

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

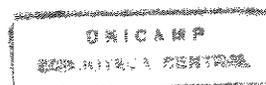
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**“Desenvolvimento de metodologias para oxidações seletivas em esqueletos *p*-mentânicos. Utilização em reações para transposição 1,2 de enonas ou apenas de carbonilas. Aplicações em sínteses de produtos naturais”**

**TESE DE DOUTORADO**

**Aluna: Adriana Mendes Aleixo**

**Orientadora: Prof. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella**



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	
V.	Ex
TOMBO BC	40466
PROC.	278/00
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	11/03/00
N.º CPD	

CM-00140104-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP

Aleixo, Adriana Mendes  
AL25d Desenvolvimento de metodologias para oxidações seletivas em esqueletos *p*-mentânicos. Utilização em reações para transposição 1,2 de enonas ou apenas de carbonilas. Aplicações em sínteses de produtos naturais / Adriana Mendes Aleixo. - - Campinas, SP: [s.n.], 1999.

Orientador: Lúcia Helena Brito Baptistella.

Tese ( doutorado ) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. Oxidações seletivas. 2. Síntese orgânica. 3. Mono e sesquiterpenos.  
I. Baptistella , Lúcia Helena Brito. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Ao meu pai

Pelo exemplo de pai, amigo e companheiro

À minha mãe,

Pela força, determinação e otimismo

## Agradecimentos

Lúcia – a sua orientação contribuiu para consolidar a minha formação profissional. Obrigada pelo seu empenho.

Ilzinha – sua eficiência profissional é fundamental num laboratório de orgânica. Sua qualidade humana foi muito importante para superar as dificuldades ao longo deste trabalho. Espero que nossa amizade seja “adimensional”.

Ninguém é mais solitário do que aquele que não tem um amigo...

Alana, Raquel e Soraya – as minhas grandes amigas, tão diferentes entre si, e tão iguais no carinho que sempre recebi em momentos ímpares.

Adriano, Bira, Marcelo e Sílvio – O que é isso companheiros orgânicos? Que bom compartilhar as discussões técnicas, não técnicas, o trabalho, as cervas, as festas, o Rã Chu (sempre um lugar diferente).

Meus amigos de pós – Amauri, Betão, Cáritas, Carlos Kleber, Carlos Souto, Clécio, Cris, Eduardo, Gisele, Ivan, Marta, Nelsinho, Sandrinha... Embora a distância geográfica possa nos separar, sabemos que esta amizade está fixa em nossos corações.

“Qual a diferença entre o charm e o funk? Um anda bonito, o outro elegante”

Dennis, afinal qual é o mistério das nossas diferenças? Creio que são as singularidades...

“Família, família, almoça junto todo dia, nunca perde esta mania...”

E de mania em mania consolidamos a nossa união. Obrigada pelo carinho e apoio.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

À UNIMEP, principalmente aos amigos, pelo suporte na finalização da Tese.

## RESUMO

Reações de transposições 1,2 tanto de carbonilas quanto de enonas são de grande importância na química orgânica sintética, entretanto não têm sido muito exploradas na literatura. Dentro de um contexto mais amplo que visa a utilização de produtos naturais abundantes para síntese de outros mais elaborados, nos dedicamos, numa primeira parte deste trabalho, a efetuar estudos para a preparação direta de  $\alpha'$  hidroxil-tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que foram, posteriormente, utilizadas em reações de transposição 1,2 de carbonilas e de enonas em esqueletos *p*-mentânicos.

Para a obtenção desses derivados tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$  insaturados  $\alpha'$ -hidroxilados desenvolvemos uma nova metodologia que utilizou  $O_2$  molecular como fonte de oxigênio eletrofílico. A partir desse intermediário, as transposições foram feitas *via* dois procedimentos: por eliminação redutiva da tosil hidrazona com boroidreto de sódio fornecendo álcoois homoalílicos que, por oxidação, levaram aos produtos de transposição 1,2 da carbonila. Verificamos que dependendo do oxidante, poderíamos obter também os produtos de transposição 1,2 da enona. Ou então, utilizando condições de Bamford-Stevens diretamente sobre o intermediário chave, levando, em uma única etapa, aos produtos provenientes da transposição de enonas. Além disto, estes derivados também foram empregados na preparação de outros compostos versáteis em síntese orgânica, como  $\alpha'$ -hidroxil cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas.

Com os resultados positivos obtidos para transposição 1,2 de enonas, nos dedicamos, numa segunda parte deste trabalho, à explorar sua aplicação na síntese da hernandulcina. Esta é um sesquiterpeno natural isolado da *Lippia dulcis* e apresenta um intenso sabor doce, sendo considerado como um protótipo de adoçante natural de muito interesse. A preparação da (+)-hernandulcina foi proposta a partir do  $\alpha$ -(-)-bisabolol, principal constituinte do óleo de candeia, obtido da *Vanillosmopsis erythropappa* Sch. Bip. Este possui um esqueleto similar ao da (+)-hernandulcina, além de apresentar a mesma estereoquímica nos seus centros quirais.

Inicialmente, testes de reações de oxidações alílicas seletivas foram efetuadas sobre o bisabolol visando a obtenção do intermediário necessário para a reação de transposição. Os

melhores resultados (25% de rendimento) foram conseguidos utilizando o complexo  $\text{CrO}_3/3,5$  dimetil pirazol, que permitiu também a obtenção direta da *epi*-hernandulcina em 21% de rendimento. Pelo uso de um sistema contendo Cr(VI) adsorvido em uma sílica modificada  $\text{SiO}_2/\text{ZrO}_2$ , foi possível a obtenção seletiva do intermediário desejado carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, em 50% de rendimento. Tentativas de transposição 1,2 da enona a partir deste intermediário, não nos conduziram aos resultados esperados, e novas propostas foram elaboradas.

Nos estudos de reações de oxidações alílicas, em muitos casos as epoxidações das duplas ligações foram muito favorecidas, e numa terceira parte deste trabalho nos dedicamos a verificação do comportamento desses tipos de esqueletos *p*-mentânicos com reagentes clássicos para reação de epoxidação. Esses estudos mostraram que, para o  $\alpha$ -bisabolol a dupla ligação do anel é mais reativa e existe uma certa estereosseletividade na formação dos epóxidos, dependendo do solvente utilizado. Esta seletividade, sempre a favor do epóxido  $\beta$ , pode ser interpretada como o resultado de uma somatória de fatores que incluem o efeito da hidroxila (bis-homoalílica) e a presença de uma cadeia lateral que pode induzir impedimento estérico.

## ABSTRACT

The 1,2-transposition reactions of carbonyls or enones are important in the synthetic organic chemistry, but not currently explored in the literature. In the context of use of abundant natural products for the synthesis of others more elaborated, we decided, in the first part of this work, to study the preparation of  $\alpha'$ -hydroxy  $\alpha,\beta$ -unsaturated tosylhydrazones, to be used in the reactions for 1,2-carbonyl or enone transposition in *p*-menthane skeletons.

For the preparation of the  $\alpha'$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated tosylhydrazone derivatives, we developed a new methodology that used molecular O<sub>2</sub> as source of electrophilic oxygen. From this intermediate, the transposition reactions were made by two procedures:

- a) by reductive elimination of the tosylhydrazones with sodium borohydride producing homoallylic alcohols which, by oxidation, led to the products of 1,2-carbonyl transposition. We verified that, according to the oxidant agent, products of 1,2-enone transposition might also be obtained;
- b) by application of Bamford-Stevens conditions directly on the key derivatives, leading to the products of 1,2 enone transposition.

Additionally, these derivatives were also used for the preparation of versatile intermediates on organic synthesis, as  $\alpha'$ -hydroxy  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones.

In view of these results, we decided, in a second part of this work, to explore the application of these transposition reactions for the syntheses of hernandulcine. It is a natural sesquiterpene isolated from *Lippia dulcis*, and presents an intense sweet flavor, being considered as prototype of natural sweetener. As starting material, we proposed the use of  $\alpha$ -(-)-bisabolol, the main constituent of candeia oil, obtained from *Vanillosmopsis erythropappa* Sch. Bip. Hernandulcine and bisabolol have a similar basic skeleton, and also present the same stereochemistry on their stereocenters.

Initially, (-)-bisabolol was submitted to a serie of tests for selective allylic oxidation, aiming at an adequate intermediate for the transposition reaction. The better result (25% yield) was achieved when the CrO<sub>3</sub>/3,5-dimethylpirazole complex was used, and in this case *epi*-

hernandulcine was also obtained in 21% yield. With a system containing Cr(VI) adsorbed on a modified silica  $-\text{SiO}_2/\text{ZrO}_2$ , the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl derivative desired was obtained in 50% yield. From this compound, attempts for the 1,2 enone transposition were not successful, and new propositions were elaborated.

We observed that the epoxidations of double bonds were favored during our studies of allylic oxidations. So in the third part of this work we decided to investigate the behavior of our system under conditions for epoxidations.

These studies indicated that the endocyclic double bond of  $\alpha$ -bisabolol was more reactive, and additionally, the stereoselectivity of the epoxides formed depend on the solvent used. This selectivity, always in favour of the  $\beta$  epoxide, was interpreted as a result of several factors.

# ÍNDICE

<b>Introdução</b> .....	001
<b>1- Monoterpenos e Sesquiterpenos</b> .....	001
1.1- Sesquiterpeno bisabolol.....	001
1.2- Sesquiterpeno Hernandulcina.....	002
<b>2- Proposta Geral de Trabalho</b> .....	007
2.1- Revisão de métodos para transposição 1,2 de carbonila.....	008
2.1.1- Derivados arilídenos.....	010
2.1.2- Derivados halogenados.....	011
2.1.3- Derivados de enxofre.....	012
2.1.4- Derivados oxigenados.....	014
2.1.5- Derivados oximas, compostos nitro e funcionalizações $\alpha$ à hidrazonas.....	017
2.1.6- Outros métodos.....	022
<b>Objetivos</b> .....	023
<b>Resultados e Discussão</b> .....	026
<b>Parte 1: Desenvolvimento de metodologias para <math>\alpha'</math>-hidroxilação de enonas (como hidrazonas <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas) e posterior transposição</b> .....	027
<b>1- Estudos de <math>\alpha</math> hidroxilação ao carbono adjacente à C=N visando transposição 1,2 de enonas</b> .....	027
1.1- Hidroxilações $\alpha$ à carbonila.....	027
1.2- Hidroxilações $\alpha$ à ligação C=N.....	031

---

<b>2- Desenvolvimento de metodologia para inserção de oxigênio <math>\alpha</math> à C=N, utilizando derivados hidrazonas.....</b>	<b>032</b>
<b>3- Utilização de <math>\alpha'</math>-hidroxi tosil hidrazonas para transposições 1,2 de carbonila <math>\alpha,\beta</math>-insaturada ou apenas 1,2 de carbonila. Utilização de <math>\alpha'</math>-hidroxi tosil hidrazonas para preparação de álcoois homoalílicos e <math>\alpha'</math>-hidroxi cetonas <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas.....</b>	<b>044</b>
<b>Parte 2 : Estudos para utilização da metodologia de transposição 1,2 de enonas em sistemas sesquiterpênicos.....</b>	<b>074</b>
<b>Parte 3: Estudos de reações de epoxidação em sistemas <i>p</i>-mentânicos.....</b>	<b>095</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>108</b>
<b>Parte Experimental.....</b>	<b>113</b>
Purificação de reagentes e Aparelhos utilizados .....	113
Preparação dos compostos e espectros .....	115

# INTRODUÇÃO

## 1-Monoterpenos e Sesquiterpenos

Esqueletos *p*-mentânicos monoterpênicos e sesquiterpênicos são de grande importância em produtos naturais. A maior parte das substâncias que os contêm são isoladas principalmente de óleos essenciais, e são usadas para várias propostas sintéticas e comerciais, devido à sua atividade biológica<sup>1</sup>.

Dentre a variedade de grupos funcionais existentes nestes esqueletos incluem-se os grupos hidroxilas e carbonilas nas mais variadas posições, em presença ou não de insaturações, e com efeitos significativos na atividade destes compostos.

### 1.1– Sesquiterpeno Bisabolol

Dentre os compostos com esses esqueletos *p*-mentânicos, o  $\alpha$ -bisabolol **1** é um sesquiterpeno do tipo bisabolano que tem sido isolado de óleos essenciais de uma grande variedade de plantas e árvores, e ocorre na natureza em ambas as formas enantioméricas (-) e (+), entretanto o enantiômero (-) **1** é o mais largamente distribuído e possui atividades farmacológicas antiinflamatórias, calmantes, etc<sup>2</sup>.

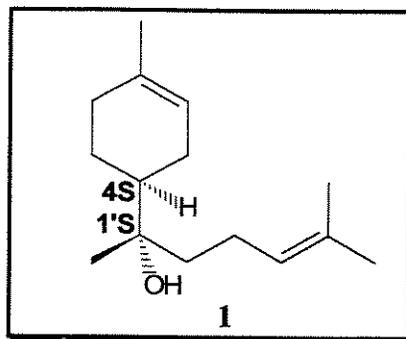


Figura 1: Esqueleto terpênico do  $\alpha$ -(-)-bisabolol **1**

A configuração absoluta dos dois centros quirais em (-)-1 foi determinada como sendo 4S, 1'S<sup>3</sup>.

A fonte mais comum de  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1 no mundo inteiro são os óleos essenciais de camomila, *Matricaria chamomilla* L.<sup>4</sup>. Em 1958, Gottlieb e Magalhães publicaram que o óleo da madeira de árvores brasileiras *Vanillosmopsis erythropappa* Sch.Bip. é uma fonte riquíssima em  $\alpha$ -(-)-bisabolol, acompanhado somente por uma pequena parte de ácido isovalérico e  $\beta$  bisaboleno<sup>4</sup>.

O  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1 utilizado em produtos comerciais é obtido diretamente da sua fonte natural, geralmente da *Vanillosmopsis erythropappa*, através da destilação do extrato da planta (conhecido como óleo de candeia) sob pressão reduzida. O extrato dessa planta contém, em geral 70-90% em massa de bisabolol<sup>5</sup>.

## 1.2- Sesquiterpeno Hernandulcina

Um outro composto sesquiterpênico da classe bisabolano é a (+)-hernandulcina 2, isolada pela primeira vez em 1985 por Kinghorn e colab.<sup>6</sup> das folhas e flores da *Lippia dulcis* Trev. da família Verbenaceae coletadas no México. (figura 2)

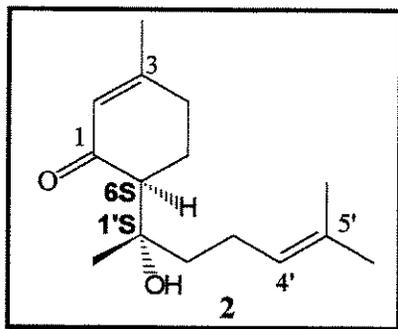


Figura 2 : esqueleto da (+)- hernandulcina 2

A *Lippia dulcis* Trev. é uma planta nativa da América tropical que se estende desde o sul do México até o Panamá. Também pode ser encontrada na Colômbia, Porto Rico, Cuba e ilhas

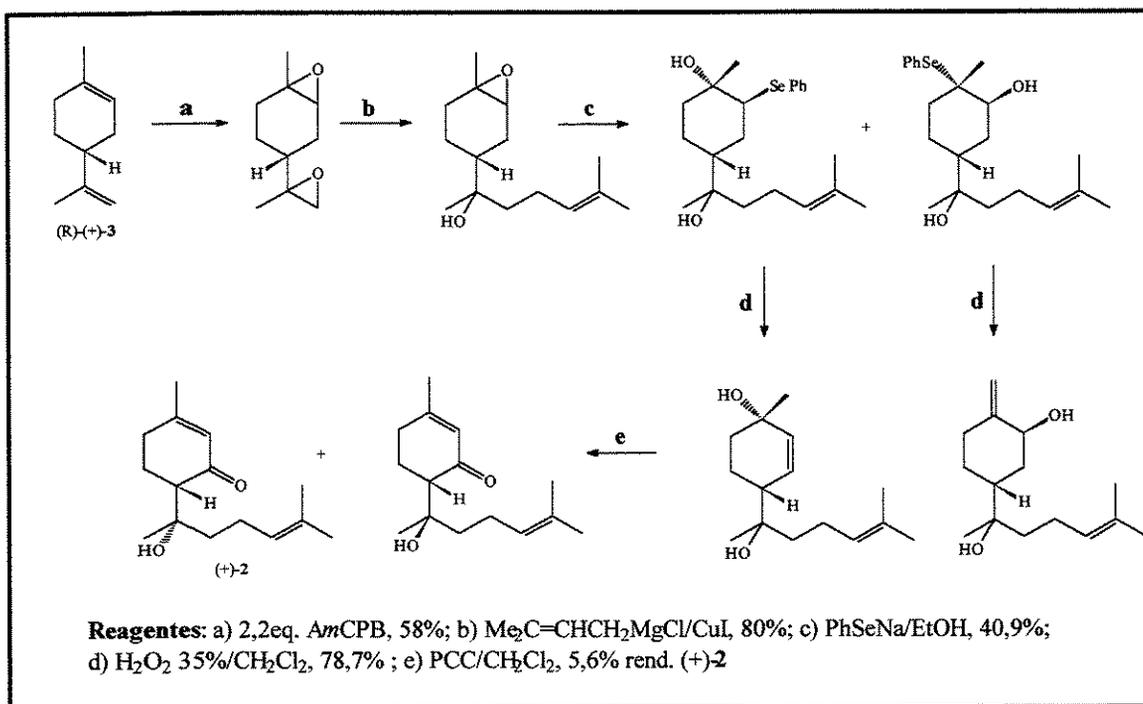
caribenhas e é usada na medicina tradicional para tratamento de tosse, bronquites, retenção urinária, entre outros. É uma planta extremamente aromática com folhas e flores com intenso sabor doce<sup>7</sup>.

Esta planta já era conhecida pelos astecas como “Tzonpeic xihuitl” que significava erva doce e foi descrita num livro do século XVI (1570-1576) pelo médico espanhol Francisco Hernández. O composto isolado recebeu o nome de Hernandulcina em homenagem ao médico espanhol<sup>6</sup>. Vários outros nomes são usados na medicina folclórica para denotar a *Lippia dulcis*, como ‘orazus de la tierra’(Cuba), ‘hierba dulce’(México, Porto Rico), ‘orosul’(Nicaragua), ‘salvia santa’ (El Salvador) e ‘honey herb’ (U.S.A.).

Como é comum para tratamento de tosses e gripes na América Central, ela tem sido exportada para Europa para usos similares<sup>7</sup>.

A estrutura proposta para a hernandulcina bem como a sua estereoquímica relativa foi confirmada através da síntese racêmica pela reação de condensação aldólica de duas cetonas comercialmente disponíveis, a 6-metil-5-epten-2-ona e a 3-metil-2-ciclohexenona<sup>6</sup>.

Mori e Kato<sup>8,9</sup> sintetizaram os quatro isômeros possíveis para a hernandulcina partindo do (R)-(+)- e (S)-(-)- limoneno **3**, e estabeleceram a configuração absoluta da (+)-hernandulcina de ocorrência natural como sendo 6S, 1'S (**esquema 1**). Além disto, através dos outros compostos sintetizados (6S,1'R; 6R,1'R; 6R, 1'S) foi verificado que somente o isômero 6S, 1'S apresenta sabor doce<sup>9</sup>.

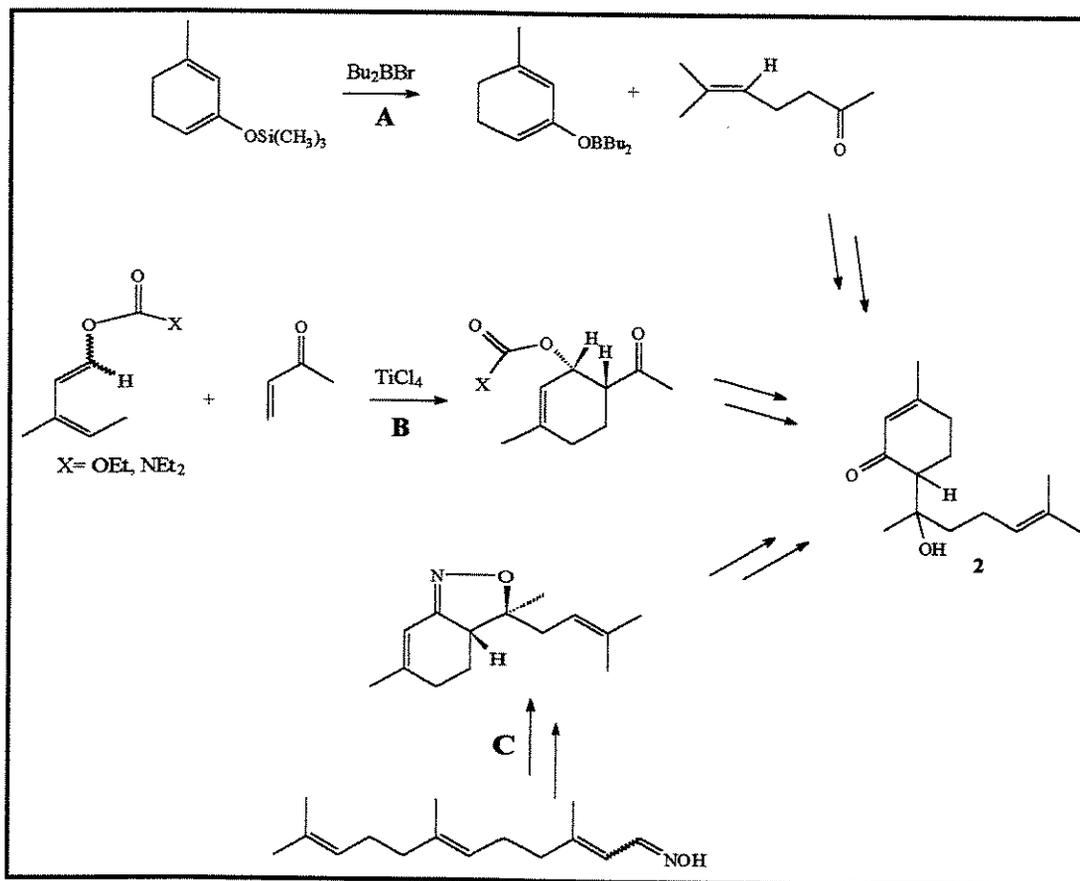


**Esquema 1 :** Síntese da (+)-hernandulcina a partir do (R)-(+)-limoneno

Os outros dois isômeros seguiram a mesma sequência sintética acima, porém partindo-se do (S)-(-)-limoneno<sup>9</sup>.

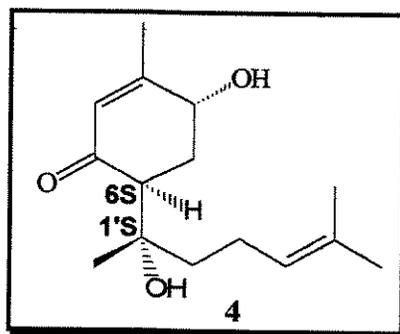
A hernandulcina mostrou-se 1000 vezes mais doce do que a sacarose e a relação entre a estrutura e atividade doce deste sesquiterpeno foi estudada por Kinghorn e colab.<sup>6,10</sup>. Vários derivados análogos foram sinteticamente preparados e submetidos a análises espectroscópicas e conformacionais. Nenhum dos derivados testados apresentou características de sabor doce como a hernandulcina. Estes estudos sugeriram que a hernandulcina está alocada com os sítios ativos do receptor através da interação de três pontos envolvendo o grupo carbonila em C-1, o grupo hidroxila em C-1' e a dupla ligação na cadeia lateral C-4' e C-5'<sup>10</sup>. (figura 2)

Outras sínteses foram descritas para este composto, somente na sua forma racêmica. Entre estas pode-se citar o uso de uma variedade de derivados do metil cicloexadieno, utilizando enolatos de boro<sup>11</sup> (A), através de reação de Diels-Alder de (E)-carbonato de dienila e metil vinil cetonas catalisada por  $\text{TiCl}_4$  (B) e por cicloadição intramolecular de óxido de nitrila derivado do (2Z,6E) farnesal<sup>12,13</sup> (C). (esquema 2)



**Esquema 2:** Sínteses racêmicas da hernandulcina 2

Um outro produto isolado mais recentemente das flores e folhas da mesma planta *Lippia dulcis*, coletada no Panamá e caracterizado como um segundo sesquiterpeno bisabolano doce é o (+)-4 $\beta$ -hidroxi hernandulcina 4<sup>14</sup>. (figura 3)



**figura 3:** Esqueleto da  $\beta$  hidroxi hernandulcina

Em 1997, Souto-Bachiller e colab.<sup>7,15</sup> publicaram que os principais constituintes da *Lippia Dulcis* coletadas em Porto Rico são a (+)-hernandulcina **2** e seu epímero a (-)-*epi* hernandulcina **5** (figura 4), achados em 36% e 22% respectivamente, contrastando com o que havia sido reportado anteriormente por Kinghorn e colab., para a mesma planta coletada no México<sup>6</sup>. O óleo isolado das plantas do México apresenta principalmente monoterpenos na sua constituição, sendo a cânfora seu principal constituinte.

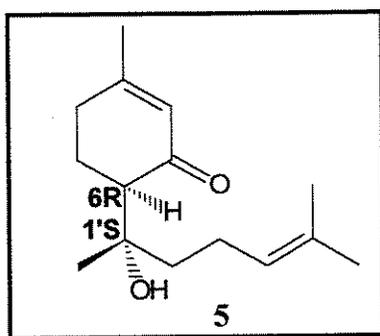


Figura 4: Esqueleto da (-)-*epi*hernandulcina **5**

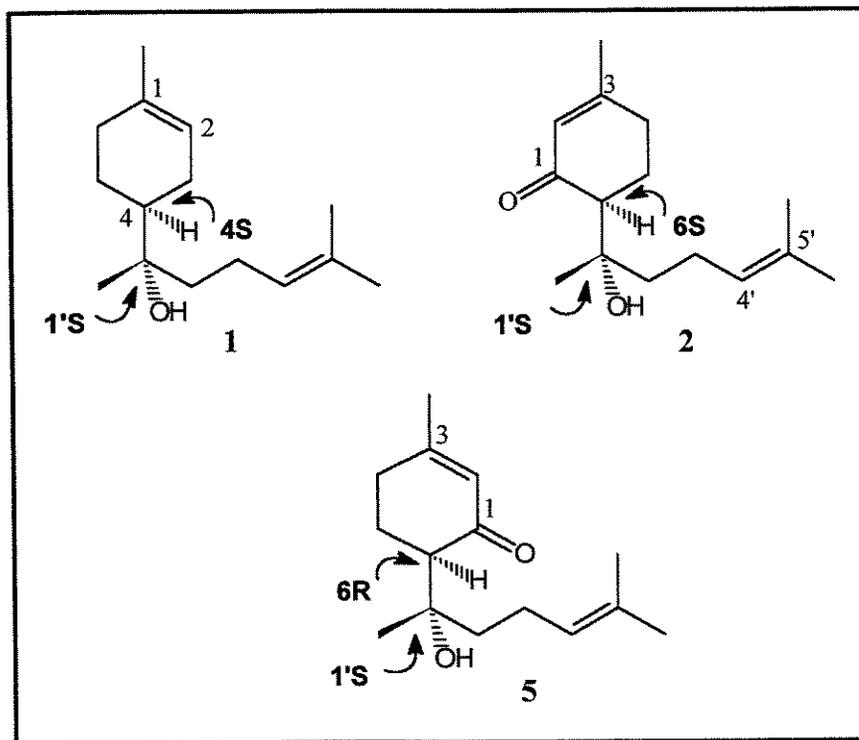
Existe um grande interesse na descoberta de novos agentes com intenso sabor doce não calóricos e não cariogênicos, que possam substituir a sacarose e ainda serem usados na formulação de produtos dietéticos e para diabéticos. Estes adoçantes podem ser tanto de ocorrência natural como sintéticos<sup>16</sup>.

De acordo com essa perspectiva, o alto poder doce da (+)-hernandulcina **2** em relação aos adoçantes existentes e a ausência de efeitos mutagênico ou tóxico quando ministrados em camundongos, poderiam fazer da (+)-hernandulcina um protótipo de uma nova classe de substituintes dietéticos da sacarose.

## 2 -Proposta Geral de Trabalho

A pouca disponibilidade da (+)-hernandulcina de ocorrência natural e muitas vezes a sua contaminação pela cânfora (altamente tóxica) levam ao grande interesse na obtenção deste composto através de rotas sintéticas estereosseletivas.

Analisando as estruturas do  $\alpha$ -(-)-bisabolol **1** e da (+)-hernandulcina **2** verifica-se que os dois apresentam toda cadeia acíclica idêntica e também a mesma estereoquímica nos carbonos metínico do anel e carbinólico. (figura 5)



**Figura 5:** Comparação das estruturas do bisabolol **1** com hernandulcina **2** e *epi*-hernandulcina **5**

Com transformações químicas na parte cíclica da molécula, poder-se-ia propor a preparação tanto da *epi*-hernandulcina como da hernandulcina, a partir do  $\alpha$ -(-)-bisabolol **1**. A idéia central desse tipo de proposta seria aproveitar um material obtido de maneira

abundante a partir de sua fonte natural (*Vanillosmopsis erythropappa*), visando sua transformação num produto natural de menor disponibilidade em poucas etapas utilizando, para tanto, somente funcionalizações de posições e transposições de grupos dentro de um mesmo fragmento.

Portanto, uma possibilidade seria oxidar seletivamente a dupla endocíclica de **1** e a seguir efetuar a transposição desta enona, levando a obtenção direta da (+)-hernandulcina. Uma outra alternativa para oxidação seletiva do bisabolol **1** poderia levar à obtenção da *epi*-hernandulcina.

Considerando que uma das etapas-chave de nossos estudos seria a transposição da enona, uma revisão da literatura com relação a metodologias existentes de transposições 1,2, tanto de carbonila quanto de enonas, se fez necessária e será discutida a seguir.

## 2.1- Revisão de métodos para transposição 1,2- de carbonila

O grupo carbonila, nas suas várias formas (aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e derivados) é a unidade de maior importância em química orgânica. É geralmente considerado um dos grupos mais versáteis em síntese orgânica. Devido a esse fato, novos métodos têm sido pesquisados para a sua preparação. Isso resulta não somente em novas sínteses de compostos carbonílicos e seus derivados, como também no desenvolvimento de novas metodologias baseadas na funcionalidade carbonílica<sup>17</sup>.

Desde meados do século XX há um grande interesse em procurar métodos para a transposição de um grupo carbonila, da sua posição original para átomos de carbono em  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$  dentro da mesma molécula. O termo transposição de carbonila significa o movimento efetivo da funcionalidade dentro de um mesmo esqueleto carbônico, também chamada de metátese funcional (do grego: *metatithenai* = transpor)<sup>17</sup>.

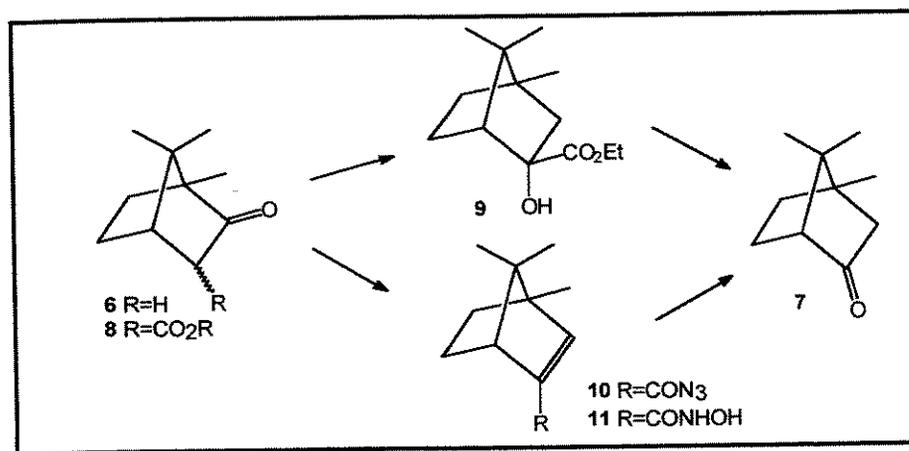
A transposição mais comum é aquela em que há uma troca química da carbonila do carbono original para o carbono adjacente, fornecendo um produto isomérico, conhecido como transposição 1,2 de carbonila. Entretanto, dois casos adicionais são considerados: transposição alquilativa de carbonila (aqueles nos quais a introdução de grupos alquila acompanha a

transposição da carbonila) e transposição de carbonilas  $\alpha,\beta$  insaturadas (transposição de carbonila com concomitante migração de dupla ligação)<sup>18</sup>.

Além destes, existem outros tipos para a transposição do grupo carbonila da sua posição original para carbonos  $\beta$  e  $\gamma$  dentro de uma mesma molécula, conhecidas como transposição 1,3 e 1,4 de carbonila, respectivamente<sup>17</sup>.

Apesar da grande importância de grupos carbonilas em compostos orgânicos já citada anteriormente, transposições de carbonila não têm sido muito explorados em sínteses. Muitos dos métodos desenvolvidos são de caráter muito restrito, isto é, têm sido especificamente designados para a preparação de um determinado composto dentro de uma sequência sintética, com um grupo carbonila numa posição estratégica.

Os primeiros trabalhos para transposição 1,2 de carbonila foram centrados na síntese da epicânfora 7 (borna-3-ona) a partir da cânfora 6 (borna-2-ona)<sup>18</sup>. A primeira síntese de sucesso foi conduzida por Lankshear e Perkin<sup>18</sup> em 1911 no qual um grupo carboxílico foi primeiro introduzido na posição  $\alpha$  em relação ao grupo carbonila existente. Após várias etapas foi obtido o intermediário 9, que foi transformado na epicânfora 7 por oxidação com permanganato de potássio (esquema 3). Posteriormente Bredt and Perkin<sup>17</sup> descreveram duas novas rotas para a preparação de 7. Na primeira, o composto 8 foi convertido na acil azida 10 da qual a epicânfora 7 foi obtida .



Esquema 3: Preparação da epicânfora 7 por transposição 1,2 de carbonila

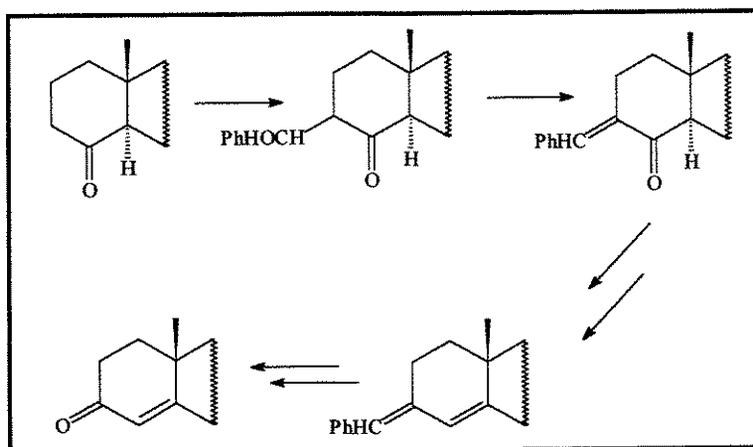
Uma alternativa para não utilizar o intermediário acil azida (altamente tóxico e perigoso) foi converter **8** no intermediário **11**, e posteriormente em **7**.(esquema 3)

A partir deste ponto inicial, novos métodos foram criados para transposição tanto 1,2 de carbonila quanto para transposição 1,2 de carbonila  $\alpha,\beta$  insaturada, sobre os quais passaremos a discorrer.

Vale salientar, mais uma vez, que a grande maioria dos métodos existentes foram feitos para a preparação de um determinado composto dentro de uma sequência sintética, e portanto, a discussão será centrada e agrupada nos diferentes tipos de funcionalizações  $\alpha$  à carbonila que permitiriam sua posterior transposição.

### 2.1.1. Derivados arilídenos

A grande reatividade, em solução básica, de benzaldeído com cetonas *via* reação de condensação aldólica levou ao desenvolvimento de uma sequência para transposição 1,2 de carbonila com este tipo de intermediário arilideno. Este sistema foi empregado em esteróides<sup>19</sup>. (esquema 4)



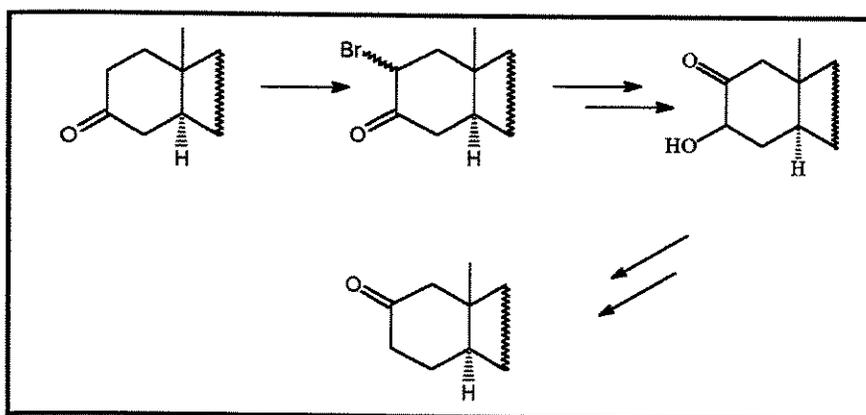
Esquema 4: Transposição via intermediários arilideno

A etapa chave foi a remoção da carbonila do sistema benzilideno, e o melhor

método encontrado foi utilizando mistura de  $\text{LiAlH}_4$  e  $\text{AlCl}_3$ .

### 2.1.2-Derivados halogenados

Um tipo de metodologia de transposição 1,2 de carbonila envolve formação inicial de  $\alpha$ -bromo cetonas. A posterior troca do halogênio por oxigênio pode se dar *via* um intermediário nitrona que, quando tratada em meio ácido, leva à carbonila na posição  $\alpha$  como mostrado no esquema 5 abaixo:

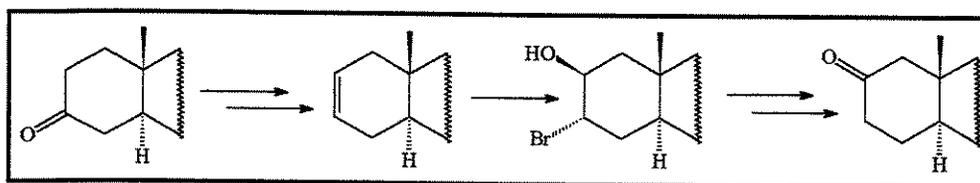


**Esquema 5:** Transposição 1,2 de carbonila envolvendo  $\alpha$ -bromo cetonas.

Estes derivados  $\alpha$  bromo cetonas foram usados como etapa inicial de várias sínteses de esteróides que envolviam transposição 1,2 de carbonila<sup>20,21</sup>.

Corey<sup>22</sup>, assim como outros, converteu estes derivados  $\alpha$  bromo cetonas em bromoidrinas com posterior transformação em epóxidos, sendo estes os intermediários chaves na transposição.

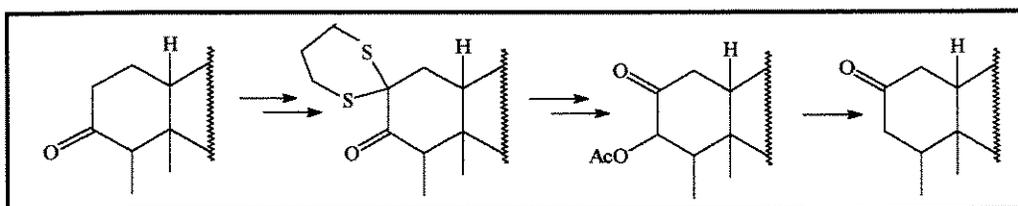
Bromoidrinas também foram preparadas por Djerassi e colab<sup>23</sup>, por outra sequência sintética, e a transposição foi completada por reações subsequentes. (esquema 6)



**Esquema 6 :** Bromoidrinas como intermediários para transposição 1,2 de carbonila

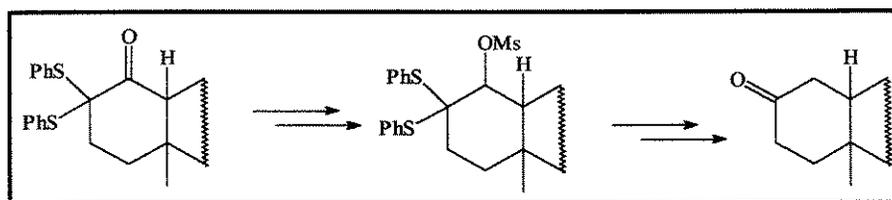
### 2.1.3- Derivados de enxofre

Esse tipo de metodologia foi introduzido por Marshall<sup>24</sup>, que fez uso de ditioacetal cíclico na posição  $\alpha$  à carbonila para a transposição de carbonila. A acetoxi cetona é obtida por redução da carbonila com hidreto de lítio alumínio com posterior acetilação, seguida pela hidrólise do tioacetal com  $\text{HgCl}_2$  em acetonitrila/água. Redução do grupo acetoxi com cálcio/amônia líquida fornece a cetona transposta conforme esquema abaixo: (esquema 7):



**Esquema 7:** Transposição de carbonila *via* ditioacetal cetona

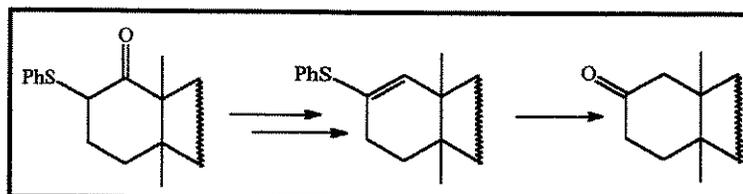
Uma estratégia similar foi usada por Schultz e colab.<sup>25</sup> na síntese de um alcalóide, em que um fenil sulfenila é introduzido na posição  $\alpha$  à carbonila original. A cetona transposta é obtida numa sequência parecida com a de Marshall, utilizando um intermediário difeniltio mesilado, que é hidrolisado com  $\text{HgCl}_2$ , com posterior redução do grupo mesil. (Esquema 8)



**Esquema 8:** transposição 1,2 de carbonila *via* fenil sulfetos.

Posteriormente, um dos métodos mais gerais para transposição 1,2 de carbonila foi desenvolvido por Trost<sup>26a</sup>, baseado na introdução inicial de um único enxofre na posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. A entrada do fenil sulfeto é feita via formação inicial do enolato com base forte. Redução da carbonila, mesilação com posterior eliminação fornecem o vinil tioeter. A última

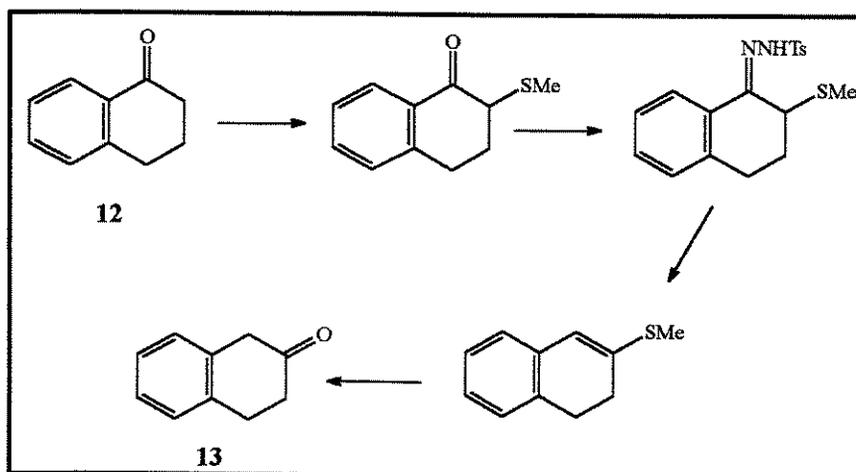
etapa é a hidrólise com  $\text{HgCl}_2$  em acetonitrila/ água levando à cetona transposta. (esquema 9)



**Esquema 9:** Transposição de carbonila com enxofre na posição  $\alpha$  à carbonila

Este tipo de metodologia, utilizando entrada de enxofre vicinal à carbonila, é muito aplicado em sínteses de uma variedade de compostos<sup>26b-d</sup>.

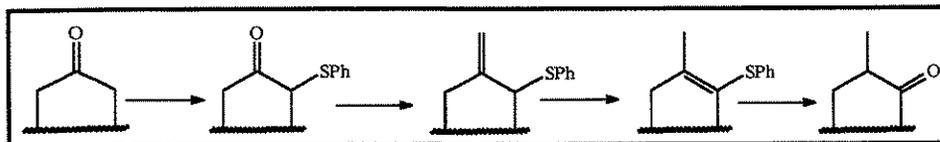
Kano e colaboradores<sup>27</sup> utilizaram também enxofre vicinal como derivado inicial para a transposição de carbonila da tetralona **12** (esquema 10)



**Esquema 10:** Obtenção de 2-tetralona *via* viniltioeter

O intermediário viniltioeter foi obtido numa sequência de derivatização da carbonila com tosil hidrazona com posterior eliminação desta via reação de Shapiro, o qual por hidrólise leva a  $\beta$  tetralona **13**.

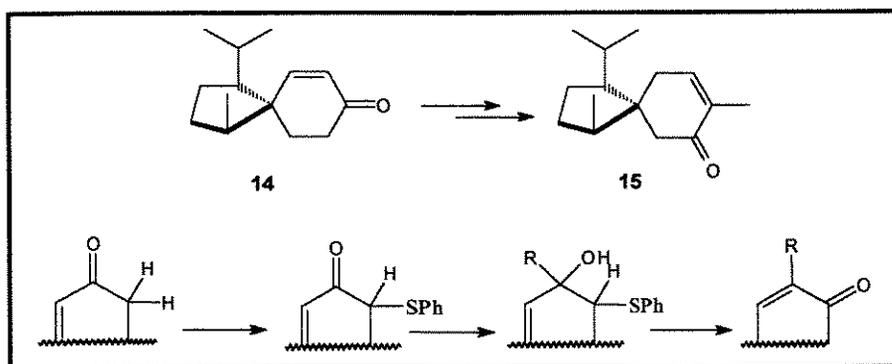
Esses mesmos autores reportaram o uso de derivados de enxofre como intermediários para transposição alquilativa, como é mostrado na sequência sintética abaixo<sup>27</sup>:



**Esquema 11:** transposição alquilativa com derivados de enxofre

Nesta, a olefina exocíclica é obtida via reação de Wittig do derivado cetônico  $\alpha$  feniltioeter com  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ .

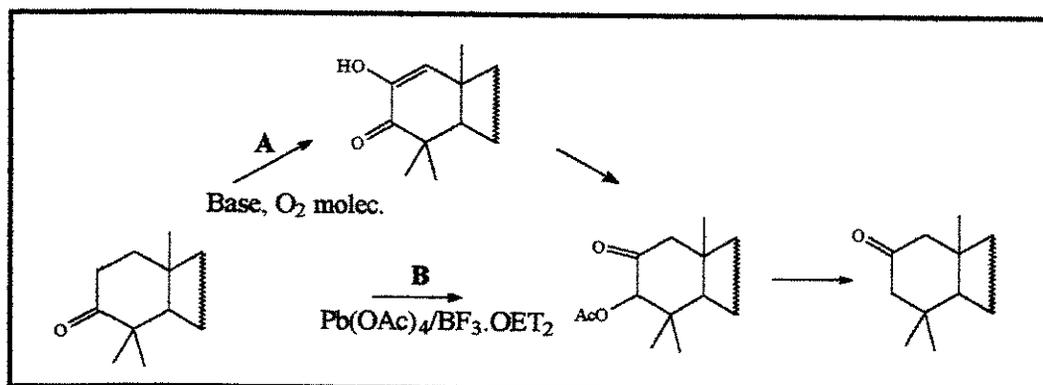
A síntese da ( $\pm$ ) acorenona **B 15**, também envolveu transposição alquilativa com  $\alpha$ -sulfenilação de **14** como etapa inicial<sup>28</sup>.



**Esquema 12:** Preparação da acorenona **B** via intermediário viniltioeter.

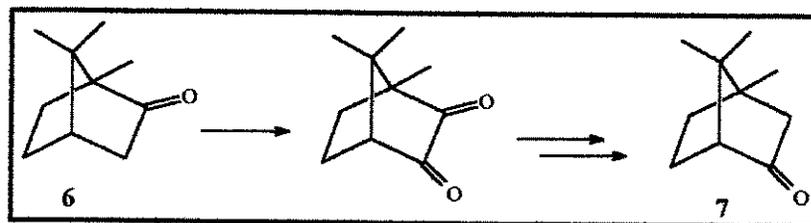
#### 2.1.4- Derivados oxigenados

Existe uma grande variedade de métodos<sup>29-31</sup> para introdução de um oxigênio  $\alpha$  à carbonila porém poucos visavam transposição 1,2 de carbonila. Em alguns deles o intermediário chave é uma enol cetona obtida por tratamento com base e posteriormente com oxigênio molecular que, após várias etapas, leva à cetona isomerizada<sup>32</sup> (**A**). Alternativamente, a introdução do oxigênio na posição  $\alpha$  à carbonila pode ser feita com sais de metais de transição. Isomerização do derivado formado na presença de alumina básica leva diretamente à acetoxi cetona correspondente<sup>33</sup>, a qual, por tratamento com cálcio-amônia líquida leva à cetona transposta (**B**). (esquema 13)



**Esquema 13:** Transposição 1,2 de carbonila com oxigênio na posição  $\alpha$

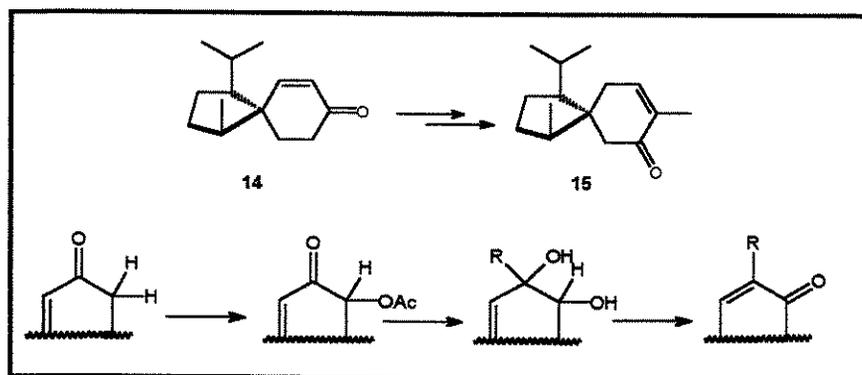
Um outro método usado com sucesso na obtenção da epicânfora 7, com rendimento bastante satisfatório, é mostrado na sequência abaixo:



**Esquema 14:** Preparação de 7 via intermediário oxigenado

A reação para entrada de oxigênio na posição  $\alpha$  à carbonila foi feita com dióxido de selênio, levando ao intermediário canfordiona. Este intermediário permitiu uma transposição muito eficiente, pois a presença do grupo metila em cabeça de ponte levou à proteção seletiva de um dos grupos carbonila e remoção do outro, levando ao produto isomérico<sup>34</sup>.

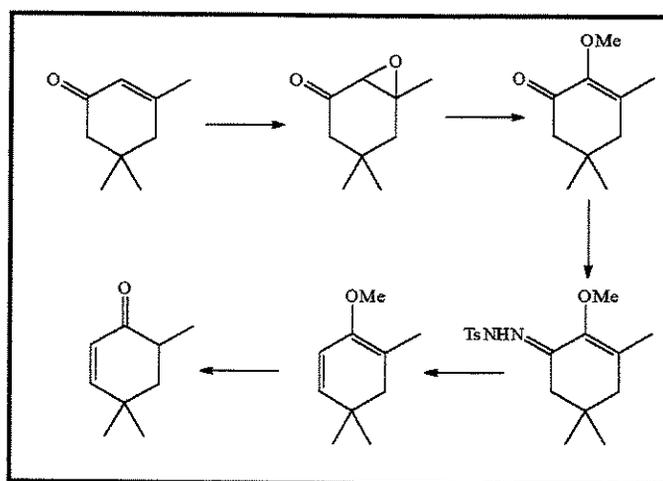
Dois exemplos são usados para migração de enonas, utilizando oxigênio para a funcionalização  $\alpha$  à carbonila. No primeiro, um grupo acetoxi é introduzido utilizando tetraacetato de chumbo como primeira etapa numa transposição alquilativa da enona. Este método foi aplicado na síntese da acorenona B 15 a partir de 14 feita por Oppolzer<sup>35a</sup>. A sequência para a transposição é mostrada abaixo: (esquema 15)



**Esquema 15:** Transposição alquilativa de enonas *via* intermediário oxigenado

Esta transposição foi mais eficiente que a publicada por Trost<sup>28a</sup> na qual a hidrólise do dienol tioeter, utilizando cloreto de mercúrio em meio aquoso, tinha levado a baixos rendimentos (vide **esquema 12**). Esta metodologia de Oppolzer foi estendida a uma série de cicloexenonas substituídas a fim de se verificar a eficiência e as limitações do método<sup>35b</sup>.

Um outro tipo de transposição 1,2 de carbonila dentro de uma cicloexenona, usando peróxido de hidrogênio, envolve a migração da enona com o oxigênio indo para a posição  $\alpha$  originalmente da insaturação. Este tipo de metodologia foi reportado por Reush e colab.<sup>36a</sup> e tem sido usada mais recentemente na síntese do sesterpeno (+)-ceroplastol<sup>36b</sup>. (**esquema 16**)

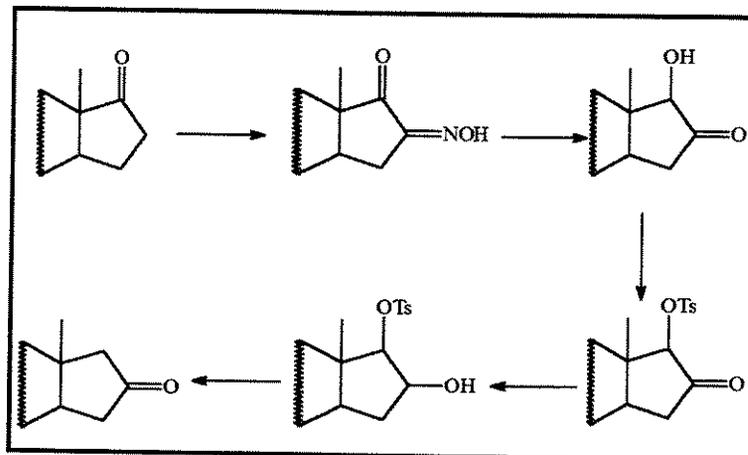


**Esquema 16:** Transposição 1,2 de enonas, com grupo carbonílico ficando na posição  $\alpha$  da insaturação

### 2.1.5 Derivados oximas, compostos nitro e funcionalizações $\alpha$ à hidrazonas

Derivados  $\alpha$ -oxima cetonas e  $\alpha$  nitro cetonas podem ser utilizados com sucesso para metodologia de transposição 1,2 de carbonila. Alternativamente, o grupo carbonila a ser transposto pode ser convertido em arilssulfonilidrazonas, as quais são posteriormente funcionalizadas na posição  $\alpha$ .

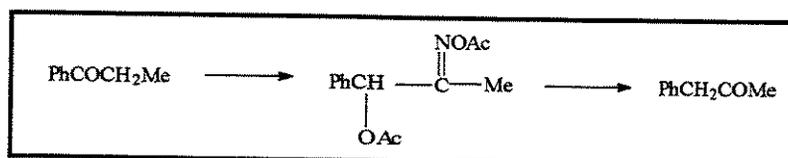
Deste modo, derivados cetooximas foram utilizados para a transposição do grupo carbonila em esteróides na seguinte sequência sintética<sup>37</sup>:



**Esquema 17:** Transposição 1,2 de carbonila via derivado cetooxima

O derivado cetooxima foi convertido no  $\alpha$  hidroxitolato que, por eliminação, forneceu a cetona transposta.

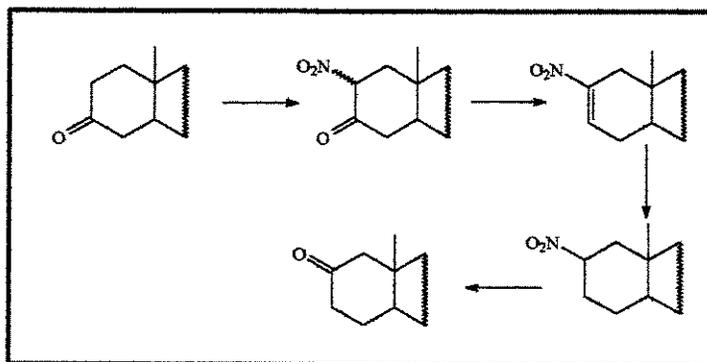
Corey e colaboradores<sup>38</sup> desenvolveram um procedimento para transposição 1,2 de carbonila, utilizando como substrato propiofenona numa sequência mostrada a seguir:



**Esquema 18:** Transposição 1,2 de carbonila com propiofenona

A etapa chave desta sequência é o intermediário  $\alpha$ -acetoxi acetooxima, obtido à partir da  $\alpha$ -cetooxima por redução do grupo ceto com boridreto de sódio seguida por acetilação. Tratamento deste intermediário com excesso de acetato de cromo em THF/água leva à cetona transposta, numa sucessão de redução do acetato oxima para a imina que, em meio ácido, hidrolisa-se para a cetona.

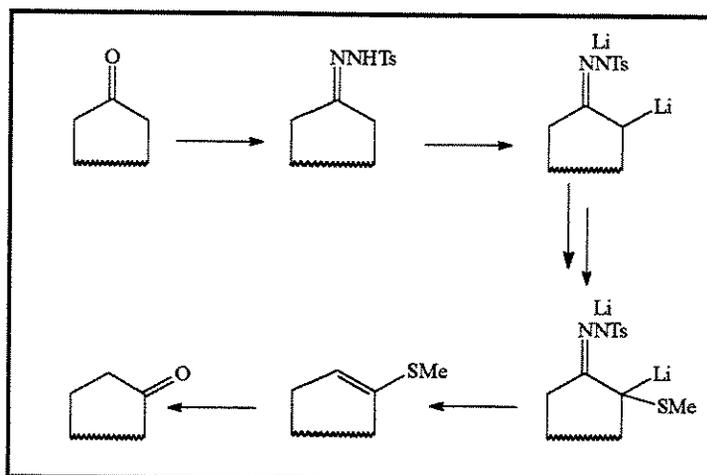
Derivados  $\alpha$ -nitro cetonas, obtidos de reação com nitrato de butila na presença de íons *t*-butóxidos e *t*-butanol, são utilizados em metodologia para transposição 1,2 de carbonila. Redução da carbonila com boridreto de sódio seguida de reação em meio básico fornecem o intermediário nitro vinílico, o qual, novamente por redução com hidreto leva ao composto nitro saturado. Este, quando submetido à reação de Nef, fornece a cetona transposta em bons rendimentos<sup>39</sup>.



**Esquema 19:** Transposição 1,2 de carbonila via intermediário nitro cetona

Alternativamente, o grupo carbonila a ser transposto pode ser convertido em arilssulfonilidrazonas, as quais são posteriormente funcionalizadas na posição  $\alpha$ .

Nakai e Mimura<sup>40</sup> descreveram no final dos anos 70 um procedimento geral que envolveu este tipo de metodologia, e aplicaram em primeiro lugar, especificamente, para transposição 1,2 de carbonila em cetonas simétricas<sup>40a</sup>. Derivados *p*-toluenossulfonilidrazonas foram diluídos e interceptados com dimetildissulfetos, como mostrado a seguir:



**Esquema 20:** Transposição 1,2 de carbonila via derivados tosil hidrazonas

O derivado vinil tioeter foi obtido após reação tipo Shapiro e, posteriormente, da maneira convencional, foi hidrolisado ( $\text{HgCl}_2$ , acetonitrila aq.) fornecendo a cetona transposta.

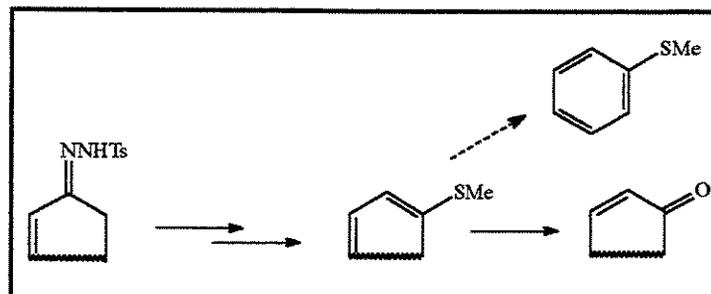
Os mesmos autores<sup>40b</sup> também fizeram um estudo do controle regioquímico para abstração dos prótons  $\alpha$  e  $\alpha'$  numa variedade de cetonas não simétricas que diferem no padrão de substituição dos carbonos  $\beta$  e  $\beta'$ , bem como na estereoquímica da tosil hidrazona, quando submetidas à sequência sintética acima.

Primeiramente consideraram que a direção do deslocamento da carbonila deveria ser controlada somente pela regioquímica da formação do diânion e portanto da sulfenilação, tendo em mente que a regiosseletividade na abstração do próton  $\alpha$  ou  $\alpha'$  depende da estereoquímica da tosil hidrazona, da natureza do sistema empregado (base/solvente) ou da combinação de ambos. Estes fatores já foram bem documentados nas reações de Shapiro para sínteses de olefinas<sup>41</sup>.

Desse modo, a análise dos vários substratos testados, todos com carbonos metilênicos em  $\alpha$  e  $\alpha'$  às cetonas, permitiu concluir que a sequência sintética acima leva substancialmente à transposição regioespecífica 1,2 de carbonila quando a tosil hidrazona utilizada possui uma única geometria, levando exclusivamente à litiação *syn*. Misturas de estereoisômeros das tosil hidrazonas exibiram um efeito pronunciado do sistema base/solvente empregado, levando à grande preferência da litiação na posição menos impedida<sup>40b</sup>.

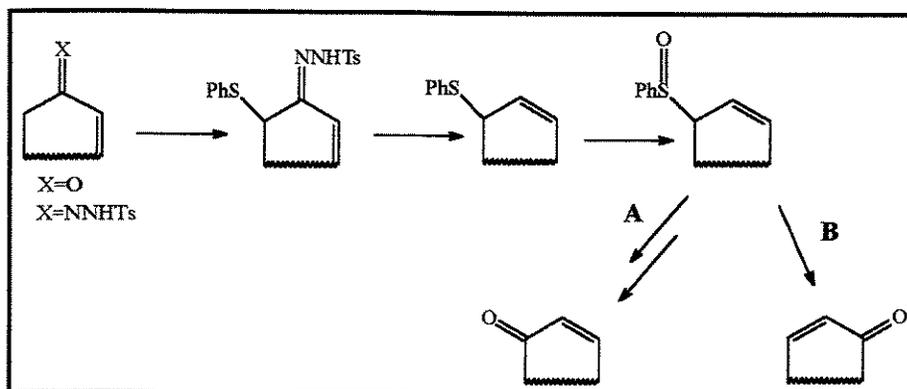
A metodologia foi ampliada para transposição de enonas com a mesma sequência sintética

do **esquema 20**, levando a dienóis tioéteres que, hidrolisados, levaram à enona transposta<sup>40c</sup>.



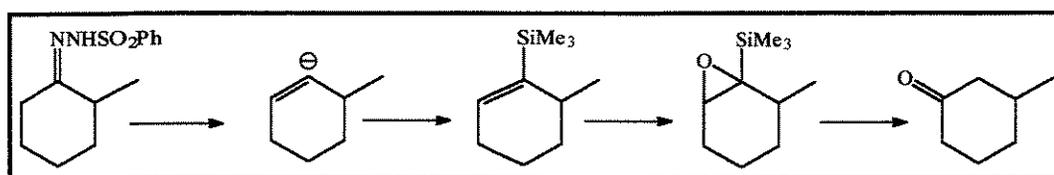
**Esquema 21:** Transposição de enonas via tosil hidrazonas

Uma limitação da metodologia para estes sistemas  $\alpha,\beta$  insaturados é que, em casos onde o sistema não apresenta pelo menos um carbono tetrassubstituído, ocorre a formação de uma quantidade considerável de produtos, provenientes da espontânea aromatização do dienol tioeter. Isto pôde ser resolvido através da sequência sintética abaixo, em que após a  $\alpha$  sulfenilação, a eliminação da tosil hidrazona levando à olefina migrada deu-se *via* redução com cianoboroidreto de sódio ou boroidreto de sódio em meio ácido<sup>40d</sup>. A troca de sulfeto por oxigênio foi feita através de oxidação do sulfeto ao sulfóxido correspondente seguido pela aplicação do método de Trost para transposição 1,3 alquilativa de carbonila<sup>42</sup> (**rota A, esquema 22**). Para a obtenção da outra enona, o sulfóxido sofre rearranjo [2,3] sigmatrópico fornecendo o álcool alílico transposto, que é oxidado para a cetona<sup>43</sup>. (**rota B, esquema 22**)



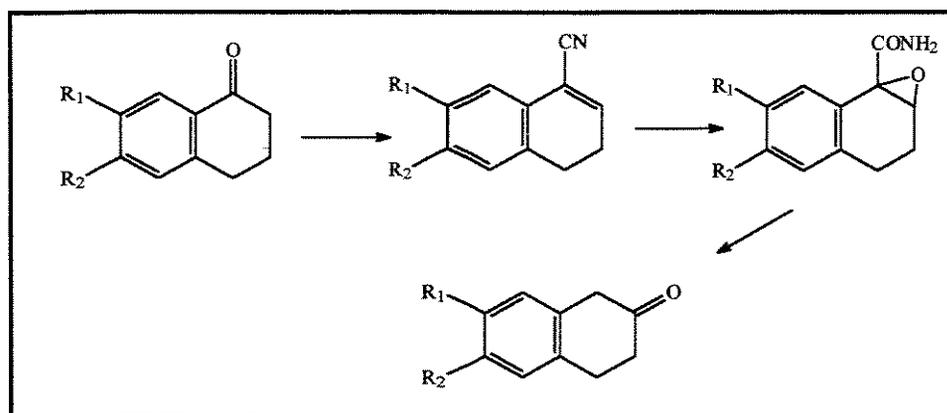
**Esquema 22:** Transposição de enonas *via* derivados tosil hidrazonas

Benzenossulfonil hidrazonas foram utilizadas como precursores numa outra metodologia de aplicação geral de transposição 1,2 de carbonila, desenvolvida por Paquette e colaboradores<sup>44</sup>, utilizando pela primeira vez vinilsilanos como intermediários. Estes derivados são obtidos pela litiação do derivado hidrazona, eliminação e trapeamento do vinil lítio formado com cloreto de trimetilsilano, os quais, após tratamento com perácido, foram convertidos em epoxi silanos. A etapa chave deste método é a abertura seletiva destes epóxidos por tratamento com hidreto levando somente a álcoois  $\beta$  trimetilsilanos. Posterior oxidação destes álcoois e dessililação, em uma única etapa, levam à cetona transposta<sup>44</sup>.(esquema 23)



Esquema 23 : Transposição 1,2 de carbonila com silanos

Pryde e colaboradores<sup>45</sup> reportaram a preparação de 2-tetralonas *via* transposição 1,2 de carbonila, utilizando derivados vinilnitrilas como intermediários. Estes intermediários, quando hidrolizados em condições oxidativas de transferência de fase, levam à epoxiamidas em bons rendimentos que, tratadas em meio ácido com aquecimento, levam diretamente a tetralona transposta.(esquema 24).



Esquema 24: Transposição 1,2 de carbonila

### 2.1.6 Outros métodos

Além dos métodos colocados aqui, outros métodos para transposição 1,2 de carbonila menos explorados também são usados, como reagentes de Grignard, alquilítios e hidretos metálicos. Estes reagentes fornecem intermediários insaturados com um dos carbonos olefinicos sendo o carbono originalmente da carbonila<sup>46-50</sup>. Em grande parte a funcionalização para a reintrodução do oxigênio  $\alpha$  à carbonila original é feita por hidroboração e subsequente oxidação levando à carbonila transposta.<sup>46-48,50</sup>

Reagentes organofosforados são utilizados em casos em que a migração da carbonila está associada com homologação da cadeia. Estes casos são considerados como um tipo especial de transposição alquilativa<sup>51</sup>

Kaufman e colaboradores reportaram recentemente o uso de haletos de trifenil fosfina para promover transposição 1,2 de carbonila em sistemas  $\alpha$ -hidroxiamidas<sup>52</sup>.

## OBJETIVOS

Tendo em vista que:

- Não existem muitas metodologias desenvolvidas especificamente para transposição 1,2 de carbonila, e que este número é ainda mais reduzido quando se trata de transposições de carbonilas  $\alpha,\beta$  insaturadas. Além disto, as sequências envolvendo tais transposições são geralmente longas.

- Teve-se acesso à resina de *Vanillosmopsis erythropappa*, que permite a obtenção do  $\alpha$ -(-) bisabolol 1 de maneira abundante;

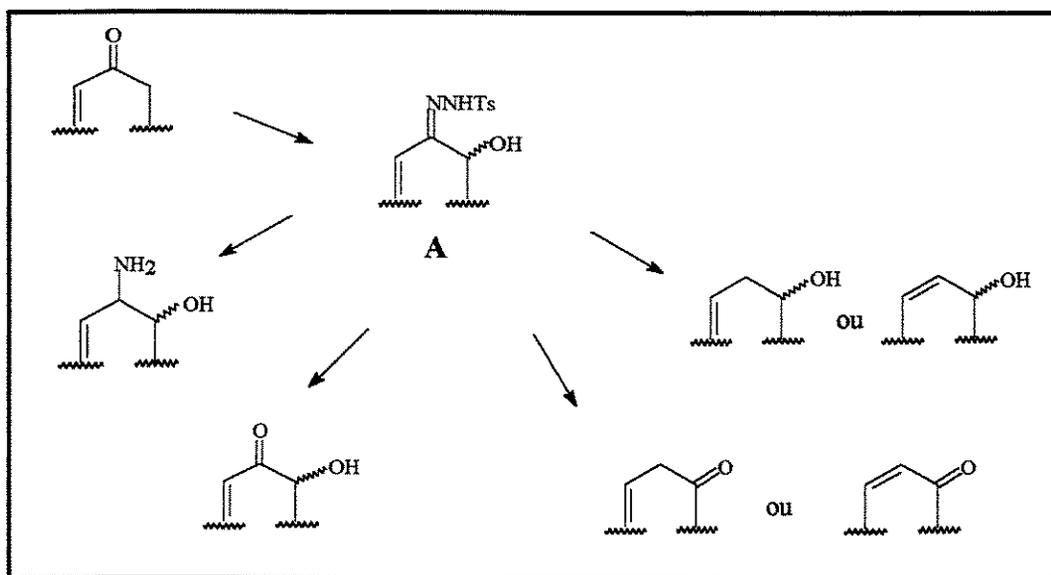
- Existe um enorme interesse na síntese da (+)-hernandulcina, já que ela pode ser considerada como uma nova classe de adoçantes substituintes da sacarose e, até o momento, existe pouca possibilidade de sua obtenção a partir da fonte natural;

Colocamos como objetivo central do trabalho o desenvolvimento de uma nova metodologia para obtenção de um intermediário versátil, que possa ser estendida para transposição 1,2 de enonas e posteriormente possa ser aplicada ao bisabolol visando a obtenção da (+)-hernandulcina em poucas etapas.

Com base em todas informações obtidas pela revisão da literatura, dentro do nosso objetivo central, pensou-se no desenvolvimento de uma metodologia na qual pudesse preparar diretamente compostos tosil hidrazonas  $\alpha'$ oxigenados do tipo A (**esquema 25**) *via* formação de um diânion da tosil hidrazona correspondente e trapeamento deste com fonte de oxigênio eletrofilico. Deste modo, tendo como referência o procedimento de Nakai (**esquema 22**), poderíamos ter transposições eliminando a passagem por tioderivados e posterior troca por oxigênio, o que traria uma diminuição significativa no número de etapas.

Estes derivados tosil hidrazonas  $\alpha'$ oxigenados A (**esquema 25**) poderiam ser utilizados prontamente para transposição 1,2, tanto apenas da carbonila quanto da enona, além de abrirem possibilidades para obtenção de vários outros intermediários versáteis em síntese de produtos

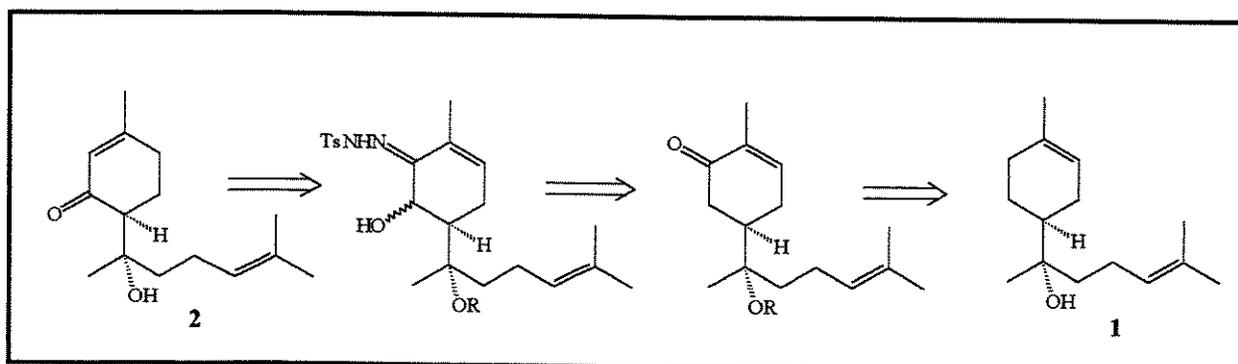
naturais. Assim, também poderiam ser usados para obtenção de  $\alpha,\beta$  hidroxí aminas através da redução da tosíl hidrazona à amina, para obtenção de álcoois alílicos ou homoalílicos por sua eliminação reductiva, ou ainda para a obtenção de enonas  $\alpha'$ hidroxiladas por hidrólise da tosíl hidrazona. (esquema 25)



**Esquema 25** : Obtenção de vários intermediários em síntese orgânica a partir de A

Para tanto, resolvemos iniciar os estudos com modelos mais simples de esqueletos *p*-mentânicos  $\alpha,\beta$  insaturados, para que estes pudessem servir de base na verificação da potencialidade do método. Posteriormente a metodologia seria aplicada para a obtenção da (+)-hernandulcina, após obtenção seletiva do produto de oxidação alílica da dupla endocíclica do bisabolol.

O esquema retrosintético a seguir demonstra nossas propostas para a obtenção da (+)-hernandulcina a partir do  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1 *via* transposição 1,2 de enona.



**Esquema 26 :** Retrossíntese para obtenção da (+)-hernandulcina 2.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os tópicos colocados como objetivo deste trabalho, a discussão dos resultados obtidos será dividida em duas partes. Numa primeira parte será apresentada a metodologia desenvolvida para  $\alpha'$  hidroxilação de enonas e extensão da mesma para transposição 1,2 de carbonilas  $\alpha,\beta$  insaturadas.

A outra, será a aplicação desta metodologia em sistemas sesquiterpênicos, visando a obtenção da hernandulcina **2** a partir do bisabolol **1**.

Adicionalmente, numa terceira parte deste trabalho, efetuamos estudos de reações de epoxidação em sistemas *p*-mentânicos.

## **PARTE 1: DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS PARA $\alpha$ 'HIDROXILAÇÃO DE ENONAS (COMO HIDRAZONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS) E POSTERIOR TRANSPOSIÇÃO**

### **1- Estudos de $\alpha$ hidroxilação ao carbono adjacente à C=N visando transposição 1,2 de enonas**

Uma pequena revisão do que existe na literatura com relação à introdução de grupos hidroxilas na posição  $\alpha$  a cetonas de um modo geral e a seus derivados análogos hidrazonas se fez necessária e os métodos serão brevemente discutidos.

#### **1.1 Hidroxilações $\alpha$ à carbonila**

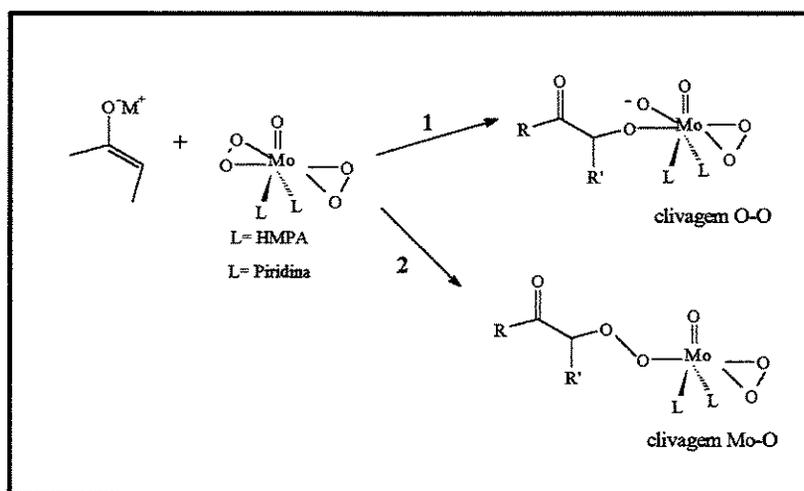
Existem várias maneiras de inserção de oxigênio na posição adjacente à carbonila, visando funcionalização da mesma, tanto para cetonas saturadas como para  $\alpha,\beta$  insaturadas.

Um dos métodos mais antigos para introdução de um grupo hidroxila na posição  $\alpha$  à carbonilas de uma maneira geral e à cetonas em especial utiliza sais de metais de transição tais como tetraacetato de chumbo [Pb(OAc)<sub>4</sub>], acetato de Mercúrio II [Hg(OAc)<sub>2</sub>] e acetato de manganês III [Mn(OAc)<sub>3</sub>]. Normalmente se usam enóis metálicos como intermediários com posterior formação dos derivados  $\alpha$ -acetoxicetonas<sup>29,31</sup>.

Além deste, outros métodos envolvendo intermediários silil enol éteres (cetonas saturadas) ou silil dienóis éteres (cetonas insaturadas) são também utilizados para a inserção de um grupo hidroxila na posição adjacente à carbonila. Todas essas metodologias podem ser estendidas à transposição 1,2 de carbonila. (vide item 2.1.4 da introdução)

Uma outra metodologia largamente empregada para introduzir um grupo hidroxil  $\alpha$  à carbonila é através da formação de enolatos, gerados com bases fortes, e posterior trapeamento por complexos peroxi molibdênio.

O primeiro relato de hidroxilação de enolato com complexos peroxi molibdênio data de 1974 quando Vedjs propôs o uso do complexo MoOPH ( $\text{MoO}_5 \cdot \text{pi.HMPA}$ )<sup>53</sup>. O complexo contém dois ligantes eletrofílicos peroxi em ponte e um ligante oxo. A  $\alpha$  hidroxilação é efetuada pelo ataque nucleofílico do enolato ao peróxido. Dois modelos mostrando este ataque nucleofílico são possíveis, mas a não observação de produtos  $\alpha$  hidroperóxidos sugere que o mecanismo deve envolver somente clivagem da ligação O-O. (esquema 27, rota 1).



Esquema 27: Hidroxilação com MoOPH

Esta metodologia é muito aplicada para cetonas saturadas com pequenas possibilidades de superoxidação e condensação aldólica do produto com o enolato não consumido<sup>29-31</sup>. Entretanto, quando a metodologia é estendida à cetonas insaturadas torna-se menos eficiente, pois os produtos provenientes da condensação aldólica são mais evidentes<sup>30, 53b</sup>.

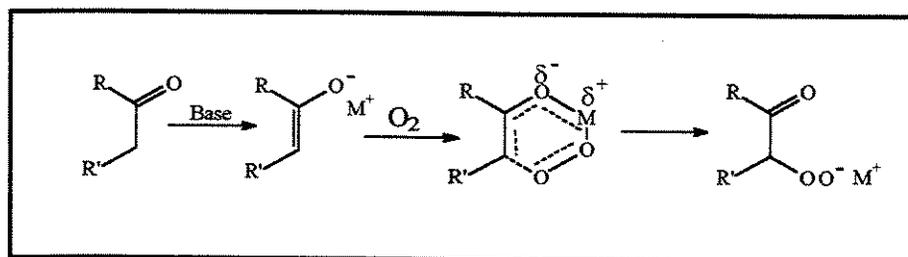
Estes complexos peroxi molibdênio têm sido largamente usados para hidroxilações assimétricas<sup>54</sup>. A diastereosseletividade nestas oxidações pode geralmente ser atribuída à aproximação do reagente MoOPH pelo lado menos impedido do enolato previamente formado.

Mais recentemente, um novo complexo molibdênio, MoOPD ( $\text{MoO}_5 \cdot \text{pi.DMPU}$ ) tem sido empregado por apresentar DMPU (1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2-(1H)-pirimidinona) como ligante não carcinogênico alternativamente ao HMPA no complexo de MoOPH<sup>55</sup>. Este reagente oferece resultados comparáveis ao reagente MoOPH na oxigenação de enolatos.

De nosso conhecimento, não existem aplicações desta metodologia em tentativas de transposição de carbonilas.

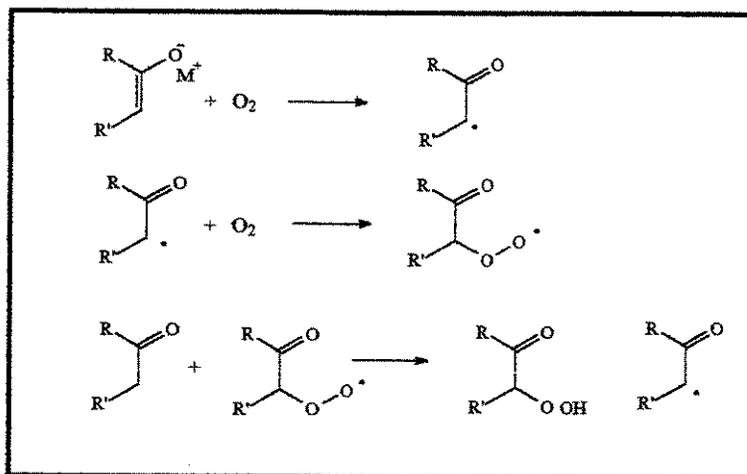
A outra metodologia envolvendo enolatos é aquela em que seu trapeamento se dá através de oxigênio molecular. Os enolatos são formados com bases fortes, geralmente *t*-butóxido de potássio ou hidreto de sódio<sup>29,31</sup>. Como na maioria dos casos este eletrófilo é usado para hidroxilações em posições terciárias, existem também relatos de utilização de bases mais fracas, como hidróxido de sódio e de potássio para a formação destes enolatos<sup>29</sup>.

Dois tipos de mecanismos têm sido propostos para este tipo de reação. Um em que a adição eletrofílica do oxigênio molecular é ativada pela complexação do contraíon num estado de transição de seis membros, como mostrado abaixo<sup>56</sup>:



**Esquema 28a** : Mecanismo de  $\alpha$  hidroxilação com  $\text{O}_2$  molecular

Outro, em que um mecanismo radicalar poderia estar envolvido, com transferência de um elétron do enolato formado para o oxigênio molecular, gerando uma espécie  $\alpha$  ceto radical<sup>56</sup>. (esquema 28b)



**Esquema 28b:** Mecanismo radicalar envolvendo O<sub>2</sub> molecular

O produto formado, independentemente do mecanismo proposto, é o  $\alpha$ -hidroperoxicetona. O álcool correspondente é obtido após tratamento redutivo do hidroperóxido.

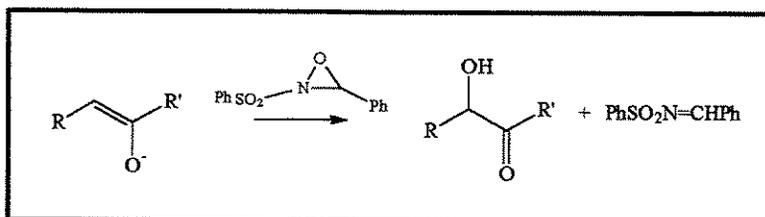
Posteriormente, foi descoberto que a presença de trietilfosfito no meio reacional promove redução “in situ”<sup>57,58</sup>, porém substratos que apresentam centros  $\alpha$  à carbonila primários e secundários podem levar à superoxidação acompanhada de eliminação e este método é somente viável para oxidação de centros terciários<sup>29</sup>.

Esse tipo de metodologia é muito eficiente para cetonas saturadas, porém para cetonas insaturadas os rendimentos são menos favoráveis<sup>29</sup>.

O uso de oxigênio molecular como eletrófilo, em alguns casos, foi estendido à transposições de carbonila como já mostrado anteriormente.

Outros métodos, menos empregados, de  $\alpha$  hidroxilação utilizando enolatos são conhecidos. Entre estes o uso de peróxido de hidrogênio como reagente oxidante foi reportado por Buchi e colaboradores na síntese total da vindolina<sup>59</sup>. Similarmente, a oxidação de enolatos pode ser feita via perácidos.

Sulfoniloxaziridinas foram introduzidas por Davis e colaboradores<sup>60,61</sup> em 1984 para oxigenação de enolatos. Este reagente aprótico fornece  $\alpha$  hidroxi cetonas pelo ataque nucleofílico direto do enolato sobre o anel.



A estereosseletividade destas oxidações são geralmente boas e os rendimentos são superiores àqueles utilizando MoOPH e oxigênio molecular. Subprodutos provenientes da superoxidação não são observadas com este reagente<sup>29,31</sup>.

## 1.2 Hidroxilação $\alpha$ à ligação C=N

Métodos envolvendo  $\alpha$  hidroxilação à ligação C=N são menos explorados na literatura. Assim, oxigenação do diânion formado por tratamento de cetoximas com base e MoOPH fornece  $\alpha$  hidroxí cetonas após hidrólise, mas em baixos rendimentos. O processo equivalente não foi favorável quando aplicado à hidrazonas<sup>53b</sup>.

Enders e colaboradores<sup>62</sup> têm mostrado que  $\alpha$  desprotonação de hidrazonas quirais, derivadas de aldeídos e cetonas, seguida de reação com o reagente oxaziridina de Davis, leva a  $\alpha$  hidroxí hidrazonas em rendimentos moderados, porém com alta diastereosseletividade.

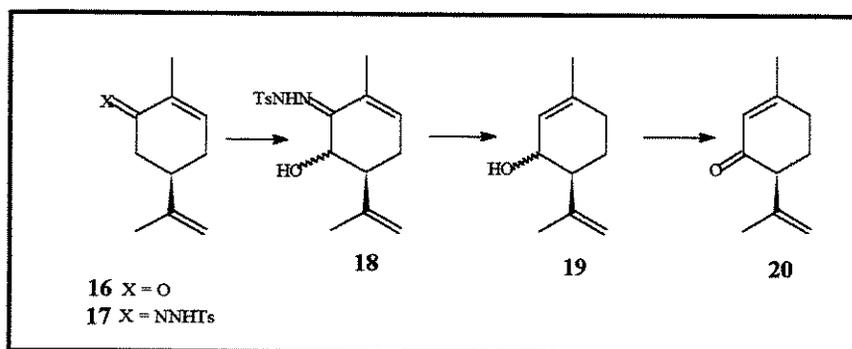
## 2- Desenvolvimento de metodologia para inserção de oxigênio $\alpha$ à C=N, utilizando derivados hidrazonas.

De posse dessas informações, verificamos que  $\alpha$  hidroxilações de enonas *via* formação de enolatos em todos os casos apresentam rendimentos bem desfavoráveis quando comparados à cetonas saturadas. Além disso, o trapeamento desses enolatos com oxigênio molecular são normalmente aplicados quando se faz a  $\alpha$  hidroxilação na posição terciária levando a acreditar que o mecanismo possa ser radicalar (**esquema 28b**).

Dentro deste contexto, resolvemos desenvolver uma nova metodologia onde pudéssemos preparar diretamente compostos tosil hidrazonas  $\alpha, \beta$  insaturados  $\alpha'$ oxigenados A através da formação de um  $\alpha'$ anion e trapeamento deste por fonte de oxigênio eletrofilico, escolhendo para tal o oxigênio molecular.

Esses derivados tosil hidrazonas  $\alpha'$ oxigenados A (**esquema 25**), como já mencionado em nossos objetivos, poderiam ser utilizados prontamente para transposição 1,2 tanto apenas da carbonila quanto da enona, além de abrirem possibilidades para obtenção de vários outros intermediários versáteis em síntese de produtos naturais.

Para tanto, foi escolhida uma substância *p*-mentano monoterpênica, a (R)-(-)-carvona **16**, para iniciar esses estudos, pois apresenta a parte cíclica idêntica à do bisabolol oxidado. Apenas para lembrar, a etapa seguinte de nossos estudos seria estender esta metodologia para transposição 1,2 de enonas visando a obtenção da hernandulcina **2** (**esquema 26**)



**Esquema 29:** Sequência Sintética para obtenção de **20** a partir de **16**

Assim, o derivado tosil hidrazona **17** foi preparado em 98% de rendimento através da reação da carvona **16** com *p*-toluenossulfonilhidrazina (1,2 eq.) em etanol anidro<sup>63</sup>. (**esquema 29**)

O derivado tosil hidrazona **17** foi caracterizado pela análise dos seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY, HETCOR e E.M..

O espectro de I.V. (**E-1**) apresentou duas absorções características: em 3210 cm<sup>-1</sup> um estiramento referente à N-H e em 1642 cm<sup>-1</sup> um estiramento referente à ligação C=N da hidrazona.

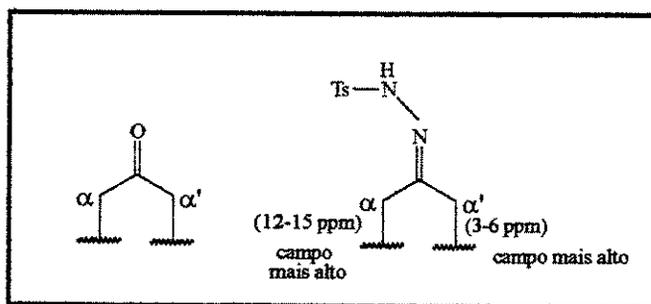
O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E-2**), apresentou um singlete em  $\delta$  2,42, referente aos prótons do grupo metila da tosil hidrazona, e um multiplete em  $\delta$  6,06 caracterizando o próton olefínico da dupla endocíclica, além de dois dubletos em  $\delta$  7,30 e 7,89 com  $J=8,1$  Hz cada um, caracterizando os prótons do anel aromático. As correlações encontradas no COSY permitiram a diferenciação dos deslocamentos dos prótons das duas metilas olefínicas e também a diferenciação dos prótons metilênicos da parte cíclica da molécula.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E-3**) apresentou sinais mostrando tratar-se de um único isômero.

Através do deslocamento químico do carbono  $\alpha$  ao C=N foi possível a atribuição da estereoquímica da tosil hidrazona formada.

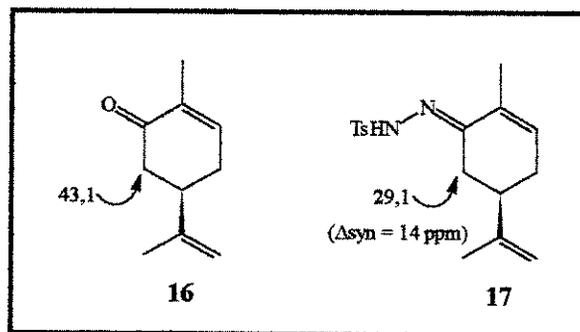
Sabe-se da literatura que estudos de R.M.N.<sup>13</sup>C feitos com derivados tosil hidrazonas permitem dizer a sua estereoquímica através dos deslocamentos químicos dos carbonos  $\alpha$  e  $\alpha'$  em relação ao carbono da hidrazona, comparativamente aos deslocamentos químicos dos carbonos  $\alpha$  e  $\alpha'$  da cetona de partida<sup>64</sup>.

Os resultados destes estudos mostraram que o fator responsável pelas diferenças de deslocamentos químicos dos carbonos  $\alpha$  e  $\alpha'$ , além do efeito indutivo relativo à diferença de eletronegatividade, é o efeito de compressão estérica devido ao grupo tosil hidrazona, dependendo se ele se encontra em *syn* ou *anti* aos carbonos em questão. Assim, tosil hidrazonas com uma relação *syn* ao carbono  $\alpha$  ou  $\alpha'$  permitem um deslocamento destes a campo mais alto de 12-15 ppm em relação ao material de partida, enquanto que se a relação for *anti* este deslocamento é somente de 3-6 ppm (a campo mais alto) em relação ao carbono do material de partida. (**figura 6**)



**Figura 6:** Relação entre os carbonos  $\alpha$  e  $\alpha'$  do derivado tosil hidrazona

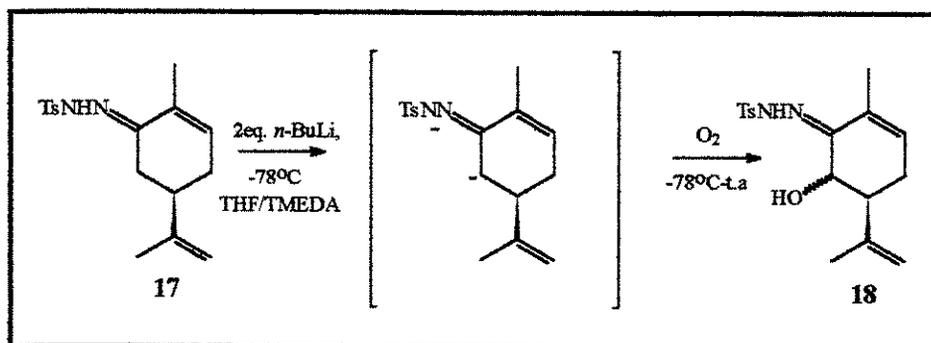
Deste modo, através da comparação dos deslocamentos químicos do carbono C-6 e da sua variação em relação ao material de partida foi possível atribuir como *E* a estereoquímica da tosil hidrazona formada. (figura 7).



**Figura 7:** Atribuição da estereoquímica do derivado tosil hidrazona carvona 17

A análise por cromatografia gasosa também confirmou a existência de um único isômero. Após a obtenção do derivado tosil hidrazona da carvona 17, este foi submetido às condições de  $\alpha'$  hidroxilação. A geração do diânion foi feita segundo procedimento de Nakai<sup>40</sup>, que, na realidade, é uma repetição da metodologia de Shapiro<sup>41</sup> para a formação de diânions a partir de *p*-toluenossulfonil hidrazonas. Assim, a tosil hidrazona 17 foi tratada com 2eq. de BuLi (1.6M) e 2 eq. de TMEDA em THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ . A formação do diânion pôde ser evidenciada pela coloração vermelha da solução. A reação foi mantida sob agitação à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 40 minutos, quando então iniciou-se o borbulhamento com  $\text{O}_2$  molecular. Após o início do borbulhamento a temperatura foi elevada até a ambiente, e o borbulhamento de  $\text{O}_2$  molecular foi mantido nesta

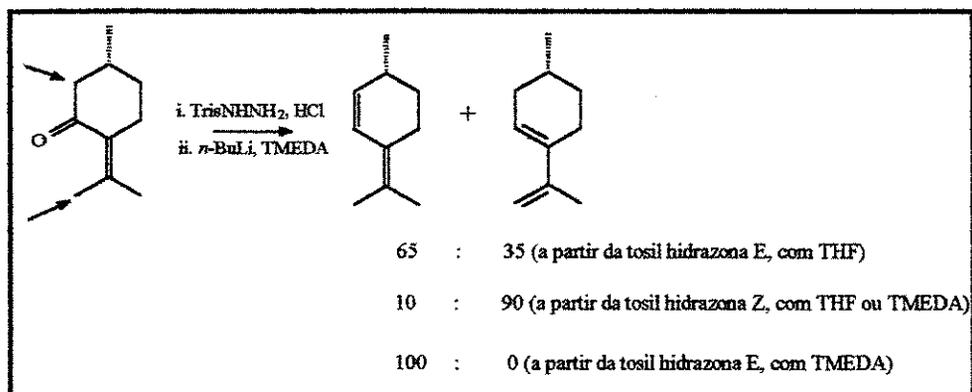
temperatura por 7 horas.(esquema 30)



Esquema 30 : Reação de  $\alpha'$  hidroxilação

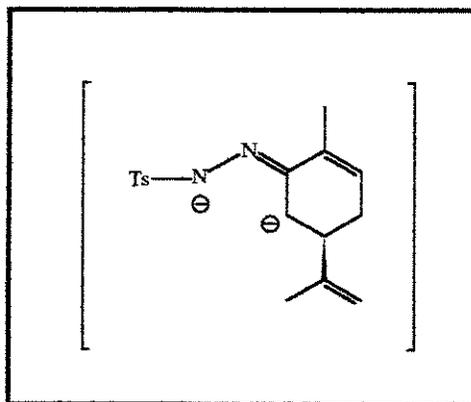
O produto hidroxilado obtido depende diretamente da formação do diânion.

Como já citado, a regioquímica da formação do diânion, para cetonas não simétricas, foi extensivamente estudada dentro do contexto das reações de Shapiro<sup>41a</sup> para a síntese de olefinas a partir de tosil hidrazonas. Sabe-se que para tosil hidrazonas saturadas a reação exibe uma forte preferência para a formação de um dos dois possíveis regioisômeros vinilíticos, e em geral, essa desprotonação ocorrerá, predominantemente, na posição  $\alpha$  menos impedida, para fornecer, em reações de Shapiro, o alceno menos substituído (ver esquema a seguir). Esses resultados não são tão evidentes para tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Estudos feitos com os derivados (*E*) e (*Z*) de tosil hidrazonas da pulegona<sup>65</sup> mostraram que os dienos obtidos são provenientes da combinação de dois fatores que influenciam diretamente na determinação da abstração do próton: a estereoquímica da hidrazona e o solvente. A dependência da abstração do próton com relação a estereoquímica da hidrazona poderia ser o resultado da abstração intramolecular pelo monoânion tosil hidrazona formado ou pelo efeito de quelatação exercido no alquilíto pelo monoânion da tosil hidrazona formado<sup>65</sup>.



O efeito do solvente no curso da reação não tem tido uma explicação simples. São considerados os fatores relacionados com a solvatação de espécies organometálicas e com o estado de agregação do complexo organometálico<sup>41b, 65,66</sup>.

No nosso caso, apenas o estereoisômero (*E*) tosil hidrazona da carvona foi formado. Baseado nas considerações acima e sabendo da não possibilidade de isomerização da tosil hidrazona no meio reacional<sup>65</sup>, o produto formado foi exatamente o esperado pela combinação dos dois fatores colocados acima. Assim podemos visualizar a formação do diânion (**figura 8**)



**Figura 8** : Formação do diânion

onde, nesse caso, a estereoquímica da hidrazona (favorecendo o efeito de direção *syn*) forneceu somente o regioisômero **18** com o sistema de solvente empregado ( THF/TMEDA, já demonstrado como melhor sistema que favorece mais a retirada do próton  $\alpha'$ ). Não foi detectado

nesta reação o produto proveniente de abstração do próton  $\beta$  (da metila ligada ao anel) que levaria à  $\beta$  hidroxil tosila hidrazona.

A purificação do meio reacional levou a uma mistura de dois produtos. A separação destes, que acreditávamos ser os diastereoisômeros de **18**, foi feita por placa preparativa (benzeno/etanol 2%), levando aos isômeros puros **18a** e **18b**. Estes puderam ser confirmados e identificados através da análise dos seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY, HETCOR e E.M.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E-6) de **18a** (fração superior) apresentou em  $\delta$  4,45 um duplo dubleto com constantes de acoplamentos de 11,1 e 2,4 Hz respectivamente. O valor dessa primeira constante de acoplamento sugere um acoplamento axial axial dos prótons carbinólico e metínico, enquanto que o espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.9) de **18b** apresentou em  $\delta$  4,65 um dubleto largo com  $J=2,6$  Hz, sugerindo um acoplamento equatorial e axial dos prótons carbinólico e metínico, respectivamente. (figura 9) Desse modo foi possível atribuir a estereoquímica para os dois diastereoisômeros. A proporção dos isômeros de 3:1 a favor do isômero **18a** foi obtida do espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H do resíduo bruto.

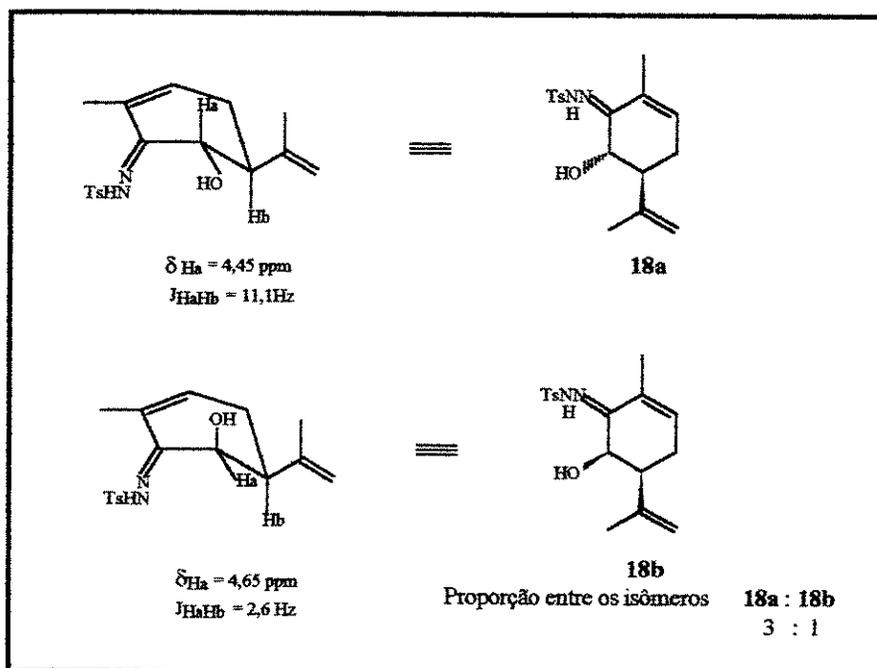


Figura 9: Análise dos isômeros **18a** e **18b**

A obtenção de **18a** em maior quantidade, pode ser explicada pelo impedimento estérico do grupo isopropenil na face  $\beta$ .

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E-7) apresentou um sinal em  $\delta$  70,4 referente ao carbono carbinólico além dos demais deslocamentos caracterizando o produto **18a**.

Correlações de COSY e HETCOR para o isômero **18a** permitiram a atribuição dos prótons e carbonos das metilas olefinicas, bem como a confirmação do próton carbinólico.

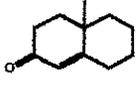
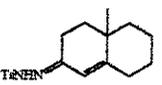
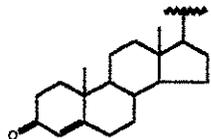
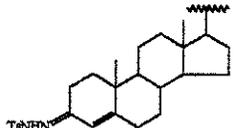
As atribuições para o isômero **18b** foram feitas da mesma maneira que para o isômero **18a**.

Apesar de termos incluído, no procedimento experimental uma etapa final de lavagem do meio reacional com agente redutor, vale salientar que sempre obtivemos diretamente o composto  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona, sem passar pelo produto  $\alpha'$ -hidroperoxi. Este fato pode ser atribuído à tetrametiletilenodiamina no meio reacional, já que na literatura<sup>58, 67</sup> tem sido reportado que aminas reduzem hidroperóxidos aos álcoois correspondentes e que, adicionalmente, aminas terciárias o fazem com bastante rapidez.

O sucesso dessa reação mostrou ser possível hidroxilar posições secundárias  $\alpha$  à carbonilas com oxigênio molecular. A verificação de que é possível separar estes diastereoisômeros hidroxilados, obtendo-se, conforme o caso, compostos puros opticamente ativos (os quais são intermediários extremamente versáteis em química de produtos naturais) levou-nos a estudar o comportamento dessas hidroxilações frente a outros substratos.

Para tanto, escolhemos uma série de compostos carbonilados  $\alpha,\beta$  insaturados : a 3-metil-2-ciclopentenona (comercialmente disponível), a octalona **23** e a colesteno **25** (ambas previamente preparadas)<sup>68</sup> e os submetemos às condições para obtenção dos seus derivados tosil hidrazonas. Os resultados, bem como as condições de reação, estão sumarizados na **tabela I**.

Tabela I: Preparação dos derivados tosil hidrazonas

carbonila $\alpha,\beta$ insaturada <sup>68</sup>	condições de reação <sup>63</sup>	tosil hidrazona (rendimento%)*
 21	1,2 eq. <i>p</i> -toluenossulfonilidrazina, etanol anidro, refluxo, 2 horas.	 22 E:Z (7:1) (85)
 23	1.5 eq. <i>p</i> -toluenossulfonilidrazina, etanol anidro, sulfato de magnésio, refluxo, 4 horas.	 24 E:Z (3:1) (80)
 25	1,5 eq. <i>p</i> -toluenossulfonilidrazina, metanol, sulfato de magnésio, refluxo, 5 horas.	 26 E:Z (2:1) (70)

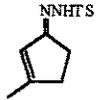
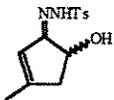
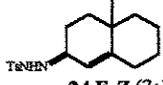
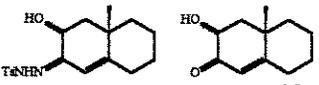
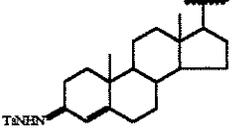
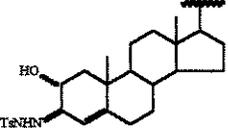
\* rendimentos relativos ao produto isolado, após purificação.

Todos os derivados tosil hidrazonas foram caracterizados através da análise dos seus dados espectroscópicos de I.V., R.M.N. <sup>1</sup>H e R.M.N. <sup>13</sup>C. (E-17 a E-24).

A estereoquímica dos derivados tosil hidrazonas foi atribuída da mesma maneira que para o derivado tosil hidrazona da carvona 17, ou seja, através das diferenças de deslocamentos químicos dos carbonos  $\alpha$  e  $\alpha'$  da tosil hidrazona com relação ao material de partida<sup>64</sup>. Foram utilizados os carbonos olefinicos C-H para esta atribuição, já que os deslocamentos químicos dos mesmos apresentam-se mais distintos e fáceis de serem analisados. As proporções dos estereoisômeros foram feitas com base nas diferenças de integração dos prótons olefinicos nos espectros de R.M.N. <sup>1</sup>H para os dois isômeros.

De posse destes derivados, a reação de  $\alpha'$ hidroxilação foi testada, nas mesmas condições descritas para o derivado da carvona 17, e os resultados estão sumarizados na **tabela II**:

**Tabela II:** Reações de  $\alpha'$ -hidroxilação com  $O_2$  molecular

derivado tosil hidrazona	$\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona * (%)**
 22 E:Z (7:1)	 27 (78)
 24 E:Z (3:1)	 28 (45)      29 (25)
 26 E:Z (2:1)	 30 (35)

\* purificação por coluna cromatográfica

\*\* rendimentos após purificação considerando o material de partida recuperado

Os produtos foram identificados através dos seus dados espectroscópicos de I.V. R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C.

Partindo do derivado tosil hidrazona **22** (entrada 1, tabela II) a purificação do meio reacional por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 15%) forneceu o produto hidroxilado **27** como uma mistura de isômeros em proporção similar à verificada para o material de partida, ou seja E:Z ~ (7:1)\*\*\*. O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.25) apresentou em  $\delta$  4,66 ( $J=7,0$  e 2,4 Hz) e em  $\delta$  5,00 ( $J=7,0$  e 1,3 Hz) dois duplos dubletos referentes aos prótons carbinólicos dos dois isômeros Z e E respectivamente, além dos sinais em  $\delta$  5,84 e 6,11 relativos aos prótons

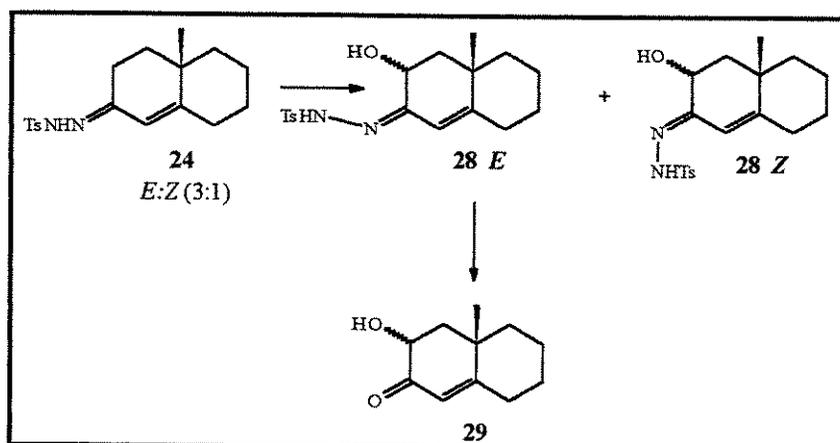
\*\*\* E no produto equivale (em termos de arranjo espacial ao redor da dupla ligação) à Z no material de partida e vice-versa. No entanto para facilitar as explicações, foi mantida a denominação E/Z usada no material de partida.

olefinicos e em  $\delta$  7,30 e 7,83 (dois dubletos) caracterizando os prótons do anel aromático.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.26) apresentou deslocamentos químicos em  $\delta$  70,1 e 71,0, coerentes com valores referentes a carbonos carbinólicos deste tipo.

Partindo do derivado tosil hidrazona da octalona 24 (entrada 2, tabela II), a purificação do meio reacional foi feita por coluna cromatográfica (éter de petróleo acetato de etila 40%) com posterior purificação por placa preparativa (benzeno /etanol 2%), as quais forneceram dois produtos.

A análise dos dados espectroscópicos de I.V, R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C para as duas frações obtidas mostrou que o material mais polar foi a mistura diastereomérica dos compostos  $\alpha'$ -hidroxilados 28, e o menos polar foi o produto 29, proveniente da hidrólise da tosil hidrazona 28. (esquema 31)



Esquema 31 :Produtos da  $\alpha'$ -hidroxilação do composto 24

Assim, o espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.27) para o produto 28 apresentou em  $\delta$  4,30 e 4,38 dois duplos dubletos com constantes de acoplamentos de 11,7 e 5,1 Hz e 13,2 e 5,1Hz respectivamente, referentes aos prótons carbinólicos dos diastereoisômeros majoritários, que no caso aparentemente são devidos à tosil hidrazona Z (vide comentários abaixo, na discussão do espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C). Em  $\delta$  4,74 e 4,78 se observam dubletos alargados referentes aos hidrogênios hidroxílicos.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.28) do produto **28** apresentou e  $\delta$  64,2, 65,2, 65,7 e 67,8 quatro sinais relativos aos deslocamentos químicos dos carbonos ligados diretamente ao oxigênio dos isômeros, comprovando assim a  $\alpha'$ hidroxilação. Os sinais relativos aos carbonos CH olefinicos aparecem em  $\delta$  107,7 e 108,6 para o isômero **Z** e em  $\delta$  120,6 e 120,8 para o isômero **E**. A proporção dos sinais indicam que os produtos majoritários hidroxilados são os provenientes da tosil hidrazona **Z**. (sinais majoritários mais protegidos)

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.29) para a fração menos polar **29** apresentou em  $\delta$  4,25 e 4,33 dois duplos dubletos com constantes de acoplamentos de 13,7 e 6,4 Hz e 13,7 e 5,7 Hz, respectivamente, caracterizando os prótons carbinólicos em C-2, e em  $\delta$  5,80 e 5,84, dois dubletos relativos aos prótons olefinicos da mistura diastereomérica. Foi verificada a ausência dos sinais na região dos aromáticos que caracterizariam a tosil hidrazona, bem como a ausência do sinal da metila ligada diretamente ao anel aromático.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.30) para o produto **29** apresentou dois sinais em  $\delta$  69,0 e 69,4 relativos aos carbonos carbinólicos dos dois isômeros e em  $\delta$  200,1 e 200,2 dois sinais caracterizando os carbonos das carbonilas  $\alpha,\beta$  insaturadas dos dois isômeros. Em  $\delta$  118,8 e 120,7 observaram-se os sinais referentes aos CH olefinicos.

Através do espectro feito do material de partida recuperado foi possível observar que não houve grandes alterações nas proporções referentes aos isômeros **E:Z** das tosil hidrazonas que não reagiram, no entanto pelos espectros dos produtos formados **28** e **29** pudemos chegar a algumas proposições. Aparentemente, o isômero **E** da tosil hidrazona de partida, que estava em maior proporção (vide E.20, do composto **24**), sofreu  $\alpha'$  hidroxilação mais facilmente, como seria de se esperar, mas no decorrer da reação foi sendo convertido ao produto de hidrólise da hidrazona **29**. Conseqüentemente, o produto  $\alpha'$ -hidroxilado que sobrou, e que foi isolado e identificado ao final do tempo reacional(**28**), era o que apresentava sua tosil hidrazona em **Z** (isto é, o majoritário era o que apresentava sua tosil hidrazona em **Z**), indicando que ele provavelmente levou mais tempo para ser formado. Uma outra possibilidade seria que o produto de  $\alpha'$ -hidroxilação da tosil hidrazona **E** poderia ser mais apto a sofrer hidrólise. Esta última possibilidade está mais de acordo com o que foi observado pelo material de partida recuperado.

Para o derivado hidroxilado **30**, partindo da tosil hidrazona da colesteno **26** (entrada **3**, tabela **II**) a purificação do resíduo foi feita por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 30%). Por análise do espectro de R.M.N<sup>1</sup>H (**E.31**) verificamos um multiplete em  $\delta$  4,17-4,29 referente aos prótons carbinólicos de um dos isômeros e um outro multiplete em  $\delta$  4,58-4,68 relativo aos prótons carbinólicos do outro isômero e em  $\delta$  5,63 5,75 e 5,80 singletos referentes aos prótons olefinicos.

Com os resultados obtidos de  $\alpha'$ -hidroxilações para os substratos testados foi possível avaliar um aspecto importante com relação à taxa de conversão hidrazona  $\rightarrow$  produtos  $\alpha'$ -hidroxilados e aos rendimentos obtidos, os quais aparentemente foram dependentes da estereoquímica das tosil hidrazonas empregadas.

O maior rendimento foi observado para a tosil hidrazona derivada da carvona **17**, onde apenas o isômero *E* está presente no material de partida. Este levou exclusivamente a uma litiação *syn*, com formação de um diânion (vide **fig.8**), e conseqüentemente a um bom rendimento na conversão dos produtos hidroxilados. À medida que isômero *Z* também se mostrava presente, a taxa de conversão para os produtos hidroxilados diminuiu e seus rendimentos também. Este decréscimo foi diretamente dependente do aumento da percentagem do outro isômero presente no material de partida, como se pode observar para os derivados **22** (*E:Z*, 7:1); **24** (*E:Z*, 3:1) e **26** (*E:Z*, 2:1). Tal fato poderia ser explicado pela formação dos diferentes intermediários litiados relativos ao isômero *E* e ao isômero *Z*, o que deve ter provocado um decréscimo na velocidade da reação, resultando em rendimentos cada vez menores à medida que a proporção do isômero *Z* aumentava. (ex., entrada **3**, tabela **II**).

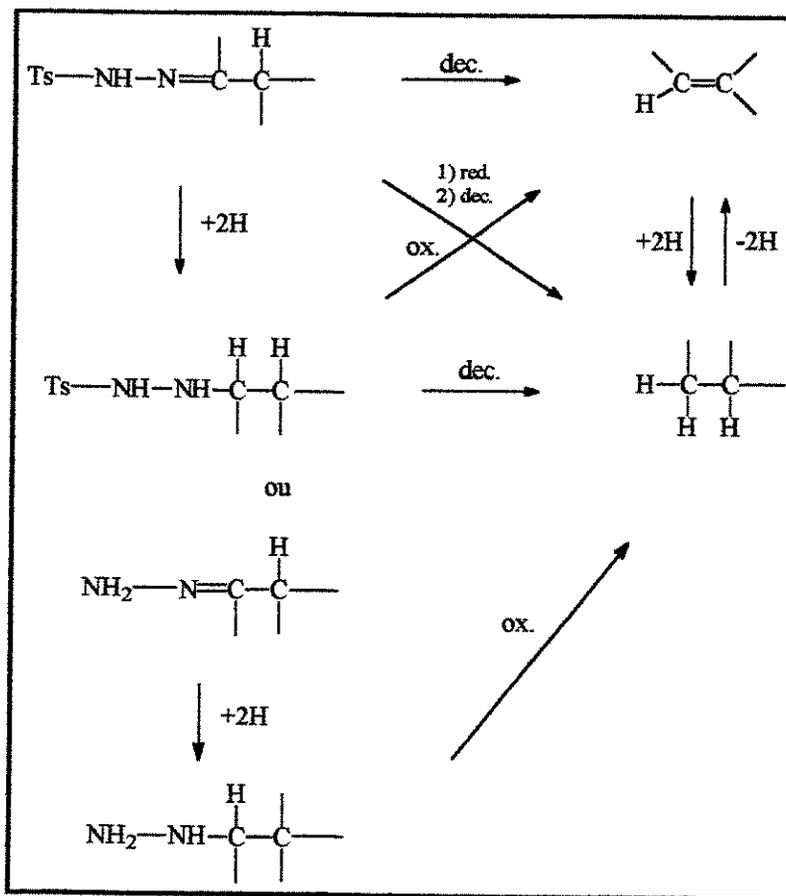
### **3- Utilização de $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazonas para transposições 1,2 de carbonila $\alpha,\beta$ -insaturada ou apenas 1,2 de carbonila. Utilização de $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazonas para a preparação de álcoois homoalíficos e $\alpha'$ -hidroxi cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.**

Com a metodologia de  $\alpha'$ hidroxilação desenvolvida, passamos a verificar a potencialidade desses derivados tosil hidrazonas  $\alpha'$ hidroxilados. Resolvemos, em primeira instância, verificar métodos para a transposição 1,2 da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, pois estes estudos nos possibilitariam a passagem por uma série de intermediários também de interesse, como já indicado na discussão do **esquema 25** (ex.: álcoois alíficos ou homoalíficos, apenas carbonila transposta ou enona transposta, etc.) Desse modo, tendo em mente ainda a preparação da hernandulcina a partir do  $\alpha$ -(-)-bisabolol, os testes foram feitos com o derivado  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona da carvona **18**, que seria o modelo mais adequado .

Existem vários métodos para a conversão de derivados tosil hidrazonas a compostos saturados ou, dependendo do substrato, compostos olefinicos. Dentre estes, destacam-se os métodos clássicos de Wolff-Kishner e Bamford -Stevens, porém em ambos os casos as condições empregadas são fortemente básicas, exigindo altas temperaturas que podem limitar sua aplicabilidade em moléculas mais complexas<sup>69</sup>.

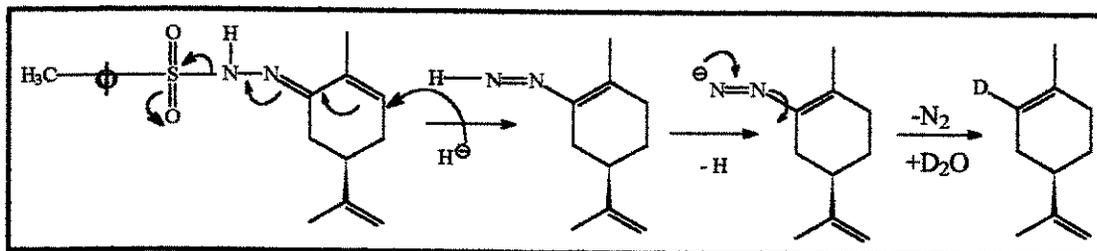
Diante disso, métodos alternativos diretos ou indiretos, que empreguem condições mais suaves, têm sido explorados.

Dentro desse contexto, Cagliotti<sup>70</sup>, com comunicações preliminares em 1963, foi o primeiro a reportar com sucesso o uso de hidreto de lítio alumínio e boroidreto de sódio para a redução de tosil hidrazonas, sob condições mais suaves, levando na maioria das vezes a compostos saturados mas, dependendo dos substratos, também a compostos olefinicos. O esquema abaixo exemplifica tais reações:



**Esquema 32:** Produtos para eliminação redutiva da tosil hidrazona com hidretos

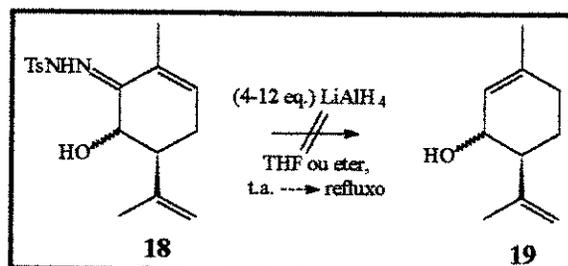
No caso de tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$  insaturadas, estes redutores podem levar à obtenção de compostos insaturados com migração ou não da dupla ligação. Estudos feitos diretamente com a carvona utilizando hidreto de lítio alumínio<sup>71</sup> mostraram que ocorre eliminação redutiva da tosil hidrazona, levando essencialmente a composto insaturado com migração da dupla ligação endocíclica. Tratamento do meio reacional com água deuterada permitiu a obtenção de um deuterio vinílico, o que favorece a seguinte proposta de mecanismo para a formação deste produto<sup>71</sup>:



**Esquema 33:** Mecanismo para obtenção do alceno com  $\text{LiAlH}_4$  com migração da dupla ligação

O mecanismo acima envolve ataque inicial de hidreto numa adição de Michael tipo 1,4, fornecendo o intermediário diazo rearranjado, o qual por liberação de  $\text{N}_2$  fornece o alceno.

Com base nestas informações os primeiros testes com o composto  $\alpha'$ hidroxilado **18** foram feitos com hidreto de lítio alumínio, conforme esquema abaixo:

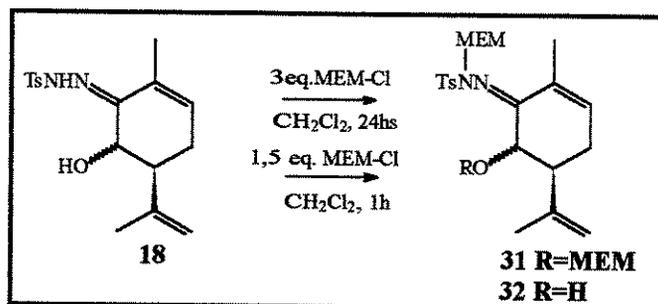


**Esquema 34 :** Redução da tosil hidrazona com  $\text{LiAlH}_4$

Nas várias tentativas efetuadas obtivemos sempre o material de partida recuperado. Com aumentos na quantidade do agente redutor ou aumentos de temperatura obtivemos total decomposição do meio reacional. Perante estes resultados, e sabendo da possibilidade de formação de vários produtos, pensamos na proteção da hidroxila para posterior redução da tosil hidrazona.

Dentre os grupos protetores que poderiam ser resistentes às condições de redução com hidretos escolhemos primeiramente o de metoxi etoxi metila, preparado a partir de seu cloreto (MEM-Cl)<sup>72</sup>.

Desse modo, a reação de proteção com MEM foi feita conforme esquema abaixo, com a mistura diastereomérica hidroxilada **18**<sup>73</sup>: (**esquema 35**)

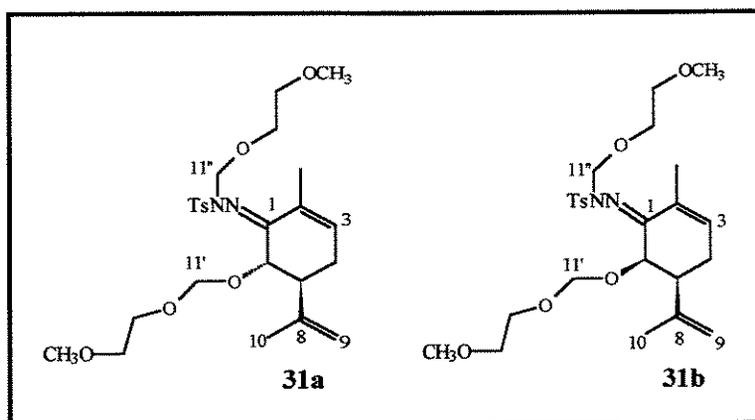


Esquema 35: Proteção com MEM

Numa primeira tentativa de proteção, utilizando 3 eq. de MEM-Cl ( devido à dificuldade de visualizarmos a reação por placa cromatográfica), purificação do resíduo por coluna cromatográfica com éter de petróleo/acetato de etila 30% levou a uma mistura de dois produtos numa proporção de 3:1, caracterizados como os dois isômeros de 31 ( proporções medidas por R.M.N.<sup>1</sup>H da mistura) em 92% de rendimento. Para comprovação das estruturas, esta mistura foi submetida à purificação por placa cromatográfica preparativa ( éter de petróleo/acetato de etila 10%), levando aos dois compostos que por análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR foram confirmados como os derivados diprotetados 31.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.32 ) para o isômero 31a (menos polar) apresentou em  $\delta$  3,31 e 3,36 dois singletos referentes aos prótons das metilas ligadas ao C-oxigênio, em  $\delta$  4,59 e 4,77 apresenta um sistema AB com  $J=6,9$  Hz referente aos prótons metilênicos diretamente ligados ao oxigênio (H-11') e outro sistema AB em  $\delta$  4,74 e 4,81 com  $J=10,8$  Hz referente aos prótons metilênicos ligados diretamente no nitrogênio (H-11'') da hidrazona. Sabe-se que os valores de constantes de acoplamentos relativos a prótons geminais ( $^2J_{H-H}$ ) são dependentes do ângulo de ligação H-C-H, da hibridização do átomo de carbono e especialmente dos substituintes envolvidos<sup>74</sup>. No nosso caso, a diferença encontrada para os acoplamentos dos prótons metilênicos (geminais) está diretamente relacionada com os substituintes envolvidos. Quando estes prótons estão ligados ao C-oxigênio apresentam uma constante de acoplamento menor do que quando os prótons metilênicos estão ligados ao C-nitrogênio. Este decréscimo pode ser explicado pelo fato de que a substituição por um grupo mais eletronegativo  $\alpha$  a estes prótons leva a uma troca positiva na constante de acoplamento, acarretando a um decréscimo no valor absoluto da

constante  $^2J$ , coerente com o observado. Em  $\delta$  5,48, o espectro de R.M.N. $^1H$  de **31a** apresenta um singlete largo referente ao próton carbinólico (H-6) (**figura 12**)



**Figura 12** :  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona diprottegida

O espectro de R.M.N. $^{13}C$  (**E.33**) mostrou em  $\delta$  84,8 o carbono metilênico diretamente ligado ao nitrogênio e em  $\delta$  93,7 o carbono metilênico diretamente ligado ao oxigênio.

As correlações obtidas no HETCOR (**E.35**) também permitiram e confirmaram a diferenciação dos prótons metilênicos H-11' e H-11''.

Através das demais correlações de COSY(**E.34**) e HETCOR (**E.35**) foi possível atribuir os deslocamentos químicos para os demais carbonos e prótons do grupo protetor. (**figura 13a**).

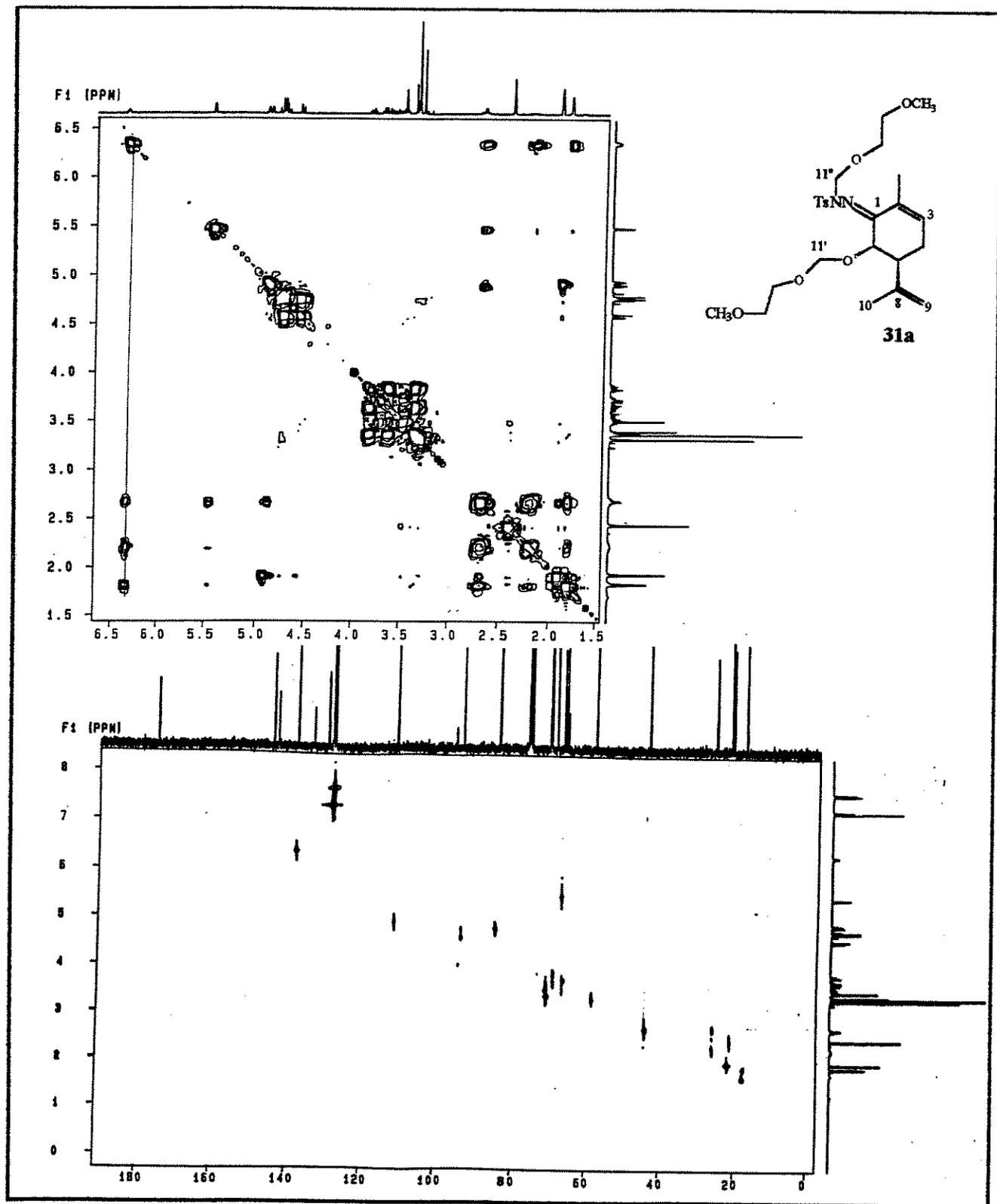


Figura 13a: Espectros bidimensionais de COSY e HETCOR para o produto 31a.

Para o outro composto mais polar **31b** (fig.12), o espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.36) apresentou em  $\delta$  3,28 e 3,40 dois singletos referentes aos prótons metílicos ligados ao oxigênio, em  $\delta$  4,64 e 4,81 um sistema AB com constante de acoplamento de 11,2 Hz relativo aos prótons metilênicos diretamente ligados ao nitrogênio e em  $\delta$  4,91 e 5,09 um outro sistema AB com constante de acoplamento de 7,0 Hz, característico dos prótons metilênicos diretamente ligados ao oxigênio. O próton carbinólico apresentou um sinal em  $\delta$  5,13 como um dubleto com constante de acoplamento de 2,8 Hz.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.37) apresentou sinais em  $\delta$  84,7 para o carbono metilênico diretamente ligado ao nitrogênio e em  $\delta$  95,7 para o carbono metilênico diretamente ligado ao oxigênio.

Do mesmo modo que para **31a**, as correlações obtidas no espectro bidimensional HETCOR (E.39) para **31b** permitiram a distinção dos prótons H-11' e H-11''.

As demais correlações provenientes dos espectros de COSY (E.38) e HETCOR (E.39) permitiram a atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbonos do grupo protetor. (figura 13b)

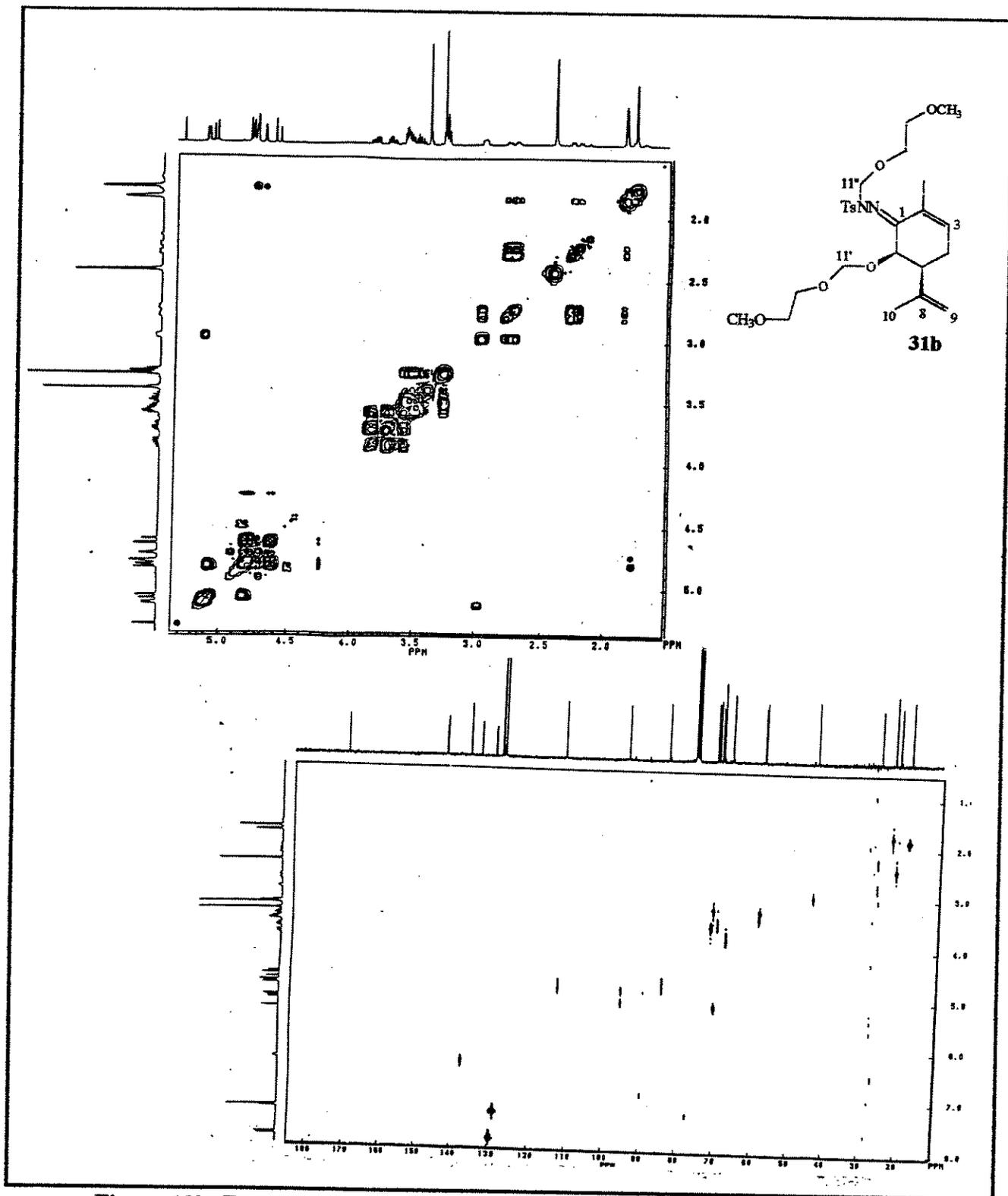
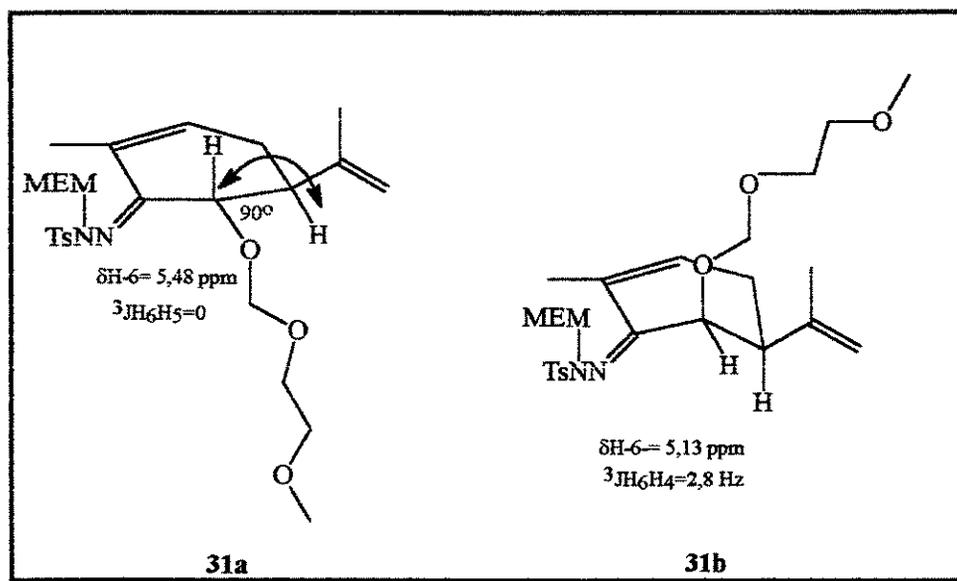


Figura 13b: Espectros bidimensionais de COSY e HETCOR para o produto 31b.

O composto **31a** não apresentou acoplamento mensurável entre o próton carbinólico H-6 (axial) e H-5 (axial) como seria de se esperar para estes tipos de prótons e como é observado quando o composto apresenta a hidroxila livre (vide composto **18a**, **fig.9**). Tal fato pode ser explicado pela deformação que sofre o cicloexeno no composto **31a** para acomodação do grupo protetor, a qual leva a uma interação de ângulo diedro destes prótons próxima de  $90^\circ$ . Isto resultaria em uma superposição mínima entre esses orbitais com pequena ou nenhuma interação entre seus elétrons, levando a um valor de  $^3J \approx 0$ . (**figura 14**)

Já o composto **31b** apresentou, para H-6, um valor de constante de acoplamento coerente com o esperado para um acoplamento do próton carbinólico H-6 (pseudo-equatorial) com o H-5 (pseudo-axial), mostrando que neste caso a deformação do cicloexeno com a entrada do grupo protetor foi mínima. (**figura 14**)



**Figura 14:** Relação dos prótons H-6 e H-5 para os compostos **31a** e **31b**

Com esses resultados decidimos repetir a reação, só que agora reduzindo a quantidade de reagentes e diminuindo drasticamente o tempo reacional, a fim de tentarmos conseguir somente o composto monoprotetido no oxigênio. (**entrada 2, esquema 35**). O composto obtido foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 30%) fornecendo uma

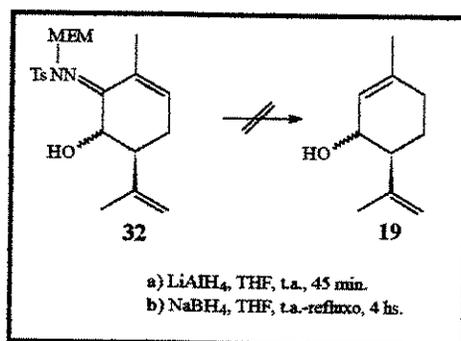
mistura de dois compostos, que após análise dos seus dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C e ainda comparação com os dados espectroscópicos dos compostos diprotetados 31, mostrou tratar-se da mistura diastereomérica do composto monoprotetado no nitrogênio 32.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E. 40) do composto 32 apresentou em  $\delta$  3,34 e 3,36 dois singletos referentes aos prótons das metilas ligadas ao oxigênio, e dois sistemas AB em  $\delta$  4,55 e 4,71 e em 4,54 e 4,76, com constantes de acoplamento de 10,5 e de 10,2 Hz, respectivamente, referentes aos prótons metilênicos diretamente ligados ao nitrogênio. Os prótons carbinólicos dos dois compostos aparecem em  $\delta$  4,27 como um dubleto com constante de acoplamento de 2,7 Hz, e em  $\delta$  4,72 como um singlete largo.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.41) apresentou em  $\delta$  83,4 e 84,3 dois sinais referentes aos carbonos metilênicos do grupo protetor diretamente ligados ao nitrogênio.

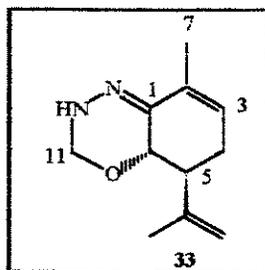
Com os valores das constantes de acoplamentos para os prótons geminais ( $J= 10,5$  e  $10,2$  Hz) do metileno ligado aos dois heteroátomos, pudemos, por comparação com os respectivos valores para o composto diprotetado 31 verificar que estes dados estavam coerentes com uma substituição no nitrogênio. Os deslocamentos químicos referentes a esses carbonos metilênicos em  $\delta$  83,4 e 84,3 são também consistentes com aqueles anteriormente obtidos para os mesmos carbonos metilênicos ligados ao nitrogênio no composto diprotetado 31. Desse modo, constatamos que o composto obtido 32 foi decorrente da proteção somente no nitrogênio.

Mesmo não conseguindo o composto protetado no oxigênio, resolvemos submeter o composto 32 às condições de redução utilizando hidreto de lítio alumínio e boroidreto de sódio. (esquema 36)



**Esquema 36:** Tentativas de redução do composto monoprotetado 32

As tentativas de redução tanto com hidreto de lítio alumínio quanto com boroidreto de sódio levaram a um total consumo do material de partida, com formação de uma mistura complexa. O produto majoritário, visível sob lâmpada de U.V., foi purificado e análise dos dados espectroscópicos de R.M.N<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C e espectrometria de massa indicou que poderia tratar-se de um produto proveniente da clivagem do grupo protetor no meio reacional, como mostrado abaixo:



O espectro de R.M.N<sup>1</sup>H (E. 42) apresentou em  $\delta$  1,78 um singlete relativo aos prótons metílicos correspondentes às duas metilas olefinicas, em  $\delta$  3,73 e 4,87 dois singletos referentes aos prótons metilênicos ligados aos heteroátomos, em  $\delta$  4,10 um dubleto com constante de acoplamento de 12,7 Hz relativo ao próton carbinólico e em  $\delta$  6,69 um multiplete referente ao próton olefinico da dupla endocíclica.

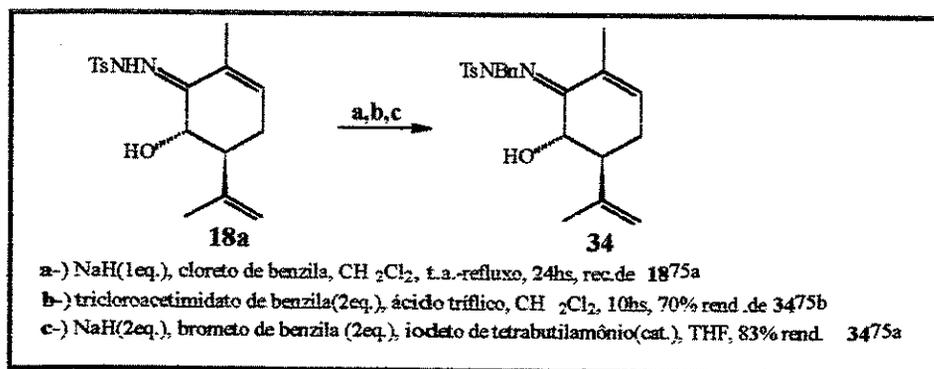
O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.43) apresentou sinais referentes a um único composto. Um sinal em  $\delta$  74,3 caracteriza o carbono carbinólico, e outro sinal em  $\delta$  96,1 caracteriza o carbono ligado aos heteroátomos do sistema cíclico.

O espectro de massa (E.44) apresentou um íon molecular compatível com a estrutura acima.

Devido a pouca quantidade de amostra e a falta de análises que seriam necessárias para a comprovação do produto ciclizado 33, sua estrutura fica apenas como sugestão.

Desse modo, verificamos que o MEM não estava se mostrando resistente às condições de reação com hidretos e resolvemos testar outro grupo protetor que fosse menos susceptível a este tipo de reação. Também desejávamos verificar se conseguíamos somente a proteção do grupo hidroxila.

Assim, benzil foi testado como grupo protetor<sup>72</sup>, e sua preparação foi feita conforme esquema abaixo:



**Esquema 37:** Reação de proteção com o grupo benzil

Dentre os vários procedimentos usados nunca obtivemos o produto proveniente da proteção no oxigênio.

A reação utilizando hidreto de sódio e cloreto de benzila (**item a**) sempre nos levou a total recuperação do material de partida.

Já as reações (**item b,c**) feitas com tricloroacetimidato de benzila (catálise com ácido triflico) e brometo de benzila utilizando tetrabutil amônio como catalisador ( cuja reatividade é aumentada pela geração *in situ* de iodeto de benzila) forneceram sempre o mesmo produto, que após purificação e análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C foi identificado como o produto monoprotetido no nitrogênio. Em nenhuma das vezes foi constatado também o produto diprotetido.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.45**) apresentou, além dos deslocamentos químicos característicos, um singlete largo em  $\delta$  4,17 relativo aos prótons metilênicos do grupo protetor. O sinal dos prótons da metila ligada à dupla exocíclica aparece em  $\delta$  1,13, e o sinal para o próton carbinólico em  $\delta$  3,63, como um dubleto com constante de acoplamento de 12,5 Hz. Estes valores indicaram que tais prótons sofrem uma grande blindagem quando comparados aos valores observados no material de partida.

O espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.49) apresentou um sinal em  $\delta$  57,7, característico do carbono metilênico do grupo protetor no nitrogênio, além dos demais sinais que caracterizam o composto monoprotetido 34.

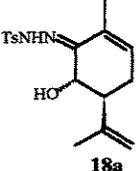
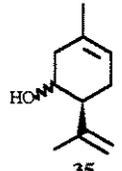
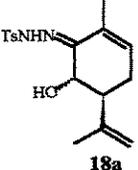
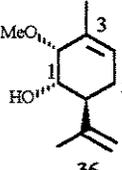
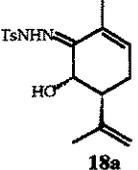
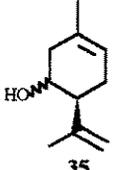
Deste modo, pudemos constatar que o nitrogênio, em todos os casos, foi mais reativo do que o oxigênio.

Estes resultados indicam que o pKa do próton ligado ao nitrogênio deve ser menor que o do próton ligada à hidroxila. Isto poderia ser explicado pela formação de um sistema altamente conjugado resultante da perda deste próton, levando preferencialmente à proteção no nitrogênio.

Paralelamente a isto, estávamos trabalhando na redução da tosil hidrazona  $\alpha,\beta$ -insaturada com outros tipos de redutores. Na literatura<sup>63a,76</sup> tem sido reportado que cianoboroidreto de sódio reduz tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas levando a alcenos, resultantes da migração da dupla ligação ao carbono que originalmente pertencia à carbonila. Estas reduções são feitas em meio ácido ( $\text{pH} \cong 3,8$ ) o que poderia levar, no nosso caso, à eliminação também da hidroxila. O boroidreto de sódio<sup>70</sup>, como já comentado anteriormente, leva este tipo de compostos a outros contendo carbono saturado na posição originalmente pertencente à carbonila.

Deste modo, foram feitos testes com as  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazonas separadas **18a** e **18b** e os dois reagentes citados, e os resultados estão sumarizados na **tabela III** abaixo:

**Tabela III** : Redução da hidroxi tosil hidrazona **18a**

Hidroxi hidrazona	Agente Redutor	Condições de Reação	Produto (%)*
 <b>18a</b>	$\text{NaBH}_3\text{CN}$ (4eq.)	DMF/sulfolano 1:1, HCl conc. até pH 3,8, $t = 105^\circ\text{C}$ , 3 hs.	 <b>35</b> (32)
 <b>18a</b>	$\text{NaBH}_4$ (8eq.)	MeOH, refluxo, 11hs	 <b>36</b> (70)
 <b>18a</b>	$\text{NaBH}_4$ (8eq.)	<i>t</i> -BuOH, refluxo, 1 h	 <b>35</b> (80)

\* Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica

A identificação dos produtos obtidos da tabela III foram feitas através da análise dos dados de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR.

A análise do espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H. (E.47) para o produto majoritário da reação com

cianoboroidreto de sódio (entrada 1, **tabela III**), mostrou que na realidade se tratava de uma mistura, apresentando na região dos prótons carbinólicos dois sinais, um triplo triplete em  $\delta$  3,80 com constantes de acoplamentos de 9,6 e 3,7 Hz e em  $\delta$  4,13, um singlete largo. Na região dos prótons olefinicos também foram observados dois sinais, em  $\delta$  5,46 e 5,48, como um multiplete e um singlete largo respectivamente. O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H não apresentou sinais referentes à tosil hidrazona.

O espectro R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.48**) desse produto apresentou sinais de deslocamentos químicos referentes a dois compostos, e também não foi observada a presença dos sinais característicos ao grupo tosil hidrazona. Na região de carbonos ligados a heteroátomos foram observados dois sinais, em  $\delta$  65,9 e 68,1. Os valores dos carbonos olefinicos CH para a dupla endocíclica aparecem em  $\delta$  120,0 e 120,3 indicando uma grande blindagem destes carbonos quando comparados com o material de partida (CH -  $\delta$  131,0)

Através dos valores dos deslocamentos químicos e acoplamentos observados na região dos prótons olefinicos e carbinólicos do espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H, e também pela análise do espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C, conclui-se que o composto obtido poderia ser o álcool homoalílico **35**, com o centro carbinólico epimerizado. Vale salientar que a purificação do mesmo se mostrou difícil devido a quantidade de produtos laterais.

A reação utilizando boroidreto de sódio em metanol (entrada 2, **tabela III**) como agente redutor levou a um composto majoritário menos polar que o material de partida em quantidade razoável, porém após purificação e análise dos dados de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C este foi identificado como o produto **36**, proveniente da inserção de um grupo metoxi no carbono onde se encontrava inicialmente a carbonila.

Assim, o espectro de I.V. (**E.51**) apresentou bandas características de -OH em 3453,6 cm<sup>-1</sup>, além das bandas de estiramento de C=C e C-O-C em 1644 e em 1097 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.52**) apresentou em  $\delta$  2,52 um triplo dublete com constantes de acoplamentos de 10,6 e 6,0 Hz, relativo ao próton metínico do anel, em  $\delta$  3,58 um dublete com constante de acoplamento 4,2 Hz referente ao próton metínico do carbono ligado ao grupo metoxi, em  $\delta$  3,72 um duplo dublete largo com constantes de acoplamento de 11,1 Hz e 3,9 Hz,

característico do próton carbinólico, além de um singleto em  $\delta$  3,64 referente aos prótons da metila do grupo metoxi.

O espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.53) apresentou sinais referentes a um único isômero. Através dos deslocamentos químicos e com auxílio do experimento de Dept foi possível atribuir todos os carbonos do composto **36**. Os deslocamentos químicos que caracterizam a inserção do grupo metoxi em C-2 foram em  $\delta$  63,4 e 80,5, relativos à metila do éter e ao carbono metínico C-2, respectivamente.

A estereoquímica no centro onde ocorreu a inserção do grupo metoxi em **36** foi definida através do valor da constante de acoplamento de 4,2 Hz entre o próton diretamente ligado a este grupo e do próton carbinólico, sugerindo um acoplamento axial/equatorial entre estes prótons. Desse modo, propomos que o grupo metoxi entrou do mesmo lado que o grupo hidroxila.

Não foi observada nesta reação a epimerização do centro carbinólico.

Já que estes resultados nos indicavam que o metanol estava agindo como um nucleófilo, resolvemos repetir a reação com boroidreto de sódio, só que utilizando *t*-butanol como solvente. Isto permitiria, além de evitar este problema, um aumento na temperatura de refluxo do sistema, o que possivelmente diminuiria o tempo reacional. (entrada 3, tabela III).

A purificação do meio reacional forneceu um composto, cuja análise dos dados de R.M.N.  $^1\text{H}$ , R.M.N.  $^{13}\text{C}$ , COSY e HETCOR indicou tratar-se também do álcool homoalílico **35** (80% de rendimento), com epimerização do centro carbinólico.

Neste caso foi possível, por correlações de COSY (E.49), certificarmos-nos que não houve migração da dupla endocíclica (nenhuma correlação entre prótons carbinólicos e olefinicos), e que a mistura dos compostos obtidos se referia realmente aos álcoois homoalílicos epimerizados no centro carbinólico. O espectro mostra a correlação dos prótons olefinicos com os prótons metilênicos H-5 e dos prótons carbinólicos com os prótons metilênicos H-2 e metínicos H-6, corroborando a estrutura anteriormente proposta. (figura 15)

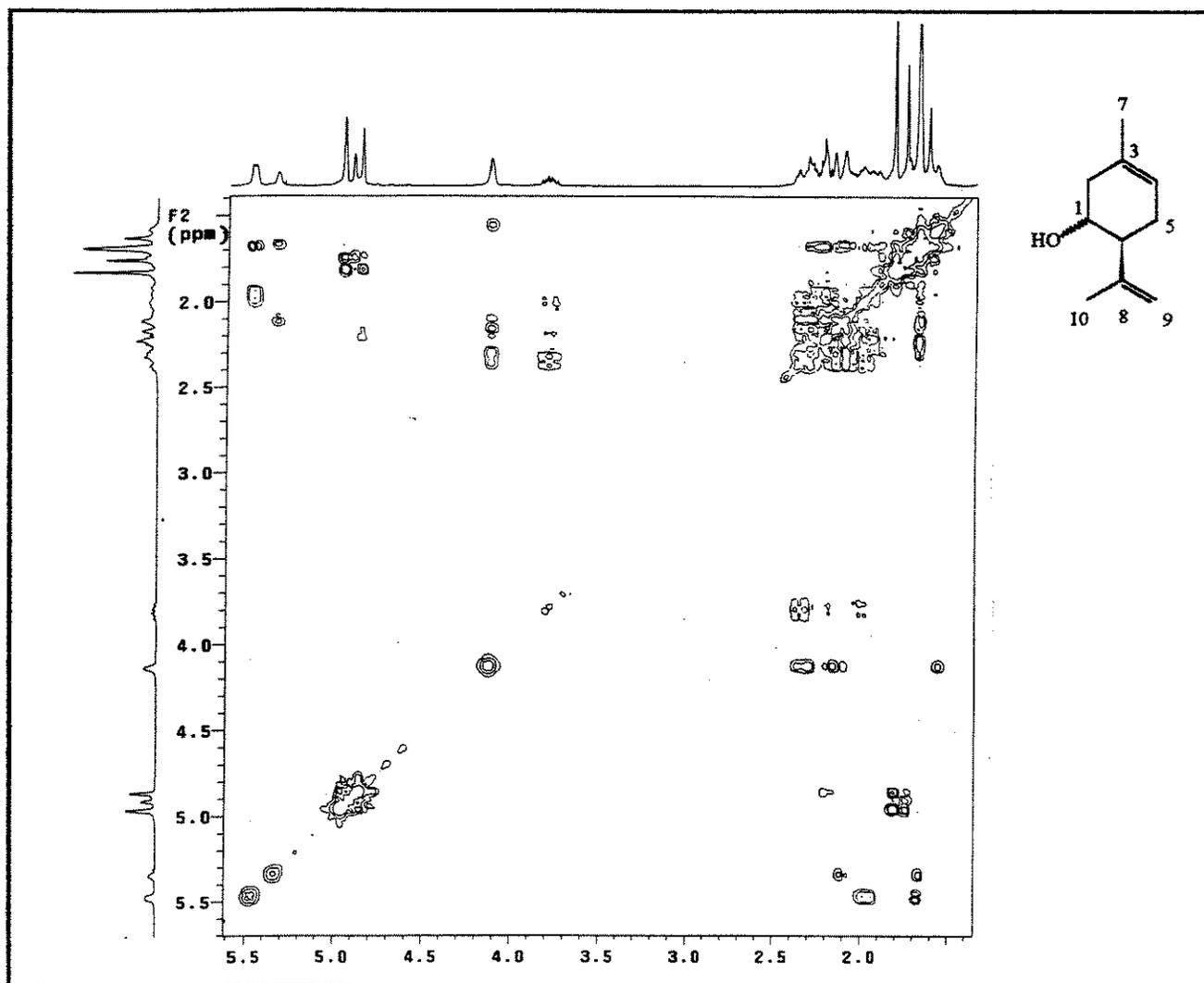


Figura 15: Espectro bidimensional de COSY para o produto 35

Além disto as correlações de COSY (E.49) e HETCOR (E.50) permitiram as atribuições das metilas olefinicas.

A reação foi repetida com a mistura diastereomérica de 18 e, após purificação e análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.  $^1\text{H}$  e R.M.N.  $^{13}\text{C}$  do produto formado, verificou-se que a mesma mistura diastereomérica dos álcoois 35 tinha se formado em 78 % de rendimento.

Embora a redução da tosil hidrazona não tenha sido acompanhada pela migração da dupla ligação ao carbono que originalmente pertencia à carbonila, pensamos que a etapa seguinte de oxidação poderia favorecer esta migração, já que a formação de sistemas cetônicos  $\alpha,\beta$ -

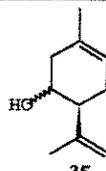
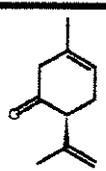
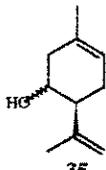
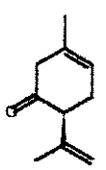
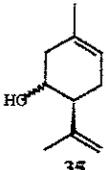
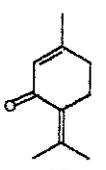
insaturados são extremamente favoráveis. No entanto, no caso específico deste composto, uma complicação adicional poderia ocorrer, já que o álcool **35** é duplamente homoalílico.

Dentre os vários agentes oxidantes<sup>77</sup> conhecidos para oxidação de álcoois secundários, optamos pela escolha de alguns que pudessem ser utilizados sob condições suaves de reação.

Deste modo, resolvemos submeter o álcool homoalílico à oxidação com reagentes de cromo(VI)<sup>78,79</sup>: clorocromato de piridíneo (PCC) e dicromato de piridíneo (PDC). A natureza ácida do PCC foi neutralizada com o uso de acetato de sódio no meio reacional.

Além destes, optamos também pela oxidação com dimetil sulfóxido ativado com cloreto de oxalila, conhecida como oxidação de Swern<sup>80</sup>, já que este tipo de reagente é usado sem problemas de racemização em moléculas que apresentam estereocentros  $\alpha$  à hidroxila a ser oxidada, e também é utilizado com tolerância em substratos sensíveis à condições de oxidação<sup>77</sup>. Os resultados estão sumarizados na tabela IV:

Tabela IV: Oxidação do álcool homoalílico **35**

Álcool	Oxidante/Condições de Reação	Produto *(%)**
 <b>35</b>	PCC(3eq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t=0°C-ta, 4hs	 <b>37</b> (20%)
 <b>35</b>	PDC(1,5eq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t=0°C-ta, 7hs	 <b>37</b> (70%)
 <b>35</b>	DMSO, (COCl) <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -60°C-ta, 2h30', 3,8 eq. Et <sub>3</sub> N	 <b>38</b> (72%)

\* Purificados por coluna cromatográfica e analisados por I.V., RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR;

\*\* Rendimentos após purificação.

As reações feitas com os reagentes de cromo PCC/acetato de sódio e PDC (entrada 1 e 2, tabela IV) forneceram um mesmo composto não visível sob lâmpada de U.V. cuja análise dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C permitiu sua identificação como a cetona β,γ insaturada 37, em 20 e 70% de rendimento respectivamente.

O espectro de I.V. (E.54) apresentou uma banda característica de C=O de cetona não conjugada em 1733 cm<sup>-1</sup>.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.55) apresentou em δ 3,16 um tripleto largo com constante de acoplamento de 8,4 Hz, referente ao próton metínico H-6 e em δ 5,60 um multipeto relativo ao próton olefínico H-4.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.56) forneceu sinais para um único composto. O sinal que caracteriza o carbono olefínico β,γ insaturado do anel aparece em δ 120,4 e 126,4 para os carbonos CH e Co, respectivamente.

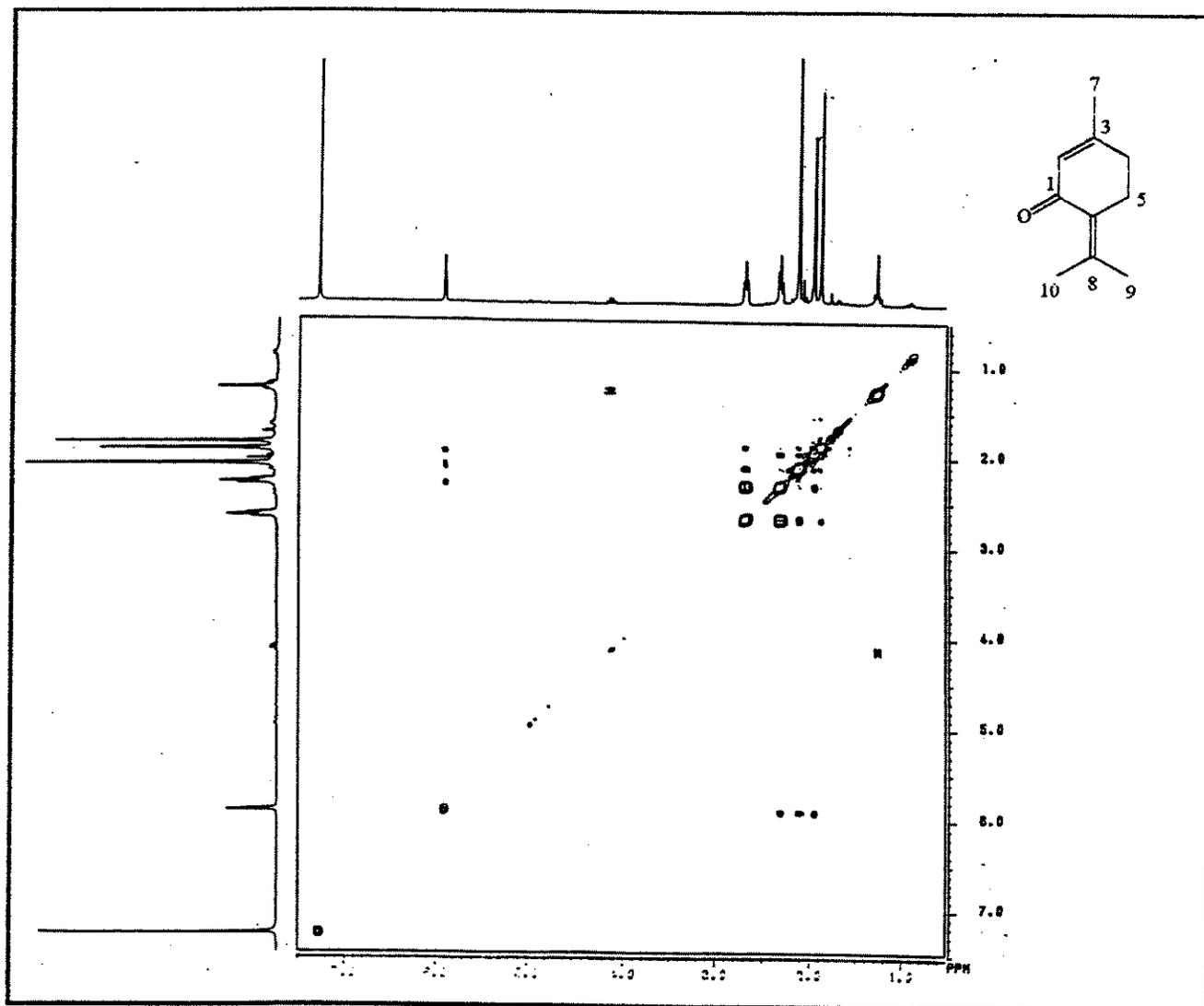
A oxidação via reação de Swern (entrada 3, tabela IV) forneceu um composto visível sob lâmpada de U.V. cuja análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR permitiu a identificação do produto 38, com carbonila α,β insaturada resultante da migração tanto da dupla endocíclica quanto da dupla da cadeia lateral.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.57) apresentou em δ 1,86, 1,94, 2,10 três singletos relativos aos prótons das metilas olefínicas, em δ 2,30 e 2,67 dois tripletos largos com constantes de acoplamentos de 6,3 Hz cada referentes aos prótons metilênicos do anel e em δ 5,90 um sinal largo com constante de acoplamento de 1,3 Hz correspondente ao próton olefínico do anel.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.58) mostrou em δ 27,8 e 31,7 os carbonos metilênicos do anel e em δ 192,2 o carbono referente à carbonila α,β insaturada. O carbono olefínico Co do anel aparece em δ 160,0, apresentando uma grande desblindagem quando comparado com o material de partida, coerente para carbono β à carbonila.

Com o auxílio do espectro de COSY (E.59) e HETCOR (E.60) foi possível identificar as metilas olefínicas através das correlações com os prótons H-5, H-4 e H-2 (fig.16). O próton olefínico apresenta acoplamento alílico com os prótons H-4 e também a longa distância, em w com os H-9; e os prótons H-5 apresentam acoplamento à longa distância com os prótons das

metilas H-9, H-10. Deste modo foi possível também a determinação dos prótons metilênicos H-4 e H-5. (figura 16)

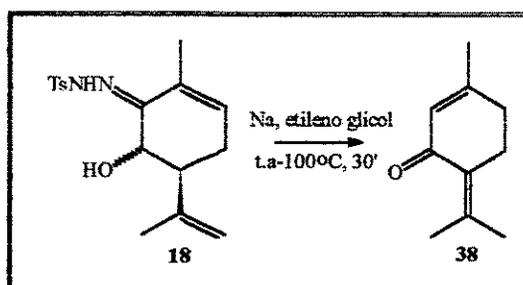


**Figura 16:** Espectro bidimensional de COSY para a piperitenona **38**

Todas as vezes que obtivemos a carbonila  $\alpha,\beta$  insaturada verificamos que ocorria também a migração da dupla da cadeia lateral, levando a um sistema altamente conjugado. Mesmo em tentativas de mudar temperatura ou tempo de reação o resultado foi o mesmo.

Neste ponto resolvemos verificar como o substrato **18** se comportaria frente ao método clássico de Bamfort-Stevens. Segundo literatura<sup>81</sup> recente, a aplicação destas condições em

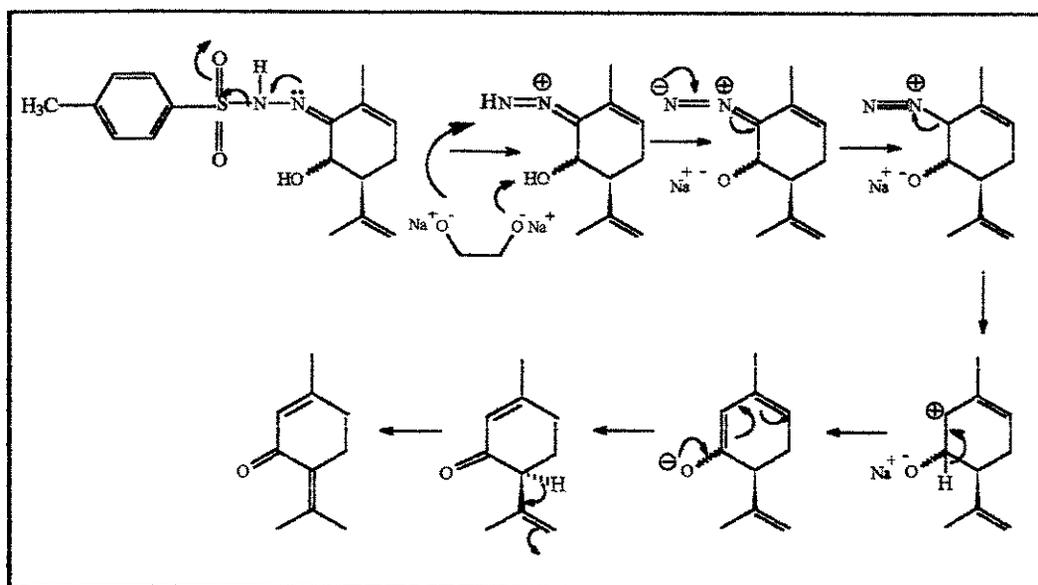
carboidratos com tosil hidrazonas terminais  $\alpha$  oxi levaram à obtenção de éteres vinílicos em bons rendimentos. Mesmo tendo uma hidroxila livre vizinha à tosil hidrazona em **18**, decidimos submetê-lo a tratamento com Na em etileno glicol conforme indicado no esquema abaixo:



**Esquema 38:** Redução da tosil hidrazona com Na/etileno glicol.

A reação apresentou um composto majoritário que, após purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/ acetato de etila 20%) e análise dos dados de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C, foi identificado também como o produto **38**, com dupla migração da olefina, em 77% de rendimento.

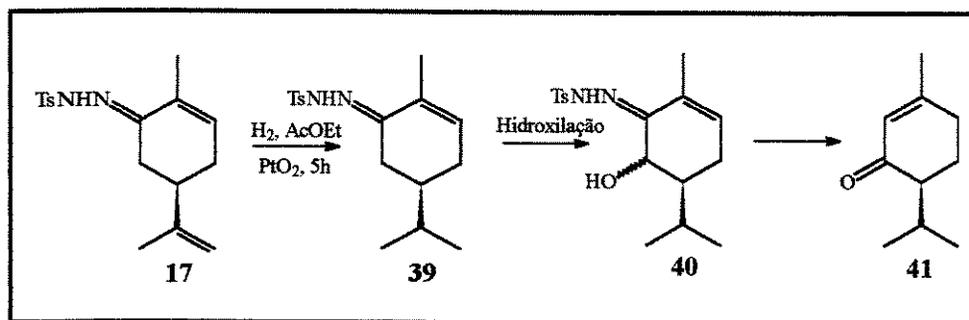
Um mecanismo proposto para a formação do produto seria :



**Esquema 39:** Mecanismo proposto para a formação de **38**

Com um rendimento satisfatório, uma grande diminuição do tempo reacional e a não constatação de produtos laterais, este método poderia ser vantajoso em relação aos outros, já que permitiria suprimir uma etapa no esquema anteriormente proposto. (esquema 29).

Ainda trabalhando com modelos, e tentando evitar o problema de migração da dupla da cadeia lateral, resolvemos hidrogenar esta dupla ligação da tosil hidrazona da carvona 17 e submetê-la às condições de hidroxilação, conforme o esquema abaixo. Vale salientar aqui que, na preparação da hernandulcina, não teríamos problemas com a dupla da cadeia lateral.



**Esquema 40:** Hidrogenação da dupla da cadeia lateral de 17 e posterior  $\alpha'$ hidroxilação

A hidrogenação foi feita conforme as condições de Adams, e após filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, a análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C confirmou a obtenção do composto 39 desejado em 98% de rendimento.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.61) mostrou total ausência dos deslocamentos químicos relacionados com a dupla terminal e apresentou em  $\delta$  0,86 um dubleto com constante de acoplamento de 4,9 Hz, relativo aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.62) também não apresentou sinais característicos dos carbonos da dupla terminal.

A tosil hidrazona hidrogenada 39 foi submetida à reação de hidroxilação nas mesmas condições descritas anteriormente para o derivado tosil hidrazona da carvona 17, fornecendo também uma mistura de produtos que, após análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.63) e R.M.N.<sup>13</sup>C (E.64), foi identificada como a mistura diastereomérica 3:1 (proporção medida pelo R.M.N.<sup>1</sup>H do bruto da reação) dos compostos

$\alpha'$ hidroxilados **40** em 78% de rendimento. (**esquema 40**).

A mistura diastereomérica  $\alpha'$ hidroxilada **40** foi submetida à redução com Na/etileno glicol, e purificação do meio reacional forneceu um composto majoritário visível sob lâmpada de U.V.. Por análise dos dados de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR e comparação com os dados da literatura<sup>82</sup>, o composto, foi identificado como a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada **41**, obtida em 72% de rendimento (**esquema 40**)

O espectro de I.V. (**E.65**) apresentou em 1675 cm<sup>-1</sup> uma banda característica de C=O  $\alpha,\beta$  insaturada, coerente com o valor da literatura encontrado para a piperitona<sup>82</sup>.

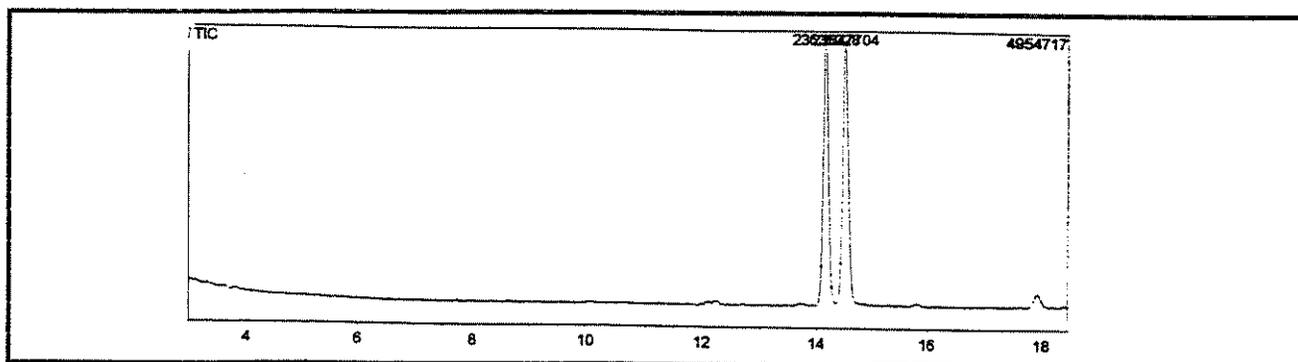
O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.66**) apresentou em  $\delta$  0,85 e 0,94 dois dubletos com constante de acoplamento de 6,7 Hz cada, relativos aos prótons metílicos do grupo isopropil, e em  $\delta$  5,84 um quarteto largo com constante de acoplamento de 1,5 Hz referente ao próton olefínico.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.67**) mostrou sinais característicos de carbono olefínico CH  $\alpha$  à carbonila em  $\delta$  127,0 e de carbono Co em  $\beta$  à carbonila em  $\delta$  161,4. O sinal em  $\delta$  201,8 foi atribuído ao carbono carbonílico.

Com o espectro de COSY (**E.69**) foi possível confirmar a migração da dupla olefínica.

Uma restrição desta metodologia foi a constatação da racemização do centro quiral, obtida pelo valor da rotação ótica de  $[\alpha]_D = 0$  para o produto.

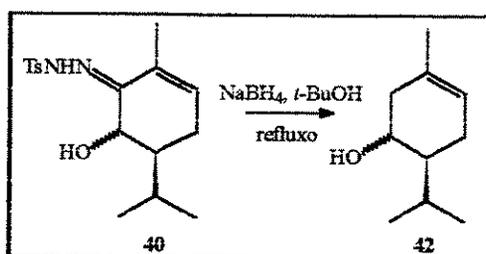
Uma análise por cromatografia gasosa feita com coluna quiral  $\beta$  ciclodextrina apresentou dois picos para o produto, numa proporção de 1:1, corroborando o valor do  $\alpha_D$  anteriormente obtido. (**fig.17**)



**Figura 17:** Cromatograma do produto **41** com coluna quiral Beta-Dex<sup>1M</sup>120

Com estes resultados, resolvemos reduzir a tosil hidrazona do composto **40** para chegar ao respectivo álcool homoalílico, e depois verificar como este se comportaria frente à oxidação com PCC e à oxidação de Swern, a fim de avaliarmos se a racemização poderia ser evitada ou minimizada.

A redução da tosil hidrazona foi feita da mesma maneira que para o derivado da carvona **18**, conforme esquema abaixo:



**Esquema 41:** Redução da  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona da carvotanacetona **40**

A purificação do meio reacional também forneceu uma mistura de dois produtos, que por análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C e experimento de Dept, foram identificados como a mistura dos álcoois homoalílicos **42** em 70 % de rendimento.

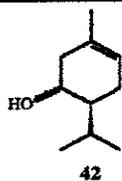
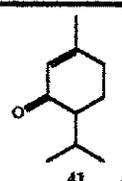
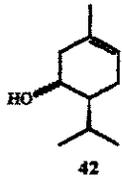
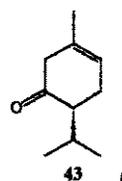
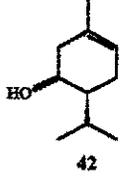
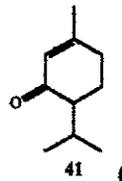
O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.70) apresentou em  $\delta$  0,80, 0,85, 0,86 e 0,91 quatro dubletos com constantes de acoplamentos de 6,7 Hz, referentes aos prótons metílicos do grupo isopropila dos dois isômeros, em  $\delta$  1,59 e 1,60 dois singletos relativos aos prótons metílicos das duplas olefinicas. Os deslocamentos químicos que caracterizam os prótons carbinólicos para os dois isômeros aparecem em  $\delta$  3,72, como um duplo duplo dubleto com constantes de acoplamentos de 10,9 e 5,0 Hz, e em  $\delta$  4,10 um dubleto largo com constante de acoplamento de 1,8 Hz.

Apesar do material de partida ter maior proporção de um dos isômeros, os álcoois foram obtidos numa proporção de 1:1, confirmando mais uma vez a epimerização do centro carbinólico nessas condições.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.71) apresentou deslocamentos químicos referentes à dois isômeros, mostrando em  $\delta$  66,1 e 69,2 os carbonos carbinólicos, além dos demais deslocamentos químicos que caracterizam o composto **42**.

A mistura dos álcoois homoalíficos **42** foi submetida às condições de oxidação com PCC e oxidação de Swern, conforme a tabela V abaixo:

Tabela V: Reações de oxidação para o álcool homoalífico **42**:

Álcool	oxidante/ condições de reação	Produto (%)*
	DMSO, (COCl) <sub>2</sub> / 2eq. Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -60°-t.a., 2h.	 <b>41</b> (72%)
	DMSO, (COCl) <sub>2</sub> / 1,5eq. Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -60°-t.a., 3h.	 <b>43</b> (65%)
	2 eq. PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 2h.	 <b>41</b> (60%)

\* rendimentos após purificação por coluna cromatográfica

Os produtos isolados foram caracterizados através dos dados espectroscópicos de R.M.N<sup>1</sup>H e R.M.N<sup>13</sup>C, e comparados com os dados espectroscópicos dos compostos anteriormente obtidos. A constatação da racemização ou não do estereocentro foi feita através dos valores de  $\alpha_D$  para os produtos obtidos e por cromatografia gasosa com coluna quiral Beta-Dex<sup>TM</sup>-120- $\beta$  ciclodextrina- (figura 18)

A oxidação de Swern utilizando o mesmo procedimento anterior para o composto **35**, e no caso com 2 equivalentes de base, forneceu o produto **41** proveniente da migração da dupla ligação (entrada 1, tabela V).

O valor de rotação ótica para este composto foi de 0. Quando este foi submetido à cromatografia gasosa com coluna quiral apresentou dois picos com valores de tempo de retenção

iguais aos obtidos anteriormente para a reação com Na/etileno glicol (**figura 17**), comprovando a racemização do centro quiral. (cromatograma 1, **fig.18**)

A diminuição do número de equivalentes de base, (**entrada 2, tabela V**) forneceu a cetona  $\beta,\gamma$  insaturada **43**. Mesmo com aumento no tempo reacional não foi observado o produto de migração da dupla endocíclica.

O produto **43** foi caracterizado através dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N<sup>1</sup>H e E.M..

O espectro de I.V. (**E. 72**) apresentou uma banda característica de carbonila não conjugada em 1713 cm<sup>-1</sup>, comprovando a não migração da dupla ligação, pois a absorção para a carbonila  $\alpha,\beta$  insaturada é de 1675 cm<sup>-1</sup> (vide composto **41**).

O espectro de R.M.N. <sup>1</sup>H (**E.73**) apresentou os deslocamentos químicos coerentes para este composto, caracterizando a não migração da dupla ligação através do deslocamento químico do próton olefínico em  $\delta$  5,52. Quando houve a migração da dupla ligação o deslocamento químico para próton  $\alpha$  à carbonila é de  $\delta$  5,84 (vide composto **41**). O composto **43** apresentou um valor de rotação ótica de  $[\alpha]_D = + 51,0$ . Quando este composto foi submetido à cromatografia gasosa com coluna quiral seu cromatograma apresentou apenas um pico. (cromatograma 2, **figura 18**).

Através destes dados pudemos verificar que aparentemente não houve racemização do centro quiral, porém como não encontramos valores de  $\alpha_D$  na literatura para este composto e como não possuíamos padrão para verificar se a mistura dos enantiômeros deste composto apresentaria dois picos ou apenas um nas mesmas condições testadas, não pudemos afirmar com certeza este fato.

Quando a reação foi testada com PCC foi verificado que o produto obtido foi também a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada **41**, proveniente da migração da dupla olefínica. O valor de  $[\alpha]_D = +32,0$  observado para este produto foi bem menor do que o existente para este composto na literatura<sup>82</sup> ( $[\alpha]_D = +67,8$ ) e quando ele foi submetido à cromatografia gasosa com coluna quiral verificou-se que o cromatograma apresentou dois picos numa proporção de 1:3 (cromatograma 3, **figura 18**). Estes resultados mostraram que houve racemização parcial do estereocentro.

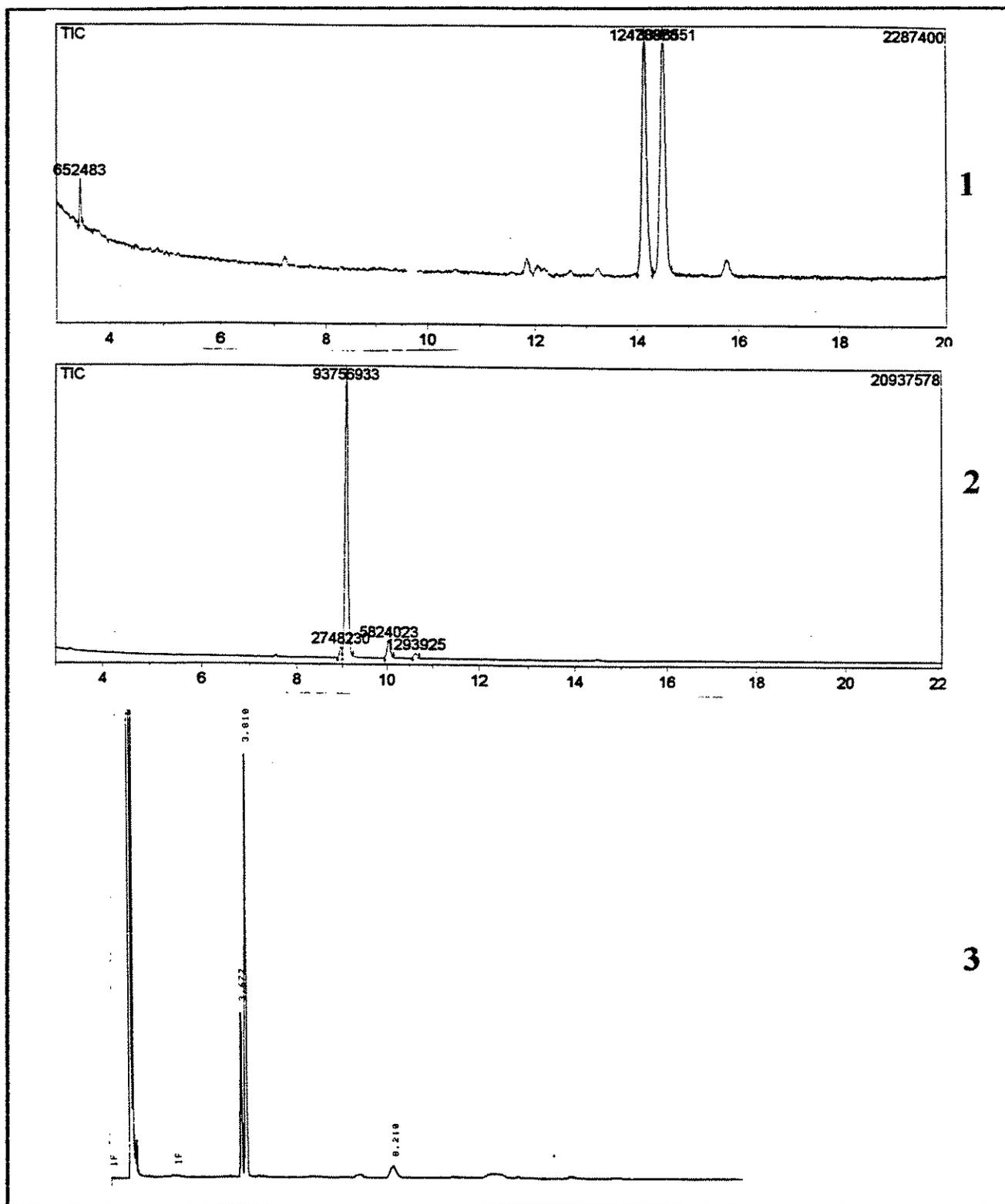
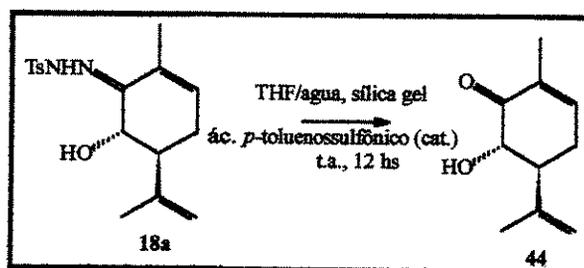


Figura 18: Cromatogramas dos produtos de oxidação 41 e 43

Deste modo, foi possível concluir que sempre que obtivemos a transposição 1,2 da enona houve racemização parcial ou total do centro estereogênico  $\alpha$  à carbonila.

Retomando nossa proposição original (esquema 25) quando citamos que estes derivados  $\alpha'$ -hidroxilados poderiam ser intermediários importantes para a obtenção de outros tipos de compostos que não fossem somente carbonilas transpostas, resolvemos mostrar a versatilidade do método preparando  $\alpha'$ hidroxi enonas. Para tanto, como na literatura<sup>83</sup>, existe um método bastante suave utilizado para clivagem de dimetil hidrazonas à temperatura ambiente, resolvemos testá-lo para nosso de substrato hidroxilado. (esquema 42)



Esquema 42: Obtenção de compostos carbonilados  $\alpha'$  hidroxilados.

O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 20%), fornecendo um único composto que através dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C foi identificado como o produto 44 em 89% de rendimento.

O espectro de I.V. (E.75) apresentou uma banda característica de carbonila  $\alpha,\beta$  insaturada em 1678  $\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.76) apresentou em  $\delta$  1,84 um singlete caracterizando os prótons das duas metilas olefinicas. Em  $\delta$  2,71 um duplo duplo dubleto com constantes de acoplamento de 12,6, 10,7 e 5,4 Hz caracteriza o próton metínico do anel e em  $\delta$  3,80 um singlete largo pode ser atribuído ao próton hidroxílico. O próton carbinólico, um dubleto com constante de acoplamento de 12,6 Hz, aparece em  $\delta$  4,16 e em  $\delta$  6,76, um duplo duplo dubleto com constantes de acoplamentos de 5,7, 2,7 e 1,4 Hz, caracteriza o próton olefinico do anel.

Através do espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H verificou-se que não houve epimerização do centro

carbinólico.

O espectro de R.M.N<sup>13</sup>C (E.77) apresentou sinais referentes a um único isômero. Os principais sinais que caracterizam o produto aparecem em  $\delta$  74,6 e 200,6, referentes aos carbonos carbinólico e da carbonila, respectivamente.

Desse modo, estes substratos tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$  insaturados  $\alpha'$  hidroxilados foram extremamente eficientes na preparação de  $\alpha'$ -hidroxi enonas quirais, já que não foi observada a epimerização do centro carbinólico em C-6.

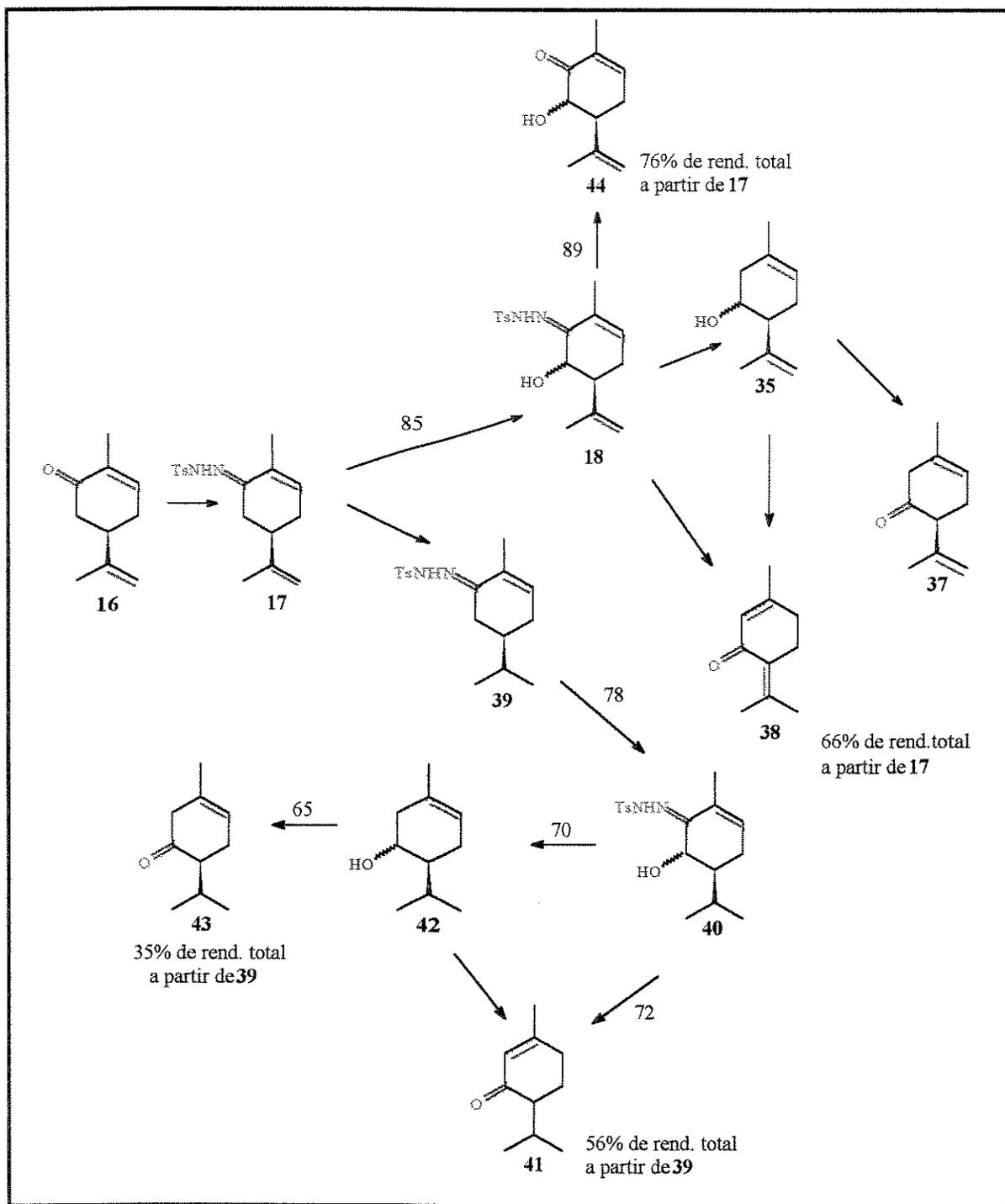
Em resumo, todos esses resultados possibilitaram demonstrar a versatilidade dos compostos tosil hidrazonas  $\alpha'$ -hidroxilados. Assim, a partir de um derivado tosil hidrazona  $\alpha,\beta$  insaturado como **39**, foi possível obter produtos de transposição 1,2 apenas da carbonila (**43**) em 35% de rendimento total (3 etapas), como também o produto de transposição 1,2 da enona (**41**) em 56 % de rendimento total (2 etapas).

Compostos  $\alpha'$ -hidroxi enonas quirais também puderam ser obtidos a partir do derivado tosil hidrazona  $\alpha,\beta$  insaturado **17**, o composto **44** foi preparado em duas etapas em 76 % de rendimento total.

Vale salientar aqui que o derivado  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona  $\alpha,\beta$  insaturado **40** pode ser precursor para preparação de 6-hidroxicarvotanacetona (a  $\alpha'$ -hidroxienona correspondente), um monoterpene natural constituinte do óleo essencial da *Laggera alata* (D. Don) Sch. Bip. ex. Oliv. e que possui um odor doce de grande interesse em fragrâncias e flavorizantes<sup>84a</sup>.

Além disso, a metodologia de transposição 1,2 de enonas mostrou-se bastante simples na preparação da piperitenona **38** e piperitona **41**, os quais são monoterpene naturais de grande interesse também na preparação de flavorizantes<sup>84b</sup>.

O esquema a seguir apresenta estas transformações bem como os seus rendimentos totais.  
(esquema 43)



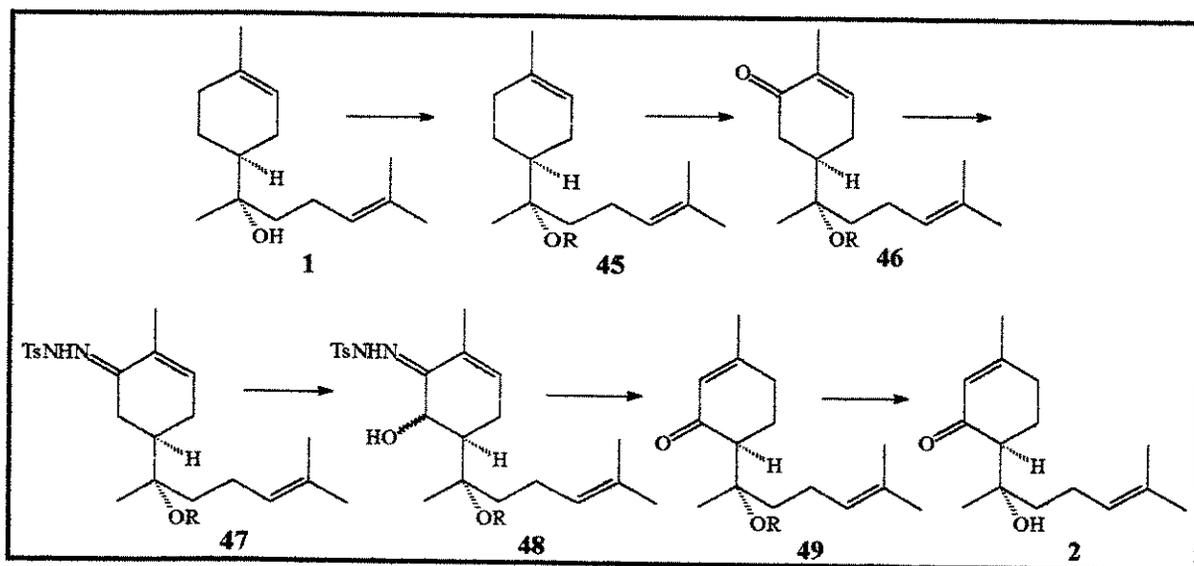
Esquema 43: Esquema geral para transposição 1,2 de carbonila e transposição 1,2 de enonas

## PARTE 2: ESTUDOS PARA A UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE TRANSPOSIÇÃO 1,2 DE ENONAS EM SISTEMAS SESQUITERPÊNICOS

### Tentativas de preparação da hernandulcina a partir do bisabolol

Com a metodologia desenvolvida para a transposição 1,2 de carbonilas  $\alpha,\beta$  insaturadas em sistemas *p*-mentanos como a carvona 16 ou seu derivado hidrogenado, centramos nosso interesse em sua aplicação em sistemas sesquiterpênicos, visando a obtenção da (+) hernandulcina 2 a partir do  $\alpha$ -bisabolol 1. (ver esquema 26, pág. 25).

Para tanto, propusemos a rota sintética descrita no esquema abaixo:



**Esquema 44:** Proposição de síntese da (+)- hernandulcina 2 a partir do  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1  
via transposição 1,2 de enona

Uma primeira etapa chave do esquema acima seria a obtenção da cetona 46 por oxidação

alílica seletiva da dupla endocíclica, a qual por transposição 1,2 de enona *via* intermediário  $\alpha^2$ -hidroxi tosil hidrazona **48** levaria à hernandulcina.

O  $\alpha$ -bisabolol utilizado como material de partida é o principal componente de um óleo essencial, conhecido como óleo de candeia, e obtido de maneira abundante a partir de sua fonte natural (*Vanillosmopsis erythropappa*)<sup>4</sup>.

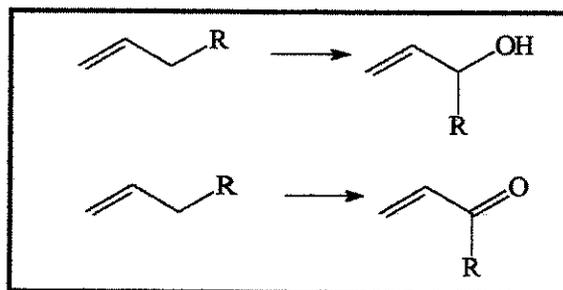
Inicialmente o óleo foi dissolvido em diclorometano, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. A seguir este foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 5%) e o produto foi analisado pelos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C e pela constante física  $\alpha_D$  ( $[\alpha]_D = -54,4$ ; lit<sup>3</sup>  $[\alpha]_D = -55,7$ ) mostrando tratar-se do 4S,1'S (-)-bisabolol **1** (65 % a partir do óleo essencial).

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.78**) apresentou em  $\delta$  1,08 um singlete relativo aos prótons da metila carbinólica e em  $\delta$  1,60, 1,63 e 1,66 três singletos referentes aos prótons metílicos ligados às duplas olefínicas. Os prótons olefínicos aparecem em  $\delta$  5,11 como um tripleto largo com constante de acoplamento de 1,5 Hz para a dupla da cadeia lateral e em  $\delta$  5,35 como um singlete largo caracterizando a dupla endocíclica. A diferenciação entre estes prótons e os prótons das metilas foi possível através dos acoplamentos obtidos pelo espectro bidimensional COSY (**E.80**)

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.79**) apresentou sinais para um único isômero, caracterizando em  $\delta$  74,2 o carbono carbinólico e em  $\delta$  120,6 e 124,7 os carbonos CH das olefinas da parte endocíclica e cadeia lateral, respectivamente.

Como em **1** temos duas duplas igualmente substituídas, mais uma vez estudos sobre oxidações alílicas se fizeram necessários, já que na literatura<sup>85</sup> nada é reportado com relação à seletividade em duplas deste tipo.

As reações envolvendo oxidações alílicas são divididas em dois tipos: reações que produzem álcoois alílicos e reações que fornecem diretamente aldeídos ou cetonas  $\alpha,\beta$ , insaturados<sup>85</sup>. (**esquema 45**)



**Esquema 45:** produtos provenientes de reações de oxidações alílicas

Na maioria das reações de oxidações, a direção da oxidação (regiosseletividade) geralmente depende da estrutura do substrato e do reagente. Para muitos reagentes, este direcionamento é multiplicado em casos onde vários possíveis sítios ativos existem ao redor da dupla ligação<sup>85</sup>.

Poucos métodos existem para a oxidação alílica que permite a obtenção direta de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$  insaturados. Alguns deles ocorrem por uma oxidação inicial fornecendo o álcool alílico, seguida pela segunda oxidação ou etapa de rearranjo oxidativo, e muitos sistemas de reagentes frequentemente fornecem misturas de produtos alcoólicos e carbonílicos<sup>85</sup>.

Os métodos mais importantes para oxidação alílica levando à enonas envolvem reagentes de cromo (VI) ou selênio com algumas referências à paládio, ródio, irídio<sup>85</sup>.

Com reagentes de selênio, especialmente  $\text{SeO}_2$ , embora a regiosseletividade em duplas trissubstituídas tenha sido, inicialmente, proposta ser  $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$ , sabe-se atualmente que ocorrem muitas misturas, com predominância de oxidações em posições metílicas quando o sistema tem certa flexibilidade<sup>86,87</sup>.

Com base nestas informações, resolvemos iniciar nossos estudos com os métodos de oxidação envolvendo reagentes de cromo (VI)<sup>88</sup>.

Os testes foram iniciados com o bisabolol **1**, mas como este tem uma hidroxila terciária e levaria a mais um ânion competitivo na etapa da hidroxilação  $\alpha'$  à tosil hidrazona, resolvemos proteger esse grupo. Por se tratar de uma hidroxila terciária, uma série de tentativas com diversos grupos protetores foram feitos, porém sem muito sucesso. O grupo acetila foi o que se mostrou

mais viável, embora também soubéssemos que este tipo de grupo protetor não poderia ser usado na etapa de hidroxilação. Resolvemos inicialmente utilizá-lo para a otimização da reação de oxidação alílica.

Assim, proteção da hidroxila de **1** com um grupo acetila (anidrido acético/trietilamina/DMAP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2 dias) levou ao produto **45a**, caracterizado por dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C, em 85% de rendimento.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.82**) apresentou em  $\delta$  1,99 um singlete referente aos prótons metílicos do grupo acetila, além dos sinais que caracterizam o bisabolol.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.83**) apresentou sinais referentes a um único composto. Assim, em  $\delta$  20,5 apresentou um sinal referente ao carbono metílico do grupo acetila e em  $\delta$  170,7, um sinal relativo à carbonila do ester.

Os testes para oxidação alílica foram feitos tanto com o bisabolol **1** quanto com bisabolol o protegido **45a**, a fim de verificar a seletividade destas oxidações. Existe um vasto número de exemplos utilizando reagentes de cromo (VI). Assim, escolhemos uma série de sistemas e os resultados estão sumarizados na **tabela VI**:

Tabela VI : Testes para oxidação alílica do  $\alpha$ -bisabolol **1** e de **45a**

	<b>1</b> R=H <b>45a</b> R=Ac	<b>50a</b>	<b>51a</b>
			<b>46a</b>
			<b>52</b>
			<b>53</b>
	<b>Material Partida/Agente oxidante</b>	<b>Condições de Reação</b>	<b>Produtos (%)*</b>
1-	<b>45a/ CrO<sub>3</sub></b> <sup>89</sup> 5eq 7eq. 10eq	Ac <sub>2</sub> O, AcOH, t.a,5hs	recuperação de <b>45a</b> <b>50a</b> (8) e <b>51a</b> (24) <b>46a</b> (32)
2-	<b>45a/ t-BuCrO<sub>3</sub></b> <sup>90</sup>	Ac <sub>2</sub> O, AcOH; CCl <sub>4</sub> , refluxo	recuperação de <b>45a</b>
3-	<b>45a/ CrO<sub>3</sub>/t-BuOOH</b> <sup>91</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ,t.a., 10hs	<b>50a</b> (15)
4-	<b>45a/ t-BuCrO<sub>3</sub>/t-BuOOH</b> <sup>91</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, t.a.	<b>50a</b> (15) e <b>51a</b> (25)
5-	<b>45a/ Cr(CO)<sub>6</sub>/t-BuOOH</b> <sup>92</sup>	CH <sub>3</sub> CN; t.a-refluxo 10hs;	recuperação de <b>45a</b>
6-	<b>45a/PDC/t-BuOOH</b> <sup>93</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , t.a., 10hs	<b>50a</b> (10)
7-	<b>1/PCC/celite</b> <sup>94</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , refluxo, 4hs	<b>52</b> (70) e <b>53</b> (12)
8-	<b>1/ CrAPO-5/t-BuOOH</b> <sup>95</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl,80°C, 24hs	recuperação de <b>1</b>

\* Rendimentos correspondem aos produtos após purificação por coluna.

Os primeiros testes foram feitos com trióxido de cromo (VI) numa mistura de anidrido acético e ácido acético, já que na literatura<sup>89</sup> relata-se que este tipo de sistema é utilizado com sucesso frente aos sistemas trióxido de cromo/piridina<sup>96</sup> e trióxido de cromo/ácido acético<sup>97</sup> para a obtenção de enonas (entrada **1**, tabela VI).

As reações foram testadas variando-se a quantidade de equivalentes do agente oxidante.

Assim, com 7 equivalentes conseguimos verificar, após purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 15%), a formação de dois compostos que após análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H foram identificados como os produtos **50a** e **51a** provenientes de epoxidação das duplas olefinicas.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.84**) para o composto menos polar **50a**, apresentou em  $\delta$  1,31 e 1,34 dois singletos referente aos prótons da metila do epóxido e dos prótons da metila ligada ao carbono C-OAc, respectivamente, e outros três singletos em  $\delta$  1,61, 1,68 e 1,99 relativos aos prótons metílicos da dupla olefinica, da cadeia lateral e do grupo acetila, respectivamente. Além destes, apresentou em  $\delta$  2,99 um dubleto com constante de acoplamento de 5,1 Hz caracterizando o próton do anel oxirano em  $\beta$  (houve seletividade de face na formação deste epóxido, com formação apenas do epóxido  $\beta$  - explicações mais detalhadas serão fornecidas na parte 3). Em  $\delta$  5,09 observou-se um tripleto largo com constante de acoplamento de 1,5 Hz referente ao próton olefinico da dupla ligação da cadeia lateral.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.85**) para o composto mais polar **51a**, apresentou em  $\delta$  1,27, 1,28 e 1,33 três singletos referentes aos prótons das metilas ligadas aos epóxidos da cadeia lateral e do anel respectivamente, em  $\delta$  2,40 um tripleto com constante de acoplamento de 6,7 Hz, referente ao próton metínico do anel oxirano da cadeia lateral e em  $\delta$  2,99 um duplo dubleto com constantes de acoplamentos de 5,1 e 2,1 Hz, caracterizando o próton metínico do epóxido do anel (H em  $\alpha$ , novamente foi verificada a seletividade de face para o epóxido do anel). Além disso, verificou-se ausência dos sinais que caracterizam os prótons olefinicos.

Foi verificado, através de C.C.D., que o primeiro produto a se formar era o epóxido do anel, ou seja o **50a**. À medida que se mantinha a reação a fim de se observar se haveria formação de produtos de oxidação alílica, o diepóxido **51a** acabava se formando e ao final era isolado em maior quantidade.

A utilização de 10 equivalentes do agente oxidante levou a um produto que após análise dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C foi identificado como o produto **46a**, proveniente da oxidação alílica da dupla endocíclica.

O espectro de I.V. (**E.86**) apresentou uma banda em  $1728\text{ cm}^{-1}$  característica de C=O

de éster e em  $1676\text{ cm}^{-1}$  uma outra banda característica de carbonila de cetona  $\alpha,\beta$  insaturada.

O espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.87) apresentou em  $\delta$  1,43 um singlete referente aos prótons da metila ligada ao carbono C-OAc e em  $\delta$  1,59, 1,68 e 1,78 outros três singletos referentes aos prótons das metilas da cadeia lateral e do anel, respectivamente. O sinal referente aos prótons da metila do acetato aparece duplicado em  $\delta$  1,99 e 2,00. Os demais sinais que caracterizam o composto 46a aparecem em  $\delta$  5,10, um singlete largo referente ao próton olefínico da cadeia lateral e em  $\delta$  6,75 um outro singlete largo relativo ao próton olefínico do anel. A desblindagem deste último, comparado com o seu deslocamento químico no material de partida ( $\delta$  5,36), é coerente com o valor esperado para um próton olefínico  $\beta$  carbonílico, indicando que a oxidação ocorreu no carbono 6 do anel. Apesar de uma duplicação dos sinais dos prótons da metila do acetato, o espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  aparentemente mostrou tratar-se de um único isômero.

O espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.88) apresentou a maioria dos sinais duplicados, sugerindo que o composto 46a foi obtido como uma mistura de epímeros. Assim, os principais sinais de carbonos que caracterizam a enona aparecem em  $\delta$  144,5 e 145,0, relativos aos carbonos CH olefínicos do anel, que também apresentam uma desblindagem grande quando comparados ao material de partida (120,5), e em  $\delta$  199,8 e 200,2 relativos aos carbonos das carbonilas  $\alpha,\beta$  insaturadas para os dois isômeros.

Todos os demais sinais foram atribuídos com o auxílio dos espectros bidimensionais de COSY e HETCOR.

Análise por cromatografia gasosa confirmou a presença dos dois epímeros. (fig.19)

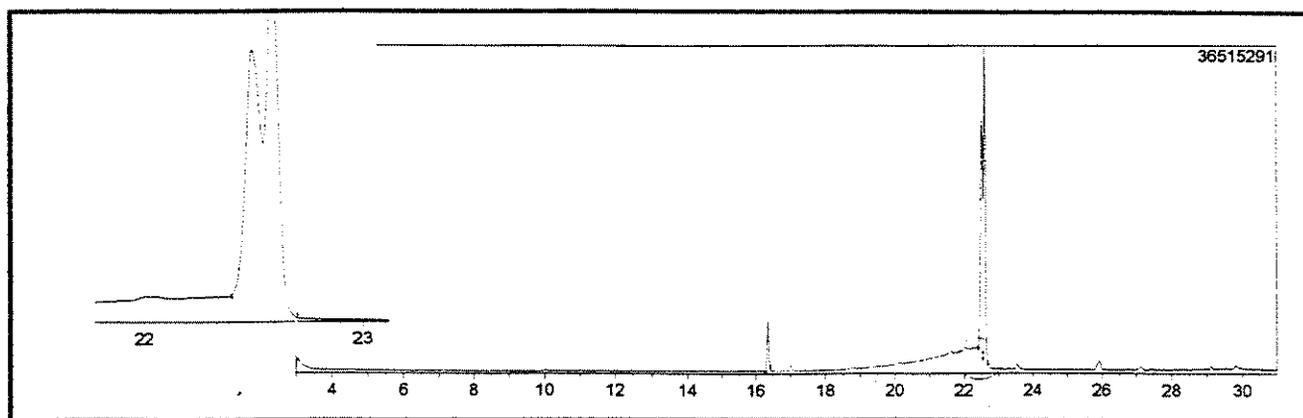


Figura19: Cromatograma da enona 46a

A isomerização da dupla ligação pode ser explicada pela proposta mecanística destas oxidações alílicas, onde provavelmente há a formação de um intermediário radicalar ou catiônico. Pelo tipo de estrutura envolvida isto pode levar à oxidação dos dois carbonos, como mostrado abaixo, fornecendo o produto oxidado como uma mistura de epímeros.

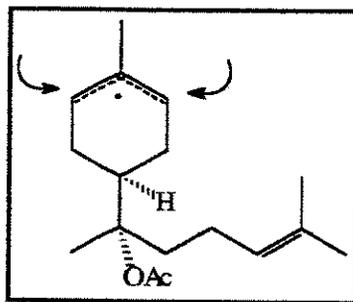


Figura 20: Intermediário radicalar nas reações alílicas

Pouquíssimas referências na literatura fazem menção a esse fato em esqueletos p-mentânicos. Uma indicação relacionada ao limoneno (auto oxidação) foi encontrada<sup>98</sup>.

Com quantidades maiores de  $\text{CrO}_3$  ocorre decomposição total do material no meio reacional.

Mais recentemente, os métodos para oxidação alílica que têm sido desenvolvidos visam utilizar condições mais suaves, empregando menores quantidades de reagentes de cromo. Isto é devido a dois fatores principais: a sua alta toxicidade e a conhecida dificuldade em se fazer o tratamento do meio reacional para retirar o produto de interesse<sup>91-94,99</sup>.

Dentro deste contexto, Muzart<sup>91, 100</sup> e outros<sup>92-94,99</sup> propuseram a utilização de excesso de hidroperóxido de *t*-butila como agente cooxidante na presença de quantidades catalíticas de reagentes de cromo (VI) e mesmo de outros metais<sup>95,101</sup>. Além das vantagens acima citadas, foi observado que nesses tipos de reações a quantidade de produtos provenientes de epoxidação eram bem menores. No entanto, em nossos estudos os testes realizados com reagentes como trióxido de cromo<sup>91</sup>, cromato de *t*-butila<sup>91</sup> e hexacarbonila de cromo VI<sup>92</sup> em presença de hidroperóxido de *t*-butila (entrada 3,4 e 5 da tabela VI) também levaram aos produtos provenientes da

epoxidação de uma ou das duas duplas ligações, ou seja, aos produtos **50a** e **51a**, ou então não levaram a reação.

Uma outra alternativa empregada foi a utilização de dicromato de piridinium (PDC)<sup>93</sup> e clorocromato de piridinium (PCC)<sup>94</sup> com hidropéroxido de *t*-butila. Um teste feito com um desses reagentes (**entrada 6, tabela VI**), forneceu o produto proveniente da epoxidação da dupla endocíclica. Quando os testes foram realizados com o bisabolol **1 (entrada 7)** estes mostraram dois compostos que, após purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) e análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H, R.M.N.<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR, foram identificados como os provenientes da epoxidação da dupla da cadeia lateral com concomitante abertura deste epóxido, levando aos produtos tetraidrofurânicos **52** (como uma mistura de diastereoisômeros) e **53**.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.92**) para o produto menos polar **52** apresentou apenas um sinal em  $\delta$  1,65 como um singleto referente a três prótons na região que caracteriza prótons metílicos ligados à olefinas. Entretanto, apresentou outros três singletos em  $\delta$  1,11, 1,12 e 1,21 sugerindo prótons metílicos de carbonos ligados à C-heteroátomo ou C-OH. Na região de prótons olefinicos apresentou apenas um sinal em  $\delta$  5,38, como um singleto largo, referente ao próton da dupla endocíclica. A verificação da ausência de sinal que caracteriza o próton da dupla da cadeia lateral, juntamente com os dois sinais de CH observados em  $\delta$  3,69-3,76 como um multipletto e em  $\delta$  3,78 como um triplete com constante de acoplamento de 6,3 Hz sugerem que houve a ciclização da cadeia inferior do sistema *p*-mentânico, formando dois epímeros tetraidrofurânicos.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.93**) apresentou sinais referentes aos dois isômeros. Os carbonos metílicos do anel tetraidrofurânico aparecem em  $\delta$  83,9 e 85,9 para os dois isômeros, enquanto que os carbonos quaternários deste mesmo anel aparecem em  $\delta$  85,1 e 85,2 carbonos. Os sinais em  $\delta$  120,5 e 120,6 foram atribuídos aos carbonos CH olefinicos do anel cicloexênico para os dois isômeros.

Com o auxílio do espectro bidimensional de COSY (**E.94**) foi possível diferenciar os prótons metílicos do anel tetraidrofurânico para os dois isômeros, já que neste experimento observou-se que apenas um dos prótons apresenta acoplamento a longa distância com os prótons

da metila ligada diretamente ao anel tetraidrofurânico. Assim sugerimos que o epímero que apresenta essa característica é aquele que tem os dois substituintes maiores do anel tetraidrofurânico em cis. (fig.21)

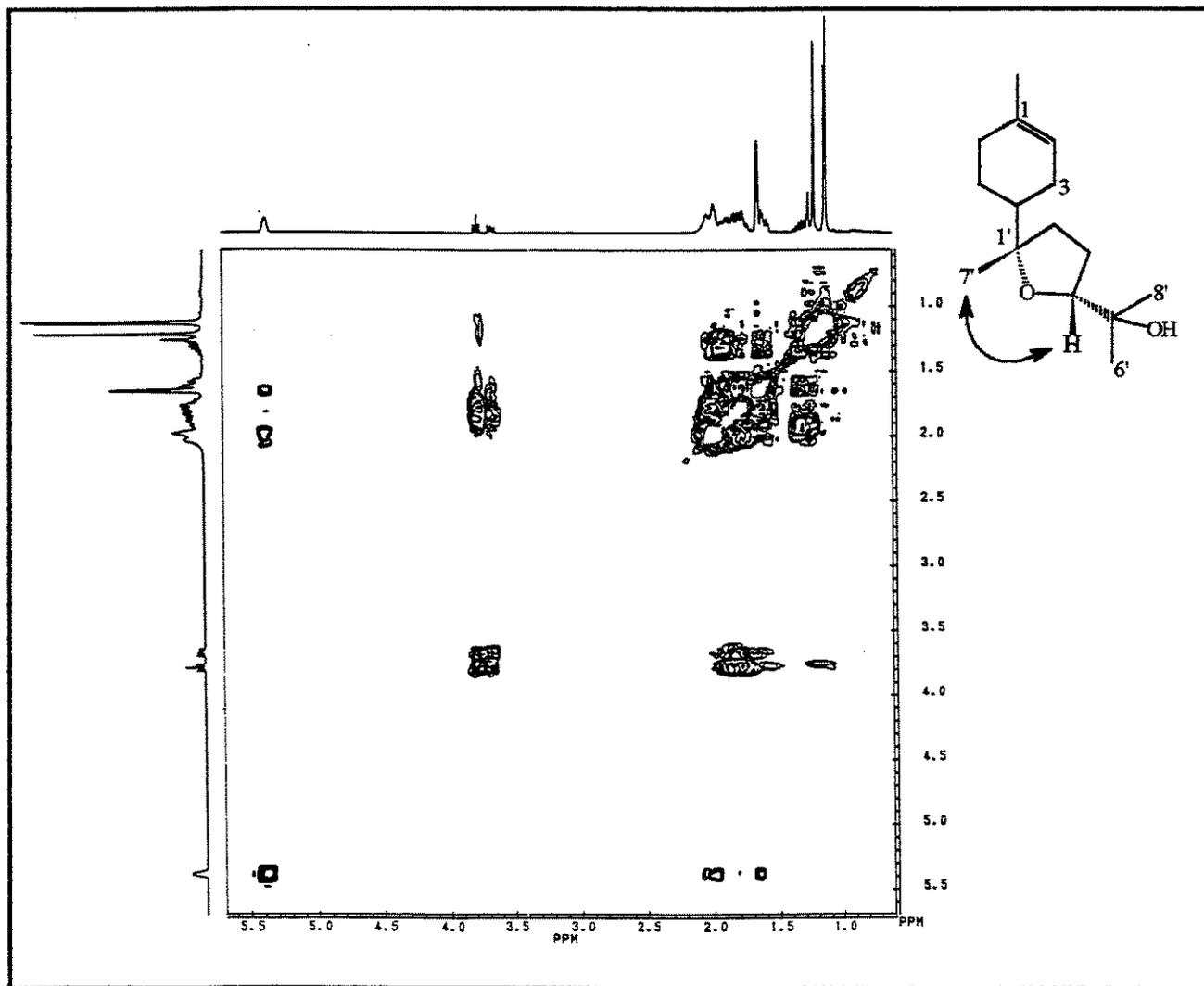


Figura 21: Espectro bidimensional de COSY para o composto 52.

Os demais sinais de carbono foram atribuídos com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR (E.95).

Com os dados espectrais obtidos e comparação com modelos da literatura<sup>102</sup> o composto 52 foi totalmente caracterizado.

O espectro de I.V. (E.96) para o produto mais polar 53 apresentou uma banda de absorção em 1769 caracterizando uma carbonila de lactona de cinco membros, e não apresentou nenhuma banda que caracterizasse hidroxilas.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.97) apresentou apenas dois singletos, em  $\delta$  1,34 e 1,66 referentes à prótons de metilas ligadas a C-heteroátomo e à olefina, respectivamente. Propondo a estrutura 53 para este composto, verificamos que os prótons metilênicos do anel tetraidrofurânico apresentam uma desblindagem quando comparados aos do composto anterior 52. Assim, em  $\delta$  2,15 aparecem os prótons  $\beta$  à carbonila da lactona como um duplo triplete com constantes de acoplamentos de 12,5 e 9,0 Hz, e em  $\delta$  2,55 e 2,65 dois duplos duplos dubletos com constantes de acoplamentos de 18, 9,5 e 4,5 Hz, podem ser atribuídos aos prótons metilênicos  $\alpha$  à carbonila.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.98) para o produto mais polar 53 apresentou sinais para um único isômero. Os sinais referentes aos carbonos metilênicos do anel tetraidrofurânico aparecem em  $\delta$  29,1 e 31,4. O sinal para o carbono olefínico CH do anel aparece em  $\delta$  119,4, e os sinais em  $\delta$  89,1 e 176,8 foram atribuídos aos carbonos quaternários da lactona, este último sendo referente à carbonila.

O espectro de massa (E.99) apresentou um íon molecular em  $m/z$  194, coerente com o valor esperado para este composto.

Ainda em relação aos testes para oxidação alílica de 1 realizados com reagentes de cromo e hidroperóxido de *t*-butila (tabela VI), uma tentativa com os reagentes aluminofosfato de cromo - CrAPO-5-<sup>95</sup> (entrada 8, tabela VI), nos levou a total recuperação do material de partida, mesmo após 24 horas de reação.

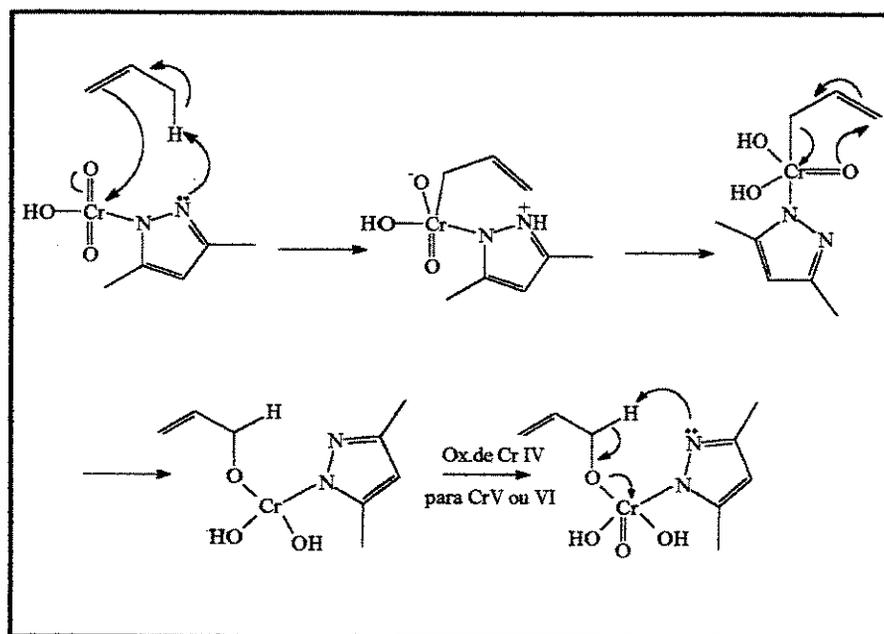
Neste primeiro conjunto de testes realizados para oxidações alílicas, verificou-se que a epoxidação acabava sendo preferencial e, ainda, que existia uma certa seletividade a favor da dupla endocíclica, primeira a se formar (com alguma seletividade de face). A única vez que conseguimos o produto 46 foi com o reagente de trióxido de cromo em ácido acético e anidrido acético, mas este foi obtido em baixo rendimento e foi proveniente da isomerização da dupla ligação endocíclica.

De posse destes resultados, outros tipos de agentes oxidantes foram estudados a fim de se

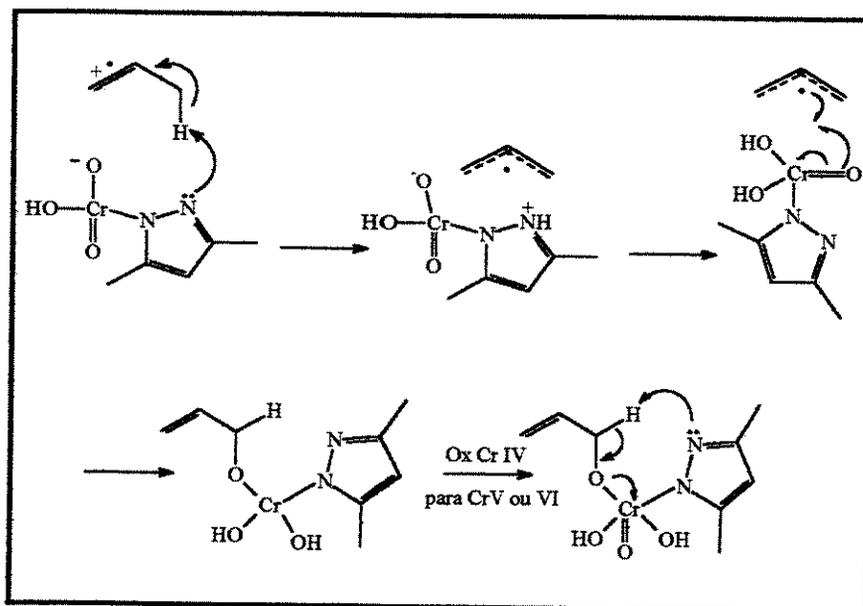
tentar melhorar o rendimento na obtenção da cetona conjugada **46**, e também verificar se era possível evitar a isomerização da dupla endocíclica.

O complexo de  $\text{CrO}_3$ /3,5-dimetil pirazol, desenvolvido por Corey e colaboradores<sup>103</sup>, tem sido utilizado com sucesso em oxidações alílicas, fornecendo cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas. O primeiro a empregá-lo com esta finalidade foi Salmond<sup>104</sup>, conduzindo oxidações alílicas em esteróides com um grande excesso deste reagente.

Foi observado que este tipo de complexo, quando comparado com outros reagentes de cromo (VI), promove um grande aumento na velocidade de reação. Este fato se deve ao aumento da solubilidade do reagente no meio reacional, e à participação de par de elétrons do núcleo do pirazol<sup>85</sup>. Duas propostas mecanísticas foram sugeridas para este complexo, como mostrado a seguir: (esquemas **46 a e b**)

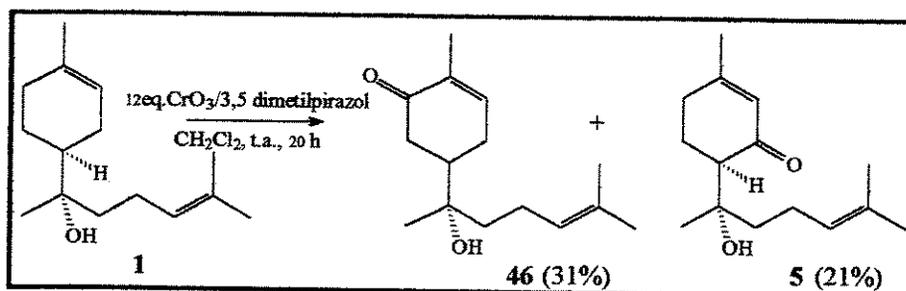


**Esquema 46a:** Mecanismo iônico para oxidação com complexo de Cromio/dimetilpirazol



**Esquema 46b:** Mecanismo cátion radicalar para oxidação alílica

Desse modo, resolvemos testar este tipo de reagente com o bisabolol **1**. A reação foi conduzida conforme esquema abaixo<sup>105</sup>, utilizando o 3,5 dimetil pirazol previamente preparado<sup>106</sup>.



**Esquema 47:** Oxidação do bisabolol **1** com complexo de trióxido de cromo/dimetil pirazol

O complexo foi gerado *in situ* a  $-20^{\circ}\text{C}$  levando aproximadamente 15 minutos para a sua formação antes da adição do substrato. A purificação do bruto reacional por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu dois produtos majoritários que após análise dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N<sup>1</sup>H, R.M.N<sup>13</sup>C, COSY e HETCOR, foram identificados como as duas cetonas **46** e **5**, provenientes da oxidação alílica da dupla endocíclica em 31 e 21%, respectivamente.

Assim, para a fração menos polar, a *epi*-hernandulcina **5**, o espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.100**) apresentou em  $\delta$  1,13 um singlete referente aos prótons da metila ligado ao carbono carbinólico, e outros três singletos em  $\delta$  1,54, 1,60 e 1,89 referentes aos prótons das metilas ligadas às duplas olefinicas. Os prótons olefinicos aparecem em  $\delta$  5,02 para a cadeia lateral, multipletto, e em  $\delta$  5,79, singlete largo, para a dupla olefinica do anel. Este último valor está coerente para um próton olefinico  $\alpha$  à carbonila.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.101**) apresentou sinais relativos a um único isômero. Os sinais dos carbonos que caracterizam o composto **5** aparecem em  $\delta$  127,4, referente ao carbono olefinico CH do anel, e em  $\delta$  163,5 para o carbono olefinico C<sub>o</sub> do anel. A desblindagem destes carbonos quando comparados com os valores do material de partida (120,6 e 134,2, para CH e C<sub>o</sub> olefinicos, respectivamente) caracterizam a oxidação no carbono 3 do anel. Além destes, o sinal em  $\delta$  55,6 caracteriza o carbono metínico do anel  $\alpha$  à carbonila, também com uma grande desblindagem em relação ao seu valor no material de partida (40,4), e o sinal em  $\delta$  203,6 caracteriza o carbono da carbonila  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada.

Através das correlações obtida nos espectros bidimensionais de COSY (**E.102**) e HETCOR (**E.103**) foi possível a diferenciação dos prótons metilênicos da cadeia lateral e do anel, além dos prótons das metilas.

Os dados espectroscópicos foram concordantes com os apresentados na literatura<sup>9</sup> para a *epi* hernandulcina, bem como o valor da sua constante física  $[\alpha]_D$  de  $-127^\circ$  (lit.<sup>9</sup>  $[\alpha]_D = -133^\circ$ )

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (**E.104**) para a fração mais polar, composto **46**, apresentou sinais duplicados em  $\delta$  1,17 e 1,18, dois singletos, relativos aos prótons da metila ligada ao carbono carbinólico. Em  $\delta$  5,12 apresentou um multipletto referente ao próton olefinico da cadeia lateral e em  $\delta$  6,78 um triplete largo, com constante de acoplamento de 6,5 Hz, referente ao próton olefinico do anel. A desblindagem deste último confirma um próton olefinico  $\beta$  à carbonila.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (**E.105**) apresentou sinais duplicados referentes a dois isômeros. Os carbonos CH olefinicos do anel aparecem em  $\delta$  145,2 e 145,5 e os C<sub>o</sub> olefinicos em  $\delta$  135,4 e 135,5. A grande desblindagem observada para o CH olefinico e a não alteração do valor do C<sub>o</sub> olefinico em relação ao material de partida confirma a carbonila no carbono 6 (considerando

numeração do material de partida) do anel. O carbono olefínico CH da cadeia lateral aparece em  $\delta$  124,0. Os sinais em  $\delta$  200,6 e 200,8 caracterizam o carbono da carbonila para os dois epímeros.

Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa para o composto **46** mostra dois picos, cujos íons moleculares são coerentes aos esperados, corroborando os resultados anteriormente obtidos. (fig.22)

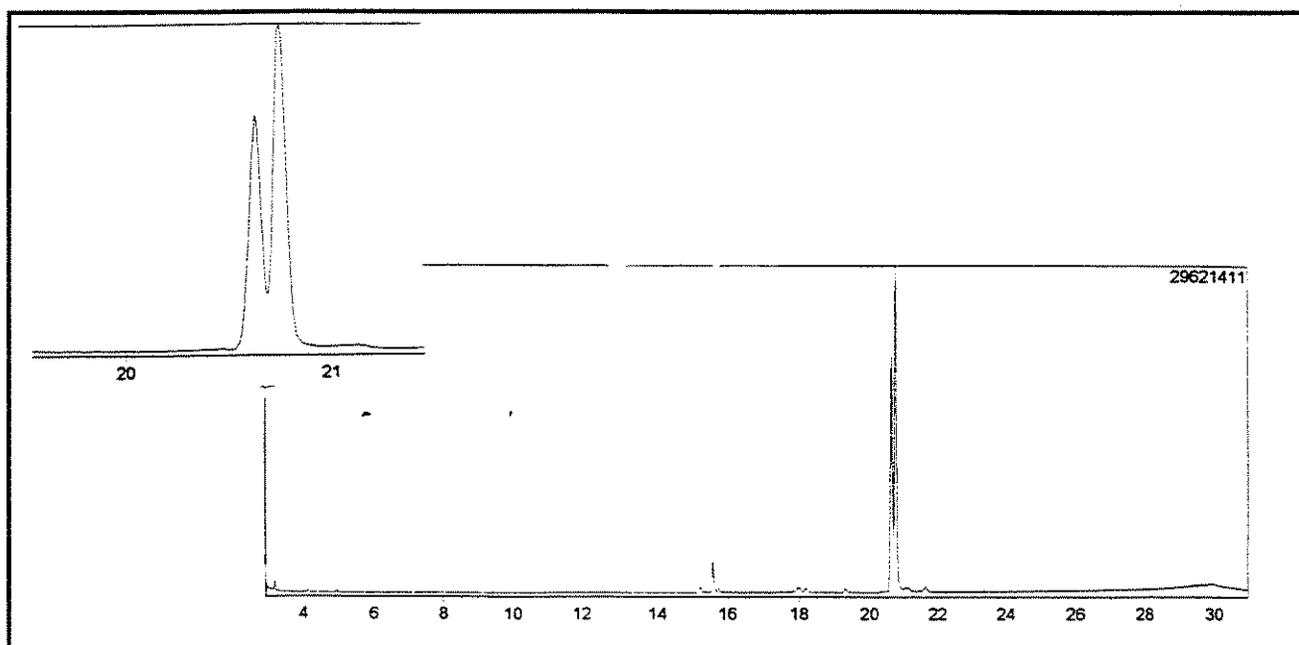


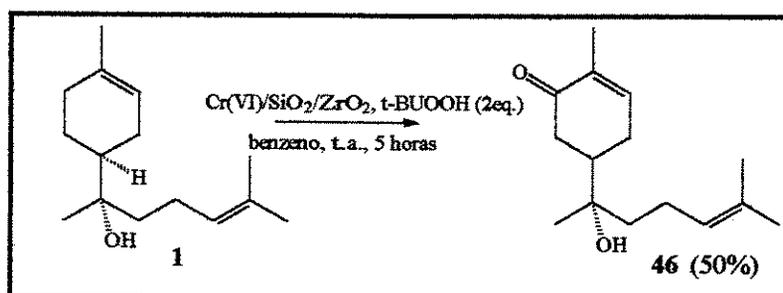
Figura 22: Cromatograma para o composto **46**

Com estes resultados, mais uma vez foi constatada a isomerização da dupla ligação do anel, mostrando que provavelmente o mecanismo *via* um cátion radical (**esquema 46b**) foi mais favorável.

Estudos, iniciados em 1991, conduzidos no I.Q./ UNICAMP, demonstraram que sílica modificada com óxido de zircônio (IV) era muito eficiente para adsorver Cr(VI) de soluções aquosas ácidas<sup>107</sup>.

Desse modo, resolvemos testar como este tipo de sílica quimicamente modificada com cromo adsorvido se comportaria frente ao bisabolol **1** se utilizada em condições catalíticas com hidroperóxido de *t*-butila. Vários tipos de solventes como diclorometano, clorobenzeno e benzeno

foram testados, bem como variações na razão molar do hidroperóxido de *t*-butila (0-4 eq.), e os melhores resultados, em termos de oxidação alílica, foram obtidos utilizando 2 equivalentes de hidroperóxido de *t*-butila em benzeno à temperatura ambiente, conforme esquema abaixo:



**Esquema 48:** Oxidação do bisabolol 1 com Cr(VI)/SiO<sub>2</sub>/ZrO<sub>2</sub>

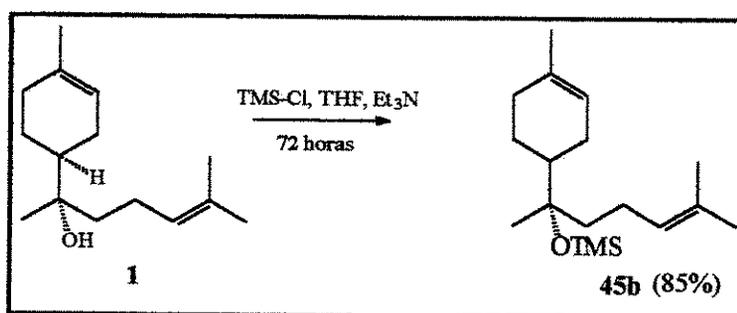
Esta reação nos permitiu a obtenção da enona desejada 46 em rendimentos, da ordem de 50%, superiores aos anteriormente conseguidos com os outros reagentes, porém também como uma mistura de epímeros. Estudos com este tipo de reagente conduzidos em nosso laboratório demonstraram uma série de fatos interessantes<sup>108</sup>. Um deles foi a alta regioseletividade observada neste tipo de esqueleto *p*-mentânico, não sendo constatados produtos referentes à oxidação nas posições metílicas. Um outro ponto importante a ser destacado foi a alta seletividade deste reagente com relação às duas posições metilênicas do anel, favorecendo a posição C-6 (numeração no material de partida), fato não observado com outros reagentes de cromo.

Nos estudos efetuados de oxidação alílica, sempre obtivemos a cetona 46 desejada como uma mistura de epímeros no carbono metínico do anel, provenientes da isomerização da dupla endocíclica.

As tentativas de separação destes epímeros foram sem sucesso, no entanto decidimos assim mesmo desenvolver a sequência sintética para a obtenção da (+)-hernandulcina (esquema 44), pois acreditávamos que nas etapas seguintes esta separação, embora levasse a um decréscimo grande do rendimento, seria possível.

Deste modo, como já anteriormente mencionado, precisávamos de um grupo protetor que fosse resistente às condições de hidroxilação.

Assim, levando em consideração os testes realizados anteriormente em nossos estudos de oxidação alílica, e sabendo que o O-acetil não seria viável para as etapas posteriores, decidimos adotar, em primeira instância, o grupo trimetil silil como protetor da hidroxila terciária. Embora soubéssemos que este grupo protetor não é muito resistente, este foi utilizado como grupo protetor de hidroxilas terciárias sem problemas em uma série de reações inclusive com BuLi<sup>13, 109</sup>. A reação de proteção foi feita como mostrado no esquema abaixo:



Esquema 49: Proteção da hidroxila do bisabolol 1

O produto foi caracterizado pelos dados espectroscópicos de R.M.N. <sup>1</sup>H e R.M.N. <sup>13</sup>C.

O espectro de R.M.N. <sup>1</sup>H (E.107) apresentou em  $\delta$  0,11 um singlete característico dos prótons das metilas ligadas ao silício e em  $\delta$  1,14 um outro singlete referente aos prótons da metila ligada ao C-OTMS, além dos demais sinais que caracterizam o composto 45b.

O espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (E.108) apresentou sinais para um único isômero. O sinal que caracteriza os carbonos das metilas ligadas ao silício aparece em  $\delta$  2,35 e o carbono ligado diretamente ao silil éter em  $\delta$  76,6.

O cromatograma acoplado à espectrometria de massa apresentou um único pico de retenção cujo íon molecular foi coerente com o esperado para o composto 45b.

O bisabolol protegido 45b foi submetido à oxidação alílica pelo mesmo procedimento efetuado com o composto 1, utilizando Cr(VI)/SiO<sub>2</sub>/ZrO<sub>2</sub>, e foi obtido um produto que por análise dos dados espectroscópicos de R.M.N. <sup>1</sup>H, R.M.N. <sup>13</sup>C e E.M., foi identificado como a cetona desejada 46b, em 51% de rendimento.

O espectro de R.M.N. <sup>1</sup>H (E.110) apresentou em  $\delta$  0,11 um singlete característico dos

prótons das metilas ligadas ao silício, em  $\delta$  1,60, 1,68 e 1,77 outros três singletos referentes aos prótons das metilas da dupla endocíclica e da dupla da cadeia lateral, respectivamente. Em  $\delta$  1,20 e 1,21 apresentou um sinal duplicado, referente aos prótons da metila ligada ao C-OTMS. Além destes, em  $\delta$  5,10 observa-se um tripleto com constante de acoplamento de 6,9Hz, caracterizando o próton olefinico da dupla da cadeia lateral e em  $\delta$  6,76 atribuído ao próton olefinico do anel um singlete largo. Novamente a grande desblindagem deste último próton foi coerente para a oxidação no carbono 6 do anel. (numeração referente ao material de partida)

O espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.111) apresentou sinais duplicados referentes a dois isômeros. Os deslocamentos químicos que caracterizam o composto **46b** aparecem em  $\delta$  2,28 e 2,30, relativos aos carbonos das metilas ligadas ao silício, e em  $\delta$  76,5 e 76,6 referentes aos carbonos Co ligados ao O-silício. Os carbonos que caracterizam a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada aparecem em  $\delta$  135,1 e 135,3, carbonos olefinicos Co do anel,  $\delta$  145,6 e 145,9 carbonos CH olefinicos do anel (novamente apresentando uma grande desblindagem em relação ao valor no material de partida), além dos carbonos referentes às carbonilas em  $\delta$  201,4 e 201,5.

O cromatograma para a cetona **46b**, feito nas mesmas condições para os compostos anteriores, apresentou apenas um pico, não tendo ocorrido, neste caso, separação dos isômeros. (fig.23)

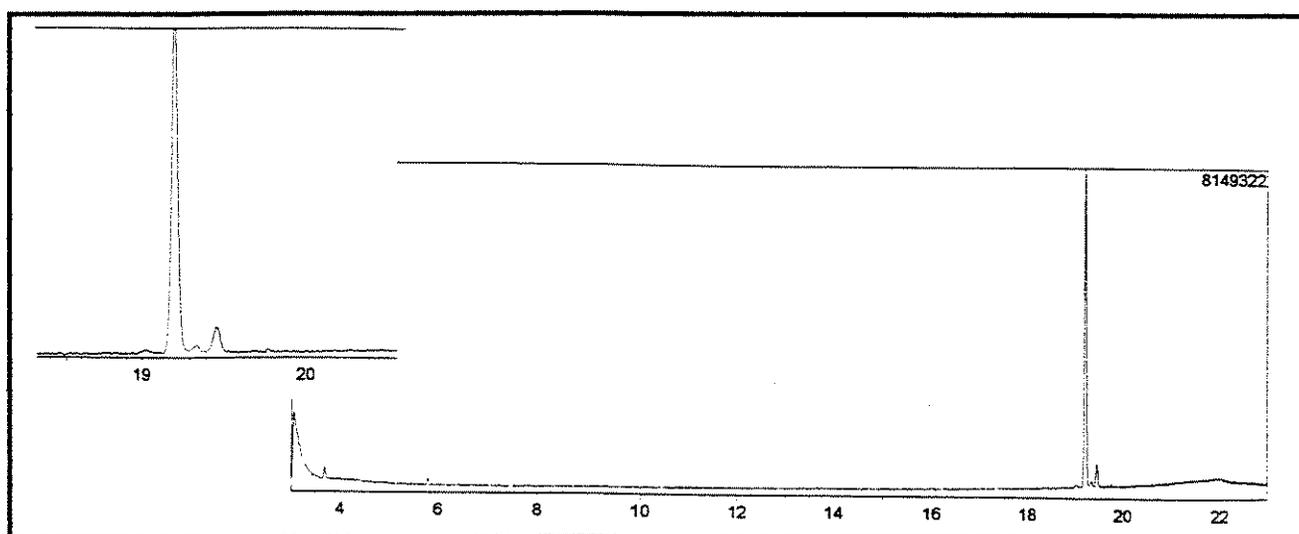
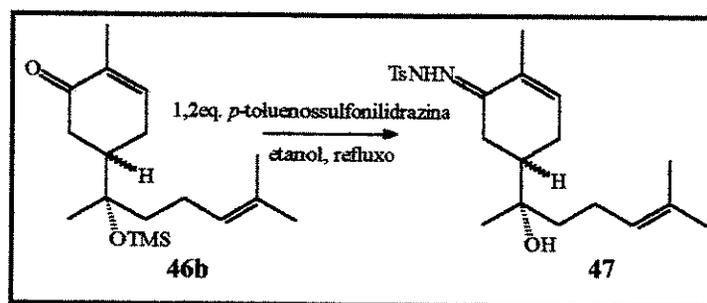


Figura 23: Cromatograma para a cetona **46b**

A etapa seguinte seria a derivatização do composto **46b** para sua respectiva tosil hidrazona, e esta foi feita conforme esquema abaixo:



Esquema 50: Preparação do derivado tosil hidrazona **47**

Purificação do bruto da reação por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 20 %) levou a um composto, que por análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.  $^1\text{H}$  e R.M.N.  $^{13}\text{C}$ , foi identificado como o derivado tosil hidrazona **47**, contendo o grupo hidroxila terciário desprotegido (65% de rendimento).

O espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.113) não apresentou os sinais que caracterizam os prótons das metilas ligadas ao silício, porém apresentou dois sinais de em  $\delta$  1,11 e 1,15 referentes aos dois singletos que caracterizam os prótons da metila carbinólica dos dois isômeros. Em  $\delta$  7,28 e 7,86 apresentou dois dubletos com constantes de acoplamentos de 8,2 Hertz cada, referentes aos prótons do anel aromático da tosil hidrazona. Os prótons olefinicos aparecem em  $\delta$  5,07, um tripleto com constante de acoplamento de 6,4 Hz para o próton da cadeia lateral, e em  $\delta$  6,04, um tripleto com constante de acoplamento de 6,7 Hz, referente ao próton do anel.

O espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.114) apresentou sinais duplicados referentes a dois isômeros. Os sinais referentes à tosil hidrazona aparecem em  $\delta$  128,2 e 129,3 caracterizando os carbonos CH do anel aromático. Em  $\delta$  155,1 e 155,2, com sinais duplicados, o carbonoda hidrazona (C=N). Os carbonos carbinólicos aparecem em  $\delta$  73,5 e 73,6 .

A constatação de que somente a hidrazona com estereoquímica E foi formada foi feita da mesma maneira já mencionada para o derivado da carvona **17**, ou seja, através do deslocamento químico do carbono  $\alpha$  ao C=N. Assim, o valor para este carbono  $\alpha$  à carbonila (38,8 e 39,3 em

**46b)** sofreu uma grande blindagem quando  $\alpha$  à hidrazona aparecendo em  $\delta$  25,2 e 25,4 em **47**. isto está coerente com a estereoquímica E da tosil hidrazona.

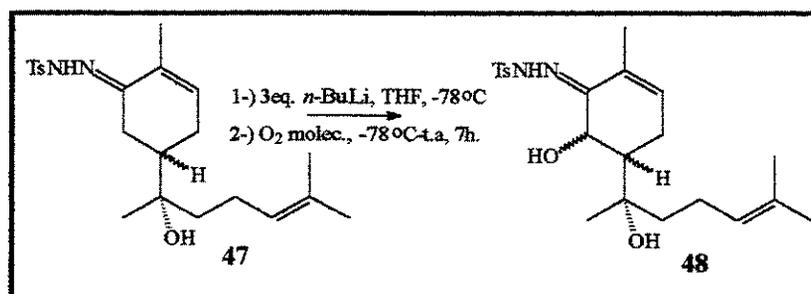
O cromatograma para este produto **47** apresentou somente um pico.

Outras tentativas, como diminuição da temperatura do meio reacional para obtenção da tosil hidrazona foram efetuadas, porém nunca conseguimos o produto derivado protegido.

Pela experiência anterior da proteção dos compostos  $\alpha'$ hidroxilados derivados da carvona **18**, já sabíamos que seria difícil fazermos a proteção do grupo hidroxila em presença da tosil hidrazona, pois como já discutido o nitrogênio sempre se mostrava mais nucleofílico.

Desse modo, resolvemos preparar o derivado tosil hidrazona diretamente da enona **46**. A reação foi feita da mesma maneira indicada no esquema **49**, levando a um produto que após análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C e E.M. foi identificado como o composto **47** em 75% de rendimento.

Após a obtenção do composto **47**, este foi submetido às condições de  $\alpha'$ hidroxilação, conforme esquema abaixo:



**Esquema 51:** Preparação do derivado hidroxilado **48**.

Pela utilização de 3eq. de *n*-BuLi, a formação do ânion pôde ser evidenciada pela coloração vermelha do meio reacional, porém após borbulhamento de oxigênio, o bruto da reação se mostrou como uma mistura complexa de produtos, de difícil separação e identificação.

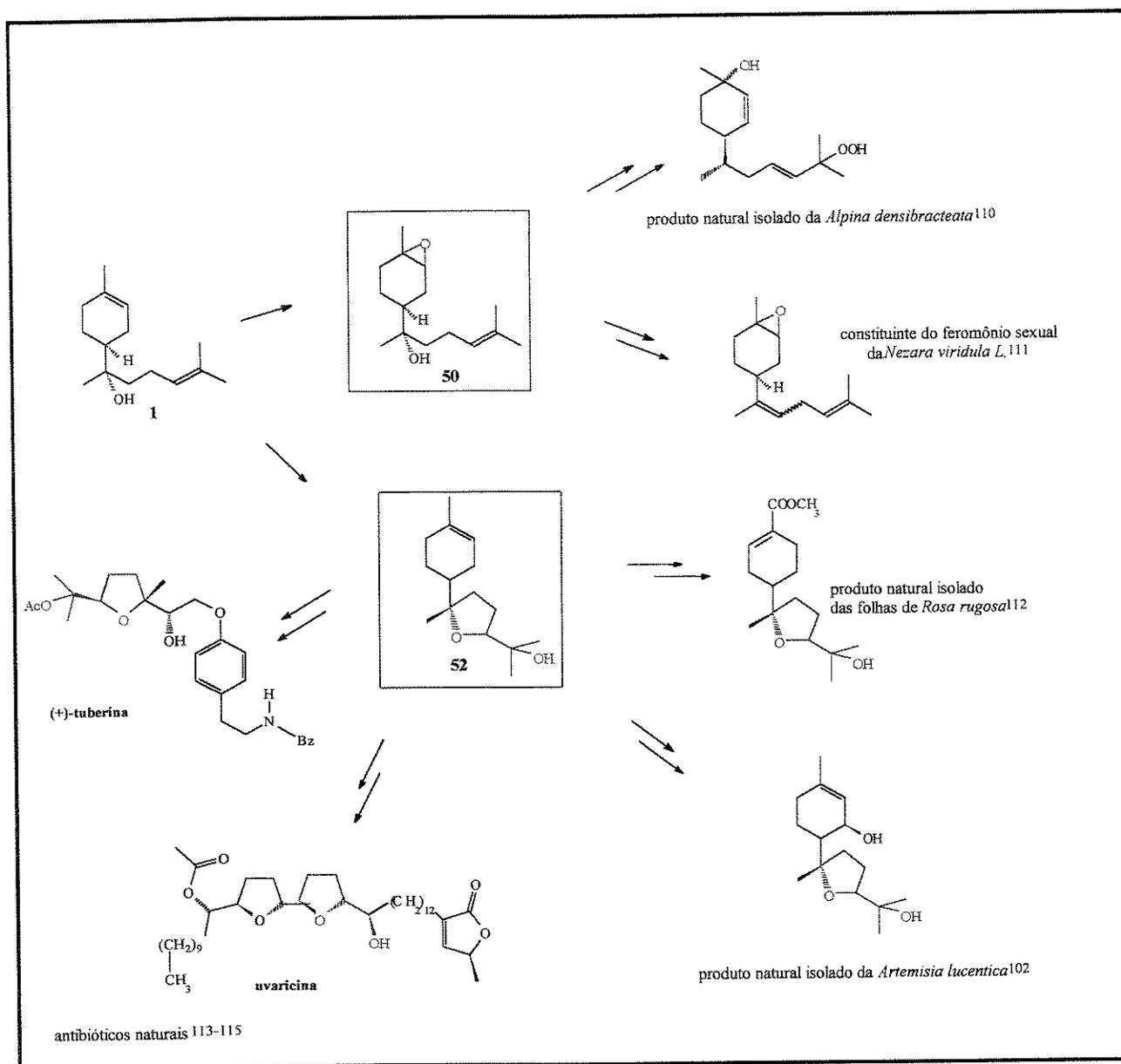
Desse modo, verificamos que a tentativa de se efetuar a reação de  $\alpha'$ -hidroxilação sem a proteção prévia do grupo hidroxila não se mostrou viável. Teríamos que trabalhar num grupo protetor que fosse resistente às condições de derivatização da carbonila, para então efetuarmos os

testes de  $\alpha'$ -hidroxilação. Isto deverá ser feito oportunamente.

Adicionalmente, os estudos de oxidações alílicas com reagentes de cromo mostraram que sempre que obtivemos a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada desejada **46** houve epimerização do carbono metínico do anel. Outros tipos de metais deverão ser testados tentando evitar tal fato.

### **Parte 3- Estudos de reações de epoxidação em esqueletos *p*-mentânicos**

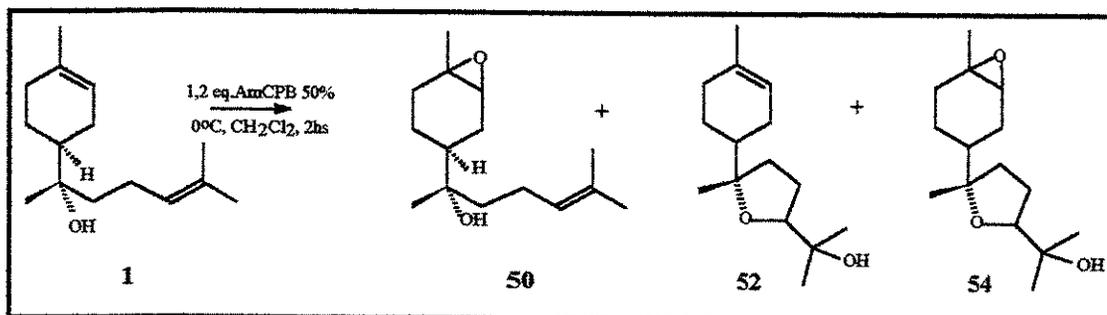
Como já citado anteriormente, em nossos estudos para oxidações alílicas em sistemas *p*-mentânicos, as epoxidações foram muito favorecidas, então paralelamente às tentativas de oxidações alílicas resolvemos ampliar nossos estudos testando o  $\alpha$ -(-)-bisabolol **1** com reagentes clássicos para epoxidação. A idéia seria centrada na obtenção de compostos do tipo epoxi bisabolenos, já que estes esqueletos são importantes como produtos naturais. (**esquema 52**).



**Esquema 52** : Possibilidade de utilização de compostos epoxi bisabolenos do tipo **50** e **52** para obtenção de produtos naturais

Como já foi comentado, **1** apresenta duas duplas igualmente substituídas, e numa revisão da literatura<sup>116</sup> também nada foi encontrado com relação à seletividade de epoxidações com duplas deste tipo. Assim, resolvemos começar os testes com o perácido ácido *m*-cloro perbenzóico

(*Am*CPB), normalmente utilizado para este tipo de reação de oxidação, nas condições mostradas abaixo.



Esquema 53 : Epoxidação do bisabolol 1 com *Am*CPB

A reação foi acompanhada por C.C.D., onde notou-se primeiro a formação de um só produto (~15min.) e depois a formação dos demais. O primeiro produto formado foi o de polaridade intermediária. (posteriormente identificado como 50)

O material bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna e foram isolados três produtos. Pela análise dos dados espectroscópicos de RMN.<sup>1</sup>H e RMN.<sup>13</sup>C da fração menos polar, verificou-se que o produto era idêntico ao 52, obtido na reação de oxidação alílica do bisabolol 1 com PCC/benzeno (entrada 7, tabela VI). Este apresentou-se também como uma mistura diastereoisomérica em C4' e foi isolado em 20% de rendimento.

Através da análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C da fração de polaridade intermediária, o produto foi identificado como sendo a mistura dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  da dupla endocíclica, numa proporção de 1:1. Este produto, o epoxibisabolol 50, foi isolado em 37% de rendimento. Seu derivado O-acetilado (50a) já havia sido obtido em nossas tentativas de oxidação alílica de 45a.

O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.115) de 50 apresentou quatro singletos em  $\delta$  1,24, 1,25, 1,61 e 1,67, caracterizando prótons de metilas ligadas à heteroátomo e olefinas, respectivamente. Em  $\delta$  5,05 observou-se um tripleto largo com constante de acoplamento de 7,2 Hertz, referente ao próton olefínico da cadeia lateral. O espectro não apresentou sinal relativo ao próton olefínico da

dupla endocíclica, entretanto apresentou dois sinais em  $\delta$  2,79, como um dubleto com constante de acoplamento de 5,4 Hz, e em  $\delta$  2,87, como um singlete largo, característicos de prótons ligados a anel oxirano.

De posse dessas informações foi possível concluir que o produto era a mistura dos dois epóxidos provenientes da dupla endocíclica. A diferenciação dos sinais para os epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  foi possível através de modelos, já que de acordo com experiências prévias, tanto os deslocamentos químicos quanto o perfil dos sinais são bastantes característicos para estes tipos de epóxidos em (1,2) sistemas *p*-mentânicos.

Assim, neste tipo de esqueleto sesquiterpênico (ou mesmo em monoterpenos), podemos considerar que a molécula assume uma conformação pseudo cadeira, mantendo o grupo volumoso em C-4 na equatorial. Desse modo, para o epóxido  $\alpha$  têm-se que o próton H-2 acopla com os dois prótons H-3, apresentando um tripleto (quando bem resolvido) ou um singlete largo como sinal. Já o epóxido  $\beta$  forma um ângulo de aproximadamente  $90^\circ$  com o próton H-3 pseudo axial, cujo acoplamento pela equação de Karplus para  $^3J$  é zero, acoplando apenas com o H-2 pseudo equatorial levando a um dubleto como sinal. (fig.24)

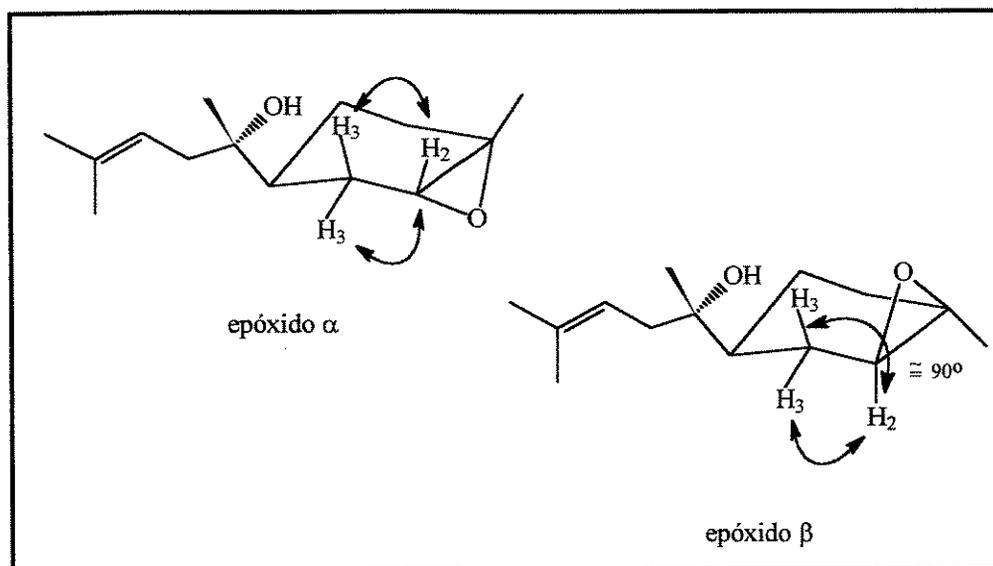


figura 24: Epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  do bisabolol

Isto também é observado para sistemas *p*-mentânicos do tipo epoxi limonenos e outros, onde cálculos teóricos corroboram os resultados observados<sup>111a</sup>.

Assim, de acordo com essas observações, podemos sugerir que o próton referente ao epóxido  $\beta$  aparece em  $\delta$  2,79 e o relativo ao epóxido  $\alpha$  em  $\delta$  2,87.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.116) apresentou sinais referentes a dois isômeros. Os valores de deslocamentos químicos que caracterizam o anel oxirano aparecem em  $\delta$  56,3 e 56,4 referentes aos carbonos quaternários do anel e em  $\delta$  57,9 e 59,9 relativos aos carbonos metínicos dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ . Nesta fase não foi incluído nenhum estudo mais detalhado acerca de atribuições em espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C para os epóxidos individualmente.

O produto mais polar foi identificado através dos dados espectroscópicos de I.V., R.M.N.<sup>1</sup>H e R.M.N.<sup>13</sup>C como sendo o composto 54, proveniente da epoxidação das duas duplas ligações com concomitante abertura do epóxido da dupla ligação da cadeia lateral. Este apresentou-se como uma mistura dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  na dupla endocíclica, numa proporção de cerca 1:2 a favor do epóxido  $\beta$ . Na formação do anel tetraidrofurânico, houve seletividade com formação de um único isômero.

O espectro de I.V. (E.117) apresentou em 1080 cm<sup>-1</sup> uma banda característica de éter cíclico de cinco membros e em 737 cm<sup>-1</sup> uma banda característica de éteres de três membros. Em 3448 cm<sup>-1</sup> apresentou uma banda relativa à hidroxila.

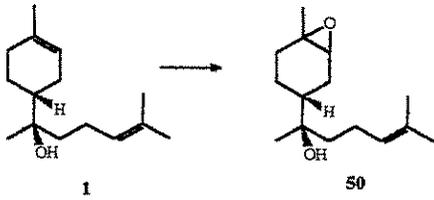
O espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.118) não apresentou sinais característicos de prótons olefinicos e de prótons de metilas sobre dupla. Em compensação surgiram prótons ligados a anéis oxiranos ou éteres. Assim, o espectro apresentou um sinal em  $\delta$  2,99 como um dubleto com constante de acoplamento de 5,2 Hertz, e em  $\delta$  3,05 como um singleto largo que, quando comparados aos do produto 50, puderam ser caracterizados como os prótons ligados aos anéis oxiranos em  $\beta$  e  $\alpha$ , respectivamente. Em  $\delta$  3,74-3,78 apresentou um multipletto que, em comparação ao encontrado no espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H do composto 52, pôde ser caracterizado como o próton metínico ligado ao anel tetraidrofurânico *trans* à metila deste anel.

O espectro de R.M.N.<sup>13</sup>C (E.119) apresentou sinais referentes aos dois epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ . Os carbonos metínicos dos epóxidos  $\beta$  e  $\alpha$  aparecem em  $\delta$  59,3 e 61,1, respectivamente. Os carbonos

metínicos do anel tetraidrofurânico aparecem em  $\delta$  84,2 para aquele com o epóxido em  $\alpha$  e em  $\delta$  84,1 para aquele com o anel oxirano em  $\beta$  (valores coerentes com o observados para o composto **52** com o próton metínico *trans* à metila do anel). A diferenciação destes carbonos foi possível porque, como já mencionado anteriormente, a proporção dos epóxidos obtidos foi de 1:2, facilitando assim sua atribuição.

De posse desses resultados, e comprovando neste caso que o epóxido proveniente da dupla endocíclica se formava mais rápido (confirmado por CCD) do que o da dupla ligação da cadeia lateral, decidimos fazer alguns estudos variando os reagentes para oxidação, solventes e temperaturas, visando tentar aumentar o rendimento de **50**. Esperávamos também avaliar se poderia haver alguma seletividade na formação deste epóxido. Assim, primeiramente com o mesmo agente oxidante (*AmCPB*), mas em diferentes solventes e temperaturas, fizemos os testes mostrados na **tabela VII**:

**Tabela VII:** Testes de oxidação com *AmCPB* para o bisabolol **1**

		Agente Oxidante: <i>AmCPB</i> 50% (1,2 eq.)		
Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	epóxidos $\alpha$ : $\beta$ *	Rendimento (%)**
diclorometano	0	30	1:1	58
	-78	50	1:1	60
1,2-dicloroetano	0	30	1:1	58
	-30	30	1:1	68
clorofórmio	-60	45	1:1	62
tetraidrofurano	0	30	1:1	55
	-78	40	1:2	55
éter etílico	0	30	1:1	63
	-78	40	somente $\beta$	55

\* Proporção de diastereoisômeros determinada por R.M.N.<sup>1</sup>H

\*\* Rendimento após purificação por cromatografia em coluna éter de petróleo/acetato de etila 20%.

A identificação dos produtos formados foi feita através da análise dos dados espectroscópicos de R.M.N.  $^1\text{H}$  e R.M.N.  $^{13}\text{C}$ .

Vale ressaltar que em todos os casos foram obtidos somente os produtos de epoxidação da dupla endocíclica, **50**, e que os rendimentos acima colocados são considerando o material de partida recuperado.

É conhecido que em ausência de efeitos estéricos, perácidos normalmente apresentam pouca ou nenhuma seletividade de face em relação à formação de epóxidos, exceto quando substituintes polares próximos ao sítio reacional direcionam o ataque<sup>117</sup>. O pioneiro nestes estudos foi Henbenst<sup>118</sup>, observando que tratamento de álcoois alílicos cíclicos com ácido perbenzóico levava à formação de epóxidos do mesmo lado do grupo hidroxila. Esta alta seletividade foi atribuída à formação da ponte de hidrogênio entre o grupo hidroxila e um dos oxigênios do perácido. A partir deste ponto, foi verificado que, com perácidos, hidroxilas homoalílicas<sup>117</sup> também dirigiam a epoxidação do mesmo lado do grupo hidroxila, no entanto as hidroxilas bishomoalílicas, nas mesmas condições, exerciam pouca ou nenhuma seletividade na formação de epóxidos<sup>117,119,120</sup>. Mais tarde, foram desenvolvidas as reações de epoxidações com hidroperóxido de *tert*-butila catalisadas por metais (principalmente V e Mo)<sup>117</sup>. Além da maior reatividade, este tipo de reação mostrou uma alta seletividade das hidroxilas alílicas, homoalílicas e bis-homoalílicas com relação aos métodos clássicos utilizando peroxiácidos. Esses estudos culminaram na epoxidação assimétrica de Sharpless-Katsuki que apresenta uma grande enantioseletividade e versatilidade<sup>121</sup>.

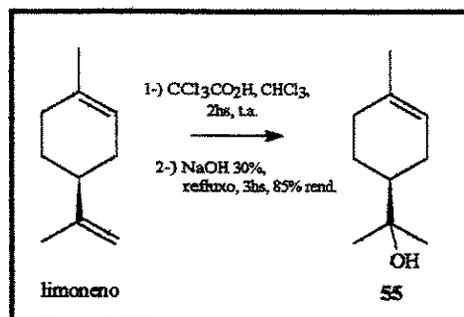
Em nossos testes, a seletividade observada a favor do epóxido  $\beta$  para a dupla endocíclica, quando a reação foi conduzida em solução etérea à baixa temperatura, mostrou ser de grande interesse, já que essa metodologia poderia ser bastante simples para a obtenção de produtos do tipo epoxibisabolenos.

Desse modo, decidimos verificar o que poderia estar favorecendo tal seletividade. Inicialmente, decidimos investigar a influência da hidroxila em posição bis-homoalílica à insaturação do anel C1-C2.

Para que pudéssemos avaliar esta hipótese, reações com modelos como o terpineol **55** e o  $\beta$ -bisabolenos **56** foram conduzidas sob as mesmas condições. Escolhemos uma substância como o

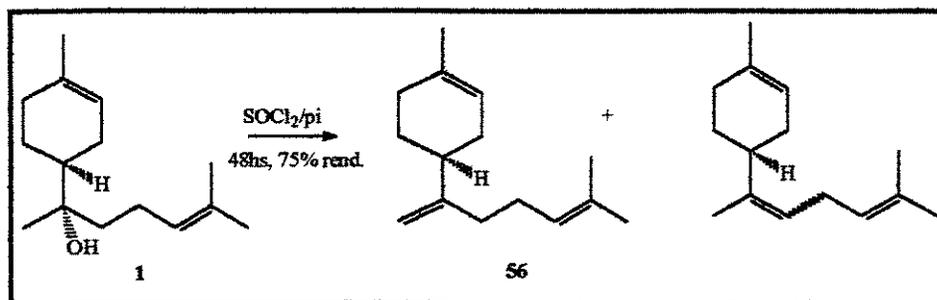
$\beta$ -bisaboleno para investigarmos, adicionalmente ao efeito da hidroxila, a influência de uma cadeia grande igual à do bisabolol, em posição homoalílica àquela que iria reagir.

Vale salientar que tanto o terpineol **55** como o bisaboleno **56** usados foram previamente preparados. O terpineol foi preparado a partir do (S)-(-)-limoneno<sup>122</sup>, conforme esquema abaixo:



Esquema 54: Obtenção do terpineol à partir do limoneno

O  $\beta$  bisaboleno foi preparado pela desidratação do bisabolol<sup>123</sup>, conforme o seguinte esquema:



Esquema 55: Desidratação do bisabolol 1

Assim, os testes realizados com os dois substratos, estão sumarizados na **tabela VIII**.

**Tabela VIII** : Reações de epoxidação do terpineol **55** e  $\beta$  bisaboleno **56**

Substrato	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Epóxidos $\alpha$ e $\beta$	Rendimento (%)*
<b>55</b>	diclorometano	0	1h30'		90
		-78	3h45'	1:1	85
<b>55</b>	éter etílico	0	2h		88
		-78	3h30'	1:1	86
<b>55</b>	tetraidrofurano	0	2h	1:1	90
		-78	3h30'		87
<b>56</b>	éter etílico	-78	45'	1:1**	52

\* Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica.

\*\* Epóxidos referentes à dupla endocíclica

Os produtos formados foram identificados através dos dados espectroscópicos de R.M.N.<sup>1</sup>H já que, como comentado anteriormente, os deslocamentos para os dois epóxidos formados podem ser bem caracterizados neste tipo de espectro. Assim, o espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.122) para o epóxido do terpineol, o produto **57**, apresentou em  $\delta$  1,11, 1,12 e 1,14 três singletos referentes aos prótons das metilas carbinólicas e em  $\delta$  1,30 um singletto característico da metila do anel oxirano, para os dois isômeros. Os deslocamentos químicos relativos aos prótons metínicos dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  aparecem em  $\delta$  3,05 como um singletto largo e em  $\delta$  2,98 como um dubleto com constante de acoplamento de 5,1 Hertz, respectivamente.

O produto de epoxidação do  $\beta$  bisaboleno, levou também a uma mistura de epóxidos numa proporção de 1:1 dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  relativos à epoxidação da dupla endocíclica. Assim, o espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.123) apresentou em  $\delta$  1,27 e 1,31 dois singletos referentes aos prótons das metilas ligadas ao anel oxirano e em  $\delta$  3,00 e 3,05 um dubleto com constante de acoplamento

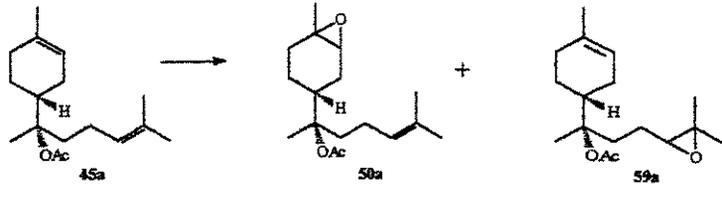
de 5,2 Hertz e um tripleto largo com constante de acoplamento de 2,3 Hertz relativos aos prótons dos epóxidos  $\beta$  e  $\alpha$ , respectivamente.

Os resultados desses testes, isto é, a não ocorrência de seletividade de face para a formação dos epóxidos na dupla endocíclica, nem em solventes etéreos, indicou que a presença da hidroxila em C1' não é suficiente para dirigir o ataque do perácido, independentemente do solvente, e também que o fator estérico da cadeia lateral não influencia na epoxidação.

Desse modo, decidimos verificar como um composto protegido na hidroxila, como por exemplo o derivado acetilado **45a**, se comportaria neste tipo de epoxidação, já que na literatura<sup>124</sup> existem casos de carbamatos homoalifáticos que direcionam a epoxidação quando utilizados com perácidos.

Os testes foram feitos utilizando o diclorometano e éter etílico como solvente, à baixas temperaturas, e os resultados estão sumarizados na **tabela IX** abaixo:

**Tabela IX:** Testes de epoxidação com o composto protegido **45a**

				
solvente	temperatura (°C)	tempo (min.)	epóxido $\alpha:\beta^*$	Rendimento (%)
diclorometano	0	30	1:1	45
éter etílico	-78	40	1:1	52

\* Epóxidos referentes à dupla endocíclica

A identificação dos produtos obtidos foi feita através da análise dos espectros de R.M.N.<sup>1</sup>H (E.124)

Os resultados obtidos, mostraram que não houve nenhuma seletividade com relação às duplas ligações.

Deste modo acreditamos que com o bisabolol 1 em solventes etéreos existe uma somatória de fatores que influenciam o direcionamento dessas epoxidações. Duas possibilidades podem ser consideradas inicialmente: a hidroxila bis-homoalílica quando solvatada, deve posicionar a cadeia lateral alquílica de maneira que a molécula assume uma posição rígida, com uma das faces da olefina impedida para a reação, ou então, ao contrário, com o bisabolol poderia haver maior dificuldade para a solvatação da hidroxila terciária, e esta ficaria mais livre para direcionar a epoxidação. (fig.25)

Nesta última proposição, o solvente exerce um efeito contrário aos observados na literatura <sup>125,126</sup>, já que é descrito que solventes etéreos ajudam a solvatar a hidroxila não possibilitando o auxílio desta para o direcionamento da epoxidação e, já em solventes clorados a não solvatação da hidroxila pode posicioná-la de maneira a ajudar a direcionar a face para a epoxidação.

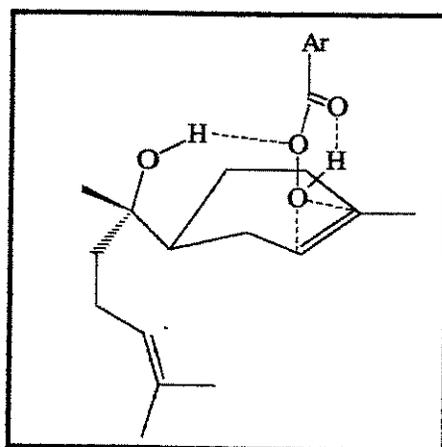


Figura 25: Intermediário da epoxidação do bisabolol 1

Voltando à seletividade observada a favor da dupla endocíclica frente à dupla da cadeia lateral, realizamos cálculos teóricos, programa MOPAC-AM1, para o bisabolol, os quais indicaram que: os C-1 e C-2  $sp^2$  do anel apresentam um coeficiente de HOMO de 0,798 e 0,858 respectivamente, maiores que os coeficientes dos C-4' e C-5' da cadeia lateral. (0,666 e 0,542 respectivamente). Isto implica numa maior reatividade da dupla ligação endocíclica frente à da

cadeia lateral, quando em reações onde estas funcionam como nucleófilos, corroborando os dados obtidos experimentalmente. ( figura 26)

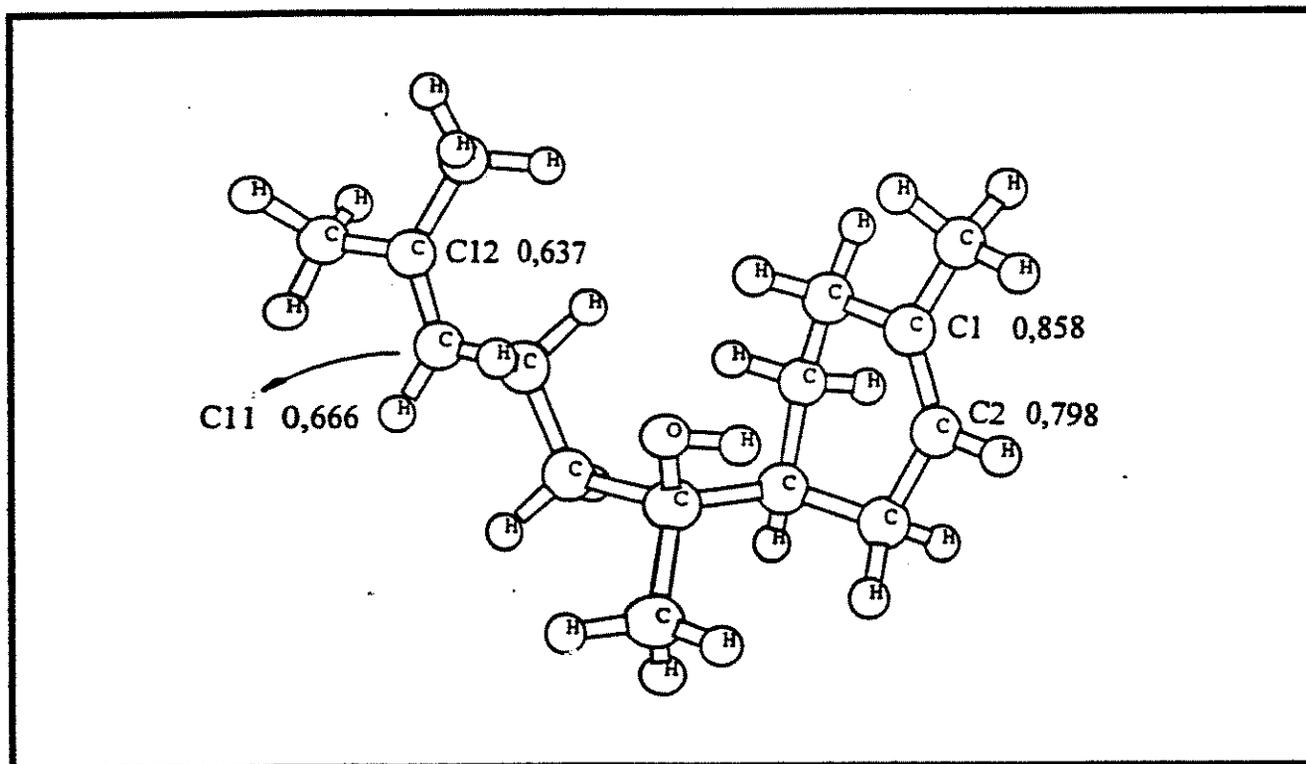
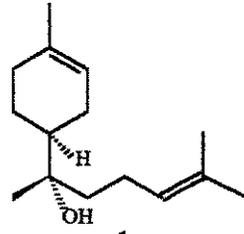
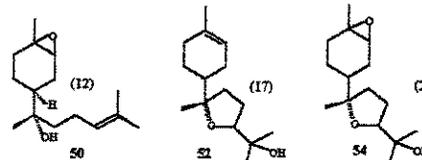
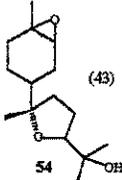


Figura 26: MOPAC-AM1 do bisabolol.

Após este estudo de reatividade e seletividade das duplas ligações endocíclica e da cadeia lateral do bisabolol **1** com *AmCPB*, decidimos verificar como este substrato se comportaria frente a outros tipos de agentes oxidantes, visando melhorar a obtenção de **50**.

Assim monoperóxifalato de magnésio e dimetil oxirano (gerado *in situ*) foram testados. Os resultados estão sumarizados na **tabela X** abaixo:

Tabela X: Epoxidações de 1 com MMPP e dimetil oxirano

Agente oxidante	condições de reação	Produtos* (%)**
 1	MMPP (1,2 eq.) <sup>127</sup> Metanol, t.a. - 40°C, 4 hs.	 (12) (17) (20) 50 52 54
Oxone(1,7 eq.) <sup>128,129</sup>	acetona/água(65:35), 0°- t.a,10 hs.	 (43) 54

\* Produtos identificados pela análise dos seus dados espectroscópicos de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C

\*\* Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica.

Dos resultados obtidos acima, verificou-se que o maior rendimento conseguido para a obtenção de 50 ainda foram aqueles em que *AmCPB* foi utilizado como agente oxidante. Mesmo com a proteção da hidroxila com grupo acetil os resultados não foram diferentes.

Ainda seria necessário um estudo mais detalhado de epoxidações do sistema com a hidroxila terciária protegida, visando uma possível inversão da estereosseletividade na reação com a olefina endocíclica.

## CONCLUSÃO

Numa primeira parte deste trabalho pudemos desenvolver uma nova metodologia para  $\alpha'$ -hidroxilação de enonas *via* seus derivados tosil hidrazonas, utilizando oxigênio molecular como fonte de oxigênio eletrofílico. Desse modo foi possível a preparação direta de derivados tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$  insaturados  $\alpha'$ -hidroxilados. O maior rendimento obtido foi para o derivado tosil hidrazona da carvona **17**, onde apenas o isômero E está presente, para o qual pode-se propor exclusivamente uma litiação *syn*, formando um diânion cíclico, e conseqüentemente levando a uma boa conversão aos produtos hidroxilados. À medida que o isômero Z também se mostrava presente no material de partida, foi observado um decréscimo na taxa de conversão e no rendimento dos produtos hidroxilados. Este decréscimo foi diretamente dependente da percentagem do outro isômero presente no material de partida. A utilização desses compostos com esqueletos *p*-mentânicos em estudos visando reações de transposições nos possibilitou verificar a potencialidade desses derivados  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturados. Assim, a partir de um derivado tosil hidrazona  $\alpha,\beta$ -insaturado como **39** foi possível obter compostos de transposição 1,2 apenas da carbonila **43** em 35% de rendimento total (3 etapas) como também o produto de transposição 1,2 da enona **41** em 56% de rendimento total (2 etapas). Esses resultados demonstraram que, a partir desses intermediários, as reações de transposições foram obtidas em poucas etapas com rendimentos bastante satisfatórios quando comparados com as metodologias existentes na literatura<sup>17,18</sup>.

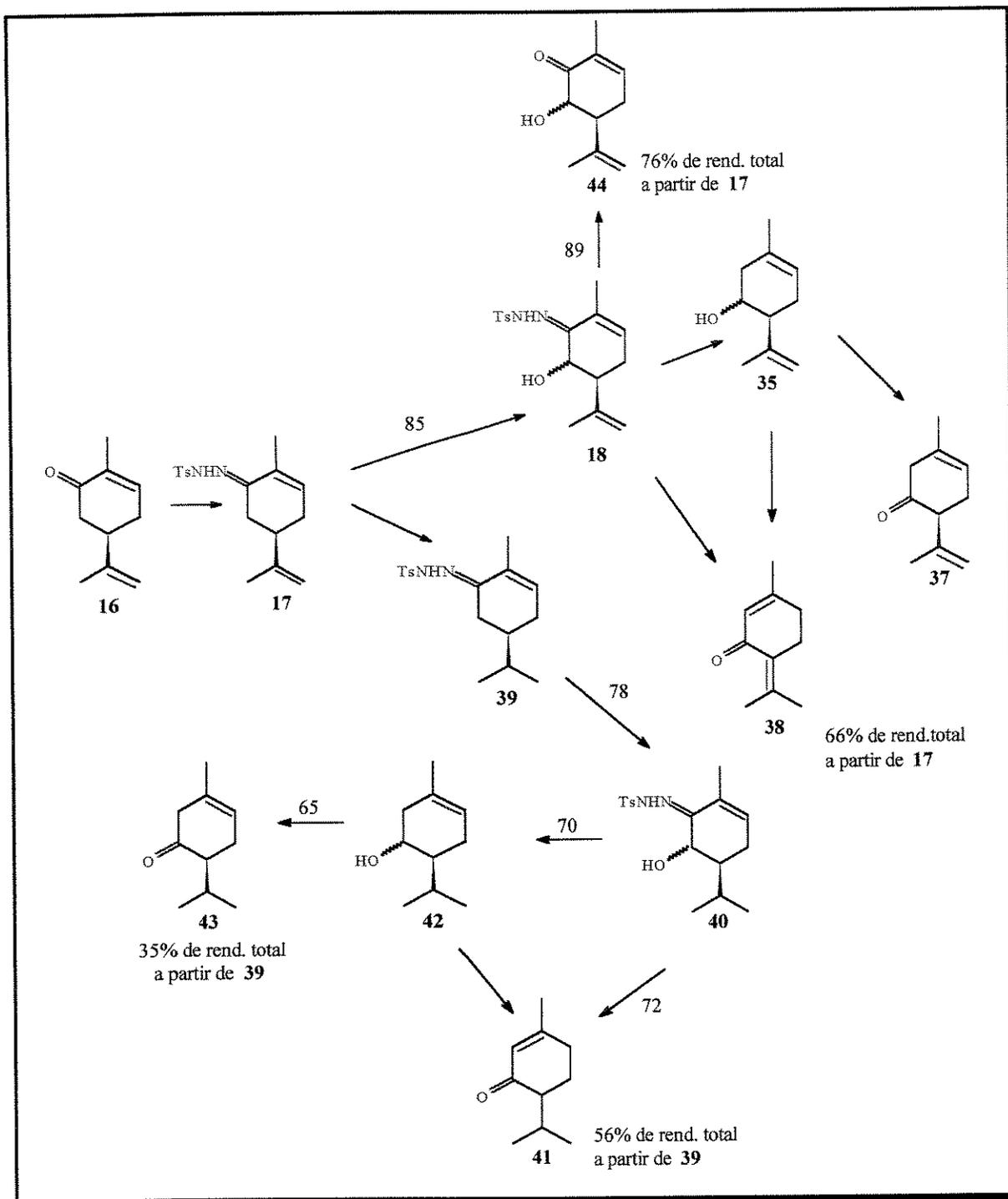
Compostos  $\alpha'$ -hidroxi enonas quirais também puderam ser obtidos a partir de derivados tosil hidrazona  $\alpha,\beta$  insaturados  $\alpha'$ -hidroxilados. Isto pôde ser evidenciado pela preparação de **44** a partir de **18** em 89% de rendimento.

Como já foi mencionado anteriormente, o derivado  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona  $\alpha,\beta$  insaturado **40** pode ser precursor para preparação de 6-hidroxicarvotanacetona (a  $\alpha'$ -hidroxienona correspondente), um monoterpene natural constituinte do óleo essencial da *Laggeta alata* (D. Don) Sch. Bip. ex. Oliv. e que possui um odor doce de grande interesse em fragrâncias e

flavorizantes<sup>84a</sup>.

Além disso, a metodologia de transposição 1,2 de enonas mostrou-se bastante simples na preparação da piperitenona **38** e piperitona **41**, os quais são monoterpenos naturais de grande interesse também na preparação de flavorizantes<sup>84b</sup>.

O **esquema 43** repetido abaixo, mostra de maneira resumida tais transformações.



Esquema 43: Esquema geral para transposição 1,2 de carbonila e transposição 1,2 de enona

Numa segunda parte deste trabalho, descrevemos os ensaios para a utilização desta metodologia de transposição 1,2 de enona em sistemas sesquiterpênicos, visando a obtenção da (+)-hernandulcina **2** à partir do bisabolol **1**. A obtenção do intermediário chave que possibilitaria a transposição, isto é, da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada no sistema cíclico, foi conseguida com melhores resultados utilizando o sistema  $\text{CrO}_3/3,5$ -dimetil pirazol para oxidação alílica, o qual, permitiu também a obtenção da *epi*-hernandulcina **5** em 21% de rendimento. O uso do sistema contendo Cr(VI) adsorvido em uma sílica modificada  $\text{SiO}_2/\text{ZrO}_2$  possibilitou a obtenção seletiva do intermediário carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturado desejado **46** em 50% de rendimento. Em todos os casos a cetona **46** foi obtida como mistura epimérica no carbono metínico do anel, e outros metais devem ser testados a fim de se evitar a epimerização desse centro.

As tentativas de  $\alpha'$ -hidroxilação com os derivados tosil hidrazonas da cetona **46** não foram possíveis com a hidroxila terciária do sistema desprotegida, e a proteção desta com um grupo trimetilsilano não se mostrou resistente às condições para a formação do derivado hidrazona.

Desse modo, estudos com outros grupos protetores devem ser feitos, para se verificar a viabilidade da reação de  $\alpha'$ -hidroxilação nesses sistemas sesquiterpênicos.

Foi observado também, nesses estudos de oxidação alílica, que os produtos provenientes de epoxidação das olefinas mostraram-se bastante favoráveis com alguns reagentes, e com o agente oxidante PCC/*t*-BuOOH foi obtido um produto com esqueleto tetraidrofurânico **52** em 70% de rendimento. Este pode servir como material de partida para uma série de produtos naturais<sup>102,112-115</sup>. Vale salientar ainda que este produto **52**, quando submetido a bioensaios de autobiografia, apresentou resultados positivos para dois tipos de bactérias (*Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*) e para dois tipos de fungos (*Penicillium oxalicum* e *Cladosporium cladosporioides*). (vide apêndice)

Assim, como uma terceira parte deste trabalho, foram incluídos estudos para verificar o comportamento de sistemas sesquiterpênicos com o bisabolol frente às condições de epoxidação. Cálculos teóricos MOPAC-AM1 corroboraram os resultados experimentais no que diz respeito à regioselectividade da dupla endocíclica frente à dupla da cadeia lateral, o que foi um trabalho

inédito já que na literatura nada existe sobre estudos de duplas igualmente substituídas. A melhores estereosseletividade obtida para a dupla endocíclica foi para o epóxido  $\beta$  em solventes etéreos e à baixas temperaturas, em nenhuma das vezes foi observada a inversão desta seletividade. A continuação destes estudos com outros agentes oxidantes e grupos protetores deve fornecer maiores informações acerca das estereosseletividades em compostos deste tipo.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Purificação de Reagentes e Aparelhos Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados foram purificados quando necessário, segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores<sup>130</sup>.

As cromatografias em camada delgada (CCD) e cromatografias em camada preparativa (CCP) foram feitas com placas de vidro recobertas com sílica gel G e GF 254 da Merck, numa proporção de 1:1, em espessuras de 0,25 e 1,0 mm, respectivamente. Os componentes foram detectados por irradiação com lâmpada U.V. (254 nm), e no caso de CCD, também com pulverização com solução de anisaldeído ou ácido fosfomolibdico, seguida por carbonização.

As cromatografias em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh) da Merck, como fase estacionária.

Os pontos de fusão foram feitos em placa de aquecimento do tipo Kofler acopladas à um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische AG) e não sofreram correção.

Os valores de rotação ótica ( $[\alpha]_D$ ) foram medidos em aparelho Carl Zeiss Jena Polamat A com lâmpada de mercúrio (564-578 nm) e foram posteriormente corrigidos para lâmpada de sódio e temperatura de 20°C, segundo as relações:  $[\alpha]_D = [\alpha]_{Hg}/1,1745$  e  $\alpha_{20} = \alpha T/[1 + 0,000143(T-20)]$ . O comprimento de cela utilizado foi de 0,1 dm.

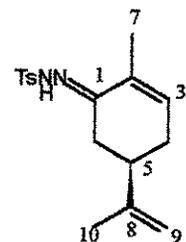
Os espectros de Infra-Vermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo série 1600 (FTIR) e BOMEM série MB (FTIR) com os compostos em pastilhas de KBr ou filmes sobre celas de NaCl. As frequências de absorção são expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e aqueles com técnicas especiais (DEPT, COSY e HETCOR) foram obtidos nos espectrômetros Bruker AC-300/P, Gemini 300 BB utilizando 300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,5 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Também foi utilizado o espectrômetro Varian INOVA-500 de 500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125,0 MHz para  $^{13}\text{C}$ . O solvente

utilizado foi o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) usando  $\text{CHCl}_3$  como referência. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamentos (J) em Hertz. A multiplicidade foi indicada como: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), dt (duplo tripleto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), m (multiplete), sl (singleto largo).

Os cromatogramas e espectros de massas correspondentes foram obtidos em aparelho de CG/MS-QP5000 CG-17A Shimadzu, com coluna DB-5% (5% fenil) metilpolisiloxano com especificações de 0,25  $\mu\text{m}$  de diâmetro e 30 m de comprimento. As condições empregadas foram:  $t_i = 120^\circ\text{C}$ , 5-10 $^\circ\text{C}$  /min,  $t_f = 280^\circ\text{C}$ , intervalos de aquecimento.

A coluna quiral utilizada foi a Beta-Dex<sup>TM</sup>-120-Supelco- com especificações de 0,25  $\mu\text{m}$  de diâmetro e 30 m de comprimento.

**(E)-(5R)-(-)-5-isopropenil-2-metil-2-cicloexen-*p*-toluenossufonil hidrazona 17****(E)-(R)-(-)-Tosil hidrazona da carvona**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

P.M. = 318

Em um sistema montado para refluxo foram adicionados a carvona 16 (2,00g, 13,3 mmol) e a *p*-toluenossulfonilhidrazina (2,80g, 14,7 mmol) em etanol anidro. A mistura foi deixada sob refluxo com agitação constante por 1 hora, após o que foi resfriada, e os cristais formados foram filtrados e lavados com etanol gelado. Após secagem dos cristais, a tosil hidrazona 17 foi obtida como cristais brancos em 98% de rendimento. (4,15 g)

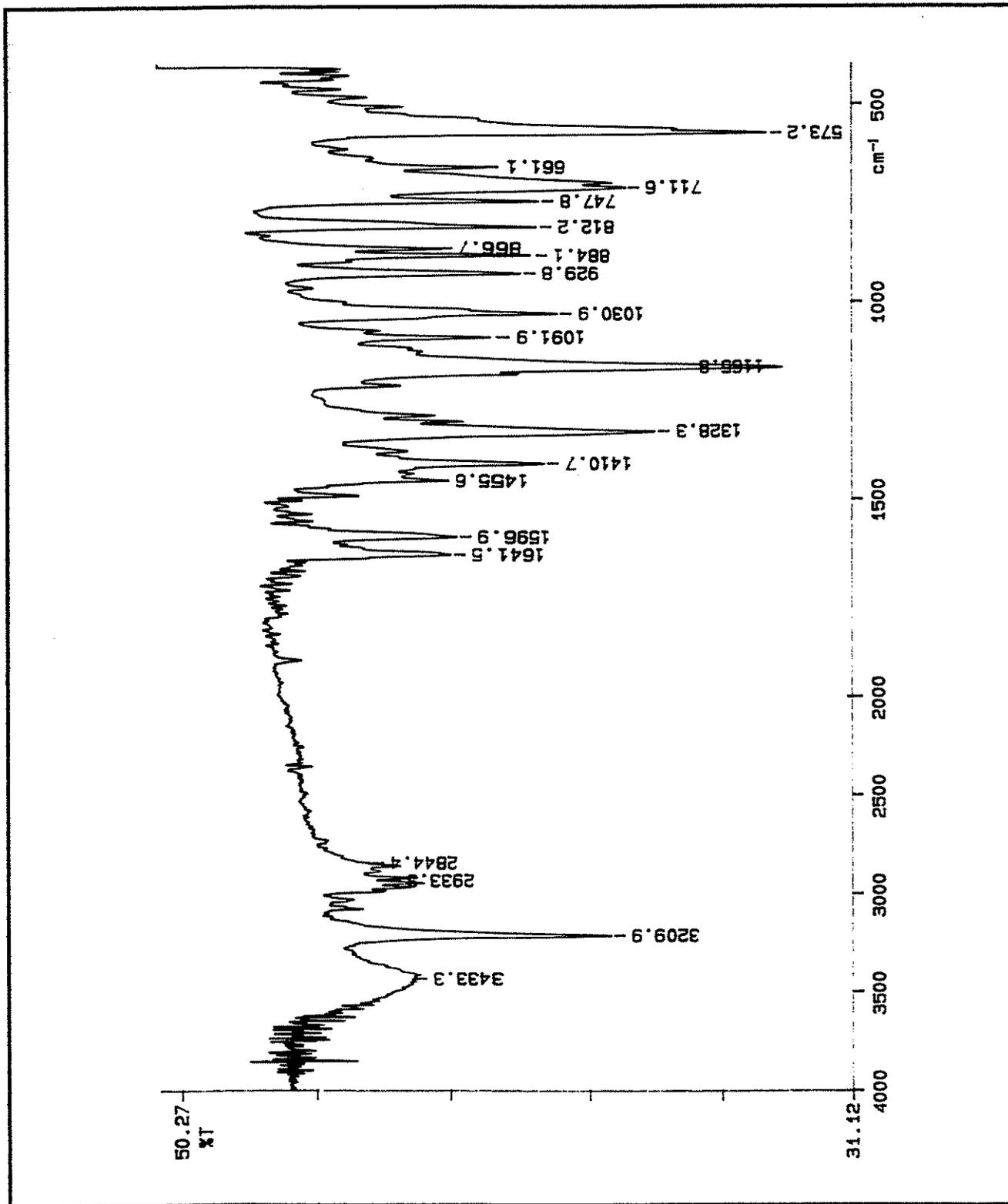
$[\alpha]_D = -35,1^\circ$  (c = 1,50, EtOH)

I.V. (E.1) (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3210 (N-H); 2933 (C-H, sp<sup>3</sup>), 1642 (C=N); 1597 (C=C).

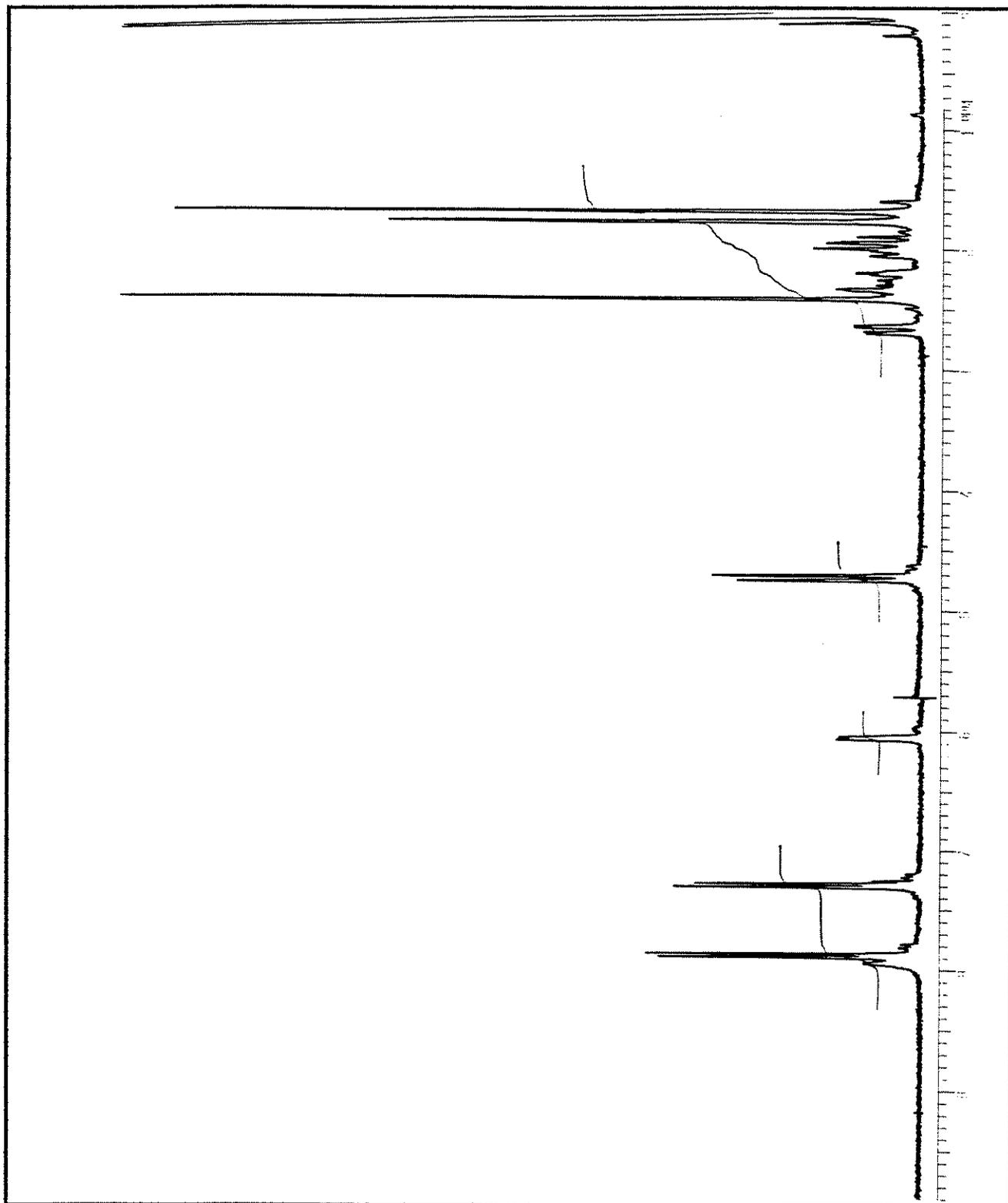
R.M.N.<sup>1</sup>H (E.2) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10); 1,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-7); 2,00 (m, 1H, H-6); 2,32-2,35 (m, 2H, H-4); 2,35 (m, 1H, H-5); 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts); 2,65 e 2,70 (dd, J=15,8 Hz e J= 4,1Hz, 1H, H-6); 4,71 e 4,75 (2xs.l., 2H, H-9); 6,06 (m, 1H, H-3); 7,30 (d, J= 8,1Hz, 2H, prótons aromático); 7,89 (d, J= 8,1 Hz, 2H, prótons aromáticos); 7,95 (s.l., 1H, N-H).

R.M.N.<sup>13</sup>C (E.3) (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,6 (C-7); 20,6 (C-10); 21,5 (CH<sub>3</sub>-Ts); 29,1 (C-6); 29,9 (C-4); 40,3 (C-5); 110,3 (C-9); 128,2 (C-H arom.); 129,3 (C-H arom.); 132,4 (C-2); 133,5 (C-3); 135,1 (Co-arom.); 143,9 (Co-arom.); 147,0 (C-8); 154,8 (C-1)

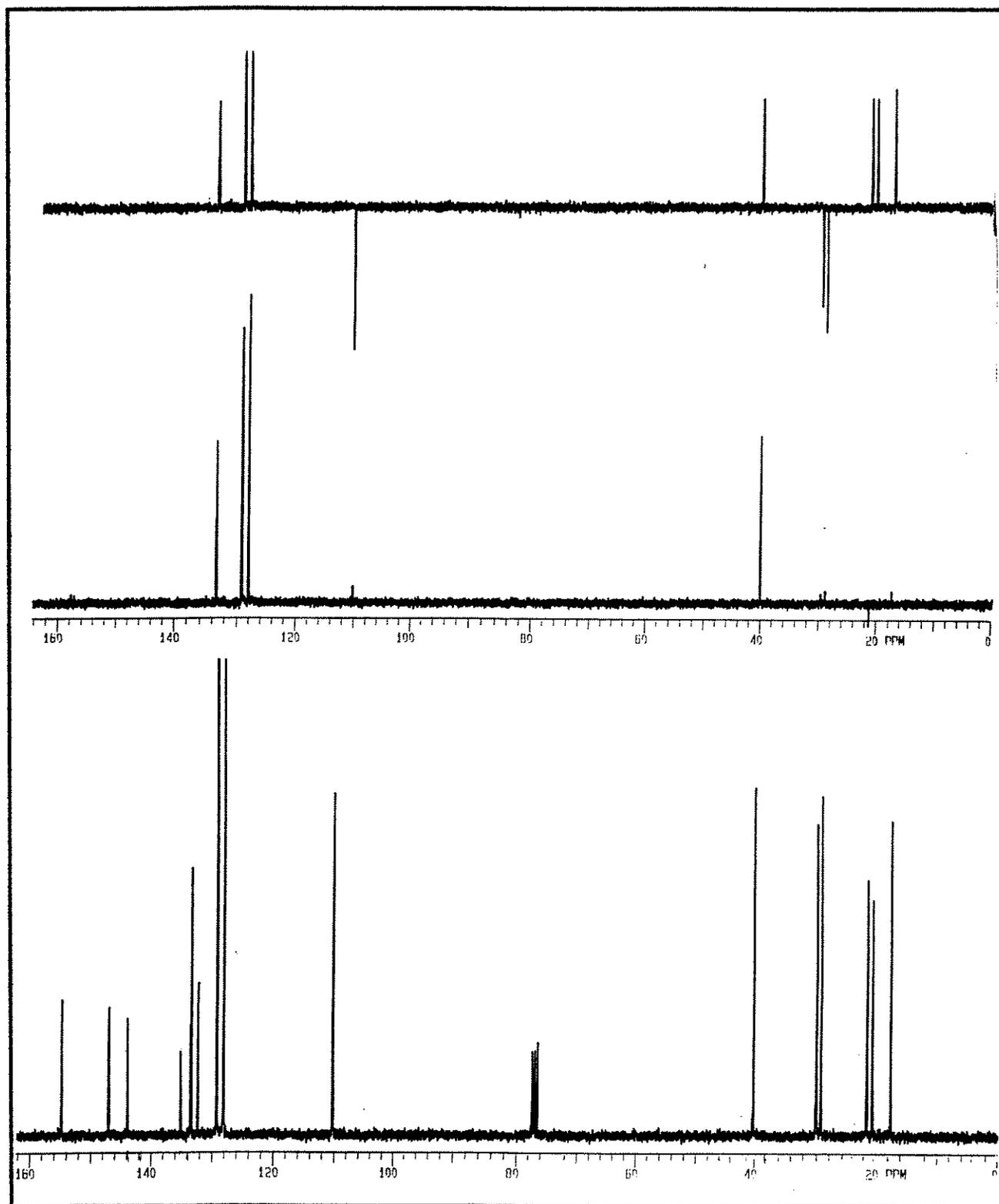
E.M. (E.4) m/z 318 (M<sup>+</sup>); 277 (-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, 5%); 163 (85%); 119 (100%).



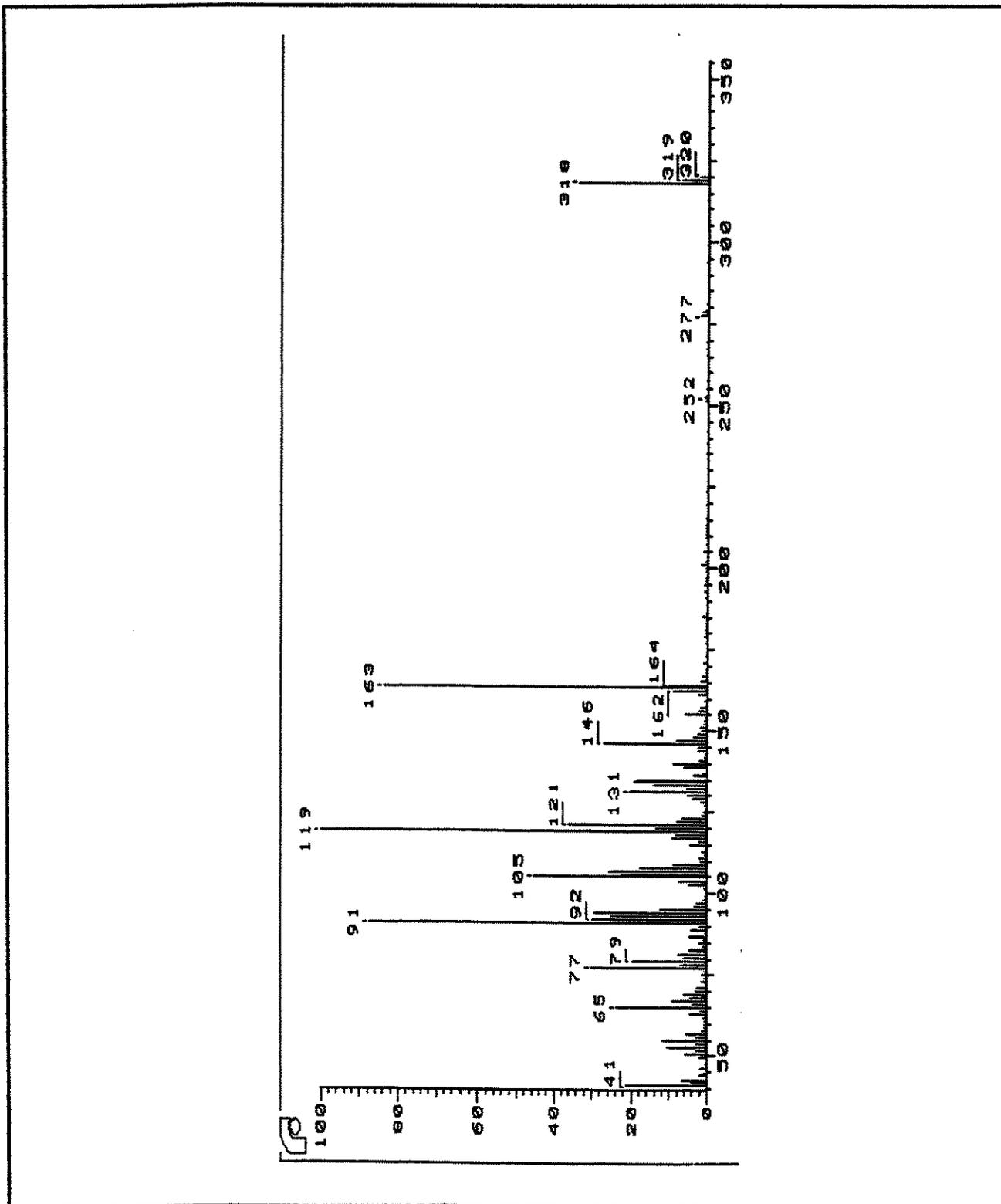
E.1: Espectro de Infra Vermelho do derivado tosil hidrazona da carvona 17



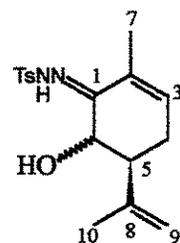
**E.2: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona 17**



**E.3: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona 17**



E.4: Espectro de Massa do derivado tosil hidrazona 17

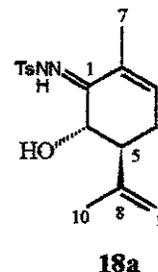
**$\alpha$ 'hidroxi Tosil hidrazona da carvona 18**

$$C_{17}H_{22}N_2O_3S$$

$$P.M.=334$$

Em um balão bitubular sob atmosfera de argônio, foi colocado a tosil hidrazona 17 (0,30g, 0,94 mmol), dissolvida em tetraidrofurano (20 ml), e N,N,N,N-tetrametiletenodiamina-TMEDA- ( 0,29 ml, 1,88 mmol). A mistura foi resfriada à  $-78^{\circ}C$  e *n*-butil lítio 1,6 M em hexano - BuLi- ( 1,20 ml, 1,88 mmol) foi adicionado gota a gota com auxílio de seringa. A solução torna-se vermelho escuro e é mantida sob agitação nesta temperatura por 40 minutos. O trapeamento do diânion formado foi feito por borbulhamento com  $O_2$  molecular. A temperatura no início do borbulhamento foi de  $-78^{\circ}C$  e depois elevada à temperatura ambiente. O borbulhamento e agitação foram mantidos nessa temperatura por 7 horas. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de  $NH_4Cl$  ao meio reacional e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com metabissulfito de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo acetato de etila 30%) fornecendo a mistura diastereoisomérica 18a e 18b em 85% de rendimento. (0,27 g). A separação dos compostos diastereoisoméricos foi feita por placa preparativa (benzeno/etanol 1%) e os produtos foram obtidos numa proporção de 3:1. (18a :18b)

**(E)-(5S) (6S)-6 -hidroxi-5-isopropenil-2-metil-2-cicloexen-*p*-toluenosulfonilidrazona 18a**



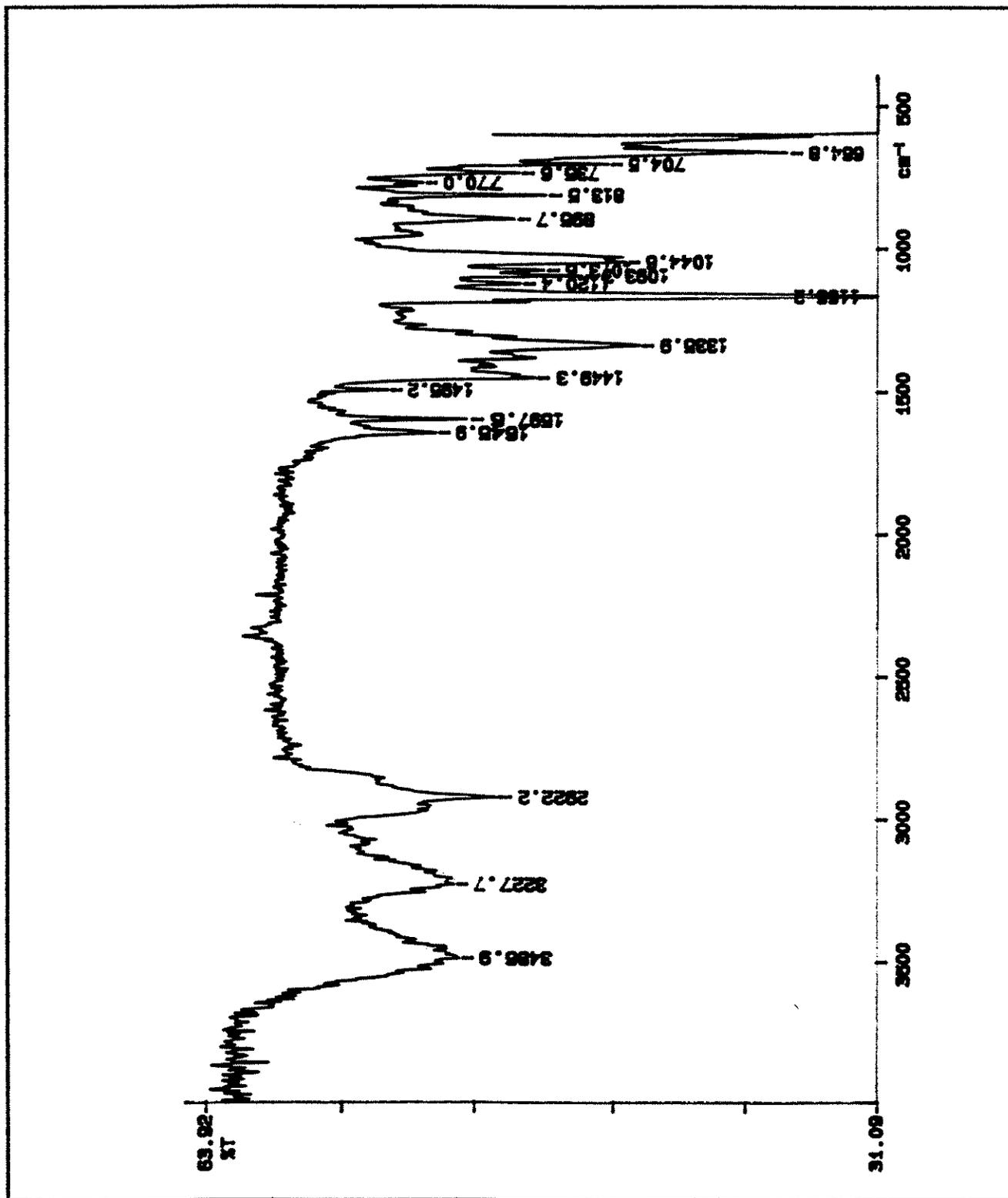
$[\alpha]_D = -133,5^\circ$  ( $c = 1,02$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**I.V. (E.5)** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3487 (O-H); 3228 (N-H); 1646 (C=N); 1598 (C=C)

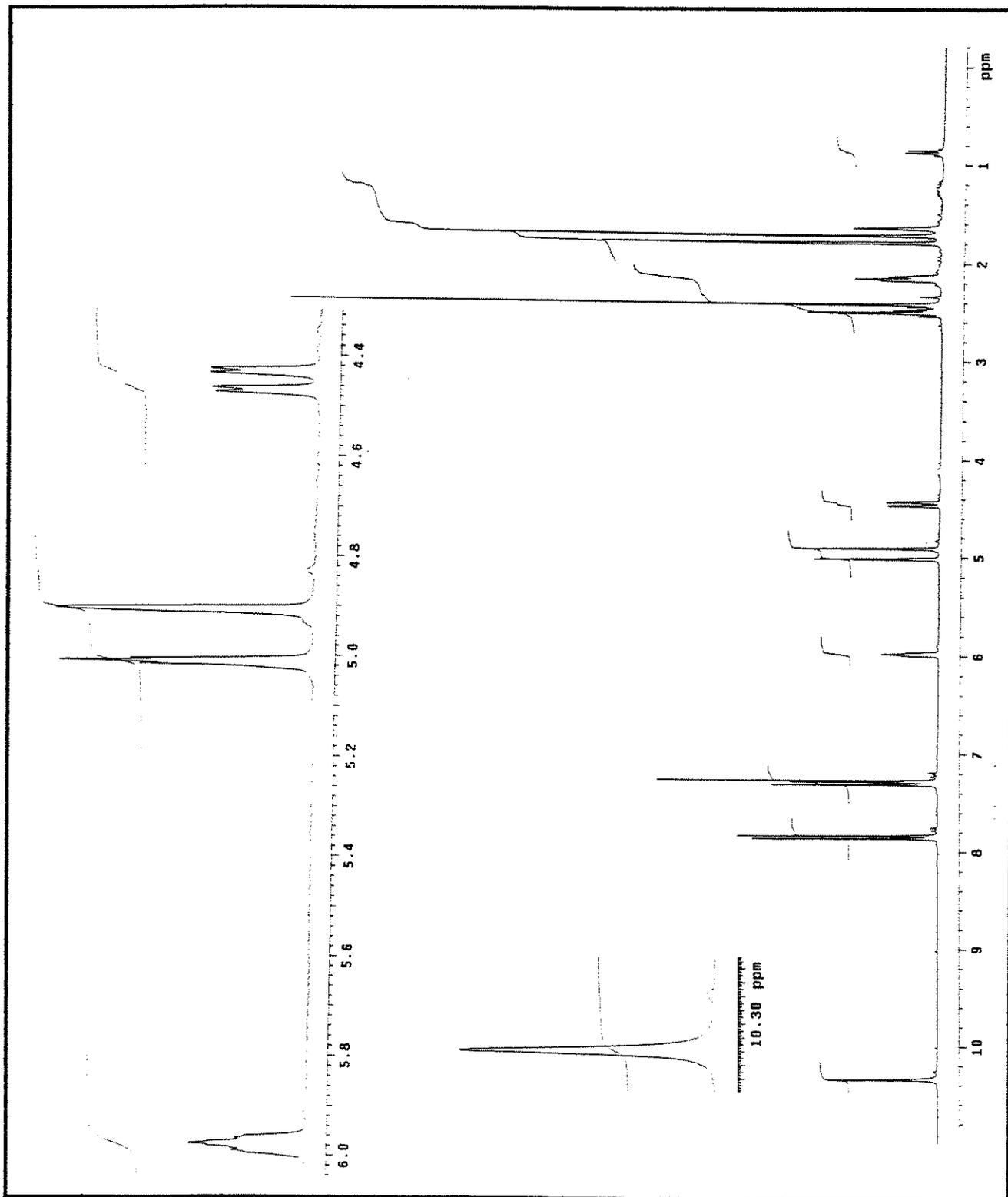
**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.6)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10); 1,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -7); 2,12-2,20 (m, 2H, H-4); 2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ts); 2,43-2,50 (m, 1H, H-5); 4,45 (dd,  $J = 11,1$  Hz e  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-6); 4,84 (s, 1H, H-9); 4,94 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H, H-9); 5,98 (t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H-3); 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Arom.); 7,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Arom.); 10,34 (s, 1H, N-H).

**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.7)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17,8 (C-7); 18,4 (C-10); 21,3 ( $\text{CH}_3$ -Ts); 27,9 (C-4); 51,0 (C-5); 70,4 (C-6); 115,8 (C-9); 128,1 (C-H arom.); 129,5 (C-H arom.); 131,0 (C-3); 133,4 (C-2); 136,0 (Co-arom.); 143,6 (Co-arom.); 143,7 (C-8); 149,3 (C-1).

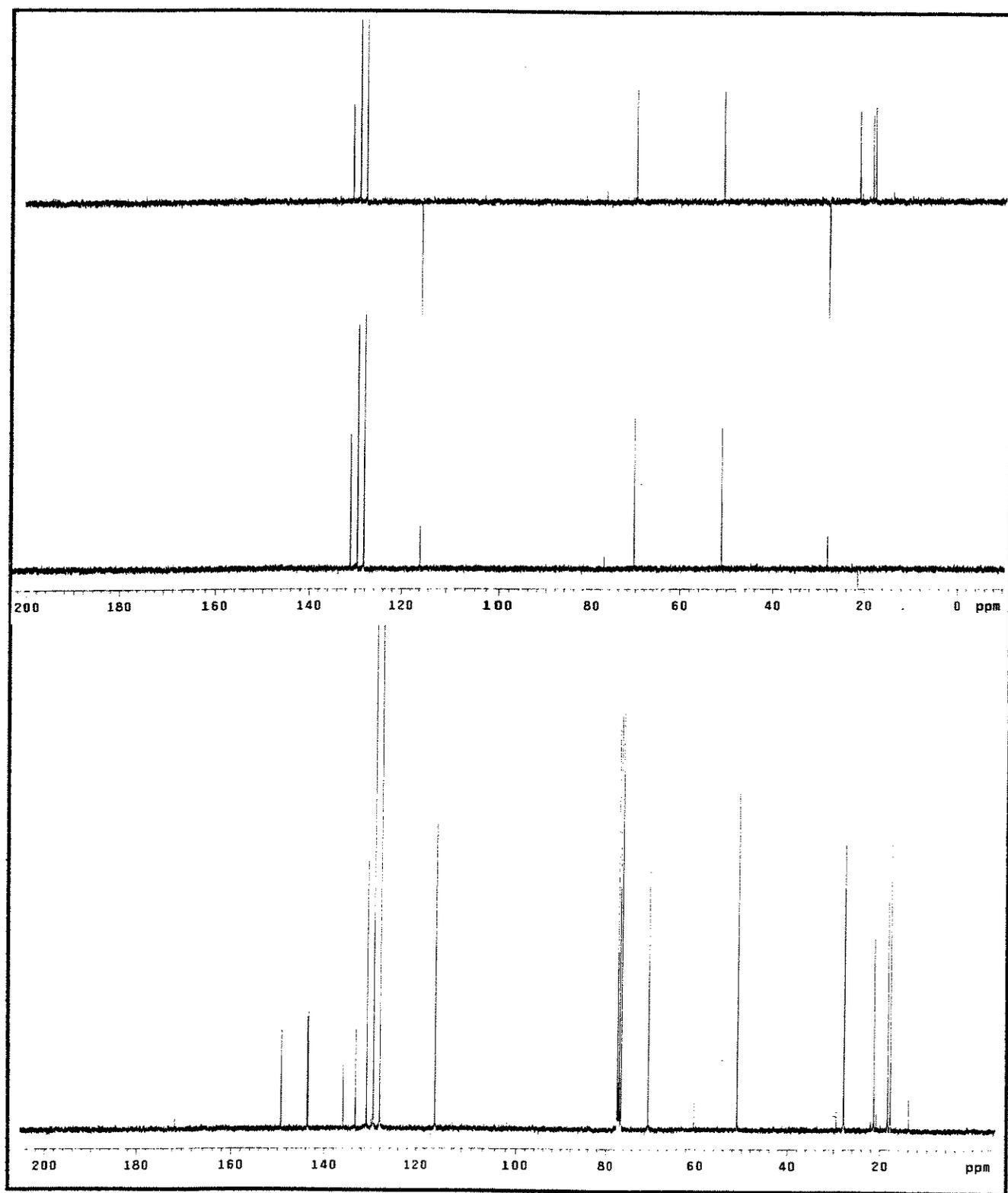
**E.M. (E.8)**  $m/z$  334 ( $\text{M}^+$ ): 318 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ), 82 (100%)



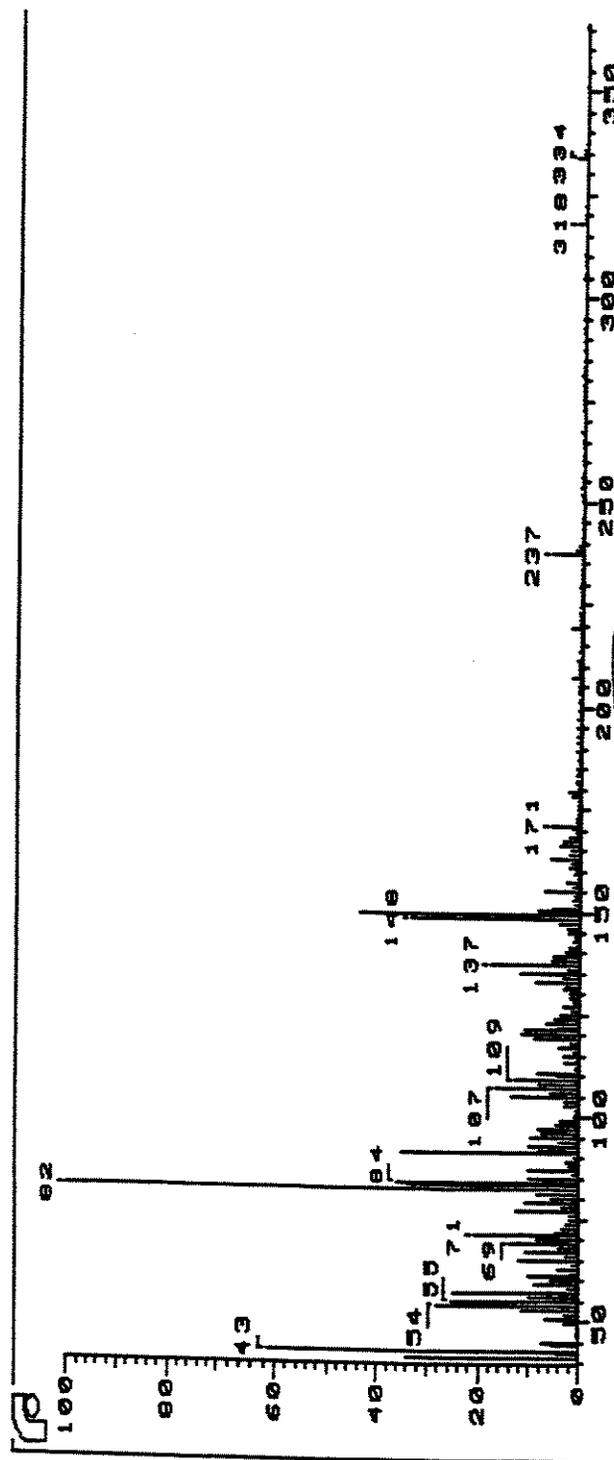
E.5: Espectro de Infra-Vermelho do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona carbona 18a



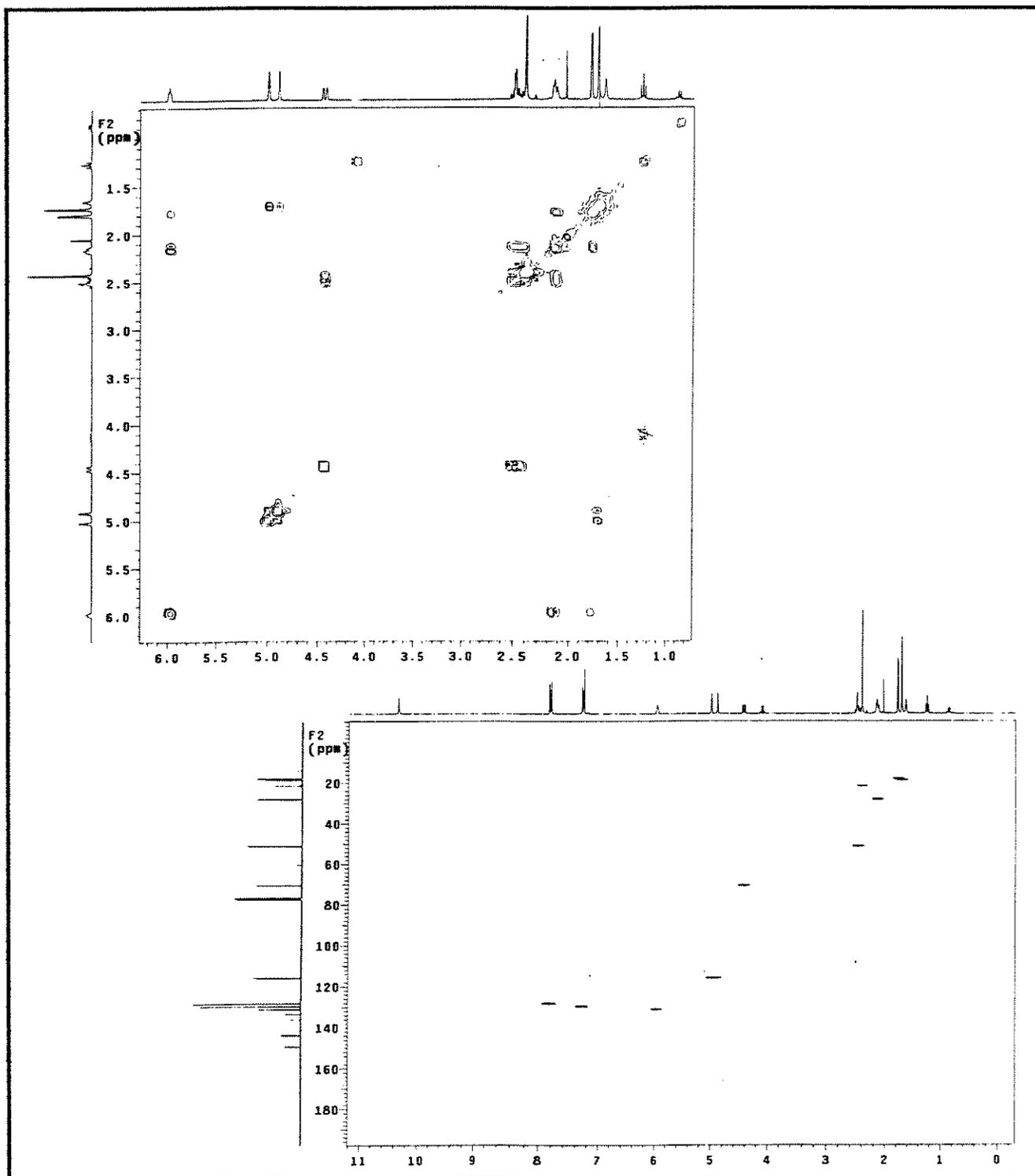
E.6: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado α'hidroxi tosil hidrazona 18a



E.7: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18a

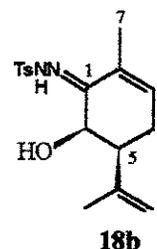


E.8: Espectro de Massa do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18a



**E.9 e E.10: Espectros bidimensionais COSY e HETCOR do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18a**

**(E)-(5S) (6R)-6-hidroxi-5-isopropenil-2-metil-2-cicloexen-p-toluenosulfonilidrazona 18b**



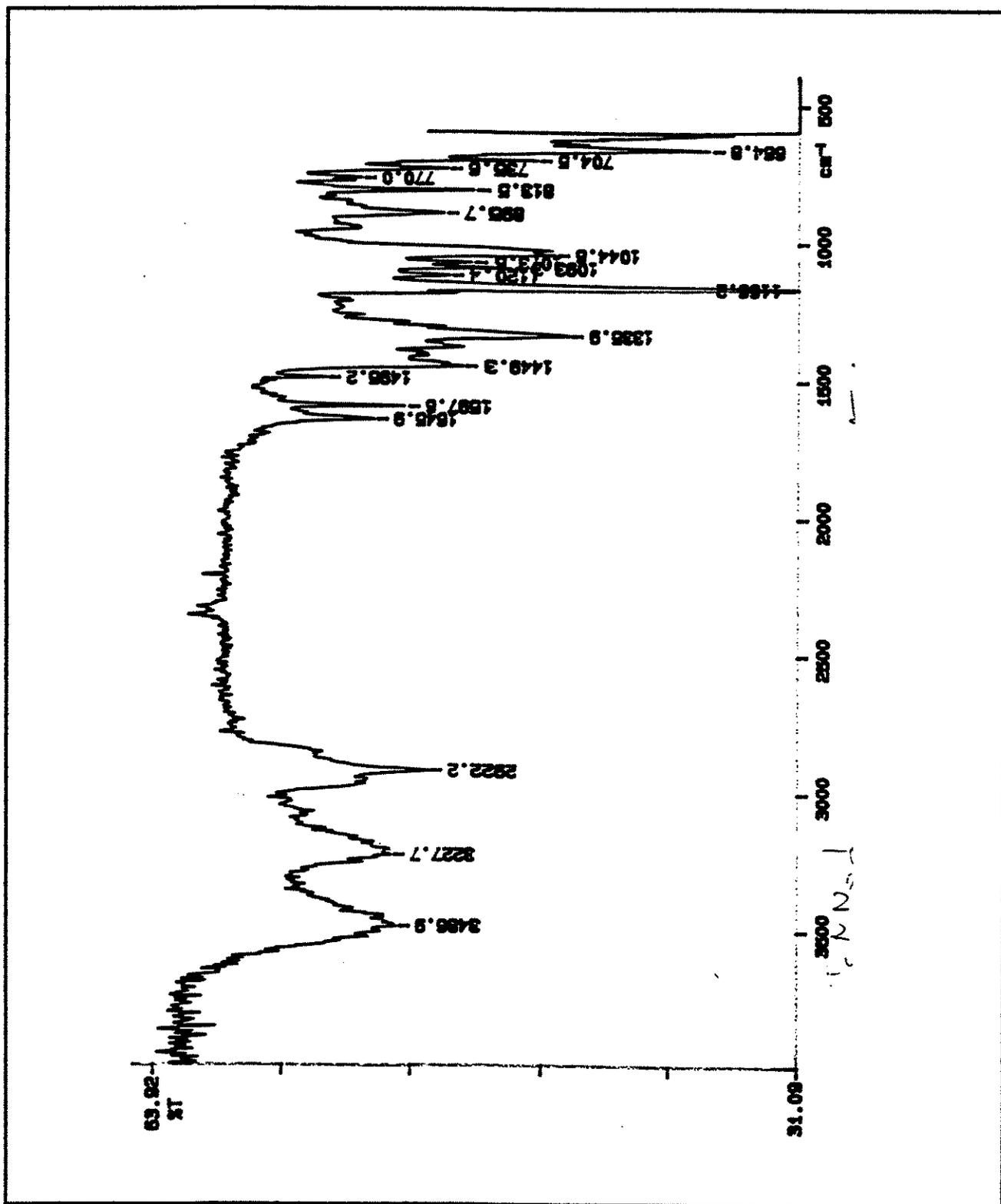
$[\alpha]_D = +39,3^\circ$  ( $c = 0,92$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**I.V. (E.11)** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3487 (O-H); 3228 (N-H); 1646 (C=N); 1598 (C=C)

**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.12)** (300,0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80 ( $\text{CH}_3$ -7); 1,83 ( $\text{CH}_3$ -10); 2,05 (m, 1H, H-4); 2,01-2,07 (m, 1H, H-4); 2,34-2,40 (m, 1H, H-5); 2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ts); 4,65 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H, H-6); 4,86 (s, 1H, H-9); 5,11 (s.l., 1H, H-9); 6,10 (m, 1H, H-3); 7,30 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H, prótons arom.); 7,86 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H, prótons arom.); 8,45 (s, 1H, N-H).

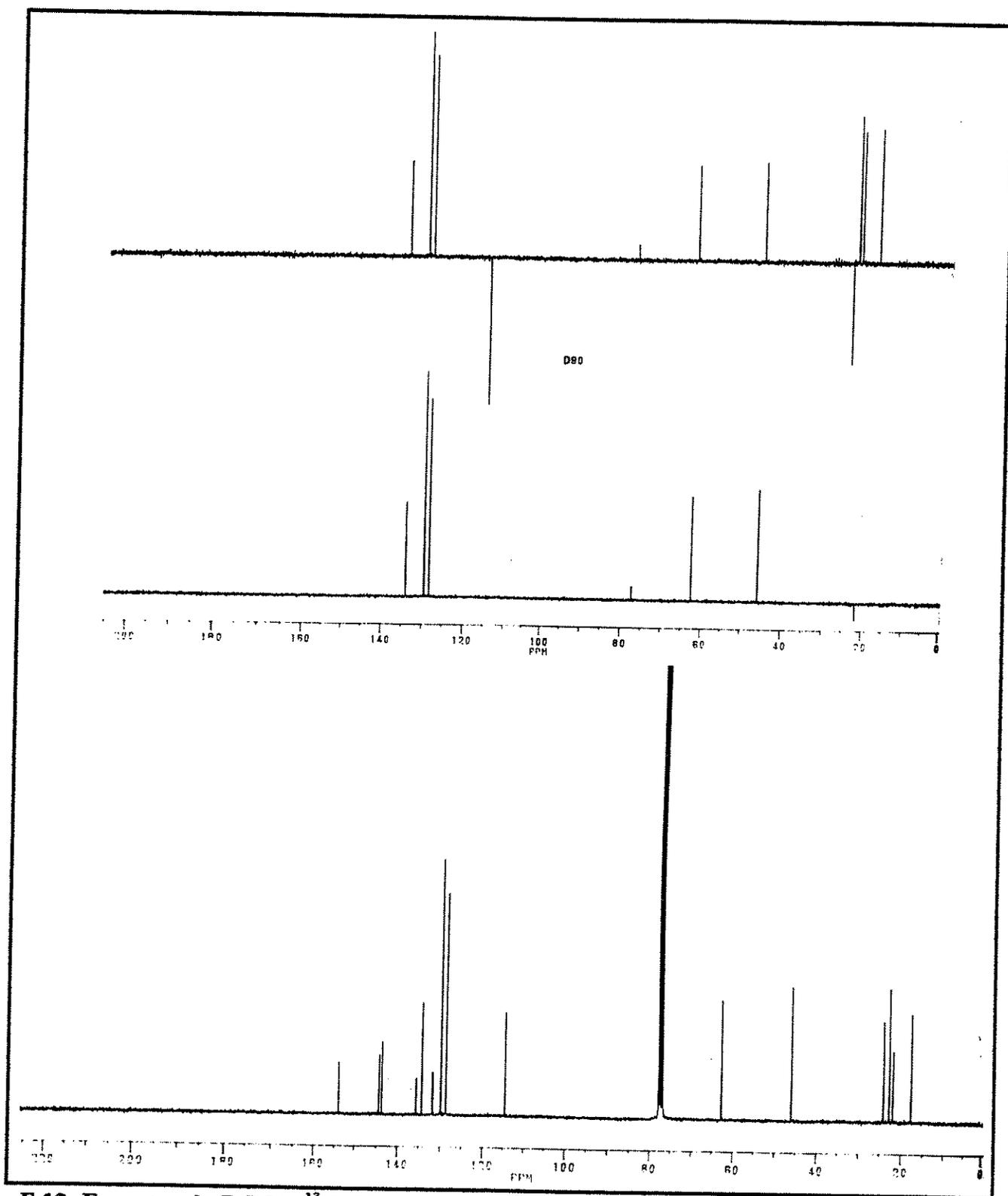
**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.13)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17,3 (C-7); 21,6 ( $\text{CH}_3$ -Ts); 22,5 (C-10); 23,8 (C-4); 45,7 (C-5); 62,4 (C-6); 114,5 (C-9); 128,2 (C-H arom.); 129,4 (C-H arom.); 131,3 (C-2); 133,8 (C-3); 135,2 (Co-arom.); 143,3 (Co-arom.); 144,0 (C-8); 153,5 (C-1).

**E.M. (E.14)**  $m/z$  334 ( $\text{M}^+$ ) : 318 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ), 91 (100%)

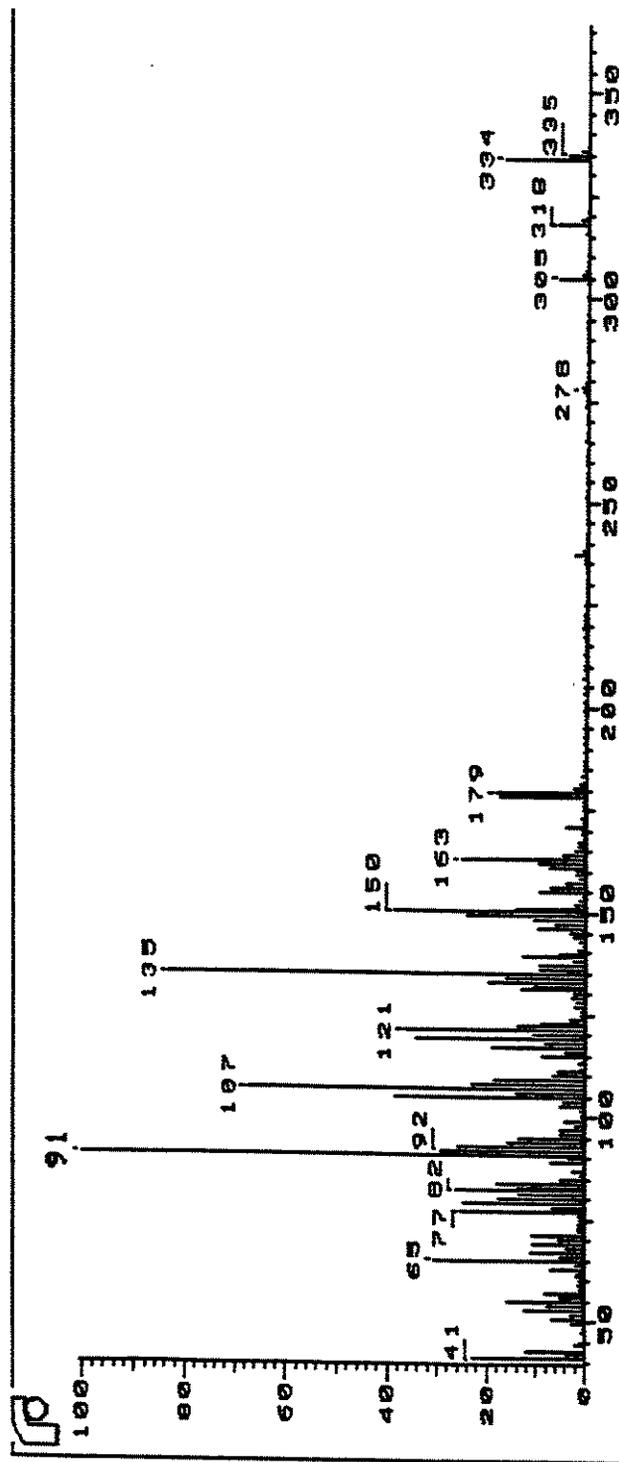


E.11: Espectro de Infra-Vermelho do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18b





E.13: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18b



E.14: Espectro de Massa do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18b

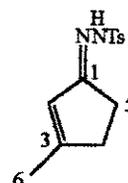


**E.15 e E.16: Espectros bidimensionais de COSY e HETCOR do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona 18b**

## PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS TOSIL HIDRAZONAS

### 3-metil 2-ciclo penten-*p*-toluenossulfonilidrazona **22**

(Tosil hidrazona da 3-metil-2-ciclopentenona)



$C_{13}H_{16}N_2O_2S$

P.M. = 264

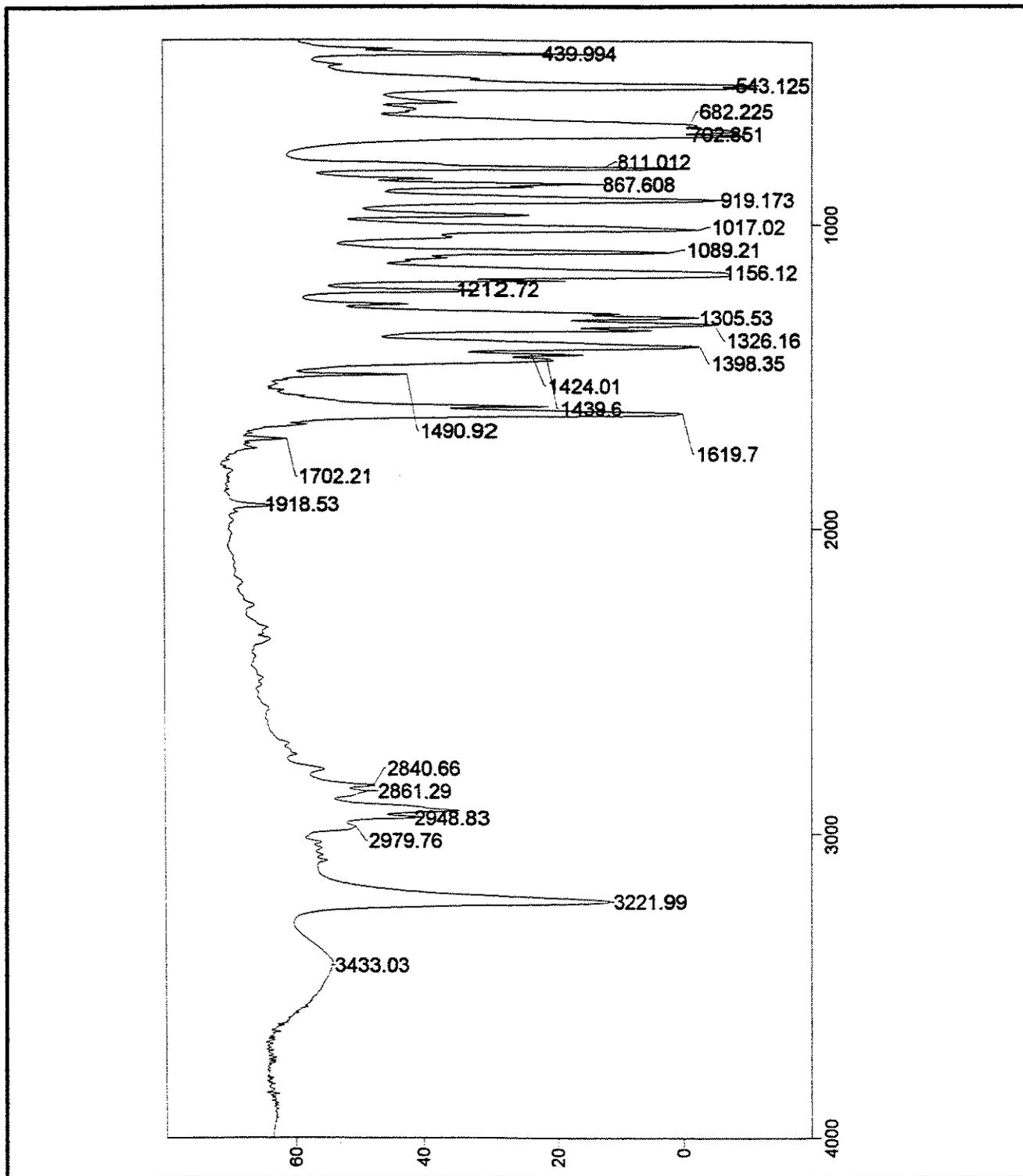
Em um sistema montado para refluxo, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foram adicionados a metil ciclopentenona **21** (1,00g, 10,4 mmol) e a *p*-toluenossulfonilidrazina (2,12g, 11,4 mmol) em etanol anidro. A mistura foi refluxada por 2 horas e então resfriada à temperatura ambiente. Filtração dos cristais à vácuo forneceram a tosil hidrazona **22**, como cristais brancos em uma mistura diastereomérica *E:Z* (7:1) em 85% de rendimento. (2,30g)

**Obs:** Os deslocamentos químicos da tosil hidrazona minoritária *Z* serão atribuídos como o número correspondente seguido de apóstrofe '.

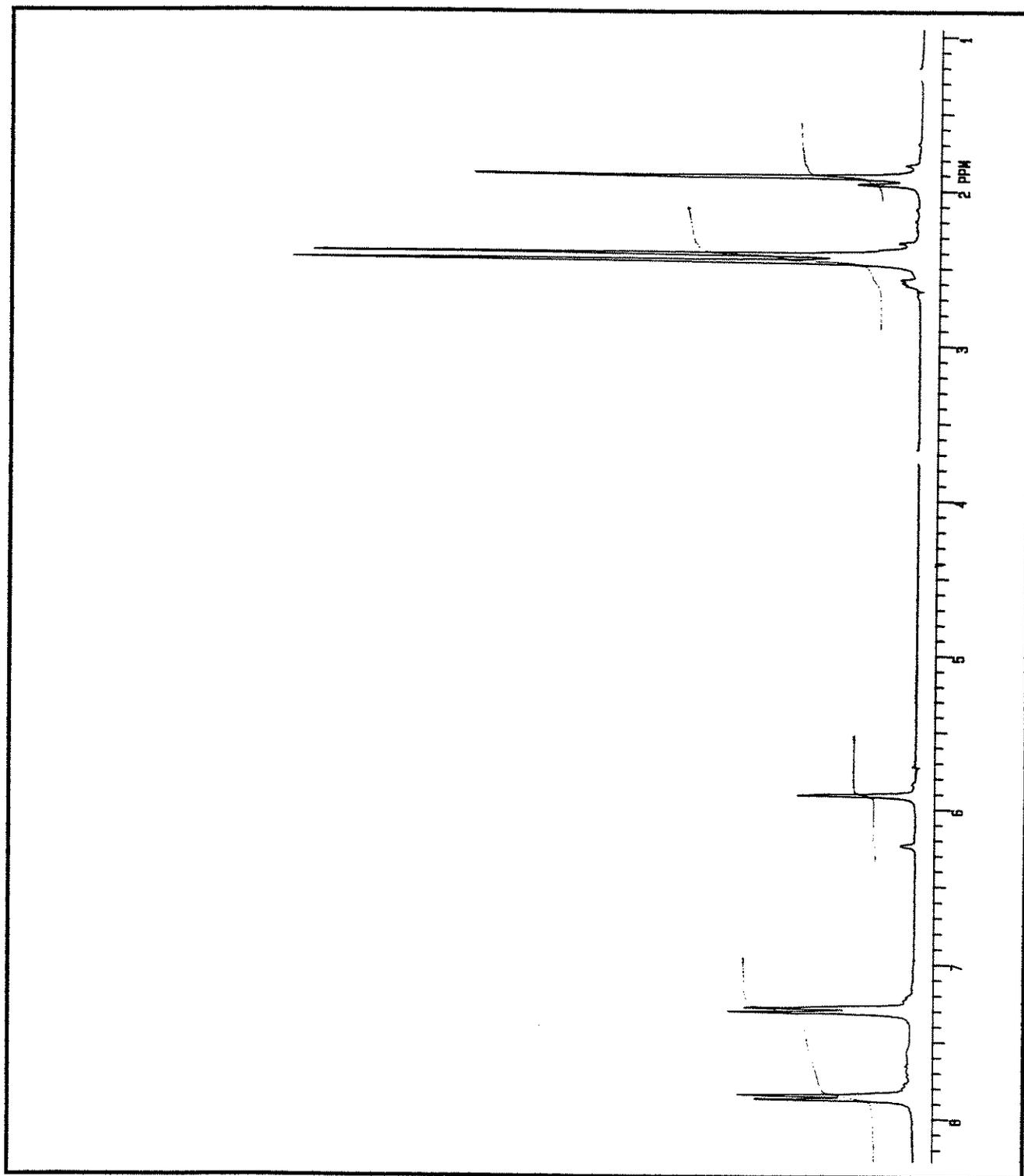
I.V.(E.17) (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3222 (N-H); 1620 (C=N); 1520 (C=C)

R.M.N.  $^1H$  (E.18) (300,0 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,90 (s, 3H,  $CH_3$ -6); 1,96 (s, 3H,  $CH_3$ -6'); 2,40 (s, 3H;  $CH_3$ -Ts); 2,45 (s, 2x4H, H-4,4' e H-5,5'); 5,91 (s, 1H, H-2); 6,25 (s, 1H, H-2'); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 2x2H; prótons arom.); 7,86 (d, J=7,8 Hz, 2x2H; prótons arom.).

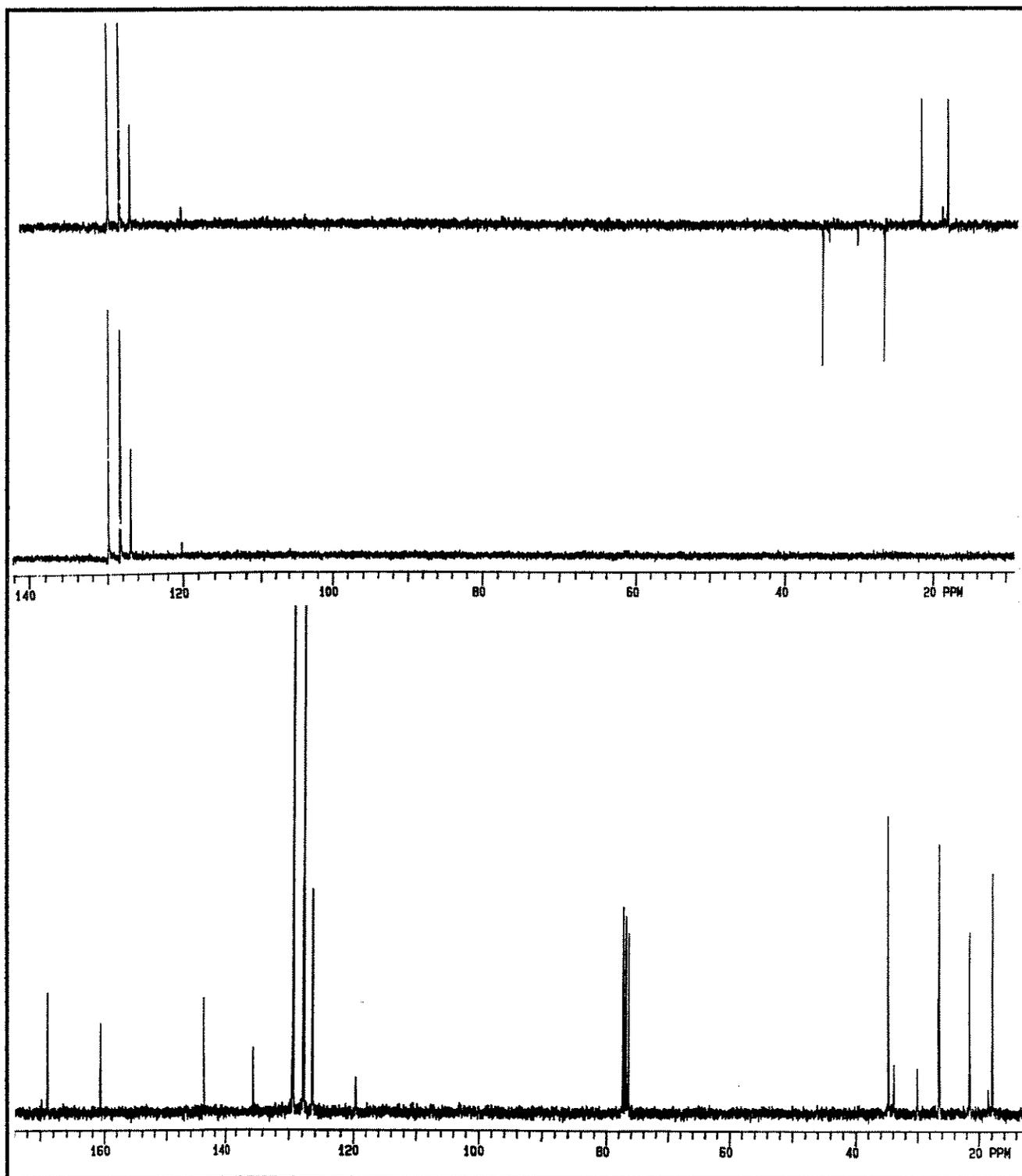
R.M.N.  $^{13}C$  (E.19) (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,8 (C-6); 18,6 (C-6'); 21,5 ( $CH_3$ -Ts); 26,5 (C-5); 30,1 (C-5'); 33,8 (C-4'); 34,7 (C-4); 119,6 (C-2'); 126,5 (C-2); 127,8 (CH arom.); 128,1 (CH arom.); 129,5 (C-H arom.); 135,5 (Co-arom.); 143,8 (Co-arom.) 160,7 (C-3 e 3'); 169,0 (C-1 e C-1').



E. 17: Espectro de Infra Vermelho do derivado tosil hidrazona da 3-metil-2-ciclopentenona

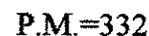
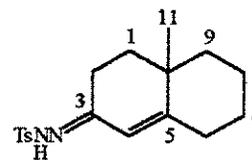


**E.18: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona da 3-metil-2-ciclopentenona 22**



**E.19: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona da 3-metil-2-ciclopentenona 22**

## Tosil hidrazona da octalona 24

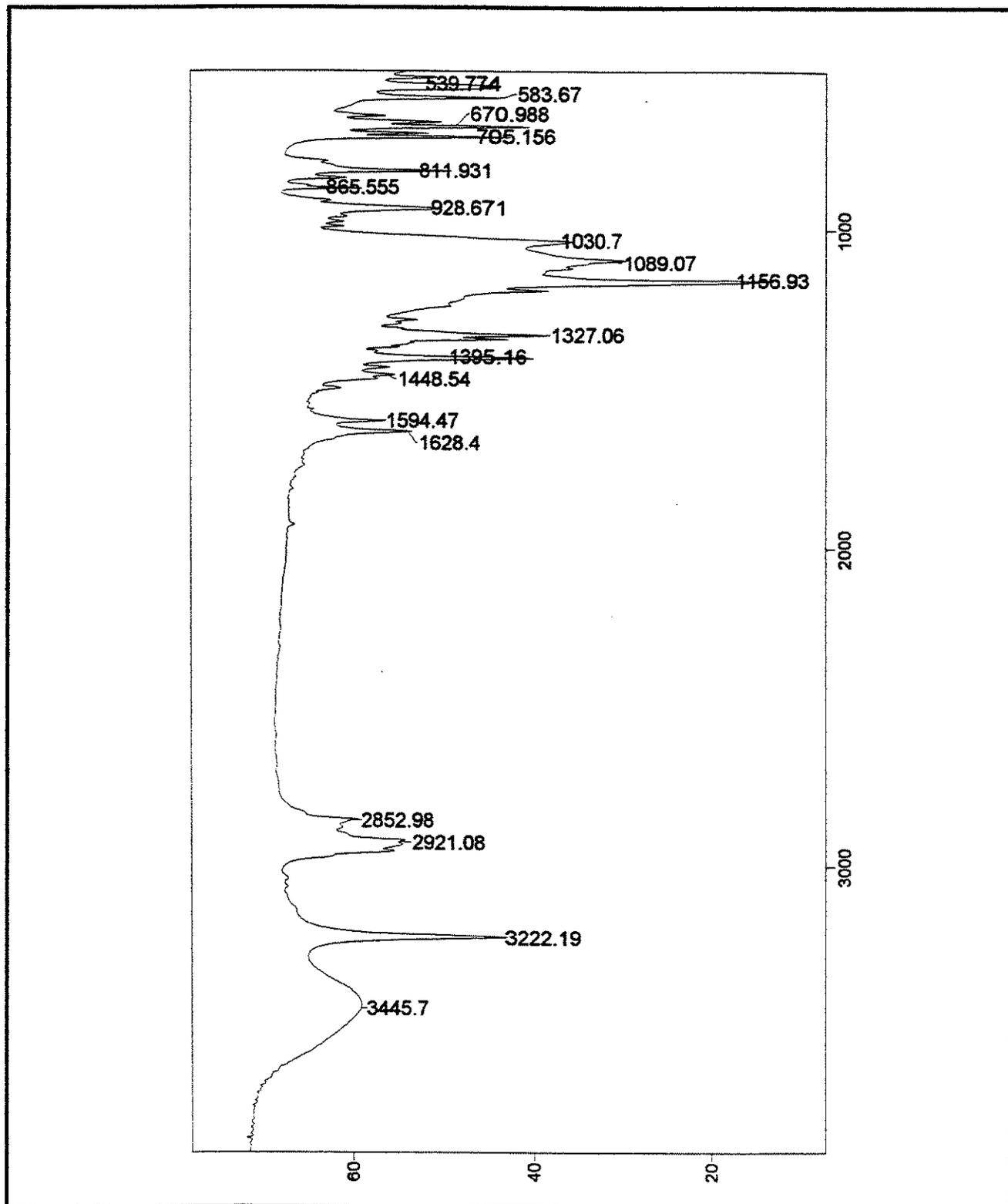


Em um sistema montado para refluxo, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foram adicionada a octalona 23 (0,50g,3,04 mmol) e a *p*-toluenossulfonilhidrazina ( 0,79g, 4,27 mmol) em etanol anidro com sulfato de magnésio. O sistema foi refluxado por 4 horas e depois resfriado à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/ acetato de etila 30%) fornecendo a tosil hidrazona octalona 24, como uma mistura de isômeros *E:Z* (3:1) em 80% de rendimento. (0,80 g).

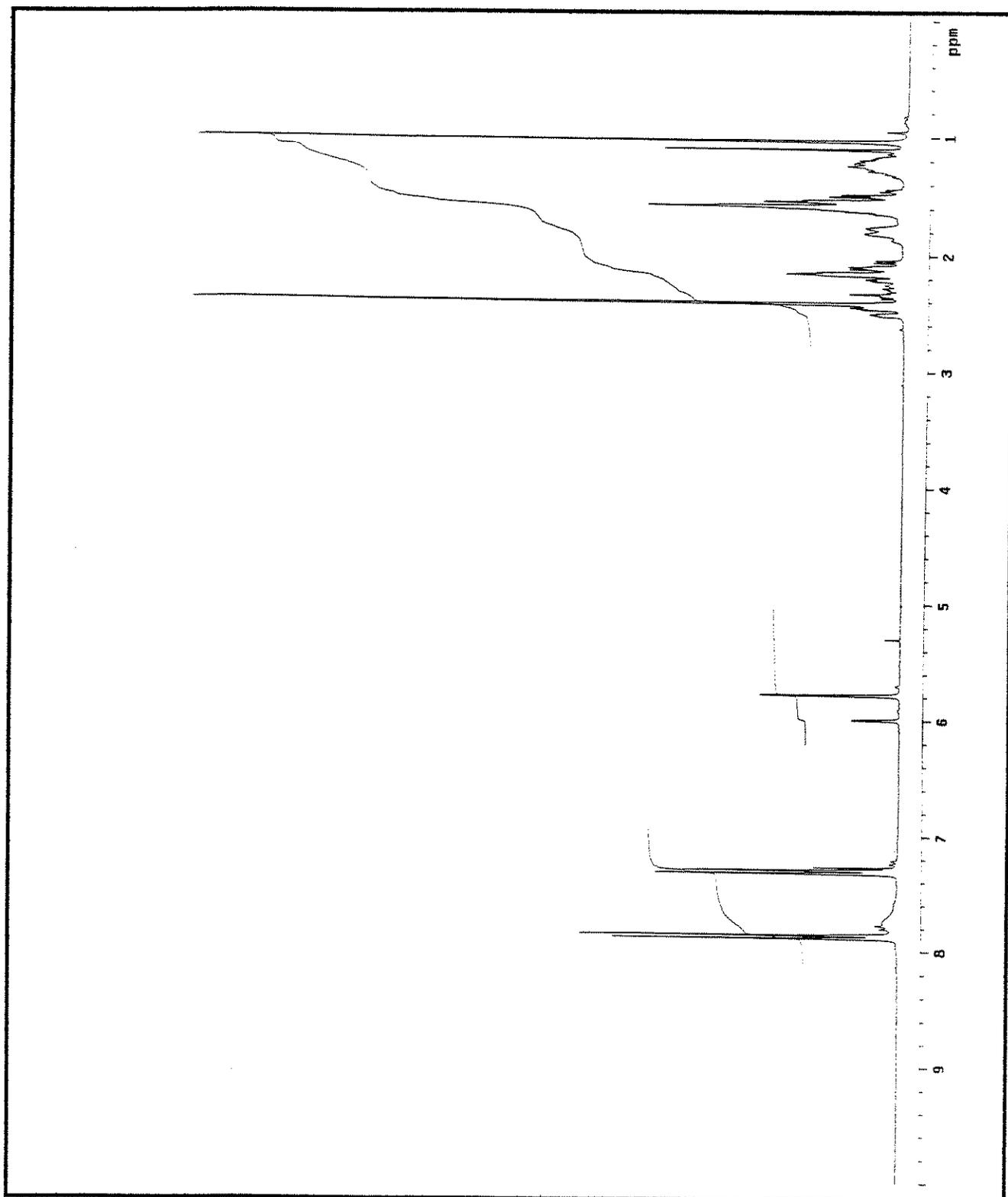
**I.V.(E.20)** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3223 (N-H); 1628 (N-H); 1594 (C=C)

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.21)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -11); 1,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -11'); 1,21-1,85 (m, 2x10H, prótons do anel); 2,15-2,55 (m, 2x3H, prótons do anel); 2,42 (s, 2x3H,  $\text{CH}_3$ -Ts ); 5,78 (s, 1H, H-4) e 6,00 (s, 1H, H-4'), 7,31 (d,  $J=8,2$  Hz, 2x2H, prótons aromático); 7,75 (s.l., 2x1H, N-H); 7,87 (d,  $J=8,2$  Hz, 2x2H, prótons aromático).

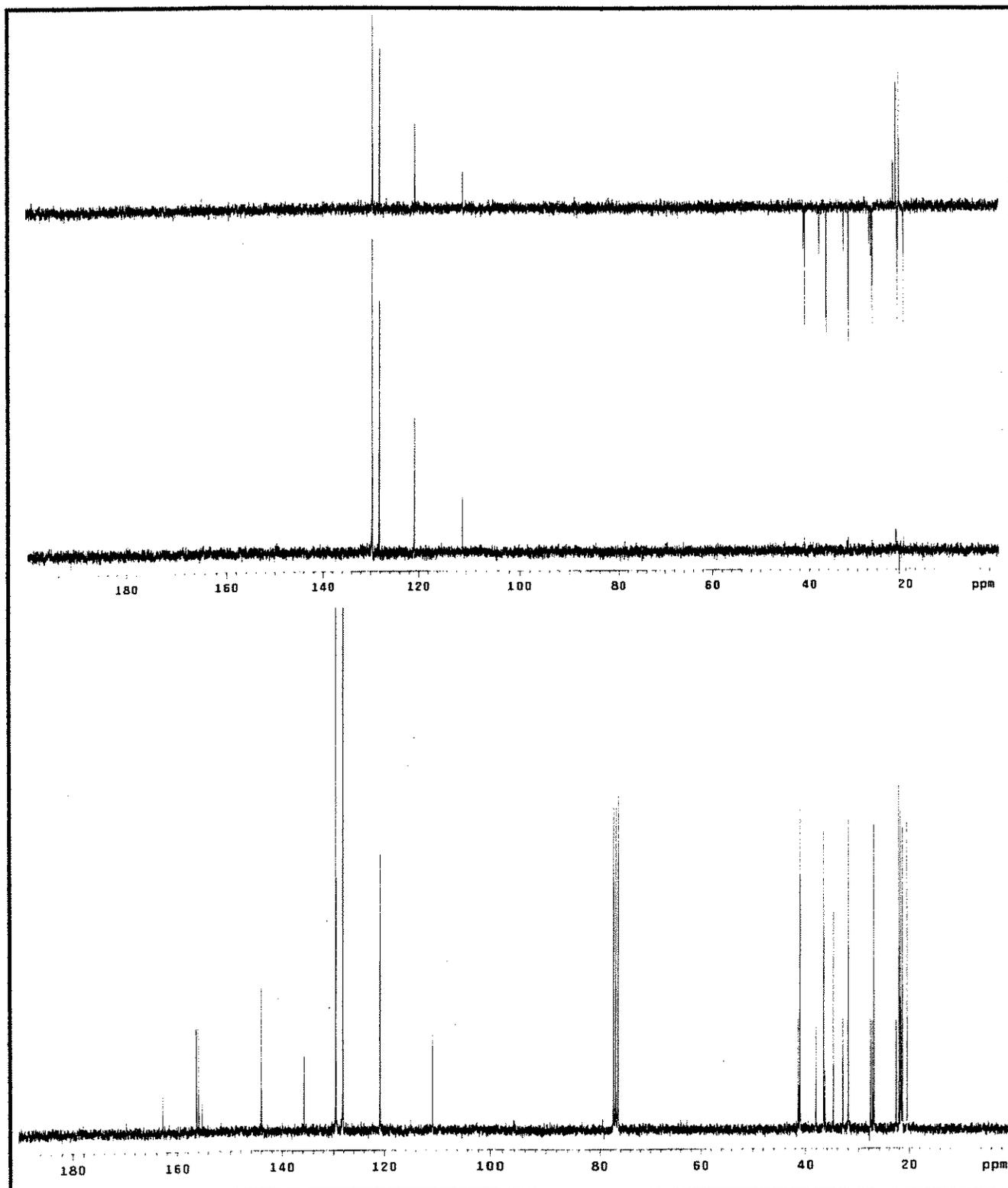
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.22)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21,4 e 22,0 (2xC-11); 22,0 (2xC-Ts); 34,8 (2xC-8); 41,1 e 41,4 (2xC-10); 110,7 (C-4') e 120,9 (C-4); 155,1 (C-5') e 155,3 (C-5); 156,3 e 162,9 (2xC-3).



**E.20: Espectro de Infra Vermelho do derivado tosil hidrazona da octalona 24**

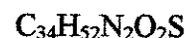
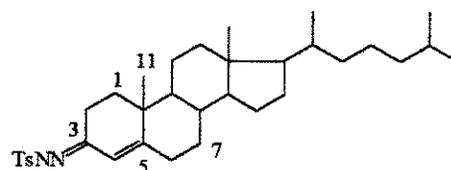


E.21: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado tosil hidrazona da octalona 24



E.22: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona da octalona 24

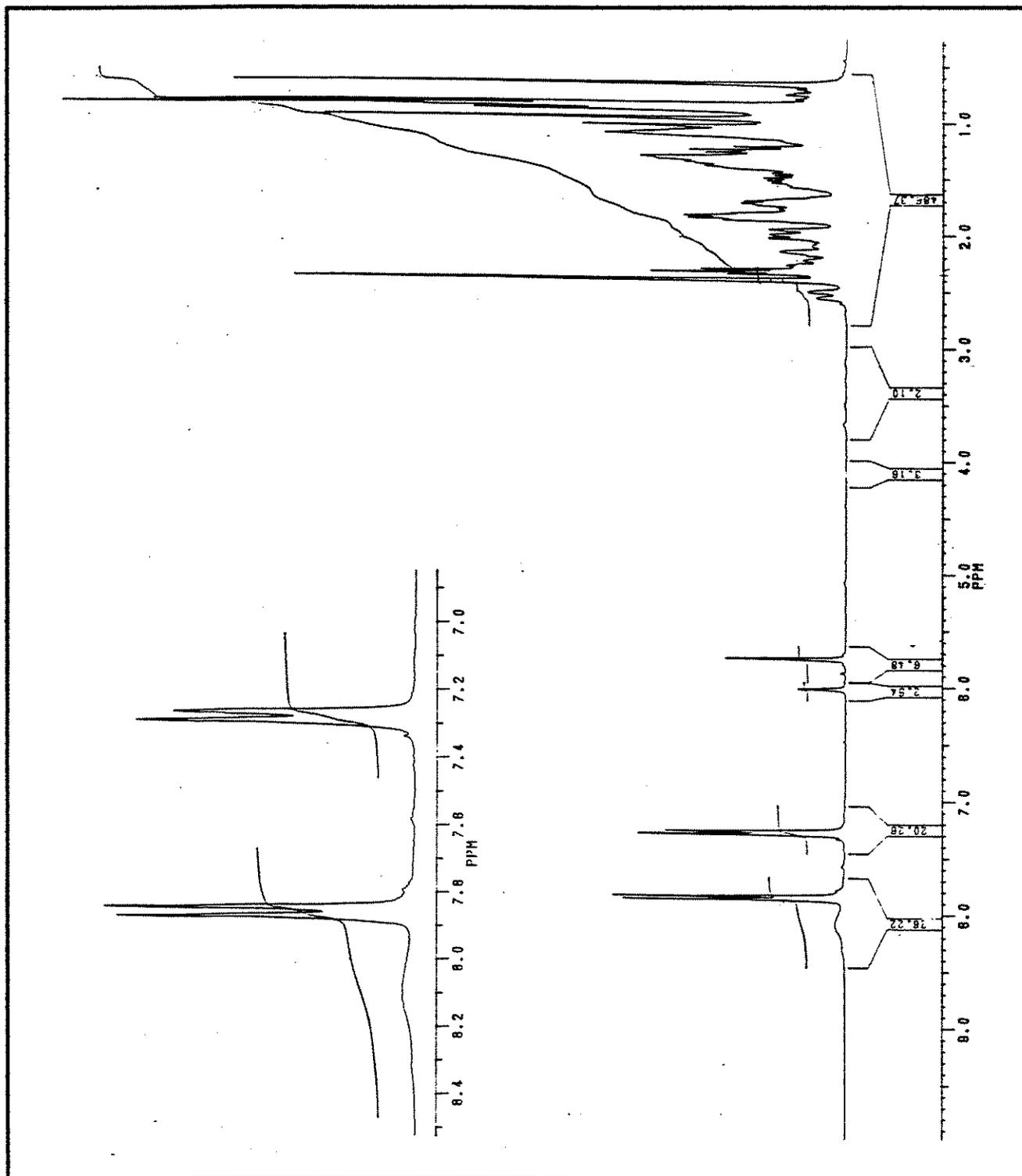
## Tosil hidrazona da colestenona 26



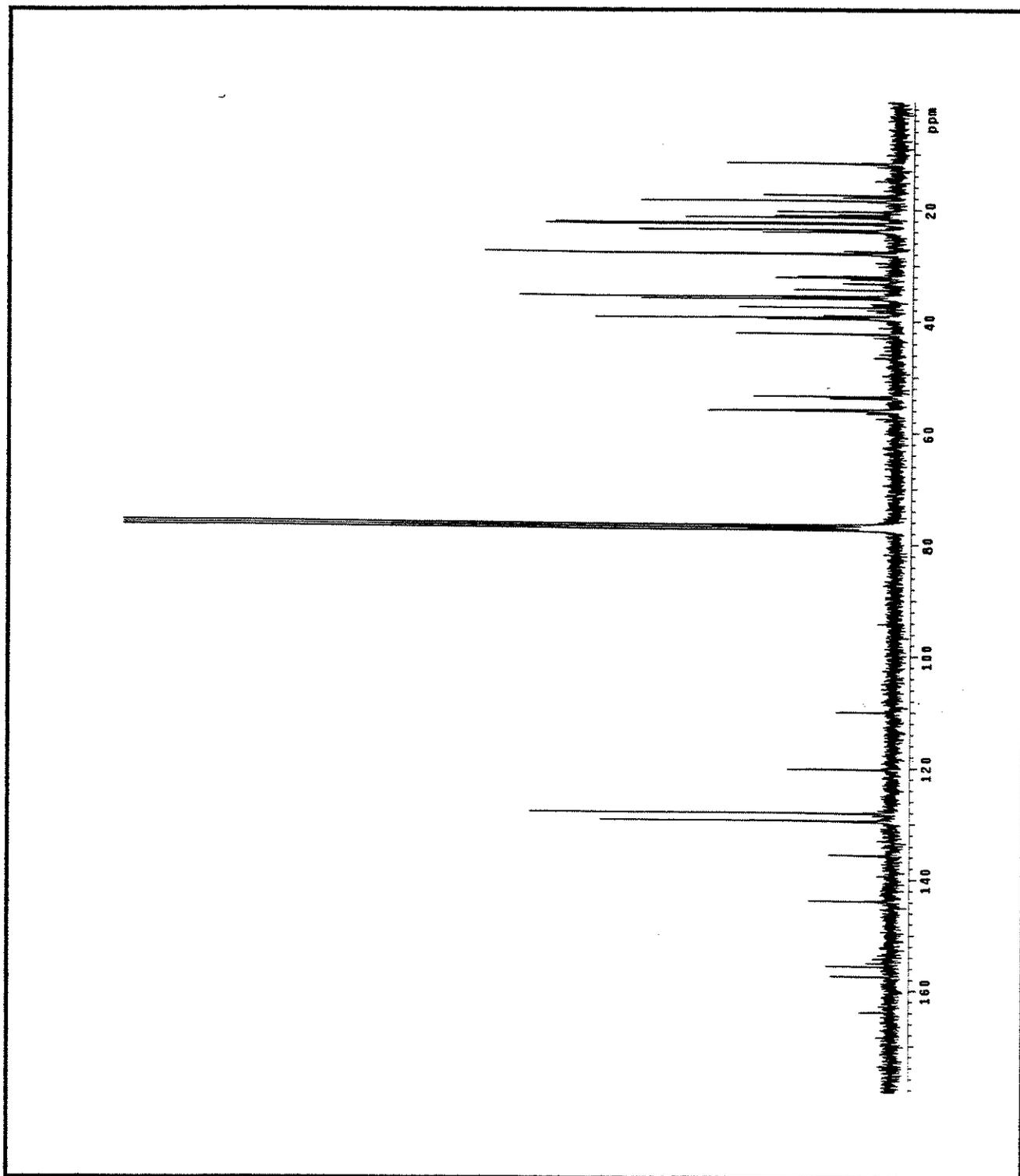
Em um sistema montado para refluxo, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foram adicionadas a colestenona **25** (0,10g, 0,26 mmol) e a *p*-toluenossulfonilhidrazina (0,075g, 0,40 mmol) em metanol anidro com sulfato de magnésio. A mistura foi refluxada por 5 horas. Após este tempo o meio reacional foi resfriado. Após formação dos cristais, estes foram filtrados e lavados com metanol gelado. A purificação foi feita por recristalização (etanol), fornecendo a tosil hidrazona colestenona **26** como uma mistura de isômeros *E:Z* (2:1) como cristais amarelos em 70% de rendimento. (98,0 mg)

**R.M.N<sup>1</sup>H (E.23)** (300,0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,66, 0,84, 0,86, 0,88, 0,97 (5s, 2x15H, CH<sub>3</sub>); 2,40 (s, 2x3H, CH<sub>3</sub>-Ts); 5,75 (s, 1H, H-4); 6,01 (s, 1H, C-4'); 7,28 (d, J=7,9 Hz, 2x2H, prótons aromáticos); 7,85 (d, J=8,1 Hz, 2x2H, prótons aromáticos)

**R.M.N<sup>13</sup>C (E.24)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 109,8 (C-4'); 120,0 (C-4); 143,5 (C-5'); 143,6 (C-5); 157,1 (C-3); e 162,5 (C-3').



E.23: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona da colesteno

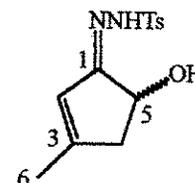


E.24: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona da colestenona

## Preparação dos $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazonas

### Procedimento geral para reações de hidroxilações:

As hidroxilações dos substratos a seguir foram feitas segundo o mesmo procedimento utilizado para o derivado tosil hidrazona da carvona 17. Assim, o diânion foi gerado com *n*-BuLi 1.6M em hexano (2 eq.) e interceptado pelo borbulhamento com oxigênio molecular. A temperatura no início do borbulhamento foi de  $-78^{\circ}\text{C}$  e depois elevada à temperatura ambiente. O borbulhamento com  $\text{O}_2$  molecular bem como a agitação foram mantidos nesta temperatura por 7 horas.

**$\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona da 3-metil -2- ciclo pentenona 27**

$$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$$

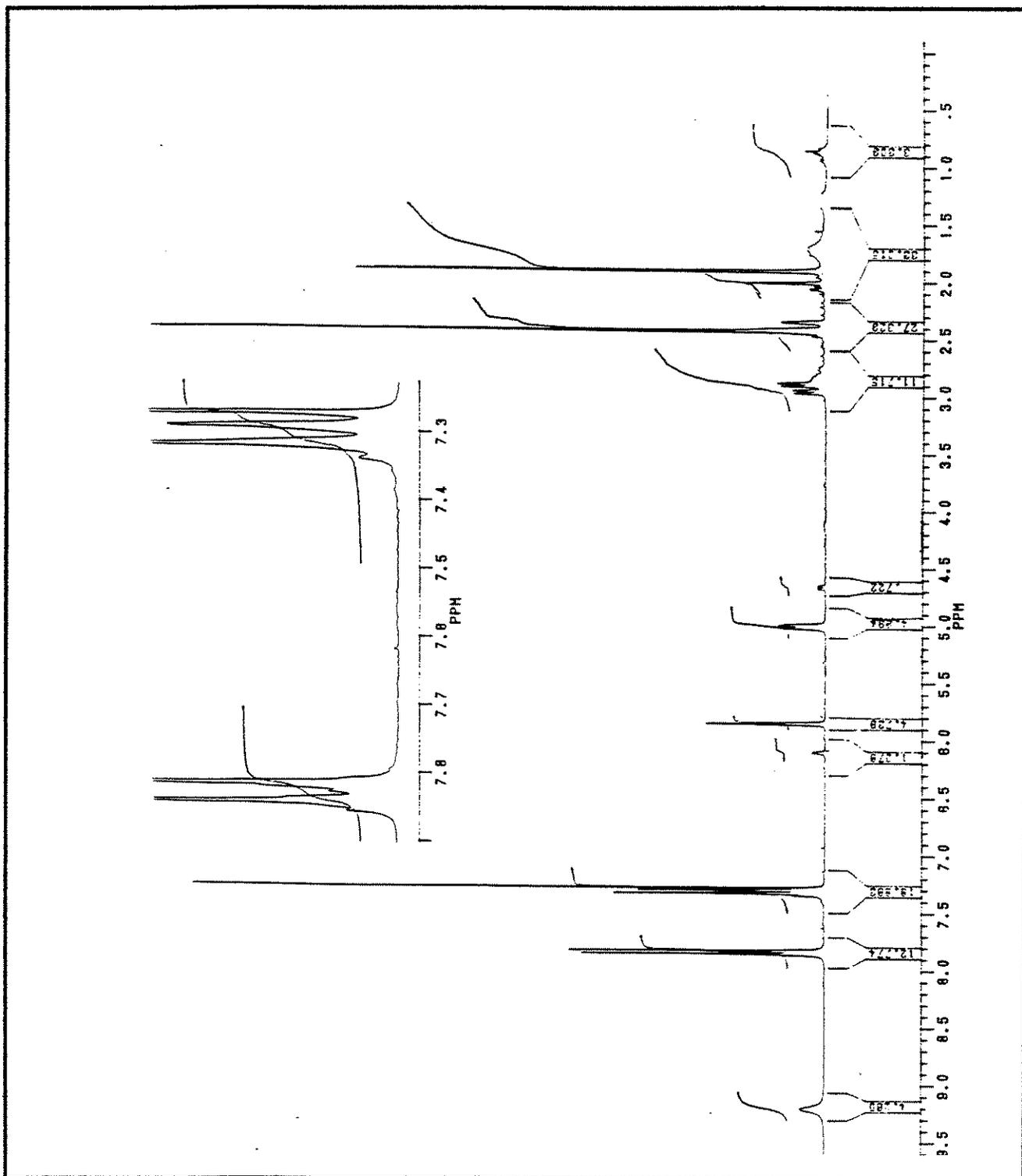
$$\text{P.M.} = 280$$

Partindo-se de **22** (0,10 g, 0,38 mmol). Purificação por coluna cromatográfica utilizando éter de petróleo/acetato de etila 15% forneceu o produto hidroxilado **27**, como uma mistura de isômeros em 78 % de rendimento (66,2 mg) considerando 20,0 mg de material de partida recuperado.

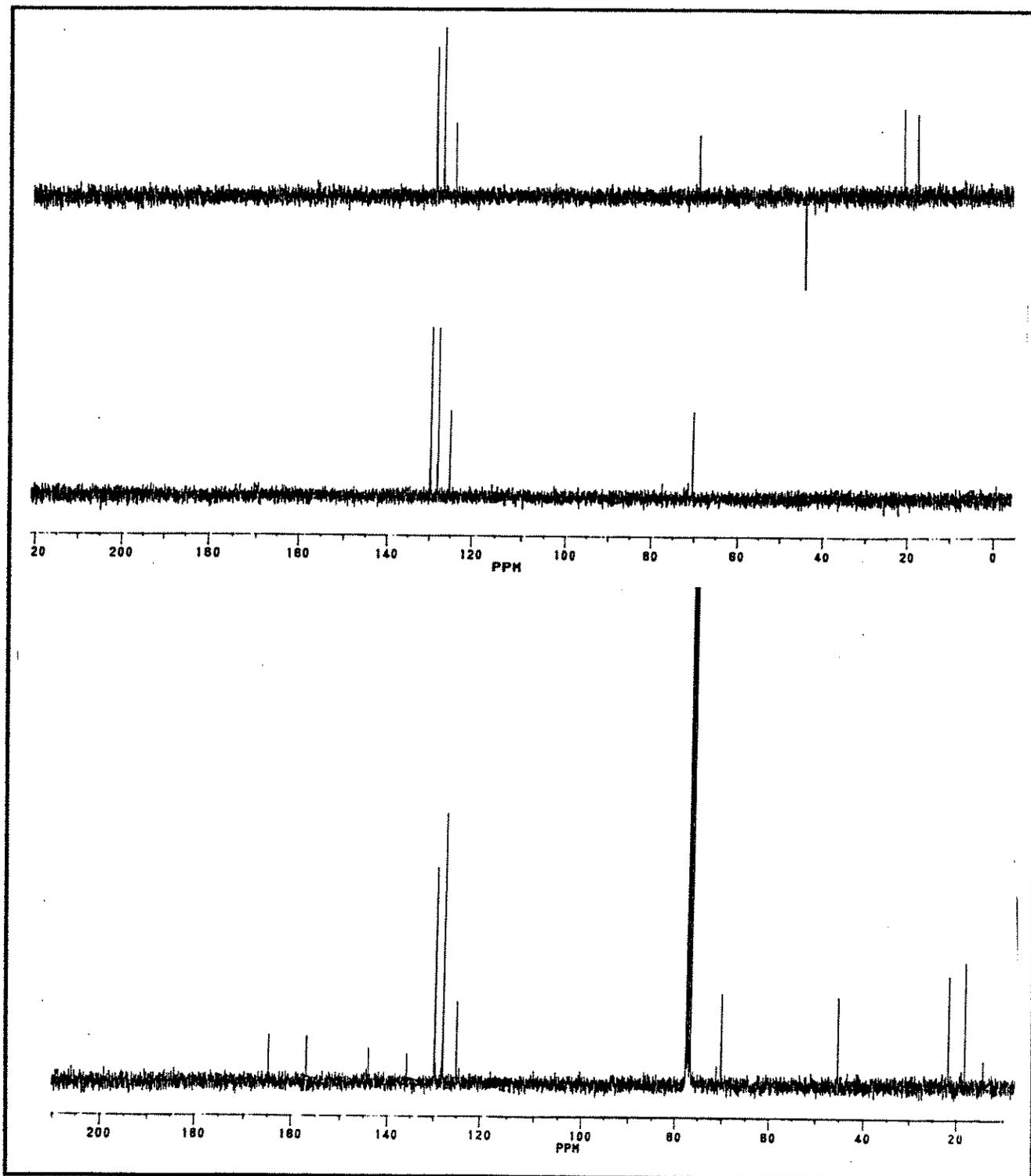
Obs: Os deslocamentos químicos da tosil hidrazona hidroxilada minoritária serão atribuídos como o número correspondente seguido de apóstrofe'

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.25)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,89 (d, J=1,2 Hz, 2x3H, CH<sub>3</sub>-6 e 6'); 2,40 e 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>- $\phi$ ); 2,91 (d.d., J=18,0 Hz, J=7,2 Hz, 2H, H-4 e 4'); 4,66 (d.d., J=7,0 Hz, 2,4 Hz, 1H, H-5'); 5,00 (d.d., J=7,0 Hz, J=1,3 Hz, 1H, H-5); 5,84 (d, J=1,3 Hz, 1H, H-2); 6,11 (s, 1H, H-2'); 7,30 (d, J=8,1 Hz, 2x2H, prótons aromático); 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2x2H, prótons aromático); 9,19 (s.l., 2x1H, N-H).

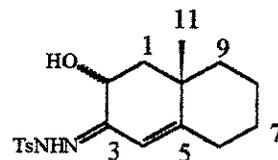
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.26)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18,1 (C-6 e 6'); 21,6 (C-Ts), 45,2 (C-4 e 4'); 70,1 (C-5); 71,0 (C-5'); 123,9 (C-2'); 124,9 (C-2); 127,8 (C-H arom.); 128,0 (C'-H arom.); 129,4 (C'-H arom.); 129,6 (C-H arom.); 135,6 (Co-arom.); 143,8 (Co-arom.); 156,7 (C-3); 164,7 (C-1).



**E.25: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado α'hidroxi 3-metil-2-ciclopenten-*p*-toluenosulfonilidrazona 27**



**E.26: Espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado α'hidroxi 3-metil-2-ciclo-penten-*p*-toluenossulfonilidrazona 27**

**$\alpha'$  hidroxil tosil hidrazona da octalona 28**

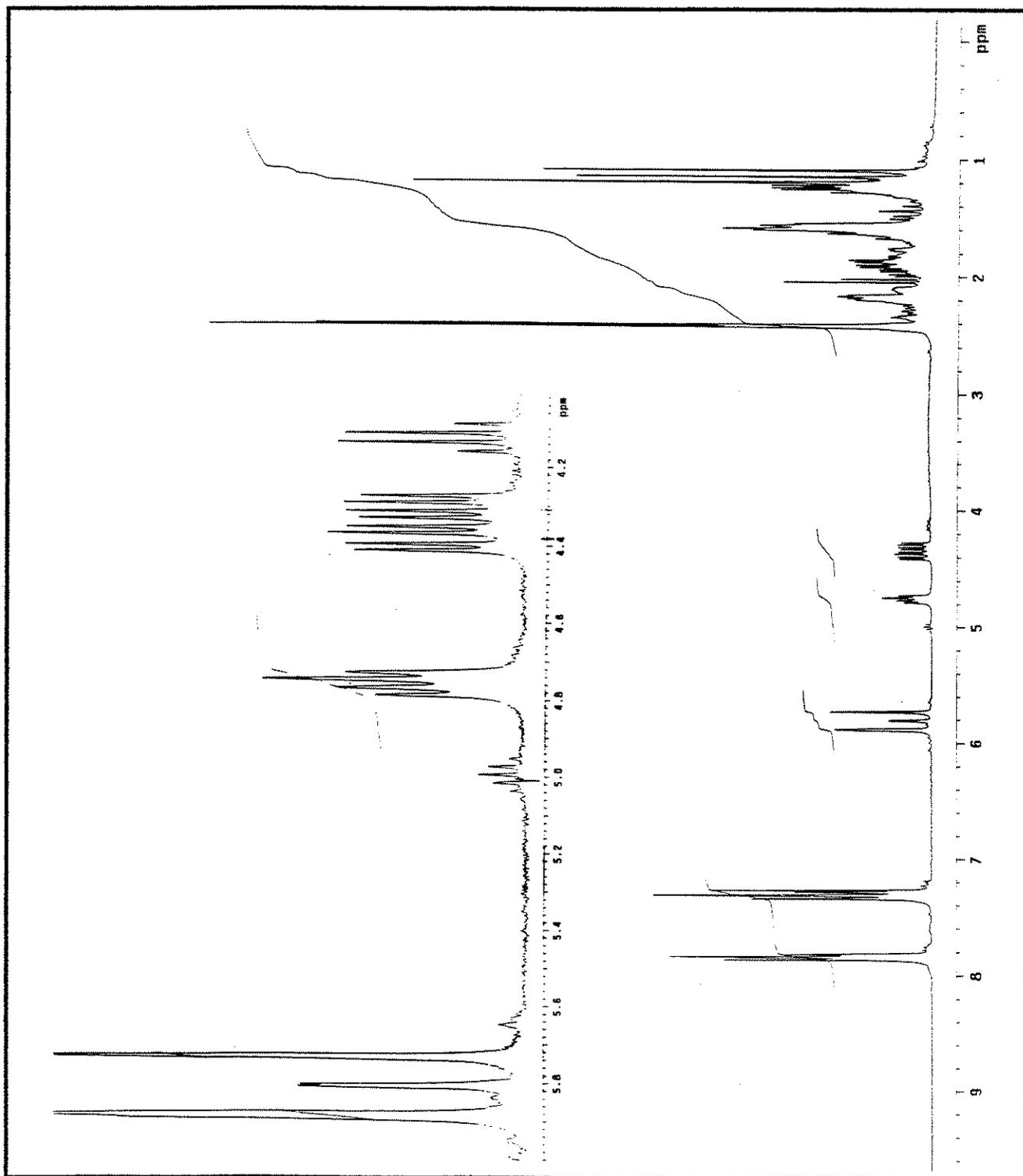
$$C_{18}H_{24}N_2O_3S$$

$$P.M. = 348$$

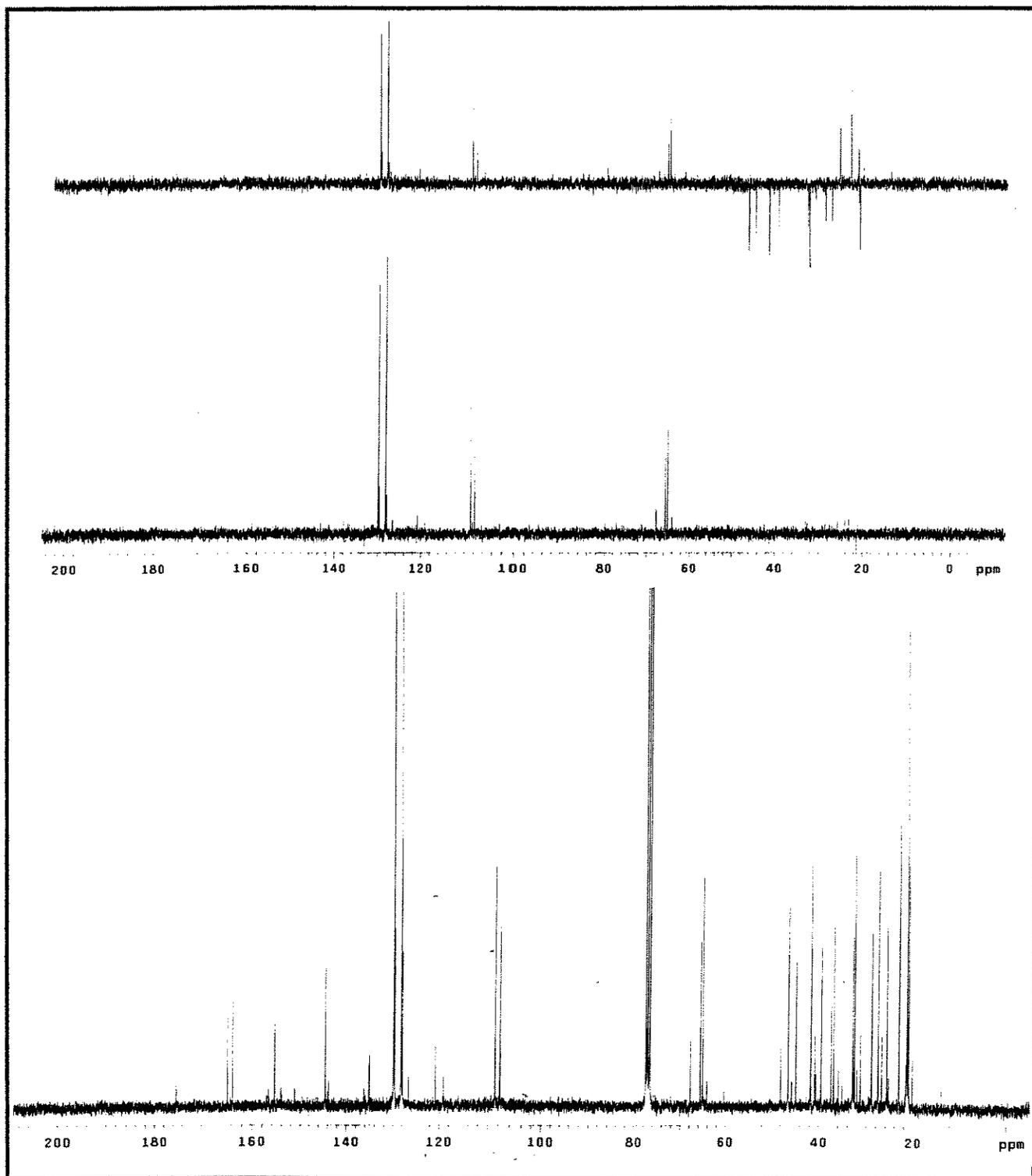
Partindo-se de 24 (0,10 g, 0,30 mmol). Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu dois compostos além da recuperação do material de partida (32,0 mg). O produto hidroxilado **28** (mais polar) em 45% de rendimento (32,0 mg) e o composto **29** (menos polar) proveniente da hidrólise da tosil hidrazona em 25% de rendimento. (9,5 mg.)

**R.M.N.  $^1H$  (E.27)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1,10, 115 e 1,20 (3xs, 2x3H,  $CH_3$ -11); 1,28-2,30 (m, 2x10H, prótons anel); 2,41 e 2,43 (2s, 2x3H,  $CH_3$ -Ts); 4,30 e 4,38 (2xd.d.,  $J=11,3$  e  $13,1$  Hz,  $J=5,1$  e  $4,8$  Hz, 2x1H, H-2); 4,74 e 4,78 (2xd,  $J=5,7$  Hz, 2x1H, H-2); 5,73, 5,81 e 5,89 (3s, 2x1H, H-4); 7,31 e 7,83 (2xm, prótons aromático).

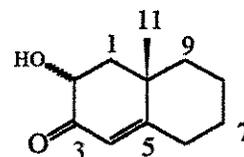
**R.M.N.  $^{13}C$  (E.28)** (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 20,2 e 21,4 (4xC-11); 23,1 (4xC-Ts); 35,2, 35,9, 36,9 e 37,5 (4xC-8); 64,2, 65,2, 65,7 e 67,8 (4xC-2); 163,8, 164,9 e 175,4 (4xC-3).



**E.27:** Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona da octalona 28



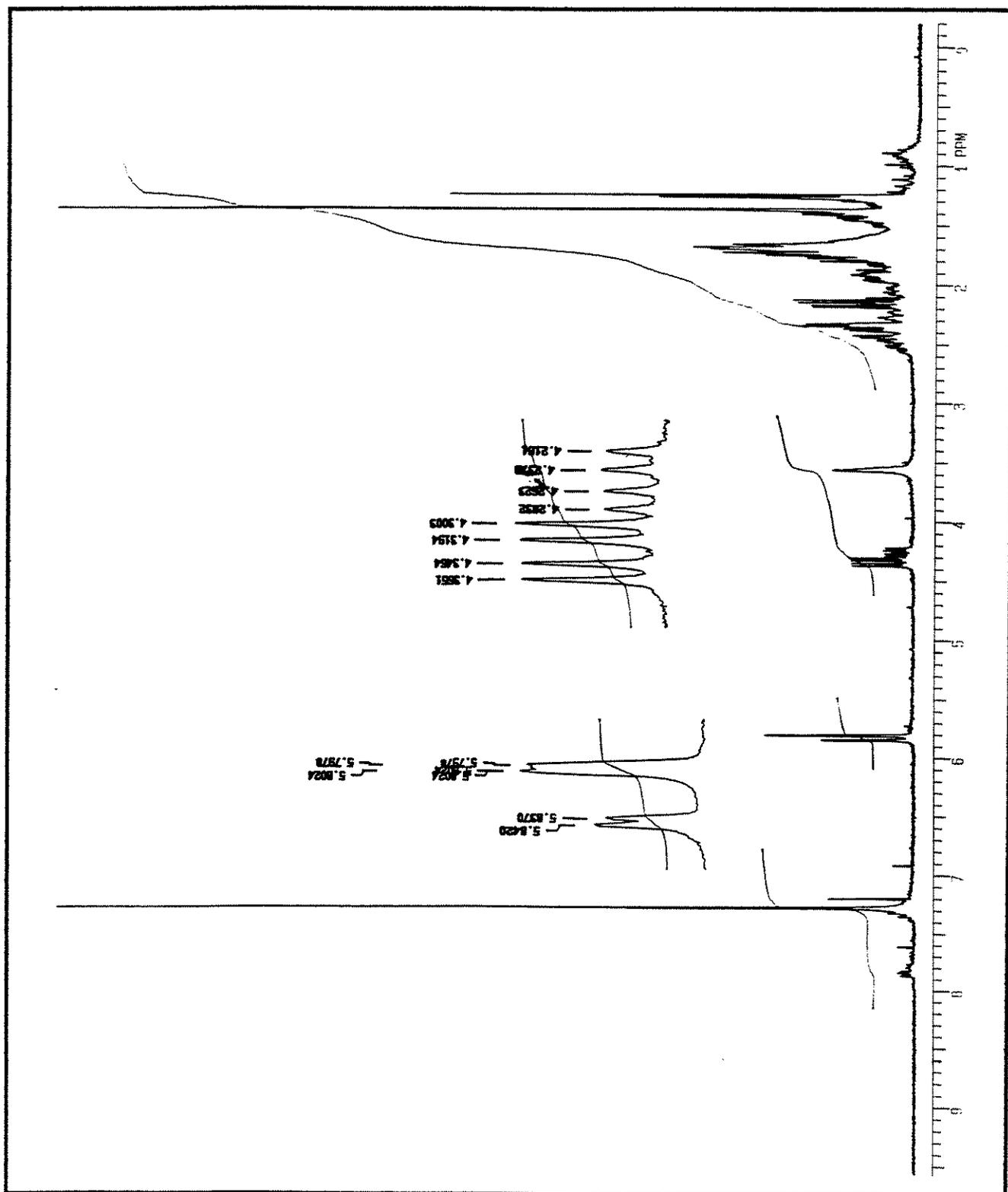
**E.28: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona da octalona 28**

$\alpha'$ hidroxi octalona 29 $C_{11}H_{16}O$ 

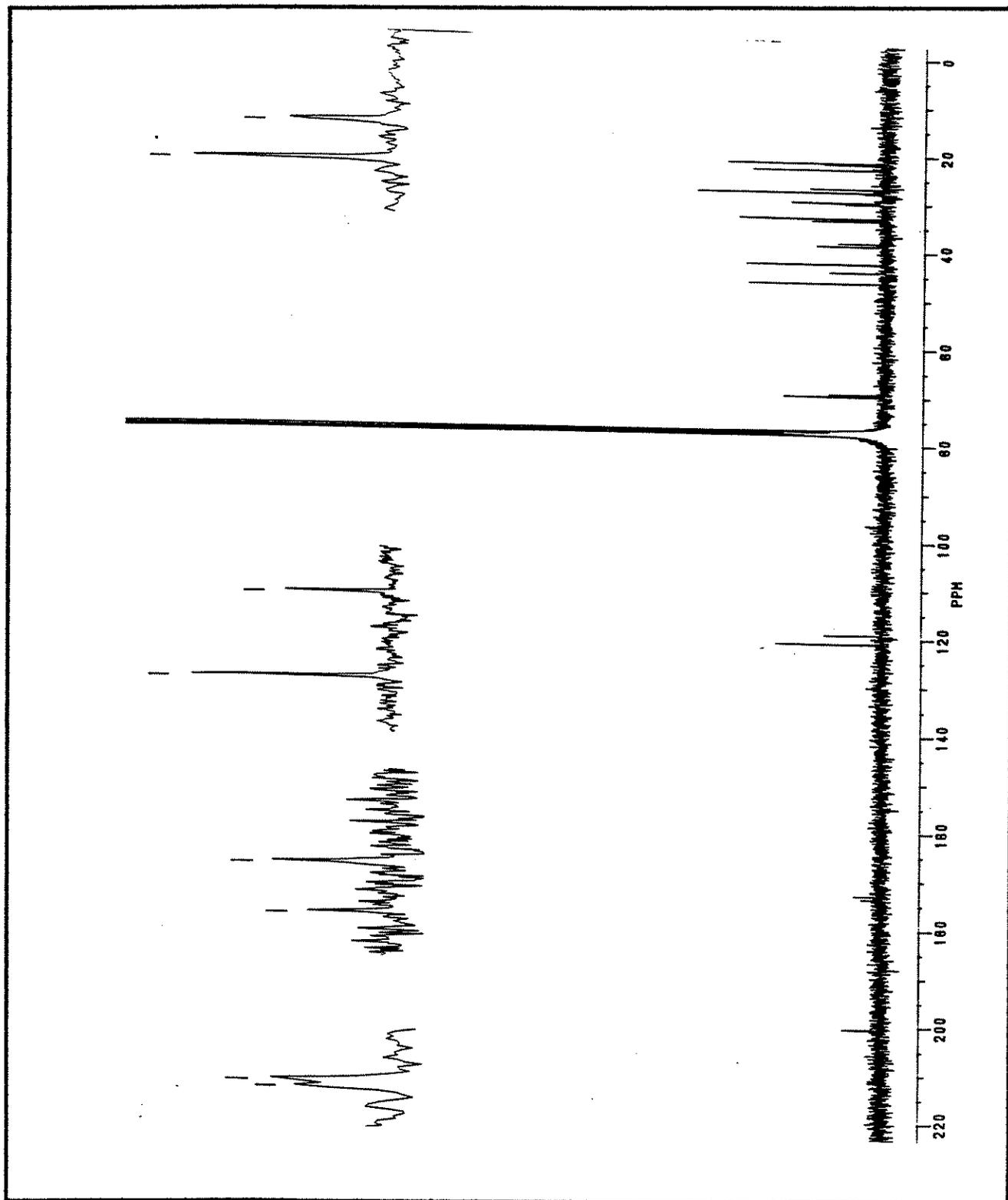
P.M. = 164

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.29)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,36 (s, 2x3H,  $CH_3$ -11); 3,55 (s.l., 2x1H, OH); 4,25 (d.d.,  $J=13,7$  Hz,  $J=6,4$  Hz, 1H, H-2); 4,33 (d.d.,  $J=13,7$  Hz,  $J=5,7$  Hz, 1H, H-2); 5,80 e 5,84 (2xs, 2x1H, H-4).

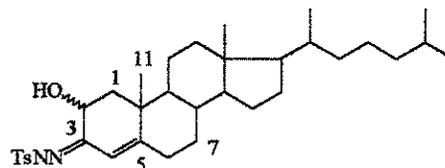
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.30)** (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 69,0 e 69,4 (2xC-2); 118,8 e 120,7 (2xC-4); 172,7 e 173,4 (2xC-5); 200,1 e 200,2 (2x C-3).



E.29: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado  $\alpha'$ hidroxi octalona 29

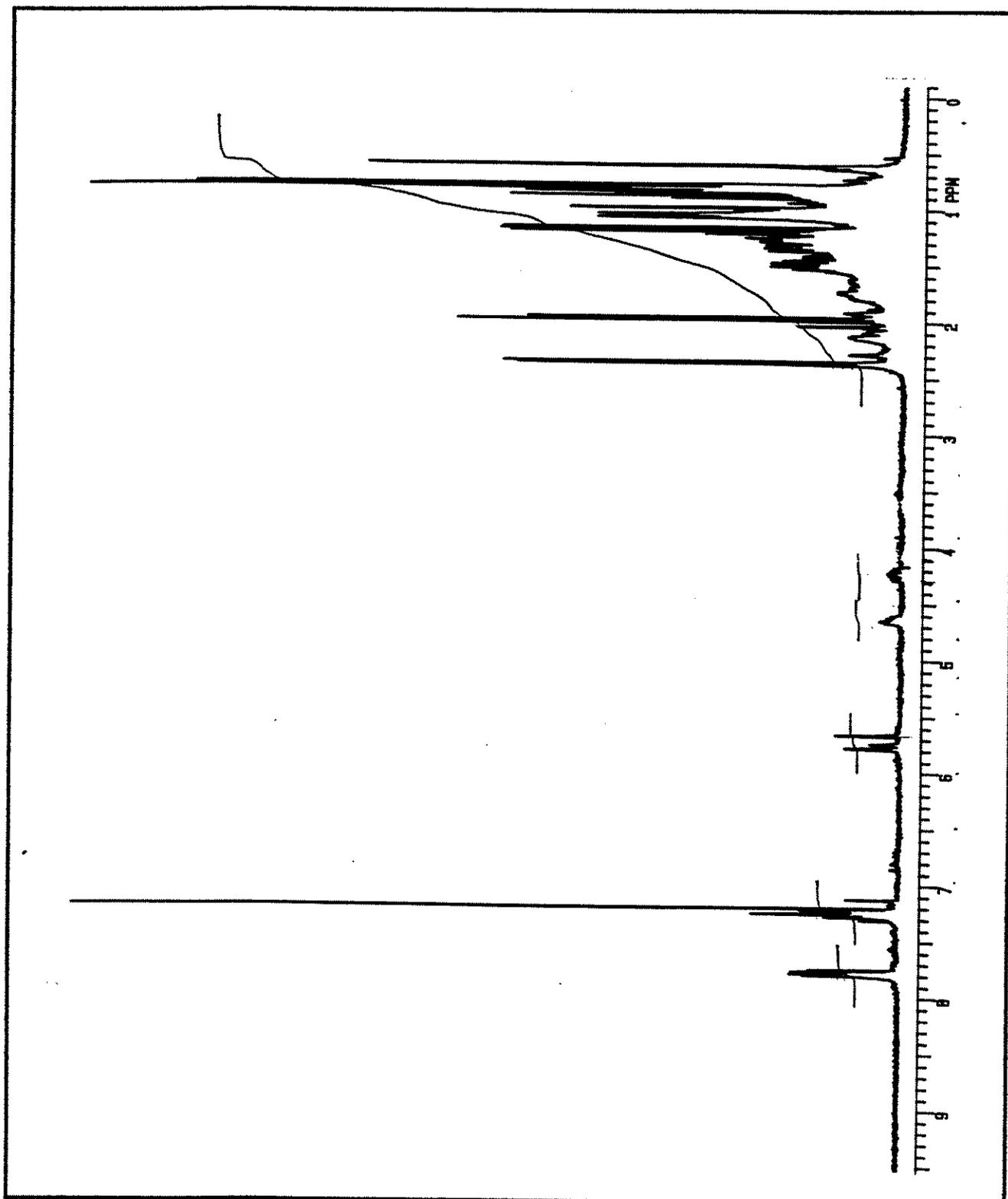


E.30: Espectro de R.M.N. <sup>13</sup>C (75,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado α'hidroxi octalona 29

$\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona da colestenoa 30

Partindo-se da tosil hidrazona colestenoa **26** (0,10 g, 0,18 mmol). Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu o produto hidroxilado **30** em 35% de rendimento, considerando 35,0 mg de material de partida recuperado. (23,0 mg)

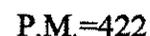
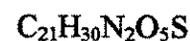
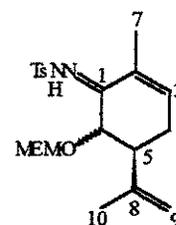
**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.31)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,35 e 2,36 (2xs, 2x3H, CH<sub>3</sub>-Ts); 4,17-4,29 (m, 1H, H-2'); 4,58-4,68 (m, 1H, H-2); 5,63, 5,75 e 5,80 (3s, 4H, H-4 e H-4'); 7,20-7,30 (m, prótons arom.); 7,75-7,85 (m, prótons arom.).



E.31: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado α'hidroxi tosil hidrazona da colestenona 30

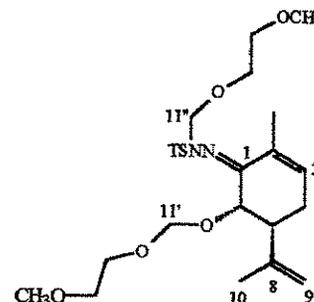
## PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS PROTEGIDOS

### Tentativas de preparação de O-MEM tosil hidrazona da carvona



a-) À uma solução da mistura  $\alpha'$  hidroxí tosíl hidrazona **18** (0,10g, 0,30mmol) e diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,9 mmol) em diclorometano anidro a temperatura ambiente, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi adicionado gota a gota o cloreto de metoxietoximetila -MEM-Cl (0,11 ml, 0,9 mmol). A reação foi mantida nesta temperatura por 24 horas, após o que o meio reacional foi neutralizado (solução de  $\text{NaHCO}_3$  sat.) e extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 30%) forneceu o produto proveniente da diproteção como uma mistura diastereomérica em 92% de rendimento (0,14 g). A separação destes epímeros por cromatografia por placa preparativa (éter de petróleo/acetato de etila 10%) forneceram os compostos diprotetidos **31a** e **31b** em 57 % e 21 % respectivamente. (0,08 g e 0,03 g)

**(E)-(5S)-(6S)-6-metoxietoximetil-5-isopropenil metoxietoximetil tosil  
hidrazona da carvona 31a**

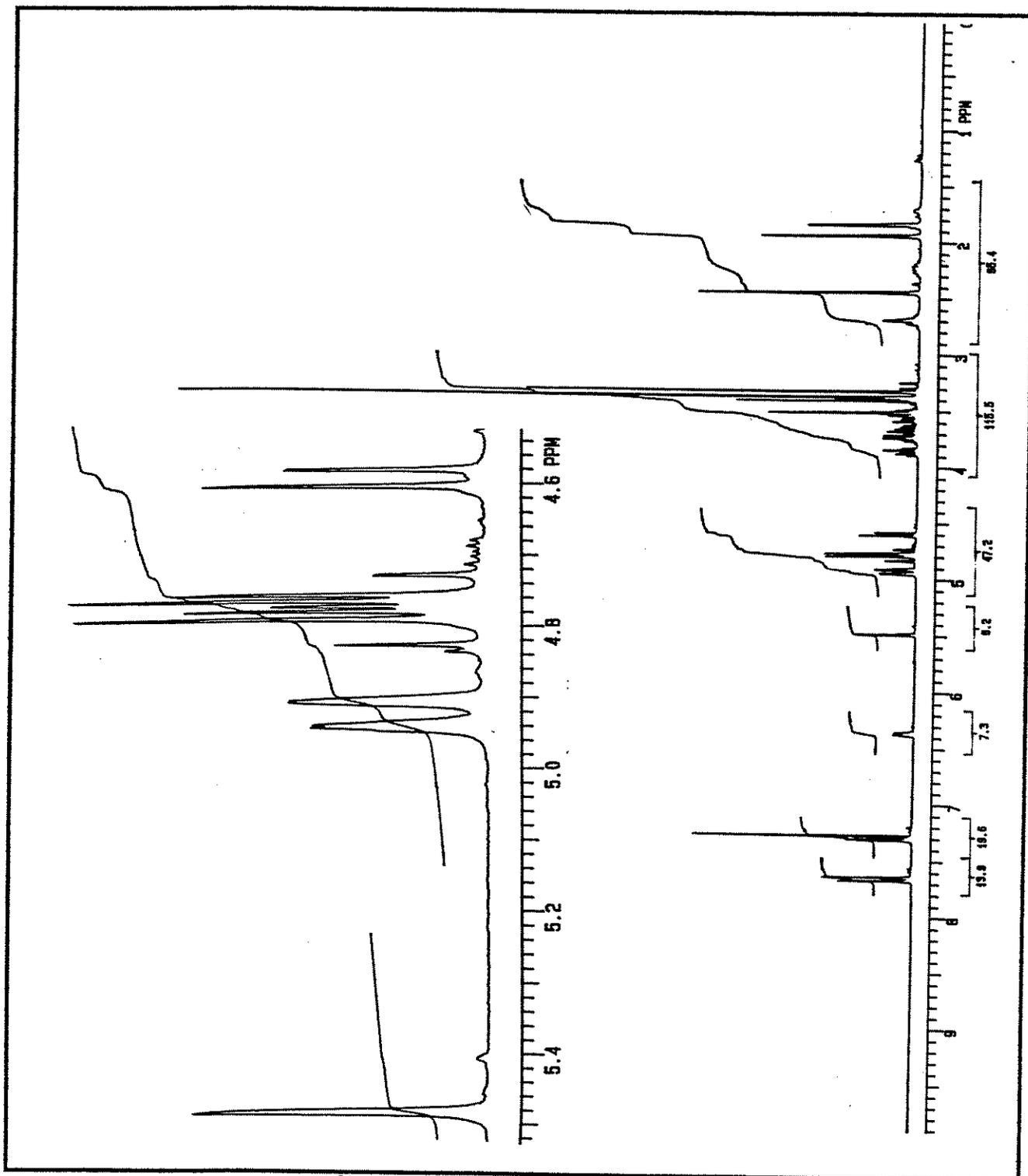


$C_{25}H_{38}N_2O_7S$

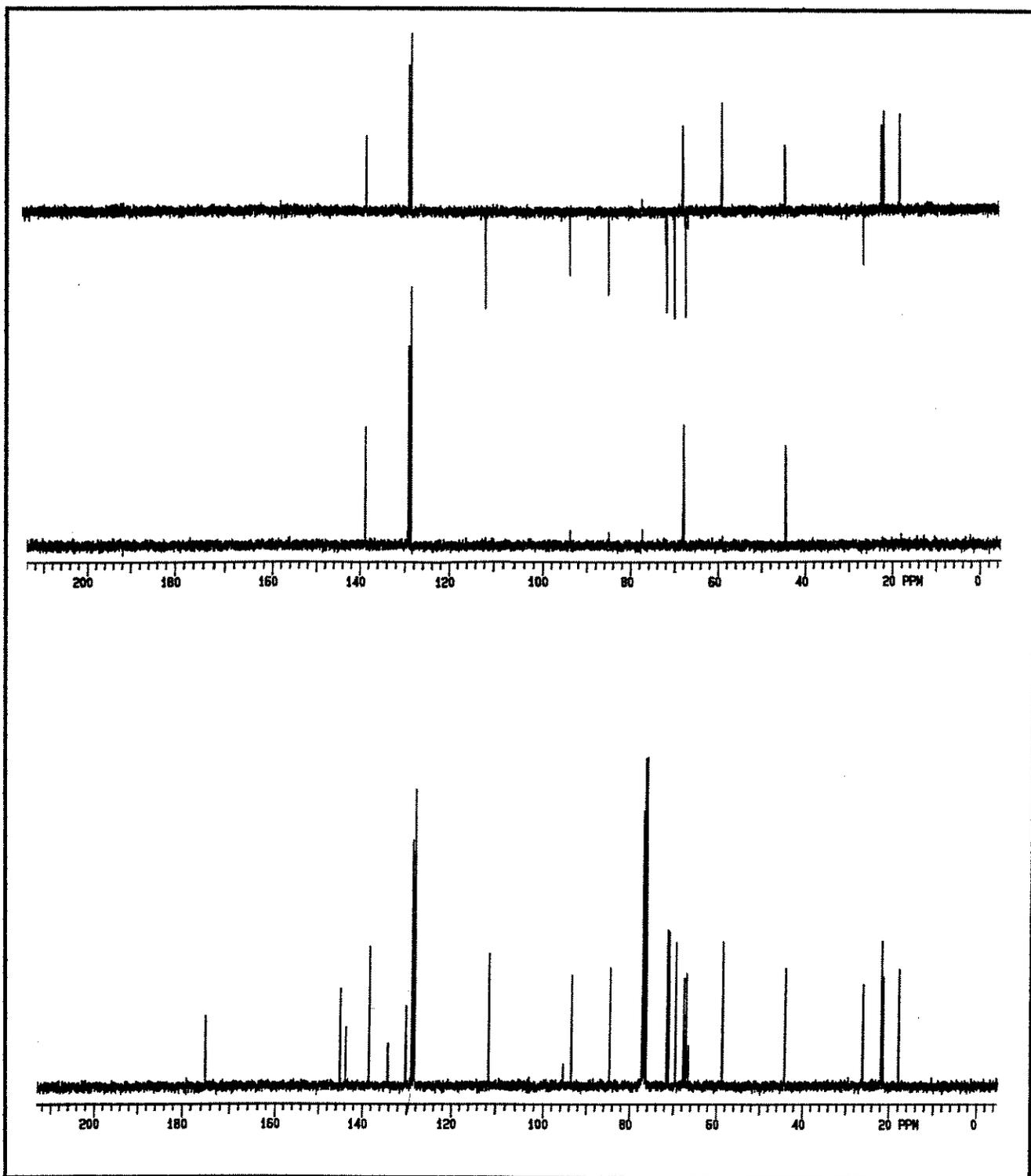
P.M.= 510

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.32)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,83 (s, 3H, H-7); 1,93 (s, 3H, H-10); 2,15-2,30 (m, 1H, H-4); 2,43 (s, 3H, H-Ts); 2,68-2,71 (m, 2H, H-4, H-5); 3,31 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,36 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,39-3,47 e 3,48-3,50 (2xm, 5H, H-13'', 13', 12''); 3,51-3,75 (m, 2H, H-12', 12''); 3,85 (d.t., J= 11,1 e 4,2 Hz, 1H, H-12'),; 4,59 e 4,77 (sist.AB, J=6,9 Hz, 2H, H-11'); 4,74 e 4,81 (sist.AB, J=10,8 Hz, 2H, H-11''); 4,91 e 4,94 (2xs.l., 2H, H-9); 5,48 (s.l., 1H, H-6); 6,36 (m, 1H, H-3); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 2H, H-arom.); 7,65 (d, J= 8,0 Hz, 2H, H-arom.).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.33)** (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 18,0 (C-7); 21,6 (C-Ts); 22,1 (C-10); 26,4 (C-4); 44,3 (C-5); 58,8 (-OCH<sub>3</sub>); 58,9 (-OCH<sub>3</sub>); 67,3 (C-12''); 67,9 (C-6); 69,8 (C-12'); 71,4 (C-13''), 71,7 (C-13'); 84,8 (C-11''); 93,7 (C-11'); 11,6 (C-9); 128,6 (C-H arom); 129,1 (C-H arom.); 130,5 (C-2); 134,4 (Co-arom.); 138,7 (C-3); 144,0 (Co-arom.); 145,3 (C-8); 175,2 (C-1).

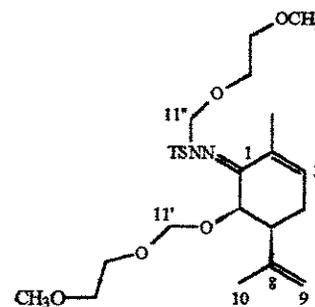


E.32: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado diprotegido metoxi etoxi metila 31a



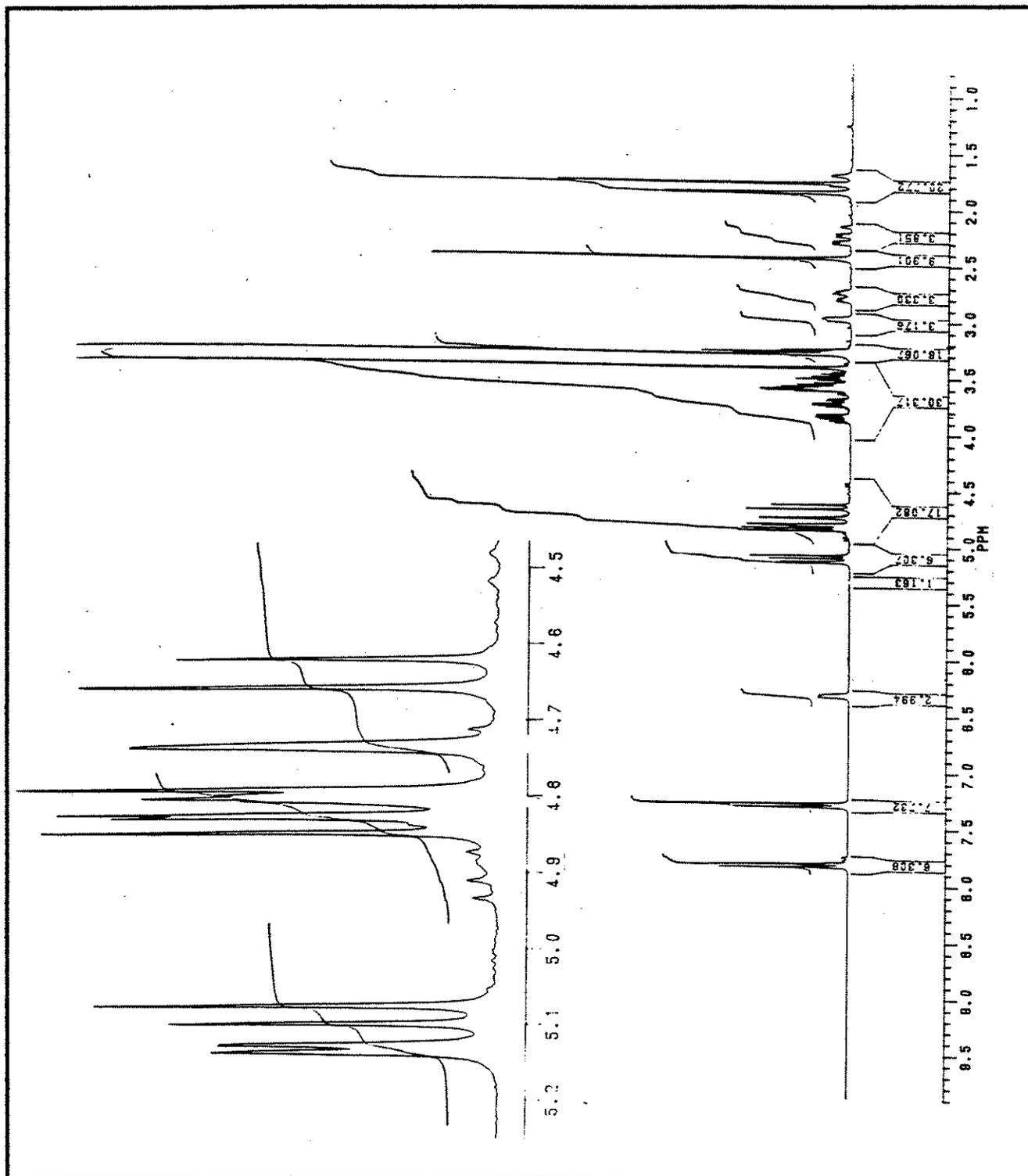
**E.33: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado diprotelado metoxi etoxi metila 31a**

**(E)-(5S)-(6R)-6 -metoxietoximetil-5-isopropenil metoxietoximetil  
tosil hidrazona da carvona 31b**

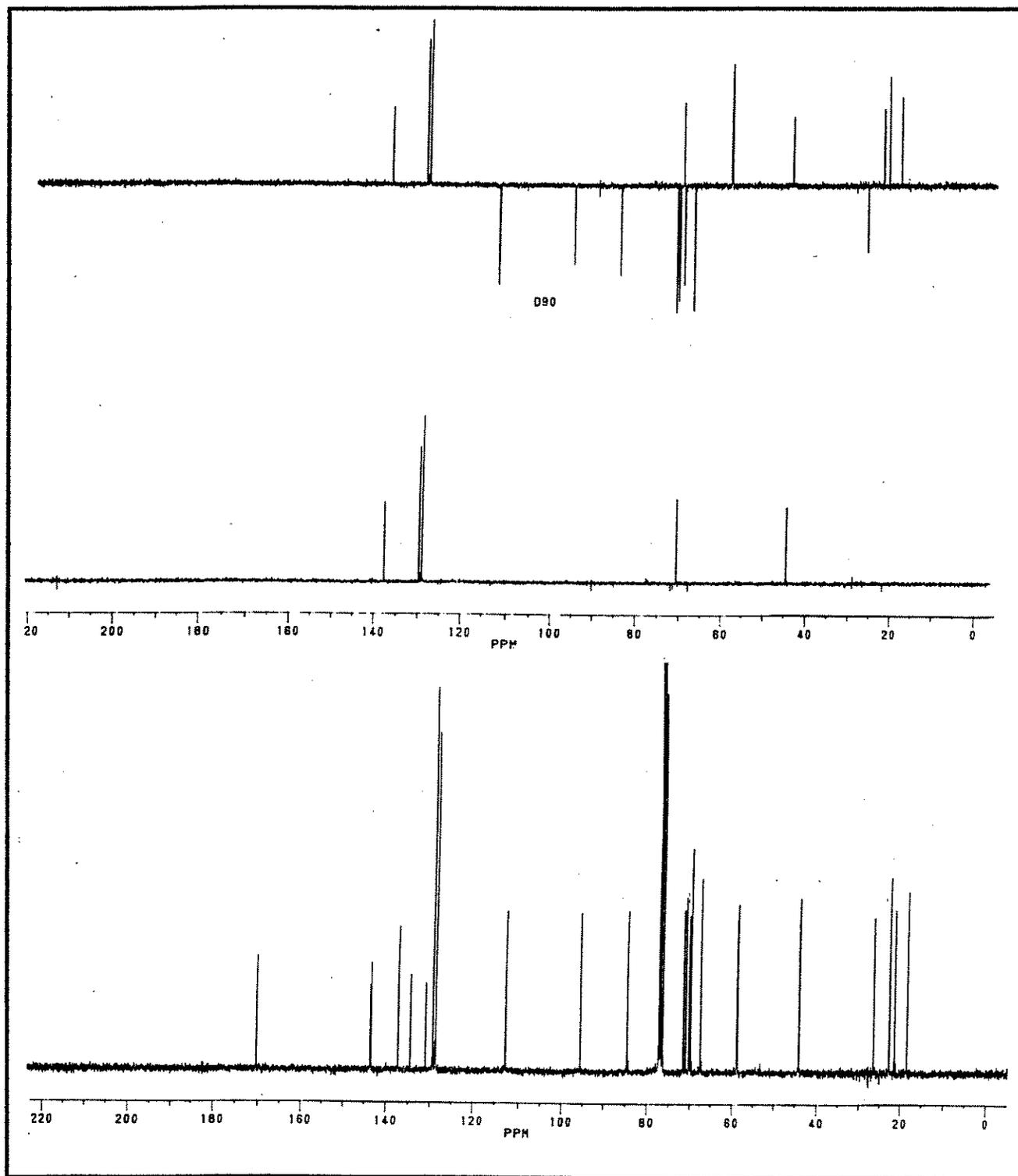


**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.36)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,77 (s, 3H, H-7); 1,85 (t, J=1,0 Hz, 3H, H-10); 2,26 (d.d., J=18,8, 5,5 Hz, 1H, H-4); 2,43 (s, 3H, H-Ts); 2,75-2,80 (m, 1H, H-4); 2,97-2,98 (m, 1H, H-5); 3,26-3,27 (m, 2H, H-13''); 3,28 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,40 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,46-3,60 (m, 4H, H-12', 13'); 3,69-3,73 (m, 1H, H-12''); 3,83-3,88 (m, 1H, H-12'); 4,64 e 4,81 (sist. AB, J=11,2 Hz, 2H, H-11''); 4,74 (s, 1H, H-9); 4,85 (s, 1H, H-9); 4,91 e 5,09 (sist. AB, J= 7,0 Hz, 2H, H-11'); 5,13 (d, J= 2,8 Hz, 1H, H-6); 6,32 (m, 1H, H-3); 7,29 (d, J= 8,3 Hz, 2H, H-arom.); 7,82 (d, J=8,3 Hz, 2H, H-arom.).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.37)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,5 (C-7); 21,6 (C-Ts); 22,8 (C-10); 26,6 (C-4); 44,3 (C-5); 58,8 (OCH<sub>3</sub>); 59,0 (OCH<sub>3</sub>); 67,7 (C-12''); 70,0 (C-12'); 70,4 (C-6); 71,2 (C-13''); 71,8 (C-13'); 84,7 (C-11''); 95,7 (C-1'); 112,8 (C-9); 128,8 (C-arom.); 129,5 (C-arom.); 131,2 (C-2); 134,6 (Co-arom.); 137,3 (C-3); 143,5 (Co-arom.); 143,7 (C-8); 170,5 (C-1).



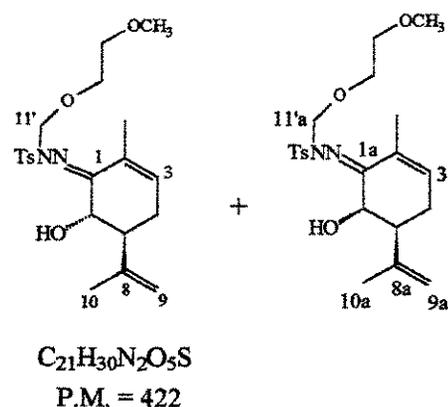
**E.36: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado diprottegido metoxi etoxi metila 31b**



**E.37: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado diprotegido metoxi etoxi metila 31b**

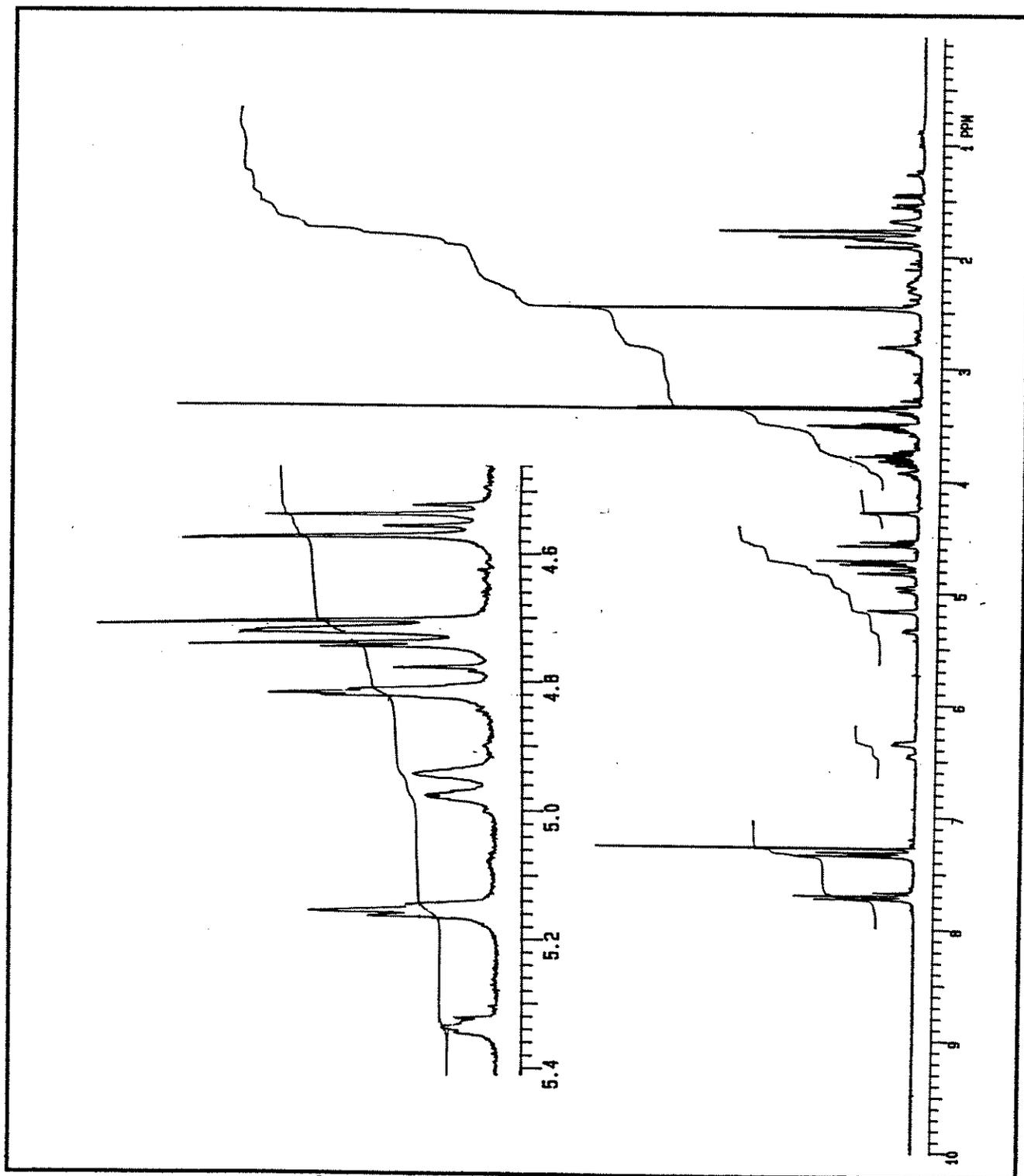
b-) o mesmo procedimento do ítem a foi repetido, com **18** (0,10g, 0,30 mmol) só que utilizando diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,45mmol) e metoxietoxi metila -MEM-Cl (0,05 ml, 0,45 mmol). A reação foi mantida nesta temperatura por 1 hora O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 30%) fornecendo o composto monoprottegido **32** como uma mistura diastereoisomérica em 88% de rendimento. (0,11 g).

**(E)-(5S)-6-hidroxi-5-isopropenil metoxietoximetil tosil hidrazona da carvona 32**

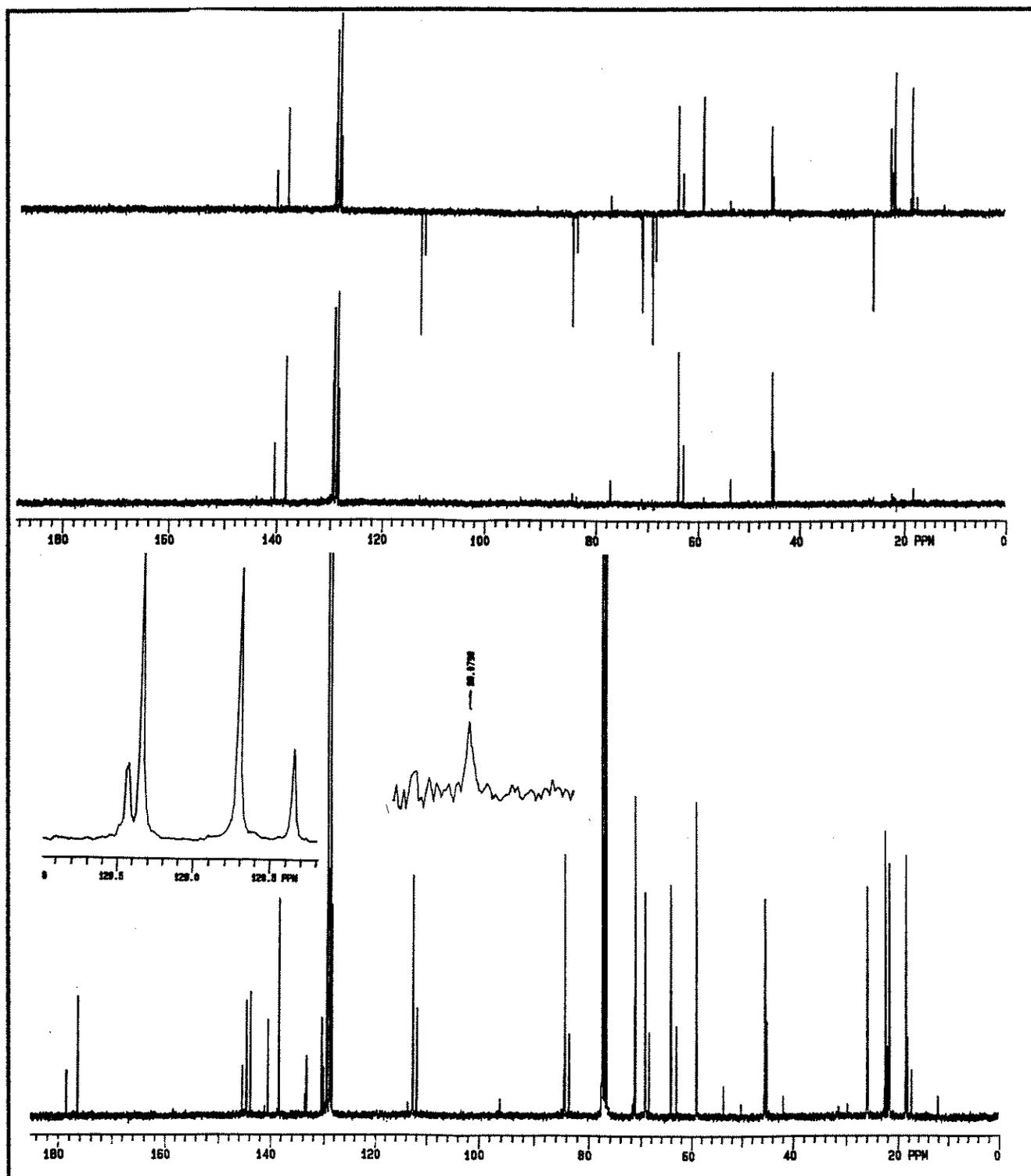


**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.40)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,76 (s, 3H, H-7); 1,82 (d, J=1,1 Hz, 2x3H, H-10 e 10a); 1,84 (t, H=1,2Hz, 3H, H-7a); 2,43 (m, 2x1H, H-4 e 4a); 2,45 (s, 2x3H, CH<sub>3</sub>.Ts); 2,78-2,80 (m, 2H, H-5 e 5a); 3,34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>a); 3,36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,48-3,55 (m, 2H, H-12' e 12'a); 3,72-3,92 (m, 2H, H-13' e 13'a); 4,27 (d, J=2,6 Hz, 1H, H-6a); 4,55 e 4,71 (sist. AB, J=10,5 Hz, 2H, H-11'); 4,54 e 4,76 (sist. AB, J=10,2 Hz, 2H, H-11'a); 4,72 (s, 1H, H-6); 4,81 (s.l., 1H, H-9); 4,94 e 4,97 (2xs.l., 2x1H, H-9a); 5,15 (s.l., 1H, H-9); 6,33 (m., 1H, H-3a); 6,35 (m., 1H, H-3); 7,32 (d, J=8,1 Hz, 2x2H, H-arom.); 7,70 (d, J=8,7 Hz, 2H, H-arom.); 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H, H-arom).

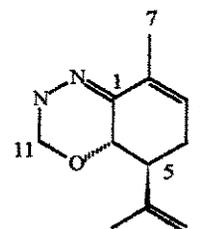
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.41)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,0 (C-7a); 18,3 (C-7); 21,6 (C-Ts); 22,0 (C-10a); 22,4 (C-10); 25,4 (C-4a); 25,9 (C-4); 45,0 (C-5a); 45,4 (C-5); 58,9 (O-CH<sub>3</sub>); 63,0 (C-6a); 64,0 (C-6); 68,4 (C-12'a); 69,1 (C-12'); 71,1 (C-13'); 71,3 (C-13'a); 83,4 (C-11'a); 84,3 (C-11); 111,9 (C-9a); 112,6 (C-9); 128,3 (CH-arom.); 128,7 (CH-arom); 129,3 (CH-arom.); 129,4 (CH-arom.); 130,1 (C-2a); 130,3 (C-2); 133,2 (Co-arom.); 133,6 (Co-arom.); 138,3 (C-3); 140,4 (C-3a); 143,7 (C-8a); 144,3 (Co-arom.); 144,6 (Co-arom.); 145,2 (C-8); 176,4 (C-1); 178,4 (C-1a).



E.40: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado monoprottegido metoxi etoxi metila 32



**E.41: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado monoprotégido metoxi etoxi metila 32**

**Redução de 32 com hidreto. Preparação de 33** $C_{11}H_{15}NO$ 

P.M. = 191

À uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (0,014 g, 0,36 mmol) em tetraidrofurano num sistema montado para refluxo, foi adicionado gota a gota o composto monoprottegido **32** (0,04 g, 0,09 mmol) dissolvido em tetraidrofurano, sob agitação constante e atmosfera de argônio. A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação por 45 minutos. Após este tempo, acompanhamento por placa cromatográfica mostrou total desaparecimento do material de partida, e a reação foi colocada em banho de gelo e água foi adicionada gota a gota no meio reacional. Agitação foi contiuuada por 1 hora em banho de gelo e depois o meio reacional foi extraído com éter etílico. As fases orgânica foram reunidas e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/ acetato de etila 10%) e o composto **33** foi obtido em 25 % de rendimento. (4,5 mg).

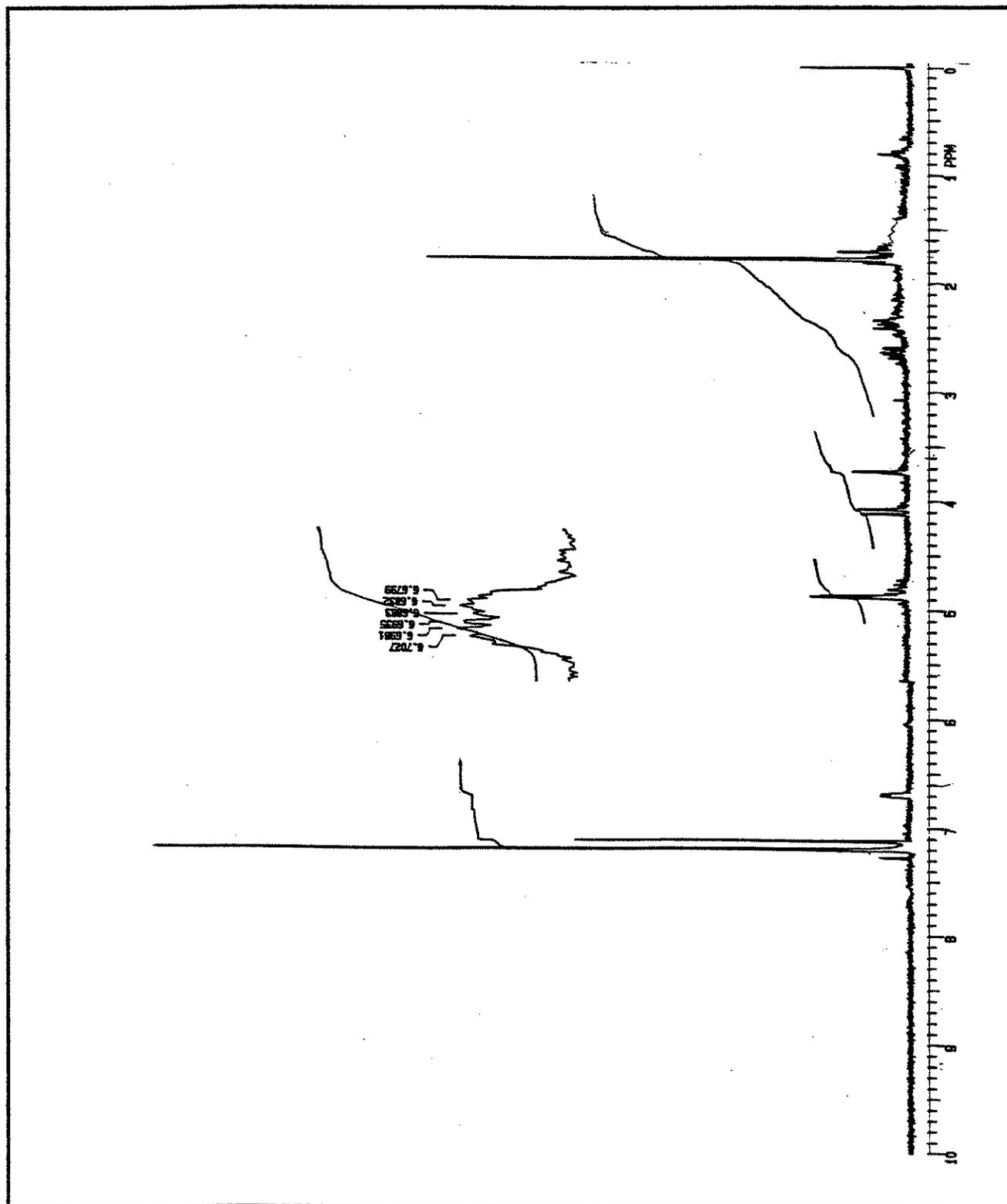
b-) À uma suspensão de boroidreto de sódio ( 0,03 g, 0,70 mmol) em tetraidrofurano num sistema montado para refluxo sob agitação constante e atmosfera de argônio foi adicionado o composto monoprottegido **32** ( 0,03 g, 0,07 mmol) em tetraidrofurano. A reação foi mantida sob refluxo por 4 horas, após o que foi extraída da mesma maneira do item a. O resíduo bruto foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) fornecendo dois

compostos. A fração menos polar forneceu o composto **33** proveniente da clivagem do MEM em 22% de rendimento (3,0 mg); e a fração mais polar forneceu o material de partida recuperado (0,01g).

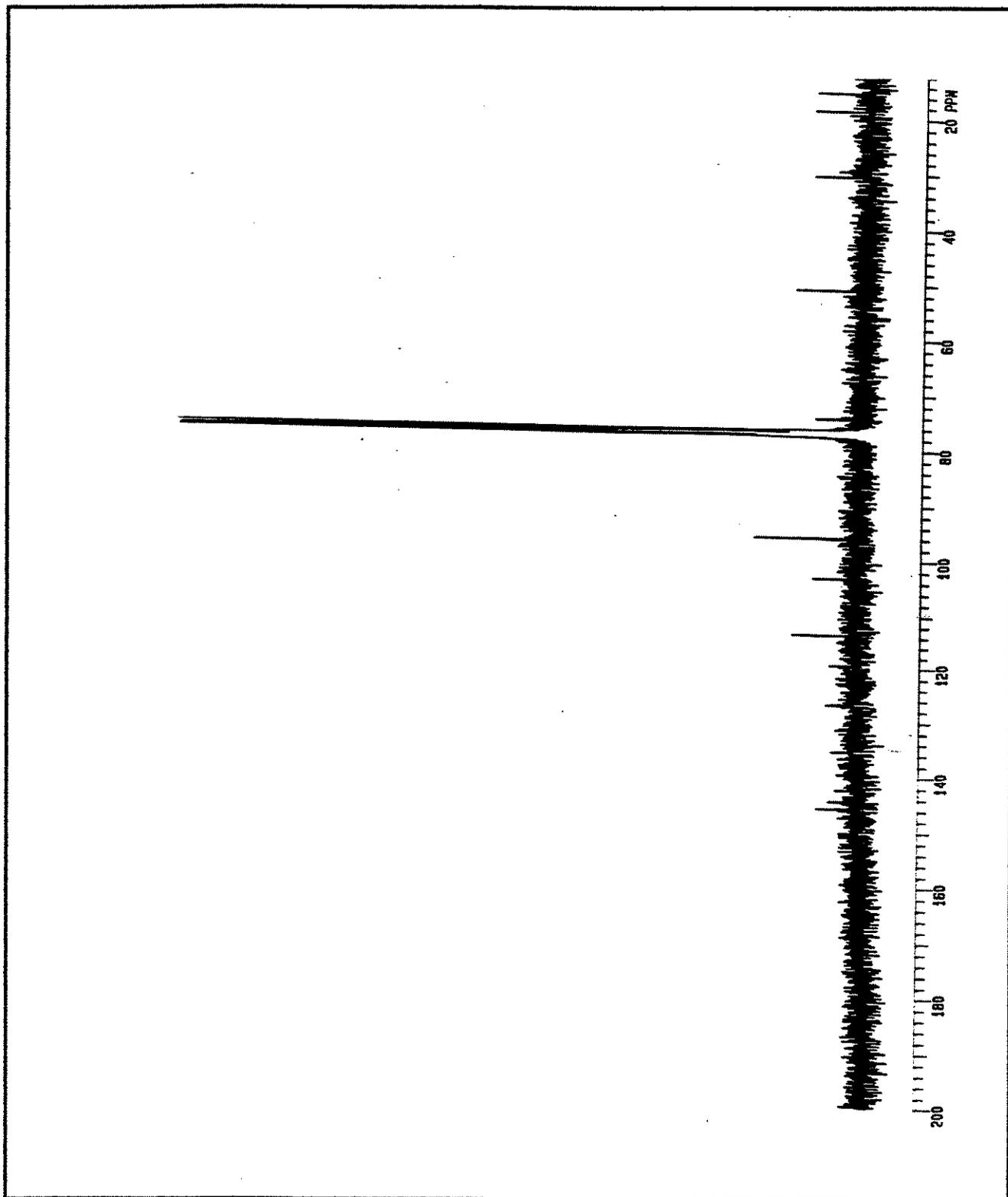
**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.42)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,78 (s, 3H, H-7 e H-10); 2,33-2,42 (m, 2H, H-4); 2,59-2,65 (m, 1H, H-5); 3,73 (s.l., 1H, H-11); 4,1 (d,  $J=12,7$  Hz, 1H, H-6); 4,87 (s, 1H, H-11); 5,88 e 4,89 (2xs, 2H, H-9); 6,69 (m, 1H, H-3).

**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.43)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15,4 (C-10); 18,8 (C-7); 30,7 (C-4); 51,2 (C-5); 74,3 (C-6); 96,1 (C-11); 103,3 (C-3); 115,0 (C-9); 126,8 (C-1); 145,7 (C-8).

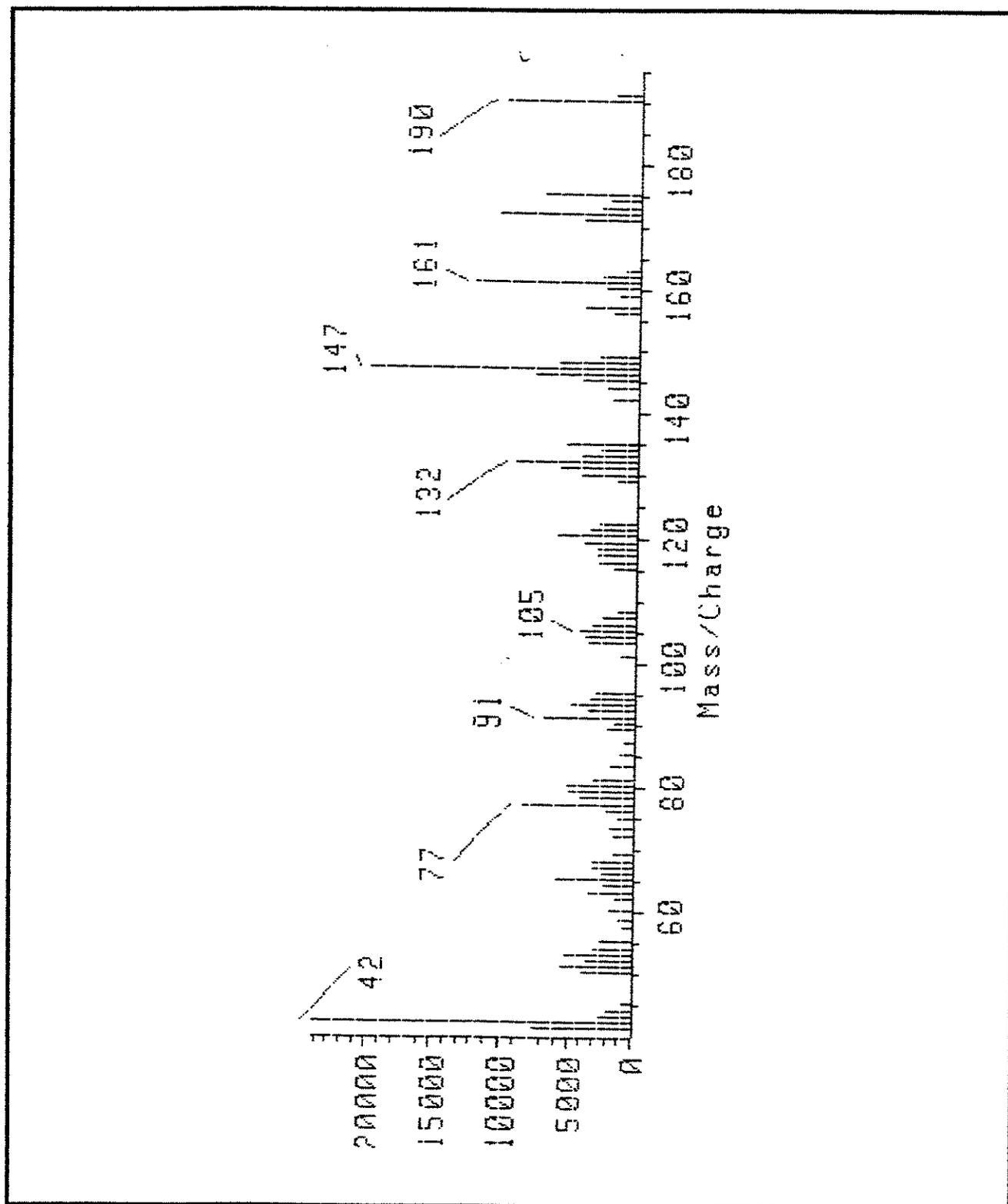
**E.M. (E.44)**  $m/z$  191 ( $\text{M}^+$ ); 175 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 20%); 42 (100%)



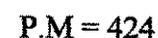
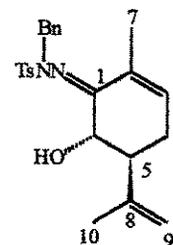
E.42: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 33



E.43: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 33



E.44: Espectro de Massa do produto 33

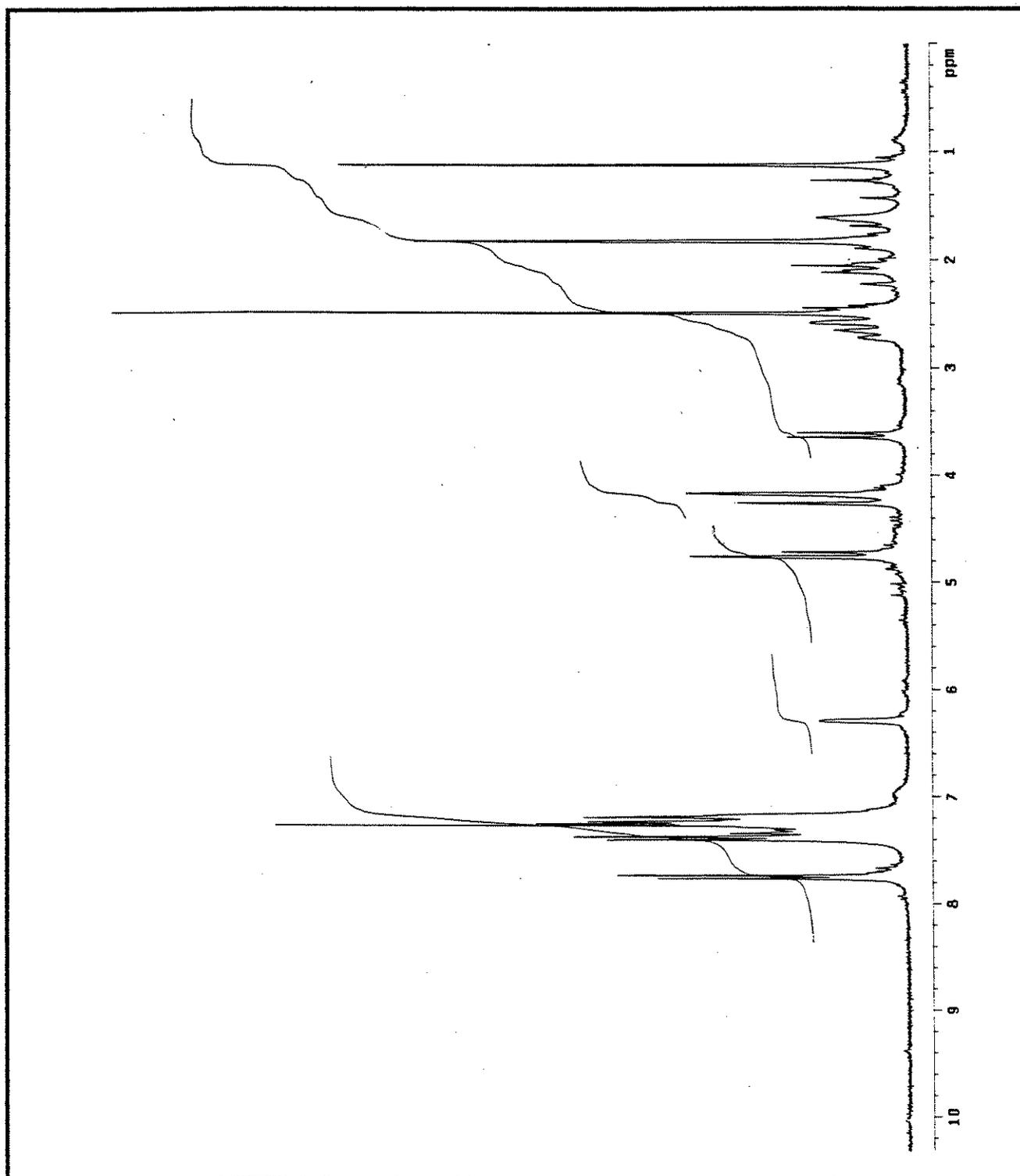
**(E)-(5S)-(6S)-6 -hidroxi-5-isopropenil benzil tosil hidrazona da carvona 34**

a-) Em um balão bitubular sob agitação contínua e atmosfera de argônio foram adicionados o  $\alpha^2$ -hidroxi tosil hidrazona **18a** ( 0,03 g, 0,09 mmol) e tricloroacetimidato de benzila (0,03 ml, 0,18 mmol) em diclorometano. O meio reacional foi resfriado à 0°C e o ácido triflico foi adicionado 10% em mol. A temperatura do meio reacional foi elevada à temperatura ambiente e mantida por 24 horas. A reação foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas foram reunidas e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) fornecendo o composto monoprotetido **34** em 70% de rendimento. (17,8 mg, considerando 10,0 mg de material de partida recuperado.)

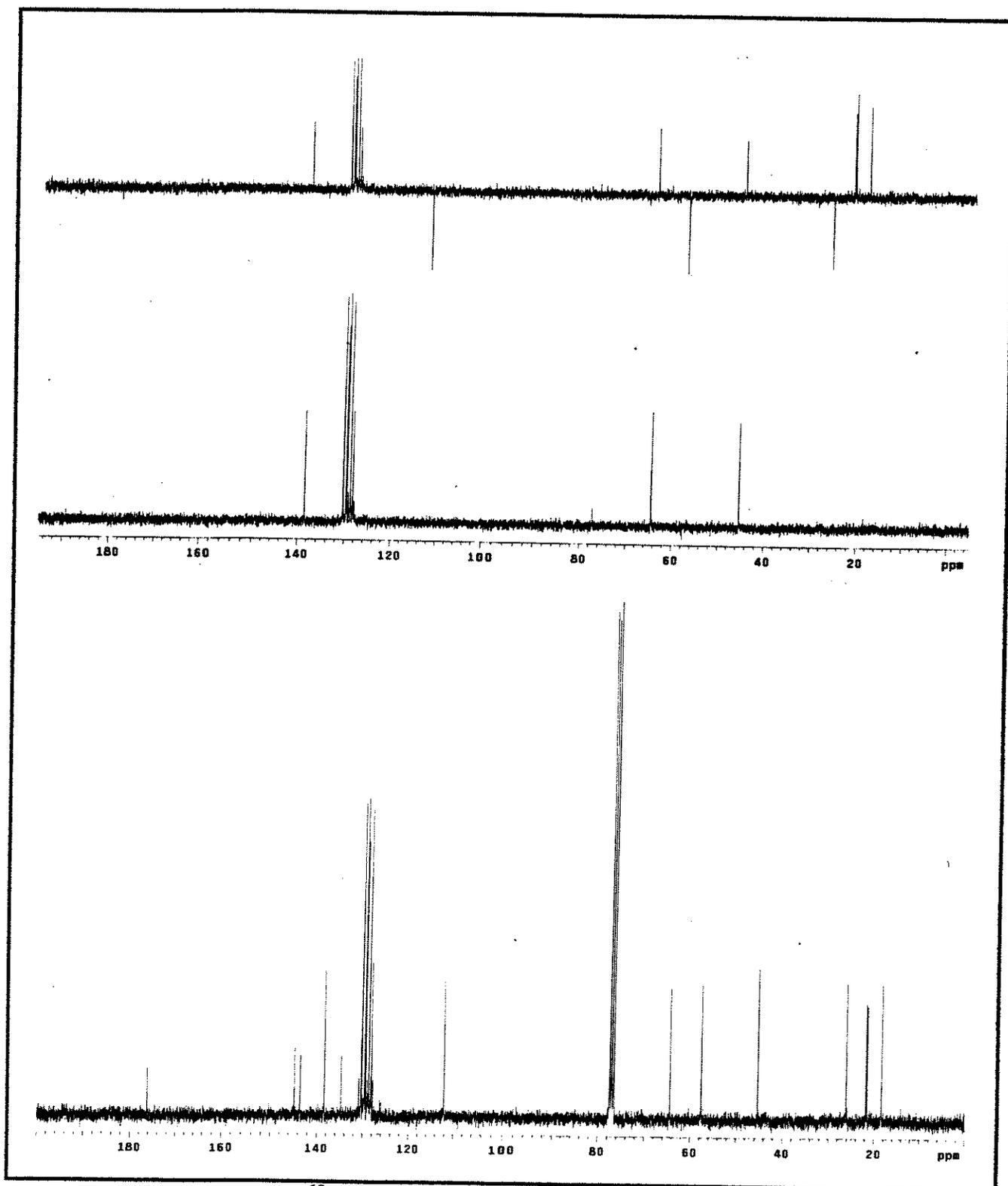
b-) Em um balão bitubular sob agitação contínua e atmosfera de argônio foram adicionados o  $\alpha^2$ -hidroxi tosil hidrazona **18a** ( 0,08 g, 0,24 mmol), hidreto de sódio (0,013 g, 0,48 mmol) e iodeto de tetrabutil amônio como catalisador em diclorometano. O meio reacional foi resfriado à 0°C e o brometo de benzila (0,05ml, 0,48 mmol) foi adicionado. A temperatura do meio reacional foi elevada à temperatura ambiente e mantida por 24 horas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/ acetato de etila 5%) fornecendo o produto **34** em 83% de rendimento. (0,07g considerando 13,0 mg do material de partida recuperado).

**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.45)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10); 1,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -7); 2,09 (m, 1H, H-4), 2,50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ts); 2,59-2,80 (m, 2H, H-4,5); 3,63 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H, H-6); 4,17 (s, 2H, H- $\phi$ ); 4,26 (s, 1H, OH); 4,27 e 4,28 (2xsl, 2H, H-9); 6,30 (s.l., 1H, H-3); 7,39 (d,  $J=8,8$  Hz, prótons arom.); 7,75 (d,  $J=8,1$  Hz, prótons arom.).

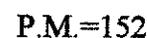
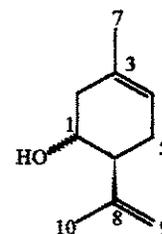
**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.46)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18,4 (C-7); 21,6 (C-Ts); 21,8 (C-10); 26,2 (C-4); 45,3 (C-5); 57,7 (C-Bn); 64,5 (C-6); 112,1 (C-9); 127,9 (C-Bn); 128,2 (C-3); 128,3 (C-Bn); 128,7 (C-H arom.); 129,1 (C-H arom.); 129,5 (C-H arom.), 129,6 (C-H arom.); 130,3 (C-2); (130,4 (Co arom); 134,8 (Co arom ); 138,4 (C-H arom.); 143,5 (Co arom); 144,8 (C-8); 176,2 (C-1).



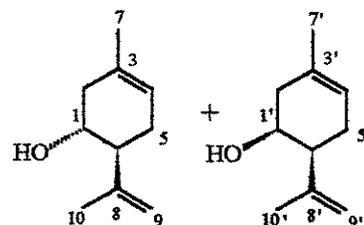
**E.45: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado monoprotégido benzila 34**



E.46: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado monoprottegido benzila 34

**(6S)-3-metil-6-isopropenil ciclo-3-exenol 35**


a-) Em um sistema montado para refluxo, sob agitação constante e atmosfera de argônio, uma solução de  $\alpha'$ hidroxi tosil hidrazona **18a** (0,06g, 0,18 mmol), cianoboroidreto de sódio -  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ - (0,05g, 0,80 mmol) e algumas gotas do indicador verde bromocresol em 3ml de dimetil formamida /tetrametileno sulfona - DMF/Sulfolano- 1:1 foi aquecida à 105°C. Ácido clorídrico conc. foi cuidadosamente adicionado para manter o p.H. do meio reacional menor que 3,8 indicado pela troca da coloração de azul para ocre. Cicloexano (5ml) foi adicionado, e a reação foi mantida nesta temperatura por 6 horas. Após este tempo a reação foi resfriada, diluída com água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com cicloexano e as fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/ acetato de etila 10%) fornecendo a mistura epimérica dos álcoois **35** em 32% de rendimento. (8,7 mg).



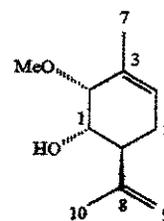
**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.47)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,62 (s, 2x3H,  $\text{CH}_3$ -7 e 7'); 1,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10); 1,82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10'); 1,91-2,39 (m, 2x5H, H-2-2', H-5-5' e H-6-6'); 3,80 (t.d., J=9,6 Hz, J=3,7Hz

$^1\text{H}$ , H-1); 4,13 (s.l.,  $^1\text{H}$ , H-1'); 4,86, 4,91 e 4,96 (3 s.l.,  $2 \times 2\text{H}$ , H-9, H-9'); 5,46 (s.l.,  $^1\text{H}$ , H-4); 5,48 (s.l.,  $^1\text{H}$ , H-4').

**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.48)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19,5 (C-10); 22,5 (C-10'); 22,9 (C-7); 23,1 (C-7'); 23,4 (C-5); 29,4 (C-5'); 38,0 (C-2'); 38,5 (C-2); 44,2 (C-6'); 49,8 (C-6); 65,9 (C-1); 68,1 (C-1'); 111,1 (C-9'); 113,7 (C-9); 120,0 (C-4); 120,3 (C-4'); 130,3 (C-3'); 132,0 (C-3); 146,2 (C-8); 146,7 (C-8').

b-) Em um sistema montado para refluxo, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi colocado a  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona **18a** (0,07g, 0,21 mmol) em metanol e boroidreto de sódio (0,064g, 1,68 mmol) foi adicionado. A solução foi refluxada por 11 horas, após o que foi resfriada, e água foi adicionada gota a gota sob agitação. Após total destruição do hidreto, o meio reacional foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 15%) fornecendo o  $\alpha'$  hidroxi metoxi **36** em 70% de rendimento. (26,5mg)

**(1S)-(2R)-(6S)-3-metil-2-metoxi-6-isopropenil-3-cicloexenol 36**



$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$

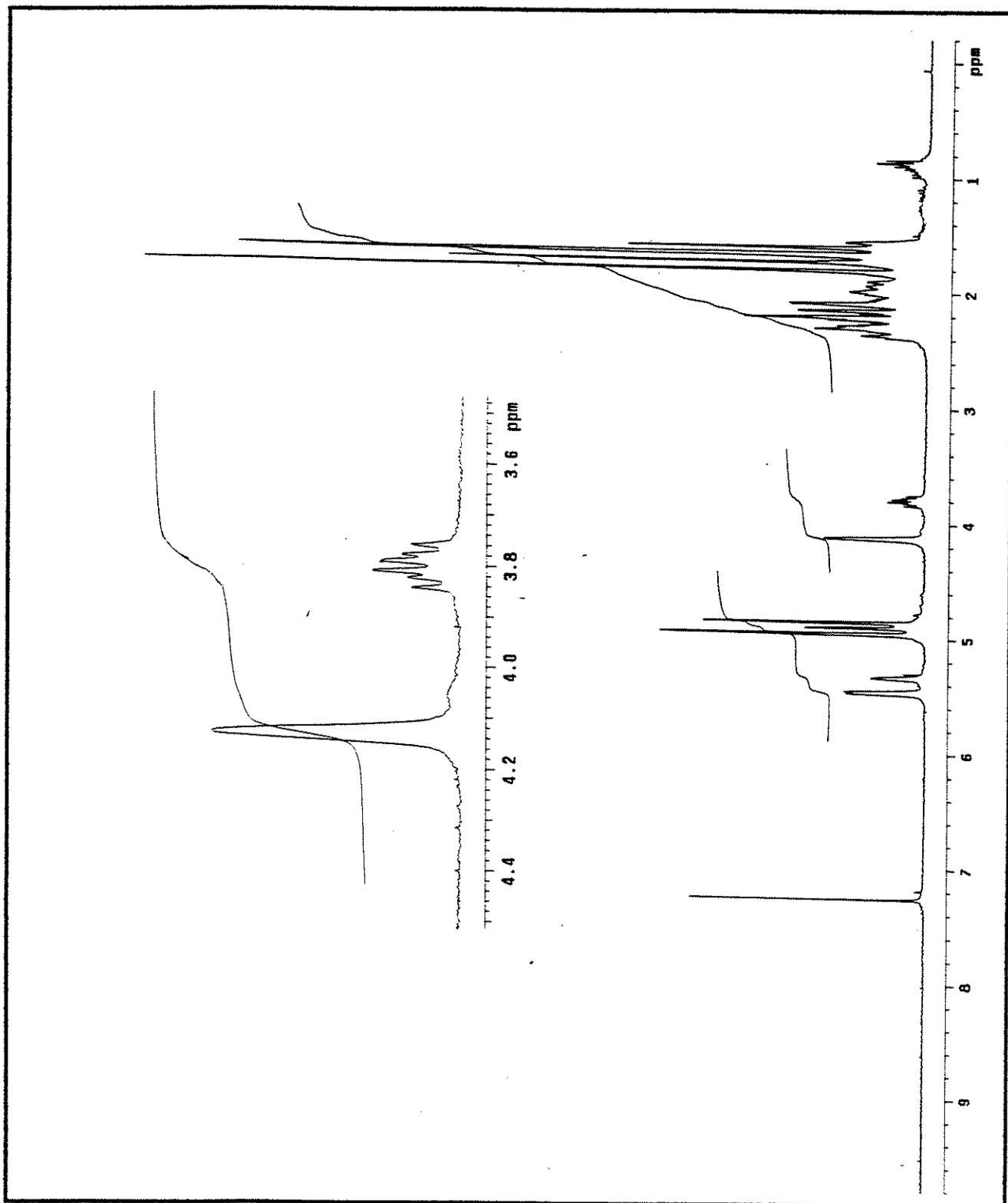
P.M. = 182

**I.V. (E.51)** v filme ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3453,6 (-OH); 1644 (C=C) e 1097 (C-O-C)

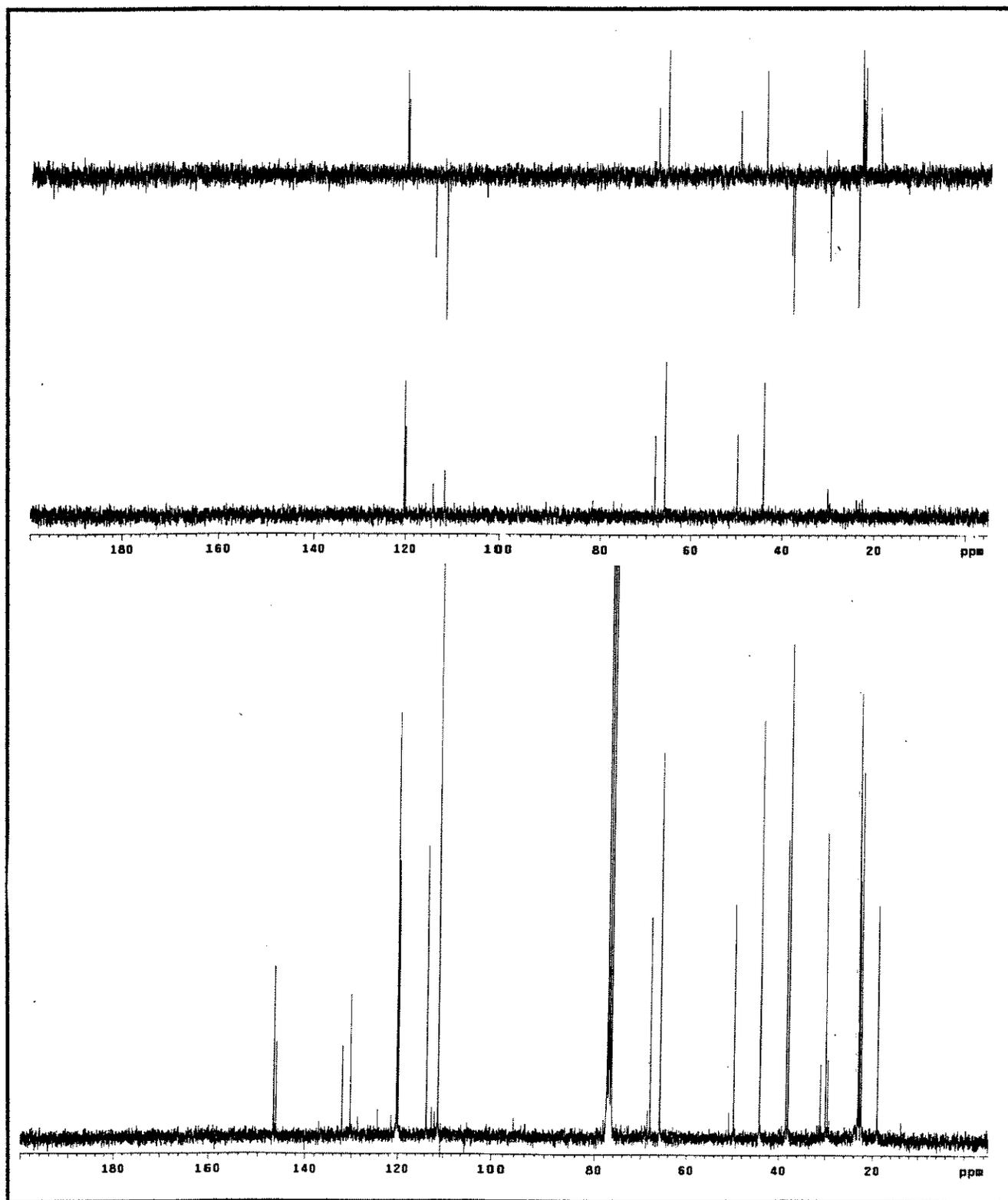
**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.52)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -7); 1,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10); 2,10 (m, 2H, H-5); 2,52 (t.d, 1H,  $J=10,6$  Hz, 6,0 Hz, H-6); 3,58 (d,  $J=4,2$  Hz, 1H, H-2); 3,64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -O); 3,72 (d.d.,  $J=11,1$  e 3,9 Hz, 1H, H-1); 4,89 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H, H-9); 5,53 (s.l., 1H, H-4).

**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.53)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18,0 (C-7); 22,3 (C-10); 29,7 (C-5); 45,3 (C-6); 63,4 ( $\text{CH}_3$ -O); 70,5 (C-1); 80,5 (C-2); 112,5 (C-9); 125,1 (C-4); 130,6 (C-3); 144,7 (C-8).

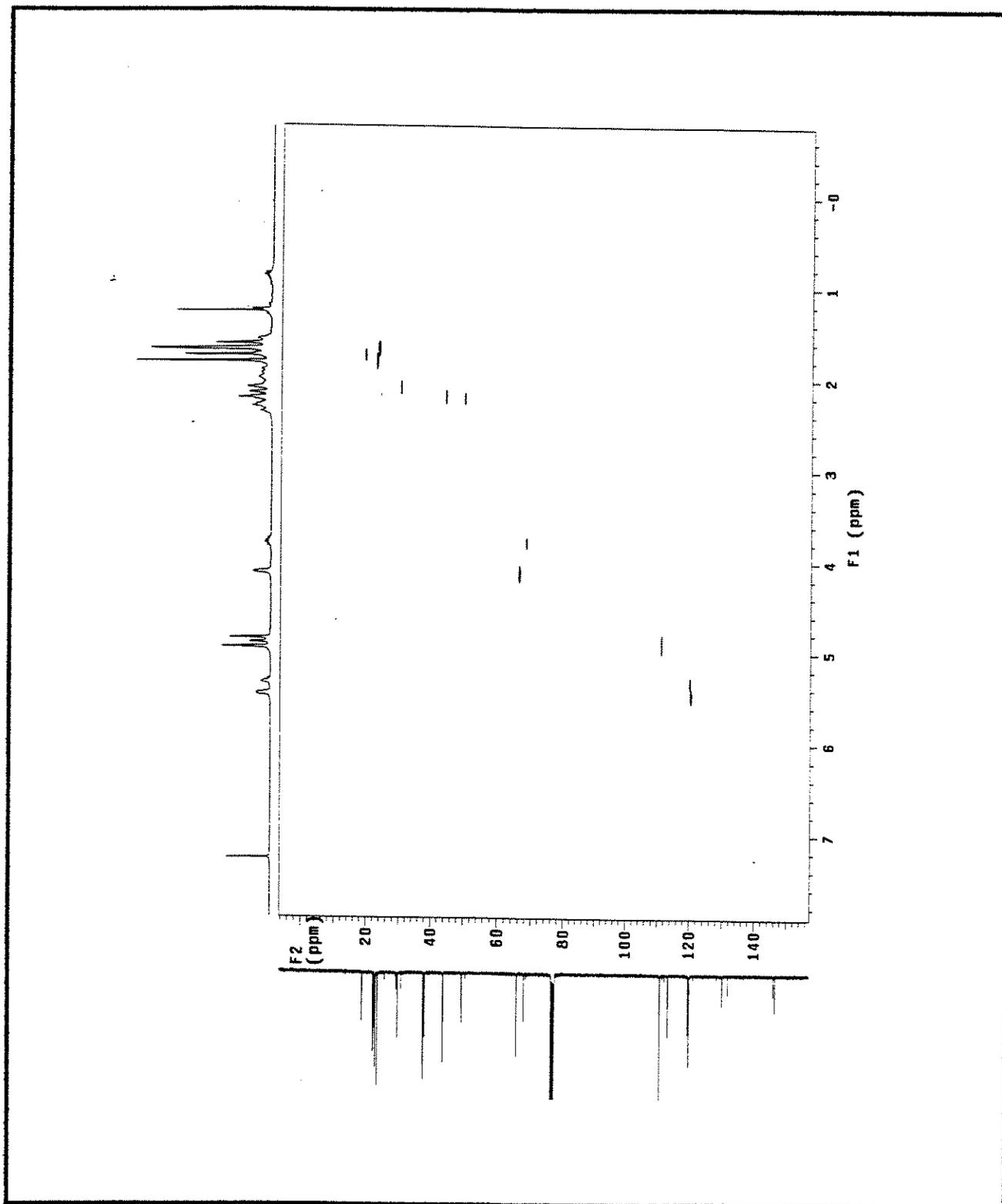
c-) O procedimento do item b foi repetido, com **18a** (0,045g, 0,13 mmol) só que utilizando *t*-butanol como solvente, em 2 horas de refluxo. Após destruição do hidreto em excesso com água, filtrou-se e adicionou-se hexano (azeótropo) secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se sob pressão reduzida. O resíduo após purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) forneceu a mistura epimérica dos álcoois homoalílicos **35** em 80% de rendimento. (16,3 mg).



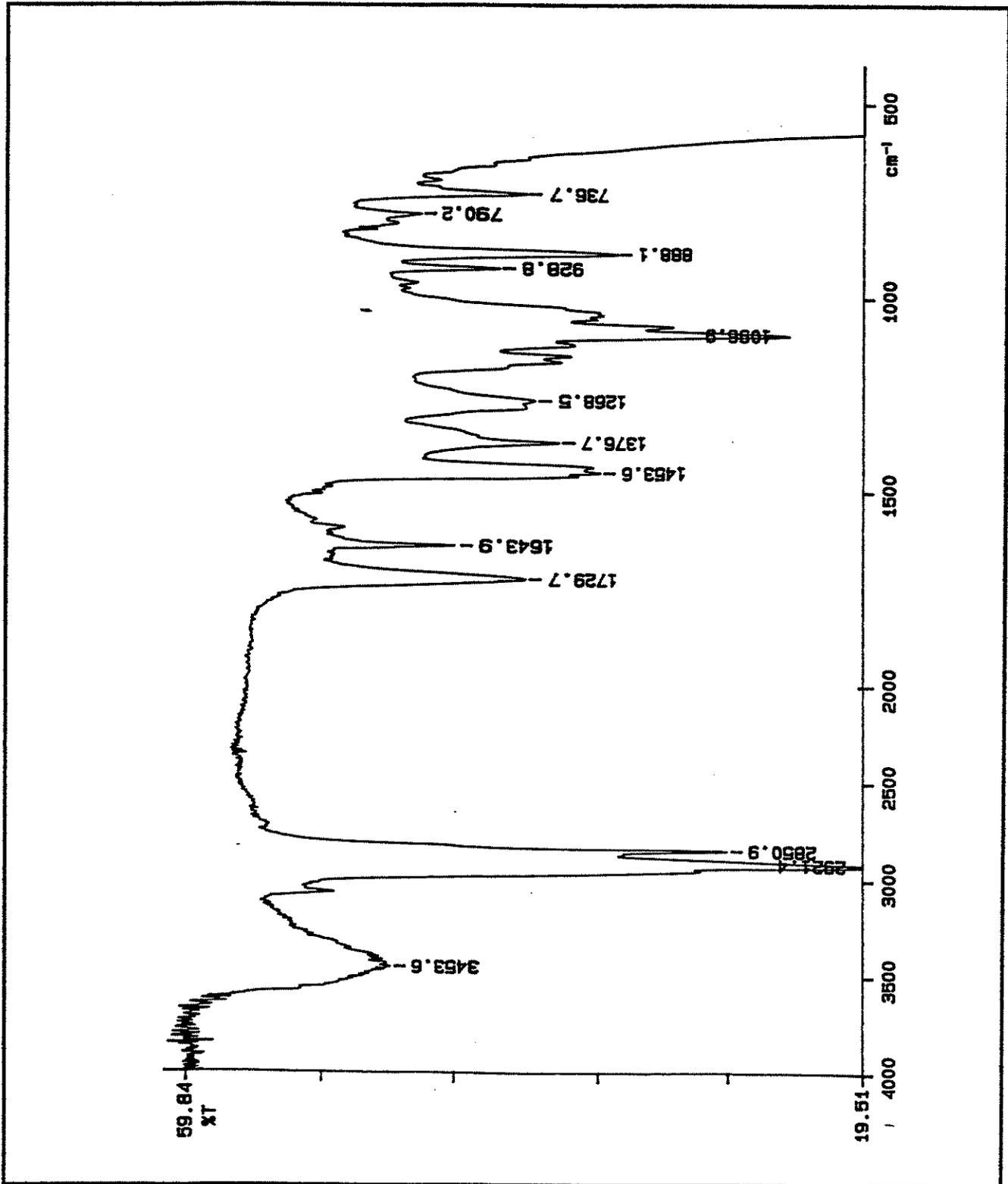
E.47: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool homoalílico 35



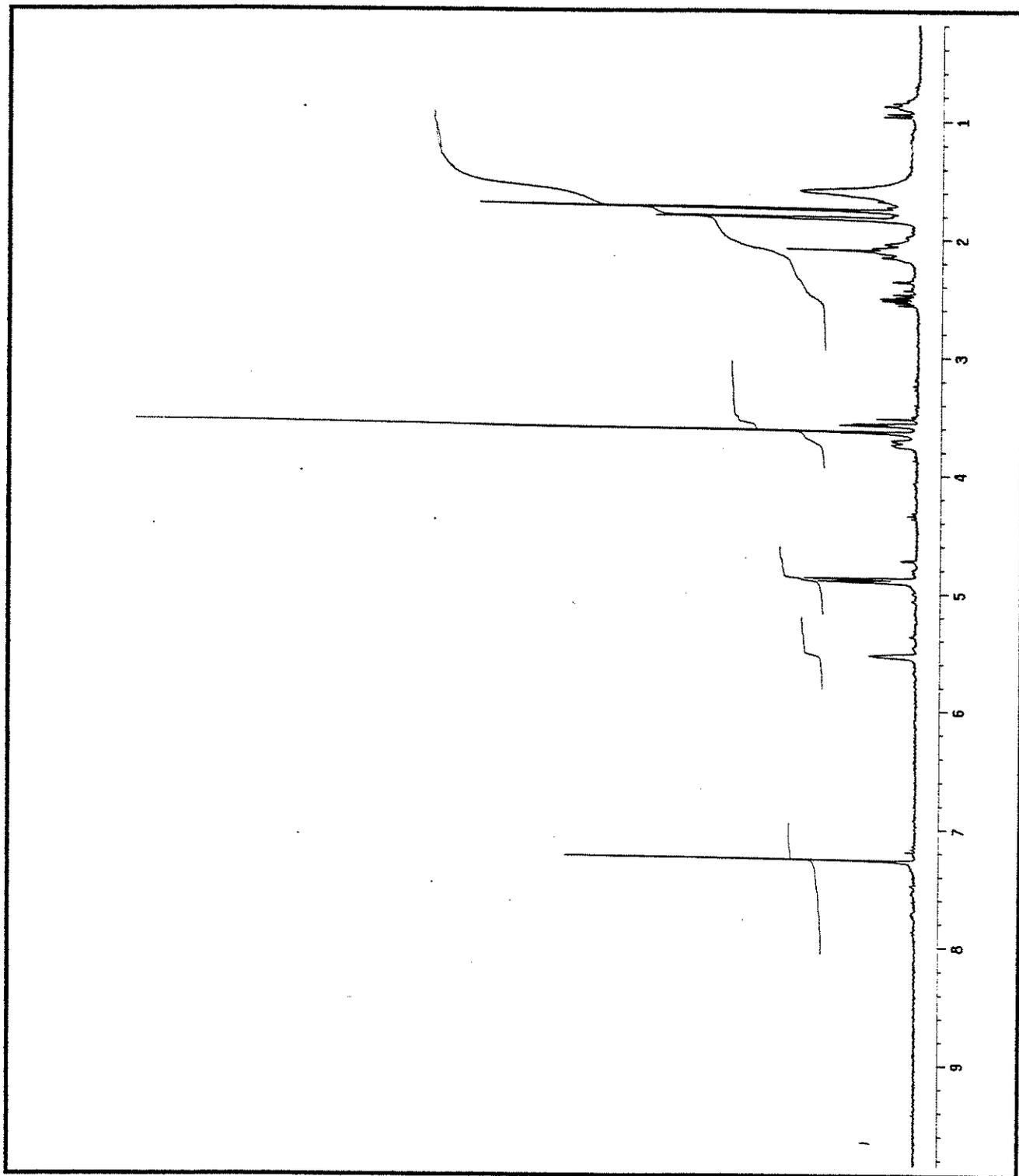
E.48: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool homoalílico 35



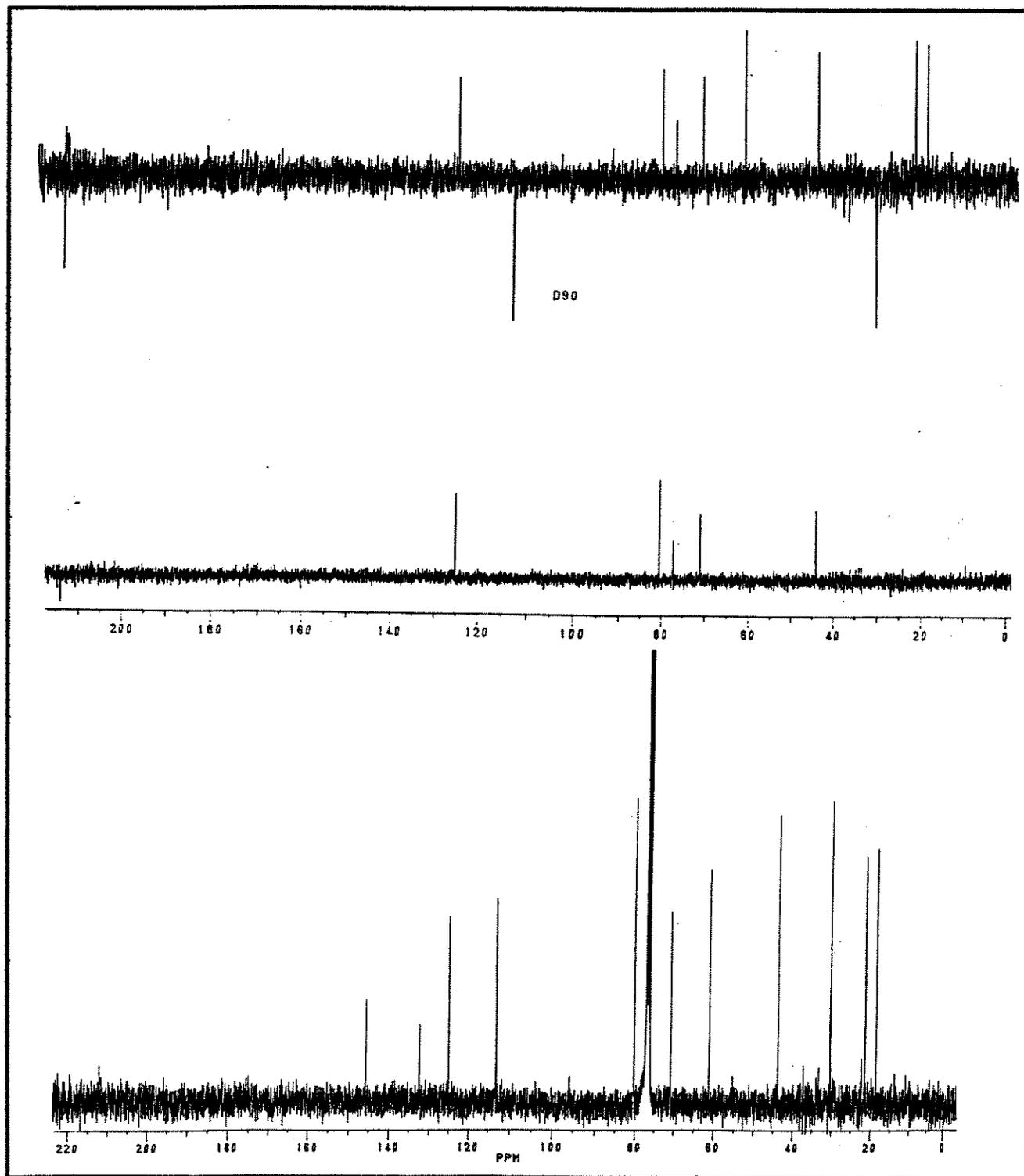
**E.50: Espectro bidimensional Hetcor para o álcool homoalílico 35**



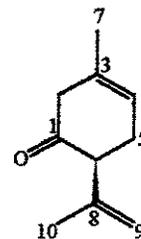
E.51: Espectro de Infra-Vermelho do 3-metil-2-metoxi-6-isopropenil-3-ciclohexenol 36



**E.52: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-metil-2-metoxi-6-isopropenil-3-cicloexenol 36**



**E.53: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-metil-2-metoxi-6-isopenil-3-cicloexenol 36**

**(S)-6-isopropenil-3-metil-3-cicloexenona 37**C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O

P.M.=150

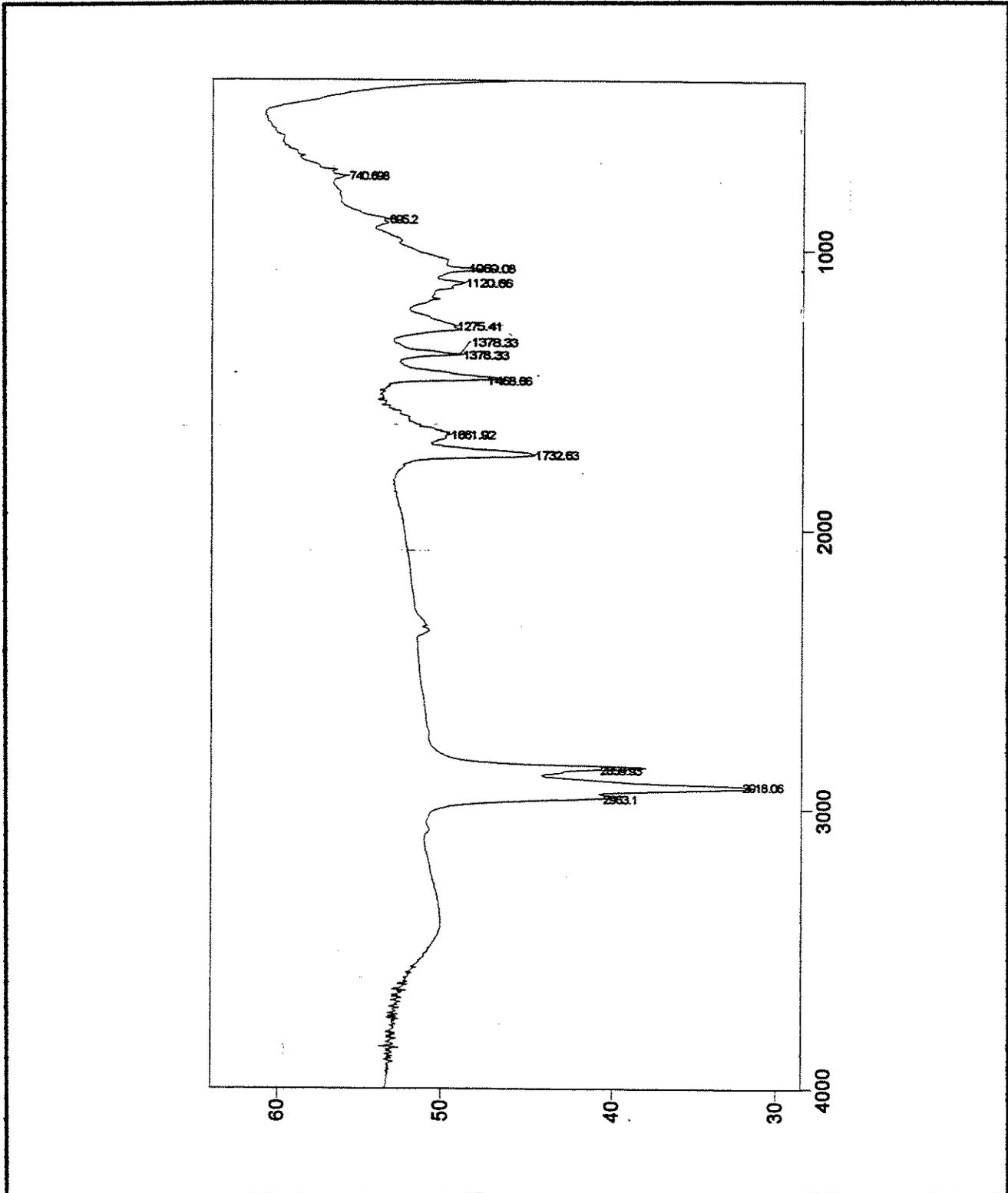
a-) À uma solução da mistura epimérica dos álcoois homoalílicos **35** (10,0 mg, 0,07 mmol) em diclorometano à 0°C com acetato de sódio (3,0 mg), sob agitação constante e sob atmosfera de argônio, foi adicionado clorocromato de piridinium -PCC- (45,0 mg, 0,21 mmol). A reação foi mantida nesta temperatura por 1 hora e depois foi elevada à temperatura ambiente por 2,5 horas. Após este tempo, diluiu-se o meio reacional com éter etílico e filtrou-se em florasil. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/ acetato de etila 5%), fornecendo a cetona β,γ insaturada **37** em 20 % de rendimento. (2,0 mg).

**LV. (E.54)** ν (filme) cm<sup>-1</sup>: 2928 (C-H sp<sup>3</sup>); 1732,6 (C=O); 1661 (C=C)

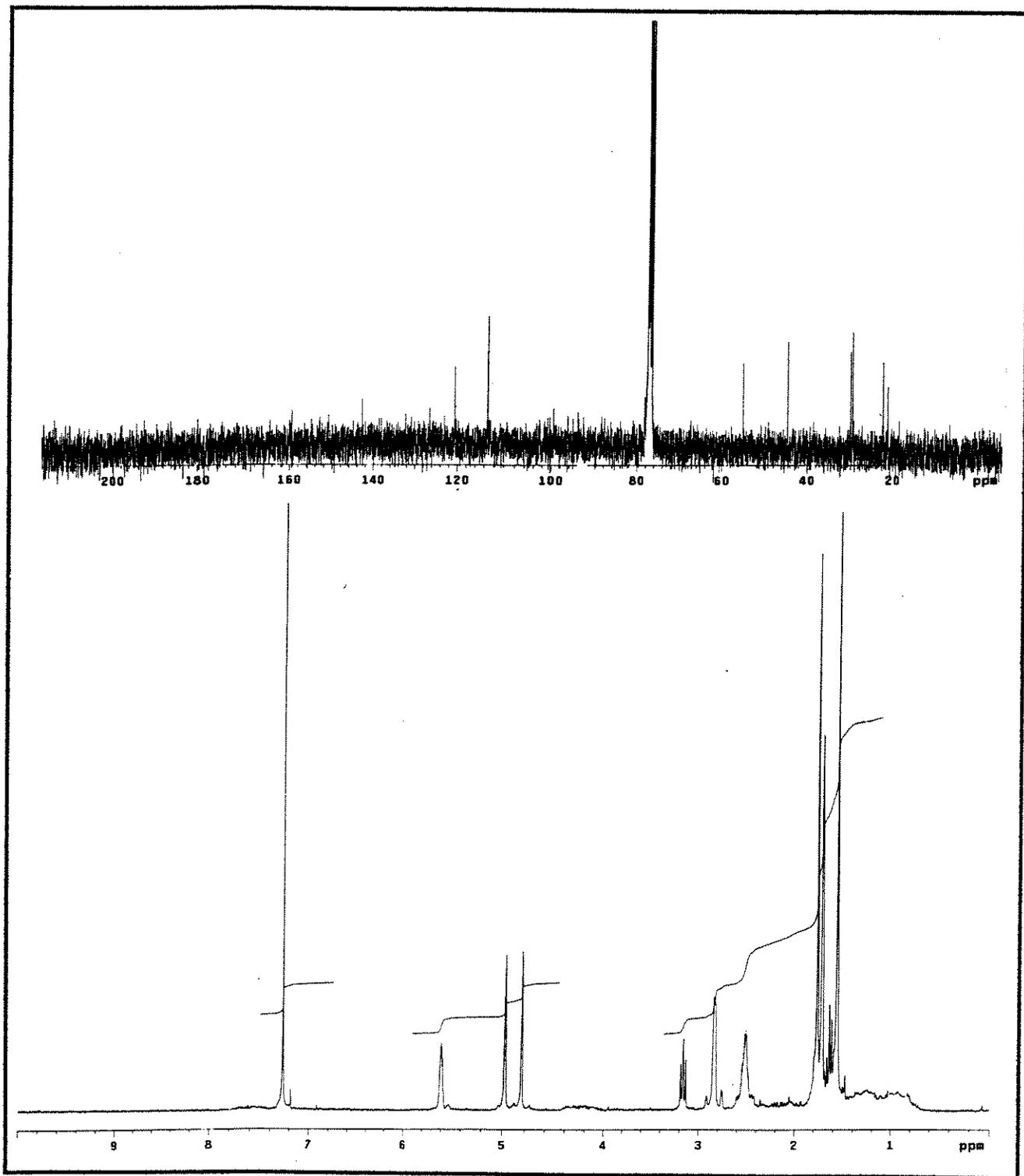
**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.55)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10); 1,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-7); 2,52 (m, 2H, H-5); 2,83 (m, 2H, H-2); 3,16 (t.l., J=8,4 Hz, 1H, H-6); 4,83 (s, 1H, H-9); 4,98 (t, J=1,5 Hz, 1H, H-9); 5,60 (m, 1H, H-2).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.56)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21,1 (C-10); 22,3 (C-7); 29,5 (C-5); 30,0 (C-2); 55,1 (C-6); 113,2 (C-9); 120,6 (C-4); 126,4 (C-3); 142,7 (C-8).

b-) O procedimento do item a foi repetido com **35** (10,2 mg, 0,07 mmol) utilizando dicromato de piridinium -PDC- (37,8 mg, 0,10 mmol) e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 7 horas. Após purificação do bruto por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 5%) forneceu a cetona β,γ insaturada foi obtida em 70% de rendimento. (7,0 mg)

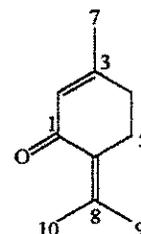


E. 54: Espectro de Infra-Vermelho da cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada 37



E.55 e E.56: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  e R.M.N. $^{13}\text{C}$ (300 MHz, 75,5 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) da cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada 37

**6-isopropilideno-3-metil-2-ciclohexenona 38**  
**-piperitenona-**



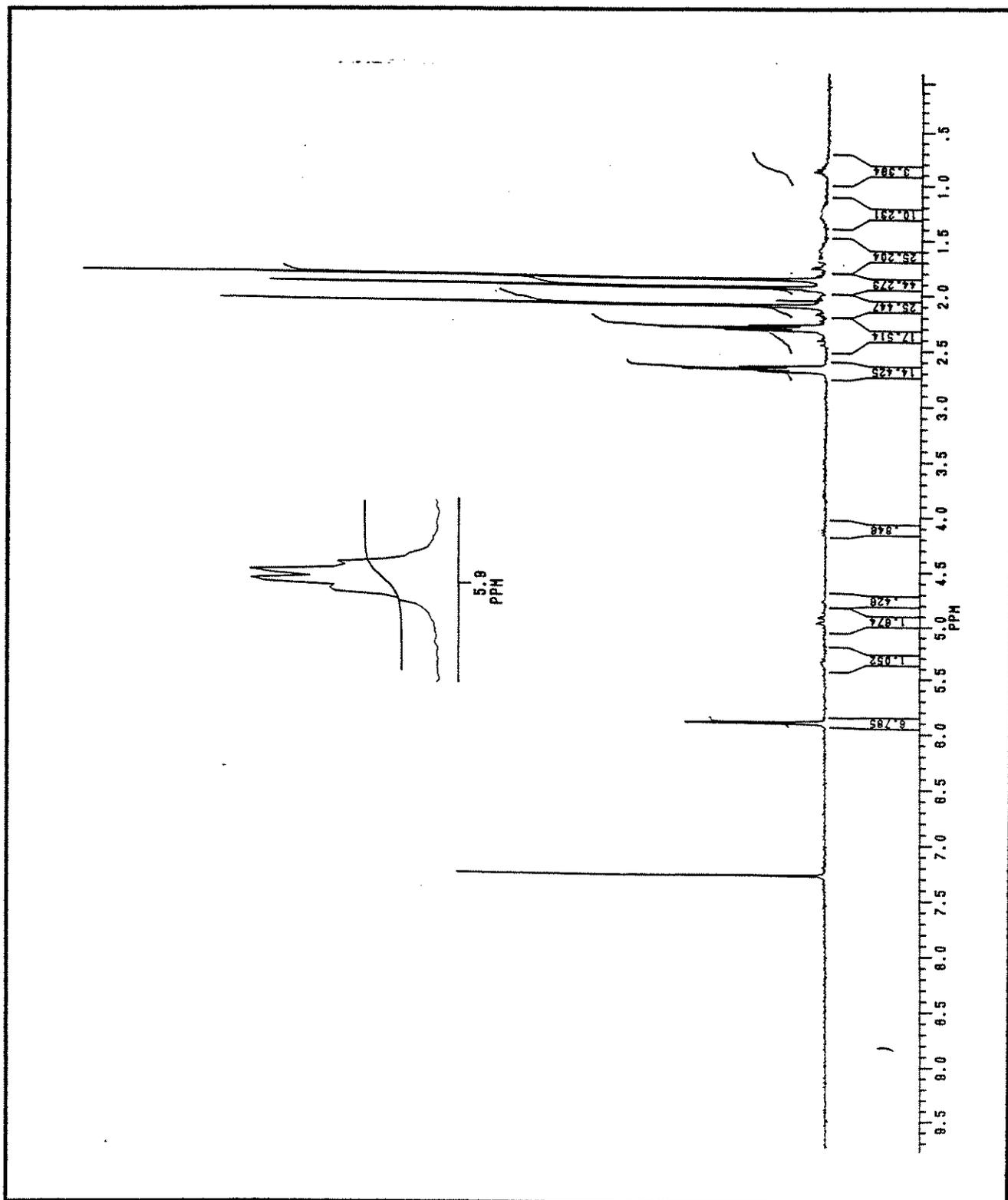
$C_{10}H_{14}O$

P.M.=150

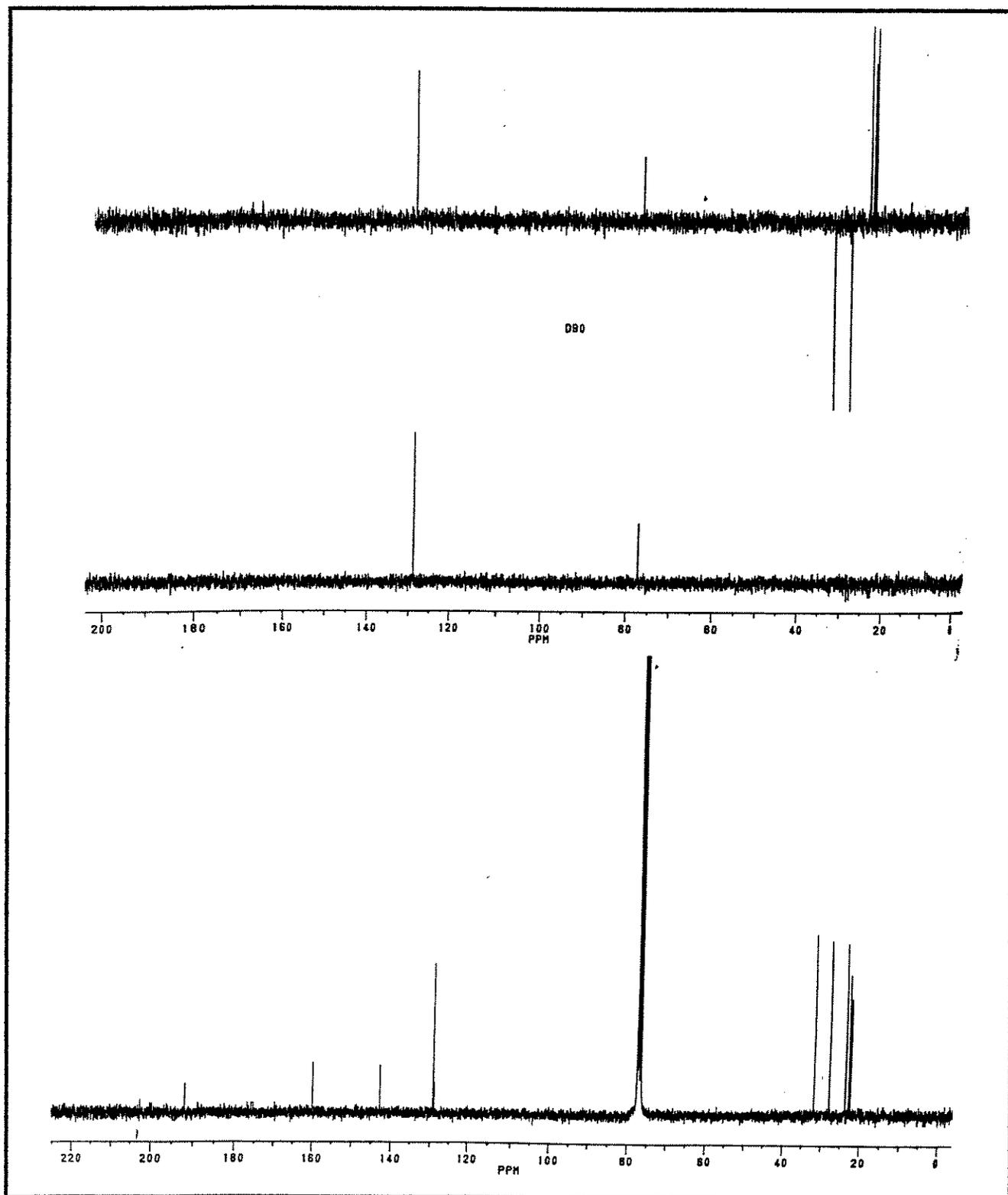
a-) À uma solução de diclorometano (5 ml) e cloreto de oxalila (0,01 ml, 0,14 mmol) à 60°C sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi adicionado o dimetil sulfóxido (0,02 ml, 0,26 mmol). O meio reacional foi mantido nesta temperatura por 2 minutos, e em seguida o álcool **35** (20,0 mg, 0,13 mmol) foi adicionado, e a reação foi mantida nesta temperatura por mais 15 minutos. Após este tempo, trietilamina (0,07 ml, 0,50 mmol) foi adicionada ao meio reacional, e este foi mantido à mesma temperatura por mais 5 minutos, após o que a temperatura foi elevada a ambiente. O meio reacional foi diluído com água. A fase aquosa foi reextraída com diclorometano(3X). As fases orgânicas foram reunidas, secas sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por coluna cromatográfica (éter de petróleo/ acetato de etila 15%) forneceu a cetona insaturada **38** em 72% de rendimento. (14,3 mg)

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.57)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10); 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-7); 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-9); 2,30 (tl, J=6,3 Hz, 2H, H-4); 2,67 (tl, J=6,3 Hz, 2H, H-5), 5,90 (s.l., 1H, H-2).

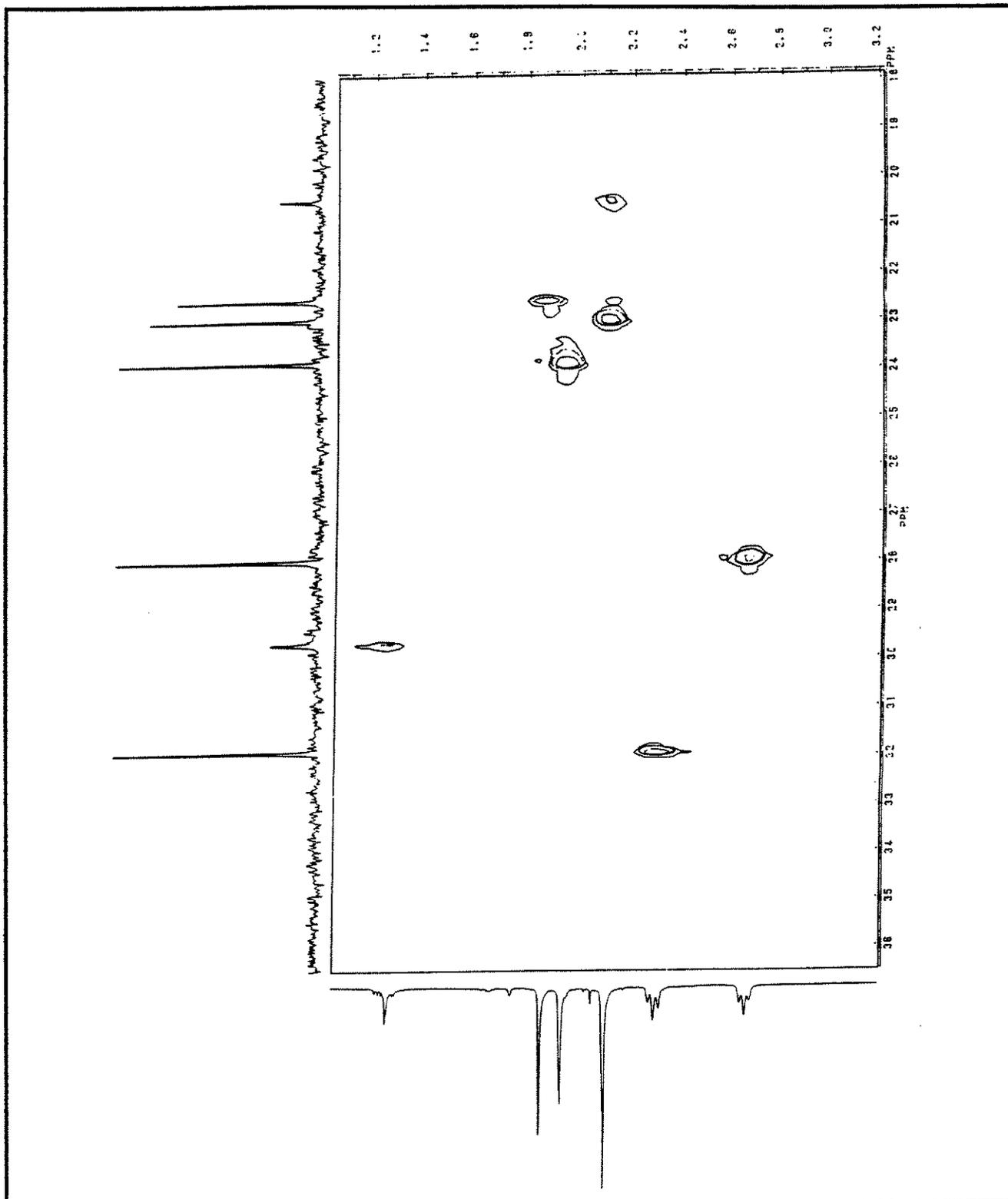
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.58)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22,3 (C-10); 22,7 (C-9); 23,6 (C-7); 27,8 (C-5); 31,7 (C-4); 128,6 (C-6) 129,0 (C-2); 142,6 (C-8); 160,0 (C-3); 192,2 (C-1).



E.57: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da piperitenona 38



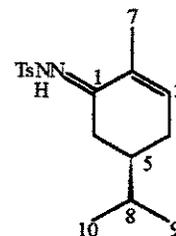
E.58: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da piperitenona 38



**E.60: Espectro bidimensional HETCOR da piperitenona 38**

b-) Em um sistema montada para refluxo, foi colocado o etileno glicol (1ml) e a seguir o sódio metálico (18,4 mg, 0,80 mmol). A formação do alcolato de sódio foi auxiliada por ultrassom. Após completa dissolução do sódio metálico, foi adicionada à mistura o  $\alpha'$  hidroxil tosil hidrazona **18** (40mg, 0,20 mmol). A reação foi mantida sob ultrassom por mais 30 minutos, após o que o meio reacional foi diluído com água e extraído com diclorometano (3x). A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada **38** em 77% de rendimento. ( 13,8 mg)

**(E)-(5R)-(-)-5-isopropil-2-metil-cicloexen-*p*-toluenossulfonil hidrazona 39**  
**tosil hidrazona da carvotanacetona**



$C_{17}H_{24}N_2O_2S$

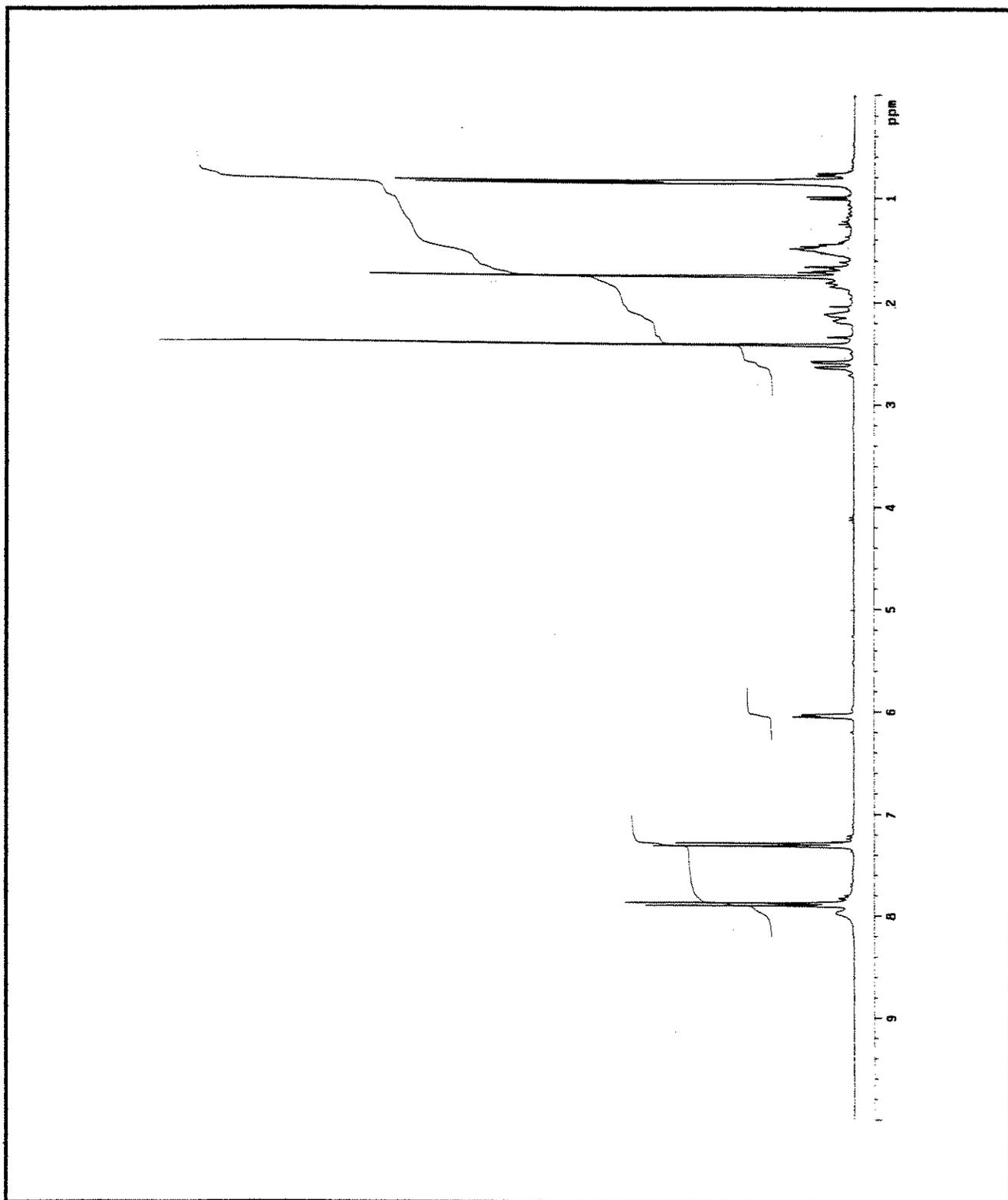
P.M.=320

À uma solução de tosil hidrazona da carvona 17 (1,0 g, 3,14 mmol) em acetato de etila foi adicionado  $PtO_2$  como catalisador e a mistura foi mantida por 5 horas sob atmosfera de hidrogênio. Filtração em celite e evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu a tosil hidrazona da carvotanacetona 39 como cristais brancos em 98% de rendimento.(0,98 g)

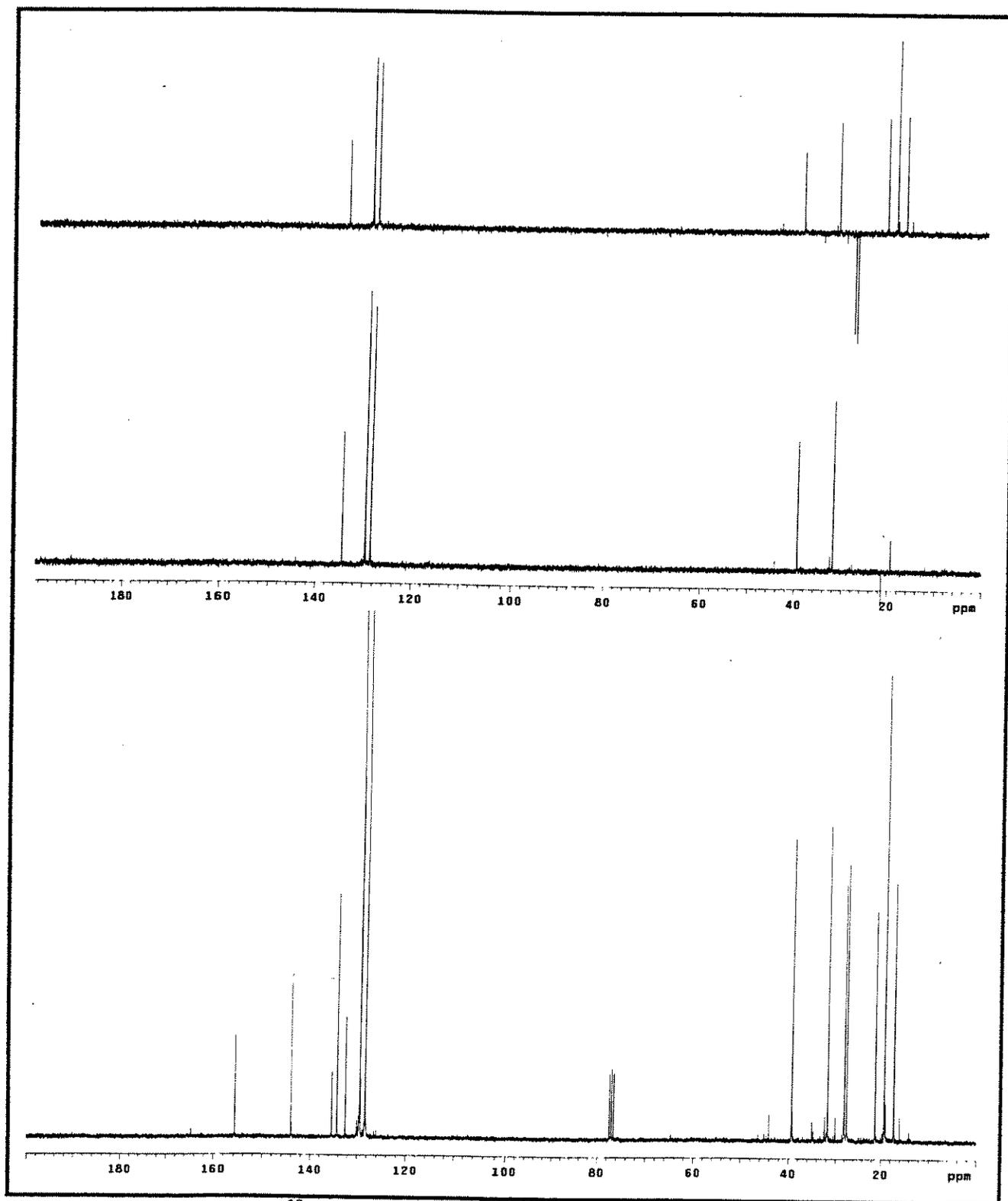
$[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$  (c.1,5;  $CHCl_3$ )

**R.M.N<sup>1</sup>H (E.61)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,86 (d,  $J=4,9$  Hz, 6H,  $CH_3$ -9 e 10); 1,41-1,52 (m, 2H, H-4); 1,61-1,85 (m, 3H, H-6 e H-8); 1,76 (s, 3H,  $CH_3$ -7); 2,12 (m, 1H, H-5); 2,42 (s, 3H,  $CH_3$ -Ts); 2,56 e 2,64 (d.d.,  $J=23,7$  Hz e  $J=2,6$  Hz, 1H, H-6); 6,04 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H, H-3); 7,30 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H, prótons arom.); 7,89 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H, prótons arom.), 7,97 (s.l., 1H, N-H).

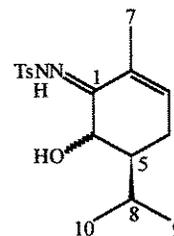
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.62)** (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,3 (C-7); 19,3 (C-10 e C-9); 21,3 (C-Ts); 27,6 (C-4); 28,1 (C-6); 31,8 (C-8); 39,4 (C-5); 128,4 (C-arom.); 129,5 (C-arom.); 132,5 (C-2.); 134,3 (C-3); 135,4 (C-arom.); 144,1 (Co-arom.); 155,9 (C-1).



**E.61:** Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da tosil hidrazona da carvotanacetona 39

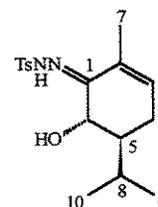


E.62: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da tosil hidrazona da carvotanacetona 39

**(5R)-6-hidroxi tosil hidrazona carvotanacetona 40**C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

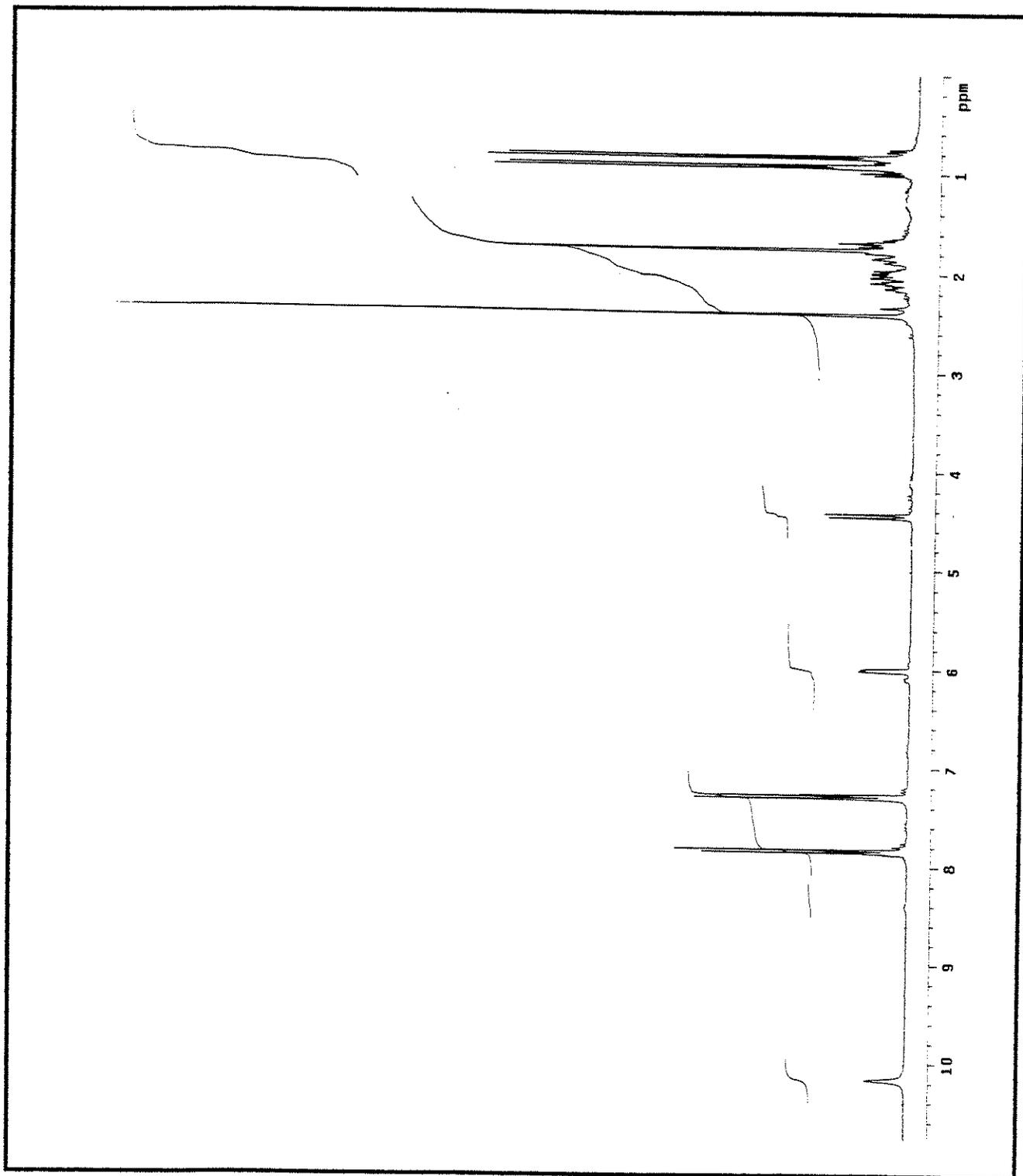
P.M.=336

Foi utilizado o mesmo procedimento descrito anteriormente para as hidroxilações, partindo-se de **39** (0,30 g, 0,93 mmol). O resíduo, após purificação por coluna cromatográfica (éter petróleo/acetato de etila 30%) forneceu a mistura diastereoisomérica dos compostos hidroxilados **40** em 78% de rendimento. ( 0,25g)

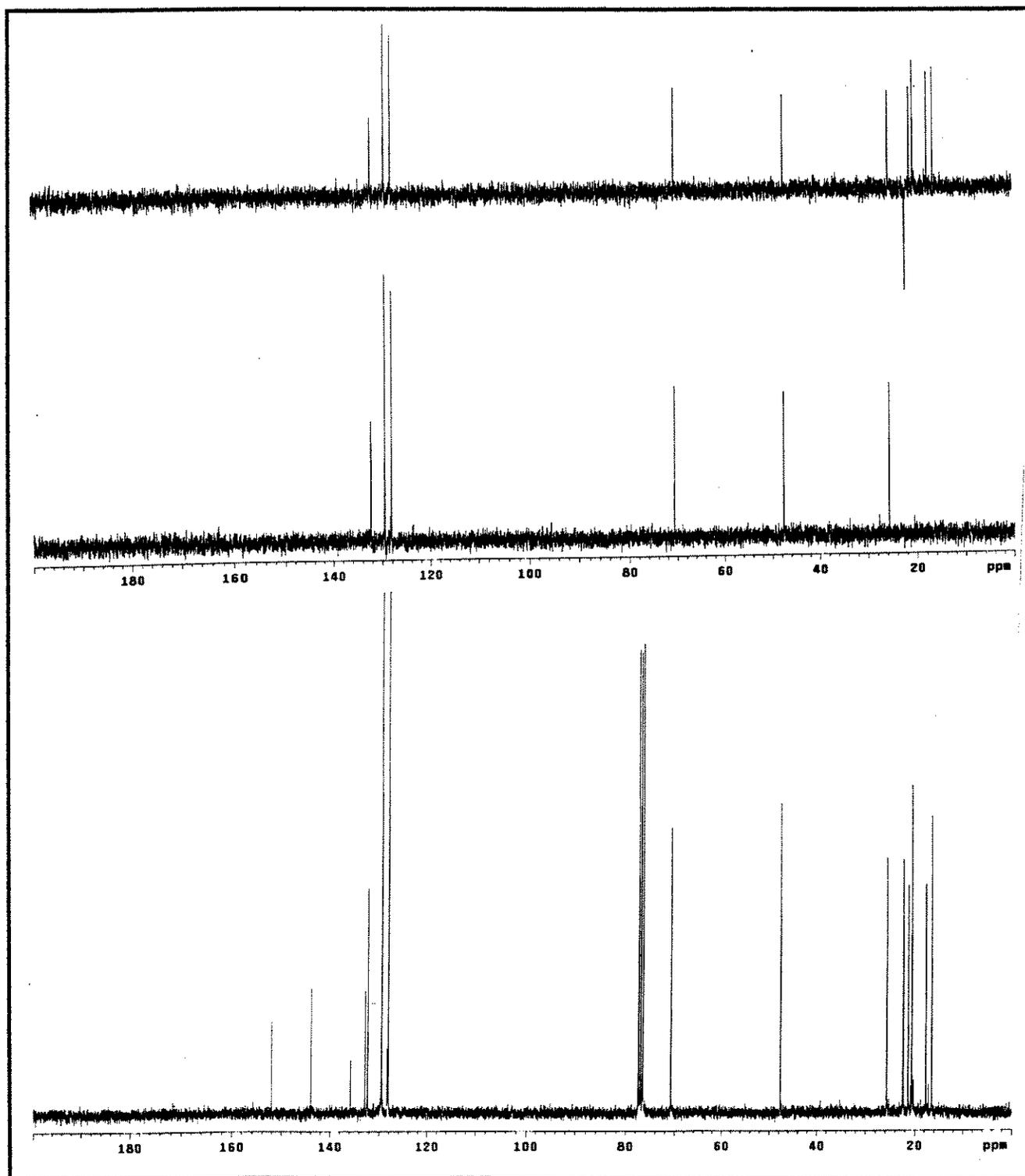
**(E)-(5S)-(6S)-6-hidroxi-5-isopropil-2-metil-2-2-cicloexen-p-toluenossulfonilidrazona 40a**

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.63)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,84 e 0,94 (2d, J=7,0 Hz, 2x3H, CH<sub>3</sub>-9 e 10); 1,88 (m, 3H, H-4 e H-8); 2,12 (d.t., J=17,4 Hz, J=5,7 Hz, 1H, H-5); 4,45 (d, J=10,0 HZ, 1H, H-6); 6,08 (m, 1H, H-3); 7,30 (d, J= 8,1 Hz, 2H, prótons arom.); 7,85 (d, J= 8,2 Hz, 2H. prótons arom.); 10,17 (s.l., 1H, N-H).

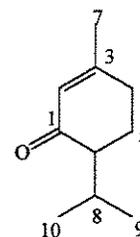
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.64)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,5 (C-9); 17,7 (C-7); 20,6 (C-10); 21,4 (C-Ts); 22,4 (C-4); 25,7 (C-8); 47,7 (C-5); 70,8 (C-6); 128,2 (C-Harom.); 129,5 (C-Harom.); 132,3 (C-2); 132,9 (C-3); 135,7 (C-arom.); 144,1 (C-arom.); 152,1 (C-1).



**E. 63: Espectro de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona da carvotanacetona 40a**



**E.64: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona da carvotanacetona 40a**

**6- isopropil-3-metil-2-cicloexenona - 41****Piperitona**C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

P.M.=152

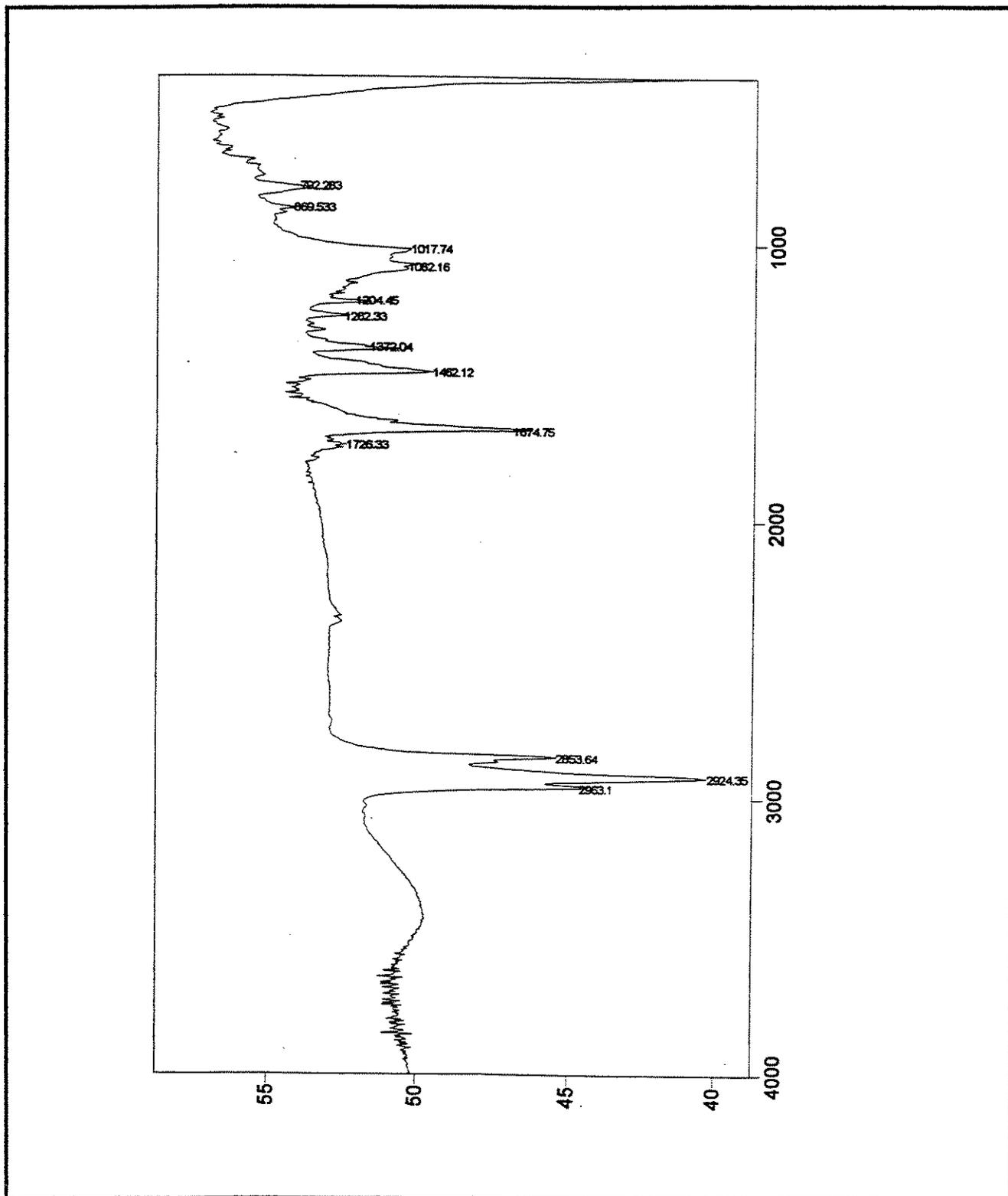
a-) Foi utilizado o mesmo procedimento descrito para preparação de **38** (item **b**), partindo-se da  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona da carvotanacetona **40** (30,0 mg, 0,09 mmol). A purificação do resíduo por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 10%) levou à cetona  $\alpha,\beta$  insaturada **41** em 71% de rendimento. ( 9,60 mg)

**I.V. (E.65)** v filme (cm<sup>-1</sup>): 1675 (C=O) 1462 (C=C)

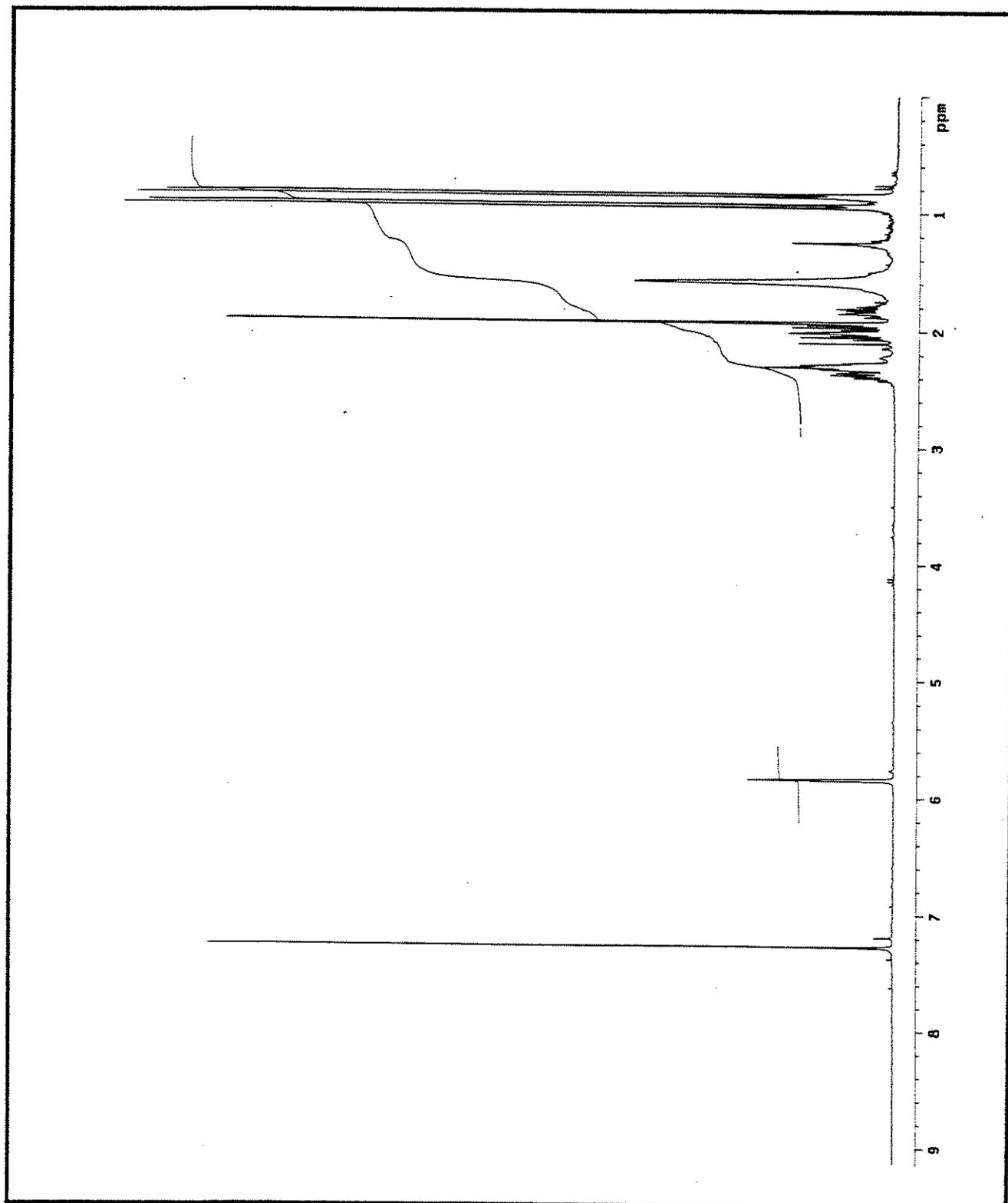
**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.66)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,85 e 0,94 (2xd, J=6,7 Hz cada, 2x3H, CH<sub>3</sub>-9,10); 1,85-1,89 (m, 1H, H-5); 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-7); 1,93-2,10 (m, 2H, H-4,5); 2,26-2,42 (m, 3H, H-4,6,8); 5,84 (q, J=1,5 Hz, 1H, H-1).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.67)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18,3 (C-10); 20,4 (C-9); 22,7 (C-5); 23,9 (C-7); 25,6 (C-8); 30,2 (C-4); 51,5 (C-6); 127,0 (C-2); 161,4 (C-3); 201,8 (C-1).

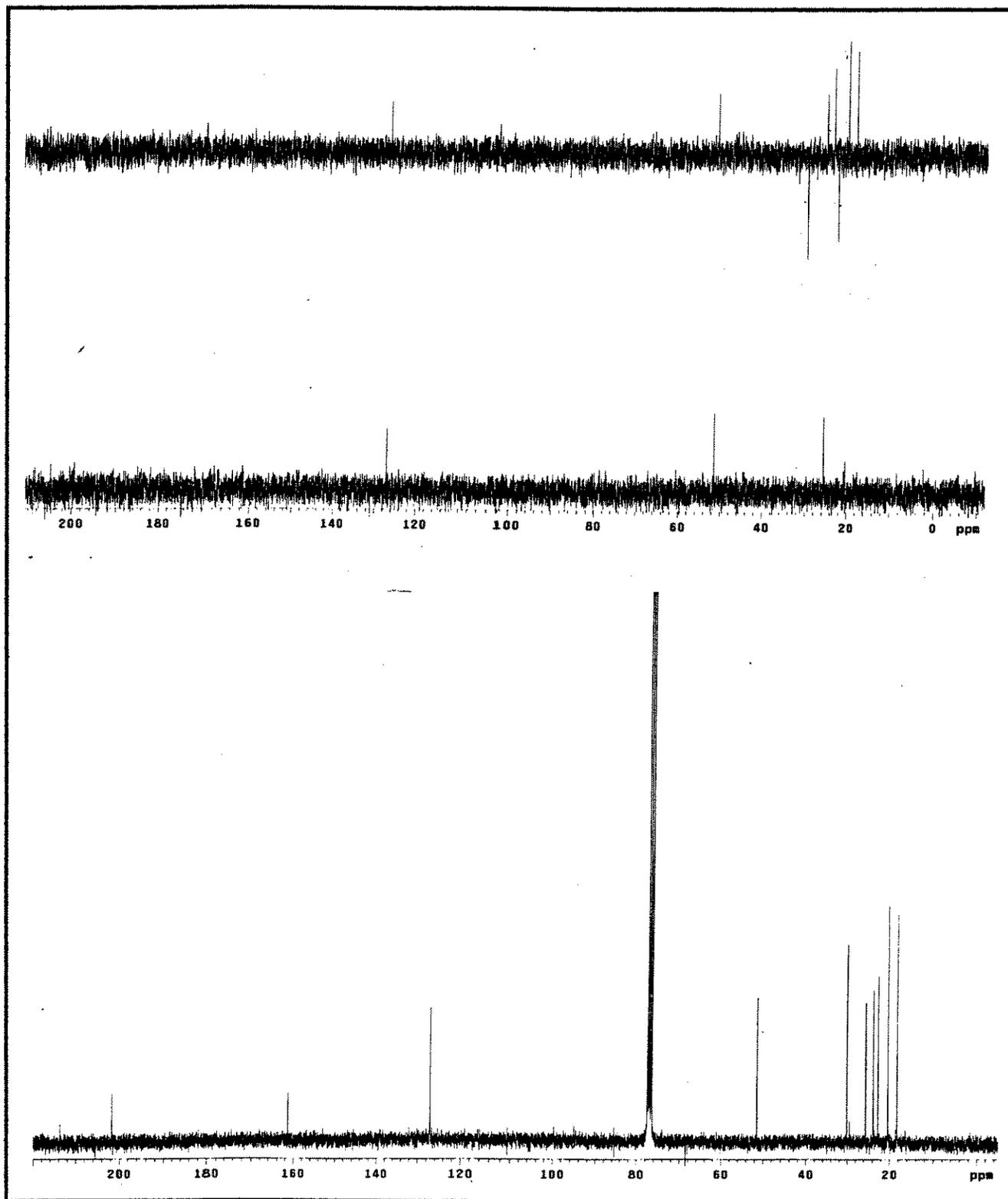
**E.M. (E.68)** M/z M<sup>+</sup> 152; 137 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>, 10%); 82 (100%)



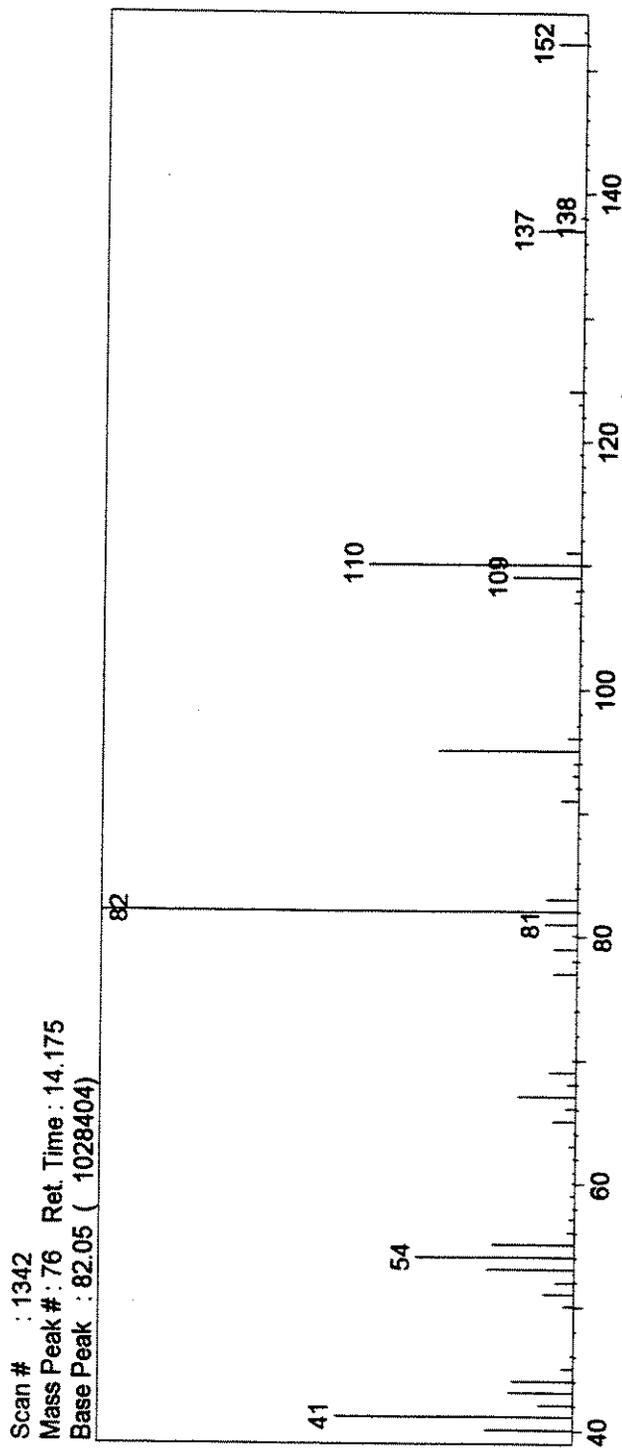
**E.65: Espectro de Infra-Vermelho da piperitona 41**



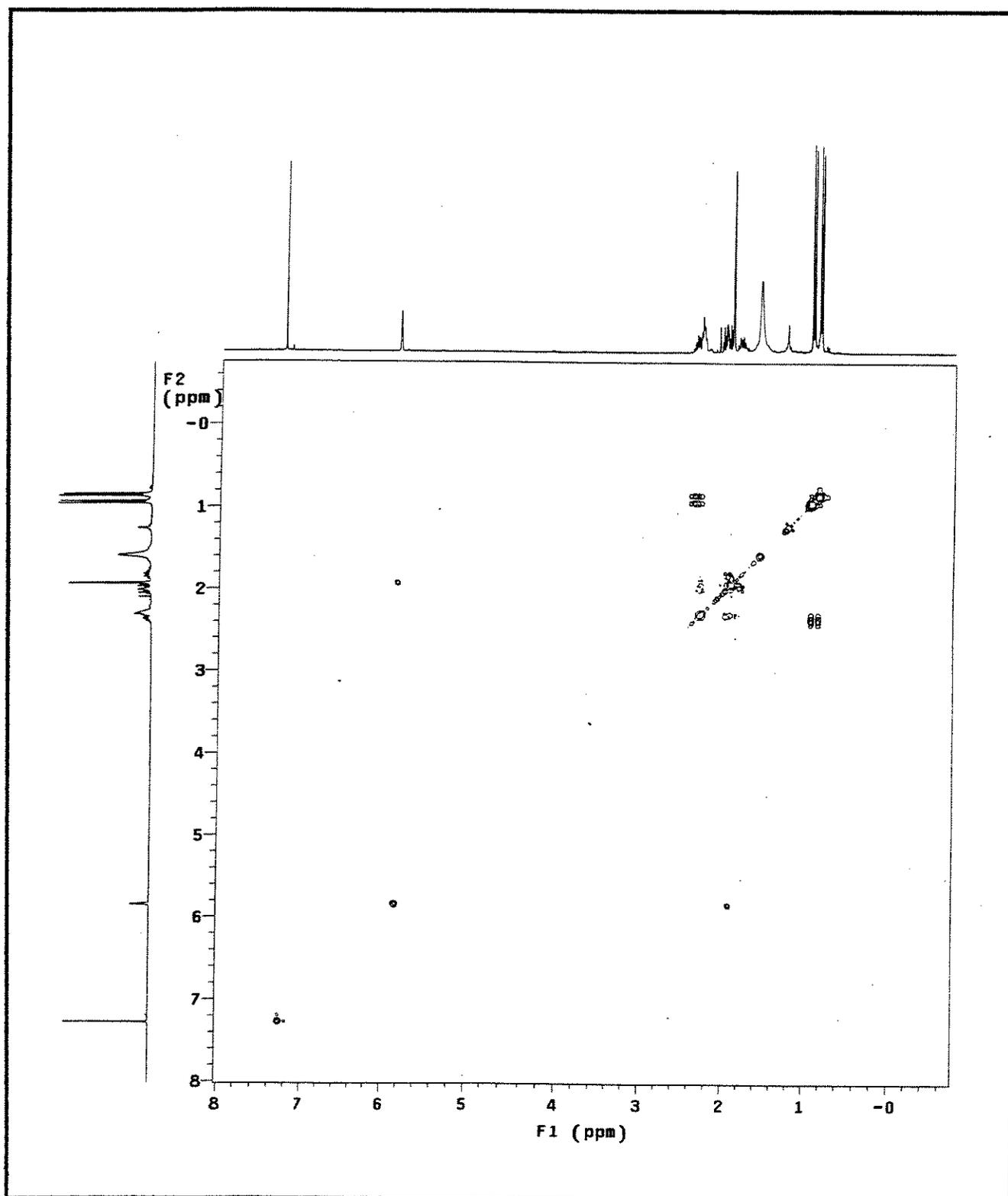
E.66: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da piperitona 41



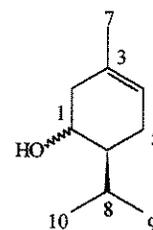
E.67: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da piperitona 41



E.68: Espectro de Massa da piperitona 41



E.69: Espectro bidimensional de COSY da piperitona 41

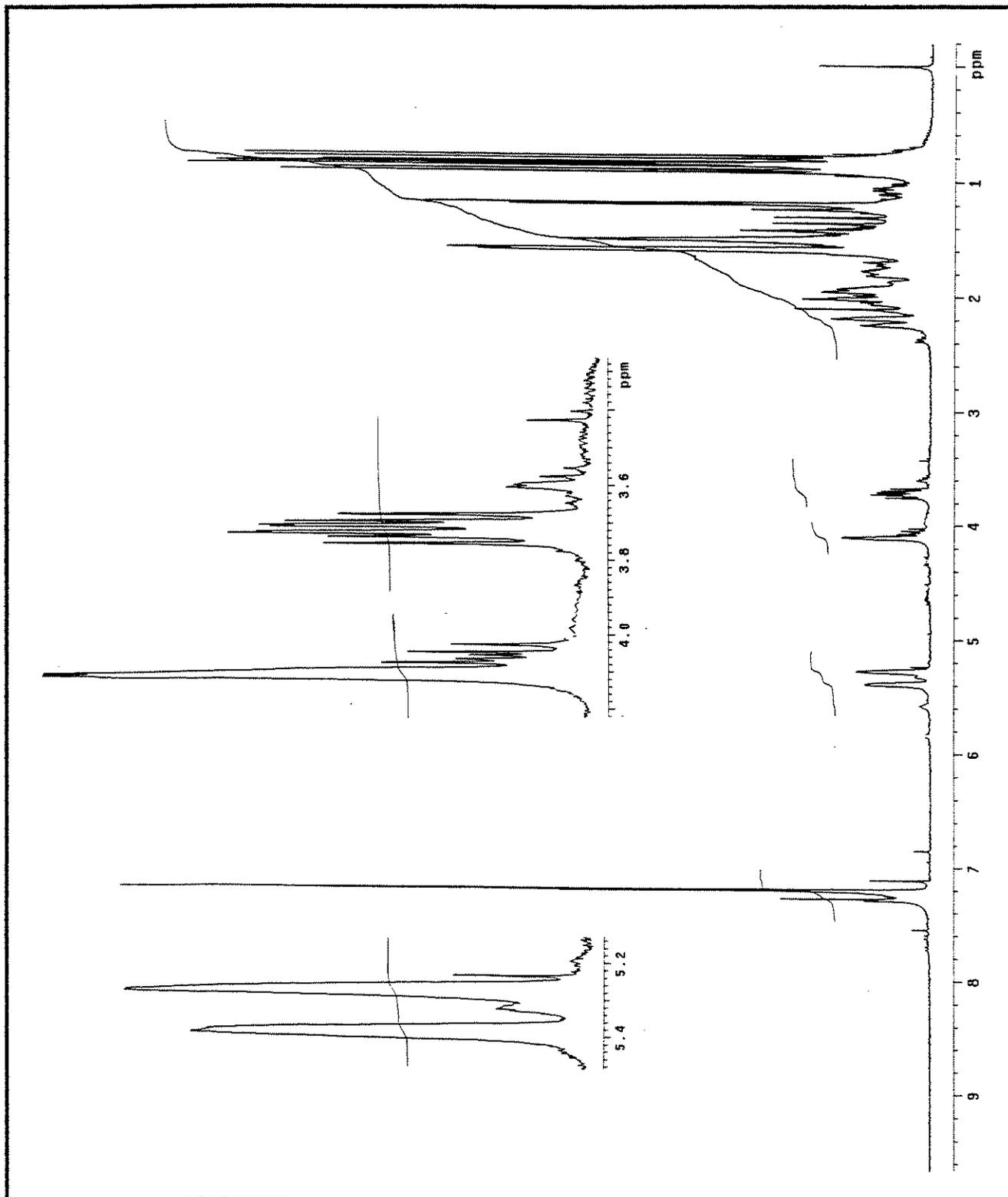
**6-isopropil-3-metil-3-cicloexenol 42**C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O

P.M.=154

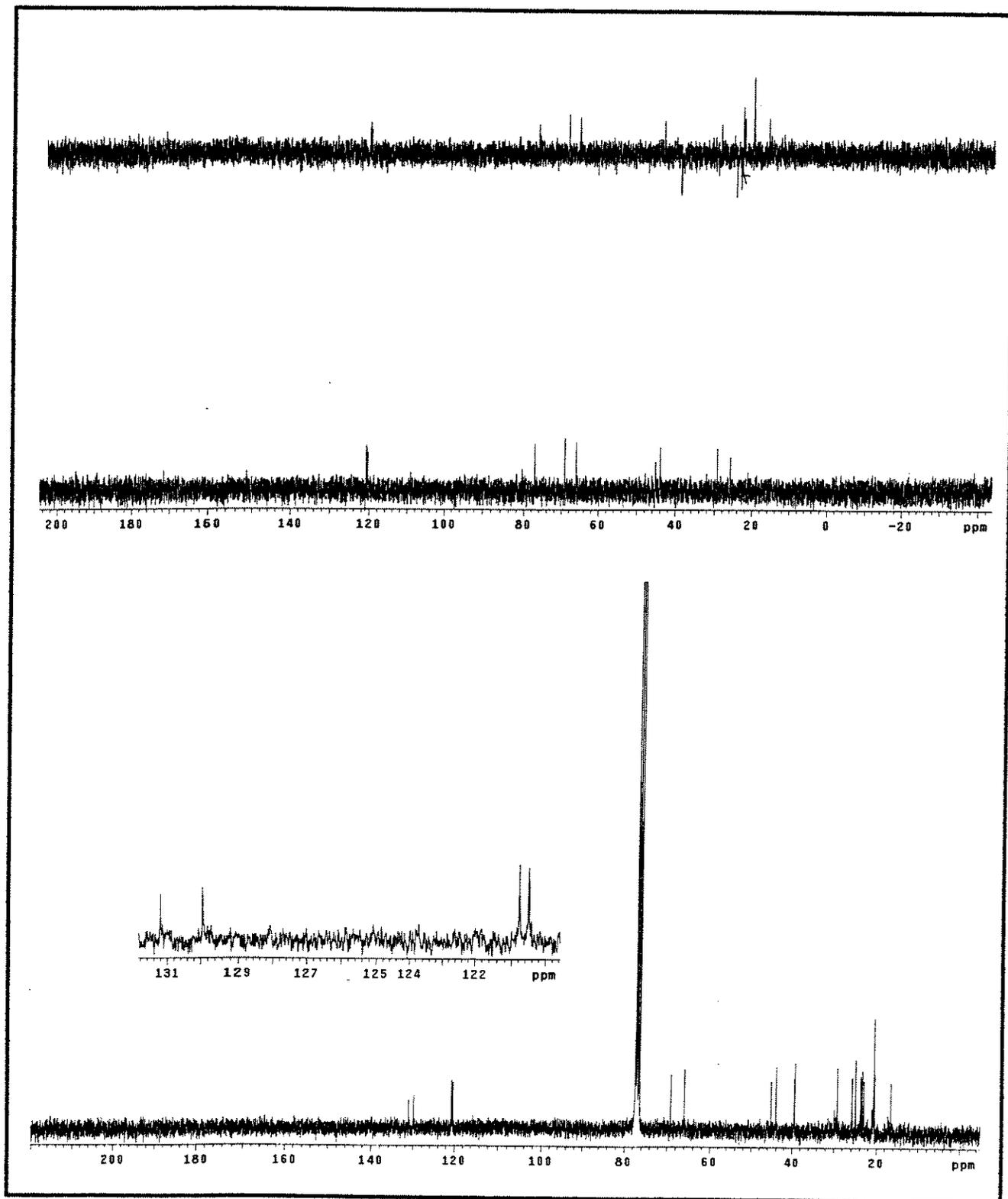
O mesmo procedimento para a preparação de **35** (item b) foi usado partindo-se da  $\alpha$ 'hidroxi tosil hidrazona **40** (0,05 g, 0,15 mmol). O produto **42** foi isolado como uma mistura de álcoois homoalílicos em 70% de rendimento. (0,016 g).

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.70)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,80 e 0,91 (2xd, J=6,6 Hz, 2x3H, CH<sub>3</sub>-9 e 10); 0,85 e 0,86 (2xd, J=4,2 Hz, 2x3H, CH<sub>3</sub>-9' e 10'); 1,19 (d, J=4,8 Hz, 2x1H, H-8 e 8'); 1,59 e 1,60 (2xs, 2x3H, CH<sub>3</sub>-7 e 7'); 1,69-2,39 (m, 2x5H, H-2,2',5,5',6,6'); 3,72 (t.d., J=9,6 e 6Hz, 1H, H-1); 4,10 (d, J=1,8 Hz, 1H, H-1'); 5,28 (s.l., 1H, H-4); 5,39 (s.l., 1H, H-4').

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.71)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17,3 (C-7 e 7'); 20,4 e 20,5 (C-10 e 10'); 23,0 e 23,5 (C-9 e 9'); 25,0 e 25,4 (C-8 e 8'); 25,8 e 29,3 (C-5 e 5'); 39,4 e 39,5 (C-2 e 2'); 44,1 e 45,2 (C-6 e 6'); 66,1 e 69,2 (C-1 e C-1'); 120,5 e 120,8 (C-4 e 4'); 130 e 131,2 (C-3 e 3').

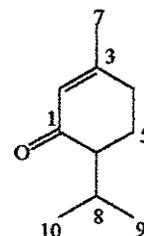


**E.70: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool homoalílico 42**



E.71: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool homoalílico 42

**Preparação da 3-metil-6-isopropil-2-cicloexenona 41 à partir de 42**  
**Piperitona**



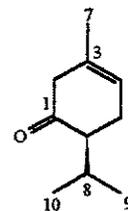
$C_{10}H_{16}O$

P.M.=152

a) O mesmo procedimento usado para a preparação de **38** *via* oxidação de Swern foi empregado, só que partindo do álcool homoalílico **42** (20,0 mg, 0,13 mmol) e utilizando 2eq. de trietilamina. Purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato 10%) forneceu a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada **41** em 72% de rendimento. (14,2 mg)

b) O mesmo procedimento do item a foi usado, só que empregando 1,5 equivalentes de base. Partindo-se do álcool homoalílico **42** (15,0 mg, 0,10 mmol), fornecendo após purificação a cetona  $\beta,\gamma$  insaturada **43** em 65% de rendimento. ( 9,6 0 mg)

**6-isopropil-3-metil-3-cicloexenona 43**



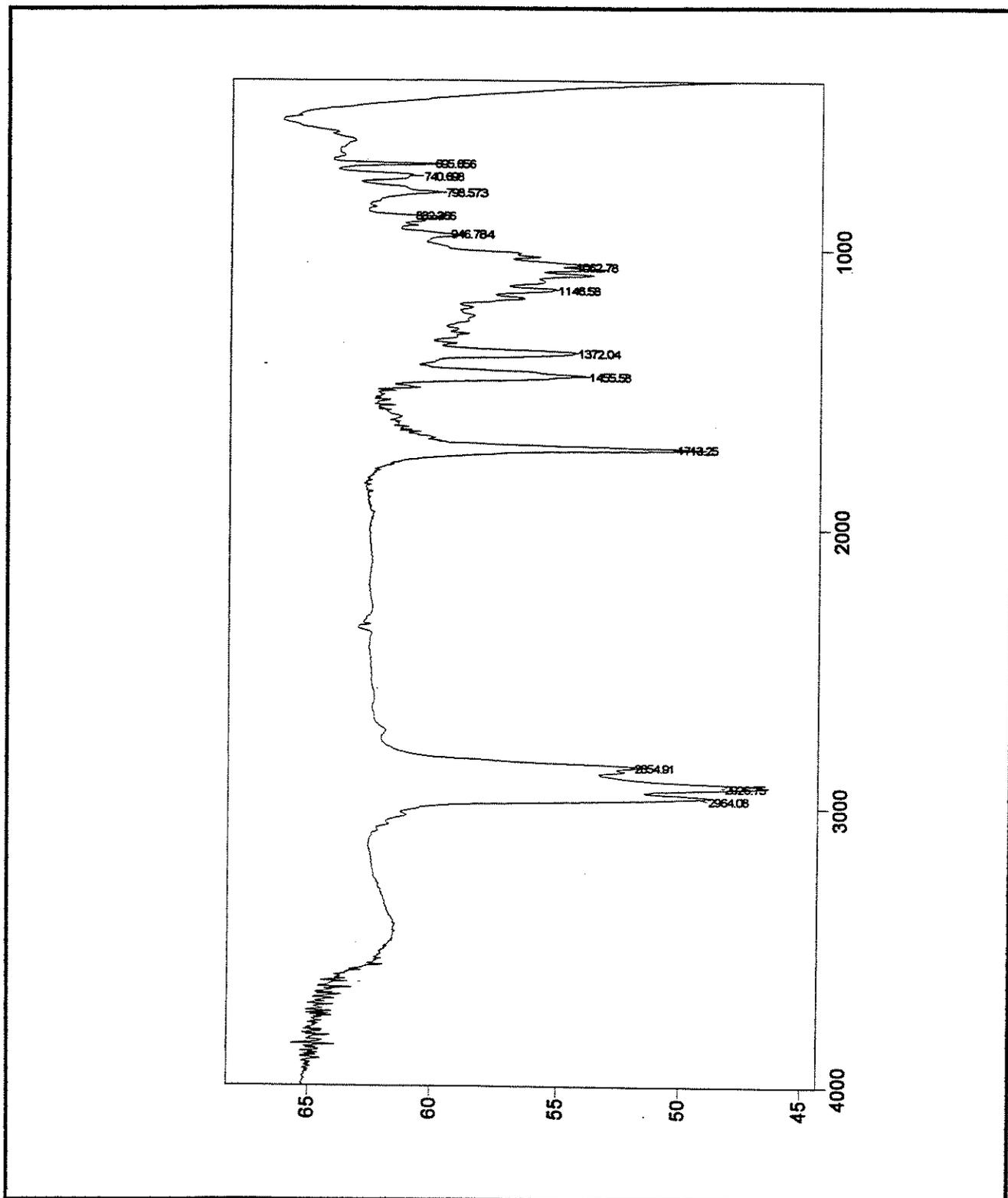
$[\alpha]_D = +51,0$  (c. 0,5,  $CHCl_3$ )

I.V. (E.72) (filme)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1713 (C=O)

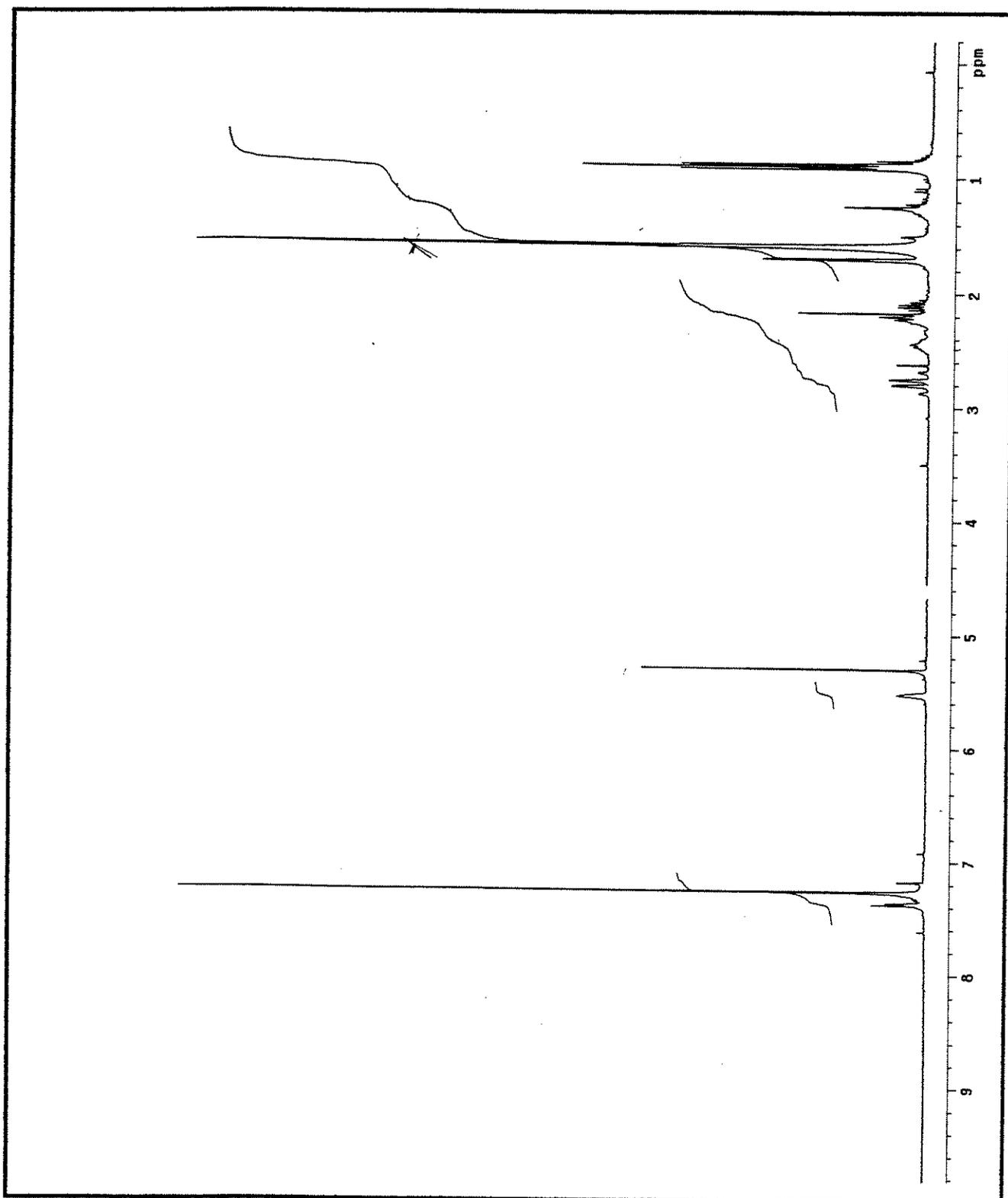
**R.M.N<sup>1</sup>H (E.73)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,91 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-10 e 9); 1,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-7); 2,02-2,28 (m, 4H, H-2, H-5); 2,40-2,62 (m, 1H, H-6); 5,51 (s.l., 1H, H-4)

**E.M. (E.74)** : M/z 152 (M<sup>+</sup>); 137 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>, 2%); 69 (100%)

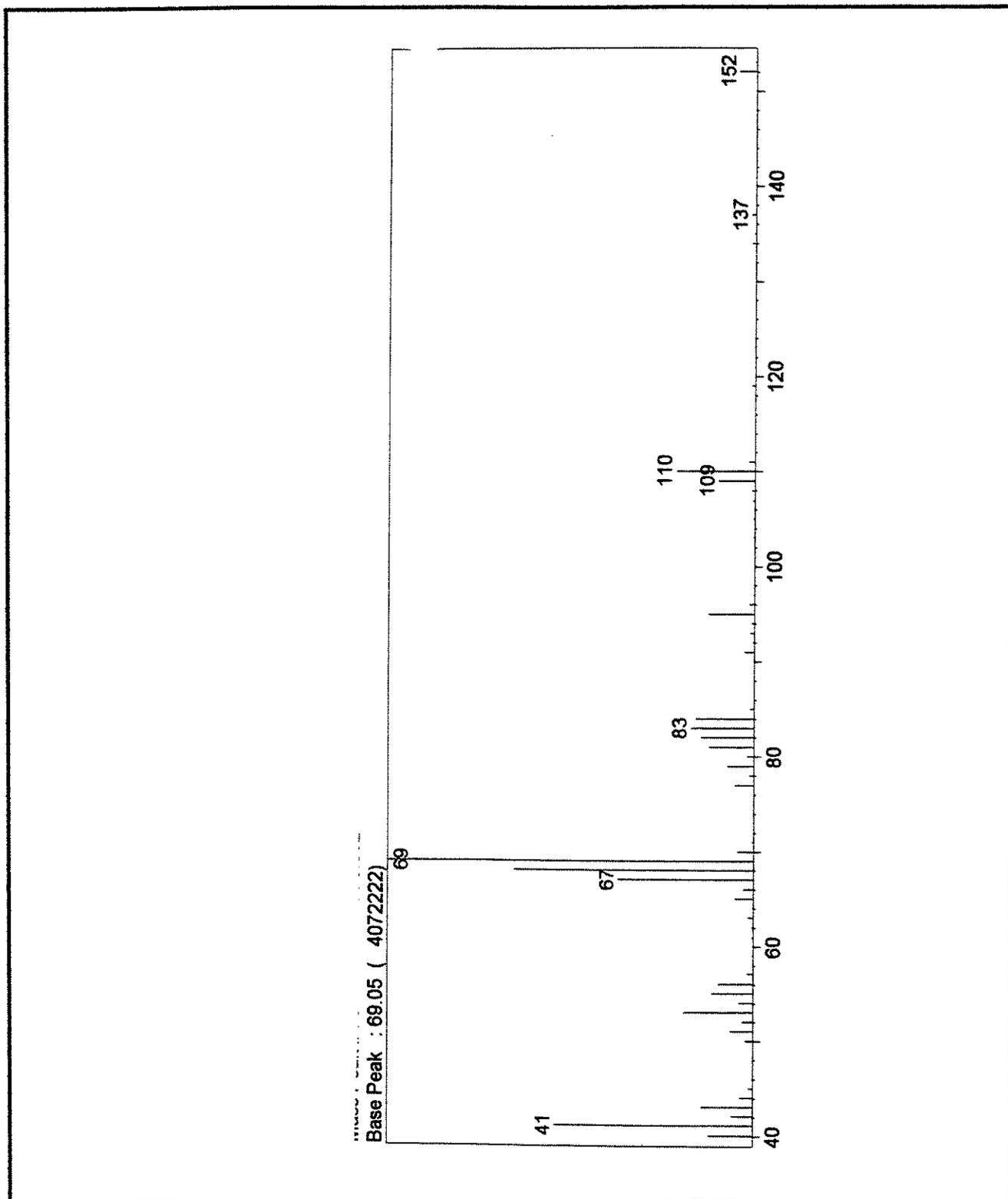
c-) O mesmo procedimento usado para a preparação de **37** foi empregado, só que partindo-se do álcool homoalílico **42** (15,0 mg, 0,10 mmol) e utilizando PCC (45,0 mg, 0,20 mmol) sem adição de acetato de sódio, fornecendo a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada **41** em 60% de rendimento. ( 8,9 mg)



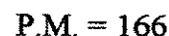
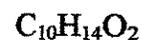
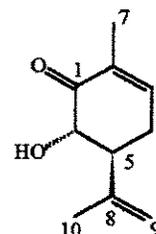
E.72: Infra-Vermelho da cetona  $\beta,\gamma$  insaturada 43



E.73: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da cetona β,γ insaturada 43



E.74: Espectro de Massa da cetona  $\beta,\gamma$  insaturada 43

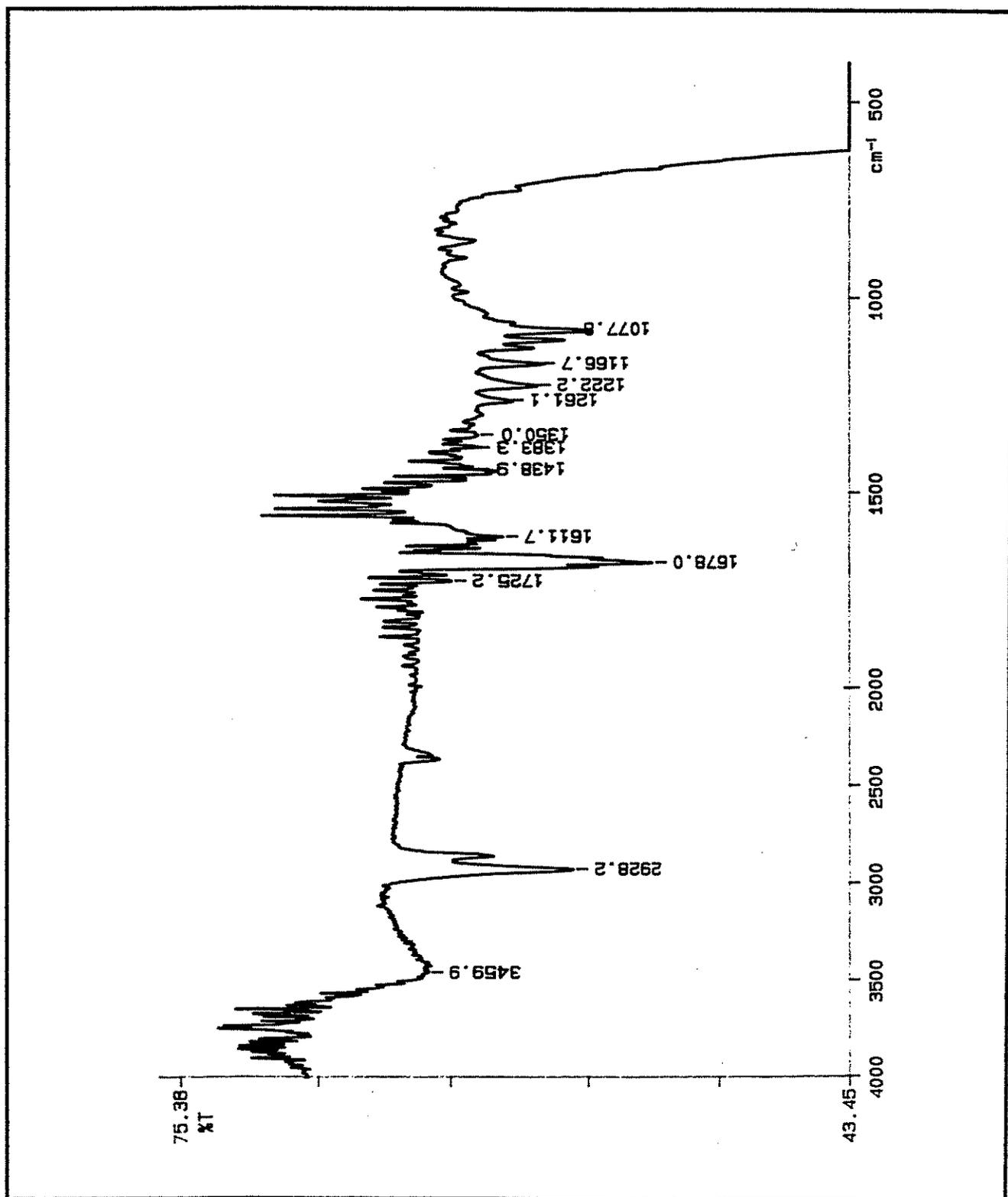
**(5R)-(6S)-6-hidroxi-5-isopropenil-2-metil-2-ciclohexenona 44** **$\alpha'$ -hidroxi carvona**

Em um balão bitubular contendo 3 ml de tetraidrofurano foi adicionada a  $\alpha'$ -hidroxi tosil hidrazona **18a** ( 0,11 g, 0,33 mmol), sílica gel (1,0 g) e 0,3 ml de água e ácido-*p* toluenossulfônico (cat.). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente, por 24 horas, após o que foi filtrada em algodão, e lavada com diclorometano. O solvente foi seco com sulfato de magnésio e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 15%), fornecendo a hidroxi enona **44** em 89 % de rendimento. (48,0 mg).

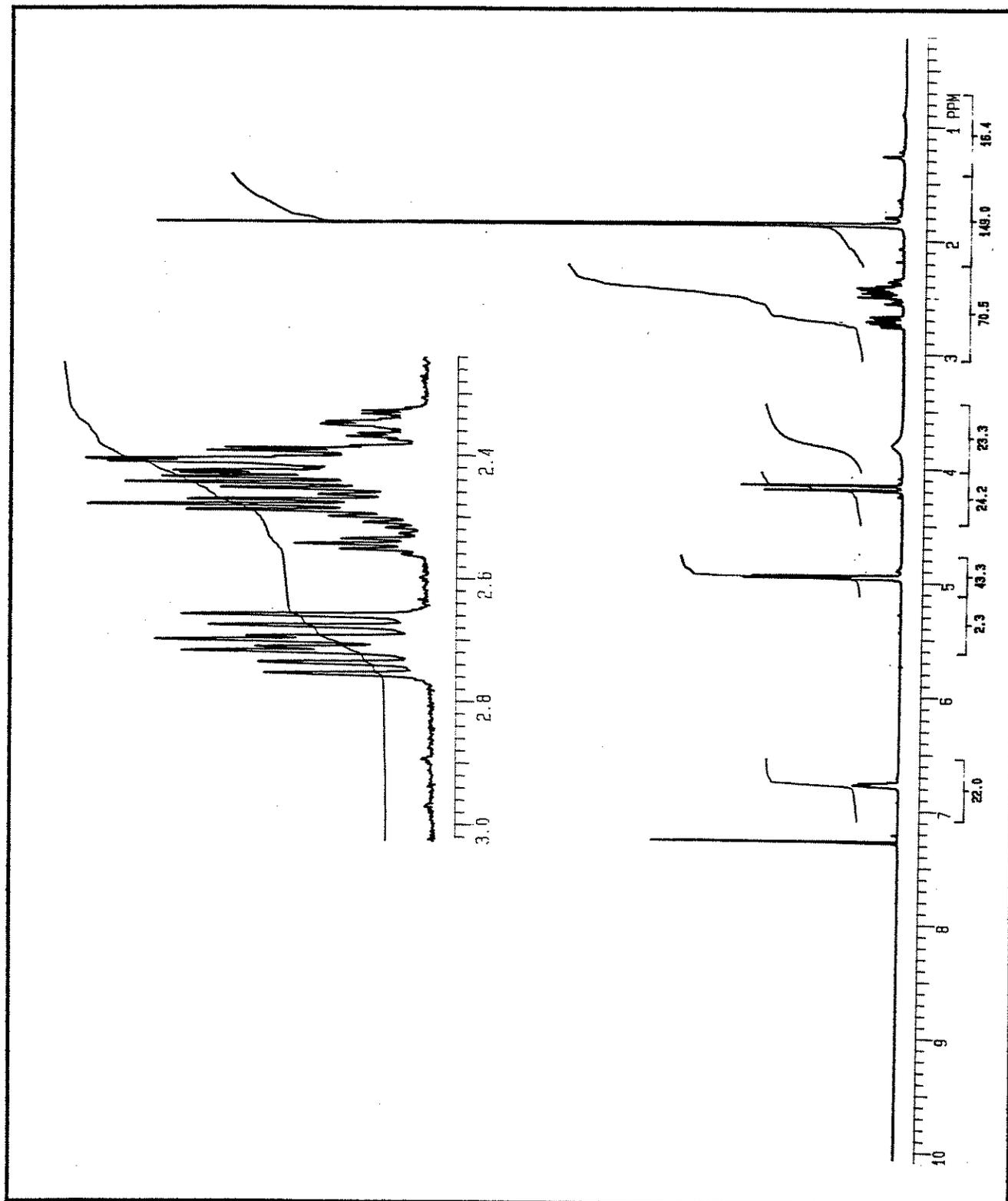
I.V. (E.75)  $\nu$  (filme) cm<sup>-1</sup>: 1678 (C=O)

R.M.N.<sup>1</sup>H (E.76) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,84 (s, 2x3H, CH<sub>3</sub>-7 e 10); 2,35-2,55 (m, 2H, H-4); 2,71 (d.d.d., J= 12,6, 10,2 e 5,4 Hz, 1H, H-5); 3,80 (s.l., 1H, -OH); 4,16 (d, J=12,6 Hz, 1H, H-6); 4,95 (m, 2H, H-9); 6,76 (d.d.d., J=5,7, 2,7, 1,4 Hz, 1H, H-3).

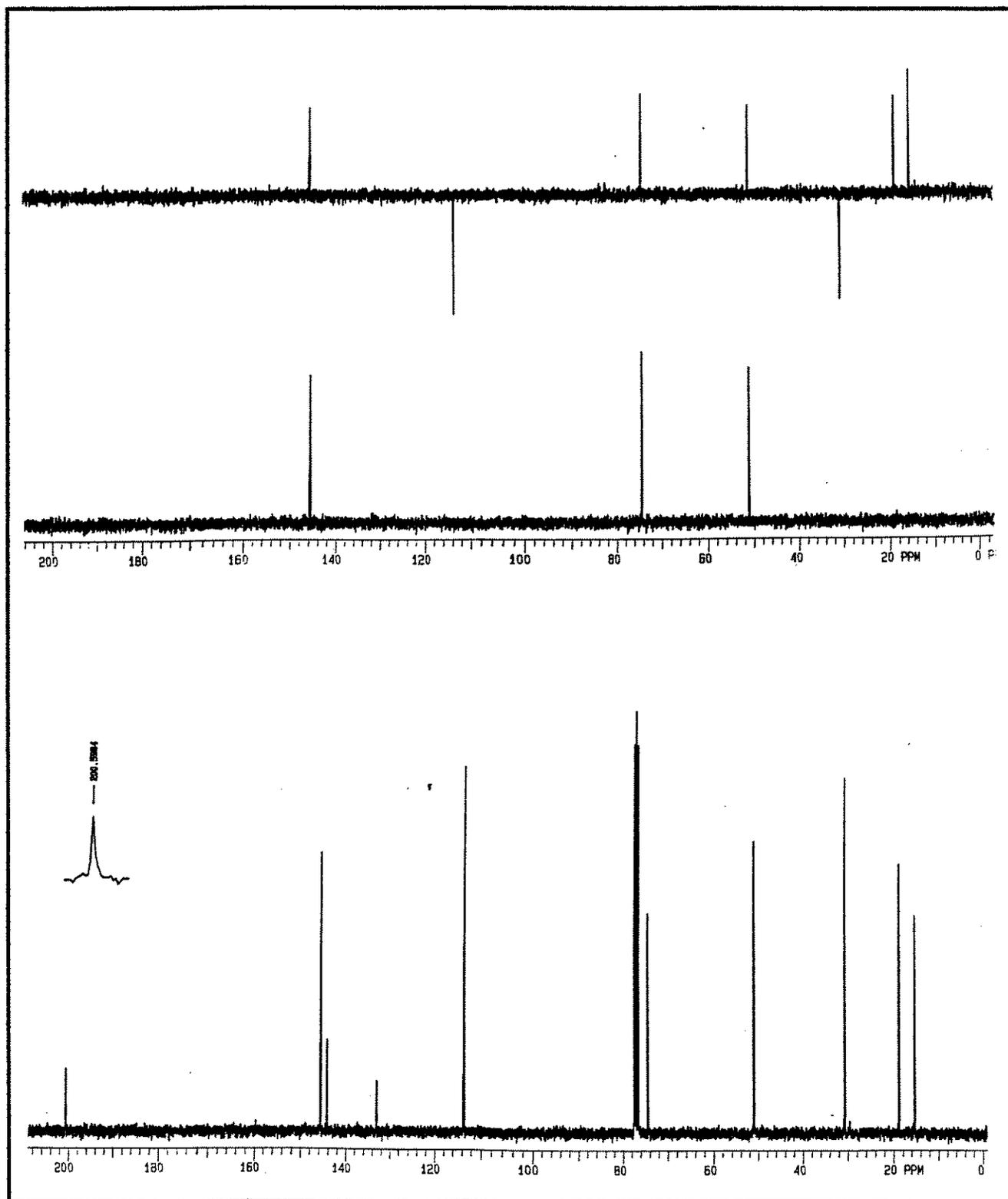
R.M.N.<sup>13</sup>C (E.77) (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15,4 (C-7); 18,8 (C-10); 30,7 (C-4); 51,1 (C-5); 74,5 (C-6); 113,6 (C-9); 133,1 (C-2), 144,2 (C-3); 145,6 (C-8); 200,6 (C-1).



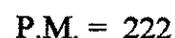
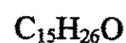
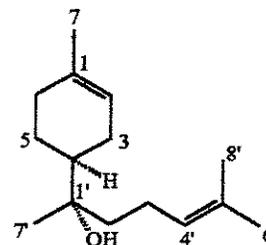
E.75: Infra-Vermelho da  $\alpha'$ -hidroxi carvona 44



E.76: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha'$ -hidroxi carvona 44



**E.77: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha'$ -hidroxi carvona 44**

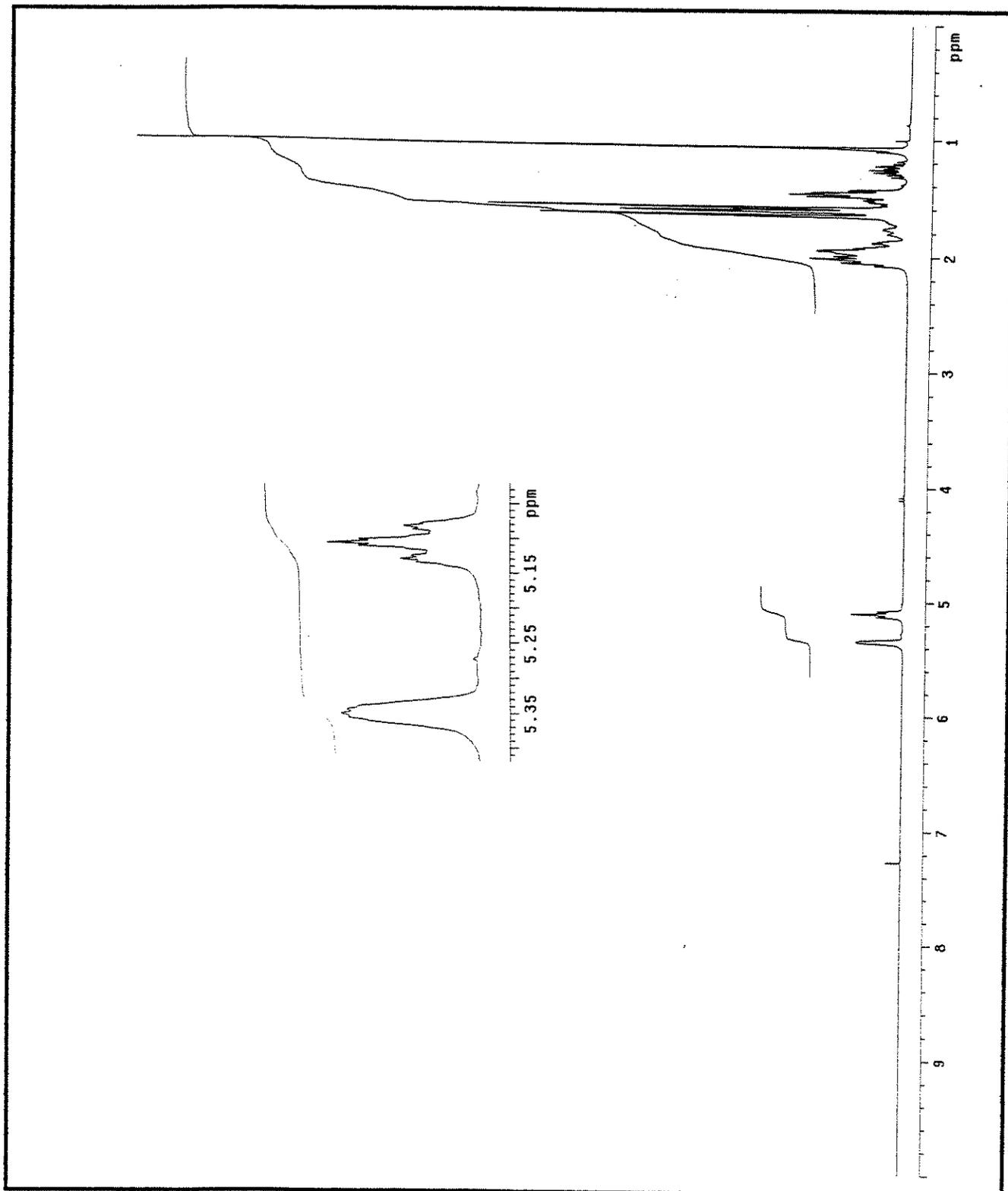
**(-)-(4S, 1'S)-4-(1' hidroxi-1',5' dimetil-4'-hexenil)-1-metil-1-cicloexeno 1** **$\alpha$ -(-)-Bisabolol**

O óleo foi dissolvido em diclorometano, sêco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. A seguir este foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 5%) , fornecendo o 4S,1'S (-)-bisabolol 1 (65 % a partir do óleo essencial).

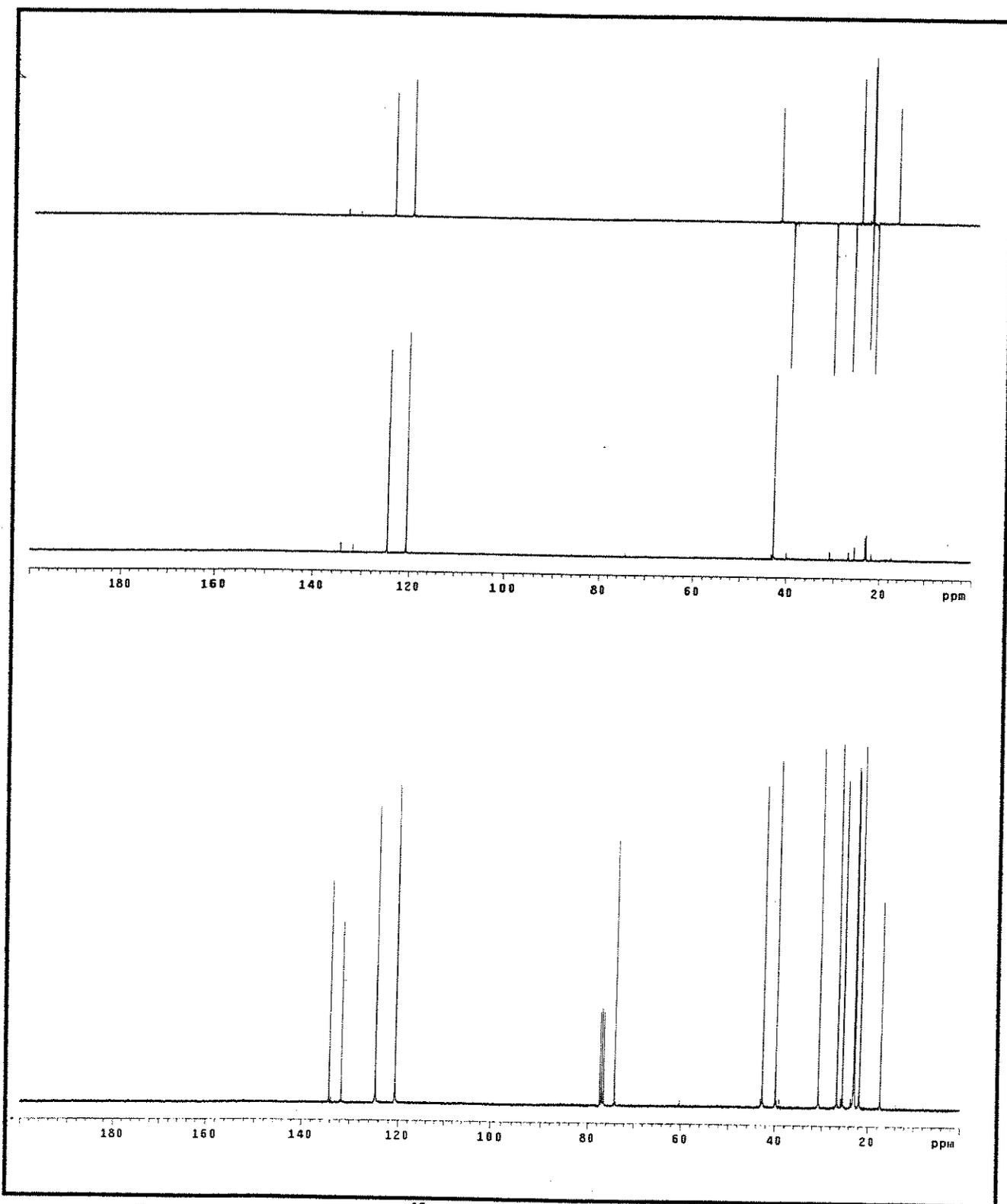
$[\alpha]_D = -54,4$  (puro)

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.78)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,08 (s, 3H, H-7'); 1,20-1,35 (m, 1H, H-5); 1,44-1,58 (m, 3H, H-2', H-4); 1,60 (s, 3H, H-8'); 1,63 (s, 3H, H-7); 1,66 (s, 3H, H-6'); 1,74-1,88 (m, 2H, H-3); 1,90-2,10 (m, 5H, H-3', 5, 6); 5,11 (t, J=1,5 Hz, 1H, H-4'); 5,35 (s.l., 1H, H-2).

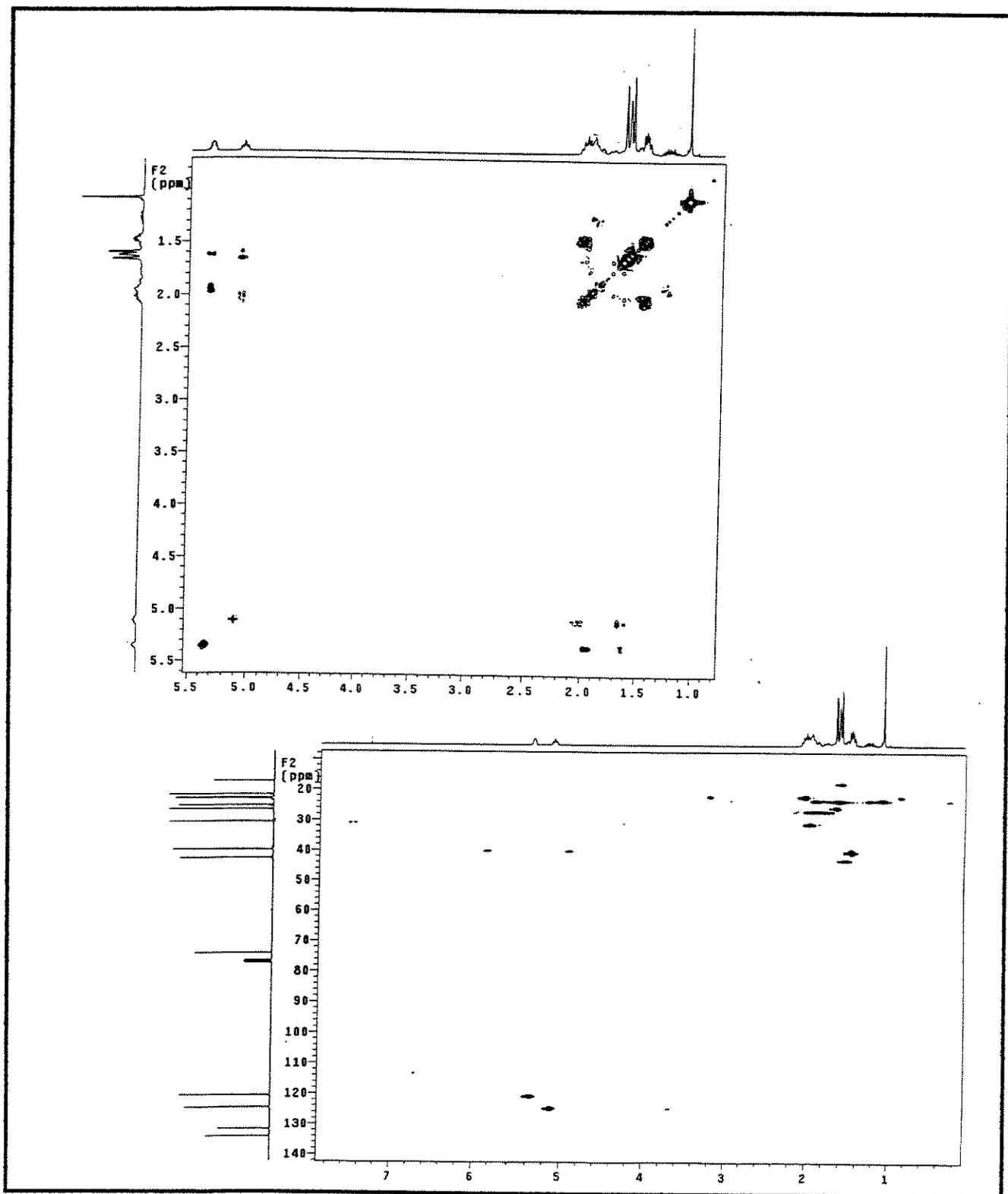
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.79)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17,5 (C-8'); 21,8 (C-3'); 22,9 (C-7); 23,0 (C-5); 23,1 (C-7'); 25,4 (C-6'); 26,7 (C-3); 30,8 (C-6); 39,9 (C-2'); 42,7 (C-4); 74,2 (C-1'); 120,6 (C-2); 124,7 (C-4'); 131,7 (C-5'); 134,2 (C-1).



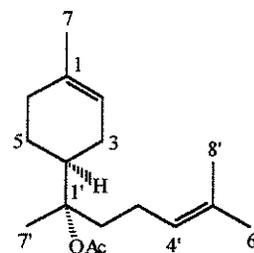
E.78: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1



E.79: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1



E.80 e 81: Espectros bidimensionais de COSY e HETCOR do  $\alpha$ -(-)-bisabolol 1

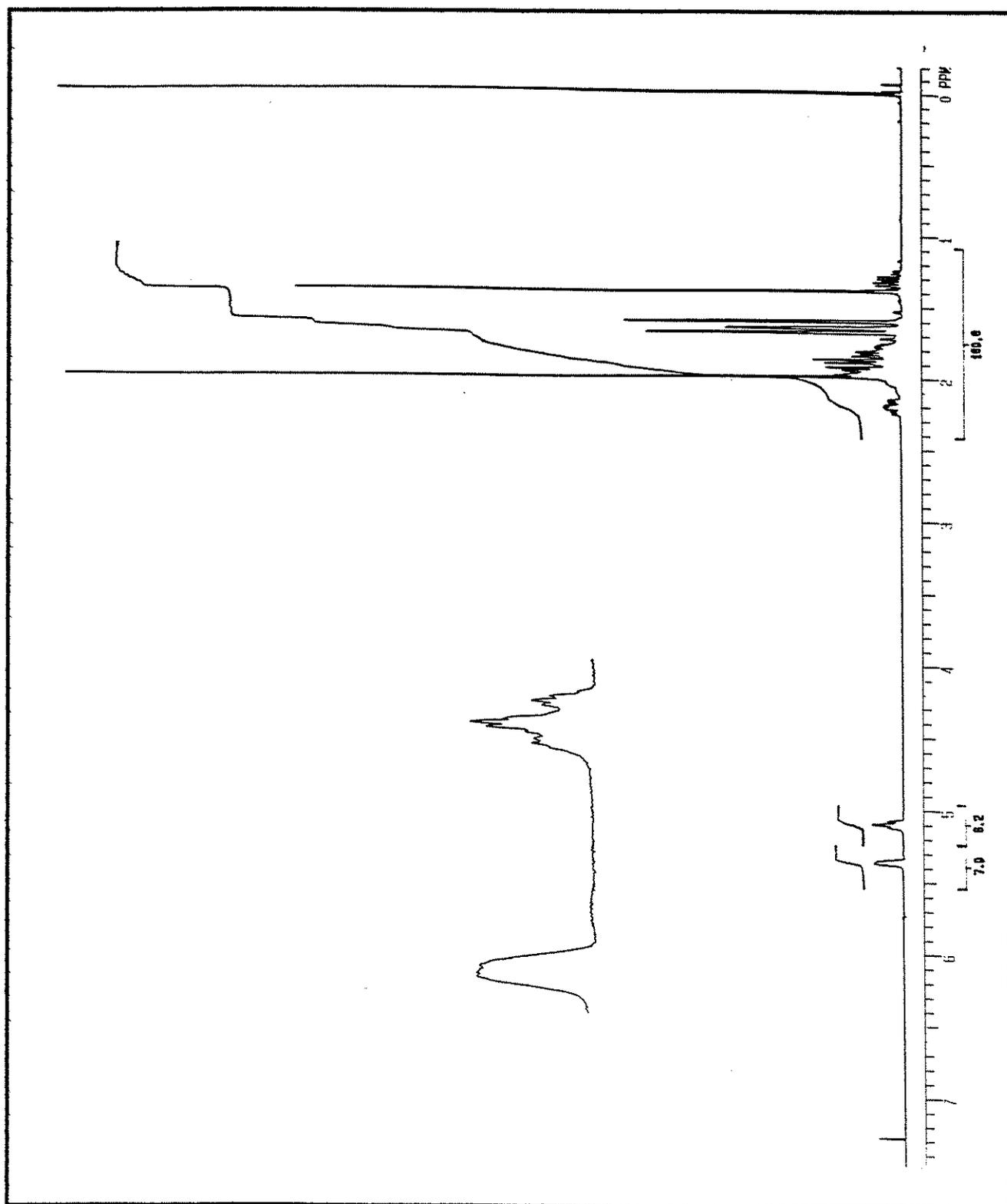
**(4S, 1'S)-4- (1'O-acetil-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-1-metil-1-cicloexeno 45a**C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

P.M.= 264

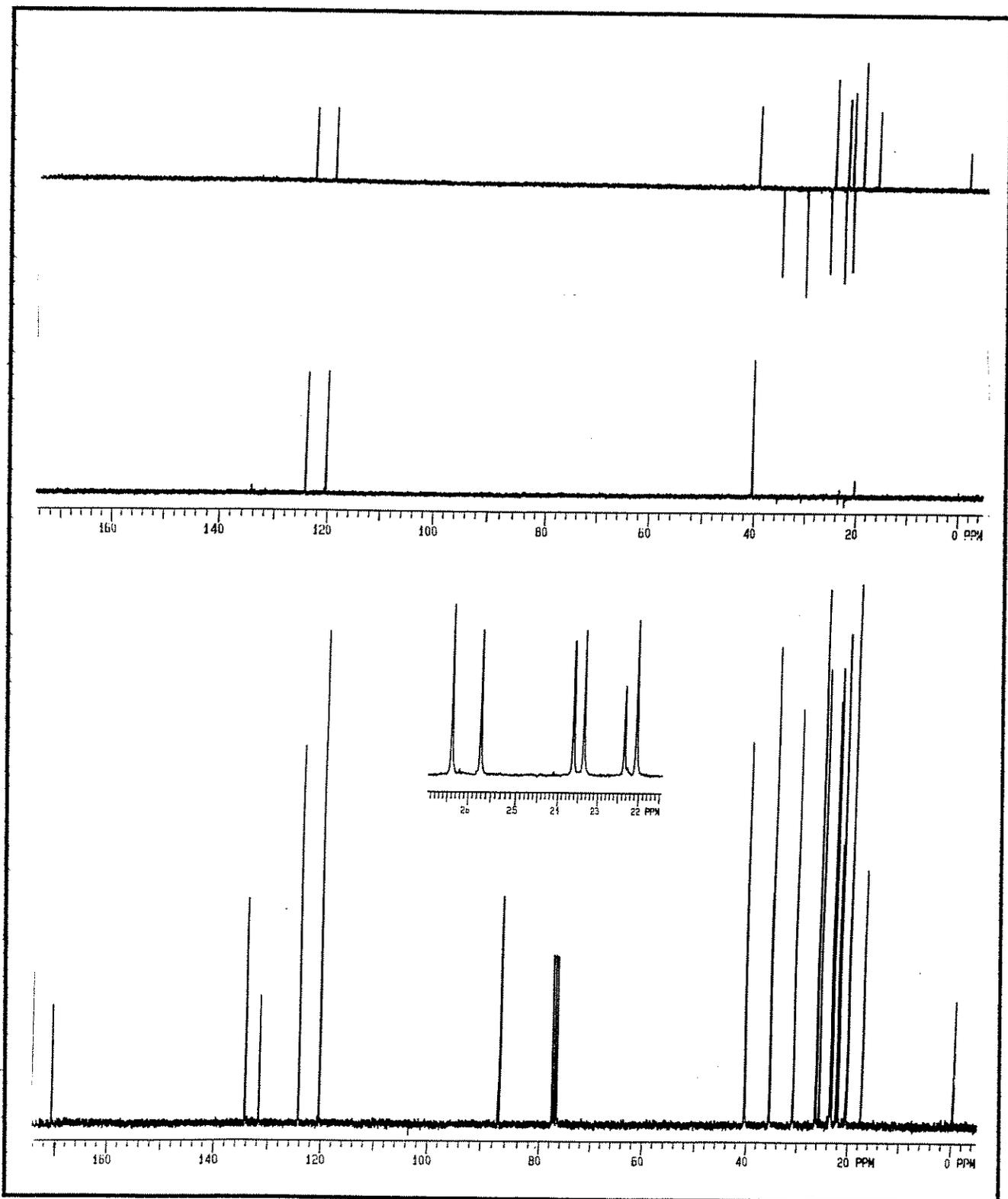
À uma solução de bisabolol 1 (1,00g, 4,5 mmol) em diclorometano, foi adicionado anidrido acético (0,8 ml, 8,1 mmol), trietilamina (0,8 ml, 5,4 mmol) e dimetilamino piridínio – DMAP- (cat.). A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação por dois dias. Extração de maneira usual e purificação do resíduo por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 5%) forneceu o produto acetilado **45a** em 85 % de rendimento (1,00g)

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E. 82)** ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29-1,35 (m, 1H, H-2'); 1,39 (s, 3H, H-7'); 1,58 (s, 3H, H-6'); 1,64 (s, 3H, H-7); 1,67 (s, 3H, H-8'); 1,75-1,98 (m, 9H, H-3,4,5,6,10'); 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac); 2,01-2,21 (m, 1H, H-2'), 5,10 (t, J= 1,5Hz, H-4'); 5,36 (s.l., 1H, H-2).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E. 83)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,6 (C-8'); 20,5 (CH<sub>3</sub>-Ac); 22,1 (C-5); 22,4 (C-7); 23,4 (C-7'); 23,6 (C-3'); 25,7 (C-6'); 26,4 (C-3); 31,0 (C-6); 35,5 (C-2'); 40,4 (C-4); 87,1 (C-1'); 120,5 (C-2); 124,3 (C-4'); 131,8 (C-5'); 134,4 (C-1); 170,7 (C=O)



E.82: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bisabolol protegido 45a



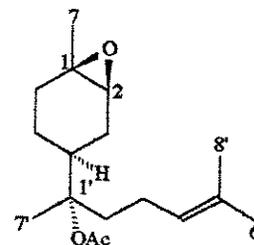
**E.83: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bisabolol protegido 45a**

### Tentativas de oxidação alílica do $\alpha$ -bisabolol 1 e de seu derivado O-acetil 45a

a-) À uma solução de anidrido acético (0,47 ml, 5,0 mmol) e ácido acético (1,10 ml, 19,0 mmol) em benzeno à 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o trióxido de cromo (0,21g, 1,90 mmol), em pequenas porções, sob constante agitação. Após 15 minutos nesta temperatura o acetato bisabolol **45a** (0,10 g, 0,38 mmol) em benzeno foi adicionado gota a gota. A temperatura foi elevada à ambiente e mantida por 3 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída com água, neutralizada com solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com éter. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Purificação do resíduo bruto por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) forneceu o material de partida recuperado.

b-) O mesmo procedimento da item a foi repetido, partindo-se do acetato de bisabolol **45a** (0,10 g, 0,38 mmol) e utilizando 7 eq., de trióxido de cromo (0,25 g, 2,70 mmol). Purificação do resíduo bruto por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 15%) forneceu os epóxidos **50a** e **51a** em 8 e 24% de rendimento, respectivamente (0,008 g e 0,027 g) além do material de partida recuperado . (0,020g).

**(1R, 2S, 4S, 1'S)-4-(1'-O-acetil-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-1,2-epoxi-1-metilcicloexano 50a**

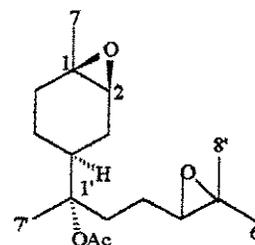


$C_{17}H_{28}O_3$

P.M = 280

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.84)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,31 (s, 3H, H-7); 1,34 (s, 3H, H-7'); 1,61 (s, 3H, H-8'); 1,63-1,67 (m, 3H, H-2',H-4); 1,68 (s, 3H, H-6'); 1,70-1,98 (m, 8H, H-3,3',5,6); 1,99 (s, 3H,  $CH_3$ -Ac); 2,99 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H, H-2); 5,09 (t,  $J=1,5$ Hz, 1H, H-4').

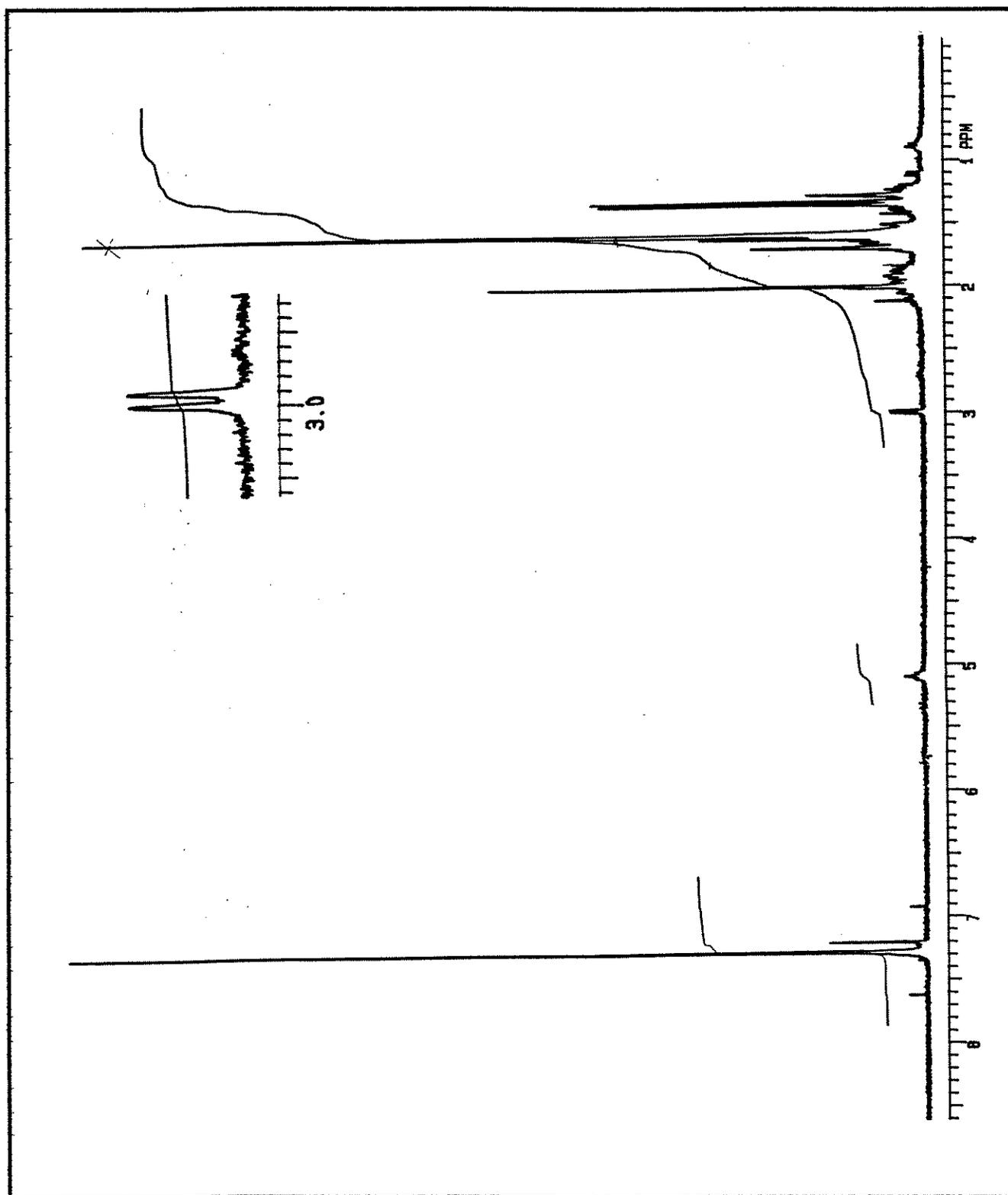
**(1R, 2S, 4S, 1'S)-4-(1'O-acetil-4',5'-epoxi-1',5'-dimetil-4'-hexil)-1,2-epoxi-1-metilcicloexano 51a**



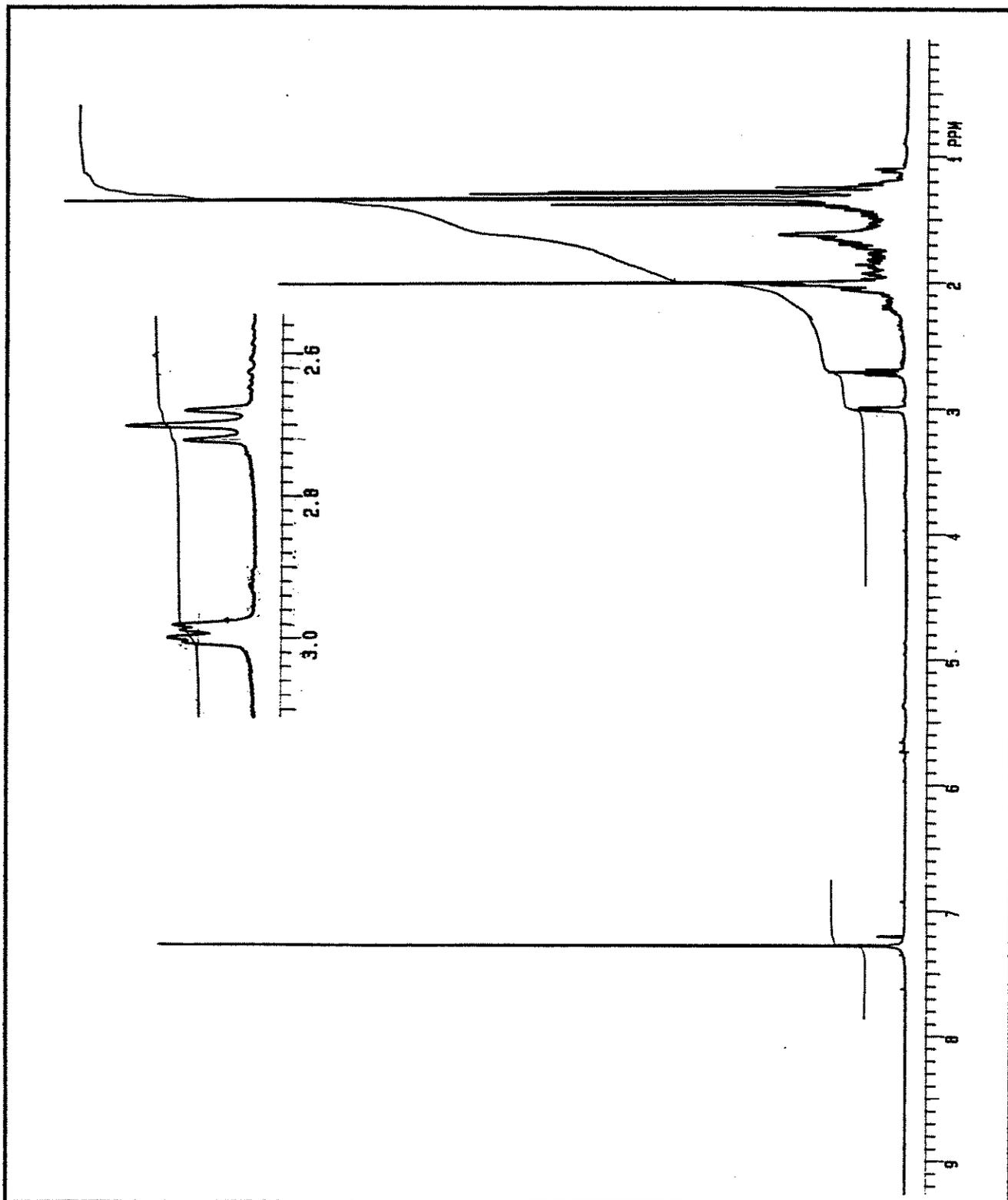
$C_{17}H_{28}O_4$

P.M. = 296

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.85)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,27 (s, 3H, H-8'); 1,28 (s, 3H, H-6'); 1,33 (s, 3H, H-7); 1,36 9s, 3H, H-7'); 1,59-1,97 (m, 11H, H-3,4,5,6,2',3'); 1,99 (s, 3H,  $CH_3$ -Ac); 2,70 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H, H-4'); 2,99 (d.d.,  $J=5,1, 2,1$  Hz, H-2).



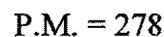
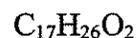
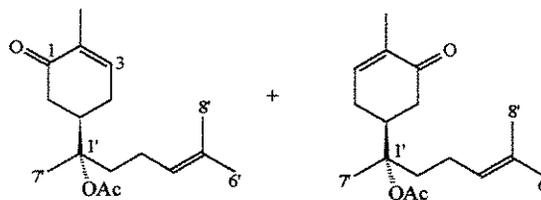
E.84: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do epoxi acetato do bisabolol 50a



E.85: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diepoxi acetato do bisabolol 51a

c-) O procedimento do **item a** foi repetido, partindo-se do acetato bisabolol **45a** (0,10 g, 0,38 mmol) só que utilizando 10eq. de trióxido de cromo (0,38 g, 3,8 mmol). Purificação do resíduo bruto por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu a cetona alílica **46a** como uma mistura de epímeros 1:1 em 32% de rendimento. (0,027 g), considerando 0,30 g do material de partida recuperado.

**(1'S)-5-(1'-O-acetil-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-2-metil-2-ciclohexen-1-ona 46a**

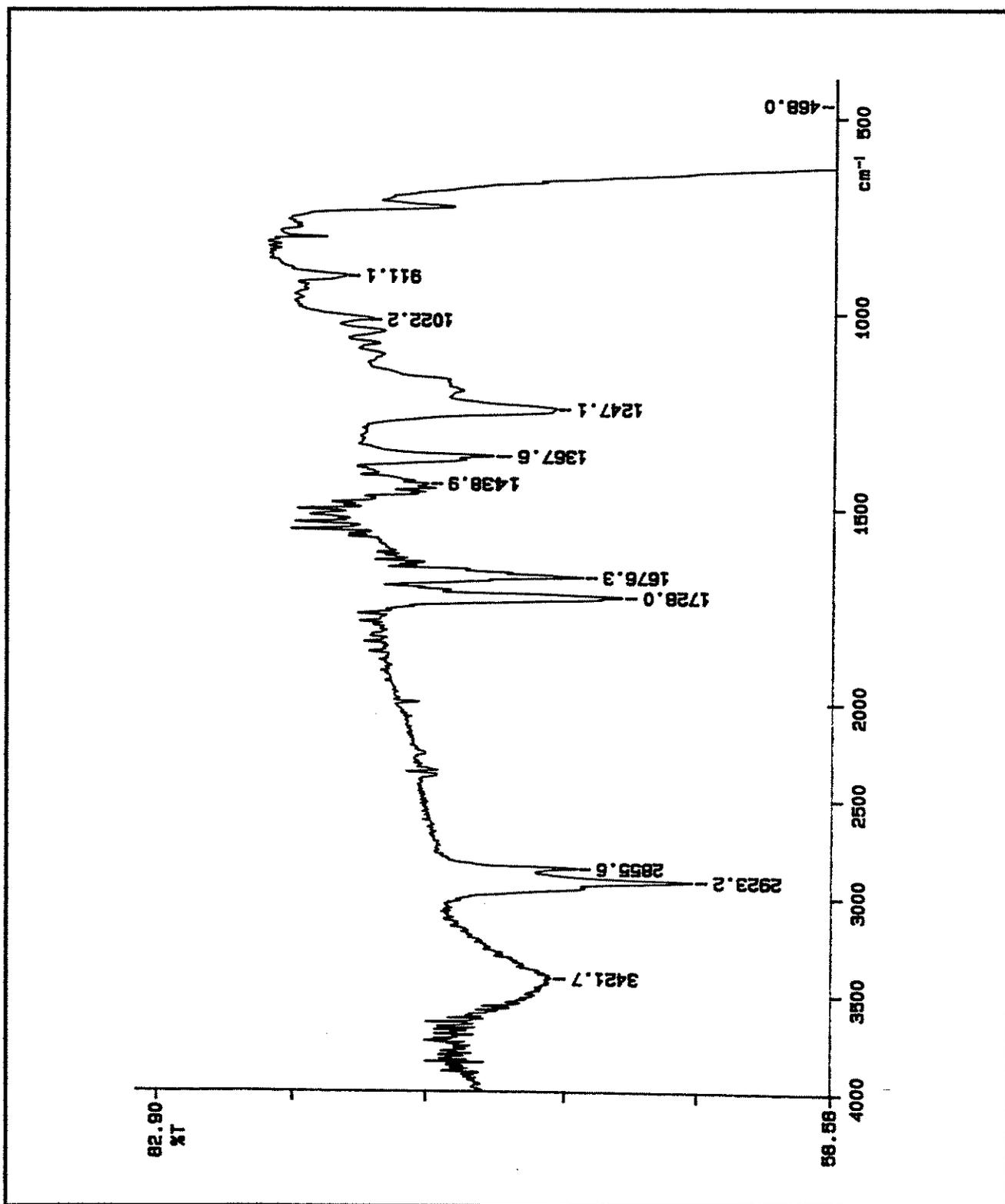


**I.V. (E.86)** (filme)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1728 (C=O, éster); 1676 (C=O)

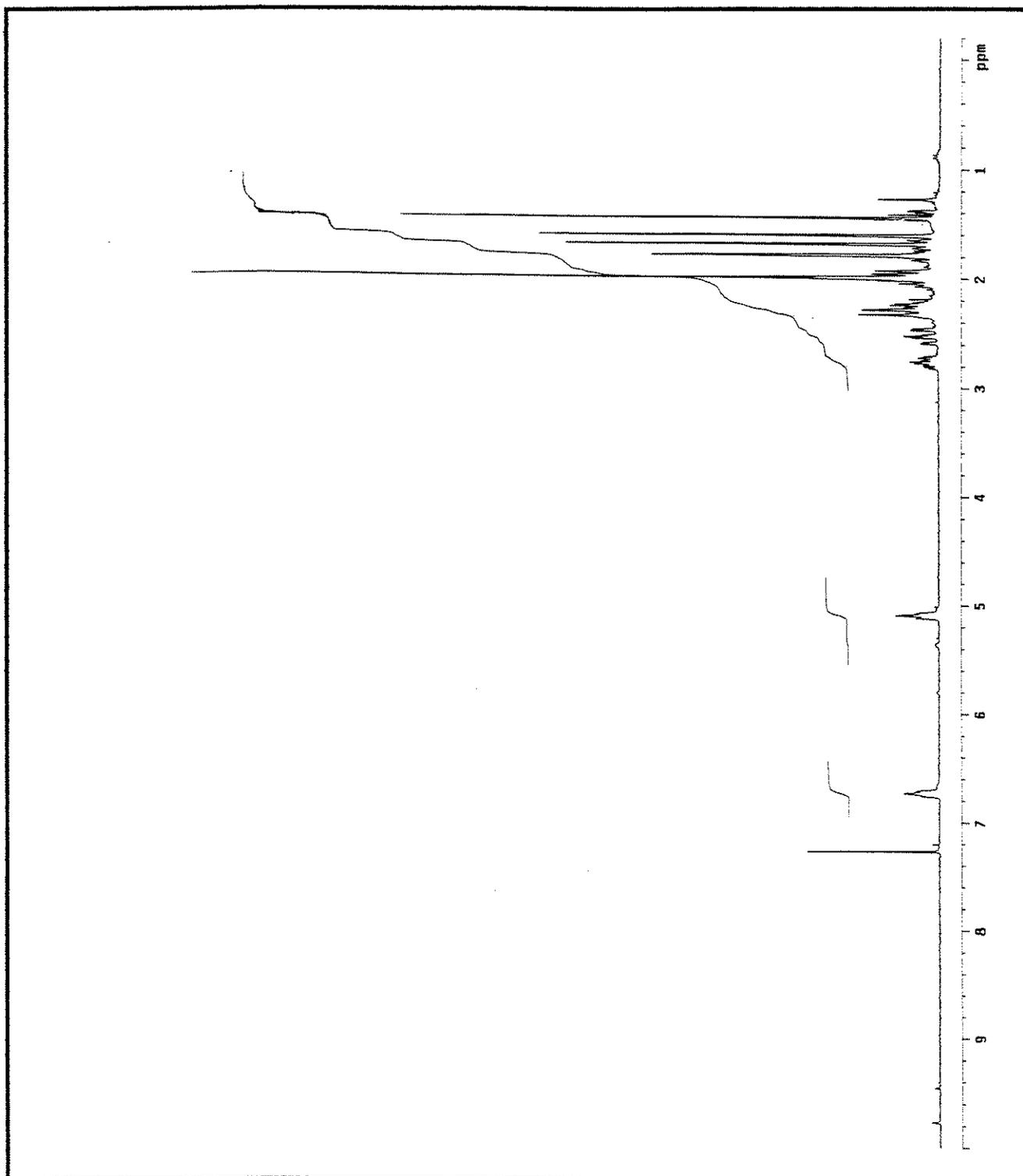
**R.M.N<sup>1</sup>H (E. 87)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,43 (s, 2x3H, H-7'); 1,59 (s, 2x3H, H- 8'); 1,68 (s, 3H, H-6'); 1,78 (s, 3H, H-7); 1,91-1,98 (m, 4H, H-2' e H-3'); 1,99 e 2,00 (2xs, 2x3H, CH<sub>3</sub>-Ac); 2,21-2,32 (m, 3H, H-4, H-6); 2,44-2,58 (m, 1H, H-6); 2,71-2,80 (m, 1H, H-5); 5,10 9s.l., 1H, H-4'); 6,75 (s.l., 1H, H-3).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.88)** (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15,3 (C-7); 17,4 (C-8'); 20,5 e 20,7 (C-7'); 21,3 e 21,9 (2xC-3'); 22,0 (C-Ac); 25,4 (C-6'); 26,7 e 26,8 (2xC-4); 35,1 (C-6); 38,9 e 39,1 (2xC-2'); 41,3 e 41,5 (C-5); 85,0 e 85,2 (2xC-1'); 123,6 (C-4'); 132,3 (C-5'); 135,5 e 135,7 (2xC-2); 144,5 e 145,0 (C-3); 170,5 (C-Ac); 199,8 e 200,2 (C-1).

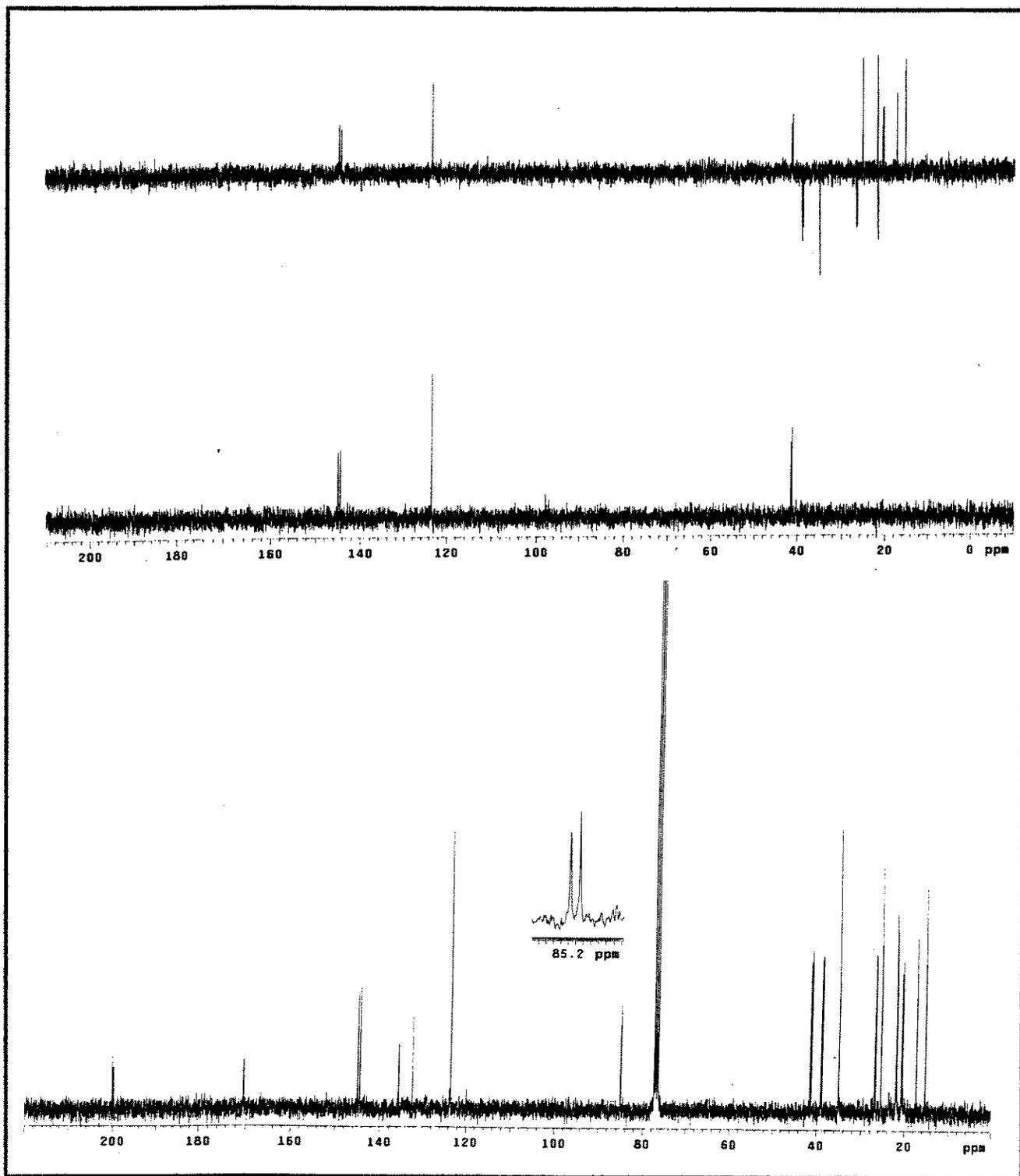
**E.M. (E.89)** 218 (M<sup>+</sup>-HOAc, 1%); 109 ( 100%)



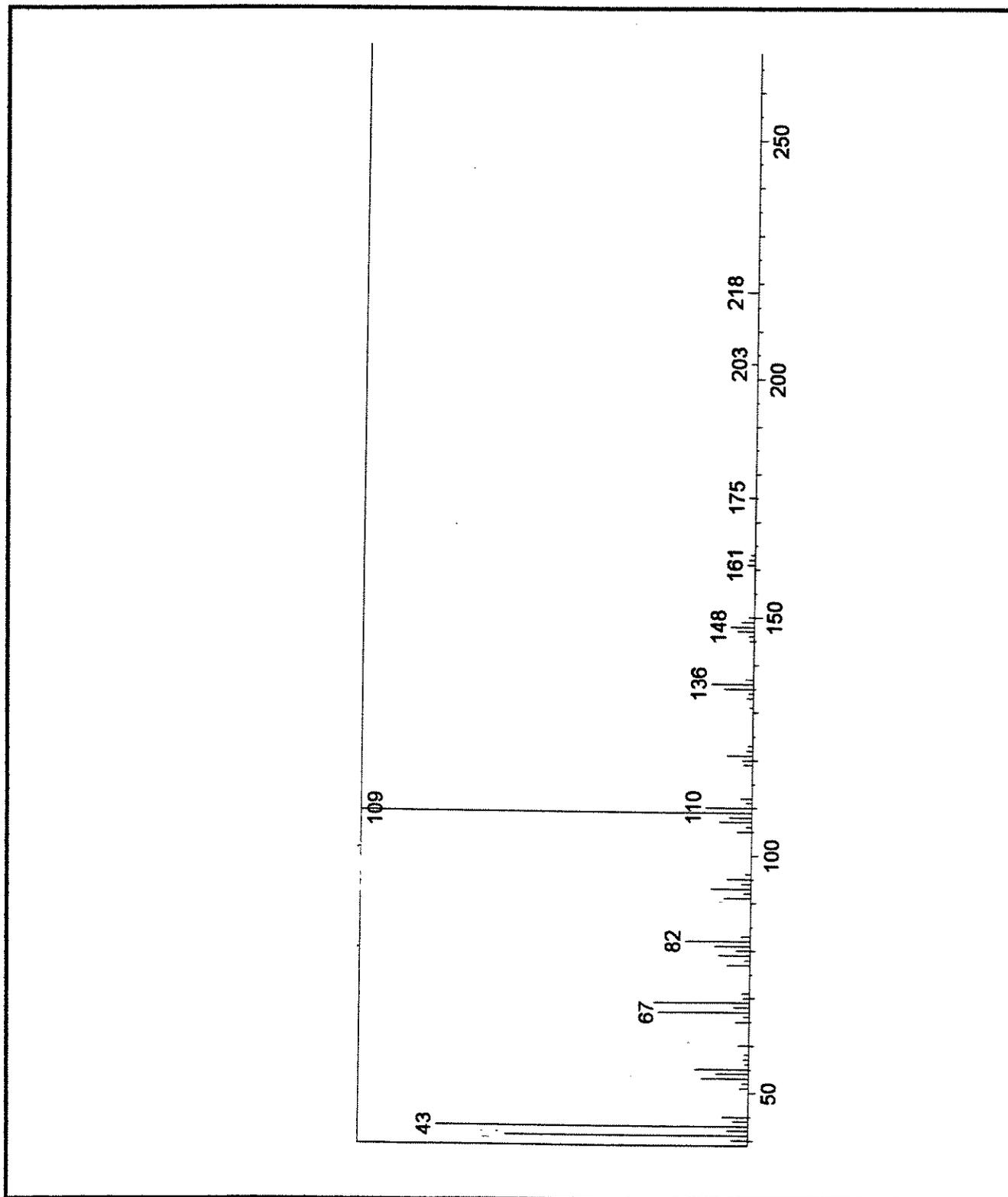
E.86: Espectro de Infra-Vermelho do derivado acetilado cetona  $\alpha,\beta$  insaturada 46a



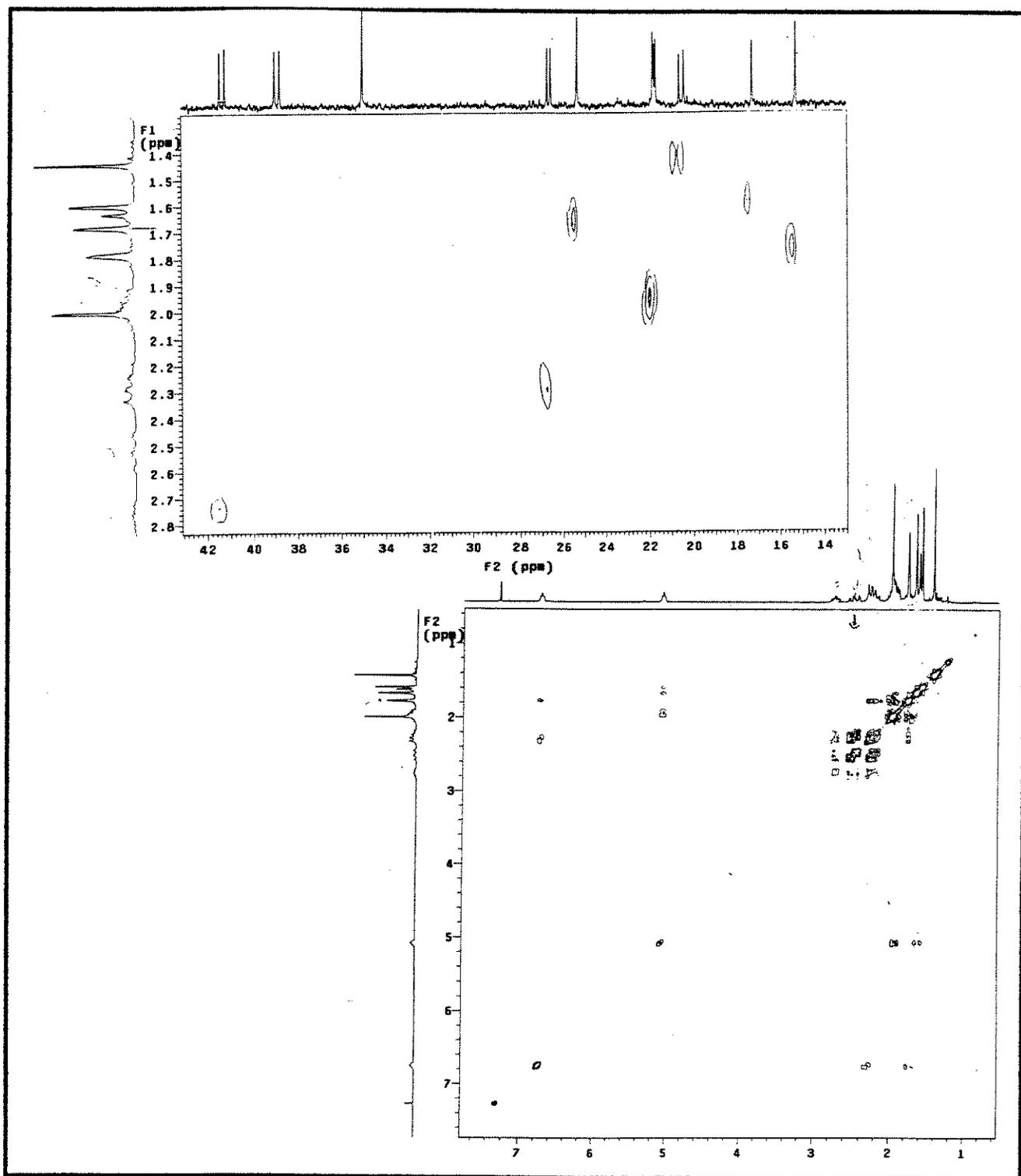
**E.87: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado acetilado cetona  $\alpha,\beta$  insaturada 46a**



**E.88: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado acetilado cetona  $\alpha,\beta$  insaturada 46a**



E.89: Espectro de Massa do derivado acetilado cetona  $\alpha,\beta$  insaturada 46a



**E.90 e 91: Espectros bidimensionais de COSY e HETCOR do derivado acetilado cetona  $\alpha,\beta$  insaturada 46a**

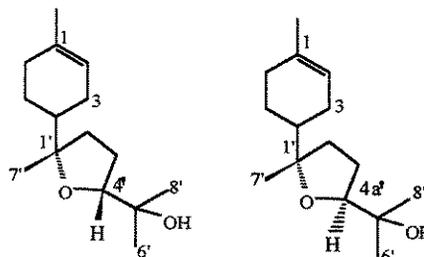
d-) À uma solução de trióxido de cromo VI (12,5 mg, 0,13 mmol) em diclorometano foi adicionado hidroperóxido de *t*-butila 70% (0,17 ml, 1,75 mmol), e em seguida o acetato bisabolol **45a** (0,070 g, 0,26 mmol). a reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação por 7 horas. Após este tempo, o resíduo foi filtrado em coluna de florisil, lavado com éter etílico e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 20%) fornecendo o epóxido **47** em 15% de rendimento. ( 11,3 mg)

e) O mesmo procedimento do item anterior foi feito partindo-se do acetato bisabolol **45a** (0,05 g, 0,20 mmol) só que utilizando cromato de *t*-butila (0,7 ml). O resíduo após purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu os dois epóxidos **50a** e **51a** em 15 e 25% respectivamente. (8,0 mg e 14,0 mg).

f-) À uma solução de bisabolol **1** (0,05g, 0,23 mmol) em benzeno e celite ( 0,20 g) à 10°C sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi adicionado dicromato de piridínio [PDC] (0,17 g, 0,46 mmol) seguida pela adição de hidroperóxido de *t*-butila 70% ( 0,04 ml, 0,46 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 5 horas. Após este tempo, foi adicionado éter e a reação foi filtrada em celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica (éter de petróleo/ acetato de etila 15% ). A fração menos polar forneceu o material de partida recuperado (0,02 g) seguida pelo epóxido **50a** em 10 % de rendimento. ( 5,0 mg).

g-) À uma solução do bisabolol (0,10 g, 0,45 mmol) em benzeno sob atmosfera de argônio e agitação constante, à temperatura ambiente, foi adicionado clorocromato de piridinium [PCC] (0,49 g, 2,3 mmol). A reação foi mantida em refluxo por 8 horas. Após este tempo o meio reacional foi filtrado em coluna de florisil e lavada várias vezes com éter etílico. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e purificação do resíduo bruto em coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) forneceu numa fração menos polar o material de partida recuperado (5,2 mg), em seguida o produto ciclizado **52** como uma mistura de epímeros 1:1 em 70 % de rendimento(0,071 g) e numa fração mais polar a lactona **53** em 12 % de rendimento (0,010 g).

**(4S)-(1'S)-4-(1',4'-anidro-1',5'-dimetil-5'-hidroxi)-1-metil-1-cicloexeno 52**

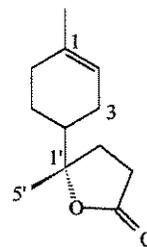


$C_{15}H_{26}O_2$

P.M. = 238

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.92)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,11 e 1,12 (2xs, 2x 3H, H-6', H-8'); 1,21 (s, 2x3H, H-7'); 1,25-1,30 (m, 2x2H, H-2'); 1,56-1,57 (m, 2x1H, H-4); 1,58-1,59 (m, 2x1H, H-3); 1,65 (s, 2x3H, H-7); 1,72-1,98 (m, 2x7H, H-3, H-5, H-6, H-3'); 3,69-3,76 (m, 1H, H-4'a); 3,78 (t,  $J=6,3$  Hz, 1H, H-4'); 5,38 (s.l., 2x1H, H-2).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.93)** (300 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22,0 (C-7'); 23,3 (C-7); 23,4 e 23,5 (C-8'); 24,0 e 24,2 (C-6'); 24,3 (2xC-5); 26,3 e 26,5 (C-3'); 27,0 e 27,4 (C-2'); 27,3 e 27,7 (C-7'); 30,8 e 30,9 (C-6); 35,2 e 35,6 (C-3); 43,8 e 43,9 (C-4); 70,4 e 71,5 (C-5'); 83,9(C-4'a) e 85,9 (C-4'); 85,1 e 85,2 (C-1'); 120,5 e 120,6 (C-2); 134,2 (2xC-1)

**(4-metil-3-cicloexenil)- $\gamma$ -valerolactona 53**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

P.M = 194

Obs: Numeração dada ao composto 53, segue a numeração do bisabolol 1

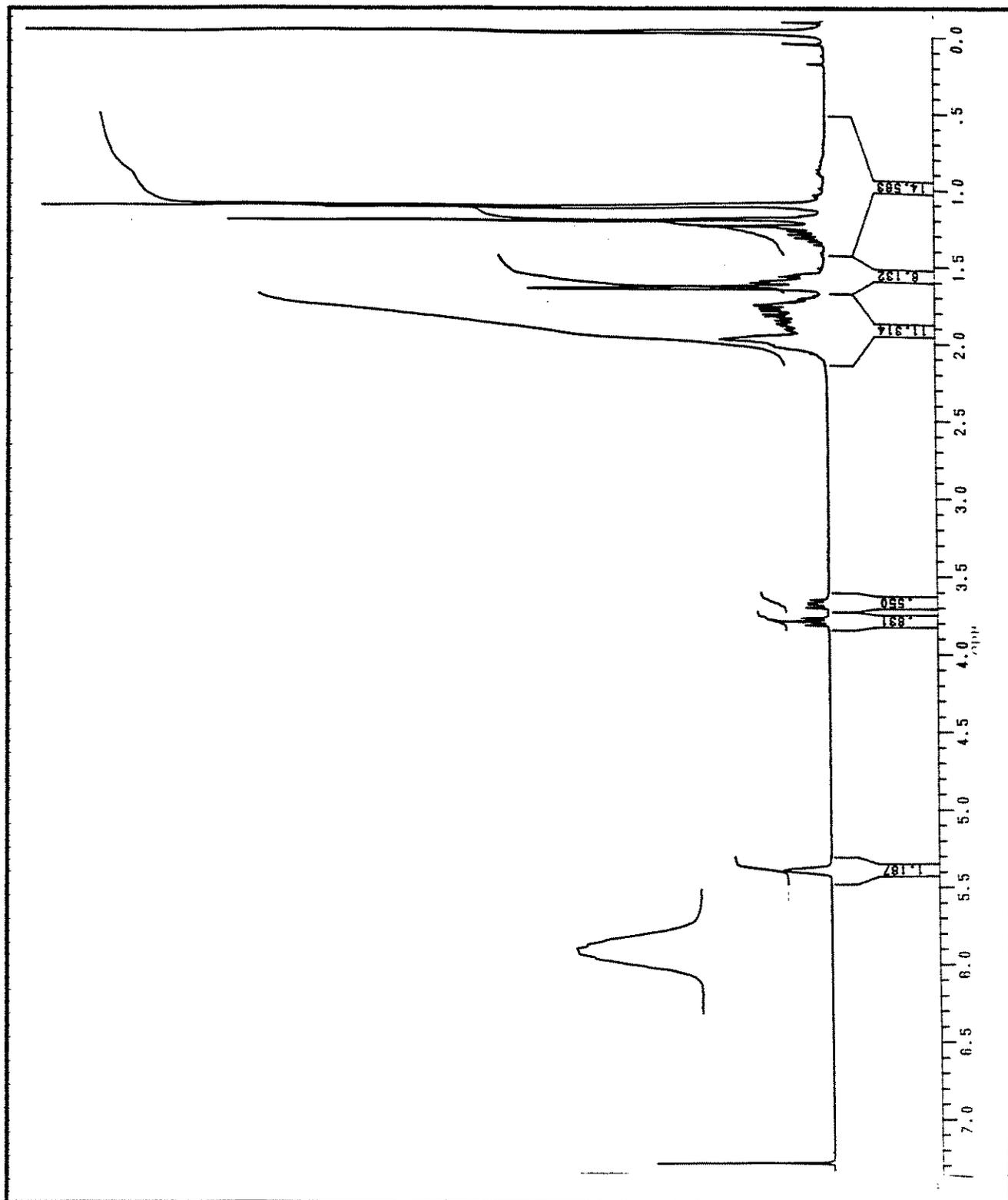
$[\alpha]_D = -27,8$  (c.92,0, CHCl<sub>3</sub>)

I.V. (E.96)  $\nu$  (filme) cm<sup>-1</sup> : 1769,1 (C=O)

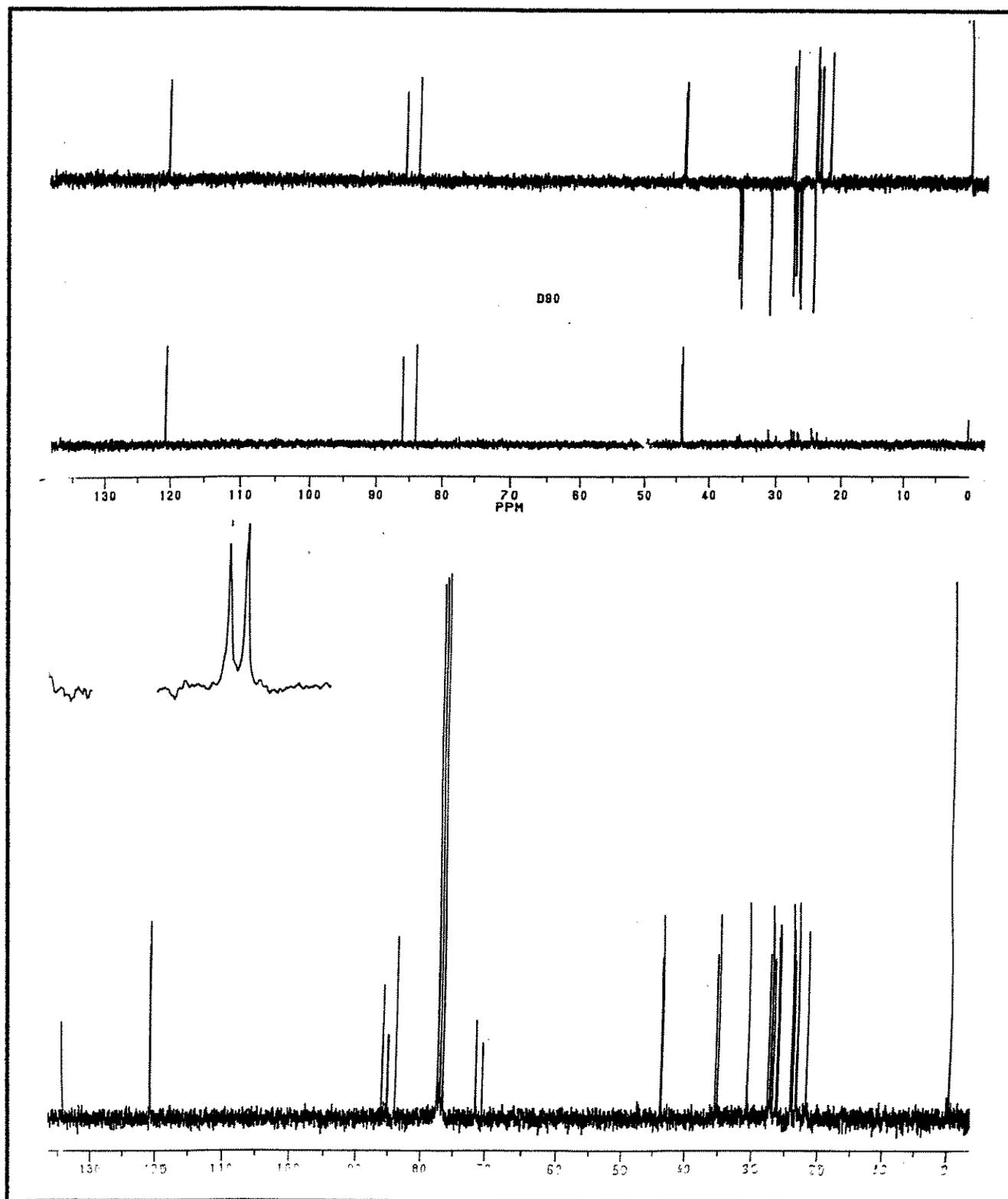
R.M.N.<sup>1</sup>H (E.97) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,34 (s, 3H, H-5'); 1,35-1,40 (m, 1H, H-2'); 1,63 (s.l., 1H, H-4); 1,66 (s, 3H, H-7); 1,78-1,84 (m, 2H, H-5); 1,92(d.d.d., J= 12,9, 10,0 e 4,5 Hz, 2H, H-6); 1,98-2,08 (m, 2H, H-3); 2,15 (d.t., J= 12,5, 9,5 Hz, 1H, H-2'); 2,55 (d.d.d., J= 18, 9,5, 4,5 Hz, 1H, H-3'); 2,65 (d.d.d., J= 18, 9,5, 9 Hz, 1H, H-3'); 5,37 (s.l., 1H, H-2).

R.M.N.<sup>13</sup>C (E.98) (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22,2 (C-7); 23,3 (C-5'); 23,7 (C-5); 26,2 (C-3); 29,1 (C-2'); 30,3 (C-6); 31,4 (C-3'); 43,4 (C-4); 89,1 (C-1'); 119,4 (C-2); 134,4 (C-1); 176,8 (C-4').

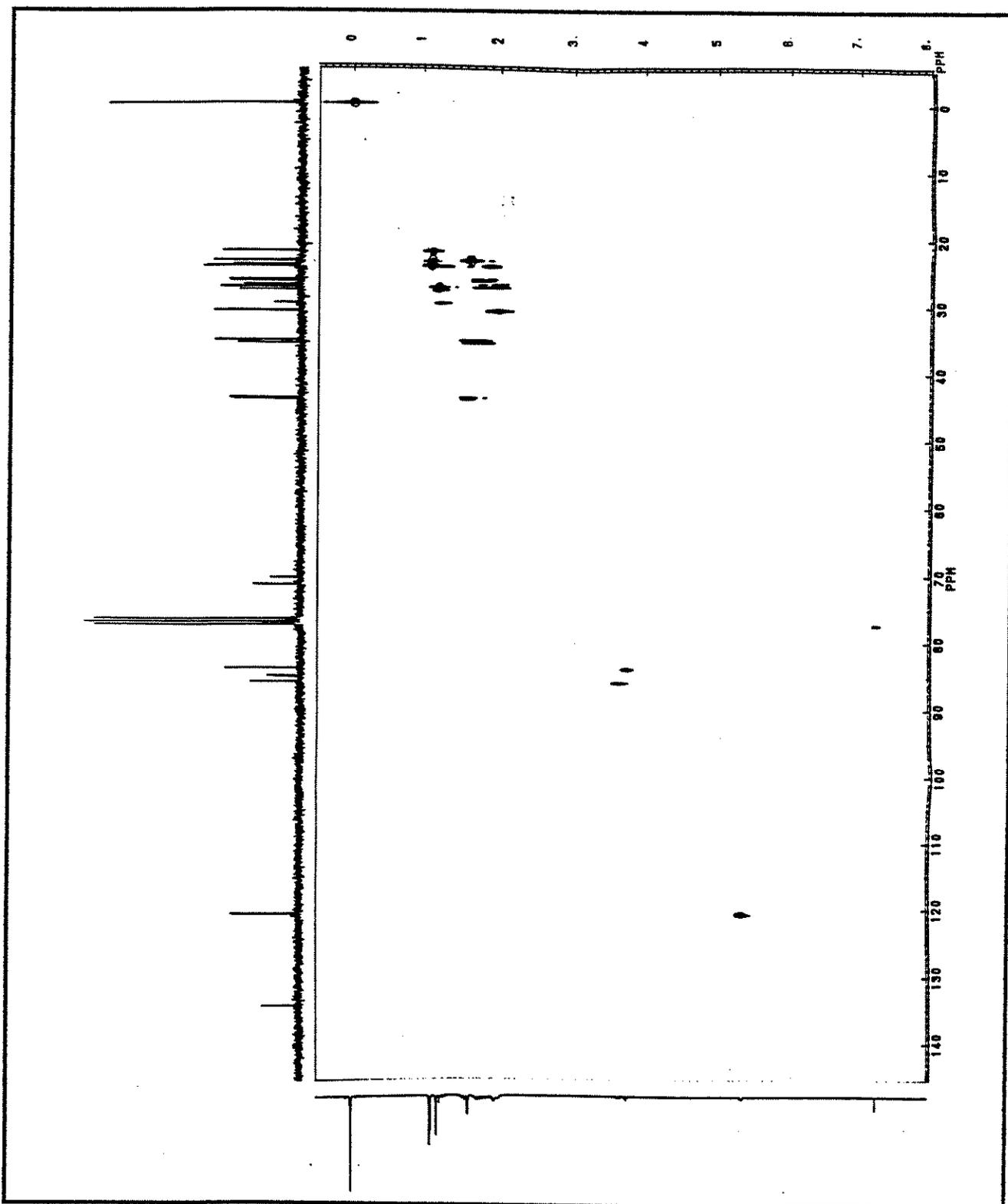
E.M. (E.99) (m/z) : 194 (M<sup>+</sup>, 5 %); 134 (M<sup>+</sup> -60, 3%); 43 (100%).



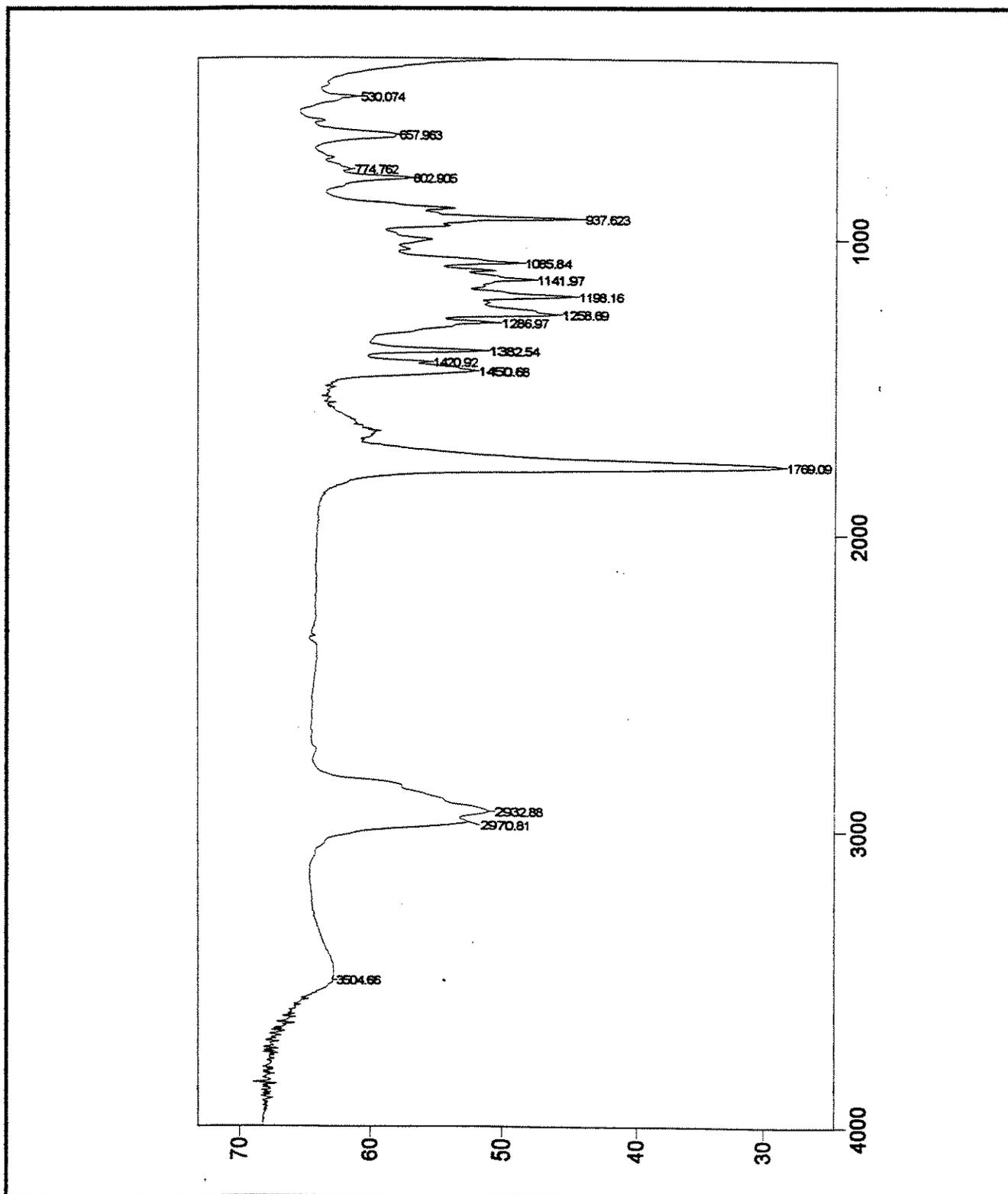
E.92: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tetraidrofurânico 52



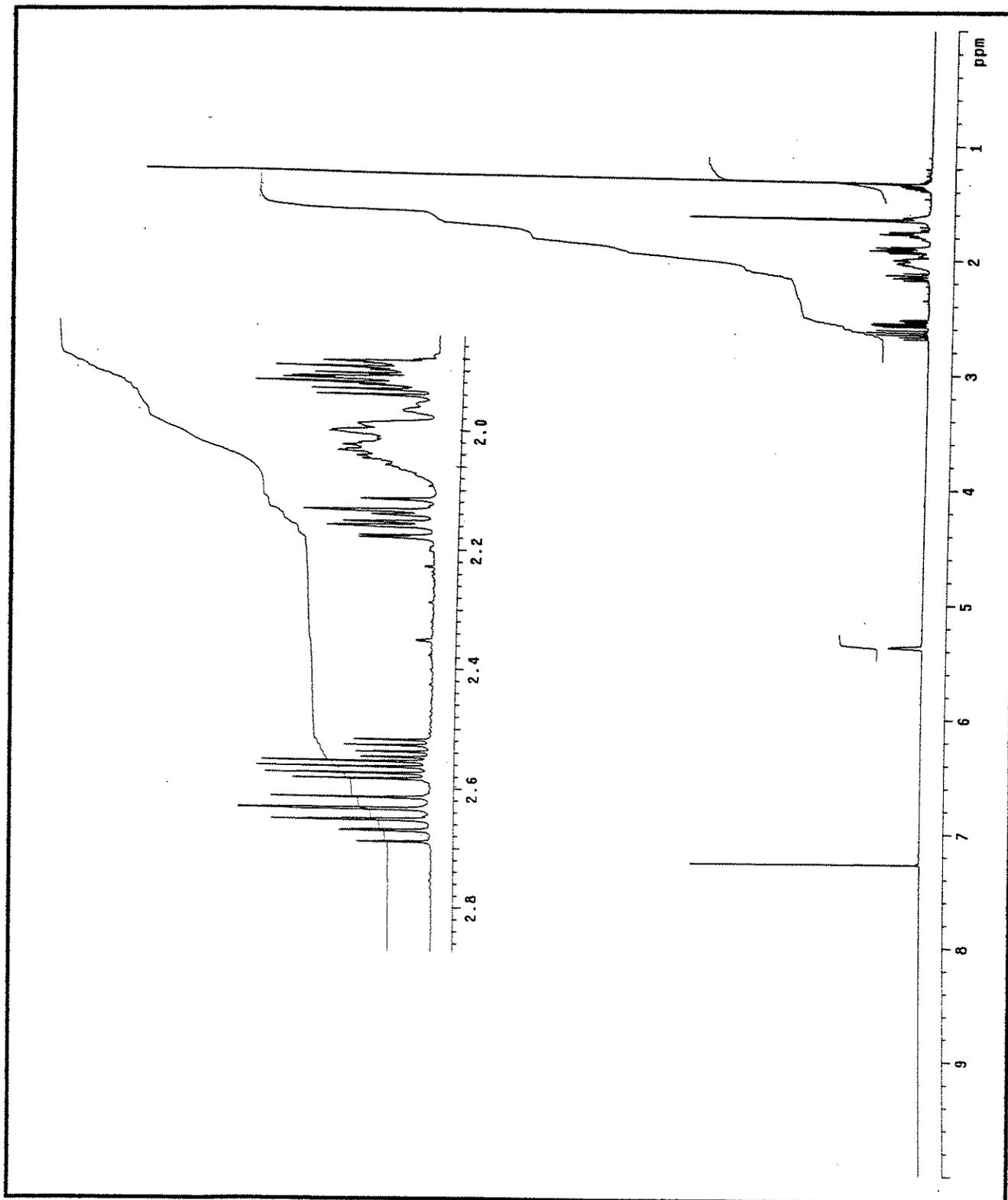
**E.93: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tetraidrofurânico 52**



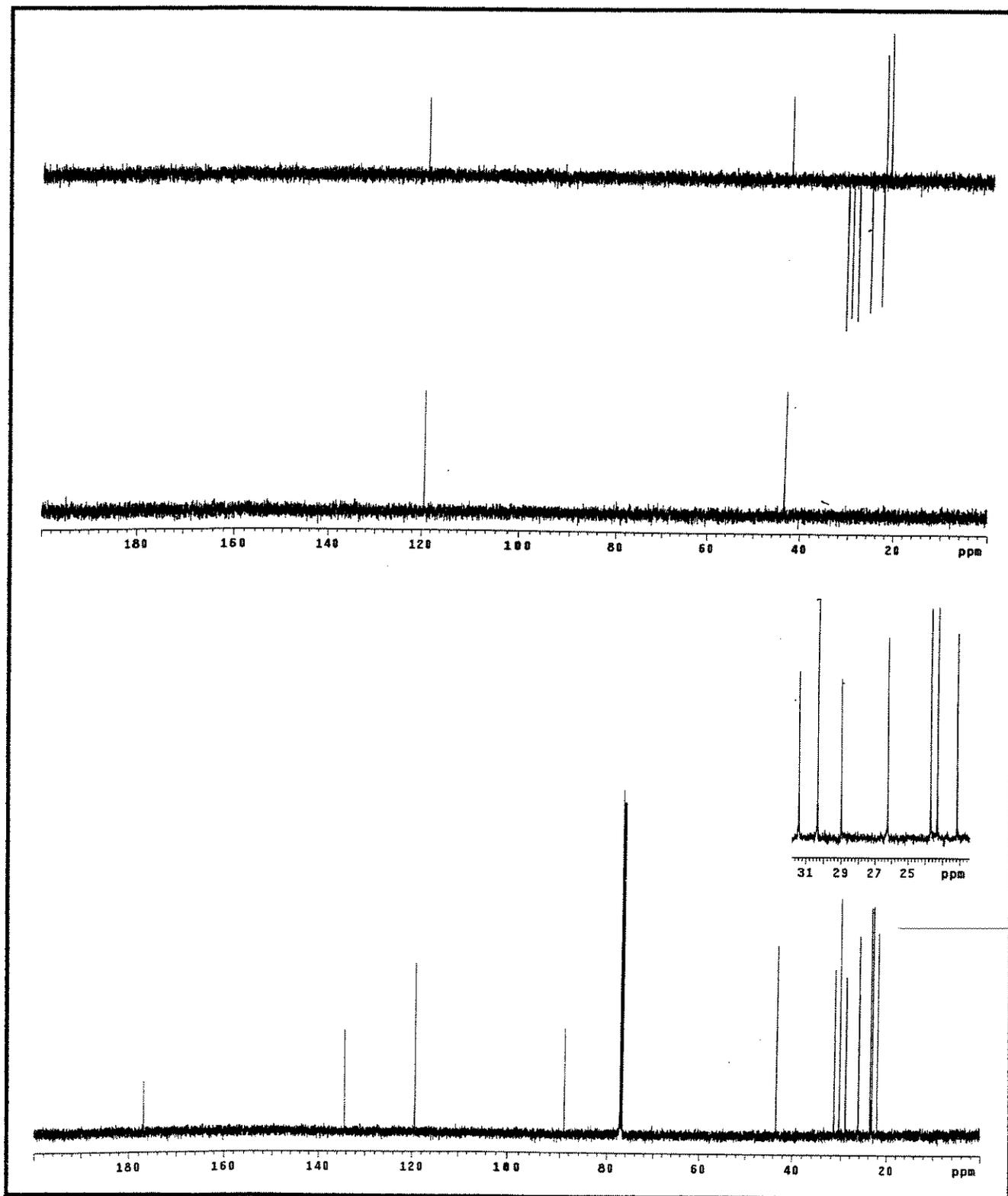
E.95: Espectro bidimensional HETCOR do derivado tetraidrofurânico 52



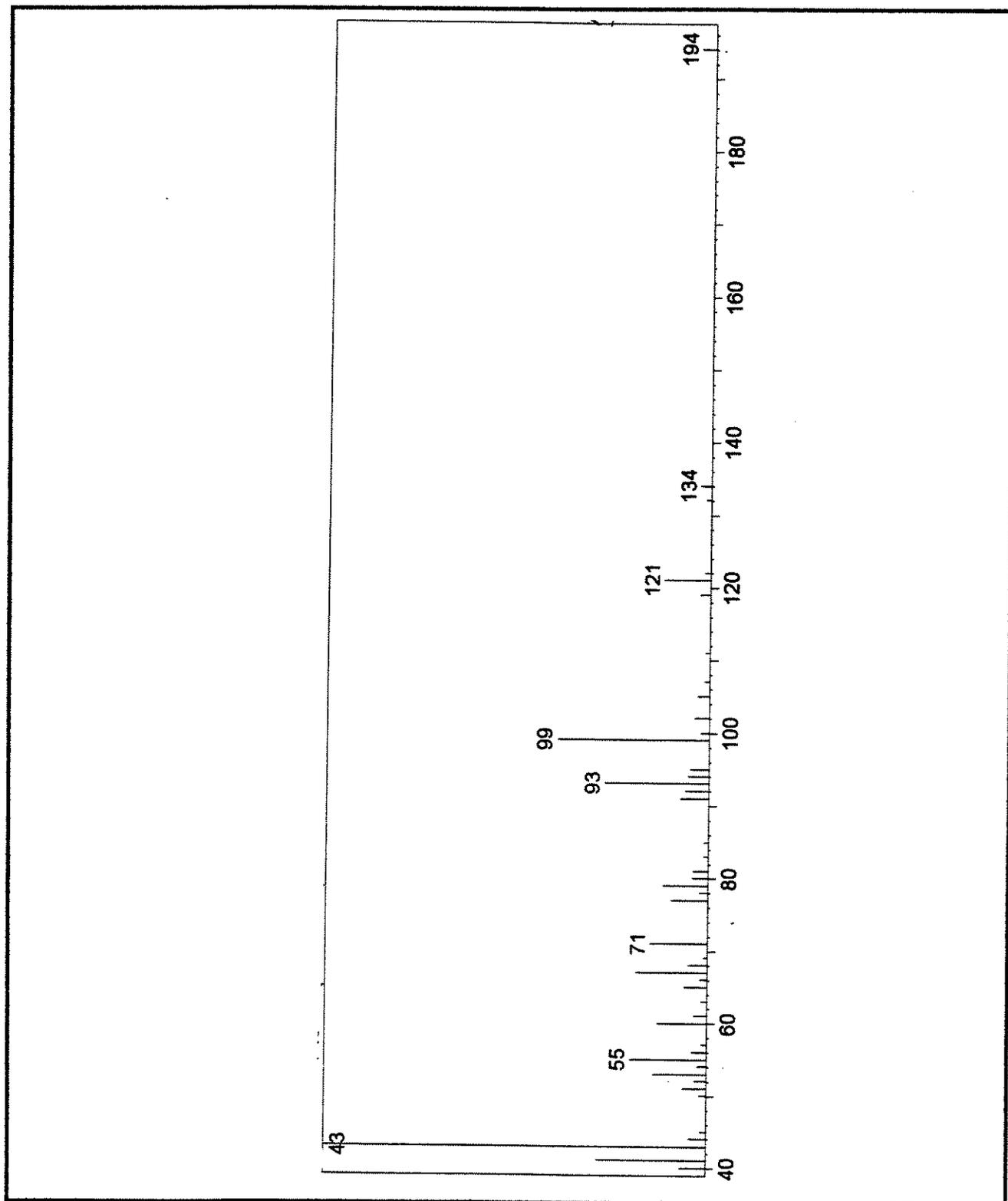
E.96: Espectro de Infra-Vermelho do derivado y valerolactona 53



E.97: Espectro de R.M.N. $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado y valerolactona 53



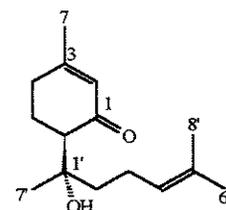
E.98: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125,7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado  $\gamma$  valerolactona 53



E.99: Espectro de massa do derivado  $\gamma$  valerolactona 53

h-) A uma solução de dimetil pirazol (1,56g , 16,2 mmol) em diclorometano à -20°C sob atmosfera de argônio e agitação constante foi adicionado o trióxido de cromo (1,62g, 16,2 mmol) em pequenas porções (formação do complexo vermelho escuro). Após 15 minutos foi adicionado o bisabolol **1** (0,30g , 1,35 mmol) e a temperatura do meio reacional foi elevada à temperatura ambiente e mantida por 20 horas. O meio reacional foi filtrado em coluna de florisil e lavado com éter etílico. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/ acetato de etila 20%) que forneceu como uma fração menos polar o material de partida recuperado (0,030 g). A segunda fração forneceu o produto ciclizado **53** em 10% de rendimento (0,023 g). As duas frações mais polares forneceram a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **5** em 21% de rendimento (0,062g) e o seu regioisômero **46** como uma mistura de epímeros em 31% de rendimento. (0,09 g).

**(1'S)-6-(1'-hidroxi-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-3-metil-2-cicloexen-1-ona** **5** (*epi*- hernandulcina )



$C_{15}H_{24}O_2$

P.M. = 236

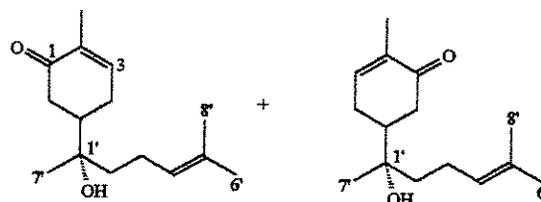
$[\alpha]_D = -127^\circ$  (c.0,8,  $CHCl_3$ )

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.100)** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,13 (s, 3H, H-7'); 1,32 (d.d.d.,  $J=13,6, 12,0, 5,5$  Hz, 1H, H-3'); 1,50 (t.d.,  $J=13,0, 4,5$  Hz, 1H, H-3'); 1,54 (s, 3H, H-6'); 1,60 (s, 3H, H-8'); 1,69 (t.d.,  $J=13,0, 5,0$  Hz, 1H, H-5); 1,89 (s, 3H, H-7); 1,93 ( d.d,  $J=13,0, 7,0$  Hz, 1H, H-2'); 1,99 (d.d.d.,  $J=12,5, 4,5, 2$  Hz, 1H, H-5); 2,14 (m, 1H, H-2'); 2,24 (d.d.d.,  $J=18,4, 5,0$  e  $2,5$  Hz, 1H, H-4); 2,29 (d.d,  $J = 14,0$  e  $4,5$  Hz, 1H, H-6); 2,31 (m, 1H, H-4); 4,98 (s.l., 1H, OH); 5,02 (s.l., 1H, H-4'); 5,79 (s, 1H, H-2).

**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.101)** (125,7 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,5 (C-8'); 22,1 (C-3'); 24,1 (C-7); 25,0 (C-5);

25,9 (C-7'); 25,7 (C-6'); 31,5 (C-4); 36,9 (C-2'); 55,6 (C-6); 74,4 (C-1'); 124,7 (C-4'); 127,4 (C-2); 131,4 (C-5'); 163,5 (C-3); 203,6 (C-1).

**(1'S)-5-(1'-hidroxi -1',5'-dimetil-4'-hexenil)-2-metil-2-cicloexen-1-ona 46**



$C_{15}H_{24}O_2$

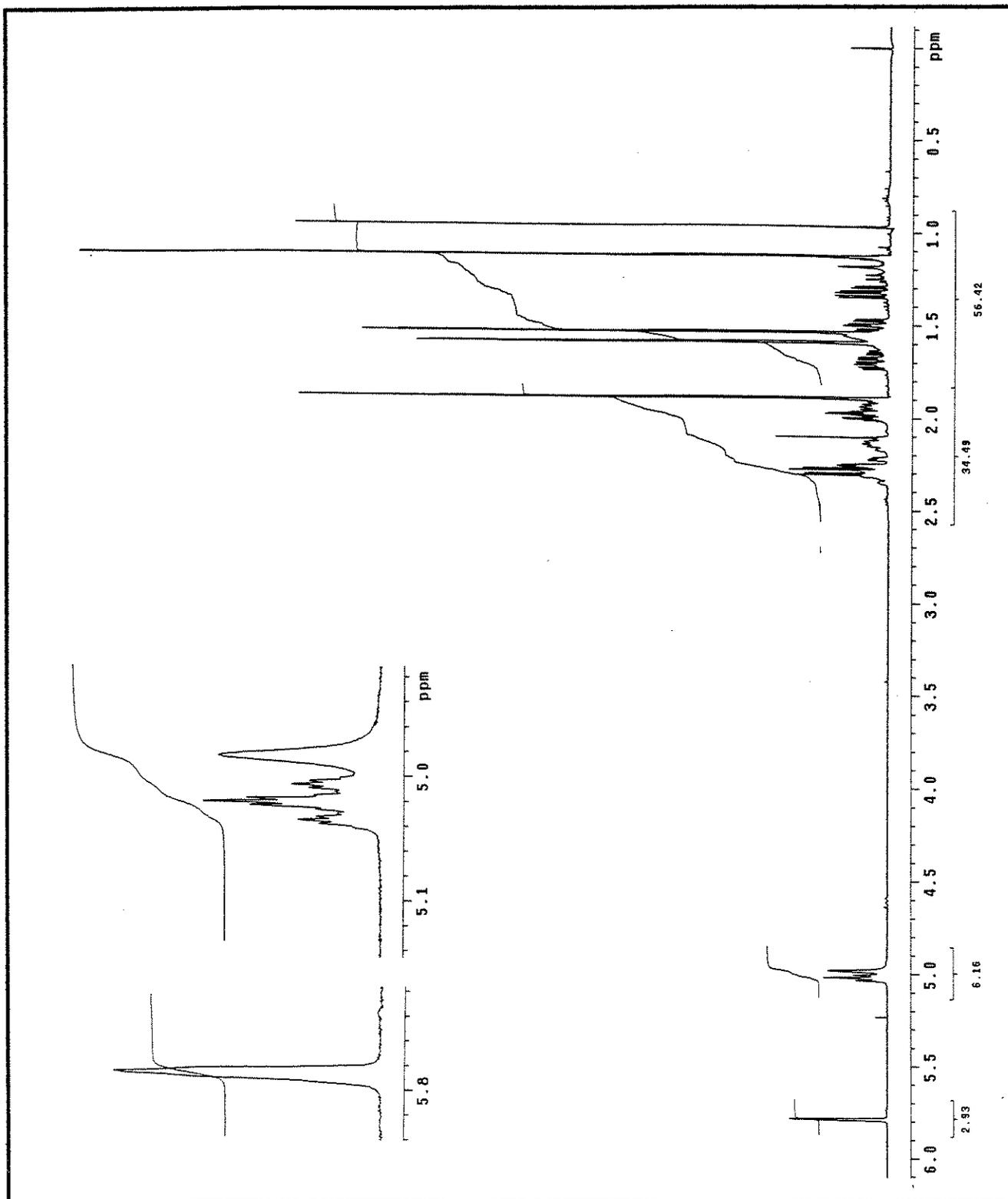
P.M. = 236

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.104)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,17 e 1,18 (2xs, 2x3H, H-7'); 1,54 (m, 2x2H, H-2'); 1,62 (s, 2x3H, H-6'); 1,69 (s, 2x3H, H-8'); 1,78 (s, 2x3H, H-7); 2,04 (m, 2x2H, H-3'); 2,53-2,10 (m, 2x5H, H-4,5,6); 2,60 (m, 1H, H-6); 5,12 (m, 1H, H-4'); 6,78 (t, J=6,5 Hz, 1H, H-3).

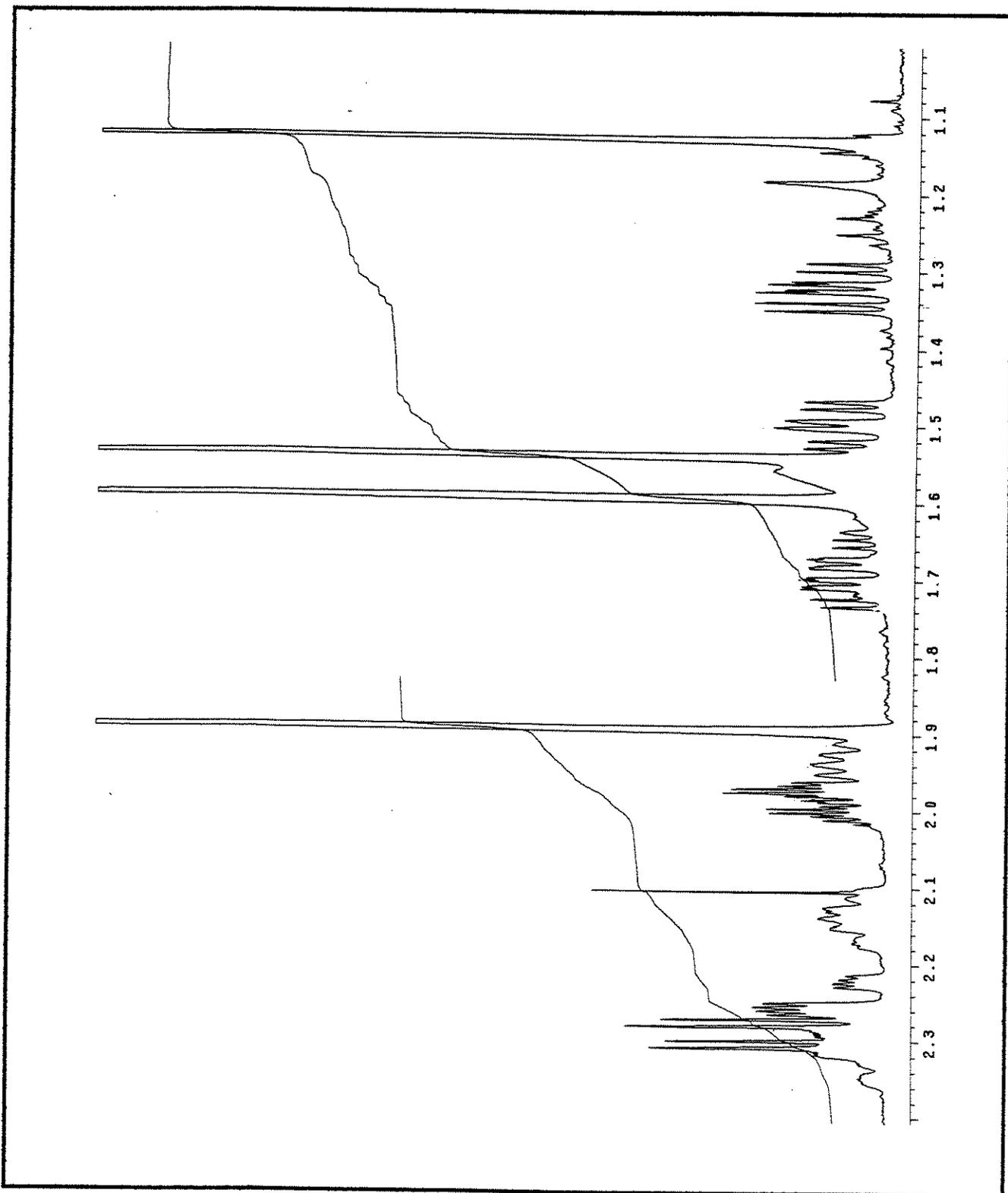
**R.M.N.<sup>13</sup>C (E.105)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 15,4 (C-7); 17,5 (C-8'); 22,1 (C-3'); 23,7 e 23,8 (2xC-7'); 25,5 (C-6'); 26,5 e 27,0 (2xC-4); 38,8, 39,3 (2xC-6); 39,4, 39,6 (2xC-2'); 44,1 e 44,3 (2xC-5); 73,3 e 73,4 (2xC-1'); 124,0 (C-4'); 132,5 e 132,6 (2xC-5'); 135,4 e 135,5 (2xC-2'); 145,2 e 145,5 (2xC-3); 200,6 e 200,8 (2xC-1).

**E.M. (E.106)** : M/z 149 (M+ - $C_5H_{11}O$ , 5%); 109 (93%); 43 (100%)

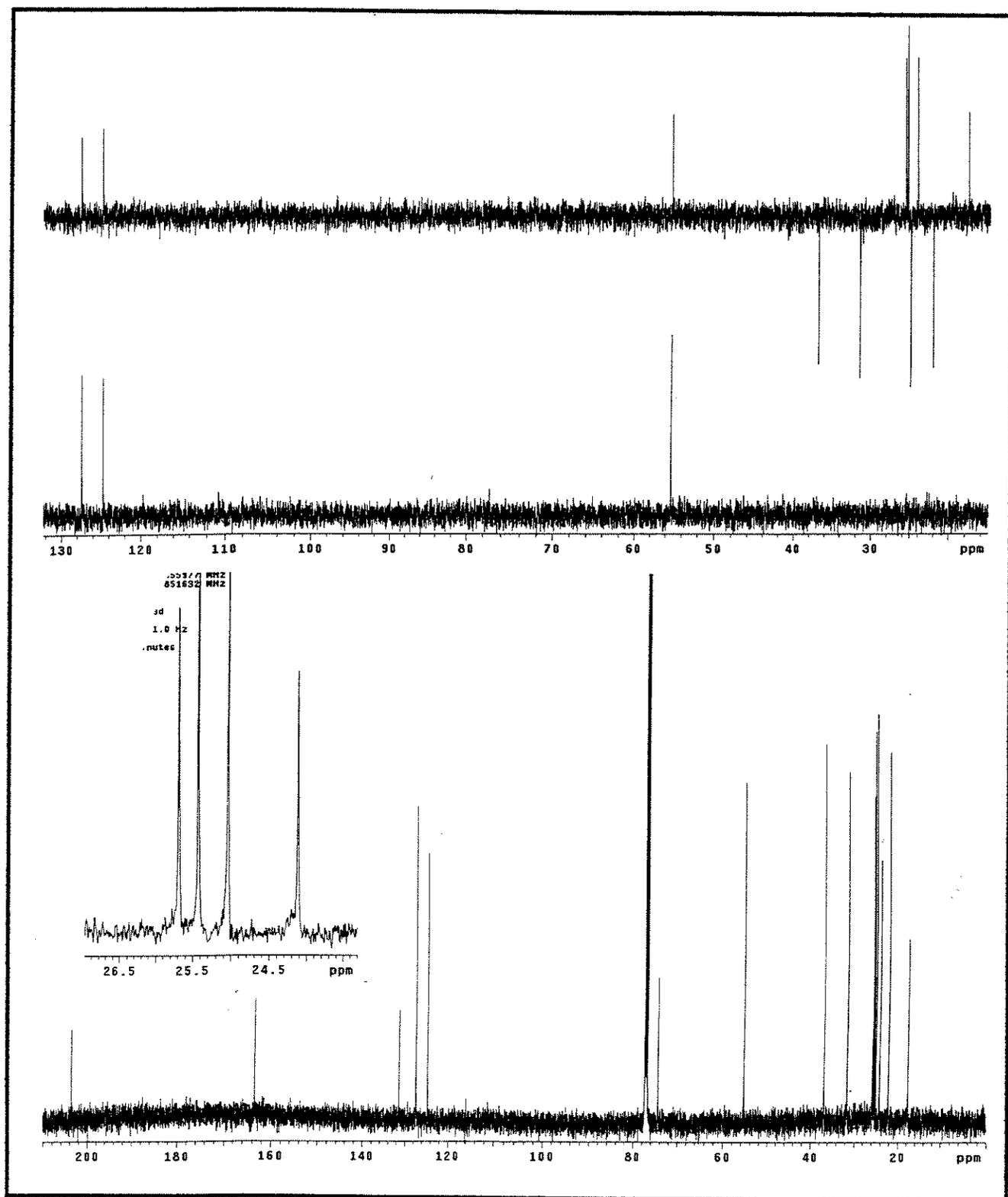
g-) À uma suspensão de Cr(VI)  $SiO_2/ZrO_2$  ( 0,32g) em benzeno sob atmosfera de argônio e sob agitação constante, à temperatura ambiente, foi adicionado o hidroperóxido de *t*-butila (0,8 ml, 3,4 mmol). Após 15 minutos foi adicionado o bisabolol (0,50 g, 2,3 mmol) dissolvido em benzeno e a reação foi mantida nesta temperatura por 24 horas. O meio reacional foi filtrado sobre florisil, lavado com éter etílico, e evaporado sob pressão reduzida. Purificação do residuo bruto forneceu o material de partida recuperado (0,23g) e a cetona  $\alpha,\beta$  insaturada como uma mistura de epímeros **46** em 50% de rendimento. (0,15 g)



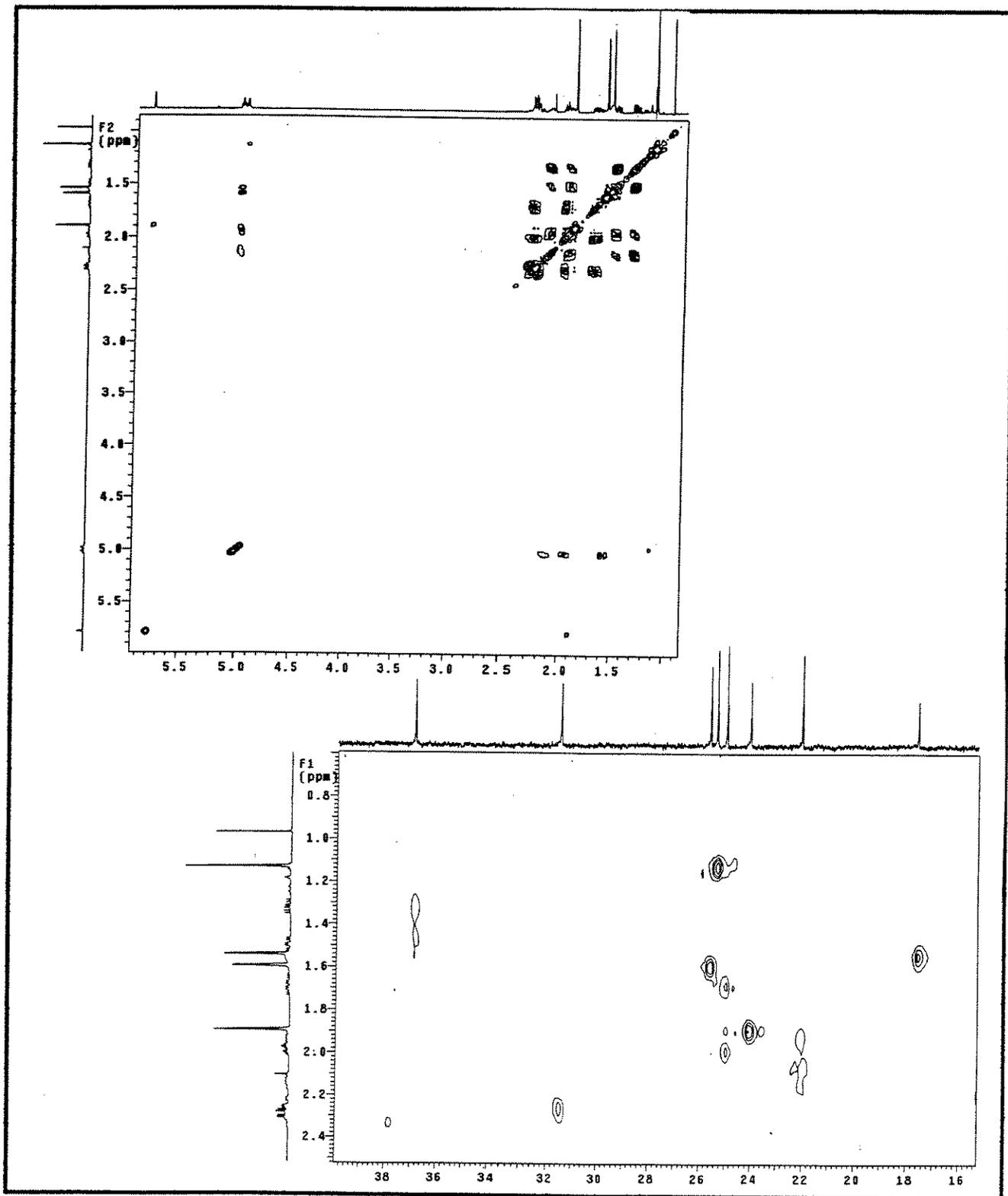
E.100: Espectro de R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *epi*-hernandulcina 5



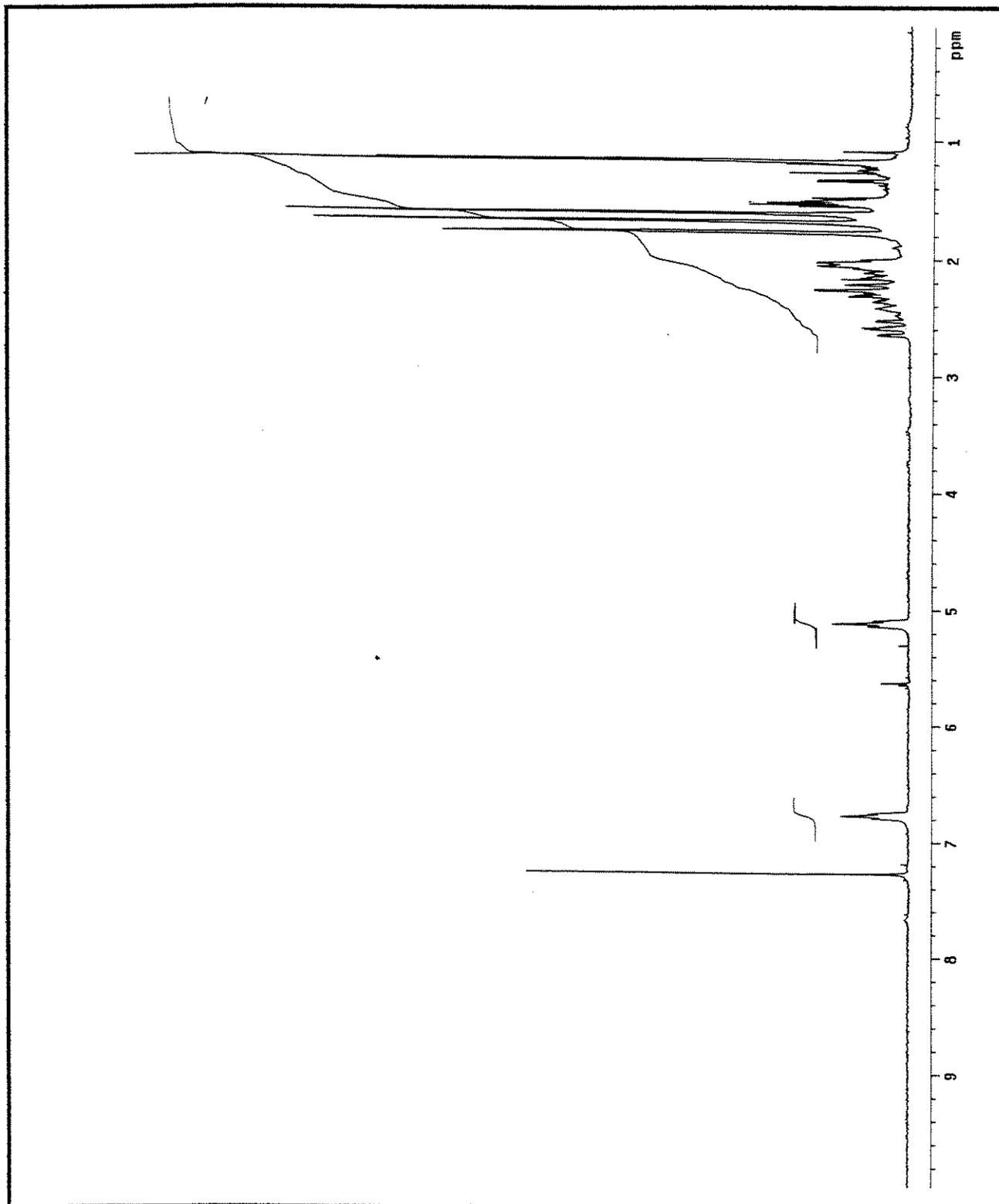
E.100: Expansões de R.M.N. $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *epi*-hernandulcina 5



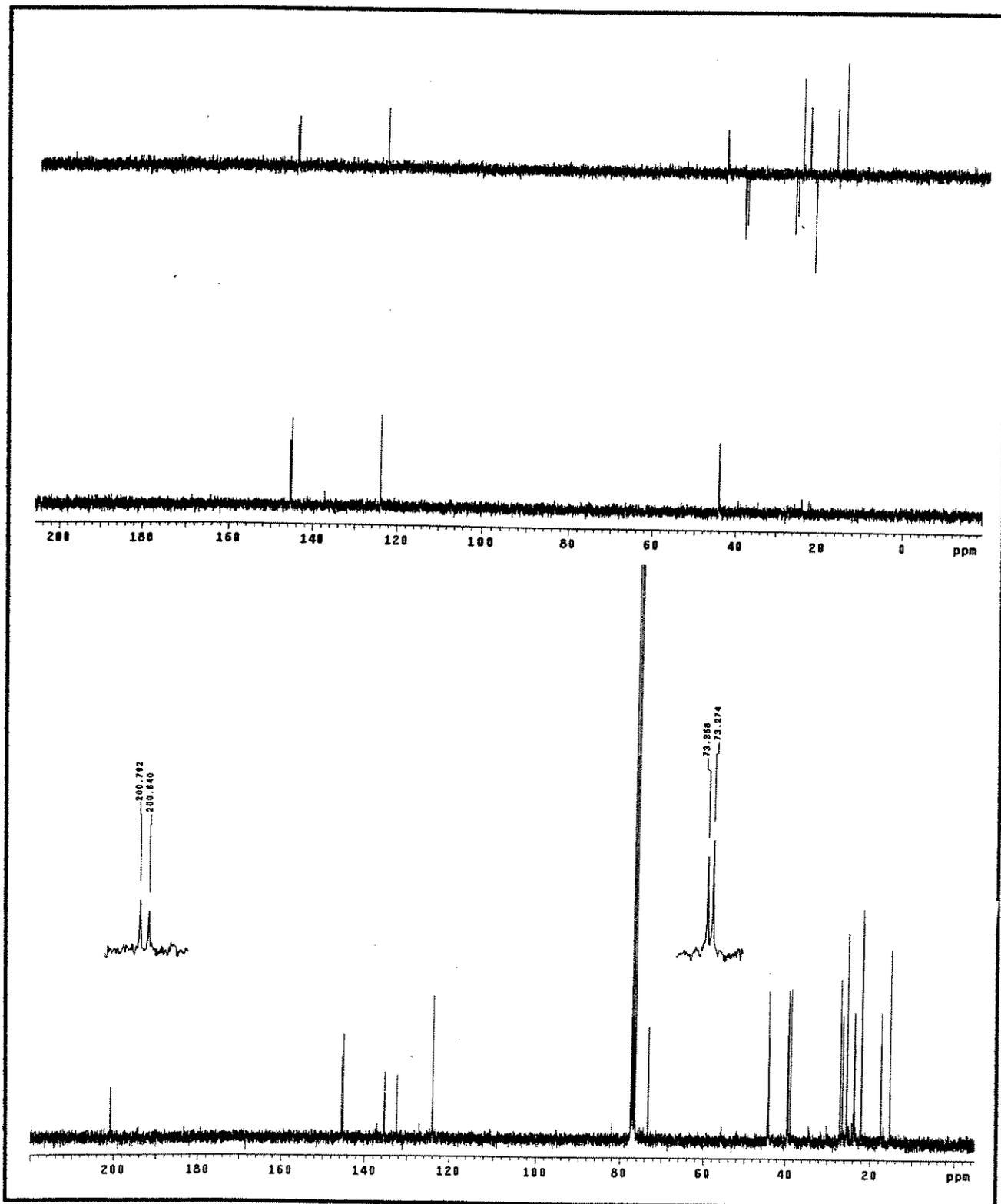
**E.101: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125,7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *epi*-hernandulcina 5**



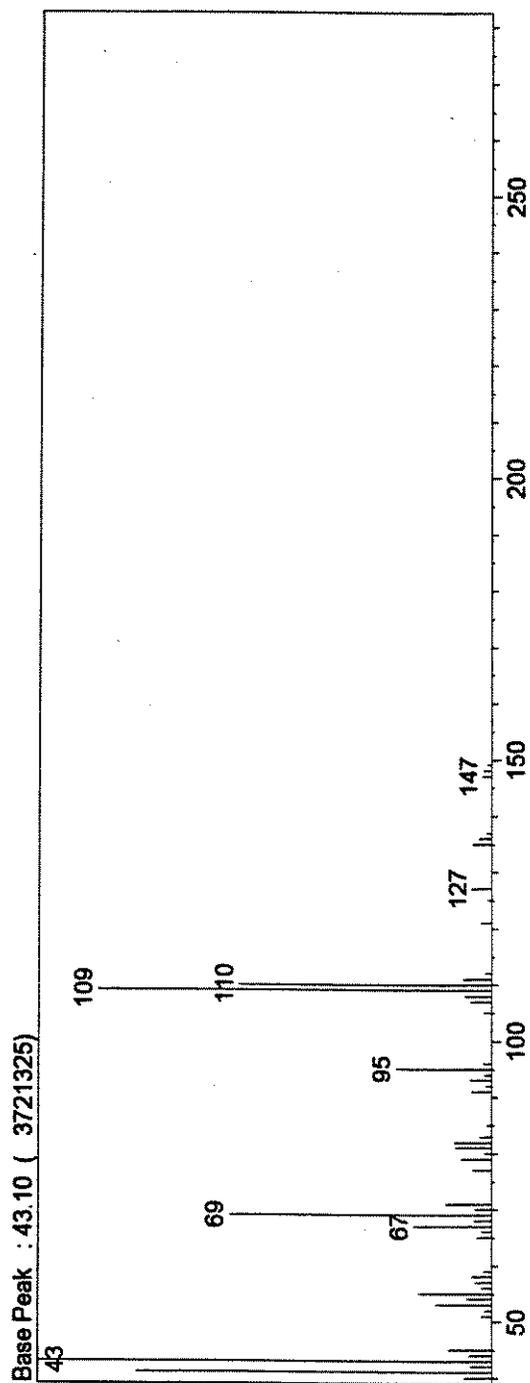
E.102 e 103: Espectros bidimensionais COSY e HETCOR da *epi-hernandulcina 5*



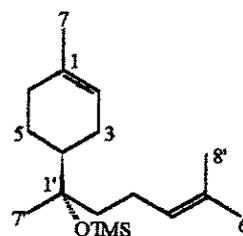
E.104: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da cetona α,β- insaturada 46



E.105: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125,7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da cetona  $\alpha,\beta$ - insaturada 46



E.106: Espectro de massa da cetona  $\alpha,\beta$ - insaturada 46

**(4S, 1'S)-4-(1'-O-trimetilsilil-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-1-metil-1-cicloexeno 45b**

$$C_{18}H_{34}SiO$$

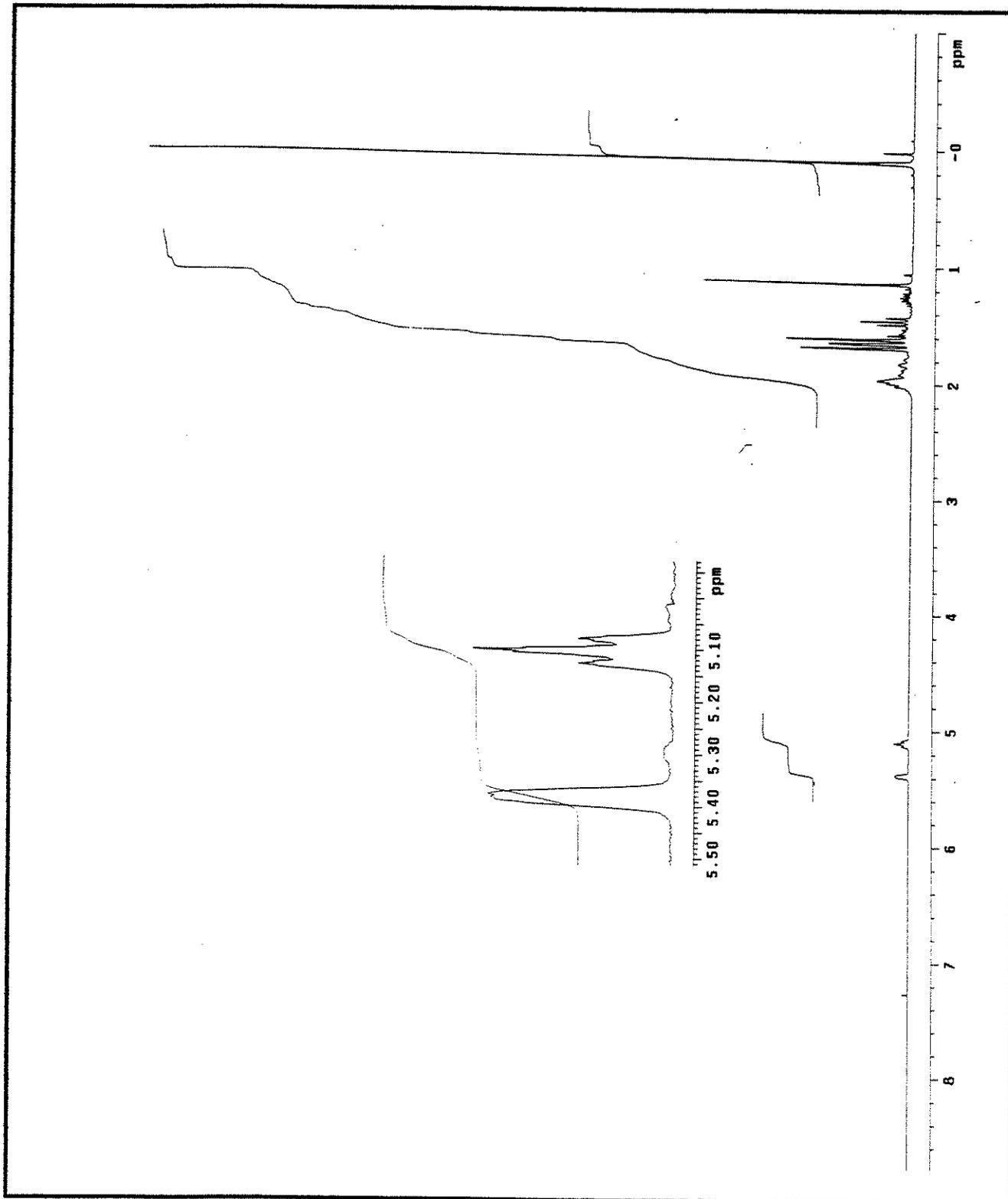
$$P.M. = 294$$

À uma solução do bisabolol (0,50 g, 2,25 mmol) em tetraidrofurano, sob atmosfera de argônio e sob agitação constante, foi adicionado trietilamina (0,46 ml, 3,35 mmol). Após 15 minutos, adicionou-se o cloreto de trimetilsilano (0,34 ml, 2,68 mmol) e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 72 horas. Purificação do resíduo bruto por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 10%) forneceu o produto protegido **45b** em 85% de rendimento. (0,59 g).

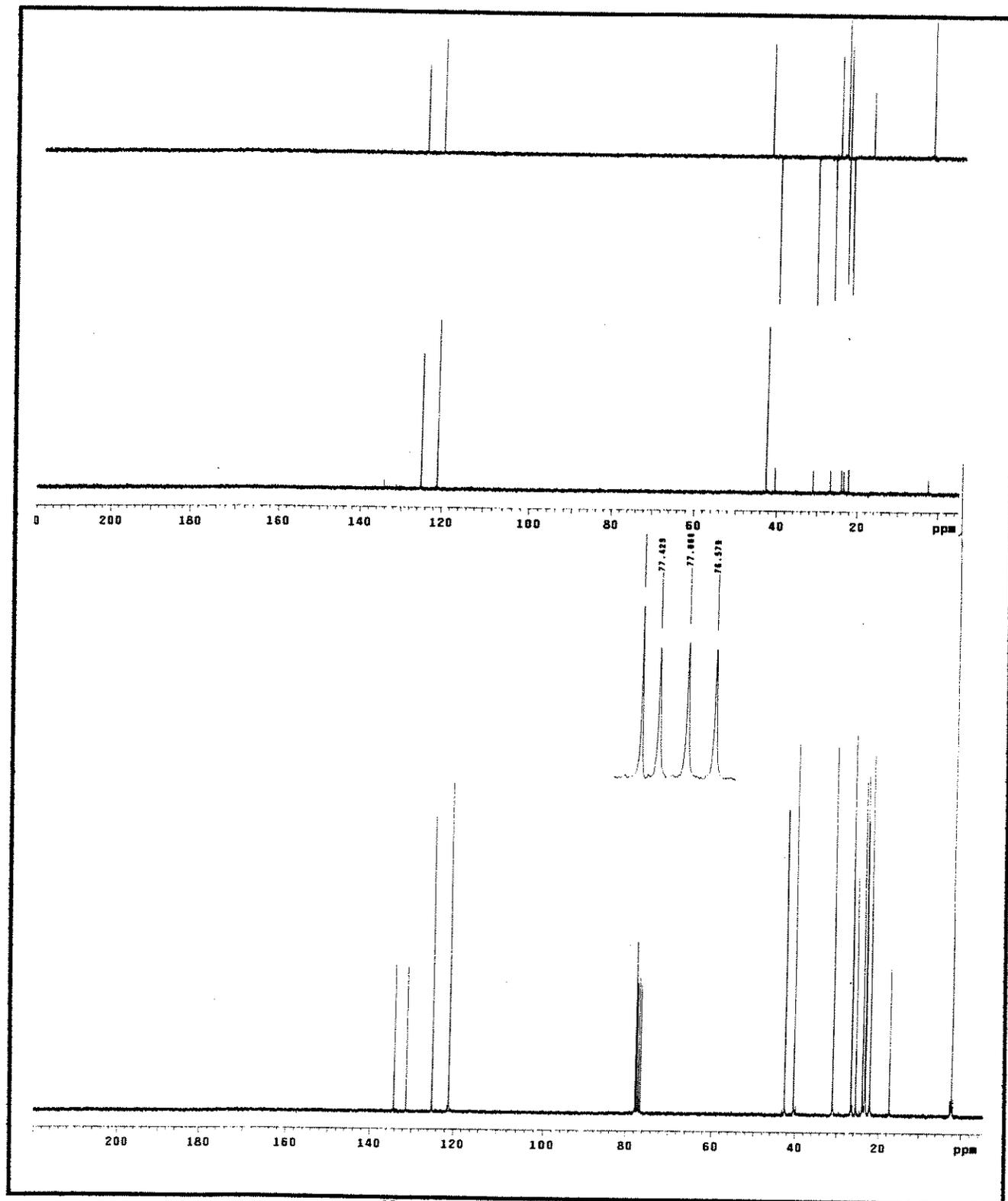
**R.M.N.  $^1H$  (E.107)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,11 (s, 9H,  $CH_3$ -Si); 1,14 (s, 3H, H-7'); 1,27 (d.t.,  $J=17,7, 6,0$  Hz, 1H, H-6); 1,46 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H, H-4); 1,58-1,50 (m, 2H, H-2'); 1,62 (s, 3H, H-8'); 1,65 (s, 3H, H-7); 1,69 (s, 3H, H-6'), 1,72-2,04 (m, 8H, H-3,3', 5, 6); 5,10 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H, H-4'); 5,38 (s.l., 1H, H-2).

**R.M.N.  $^{13}C$  (E. 108)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,35 (C-Si); 17,5 (C-8'); 22,5 (C-5); 23,2 (C-7); 23,3 (C-3'); 23,9 (C-7'); 25,5 (C-6'); 26,6 (C-3); 31,0 (C-6); 40,4 (C-2'); 42,6 (C-4); 76,6 (C-1'); 121,1 (C-2); 125,1 (C-4'); 131,3 (C-5'); 134,2 (C-1).

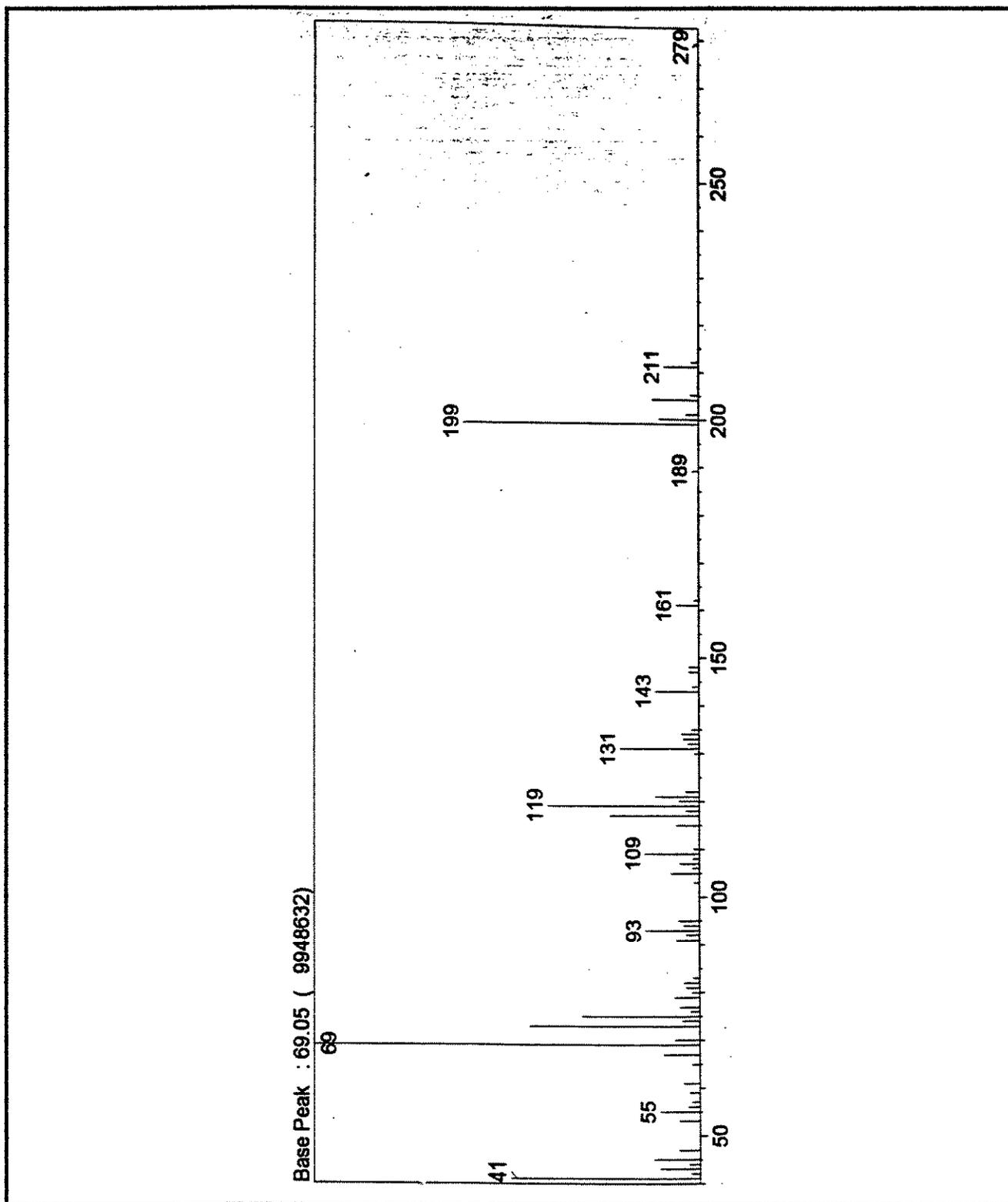
**E.M. (109)** M/z: 279 ( $M^+ -CH_3$ , 1%); 211 ( $M^+ -C_6H_{11}$ , 10%); 99 (62%); 69 (100%)



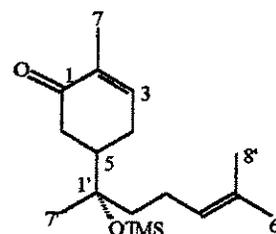
**E.107: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bisabolol protegido 45b**



E.108: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bisabolol protegido 45b



E.109: Espectro de massa do bisabolol protegido 45b

**(1'S)-5-(1'-O-trimetilsilil-1',5'-dimetil-4'-hexenil)-2-metil-2-ciclohexen-1-ona 46b**

$$C_{18}H_{32}SiO_2$$

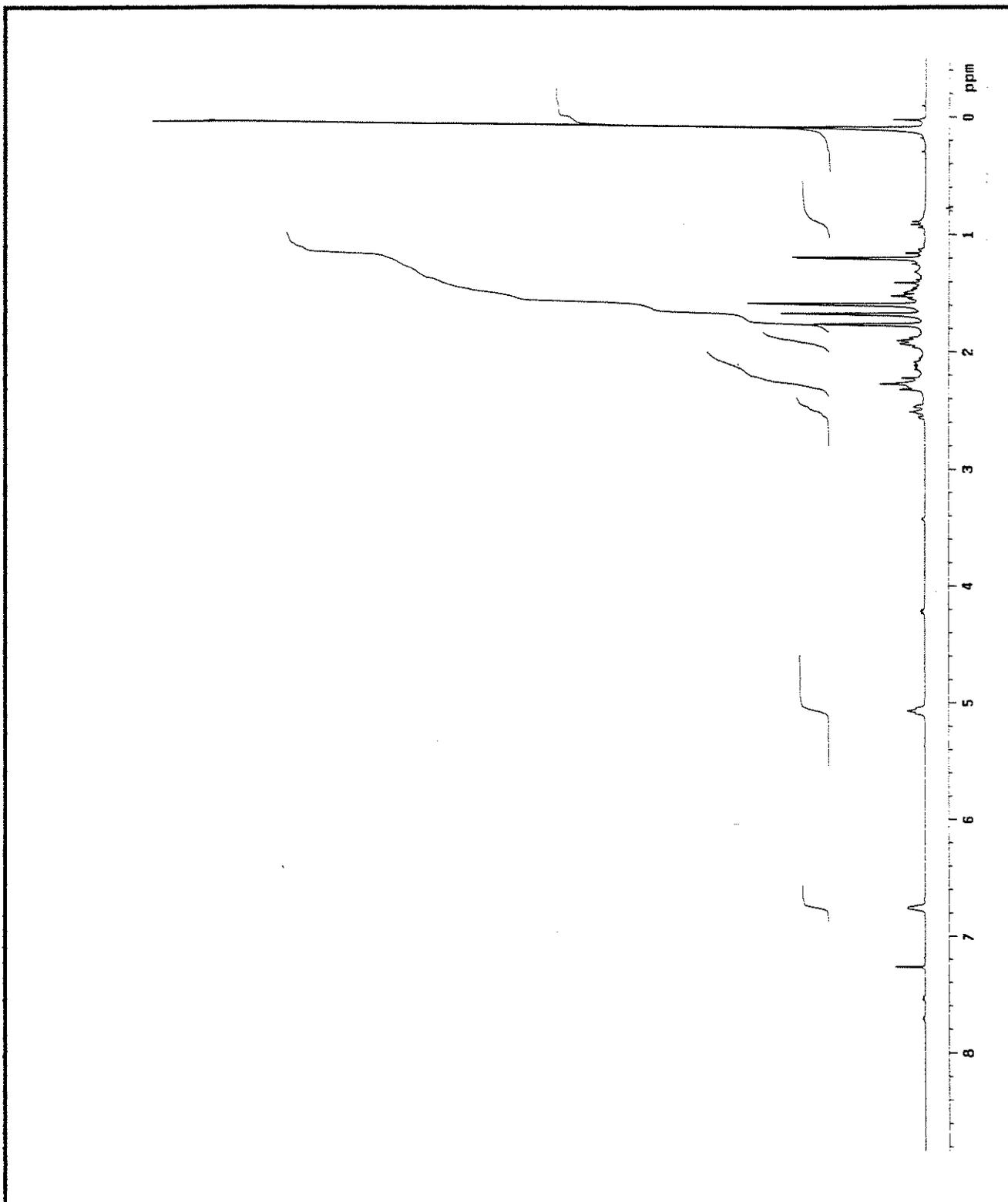
$$P.M. = 308$$

O mesmo procedimento do item g (pág.244) foi utilizado para a preparação de **46b**. Partindo-se de **45b** (0,5 g ,1,70 mmol). Purificação por coluna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etila 20%) forneceu a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada protegida **46b** em 51% de rendimento. ( 0,27 g).

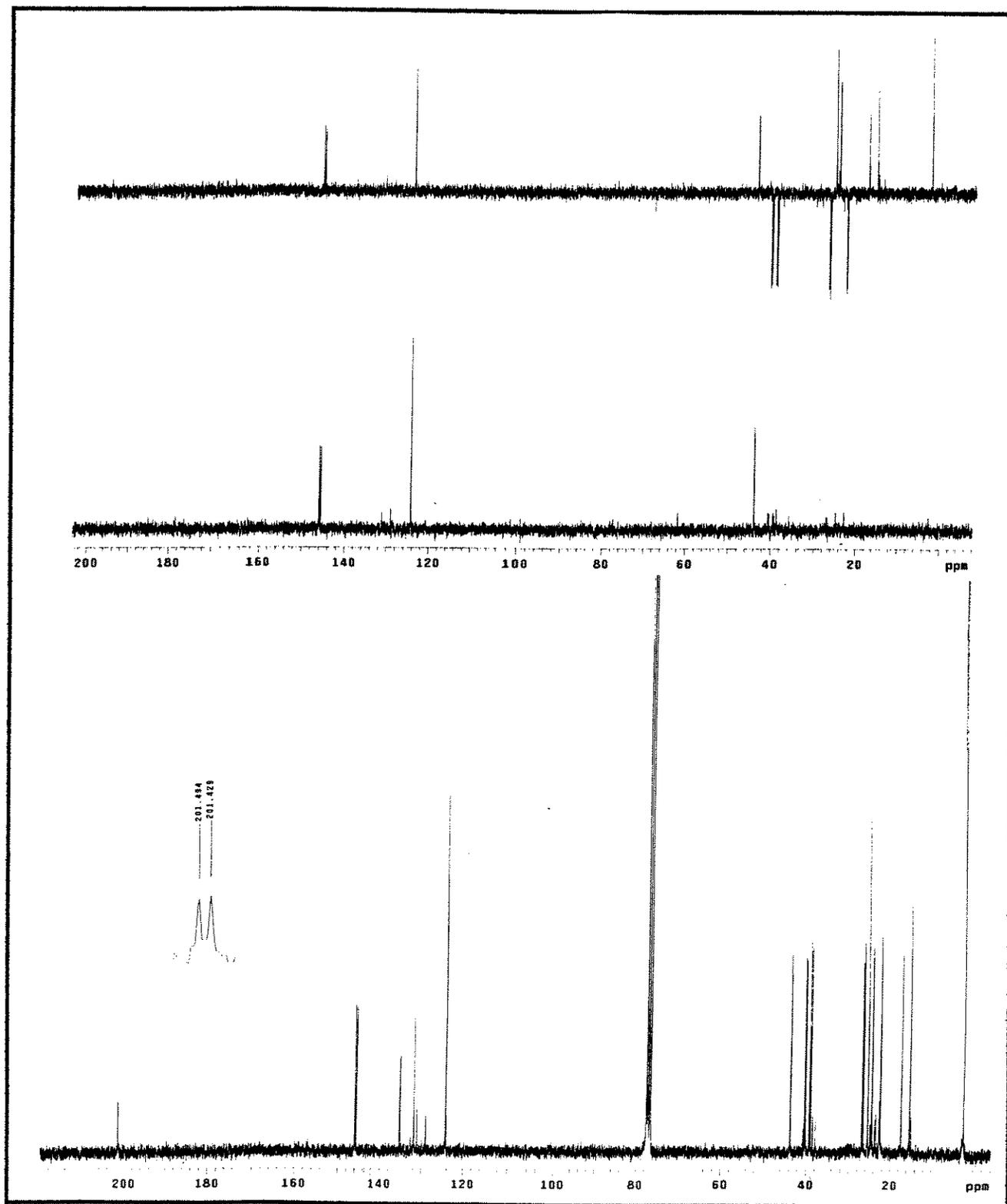
**R.M.N.  $^1H$  (E.110)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,11 (s, 3x3H,  $CH_3$ -Si); 0,80-0,98 (m, 1H, H-2); 1,20 e 1,21 (2xs, 2x3H, H-7'); 1,40-1,55 (m, 2H, H-2'); 1,60 (s, 3H, H-8'); 1,68 (s, 3H, H-6'); 1,77 (s, 3H, H-7); 1,88-1,96 (m, 2H, H-3'); 2,05-2,20 (m, 1H, H-4); 2,24-2,40 (m, 3H, H-5, H-6); 5,04 (t, J= 6,9 Hz, 1H, H-4'); 6,76 (s.l., 1H, H-3).

**R.M.N.  $^{13}C$  (E.111)** (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,28 e 2,30 (3x $CH_3$ -Si); 15,4 (C-7'); 17,4 (C-8'); 22,5 e 22,6 (C-3'); 24,5 e 24,6 (C-7); 25,5 (C-6'); 26,6 e 26,9 (C-3); 39,0 e 39,3 (C-2'); 40,2 e 40,4 (C-6); 43,6 e 43,7 (C-5); 76,5 e 76,6 (C-1'); 124,3 (C-4'); 131,7 (C-5'); 135,1 e 135,3 (C-2); 145,6 e 145,9 (C-3); 201,4 e 201,5 (C-1).

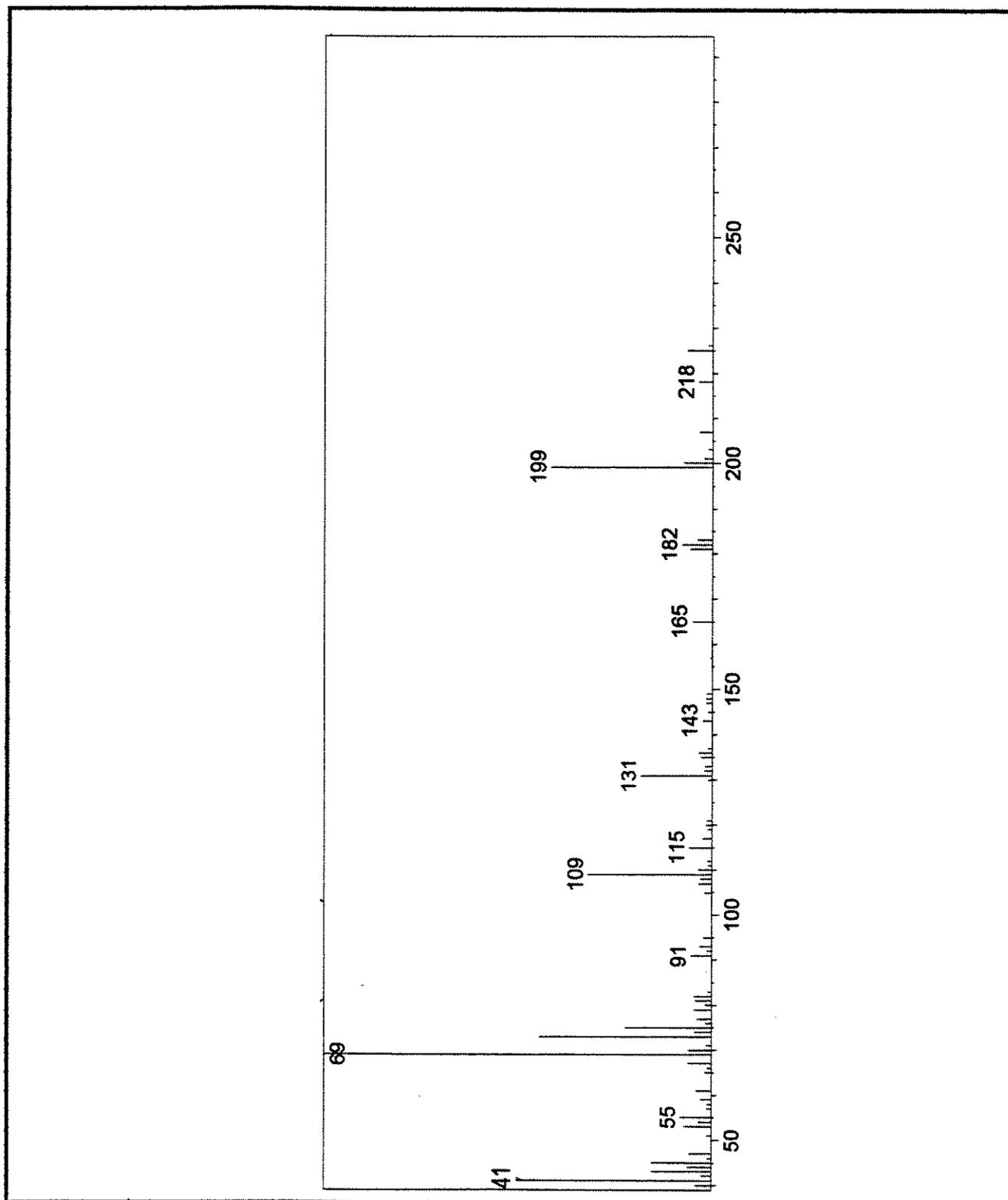
**E.M. (112):** M/z 225 ( $M^+$  - $C_6H_{11}$ , 6%); 218 ( $M^+$  - $OSiCH_3$ , 4%); 69 (100%)



E. 110: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da cetona α,β insaturada protegida 46b

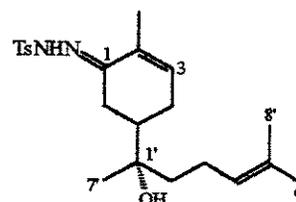


E. 111: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da cetona  $\alpha,\beta$  insaturada protegida 46b



E. 112: Espectro de massa da cetona  $\alpha,\beta$  insaturada protegida 46b

**tosil hidrazona da (1'S)-5-(1'-hidroxi -1',5'-dimetil-4'-hexenil)-2-metil-2-cicloexen-1-ona 47**



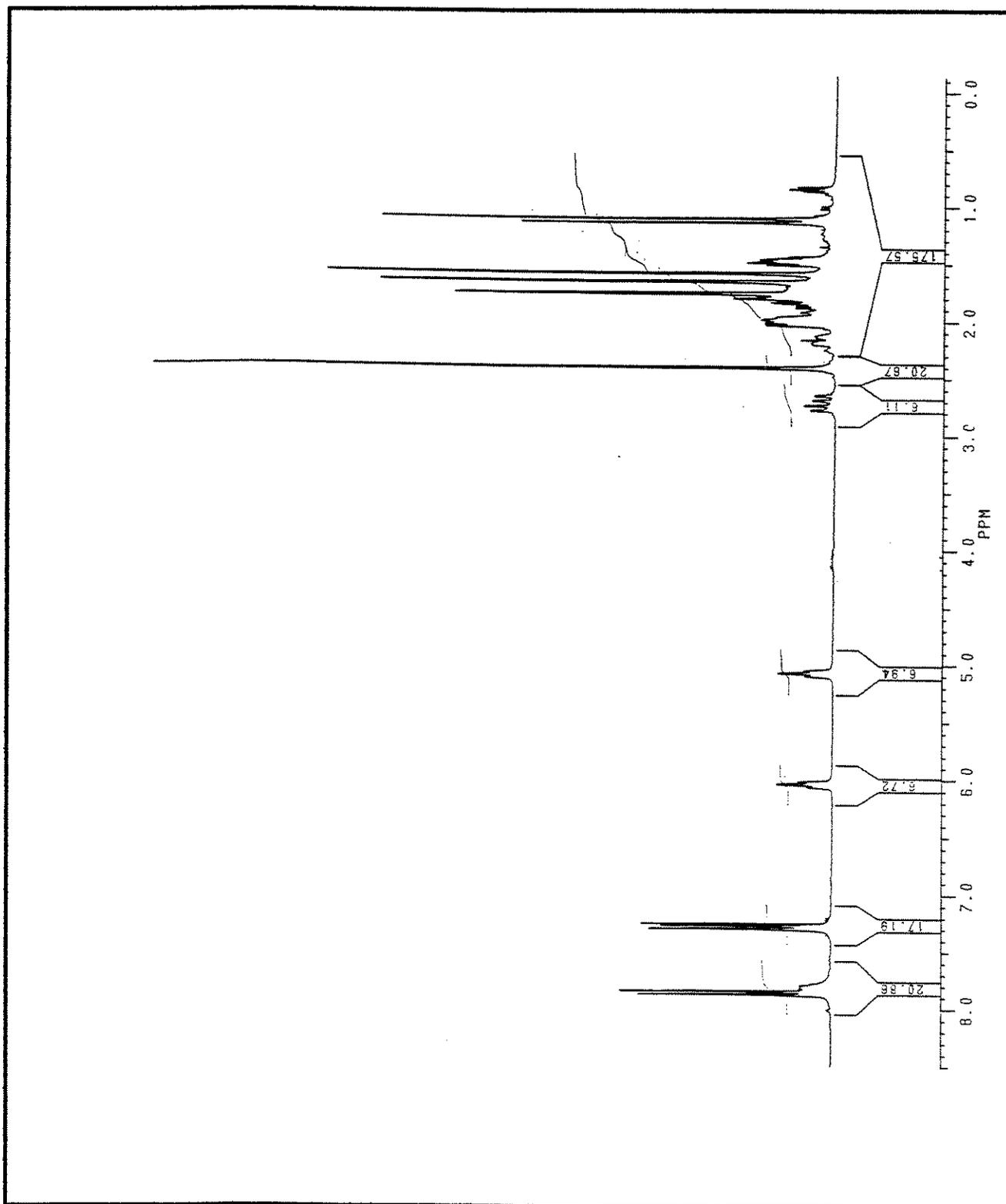
$C_{22}H_{32}N_2O_3S$

P.M = 404

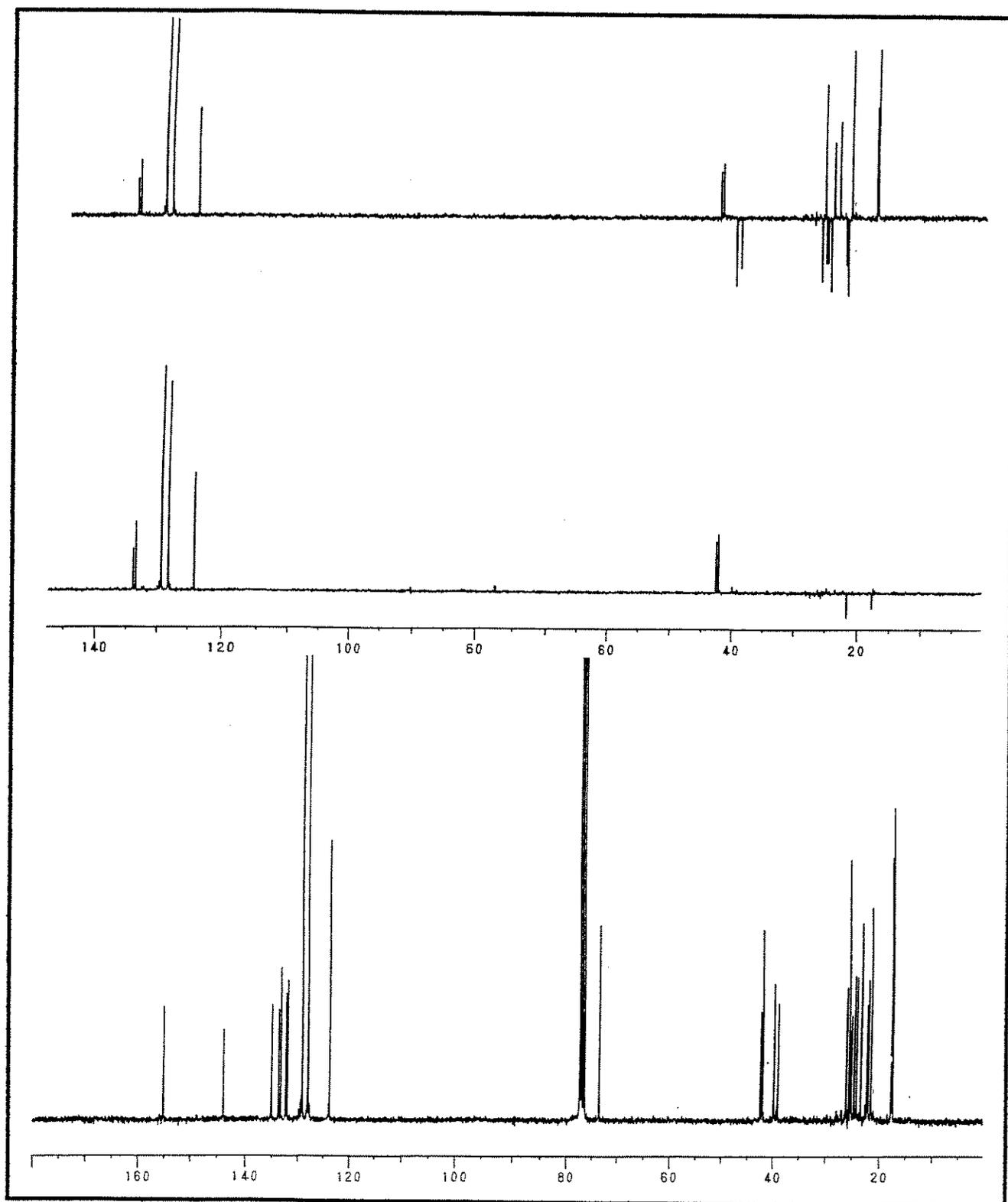
À uma solução da cetona **46b** (0,08 g, 0,34 mmol) em etanol anidro, sob agitação constante e atmosfera de argônio foi adicionada o *p*-toluenossulfonilhidrazina (0,08 g, 0,41 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 4 horas, resfriada, e o solvente evaporado. O resíduo bruto após cromatografia em coluna (éter de petróleo/ acetato de etila 20%) forneceu a tosil hidrazona **47** como uma mistura de epímeros em 75 % de rendimento. (0,10 g)

**R.M.N.  $^1H$  (E.113)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,11 e 1,15 (2xs, 2x3H, H-7'); 1,44-1,51 (m, 2H, H-3'); 1,58 (s, 3H, H-6'); 1,66 (s, 3H, H-8'); 1,77 (s, 3H, H-7); 1,79-1,85 (m, 2H, H-4); 1,93-2,02 (m, 3H, H-3', 6); 2,06-2,20 (m, 1 H, H-6); 2,41 (s, 3H,  $CH_3$ -Ts); 2,71 (d.d,  $J = 17,6$  e  $12,3$  Hz, 1H, H-6), 5,07(t,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H-4'); 6,04 (t,  $J = 6,7$  Hz, H-3); 7,28 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H-arom.); 7,81 (s.l.1H, N-H); 7,86 (d,  $J = 8,2$  Hz, H-arom. )

**R.M.N.  $^{13}C$  (E.114)** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17,7 e 17,5 (C-8'); 21,6 ( $CH_3$ -Ts); 22,1 e 22,3 (C-3'); 23,4 (C-7'); 25,2 e 25,4 (C-6); 25,6 (C-6'); 26,1 (C-4); 39,1 e 39,9 (C-2'); 42,1 e 42,5 (C-5); 73,5 e 73,6 (C-1'); 124,0 (C-4'); 128,2 (CH-arom.); 129,3 (CH-arom); 132,1 e 132,3 (C-5'); 132,4 (Co-arom); 133,4 e 133,8 (C-3); 135,1 e 135,2 (C-2); 143,8 e 143,9 (Co-arom) ; 155,1 e 155,2 (C-1).



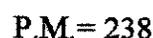
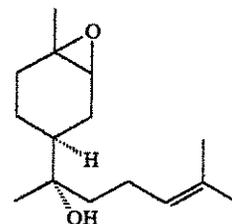
E.113: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do derivado tosil hidrazona 47



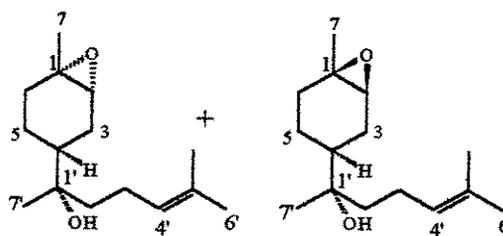
E.114: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado tosil hidrazona 47

## REAÇÕES DE EPOXIDAÇÃO

### (4S, 1'R)-4-(1'hidroxi-1,5'-dimetil-4'-hexenil)-1,2-epoxi-1- metil cicloexano 50



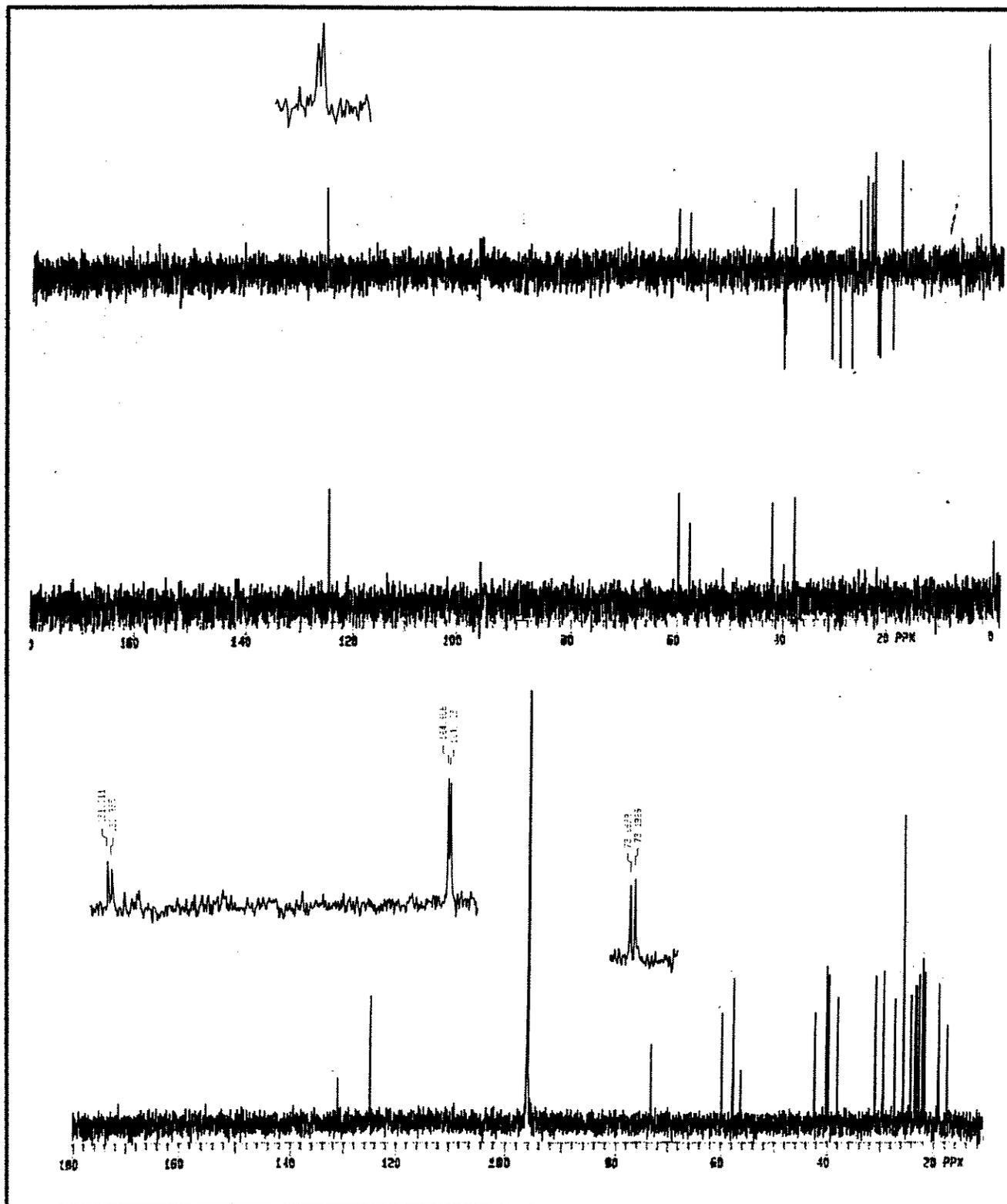
a) À uma suspensão de ácido *m*-cloroperbenzóico 50% -*Am*CPB- (0,18 g, 0,54 mmol) em diclorometano à 0°C foi adicionado o bisabolol 1 (0,10 g, 0,44 mmol) dissolvido em diclorometano. A reação foi mantida nesta temperatura por 2 horas sob agitação constante. Após este tempo o meio reacional foi filtrado em celite, e o filtrado extraído com diclorometano (3x). As frações orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 10%) fornecendo numa primeira fração, menos polar, o produto proveniente da epoxidação da dupla da cadeia lateral 52 em 20% de rendimento (0,02 g). A fração de polaridade intermediária forneceu a mistura de epóxidos 50 (1:1) em 37 % de rendimento (0,04 g) e a fração mais polar, forneceu o produto 54 proveniente da epoxidação das duas duplas ligações, em 15% de rendimento. (0,02 g)



**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.115)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 e 1,02 (2xs, 2x3H, H-7'); 1,15-1,20 (m, 2x2H, H-5); 1,24 e 1,25 (2xs, 2x 3H, H-7); 1,31-1,58 (m, 2x4H, H-2', 3, 4); 1,61 (s, 2x3H, H-8'); 1,67 (s, 2x3H, H-6'); 1,79-2,08 (m, 2x5H, H-3', 5', 6); 2,79 (d,  $J= 5,4$  Hz, 1H, H-2 $\beta$ ); 2,87 (s.l., 1H, H-2 $\alpha$ ); 5,05 (t,  $J= 7,2$  Hz, 2x1H, H-4').

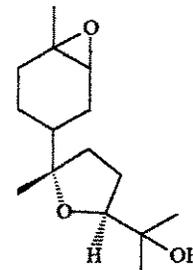
**R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (E.116)** (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17,6 (C-8'); 19,2 (C-3); 21,7 e 21,9 (C-3'); 22,1 (C-5); 22,8 e 23,2 (C-7'); 23,4 e 24,3 (C-7); 25,7 (C-6'); 27,2 (C-3); 29,5 e 31,0 (C-6); 38,0 (C-4 $\alpha$ ); 39,2 e 40,1 (C-2'); 42,3 (C-4 $\beta$ ); 56,3 e 56,4 (C-1); 57,9 (C-2 $\alpha$ ); 59,9 (C-2 $\beta$ ); 73,2 e 73,3 (C-1'); 124,8 e 124,9 (C-4'); 131,0 e 131,1 (C-5').





E.116: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido bisabolol 50

**(4S)-(1'S)-(4'S)-[1',4'-anidro-(5'-hidroxi-1',5',5'-trimetil)-1,2-epoxi-  
cicloexano 54**



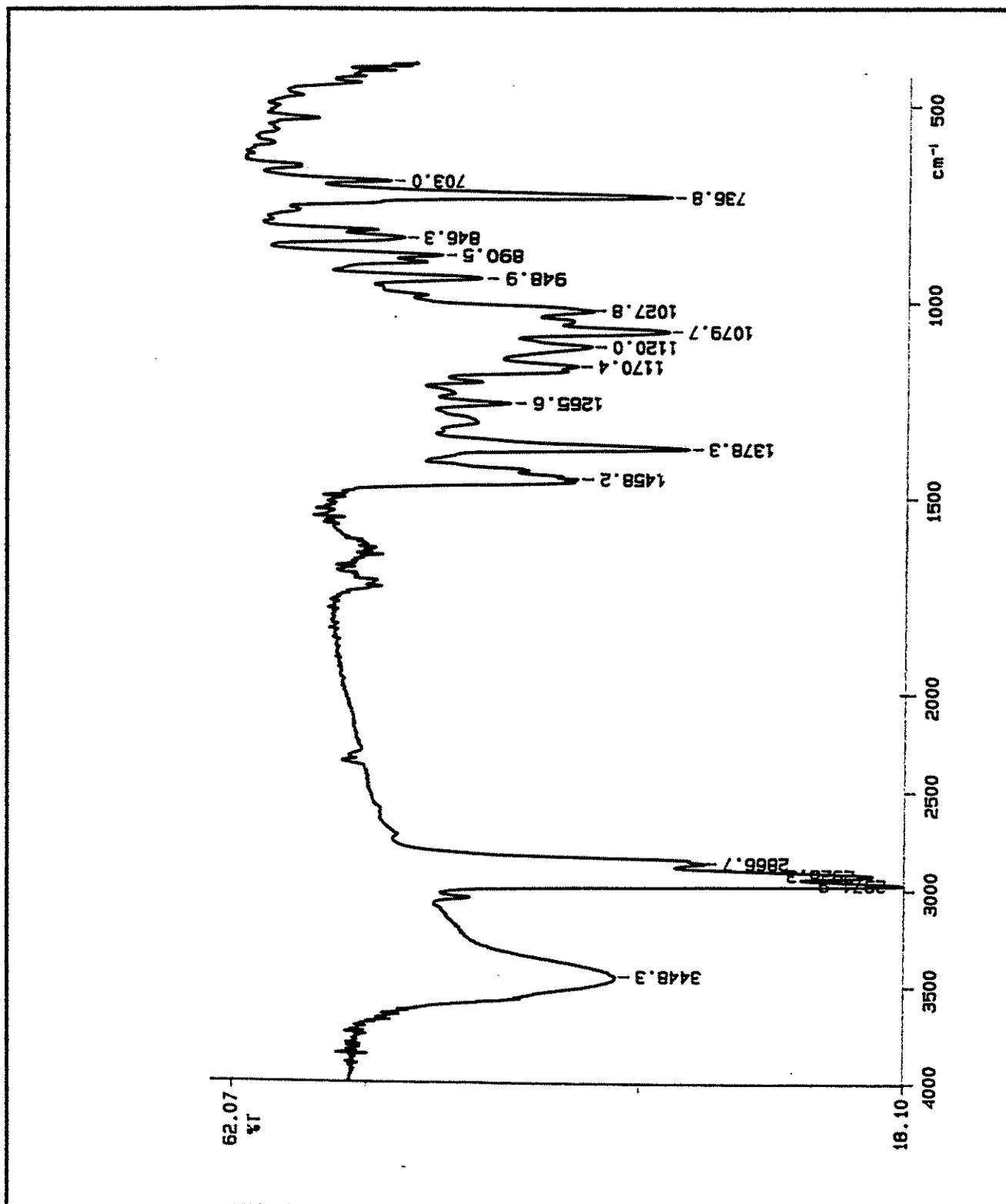
$C_{15}H_{26}O_2$

P.M. = 238

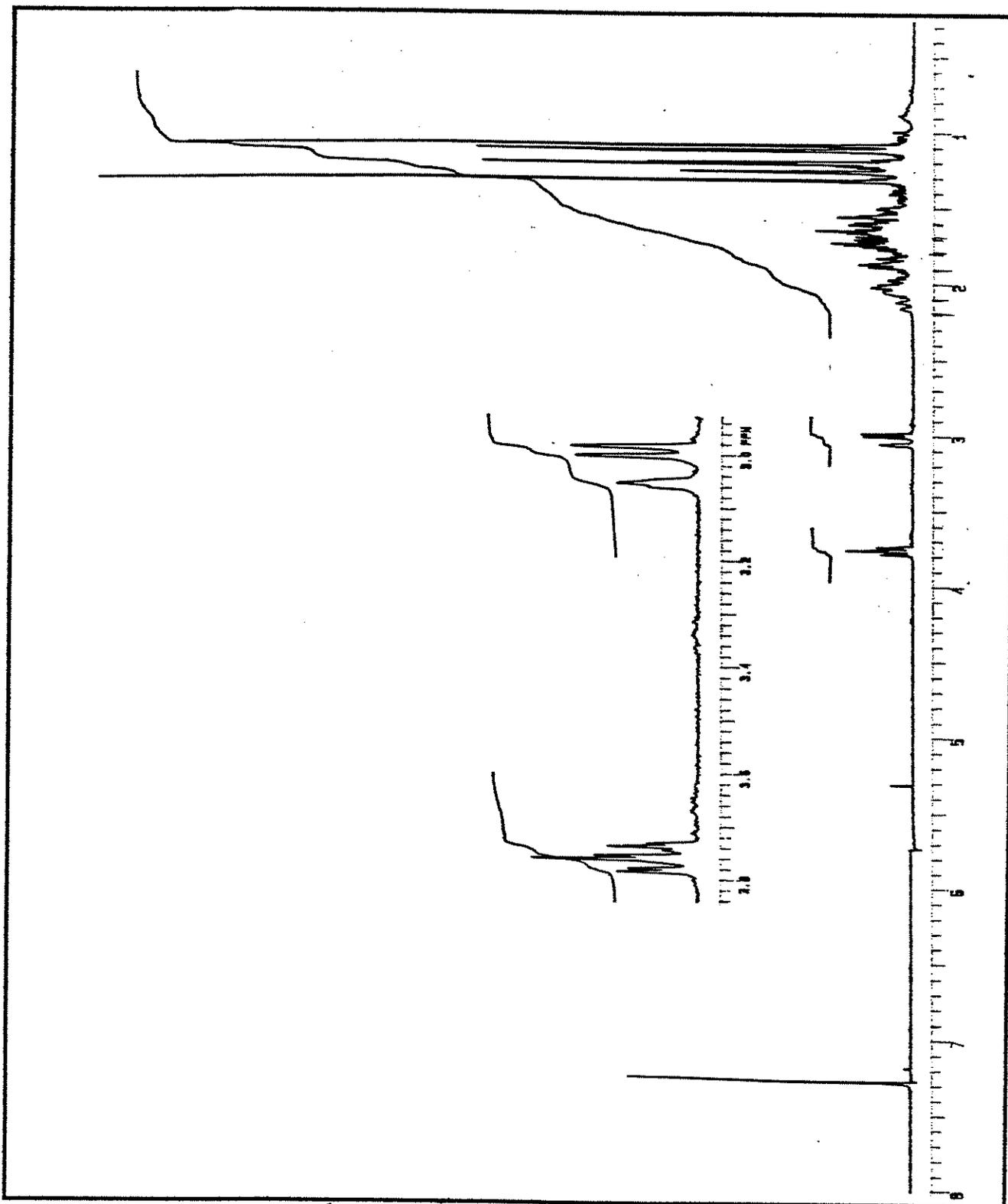
I.V. (E.117) filme  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3448 (-OH); 1378 (C-O-C); 737 (C-O-C)

R.M.N.  $^1H$  (E.118) (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,08 (s, 3H, H-7); 1,11 e 1,12 (2xs, 2x3H, H-8'); 1,19 e 1,20 (2xs, 2x3H, H-6'); 1,31 (s, 3H, H-7'); 1,54-1,77 (m, 7H, H-3,5,6); 1,82-1,88 (m, 2H, H-4, 2'); 1,99-2,20 (m, 3H, H-2',3'); 2,99 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H, H-2 $\beta$ ); 3,05 (s.l., 1H, H-2 $\alpha$ ); 3,76 (m, 1H, H-4').

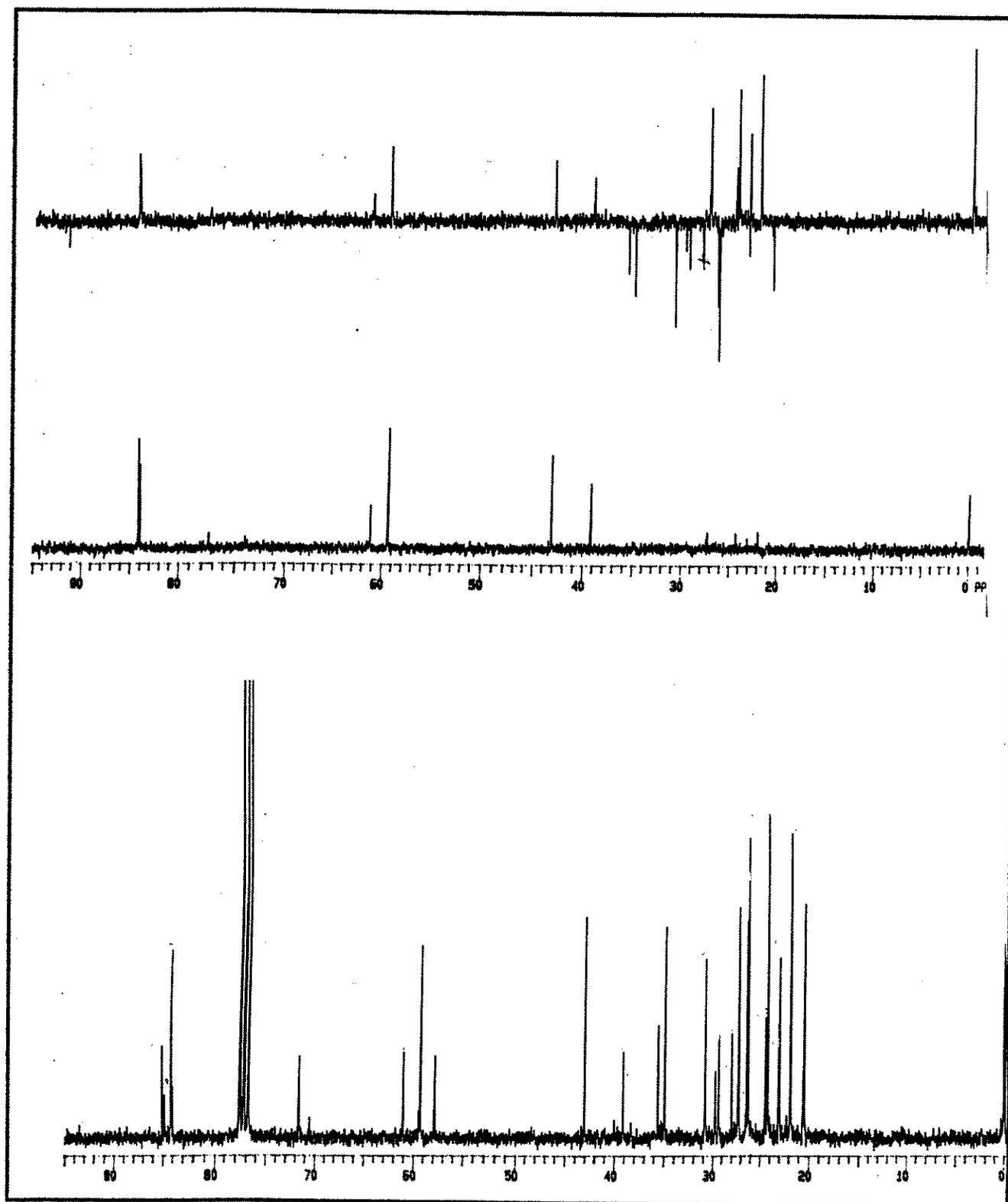
R.M.N.  $^{13}C$  (E.119) (75,5, MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20,4 (C-3); 21,9 (C-7); 23,0 e 23,1 (C-8'); 24,3 e 24,5 (C-6'); 26,3 e 26,4 (C-3'); 27,2 e 27,3 (C-7'); 28,0 e 30,8 (C-2'); 29,4 e 29,7 (C-6); 34,9 (C- e 35,6 (C-3'); 39,1 (C-4 $\alpha$ ); 43,1 (C-4 $\beta$ ); 57,8 e 57,9 (C-1); 59,3 (C-2 $\beta$ ); 61,1 (C-2 $\alpha$ ); 71,6 (C-5'); 84,1 e 84,2 (C-4'); 84,8 e 85,0 (C-1').



E. 117: Espectro de Infra-Vermelho do derivado epoxi tetraidrofurânico 54



E. 118: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado epoxi tetraidrofurânico 54

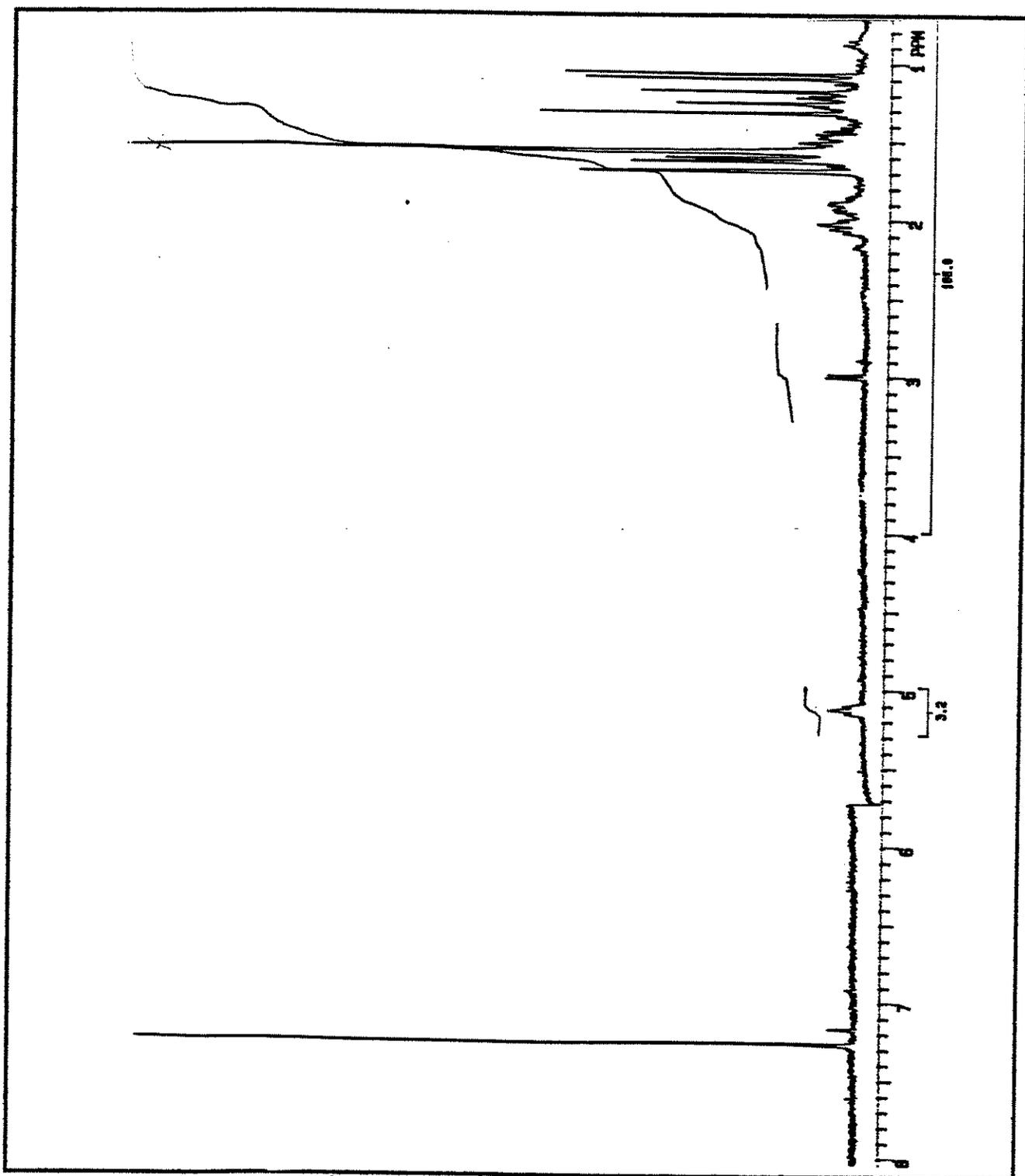


E. 119: Espectro de R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado epoxi tetraidrofurânico 54

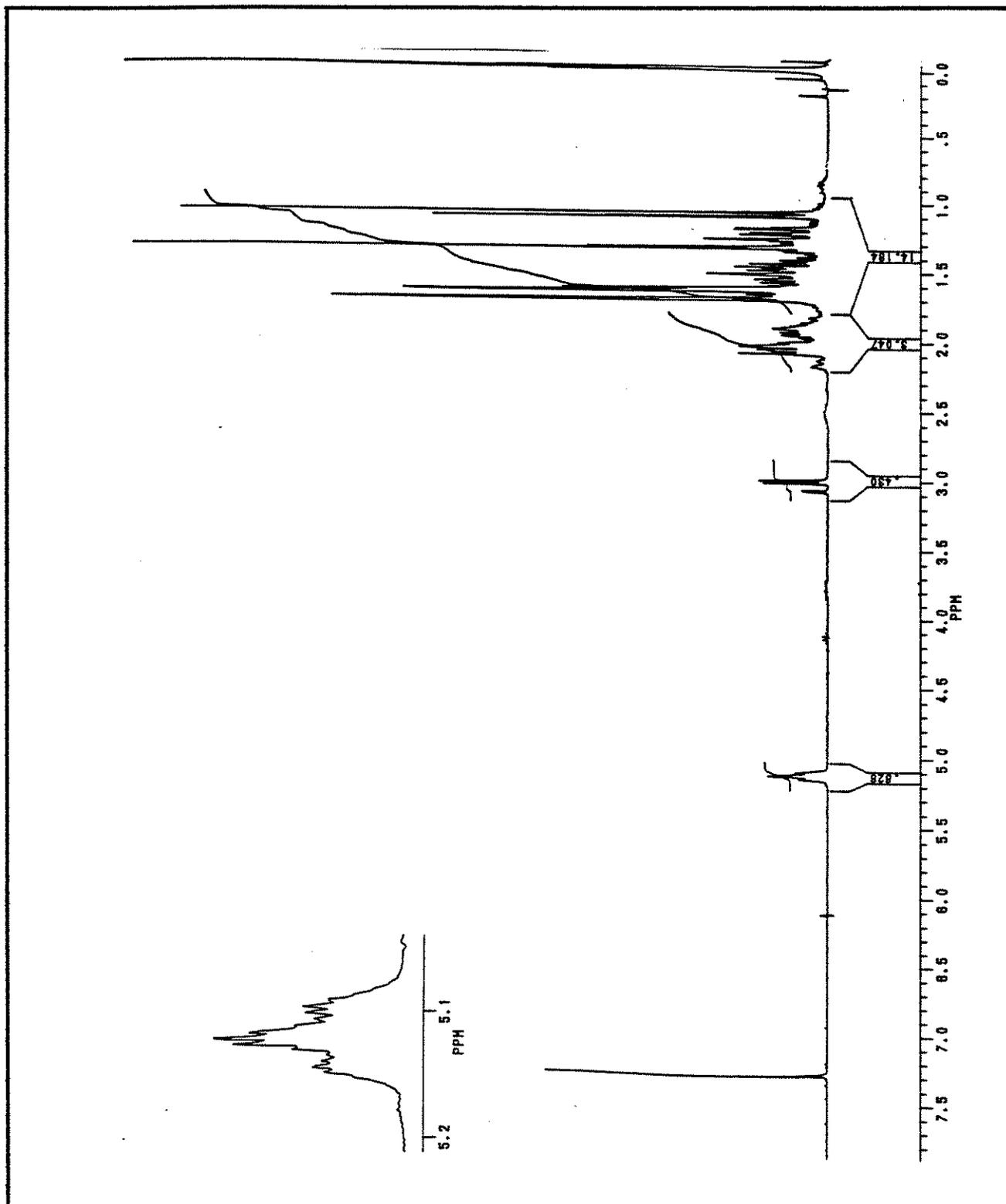
- b) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em diclorometano só que a reação foi mantida à 0°C por 30 min. A mistura 1:1 de epóxidos **50** foi isolada em 58% de rendimento (0,03 g), considerando 0,045 g do material de partida recuperado.
- c) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em diclorometano, só que a reação foi mantida à -78°C por 50 min. A mistura 1:1 de epóxidos **50** foi isolada em 60% de rendimento (0,026 g), considerando 0,06 g do material de partida recuperado.
- d) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em 1,2 - diclorometano só que a reação foi mantida à 0°C por 30 min. A mistura 1:1 de epóxidos **50** foi isolada em 58% de rendimento (0,03 g), considerando 0,05 g do material de partida recuperado.
- e) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em 1,2 - diclorometano só que a reação foi mantida à -30°C por 30 min. A mistura 1:1 de epóxidos **50** foi isolada em 68% de rendimento (0,04 g), considerando 0,05 g do material de partida recuperado.
- f) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em clorofórmio só que a reação foi mantida à -60°C por 45 min. A mistura 1:1 de epóxidos **50** foi isolada em 62% de rendimento (0,02 g), considerando 0,07 g do material de partida recuperado.
- g) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em tetraidrofurano só que a reação foi mantida à 0°C por 30 min. A mistura 1:1 de epóxidos **50** foi isolada em 62% de rendimento (0,03 g), considerando 0,05 g do material de partida recuperado.
- h) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em tetraidrofurano só que a reação foi mantida à -78°C por 40 min. A mistura de epóxidos **50** foi isolada numa proporção de 1:2 ( $\alpha$ : $\beta$ ) 55% de rendimento (0,02 g), considerando 0,06 g do material de partida recuperado.

i) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em éter etílico, só que a reação foi mantida à 0°C por 30 min. A mistura de epóxidos **50** foi isolada numa proporção de 1:1 ( $\alpha$ : $\beta$ ) em 63% de rendimento (0,03 g), considerando 0,05 g do material de partida recuperado.

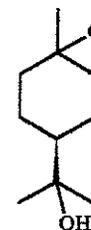
j) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol **1** (0,10 g, 0,44 mmol) em éter etílico só que a reação foi mantida à -78°C por 40 min. O produto foi identificado como o epóxido  $\beta$  em 55% de rendimento (0,02 g), considerando 0,07 g do material de partida recuperado.



E.120: Espectro de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do epoxi bisabolol 50a em éter etílico à -78°C



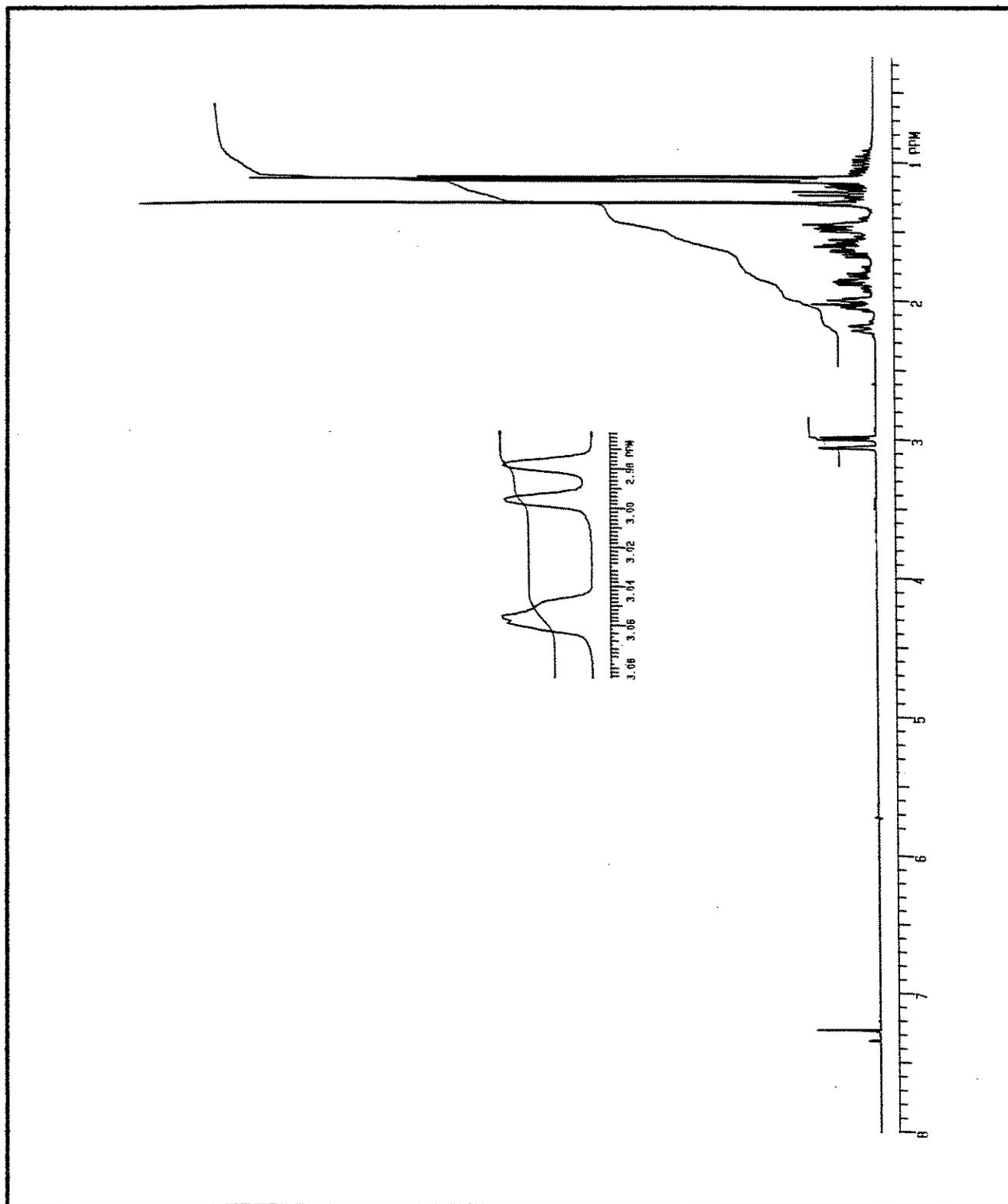
E.121: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do epoxi bisabolol 50a em THF à  $-78^\circ\text{C}$

**(4S)-4-(1-hidroxi-1,1-dimetil)-1,2-epoxi cicloexano 57** $C_{10}H_{18}O_2$ 

P.M. = 170

a) À uma suspensão de ácido *m*-cloroperbenzôico 50% -*AmCPB*- (0,27 g, 0,78 mmol) em diclorometano à 0°C foi adicionado o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) dissolvido em diclorometano. A reação foi mantida nesta temperatura por 1 hora e 30 min. sob agitação constante. Após este tempo o meio reacional foi filtrado sobre celite, e o filtrado extraído com diclorometano (3x). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com bicarbonato de sódio, secas com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/acetato de etila 30%) fornecendo a mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  **57** numa proporção de 1:1 em 90 % de rendimento (99,4 mg).

**R.M.N.<sup>1</sup>H (E.122)** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,11, 1,12 e 1,14(3xs, 4x3H, CH<sub>3</sub>-9 e 10); 1,30 (s, 2x3H, H-7); 1,17-1,28 (m, 2x1H, H- 5); 1,44-1,50 (m, 2x2H, H- 6); 1,56-1,68 (m, 2x2H, H-4,5); 1,80-1,85 (m, 1H, H-3 $\alpha$ ); 1,99-2,18 (m, 1H, H-3 $\beta$ ); 2,98 (d, J=5,1 Hz, 1H, H-2 $\beta$ ); 3,05 (s.l., 1H, H-2 $\alpha$ ).



**E.122: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do epóxido terpineol 57**

b) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) em diclorometano, só que a reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 3 horas e 30 min. O produto **57** foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1, em 85% de rendimento. (93,0 mg)

c) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) em éter etílico só que a reação foi mantida à  $0^{\circ}\text{C}$  por 2 horas. O produto **57** foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1, em 88% de rendimento. (97,0 mg)

d) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) em éter etílico só que a reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 3 horas e 30 minutos. O produto **57** foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1, em 86% de rendimento. (95,0 mg)

e) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) em éter etílico só que a reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  20 minutos. O produto **57** foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1, em 80% de rendimento. (95,0 mg),

f) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) em tetraidrofurano só que a reação foi mantida à  $0^{\circ}\text{C}$  por 2 horas. O produto **57** foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1, em 90% de rendimento. (99,5 mg)

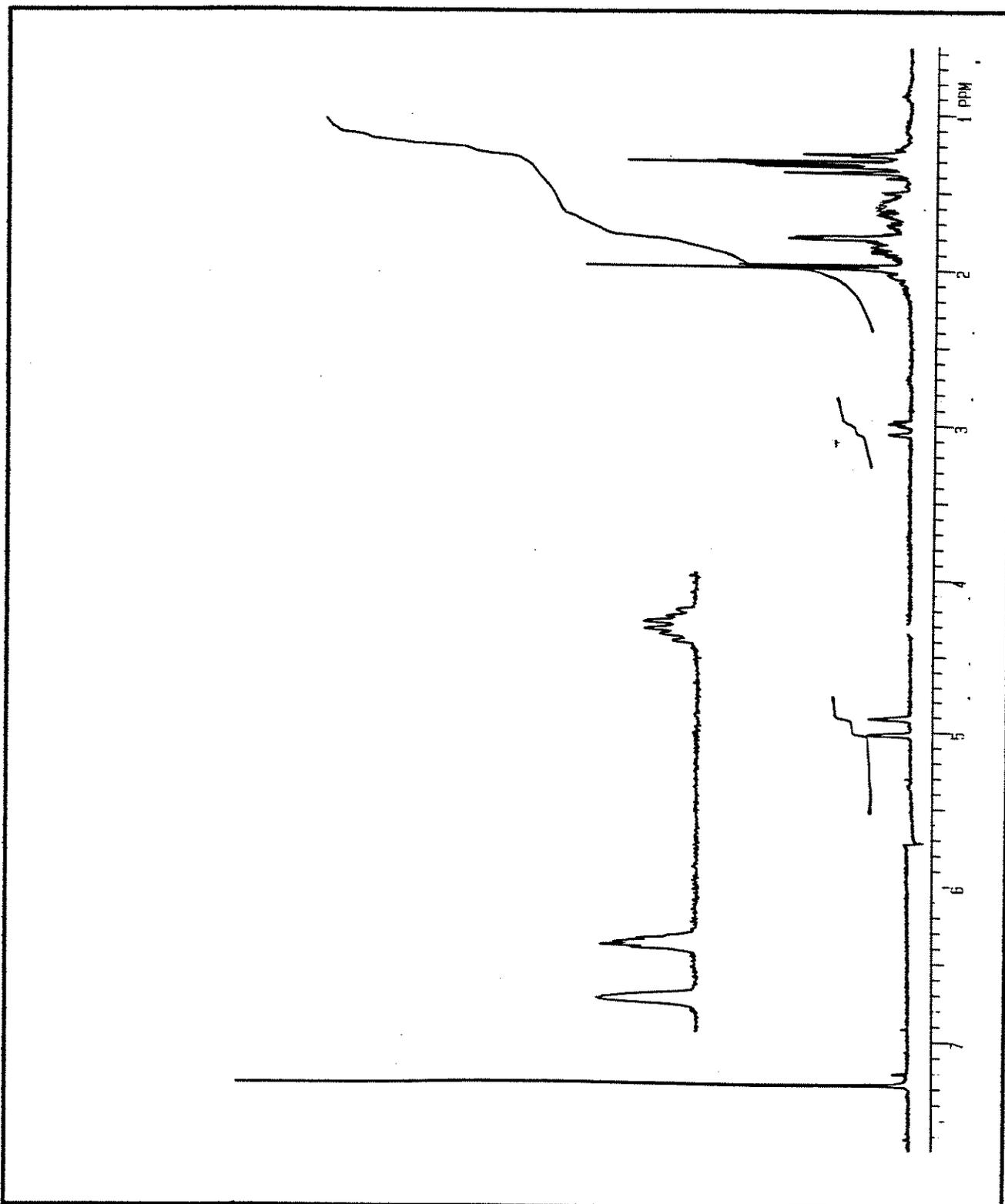
g) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o terpineol **55** (0,10 g, 0,65 mmol) em tetraidrofurano só que a reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 3 horas e 30 minutos. O produto **57** foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1, em 87% de rendimento. (96,0 mg)

h) O mesmo procedimento do **item a** foi repetido com o bisabolol protegido **45a** (0,10 g, 0,38 mmol) em diclorometano só que a reação foi mantida à  $0^{\circ}\text{C}$  por 30 min. O produto foi identificado

como uma mistura dos epóxidos **50a** e **59a** 45% de rendimento (15,0 mg), considerando 0,07 g do material de partida recuperado

i) O mesmo procedimento do item a foi repetido com o bisabolol protegido **45a** (0,10 g, 0,38 mmol) em éter etílico só que a reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 40 min. O produto foi identificado como uma mistura dos epóxidos **50a** e **59a** em 55% de rendimento (18,0 mg), considerando 0,07 g do material de partida recuperado

**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.124)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,70 (t,  $J=5,3$  Hz, 1H, H-4'); 2,98 (d,  $J=5,4$  Hz, 1H, H-2b); 3,00 (s.l., 1H, H-2<sup>a</sup>); 5,05 (m, 1H, H-4'); 5,35 (m, 1H, H-2)

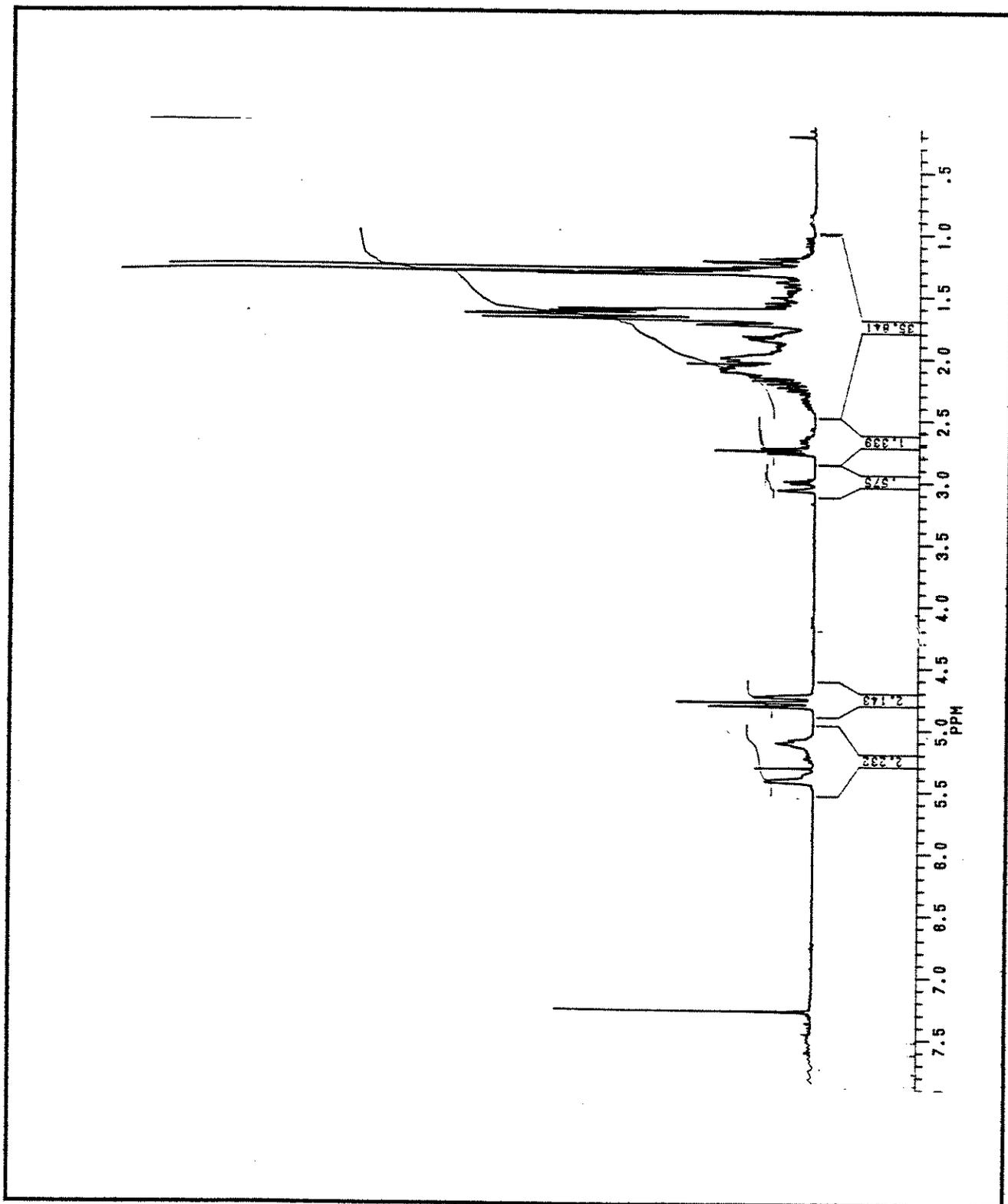


E.124: Espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de epóxidos 50a e 59a

### Epoxidação do $\beta$ bisaboleno 56

O mesmo procedimento do item a ( para o bisabolol) foi repetido com o  $\beta$  bisaboleno 56 (0,05 g, 0,25 mmol) em éter etílico só que a reação foi mantida à  $-78^{\circ}\text{C}$  por 45 minutos. O produto 58 foi isolado como uma mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ , numa proporção de 1:1 (relativos à dupla endocíclica), em 52% de rendimento. (8,0 mg), considerando 25,0 mg do material de partida recuperado.

**R.M.N.  $^1\text{H}$  (E.123)** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 e 1,31 (2xs, 2x3H, H-7); 3,00 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H, H-2 $\beta$ ); 3,05 (t,  $J=2,3$  Hz, 1H, H-2 $\alpha$ ), 5,10 (m, 1H, H-4').



E.123: Espectro de R.M.N<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do epóxido bisaboleno 58

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1]- W.F. Erman, "*Chemistry of Monoterpenes*" (Studies in Organic Chemistry, Vol I e II), Merceel Decker, Inc, N.Y., 1985.
- [2]- P.M. Backer, C.C. Fortes, E.G. Fortes, G. Gazzinelli, B. Gilbert, J.N.C. Lopes, J. Pellegrino, T.C.B. Tomassini e W. Vichnewski, *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 853 (1972).
- [3]- a-) M.A. Schwartz e G.C. Swanson, *J.Org. Chem.*, **44**, 953 (1979)  
b-) T.Iwashita, T. Kusumi e H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, 947 (1979)
- [4]- a-) O.R. Gottlieb e M.T. Magalhães, *Perfum. Essent. Oil. Rec.*, **49**, 711 (1958).  
b-) G.W. O'Donnell e M.D. Sutherland, *Aust. J. Chem.*, **42**, 2021 (1989)
- [5]- G. Lauterbach, O. Hertel, K. Euler, Eur. Pat. Appl. E.P., 30 oct. 1991, Avalaid NTIS Order nº 453920A-1-; C.A. 116: P 80632
- [6]- C.M. Compadre, J.M. Pezzuto, A.D. Kinghorn e S.K. Kamath, *Science*, **227**, 417 (1985).
- [7]- F.A. Souto-Bachiller, M. De Jesus-Echevarria, O.E. Cárdenaz-González, M.F. Acuña-Rodrigues, P.A Melendez e L.Ronero-Ransley, *Phytochemistry*, **44** (6), 1077 (1997).
- [8]- K. Mori e M. Kato, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 981 (1986).
- [9]- K.Mori e M. Kato, *Tetrahedron*, **42**, 5895 (1986).
- [10]- C.M. Compadre, R.A. Hussain, R.L. Lopez de Compadre, J.M. Pezzuto e A.D. Kinghorn, *Experientia*, **44**, 447 (1988).
- [11]- Y.N. Bubnov e M.E. Gurskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser.Khim.*, 1448 (1986); Chem. Abstr., **107**, 40102u (1987).
- [12]- P.F. De Cusati e R.A. Olofson, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1409 (1990).
- [13]- G.C. Zheng e H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **62**, 602 (1989)
- [14]- N. Kaneda, I.S. Lee, M.P. Gupta, D.D. Soejarto e A.D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.*, **55**, 1136, (1992).

- [15]- F.A. Souto-Bachiller, M. De Jesus-Echevarria e O. Cardenas-Gonzalez, *Nat. Prod. Letters*, **8**, 151 (1996).
- [16]- A.D. Kinghorn, N. Kaneda, M.Chung e N. Baek, *Rev. Latinoamer.Quím.*, **25**, 49, (1997).
- [17]- D.G. Morris, *Chem. Soc. Rev.*, **11**, 397 (1982).
- [18]- V.V. Kane, *Tetrahedron*, **39**, 345 (1983).
- [19]- J.E. Bridgeman, C.E. Butchers, E.R.H. Jones, A. Kasal, G.D. Meakins e P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. (C)*, 244 (1970).
- [20]- L. Rudzicka, P.A. Plattner a M.Furrer, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 524 (1944).
- [21]- J.W. Cornforth, J.M. Osbond e G.H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 907 (1954).
- [22]- E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4832 (1953).
- [23]- J.E. Gurst e C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5542 (1964).
- [24]- J.A. Marshall e H. Roebke, *J. Org. Chem.*, **34**, 4188 (1969)
- [25]- Y.K. Yee e A.G. Schultz, *J. Org. Chem.*, **44**, 719 (1979).
- [26]- a) B.M. Trost, K. Hiroi e S. Kurozumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 438 (1975)  
b) T. Wakamatsu, N. Miyachi e F. Ozaki, *Hetrocycles*, **26**, 1445 (1987).  
c) D. Barrillier, J. Levillain e M. Vazeux, *Tetrahedron*, **50**, 5413 (1994)  
d) F. Almqvist, N. Ekman e T. Frejd, *J. Org. Chem.*, **61**, 3794 (1996)
- [27]- S. Kano, T. Yokonatsu, T. Ono, S. Hibino e S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 414 (1978).
- [28]- B.M. Trost, K. Hiroi e N. Holy, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5873 (1975)
- [29]- A.B. Jones "Oxidation Adjacent to C=X bonds by hydroxylation Methods" em *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, ed. Pergamon Press, 1ª ed., vol. 7, 151 (1991)
- [30]- A.S. Demir e A. Jeganathan, *Synthesis*, 235 (1992)
- [31]- F.A. Davis e B.-C. Chen, "Formation of C-O Bonds" em *Stereoselective Synthesis*, G. Helmchen, R.W. Hoff, J. Mulzer e E. Schaumann, ed. Verlag-Stuttgart, N.Y., 1ª ed., vol. 8, 4497 (1996)
- [32]- D.H.R. Barton, D. Giacobello, P. Manitto e D.I. Strubble, *J. Chem. Soc. (C)*, 1047, (1969)

- [33]- A. Lablache-Combiere, B. Lacoume e J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 897 (1966)
- [34]- S. Thorén, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 93 (1970).
- [35]- a) W. Oppolzer e K.K. Mahalanabis, *Tetrahedron Lett.*, 3411 (1975)  
b) W. Oppolzer, T. Sarkar e K. K. Mahalanabis, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2012 (1976)
- [36]- a) K.M. Patel e W. Reusch, *Synth. Commun.*, **5**, 27 (1975)  
b) L. A. Paquette, T.Z. Wang e N.H. Vo, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1676 (1993)
- [37]- D. Varech e J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 67 (1965).
- [38]- E.J. Corey e J. E. Richman, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 527 (1970).
- [39]- A. Hassner, J. M. Larkin e J.E. Dowd, *J. Org. Chem.*, **33**, 1733 (1968).
- [40]- a) T. Nakai e T. Mimura, *Tetrahedron Lett.*, , 531 (1979).  
b) T. Nakai e T. Mimura, *Chem. Lett.*, 931 (1980).  
c) T. Mimura e T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1099 (1980).  
d) T. Mimura e T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1579 (1981).
- [41]- a) R.H. Shapiro, *Org. React.*, **23**, 405 (1976)  
b) A.R. Chamberlin e D.J. Sall, "Reduction of Ketones to Alkenes" em *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, ed. Pergamon Press, 1ª ed. vol.8, 941 (1991)
- [42]- B. M. Trost e J.L. Stanton, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4018 (1975).
- [43]- D.A. Evans e G.C. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 147 (1974).
- [44]- a) W.E. Fristad, T.R. Bailey e L.A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **43**, 1620, (1978)  
b) W.E. Fristad, T.R. Bailey e L.A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **45**, 3028 (1980)
- [45]- D.C. Pryde, Steven S. Henry e A.I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3243, (1996)
- [46]- H. C. Brown e C.P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2951, (1961)
- [47]- F. Bondavalli, P. Schenone, A. Ranise e S. Lanteri, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2626 (1980)
- [48]- G. L. Larson e L.M. Fuentes, *Synth. Commun.*, **9**, 841 (1979)
- [49]- G.L. Lange, E.G. Neidert, W.J. Orrons e D.J. Wallace, *Can. J. Chem.*, **56**, 628 (1978)
- [50]- A.E. Greene, *Tetrahedron Lett.*, 63 (1979)
- [51]- D.S. Watt e E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.*, 4651, (1972).

- [52]- V.L. Ponzo, D.A. Bianchi e T.S. Kaufman, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3409 (1998).
- [53]- a) E. Vedjs, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5944 (1974)  
b) E. Vedjs, D.A. Engler e J.E. Telschow, *J. Org. Chem.*, **43**, 188 (1978)  
c) A.R. Daniewski, W. Wojciechowska, *Synth. Commun.*, **16**, 535 (1986).
- [54]- a) E. Vedjs e S. Larsen, *Org. Synth.*, **64**, 127 (1986).  
b) S. Hanessian, P.J. Murray, *Tetrahedron*, **43**, 5055 (1987).
- [55]- J.C. Anderson e S.C. Smith, *Synlett*, 107 (1990)
- [56]- E.J. Bailey D.H.R. Barton, J. Elks e J.F. Templeton, *J. Chem. Soc.*, 1578, (1962)
- [57]- J.N. Gardner, F.E. Carlon e O. Gnoj, *J. Org. Chem.*, **33**, 3294, (1968)
- [58]- G. Büchi, P. Kulsa, K. Ogasawara e R.L. Rosati, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 999, (1970)
- [59]- M. Ando, G. Buchi e T. Ohnuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6880 (1975)
- [60]- F.A. Davis, L.C. Vishwakarma, J.M. Billmers e J. Finn, *J. Org. Chem.*, **49**, 3241 (1984)
- [61]- L.C. Vishwakarma, O.D. Stringer e F.A. Davis, *Org. Synth.*, **66**, 201 (1987)
- [62]- D. Enders e V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **29**, 2437 (1988)
- [63]- a) R.O. Hutchins, M. Kacher e L. Rua, *J. Org. Chem.*, **40**, 923, (1975)  
b) L. Caglioti, P. Grasselli, A. Selva, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 537, (1964)
- [64]- C.A. Bunnell e P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **42**, 2614 (1977)
- [65]- W.G. Dauben, G.T. Rivers e W.T. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3414 (1977)
- [66]- A.R. Chamberlin e J.E. Stemke e F. T. Bond, *J. Org. Chem.* **43**, 147 (1978)
- [67]- C.W. Capp e E.G.E. Hawkins, *J. Chem. Soc.*, 4106 (1953)
- [68]- a) R.A. Moss e D.J. Smudin, *J. Org. Chem.*, **41**, 611 (1976)
- [69]- C.L. Leone e A.R. Chamberlin, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1691, (1991)
- [70]- L. Cagliotti, *Tetrahedron*, **22**, 487 (1966).
- [71]- I. Elphimoff-Felkin e M. Verrier, *Tetrahedron Lett.*, 1515 (1968)
- [72]- T. Greene e P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", ed. John Willey & Sons, Inc., N.Y., 2<sup>a</sup> ed., 10, 413 (1991)
- [73]- E.J. Corey, J.L. Gras e P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, **11**, 809 (1976)
- [74]- a) A.H. Friebolin, "Basic One and Two Dimensional NMR Spectroscopy", ed. VCH, N.Y.,

- 2ª ed., 85-86 (1993)
- b) H. Günther “*NMR Spectroscopy*” ed. J. Wiley, N.Y, 2ª ed., 108-111 (1994)
- [75]- a) C. Czernecki, C. Georgoulis e C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.*, 3535 (1976)  
b) P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter e C. Schmeck, *Tetrahedron*, **49**, 1619 (1993)
- [76]- a) E.J. Taylor e C. Djerassi, *J.Am.Chem. Soc.*, **98**, 2275, (1976)  
b) O. Han, Y. Shin, L. Liu e H. Liu, *J. Org. Chem.*, **53**, 2105, (1988).
- [77]- S.V. Ley e A. Madin “*Oxidation Adjacent to Oxygen of alcohols by chromium reagents*” em *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, ed. Pergamon Press, 1ª ed. vol. 7, 260-297 (1991)
- [78]- E. J. Corey e J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 2647 (1975).
- [79]- E.J. Corey e G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 399 (1979).
- [80]- A.J. Mancuso, S.L. Huang e D. Swern, *J.Org.Chem.*, **43**, 2480 (1978).
- [81]- S. Chandrasekhar, S. Mohapatra e S. Lakshaman, *Chem. Lett.*, 211 (1996).
- [82]- A.S. Dev, A.P.S. Narula e J.s. Yadav, “*Handbook of Terpenoids: Monoterpenoids*”, vol.II, ed. C.R.C. Press Inc, Flórida, (1986)
- [83]- R.B. Mitra, G.B. Reddy, *Synthesis*, 694, (1989)
- [84]- a) O.A. Onayade, J.J. C. Scheffer e J. Schripsema, *Flav. And Fragrance J*, **5**, 165 (1990)  
b) U.Ravid, E. Putievsky e I. Katzir, *Flav. and Fragrance J*, **9**, 85 (1994)
- [85] P.C. Bulman Page e T.J. McCarthy “*Oxidation Adjacent to C=C bonds*” em *Comprehensive Organic Chemistry*, B.M. Trost e I. Fleming, ed. Pergamon Press, 1ª ed. vol. 7, 99-112 (1991)
- [86]- a) W.D. Woggon “*Formation of C-O Bonds by Allylic Oxidation with Selenium (IV) Oxide*” em *Stereoselective Synthesis*, G. Helmchen, R.W. Hoff, J. Mulzer e E. Schaumann, ed. Verlag-Stuttgart, N.Y., 1ª ed., vol 8, 4947 (1996)  
b) H.P. Jensen e K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **40**, 264, (1975)  
c) D.H. Barton e T.L. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5149 (1994)
- [87]- a) M.L. Sharma, T. Chand, *Indian Acad. Sci. Chem. Sci*, **108**, 21,(1996)

- b) M.L. Sharma, R. Arora e T. Chand, *Indian J. Chem.*, **33B**, 874, (1994)
- [88]- S.O. Badanyan, T.T. Minasyan e S.K. Vardepetyan, *Russ. Chem. Rev.*, **56**, 740 (1987)
- [89]- M. Nakayama, S. Shinke, Y. Matsushita, *Bull. Soc. Chem. Jpn*, **52**, 184 (1979).
- [90]- A.C. Pinto, A.L. Pereira, A. Kelecom, L.M. Porreca, N.M. Ribeiro e R.A. Barnes, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4689 (1988)
- [91]- J. Muzurt, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4665 (1987).
- [92]- A.J. Pearson, y. S. Chen, G.R.Han, S.Y.Hsu e T. Ray, *J.C.S. Perkin Trans. I*, 267 (1985).
- [93]- N. Chidambaram e S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.*, **52**, 5048 (1987).
- [94]- E.J. Parish e T.Y. Wei, *Synth. Commun.*, **17**, 1227 (1987).
- [95]- H.E.B. Lempers e R.A. Sheldon, *Appl. Catalysis A: General* **143**, 137, (1996)
- [96]- W.G. Dauben, M. Lorber e D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.*, **34**, 3587 (1969)
- [97]- T.A. Crabb e S. L. Soilleux, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1381 (1985)
- [98]- A.F. Thomas, *Nat. Prod. Rep.*, **6**, 291, (1989)
- [99]- B.M. Choudary, A.D. Prasad, V. Swapna, V.L.K. Valli e V. Bhuma, *Tetrahedron*, **48**, 953 (1992).
- [100]- J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **27**, 3139 (1986)
- [101]- a) R. A Miller, W. Li e G.R. Humpherey, *Tetrahedron Lett.* **37**, 3429 (1996)  
b) J.A.R. Salvador, M.L Sá e Melo e A.S. Campos Neves, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 119 (1997)
- [102]- J.A. Marco, J.F. Sanz-Cervera, V. García-Lliso e N. Batlle, *Phytochemistry*, **45**, 755 (1997)
- [103]- E.J. Corey e G.W.J. Fleet, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4499 (1973)
- [104]- W.G. Salmond, M.A. Barta e J. L. Havens, *J. Org. Chem.* **43**, 2057 (1978)
- [105]- P. Kok, P.J. De Clercq e M.E. Vandewalle, *J. Org. Chem.*, **44**, 4553 (1979)
- [106]- N. Rabjohn "Org. Syntheses Collective" ed. John Willey & Sons, INC, N.Y., 2ª ed., vol.4, 351 (1967)
- [107]- Y. Gushikem, C.R.M. Peixoto, L.K. Kubota, Exchange property of Ti(IV) and Zr(IV) oxides grafted on silica gel surface. Sorption of Cr(IV) from acid solution em

- “*New Developments in Ion Exchange. Fundamental and Applications*” eds. M. Abe, T. Kataoka, T. Suzuki, Elsevier-Kodanha, Tokyo, 607 (1991).
- [108]- L.H.B. Baptistella, I.M.O. Sousa, Y. Gushikem e A.M. Aleixo, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2695 (1999)
- [109]- G. Ohloff, W. Giersch, R. Näf e F. Delay, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 698 (1986)
- [110]- L. Sy e G. D. Brown, *Phytochemistry*, **45**, 544 (1997)
- [111]- a) A. Aleixo, *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, UNICAMP (1993)  
b) L.H.B. Baptistella e A.M. Aleixo, *Liebigs Ann. Chem.*, 785 (1994)
- [112]- a) Y. Hashidoko, S. Tahara e J. Mizutani, *Z. Naturforsch Teil C.*, **46**, 349, (1991).  
b) Y. Hashidoko, S. Tahara, N. Iwaya e J. Mizutani, *Z. Naturforsch Teil C.*, **46**, 357 (1991).
- [113]- G.M. Sheriha, K. Abouamer e B.Z. Elshtaiwi, *Phytochemistry*, **24**, 884 (1985).
- [114]- D. F. Taber, R. S. Bhamidipati e M.L. Thomas, *J. Org. Chem.*, **59**, 3442, (1994).
- [115]- M.J. Rieser, Y. Hui, J.K. Rupprecht, J.F. Kozlowski, K.V. Wood, J.L. McLaughlin, P.R. Hanson, Z. Zhuang e T.R. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10203, (1992).
- [116]- A.S. Rao “*Addition Reactions with formation of Carbon-Oxygen bonds*”, em *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, ed. Pergamon Press, 1ª ed., vol 7, 357, (1991).
- [117]- A. H. Hoveyda, D. A. Evans e G. C. Fu, *Chem. Rev.*, **93**, 1307 (1993).
- [118]- H.B. Henbest, R.A.L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1958 (1959).
- [119]- C.H. Heathcock e Y. Amano, *Tetrahedron*, **24**, 4917 (1968)
- [120]- P. Kocovsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1759 (1994)
- [121]- a) T. Katusuki e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)  
b) H. Masamune e K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5765 (1987)  
c) M.G. Finn e K.B. Sharpless, em “*Asymmetric Synthesis*” ed. J.D. Morrison, Academic Press., N.Y., vol 5, 159 (1985)
- [122]- S. Yoshihru, H. Yoshizumi, K. Masaru, Jpn, Kokai 75,131,946 (CIC07C, B01J) 18 oct, 1975, ATPL 7439.117; CA: 84: P 150791g

- [123]- J.S. Lomas, D.S. Sagatys e J.E. Dubbois, *Tetrahedron lett.*, 599 (1071)
- [124]- A. Jenmalm, W. Berts, K. Luthman, I. Csöreghe e U. Hacksell, *J. Org. Chem.*, **60**, 1026 (1995)
- [125]- H. Mimoun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**,734 (1982)
- [126]- K. M. Ibne-Rasa e J. O. Edwards, *Int. J. Chem. Kinetics*, **7**, 575 (1975)
- [127]- P. Bougham, M.S. Cooper, D.A. Cummerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis*, 1015, (1987).
- [128]- R.W. Murray, *Chem. Rev.*, **89**, 1187, (1989).
- [129]- W. Adam, F. Prechtel, M.J. Richter, A.k. Smerz, *Tetrahedron Lett.* **34**, 8427, (1993).
- [130]- D.D. Perrin, W.L.F. Armarego e D.R. Perrin, "*Purification of Laboratory Chemicals*" 2th ed., ed. Pergamon Press, N.Y. 1980.

## APÊNDICE

### Bioensaios de Autobiografia

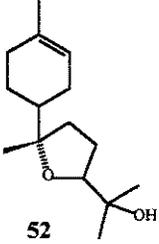
Foram realizados bioensaios de autobiografia para avaliação preliminar da atividade bactericida e fungicida do derivado tetraidrofurânico **52**, já que compostos com esses esqueletos normalmente apresentam atividade microbiológica<sup>113-115</sup>.

Nesses ensaios foram aplicados 10 µl da amostra nas placas de CCD, a partir de uma solução de 5 mg/ml em diclorometano e, 1,0 µl para para os padrões fungicida (nistatina) e bactericida (cloranfenicol). As placas foram feitas em duplicata, sendo uma utilizada no ensaio biológico e a outra como padrão de comparação mediante revelação com solução de anisaldeído e, desenvolvidas com eluentes adequados. As placas dos ensaios biológicos foram incubadas (24 horas para bactéria e 7 dias para fungos) em temperaturas específicas para cada microorganismo (37°C para bactérias e 25°C para fungos), após o que foram observados os halo de inibição e posteriormente comparados com a placa de CCD controle.

Os meios de cultura utilizados para as bactérias foram NA (Agar Nutriente: 5,0 g de peptona; 3,0 g de extrato de carne; 15,0 g de agar e 1,0 litro de água destilada) e para fungos MA (Agar malte; 20,0 g de extrato de malte e 20,0 g de agar). As culturas puras dos microorganismos empregados, bem como os meios de cultura, foram adquiridos na Fundação Tropical André Tosello em Campinas.

Os resultados dos ensaios estão apresentados na **tabela XI** a seguir:

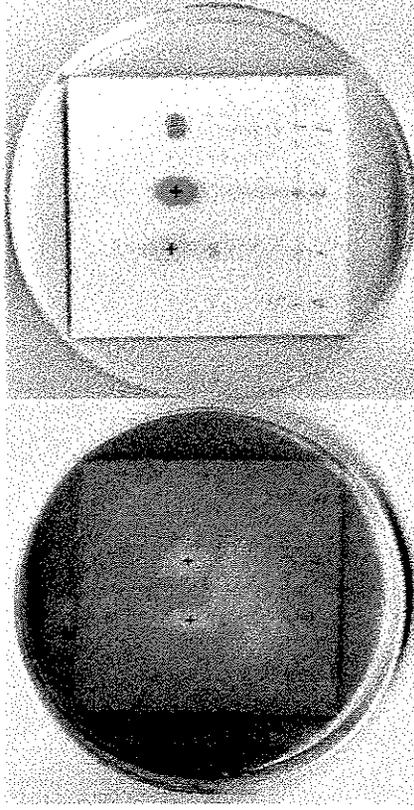
Tabela XI : Testes bactericida e fungicida do composto 52

 52		
fungos	<i>Bacillus subtilis</i> <sup>a</sup> +	<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>b</sup> +
	<i>Penicillium oxalicum</i> <sup>c</sup> +	<i>Cladosporium cladosporioides</i> <sup>d</sup> +

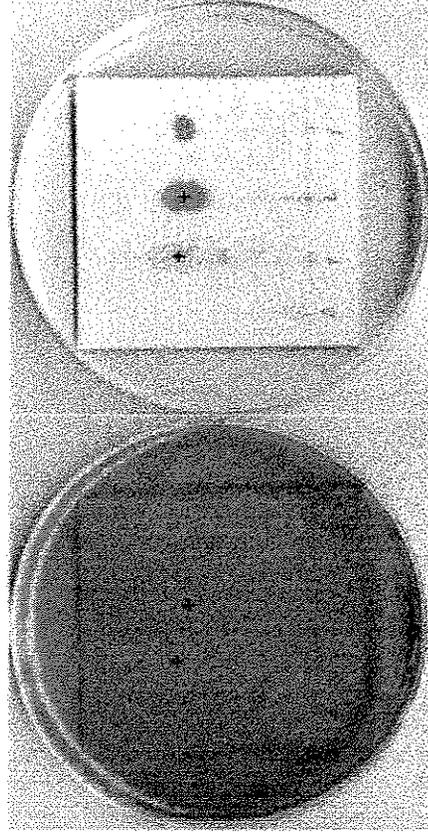
a: CCT 0089 (Gram<sup>+</sup>); b: CCT 4295 (Gram<sup>+</sup>); c: CCT 4815; d: CCT 5039

**BACTÉRIAS**

*Staphylococcus aureus*

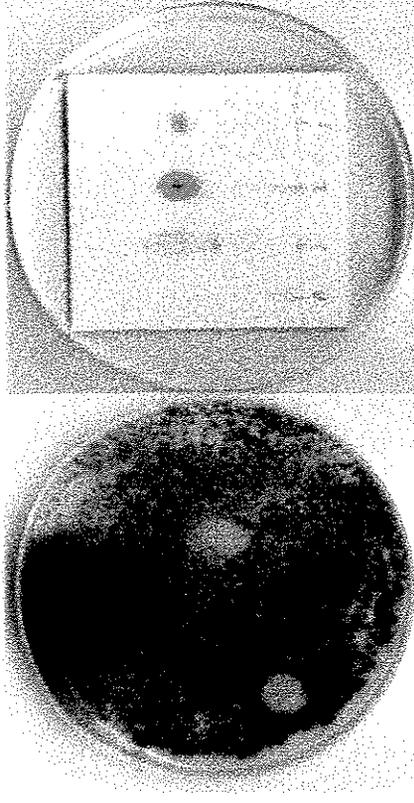


*Bacillus subtilis*

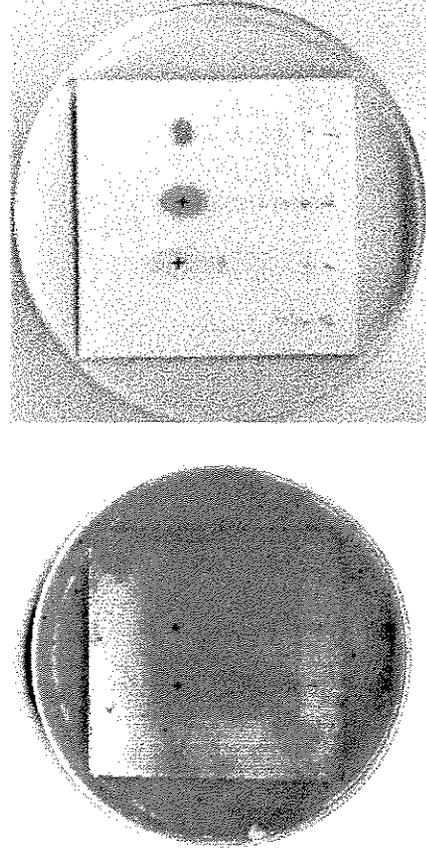


**FUNGOS**

*Cladosporium cladosporioides*



*Penicillium oxalicum*



1-ÁCIDO-ENT-16-KAUREN-19-ÓICO; 2- DERIVADO TETRAIDROFURÂNICO 52

3- DERIVADO CANFORADO