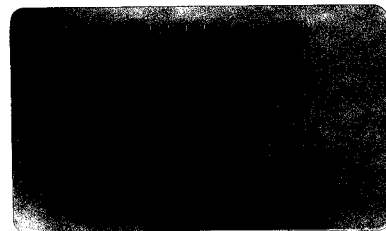

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



***ESTUDOS SINTÉTICOS PARA A
OBTENÇÃO DE DERIVADOS DO
BICICLO[4.4.0]DECENO, VIA
REAÇÕES DE DIELS-ALDER***

DOMINGOS SÁVIO DE MIRANDA

*Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química do Instituto
de Química da UNICAMP, como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química, sob a orientação da
Prof^a. D^a. Anita Jocelyne Marsaioli.*

CAMPINAS
1999



***"Nessa estrada não nos cabe conhecer
ou ver o que virá. O fim dela ninguém
sabe bem ao certo onde vai dar." ⁸³***

À Graça,

***em reconhecimento pelo seu
carinho, apoio, paciência e
compreensão, durante a longa
realização deste trabalho.***

AGRADECIMENTOS

A Prof^a. Dr^a. Anita Jocelyne Marsaioli, pela valiosa orientação, apoio, amizade, paciência e confiança, durante todos estes anos de convivência;

Ao Prof. Dr. Ulf Schuchardt, pelo empréstimo do equipamento utilizado na execução das reações de Diels-Alder sob pressão;

Ao colega Mário C. Guerrero, pela disponibilidade e ajuda no manuseio do equipamento para executar as reações sob pressão;

Aos professores e funcionários do Instituto de Química da UNICAMP, pela colaboração durante a realização deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Arquimedes Diógenes Ciloni, diretor do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da UFU, pelo apoio concedido durante a redação deste trabalho;

Aos colegas do Departamento de Química da UFU, pelo apoio e facilidades concedidas durante a realização deste trabalho;

Ao Sr. Rubens do Amaral, funcionário da gráfica da UFU, pela realização do trabalho de diagramação e reprodução do texto;

Aos colegas dos laboratórios de química orgânica: Alberto, André, Carmen, Catarina, Cecília, Clara, Cleuza, Denise, Expedito, Gelson, Gilvandete, Ivani, Laverde, Lídia, Lúcia, D. Maria, Márcia, Marisa, Marta, D. Nena, Paulo Borba, Paulo, Pérciles, Shirley, Ubiratan, Valéria e Vera, pela colaboração e convivência;

Aos meus filhos: Leandro, Marcelo e Rafael (a minha primeira “Síntese” bem sucedida neste período), pela paciência que tiveram durante todo este tempo;

Aos meus pais Geraldo (†) e Helena e aos meus irmãos, pelo carinho, aprendizado de vida, estímulo e apoio;

A D. Santa e a Vera Lúcia, pela ajuda dada a Graça e aos meninos durante a minha permanência em Campinas.

RESUMO

“ESTUDOS SINTÉTICOS PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DO BICICLO[4.4.0]DECENO, VIA REAÇÕES DE DIELS-ALDER”

Domingos Sávio de Miranda

Prof.^a Dr.^a Anita Jocelyne Marsaioli

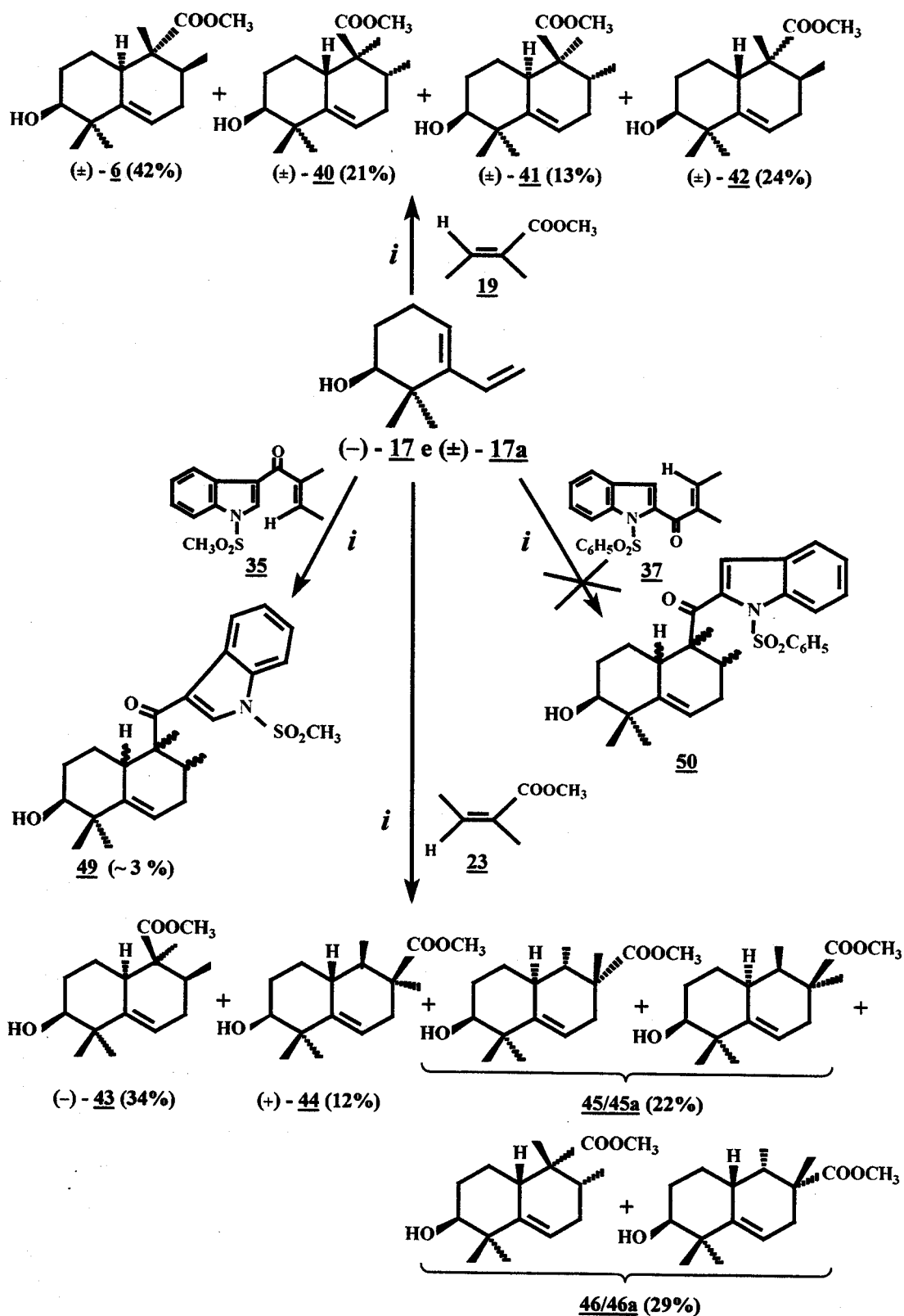
Instituto de Química - UNICAMP

Neste trabalho, são descritas as sínteses, via reação de Diels-Alder, de vários derivados do 6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno.

As reações de Diels-Alder foram realizadas utilizando como dienos o (1*S*)-(-)- e o (1*R,S*)-(±)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17 e 17a, respectivamente). Como dienófilos foram empregados: tiglatato de metila (19), angelato de metila (23), 1-metanossulfonil-3-(*E*-2'-metil-butenoil)-indol (35) e 1-benzenossulfonil-2-(*E*-2'-metil-butenoil)-indol (37) (esquema *i*).

A reação de (±)-17a com o tiglatato de metila (19) forneceu os produtos de ciclo-adição: (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42, que foram isolados por CLAE preparativa, em fase reversa. Estudos espectroscópicos detalhados destes compostos permitiram identificar suas estruturas e conformações. Os compostos (±)-6 e (±)-42 tiveram suas estruturas confirmadas por análises de difração de raio-X.

Dos seis produtos de ciclo-adição formados na reação do angelato de metila (23) com (-)-17, apenas o (-)-43 e o (+)-44 foram obtidos puros por CLAE preparativa, em fase reversa. Os demais compostos foram separados do meio

ESQUEMA *i*

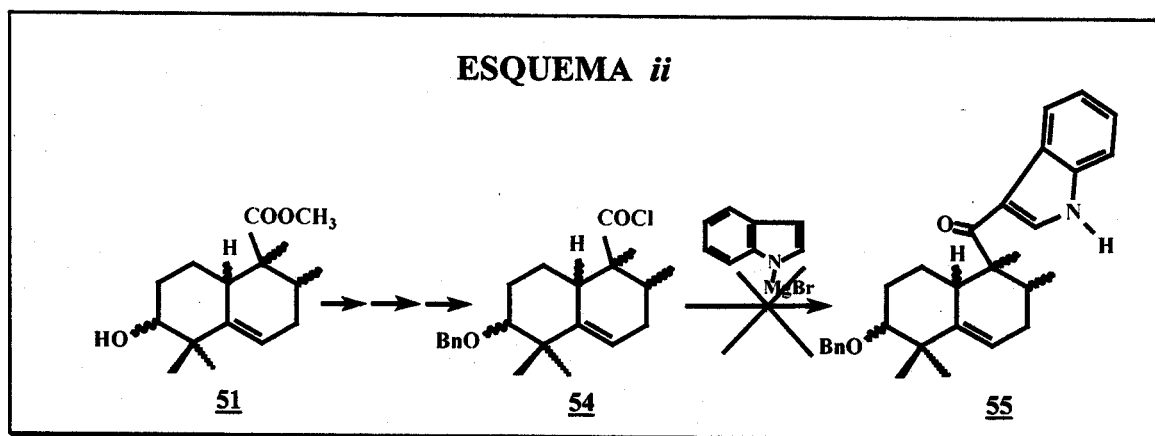
CONDIÇÕES: *i*) 4 kbar / 110°C / 7 dias.

reacional, como duas misturas binárias distintas, representadas no esquema *i*, pelas prováveis estruturas: 45/45a e 46/46a.

Obteve-se derivados indólicos (49) do biciclo[4.4.0]deceno, detectados por CG/EM, na reação entre o 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35) e o dieno (–)-17. Entretanto, o baixo rendimento desta reação impediu a caracterização destes derivados (esquema *i*).

Por sua vez, nenhuma reação foi observada entre o dieno (–)-17 e o dienófilo 37.

Avaliou-se também a possibilidade de introduzir um núcleo indólico diretamente no sistema biciclo[4.4.0], utilizando para isto, os cloretos de ácidos 54, derivados da mistura diastereoisomérica 51, conforme esquema *ii*.



ABSTRACT

“SYNTHETIC SURVEY OF DIELS-ALDER REACTIONS APPLIED TO THE PREPARATION OF BICYCLE[4.4.0]DECENE DERIVATIVES”

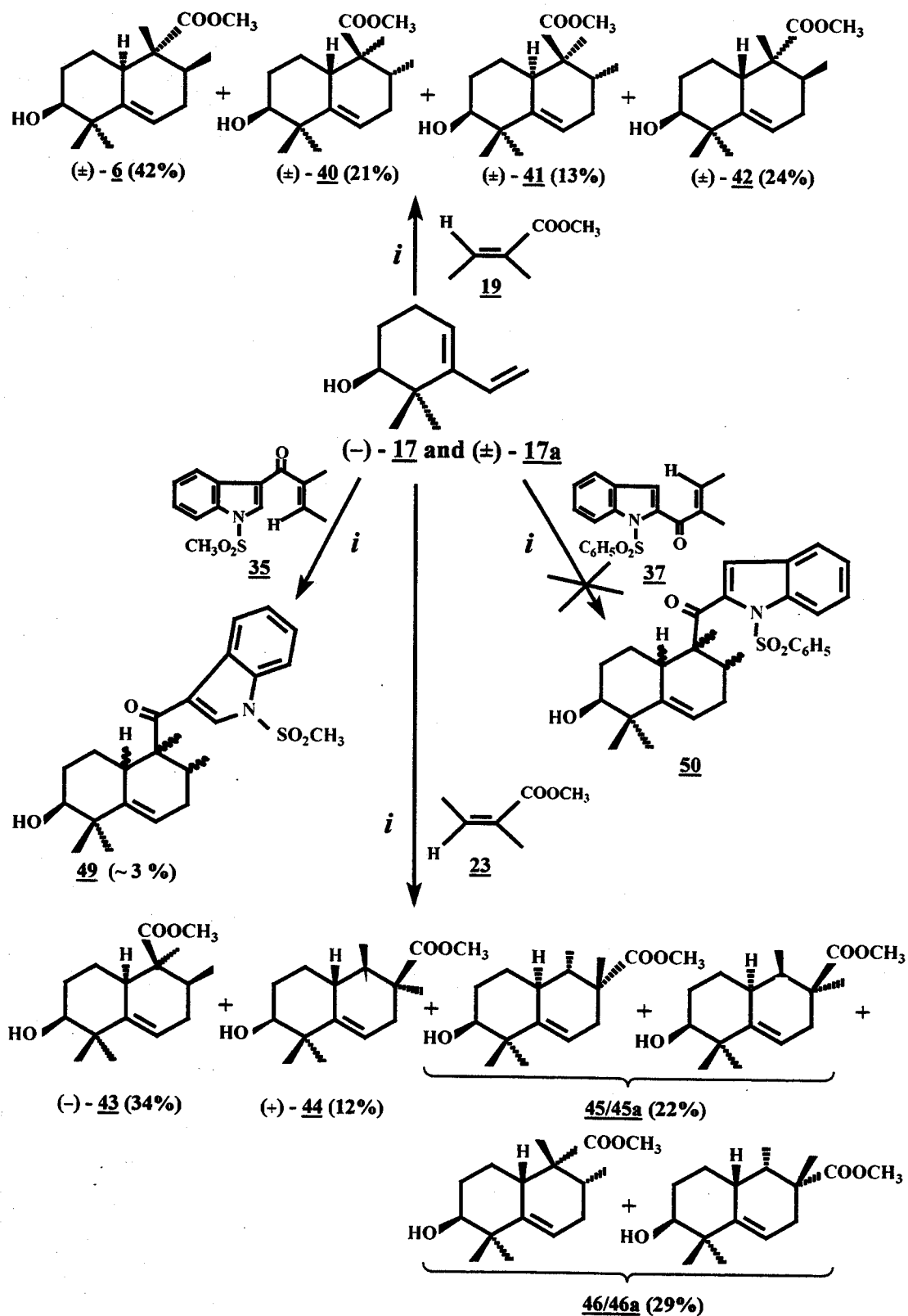
Domingos Sávio de Miranda
Prof. Anita Jocelyne Marsaioli
Instituto de Química - UNICAMP

Assessing the synthesis of compounds possessing the bicycle[4.4.0]decene skeletons like 6-hydroxy-1,2,5,5-tetramethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene derivatives via Diels-Alder was the primary objective of the present thesis.

The (1*S*)-(-)- and (1*R,S*)-($\pm$)-2,2-dimethyl-3-vinyl-3-cyclohexenol (17 e 17a, respectively) were the dienes four choice to react with methyl tiglate (19), methyl angelate (23), 1-methanesulfonyl-3-(*E*-2'-methyl-butenoyl)-indole (35) and 1-benzenesulfonyl-2-(*E*-2'-methyl-butenoyl)-indole (37) (scheme *i*).

The reaction of ($\pm$)-17a with methyl tiglate (19), furnished a mixture of cycloaddition products which required reverse phase HPLC separation yielding: ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 and ($\pm$)-42. Detailed spectroscopic characterization of these compounds lead to their structural and conformational determination. Compounds ($\pm$)-6 and ($\pm$)-42, had their structures confirmed by X-ray diffraction analyses.

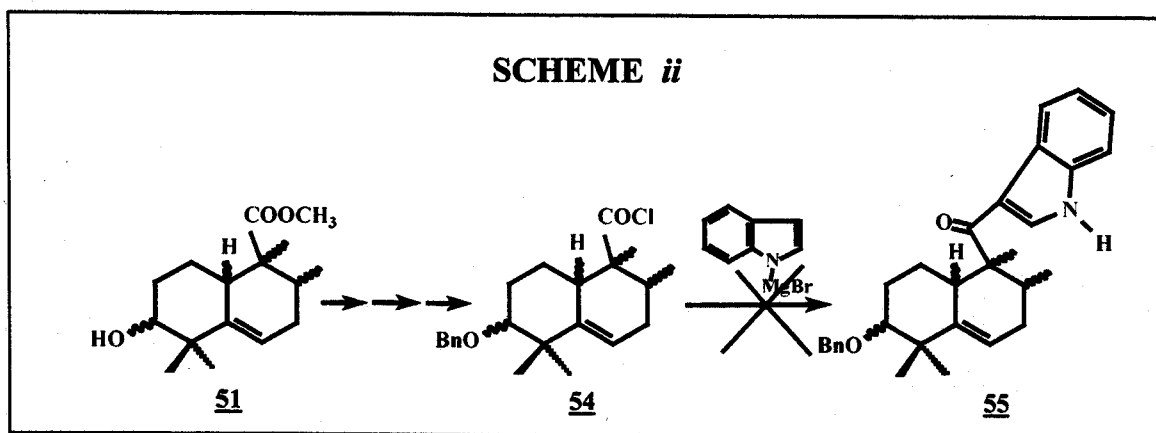
Among the six cycloadducts, obtained as a complex mixture, in the reaction of the methyl angelate (23) with (-)-17, only (-)-43 and (+)-44, were obtained as pure samples by reverse phase HPLC. The remaining fractions were two distinct mixtures of two components depicted in scheme *i*, by: 45/45a and 46/46a.

SCHEME *i*

Formation of indole derivatives containing bicycle[4.4.0]decene moiety, were detected by GC/MS analyses, in the reaction of 1-methanesulfonyl-3-(E-2'-methyl-butenoyl)-indole (35) with (-)-17. Nevertheless, low reaction yields, forbade any further characterization (scheme *i*).

Furthermore, no reaction was detected between diene (-)-17 and dienophile 37.

Finally, the acyl chloride derivatives of compounds ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 and ($\pm$)-42 used as a diastereoisomeric mixture, depicted in scheme *ii* as 51, were evaluated as a means to directly introduce the bicycle[4.4.0]decene moiety into the indole nucleus (scheme *ii*).



“CURRICULUM VITÆ”

DOMINGOS SÁVIO DE MIRANDA

Nascimento: 29 de agosto de 1955

Local de Nascimento: Juiz de Fora (MG)

Filiação: Geraldo Affonso de Miranda

Helena del Gaudio Miranda

Estado civil: casado

Registro Geral: M-548.621 (SSP/MG)

ESCOLARIDADE

1999	UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA Doutor em Química.
1981	UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA Mestre em Química.
1978	UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA FACULDADE DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA Bacharel em Bioquímica.
1976	UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA FACULDADE DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA Bacharel em Farmácia.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

1982 – 2000	UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA INSTITUTO DE QUÍMICA Professor-adjunto na área de Química Orgânica.
-------------	--

- 1978 – 1979 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
Professor-colaborador na área de Físico-química.
- 1977 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
Professor-colaborador nas áreas de Química Geral e Inorgânica.

ATIVIDADES DE PESQUISA

• Publicações em revistas

1. "Limitations in Determining Enantiomeric Excess of Alcohols by P-31 NMR of the Phosphonate Derivatives" - *J. Brazil. Chem. Soc.*, **10**: 293-298 (1999).
2. "Stereoselective Synthesis of the Enantiomer of the Novel Diterpene Isoagatholactone, *ent*-13(16),14-Spongiadien-12- α -ol and the Parent Hydrocarbon Isocopalane from Methyl Isocopalate" - *J. Org. Chem.* **46**: 4851-4858 (1981).

• Resumos apresentados em Congressos

1. "Advantages and Disadvantages of Determining Enantiomeric Excess of alcohols with Phosphorus Derivatives by P-31 NMR and GC" - *VII Encontro de Usuários de RMN*, Angra dos Reis, 1999; [Anais: p. 141].
2. "Reações de Diels-Alder Intramolecular na Obtenção de Biciclo[4.4.0]decenos" - *19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Calda, 1996; [Anais: QO-121].
3. "Estereosseletividade de Reações Diels-Alder com Ciclo-hexadienos Substituídos" - *18ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambu, 1995.
4. "Enantiomerically Pure Tetracycle Indolosesquiterpene" - *6th BMOS*, São Paulo, 1994; [Anais: p. 50].
5. "Synthetic Approach to Isopolyalthenol and Neopolyalthenol" - *5º Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica*, Campinas, 1992; [Anais: PS-014].
6. "Síntese do *ent*-espongia-11,13(16),14-trieno" - *33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, Salvador, 1981.
7. "Síntese do Isocopalano" - *33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, Salvador, 1981.

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<i>a</i>	axial
AE	análise elementar
Ar	grupo arila
BMPS	sulfeto de 3- <i>t</i> -butil-4-hidroxi-5-metil-fenila
Bn	grupo benzila
<i>c</i>	concentração
C _o	átomo de carbono quaternário
CC	cromatografia de adsorção em coluna
CCD	cromatografia de adsorção em camada delgada
CCE	cromatografia de adsorção em camada espessa
CG	cromatografia gasosa
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
COLOC	técnica bidimensional de RMN para correlacionar ¹³ C x ¹ H a distância de uma ligação
COSY	técnica bidimensional de RMN para correlacionar ¹ H x ¹ H a <i>n</i> -ligações
<i>d</i>	dublete
D.A.	reação de Diels-Alder
dd	duplo-dublete
ddd	duplo-duplo-dublete
ddl	duplo-dublete largo
DEPT	técnica de RMN- ¹³ C de incremento de sinal, sem distorção, por transferência de polarização
dl	dublete largo
dm	duplo-multiplete
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	duplo-quadruplete
dqut	duplo-quintuplete
DR-X	difração de raio-X
dt	duplo-triplete
dtd	duplo-triplo-dublete
<i>e</i>	equatorial
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
EM	espectrometria de massas

HETCOR	técnica bidimensional de RMN para correlacionar ^{13}C x ^1H , a distância de uma ou mais ligações
HSQC	técnica bidimensional de RMN para detectar o inverso das correlações ^{13}C x ^1H , a distância de uma ou mais ligações
Ind	grupo indolila
IV	espectroscopia na região do infravermelho
J	constante de acoplamento
LDA	diisopropil-amideto de lítio
m	multiplete
M⁺	íon molecular
m.m.	massa molecular
m/m	relação de massa por massa
Ms	grupo mesila (= metanossulfonila)
m/z	relação de massa por carga
NBS	N-bromo-succinimida
NOE	efeito "Overhauser" nuclear
p.a.	pressão ambiente
pe	ponto de ebulição
pf	ponto de fusão
q	quádruplete
qd	quádruplo-dubleto
qt	quádruplo-triplete
qq	quádruplo-quádruplete
qut	quintuplete
R.D.A.	reação retro-Diels-Alder
s	singleto
sf	singleto fino
sl	singleto largo
t	triplete
t_R	tempo de retenção
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	grupo <i>t</i> -butildimetilsilila
td	triplo-dubleto
tdd	triplo-duplo-dubleto
THF	tetraidrofurano
tl	triplete largo
v/v	relação de volume por volume
δ	deslocamento químico
v_{máx.}	freqüência de máxima de absorção

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	3
CAPÍTULO II – OBJETIVOS.....	11
CAPÍTULO III - PLANEJAMENTO DAS SÍNTESES DOS 1-CARBOMETOXI- 6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRO- NAFTALENOS (6 E 7)	15
CAPÍTULO IV - PLANEJAMENTO DAS SÍNTESES DOS 1-(3'-CARBOXI- INDOLIL)- E 1-(2'-CARBOXI-INDOLIL)-BICICLO[4.4.0]- DECENO (8 E 9).....	21
CAPÍTULO V - RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
V.1 - SÍNTESES DOS 1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL- 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENOS [(±)-6 E 7].....	27
V.1a - PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS (±)-17a E (-)-17	27
V. 1b - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 19	43
V. 1c - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 23.....	44
V. 1d - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 20 E 21.....	49
V. 1e - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (±)-6.....	56
V. 1f - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 7	66
V.2 - TENTATIVAS DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)- E 1-(2'-CARBOXI-INDOLIL)-BICICLO[4.4.0]DECENO.....	73
(8 9).....	73
V.2a – PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 28.....	73
V. 2b – TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 29	79
V. 2c - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 8.....	82
V. 2d - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 9.....	90
CAPÍTULO VI - EXPLORAÇÃO DA POTENCIALIDADE SINTÉTICA DO COMPOSTO (±)-6.	95
VI.1 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 8.....	95

CAPÍTULO VII - ANÁLISE DOS DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS BICICLO[4.4.0]DECENOS.....	103
<i>VII.1 - COMPOSTO (±)-6: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRA- METIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>103</i>
<i>VII.2 - COMPOSTO (±)-40: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRA- METIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>109</i>
<i>VII.3 - COMPOSTO (±)-41: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRA- METIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>115</i>
<i>VII.4 - COMPOSTO (±)-42: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRA METIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>120</i>
<i>VII.5 - COMPOSTO (-)-43: (1S,2S,6S,8aS)-(-)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI- 1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>126</i>
<i>VII.6 - COMPOSTO (+)-44: (1R,2S,6S,8aS)-(+)-2-CARBOMETOXI-6-HIDROXI- 1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>132</i>
CAPÍTULO VIII – CONCLUSÕES.....	141
CAPÍTULO IX - PARTE EXPERIMENTAL.....	145
<i>IX.1 - MATERIAIS E MÉTODOS.....</i>	<i>145</i>
<i>IX.2 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</i>	<i>150</i>
<i>IX.2.1 - PREPARAÇÃO DO DIASTEREOMERO (±)-6 DO 1-CARBO- METOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a- OCTAIDRONAFTALENO</i>	<i>150</i>
<i>IX.2.2 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO 1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)-6- HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRO- NAFTALENO (8):.....</i>	<i>150</i>
<i>IX.2.3 - PREPARAÇÃO DA 2-METIL-1,3-CICLOEXANODIONA (11).....</i>	<i>152</i>
<i>IX.2.4 - PREPARAÇÃO DA 2,2-DIMETIL-1,3-CICLOEXANODIONA (12)</i>	<i>153</i>
<i>IX.2.5 - PREPARAÇÃO DA (3S)-(+)-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL- CICLOEXANONA (13).....</i>	<i>156</i>

IX.2.6 - PREPARAÇÃO DA (3R,S)-(+)-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL- CICLOEXANONA (<u>13a</u>) E DO (±)-2,2-DIMETIL-1,3-CIS-CICLO- EXANODIOL (<u>24</u>).....	157
IX.2.7 - PREPARAÇÃO DA (3S)-(+)-3- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI- 2,2-DIMETIL-CICLOEXANONA (<u>14</u>).....	159
IX.2.8 - PREPARAÇÃO DA (3R,S)-(+)-3- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI- 2,2-DIMETIL-CICLOEXANONA (<u>14a</u>).....	161
IX.2.9 - PREPARAÇÃO DOS (1R,3R,S)-(+)-3- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI- 2,2-DIMETIL-1-VINIL-CICLOEXANÓIS (<u>15a</u>).....	161
IX.2.10 - PREPARAÇÃO DO (1R,3S)-(+)-3- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI- 2,2-DIMETIL-1-VINIL-CICLOEXANOL (<u>15b</u>) E DO (1S,3S)-(+)- 3- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-2,2-DIMETIL-1-VINIL-CICLO- EXANOL (<u>15c</u>)	162
IX.2.11 - PREPARAÇÃO DO (4S)-4- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-3,3- DIMETIL-2-VINIL-CICLOEXENO (<u>16</u>).....	166
IX.2.12 - PREPARAÇÃO DO (4R,S)-(+)-4- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI- 3,3-DIMETIL-2-VINIL-CICLOEXENO (<u>16a</u>).....	169
IX.2.13 - PREPARAÇÃO DO (1S)-(-)-2,2-DIMETIL-3-VINIL- 3-CICLOEXENOL (<u>17</u>)	170
IX.2.14 - PREPARAÇÃO DO (1R,S)-(+)-2,2-DIMETIL-3-VINIL- 3-CICLOEXENOL (<u>17a</u>)	172
IX.2.15 - PREPARAÇÃO DO TIGLATO DE METILA (<u>19</u>).....	172
IX.2.16 - PREPARAÇÃO DE MISTURA DIASTEREOMÉRICA DO 6- <i>t</i> -BUTIL-DIMETILSILILOXI-1-CARBOMETOXI- E/OU DO 6- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-2-CARBOMETOXI-1,2,5,5-TETRA- METIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (<u>20</u> E <u>21</u>):	174

IX.2.17 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREO-ISOMÉRICA DO ($\pm$)-6- <i>t</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-1-CARBO-METOXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8 α -OCTAIDRO-NAFTALENO (20), A PARTIR DO SUBSTRATO 51:	177
IX.2.18 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO ANGÉLICO (22)	178
IX.2.19 - PREPARAÇÃO DO ANGELATO DE METILA (23)	179
IX.2.20 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2,3-DIBROMO-2-METIL-BUTANÓICO (26)	181
IX.2.21 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3-BROMO-ANGÉLICO (27)	182
IX.2.22 - PREPARAÇÃO DO 3-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (28)	183
IX.2.23 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO 2-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (29)	187
IX.2.24 - PREPARAÇÃO DO 1-(<i>t</i> -BUTILDIMETILSILIL)-INDOL (31)	188
IX.2.25 - PREPARAÇÃO DO 3-BROMO-1-(<i>t</i> -BUTILDIMETILSILIL)-INDOL (32)	189
IX.2.26 - PREPARAÇÃO DO CLORETO DE TIGLOÍLA (33)	191
IX.2.27 - PREPARAÇÃO DO 1-(<i>t</i> -BUTILDIMETILSILIL)-3-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (34)	192
IX.2.28 - PREPARAÇÃO DO 1-METANOSSULFONIL-3-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (35)	193
IX.2.29 - PREPARAÇÃO DO 1-BENZENOSSULFONIL-INDOL (36)	195
IX.2.30 - PREPARAÇÃO DO 1-BENZENOSSULFONIL-2-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (37)	197
IX.2.31 - PREPARAÇÃO DE ALGUNS DIASTEREOISÔMEROS DO 1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8 α -OCTAIDRONAFTALENO [($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 E ($\pm$)-42]	199

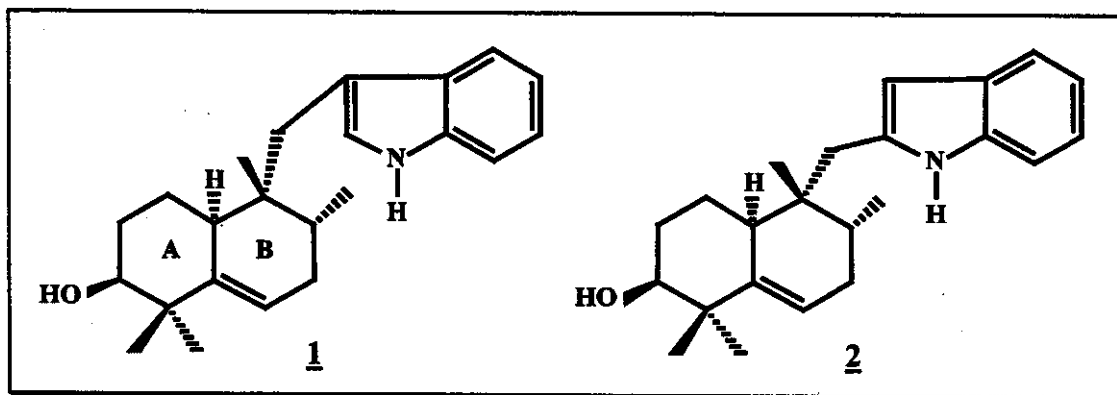
IX.2.32 - PREPARAÇÃO DE ALGUNS DIASTEREISÔMEROS DO 1-CARBOMETOXI- E DO 2-CARBOMETOXI-6-HIDROXI- 1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALE- NOS [(-)-43, (+)-44, 45/45a E 46/46a]	205
IX.2.33 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO 1-[3'-(1'-METANOSSUL- FONIL)-CARBOXI-INDOLIL]-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL- 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (49):	210
IX.2.34 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO 1-[3'-(1'-BENZENOSSUL- FONIL)-CARBOXI-INDOLIL]-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL- 1,2,3, 5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (50)	213
IX.2.35 - PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREISOMÉRICA DO 6-BENZILOXI-1-CARBOMETOXI-1,2,5,5-TETRAMETIL- 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (52)	215
IX.2.36 - PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREISOMÉRICA DO 6-BENZILOXI-1-CARBOXI-1,2,5,5-TETRAMETIL- 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (53)	217
IX.2.37 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTERO- ISOMÉRICA DO 1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)-6-HIDROXI-1,2,5,5- TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (55)	218
CAPÍTULO X - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	223
APÊNDICE: ESPECTROS	231

CAPÍTULO I

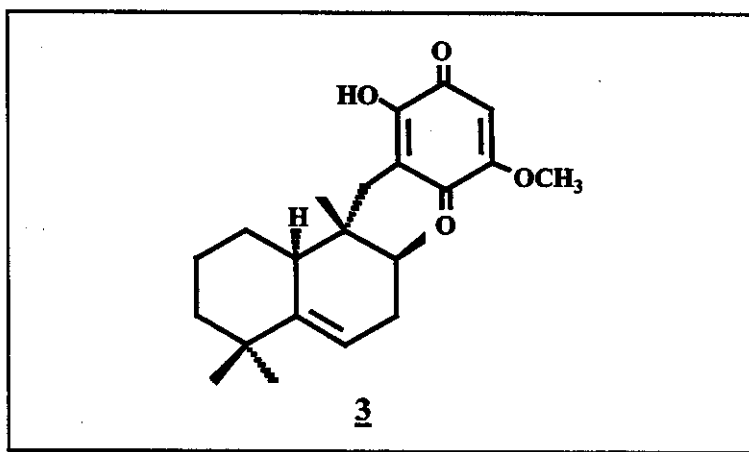
INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Em 1985, foram isolados da *Polyalthia suaveolens* Engl. & Diels (= *Greenwayodendron suaveolens* Verdc.; Annonaceae), o isopolialtenol (1) e o neopolialtenol (2), indolossesquiterpenos com estruturas muito peculiares ¹.



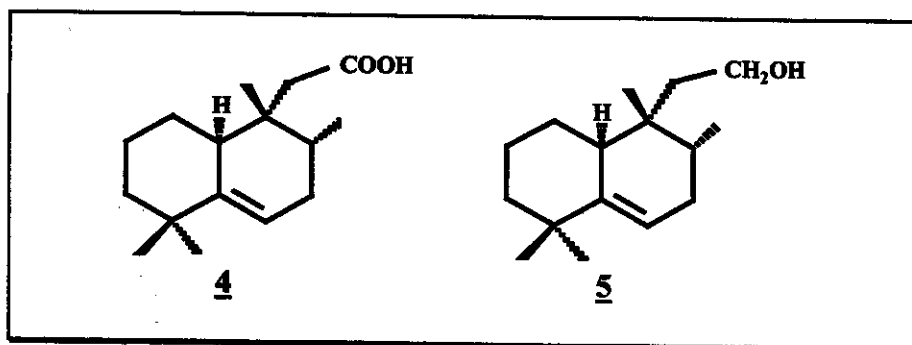
O decocto da casca desta pequena árvore, nativa nas florestas tropicais da África Ocidental, é utilizado na medicina popular nigeriana, para o tratamento da malária ("blackwater fever") e de distúrbios estomacais ².



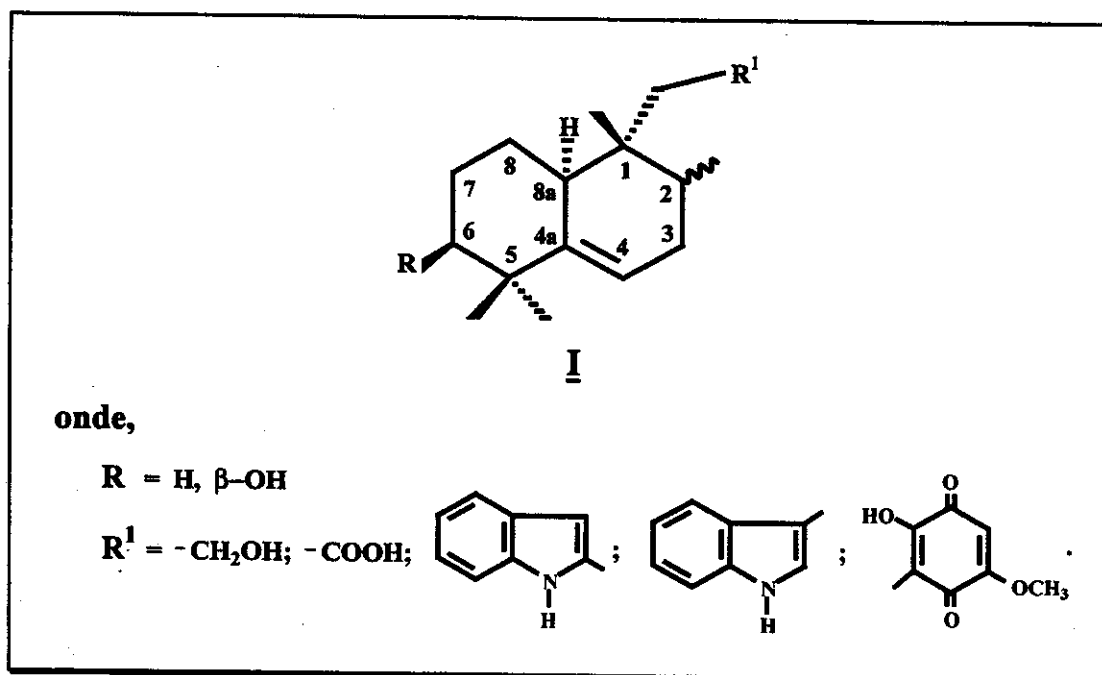
A porção octaidronaftalênica, anéis A e B das estruturas 1 e 2, é encontrada também em alguns outros terpenos, tais como na mamanutaquinona (3), um sesquiterpeno quinônico, isolado da esponja *Fasciospongia* sp., espécie encontrada

na ilha Mamanuka (arquipélago Fiji)³. Testes farmacológicos demonstraram que este metabólito possui, *in vitro*, atividades antimicrobianas e citotóxicas³.

A estrutura básica do tipo biciclo[4.4.0]deceno foi encontrada também, no ácido 5(6)tetranorfriedolabden-12-óico (4) e no álcool 5(6)tetranorfriedolabden-12-ol (5), tetranorditerpenos isolados, em 1995, da *Vellozia flavicans* Martins & Schultz⁴.



Formalmente, as biomoléculas de 1 a 5 podem ser consideradas como derivadas do 1,2,5,5-tetrametil-1-metileno-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (I).



Devido ao possível interesse farmacológico dos compostos de 1 a 5 e uma vez que apresentam estruturas químicas bastante peculiares, com vários centros

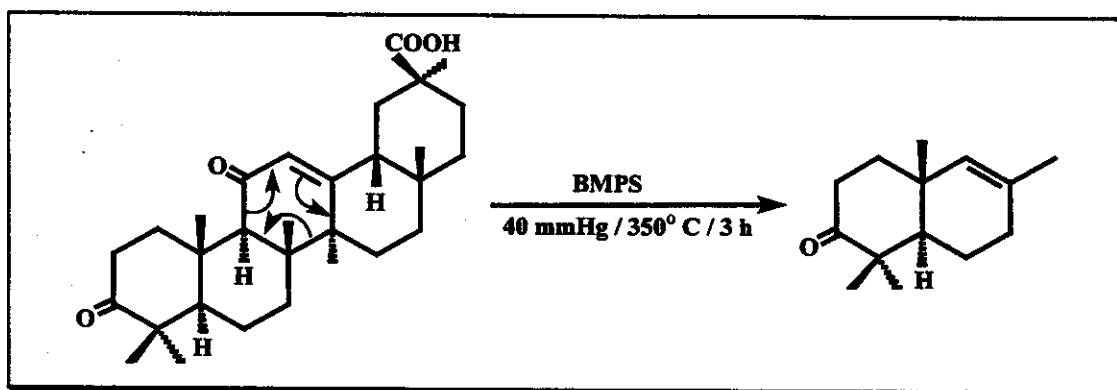
quirais (C-1, C-2, C-6 e C-8a), passamos a considerá-los como alvos muito interessantes para serem sintetizados em laboratório.

Como, até o início de nosso trabalho experimental, em 1990, não havia referência na literatura sobre as sínteses das biomoléculas 1 e 2, ou de quaisquer outros compostos com estrutura básica do tipo I, resolvemos concentrar nossos esforços, no sentido de desenvolver uma metodologia, que viabilizasse as sínteses estereosseletivas dos compostos de 1 e 2.

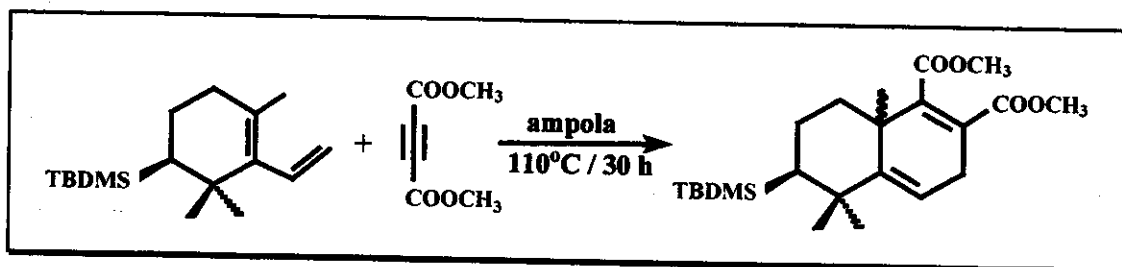
A estratégia para alcançarmos tais objetivos impunha que a etapa-chave da metodologia de síntese, a ser proposta, fosse a construção do sistema bicíclico octaidronaftalênico (I), pois neste, encontrar-se-iam todos os centros assimétricos existentes nas moléculas-alvos.

Os principais métodos sintéticos clássicos, disponíveis para a construção de um sistema bicíclico do tipo de I, seriam:

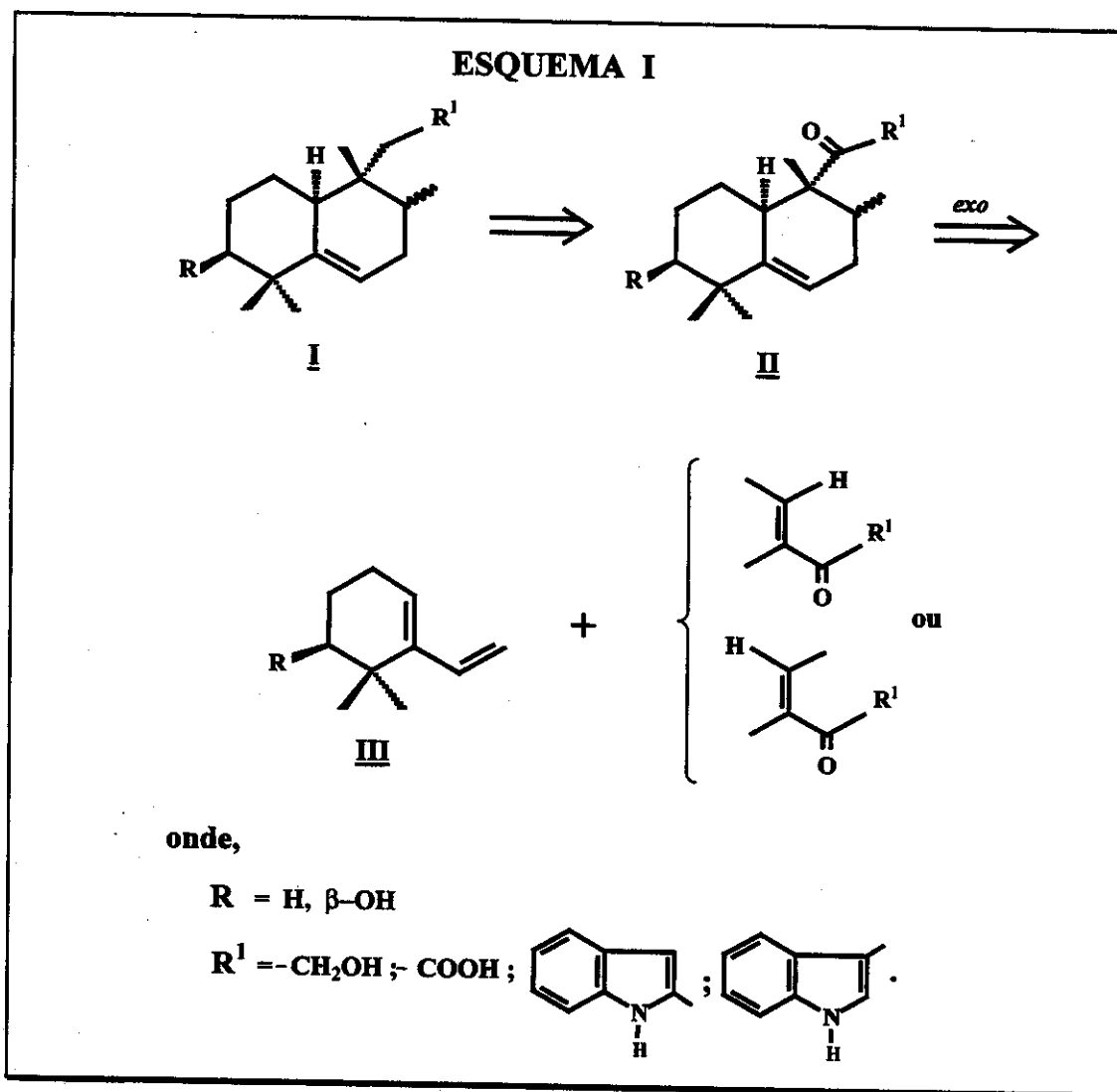
- Anelação de Robinson – consiste em uma reação de adição de Michael, seguida por uma condensação aldólica intramolecular, com posterior desidratação do produto desta condensação ⁵.
- Ciclizações de olefinas – são reações biomiméticas, que envolvem a ciclização de polienos, na presença de um catalisador ácido (H_2SO_4 , $SnCl_4$, BF_3 etc.) ⁶.
- Degradações térmicas de compostos policíclicos – a termólise de compostos policíclicos resulta na formação de moléculas cíclicas de menores tamanhos ⁷.



- d) Reações de Diels-Alder - são reações de ciclo-adição do tipo [4+2], entre um dieno e um dienófilo ⁸



Uma análise retrossintética da estrutura I, desconectando-se as ligações químicas entre os átomos de carbono: C-1/C-8a e C-2/C-3, mostrou-nos que o caminho mais indicado para se construir estes sistemas bicíclicos, seria o uso de reações de Diels-Alder, como se vê no esquema I.



O emprego deste tipo de reação levaria à obtenção do sistema biciclo[4.4.0]deceno 1,2,5,6-substituído (I), onde os centros assimétricos C-1, C-2 e C-8a seriam gerados no processo de ciclização. Deve-se salientar que as configurações destes centros quirais seriam aquelas desejadas, desde que na reação formasse, preferencialmente, o produto de adição *exo*. Por outro lado, a estereoquímica do centro quiral C-6 seria assegurada, quando necessária, com o emprego de um dieno quiral do tipo III.

A utilização de reações de Diels-Alder nas etapas-chaves destas sínteses é bastante promissora, pois possibilitará a preparação de diferentes estruturas cíclicas, variando apenas os tipos de reagentes utilizados (esquema I).

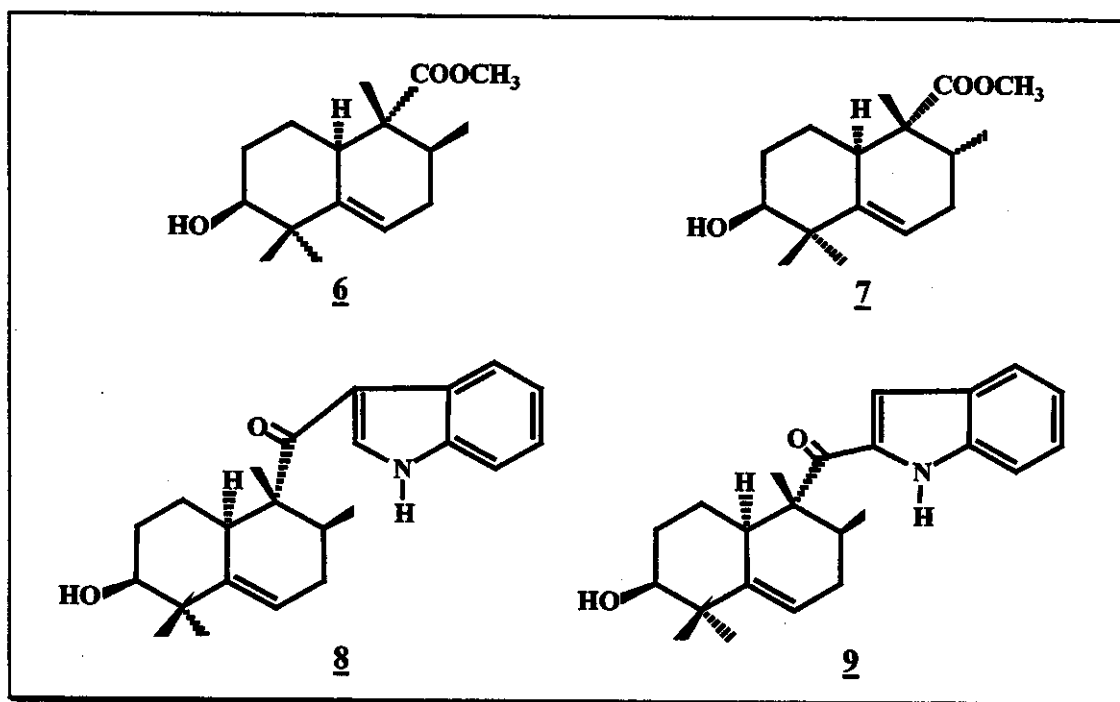
Um inconveniente que poderia ocorrer com o uso desta metodologia é a formação, ao mesmo tempo, de diferentes tipos de regio- e estereoisômeros da estrutura I. Esta possibilidade, entretanto, se ocorrer, não será uma desvantagem, pois a obtenção de informações acerca das particularidades destas reações (orientação, estereoquímica, rendimento etc.), serão de grande importância para a compreensão da química dos compostos do tipo I.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

Nosso trabalho terá como objetivo explorar as potencialidades das reações de Diels-Alder nas preparações de intermediários do tipo II (esquema I), especificamente, dos compostos inéditos 6, 7, 8 e 9, conforme quadro abaixo.



Com as sínteses dos compostos 6, 7, 8 e 9 visamos também, obter informações acerca da reatividade, estereoquímica e regioquímica destas reações de ciclo-adição, quando forem empregados dienos com substituintes oxigenados homoalílicos e dienófilos, que possuam grupos indolila em suas estruturas.

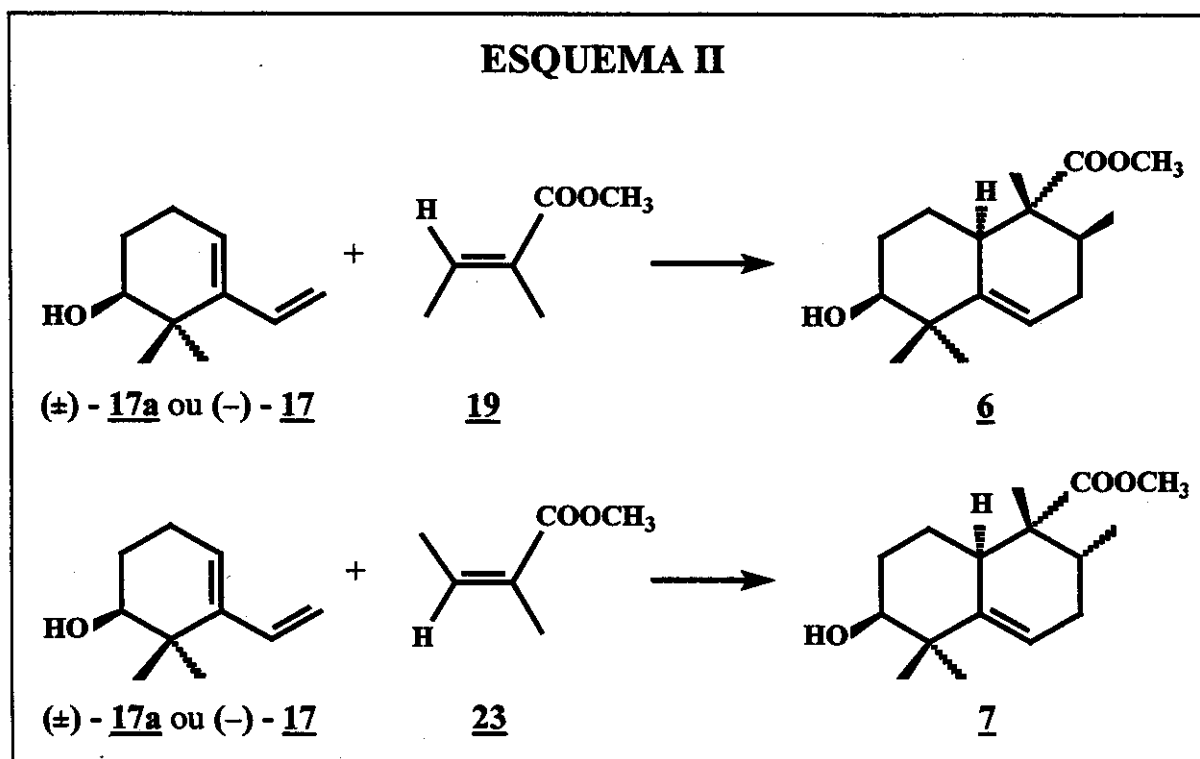
Os dados obtidos a partir destes estudos sintéticos, serão com toda certeza, muito úteis para posteriormente, planejar e executar as sínteses estereosseletivas dos compostos naturais 1, 2, 4 e 5.

CAPÍTULO III

PLANEJAMENTO DAS SÍNTESES DE 6 E 7

III - PLANEJAMENTO DAS SÍNTESES DOS 1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL- 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENOS (6 E 7):

A preparação dos biciclo[4.4.0]decenos 6 e 7 poderá se dar através das reações de Diels-Alder, empregando os dienos (1*R,S*)-(±)- e (1*S*)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17a e 17) e como dienófilos, o tiglate de metila (19) e o angelato de metila (23), respectivamente (esquema II).



A escolha dos dienos (±)-17a e (-)-17 justifica-se pelo fato de que, como estes compostos já possuem um grupo hidroxila ligado ao seu carbono C-1, fica assegurado assim, o tipo de substituição desejada na posição 6 das moléculas de 6 e 7.

As estereoquímicas relativas dos grupos metilas, ligados aos átomos de carbono C-1 e C-2 dos compostos 6 e 7, serão asseguradas empregando dienófilos, tais como os ésteres metílicos 19 e 23, que são derivados dos ácidos tíglico (18) e angélico (22), respectivamente.

Já a regioquímica e as configurações dos centros assimétricos C-1 e C-8a, dos produtos 6 e 7, não poderão ser asseguradas de antemão, pois irão depender de como ocorrerão as aproximações entre os dienos e dienófilos. Teoricamente, estas poderão se dar por ambas as faces (α e ou β) das moléculas reagentes, formando diferentes tipos de estereoisômeros. Além disso, existe a possibilidade do dienófilo ao se aproximar do dieno, manter o seu grupo carbonila mais próximo, ou mais afastado do sistema π do dieno. Isto, levará à formação dos estereoisômeros *endo* e *exo*, respectivamente.

Com base nas possibilidades acima pode-se esperar, por exemplo, a formação de oito estereoisômeros diferentes, quando se empregar um dieno quiral, tal como o composto (-)-17 (Fig. 1).

Analisando, retrossinteticamente, a estrutura do dieno ($\pm$)-17a (esquema III), podemos propor para prepará-lo, a utilização da 1,3-cicloexanodiona (10) como reagente de partida. A síntese do composto quiral (-)-17 poderá ser realizada também, a partir da mesma dicetona 10, entretanto, a etapa de redução do composto 12 deverá ser enantiosseletiva.

Para isto, pode-se empregar uma metodologia de redução biológica que utiliza a levedura *Saccharomyces cerevisiae* (fermento biológico de padaria), como agente redutor. Este microorganismo tem a capacidade de reduzir, enantiosseletivamente, apenas um dos grupos carbonilas da dicetona 12, fornecendo quase que exclusivamente, o enantiômero da hidroxiketona 13a, com configuração S^9 .

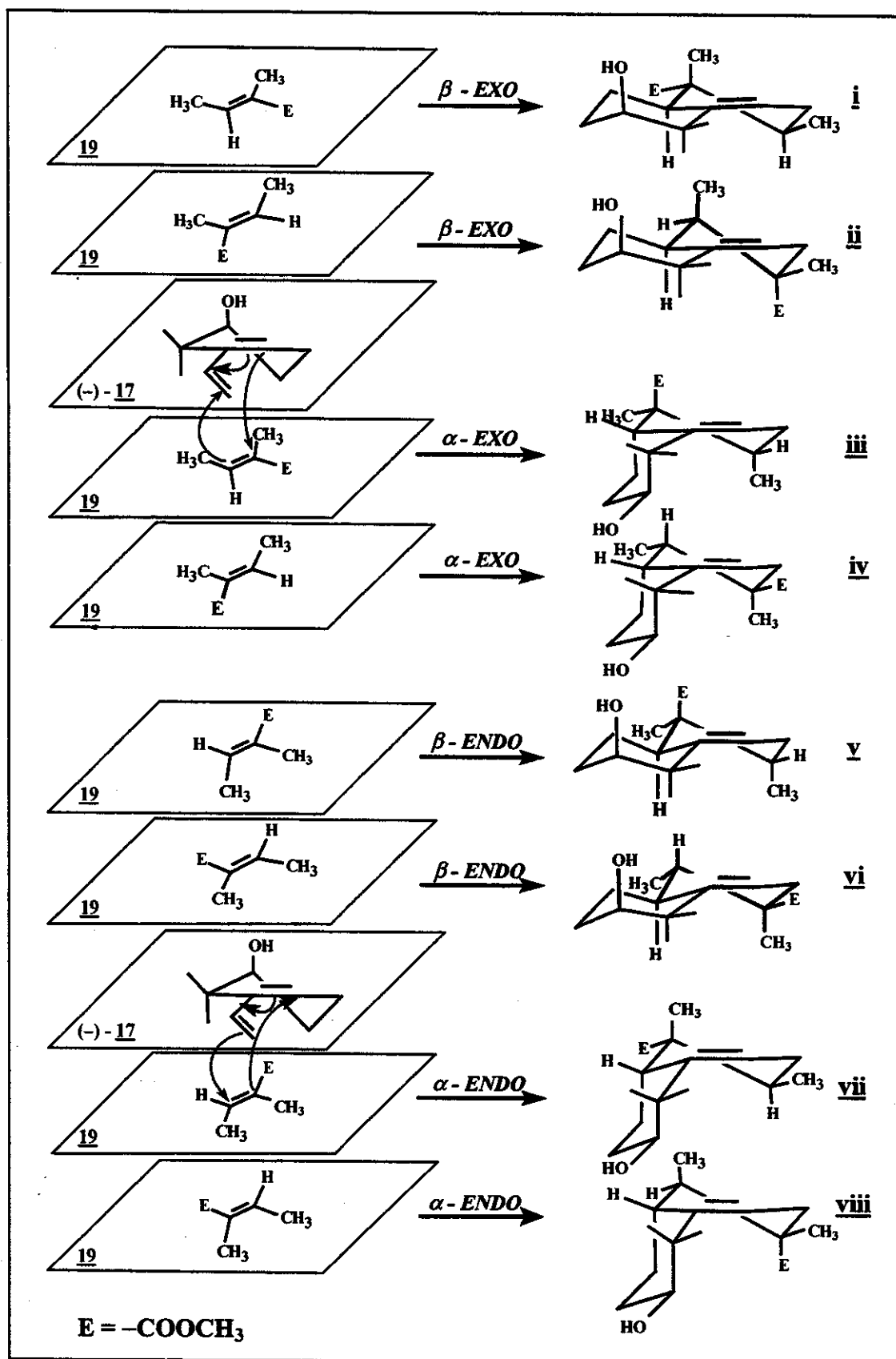
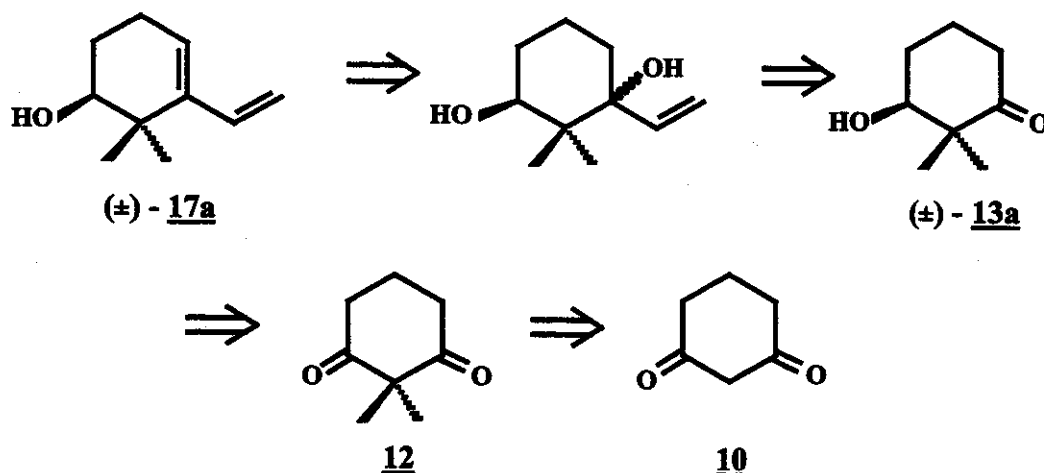


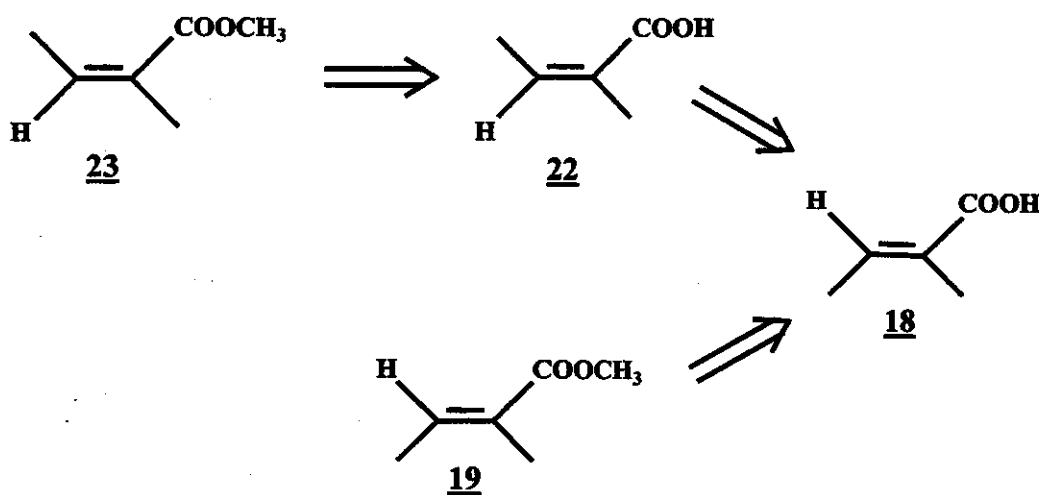
Fig. 1: Produtos teoricamente esperados da reação entre os reagentes **(-)-17** e **19**.

ESQUEMA III



A preparação dos dienófilos 19 e 23 poderão ser realizadas utilizando o ácido tíglico (18), como reagente de partida, conforme o esquema retrosintético abaixo (esquema IV).

ESQUEMA IV

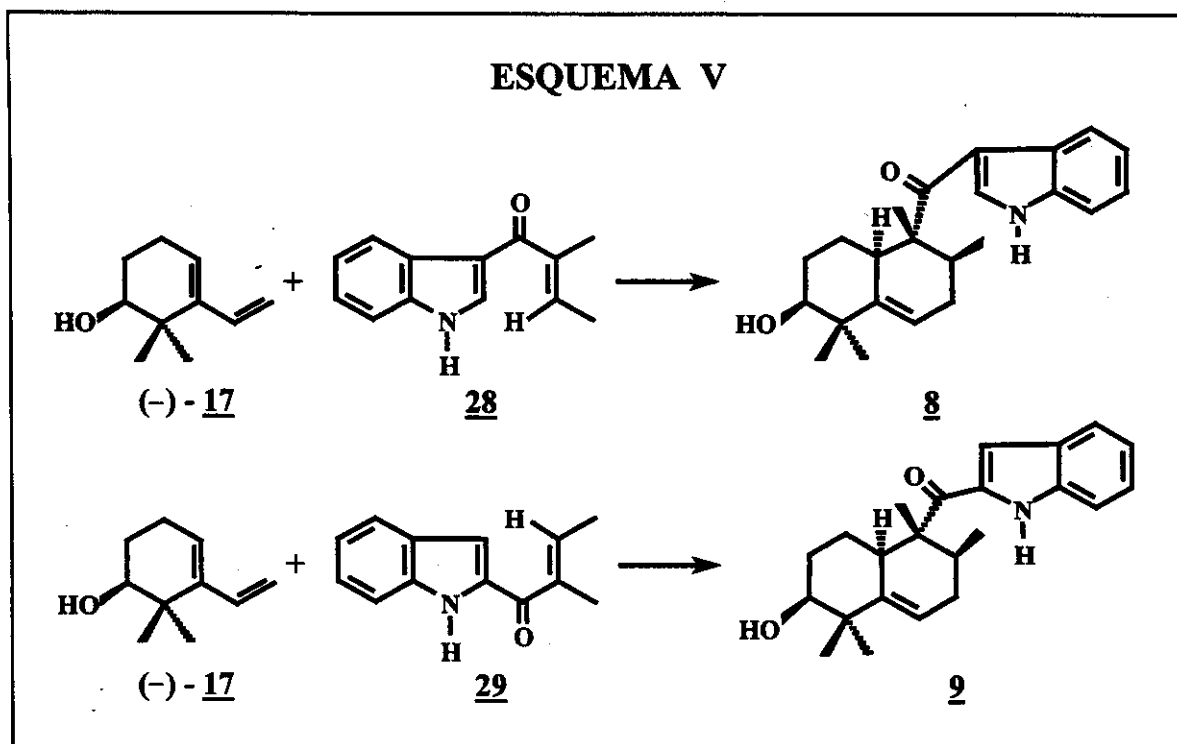


CAPÍTULO IV

PLANEJAMENTO DAS SÍNTESES DE 8 E 9

IV - PLANEJAMENTO DAS SÍNTESES DOS 1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)- E 1-(2'-CARBOXI-INDOLIL)- BICICLO[4.4.0]DECENOS (8 E 9):

Para obter os derivados 1-[3'-carboxi-indolil]- e 1-[2'-carboxi-indolil]-biciclo[4.4.0]decenos (8 e 9) poderemos empregar, também, as reações de Diels-Alder. Nestes casos, seriam utilizados como dieno, o (1*S*)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) e como dienófilos, o 3-(*E*-2'-metil-butenoil)-indol (28) e/o 2-(*E*-2'-metil-butenoil)-indol (29), respectivamente (esquema V).



As razões sintéticas e estereoquímicas, para o emprego do dieno (-)-17 e dos dienófilos 28 e 29, são as mesmas já expostas no planejamento das sínteses dos biciclo[4.4.0]decenos 6 e 7 (vide capítulo III).

Os dienófilos 29 e 28 são, respectivamente, indóis 2- e 3-acil-derivados, que poderão ser obtidos através do acoplamento de um derivado do ácido tíglico (18) ao indol (30).

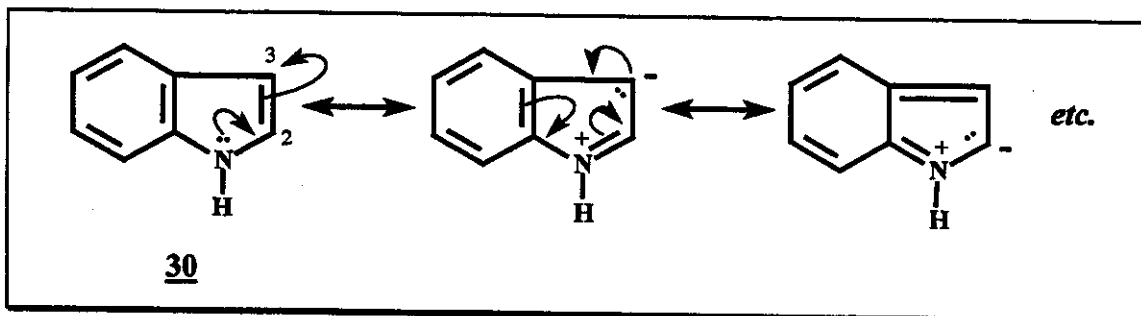
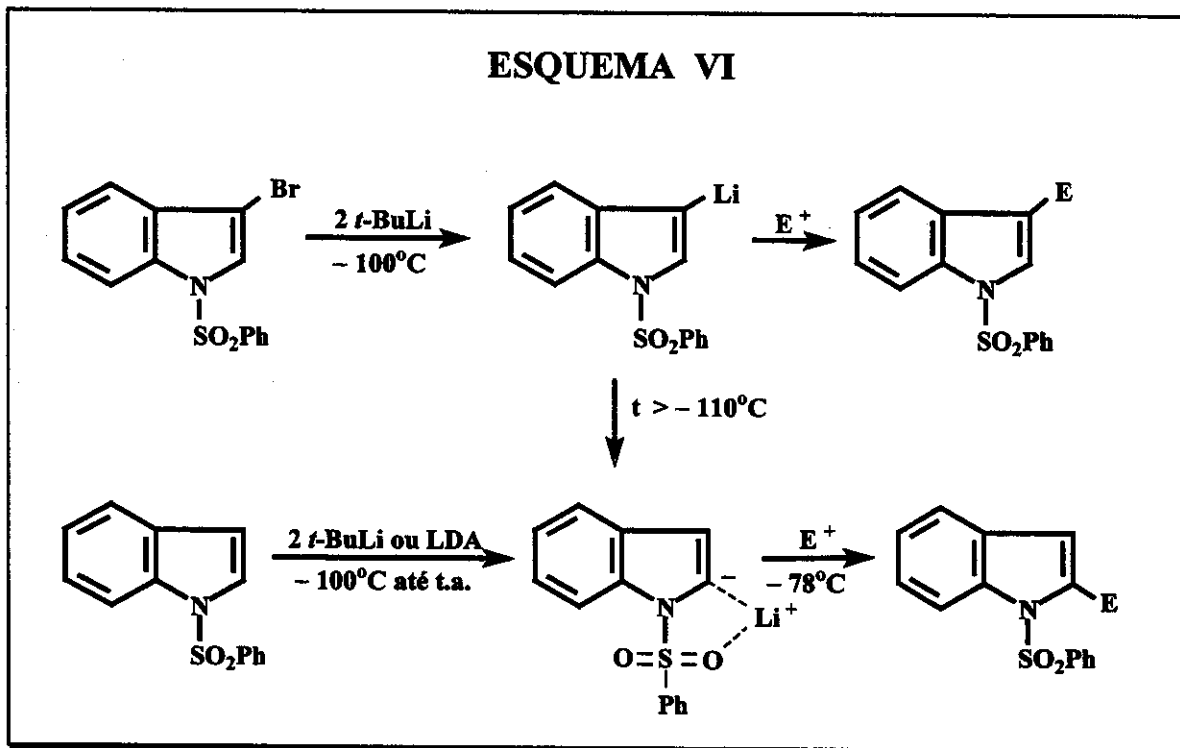


Fig. 2: Principais fórmulas de ressonância do indol (30). Nota-se que as posições 2 e 3 são ativadas e portanto, podem sofrer reações de substituição eletrofílica.

Em geral, a metodologia empregada para funcionalizar as posições 2 e 3 (Fig. 2) de um anel indólico pode ser dividida em quatro etapas. A primeira consiste em proteger o nitrogênio indólico, para evitar uma substituição competitiva neste átomo. A segunda etapa consiste em substituir o átomo de hidrogênio H-2 ou H-3, por um metal, normalmente o lítio, empregando reagentes de metalação, tais como: compostos de alquil-lítio, LDA etc. Na próxima, o grupo substituinte desejado é introduzido na molécula, através de uma reação de substituição eletrofílica e finalmente, o grupo N-protetor é removido. Dependendo da natureza do grupo protetor escolhido e das condições experimentais empregadas, pode-se induzir a entrada do eletrófilo, preferencialmente, em uma das posições possíveis. Por exemplo, o grupo benzenossulfonila pode ser empregado como N-protetor na preparação do intermediário 3-lítio-indol, desde que a reação seja realizada a uma temperatura de -100°C . Este intermediário ao reagir com um eletrófilo (E^+) fornecerá um indol substituído na posição 3. Acima de -100°C , o 3-lítio-indol rearranja-se para o derivado 2-litiado mais estável. Este, por sua vez, nestas temperaturas e na presença de um eletrófilo, fornecerá, exclusivamente, o indol substituído na posição 2 (esquema VI) ^{44,45}.

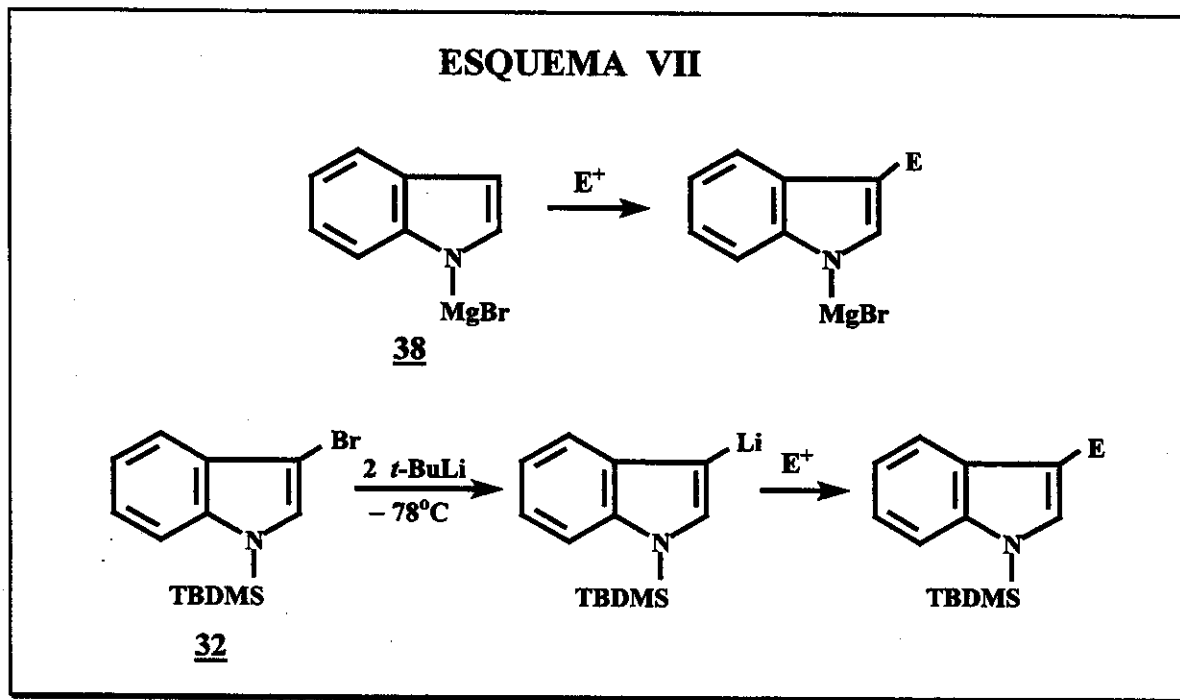
A maior estabilidade do 2-lítio-indol deve-se a existência de interações químicas entre o lítio e um dos átomos de oxigênio do grupo N-benzenossulfonila.

ESQUEMA VI



Os reagentes de Grignard⁴⁶ e o cloreto de *t*-butildimetilsilano⁴⁷ podem também, ser empregados como reagentes N-protetores de indóis. Nestes casos,

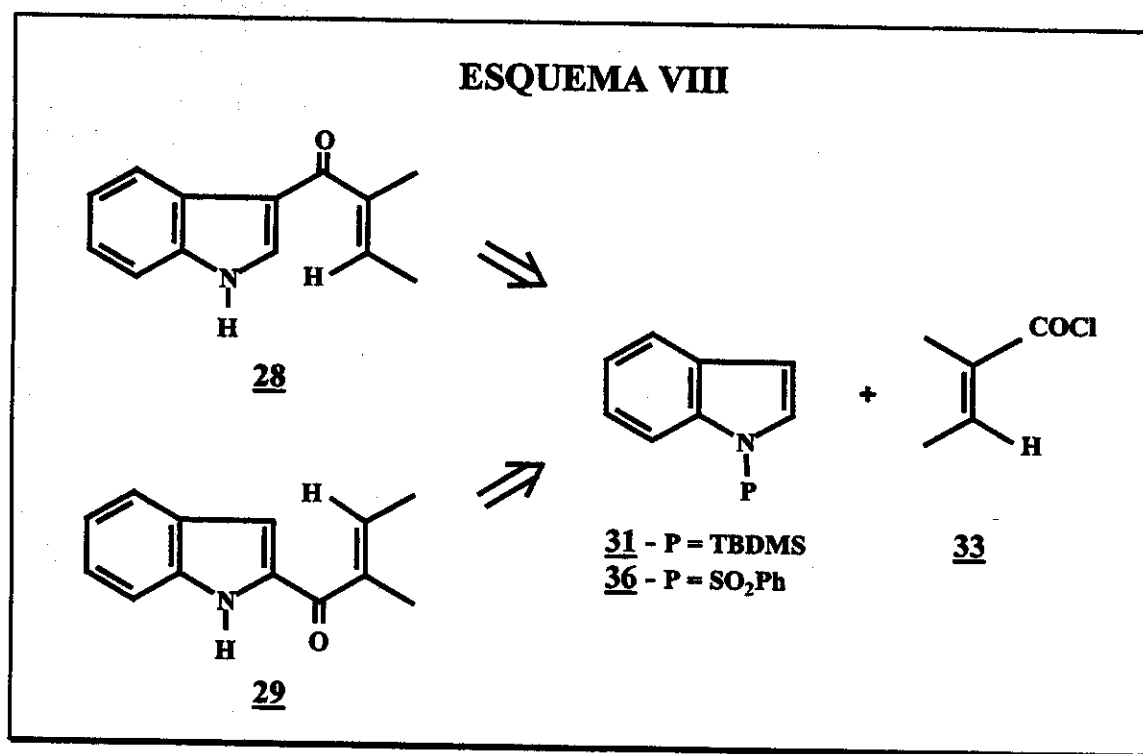
ESQUEMA VII



o brometo de indolil-magnésio (**38**) e o 1-(*t*-butildimetilsilil)-3-lítio-indol (**32**) gerados fornecem, exclusivamente, os derivados indólicos 3-substituídos,

quando em presença de eletrófilos (esquema VII).

Assim, para a preparação dos 3- e 2-(E-2'-metil-butenoil)-indóis (28 e 29) propomos, respectivamente, as reações entre o cloreto de tigloíla (33) e os N-derivados indólicos 31 e 36 (esquema VIII).



CAPÍTULO V

RESULTADOS E DISCUSSÕES

V - RESULTADOS E DISCUSSÕES

V.1 - SÍNTESES DOS 1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENOS [(±)-6 E 7]

Com base no planejamento discutido no capítulo III, partimos para a preparação dos compostos (±)-17a, (-)-17, 19 e 23, intermediários necessários para as sínteses dos compostos 6 e 7.

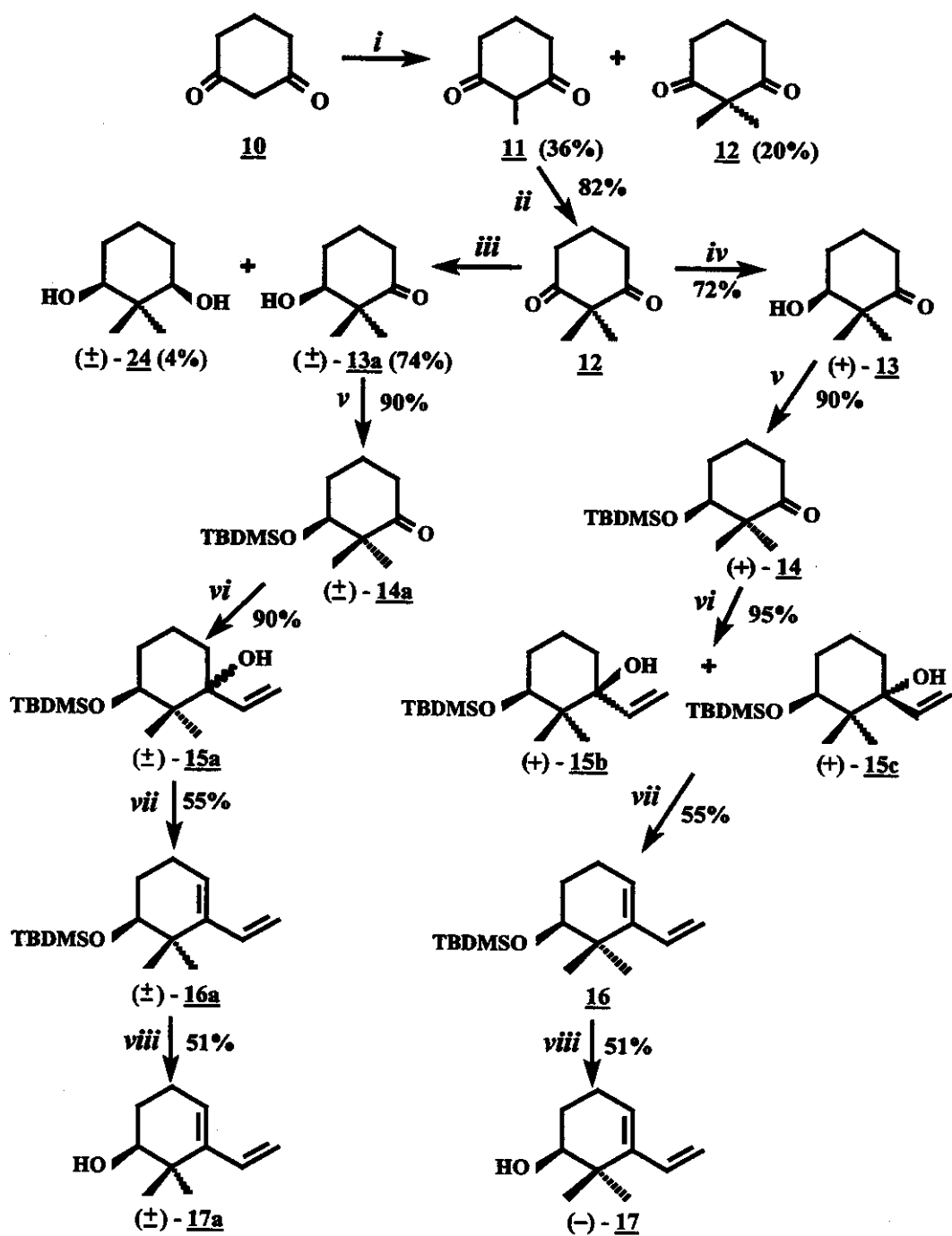
V.1a - PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS (±)-17a E (-)-17:

A preparação dos compostos (±)-(1*R,S*)- e (-)-(1*S*)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17a e 17, respectivamente) foi realizada em 7 etapas, a partir da 1,3-cicloexanodiona (10), com um rendimento total, em ambos os casos de, aproximadamente, 5 % (esquema IX).

A 1,3-cicloexanodiona (10) foi refluxada com iodeto de metila, na presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio e dioxano¹⁰. Obteve-se a 2-metil-1,3-cicloexanodiona (11), com 36 % de rendimento, na forma de cristais aciculares de cor amarelo-palha, que fundiram a 205-206°C, com decomposição. Sua identificação foi realizada através da análise de: IV /E - 01/, RMN-¹H /E - 02/ e de RMN-¹³C /E - 03 e E - 4/.

Os dados espectroscópicos de RMN-¹H /E - 02/ e de RMN-¹³C /E - 03/ do composto 11 são apresentados na figura 3.

ESQUEMA IX



REAGENTES E CONDIÇÕES:

i) MeI / NaOH / H₂O / dioxano / 60°C / 14 h; ii) MeI / *t*-BuOK / *t*-BuOH / 40-50°C / 3 d; iii) NaBH₄ / MeOH / -10°C; iv) *Saccharomyces cerevisiae* / H₂O / sacarose / 30°C / 3-4 d; v) TBDMSCl / imidazol / DMF / 50 - 60°C / 2 d; vi) C₂H₅MgBr / CeCl₃ / THF / -78°C / 1,5 h; vii) CuSO₄ / sílica gel / CCl₄ / 50°C / 1 h; viii) HF / CH₃CN / t.a. / 20-24 h.

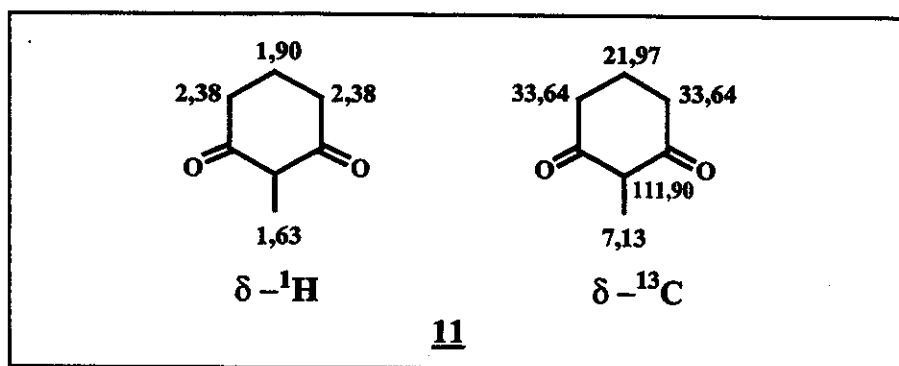


Fig. 3: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de **11**, em CD_3OD .

Nesta reação ocorreu, também, a formação do composto dimetilado **12**, com 20 % de rendimento, fato já relatado na literatura ¹¹.

Os átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono C-2 da 1,3-cicloexanodiona (**10**) são suficientemente ácidos ($\text{pK}_a = 5,26$) ¹². Assim, na presença de uma base, o composto **10** pode-se converter, com facilidade, no seu enolato. Este último, ao reagir com um haleto de alquila fornecerá o(s) produto(s) de alquilação correspondente(s) ¹³.

Portanto, para obter a 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (**12**) a partir de **11**, foram testadas várias metodologias de alquilação, cujos resultados são apresentados na tabela I.

Com exceção da última entrada da tabela I, as demais levaram a rendimentos muito baixos do composto **12** e sempre misturado com outros produtos, de difícil separação.

Tabela I - Metodologias empregadas para a síntese da 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (**12**), a partir de **11**.

Reagentes	Solvente	Condições	Rendimento (%)	Ref.
$\text{CH}_3\text{ONa} / \text{CH}_3\text{I}$	CH_3OH	refluxo / 12 h	4	14
Triton B* / CH_3I	CH_3OH	ampola / 70°C / 18 h	—	15
Triton B / CH_3I	CH_3OH	refluxo / 20 h	—	16 e 17
t-BuOK / CH_3I	t-BuOK	$40^\circ\text{-}50^\circ\text{C}$ / 72 h	82	—

* hidróxido de N-benziltrimetilamônio

O emprego do sistema *t*-BuOK/*t*-BuOH/CH₃I em reações de alquilação é comum em síntese orgânica, embora, especificamente para a metilação do composto 11, não havia ainda, sido citado na literatura¹⁸. A aplicação destes reagentes na alquilação de 11 levou-nos a obter, exclusivamente, a 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12), com um rendimento de 82 % e portanto, superior ao valor médio de 56 % citado na literatura, quando outras metodologias de metilação foram empregadas¹⁴⁻¹⁷.

A 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12) apresentou-se como um sólido cristalino incolor, na forma de agulhas, que fundiu a 34,5 – 35,5°C. Seu ponto de ebulição foi de 89°C, a 3,8 mmHg de pressão.

A análise elementar do composto 12 forneceu os seguintes resultados: C - 68,48 % e H - 8,63 %, valores concordantes com os calculados para a fórmula molecular C₈H₁₂O₂ (C - 68,54 % e H - 8,63 %).

O seu espectro na região do infravermelho /E-05/ apresentou absorções em 1728 cm⁻¹ e 1697 cm⁻¹, que foram relacionadas ao acoplamento vibracional dos estiramentos das ligações C=O dos grupos carbonila¹⁹. A presença deste dubleto no espectro confirmou assim, a formação do produto C-alquilado, pois, o produto O-alquilado apresentaria no espectro apenas uma banda simples em 1667 cm⁻¹. As deformações angulares dos grupos metila geminais foram relacionadas ao dubleto na região de 1381 cm⁻¹.

O espectro de massas /E-06/ de 12 apresentou um fragmento de m/z 140 (34 %), que foi relacionado ao íon molecular (M⁺). Os demais fragmentos presentes no espectro estavam de acordo com o fragmentograma citado na literatura³⁹

No seu espectro de RMN-¹H /E-07/, foi observado um singlete em 1,23 ppm (6H), atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-7 e H-8.

Os valores dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN-¹H /E-07/ e de RMN-¹³C /E-08/, apresentados na figura 4, estavam de acordo com os relatados na

literatura ¹⁷.

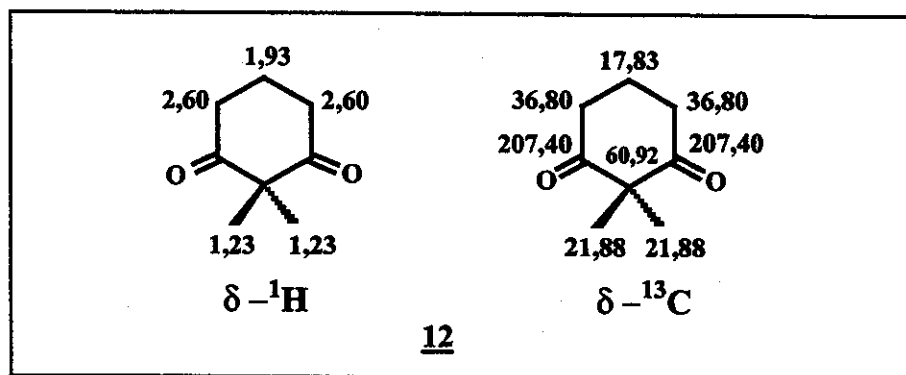


Fig. 4: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de 12, em CCl_4 .

A redução regiosseletiva da dicetona 12 foi obtida tratando-a com boroidreto de sódio, em metanol a -10°C . O NaBH_4 foi utilizado, pois, sendo um agente redutor fraco, seria possível controlar, cuidadosamente, a quantidade de reagente e a velocidade de sua adição, ao meio reacional, de tal modo a obter a redução seletiva de apenas um dos grupos carbonila de 12. Assim, obteve-se, preferencialmente, o (1*R,S*)-(±)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13a), com 74 % de rendimento, na forma de um líquido viscoso e incolor.

A sua análise elementar forneceu os seguintes valores: C - 67,44 % e H - 10,07 %, que estavam compatíveis com os calculados para a fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (C - 67,57 % e H - 9,92 %).

O espectro na região do infravermelho /E - 10/ do composto 13a apresentou absorções características para os grupos: hidroxila (3454 cm^{-1}) e carbonila (1705 cm^{-1}).

O singlete largo em 2,31 ppm (1H), observado em seu espectro de RMN- ^1H /E - 12 e E - 12a/, foi atribuído ao átomo de hidrogênio hidroxílico e enquanto que, o duplo-dublete centrado em 3,70 ppm (1H; $J=3$ e 7 Hz) foi relacionado ao hidrogênio carbinólico H-3.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E - 12/e de RMN- ^{13}C /E - 13/ do composto 13a são apresentadas na figura 5.

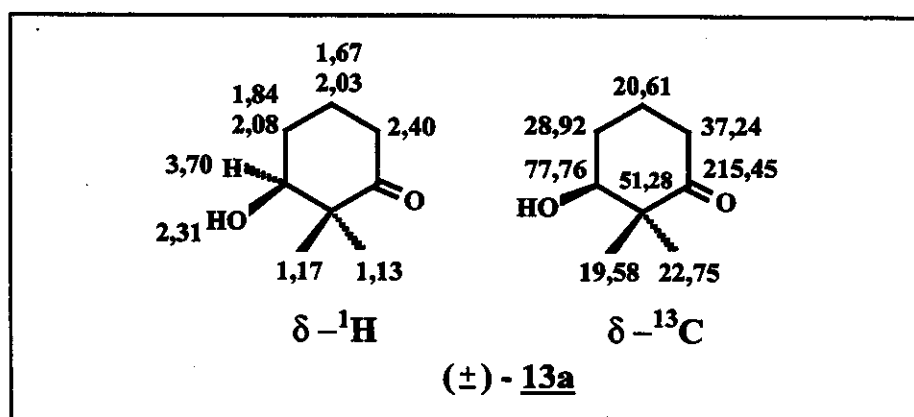


Fig. 5: Deslocamentos químicos dos sinais de R.M.N.- ^1H e de R.M.N.- ^{13}C de (±)-**13a**, em CCl_4 .

Como subproduto da reação com NaBH_4 formou-se, também, o (±)-2,2-dimetil-1,3-*cis*-ciclohexanodiol (**24**) com 4 % de rendimento.

A caracterização deste composto foi realizada através de análises elementar e espectroscópicas usuais.

A análise elementar de **24** forneceu os seguintes resultados: C - 66,50 % e H - 11,09 %, valores compatíveis com a fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ (C - 66,63 % e H - 11,18 %).

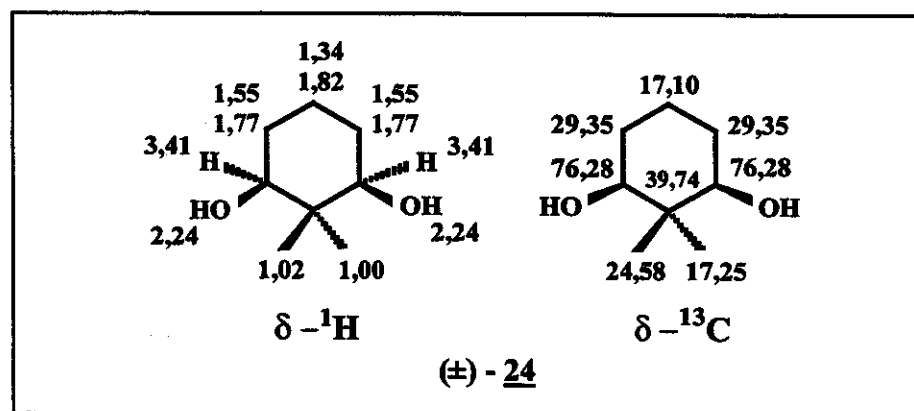


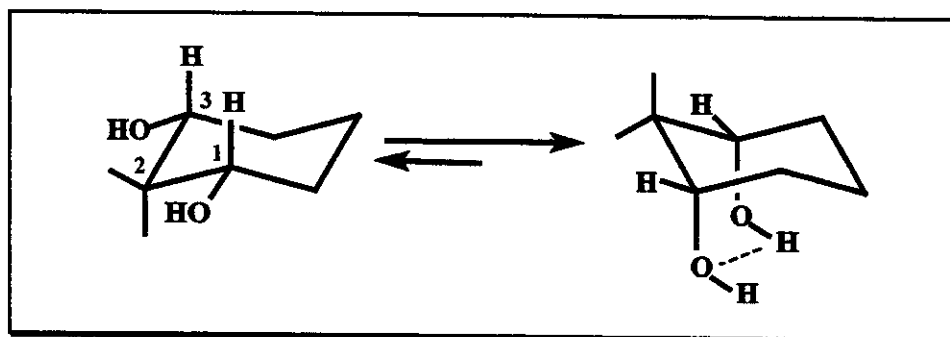
Fig. 6: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de (±)-**24**, em CDCl_3 .

Os valores dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E - 60/ e de RMN- ^{13}C /E - 62/, do diol (±)-**24**, são apresentados na figura 6.

A configuração relativa do composto (±)-**24** foi sugerida como sendo 1,3-*cis*, com base nas constantes de acoplamento do sinal em 3,41 ppm (ddl; $J = 3,5$ e

7,7 Hz; 2H), observado no espectro de RMN- ^1H /E-60/ e atribuído aos átomos de hidrogênio carbinólicos H-1 e H-3.

Os valores diferentes de deslocamento químico para os átomos de hidrogênio metílicos H-7 e H-8 evidenciaram que o composto ($\pm$)-24, quando em solução, deve coexistir em equilíbrio rápido, para a escala de RMN- ^1H , nas duas conformações mostradas no quadro abaixo.



A cetona 12 foi reduzida enantiosseletivamente, pela ação da levedura *Saccharomyces cerevisiae* (fermento biológico de padaria) em solução aquosa de sacarose^{7,20}. A (3*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13) foi obtida com 72 % de rendimento, na forma de um líquido viscoso e incolor, com rotação óptica a 20°C de +23,9° (lit.: $[\alpha]_D^{21}$ +23,0°; *ee* 96 - 98 % e $[\alpha]_D^{24}$ +24,3°; *ee* 98,8 %) ^{17, 22}. A identificação deste composto foi realizada com base nos dados físicos e espectroscópicos do composto ($\pm$)-13a (Fig. 5) e naqueles descritos na literatura ^{17, 21, 22}.

Verificou-se por cromatografia gasosa, utilizando uma coluna capilar DB-5, que a pureza química da (3*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13) obtida era superior a 99 %. Com a utilização de uma coluna cromatográfica capilar quiral de 2,6-dimetil-3-pentil- β -CD, 20 % / OV-1701 (20 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro), não foi possível detectar a presença do enantiômero de (+)-13. Portanto, a pureza óptica do composto (+)-13 teve que ser avaliada, a partir dos dados de rotação específica e pureza enantiomérica, citados na literatura ($[\alpha]_D^{21}$ +23°; 96,0-98,8 % *ee*) ¹⁷. Assim, estimamos que a pureza óptica de nosso produto

(+)-13 era superior a 97 % de excesso enantiomérico*.

A formação do (3*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13) ocorreu através de um processo fermentativo, no interior das células de *Saccharomyces cerevisiae*, pela ação de enzimas oxiredutases, que catalisam a redução enantiosseletiva do grupo carbonila²⁴.

Estas enzimas, ao transferirem um ânion hidreto, proveniente de uma das faces do cofator NADH reduzido, para a face *re*** do substrato, gera neste, um centro assimétrico hidroxilado com configuração S (Fig. 7)²³.

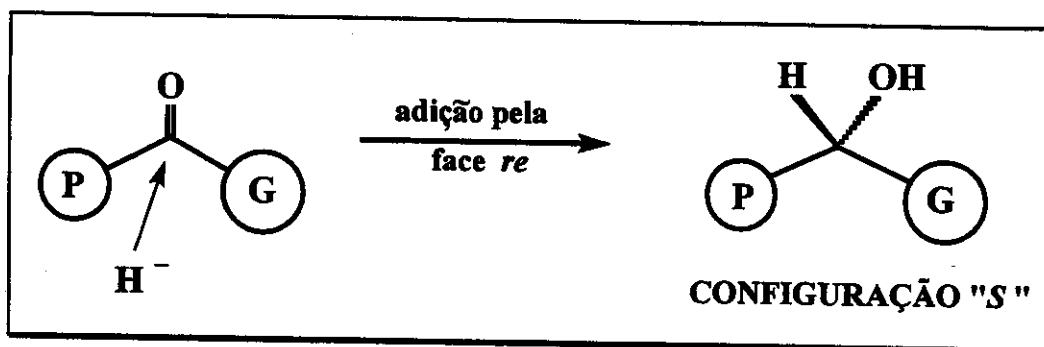


Fig. 7: Redução enantiosseletiva de um grupo carbonila pela face *re* do substrato.

Para simplificar, serão descritas a seguir, apenas as reações realizadas com o composto quiral (+)-13. Entretanto, resultados análogos foram obtidos quando estas mesmas reações foram realizadas com o composto racêmico (±)-13a, conforme esquema IX.

A próxima etapa foi a proteção do grupo hidroxila do composto (+)-13. Para isto, a (3*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanodiona (13) foi aquecida com cloreto de *t*-butildimetilsilano, em DMF, na presença de imidazol⁸. Obteve-se a (3*S*)-(+)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2,2-dimetil-cicloexanona (14) com 90 % de rendimento, na forma de um líquido incolor, com ponto de ebulição de 115-116°C/3 mmHg e $[\alpha]_D^{20}$ de +21,46° (lit.⁸: 91-94°C/1,5 mmHg; $[\alpha]_D^{21}$ +22,1°).

* Determinações realizadas recentemente por RMN-³¹P, indicaram que a pureza óptica de (+)-13 seria superior a 98%⁷⁶.

** A nomenclatura *re/si* é definida, respectivamente, pelos arranjos em sentido horário e anti-horário, do átomo de oxigênio, do grupo grande (G) e do grupo pequeno (P), empregando a sequência de prioridades, segundo Cahn-Ingold-Prelog.

A análise elementar do composto (+)-14 forneceu os seguintes resultados: C - 67,43 % e H - 11,61 %, valores concordantes com os calculados para a fórmula $C_{16}H_{32}O_2Si$ (C - 67,54 % e H - 11,34 %).

Analizando o espectro na região do infravermelho /E-16/ de (+)-14, observou-se o desaparecimento da banda larga em 3454 cm^{-1} , referente ao grupo hidroxila de álcool (ν O-H). O grupo sililoxi foi identificado na molécula pela presença das absorções em 1255 cm^{-1} (ν Si-CH₃ e ν C-CH₃), 082 cm^{-1} (ν C-O), 834 cm^{-1} (ν C-Si) e 775 cm^{-1} (ν C-Si)²⁵.

A confirmação da proteção do grupo hidroxila do composto (+)-14 foi obtida ainda, através da análise do seu espectro de RMN-¹H /E-18/. Observou-se um singlete em 0,05 ppm (6H) atribuído aos átomos de hidrogênio dos grupos metilas Me-9 e Me-10, ligados ao átomo de silício. Os átomos de hidrogênio do grupo *t*-butila ressonaram em 0,90 ppm (s; 9H).

As atribuições dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN-¹H /E-18/ e de RMN-¹³C /E-19/, do composto (+)-14, são apresentadas na figura 8.

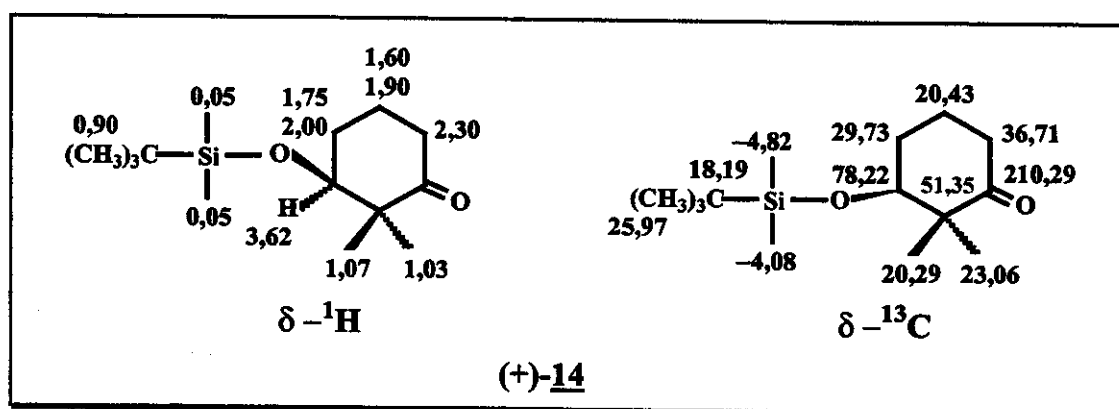


Fig. 8: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN-¹H e de RMN-¹³C de (+)-14, em CCl₄.

Seguindo a sequência de reações do esquema IX, o nosso próximo passo foi adicionar um grupo vinila ao grupo carbonila do composto (+)-14.

Para isto, foi colocado para reagir o composto (+)-14 com o brometo de vinil-magnésio, a uma temperatura de -78°C . Recuperou-se, quase que quantitativa-

mente, o reagente de partida (+)-14.

Repetindo a mesma reação de Grignard, a 0°C, obteve-se uma mistura complexa de produtos, que ao ser analisada por RMN.¹H, não apresentou no espectro sinais relativos aos átomos de hidrogênio olefínicos.

Por outro lado, foram infrutíferas as tentativas de se condensar um grupo etinil ao composto (+)-14, através de reações com acetileno de sódio em amônia líquida⁸ ou com acetileno de potássio em THF²⁶ (Fig. 9).

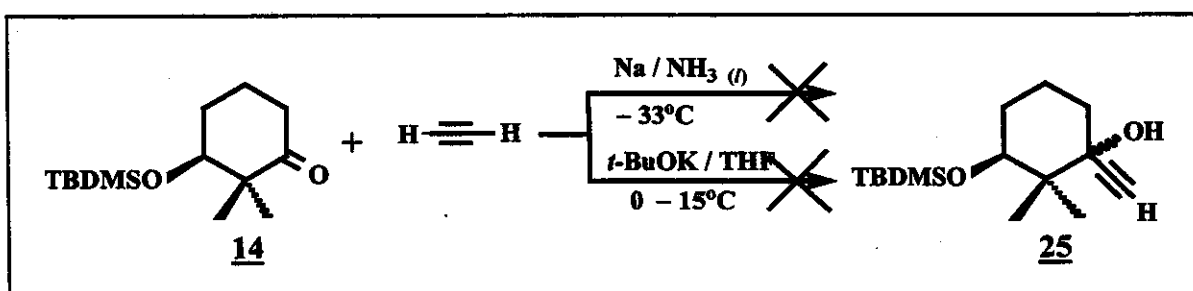


Fig. 9: Tentativas de preparação dos epímeros *cis*- e *trans*-(3*S*)-3-*t*-butildimetil-sililoxi-etinil-2,2-dimetil-cicloexanol (25).

Com base nestes resultados, deduzimos que a inércia da cetona (+)-14, frente a estes reagentes, estaria relacionada com a sua maior facilidade de enolizar, do que sofrer reações de adição nucleofílica no grupo carbonila.

Sabe-se que os compostos alquil-cério gerados, "*in situ*", a partir da combinação do cloreto cérico anidro com reagentes de Grignard, são espécies nucleofílicas mais fortes e menos básicas, se comparadas com os reagentes de Grignard que lhes deram origem^{27,28}. Isto ocorre, devido ao fato do átomo de cério(III) ter a capacidade de coordenar fortemente a átomos que apresentem pares de elétrons livres, tais como: oxigênio, nitrogênio etc.^{29,30}. Assim, os compostos de alquil-cério adicionam-se, exclusivamente, ao grupo carbonila, eliminando-se as possibilidades de reações secundárias, tais como: enolização, redução, condensação etc., que ocorrem com alguns tipos especiais de substratos carbonílicos³¹.

Para comprovarmos a hipótese de que o composto (+)-14 era mais susceptível de sofrer enolização, a reação de Grignard foi repetida com o brometo de vinil-magnésio, na presença de cloreto cérico em THF a -78°C²⁸. Obteve-se um

líquido incolor, com 95 % de rendimento, constituído de uma mistura dos dois compostos isoméricos, 15b e 15c, na proporção aproximada de 1:3, respectivamente.

Os constituintes desta mistura foram separados por CCD preparativa, com eluição contínua.

O componente minoritário e de menor polaridade ($R_f = 0,5$ em CH_2Cl_2) apresentou-se como um líquido incolor, com rotação óptica de $+30,87^\circ$, que ao ser mantido a -10°C , solidificou-se como uma massa cristalina incolor.

Os resultados obtidos da sua análise elementar (C - 67,43 %; H - 11,61 %) estavam em conformidade com os valores calculados para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (C - 67,54 %; H - 11,34 %).

Por análises espectroscópicas usuais ficou evidente que este componente era o (1*R*,3*S*)(+)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2,2-dimetil-1-vinil-cicloexanol (15b).

O seu espectro na região do infravermelho /E-21/ apresentou uma banda fina em 3487 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. A presença do grupo vinila na estrutura de (+)-15b foi evidenciada pela existência no espectro de bandas em: 3094 cm^{-1} ($\nu =\text{CH}_2$) e 1641 cm^{-1} ($\nu \text{C}=\text{C}$) e 1418 cm^{-1} ($\nu =\text{CH}_2$)²⁵. O aspecto fino da banda em 3487 cm^{-1} indicou que o grupo hidroxila na molécula de (+)-15b encontrava-se interagindo, intramolecularmente com o grupo sililoxi, através de interações de hidrogênio³². A presença deste tipo de interação levou-nos a concluir que o grupo hidroxila só poderia estar ligado na face α da molécula de (+)-15b (Fig. 10), explicando assim, a menor polaridade deste composto em relação ao seu epímero (+)-15c.

A existência de um grupo vinila ficou evidenciada através da análise do espectro de RMN-¹H /E-23, E-23a e E-23b/, onde observou-se a presença de duplo-dubletos centrados em 4,99 ppm (1H; $J = 2,5$ e 11 Hz) e 5,25 ppm (1H; $J = 2,5$ e 17 Hz), atribuídos, com base em suas constantes de acoplamento e no

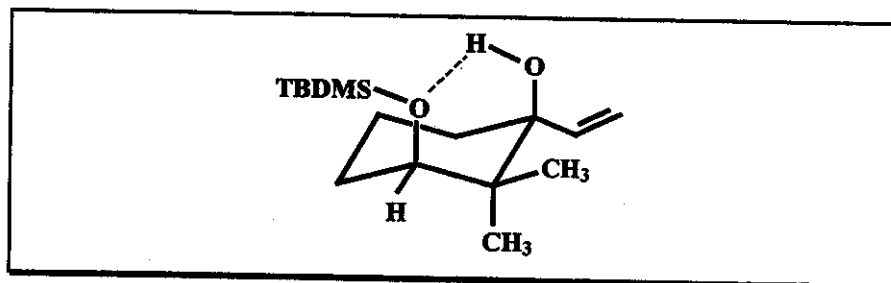


Fig. 10: Interação de hidrogênio intramolecular existente na molécula de (+)-15b.

espectro HETCOR /E-27/, aos átomos de hidrogênio olefínicos H-10. Por sua vez, a ressonância do hidrogênio olefínico H-9 foi relacionada ao duplo-quadrupeto centrado em 5,66 ppm (1H; $J = 11$ e 17 Hz).

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN-¹H /E-23/ e de RMN-¹³C /E-24/ do composto (+)-15b são apresentados na figura 11.

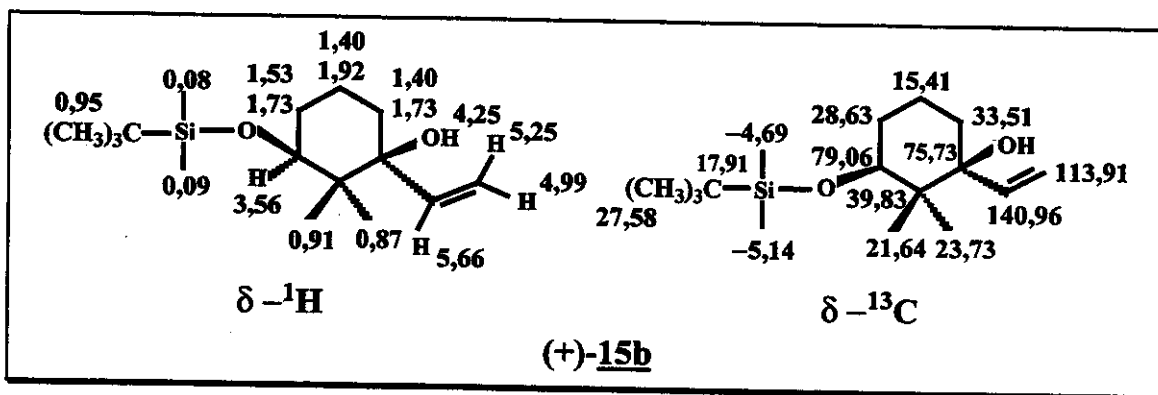


Fig. 11: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN-¹H e de RMN-¹³C de (+)-15b, em CCl₄/CDCl₃.

O componente mais polar ($R_f = 0,4$ em CH₂Cl₂) e majoritário da mistura apresentou-se a temperatura ambiente como um líquido incolor, com rotação óptica a 20°C de +47,16°. Quando mantido a uma temperatura abaixo de -10°C, solidificou-se como uma massa cristalina incolor.

Com base em análises espectroscópicas evidenciou-se que este segundo constituinte da mistura era o (1*S*,3*S*)(+)-3-*t*-butildimetilsiloxi-2,2-dimetil-1-vinilcicloexanol (15c).

Os dados obtidos pela análise elementar (C - 67,56 %; H - 11,56 %) estavam coerentes com os calculados para a fórmula mínima C₁₆H₃₂O₂Si (C - 67,54 %; H - 11,34 %).

O espectro na região do infravermelho /E-28/ do composto (+)-15c apresentou uma banda fraca em 3607 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila "livre" (não participante de interação de hidrogênio) e uma outra banda larga e intensa, centralizada em 3486 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. As absorções em 3085 cm^{-1} ($\nu =\text{CH}_2$), 3015 cm^{-1} ($\nu =\text{C-H}$), 1640 cm^{-1} ($\nu \text{ C}=\text{C}$) e 1419 cm^{-1} ($\nu =\text{CH}_2$) indicaram a existência do grupo vinila²⁵. O aspecto largo da banda em 3486 cm^{-1} indicou que o grupo hidroxila encontrava-se interagindo, intermolecularmente, através de interações de hidrogênio³². Portanto, não havendo interações intramoleculares com o grupo sililoxi, concluímos que o grupo hidroxila encontrava-se ligado na face β da molécula de (+)-15c.

O seu espectro de RMN- ^1H /E-30 e E-30a/ apresentou um duplo-dublete centrado em 3,79 ppm (1H; $J = 4$ e 11 Hz), atribuído ao átomo de hidrogênio H-3. Observou-se que este sinal encontrava-se mais desprotegido em comparação com o sinal relativo ao mesmo átomo de hidrogênio do composto (+)-15b (3,56 ppm). Esta diferença foi explicada, como sendo causada pelas interações repulsivas do tipo 1,3-diaxial, existente entre o átomo de oxigênio do grupo hidroxila quando em posição β -axial e o átomo de hidrogênio H-3. Isto, confirmou a estereoquímica "S" proposta para o átomo de carbono C-1. Os duplo-dubletos centrados em 5,06 ppm (1H; $J = 1,5$ e 11 Hz), 5,18 ppm (1H; $J = 1,5$ e 17 Hz) e 6,02 ppm (1H; $J = 11$ e 17 Hz) foram atribuídos aos átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono olefínicos C-10 e C-9, respectivamente.

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E-30/ e de RMN- ^{13}C /E-31/ do composto (+)-15c são apresentados na figura 12.

Embora, o mecanismo destas reações de Grignard com CeCl_3 não seja conhecido, dados recentes demonstram que elas, provavelmente, seguem um mecanismo de transferência eletrônica simples, como as reações de Grignard clássicas³³.

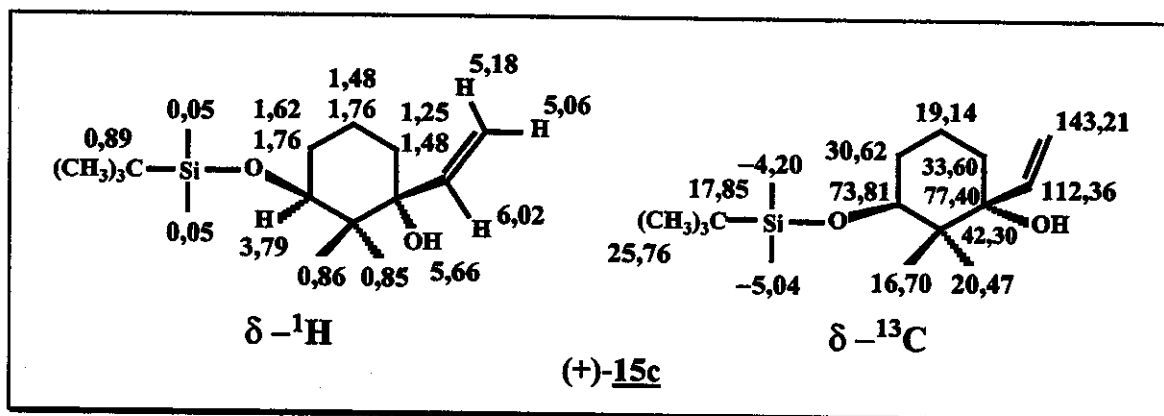


Fig. 12: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de (+)-15c, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.

Para desidratar a mistura dos álcoois (+)-15b e (+)-15c, foram testados diversos agentes desidratantes, a saber: ácido *p*-toluenossulfônico³⁴, ácido *p*-toluenossulfônico adsorvido sobre sílica gel³⁵, CuSO_4 anidro⁸. Com os dois primeiros reagentes, obteve-se misturas complexas de produtos de difícil separação. Com o CuSO_4 anidro, mesmo após 24 horas sob refluxo, foram recuperados os reagentes de partida: (+)-15b e (+)-15c.

O (4S)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (16) somente foi obtido quando uma solução da mistura de (+)-15b e (+)-15c, em CCl_4 , foi aquecida a 50°C com CuSO_4 anidro, adsorvido sobre sílica gel³⁶. Obteve-se o composto 16 na forma de um líquido muito volátil, com 55 % de rendimento.

Analisando o espectro na região do infravermelho /E-33/ do composto 16, constatou-se o desaparecimento das absorções na região de 3500 cm^{-1} , características do grupo hidroxila. As absorções observadas em 3081 cm^{-1} ($\nu=\text{CH}_2$), 1618 cm^{-1} ($\nu\text{ C}=\text{C}$) e 1471 cm^{-1} ($\nu=\text{CH}_2$) indicaram a existência de átomos de carbono insaturado na molécula de 16.

A confirmação da formação do composto 16 foi obtida através da análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-35 e E-35a/. Os duplo-dubletos em 4,86 ppm (1H; $J=2$ e 11 Hz) e 5,18 ppm (1H; $J=2$ e 17 Hz) foram relacionados aos dois átomos de hidrogênio olefínicos H-10. O quádruplo-quádruplo, centrado em 6,21 ppm (1H; $J=11$ e 17 Hz), foi atribuído ao átomo de hidrogênio olefínico H-9. Com base

nos valores das constantes de acoplamento dos sinais relativos aos átomos de hidrogênio H-9 e H-10, concluímos que o átomo de hidrogênio H-9 encontrava-se com uma orientação *cis*, em relação ao hidrogênio H-10 (4,86 ppm), e *trans*, ao outro átomo H-10 (5,18 ppm). O tripleto largo em 5,58 ppm (1H; $J = 3,5$ Hz) foi relacionado ao hidrogênio olefínico H-1.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E-35/ e de RMN- ^{13}C /E-36/ do composto 16 são mostradas na figura 13.

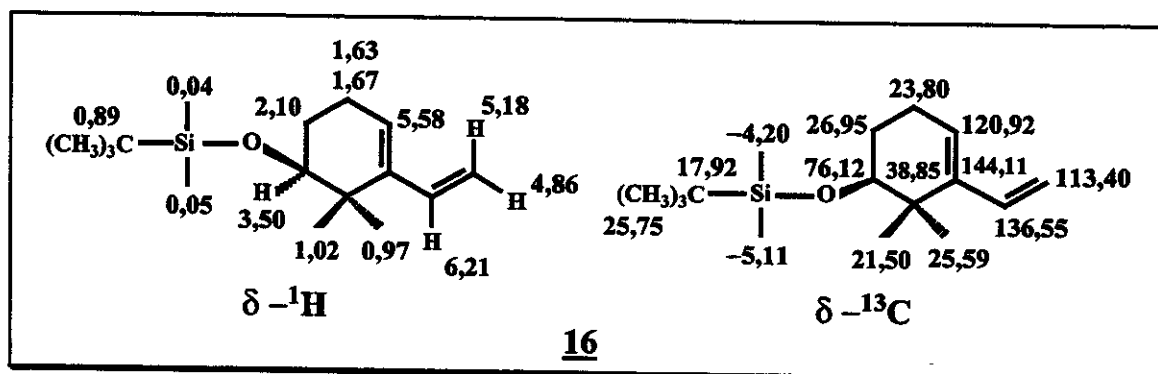


Fig. 13: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de 16, em CCl_4 .

O mecanismo da reação de desidratação com CuSO_4 /sílica gel não é conhecido. Provavelmente, ocorre através de um intermediário, com características de carbocátion, uma vez que a velocidade de desidratação dos álcoois com este reagente, segue a seguinte ordem: terciário > secundário >> primário³⁶.

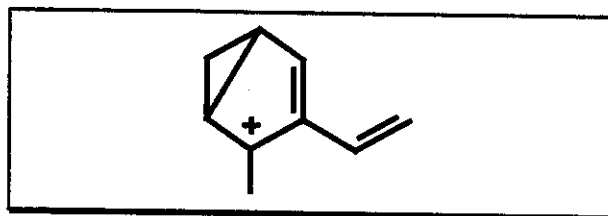
A remoção do grupo *t*-butildimetilsilano de 16 foi realizada agitando este composto, a temperatura ambiente, com uma mistura de ácido fluorídrico a 40 % e acetonitrila (4:60, v/v)³⁷. Obteve-se o (1*S*)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17), na forma de cristais aciculares, incolores, com ponto de fusão de 52 - 53°C.

O resultado de sua análise elementar foi: C - 79,07 % e H - 10,55 %, valores que estavam de acordo com os calculados para a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ (C - 78,89 % e H - 10,59 %).

O espectro na região do infravermelho /E-38/ indicou a presença de um grupo hidroxila na estrutura do composto (-)-17, devido a banda larga e intensa centrada em 3374 cm^{-1} ($\nu\text{O-H}$). As absorções em 3081 cm^{-1} ($\nu=\text{CH}_2$), 1611 cm^{-1}

($\nu \text{C}=\text{C}$) e 1466 cm^{-1} ($\nu =\text{CH}_2$) indicaram a presença de insaturações na molécula do composto (-)-17.

O seu espectro de massas /E-39/ apresentou um fragmento de m/z 152 (1,4 %), relacionado com o íon molecular (M^+). O fragmento de m/z 134 (29 %) foi atribuído ao cátion-radicalar gerado a partir do íon molecular, pela perda de uma molécula de água. O pico base de m/z 119 foi relacionado ao cátion abaixo:



No seu espectro de RMN- ^1H /E-40, E-40a, E-40b e E-40c/, não foram observados sinais relativos aos átomos de hidrogênio de um grupo sililoxi (0,04 ppm, 0,05 ppm e 0,89 ppm). O duplo-dublete centrado em 3,57 ppm (1H) foi relacionado ao hidrogênio carbinólico H-1. O hidrogênio olefínico H-4 foi relacionado com o tripleto largo em 5,74 ppm (1H; $J = 3,5 \text{ Hz}$). O quádruplo-quádruplo centrado em 6,29 ppm (1H; $J = 11$ e 17 Hz) foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-9 e o duplo-dublete em 4,96 ppm (1H; $J = 2,2$ e 11 Hz), ao hidrogênio H-10, este *cis* ao hidrogênio H-9. O hidrogênio H-10, *trans* em relação ao H-9, foi relacionado com o duplo-quádruplo em 5,29 ppm (1H; $J = 2,2$ e 17 Hz).

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E-40/ e de RMN- ^{13}C /E-41/ do composto (-)-17 são apresentados na figura 14.

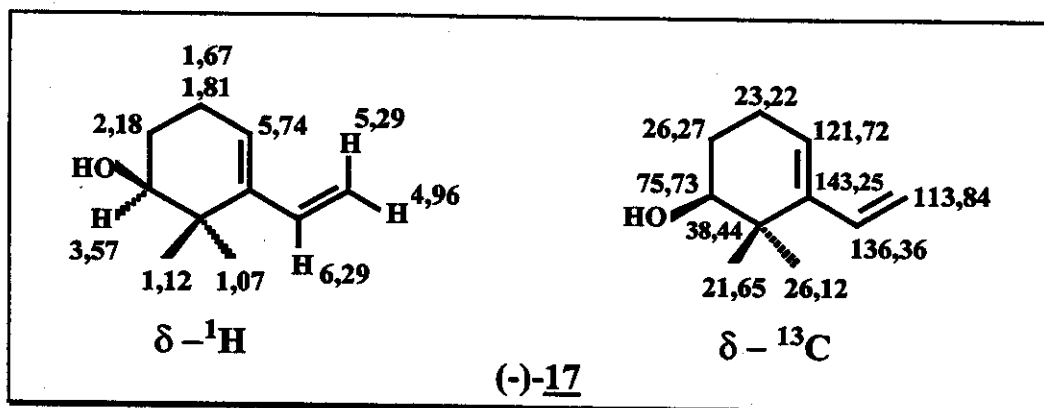
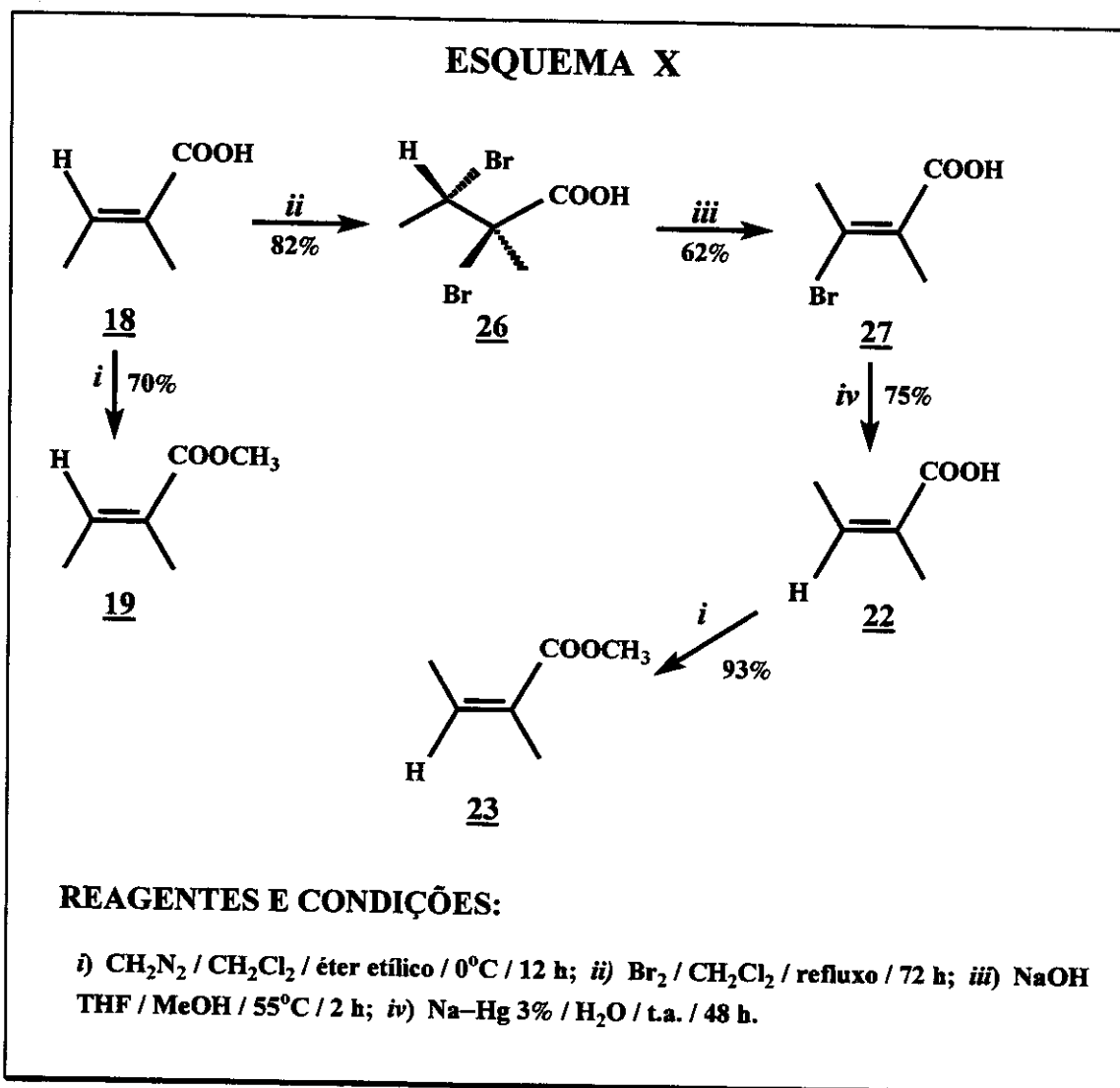


Fig. 14: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de (-)-17, em CDCl_3 .

V. 1b - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 19:

O tiglatto de metila (19) foi obtido com 70 % de rendimento, a partir da esterificação do ácido tíglico (18), com diazometano (esquema X).



A formação do éster (19) foi confirmada através da análise do seu espectro na região do IV /E-43/, onde observou-se o desaparecimento das absorções na região acima de 3000 cm^{-1} (v O-H de ácido carboxílico) e a presença de uma banda em 1718 cm^{-1} (v C=O), típica de um grupo carbonila de éster insaturado.

A análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-45 e E-45a/ mostrou a presença

de um duplo-quadrupletto centrado em 1,79 ppm (3H; $J = 1,1$ e 7 Hz), atribuído aos átomos de hidrogênio H-4. Os hidrogênios metílicos, ligados ao átomo de carbono C-5, foram relacionados ao quintupletto centrado em 1,84 ppm (3H; $J = 1,1$ Hz). O singletto em 3,73 ppm (3H) foi atribuído aos átomos de hidrogênio metoxílicos H-6. O quádruplo-quadrupletto em 6,86 ppm (1H; $J = 1,4$ e 7 Hz) foi relacionado ao hidrogênio olefínico H-3.

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E-45/ e de RMN- ^{13}C /E-46/ do composto 19 são apresentados na figura 15.

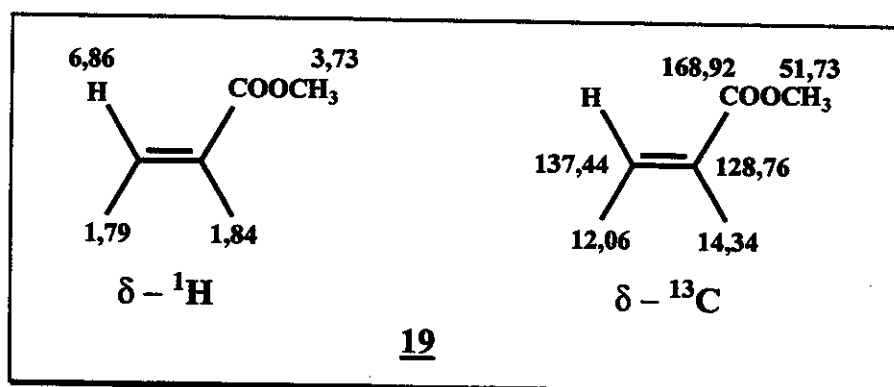


Fig. 15: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de 19, em CDCl_3 .

V. 1c - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 23:

Para a obtenção do angelato de metila (23) foi necessário, primeiramente, sintetizar o ácido angélico (22). Das diversas metodologias empregadas para a preparação deste composto⁴⁰⁻⁴³, optamos por aquela descrita no esquema X pois, a sua execução era mais simples e oferecia o melhor rendimento.

Assim, o ácido tíglico (18), dissolvido em CH_2Cl_2 , foi convertido em ácido 2,3-dibromo-2-metil-butanóico (26), após o tratamento com bromo, sob refluxo⁴⁰. O composto 26 foi obtido com 82 %, como cristais incolores com ponto de fusão de 86-88°C.

Sua análise elementar forneceu os seguintes resultados: C – 23,16 %

e H - 2,82 %, valores que estavam de acordo com os calculados para a fórmula molecular $C_5H_8O_2Br_2$ (C - 23,10 % e H - 3,10 %).

Pela observação do seu espectro na região de IV /E - 65/, ficou evidente o desaparecimento da ligação dupla carbono-carbono na estrutura de 26, devido a ausência de absorções em 1645 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$). Por outro lado, observou-se no espectro uma banda intensa em 535 cm^{-1} , que foi atribuída aos estiramentos das ligações C-Br.

O espectro de massas do composto 26 /E - 66/ apresentou sinais duplicados de m/z 179 (52 %) e 181 (53 %), relativos aos fragmentos monobromados $C_5H_8O_2Br^+$, resultantes das perdas, pelo íon molecular, de um átomo de ^{81}Br e ^{79}Br , respectivamente. A perda do segundo átomo de bromo ficou evidente pela presença do fragmento de m/z 55 (100 %), atribuído ao íon $C_4H_7^+$.

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E - 67/ e de RMN- ^{13}C /E - 68/ do composto 26 são mostrados na figura 16.

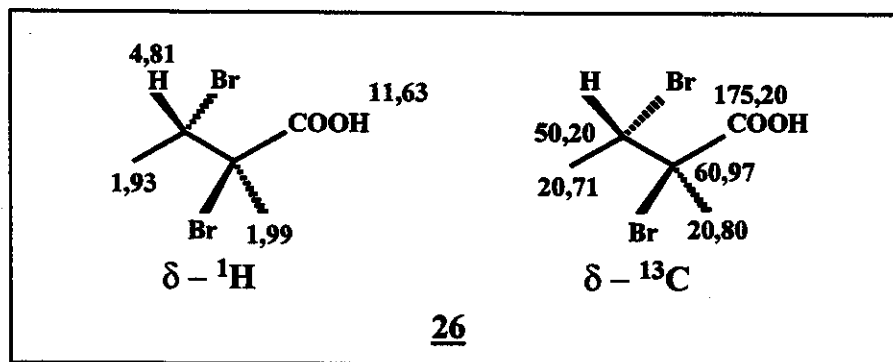


Fig. 16: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de 26, em CCl_4 .

Com o objetivo de obter o ácido 3-bromo-angélico (27), o composto dibromado 26 foi dissolvido em metanol e aquecido na presença de uma solução metanólica de KOH a 25 % ⁴⁰. Esta reação foi repetida várias vezes, formando sempre uma mistura complexa de produtos de difícil separação.

Assim, introduzimos algumas modificações na metodologia original, visando

otimizar a obtenção do ácido bromado 27. A modificação, que forneceu melhor resultado, consistiu em aquecer a 55°C e por 2 horas, uma solução tetraidrofurânica do ácido 2,3-dibromo-2-metil-butanóico (26), em presença de uma solução metanólica de NaOH a 15 %.

Obteve-se o ácido 3-bromo-angélico (27), com 62 % de rendimento, na forma de cristais aciculares, com ponto de fusão de 91-92°C.

Sua análise elementar forneceu resultados (C - 33,95 % e H - 3,84 %) coerentes com os calculados para a fórmula molecular $C_5H_7O_2Br$ (C - 33,55 % e H - 3,94 %).

Seu espectro na região de IV /E - 70/ apresentou uma banda larga e intensa na região de 3500-2500 cm^{-1} (ν O-H de $-COOH$), uma banda dupla em 1696-1668 cm^{-1} (ν C=O, conjugada com uma ligação dupla) e outra em 1605 cm^{-1} (ν C=C). Estes dados mostraram que a molécula de 27 apresentava um grupo carboxila, conjugado a uma ligação dupla. A presença de bromo na molécula foi confirmada pela existência da banda em 652 cm^{-1} (ν C-Br).

Foram observados no espectro de massas /E - 71/ de 27 os fragmentos de m/z 178 (4,9 %) e m/z 180 (4,5 %), correspondentes aos íons moleculares, com os isótopos de ^{79}Br e de ^{81}Br , respectivamente. Estes fragmentos confirmaram a presença de um átomo de bromo na estrutura do composto 27. O pico base de m/z 99 foi relacionado ao íon $C_5H_7O_2^+$ ($M^+ - Br$), enquanto que o fragmento de m/z 53 (71 %) foi atribuído ao íon $C_4H_5^+$.

No espectro de RMN- 1H /E - 72/ foram observadas absorções em 2,12 ppm (q; 3H) e em 2,79 ppm (q; 3H), atribuídas aos átomos de hidrogênio dos grupos metilas Me-5 e Me-4, respectivamente.

Os valores dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN- 1H /E - 72/ e de RMN- ^{13}C /E - 73/ do composto 27 são mostrados na figura 17.

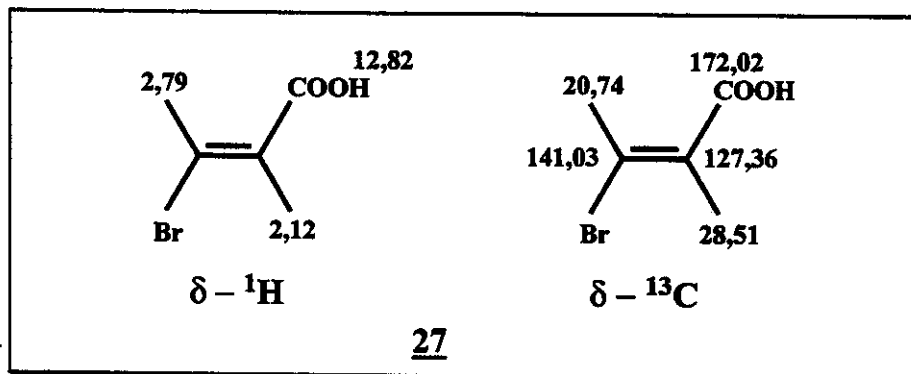


Fig. 17: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de **27**, em CCl_4 .

Tratando o composto **27** com amálgama de sódio a 3 %, em meio aquoso⁴⁰, foi obtido o ácido angélico (**22**), com 75 % de rendimento, na forma de cristais aciculares incolores, que fundiram a 44 - 45°C.

A análise elementar forneceu os seguintes resultados: C - 59,70 % e H - 8,12 %, valores concordantes com os calculados para a fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ (C - 59,98 % e H - 8,05 %).

O espectro de massas /E-49/ de **22** apresentou fragmentos de m/z 100 (58 %), referente ao íon molecular (M^+). O pico base de m/z 55 ($\text{M}^+ - \text{COOH}$) foi atribuído ao íon C_4H_7^+ .

No seu espectro de RMN- ^1H /E-50 e E-50a/, observou-se um quintupletto centrado em 1,91 ppm (3H; $J = 1,5$ Hz), atribuído aos hidrogênios metílicos, ligados ao átomo de carbono C-5. O duplo-quadrupletto centrado em 2,05 ppm (3H; $J = 1,5$ e 7,5 Hz) foi relacionado aos hidrogênios H-4. O quádruplo-quadrupletto centrado em 6,20 ppm (1H; $J = 1,5$ e 7,5 Hz) foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-3. As multiplicidades e a constante de acoplamento de 7,5 Hz, mostradas pelos sinais em 2,05 ppm e 6,20 ppm, mostraram claramente que o grupo metila Me-3 e o hidrogênio olefínico H-3 encontravam-se ligados ao átomo de carbono C-3.

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E-50/ e de RMN- ^{13}C /E-51/ do composto **22** são apresentados na figura 18.

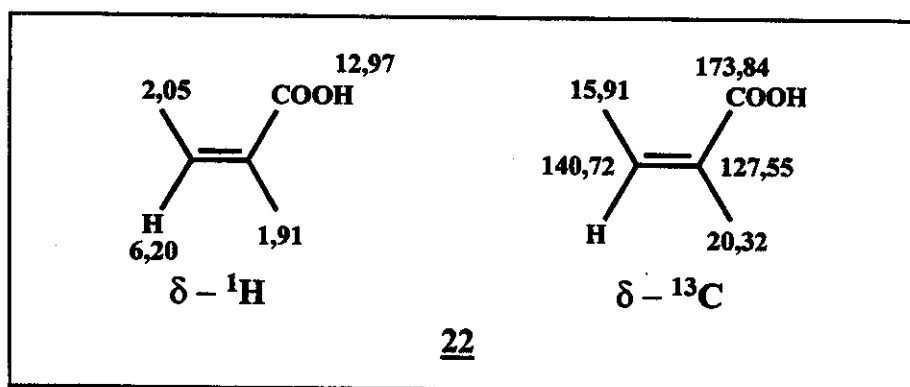


Fig. 18: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de **22**, em CDCl_3 .

A esterificação do ácido angélico (**22**) com diazometano, a 0°C , forneceu o angelato de metila (**23**), com 93 % de rendimento. A obtenção do éster **23** foi confirmada através das análises de IV e RMN- ^1H .

O seu espectro na região do infravermelho /E-53/ não apresentou as absorções relativas aos estiramentos da ligação O-H (ν 3600-2500 cm^{-1}), características para um ácido carboxílico. A absorção relativa ao grupo carbonila (ν C=O) foi observada em 1718 cm^{-1} . O valor máximo de número de onda desta banda foi superior ao da correspondente banda, no espectro do ácido **22** (1693 cm^{-1}). Esta variação estava coerente com o esperado para um grupo carbonila de éster α,β -insaturado, como é o caso do angelato de metila (**23**).

No espectro de RMN- ^1H /E-55/, foi observado um singlete, em 3,74 ppm (3H), relacionado aos átomos de hidrogênio metílicos de um grupo metoxila.

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E-55/ e de RMN- ^{13}C /E-56/ do composto **23** são mostrados na figura 19.

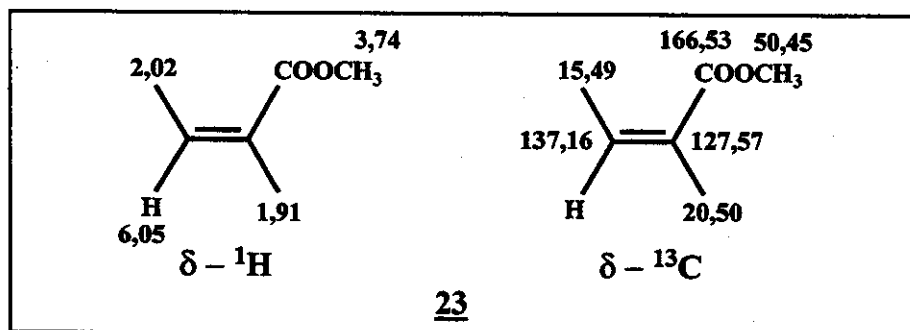
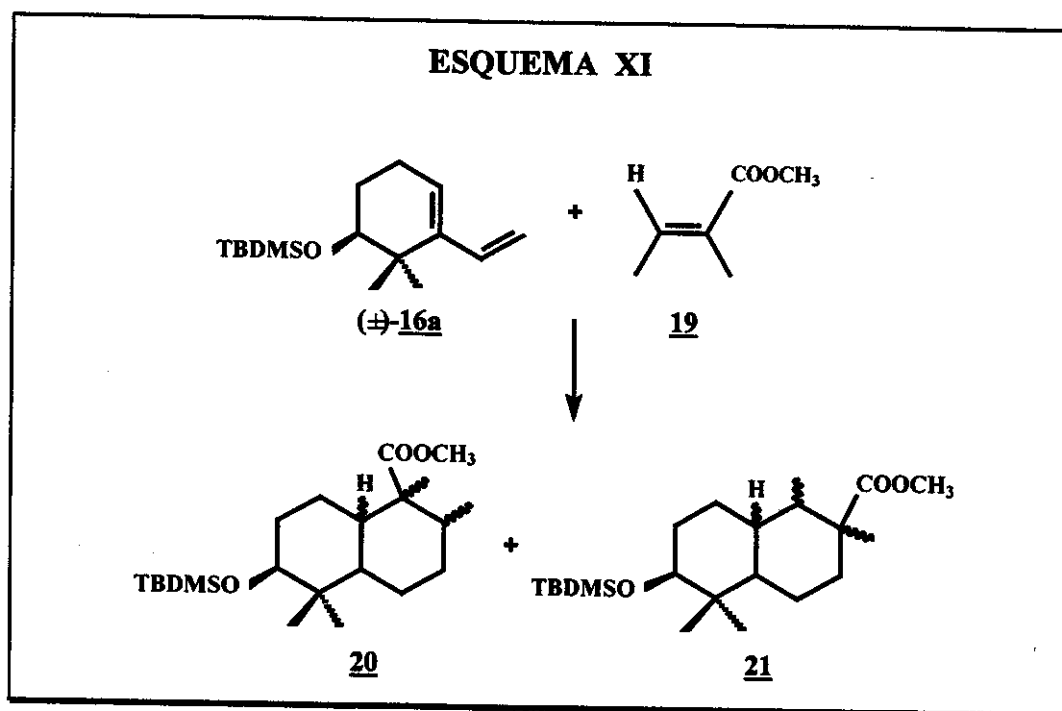


Fig. 19: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de **23**, em CCl_4 .

O rendimento total obtido na síntese do angelato de metila (23), a partir do ácido tíglico (18), foi de 35 %.

V. 1d. - PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 20 E 21:

Com o objetivo de encontrar as melhores condições experimentais para a realização das reações de Diels-Alder, foram testados diferentes procedimentos, empregando como reagentes o ($\pm$)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinilcicloexeno (16a) e o tiglate de metila (19) (esquema XI).



Os resultados obtidos nestes testes são apresentados na tabela II. Observa-se por estes dados, que somente nas reações realizadas a pressões superiores à ambiente, foram detectados por CG/EM (Fig. 20) produtos cujos espectros de massas apresentavam fragmentos, com a relação de m/z , esperados para compostos do tipo de 20 e/ou de 21 ($m/z = 380, 323, 265, 248, 189, 171$ e 119) (Fig. 21 e 22).

Entretanto, não foi possível isolar e nem caracterizar os constituintes destas misturas, uma vez que, os rendimentos destas reações foram muito baixos.

Tabela II – Metodologias empregadas na reação de Diels-Alder, entre os compostos ($\pm$)-16a e 19.

Catalisador	Solvente	Pressão (kbar)	Temperatura (°C)	Duração (dia)	Rend. (%)*
—	tolueno	p.a.	t.a.	0,5	—
AlCl ₃	tolueno	p.a.	t.a.	0,5	—
AlCl ₃	tolueno	p.a.	80	0,5	—
(CH ₃) ₂ AlCl	CH ₂ Cl ₂	p.a.	-78	0,5	—
(CH ₃) ₂ AlCl	CH ₂ Cl ₂	p.a.	t. a.	0,5	—
—	—	A	110	2	< 10
—	CH ₂ Cl ₂	4	110	7	< 3

Obs.: A = reação realizada em ampola de vidro selada; p.a. = pressão ambiente; t.a. = temperatura ambiente;
 * Corresponde à mistura bruta de produtos após a purificação por CC.

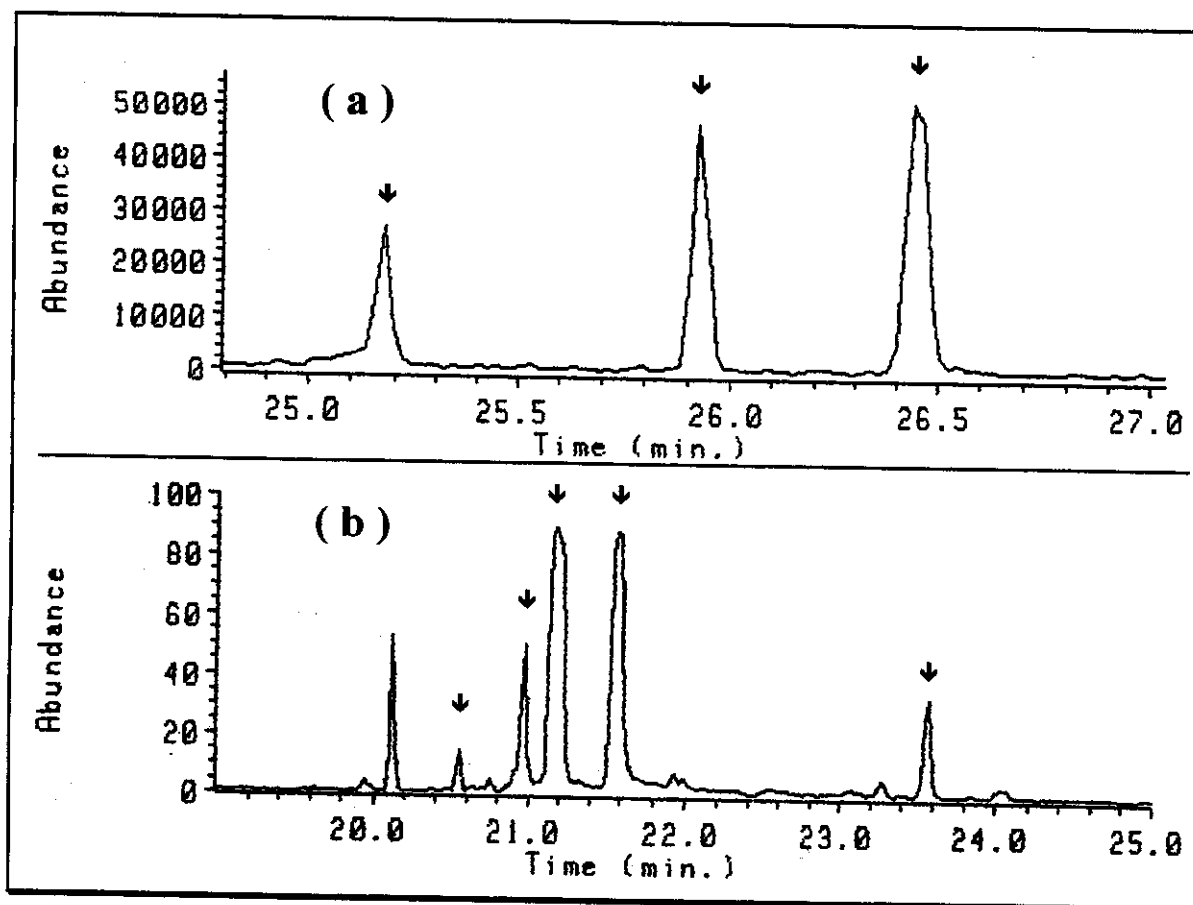


Fig. 20: Cromatogramas, obtidos por CG, das misturas de produtos das reações entre ($\pm$)-16a e 19, sob as seguintes condições experimentais: a) 110°C/ampola/2 dias; b) 110°C/4 kbar/7 dias.

As estruturas propostas para os principais fragmentos observados no espectros de massas são mostradas na figura 23. Para facilitar, foram representadas somente as estruturas dos fragmentos originados dos esteroisômeros 20. Isso, entretanto, não exclui a possibilidade de que estivessem presentes na mistura reacional, os esteroisômeros 22.

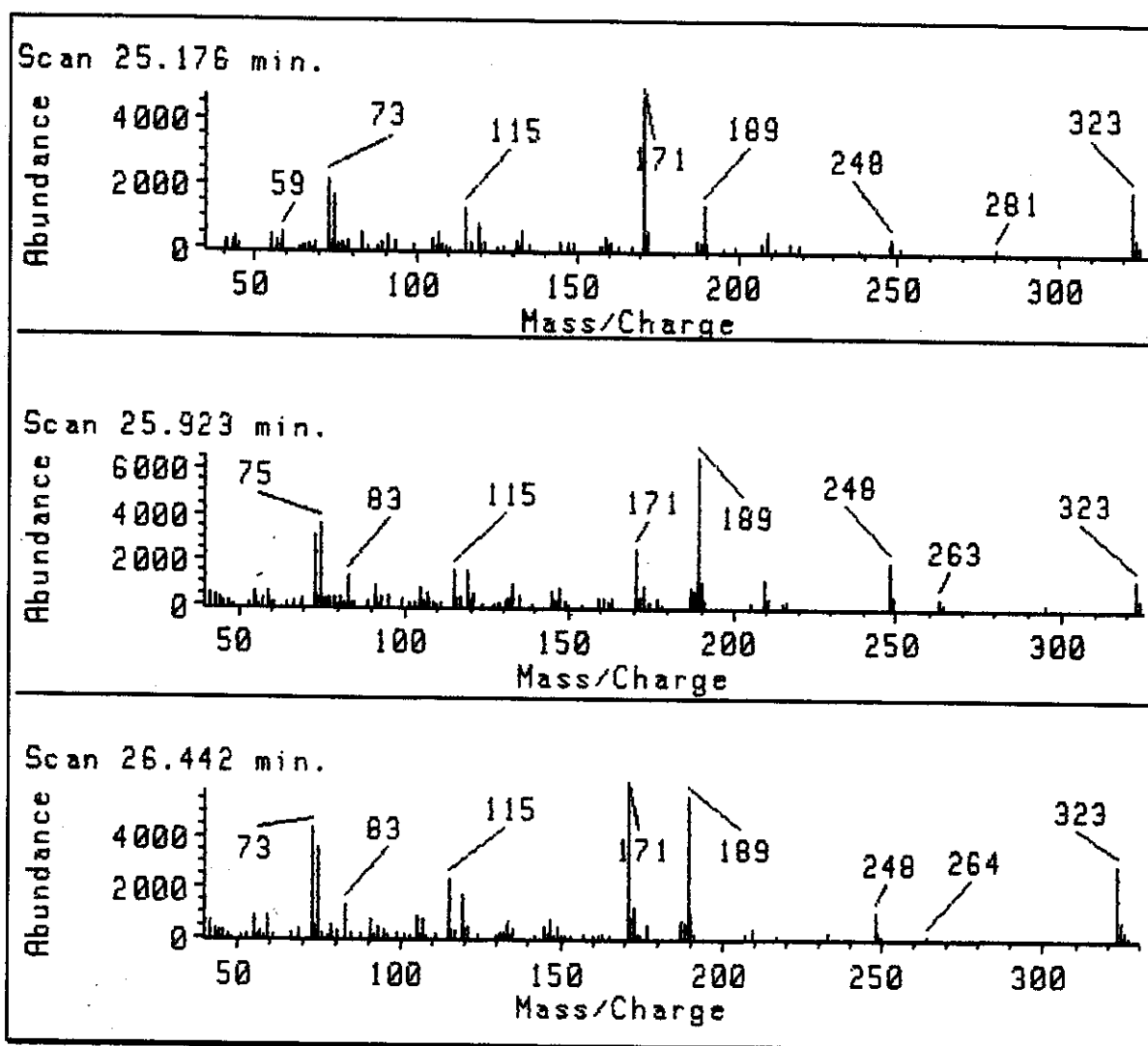


Fig. 21: Espectros de massas dos produtos obtidos da reação entre ($\pm$)-16a e 19, realizada em ampola de vidro selada a 110°C, durante 2 dias.

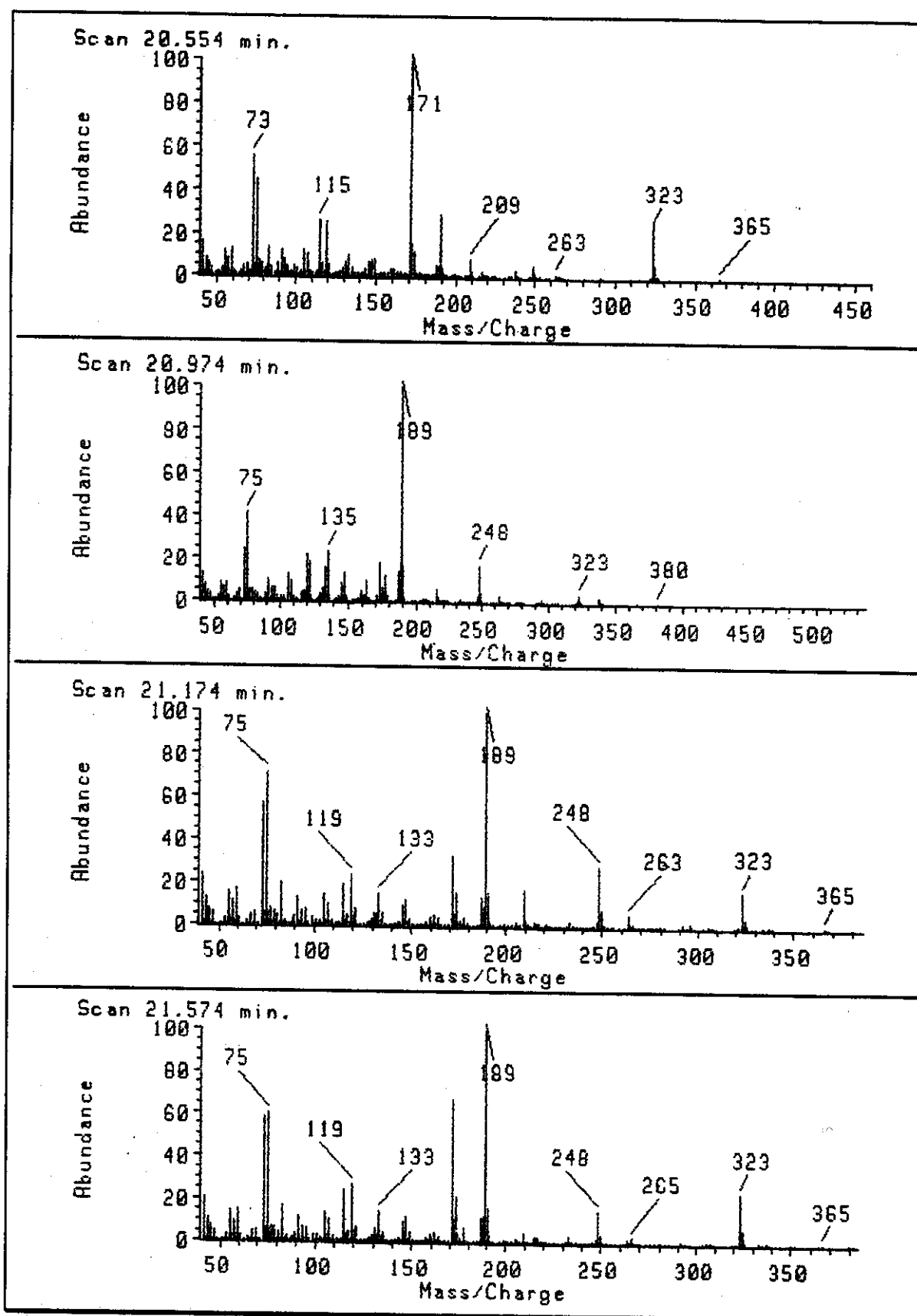


Fig. 22: Espectros de massas dos produtos obtidos da reação entre ($\pm$)-16a e 19, realizada a 110°C, 4 kbar e durante 7 dias.

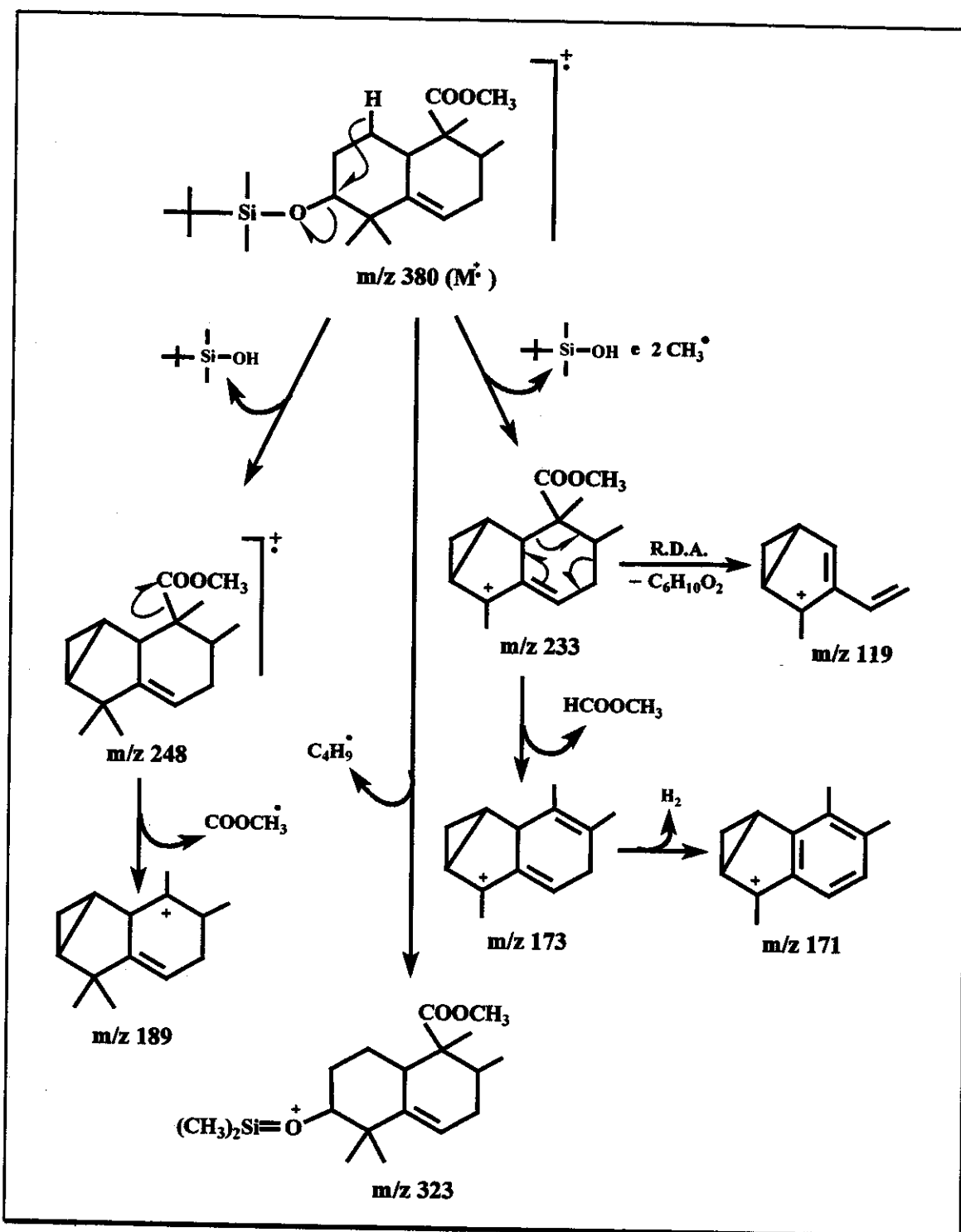


Fig. 23: Sugestões de estruturas para alguns dos fragmentos observados nos espectros de massas dos produtos das reações entre ($\pm$)-16a e 19.

As reações de Diels-Alder, seguem um mecanismo concertado de 4 centros, onde a ruptura e a formação das ligações químicas ocorrem ao mesmo tempo, sem a formação de intermediários (Fig. 24)⁷⁷⁻⁸². O estado de transição ($\ddagger$) assemelha-se a

um anel conjugado, quase aromático; podendo assim, sofrer a influência de substituintes doadores e/ou retiradores de elétrons⁶³.

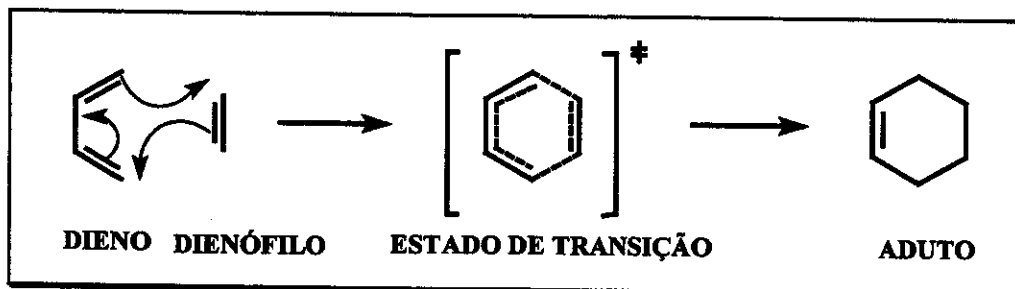


Fig. 24: Mecanismo geral das reações de Diels-Alder.

Quando um dieno cíclico reage com um dienófilo assimétrico, podem-se formar dois tipos de adutos: o *endo* e o *exo*, dependendo da forma como os reagentes se aproximam (Fig. 25).

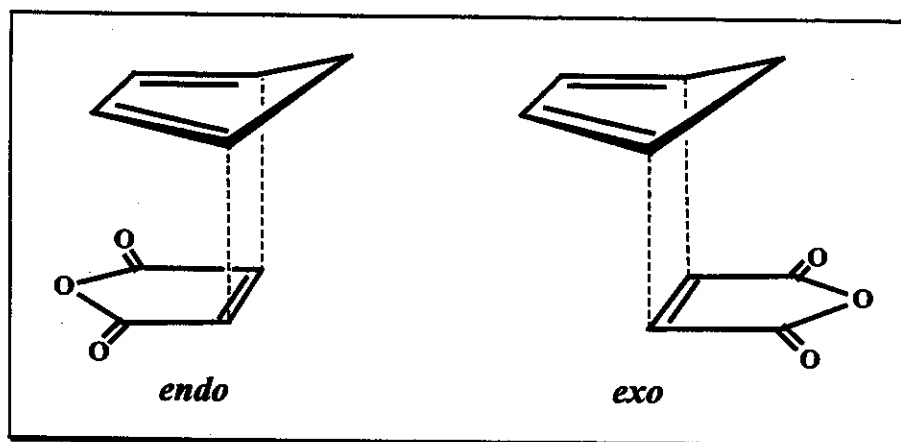


Fig. 25: Possibilidades de aproximação entre os reagentes nas reações de Diels-Alder.

Em geral, o aduto *endo*, forma-se preferencialmente, em relação ao *exo*, devido a existência de interações atrativas entre os orbitais moleculares secundários, que estabilizam o estado de transição que lhe deu origem⁶⁴. Entretanto, estas interações são fracas (~1,8–2,8 kcal/mol) e portanto, podem ser rompidas com facilidade, até mesmo por mínimas variações estruturais, que por acaso existam nos reagentes (p. ex., repulsões estéreas etc.). Quando isto acontece, torna-se possível a formação de ambos os tipos de adutos⁶⁵.

Sabe-se que, as reações de Diels-Alder apresentam um volume de ativação ($\Delta V^\ddagger$) negativo, *i.e.*, o volume parcial molar ocupado pelo estado de transição

da reação é menor do que, os volumes parciais molares ocupados pelos reagentes. Isto, possibilita aumentar a velocidade destas reações, apenas elevando a pressão sobre o meio reacional. Esta aceleração tem como consequência, uma redução no tempo de reação e uma melhoria no seu rendimento. Por outro lado, um aumento da pressão pode também, ajudar os reagentes a superarem barreiras estéreas, mudando muitas vezes, o curso da reação e/ou a proporção dos possíveis produtos de cicloadição. Por exemplo, a formação do estereoisômero *endo*, normalmente é favorecida pelo aumento de pressão. Isto ocorre porque o estado de transição *endo* ocupa um volume menor, pois os substituintes dos reagentes ficam mais próximos uns dos outros. Entretanto, esta não é uma regra geral, pois, como a diferença entre os volumes de ativação dos respectivos adutos ($\Delta\Delta V^\ddagger = \Delta V^\ddagger_{endo} - \Delta V^\ddagger_{exo}$), é pequena ($\sim 0,5 \text{ cm}^3/\text{mol}$), esta barreira energética pode ser vencida com facilidade, dependendo das características estruturais dos reagentes e/ou das condições experimentais empregadas^{66, 82}.

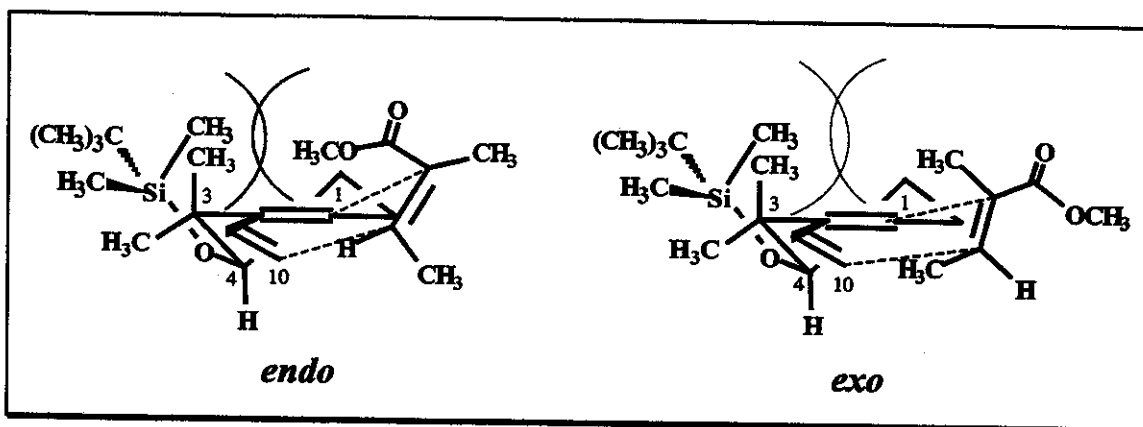


Fig. 26: Aproximações *endo* e *exo*, na formação dos estados de transição da reação entre (±)-16a e 19.

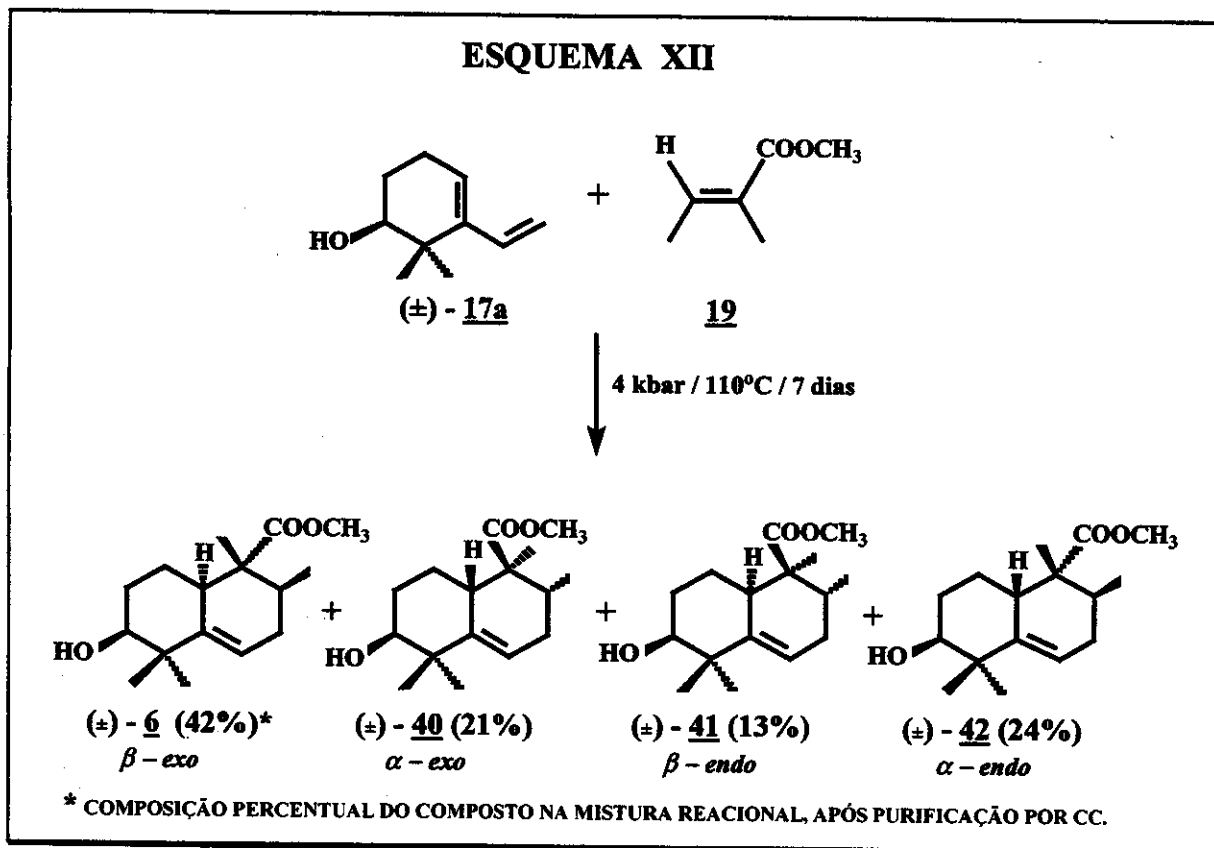
A explicação para a baixa reatividade dos reagentes (±)-16a e 19, frente as reações de Diels-Alder, está, com toda certeza, relacionada a fatores espaciais. Os substituintes, ligados aos átomos de carbonos C-3 e C-4 do dieno (±)-16a, principalmente no caso do volumoso grupo *t*-butildimetilsililoxi, devem dificultar o ataque do dienófilo 19, por ambos os modos de aproximação (Fig. 26).

Esta hipótese parece-nos correta, pois as reações somente ocorreram quando foram realizadas sob pressão.

O menor rendimento observado na reação realizada a 4 kbar (tabela II) deve-se, provavelmente, a uma decomposição térmica, via reação retro-Diels-Alder, dos produtos de ciclo-adição formados inicialmente.

V. 1e - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 6:

Os resultados obtidos durante a preparação dos compostos sililados 20 e 21 mostraram que para sintetizar o composto 6, seria necessário empregar as mesmas condições experimentais. Isto, porque o dieno ($\pm$)-17a também apresentava substituintes nas posições 3 e 4 da molécula, como o composto ($\pm$)-16a.



Assim, o (1*R*,5*S*)-($\pm$)-2,2-dimetil-3-vinil-3-ciclohexenol (17a) e o tiglate de metila (19) (esquema XII), foram submetidos às condições experimentais descritas na tabela III.

Tabela III: Condições experimentais utilizadas na reação de Diels-Alder, entre os compostos ($\pm$)-17a e 19.

Entrada	Catalisador	Solvente	Pressão (kbar)	Temperatura (°C)	Duração (dia)	Rend. (%)*
1	—	—	4	110	7	46
2	—	—	A	110	7	27
3	—	tolueno	p.a.	70	1	—
4	(CH ₃) ₂ AlCl	CH ₂ Cl ₂	p.a.	-78 e a t.a.	0,5 e 1	—

Obs.: A = reação realizada em ampola de vidro selada; p.a. = pressão ambiente; t.a. = temperatura ambiente; * Refere-se à mistura dos produtos de ciclo-adição, após purificação por CC.

Novamente, a reação de Diels-Alder com estes reagentes só ocorreu quando foi realizada sob aquecimento e a pressões superiores a do ambiente.

O melhor resultado, rendimento de 46 %, foi obtido quando os reagentes foram mantidos a 110°C e a pressão de 4 kbar, por um período de 7 dias (entrada 1 da tabela III). Obteve-se neste caso, uma mistura constituída pelos seguintes compostos: ($\pm$)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (6; 42 % da mistura); ($\pm$)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (40; 21 % da mistura); ($\pm$)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (41; 13 % da mistura) e ($\pm$)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (42; 24 % da mistura) (esquema XII).

A separação destes produtos da mistura reacional só foi possível, quando se empregou a cromatografia líquida de alta eficiência preparativa, em fase reversa, utilizando uma coluna de μ -BondapakTM-C¹⁸ (300x7,8mm) e uma mistura de CH₃OH/H₂O (7:3, v/v), como eluente. Estes compostos foram obtidos puros da coluna cromatográfica, na seguinte ordem de eluição: ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42.

O composto ($\pm$)-6 apresentou, por análise elementar, uma composição de 72,35 % de carbono e 9,49 % de hidrogênio. Valores que estavam de acordo com os calculados para a fórmula molecular C₁₆H₂₆O₃ (C - 72,14 %; H - 9,84 %).

Os compostos ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42 apresentaram em seus espectros, na região do infravermelho /E - 120, E - 129, E - 138 e E - 146, respectivamente/, bandas nas regiões de: $3550\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ (ν O-H), $3040\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ (ν =C-H) e 1720 cm^{-1} (ν C=O), que são absorções características para hidroxi-ésteres insaturados.

Seus espectros de massas /E - 121, E - 130, E - 139 e E - 147, respectivamente/, apresentaram fragmentos de m/z de: 266, 248, 233, 207, 189, 119 e 134, todos esperados para compostos do tipo de ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42. As estruturas propostas para os principais fragmentos são mostradas na figura 27.

Uma extensa análise espectroscópica, utilizando principalmente as técnicas de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C uni- e bidimensional e experimentos de diferença de NOE, permitiram deduzir as estruturas dos compostos: ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42.

A partir da análise dos espectros de RMN- ^1H /E - 122, E - 131, E - 140 e E - 148/ foi possível dividir estes compostos em dois grupos, a saber "A" e "B", quanto a multiplicidade do sinal referente ao átomo de hidrogênio carbinólico H-6.

No grupo "A", formado pelos compostos ($\pm$)-6 e ($\pm$)-41, ficou evidente que os átomos de hidrogênio carbinólicos H-6, que absorviam em 3,50 ppm (sl; 1H) e 3,43 ppm (sl; 1H), respectivamente, encontravam-se em posição equatorial. As ressonâncias destes átomos apresentaram-se nos espectros de RMN- ^1H /E - 122 e E - 140, respectivamente/, como singletos largos, devido às pequenas constantes de acoplamento existentes entre um átomo de hidrogênio equatorial e seus vizinhos, os átomos de hidrogênio axiais ($^3J_{ea} = 2$ a 6 Hz) e o equatorial ($^3J_{ee} = 2$ a 5 Hz) quando em um sistema cicloexânico²⁵.

Por outro lado, os compostos ($\pm$)-40 e ($\pm$)-42, do grupo "B", apresentaram em seus espectros de RMN- ^1H /E - 131 e E - 148, respectivamente/, duplo-dubletos em 3,24 ppm ($J = 4$ e 13 Hz; 1H) e 3,16 ppm ($J = 4$ e 13 Hz; 1H) atribuídos aos átomos H-6. Com base nos valores das constantes de acoplamento destes sinais, ficou evidente que os átomos de hidrogênio carbinólicos H-6 destes compostos

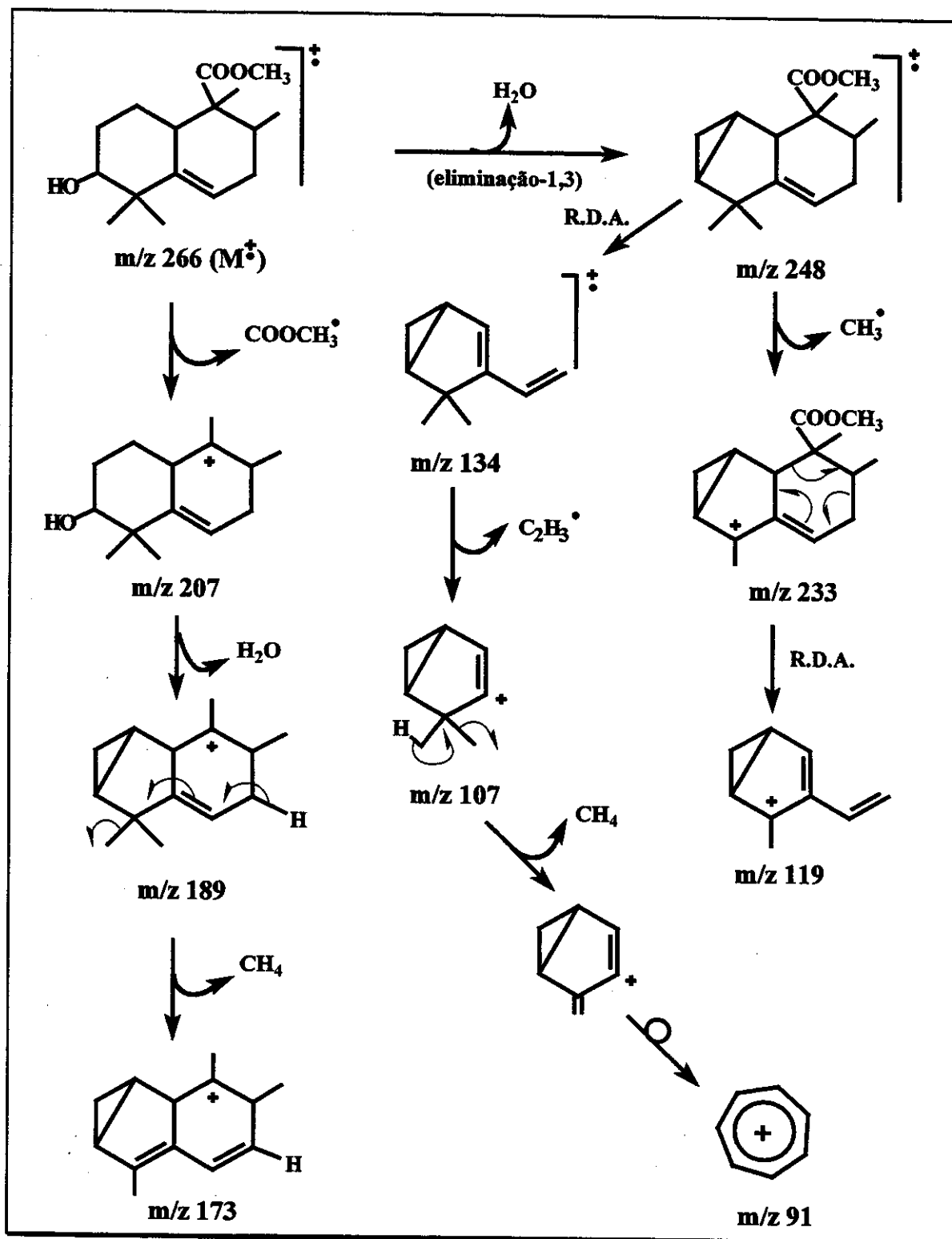


Fig. 27: Estruturas dos principais fragmentos observados nos espectros de massas dos compostos ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41, ($\pm$)-42 e (-)-43.

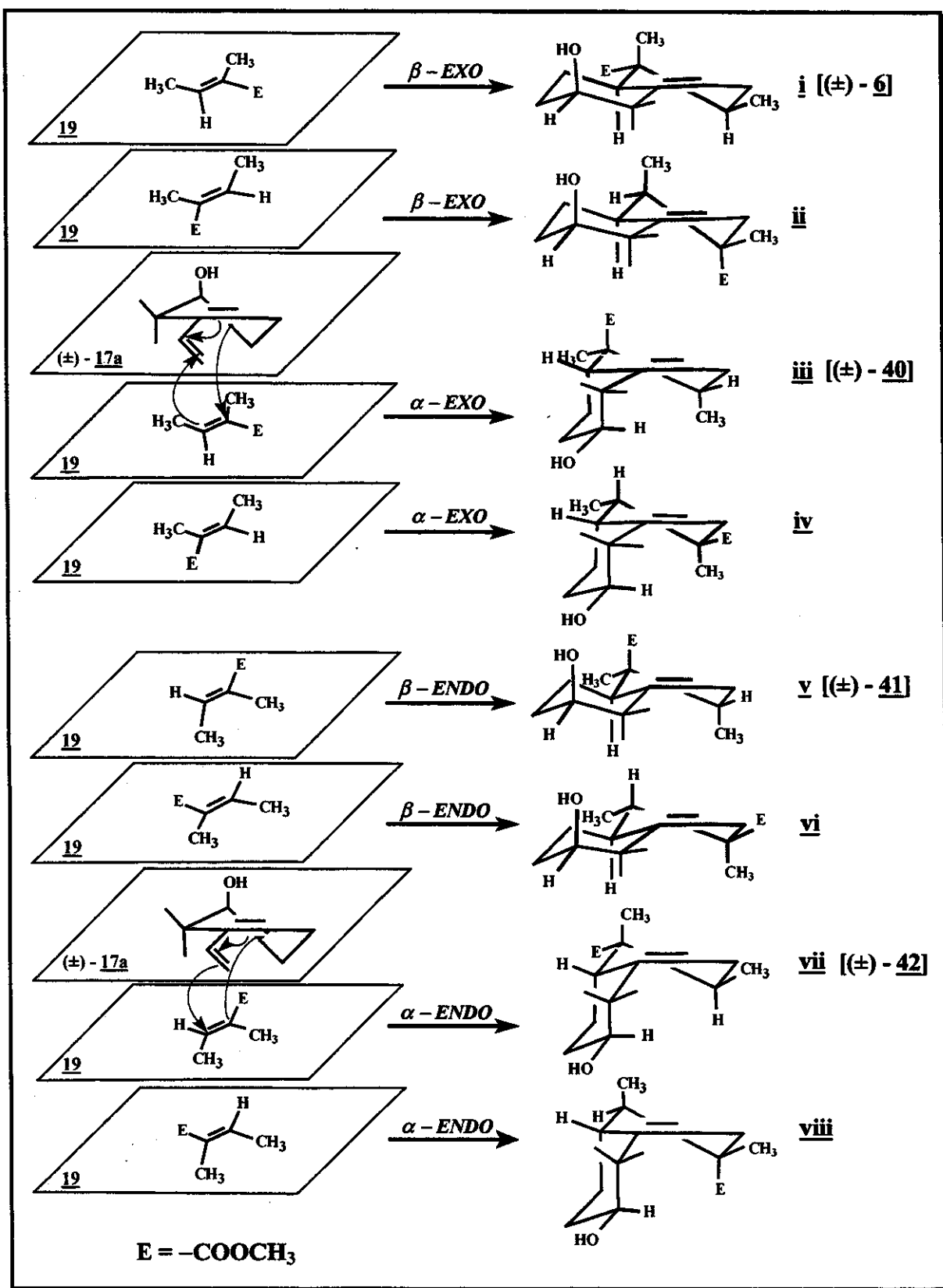


Fig. 28: Produtos esperados da reação entre (±)-17a e 19; está representada apenas, uma das séries enantioméricas possíveis. Os diastereoisômeros obtidos experimentalmente estão identificados através dos números entre colchetes.

encontravam-se em posição axial. Para um sistema cicloexânico, as constantes de acoplamento esperadas entre um hidrogênio axial e os seus vizinhos, os átomos de hidrogênio equatorial e axial, são de: 2 a 6 Hz e de 8 a 13 Hz, respectivamente.

Através da análise das estruturas, utilizando modelos moleculares e com base nos produtos esperados teoricamente da reação entre (±)-17a e 19 (Fig. 28), foi fácil de concluir que, a configuração dos átomos de carbono C-6 deste compostos estavam intimamente relacionadas com a configuração do átomo de carbono C-8a.

Assim, os compostos (±)-6 e (±)-41, com o hidrogênio H-6 em posição equatorial e o grupo hidroxila na axial, deveriam apresentar o átomo de hidrogênio H-8a na posição *cis*, em relação ao átomo H-6, enquanto que, os compostos (±)-40 e (±)-42, com H-6 axial e grupo hidroxila em equatorial, deveriam apresentar o átomo de hidrogênio H-8a na posição *trans*, com relação ao átomo H-6.

Com base nas suposições acima, o próximo passo para deduzir as estruturas dos compostos (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42 foi atribuir os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio H-8a, de cada um deles. Isto foi possível, determinando as correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, obtidas a partir das análises dos respectivos espectros COSY /E - 126, E - 133, E - 141 e E - 149, respectivamente/.

A evidência de que nos compostos (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42 o grupo carbometoxi encontrava-se ligado ao átomo de carbono C-1 do sistema bicíclico foi obtida, indiretamente, pelas correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, observadas nos espectros de COSY, entre os hidrogênios metilênicos do átomo de carbono C-3, o conjunto de átomos de hidrogênio metílicos H-12 e o átomo de hidrogênio metínico H-2, provenientes originalmente da molécula de tiglate de metila (19).

Através das análises dos espectros de correlação $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$, a longa distância, ficou claro que o grupo carbometoxi encontrava-se ligado na posição C-1 do esqueleto biciclo[4.4.0]deceno, pois, os sinais correspondentes ao átomo de hidrogênio H-8a, sempre correlacionavam-se a longa distância ($^3J_{C,H}$), com os sinais do átomo de carbono do grupo metila Me-11, geminal ao grupo carbometoxi.

Considerando os dados acima, excluiu-se de imediato, quatro dos oito produtos esperados teoricamente da reação entre ($\pm$)-17a e 19. Ou seja, rejeitou-se todos aqueles compostos cujas estruturas apresentavam um grupo carbometoxi ligado ao átomo de carbono C-2 do sistema bicíclico, a saber: ii, iv, vi e viii (Fig. 28)*.

Uma vez conhecida a posição exata do grupo carbometoxi em C-1, ficou fácil deduzir a estereoquímica relativa entre este grupo e o átomo de hidrogênio H-8a. A análise, com o auxílio de modelos moleculares, possibilitou-nos prever que, se o átomo de hidrogênio H-8a e o grupo carbometoxi estiverem voltados para a mesma face da molécula (relação *cis*), o átomo H-8a apresentar-se-á, em RMN- ^1H , desprotegido pelo efeito anisotrópico da carbonila do grupo carbometoxi. Enquanto que, se a relação com o grupo carbometoxi for *trans*, o hidrogênio H-8a apresentar-se-á mais protegido.

Assim, os compostos ($\pm$)-6 e ($\pm$)-41 do grupo "A", ao apresentar os sinais relativos ao hidrogênio H-8a, em 2,82 ppm /E-122/ e 2,22 ppm /E-140/, foram relacionados, respectivamente, às estruturas i e v (Fig. 28). Enquanto que, os compostos ($\pm$)-40 e ($\pm$)-42, do grupo "B", que apresentaram os átomos de hidrogênio H-8a ressonando em 2,72 ppm /E-131/ e 2,08 ppm /E-148/, foram associados, respectivamente, às estruturas iii e vii (Fig. 28).

As confirmações das estruturas propostas para os compostos ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42 foram obtidas através de experimentos de diferença de NOE.

No capítulo VII serão analisados e discutidos, detalhadamente, todos os dados espectroscópicos relativos aos compostos ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42.

Os resultados das análises de difração de raio-X dos cristais de ($\pm$)-6 e ($\pm$)-42 foram provas inconteste em favor das estruturas propostas, ratificando assim, as nossas atribuições (Fig. 29).

* Considerou-se apenas uma das séries enantioméricas possíveis, uma vez que, por espectrometria de RMN- ^1H , não há possibilidade de distinguir dois enantiômeros entre si.

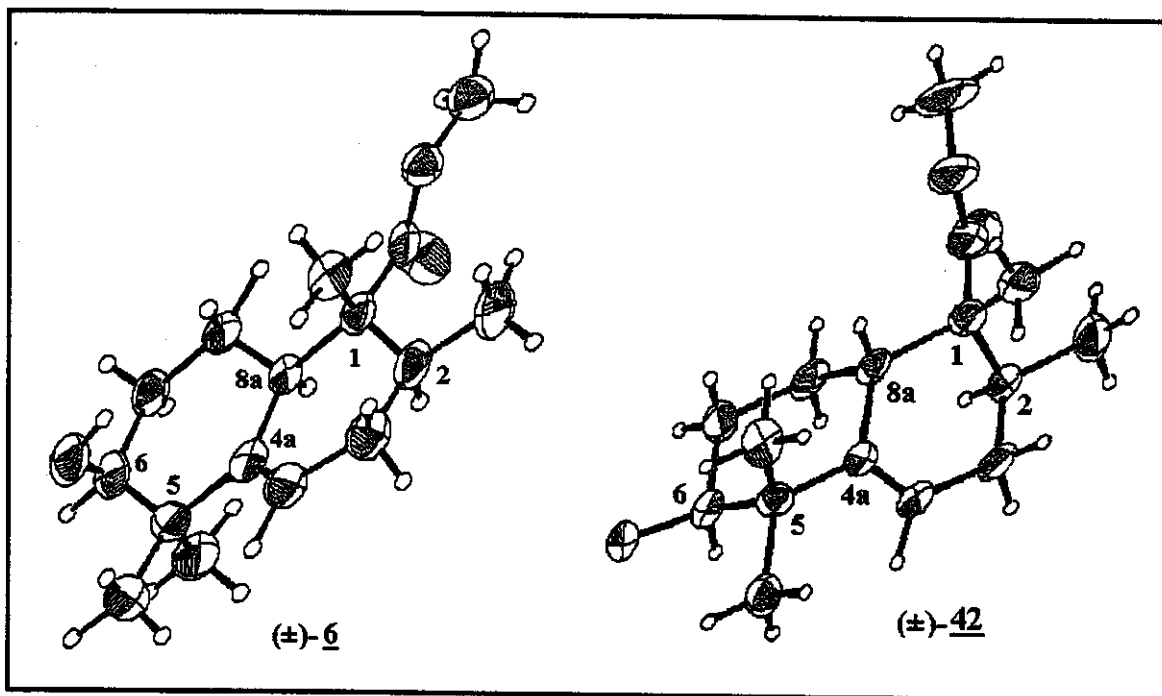


Fig. 29: Estruturas dos compostos (±)-6 e (±)-42, em projeção ORTEP, obtidas a partir dos dados de difração de raio-X.

Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H /E - 122, E - 131, E - 140 e E - 148/ e de RMN- ^{13}C /E - 124, E - 134, E - 143 e E - 151/ dos compostos (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42, respectivamente, são mostrados na figura 30.

Com base nas estruturas dos compostos epiméricos formados na reação realizada a 4 kbar de pressão e a temperatura de 110°C (esquema XII), concluiu-se que a regiosseletividade desta reação foi total, pois formou-se apenas os derivados 1-carbometoxi.

Quanto a estereosseletividade, entretanto, obteve-se resultados diferentes daqueles observados na síntese da mamanutaquinona (3), onde na reação entre 47 e 48, obteve-se, exclusivamente, o aduto *exo* (57) com 85 % de rendimento (esquema XIII)⁵⁷.

Na reação entre (±)-17a e 19 formaram-se os adutos *endo* e *exo*, na proporção aproximada de 2:3, respectivamente. A orientação *exo* foi a preferida, pois nesta, as interações espaciais repulsivas entre os reagentes (±)-17a e 19 são minimizadas no estado de transição (Fig. 31). Por outro lado, como se formaram

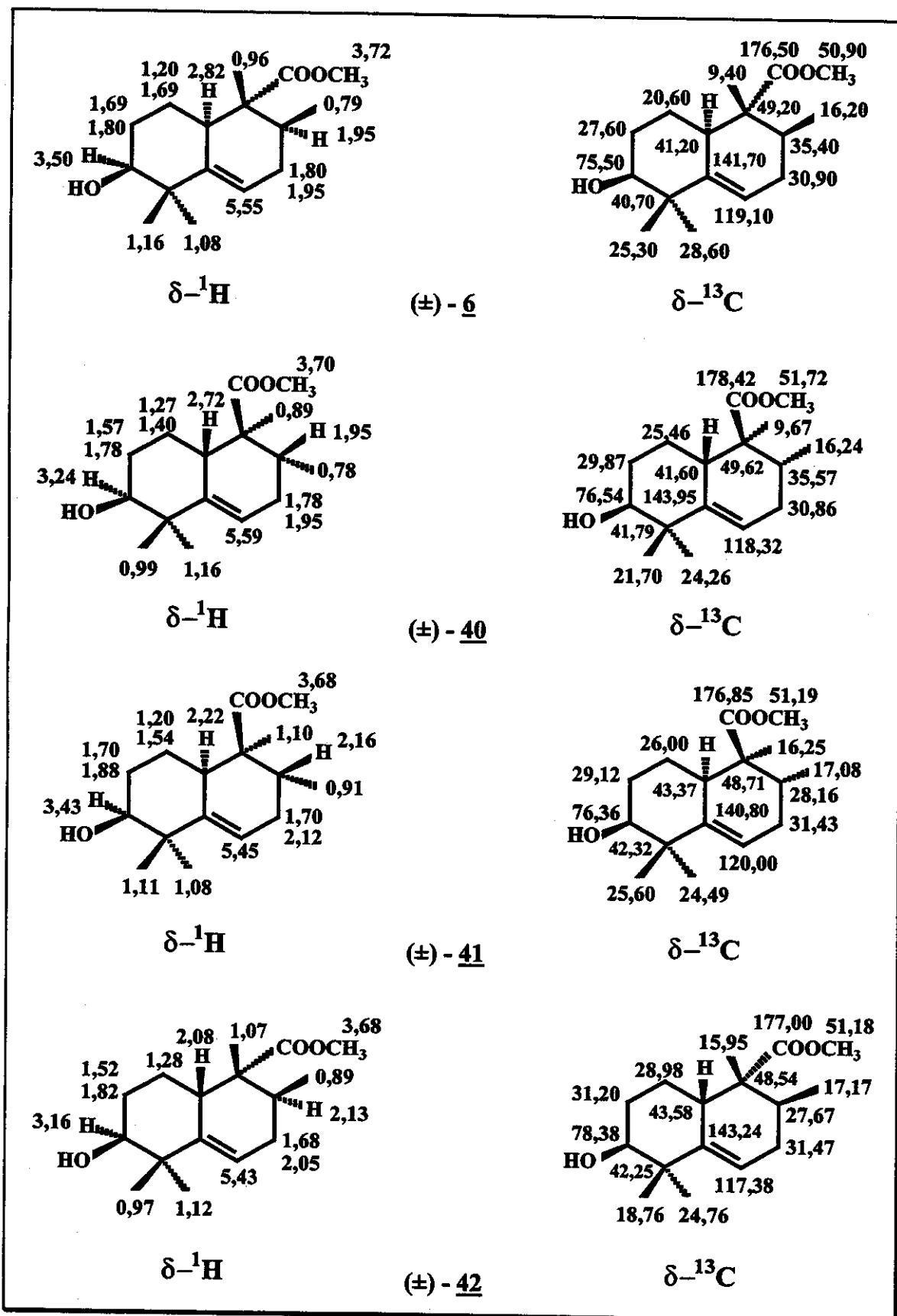
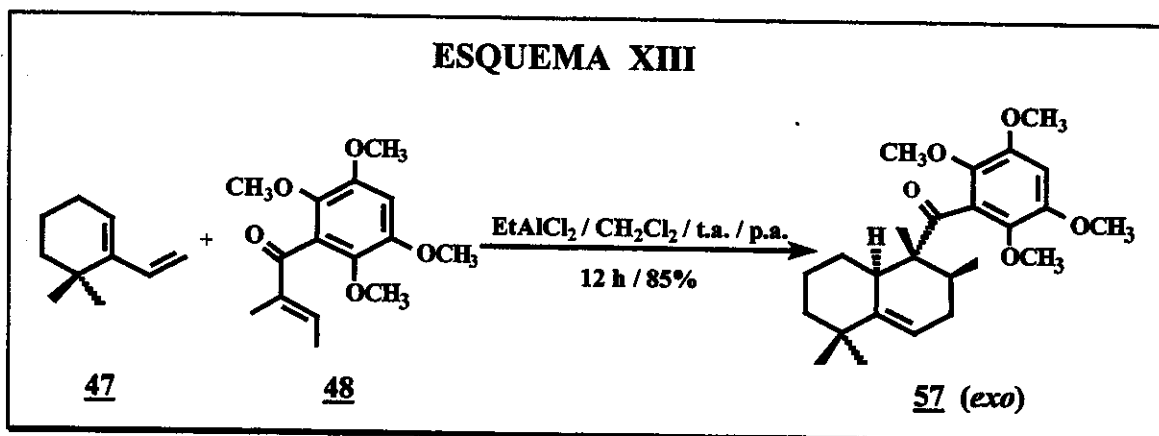


Fig. 30: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C dos compostos (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42.



também, os adutos *endo* (37 % da mistura reacional), levou-nos a supor que, deva existir entre os reagentes, forças atrativas que possam competir com as interações repulsivas, citadas acima, levando assim, à formação também, do aduto *endo*. Estas forças atrativas poderiam ser de natureza eletrostática, do tipo interações de hidrogênio, que existiriam entre o átomo de hidrogênio do grupo hidroxila homoalílico de ($\pm$)-17a e o átomo de oxigênio do grupo carbometoxi, de 19, além é claro, daquelas interações atrativas que já ocorrem no estado de transição, entre os orbitais moleculares secundários dos átomos de carbono C-2 do dieno e do C-1' do dienófilo 19⁷⁴.

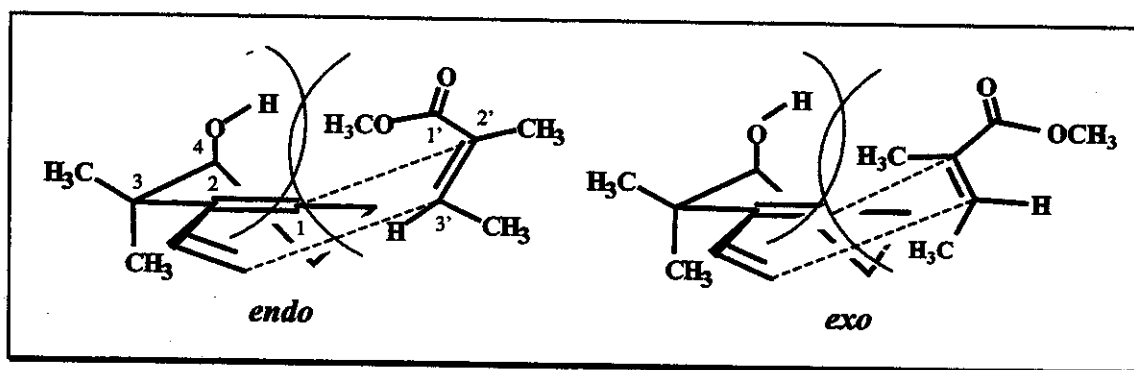


Fig. 31: Orientações *endo* e *exo*, entre o dieno ($\pm$)-17a e o dienófilo 19.

Comparando as características reacionais dos dienos ($\pm$)-17a (esquema XII) e 47 (esquema XIII), torna-se evidente que a diferença de comportamento do composto ($\pm$)-17a deve-se a presença do grupo hidroxila homoalílico, que introduz efeitos estereo-eletrônicos na molécula, diminuindo a sua reatividade e levando a uma estereosseletividade diferente daquela observada na síntese de 57.

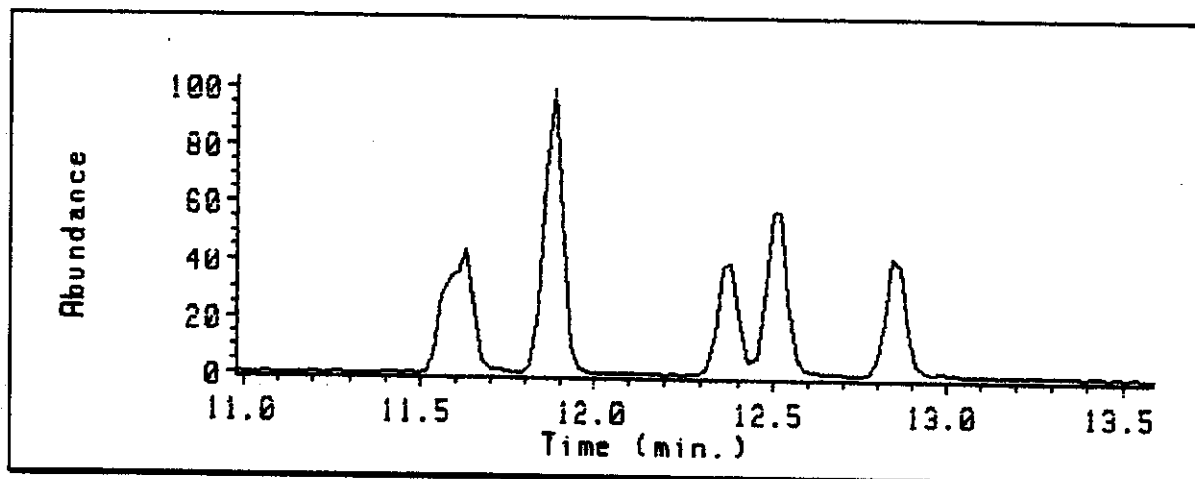


Fig. 32: Cromatograma obtido por CG, da mistura de produtos de ciclo-adição, resultantes da reação de Diels-Alder entre $(-)$ -17 e 23, a 4 kbar/110°C/7 dias.

233, 207, 189, 173, 119 e 134), semelhantes aos observados anteriormente, para os compostos: $(\pm)$ -6, $(\pm)$ -40, $(\pm)$ -41 e $(\pm)$ -42 /E-121, E-130, E-139 e E-147, respectivamente/.

Os constituintes desta mistura, após várias tentativas, só puderam ser separados parcialmente, através de cromatografia líquida de alta eficiência preparativa, em fase reversa, quando foi utilizada uma coluna de μ -BondapakTM-C¹⁸ (300 x 7,8 mm) e uma mistura de CH₃OH/H₂O (7:3, v/v), como eluente.

Puros, como sólidos incolores, foram obtidos o (1*S*,2*S*,6*S*,8*aS*)- $(-)$ -1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octaidronaftaleno (43; 34 % da mistura) e o (1*R*,2*S*,6*S*,8*aR*)- $(+)$ -2-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octaidronaftaleno (44; 12 % da mistura). Os demais compostos, em número de quatro, não foram obtidos puros. O máximo alcançado foi a separação dos mesmos, em duas misturas distintas, entre si, cada uma delas constituída pela combinação de dois epímeros diferentes entre si. Estas misturas foram designadas como 45/45a e 46/46a (esquema XIV) e encontravam-se na mistura reacional, após purificação por cromatografia em coluna, nas quantidades de 22 % e 29 %, respectivamente.

A ordem de eluição dos compostos da coluna de CLAE de fase reversa foi a seguinte: 45/45a, 46/46a, $(+)$ -44 e $(-)$ -43.

As estruturas dos compostos (-)-43 e (+)-44 foram propostas, com base nas análises de seus espectros uni- e bidimensionais de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C , em conjunto com os experimentos de diferença de NOE.

Uma discussão detalhada destes dados espectroscópicos será feita no capítulo VII.

Os deslocamentos químicos de RMN- ^1H /E- 157 e E- 166/ e de RMN- ^{13}C /E- 160 e E- 169/ dos compostos (-)-43 e (+)-44 são, respectivamente, mostrados na figura 33.

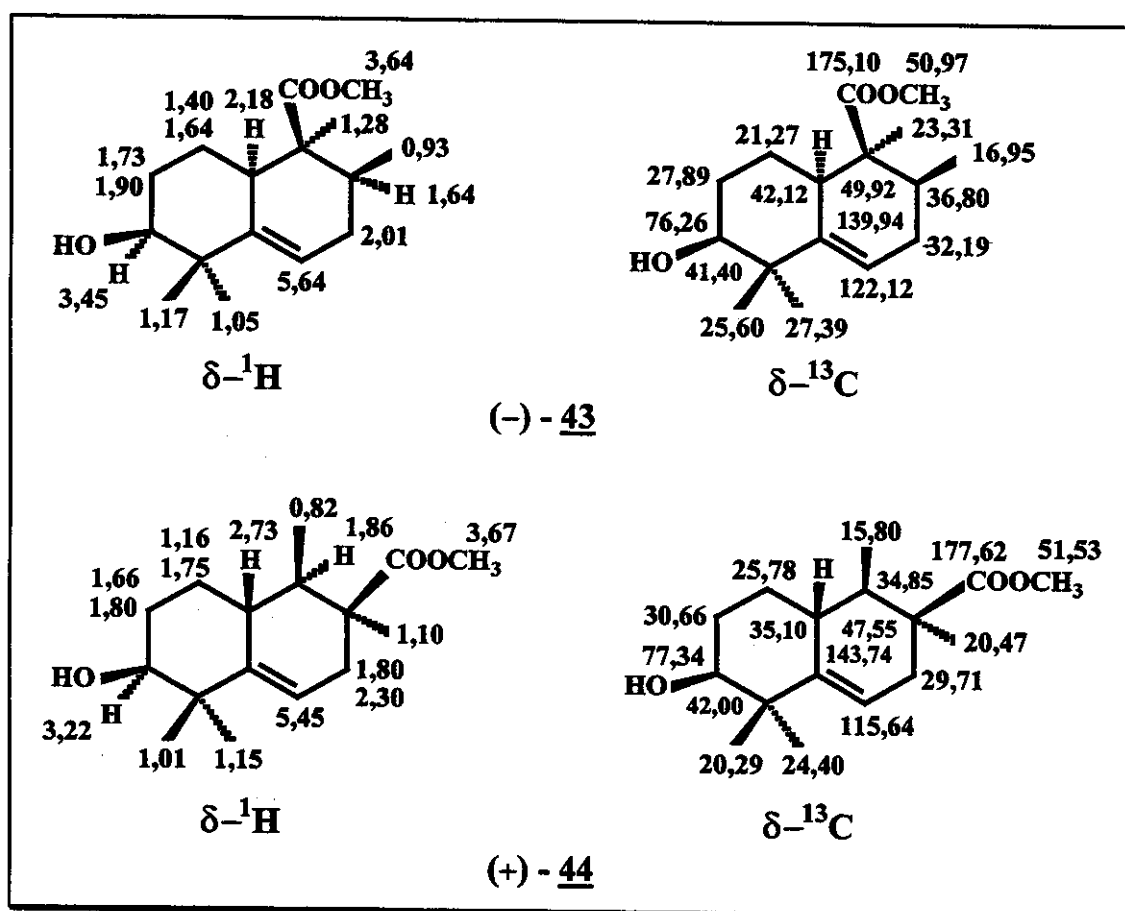


Fig. 33: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C de (-)-43 e (+)-44, em CDCl_3

Com base nos produtos esperados, teoricamente, da reação entre (-)-17 e 23 (Fig. 34), pôde-se concluir que os compostos (-)-43 e (+)-44 foram formados, respectivamente, através das aproximações β -endo e α -exo dos reagentes.

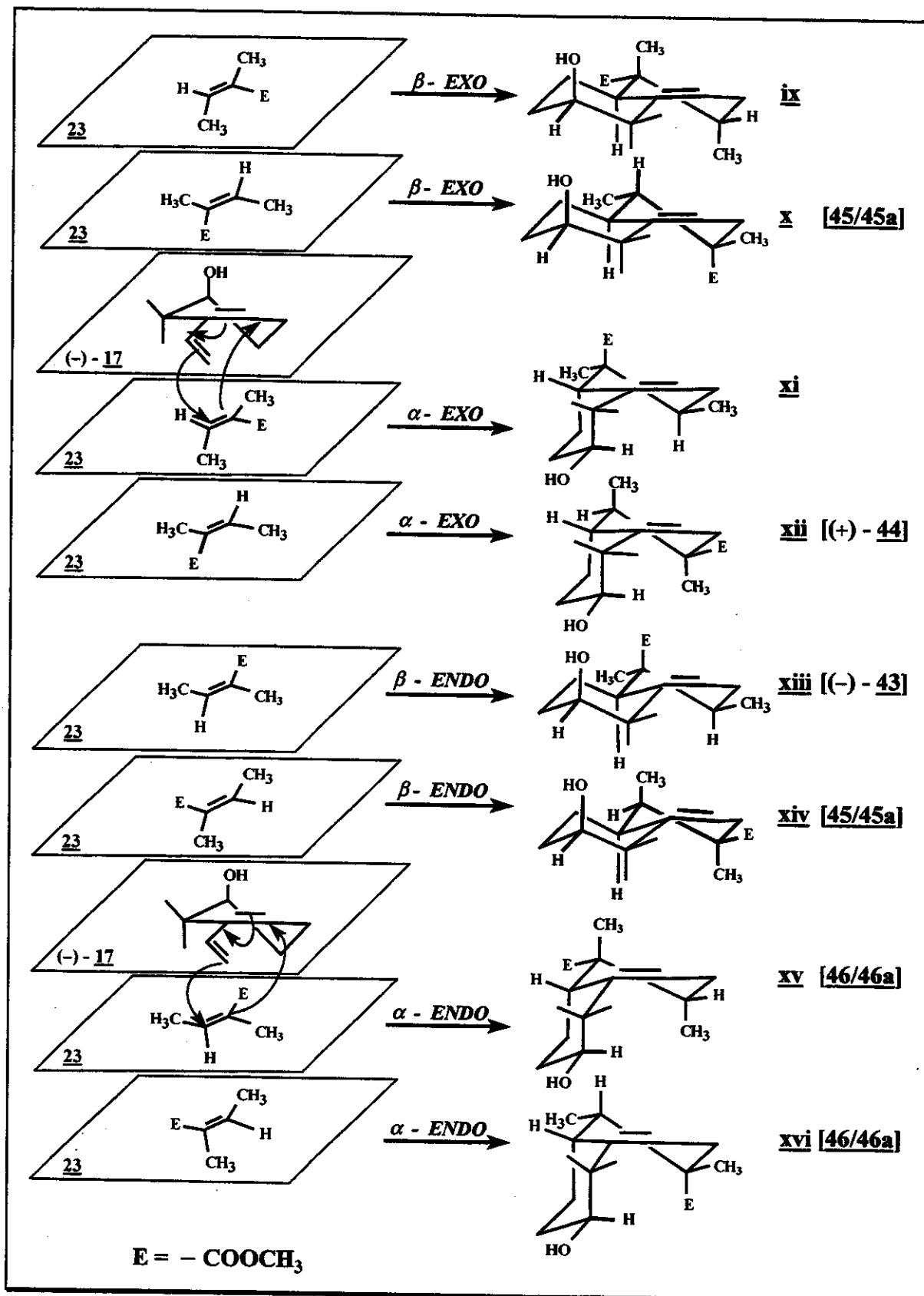


Fig. 34: Produtos esperados da reação entre **(-)-17** e **23**. Os diastereoisômeros obtidos experimentalmente estão identificados através dos números entre colchetes.

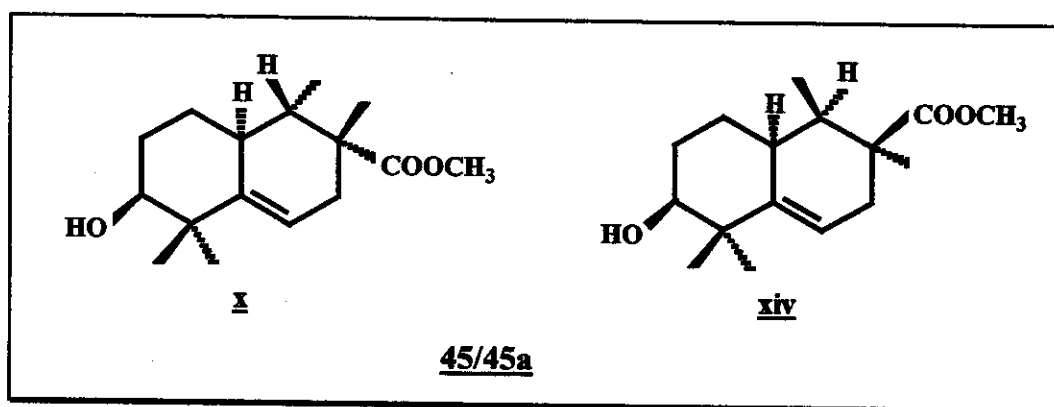
Os compostos 45/45a e 46/46a não tiveram as suas estruturas determinadas com exatidão, devido a impossibilidade de serem obtidos puros. Entretanto, através da análise de seus espectros de RMN-¹H unidimensional /E-174, E-174a, E-179 e E-179a, respectivamente/ e com base nas suposições citadas abaixo, foram feitas propostas de estruturas para estes quatro compostos.

Com base nas atribuições realizadas para os outros biciclo[4.4.0]decenos (Fig. 30 e 33), foi possível localizar nos espectros de ressonância de ambas as misturas /E-174 e E-179/, os sinais referentes aos átomos de hidrogênio carbinólicos H-6, a saber: em 3,50-3,56 ppm (m) para a mistura 45/45a e em 3,28 ppm (dd; $J=4,3$ e $11,4$ Hz) e 3,46 ppm (dd; $J=4,3$ e $10,6$ Hz), para a mistura 46/46a. Considerando as multiplicidades destes sinais e os valores das constantes de acoplamento, ficou evidente que os átomos H-6 em 45/45a e 46/46a encontravam-se em posições equatorial e axial, respectivamente. Por outro lado, os deslocamentos químicos dos sinais relativos aos átomos de hidrogênio H-8a dos constituintes da mistura 45/45a foram relacionados aos dois duplo-multipletos localizados em 2,36 ppm e 2,85 ppm /E-174/. As ressonâncias dos átomos H-8a dos compostos 46/46a foram relacionadas aos multipletos localizados na região entre 1,40-2,33 ppm (encontravam-se incluídos aí, também, os átomos: H-1, H-2, H-3, H-7 e H-8) /E-179/.

Anteriormente, observamos que a configuração do átomo carbono C-6 estava diretamente relacionada com a do átomo C-8a. Quando o átomo H-6 carbinólico encontrava-se em posição equatorial, o átomo de hidrogênio H-8a sempre se dispunha em posição *cis* com relação ao átomo H-6 (Fig. 34), enquanto que, se axial, o átomo de hidrogênio H-8a encontrava-se em posição *trans* (Fig. 34). Assim, dos produtos esperados teoricamente da reação entre (-)-17 e 23 (Fig. 34), os constituintes da mistura 45/45a teriam que possuir quaisquer uma das seguintes estruturas: ix, x, xiii e xiv, pois nestas, os átomos H-6 e H-8a encontravam-se com orientação *cis*, entre si. De antemão, excluiu-se a estrutura xiii, já atribuída ao

composto (-)-43, uma vez que este apresentou propriedades espectroscópicas completamente diferentes daquelas observadas para a mistura 45/45a.

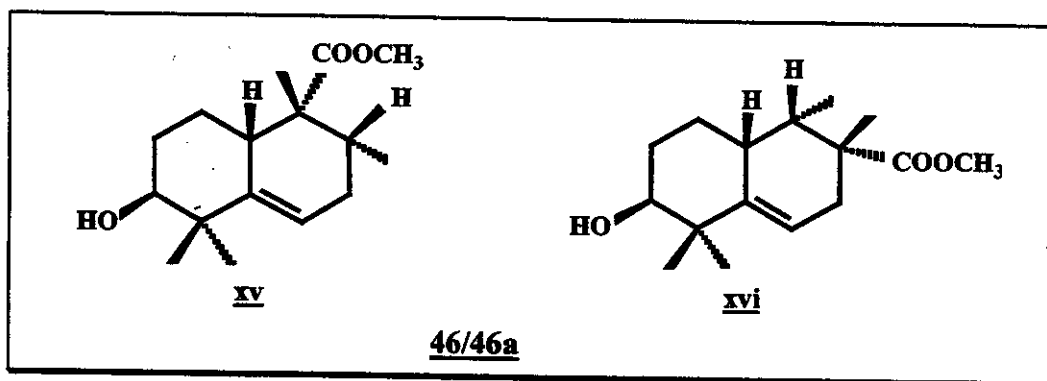
Como os duplo-multipletos relativos aos átomos H-8a de 45/45a, encontravam-se muito desprotegidos no espectro de RMN- ^1H (sinais centrados em 2,36 ppm e 2,85 ppm; E-174 e E-174a), concluímos com base nas atribuições feitas anteriormente para os outros biciclo[4.4.0]decenos, que os constituintes desta mistura tinham o grupo carbometoxi voltado para a mesma face da molécula, em que se encontrava o átomo de hidrogênio H-8a, não importando a regioquímica do carbometoxi. Assim, um dos constituintes da mistura 45/45a teria a estrutura x. O outro composto poderia ter a estrutura ix ou xiv. Destas, de antemão, descartamos a estrutura ix, pois nesta o átomo de hidrogênio H-8a teria que estar ressonando também na região de 2,80-3,00 ppm, como fora observado no composto ($\pm$)-6 /E-122/ e no entanto, no espectro E-174 de 45/45a só foi observado um sinal naquela região. Portanto, restou-nos apenas a estrutura xiv, para propor como a estrutura do outro constituinte da mistura 45/45a.



Por outro lado, a presença de multipletos nas regiões de 2,05-2,15 ppm e 2,21-2,30 ppm vem reforçar a nossa proposta das estruturas x e xiv, para os constituintes da mistura 45/45a, pois, o composto (+)-44, que também possuía o grupo carbometoxi ligado ao átomo de carbono C-2, apresentou o átomo de hidrogênio alílico H-3 equatorial ressonando em 2,30 ppm.

Análise idêntica pôde ser feita para a mistura 46/46a. Esta mistura poderia, teoricamente, ser constituída por compostos com as seguintes estruturas: xv, xvi, xi e xii, já que apresentavam os átomos de hidrogênio carbinólicos H-6 em posição axial e com orientação *trans*, em relação ao átomo H-8a. De início, das estruturas possíveis, a xii foi excluída, por já ter sido atribuída ao composto (+)-44 e este, possuía um espectro de RMN-¹H /E-166/ diferente daquele apresentado pela mistura 46/46a /E-179 e E-179a/. A estrutura xi também, foi descartada, pois nesta o átomo de hidrogênio H-8a e o grupo carbometoxi encontravam-se em uma relação *cis*, o que levaria a uma desproteção do átomo H-8a, fazendo-o ressonar em uma região próxima a 2,70 ppm, como no caso dos compostos (+)-44 (H-8a em 2,73 ppm) /E-166/ e (±)-6 (H-8a em 2,82 ppm) /E-122/.

Assim, por exclusão, restaram apenas as duas últimas estruturas, xv e xvi, para serem atribuídas aos constituintes da mistura 46/46a.



Cabe ressaltar que, nas misturas 45/45a e 46/46a não foi identificado o composto 7 desejado.

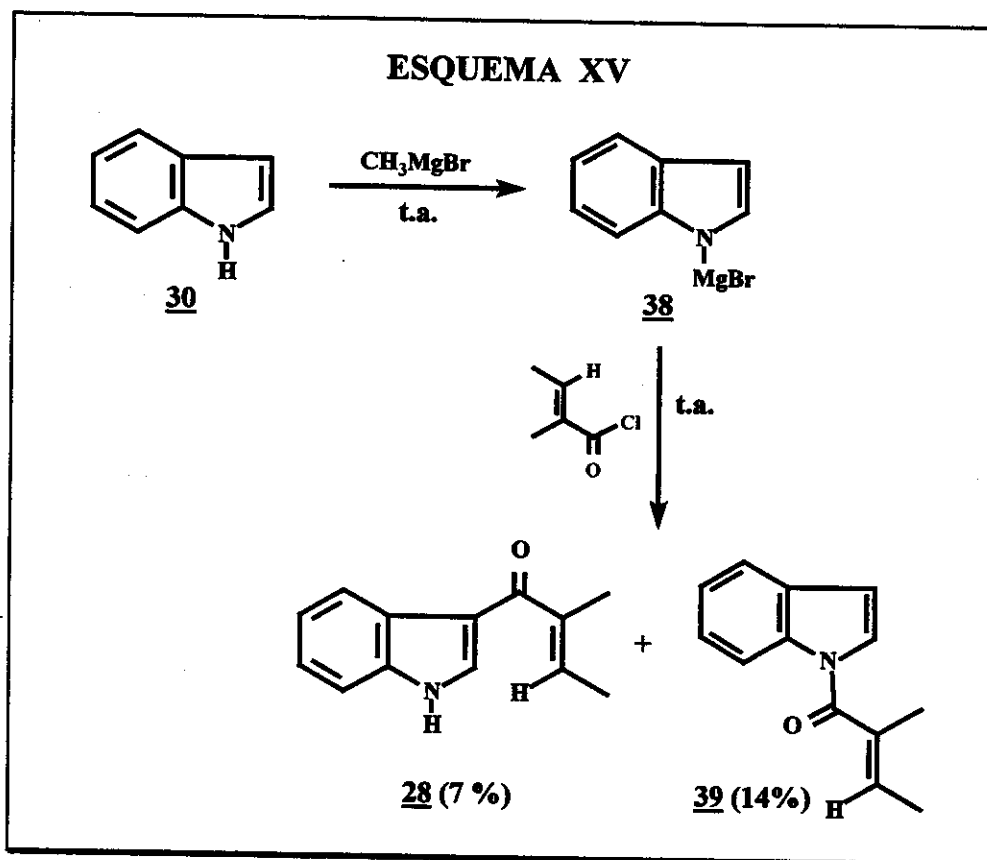
Temos a observar também, que a regioseletividade da reação de Diels-Alder entre (-)-17 e 23 não fora exclusiva, como na reação com o tiglato de metila (19). Houve sim, a formação dos dois tipos possíveis de regioisômeros. Entretanto, não foram avaliadas as proporções entre estes regio- e esteroisômeros na mistura reacional, uma vez que não se conseguiu separar e nem determinar com exatidão as estruturas dos quatro outros produtos (45/45a e 46/46a).

V.2 - TENTATIVAS DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)- E 1-(2'-CARBOXI-INDOLIL)-BICICLO[4.4.0]DECENOS (8 E 9):

Fundamentados no planejamento discutido no capítulo IV, iniciamos nosso trabalho, preparando os derivados indólicos 28 e 29 (esquema VIII), que seriam utilizados como dienófilos, nas reações de sínteses dos compostos 8 e 9 (esquema V).

V.2 - PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 28:

Para sintetizar o 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) foi necessário, primeiramente, proteger o átomo de nitrogênio do indol (30), com o objetivo de evitar a indesejada acilação deste centro nucleofílico.



A primeira metodologia de proteção testada foi aquela em que se preparou o brometo de indolil-magnésio (38), a partir da reação do indol (30) com brometo de metil-magnésio (esquema XV)⁴⁶. Em seguida, sob atmosfera inerte, adicionou-se ao composto 38, um excesso de cloreto de tiglofla (33). A reação forneceu uma mistura complexa de compostos, da qual, só foi possível separar por cromatografia em coluna de sílica gel, os dois produtos principais.

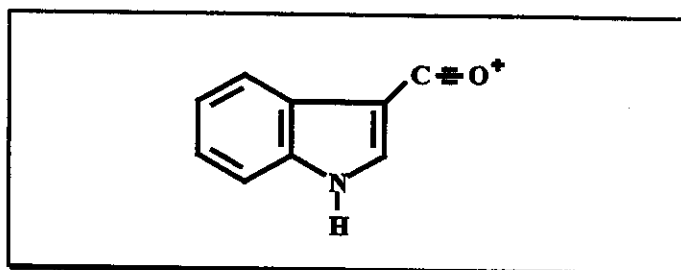
O primeiro, um líquido incolor com 14 % de rendimento, foi identificado espectroscopicamente /E-115, E-116a, E-117 e E-118/, como sendo o 1-(E-2'-metil-butenoil)-indol (39).

O segundo composto isolado, com rendimento de 7 %, foi identificado como o 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) e apresentou-se na forma de um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão de 171-172°C.

Os resultados da análise elementar de 28 foram: C - 78,17 %, H - 6,09 % e N - 7,06 %, valores que estavam de acordo com os calculados para a fórmula molecular $C_{13}H_{13}NO$ (C - 78,36 %, H - 6,57 % e N - 7,03 %).

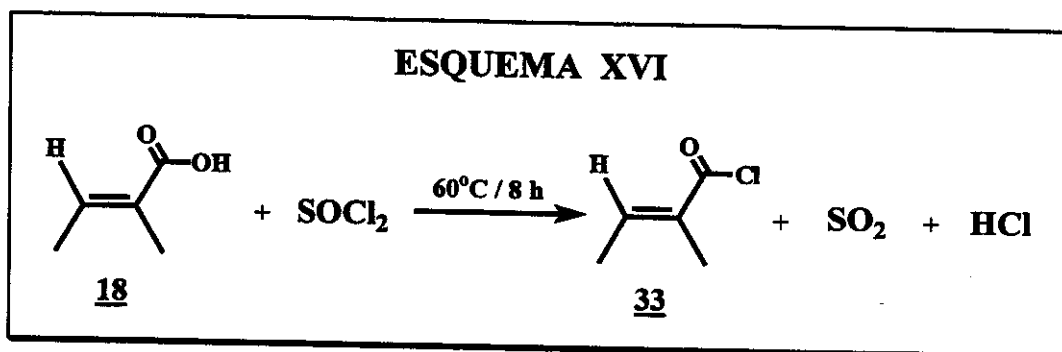
O espectro na região do infravermelho /E-75/ do composto 28 apresentou absorções em 3.209 cm^{-1} (v N-H), 1646 cm^{-1} (v C=O) e 1595.1575 cm^{-1} (v C=C), conforme o que seria esperado para uma estrutura indólica C-acilada. Observou-se também que as ligações C=O e a C=C olefínica absorveram em frequências mais baixas do que o esperado. Isto confirma a existência de conjugações entre estas ligações e o anel indólico.

O espectro de massas /E-76/ apresentou o fragmento de m/z 199 (66 %), atribuído ao íon molecular. O pico base de m/z 144 ($M^+ - 55$) foi relacionado ao fragmento cuja estrutura é mostrada no quadro abaixo:



A formação do composto (28) foi confirmada ainda pela análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-77/, que entre outros sinais, apresentou um singlete largo em 9,29 ppm (1H), atribuído ao átomo de hidrogênio H-1, ligado ao átomo de nitrogênio. O sinal em 7,62 ppm (d; 1H; $J = 3$ Hz) foi relacionado ao hidrogênio ligado ao átomo de carbono C-2.

O cloreto de tigloíla (33), utilizado como reagente de acilação na reação do esquema XV, foi preparado com 78 % de rendimento, tratando o ácido tíglico (18) com SOCl_2 ⁴⁸, conforme esquema XVI.



A obtenção do composto 33 foi confirmada pela análise do seu espectro na região do infravermelho, /E-90/. Observou-se o desaparecimento da banda relativa ao estiramento da ligação O-H do grupo carboxila (ν 3500-2500 cm^{-1}) e a presença de uma banda intensa em 1751 cm^{-1} , relativa ao estiramento da ligação C=O, de um grupo acila, conjugado a uma ligação dupla. A banda em 1645 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=C, enquanto que o estiramento da ligação C-Cl foi relacionado com a absorção em 649 cm^{-1} .

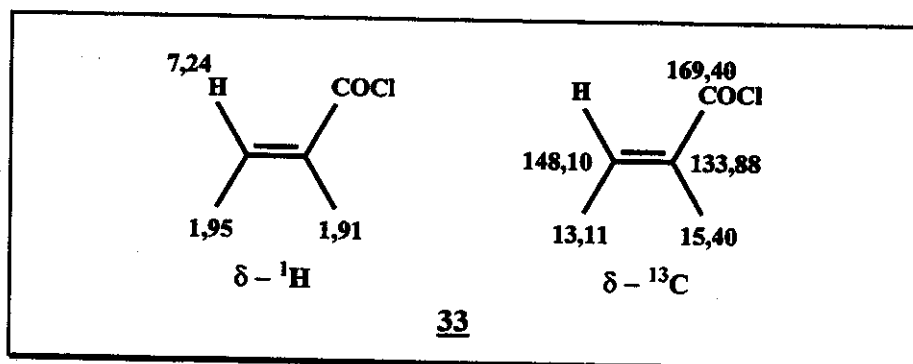
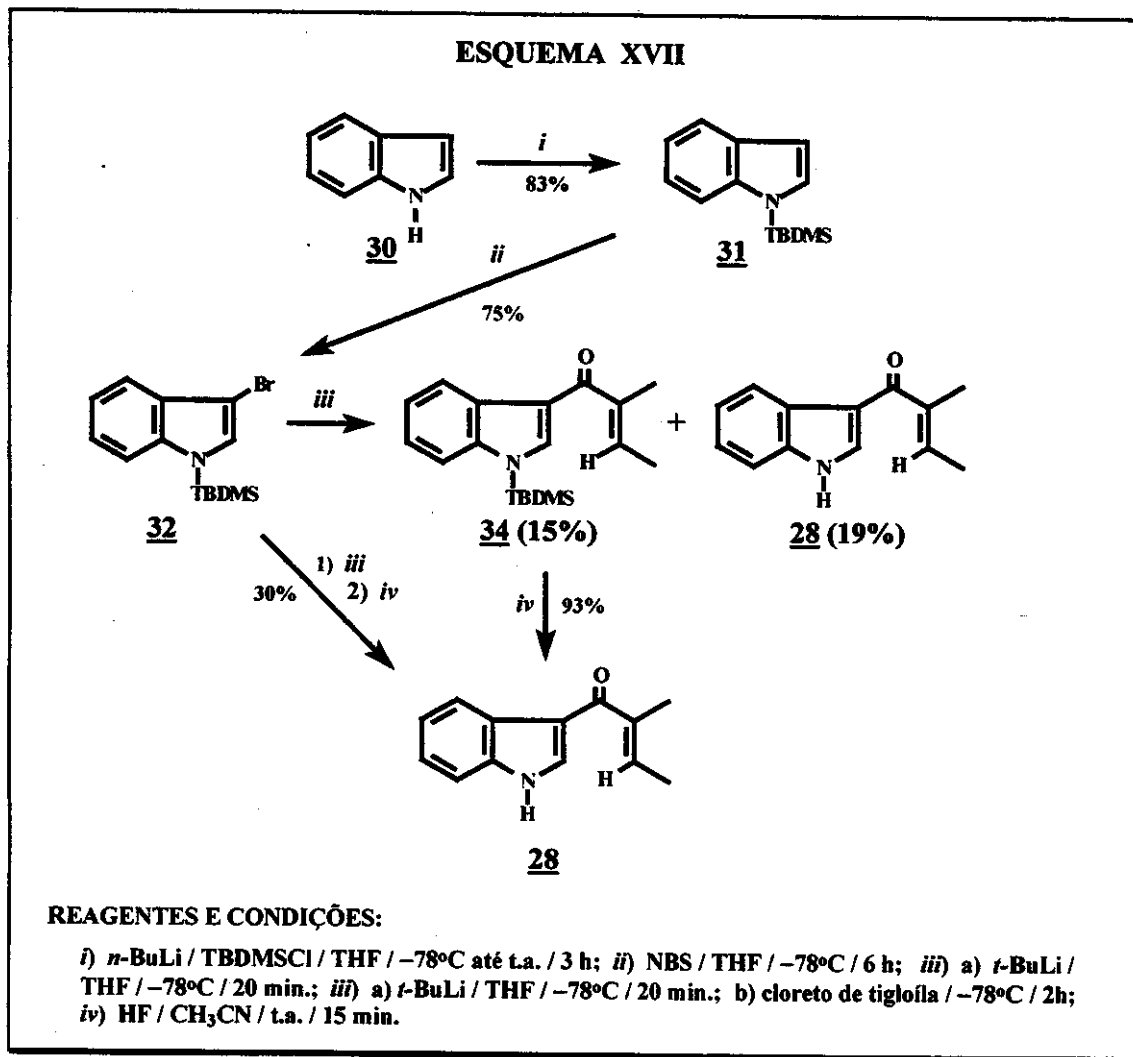


Fig. 35: Deslocamentos químicos dos sinais de RMN- ^1H (em CCl_4) e RMN- ^{13}C (em CDCl_3) do composto 33.

Considerando o baixo rendimento da reação de obtenção do 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (**28**), a partir da acilação do composto **38**, resolvemos testar uma nova sequência de reações, que são descritas no esquema XVII.



Primeiramente, o indol (**30**), dissolvido em THF, foi tratado com *n*-butil-lítio e em seguida, com cloreto de *t*-butildimetilsilano⁴⁷. Obteve-se o 1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (**31**), com 83 % de rendimento. Este composto apresentou-se como um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão de 44-45°C.

A análise elementar do composto **31** forneceu os seguintes resultados: C-72,46 %, H-8,70 % e N-6,10 %, valores que estavam de acordo com os calculados para a fórmula molecular C₁₄H₂₁NSi (C-72,66 %, H-9,15 % e N-6,05 %).

A confirmação da sililação do indol (30) foi obtida a partir das análises dos espectros de EM e RMN- ^1H do produto 31.

Em seu espectro de massas /E-81/ foi observado o fragmento de m/z 231 (46%), atribuído ao íon molecular (M^+). O pico base de m/z 174 foi relacionado ao fragmento originado do íon molecular, pela perda de um grupo *t*-butila (M^+-57).

No espectro de RMN- ^1H /E-82/ do composto 31, foram observados singletos em 0,59 ppm (6H) e 0,92 ppm (9H), atribuídos às ressonâncias dos átomos de hidrogênio metílicos, ligados ao grupo sililoxi.

Em seguida, o N-silil-indol (31) foi tratado com N-bromossuccinimida, em THF, a -78°C ⁴⁷. Obteve-se o 3-bromo-1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (32), com 75 % de rendimento, na forma de um sólido cristalino incolor, que sofreu decomposição, ao ser aquecido. A formação do composto bromado 32 foi confirmada por análises de RMN- ^1H e espectrometria de massas.

No espectro de RMN- ^1H /E-87 e E-87a/ não foi observado na região de 6,47 ppm, o sinal relativo ao átomo de hidrogênio H-3.

Ficou evidente a bromação do composto 30, pois foram observados no espectro de massas de 32 /E-86/, fragmentos de m/z 309 (M^+ ; 98 %) e m/z 311 (M^++2 ; 100 %), indicativos das presenças dos isótopos de ^{79}Br e ^{81}Br , respectivamente.

Vale salientar que as nossas tentativas de sintetizar o composto 32, pela metodologia "one-pot" citada na literatura⁴⁷, não levaram a resultados satisfatórios, provavelmente, pelo pouco detalhamento do procedimento experimental empregado pelos autores.

Seguindo a sequência de reações, descritas no esquema XVII, a próxima etapa foi a acilação da posição 3 da molécula de 32. Para isto, o 3-bromo-indol (32) foi tratado com o *t*-butil-lítio, em THF, objetivando a litiação daquela posição. Em

seguida, sem isolamento prévio do produto litiado, adicionou-se ao meio reacional o cloreto de tigloíla (33), sob forte agitação. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Primeiramente, eluiu-se o 1-(*t*-butildimetilsilil)-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (34), com 15 % de rendimento, na forma de um sólido incolor.

Em seguida, eluiu-se um sólido cristalino incolor com 19 % de rendimento, em relação ao reagente 32. Este último composto, apresentou propriedades físicas e espectroscópicas idênticas as do 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28). A formação do composto 28, provavelmente, ocorreu durante o processo de separação cromatográfica, devido a dessililação do composto 34 provocada pela sílica gel.

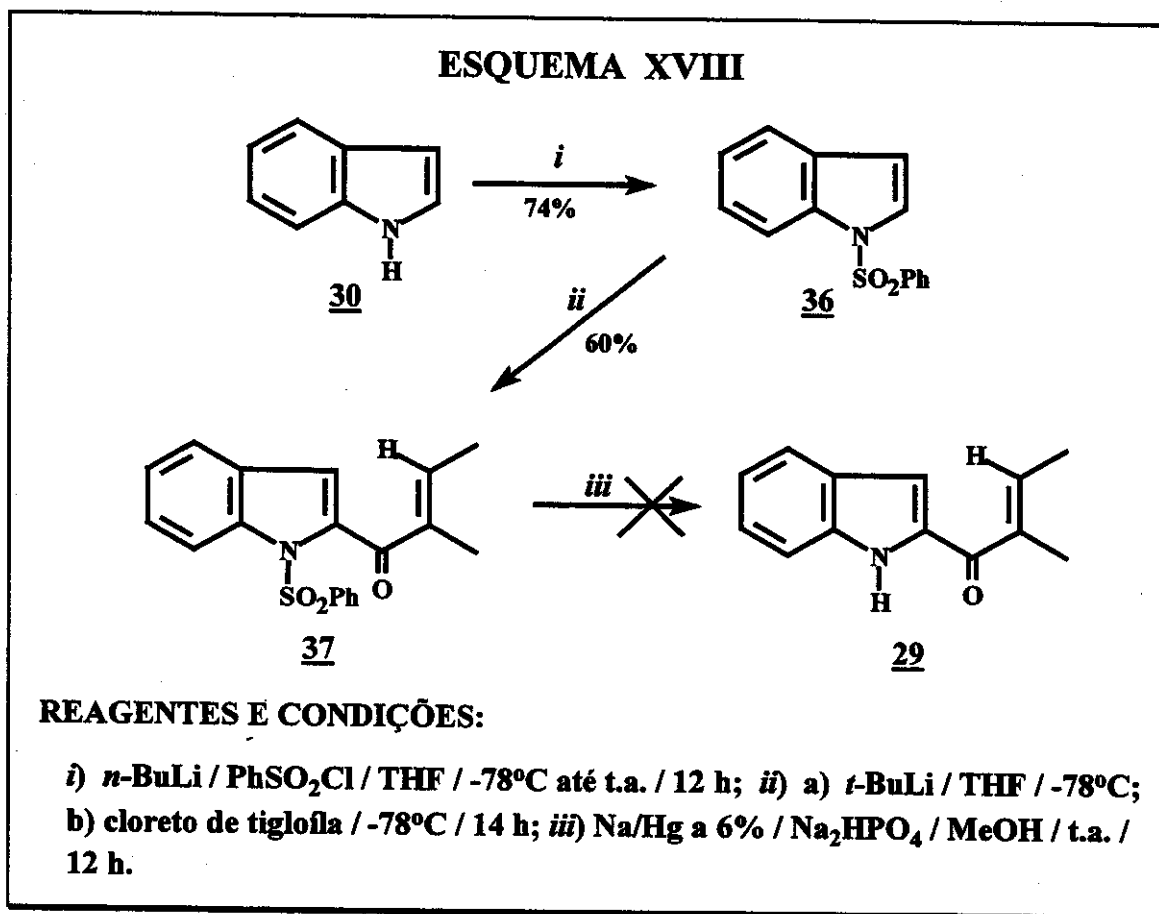
A confirmação da formação de 1-(*t*-butildimetilsilil)-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (34) foi obtida através da análise de RMN-¹H /E-96/. Observou-se neste espectro um duplo-dubeto largo centrado em 1,57 ppm ($J = 1$ e 7 Hz; 3H) e um tripleto largo em 1,70 ppm (3H), atribuídos aos átomos de hidrogênio metílicos ligados aos átomos de carbono C-4' e C-5', respectivamente. O átomo de hidrogênio olefínico H-3', ressonou em 6,09 ppm (qq; $J = 1$ e 7 Hz; 1H). A evidência de que o grupo acila encontrava-se ligado na posição 3 do anel indólico, foi obtida pela presença, no espectro de RMN-¹H, de um singlete em 6,95 ppm (1H), atribuído à ressonância do átomo de hidrogênio H-2.

A seguir, o composto 34 foi dessililado, tratando-o, a temperatura ambiente, com uma mistura de solução aquosa de HF a 40 % e acetonitrila (4:60, v/v). Obteve-se o 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28), com 93 % de rendimento.

A formação do composto 28 foi confirmada ao se analisar seu espectro de RMN-¹H /E-77/. Observou-se na região de 9,29 ppm (1H) um singlete largo, atribuído a ressonância do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio indólico. Por outro lado, não foram observados sinais relativos aos átomos de hidrogênio do grupo *t*-butildimetilsililoxi.

V. 2b - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 29:

A tentativa de síntese do 2-(E-2'-metil-butenoil)indol (29) foi iniciada, conforme o esquema XVIII, pela proteção do átomo de nitrogênio do anel indólico, com um grupo benzenossulfonila.



Para isto, o indol (30) foi tratado primeiramente com *n*-BuLi/THF e em seguida, com cloreto de benzenossulfonila⁴⁵. Obteve-se o 1-(benzenossulfonyl)-indol (36), com 74 % de rendimento, na forma de um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão de 78-79°C.

Seu espectro na região do infravermelho /E-104/ não apresentou a banda relativa ao estiramento da ligação N-H (ν 3400 cm⁻¹). As bandas relacionadas aos estiramentos das ligações -S=O do grupo benzenossulfonila foram observadas em 1370 cm⁻¹, 1360 cm⁻¹, 1177 cm⁻¹ e 1138 cm⁻¹.

Seu espectro de RMN- ^1H /E-106/ apresentou dubletos em 6,54 ppm (1H; $J = 4$ Hz) e 7,45 ppm (1H; $J = 4$ Hz), atribuídos aos átomos de hidrogênio H-3 e H-2, respectivamente. Os demais átomos de hidrogênio da molécula ressonaram na região de 7,11-7,94 ppm (9H).

Seguindo o esquema XVIII, o composto 36 foi litiado na posição 2 do anel indólico, através do tratamento com *t*-BuLi / THF⁴⁴. O derivado 2-litiado foi tratado com um excesso de cloreto de tiglofla (33), a -78°C , obtendo o 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37), com 60 % de rendimento, na forma de um líquido viscoso.

A obtenção de 37 foi confirmada, através de análise elementar, cujos resultados: C - 67,58 %, H - 4,93 % e N - 4,09 %, estavam de acordo com os valores calculados para a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (C - 67,23 %, H - 5,05 % e N - 4,13 %).

Seu espectro na região do infravermelho /E-109/, apresentou bandas em 1655 cm^{-1} e 1639 cm^{-1} , atribuídas, respectivamente, aos estiramentos das ligações C=O e C=C, conjugadas entre si. Os estiramentos das ligações -S=O do grupo benzenossulfonila foram relacionadas às absorções em: 1373 cm^{-1} , 1176 cm^{-1} e 1153 cm^{-1} .

O espectro de massas /E-110/ do composto 37 apresentou um fragmento de m/z 339 (33 %), atribuído ao íon molecular. O pico base de m/z 198 foi relacionado ao fragmento originado da perda de um grupo benzenossulfonila, pelo íon molecular ($\text{M}^+ - 141$).

Seu espectro de RMN- ^1H /E-111/ apresentou as absorções relativas aos átomos de hidrogênio metílicos em 1,92 ppm (ddl; $J = 1,2$ e 7 Hz; 3H; H-4') e 1,97 ppm (tl; $J = 1,2$ Hz; 3H; H-5'). O átomo de hidrogênio olefínico H-3' foi relacionado ao sinal centrado em 6,51 ppm (qq; $J = 1,3$ e 7 Hz; 1H). O singleto em 6,60 ppm (1H) foi atribuído ao hidrogênio H-3, confirmando assim, a acilação da posição 2 do anel indólico.

O grupo benzenossulfonila, como protetor do nitrogênio indólico, desempenha um importante papel na síntese do composto 37, pois, um dos átomos de oxigênio do grupo sulfonila, ao complexar com o *t*-BuLi, facilita a troca do hidrogênio H-2 do anel indólico, pelo átomo de lítio, levando à formação do derivado 2-litiado de 36. Embora, termodinamicamente, a reação de substituição nesta posição não seja a mais esperada, ela ocorre devido a maior estabilidade deste estado de transição, causada pela doação de elétrons do átomo de oxigênio para o lítio.

O provável mecanismo para esta reação é mostrado na Fig. 36, embora não haja evidências experimentais para apoiá-lo ⁷⁵.

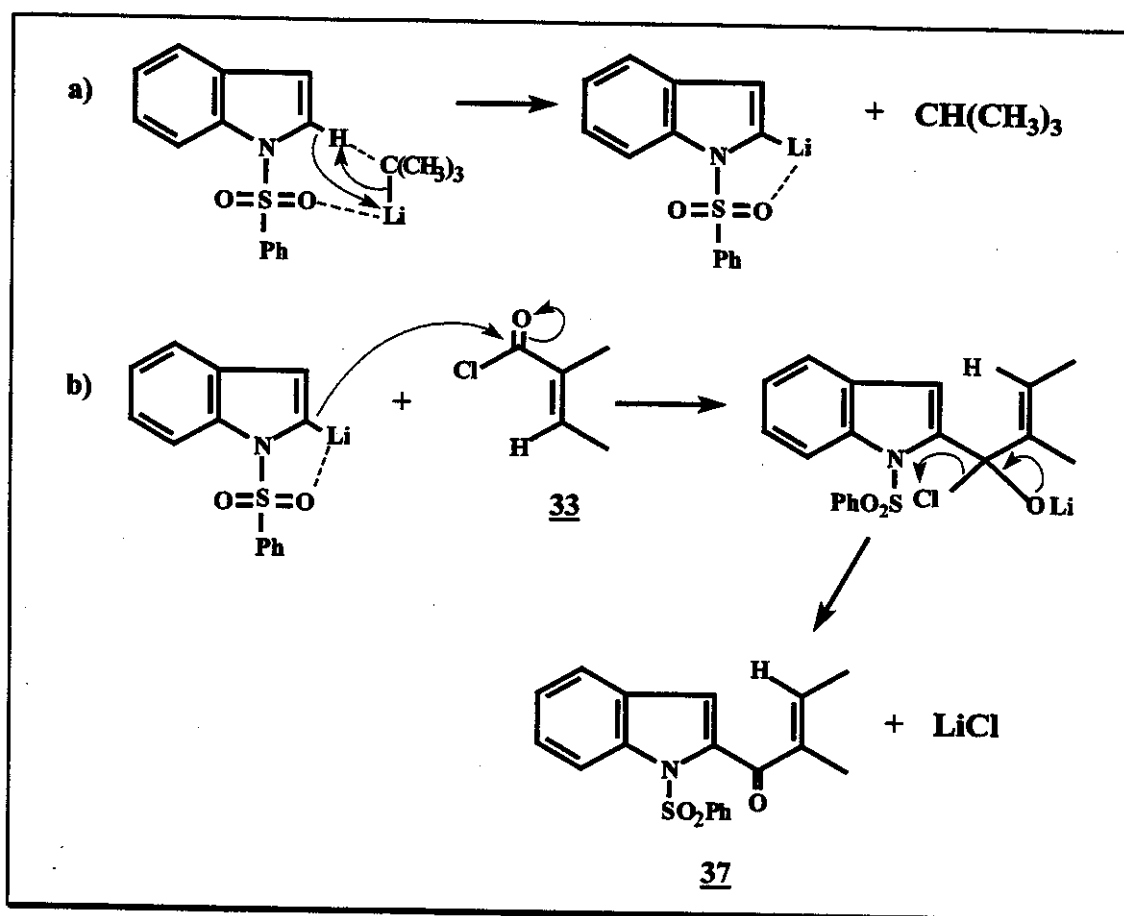


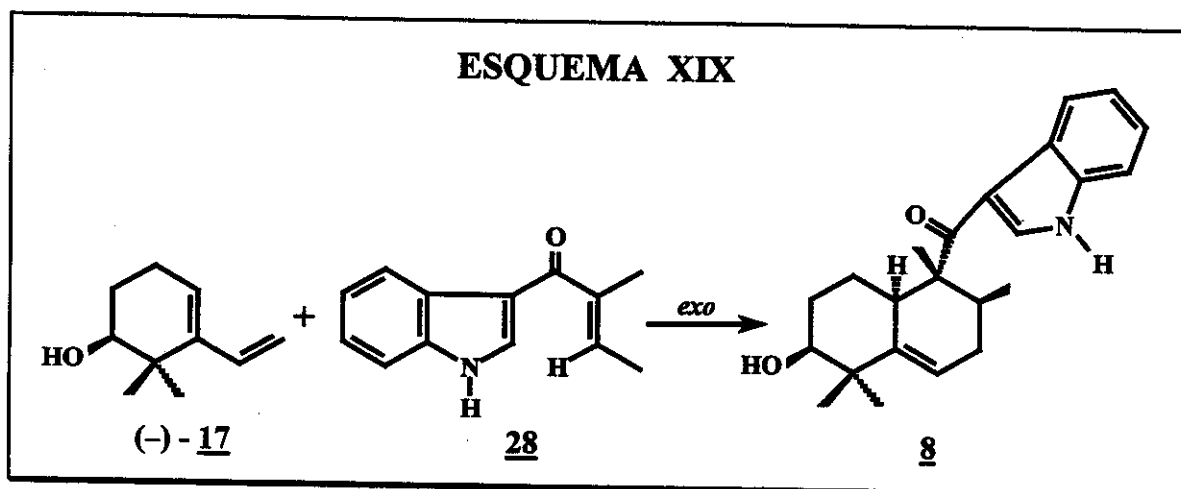
Fig. 36: Mecanismos propostos para as reações de preparação do composto 37.

A seguir, o composto 37 foi dissolvido em metanol e submetido às condições de dessulfonilação (amálgama de sódio a 6 %, em presença de Na_2HPO_4) ⁵⁴, com o objetivo de obter o 2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (29) (esquema XVIII). Entretanto-

to, mesmo após várias tentativas, obteve-se apenas uma mistura complexa de compostos, onde não foi detectada a presença do composto 29.

V. 2c - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 8:

Obtido o 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28), partimos para acoplá-lo, via reação de Diels-Alder, ao dieno (-)-17, visando a obtenção do (1R,2S,6S,8aS)-1-(3'-carboxi-indolil)-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (8) (esquema XIX).



A reação de Diels-Alder, descrita no esquema XIX, foi realizada sob várias condições experimentais, conforme na tabela IV.

Tabela IV - Condições experimentais utilizadas na reação de Diels-Alder, entre os compostos (-)-17a e 28.

Entrada	Solvente	Pressão (kbar)	Temperatura (°C)	Duração (dia)	Rend. (%)	Ref.
1	CH ₂ Cl ₂	4	110	7	—	—
2	CH ₃ OH	4	120	7	—	—
3	H ₂ O	p.a.	t.a.	1	—	55 e 56
4	H ₂ O	p.a.	70	1	—	55 e 56

Sob todas as condições experimentais, citadas na tabela IV, não foi detectada a formação do composto 8 ou de quaisquer outros produtos de ciclo-adição. Em todas elas recuperou-se sempre os reagentes de partida (-)-17 e 28.

As razões destes resultados negativos podem ser relacionadas com fatores estéreo e eletrônicos. Como nas tentativas anteriores, para sintetizar os compostos 20 e 21, aqui também, devem existir fortes interações espaciais repulsivas, entre os substituintes do dieno (-)-17 (grupos hidroxila e metilas geminais) e os do dienófilo 28 (grupos indolila e metila Me-5'), que impedem a aproximação dos reagentes (Fig. 37).

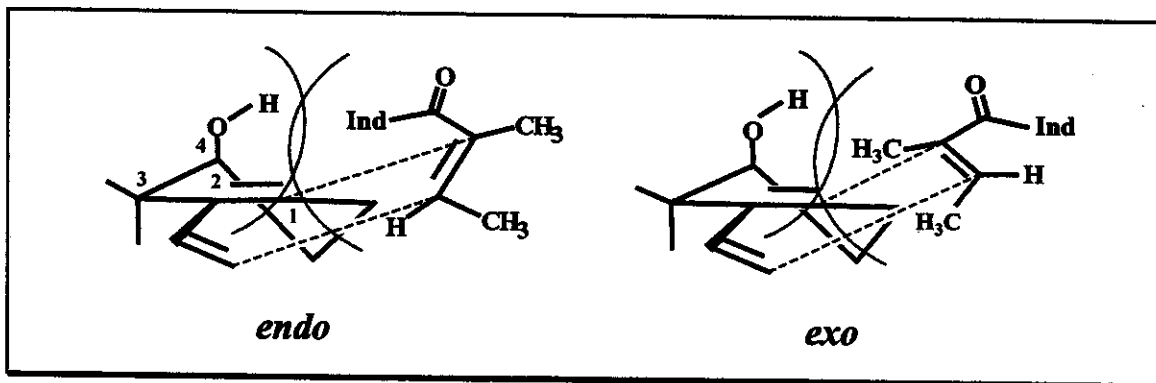


Fig. 37: As adições *endo* e *exo* são desfavoráveis devido às interações espaciais repulsivas, que desestabilizam os respectivos estados de transição.

Um outro fator importante, que deve impedir a formação do composto 8 é o efeito eletrônico.

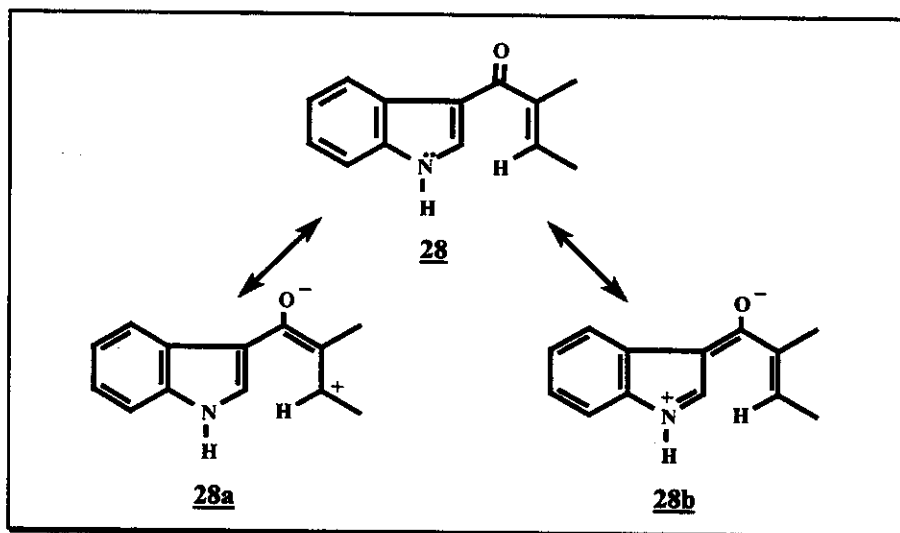
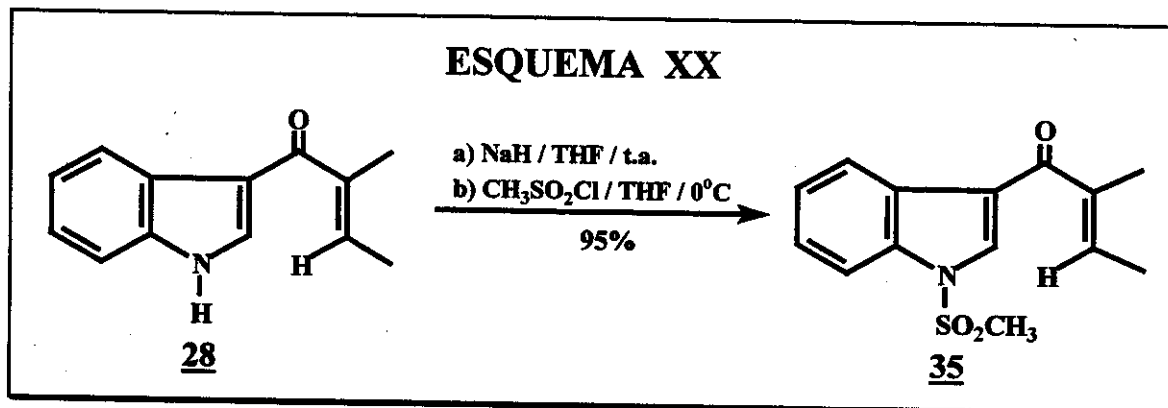


Fig. 38: Algumas formas de ressonância possíveis para a molécula de 28.

Analisando a estrutura do dienófilo 28 (Fig. 38), observa-se a possibilidade de existir ressonância entre a ligação dupla do grupo carbonila e as ligações duplas dos substituintes: olefínico (estrutura 28a) e do grupo indolila (estrutura 28b). Com base na estrutura 28b, pode-se prever que a ressonância existente com o grupo indolila, impede a polarização da ligação dupla olefínica de 28, diminuindo assim, a reatividade deste composto como dienófilo; embora, 28b seja a forma canônica que mais contribui para a estabilização do híbrido de ressonância do composto 28, já que a carga positiva encontra-se localizada sobre um átomo menos eletronegativo.

Para comprovar a influência do efeito de ressonância sobre a reatividade do composto 28, frente as reações de Diels-Alder, seria necessário diminuir a densidade eletrônica no anel indólico, de tal modo, a minimizar a doação de seus elétrons para o grupo carbonila. Esta diminuição da densidade eletrônica teria como consequência, uma polarização mais efetiva da ligação dupla olefínica e um aumento da reatividade de 28, uma vez que, neste caso, a forma canônica 28a passaria a ser a que mais contribuiria para a formação do híbrido de ressonância 28 (Fig. 38).

Uma forma de diminuir a densidade eletrônica do anel indólico seria ligar ao átomo de nitrogênio do composto 28, um substituinte retirador de elétrons. Uma opção, a princípio, seria introduzir um grupo mesila, pois este, além de cumprir o requisito acima, não traria problemas estéreo adicionais à reação, pois é pouco volumoso.



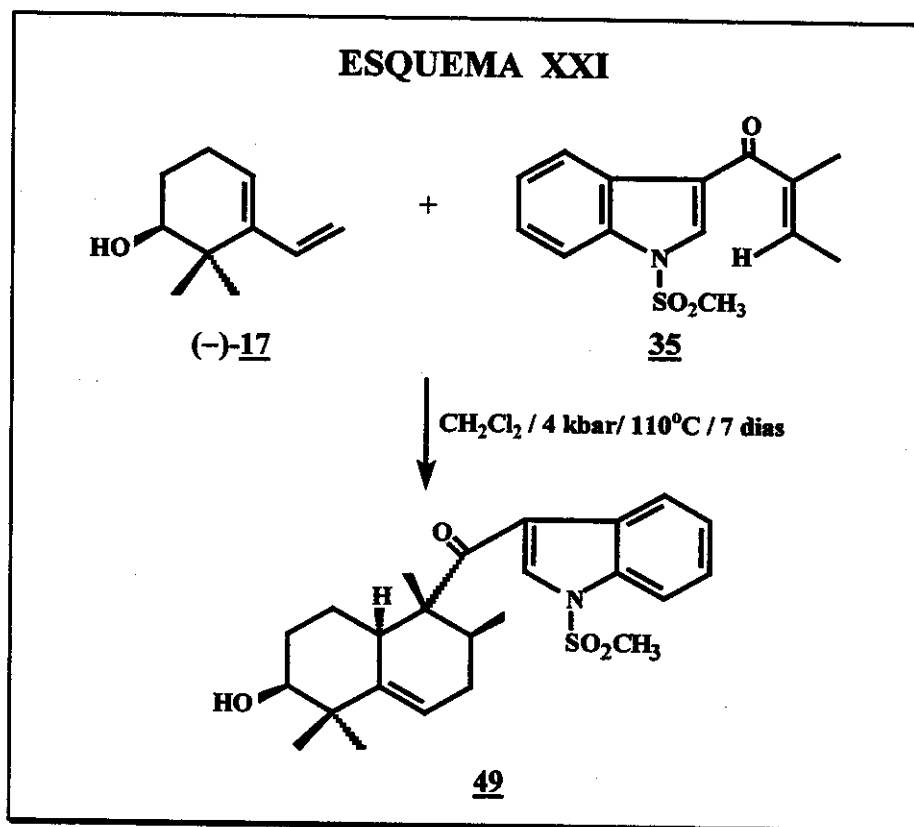
Assim, o composto 28 foi tratado, primeiramente, com o NaH e em seguida, com cloreto de metanossulfonila, a 0°C (esquema XX).

Obteve-se o 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35), com 95 % de rendimento, na forma de um sólido incolor, com ponto de fusão de 94-95°C.

Sua análise elementar forneceu os seguintes resultados: C - 60,85 %, H - 5,21 % e N - 5,03 %, cujos valores estavam de acordo com os calculados para a fórmula molecular $C_{14}H_{15}NO_3S$ (C - 60,62 %, H - 5,45 % e N - 5,05 %).

Comprovou-se facilmente a formação do composto 35, pela análise do seu espectro de RMN- 1H /E - 101/. Verificou-se o desaparecimento do singlete largo em 9,29 ppm (1H), existente no espectro do reagente 28 e a presença de um singlete em 3,21 ppm (3H), atribuído às ressonâncias dos átomos de hidrogênio metílicos do grupo metanossulfonila.

De posse do 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35), partimos para reagí-lo, via reação de Diels-Alder, com o dieno (-)-17, sob as condições experimentais descritas no esquema XXI.



O resíduo obtido da evaporação do solvente do meio reacional foi cromatografado em uma coluna de sílica gel, recuperando-se a maior parte dos reagentes de partida (--)-17 e 35. Entretanto, em uma das frações eluídas da coluna cromatográfica, foi detectada por cromatografia gasosa, a presença de uma mistura de compostos, entre os quais, alguns apresentavam espectros de massas coerentes com os esperados para produtos de ciclo-adição do tipo de 49 (Fig. 39 e 40). Devido aos baixos rendimentos da reação não foi possível isolar e nem determinar as estruturas destes compostos.

Repetições posteriores desta reação, aplicando o mesmo procedimento experimental, levaram sempre à recuperação dos reagentes de partida (--)-17 e 35.

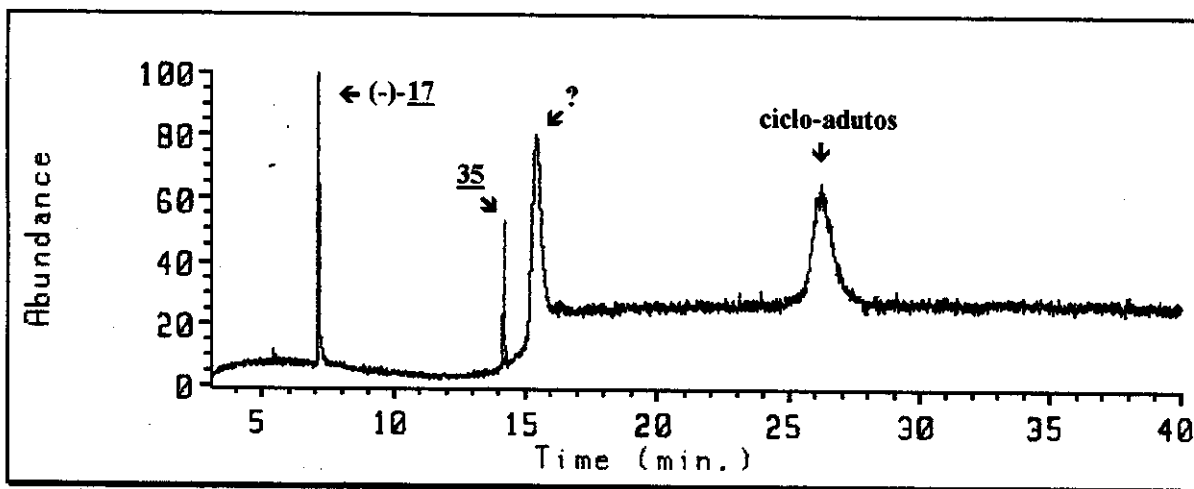


Fig. 39: Cromatograma obtido por CG da fração onde foram detectados os prováveis produtos de ciclo-adição, formados na reação entre (--)-17 e 35, sob as condições de 4 kbar / 110°C / 7 dias.

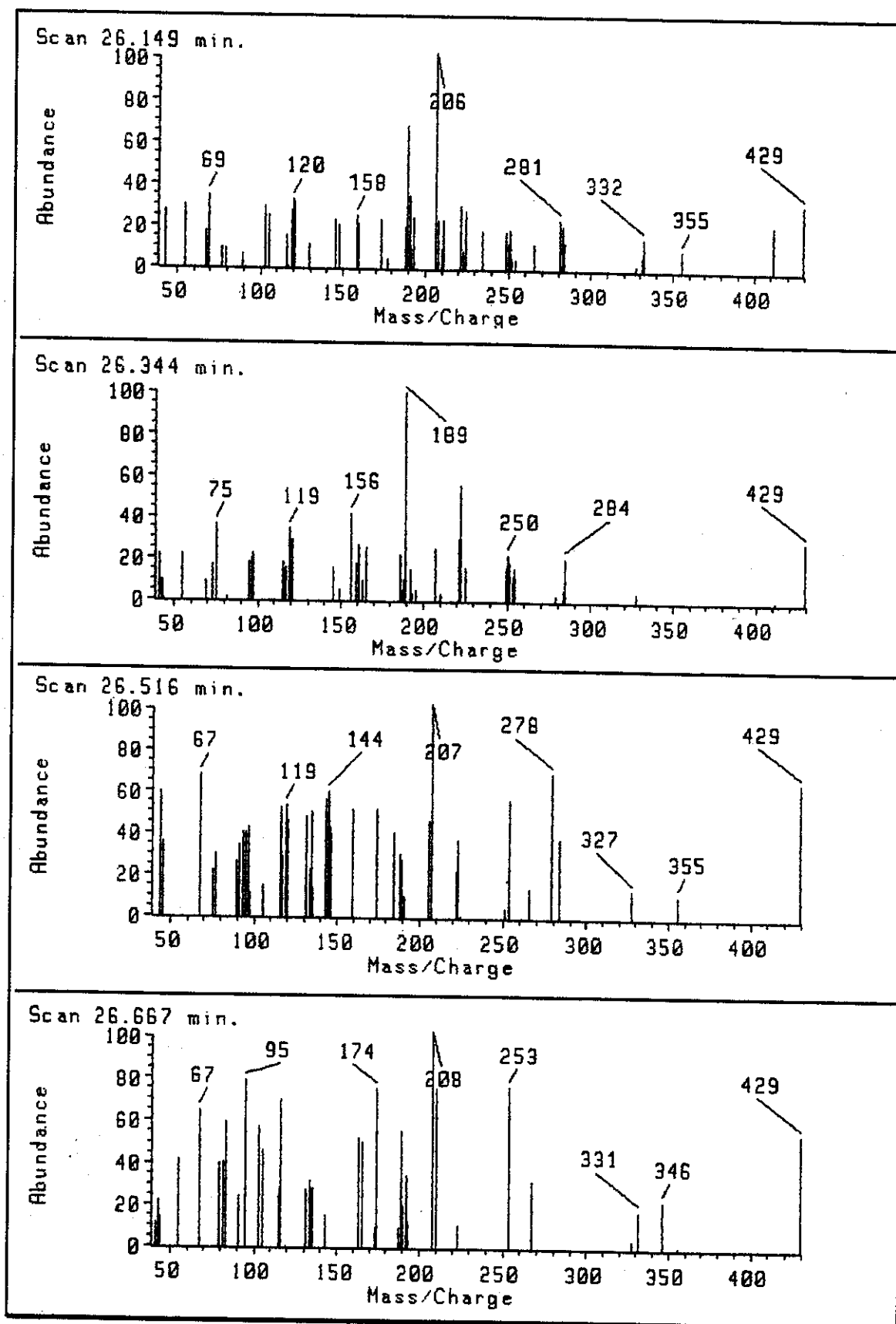


Fig. 40: Espectros de massas dos prováveis produtos de ciclo-adição formados na reação entre (–)-17 e 35, sob as condições de 4 kbar / 110°C / 7 dias.

As estruturas propostas para alguns dos fragmentos observados nos espectros de massas são mostradas na figura 41.

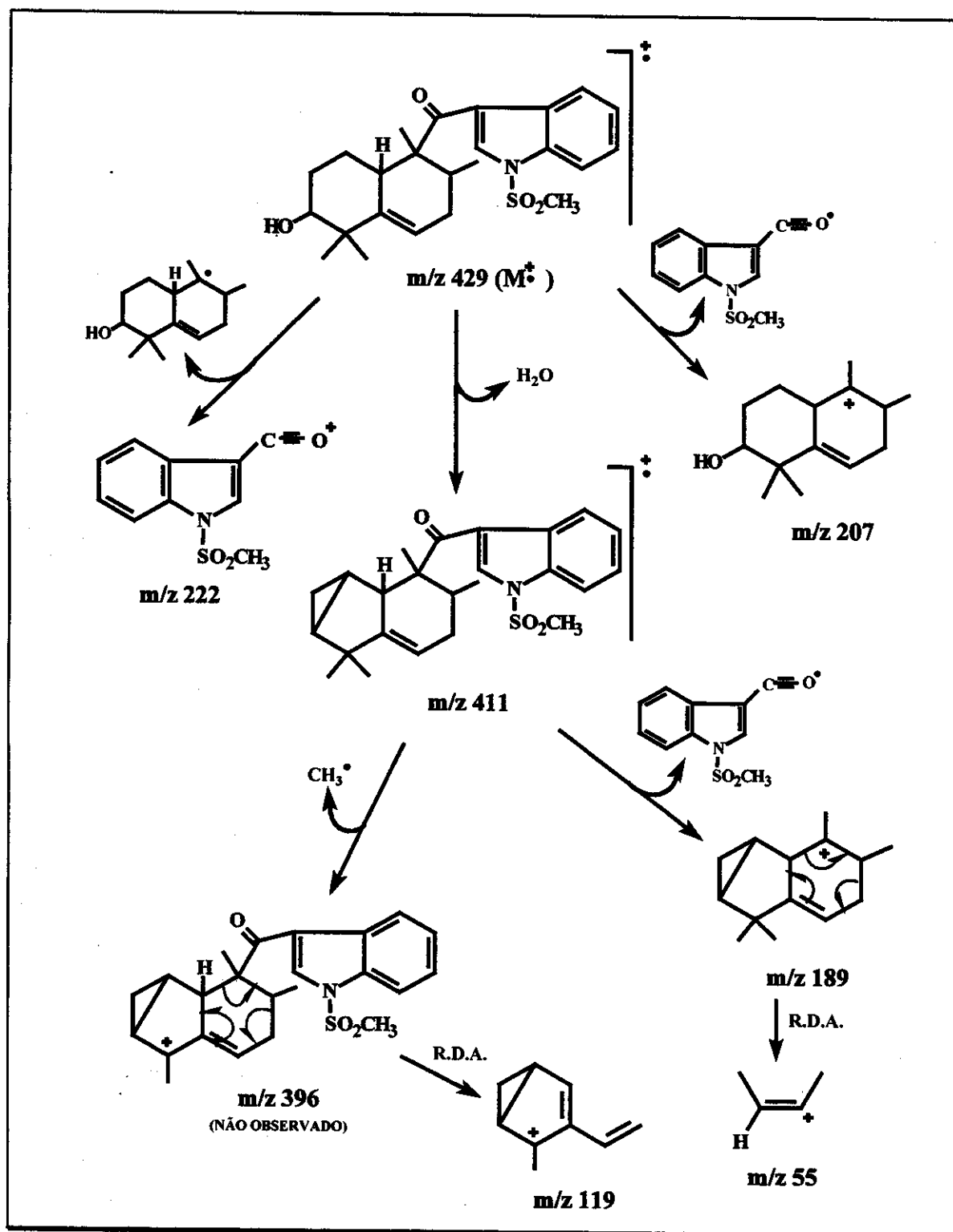


Fig. 41: Estruturas propostas para alguns dos fragmentos observados nos espectros de massas dos produtos de reação entre (-)-17 e 35.

Outra alternativa, para melhorar a reatividade do dienófilo 35, seria empregar um ácido de Lewis (p.ex., AlCl_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ etc.) para acelerar a reação de Diels-Alder. Este catalisador, ao se coordenar com o átomo de oxigênio do grupo carbonila de 35, polarizaria a ligação dupla olefínica, tornando-a mais eletrofílica.

Assim, os reagentes (-)-17 e 35, dissolvidos em tolueno seco, foram refluxados na presença $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$, por 2 horas. O resíduo obtido após o tratamento usual do meio reacional, foi analisado por CG/EM e mostrou ser uma mistura complexa de compostos, onde não foram detectados produtos de ciclo-adição.

Estes resultados mostram que o fator espacial é preponderante sobre o eletrônico, para impedir a formação de produtos dos tipos de 8 e 49, pois ao aumentar a polarização da ligação dupla olefínica, como no dienófilo 35, não houve a formação de produtos de ciclo-adição, ou quando ocorreu, os rendimentos foram muito baixos.

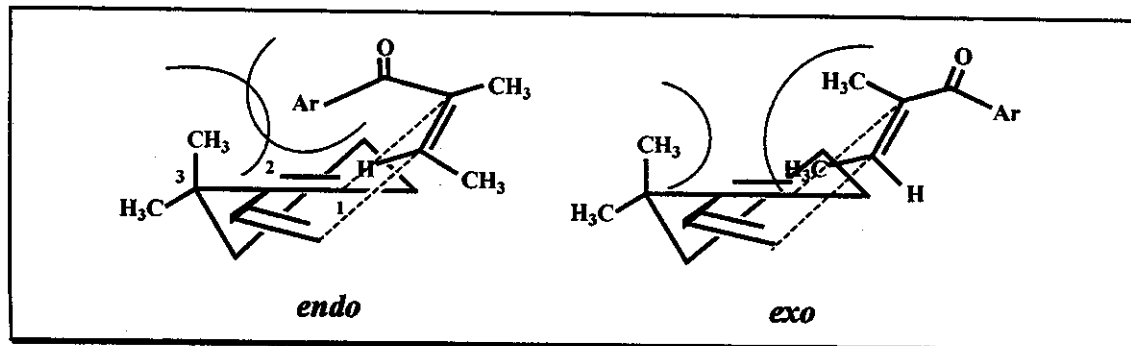


Fig. 42: A adição *endo*, ao contrário da *exo*, leva a um estado de transição mais energético, devido ao maior grau de interações repulsivas existentes entre os substituintes dos reagentes 47 e 48.

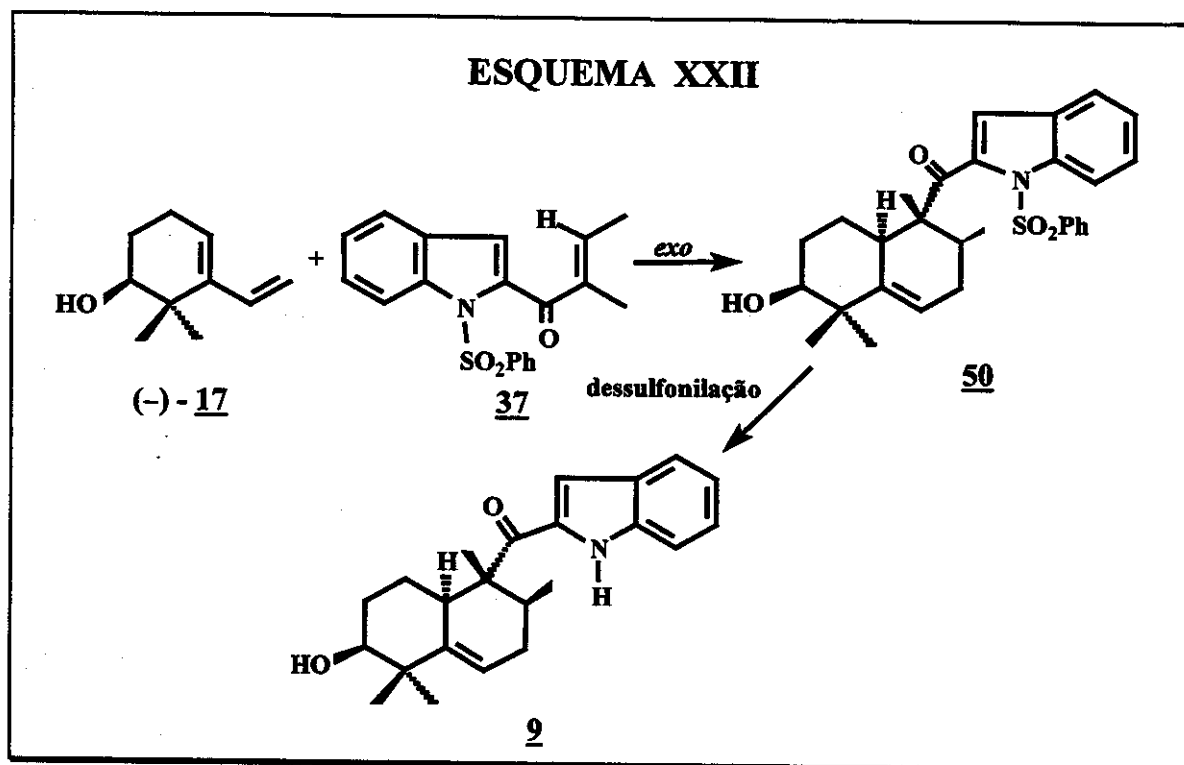
Dados da literatura confirmam a importância do fator espacial no desenvolvimento das reações de Diels-Alder, quando se utilizou reagentes análogos aos nossos. Por exemplo, na síntese da mamanutaquinona (3), a reação entre os compostos 47 e 48 realizada a pressão e temperatura ambiente (esquema XIII), forneceu, exclusivamente, o aduto *exo* (57), com 85 % de rendimento⁵⁷. A não formação do produto de adição *endo* foi justificada pela existência no estado de transição, de interações espaciais repulsivas entre os grupos metilas geminais do

dieno 47 e o grupo arila do dienófilo 48. Na formação do produto *exo* (57), estas interações repulsivas não estavam presentes (Fig. 42)⁵⁷.

No nosso caso, o dieno (-)17, além dos grupos metilas geminais, possuía um grupo hidroxila axial homoalílico, ligado ao átomo de carbono C-4; o que dificultou ainda mais as aproximações *endo* e *exo* dos dienófilos 28 e 35 (Fig. 37). Por outro lado, os nossos dienófilos possuíam ainda um volumoso grupo indolila em suas moléculas. A combinação destes fatores espaciais, justificaria os resultados pouco promissores que obtivemos, mesmo executando as reações de Diels-Alder a pressão de 4 kbar e uma temperatura de 110°C (esquemas XIX e XXI).

V. 2d- TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 9:

Como não foi possível a obtenção do composto 29 (esquema XVIII), partimos então, para tentar a síntese do composto 9, via reação de Diels-Alder, a partir dos reagentes (-)17 e 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37) (esquema XXII).



Ocorrendo a formação do produto de ciclo-adição 50, este será, posteriormente, dessulfonilado para obter o 1-(2'-carboxi-indolil)-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (9).

As diferentes condições experimentais testadas para executar as reações de Diels-Alder estão descritas na tabela V.

Tabela V: Condições experimentais utilizadas na reação de Diels-Alder, entre os compostos (-)-17 e 37.

Solvente	Catalisador	Pressão (kbar)	Temperatura (°C)	Duração (dia)	Rend. (%)
tolueno	—	p.a.	t.a.	0,5	—
tolueno	—	p.a.	110	1	—
tolueno	(CH ₃) ₃ Al	p.a.	-78/t.a.	0,5	—
CH ₂ Cl ₂	—	4	110	7	—

Em todas elas não houve a formação de produtos de ciclo-adição e recuperou-se, na maioria das vezes, os reagentes de partida (-)-17 e 37.

Como já havia sido observado nas reações do dieno (-)-17 com os dienófilos 28 e 35 (esquemas XIX e XXI), aqui também, o fator estéreo foi o responsável pela não reatividade dos reagentes.

Acreditamos que, realizando estas reações de Diels-Alder sob pressões mais elevadas (*i.e.*, na faixa de 10-15 kbar), na presença ou não de catalisadores, poderá ocorrer a formação dos produtos de ciclo-adição desejados 8, 46 e 50. Entretanto, como não dispúnhamos de equipamento que alcançasse tais pressões, ficamos impossibilitados de testar esta nossa hipótese.

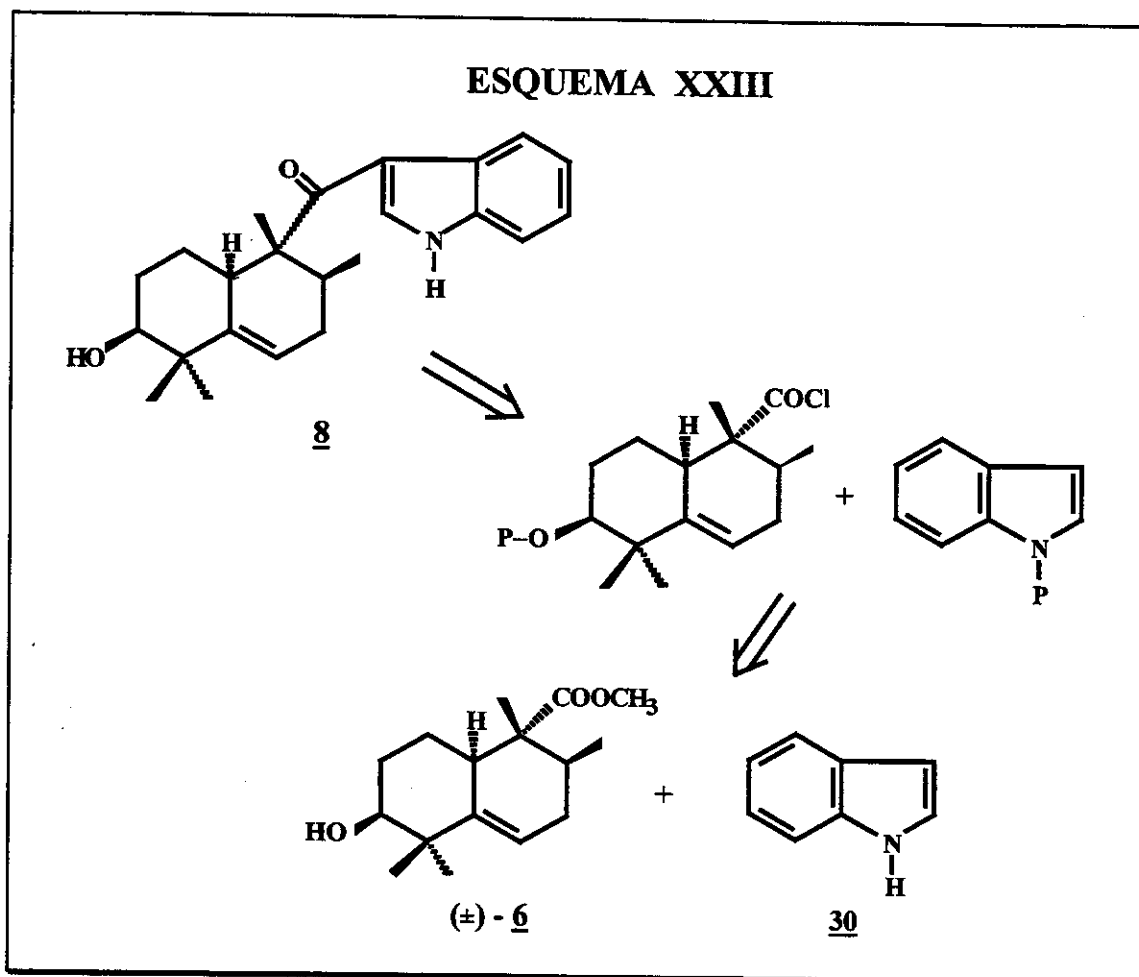
CAPÍTULO VI

EXPLORAÇÃO DA POTENCIALIDADE SINTÉTICA DO COMPOSTO ($\pm$)-6

VI - EXPLORAÇÃO DA POTENCIALIDADE SINTÉTICA DO COMPOSTO (±)-6

VI.1- TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 8

Devido aos resultados pouco promissores, obtidos nas tentativas de sínteses dos derivados ceto-indólicos 8 e 9, via reação de Diels-Alder, resolvemos preparar o composto 8, acoplando um grupo carboxi-indolila na posição 1 do composto (±)-6, conforme análise retrossintética mostrada no esquema XXIII.



Cabe salientar que, para facilitar o trabalho experimental, empregamos como reagente, a mistura dos ésteres (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42, que foi obtida anteriormente, via reação de Diels-Alder e que aqui, passou a ser denominada por substrato 51. Ao concluir a seqüência de reações descritas no esquema XXIV, o composto 8, se formado, seria separado da mistura reacional 56 e caracterizado.

Primeiramente, tentou-se proteger com um grupo *t*-butildimetilsilila, a hidroxila ligada ao átomo de carbono C-6. Para isto, o substrato 51, dissolvido em dimetilformamida, foi aquecido com cloreto de *t*-butildimetilsilano a 60°C, por 4 dias⁸. Ao final deste período, recuperou-se, quantitativamente, o reagente de partida 51.

O insucesso desta reação, provavelmente esteja relacionado a fatores estéreos, devido ao grande volume do grupo *t*-butila. Isto obrigou-nos a procurar um outro grupo protetor. A nossa escolha recaiu sobre o grupo benziloxi, pois este apresentava grande estabilidade química frente aos diversos reagentes que seriam utilizados no decorrer da seqüência de reações, descritas no esquema XXIV⁶¹.

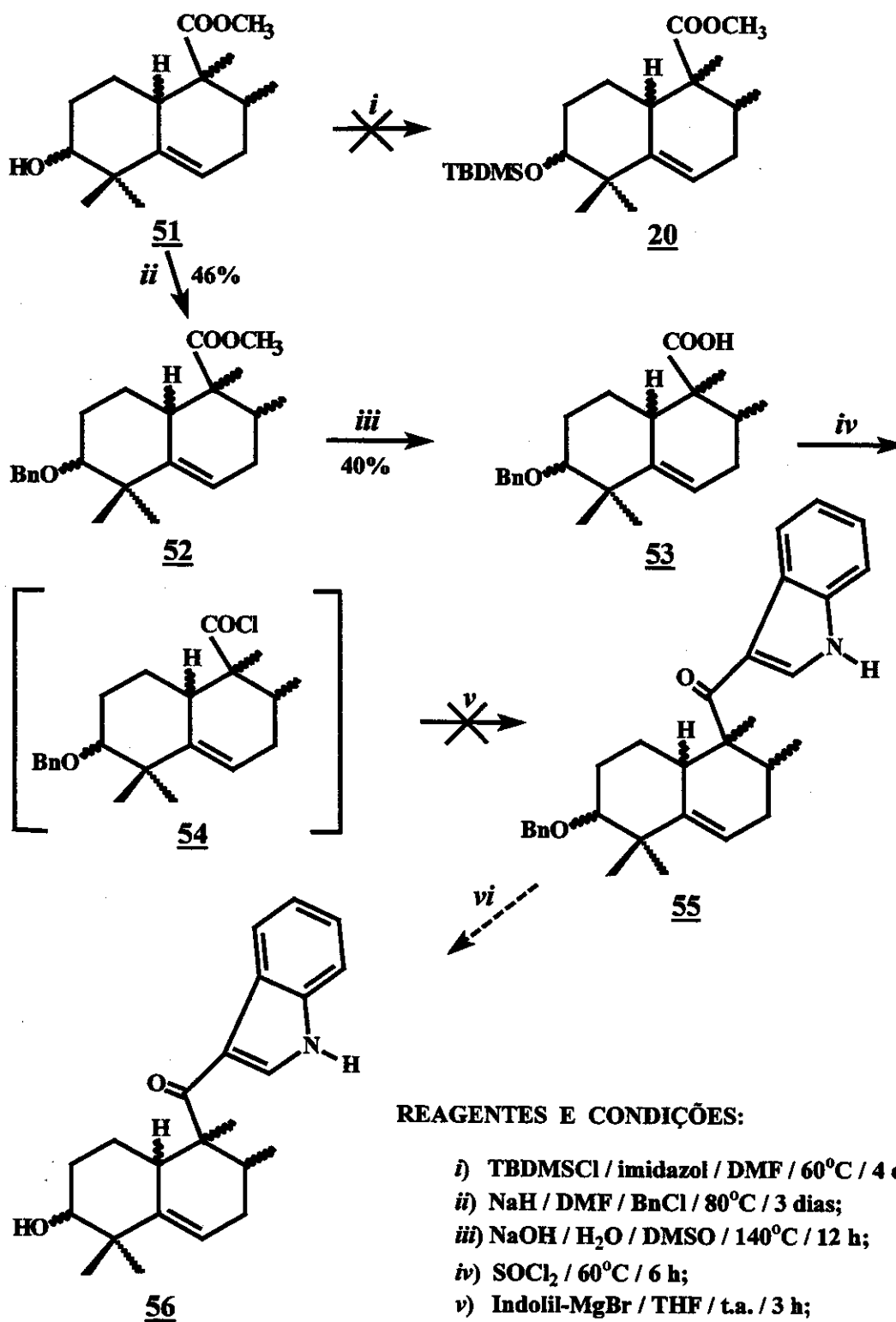
Assim, o substrato 51, dissolvido em dimetilformamida, foi tratado primeiramente com NaH e em seguida, com o cloreto de benzila. A mistura foi deixada sob agitação e a 80°C, por 3 dias⁵⁸. Obteve-se uma mistura diastereoisomérica do 1-carbometoxi-6-benziloxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (52), com um rendimento de 46 %.

A mistura 52, ao ser analisada por RMN-¹H /E-182/, apresentou em seu espectro, multipletos centrados em 7,25 ppm e 4,55 ppm, atribuídos, respectivamente, às ressonâncias dos átomos de hidrogênio aromáticos e benzílicos, do grupo benziloxi.

De posse dos ésteres benzilados 52, partimos para hidrolisá-los a ácidos carboxílicos, com uma solução hidro-metanólica de NaOH⁶⁰. Após três dias sob refluxo, recuperou-se o reagente de partida 52.

A impossibilidade de hidrolisar o substrato 52 foi atribuída ao elevado

ESQUEMA XXIV



REAGENTES E CONDIÇÕES:

- i*) TBDMSCl / imidazol / DMF / 60°C / 4 dias;
- ii*) NaH / DMF / BnCl / 80°C / 3 dias;
- iii*) NaOH / H₂O / DMSO / 140°C / 12 h;
- iv*) SOCl₂ / 60°C / 6 h;
- v*) Indolil-MgBr / THF / t.a. / 3 h;
- vi*) NaNH₂ / NH₃ (s) / -33°C .

congestionamento espacial, existente nas proximidades do grupo carbometoxi, ligado ao carbono C-1, dificultando assim a aproximação da base⁵⁹.

Portanto, partimos para utilizar condições mais drásticas, para hidrolisar o éster 52.

Na literatura, são descritas várias metodologias para a obtenção de ácidos carboxílicos, a partir de ésteres espacialmente impedidos. Uma das mais empregadas, consiste em aquecer o reagente, em questão, com uma base forte, dissolvido em um solvente com alto ponto de ebulição⁶⁰.

Assim, o substrato 52, dissolvido em dimetilsulfóxido (pe 180°C), foi tratado com uma solução aquosa de NaOH 3M. Após 12 horas de aquecimento a 140°C, obteve-se uma mistura diastereoisomérica do 6-benziloxi-1-carboxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno(53), com 40 % de rendimento.

O espectro desta mistura na região do infravermelho /E-183/ apresentou bandas em 3420 cm⁻¹ (v O-H) e em 1700 cm⁻¹ (v C=O), absorções características para ácidos carboxílicos.

Pelo espectro de RMN-¹H da mistura 53 /E-184/, ficou evidente que os ésteres 52 sofreram hidrólise, pois, não se observou na região entre 3,55-3,70 ppm, as presenças dos singletos relativos aos átomos de hidrogênio metílicos dos grupos carbometoxi.

Seguindo o esquema XXIV, os ácidos carboxílicos 53 foram transformados em seus respectivos cloretos de acila (54), através da reação com cloreto de tionila^{48,49}. Depois de destilado todo o SOCl₂ presente no meio reacional, o resíduo, sem purificação e identificação prévia, foi dissolvido em THF seco, sob atmosfera inerte. A solução obtida foi imediatamente adicionada a uma solução de brometo de indolil-magnésio⁴⁶. A mistura reacional foi tratada da maneira usual e o resíduo obtido, analisado por CG/EM. Constatou-se que o mesmo era uma mistura complexa de compostos, onde nenhum deles apresentava espectro de massas, com fragmentações típicas para derivados indólicos do tipo de 55 (fragmentos de

m/z: 441 (M^+), 240, 217, 189, 144, 119 etc.).

A explicação para a impossibilidade de ocorrer a condensação de um grupo indolila ao composto 54, está, provavelmente, relacionada com o grande congestionamento espacial existente na posição neopentílica do substrato 54, como já havia sido observado na hidrólise dos ésteres 52.

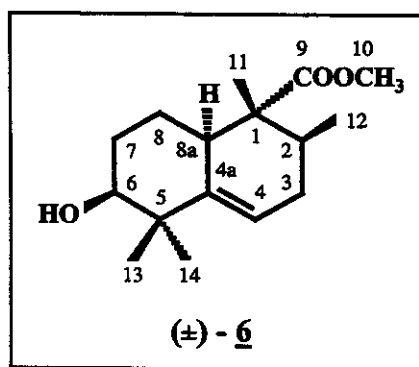
Com base nestes resultados, concluímos que através desta metodologia não será possível preparar o indolil-derivado 8.

CAPÍTULO VII

ANÁLISE DOS DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS BICICLO[4.4.0]DECENOS

VII - ANÁLISE DOS DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS BICICLO[4.4.0]DECENOS

VII.1 - COMPOSTO (±)-6: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO



A estrutura do composto (±)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (6), $C_{16}H_{26}O_3$ (m.m.=266,38), foi deduzida a partir dos resultados das análises de IV, EM, RMN- 1H , RMN- ^{13}C e DR-X.

Seu espectro na região do infravermelho /E-120/ apresentou uma banda larga e com máxima intensidade em 3419 cm^{-1} , que foi atribuída ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. A pequena absorção em 3049 cm^{-1} ($\nu=C-H$) foi indicativo da presença de ligação dupla $C=C$ na molécula. As bandas na região de $2955 - 2867\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas aos estiramentos das ligações C-H dos grupos metila, metileno e metino. A absorção em 1724 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação $C=O$ do grupo carbometoxi, enquanto que, os dubletos na região entre 1458 cm^{-1} e 1383 cm^{-1} foram relacionados às deformações angulares das ligações C-H dos grupos metilas. A banda em 1243 cm^{-1} foi relacionada aos estiramentos das ligações C-O-C do grupo carbometoxi e a absorção em 1110 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação C-O de um álcool secundário.

No espectro de massas /E - 121/ o íon molecular (M^+) foi relacionado ao fragmento de m/z 266 (5 %). O pico de m/z 248 (12 %) foi atribuído ao fragmento originado do íon molecular, resultante da perda de uma molécula de água ($M^+ - 18$). O pico base do espectro, de m/z 207, foi relacionado ao íon resultante da perda de um grupo carbometoxi, pelo íon molecular ($M^+ - 59$). O fragmento de m/z 189 (97 %) foi relacionado ao íon originado do íon molecular pelas perdas sucessivas de um grupo carbometoxi e de uma molécula de água. As estruturas propostas para os principais fragmentos observados no espectro do composto ($\pm$)-**6** são mostradas na figura 27.

O seu espectro de RMN- 1H /E - 122 e E - 122a/ apresentou um dubleto em 0,79 ppm (3H; $J = 6,4$ Hz), atribuído ao grupo metila Me-12, ligado ao átomo de carbono metínico C-2, vicinal ao grupo carbometoxi. O singlete em 0,96 ppm (3H) foi relacionado à ressonância do grupo metila Me-11, geminal ao grupo carbometoxi. Os átomos de hidrogênio metílicos H-14 e H-13 ressonaram em 1,08 ppm (s; 3H) e 1,16 ppm (s; 3H), respectivamente. O singlete largo em 3,50 ppm (1H) foi atribuído ao átomo de hidrogênio carbinólico H-6. O aspecto largo deste singlete evidenciou que este átomo de hidrogênio encontrava-se em posição equatorial, pois, em tais casos, as constantes de acoplamento apresentam valores baixos e próximos entre si, (J_{ae} e $J_{ee} = 0-5$ Hz), o que leva a sinais pouco resolvidos. Por consequência, o grupo hidroxila, geminal ao hidrogênio H-6, encontrava-se em posição axial. O singlete em 3,72 ppm (3H) foi relacionado aos hidrogênios metílicos do grupo carbometoxi. A ressonância em 5,55 ppm (m; 1H) foi relacionada ao hidrogênio olefínico H-4.

As correlações $^1H \times ^1H$, observadas no espectro COSY /E - 126/ e descritas na tabela VI, possibilitaram atribuir com exatidão os deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos ligados aos átomos de carbono: C-3, C-7 e C-8. Pelos dados da tabela VI, pôde-se concluir que um dos átomos de hidrogênio metilênico com deslocamento químico de 1,80 ppm (2H) e um outro com δ de 1,95 ppm (2H)

Tabela VI - Algumas das correlações entre $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ observadas no espectro COSY/E-126/de ($\pm$)-6.

$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}_n \times ^1\text{H}_n$
0,79	1,80	$\text{H}_{12} \times \text{H}_3$
	1,95	$\text{H}_{12} \times \text{H}_2$
	1,95	$\text{H}_{12} \times \text{H}_3$
1,20	1,80	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	2,82	$\text{H}_8 \times \text{H}_{8a}$
1,69	1,20	$\text{H}_7 \times \text{H}_8 \text{ e } \text{H}_8 \times \text{H}_7$
	1,80	$\text{H}_7 \times \text{H}_7 \text{ e } \text{H}_8 \times \text{H}_7$
	2,82	$\text{H}_8 \times \text{H}_{8a}$
	3,50	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
1,80	1,20	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,69	$\text{H}_7 \times \text{H}_7 \text{ ou } \text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,95	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	3,50	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
	5,55	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
1,95	0,79	$\text{H}_2 \times \text{H}_{12}$
	1,80	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	5,55	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
2,82	1,20	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,69	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
3,50	1,69	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
	1,80	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
5,55	1,80	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	1,95	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$

encontravam-se ligados ao átomo de carbono C-3, pois os mesmos correlacionavam-se entre si e com o hidrogênio olefínico H-4 (5,55 ppm).

O hidrogênio carbinólico H-6 (3,50 ppm) correlacionou-se com um dos hidrogênios em 1,69 ppm (2H) e com um outro em 1,80 ppm (2H). Isto possibilitou-nos correlacionar estes dois sinais aos átomos de hidrogênio H-7

equatorial (1,69 ppm) e axial (1,80 ppm).

Como o multipeto em 1,95 ppm (2H) correlacionou-se, também, com dubleto em 0,79 ppm (3H), levou-nos a inferir que, o outro átomo de hidrogênio em 1,95 ppm estava correlacionando com o hidrogênio metínico H-2 e que, o grupo carbometoxi encontrava-se ligado ao átomo de carbono C-1, em posição equatorial, pois assim, explicaria a forte desproteção do duplo-multipeto em 2,82 ppm ($J = 13$ Hz; 1H), atribuído ao átomo de hidrogênio axial H-8a.

A existência de correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ entre o sinal relativo ao hidrogênio H-8a (2,82 ppm) e os multipletos em 1,20 ppm (1H) e 1,69 ppm (2H) possibilitou-nos atribuir estes dois últimos sinais, aos átomos de hidrogênio H-8 axial e equatorial, respectivamente.

Nos experimentos de diferença de NOE, ao irradiar em 2,82 ppm (H-8a), ocorreram acréscimos nas intensidades dos sinais em: 1,95 ppm (H-2 axial; 5 %), 1,08 ppm (Me-14 axial; 4 %) e 1,20 ppm (H-8 equatorial; 2 %) /E-123b/. Por outro lado, a irradiação dos hidrogênios metílicos H-14 (1,08 ppm) provocou acréscimos nas intensidades das seguintes absorções: 1,80 ppm (H-7 axial; 2 %), 2,82 ppm (H-8a axial; 3 %) e 3,50 ppm (H-6 equatorial, 2 %) /E-123a/. Estes resultados vieram confirmar a orientação α -axial do átomo de hidrogênio H-8a (Fig. 43).

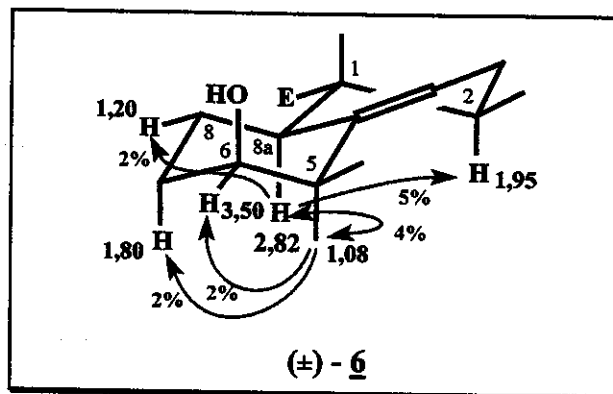
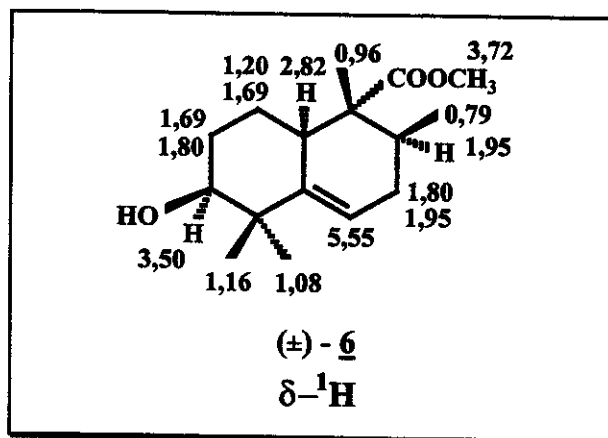


Fig. 43: Incrementos observados nos experimentos de diferença de NOE com o composto (±)-6.

O espectro de RMN- ^{13}C /E-124/ do composto (±)-6 apresentou 16 sinais.



Com o auxílio do espectro de DEPT /E-125/, foi possível atribuir os deslocamentos químicos dos seguintes átomos de carbono: C-4 (119,10 ppm; CH), C-4a (141,70 ppm; C_o), C-6 (75,50 ppm; CH), C-9 (176,50 ppm; C_o) e C-10 (50,90 ppm; CH₃).

Tabela VII: Correlações entre ^{13}C x ^1H observadas no espectro HETCOR /E-127/ de (±)-6:

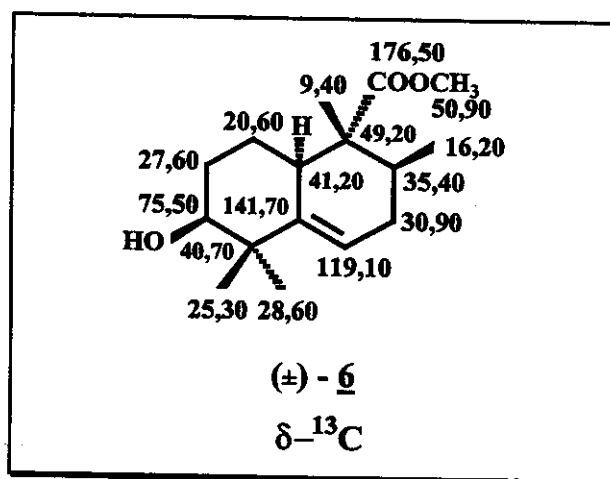
Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm) /tipo de C/	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)
12	16,20 /CH ₃ /	0,79
11	9,40 /CH ₃ /	0,96
14	28,60 /CH ₃ /	1,08
13	25,30 /CH ₃ /	1,16
8	20,60 /CH ₂ /	1,20 e 1,69
7	27,60 /CH ₂ /	1,69 e 1,80
3	30,90 /CH ₂ /	1,80 e 1,95
2	35,40 /CH/	1,95
8a	41,20 /CH/	2,82

Utilizando os dados do espectro DEPT /E-125/ e as correlações ^{13}C x ^1H observadas no espectro HETCOR. /E-127/ (tabela VII), foi possível atribuir os deslocamentos químicos dos seguintes átomos de carbono: C-2 (35,40 ppm), C-3 (30,90 ppm), C-7 (27,60 ppm), C-8 (20,60 ppm), C-8a (41,20 ppm), C-11 (9,40 ppm), C-12 (16,20 ppm), C-13 (25,30 ppm) e C-14 (28,60 ppm).

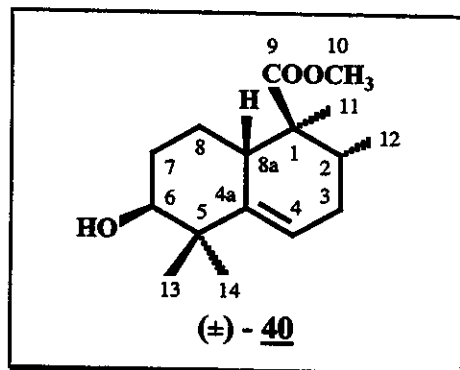
As atribuições dos átomos de carbono quaternários: C-1 (49,20 ppm) e C-5 (40,70 ppm) foram confirmadas através das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$, a longa distância, obtidas a partir do espectro COLOC /E - 128/ e listadas na tabela VIII.

Tabela VIII: Algumas correlações a longa distância entre $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ observadas no espectro COLOC /E - 128/ de ($\pm$)-6.

Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm) /Nº do H/
1	49,20	0,79 /H-12/ 0,96 /H-11/ 1,95 /H-2 e H-3/
5	40,70	1,08 /H-14/ 1,16 /H-13/ 1,69 /H-7 e H-8/ 5,55 /H-4/



VII.2 - COMPOSTO (±)-40: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO



O composto (±)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (40), $C_{16}H_{26}O_3$ (m.m. = 266,38), teve a sua estrutura deduzida a partir das análises de IV, EM, RMN- 1H e RMN- ^{13}C .

O seu espectro na região do infravermelho /E - 129/ apresentou uma banda larga, com intensidade máxima em 3405 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. A banda em 3049 cm^{-1} foi relacionada com o estiramento da ligação C-H olefínica. As absorções na região de $2961\text{--}2875\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas aos estiramentos das ligações C-H dos grupos metilas, metilenos e metínicos. A banda intensa em 1726 cm^{-1} foi relacionada ao estiramento da ligação C=O do grupo carbonila de éster. As absorções entre $1457\text{--}1361\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas às deformações angulares das ligações C-H dos grupos metilas. As bandas entre $1260\text{--}1009\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas aos estiramentos das ligações C-O das funções álcool (1119 cm^{-1}) e éster.

O espectro de massas /E - 130/ apresentou um fragmento de m/z 266 (0,2 %), atribuído ao íon molecular (M^+). O pico de m/z 248 (13 %) foi relacionado ao fragmento originado do íon molecular, pela perda de uma molécula de água ($M^+ - 18$). O pico base de m/z 189 foi relacionado ao íon originado a partir do íon molecular, pelas perdas sucessivas de um grupo carbometoxi e de uma molécula de água.

As estruturas propostas para os principais fragmentos observados no espectro de massas do composto ($\pm$)-40 são mostradas na figura 27.

O espectro de RMN- ^1H /E-131 e E-131a/ de ($\pm$)-40 apresentou um dublete em 0,78 ppm (3H; $J = 6,5$ Hz), atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metila Me-12, vicinal ao carbometoxi. Os hidrogênios do grupo metila Me-11 foram relacionados ao singlete em 0,89 ppm (3H) e o sinal em 3,70 ppm (s; 3H) aos hidrogênios metílicos H-10 do grupo carbometoxi. Os sinais relativos aos grupos metilas geminais, ligados ao átomo de carbono C-5, foram observados em 0,99 ppm (s; 3H) e 1,16 ppm (s; 3H). O hidrogênio olefínico H-4 ressonou em 5,59 ppm (m; 1H). O duplo-dublete observado em 3,24 ppm ($J = 4,2$ e 13 Hz; 1H) foi atribuído ao hidrogênio carbinólico H-6. Com base nos valores das constantes de acoplamento deste sinal, concluiu-se que o hidrogênio H-6 encontrava-se em posição axial. O duplo-multiplete em 2,72 ppm ($J = 13$ Hz; 1H) foi relacionado ao hidrogênio ligado ao átomo de carbono C-8a. Este sinal apareceu no espectro, bastante desprotegido, como no composto ($\pm$)-6, devido à relação vicinal existente entre o hidrogênio H-8a e o grupo carbometoxi, ligado à posição 1 da molécula. As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênio ligados aos átomos de carbono: C-2, C-3, C-7 e C-8, foram obtidas a partir das análises dos espectros COSY /E-133/ e HETCOR /E-136/, cujos dados são apresentados nas tabelas IX e X, respectivamente.

A correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ observada no espectro COSY /E-133/, entre os sinais 5,59 ppm (H-4) e 2,72 ppm (H-8a), veio confirmar a atribuição feita anteriormente para o hidrogênio H-8a, pois mostrou que este átomo encontrava-se em posição alílica ao hidrogênio H-4. Por outro lado, as correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, existentes entre o sinal 5,59 ppm (H-4) e os multipletos em 1,78 ppm (2H) e 1,95 ppm (2H), permitiram correlacionar estes dois últimos sinais, aos átomos de hidrogênio H-3 axial e equatorial, respectivamente.

Observou-se também, que o duplo-multiplete em 2,72 ppm (H-8a) correlacionava-se com os sinais em: 1,27 ppm (1H), 1,40 ppm (1H) e 1,78 ppm (2H),

Tabela IX - Algumas correlações entre ^1H x ^1H obtidas do espectro COSY /E-133/ de ($\pm$)-40.

$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}_n \times ^1\text{H}_n$
0,78	1,78	$\text{H}_{12} \times \text{H}_3$
	1,95	$\text{H}_{12} \times \text{H}_2$
1,57	1,27	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,40	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,78	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,24	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
1,78	0,78	$\text{H}_3 \times \text{H}_{12}$
	1,27	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,40	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,57	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	1,95	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$ (ou H_2)
	2,72	$\text{H}_7 \times \text{H}_{8a}$
	3,24	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
1,95	5,59	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
	0,78	$\text{H}_3 \times \text{H}_{12}$
	1,78	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	5,59	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
2,72	1,27	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,40	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,78	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_7$
	5,59	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_4$
3,24	1,57	$\text{H}_6 \times \text{H}_8$
	1,78	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
5,59	1,78	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	1,95	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,72	$\text{H}_4 \times \text{H}_{8a}$

enquanto que, o duplo-dublete em 3,24 ppm (H-6) correlacionava-se com os sinais em 1,57 ppm (1H) e 1,78 ppm (2H). Isto possibilitou-nos atribuir os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio H-8 axial (1,27 ppm) e equatorial (1,40 ppm),

ao passo que, os sinais em 1,78 ppm e 1,57 ppm foram atribuídos, respectivamente, aos átomos de hidrogênio, equatorial e axial, ligados ao carbono C-7. Finalmente, a ressonância em 1,95 ppm foi relacionada ao átomo de hidrogênio metínico H-2, com base na correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ observada entre este sinal e o duplete em 0,78 ppm (H-12) (tabela IX). A existência desta correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ veio confirmar ainda, que o grupo carbometoxi encontrava-se ligado no átomo de carbono C-1 do sistema bicíclico.

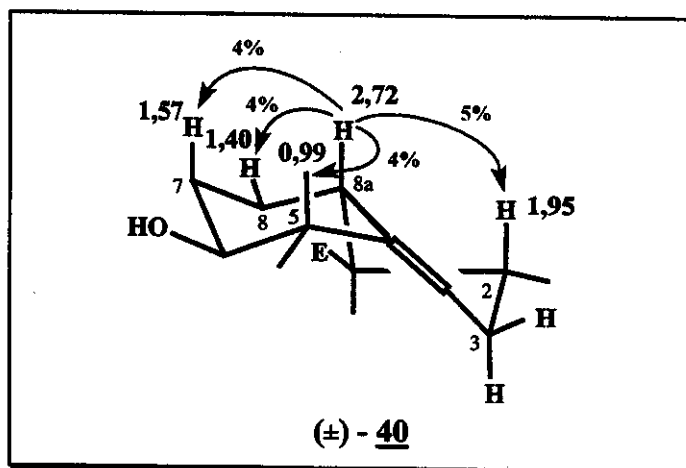
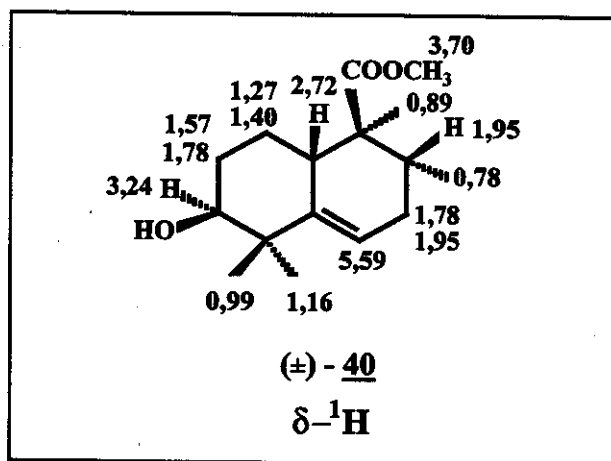


Fig. 44: Incrementos observados nos experimentos de diferença de NOE com o composto (±)-40.

A orientação β -axial do átomo de hidrogênio H-8a foi deduzida a partir dos experimentos de diferença de NOE. Ao irradiar o hidrogênio H-8a (2,72 ppm), ocorreram acréscimos nas intensidades dos sinais: 0,99 ppm (4 %; Me-13 axial), 1,40 ppm (4 %; H-8 equatorial), 1,57 ppm (4 %; H-7 axial) e 1,95 ppm (5 %; H-2 axial) /E - 132/.



Como não foi observada variação na intensidade da absorção do grupo metila, ligado ao átomo de carbono C-1 (Me-11), concluiu-se que o mesmo encontrava-se em posição α -axial. Consequentemente, o grupo carbometoxi, geminal ao grupo metila Me-11, encontrava-se com orientação β -equatorial (Fig. 44).

A partir dos espectros de RMN- ^{13}C /E-134/ e DEPT/E-135/, foi possível atribuir com facilidade, os deslocamentos químicos dos seguintes átomos: C-4 (118,32 ppm; CH), C-4a (143,95 ppm; C_o), C-6 (76,54 ppm; CH), C-9 (178,42 ppm; C_o) e C-10 (51,72 ppm; CH_3).

Analizando as correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$, obtidas a partir da análise do espectro HETCOR /E-136/ e mostradas na tabela X, foi possível fazer as seguintes atribuições: C-2 (35,57 ppm; CH), C-3 (30,86 ppm; C_2), C-7 (29,87 ppm; CH_2), C-8 (25,46 ppm; CH_2), C-8a (41,60 ppm; CH), C-11 (9,67 ppm; CH_3), C-12 (16,24 ppm; CH_3), C-13 (21,70 ppm; CH_3) e C-14 (24,26 ppm; CH_3).

Tabela X: Correlações entre $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ obtidas do espectro HETCOR /E-136/ de ($\pm$)-40.

Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm) /tipo de C/	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)
12	16,24 / CH_3 /	0,78
11	9,67 / CH_3 /	0,89
13	21,70 / CH_3 /	0,99
14	24,26 / CH_3 /	1,16
8	25,46 / CH_2 /	1,27 e 1,40
7	29,87 / CH_2 /	1,57 e 1,78
3	30,86 / CH_2 /	1,78 e 1,95
2	35,57 /CH/	1,95
8a	41,60 /CH/	2,72

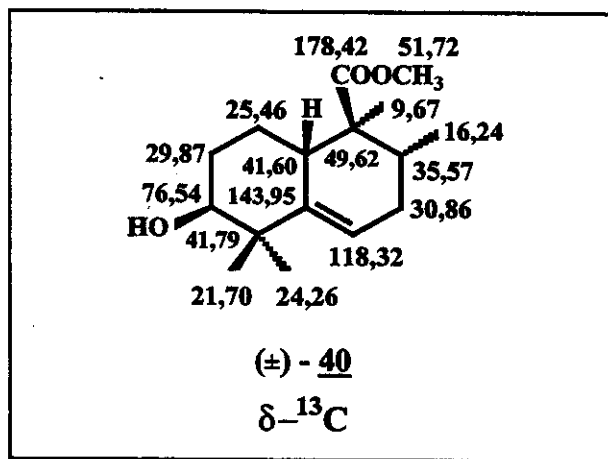
Finalmente, as absorções em 41,79 ppm e 49,62 ppm foram relacionadas, respectivamente, aos átomos de carbono quaternários C-5 e C-1, com base

Tabela XI: Algumas correlações a longa distância entre ^{13}C x ^1H observadas no espectro COLOC /E-137/ de ($\pm$)-40.

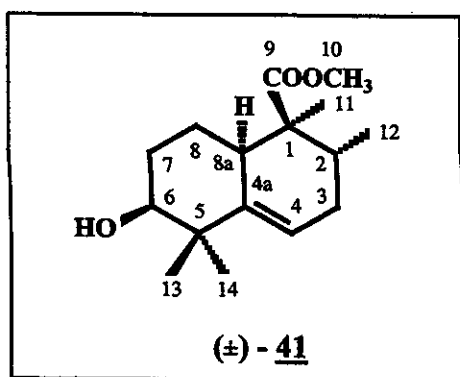
Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm) /Nº do H/
1	49,62	0,78 /H-12/ 0,89 /H-11/
5	41,79	0,99 /H-13/ 1,16 /H-14/

no espectro de correlações a longa distância entre ^{13}C x ^1H (COLOC) /E-137/. O sinal em 49,62 ppm foi atribuído ao átomo C-1, pois este encontrava-se distanciado por duas ligações do átomo de hidrogênio H-11 e a três ligações do hidrogênio H-12 (tabela XI).

Por sua vez, o átomo de carbono C-5 (41,79 ppm) encontrava-se distanciado dos hidrogênios metílicos H-13 e H-14, através de duas ligações.



VII.3 - COMPOSTO (±)-41: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO



O composto (±)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (41), $C_{16}H_{26}O_3$ (m.m. = 266,38), teve a sua estrutura deduzida a partir das análises de IV, EM, RMN- 1H e RMN- ^{13}C .

Seu espectro, na região do infravermelho /E-138/, apresentou uma banda larga centrada em 3454 cm^{-1} , relativa aos estiramentos da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. A presença de uma pequena banda em 3047 cm^{-1} ($\nu =C-H$) indicou a existência na molécula de (±)-41, de ligação dupla carbono-carbono. Na região de $2988\text{--}2878\text{ cm}^{-1}$ foi observado um conjunto de absorções, atribuídas aos estiramentos das ligações C-H, dos grupos CH_3 , CH_2 e CH. A banda intensa em 1726 cm^{-1} ($\nu C=O$) foi indicativa da presença na molécula de um grupo carbonila de éster. As bandas na região entre 1458 cm^{-1} e 1380 cm^{-1} foram atribuídas às deformações angulares das ligações C-H dos grupos metilas. A banda em 1257 cm^{-1} foi relacionada aos estiramentos das ligações C-O-C de um grupo carboxila de éster, enquanto que, a banda em 1109 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C-O de um álcool secundário.

O espectro de massas /E-139/ apresentou um pico de m/z 266 (0,4 %) atribuído ao íon molecular (M^+). O pico de m/z 248 (4 %) foi relacionado ao fragmento resultante da perda, pelo íon molecular, de uma molécula de água (M^+-18). As prováveis estruturas do pico base (m/z 119) e dos demais fragmentos

observados no espectro de $(\pm)$ -41 são mostrados na figura 27.

No seu espectro de RMN- ^1H /E-140 e E-140a/ foram observados sinais em: 3,43 ppm (sl, 1H), 3,68 ppm (s, 3H) e 5,45 ppm (m, 1H), atribuídos aos átomos de hidrogênio: H-6, H-10 e H-4, respectivamente. Pelo aspecto do sinal em 3,43 ppm, singleto largo, ficou evidente que o hidrogênio carbinólico H-6 encontrava-se em posição equatorial, pois, nestes casos, as constantes de acoplamento esperadas apresentam valores pequenos e muito próximos ($J_{a,e}$ e $J_{e,e}$ entre 0 - 5 Hz), o que resulta em sinais pouco resolvidos. O dubleto em 0,91 ppm (3H; $J = 6,2$ Hz) foi atribuído aos átomos de hidrogênio metílicos H-12. Os grupos metilas geminais, ligados ao átomo de carbono C-5, ressonaram em 1,08 ppm (s; 3H) e em 1,11 ppm (s; 3H). Finalmente, o singleto fino em 1,10 ppm (3H) foi atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metila Me-11.

Para uma correta atribuição dos demais átomos de hidrogênio do composto $(\pm)$ -41 foi necessário utilizar as correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, obtidas a partir do espectro COSY /E-141/ e listadas na tabela XII. O sinal em 3,43 ppm (H-6) apresentou correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ com os sinais em: 1,88 ppm (ddd; $J = 4$ e 12,4 Hz; 1H) e 1,70 ppm (m; 2H). Assim, estes dois últimos sinais foram relacionados aos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono C-7. Por sua vez, o sinal em 1,88 ppm (H-7) apresentou quatro correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ principais, sendo que, duas delas eram com os sinais em 1,20 ppm (m; 1H) e 1,54 ppm (ddd; $J = 4$ e 12,4 Hz; 1H). Isso levou-nos a atribuir estes dois últimos sinais, aos átomos de hidrogênio H-8. O sinal relativo ao hidrogênio olefínico H-4 (5,45 ppm) correlacionou-se com os sinais em: 1,70 ppm (m; 2H), 2,12 ppm (m; 1H), 2,16 ppm (m; 1H) e 2,22 ppm (ddl; $J = 4$ e 12,4 Hz; 1H). O sinal em 0,91 ppm, relativo ao grupo metila ligado ao átomo de carbono C-2, apresentou correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ com os sinais em: 1,10 ppm (H-11), 1,70 ppm (m; 2H), 2,12 ppm (m; 1H) e 2,16 ppm (m; 1H). Com base nestes dados, os multipletos em 1,70 ppm e 2,12 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-3. Quanto ao sinal em 2,16 ppm, por apresentar ainda correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ com os hidrogênio em 0,91 ppm (H-12) e 1,10 ppm (H-11), foi atribuído ao

Tabela XII - Algumas correlações entre $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ obtidas do espectro COSY /E-141/ de $(\pm)\text{-41}$.

$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}_n \times ^1\text{H}_n$
0,91	1,10	$\text{H}_{12} \times \text{H}_{11}$
	1,70	$\text{H}_{12} \times \text{H}_3$
	2,12	$\text{H}_{12} \times \text{H}_3$
	2,16	$\text{H}_{12} \times \text{H}_2$
	2,22	$\text{H}_{12} \times \text{H}_{8a}$
1,88	1,20	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,54	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,70	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,43	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
2,16	0,91	$\text{H}_2 \times \text{H}_{12}$
	1,10	$\text{H}_2 \times \text{H}_{11}$
	1,70	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	2,12	$\text{H}_2 \times \text{H}_3$
2,22	1,20	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,54	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,70	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_7$
	5,45	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_4$
3,43	1,70	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
	1,88	$\text{H}_6 \text{ e } \text{H}_7$
5,45	1,70	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,12	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,16	$\text{H}_4 \times \text{H}_2$
	2,22	$\text{H}_4 \times \text{H}_{8a}$

átomo de hidrogênio metínico H-2. Finalmente, o duplo-multipeto em 2,22 ppm foi relacionado ao átomo de hidrogênio H-8a.

A partir dos experimentos de diferença de NOE /E-142/, constatou-se que o átomo de hidrogênio H-8a e os grupos metilas, ligados aos átomos de carbono de C-1 e C-2 encontravam-se voltados para a face α da molécula de $(\pm)\text{-41}$, pois, ao irradiar na região de 2,22 ppm (H-8a), observou-se acréscimos nas absorções em

0,91 ppm (Me-12 axial; 1,7 %), 1,08 ppm (Me-14 axial; 2 %) e 1,10 ppm (Me-11 equatorial; 2 %) (Fig. 45).

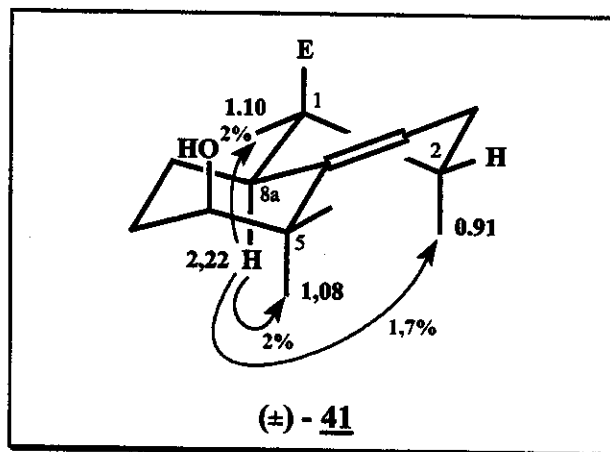
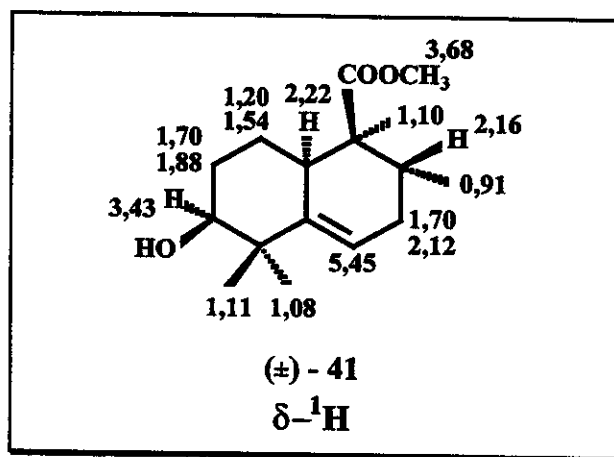


Fig. 45: Incrementos observados nos experimentos de diferença de NOE com o composto (±)-41.



O espectro de RMN- ^{13}C /E-143/ do composto (±)-41 apresentou 16 sinais.

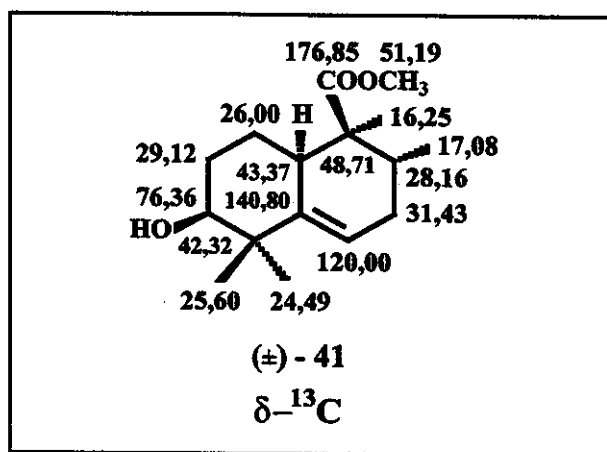
Com o auxílio do espectro DEPT /E-144/, foi possível atribuir os deslocamentos químicos dos seguintes átomos: C-4 (120,00 ppm; CH), C-4a (140,80 ppm; C_0), C-6 (76,36 ppm; CH), C-9 (176,85 ppm; C_0) e C-10 (51,19 ppm; CH_3).

Empregando os dados de correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$, obtidos a partir do espectro HETCOR /E-145/ e apresentados na tabela XIII, foi possível fazer as seguintes atribuições: C-2 (28,16 ppm; CH), C-3 (31,43 ppm; CH_2) C-7 (29,12 ppm; CH_2), C-8 (26,00 ppm; CH_2), C-8a (43,37 ppm; CH), C-11 (16,25 ppm; CH_3), C-12 (17,08 ppm; CH_3), C-13 (25,60 ppm; CH_3) e C-14 (24,49 ppm; CH_3).

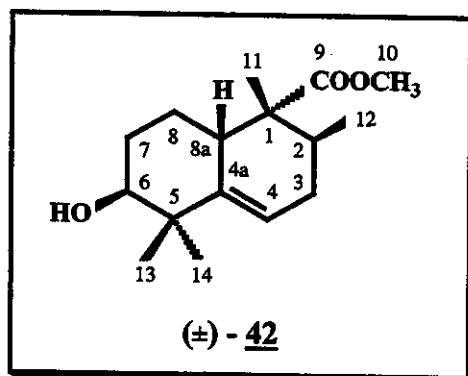
Tabela XIII: Correlações entre ^{13}C x ^1H observadas no espectro HETCOR/E-145/ de $(\pm)$ -41.

Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm) /tipo de C/	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)
12	17,08 /CH ₃ /	0,91
14	24,49 /CH ₃ /	1,08
11	16,25 /CH ₃ /	1,10
13	25,60 /CH ₃ /	1,11
8	26,00 /CH ₂ /	1,20 e 1,54
7	29,12 /CH ₂ /	1,70 e 1,88
3	31,43 /CH ₂ /	1,70 e 2,12
2	28,16 /CH/	2,16
8a	43,37 /CH/	2,22

Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono quaternários C-1 e C-5, foram atribuídos com base no poder do grupo carbometoxi de desproteger, em RMN, o átomo de carbono ao qual esteja ligado. Assim, o sinal em 48,71 ppm, o mais desprotegido, foi relacionado ao átomo de carbono C-1. Por exclusão, o sinal em 42,32 ppm foi relacionado ao átomo C-5.



VII.4 - COMPOSTO (±)-42: (±)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO



A caracterização do (±)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (42), $C_{16}H_{26}O_3$ (m.m. = 266,38), foi realizada com base nas análises dos dados espectroscópicos de IV, EM, RMN- 1H , RMN- ^{13}C e DR-X.

Seu espectro na região do infravermelho /E-146/ apresentou uma banda larga e centrada em 3355 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. As absorções na região de $2970\text{--}2837\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas aos estiramentos das ligações C-H dos grupos metila, metileno e metínico. A existência de ligação dupla carbono-carbono, na molécula de (±)-42, ficou evidente pela existência de absorções em 3054 cm^{-1} ($\nu =C-H$) e em 1664 cm^{-1} ($\nu C=C$). O dubleto intenso centrado em 1720 cm^{-1} indicou a existência de um grupo carbonila de éster ($\nu C=O$). As bandas na região entre $1455\text{--}1357\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas às deformações angulares das ligações C-H dos grupos metilas. As múltiplas bandas entre 1263 cm^{-1} e 1018 cm^{-1} foram relacionadas aos estiramentos das ligações C-O das funções éster e álcool (1112 cm^{-1}).

No espectro de massas /E-147/, foi observado o fragmento de m/z 266 (0,1 %), atribuído ao íon molecular (M^+). O pico de m/z 248 (16 %; M^+-18) foi relacionado ao fragmento resultante da perda de uma molécula de água, pelo íon molecular. O pico base de m/z 189 correspondeu ao íon resultante da perda sucessiva de uma molécula de água e de um grupo carbometoxi, pelo íon molecular.

Na figura 27 são mostradas as estruturas prováveis dos principais fragmentos presentes no espectro de $(\pm)$ -42.

No espectro de RMN- ^1H /E-148 e E-148a/ de $(\pm)$ -42, foram observados um multipeto em 5,43 ppm (1H) e um singeto em 3,68 ppm (3H), atribuídos, respectivamente, ao hidrogênio olefínico H-4 e aos átomos de hidrogênio metílicos do grupo carbometoxi. Os átomos de hidrogênio dos grupos metilas geminais, ligados ao átomo de carbono C-5, ressonaram em 0,97 ppm (3H) e 1,12 ppm (3H). O dubleto em 0,89 ppm (3H; $J = 6,2$ Hz) foi relacionado aos átomos de hidrogênio metílicos H-12. O singeto em 1,07 ppm (3H) foi atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo metila Me-11, geminal ao grupo carbometoxi. O hidrogênio carbinólico H-6 ressonou em 3,16 ppm (dd; $J = 4$ e 12,4 Hz). Pelos valores destas constantes de acoplamento ($J_{a,a} = 12,4$ Hz; $J_{a,e} = 4$ Hz), ficou evidente que o átomo de hidrogênio H-6 encontrava-se em posição axial.

Para atribuir os demais átomos de hidrogênio de $(\pm)$ -42, foi necessário analisar as correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, observadas no espectro COSY /E-149/ e apresentadas na tabela XIV.

As correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ existentes entre o duplo-dubleto em 3,16 ppm (H-6) e os sinais em 1,52 ppm (1H) e 1,82 ppm (1H) permitiram correlacionar estes dois últimos sinais com os átomos de hidrogênio H-7 axial e equatorial, respectivamente. Por sua vez, os sinais relativos a estes dois átomos hidrogênio H-7 correlacionavam-se com o multipeto em 1,28 ppm (2H). Assim, o sinal em 1,28 ppm foi atribuído aos dois átomos de hidrogênio, ligados ao carbono C-8. Observou-se ainda, que a ressonância relativa ao hidrogênio H-8 correlacionava-se apenas com três sinais, a saber: 1,52 ppm (H-7 axial), 1,82 ppm (H-7 equatorial) e 2,08 ppm (1H). Logo, concluiu-se, que este último sinal deveria ser atribuído ao átomo de hidrogênio H-8a. A atribuição de H-8a (2,08 ppm) foi confirmada, posteriormente, pela existência de correlação entre este sinal em 2,08 ppm e aquele em 5,43 ppm (H-4), indicando assim, que átomo de hidrogênio H-8a encontrava-se em posição alílica ao hidrogênio olefínico H-4.

Tabela XIV - Algumas correlações entre ^1H x ^1H obtidas do espectro COSY /E-149/ de ($\pm$)-42.

$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}_n \times ^1\text{H}_n$
1,28	1,52	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	1,82	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	2,08	$\text{H}_8 \times \text{H}_{8a}$
1,52	1,28	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,82	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,16	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
1,68	0,89	$\text{H}_3 \times \text{H}_{12}$
	2,05	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	2,13	$\text{H}_3 \times \text{H}_2$
	5,43	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
1,82	1,28	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,52	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,16	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
2,05	0,89	$\text{H}_3 \times \text{H}_{12}$
	1,68	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	2,13	$\text{H}_3 \times \text{H}_2$
	5,43	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
2,08	0,89	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_{12}$
	1,28	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,68	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_3$
	2,05	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_3$
	2,13	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_2$
	5,43	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_4$
2,13	0,89	$\text{H}_2 \times \text{H}_{12}$
	1,68	$\text{H}_2 \times \text{H}_3$
	2,05	$\text{H}_2 \times \text{H}_3$
3,16	1,52	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
	1,82	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
5,43	1,68	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,05	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,08	$\text{H}_4 \times \text{H}_2$

Aos átomos de hidrogênio axial e equatorial, ligados ao carbono C-3, foram atribuídos, respectivamente, os deslocamentos químicos de 1,68 ppm (1H) e 2,05 ppm (2H), considerando as correlações existentes entre estes sinais e aquele em 5,43 ppm (H-4).

Finalmente, o duplo-duplo-triplete em 2,13 ppm (1H) foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-2, devido às suas correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, com os sinais em 0,89 ppm (Me-12), 1,68 ppm (H-3 axial) e 2,05 ppm (H-3 equatorial). Estas correlações evidenciaram, ainda, que o grupo carbometoxi encontrava-se ligado na posição 1 da molécula de ($\pm$)-42.

A estereoquímica relativa entre o átomo de hidrogênio H-8a e o grupo carbometoxi foi obtida através da análise de difração de raio-X (Fig. 29).

A orientação α do grupo carbometoxi pôde ser evidenciada também, pela maior proteção, no espectro de RMN- ^1H /E-148/, do sinal relativo ao átomo de hidrogênio H-8a (2,08 ppm), quando comparado com o sinal relativo ao mesmo átomo do composto ($\pm$)-6 (2,82 ppm), onde ambos os substituintes ($-\text{COOCH}_3$ e H-8) encontravam-se com a orientação α .

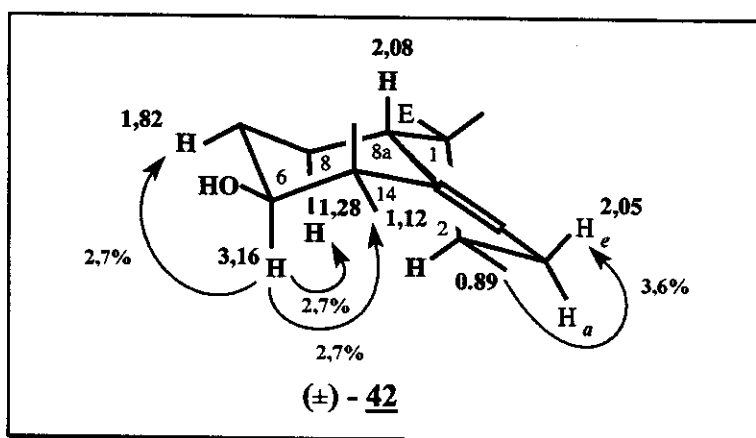
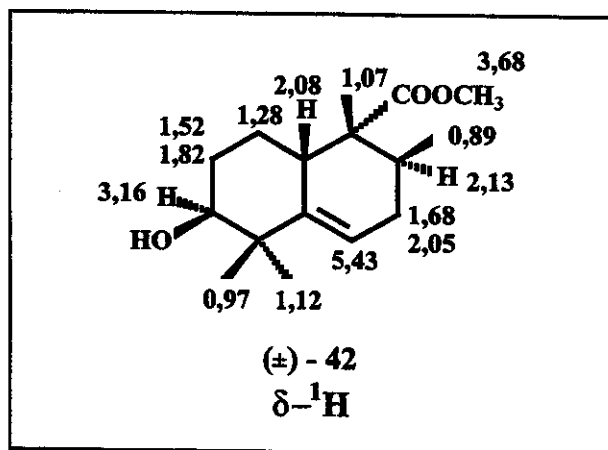


Fig. 46: Incrementos observados nos experimentos de diferença de NOE com o composto ($\pm$)-42.

Ao irradiar o grupo metila Me-12 (0,89 ppm), ligado ao átomo de carbono C-2, observou-se um acréscimo de 3,6 % na absorção em 2,05 ppm (H-3 equatorial) /E-150a/. Irradiando em 3,16 ppm (H-6 axial) houve um acréscimo de 2,7 % nas

absorções em 1,12 ppm (Me-14 equatorial), 1,28 ppm (H-8 axial) e 1,82 ppm (H-7 equatorial) /E-150b/, confirmando, mais uma vez, a stereoquímica mostrada na figura 46.



A partir dos espectros de RMN- ^{13}C /E-151/ e DEPT /E-152/ de (±)-42, foram atribuídos, com facilidade, os seguintes átomos de carbono: C-4 (117,38 ppm; CH), C-4a (143,24 ppm; C_0), C-6 (78,38 ppm; CH), C-9 (177,00 ppm; C_0) e C-10 (51,18 ppm; CH_3).

Com o auxílio do espectro HETCOR /E-153/ foi possível atribuir os deslocamentos químicos de mais alguns átomos: C-2 (27,67 ppm), C-3 (31,47 ppm), C-7 (31,20 ppm), C-8 (28,98 ppm), C-8a (43,58 ppm), C-11 (15,95 ppm), C-12 (17,17 ppm), C-13 (18,76 ppm) e C-14 (24,76 ppm) (tabela XVI).

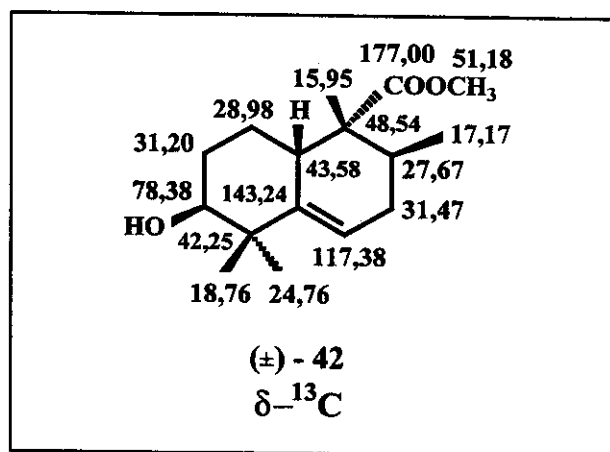
Finalmente, através das correlações a longa distância entre ^{13}C x ^1H obtidas do espectro COLOC /E-154/ e listadas na tabela XV, foram atribuídos os deslocamentos químicos dos átomos de carbono quaternários C-1 (48,54 ppm) e C-5 (42,25 ppm).

Tabela XV: Algumas correlações a longa distância entre ^{13}C x ^1H obtidas do espectro COLOC /E-154/ de (±)-42.

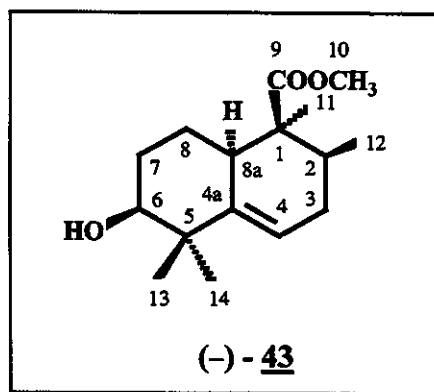
Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm) /Nº do H/
1	48,54	0,89 /H-12/ 1,07 /H-11/
5	42,25	0,97 /H-13/ 1,12 /H-14/

Tabela XVI: Correlações entre ^{13}C x ^1H obtidas do espectro HETCOR /E-153/ de ($\pm$)-42.

Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm) /tipo de C/	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)
12	17,17 /CH ₃ /	0,89
13	18,76 /CH ₃ /	0,97
11	15,95 /CH ₃ /	1,07
14	24,76 /CH ₃ /	1,12
8	28,98 /CH ₂ /	1,28
7	31,20 /CH ₂ /	1,52 e 1,82
3	31,47 /CH ₂ /	1,68 e 2,05
8a	43,58 /CH/	2,08
2	27,67 /CH/	2,13



VII.5 - COMPOSTO (-)-43: (1S,2S,6S,8aS)-(-)-1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRO-NAFTALENO



A caracterização do (1S,2S,6S,8aS)-(-)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetra-metil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (**43**), $C_{16}H_{26}O_3$ (m.m. = 266,38), foi obtida através das análises de IV, EM, RMN- 1H e RMN- ^{13}C .

O seu espectro na região do infravermelho /E-155/ apresentou uma banda larga, centrada em 3507 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. A presença de uma banda em 3047 cm^{-1} ($\nu =C-H$) indicou a existência na molécula de uma ligação dupla trissubstituída. As absorções na faixa de $2949 - 2800\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas aos estiramentos das ligações C-H, dos grupos metila, metileno e metino. A banda intensa em 1719 cm^{-1} ($\nu C=O$) foi relacionada à presença de um grupo carbonila de éster. As bandas na região entre $1458 - 1378\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas às deformações angulares das ligações C-H dos grupos metilas. As absorções entre $1236 - 1167\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas aos estiramentos das ligações C-O-C do grupo carbometoxi e aquela em 1120 cm^{-1} , ao estiramento da ligação C-O de um álcool secundário.

O espectro de massas /E-156/ do composto (-)-**43** apresentou um fragmento de m/z 266 (2 %), atribuído ao íon molecular (M^+). O pico de m/z 248 (9 %) foi relacionado ao fragmento resultante da perda de uma molécula de água, pelo íon molecular ($M^+ - 18$). As estruturas propostas para o pico base de m/z 119 e

para os demais fragmentos presentes no espectro de massas são mostradas na figura 27.

Pela análise do espectro de RMN- ^1H /E-157 e E-157a/ do composto (-)-43, observaram-se sinais em 0,93 ppm (d; $J = 6,8$ Hz; 3H), 3,45 ppm (sl; 1H), 3,64 ppm (s; 3H) e 5,64 ppm (sl; 1H), atribuídos aos átomos de hidrogênio ligados aos carbonos C-12, C-6, C-10 e C-4, respectivamente. Pelo aspecto largo do singlete em 3,45 ppm, ficou evidente que o hidrogênio carbinólico H-6, encontrava-se em posição equatorial. O singlete em 1,28 ppm (3H), por ser relativo a um grupo metila e se encontrar no espectro de RMN, em campo mais baixo, foi atribuído ao grupo metila Me-11, geminal ao grupo carbometoxi. Os sinais em 1,05 ppm (3H) e 1,17 ppm (3H) foram relacionados aos grupos metilas geminais, ligados ao átomo de carbono C-5.

Com os dados das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, obtidos a partir do espectro COSY/E-158/ e descritos na tabela XVII, foi possível atribuir os demais átomos de hidrogênio.

O sinal em 3,45 ppm (H-6) correlacionou-se com o multipeto em 1,73 ppm (1H) e com o triplo-duplo-dubeto em 1,90 ppm ($J = 2,2, 4,5$ e $13,6$ Hz; 1H). Portanto, estes dois últimos sinais foram relacionados, respectivamente, aos átomos de hidrogênio H-7 axial e equatorial.

Por sua vez, os átomos de hidrogênio H-7 correlacionaram-se entre si e com os sinais em 1,64 ppm (m; 2H) e 1,40 ppm (ddd; $J = 4,5$ e $13,6$ Hz; 1H). Assim, estes dois últimos sinais foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-8 axial (1,40 ppm) e equatorial (1,64 ppm).

O duplo-multipeto em 2,18 ppm ($J = 2,2$ e $13,6$ Hz; 1H) foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-8a, considerando as suas correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, com os sinais em 1,40 ppm (H-8 axial) e 1,64 ppm (H-8 equatorial). Como o multipeto em 2,01 ppm (2H) correlacionou-se com o singlete largo em 5,64 ppm (H-4), ele foi atribuído aos dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono C-3. O multipeto em

Tabela XVII: Algumas correlações entre ^1H x ^1H obtidas do espectro COSY/E-158/ de (-)-43.

$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}_n \times ^1\text{H}_n$
1,64	0,93	$\text{H}_2 \times \text{H}_{12}$
	1,28	$\text{H}_2 \times \text{H}_{11}$
	1,40	$\text{H}_8 \times \text{H}_8$
	1,73	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	1,90	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	2,01	$\text{H}_2 \times \text{H}_3$
	2,18	$\text{H}_8 \times \text{H}_{8a}$
1,40	1,64	$\text{H}_8 \times \text{H}_8$
	1,73	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	1,90	$\text{H}_8 \times \text{H}_7$
	2,18	$\text{H}_8 \times \text{H}_{8a}$
1,73	1,40	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,64	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,90	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,45	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
1,90	1,40	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,64	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,73	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,45	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
2,01	1,64	$\text{H}_3 \times \text{H}_2$
	5,64	$\text{H}_3 \text{ e } \text{H}_4$
2,18	1,40	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,64	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,73	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_7$
	5,64	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_4$
3,45	1,64	$\text{H}_6 \times \text{H}_8$
	1,73	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
	1,90	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
5,64	2,01	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,18	$\text{H}_4 \times \text{H}_{8a}$

1,64 ppm forneceu uma integração para dois átomos de hidrogênio. Um destes átomos já havia sido relacionado ao hidrogênio H-8. O outro foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-2, com base nas suas correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, com os sinais em 0,93 ppm (H-12), 1,28 ppm (H-11) e 2,01 ppm (H-3).

Com base na correlação observada entre os sinais 1,64 ppm (H-2) e 2,01 ppm (H-3), foi possível concluir ainda, que o grupo carbometoxi encontrava-se ligado na posição 1 do sistema bicíclico.

Embora, não conclusivos quanto a orientação do grupo carbometoxi, os experimentos de diferença de NOE /E-159/ mostraram que o hidrogênio H-8a (2,18 ppm) e o grupo metila Me-11, geminal ao grupo carbometoxi, deveriam estar voltados para a face α da molécula de (-)-43, pois, ao irradiar a região de 2,18 ppm (H-8a), observou-se acréscimos nas absorções em 1,05 ppm (Me-14 axial; 4,6 %), 1,28 ppm (Me-11 equatorial; 4,6 %), 1,64 ppm (H-2 axial e/ou H-8 equatorial; 2,8 %) e 1,73 ppm (H-7 axial; 2,8 %) (Fig. 47).

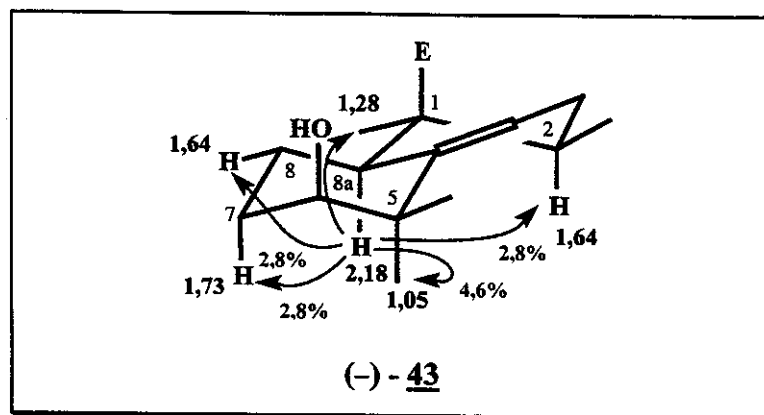
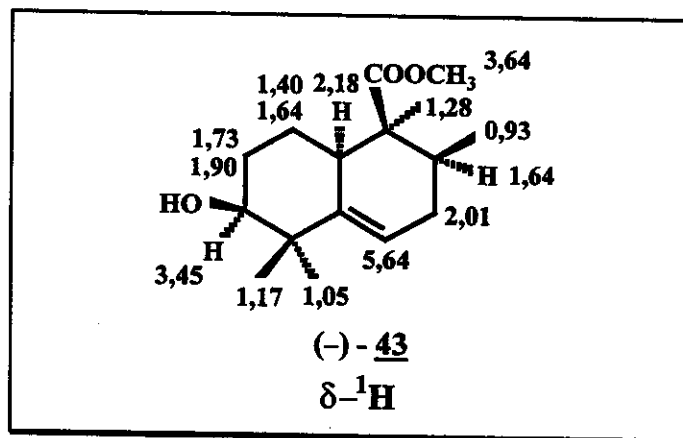


Fig. 47: Incrementos observados nos experimentos de diferença de NOE com o composto (-)-43.

Assim, a orientação β do grupo carbometoxi foi proposta com base no fato de que o átomo de hidrogênio H-8a, por se encontrar mais protegido (2,18 ppm), deveria estar em uma relação *trans* com o grupo carbometoxi, pois, nos compostos onde esta relação era *cis*, como no composto ($\pm$)-6, o átomo H-8a ressonava na região de 2,80 ppm.

A partir dos espectros de RMN- ^{13}C /E-160/ e DEPT /E-161/, foi possível atribuir com facilidade os átomos de carbono: C-4 (122,12 ppm; CH), C-4a



(139,94 ppm; C_o), C-6 (76,26 ppm; CH), C-9 (175,10 ppm; C_o) e C-10 (50,97 ppm; CH₃).

Com base nos dados obtidos a partir do espectro de HETCOR /E-162/ e mostrados na tabela XVIII, foram atribuídos os deslocamentos químicos dos seguintes átomos: C-2 (36,80 ppm; CH), C-3 (32,19 ppm; CH₂), C-7 (27,89 ppm; CH₂), C-8 (21,27 ppm; CH₂), C-8a (42,12 ppm; CH), C-11 (23,31 ppm; CH₃), C-12 (16,95 ppm; CH₃), C-13 (25,60 ppm; CH₃) e C-14 (27,39 ppm; CH₃).

Tabela XVIII: Correlações entre ^{13}C x ^1H obtidas do espectro HETCOR /E-162/ de (-)-43.

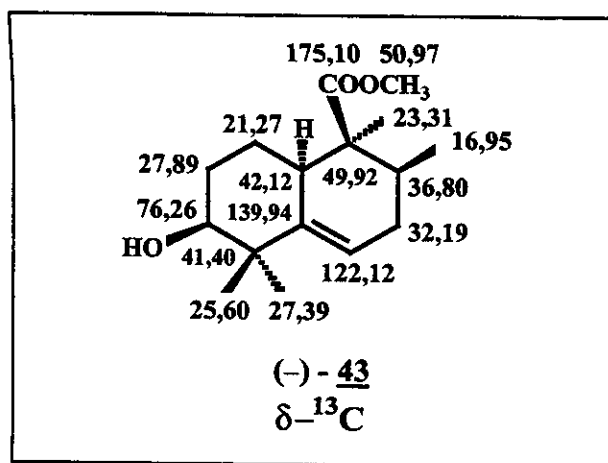
Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm) /tipo de C/	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)
12	16,95 /CH ₃ /	0,93
13	25,60 /CH ₃ /	1,17
14	27,39 /CH ₃ /	1,05
11	23,31 /CH ₃ /	1,28
8	21,27 /CH ₃ /	1,40 e 1,64
2	36,80 /CH/	1,64
7	27,89 /CH ₂ /	1,73 e 1,90
3	32,19 /CH ₂ /	2,01
8a	42,12 /CH/	2,18

Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono quaternários C-1 (49,92 ppm) e C-5 (41,40 ppm) foram atribuídos com base nos dados de correlação

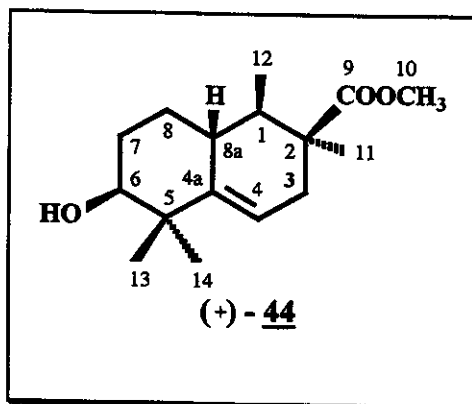
a longa distância entre $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$, obtidas do espectro COLOC /E-163/ e apresentadas na tabela XIX.

Tabela XIX: Algumas correlações a longa distância entre $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ obtidas do espectro COLOC /E-163/ de (-)-43.

Nº do C	$\delta - ^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm) /Nº do H/
1	49,92	0,93 /H-12/ 1,40 /H-8/
5	41,40	1,05 /H-13/ 1,17 /H-14/



VII.6 - COMPOSTO (+)-44: (1R,2S,6S,8aS)-(+)-2-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO



A estrutura do (1R,2S,6S,8aS)-(+)-2-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (44), $C_{16}H_{26}O_3$ (m.m. = 266,38), foi deduzida a partir das análises de IV, EM, RMN- 1H e RMN- ^{13}C .

O espectro na região do infravermelho /E-164/ de (+)-44 apresentou uma banda larga centrada em 3420 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação O-H de um grupo hidroxila de álcool. A banda de baixa intensidade em 3047 cm^{-1} ($\nu =C-H$) indicou a existência na molécula de (+)-44 de ligação dupla carbono-carbono. As bandas na região de $2968-2850\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídas aos estiramentos das ligações C-H dos grupos metila, metileno e metino. A absorção da carbonila de um grupo éster foi observada em 1726 cm^{-1} ($\nu C=O$). As bandas na região de $1458-1380\text{ cm}^{-1}$ foram relacionadas às deformações das ligações C-H dos grupos metilas. A absorção em 1256 cm^{-1} foi relacionada aos estiramentos das ligações C-O-C do grupo carbometoxi e a banda em 1108 cm^{-1} ao estiramento da ligação C-O de um álcool secundário.

No espectro de massas /E-165/ de (+)-44, o fragmento de m/z 266 (0,5 %) foi atribuído ao íon molecular (M^+). O pico de m/z 248 (14 %) foi relacionado ao fragmento resultante da perda de uma molécula de água pelo íon molecular (M^+-18). O pico base de m/z 189 foi relacionado ao fragmento originado do íon molecular, pelas perdas sucessivas, de um grupo carbometoxi e de uma molécula de água.

As estruturas propostas para os principais fragmentos observados no espectro massas /E – 165/ do composto (+)-44 são apresentadas na figura 48.

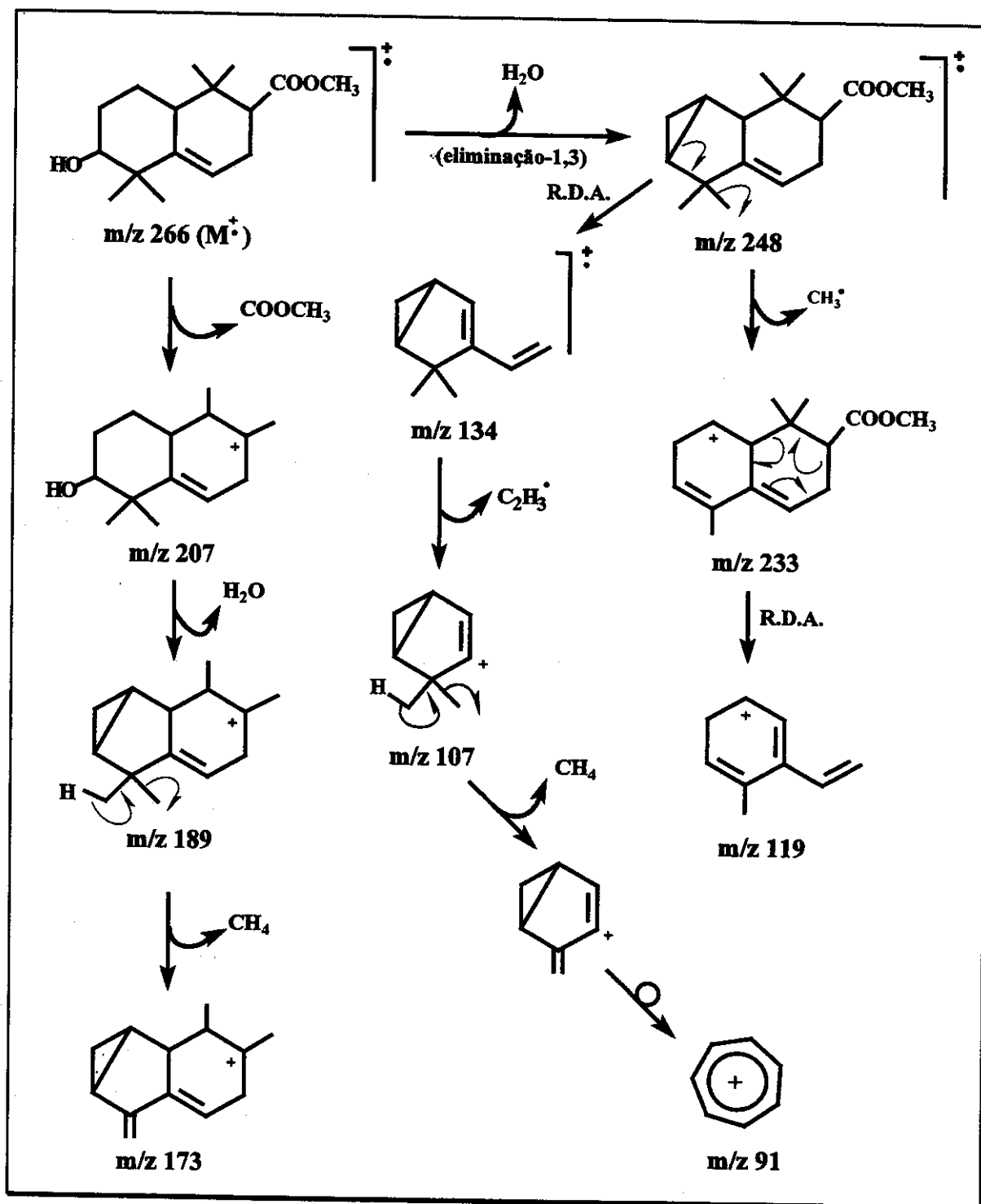


Fig. 48: Estruturas propostas para os principais fragmentos observados no espectro de massas de (+)-44.

Em seu espectro de RMN- ^1H /E-166, E-166a e E-166b/, foram observadas ressonâncias em 3,22 ppm (dd; $J = 4$ e 13 Hz; 1H), 3,67 ppm (s; 3H) e 5,45 ppm (qut; $J = 2,7$ Hz; 1H), que foram atribuídas aos átomos de hidrogênio H-6, H-10 e H-4, respectivamente. Pelos valores das constantes de acoplamento do sinal em 3,22 ppm ($J = 4$ e 13 Hz), ficou evidente que o hidrogênio carbinólico H-6 encontrava-se em posição axial. O dubleto em 0,82 ppm ($J = 6,9$ Hz; 3H) foi relacionado aos átomos de hidrogênio metílicos ligados ao carbono C-12.

Para uma correta atribuição dos demais átomos de hidrogênio, foi necessário, analisar as correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, obtidas do espectro COSY /E-167/ e mostradas na tabela XX.

O hidrogênio carbinólico H-6 (3,22 ppm) correlacionou com os multipletos em 1,66 ppm (1H) e 1,80 ppm (2H). Assim, estes sinais foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-7 axial (1,66 ppm) e equatorial (1,80 ppm). Por sua vez, estes dois multipletos correlacionavam-se entre si e com os multipletos em 1,16 ppm (1H) e 1,75 ppm (1H), que foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-8 axial e equatorial, respectivamente.

O duplo-multipeto em 2,73 ppm ($J = 13$ Hz; 1H) foi atribuído ao átomo de hidrogênio H-8a, devido as suas correlações com os sinais em 1,16 ppm (H-8) e 1,75 ppm (H-8). Como a configuração do átomo de hidrogênio H-6 era α -axial, levou-nos a concluir que o átomo de hidrogênio H-8a estaria, necessariamente, localizado na face β da molécula (Fig. 34).

Um dos átomos de hidrogênio que ressonava em 1,80 ppm (2H) e um outro em 2,30 ppm (dqut; $J = 2,7$ e 18 Hz; 1H) foram atribuídos, respectivamente, aos átomos de hidrogênio H-3 axial e equatorial, com base nas correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ entre estes sinais e o quintupeto em 5,45 ppm (H-4).

Os sinais em 1,10 ppm (s; 3H) e 1,86 ppm (m; 1H), por correlacionarem com os átomos de hidrogênio metílicos H-12 (0,82 ppm), foram atribuídos aos átomos de hidrogênio ligados aos carbonos C-11 e C-1, respectivamente.

Tabela XX: Algumas correlações entre ^1H x ^1H obtidas do espectro COSY /E-167/ de (+)-44.

$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta - ^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}_n \times ^1\text{H}_n$
0,82	1,10	$\text{H}_{12} \times \text{H}_{10}$
	1,86	$\text{H}_{12} \times \text{H}_1$
1,01	1,15	$\text{H}_{13} \times \text{H}_{14}$
1,10	0,82	$\text{H}_{11} \times \text{H}_{12}$
	1,80	$\text{H}_{11} \times \text{H}_3$
	1,86	$\text{H}_{11} \times \text{H}_1$
	3,67	$\text{H}_{11} \times \text{H}_{10}$
1,15	1,01	$\text{H}_{14} \times \text{H}_{13}$
1,66	1,16	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,75	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,80	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	3,22	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
1,80	1,10	$\text{H}_3 \times \text{H}_2$
	1,16	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	1,66	$\text{H}_7 \times \text{H}_7$
	1,75	$\text{H}_7 \times \text{H}_8$
	2,30	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	2,73	$\text{H}_7 \times \text{H}_{8a}$
	3,22	$\text{H}_7 \times \text{H}_6$
	5,45	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
1,86	0,82	$\text{H}_1 \times \text{H}_{12}$
	1,10	$\text{H}_1 \times \text{H}_{11}$
2,30	1,80	$\text{H}_3 \times \text{H}_3$
	5,45	$\text{H}_3 \times \text{H}_4$
2,73	1,16	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,75	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_8$
	1,80	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_7$
	1,86	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_1$
	5,45	$\text{H}_{8a} \times \text{H}_4$
3,22	1,66	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
	1,80	$\text{H}_6 \times \text{H}_7$
5,43	1,80	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,30	$\text{H}_4 \times \text{H}_3$
	2,73	$\text{H}_4 \times \text{H}_{8a}$

Finalmente, os sinais em 1,01 ppm (s; 3H) e 1,15 ppm (s; 3H) foram atribuídos aos grupos metilas geminais, ligados ao átomo de carbono C-5, pois correlacionavam-se entre si.

Com base nas correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ observadas entre a ressonância em 1,10 ppm (H-11) e os sinais em 1,80 ppm (H-3), 1,86 ppm (H-1) e 3,67 ppm (H-10) /E-167/, concluímos que os grupos carbometoxi e metila Me-11 encontravam-se na posição 2 do sistema bicíclico. Outra confirmação indireta da localização do grupo carbometoxi, residiu no fato de que o sinal relativo ao átomo de hidrogênio H-8a (2,73 ppm) deste composto, apresentou mais correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ no espectro COSY /E-167/, do que dos compostos anteriores. Isto indicou-nos a existência de um maior número de átomos de hidrogênio na vizinhança do átomo H-8a.

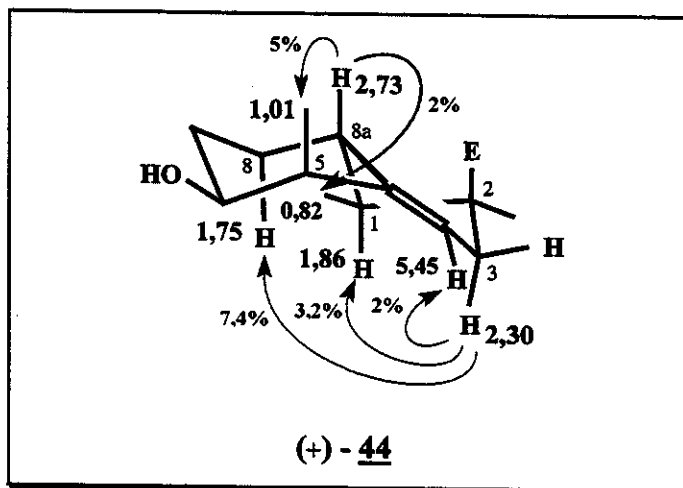


Fig. 49: Incrementos observados nos experimentos de diferença de NOE com o composto (+)-44.

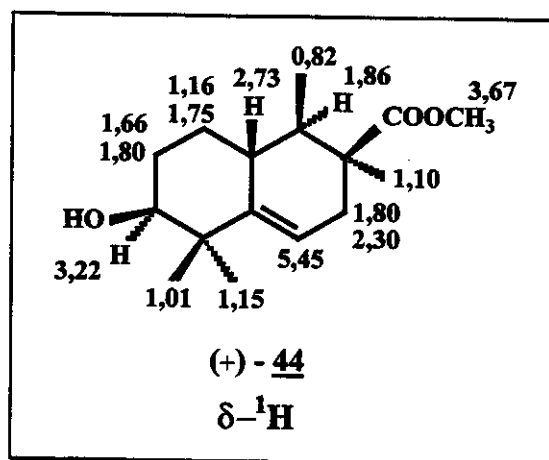
A partir dos experimentos de diferença de NOE, foi possível confirmar a orientação β -axial do hidrogênio H-8a (2,73 ppm) do composto (+)-44, pois, ao irradiar em 2,73 ppm, observou-se um acréscimo nas absorções em 0,82 ppm (Me-12 axial; 2 %), e 1,01 ppm (Me-13 axial; 5 %) /E-168b/. Irradiando a região correspondente à ressonância do hidrogênio H-3 axial (2,30 ppm), houve acréscimos na intensidade dos sinais em 1,75 ppm (H-8 axial; 7,4 %), 1,86 ppm (H-1 axial; 3,2 %) e 5,45 ppm (H-5; 2 %) /E-168a/ (Fig. 49).

Através da análise do espectro COSY /E-167/, não ficou claro se o duplo-multipeto, em 2,73 ppm (H-8a), correlacionava-se com o sinal em 1,80 ppm

(H-3 e H-7) ou com aquele em 1,86 ppm (H-1), já que, os mesmos apresentavam deslocamentos químicos muito próximos.

Entretanto, ao analisar o espectro HETCOR /E – 171/ observou-se que os dois átomos de hidrogênio H-3 (1,80 e 2,30 ppm) correlacionavam-se com o carbono C-3 e portanto, encontravam-se ligados a este átomo. Por outro lado, a constante de acoplamento de 13 Hz, entre os sinais em 2,73 ppm (H-8a) e 1,86 ppm (H-1), mostrou que existia uma relação diaxial entre os átomos de hidrogênio H-8a e H-1. Adicionalmente, foi observado que o átomo de hidrogênio H-1 (1,86 ppm) apresentou uma correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ no espectro COSY /E – 167/, com o grupo metila em 0,82 ppm (H-11).

Como no dienófilo usado 23, os grupos metila possuíam uma relação *trans* entre si, ficando então, determinada a configuração relativa do composto (+)-44, como sendo aquela indicada na estrutura abaixo. Por outro lado, como a configuração do átomo de carbono C-6 era *S*, ficou conhecida também, a configuração absoluta de todos os centros assimétricos da molécula (+)-44.



Dos sinais observados no espectro de RMN- ^{13}C /E – 169/ do composto (+)-44, cinco foram facilmente atribuídos aos respectivos átomos de carbono, com auxílio do espectro DEPT /E – 170/: 51,53 ppm (C-10; CH_3), 77,34 ppm (C-6; CH), 115,64 ppm (C-4; CH), 143,74 ppm (C-4a; C_o) e 177,62 ppm (C-9; C_o).

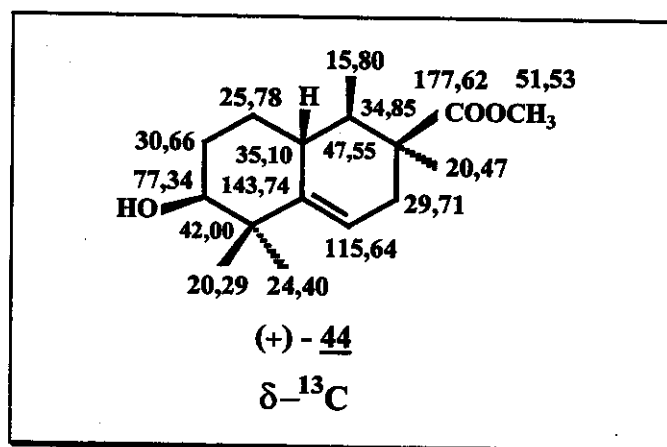
A partir das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$, obtidas do espectro HETCOR /E – 171/ e

listadas na tabela XXI, foi possível atribuir os deslocamentos químicos dos seguintes átomos de carbono: C-1 (34,85 ppm; CH), C-3 (29,71 ppm; CH₂), C-7 (30,66 ppm; CH₂), C-8 (25,78 ppm; CH₂), C-8a (35,10 ppm; CH), C-11 (20,47 ppm; CH₃), C-12 (15,80 ppm; CH₃), C-13 (20,29 ppm; CH₃) e C-14 (24,40 ppm; CH₃).

Com base, no poder de desproteção que o grupo carbometoxi induz ao átomo de carbono ao qual esteja ligado, foi possível atribuir os sinais relativos aos carbonos quaternários (C_o) desta molécula: 47,55 ppm (C-2) e 42,00 ppm (C-5).

Tabela XXI: Correlações entre ¹³C x ¹H obtidas do espectro HETCOR /E-171/ de (+)-44.

Nº do C	δ - ¹³ C (ppm) /tipo de C/	δ - ¹ H (ppm)
12	15,80 /CH ₃ /	0,82
13	20,29 /CH ₃ /	1,01
11	20,47 /CH ₃ /	1,10
14	24,40 /CH ₃ /	1,15
8	25,78 /CH ₂ /	1,16 e 1,75
7	30,66 /CH ₂ /	1,65 e 1,80
3	29,71 /CH ₂ /	1,80 e 2,30
1	34,85 /CH/	1,86
8a	35,10 /CH/	2,73



CAPÍTULO VIII

CONCLUSÕES

VIII - CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos durante a execução deste trabalho, podemos chegar às seguintes conclusões:

- Foi a primeira vez que empregou-se o sistema *t*-BuOK / *t*-BuOH / CH₃I na metilação da 2-metil-1,3-cicloexanodiona (11) obtendo-se exclusivamente, a 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12), com um rendimento de 82 %. Portanto, com rendimento superior ao das outras metodologias, citadas na literatura ¹⁴⁻¹⁷;
- As seqüências de reações originais que utilizamos para sintetizar os (1*S*)-(-)- e (1 *R,S*)-(±)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenóis (17 e 17a) mostraram-se de grande potencialidade sintética;
- Foram preparados e caracterizados espectroscopicamente seis derivados inéditos do biciclo[4.4.0]deceno, a saber: (±)-6, (±)-40, (±)-41, (±)-42, (-)-43 e (+)-44;
- A necessidade de empregar condições experimentais drásticas para preparar, via reação de Diels-Alder, os derivados sililados: 20 e/ou 21, e os não-sililados: (±)-6, (±)-40, (±)-41, (±)-42, (-)-43 (+)-44, 45/45a e 46/46a, do biciclo[4.4.0]deceno, demonstra que o grupo hidroxila homoalílico (sililado ou não) e o agrupamento *gem*-dimetila presentes nos dienos 16, (-)-17 e (±)-17a influenciam, decisivamente, nas velocidades destas reações e nos tipos de produtos de ciclo-adição formados;
- A utilização de reações de Diels-Alder, como metodologia para a obtenção dos produtos naturais 4 e 5, não é indicada, pois na reação entre o dieno

(-)-17 e o dienófilo 23, não foram obtidos produtos com a mesma configuração relativa daquelas biomoléculas;

- Detectou-se por CG/EM a formação de pequenas quantidades de derivados carboxi-indólicos do biciclo[4.4.0]decenos, quando o dieno (-)-17 reagiu com o dienófilo 28, sob as condições de 4 kbar e a 110°C, durante 7 dias. Estes resultados vieram reforçar a nossa hipótese de que o agrupamento *gem*-dimetila e o grupo hidroxila homoalílico, presentes no dieno (-)-17, exercem uma grande influência estereo-eletrônica sobre os dienófilos, principalmente quando estes são moléculas volumosas, como o composto 37;
- A alternativa de obter derivados carboxi-indólicos do biciclo[4.4.0]decenos a partir dos ésteres (±)-6, (±)-40, (±)-41 e (±)-42 não foi bem sucedida. A incapacidade de condensar um grupo indolila a estes bicíclis deve-se, provavelmente, ao elevado congestionamento espacial existente nas posições neopentílicas destas moléculas;
- Os biciclo[4.4.0]decenos (±)-6, (±)-40, (±)-41, (±)-42, (-)-43 e (+)-44 serão de grande utilidade como modelos na identificação espectroscópica e/ou na correção das estruturas já propostas, de produtos naturais que possuam este esqueleto básico.

CAPÍTULO IX

PARTE EXPERIMENTAL

IX - PARTE EXPERIMENTAL

IX.1-MATERIAIS E MÉTODOS:

- Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário, os reagentes e solventes foram submetidos aos métodos gerais de purificação, descritos na literatura ⁵³;
- Os procedimentos experimentais e os rendimentos das reações, aqui descritos, referem-se aos melhores resultados obtidos em laboratório;
- As reações sensíveis a umidade foram realizadas em atmosfera de argônio seco, utilizando vidrarias previamente secas em estufa a 180°C. A secagem do argônio foi obtida, passando o gás, inicialmente, por um condensador resfriado a -78°C e em seguida, através de cinco frascos de adsorção, conectados entre si, contendo: sílica gel ativada, cloreto de cálcio anidro, peneira molecular de 4 Å (4-8 mesh), pentóxido de fósforo e peneira molecular de 4 Å, respectivamente;
- As reações sob pressão de 4 kbar foram realizadas em um reator de aço de 10 mL de capacidade, da firma Nova Swiss, modelo 560-021. Para acondicionar as misturas reacionais foi usado um tubo de Teflon®, com tampa rosqueada, de 2,6 mL de capacidade. O reator foi colocado no interior de um banho de areia e este, aquecido sobre uma placa de aquecimento elétrica;
- As cromatografias de adsorção em camada delgada foram realizadas empregando como adsorvente uma mistura em partes iguais de sílica gel G e GF₂₅₄. O adsorvente (30 g) foi disperso em água destilada (60 mL). A suspensão agitada fortemente e em seguida, derramada, rapidamente, sobre placas de vidro

(5 x 20 cm), de maneira a formar uma camada de aproximadamente 0,25 mm de espessura. As placas, depois de secas a temperatura ambiente, eram ativadas em uma estufa a 110°C, no mínimo, por 1 hora;

- As cromatografias de adsorção em camada espessa preparativa, foram realizadas empregando como adsorvente uma mistura em partes iguais de sílica gel G e PF₂₅₄, distribuída em camada de 1 mm de espessura, sobre placas de vidro com as dimensões de 20 x 20 cm;
- A localização de um composto, sobre as placas de CCD e ou CCE, foi realizada empregando uma lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) e/ou pulverizando a superfície do adsorvente com uma mistura de *p*-anisaldeído (0,5 mL), ácido acético glacial (50 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1 mL)⁶⁷. Após a pulverização, as placas eram aquecidas sobre uma placa de aquecimento elétrica, até o aparecimento de manchas coloridas;
- As cromatografias em colunas foram realizadas utilizando sílica gel-60 (0,05 – 0,20 mm; 70–230 mesh). As dimensões das colunas de vidro e as quantidades de adsorventes utilizadas variavam de acordo com a quantidade de material cromatografado. A relação entre a quantidade da amostra e o adsorvente empregado variou de 1:30 até 1:50, respectivamente. As eluições dos compostos da coluna cromatográfica foram obtidas empregando solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. O controle de pureza das frações foi realizado através de CCD, sendo reunidas todas aquelas frações que apresentavam semelhanças;
- As separações por cromatografia líquida de alta eficiência preparativa foram realizadas em um cromatógrafo líquido da marca Waters, modelo 600E, acoplado a uma coluna semipreparativa de fase reversa, empacotada com μ -BondapakTM-C¹⁸ (300 x 7,8 mm). Para a detecção dos compostos eluídos da coluna foi empregado um detetor de índice de refração da Hewlett Packard,

modelo 1047A. O volume de amostra injetado foi da ordem de 50 μL e a velocidade do papel de 0,5 cm/min;

- Os compostos sintetizados foram purificados pelos métodos usuais (*i.e.*, cromatografia, cristalização, destilação etc.). Foram considerados puros os compostos que apresentavam um único pico por cromatografia em fase gasosa e/ou, um intervalo de ponto de fusão igual ou menor que 1°C , quando sólido; ou um ponto de ebulição constante, se líquido;
- Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho da firma Metler, modelo FP-52, com registrador automático de temperatura, acoplado a um microscópio de luz polarizada da firma Carl Zeiss. Os pontos de fusão não sofreram correções;
- As rotações ópticas foram determinadas a temperatura ambiente, em um polarímetro da marca Carl Zeiss, modelo Polamat A, com precisão de $0,005^\circ$. Para as medições, empregou-se uma lâmpada de vapor de mercúrio ($\lambda = 546 \text{ nm}$) e uma cela de vidro de 1 cm de espessura. As amostras foram solubilizadas em clorofórmio. Para calcular as rotações específicas $[\alpha]$, a 20°C , em relação ao comprimento de onda da raia D do sódio ($\lambda = 589 \text{ nm}$), foram utilizadas as seguintes equações:

$$\alpha'_z = \alpha_z^{20} [1 + 0,000143(t - 20)]$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_z^{20}}{1,17543 \cdot c \cdot l}$$

onde,

α'_z = rotação óptica lida no aparelho, a uma temperatura "t" qualquer e no comprimento de onda de 546 nm;

α_z^{20} = rotação óptica corrigida para a temperatura de 20°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = rotação específica a 20°C , em relação ao comprimento de onda de 589 nm;

c = concentração da amostra em g/mL;

l = comprimento da cela em decímetros.

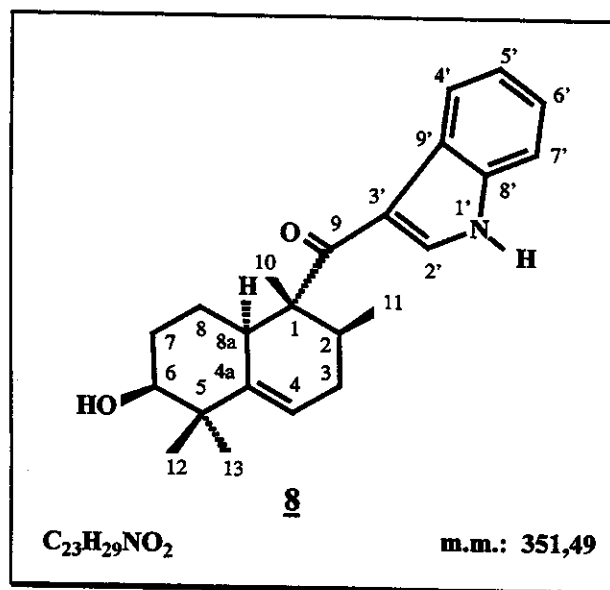
- Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 1600-FTIR, com transformada de Fourier. As amostras sólidas foram examinadas em pastilhas de KBr e as líquidas, em forma de filme, entre lâminas de NaCl. As absorções foram expressas em número de onda (cm^{-1}), utilizando como referência interna a absorção em 1601 cm^{-1} do poliestireno;
- As análises por espectrometria de massas das amostras sólidas foram obtidas a 70 eV, em um espectrofotômetro da firma Varian, modelo MAT 311-A. As amostras líquidas foram analisadas por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, utilizando um cromatógrafo a gás da marca Hewlett Packard (modelo HP-MSD 5890 – série II), acoplado a um detetor de massas do mesmo fabricante (modelo HP-MSD 5970), operado a 70 eV. O cromatógrafo a gás era equipado com colunas capilares de sílica fundida dos tipos DB-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), da firma J. & W. Scientific, ou HP-Ultra-1 (25 m x 0,2 mm x 0,33 μm) da Hewlett Packard. Como gás de arraste foi empregado o hélio. As injeções das amostras foram da ordem de 1 μL da sua solução em acetato de etila. O programa de temperatura empregado foi o seguinte: temperatura inicial = 70°C (1 min.) $\Rightarrow 15^{\circ}\text{C}/\text{min.} \Rightarrow$ temperatura final = 290°C (15 min.), com as temperaturas do injetor e do detetor em 210°C e 290°C , respectivamente;
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram obtidos a temperatura ambiente, nas frequências de 300 MHz ou de 499,88 MHz, empregando os espectrômetros das firmas: Bruker (modelo AC-300P) e Varian (modelos: Gemini-300 e Inova-500). Os deslocamentos químicos foram fornecidos em partes por milhão, utilizando como referência interna o tetrametilsilano ($\delta = 0 \text{ ppm}$). As constantes de acoplamento foram fornecidas em Hertz. Para as atribuições das multiplicidades dos sinais nos espectros recorreu-se, quando necessário, às expansões dos mesmos;

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 foram obtidos a temperatura ambiente, nas frequências de 75,46 MHz ou de 125,69 MHz, empregando os espectrômetros das firmas: Bruker (modelo AC-300P) e Varian (modelos: Gemini-300 e Inova-500). Os deslocamentos químicos foram fornecidos em partes por milhão, utilizando o tetrametilsilano ($\delta = 0$ ppm) como referência interna. A interpretação dos dados foi realizada com o auxílio dos espectros obtidos pela técnica DEPT a 135° e 90° , onde: CH_3/CH = sinais positivos, CH_2 = sinal negativo e C_o (quaternário) = sinal de intensidade zero. Em alguns casos, para se atribuir corretamente os sinais de RMN- ^{13}C e ou de RMN- ^1H , foi necessário empregar técnicas bidimensionais, tais como: COLOC, COSY, HECTOR, NOE etc.;
- As análises elementares foram realizadas em um analisador elementar para carbono, hidrogênio e nitrogênio, da firma Perkin-Elmer, modelo 2400-CHN;
- As análises de difração de raio-X foram realizadas no Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Campus de São Carlos, empregando um difratômetro automático da firma Enraf-Nonius, modelo CAD-4.

IX.2-PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS:

IX.2.1 - PREPARAÇÃO DO DIASTEREOISÔMERO ($\pm$)-6 DO 1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO, veja item IX.2.31.

IX.2.2 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO (1R,2S,6S,8aS)-1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (8):



• **Reação de ciclo-adição em CH_2Cl_2 /4 kbar:**

Uma solução de 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) (0,04 g; 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL) foi adicionada a uma solução de (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,03 g; 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL). Esta mistura foi transferida para um tubo de Teflon[®] de 2,6 mL de capacidade e com tampa rosqueada. A seguir, completou-se o volume do frasco com CH_2Cl_2 seco (~0,5 mL).

O frasco foi fechado, cuidadosamente, para evitar a formação de bolhas de ar e colocado no interior de um reator para reações sob pressão. A mistura reacional foi mantida sob 4 kbar e a 110°C, por 7 dias.

Após este período, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi analisado por CG/EM e mostrou ser constituído apenas pelos reagentes de partida (–)-17 e 28.

• ***Reação de ciclo-adição em CH₃OH/4 kbar:***

Uma solução de 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) (0,04 g; 0,2 mmol) em CH₃OH seco (1 mL) foi adicionada ao (1S)-(–)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,03 g; 0,2 mmol), dissolvido em CH₃OH seco (1 mL). A mistura foi transferida para um tubo de Teflon® e em seguida adicionou-se mais CH₃OH seco, até enchê-lo completamente (~0,5 mL). O frasco foi fechado e mantido durante 7 dias, sob pressão de 4 kbar e a temperatura de 120°C.

Após este período, o meio reacional foi analisado por CG/EM, sendo detectados apenas os reagentes de partida (–)-17 e 28.

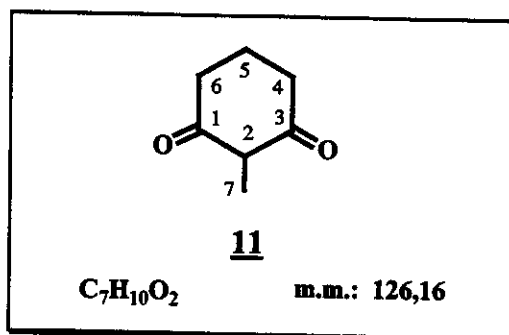
• ***Reação de ciclo-adição em H₂O:***

Uma mistura de 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) (0,25 g; 1,25 mmol), (1S)-(–)-2,2-dimetil-3-vinil-cicloexenol (17) (0,171 g; 1,12 mmol) e água destilada (18 mL) foi fortemente agitada, a temperatura ambiente, por 24 horas^{55, 56}. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 1:1, v/v).

Como não fora observado nenhum tipo de modificação no meio reacional, a mistura foi mantida por mais 24 horas, a 70°C e sob forte agitação. Em seguida, adicionou-se ao meio reacional uma solução saturada de NaCl (25 mL) e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (5 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro.

O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi analisado por CG/EM, sendo detectados apenas os reagentes de partida (-)-17 e 28.

IX.2.3-PREPARAÇÃO DA 2-METIL-1,3-CICLOEXANODIONA (11):



A 1,3-cicloexanodiona (10) (5 g; 44,6 mmoles) foi dissolvida em uma solução aquosa de NaOH a 18 % (10 mL; 45 mmoles) e em seguida, acrescentou-se dioxano (5 mL) e iodeto de metila (3 mL; 6,84 g; 48,2 mmoles). A mistura foi mantida sob agitação e a 60°C, por 14 horas. Após 7 horas de aquecimento, adicionou-se uma nova porção de iodeto de metila (0,5 mL; 1,14 g; 8,0 mmoles)¹⁰.

Ao término da reação, o dioxano e o excesso de iodeto de metila foram evaporados a pressão reduzida. O líquido residual foi resfriado a 0°C até cristalizar. Os cristais foram separados por filtração, lavados com água gelada (4 x 10 mL) e em seguida, colocados para secar em uma estufa a 110°C.

Após secar, o sólido (2,37 g) foi recristalizado em etanol a 95 % (10 mL), obtendo-se a 2-metil-1,3-cicloexanodiona (11) (2,03 g; 36 % de rendimento), na forma de cristais aciculares de cor palha.

pf: 205-206°C (com decomposição) [lit.¹⁰: 206-208°C (com decomposição)].

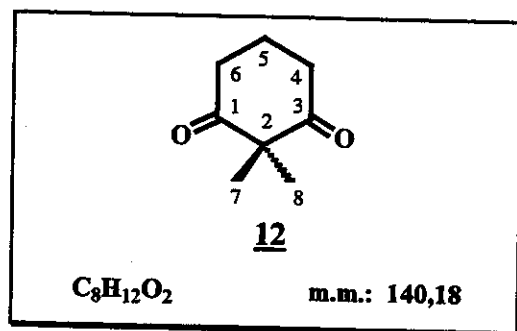
IV (pastilha), ν máx. (cm^{-1}): 3500-2000, 2944, 1574, 1416, 1366 e 1265; /E-01/.

RMN-¹H (300 MHz; CD_3OD), δ (ppm): 1,63 (s; 3H; H-7), 1,90 (qut; $J=6,6$ Hz; 2H; H-5), 2,38 (t; $J=6,6$ Hz; 4H, H-4 e H-6) e 4,94 (sl; 1H; O-H); /E-02/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CD_3OD), δ (ppm): 7,13 (CH_3 ; C-7), 21,97 (CH_2 ; C-5), 33,64 (CH_2 ; C-4 e C-6) e 111,90 (CH ; C-2); /E-03 e E-04/.

Depois de separar os cristais do composto 11 por filtração, extraiu-se as águas-mães com éter etílico (5 x 20 mL). A fase etérea foi lavada com água destilada e seca com Na_2SO_4 anidro. Após a evaporação do solvente, o líquido residual foi destilado a pressão reduzida em um destilador horizontal, do tipo "kugelrohr". Obteve-se um líquido incolor com propriedades físicas e espectroscópicas idênticas as da 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12) (1,3 g; 20 % de rendimento).

IX.2.4 - PREPARAÇÃO DA 2,2-DIMETIL-1,3-CICLOEXANODIONA (12):



- *Procedimento com $(\text{CH}_3)_3\text{COK}/\text{CH}_3\text{I}$:*

Sob atmosfera inerte e agitação constante, acrescentou-se, lentamente, pequenas porções de potássio (1,37 g; 0,035 at.g.), ao *t*-butanol seco (70 mL). Após a dissolução total do metal, adicionou-se a 2-metil-1,3-cicloexanodiona (11) (3,09 g; 24,5 mmol). A suspensão formada foi deixada sob agitação e a temperatura ambiente, por 30 minutos. Depois, adicionou-se iodeto de metila (3,48 g; 1,5 mL; 24,5 mmol) e manteve-se a mistura, sob as mesmas condições, por mais 1 hora. A seguir, o meio reacional foi mantido sob aquecimento brando (40-50°C) e agitação constante, por 3 dias ou até que a quantidade de sólido em suspensão não mais se reduzisse. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, v/v).

Ao término da reação, evaporou-se, a pressão reduzida, o máximo possível de *t*-butanol. Ao resíduo foi acrescentada água destilada gelada (40 mL) e a mistura extraída com CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 30 mL), NaCl (3 x 30 mL) e depois, seca com Na_2SO_4 anidro.

O líquido residual obtido após a evaporação do solvente foi destilado a pressão reduzida (4 mmHg), empregando um aparelho de destilação horizontal, do tipo "kugelrohr". A 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12) (2,81 g; 82 % de rendimento) foi destilada, como um líquido incolor, que solidificou ao ser resfriado. O sólido foi recristalizado em uma mistura de hexano (10 mL)/ CH_2Cl_2 (2 gotas), obtendo-se cristais aciculares incolores.

pf: 34,5-35,5°C [lit. ^{14,15}: 38-39°C].

pe: 89°C / 3,8 mmHg [lit. ¹⁷: 92-97°C / 4 mmHg].

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 2981-2867, 1728, 1697, 1464, 1381, 1316, 1133 e 1029; /E-05/.

EM, m/z (%): 140 (M^+ ; 34), 112 (2), 111 (2), 97 (82), 70 (64), 55 (62) e 42 (100); /E-06/.

RMN-¹H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 1,23 (s; 6H; H-7 e H-8), 1,93 (qut; $J = 6,7$ Hz; 2H; H-5) e 2,60 (t; $J = 6,7$ Hz; 4H; H-4 e H-6); /E-07/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): 17,83 (CH_2 ; C-5), 21,88 (CH_3 ; C-7 e C-8), 36,80 (CH_2 ; C-4 e C-6), 60,92 (C_o ; C-2) e 207,40 (C_o ; C-1 e C-3); /E-08 e E-09/.

AE para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$: C - 68,54 % (calculado: 68,48 %) e H - 8,63 % (calculado: 8,63 %).

• *Procedimento com $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{I}$:*

Uma porção de sódio (0,13 g; 0,0056 at.g.) foi adicionada em metanol seco (10 mL). Após completa dissolução do metal, acrescentou-se a 2-metil-1,3-

cicloexanodiona (12) (0,631 g; 5,0 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente, por 1 hora. Em seguida, adicionou-se um excesso de iodeto de metila (1,0 mL; 2,28 mmol) e a mistura foi deixada, sob agitação e refluxo, por 12 horas¹⁴. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, v/v).

Evaporou-se, a pressão reduzida, o máximo possível de metanol do meio reacional. Ao resíduo foi adicionada água destilada (50 mL) e a mistura tratada como no procedimento anterior. Após purificação por destilação a pressão reduzida, em um aparelho do tipo "kugelrohr", obteve-se a 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12) (0,028 g; 4 % de rendimento).

• ***Procedimento com Triton[®]B/CH₃I/ampola:***

A uma solução de 2-metil-1,3-cicloexanodiona (11) (1,5 g; 11,9 mol), em metanol seco (25 mL), foi adicionada uma solução metanólica de hidróxido de N-benziltrimetilamônio a 40 % (Triton[®] B; 5,45 mL; 2 g; 12 mmol). Em seguida, acrescentou-se iodeto de metila (1,7 g; 0,75 mL; 12 mmol). A mistura foi fechada em uma ampola de vidro e mantida a 70°C, por 18 horas¹⁵.

A seguir, evaporou-se o máximo possível de metanol da mistura reacional. Ao resíduo foi adicionada água destilada (50 mL) e a mistura processada como no procedimento anterior.

Após a evaporação do solvente, obteve-se um resíduo (1,87 g), que ao ser analisado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, v/v) mostrou ser uma mistura complexa de compostos, de difícil separação.

• ***Procedimento com Triton[®]B/CH₃I/refluxo:***

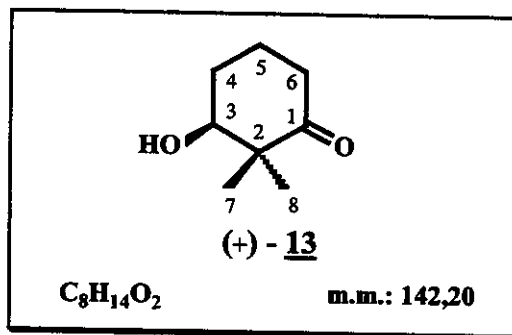
A uma solução de 2-metil-1,3-cicloexanodiona (11) (1 g; 7,93 mmol), em metanol seco (10 mL), adicionou-se uma solução metanólica de hidróxido de N-benziltrimetilamônio a 40 % (Triton[®] B; 3,64 mL; 1,34 g; 8,0 mmol). Após 20 minutos, sob agitação, foi acrescentado, em porções, iodeto de metila (1,37 g;

0,6 mL; 9,65 mmol). Em seguida, a mistura foi mantida sob refluxo por 20 horas^{16, 17}.

Depois deste período, evaporou-se o máximo possível de metanol. O resíduo obtido foi agitado por 30 minutos, com uma mistura de HCl concentrado (3,5 mL; 64,18 mmol) e gelo picado (3,5 g), com o objetivo de decompor o produto O-alquilado, que porventura tivesse sido formado. Depois de filtrada, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (4 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas de Na₂S₂O₃ a 5 % (4 x 25 mL), NaHCO₃ (solução saturada; 4 x 25 mL), NaCl (solução saturada; 3 x 25 mL). Depois de seca, com NaSO₄ anidro, o solvente foi evaporado a pressão reduzida.

O resíduo obtido (0,78 g) foi analisado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 7:3, v/v) e mostrou ser uma mistura complexa de compostos, de difícil separação.

IX.2.5 - PREPARAÇÃO DA (3S)-(+)-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL-CICLO-EXANONA (13):



Em um balão tritubulado de 3 litros de capacidade, equipado com agitador mecânico, termômetro e tampa esmerilhada, foi colocada uma solução de sacarose (75 g) em água filtrada (500 mL). A seguir, adicionou-se uma dispersão de leveduras frescas (fermento de padaria da marca Itaquara®; 135 g) em água filtrada (150 mL). A mistura foi deixada, sob agitação e a temperatura ambiente, até que ocorresse um abundante desprendimento de CO₂ (~ 30-40 minutos).

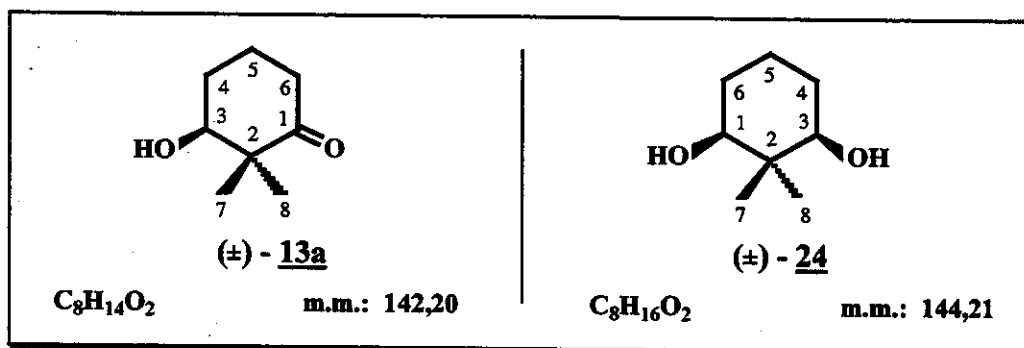
Então, acrescentou-se a 2,2-dimetil-1,3-cicloexanodiona (12) (2,4 g: 17,12 mmol), dissolvida em etanol (1 mL). A mistura foi agitada, vigorosamente, durante 3-4 dias, a 30°C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 4:6, v/v). Com intervalos de 24 horas, foram acrescentadas ao meio reacional, mais duas porções de leveduras (120 g), suspensas em solução aquosa de sacarose a 50 % (150 mL)^{17,21}.

Ao término da reação, saturou-se o meio reacional com NaCl sólido e transferiu-se a mistura para um extrator contínuo líquido/líquido. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂, por um período de 2 a 3 dias. A fase orgânica, depois de seca, com NaSO₄ anidro, foi evaporada a pressão reduzida.

O líquido residual (4,1 g), obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (100 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila a 12 %, obteve-se um líquido incolor e viscoso identificado como o (3*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13) (1,73 g; 72 % de rendimento).

$[\alpha]_D^{20} + 23,9^\circ$ (CHCl₃; *c.* 2,87; *ee* 97 %) {lit.^{17,22}: $[\alpha]_D^{21} + 23,0^\circ$ (CHCl₃; *c.* 2,0; *ee* 96,0–98,8 % e $[\alpha]_D^{24} + 24,3^\circ$ (CHCl₃; *c.* 1,03; *ee* 98,8 %)}.

IX.2.6- PREPARAÇÃO DA (3*R,S*)-(±)-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL-CICLOEXANONA (13a) E DO 2,2-DIMETIL-1,3-*cis*-CICLOEXANODIOL (24):



A uma solução de 2,2-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (12) (3,5 g; 25 mmol), em metanol (25 mL), foi adicionado o NaBH₄ (0,236 g; 6,24 mmol), lentamente e em pequenas porções. A mistura foi mantida sob agitação e a -10°C, até que todo o composto 12 fosse consumido. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 7:3, v/v).

Para decompor o excesso de agente redutor, foram adicionadas ao meio reacional, algumas gotas de solução aquosa de HCl a 1 M. Em seguida, evaporou-se o máximo possível do metanol e ao resíduo foi adicionada uma solução aquosa saturada de NaCl (30 mL). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e seca com Na₂SO₄ anidro.

O resíduo obtido (3,21 g), após a evaporação do solvente, foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel (40 g). Eluindo-se a coluna com uma mistura de hexano / acetato de etila a 12 %, obteve-se o (3*R,S*)-(±)-3-hidroxi-2,2-dimetil-ciclohexanona (13a) (2,63 g; 74 % de rendimento), como um líquido incolor e viscoso.

Para a obtenção de uma amostra analítica, este líquido foi repurificado por destilação fracionada a pressão reduzida.

pe: 96-97°C / 2,8 mmHg [lit.^{17, 21}: 85-87°C / 3,7 mmHg].

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm⁻¹): 3454, 2943-2874, 1705 1452, 1382 e 1056; /E - 10/.

EM, m/z (%): 142 (M⁺; 14), 124 (15), 98 (50), 82 (100), 71 (65), 67 (56), 43 (52), 41 (28) e 40 (45); /E - 11/.

R.M.N.-¹H (300 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 1,13 (s; 3H; H-8), 1,17 (s; 3H; H-7), 1,67 (m; 1H; H-5), 1,84 (m; 1H; H-4), 2,03 (m; 2H; H-5), 2,08 (m; 1H; H-4), 2,31 (sl; 1H; -OH), 2,40 (m; 2H; H-6) e 3,70 (dd; J = 3 e 7 Hz; 1H; H-3); /E - 12 e E - 12a/.

R.M.N.-¹³C (75,46 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 19,58 (CH₃; C-7), 20,61 (CH₂; C-5), 22,75 (CH₃; C-8), 28,92 (CH₂; C-4), 37,24 (CH₂; C-6), 51,28 (C_o; C-2),

77,76 (CH; C-3) e 215,45 (C_o; C-1); /E-13 e E-14/.

AE para C₈H₁₄O₂: C - 67,44 % (calculado: 67,57 %) e H - 10,07 % (calculado: 9,92 %).

Com uma mistura de hexano/acetato de etila a 16 % (v/v), eluiu-se da coluna cromatográfica o (±)-2,2-dimetil-1,3-*cis*-cicloexanodiol (24) (0,152 g; 4 % de rendimento), na forma de cristais incolores.

pf: 110,7-111,3°C (CHCl₃/hexano).

IV (pastilha), ν_{máx.} (cm⁻¹): 3372, 2966-2862, 1461, 1447, 1362, 1306, 1074, 1015 e 984; /E-58/.

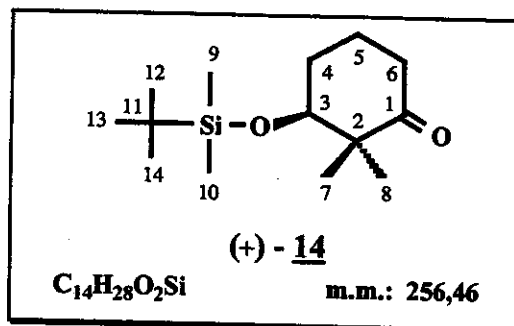
EM, m/z (%): 126 (M⁺; 3), 108 (3), 83 (14), 82 (100), 69 (15), 67 (22), 57 (25), 55 (22), 43 (34) e 41 (31); /E-59/.

RMN-¹H (499,88 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 1,00 (s; 3H; H-8), 1,02 (s; 3H; H-7), 1,34 (dtd; *J* = 4,2, 8,2 e 13,2 Hz; 1H; H-5 axial), 1,55 (dtd; *J* = 4,2, 8,2 e 13,2 Hz; 2H; H-4 e H-6 axiais), 1,77 (m; 2H; H-4 e H-6 equatoriais), 1,82 (m; 1H; H-5 equatorial), 2,24 (sl; 2H; -OH) e 3,41 (ddl; *J* = 3,5 e 7,7 Hz; 2H; H-1 e H-3); /E-60 e E-60a/.

RMN-¹³C (125,69 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 17,10 (CH₂; C-5), 17,25 (CH₃; C-8), 24,58 (CH₃; C-7), 29,35 (CH₂; C-4 e C-6), 39,74 (C_o; C-2) e 76,28 (CH; C-1 e C-3); /E-62, E-62a e E-63/.

AE para C₈H₁₆O₂: C - 66,50 % (calculado: 66,63 %) e H - 11,09 % (calculado: 11,18 %).

IX.2.7 - PREPARAÇÃO DA (3*S*)-(+)-3-*t*-BUTILDIMETILSILOXI-2,2-DIMETIL-CICLOEXANONA (14):



A uma solução da (3*S*)-(+)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13) (1 g; em DMF seca (20 mL), foi adicionado, sob agitação, imidazol (1,42 g; 20,83 mmol). Após completa dissolução deste reagente, acrescentou-se a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, o cloreto de *t*-butil-dimetilsilano (1,56 g; 10,35 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação e a 50-60°C, por 48 horas⁸. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, v/v).

Ao meio reacional foi adicionada uma mistura de água e gelo (50 g; 1:1, m/m) e a mistura extraída com CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). A fase orgânica, após ser lavada com uma mistura de soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3/NaCl$ (1:1, v/v; 5 x 20 mL) foi seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo (2 g), obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (40 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila a 0,5 %, obteve-se a (3*S*)-(+)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2,2-dimetil-cicloexanona (14) (1,62 g; 90 % de rendimento), na forma de um líquido incolor. Para obter uma amostra analítica de (+)-14, o líquido foi repurificado por destilação fracionada a pressão reduzida.

pe: 115-116°C/3 mmHg [lit.⁸: 91-94°C/1,5 mmHg].

$[\alpha]_D^{20} + 21,46^\circ$ ($CHCl_3$; c. 2,61) [lit.⁸: $+ 22,1^\circ$ ($CHCl_3$; c. 1,47)].

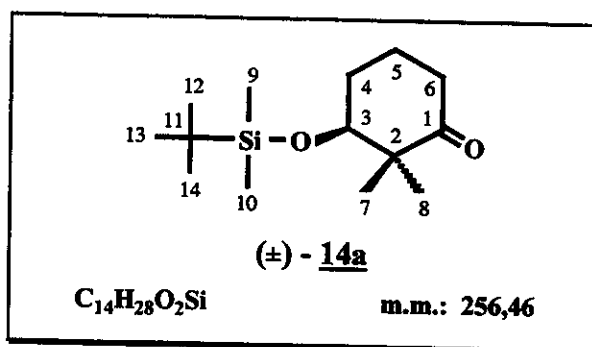
IV (filme), $\nu_{\max.}$ (cm^{-1}): 2953-2857, 1710, 1472, 1385, 1362, 1255, 1082, 868, 834 e 775; $\epsilon - 16$.

EM, m/z (%): 256 (M^+ ; 0,3), 241 (1), 199 (79), 171 (13), 143 (17), 141 (28), 128 (18), 115 (82), 107 (15), 75 (100), 73 (38), 69 (20), 59 (12), 55 (11) e 41 (13); /E-17/.

RMN- ^1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 0,05 (s; 6H; H-9 e H-10), 0,90 (s; 9H; H-12, H-13 e H-14), 1,03 (s; 3H; H-8), 1,07 (s; 3H; H-7), 1,60 (m; 1H; H-5), 1,75 (m; 1H; H-4), 1,90 (m; 1H; H-5), 2,00 (m; 1H; H-4), 2,30 (m; 2H; H-6) e 3,62 (dd; $J = 3$ e 7,6 Hz; 1H; H-3); /E-18/.

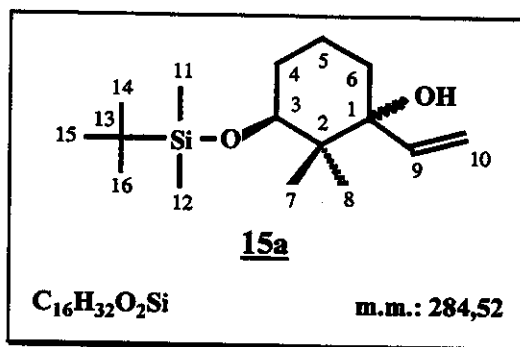
RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): -4,82 (CH_3 ; C-10), -4,08 (CH_3 ; C-9), 18,19 (C_o ; C-11), 20,29 (CH_3 ; C-7), 20,43 (CH_2 ; C-5), 23,06 (CH_3 ; C-8), 25,97 (CH_3 ; C-12, C-13 e C-14), 29,73 (CH_2 ; C-4), 36,71 (CH_2 ; C-6), 51,35 (C_o ; C-2), 78,22 (CH; C-3) e 210,29 (C_o ; C-1); /E-19 e E-20/.

IX.2.8 - PREPARAÇÃO DA (3*R,S*)-(±)-3-*t*-BUTILDIMETILSILILOXI-2,2-DIMETIL-CICLOEXANONA (14a):



A (3*R,S*)-(±)-3-*t*-butildimetilsililóxi-2,2-dimetil-cicloexanona (14a) foi preparada, com 90 % de rendimento, a partir da (3*R,S*)-(±)-3-hidroxi-2,2-dimetil-cicloexanona (13a), empregando o mesmo procedimento experimental do item IX.2.7.

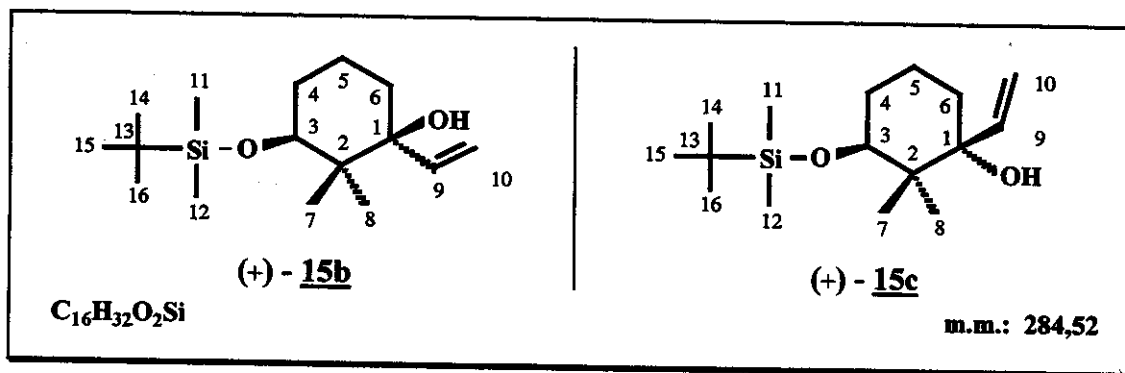
IX.2.9 - PREPARAÇÃO DOS (1*RS*,3*RS*)-3-*t*-BUTILDIMETILSILILOXI-2,2-DIMETIL-1-VINIL-CICLOEXANÓIS (15a):



Uma mistura dos (1*R*,3*R*)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2,2-dimetil-1-vinilcicloexanóis (**15a**) foi preparada, com 90 % de rendimento, a partir da (3*R*,*S*)-($\pm$)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2,2-dimetil-cicloexanona (**14a**), empregando o procedimento experimental descrito no item IX.2.10.

Esta mistura foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: hexano / acetato de etila 9,8:0,2, v/v) e em seguida, utilizada na preparação do composto **16a**.

IX.2.10 - PREPARAÇÃO DO (1*R*,3*S*)-(+)-3-*t*-BUTILDIMETILSILOXI-2,2-DIMETIL-1-VINIL-CICLOEXANOL (15b**) E DO (1*S*,3*S*)-(+)-3-*t*-BUTILDIMETILSILOXI-2,2-DIMETIL-1-VINIL-CICLOEXANOL (**15c**):**



• **Procedimento com $C_2H_3MgBr-CeCl_3/-78^\circ C$:**

O cloreto de cério heptaidratado (9,69 g; 26 mF) pulverizado foi colocado em um balão tritubulado de 100 mL e mantido a $140^\circ C$ e a 3 mmHg, por 90 minutos. A

seguir, colocou-se uma barra magnética no interior do balão e sob agitação constante e nas mesmas condições anteriores, continuou-se a secagem do sal por mais 60 minutos. Interrompeu-se o aquecimento e introduziu-se no interior do balão, ainda quente, um fluxo de gás inerte seco, deixando-se que o sólido resfriasse, lentamente, até a temperatura ambiente. Só então, adicionou-se o THF seco (40 mL), sob forte agitação. A suspensão resultante, continuou sob agitação, atmosfera inerte e a temperatura ambiente, por mais 2 horas. A seguir, a mistura foi resfriada a -78°C e adicionou-se brometo de vinil-magnésio (solução a 1 M em THF; 26 mL; 3,41 g; 26 mmol). A suspensão permaneceu, sob agitação, por 30-60 minutos, até que sua coloração modificasse de branca para alaranjada. Então, sob atmosfera inerte e a -78°C , foi adicionada a (3*S*)-(+)-3-*t*-butil-dimetilsililoxi-2,2-dimetil-cicloexanona (14) (4,92 g; 19,2 mmol), dissolvida em THF seco (10 mL) e deixou-se a mistura agitando por 30 minutos^{27, 28}. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CH_2Cl_2).

A reação foi suspensa pela adição de uma solução aquosa de ácido acético a 4 % (50 mL). Depois de 10 minutos, sob agitação, a mistura foi extraída com éter etílico (5 x 30 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 20 mL) e NaCl (3 x 20 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. O resíduo líquido (5,4 g), obtido após a evaporação do solvente, foi analisado por CG/EM e mostrou ser uma mistura de dois compostos, na proporção relativa de 3:1. Esta mistura foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (120 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com misturas de hexano/ CH_2Cl_2 (4:1 até 3:2, v/v), obteve-se uma mistura dos álcoois (+)-15b e (+)-15c (5,13 g; 95 % de rendimento).

A separação destes compostos foi possível por CCE preparativa, com eluição contínua de 4 horas (eluente: $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 4:1, v/v). Os álcoois 15b e 15c foram obtidos como líquidos transparentes, que solidificaram ao serem resfriados a uma temperatura de -10°C .

O álcool (1*R*,3*S*)-(+)-3-*t*-butildimetilsililóxi-2,2-dimetil-1-vinil-cicloexanol

(15b), componente da mistura, minoritário e de menor polaridade ($R_f = 0,5$ em CH_2Cl_2), apresentou as seguintes propriedades:

$$[\alpha]_D^{20} + 30,87^\circ (\text{CHCl}_3; c. 1,6).$$

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}} (\text{cm}^{-1})$: 3487, 3094, 2948-2859, 1641, 1472, 1447, 1418, 1389, 1362, 1257, 1107, 1050, 1025, 997, 961, 872, 837, 826 e 777; /E-21/.

EM, m/z (%): 279 (0,3), 209 (3), 171 (0,4), 157 (0,4), 135 (4), 134 (5), 119 (10), 108 (3), 107 (5), 105 (5), 93 (17), 91 (20), 82 (16), 79 (10), 77 (14), 75 (100), 73 (20), 69 (6), 67 (7), 65 (6), 59 (10), 57 (15), 56 (11), 55 (16), 47 (10), 45 (17), 43 (13) e 41 (40); /E-22/.

RMN- ^1H (300 MHz; $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$), δ (ppm): 0,08 (s; 3H; H-11), 0,09 (s; 3H; H-12), 0,87 (s; 3H; H-8), 0,91 (s; 3H; H-7), 0,95 (s; 9H; H-14, H-15 e H-16), 1,40 (m; 2H; H-5 e H-6), 1,53 (m; 1H; H-4), 1,73 (m; 2H; H-4 e H-6), 1,92 (qt; $J = 4$ e 15 Hz; 1H; H-5), 3,56 (sl; 1H; H-3), 4,25 (sl; 1H; $-\text{OH}$), 4,99 (dd; $J = 2,5$ e 11 Hz; 1H; H-10), 5,25 (dd; $J = 2,5$ e 17 Hz; 1H; H-10) e 5,66 (dq; $J = 11$ e 17 Hz; 1H; H-9); /E-23, E-23a e E-23b/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$), δ (ppm): -5,14 (CH_3 ; C-12), -4,69 (CH_3 ; C-11), 15,41 (CH_2 ; C-5), 17,91 (C_o ; C-13), 21,64 (CH_3 ; C-7), 23,73 (CH_3 ; C-8), 25,78 (CH_3 ; C-14, C-15 e C-16), 28,63 (CH_2 ; C-4), 33,51 (CH_2 ; C-6), 39,83 (C_o ; C-2), 75,73 (C_o ; C-1), 79,06 (CH ; C-3), 113,91 (CH_2 ; C-10) e 140,96 (CH ; C-9); /E-24 e E-25/.

AE para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: C - 67,43 % (calculado: 67,54 %) e H - 11,61 % (calculado: 11,34 %).

O componente majoritário e de maior polaridade ($R_f = 0,4$ em CH_2Cl_2), era o (1S,3S)-(+)-3-*t*-butildimetilsililóxi-2,2-dimetil-1-vinil-cicloexanol (15c) e apresentou as seguintes propriedades:

$$[\alpha]_D^{20} + 47,16^\circ (\text{CHCl}_3; c. 2,0).$$

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3608, 3486, 3085, 3015, 2945-2858, 2858, 1640, 1472, 1448, 1419, 1389, 1362, 1256, 1225, 1050, 837 e 775; /E-28/.

EM, m/z (%): 279 (0,3), 209 (5), 171 (0,6), 157 (0,5), 135 (3), 134 (6), 119 (8), 117 (3), 109 (8), 108 (3), 107 (5), 105 (6), 93 (24), 91 (15), 82 (3), 79 (10), 77 (15), 76 (7), 75 (100), 73 (20), 69 (4), 67 (7), 65 (5), 59 (10), 57 (13), 56 (7), 55 (13), 47 (8), 45 (12), 43 (9) e 41 (31); /E-29/.

RMN- ^1H (300 MHz; $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$), δ (ppm): 0,05 (s; 6H; H-11 e H-12), 0,85 (s; 3H; H-8), 0,86 (s; 3H; H-7), 0,89 (s; 9H; H-14, H-15 e H-16), 1,25 (dl; $J = 11$ Hz; 1H; H-6), 1,48 (m; 2H; H-5 e H-6), 1,62 (m; 1H; H-4), 1,76 (m; 2H; H-4 e H-5), 3,79 (dd; $J = 4$ e 11 Hz; 1H; H-3), 5,06 (dd; $J = 1,5$ e 11 Hz; 1H; H-10), 5,18 (dd; $J = 1,5$ e 17 Hz; 1H; H-10) e 6,02 (dd; $J = 11$ e 17 Hz; 1H; H-9); /E-30 e E-30a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$), δ (ppm): -5,04 (CH_3 ; C-12), -4,20 (CH_3 ; C-11), 16,70 (CH_3 ; C-7), 17,85 (C_o ; C-13), 19,14 (CH_2 ; C-5), 20,47 (CH_3 ; C-8), 25,76 (CH_3 ; C-14, C-15 e C-16), 30,62 (CH_2 ; C-4), 33,60 (CH_2 ; C-6), 42,30 (C_o ; C-2), 73,81 (CH ; C-3), 77,40 (C_o ; C-1), 112,36 (CH_2 ; C-9) e 143,21 (CH ; C-10); /E-31 e E-32/.

AE para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: C - 67,56 % (calculado: 67,54 %) e H - 11,61 % (calculado: 11,34 %).

• **Procedimento com $\text{C}_2\text{H}_3\text{MgBr}$ / -78°C :**

A uma solução de brometo de vinil-magnésio (1,0 M em THF; 1,3 mL; 0,16 g; 1,22 mol), em THF seco (10 mL), sob agitação, foi adicionada gota a gota e por um período de 40 minutos, uma solução da (3S)-(+)-3-*t*-butildimetilsililoxi-2,2-dimetil-cicloexanona (14) (0,256 g; 1,0 mmol), em THF seco (20 mL).

Após 2 horas de agitação a -78°C , a reação foi interrompida, pela adição de uma solução aquosa de NH_4Cl a 5 % (30 mL). Em seguida, a mistura foi extraída com éter etílico (5 x 30 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções

aquosas saturadas de NaHCO_3 (2 x 20 mL) e NaCl (3 x 20 mL) e depois seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo obtido (0,29 g), após a evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10 g) recuperando-se, exclusivamente, o reagente de partida (+)-14 (0,23 g).

• **Procedimento com $\text{C}_2\text{H}_3\text{MgBr}/0^\circ\text{C}$:**

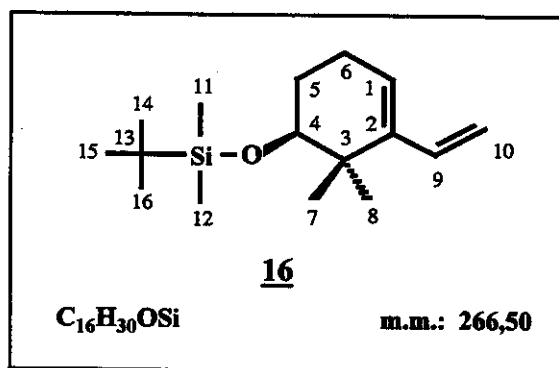
A uma solução de brometo de vinil-magnésio a 1M em THF (0,5 mL; 0,065 g; 0,5 mmol), diluída em THF seco (10 mL) e sob agitação, foi adicionada, gota a gota e por um período de 20 minutos, uma solução da (3S)-(+)-3-*t*-butildimetilsililóxi-2,2-dimetil-cicloexanona (14) (0,1 g; 0,39 mmol), em THF seco (15 mL). A mistura reacional, sob agitação, foi mantida a 0°C , por 4 horas.

Em seguida, a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa de NH_4Cl a 5 % (30 mL) e a mistura processada da maneira usual.

O resíduo (0,137 g), obtido após a evaporação do solvente, foi analisado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, v/v), mostrando ser uma mistura complexa de compostos, de difícil separação.

Quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, obteve-se resultado idêntico.

IX.2.11 - PREPARAÇÃO DO (4S)-4-*t*-BUTILDIMETILSILILOXI-3,3-DIMETIL-2-VINIL-CICLOEXENO (16):



• **Procedimento com $\text{CuSO}_4/\text{SiO}_2$:**

Preparo do catalisador: Uma solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1,5 g; 60 mF), em água destilada (5 mL), foi adicionada, gota a gota, sobre sílica gel cromatográfica (Merck®; 230-400 mesh; 0,04-0,063 mm; 4,5 g), misturando-os com o auxílio de um bastão de vidro. Depois de secar ao ar livre, o sólido foi mantido a 200°C e a pressão de 1-3 mmHg por 3 horas. Sob vácuo, o sólido foi resfriado até a temperatura ambiente e conservado sob atmosfera inerte. O catalisador, assim preparado, continha 1,33 mF de CuSO_4 anidro por grama de sílica gel³⁶.

A uma solução da mistura dos álcoois (+)-15b e (+)-15c (0,5 g; 1,88 mmol), em CCl_4 seco (15 mL), foi adicionado o sulfato de cobre adsorvido sobre sílica gel (2,0 g; 2,75 mF de CuSO_4). A suspensão foi agitada a 50-60°C, por um período de 1 a 2 horas e em seguida, à temperatura ambiente por mais 12 horas³⁶. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CCl_4).

O catalisador foi separado do meio reacional por filtração e descartado. O solvente do meio reacional foi evaporado a pressão reduzida (18 mmHg) e sem aquecimento, em uma aparelhagem de destilação fracionada, utilizando uma coluna de Vigreux com 28 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro.

O resíduo (0,48 g) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (15 g), utilizando o CCl_4 como eluente. As frações eluídas da coluna cromatográfica foram reunidas e o solvente da mistura, evaporado utilizando o mesmo procedimento anterior. Obteve-se o (4S)-4-*t*-butildimetilsililóxi-3,3-dimetil-2-vinilcicloexeno (16) (0,257 g; 55 % de rendimento), como um líquido incolor e muito volátil.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3081, 2955-2856, 1618, 1471, 1406, 1360, 1255, 1122, 1081, 1050, 1023, 836 e 773; /E-33/.

EM m/z (%): 209 (12), 134 (7), 119 (10), 93 (33), 91 (10), 77 (13), 75 (100), 73 (19), 59 (8), 57 (4), 47 (6) e 41 (9); /E-34/.

RMN-¹H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 0,04 (s; 3H; H-11), 0,05 (s; 3H;

0,89 (s; 9H; H-14, H-15 e H-16), 0,97 (s; 3H; H-8), 1,02(s; 3H; H-7), 1,63 (dd; $J = 5$ e 8 Hz; 1H; H-6), 1,67 (m; 1H; H-6), 2,10 (m; 2H; H-5), 3,50 (dd; $J = 5$ e 8 Hz; 1H; H-4), 4,86 (dd; $J = 2$ e 11 Hz; 1H; H-10), 5,18 (dd; $J = 2$ e 17 Hz; 1H; H-10), 5,58 (tl; $J = 3,5$ Hz; 1H; H-1) e 6,21 (qq; $J = 11$ e 17 Hz; 1H; H-9); /E-35 e E-35a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): -5,11 (CH_3 ; C-11), -4,20 (CH_3 ; C-12), 17,92 (C_o ; C-13), 21,50 (CH_3 ; C-7), 23,80 (CH_2 ; C-6), 25,59 (CH_3 ; C-8), 25,75 (CH_3 ; C-14, C-15 e C-16), 26,95 (CH_2 ; C-5), 38,85 (C_o ; C-3), 76,12 (CH ; C-4), 113,40 (CH_2 ; C-10), 120,92 (CH ; C-1), 136,55 (CH ; C-9) e 144,11 (C_o ; C-2); /E-36 e E-37/.

- **Procedimento com CuSO_4 :**

A uma solução da mistura dos álcoois (+)-15b e (+)-15c (0,8 g; 2,81 mmol), em tolueno seco (30 mL), foi adicionado CuSO_4 anidro em pó (0,8 g; 5 mmol). A suspensão, sob agitação, foi refluxada por 24 horas, tendo um separador de água, segundo Dean-Stark, acoplado ao sistema de refluxo⁸. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CCl_4).

A mistura reacional, após filtração, foi evaporada sem aquecimento e a pressão reduzida. O resíduo obtido (0,68 g) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (20 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica, com uma mistura de hexano / acetato de etila (9,8:0,2, v/v), recuperou-se os reagentes de partida (+)-15b e (+)-15c (0,54 g).

- **Procedimento com $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{SO}_3\text{H}$:**

A uma solução da mistura dos álcoois (+)-15b e (+)-15c (0,5 g; 1,75 mmol), em benzeno seco (20 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico monoidratado (0,006 g; 0,03 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 24 horas, usando um aparelho separador de água, segundo Dean-Stark³⁴. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CCl_4).

A mistura reacional resfriada, foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (3 x 25 mL), NaCl (3 x 25 mL) e em seguida, seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo obtido (0,083 g), após a evaporação do solvente, foi analisado por CG/EM, mostrando ser uma mistura complexa de compostos de difícil separação.

• **Procedimento com $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{SO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$:**

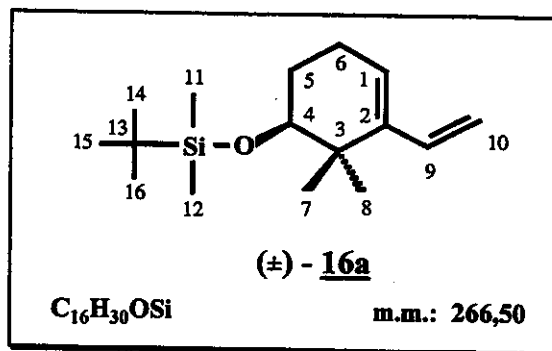
***Preparo do catalisador:** Uma solução de ácido *p*-toluenossulfônico monoidratado (0,75 g), em acetona (5 mL), foi adicionada, gota a gota, sobre sílica gel (Merck®; 70-230 mesh; 0,063-0,2 mm; 2,5 g), misturando-os com o auxílio de um bastão de vidro. Depois de 1 hora, o solvente foi removido, aquecendo a mistura a 50°C e sob pressão de 3 mmHg, por 6 horas. Sob vácuo, o sólido foi resfriado até a temperatura ambiente e conservado sob atmosfera inerte. O catalisador, assim preparado, continha 0,158 mmol de ácido *p*-toluenossulfônico anidro por grama de sílica gel.³⁵*

O ácido *p*-toluenossulfônico, adsorvido sobre sílica gel (2,53 g; 0,4 mmoles de $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{SO}_3\text{H}$) foi adicionado, rapidamente, a uma mistura dos álcoois (+)-15b e (+)-15c (0,1435 g; 0,5 mmol), dissolvidos em benzeno seco (20 mL). A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas³⁵. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CCl_4).

Em seguida, foi adicionado ao meio reacional éter de petróleo (pe: 30 - 50°C; 20 mL). A suspensão foi filtrada através de uma coluna cromatográfica compactada com sílica gel (10 g). O produto bruto da reação foi eluído com uma mistura de benzeno / éter de petróleo (1:1, v/v; 150 mL).

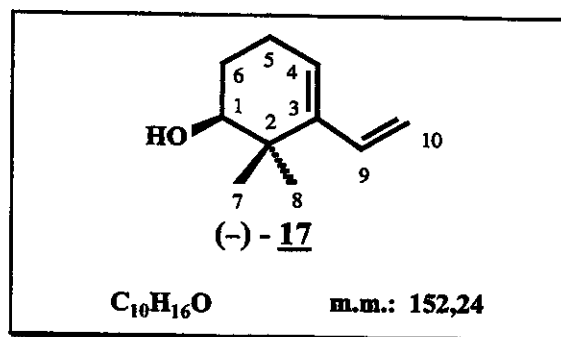
Após a evaporação do eluente, obteve-se um resíduo líquido (0,035 g), cuja análise por CG/EM mostrou ser uma mistura complexa de compostos, de difícil separação.

IX.2.12 - PREPARAÇÃO DO (4*R,S*)-(±)-4-*t*-BUTILDIMETILSILILOXI-3,3-DIMETIL-2-VINIL-CICLOEXENO (16a):



O (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxy-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (**16a**) foi obtido com 55 % de rendimento, a partir do composto **15a**, empregando-se o mesmo procedimento experimental do item IX.2.11.

IX.2.13 - PREPARAÇÃO DO (1*S*)-(-)-2,2-DIMETIL-3-VINIL-3-CICLO-EXENOL (**17**):



Adicionou-se o (1*S*)-4-*t*-butildimetilsililóxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexenol (**16**) (0,25 g; 0,94 mmol), dissolvido em uma mistura de acetonitrila (60 mL) e ácido fluorídrico a 40 % (5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente, por 24 horas³⁷. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 4:1, v/v).

Ao término da reação, adicionou-se ao meio reacional $NaHCO_3$ sólido, em pequenas porções, até completa neutralização do ácido. Em seguida, a suspensão foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, por 12 horas.

O precipitado foi separado por filtração e lavado com CH_2Cl_2 (30 mL). O

líquido de lavagem foi reunido ao filtrado e acrescentou-se a esta mistura, água destilada (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Após a reunião das frações orgânicas, a mistura foi lavada com uma combinação de soluções aquosas saturadas de $\text{NaHCO}_3/\text{NaCl}$ (1:1, v/v; 3 x 20 mL) e depois seca com Na_2SO_4 anidro.

O solvente foi evaporado, obtendo-se o (1*S*)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,073 g; 51 % de rendimento), na forma de um líquido viscoso.

Para a obtenção de uma amostra analítica, parte do produto foi repurificado por cromatografia em coluna de sílica gel. Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (9,2:0,8, v/v), obteve-se o álcool (-)-17, como um sólido cristalino incolor.

pf: 52-53° C.

$[\alpha]_D^{20}$ -12,6° (CHCl_3 ; c. 2,38).

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3374, 3081, 2965-2867, 1611, 1466, 1359, 1184, 1120, 1064, 1036, 1008, 907 e 817; /E-38/.

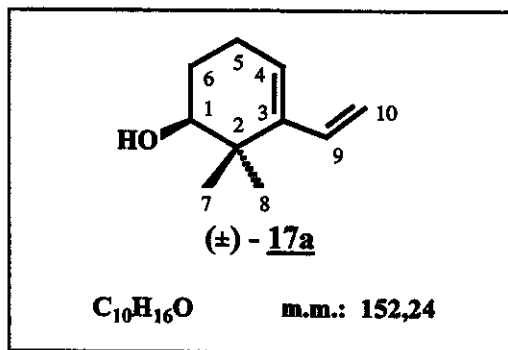
EM, m/z (%): 152 (M^+ ; 1), 134 (29), 119 (100), 105 (9), 93 (93), 91 (49), 79 (29), 77 (37), 67 (18), 43 (39) e 41 (44); /E-39/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 1,07 (s; 3H; C-8), 1,12 (s; 3H; H-7), 1,67 (qq; $J = 1,5, 5$ e 16 Hz; 1H; H-5), 1,81 (m; 1H; H-5), 2,18 (m; 2H; H-6), 3,57 (dd; $J = 3$ e 9 Hz; 1H; H-1), 4,96 (dd; $J = 2,2$ e 11 Hz; 1H; H-10), 5,29 (dq; $J = 2,2$ e 17 Hz; 1H; H-10), 5,74 (tl; $J = 3,5$ Hz; 1H; H-4) e 6,29 (qq; $J = 11$ e 17 Hz; 1H; H-9); /E-40, E-40a, E-40b e E-40c/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 21,65 (CH_3 ; C-7), 23,22 (CH_2 ; C-5), 26,12 (CH_3 ; C-8), 26,27 (CH_2 ; C-6), 38,44 (C_2 ; C-2), 75,73 (CH ; C-1), 113,84 (CH_2 ; C-10), 121,72 (CH ; C-4), 136,36 (CH ; C-9) e 143,25 (C_o ; C-3); /E-41 e E-42/.

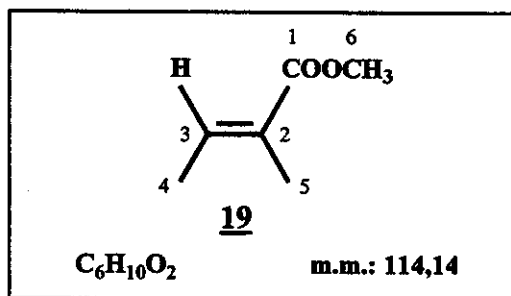
AE para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: C - 79,07 % (calculado: 78,89 %) e H - 10,55 % (calculado: 10,59 %).

IX.2.14 - PREPARAÇÃO DO (1*R,S*)-(±)-2,2-DIMETIL-3-VINIL-3-CICLOEXENOL (17a):



O (1*R,S*)-(±)-2,2-dimetil-3-etenil-3-cicloexenol (17a), foi obtido, com 51 % de rendimento, a partir do (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (16a), utilizando o mesmo procedimento experimental do item IX.2.13.

IX.2.15 - PREPARAÇÃO DO TIGLATO DE METILA (19):



A uma solução de ácido tíglico (18) (3,42 g; 30 mmol) em CH_2Cl_2 seco (15 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado, lentamente, um excesso de uma solução etérea de diazometano, até que a mistura tomasse uma coloração amarela-clara persistente. Esta mistura foi mantida a temperatura ambiente, por 12 horas. Em seguida, foi evaporado a pressão reduzida e sem aquecimento, o máximo possível, de éter etílico. Dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 (30 mL) e a solução foi lavada, primeiramente, com água destilada (5 x 40 mL) e depois com uma mistura de soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3/NaCl$ (1:1, v/v; 2 x 30 mL). A fase orgânica foi em seguida, seca com Na_2SO_4 anidro.

A destilação fracionada da solução, a pressão reduzida, forneceu o tiglato de metila (19) (2,72 g; 70 % de rendimento) como um líquido incolor.

pe: 136-137°C / 742 mmHg [lit.⁴⁰: 137,5-138,8°C / 757 mmHg].

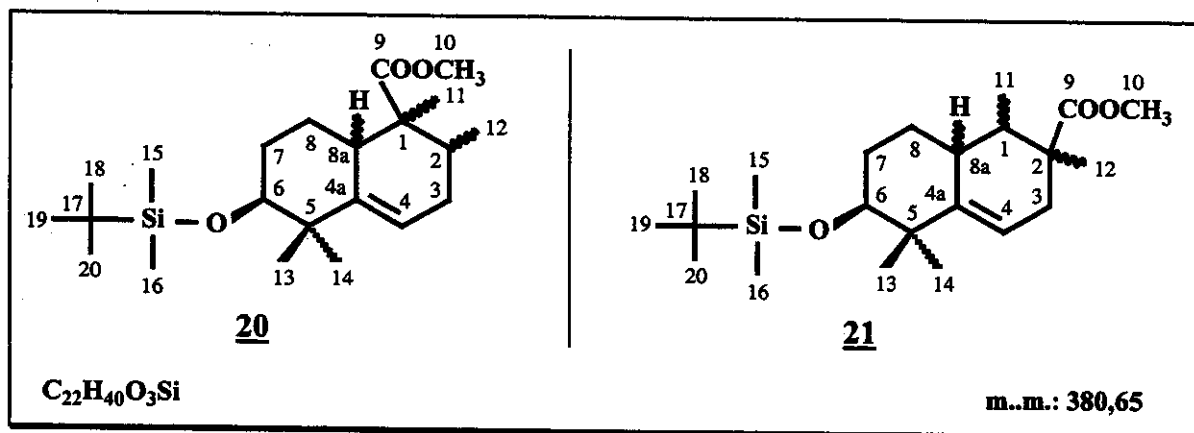
IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 2990-2740, 1718, 1654, 1437, 1381, 1343, 1278, 1261, 1191 e 1139; /E-43/.

EM, m/z (%) : 114 (M^+ ; 36), 99 (17), 83 (53), 82 (16), 59 (15), 55 (100), 54 (13) e 53 (16); /E-44/.

RMN-¹H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 1,79 (dq; $J = 1$ e 7 Hz; 3H; H-4), 1,84 (qut; $J = 1,1$ Hz; 3H; H-5), 3,73 (s; 3H; H-6) e 6,86 (qq; $J = 1,4$ e 7Hz; 1H; H-3); /E-45 e E-45a/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 12,06 (CH_3 ; C-4), 14,34 (CH_3 ; C-5), 51,73 (CH_3 ; C-6), 128,76 (C_o ; C-2), 137,44 (CH ; C-3) e 168,92 (C_o ; C-1); /E-46 e E-47/.

IX.2.16 - PREPARAÇÃO DE MISTURA DIASTEREOMÉRICA DO 6-*t*-BUTILDIMETILSILOXI-1-CARBOMETOXI- E/OU DO 6-*t*-BUTILDIMETILSILOXI-2-CARBOMETOXI-1,2,5,5-TE-TRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (20 E 21):



• *Reação de ciclo-adição em CH₂Cl₂/4 kbar :*

Uma solução de (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-ciclo-exeno (**16a**) (0,24 g; 0,9 mmol), em CH₂Cl₂ seco (1 mL), foi adicionada ao tiglato de metila (**19**) (0,25 g; 2,2 mmol). A mistura foi transferida para um tubo de Teflon[®] de 2,6 mL de capacidade e com tampa rosqueada. Depois de completado o volume com CH₂Cl₂ seco (~1,3 mL), o tubo foi fechado, cuidadosamente, para evitar a formação de bolhas de ar no seu interior. A seguir, o tubo foi colocado no interior de um reator metálico, cheio com óleo de motor automotivo (Lubrax[®]) e fechado. O reator foi colocado no interior de um banho de areia e conectado a uma prensa hidráulica. A seguir, a pressão no interior do reator foi elevada até 3,8 kbar. Após a estabilização da pressão interna do sistema, o reator foi aquecido até 110°C. Depois que a pressão foi reajustada para 4 kbar, o sistema foi mantido nesta pressão e a 110°C, por 7 dias.

Ao final deste período, todo o CH₂Cl₂ e a máxima quantidade possível de tiglato de metila foram evaporados a pressão reduzida, utilizando-se um aparelho de destilação horizontal do tipo "kugelrohr". O resíduo (0,042 g) foi recolhido e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (2 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2, v/v), obteve-se um líquido viscoso (0,009 g), que ao ser analisado por CG/EM, mostrou ser uma mistura complexa de compostos. Quatro destes apresentaram espectros de massas coerentes com o que seria esperado para um composto com estrutura básica do tipo biciclo[4.4.0]deceno. Devido aos baixos rendimentos da reação, não foi possível determinar as estruturas dos produtos.

EM:

– *t_R* = 20,55 min., *m/z* (%): 323 (25), 281 (2), 265 (2), 263 (2), 248 (7), 233 (2), 209 (9), 189 (29), 173 (11), 171 (100), 135 (2), 133 (9), 119 (25), 115 (26), 83 (11), 75 (45), 73 (55) e 59 (14); (**Fig. 22**).

– *t_R* = 20,97 min., *m/z* (%): 380 (M⁺; 1), 323 (4), 281 (1), 265 (2), 263 (4),

(18), 209 (2), 189 (100), 173 (7), 171 (18), 135 (23), 133 (16), 119 (22), 115 (4), 83 (4), 75 (41), 73 (25) e 59 (9); (Fig. 22).

– $t_R = 21,17$ min., m/z (%): 380 (M^+ ; 1), 323 (16), 281 (1), 265 (2), 263 (7), 248 (16), 233 (4), 209 (6), 189 (100), 173 (16), 171 (66), 135 (4), 133 (14), 119 (28), 115 (26), 83 (17), 75 (60), 73 (58) e 59 (16); (Fig. 22).

– $t_R = 21,57$ min., m/z (%): 380 (M^+ ; 1), 323 (16), 281 (2), 265 (3), 263 (1), 248 (16), 233 (4), 209 (6), 189 (100), 173 (16), 171 (66), 135 (4), 133 (14), 119 (28), 115 (26), 83 (17), 75 (60), 73 (58) e 59 (16); (Fig. 22).

• **Reação de ciclo-adição em ampola selada :**

Uma solução do (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (16a) (0,1 g; 0,37 mmol), em tiglato de metila (19) (1,5 mL), foi colocada no interior de uma ampola de vidro sob atmosfera de inerte. Depois de selada, a ampola foi aquecida em um banho de areia a 110°C durante 2 dias.

Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão e o excesso de tiglato de metila (19) foi destilado a pressão reduzida, utilizando-se um destilador horizontal do tipo "kugelrohr". O resíduo foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel (20 g). Com uma mistura de hexano/CH₂Cl₂ (95:5, v/v), eluiu-se uma fração líquida (0,026 g) que por CG/EM, mostrou-se ser uma mistura constituída por seis compostos. Três deles apresentaram espectros de massas com fragmentações coerentes com as esperadas para compostos com estruturas octaidronaftalênicas do tipo de 20 e/ou 21. Devido aos baixos rendimentos da reação, não foram determinadas as estruturas químicas destes produtos.

EM:

– $t_R = 25,18$ min., m/z (%): 323 (40), 281 (4), 248 (9), 209 (13), 189 (28), 173 (13), 171 (100), 135 (4), 133 (13), 119 (18), 115 (27), 83 (13), 75 (36), 73 (43) e 59 (14); (Fig. 21).

– $t_R = 25,92$ min., m/z (%): 323 (20), 263 (9), 248 (32), 209 (18), 189 (100), 173 (13), 171 (41), 135 (8), 133 (16), 119 (18), 115 (27), 83 (13), 75 (54), 73 (45) e 59 (9); (Fig. 21).

– $t_R = 26,44$ min., m/z (%): 323 (47), 264 (2), 248 (18), 209 (8), 189 (91), 173 (22), 171 (100), 135 (13), 133 (4), 119 (26), 115 (39), 83 (23), 75 (56), 73 (69) e 59 (16); (Fig. 21).

• **Reação de ciclo-adição em tolueno:**

Uma solução de tiglatato de metila (19) (0,05 g; 0,43 mmol), em tolueno seco (5 mL), foi adicionada a uma solução do (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (16a) (0,1 g; 0,37 mmol) em tolueno seco (5 mL). A mistura foi agitada, a temperatura ambiente, por 12 horas. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CCl₄).

Como não foram observadas por CCD, quaisquer modificações no meio reacional, adicionou-se mais tolueno seco (15 mL) e manteve-se a mistura reacional, sob refluxo, por mais 24 horas. Após este período, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo analisado por CG/EM. Não foi detectado nenhum tipo de produto de ciclo-adição.

• **Reação de ciclo-adição com AlCl₃/tolueno:**

Uma solução de tiglatato de metila (19) (0,17 g; 1,5 mmol), em tolueno seco (2 mL), foi adicionada, sob atmosfera inerte, a uma solução de AlCl₃ (recém-sublimado; 0,173 g; 1,3 mF), em tolueno seco (4 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente, por 20 minutos. Em seguida, acrescentou-se, gota a gota, uma solução de (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (16a) (0,2 g; 0,75 mmol) em tolueno seco (5 mL). A solução foi mantida sob agitação, em atmosfera inerte e a temperatura ambiente, por 12 horas^{72 e 73}. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/CH₂Cl₂ 1:1, v/v).

Como não foram observadas modificações no meio reacional, este foi aquecido a 70°C e sob atmosfera inerte, por mais 12 horas. Após este período, adicionou-se água gelada (50 mL) à mistura reacional e extraiu-se com éter etílico (4 x 30 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (3 x 25 mL) e NaCl (3 x 25 mL) e em seguida seca com Na₂SO₄ anidro.

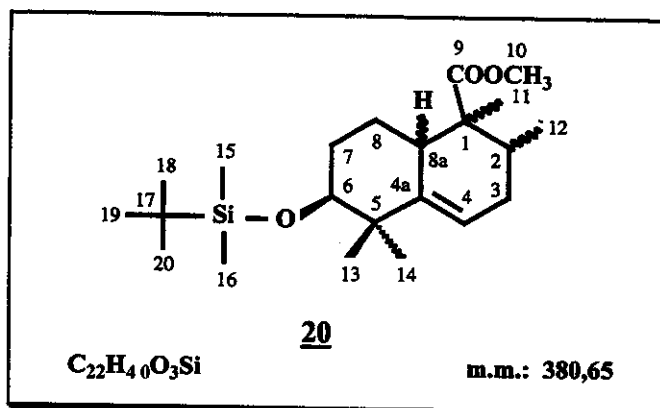
O resíduo obtido, após a evaporação do solvente, foi analisado por CCD, sendo detectados apenas os reagentes de partida (±)-16a e 19.

• **Reação de ciclo-adição com (CH₃)₂AlCl/CH₂Cl₂:**

Sob atmosfera inerte, agitação e a -78°C, foi adicionada, gota a gota, uma solução hexânica de (CH₃)₂AlCl a 1 M (1,3 mL; 0,12 g; 1,3 mmol) ao tiglato de metila (19) (0,17 g; 1,5 mmol), dissolvido em CH₂Cl₂ seco (10 mL). A mistura foi agitada por 1 hora, a -78°C. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, uma solução de (4*R,S*)-(±)-4-*t*-butildimetilsililoxi-3,3-dimetil-2-vinil-cicloexeno (16a) (0,27 g; 1 mmol), em CH₂Cl₂ seco (10 mL). O meio reacional foi agitado a -78°C, por 12 horas. Após este período, como não foram observadas quaisquer modificações no meio reacional, este foi mantido a temperatura ambiente e sob agitação, por mais 12 horas.

A seguir, a reação foi processada do modo usual. No resíduo, analisado por CG/MS, foram detectados apenas os reagentes de partida (±)-16a e 19.

IX.2.17 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREOMÉRICA DO (±)-6-*t*-BUTILDIMETILSILILOXI-1-CARBOMETOXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (20), A PARTIR DO SUBSTRATO 51:

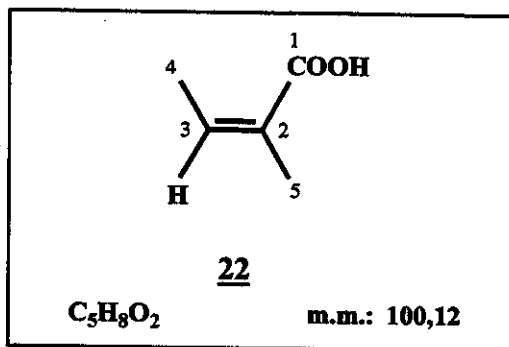


Adicionou-se imidazol (0,06 g; 0,9 mmol) a uma solução da mistura diastereoisomérica dos (6*R,S*)-(±)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftalenos (6, 40, 41 e 42; aqui designados como substrato 51) (0,08 g; 0,3 mmol), em DMF seca (20 mL). Após, a solubilização do imidazol, acrescentou-se, sob atmosfera inerte, o cloreto de *t*-butildimetilsilano (0,08 g; 0,53 mmol) e deixou-se a mistura agitando a 60°C, por 4 dias⁸.

Após este período, a reação foi suspensa adicionando-se ao meio reacional água gelada (50 mL) e extraíndo a mistura com éter etílico (5 x 30 mL). A fase etérea foi lavada com uma mistura de soluções aquosas saturadas de NaHCO₃/NaCl (1:1, v/v; 4 x 30 mL) e depois seca com Na₂SO₄ anidro.

O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi analisado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:2, v/v), sendo detectado apenas o reagente de partida 51.

IX.2.18-PREPARAÇÃO DO ÁCIDO ANGÉLICO (22):



A uma solução de ácido 3-bromo-angélico (27) (10 g; 0,1 mmol), em água destilada (60 mL) e a 5°C, foi adicionado amálgama de sódio a 3 %⁷¹, em pedaços (153 g; 0,2 at.g. de Na). A mistura foi mantida, sob agitação e a temperatura ambiente durante 48 horas⁴⁰. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 3:2, v/v).

Após este período, o mercúrio formado foi separado e lavado com água destilada (3 x 20 mL). As águas das lavagens foram reunidas ao meio reacional e a mistura acidificada com uma solução aquosa de HCl a 6M. O precipitado foi separado por filtração, seco e recristalizado em éter de petróleo (pe: 30-60°C). O ácido angélico (22) (4,185 g; 75 % de rendimento) cristalizou-se na forma de agulhas incolores.

pf: 44-45°C [lit.⁴⁰: 44-46°C (ligroína)].

IV (pastilha), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3600-2500, 1683, 1672, 1634, 1459, 1259, 1184, 1164 e 948; /E-48/.

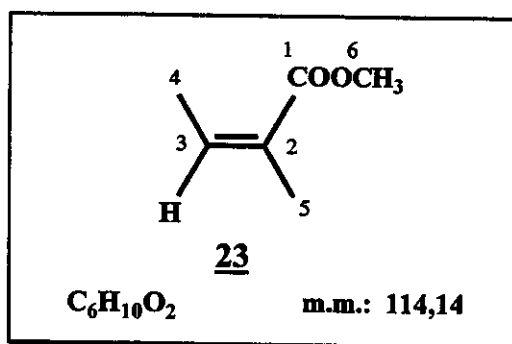
EM, m/z (%): 100 (58), 99 (63), 82 (18), 73 (9), 71 (10), 55 (100), 53 (75), 43 (49), 39 (76), 29 (69), 27 (99) e 18 (97); /E-49/.

RMN-¹H (300 MHz; CCl₄/CDCl₃), δ (ppm): 1,91 (qut; $J = 1,5$ Hz; 3H; H-5), 2,05 (dq; $J = 1,5$ e 7,5 Hz; 3H; H-4), 6,20 (qq; $J = 1,5$ e 7,5 Hz; 1H; H-3) e 12,97 (sl; 1H; -COOH); /E-50 e E-50a/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CCl₄/CDCl₃), δ (ppm): 15,91 (CH₃; C-4), 20,32 (CH₃; C-5), 127,55 (C_o; C-2), 140,72 (CH; C-3) e 173,84 (C_o; C-1); /E-51 e E-52/.

AE para C₅H₈O₂: C - 59,70 % (calculado: 59,98 %) e H - 8,12 % (calculado: 8,05 %).

IX.2.19-PREPARAÇÃO DO ANGELATO DE METILA (23):



Uma solução de ácido angélico (22) (3,42 g; 30 mmol), em CH_2Cl_2 seco (15 ml) foi resfriada a $0^\circ C$ e adicionou-se, lentamente, um excesso de uma solução etérea de diazometano. Em seguida, a mistura reacional foi retirada do banho refrigerante e mantida a temperatura ambiente por 12 horas.

Após este período, evaporou-se a pressão reduzida e sem aquecimento, o máximo possível de éter etílico. O resíduo obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (30 mL). A solução foi lavada, sucessivamente, com água destilada (5 x 40 mL), com uma mistura de soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3/NaCl$ (1:1, v/v; 2 x 30 mL) e em seguida, seca com Na_2SO_4 anidro.

A destilação fracionada a pressão reduzida, forneceu o angelato de metila (22) (3,62 g; 93 % de rendimento), como um líquido incolor.

pe: $46^\circ C$ / 25 mmHg [lit.⁴⁰: $127,2-128^\circ C$ / 745 mmHg].

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 2953, 1718, 1653, 1458, 1436, 1380, 1354, 1262, 1236, 1193, e 1153; /E - 53/.

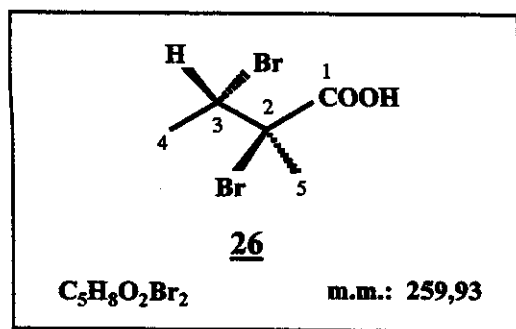
EM, m/z (%): 114 (M^+ ; 31), 99 (11), 83 (38), 82 (19), 71 (5), 59 (14), 55 (100), 54 (24), 53 (31) e 43 (22); /E - 54/.

RMN- 1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 1,91 (s; 3H; H-5), 2,02 (d; $J = 6$ Hz; 3H; H-4), 3,74 (s; 3H; H-6) e 6,05 (dl; $J = 6$ Hz; 1H; H-3); /E - 55/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): 15,49 (CH_3 ; C-4), 20,50 (CH_3 ; C-5), 50,45 (CH_3 ; C-6), 127,57 (C_o ; C-2), 137,16 (CH ; C-3) e 166,53 (C_o ; C-1); /E - 56 e E - 57/.

► **PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-1,3-*cis*-CICLOEXANODIOL (24)**, veja item IX.2.6.

IX.2.20 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2,3-DIBROMO-2-METIL-BUTANÓICO (26):



Uma solução de ácido tíglico (18) (10 g; 0,1 mol), em CCl_4 seco (50 mL), foi resfriada a $0^\circ C$ e adicionou-se, lentamente, bromo (16 g; 0,1 mol). A mistura, sob agitação, foi refluxada por 72 horas⁴⁰.

Em seguida, o solvente do meio reacional foi removido por destilação simples. O sólido residual foi recristalizado em uma mistura de éter de petróleo (pe: $35-60^\circ C$)/benzeno (6:1, v/v), obtendo-se o ácido 2,3-dibromo-2-metil-butanóico (26) (21,3 g; 82 % de rendimento), na forma de cristais incolores.

pf: $86-88^\circ C$ [lit.⁴⁰: $82-88^\circ C$ (ligroína)].

IV (pastilha), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3600-2350, 1708, 1444, 1411, 1382, 1272, 1210, 1136, 1062, 979, 905 e 535; /E-65/.

EM, m/z (%) : 181 (53), 179 (52), 99 (63), 82 (6), 81 (6), 80 (2), 79 (3), 71 (7), 59 (7), 55 (100), 53 (42), 45 (30), 43 (49), 39 (33), 29 (31) e 27 (52); /E-66/.

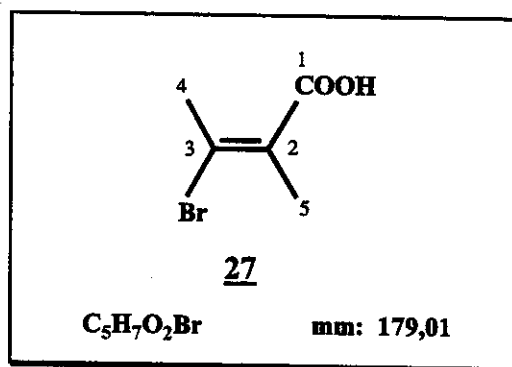
RMN- 1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 1,93 (d; $J = 6,8$ Hz; 3H; H-4), 1,99 (s; 3H; H-5), 4,81 (q; $J = 6,8$ Hz; 1H; H-3) e 11,63 (sl; 1H; $-COOH$); /E-67/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): 20,71 (CH_3 ; C-4), 20,80 (CH_3 ;

C-5), 50,20 (CH; C-3), 60,97 (C_o; C-2) e 175,20 (C_o; C-1); /E-68 e E-69/.

AE para C₅H₈O₂Br₂: C - 23,16 % (calculado: 23,10 %) e H - 2,82 % (calculado: 3,10 %).

IX.2.21-PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3-BROMO-ANGÉLICO (27):



• Procedimento com NaOH/CH₃OH/THF:

A uma solução do ácido 2,3-dibromo-2-butírico (26) (5,2 g; 20 mmol), em THF (70 mL), foi adicionado, lentamente e sob agitação, NaOH (3 g; 75 mF) dissolvido em metanol (20 mL). A mistura foi mantida a 55°C e sob agitação ocasional, por 2 horas.

Após este período, acrescentou-se metanol (40 mL) à mistura reacional. O excesso de NaOH foi neutralizado, passando pela mistura um fluxo de CO₂ por, aproximadamente, 30 minutos. O precipitado formado foi separado por filtração, lavado com metanol e descartado.

O filtrado foi recolhido e o solvente evaporado. O sólido residual foi seco a pressão reduzida e em seguida, dissolvido em água destilada (120 mL). A solução foi resfriada a 0°C e em seguida, acidificada com HCl a 6 M, até pH 2,0. O precipitado foi separado por filtração, seco e dissolvido, a quente, em éter de petróleo (pe: 30-60°C; 30 mL). Ao resfriar a solução a 0°C, o ácido 3-bromo-angélico (27) cristalizou-se na forma de agulhas incolores (2,138 g; 62 % de rendimento).

pf: 91-92°C [lit.⁴⁰: 92-94,5°C].

IV (pastilha), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3600-2350, 1696, 1668, 1605, 1407, 1376, 1282, 1100, 1061, 924 e 652; /E-70/.

EM, m/z (%): 180 (4), 178 (5), 99 (100), 71 (5), 55 (33), 54 (13), 53 (71), 50 (24), 45 (30), 43 (47), 39 (41), 29 (33) e 27 (63); /E-71/.

RMN-¹H (300 MHz; CCl₄), δ (ppm): 2,12 (q; $J = 1,6$ Hz; 3H; H-4), 2,79 (q; $J = 1,6$ Hz; 3H; H-5) e 12,18 (sl; 1H; -COOH); /E-72/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CCl₄), δ (ppm): 20,74 (CH₃; C-5), 28,51 (CH₃; C-4), 127,36 (C_o; C-2), 141,03 (C_o; C-3) e 172,02 (C_o; C-1); /E-73 e E-74/.

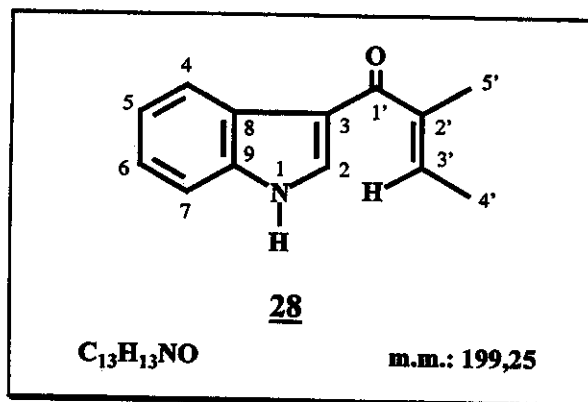
AE para C₅H₇O₂Br: C - 33,95 % (calculado: 33,55 %) e H - 3,84 % (calculado: 3,94 %).

• *Procedimento com KOH/CH₃OH/K₂CO₃:*

A uma solução de ácido 2,3-dibromo-2-butanóico (26) (5,2 g; 20 mmol), em metanol (10 mL), adicionou-se, lentamente, uma solução de KOH (7,0 g; 0,175 mF), em metanol (30 mL). A seguir, acrescentou-se K₂CO₃ anidro (0,5 g; 3,6 mF), com o objetivo de inibir a descarboxilação do ácido. A mistura reacional foi mantida em repouso e a 55°C por 2 horas. Após este período, o excesso de KOH do meio reacional foi neutralizado, passando por ele um fluxo de CO₂ durante, aproximadamente, 30 minutos⁴⁰.

A suspensão formada foi tratada como no procedimento anterior. O filtrado foi acidificado e o precipitado foi recolhido e seco a pressão reduzida. A análise por RMN-¹H deste sólido mostrou que o mesmo era uma mistura complexa de compostos de difícil separação.

IX.2.22 - PREPARAÇÃO DO 3-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (28)



• **Procedimento A:**

Uma solução do 1-(*t*-butildimetilsilil)-3-(*E*-2'-metil-butenoil)-indol (34) (0,66 g; 0,21 mmol) em uma mistura de HF a 40 % e acetonitrila (4:60, v/v; 10 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 15 minutos³⁷. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 3:2, v/v).

Ao término da reação, adicionou-se $NaHCO_3$ sólido ao meio reacional até completa neutralização do ácido. A suspensão formada foi mantida, sob agitação e a temperatura ambiente, por 12 horas. Em seguida, o sólido foi separado por filtração e lavado com CH_2Cl_2 (30 mL). Ao filtrado foram adicionados os líquidos das lavagens e água destilada (100 mL). A fase aquosa foi separada da fase orgânica e extraída com CH_2Cl_2 (5 x 25 mL). As frações orgânicas foram reunidas e a mistura, lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3$ (4 x 25 mL), $NaCl$ (3 x 25 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo (0,043 g), obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (5 g). A eluição da coluna com uma mistura de hexano / acetato de etila (8:2, v/v) forneceu o 3-(*E*-2'-metil-butenoil)-indol (28) (0,039 g; 93 % de rendimento), como um sólido cristalino. Recristalizações sucessivas em uma mistura de CCl_4/CH_2Cl_2 (2:1, v/v), forneceram o composto 28, na forma de cristais aciculares incolores.

pf: 171-172°C.

IV (pastilha), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3209, 2922, 1646, 1595, 1575, 1515, 1442,

1388, 1310, 1240, 1138, 746 e 721; /E-75/.

EM, m/z (%): 199 (M^+ ; 66), 184 (16), 170 (6), 156 (5), 144 (100), 117 (7), 116 (20), 89 (19), 63 (6) e 55 (2); /E-76/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 1,86 (dd; $J = 1,1$ e 7 Hz; 3H; H-4'), 2,00 (t; $J = 1,1$ Hz; 3H; H-5'), 6,42 (qq; $J = 1,4$ e 7 Hz; 1H; H-3'), 7,26 (s; 1H; H-2), 7,26-7,31 (m; 1H; H-5*), 7,37-7,43 (m; 1H; H-6*), 7,62 (d; $J = 3$ Hz; 1H; H-7*), 8,29-8,36 (m; 1H; H-4*) e 9,29 (sl; 1H; H-1); /E-77 e E-77a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 12,90 (CH_3 ; C-4'), 14,30 (CH_3 ; C-5'), 111,46 (CH; C-7), 116,57 (C_o ; C-3), 122,16 (CH; C-6), 122,24 (CH; C-5), 123,52 (CH; C-4), 126,41 (C_o ; C-8), 132,60 (CH; C-2), 134,64 (CH; C-3'), 136,54 (C_o ; C-2'), 139,05 (C_o ; C-9) e 194,27 (C_o ; C-1'); /E-78 e E-79/.

AE para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$: C - 78,17 % (calculado: 78,36 %), H - 6,09 % (calculado: 6,57 %) e N - 7,06 % (calculado: 7,03 %).

• **Procedimento B:**

O produto bruto (0,67 g) da reação de síntese do 1-(*t*-butildimetilsilil)-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (34), obtido a partir do 3-bromo-1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (32) (0,42 g; 1,28 mmol), foi dissolvido em uma mistura de HF (solução aquosa a 40 %) e acetonitrila (4:60, v/v; 20 mL). A mistura foi agitada por 15 minutos, a temperatura ambiente⁴⁷. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, v/v).

A seguir, a mistura reacional foi neutralizada com NaHCO_3 sólido e processada como no procedimento anterior. O sólido residual (0,54 g) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (25 g), obtendo-se o 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) (0,76 g; 30 % de rendimento em relação ao composto 32).

• **Procedimento C:**

Uma solução de indol (30) (0,79 g; 6,74 mmol), em THF seco (30 mL) e sob atmosfera inerte, foi adicionada a uma solução tolueno-etérea de brometo de metil-magnésio a 1,4 M (6,11 mL; 1,02 g; 8,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente, por 20 minutos. Em seguida, adicionou-se, gota a gota e por um período de 40 minutos, um excesso de cloreto de tigloíla (33) (1,164 g; 1 mL; 9,8 mmol), em THF seco (10 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, atmosfera inerte e a temperatura ambiente, por 3 horas⁴⁶. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, v/v).

Após este período, foi adicionada, rapidamente, à mistura reacional uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL) e mantida, sob agitação, por 15 minutos. A seguir, a fase aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Os líquidos da lavagem foram reunidos à fase orgânica e a mistura lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (3 x 25 mL), NaCl (3 x 25 mL) e depois seca com Na_2SO_4 anidro.

A evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu um resíduo (1,04 g) que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (50 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (9,2:0,8, v/v), obteve-se o 1-(E-2'-metil-butenoil)-indol (39) (0,188 g; 14 % de rendimento) na forma de um líquido incolor.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3055, 2923-2855, 1681, 1653, 1583, 1533, 1450, 1386, 1347, 1327, 1206, 1190 e 751; /E-115/.

EM, m/z (%): 199 (M^+ ; 39), 171 (11), 156 (0,5), 130 (0,5), 117 (20), 116 (9), 89 (20), 83 (72), 63 (12) e 55 (100); /E-116/.

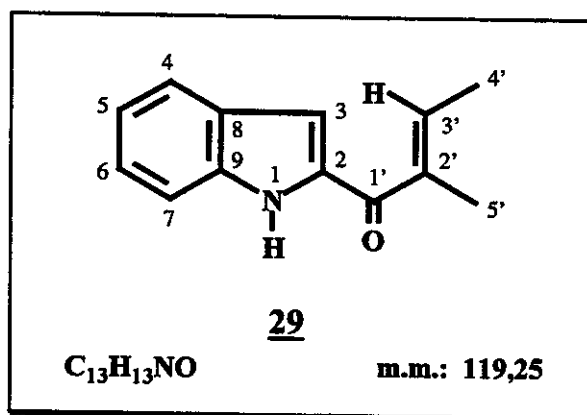
RMN- ^1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 1,88 (ddl; $J = 1,3$ e 7 Hz; 3H; H-4'), 2,03 (s; 3H; H-5'), 6,08 (qq; $J = 1,3$ e 7 Hz; 1H; H-3'), 6,47 (d; $J = 4,7$ Hz; 1H;

H-3), 7,16 (td; $J = 7$ Hz; 1H; H-6*), 7,27 (td; $J = 7$ Hz; 1H; H-5*), 7,32 (d; $J = 4,7$ Hz; 1H; H-2), 7,45 (d; $J = 8$ Hz; 1H; H-4*) e 8,26 (d; $J = 8$ Hz; 1H; H-7*); /E-117 e E-117a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): 13,53 (CH_3 ; C-5'), 13,57 (CH_3 ; C-4'), 107,12 (CH; C-3), 116,37 (CH; C-7), 120,20 (CH; C-3'), 123,10 (CH; C-4), 124,35 (CH; C-5), 126,46 (CH; C-6), 130,39 (C_o ; C-2'), 132,53 (C_o ; C-8), 132,79 (CH; C-2), 135,70 (C_o ; C-9) e 168,72 (C_o ; C-1'); /E-118, E-118a, E-119 e E-119a/.

A eluição da coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2, v/v) forneceu um sólido cristalino (0,94 g; 7 % de rendimento) com propriedades físicas e espectroscópicas idênticas às do 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28).

IX.2.23 - TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO 2-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (29):



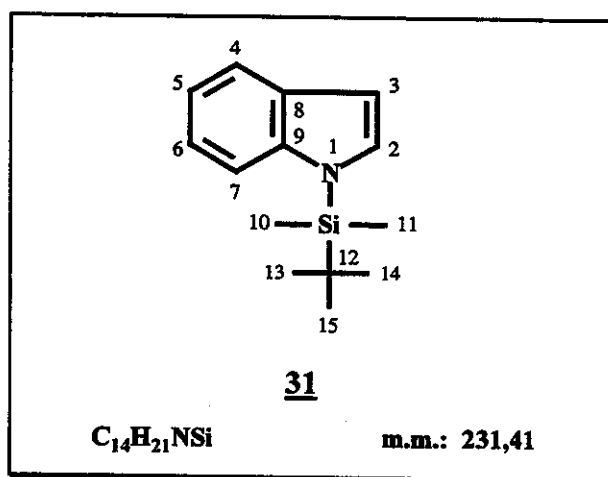
A uma solução de 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37) (0,8 g; 2,36 mmol), em metanol seco (20 mL), foi adicionado Na_2HPO_4 anidro pulverizado (1,5 g; 10,5 mF) e amálgama de sódio a 6 % em pedaços⁷¹ (3,5 g; 9 mF de Na). A suspensão obtida foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas⁵⁴.

O mercúrio formado na reação foi separado da mistura reacional e lavado

com água destilada (3 x 20 mL). As águas das lavagens foram reunidas ao meio reacional e a mistura extraída com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). A fase orgânica, depois de lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 30 mL), foi seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo líquido obtido após a evaporação do solvente foi analisado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 6:4, v/v) e mostrou ser uma mistura complexa de compostos de difícil separação.

IX.2.24 - PREPARAÇÃO DO 1-(*t*-BUTILDIMETILSILIL)-INDOL (31):



A uma solução de indol (30) (1 g; 8,54 mmol), em THF seco (20 mL), sob atmosfera inerte, agitação e a -78°C , foi adicionada uma solução hexânica de *n*-butil-lítio a 2,5 M (3,5 mL; 0,56 g; 8,74 mmol). Após 10 minutos, retirou-se a reação do banho refrigerante e deixou-se agitando a temperatura ambiente, por mais 15 minutos ou até que se formasse um precipitado branco. A mistura reacional foi resfriada a -78°C e adicionou-se cloreto de *t*-butildimetilsilano (1,29 g; 8,56 mmol), dissolvido em THF seco (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 10 minutos. Em seguida, foi agitada por mais 3 horas, permitindo que a temperatura do banho refrigerante se elevasse, gradativamente, até a temperatura ambiente. O andamento da reação foi acompanhado através de CCD (eluente: CH_2Cl_2 / hexano 7:3, v/v).

Ao término deste período, adicionou-se ao meio reacional uma solução aquosa de NH_4Cl a 20 % (50 mL) e extraiu-o com CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de: NaHCO_3 (2 x 20 mL), NaCl (3 x 30 mL) e depois seca com Na_2SO_4 anidro.

O líquido residual, obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel. Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/ CH_2Cl_2 (1:1, v/v), obteve-se o 1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (31) (1,64 g; 83 % de rendimento) na forma de um sólido cristalino e incolor.

pf: 44-45°C.

IV (pastilha), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3047, 2954-2857, 1608, 1513, 1471, 1450, 1282, 1273, 1257, 1141, 1078, 838, 820, 808, 788 e 740; /E-80/.

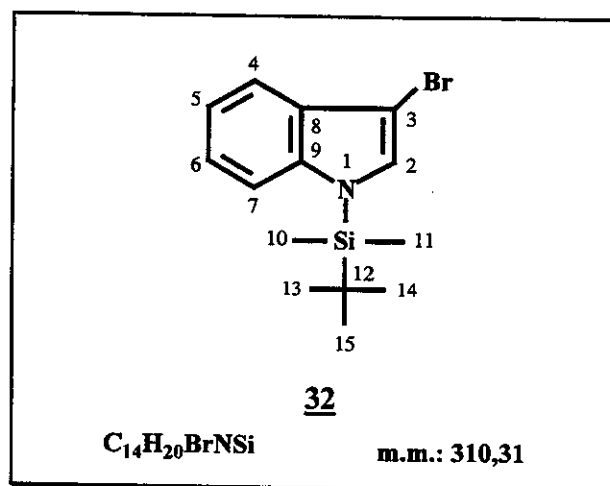
EM, m/z (%): 231 (M^+ ; 46), 176 (10), 175 (49), 174 (100), 146 (5), 145 (5), 144 (5), 117 (5), 89 (2), 73 (7) e 43 (6); /E-81/.

RMN- ^1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 0,59 (s; 6H; H-10 e H-11), 0,92 (s; 9H; H-13, H-14 e H-15), 6,47 (dd; $J = 0,7$ e 3 Hz; 1H; H-3), 6,94-7,25 (m; 2H; H-5 e H-6), 7,04 (d; $J = 3$ Hz; 1H; H-2), 7,36 (dt; $J = 0,8$ e 8 Hz; 1H; H-7*) e 7,47 (dt; $J = 0,8$ e 8 Hz; 1H; H-4*); /E-82 e E-82a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): -4,23 (CH_3 ; C-10 e C-11), 19,29 (C_o ; C-12), 26,19 (CH_3 ; C-13, C-14 e C-15), 105,11 (CH; C-3), 113,16 (CH; C-7), 119,70 (CH; C-5), 120,60 (CH; C-6), 121,25 (CH; C-4), 129,87 (CH; C-2), 131,27 (C_o ; C-8) e 140,77 (C_o ; C-9); /E-83 e E-84/.

AE para $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$: C - 72,46 % (calculado: 72,66 %), H - 8,70 % (calculado: 9,15 %) e N - 6,10 % (calculado: 6,05 %)

IX.2.25 - PREPARAÇÃO DO 3-BROMO-1-(*t*-BUTILDIMETILSILIL)-INDOL (32):



A N-bromossucinimida, recentemente recristalizada⁵¹ (0,41 g: 23 mmol), foi dissolvida em THF seco (10 mL) e adicionada, gota a gota, por um período de 2 horas, a uma solução de 1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (**31**) (0,5 g; 2,16 mmol), em THF seco (20 mL), sob agitação e a $-78^{\circ}C$. Após o término da adição, a mistura reacional foi mantida nas mesmas condições, por mais 4 horas⁴⁷. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/ CH_2Cl_2 1:1, v/v).

Após este período, a reação foi suspensa pela adição de água destilada (50 mL) ao meio reacional que, em seguida foi extraído com CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3$ (2 x 30 mL), $NaCl$ (2 x 30 mL) e depois, seca com Na_2SO_4 anidro. O resíduo (0,84 g), obtido após a evaporação do solvente a temperatura ambiente, foi imediatamente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (40 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/ CH_2Cl_2 (3:2, v/v), obteve-se o 3-bromo-1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (**32**) (0,506 g; 75 % de rendimento), como um sólido branco cristalino, que se decompôs sob aquecimento.

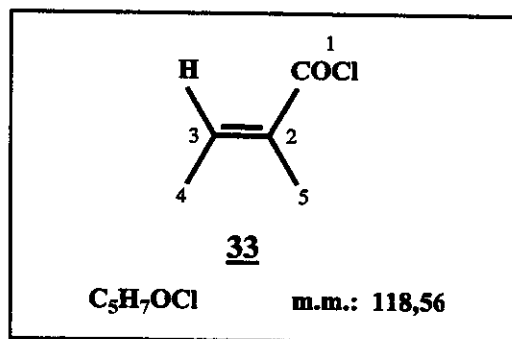
IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3050, 2928-2830, 1608, 1517, 1471, 1447, 1361, 1287, 1258, 1197, 1140, 1017, 931, 837, 820, 808, 785, 739 e 692; /E-85/.

EM, m/z (%): 313 (6), 312 (20), 311 (100), 310 (21), 309 (98), 256 (17), 255 (90), 254 (90), 253 (88), 252 (73), 172 (80), 145 (65), 130 (34), 89 (17), 73 (71), 59 (23) e 57 (15); /E-86/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,59 (s; 6H; H-10 e H-11), 0,93 (s; 9H; H-13, H-14 e H-15), 7,18 (s; 1H; H-2), 7,19-7,25 (m; 2H; H-5 e H-6), 7,46-7,53 (m; 1H; H-7) e 7,55-7,63 (m; 1H; H-4); /E-87 e E-87a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): -4,13 (CH_3 ; C-10 e C-11), 19,26 (C_o ; C-12), 26,13 (CH_3 ; C-13, C-14 e C-15), 93,68 (C_o ; C-3), 114,13 (CH; C-7), 119,22 (CH; C-5), 120,63 (CH; C-6), 122,56 (CH; C-4), 129,75 (CH; C-2), 130,00 (C_o ; C-8) e 140,39 (C_o ; C-9); /E-88 e E-89/.

IX.2.26 - PREPARAÇÃO DO CLORETO DE TIGLOÍLA (33):



O ácido tíglico (18) (5 g; 49,94 mmol) foi dissolvido em SOCl_2 (8,29 g; 14,5 mL; 75 mmol) e a solução aquecida a 60°C , sob agitação, por 4 horas. A seguir, a mistura reacional foi destilada, obtendo-se o cloreto de tigloíla (33) (4,62 g; 78 % de rendimento), na forma de um líquido incolor.

pe: 140°C [lit.⁴⁹: $64^\circ\text{C}/35\text{ mmHg}$].

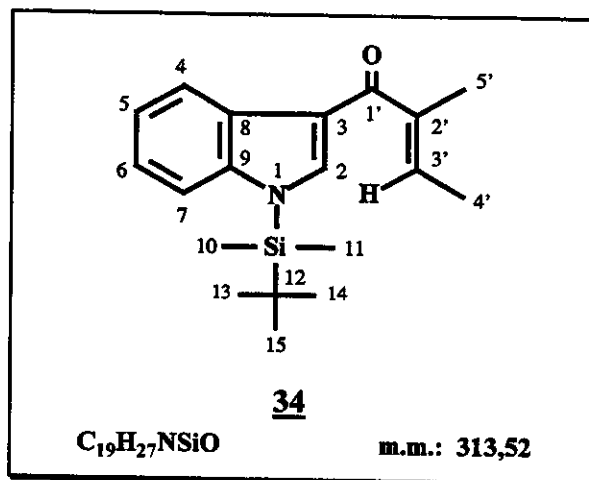
IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 2932, 1751, 1645, 1438, 1381, 1213, 1026, 973, 848 e 649; /E-90/.

EM, m/z (%): 83 (100), 55 (78), 54 (8), 53 (12), 39 (20), 29 (21) e 27 (24); /E-91/.

RMN- ^1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 1,91 (qut; $J = 1,2\text{ Hz}$; 3H; H-5), 1,95 (dq; $J = 1,2\text{ e } 7\text{ Hz}$; 3H; H-4) e 7,24 (qq; $J = 1,2\text{ e } 7\text{ Hz}$; 1H; H-3); /E-92 e E-92a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 13,11 (CH_3 ; C-4), 15,40 (CH_3 ; C-5), 133,88 (C_o ; C-2), 148,10 (CH ; C-3) e 169,40 (C_o ; C-1); /E-93 e E-94/.

IX.2.27 - PREPARAÇÃO DO 1-(*t*-BUTILDIMETILSILIL)-3-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (34):



Sob atmosfera inerte, agitação e a -78°C , adicionou-se uma solução hexânica de *t*-butil-lítio a 1,7 M (5 mL; 0,54 g; 8,43 mmol), a uma solução de 3-bromo-1-(*t*-butildimetilsilil)-indol (32) (1,12g; 3,41 mmol), em THF seco (15 mL). A mistura reacional foi agitada a -78°C por 20 minutos. Em seguida, mantendo-se as mesmas condições experimentais, adicionou-se de uma só vez um excesso de cloreto de tigloíla (33) (1,455 g; 12,27 mmol) ⁴⁷.

Depois de 2 horas, sob agitação, o meio reacional foi hidrolisado, adicionando uma solução aquosa de NH_4Cl a 5 % (50 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (5 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (3 x 30 mL), NaCl (3 x 30 mL) e depois, seca com Na_2SO_4 anidro.

Após a evaporação do solvente a pressão reduzida, o resíduo (0,89 g) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (50 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/ CH_2Cl_2 (1:1, v/v), obteve-se o

1-(*t*-butildimetil)-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (34) (0,086 g; 15 % de rendimento), como um sólido incolor.

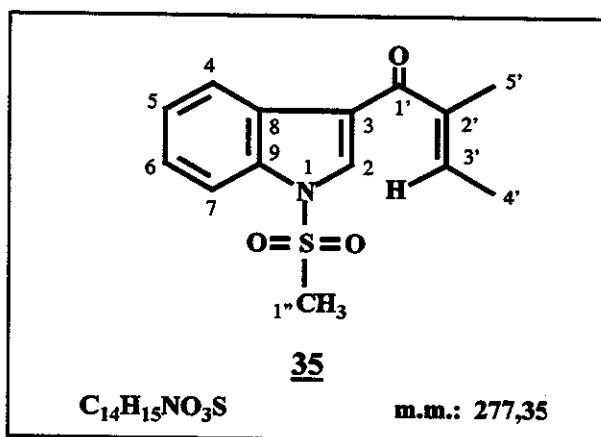
EM, m/z (%): 313 (86), 258 (59), 257 (32), 256 (100), 242 (20), 228 (14), 202 (24), 183 (21), 173 (12), 167 (14), 144 (10), 75 (28) e 73 (77); /E-95/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,33 (s; 6H; H-10 e H-11), 0,64 (s; 9H; H-13, H-14 e H-15), 1,57 (ddl; $J = 1$ e 7 Hz; 3H; H-4'), 1,70 (tl; 3H; H-5'), 6,09 (qq; $J = 1$ e 7 Hz; 1H; H-3'), 6,90-6,94 (m; 2H; H-5* e H-6*), 6,95 (s; 1H; H-2), 7,15-7,23 (m; 1H; H-7*) e 7,95-8,00 (m; 1H; H-4*); /E-96, E-96a e E-96b/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): -4,00 (CH_3 ; C-10 e C-11), 12,82 (CH_3 ; C-4'), 14,33 (CH_3 ; C-5'), 19,18 (C_o ; C-12), 26,15 (CH_3 ; C-13, C-14 e C-15), 113,93 (CH; C-7), 118,65 (C_o ; C-3), 122,00 (CH; C-5), 122,26 (CH; C-6), 122,91 (CH; C-4), 129,48 (C_o ; C-2'), 134,50 (CH; C-2), 139,02 (CH; C-3'), 139,41 (C_o ; C-8), 141,65 (C_o ; C-9) e 193,72 (C_o ; C-1'); /E-97 e E-98/.

Com uma mistura de hexano/ CH_2Cl_2 (1:4, v/v), eluiu-se da coluna cromatográfica um sólido incolor (0,068 g; 19 % de rendimento), com propriedades físicas e espectroscópicas idênticas as do 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28).

IX.2.28 - PREPARAÇÃO DO 1-METANOSSULFONIL-3-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (35):



Uma solução de 3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (28) (0,073 g; 0,35 mmol), em THF seco (5 mL), sob agitação e atmosfera inerte, foi adicionada a uma suspensão de NaH (contendo 20 % de óleo mineral; 0,01 g; 0,42 mF) em THF seco (10 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente, durante 30 minutos. A seguir, a mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de metanossulfonila (0,043 g; 0,38 mmol), dissolvido em THF seco (5 mL). Depois de 30 minutos a 0°C, a mistura foi mantida a 4°C, sob agitação ocasional, por 12 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 7:3, v/v).

O excesso de cloreto de metanossulfonila foi hidrolisado, adicionando uma mistura de água / gelo (30 g; 1:1, m/m) ao meio reacional e deixando-o sob agitação e a temperatura ambiente, por 3 horas. A seguir, a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO₃ (4 x 30 mL), NaCl (3 x 30 mL) e depois seca com Na₂SO₄ anidro.

O resíduo (0,2 g), obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano / acetato de etila (9:1, v/v), foi obtido o 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35) (0,096 g; 95 % de rendimento), na forma de um sólido branco-amarelado. Após recristalizações sucessivas em uma mistura de hexano / éter (2:1, v/v), obteve-se cristais aciculares incolores.

pf: 94-95°C.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm⁻¹): 1630; 1534, 1448, 1371, 1175, 1130 e 988; /E - 99/.

EM, m/z (%): 277 (M⁺; 34), 222 (57), 198 (49), 183 (19), 170 (39), 154 (21), 144 (100), 143 (77), 130 (21), 128 (21), 116 (30), 115 (80), 114 (24), 89 (26), 88 (29), 63 (22), 62 (23) e 55 (30); /E - 100/.

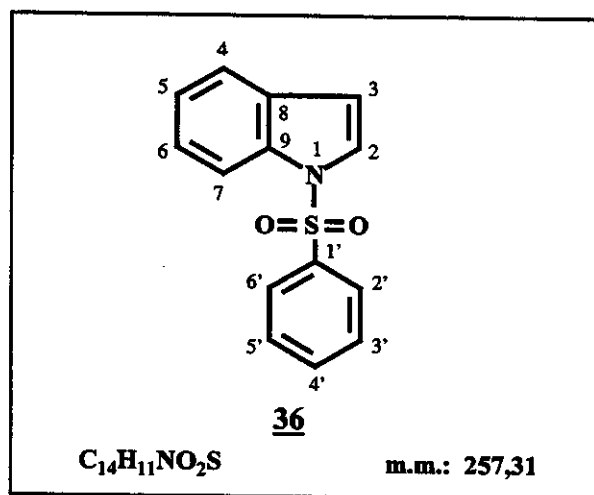
RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 1,92 (ddl; J = 1 e 7 Hz; 3H; H-4'), 2,00 (tl; J = 1 Hz; 3H; H-5') 3,21 (s; 3H; H-1''), 6,60 (qq; J = 1,3 e 7 Hz; 1H; H-3'),

7,38-7,48 (m; 2H; H-5 e H-6), 7,80 (s; 1H; H-2), 7,86-7,93 (m; 1H; H-7*) e 8,18-8,25 (m; 1H; H-4*); /E-101 e E-101a/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 12,18 (CH₃; C-4'), 14,52 (CH₃; C-5'), 41,32 (CH₃; C-1''), 112,62 (CH; C-7), 120,44 (C_o; C-3), 123,12 (CH; C-6), 124,82 (CH; C-5), 126,02 (CH; C-4), 128,81 (C_o; C-2'), 131,24 (CH; C-2), 135,06 (C_o; C-8), 138,27 (CH; C-3'), 139,13 (C_o; C-9) e 192,71 (C_o; C-1'); /E-102 e E-103/.

AE para C₁₄H₁₅NO₃S: C - 60,85 % (calculado: 60,62 %), H - 5,21 % (calculado: 5,45 %) e N - 5,03 % (calculado: 5,05 %).

IX.2.29 - PREPARAÇÃO DO 1-BENZENOSSULFONIL-INDOL (36) :



A uma solução de indol (30) (1 g; 8,53 mmol)*, em THF seco (25 mL), sob atmosfera inerte e a -78°C, foi adicionada, gota a gota e por um período de 15 minutos, uma solução hexânica de *n*-butil-lítio a 2,5 M (4 mL; 0,64 g; 10 mmol). Depois de remover o meio reacional do banho refrigerante, este foi agitado a temperatura ambiente, por 1 hora ou até que se formasse um precipitado branco. A seguir, o meio foi novamente resfriado a -78°C e adicionou-se, gota a gota e por um período de 20 minutos, cloreto de benzenossulfonila (1,59 g; 1,15 mL; 9 mmol). O

* O indol utilizado foi previamente recristalizado em uma mistura de água/etanol (10:1, v/v)⁵³.

meio reacional foi então, retirado do banho refrigerante e deixado sob agitação e a temperatura ambiente, por 12 horas⁴⁵. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 95:5, v/v).

Após este período, a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa de NaHCO_3 a 10 % (100 mL), agitada por 2 horas e depois extraída com éter etílico de NaCl (2 x 20 mL), seca com K_2CO_3 anidro e evaporada a pressão reduzida na temperatura ambiente.

O líquido residual, obtido após a evaporação do solvente, foi resfriado a -78°C e em seguida, adicionou-se a ele uma mistura de hexano / éter etílico (2:1, v/v; 6 mL). Com o auxílio de um bastão de vidro, atritou-se fortemente as paredes internas do frasco que continha a mistura, até ocorrer a precipitação de um sólido cristalino. A suspensão foi então, mantida em repouso e a -10°C , por 12 horas, para completar a cristalização do produto. A seguir, os cristais aciculares incolores de 1-benzenossulfonil-indol (**36**) (1,625 g; 74 % de rendimento), foram separados por filtração.

p. f.: $78-79^\circ\text{C}$ [lit.⁴⁴: $77,5-79^\circ\text{C}$].

IV (pastilha), $\nu_{\text{máx.}} (\text{cm}^{-1})$: 3064, 1584, 1528, 1481, 1448, 1370-1360, 1264, 1204, 1177, 1137, 1092, 992, 765, 743, 725, 592, 580 e 548; /E-104/.

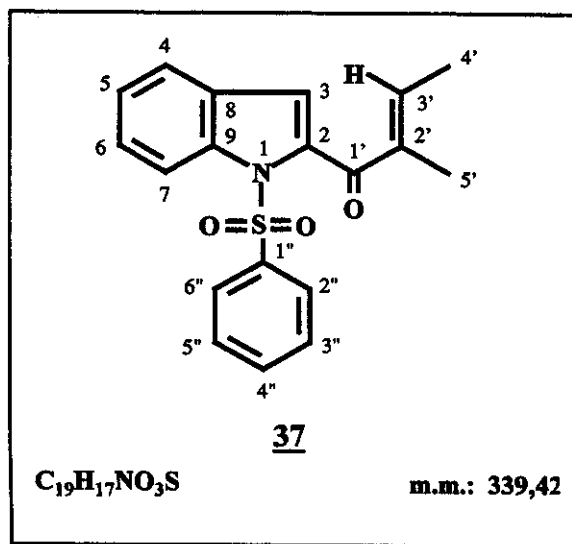
EM, m/z (%) : 257 (M^+ ; 100), 141 (24), 117 (11), 116 (87), 90 (8), 89 (34), 77 (58), 63 (17) e 51 (26); /E-105/.

RMN- ^1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 6,54 (d; $J = 4$ Hz; 1H; H-3), 7,11 (td; $J = 1$ e 8 Hz; 1H; H-5*), 7,22 (td; $J = 1$ e 8 Hz; 1H; H-6*), 7,31-7,43 (m; 4H; H-4*, H-3*, H-4* e H-5*), 7,45 (d; $J = 4$ Hz; 1H; H-2), 7,80 (m; 2H; H-2' e H-6') e 7,92 (dd; $J = 0,5$ e 8 Hz; 1H; H-7*); /E-106 e E-106a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): 108,66 (CH; C-3), 113,41 (CH; C-7), 121,02 (CH; C-6), 122,98 (CH; C-4), 124,27 (CH; C-5), 125,98 (CH; C-2), 126,49 (CH, C-3' e C-5'), 128,71 (CH; C-2' e C-6'), 130,42 (C_o ; C-8), 132,96 (CH;

C-4'), 134,72 (C_o; C-9) e 138,89 (C_o; C-1'); /E-107 e E-108/.

IX.2.30 - PREPARAÇÃO DO 1-BENZENOSSULFONIL-2-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (37):



A uma solução hexânica de *t*-butil-lítio a 1,7 M (1,5 mL; 0,163 g; 2,5 mmol), diluída em THF seco (10 mL), sob atmosfera inerte e a $-78^{\circ}C$, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 1-benzenossulfonil-indol (36) (0,515 g; 2,0 mmol) e deixou-se agitando a $-78^{\circ}C$ por 20 minutos. Em seguida, retirou-se a mistura reacional do banho refrigerante e deixou-se, sob agitação e a temperatura ambiente, por mais 30 minutos, ou até que, ela tomasse uma coloração amarela.

A seguir, a mistura reacional foi novamente resfriado a $-78^{\circ}C$ e adicionou-se, rapidamente, um excesso de cloreto de tigloíla (33) (1,164 g; 1 mL; 9,8 mmol). Deixou-a sob agitação e a $-78^{\circ}C$, por 14 horas. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CH_2Cl_2 /hexano 8:2, v/v).

A reação foi suspensa com a adição de uma solução aquosa de NH_4Cl a 5 % (50 mL). A seguir, a mistura foi extraída com éter etílico (3 x 30 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3$ (3 x 30 mL), $NaCl$ (3 x 30 mL) e depois, seca com K_2CO_3 anidro.

Após a evaporação do solvente a pressão reduzida, obteve-se um resíduo líquido (1,03 g) que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (50 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (9,5:0,5, v/v), obteve-se o 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37) (0,407 g; 60 % de rendimento) na forma de um líquido viscoso, levemente amarelado.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}} (\text{cm}^{-1})$: 3062, 2922, 1655, 1639, 1533, 1448, 1373, 1264, 1176 e 1153, 1090, 1067, 731 e 686; /E-109/.

EM, m/z (%): 339 (M^+ ; 33), 199 (15), 198 (100), 182 (10), 170 (17), 154 (11), 115 (14), 89 (19), 77 (35), 55 (12) e 51 (14); /E-110/.

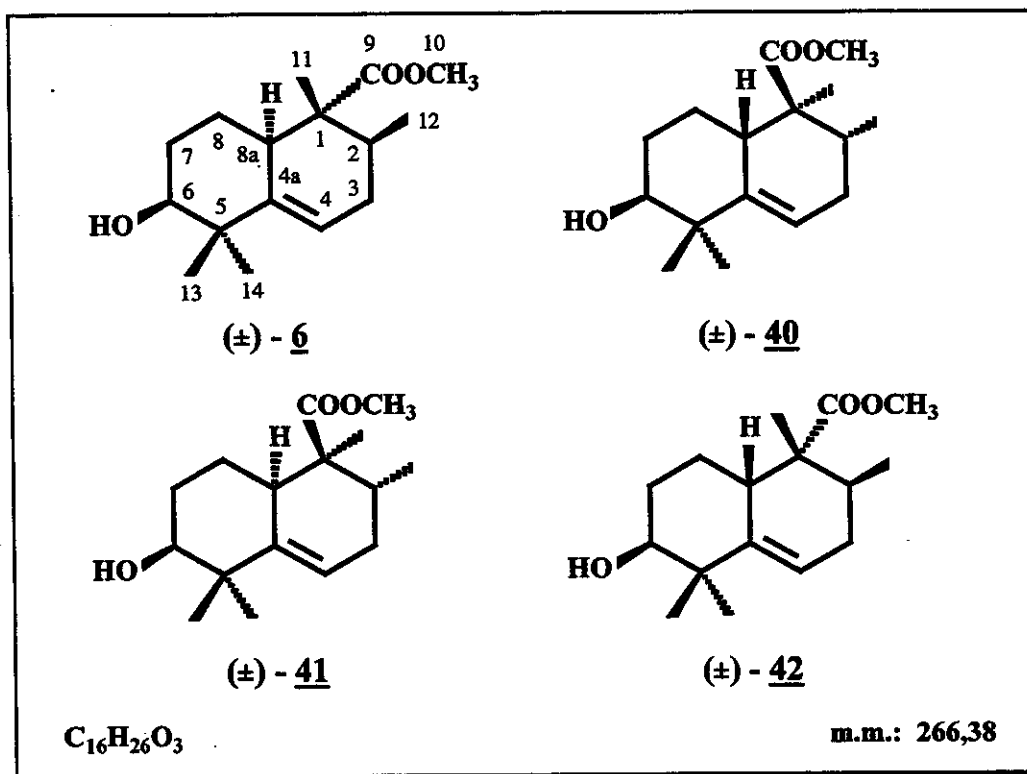
RMN- ^1H (300 MHz; CCl_4), δ (ppm): 1,92 (ddl; $J = 1,2$ e 7 Hz; 3H; H-4'), 1,97 (tl; $J = 1,2$ Hz; 3H; H-5'), 6,51 (qq; $J = 1,3$ e 7 Hz; 1H; H-3'), 6,60 (s; 1H; H-3), 7,16 e 7,30 (2 td; $J = 1$ e 7 Hz; 2H; H-5* e H-6*), 7,39-7,52 (m; 4H; H-7*, H-3'', H-4''* e H-5''), 7,93 (m; 2H; H-2''* e H-6'') e 7,98 (dd; $J = 1$ e 7 Hz; 1H; H-4*); /E-111 e E-111a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CCl_4), δ (ppm): 11,41 (CH_3 ; C-4'), 14,66 (CH_3 ; C-5'), 112,71 (CH; C-3), 114,56 (CH; C-7), 121,53 (CH; C-6), 123,57 (CH; C-5), 125,49 (CH; C-4), 127,31 (CH; C-2'' e C-6''), 128,40 (CH; C-3'' e C-5''), 128,55 (C_o ; C-2'), 133,18 (CH; C-4''), 136,27 (C_o ; C-8), 137,63 (C_o ; C-2), 137,91 (C_o ; C-9), 139,45 (C_o ; C-1''), 141,74 (CH; C-3') e 188,89 (C_o ; C-1'); /E-112, E-113 e E-114/.

AE para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C - 67,58 % (calculado: 67,23 %), H - 4,93 % (calculado: 5,05 %) e N - 4,09 % (calculado: 4,13 %).

► **PREPARAÇÃO DO 1-(E-2'-METIL-BUTENOIL)-INDOL (39)**, veja procedimento C do item IX.2.22.

**IX.2.31 - PREPARAÇÃO DE ALGUNS DIASTEREOMEROS DO
1-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-
1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO [(±)-6, (±)-40, (±)-41 E
(±)-42]:**



• **Reação de ciclo-adição a 4 kbar:**

O (1*R,S*)-(±)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17a) (0,46 g; 3 mmol) foi dissolvido em tiglato de metila (19) (2,6 mL), recentemente destilado. A solução foi colocada em um tubo de Teflon[®]. Este foi fechado, introduzido no reator metálico e mantido sob pressão de 4 kbar e a 110°C, por 7 dias.

Após resfriamento e despressurização do meio reacional, destilou-se a pressão reduzida o excesso de tiglato de metila (19), empregando-se um destilador horizontal do tipo "kugelrohr". O resíduo (0,59 g) foi cromatografado em uma coluna de sílica gel (25 g). Eluindo-a com uma mistura de hexano / acetato de etila (9:1, v/v), obteve-se um líquido incolor. Este foi analisado por CG/EM e mostrou ser uma mistura de quatro compostos, que apresentavam espectros de massas

coerentes com os esperados para substâncias com estruturas básicas do tipo biciclo[4.4.0]decenos (0,37 g; 46 % de rendimento total). Os constituintes desta mistura foram separados por CLAE preparativa de fase reversa, quando se empregou as seguintes condições experimentais: a) coluna de μ -BondapakTM-C¹⁸ (300 x 7,8 mm), b) eluente: CH₃OH/H₂O (7:3, v/v), c) fluxo de 2 mL/min. e d) pressão de 400 psi.

Estes compostos eram diastereoisômeros do ($\pm$)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno e foram eluídos da coluna cromatográfica, na seguinte ordem crescente: ($\pm$)-6 (42 % da mistura), ($\pm$)-40 (21 % da mistura), ($\pm$)-41 (13 % da mistura) e ($\pm$)-42 (24 % da mistura).

Os compostos ($\pm$)-6, ($\pm$)-40, ($\pm$)-41 e ($\pm$)-42 ao serem recristalizados em uma mistura de hexano/CH₂Cl₂ (3:1, v/v), foram obtidos na forma de cristais aciculares e incolores.

• **COMPOSTO ($\pm$)-6:**

pf: 97-98°C.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm⁻¹): 3419, 3049, 2955-2867, 1724, 1458, 1383, 1243, 1194 e 1110; /E – 120/.

EM, m/z (%): 266 (M⁺; 5), 248 (12), 233 (1), 216 (1), 207 (100), 206 (11), 189 (97), 188 (11), 173 (35), 163 (19), 147 (26), 145 (12), 135 (38), 134 (8), 133 (33), 121 (31), 120 (13), 119 (65), 115 (11), 107 (42), 105 (41), 93 (32), 91 (46), 79 (28), 77 (26), 55 (37), 43 (59) e 41 (62); /E – 121/.

RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 0,79 (d ; J = 6,4 Hz; 3H; H-12), 0,96 (s; 3H; H-11), 1,08 (s; 3H; H-14), 1,16 (s; 3H; H-13), 1,20 (m; 1H; H-8), 1,69 (m; 2H; H-7 e H-8), 1,80 (m; 2H; H-3 e H-7), 1,95 (m; 2H; H-2 e H-3), 2,82 (dm; J = 13 Hz; 1H; H-8a), 3,50 (sl; 1H; H-6), 3,72 (s; 3H; H-10) e 5,55 (m; 1H; H-4); /E – 122 e E – 122a/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CCl₄), δ (ppm): 9,40 (CH₃; C-11), 16,20 (CH₃;

C-12), 20,60 (CH₂; C-8), 25,30 (CH₃; C-13), 27,60 (CH₂; C-7), 28,60 (CH₃; C-14), 30,90 (CH₂; C-3), 35,40 (CH; C-2), 40,70 (C_o; C-5), 41,20 (CH; C-8a), 49,20 (C_o; C-1), 50,90 (CH₃; C-10), 75,50 (CH; C-6), 119,10 (CH; C-4), 141,70 (C_o; C-4a) e 176,50 (C_o; C-9); /E-124 e E-125/.

AE para C₁₆H₂₆O₃: C-72,35 % (calculado: 72,14 %) e H-9,49 % (calculado: 9,84 %).

• **COMPOSTO (±)-40:**

pf: 72-73°C.

IV (filme), ν máx. (cm⁻¹): 3405, 3049, 2961-2875, 1726, 1457, 1384, 1361, 1260, 1239, 1195, 1118, 1104, 1052 e 1009; /E-129/.

EM, m/z (%): 266 (M⁺; 0,2), 248 (13), 233 (3), 216 (2), 207 (4), 206 (11), 190 (15), 189 (100), 188 (20), 173 (81), 163 (5), 147 (18), 145 (15), 135 (9), 134 (6), 133 (27), 121 (17), 120 (15), 119 (76), 115 (11), 107 (25), 105 (36), 93 (25), 91 (42), 79 (24), 77 (26), 55 (37), 43 (51) e 41 (63); /E-130/.

RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 0,78 (d; J = 6,5 Hz; 3H; H-12), 0,89 (s; 3H; H-11), 0,99 (s; 3H; H-13), 1,16 (s; 3H; H-14), 1,27* (qd; J = 4,2, 13 e 15 Hz; 1H; H-8), 1,40 (ddd; J = 4,2, 13 e 15 Hz; 1H; H-8), 1,57 (ddd; J = 4,2, 13 e 15 Hz; 1H; H-7), 1,78 (m; 2H; H-3 e H-7), 1,95 (m; 2H; H-2 e H-3), 2,72 (dm; J = 13 Hz; 1H; H-8a), 3,24 (dd; J = 4,2 e 13 Hz; 1H; H-6), 3,70 (s; 3H; H-10) e 5,59 (m; 1H; H-4); /E-131 e E-131a/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 9,67 (CH₃; C-11), 16,24 (CH₃; C-12), 21,70 (CH₃; C-13), 24,26 (CH₃; C-14), 25,46 (CH₂; C-8), 29,87 (CH₂; C-7), 30,86 (CH₂; C-3), 35,57 (CH; C-2), 41,60 (CH; C-8a), 41,79 (C_o; C-5), 49,62 (C_o; C-1), 51,72 (CH₃; C-10), 76,54 (CH; C-6), 118,32 (CH; C-4), 143,95 (C_o; C-4a) e 178,42 (C_o; C-9); /E-134 e E-135/.

* O número de sinais observados não correspondeu ao esperado, teoricamente, para este sistema de "spin".

• **COMPOSTO (±)-41:**

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3454, 3047, 2988-2878, 1726, 1458, 1380, 1257, 1202, 1109, 1082, 1028 e 981; /E-138/.

EM, m/z (%): 266 (M^+ ; 0,4), 248 (4), 233 (0,5), 216 (16), 207 (1), 206 (1), 189 (36), 188 (18), 173 (35), 163 (5), 147 (11), 145 (11), 135 (9), 134 (6), 133 (15), 121 (22), 120 (30), 119 (100), 115 (21), 107 (33), 105 (26), 93 (22), 91 (32), 79 (20), 77 (17), 55 (31), 43 (36) e 41 (46); /E-139/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,91 (d; $J = 6,2$ Hz; 3H; H-12), 1,08 (s; 3H; H-14), 1,10 (sf; 3H; H-11), 1,11 (s; 3H; H-13), 1,20 (m; 1H; H-8), 1,54 (ddd*; $J = 4$ e 13 Hz; 1H; H-8), 1,60 (sl; 1H; $-\text{OH}$), 1,70 (m; 2H; H-3 e H-7), 1,88 (ddd; $J = 4$ e 12,4 Hz; 1H; H-7), 2,12 (m; 1H; H-3), 2,16 (m; 1H; H-2), 2,22 (dm; $J = 13$ Hz; 1H; H-8a), 3,43 (sl; 1H; H-6), 3,68 (s; 3H; H-10) e 5,45 (m; 1H; H-4); /E-140 e E-140a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 16,25 (CH_3 ; C-11), 17,08 (CH_3 ; C-12), 24,49 (CH_3 ; C-14), 25,60 (CH_3 ; C-13), 26,00 (CH_2 ; C-8), 28,16 (CH ; C-2), 29,12 (CH_2 ; C-7), 31,43 (CH_2 ; C-3), 42,32 (C_o ; C-5), 43,37 (CH ; C-8a), 48,71 (C_o ; C-1), 51,19 (CH_3 ; C-10), 76,36 (CH ; C-6), 120,00 (CH ; C-4), 140,80 (C_o ; C-4a) e 176,85 (C_o ; C-9); /E-143 e E-144/.

• **COMPOSTO (±)-42:**

pf: 69-70°C.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3531, 3355, 3287, 3054, 2970-2837, 1728, 1712, 1664, 1455, 1435, 1380, 1357, 1263, 1216, 1112, 1084, 1055 e 1018; /E-146/.

EM, m/z (%): 266 (M^+ ; 0,1), 248 (16), 233 (3), 216 (3), 207 (4), 206 (4), 145 (14), 135 (13), 134 (9), 133 (23), 121 (22), 120 (17), 119 (76), 115 (17), 107 (42), 105 (34), 93 (30), 91 (44), 79 (28), 77 (25), 55 (39), 43 (50) e 41 (62); /E-147/.

* O número de sinais observados não correspondeu ao esperado, teoricamente, para este sistema de "spin".

RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 0,89 (d; J = 6,2 Hz; 3H; H-12), 0,97 (s; 3H; H-13), 1,07 (s; 3H; H-11), 1,12 (s; 3H; H-14), 1,28 (m; 2H; H-8), 1,52 (ddd; J = 4, 12,4 e 19 Hz; 1H; H-7), 1,68 (ddd; J = 4 e 12,4 Hz; 1H; H-3), 1,82 (ddd; J = 4 e 12,4 Hz; 1H; H-7), 2,05 (m; 1H; H-3), 2,08 (m; 1H; H-8a), 2,13 (m; 1H; H-2), 3,16 (dd; J = 4 e 12,4 Hz; 1H; H-6), 3,68 (s; 3H; H-10) e 5,43 (m; 1H; H-4); /E - 148 e E - 148a/.

RMN-¹³C (75,46 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 15,95 (CH₃; C-11), 17,17 (CH₃; C-12), 18,76 (CH₃; C-13), 24,76 (CH₃; C-14), 27,67 (CH; C-2), 28,98 (CH₂; C-8), 31,20 (CH₂; C-7), 31,47 (CH₂; C-3), 42,25 (C_o; C-5), 43,58 (CH; C-8a), 48,54 (C_o; C-1), 51,18 (CH₃; C-10), 78,38 (CH; C-6), 117,38 (CH; C-4), 143,24 (C_o; C-4a) e 177,00 (C_o; C-9); /E - 151 e E - 152/.

• *Reação de ciclo-adição em ampola selada :*

Uma solução do (1*R,S*)-(±)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (**17a**) (0,106 g; 0,7 mmol) em tiglato de metila (**19**) (2,5 mL), recentemente destilado, foi introduzida, sob atmosfera inerte, em uma ampola de vidro. Depois de fechada, a ampola foi mantida a 110°C, por 7 dias. Após este período, a mistura reacional foi destilada a pressão reduzida, para retirar o máximo possível de tiglato de metila (**19**). O resíduo (0,1 g) foi cromatografado em uma coluna de sílica gel (5 g). Com uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1, v/v), eluiu-se da coluna cromatográfica um líquido incolor (0,05 g; 27 % de rendimento). Este, por análise de CG/EM, mostrou ser uma mistura de quatro compostos que apresentavam espectros de massas coerentes com os esperados para compostos com uma estrutura básica do tipo biciclo[4.4.0]deceno. Estes compostos não foram isolados e nem tiveram as suas estruturas químicas determinadas.

EM:

- t_R = 10,99 min., m/z (%): 266 (M^+ ; 0,6), 248 (5), 233 (0,5), 216 (20), 207 (2), 206 (1), 189 (37), 188 (19), 173 (36), 163 (5), 147 (11), 145 (11), 135 (8),

134 (6), 133 (15), 121 (23), 120 (31), 119 (100), 115 (21), 107 (33), 105 (23), 93 (22), 91 (30), 79 (19), 77 (16), 55 (28), 43 (33) e 41 (40).

– $t_R = 11,11$ min., m/z (%): 266 (M^+ ; 0,6), 248 (12), 233 (1), 216 (1), 207 (100), 206 (11), 189 (99), 188 (10), 173 (36), 163 (19), 147 (26), 145 (11), 135 (41), 134 (8), 133 (35), 121 (35), 120 (13), 119 (68), 115 (11), 107 (45), 105 (41), 93 (35), 91 (46), 79 (28), 77 (25), 55 (43), 43 (60) e 41 (62).

– $t_R = 11,15$ min., m/z (%): 266 (M^+ ; 0,4), 248 (20), 233 (4), 216 (3), 207 (6), 206 (4), 189 (100), 188 (22), 173 (50), 163 (5), 147 (15), 145 (13), 135 (11), 134 (7), 133 (21), 121 (21), 120 (15), 119 (72), 115 (15), 107 (37), 105 (29), 93 (25), 91 (36), 79 (23), 55 (32), 43 (41) e 41 (52).

– $t_R = 11,21$ min., m/z (%): 266 (M^+ ; 0,4), 248 (16), 233 (4), 216 (12), 207 (4), 206 (12), 189 (100), 188 (19), 173 (71), 163 (5), 147 (16), 145 (14), 135 (7), 134 (5), 133 (21), 121 (13), 120 (12), 119 (63), 115 (8), 107 (19), 105 (26), 93 (17), 91 (27), 79 (17), 77 (3), 55 (23), 43 (4) e 41 (35).

• **Reação de ciclo-adição em tolueno :**

Uma solução de tiglatato de metila (19) (0,16 g; 1,4 mmol), em tolueno seco (5 mL), foi adicionada a uma solução do (1*R,S*)-(±)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17a) (0,2 g; 1,3 mmol) dissolvido em tolueno seco (15 mL). A mistura foi refluxada por 24 horas. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 7:3, v/v).

Após este período, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi analisado por CG/EM, onde detectou-se apenas os reagentes de partida (±)-17a e 19.

• **Reação de ciclo-adição com $(CH_3)_2AlCl / CH_2Cl_2$:**

Sob atmosfera inerte, agitação e a $-78^\circ C$, foi adicionada, gota a gota, uma solução hexânica de $(CH_3)_2AlCl$ a 1 M (1,8 mL; 0,166 g; 1,8 mmol) ao tiglatato de metila (19) (0,23 g; 2 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 seco (10 mL). A mistura foi

agitada a -78°C , por 1 hora. A seguir, adicionou-se, gota a gota, uma solução do (1*R,S*)-(±)-2,2,-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17a) (0,15 g; 1 mmol), em CH_2Cl_2 seco (10 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação e a -78°C por mais 12 horas.

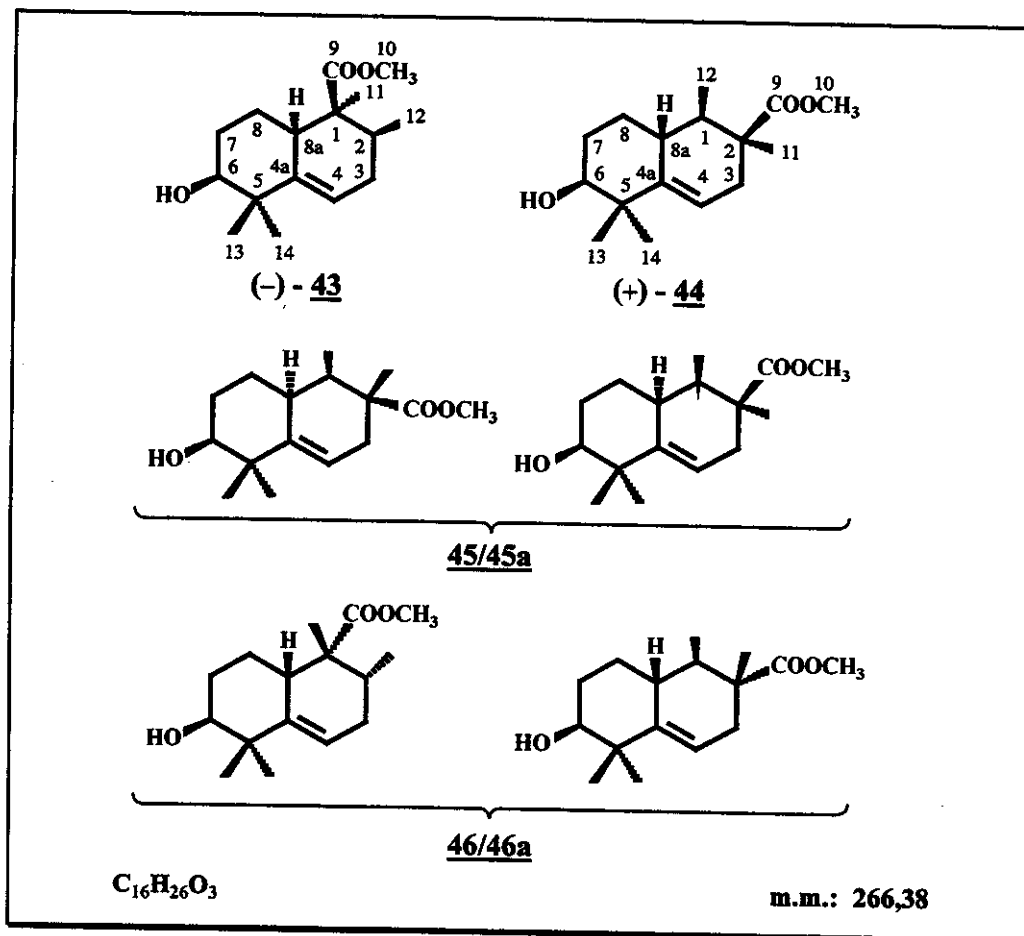
Após este período, o meio reacional foi analisado por CCD (eluente: hexano/ CH_2Cl_2 1:1, v/v), não se detectando quaisquer modificações no mesmo. Então, retirou-se a mistura do banho refrigerante e deixou-a sob agitação e a temperatura ambiente, por mais 24 horas. A seguir, adicionou-se uma mistura de água/gelo (1:1, m/m; 50 g) ao meio reacional e este foi processado da maneira usual.

O resíduo obtido, após a evaporação do solvente, foi analisado por CG/EM e mostrou ser constituído apenas pelos reagentes de partida (±)-17a e 19.

**IX.2.32 - PREPARAÇÃO DE ALGUNS DIASTEREISÔMEROS DOS
1-CARBOMETOXI- E DO 2-CARBOMETOXI-6-HIDROXI-1,2,5,5-
TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENOS [(-)-43,
(+)-44, 45/45a E 46/46a]:**

O (1*S*)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,5 g; 3,28 mmol) foi dissolvido em um excesso de angelato de metila (23) (2,6 mL) e colocado no interior um tubo de Teflon[®] com tampa rosqueada. A mistura foi mantida a 110°C e a 4 kbar por 7 dias. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 7:3, v/v).

Após este período, a mistura reacional foi resfriada, despressurizada e o excesso de angelato de metila destilado a pressão reduzida, em um destilador horizontal do tipo "kugelrohr". O resíduo (0,56 g) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (25 g). Com uma mistura de hexano / acetato de etila (9:1, v/v),



eluiu-se da coluna cromatográfica, um líquido incolor (0,254 g; 29 % de rendimento). A análise deste líquido, por CG/EM, mostrou que o mesmo era uma mistura constituída por de seis compostos, todos com estrutura básica do tipo biciclo[4.4.0]deceno. Estes compostos foram separados parcialmente, através de CLAE preparativa de fase reversa, quando se empregou as seguintes condições: a) coluna de μ -BondapakTM - C^{18} (300 x 7,8 mm), b) eluente: CH_3OH/H_2O (7:3, v/v), c) fluxo de 3 mL / min. e d) pressão de 580-600 psi.

A primeira fração eluída da coluna cromatográfica foi uma mistura de dois diastereoisômeros do 2-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3, 5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (45/45a) (~1:1; 22 % da mistura reacional). A segunda fração, também, era uma mistura de dois diastereoisômeros: 1-carbometoxi- e do 2-carbometoxi-6-hidroxi- 1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (46/46a) (~1:1; 29 % da mistura reacional). As terceira e quarta frações eluídas da

coluna cromatográfica eram constituídas, respectivamente, pelos seguintes compostos puros: (1*R*,2*S*,6*S*,8*aR*)-(+)-2-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octaidronaftaleno (44) (12 % da mistura reacional) e o (1*S*,2*S*,6*S*,8*aS*)-(-)-1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octaidronaftaleno (43) (34 % da mistura reacional).

• **COMPOSTO 43:**

$$[\alpha]_D^{20} - 30,14^\circ (\text{CHCl}_3; c = 1,41).$$

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3507, 3047, 2949-2800, 1719, 1458, 1378, 1236, 1204, 1167 e 1120; /E-155/.

EM, m/z (%): 266 (M^+ ; 2), 248 (9), 233 (1), 216 (32), 207 (2), 206 (3), 189 (56), 188 (39), 173 (84), 163 (5), 147 (19), 146 (20), 145 (25), 135 (10), 134 (8), 133 (27), 121 (26), 120 (53), 119 (100), 115 (44), 107 (38), 105 (43), 93 (28), 91 (49), 79 (29), 77 (28), 55 (43), 43 (51) e 41 (61); /E-156/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,93 (d; $J = 6,8$ Hz; 3H; H-12), 1,05 (s; 3H; H-14), 1,17 (s; 3H; H-13), 1,28 (s; 3H; H-11), 1,40 (ddd; $J = 4,5$ e 13,6 Hz; 1H; H-8), 1,64 (m; 2H; H-2 e H-8), 1,73 (m; 1H; H-7), 1,90 (tdd; $J = 2,2$, 4,5 e 13,6 Hz; 1H; H-7), 2,01 (m; 2H; H-3), 2,18 (dm; $J = 2,2$ e 13,6 Hz; 1H; H-8*a*), 3,45 (sl; 1H; H-6), 3,64 (s; 3H; H-10) e 5,64 (sl; 1H; H-4); /E-157 e E-157*a*/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 16,95 (CH_3 ; C-12), 21,27 (CH_2 ; C-8), 23,31 (CH_3 ; C-11), 25,60 (CH_3 ; C-13), 27,39 (CH_3 ; C-14), 27,89 (CH_2 ; C-7), 32,19 (CH_2 ; C-3), 36,80 (CH; C-2), 41,40 (C_o ; C-5), 42,12 (CH; C-8*a*), 49,92 (C_o ; C-1), 50,97 (CH_3 ; C-10), 76,26 (CH; C-6), 122,12 (CH; C-4), 139,94 (C_o ; C-4*a*) e 175,10 (C_o ; C-9); /E-160 e E-161/.

• **COMPOSTO (+)-44:**

$$[\alpha]_D^{20} + 39,43^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,65).$$

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3420, 3047, 2968-2850, 1726, 1458, 1380, 1256, 1215, 1108, 1060 e 1035; /E-164/.

EM, m/z (%): 266 (M^+ ; 0,5), 248 (14), 233 (3), 216 (2), 207 (4), 206 (10), 189 (100), 188 (23), 173 (67), 163 (5), 147 (16), 135 (8), 134 (5), 133 (23), 121 (16), 120 (12), 119 (60), 115 (12), 107 (26), 105 (34), 93 (21), 91 (38), 79 (22), 77 (22), 55 (32), 43 (40) e 41 (50); /E-165/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,82 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H; H-12), 1,01 (s; 3H; H-13), 1,10 (s; 3H; H-11), 1,15 (s; 3H; H-14), 1,16 (m^* ; 1H; H-8), 1,66 (m; 1H; H-7), 1,75 (m; 1H; H-8), 1,80 (m; 2H; H-3 e H-7), 1,86 (m; 1H; H-1), 2,30 (dqut; $J = 2,7$ e 18 Hz; 1H; H-3), 2,73 (dm; $J = 13$ Hz; 1H; H-8a), 3,22 (dd; $J = 4$ e 13 Hz; 1H; H-6), 3,67 (s; 3H; H-10) e 5,45 (qut; $J = 2,7$ Hz; 1H; H-4); /E-166, E-166a e E-166b/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 15,80 (CH_3 ; C-12), 20,29 (CH_3 ; C-13), 20,47 (CH_3 ; C-11), 24,40 (CH_3 ; C-14), 25,78 (CH_2 ; C-8), 29,71 (CH_2 ; C-3), 30,66 (CH_2 ; C-7), 34,85 (CH; C-1), 35,10 (CH; C-8a), 42,00 (C_o ; C-5), 47,55 (C_o ; C-2), 51,53 (CH_3 ; C-10), 77,34 (CH; C-6), 115,64 (CH; C-4), 143,74 (C_o ; C-4a) e 177,62 (C_o ; C-9); /E-169 e E-170/.

• **COMPOSTOS 45/45a:**

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3532, 2960-2855, 1712, 1656, 1445, 1380, 1254, 1221, 1197, 1116, 1068, 1050 e 938; /E-172/.

EM:

– $t_R = 10,66$ min.; m/z (%): 266 (M^+ ; 13), 248 (12), 233 (2), 216 (1), 207 (71), 206 (12), 189 (100), 188 (16), 173 (34), 147 (26), 135 (35), 133 (31), 121 (29), 120 (11), 119 (42), 115 (10), 107 (34), 105 (32), 93 (23), 91 (37), 79 (20), 77 (20), 55 (29), 43 (48) e 41(46); /E-173/.

* Os sinais em 1,16 ppm e 1,66 ppm estavam parcialmente encobertos pelos sinais dos átomos de hidrogênio H-14 e hidroxílico ($-\text{OH}$), respectivamente.

– $t_R = 10,94$ min.; m/z (%): 266 (M^+ ; 7), 248 (12), 233 (2), 216 (1), 207 (73), 206 (14), 189 (100), 188 (15), 173 (38), 147 (22), 145 (12), 135 (27), 134 (6), 133 (27), 121 (27), 120 (11), 119 (52), 115 (10), 107 (37), 105 (32), 93 (23), 91 (35), 79 (21), 77 (18), 55 (25), 43 (35) e 41 (37); /E–173/.

RMN- 1H (300 MHz; $CDCl_3$), δ (ppm): 0,82 (d; $J = 6,5$ Hz), 0,87 (d; $J = 6,5$ Hz), 1,06 (s), 1,12 (s), 1,14 (s), 1,15 (s), 1,27 (s), 1,40-2,04 (m), 2,05-2,15 (m; H-3), 2,21-2,30 (m; H-3), 2,36 (dm; H-8a), 2,85 (dm; H-8a), 3,50-3,56 (m; H-6), 3,63 (s; H-10), 3,67 (s; H-10) e 5,43 (qut; $J = 2,6$ Hz; H-4); /E–174 e E–174a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; $CDCl_3$), δ (ppm): 15,83 (CH_3), 17,53 (CH_3), 20,32 (CH_3), 21,69 (CH_2), 22,30 (CH_2), 22,52 (CH_3), 22,73 (CH_3), 24,92 (CH_2), 25,16 (CH_3), 25,60 (CH_2), 27,04 (CH_3), 27,32 (CH_3), 28,55 (CH_2), 29,74 (CH_2), 34,83 (CH), 35,05 (CH), 39,12 (CH), 39,27 (C_o), 41,44 (C_o), 47,66 (C_o), 51,39 (CH_3), 51,47 (C_o), 51,54 (CH_3), 75,08 (CH), 76,51 (CH), 117,68 (CH) 134,62 (C_o), 141,28 (C_o), 176,19 (C_o) e 177,63 (C_o); /E–175 e E–176/.

• **COMPOSTOS 46/46a:**

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3423, 2966-2875, 1723, 1458, 1378, 1232, 1197, 1109, 1053, 1031 e 1010; /E–177/.

EM:

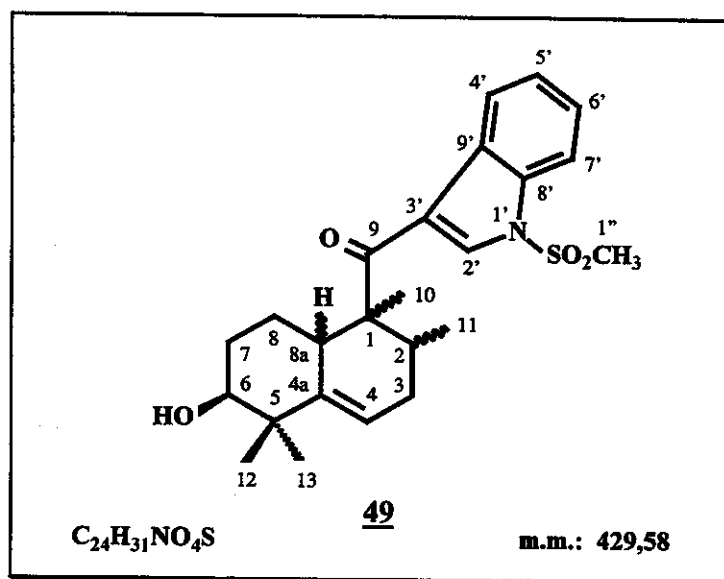
– $t_R = 10,68$ min.; m/z (%): 266 (M^+ ; 2), 248 (16), 233 (3), 216 (2), 207 (12), 206 (6), 189 (100), 188 (23), 173 (62), 147 (17), 135 (13), 134 (4), 133 (21), 120 (9), 121 (17), 119 (37), 115 (8), 107 (20), 105 (26), 93 (15), 91 (26), 79 (15), 77 (15), 55 (20), 43 (30) e 41 (34); /E–178/.

– $t_R = 10,98$ min.; m/z (%): 266 (M^+ ; 1), 248 (18), 233 (3), 216 (2), 207 (3), 206 (5), 189 (100), 188 (30), 173 (68), 147 (15), 135 (10), 134 (7), 133 (22), 121 (16), 120 (15), 119 (71), 115 (14), 107 (28), 105 (32), 93 (24), 91 (40), 79 (23), 77 (23), 55 (31), 43 (40) e 41 (50); /E–178/.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,87 (d; $J=6,7$ Hz), 0,90 (d; $J=6,7$ Hz), 0,95 (s), 1,00 (s), 1,06 (s), 1,17 (s), 1,23 (s), 1,26 (s), 1,40-2,23 (m), 3,28 (dd; $J=4,3$ e 11,4 Hz; H-6), 3,46 (dd; $J=4,3$ e 10,6 Hz; H-6), 3,62 (s; H-10), 3,63 (s; H-10) e 5,63 (tl; $J=2,3$ Hz; H-4); /E-179 e E-179a/.

RMN- ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 17,05 (CH_3), 17,50 (CH_3), 19,73 (CH_3), 20,60 (CH_3), 22,68 (CH_3), 24,28 (CH_3), 24,41 (CH_3), 25,08 (CH_2), 25,79 (CH_2), 26,47 (CH_2), 27,68 (CH_2), 30,68 (CH_2), 31,78 (CH_2), 36,18 (CH), 39,19 (CH), 39,95 (C_o), 41,79 (C_o), 42,59 (CH), 49,22 (C_o), 50,82 (CH_3), 51,42 (CH_3), 51,47 (C_o), 76,10 (CH), 76,78 (CH), 118,73 (CH), 136,62 (C_o), 142,73 (CH), 175,17 (C_o) e 176,17 (C_o); /E-180 e E-181/.

IX.2.33 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO 1-[3'-(1'-METANOSULFONIL)-CARBOXI-INDOLIL]-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (49):



• **Reação de ciclo-adição em CH_2Cl_2 / 4 kbar :**

Uma solução do 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35) (0,033 g; 0,12 mmol), em CH_2Cl_2 seco (1 mL) foi adicionada ao (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,056 g; 0,2 mmol). A mistura foi

transferida para um tubo de Teflon® e acrescentou-se mais CH₂Cl₂ (~ 1,6 mL) até que o frasco fosse completamente cheio. A mistura reacional foi mantida a 110°C e a 4 kbar, por 7 dias.

Após o resfriamento e despressurização da mistura reacional, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo (0,08 g) foi filtrado através de uma coluna cromatográfica de sílica gel (5 g). Eluindo-a com uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2, v/v) obteve-se uma fração (0,006 g), que ao ser analisada por CG/EM, mostrou ser uma mistura constituída por vários compostos. Alguns destes apresentaram espectros de massas coerentes com os esperados para derivados indólicos do tipo do composto 49. Devido aos baixos rendimentos, não foram determinadas as estruturas químicas destes compostos.

Repetições desta reação, empregando o mesmo procedimento experimental, levaram apenas à recuperação dos reagentes de partida (-)17 e 35.

EM:

– $t_R = 26,15$ min.; m/z (%): 429 (M^+ ; 32), 411 (23), 355 (11), 327 (2), 281 (25), 222 (9), 221 (30), 207 (23), 206 (100), 189 (67), 158 (23), 119 (28), 69 (34), 67 (18) e 55 (30); (Fig. 40).

– $t_R = 26,34$ min.; m/z (%): 429 (M^+ ; 30), 411 (2), 284 (21), 222 (56), 221 (30), 207 (26), 189 (100), 159 (14), 156 (42), 119 (35), 75 (37), 69 (11) e 5 (23); (Fig. 40).

– $t_R = 26,52$ min.; m/z (%): 429 (M^+ ; 65), 355 (12), 327 (14), 281 (37), 278 (70), 222 (37), 221 (23), 207 (100), 206 (46), 189 (30), 159 (51), 144 (60), 134 (53), 119 (53) e 67 (67); (Fig. 40).

– $t_R = 26,68$ min.; m/z (%): 429 (M^+ ; 53), 346 (23), 331 (19), 253 (76), 222 (11), 210 (76), 208 (100), 189 (56), 174 (76), 95 (81), 67 (65) e 55 (41); (Fig. 40).

• **Reação de ciclo-adição em tolueno:**

O 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35) (0,06 g; 0,22 mmol), dissolvido em tolueno seco (10 mL), foi adicionado ao (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,11 g; 0,72 mmol), em tolueno seco (10 mL). A mistura foi mantida, inicialmente, a temperatura ambiente e sob agitação, por 24 horas. A seguir, como não fora detectada, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, v/v), a formação de produtos, a mistura foi refluxada, por mais 24 horas.

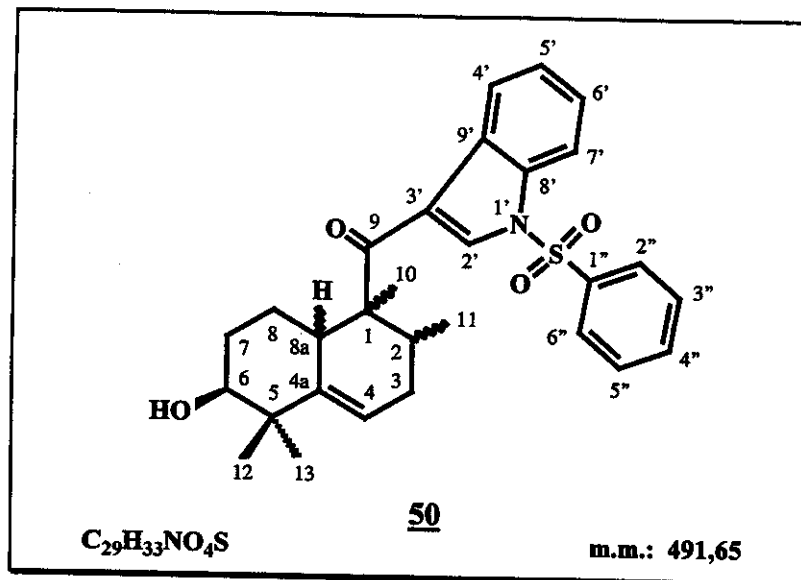
Depois de resfriado o meio reacional, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi analisado por CG/EM, onde foram detectados apenas os reagentes de partida (-)-17 e 35.

• **Reação de ciclo-adição com $(CH_3)_3Al$ /tolueno:**

Uma solução toluênica de $(CH_3)_3Al$ a 2 M (0,2 mL; 0,029 g; 0,4 mmol), sob atmosfera inerte e a $-78^\circ C$, foi adicionada a uma solução de 1-metanossulfonil-3-(E-2'-metil-butenoil)-indol (35) (0,15 g; 0,35 mmol), em tolueno seco (15 mL). A seguir, a mistura reacional foi retirada do banho refrigerante e agitada a temperatura ambiente, por 40 minutos. Depois foi novamente resfriada a $-78^\circ C$ e sob atmosfera inerte, adicionou-se, rapidamente, o (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,076 g; 0,5 mmol) dissolvido em tolueno seco (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação e a $-78^\circ C$, por 1 hora e em seguida, a temperatura ambiente, por mais 24 horas. A reação foi suspensa, adicionando-se uma solução aquosa de NH_4Cl a 5 % (20 mL). A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3$ (3 x 20 mL), $NaCl$ (3 x 20 mL) e depois, seca com Na_2SO_4 anidro.

A análise por CG/EM do resíduo, obtido após a evaporação do solvente, mostrou ser uma mistura complexa de compostos, onde nenhum deles apresentou espectros de massas coerentes com os esperados para compostos do tipo de 49.

IX.234 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO 1-[3'-(1'-BENZENOSULFONIL)-CARBOXI-INDOLIL]-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (50):



• **Reação de ciclo-adição em tolueno:**

Uma solução de 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37) (0,15 g; 0,44 mmol), em tolueno seco (10 mL), foi adicionada ao (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,08 g; 0,52 mmol), dissolvido em tolueno seco (10 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas^{72,75}. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4, v/v).

Como não ocorreram modificações no meio reacional foi acrescentado mais tolueno seco (10 mL) à mistura, deixando-a, sob refluxo e agitação, por mais 24 horas.

Após este período, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo analisado por CG/EM, sendo detectados apenas os reagentes de partida (-)-17 e 37.

• **Reação de ciclo-adição com $(CH_3)_3Al$ /tolueno:**

Uma solução toluênica do $(CH_3)_3Al$ a 2 M (0,2 mL; 0,029 g; 0,4 mmol) foi

adicionada, sob atmosfera inerte e a -78°C , ao 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37) (0,12 g; 0,35 mmol) dissolvido em tolueno seco (15 mL). Logo após, a mistura foi retirada do banho refrigerante e mantida sob agitação e a temperatura ambiente por um período de 40 minutos. Em seguida, foi novamente resfriada a -78°C e adicionou-se, rapidamente, o (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,076 g; 0,5 mmol) dissolvido em tolueno seco (5 mL). Deixou-se a mistura sob agitação e a -78°C , por 1 hora. Em seguida, foi retirada do banho refrigerante e deixada a temperatura ambiente e sob agitação, por mais 12 horas. Ao término deste período, a reação foi suspensa pela adição de uma solução aquosa de NH_4Cl a 5 % (20 mL). A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (3 x 20 mL), NaCl (3 x 20 mL) e depois, seca com Na_2SO_4 anidro.

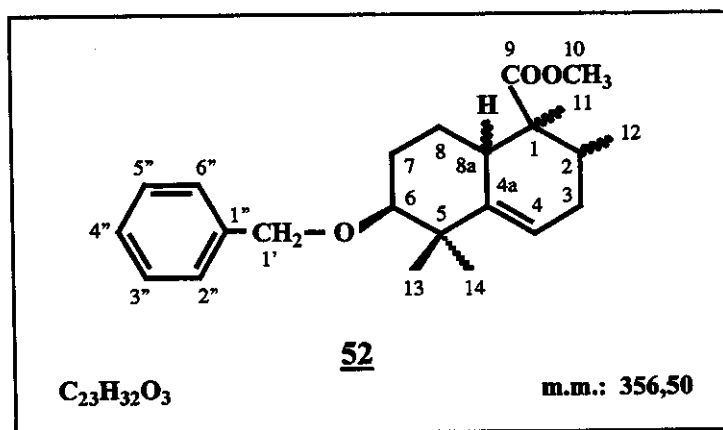
O resíduo (0,16 g), obtido após a evaporação do solvente, foi analisado por CG/EM e mostrou ser uma mistura complexa de compostos. Entre estes, nenhum apresentou espectros de massas coerentes com aqueles esperados para compostos do tipo de 50 e/ou de seus isômeros.

• *Reação de ciclo-adição em CH_2Cl_2 /4 kbar:*

O (1S)-(-)-2,2-dimetil-3-vinil-3-cicloexenol (17) (0,05 g; 0,33 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 seco (1 mL) foi misturado a uma solução de 1-benzenossulfonil-2-(E-2'-metil-butenoil)-indol (37) (0,1 g; 0,29 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL). A mistura foi colocada em um tubo de Teflon[®] e adicionou-se mais CH_2Cl_2 seco, até enchê-lo completamente. A mistura reacional foi mantida sob pressão de 4 kbar e a temperatura ambiente por 7 dias. Como não fora observada qualquer modificação no meio reacional, através de análise por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 7:3, v/v), a mistura foi mantida por mais 7 dias a 110°C e a 4 kbar.

Após o resfriamento e despressurização da mistura reacional, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo (0,15 g) foi filtrado, rapidamente, por uma coluna cromatográfica de sílica gel (2 g), eluída com uma mistura de hexano / acetato de etila (7:3, v/v). O material eluído da coluna foi analisado por CG/EM, onde foram detectados apenas os reagentes de partida (-)-17 e 37.

IX.235 - PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREOMÉRICA DO 6-BENZILOXI-1-CARBOMETOXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (52):



Uma solução da mistura diastereoisomérica do 1-carbometoxi-6-hidroxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (51) (0,06 g; 0,22 mmol) em DMF seca (10 mL) foi adicionada, sob atmosfera inerte e agitação, a uma suspensão de NaH (contendo 20 % de óleo mineral; 0,016 g; 0,66 mF), em DMF seca (15 mL). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente e em seguida, resfriada a 0°C. Então, foi adicionado, gota a gota e sob agitação, o cloreto de benzila (0,032 g; 0,25 mmol) dissolvido em DMF seco (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 80°C, por 3 dias⁵⁸. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 8:2, v/v).

Após este período, a reação foi suspensa, adicionando uma mistura de água/gelo (1:1, m/m; 50 g) e deixando-a, sob agitação, por mais 2 horas. A seguir,

a mistura foi extraída com éter etílico (5 x 30 mL). A fase etérea foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de NaHCO_3 (4 x 25 mL), NaCl (4 x 25 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro.

Após a evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (15 g). Eluindo-se a coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2, v/v), foi obtido um líquido incolor (0,037 g; 46 % de rendimento), que por CG/EM, mostrou ser uma mistura de quatro diastereoisômeros do 6-benziloxi-1-carbometoxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (52).

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ (ppm): 0,76-1,18 (d; s), 1,40-2,10 (m), 2,70-2,80 (m), 2,80-3,10 (m), 3,55-3,70 (s; H-10), 4,40-4,70 (m; H-1'), 5,40-5,70 (m; H-4) e 7,00-7,50 (m; H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' e H-6''); **/E - 182/.**

EM:

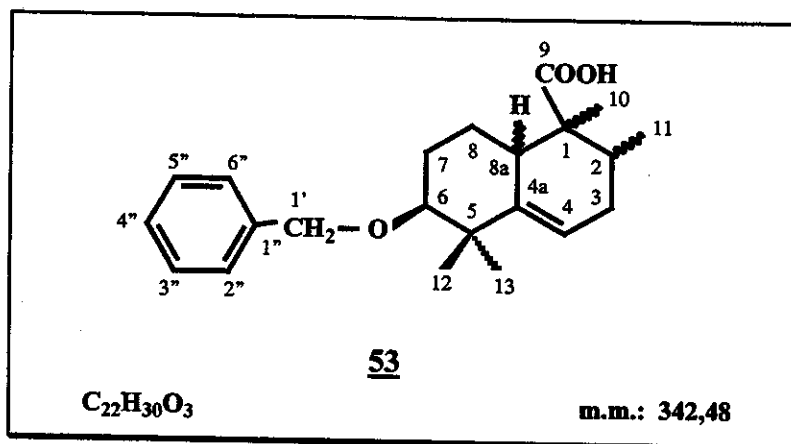
- $t_R = 15,88$ min.; **m/z (%)**: 356 (M^+ ; 4), 281 (2), 248 (21), 247 (2), 216 (9), 215 (4), 209 (11), 205 (9), 189 (30), 188 (16), 187 (46), 177 (12), 173 (9), 149 (25), 133 (12), 119 (29), 107 (21), 105 (14), 91 (100), 55 (16), 43 (14) e 41 (16).

- $t_R = 16,10$ min.; **m/z (%)**: 281 (2), 248 (21), 247 (7), 216 (2), 215 (7), 209 (2), 205 (7), 189 (56), 188 (11), 187 (18), 177 (13), 173 (18), 149 (14), 133 (12), 119 (23), 107 (16), 105 (14), 91 (100), 55 (14), 43 (14) e 41 (16).

- $t_R = 16,44$ min.; **m/z (%)**: 356 (M^+ ; 2), 281 (1), 248 (33), 247 (5), 216 (5), 215 (4), 209 (14), 205 (10), 189 (40), 188 (16), 187 (44), 177 (11), 173 (9), 149 (29), 133 (11), 119 (25), 107 (19), 105 (19), 91 (100), 55 (15), 43 (13) e 41 (15).

- $t_R = 16,49$ min.; **m/z (%)**: 356 (M^+ ; 2), 248 (32), 247 (49), 216 (4), 215 (15), 209 (2), 205 (10), 189 (74), 188 (18), 187 (33), 177 (28), 173 (30), 149 (14), 133 (18), 119 (35), 107 (16), 105 (11), 91 (100), 55 (13), 43 (13) e 41 (15).

IX.2.36 - PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREOISOMÉRICA DO 6-BENZILOXI-1-CARBOXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (53):



• **Reação de hidrólise com NaOH/H₂O/DMSO:**

Uma solução aquosa de NaOH a 3 M (3 mL) foi adicionada à mistura diastereoisomérica do 6-benziloxi-1-carbometoxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (52) (0,1 g; 0,28 mmol), dissolvida em DMF (9 mL). A mistura, sob agitação, foi aquecida a 110°C por, 12 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, v/v).

Depois de resfriada a 0°C, a mistura reacional foi acidificada até pH 2,0, com uma solução aquosa de HCl a 5 M e em seguida, diluída com uma solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). A fase orgânica, após ser lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL), foi seca com Na₂SO₄ anidro.

O solvente foi evaporado e o resíduo (0,07 g) purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (5 g). Eluindo-se a coluna com uma mistura de CHCl₃/CH₃OH (97:3, v/v), obteve-se uma mistura de diastereoisômeros do 6-benziloxi-1-carboxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (53) (0,039 g; 40 % de rendimento), na forma de um sólido incolor. Não foi tentada a separação dos constituintes desta mistura.

IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3420, 2931, 1700, 1654, 1639, 1457, 1379, 1262, 1097, 1026 e 951; $[\text{E}] - 183/$.

RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 0,84-1,30 (d e s), 1,40-2,40 (m), 2,70-2,82 (m), 3,10-3,20 (m; H-6), 4,30-4,80 (m; H-1'), 5,40-5,60 (m; H-4) e 7,30-7,40 (m; H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' e H-6''); $[\text{E}] - 184/$.

• *Reação de hidrólise com NaOH/H₂O/CH₃OH:*

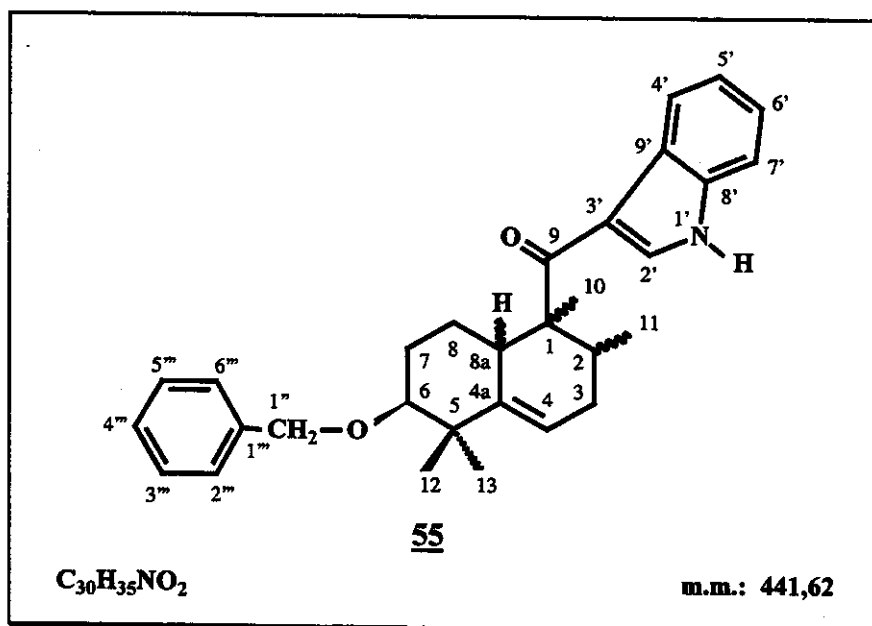
A uma solução da mistura diastereoisomérica do 6-benziloxi-1-carbometoxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (52) (0,04 g; 0,11 mmol), em metanol (7 mL), foram adicionadas uma solução aquosa de NaOH a 3 M (1,5 mL) e água destilada (1,5 mL). A mistura, sob agitação, foi refluxada por 3 dias⁶⁰.

A seguir, o metanol foi evaporado e o resíduo aquoso acidificado com uma solução aquosa de HCl a 5 M, até pH 2,0. A mistura foi diluída com uma solução aquosa saturada de NaCl (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e depois, seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi analisado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, v/v), sendo detectado apenas o reagente de partida 52.

IX.2.37 - TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DA MISTURA DIASTEREISOMÉRICA DO 1-(3'-CARBOXI-INDOLIL)-6-HIDROXI-1,2,5,5-TETRAMETIL-1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAIDRONAFTALENO (55):

A mistura diastereoisomérica do 6-benziloxi-1-carboxi-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno (53) (0,05 g; 0,15 mmol) foi dissolvida em cloreto de tionila (3 mL) e a solução foi mantida sob agitação e a 60°C, por 6 horas.



A seguir, o excesso de cloreto de tionila foi destilado a pressão reduzida. O resíduo, sem purificação prévia e sob atmosfera inerte, foi dissolvido em THF seco (10 mL).

Em um outro balão de vidro, sob agitação e atmosfera inerte, foi adicionada uma solução toluênica-etérea de CH_3MgBr a 1,4 M (0,024 g; 0,15 mL; 0,2 mmol) ao indol (0,023 g; 0,2 mmol) dissolvido em THF seco (10 mL). Esta solução foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Em seguida, sob atmosfera inerte, agitação e a $-78^\circ C$, foi adicionada, gota a gota, ao brometo de indolil-magnésio, a solução tetraidrofurânica do cloreto de acila, preparada anteriormente. Após a adição, a mistura foi retirada do banho refrigerante e agitada, a temperatura ambiente, por 3 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano / acetato de etila 6:4, v/v).

A reação foi suspensa, adicionando uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (15 mL). A seguir, o meio reacional foi acidificado com uma solução aquosa de HCl a 5 M, até pH 2,0 e a mistura extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com soluções aquosas saturadas de $NaHCO_3$ (2 x 20 mL), $NaCl$ (3 x 20 mL) e a seguir, seca com Na_2SO_4 anidro.

O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi analisado por CG/EM e mostrou ser uma mistura complexa de compostos. Nenhum deles apresentou espectros de massas coerentes com o esperado para compostos do tipo de 55.

CAPÍTULO X

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

X - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – KUNESCH, N.; CAVÉ, A.; LEBOEUF, M.; HOCQUEMILLER, R. e DUBOIS, G. - *Tetrahedron Lett.*, **26**: 4937-4940 (1985).
- 2 – OKORIE, D. A. - *Tetrahedron*, **36**: 2005-2008 (1980).
- 3 – SWERSEY, J. C.; BARROWS, L. R. e IRELAND, C. M. - *Tetrahedron Lett.*, **32**: 6687-6690 (1991).
- 4 – PINTO, A. C.; ANTUNES, O. A. C.; REZENDE, C. M. e CORREIA, C. R. D. - *Phytochemistry*, **38**: 1269-1271 (1995).
- 5 – NEWMAN, M. S. e MEKLER, A. B. - *J. Am. Chem. Soc.*, **82**: 4039-4041 (1960).
- 6 – STADLER, P. A.; ESCHENMOSER, A.; SCHINZ, H. e STORK, G. - *Helv. Chim. Acta*, **40**: 2191-2198 (1957).
- 7 – FALCK, J. R.; CHANDRASEKHAR, S.; MANNA, S. e CHIU, C. C. S. - *J. Am. Chem. Soc.*, **115**: 11606-11607 (1993).
- 8 – MORI, K. e WATANABE, H. - *Tetrahedron*, **42**: 273-281 (1986).
- 9 – YANAI, M.; SUGAI, T. e MORI, K. - *Agric. Biol. Chem.*, **49**: 2373-2377 (1985).
- 10 – MEKLER, A. B.; RAMACHANDRAN, S.; SWAMINATHAN, S. e NEWMAN, M. S. - *Org. Syntheses, Coll. Vol.*, **5**: 743-746 (1973).
- 11 – ESKOLA, S.; AUVINEN, A.; HIRVIMIES, A.; RINNE, T. e WARIS, R. - *Suomen Kemistilehti*, **27B**: 88-92 (1954); [*C.A.*, **50**: 5558i (1956)].
- 12 – ZAV'YALOV, S. I. e VINOGRADOVA, L. P. - *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1529-1533 (1961).
- 13 – CARRUTHERS, W. - *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd ed.. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.

- 14 – NAZAROV, I. N. e ZAVYALOV, S. I. - *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 339-343 (1957).
- 15 – LU, Y.; BARTH, G.; KIESLICH, K.; STRONG, P. D.; DUAX, W. L. e DJERASSI, C. - *J. Org. Chem.*, **48**: 4549-4554 (1983).
- 16 – CRISPIN, D. J.; VANSTONE, A. E. e WHITEHURST, J. S. - *J. Chem. Soc. (C)*: 10-18 (1970).
- 17 – MORI, K. e MORI, H. - *Org. Syntheses.*, **68**: 56-63 (1989).
- 18 – MARAJAN, J. R. - *Synthesis*, 110-111 (1976).
- 19 – RAMAKRISHNAN, V. T.; SHANMUGAM, P. e SWAMINATHAN, S. - *Indian J. Chem.*, **1**: 406-407 (1963).
- 20 – BUCCIARELLI, M.; FORNI, A.; MORETTI, I. e TORRE, G. - *Synthesis*, 897-899 (1983).
- 21 – YANAI, M.; SUGAI, T. e MORI, K. - *Agric. Biol. Chem.*, **49**: 2373-2377 (1985).
- 22 – SUGAI, T.; TOJO, H. e MORI, K. - *Agric. Biol. Chem.*, **50**: 3127-3132 (1986).
- 23 – SIH, C. J. e CHEN, C.-S. - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**: 570-578 (1984).
- 24 – PEREIRA, R. S. - *Quim. Nova*, **18**: 452-459 (1995).
- 25 – PRETSCH, E.; CLERC, T.; SEIBL, J. e SIMON, W. - *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. Editorial Alhambra, Madrid, 1980.
- 26 – VERKRUISSE, H. D.; de GRAAF, W. e BRANDSMA, L. - *Synth. Commun.*, **18**: 131-134 (1988).
- 27 – IMAMOTO, T.; SUGIURA, Y. e TAKIYAMA, N. - *Tetrahedron Lett.*, **25**: 4233-4236 (1984).
- 28 – IMAMOTO, T.; TAKIYAMA, N. e NAKAMURA, K. - *Tetrahedron Lett.*, **26**: 4763-4766 (1985).

- 29 – SCHUMANN, H. - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**: 474-493 (1984).
- 30 – DENMARK, S. E.; EDWARDS, J. P. e NICAISE, O. - *J. Org. Chem.*, **58**: 569-578 (1993).
- 31 – IMAMOTO, T. - *Pure & Appl. Chem.*, **62**: 747-752 (1990).
- 32 – SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C. e MORRILL, T. C. - *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 3ª ed.. Editora. Guanabara, Rio de Janeiro, 1979.
- 33 – IMAMOTO, T.; TAKIYAMA, N.; NAKAMURA, K.; HATAJIMA, T. e KAMIYA, Y. - *J. Am. Chem. Soc.*, **111**: 4392-4398 (1989).
- 34 – de MIRANDA, D. S. - *Sínteses estereosseletivas do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol e do isocopalano, a partir do 12-isocopalen-15-oato de metila*. Dissertação de mestrado, UNICAMP, Campinas, 1981.
- 35 – D'ONOFRIO, F. e SCETTRI, A. - *Synthesis*, 1159-1161 (1985).
- 36 – NISHIGUCHI, T. ; MACHIDA, N. e YAMAMOTO, E. - *Tetrahedron Lett.*, **28**: 4565-4568, (1987).
- 37 – NEWTON, R. F.; REYNOLDS, D. P.; FINCH, M. W.; KELLY, D. R. e ROBERTS, S. M. - *Tetrahedron Lett.*, 3981-3982 (1979).
- 38 – SAMMES, M. P. e MAINI, N. - *Mag. Reson. Chem.*, **25**: 372-374 (1987).
- 39 – VANDEWALLE, M.; SCHAMP, N.; e De WILDE, H. - *Bull. Soc. Chim. Belges*, **76**: 111-122 (1967).
- 40 – BUCKLES, R. E. e MOCK, G. V. - *J. Org. Chem.*, **15**: 680-684 (1950).
- 41 – DREIDING, A. S. e PRATT, R. J. - *J. Am. Chem. Soc.*, **76**: 1902-1906 (1954).
- 42 – PELLETIER, S. W. e McLEISH, W. L. - *J. Am. Chem. Soc.*, **74**: 6292-6293 (1952).
- 43 – BUCKLES, R. E.; MOCK, G. V. e LOCATELL, Jr., L. - *Chem. Rev.*, **55**: 659-677 (1955).

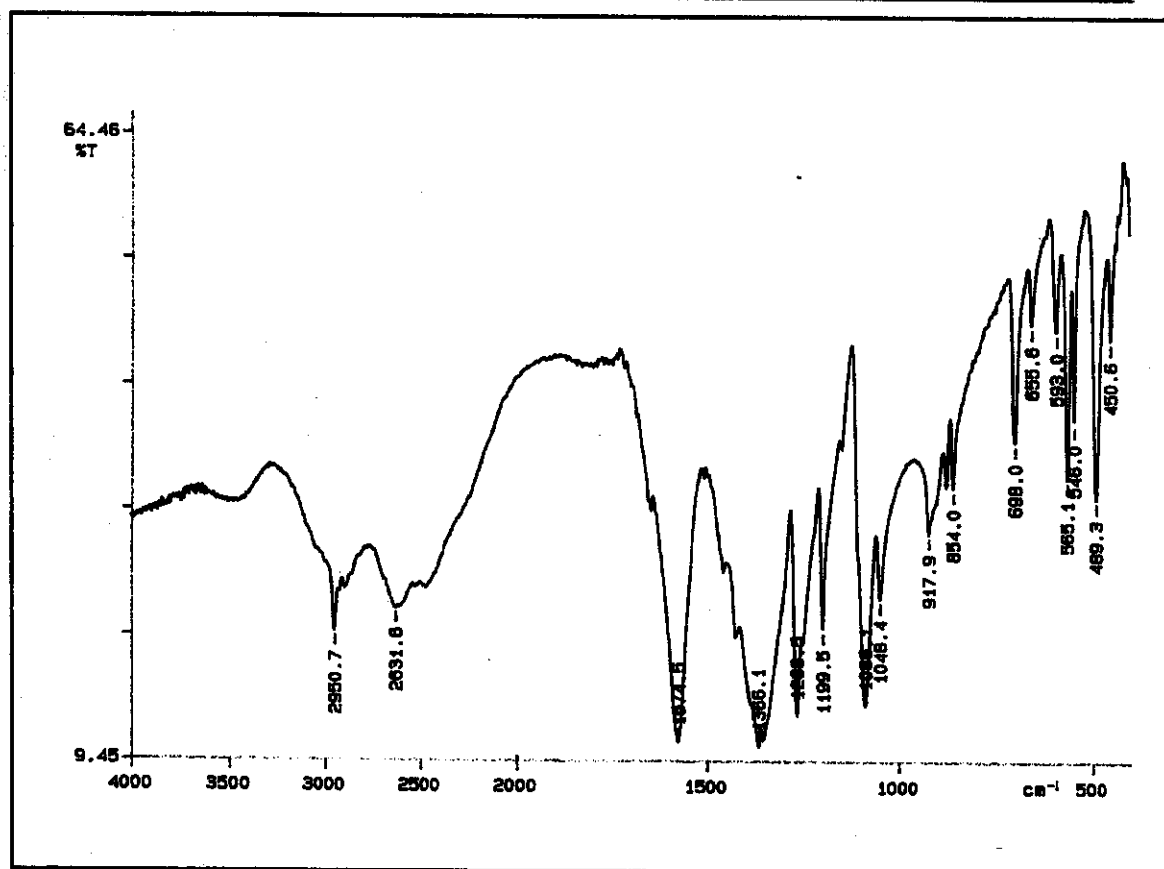
- 44 – SUNDBERG, R. J. e RUSSEL, H. F. - *J. Org. Chem.*, **38**: 3324-3330 (1973).
- 45 – SAULNIER, M. G. e GRIBBLE, G. W. - *J. Og. Chem.*, **47**: 757-761 (1982).
- 46 – BERGMAN, J. e VENEMALM, L. - *Tetrahedron Lett.*, **28**: 3741-3744 (1987).
- 47 – AMAT, M.; HADIDA, S.; SATHYANARAYANA, S. e BOSCH, J. - *J. Org. Chem.*, **59**: 10-11 (1994).
- 48 – McMASTER, L. e AHMANN, F. F. - *J. Am. Chem. Soc.*, **50**: 145-149 (1928).
- 49 – BARGER, G.; MARTIN, Wm. F. e MITCHELL, Wm. - *J. Chem. Soc.*, 1820-1823 (1937).
- 50 – PINE, S. H.; HENDRICKSON, J. B.; CRAM, D. J. e HAMMOND, G. S. - *Organic Chemistry*, 4th ed.. McGraw-Hill International Book, Singapore, 1985.
- 51 – DAUBEN, Jr., H. J. e McCOY, L. L. - *J. Am. Chem. Soc.*, **81**: 4863-4873 (1959).
- 52 – HENDRICKSON, J. B.; CRAM, D. J. e HAMMOND, G. S. - *Organic Chemistry*, 3rd ed.. McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo, 1970.
- 53 – PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. e PERRIN, D. R. - *Purification of Laboratory Chemicals*, 2th ed.. Pergamon Press, New York, 1980.
- 54 – TROST, B. M.; ARNDT, H. C.; STREGE, P. E. e VERHOEVEN, T. R. - *Tetrahedron Lett.*, 3477-3478 (1976).
- 55 – GRIECO, P. A.; GARNER, P. e HE, Z. - *Tetrahedron Lett.*, **24**: 1897-1900 (1983).
- 56 – BRESLOW, R.; MAITRA, U. e RIDEOUT, D. - *Tetrahedron Lett.*, **24**: 1901-1904 (1983).
- 57 – YOON, T.; DANISHEFSKY, S. J. e de GALA, S. - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**: 853-855 (1994).
- 58 – BRIMACOMBE, J. S.; PORTSMOUTH, D. e STACEY, M. - *J. Chem. Soc.*, 5614-5617 (1964).
- 59 – BRYANT, W. M. D. e SMITH, D. M. - *J. Am. Chem. Soc.*, **58**: 1014-1017 (1936).

- 60 – FIESER, L. F. e FIESER, M. - *Reagents for Organic Synthesis*, vol. 1, p. 615-617, 1st ed.. John Wiley and Sons, New York, 1967.
- 61 – GREENE, T. W. e WUTZ, P. G. M. - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.. John Wiley and Sons, New York, 1991.
- 62 – STREITWIESER, A.; HEATHCOCK, C. H. e KOSOWER, E. M. - *Introduction to Organic Chemistry*, 4th ed.. Macmillan Publishing Company, New York, 1992.
- 63 – McCABE, J. R. e ECKERT, C. A. - *Acc. Chem. Res.*, 7: 251-257 (1974).
- 64 – WOODWARD, R. B. e KATZ, T. J. - *Tetrahedron*, 5: 70-89 (1959).
- 65 – MARTIN, J. G. e HILL, R. K. - *Chem. Rev.*, 61: 537-562 (1961).
- 66 – MATSUMOTO, K.; SERA, A. e UCHIDA, T. - *Synthesis*, 1-26 (1985).
- 67 – ——— - *Reactivos de coloración para cromatografía en capa fina y en papel*. E. Merck, Darmstadt, 1980.
- 68 – SHELDRIK, G. M. - *SHELX76. Program for Crystal Structure Determination and Refinement*. University of Cambridge. Cambridge, 1976.
- 69 – SHELDRIK, G. M. - *SHELXS86. Program for the Solucion of Crystal Structures*. University of Göttingen. Göttingen, 1985.
- 70 – JOHNSON, C. K. - *ORTEP. Report ORNL-3794*. Oak Ridge National Laboratory. Oak Ridge, 1965.
- 71 – BRAUER, G. - *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*, vol. 2, 2nd ed.. Academic Press, New York, 1965.
- 72 – FRINGUELLI, F.; PIZZO, F.; TATICCHI, A. e WENKERT, T. - *J. Org. Chem.*, 48: 2802-2808 (1983).
- 73 – INUKAI, T. e KOJIMA, T. - *J. Org. Chem.*, 31: 2032-2033 (1966).

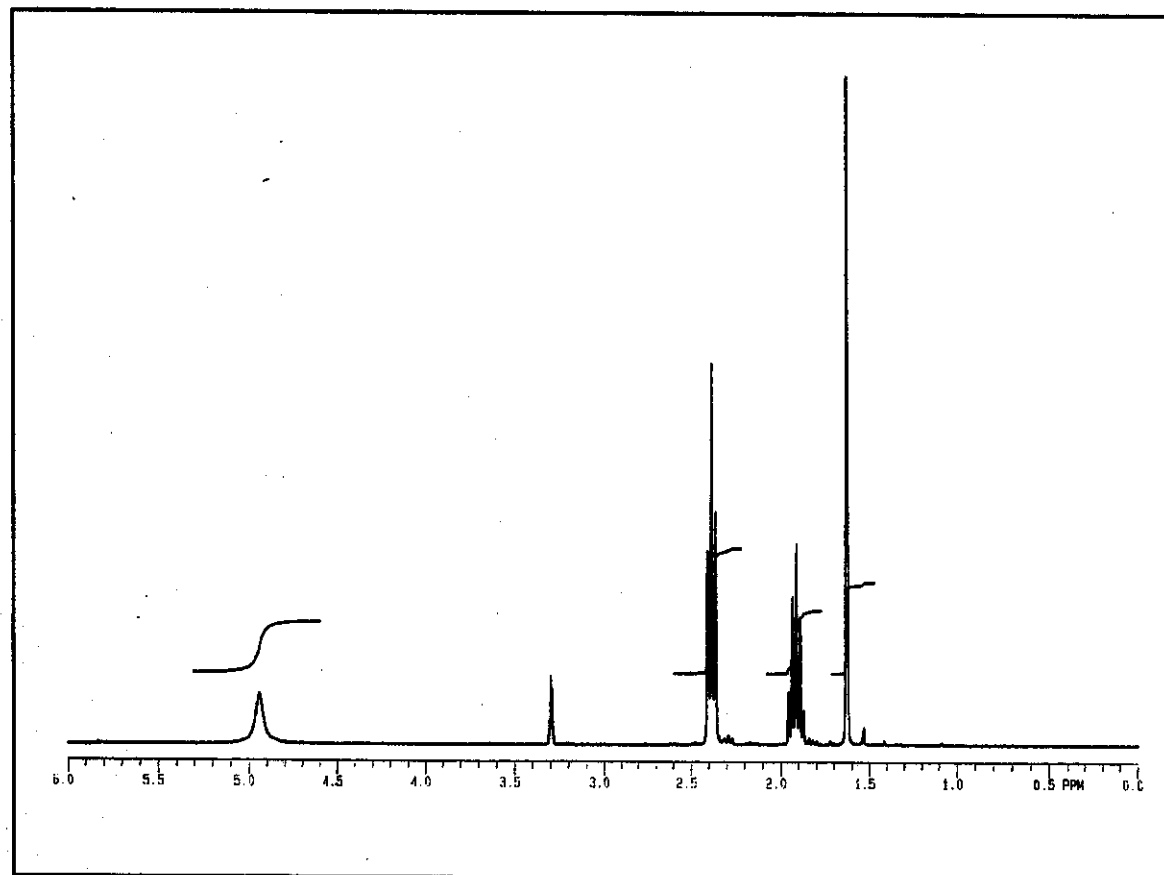
- 74 – FLEMING, I. – *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*.
John Wiley & Sons, Chichester, 1996.
- 75 – KATRITZKY, A. R. e AKUTAGAWA, K. - *Tetrahedron Lett.*,
26: 5935-5938, 1985.
- 76 – LAVERDE JUNIOR, J.; de MIRANDA, D.S.; da CONCEIÇÃO, G. J. A.;
SCHIRMER, H.; PILLI, R. A.; de MEIJERE, A. e MARSAIOLI, A. J. -
J. Braz. Chem. Soc., **10**: 293-298 (1999).
- 77 – SAUER, J. - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **5**: 211-230 (1966).
- 78 – SAUER, J. - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **6**: 16-33 (1967).
- 79 – SAUER, J. e SUSTMANN, R. - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**: 779-807 (1980).
- 80 – FRINGUELLI, F. e TATICCHI, A. - *Dienes in the Diels-Alder Reaction*.
John Wiley & Sons, New York, 1990.
- 81 – CAMILO, F. F. e GRUBER, J. - *Quim. Nova*, **22**: 382-395 (1999).
- 82 – ISAACS, N. S. - *Tetrahedron*, **47**: 8463-8497 (1991).
- 83 – Trecho da composição musical *AQUARELA*, de Maurício Fabricio, Guido
Morra, Vinícius de Moraes e Toquinho; [65459644 – TONGA].

APÊNDICE

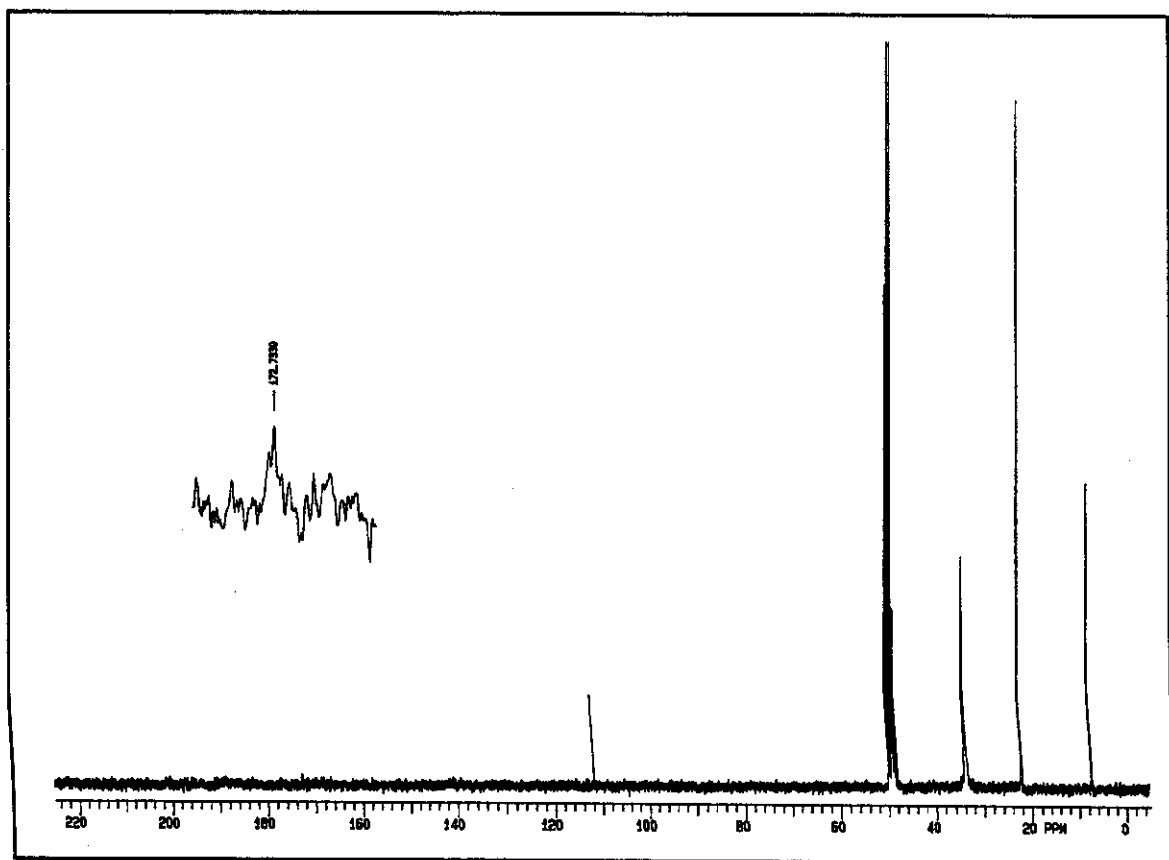
ESPECTROS



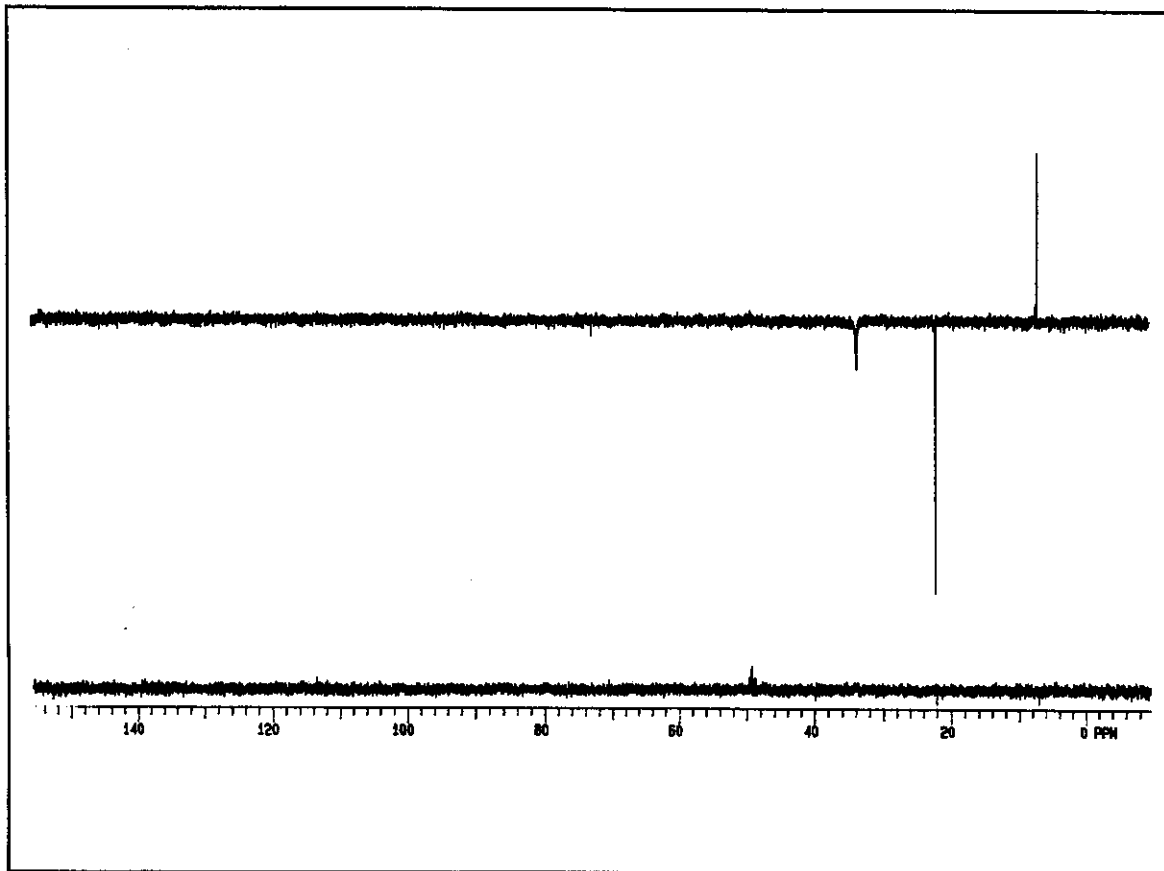
E - 01: Espectro de IV do composto **11** (pastilha).



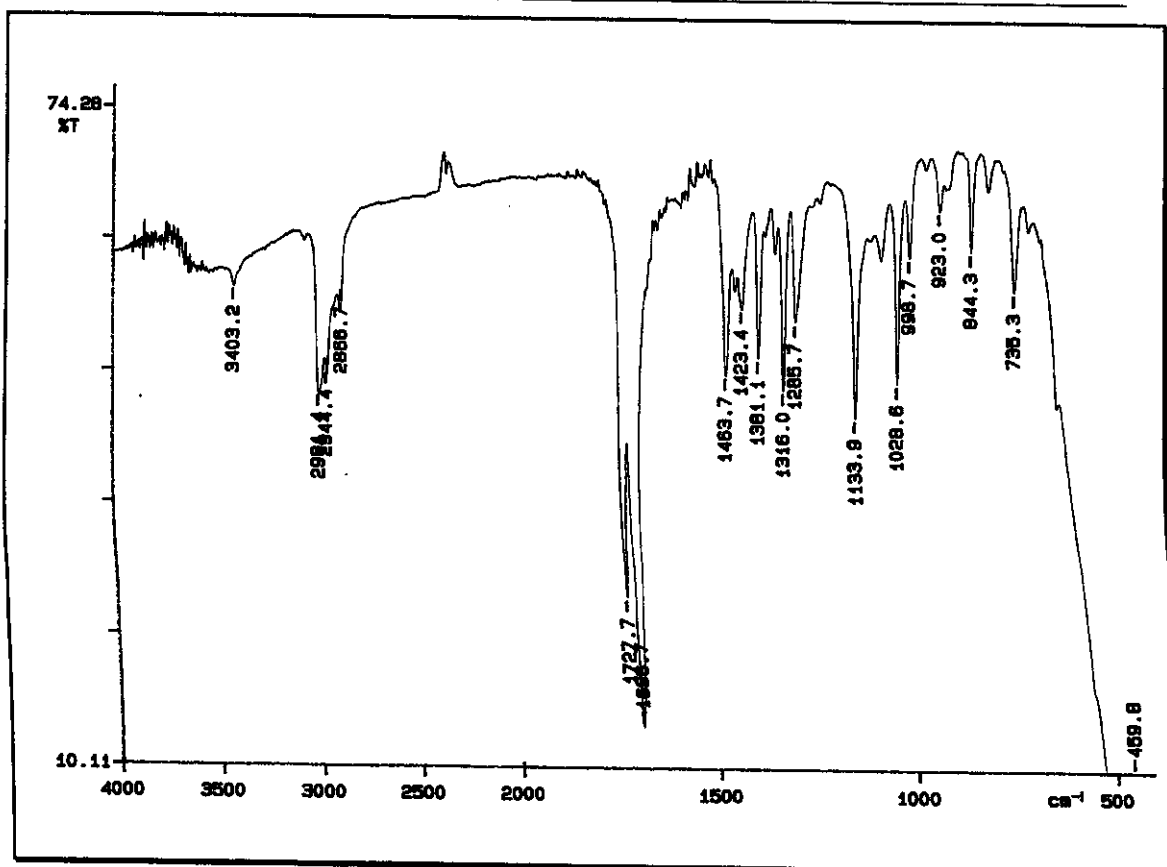
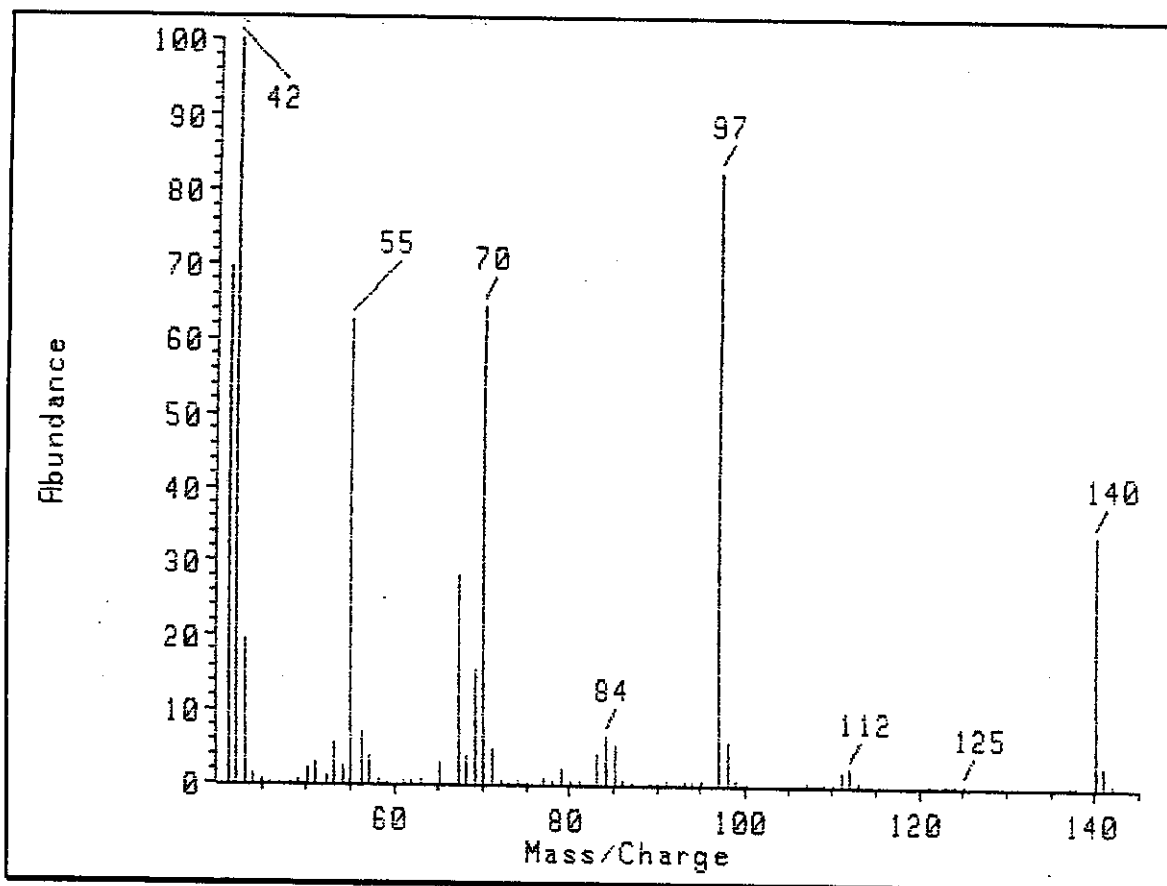
E - 02: Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do composto **11**, em CD₃OD.

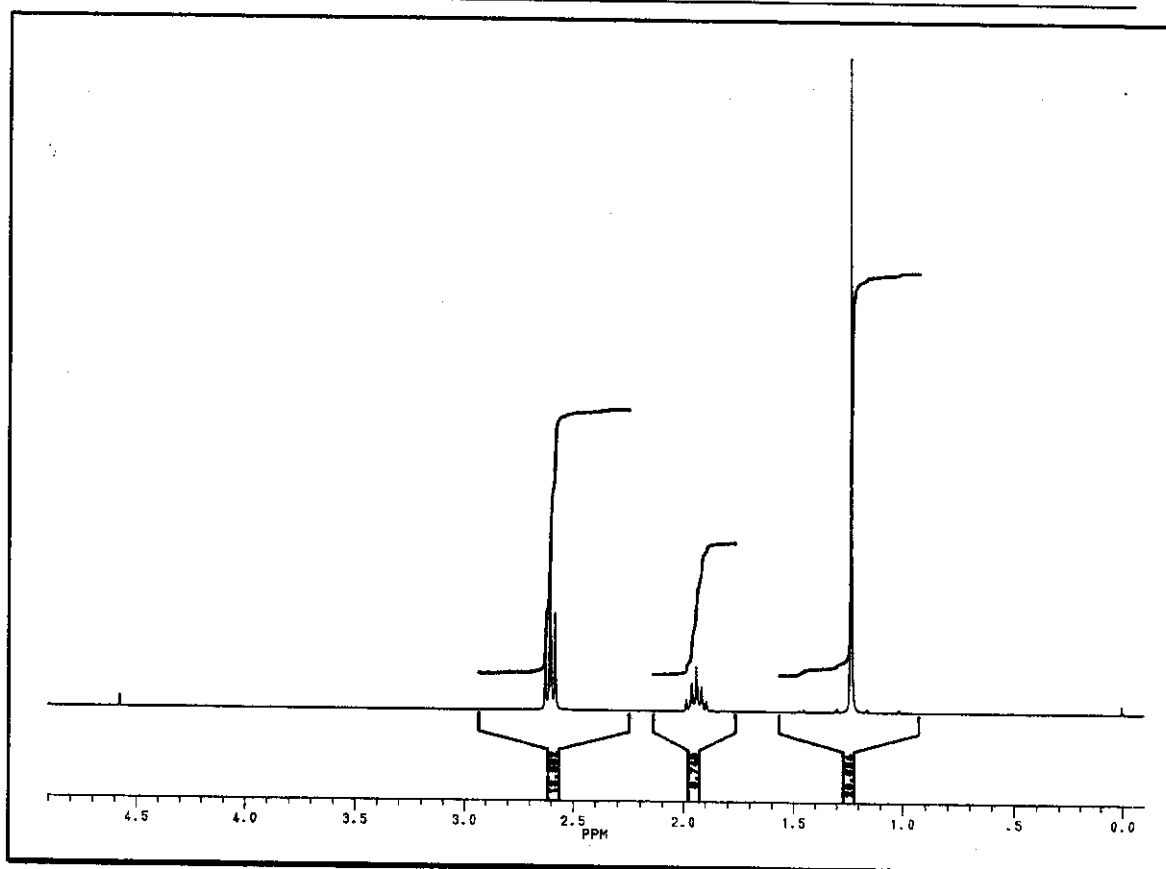


E - 03: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto 11, em CD_3OD .

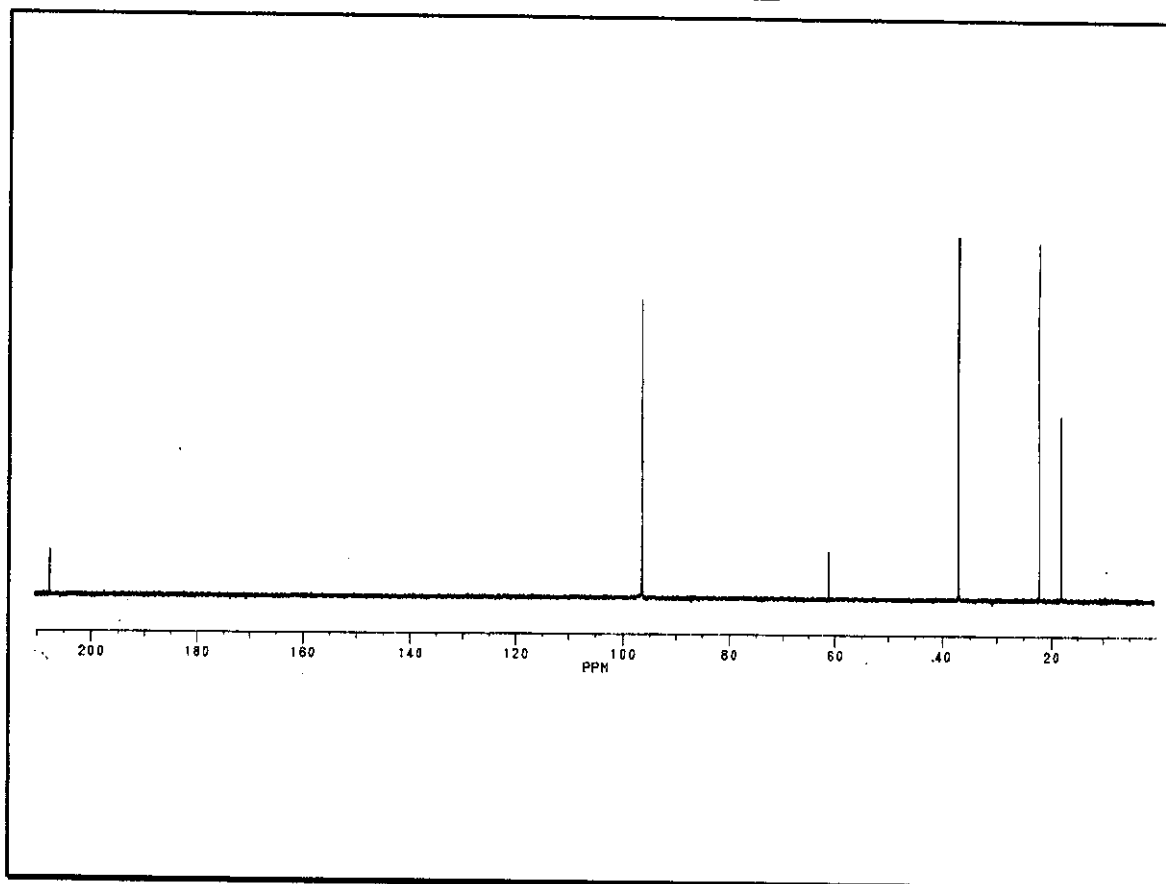


E - 04: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,46 MHz) do composto 11, em CD_3OD .

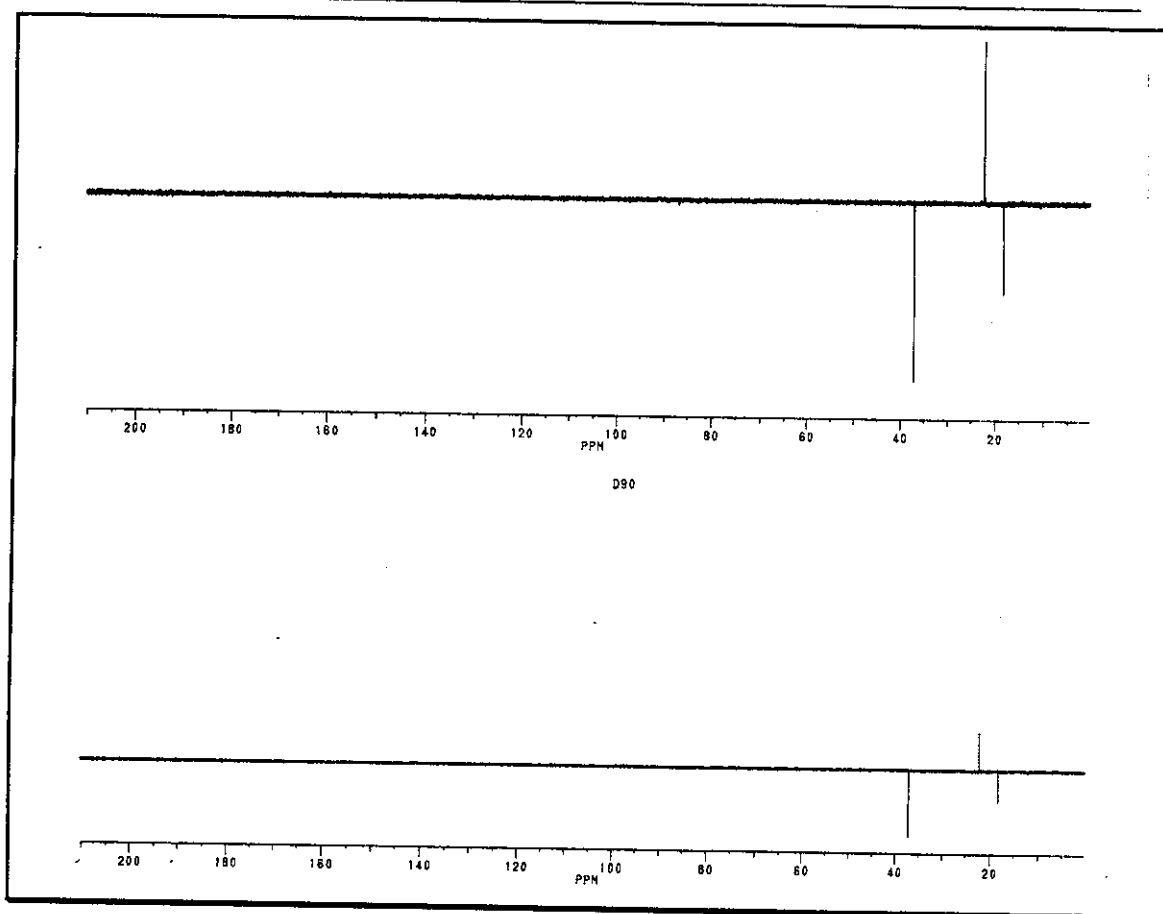
E - 05: Espectro de IV do composto 12 (filme).E - 06: Espectro de massas do composto 12.



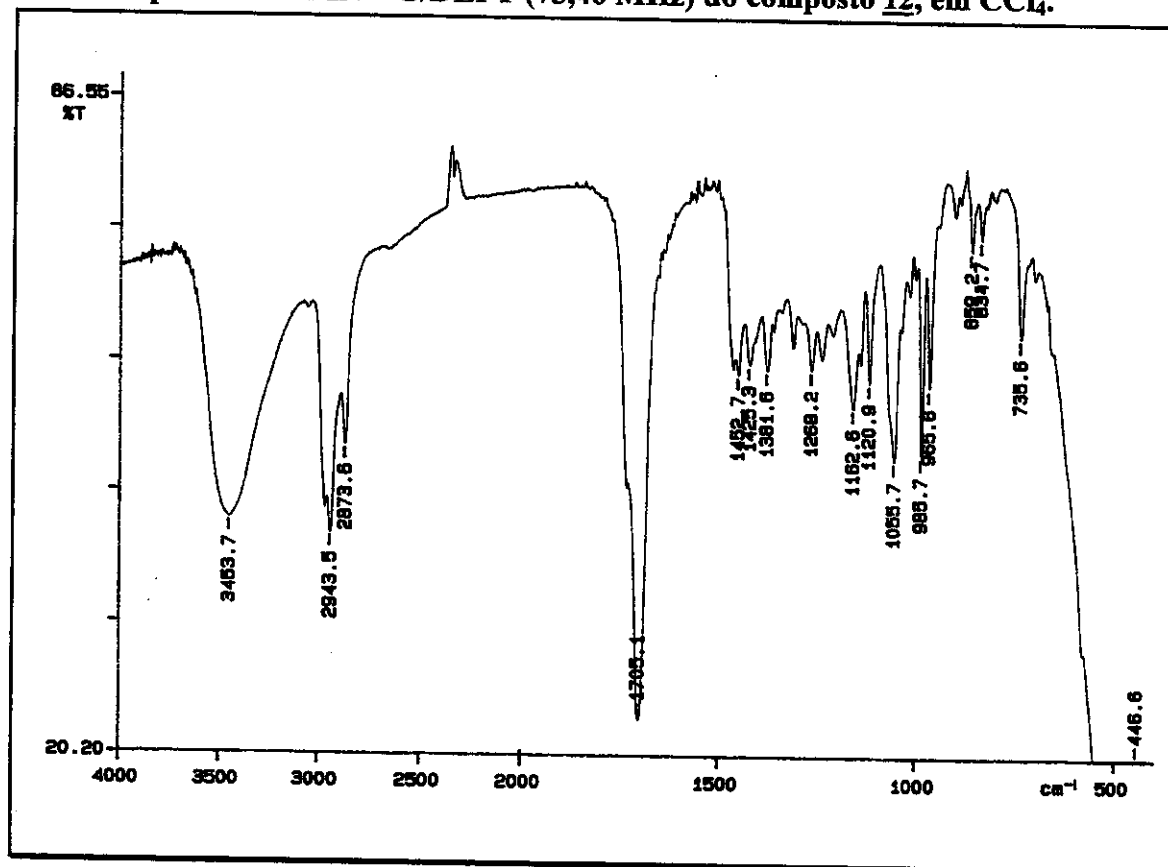
E - 07: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **12**, em CCl_4 .



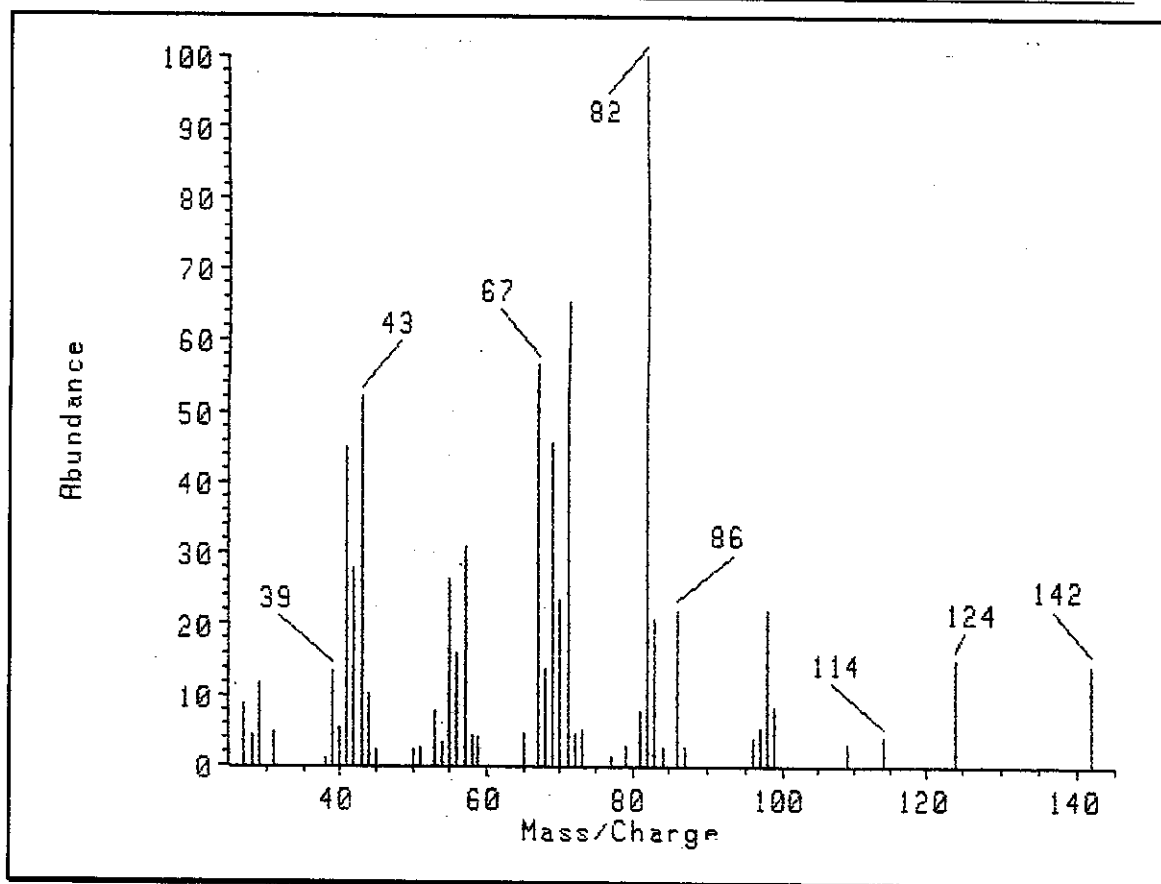
E - 08: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **12**, em CCl_4 .



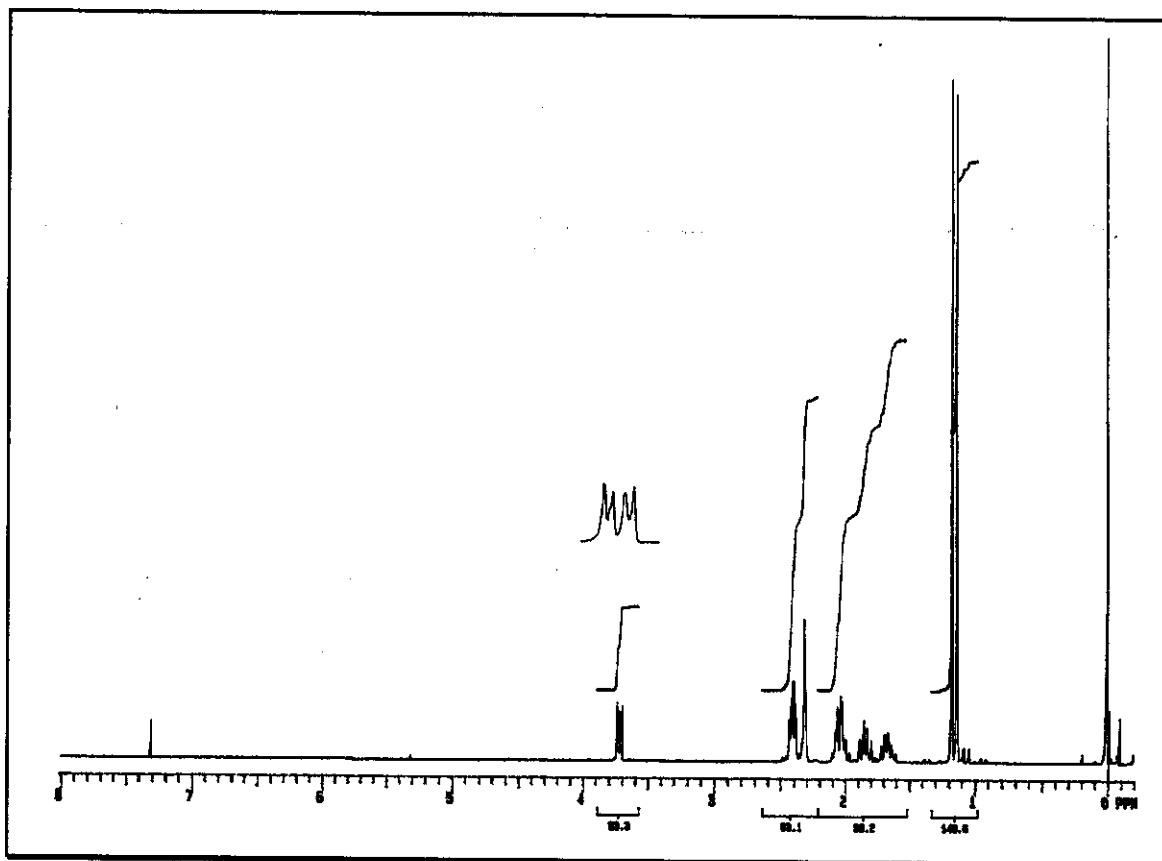
E - 09: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto 12, em CCl_4 .



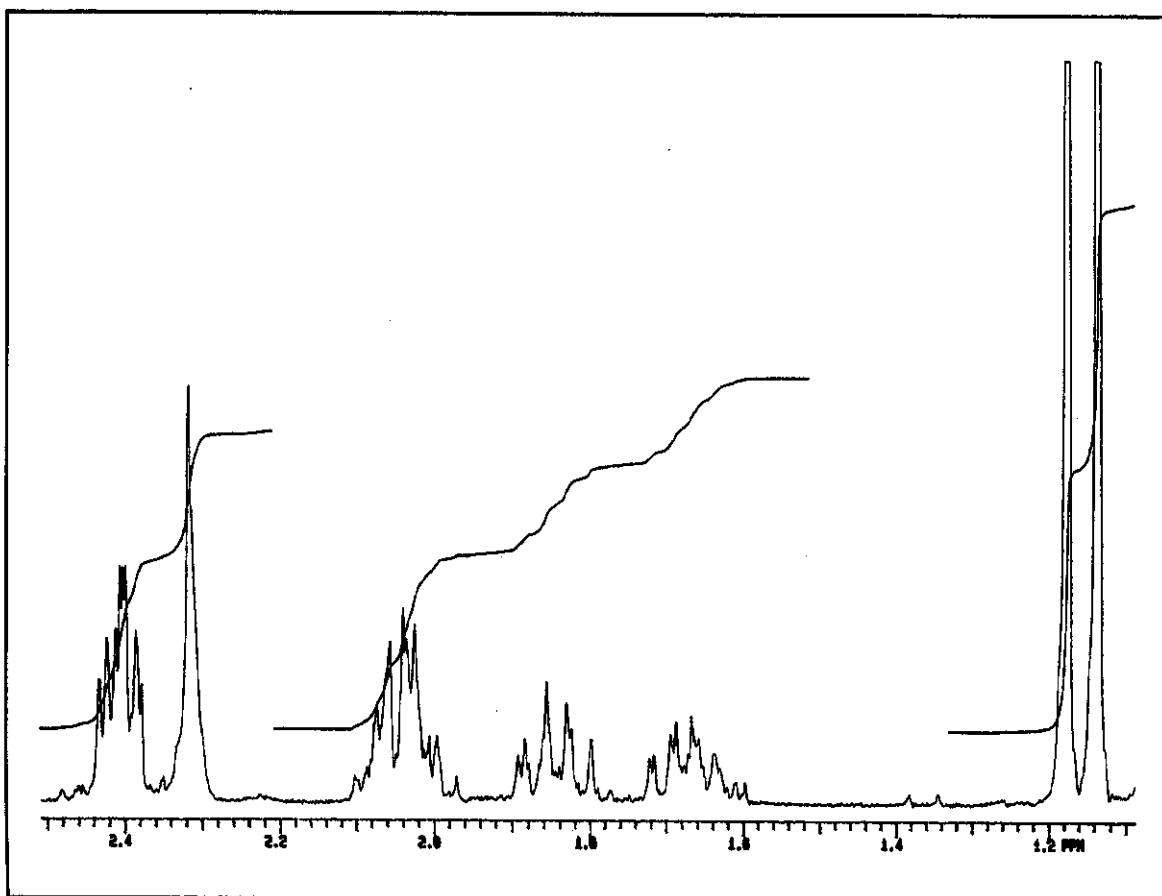
E - 10: Espectro de IV do composto (±)-13a (filme).



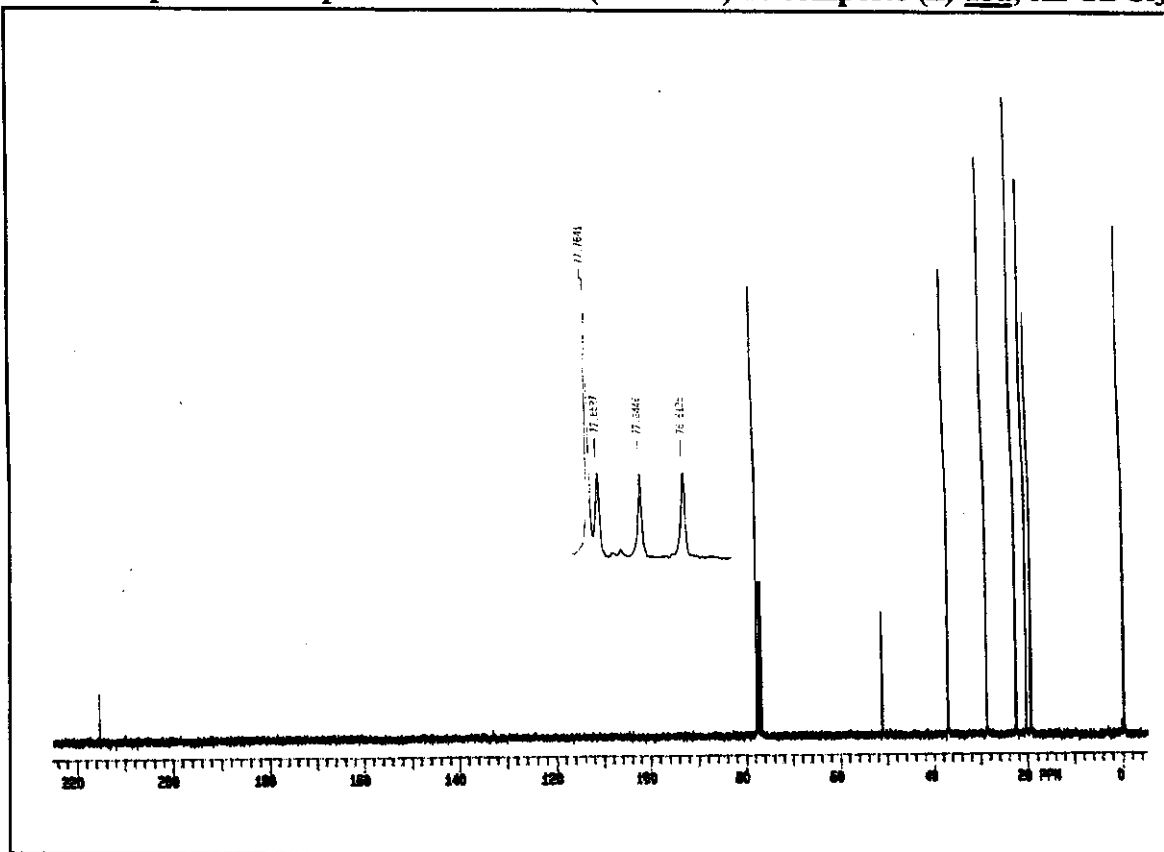
E - 11: Espectro de massas do composto (±)-13a.



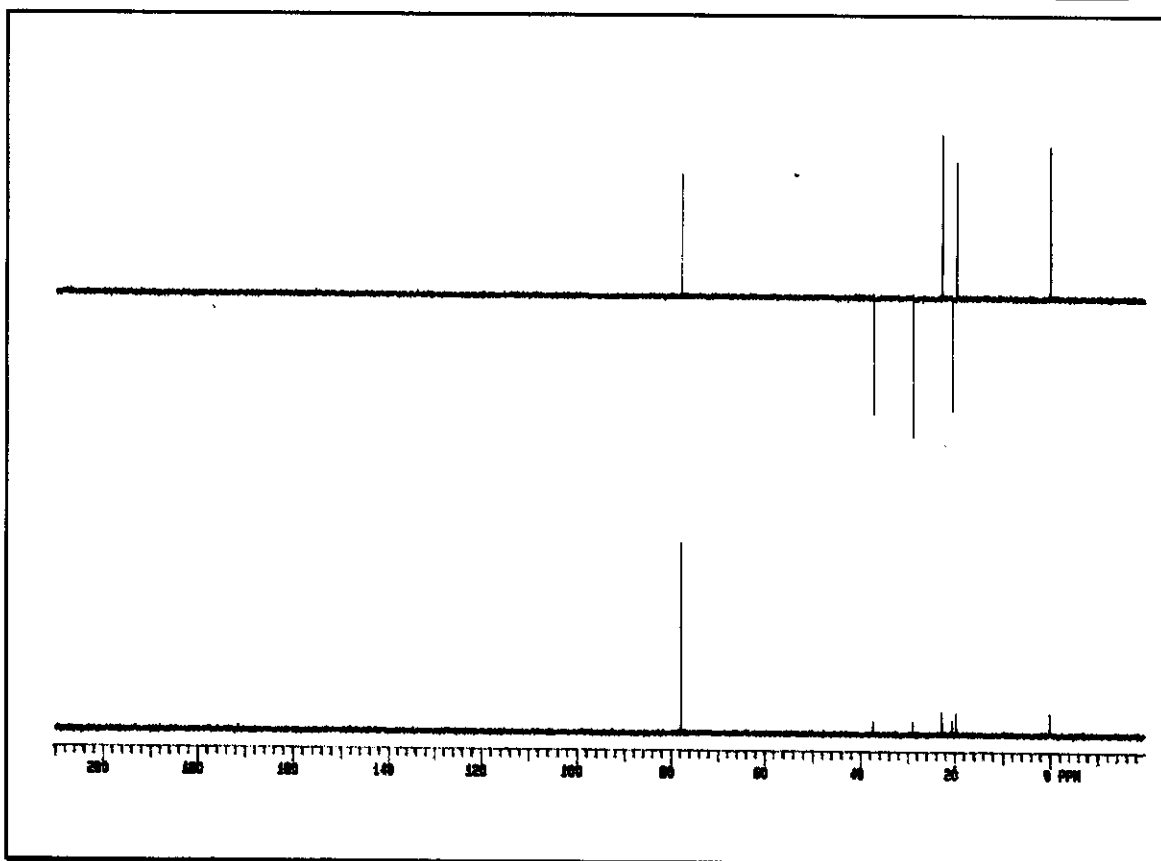
E - 12: Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do composto (±)-13a, em CDCl₃.



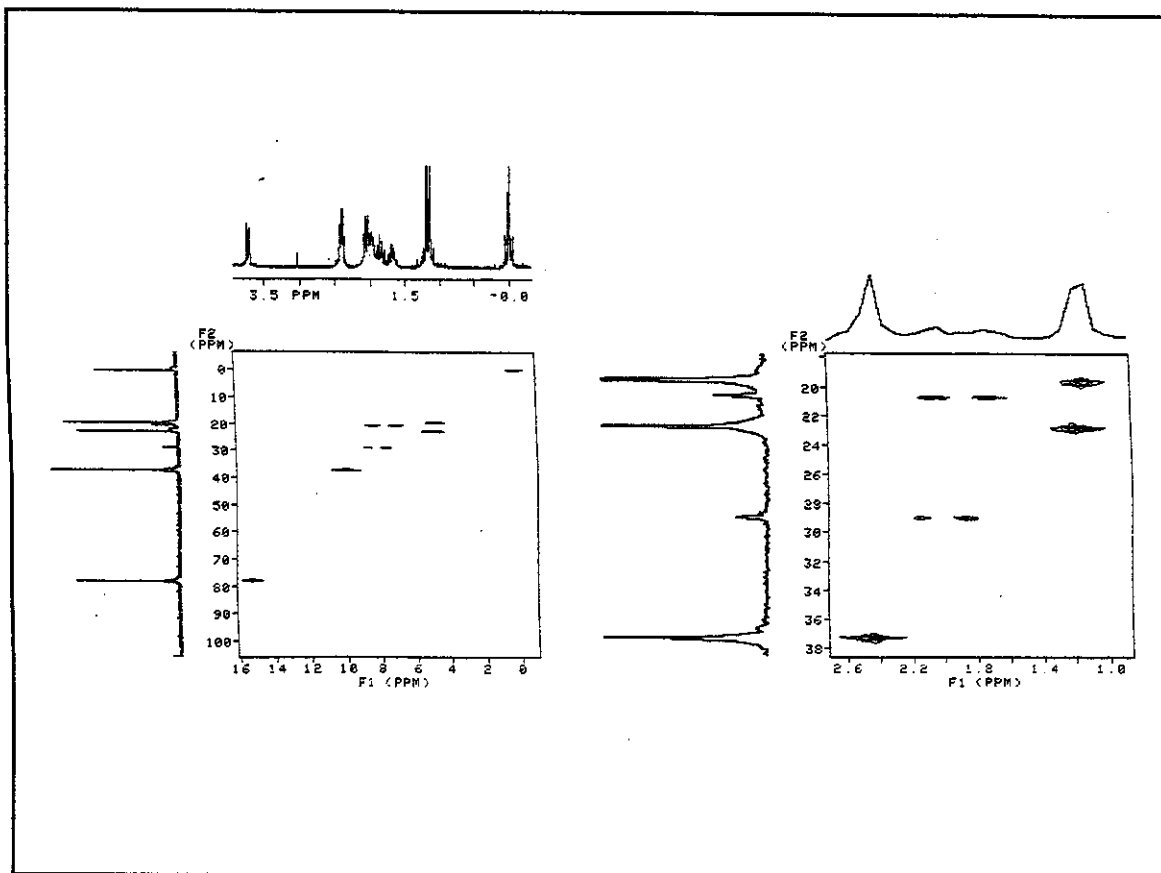
E - 12a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-13a, em CDCl_3 .



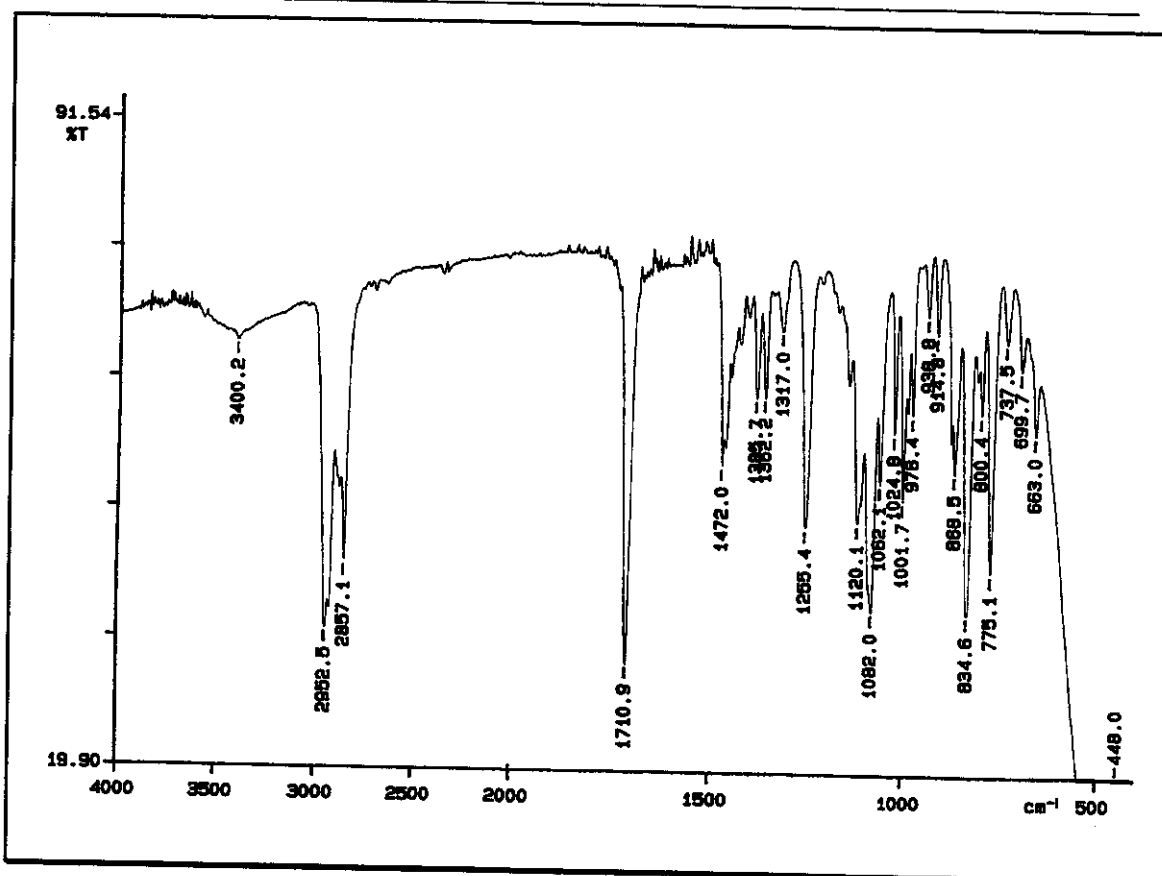
E - 13: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (±)-13a, em CDCl_3 .



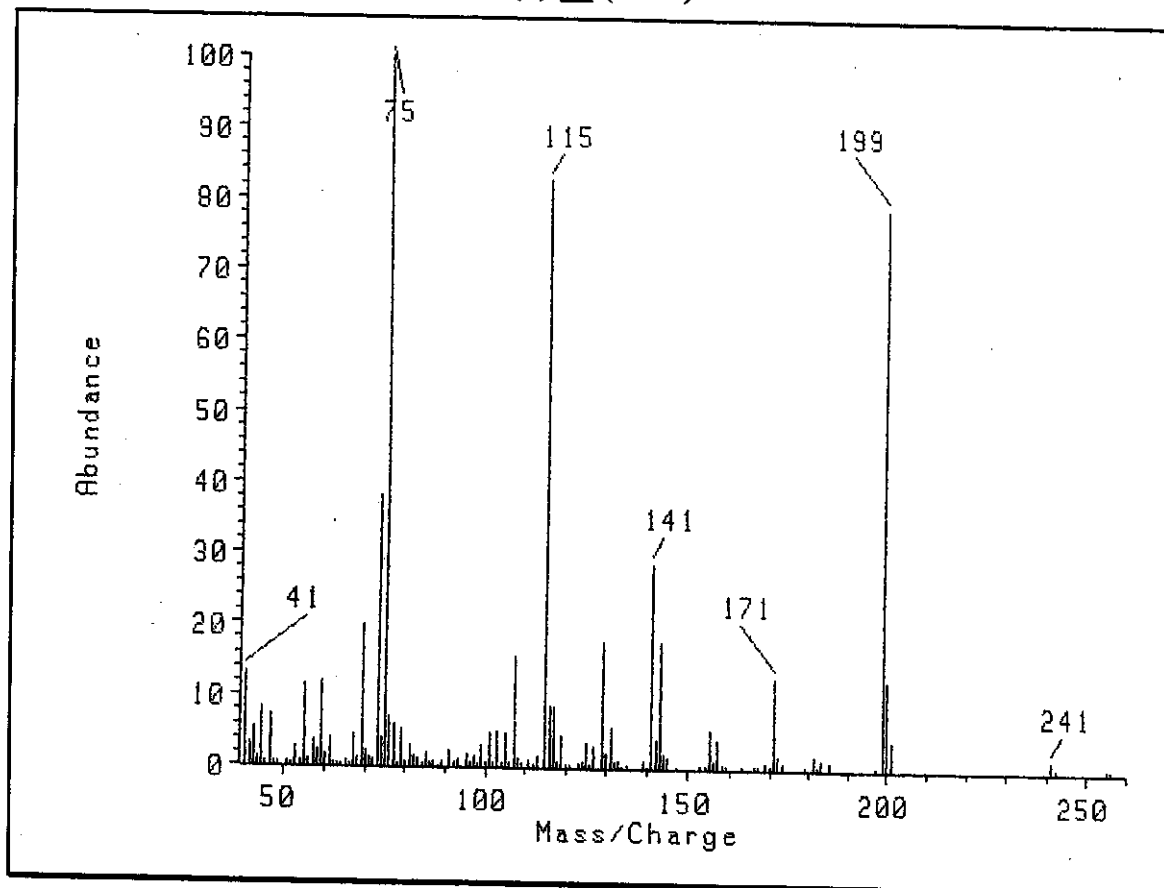
E - 14: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto (±)-13a, em CDCl_3 .



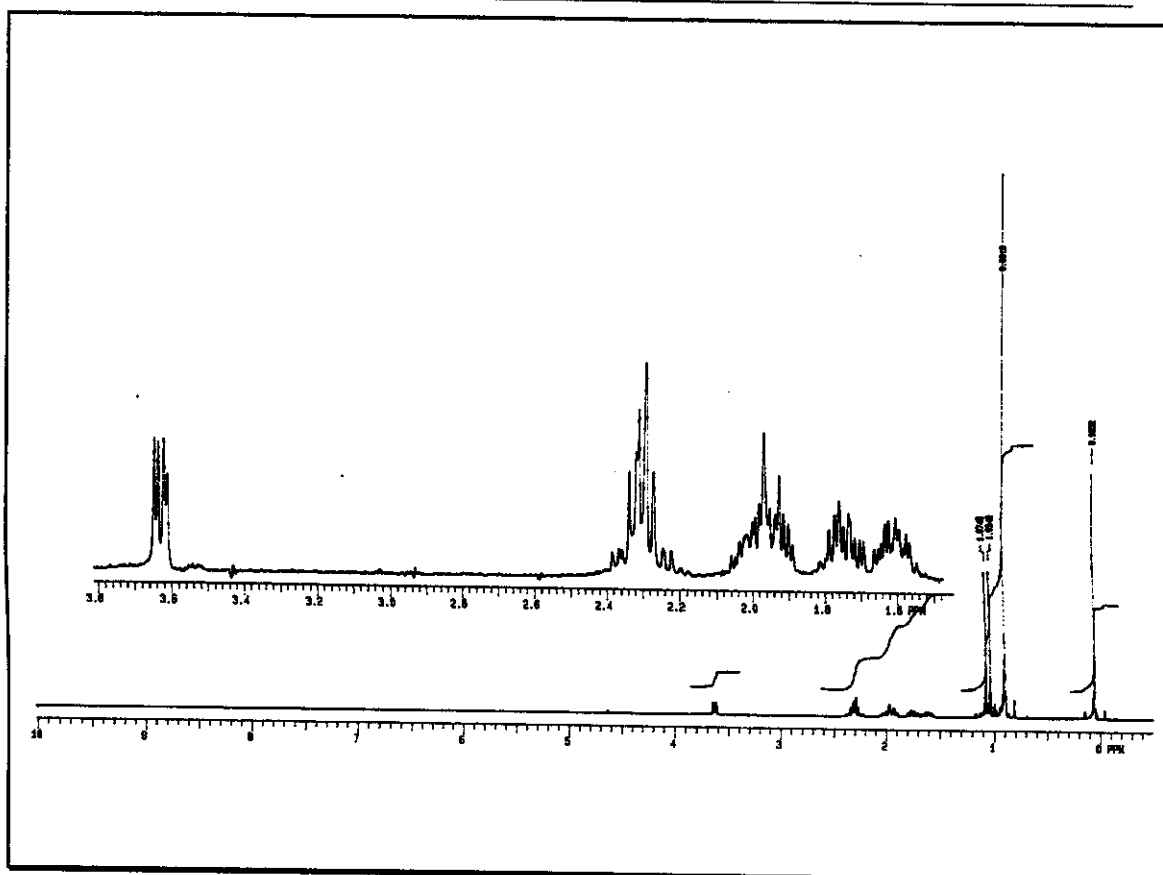
E - 15: Espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto (±)-13a, em CDCl_3 .



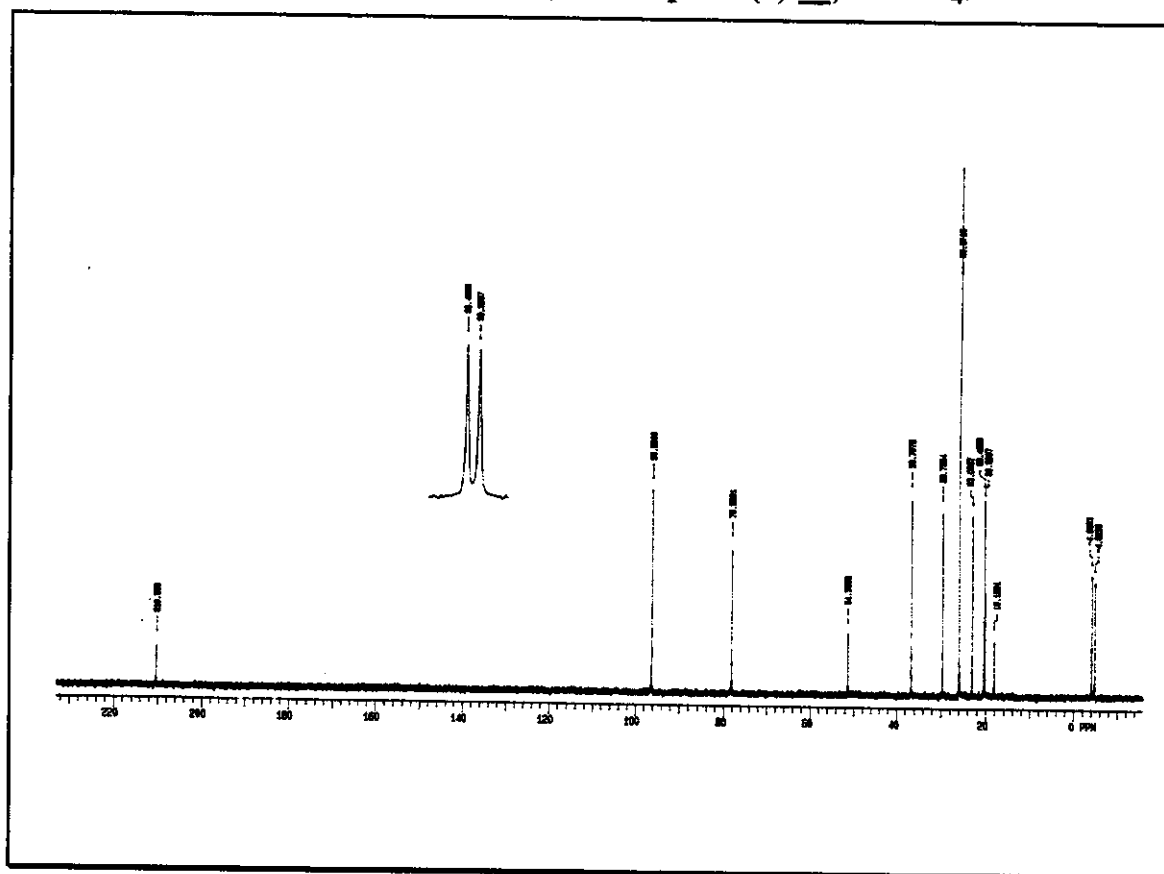
E - 16: Espectro de IV do composto (+)-14 (filme).



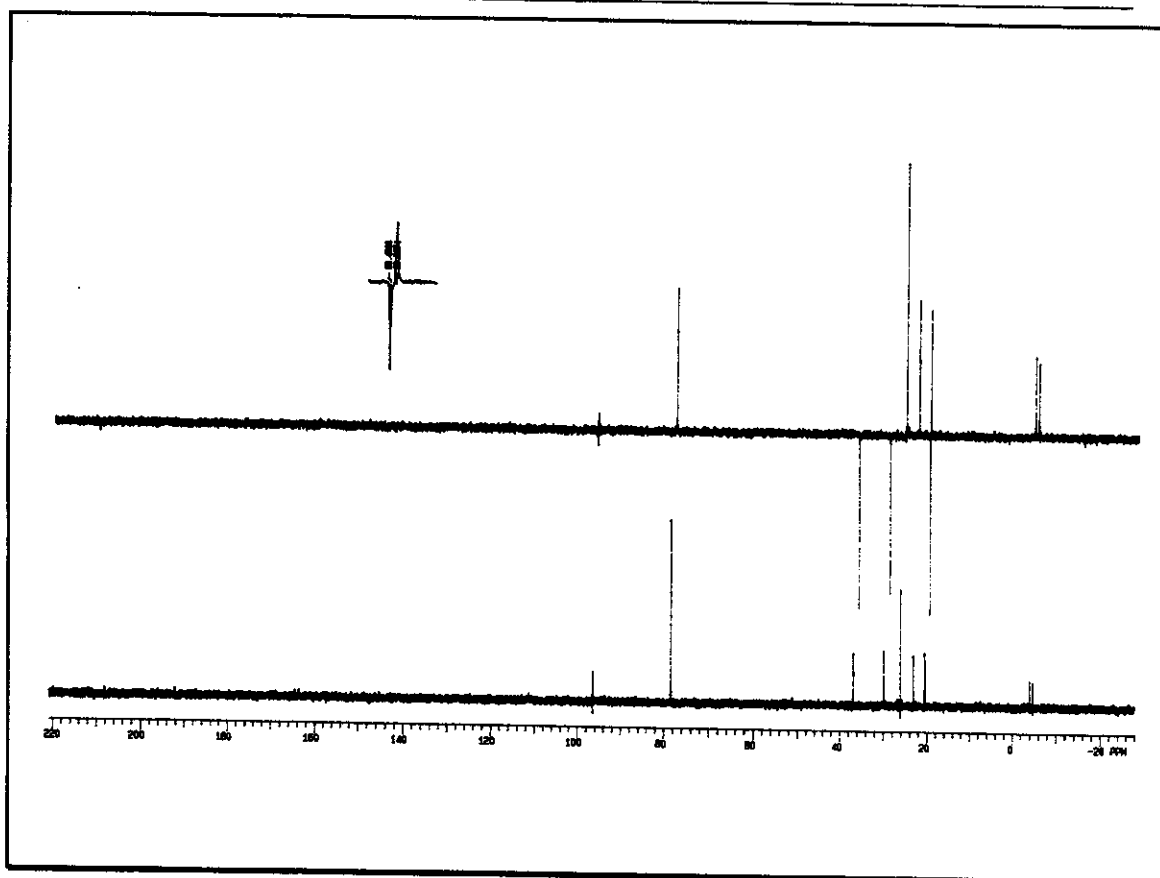
E - 17: Espectro de massas do composto (+)-14.



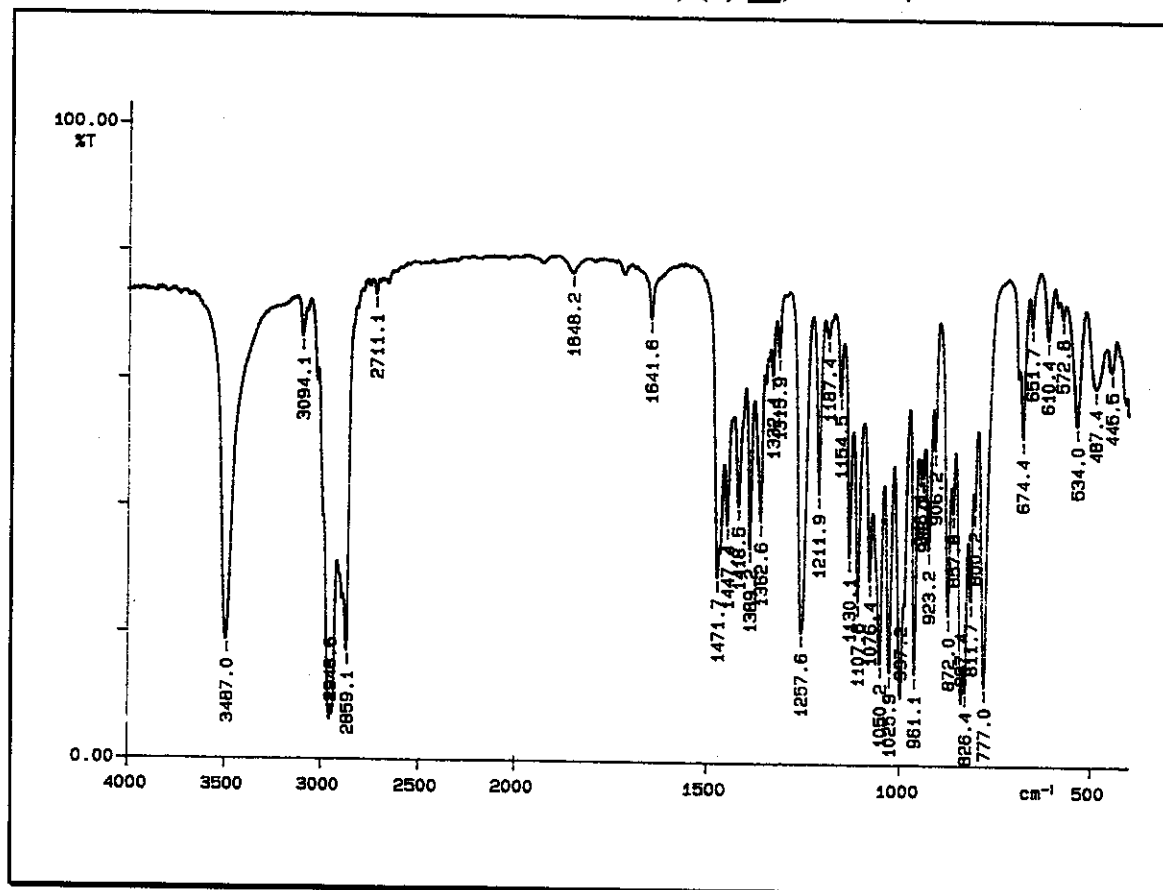
E - 18: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-14, em CCl_4 .



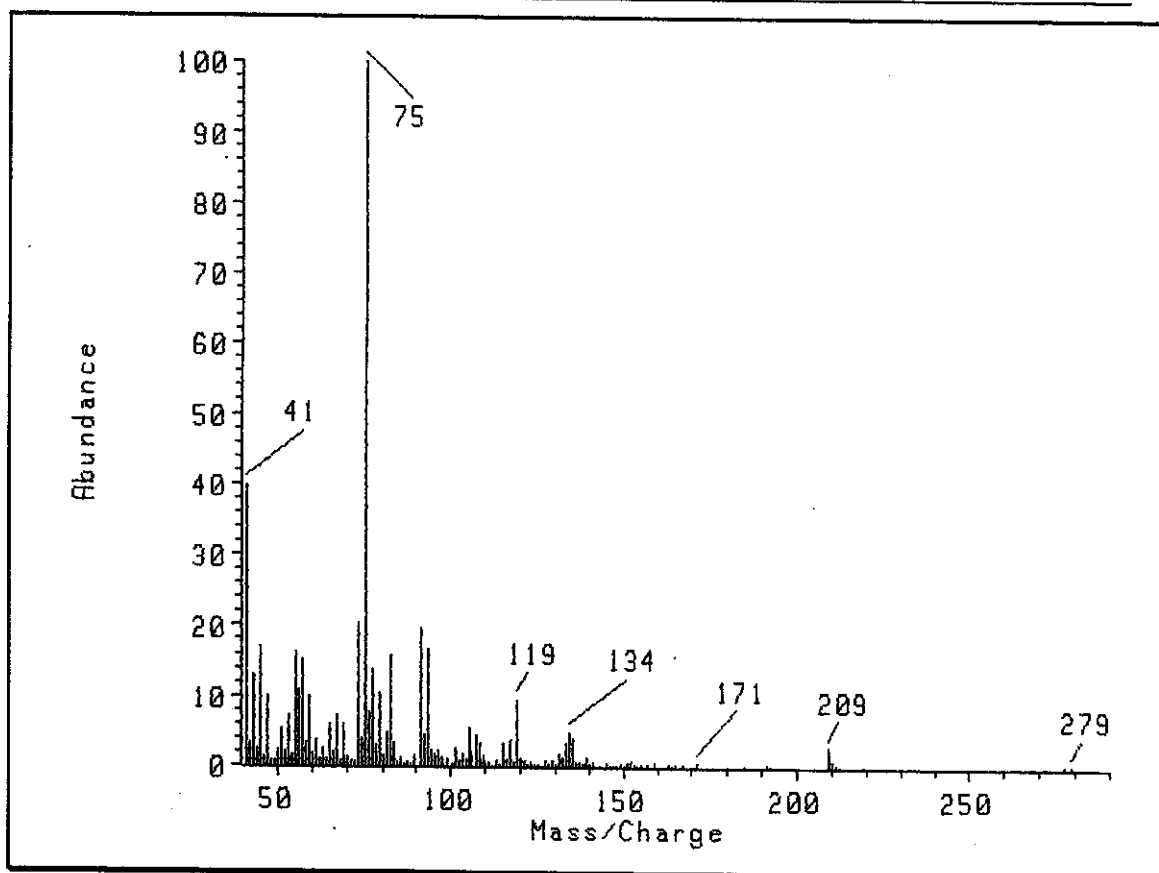
E - 19: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (+)-14, em CCl_4 .



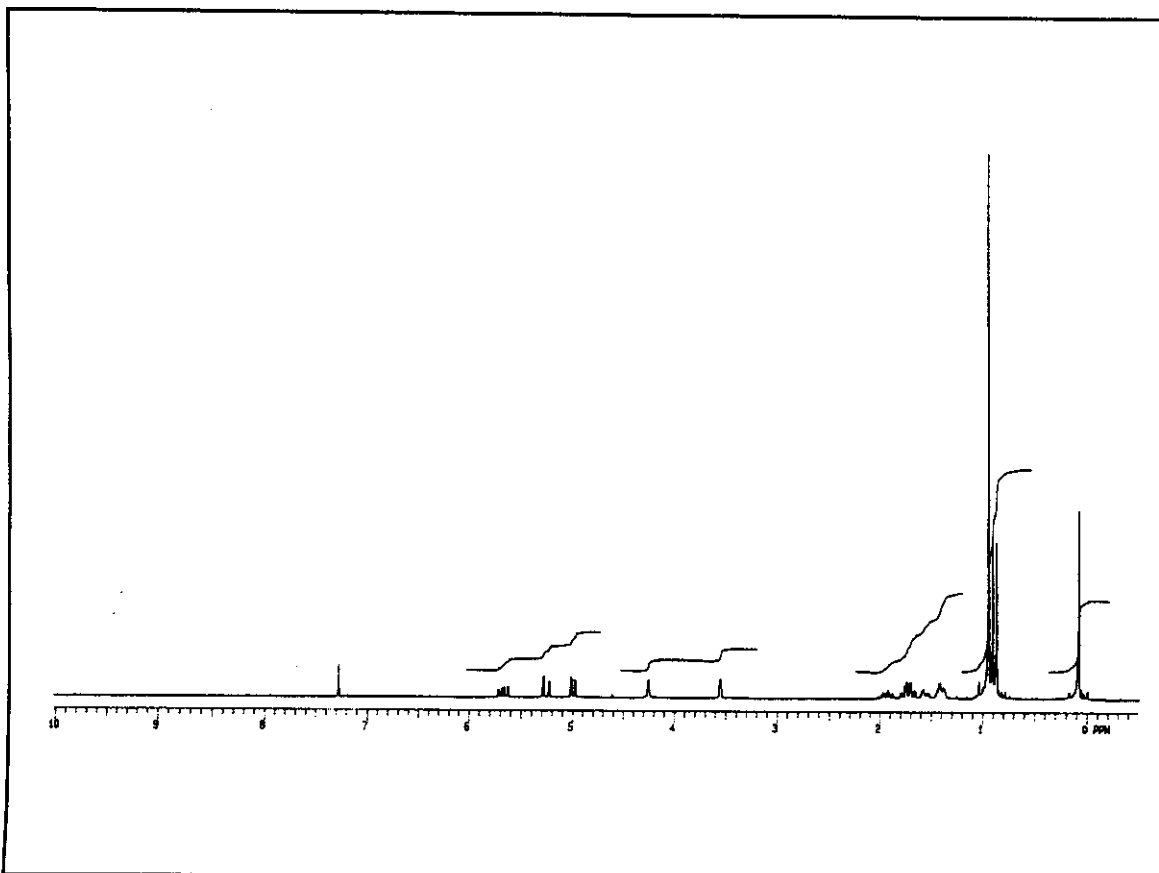
E - 20: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) (+)-14, em CCl_4 .



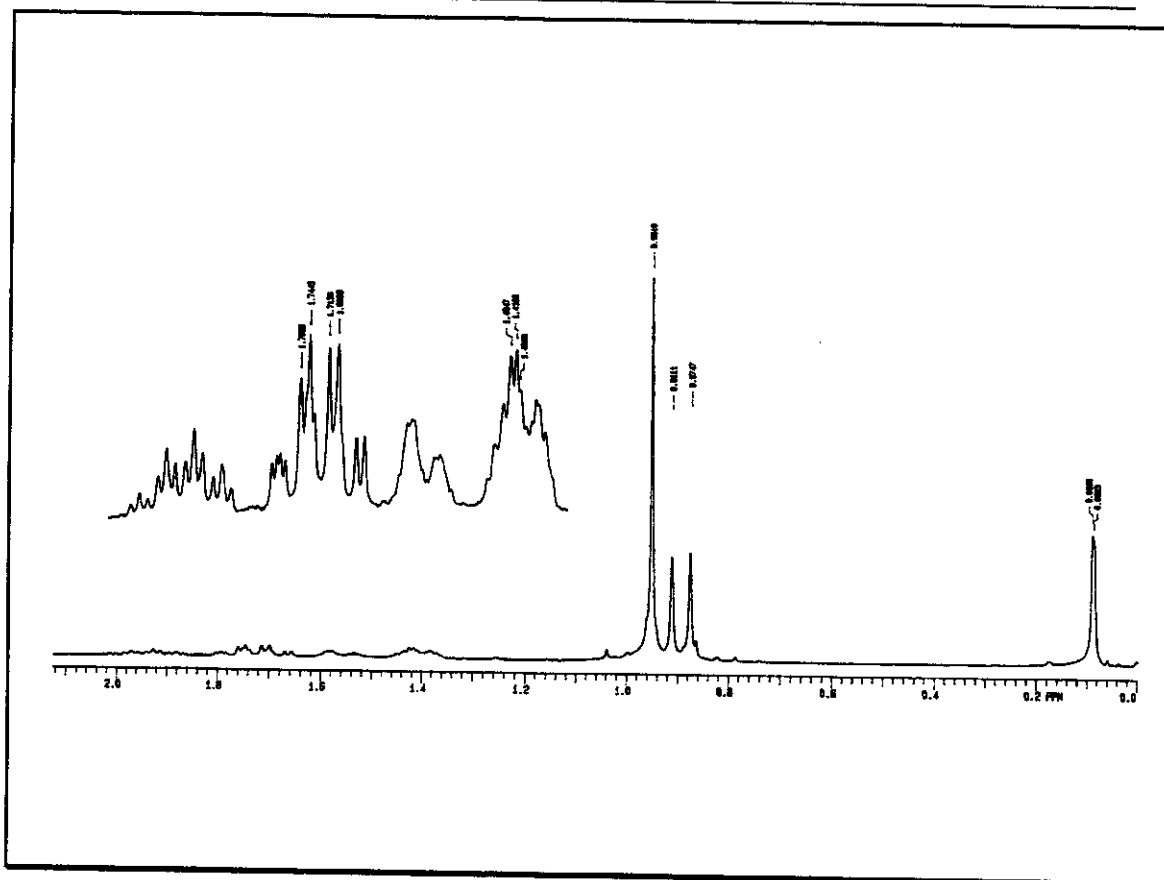
E - 21: Espectro de IV do composto (+)-15b (filme).



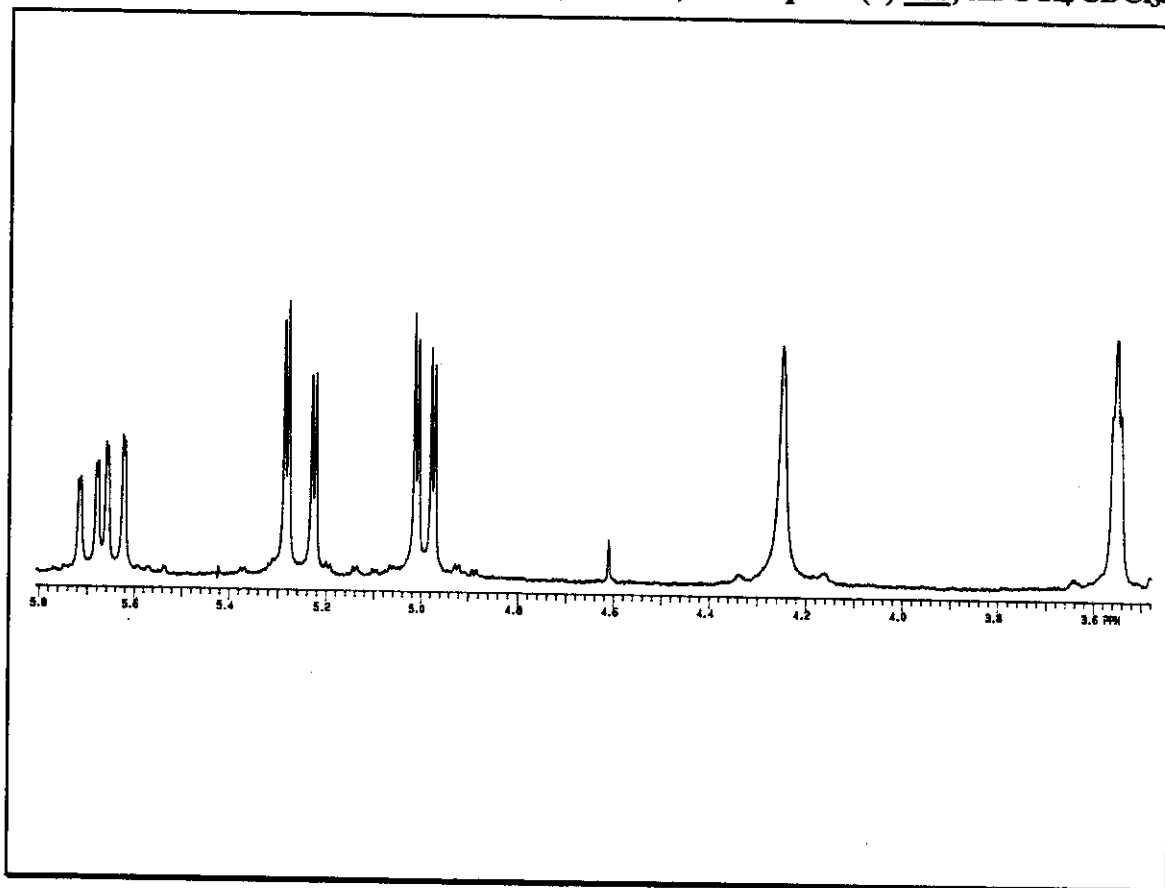
E - 22: Espectro de massas do composto (+)-15b.



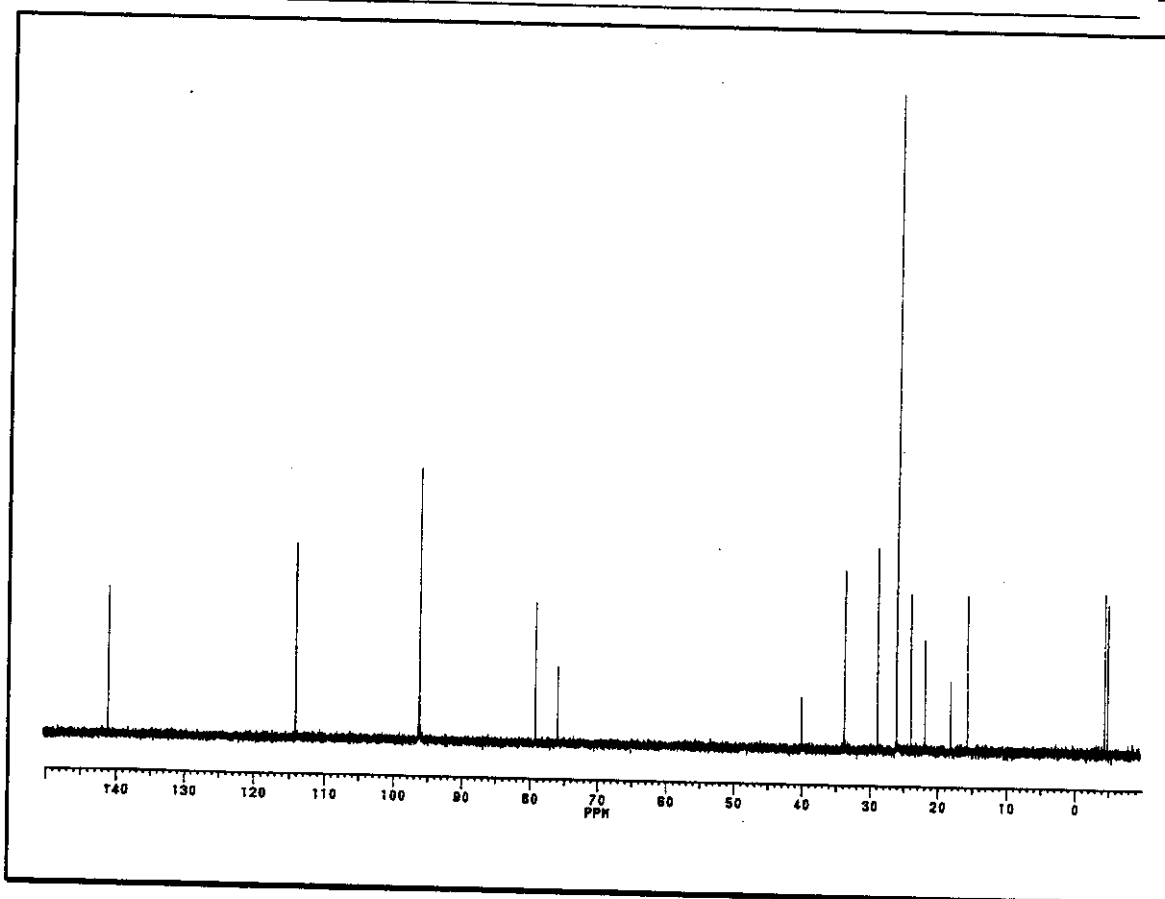
E - 23: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



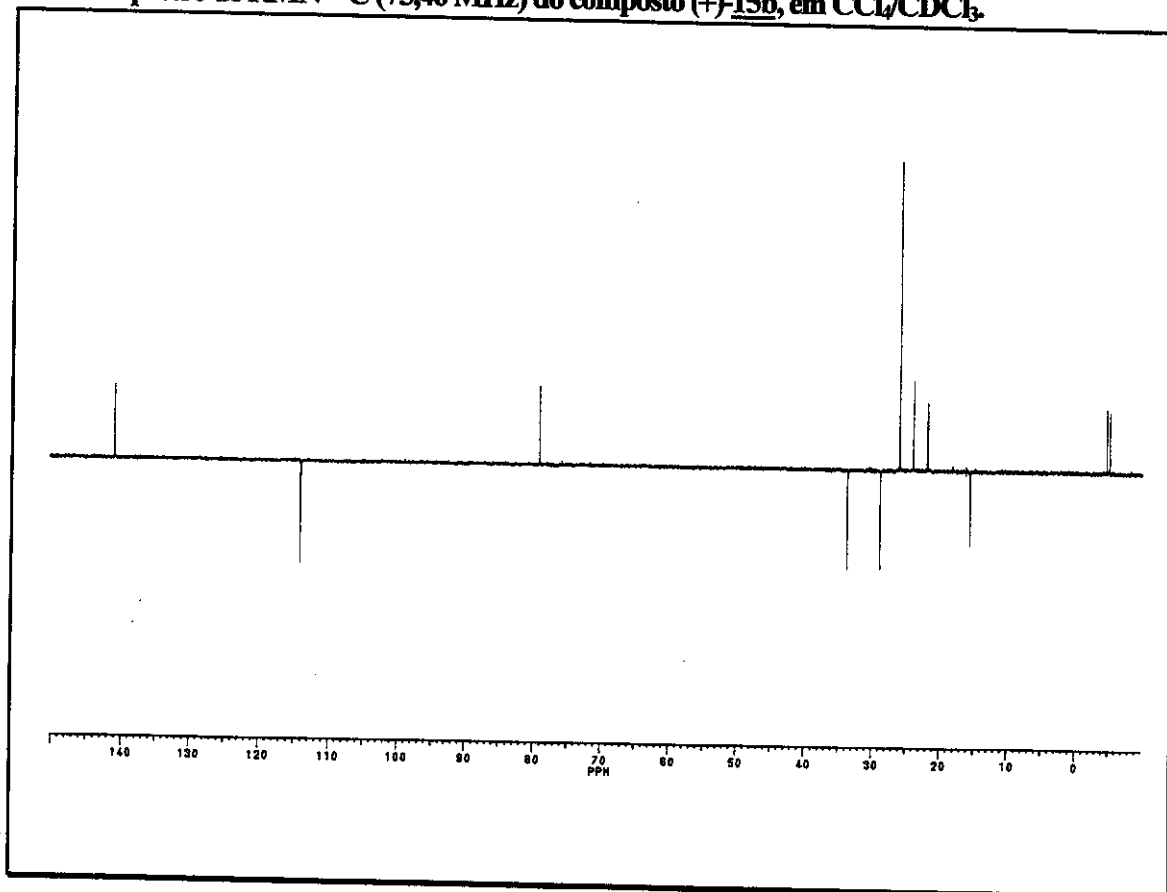
E - 23a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



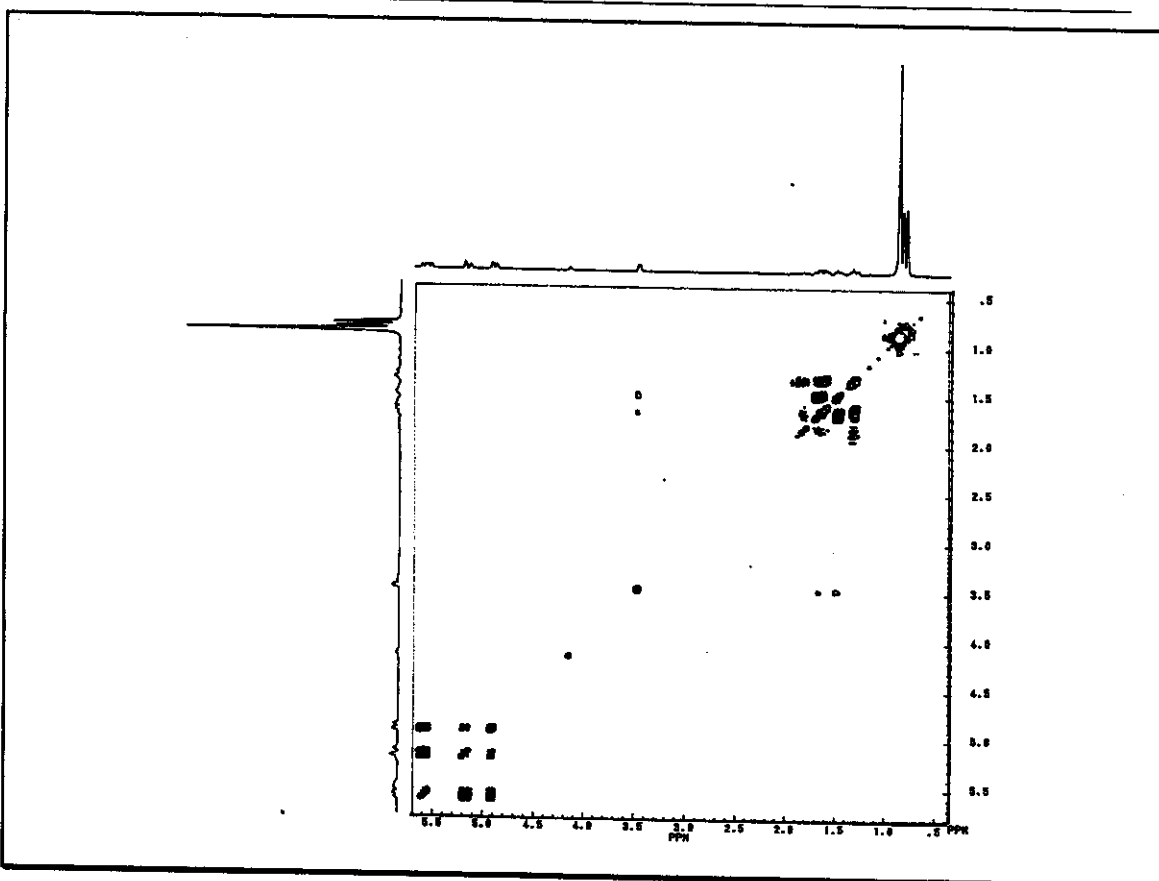
E - 23b: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



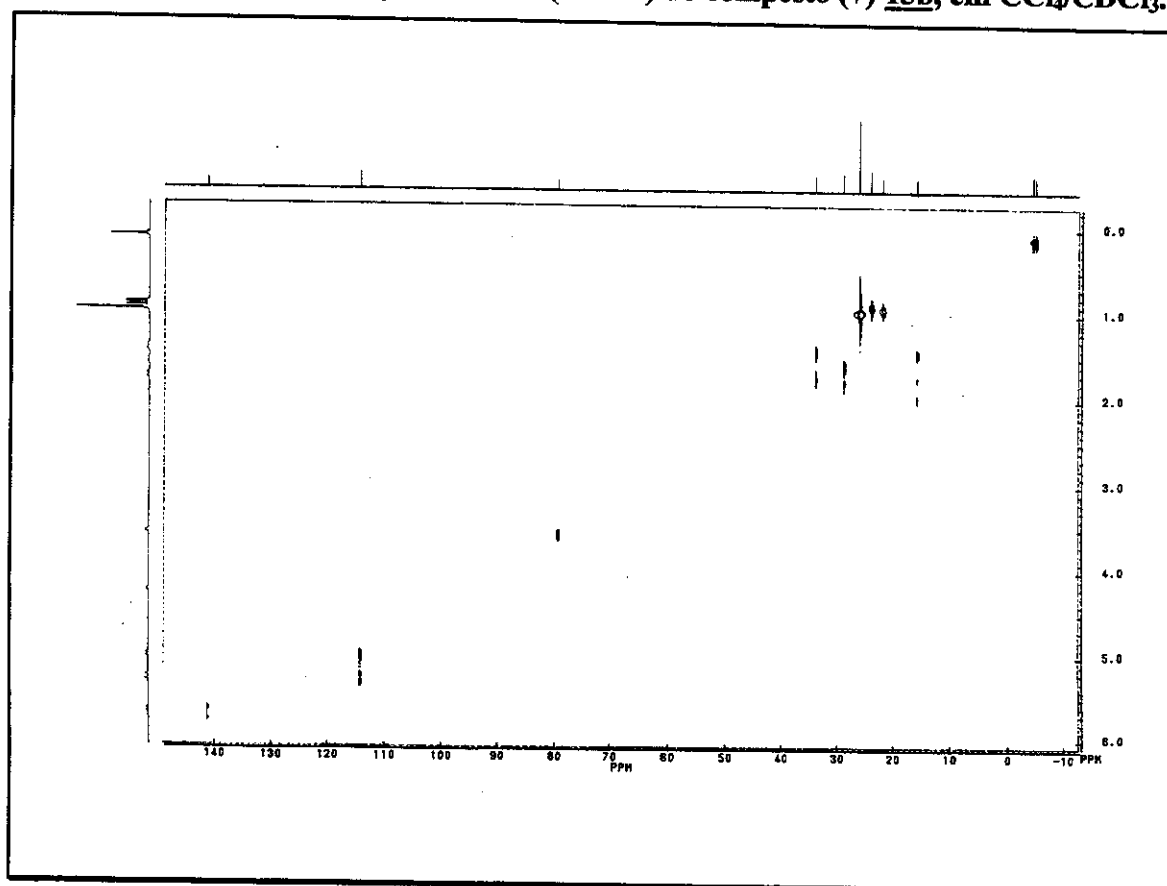
E - 24: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



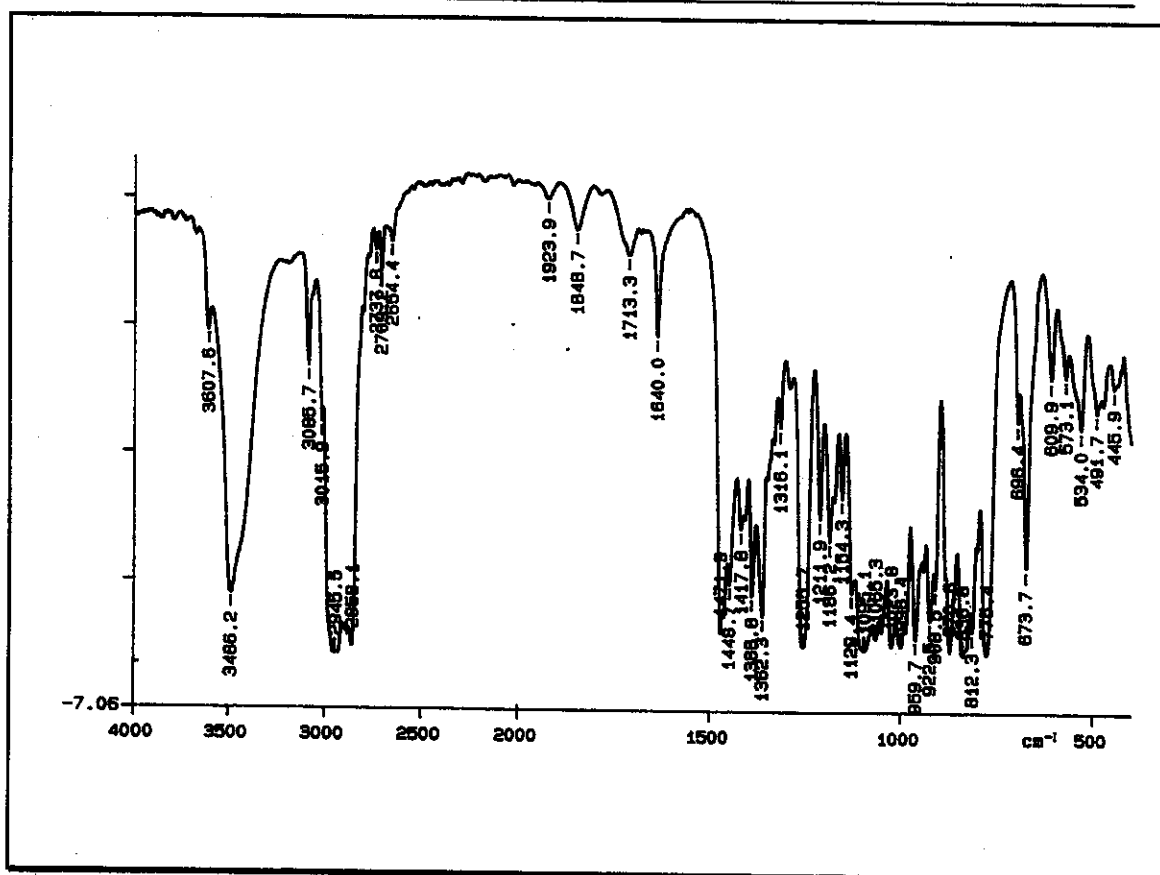
E - 25: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



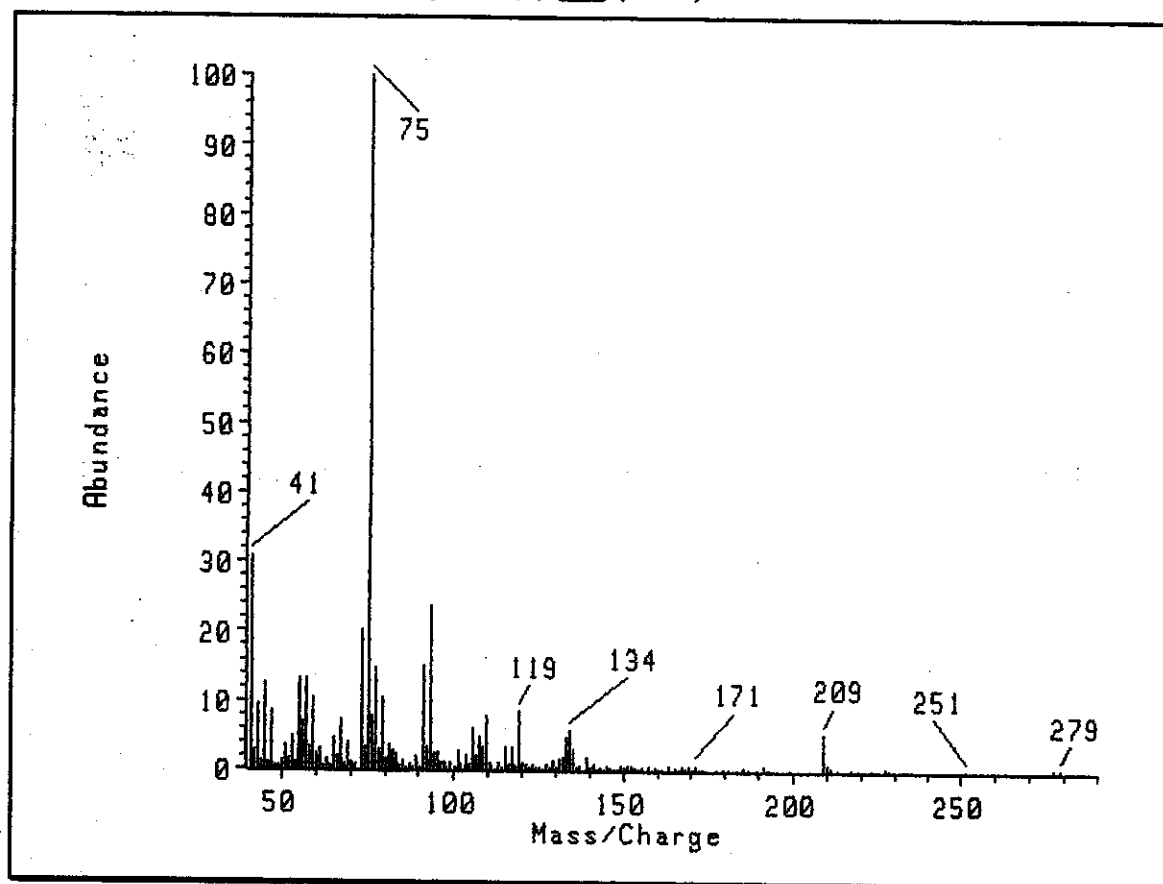
E - 26: Espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



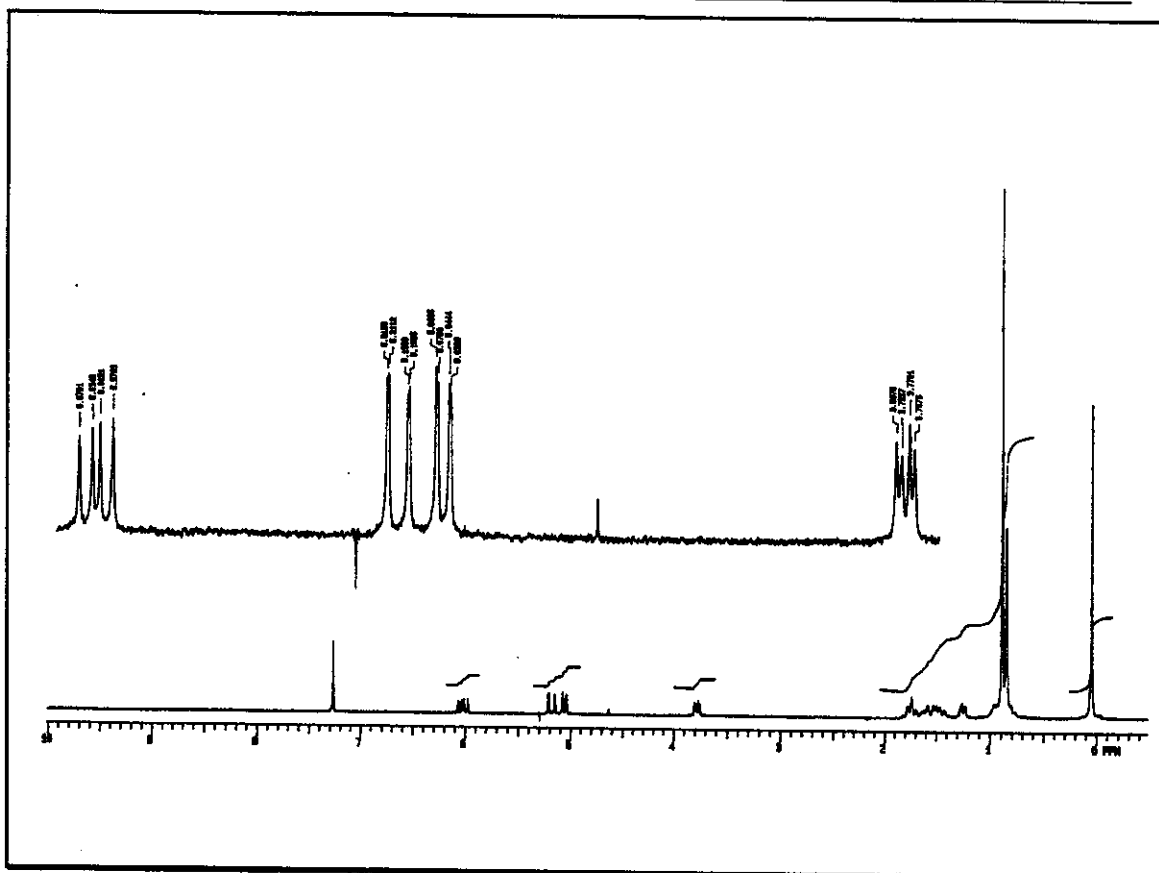
E - 27: Espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto (+)-15b, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



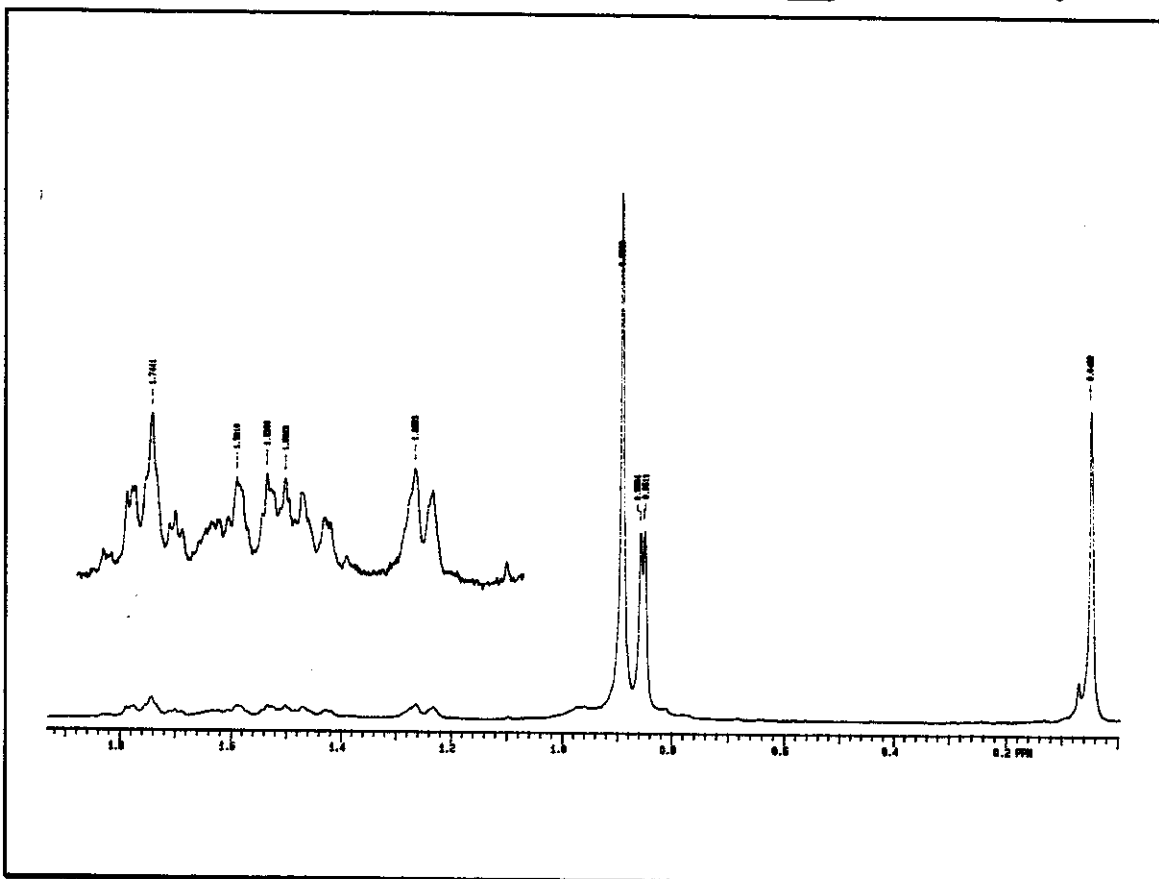
E - 28: Espectro de IV do composto (+)-15c (filme).



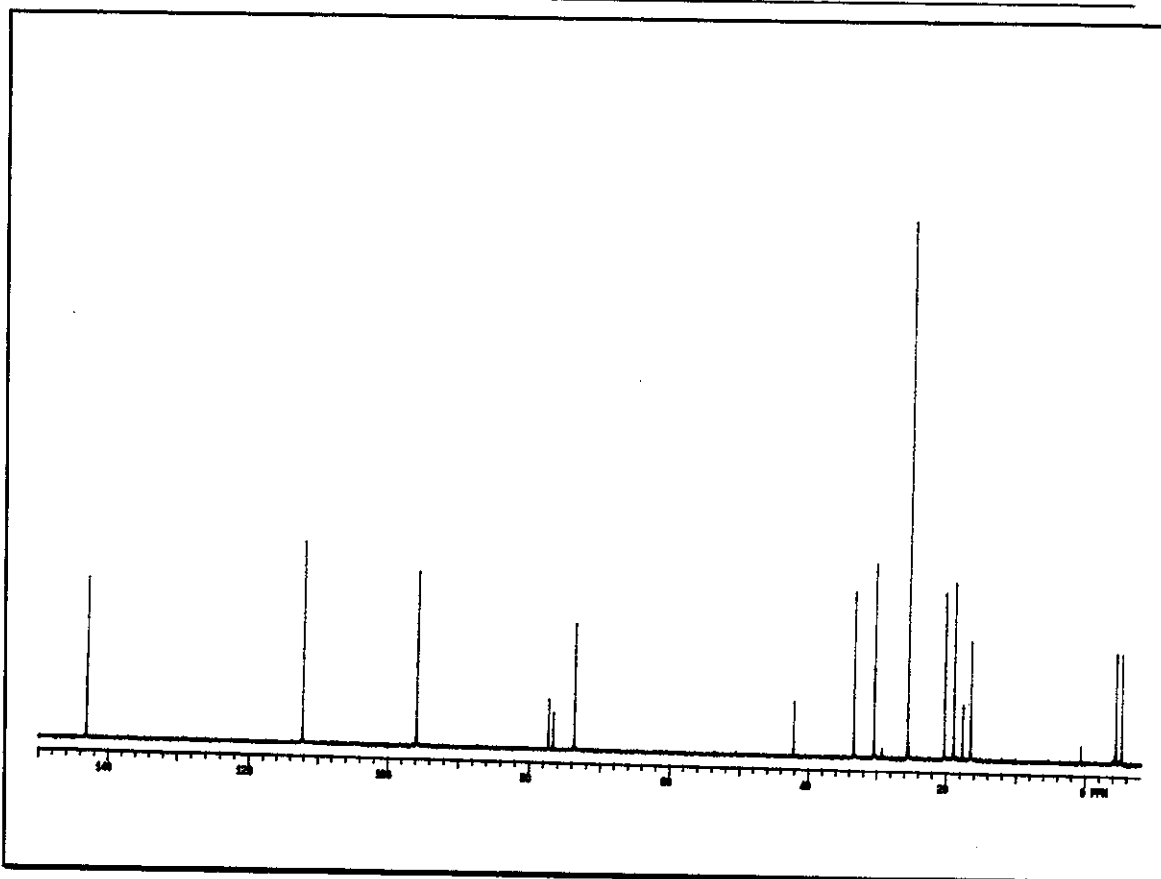
E - 29: Espectro de massas do composto (+)-15c.



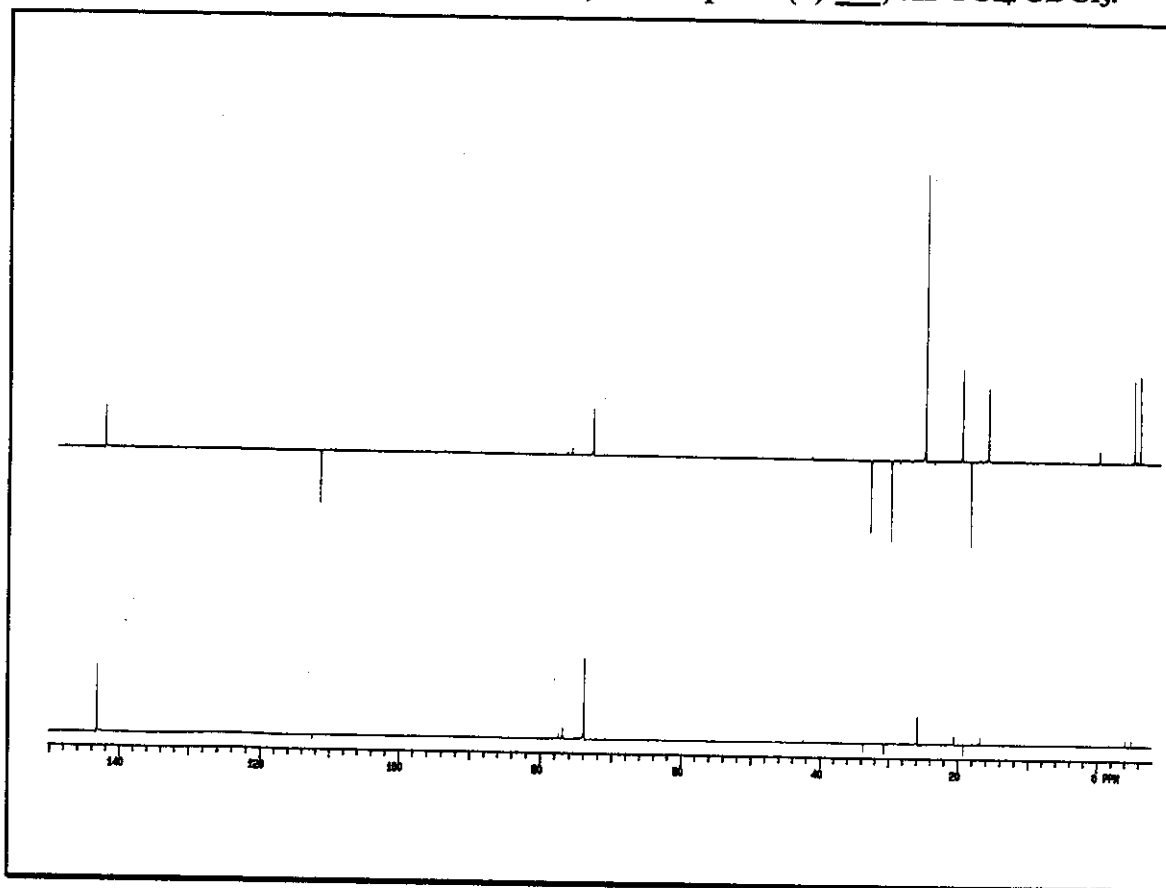
E - 30: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-**15c**, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



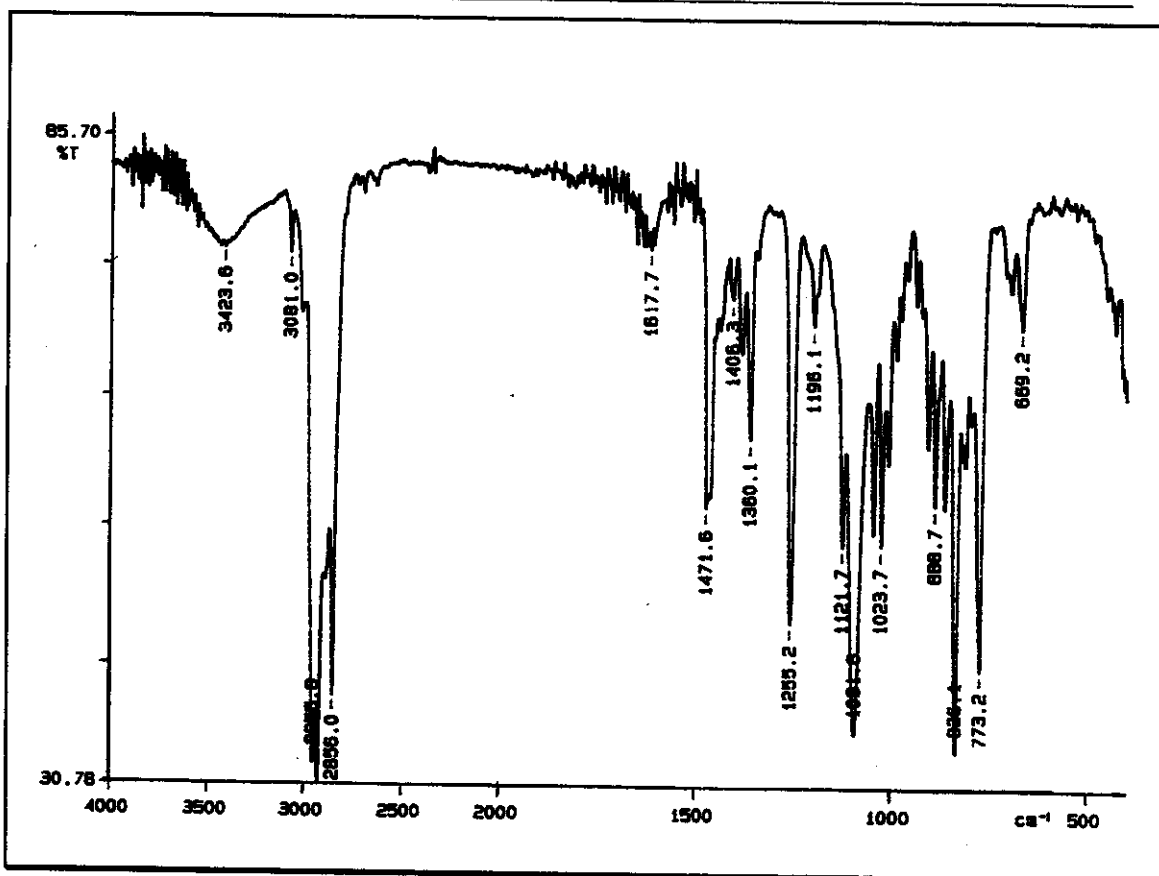
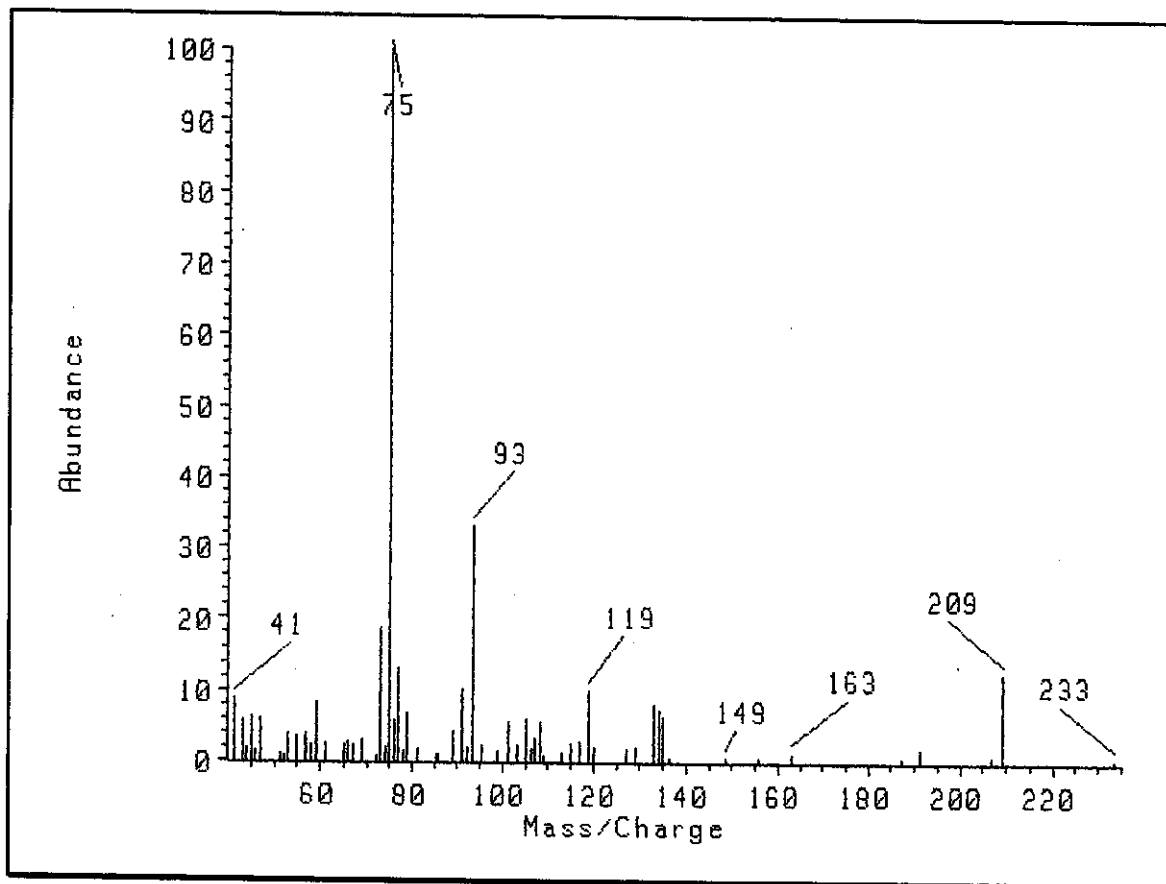
E - 30a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-**15c**, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.

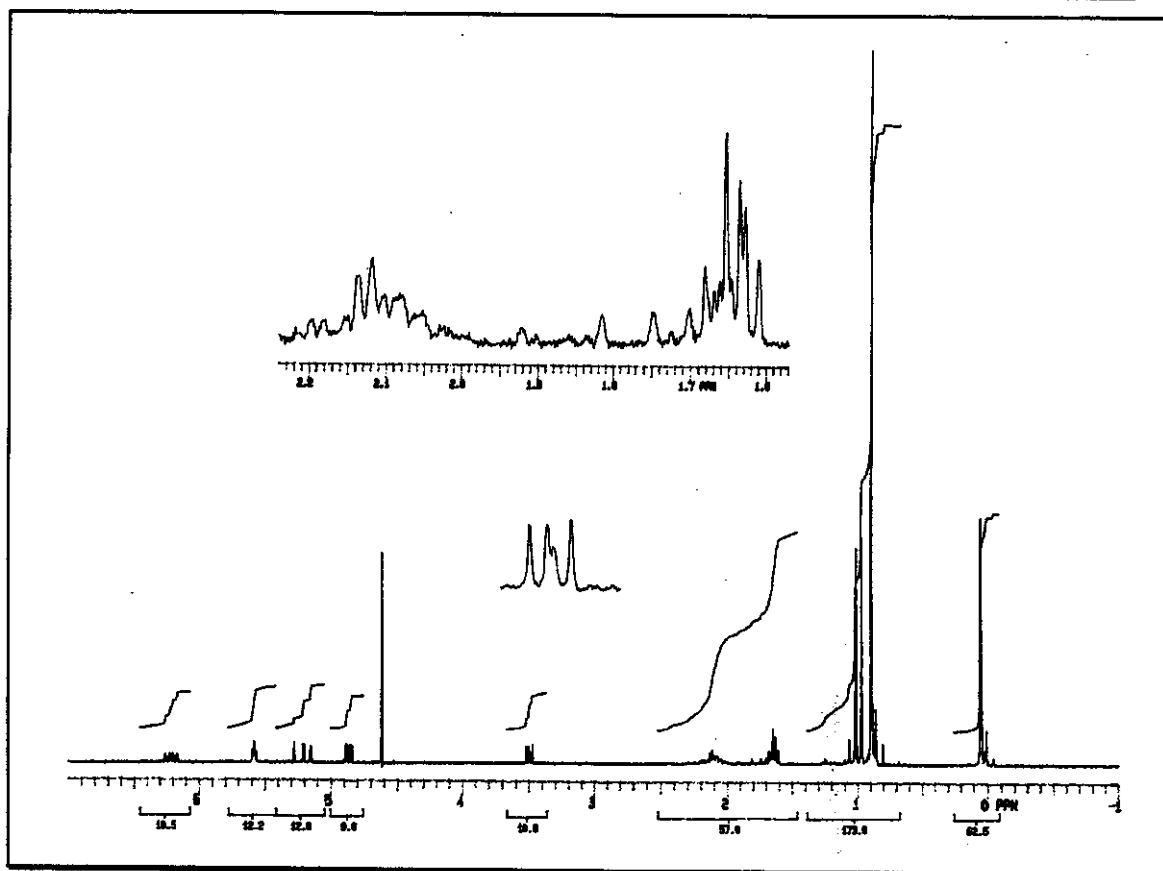


E - 31: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (+)-15c, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.

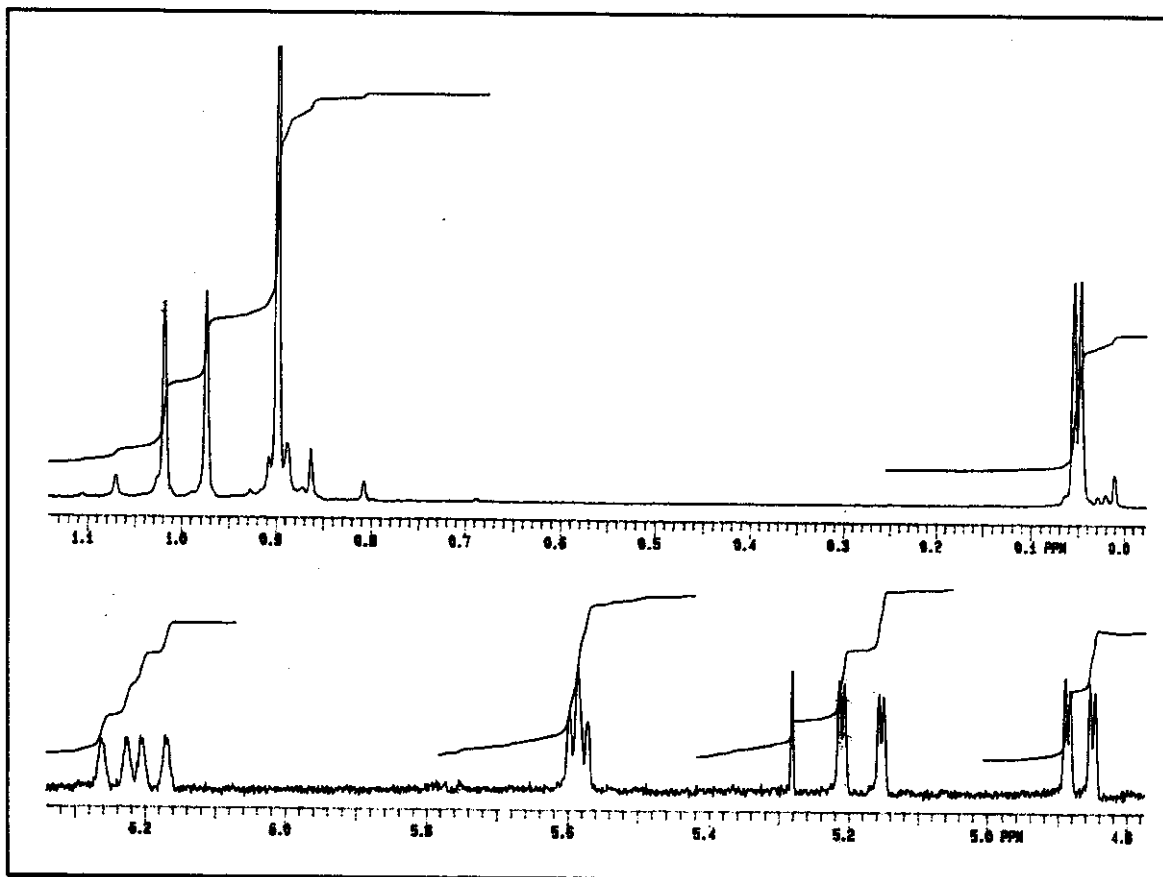


E - 32: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,46 MHz) do composto (+)-15c, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.

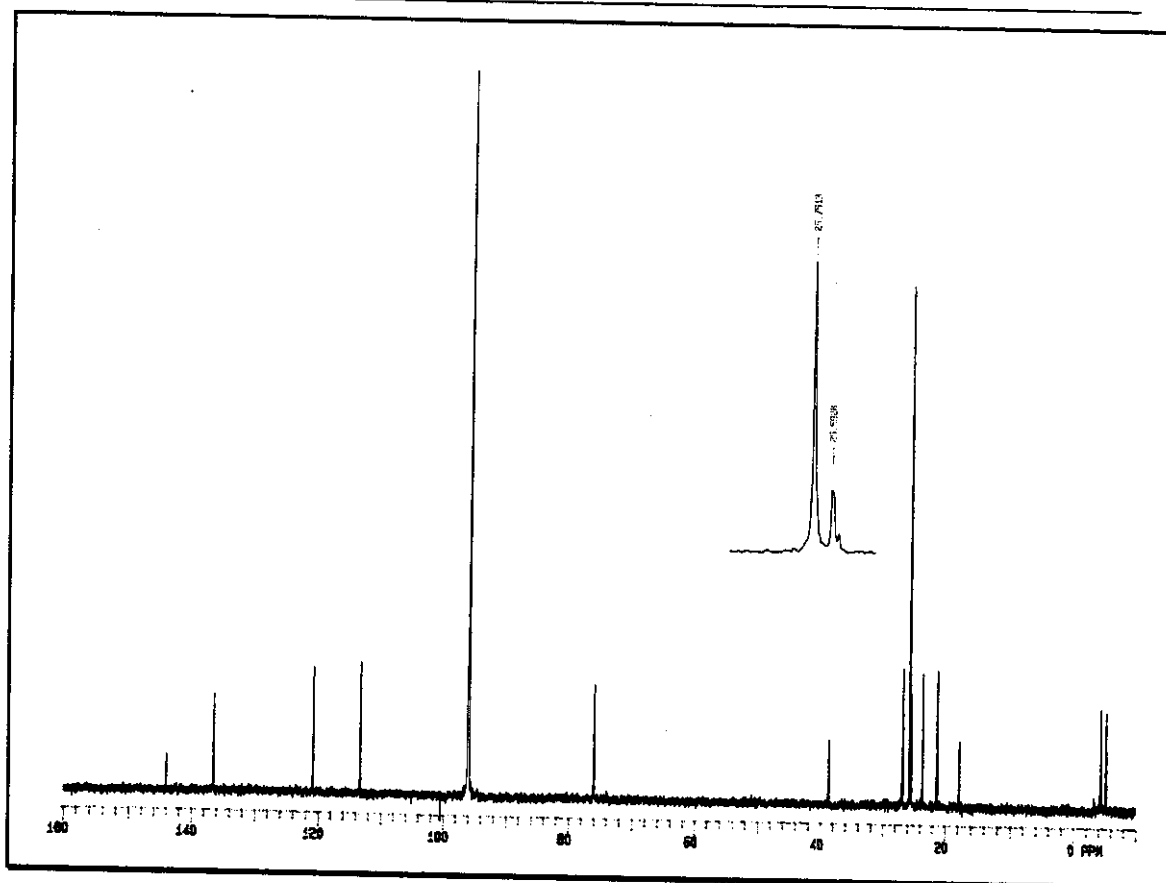
E - 33: Espectro de IV do composto 16 (filme).E - 34: Espectro de massas do composto 16.



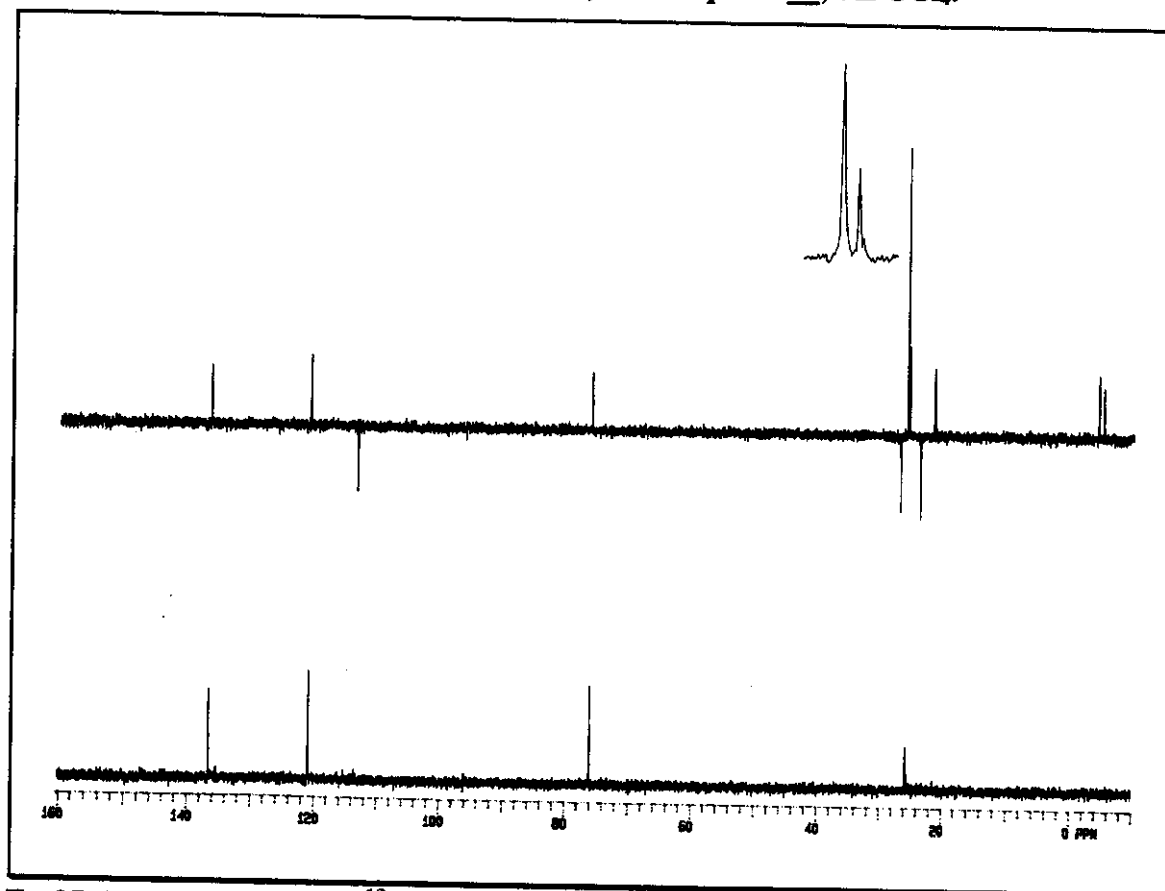
E - 35: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 16, em CCl_4 .



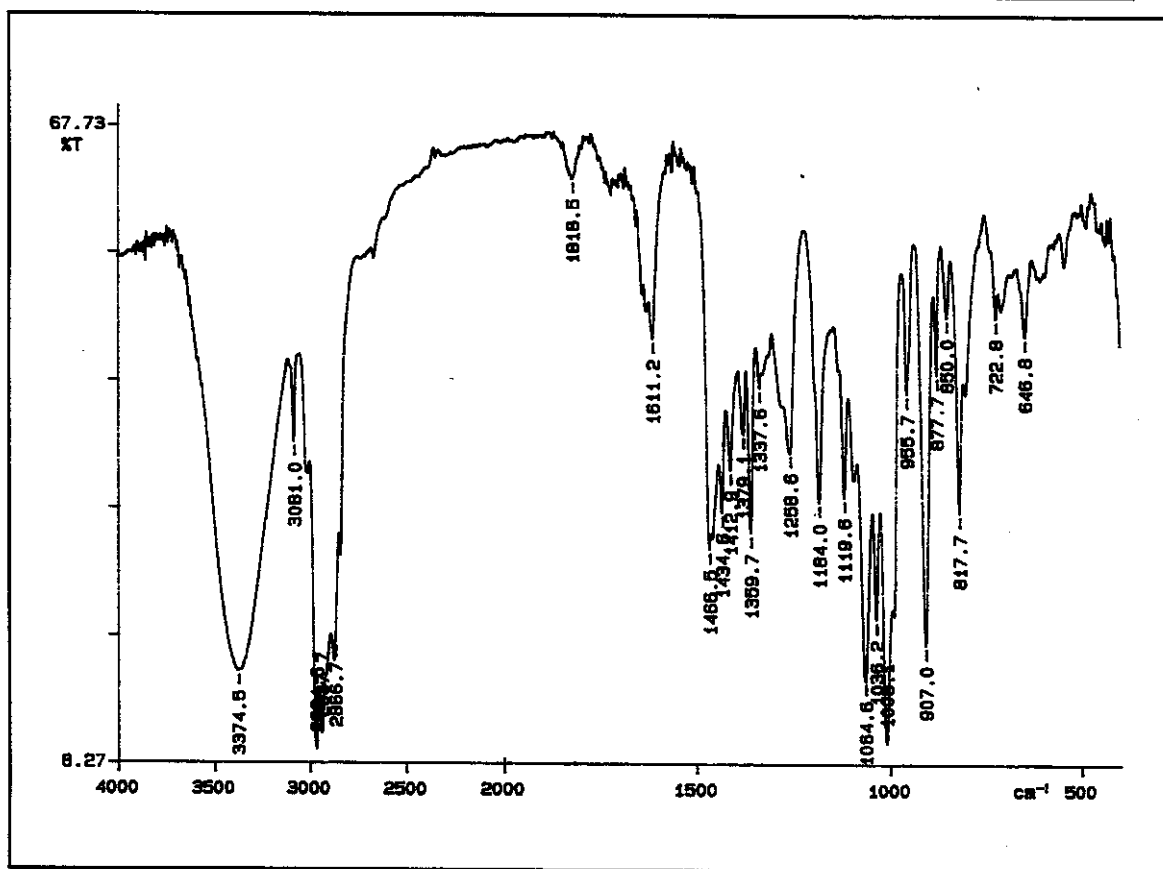
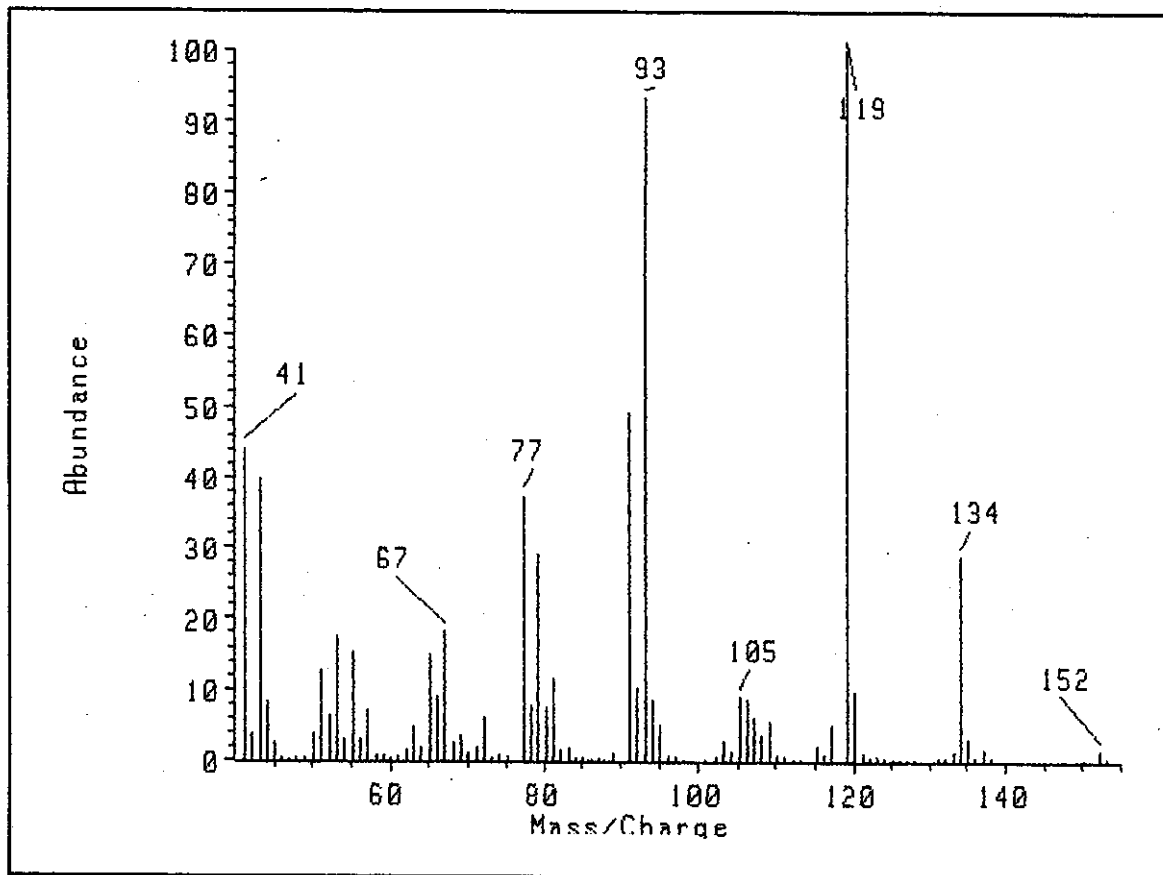
E - 35a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 16, em CCl_4 .

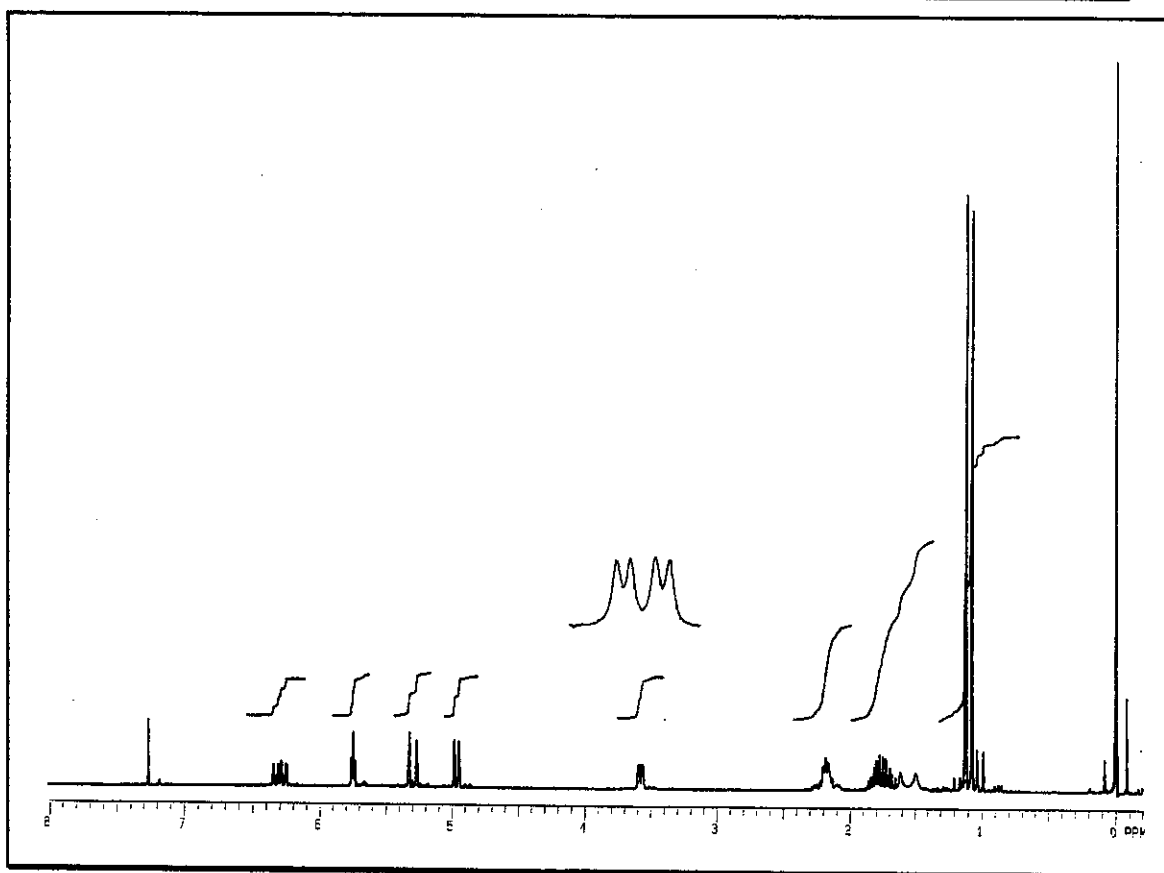


E - 36: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **16**, em CCl_4 .

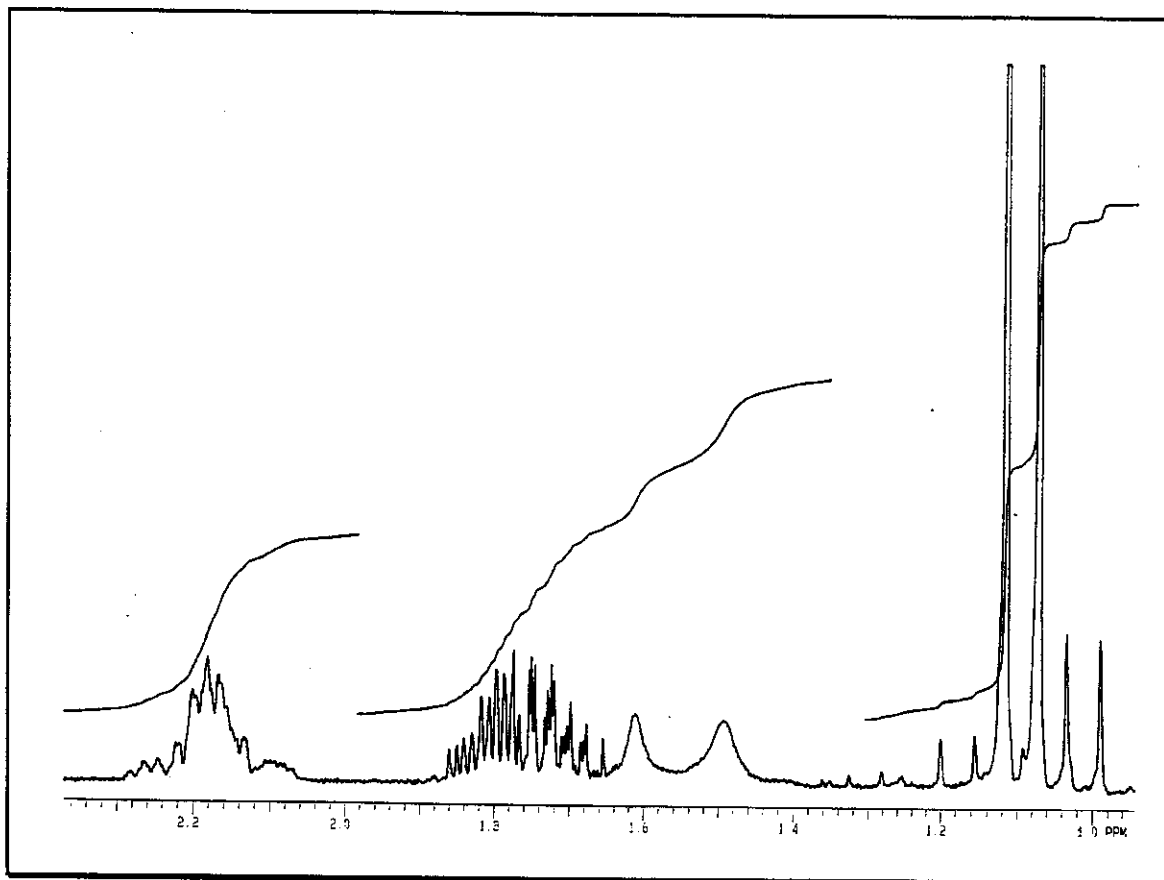


E - 37: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **16**, em CCl_4 .

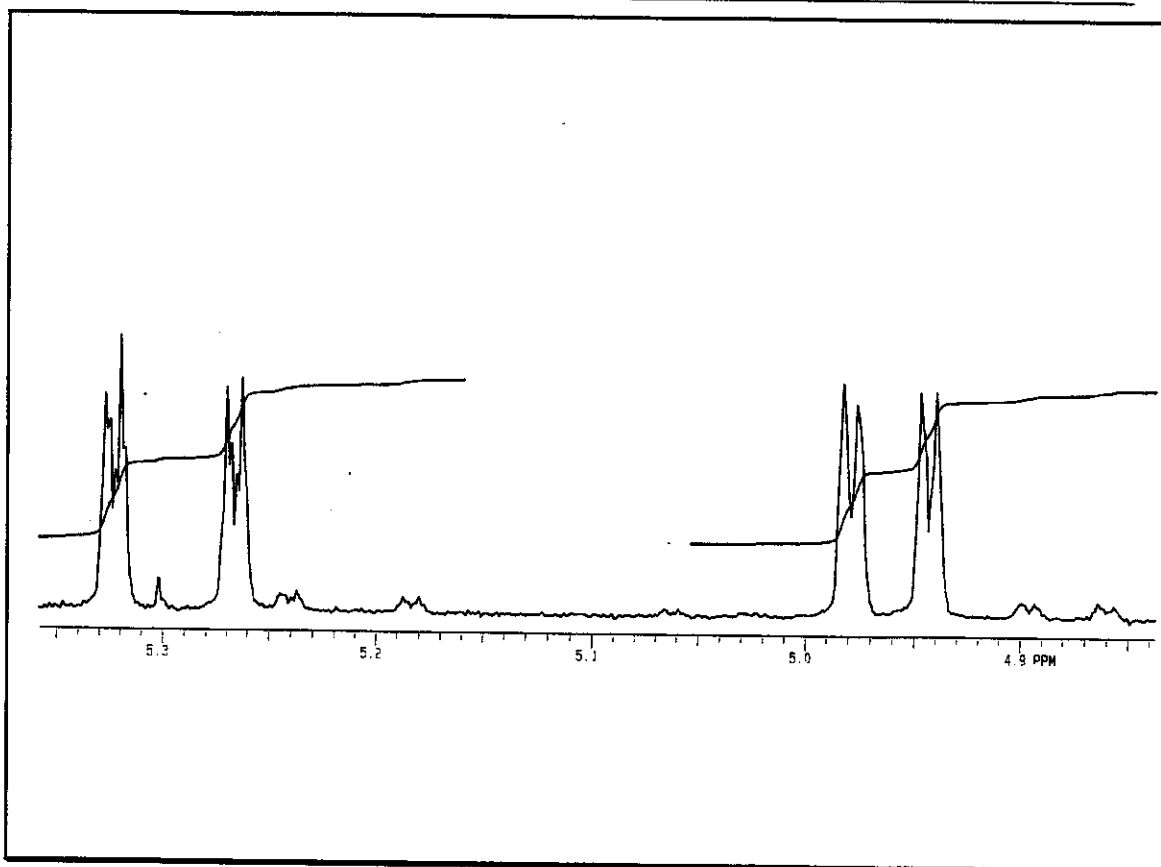
E - 38: Espectro de IV do composto (-)-17 (filme).E - 39: Espectro de massas do composto (-)-17.



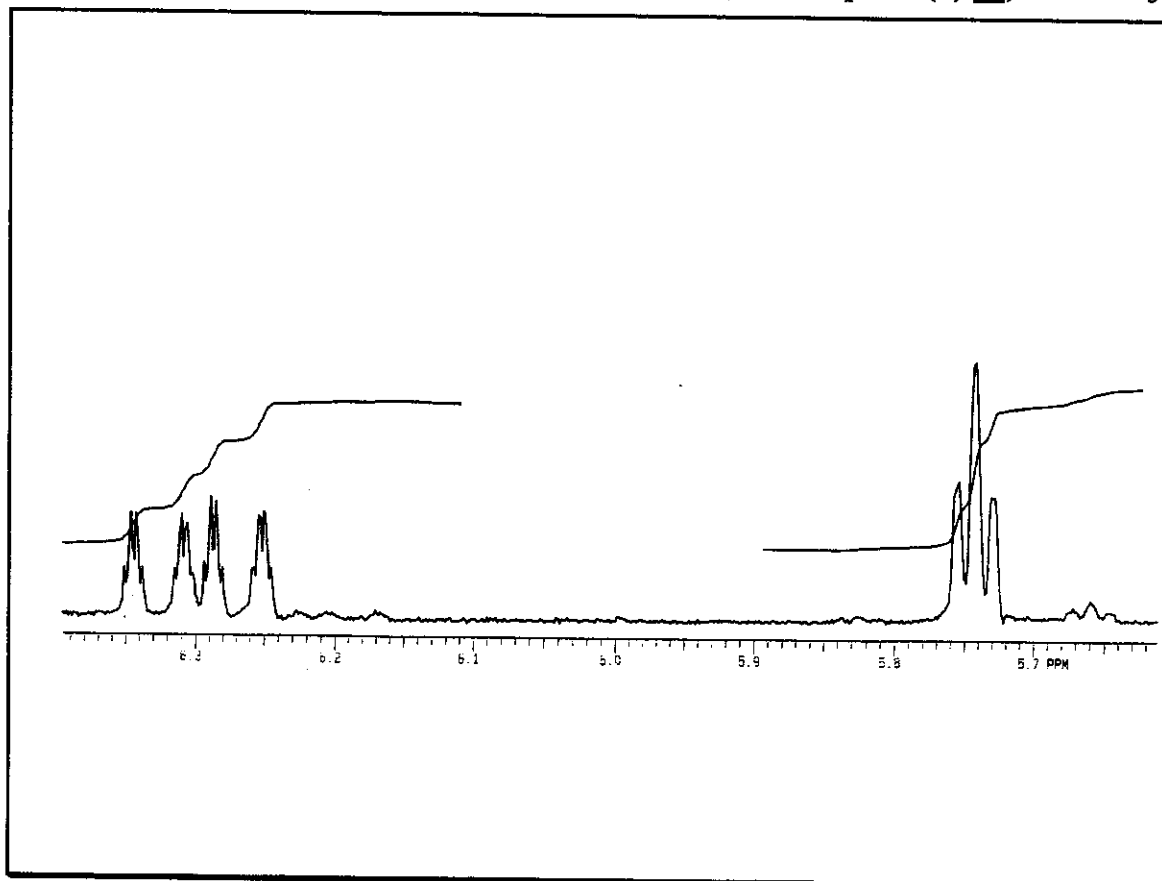
E - 40: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto $(-)\text{-17}$, em CDCl_3 .



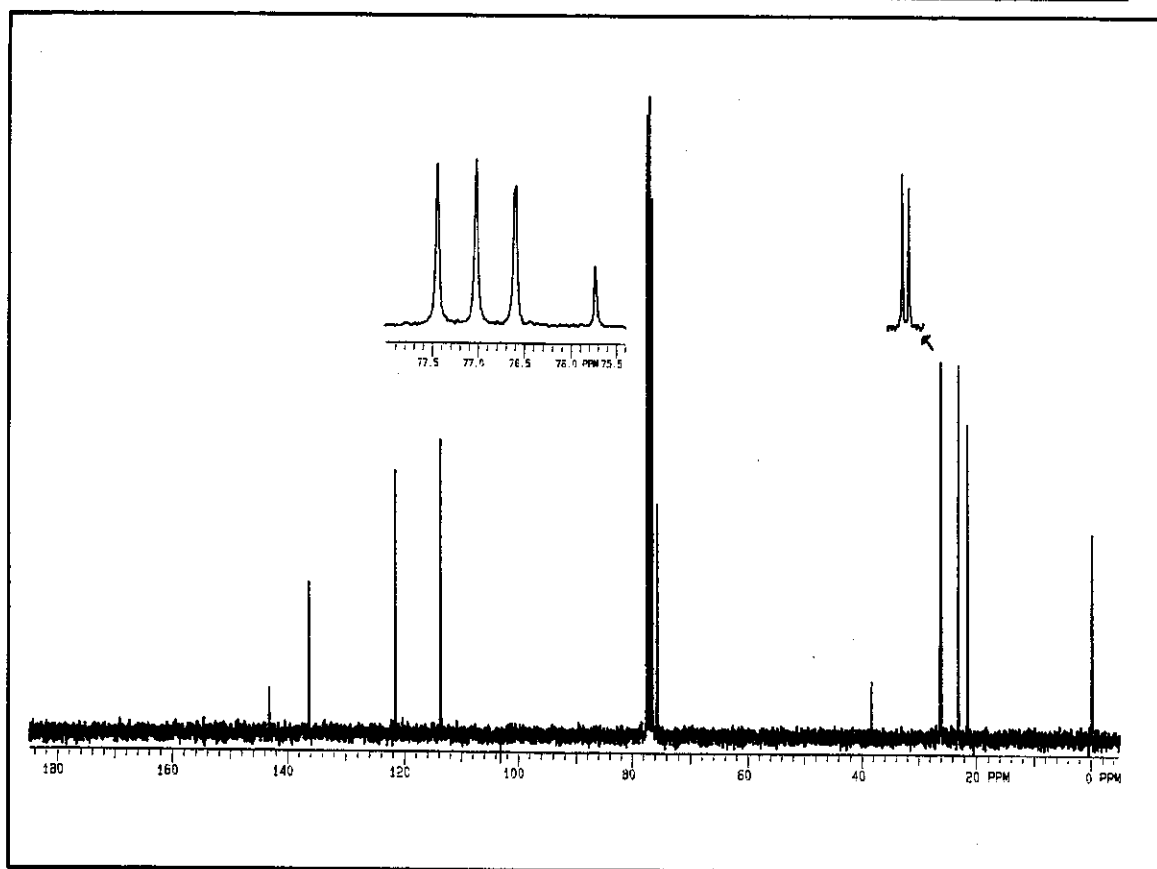
E - 40a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto $(-)\text{-17}$, em CDCl_3 .



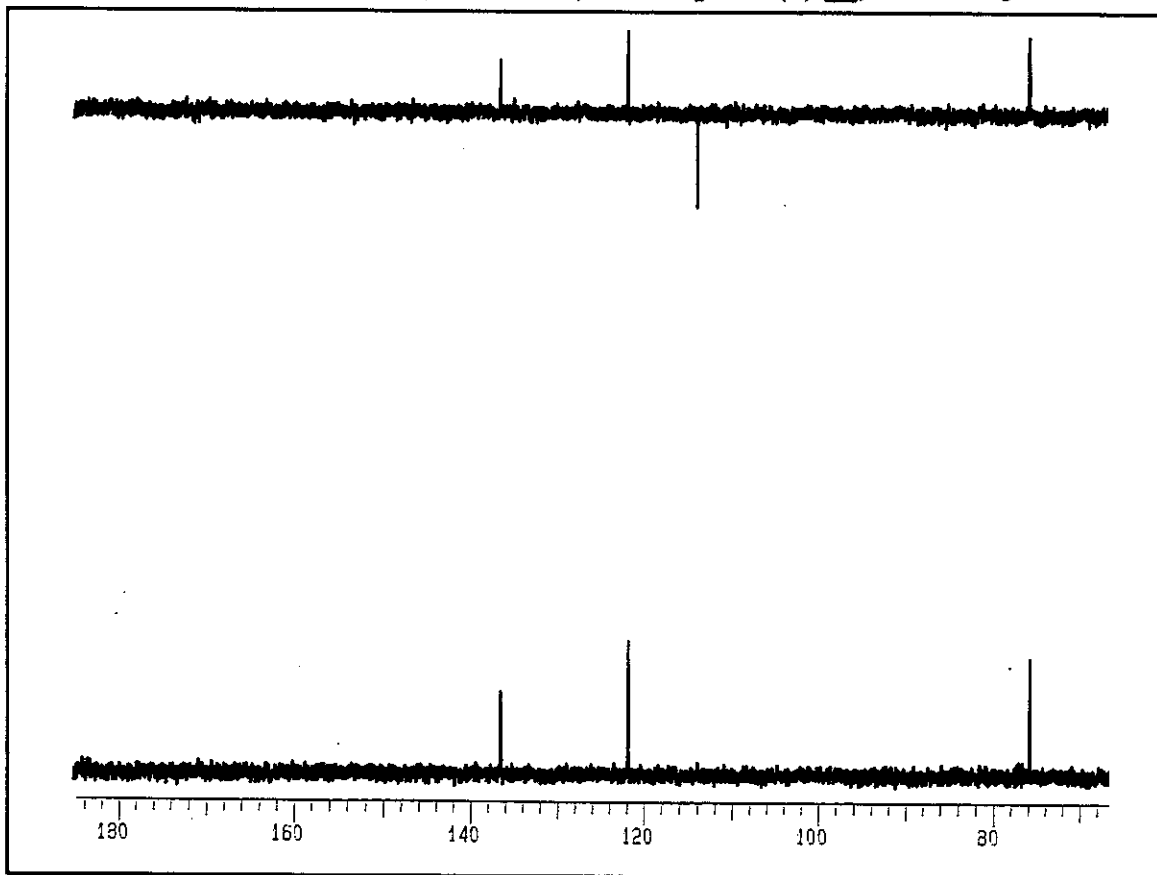
E - 40b: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **(-)-17**, em CDCl_3 .



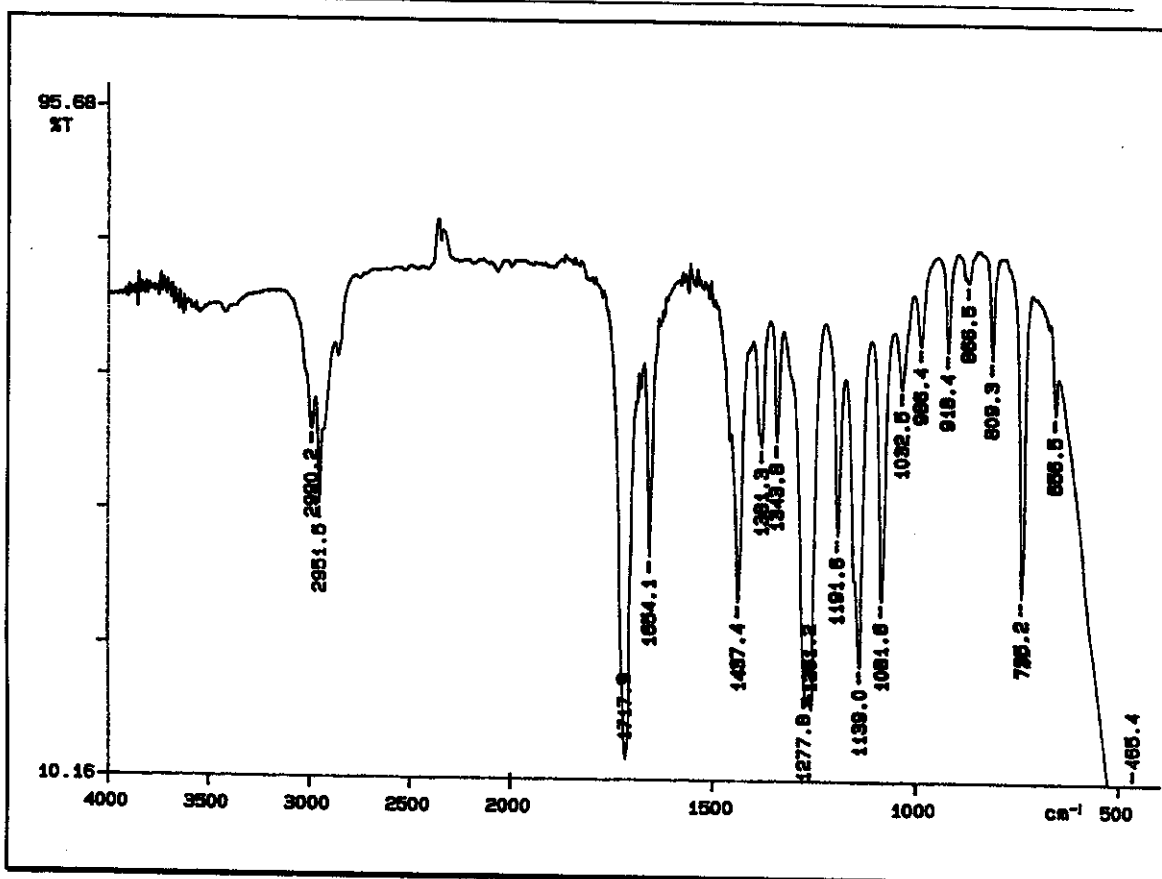
E - 40c: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **(-)-17**, em CDCl_3 .



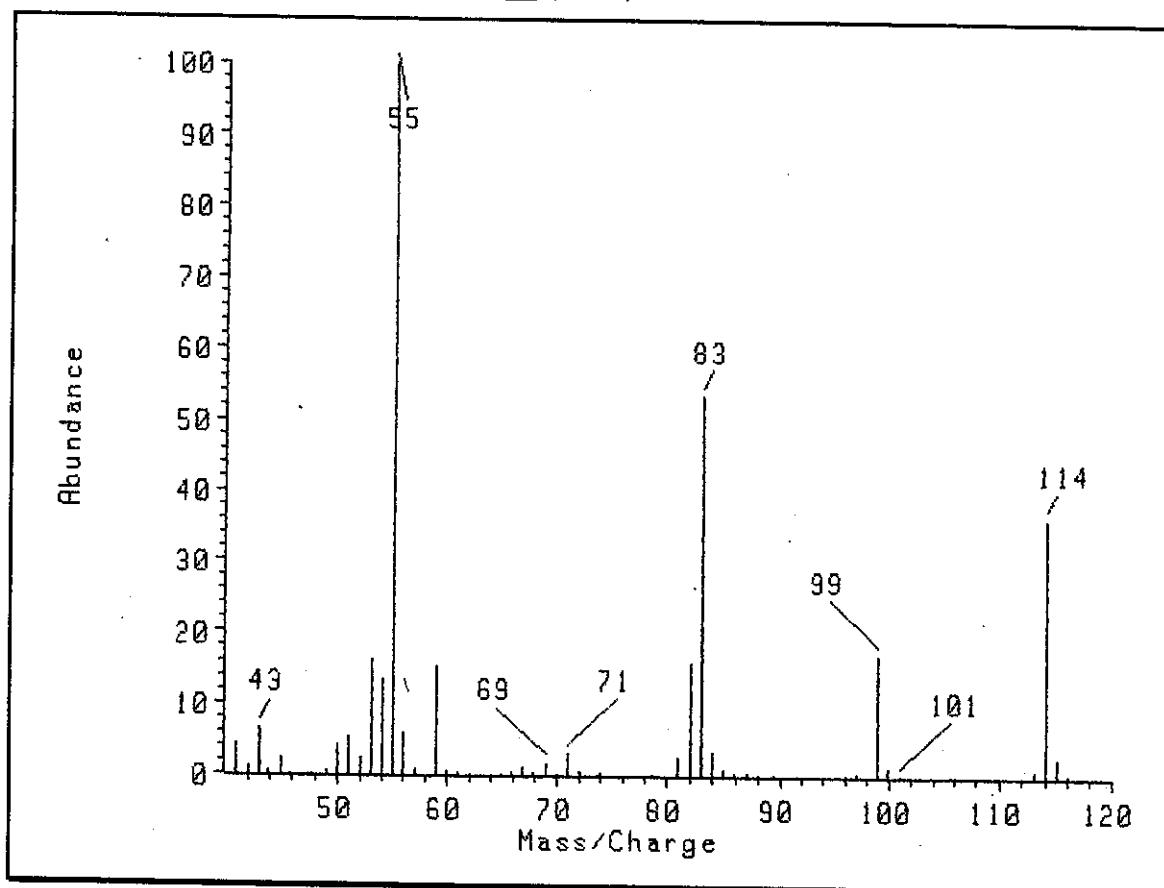
E - 41: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **(-)-17**, em CDCl_3 .



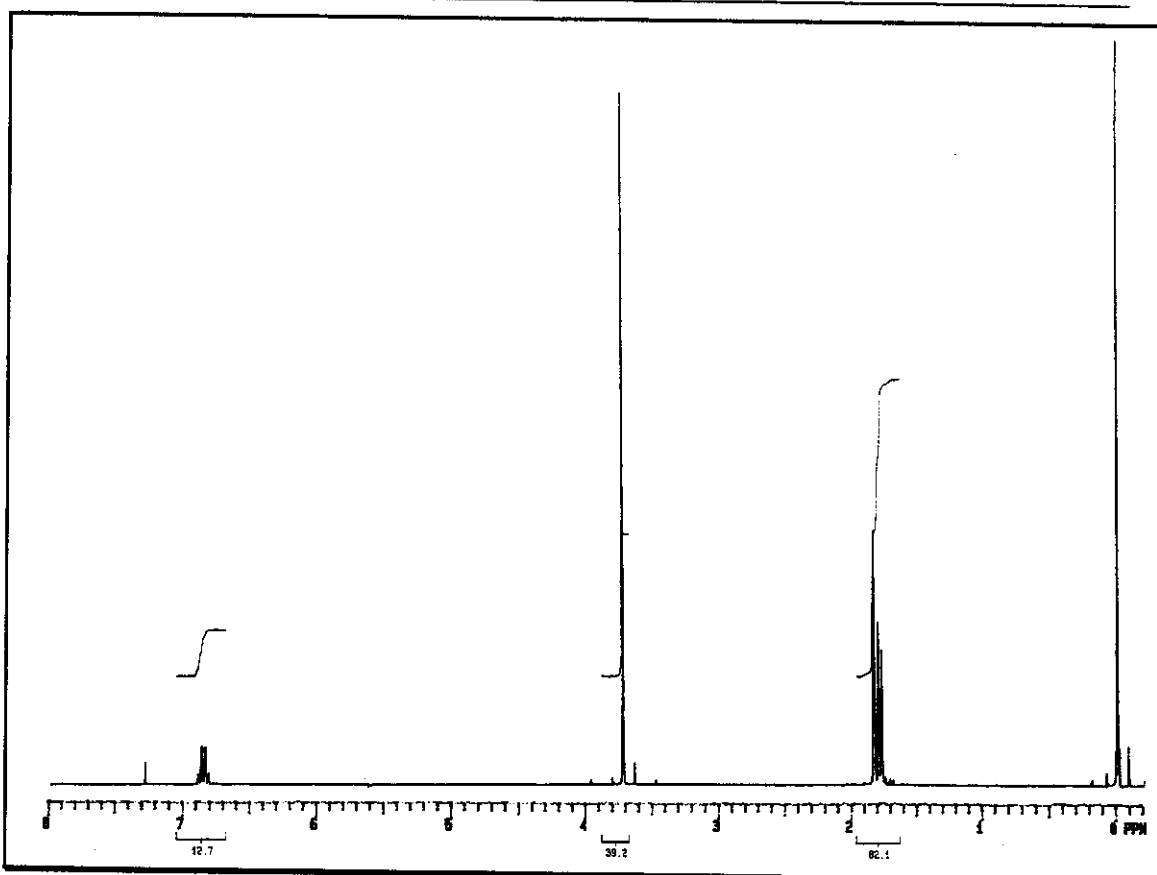
E - 42: Espectros de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **(-)-17**, em CDCl_3 .



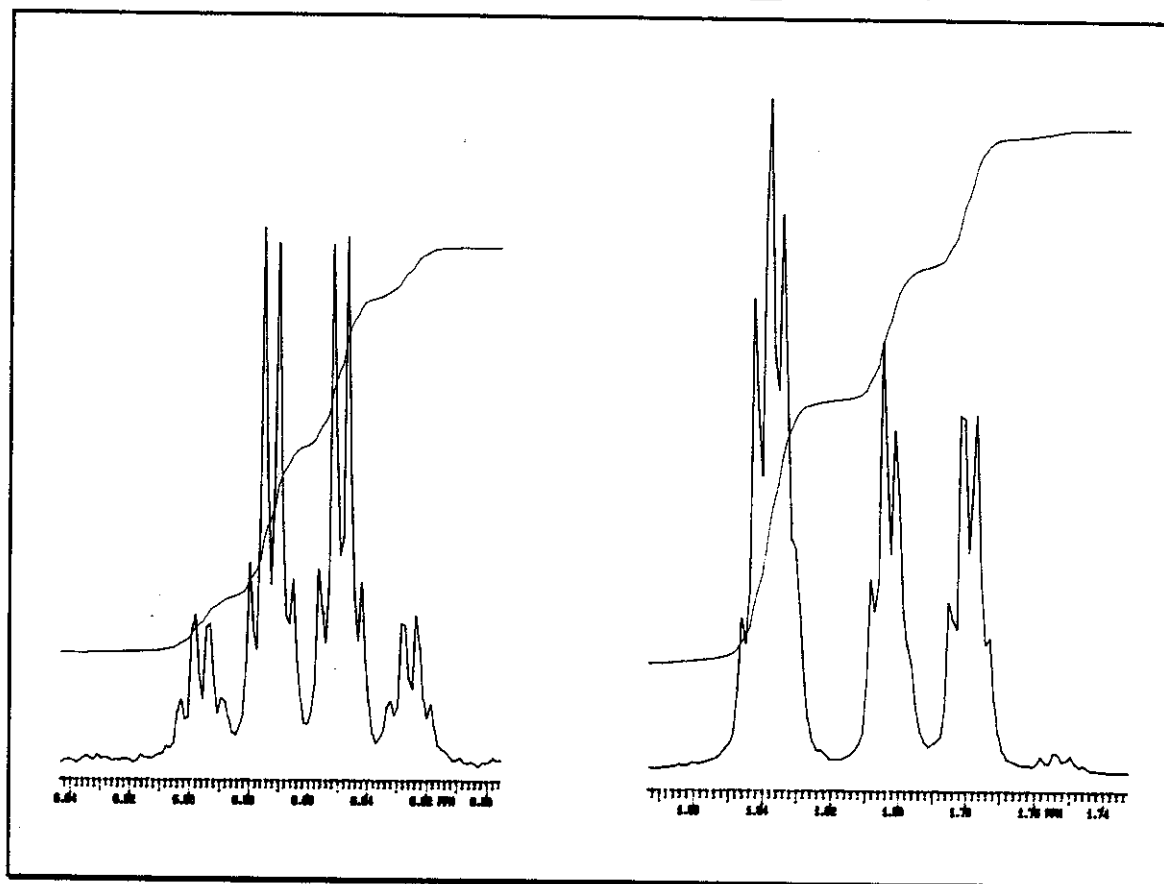
E - 43: Espectro de IV do composto 19 (filme).



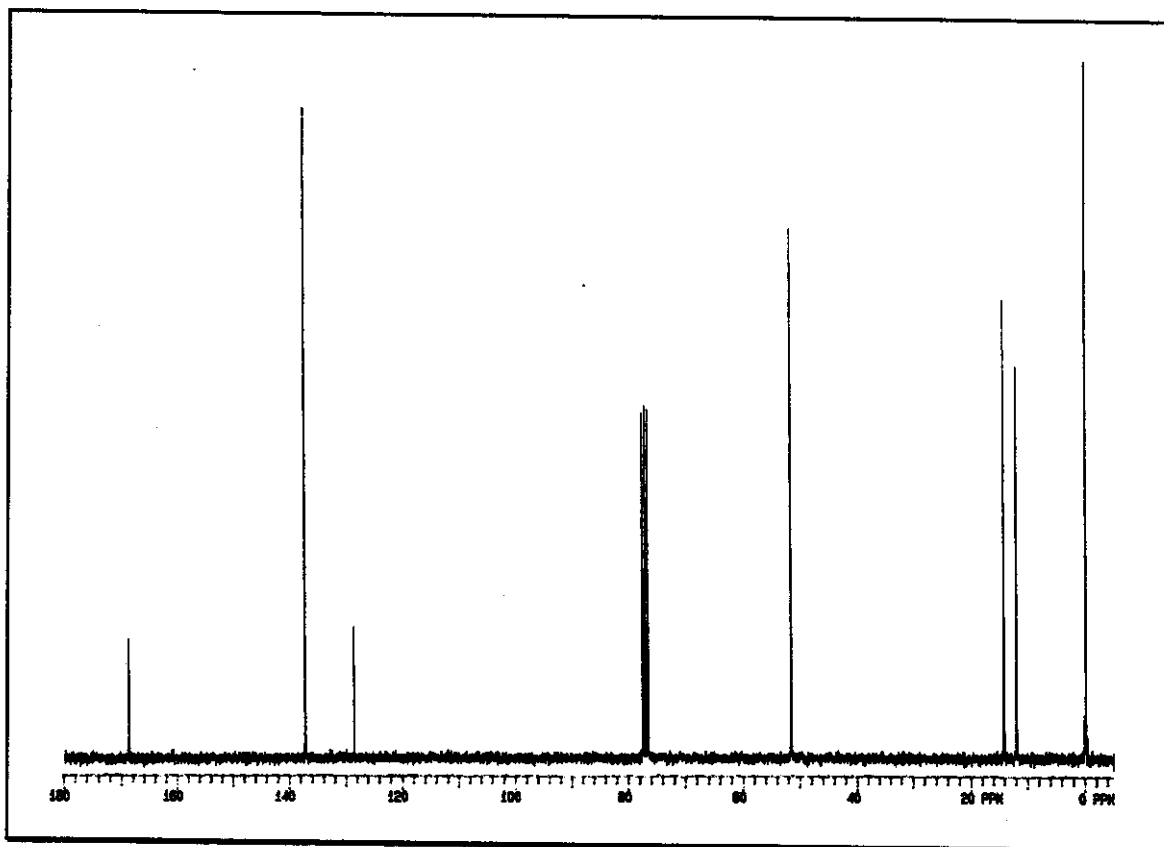
E - 44: Espectro de massas do composto 19.



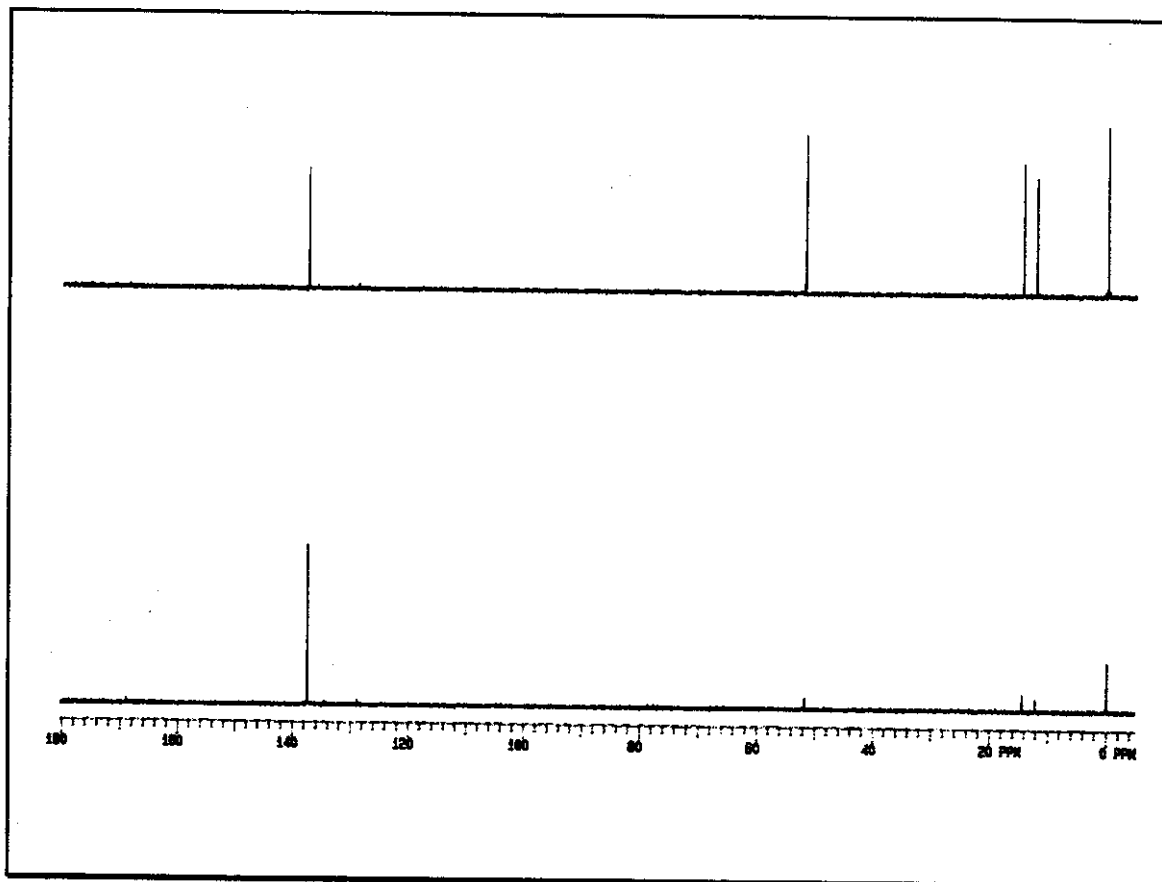
E - 45: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **19**, em CDCl_3 .



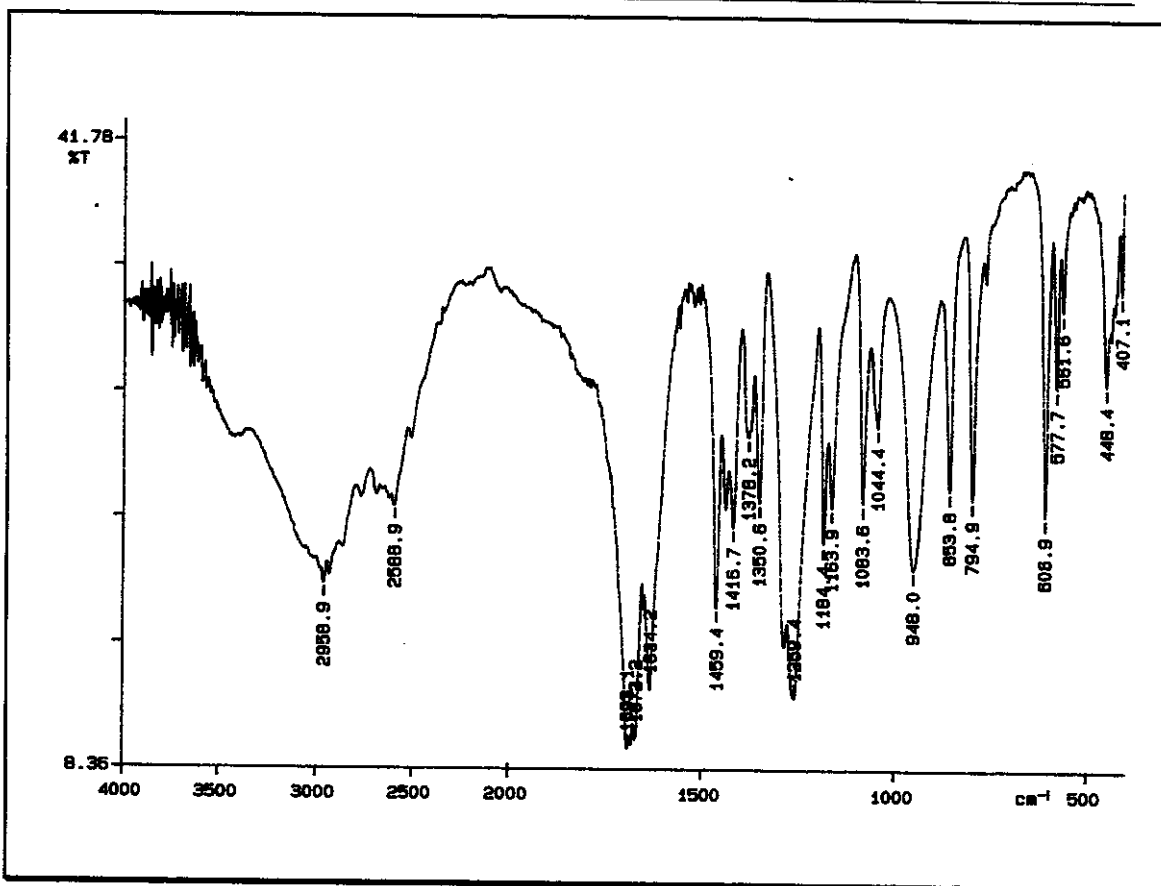
E - 45a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **19**, em CDCl_3 .



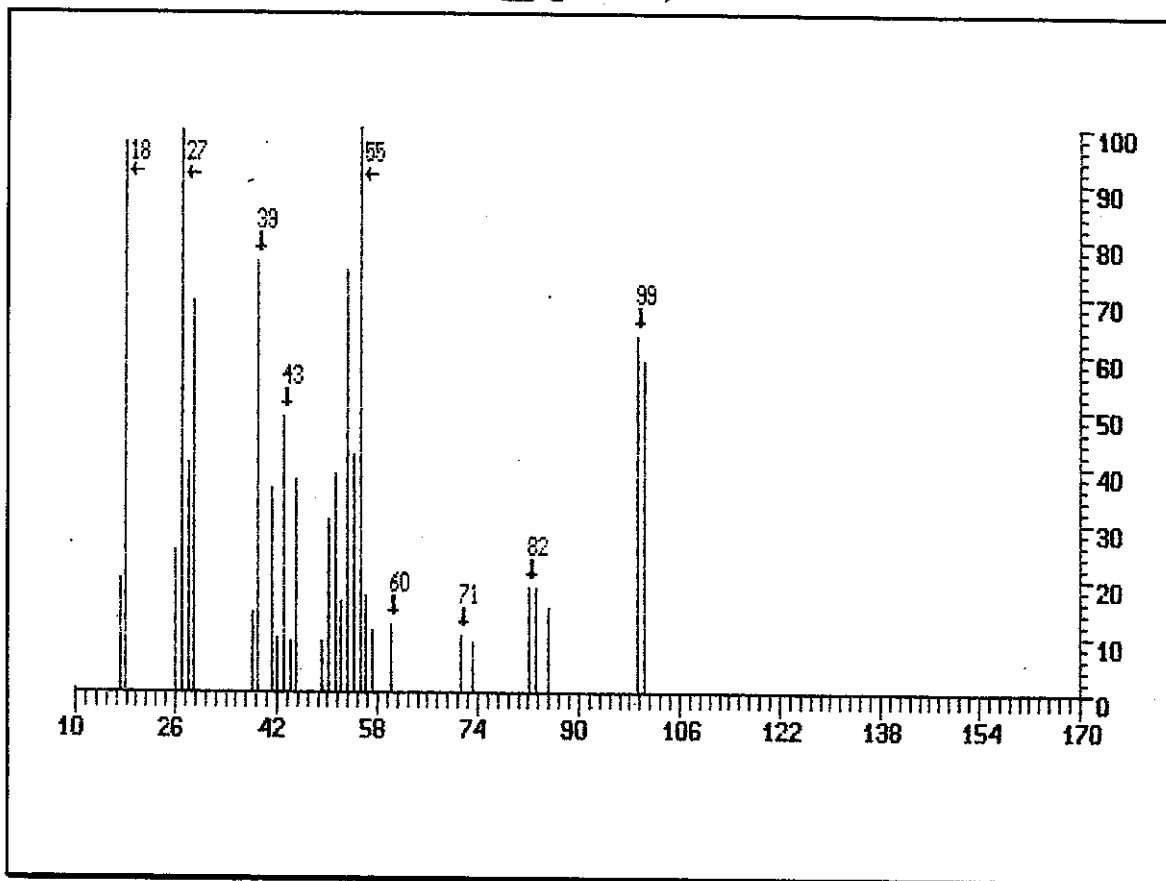
E - 46: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto 19, em CDCl_3 .



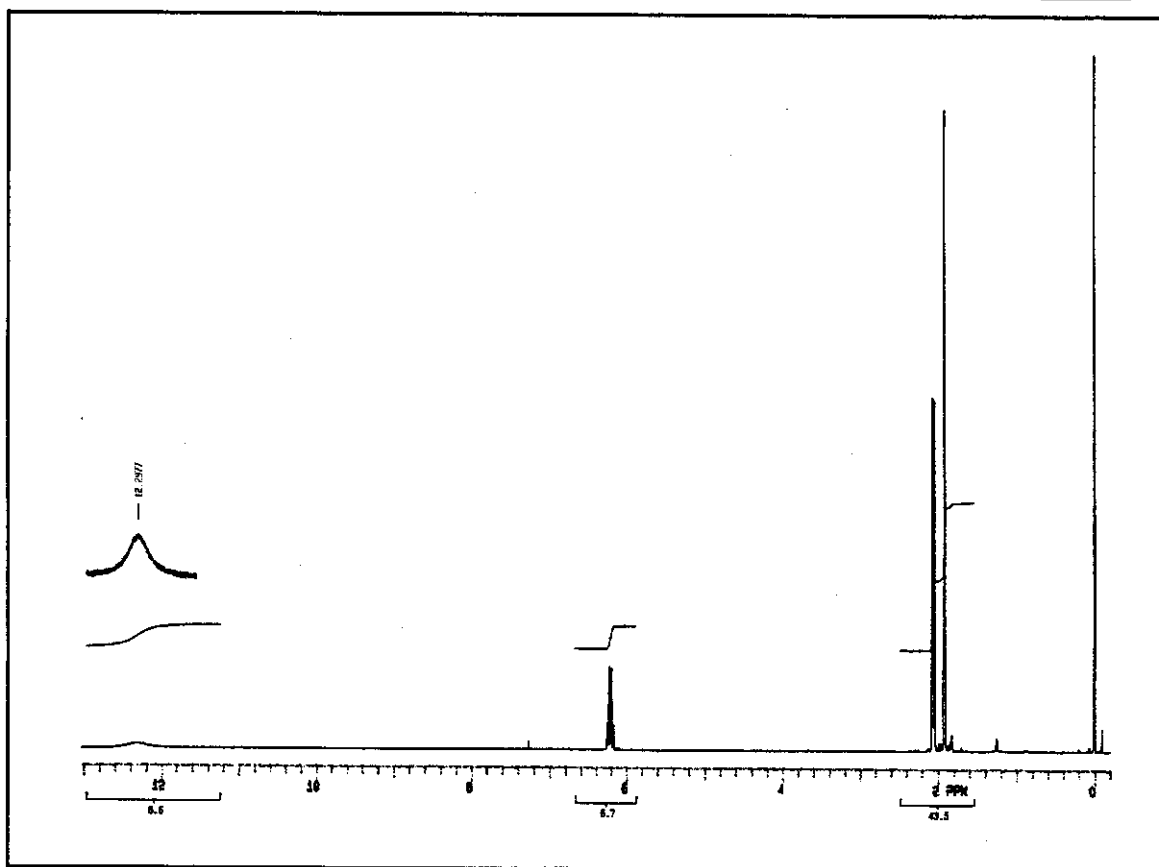
E - 47: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto 19, em CDCl_3 .



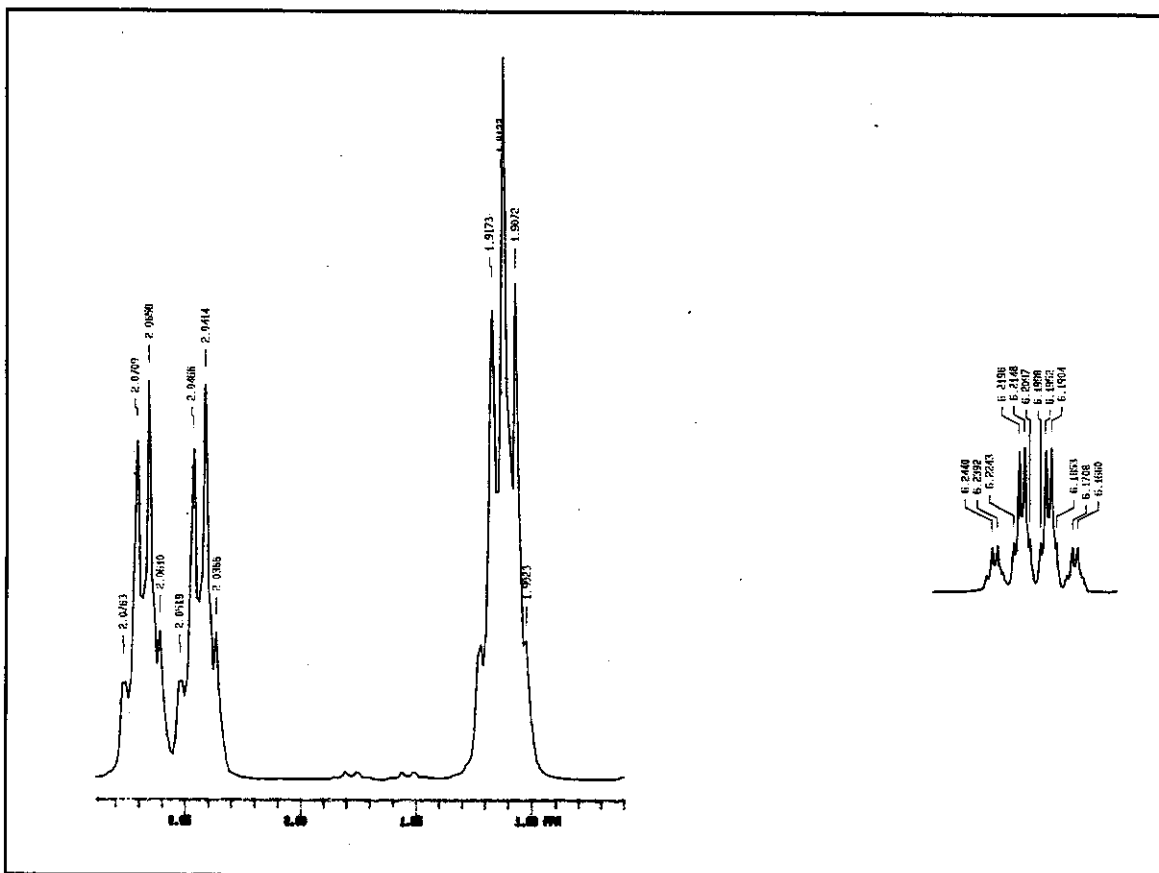
E - 48: Espectro de IV do composto 22 (pastilha).



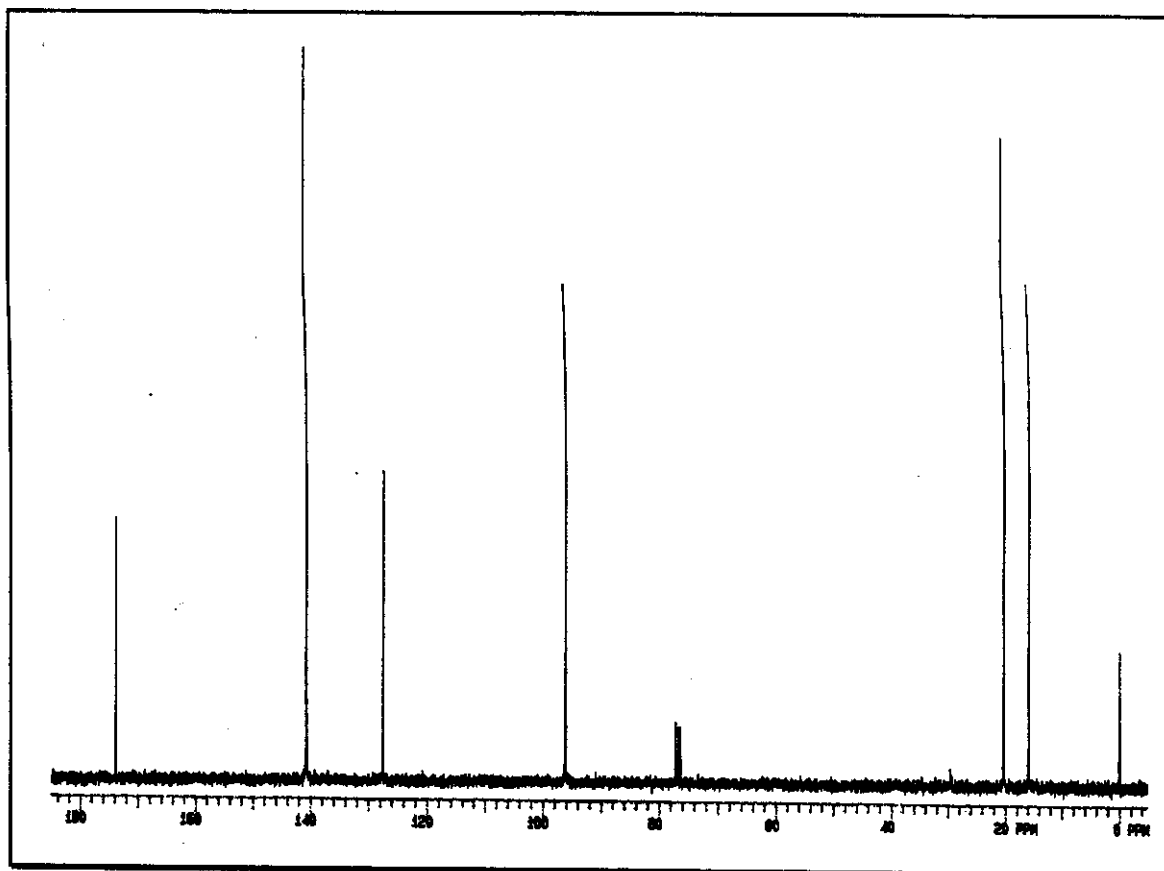
E - 49: Espectro de massas do composto 22.



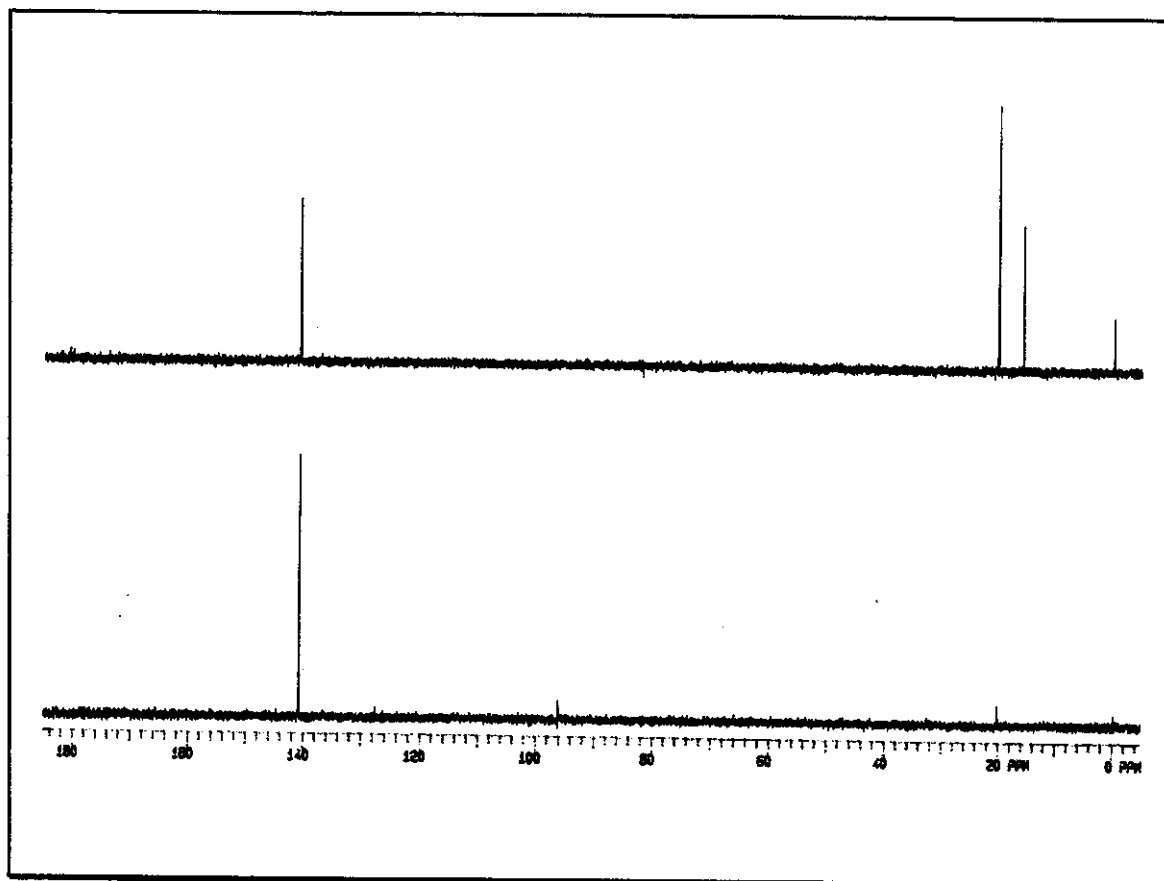
E - 50: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 22, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



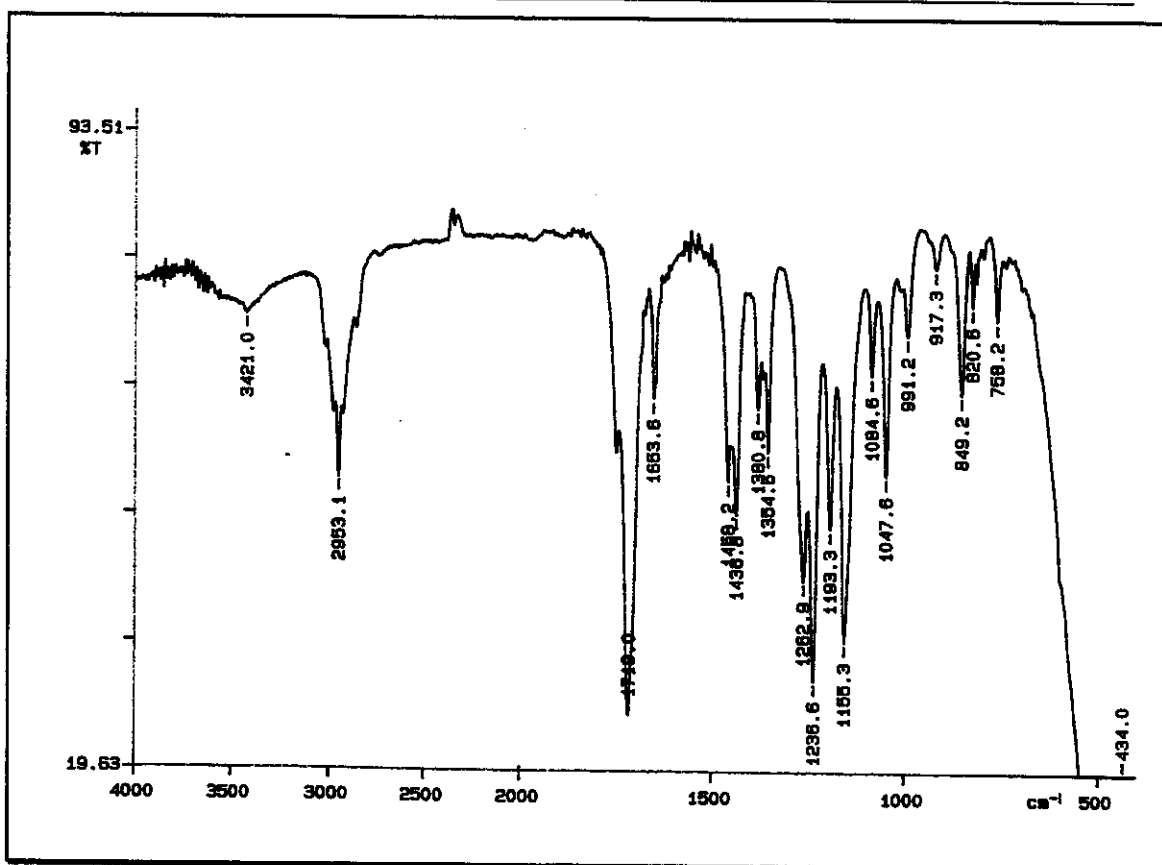
E - 50a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 22, em $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$.



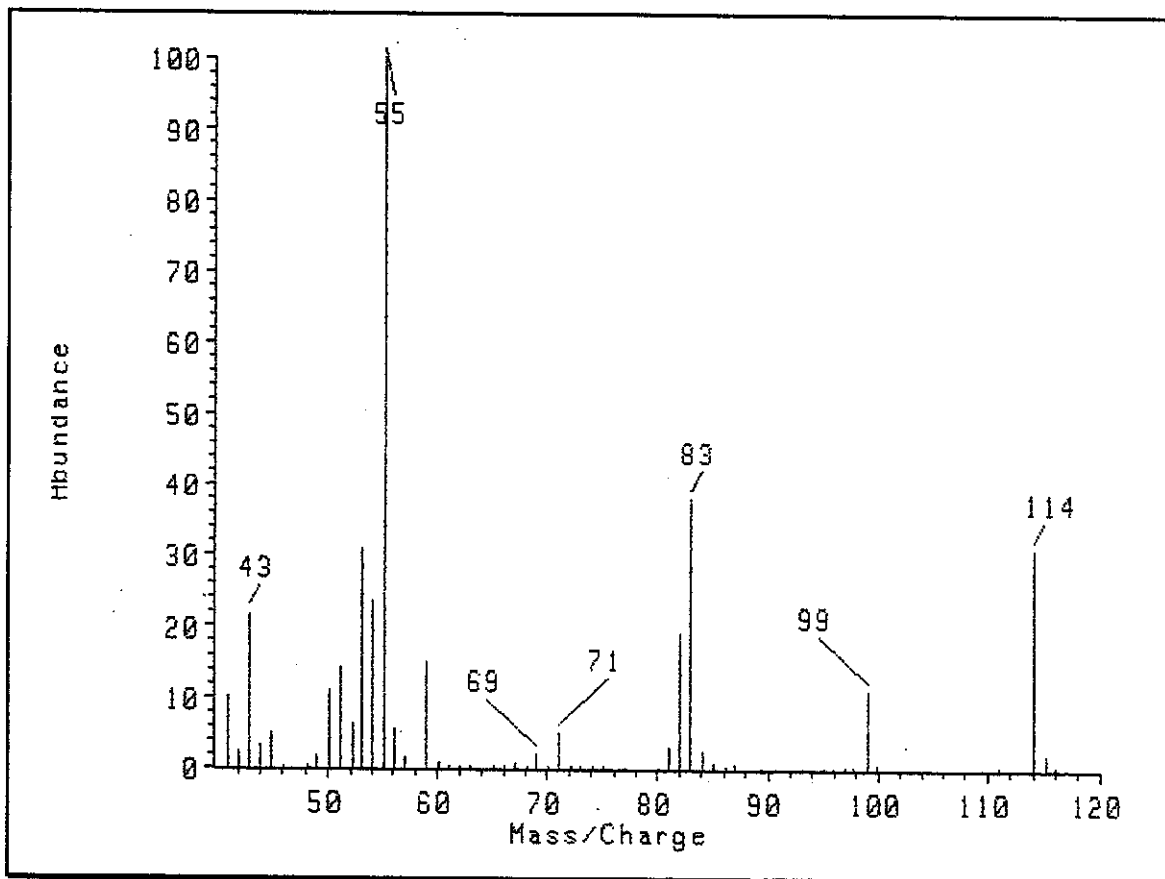
E - 51: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto 22, em $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$.



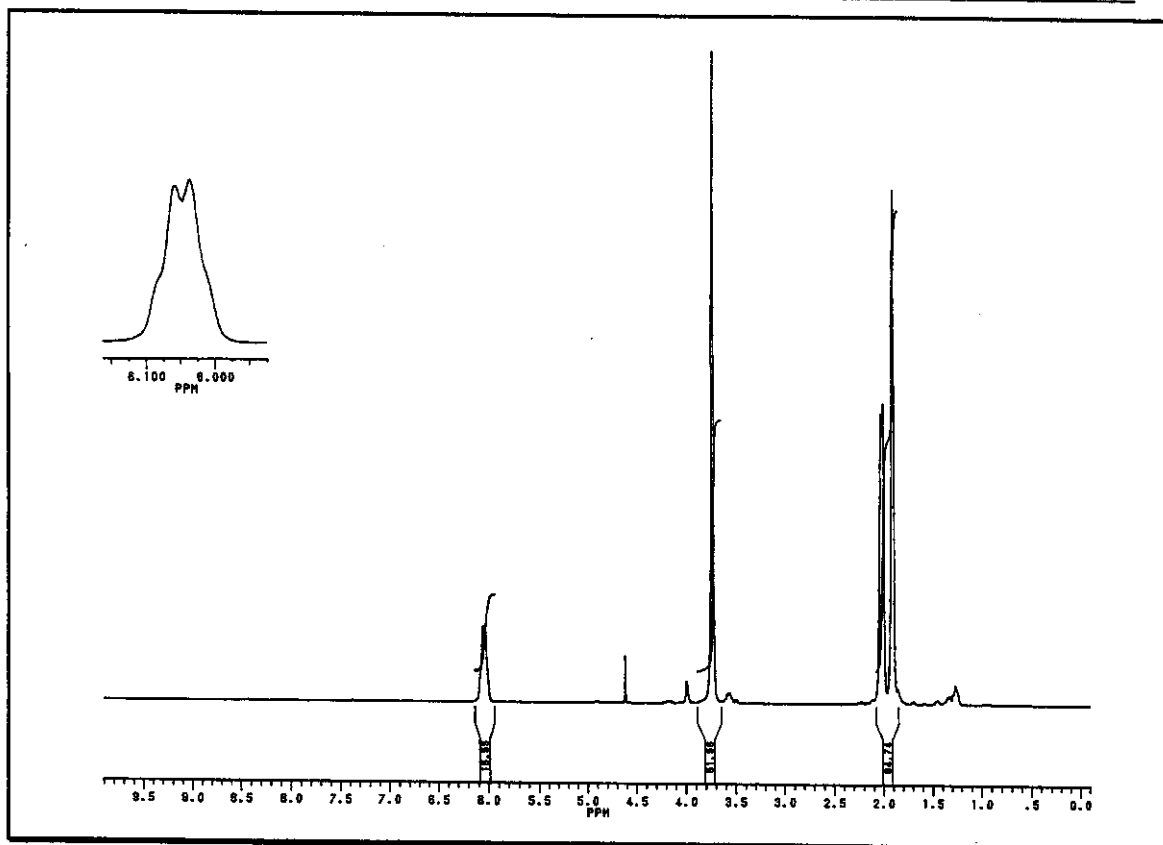
E - 52: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto 22, em $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$.



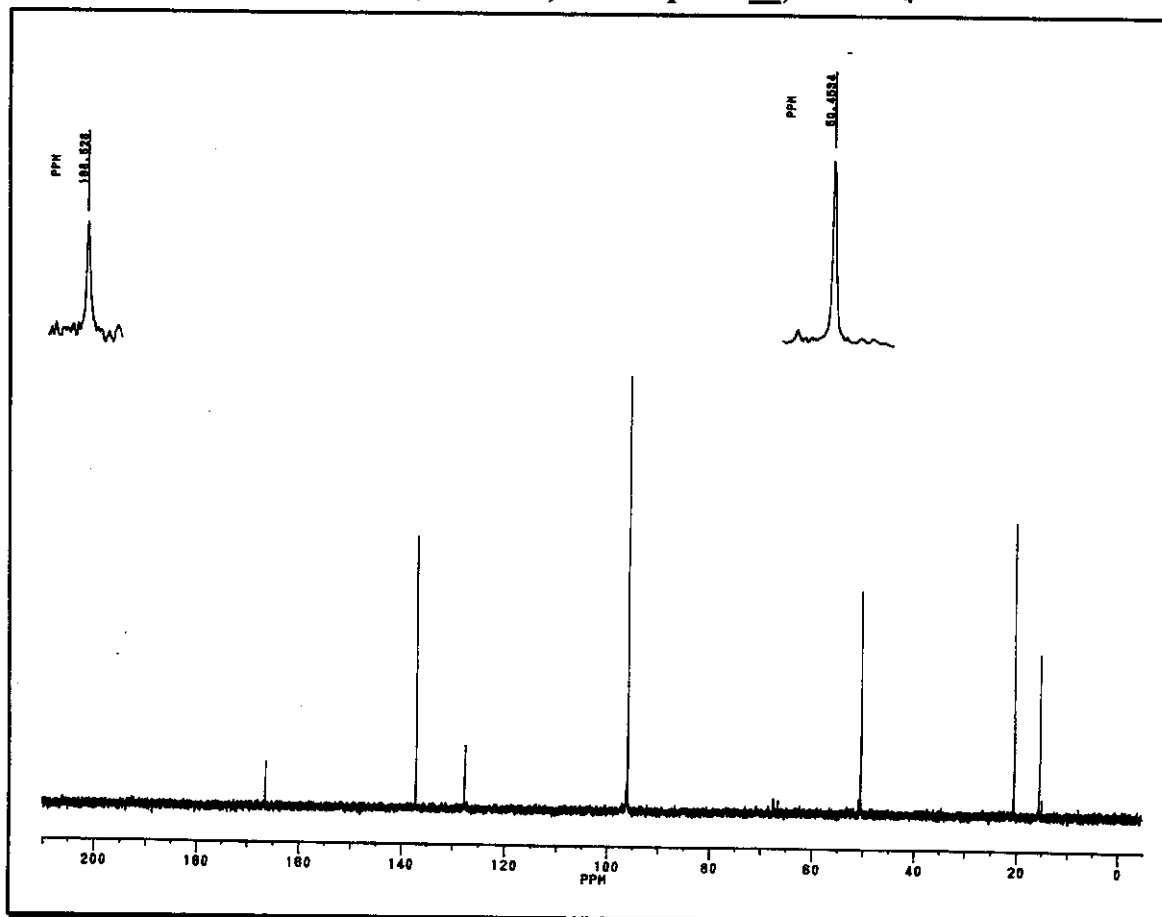
E - 53: Espectro de IV do composto 23 (filme).



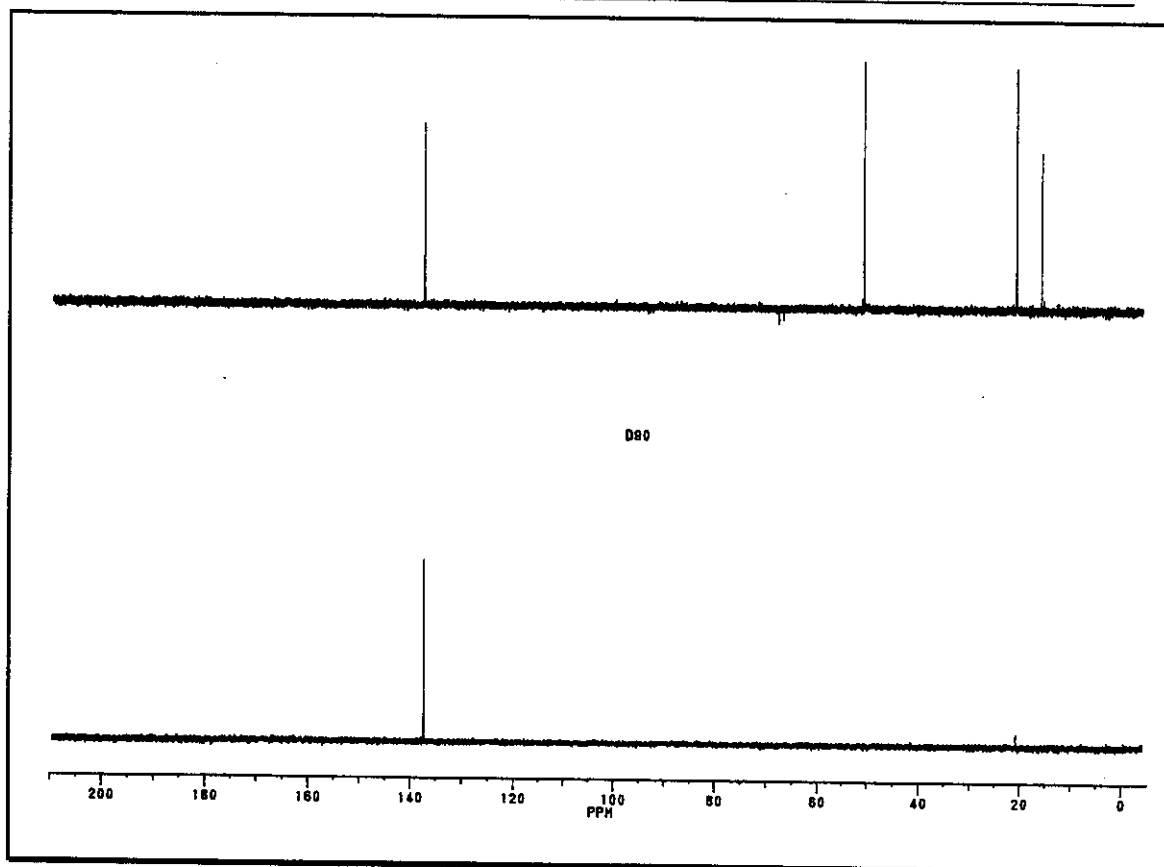
E - 54: Espectro de massas do composto 23.



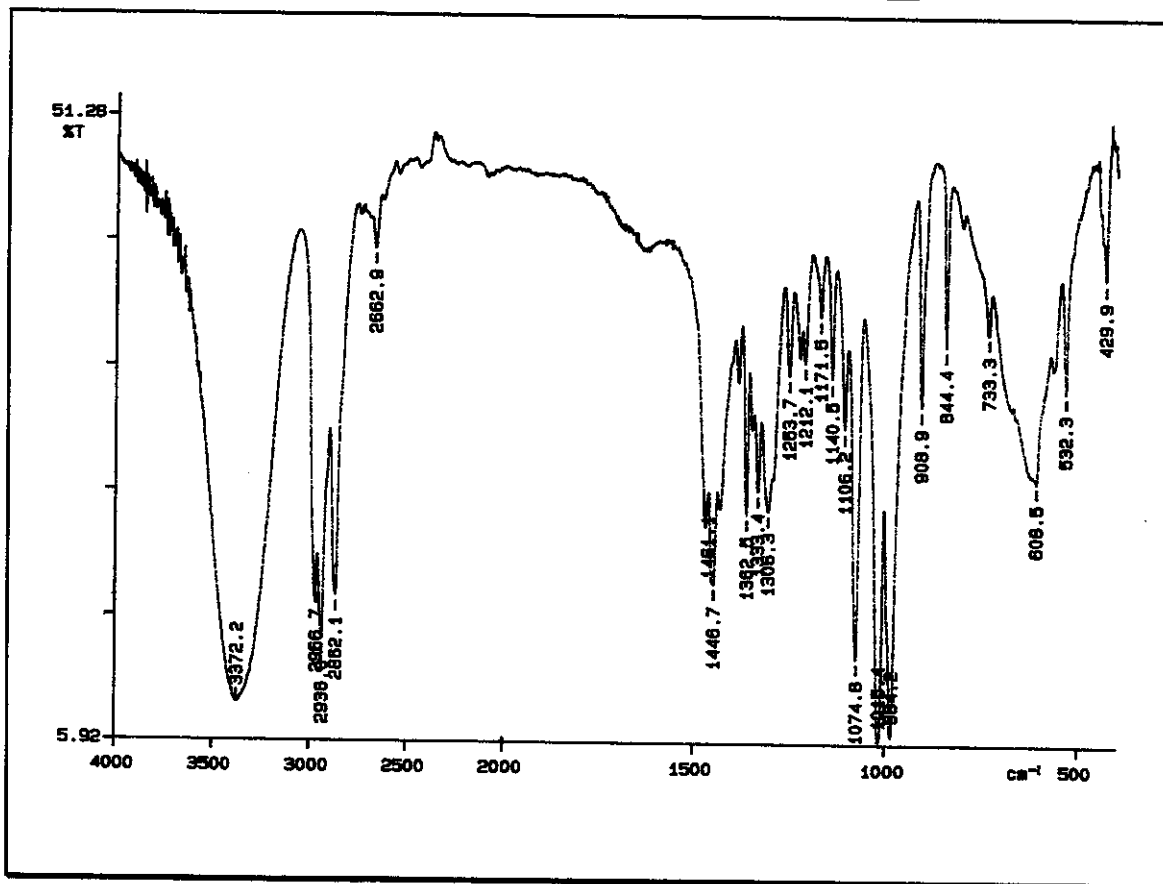
E - 55: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **23**, em CCl_4 .



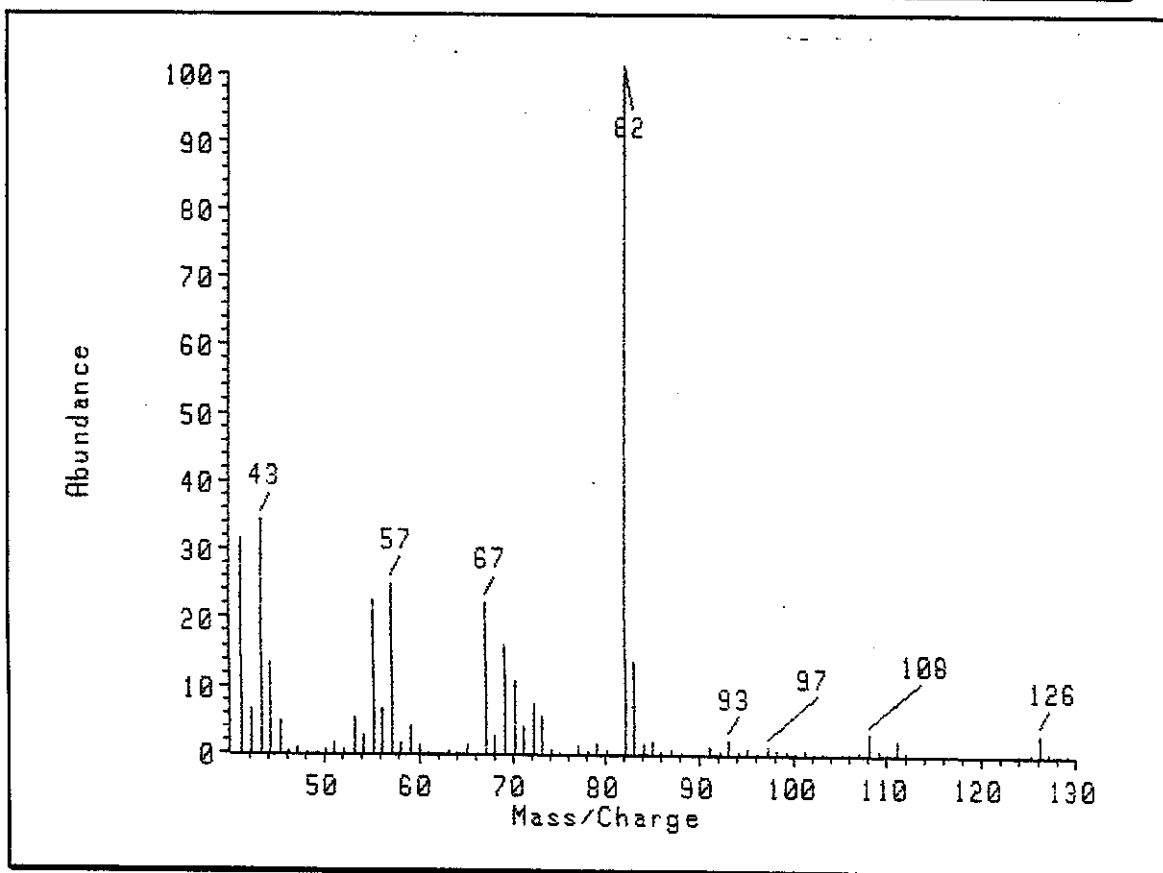
E - 56: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **23**, em CCl_4 .



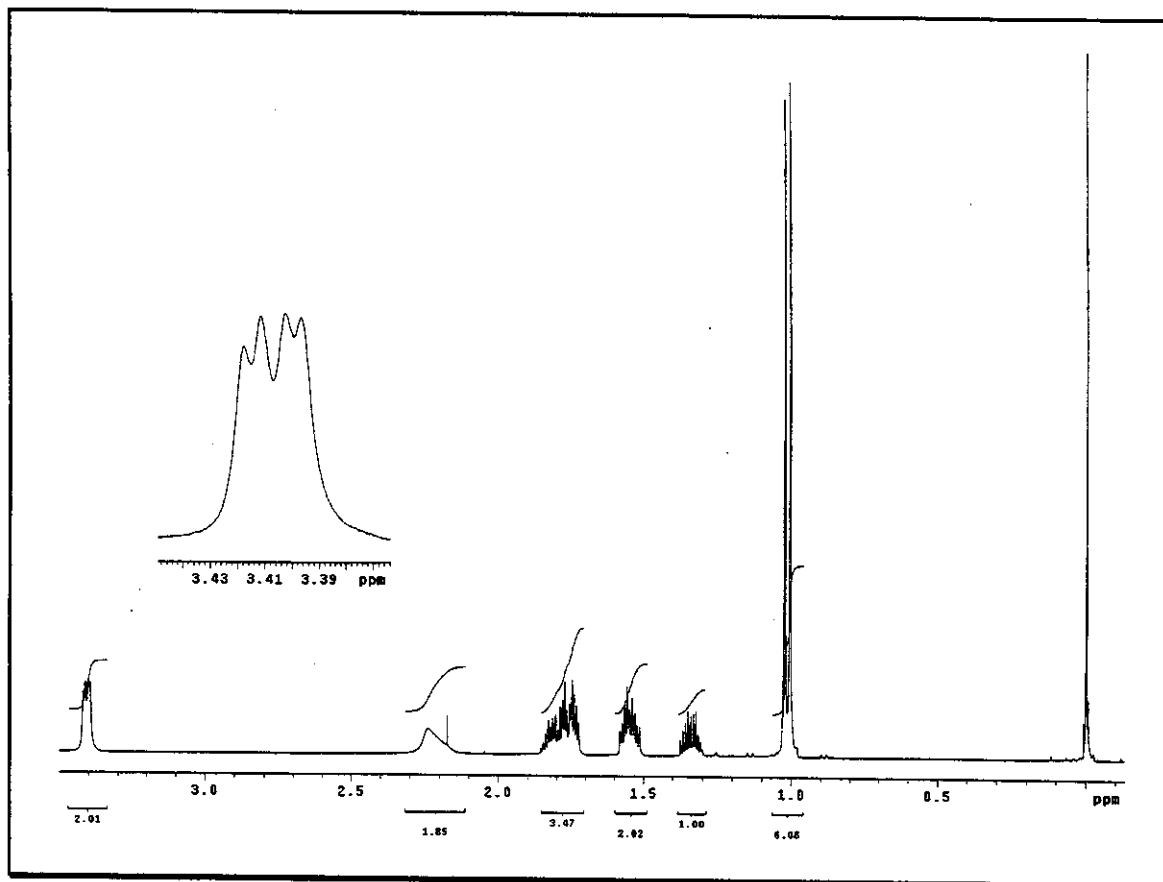
E - 57: Espectros de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **23**, em CCl_4 .



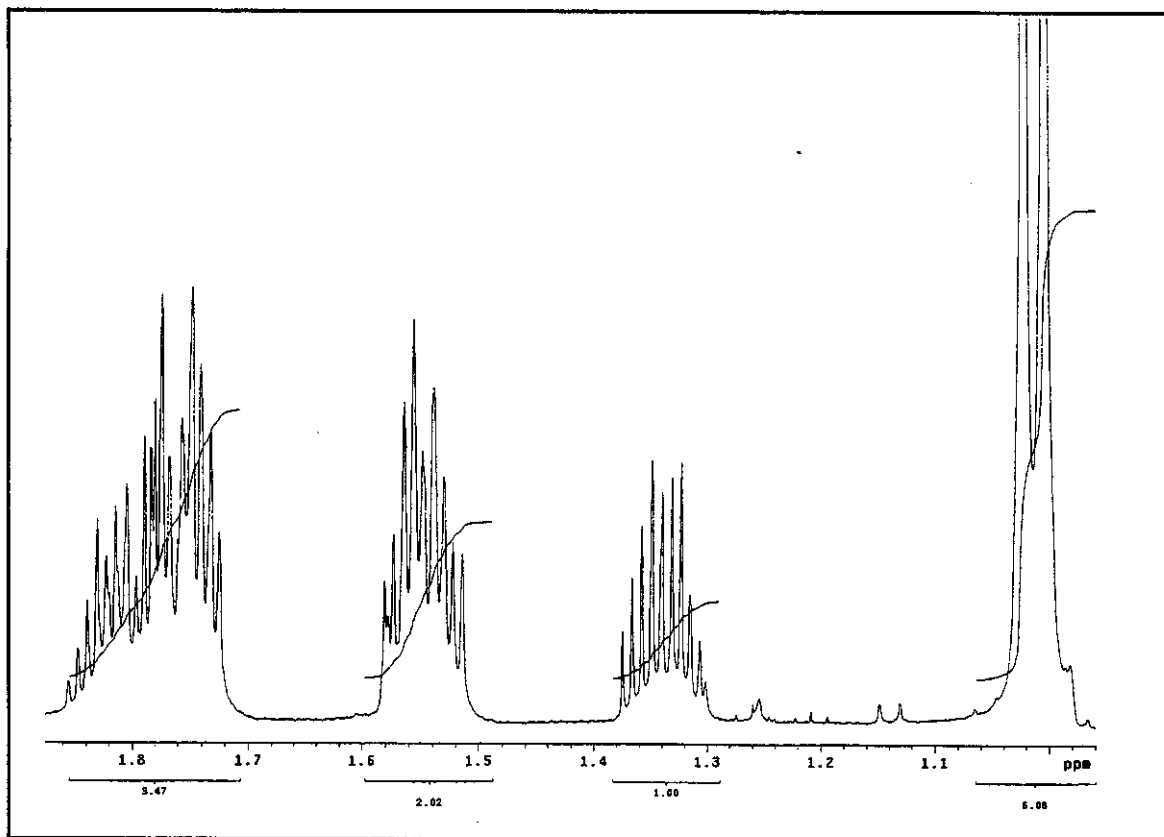
E - 58: Espectro de IV do composto **24** (pastilha).



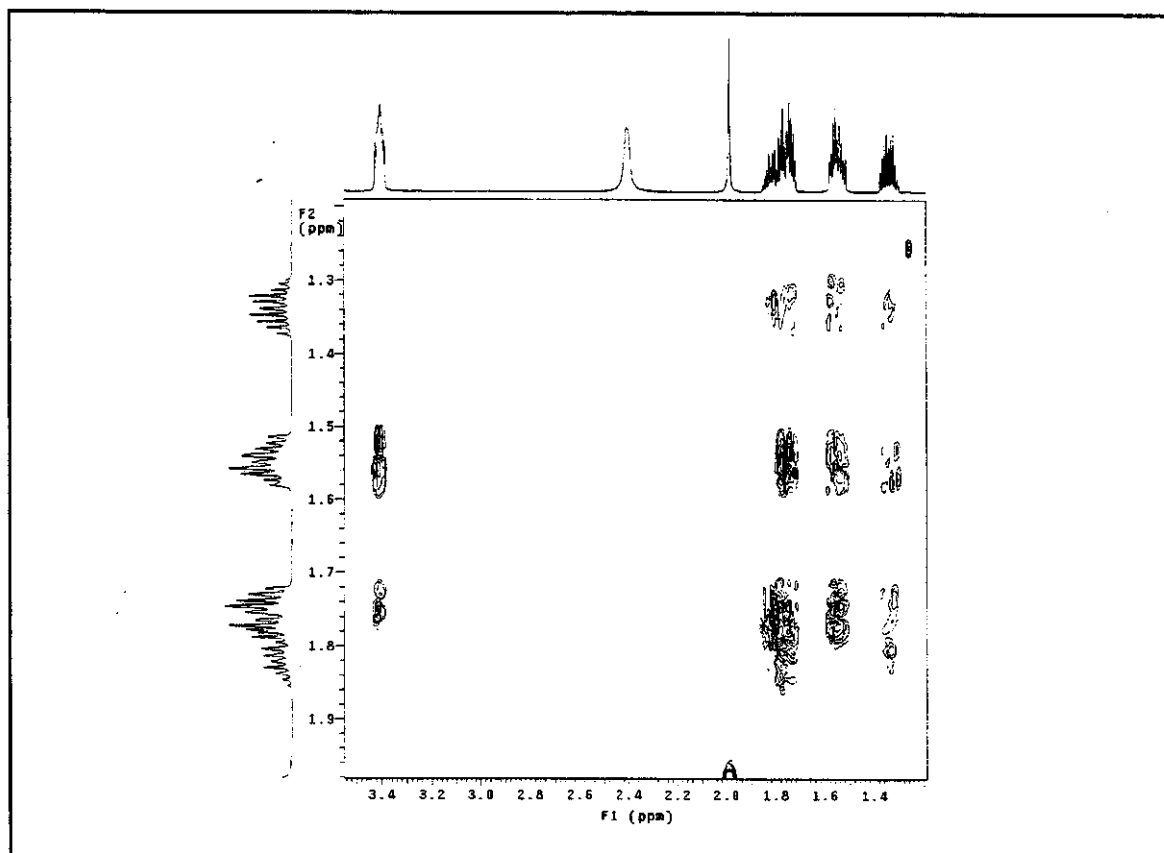
E - 59: Espectro de massas do composto 24.



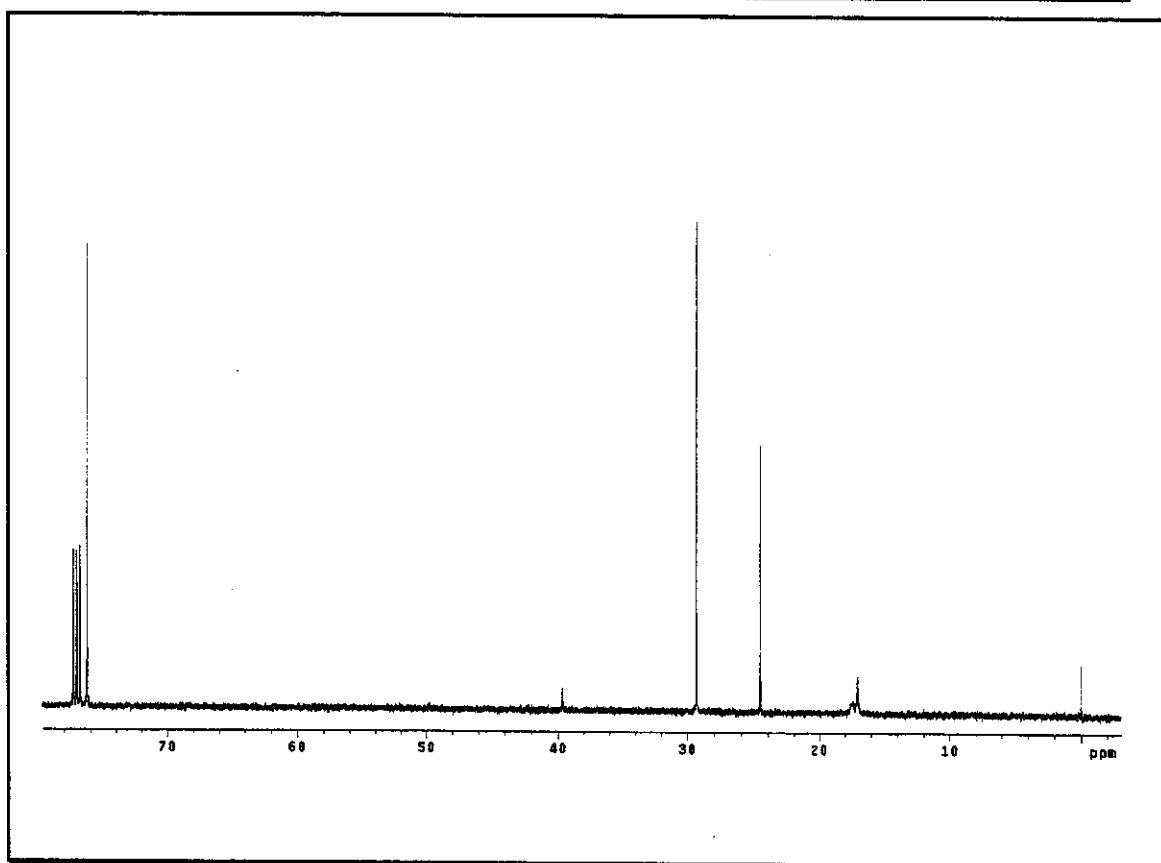
E - 60: Espectro de RMN- ^1H (499,88 MHz) do composto 24, em CDCl_3 .



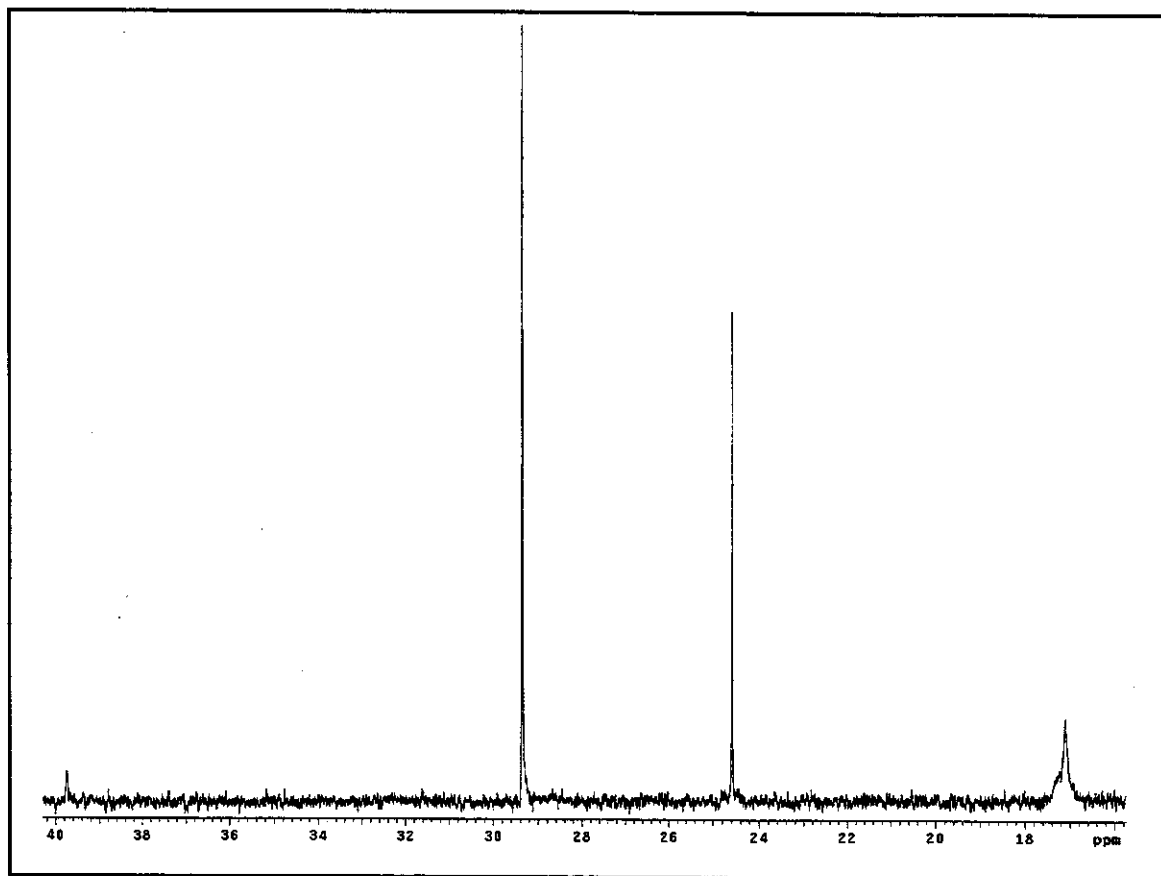
E - 60a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (499,88 MHz) do composto **24**, em CDCl_3 .



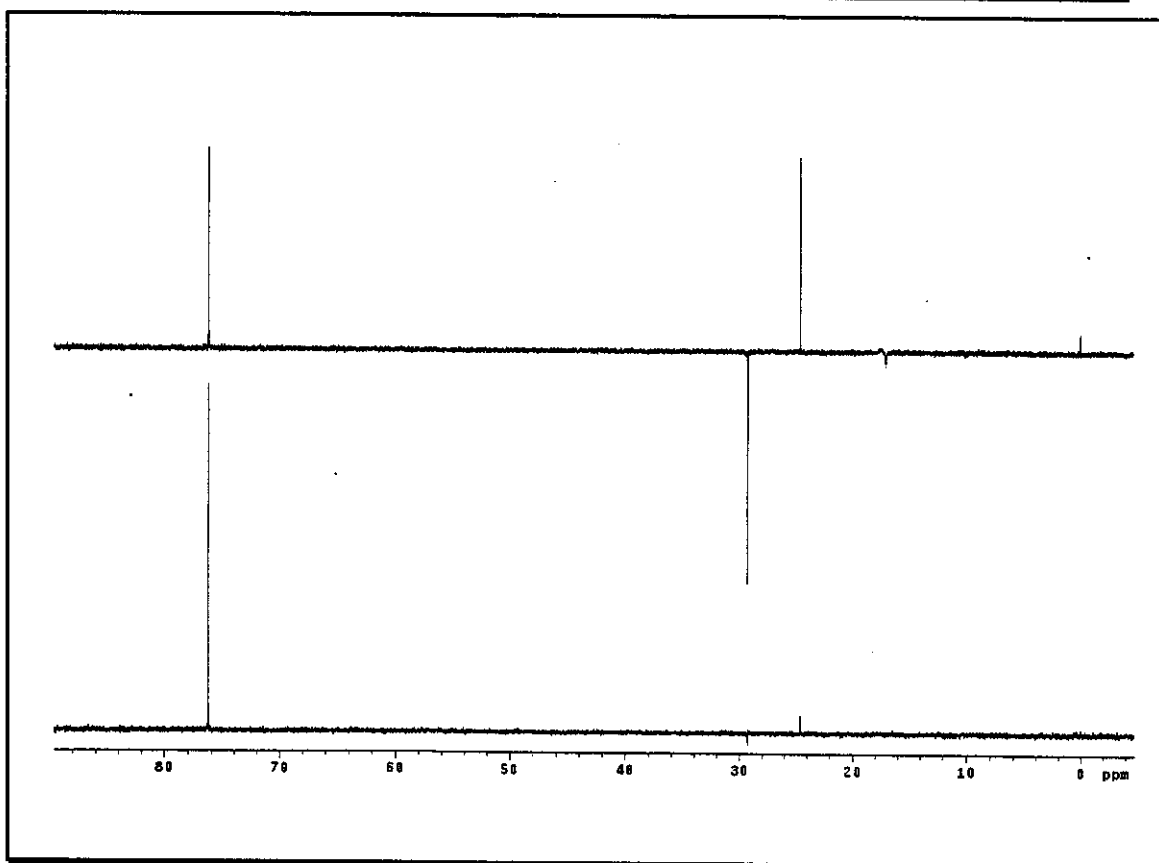
E - 61: Espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY; 499,88 MHz) do composto **24**, em CDCl_3 .



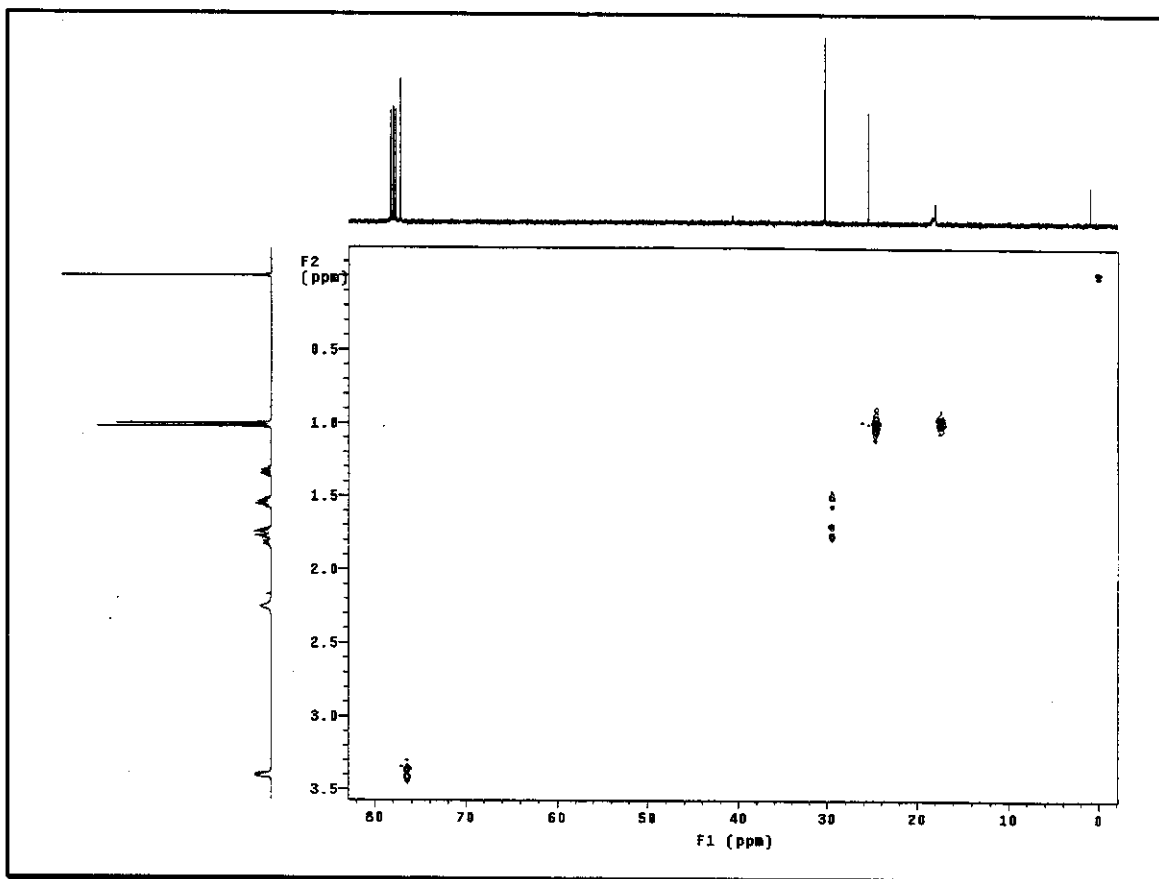
E - 62: Espectros de RMN- ^{13}C (125,69 MHz) do composto 24, em CDCl_3 .



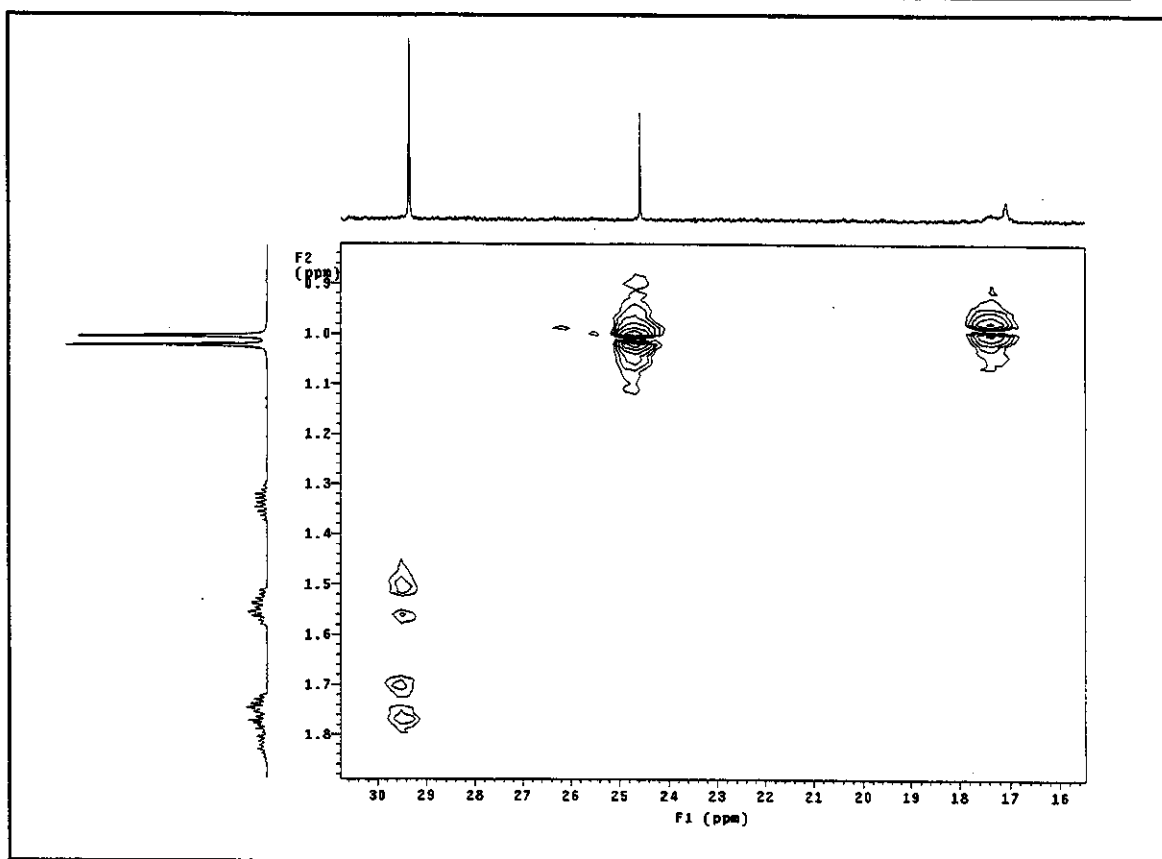
E - 62a: Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (125,69 MHz) do composto 24, em CDCl_3 .



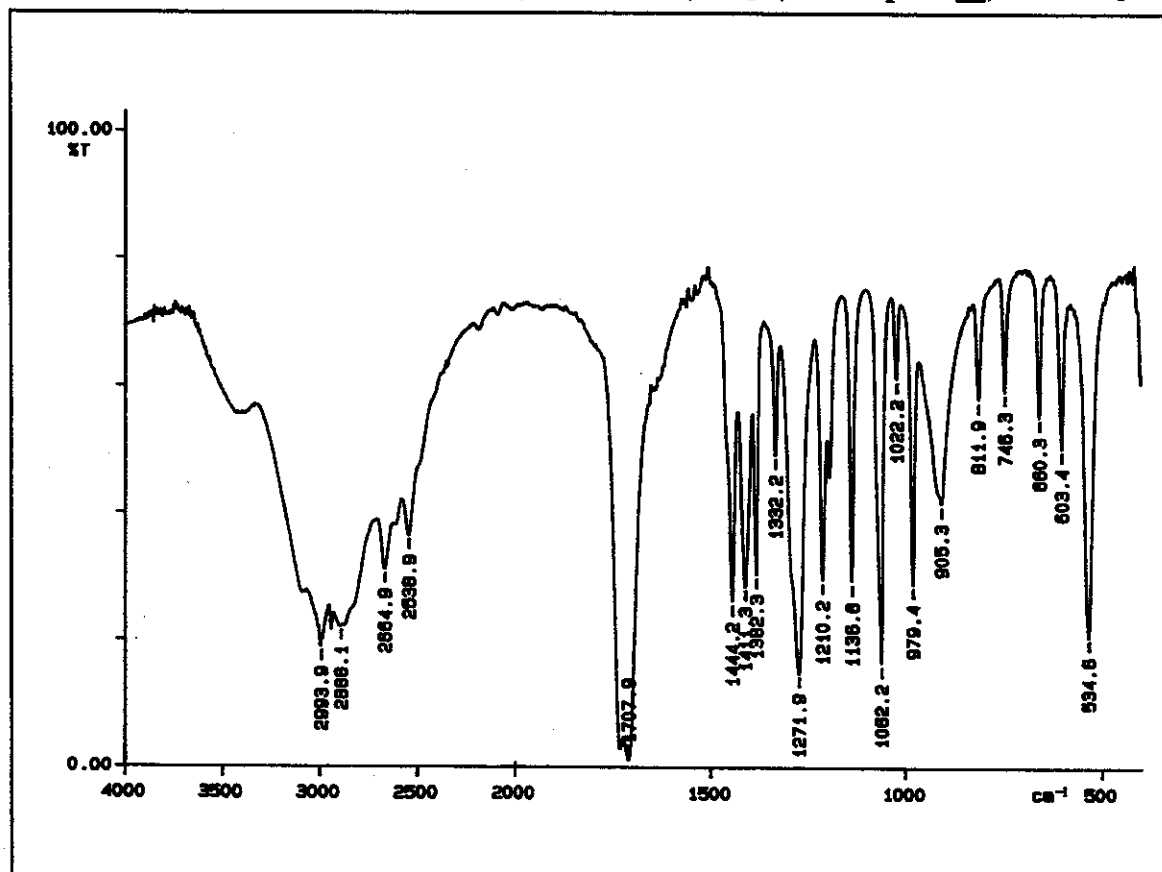
E - 63: Espectros de RMN- ^{13}C /DEPT (125,69 MHz) do composto **24**, em CDCl_3 .



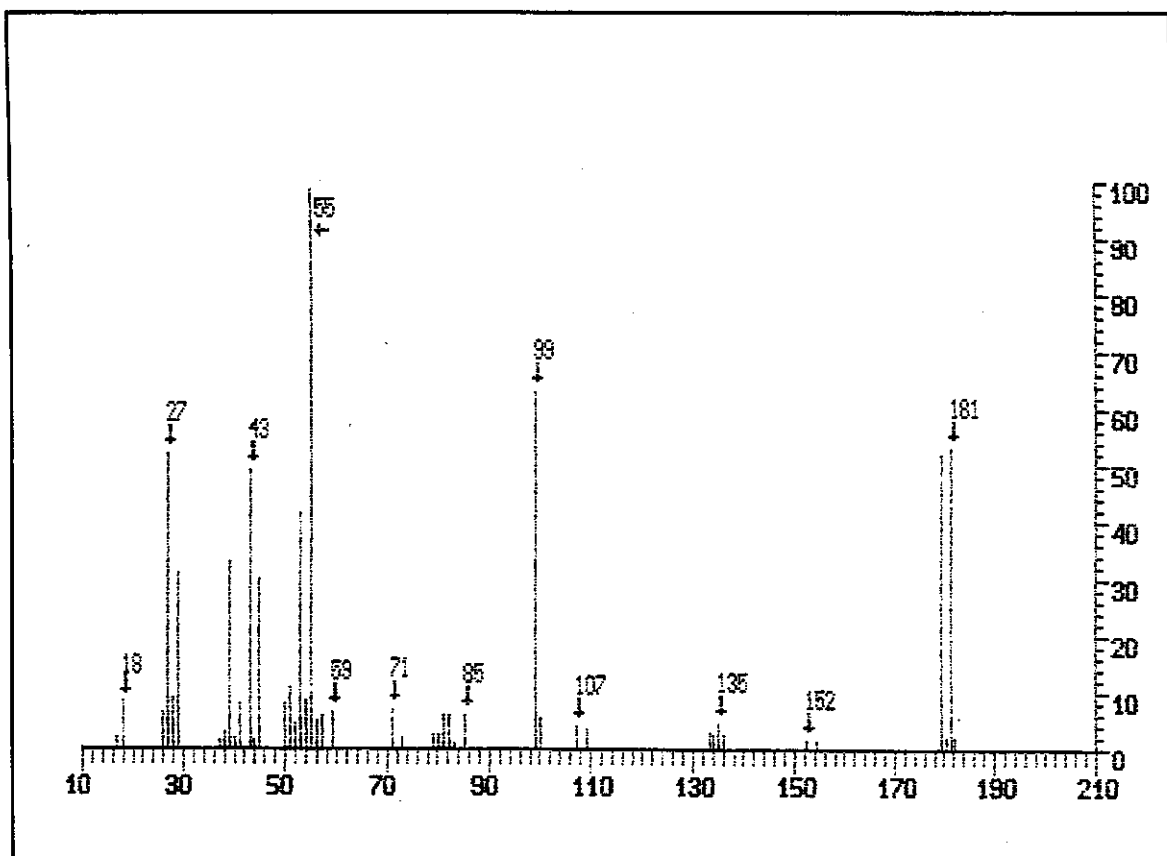
E - 64: Espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HSQC) do composto **24**, em CDCl_3 .



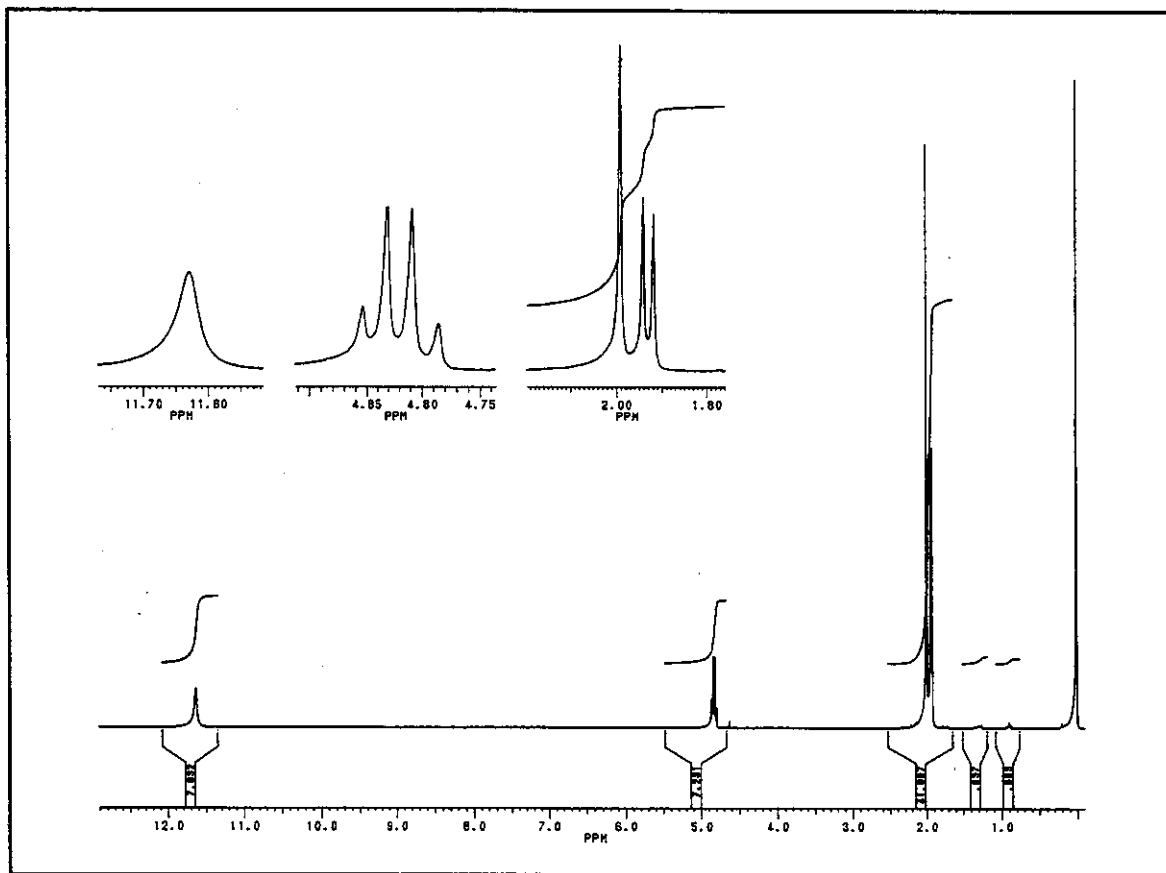
E - 64a: Expansão do espectro das correlações ¹³C x ¹H (HSQC) do composto **24**, em CDCl₃.



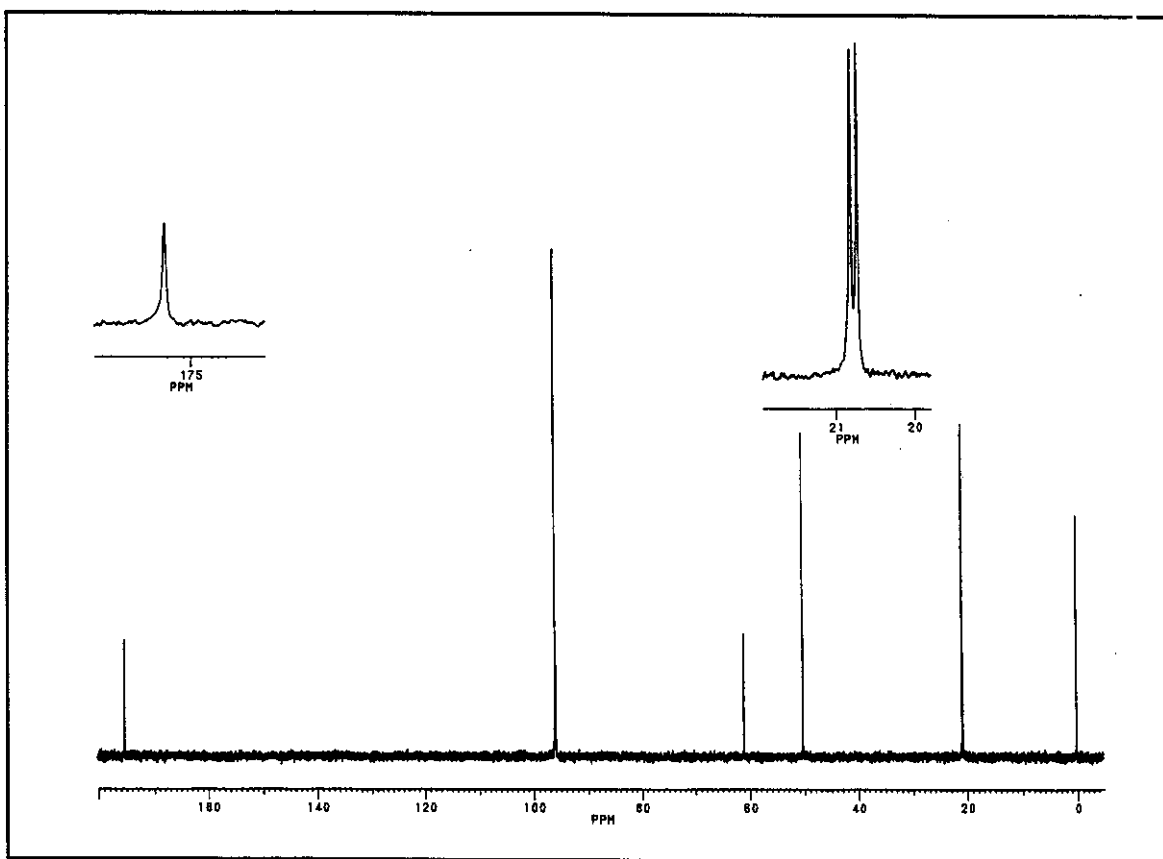
E - 65: Espectro de IV do composto **26** (pastilha).



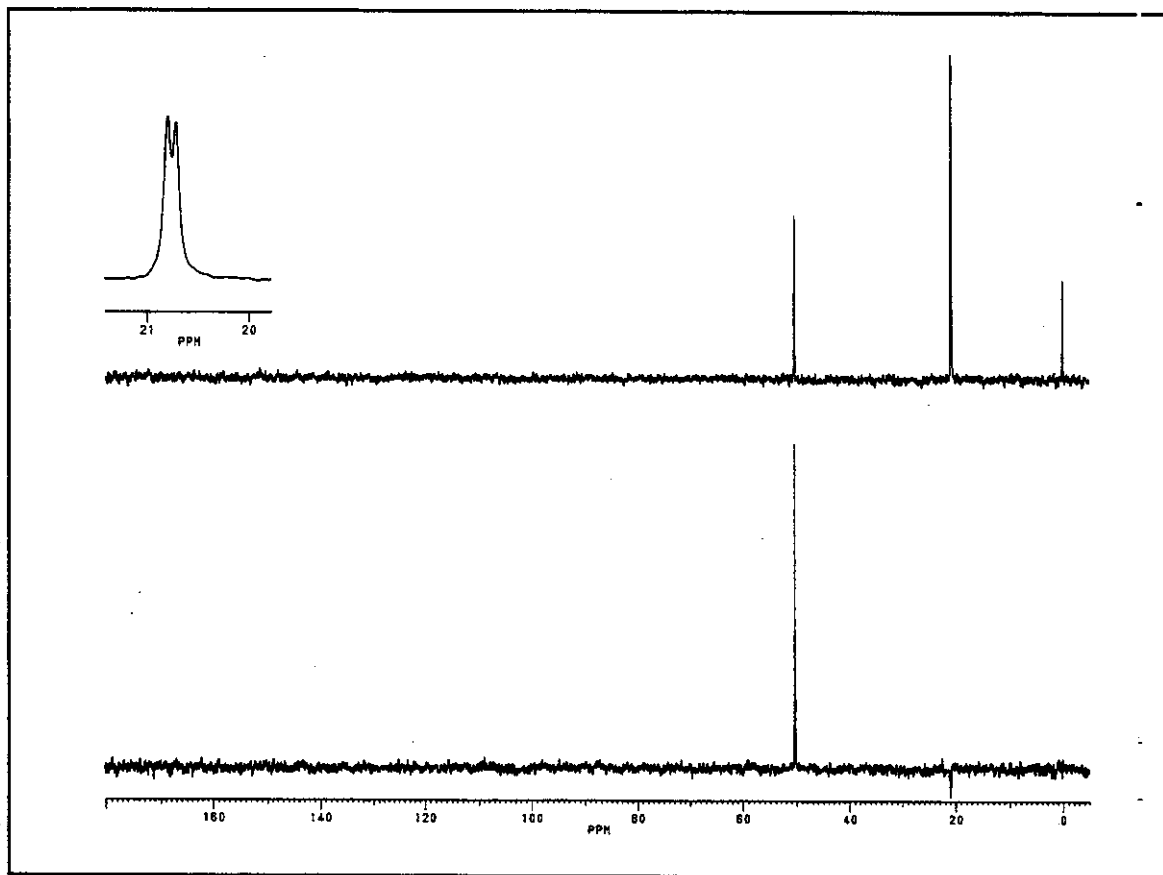
E - 66: Espectro de massas do composto 26.



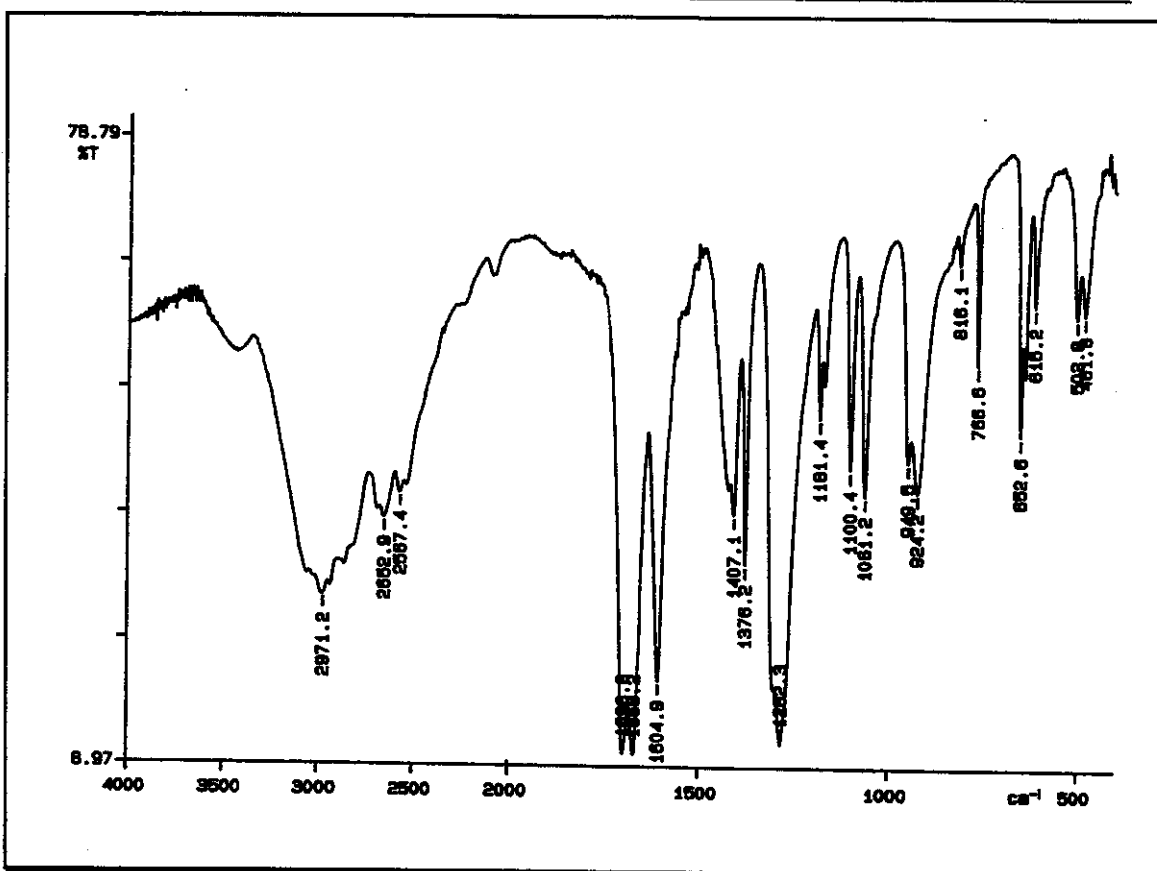
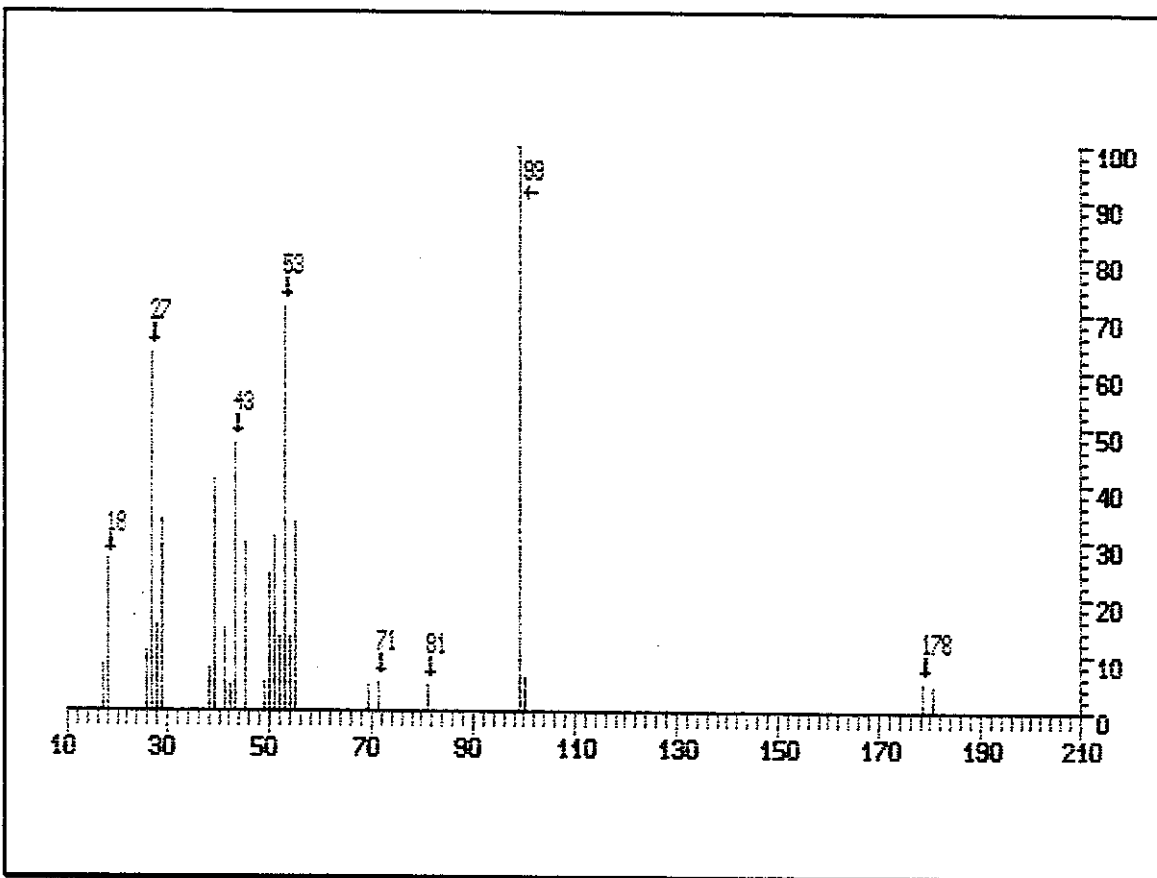
E - 67: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 26, em CCl_4 .

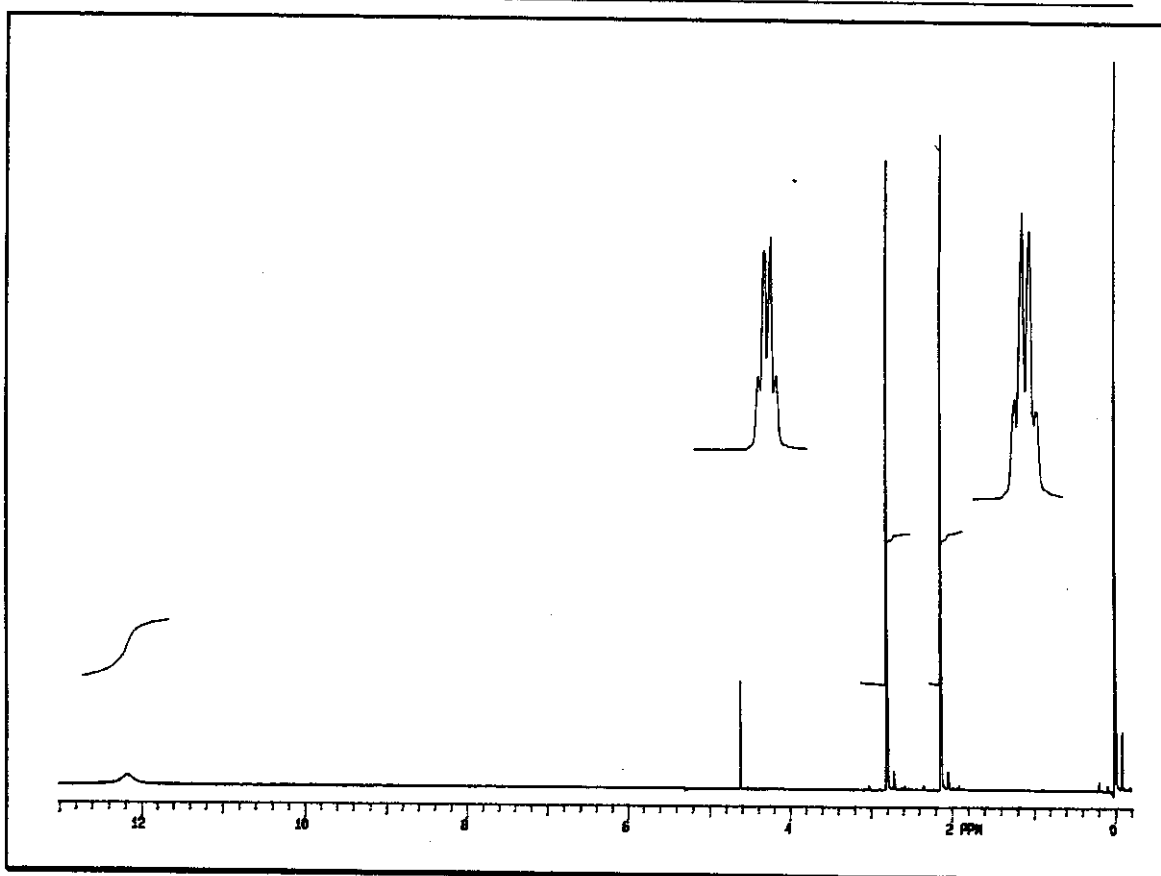


E - 68: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **26**, em CCl_4 .

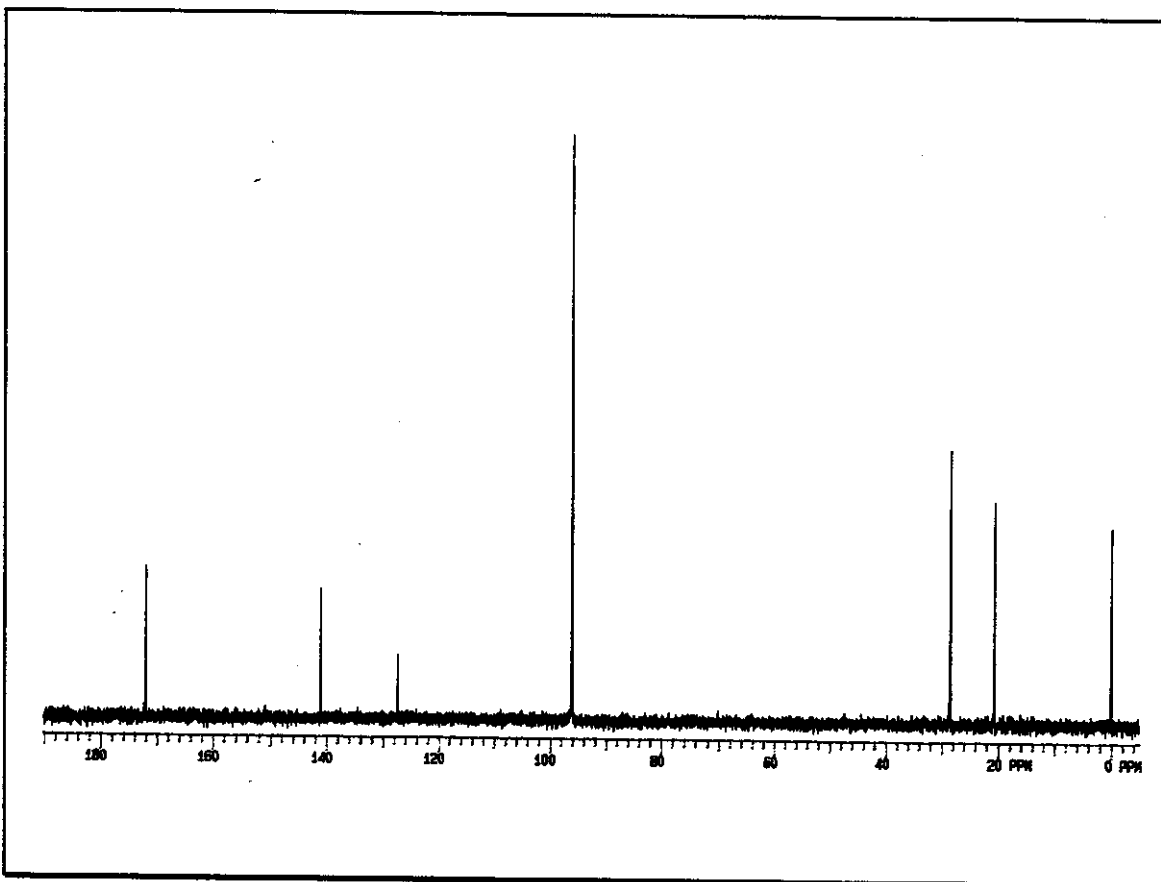


E - 69: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **26**, em CCl_4 .

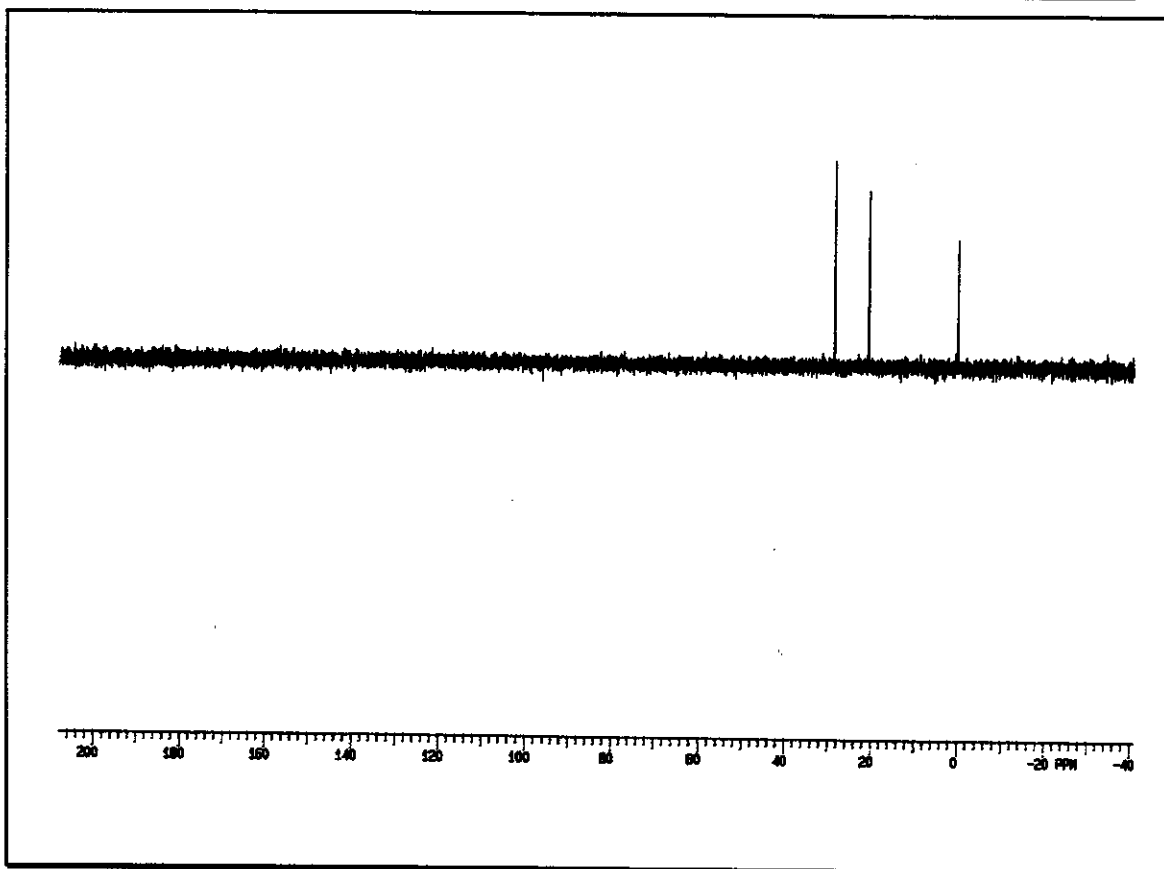
E - 70: Espectro de IV do composto 27 (pastilha).E - 71: Espectro de massas do composto 27.



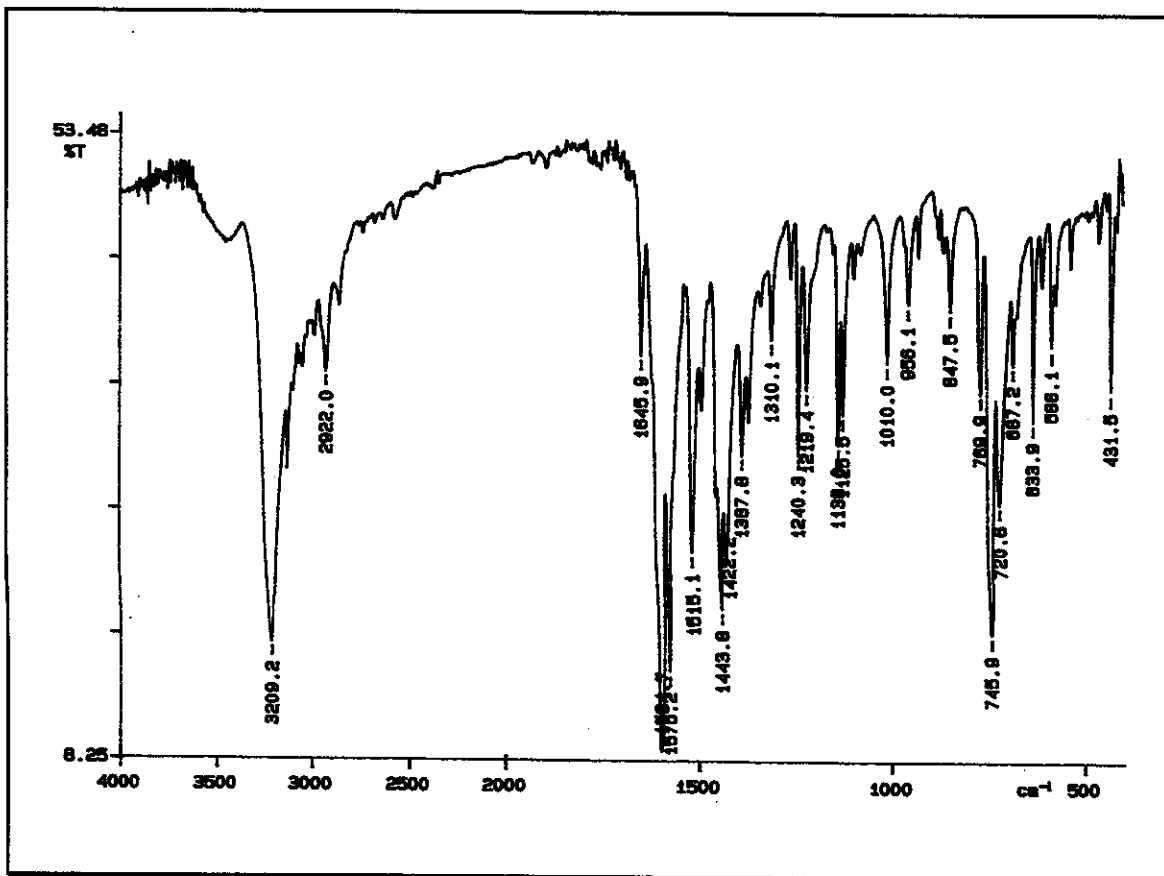
E - 72: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **27**, em CCl_4 .



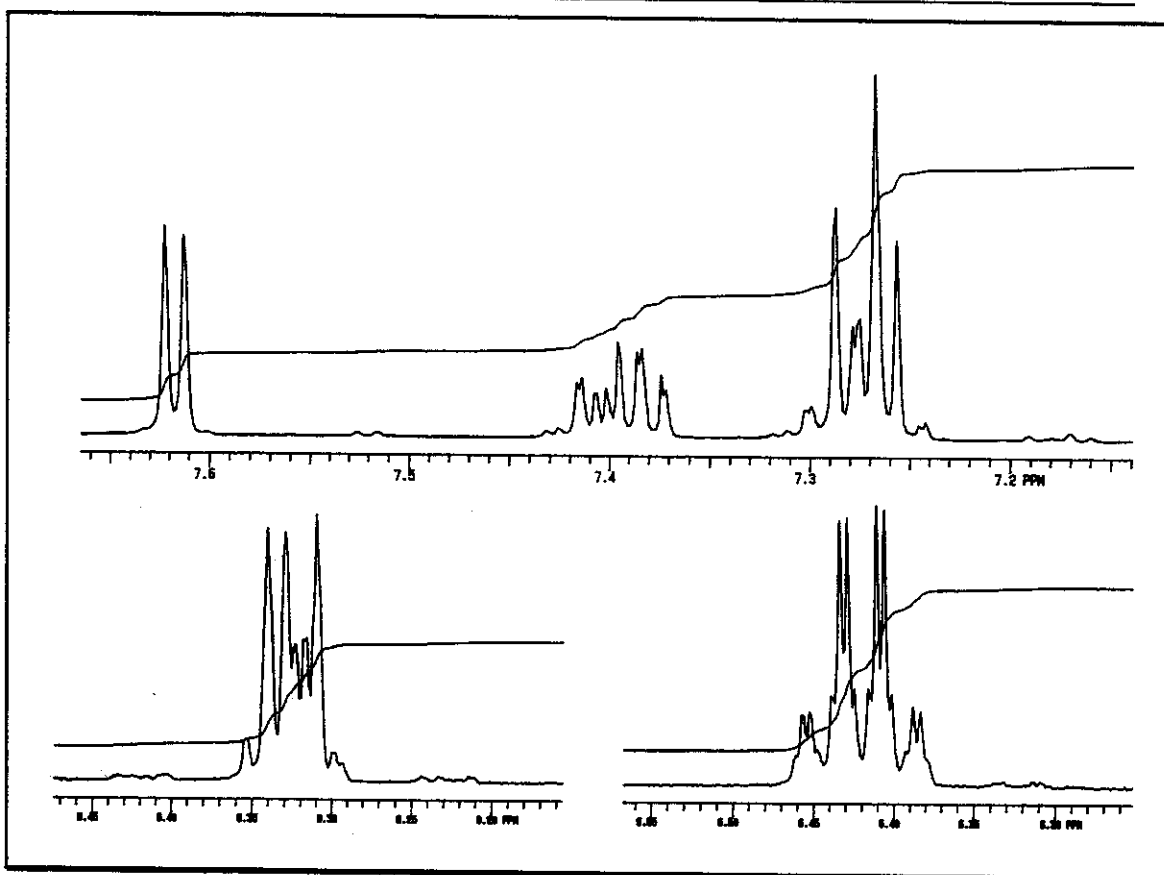
E - 73: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **27**, em CCl_4 .



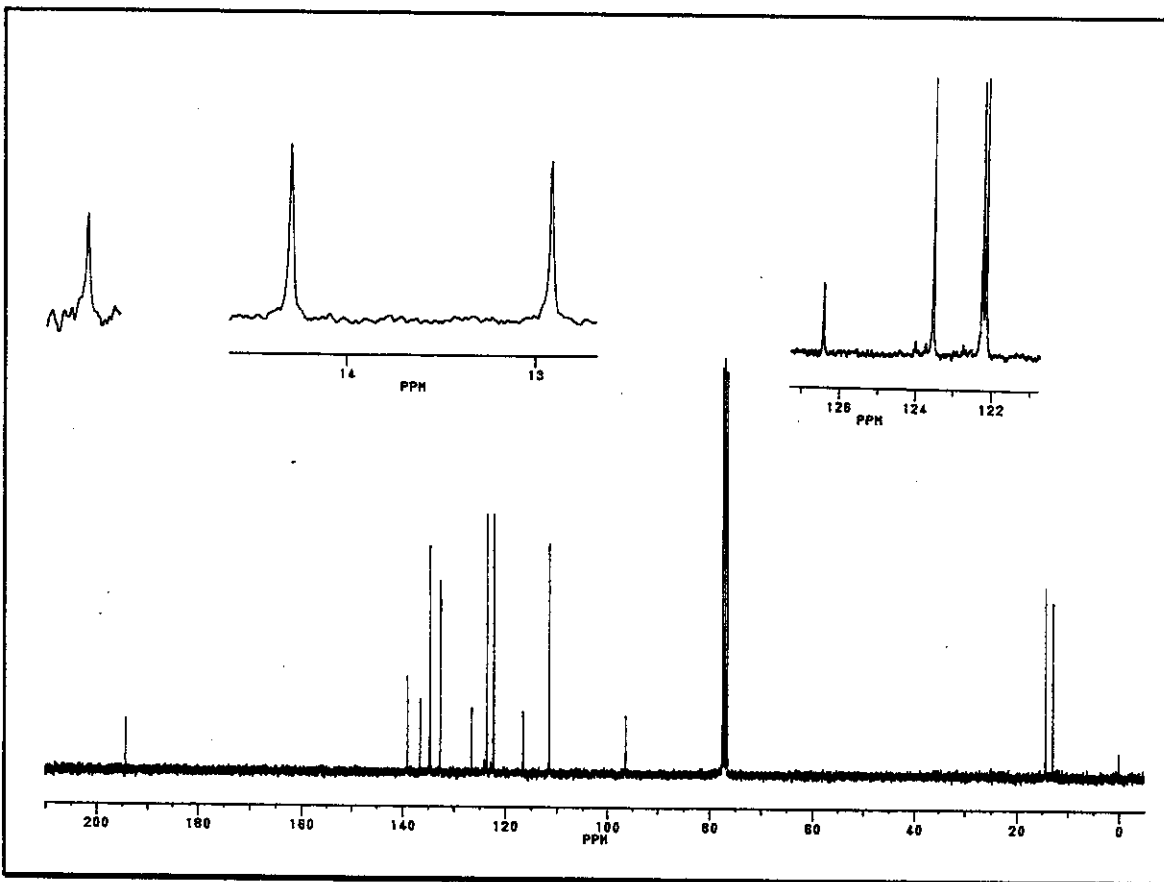
E - 74: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,46 MHz) do composto 27, em CCl_4 .



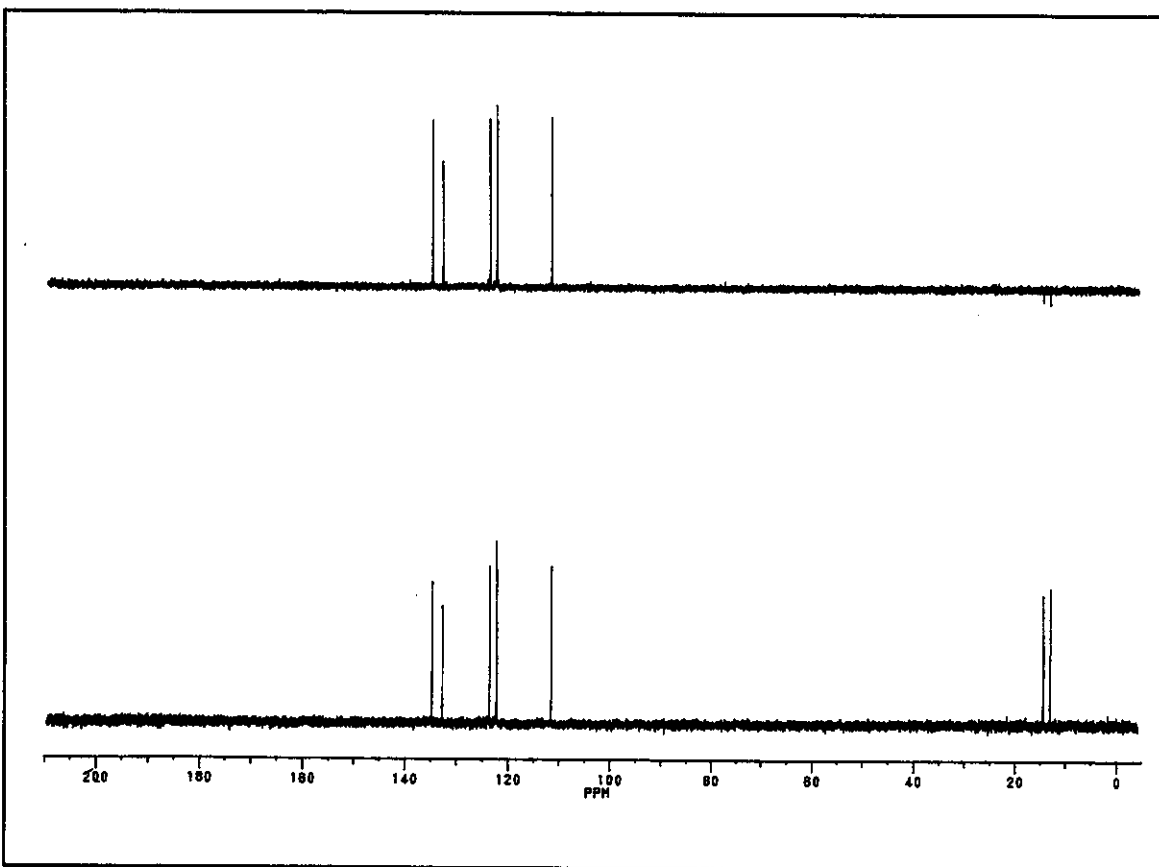
E - 75: Espectro de IV do composto 28 (pastilha).



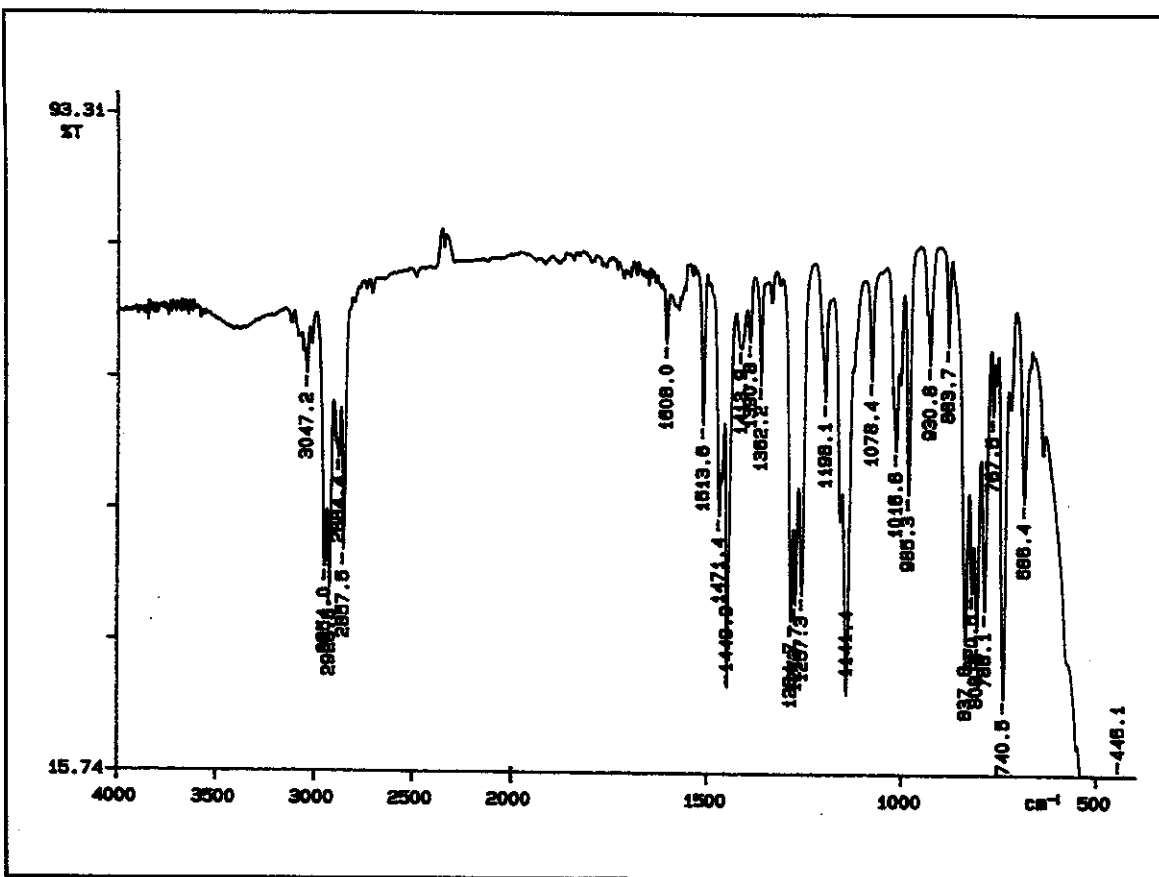
E - 77a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **28**, em CDCl_3 .



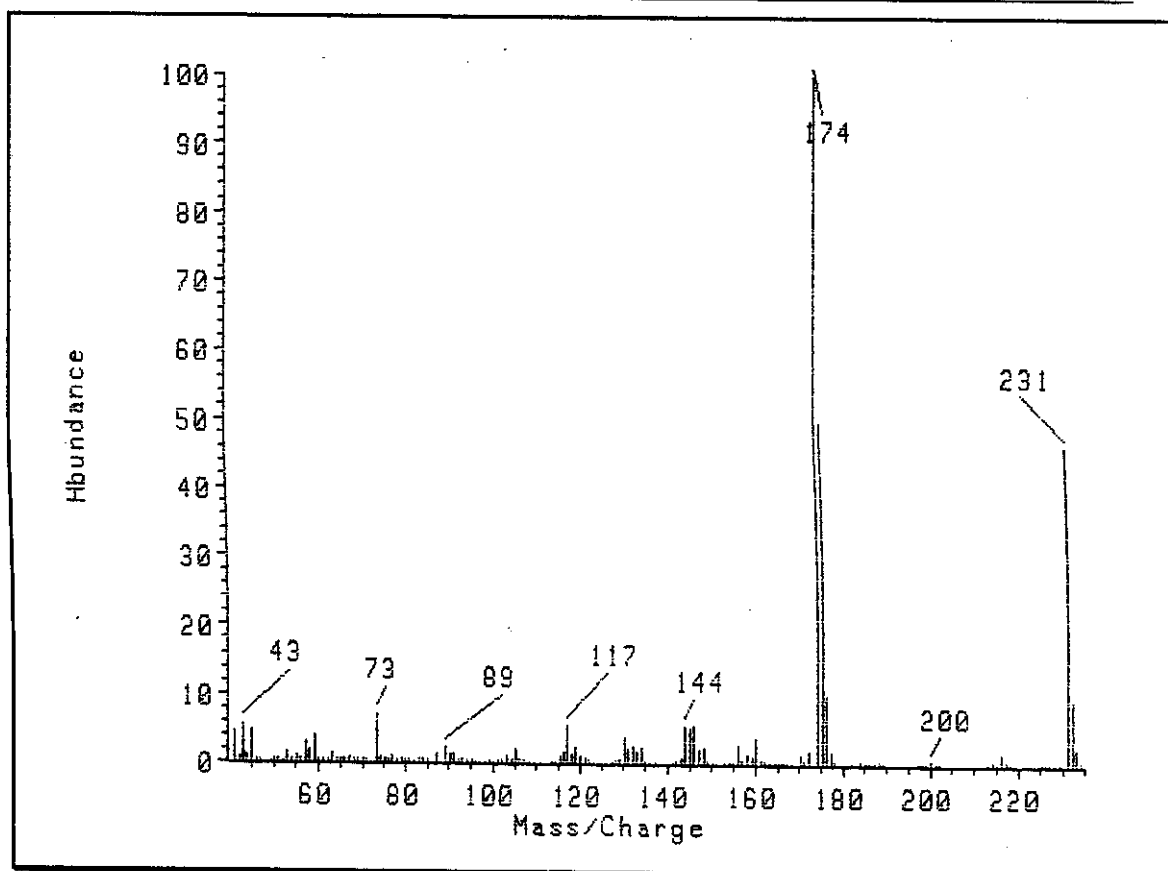
E - 78: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **28**, em CDCl_3 .



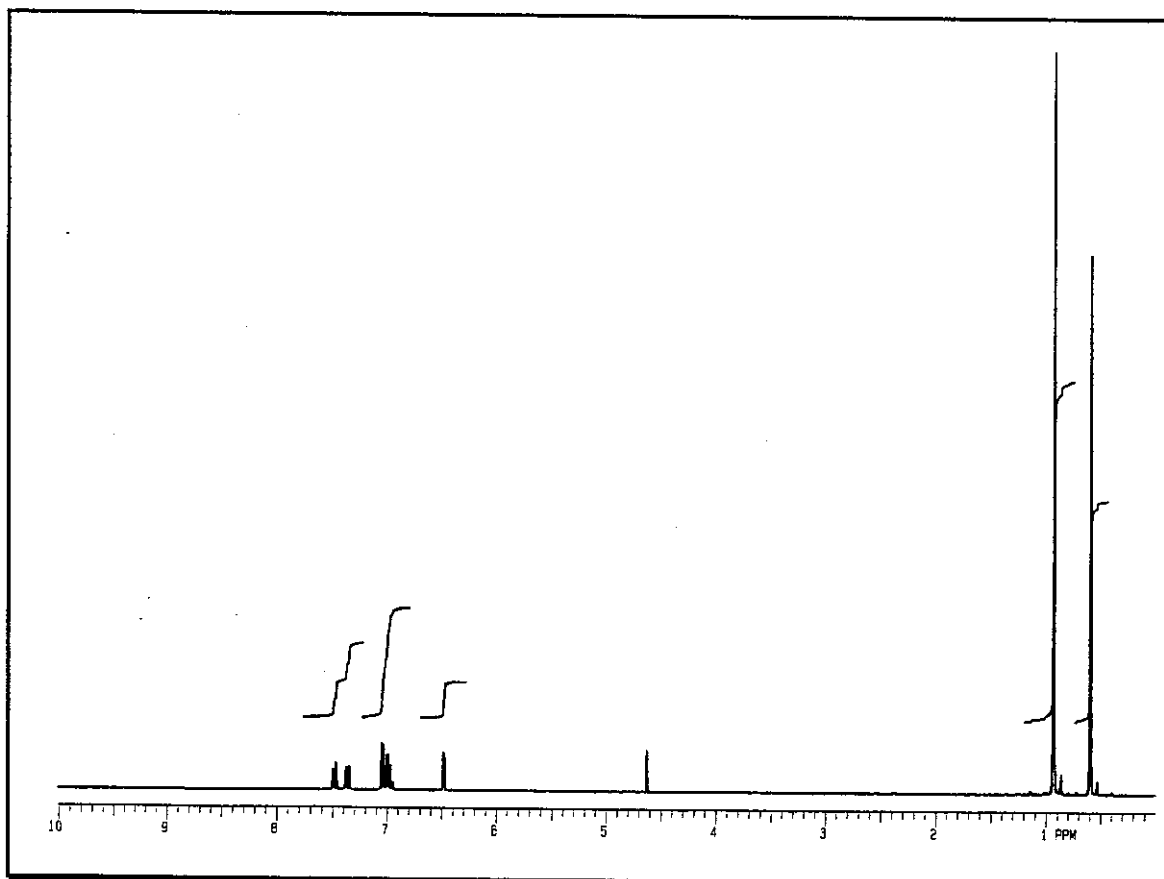
E - 79: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **28**, em CDCl_3 .



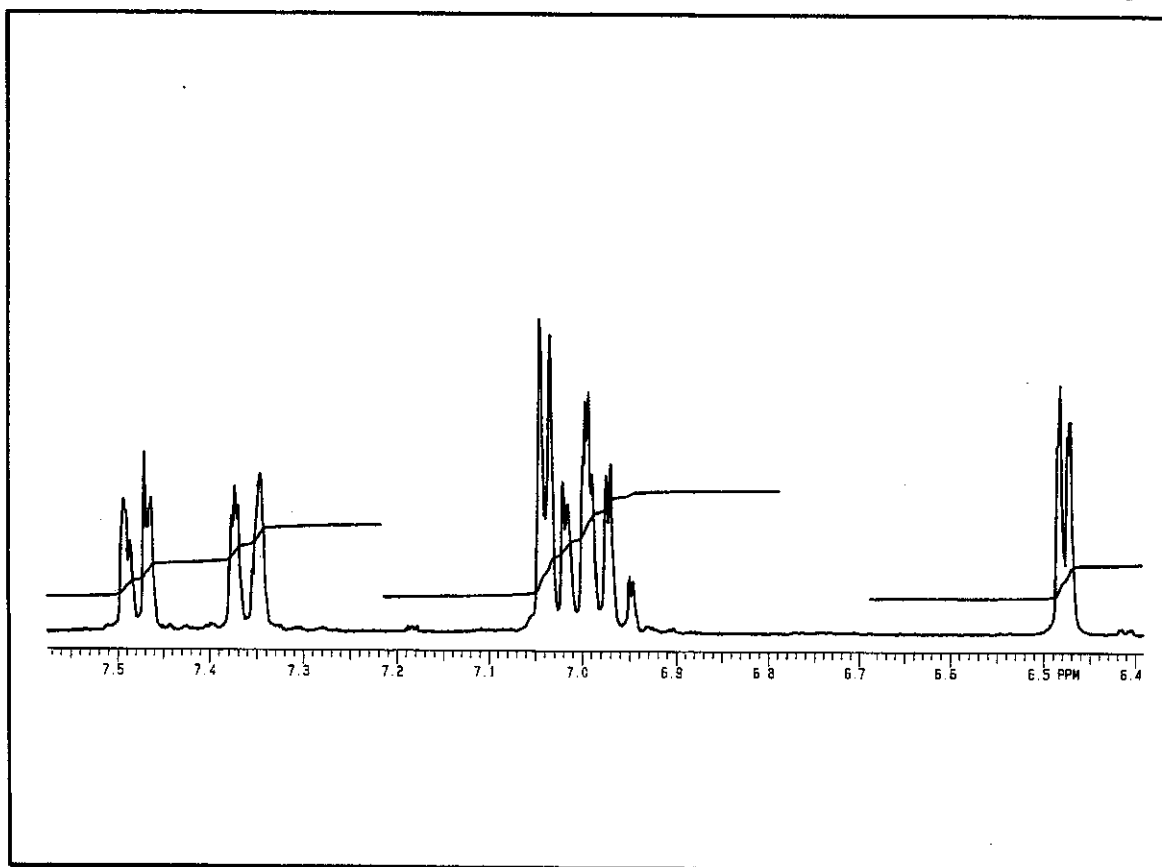
E - 80: Espectro de IV do composto **31** (pastilha).



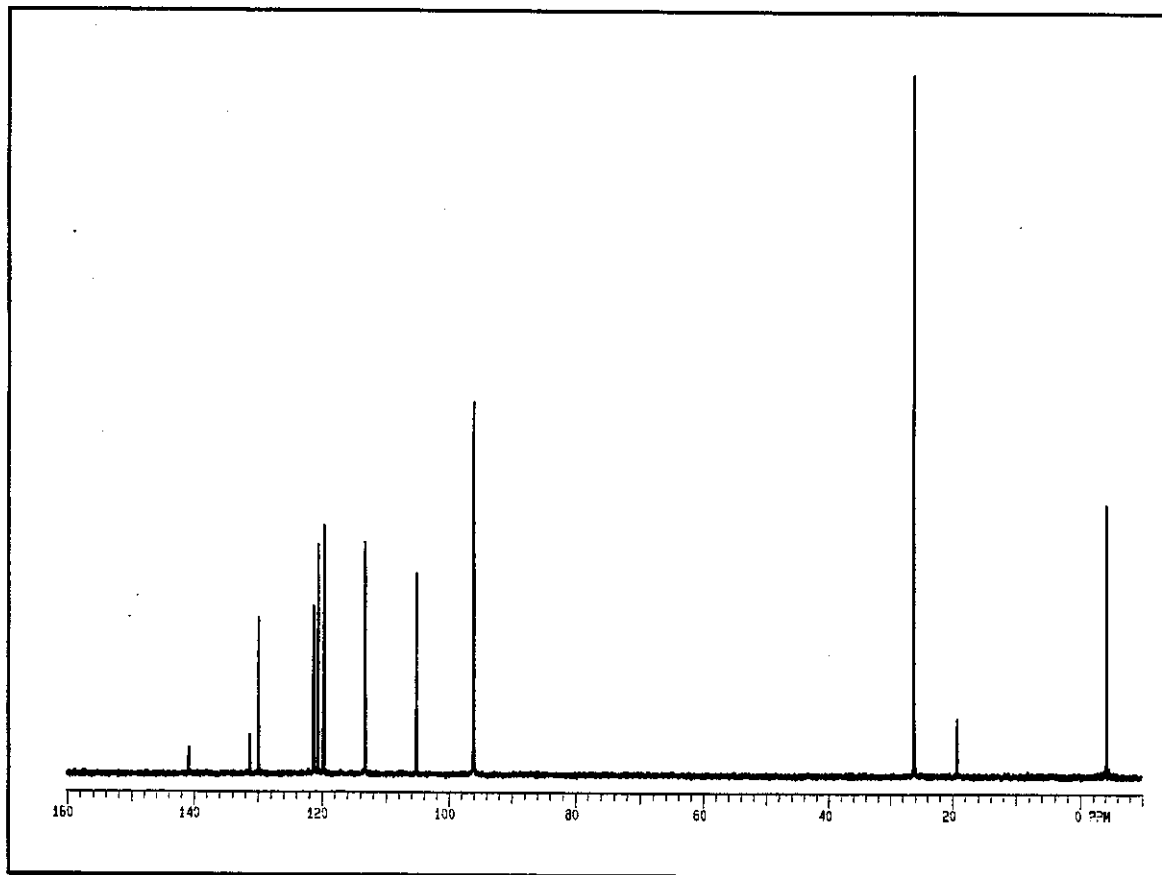
E - 81: Espectro de massas do composto 31.



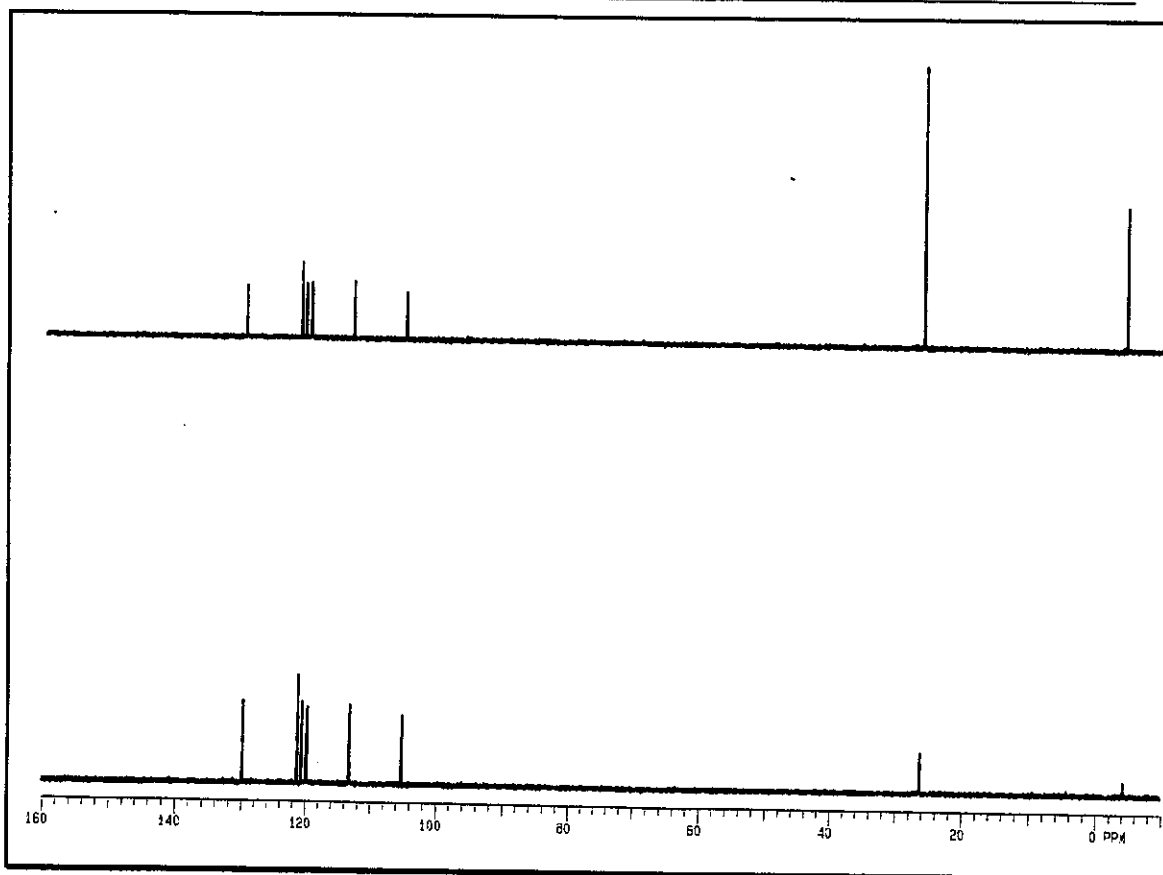
E - 82: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 31, em CCl_4 .



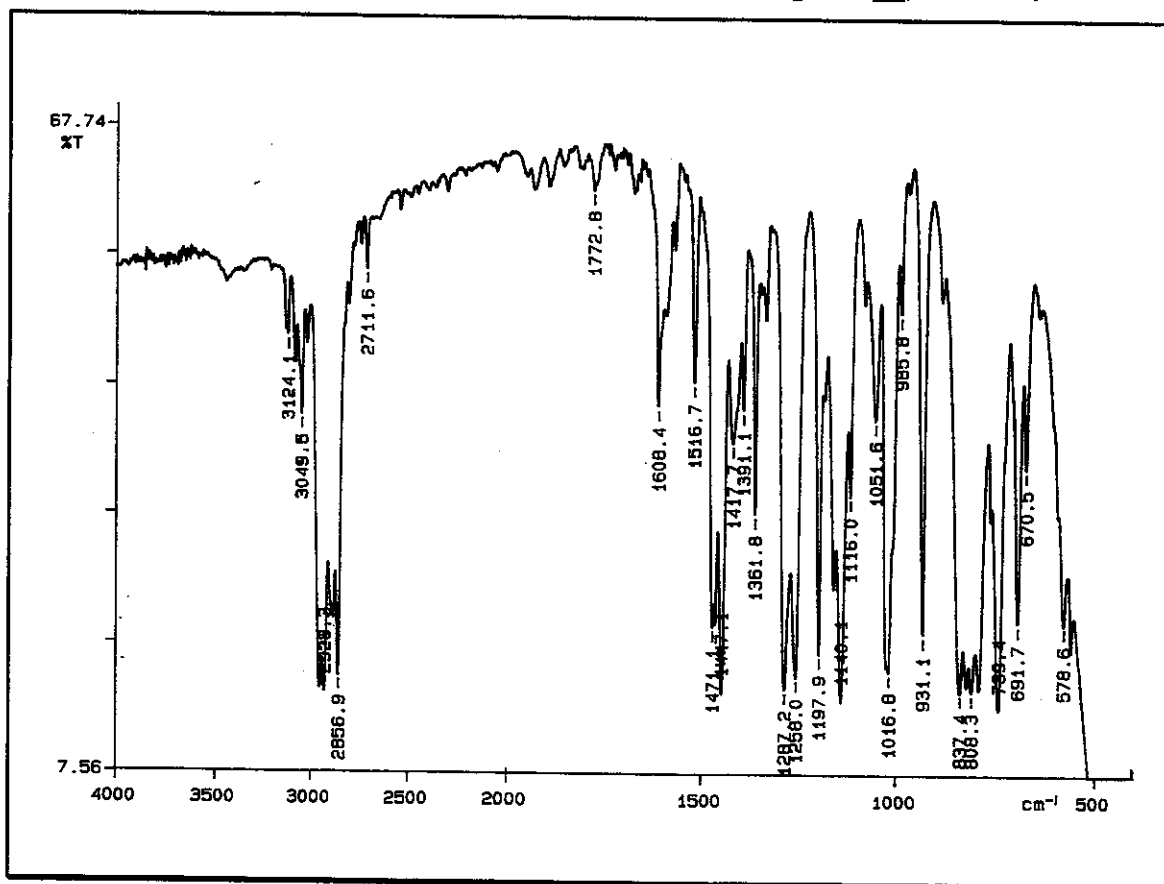
E - 82a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **31**, em CCl_4 .



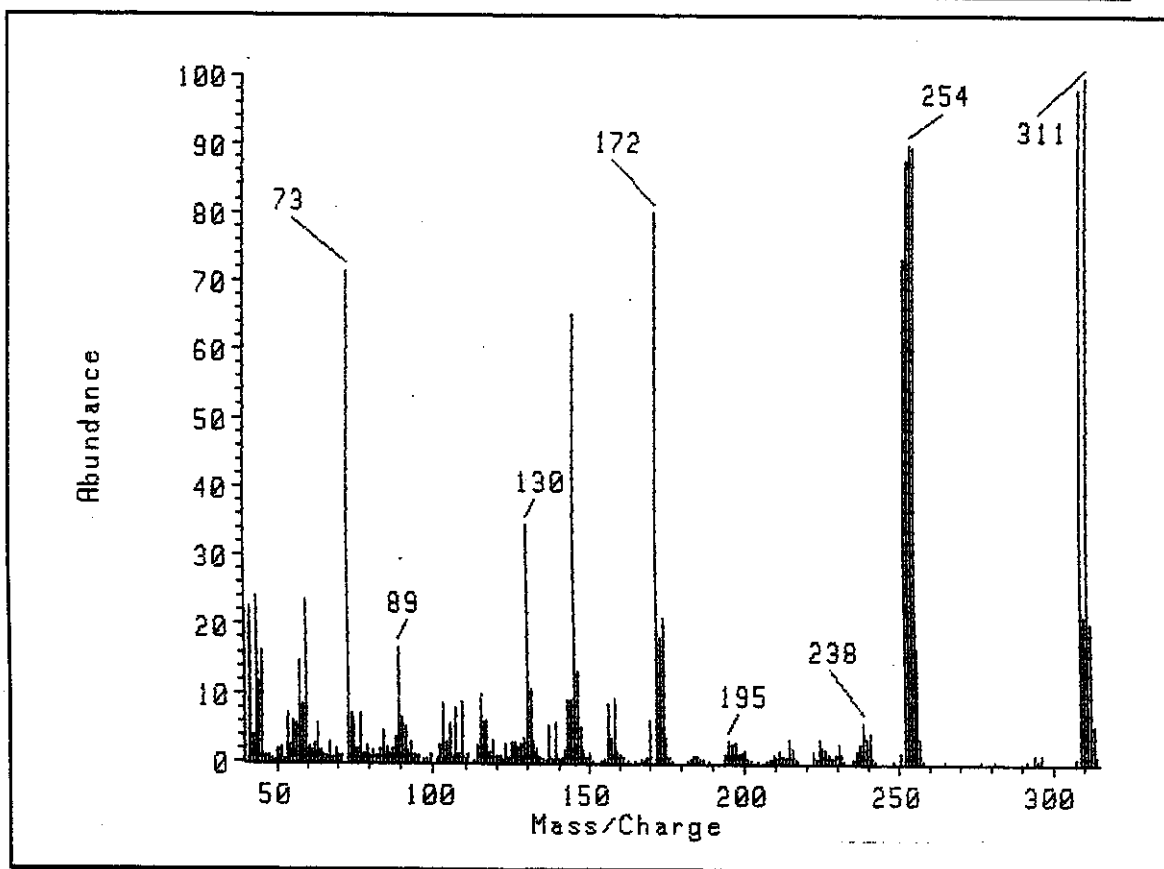
E - 83: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **31**, em CCl_4 .



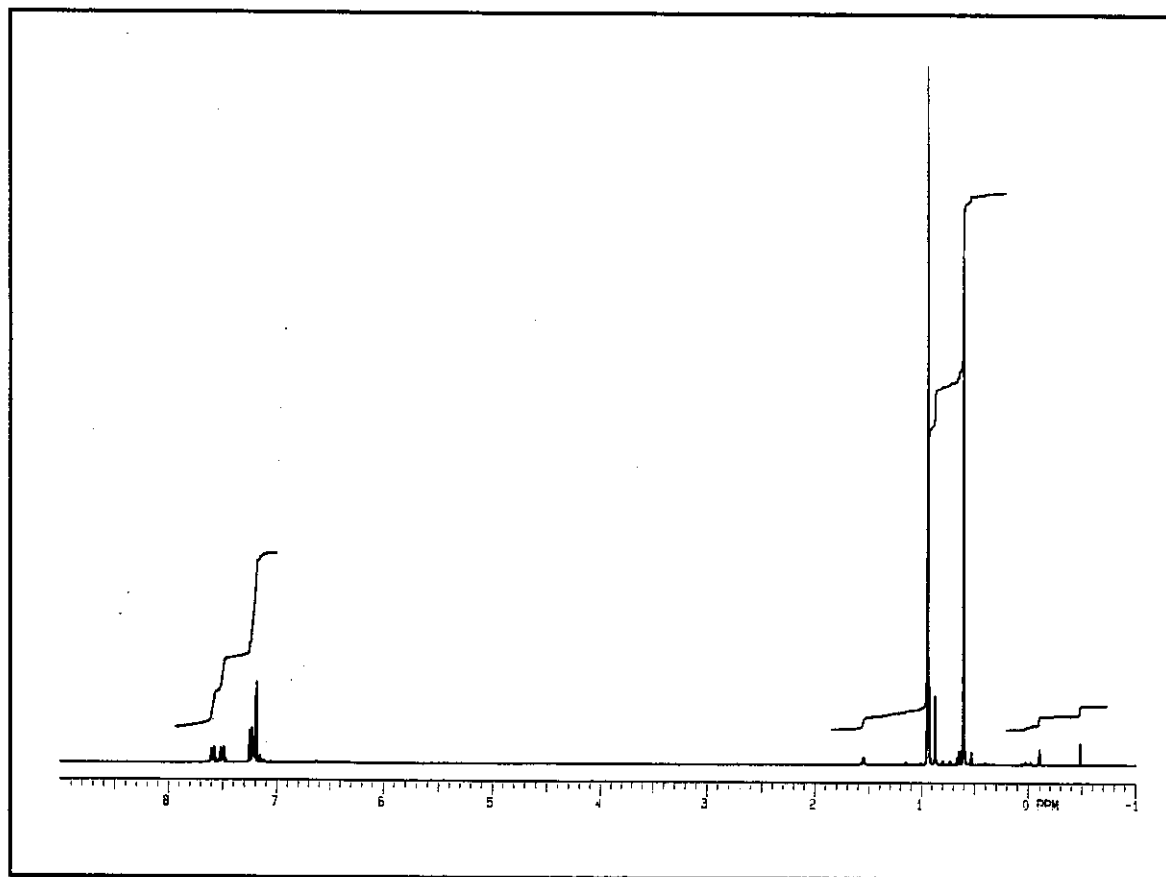
E - 84: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **31**, em CCl_4 .



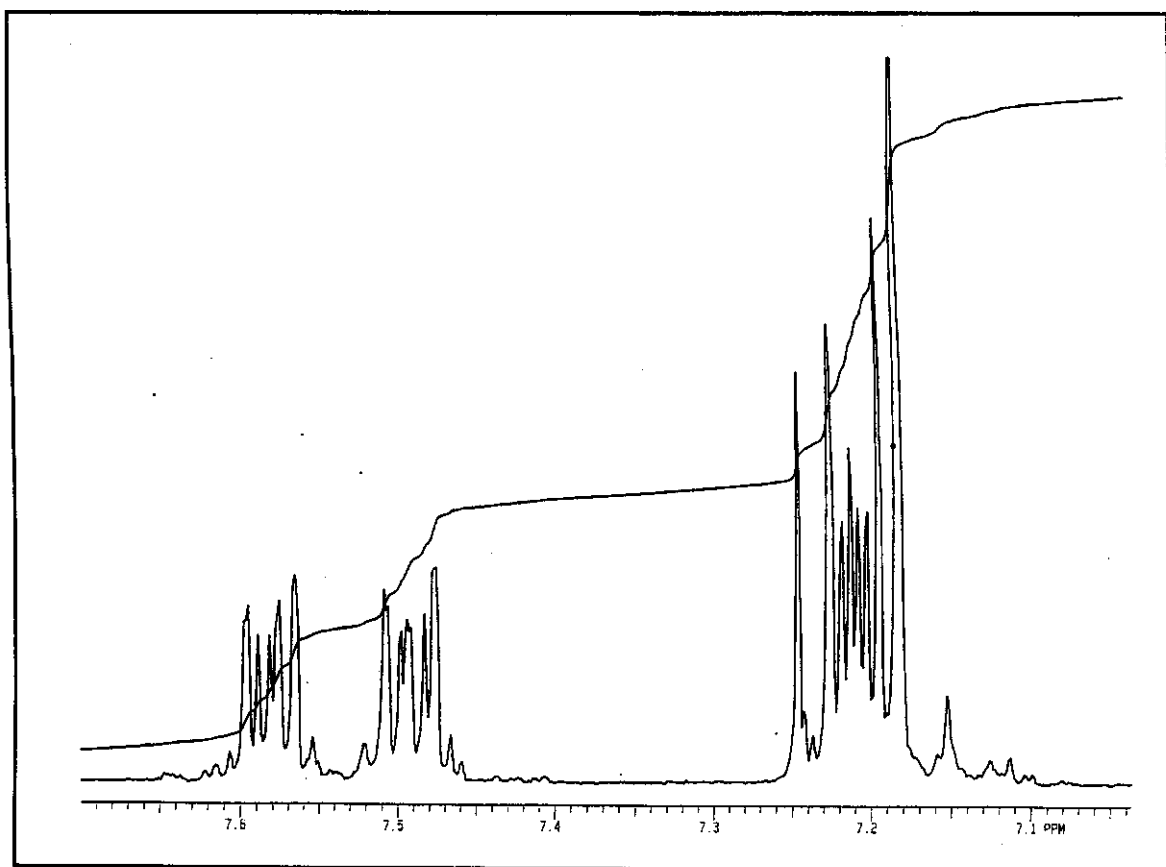
E - 85: Espectro de IV do composto **32** (filme).



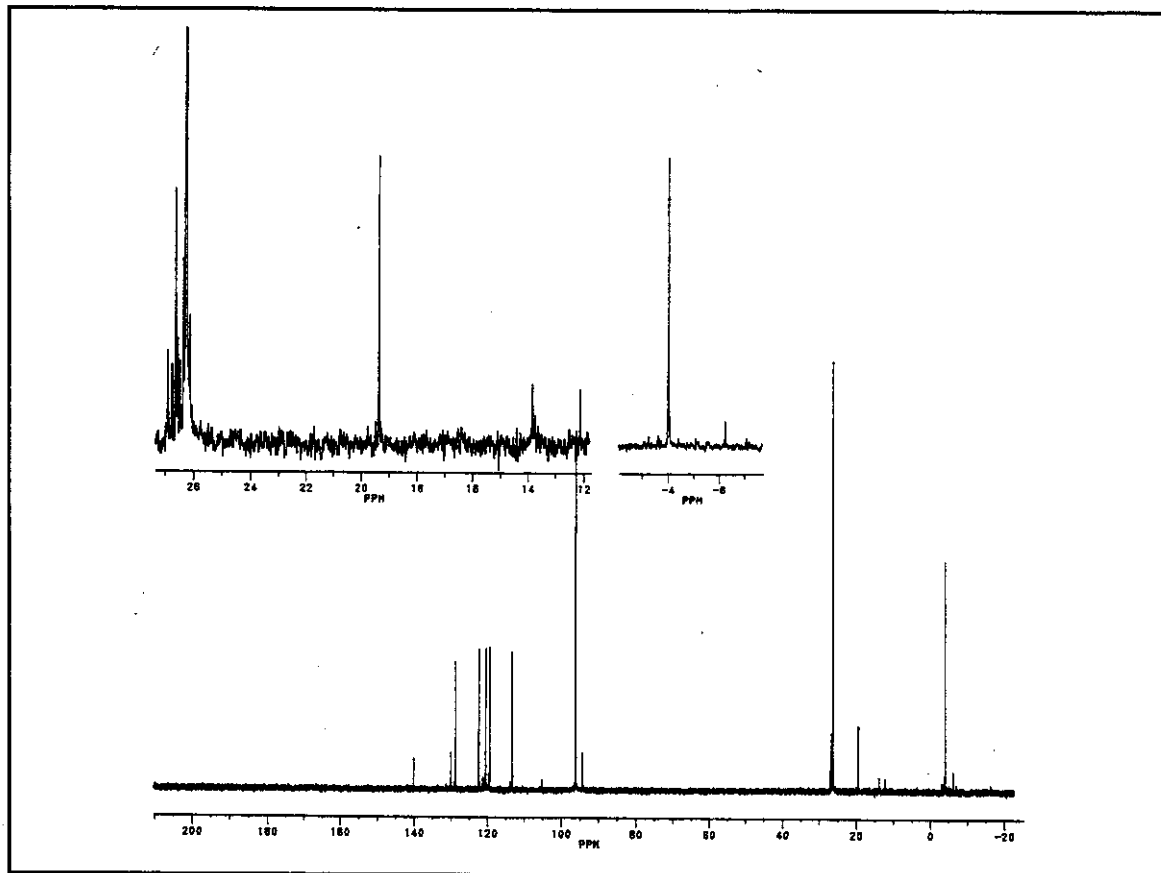
E - 86: Espectro de massas do composto 32.



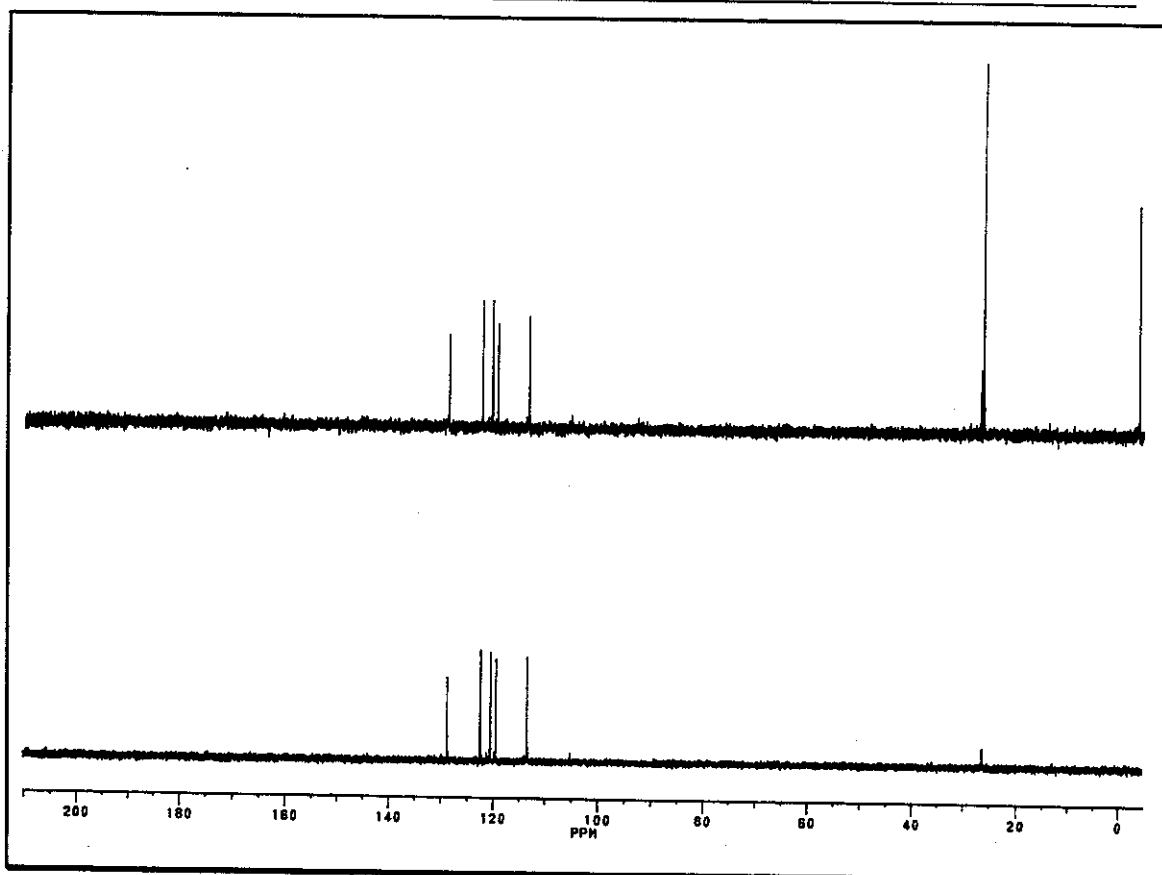
E - 87: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 32, em CDCl_3 .



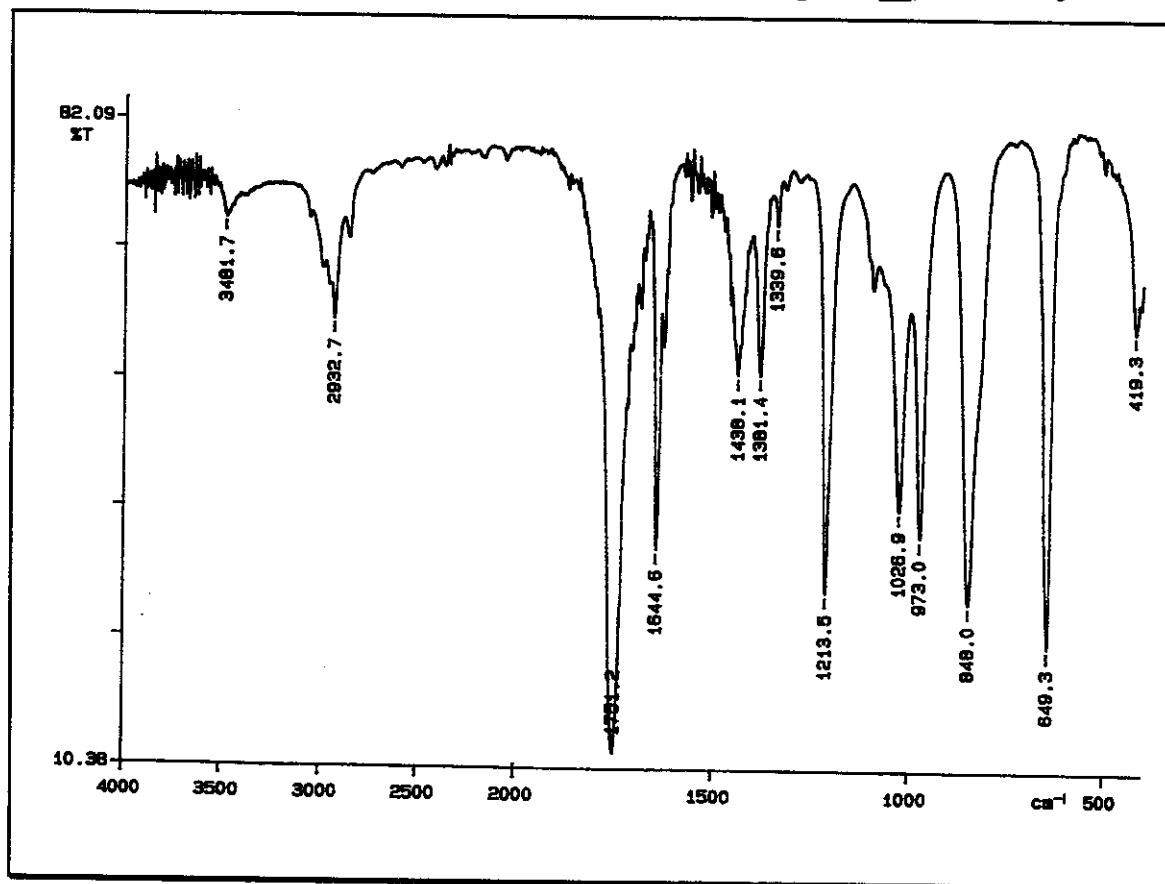
E - 87a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **32**, em CDCl_3 .



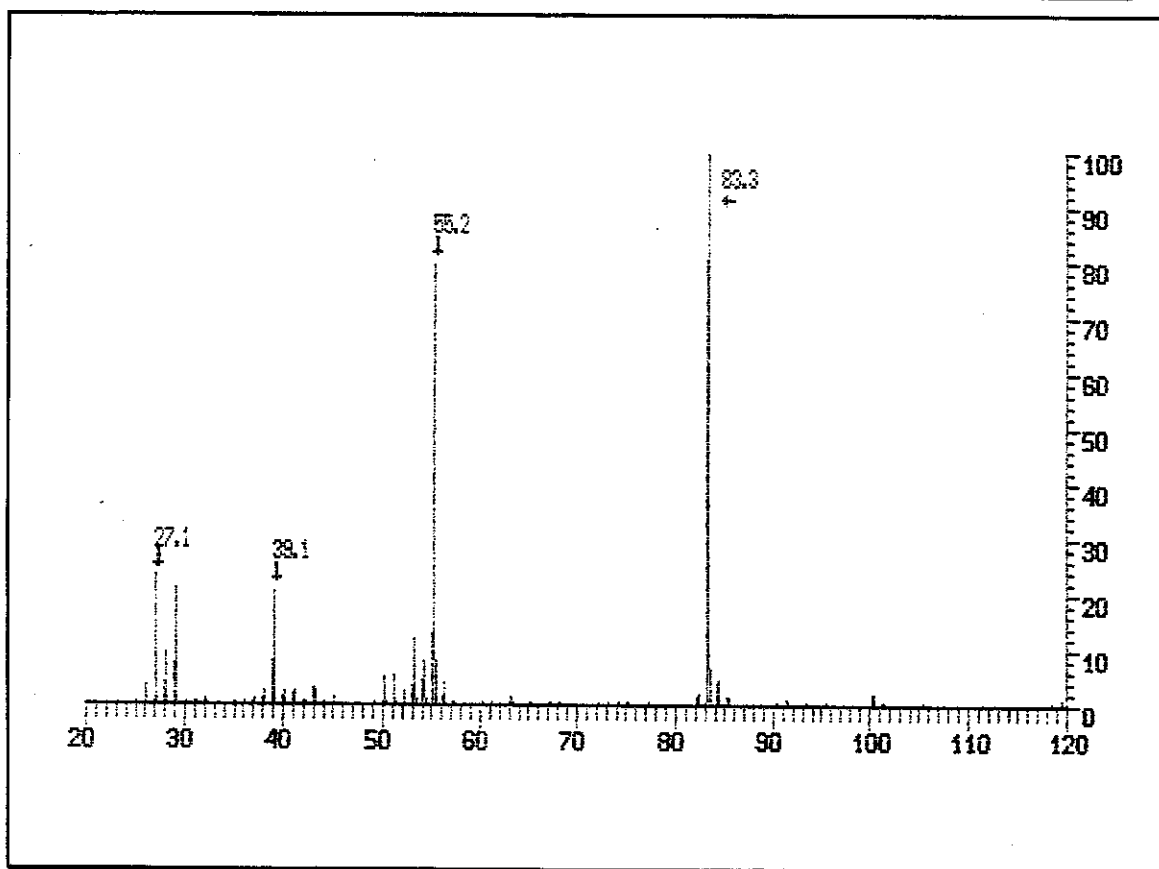
E - 88: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **32**, em CDCl_3 .



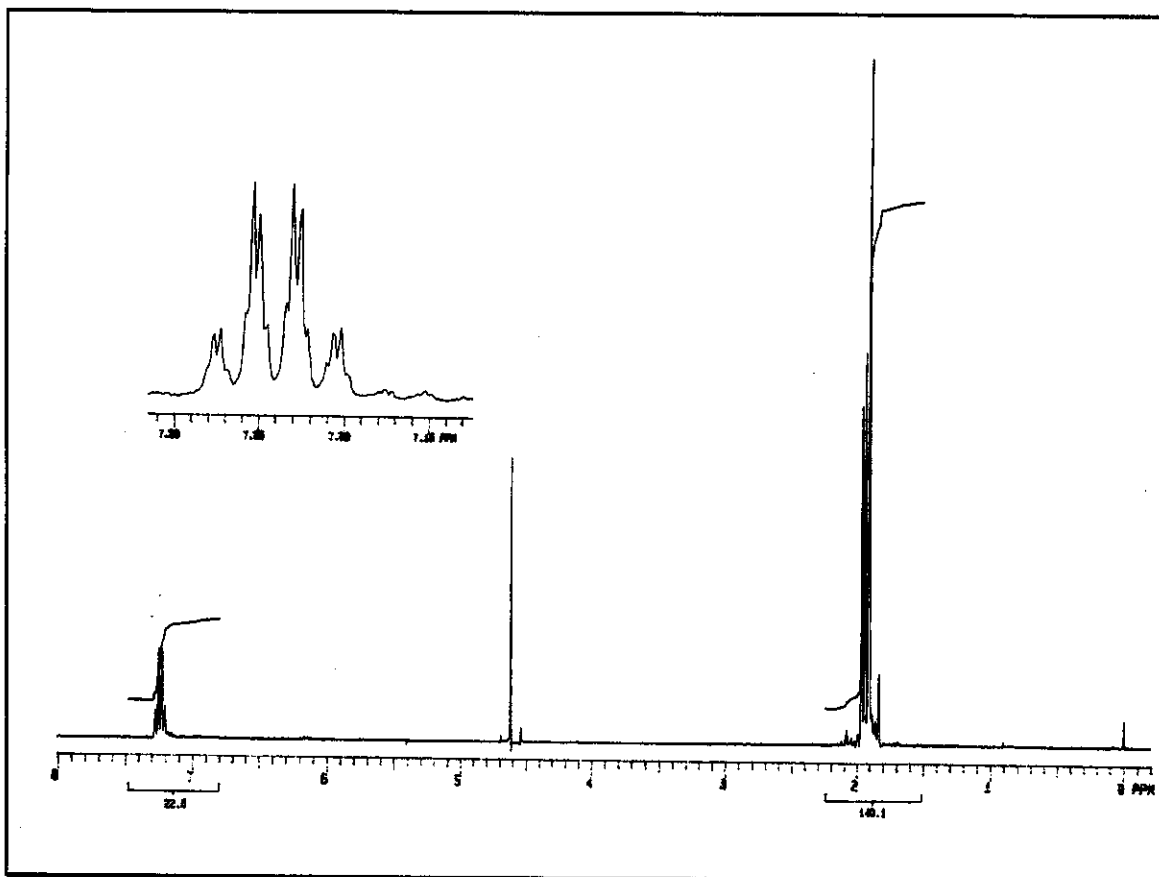
E - 89: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **32**, em CDCl_3 .



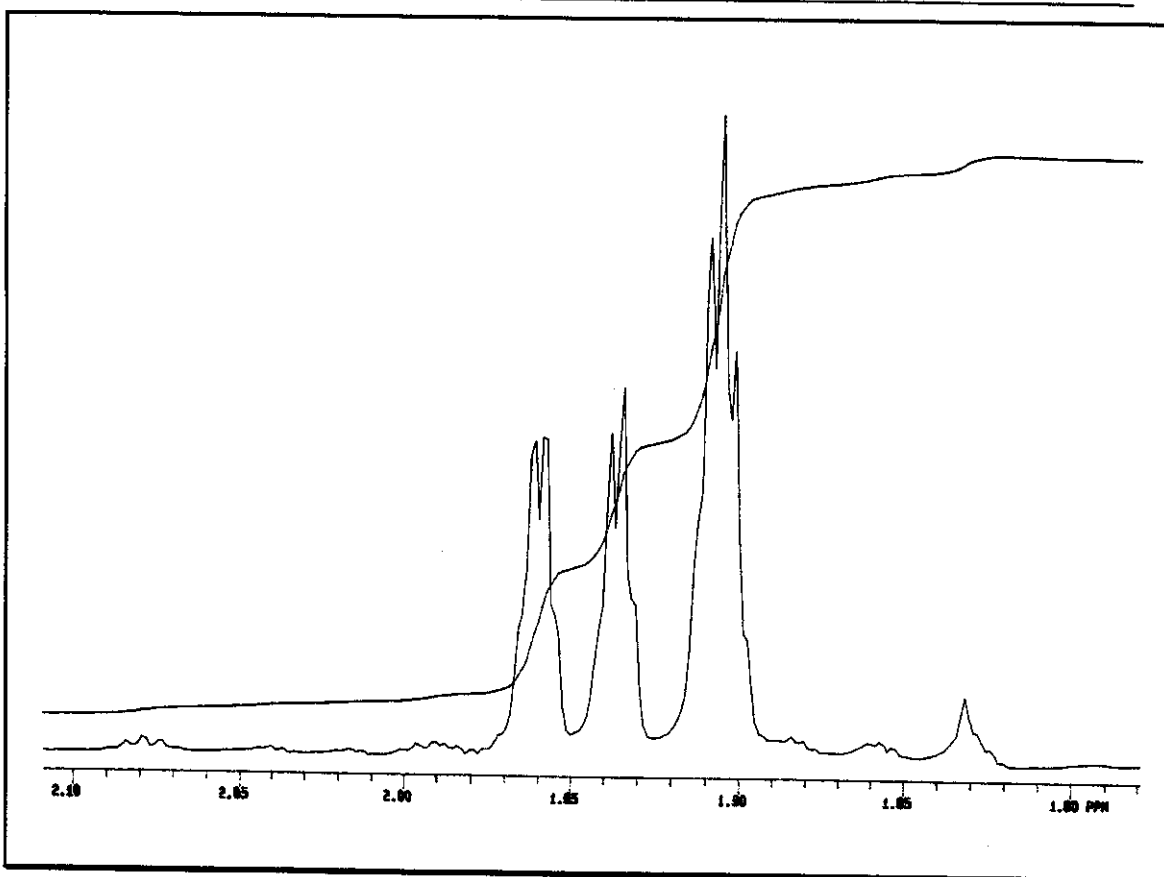
E - 90: Espectro de IV do composto **33** (filme).



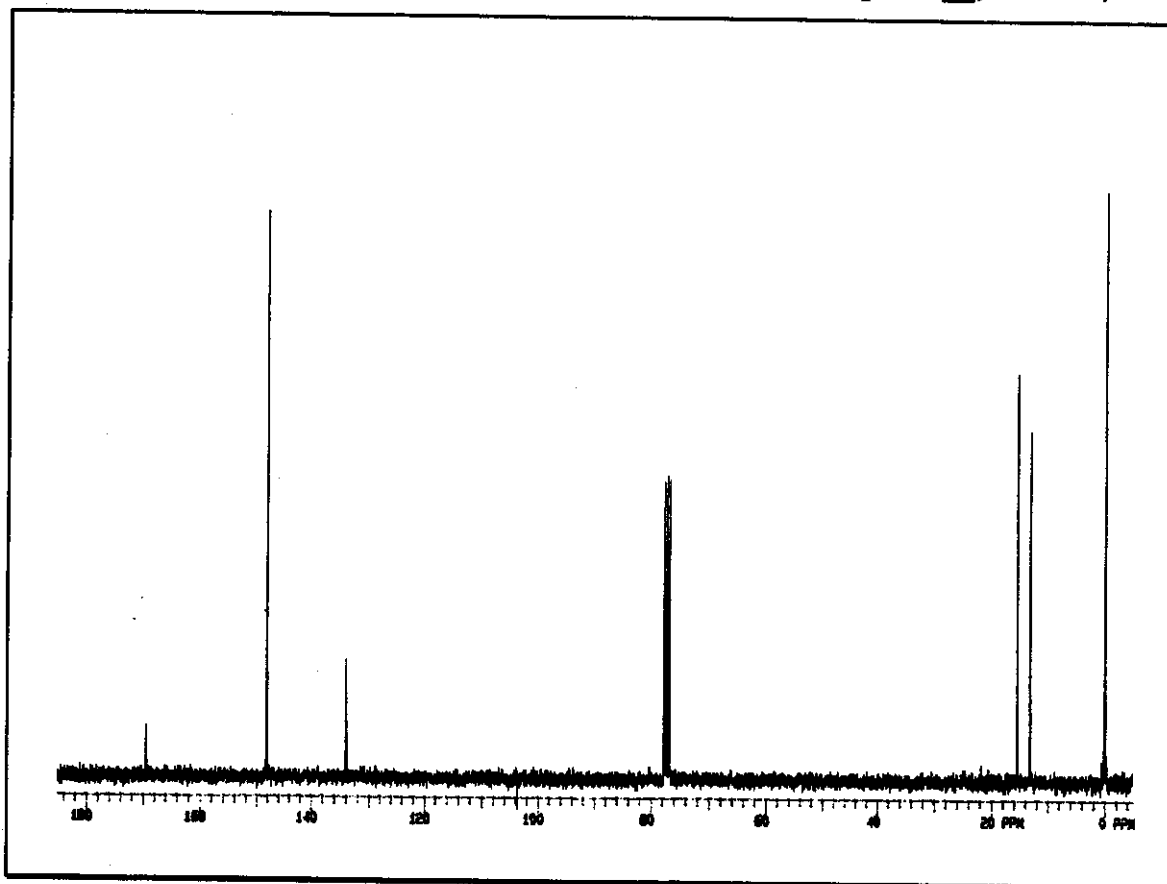
E - 91: Espectro de massas do composto 33.



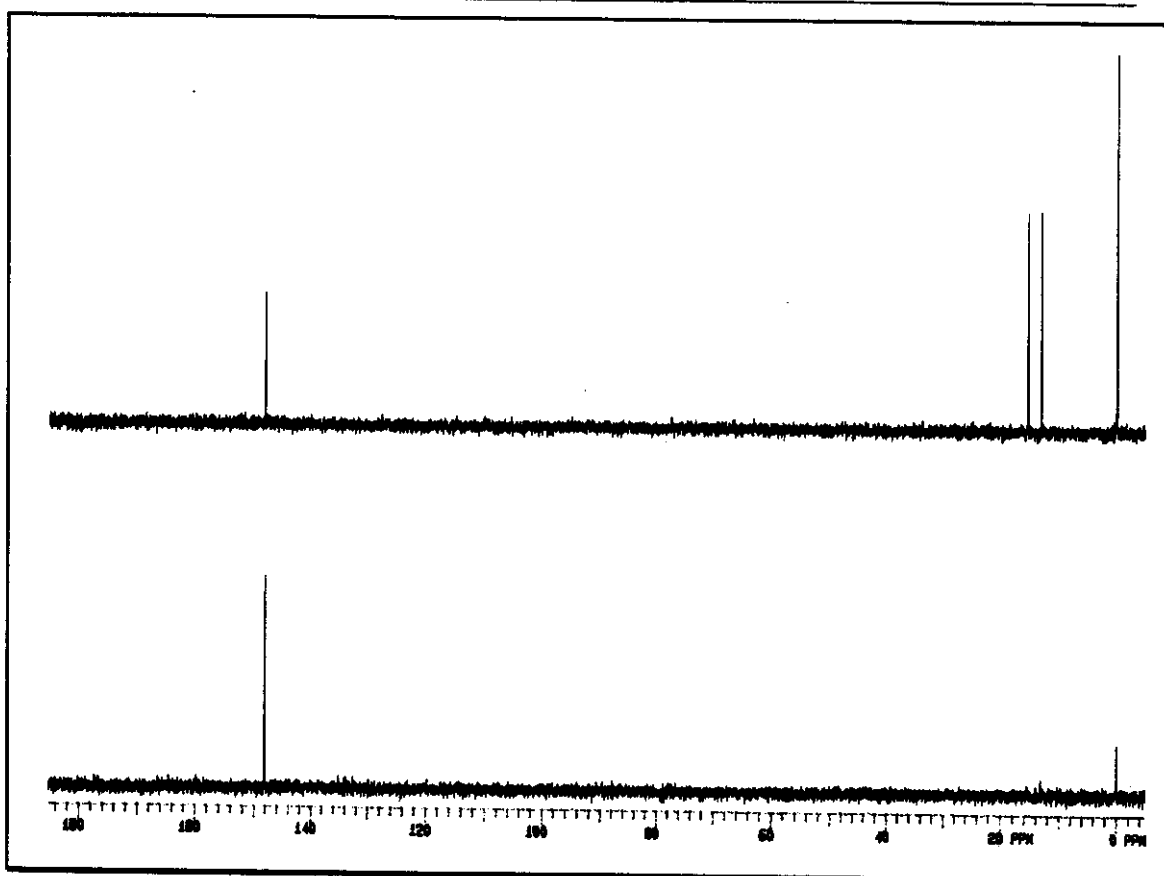
E - 92: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 33, em CCl_4 .



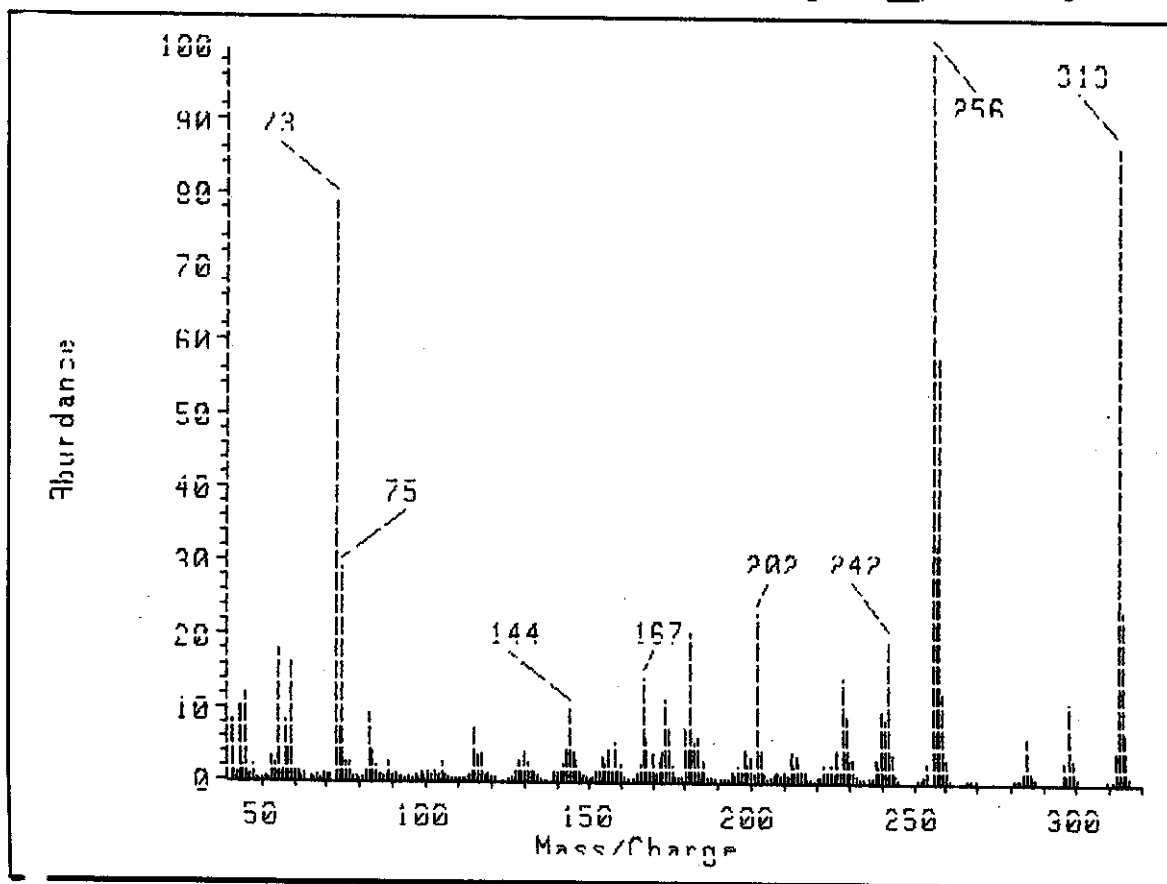
E - 92a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 33, em CCl_4 .



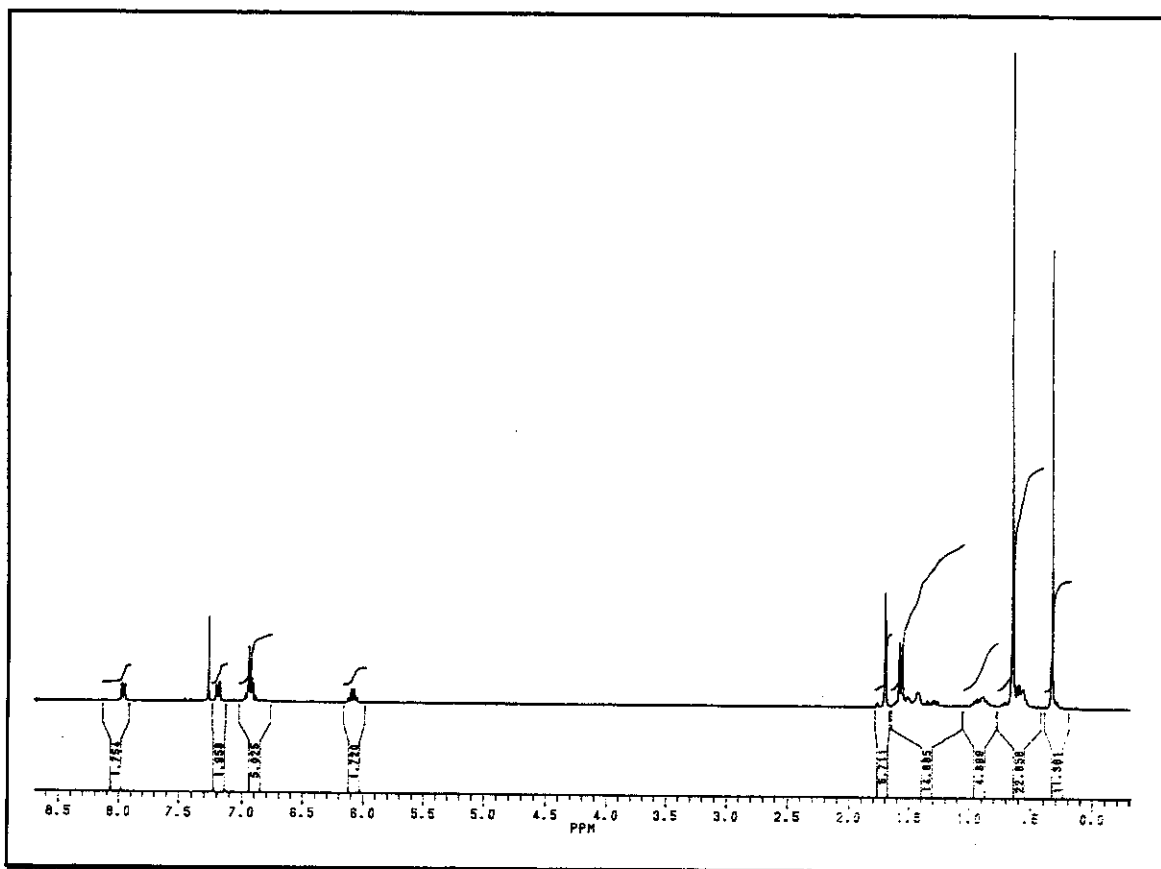
E - 93: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto 33, em CDCl_3 .



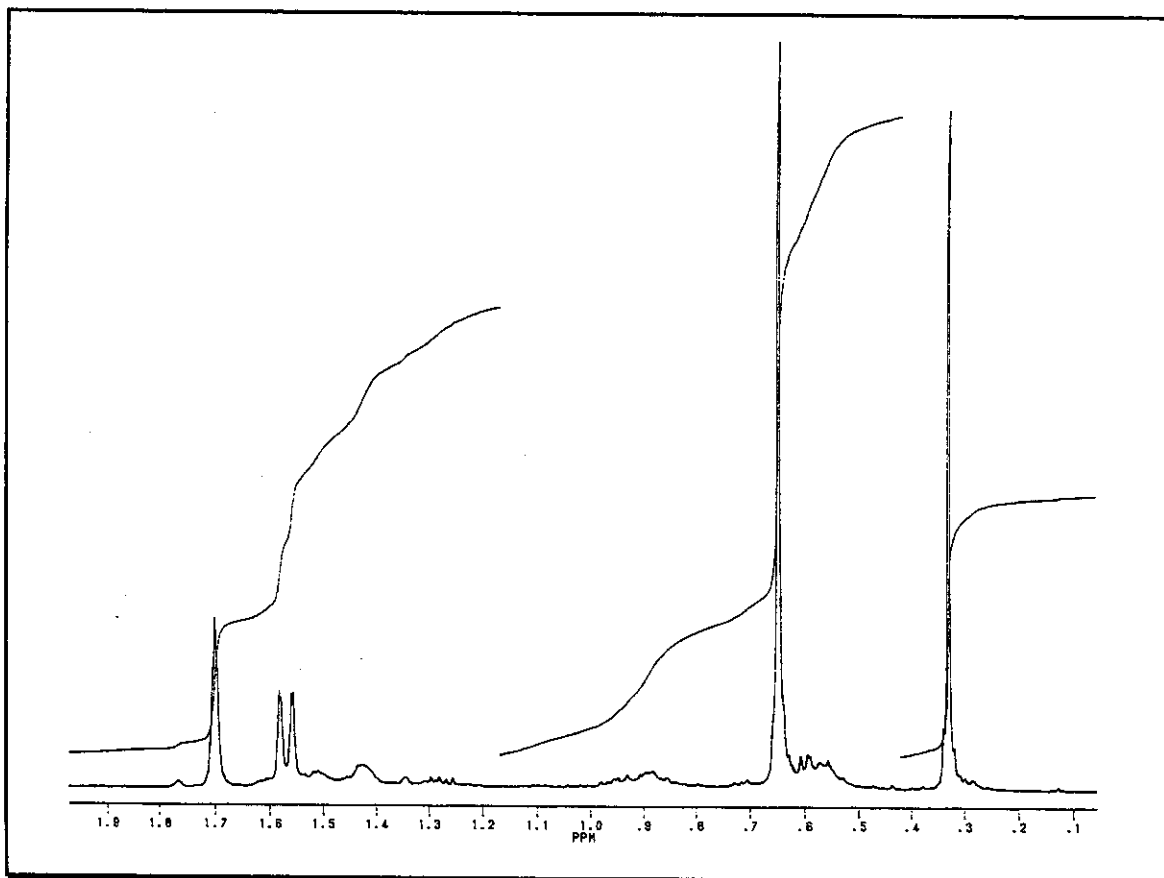
E - 94: Espectros de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **33**, em CDCl_3 .



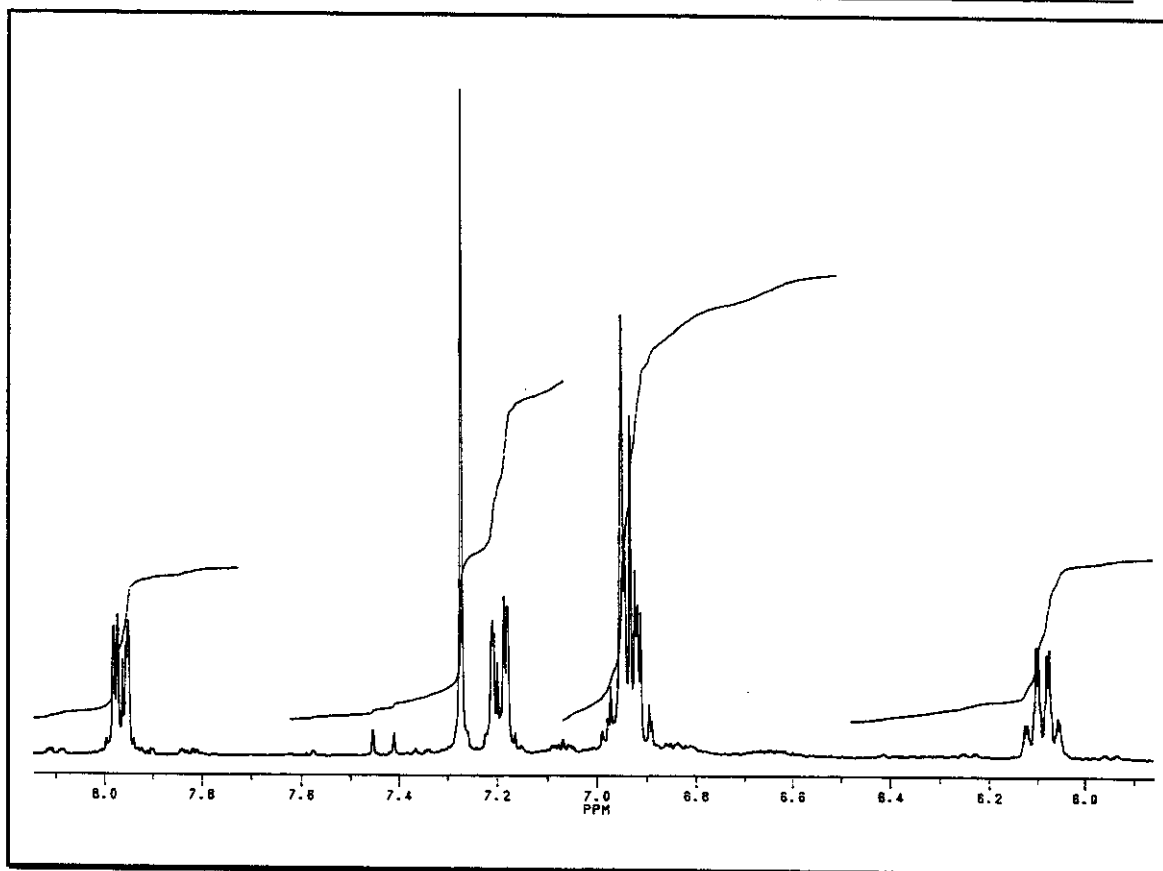
E - 95: Espectro de massas do composto **34**.



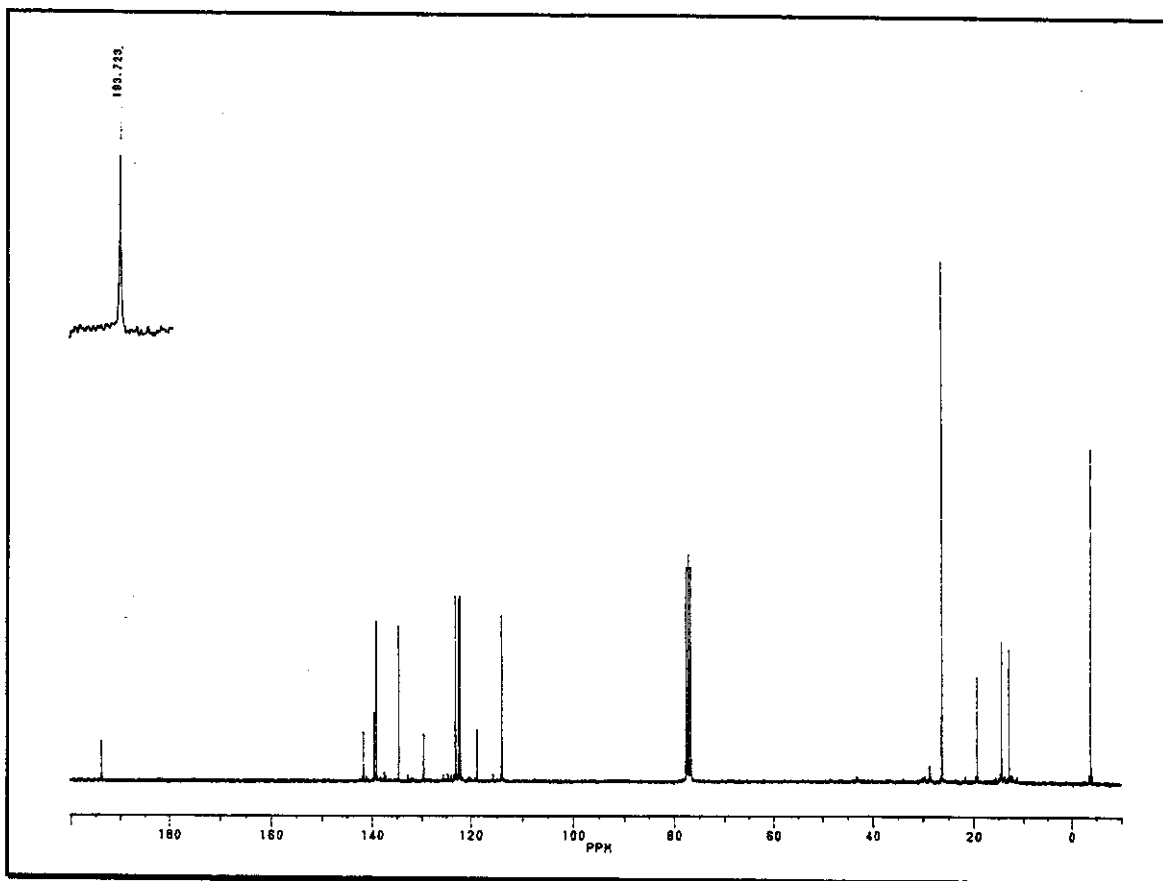
E - 96: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **34**, em CDCl_3 .



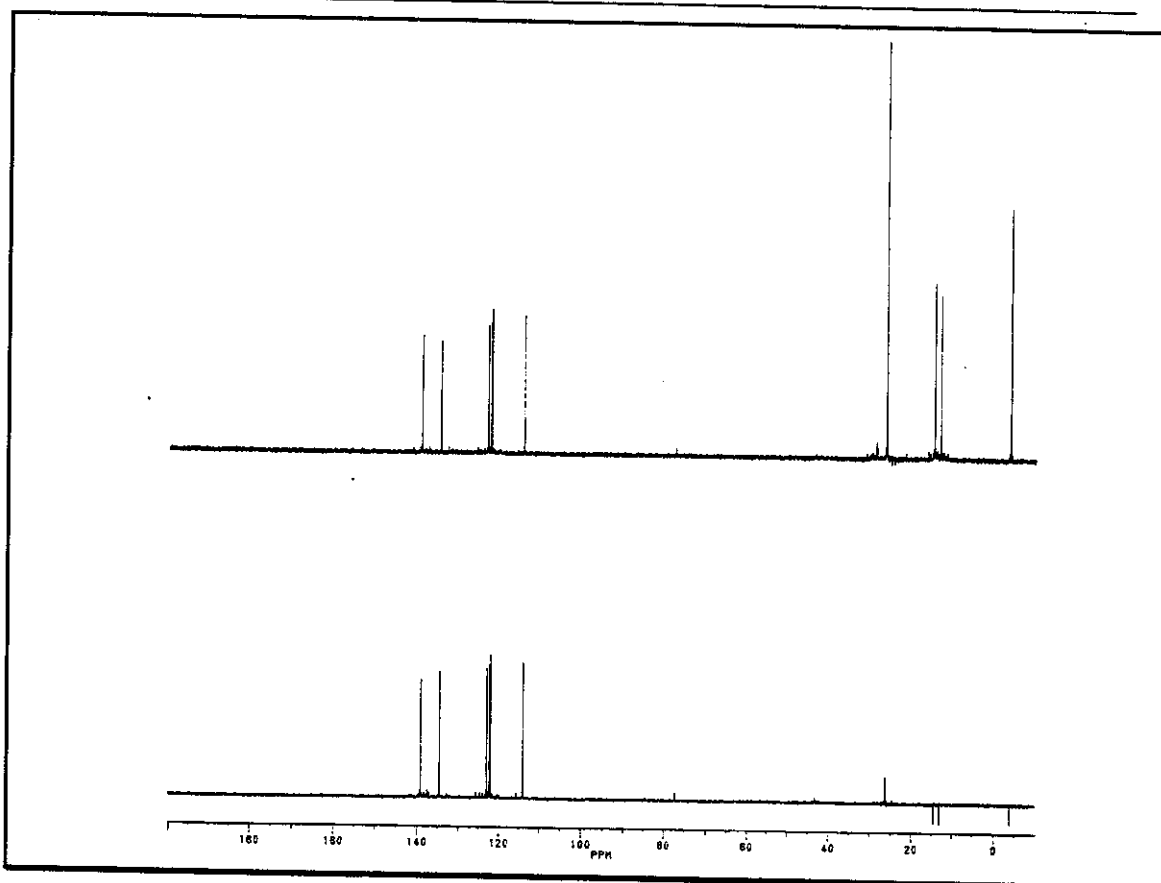
E - 96a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **34**, em CDCl_3 .



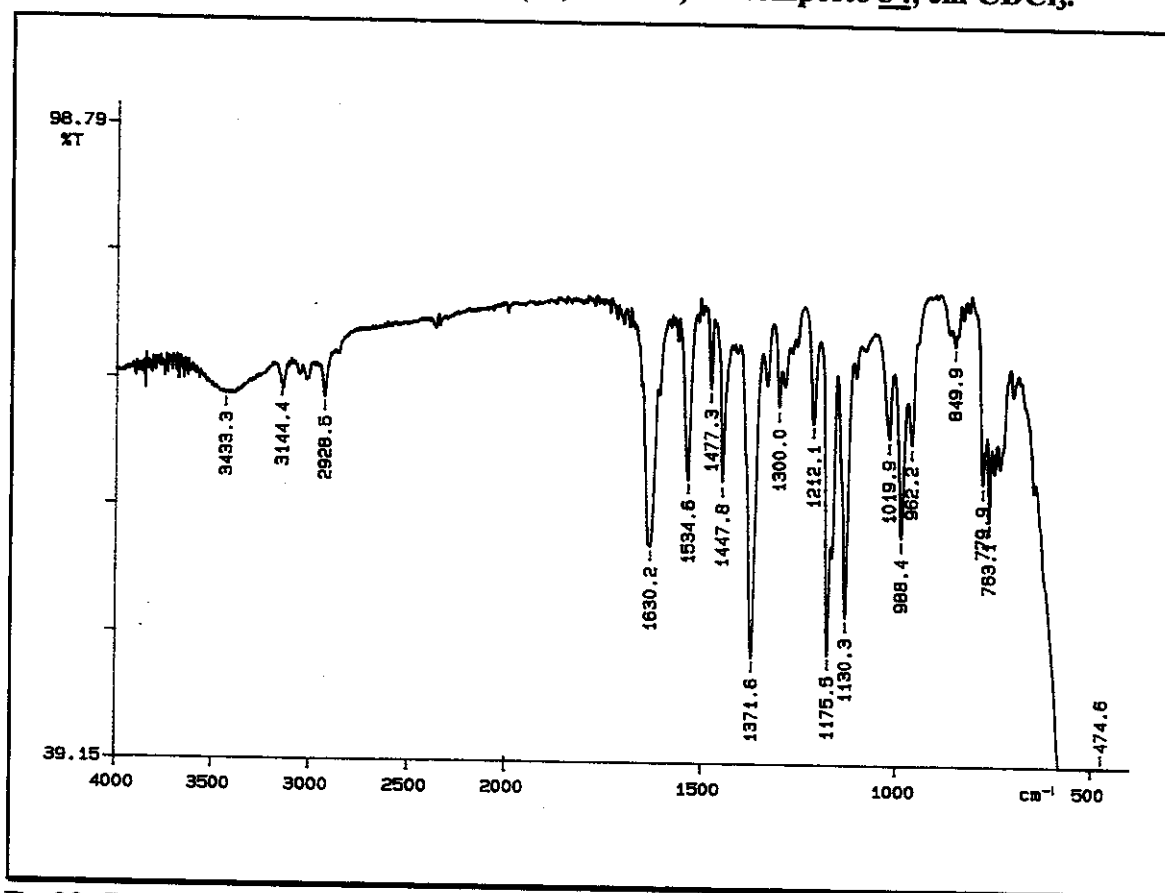
E - 96b: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **34**, em CDCl_3 .



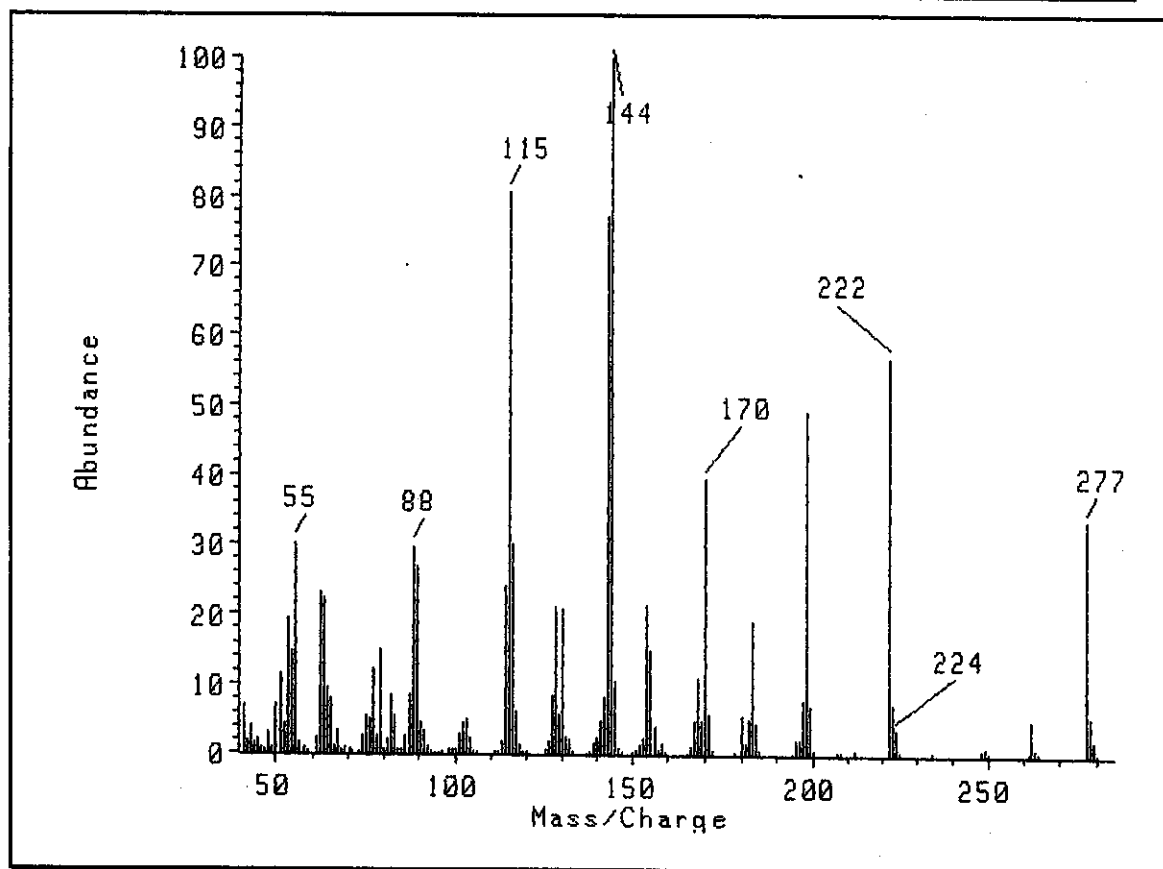
E - 97: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **34**, em CDCl_3 .



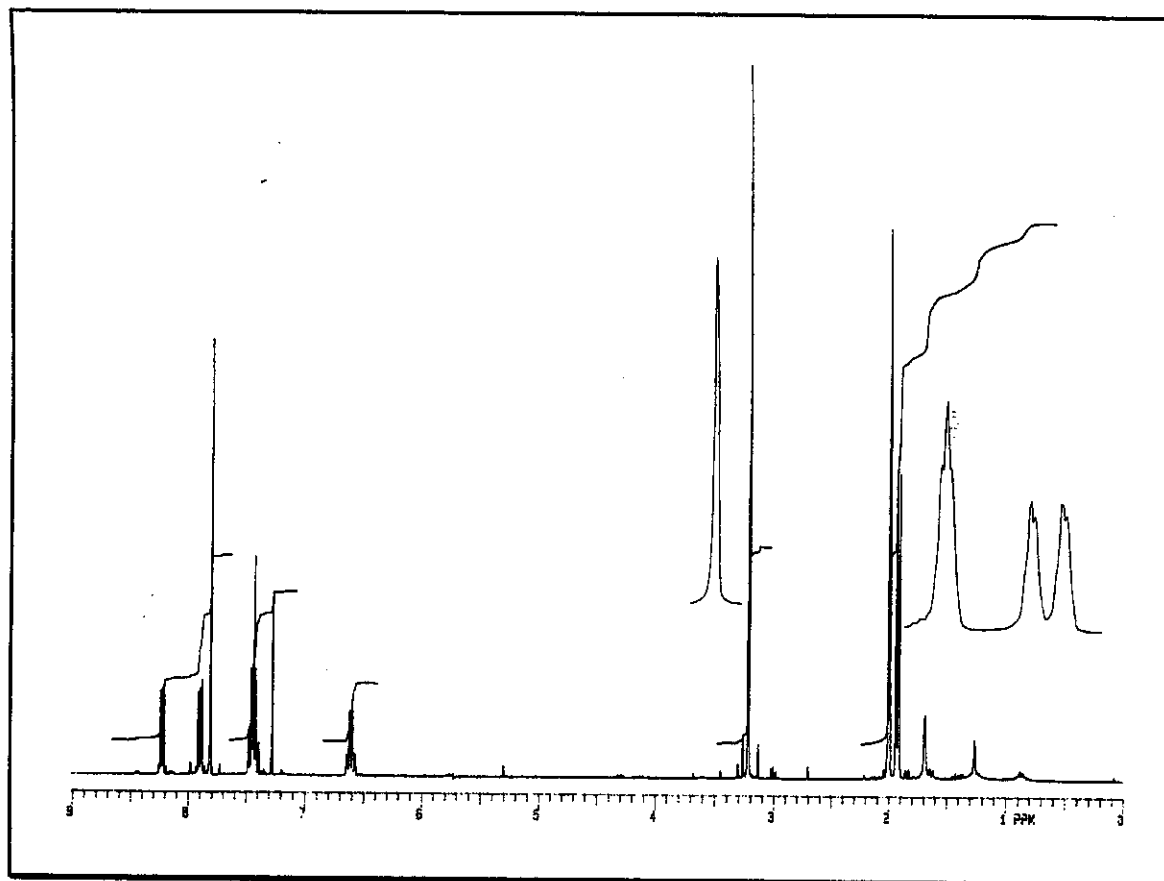
E - 98: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto 34, em CDCl_3 .



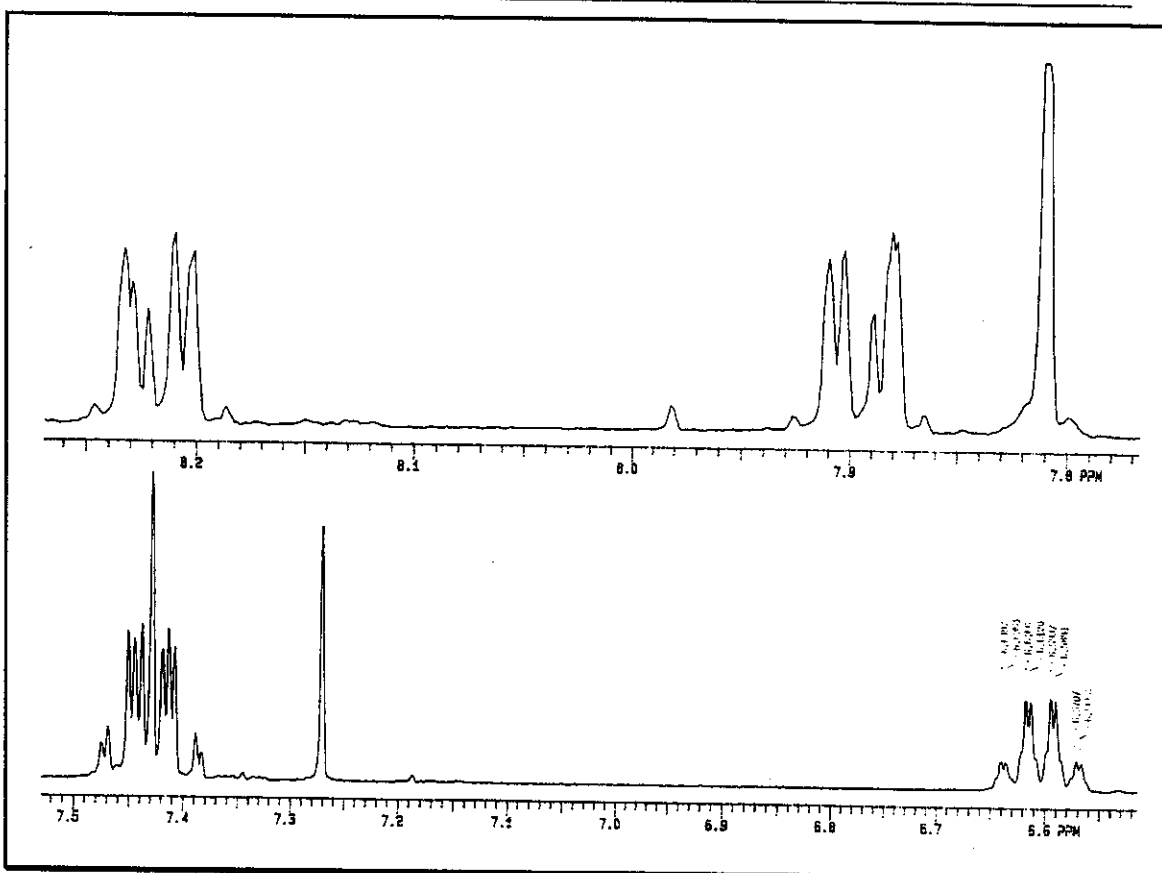
E - 99: Espectro de IV do composto 35 (filme).



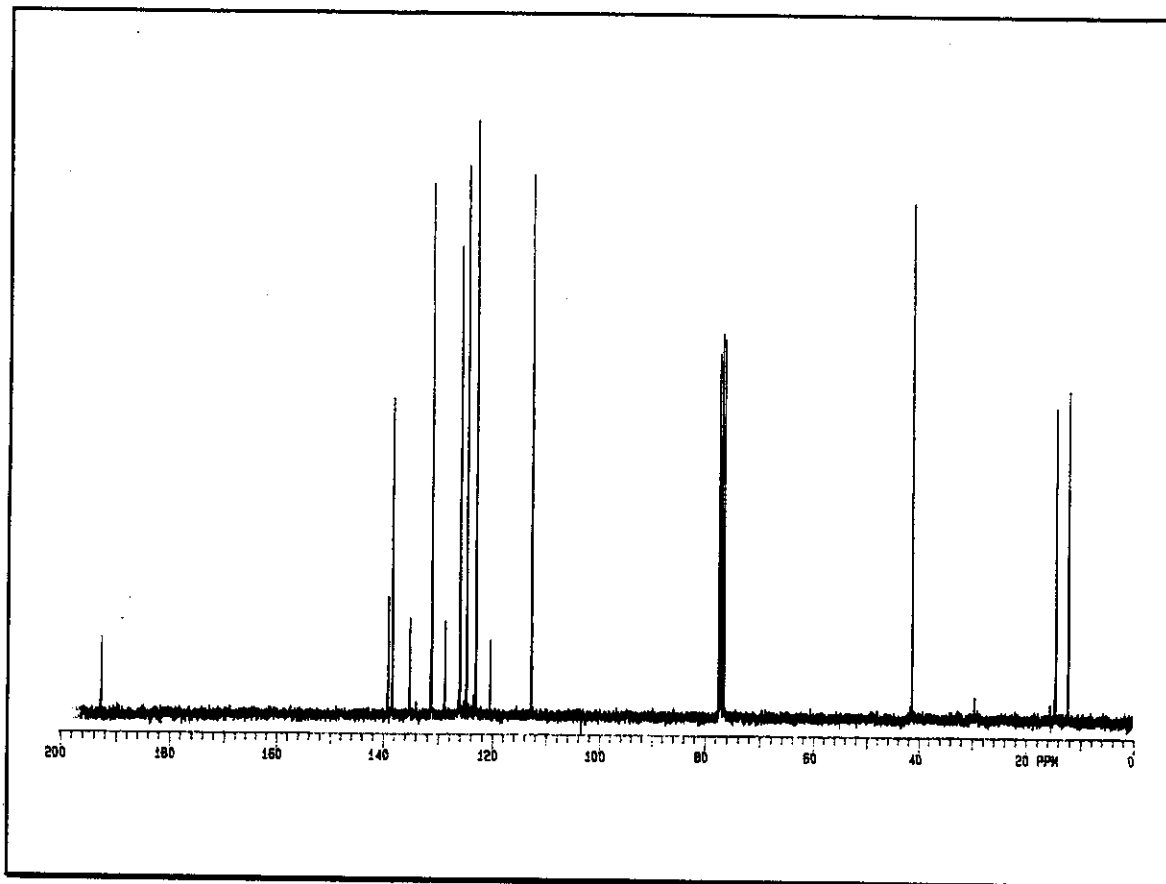
E - 100: Espectro de massas do composto 35.



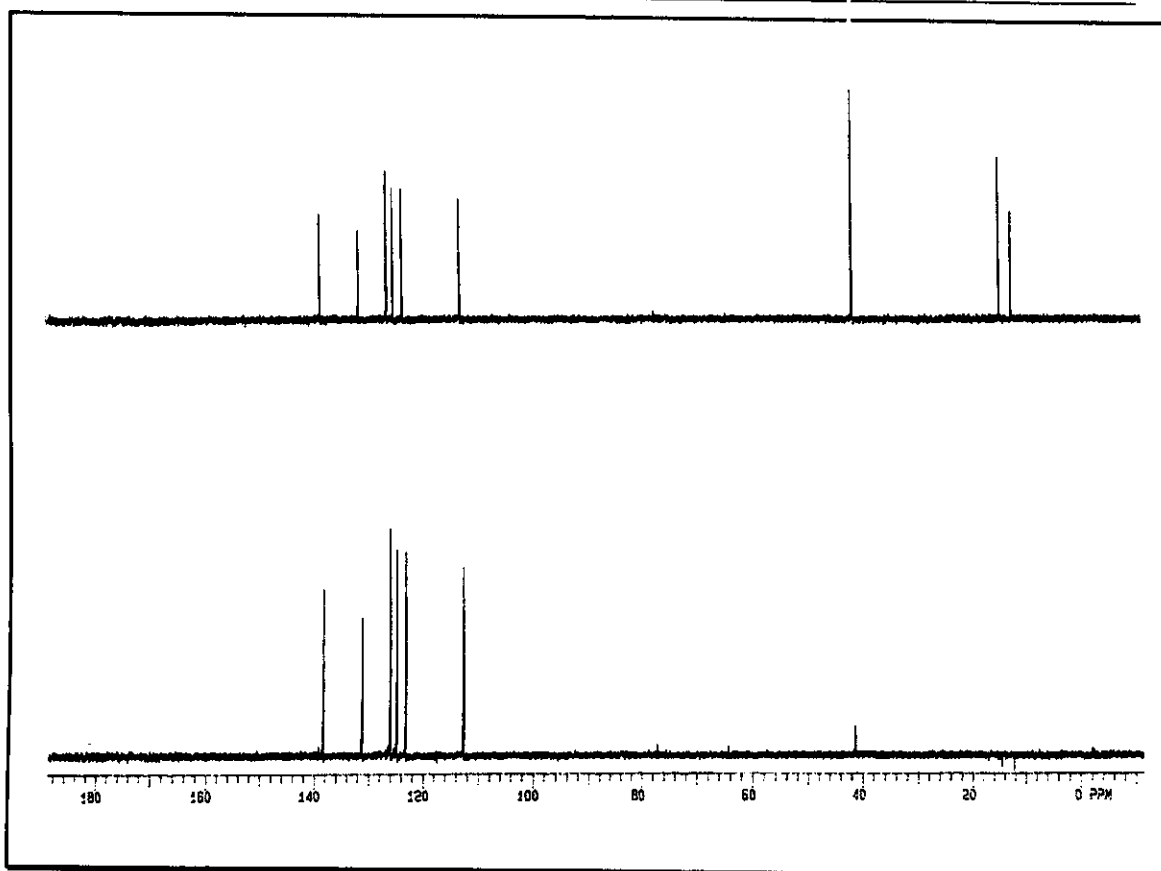
E - 101: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 35, em CDCl_3 .



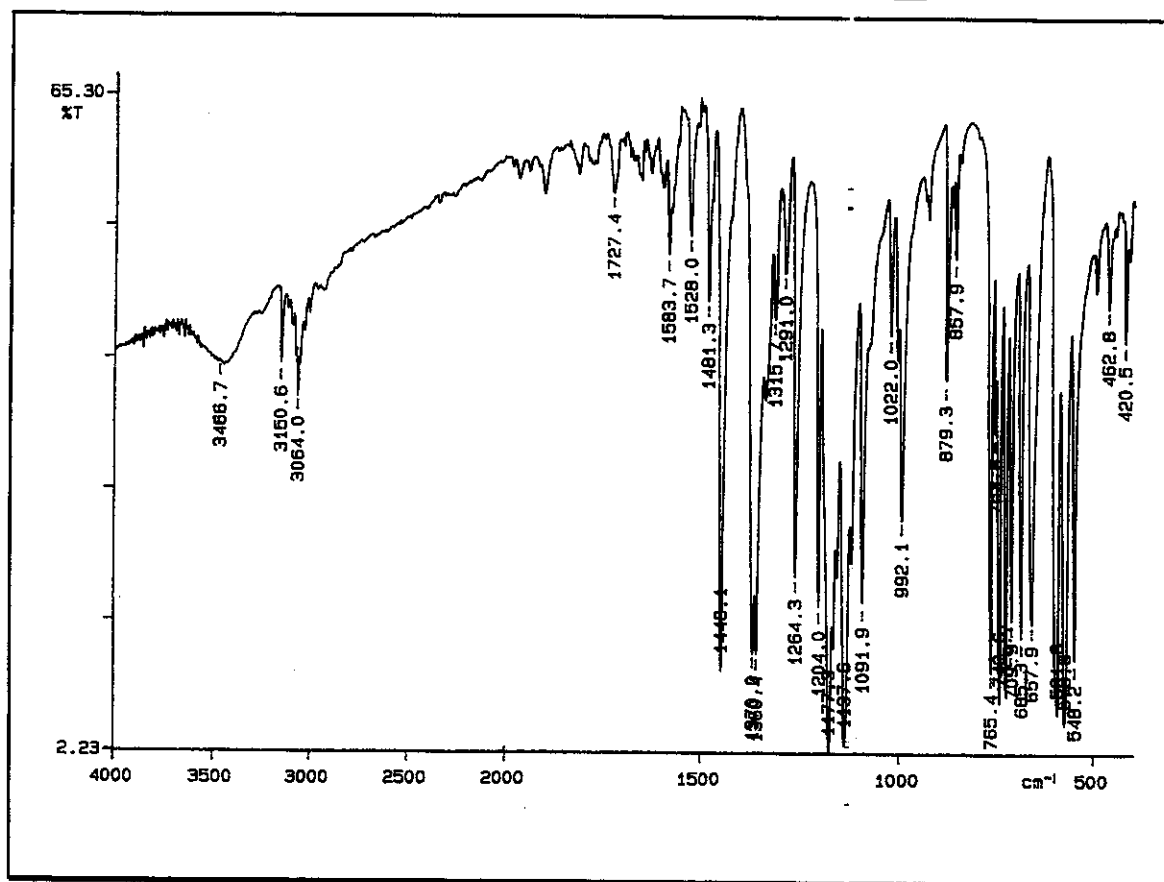
E - 101a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **35**, em CDCl_3 .



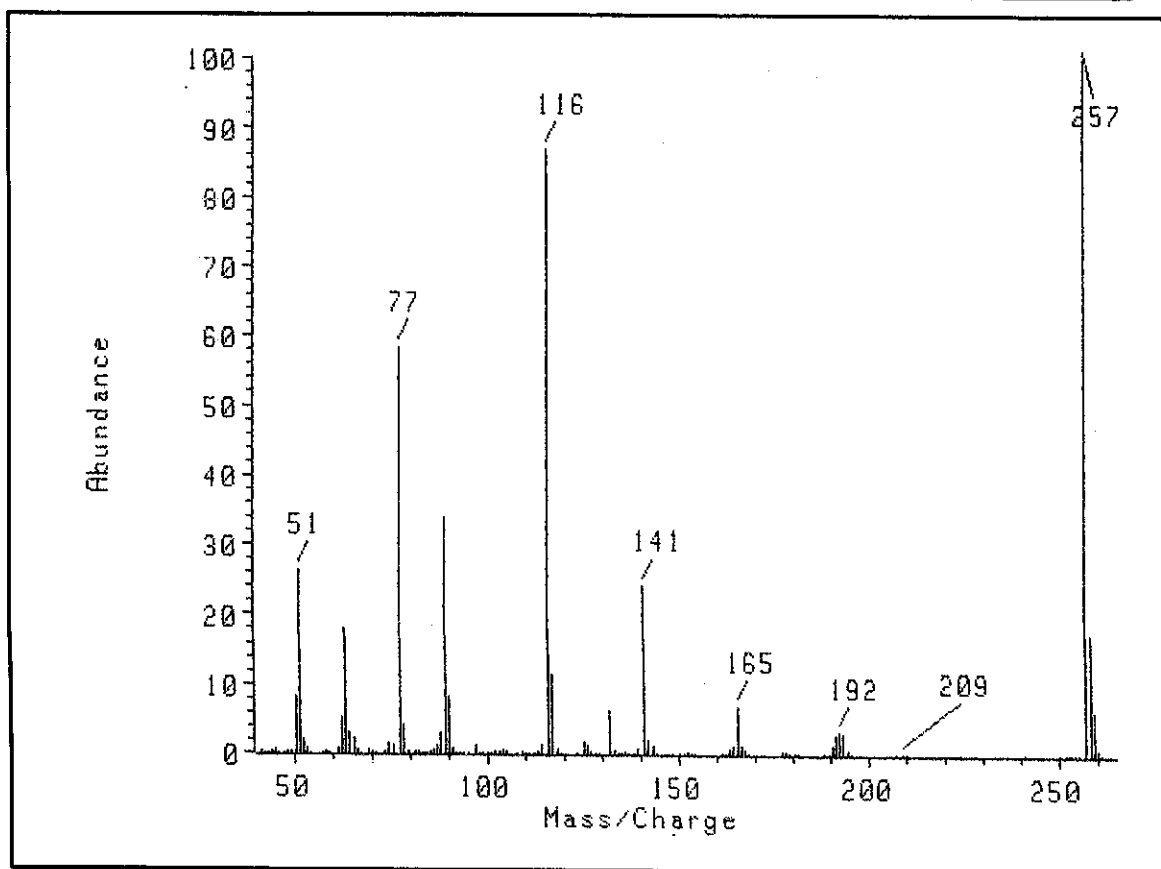
E - 102: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **35**, em CDCl_3 .



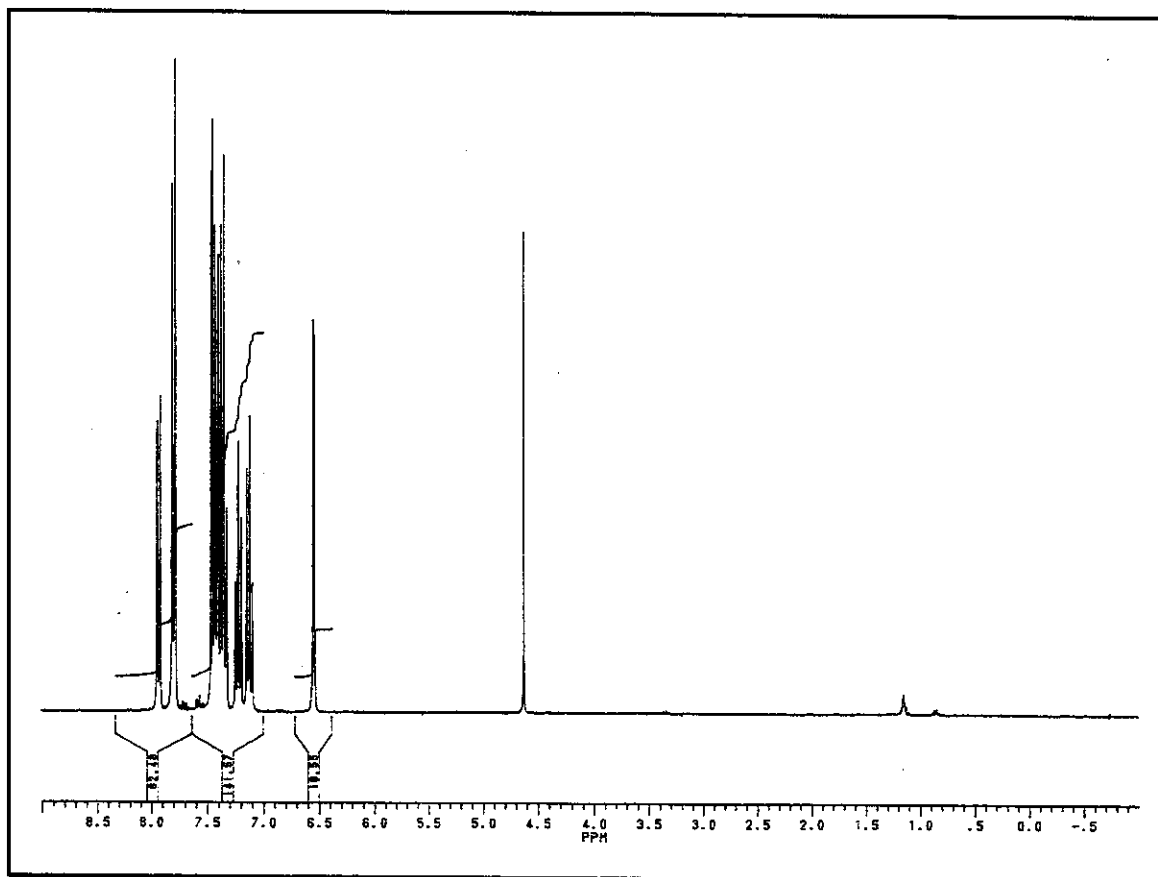
E - 103: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **35**, em CDCl_3 .



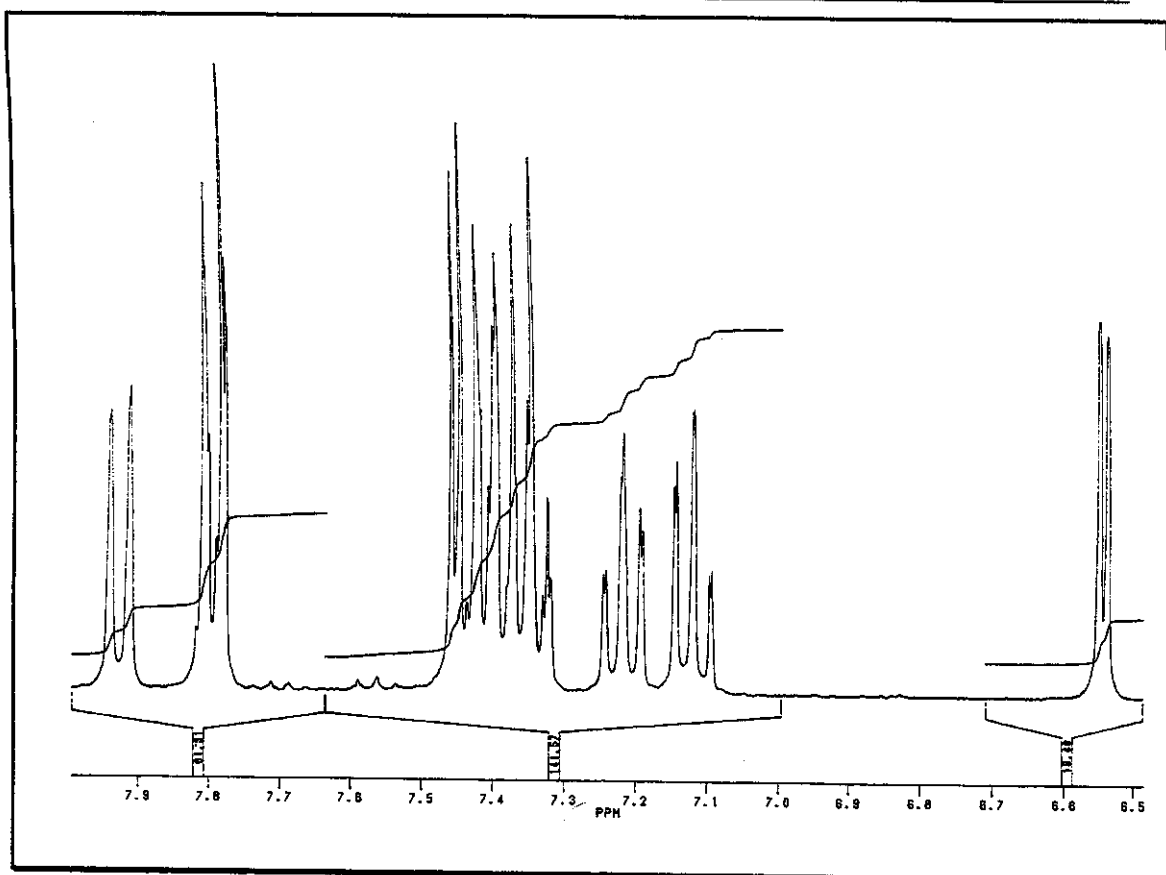
E - 104: Espectro de IV do composto **36** (pastilha).



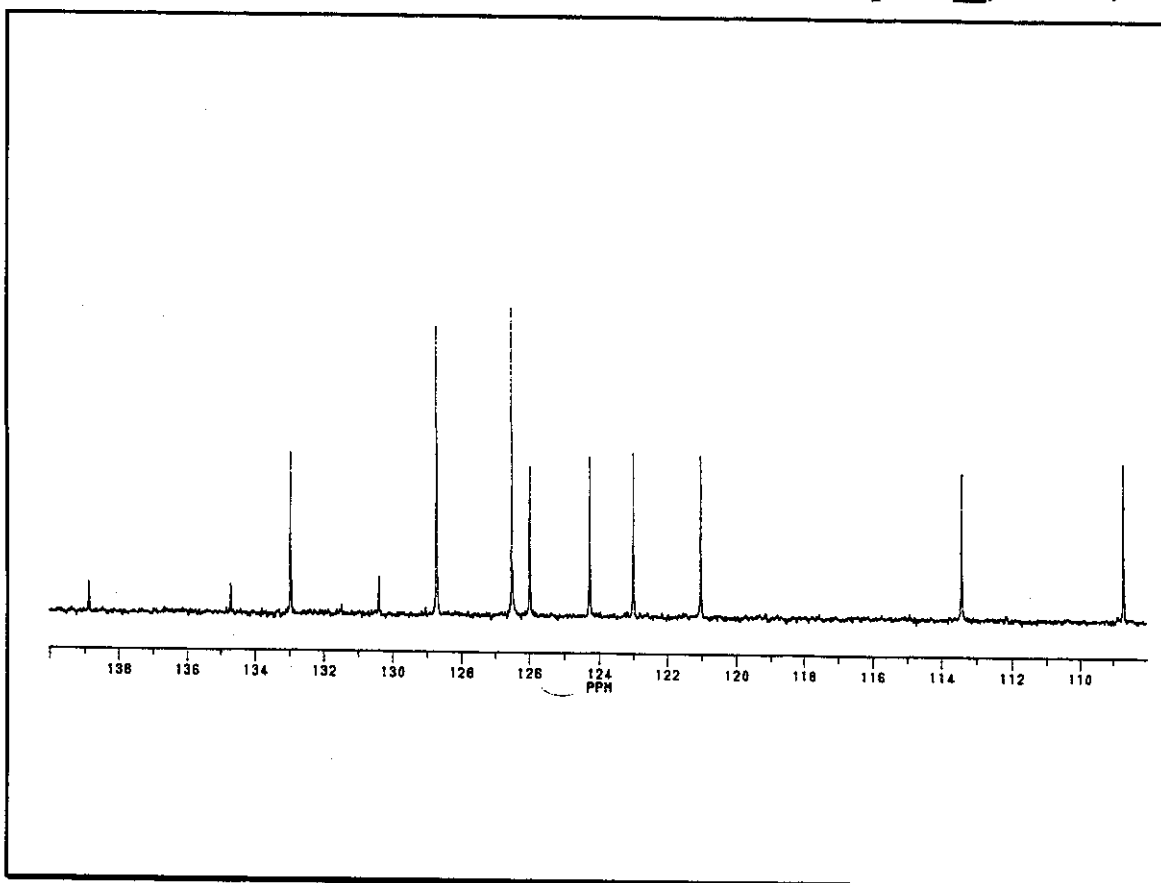
E - 105: Espectro de massas do composto 36.



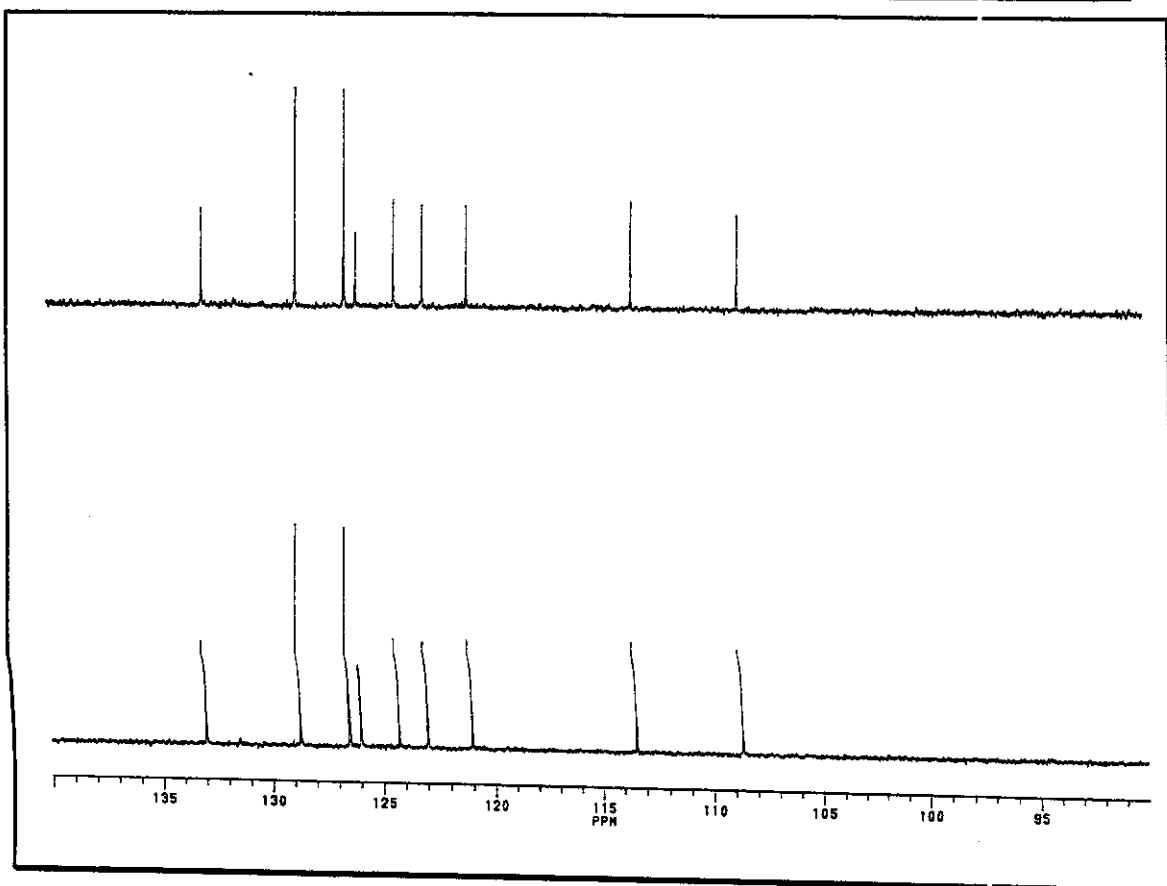
E - 106: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 36, em CCl_4 .



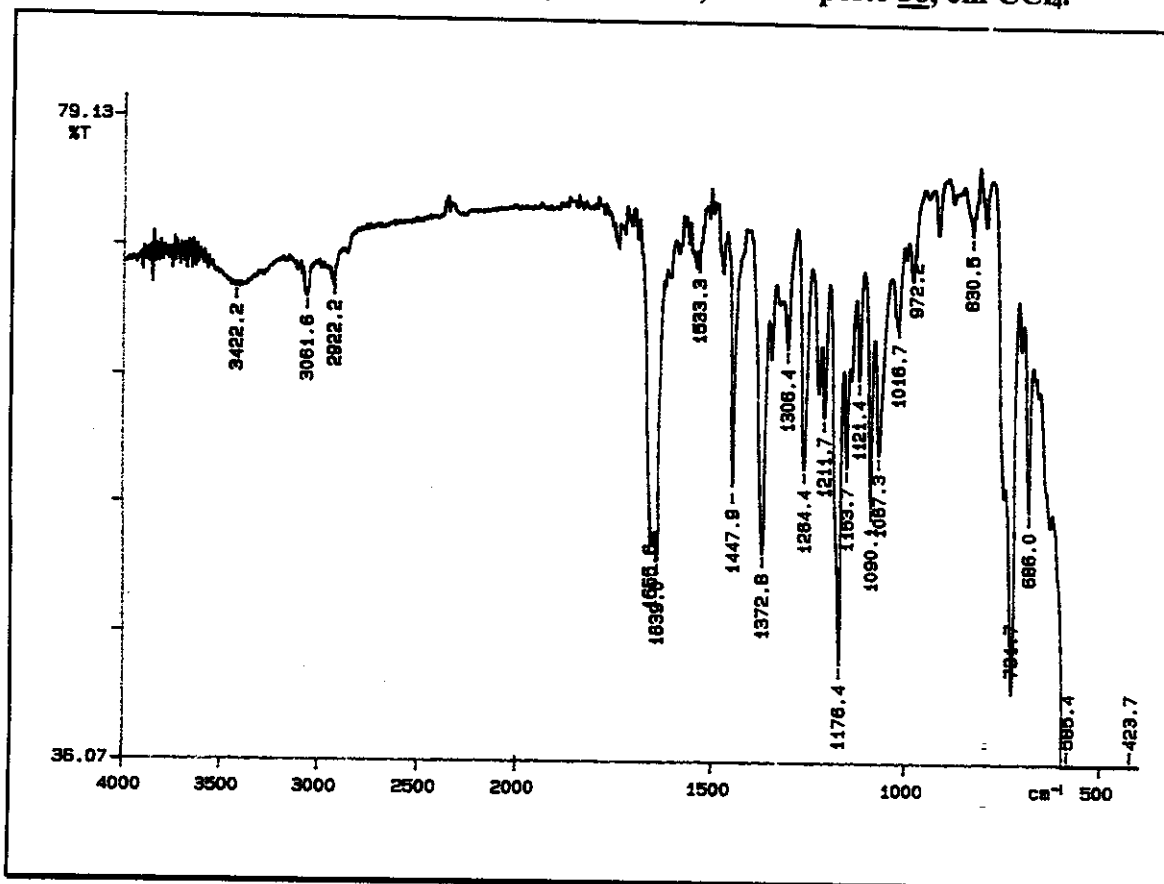
E - 106a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **36**, em CCl_4 .



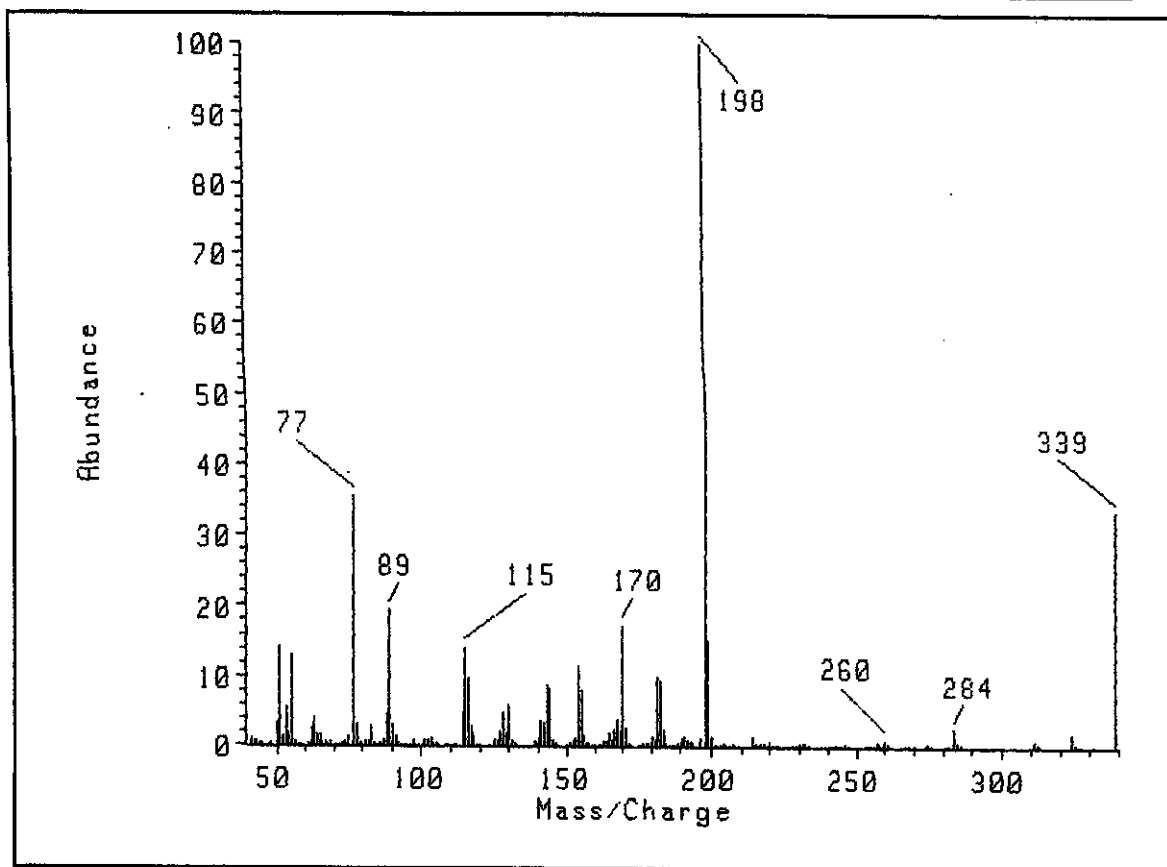
E - 107: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **36**, em CCl_4 .



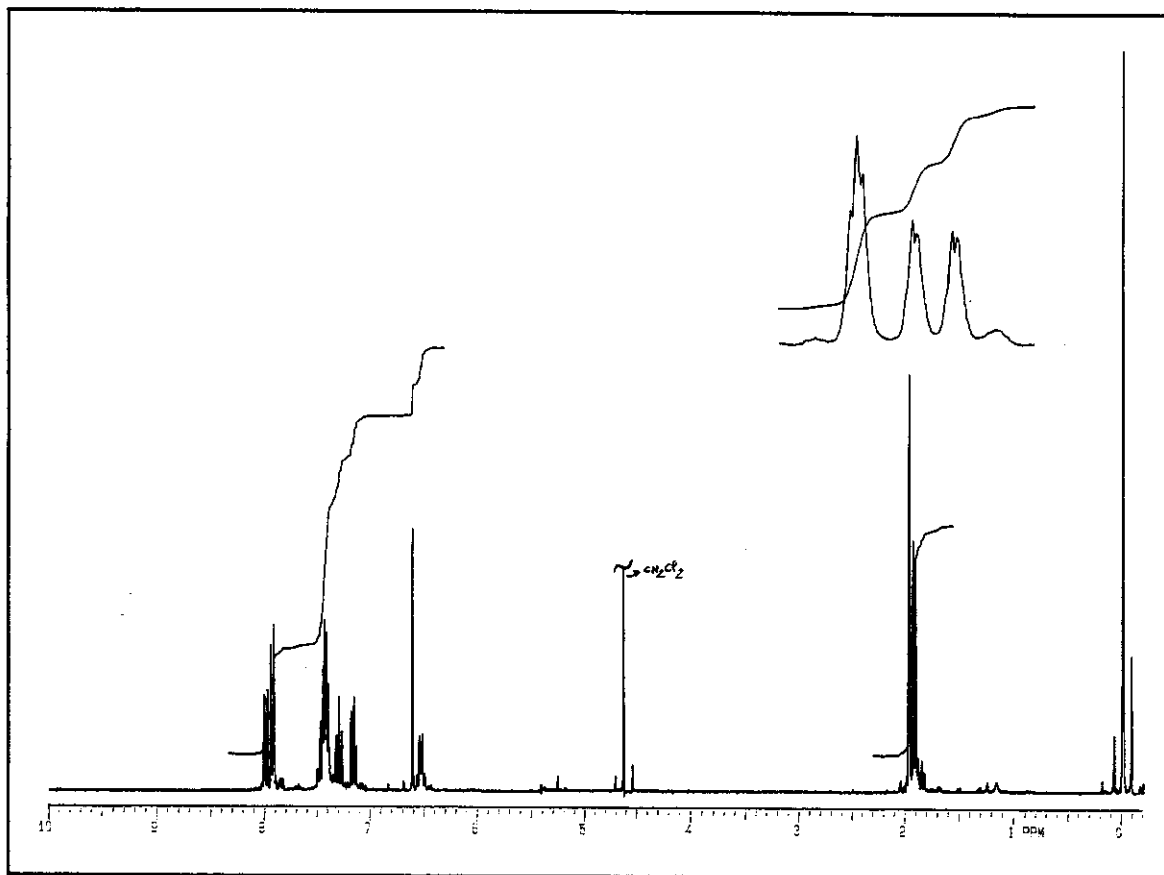
E - 108: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,46 MHz) do composto **36**, em CCl_4 .



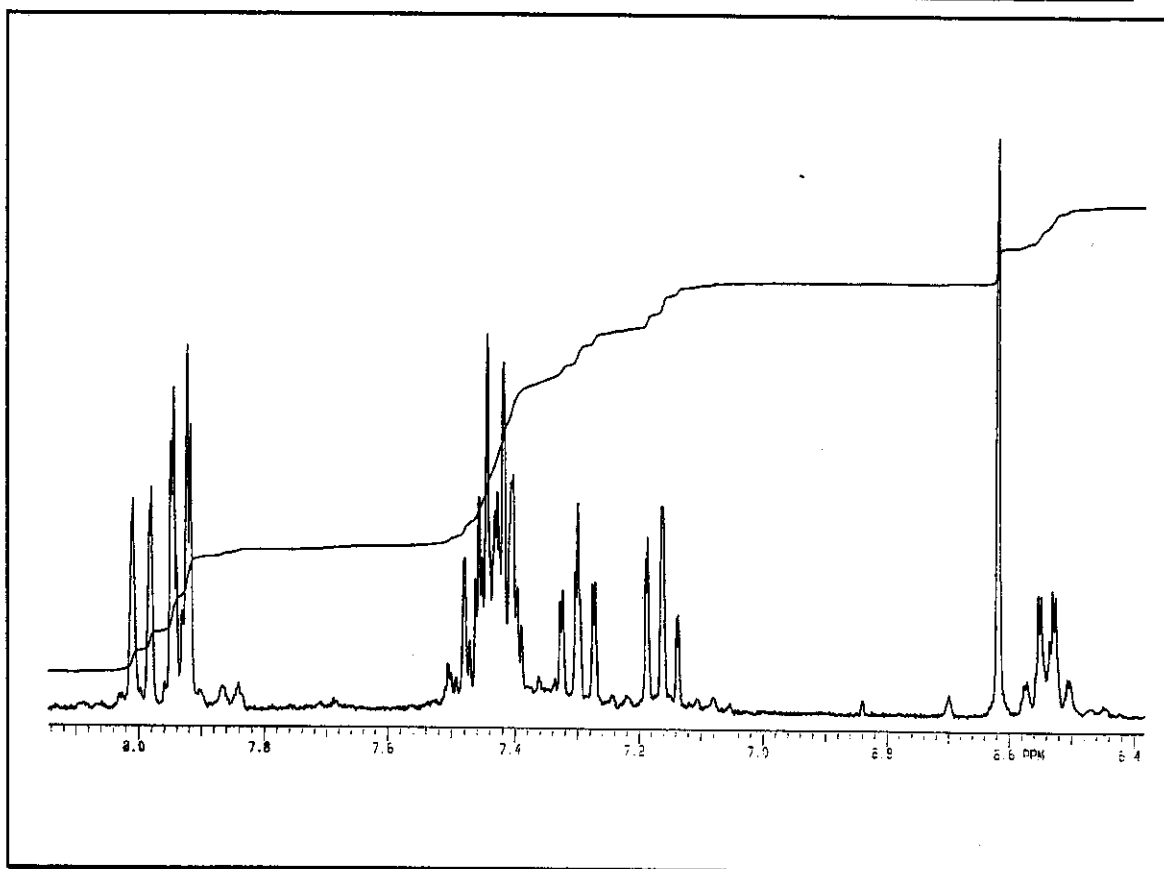
E - 109: Espectro de IV do composto **37** (filme).



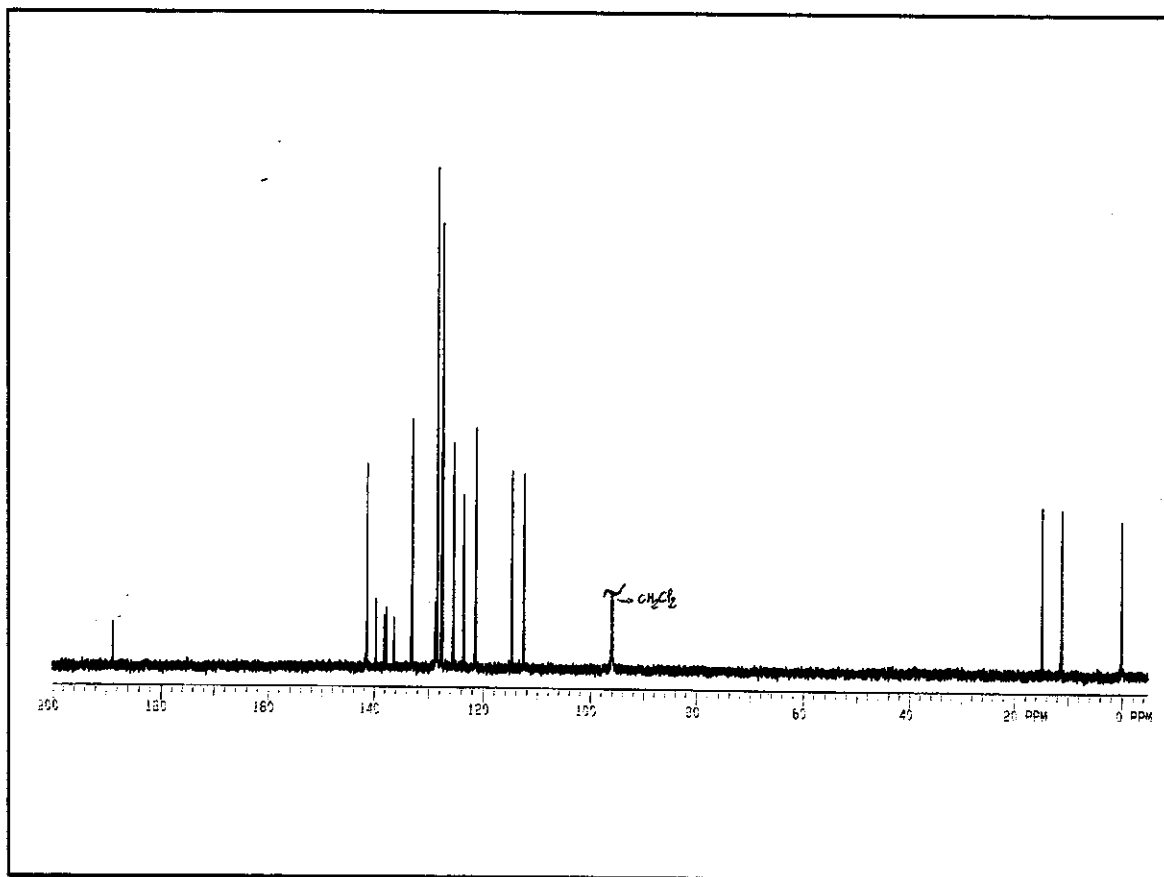
E - 110: Espectro de massas do composto 37.



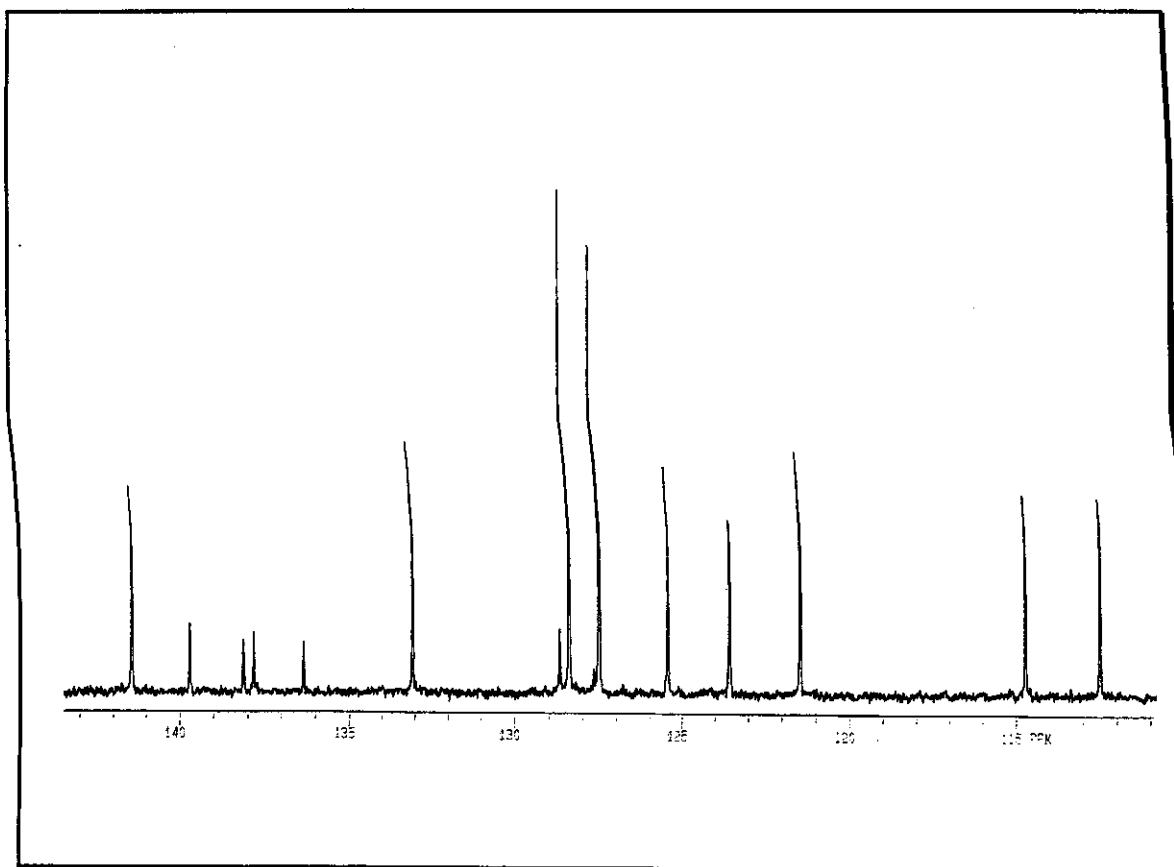
E - 111: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto 37, em CCl_4 .



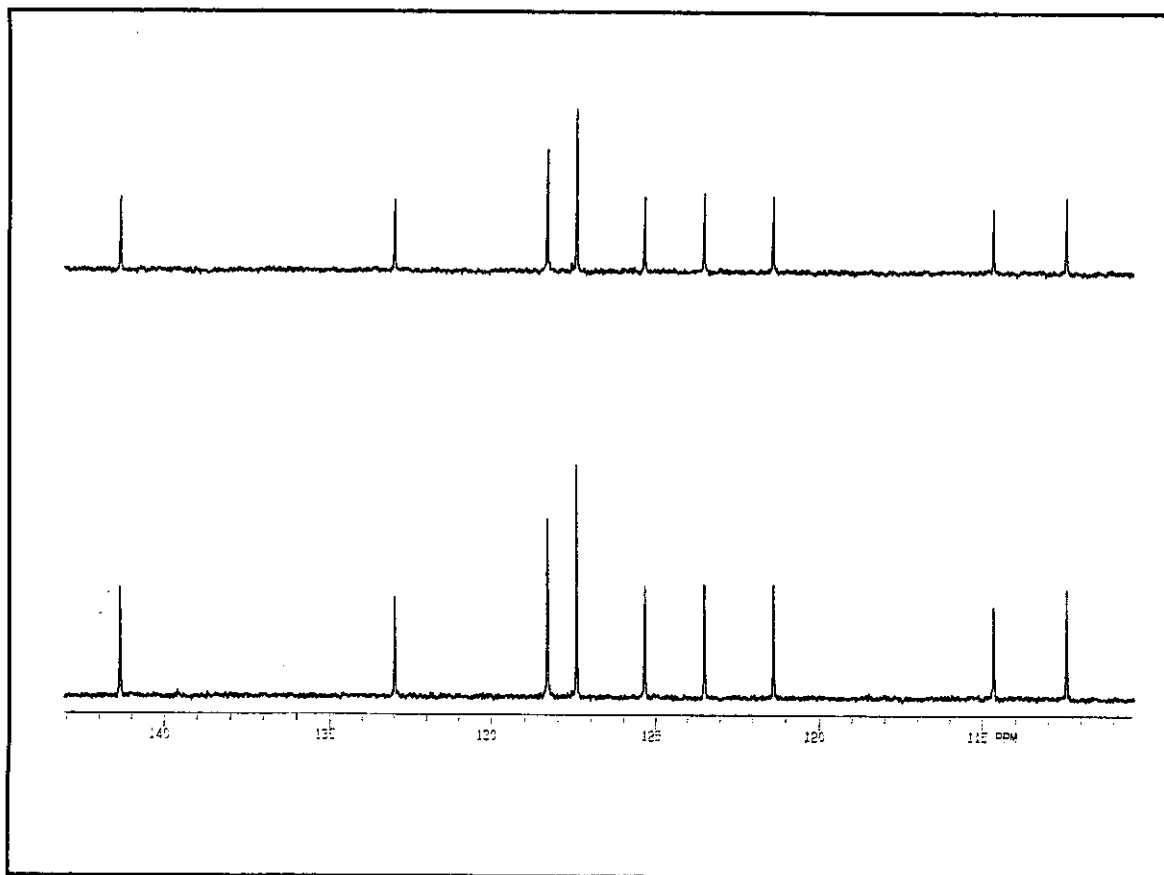
E - 111a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **37**, em CCl_4 .



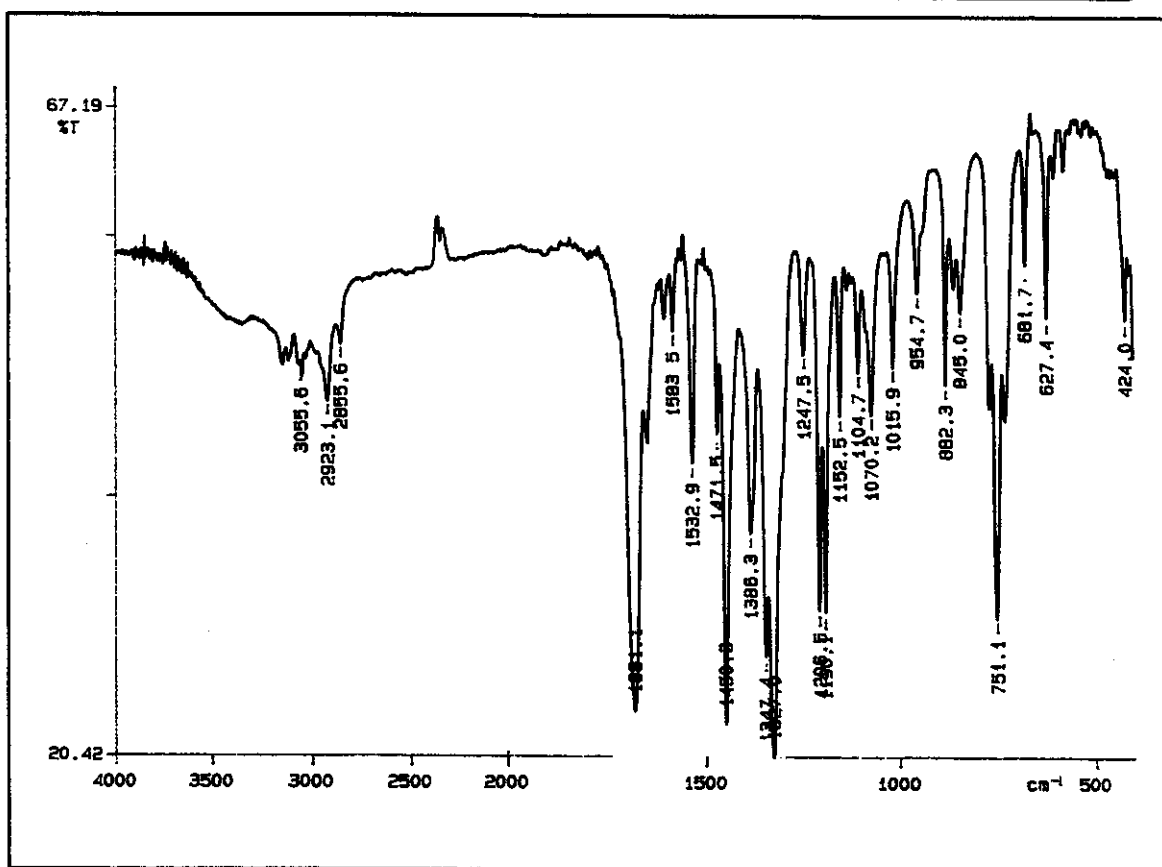
E - 112: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **37**, em CCl_4 .



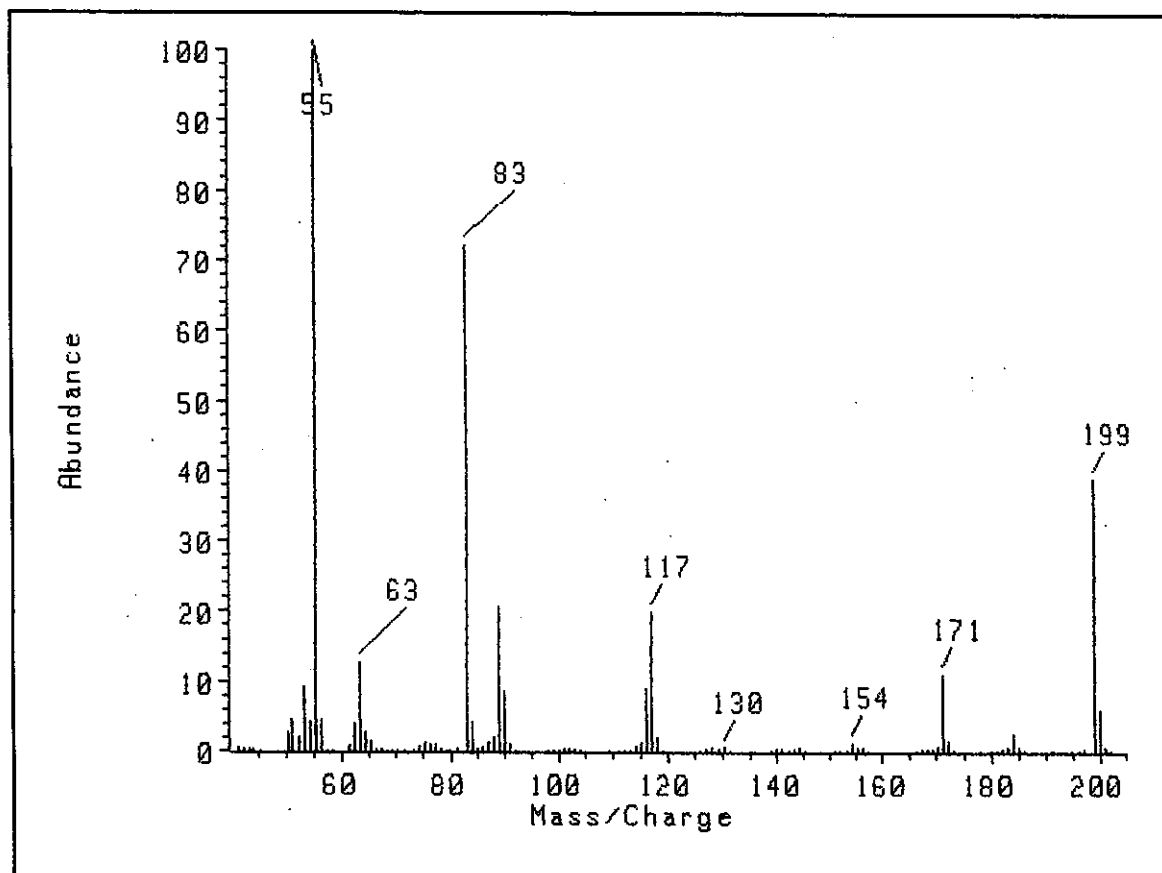
E - 113: Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **37**, em CCl_4 .



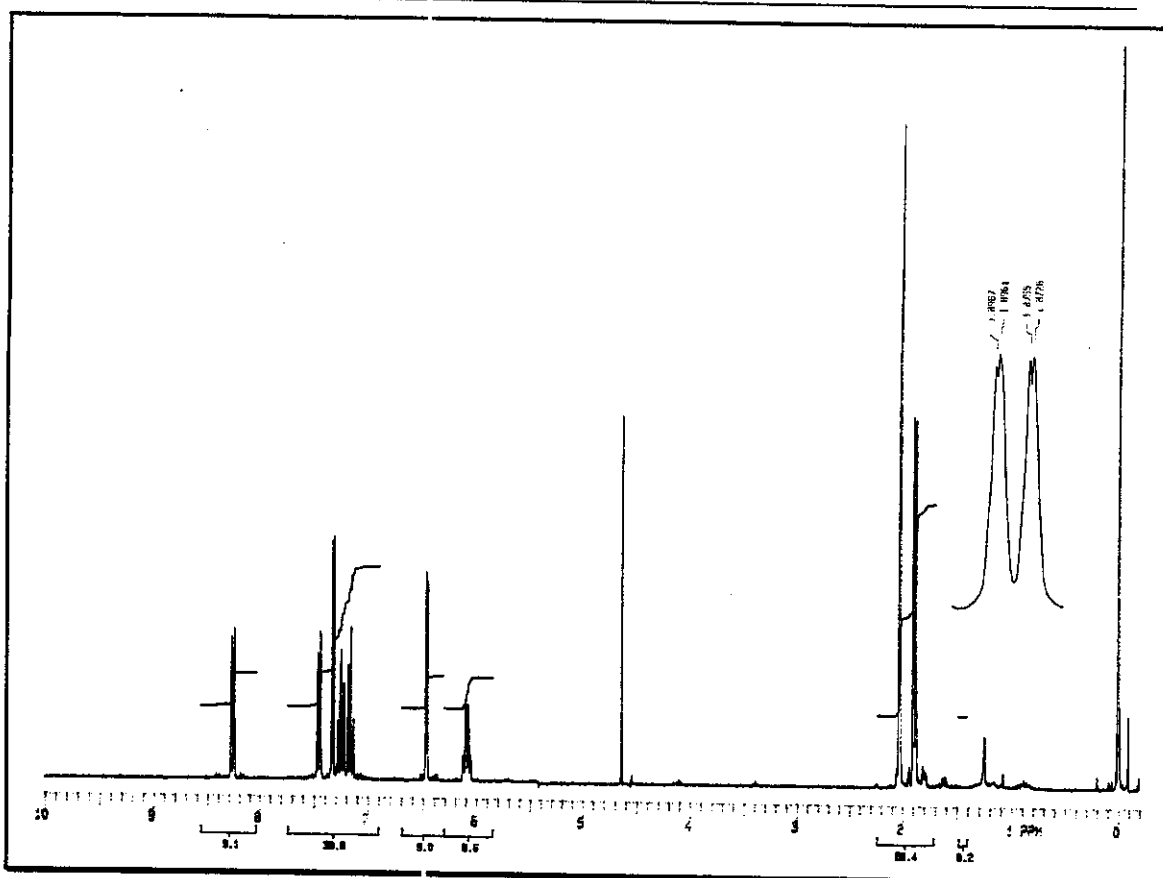
E - 114: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **37**, em CCl_4 .



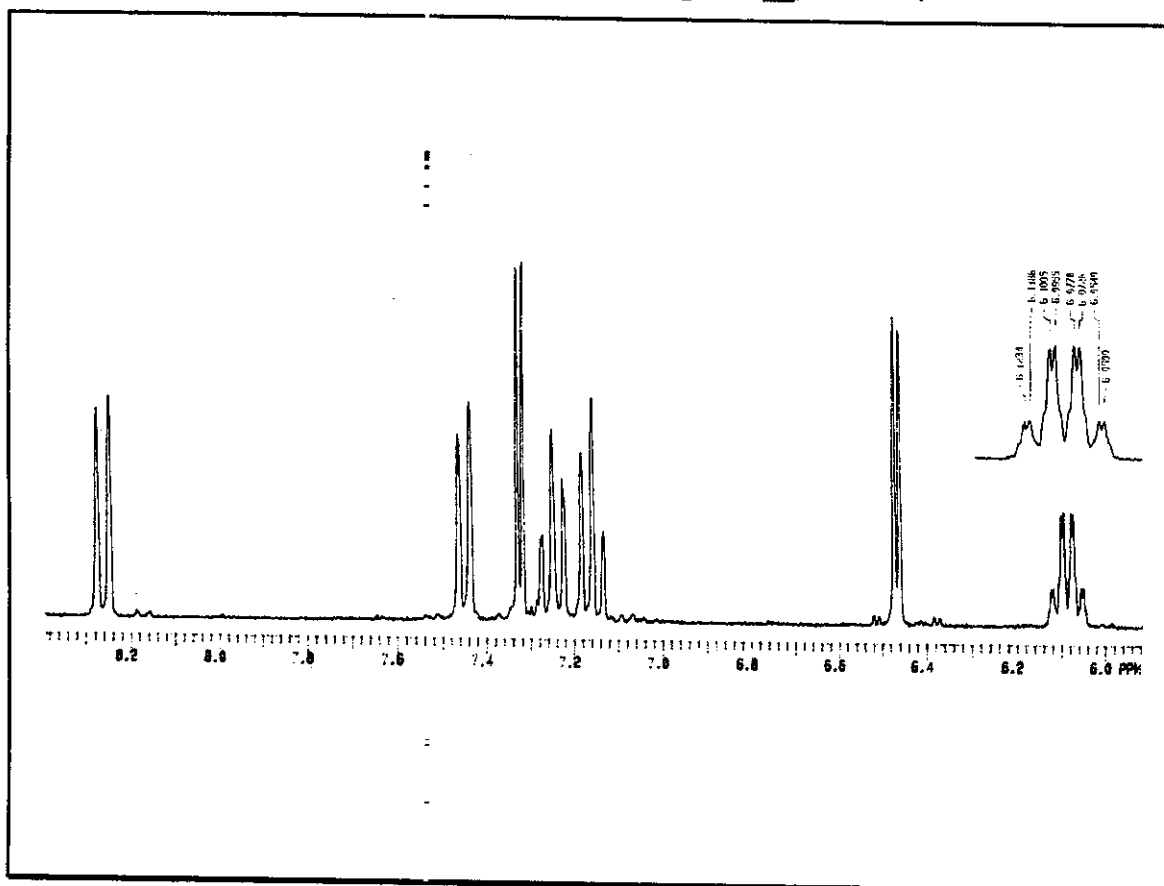
E - 115: Espectro de IV do composto 39 (filme).



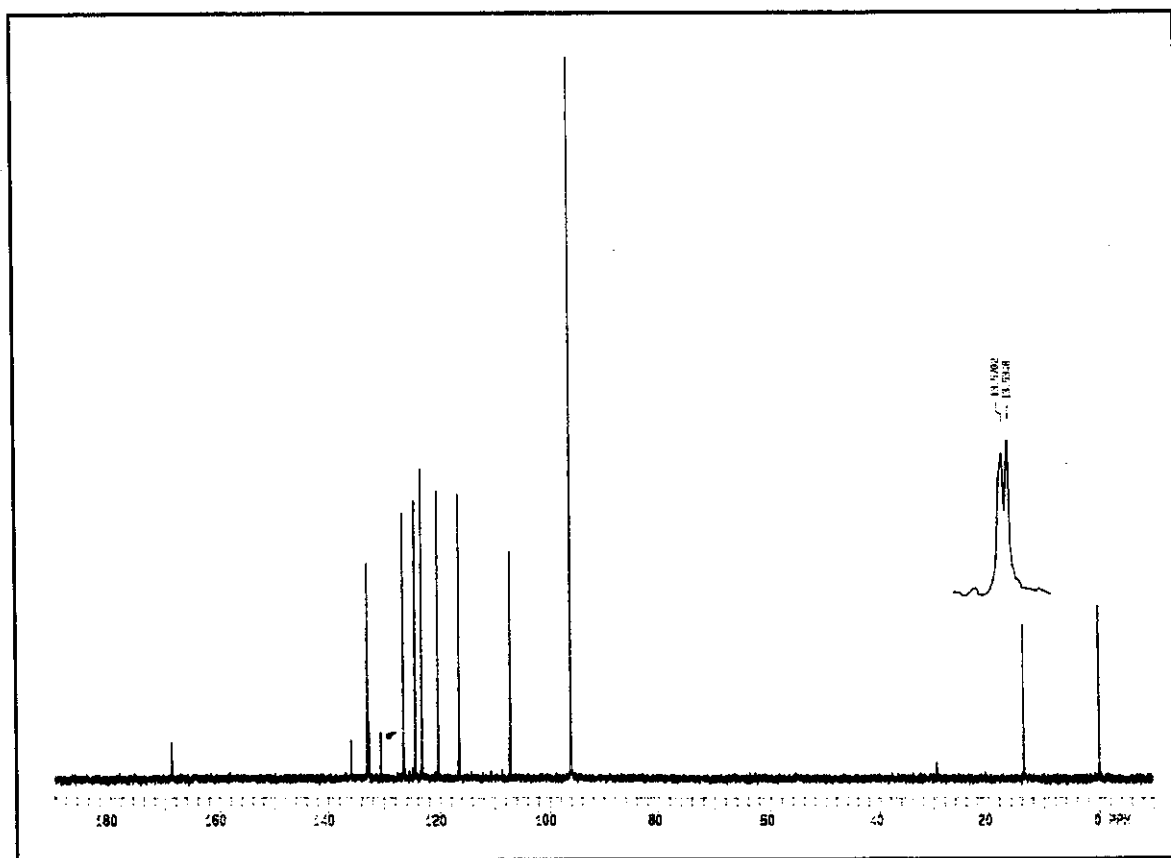
E - 116: Espectro de massas do composto 39.



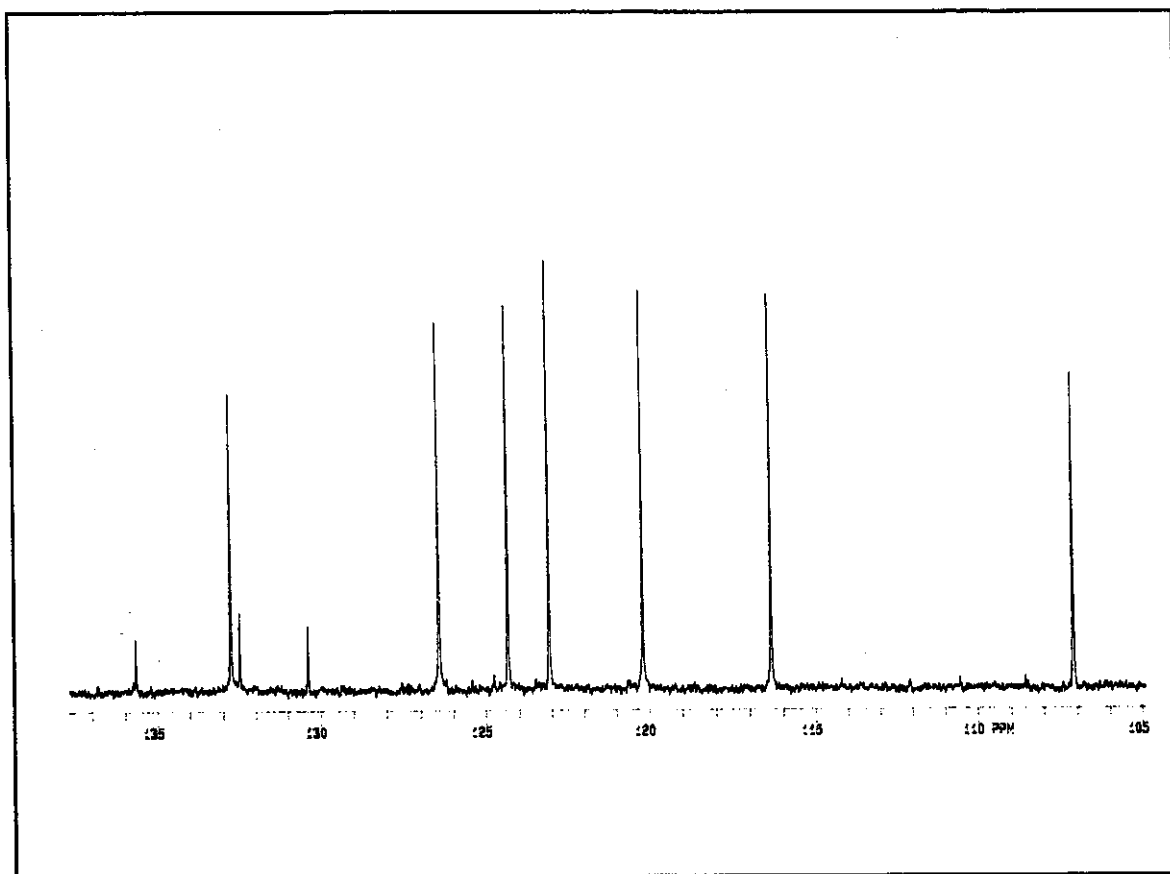
E - 117: Espectro de RMN-¹H (300 MHz) do composto 39, em CCl₄.



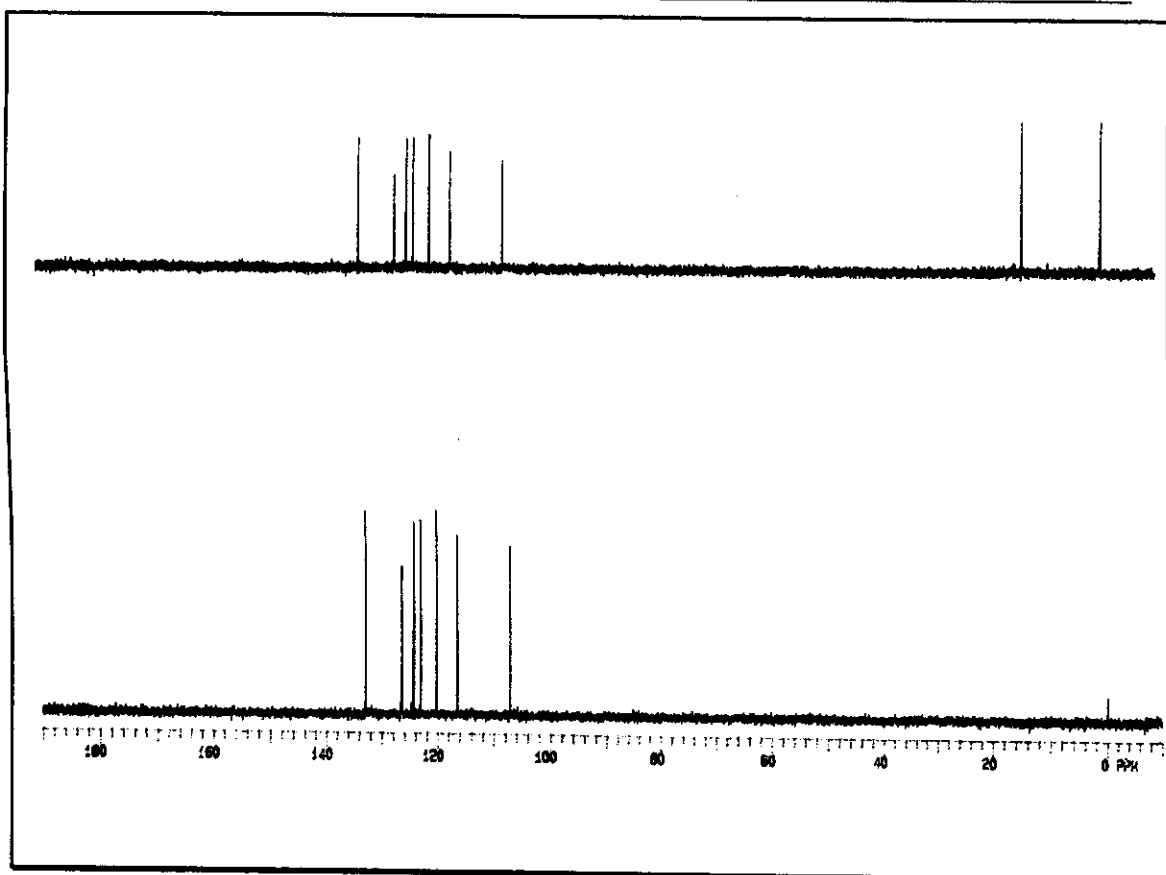
E - 117a: Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) do composto 39, em CCl₄.



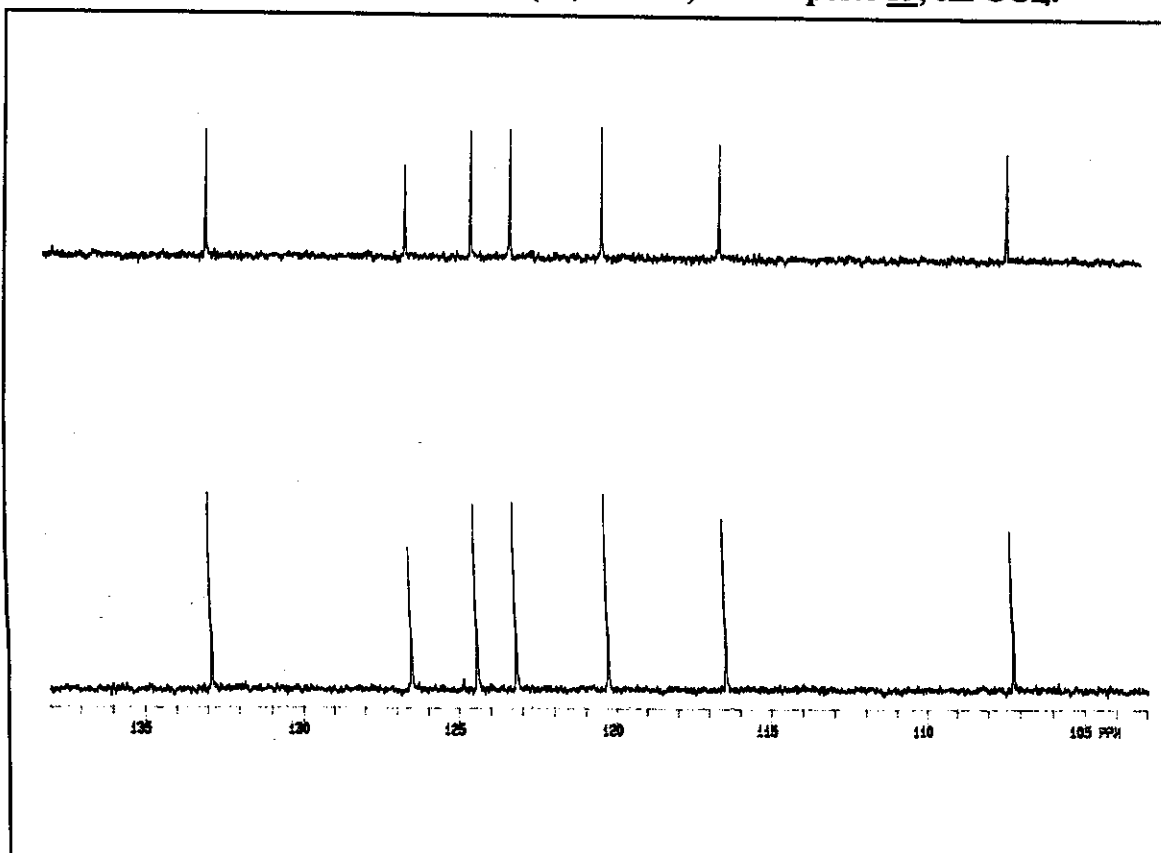
E - 118: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **39**, em CCl_4 .



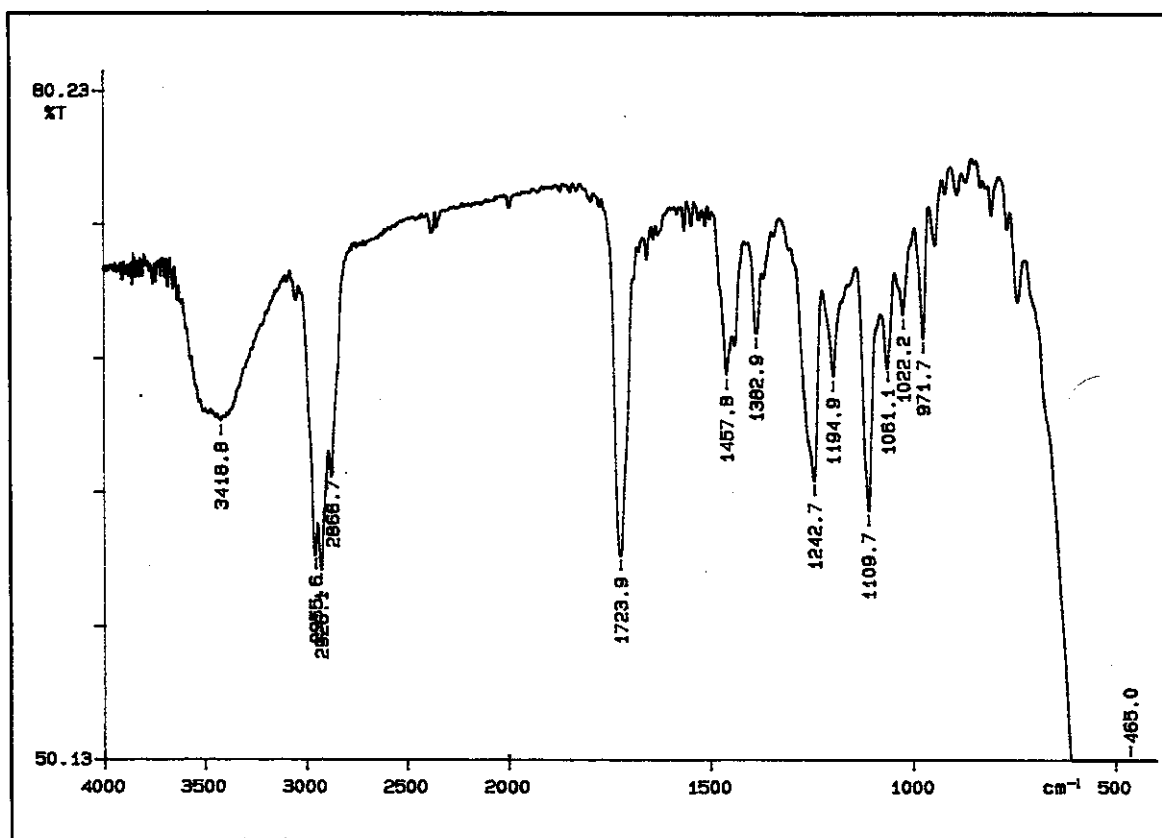
E - 118a: Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **39**, em CCl_4 .



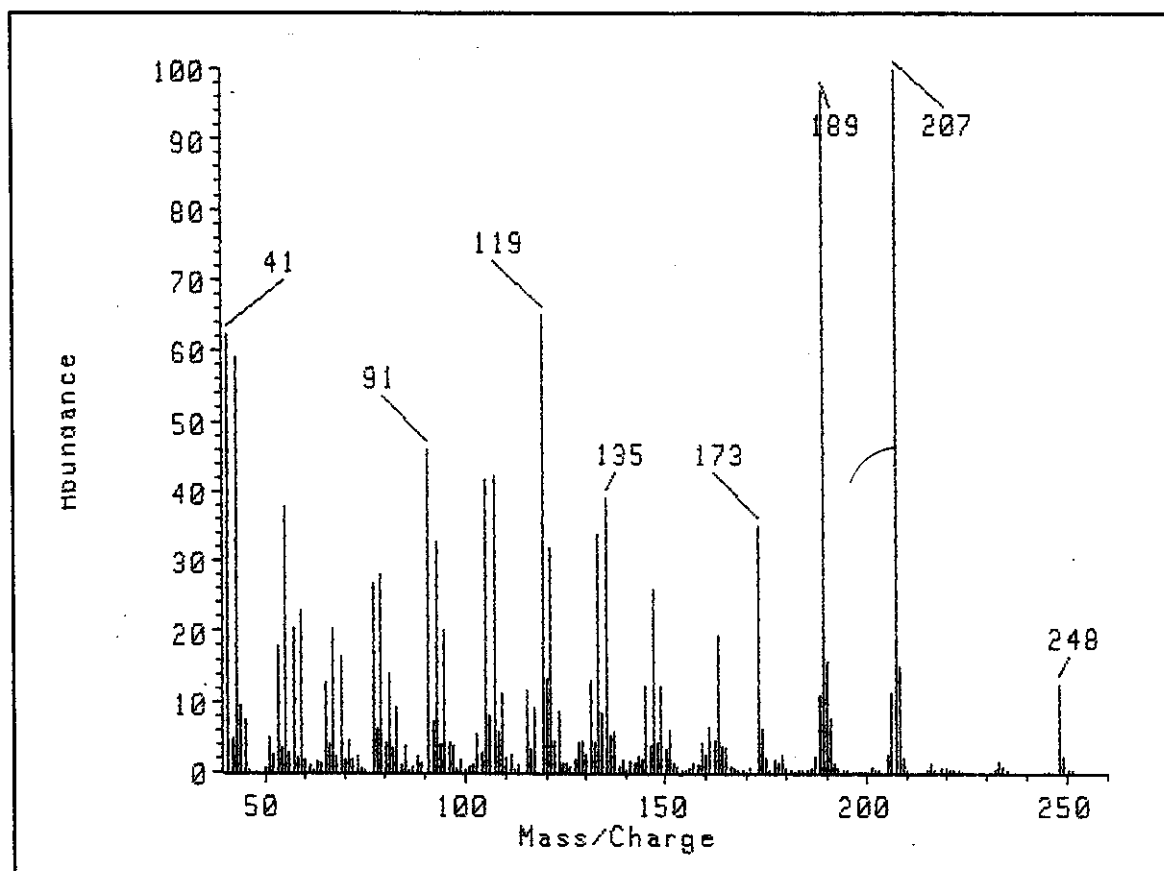
E - 119: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto 39, em CCl_4 .



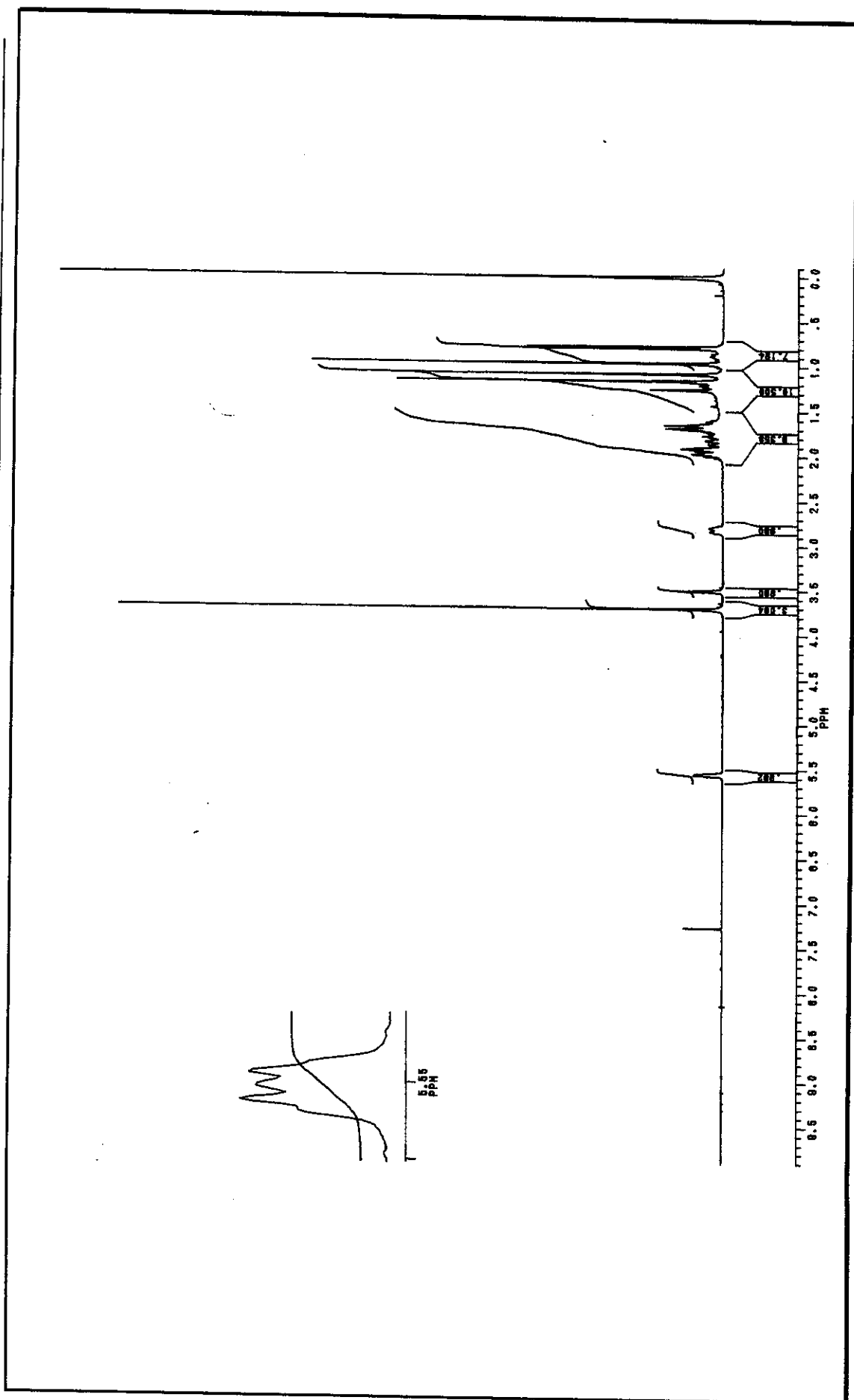
E - 119a: Expansão do espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto 39, em CCl_4 .



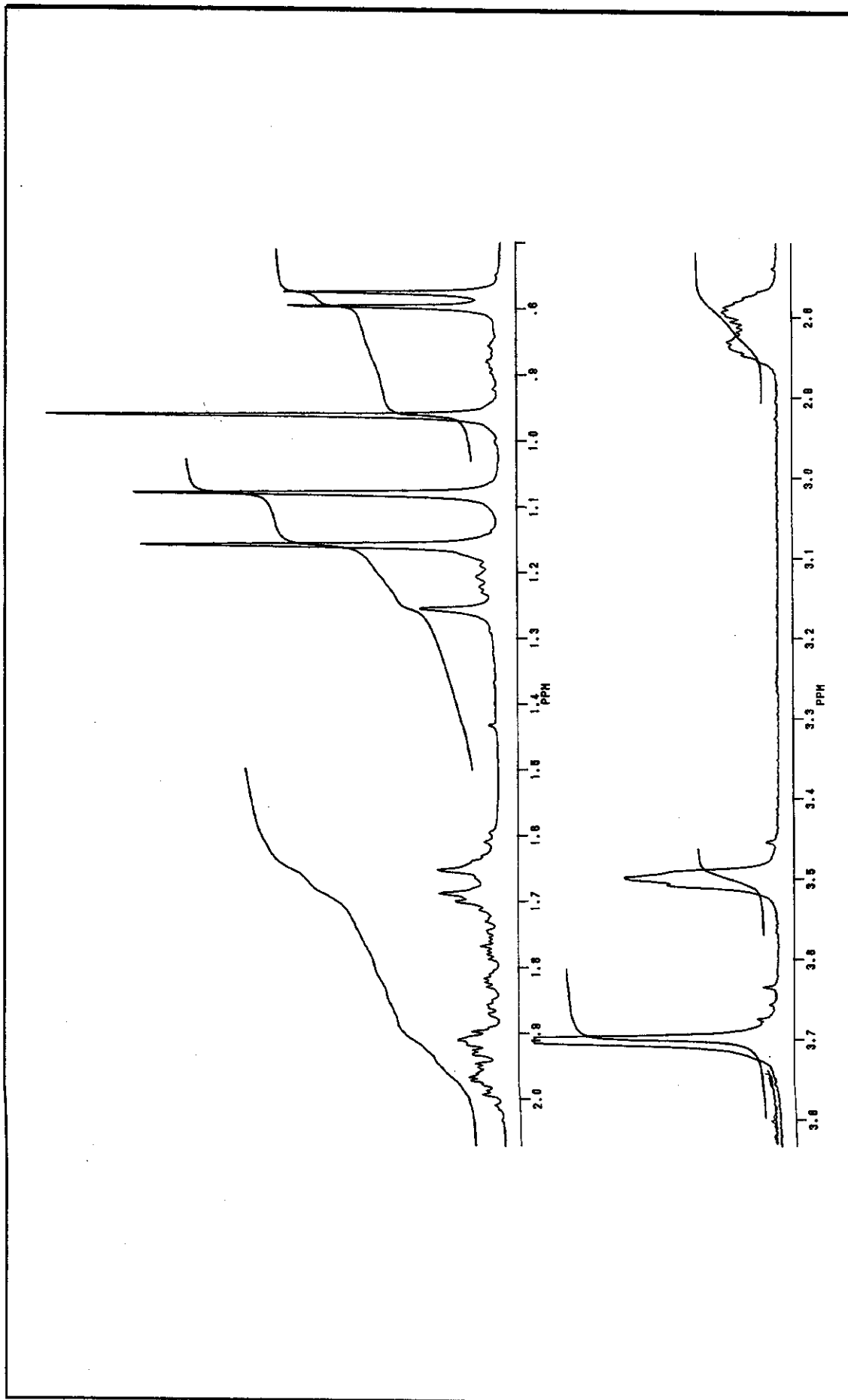
E - 120: Espectro de IV do composto (±)-6(filme).



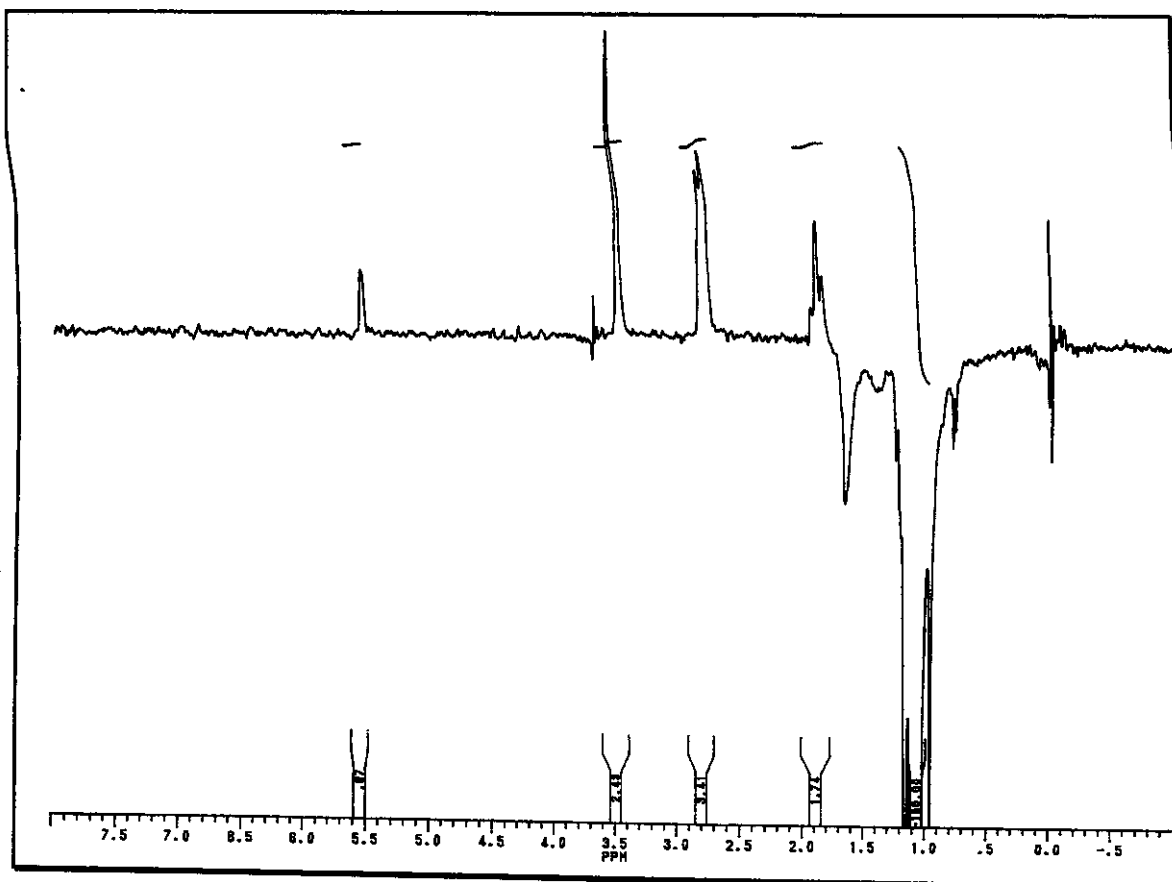
E - 121: Espectro de massas do composto (±)-6.



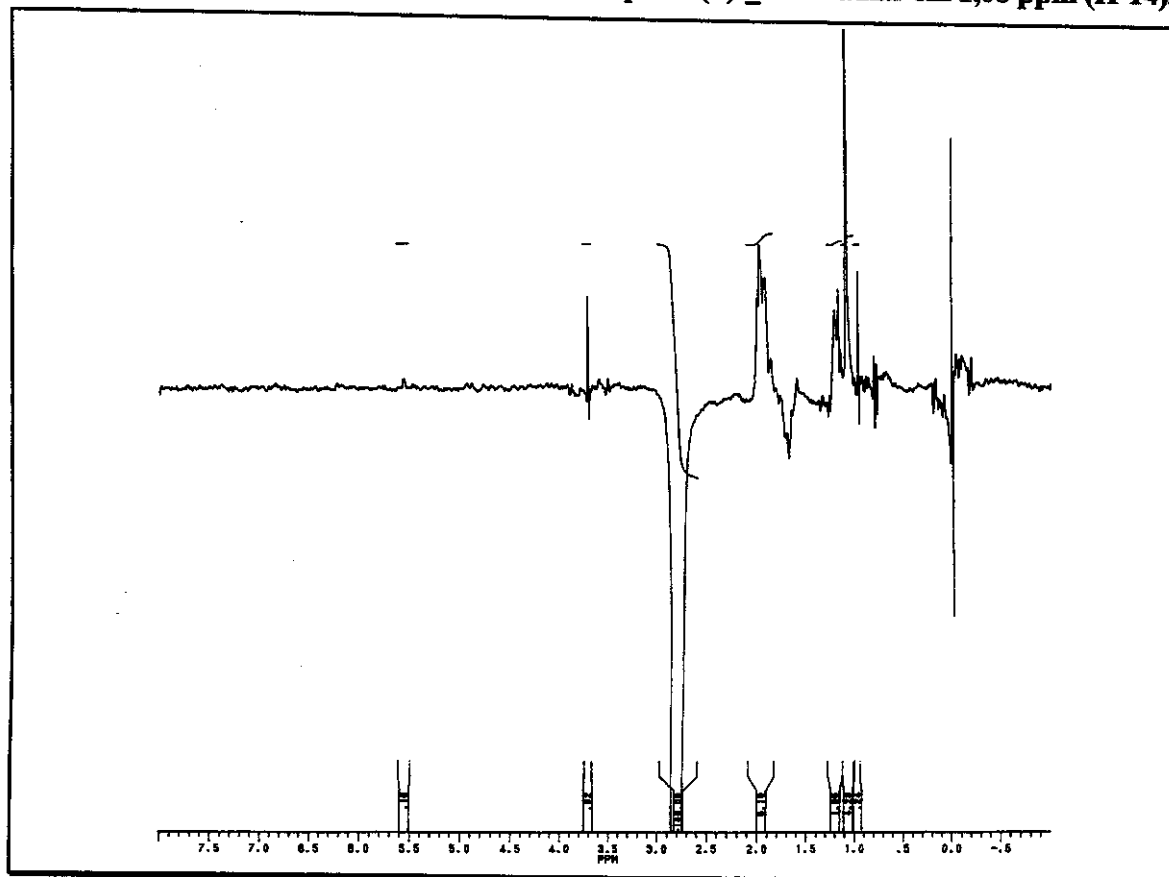
E - 122: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-6, em CDCl_3 .



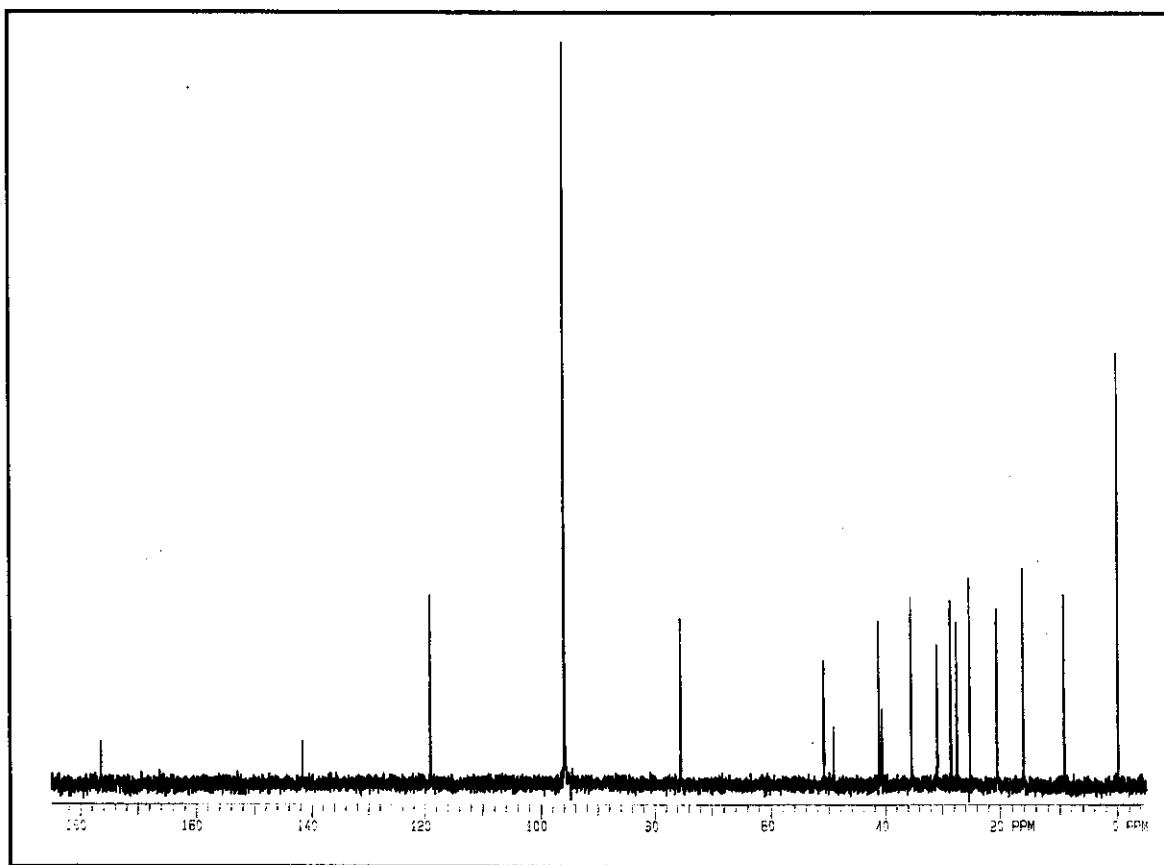
E - 122a: Expansão do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz) do composto (±)-6, em CDCl_3 .



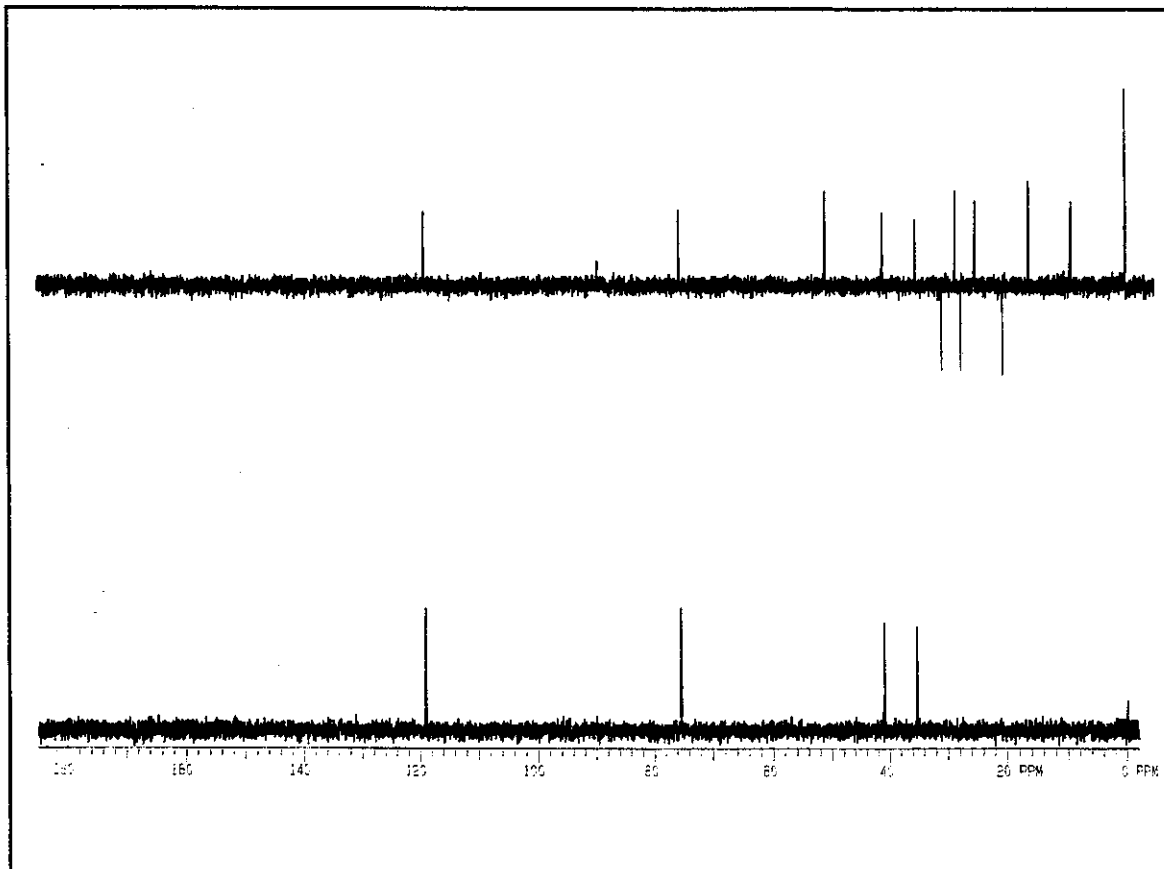
E - 123a: Espectro de diferença de NOE do composto (±)-6 ao irradiar em 1,08 ppm (H-14).



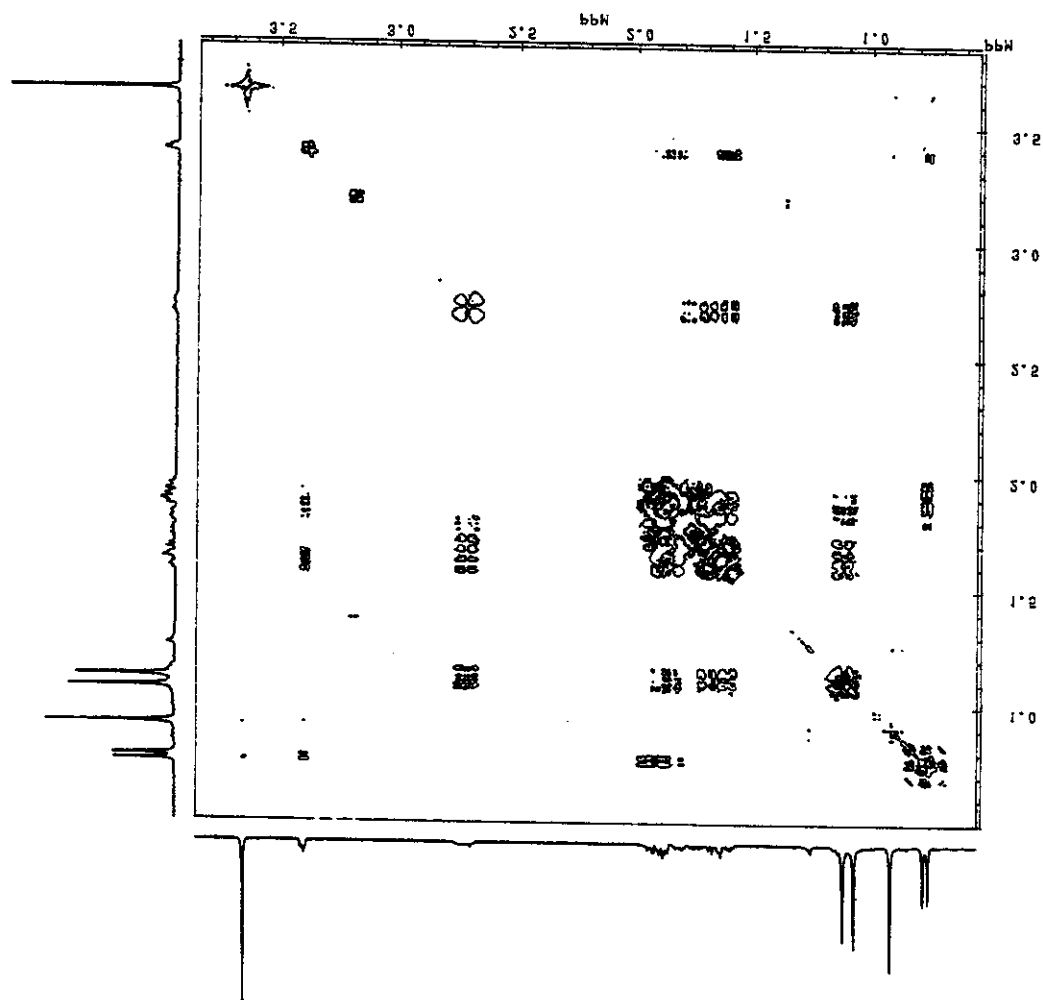
E - 123b: Espectro de diferença de NOE do composto (±)-6 ao irradiar em 2,82 ppm (H-8a).



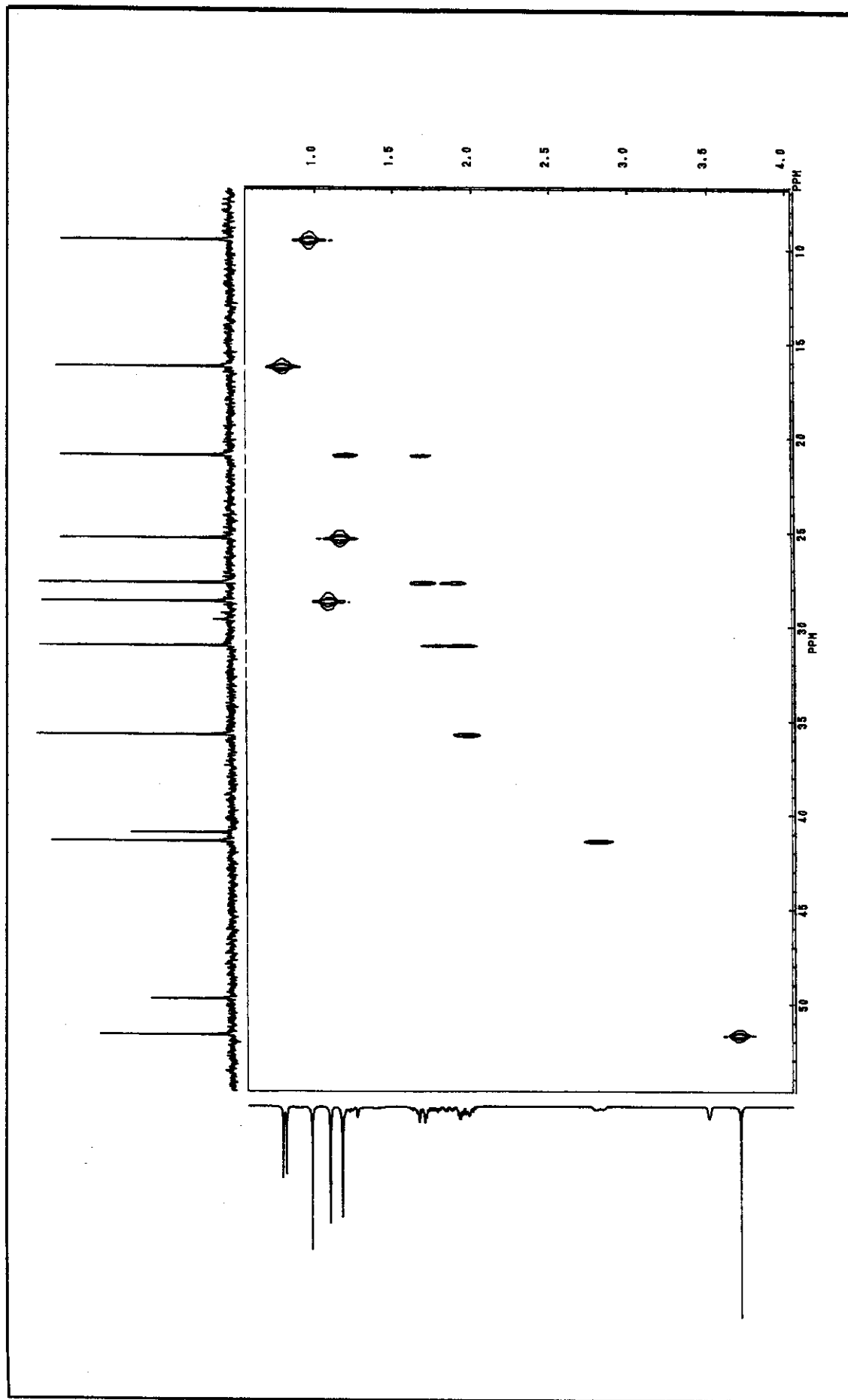
E - 124: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (±)-6, em CCl_4 .



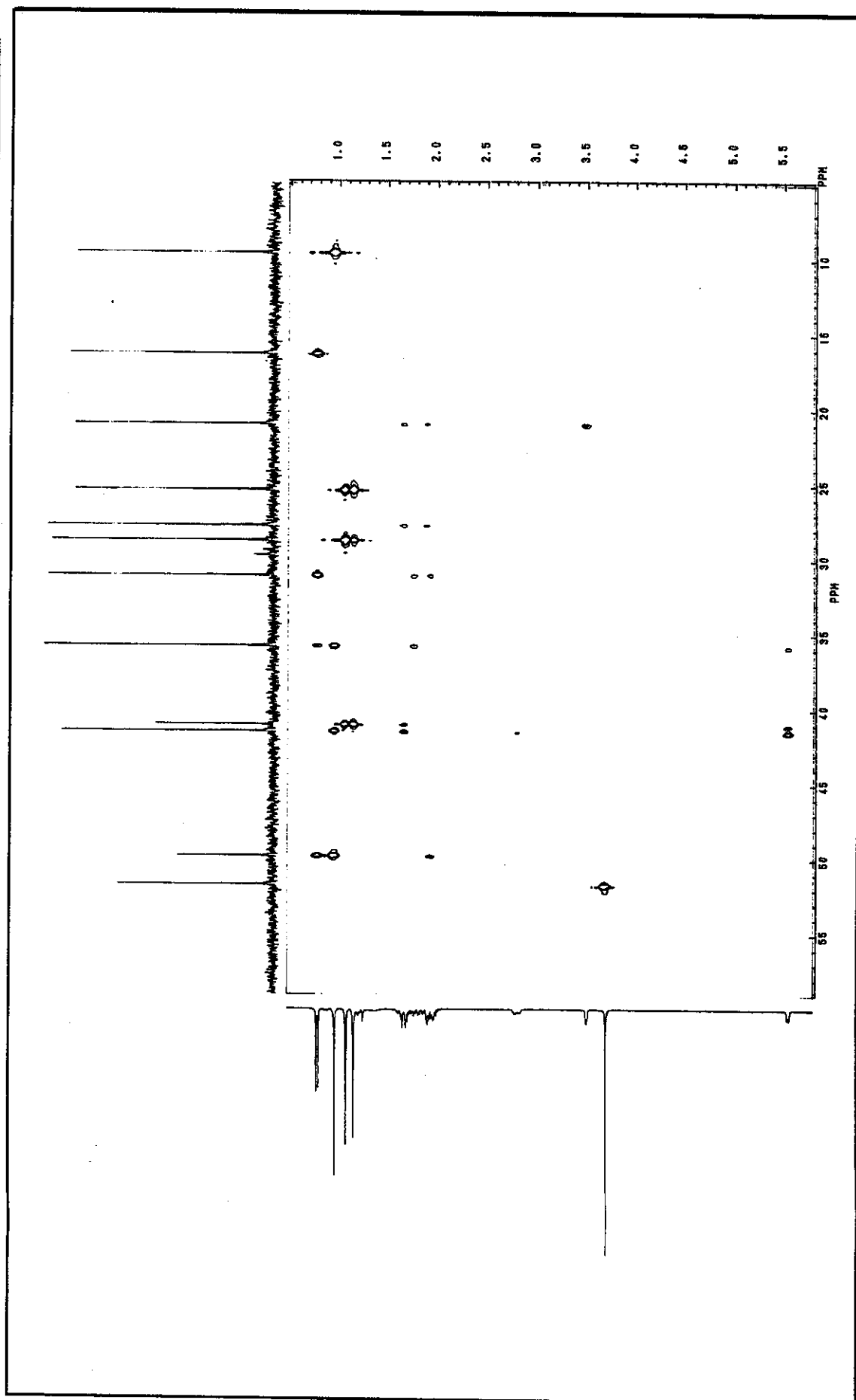
E - 125: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto (±)-6, em CCl_4 .



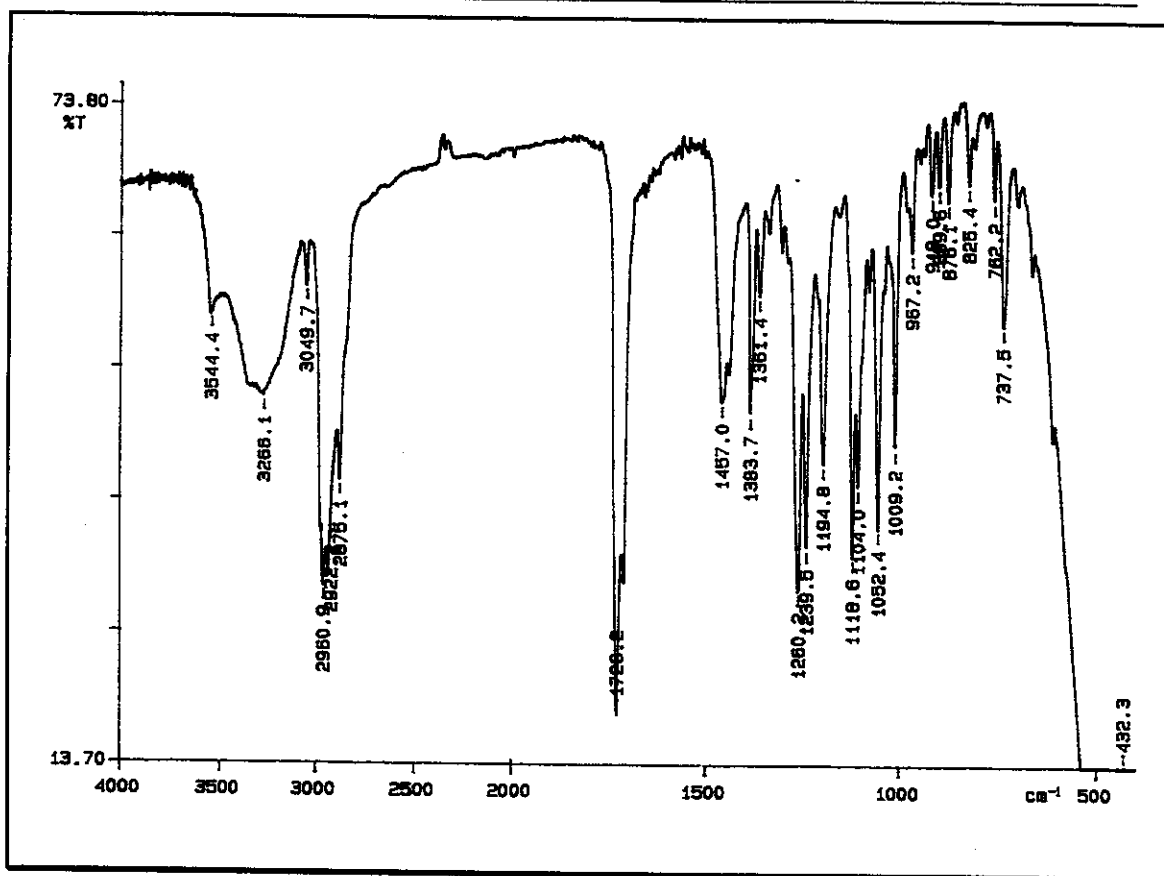
E - 126: Expansão do espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto $(\pm)$ -6, em CDCl_3 .



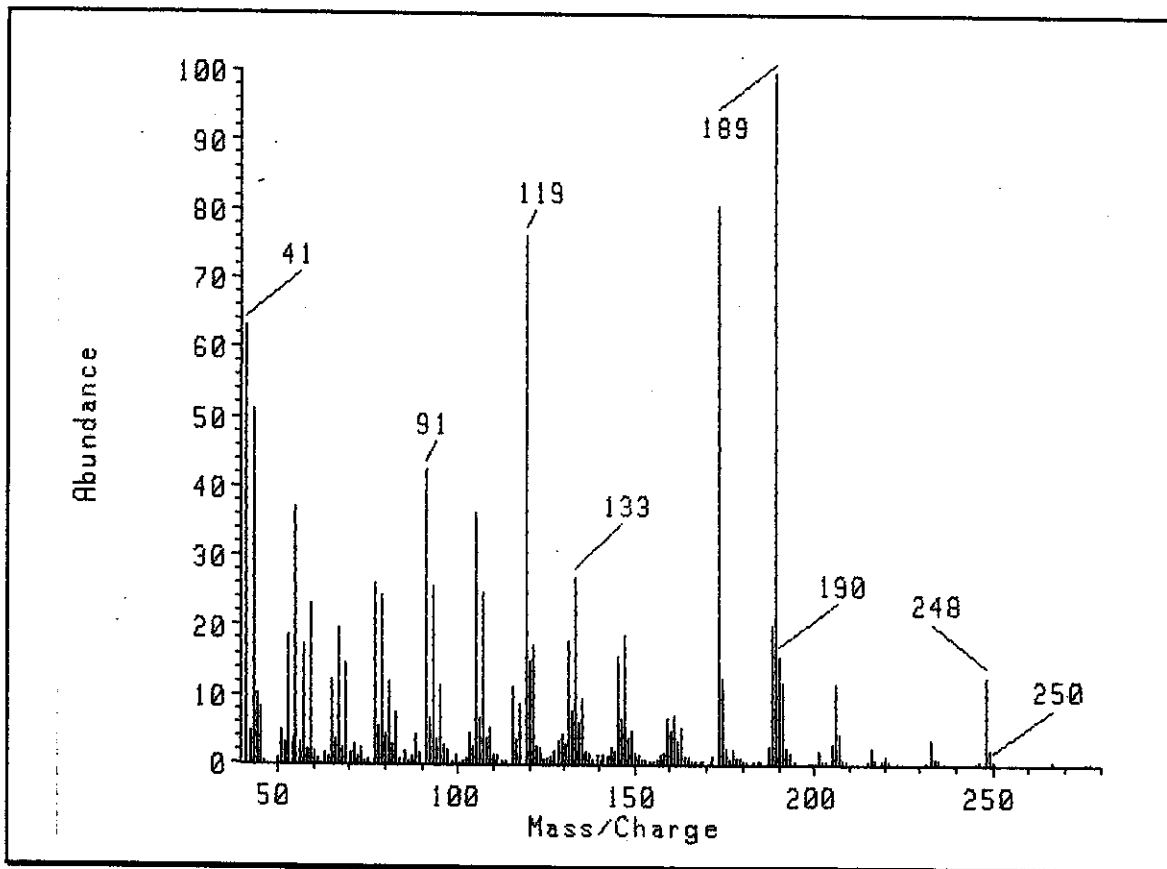
E - 127: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto ($\pm$)-6, em CDCl_3 .



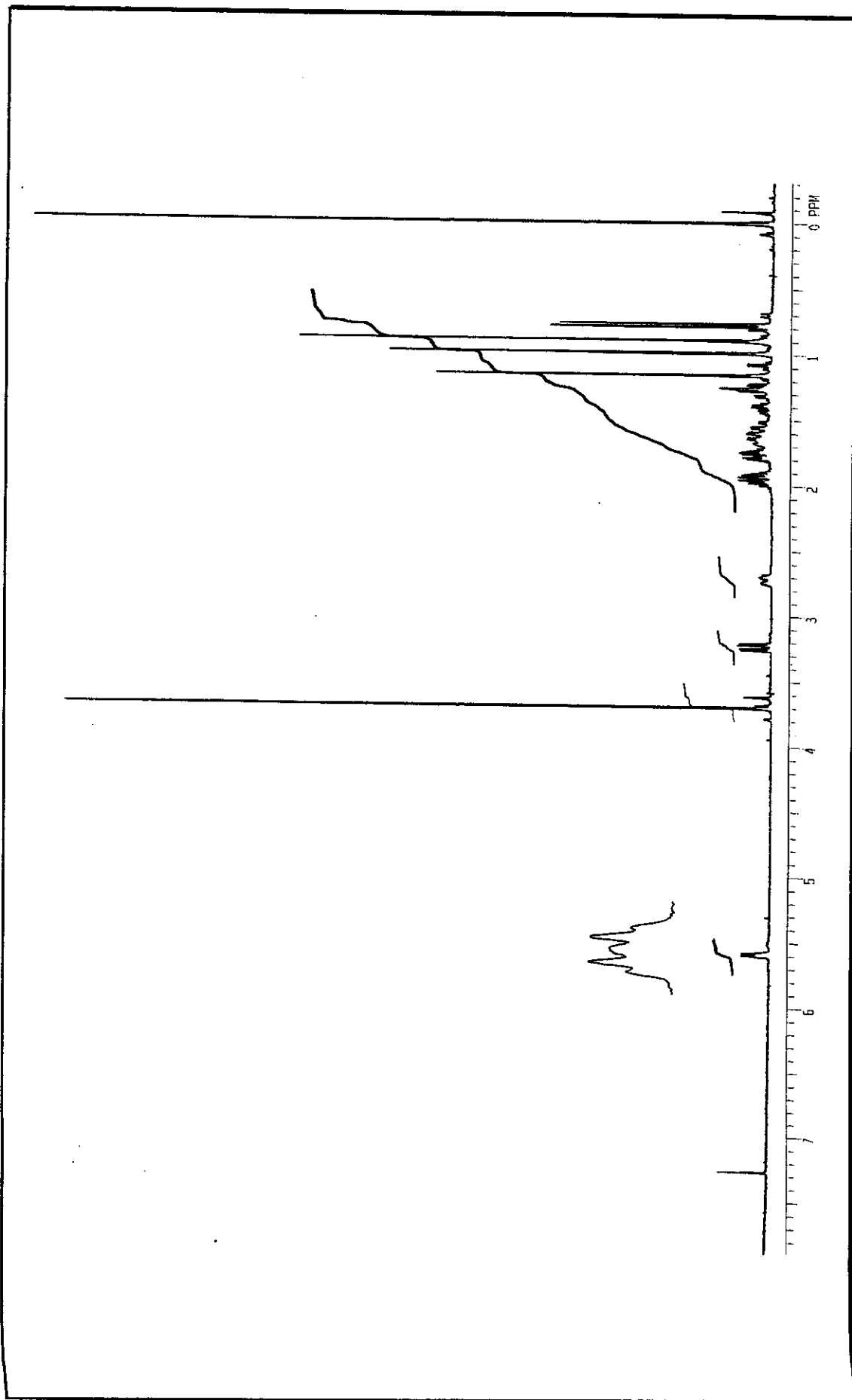
E - 128: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (COLOC) do composto ($\pm$)-**6**, em CDCl_3 .



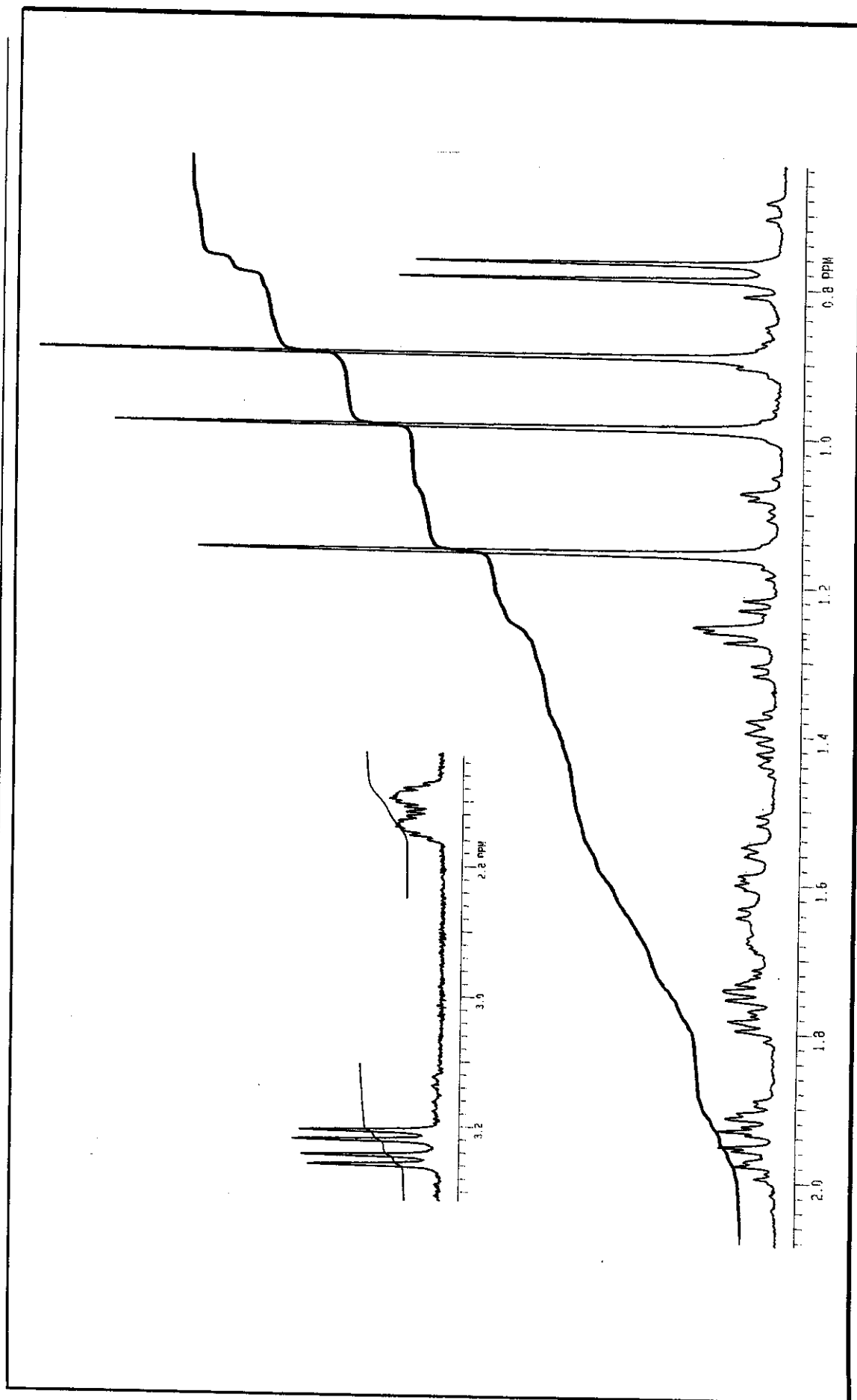
E - 129: Espectro de IV do composto (±)-40 (filme).



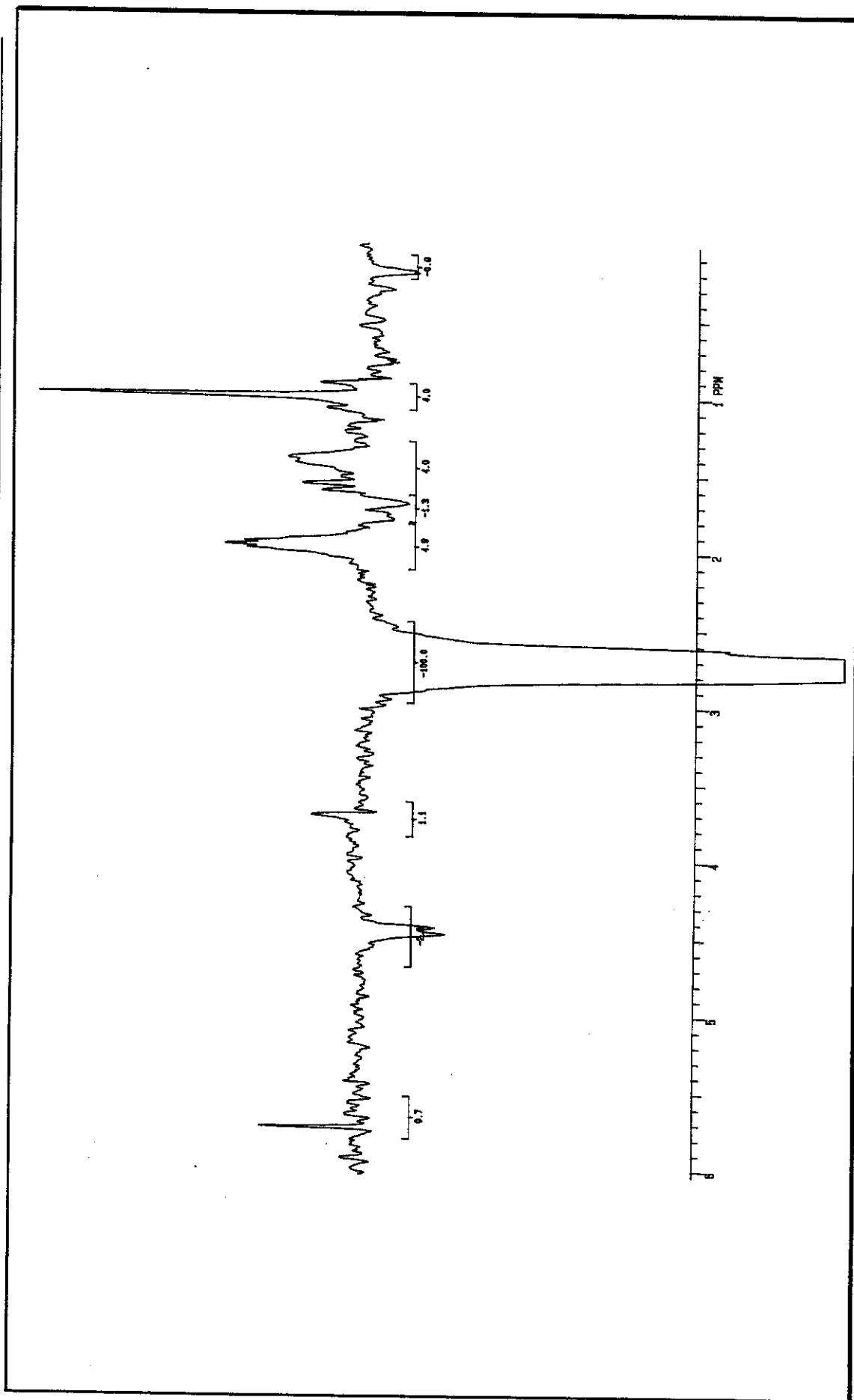
E - 130: Espectro de massas do composto (±)-40.



E - 131: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-40, em CDCl_3 .

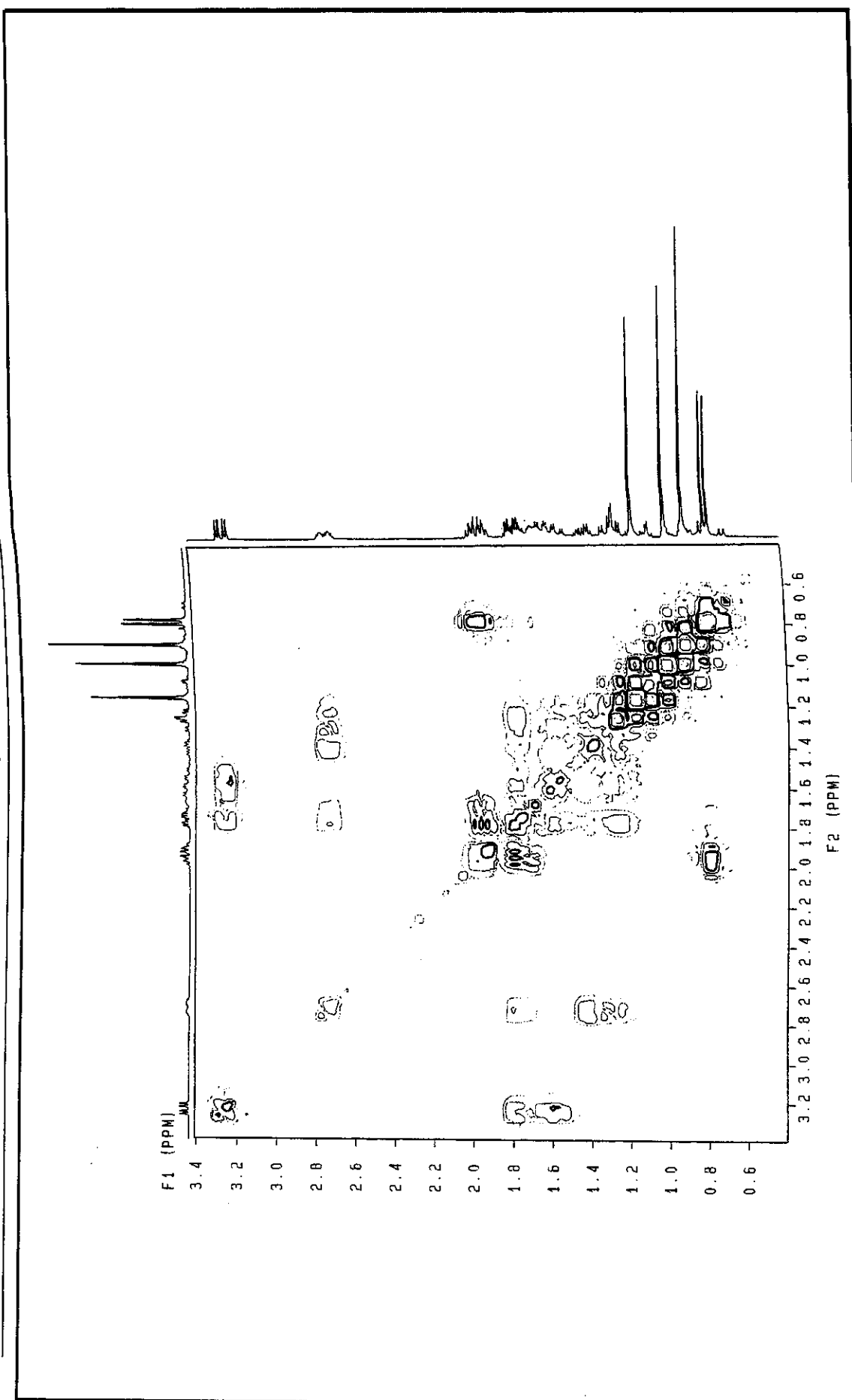


E - 131a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-40, em CDCl_3 .

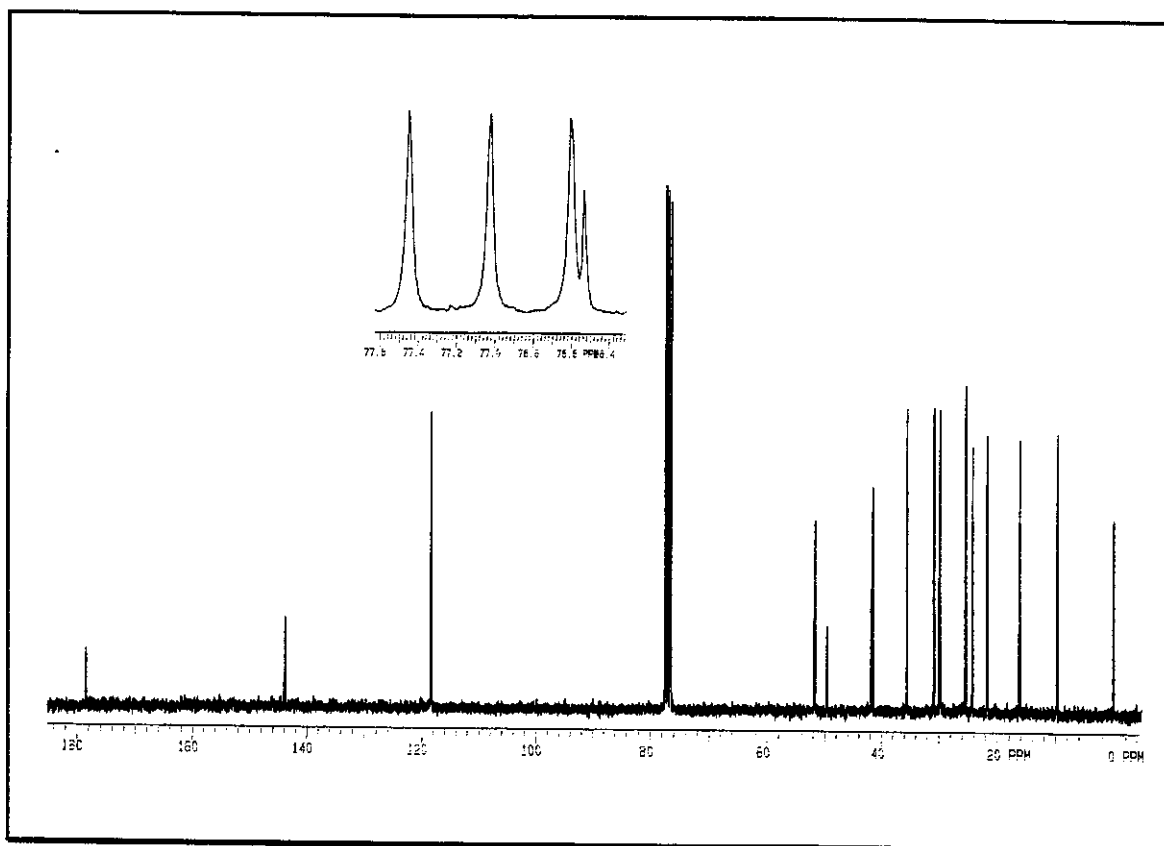


E - 132: Espectro de diferença de NOE do composto (±)40 ao irradiar em 2,72 ppm (H-8a).

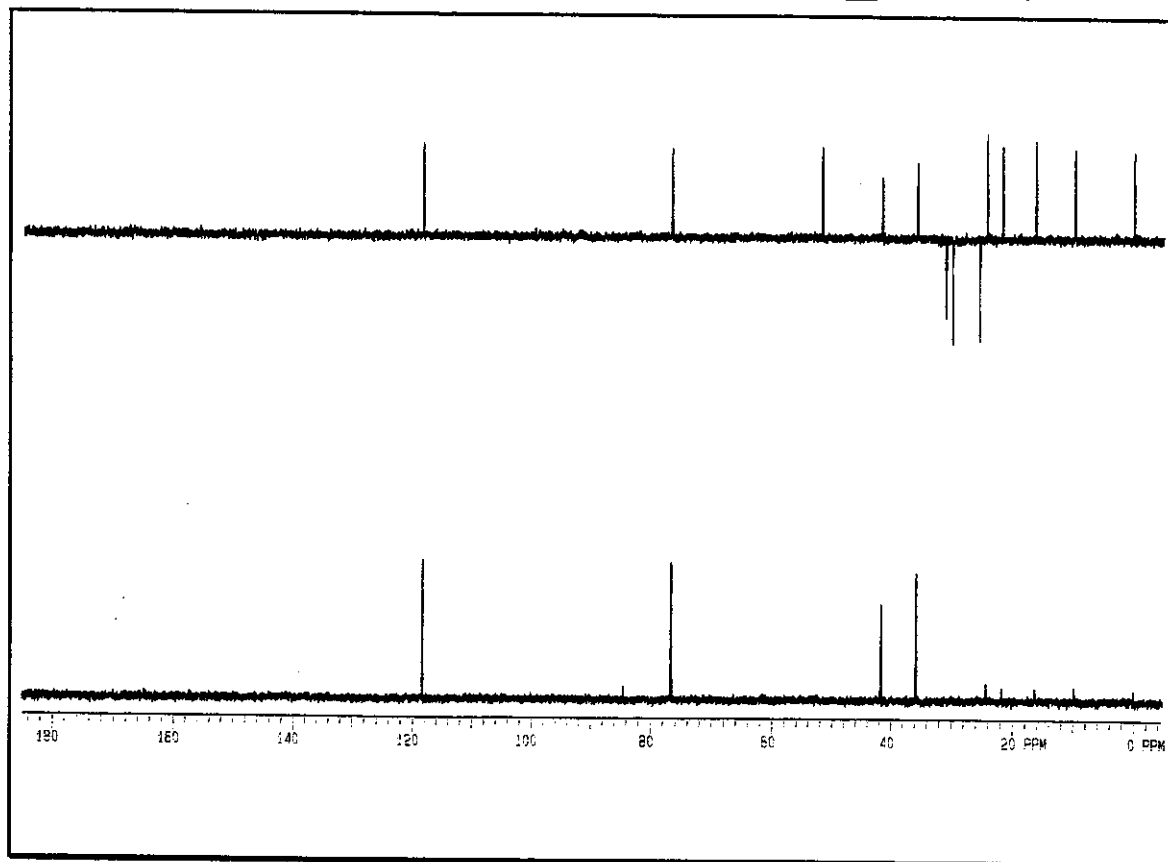
APÊNDICE – ESPECTROS



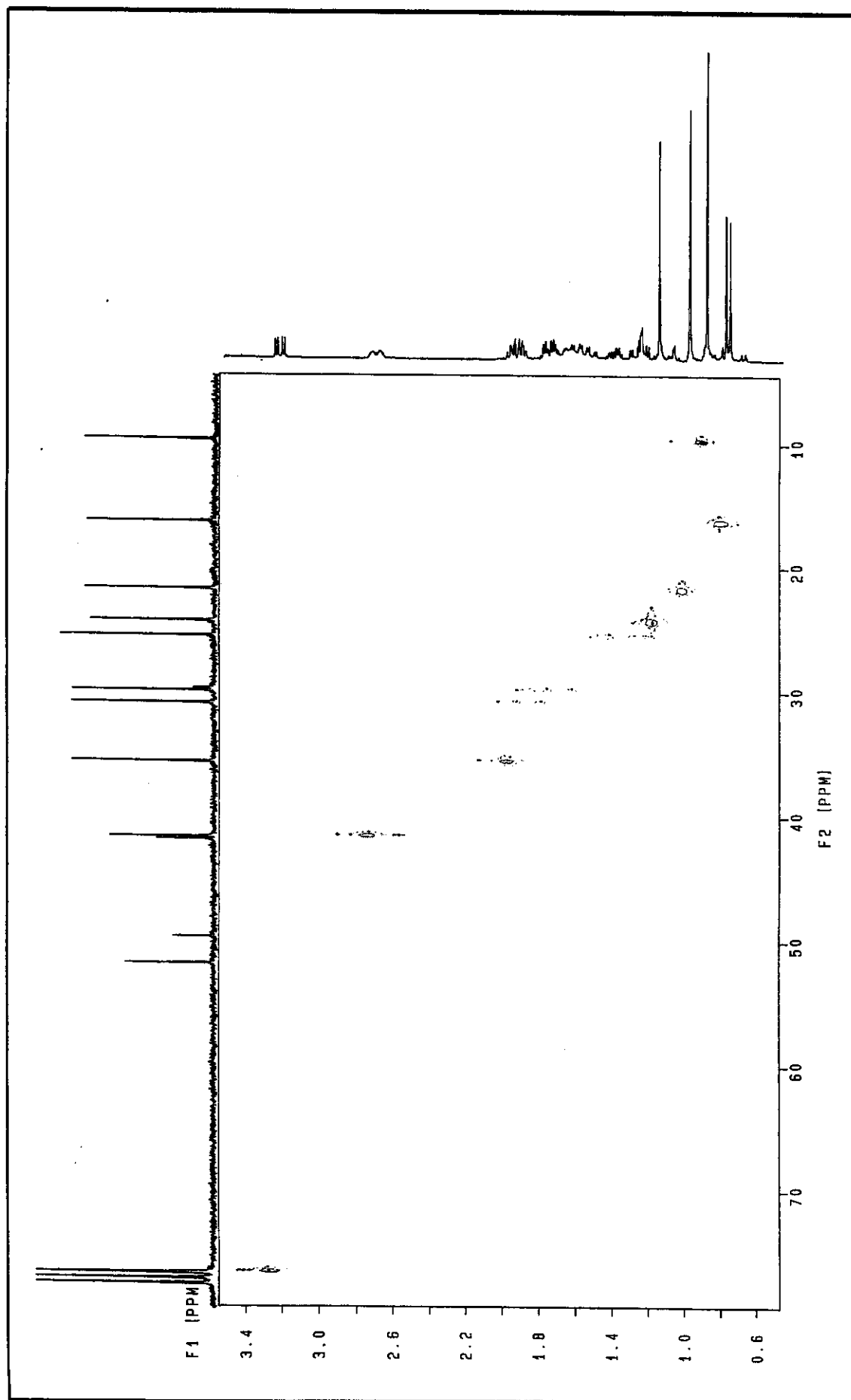
E - 133: Expansão do espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY; 300 MHz) do composto ($\pm$)-40, em CDCl_3 .



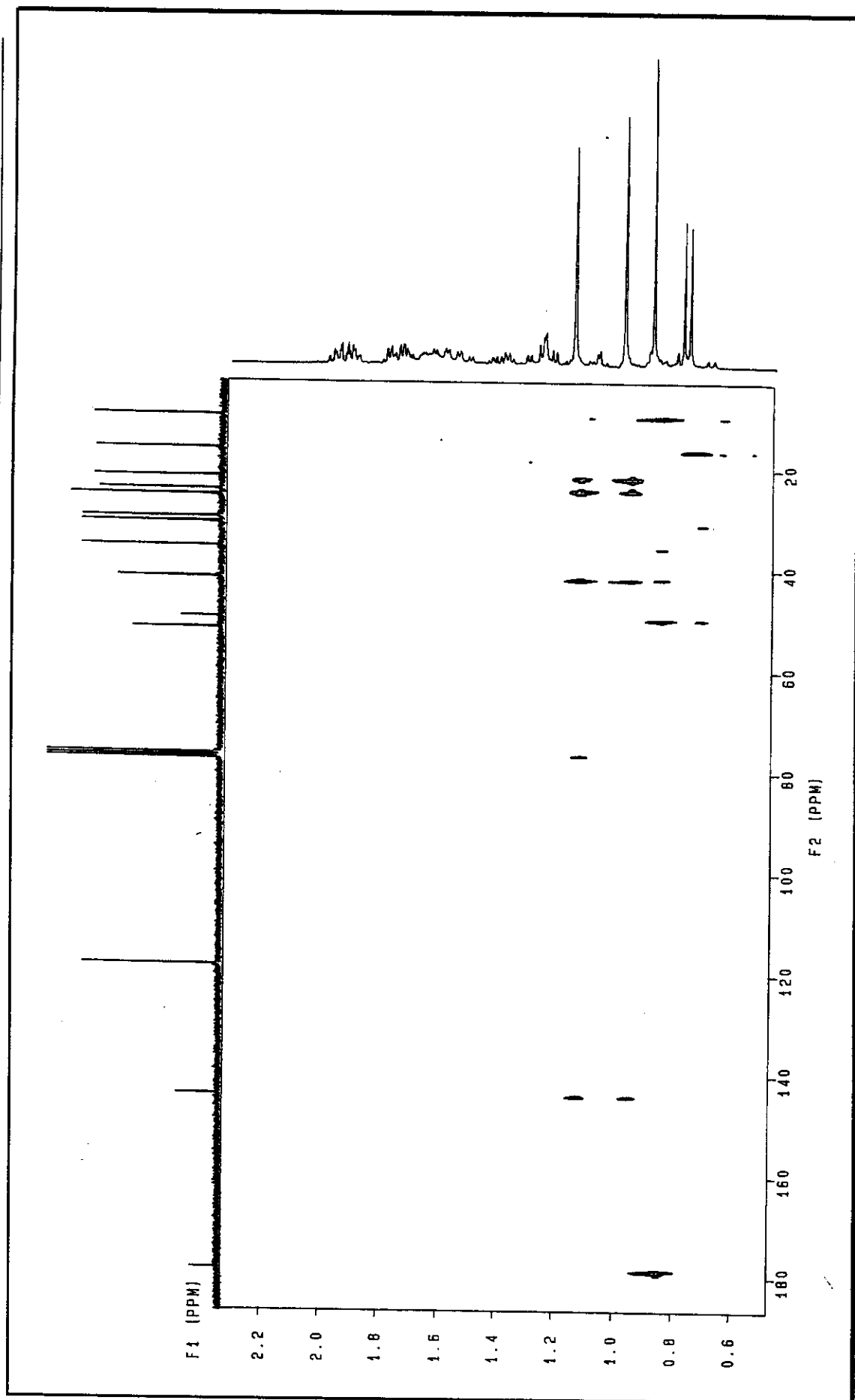
E - 134: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (±)-40, em CDCl_3 .



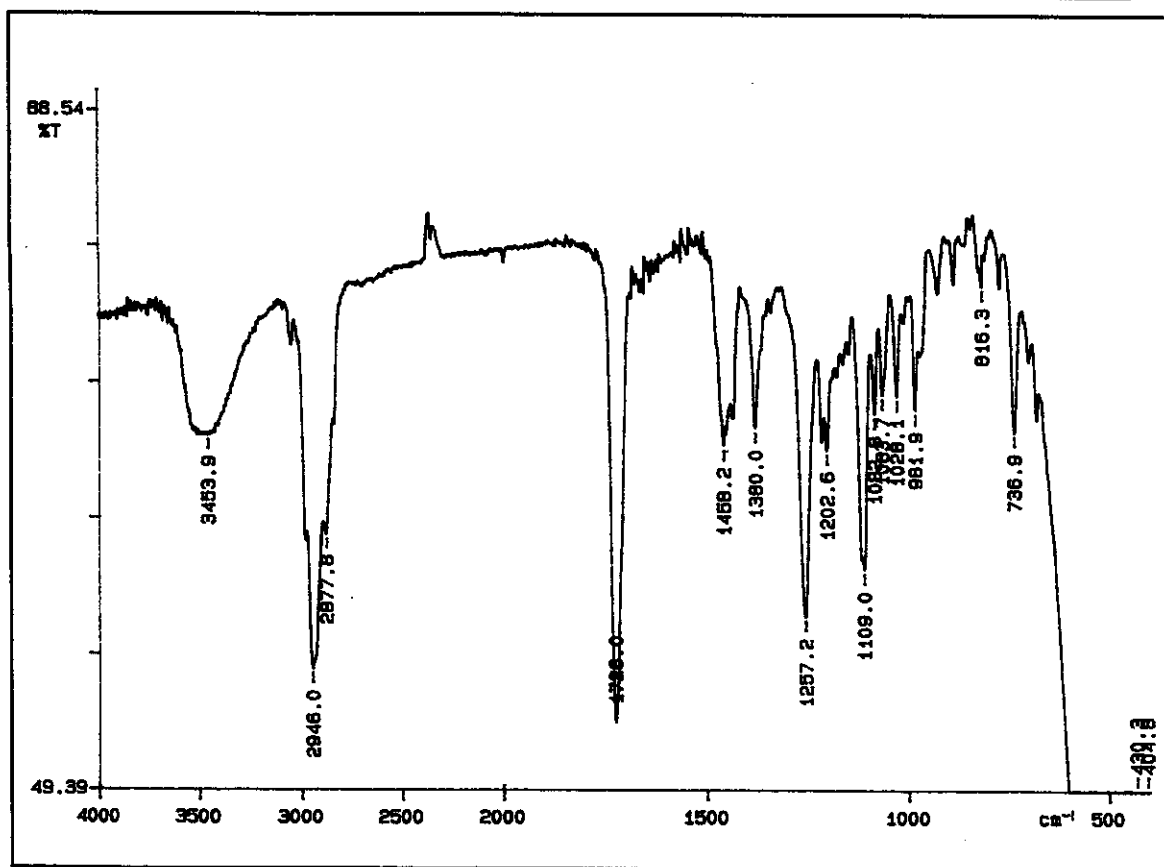
E - 135: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto (±)-40, em CDCl_3 .



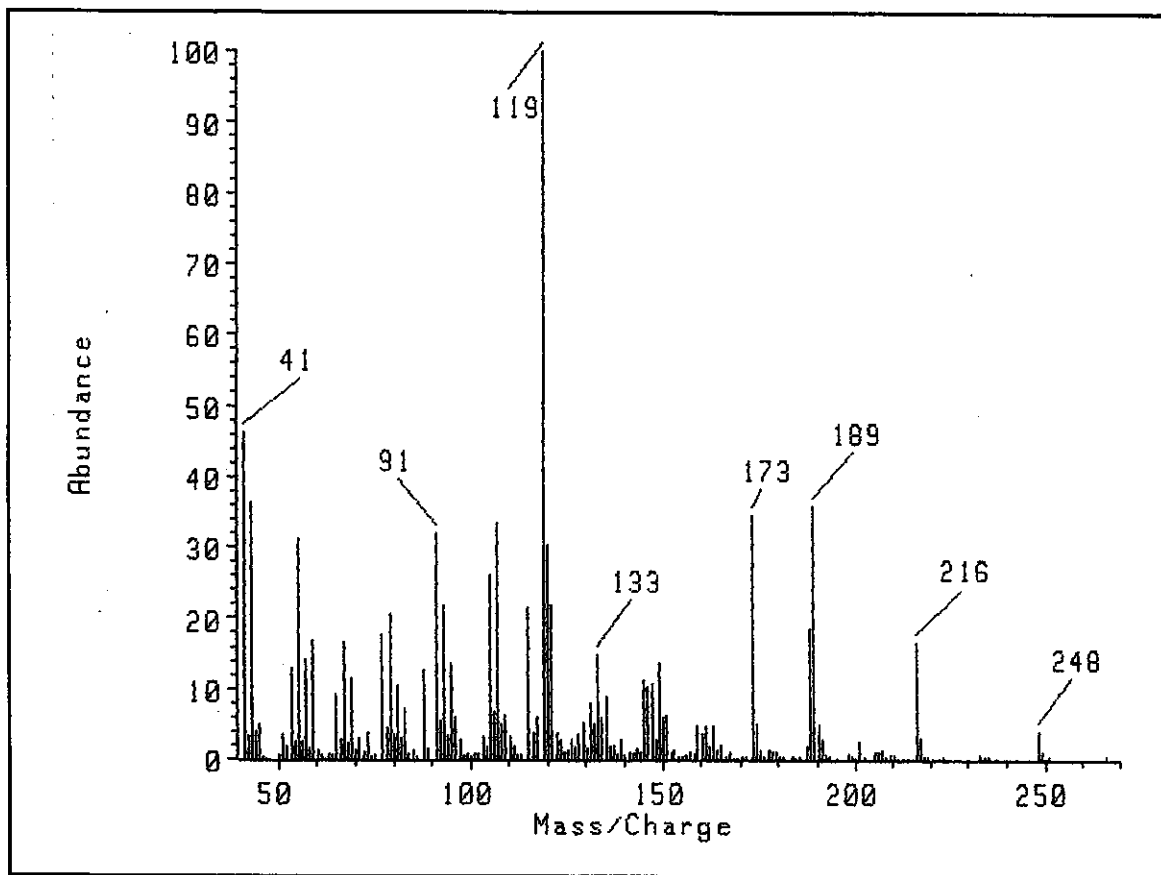
E - 136: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto ($\pm$)-40, em CDCl_3 .



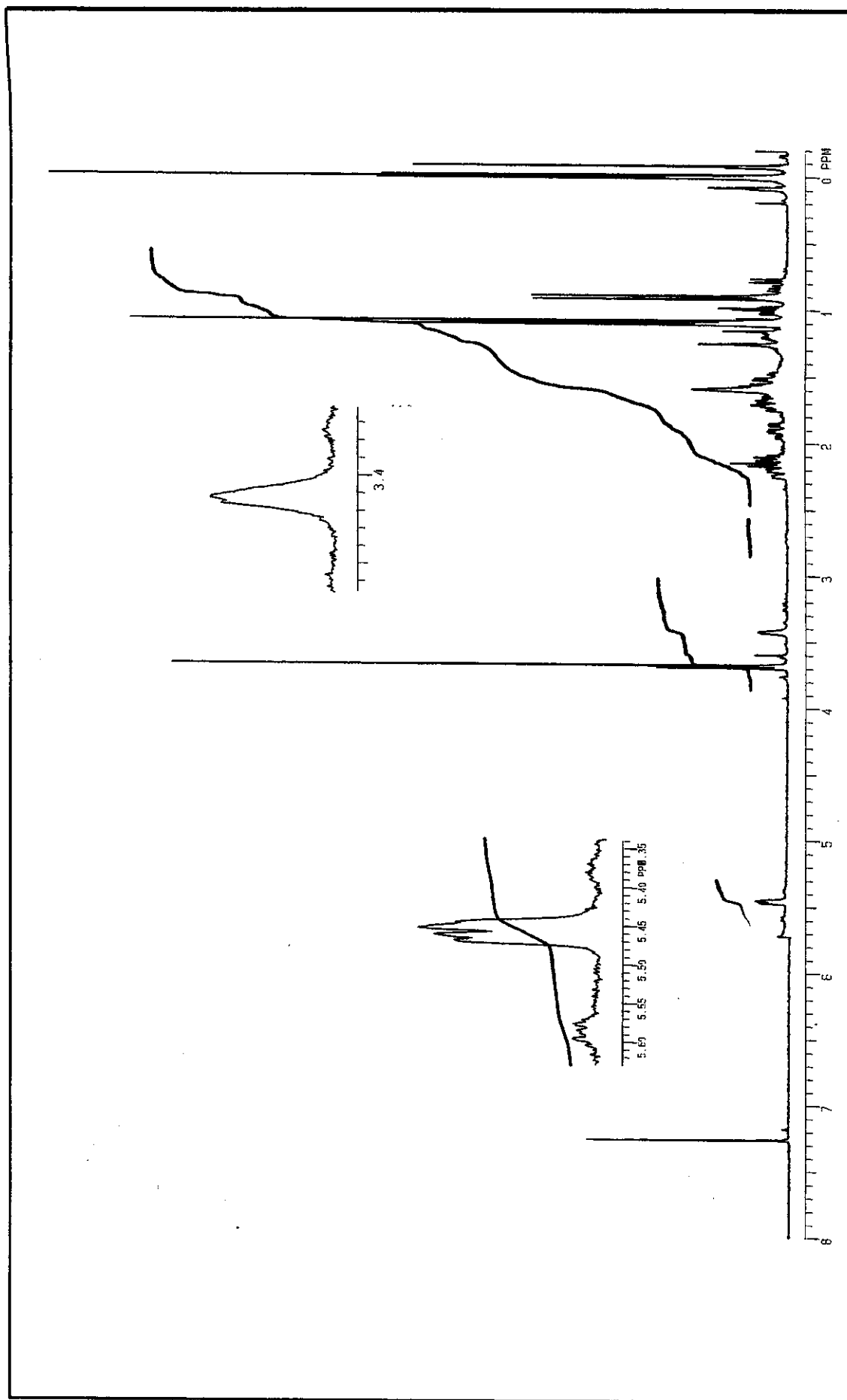
E - 137: Espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (COLOC) do composto ($\pm$)-40, em CDCl_3 .



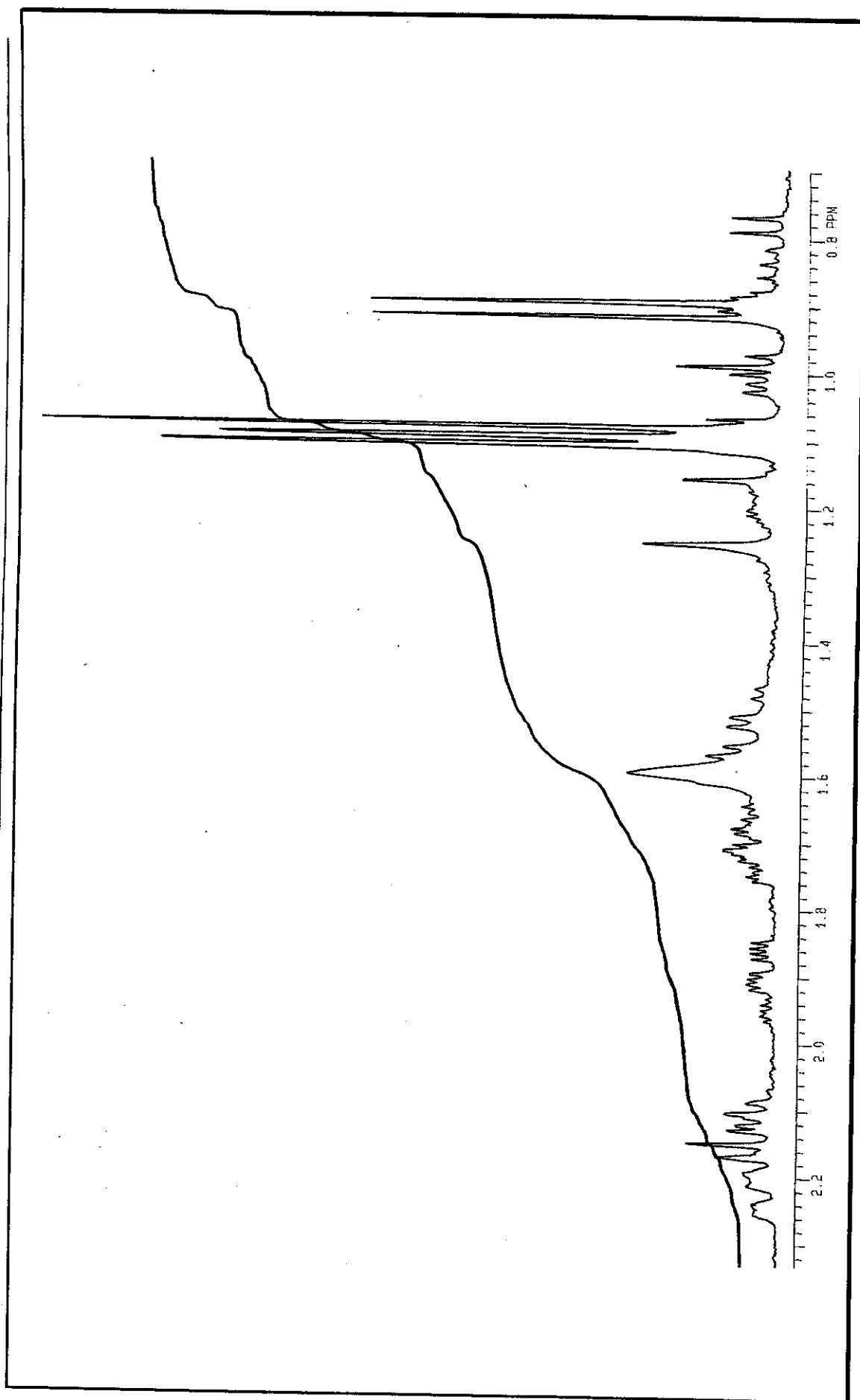
E - 138: Espectro de IV do composto (±)-41 (filme).



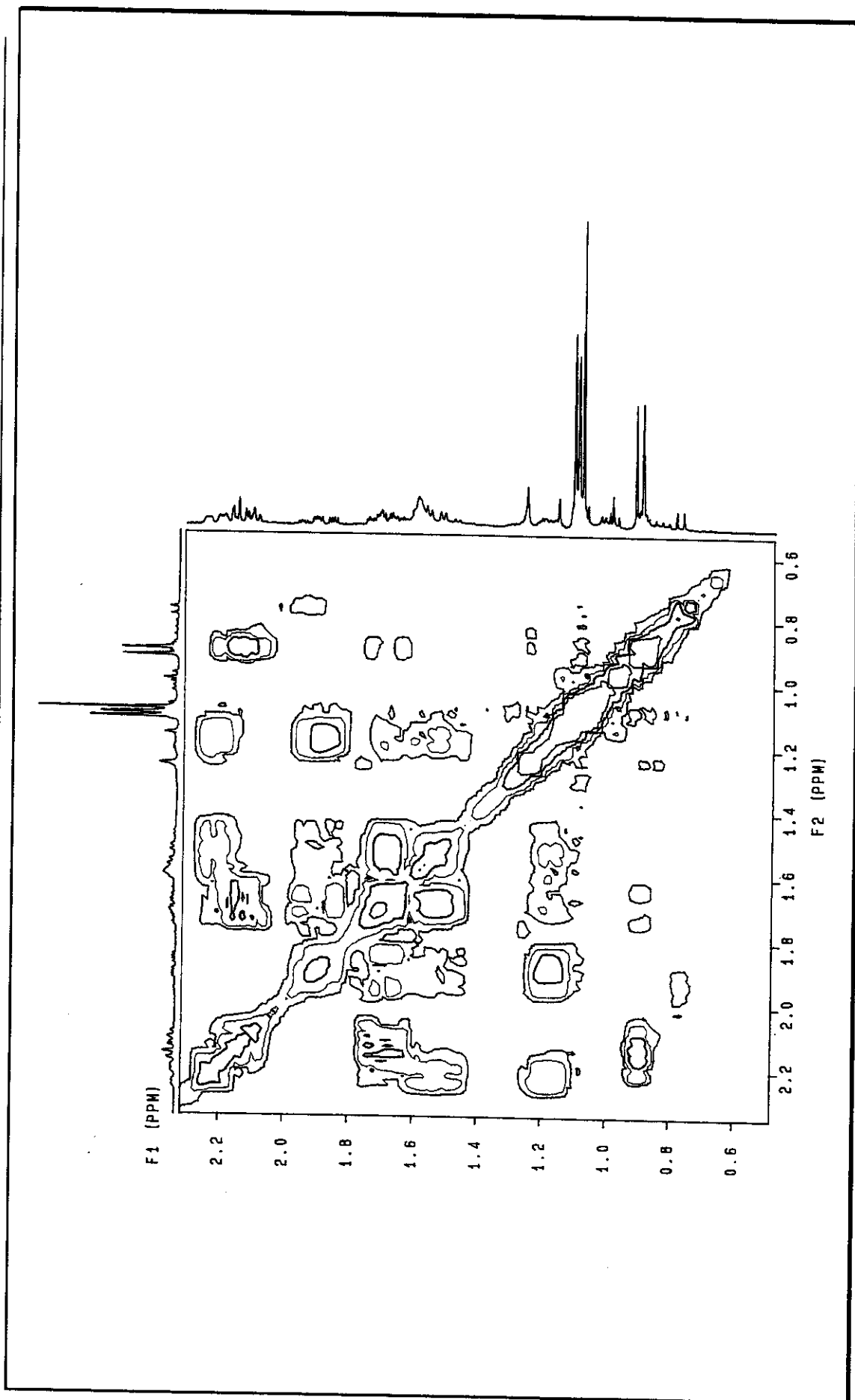
E - 139: Espectro de massas do composto (±)-41.



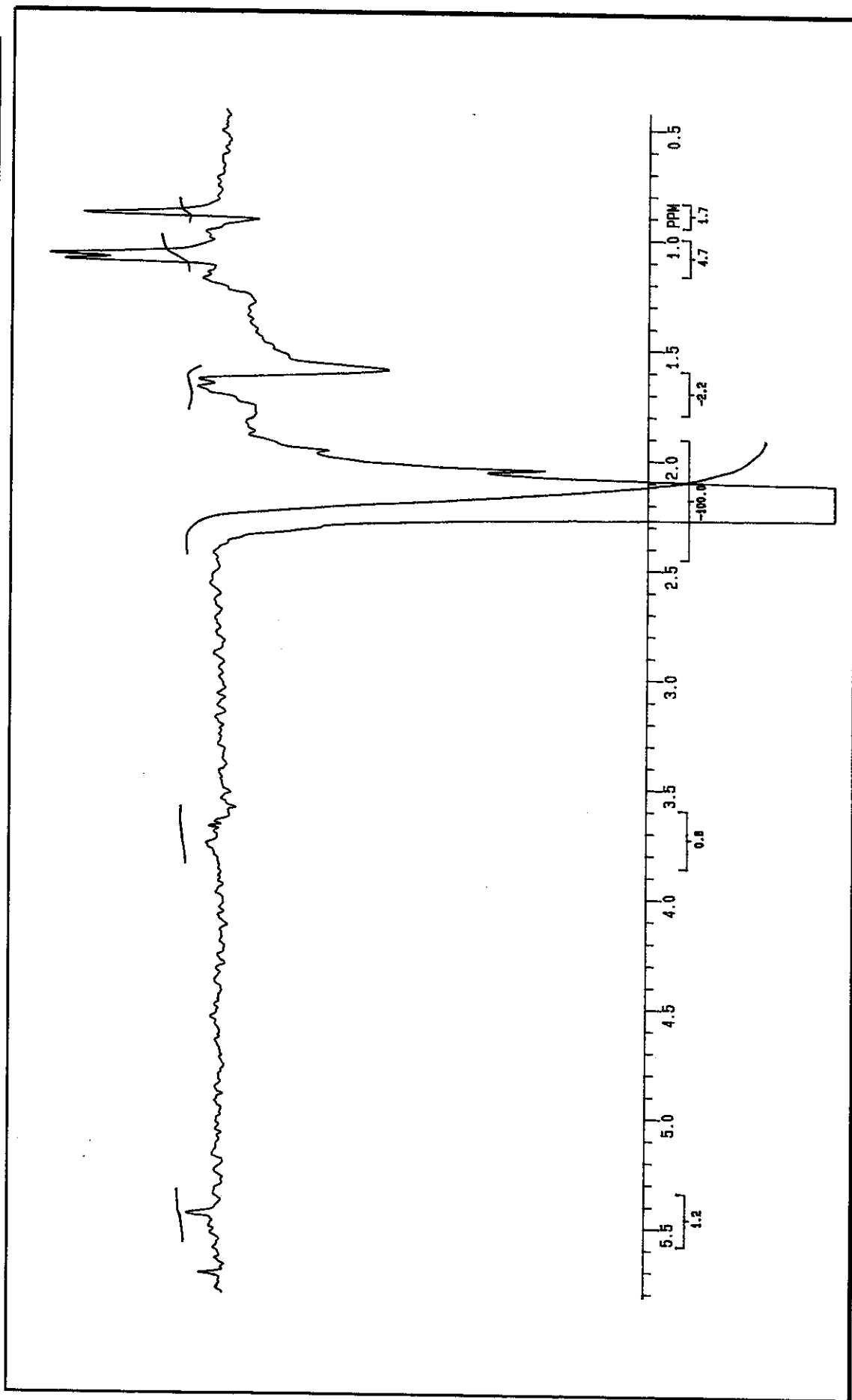
E - 140: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-41, em CDCl_3 .



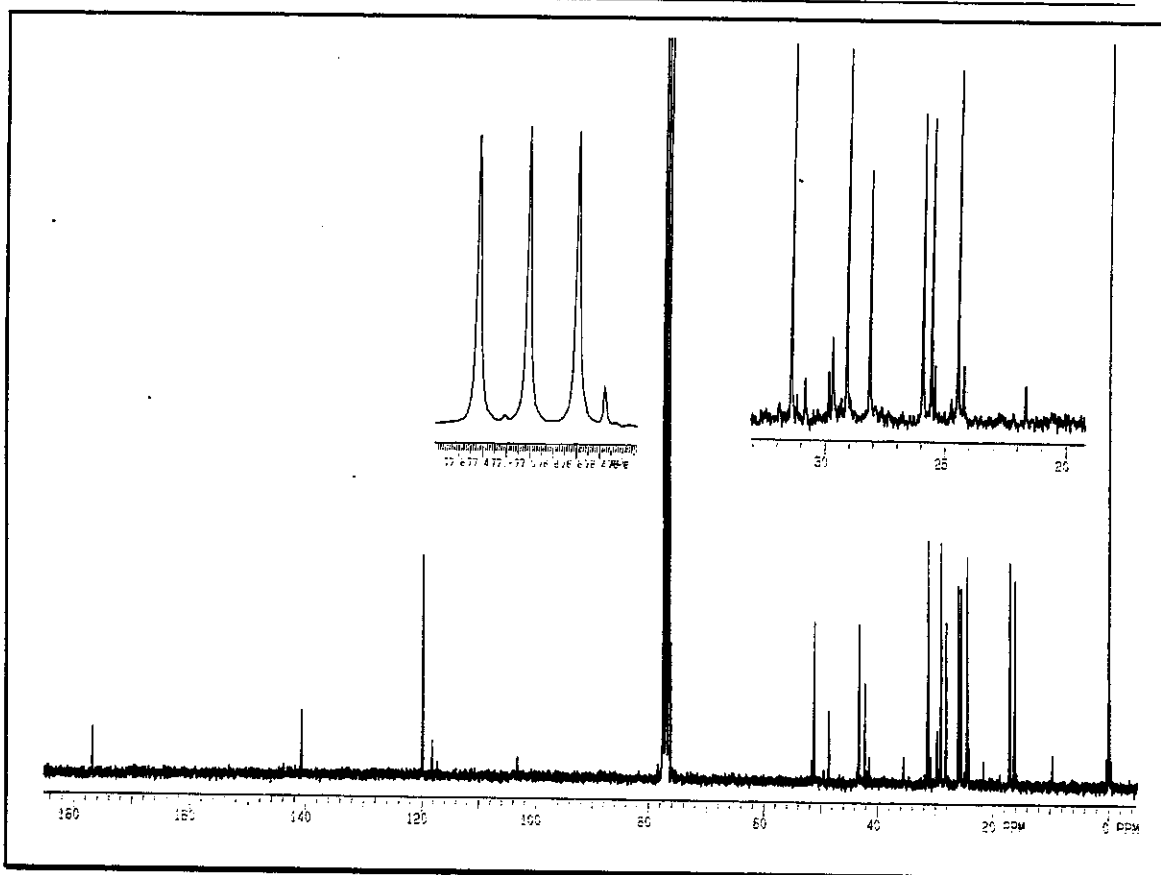
E - 140a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto $(\pm)\text{-41}$, em CDCl_3 .



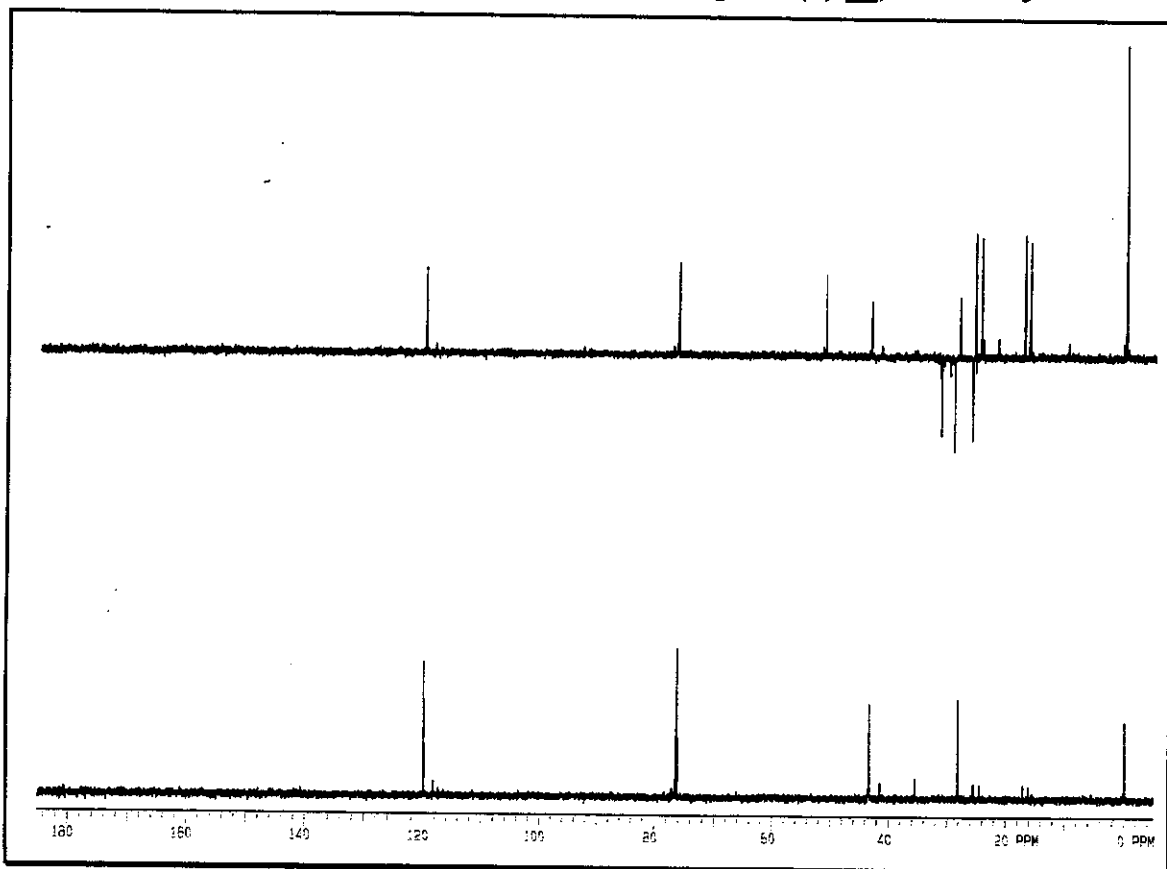
E - 141: Expansão do espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto ($\pm$)-41, em CDCl_3 .



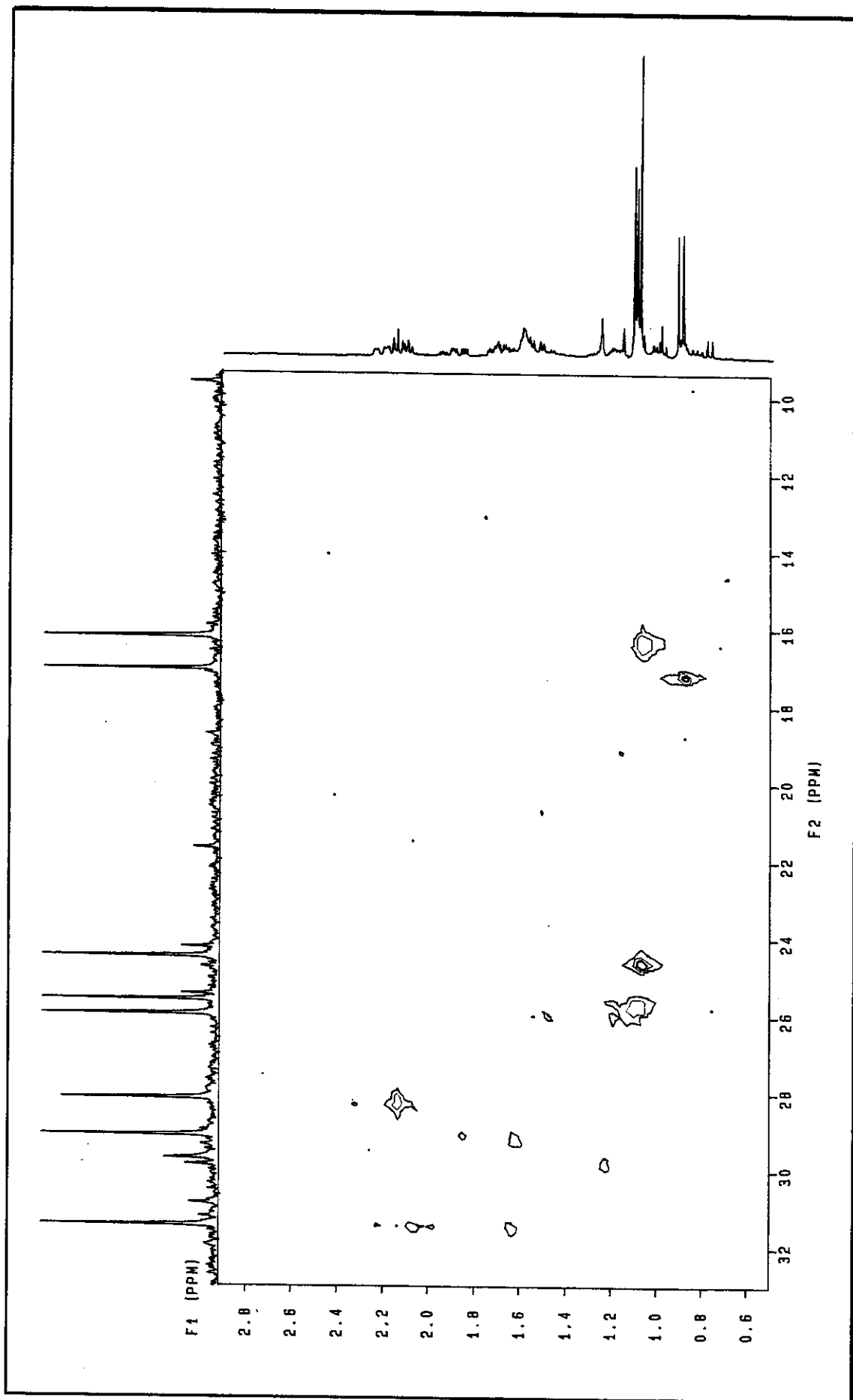
E - 142: Espectro de diferença de NOE do composto ($\pm$)-41 ao irradiar em 2,22 ppm (H-8a).



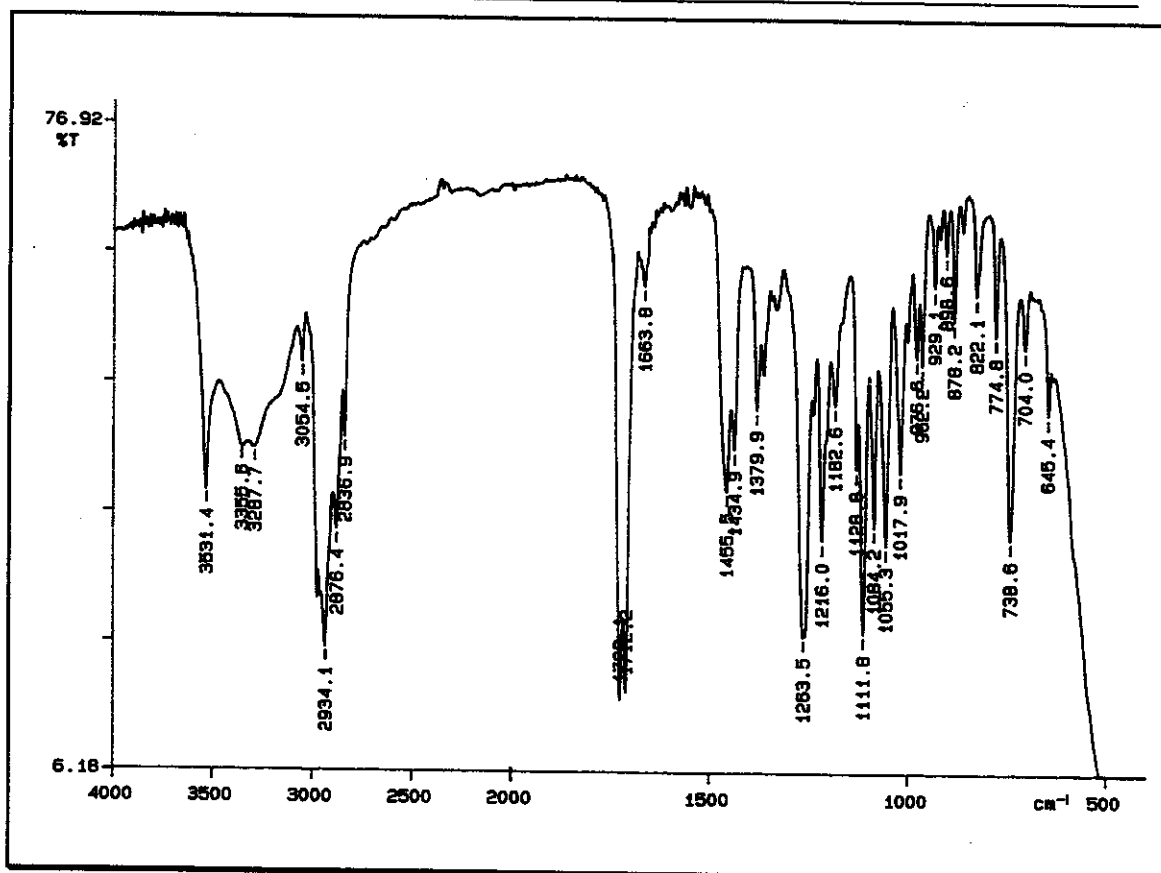
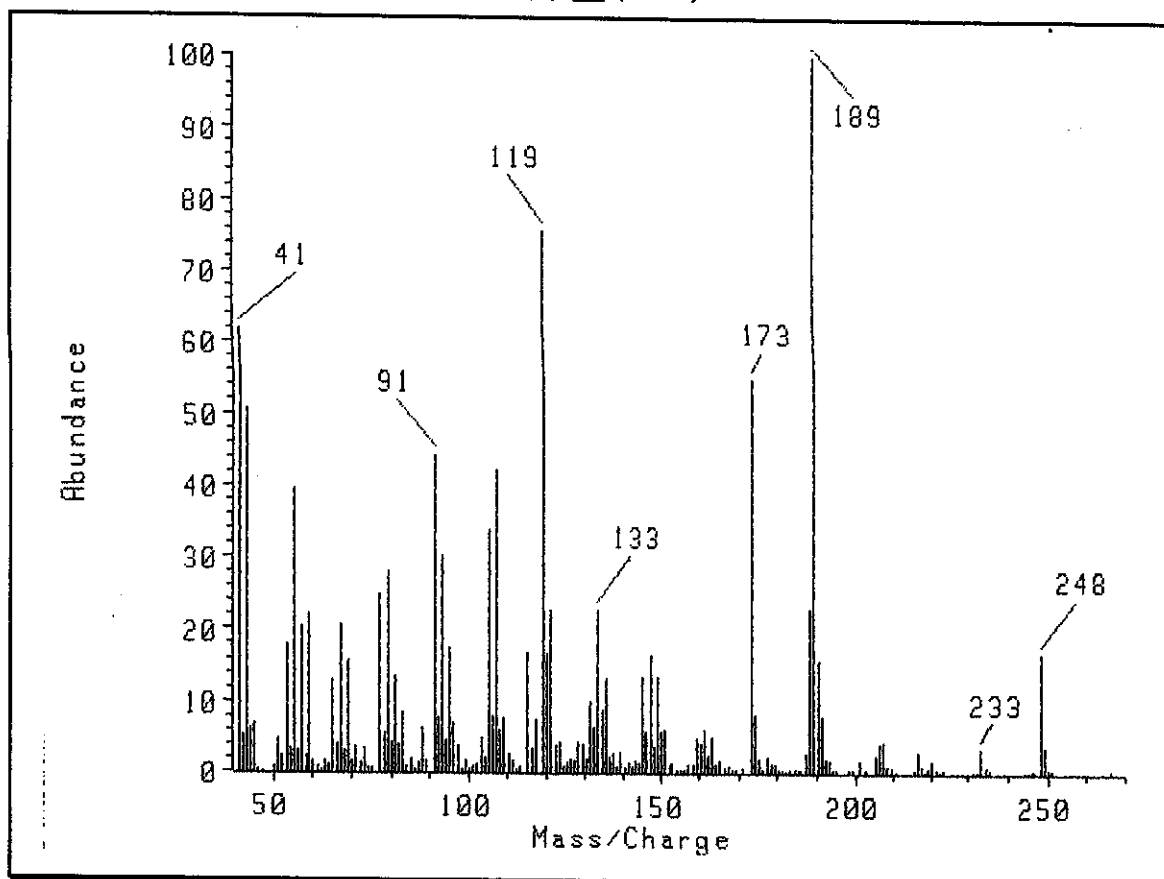
E - 143: Espectro de RMN-¹³C (75,46 MHz) do composto (±)-41, em CDCl₃.

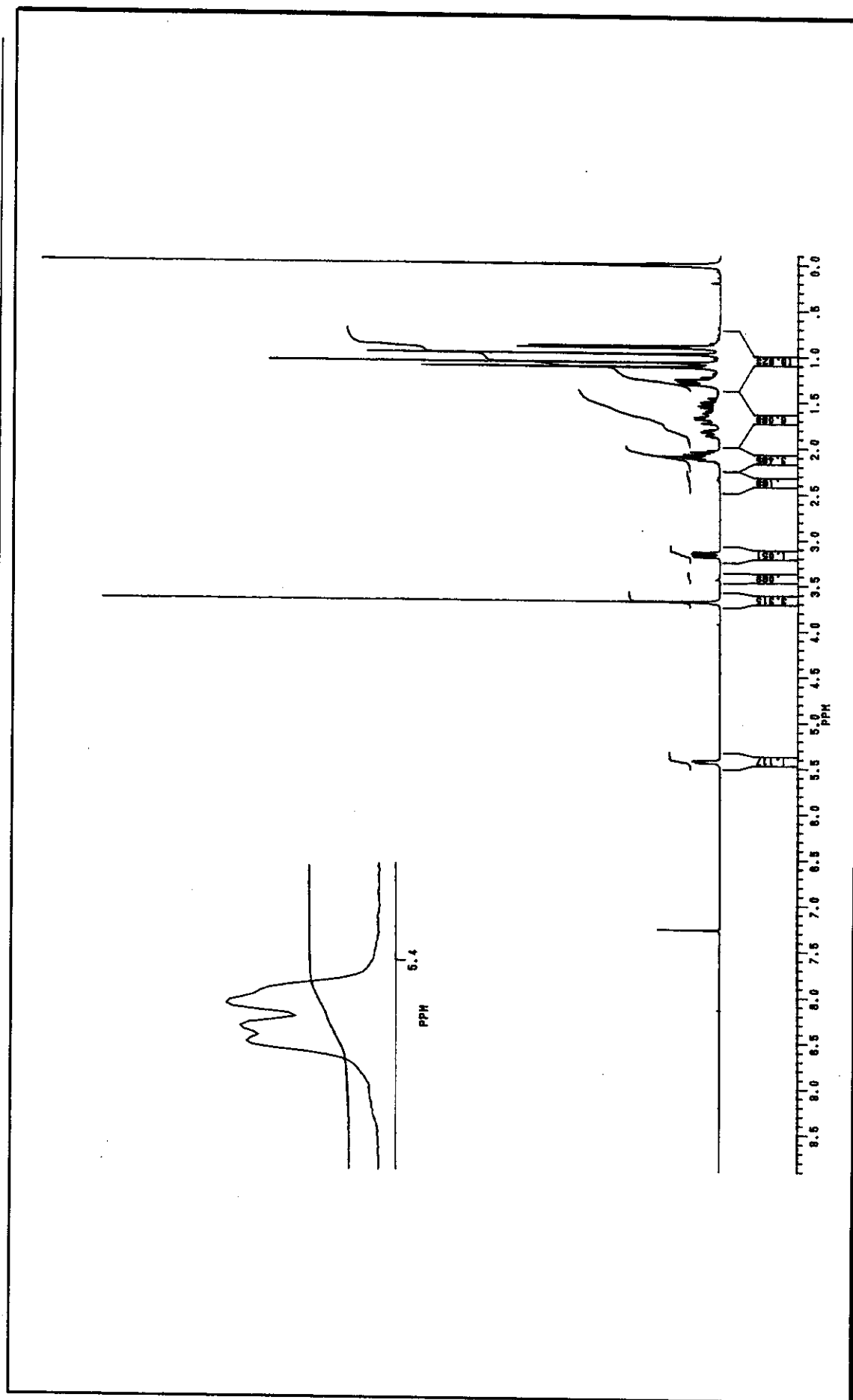


E - 144: Espectro de RMN-¹³C/DEPT (75,46 MHz) do composto (±)-41, em CDCl₃.

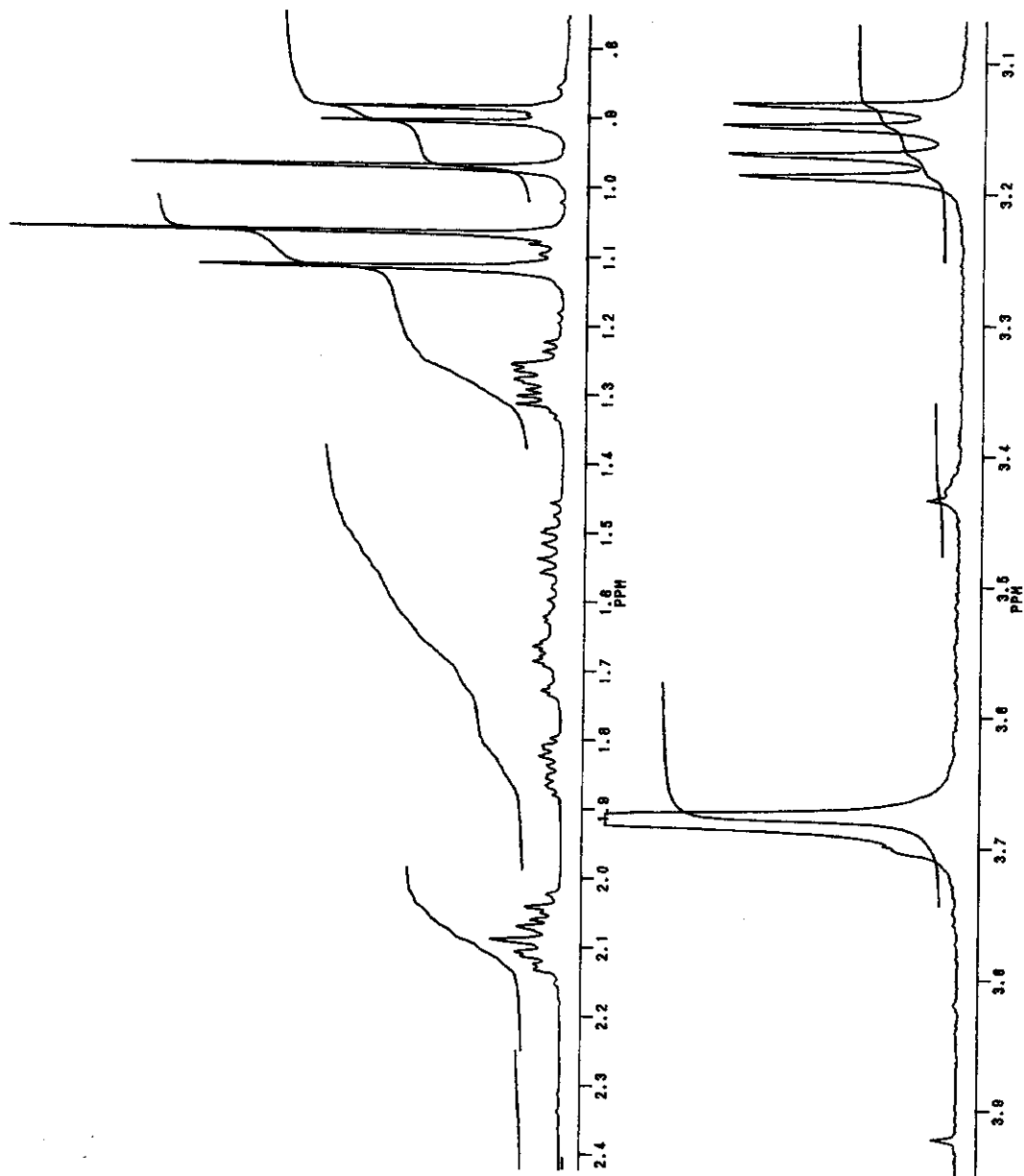


E - 145: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto ($\pm$)-41, em CDCl_3 .

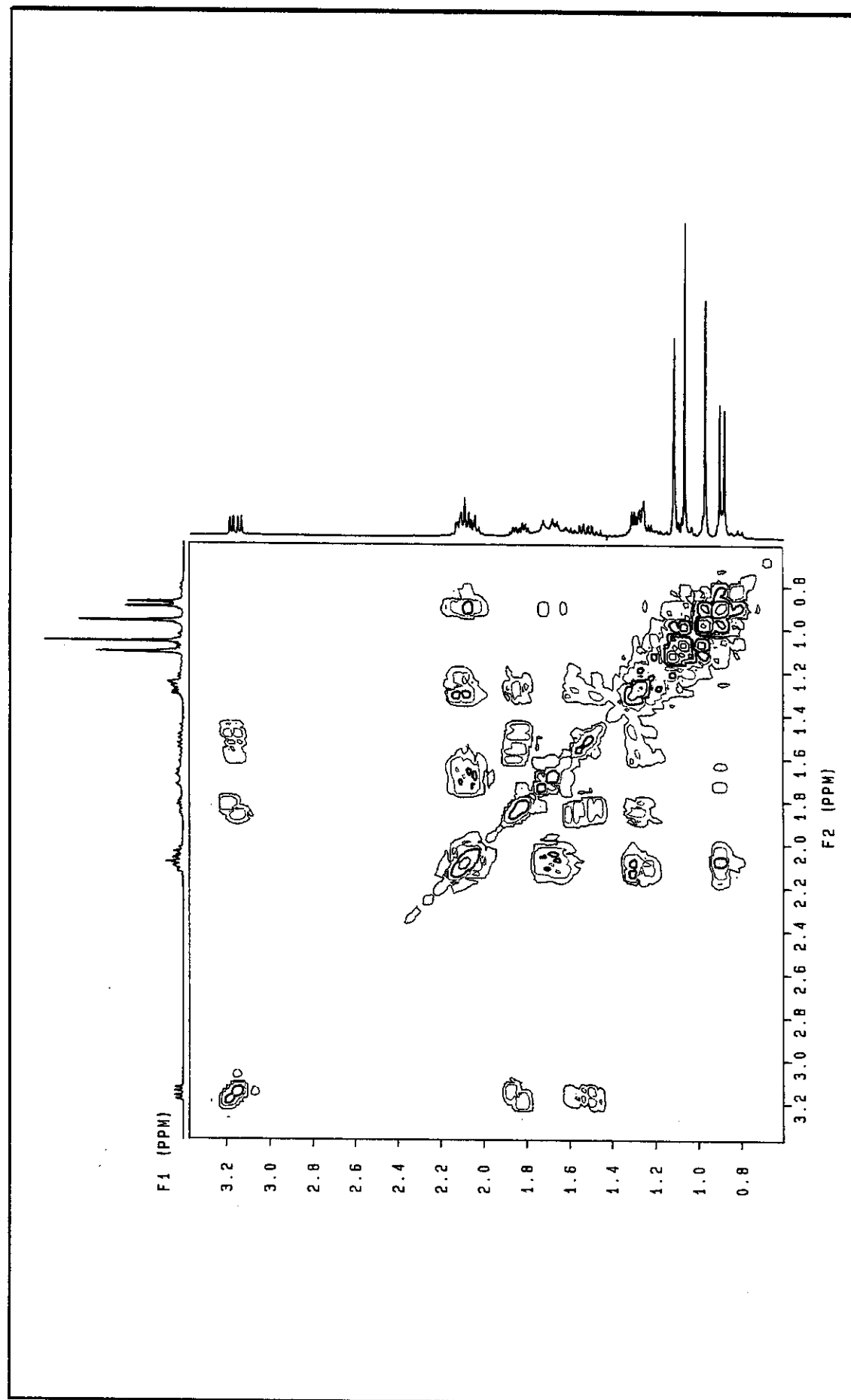
E - 146: Espectro de IV do composto (±)-42 (filme).E - 147: Espectro de massas do composto (±)-42.



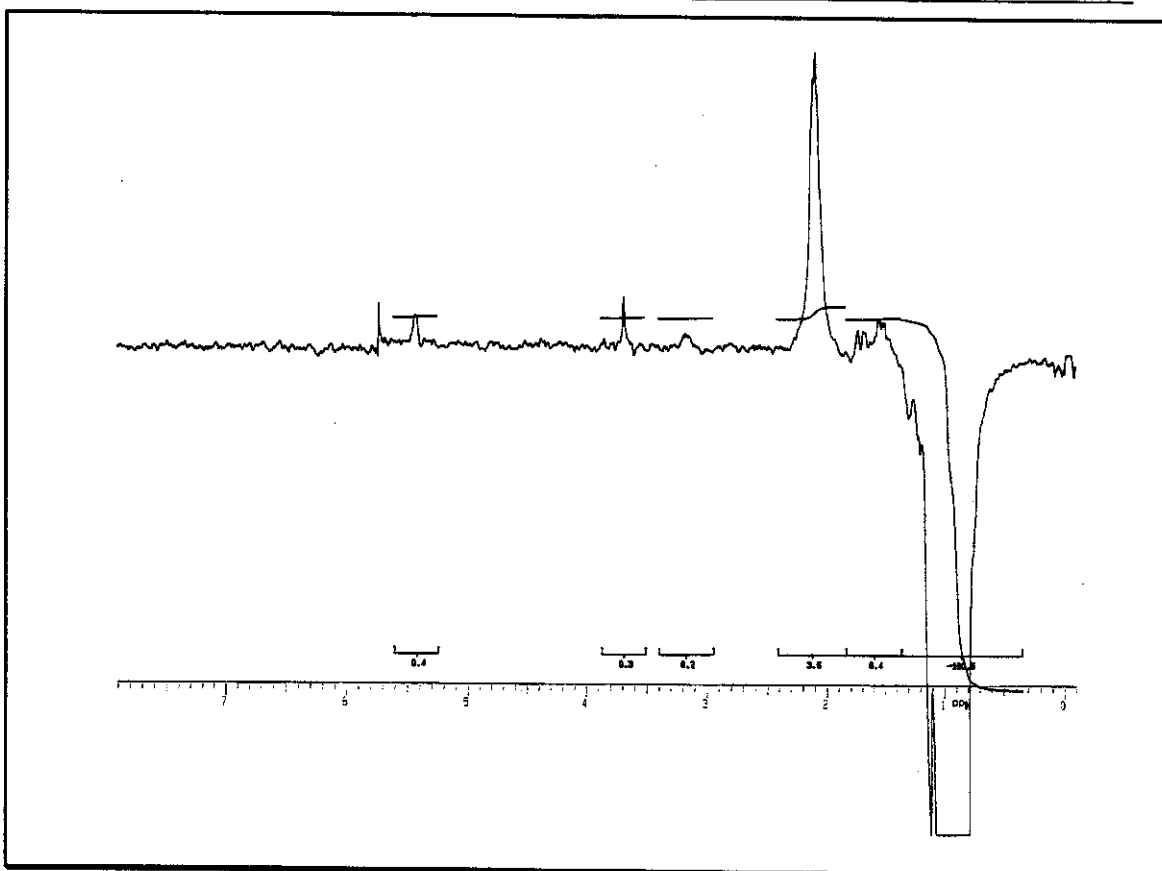
E - 148: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-42, em CDCl_3 .



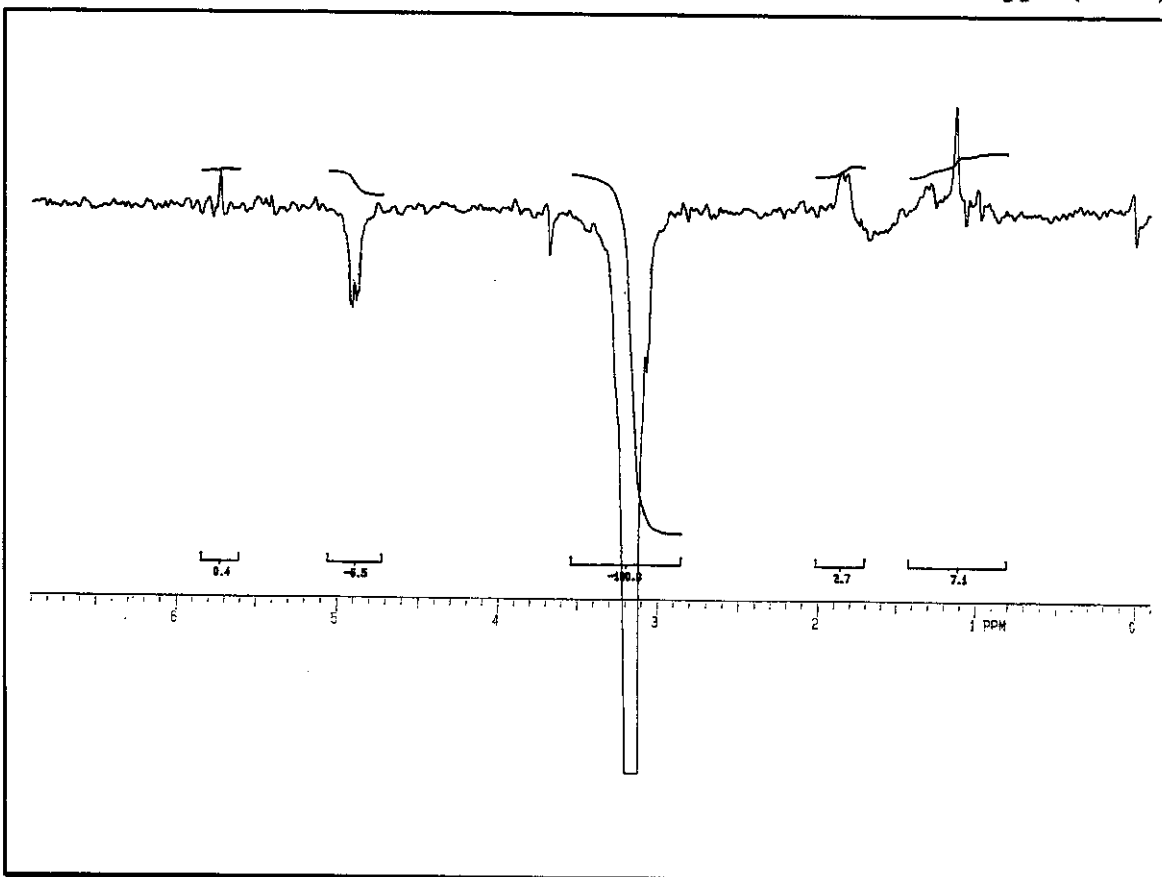
E - 148a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (±)-42, em CDCl_3 .



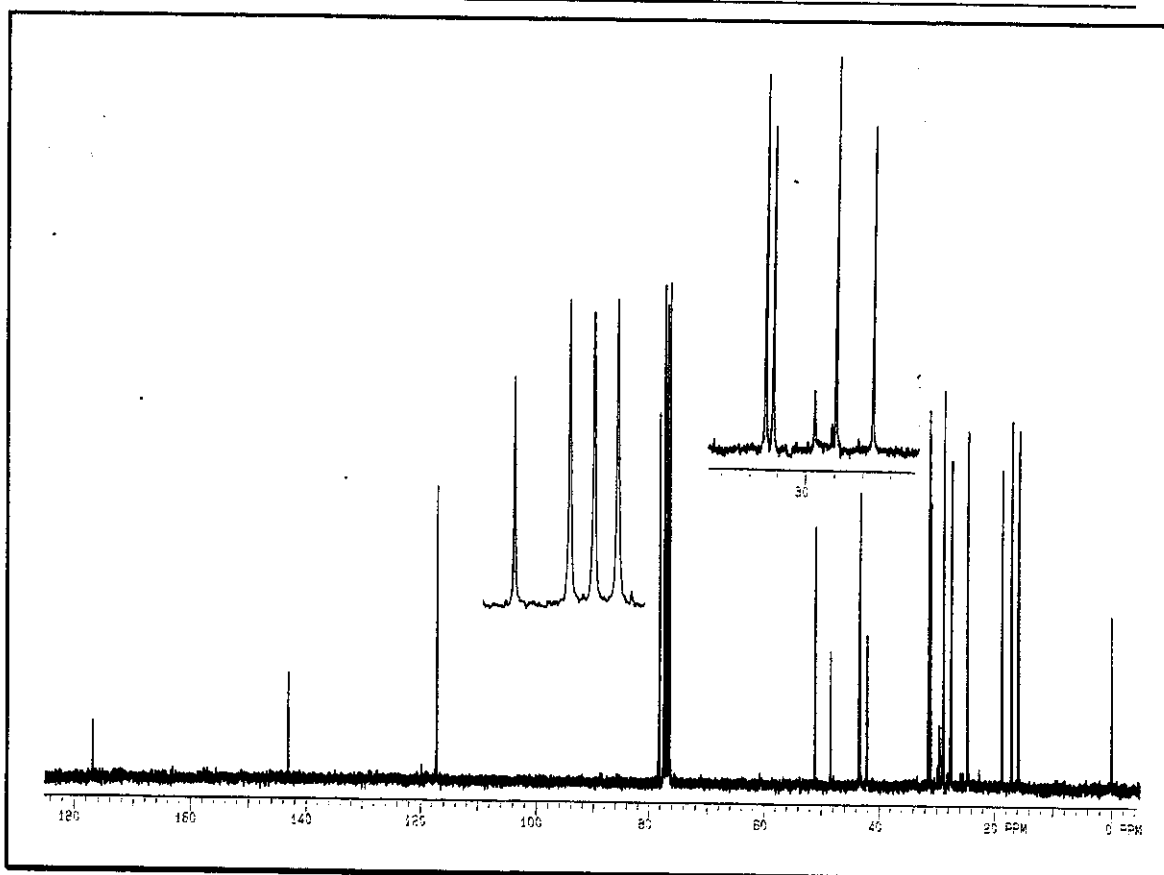
E - 149: Expansão do espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto ($\pm$)-42, em CDCl_3 .



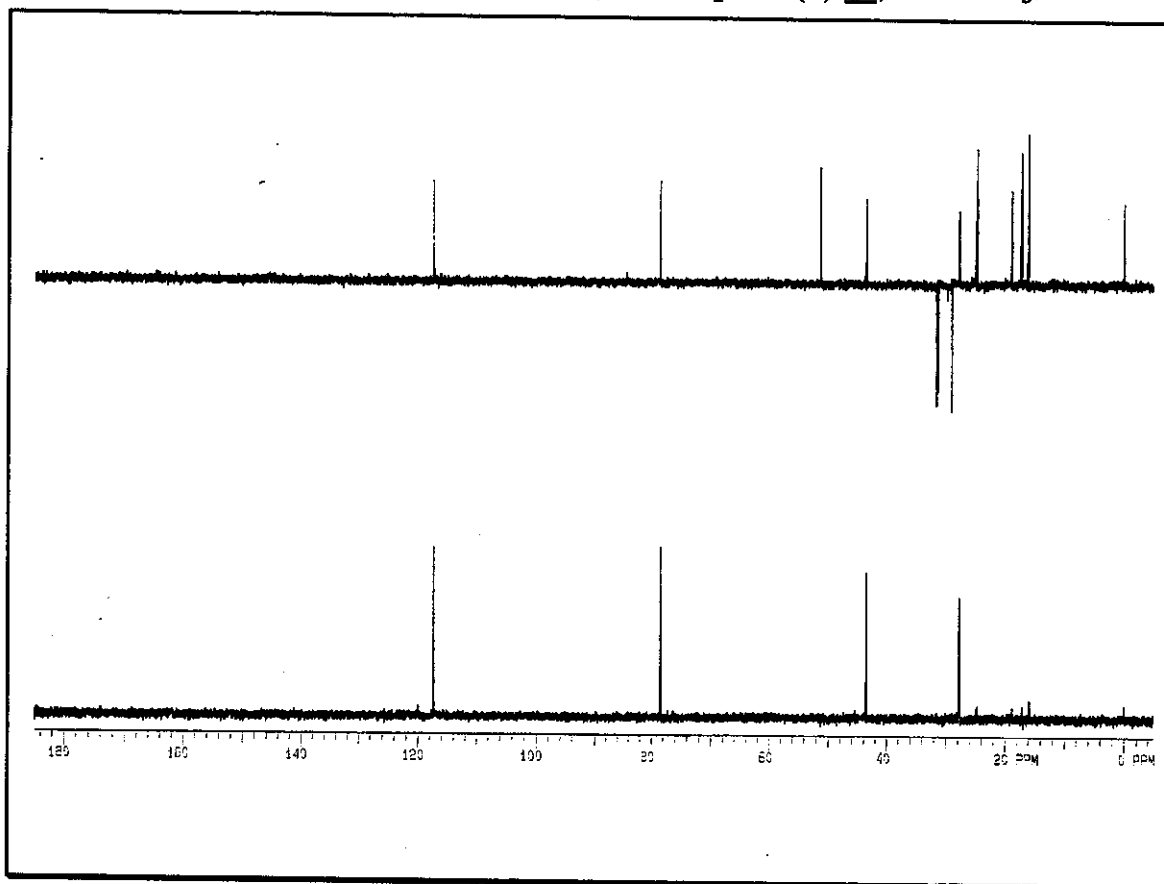
E - 150a: Espectro de diferença de NOE do composto (±)-42 ao irradiar em 0,89 ppm (Me-12).



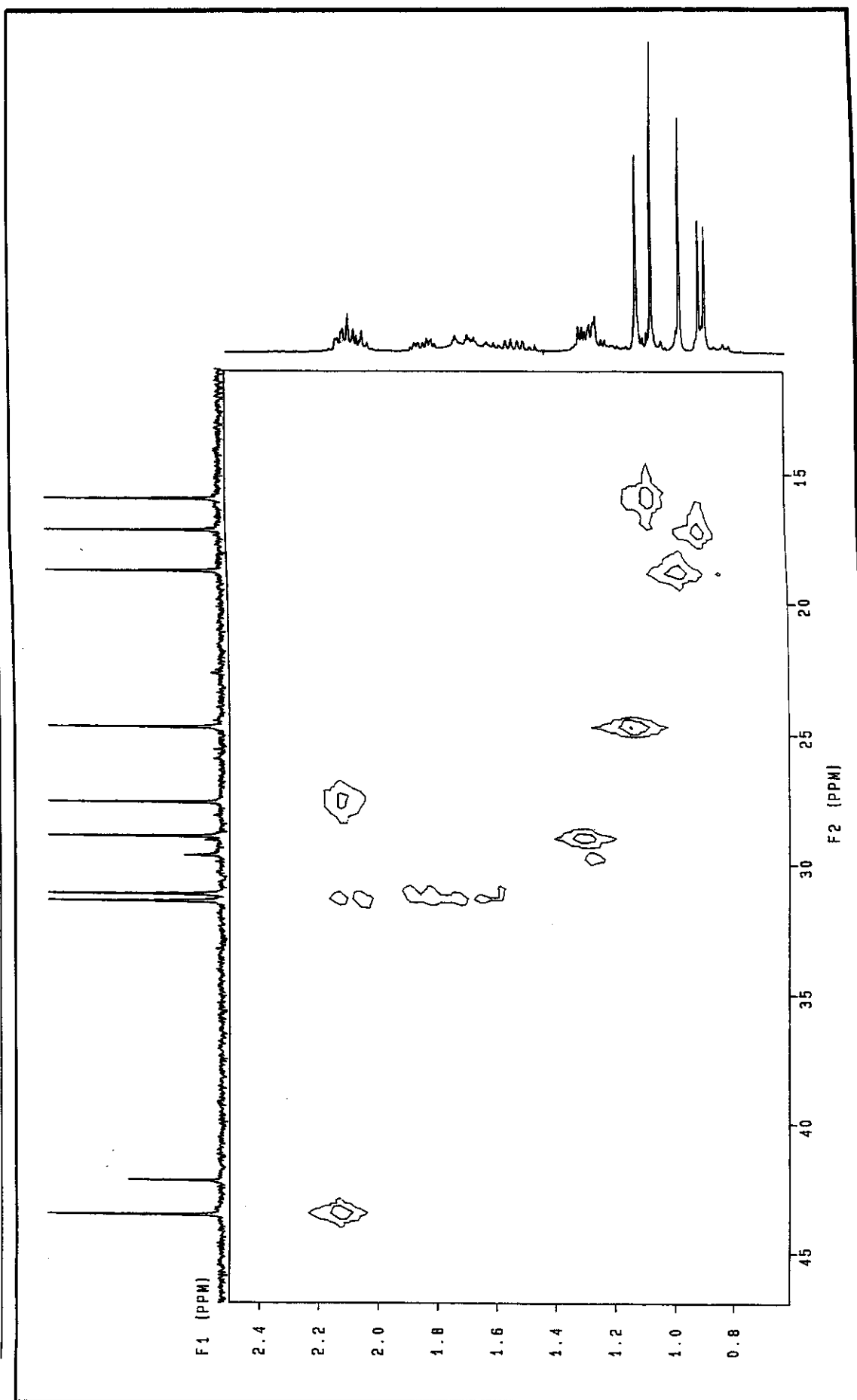
E - 150b: Espectro de diferença de NOE do composto (±)-42 ao irradiar em 3,16 ppm (H-6).



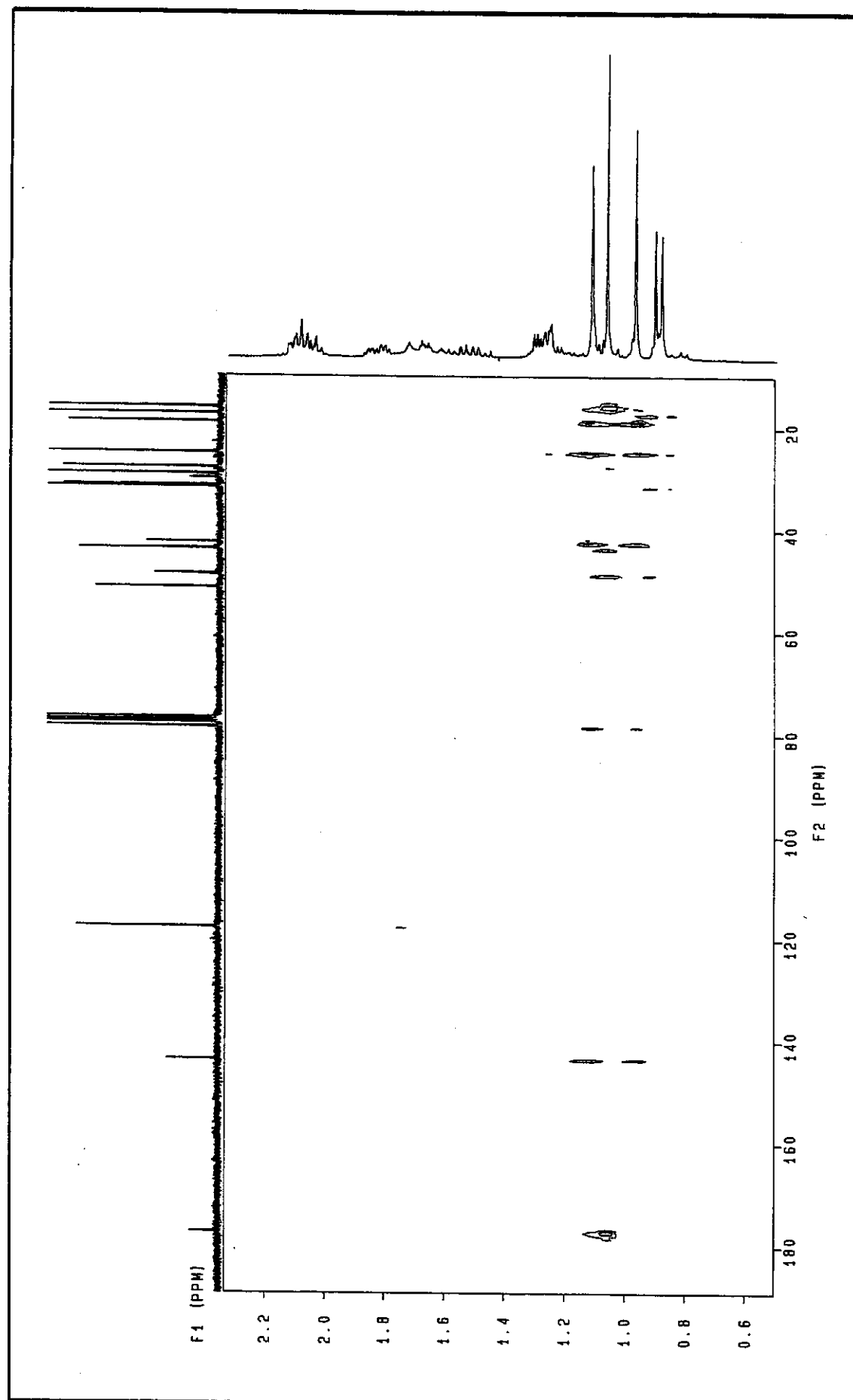
E - 151: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (±)-42, em CDCl_3 .



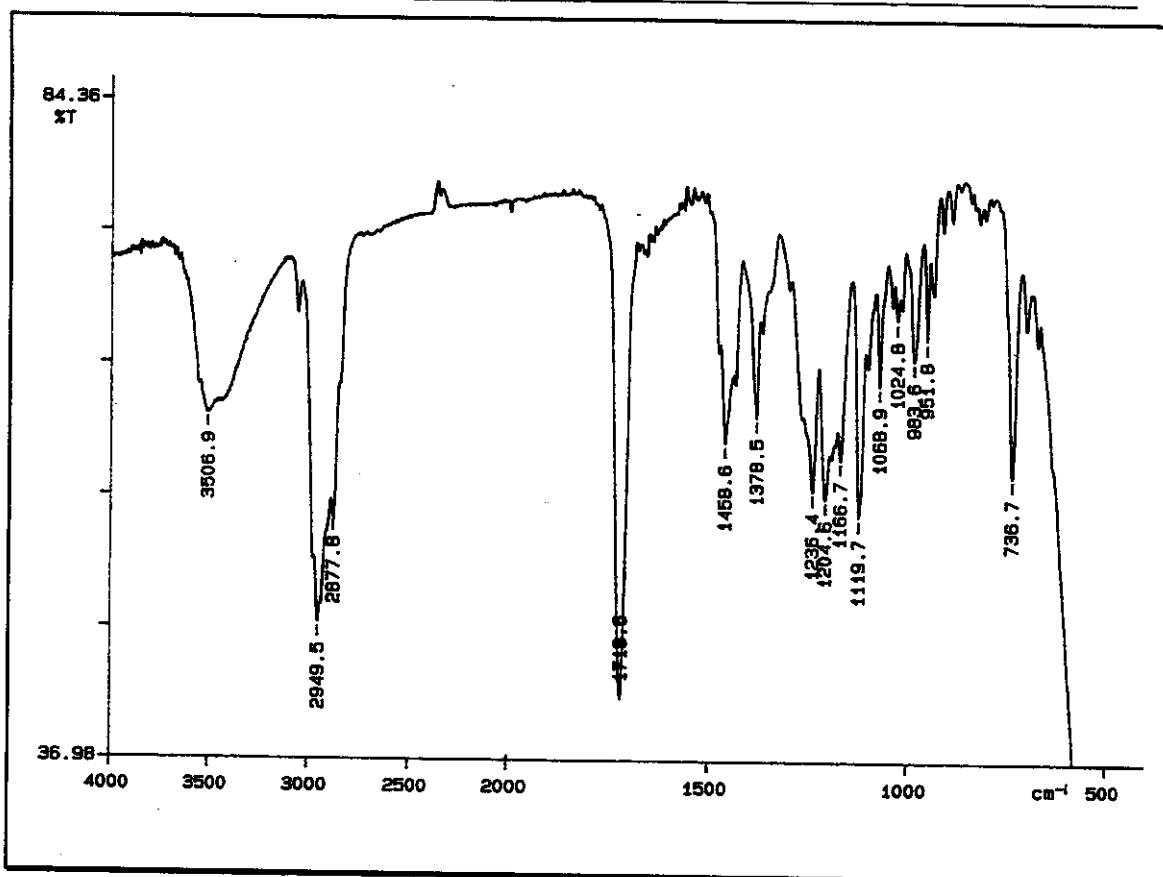
E - 152: Espectros de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto (±)-42, em CDCl_3 .



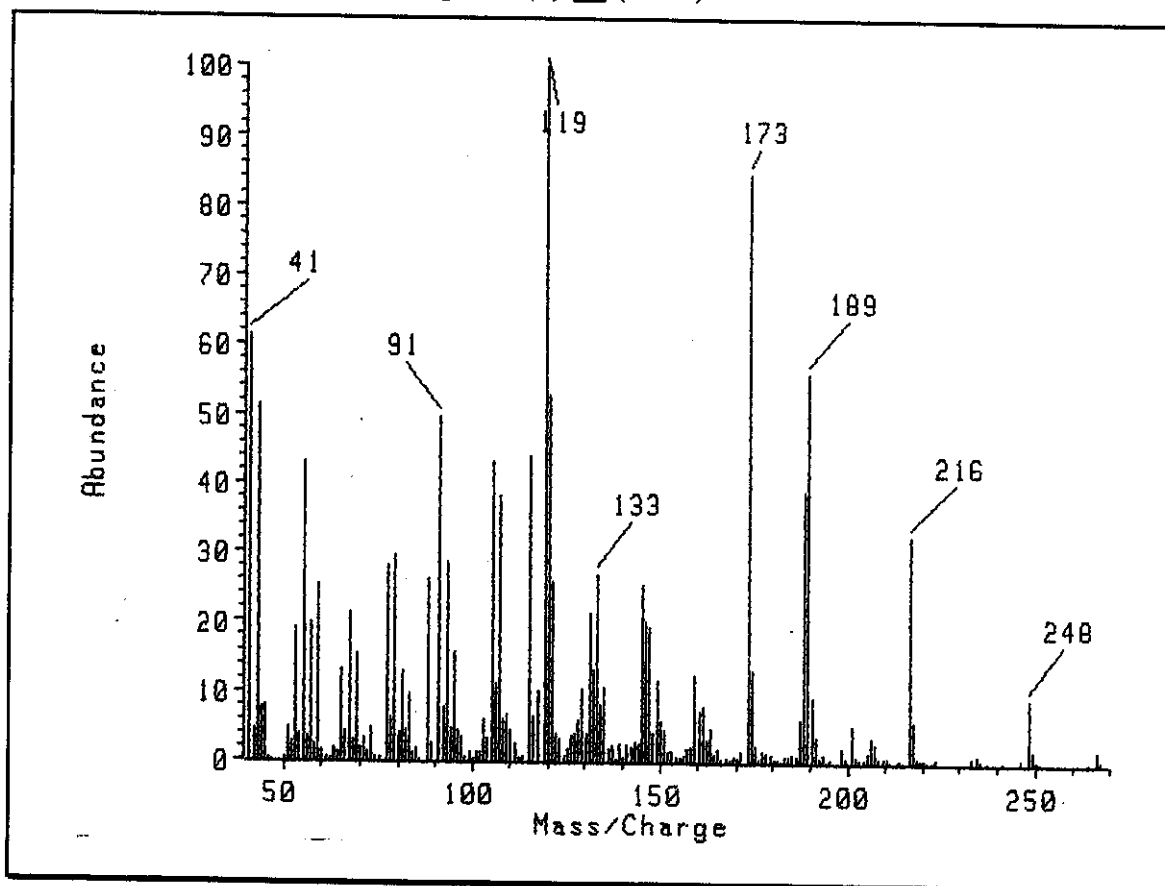
E - 153: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto ($\pm$)-42, em CDCl_3 .



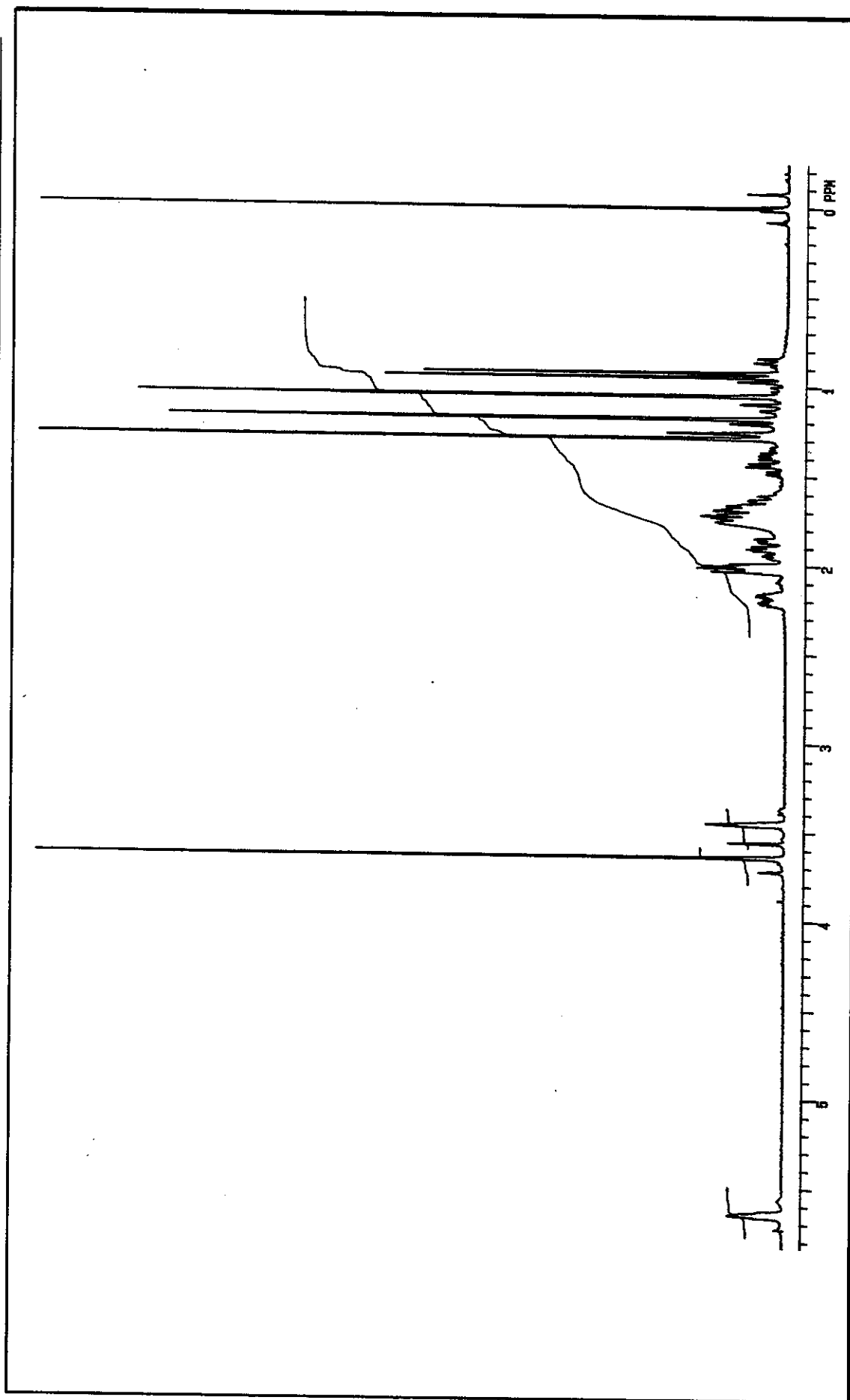
E - 154: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (COLOC) do composto ($\pm$)-42, em CDCl_3 .



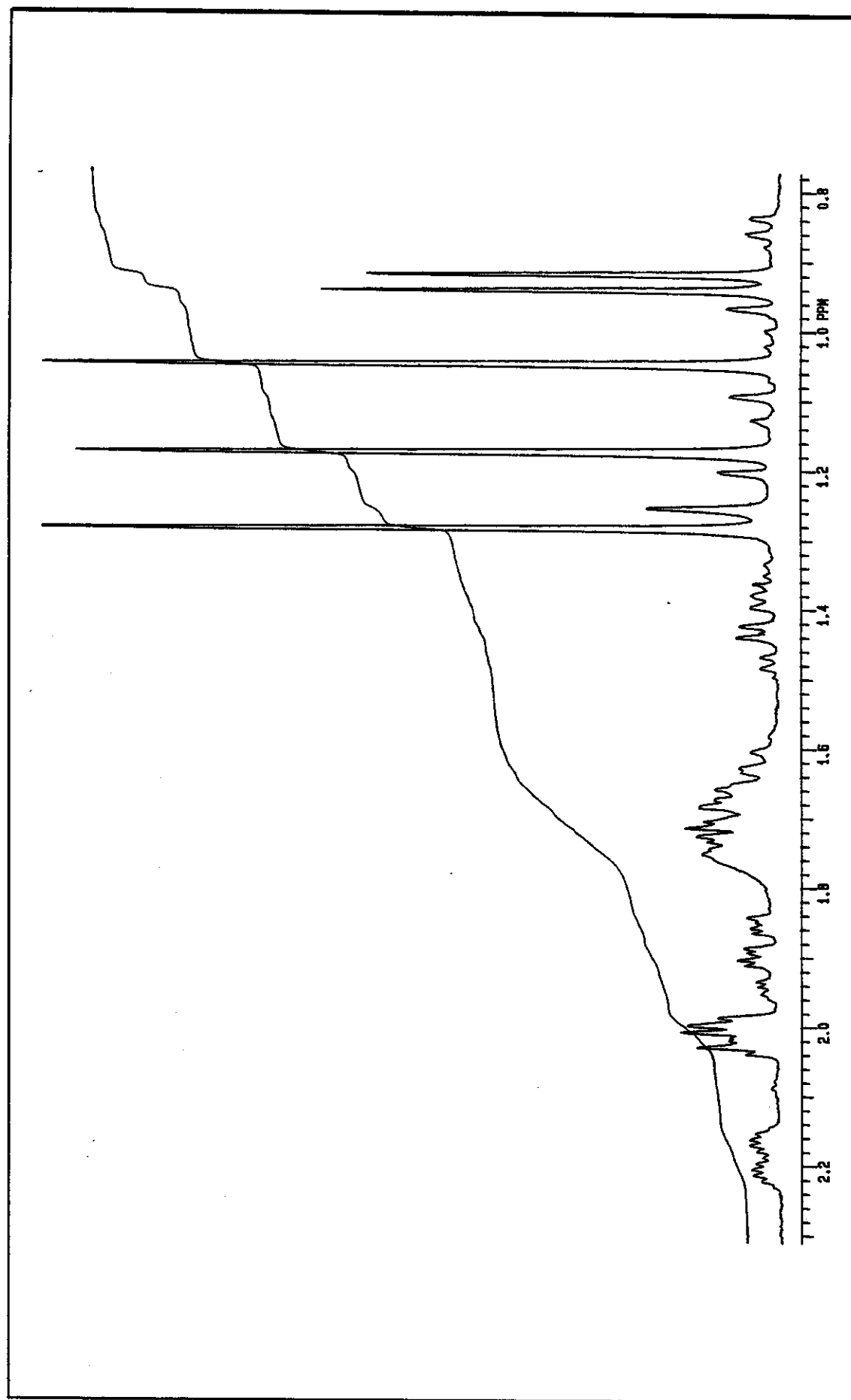
E - 155: Espectro de IV do composto (-)-43 (filme).



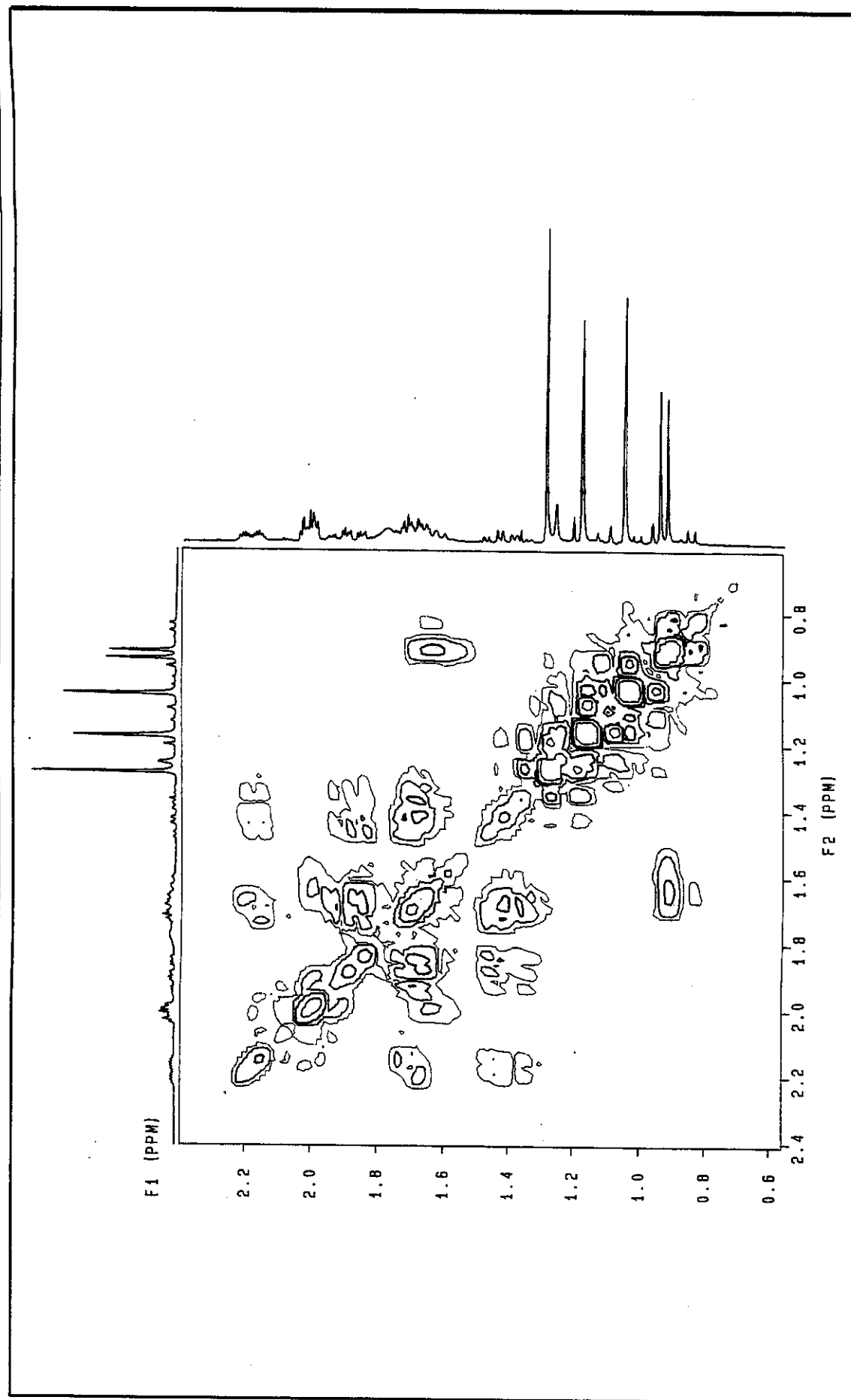
E - 156: Espectro de massas do composto (-)-43.



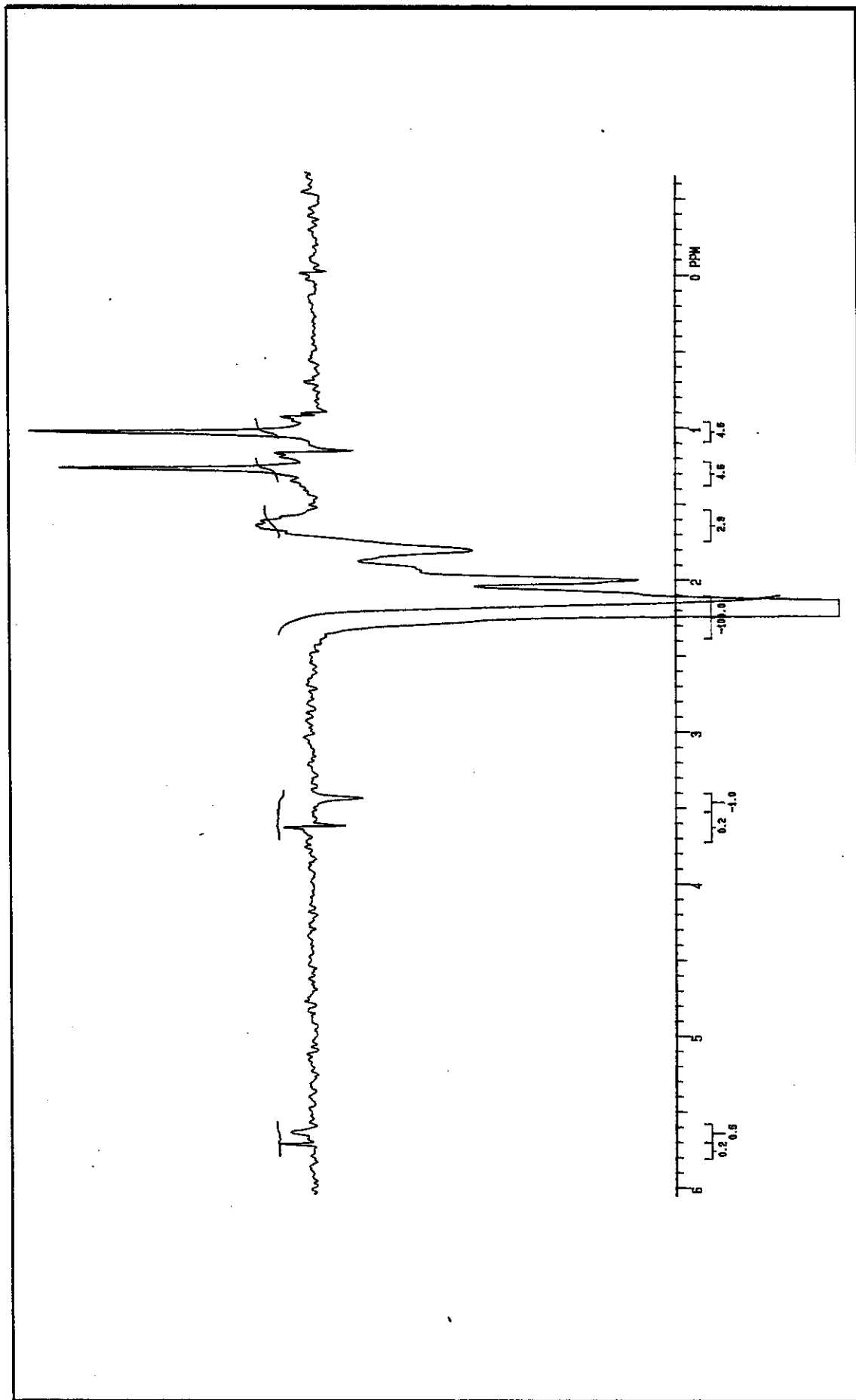
E – 157: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do composto (-)-43, em CDCl_3 .



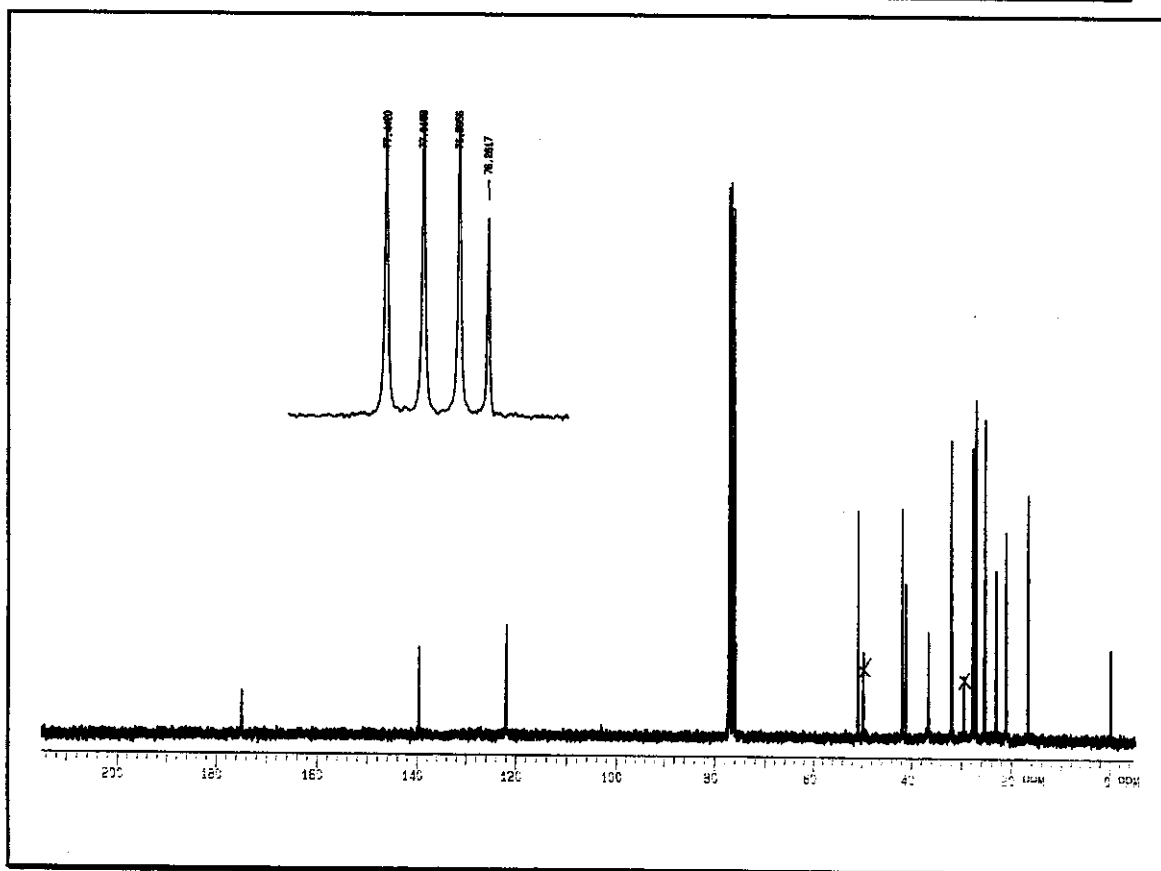
E - 157a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto **(-)-43**, em CDCl_3 .



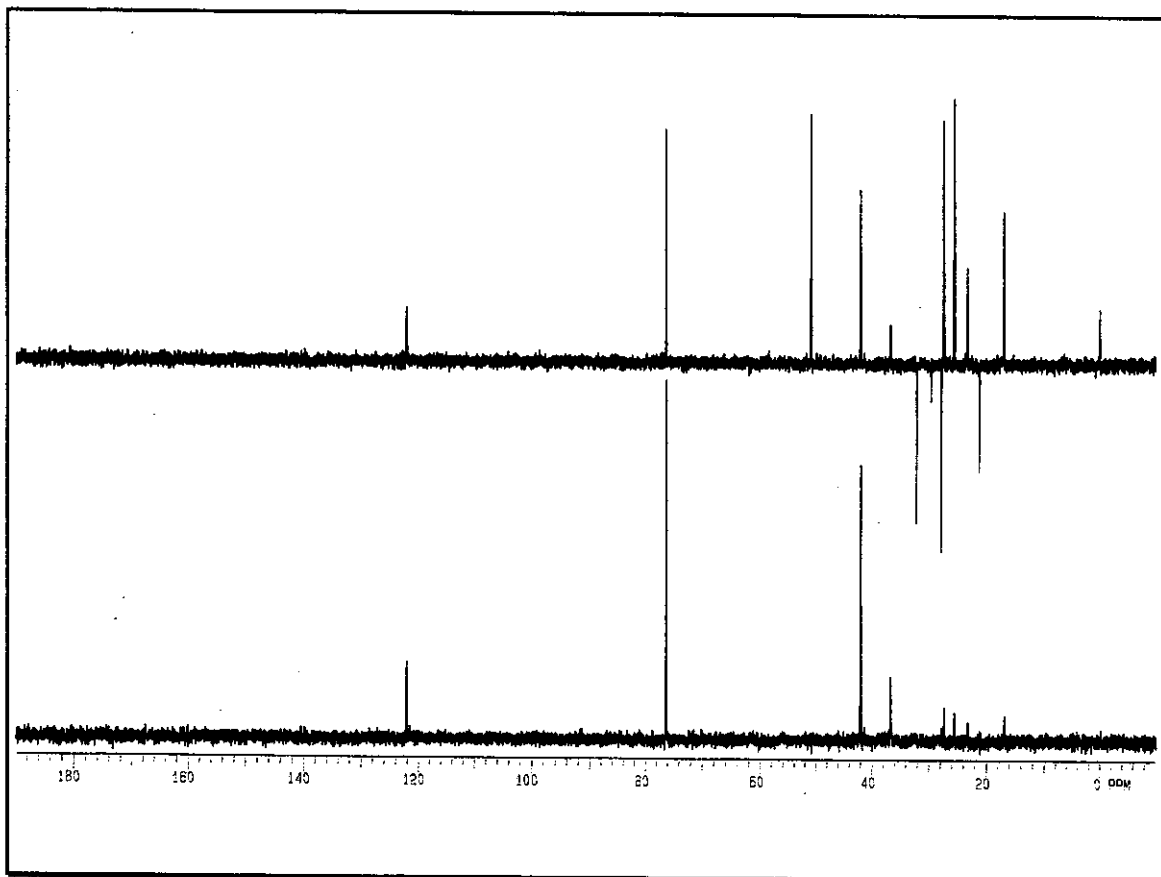
E - 158: Expansão do espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto (-)-43, em CDCl_3 .



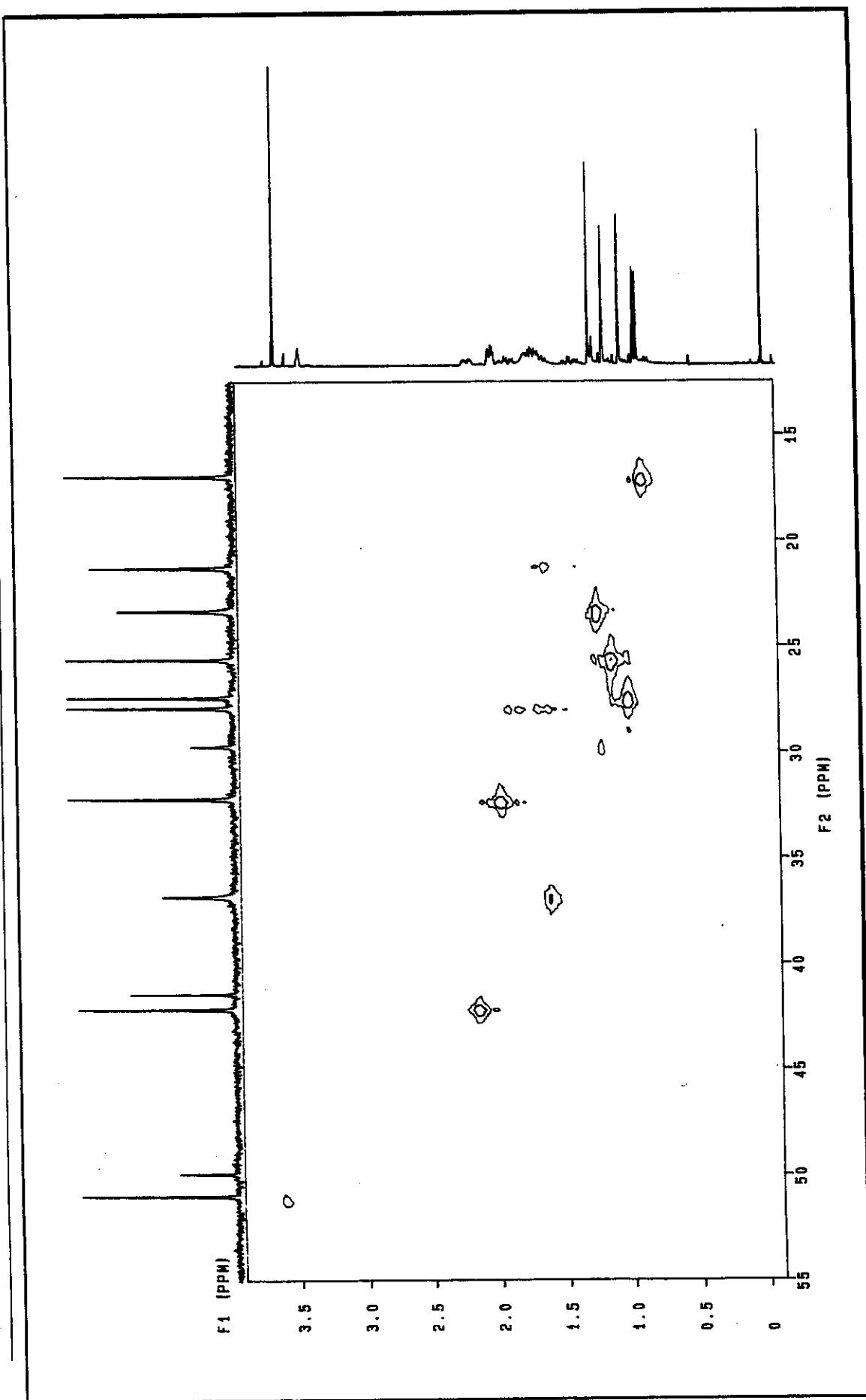
E - 159: Espectro de diferença de NOE (300 MHz) do composto (-)-43 ao irradiar em 2,18 ppm (H-8a).



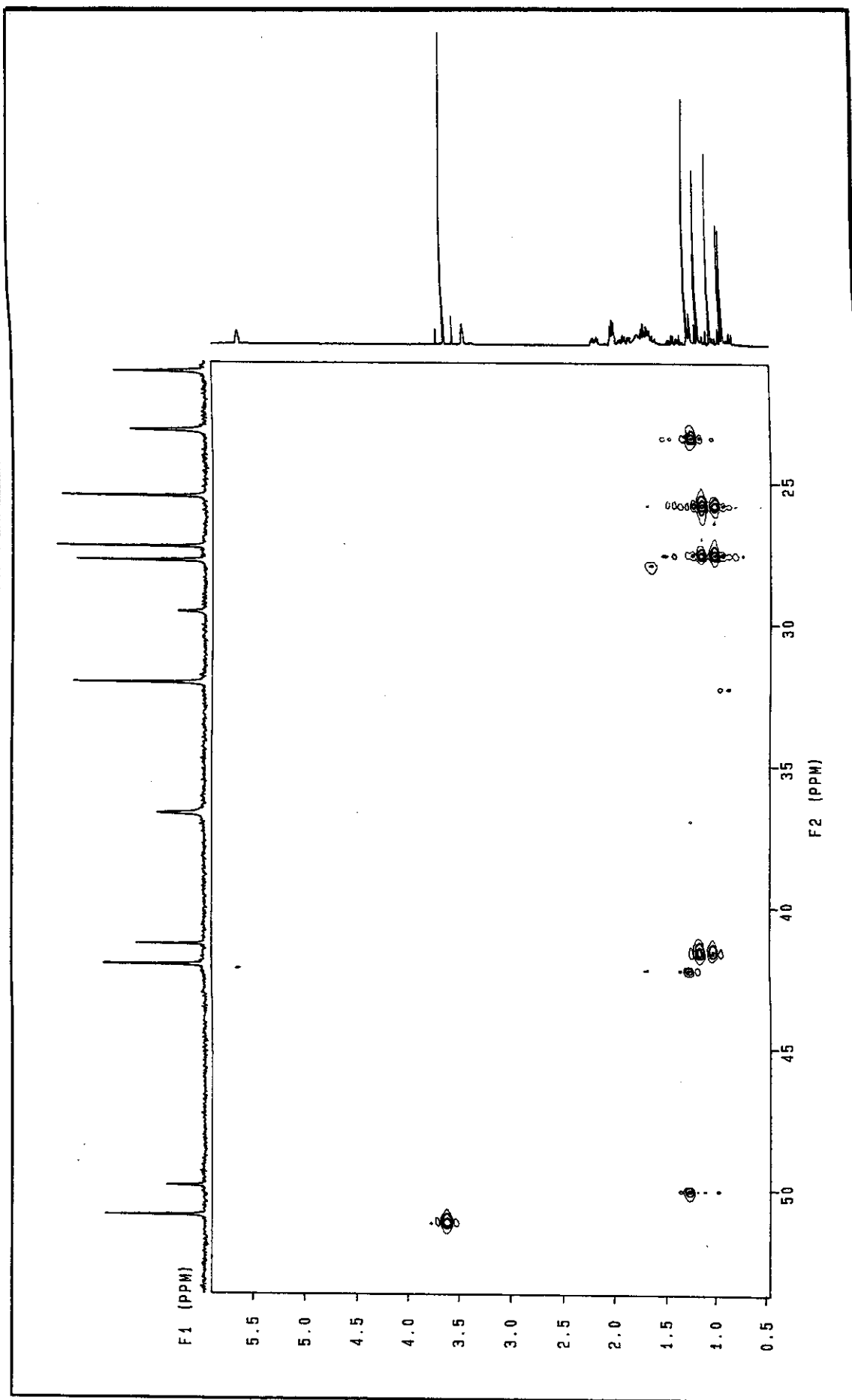
E - 160: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto **(-)-43**, em CDCl_3 .



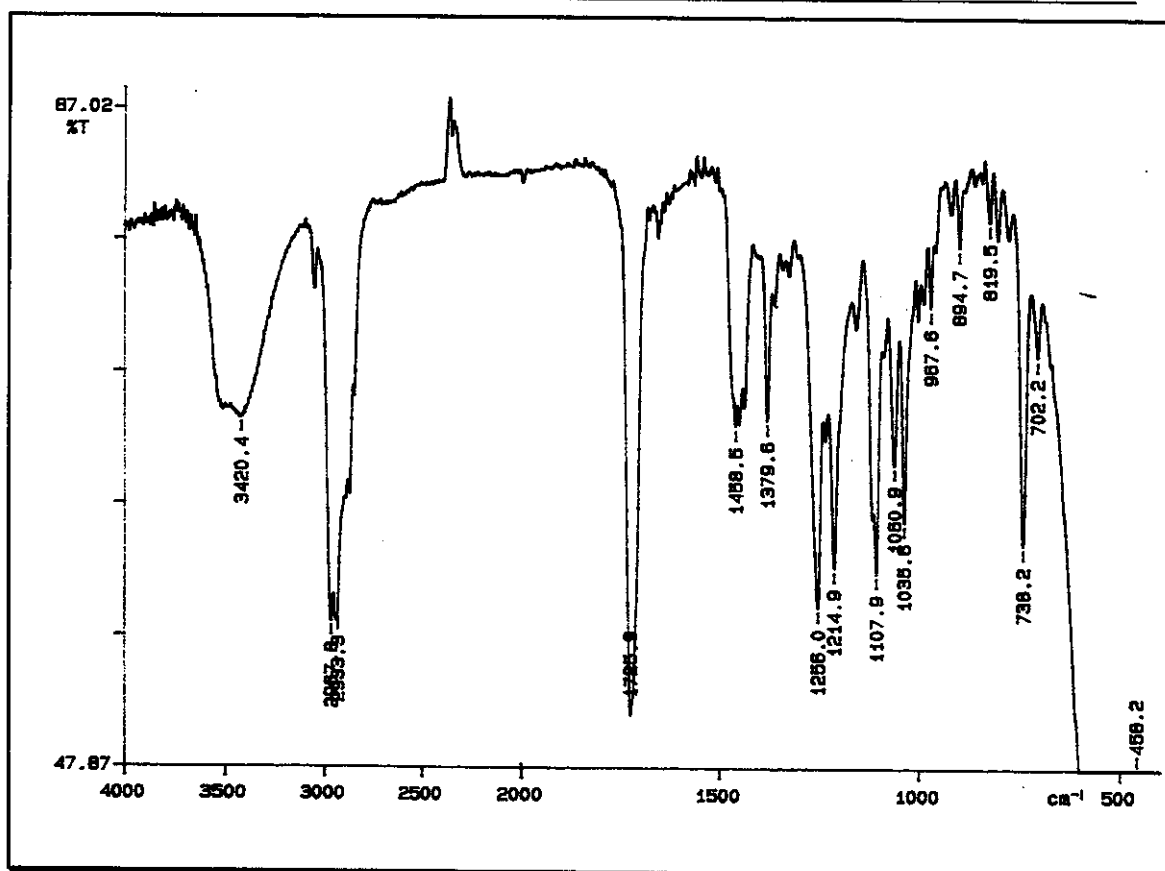
E - 161: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto **(-)-43**, em CDCl_3 .



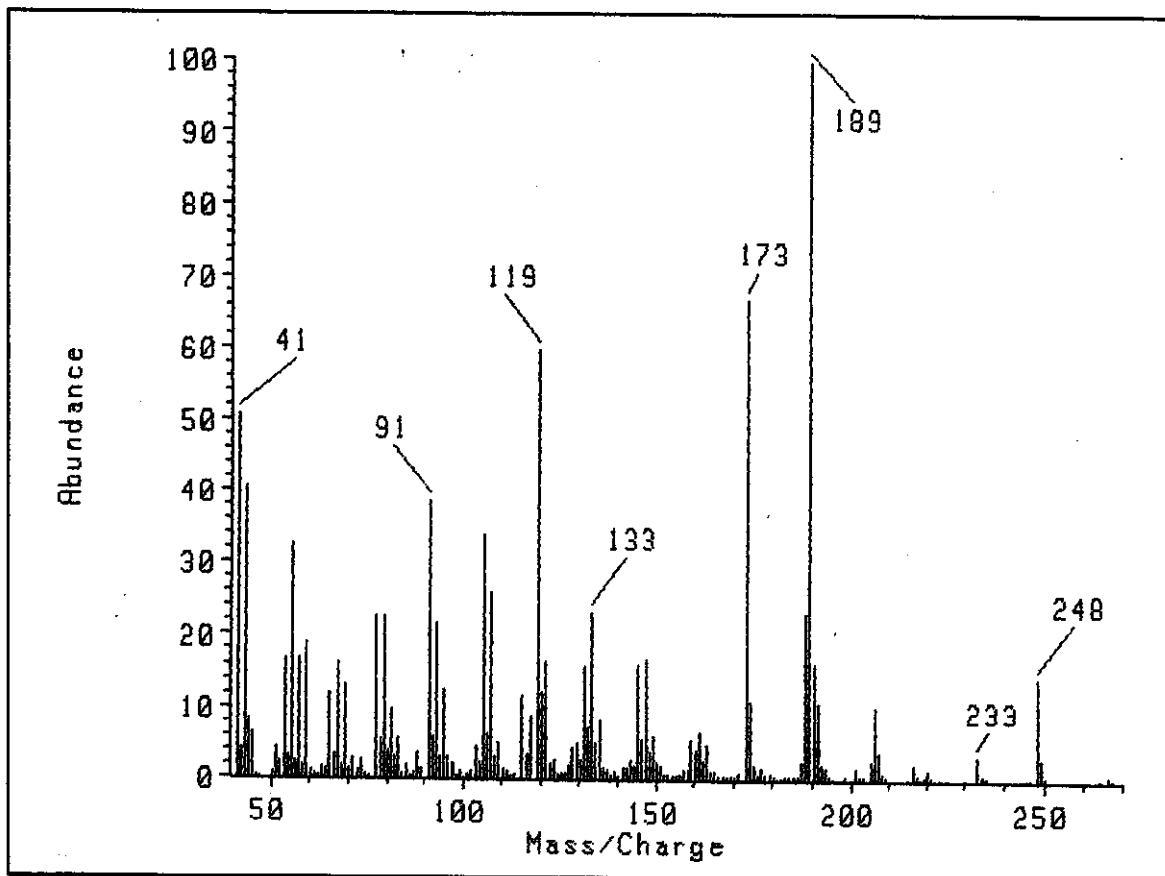
E - 162: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto (-)-43, em CDCl_3 .



E - 163: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (COLOC) do composto (-)-43, em CDCl_3 .

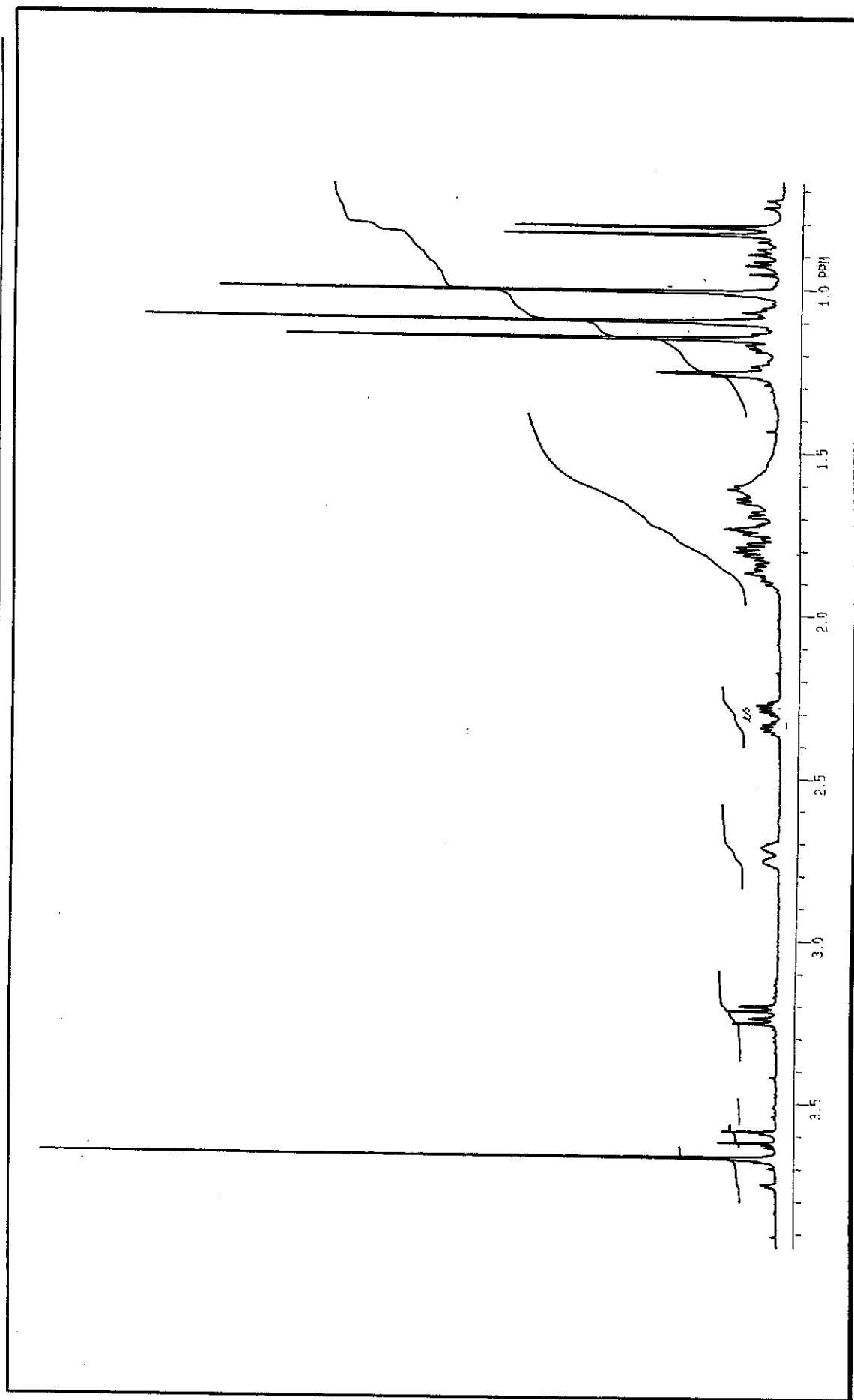


E - 164: Espectro de IV do composto (+)-44 (filme).

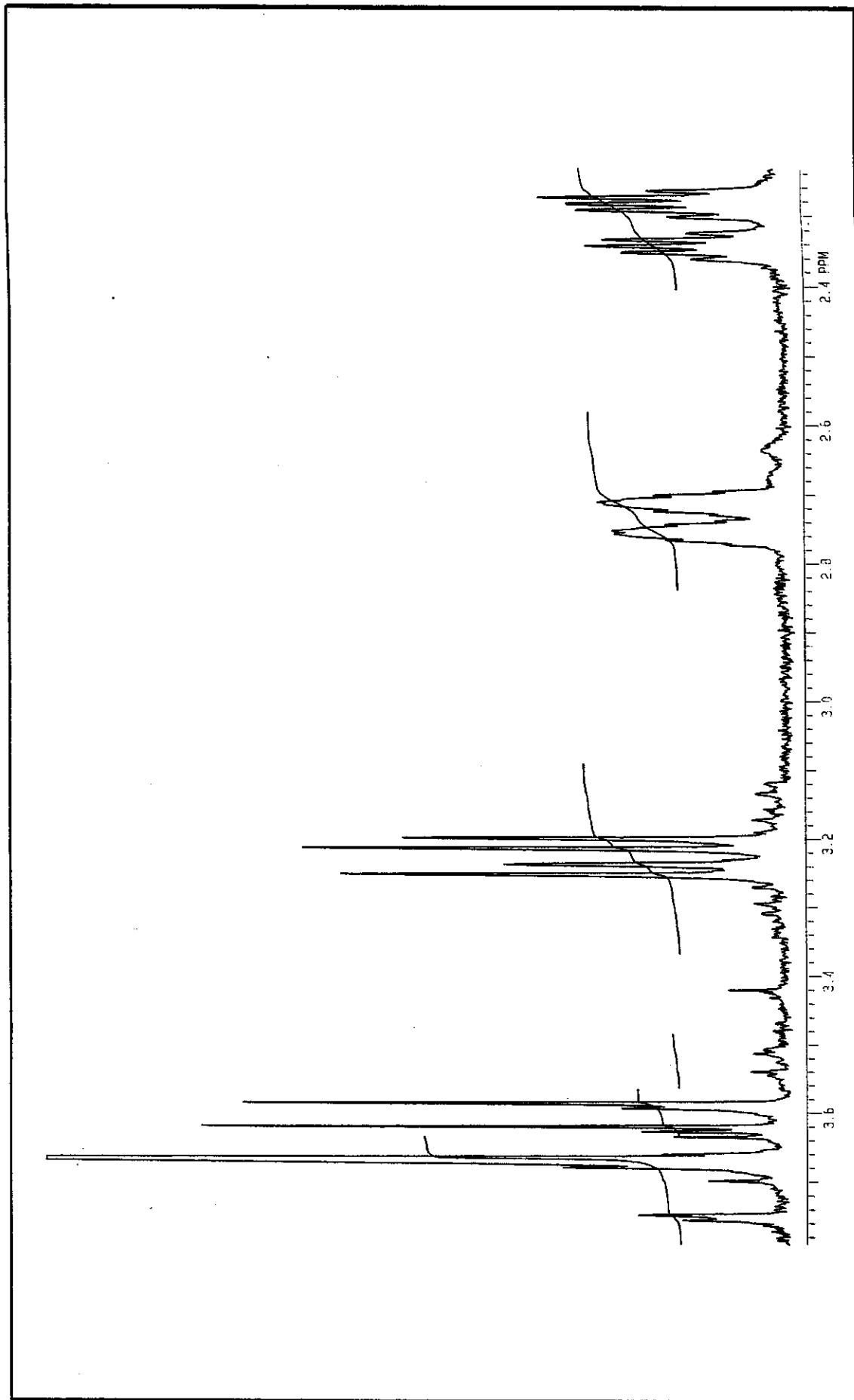


E - 165: Espectro do composto massas de (+)-44.

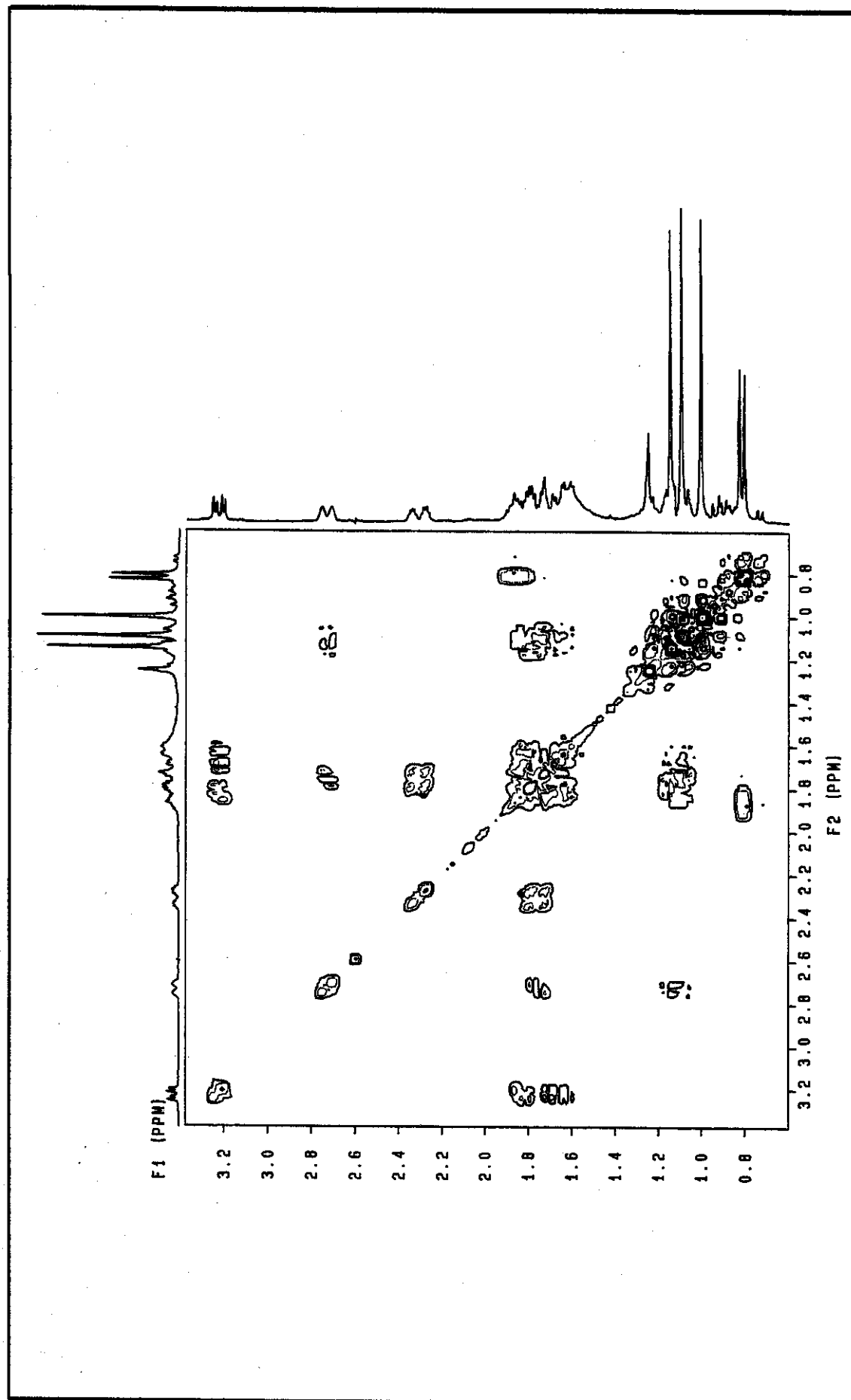




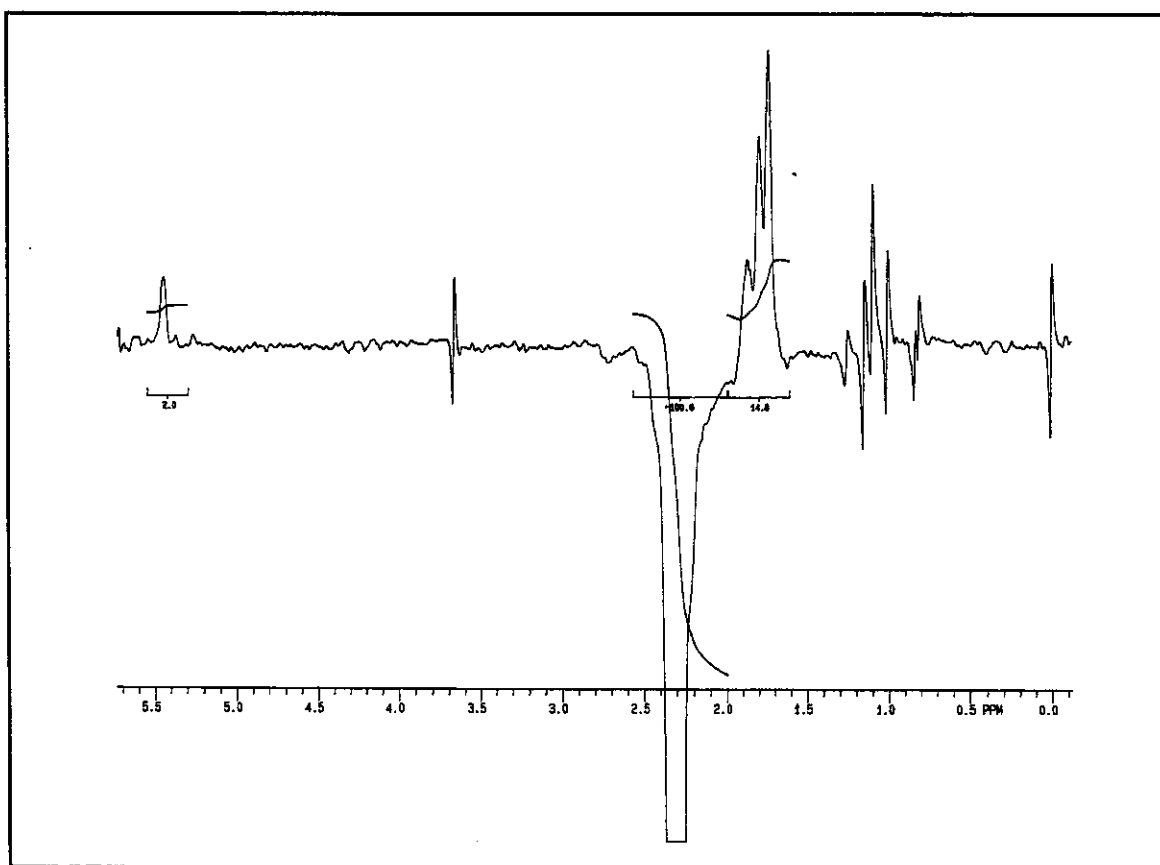
E - 166a: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-44, em CDCl_3 .



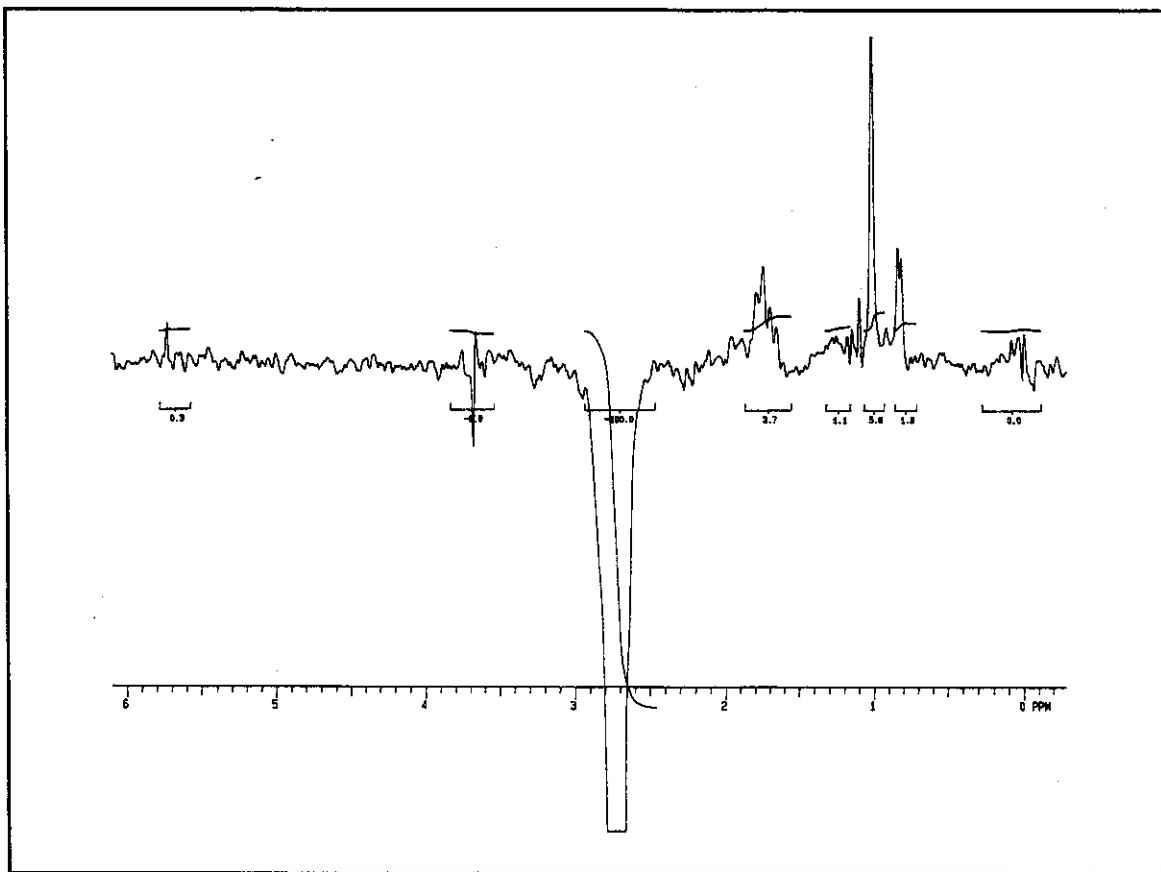
E - 166b: Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (+)-44, em CDCl_3 .



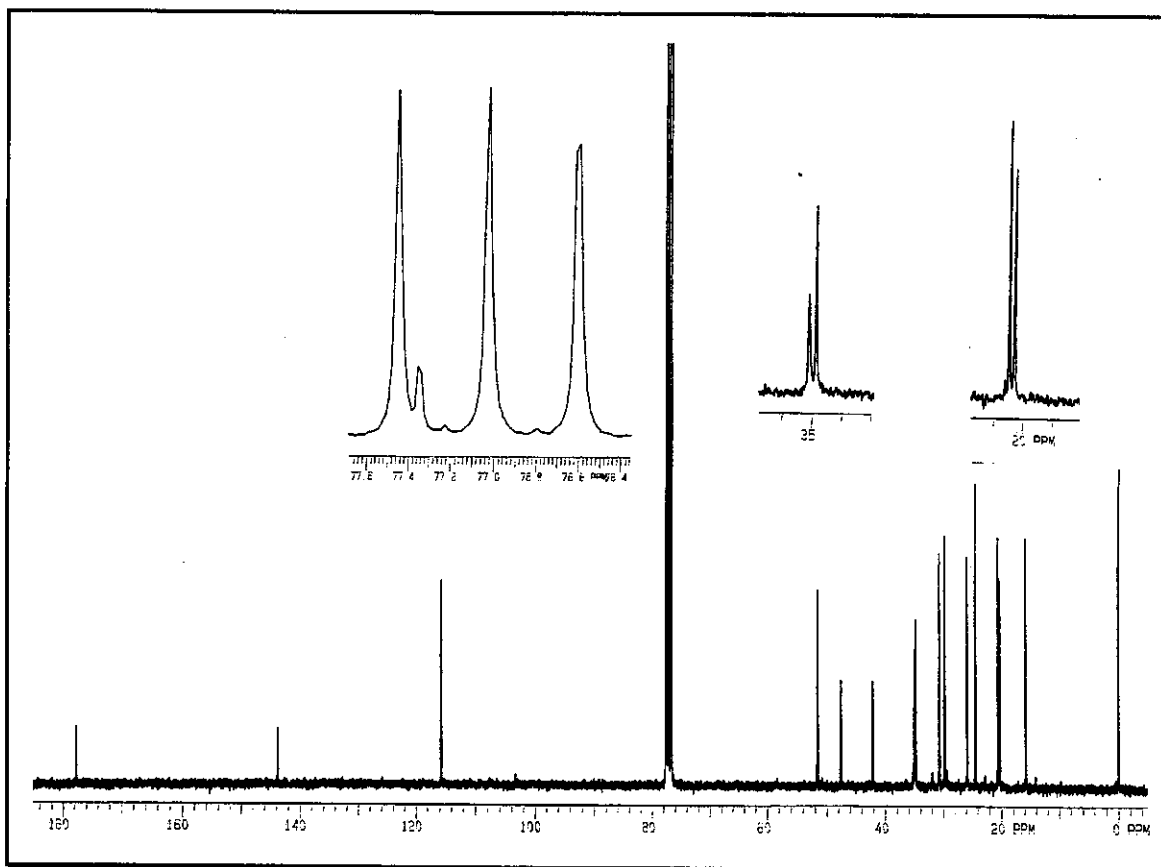
E - 167: Expansão do espectro das correlações $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto (+)-44, em CDCl_3 .



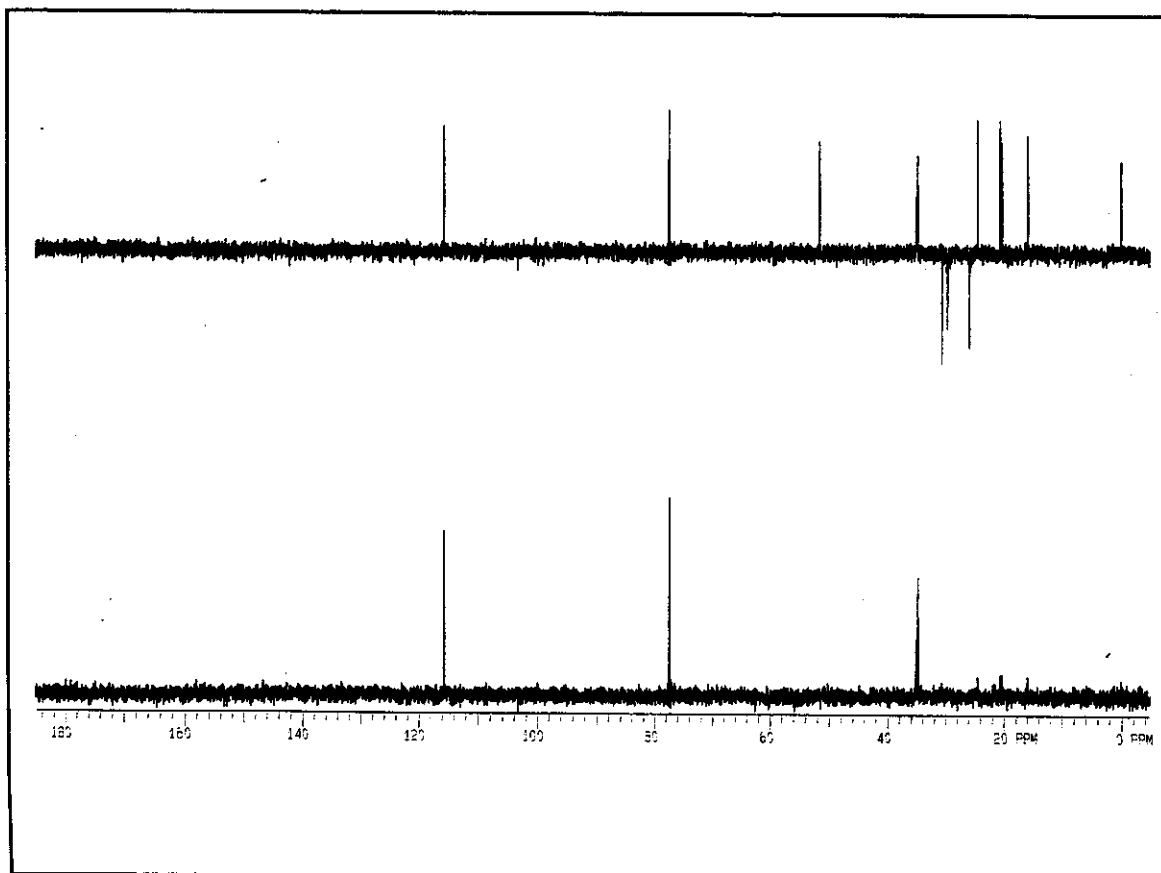
E - 168a: Espectro de diferença de NOE do composto (+)-44 ao irradiar em 2,30 ppm (H-3).



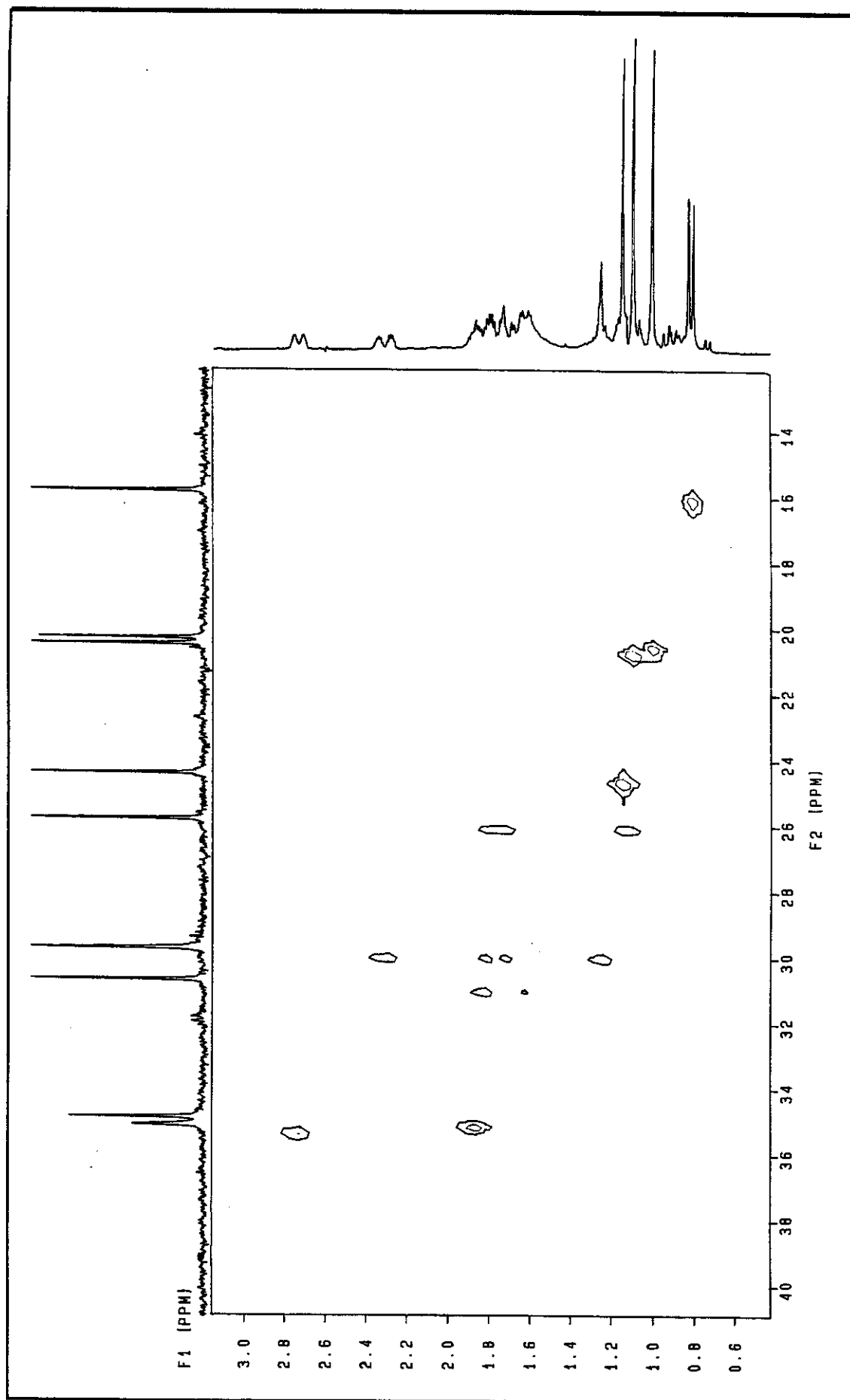
E - 168b: Espectro de diferença de NOE do composto (+)-44 ao irradiar em 2,73 ppm (H8a).



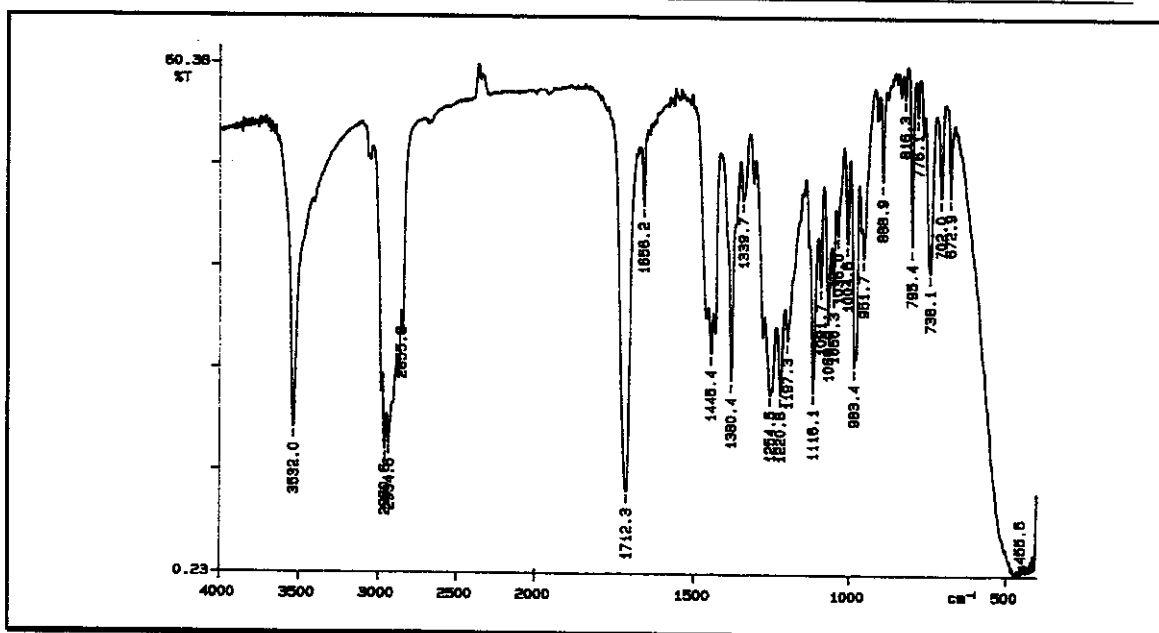
E - 169: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) do composto (+)-44, em CDCl_3 .



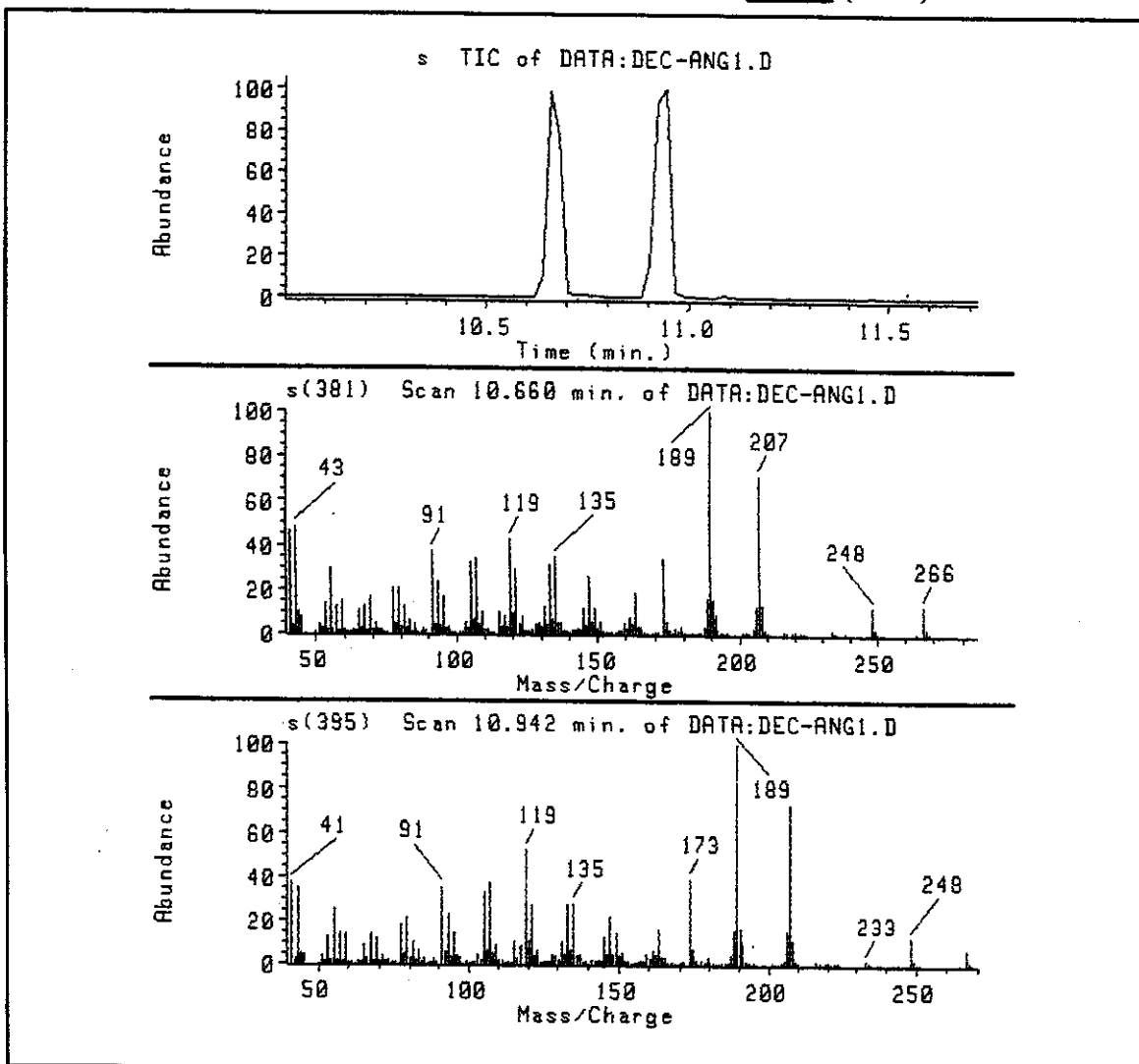
E - 170: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) do composto (+)-44, em CDCl_3 .



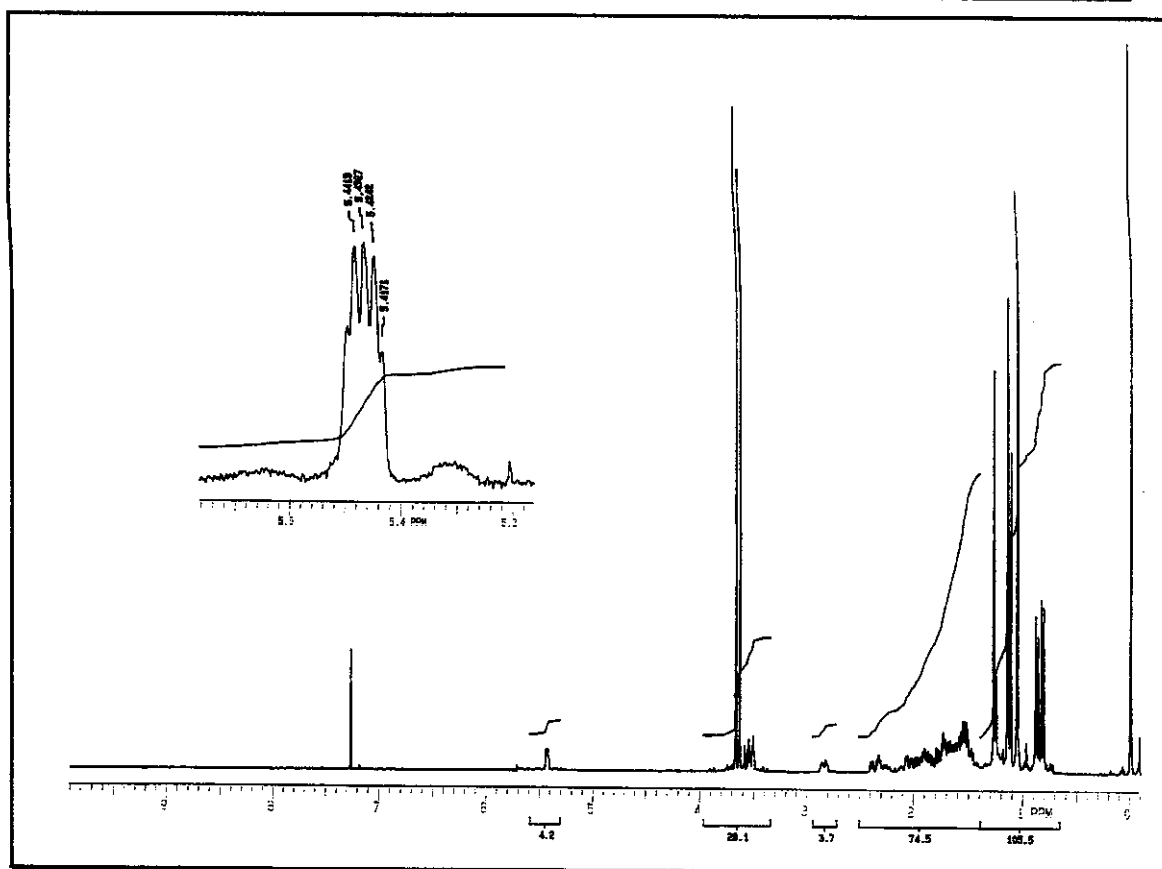
E - 171: Expansão do espectro das correlações $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ (HETCOR) do composto (+)-44, em CDCl_3 .



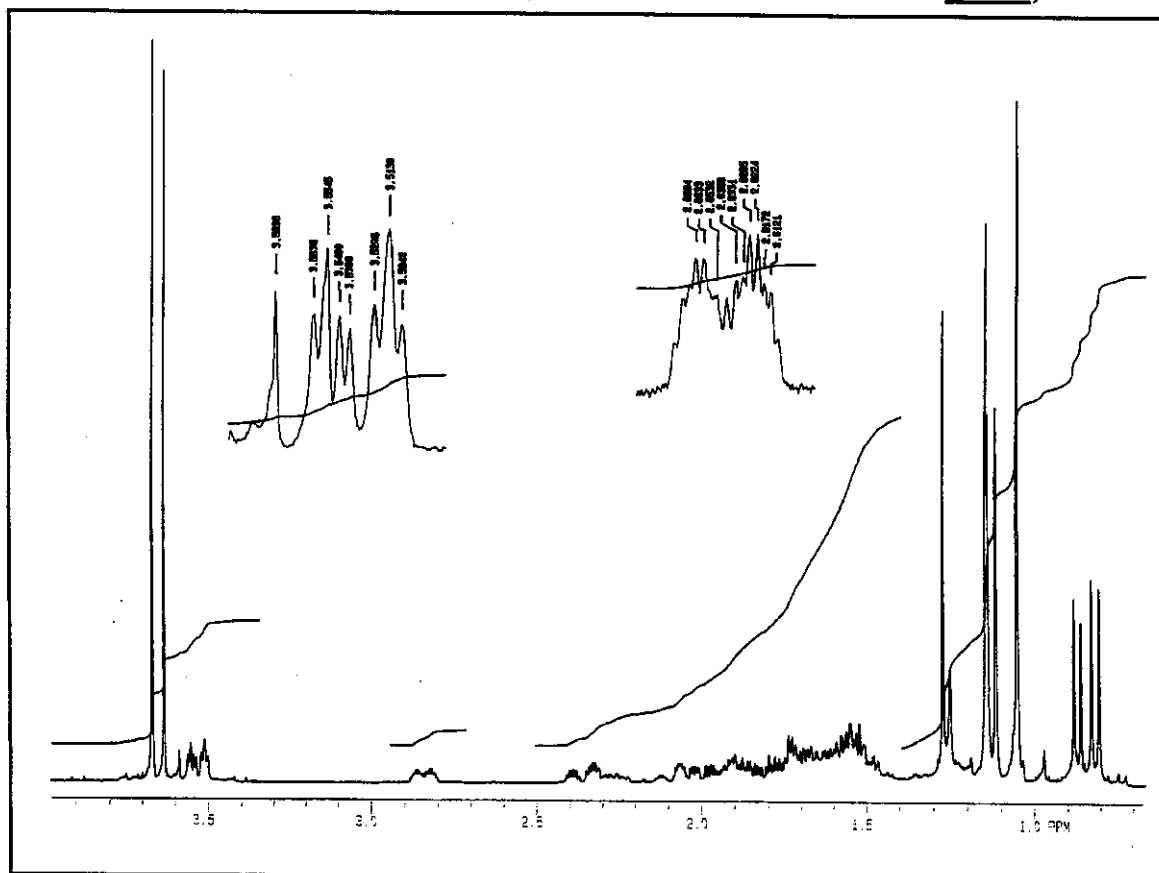
E - 172: Espectro de IV da mistura diastereoisomérica 45/45a (filme).



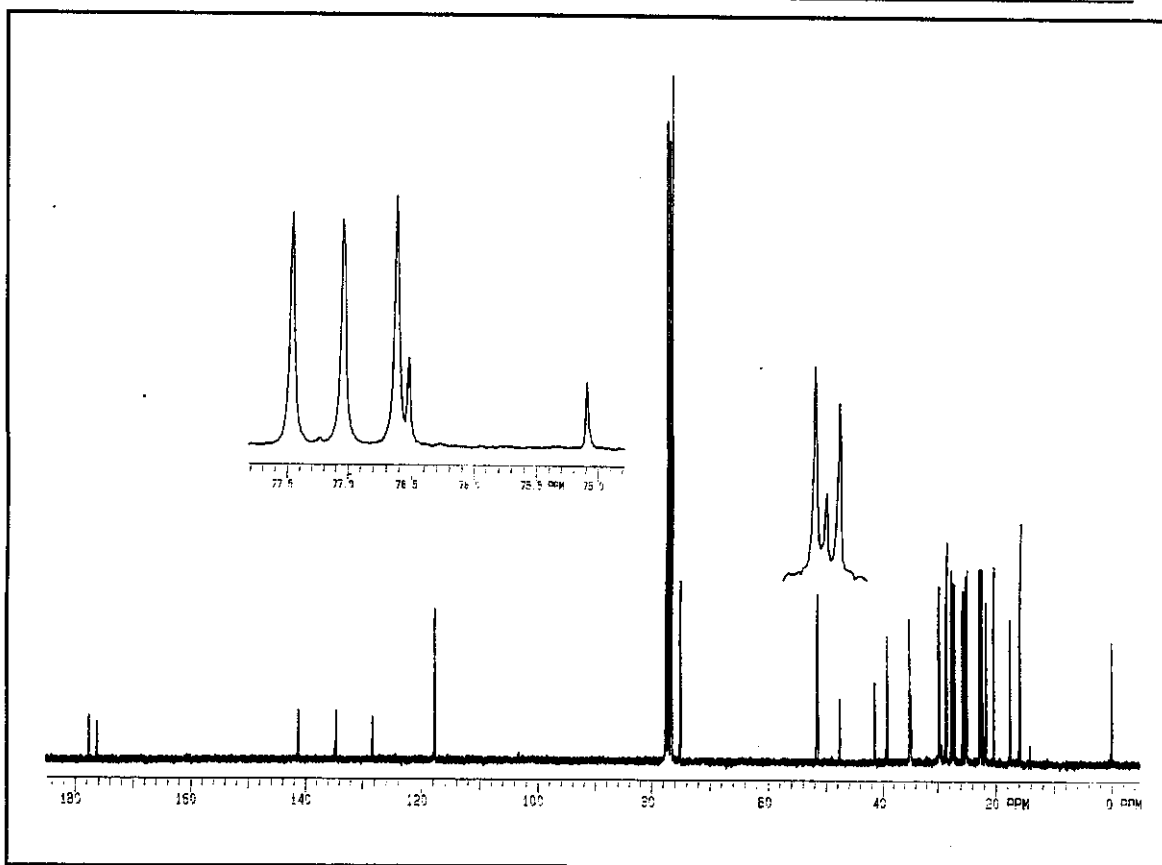
E - 173: Cromatograma obtido por CG, da mistura diastereoisomérica 45/45a e os espectros de massas de seus constituintes.



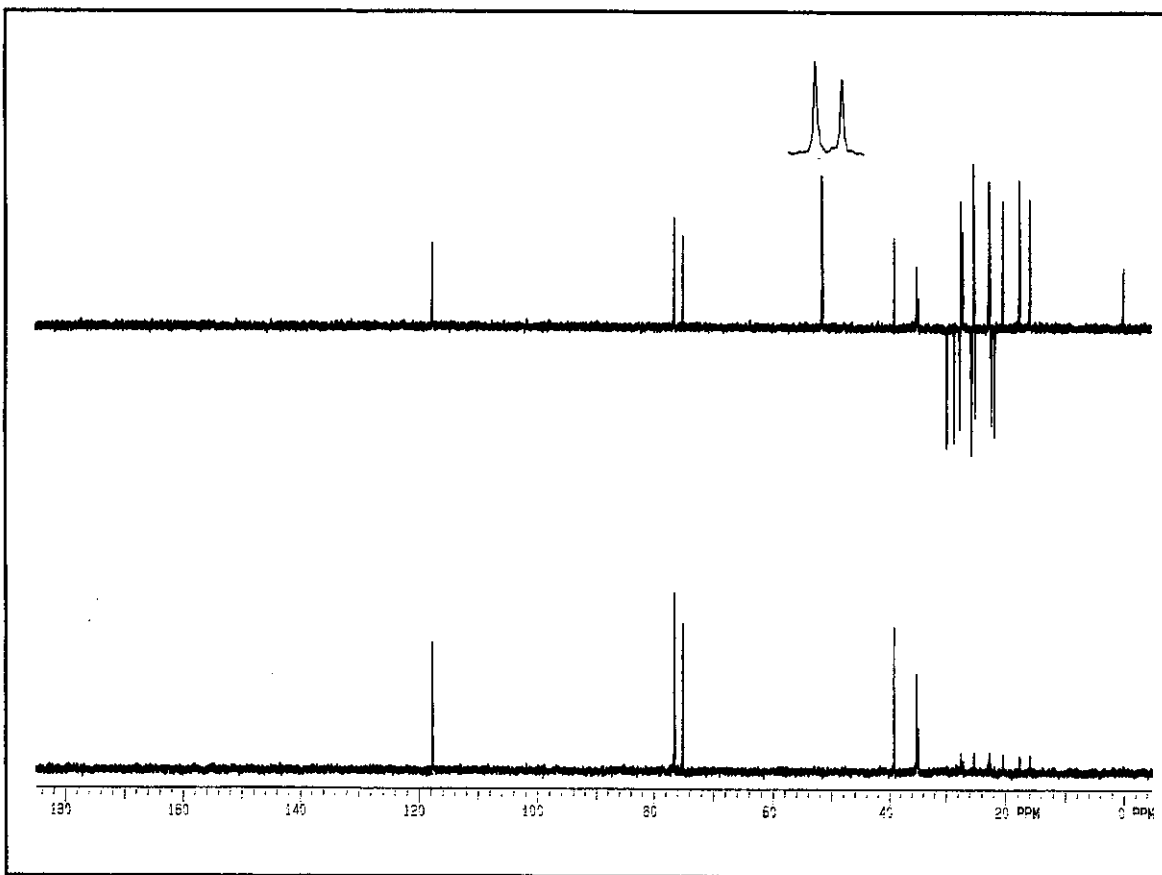
E - 174: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) da mistura diastereoisomérica 45/45a, em CDCl_3 .



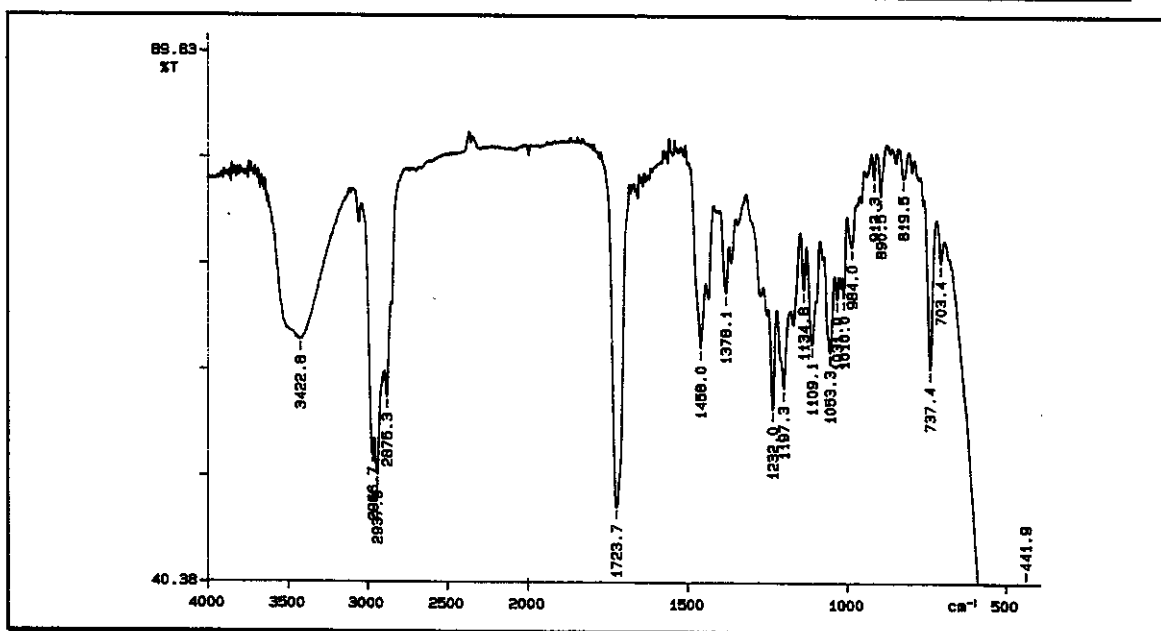
E - 174a: Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz) da mistura diastereoisomérica 45/45a em CDCl_3 .



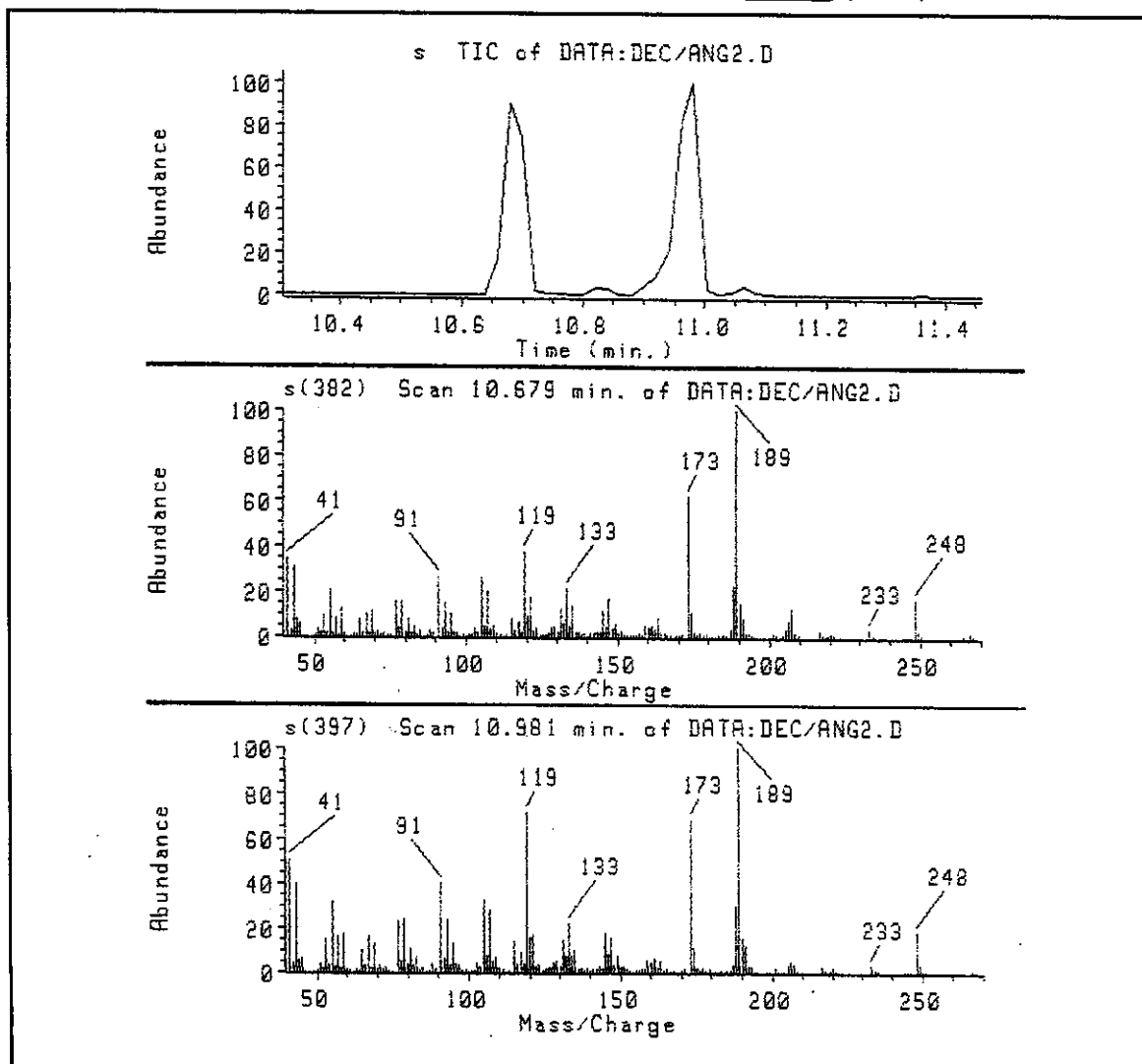
E - 175: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) da mistura diastereoisomérica 45/45a, em CDCl_3 .



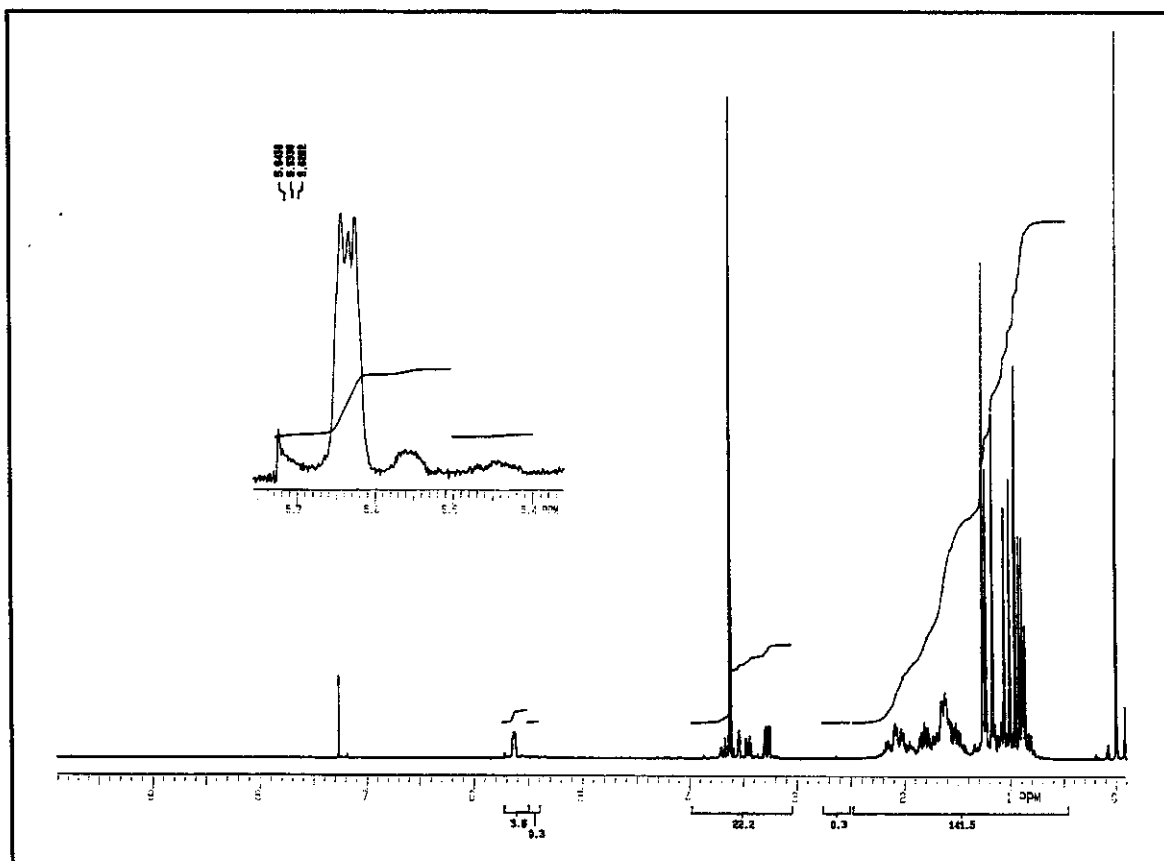
E - 176: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) da mistura diastereoisomérica 45/45a, em CDCl_3 .



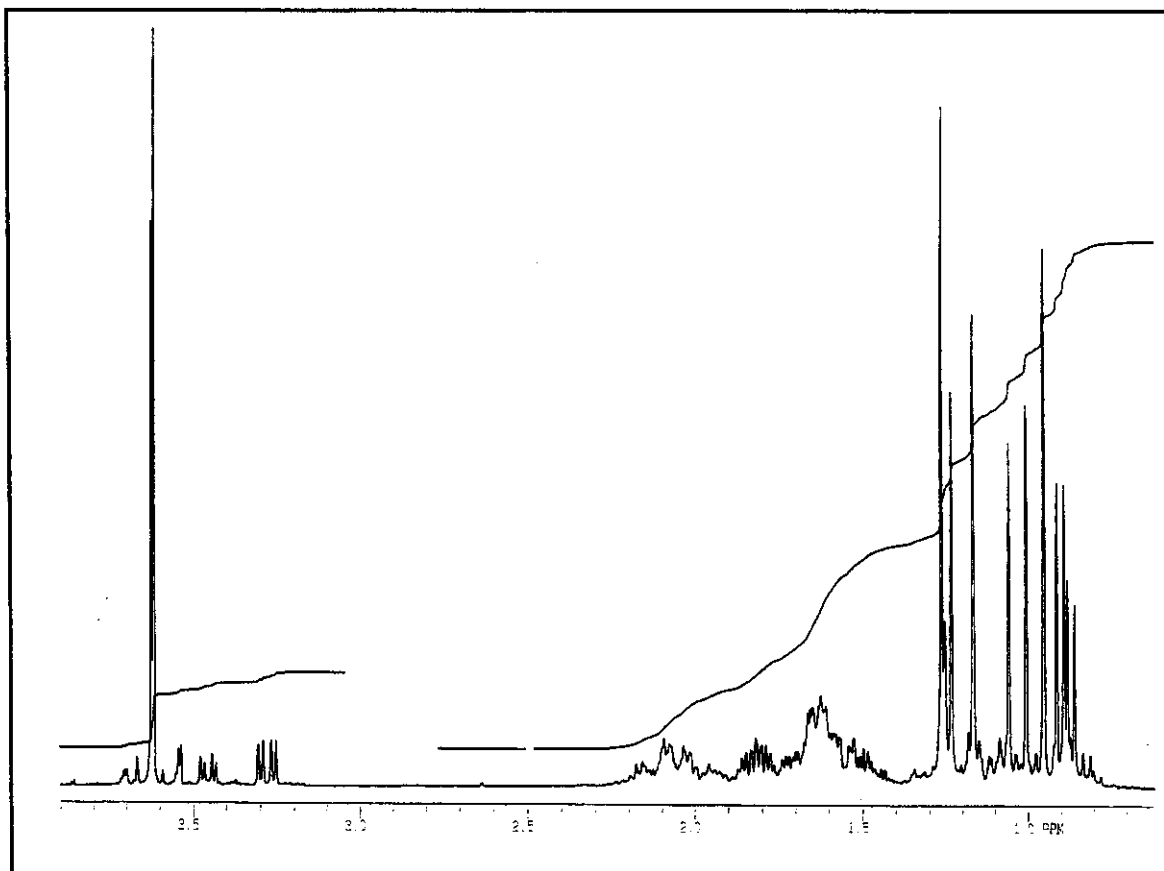
E - 177: Espectro de IV da mistura diastereoisomérica 46/46a (filme).



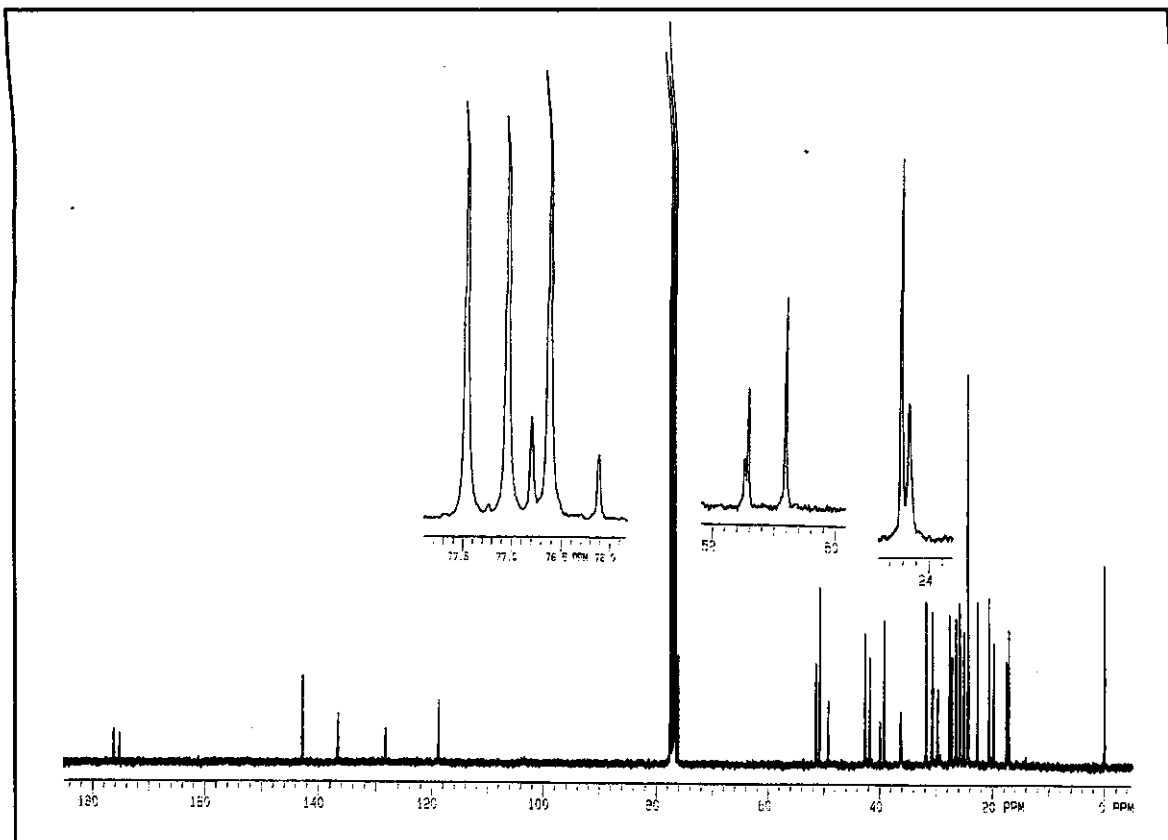
E - 178: Cromatograma obtido por CG, da mistura diastereoisomérica 46/46a e os espectros de massas de seus constituintes.



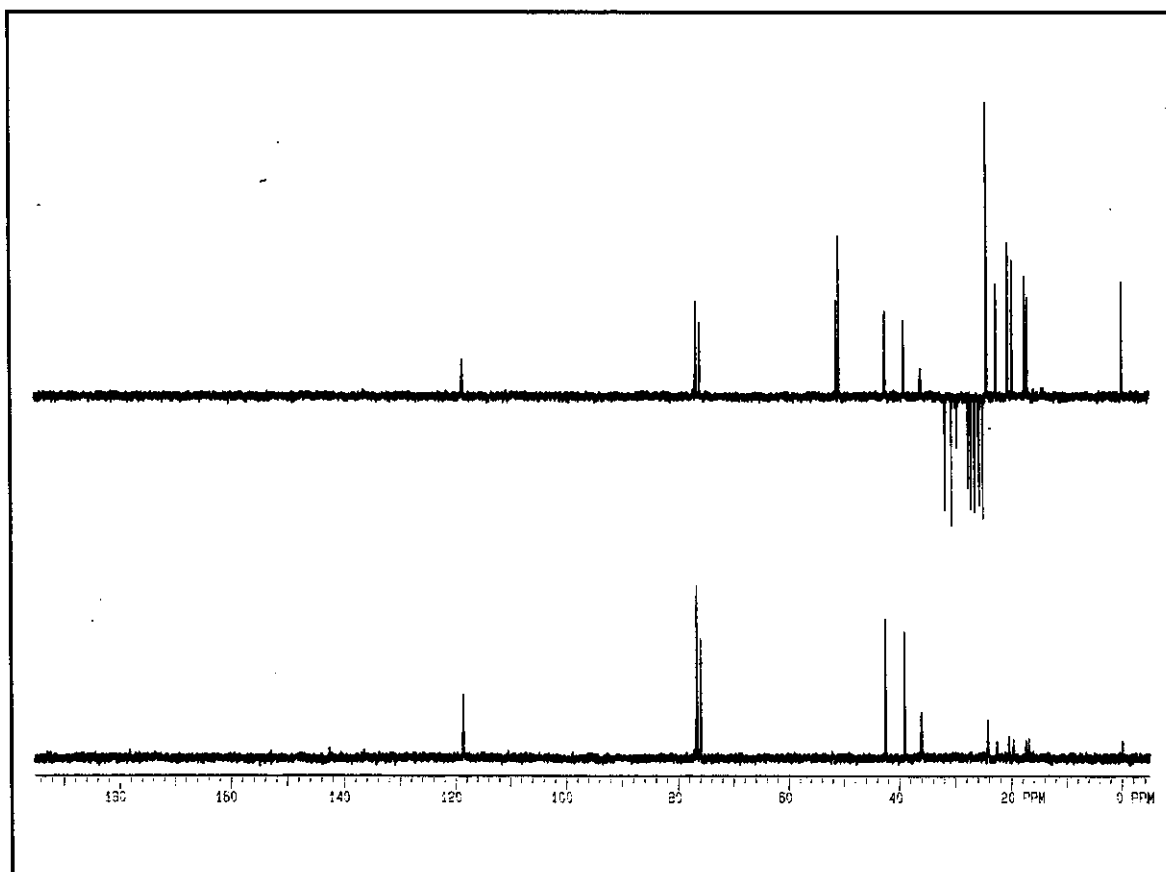
E - 179: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) da mistura diastereoisomérica 46/46a, em CDCl_3 .



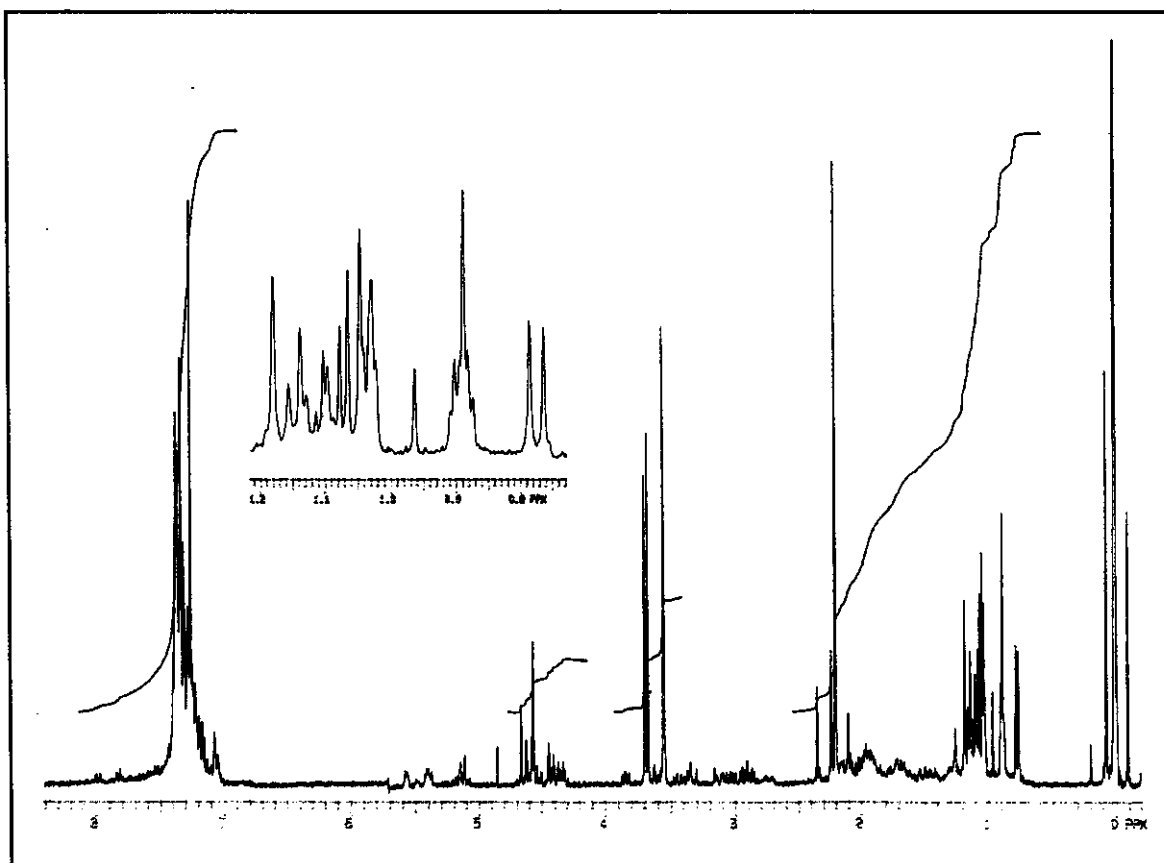
E - 179a: Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz) da mistura diastereoisomérica 46/46a, em CDCl_3 .



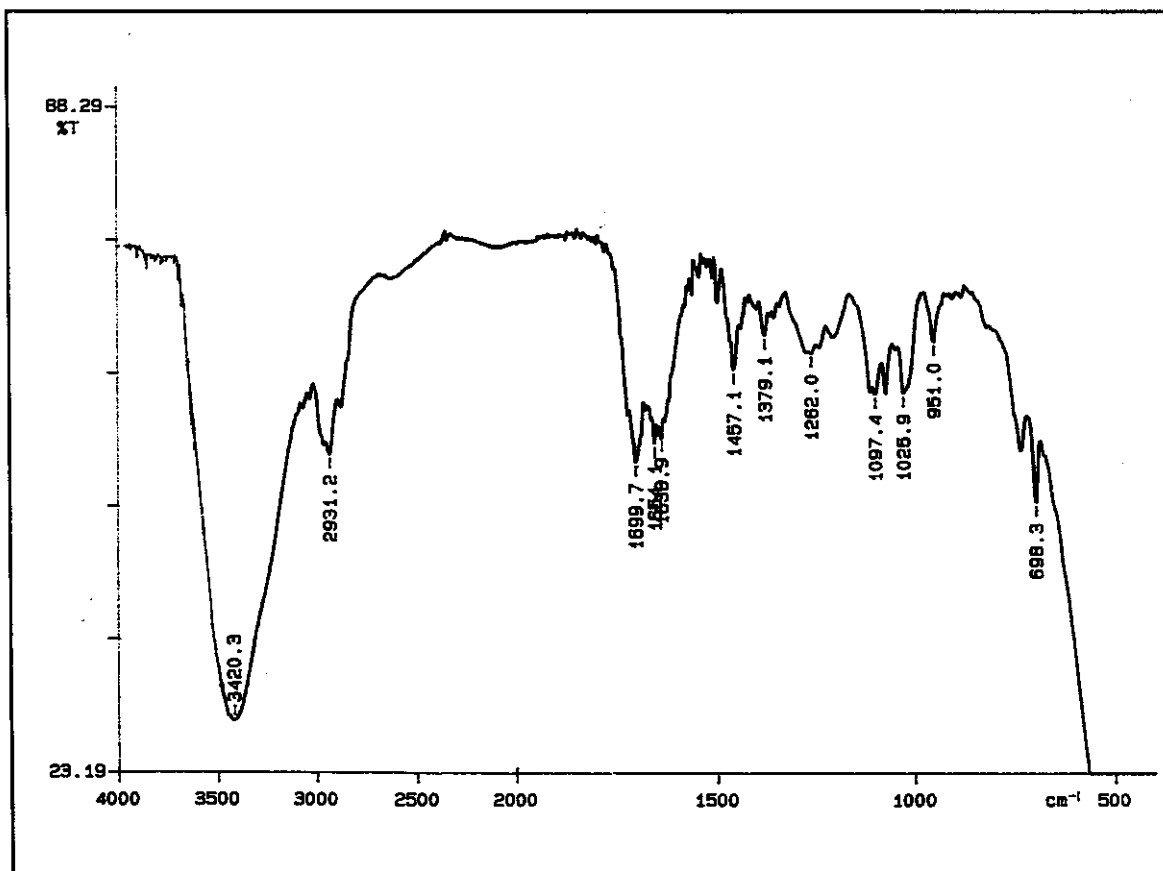
E - 180: Espectro de RMN- ^{13}C (75,46 MHz) da mistura diastereoisomérica 46/46a, em CDCl_3 .



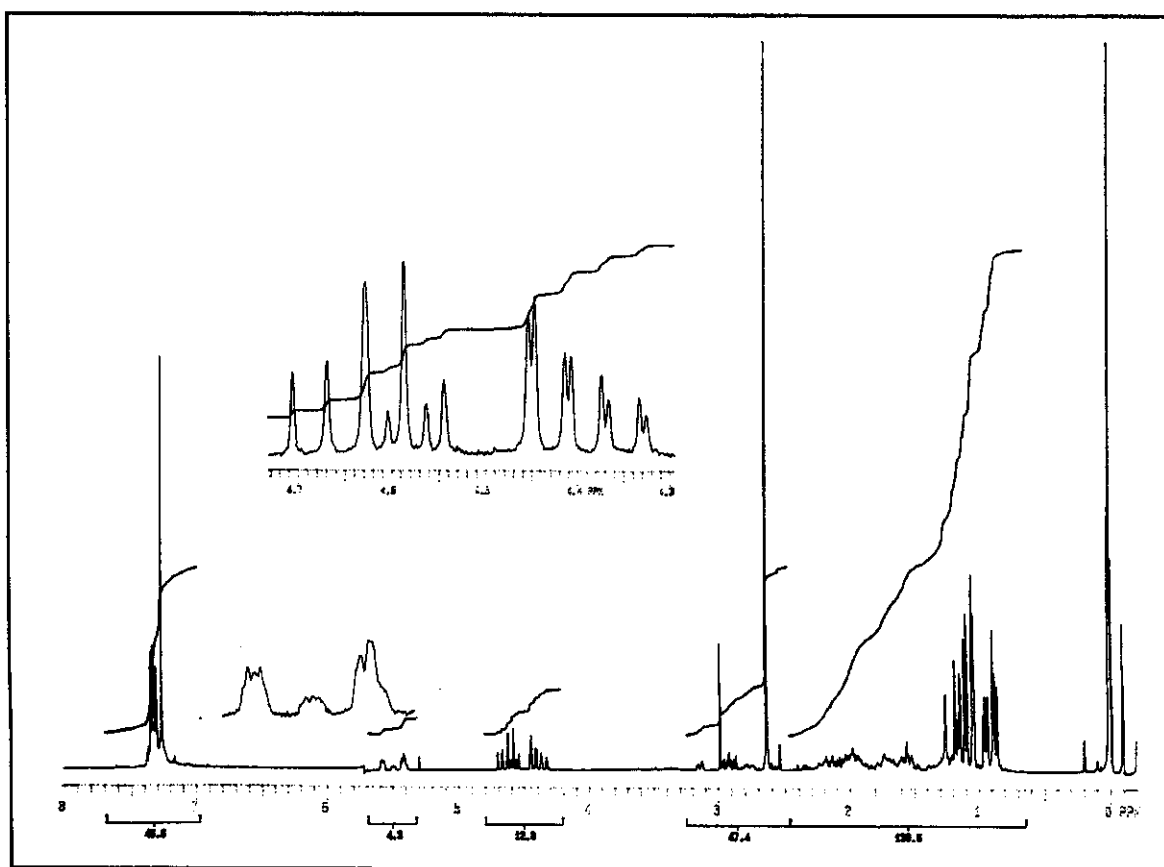
E - 181: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT (75,46 MHz) da mistura diastereoisomérica 46/46a, em CDCl_3 .



E - 182: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) da mistura diastereoisomérica 52, em CDCl_3 .



E - 183: Espectro de IV da mistura diastereoisomérica 53(filme).



E - 184: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) da mistura diastereoisomérica **53**, em CDCl_3 .