

Este exemplar corresponde a redação final da
Tese defendida por Cesar Roberto Silva de Rosso
e Aprovada pela Comissão Julgadora

Campinas, 3 de março de 1989



Síntese de Feromônios

Frontalina e exo-Brevicomina

Cesar Roberto S. de Rosso

Tese de mestrado

Orientador: Prof. Dr. Paulo M. Inamura

Aos meus pais, Francisco e

Lêda e ao meu irmão

Gilberto

Agradecimentos

Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas facilidades concedidas para realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo M. Imamura pela orientação e amizade.

Ao CNPq, CAPES, UNICAMP, pelas bolsas concedidas.

Ao FAP, FINEP, CNPq, pelo financiamento deste projeto.

A Luca, Pedro, Ricardo e Júlio pela convivência em nossa casa.

Ao Renato e sua família pelo carinho e apoio constantes

A Angelina e Flora pela amizade e incentivo.

Aos funcionários do Instituto de Química pela dedicação.

Aos colegas do laboratório, Angela, Antônio, Lourivaldo (Cabo), Milton, Adriana, Vera, Maria Helena, Lúcia Baptistella, Graça, Bia, Vilardes, Carmem, Mariana, Raquel, Lidia Adriana (Chica), Denis, Márcia, Ernane, Expedito, Mara, Regina, Gina Dona Claudete e Beto, pela convivência, discussão e amizade.

Ao colega Arimatéia pelos cromatogramas e espectros de massa obtidos no aparelho Hewlett-Packard VDC 5890-A.

Aos professores Anita, Ritner, Barata, Sebastião, Reis, Eva, Pilli pelos ensinamentos transmitidos.

A todos os meus amigos.

A Gí (Girlene) pelo amor e carinho

RESUMO

Autores: Cesar Roberto S. de Rosso

Dr. Paulo M. Imamura (orientador)

Endereço: Instituto de Química - UNICAMP

Caixa Postal: 6154

CEP: 13083 - Campinas (SP)

O trabalho descrito nesta tese se refere a síntese de dois feromônios de agregação, (+)-frontalina 2 e (+)-exo-brevicomina 3 isolados, respectivamente dos besouros *Dendroctonus frontalis* e *Dendroctonus brevicomis*.

A primeira síntese refere-se a (+)-frontalina 2 e foi realizada em 10 etapas a partir de 2 metil-ciclohexanona 32a. Inicialmente 32a foi oxidada com $O_2/FeCl_3/MeOH$ em benzeno para fornecer o 6-oxo-heptanoato de metila 33a. Este foi submetido a uma sequência de reações: proteção da carbonila como 1,3-dioxolano, monoalquilação em C_2 com MeI (LDA, $-78^\circ C$) e redução do éster com $LiAlH_4$ que forneceu o álcool 36 em 59% de rendimento, a partir de 32a. A eliminação da hidroxila para obtenção da olefina correspondente, foi efetuada em três etapas que consistiu em: a) Mesilação ($MsCl/Pir.$), b) Substituição (NaI , acetona) e c) Eliminação do iodeto (AgF ou $DBUD$). A olefina assim obtida foi submetida a reação de epoxidação (α -MCPB, CH_2Cl_2) que após um tratamento com ácido aquoso, forneceu (+)-frontalina 2 em 15% de rendimento total.

A síntese de (+)-exo-brevicomina 3 foi realizada em 7 etapas a partir de 3,4 diidro-2H-pirano 48. Este foi hidratado em meio ácido para fornecer o hemiacetal 52 que submetido a reação de Wittig ($Ph_3C=CH-C_2H_5$) forneceu o 5-octen-1-ol 53. O álcool assim obtido foi oxidado com PCC para o aldeído 54 e este foi tratado com $MeMgI$ em Et_2O anidro. O álcool secundário 55 obtido desta maneira foi oxidado com PCC para a cetona 56 que tratada com α -MCPB forneceu o epóxido 57. O tratamento de 57 em meio ácido (p -TsOH/THF) forneceu a (+)-exo-brevicomina 3 em 15% de rendimento total.

ABSTRACT

Authors: Cesar Roberto de Rosso

Dr. Paulo M. Imamura

Address: Instituto de Química- UNICAMP.

Caixa Postal: 6154

CEP: 13083 -Campinas (SP)- Brasil

The study described in this thesis is concerned with the synthesis of (+)-frontalina 2 and (+)-exo-brevicomina 3, two aggregation pheromone isolated from *Dendroctonus frontalis* and *Dendroctonus brevicomis*, respectively.

The synthesis of (+)-frontalin 2 was carried out in 10 steps starting from 2-methyl-cyclohexanone 32a. The oxidation of 32a with $O_2/FeCl_3/MeOH$ in benzene gave methyl 6-oxo-heptanoate 33a. Following the reactions: Protection of ketone (1,3 dioxolane), C-2 alkylation (LDA, $-78^\circ C$, MeI) and reduction of the ester ($LiAlH_4$, anhydrous Et_2O), 33a was converted to the alcohol 36, in 59% yield from 32a. The elimination of hydroxyl group was carried out in 3 steps: Mesylation (MsCl, Py), substitution (NaI, Acetone) and elimination of iodide (AgF ou DBU, benzeno) to obtain the corresponding olefin 45. The epoxidation (MCPB-a, CH_2Cl_2) and treatment in acidic medium, this olefin was converted to (+)-frontalin 2 in 15% overall yield.

The synthesis of (+)-exo-brevicomina 3 was carried out in 7 steps starting from 3,4-dihydro-2H-pyran 48. Aqueous acidic treatment of 48 gave hemiacetal 50 which was submitted to the Wittig reaction ($Ph_3C=CHC_2H_5$) to obtain 5-octen-1-ol 53. The alcohol 53 was oxidized with PCC to the aldehyde 54 and then treated with MeMgI in anhydrous Et_2O .

The corresponding secondary alcohol was again oxidized with PCC to the ketone 56 and then reacted with MCPB-a to give the epoxide 57.

The treatment of 57 in acidic medium (p-TsOH, THF) gave (+)-exo-brevicomina 3 in 15% overall yield.

Abreviações

a-MCPB - Ácido meta-cloroperbenzóico

Bz - Benzeno

CCD - Cromatografia em camada delgada

CG/EM - Cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massas.

DBU - 1,8-Diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno

DMSO - Dimetilsulfóxido

EM - Espectro de massa

IV - Infravermelho

LDA - Diisopropilamido de Lítio

MsCl - Cloreto de Mesila

PCC - Clorocromato de Piridínio

Pir - Piridina

RMN ¹³C - Ressonância Magnética de Carbono 13

RMN ¹H - Ressonância Magnética de Proton

p-TsOH - Ácido para-Toluenosulfônico

THF - Tetraidrofurano

s - Singleto

d - Dubleto

t - Tripleto

m - Multipleteo

DFL - Desacoplamento em faixa larga

FDFD - Frequência de desacoplamento fora de faixa

INDICE

Introdução.....	01
-Frontalina: Isolamento e sínteses descritas.....	04
-Brevicomina: Isolamento e sínteses descritas.....	08
Atividade biológica.....	15
Objetivos.....	18
Resultados e Discussões.	
-Síntese de (+)-Frontalina 2.....	20
-Síntese de (+)-exo-Brevicomina 3.....	36
Conclusão.....	47
Parte Experimental.....	50
Bibliografia.....	69
Espectros.....	75

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO.

A química ecológica é a ciência que estuda a interação dos organismos, entre si e com sua vizinhança, através das mensagens químicas recebidas ou emitidas por eles. Estas mensagens podem conter informações vitais, tais como as que regulam as relações sociais entre indivíduos de uma espécie ou indivíduos entre diferentes espécies.

As substâncias químicas responsáveis por essas mensagens são chamadas de Semioquímicas¹. O nome deriva da palavra grega semeon que significa marca ou sinal.

As substâncias semioquímicas são divididas, com base funcional, em três grandes grupos: feromônios, derivado do grego pherein (transmitir) e hormon (excitar), usado entre membros de mesma espécie. Alomônios, também do grego alo+hormon que significa excitar outros, usados entre membros de diferentes espécies, onde a mensagem química é aplicada em benefício de quem a emite. Quando a mensagem química beneficia a quem recebe, temos a terceira sub-classe, os Kairomônios, que é originado da palavra grega kairo que significa oportunista.

Os feromônios, por sua vez, tem sido classificados em duas categorias: a) feromônios que provocam uma resposta imediata, com mudança de comportamento do organismo que estiver recebendo a mensagem (Releaser) e b) feromônios que não causam um efeito comportamental mas uma resposta fisiológica, usualmente in-

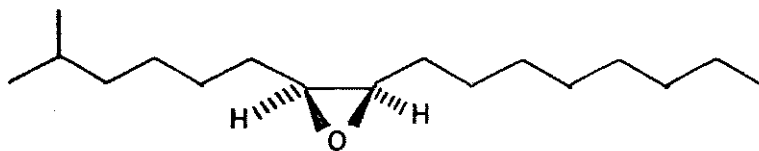
fluenciando atividades hormonais (Primer).

Vários grupos de pesquisadores tem se interessado pelos estudos dos feromônios, desde o isolamento e identificação até a síntese e verificação das atividades biológicas dos produtos sintéticos. Estas informações são muito importantes, pois as populações de insetos no mundo é estimada em 10^{18} , mas apenas 1% são consideradas pragas de agricultura e transmissores de doenças².

Durante os últimos 30 anos com o uso indiscriminado de DDT e outros pesticidas clorados, tem-se observado que os insetos adquirem resistências a essas substâncias. Com isso as quantidades de pesticidas usados para controlar o mesmo número de indivíduos de uma praga, é cada vez maior, causando danos ao equilíbrio ecológico.

A utilização de feromônios principalmente os de atração sexual e de agregação, por serem os mais potentes e por atraírem indivíduos de mesma espécie a uma distância relativamente longa, estão sendo aplicados como isca com grande sucesso nos E.U.A., para capturarem insetos com armadilhas apropriadas em substituição aos pesticidas convencionais e com a vantagem de serem mais eficientes e específicos no controle de uma determinada praga.

A ênfase maior neste campo foi dado a partir de 1960 com a descoberta do feromônio *disparlure 1* (cis-7,8-epóxi-2-metil -octa-decano), isolado da mariposa cigana *Porthertria dispar*, por Jacobson e colaboradores⁴, que sacrificaram nada menos que 500000 mariposas para conseguir 20 mg deste feromônio.



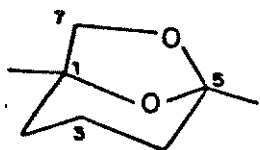
1

Deste modo, a síntese de feromônios com alto grau de pureza de tal forma que sua atividade biológica não seja prejudicada, tem sido objeto de estudos para os químicos orgânicos.

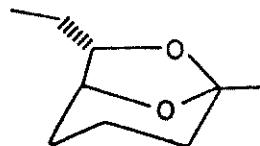
Frontalina 2 e *exo*-brevicomina 3, são feromônios de agregação dos besouros *Dendroctonus frontalis* e *Dendroctonus brevicomis*, respectivamente.

Estes besouros são considerados os principais inimigos de pinheiros e olmos nos E.U.A., porque ao se hospedarem nos tecidos subcorticais destas árvores, inoculam fungos patogênicos que se proliferam levando-as a morte.

Estes feromônios possuem um esqueleto carbônico, 6,8-di-oxabicyclo- [3,2,1]-octana, uma estrutura comum encontrada em açúcares⁵, alcalóides⁶ e terpenos⁷ e tem sido alvo de várias sínteses como veremos adiante.



(+)2

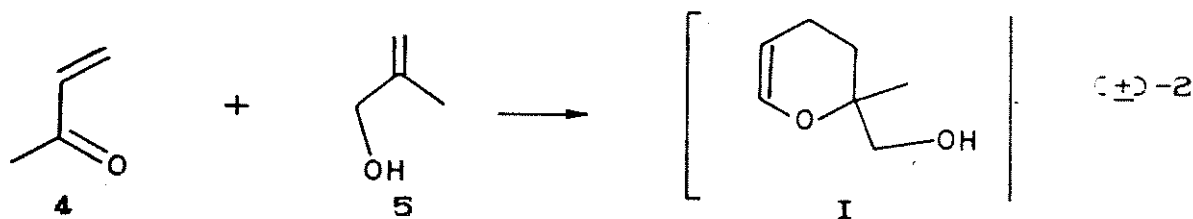


(+)3

FRONTALINA: ISOLAMENTO E SÍNTESES DESCRITAS.

Frontalina 2 foi isolada, identificada e sintetizada em 1969 por G. W. Kinzer e colaboradores⁸. Neste trabalho foi relatado que a fêmea do besouro *Dendroctonus frontalis* produz o componente principal do feromônio de agregação, mas em quantidades mínimas. Porém, os mesmos autores verificaram ainda que este mesmo composto era produzido pelo macho do *Dendroctonus brevicornis* quando na fase jovem e em maior quantidade, o que facilitou seu isolamento e identificação.

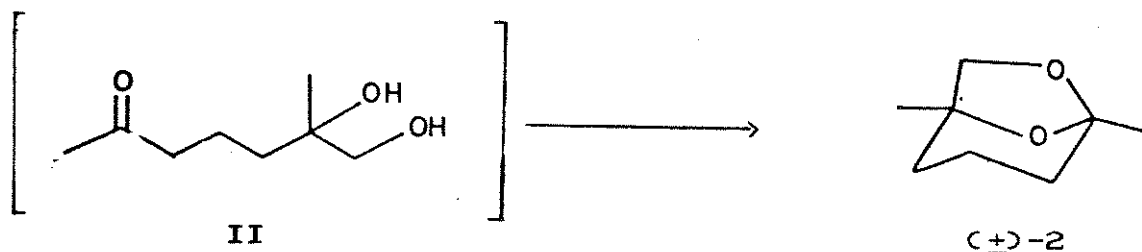
A síntese realizada por este grupo para a confirmação da estrutura do feromônio frontalina 2, baseou-se na reação de Diels-Alder entre metilvinilcetona 4 e 2-metil-2-propen-1-ol 5 em única etapa (esq:1), passando pelo intermediário pirano I não isolado. Neste trabalho não foi mencionado o rendimento total da síntese.



Esquema 1

Como podemos observar, a frontalina 2 é um composto bicíclico que possui dois centros assimétricos em C₄ e C₅ (esq:2).

A obtenção deste composto passa pelo intermediário II, que apresenta apenas um centro assimétrico no carbono C₂, o qual vai dirigir a formação do segundo centro assimétrico, em C₅ na frontalina 2. Portanto, qualquer síntese enantiosseletiva de (+) ou (-)-2, está relacionado respectivamente com a configuração R ou S deste centro.



Esquema 2

A primeira síntese assimétrica de (+) e (-)-frontalina 2, foi realizada por K. Mori⁹ em 1975, através da resolução do intermediário chave na síntese, o ácido (+)-lactônico 6. Este foi transformado em uma mistura diastereoisomérica de sais de quinina de (+) e (-) ácido lactônico, os quais foram separados por cuidadosa cristalização fracionada, em etanol. O sal do ácido (+)-lactônico mostrou-se menos solúvel. O ácido (-)-lactônico por sua vez, foi mais facilmente separado por resolução com cinchonina. O sal de cinchonina do ácido (-) lactônico mostrou-se altamente

Após K. Mori ter publicado esta síntese, outros trabalhos referente a obtenção quiral deste feromônio apareceram na literatura.

Derivados da D-glucose¹⁰ e α ,D-isossacarino lactose⁰⁵, foram os produtos naturais com centros assimétricos definidos, usados em síntese enantiosseletiva de (-)-frontalina 2. Outro método usado foi a aplicação de auxiliares quirais tipo 2-(Canilinometil) pirolidina¹¹, em síntese de precursores α -hidróxialdeídos quirais e 1,3-oxatiano¹² em reações de Grignard.

As reações microbiológicas¹³ e epoxidações de Sharpless^{14,15} também foram métodos utilizados para obtenção de intermediários quirais que levaram a síntese enantiosseletiva de (+) e/ou (-) Frontalina 2.

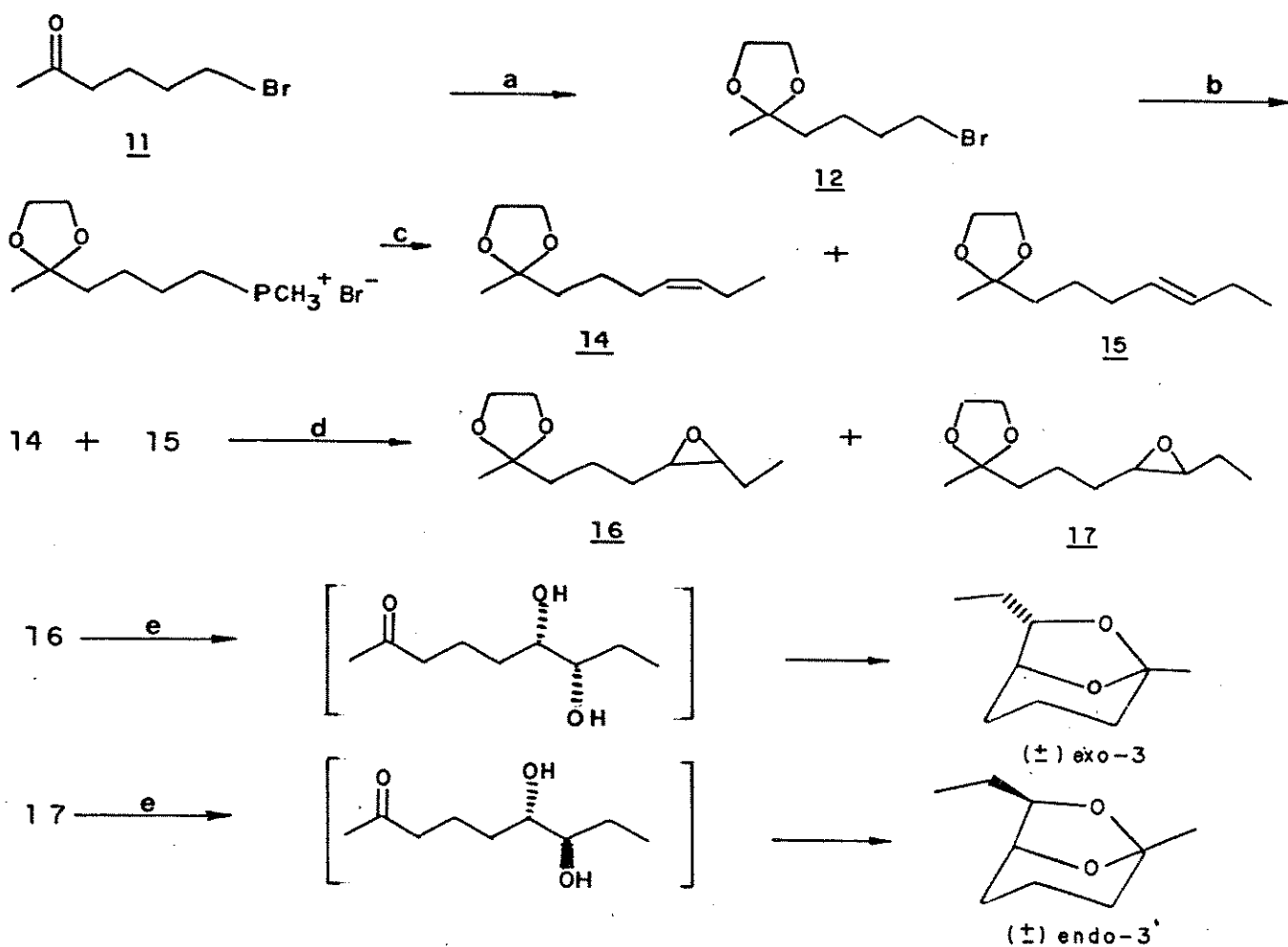
Sínteses de frontalina 2 na forma racêmica estão também descrita na literatura onde foram utilizados métodos diversos¹⁶.

BREVICOMINA: ISOLAMENTO E SINTESES DESCRITAS.

Brevicomina 3 foi isolada, identificada e sintetizada em 1968 por Silverstein e colaboradores^{17,18}. Este feromônio é produzido pelo besouro *Dendroctonus brevicomis*.

A síntese realizada por este grupo (esq:4), utilizou como material de partida 6-bromo hexan-2-ona 11, que após proteção da função cetônica na forma de 1,3 dioxolano, foi tratado com trifenilfosfina para produzir o sal de fosfônio 13. A reação de Wittig entre 13 e propionaldeído, produziu uma mistura de cis e trans non-6-en-2-ona etileno acetal, 14 e 15 respectivamente. A mistura dos compostos 14 e 15 foi tratada com ácido meta-cloroperbenzóico, fornecendo a mistura de epóxidos cis 16 e trans 17, os quais foram separados por clg.

O epóxido cis 16 quando tratado em meio ácido aquoso, produziu o estereoisômero exo-brevicomina (+)-3, enquanto que o epóxido trans 17 sob as mesmas condições, produziu o estereoisômero endo-brevicomina (+)-3'.

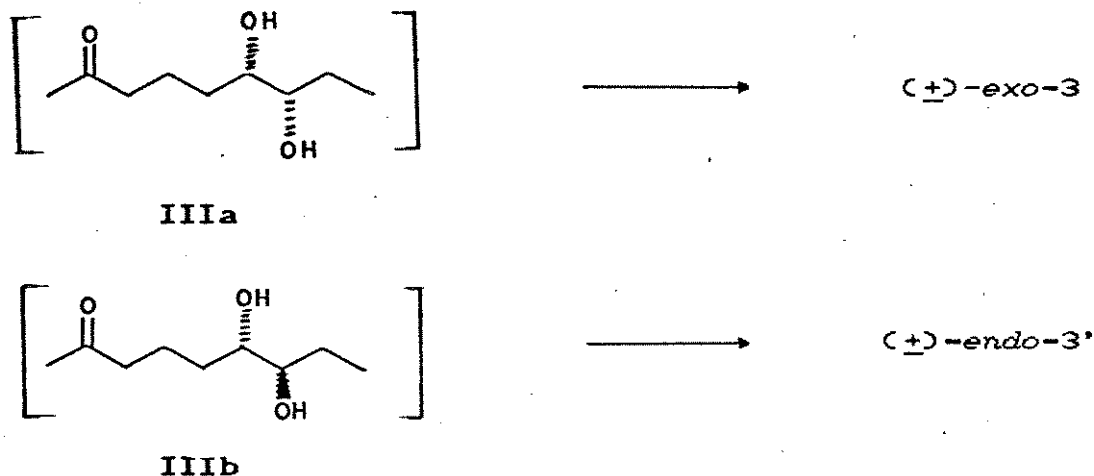


a) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p-TsOH, Bz; b) Ph_3P , Bz; c) PhLi , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$;
 d) aMCPBA, CH_2Cl_2 ; e) H_2SO_4 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$.

Esquema 4

A obtenção estereosseletiva dos compostos *endo* e *exo* brevicomina 3 e 3', está relacionada com a estereoquímica relativa

das hidroxilas nos carbonos C_3 e C_4 , no intermediário III. Quando a relação entre as hidroxilas for *syn* (IIIa), obtém-se o estereoisômero *exo* 3 e quando esta relação for *anti* (IIIb), obtém-se o estereoisômero *endo-brevicomina* 3' (esq:4).



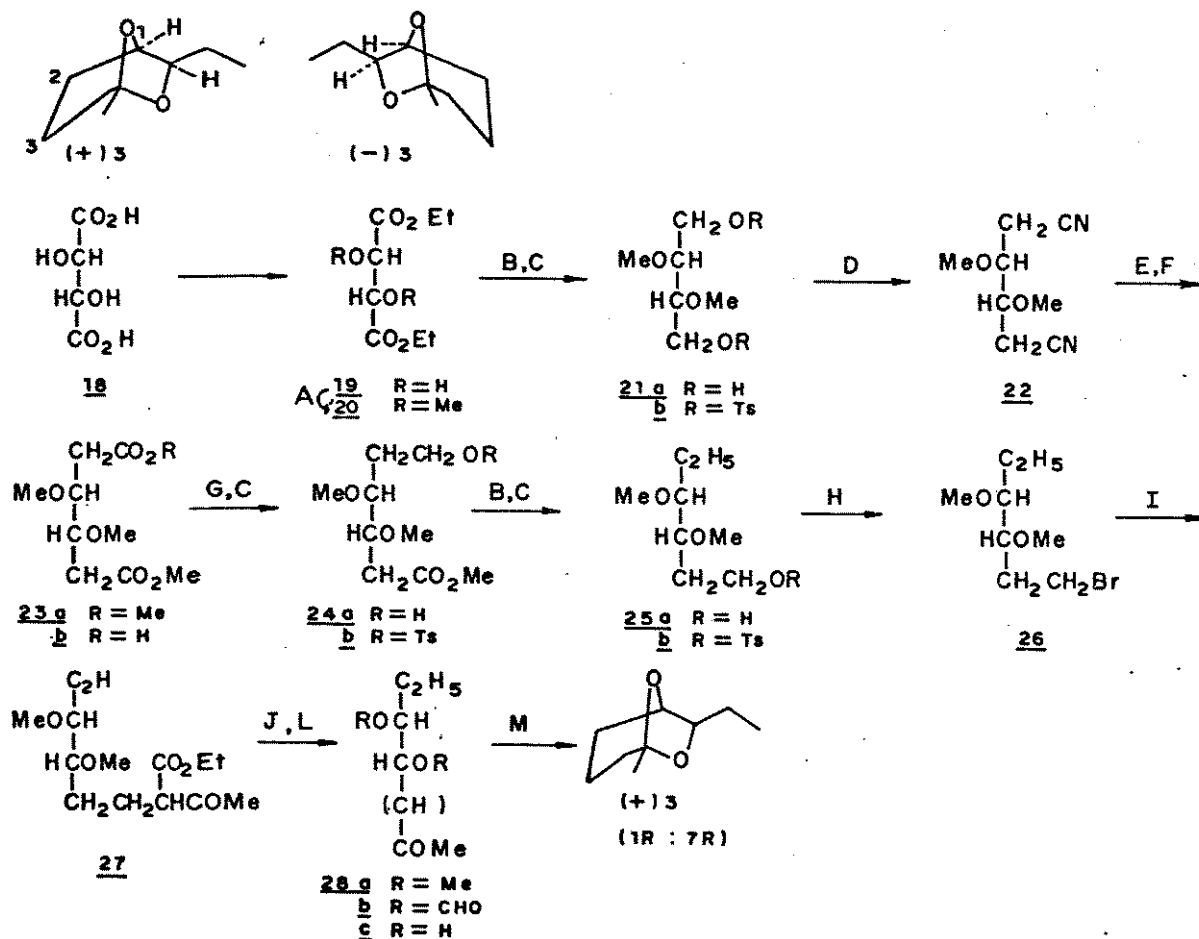
Esquema 5

Portanto a realização de síntese da brevicomina, passa obrigatoriamente pelo intermediário III e a formação destes dióis vicinais em C_3 e C_4 , passa a ter importância decisiva na estereoquímica do produto final.

A primeira síntese quiral de (+) e (-) *exo*-brevicomina 3, foi realizada por K. Mori¹⁹ em 1974 (esq.6). O material de partida usado foi o ácido tartárico nas duas formas ópticamente ativas D(-) e L(+), para a obtenção de (+) e (-)-*exo*-brevicomina 3, respectivamente.

O ácido tartárico possui nos carbonos C_2 e C_3 as hidroxilas

vicinais na configuração *trans*, fazendo com que o produto resultante seja exclusivamente o estereoisômero *exo*-brevicomina. Esta síntese foi efetuada em 18 etapas com rendimento total inferior a 3%.



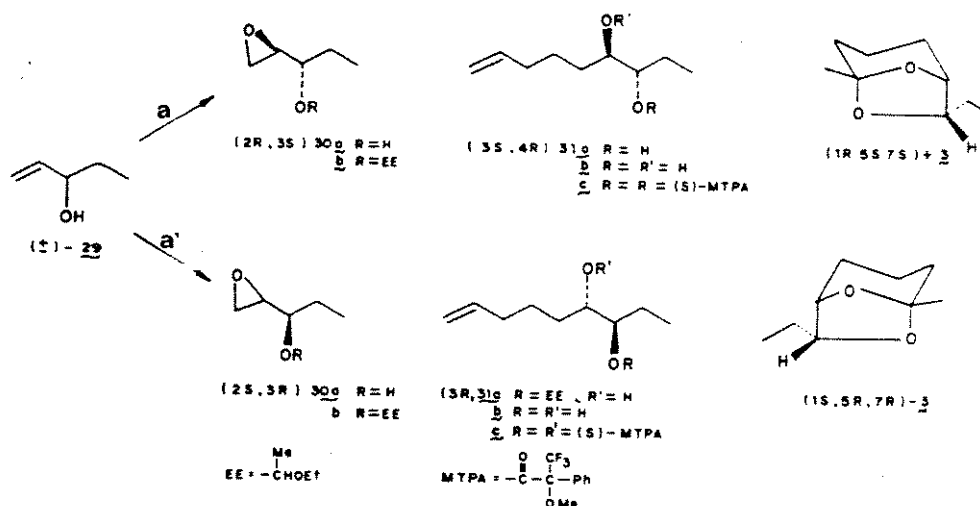
A) Ag_2O , MeI; B) $LiAlH_4$, Et_2O ; C) *p*-TsCl, Pir.; D) NaCN, DMSO;
 E) MeOH, HCl; F) KOH, MeOH; G) B_2H_6 , THF; H) LiBr, CH_3COCH_3 ;
 I) $AcCH_2CO_2Et$, NaH; J) $Ba(OH)_2$, Δ ; L) CrO_3 ; M) MeOH, NaOH / HCl.

Esquema 6

Wood e colaboradores²⁰ haviam mostrado que o estereoisômero *endo*-brevicomina 3', era inativo com relação ao besouro *Dendroctonus brevicomis*²⁰. No entanto em 1984, Kohnle e Vité²¹ mostraram que este diastereoisômero possui atividade agregante para o besouro *Driocoetes autografus*. Apesar da primeira síntese de (+) e (-)-*endo*-brevicomina ter sido realizada por R. Bernardis e colaboradores²², ela não foi estereosseletiva.

A primeira síntese enantiosseletiva de (1R,5S,7S)-(+)- e (1S,5R,7R)-(-)-*endo*-brevicomina, foi realizada por K. Mori e Young-Bae-Seu²³ em 1985, descrito no esquema 7.

Esta síntese consistiu na resolução cinética de (±)-1-penten-3-ol, através da epoxidação assimétrica de Sharpless.



a) L(+)-tartarato de diisopropila, t-BuOOH, Ti(iPrO)₄; a') D(-) tartarato de diisopropila, t-BuOOH, Ti(iPrO)₄; b) Etil-vinil-Éter, PPTS, c) H₂C=CHC₂H₄ MgBr, CuBr₂; d) HCl-THF; e) PdCl₂, CuCl₂, DME

Esquema 7

O rendimento total desta síntese a partir de (+)-1-penten-3-ol, foi de 7%

A partir de 1974, várias sínteses quirais de *endo* e *exo*-brevicomina, foram desenvolvidas com os mais variados métodos.

O uso de produtos naturais com centros assimétricos definidos como material de partida, mostrou-se muito útil onde os compostos como D-glucose²⁴, carboidratos insaturados²⁵, ácido glutâmico²⁶, D-ribose²⁷, D-xilose^{28a} e ácido tartárico^{28b}, foram utilizados com essa finalidade.

D(-) e L(+) tartarato de diisopropila, foram usados para fazer transferência de quiralidade em epoxidações assimétricas de Sharpless^{23,29a-b}, como também o uso de L(+) tartarato de dietila para epoxidações enantiosseletivas de divinilcarbinol³⁰. O grupo quiral (γ -tetraidropiranyl)boronato³¹, foi também utilizado com este propósito em condensações com aldeídos e cetonas para obtenção de diol *syn*, em intermediários chaves na síntese de *exo*-brevicomina. Estes foram os métodos mais usados nas sínteses enantiosseletivas de (+) e (-), *endo* e *exo*-brevicomina.

Ainda, várias outras sínteses racêmicas de *exo* e *endo*-brevicomina 3 foram desenvolvidas até o presente momento, com os mais variados métodos tais como a adição diasterosseletiva de γ -alcóxiálilboronatos^{32a-c, 33} e γ -alcóxiálilaluminio³⁴, a aldeídos para obtenção de dióis *syn* ou *anti*. A adição de reagentes de Grignard sobre aldeídos quirais α - β -dialcoxi (*eritro* e *treo*)²², foi outro método aplicado.

Outros caminhos utilizados na preparação de *endo* e *exo*-brevicomina **3**, foram baseados na preparação de epóxidos a partir de olefinas com geometria cis e trans, respectivamente.

Os métodos para obtenção de olefinas foram: a) redução estereosseletiva de alcinos^{35a,b}; b) alquilação de dialquenil cupratos³⁶ e c) olefinação de Kondo³⁷.

Além destes métodos citados, outras sínteses usando métodos mais variados estão descritos na literatura^{38a-l}.

ATIVIDADE BIOLÓGICA

O primeiro trabalho relacionando estrutura-atividade foi realizado por G. W. Kinger e colaboradores⁰⁸, onde eles usaram (+)-frontalina sintética, oleoresina, transverbenol e *Dendroctonus fontalis* esmagado.

Os estudos de atividade biológica, foram feitos utilizando misturas binárias e ternárias destes compostos e comparando seus efeitos com suas formas puras (Tabela I).

TABELA I

Material testado	Nº de besouros que responderam (10 min) (<i>D. frontalis</i>)				média	razão M/F
	1º teste	2º teste	3º teste	Total		
Frontalina	0	1	2	3	1	-
Frontalina, transverbenol oleoresina	7	17	8	32	10,7	1:0,3
<i>D. frontalis</i> esmagado oleoresina	7	4	2	13	4,3	1:2,3
Oleoresina	0	0	0	0	-	-
Frontalina e oleoresina	6	17	9	32	10,7	1:0,4
<i>D. frontalis</i> esmagado, transverbenol	3	19	12	34	11,3	1:1,8
Oleoresina, transverbenol	0	0	0			

Em 1974 e 1975, D. L. Wood e colaboradores²⁰ realizaram novos testes de campo para estudar as atividades dos compostos *exo-brevicomina* e *frontalina* enantioméricamente puros, sintetizados por K. Mori^{9,19}.

Nos estudos realizados em 1974, os autores utilizaram misturas binárias e ternárias de *frontalina* na forma racêmica, (-) *exo-brevicomina*, (+) *exo-brevicomina* e *mirreno* (componente do oleoresina). Em 1975, utilizaram misturas binárias e ternárias de (-)-*frontalina*, (+)-*frontalina*, *exo-brevicomina* na forma racêmica e *mirreno*.

Os resultados estão sumarizado na tabela II.

Estes resultados demonstraram que as formas (-)-*frontalina* e (+)-*exo-brevicomina*, são os produtos naturais emitidos pelos besouros e possuem atividade agregante para os mesmos. Além disso foi demonstrado também que as formas racêmicas, possuem boa atividade agregante. Esta conclusão é importante pois viabiliza a realização de sínteses racêmicas com finalidades comerciais.

TABELA II

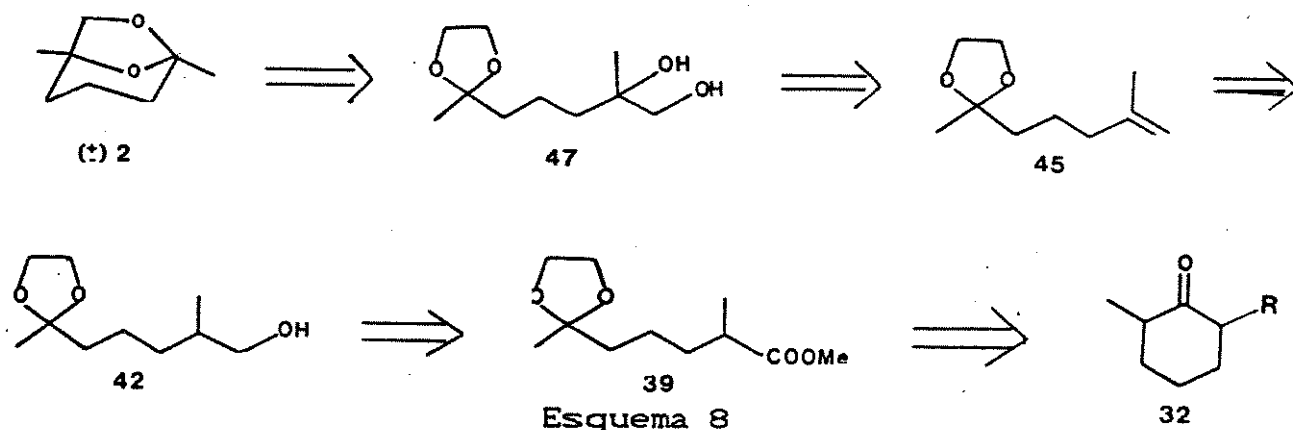
Tratamento Químico	Nº de Besouro Trapeado (<i>D. brevicomis</i>) Junho 1974	Macho/Fêmea
M. F. E	117	0,92
M. F. (+)E	207	0,85
M. F. (-)E	52	0,58
M. F.	15	0,67
	Junho 1975	
M. F. E.	174	0,81
M. (<u>+</u>)F. E.	248	0,98
M. (-)F. E.	278	0,78
M. (<u>+</u>)F. E.	6	5,00
M. E.	9	1,33

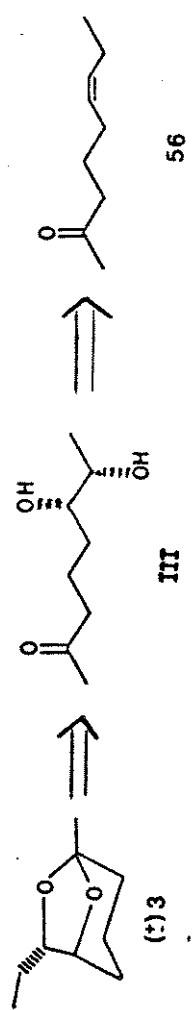
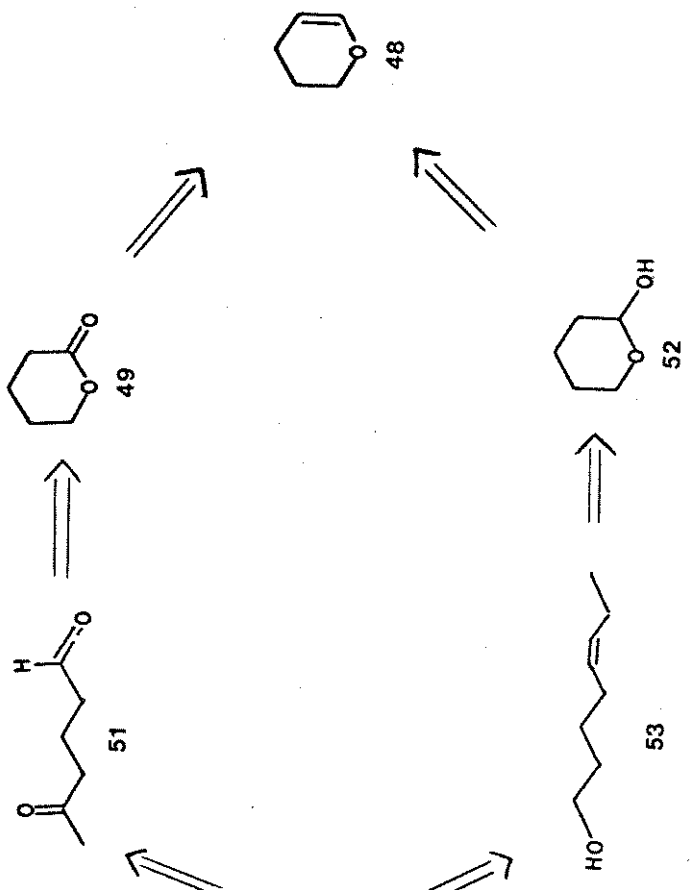
Nomenclatura: M- mirceno, F- mistura racêmica de frontalina, E- mistura racêmica de exo-brevicomina, F e E precedida de (+) ou (-) refere-se aos enantiômeros e (+) refere-se a mistura preparada a partir de ambos os enantiômeros em proporções iguais.

OBJETIVO:

Frontalina 2 e brevicomina 3 são compostos bicíclicos com esqueleto carbônico 6,8-dioxabicyclo-[3,2,1]-octana, onde pela sua simplicidade, apresenta uma versatilidade muito grande, permitindo a sua síntese a partir das mais variadas rotas sintéticas e de material de partida. Visto que estudos de campo realizados por G.W. King e colaboradores⁰⁸ com (+)-frontalina 2 e o trabalho de D. Wood e colaboradores²⁰ com frontalina 2, *exo* e *endo*-brevicomina 3 e 3', demonstraram que os racematos destes compostos possuíam boa atividade biológica, estimulou-nos ainda mais a realização da síntese destes feromônios utilizando reações clássicas e materiais de partida acessíveis comercialmente.

A análise retro-sintética para a síntese de (+)-frontalina 2 e (+)-*exo*-brevicomina 3 estão descritos respectivamente nos esquemas 8 e 9. Para a síntese estereosseletiva de (+)-*exo*-brevicomina 3, duas sequências sintéticas (A e B) foram estudadas.





Esquema 9

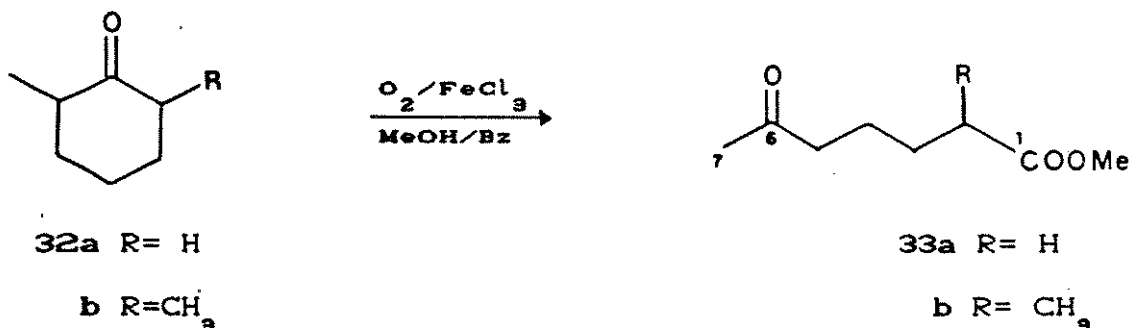
RESULTADOS E DISCUSSÕES

SINTESE DE (+)-FRONTALINA

(1,5-dimetil-6,8-dioxabicyclo-[3,2,1]-octana)

Como podemos observar, através da análise retro-sintética descrito anteriormente no esquema 8, 2-metil-cicloexanona 32a seria o material de partida ideal para a síntese de (+)-frontalina 2.

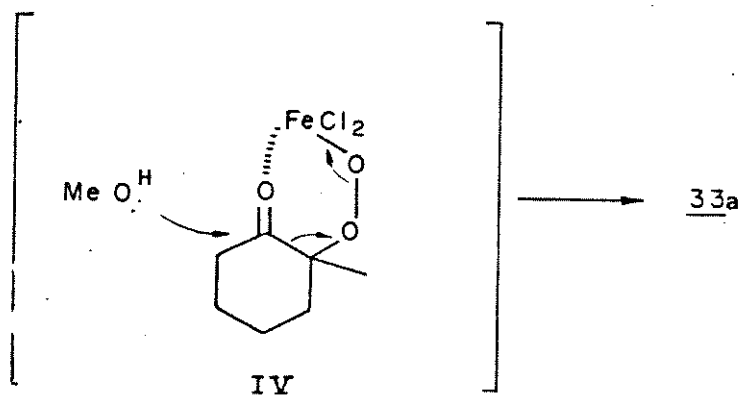
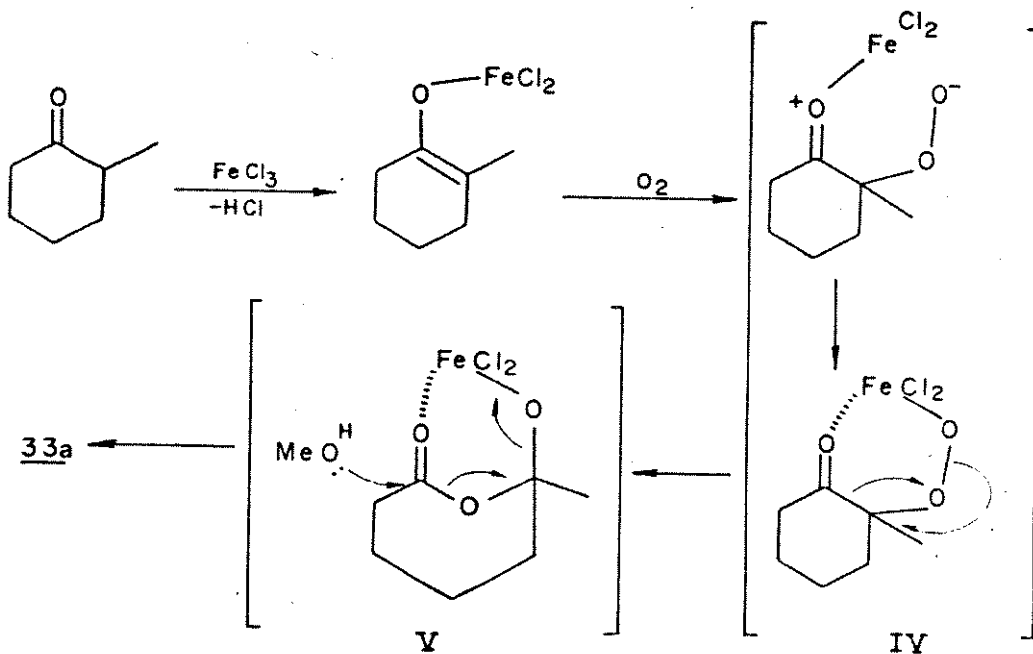
Através da oxidação por oxigênio molecular catalizada por FeCl_3 em benzeno na presença de MeOH^{39} , 2-metil-cicloexanona 32a foi convertida em 6-oxo-heptanoato de metila 33a em 80% de rendimento (eq.1).



Um dos mecanismos postulados por S. Yto e M. Matsumoto para esta reação (esq.10), é o ataque do oxigênio molecular ao enolato resultante da complexação de Fe (III) com o par de elétrons livre do oxigênio da carbonila, formando o peróxido IV coordenado pelo

Fe. Este peróxido através de uma reação redox tipo Bayer-Villiger, produz o pseudo-ácido V, que sofre o ataque nucleofílico pelo MeOH fornecendo o 6-oxo-heptanoato de metila 33a.

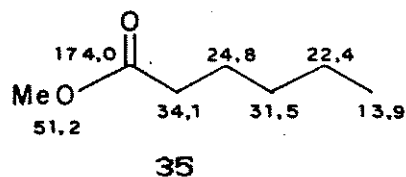
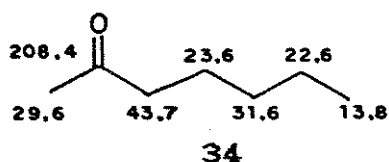
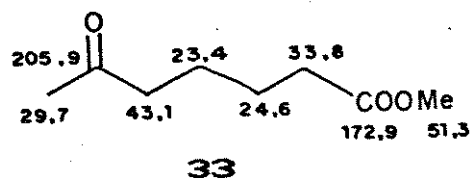
Outro mecanismo proposto (esq.11), é o ataque nucleofílico pelo MeOH diretamente ao peróxido IV, levando igualmente ao composto 33a.



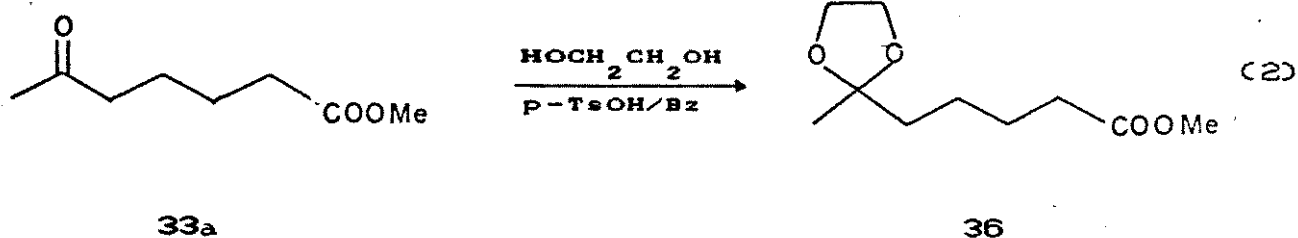
O espectro de RMN¹H (E-01) do composto 33a', apresentou dois singletos na proporção de 1:1 em 2,06ppm, referente aos prótons CH₃-CO- e em 3,60 ppm referente aos prótons do éster metílico -COOCH₃. Estes dados se mostraram concordantes com os descritos na literatura³⁹ para o mesmo composto.

O espectro de infravermelho (E-02) apresentou bandas de absorção em: 1735 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O de éster e em 1715 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O de cetona.

No espectro DFL de RMN¹³C (E-03) de 33a, foram observados 8 sinais de carbono. Através dos deslocamentos químicos e das multiplicidades dos carbonos obtidos pelo espectro FDFP, foi possível distinguir estes carbonos em: 2 carbonos metílicos, 4 carbonos metilênicos e 2 carbonos carbonílicos. As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos para este composto, foram feitas por comparação com dados descritos na literatura⁴⁰ para os compostos 34 e 35. As atribuições dos sinais para os carbonos C₄ a C₇, foram feitas relacionando com os descritos para 2-heptanona 34 e, para os carbonos C₁ a C₃ por comparação com heptanoato de metila 35.



A proteção da carbonila cetônica em 33a como 1.3 dioxolano, foi efetuada com o objetivo de preservar esta função durante o caminho sintético e para isto utilizamos etileno glicol em benzeno e ácido para-toluenossulfônico como catalizador. Esta reação forneceu o composto cetalizado 36 em 82% de rendimento (eq:2).

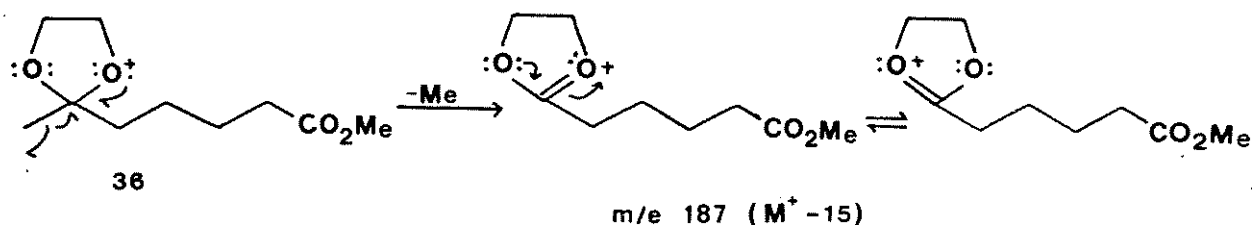


O composto 36 foi caracterizado por RMN¹H (E-04) onde apresentou dois singletos, em 3,85ppm (4H) referente aos prótons metilênicos do anel dioxolano e em 3,61ppm (3H) referente aos

prótons do éster metílico. Os prótons metílicos de C₇, que no composto 33a apresentava um sinal em 2,06ppm devido ao efeito anisotrópico da carbonila, sofre uma proteção de 0,83ppm deslocando-se para 1,23ppm.

No espectro de infravermelho (E-05), foi observado somente uma banda de absorção em 1735 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O do éster, coerente para o composto 36.

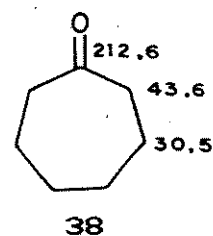
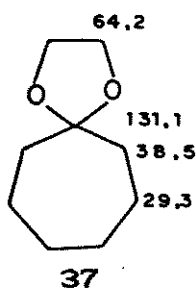
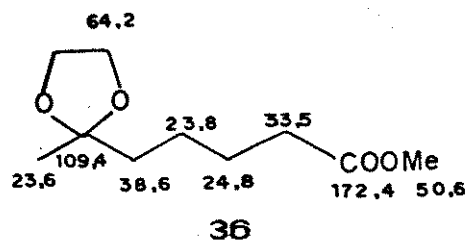
Nos dados de espectros de massa observa-se um fragmento em 187 u.m.a., que corresponde a M⁺-15, referente a perda de um radical metil. Esta fragmentação é característico para compostos metil cetona protegida na forma de 1,3-dioxolano (esq 12) e está coerente com os dados encontrados na literatura⁴¹.



Esquema 12

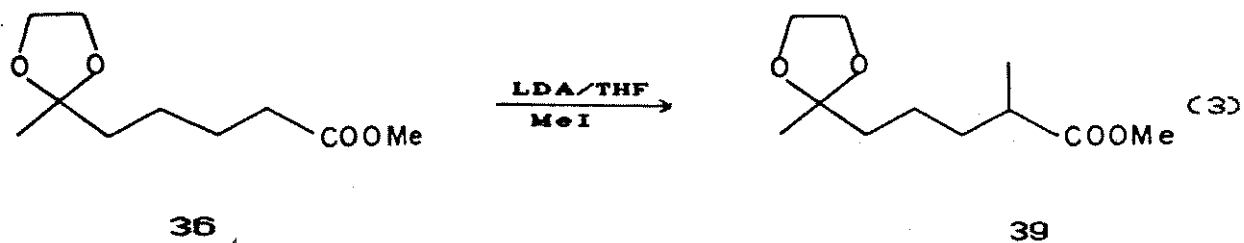
No espectro de RMN ¹³C (E-06), os sinais referentes aos carbonos C₁ a C₄ foram atribuídos sem maiores dificuldades, por comparação com os sinais do composto 33a. Os sinais em 109,4 ppm

(C-quaternário) e em 64,2 ppm (2 carbonos metilênicos carbinólicos), foram atribuídos respectivamente aos carbonos C₆ e aos dois carbonos metilênicos do anel dioxolano. Estas atribuições estão coerentes com os dados encontrados na literatura⁴² para 37 e 38.



A diferença de deslocamento químico observado para C₆ de $\Delta\delta = 96,5$ ppm, quando fizemos a proteção da carbonila de 33a com etileno glicol, está coerente com a diferença de valores encontrados ($\Delta\delta = 99,5$ ppm) entre os composto 37 e 38. Os carbonos α a carbonila cetônica do composto 33a, sofrem também uma proteção no composto 36 em magnetude semelhante ao observado entre os modelos 37 e 38, que é de $\Delta\delta = 5,1$ ppm.

Submetendo-se o composto 36 a uma reação de monoalquilação com MeI usando como base N,N-diisopropilamido de lítio (LDA), obteve-se o composto 39 em 90% de rendimento (eq. 3).

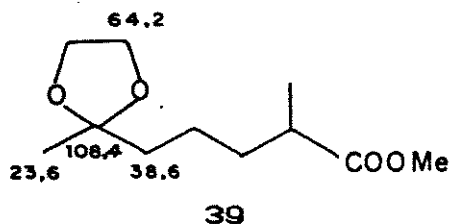


O composto 39 foi caracterizado através de seu espectro de RMN ^1H (E-07), onde apresentou um dublete em 1,00ppm com $J = 6$ Hz referente aos prótons da metila em C_2 , além do sinal característico da metoxila do éster em 3,48ppm.

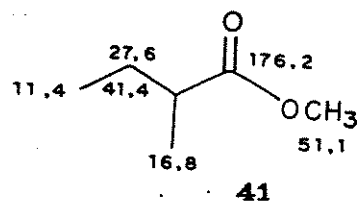
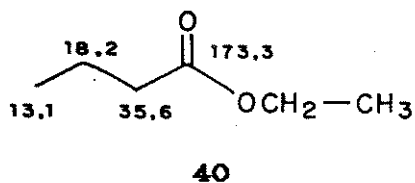
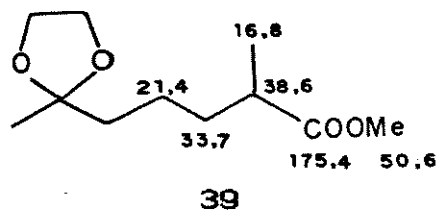
No espectro de infravermelho (E-08), não foi observado mudanças significativas com relação ao espectro do composto 36.

No espectro de RMN ^{13}C do composto 39 (E-09), foram observados 9 sinais coerente com o esperado para os 11 carbonos do produto de monoalquilação de 36.

Os deslocamentos químicos dos carbonos C_5 a C_7 e dos carbonos metilênicos do anel 1,3 dioxolano, foram atribuídos sem maiores dificuldades, por comparação com os deslocamentos químicos de 36.



Com a introdução de um grupo metila em C₂, observou-se uma desproteção de $\Delta\delta = +5,1$ ppm para C₂, $\Delta\delta = +3,0$ ppm para o carbono carbonílico e $\Delta\delta = +8,9$ ppm para C₃. Para o carbono C₄, observou-se uma ligeira proteção de $\Delta\delta = -2,0$ ppm e estas diferenças, estão de acordo com os dados observados entre os compostos 40 e 41⁴².

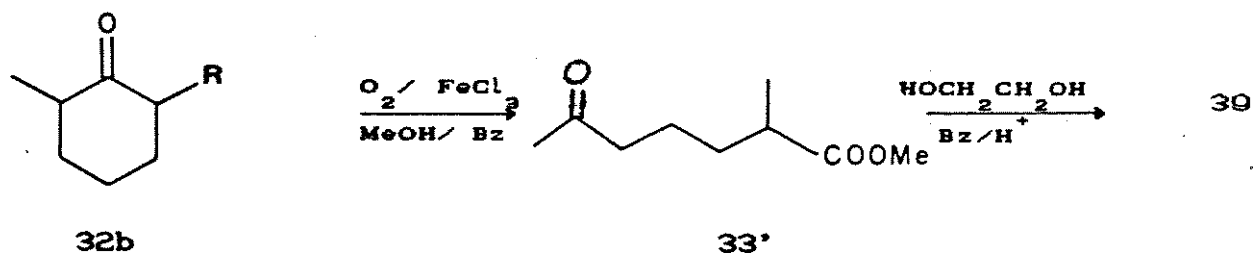


	36	39	$\Delta\delta(39-36)$	40	41	$\Delta\delta=(41-40)$
C ₁	172,4	175,4	3,0	173,3	176,9	2,9
C ₂	33,5	38,6	5,1	35,6	41,4	5,8
C ₃	24,8	33,7	8,9	18,2	27,6	9,4
C ₄	23,4	21,4	-2,0	13,1	11,4	-1,7

A metila em C₂ de 39 aparece em 16,8 ppm, valor este coincidente para a metila em C₂ no composto 41.

O sinal largo em 38,6 ppm foi atribuído a dois carbonos, um metilênico e outro metínico. Esta diferenciação pode ser visualizado no espectro FDFP, onde verificamos um tripleto referente a -CH₂- e um dublete referente a -CH-.

Uma alternativa para obtenção do composto 39, com uma etapa a menos, foi elaborada e executada onde consistiu em efetuarmos a reação de oxidação do composto 2,6-dimetil-ciclohexanona 32b com O₂/FeCl₃/MeOH³⁰, seguido de uma proteção da carbonila cetônica na forma de 1,3 dioxolano (esq.13).

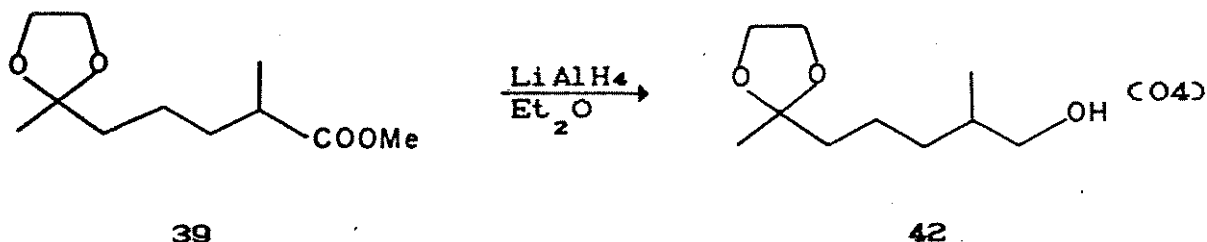


Esquema 13

Infelizmente esta sequência em duas etapas apresentou um rendimento de apenas 24%, enquanto que a sequência original em três etapas, tínhamos obtido um rendimento total de 50%.

O álcool 42, foi obtido sem maiores dificuldades através da

redução do composto 39 com hidreto de lítio e alumínio em éter etílico anidro, com rendimento de 96% (eq.4).

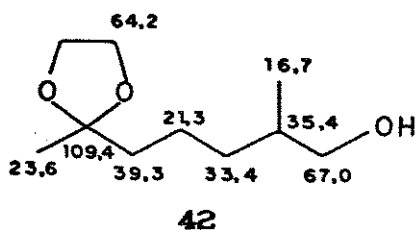


O espectro de RMN¹H (E-10) apresentou um sinal em 0,90 ppm, dubleto com $J = 6,0$ Hz, referente aos prótons da metila sobre C₂ e em 1,23 ppm um singleto referente aos prótons da metila em C₇. Em 3,4 ppm apresentou um dubleto referente aos 2 prótons ligados ao carbono carbinólico e em 3,85 ppm um singleto referente aos 4 prótons do anel dioxolano. Neste espectro não se observa mais o sinal dos prótons do éster metílico.

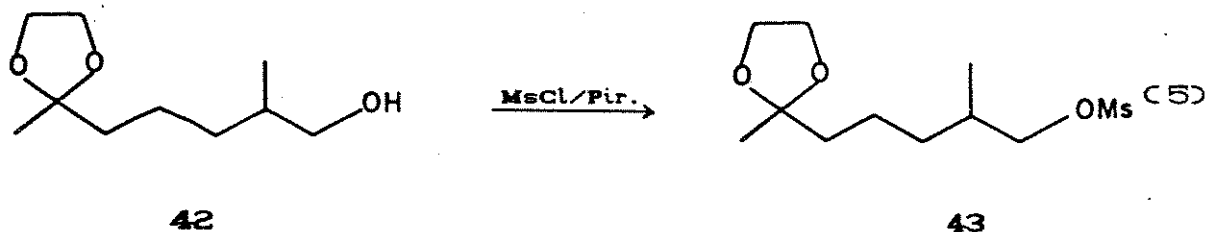
A redução do composto 39 para 42 foi também confirmada pelo espectro de infravermelho (E-11), onde apresentou uma banda larga em 3500 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo hidroxílico e não se observa mais a banda de carbonila do éster do 39.

As atribuições dos deslocamentos químicos de RMN¹³C (E-12) do composto 42, foram feitas por comparação com os valores atribuídos para os carbonos do composto 39. O único que sofreu uma variação acentuada, quando o éster 39 foi reduzido ao álcool 42, foi

o sinal do carbono C₁ onde o valor de seu deslocamento químico foi registrado a 67,0 ppm, coerente para um carbono carbinólico.



O álcool 42 foi submetido a reação de mesilação com cloreto de mesila em piridina, obtendo-se o éster sulfônico 43 em 72% de rendimento, (Eq. 5)

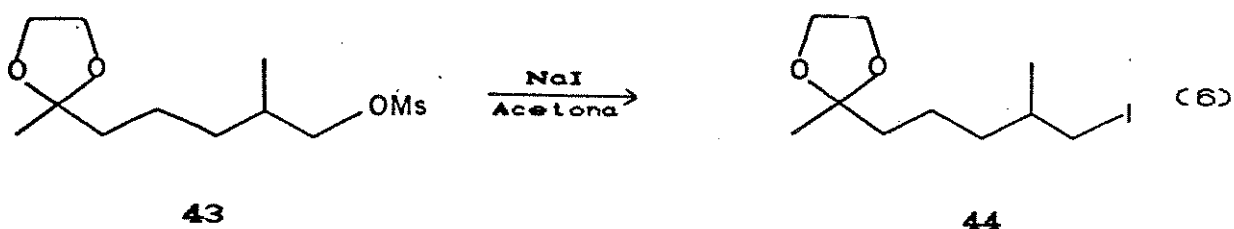


O composto 43 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-13), onde foi observado um dubleto (2H) a 4,0 ppm com J= 6Hz referente aos prótons -CH₂OSO₂CH₃ e em 2,91 ppm um singlete (3H) referente aos prótons metílicos do éster sulfônico (-CH₂OSO₂CH₃).

No espectro de infravermelho (E-14), não se observa mais a banda do estiramento do grupo hidroxílico verificado para o

composto 42.

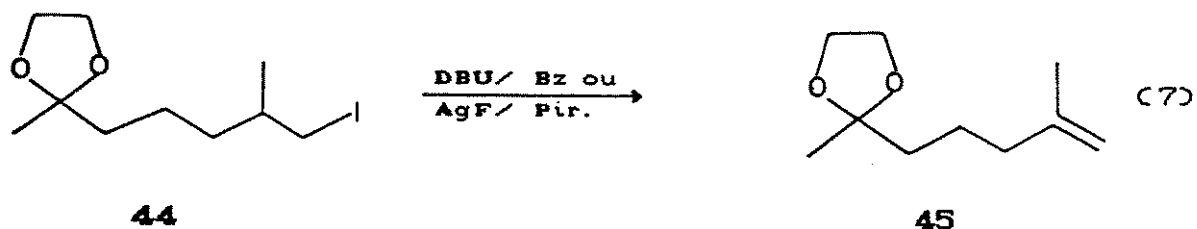
A seguir, o composto 43 foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica com NaI em acetona sob refluxo, obtendo-se o iodeto de alquila 44 em 76% de rendimento (eq. 6).



O composto 44 foi caracterizado através de seu espectro de RMN¹H (E-15), onde apresentou um duplete (2H) em 3,16 ppm com J=4,8Hz. referente aos prótons metilênicos -CH₂I.

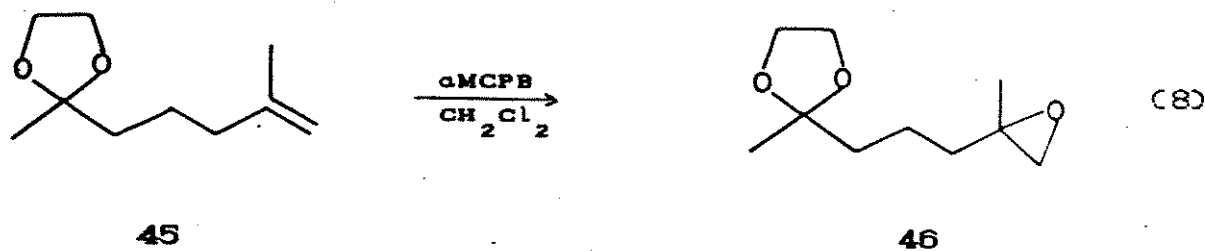
O espectro de infravermelho de 44 (E-16), não apresentou mudanças significativas com relação ao do composto 43.

A eliminação do iodeto do composto 44. foi efetuado utilizando-se a base 1,8 diazabicyclo-[8,5,0]-undec-7-eno⁴³ em benzeno, que através de um mecanismo E₂ forneceu a olefina 45 em 65% de rendimento. Esta mesma olefina 45, foi obtida quando o composto 44 foi tratado com AgF em piridina⁴⁴, em 80% de rendimento (eq. 7).



A confirmação da estrutura do composto 45 foi feita através do espectro de RMN¹H (E-17), onde apresentou um sinal largo em 4,66ppm relativo a 2 prótons olefínicos com $W_{1/2} = 4,0\text{Hz}$. O singlete em 1,70 ppm característico de uma metila sobre carbono sp^2 , foi atribuído a metila em C₂.

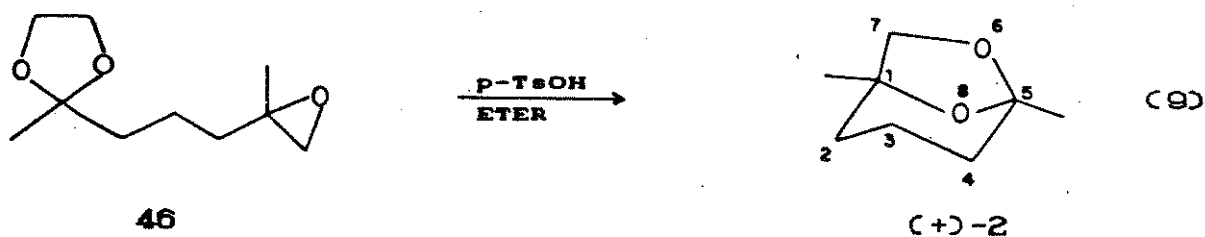
Submetendo a olefina 45 a reação de epoxidação com ácido meta-cloroperbenzóico em diclorometano, obteve-se o epóxido 46 em 96% de rendimento (eq. 8).



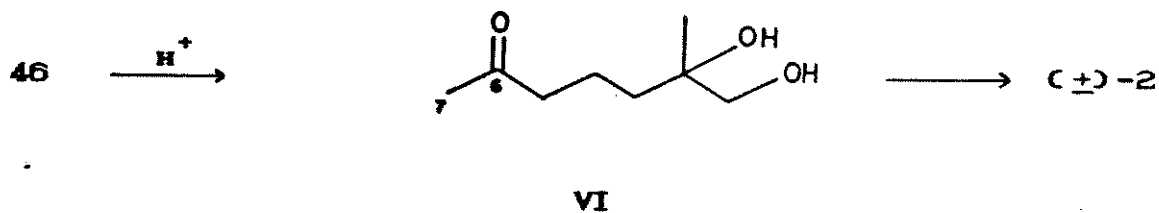
O epóxido 46 apresentou em seu espectro de RMN¹H (E-18), um singlete em 1,20ppm (3H) referente aos prótons da metila em C₂ e

em 2,42 ppm um sinal largo com $W_{1/2} = 4\text{Hz}$ referente aos 2 prótons de C_1 .

Adicionando o epóxido 46 a uma solução etérea com traços de água e ácido para-toluenossulfônico em quantidade catalítica, obteve-se a (+)-frontalina 2 (eq.9).



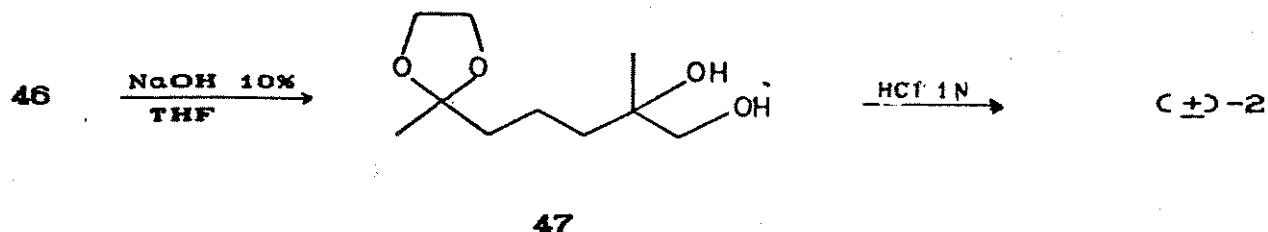
Nesta etapa, o composto 46, nas condições descritas acima, sofre desproteção do cetal e ao mesmo tempo abertura do epóxido para formar o diol VI. Este por sua vez sofre uma cetalização intramolecular onde forneceu a (+)-frontalina 2 em 60% de rendimento, (esq.14).



Esquema 14

A (+)-frontalina 2 foi também obtida em duas etapas a partir

de 46. Primeiramente o epóxido 46 foi tratado com uma solução de NaOH 10% em THF para fornecer o diol 47 e este por sua vez foi tratado com uma solução de HCl 1N onde forneceu o composto (+)-2 em 60% de rendimento (esq.15).



Esquema 15

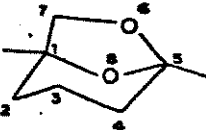
O composto 47 foi caracterizado pelo espectro de RMN ^1H (E-21) onde apresentou sinal em 1,26 ppm, um singleto referente a metila sobre C_6 ; em 1,13 ppm outro singleto referente a metila sobre C_2 ; em 3,36 ppm um singleto referente a dois prótons ligados ao carbono carbinólico e em 3,76 ppm apresentou um sinal largo referente aos prótons OH . Em 3,85 ppm observa-se o singleto referente aos prótons do anel dioxolano.

A caracterização do composto (+)-2 foi feita pelos dados de RMN ^1H (E-22), onde apresentou um singleto em 1,20 ppm, referente aos prótons da metila ligada a C_1 e outro singleto em 1,27 ppm referente aos prótons da metila ligada em C_5 . Em 1,60 ppm foi observado um multiplete correspondente a 6 prótons ligados aos carbonos C_2 , C_3 , C_4 e em 3,27 e 3,75 ppm e foram observados dois dubletos com sistema AB, apresentando constante de acoplamento de $J=7,0$ Hz

referentes aos dois prótons do carbono C₇.

Estes dados estão coerentes com os descritos na literatura³⁵ para frontalina 2 (tabela III) assim como os de infravermelho e espectrometria de massa.

TABELA III: Dados comparativos entre os espectros de RMN ¹H do composto sintetizado e os descritos na literatura.

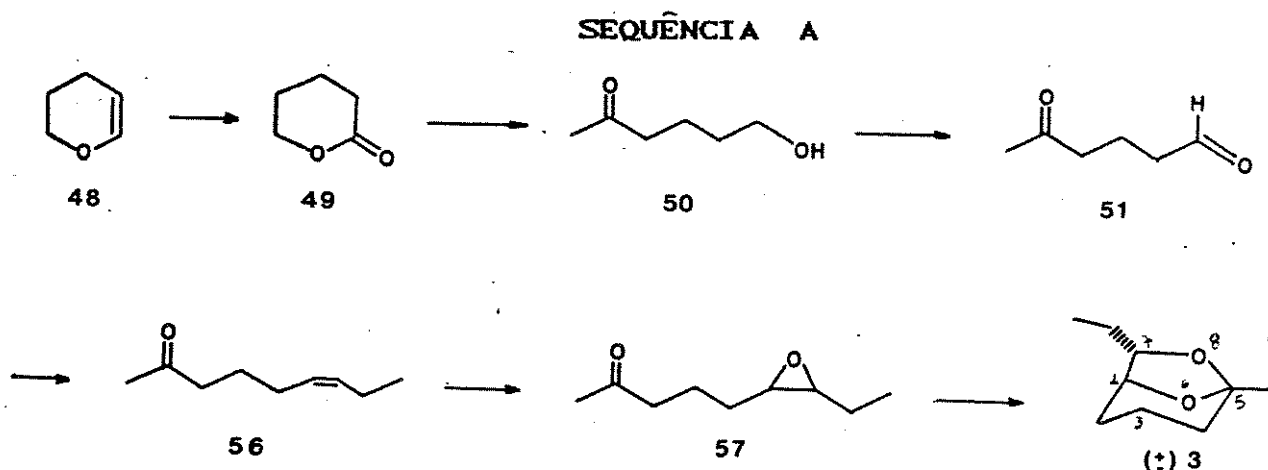
	δ (ppm) (CCl ₄)	δ (ppm) (CCl ₄)
H ₂ , H ₃ , H ₄	80 MHz sintetizado 1,45-1,65 (m)	60 MHz literatura ³⁵ 1,5-1,8 (m)
H ₇ , H _{7'}	3,27 e 3,75 (2d)	3,55 e 3,78 (2d)
CH ₃ -C ₁	1,20 (s)	1,25 (s)
CH ₃ -C ₅	1,25 (s)	1,27 (s)

SÍNTESE DE *exo*-BREVICOMINA (3).

(*exo*-7-etil-5-metil-6-8-dioxabicyclo-[3,2,1]-octana)

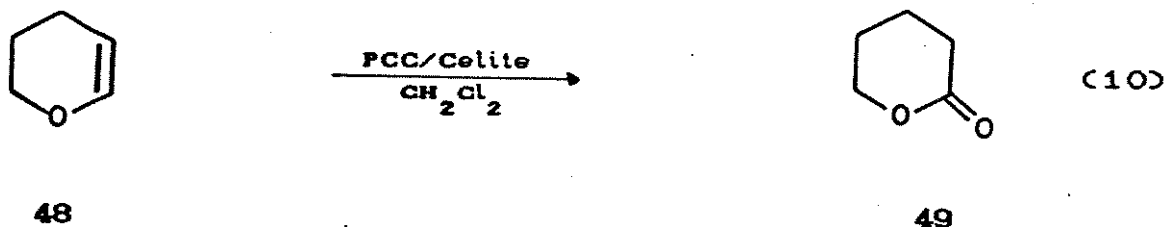
Conforme a análise retro-sintética feita no esquema 9 para o composto *exo*-brevicomina 3, usou-se 3,4-diidro-2H-pirano 48 como material de partida para sua síntese.

Como podemos verificar no esquema 9, a cetona 56 pode ser sintetizada através de duas sequências sintéticas (A e B), a partir do diidropirano 48. Discutiremos a seguir o trabalho efetuado no laboratório em cima destas duas sequências.



Em primeiro lugar, o composto de partida 48 foi oxidado com clorocromato de piridínio (PCC)⁴⁴ em CH_2Cl_2 , à δ -Lactona 49 em 80% de rendimento (eq.10). Nesta etapa, a dificuldade no tratamento da

reação devido a formação de sais de crômio insolúveis, foi solucionada utilizando-se celite no meio reacional. Este procedimento fez com que a manipulação da reação fosse facilitada.



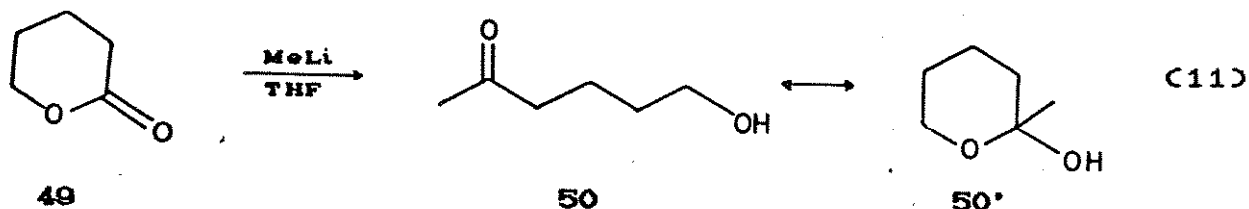
O composto 49 foi caracterizado por RMN¹H (E-24), onde apresentou um multiplete em 1,85 ppm referente a 4H ligado a C₃ e C₄, um multiplete em 2,40 ppm referente a 2H ligados a C₂ e um multiplete em 4,25 ppm referente a 2H ligados a C₅. No espectro de infravermelho observou-se um estiramento da carbonila característico^{45a} de δ-Lactona em 1735 cm⁻¹.

Os dados espectrocópicos de RMN¹H para este composto, mostraram-se idênticos aos descritos na literatura^{45a}.

O composto 49 se mostrou difícil de ser armazenado, pois mesmo guardado a 0°C sob atmosfera de nitrogênio, sofreu polimerização. A despolimerização foi feita utilizando uma solução de NaOH 10% nas condições descritas na literatura⁴⁶ mas infelizmente o rendimento obtido foi de apenas 30%.

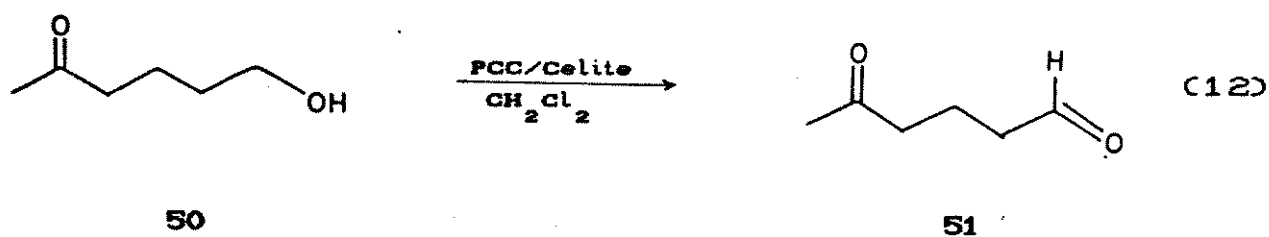
Logo após a obtenção e purificação de 49, este foi submetido a uma reação de adição nucleofílica (eq.11) usando uma solução de

MeLi 1.6 M em THF anidro, onde forneceu o composto 50 em 56% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica de sílica.



O composto 50 ocorre em equilíbrio com a forma hemicetal 50', o qual foi caracterizado no espectro de RMN¹H (E-25) pelo sinal na forma de singlete em 2,05 ppm, referente aos prótons da metilcetona na forma 50 e pelo singlete em 1,18 ppm referente aos prótons da mesma metila na forma 50'.

A oxidação do composto 50 com PCC em celite, forneceu o ceto aldeído 51 (eq.12) em 80% de rendimento.



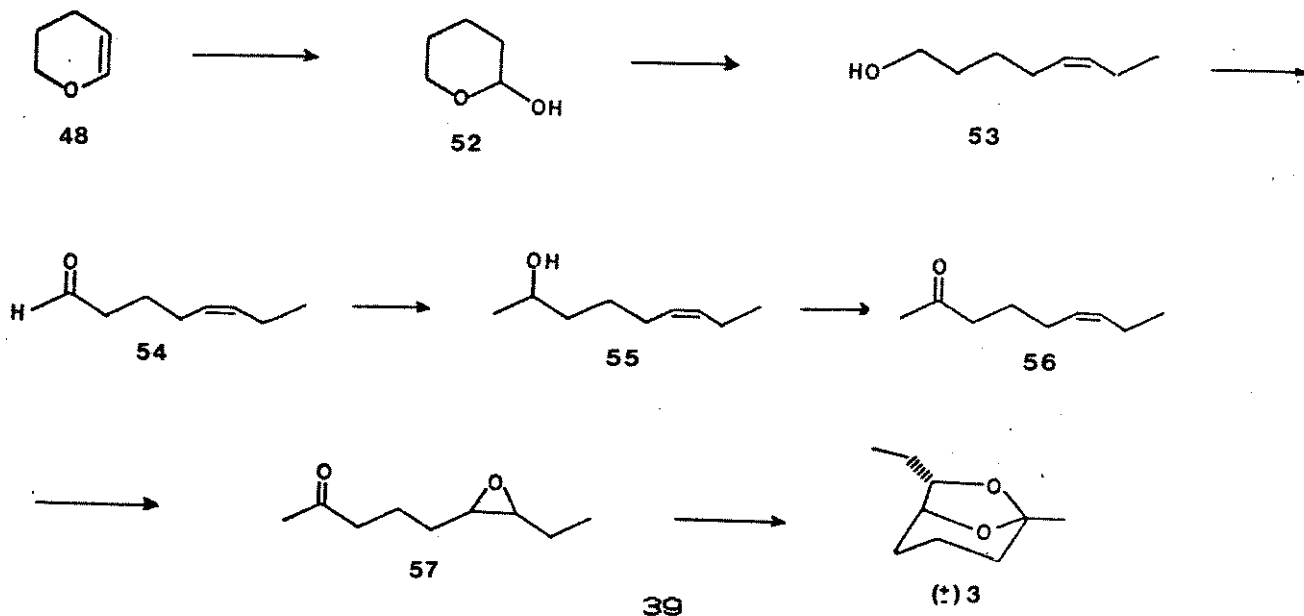
O composto 51 foi caracterizado através dos dados obtidos do seu espectro de RMN¹H (E-26), onde apresentou um singlete em 2,08

ppm referente aos prótons da metil cetona e outro singlete em 9,6 ppm referente ao próton do aldeído.

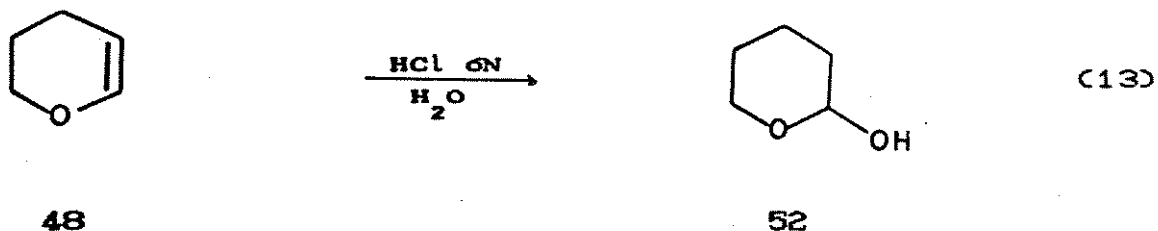
O composto 51 foi submetido a uma reação de Wittig⁴⁷ utilizando n-propilideno-trifenilfosforana, gerado "in situ" (brometo de n-propil-trifenilfosfônio e n-BuLi em THF), para reagir com a carbonila do aldeído, por ser esta mais reativa que a carbonila da cetona. Infelizmente não obtivemos resultado satisfatório na homologação de 3 carbonos, uma vez que o bruto da reação mostrou-se ser uma mistura intratável e não conseguimos identificar o composto desejado.

Com este resultado e com a dificuldade na purificação do composto 50, optou-se pela sequência sintética B, que após os primeiros testes mostrou-se mais conveniente.

Sequencia B



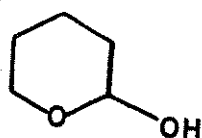
Nesta nova sequência, o 3,4-dihidro-2H-pirano 48 foi submetido a uma reação de hidratação⁴⁸ com HCl 6N, para produzir o composto 52 em 70% de rendimento (eq.13).



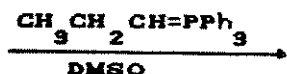
A caracterização do composto 52 foi feita através dos dados de RMN¹H (E-27), onde apresentou um multiplete entre 1,45-1,85 ppm referente a 6H, ligados aos carbonos C₂, C₃, e C₄; dois multipletos em 3,45 e 3,90 ppm referentes aos prótons ligados ao carbono C₅; em 4,42 ppm um singlete referente a 1H (OH) e em 4,82 ppm apresentou um sinal largo referente a 1H ligado ao C₁.

O espectro de infravermelho (E-28) de 52 apresentou bandas de absorção em 3400, 2850, 1440 e 1200 cm⁻¹, idênticos aos descritos na literatura⁴⁹ para este composto.

A homologação de 3 carbonos ao composto 52, foi efetuado através da reação de Wittig⁵⁰ usando n-propilideno-trifenilfosforana, gerado através da adição do brometo de n-propil-trifenilfosfônio a uma solução de dimetilato de sódio em DMSO. A esta solução de coloração avermelhada, foi adicionado uma solução do composto 52 em DMSO, gota-a-gota, o qual após extração e purificação, forneceu o composto 53 em 56% de rendimento (eq.14).



52



53

A caracterização do composto 53 foi feita através da análise dos dados de RMN¹H (E-29), onde apresentou em 0,92 ppm, um tripleto (J= 8Hz) referente a 3H do carbono C₈, entre 1,32 e 1,64 ppm um multiplete referente a 4H ligados aos carbonos C₂ e C₃; entre 1,84 e 2,12 ppm um multiplete referente a 4H ligados aos carbonos C₄ e C₇; em 3,52 ppm apresentou outro multiplete referente aos protons ligados ao carbono C₁ e em 5,28 ppm um multiplete referente aos 2H olefinicos.

Apesar de ser conhecido na literatura que esta reação ocorre com formação de 93% de isômero cis para 7% de isômero trans, determinado por CG⁵⁰, nós não conseguimos detectar o isômero trans nesta etapa mesmo utilizando coluna capilar em CG/EM (E-32).

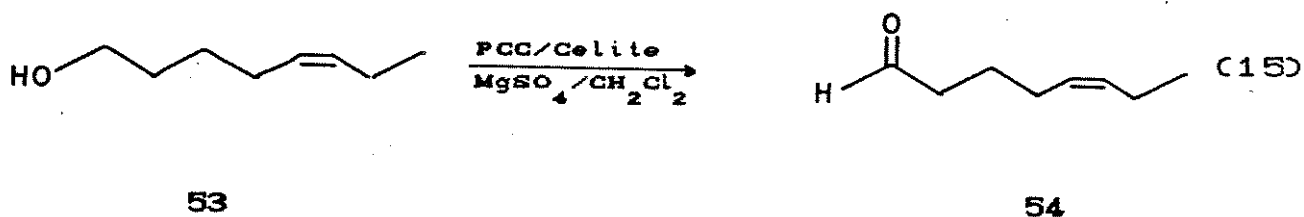
A geometria cis da olefina 53 foi caracterizada irradiando-se os protons ligados aos carbonos C₄ e C₇ em 2,00 ppm, onde observou-se um sinal largo em 5,28 ppm com constante de acoplamento $W_{1/2} = 11$ Hz (E-30).

Os dados espectrocópicos de RMN¹H e I.V. (E-31) de 53, foram coincidente com os descritos na literatura para este composto⁵⁰.

Através de uma reação com clorocromato de piridínio (PCC) em CH_2Cl_2 , o álcool 53 foi convertido no aldeído 54 em 75% de rendimento (eq.15).

Nesta etapa foi observado que apesar de termos usado celite para facilitar a manipulação da reação, os sais de crômio formados não foram retidos durante a filtração, sobre sílica gel.

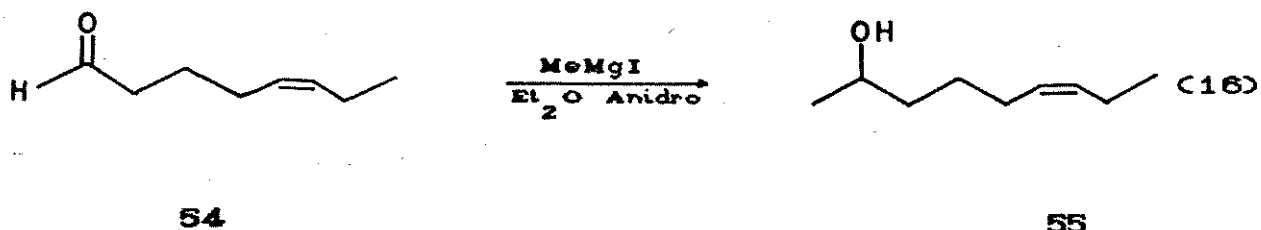
Acreditando que traços de água do solvente, eram os responsáveis pela solubilização e eluição dos sais de crômio durante a filtração sobre sílica, utilizou-se MgSO_4 anidro no meio reacional. Com essa manipulação, foi obtido o produto isento de sais de crômio.



O composto 54 foi caracterizado através dos dados espectrais de RMN^1H (E-33), onde apresentou um singlete em 9,70 ppm referente ao próton aldeídico e em 5,30 ppm observou-se um multiplete referente aos prótons olefínicos de C_5 e C_6 .

No espectro de infravermelho (E-34) observou-se a banda de estiramento $\text{C}=\text{O}$ em 1730 cm^{-1} , referente a carbonila aldeídica.

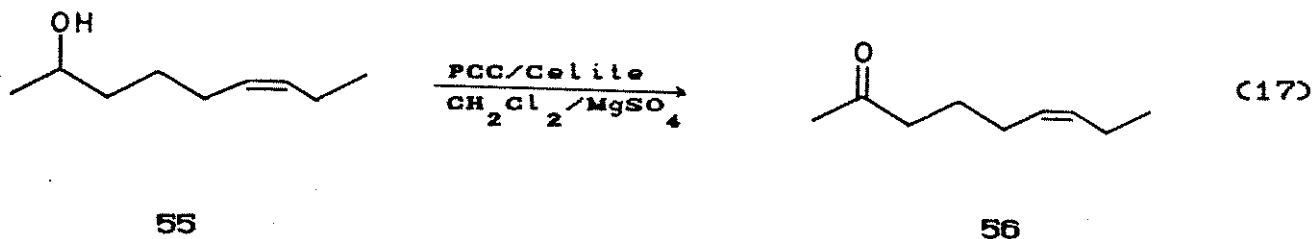
Submetendo-se o aldeído 54 a uma reação de Grignard, usando MeMgI em éter etílico anidro como reagente nucleofílico, obteve-se 55 em 90% de rendimento.



O composto 55 foi identificado por RMN¹H (E-35), onde apresentou um tripleto em 0,93 ppm com J= 8 Hz referente aos 3 prótons do grupo metila C₉; em 1,12 ppm um dublete com J= 6,4 Hz referente aos prótons do grupo metila C₁. Em 3,68 ppm foi observado um multiplete referente ao próton ligado ao carbono carbinólico e também um multiplete em 5,28 ppm referente aos prótons olefínicos C₆ e C₇.

A obtenção do composto 55 também foi confirmado pelo espectro de infravermelho (E-36), onde foi observado a banda de estiramento do grupo -OH em 3400cm⁻¹.

O álcool 55 foi submetido a uma reação de oxidação com PCC, celite e MgSO₄ em CH₂Cl₂ e obteve-se a cetona 56 em 80% de rendimento (eq.17).

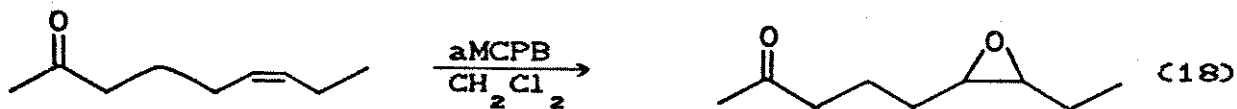


O composto 56 foi caracterizado por RMN¹H (E-37), onde apresentou em 5,28 ppm um multipletto referente aos dois prótons olefinicos ; em 2,31 ppm um triplete com J= 6,4 Hz referente aos prótons em C₉, e em 2,04ppm um singlete referente aos prótons da metila C₁.

O espectro de infravermelho (E-38), apresentou a banda de absorção em 1720 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo C=O de cetona.

Os dados espectroscópicos de RMN ¹H e I.V. do composto 56, foram coincidentes com os descritos na literatura³⁵.

O composto 56 foi submetido a um reação de epoxidação com aMCPB em CH₂Cl₂ o qual forneceu o composto 57 em 90% de rendimento (eq.18).



56

57

O espectro de RMN¹H (E-39) do bruto da reação apresentou sinais em 2,05 ppm (s, 3H) referente aos prótons da metila C₁; em 2,34 ppm (m, 4H) referente aos prótons no carbono C₃ e em 3,65 ppm apresentou um multiplete referente aos dois prótons dos carbonos C₆ e C₇ do epóxido.

No espectro de infravermelho (E-40), foi observado uma banda de estiramento C=O de cetona, em 1730 cm⁻¹.

O bruto da reação de epoxidação em Et₂O, foi adicionado a uma solução contendo ácido para-toluenossulfônico em éter etílico, onde forneceu o composto final (eq.19), em 60% de rendimento a partir da cetona 56.



57

(+)-3

No espectro de RMN¹H (80 MHz) (E- 41), pode-se observar sinais em: 0,86 ppm (3H) triplete com J= 7 Hz referente aos protons da metila C₁₀; em 1,32 ppm (3H) referente aos protons metílico ligado ao carbono C₅ e um multiplete entre 1,40 e 1,78 ppm (8H) referente aos protons metilênicos dos carbonos C₂, C₃, C₄ e C₆. Em 3,80 ppm observa-se um triplete (1H) com J= 6,4Hz referente ao proton do carbono C₇ e em 4,0 ppm um sinal largo (1H) com $W_{1/2} = 4,8$ Hz referente ao proton do carbono C₁. Estes dados assim como os de infravermelho (E-42), aproximam-se com os descritos na literatura⁹ para (+) *exo*-brevicomina 3.

A análise do produto final feita pelo CG/EM (E-43) mostrou a existência de dois compostos com tempo de retenção distintos (3,3 e 3,5 min) os quais apresentam o mesmo peso molecular.

Comparando as fragmentações destes dois compostos com os dados descritos na literatura¹⁰ para *exo* e *endo*-brevicomina, chegou-se a conclusão de que provavelmente foi obtido uma mistura diastereoisomérica na proporção de 8:2.

CONCLUSÃO

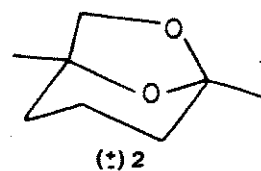
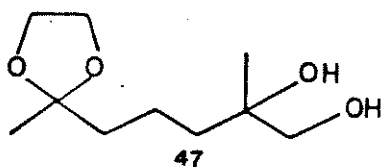
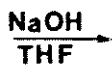
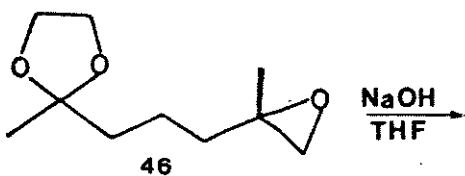
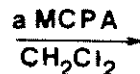
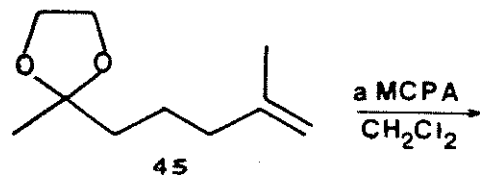
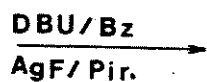
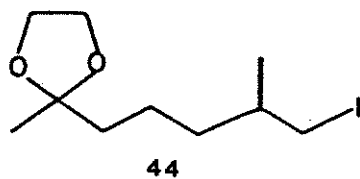
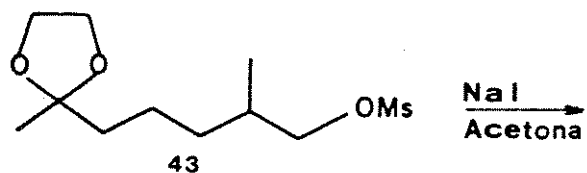
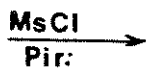
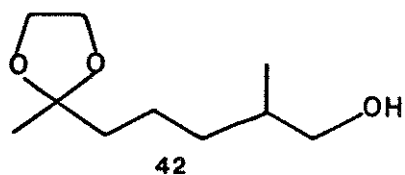
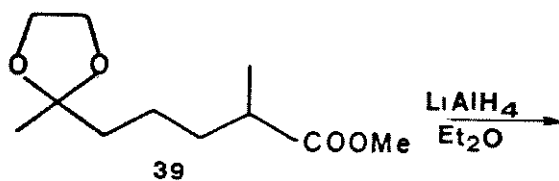
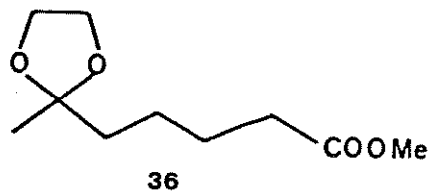
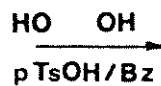
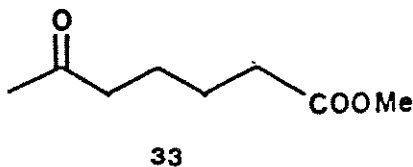
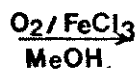
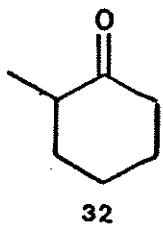
A síntese do feromônio Frontalina, foi realizada em 9 etapas com rendimento total de 15% a partir de 2-metil-cicloexanona (esq.16).

Apesar da frontalina possuir dois centros assimétricos, existe apenas a possibilidade de formação de um par de enantiômero. Isto é explicado pelo fato da configuração do carbono C₅ provir de uma carbonila via cetalização intramolecular e a criação deste "novo centro assimétrico" é dependente da configuração previamente existente no carbono C₂.

Já a síntese do feromônio exo-Brevicomina foi realizada em 7 etapas a partir do 3,4-diidro-2H-pirano, com rendimento total de 15% (esq.17).

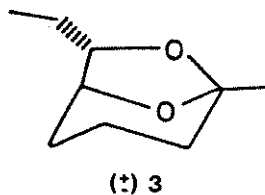
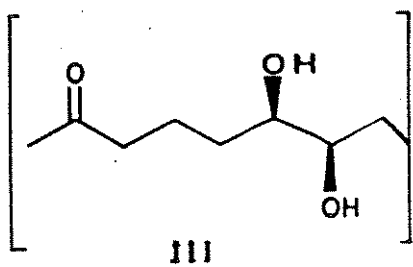
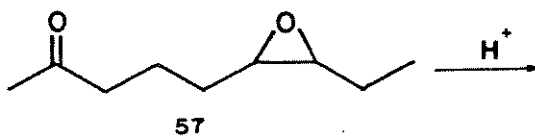
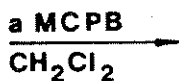
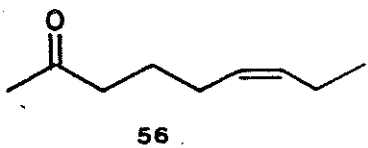
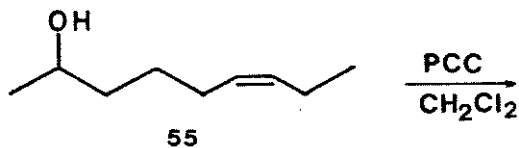
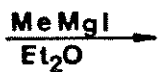
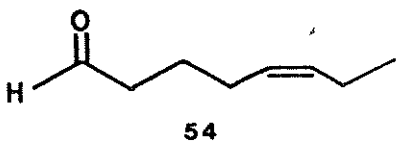
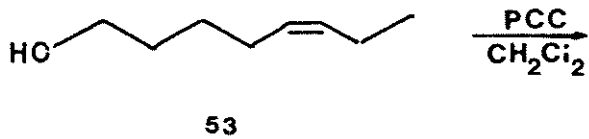
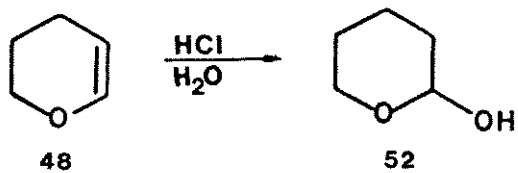
Esta síntese não foi estereosseletiva e constatou-se a existência de dois diastereoisômeros exo e endo-brevicomina na proporção de 8:2.

A confirmação da obtenção dos feromônios [(+)-frontalina e (+)-exo-brevicomina] e dos intermediários foram feitas através das análises de dados espectroscópicos de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C e espectrometria de massa.



Esquema 16

48



Esquema 17

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos gerais.

O ponto de fusão foi determinado com ajuda de uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não foi corrigido.

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrofotômetros Perkin Elmer 399B, Perkin Elmer 1430 e Specord M 30 (Cars Zeiss), em filme sobre celas de KBr. A absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno foi utilizado como referência.

Os espectros de RMN ^1H foram registrados em espectrômetro Variant T-60 (60 MHz) ou Bruker AW-80 (80 MHz). O solvente utilizado foi tetracloreto de carbono tendo como referência interna, tetrametilsilano.

Os espectros de RMN ^{13}C foram registrados em instrumento Variant XL-100 (25,2 MHz). O solvente utilizado foi tetracloreto de carbono [$\delta(\text{Me}_4\text{Si}) = \delta(\text{CCl}_4) - 96,0\text{ ppm}$].

Os espectros de massa foram obtidos com ajuda do espectrômetro Variant MAT-311.

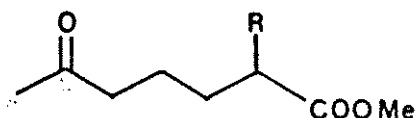
A análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro da massa, foi realizada em aparelho Hewlett-Packard VDC 5890-A utilizando coluna HP 05 (5% fenilmetilsilicone).

As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,05-0,20 mm) da Merck.

Os solventes orgânicos e alguns reagentes foram purificados segundo as técnicas descritas por Perrin⁵¹.

SINTESE DE (+)-FRONTALINA 2

Síntese do composto 33a.



A uma solução de 10,38g (92 mmols) de 2-metilcicloexanona 33a em 400ml de benzeno, adicionou-se 2,0g (12mmols) de FeCl_3 , 20ml de MeOH e borbulhou-se O_2 seco em fluxo constante. A temperatura do sistema reacional foi mantida constante a 60°C e agitada por 20 horas, quando então foi concentrada no evaporador rotativo evaporando-se todo o benzeno. Em seguida, o produto bruto foi parcialmente purificado através de uma filtração em coluna cromatográfica de sílica, eluída com hexano, para a retenção de sais de ferro. O produto foi então purificado através de uma destilação fracionada a pressão reduzida ($60-65^\circ\text{C}$, 1mmHg), fornecendo 11,71g do composto 33 em 80% de rendimento.

RMN ^1H (CCl_4)- $\delta_{(\text{ppm})} = 1,30-1,60$ (m, 4H); 2,06(s, 3H); 2,10-2,30 (m, 4H); 3,60 (s, 3H).

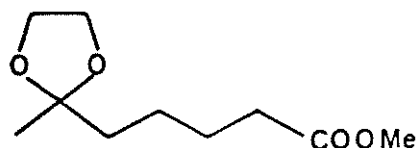
RMN ^{13}C (CCl_4) $\delta_{(\text{ppm})} = 205,3$ (s); 172,3 (s); 96,0 (CCl_4); 50,7 (q); 42,6 (t); 33,2 (t); 29,2 (q); 24,1 (t); 22,8 (t).

I. V. (filme)- $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 1735, 1715$

EM (m/e): 158 (M^+ , 5,0%); 128 (5%); 126 (13%); 111 (8%); 102 (23%); 101 (25%); 96 (15%); 87 (26%); 84 (16%); 81 (26%); 71 (31%);

58(26%) 71 (31%); 58 (26%); 55 (37%); 38 (100%)

Síntese do composto 36



A uma solução de 6,20g (39mmols) de 33 em 190ml de benzeno seco, adicionou-se 6,20g (0,103 mmols) de etileno glicol e quantidade catalítica de p-TsOH. A reação foi mantida em refluxo por 20 horas, usando-se Dean-Stark para a remoção da água formada.

A reação após resfriada a temperatura ambiente, foi tratada com solução de NaHCO₃ 10%, lavada com água até pH neutro, secada com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto foi purificado por destilação (1mmHg, 76-81°C) fornecendo 6,50g de 36 em 82% de rendimento.

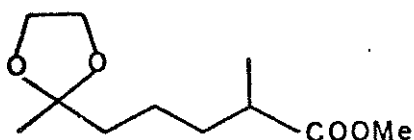
RMN¹H (CCl₄) δ_(ppm): 1,23 (s, 3H); 1,38-1,60 (m, 6H); 2,08-2,30 (m, 2H) 3,61 (s, 3H); 3,85 (s, 4H).

RMN¹³C (CCl₄) δ_(ppm) = 172,4 (s); 109,4 (s); 96,0 (CCl₄); 64,1 (t); 50,6 (q); 38,6 (t); 33,5 (t); 30,0 (CH₃COCH₃); 24,8 (t); 23,5 (q); 23,3 (t).

I. V. (filme)-ν_{max} cm⁻¹: 1735.

EM (m/e): 187 (M⁺-15, 14%); 99 (12%); 97 (100%); 43(38%).

Síntese do composto 39



A uma solução de 1,52g (15mmols) de diisopropilamina em 20ml de THF a 0°C, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 9,43 ml de uma solução de n-butilítio em hexano (1,6 M). Após 5 minutos a solução foi resfriada a -78°C (gelo seco/ acetona) e adicionou-se uma solução de 2,54g (12,5 mmols) de 36 em 20ml de THF, gota-a-gota. A mistura foi mantida sob agitação a -78°C por 1 hora. Adicionou-se em seguida 2,30g (15 mmols) de MeI e deixou-se sob agitação por mais 2 horas. Após este período o banho refrigerante foi retirado, deixando que a reação atingisse a temperatura ambiente.

A mistura reacional foi tratada adicionando-se uma solução aquosa de NH_4Cl , extraído com éter etílico (5 x 20ml) e em seguida a fase orgânica lavada com salmoura até pH neutro. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (95:5). Obteve-se 2,4 g de 39 em 90% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) δ (ppm): 1,00 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,22-1,75 (m, 6H); 2,05-2,37 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,70 (s, 4H).

RMN^{13}C (CCl_4) δ (ppm) = 175,3 (s); 109,4 (s); 96,0 (CCl_4); 64,1 (t); 50,7 (q); 38,8 (d); 38,6 (t); 33,7 (t); 30,0 (CH_3COCH_3);

23,5 (q); 21,4 (t); 16,8 (q).

I. V. (filme)- ν_{\max} cm^{-1} : 1735.

EM (m/e): 201 (M^+ -15, 11%); 87 (100%); 81(8%); 43(39%).

Síntese do composto 42

A uma mistura de 1,0g (26,3 mmols) de hidreto de lítio e alumínio e 80 ml de éter etílico anidro, mantido em atmosfera de argônio a 0°C, foi adicionado 2,80g (12,9 mmols) de 39 diluído em 10ml de de éter etílico anidro. A reação foi mantida sob agitação a 0°C por duas horas. Tratou-se a reação com uma solução de NaOH 5% para destruir o excesso de LiAlH_4 e filtrou-se em celite. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel usando como eluente, uma mistura de hexano:éter etílico (9:1), obtendo-se 2,34 g de 42 em 96% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) $\delta_{(\text{ppm})}$: 0,90 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,33-1,55 (m, 7H); 1,80 (sl, $W_{1/2} = 1,8\text{Hz}$, 1H); 3,40 (d, $J=5,2\text{ Hz}$, 2H); 3,85 (s, 4H).

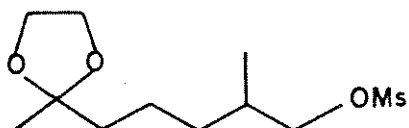
RMN^{13}C (CCl_4) $\delta_{(\text{ppm})} = 109,7$ (s); 96,0 (CCl_4); 67,1 (t); 64,2

(t); 57,1 (EtOH); 39,3 (t) 35,5 (d); 33,3 (t); 23,6 (q); 21,3 (t);
18,1 (EtOH); 16,7 (q).

I. V. (filme) ν_{\max} cm^{-1} : 3500.

EM (m/e): 173 (M⁺-15, 9%); 99 (7%); 87 (100%); 71 (13%); 45
(13%); 43 (49%).

Síntese do composto 43

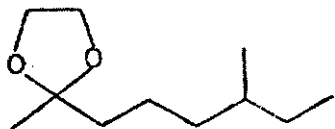


A uma solução de 1,30g (6,9 mmols) de 42 em 4 ml de piridina a 0°C, adicionou-se 1,90g (16,8 mmols) de cloreto de mesila. Deixou-se a reação por 5 horas a temperatura ambiente e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Tratou-se a reação com 20 ml de água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidro e após evaporação, obteve-se 1,30g de 43 em 72% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 1,00 (d, J=6, Hz, 3H); 1,21 (s, 3H);
1,33-1,56 (m, 7H); 2,91 (s, 3H); 3,83 (s, 4H); 4,00 (d, J=6Hz,
2H).

I. V. (filme) ν_{\max} cm^{-1} 1460; 1380; 1060.

Síntese do composto 44



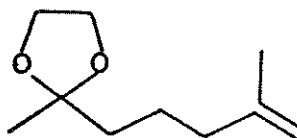
A uma solução de 1,38g (4,92 mmols) de 43 em 100 ml de acetona anidra, adicionou-se 1,50g (10 mmols) de NaI. A mistura reacional foi mantida em refluxo e agitação por 12 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD.

A reação foi manipulada evaporando-se a acetona, em seguida adicionou-se água ao resíduo e na sequência extraído com diclorometano (5 x 20 ml). Após evaporação do solvente o produto bruto foi filtrado em coluna de sílica gel, eluída com hexano:éter etílico (95:5), fornecendo o composto 44 em 76% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) δ (ppm): 1,00 (d, J= 6Hz, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,31-1,53 (m, 7H); 3,16 (d, J= 4,8Hz, 2H); 3,86 (s, 4H).

EM (m/e): 283 (M⁺-15, 12%); 87 (100%), 43 (18%).

Síntese do composto 45.



(metodo A)

A uma solução de 0,50g (1,6 mmols) de 44 em 5ml de piridina, adicionou-se 1,30g (10 mmol) de AgF. A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas. O acompanhamento da

reação foi feito por CCD.

Tratou-se a reação adicionando éter etílico e filtrando em coluna de sílica gel. Evaporou-se o solvente e obteve-se 0,23g de 45 em 80% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) δ (ppm): 1,25 (s, 3H); 1,40 -1,60 (m, 4H); 1,70 (sl, $W_{1/2}$ = 3,0 Hz, 3H); 1,90-2,08 (m, 2H); 3,85 (s, 4H); 4,66 (sl, $W_{1/2}$ = 4Hz, 2H).

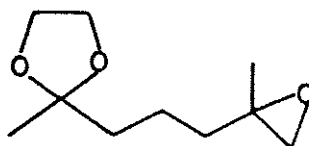
Síntese do composto 45.

(metodo B)

A uma solução de 1,30g (4,36 mmols) de 44 em 15 ml de benzeno, adicionou-se 1,32g (8,72 mmols) de DBU. A reação foi mantida em refluxo por 20 horas.

Tratou-se a reação adicionando-se 30ml de éter etílico e filtrando sobre uma coluna de sílica gel. Evaporou-se o solvente obtendo 0,48g de 45 em 65% de rendimento.

Síntese do composto 46.



A uma solução de 0,19g (1,13 mmols) de 45 em 3 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C, adicionou-se 0,25 g (1,45 mmols) de ácido meta-cloro-perbenzóico e manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas.

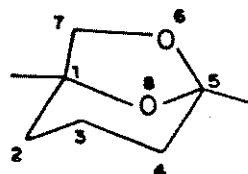
A mistura reacional foi manipulada filtrando-se em uma coluna contendo alumina e usando mistura de hexano:éter etílico (9:1) como eluente. Após evaporação do solvente obteve-se 0,187g do composto 46 em 96% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) $\delta_{\text{(ppm)}}$ = 1,20 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,42-1,52 (m, 6H); 2,42 (sl, $W_{1/2} = 4\text{Hz}$, 2H); 3,82 (s, 4H).

I. V. (filme)- ν_{max} $\text{cm}^{-1} = 3000$

EM (e/m): 171 ($\text{M}^+ - 15$, 2%); 87 (37%); 58 (45%); 45 (15%); 43 (100%).

Síntese do composto (+)-frontalina 2

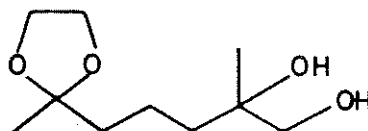


(método A)

A uma solução etérea contendo 0,120 g (0,58 mmols) do composto 46, adicionou-se ácido para-toluenossulfônico em quantidade catalítica. Após 12 horas a temperatura ambiente a reação foi manipulada filtrando-se em uma coluna de alumina usando hexano como eluente. Após evaporação do solvente, obteve-se 0,049g de (+)-2 em 60% de rendimento.

Dados espectroscópicos, vide método B

Síntese do composto 47



A uma solução de 0,36g (1,9 mmols) de 46 em 5 ml de THF, adicionou-se 2 ml de uma solução de NaOH 10%. A mistura foi mantida a 60°C por 3 horas, quando então foi resfriada a 0°C e tratada com solução de HCl 0,1N até pH neutro. Extraiu-se com éter etílico (5x20 ml) e a fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente e obteve-se 0,31g de 47 em 80% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) δ (ppm) = 1.13 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.40-1.60

(m, 6H) 3,36 (s, 2H); 3,79 (sl, 2H); 3,85 (s, 4H).

Síntese do composto (+)-frontalina -2

(método B)

A uma solução etérea contendo 0,120 g (0,58 mmols) do composto 47 em 50 ml de THF, adicionou-se uma solução 20 ml de HCl 1,0 N. A reação foi manipulada após 12 horas, adicionando-se uma solução de NaOH 1,0 N até pH neutro. Extraiu-se a reação com éter etílico (5x30 ml), a fração orgânica seca sobre Na_2SO_4 e após evaporação do solvente e purificação cromatográfica em sílica gel eluída com hexano:éter etílico (9:1), obteve-se 0,049g de (+)-2 em 60% de rendimento.

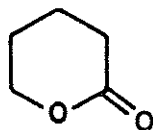
RMN^1H (CCl_4) $\delta_{\text{(ppm)}}$ = 1,20 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,45-1,65 (m, 6H); 3,27 e 3,75 (2d, AB, $J_{\text{AB}} = 7,0$ Hz, 2H).

EM (e/m): 142 (M^+ , 1,5%); 73 (4%); 62 (100%); 43 (28%).

I.V. (filme)- ν_{max} cm^{-1} = 2920, 1480, 1370, 1270, 1080

SÍNTESE DE (+) *exo*-BREVICOMINA 3

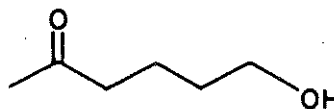
Síntese do composto 49



A uma solução contendo 1,0 g (7,92 mmols) de 48 em 100 ml de CH_2Cl_2 , adicionou-se uma mistura de 2,4 g de PCC (11,1 mmols) e 1,5 g de celite. Após 24 horas, a mistura reacional foi filtrada sobre sílica gel usando como eluente éter etílico, evaporado o solvente em evaporador rotativo e o bruto da reação purificado por destilação a pressão reduzida (90-95°C, 10mmHg), obtendo-se 0,95 g de 49 em 80% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) δ (ppm) = 1,85 (m, 4H); 2,40 (m, 2H); 4,25 (m, 2H)

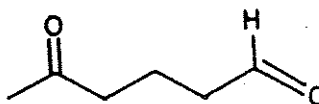
Síntese do composto 50



A uma solução contendo 500 mg (5,0 mmols) de 49 em 20 ml de THF anidro a 0°C, foi adicionado 3,48 ml (5,6 mmols) de MeLi. A mistura reacional foi deixada por 2 horas a temperatura ambiente, quando então foi tratada com H_2O , neutralizada com HCl 1N e extraído com éter etílico. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrado, o qual forneceu 324 mg de 50, em 56% de rendimento após purificação cromatográfica (coluna com sílica gel eluída com mistura hexano:éter etílico (95:5)).

RMN¹H (CCl₄) δ_(ppm) = 1,18 (s); 1,60 (m); 2,05 (s); 2,32 (m); 3,40 (m); 4,02 (m).

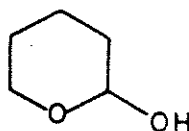
Síntese do composto 51



A uma solução contendo 300 mg (2,58 mmols) de 50 em 20 ml CH₂Cl₂, adicionou-se 645 mg (3 mmol) de PCC e 300 mg de celite. Após 1,5 horas, a mistura reacional foi filtrada sobre sílica gel e concentrada, obtendo-se 235 mg do composto 51 em 80% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) δ_(ppm) = 1,86 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,25-2,60 (m, 4H); 9,60 (s, 1H).

Síntese do composto 52



A 60 ml de uma solução de HCl 3N, adicionou-se vagarosamente, 6,47 g (77 mmols) de diidropirano 48. Terminada a adição, deixou-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 12 horas. Após este período, a reação foi tratada com uma solução de NaOH 5% até pH neutro, usando fenolftaleína como indicador. Após neutralização fez-se a extração com éter etílico (5 x 50 ml).

A fase orgânica foi concentrada e destilada a pressão reduzida (70-80°C, 10 mmHg), obtendo-se 5,14 g do composto 52 em 70% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) $\delta_{\text{(ppm)}}$ = 1,45-1,85 (m, 6H); 3,45 (m, 1H);
3,90 (m, 1H); 4,42 (s, 1H); 4,82 (m, 1H).

I. V. (filme)- ν_{max} cm⁻¹ = 3400, 2950, 2850, 1350, 1275, 1200,
1175.

Síntese do composto 53.



Reação de Wittig.

Preparação do brometo de n-propiltrifenilfosfônio.

A uma solução de 30 g (0,114 mol) de trifenilfosfina em 70 ml de benzeno anidro, adicionou-se 21,0 g (0,173 mol) de brometo de n-propila. A mistura reacional foi deixada a 60°C por 12 horas quando então foi esfriada a temperatura ambiente. Os cristais formados foram filtrados obtendo-se 25 g de brometo de n-propiltrifenilfosfônio que corresponde a 55% de rendimento.

Pf = 236 °C

Pf⁵² = 236 °C

Reação de Wittig entre 52 e $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Gerou-se a n-propilidenotrifetilfosforana através da adição de brometo de n-propiltrifetilfosfônio a uma solução de dimetilato de sódio [0,94 g (39,2 mmols) de NaH em 50 ml de DMSO anidro], sob atmosfera de N_2 .

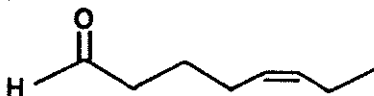
Após a solução manter uma coloração avermelhada por 30 minutos, adicionou-se uma solução contendo 1 g (9,8 mmols) do composto 52 em 10 ml de DMSO anidro. Deixou-se a reação a temperatura ambiente por 2 horas, quando então foi tratada com água e extraída com éter etílico (3 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de H_2SO_4 10% e com solução saturada de NaHCO_3 , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada fornecendo 700 mg do composto 53, em 56% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) $\delta_{(\text{ppm})} = 0,92$ (t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,32-1,64 (m, 4H); 1,84-2,12 (m, 4H); 3,52 (m, 2H); 5,28 (m, 2H).

I. V. (filme)- $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3400, 1450$

EM (m/e): 128 (M^+ , 2%), 110 (29%), 95 (31%), 83 (8%), 82 (89%), 81 (100%), 79 (20%)

Síntese do composto 54.

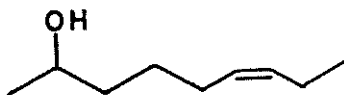


A uma solução contendo 500 mg (3,90 mmols) de 53 em 50 ml de CH_2Cl_2 adicionou-se uma mistura de 1,7 g (7,90mmols) de PCC, 0,8 g de celite e 0,8 g de MgSO_4 . Após 1 hora, a mistura reacional foi filtrada sobre sílica gel e concentrada fornecendo 442 mg do composto 54, em 90% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) $\delta_{\text{(ppm)}}$ = 0,95 (t, J= 8 Hz, 3H); 1,60 (q, 2H); 2,00 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 5,30 (m, 2H); 9,7 (s, 1H).

I. V. (filme) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ = 1730

Síntese do composto 55.



Reação de Grignard

Preparação de reagente de Grignard.

A uma solução contendo 674 mg (4,43 mmols) de MeI em 20 ml de éter etílico anidro, adicionou-se 78 mg (3,25 mmols) de Mg. Deixou-se a reação em banho de gelo devido a reação ser exotérmica. Durante a reação, houve desprendimento de calor que evidencia a formação do reagente de Grignard.

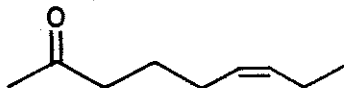
Reação entre 54 e MeMgI.

Uma solução de 400 mg (3,17 mmols) de 54 em 10 ml de éter etílico anidro foi adicionado, gota-a-gota, a uma solução contendo o reagente de Grignard (MeMgI) preparado previamente. Após 1 hora, a mistura reacional foi tratada cuidadosamente, adicionando-se 20 ml de água e acidificando o meio com HCl 0,1N, até que a emulsão formada pela adição da água ao meio reacional tenha desaparecido. Fez-se extração com éter etílico (5 x 30 ml). A fase orgânica foi então neutralizada com NaHCO_3 , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada obtendo-se 405 mg do composto 55, em 90% de rendimento.

RMN^1H (CCl_4) $\delta_{\text{ppm}} = 0,93$ (t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); 1,25-1,32 (m, 6H); 1,90-2,05 (m, 3H); 3,68 (m, 1H) 5,28 (m, 2H).

I.V (filme) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3350, 1450,$

Síntese do composto 56



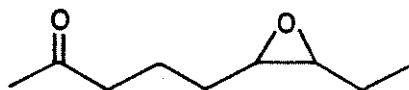
A uma solução contendo 300 mg (2,11 mmols) de 55 em 50 ml de CH_2Cl_2 , adicionou-se uma mistura contendo 920 mg (4,2 mmols) de PCC, 500 mg de celite e 500 mg de MgSO_4 . Após 1 hora, a reação foi filtrada sobre sílica e evaporou-se o solvente obtendo 240 mg de

56 em 80% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) $\delta_{(ppm)}$ = 0,94 (t, J= 7,4 Hz, 3H); 1,40-1,76 (m, 6H); 2,04 (s, 3H); 2,32 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 5,28 (m, 2H).

I. V. (filme)- $\nu_{max}^{-1} = 2960, 1720, 1460$

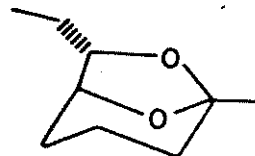
Síntese do composto 57.



A uma solução contendo 160 mg (1,28 mmols) de 56 em 20 ml de CH₂Cl₂, adicionou-se 344 mg (2,0 mmols) de ácido meta-cloro-perbenzóico. A mistura reacional foi deixada a temperatura ambiente por 1 hora, quando então foi filtrada sobre alumina. A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ e secada a sobre Na₂SO₄. Após evaporação do solvente obteve-se 160 mg do composto 57, em 90% de rendimento.

RMN¹H (CCl₄) $\delta_{(ppm)}$ = 1,00 (t, J= 8 Hz, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,34 (m, 4H); 3,68 (m, 2H).

Síntese de (+)-exo-Brevicomina 3.



A uma solução contendo 110 mg (0,7 mmols) do composto 57 em 10 ml de éter etílico, adicionou-se ácido para-toluenossulfônico em quantidade catalítica. Após 4 horas, a reação foi lavada com NaHCO_3 até pH neutro. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e após evaporação do solvente forneceu 73 mg do composto (+)-3 em 60% de rendimento, a partir de 56.

RMN^1H (CCl_4) $\delta_{(\text{ppm})}$ = 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,4-1,78 (m, 8H); 3,80 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H); 4,00 (sl, $W_{1/2} = 4,8$ Hz, 1H).

I.V. (filme)- ν_{max} cm^{-1} = 2940, 1460, 1380, 1240, 1175, 1110, 1035, 1010, 970, 850, 790.

EM (m/μ) = 156 (CM^+ , 12%), 114 (66%), 98 (82%), 85 (97%), 71 (73%), 67 (100%), 55 (98%).

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

- 1- W. F. Wood, J. Chem. Educ., 60, 531, (1983).
- 2- J. J. Vollmer e S. A. Gordon, Chemistry, 47, 6 (1974).
- 3- W. R. Stine J. Chem. Educ. 63, 603 (1986).
- 4- a) M. Jacobson, M. Berosa, Science, 132, 1011, (1960)
b) M. Jacobson, M. Berosa, Science, 140, 1367, (1963)
- 5- Minh-Chau Trinh e colab., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 615, (1987).
- 6- F. Sweet e R. K. Brown, Can. J. Chem., 46, 2289 (1968).
- 7- M. Toda H. Niwa e Y. Hirata, Tetrahedron Lett., 797 (1973).
- 8- G. W. Kinjer e colab., Nature, 221, 477, (1969).
- 9- K. Mori, Tetrahedron, 31 1381, (1975).
- 10- S. Jarosz e colab., J. Org. Chem., 47, 935 (1982).
- 11- Y. Sakito e T. Mukaiyama, Chemistry Lett., 1027, (1979).
- 12- M. Ohwa e E. Eliel, Chemistry Lett. 41, (1987).
- 13- C. Fuganti e colab., J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 241, (1983)
- 14- a) A. W. M. Lee, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 578 (1984).
b) B. D. Johnston e A. C. Oehlschlager, Can. J. Chem., 62 2148, (1984).
- 15- T. Hosokawa e colab., Chemistry Lett. , 1529, (1985).
- 16- a) T. D. J. D'Silva e D. W. Peck, J. Org. Chem. ,37, 1828, (1972).
b) K. Mori e colab. Agric. Biol. Chem. ,39, 1889, (1975).
c) R. M. Wilson e J. W. Dekers, J. Am. Chem. Soc., 103,

- 206, (1981).
- d) M. Utaka e colab. Tetrahedron Lett., 24, 2567, (1983).
- e) P. A. Bartlett e colab. J. Chem. Educ., 61, 816, (1984).
- f) H. Hagiwara e H. Uda, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 283, (1985).
- g) B. Kongkathip e colab. Chemistry Lett., 1849, (1985).
- h) B. P. Mundy e colab. Synth. Commun., 5, 7 (1975).
- 17- R. M. Silverstein e colab. Science, 159, 889 (1968).
- 18- a) R. M. Silverstein, J. Chem. Educ. 45, 794 (1968).
b) T. E. Bellas e colab. Tetrahedron, 25, 5149, (1969)
- 19- K. Mori, Tetrahedron, 30, 4223, (1974).
- 20- D. L. Wood e colab. Science, 192, 896, (1976).
- 21- U. Kohnle e J. P., Vité Naturwiss., 71, 47, (1984).
- 22- R. Bernardi, C. Fuganti e P. Grasselli, Tetrahedron Lett. 22, 4021, (1981).
- 23- K. Mori e Y. B. Seu, Tetrahedron, 41, 3429, (1985).
- 24- A. E. Sherk e B. Fraiser-Reid, J. Org. Chem., 47, 932, (1982).
- 25- R. J. Ferrie e colab. J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 301, (1985).
- 26- M. Larchevêgue e J. Lalande, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 83, (1985).
- 27- a) H. Redlich e colab. Tetrahedron, 43, 2029, (1987).
b) C. Fuganti e colab. Tetrahedron Lett., 24, 3753, (1983)
- 28- a) J. S. Yadav e colab., Carbohydr. Res., 156, 236

(1986).

b) Y. B. Seu e K. Mori, Agric. Biol. Chem., 50, 2923,
(1986)

29- a) B. D. Johnston e A. C. Oehlschlager, J. Org. Chem., 47,
5384, (1982)

b) A. C. Oehlschlager e B. D. Johnston J. Org. Chem., 52
940, (1987).

c) P. C. B. Page e colab. J. Chem. Soc., Chem. Commun.,
356, (1988).

30- S. Hatakeyama, K. Sakurai e S. Takano, J. Chem. Soc.,
Chem. Commun., 1759, (1985).

31- P. G. M. Wuts e S. S. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 736,
(1984).

32- a) R. W. Hoffmann e B. Kemper, Tetrahedron Lett., 23,
845, (1982).

b) D. S. Matteson e colab., J. Am. Chem. Soc., 105, 2078,
(1983).

c) P. G. M. Wuts e S.S. Bigelow, Synth. Commun., 12,
779, (1982).

33- R. W. Hoffmann e colab. Liebigs Ann. Chem, 2246,
(1985)

34- M. Koreeda e Y. Tanaka, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 845
(1982).

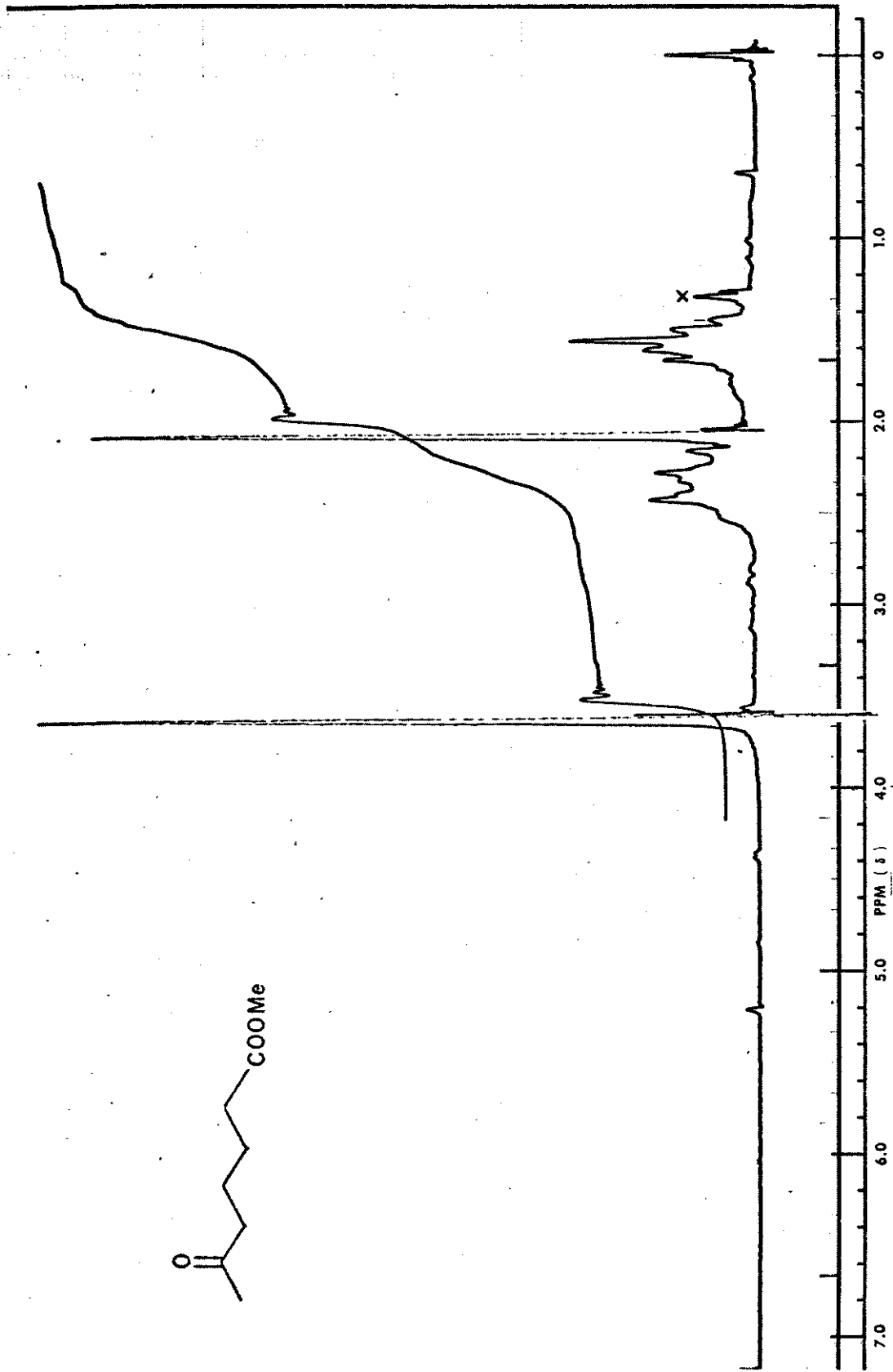
35- a) N. N. Joshi, V. R. Mandapur e M.S. Chadha, J. Chem.
Soc., Perkins Trans I, 2963 (1983).

b) P. J. Kocienski e R. W. Ostrow, J. Org. Chem., 41,
398, (1976)

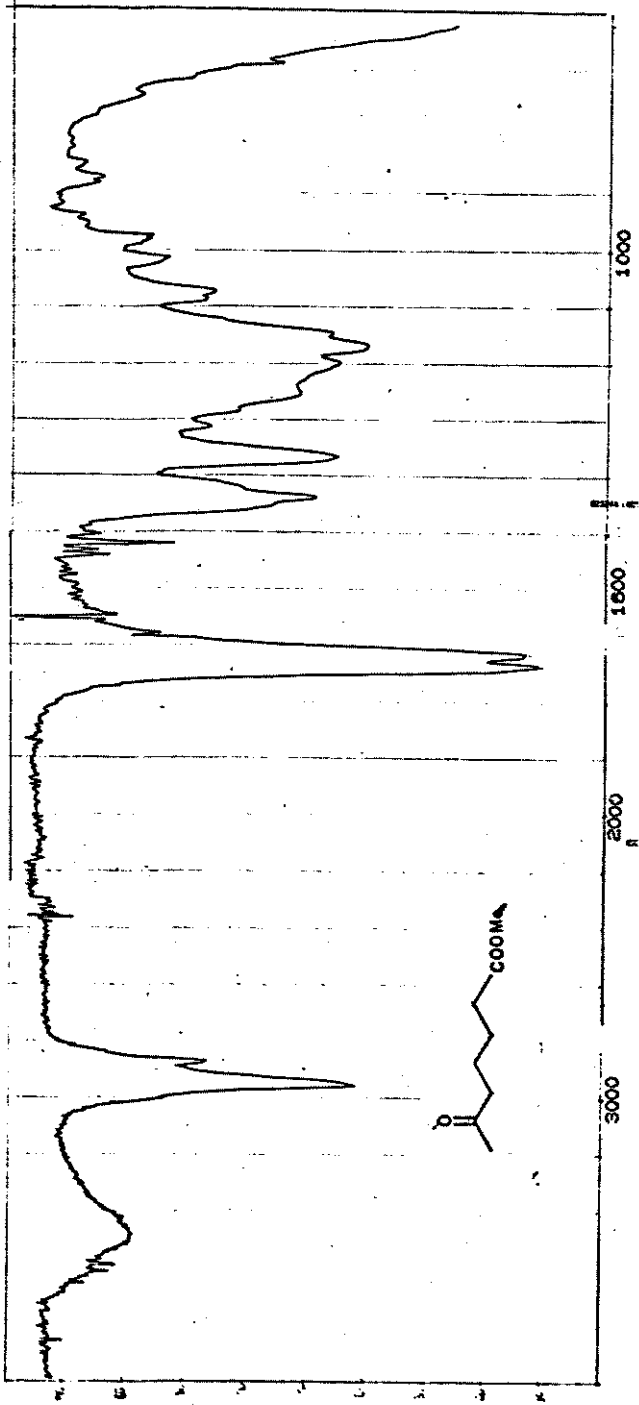
- 36- G. Cahies, A. Alexakis, J. F. Normanti, Tetrahedron Lett., 21, 1433, (1980).
- 37- K. Mori, Agric. Biol. Chem., 40, 2499 (1976).
- 38- a) B. P. Otzenberger e A. L. De Bernardis J. Org. Chem., 36, 2390, (1971).
- b) B. P. Mundy, K. B. Lipkowitz e G. W. Dirks, Synth. Commun., 5, 7, (1975).
- c) Phaik-Eng Sun e L. Weiler, Can. J. Chem., 57, 1475, (1979).
- d) N. T. Biron e colab., J. Chem Soc., Chem. Commun., 216 (1976).
- e) T. Cohen e M. Bhupaty, Tetrahedron Lett., 24, 4163, (1983).
- f) M. Jatczak, R. Amoroux e M. Chastrete, Tetrahedron Lett., 26, 2315, (1985).
- g) R. Marsshall Wilson e colab. J. Am. Chem. Soc., 109, 6895, (1987).
- h) K. Tamao, E. Nakajo e Y. Yto, J. Org. Chem., 52, 4412 (1987).
- i) H. H. Wasserman e E. H. Barbe, J. Am. Chem. Soc., 91, 3674, (1969).
- J) U. Kufner e R. R. Synthesis, 1060, (1985).
- l) J. L. Coke e colab., J. Org. Chem., 42, 2380, (1977).
- 39- S. Yto e M. Matsumoto, J. Org. Chem., 48, 1133, (1983).
- 40- L. R. F. Johnsons "Carbon- 13 NMR Spectra" John Wiley & Sons Inc., N.Y. (1972) p 270 e p 274.
- 41- W. Kemp "Organic Spectroscopy", Mac Millan Press Ltda,

- (1982), pp 212-214.
- 42- a) K. C. Rice e R. E. Wasyluiskien Org. Magn. Reson., 8, 449 (1976).
- b) A. B. Terent'ev, V. I. Dostovalova e R. K. Freidlina Org. Magn. Reson., 9, 301 (1977)
- 43- L. H. B. Baptitella e colab., Carbohydr. Res., 140 51, (1985).
- 44- E. J. Corey e J. W. Suggs Tetrahedron Lett., 31, 2647, (1975)
- 45- a) K. Nakanishi ""Infrared Absorption Spectroscopy"" Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo Co, Tokyo (1962), p 44.
- b) Sadtler Standard Spectra, Sadtler Research Laboratories, Inc., U.S.A. (1971), Spectra RMN ¹H N° 7343.
- 46- H. A. Bates e P. N. Deng J. Org. Chem., 48, 4479 (1983).
- 47- J. E. Hernandez, A. Cisnero e S. Fernández Synth. Commun 13, 191, (1983).
- 48- G. F. Woods Org. Synth. Coll. 3, 470, (1967).
- 49- C. J. Pouchert, "Aldrich Library of Infrared Spectra", Aldrich Chemical CO. Inc. 1° Ed, (1970), p 218-G.
- 50- G. Ohloff e colab. Helv. Chim. Acta., 60, 1161, (1977).
- 51- D. D. Perrin, W. L. F. Armarego D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 2° ed; Pergamon Press, Oxford; 1980.
- 52- "Aldrich Catalog/Handbook of Fine Chemicals", (1988) p 1284.

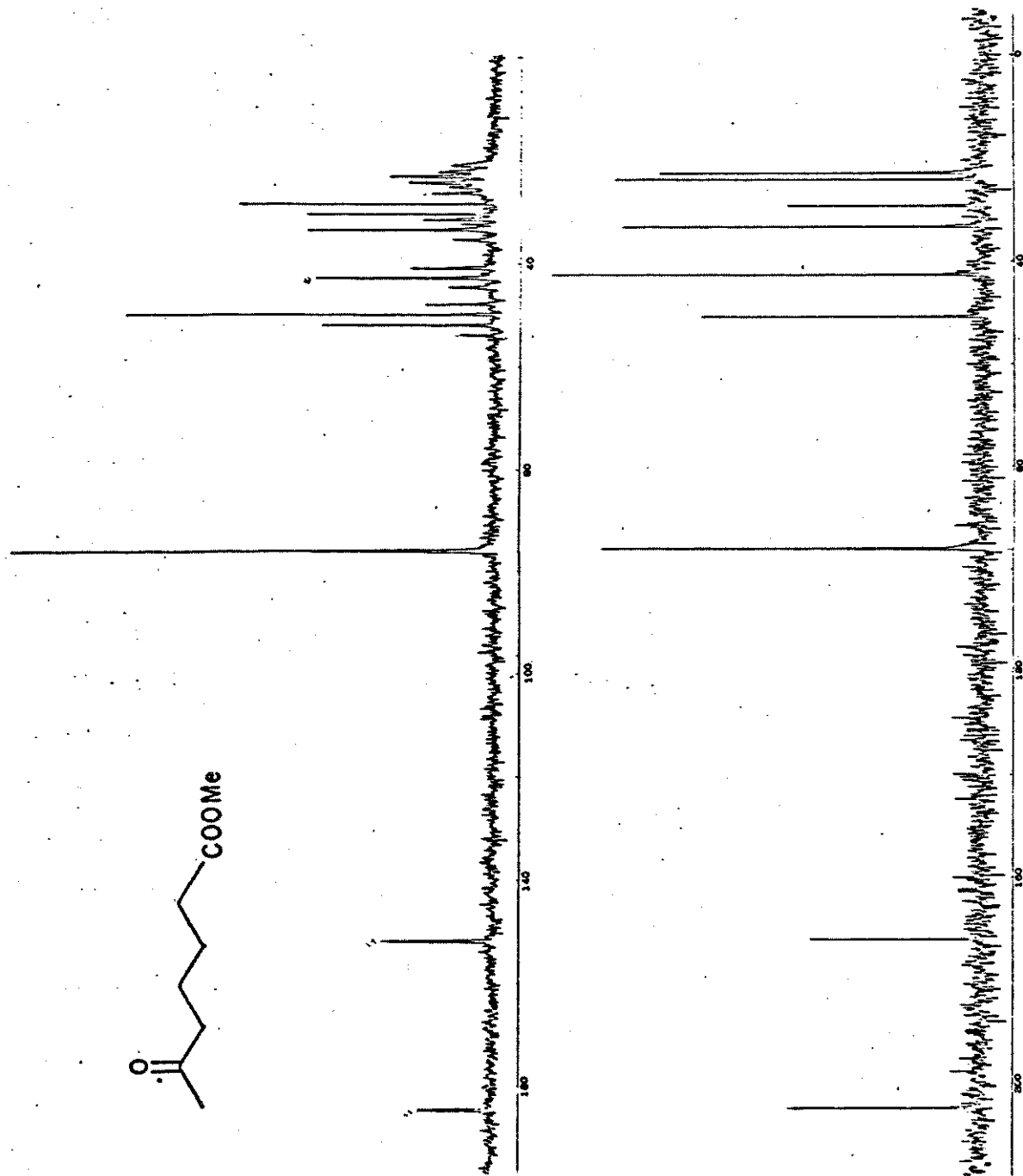
ESPECTROS



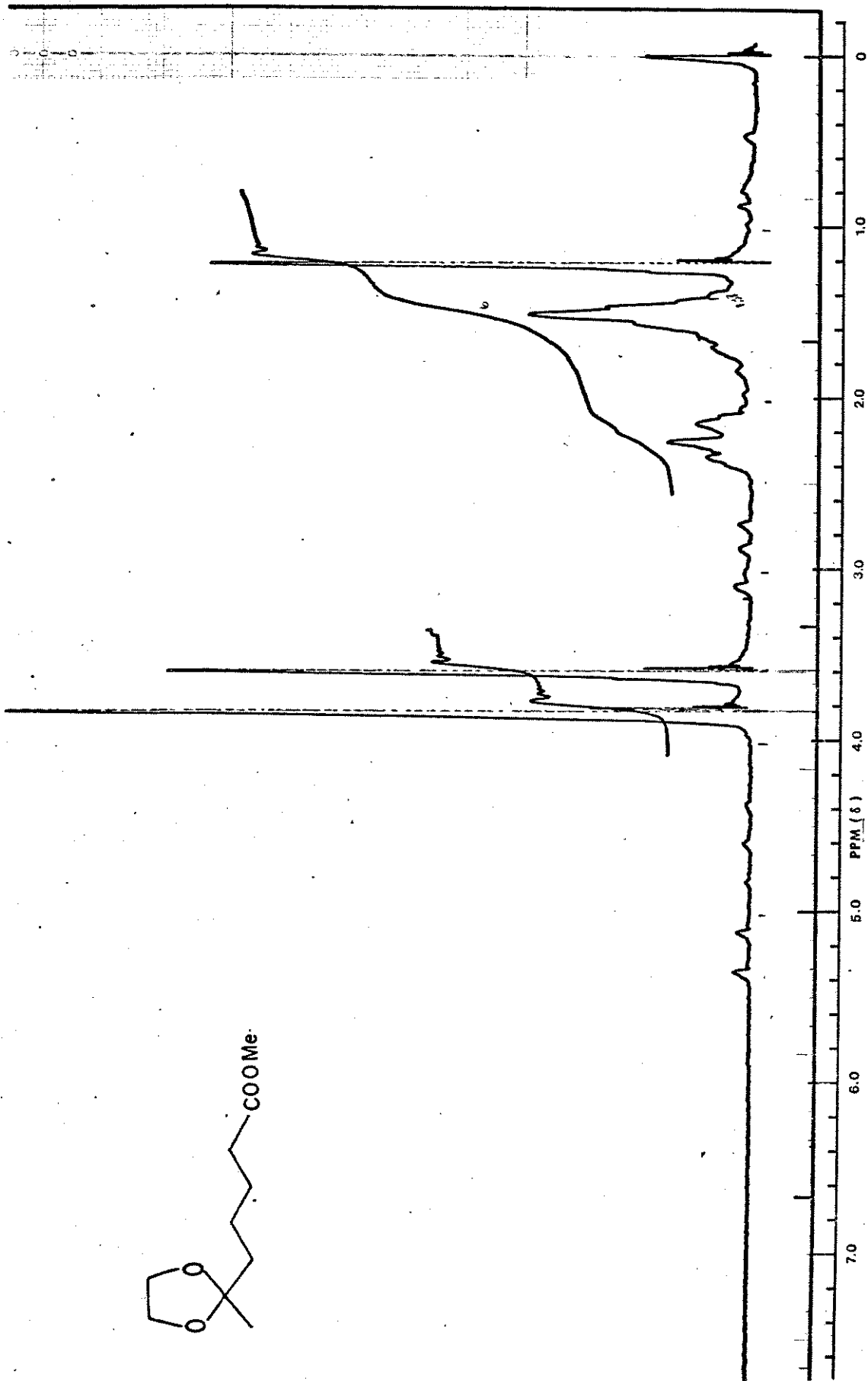
E-01 RMN ^1H (60 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 33



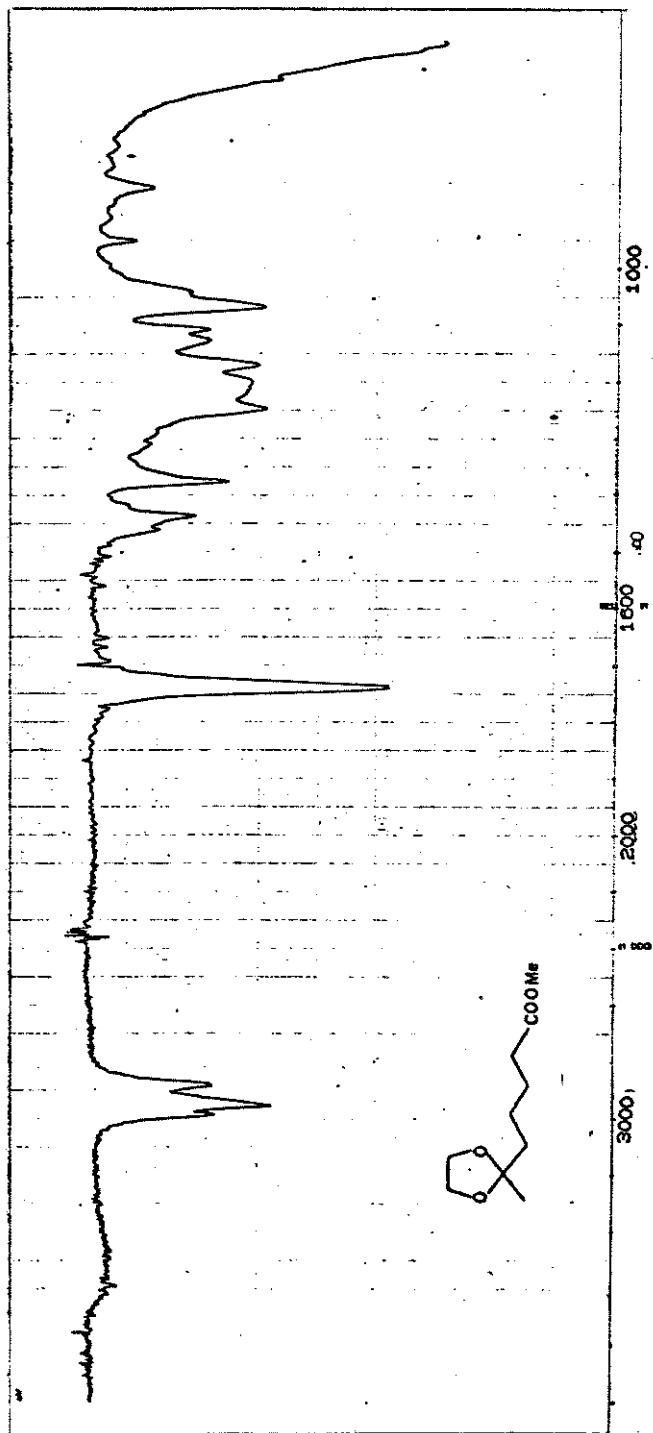
E-02 I.V. (filme) - Composto 33



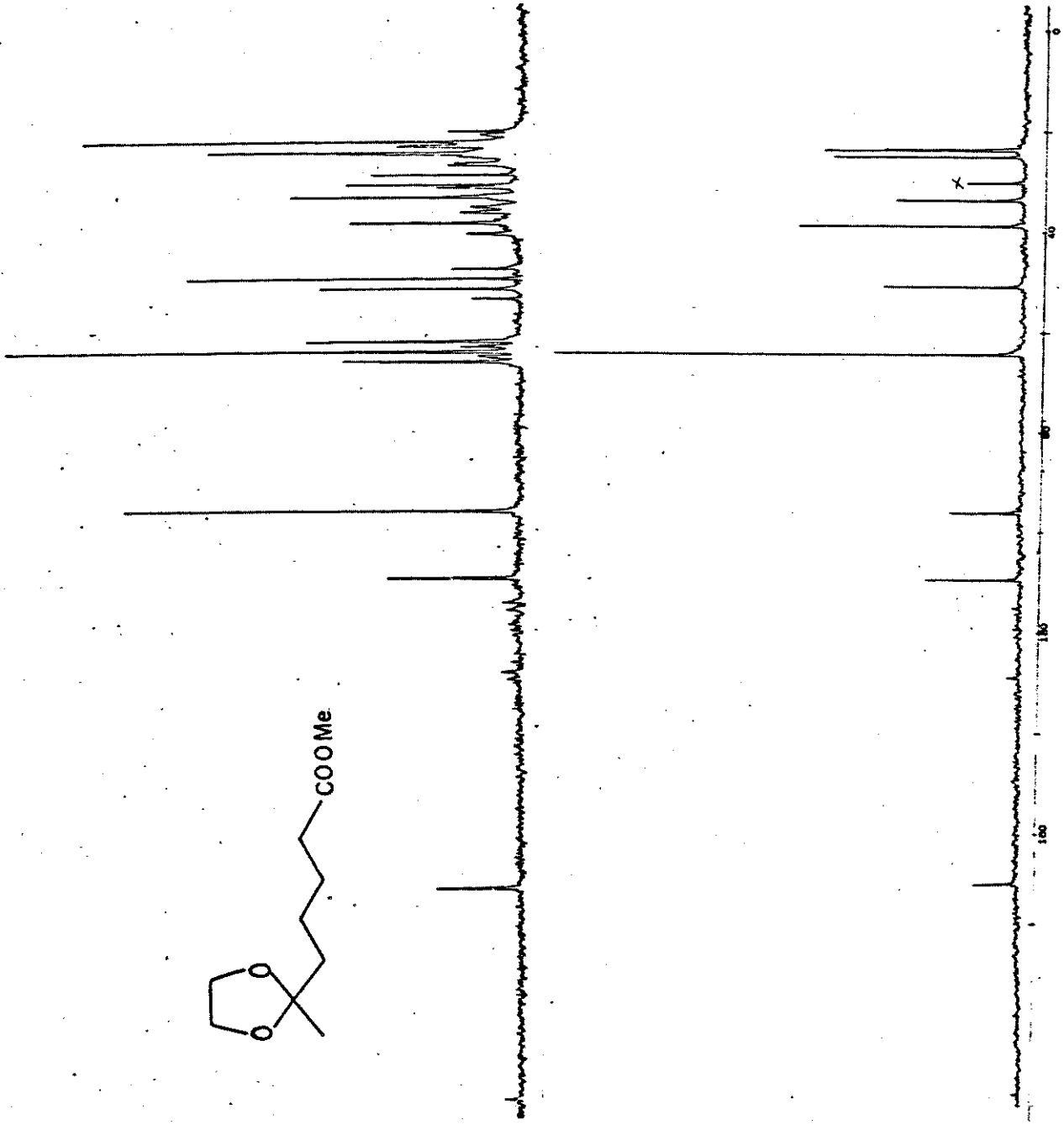
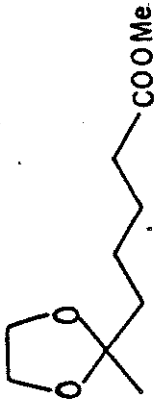
E-03 RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) - Composto 33

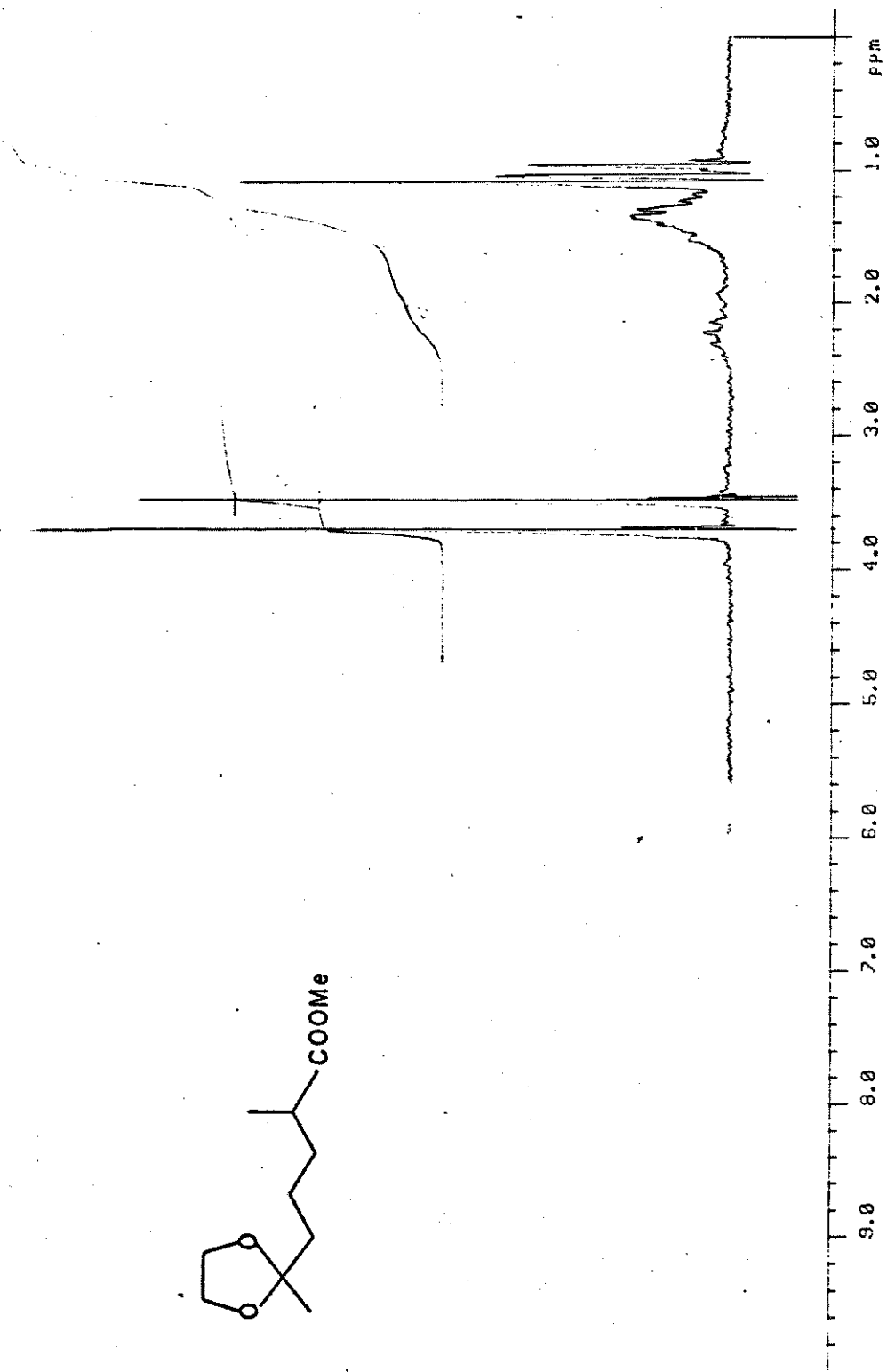
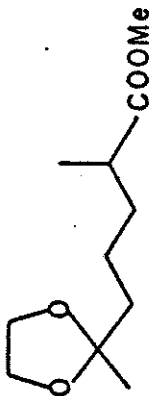


E-04 RMN ^1H 60 MHz, CCl_4/TMS - Composto 36

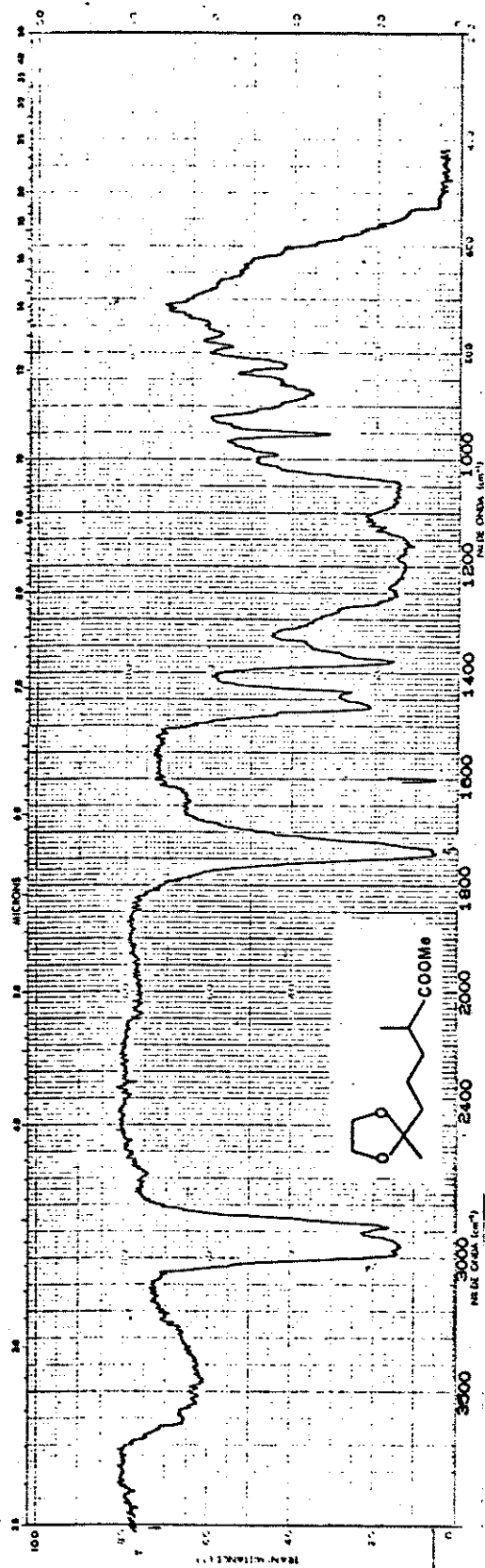


E-05 I.V. (Filme) - Composto 36

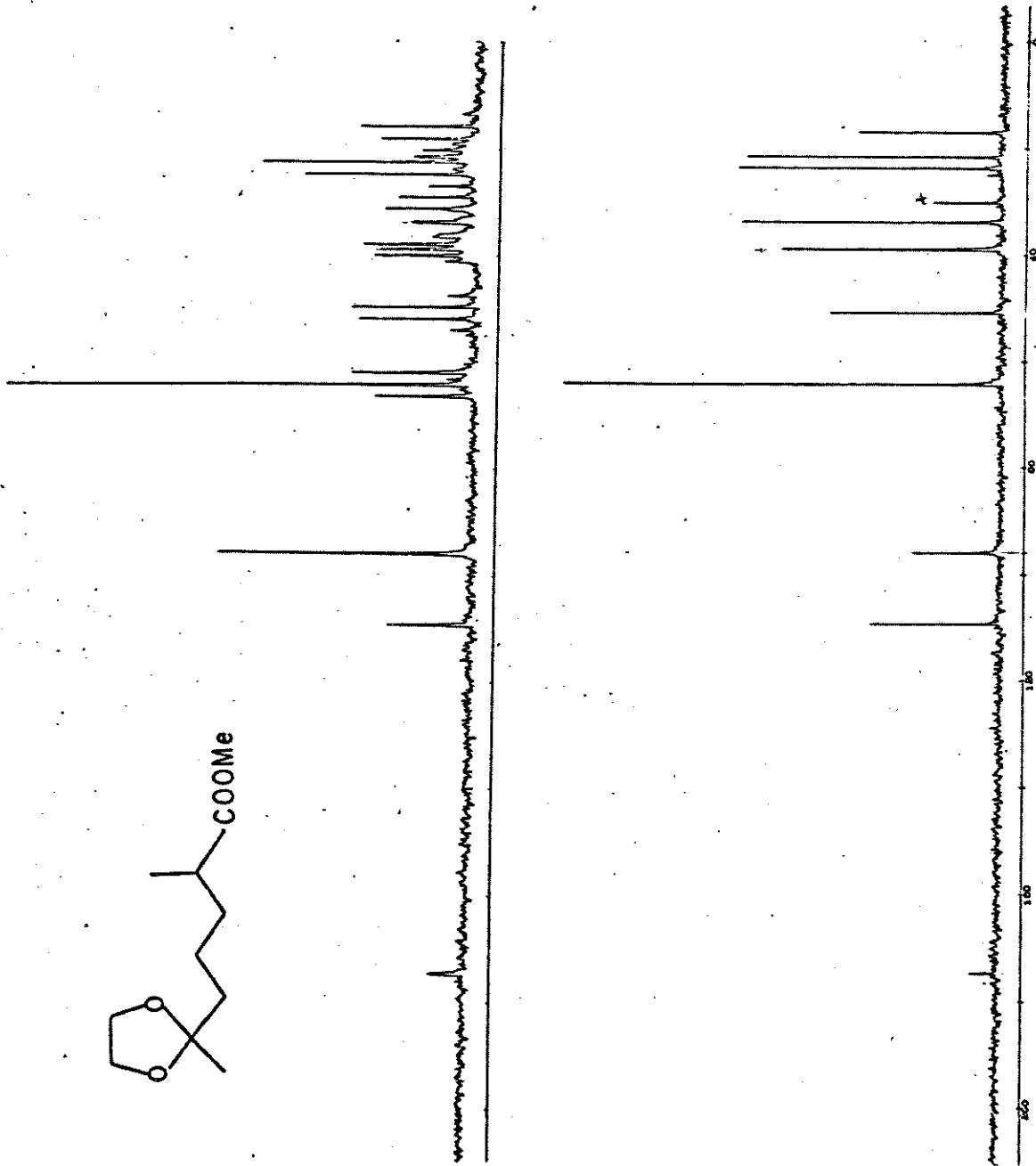
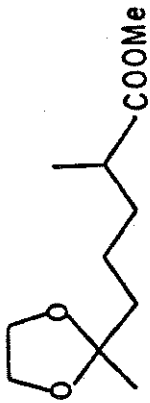


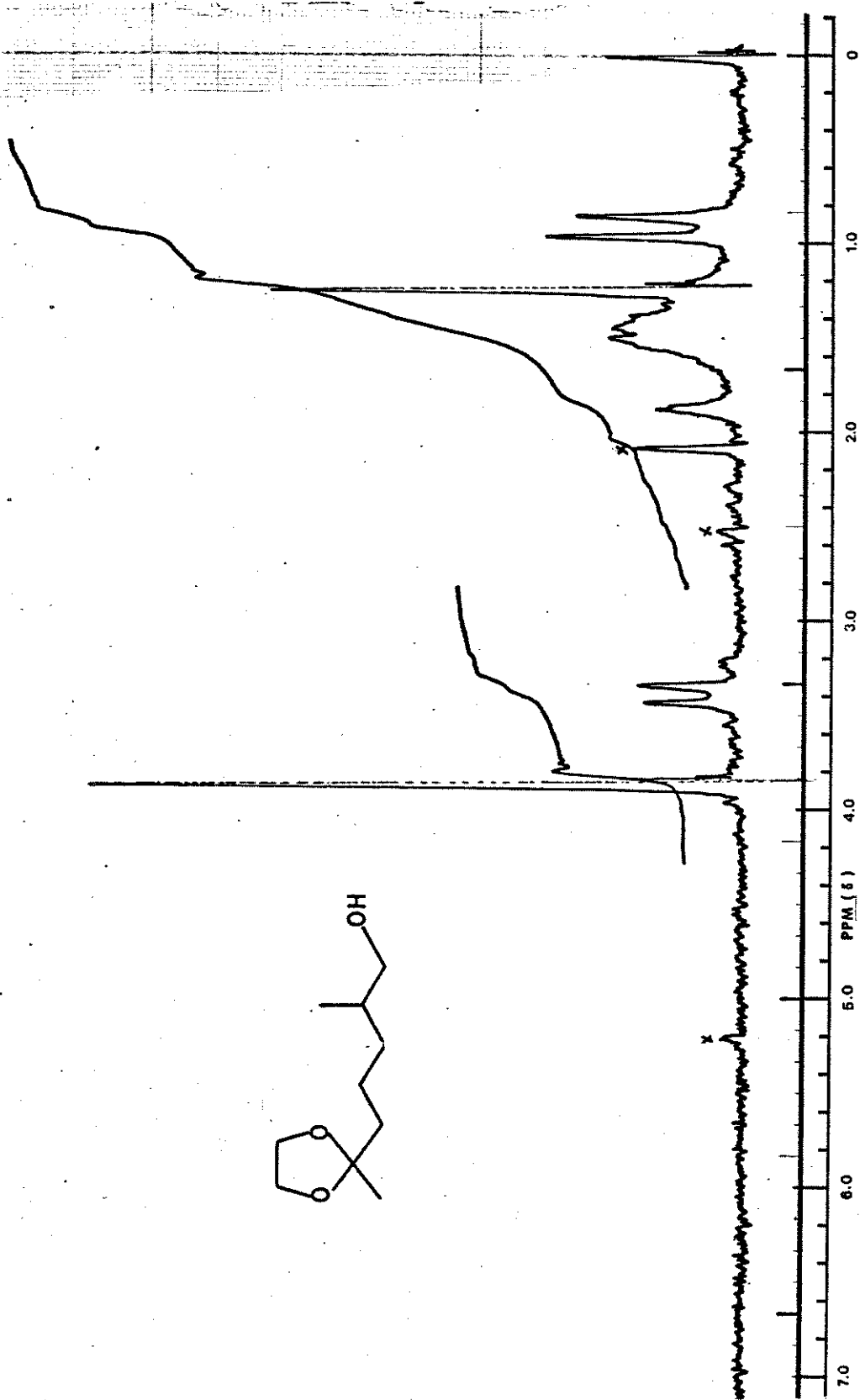
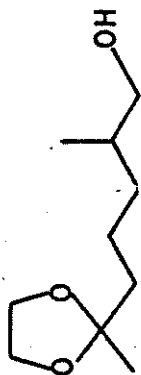


E-07 RMN ^1H 60 MHz, CCl_4 , TMSD - Composto 39

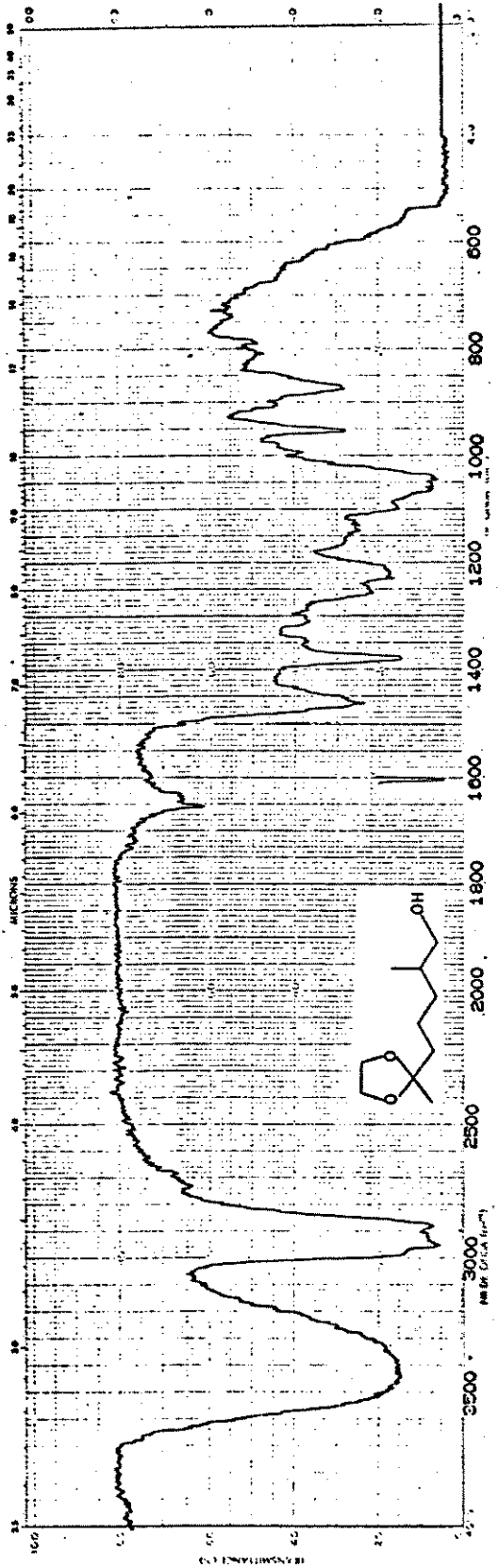


E-08 I. V. (film) - Composto 39

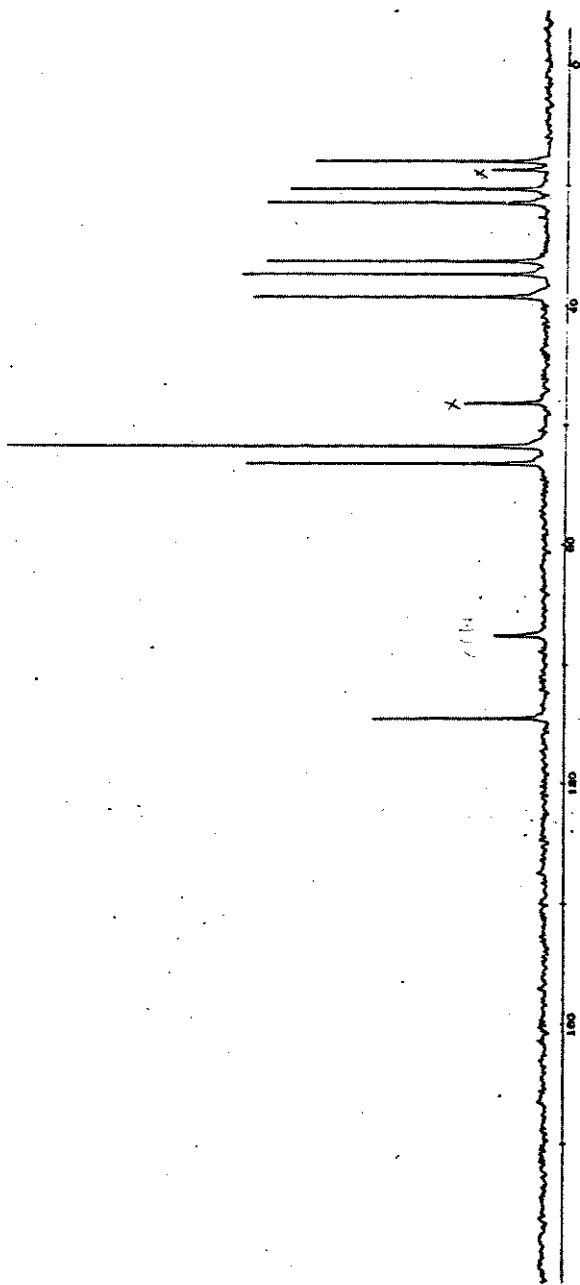
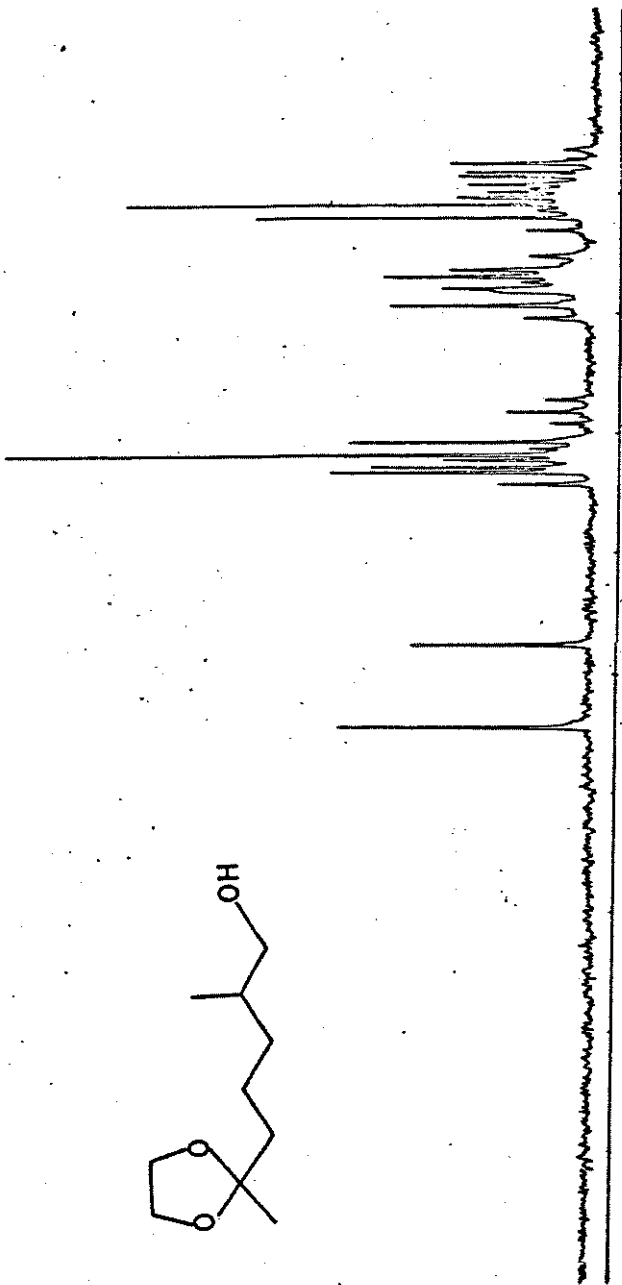
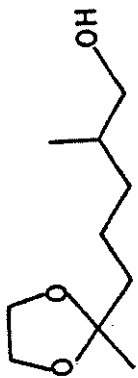




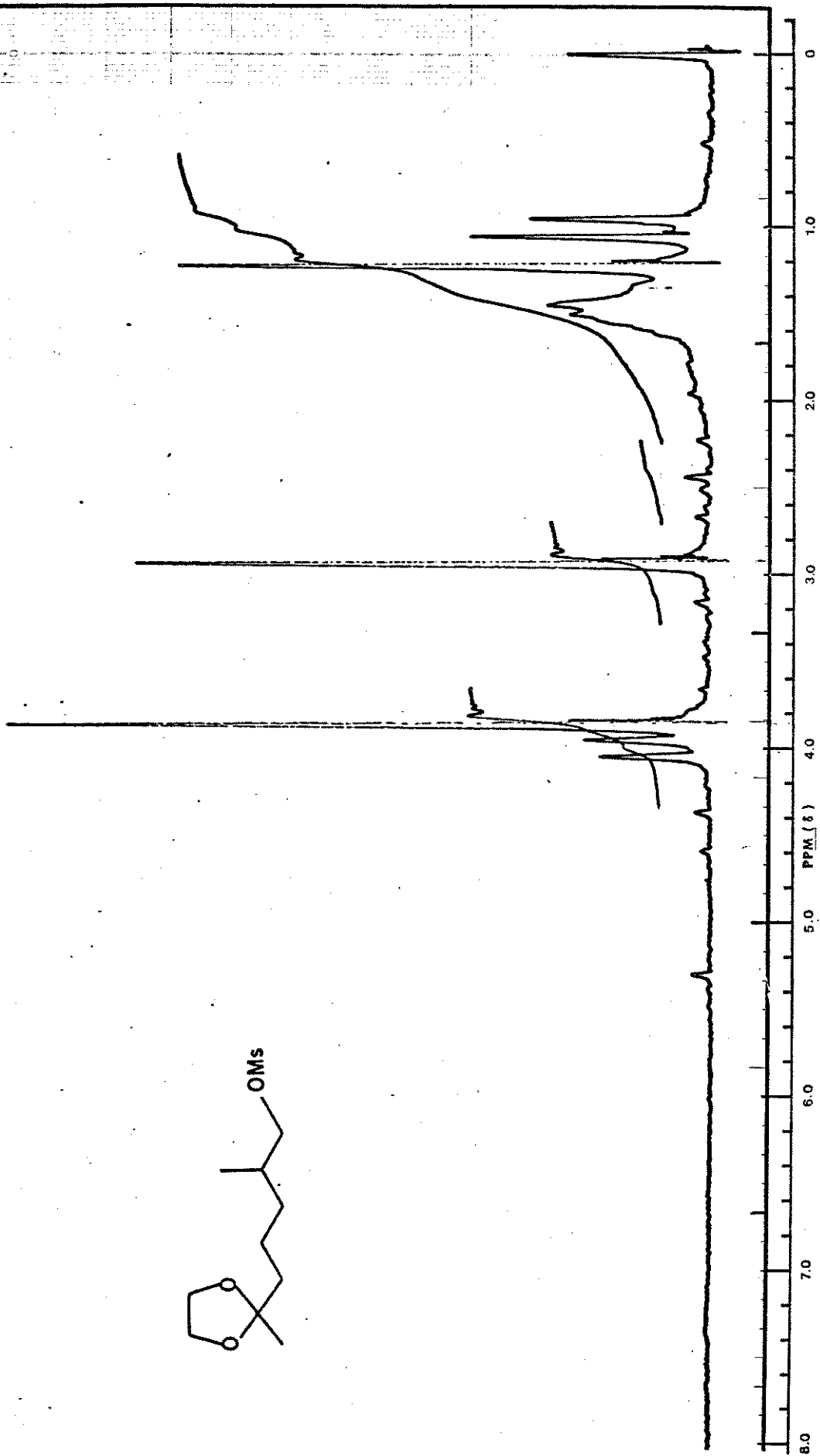
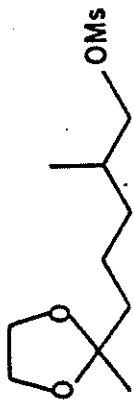
E-10 RMN ^1H 60 MHz, CCl_4 , TMS - Composto 42



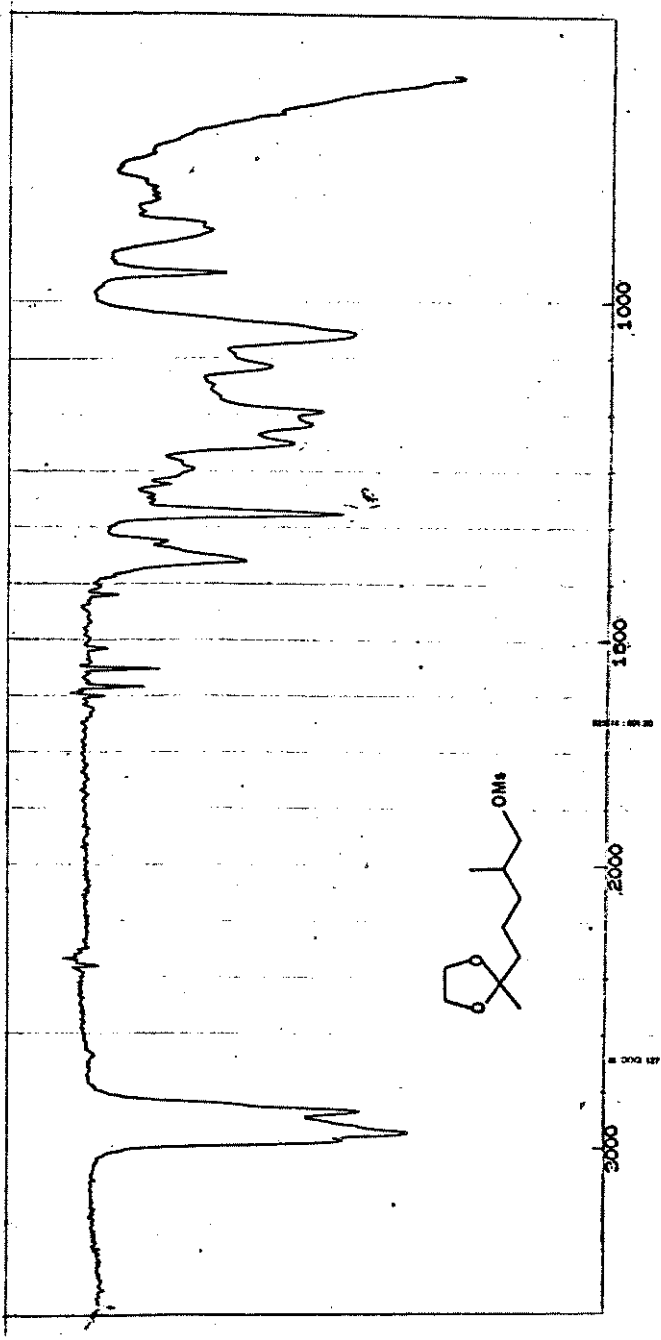
E-11 I. V. (film) - Composto 42



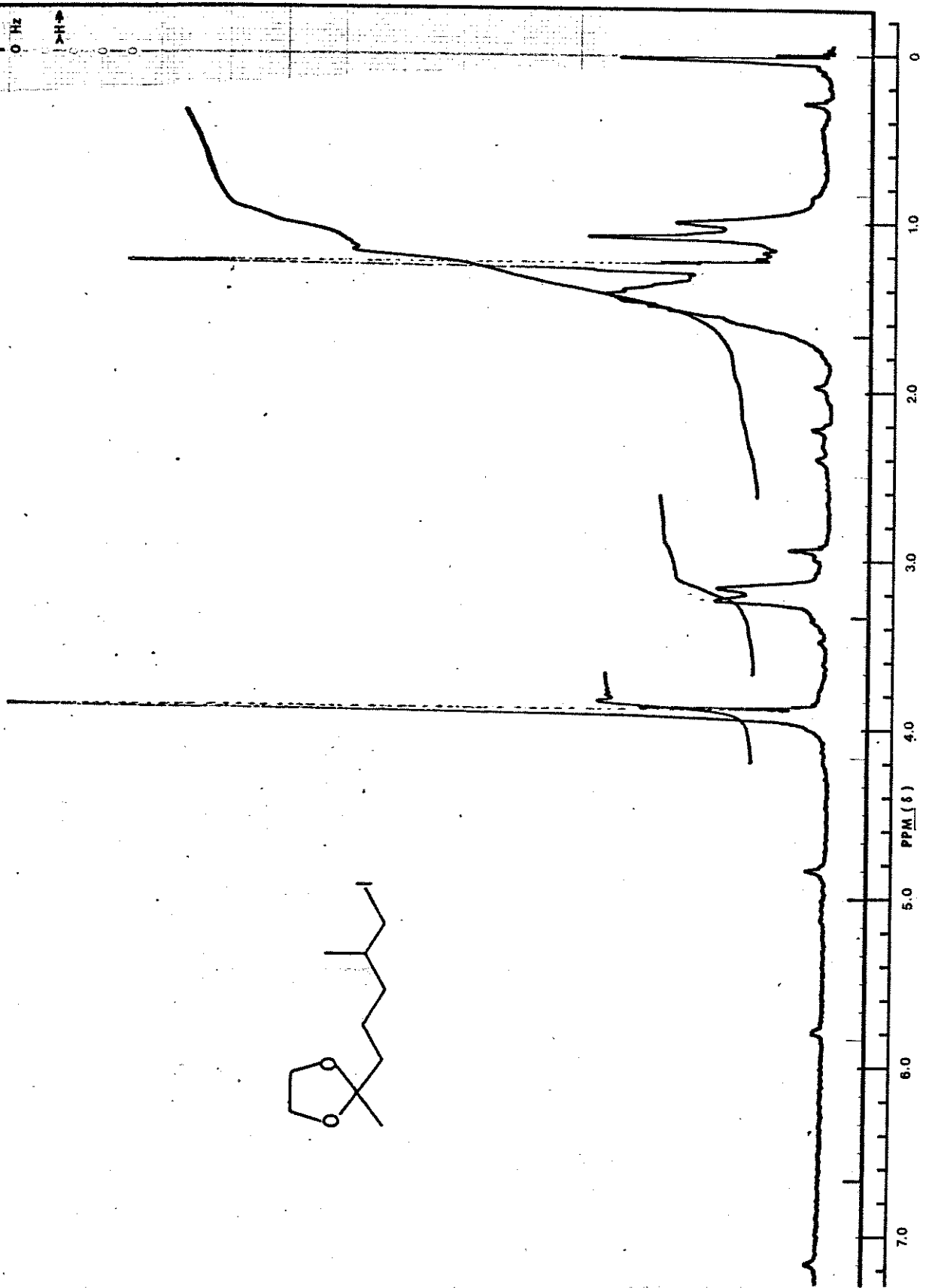
E-12 RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) - Composto 42



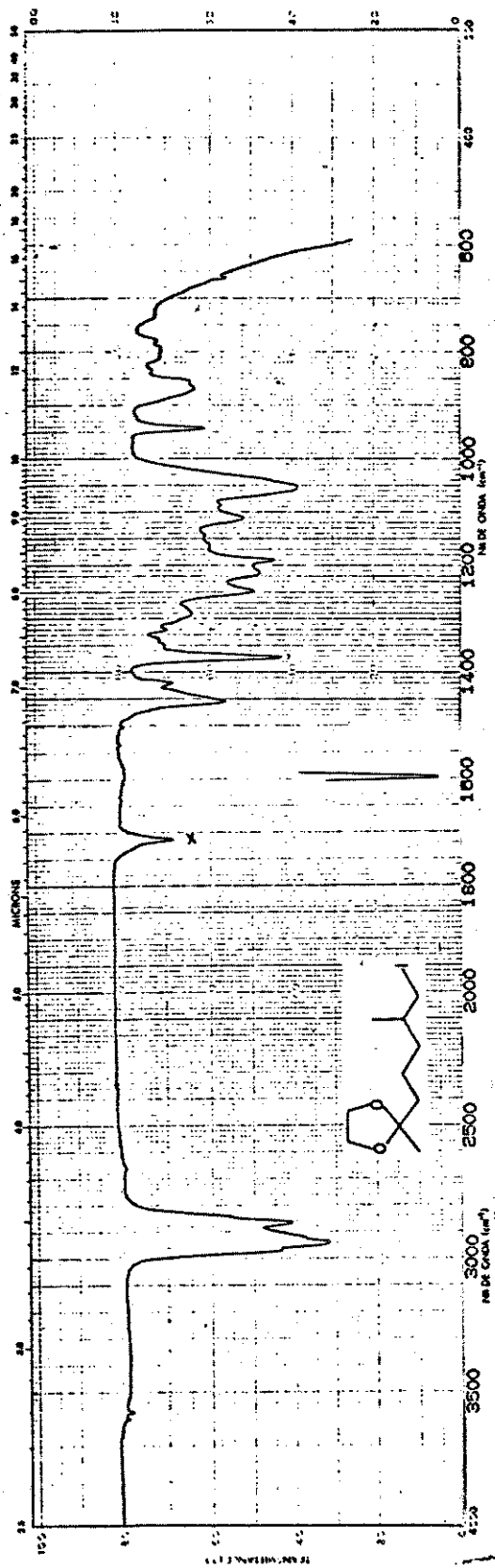
E-13 RMN ^1H 60 MHz, CCl_4 , TMS - Composto 43



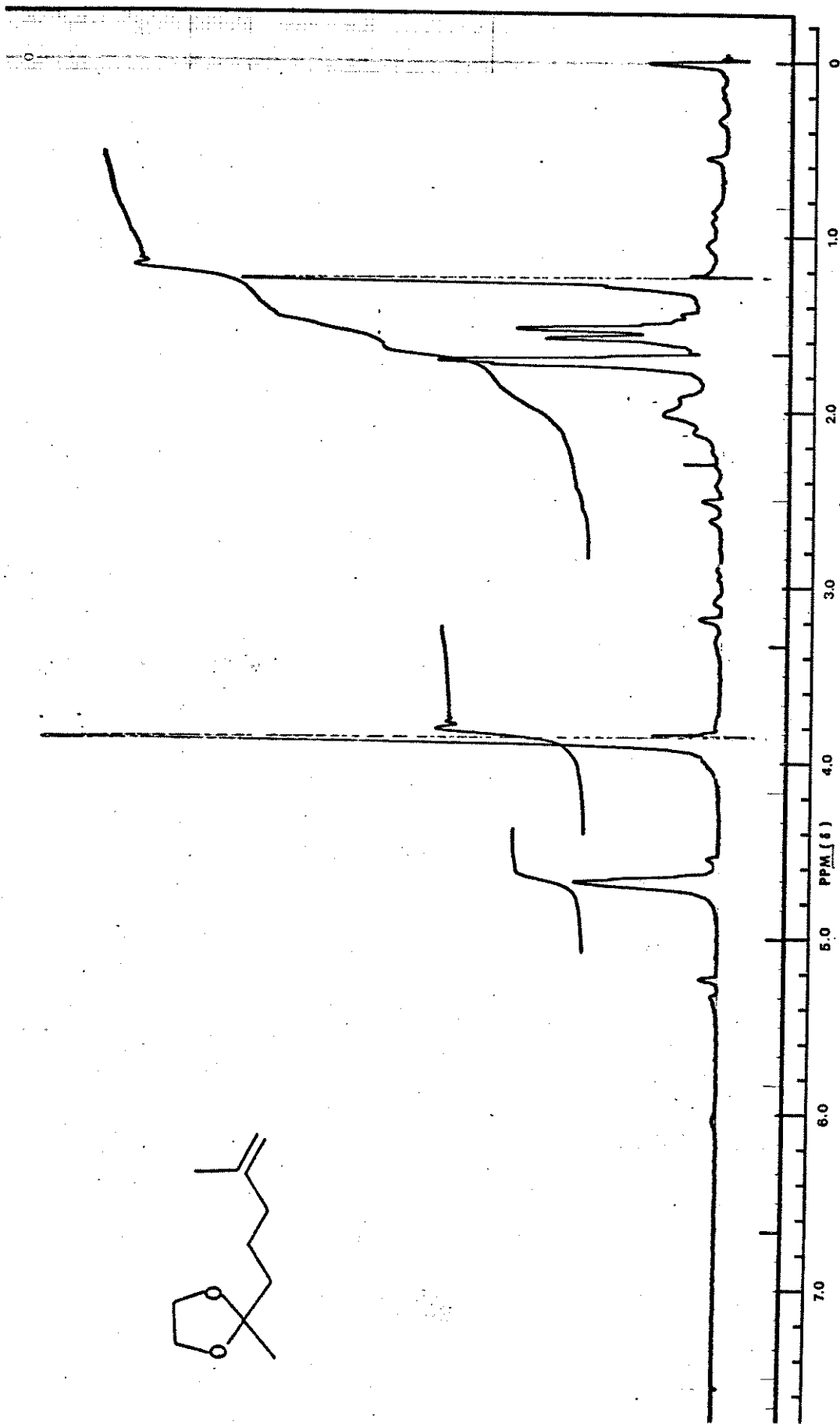
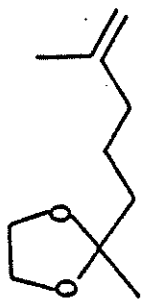
E-14 I. V. (filme) - Composto 43



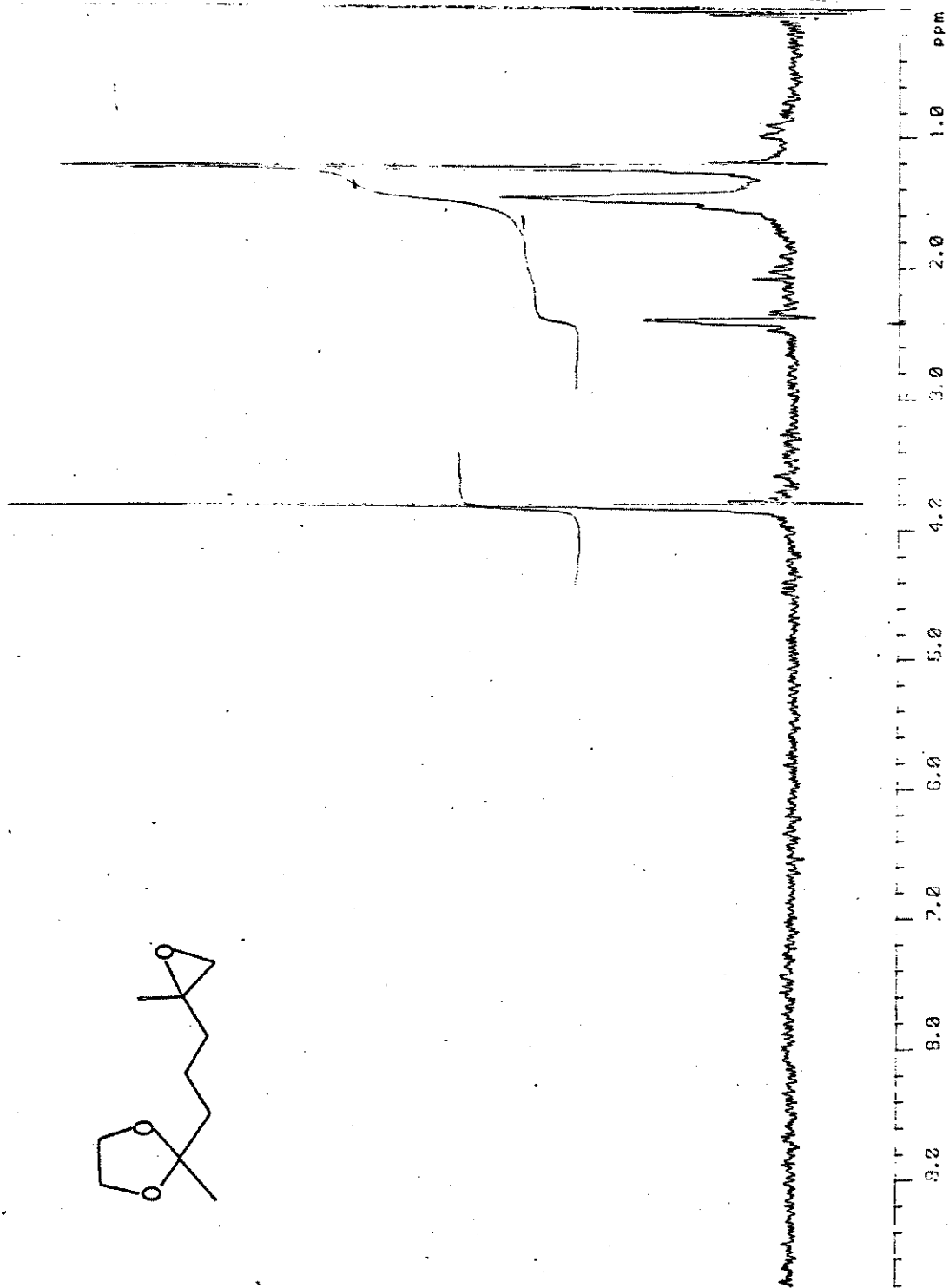
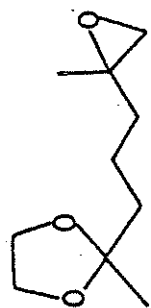
E-15 RMN ^1H (60 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 44



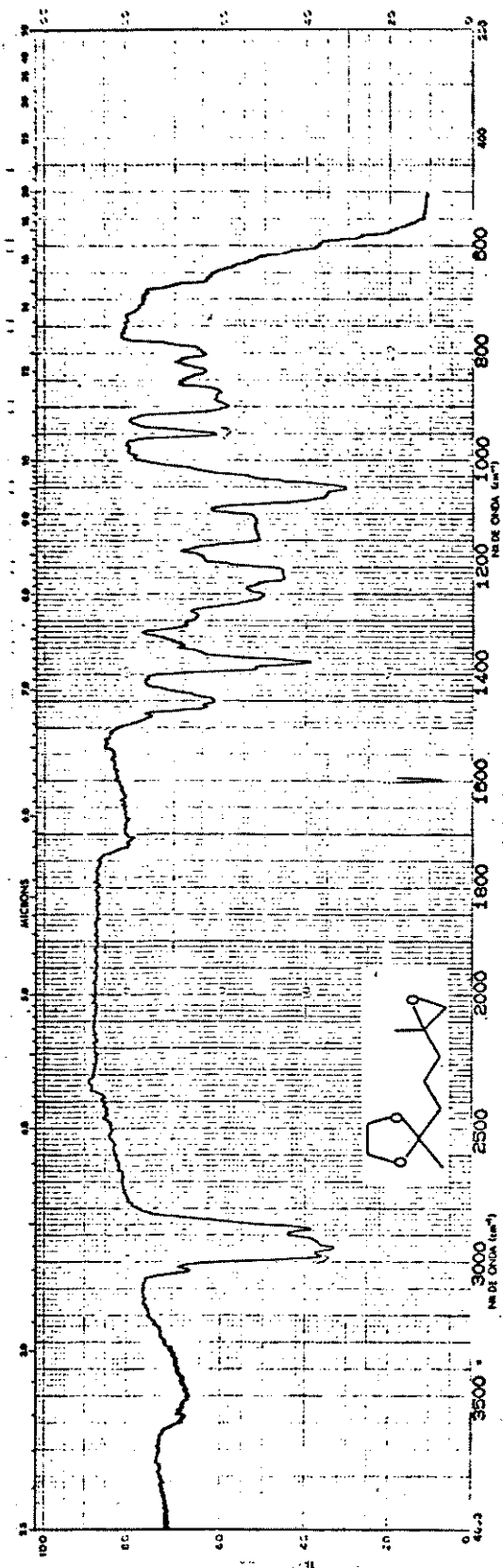
E-16 I. V. (film) - Composto 44



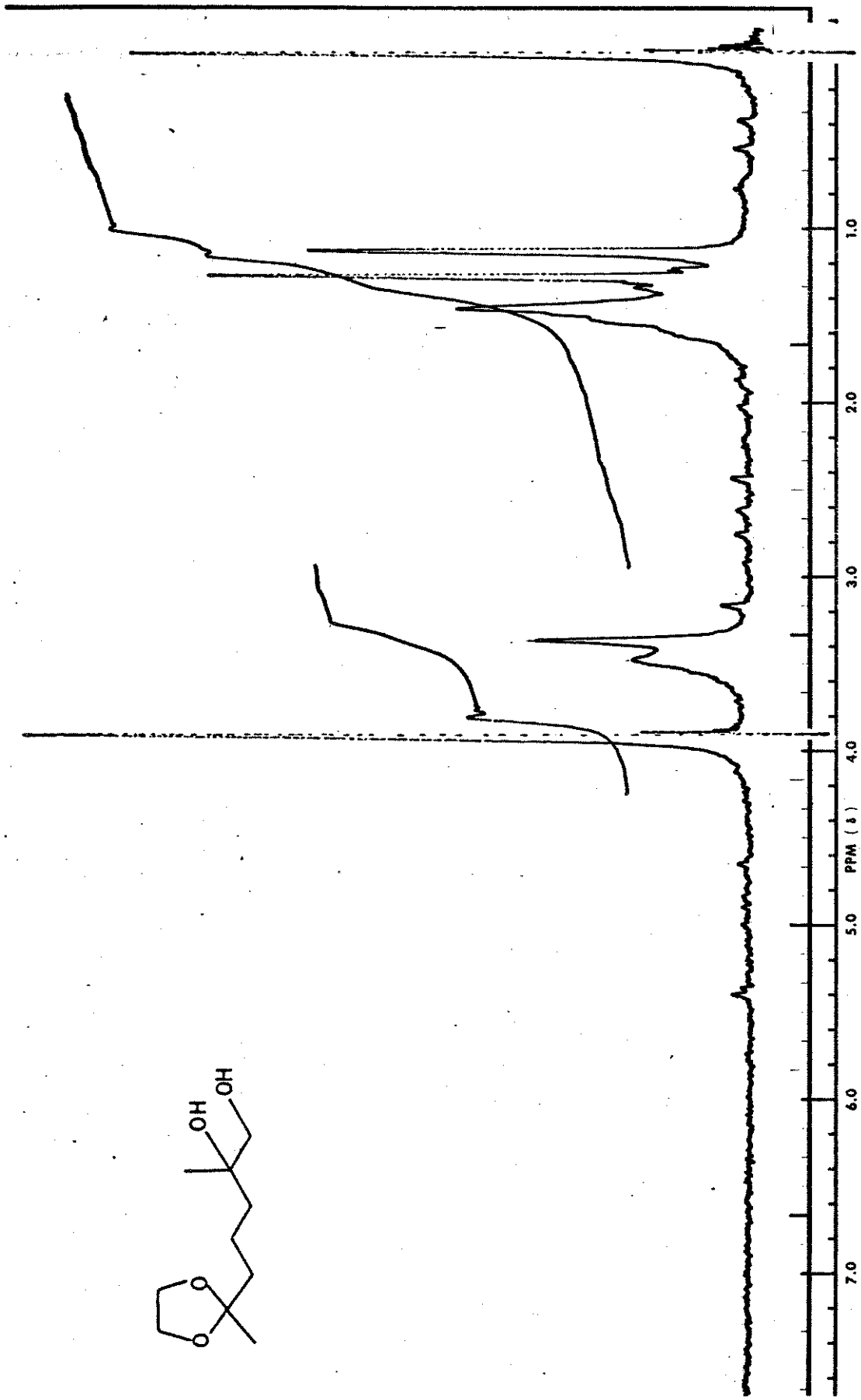
E-17 RMN ^1H (60 MHz, CCl_4/TMSD) - Composto 45



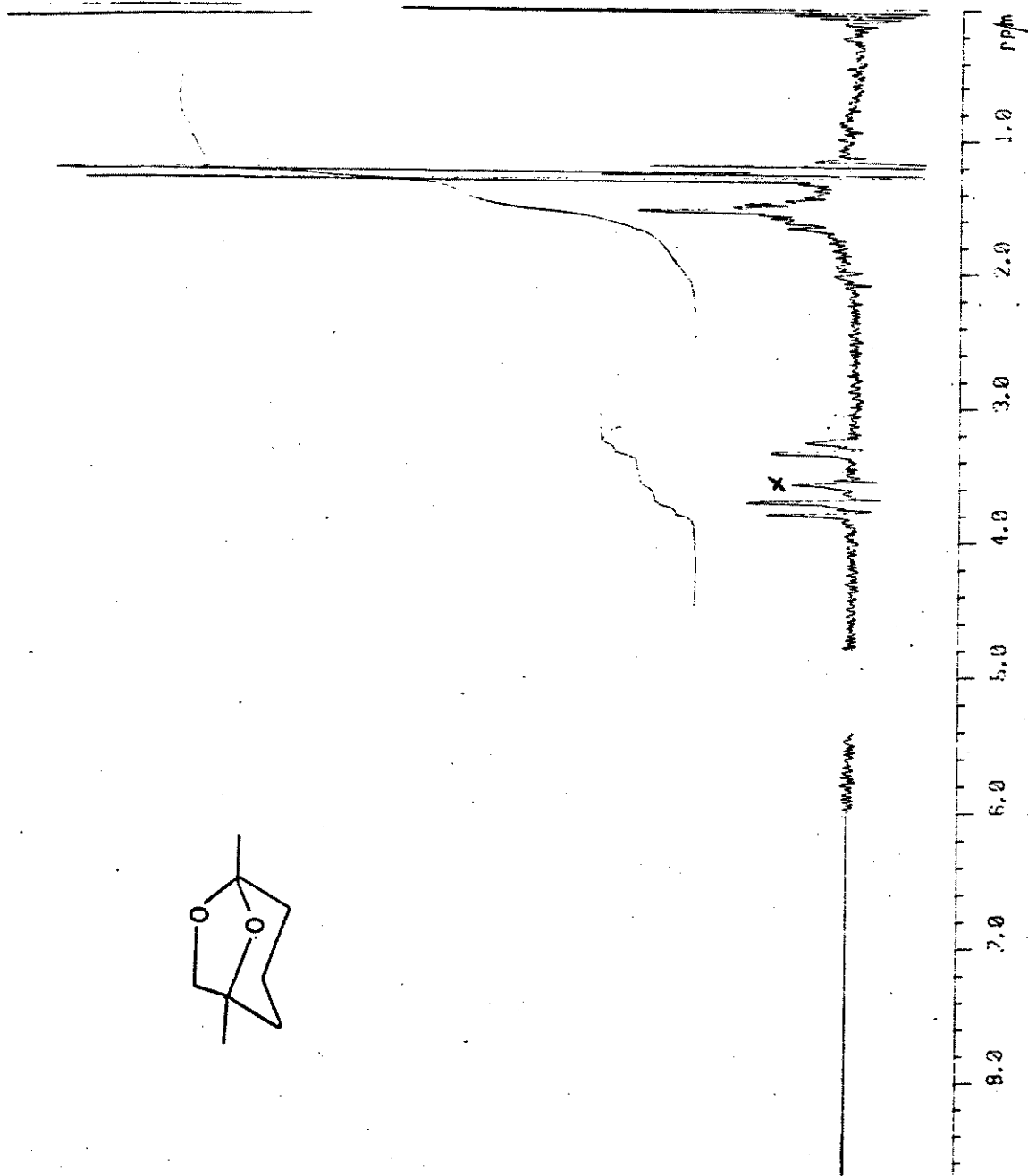
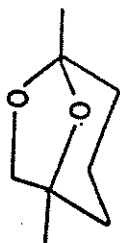
E-18 RMN ^1H 60 MHz, CCl_4 TMS - Composto 40



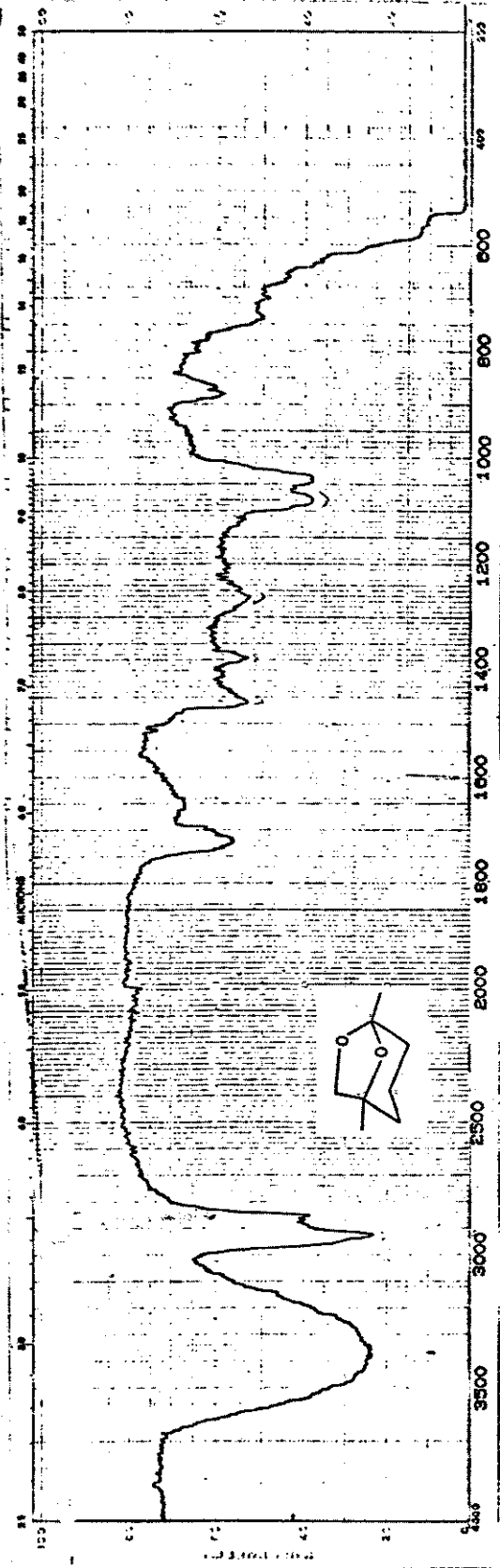
E-20 I. V. (filme) - Composto 46



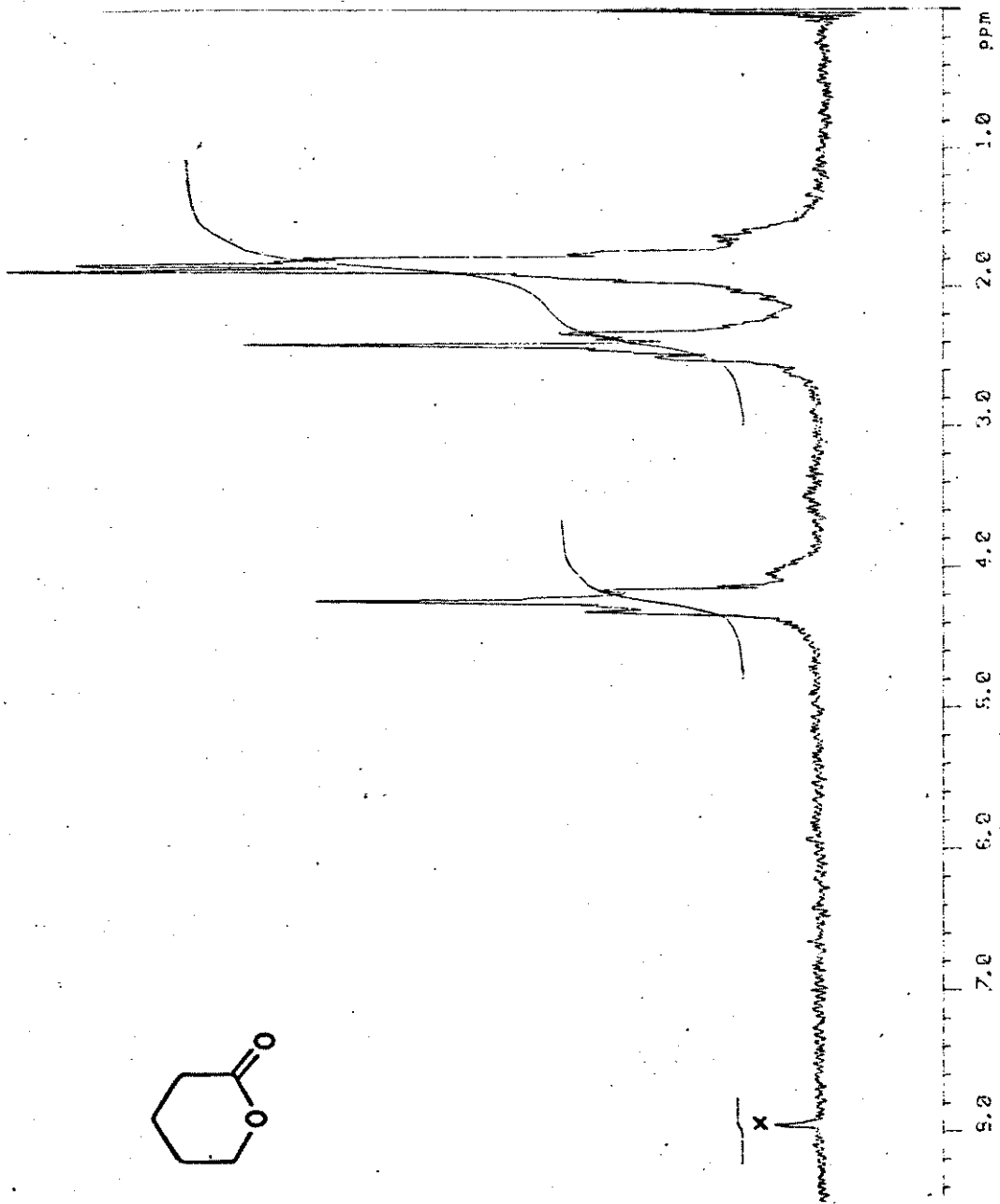
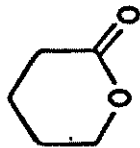
E-21 RMN ^1H (60 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 47



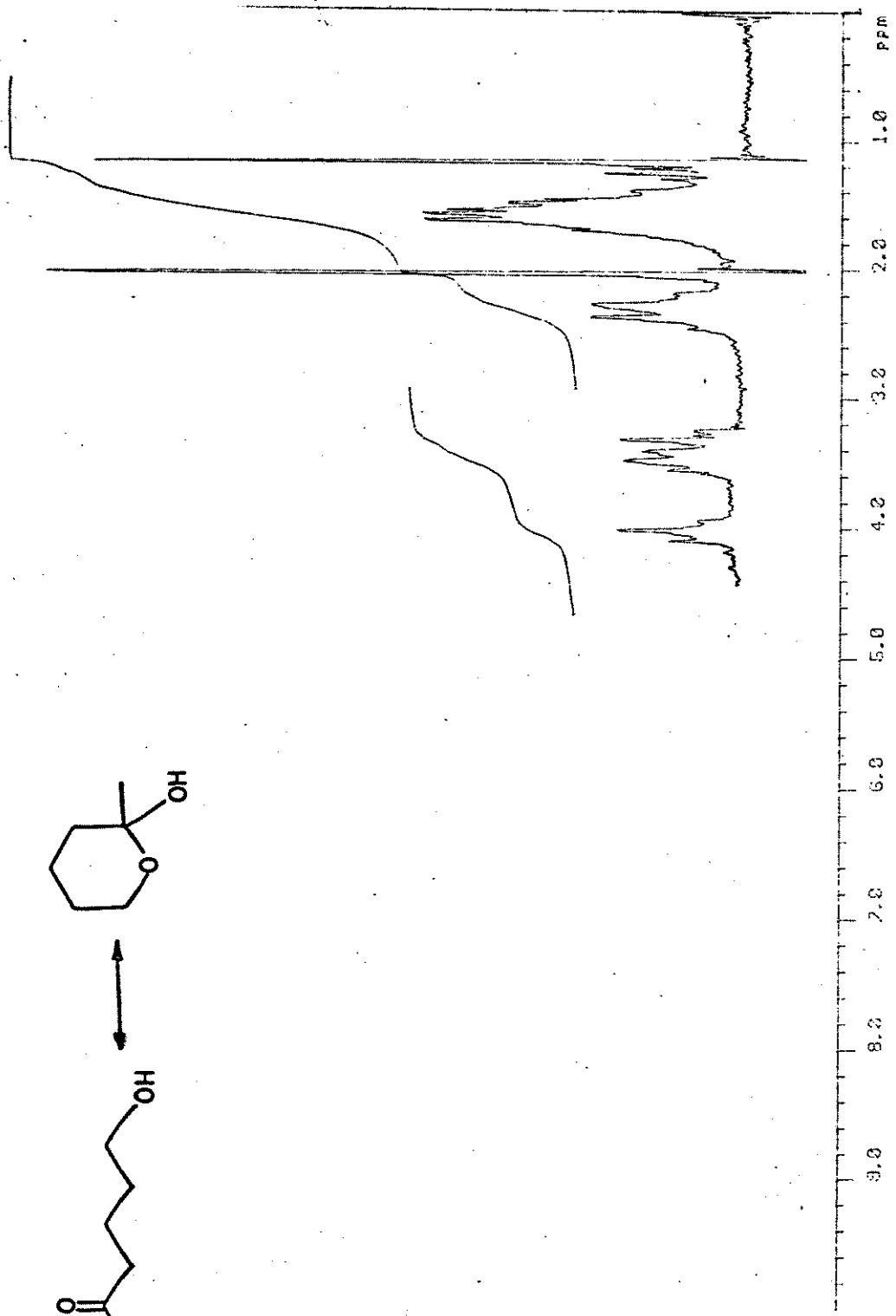
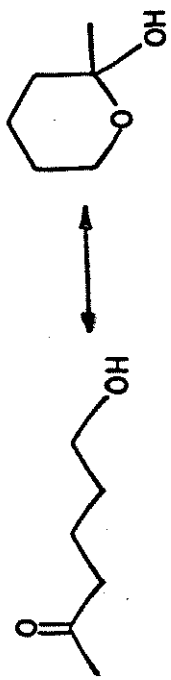
E-22 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4) TMS - Composto (+)-Frontalina 2



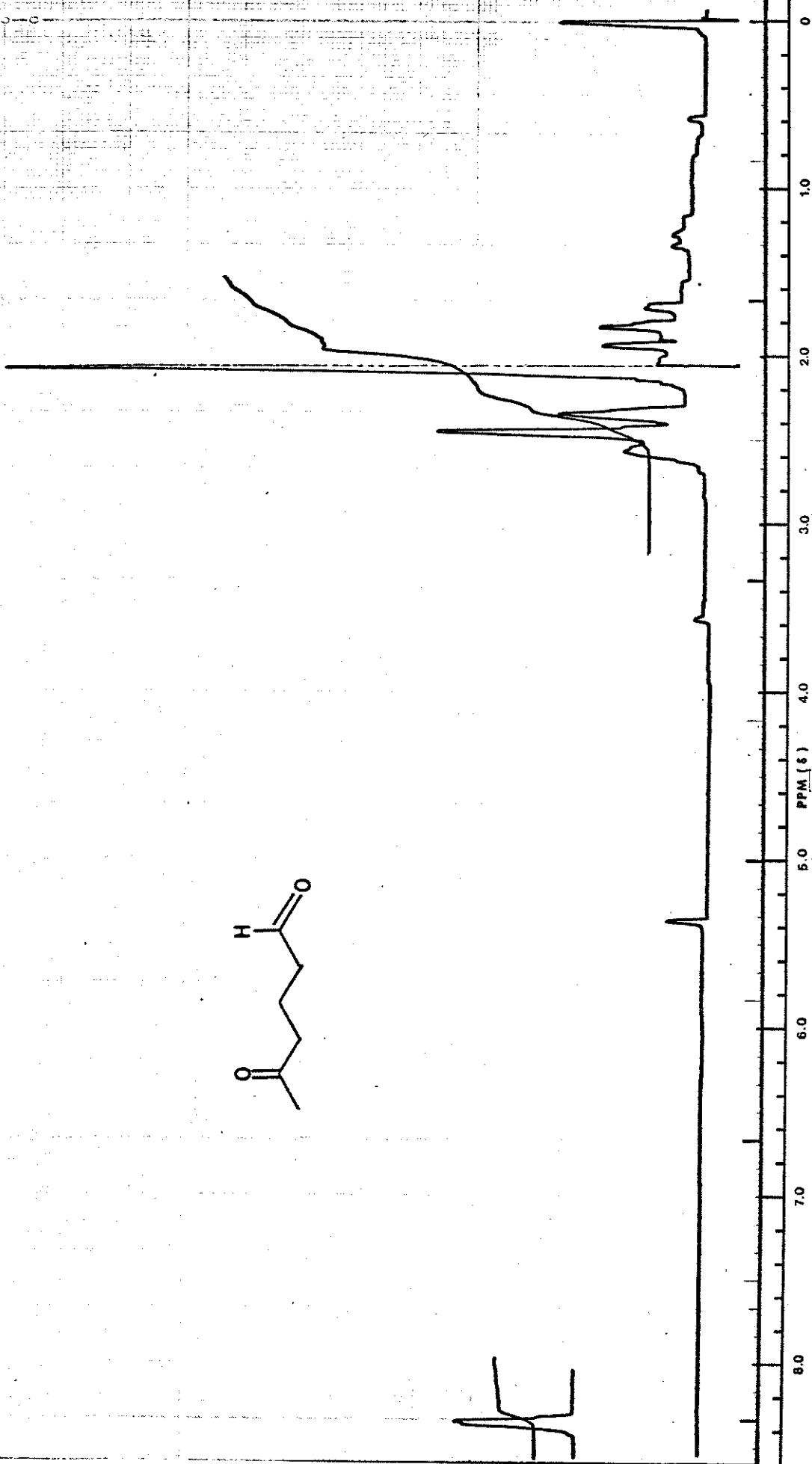
E-23 I. V. (filme) - Composto (+)-Frontalina 2



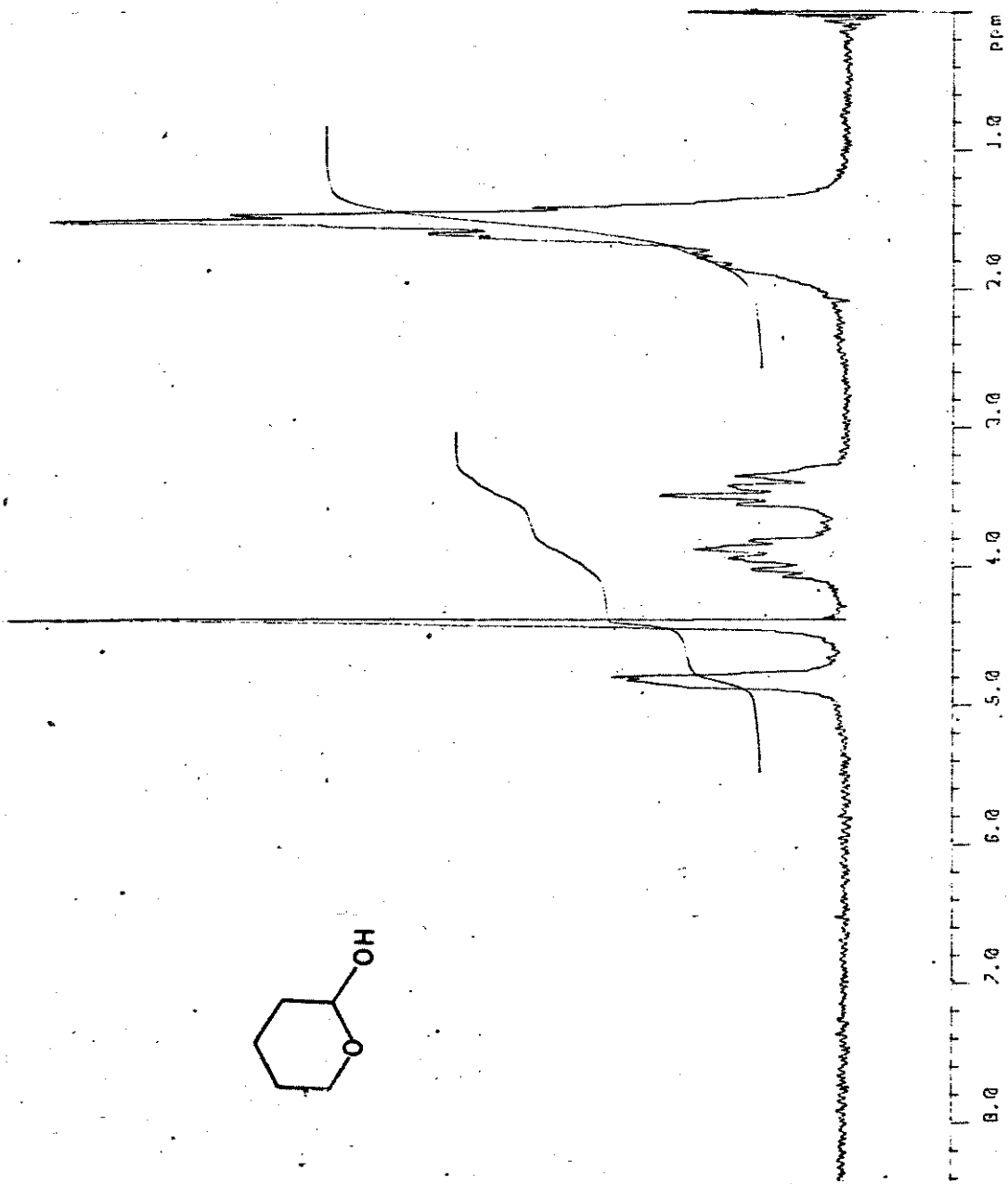
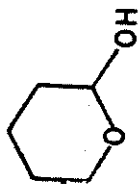
E-24 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 49



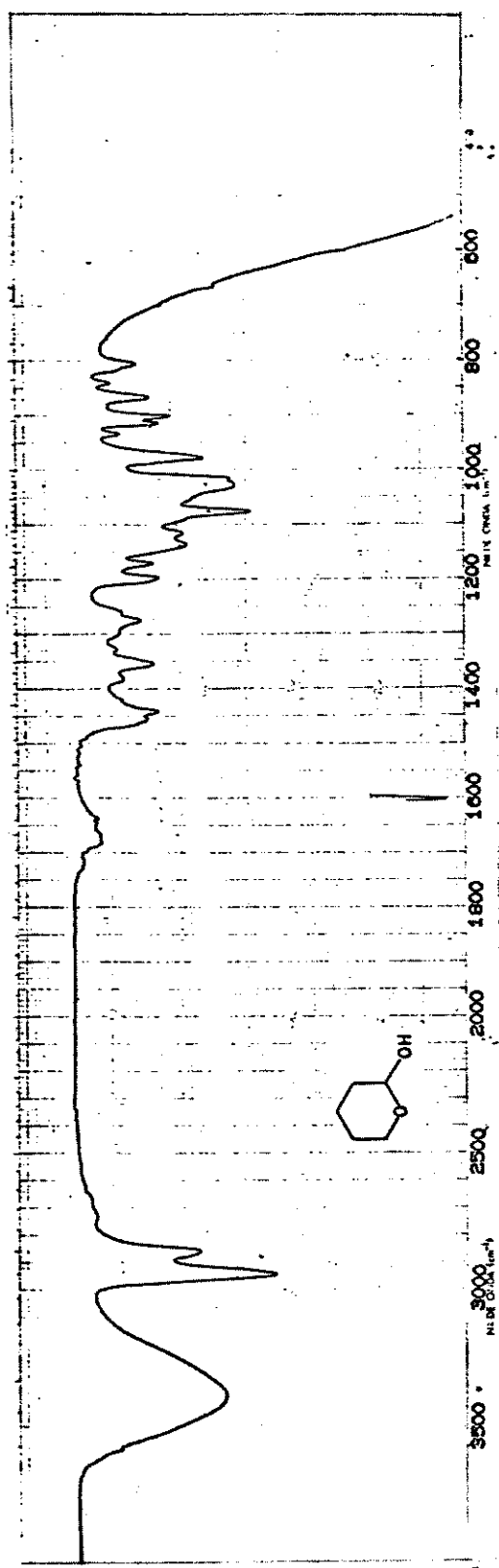
E-25 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 , TMS) - Comptos 50 • 50°



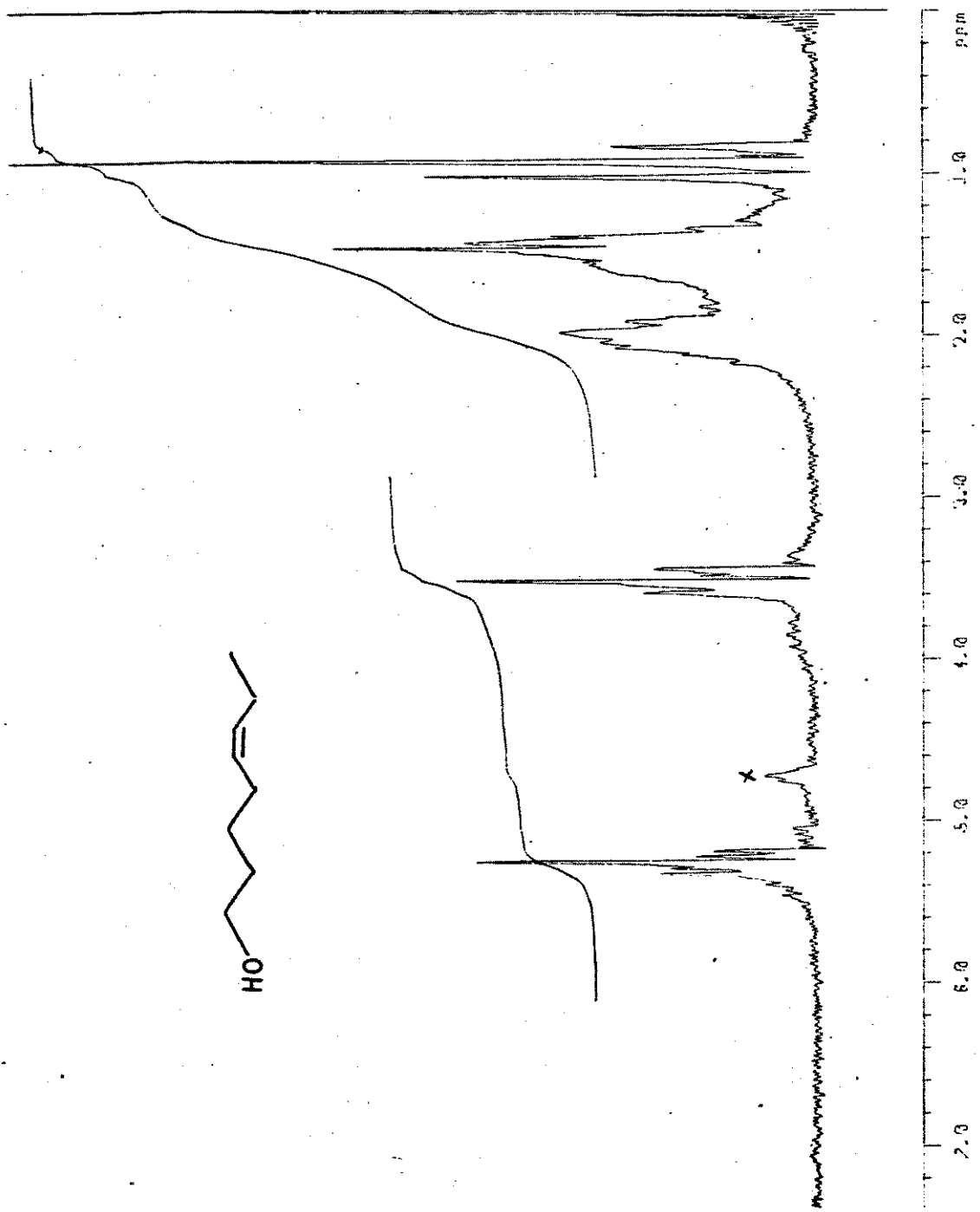
E-26 RMN ^1H 80 MHz, CCl_4 , TMS - Composto 51



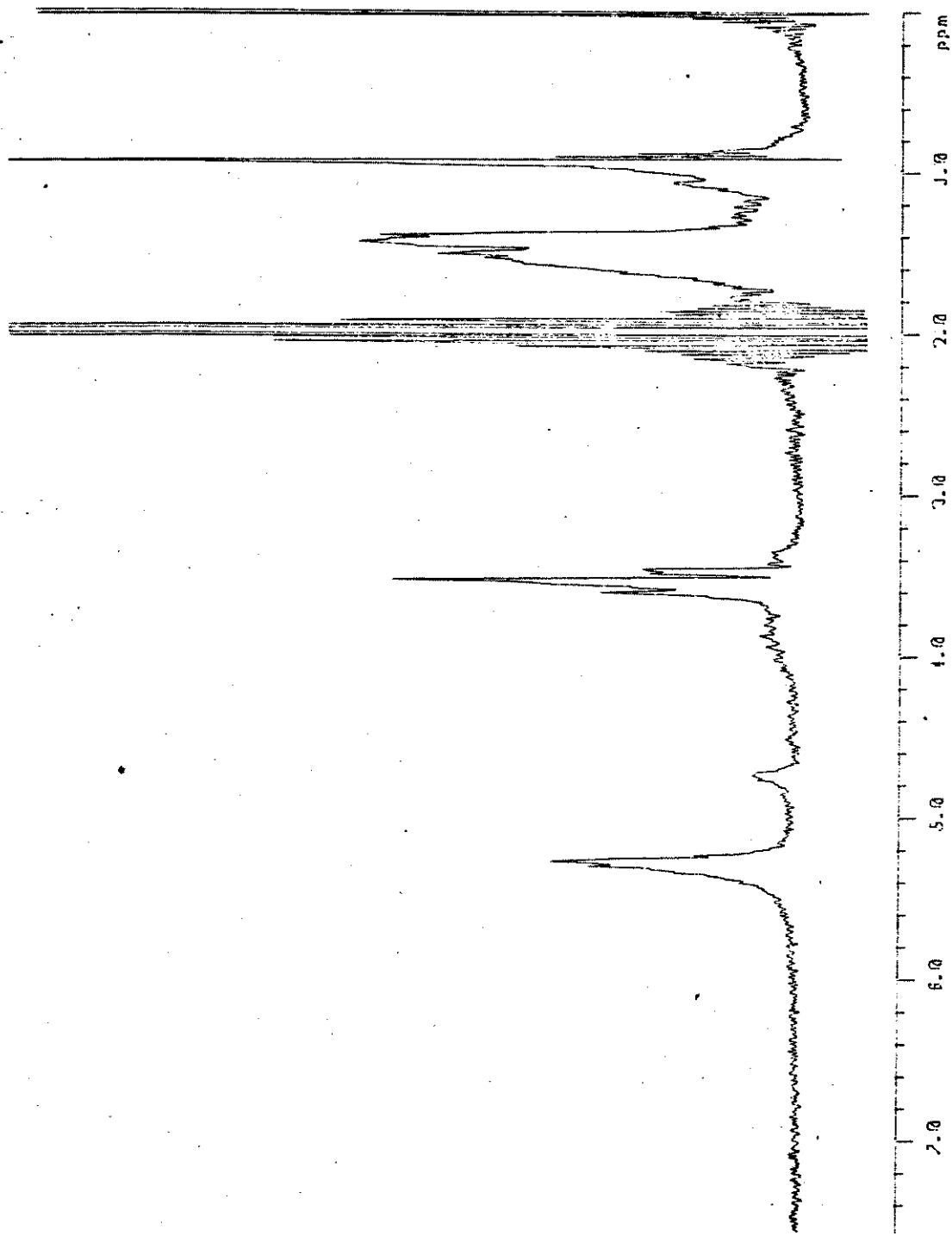
E-27 RMN ^1H 60 MHz, CCl_4 , TMS - Composto 52



E-28 I.V. (filme) - Composto 52

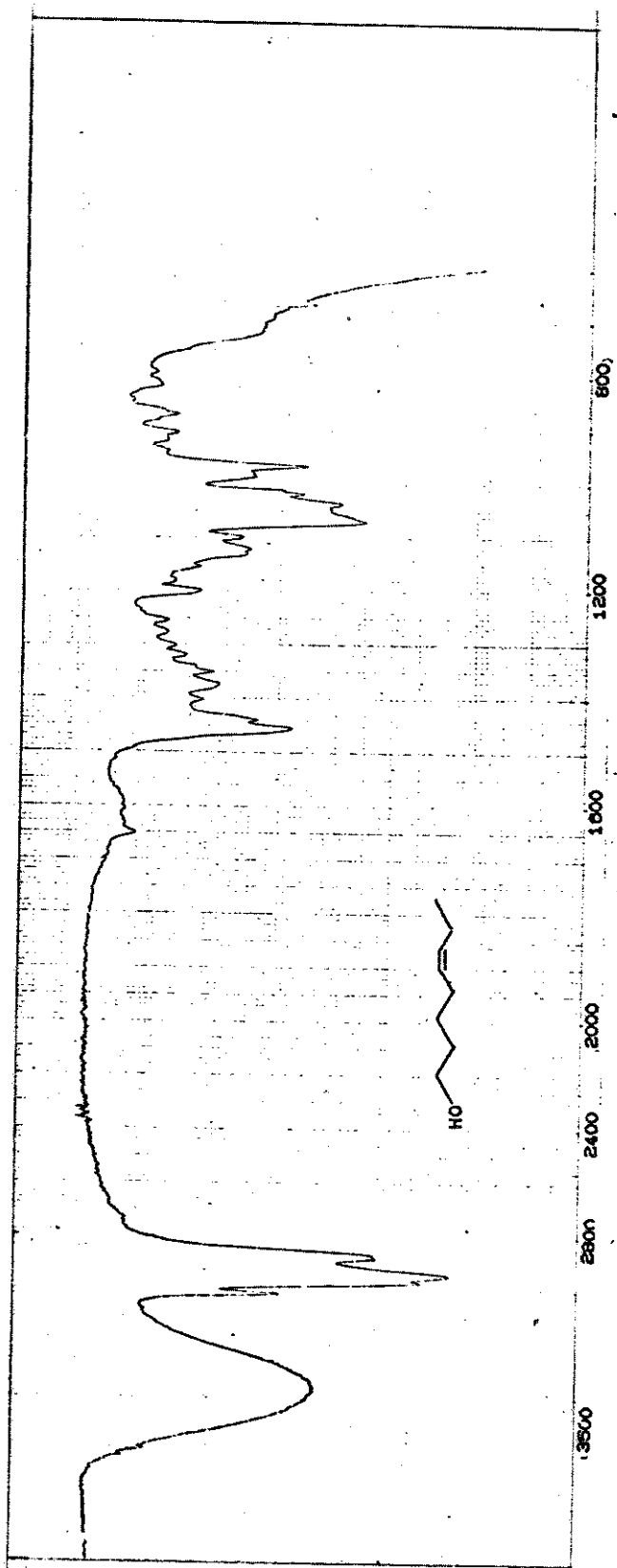


E-29 RMN ¹H (80 MHz, CCl₄/TMS) - Composto 53

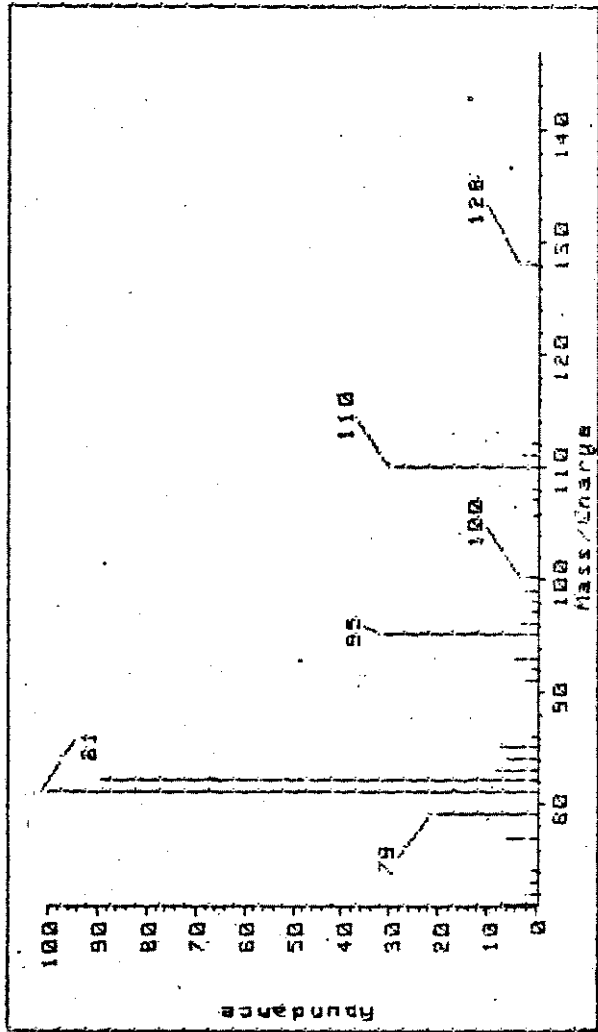
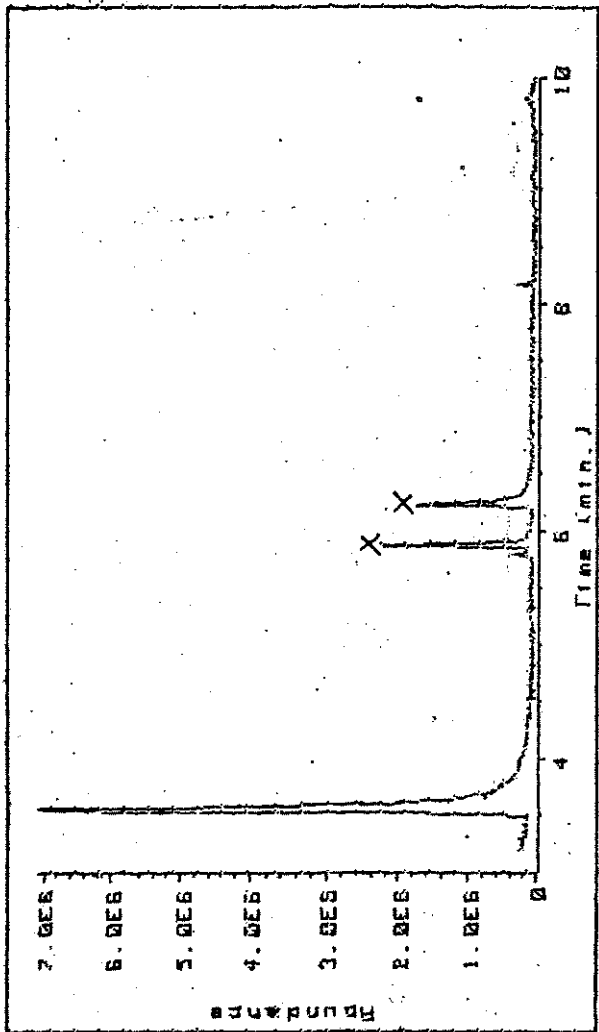


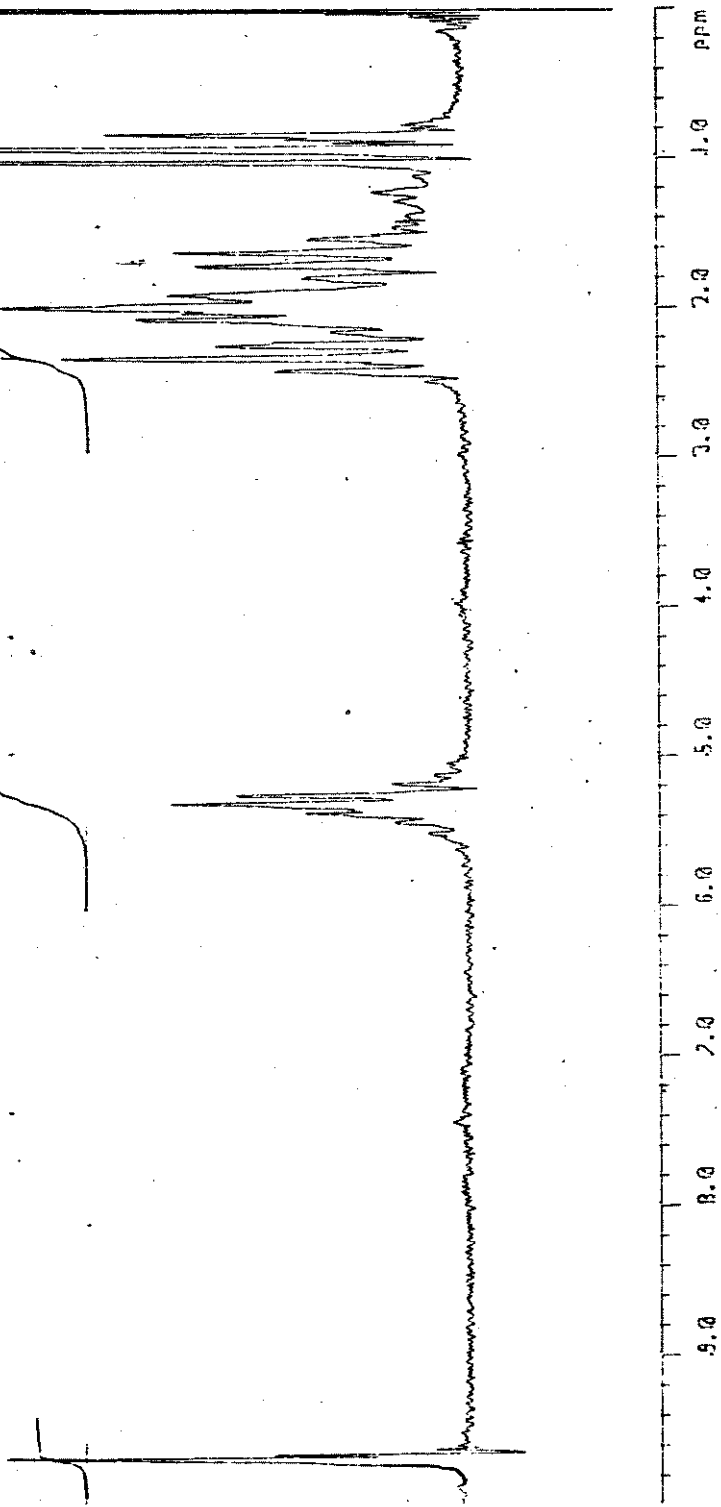
E-30 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 TMS) - Composto 53

Irradiado em 2,00 ppm

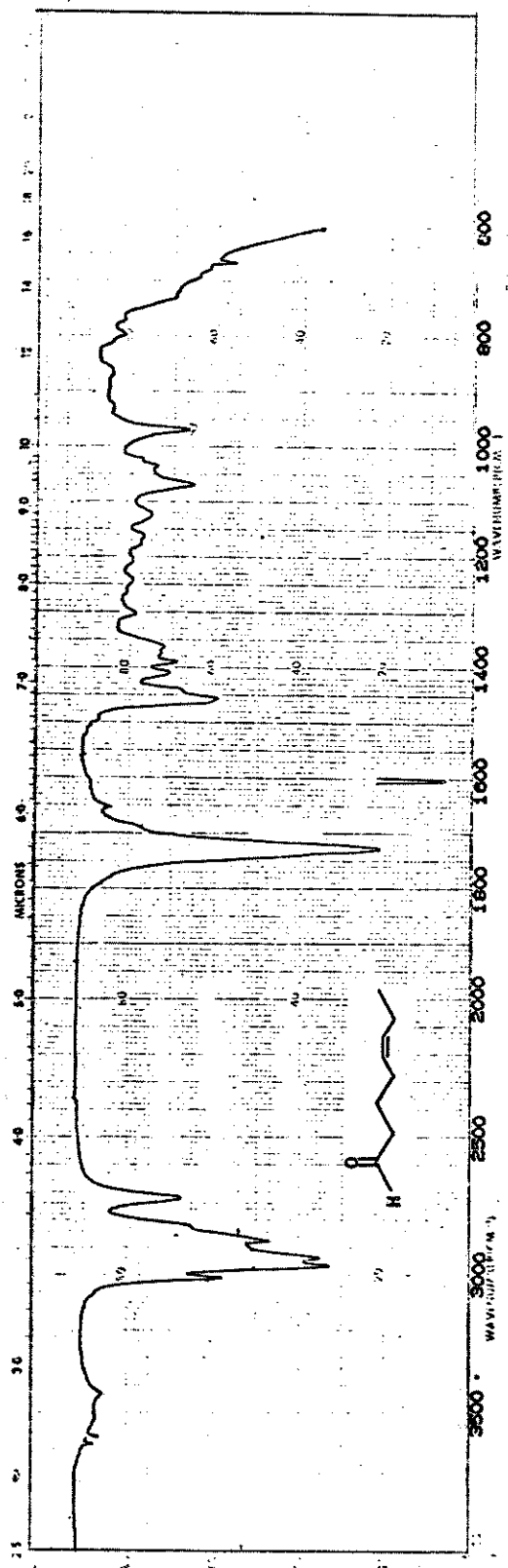


E-31 I. V. (Filme) - Composto 53

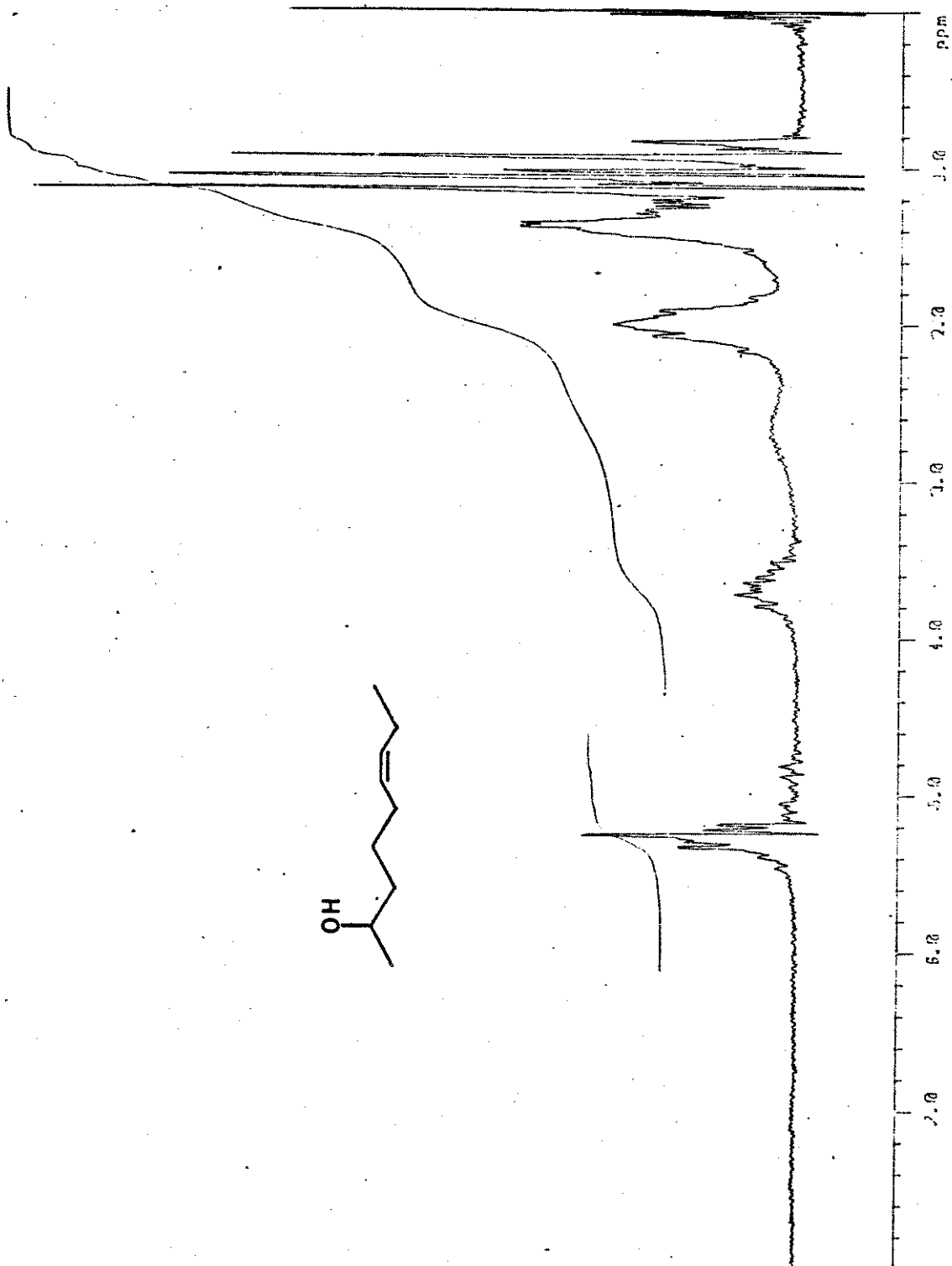




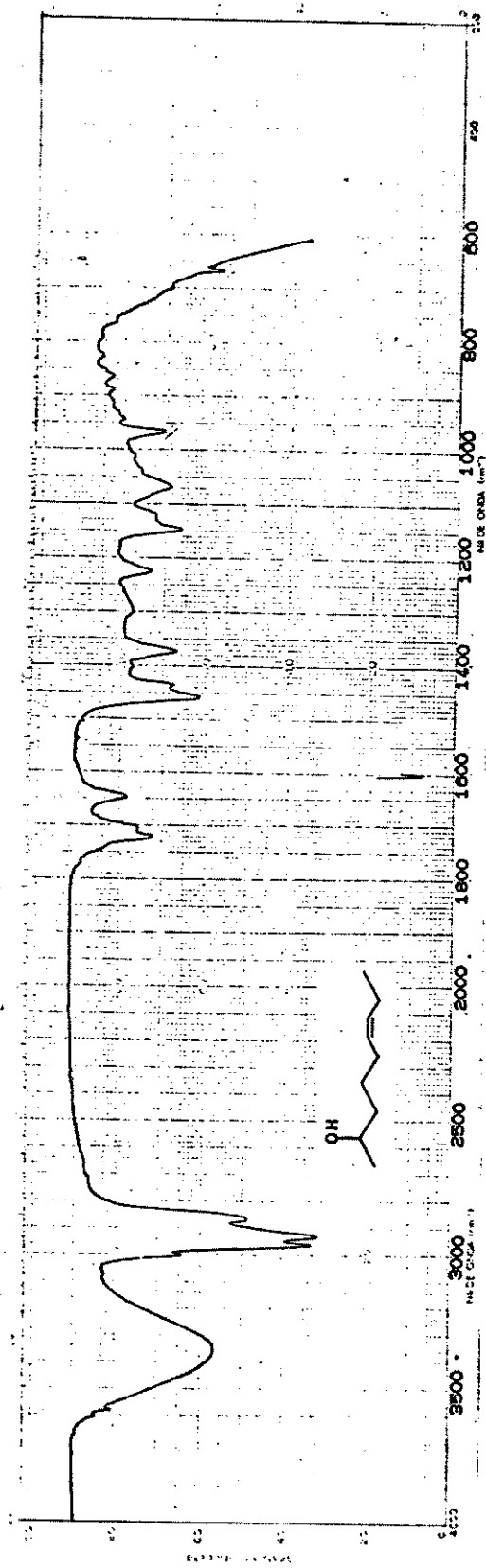
E-33 RMN ^1H 680 MHz, CCl₄, TMSD - Composto 54



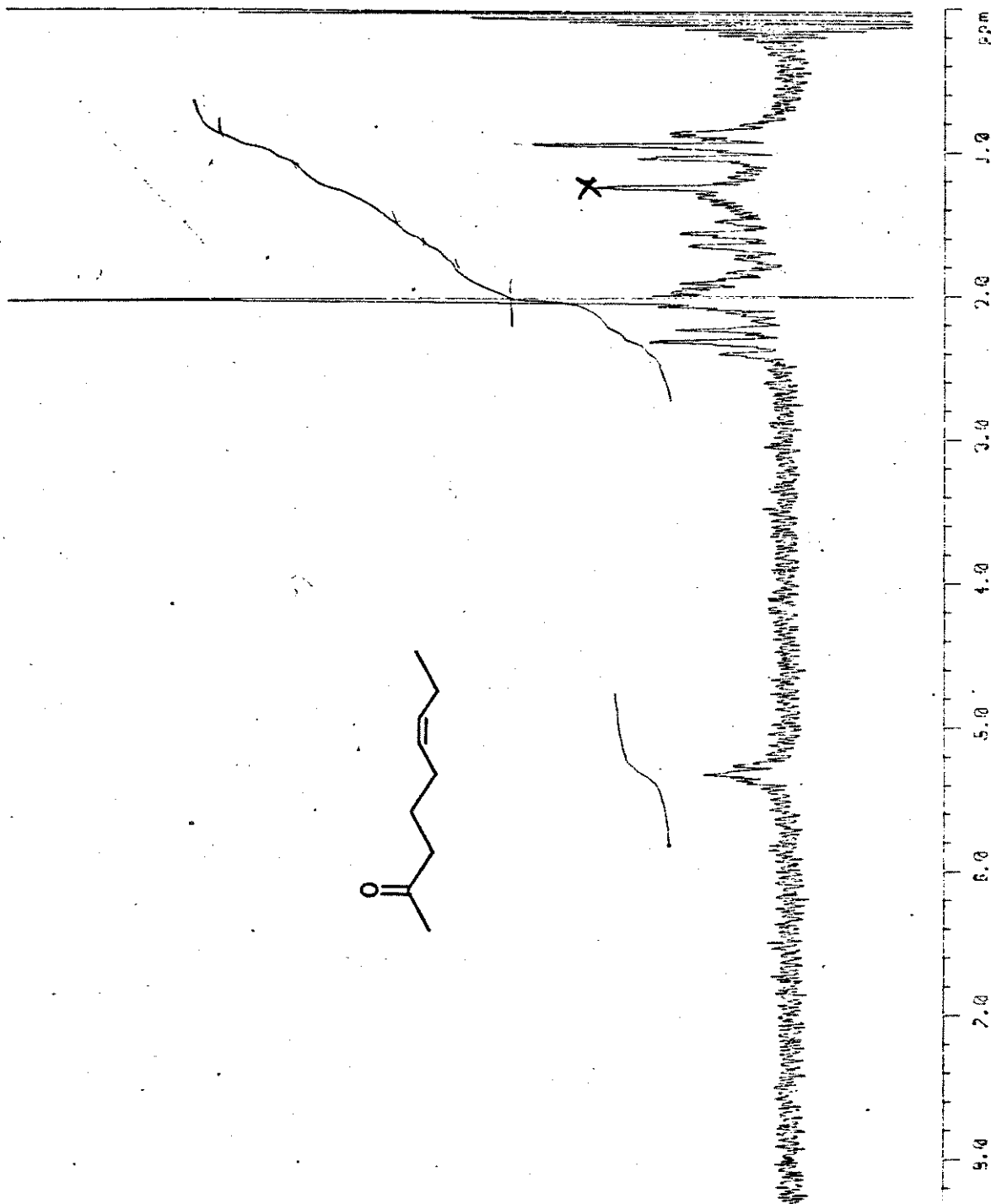
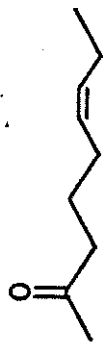
E-34 I. V. (film) - Composto 54



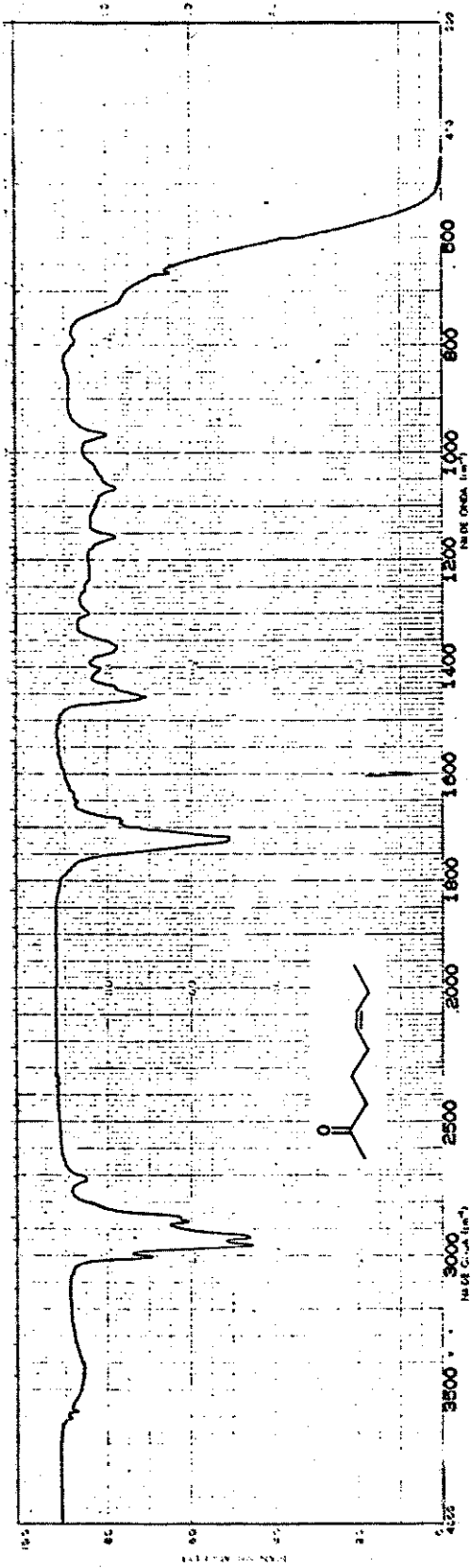
E-35 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 55



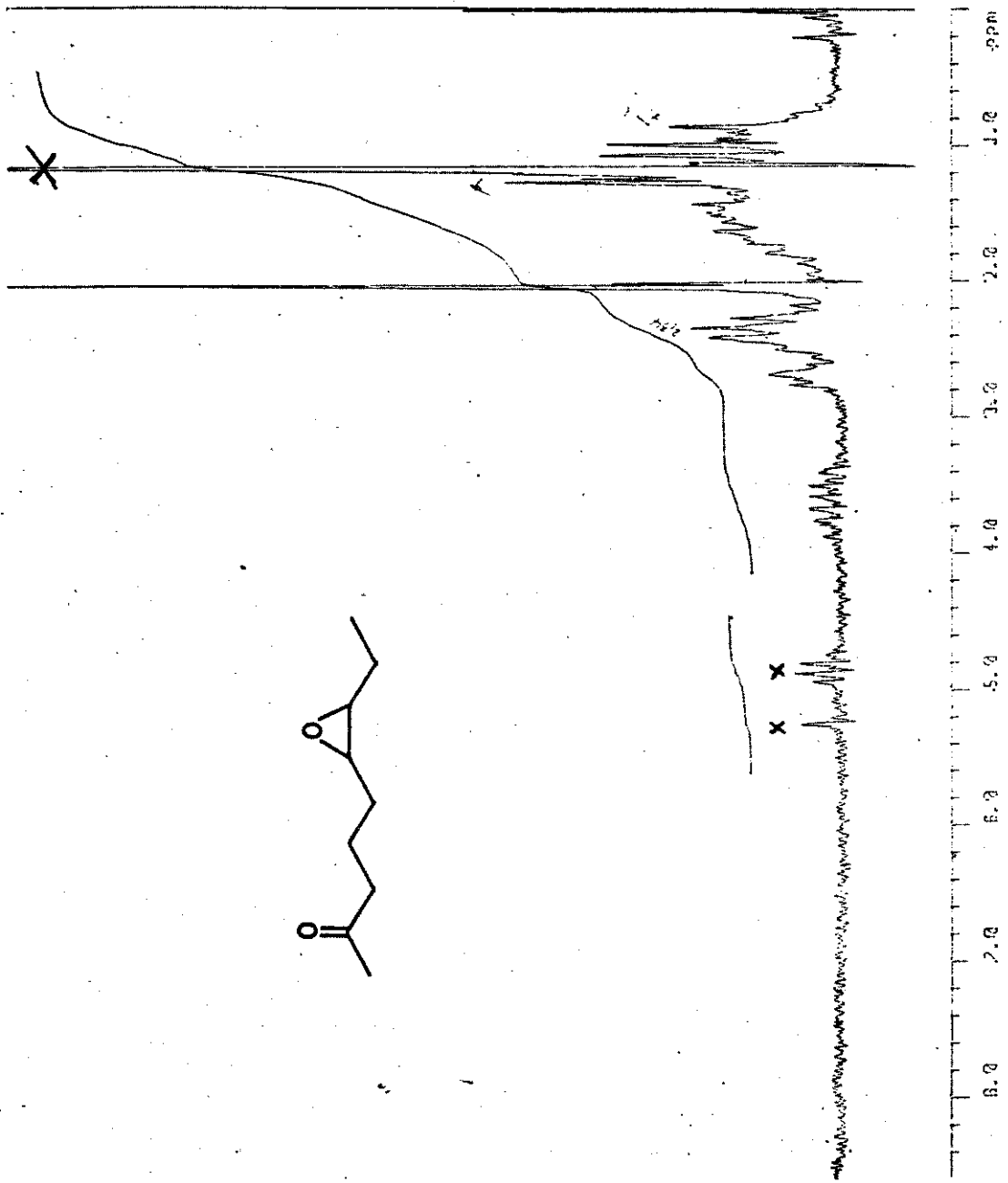
E-36 I. V. (filme) - Composto 55



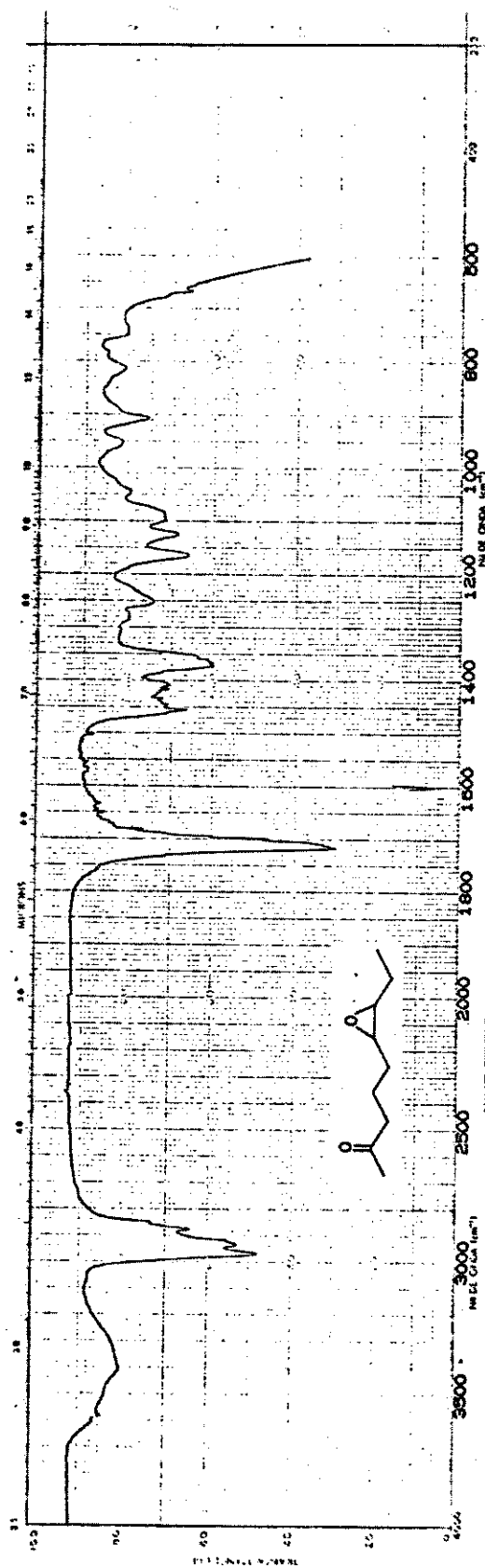
E-37 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 56



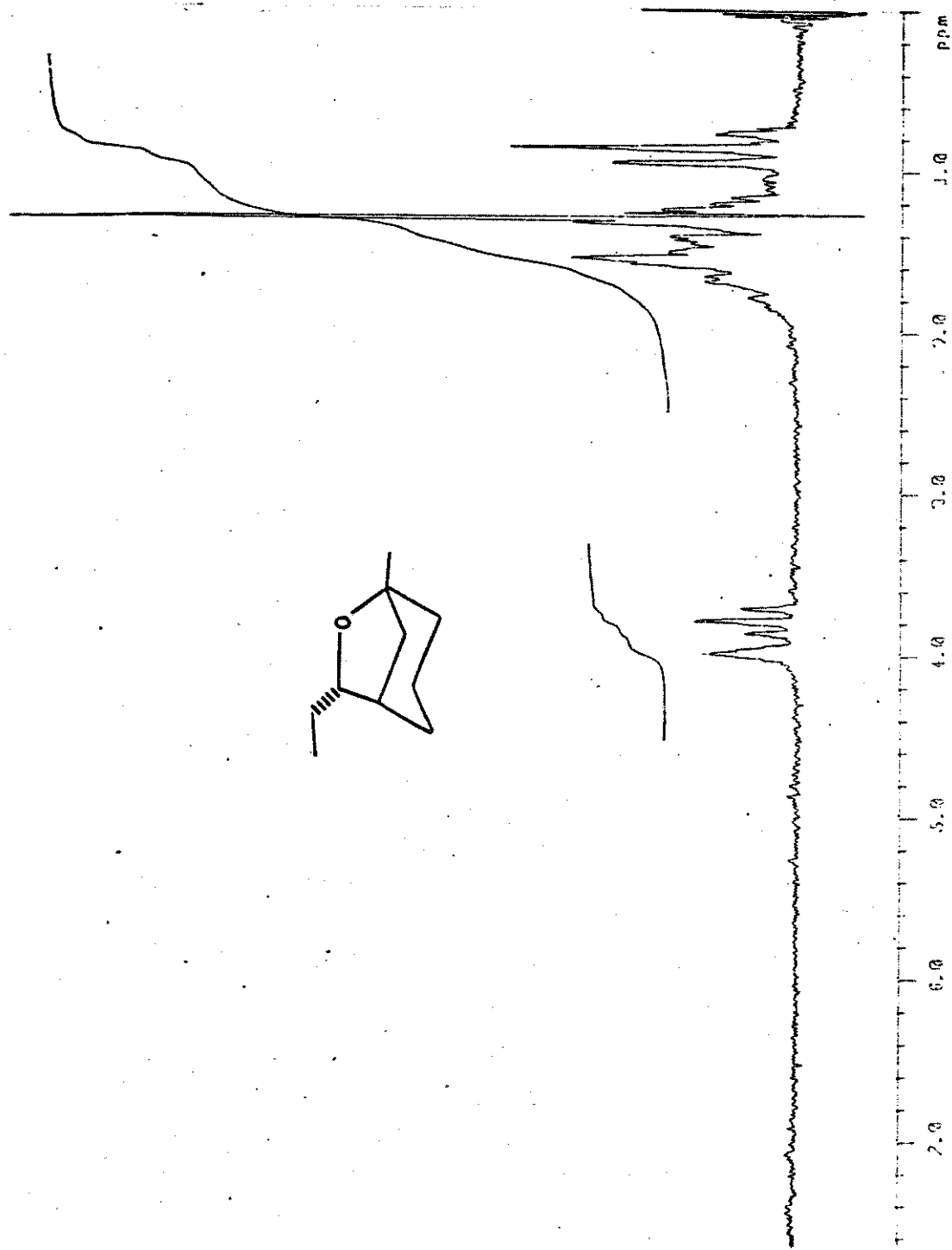
E-38 I. V. (film) - Composto 56



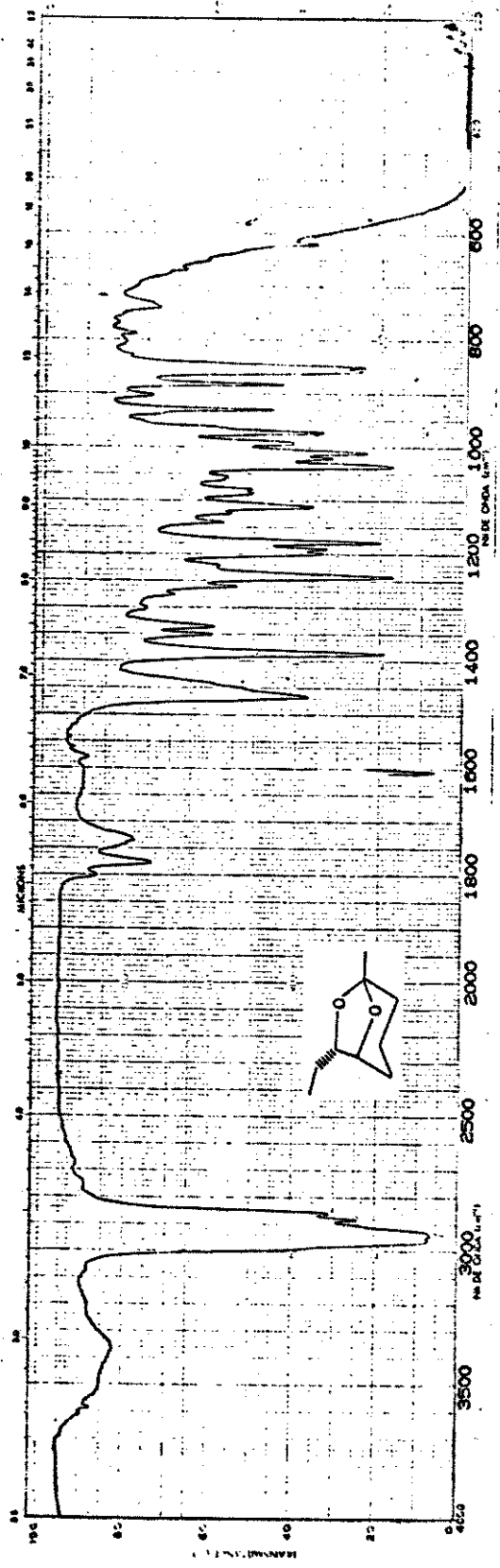
E-30 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto 57



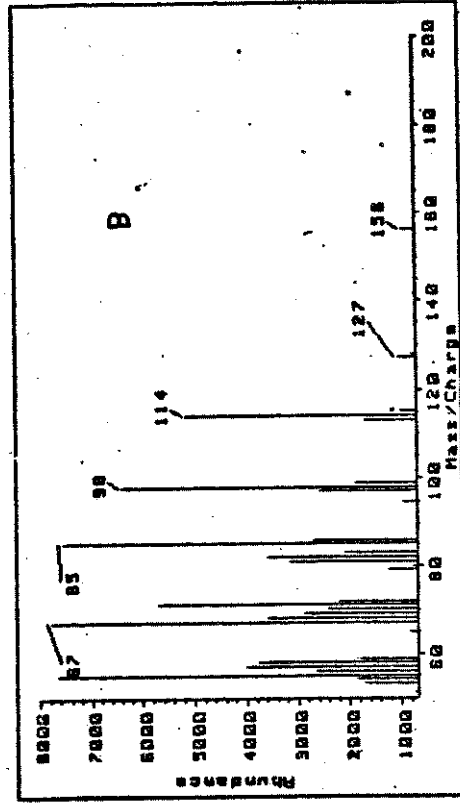
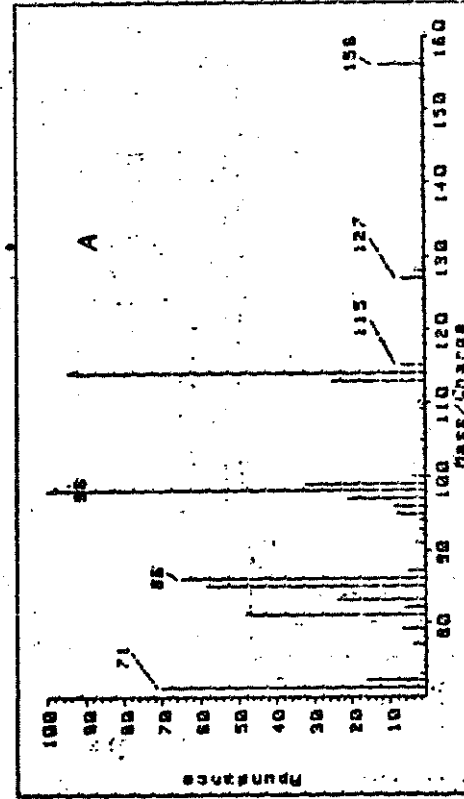
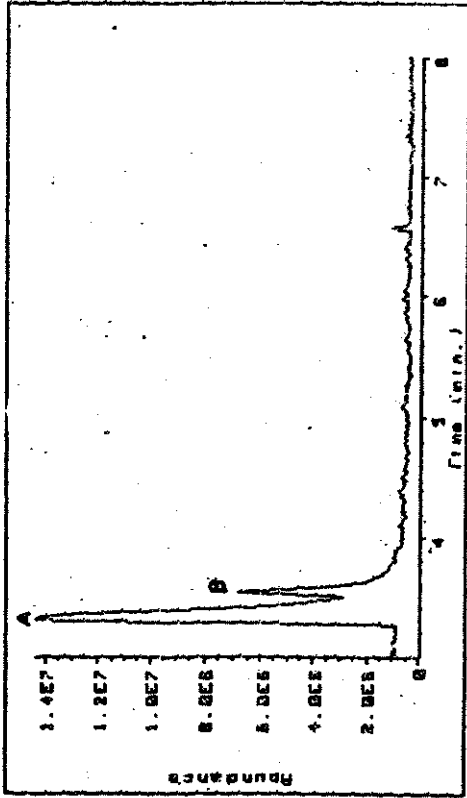
E-40 I.V. (filme) - Composto 57



E-41 RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 , TMS) - Composto (+)-exo-Brevicomina 3



E-42 I. V. (filme) - Composto (+) exo-Brevicomina 3



E-43 CG/EM- Composto (±) exo-Brevicomina 3