃) δ: 199,8 (C3); 161,1 (C1); 127,7; 128,8 (C2); 75,2; (C1'); 74,8 (C5'); 59,1; 59,0 (C4); 58,6; 58,5 (C4'); 38,8; 38,2; 31,6; 28,2; 23,4 (C5, C6, C2', C3'); 31,2; 23,9; 23,8; 20,8 (C7, C7', C6', C8').

Organomercúrios **42 [(2S)-5-(1-cloromercuril-1-metiletil)-2-metil-2-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofurano]**



C₁₅H₂₅ClHgO; PM=457,40

Método A: Utilizando Hg(OTFA)₂ sintetizado previamente no meio reacional⁹¹ (in situ):

Em um balão de 2 bocas contendo uma solução de 216,6 mg de HgO (1,27 mmol; 1 eq/mol) e 0,2 mL de ácido trifluoroacético, F₃CCOOH (289,6 mg; 2,54 mmol; 2 eq/mol) em 5 mL de DMF, foi sonificado por 25 minutos, tempo necessário para descolorir completamente a solução, indicando a formação do Hg(OTFA)₂ (541 mg; 1,27 mmol).

Em seguida, foi adicionado a esta solução, 222 mg do (-)-bisabolol **1** (1 mmol), dissolvido em 2 mL de DMF, sob constante agitação magnética (iniciada durante adição do substrato). Após 3,5 horas, o acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 13%) demonstrou não haver mais avanço na reação. A mistura reacional foi então transferida a um funil de separação contendo 40 mL de solução aquosa saturada de KCl e 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. Após extração do produto com éter etílico (3 x 30 mL), secagem com sulfato de magnésio e evaporação do solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador, o bruto foi purificado por CC (hexano:AcOEt 1%), obtendo-se 261,2 mg dos organomercúrios **42** (87%, na proporção de 1,2:1 de **42a**:**42b**), com recuperação de 76,3 mg do (-)-bisabolol **1**.

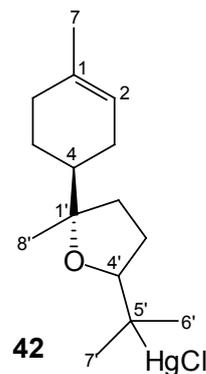
Método B: Utilizando Hg(OTFA)₂ previamente sintetizado⁹⁶ e isolado:

Síntese do Hg(OTFA)₂: Em um balão de duas bocas conectados a um condensador foi adicionado 883,8 mg de HgO (4,08 mmol) juntamente com 1,2

mL de F₃CCOOH (15 mmol; 3,7 eq/mol) e aquecido em manta até o refluxo do ácido. Após dissolução do HgO (~10 minutos) foi adicionado 1,2 mL de anidrido trifluoroacético (8,6 mmol; 2,1 eq/mol) de modo a manter o refluxo, que foi mantido por mais ~15 minutos. Em seguida, o balão foi evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador, fornecendo 1,67 g do Hg(OTFA)₂, (96% de rendimento) na forma de cristais brancos.

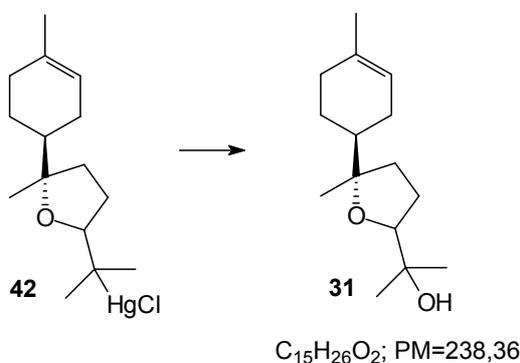
À uma solução de 158,1 mg do (-)-bisabolol **1** (0,69 mmol) em 4 mL de DMF foi adicionado 385,8 mg do Hg(OTFA)₂ (0,904 mmol; 1,27 eq/mol) sob constante agitação magnética. Após 15 minutos de reação, o acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 14%) demonstrou o término da reação. Em seguida, a reação foi extraída segundo o método anterior e o bruto purificado por CC (hexano:AcOEt 6%), obtendo-se 206,4 mg dos organomercuriais **42** (65% de rendimento). Neste caso a reação foi completa.

RMN ¹H (E.60, 300 MHz, CDCl₃ □δ: 5,38 (s, 1H, H₂); 3,53 (dd, 1H, J=4,8; 9,1 Hz, H_{4'}*b*); 3,67 (dd, 1H, J=6,0; 7,9 Hz, H_{4'}*a*); 1,65 (s, 3H, H₇); 1,58 (s, 3H, H_{8'}); 1,41; 1,15; 1,14 (3 x s, 3 x CH₃, 6H, H_{6'}, H_{7'}).



RMN ¹³C (E.61, 75 MHz, CDCl₃ □δ: 134,0 (C₁); 120,3; 120,1 (C₂); 88,1; 86,1 (C_{4'}); 85,2; 85,1 (C_{1'}); 71,6; 70,5 (C_{5'}); 43,9; 44,0 (C₄); 35,4; 34,9 (C_{2'}); 32,3; 32,1 (C₆); 30,9; 30,6 (C₃); 27,7; 27,0 (C_{3'}); 24,4; 24,5 (C₅); 28,6; 28,5; 25,7; 25,6; 24,8; 23,4; 22,9 (C_{8'}, C₇, C_{6'}, C_{7'}).

Derivados THF hidroxilados **31**

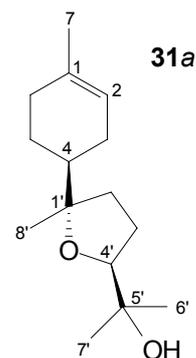


Uma solução de NaBH₄ (89 mg; 2,33 mmol; 7 eqmol) em 5 mL de DMSO em um balão de 3 bocas foi vigorosamente borbulhada com O₂ por 10 minutos, sob constante agitação magnética. Em seguida, uma solução de **42** (150,3 mg; 0,33 mmol) em 10 mL de DMSO foi adicionada, através de um funil de adição, em um período de 1 hora, sob constante borbulhamento de O₂ e agitação magnética. Após este período, o acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 15%) demonstrou o término da reação, quando água (10 mL) foi adicionada (sob banho de gelo) e a mistura foi agitada por 10 minutos, antes de serem separadas as fases. A fase aquosa foi então separada e extraída com éter (3 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO₄ e evaporadas sob pressão reduzida em rotaevaporador. O extrato bruto foi então purificado por CC (hexano:AcOEt 2,5-10%), fornecendo 51,2 mg dos derivados hidroxilados **31** (66% de rendimento), com os dois diastereoisômeros *a* e *b* na mesma proporção da reação de mercuriciclicização, de 1,2:1, respectivamente. Os dois diastereoisômeros de **31** foram separados por CC.

Obs.: Reagindo 534 mg de **42** (1,17 mmol) segundo o mesmo método acima, ocorreu a formação de 82,7 mg dos produtos **42**, oriundos apenas de redução de **42**, juntamente com 112,6 mg de **31**.

31a [2-{(2*S*,5*S*-5-metil-5-[(1*S*-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofuran-2-il)propan-2-ol]:

RMN ¹H (E.63, 300 MHz, CDCl₃ δ: 5,39 (s, 1H, H₂); 3,68 (m, 1H, H_{4'}); 1,98-1,72 (m, 7H, H₃, H₅, H₆, H_{3'}); 1,66 (s, 3H, H₇); 1,56-1,59 (m, 2H, H₄, H₃); 1,30-1,25 (m, 2H, H_{2'}); 1,22 (s, 3H, H_{8'}); 1,12 (s, 2 x CH₃, 6H, H_{6'} + H_{7'}).



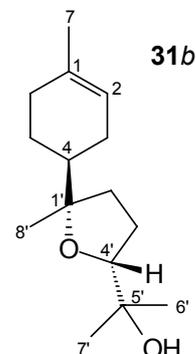
RMN ¹³C (E.64, 75 MHz, CDCl₃ δ: 134,0 (C₁); 120,5 (C₂); 85,9 (C_{1'}); 85,0 (C_{4'}); 70,4 (C_{5'}); 44,0 (C₄); 35,7 (C₃); 30,9 (C₆); 27,8 (C_{8'}); 27,1 (C_{2'}); 26,5 (C_{3'}); 24,4 (C₅); 24,1; 23,5; 23,6 (C₇, C_{6'}, C_{7'}).

IV (E.67, NaCl, filme, cm⁻¹ δ 3464 (O-H).

EM (E.68, M/Z \square 143,12 (100%); 221,20 (98,9%); 161,15 (30,3%).

31b [2-((2R,5S)-5-metil-5-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]tetraidrofuran-2-il)propan-2-ol]:

RMN ^1H (E.69, 300 MHz, CDCl_3 \square δ : 5,38 (s, 1H, H2); 3,79 (t, 1H, J=6,8 Hz, H4'); 1,98-1,72 (m, 7H, H3, H5, H6, H3'); 1,66 (s, 3H, H7); 1,56-1,59 (m, 2H, H4, H3); 1,30-1,25 (m, 2H, H2'); 1,22 (s, 3H, H8'); 1,14; 1,13 (2 x s, 2 x CH_3 , 6H, H6', H7');

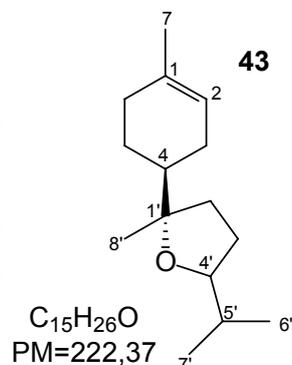


RMN ^{13}C (E.70, 75 MHz, CDCl_3 \square δ : 134,0 (C1); 120,4 (C2); 85,1 (C1'); 83,9 (C4'); 71,5 (C5'); 43,8 (C4); 35,3 (C3); 31,0 (C6); 27,5 (C2'); 27,4 (C8'); 26,3 (C3'); 24,3 (C5); 24,4; 23,5; 22,0 (C7, C6', C7').

IV (E.73, NaCl, filme, cm^{-1} \square 3459 (O-H).

43 [(2S)-2-metil-2-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]-5-(1-metiletil)tetraidrofurano]:

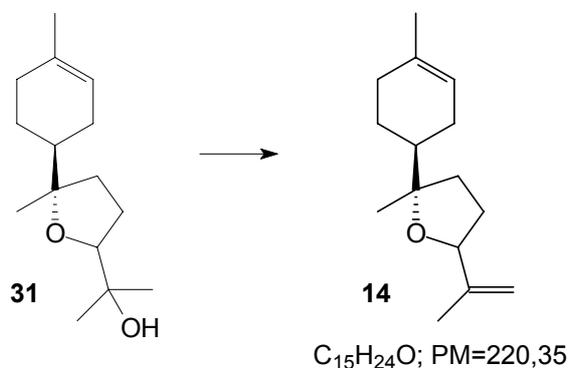
RMN ^1H (E.74, 300 MHz, CDCl_3 \square δ : 5,38 (s, 1H, H2); 3,68 (q, 1H, J=6,8; 13,7 Hz, H4'a); 3,57 (m, 1H, H4'b); 1,65 (s, 3H, H7); 1,13; 1,10 (2 x s, 2 x CH_3 , 3H, H8'); 0,95; 0,93 (2 x d, 2 x CH_3 , 6H, J=1,8 Hz, H6', H7'); 0,87; 0,85 (2 x d, 2 x CH_3 , 6H, J=2,9 Hz, 6H, H6', H7').



RMN ^{13}C (E.75, 75 MHz, CDCl_3 \square δ : 134,0; 133,9 (C1); 120,7; 120,6 (C2); 84,7 (C4'); 84,5; 84,3 (C1'); 83,0 (C4'); 43,9; 43,8 (C4); 35,5; 35,0 (C2'); 33,2; 33,1 (C5'); 31,0; 30,9 (C6); 28,7; 28,5 (C3'); 27,4; 27,1 (C3); 24,4 (C5); 23,7; 23,5 (C8'); 22,7 (C7); 19,6; 19,4; 18,2; 17,9 (C6', C7').

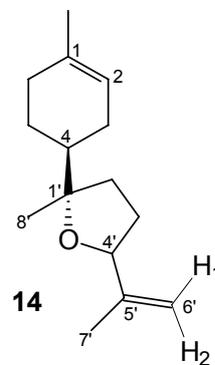
EM (E.76, M/Z \square 127,12 (100%); 109,11 (49,2%); 223,21 (34,7%).

Derivado insaturado 14 [(2S)-2-metil-2-[(1S)-4-metilcicloex-3-en-1-il]-5-(1-metiletenil)tetraidrofurano]



Em um balão de duas bocas contendo uma mistura dos derivados **31** (87,3 mg; 0,37 mmol) e Et_3N (0,26 mL; 1,84 mmol; 5 eq/mol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado o $MeSO_2Cl$ (0,1 mL; 1,26 mmol; 3,4 eq), a $0^\circ C$, sob constante agitação magnética. Após 20 minutos, o acompanhamento da reação por CCD (hexano:AcOEt 15%) demonstrou o término da reação. Em seguida, foi adicionado à mistura reacional solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) e separadas as fases com um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução HCl 0,5 M, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida em rotaevaporador. O bruto obtido foi então purificado por CC (hexano:AcOEt 2%), fornecendo 37 mg dos derivados **14** (46% de rendimento, mistura diastereoisomérica). Este método foi, dentre os vários testados, o que permitiu a maior quantidade de **14**, sendo modificado nas outras tentativas. As modificações consistiram de mudanças na temperatura, quantidades dos reagentes e na extração da reação.

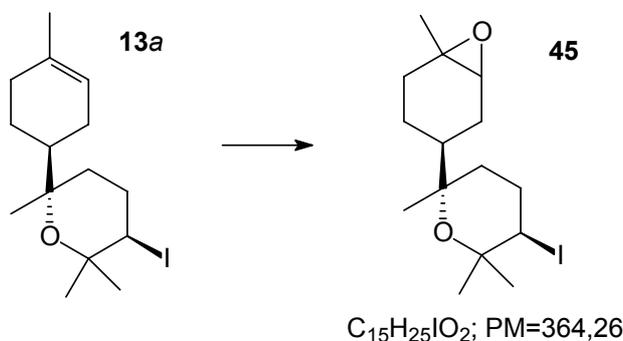
RMN 1H (E.77, 300 MHz, $CDCl_3$): δ : 5,39 (s, 1H, H2); 5,02; 4,79 (2 x s, 2H, H6); 4,38 (t, 1H, $J=6,9$ Hz, H4'*b*); 4,29 (dd, 1H, $J=6,0$ e $9,0$ Hz, H4'*a*); 1,73; 1,72 (2 x s, 2 x CH_3 , 3H, H7'); 1,66 (s, 3H, H7); 1,18; 1,16 (2 x s, 2 x CH_3 , 3H, H8').



RMN ¹³C (E.78, 75 MHz, CDCl₃ δ): 146,2; 146,0 (C5'); 134,1; 134,0 (C1); 120,7; 120,5 (C2); 110,1; 110,0 (C6'); 85,4; 85,2 (C1'); 82,6; 80,8 (C4'); 43,9; 43,8 (C4); 35,6; 35,2 (C2'); 31,4; 31,3; 30,9; 30,8 (C3'; C6); 27,5; 27,1 (C3); 24,4; 24,3 (C5); 23,4; 23,8 (C8'); 22,6 (C7); 18,0; 17,8 (C7').

EM (E.79, M/Z): 125,08 (100%); 221,15 (42,3%); 203,15 (38,8%).

Derivado epóxido 45 (mistura 1:1 de epóxidos α e β) [(4S,4'-(2S,5R)-5-iodo-2,6,6-trimetiltetraidro-2H-piran-2-il)-1-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano]



Nota: São mostrados aqui apenas os melhores métodos de epoxidação com cada um dos reagentes testados, AmCPB³¹ (*método A*) e MMPP^{104b} (*método B*).

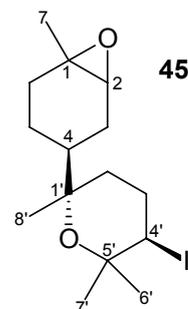
Método A: A uma solução do derivado THP iodado **13a** (44,8 mg; 0,13 mmol) em CH₂Cl₂ recém-tratado (5 mL), foi adicionado lentamente através de cânula o AmCPB¹³⁰ (53,5 mg; 0,155 mmol; 1,2 eq/mol) dissolvido no solvente da reação (3 mL) a -30 °C e constante agitação magnética. Após 1 hora sob estas condições foi verificado o término da reação, segundo o acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 12%). Em seguida, o meio de reação foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida em rotaevaporador, e então, submetido à purificação direta por CC (hexano:AcOEt

¹³⁰ AmCPB 50% m/m Merck. O AmCPB foi submetido à secagem para retirada de água residual presente no reagente imediatamente antes de sua adição ao meio de reação, através do tratamento da solução do reagente no solvente da reação com excesso de Na₂SO₄ e MgSO₄, seguido por transferência por cânula desta solução. Todo este procedimento foi realizado sob atmosfera inerte de argônio.

10%, pequena coluna filtrante), fornecendo 31,5 mg de **45** (rendimento de 67%).

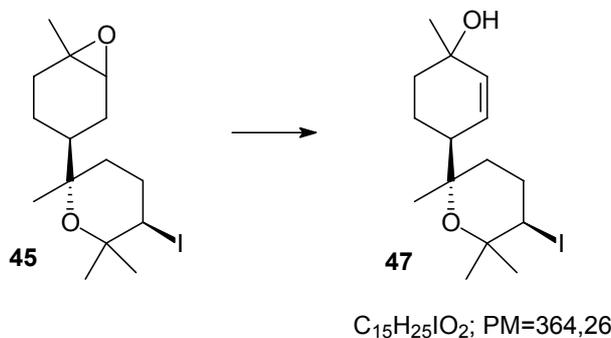
Método B: A uma solução de 78,0 mg do MMPP (0,13 mmol; 1,1 eq/mol) em H₂O (3 mL), foi adicionado uma solução composta por 40,1 mg do derivado THP **13a** (0,115 mmol) dissolvido em EtOH (3 mL), sob constante agitação magnética a t.a. O acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 12%) demonstrou o término da reação após 1 hora. Em seguida, o meio de reação foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida em rotaevaporador, e então, levado à purificação direta por CC (hexano:AcOEt 5%), evitando qualquer etapa de extração líquido-líquido, fornecendo 25,1 mg de **45** (60% de rendimento).

RMN ¹H (E.80, 300 MHz, CDCl₃) δ: 4,07 (dd, 1H, J=3,7; 12,8 Hz, H4'); 3,03 (sl, 1H, H2α); 2,97 (d, 1H, J=5,5 Hz, H2β); 2,43 (m, 1H, H3'ax); 2,24 (dq, 1H, J=3,7; 7,7 Hz, H3'eq); 2,25-1,51 (m, 7H, H3, H6, H4, H2'); 1,51; 1,49; 1,30; 1,29 (4 x s, 8 x CH₃, 24H, H6', H7', H8', H7).



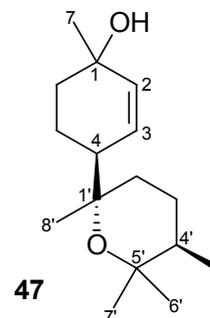
RMN ¹³C (E.81, 75 MHz, CDCl₃) δ: 75,2; 74,8 (C1', C5'); 74,3; 74,2 (C1); 61,3; 59,4 (C2); 45,9; 41,9 (C4'); 39,6; 39,4 (C4); 36,4; 35,9; 31,0; 29,6; 26,4; 25,0; 22,1; 19,3 (C3, C5, C6, C2', C3'); 32,4; 32,3 (C8'); 25,6; 25,5; 24,5; 23,0; 22,3; 19,3 (C6', C7', C7).

Álcool alílico 47 [(4S)-4-[(2S,5R)-5-iodo-2,6,6-trimetiltetraidro-2H-piran-2-il]-1-metilciclohex-2-en-1-ol]



A uma solução do PhSeSePh (18,8 mg; 0,06 mmol,¹³¹ gerará 0,12 mmol do nucleófilo; 1,1 eq/mol em relação à **45**) em EtOH (3 mL) foi adicionado o NaBH₄ (5 mg; 0,13 mmol; 2,1 eq/mol em relação ao PhSeSePh), sob constante agitação a t.a. Após 15 minutos de reação, foi verificada a formação do PhSe⁻Na⁺ (pela mudança na coloração do meio de amarelo translúcido para incolor), foi adicionado através de cânula uma solução do derivado epoxidado **45** (38,8 mg; 0,11 mmol; mistura 1:1 dos epóxidos α e β) em EtOH (2 mL), sob constante agitação magnética a t.a. Após duas horas nestas condições, foi adicionado H₂O₂¹³² (0,1 mL; ~1,1 mmol; ~10 eq/mol) ao meio de reação, sendo detectado, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 25%), o término desta reação após 1,5 hora. Em seguida, ao meio de reação foi adicionado H₂O (7 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 3 mL) e Et₂O (3 x 3 mL). As fases orgânicas reunidas foram então secas sob Na₂SO₄, filtradas, evaporadas sob pressão reduzida de rotaevaporador e submetidas à purificação por CC (hexano:AcOEt 10%), fornecendo 12,8 mg do derivado **47** (32% de rendimento) e 13,4 mg do derivado **45** que não reagiu, recuperado intacto (34% de rendimento).

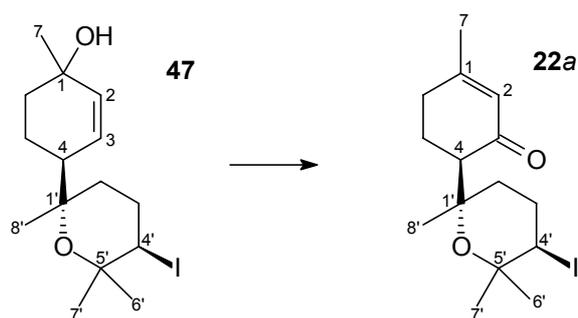
RMN ¹H (E.82, 300 MHz, CDCl₃ □ δ: 5,90-5,69 (m, 2H, H₂, H₃); 4,07 (dd, 1H, J=3,7 12,82 Hz, H_{4'}); 2,47 (dd, 1H, J=3,7; 12,8; 26,3 Hz, H_{3'}_{ax}); 2,24 (m, 1H, H_{3'}_{eq}); 2,06-1,61 (m, 7H, H₃, H₆, H₄, H_{2'}); 1,56; 1,37; 1,28; 1,27 (4 x s, 8 x CH₃, 24H, H_{6'}, H_{7'}, H_{8'}, H₇).



Derivado THP iodado oxidado em C3 22a

¹³¹ □ma molécula do PhSeSePh gera duas moléculas do nucleófilo PhSe⁻Na após reação com NaBH₄. Deste modo, com 0,06 mmol do PhSeSePh é gerado 0,12 mmol do nucleófilo, e portanto 1,1 eq/mol.

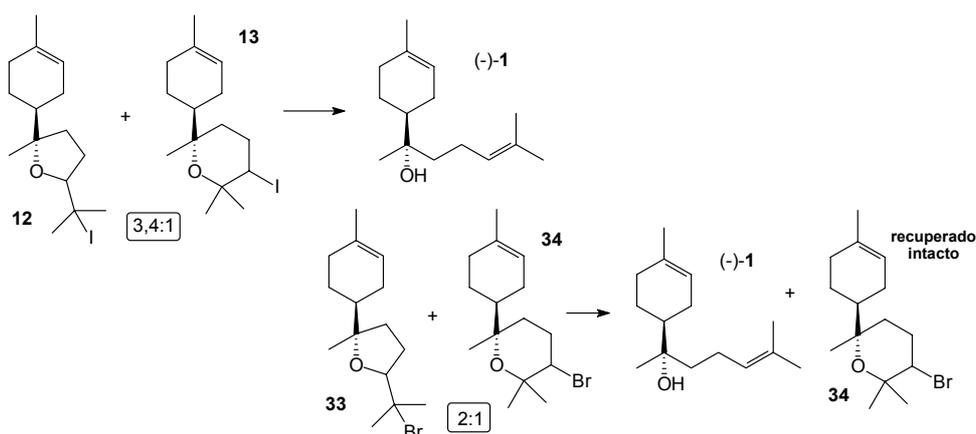
¹³² Peróxido de hidrogênio 30 % (Riedel-de-Haen).



A uma solução do álcool alílico **47** (21,5 mg; 0,06 mmol) em CH_2Cl_2 recém-tratado (5 mL) a t.a., foi adicionado o PCC (38,2 mg; 0,177 mmol; 3 eq/mol) sob constante agitação magnética, sendo verificado o término da reação após 30 minutos sob estas condições, segundo o acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 25%). Em seguida, o meio de reação foi concentrado por evaporação do solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador e adicionado Et_2O (25 mL). O meio de reação foi então filtrado em coluna de florisil e purificado por CC (hexano:AcOEt 5%), fornecendo 12,6 mg do derivado THP oxidado **22a** (rendimento de 60%).

Nota: O composto em questão teve seus espectros atribuídos anteriormente (vide procedimento experimental da página 141).

Obtenção do α -(-)-bisabolol **1** [(α -(4S, 1'S)-4-(1' hidroxi-1',5' dimetil-4'-hexenil)-1-metil-1-cicloexeno)]



- Método geral^{84a} das reações de abertura de anéis THF/THP com zinco:

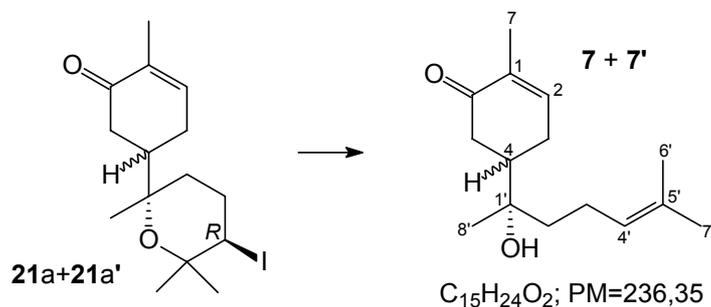
A uma solução do substrato em Et₂O recém-tratado a t.a., foi adicionado zinco em pó recém-tratado (30 eq/mol) e em seguida, HOAc (5 eq/mol), sob constante agitação magnética. Após o término da reação, constatado pelo acompanhamento por CCD, foi adicionado NaHCO₃ (5 eq/mol) ao meio de reação, mantendo a agitação por 5 minutos. Após este período, o meio foi filtrado em funil com algodão, concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador e purificado por CC, evitando assim, qualquer etapa de extração líquido-líquido.

Método A: Seguindo o procedimento geral descrito acima, foi submetido 90,8 mg da mistura 3,4:1 de **12** e **13** (0,26 mmol; obtida pela iodoeterificação do (-)-**1** segundo as condições da reação 1, tabela 4 (pág. 77)) em Et₂O (6 mL) ao tratamento com 510 mg de zinco em pó (78 mmol; 30 eq/mol) e 0,075 mL de HOAc (1,3 mmol; 5 eq/mol). Após 1 hora de reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 9%), foi constatado o término da reação, sendo adicionado 110 mg de NaHCO₃ (1,3 mmol; 5 eq/mol), seguido de filtração do meio. O filtrado foi então purificado por CC (hexano:AcOEt 10%, pequena CC filtrante), fornecendo 49,1 mg do (-)-bisabolol **1** (85% de rendimento).

Método B: Seguindo o mesmo procedimento anterior, foram submetidos 42,4 mg da mistura 2:1 de **33** e **34** (0,14 mmol; obtida pela bromoeterificação do (-)-**1** segundo as condições da reação 5, tabela 3 (pág. 58)) em Et₂O (6 mL) ao tratamento com 276 mg de zinco em pó (4,22 mmol; 30 eq/mol) e 0,04 mL de HOAc (0,7 mmol; 5 eq/mol). Após 6 horas de reação, foram adicionados 59 mg de NaHCO₃ (0,7 mmol; 5 eq/mol) ao meio de reação, fornecendo, após filtração e purificação por CC (hexano:AcOEt 10%), 17,5 mg do (-)-bisabolol **1**, oriundos apenas de reação sobre os derivados THF **33** (referentes a 28,3 mg da mistura inicial, rendimento de 85%) e 12,8 mg dos derivados THP **34**, recuperados intactos (91% de rendimento em relação aos 14,1 mg iniciais destes compostos na mistura inicial submetida à reação).

Nota: O (-)-bisabolol **1** teve seus espectros atribuídos anteriormente (vide procedimento experimental da página 129).

Derivado 7 (+ 7') [(1'S)-5-(1'-hidróxi-1'-5'-dimetil-4'-hexenil)-2-metil-2-cicloexen-1-ona]

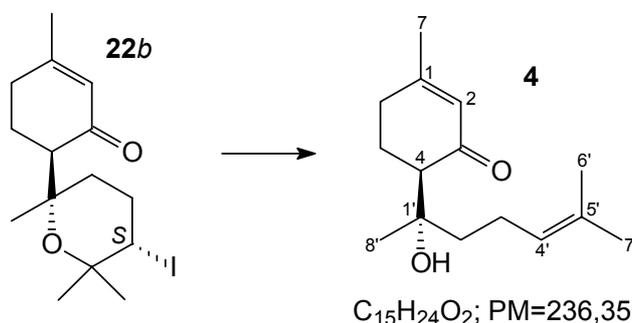


Seguindo o procedimento geral para as reações de redução com zinco, descrito na página anterior, foi submetido 16,7 mg do derivado THP oxidado em C6 **21a** (+ **21a'**, 0,05 mmol) ao tratamento com 94 mg de zinco em pó recém-tratado (1,44 mmol; 30 eq/mol) e 0,015 mL de HOAc (0,25 mmol, 5 eq/mol) em Et₂O, sendo que após 20 minutos nestas condições, foi constatado o término da reação, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 30%). Após adição de NaHCO₃ (21 mg; 0,25 mmol; 5 eq/mol), filtração e purificação direta do meio de reação por CC (hexano:AcOEt 15%, CC filtrante), foi obtido 9,1 mg do derivado **7** (+ **7'**, rendimento de 85%).

RMN ¹H (E.83, 300 MHz, CDCl₃) δ: 6,77 (t, 1H, J=4,8 Hz, H2); 5,12 (m, 1H, H4'); 2,60 (m, 1H, H5); 2,53-2,04 (m, 6H, H3, H4, H5, H3'); 1,79; 1,78 (2 x s, 2 x CH₃, 3H, H7); 1,70; 1,63 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H6', H7'); 1,54 (m, 2H, H2'); 1,19; 1,18 (2 x s, 2 x CH₃, 3H, H8').

RMN ¹³C (E.84, 75 MHz, CDCl₃) δ: 200,3; 200,2 (C6); 145,2; 144,9 (C2); 135,3; 135,2 (C1); 132,3; 132,4 (C5'); 123,9 (C4'); 73,4; 73,3 (C1'); 44,4; 44,2 (C4); 39,7; 39,5; 39,4; 39,0 (C5; C2'); 27,2; 26,7 (C3); 22,3 (C3'); 25,7; 24,0; 23,9; 17,7; 15,6; 15,2 (C6', C7', C8', C7).

(-)-epi-hernandulcina 4 [(1'S,6R)-6-(1'-hidróxi-1'-5'-dimetil-4'-hexenil)-3-metil-2-cicloexen-1-ona]



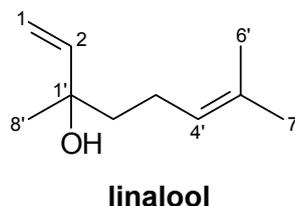
Seguindo o procedimento geral para as reações de redução com zinco, descrito na página anterior, foi submetido 5,1 mg do derivado THP oxidado em C6 **22a** (0,014 mmol) ao tratamento com 28,3 mg de zinco em pó recém-tratado (0,43 mmol; 30 eq/mol) e 4,2 μ L de HOAc (0,07 mmol, 5 eq/mol) em Et₂O. Após 1,5 hora nestas condições, foi constatado, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 30%) o término da reação, sendo então adicionado NaHCO₃ (6 mg; 0,07 mmol; 5 eq/mol), seguido de filtração e purificação direta do meio de reação por CC (hexano:AcOEt 15%, CC filtrante), fornecendo 3 mg da (-)-epi-hernandulcina **4** (rendimento de 87%).

RMN ¹H (E.85, 300 MHz, CDCl₃ δ): 5,87 (s, 1H, H2); 5,10 (tl, 1H, J=7,1 Hz, H4'); 2,40-2,10 (m, 7H, H6, H5, H4, H2'); 1,73 (m, 1H, H5); 1,97 (s, 3H, H7); 1,68; 1,62 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H6', H7'); 1,50-1,32 (m, 2H, H3'); 1,21 (s, 3H, H8').

RMN ¹³C (E.86, 75 MHz, CDCl₃ δ): 203,6 (C3); 163,5 (C1); 131,4 (C5'); 127,4 (C2); 124,7 (C4'); 74,4 (C1'); 55,6 (C4); 36,9 (C2'); 31,5 (C6); 25,7; 25,9, 24,1; 17,5 (C6', C7', C8', C7); 25,0; 22,1 (C5, C3').

linalool [3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol]

O óleo essencial da madeira da árvore pau-rosa¹³³ foi dissolvido em diclorometano, seco sob sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida, em rotaevaporador. A seguir, este foi purificado por CC (hexano: AcOEt 5%), fornecendo a mistura enantiomérica do linalool em 58 % a partir do óleo.

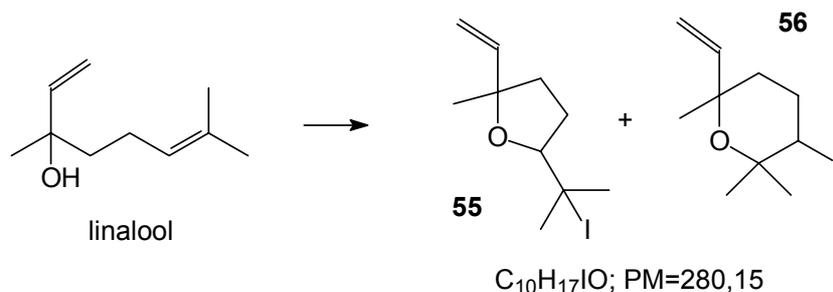


RMN ¹H (E.87, 300 MHz, CDCl₃) δ: 5,91 (m, 1H, H₂); 5,25-5,05 (m, 3H, H₁, H₄'); 2,03 (qi, 2H, J=7,3 Hz, H₃'); 1,69; 1,61 (2 x s, 2 x CH₃, 6H, H₆', H₇'); 1,28 (s, 3H, H₈').

RMN ¹H (E.88, 300 MHz, CDCl₃) δ: 144,9 (C₂); 131,8 (C₅'); 124,3 (C₄'), 111,6 (C₁), 73,4 (C₁'); 42,1 (C₃'); 27,9; 25,7 (C₆', C₇'); 22,8 (C₂'); 17,7 (C₈').

IV (E.89, NaCl, filme, cm⁻¹) 3412 (O-H); 1638; 1619 (C=C).

Derivados cíclicos iodados 55 [2-etenil-5-(1-iodo-1-metiletil)-2-metiltetraidrofurano] e 56 [6-etenil-3-iodo-2,2,6-trimetiltetraidro-2H-pirano]



Nota: Dos testes de iodoeterificações realizados sobre o linalool, são citados abaixo apenas os testes a 0 °C (*método A*) e o procedimento para obtenção apenas do derivados **56** em 41% de rendimento (*método B*).

Método A: Seguindo o mesmo procedimento experimental descrito para as iodoeterificações³⁷ do (-)-**1** (vide página 139), 109,2 mg do linalool (0,71

¹³³ O linalool do óleo de manjeriço foi obtido, purificado e analisado por Cíntia Hansen Volpato, aluna de IC de nosso grupo de pesquisa.

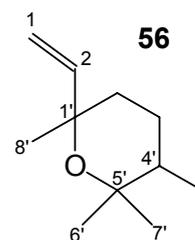
mmol) foi submetido ao tratamento com 216 mg de I₂ (0,85 mmol; 1,2 eq/mol) e 118,5 mg de NaHCO₃ (1,41 mmol; 2 eq/mol) em 6 mL de MeNO₂:H₂O (5:2) a 0 °C. Após uma reação de 15 minutos, segundo acompanhamento por CCD (hexano:AcOEt 15%), o bruto de reação foi purificado por CC (hexano:AcOEt 8%), fornecendo 148,3 mg de uma mistura 1:1,2 de **55** e **56**, respectivamente (rendimento 75%).

Método B: Novamente seguindo o procedimento anteriormente descrito para as reações de iodoeterificação³⁷ do (-)-**1**, 194,2 mg do linalool (1,26 mmol) foi submetido ao tratamento com 384 mg de I₂ (1,51 mmol; 1,2 eq/mol) e 211 mg de NaHCO₃ (2,52 mmol; 2 eq/mol) em 9 mL de MeNO₂:H₂O (5:2), a 0 °C. Após 30 minutos de reação, foi retirado o banho de gelo e elevada a temperatura da reação à t.a. de forma natural. Após 54 horas de reação, segundo acompanhamento por CG/EM, os derivados THF **55** sofreram decomposição total no meio de reação, permitindo a obtenção, após extração do meio de reação e purificação do bruto por CC (hexano:AcOEt 8%) de 144,3 mg dos derivados THP **56** (41% de rendimento).

Nota 2: Os espectros de RMN da mistura de **55** e **56** (**E.90**) apresentam muitos sinais, em função da mistura de compostos.

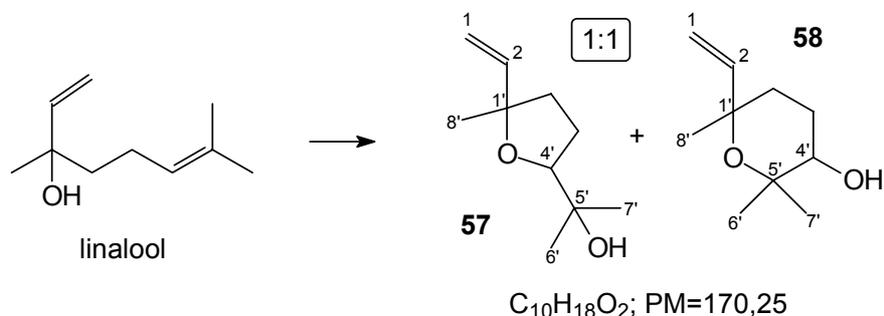
56:

RMN ¹H (E.91, 300 MHz, CDCl₃ δ): 6,03-5,86 (m, 1H, H₂); 5,11-4,95 (m, 2H, H₁); 4,31 (t, 1H, J=5,9 Hz, H_{4'}b); 4,12 (dd, 1H, J=4,0; 12,8 Hz, H_{4'}a); 2,43 (ddd, 1H, J=3,7; 13,2; 26,4 Hz, H_{3'}ax); 2,27-2,17 (m, 1H, H_{3'}eq); 1,99-1,57 (m, 2H, H_{2'}); 1,49; 1,37 (2 x s, 2 x CH₃, 6H; H_{6'}, H_{7'}); 1,14 (s, 3H, H_{8'}).



RMN ¹³C (E.92, 75 MHz, CDCl₃ δ): 147,3; 146,0; (C₂); 111,2; 11,1 (C₁); 76,2 (C_{1'}); 74,9; 74,5 (C_{5'}); 42,4; 39,7 (C_{4'}); 36,7; 34,1; 32,1; 30,5 (C_{2'}, C_{3'}); 32,8; 32,7; 29,5; 28,8; 24,6 (C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}).

Derivados cíclicos hidroxilados 57 [2-(5-etenil-5-metiltetraidrofuran-2-il)propanol] e 58 [6-etenil-2,2,6-trimetiltetraidro-2H-piran-3-ol]

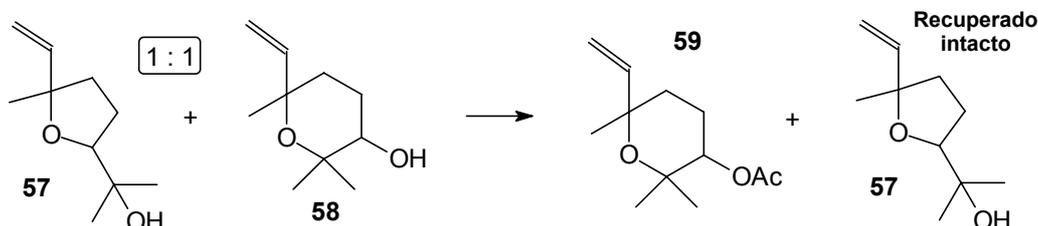


A uma solução do linalool (525, mg; 0,34 mmol) em MeNO₂ (3 mL), foi adicionado uma solução do MCPBA¹³⁴ (142 mg; 0,41 mmol; 1,2 eq/mol) em MeNO₂ (5 mL) através de cânula sob constante agitação magnética a 0 °C. Após 1 hora nestas condições, foi determinado o término da reação, segundo acompanhamento por CG/EM (método **M2**), sendo então adicionado duas gotas de HOTFA. Após 1 hora da adição do ácido, o meio de reação foi filtrado em funil de vidro com algodão, para retirada do ácido clorobenzóico, insolúvel no meio de reação. Ao filtrado foi então adicionado solução aquosa saturada de NaHCO₃ (8 mL) e extraído com Et₂O (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO₄, filtradas, evaporadas sob pressão reduzida em rotaevaporador e submetidas à purificação por CC (hexano:AcOEt 15%), fornecendo uma mistura 1:1 dos derivados cíclicos hidroxilados **57** e **58** (53,7 mg, rendimento de 92 %).

57 + 58:

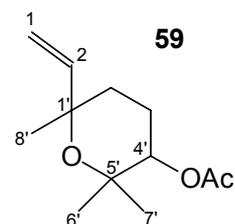
RMN ¹H (E.93, 300 MHz, CDCl₃) δ: 6,03-5,84 (m, 4H, H2**57** + H2**58**); 5,23 (dd, 1H, J=1,5; 6,4 Hz, H1_{trans}**57a**); 5,18 (t, 1H, J=1,8 Hz; H1_{trans}**57b**); 5,07-4,96 (m, 6H, H1_{cis}**57b**, H1_{cis}**57a**, H1**58a**, H1**58b**); 3,90 (t, 1H, J=7,0 Hz, H4'**57a**); 3,83 (t, 1H, J=7,0 Hz, H4'**57b**); 3,46 (m, 2H, H4'**58**); 2,17-1,38 (m, 16H, H2'**57**, H3'**57**, H2'**58**, H3'**58**); 1,34; 1,27; 1,26; 1,25, 1,24, 1,23; 1,22; 1,19; 1,18; 1,16; 1,15. (11 x s, 12 x CH₃, 36H, H6'**57**, H7'**57**, H8'**57**, H6'**58**, H7'**58**, H8'**58**).

Derivado THP acetilado 59 [6-etenil-2,2,6-trimetiltetraidro-2H-piran-3-il acetato]



A uma solução de 328 mg da mistura 1:1 de **57** e **58** (1,93 mmol) em piridina (7 mL) foi adicionado o Ac_2O (0,22 mL; 2,1 mmol; 1,1 eq/mol) a t.a. e constante agitação magnética. Após 3 horas nestas condições, o acompanhamento por CG/EM permitiu verificar o término da reação. Em seguida, o meio de reação foi extraído com Et_2O (3 x 15 mL) e os extratos reunidos foram lavados com solução aquosa 10% de HCl (5 mL), solução aquosa 10% de NaHCO_3 (5 mL), e finalmente, solução aquosa saturada de NaCl (5 mL). O extrato foi então seco sob Na_2SO_4 , filtrado, evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador e submetido à purificação por CC (hexano:AcOEt 12%), fornecendo 174,4 mg dos derivados THP acetilados **59** (rendimento de 85%, mistura diastereoisomérica), oriundos apenas dos derivados THP **58** (referentes a 164 mg dos 328 mg da mistura inicial), e 158,5 mg dos derivados THF **57**, recuperados intactos (94% de rendimento).

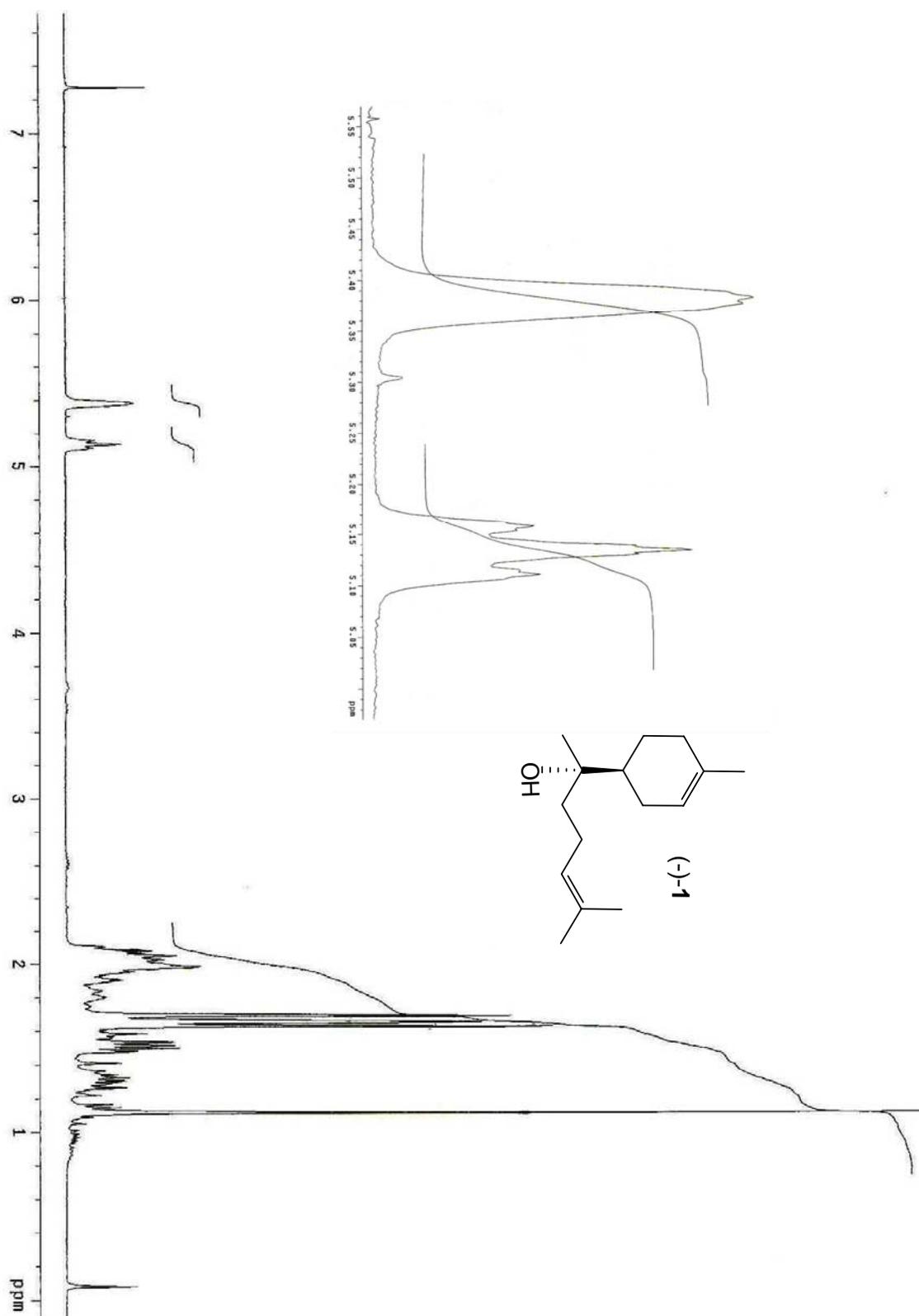
RMN ^1H (E.94, 300 MHz, CDCl_3 δ): 5,91-6,03 (m, 1H, H₂); 5,05-4,98 (m, 2H, H₂); 4,71-4,63 (m, 1H, H_{4'}); 2,12; 2,05 (2 x s, 2 x CH₃, 3H, OAc); 1,87-1,61 (m, 4H, H_{2'}, H_{3'}); 1,25; 1,24; 1,22; 1,19; 1,18; 1,17 (6 x s, 6 x CH₃, 6H, H_{6'}, H_{7'}, H_{8'}).



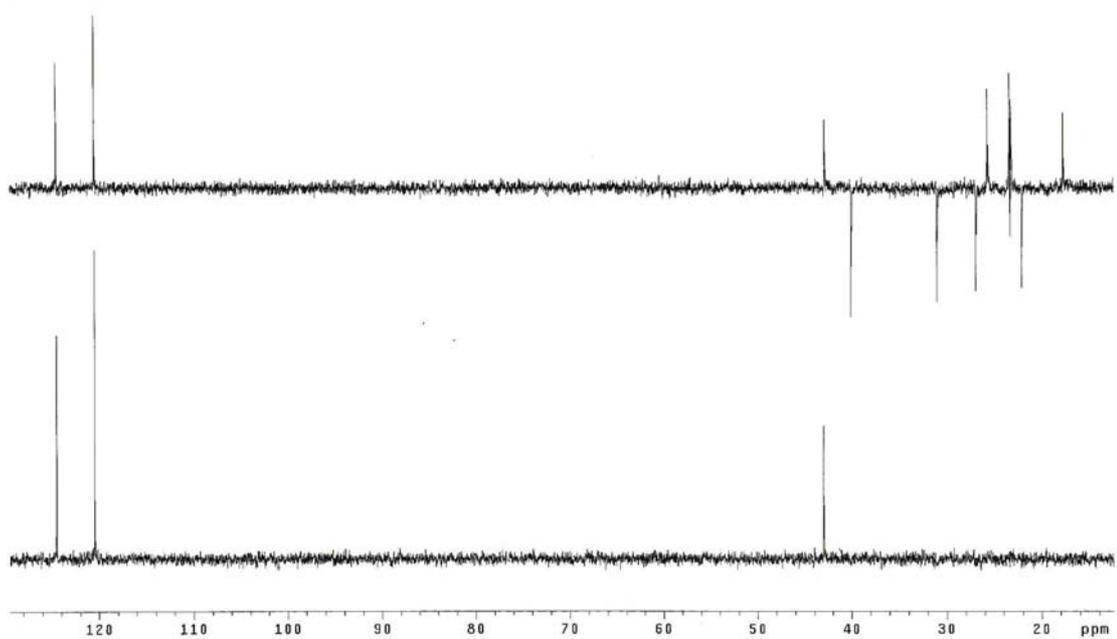
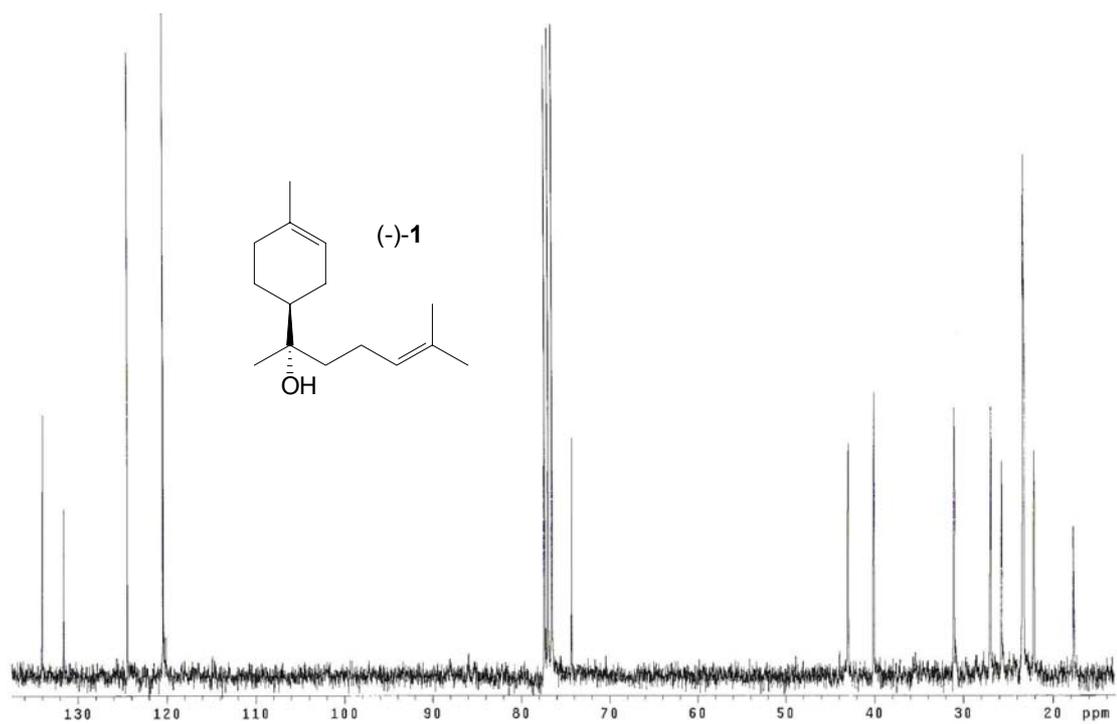
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$; PM=212,29

6. Espectros

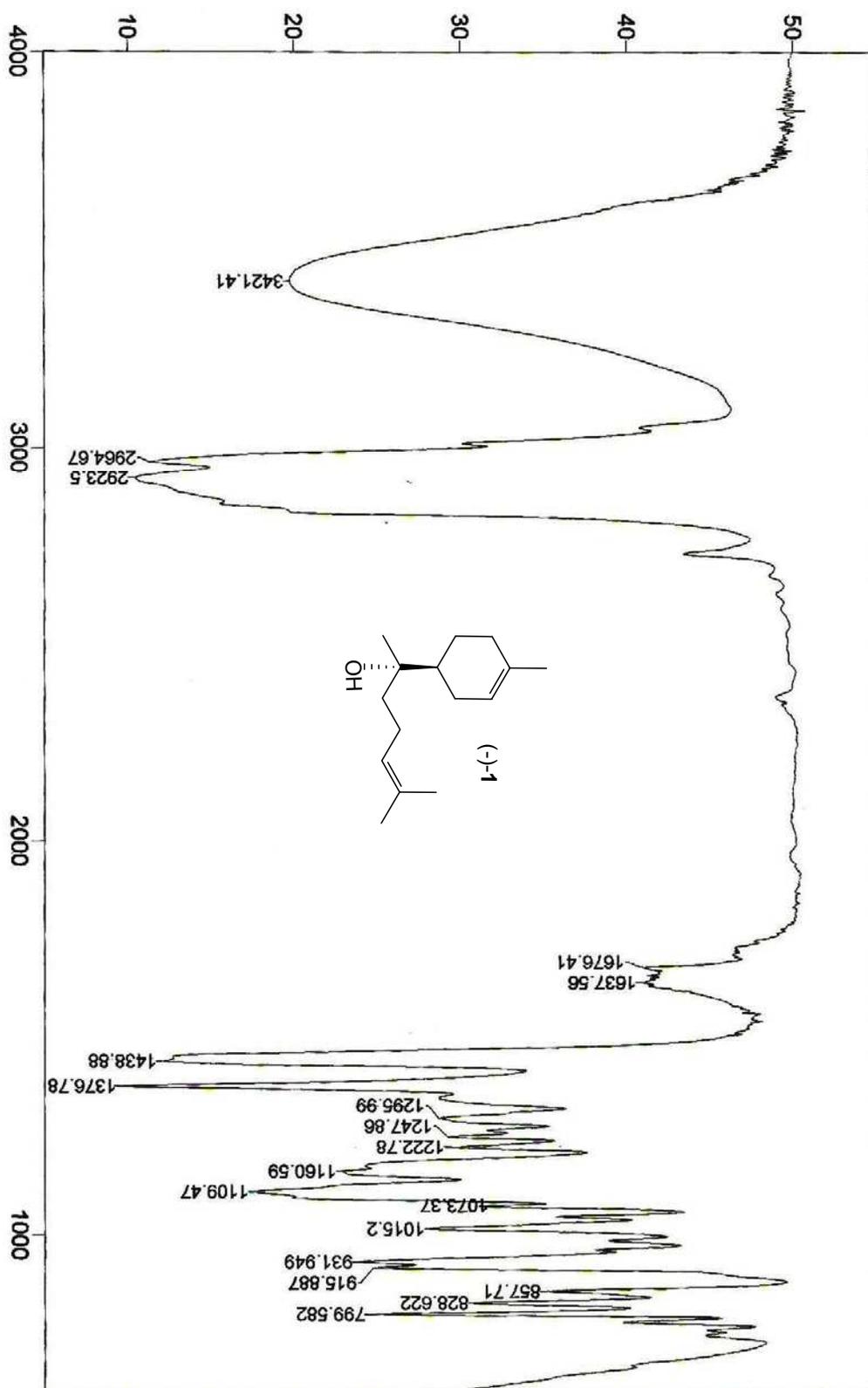
Todos os espectros apresentados a seguir foram necessários para a identificação inequívoca dos compostos, e estão apresentados segundo a ordem dos *procedimentos experimentais* em **5. Resultados e Discussão**. Todos os espectros receberam a nomeação **E.x.**, independentemente da natureza da análise.



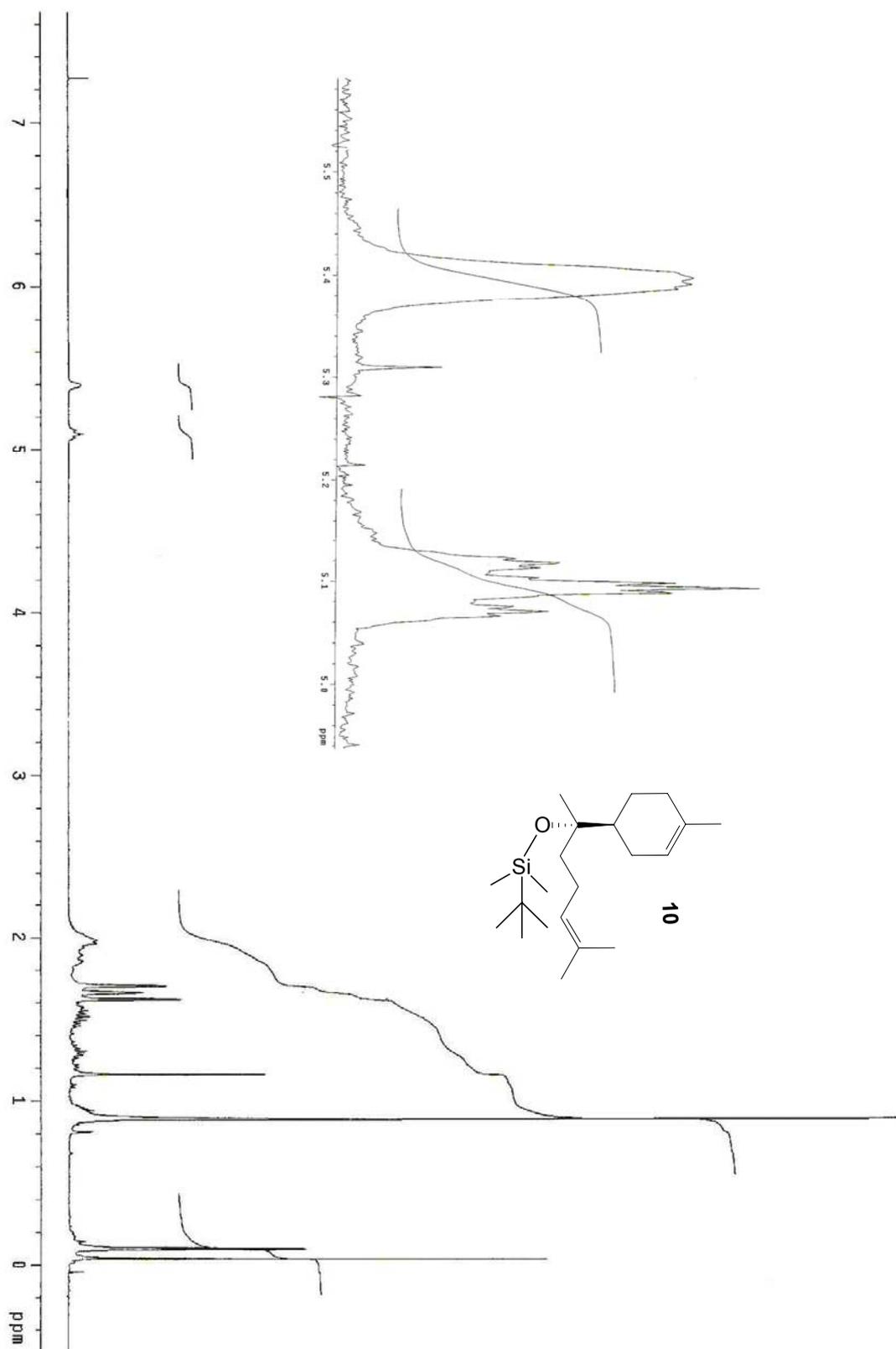
E.1: Espectro de RMN ^1H do (-)-bisabolol **1** (300 MHz, CDCl_3)



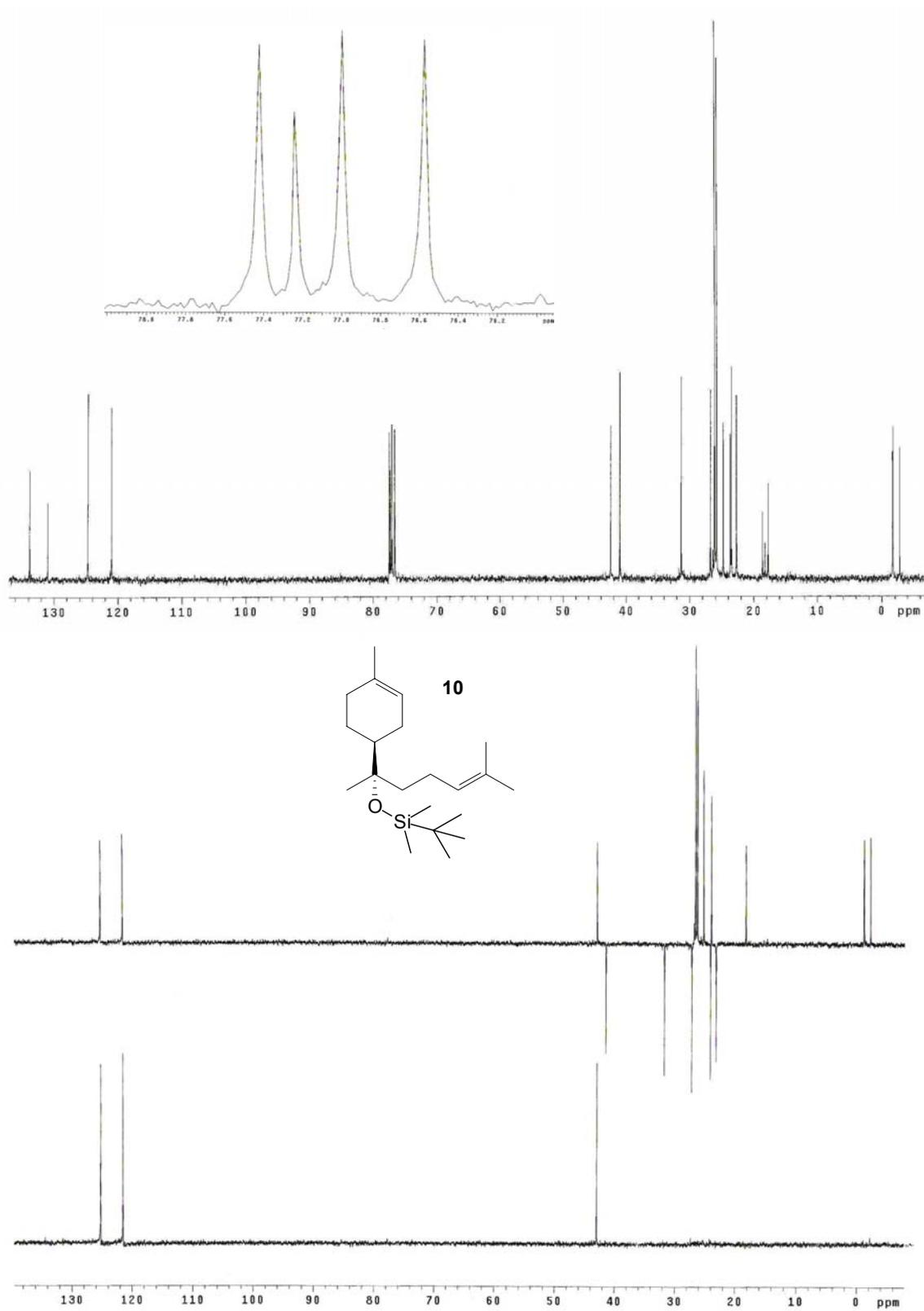
E.2: Espectro de RMN ^{13}C do (-)-bisabolol 1 (300 MHz, CDCl_3)



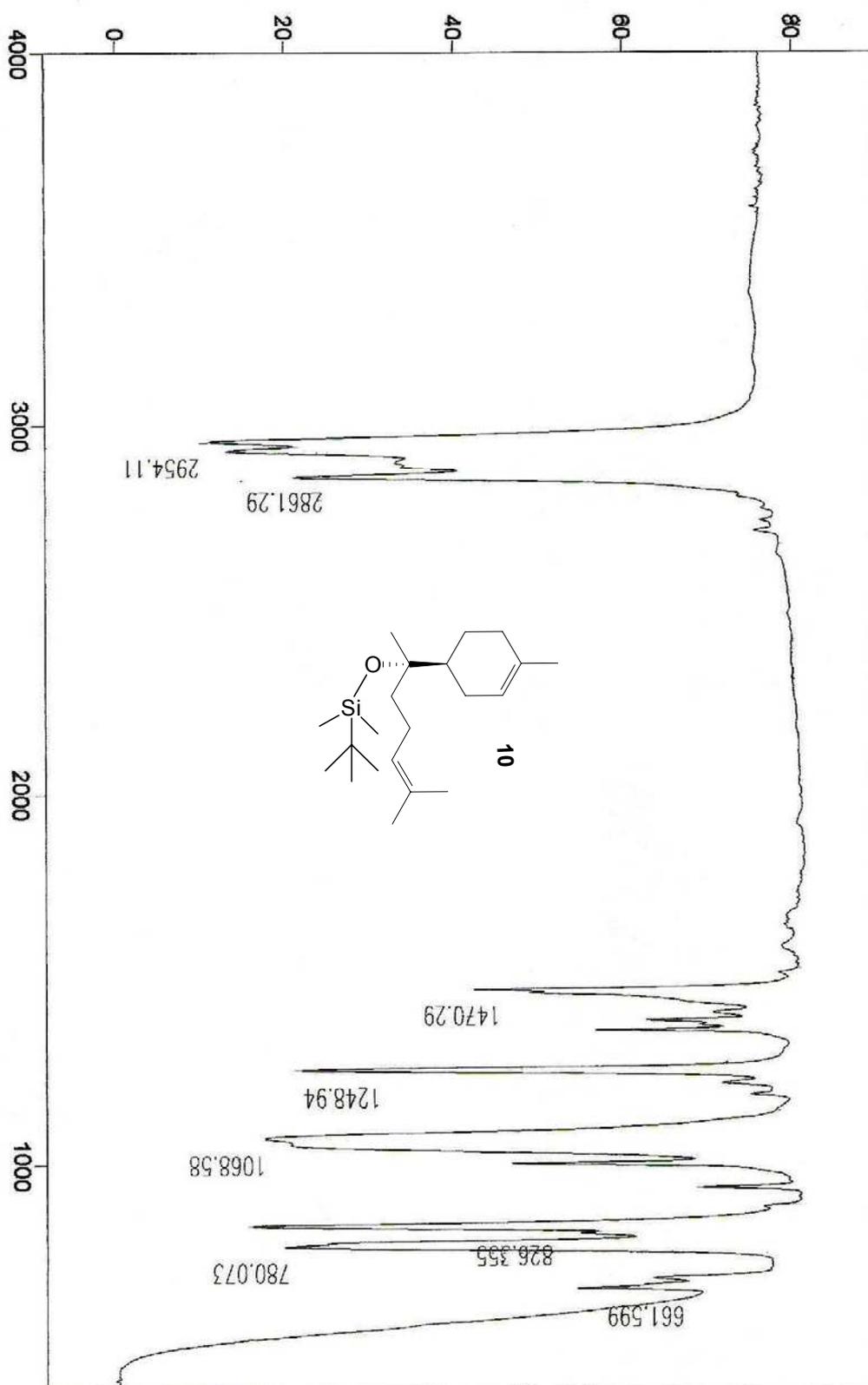
E.3: Espectro de IV do (-)-bisabolol 1 (NaCl, filme)



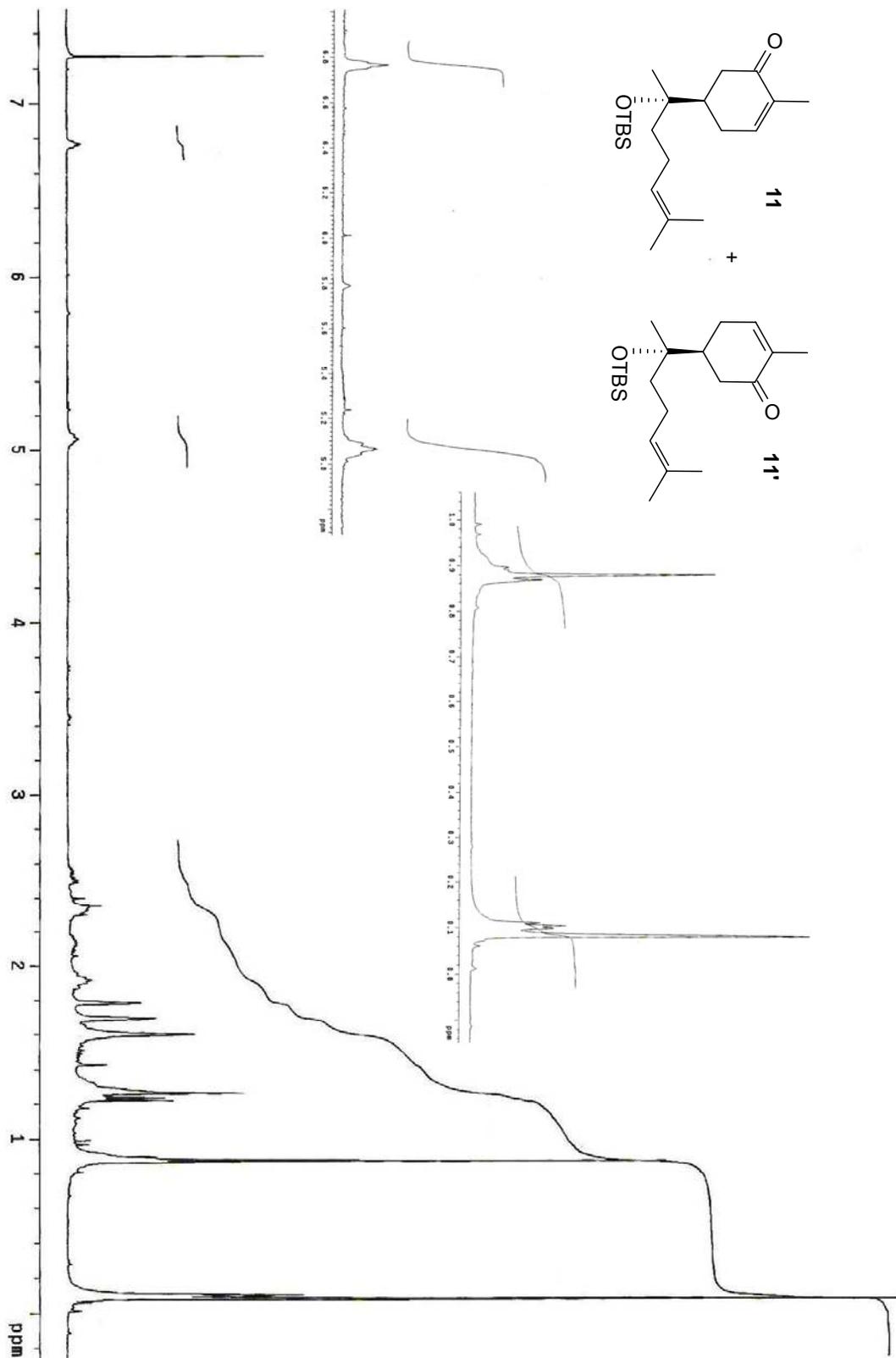
E.4: Espectro de RMN ^1H do derivado protegido **10** (300 MHz, CDCl_3)



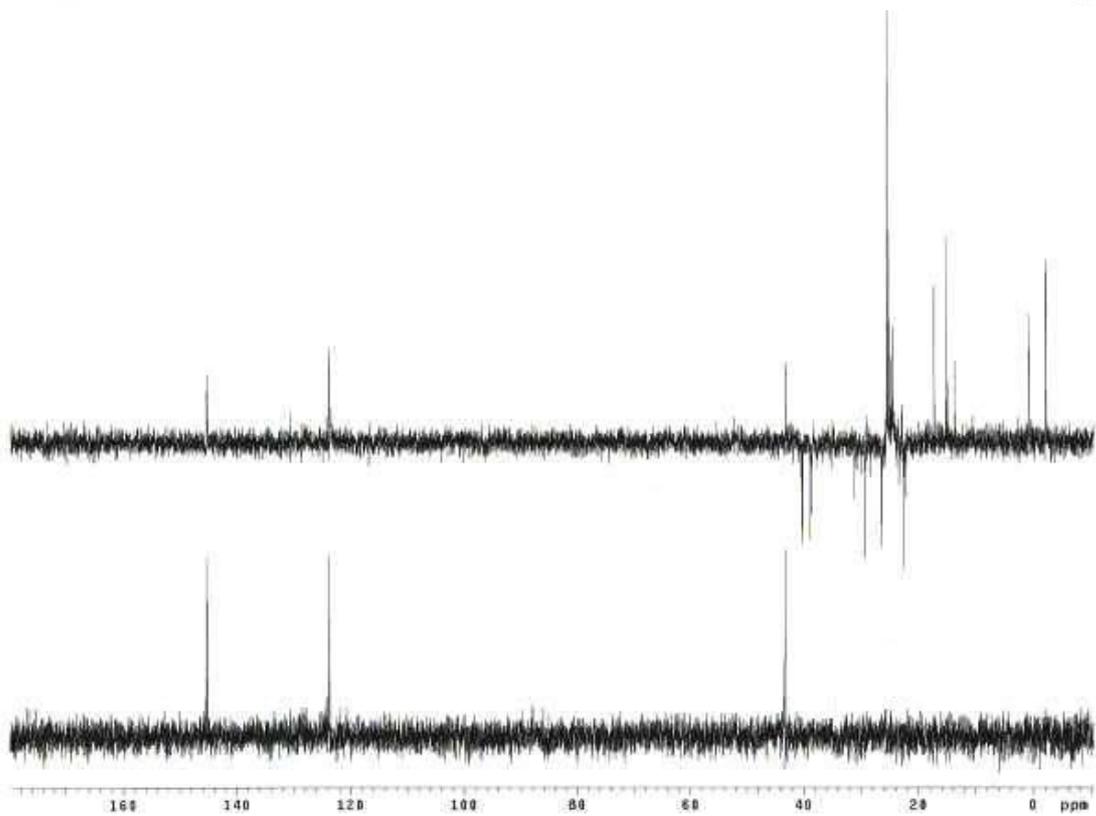
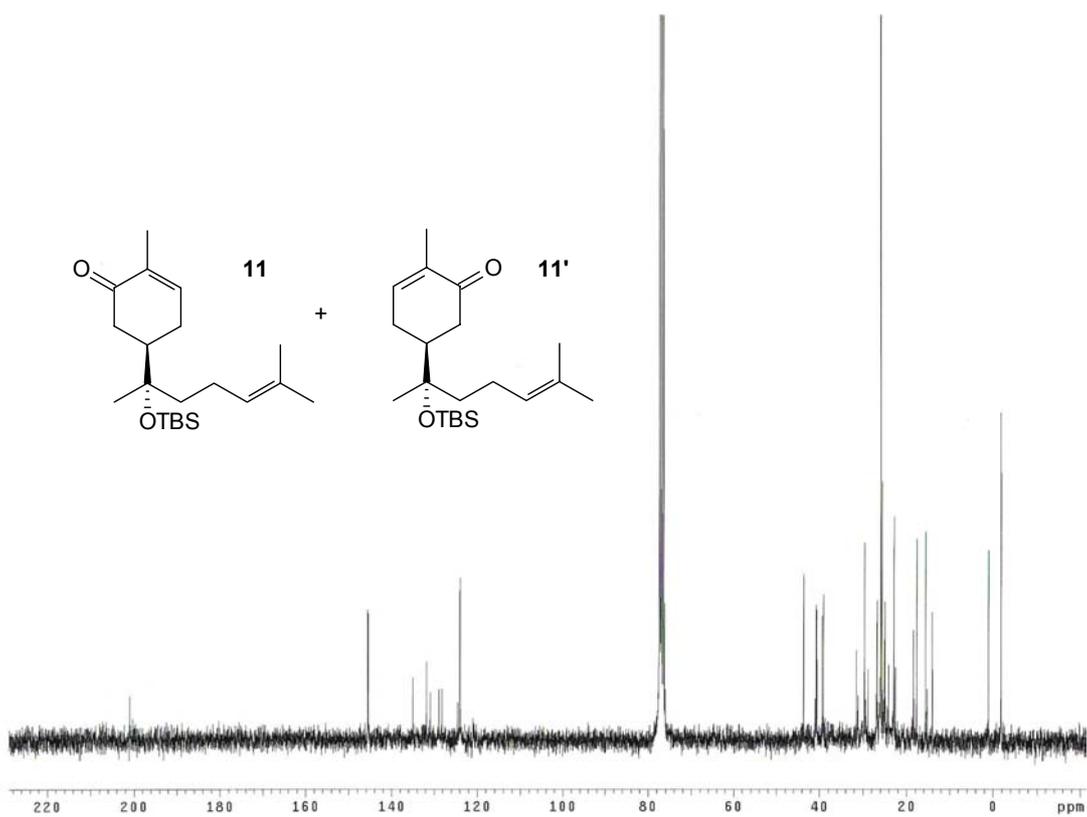
E.5: Espectro de RMN ^{13}C do derivado protegido **10** (75 MHz, CDCl_3)



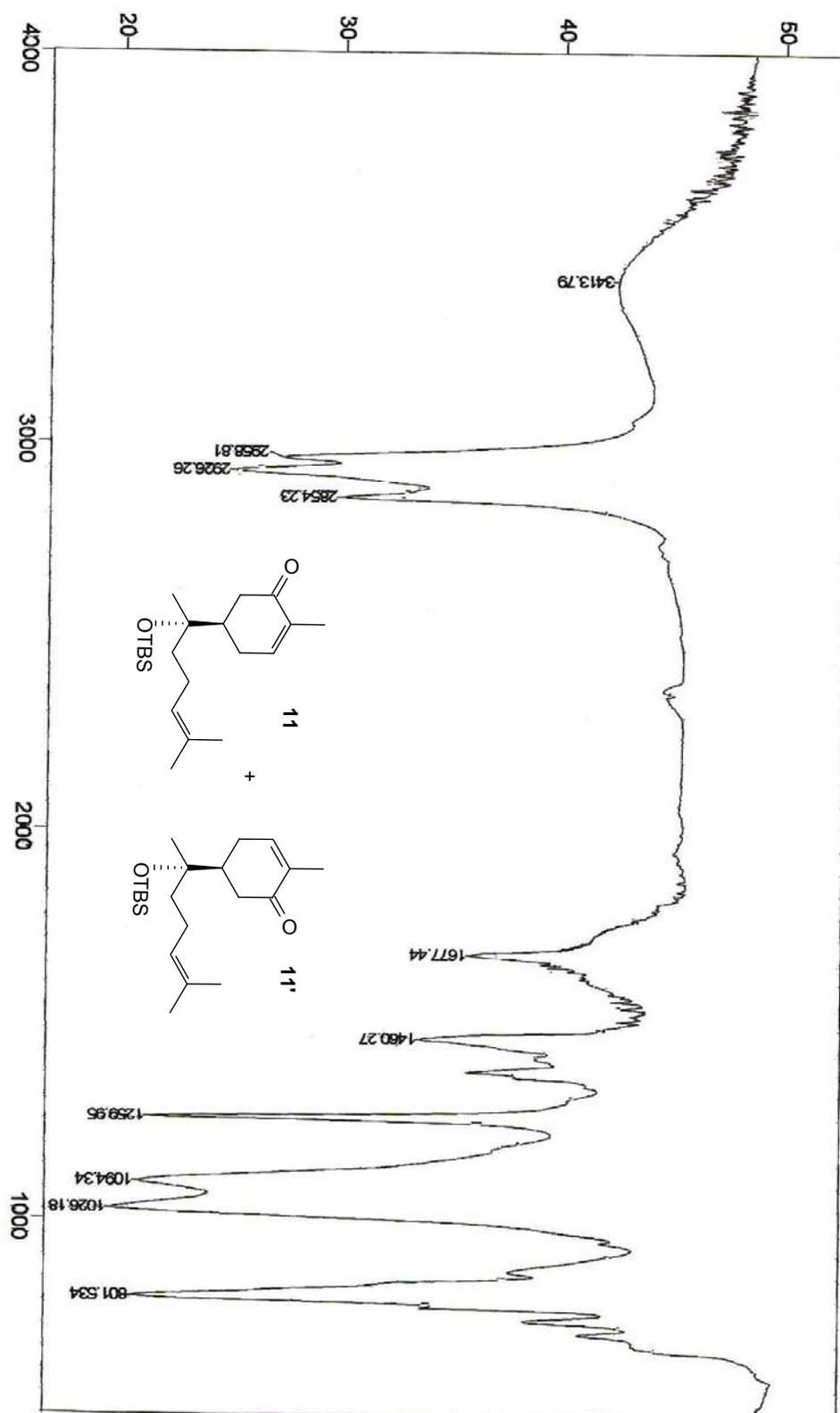
E.6: Espectro de IV do derivado protegido **10** (filme, NaCl)



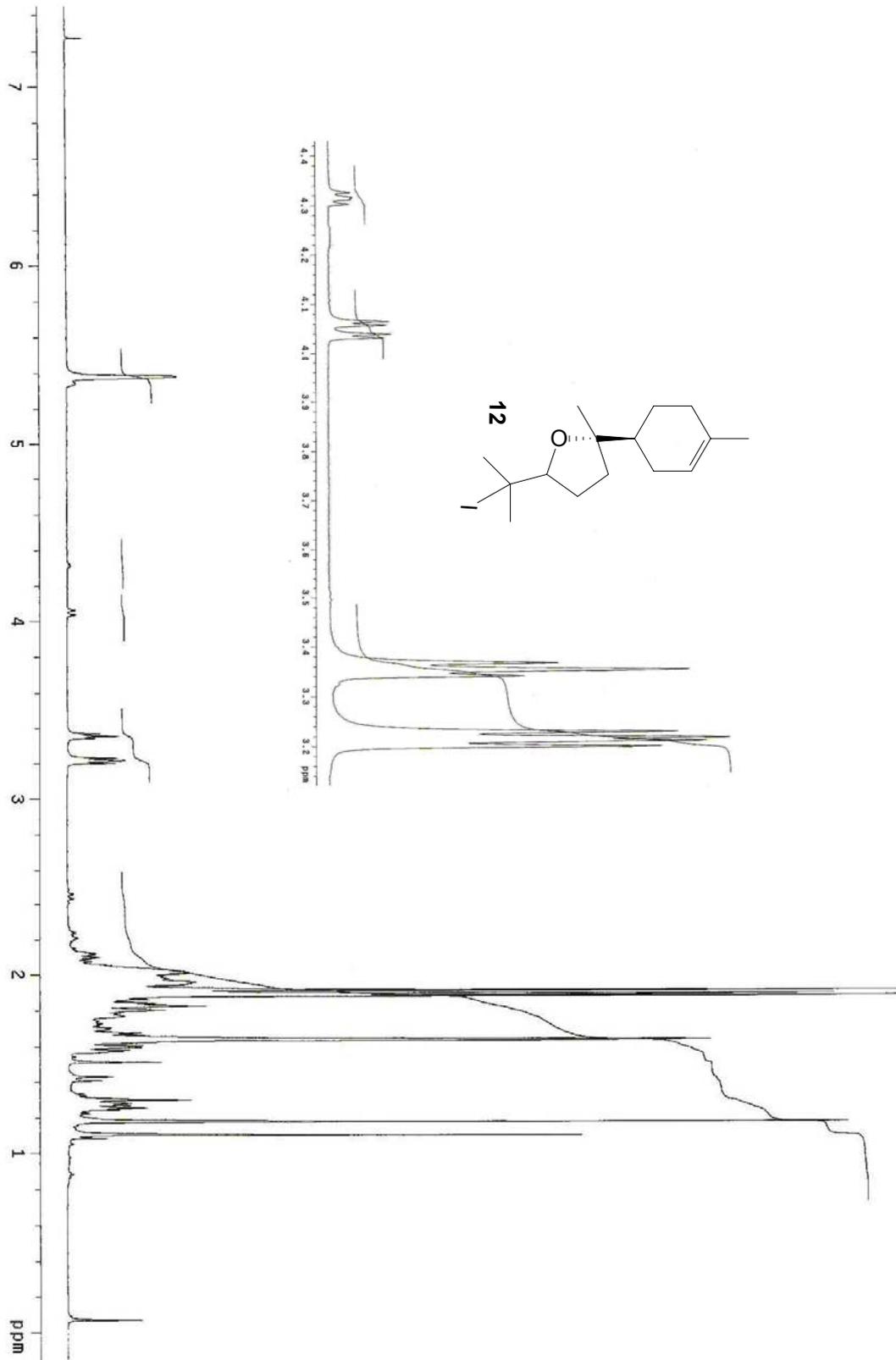
E.7: Espectro de RMN ^1H de **11** + **11'** (300 MHz, CDCl_3)



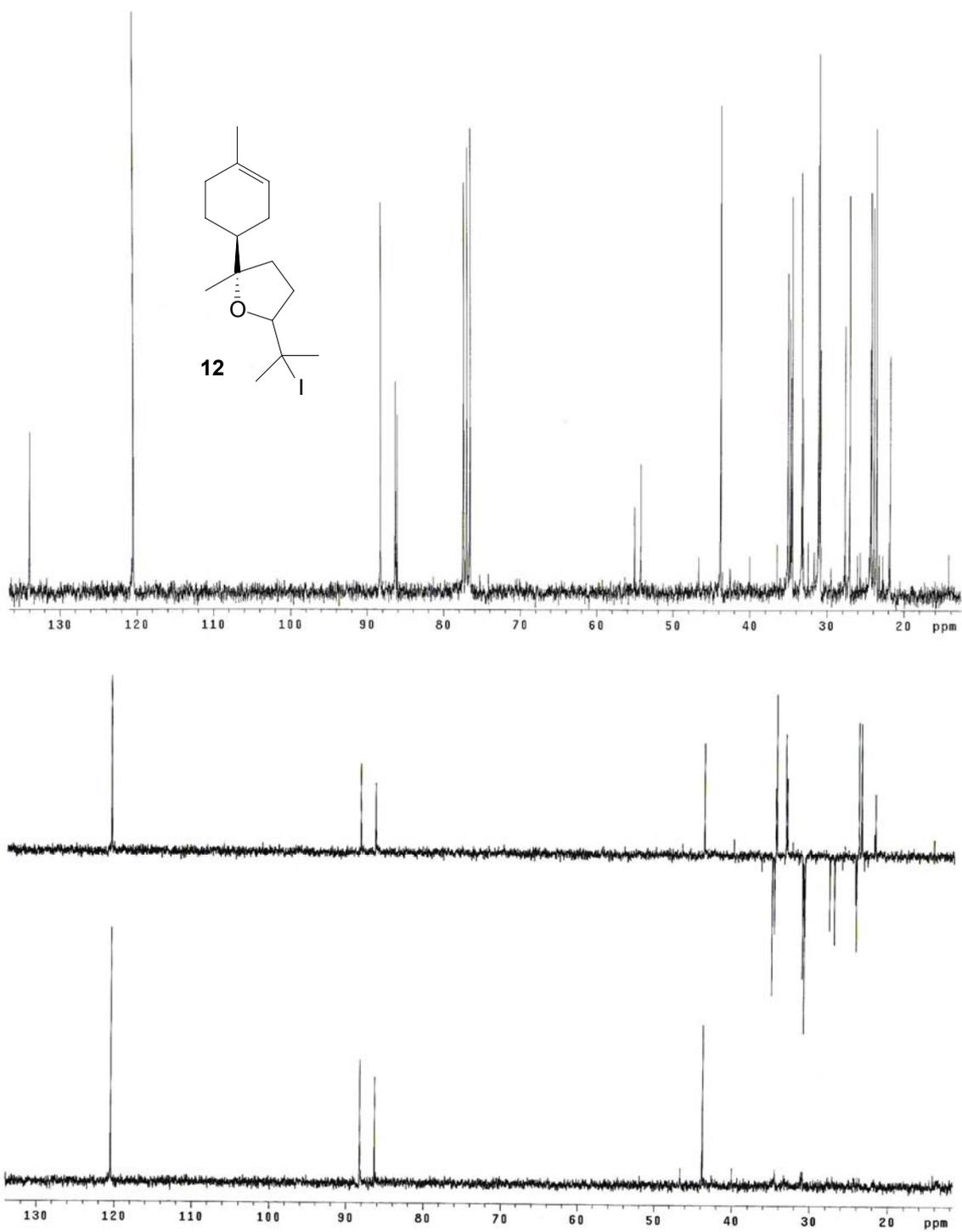
E.8: Espectro de RMN ^{13}C de **11** + **11'** (300 MHz, CDCl_3)



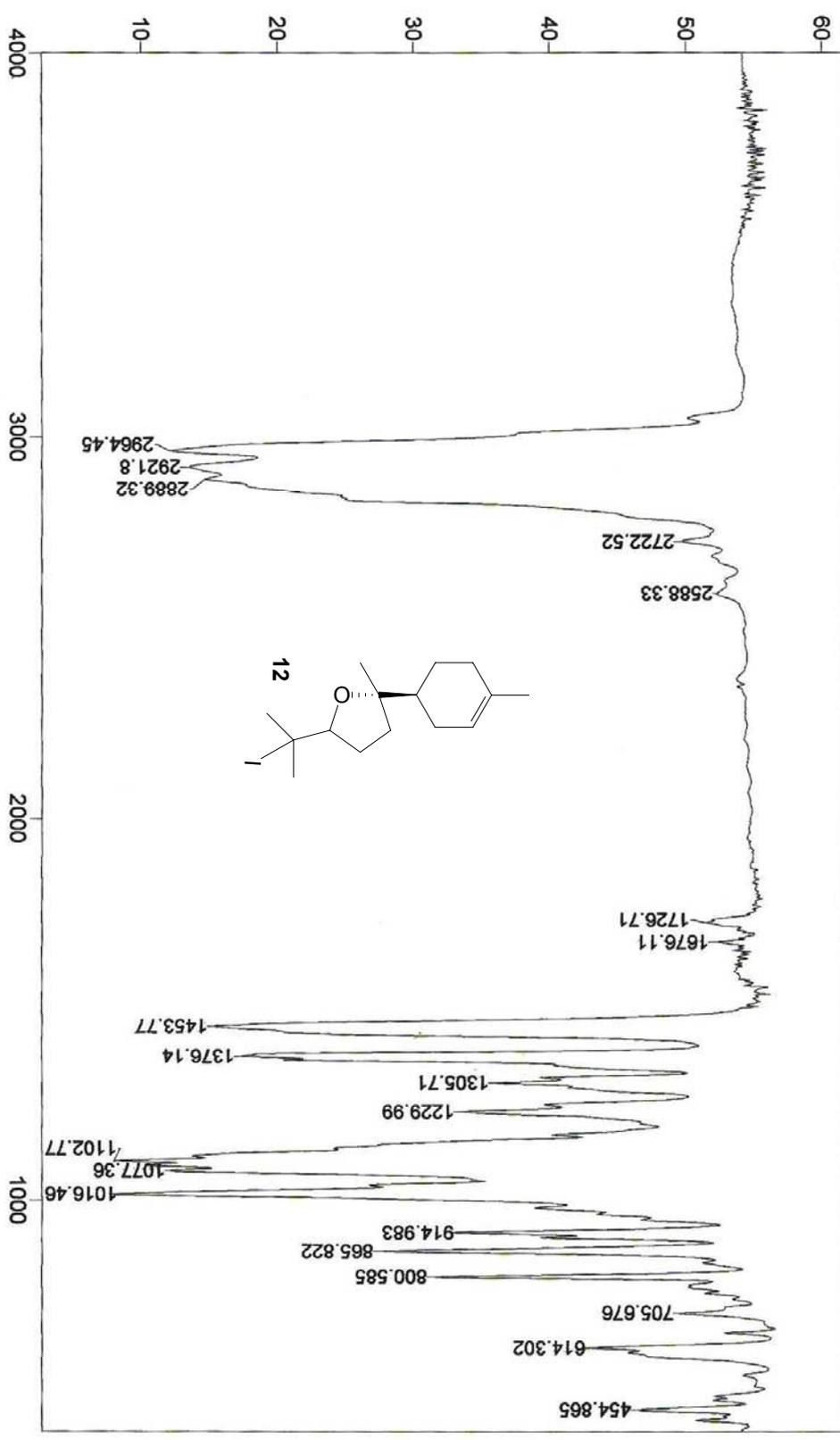
E.9: Espectro de IV de 11 + 11' (filme, NaCl)



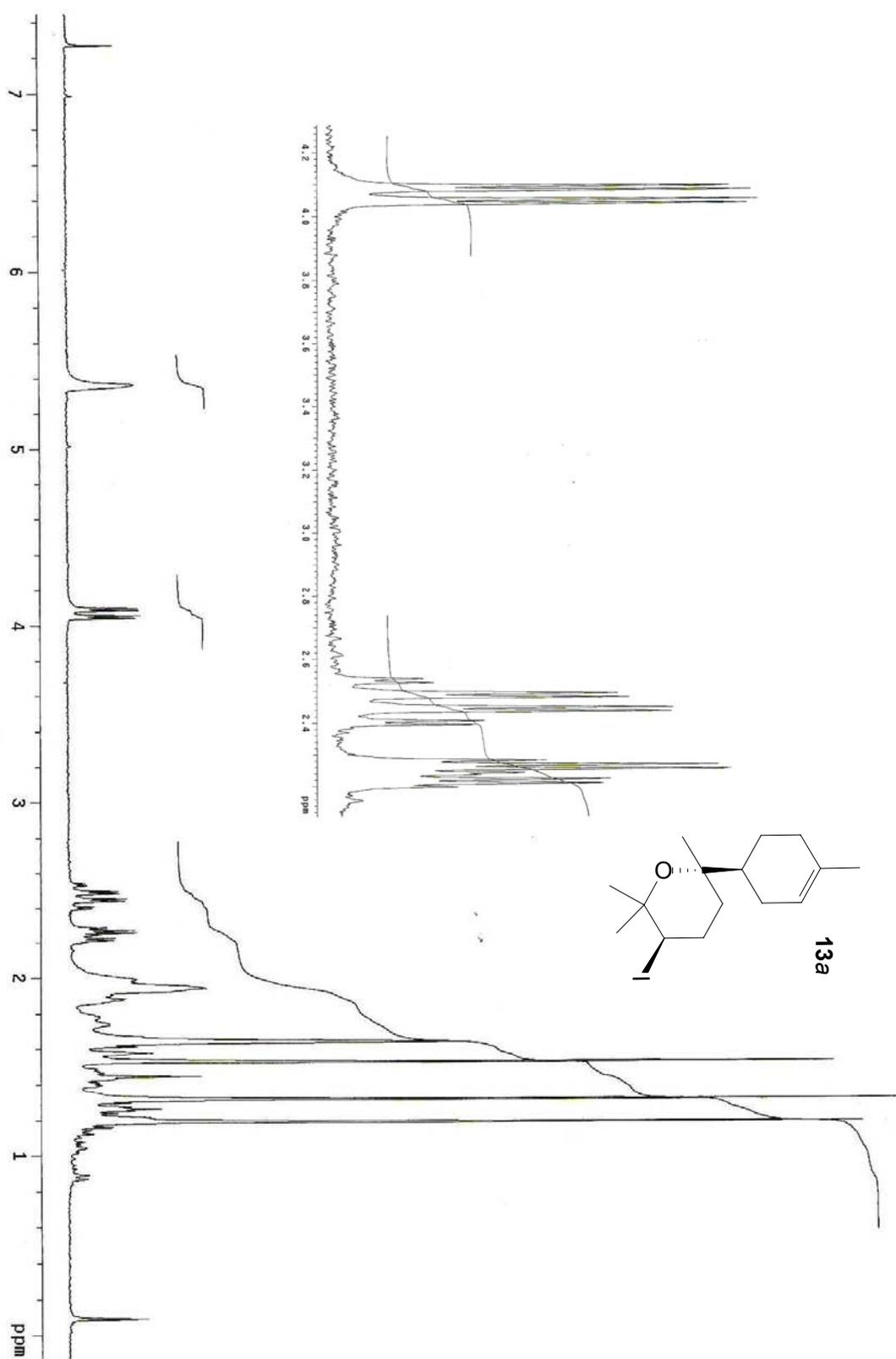
E.10: Espectro de RMN ^1H de **12** (500 MHz, CDCl_3)



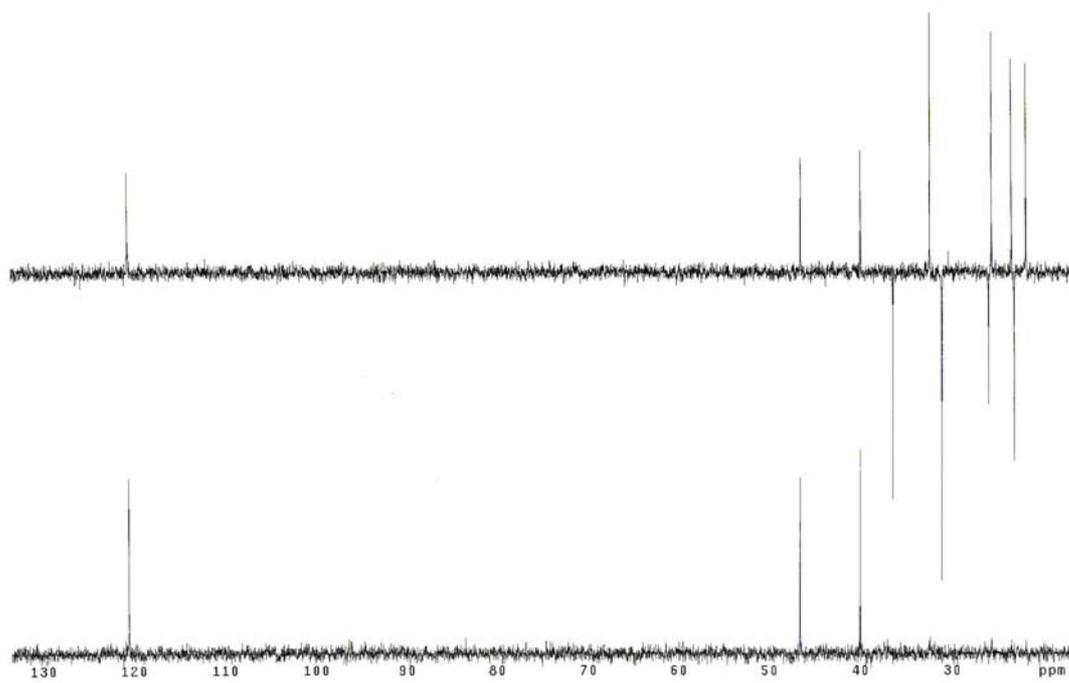
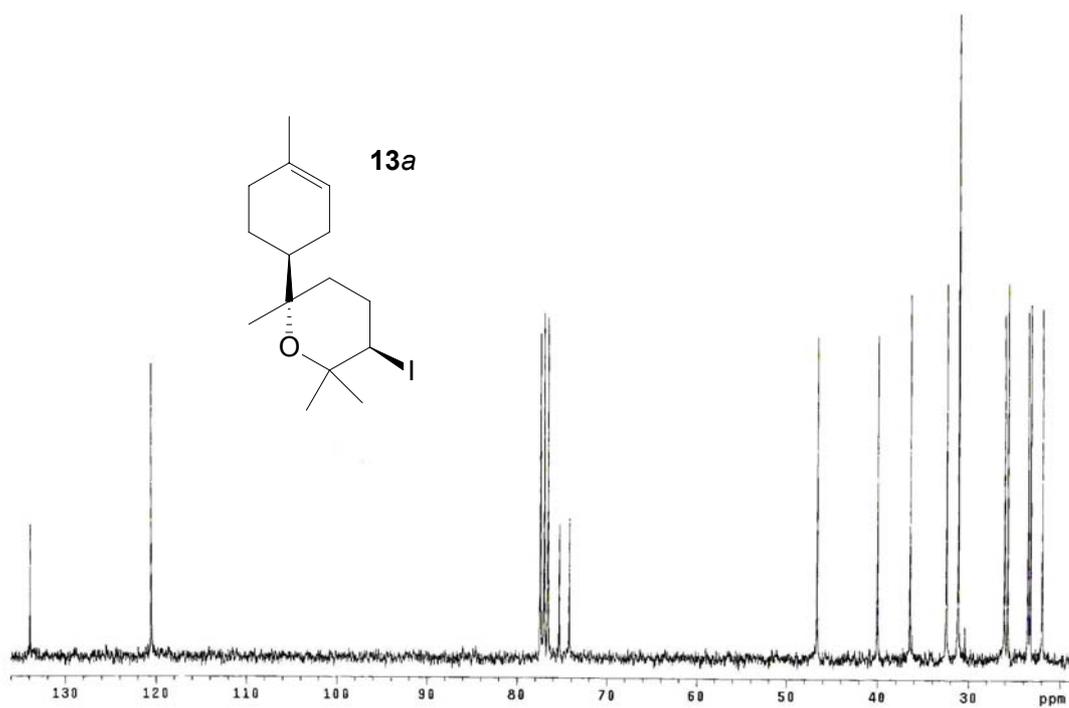
E.11: Espectro de RMN ^{13}C de **12** (75 MHz, CDCl_3)



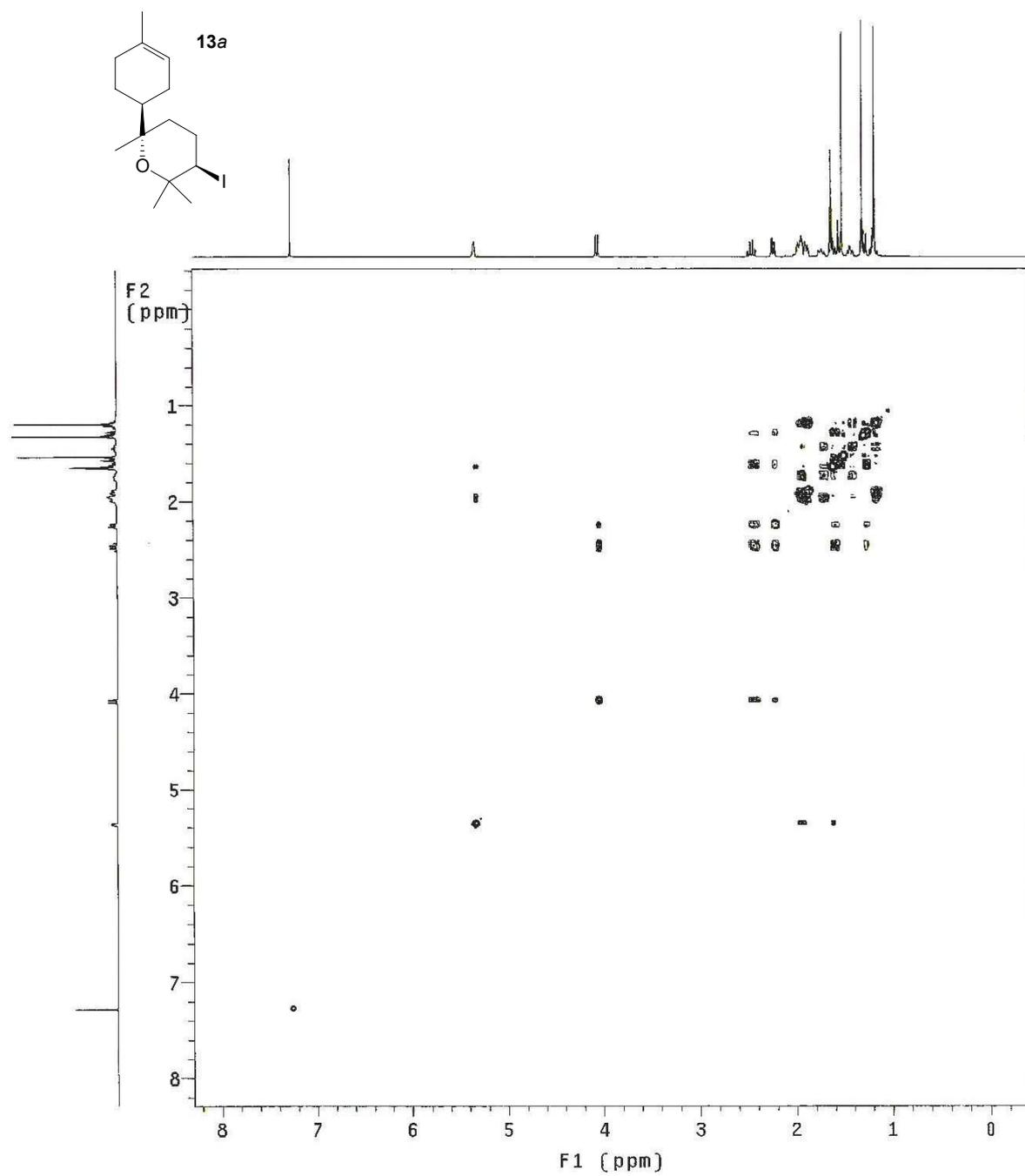
E.12: Espectro de IV de 12 (filme, NaCl)



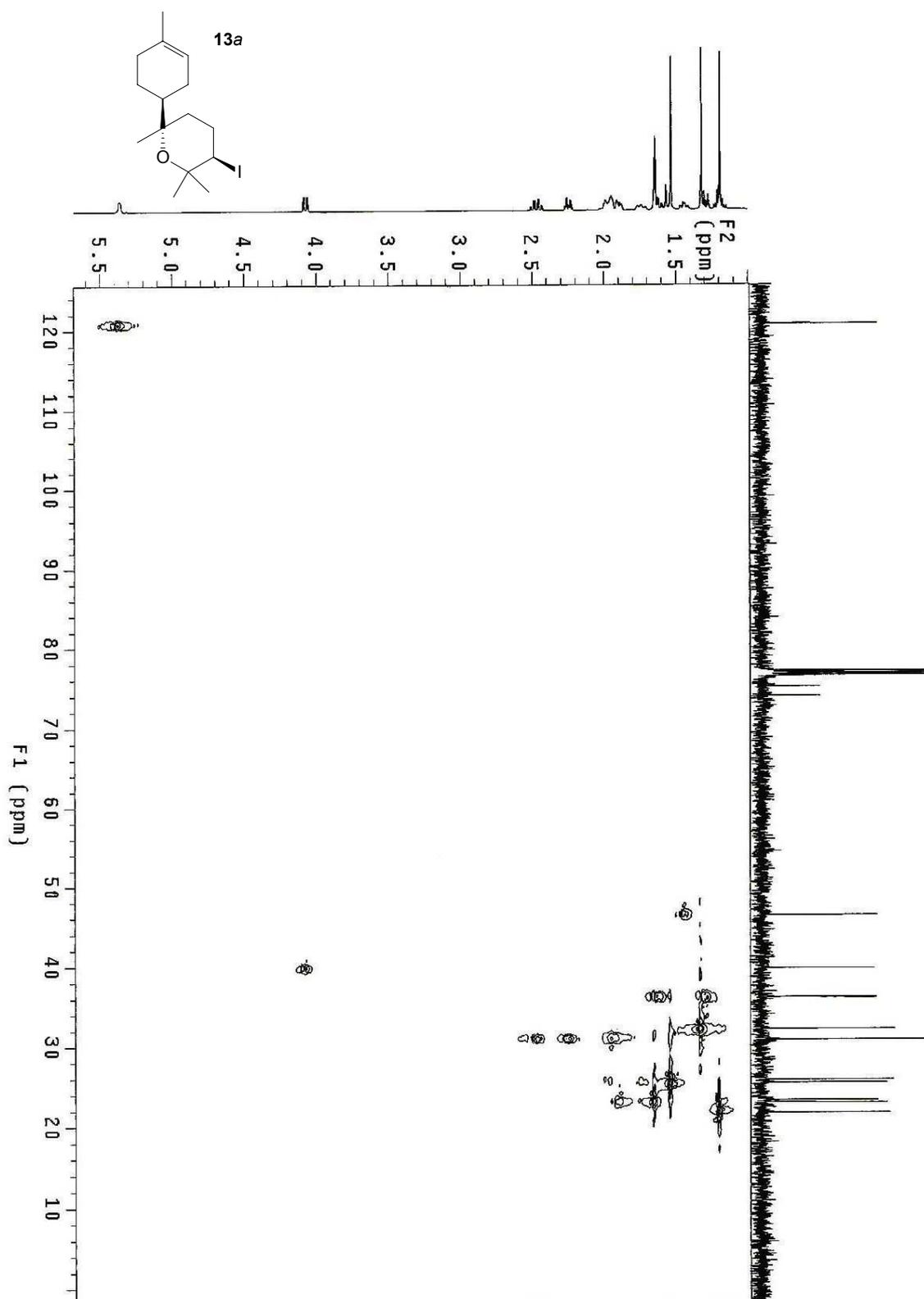
E.13: Espectro de RMN ^1H de **13a** (300 MHz, CDCl_3)



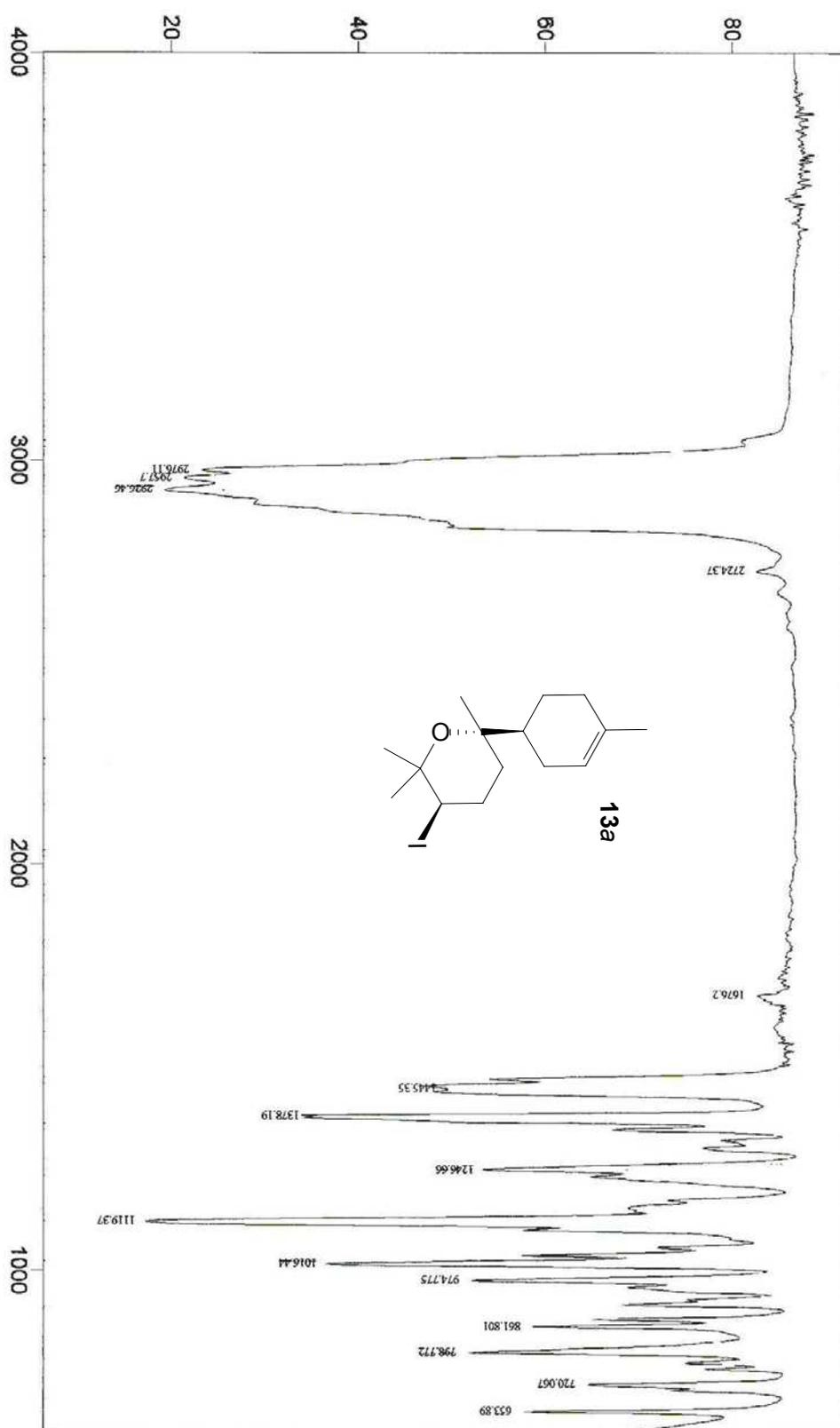
E.14: Espectro de RMN ^{13}C de **13a** (75 MHz, CDCl_3)



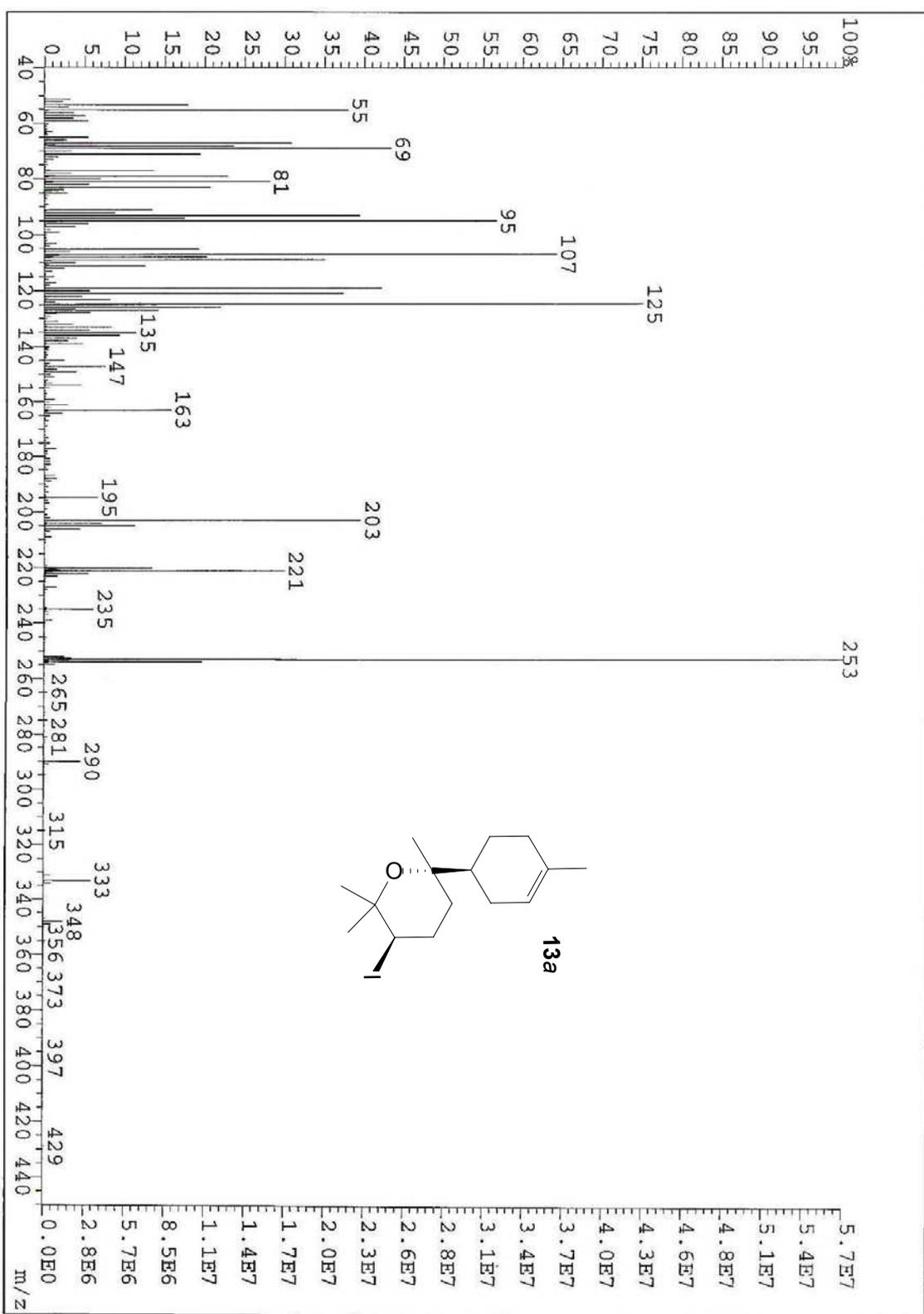
E.15: Espectro de RMN bidimensional COSY de **13a** (CDCl_3)



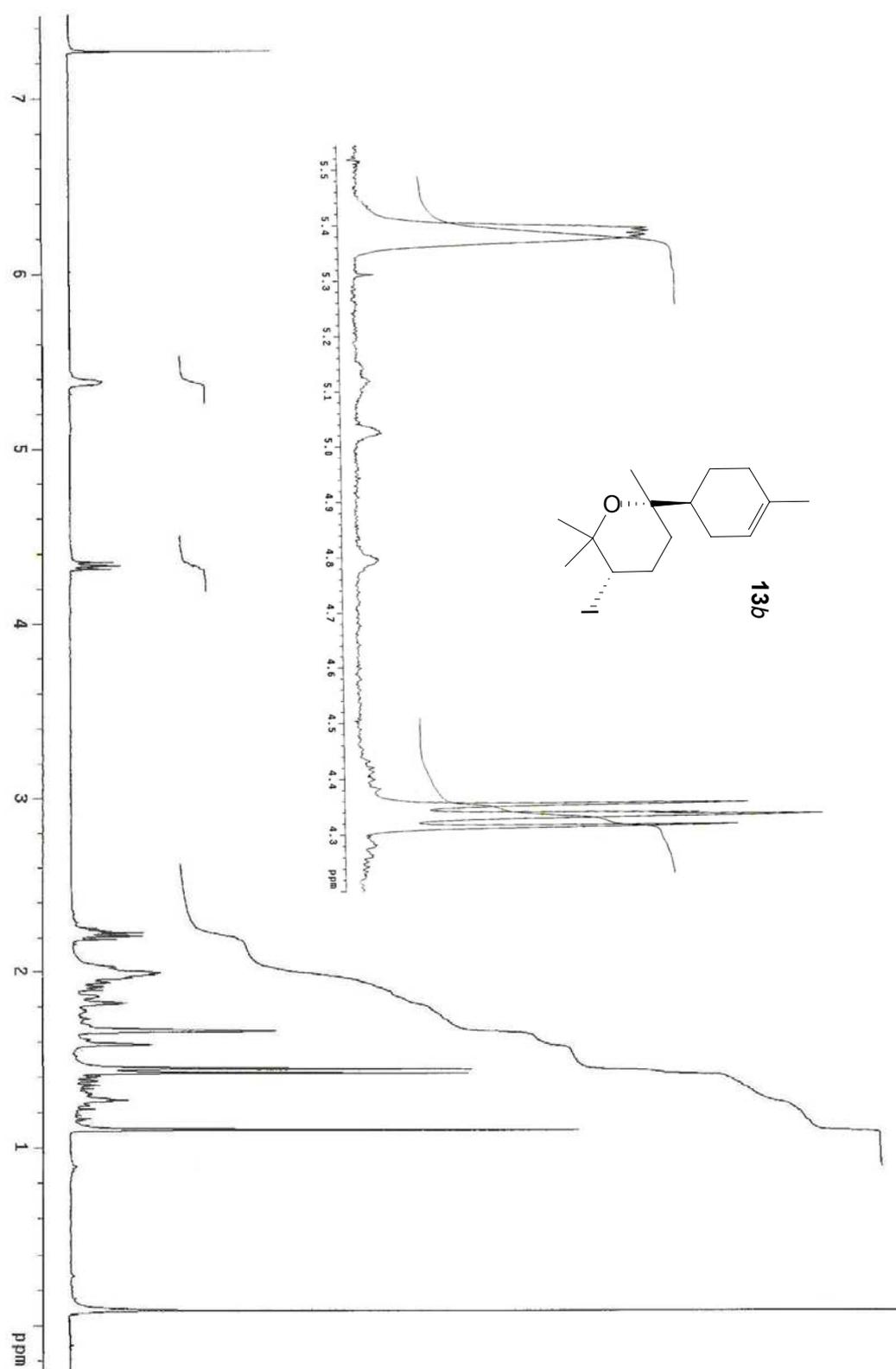
E.16: Espectro de RMN bidimensional HETCOR de **13a** (CDCl_3)



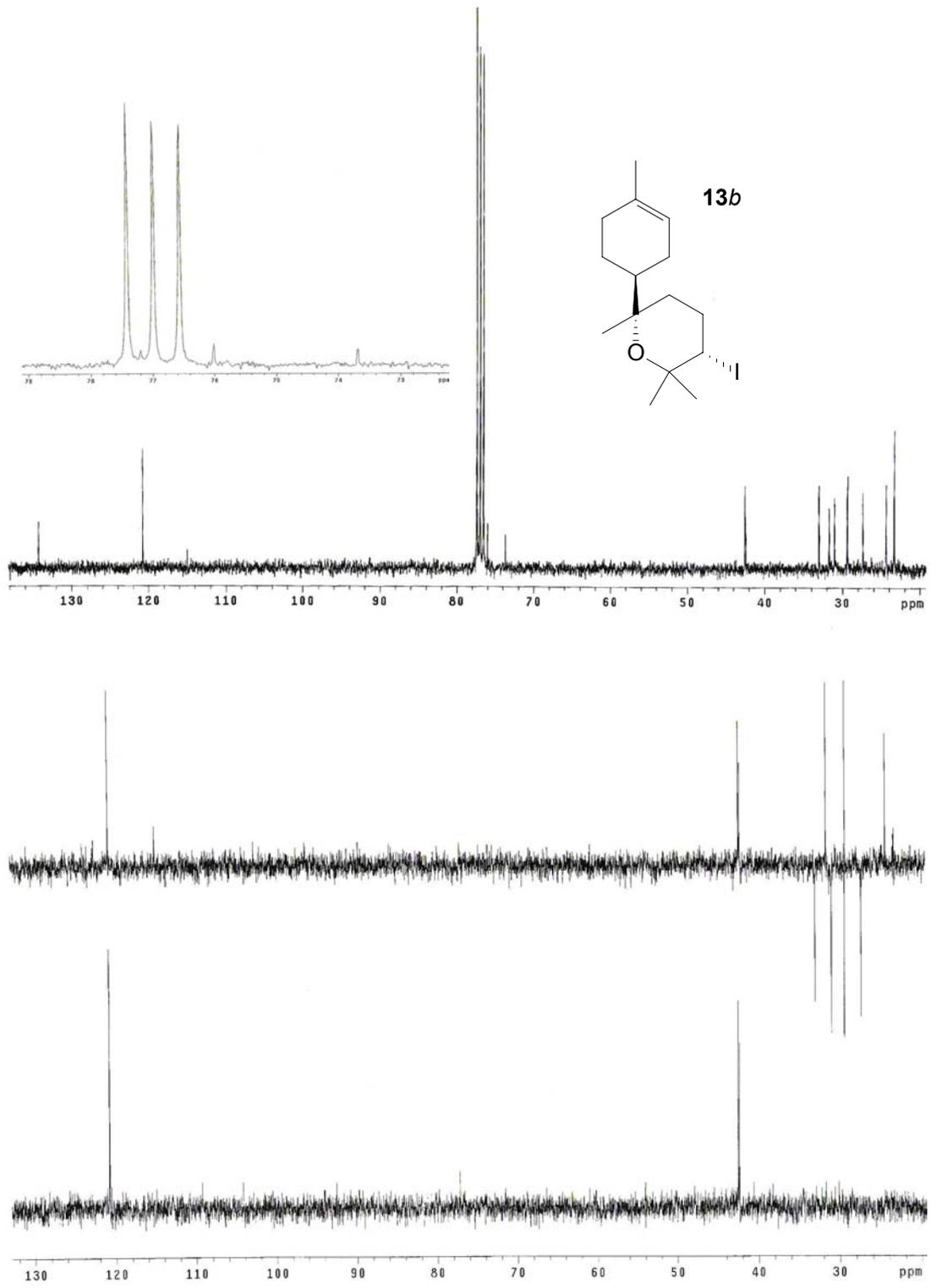
E.17: Espectro de IV de **13a** (filme, NaCl)



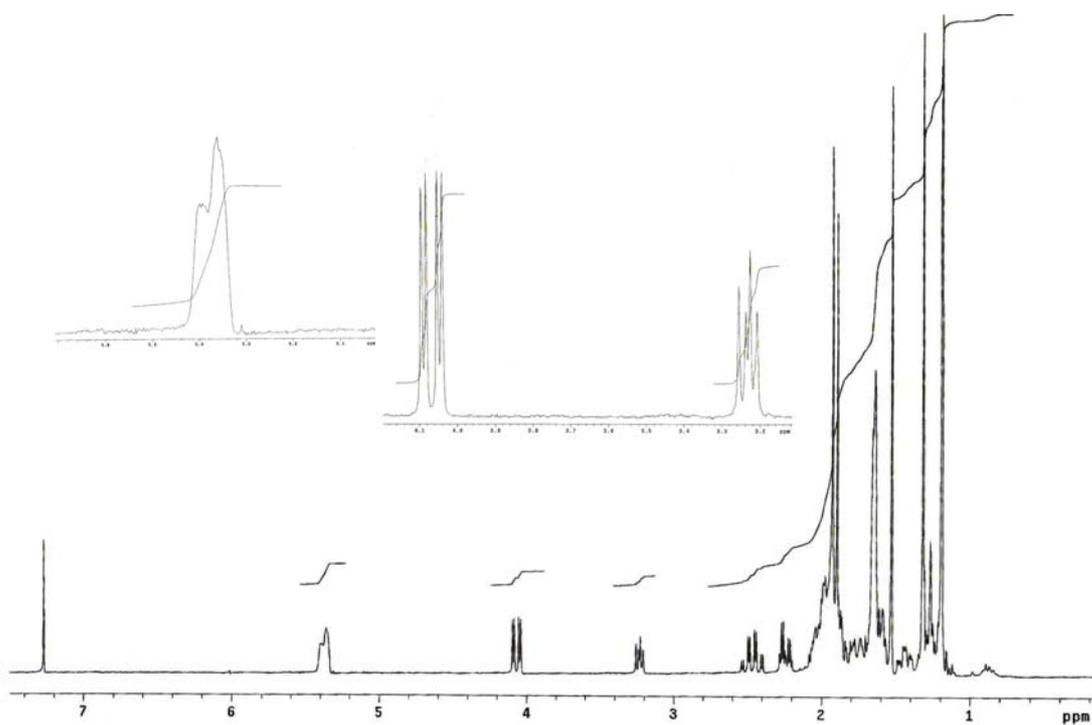
E.18: Espectro de Massas de 13a



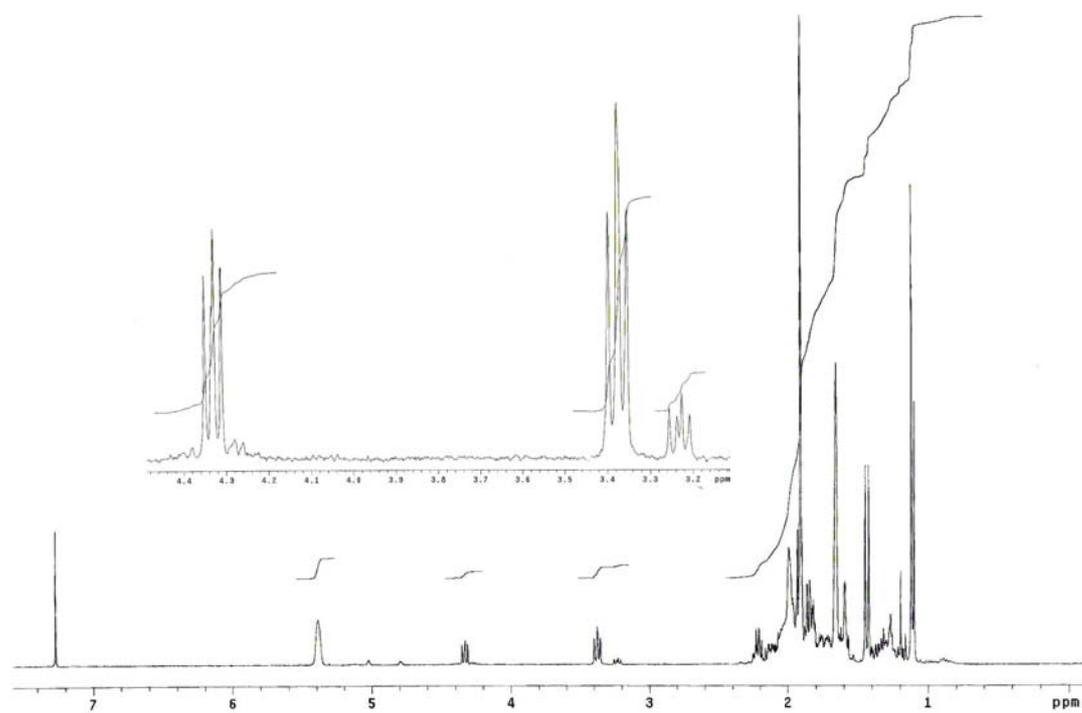
E.19: Espectro de RMN ^1H de **13b** (300 MHz, CDCl_3)



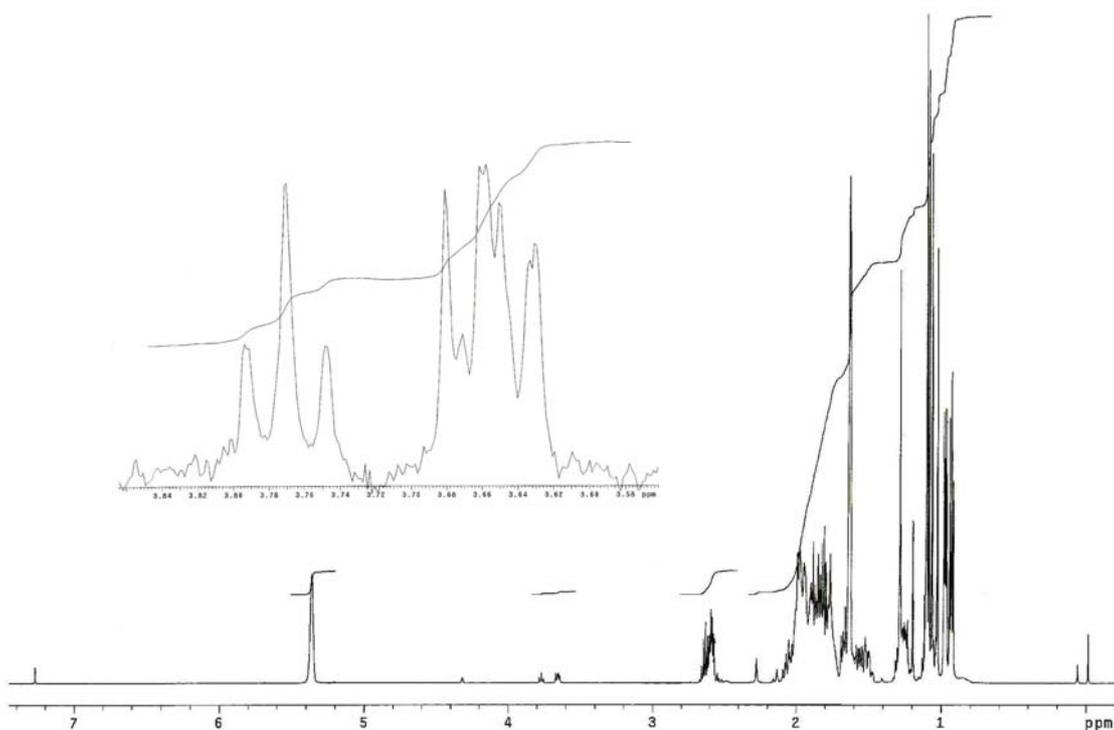
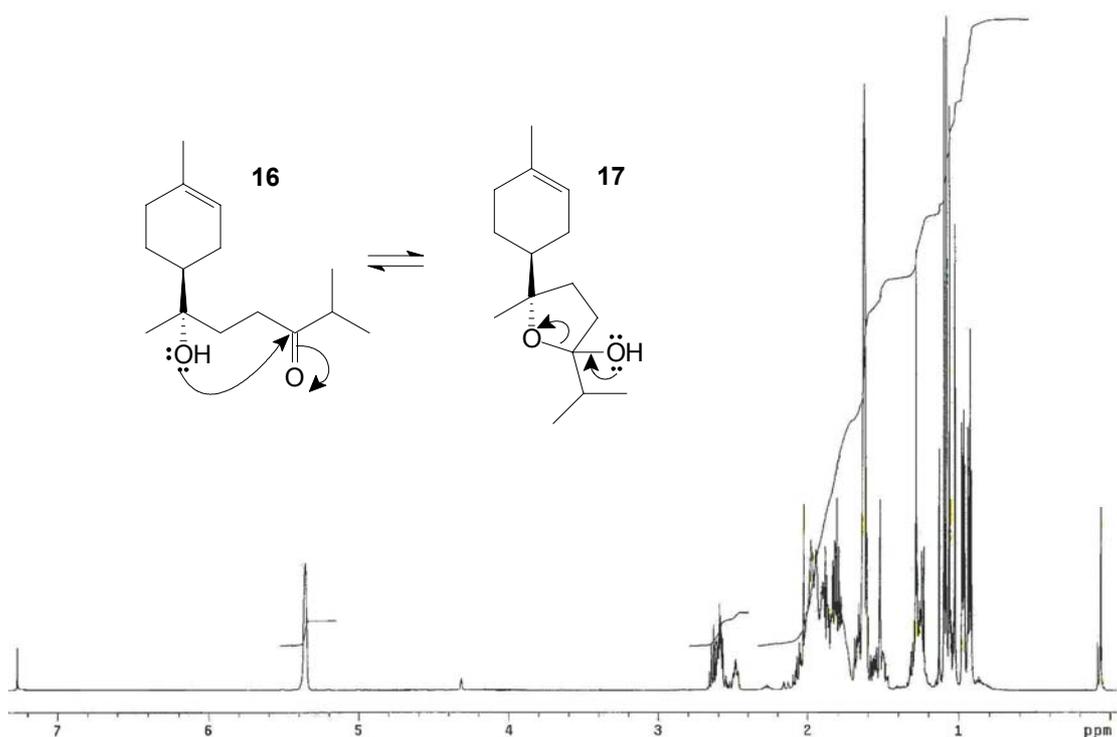
E.20: Espectro de RMN ^{13}C de **13b** (75 MHz, CDCl_3)



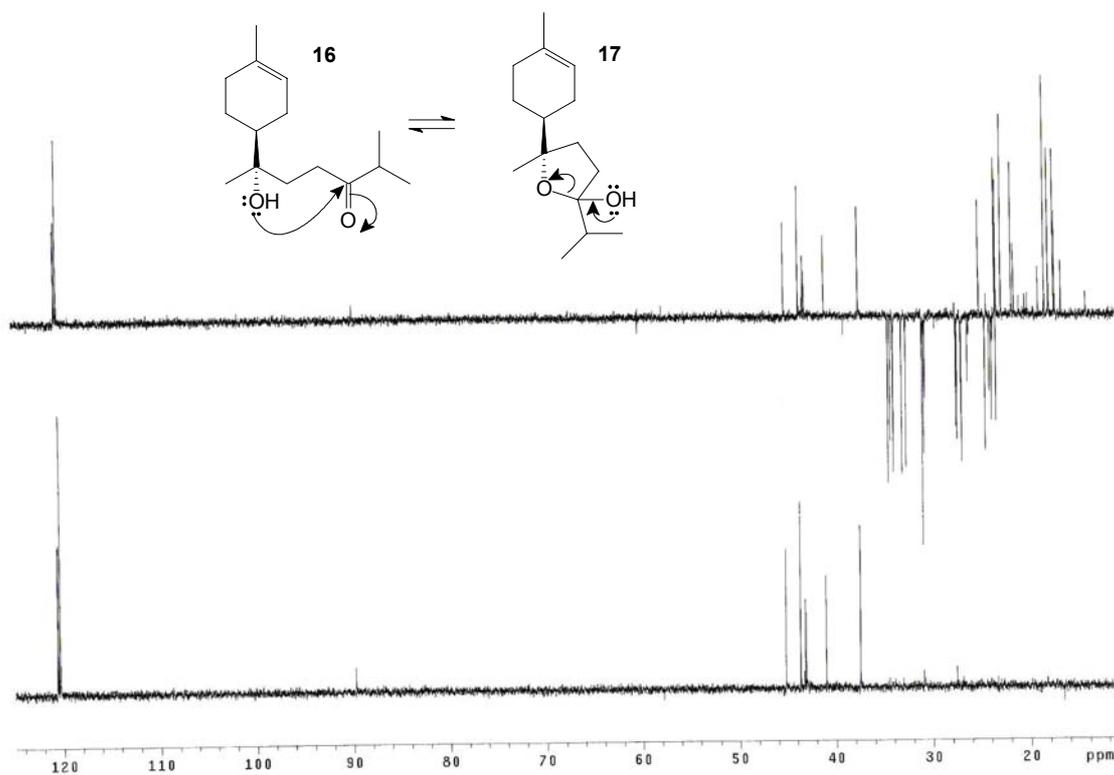
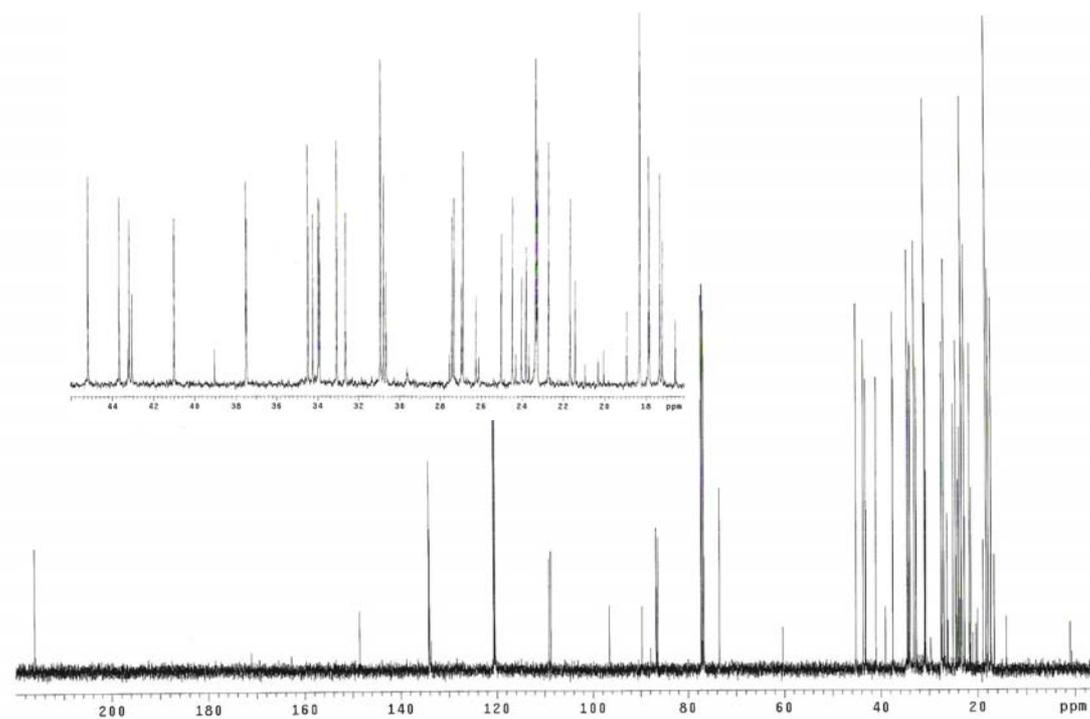
E.21: Espectro de RMN ^1H de **12a** + **13a** (300 MHz, CDCl_3)



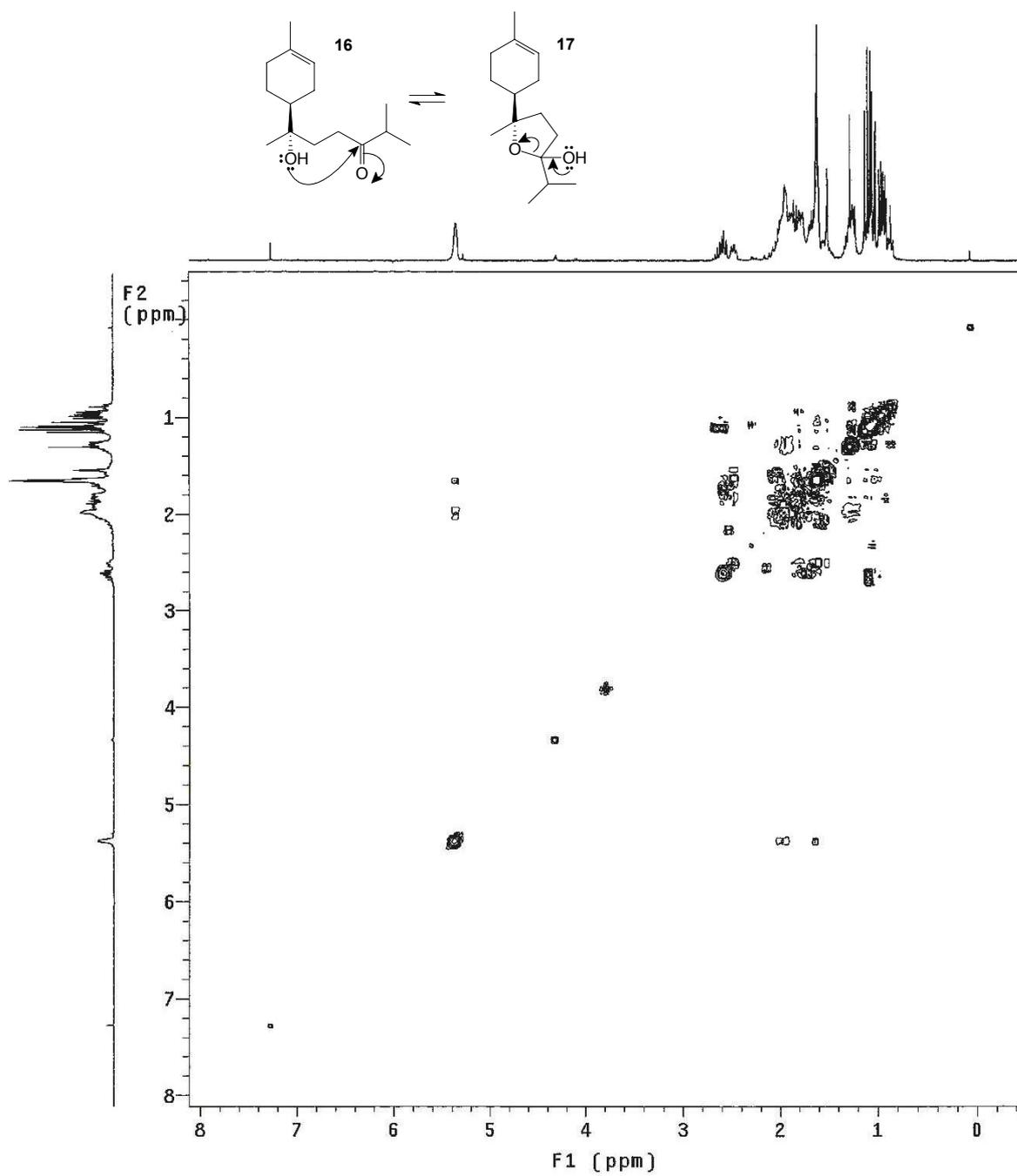
E.22: Espectro de RMN ^1H de **12b** + **13b** (300 MHz, CDCl_3)



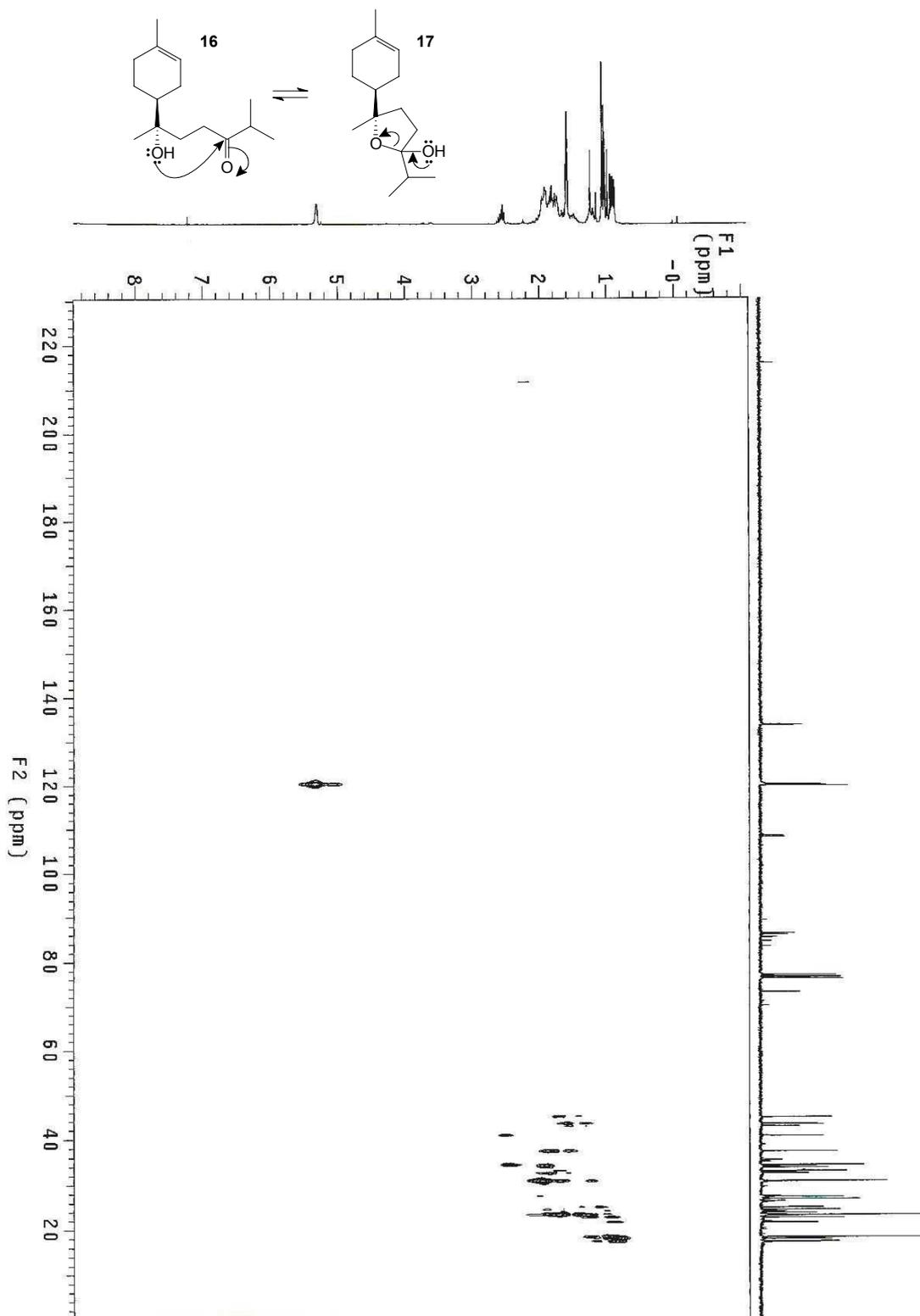
E.23: Espectro de RMN ^1H de **16** e **17** (500 MHz, CDCl_3). O espectro inferior é referente à mistura contendo traços dos derivados THF hidroxilados **31** (obtido pela reação 1, tabela 2, pág. 53). Nele estão indicados (na expansão) os sinais de $\text{H}_{4'}$ destes compostos que permitiram sua detecção.



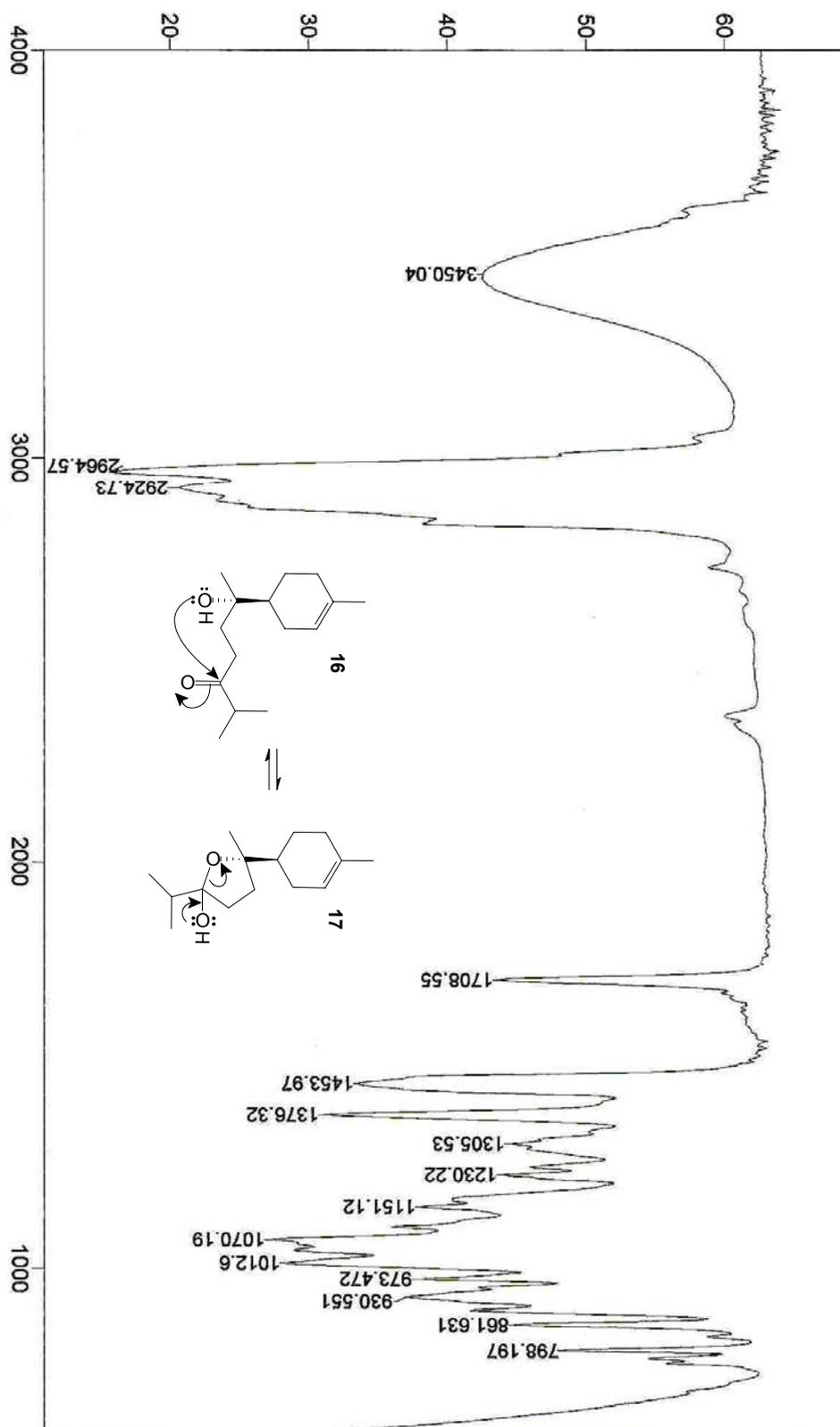
E.24: Espectro de RMN ^{13}C de **16** e **17** (75 MHz, CDCl_3)



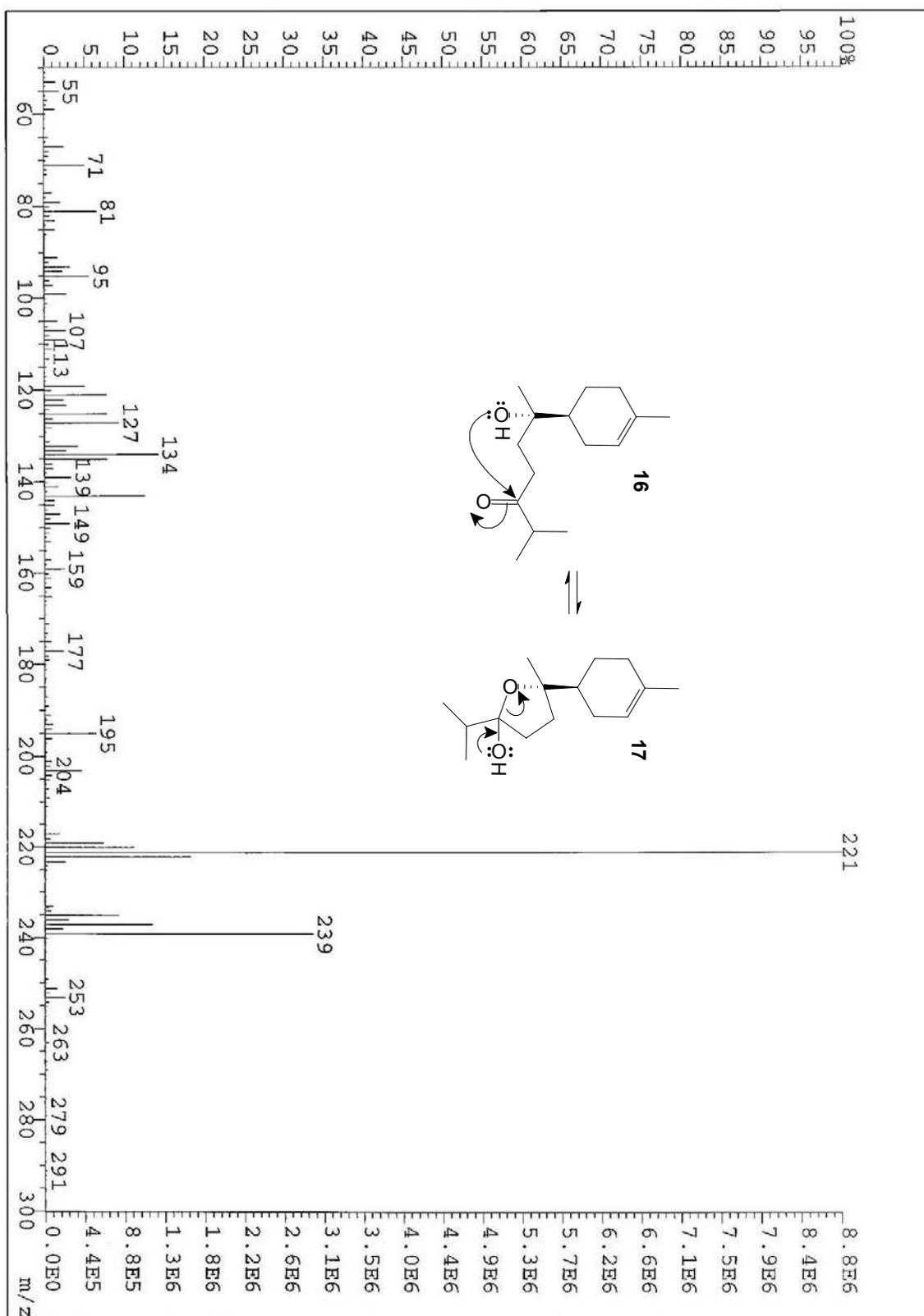
E.25: Espectro de RMN bidimensional COSY de **16** e **17** (CDCl₃)



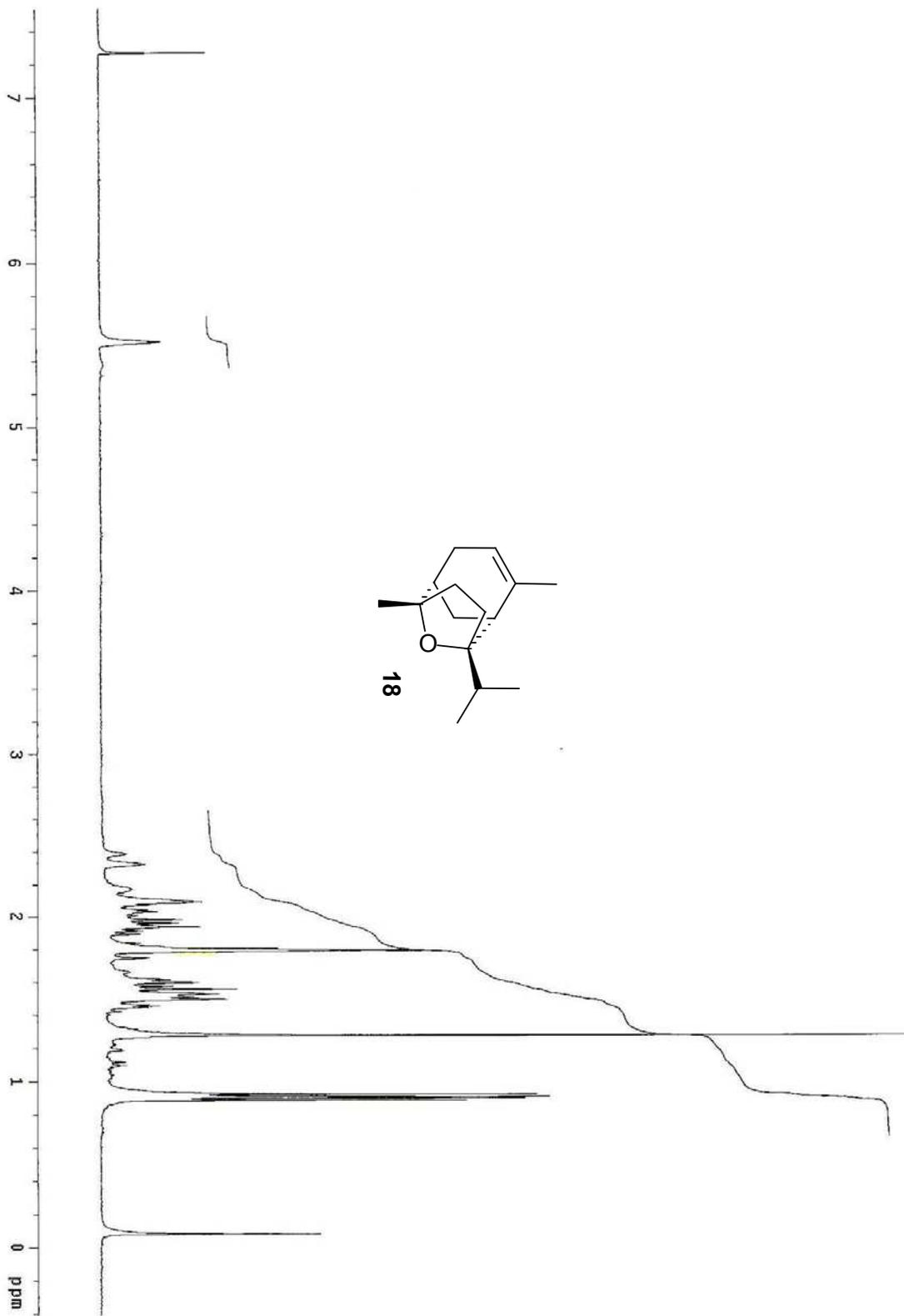
E.26: Espectro de RMN bidimensional HETCOR de **16** e **17** (CDCl_3)



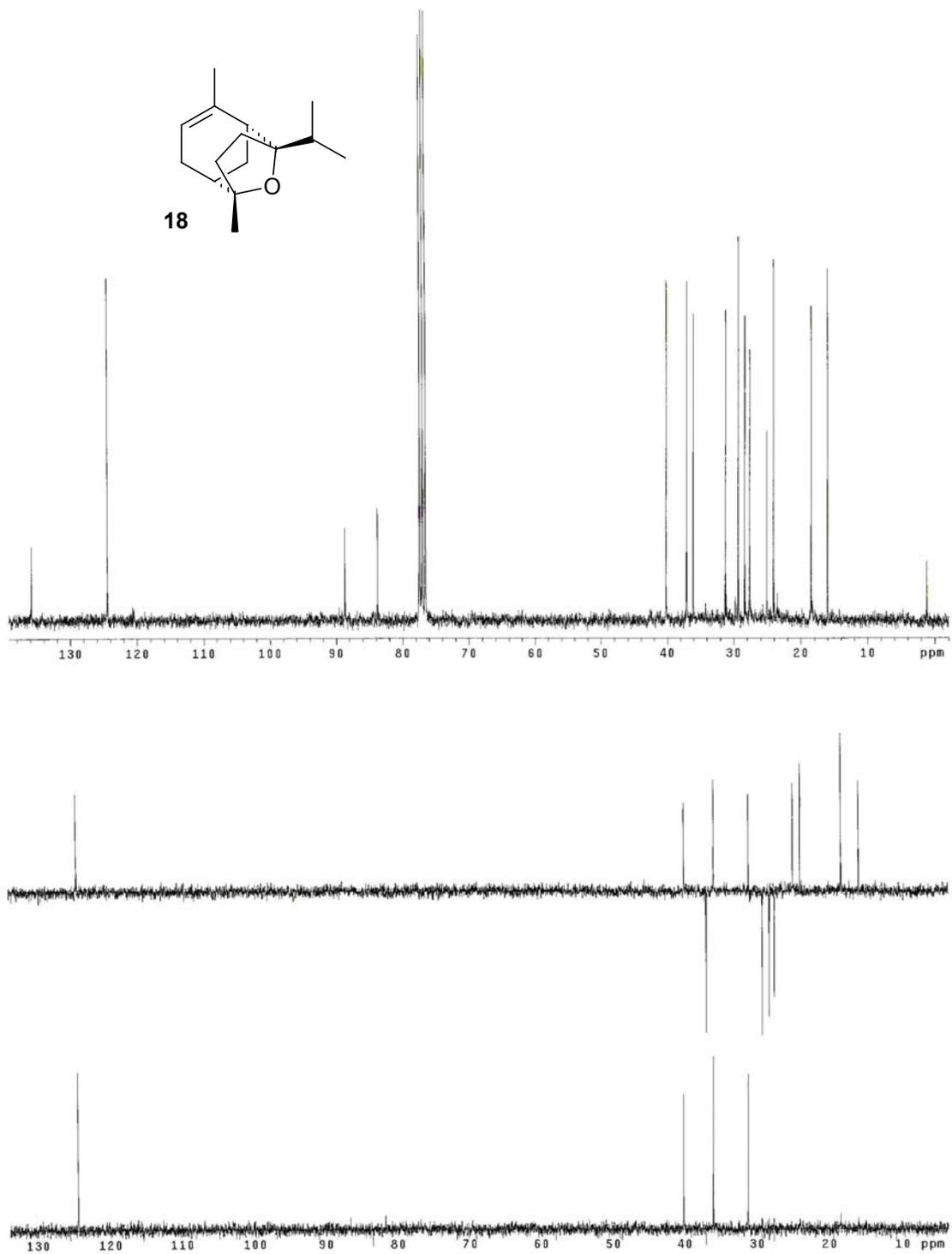
E.27: Espectro de IV de **16** e **17** (filme, NaCl)



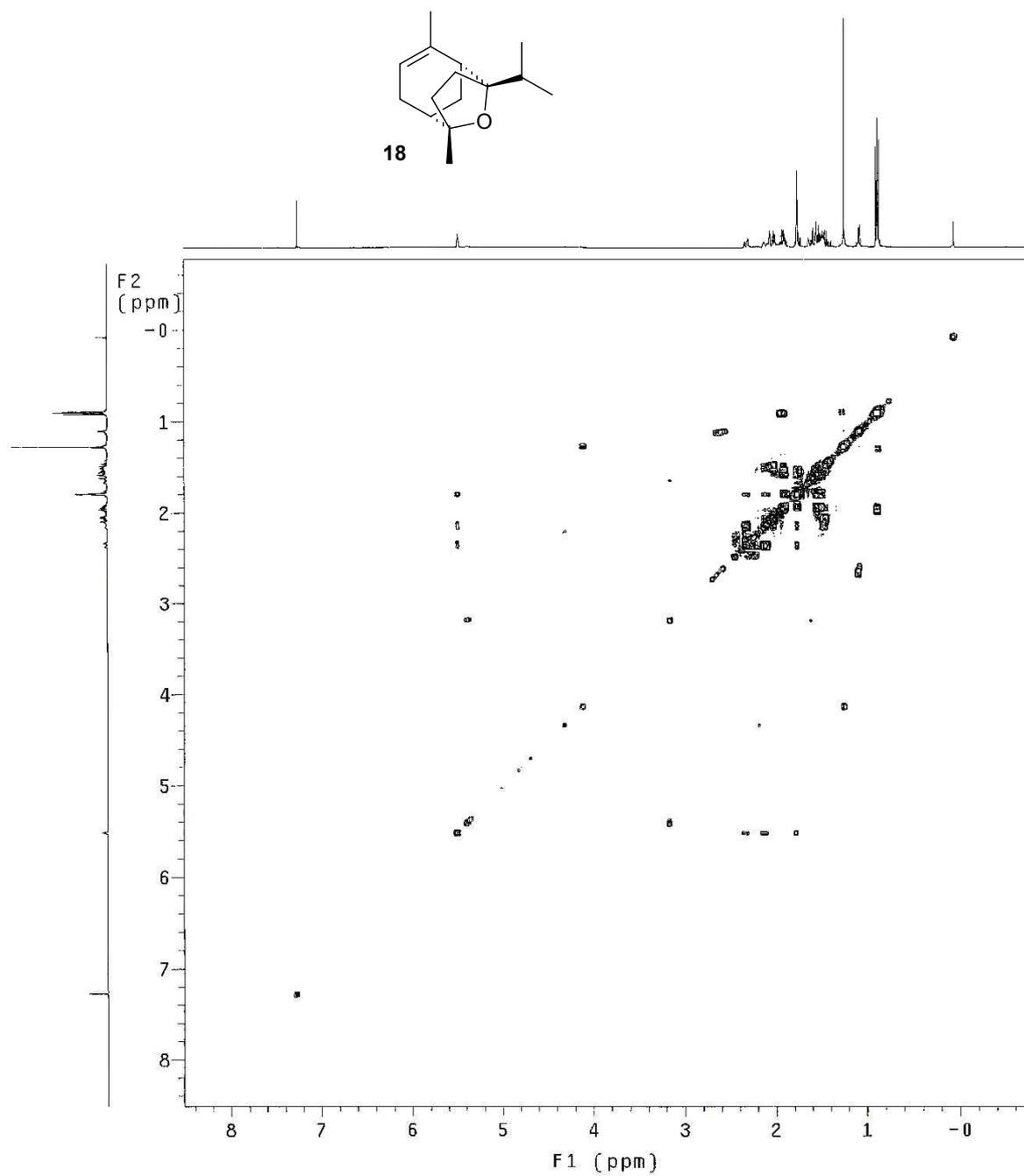
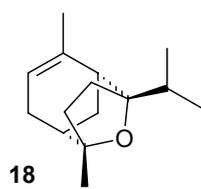
E.28: Espectro de Massas de 16 e 17



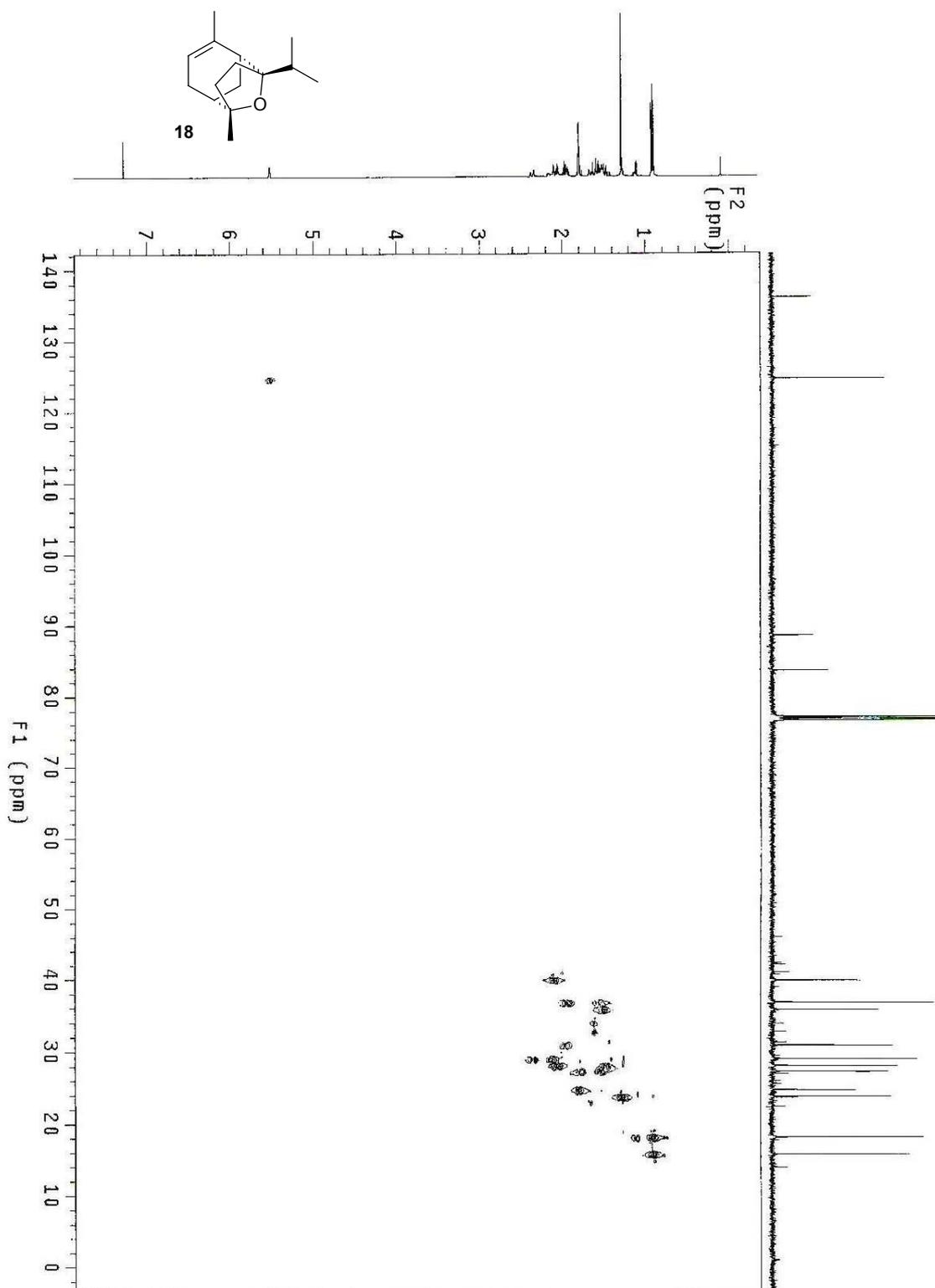
E.29: Espectro de RMN ^1H de **18** (300 MHz, CDCl_3)



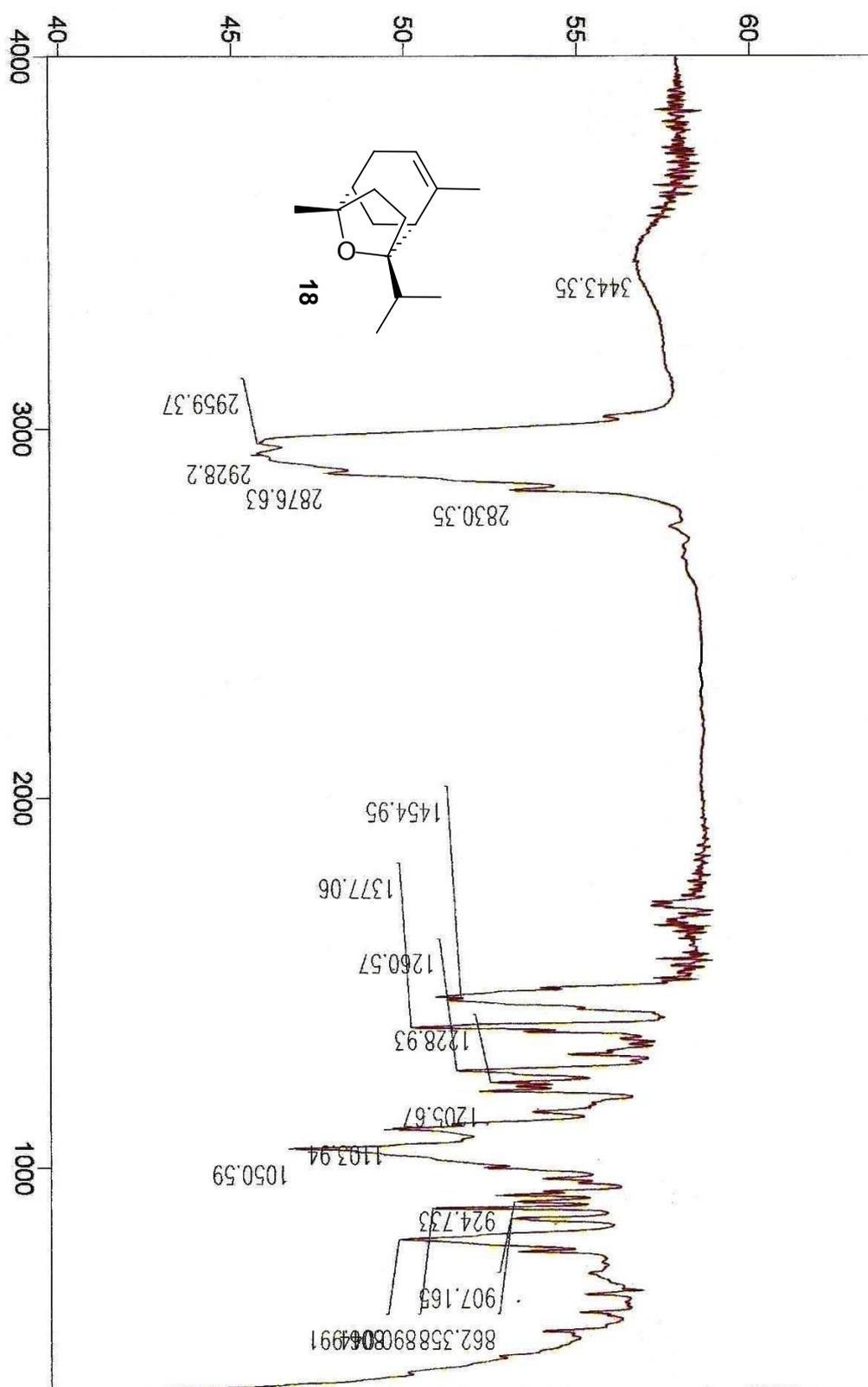
E.30: Espectro de RMN ^{13}C de **18** (75 MHz, CDCl_3)



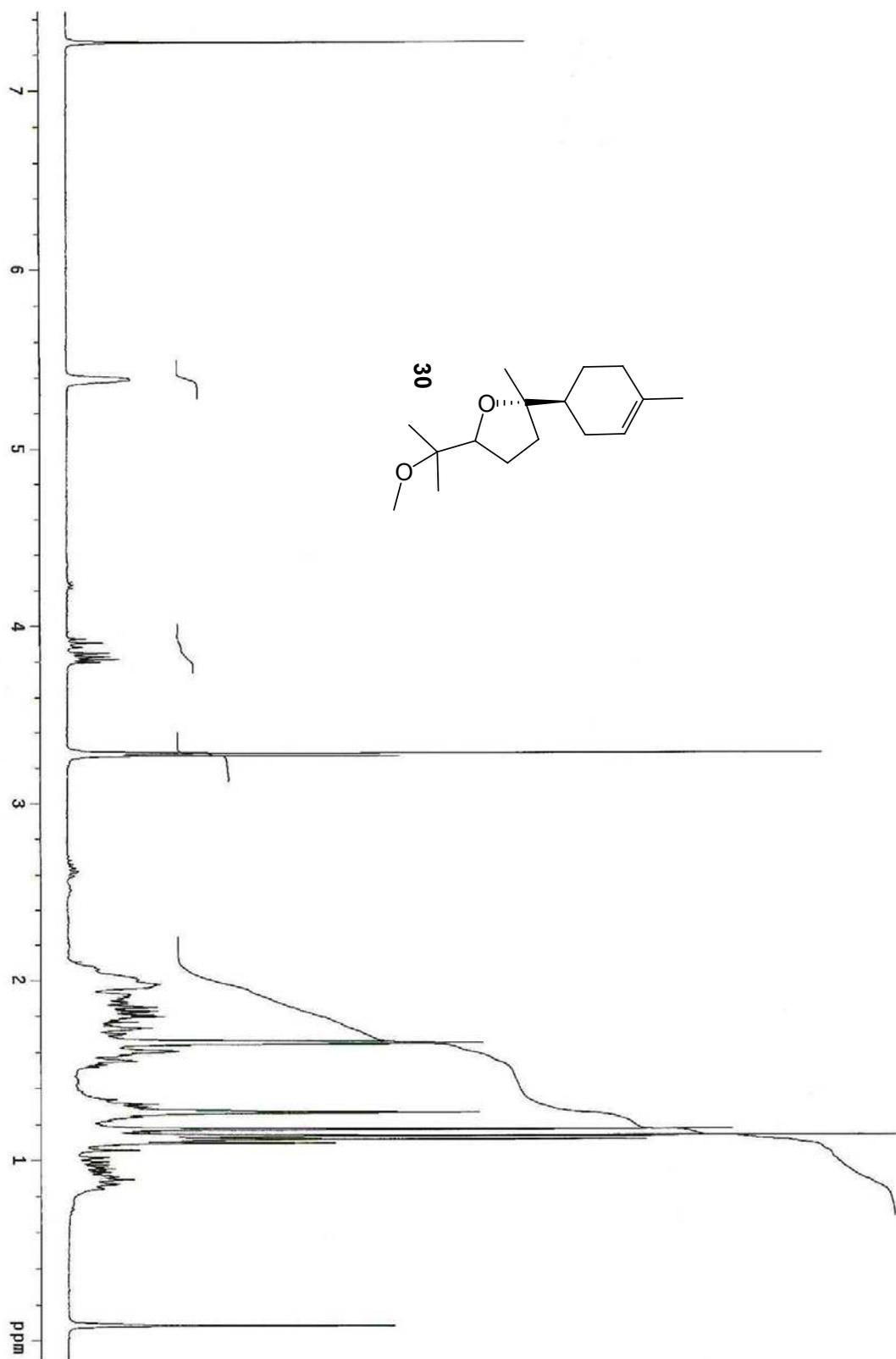
E.31: Espectro de RMN bidimensional COSY de **18** (CDCl₃)



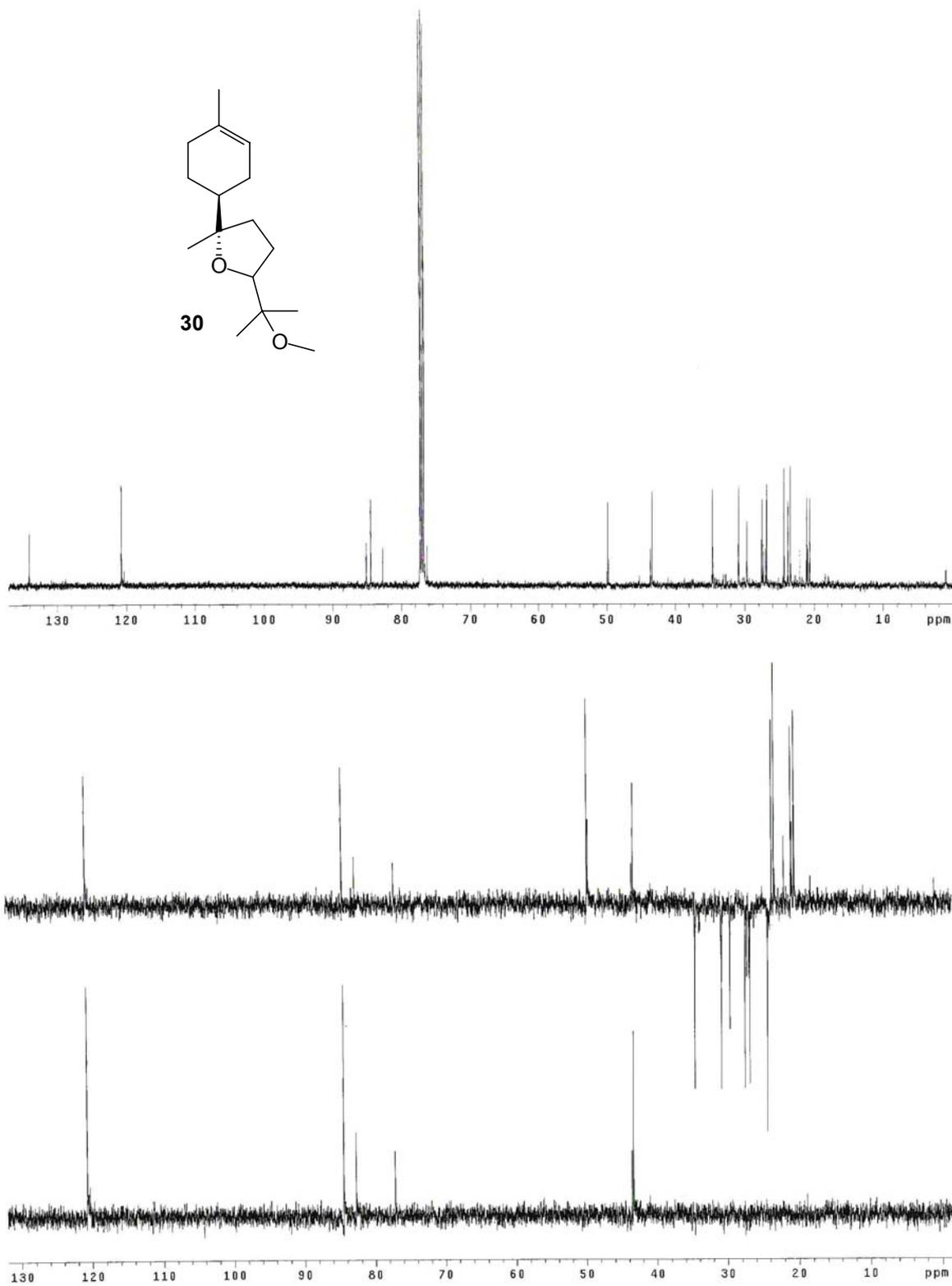
E.32: Espectro de RMN bidimensional HSQC de **18** (CDCl₃)



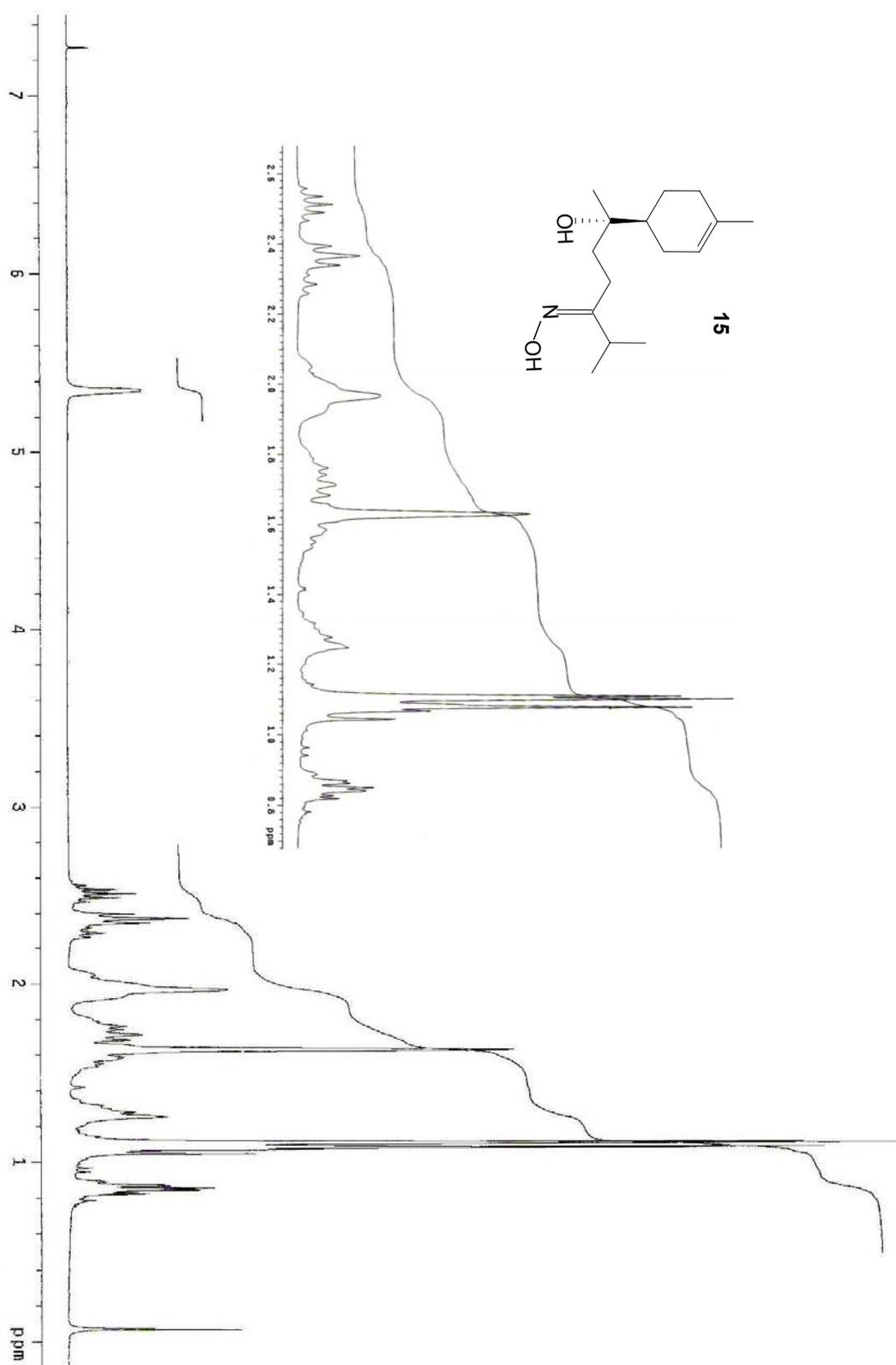
E.33: Espectro de IV de **18** (filme, NaCl)



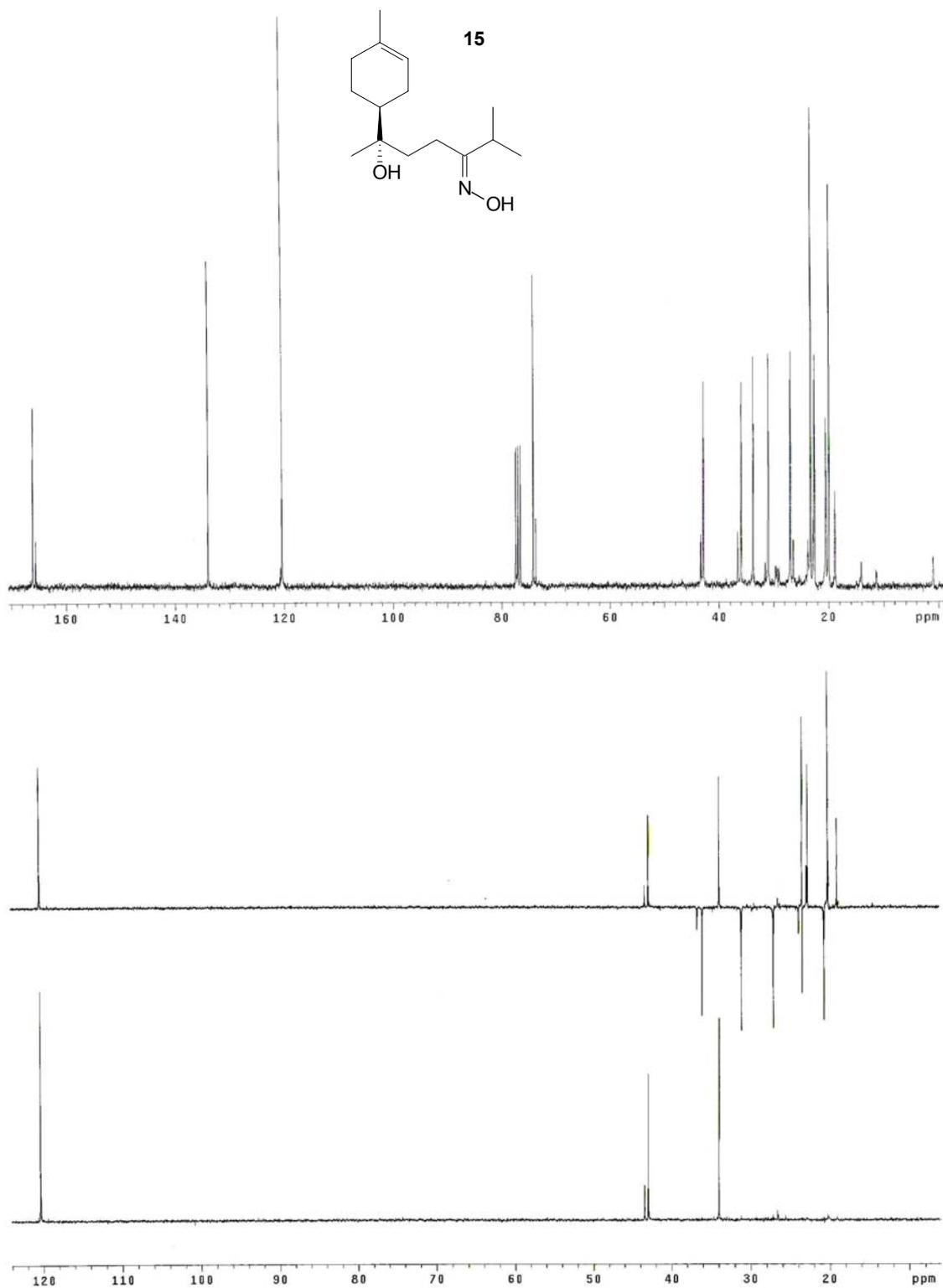
E.34: Espectro de RMN ^1H de **30** (300 MHz, CDCl_3)



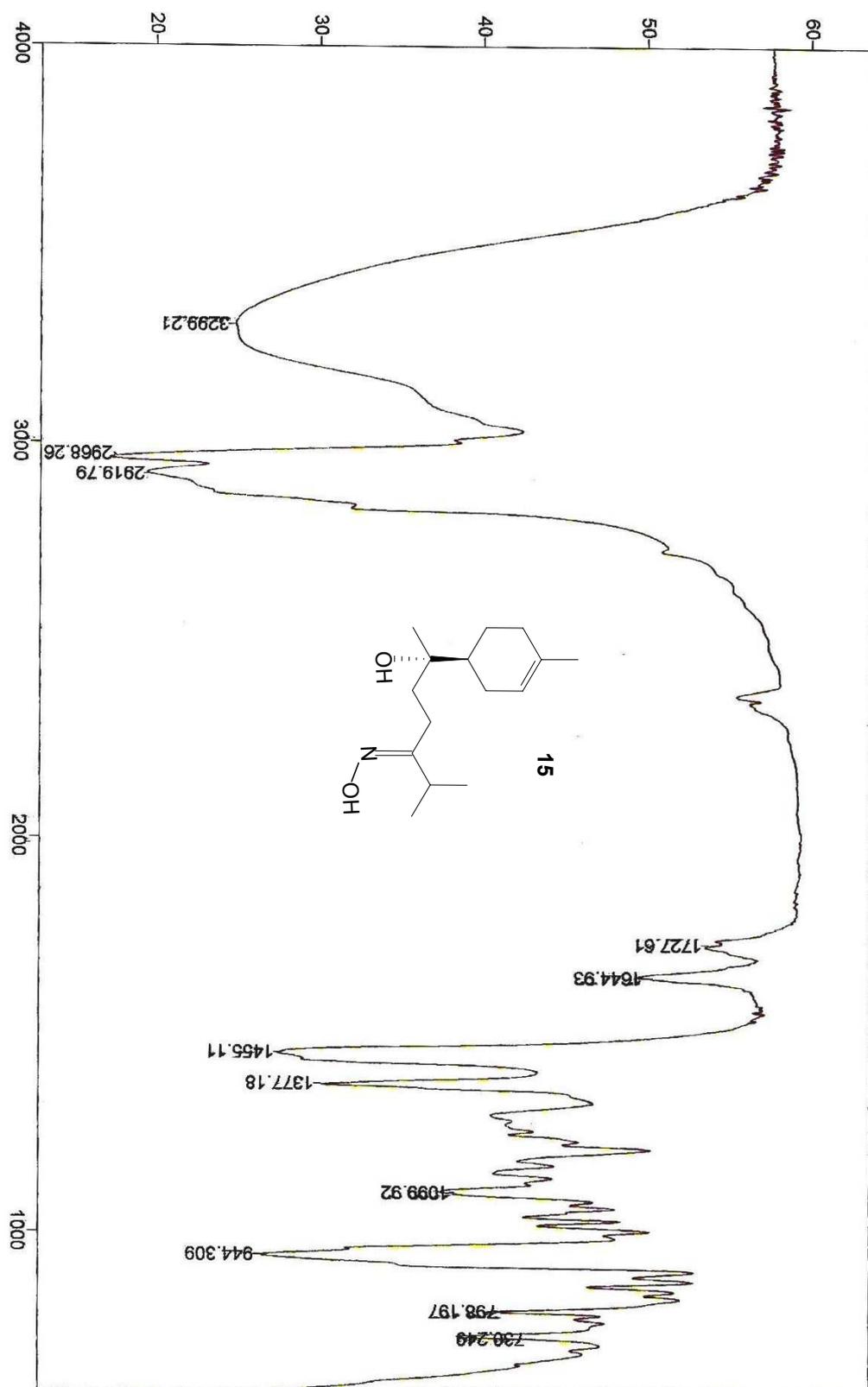
E.35: Espectro de RMN ^{13}C de **30** (75 MHz, CDCl_3)



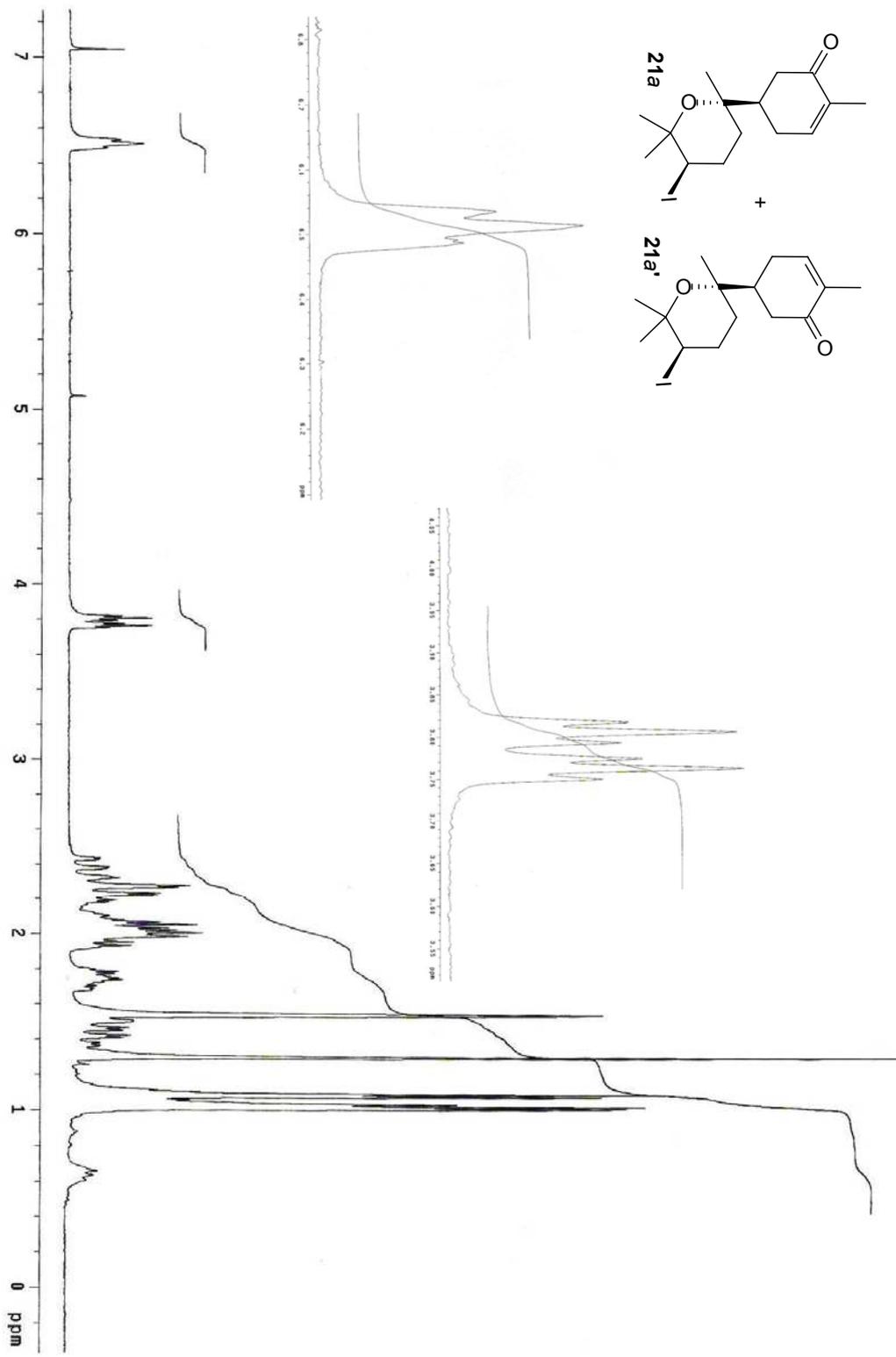
E.36: Espectro de RMN ^1H de **15** (300 MHz, CDCl_3)



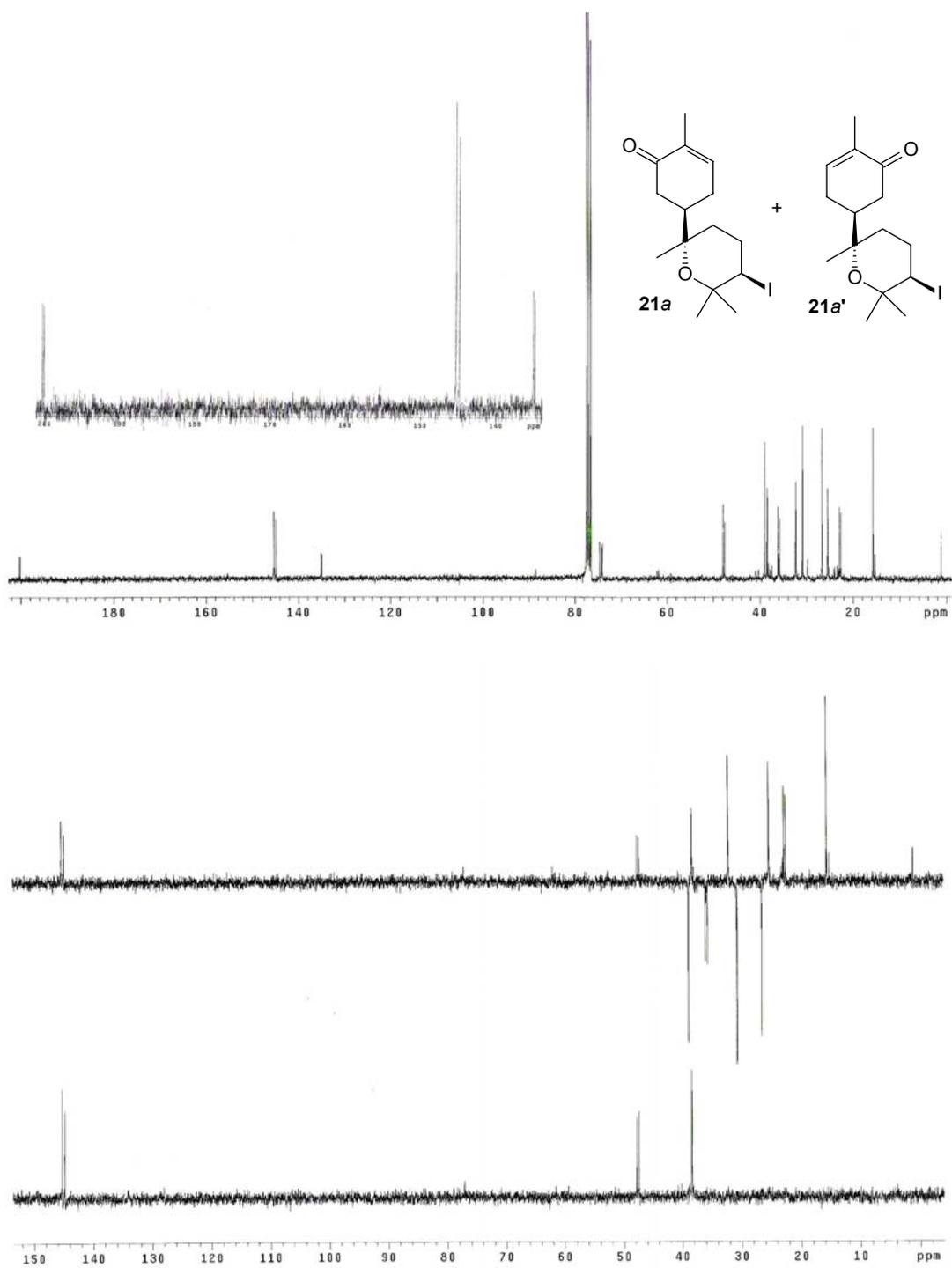
E.37: Espectro de RMN ^{13}C de **15** (75 MHz, CDCl_3)



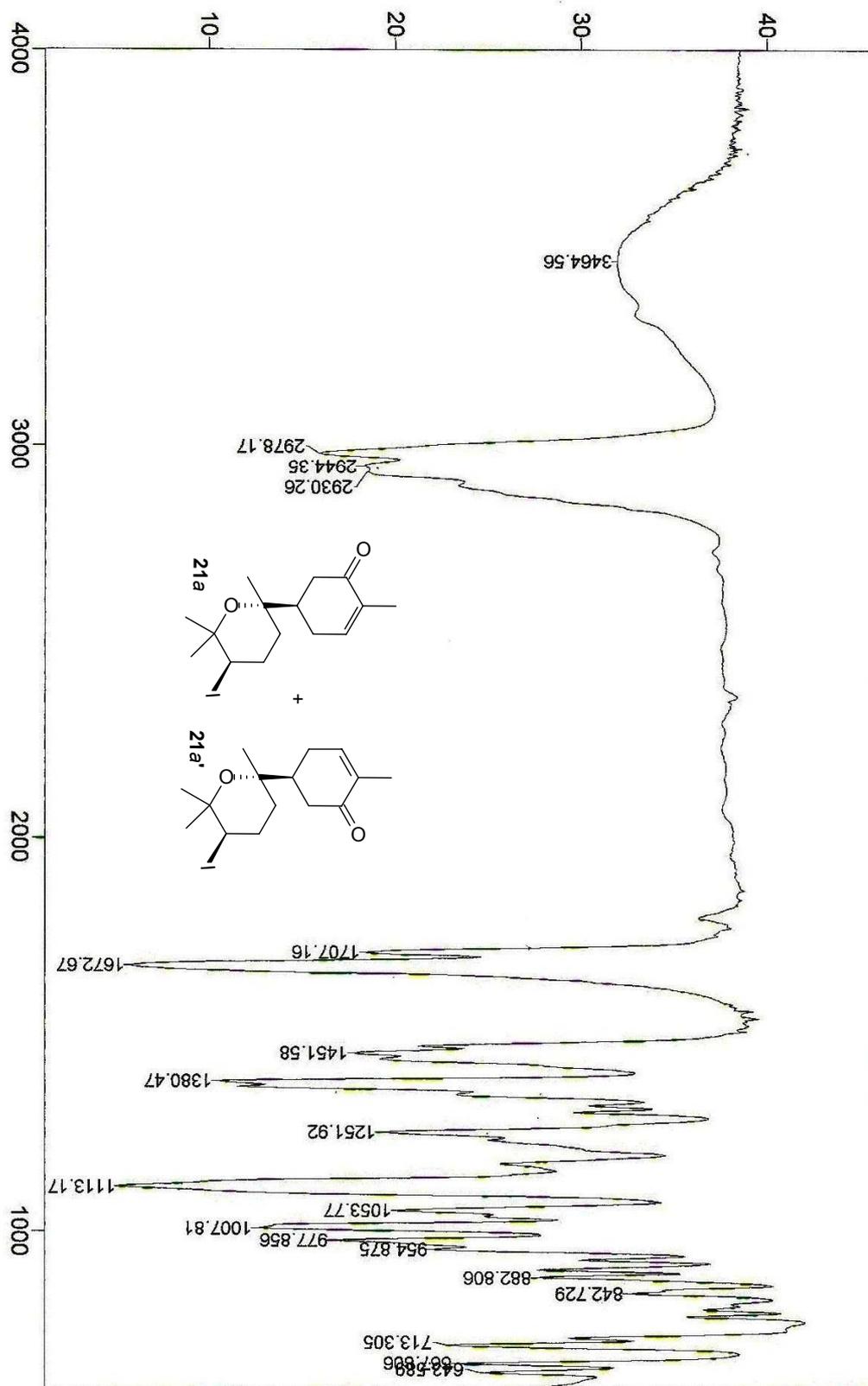
E.38: Espectro de IV de **15** (filme, NaCl)



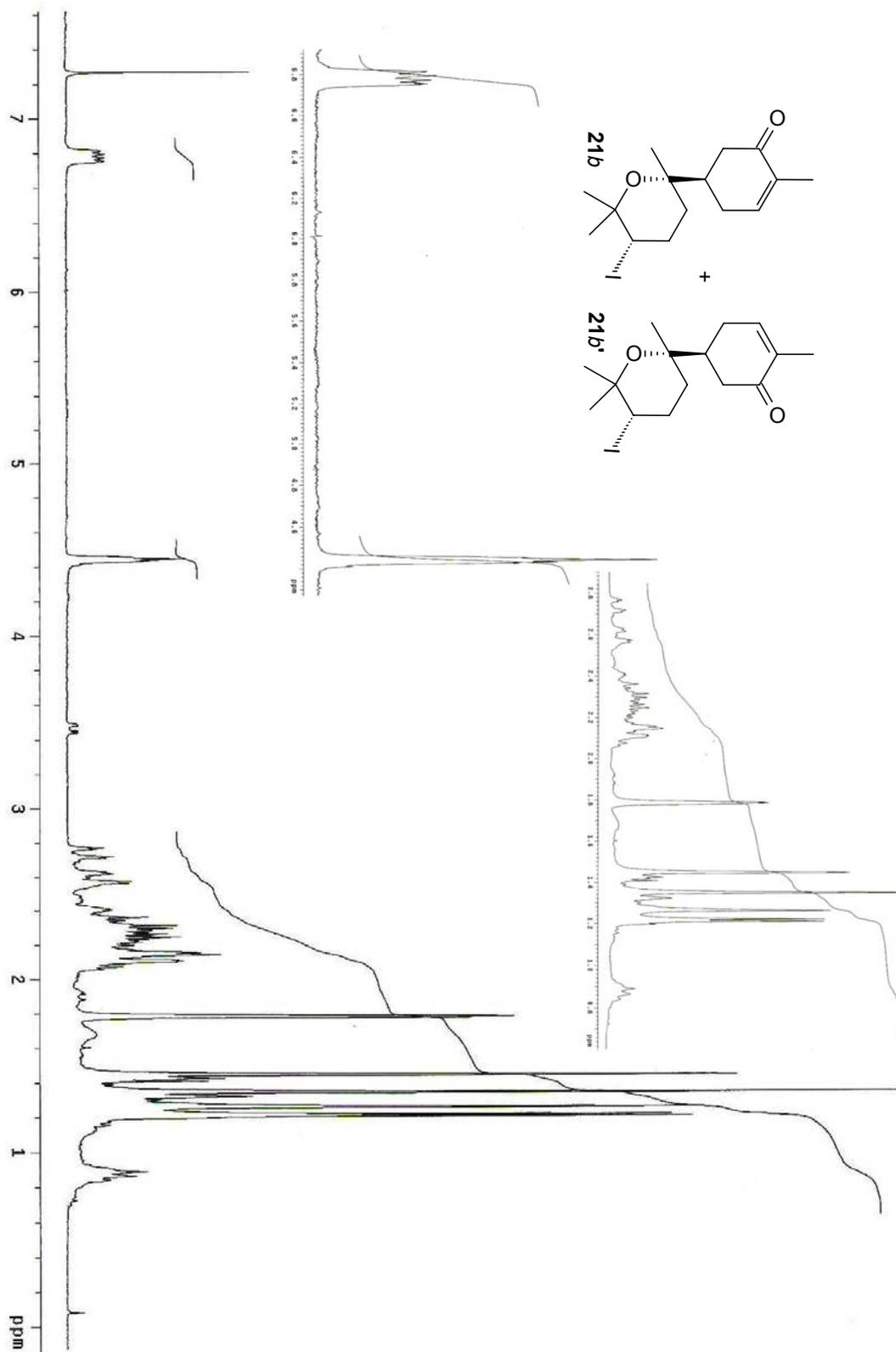
E.39: Espectro de RMN ^1H de **21a** + **21a'** (300 MHz, CDCl_3)



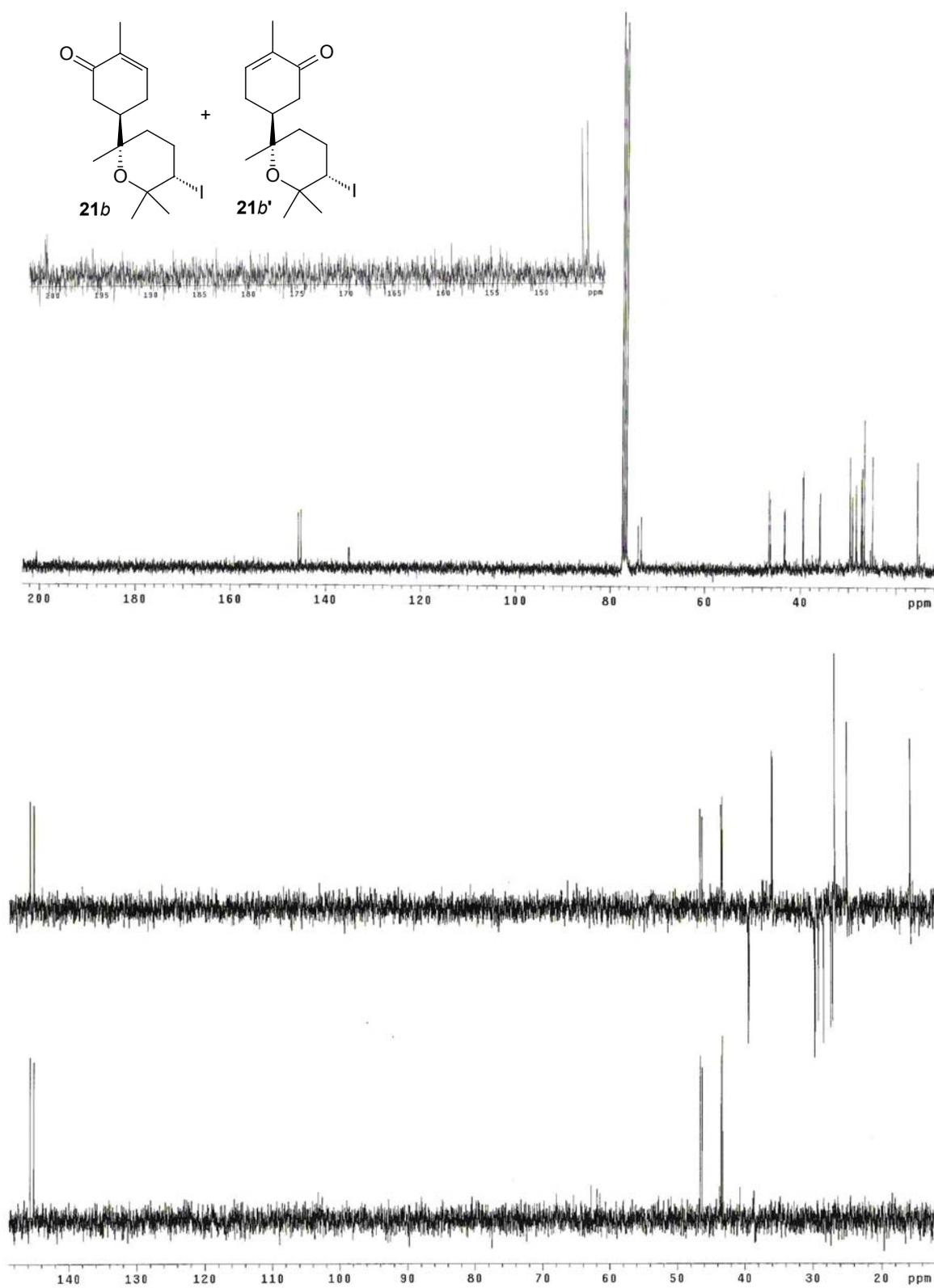
E.40: Espectro de RMN ^{13}C de **21a** + **21a'** (75 MHz, CDCl_3)



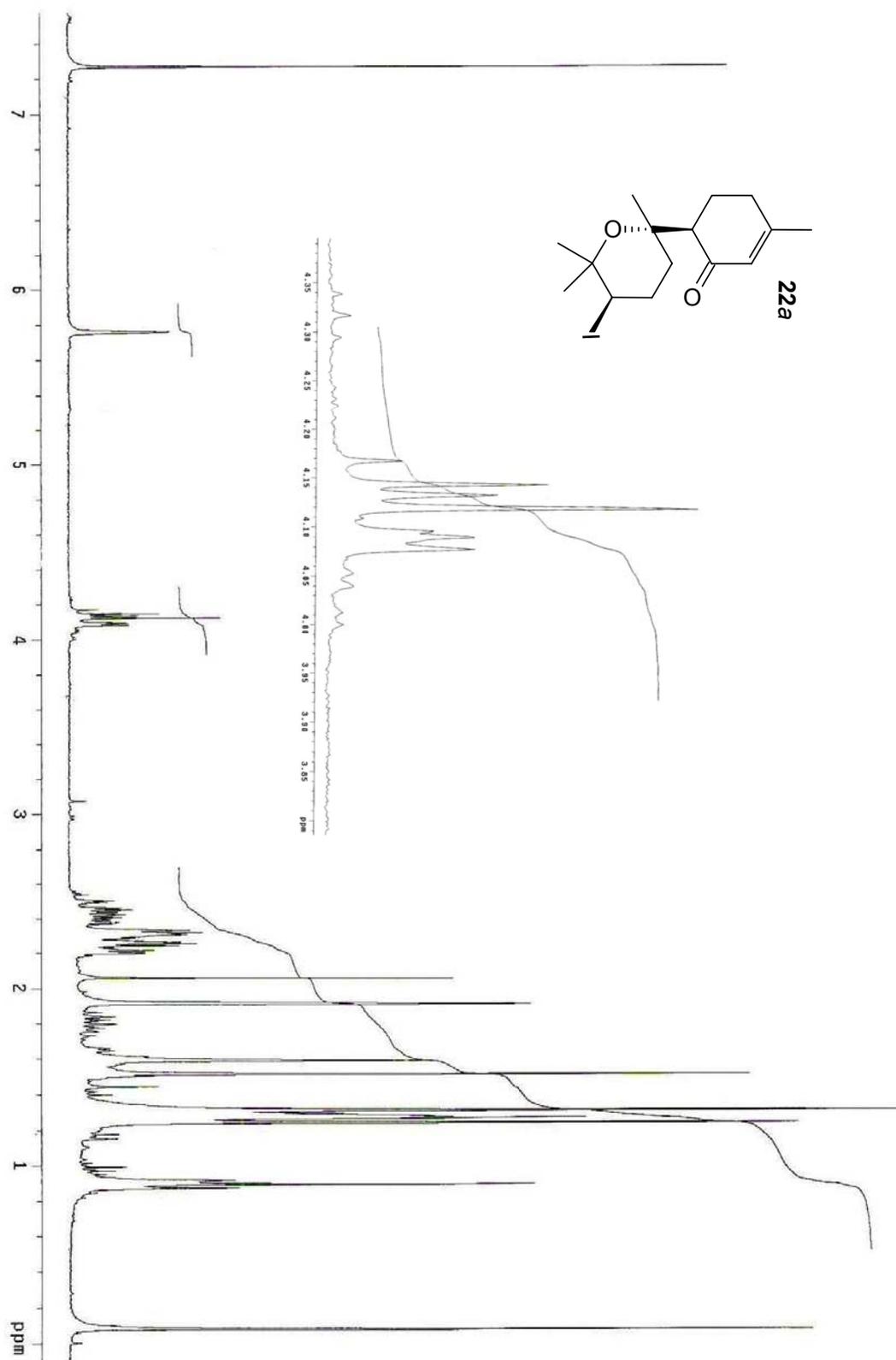
E.41: Espectro de IV de 21a + 21a' (NaCl, filme)



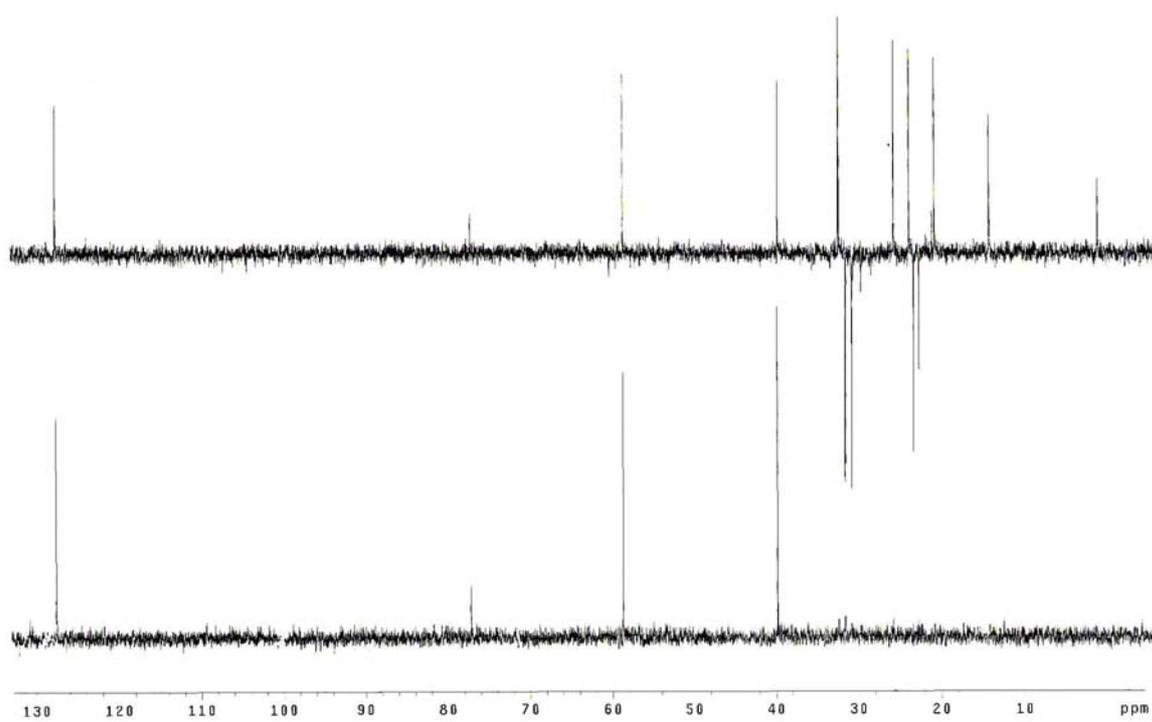
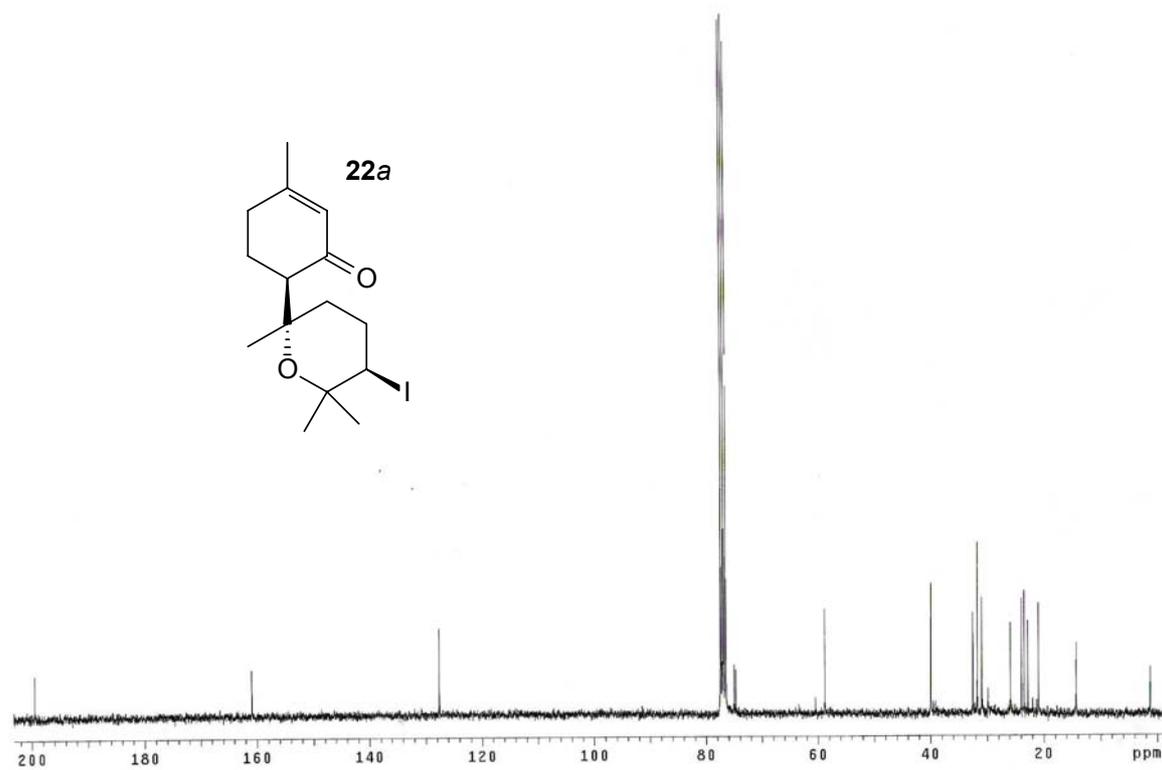
E.42: Espectro de RMN ^1H de **21b** + **21b'** (300 MHz, CDCl_3)



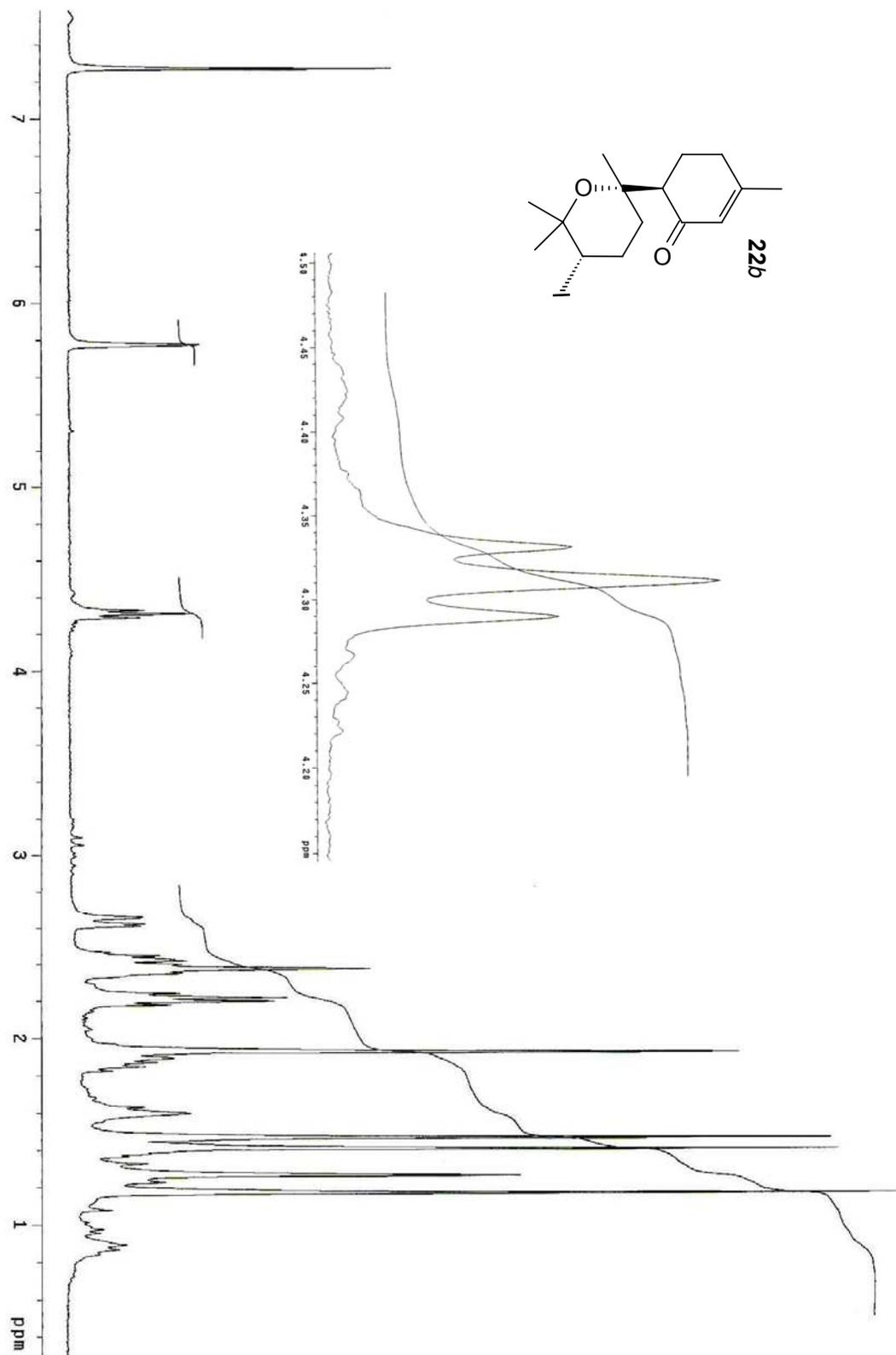
E.43: Espectro de RMN ¹³C de **21b** + **21b'** (75 MHz, CDCl₃)



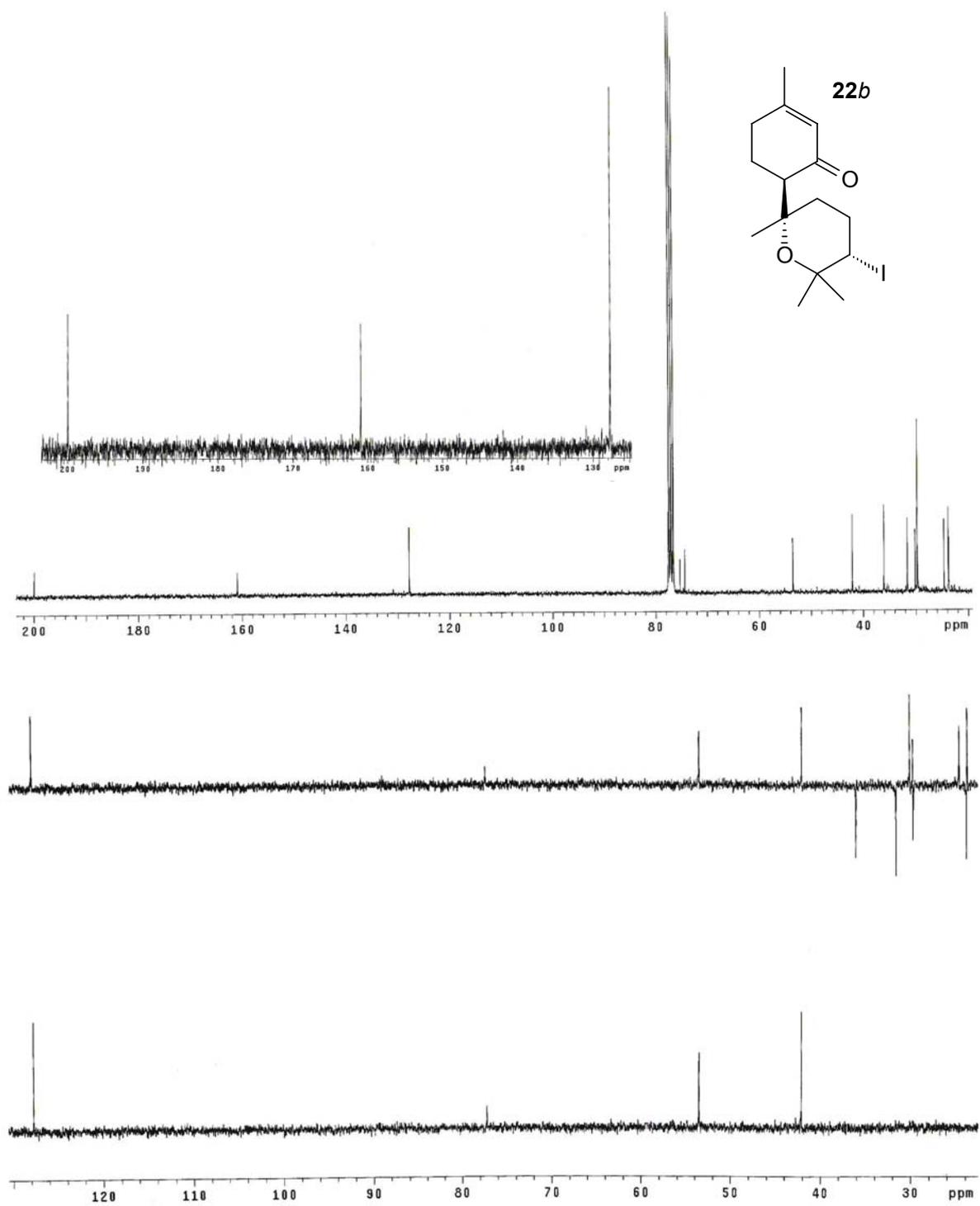
E.44: Espectro de RMN ^1H de **22a** (300 MHz, CDCl_3)



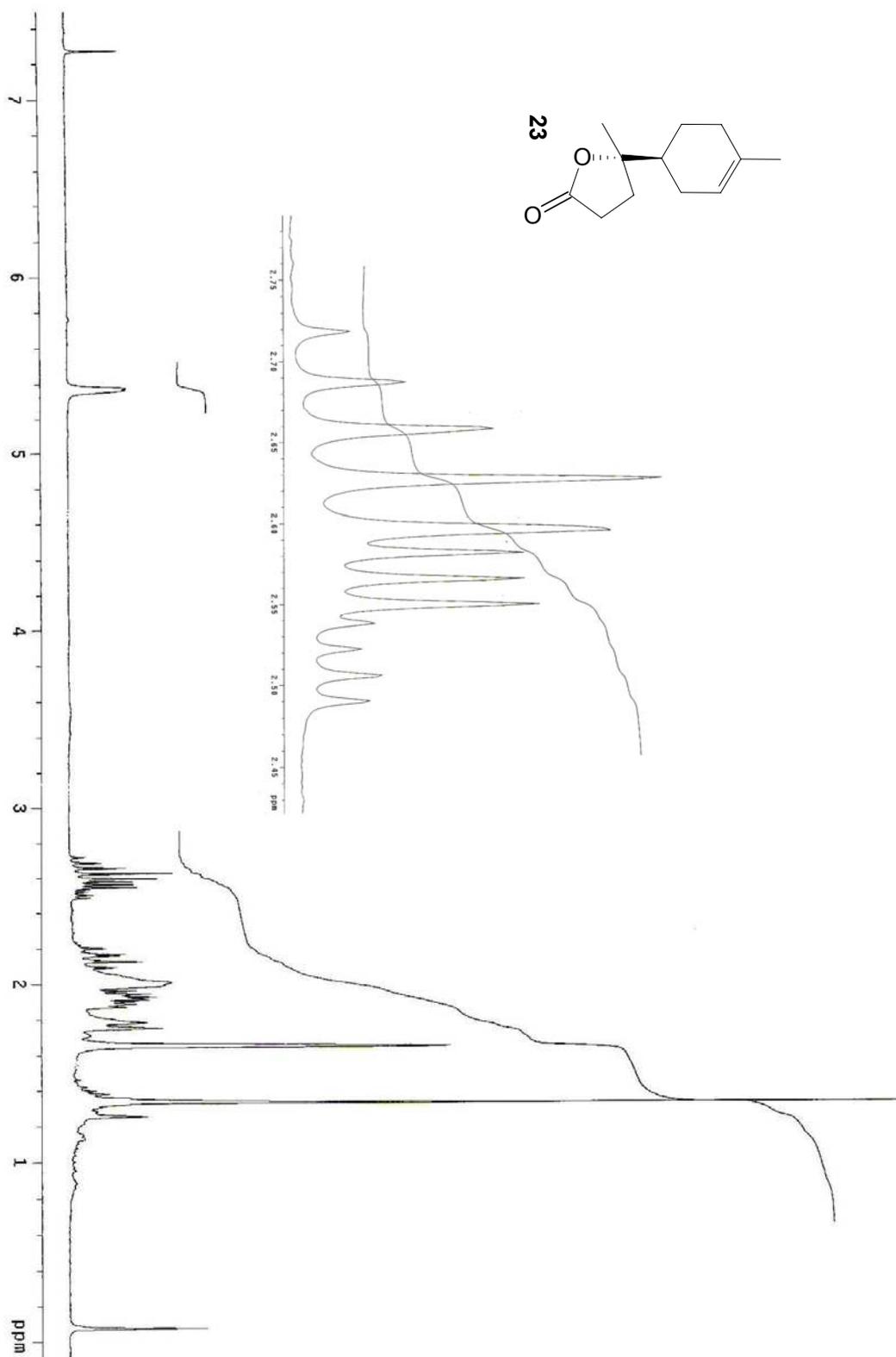
E.45: Espectro de RMN ^{13}C de **22a** (75 MHz, CDCl_3)



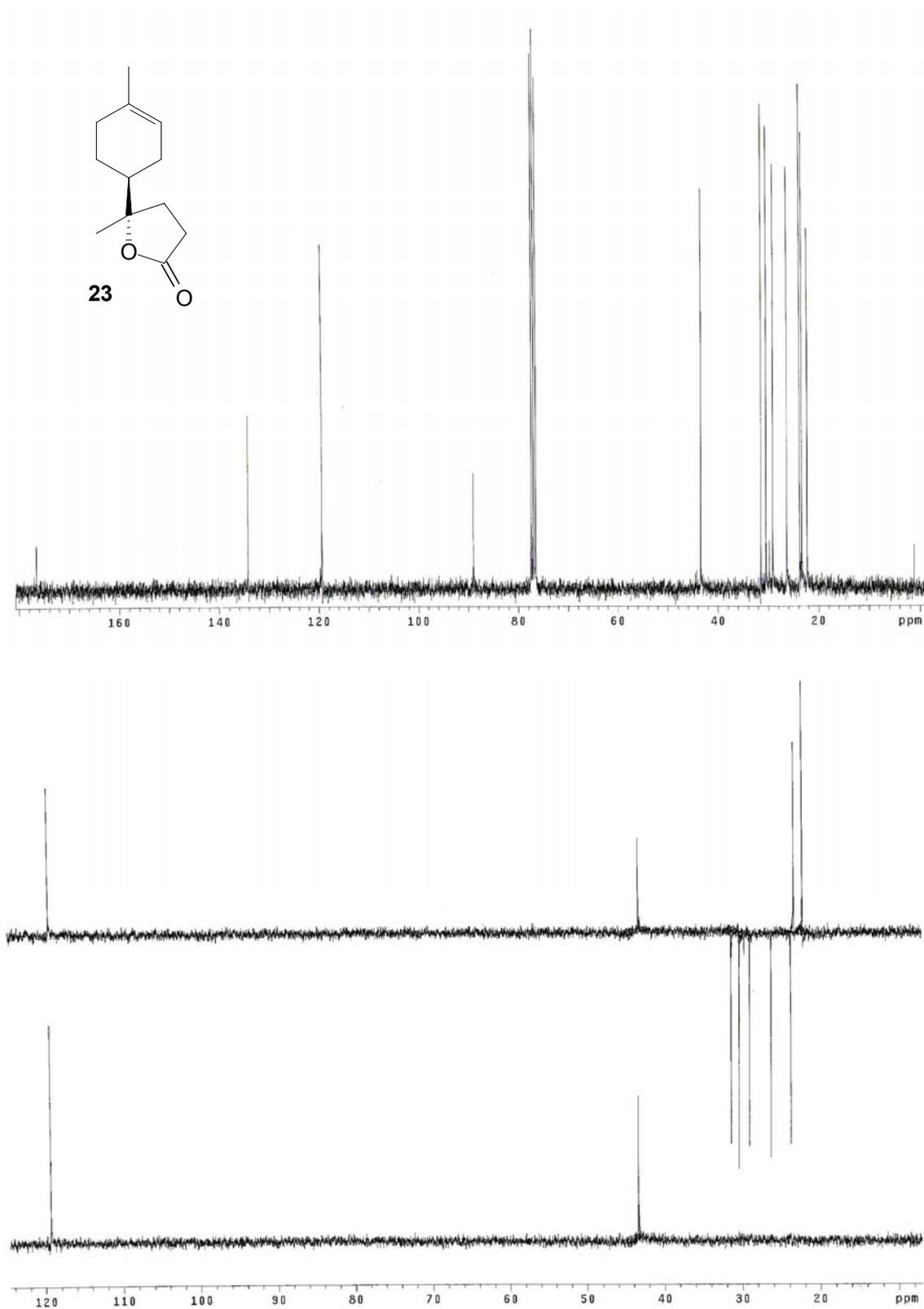
E.46: Espectro de RMN ^1H de **22b** (300 MHz, CDCl_3)



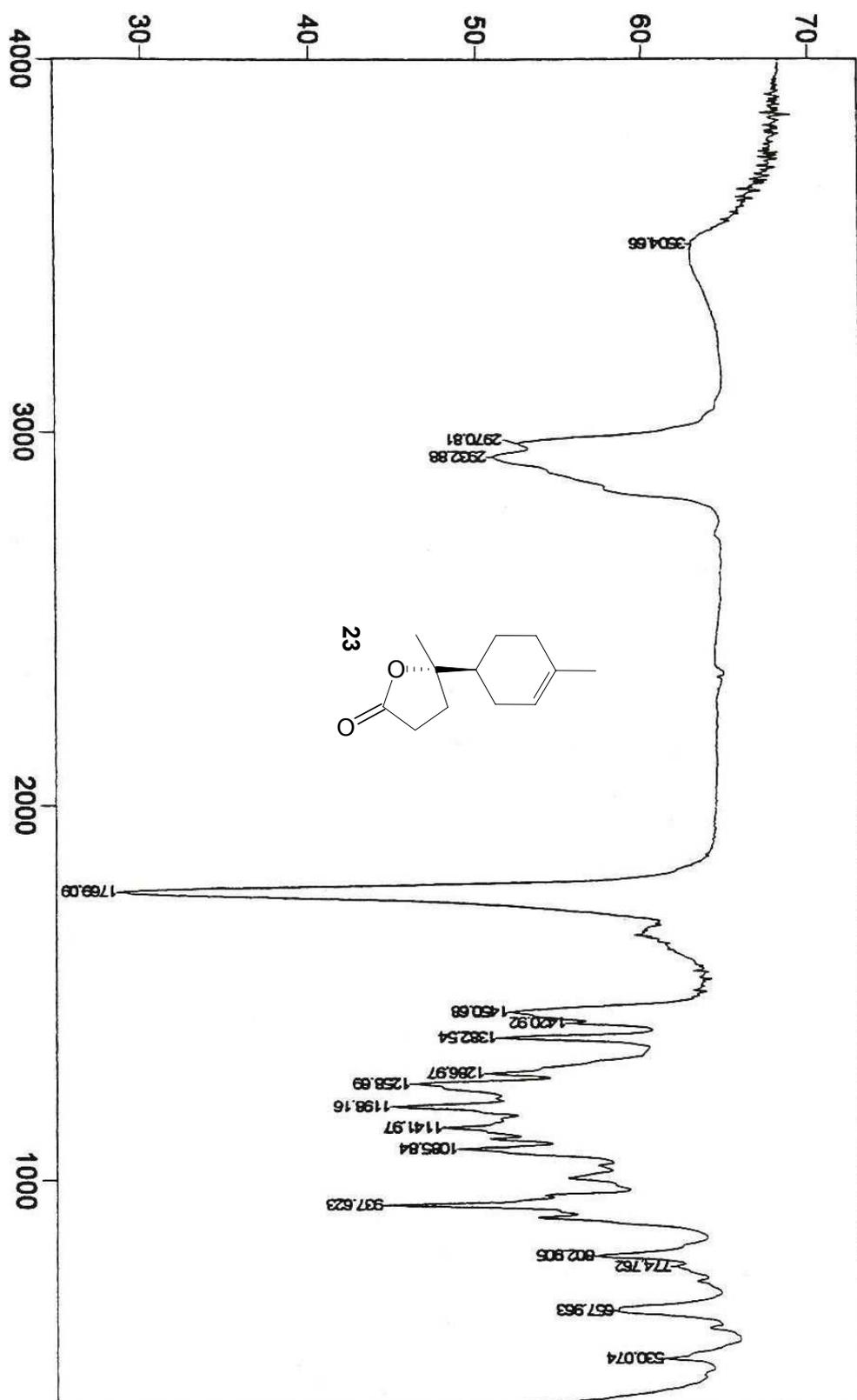
E.47: Espectro de RMN ^{13}C de **22b** (75 MHz, CDCl_3)



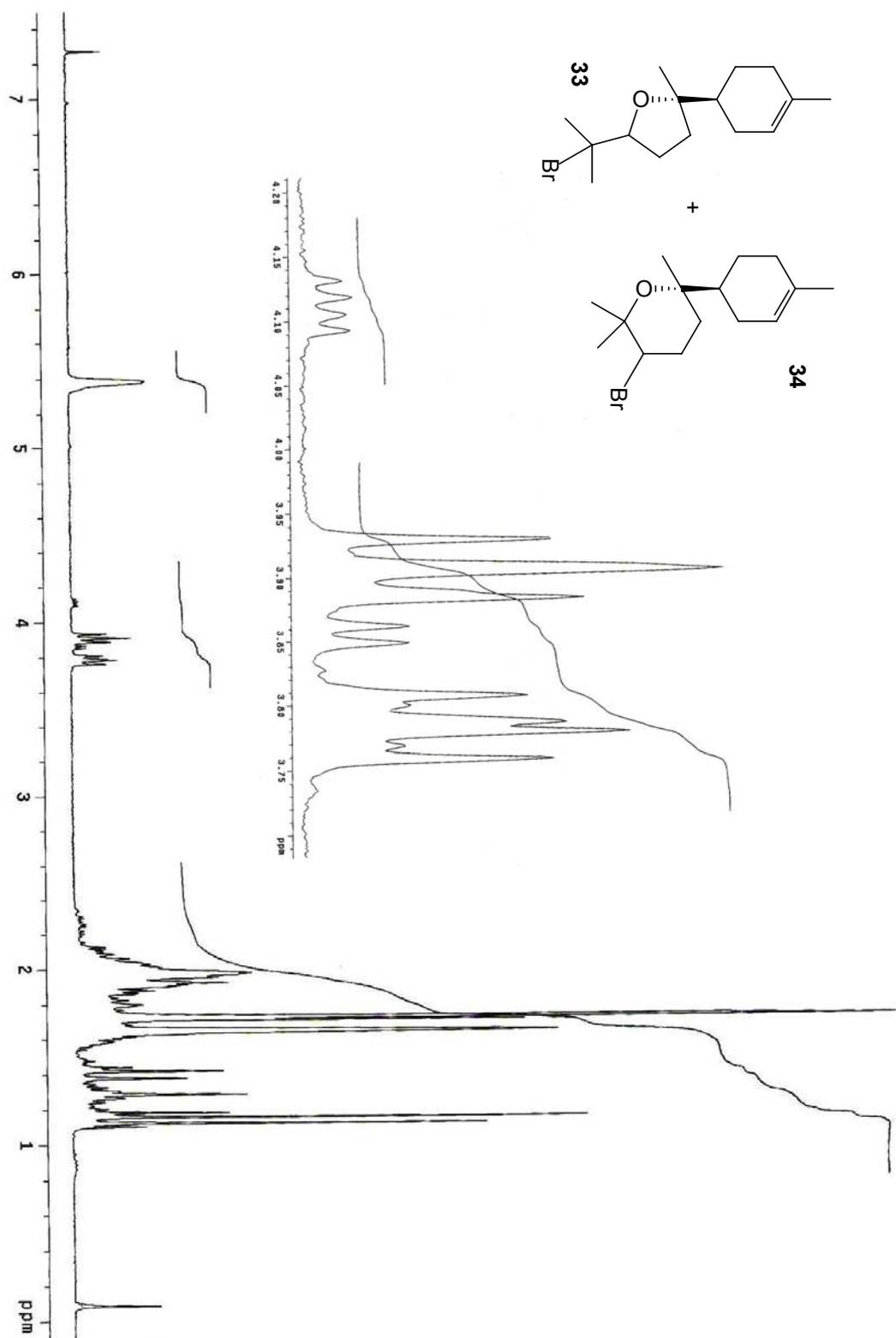
E.48: Espectro de RMN ^1H de **23** (300 MHz, CDCl_3)



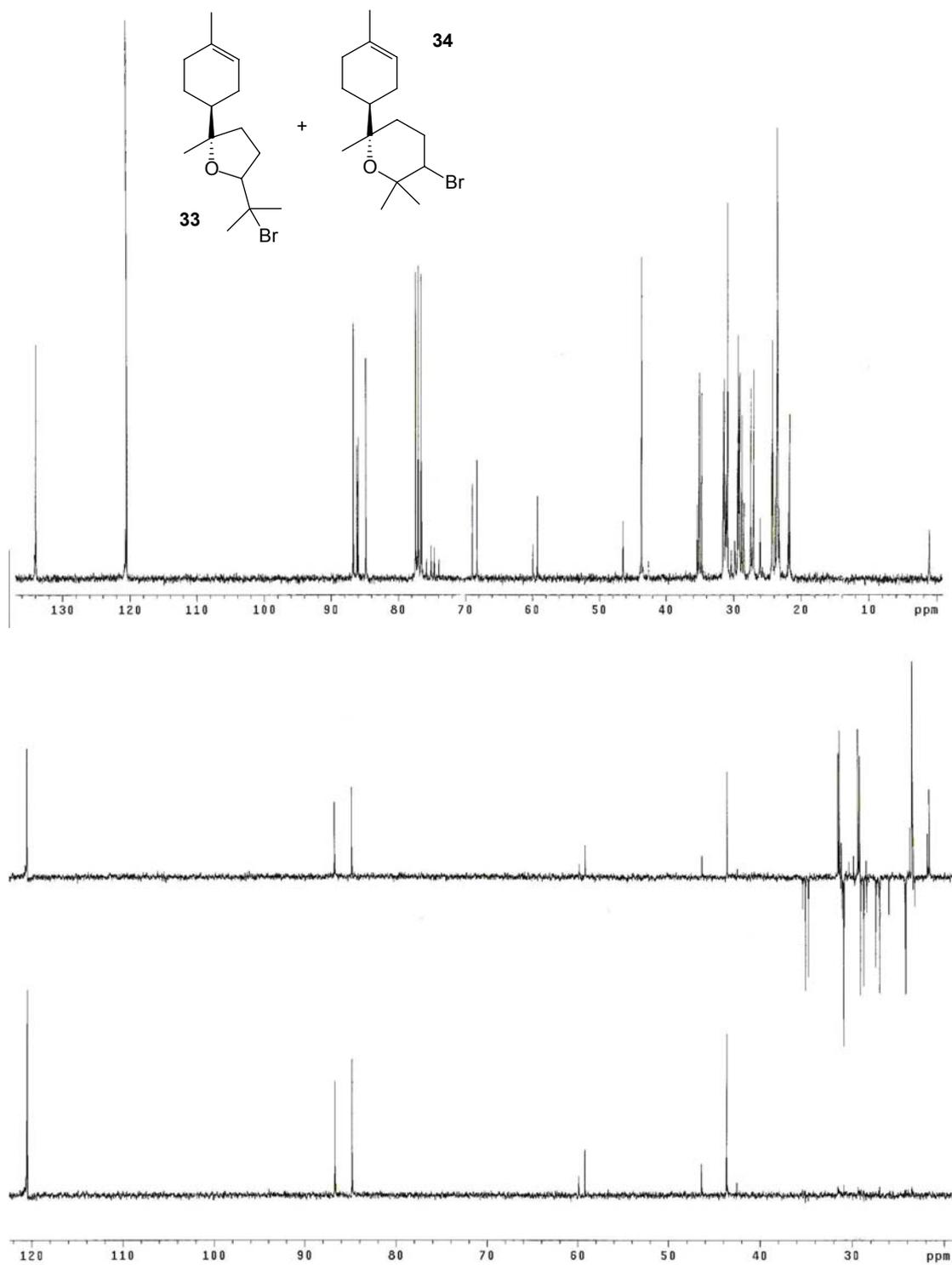
E.49: Espectro de RMN ^{13}C de **23** (75 MHz, CDCl_3)



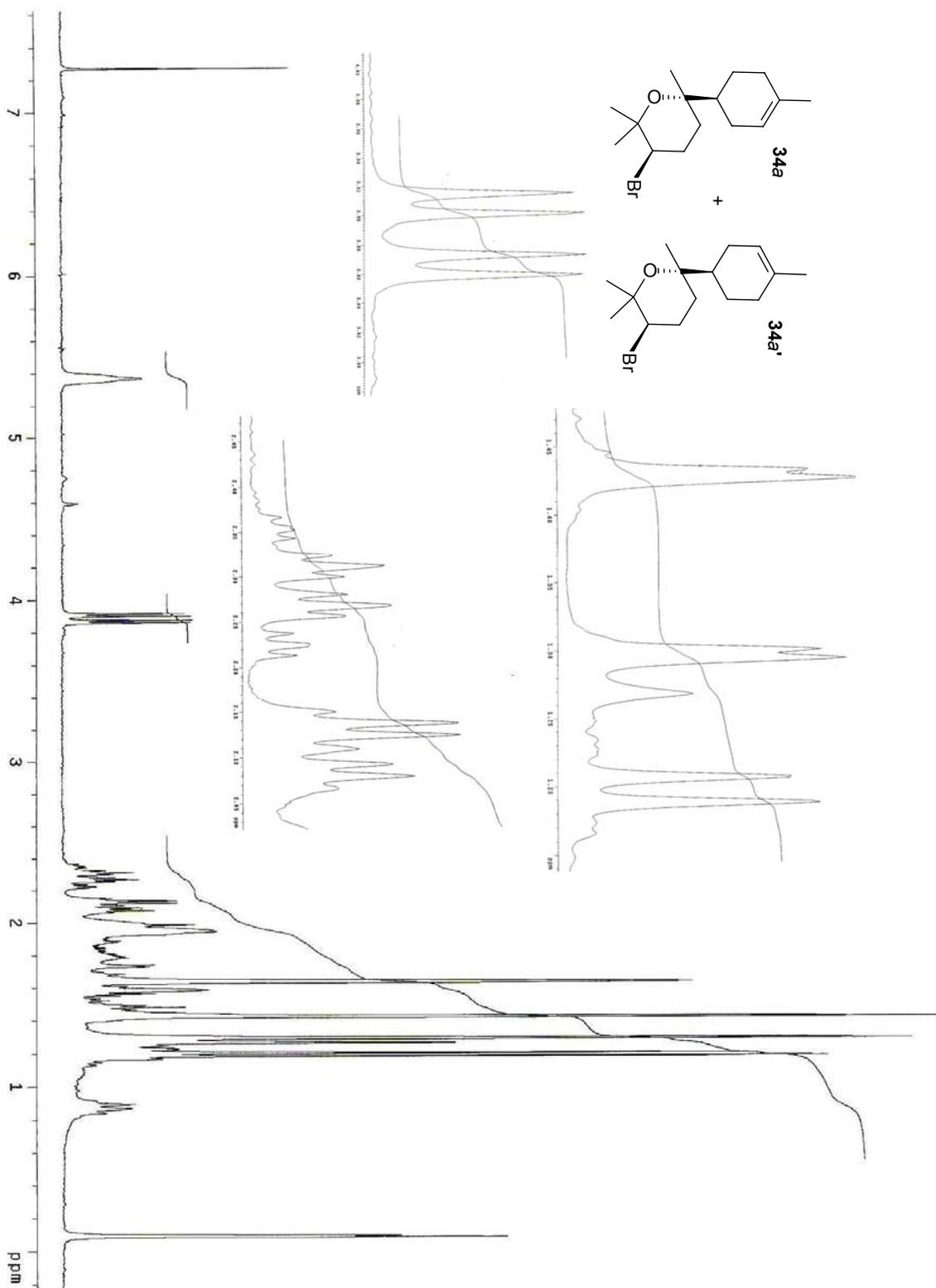
E.50: Espectro de IV de 23 (filme. NaCl)



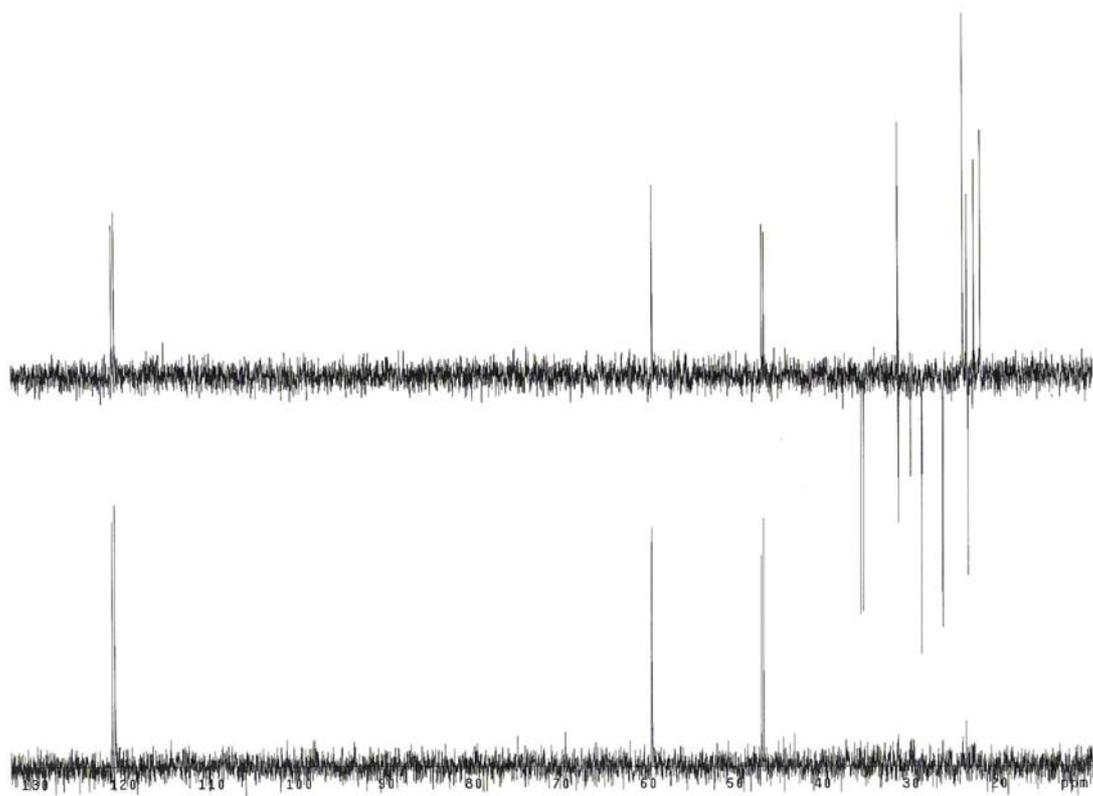
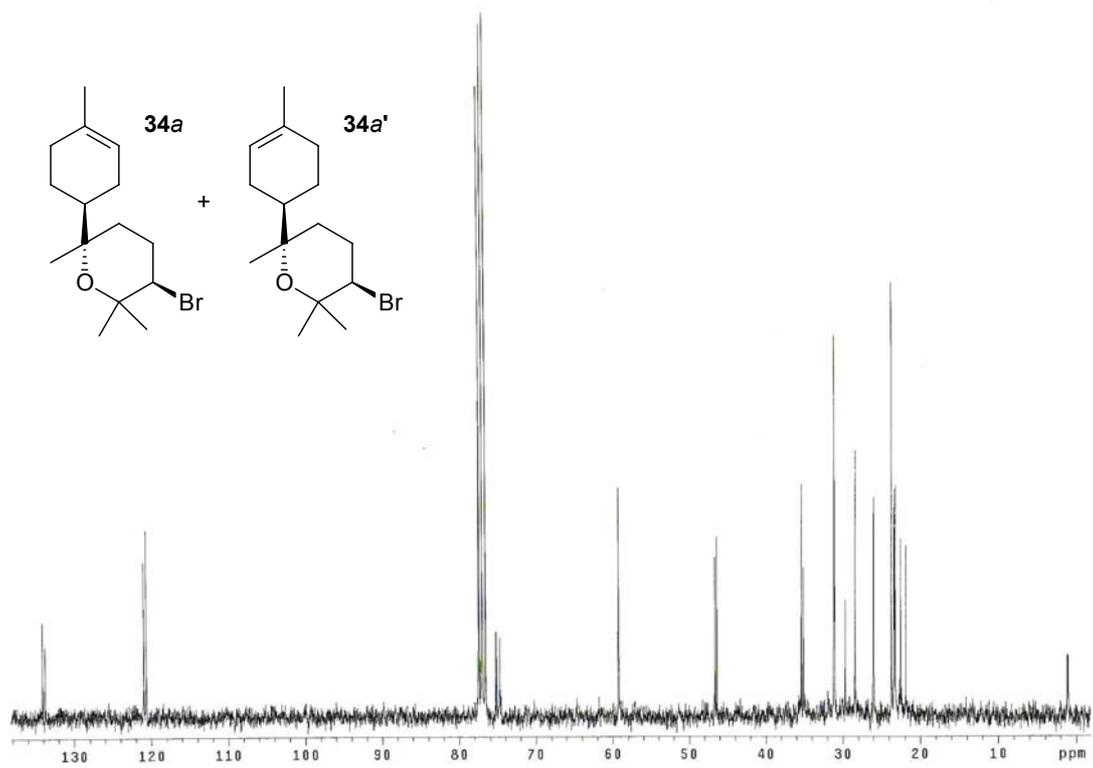
E.51: Espectro de RMN ^1H da mistura 4,5:1 de **33** e **34** (300 MHz, CDCl_3)



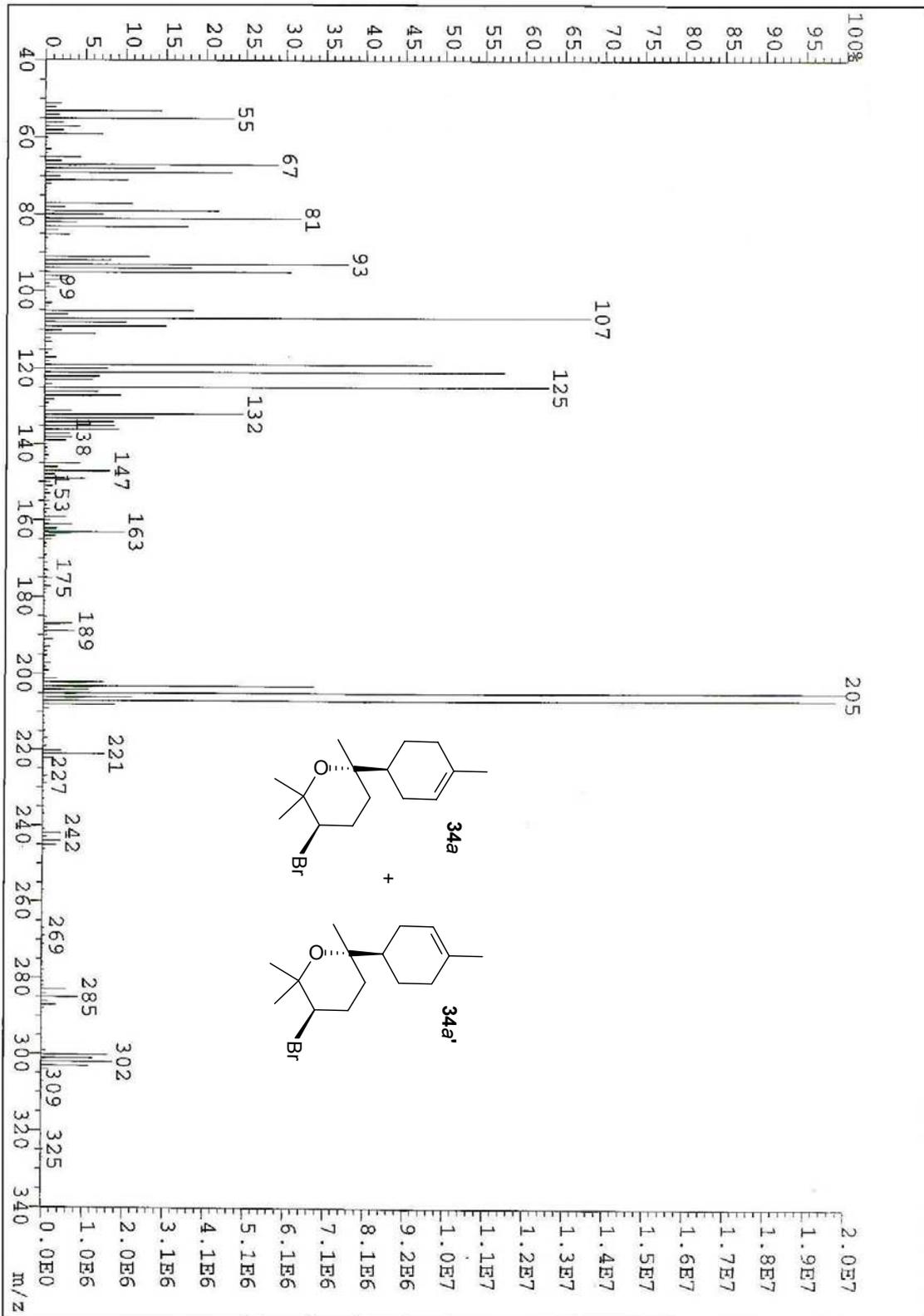
E.52: Espectro de RMN ^{13}C da mistura 4,5:1 de **33** e **34** (75 MHz, CDCl_3)



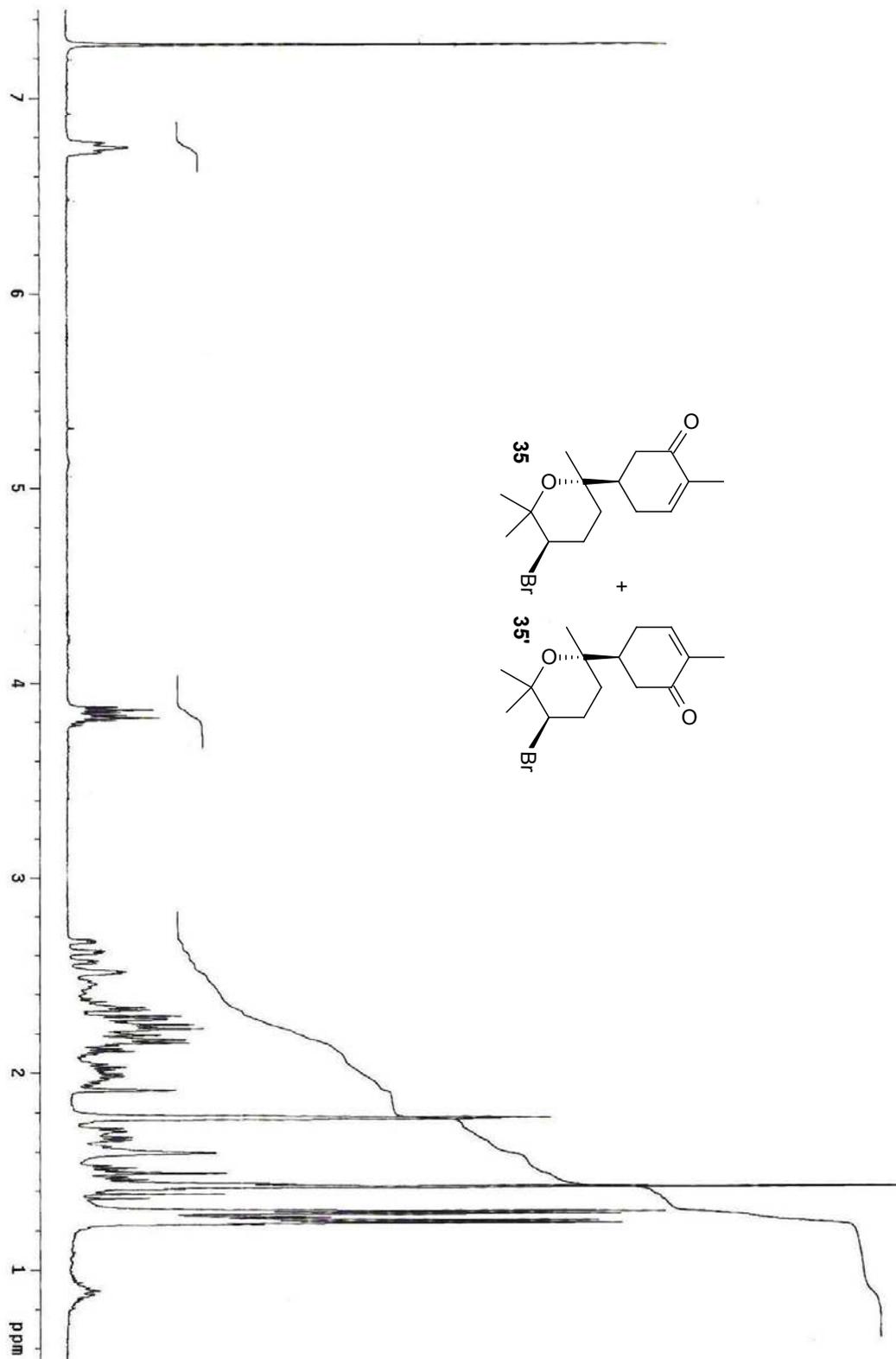
E.53: Espectro de RMN ^1H de **34a** + **34a'** (300 MHz, CDCl_3)



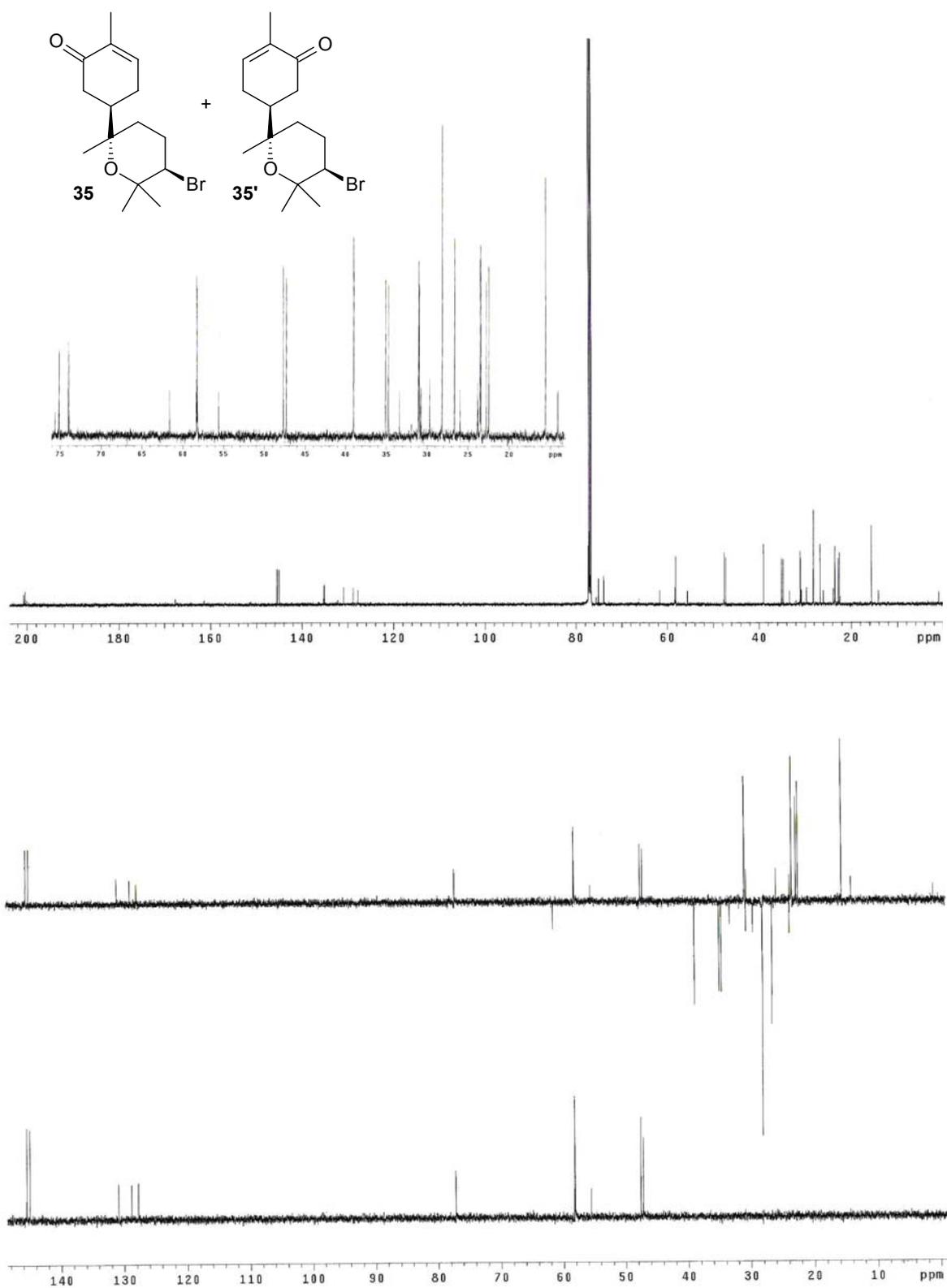
E.54: Espectro de RMN ¹³C de **34a** + **34a'** (75 MHz, CDCl₃)



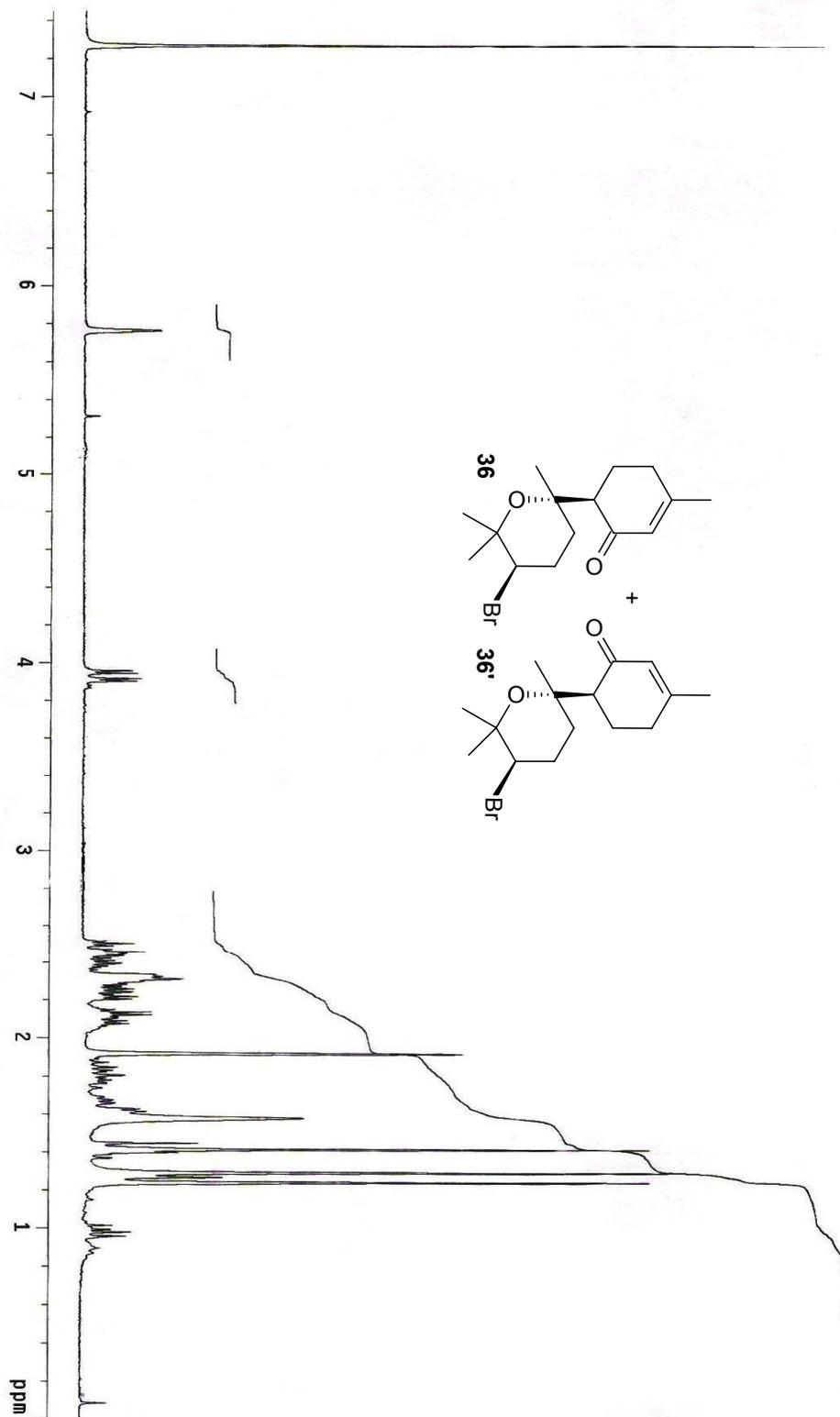
E.55: Espectro de Massas de 34a + 34a'



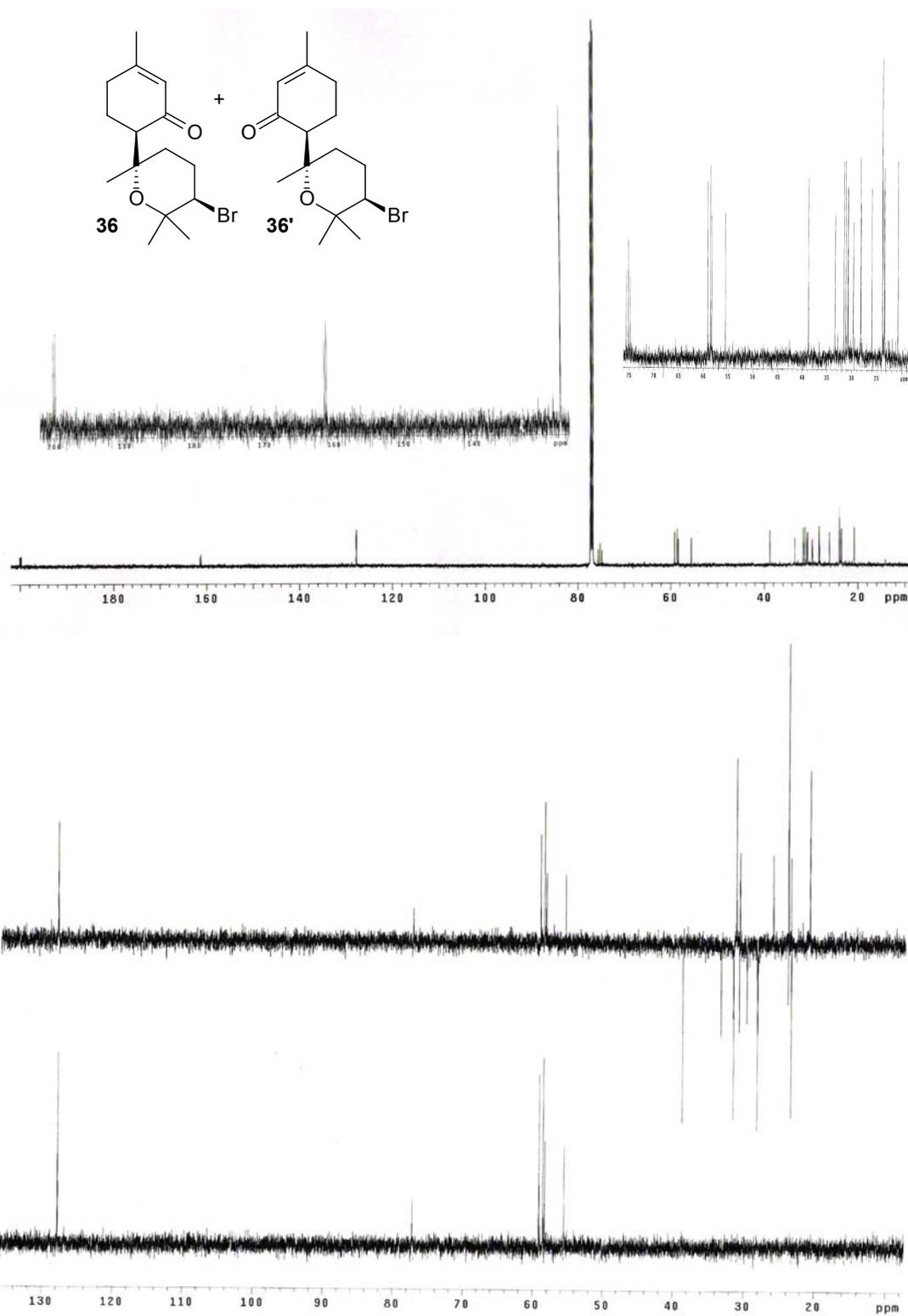
E.56: Espectro de RMN ^1H de **35** + **35'** (300 MHz, CDCl_3)



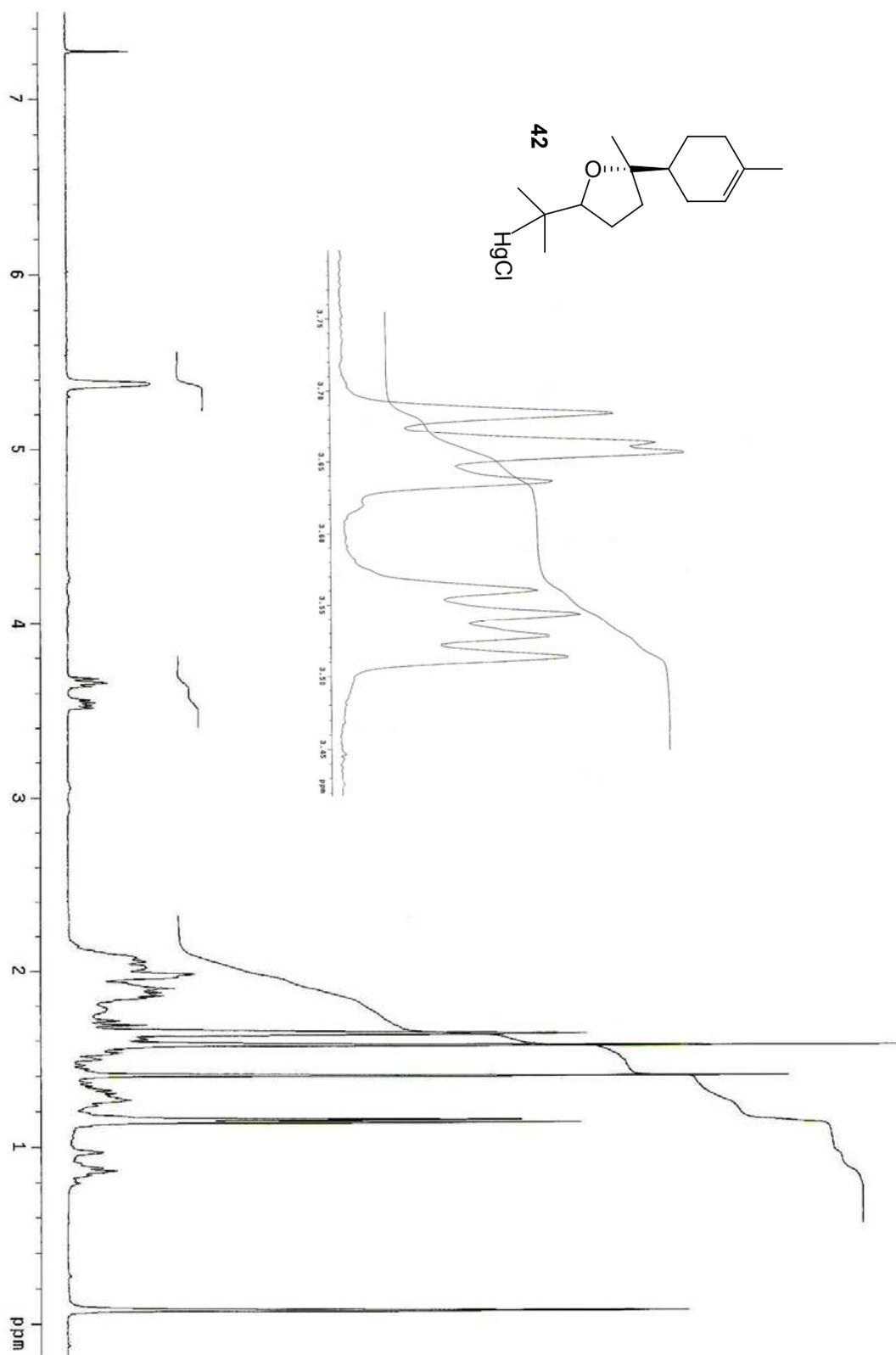
E.57: Espectro de RMN ^{13}C de **35** + **35'** (75 MHz, CDCl_3)



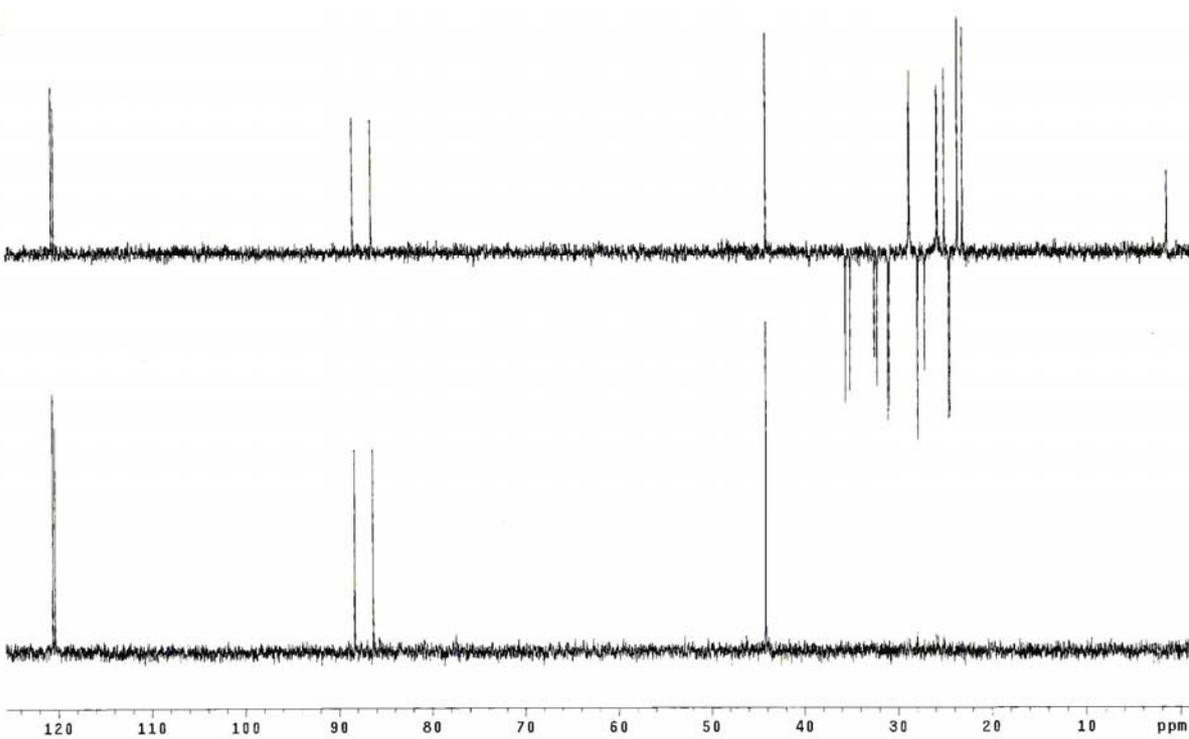
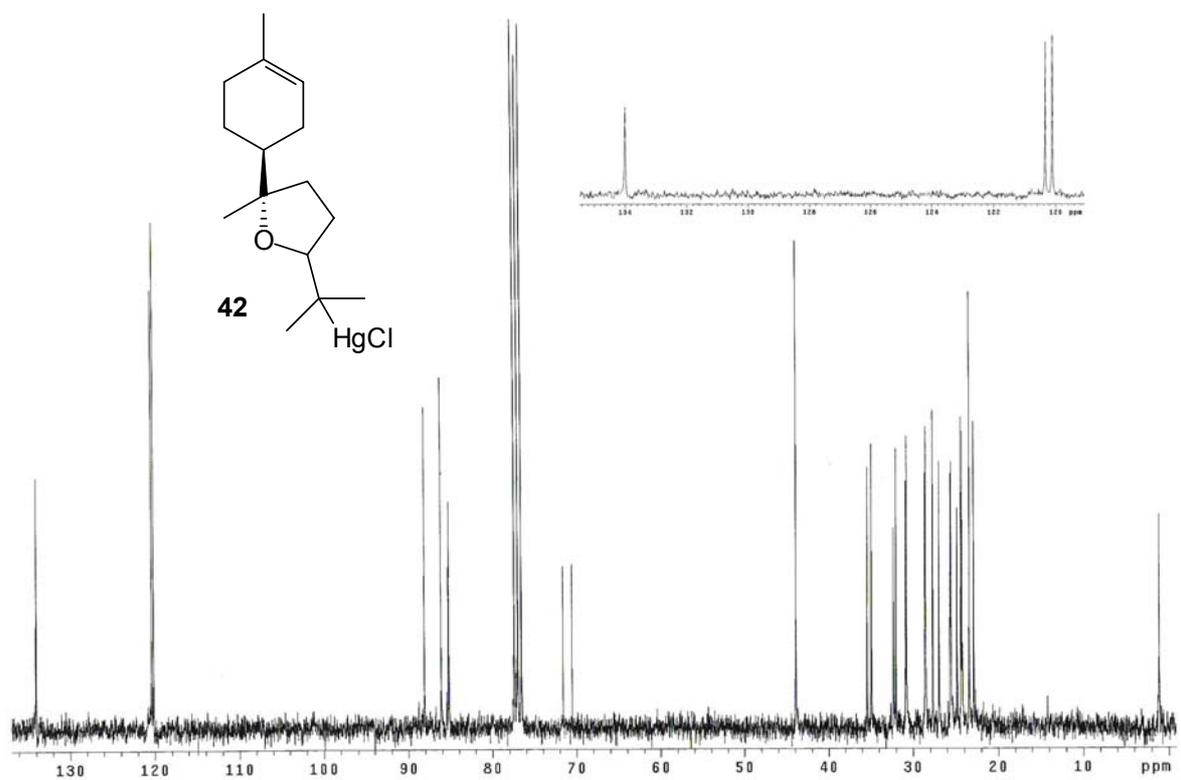
E.58: Espectro de RMN ^1H de **36** + **36'** (300 MHz, CDCl_3)



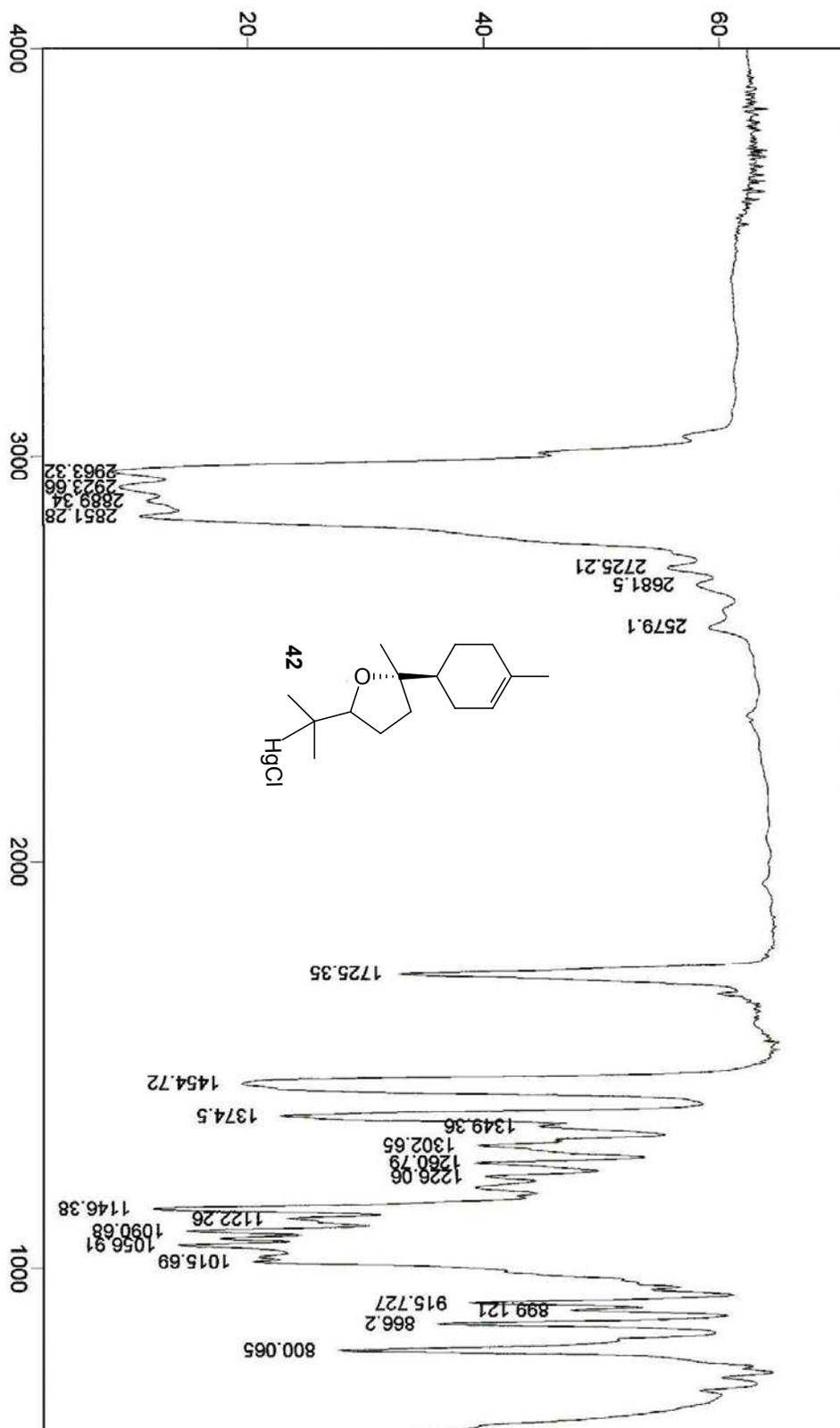
E.59: Espectro de RMN ¹³C de **36** + **36'** (75 MHz, CDCl₃)



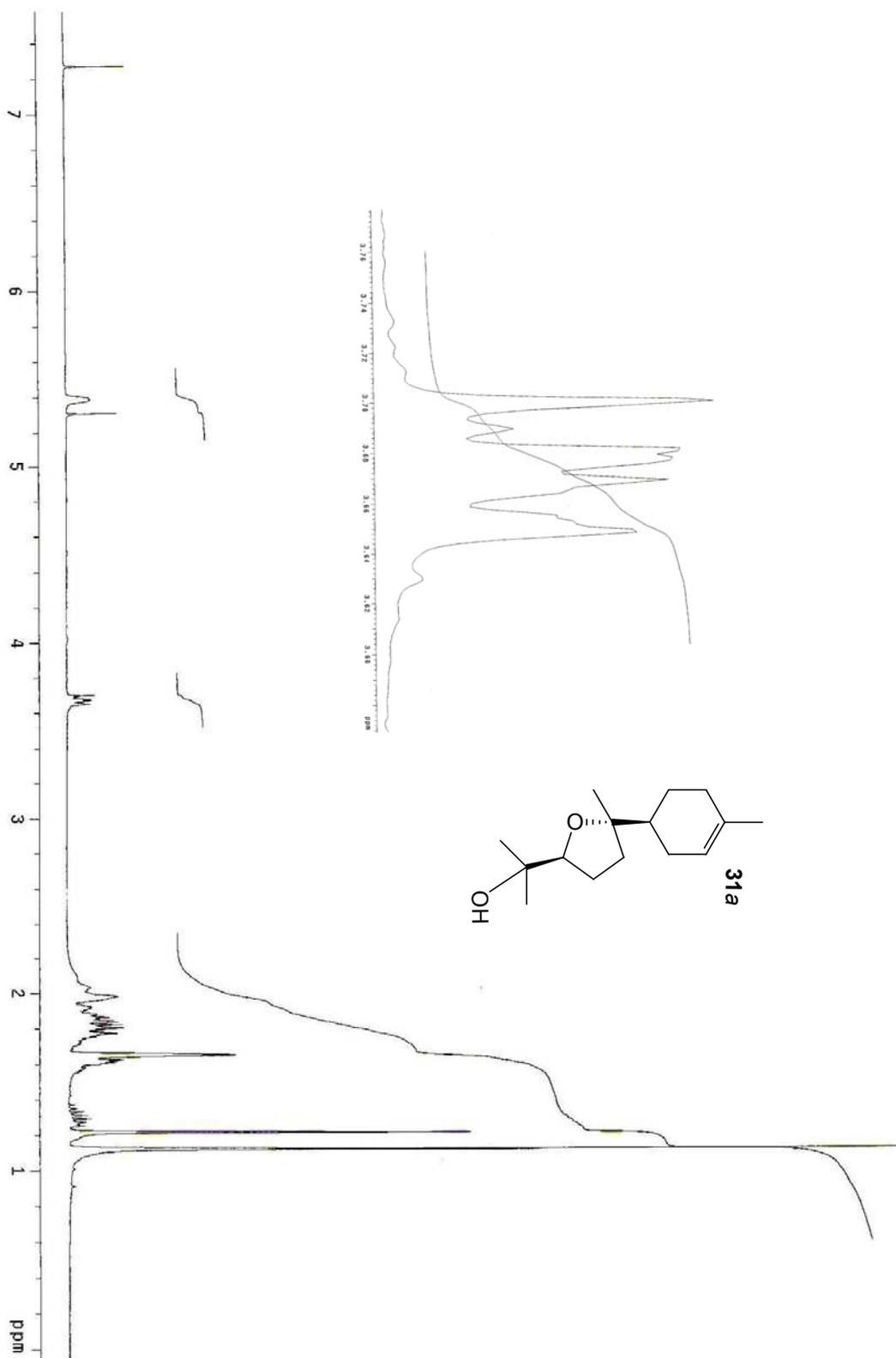
E.60: Espectro de RMN ^1H de **42** (300 MHz, CDCl_3)



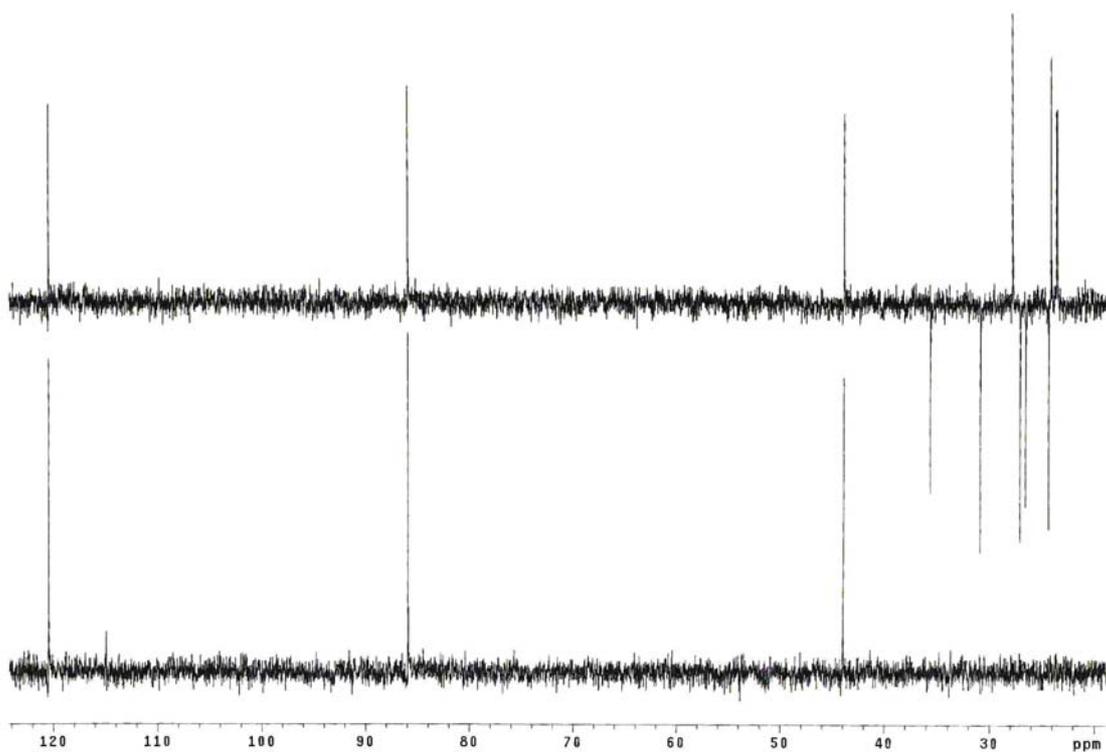
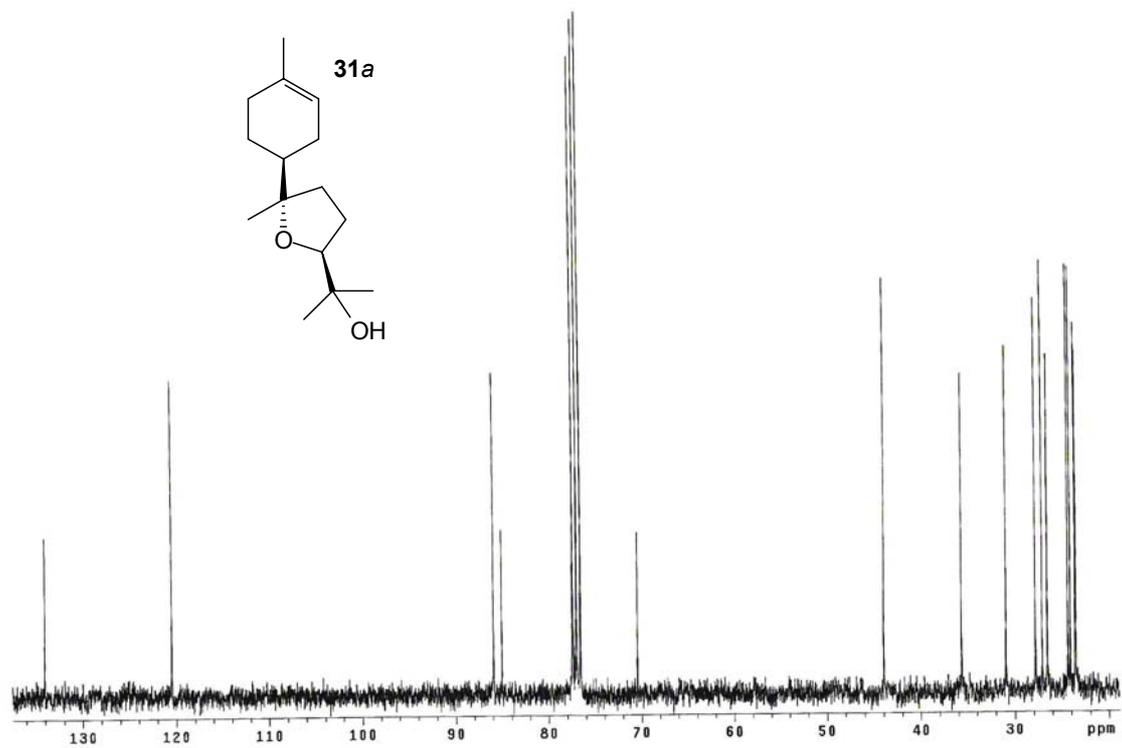
E.61: Espectro de RMN ^{13}C de **42** (75 MHz, CDCl_3)



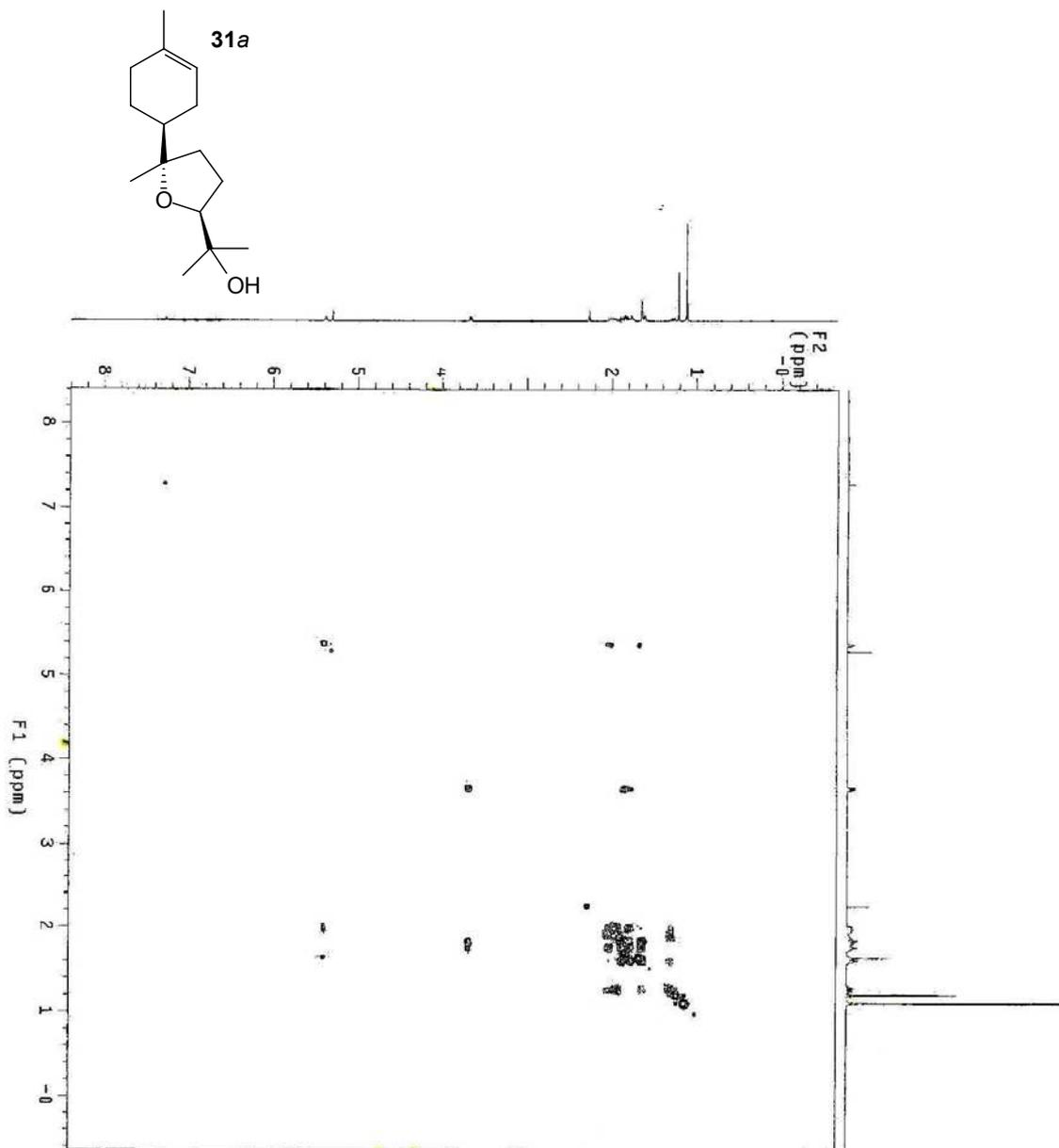
E.62: Espectro de IV de 42 (NaCl, filme)



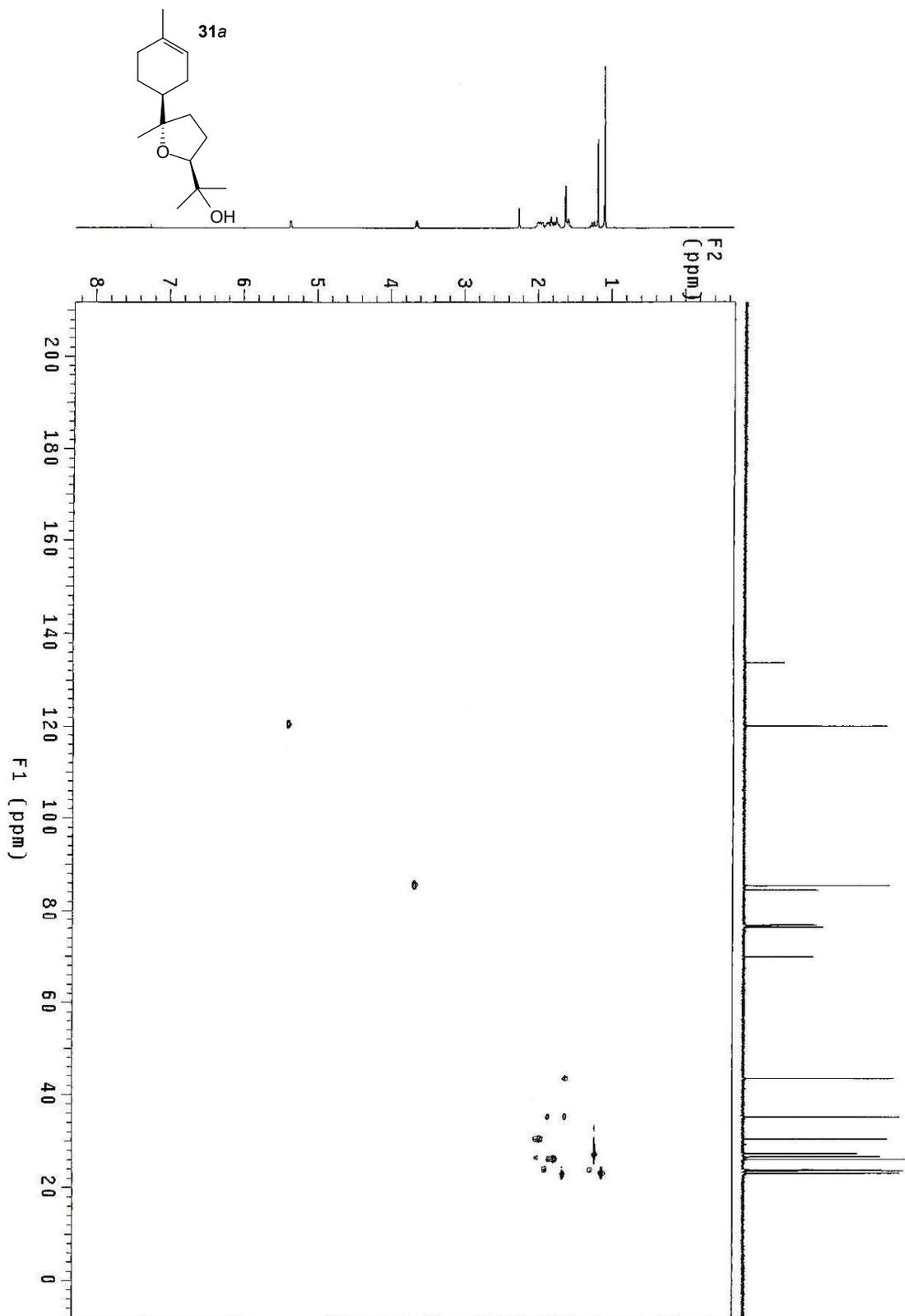
E.63: Espectro de RMN ^1H de **31a** (300 MHz, CDCl_3)



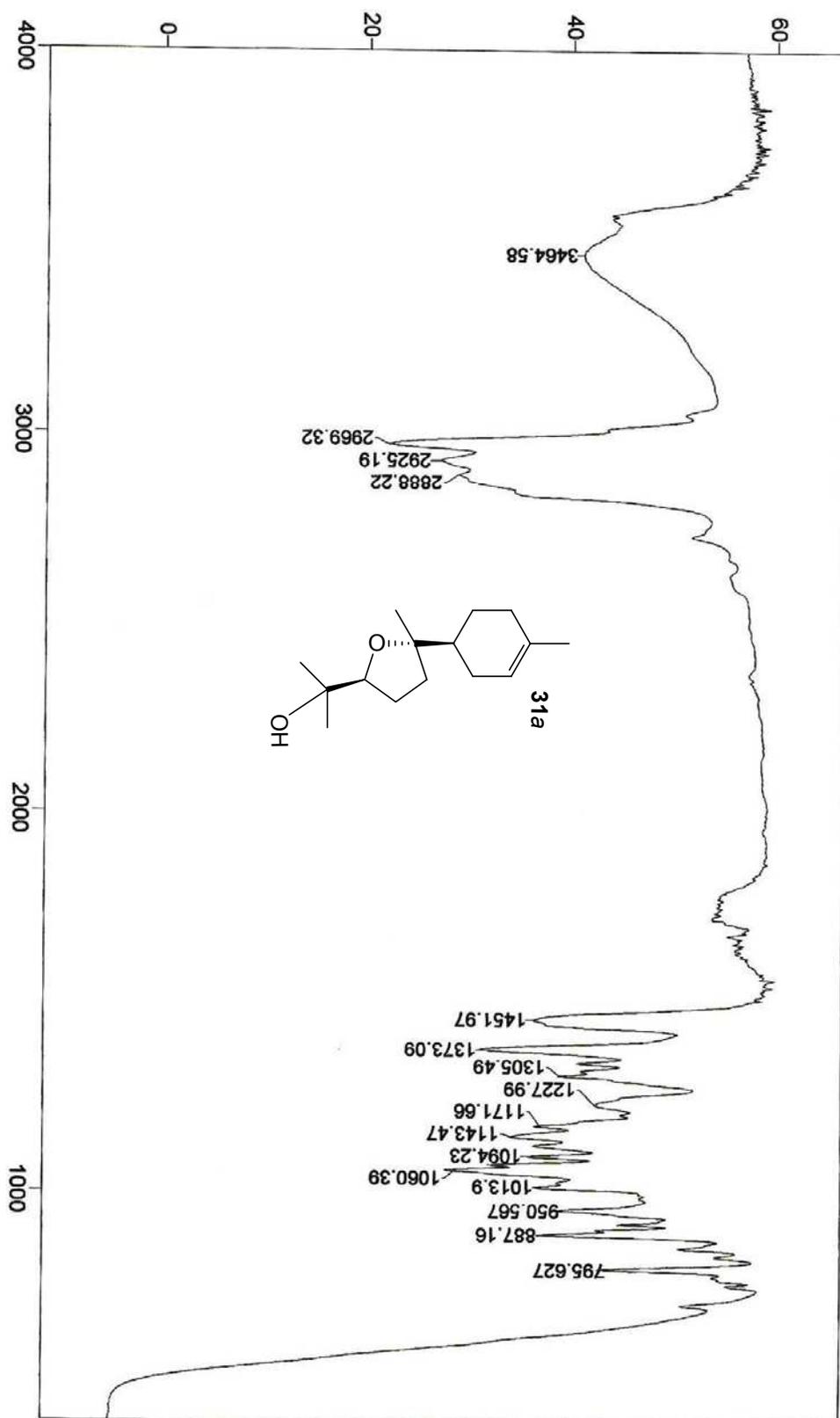
E.64: Espectro de RMN ^{13}C de **31a** (75 MHz, CDCl_3)



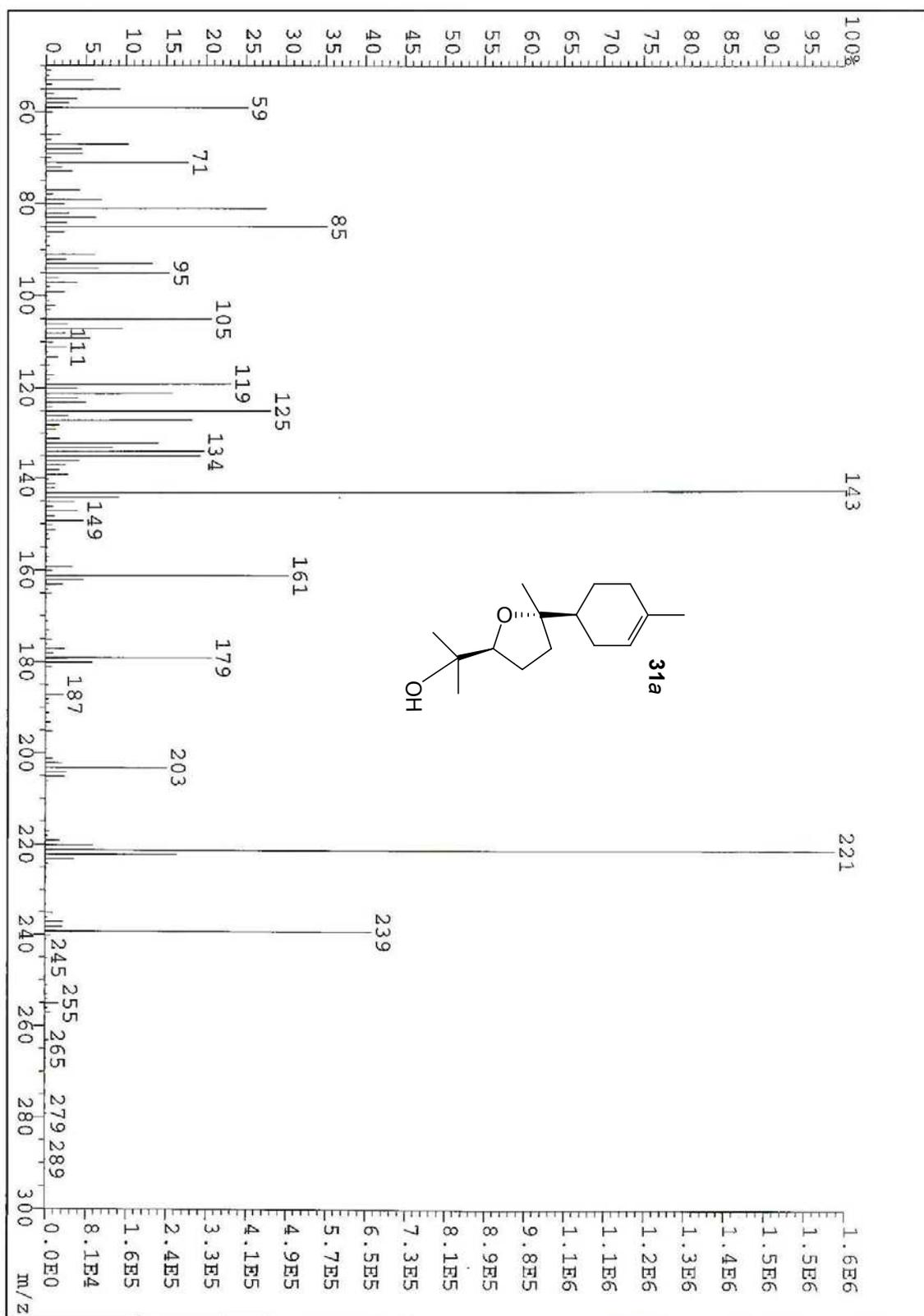
E.65: Espectro de RMN bidimensional COSY de **31a** (75 MHz, CDCl_3)



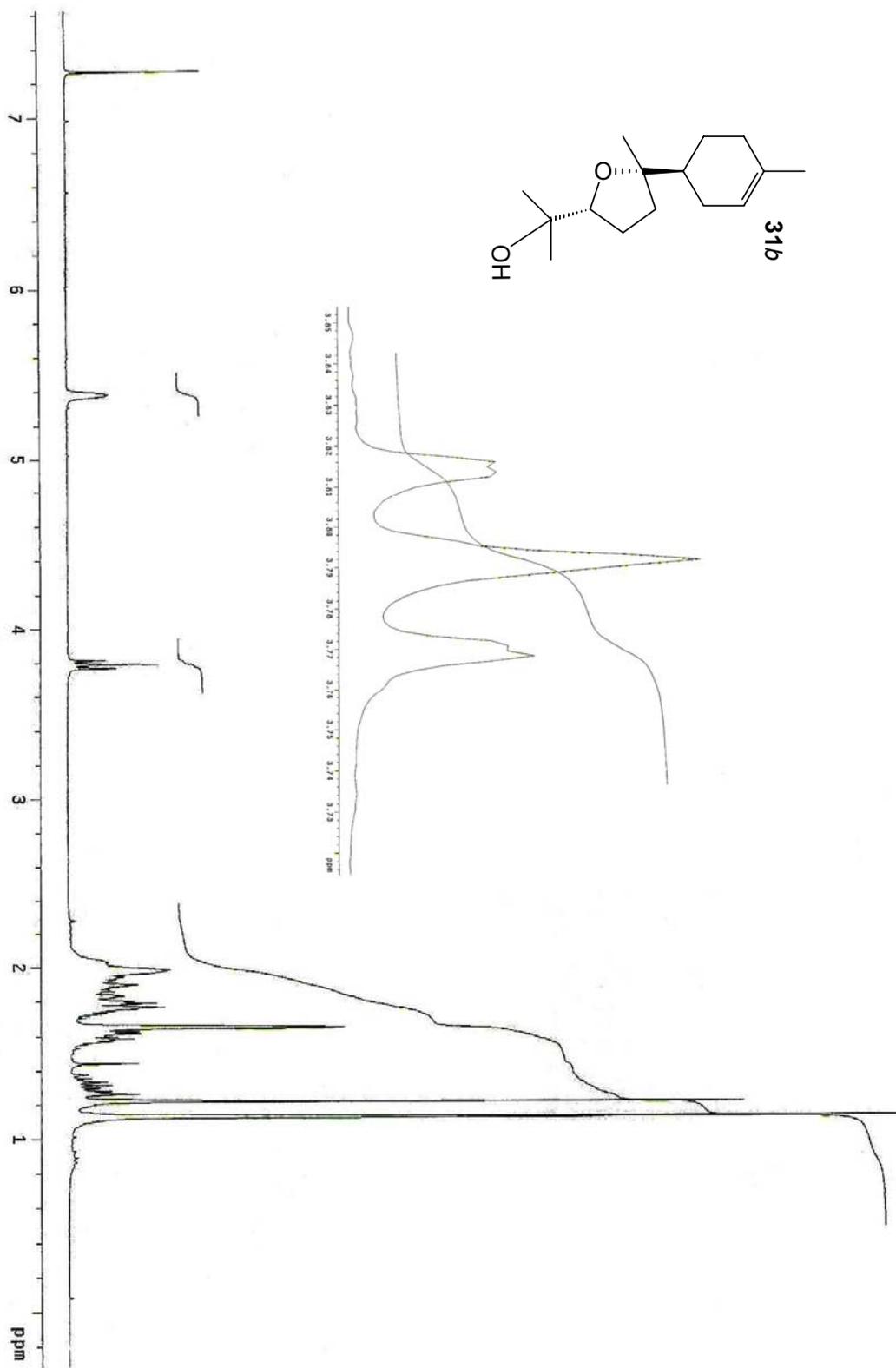
E.66: Espectro de RMN bidimensional HSQC de **31a** (75 MHz, CDCl₃)



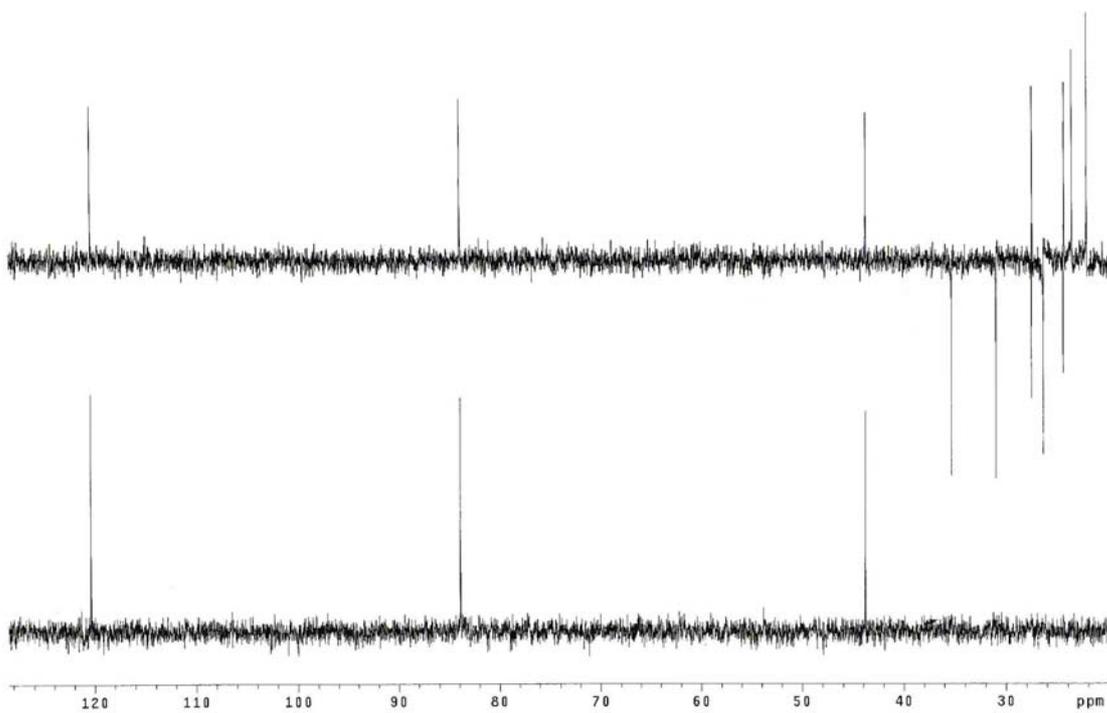
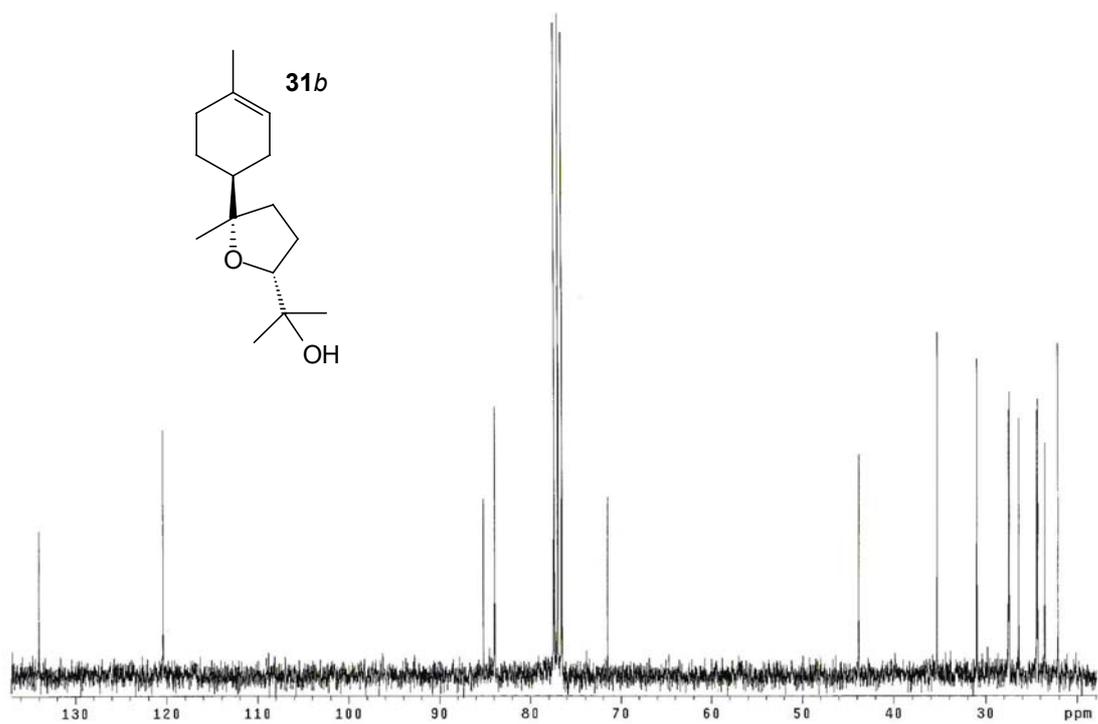
E.67: Espectro de IV de 31a (NaCl, filme)



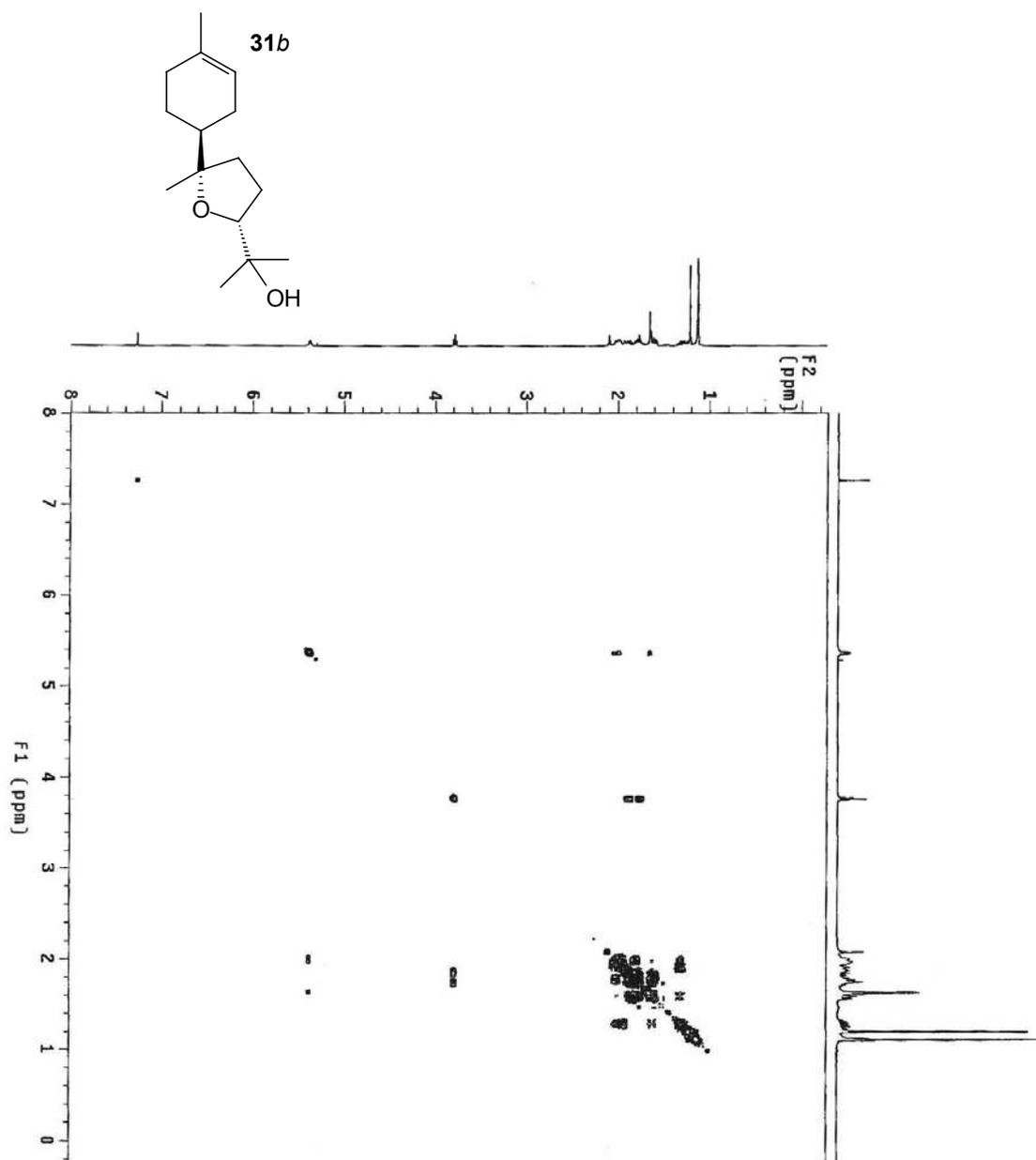
E.68: Espectro de Massas de 31a



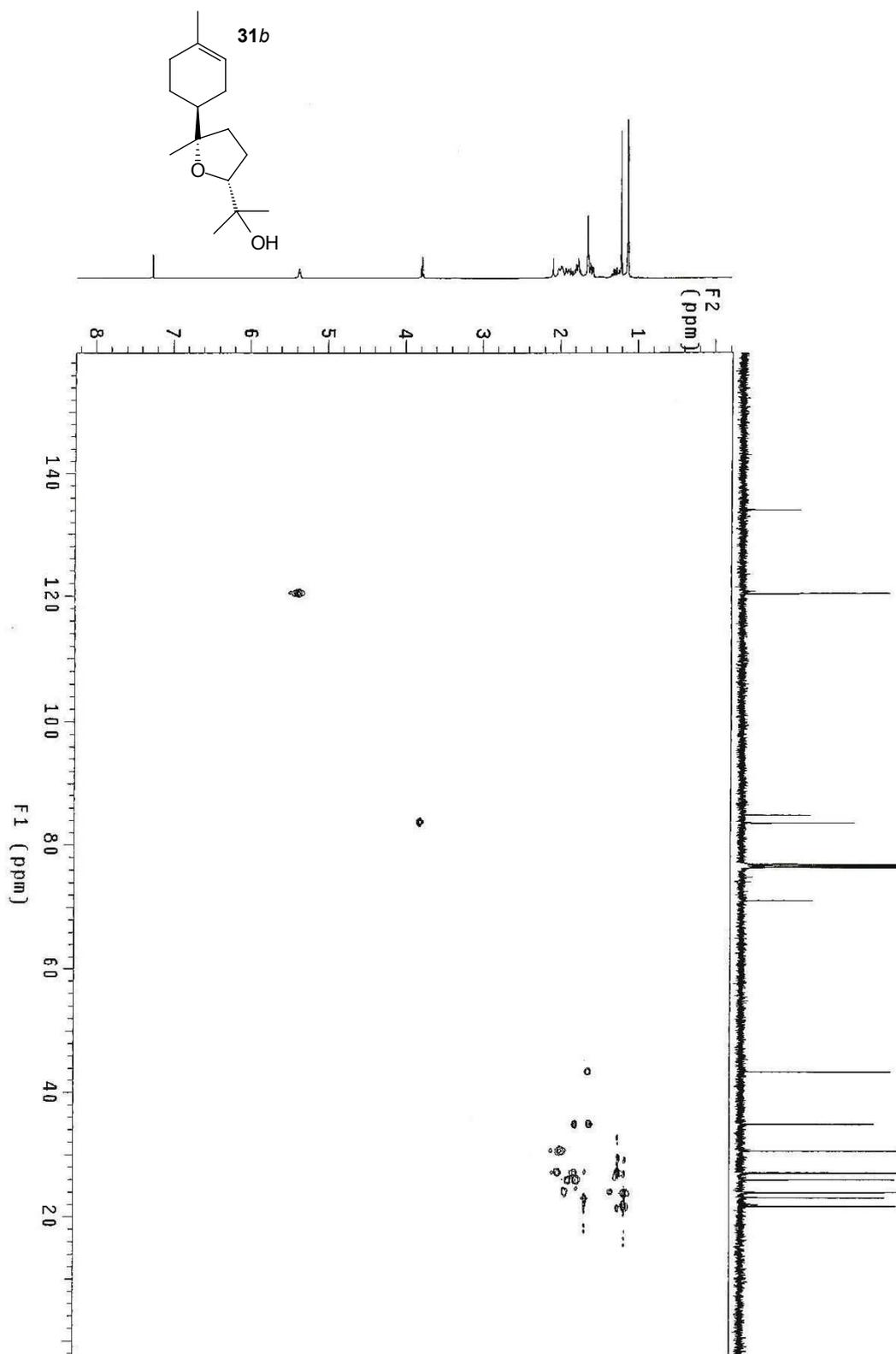
E.69: Espectro de RMN ^1H de **31b** (300 MHz, CDCl_3)



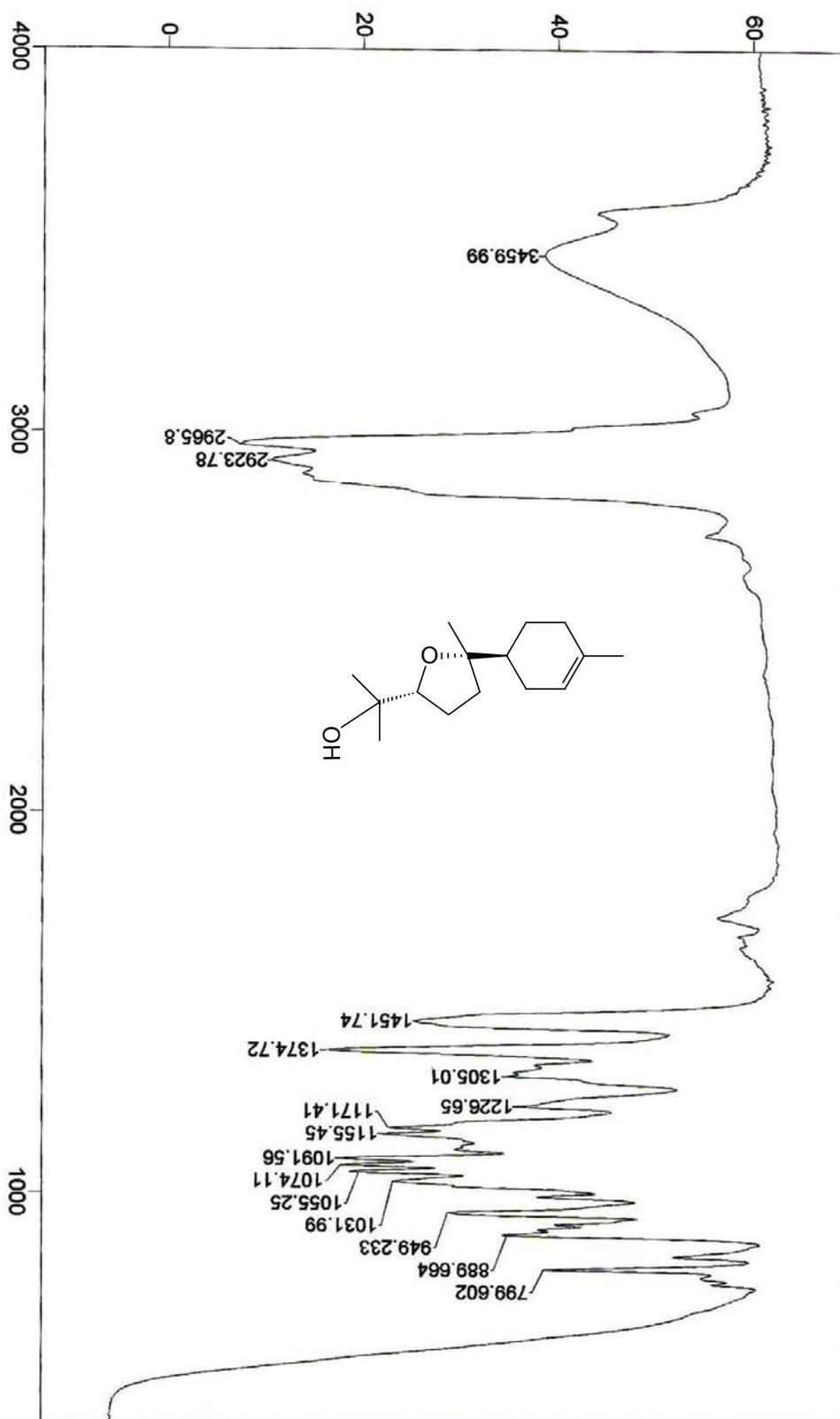
E.70: Espectro de RMN ^{13}C de **31b** (75 MHz, CDCl_3)



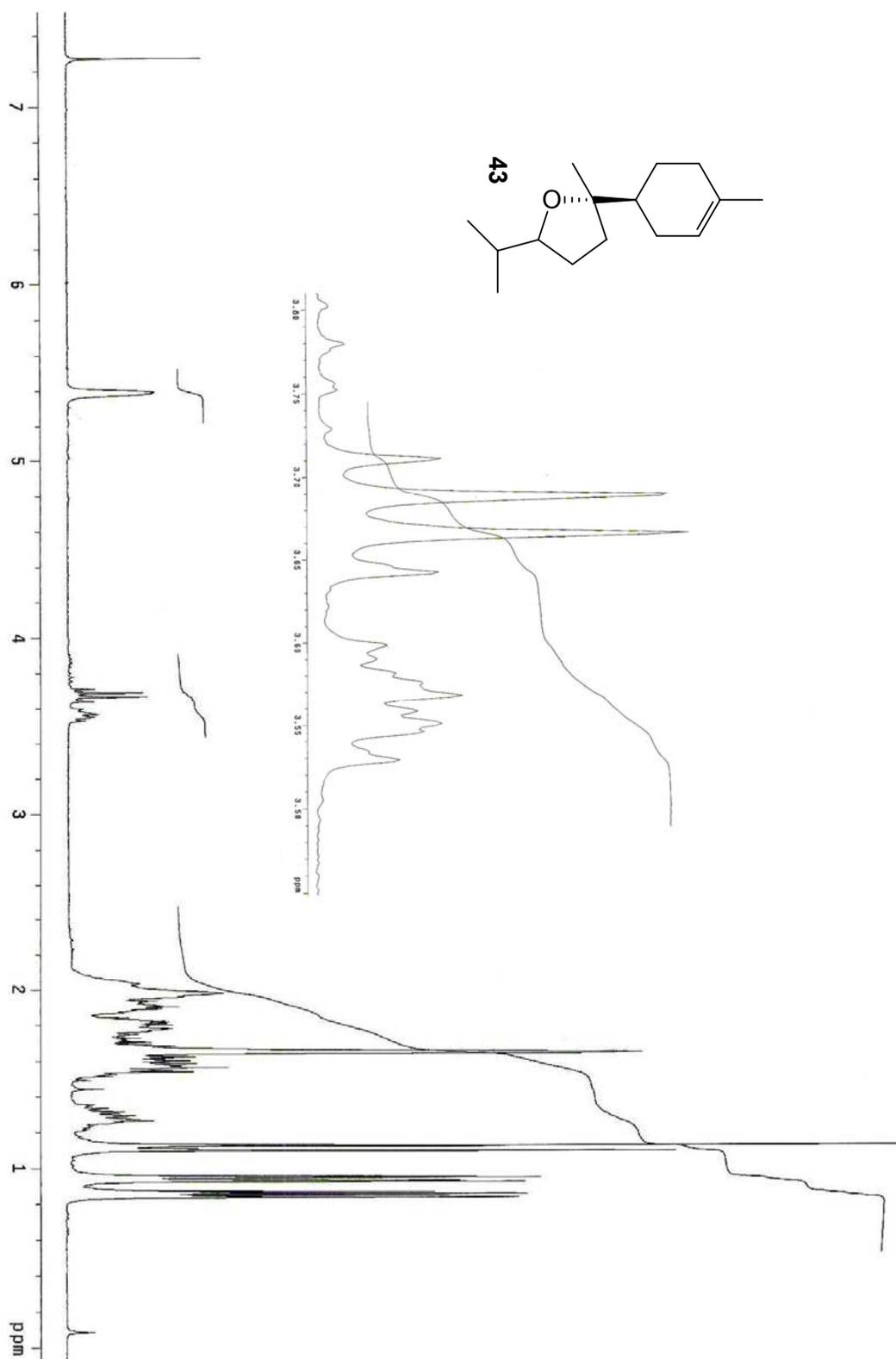
E.71: Espectro de RMN bidimensional COSY de **31b** (75 MHz, CDCl₃)



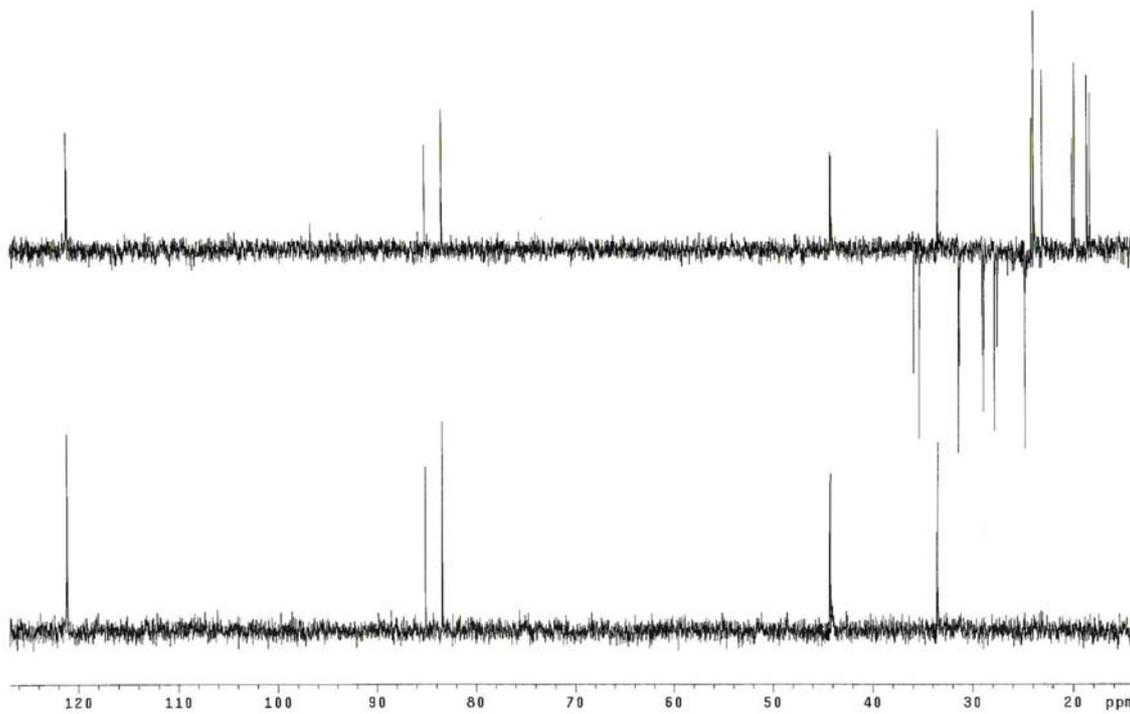
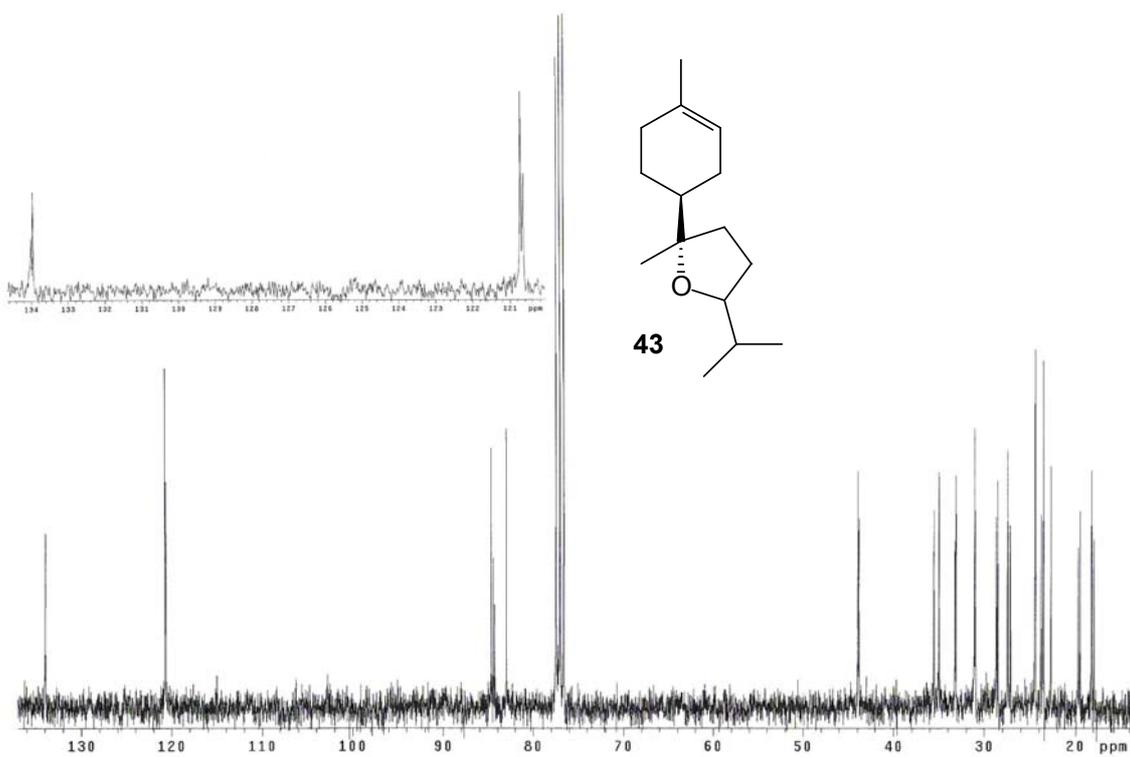
E.72: Espectro de RMN bidimensional HSQC de **31b** (75 MHz, CDCl₃)



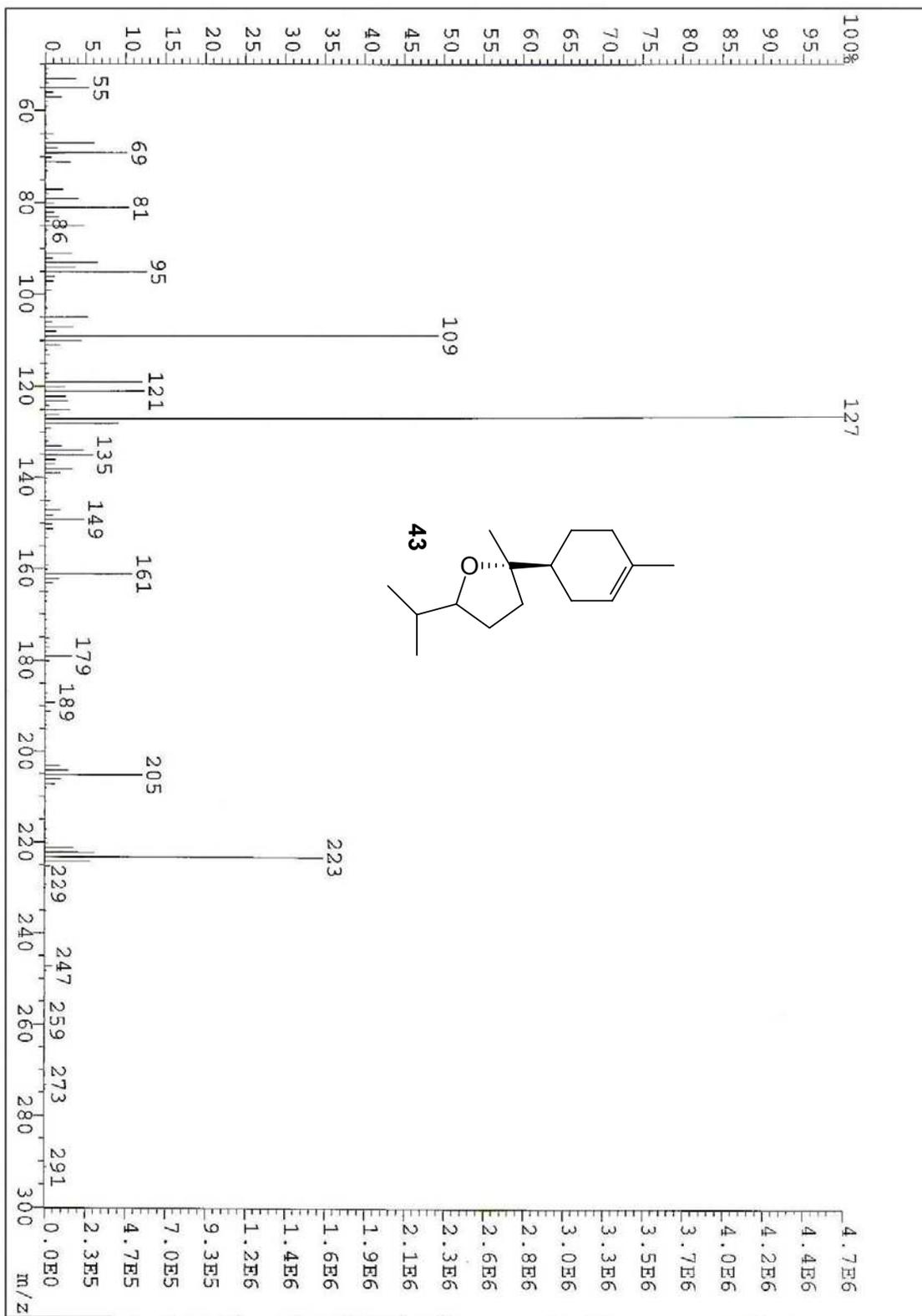
E.73: Espectro de IV de 31b (NaCl, filme)



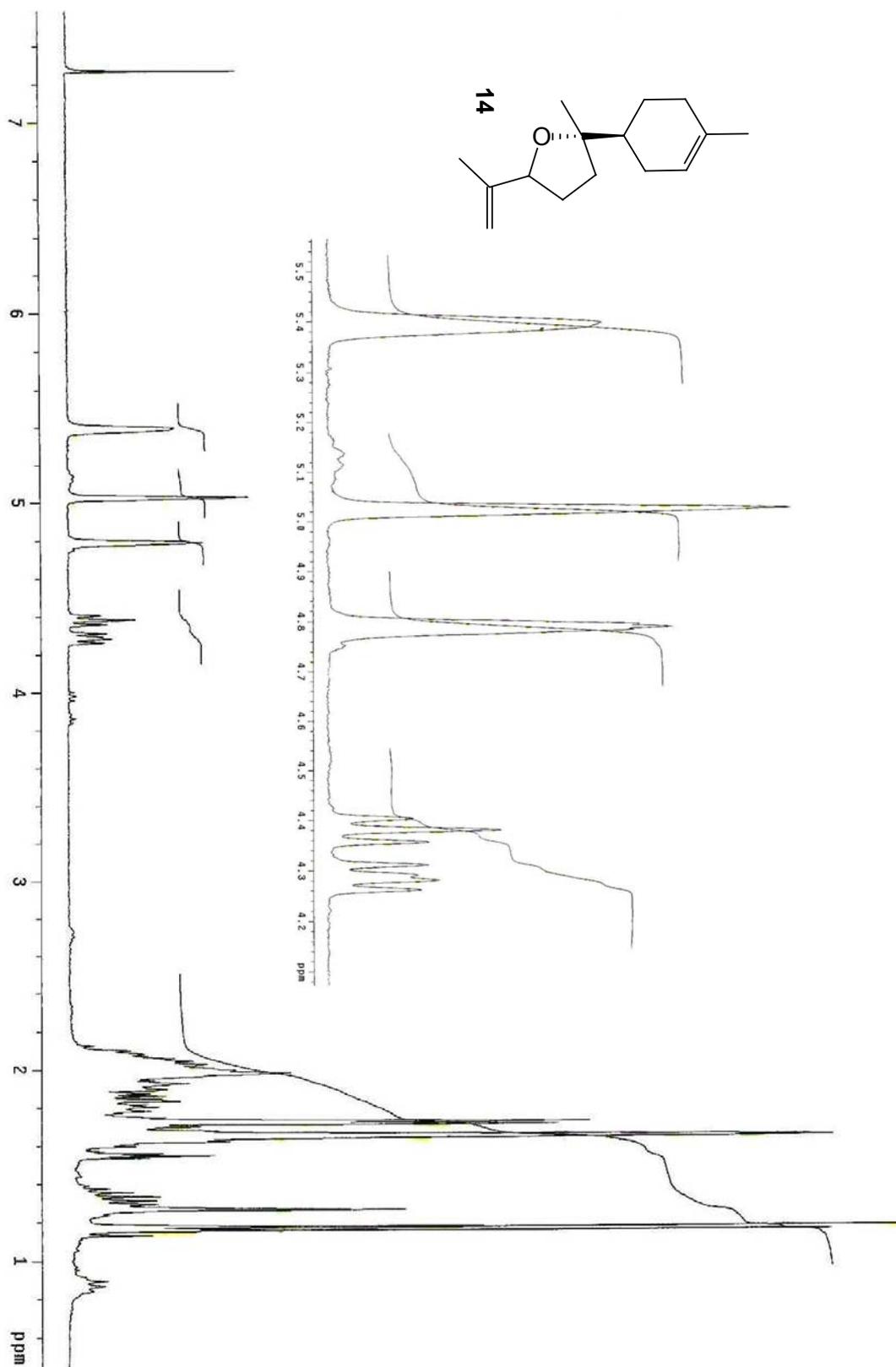
E.74: Espectro de RMN ^1H de **43** (300 MHz, CDCl_3)



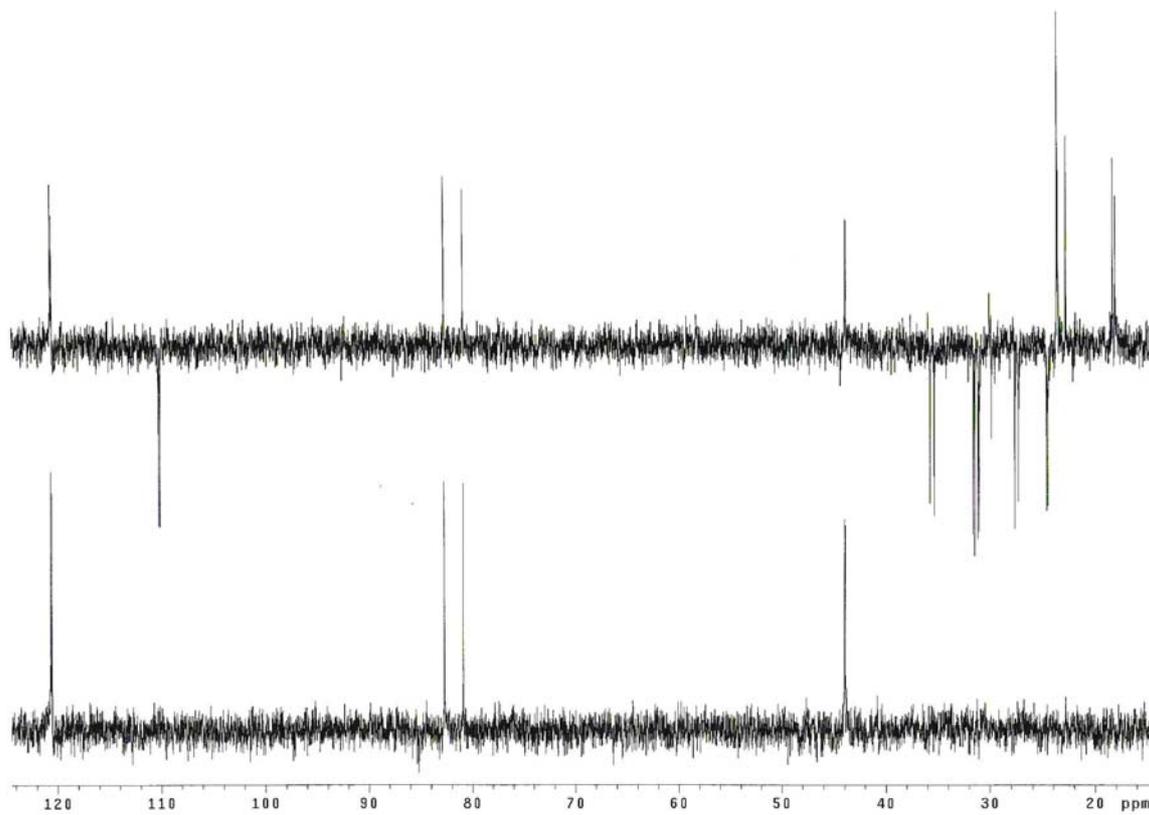
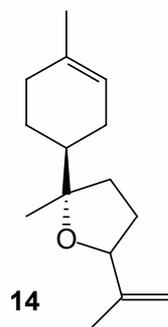
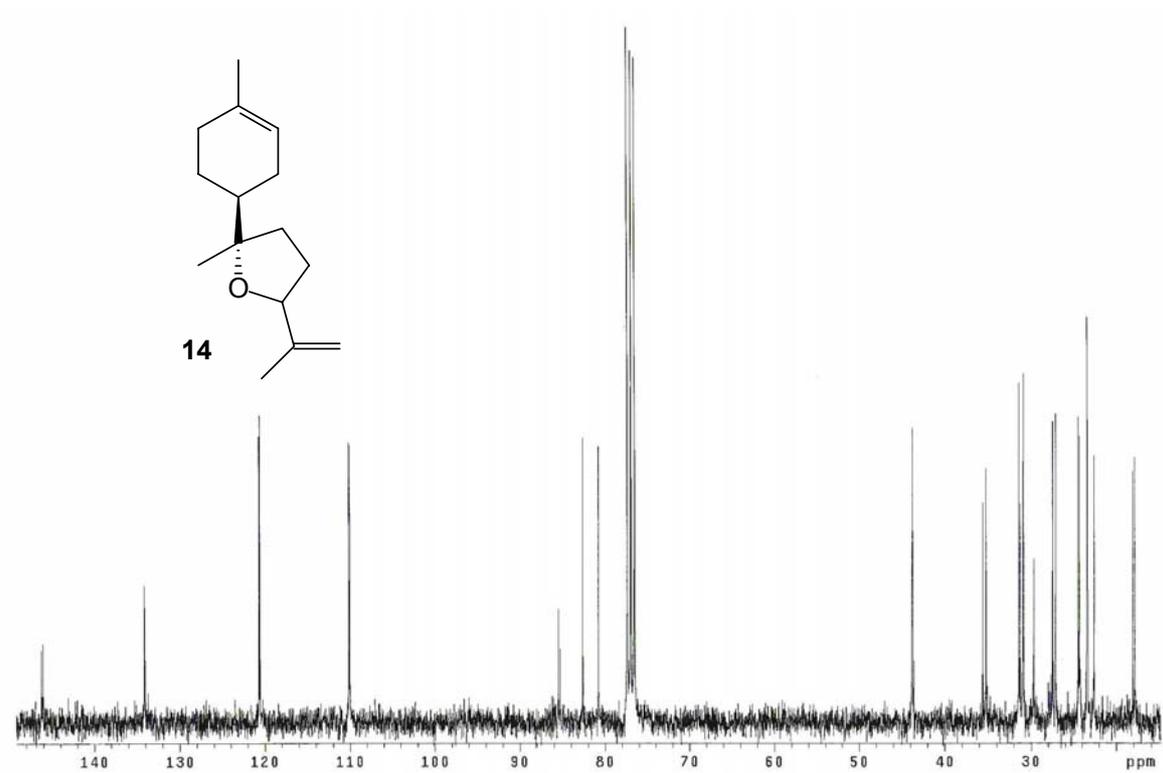
E.75: Espectro de RMN ^{13}C de **43** (75 MHz, CDCl_3)



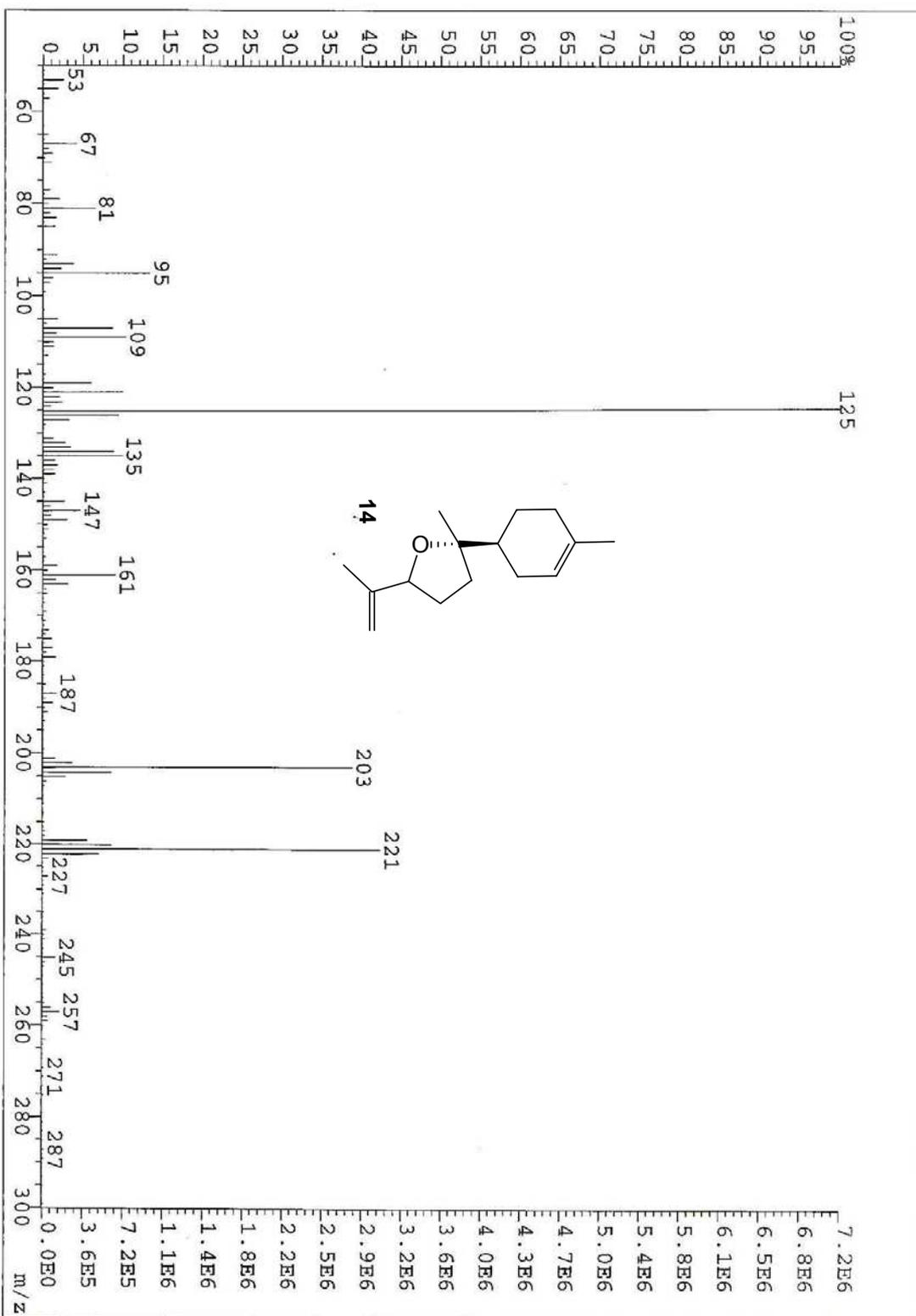
E.76: Espectro de Massas de 43



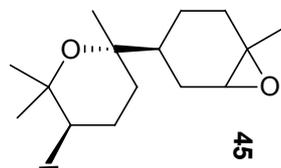
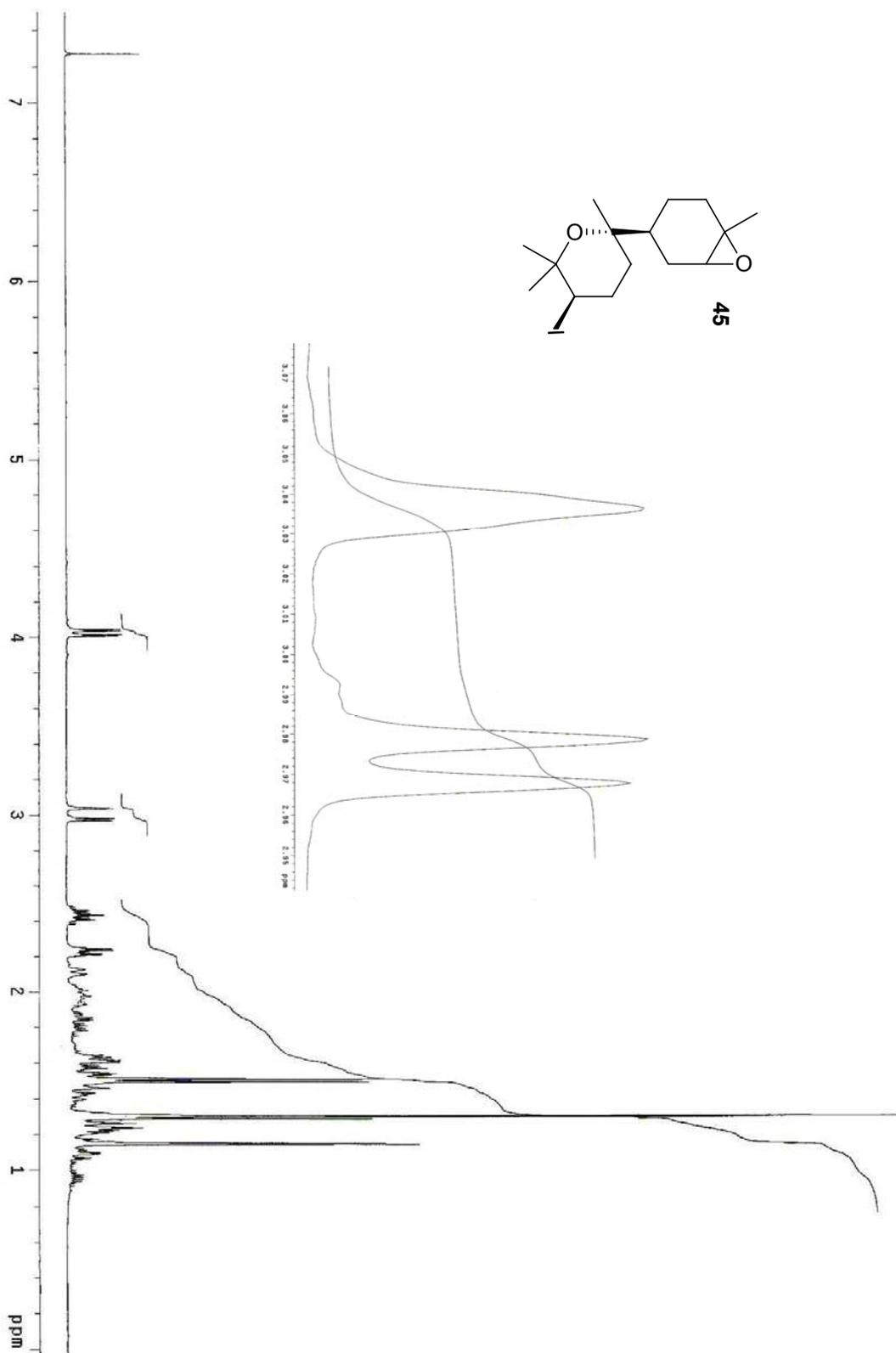
E.77: Espectro de RMN ^1H de **14** (300 MHz, CDCl_3)



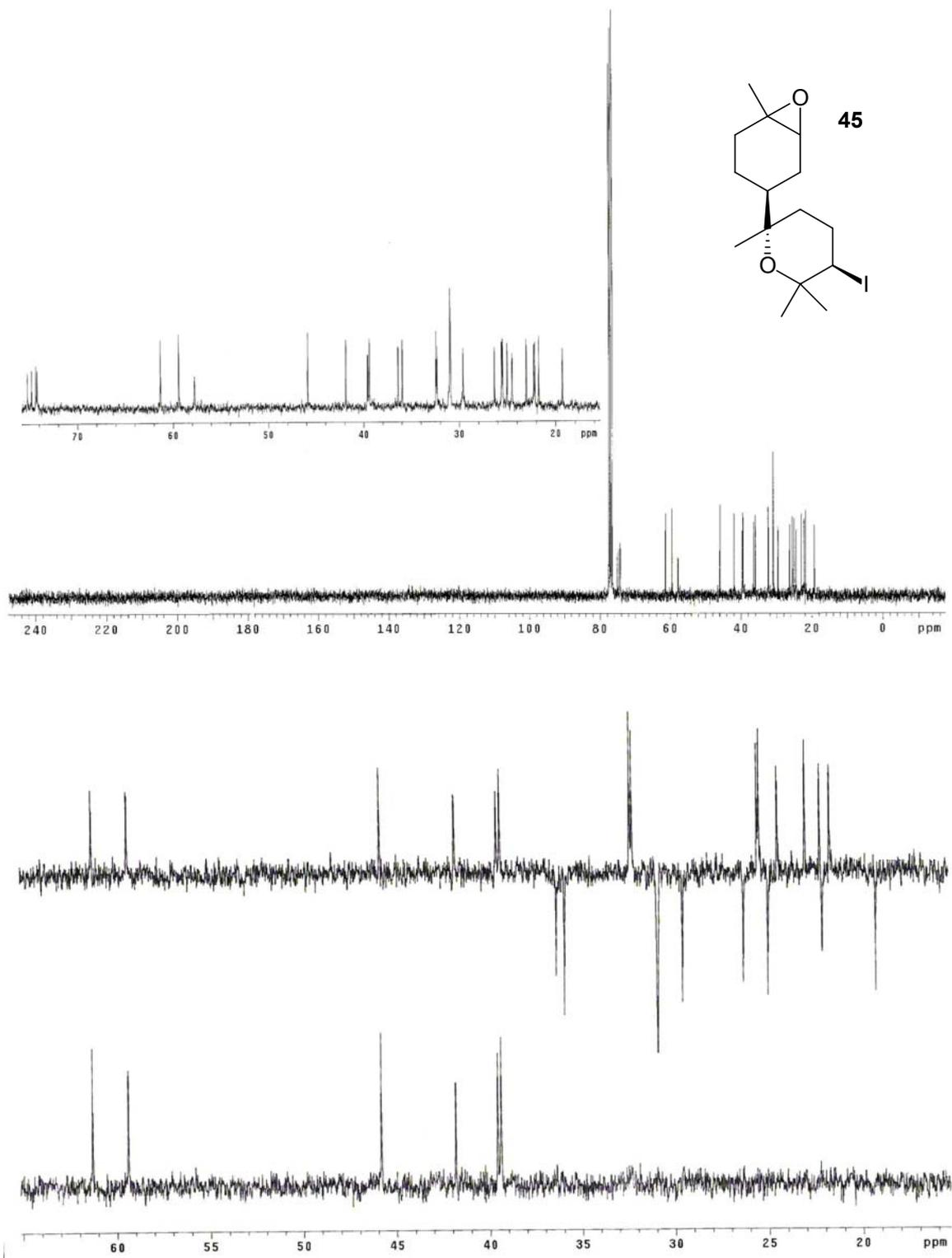
E.78: Espectro de RMN ^{13}C de **14** (75 MHz, CDCl_3)



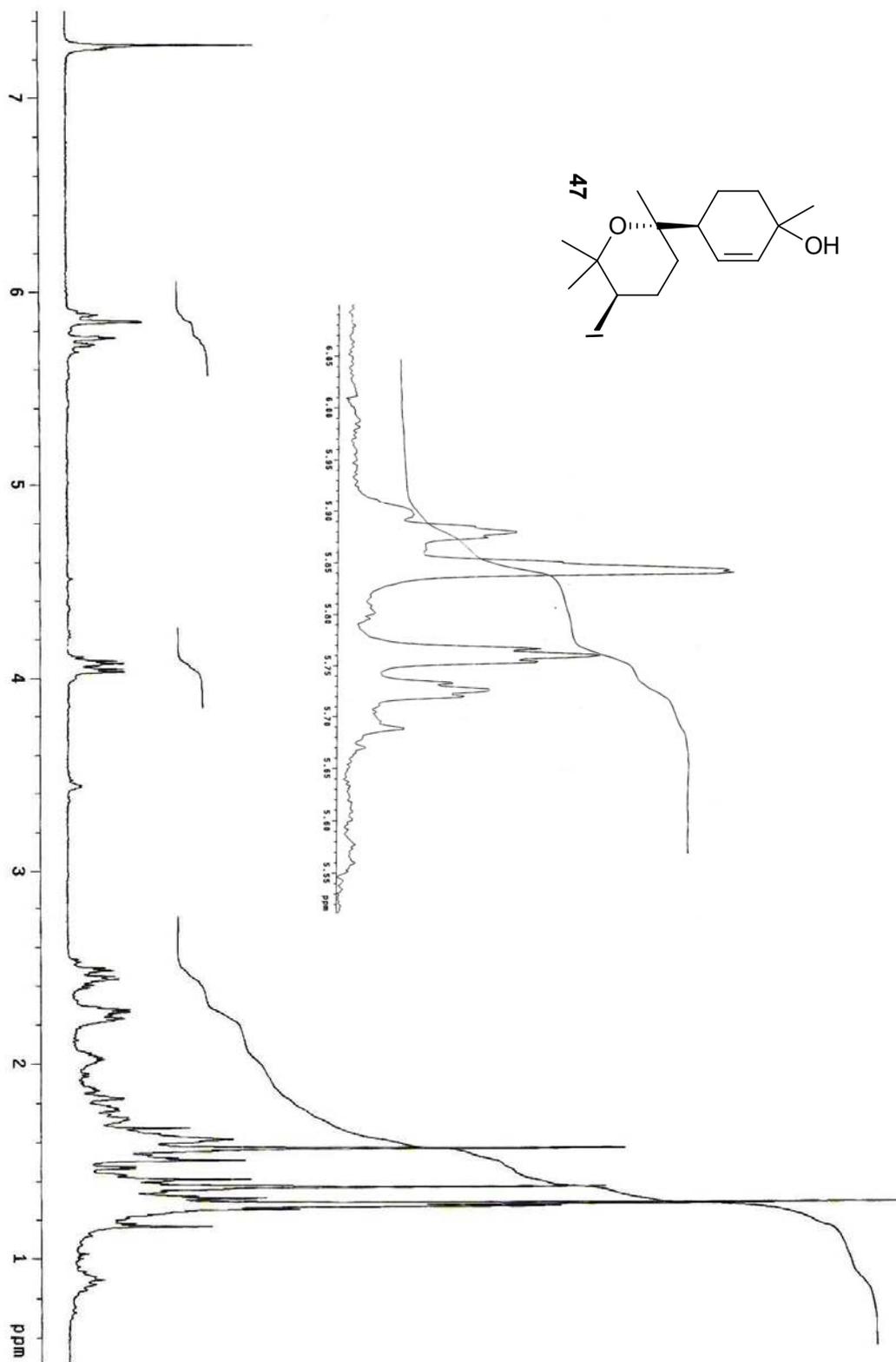
E.79: Espectro de Massas de 14



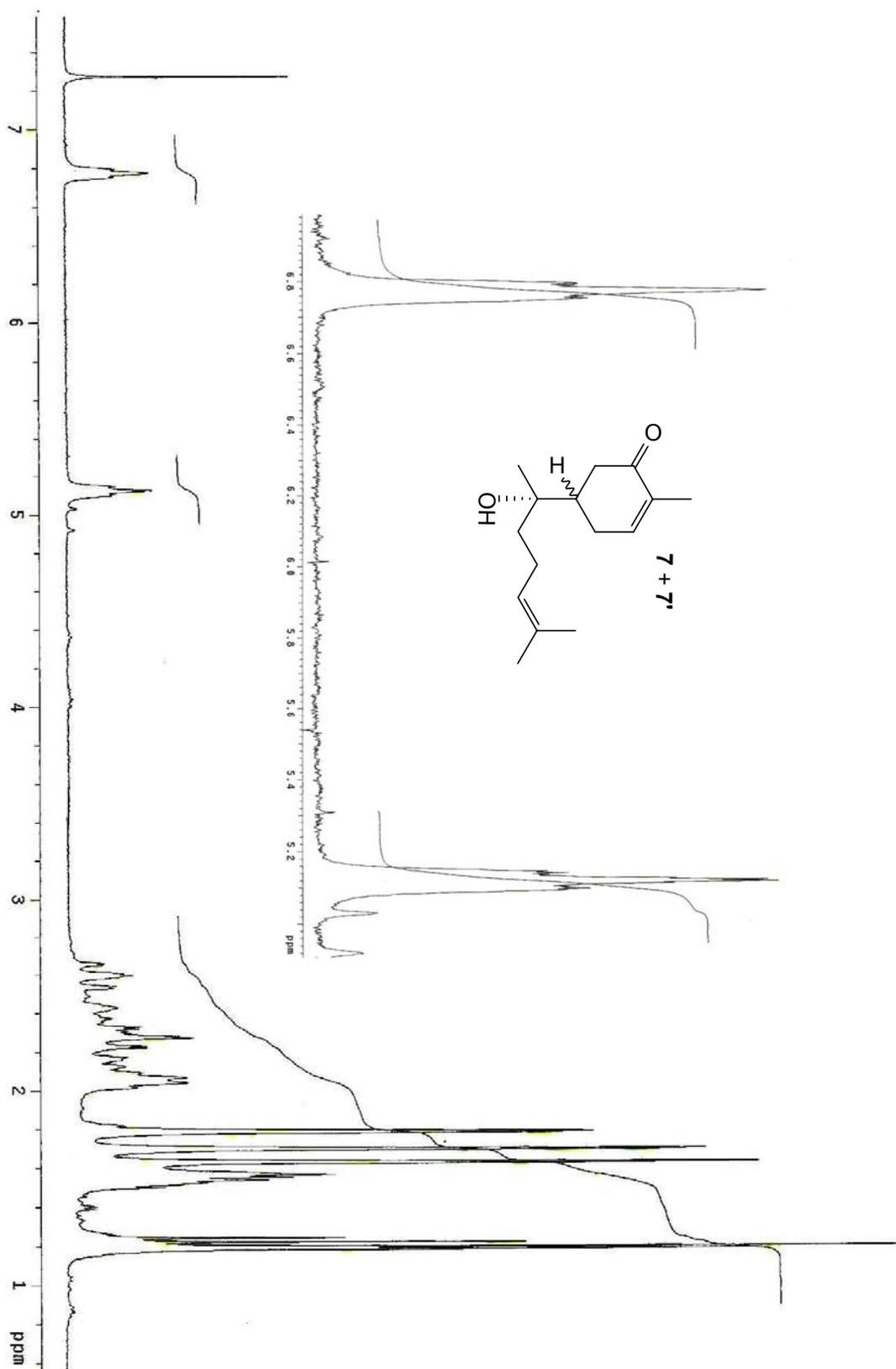
E.80: Espectro de RMN ^1H de **45** (300 MHz, CDCl_3)



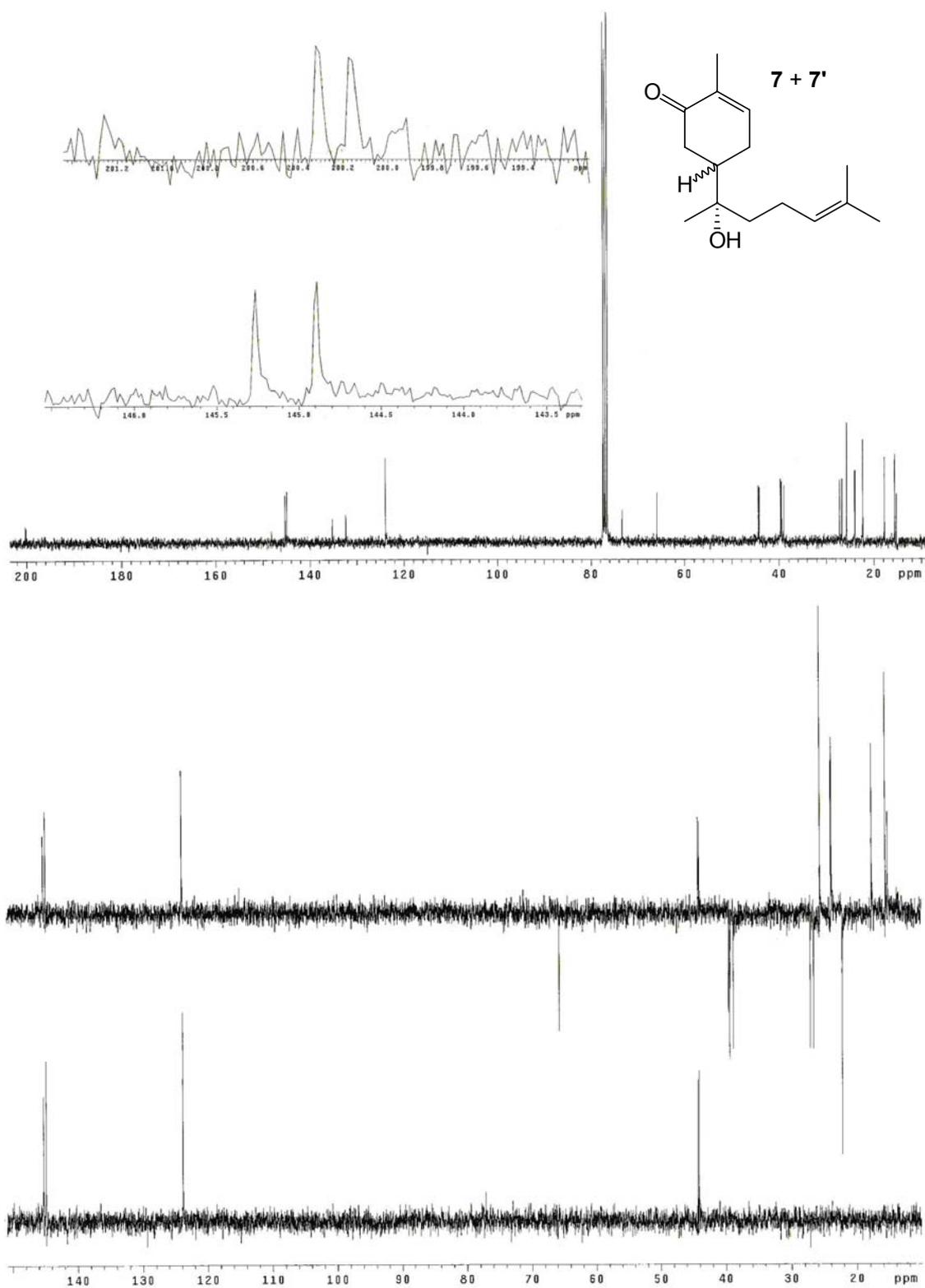
E.81: Espectro de RMN ^{13}C de **45** (75 MHz, CDCl_3)



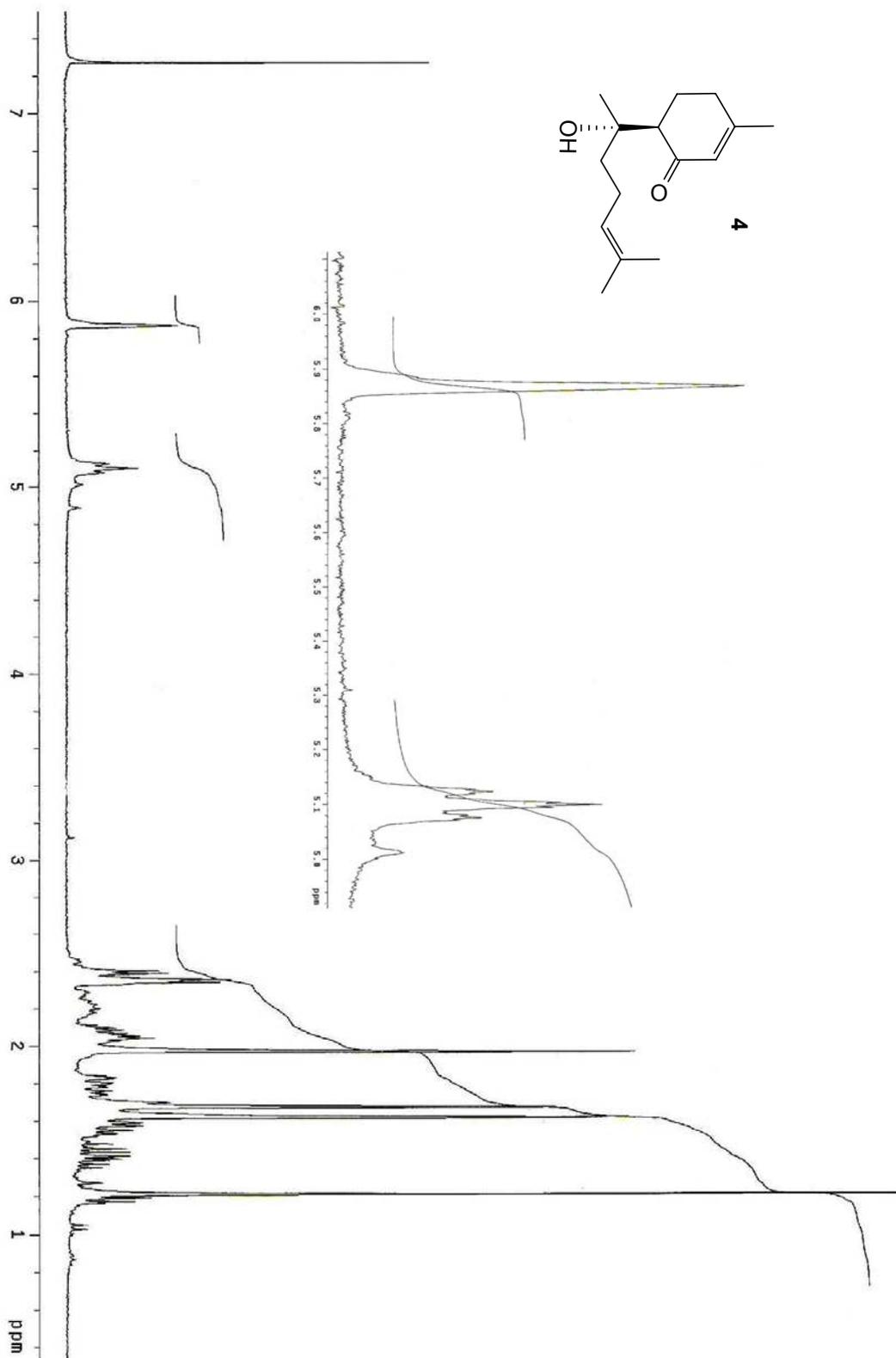
E.82: Espectro de RMN ¹H de 47 (300 MHz, CDCl₃)



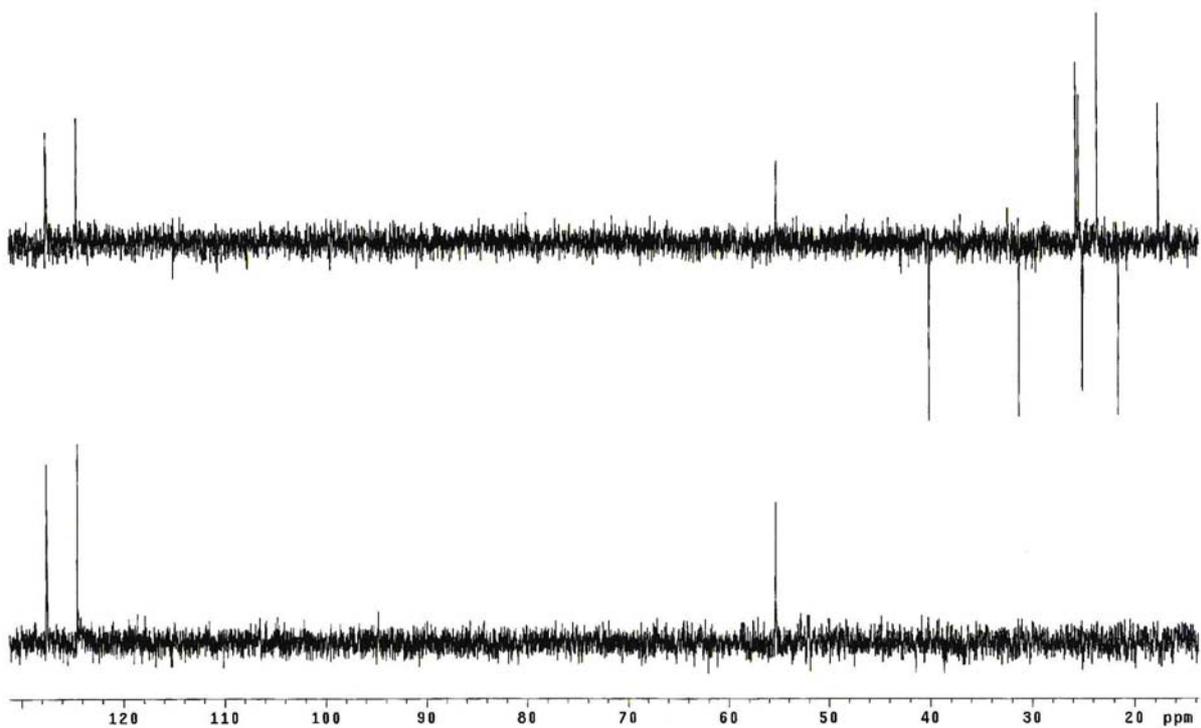
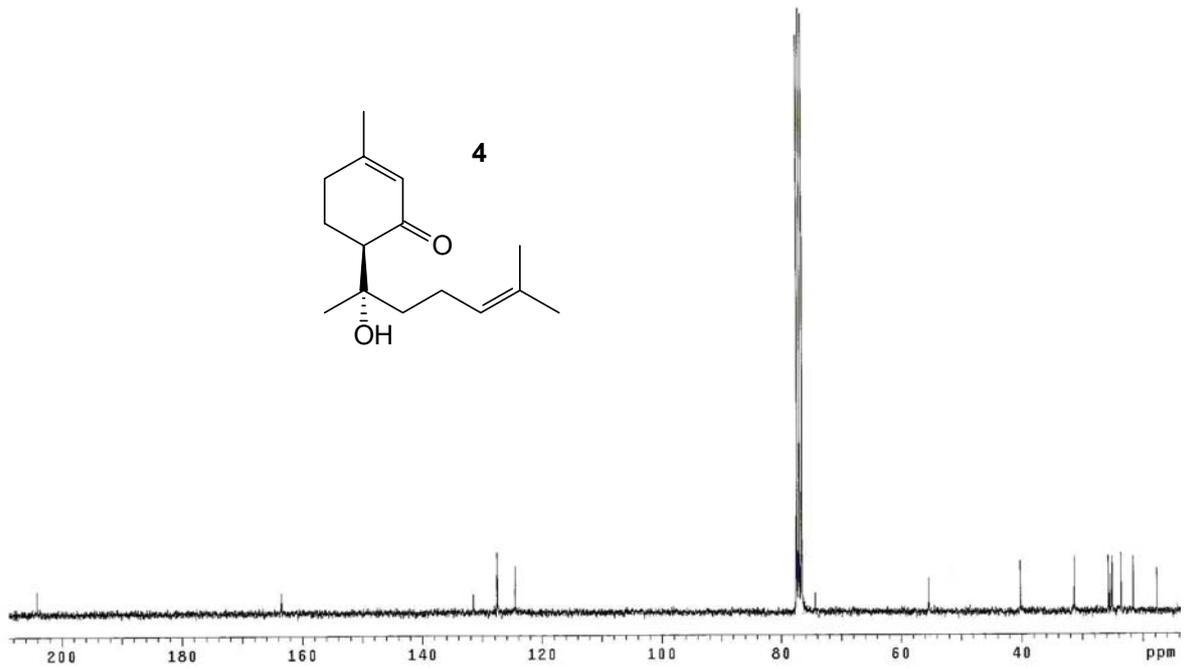
E.83: Espectro de RMN ^1H de 7 + 7' (300 MHz, CDCl_3)



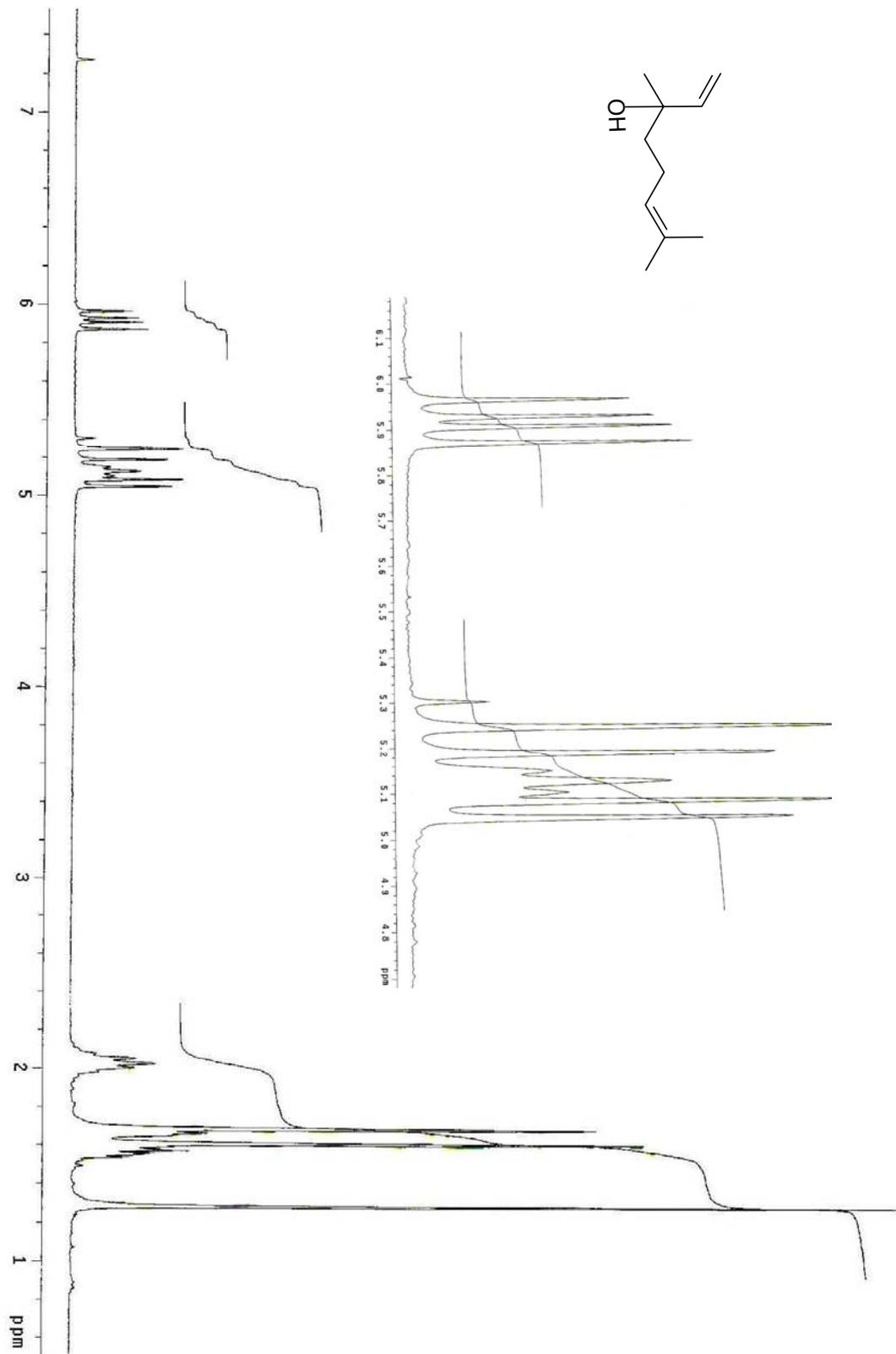
E.84: Espectro de RMN ^{13}C de 7 + 7' (75 MHz, CDCl_3)



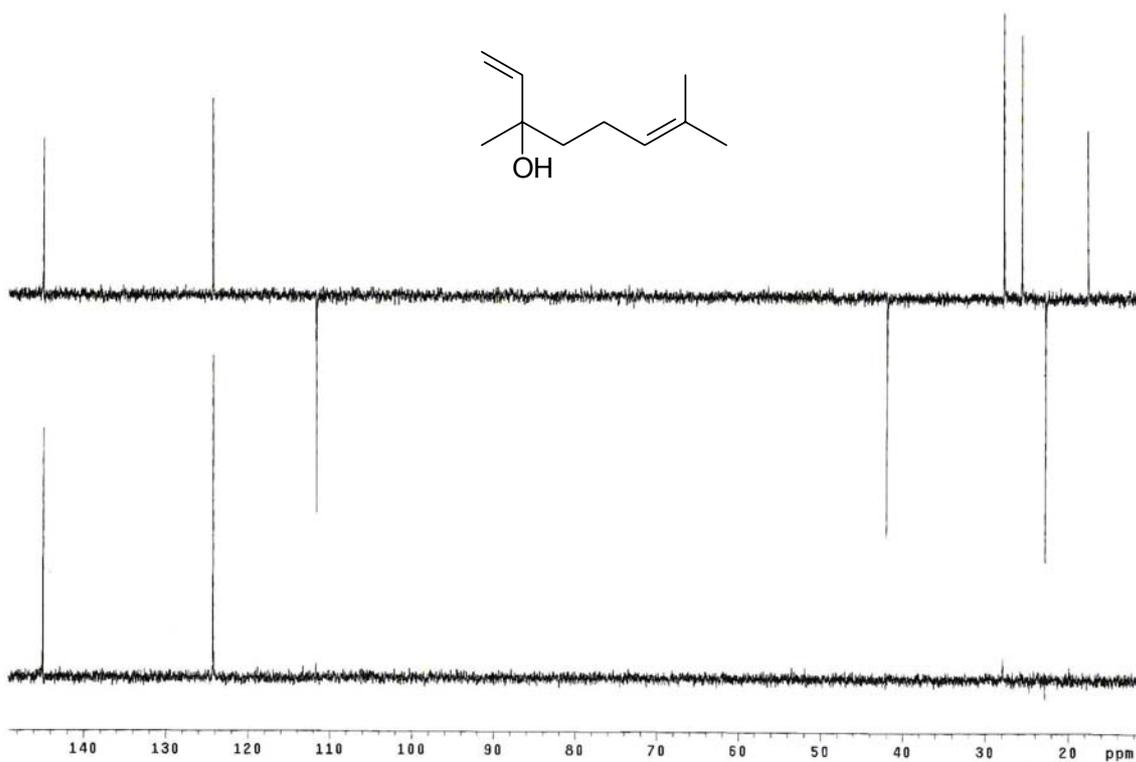
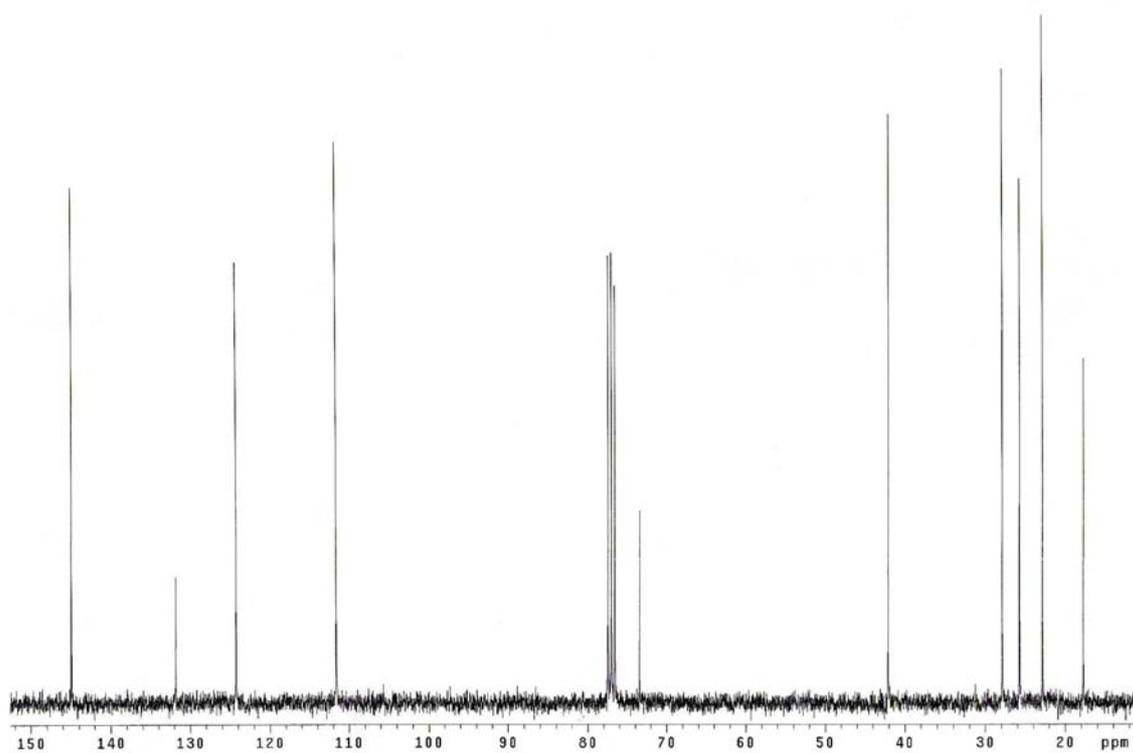
E.85: Espectro de RMN ^1H da (+)-*epi*-hernandulcina **4** (300 MHz, CDCl_3)



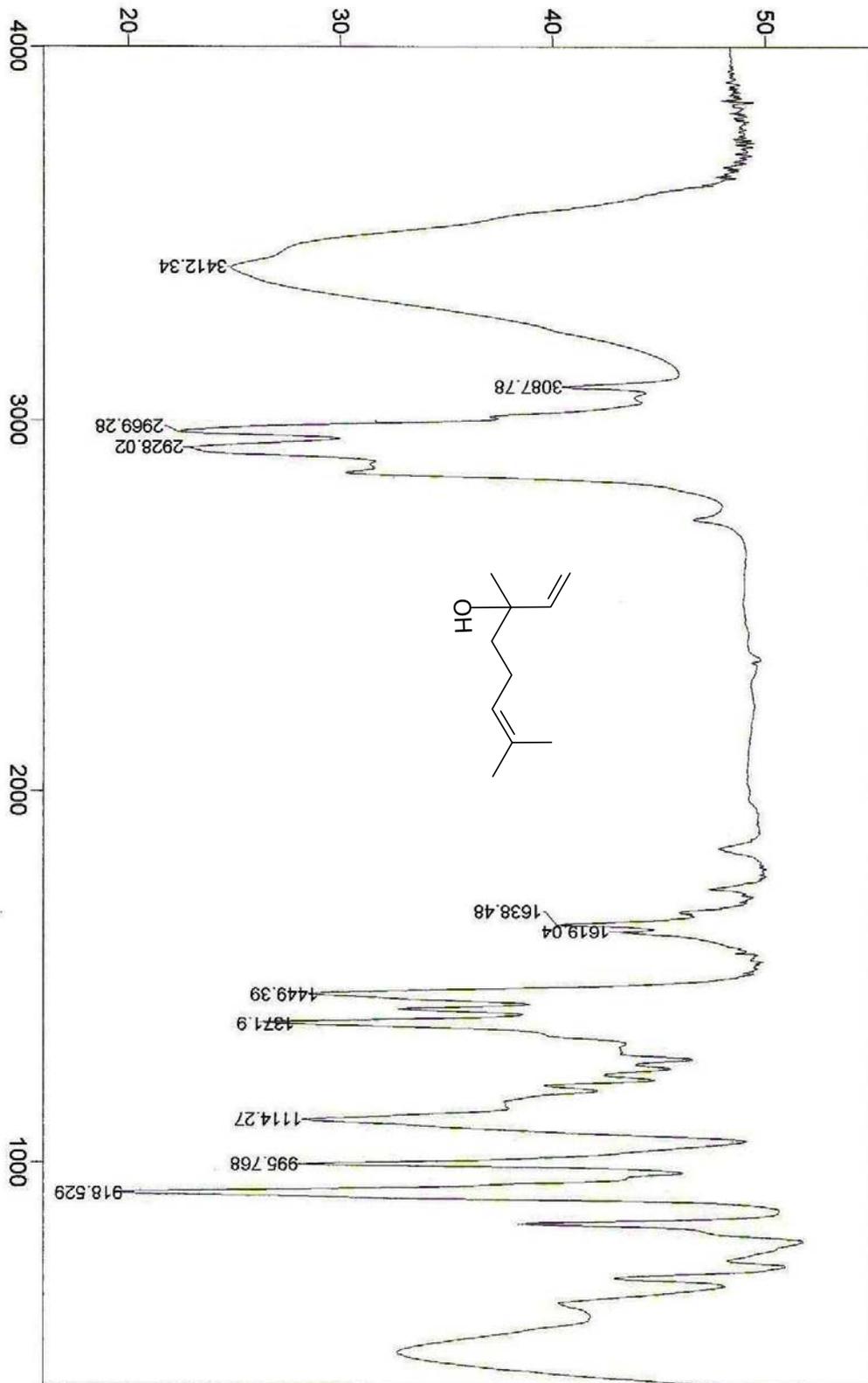
E.86: Espectro de RMN ^{13}C da (+)-*epi*-hernandulcina **4** (75 MHz, CDCl_3)



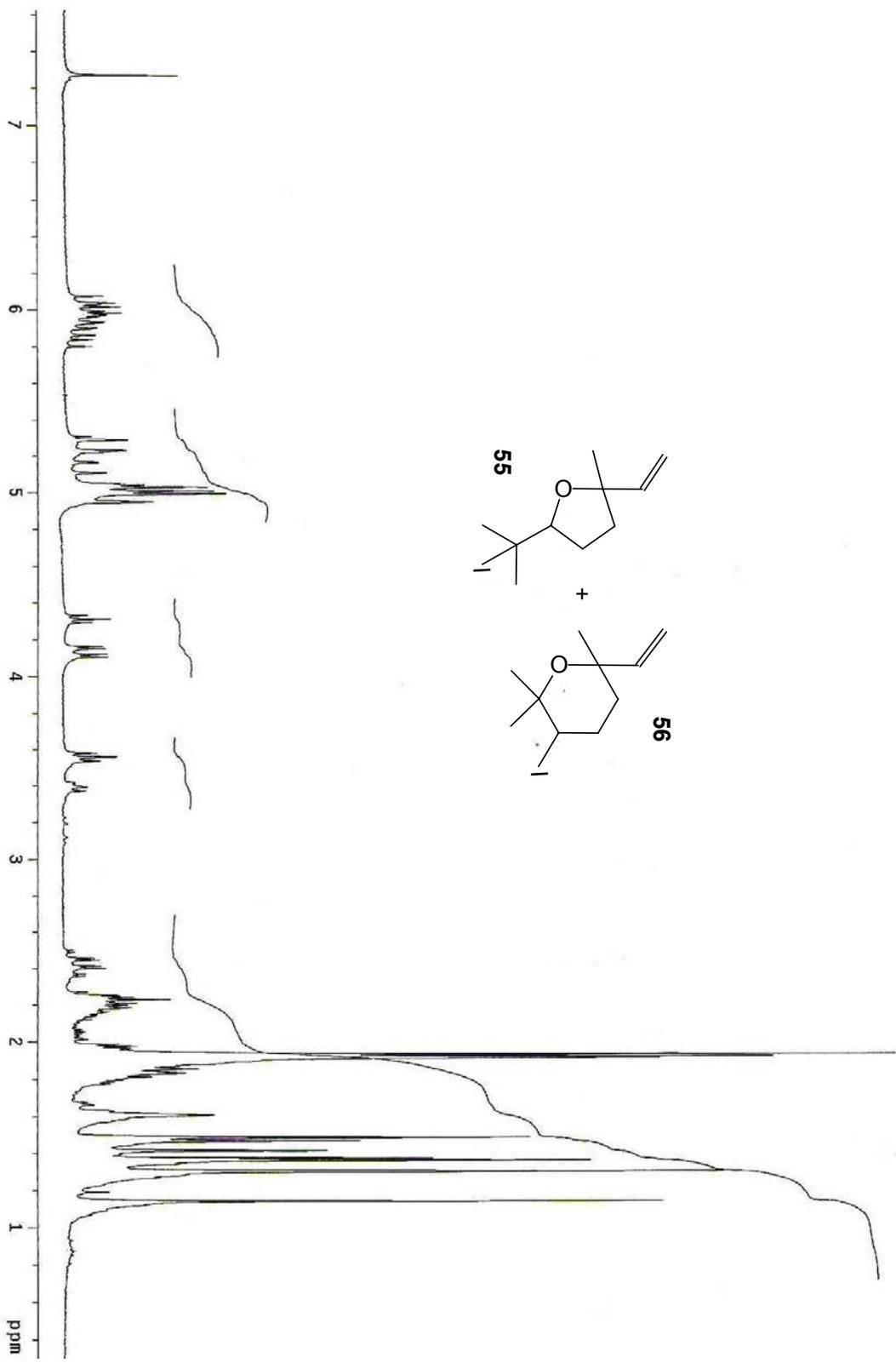
E.87: Espectro de RMN ^1H do **linalool** (300 MHz, CDCl_3)



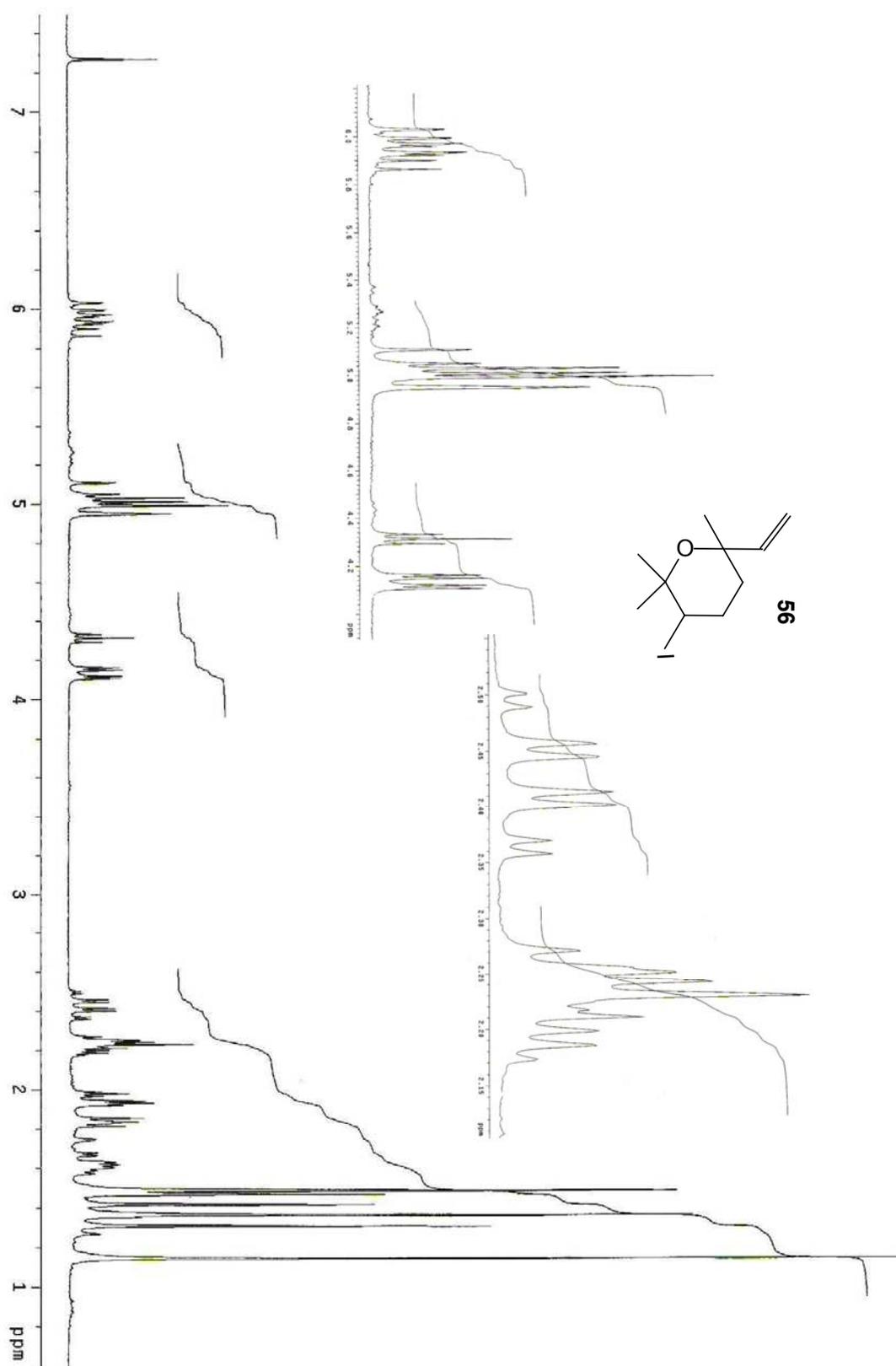
E.88: Espectro de RMN ^{13}C do **linalool** (75 MHz, CDCl_3)



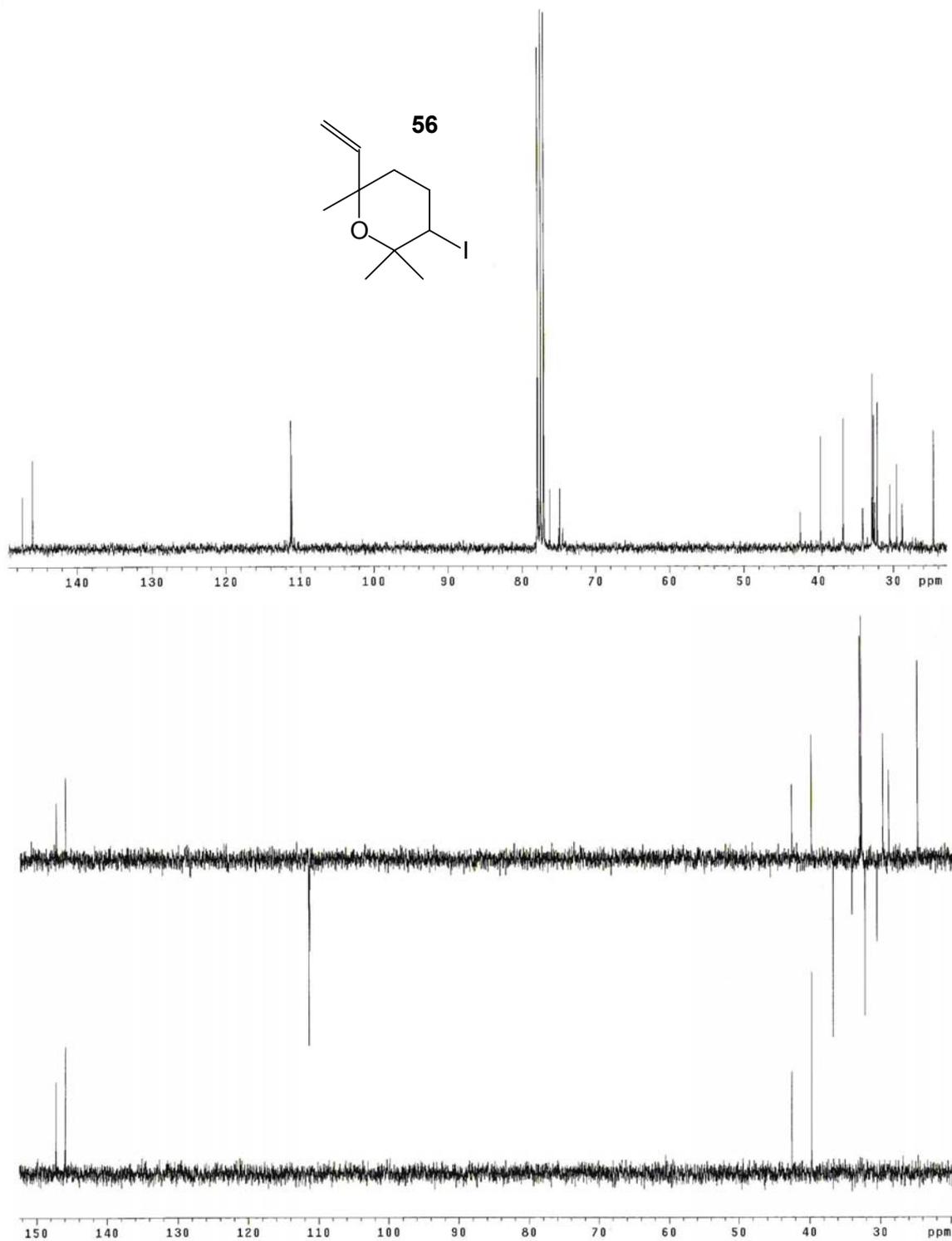
E.89: Espectro de IV do linalool (NaCl, filme)



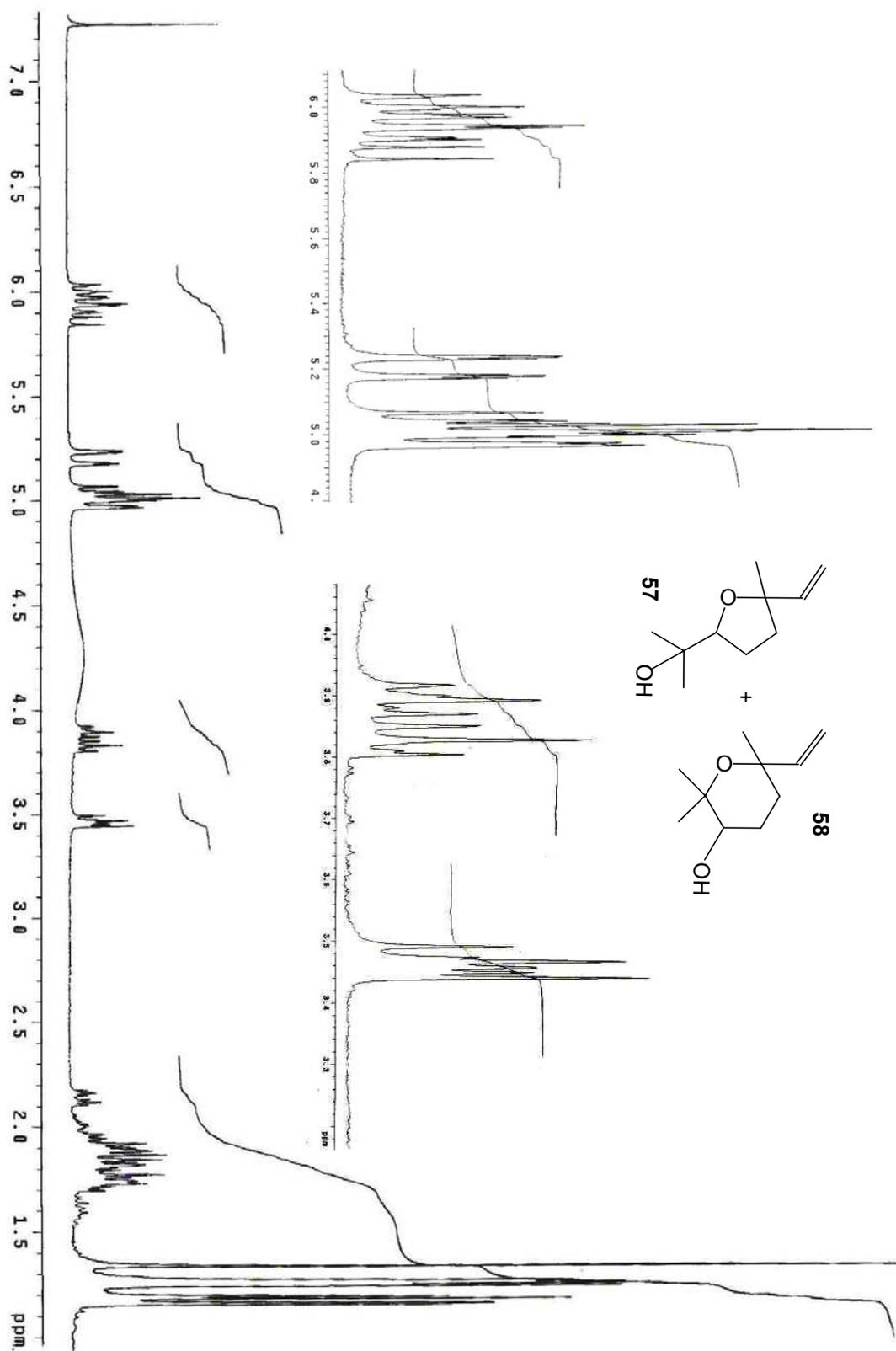
E.90: Espectro de RMN ¹H da mistura 1:1,2 de **55:56** (300 MHz, CDCl₃)



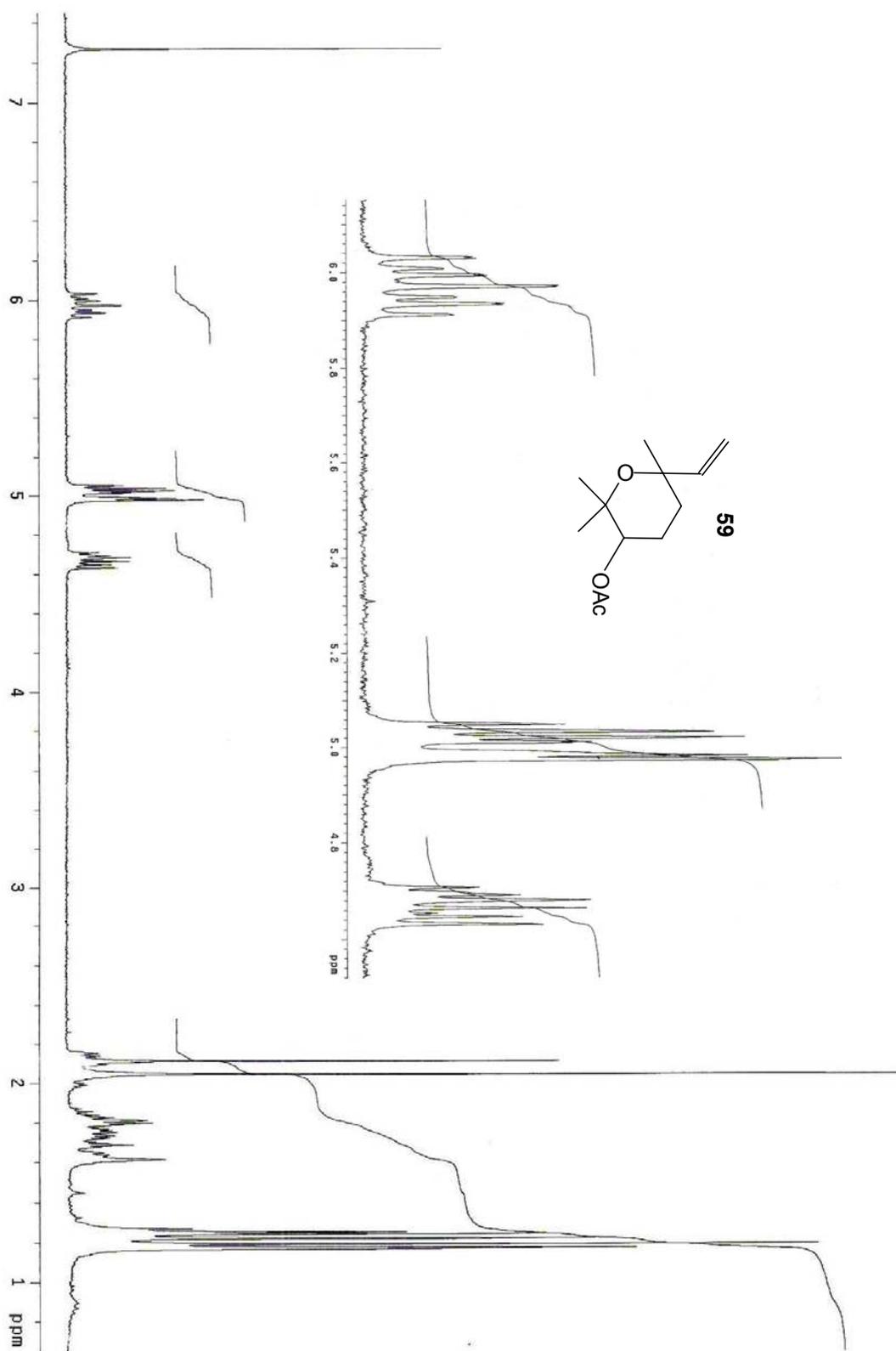
E.91: Espectro de RMN ^1H de **56** (300 MHz, CDCl_3)



E.92: Espectro de RMN ^{13}C de **56** (75 MHz, CDCl_3)



E.93: Espectro de RMN ^1H da mistura 1:1 de **57** + **58** (300 MHz, CDCl_3)



E.94: Espectro de RMN ^1H de **59** (300 MHz, CDCl_3)