

GELSON JOSÉ ANDRADE DA CONCEIÇÃO



Síntese Formal Enantiosseletiva do (-)-Disidiolídio e Outros Estudos Sintéticos Envolvendo Vinilcicloexenos

Tese Apresentada à Universidade
Estadual de Campinas, como Parte
das Exigências do Curso de Pós-
Graduação do Instituto de Química,
para Obtenção do Título de "*Doctor
Scientiae*".

Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli
Orientadora

CAMPINAS
SÃO PAULO - BRASIL
SETEMBRO 2000



UNIDADE	IQ
N.º CHAMADA:	TIUNICAMP
	C744p
V.	Ex.
TOMBO BC/	44593
PROC.	16-392/01
C	☐
D	☒
PREC.	R\$ 11,00
DATA	17/05/01
N.º CPD	

CM00156280-9

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

C744s Conceição, Gelson José Andrade da
Síntese formal enantiosseletiva do (-)- disidiolídio
e outros estudos sintéticos envolvendo
vinilcicloexenos / Gelson José Andrade da
Conceição.-- Campinas: SP: [s.n], 2000.

Orientadora: Anita Jocelyne Marsaioli.

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

1. Terpenóides. 2. Reduções biocatalisadas.
3. Diels-Alder. I. Marsaioli, Anita Jocelyne.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
de Química. III. Título.

RESUMO

SÍNTESE FORMAL ENANTIOSSELETIVA DO (-)-DISIDIOLÍDIO E OUTROS ESTUDOS SINTÉTICOS ENVOLVENDO VINILCICLOEXENOS

Gelson José Andrade da Conceição

Orientadora: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Palavras-chave: vinilcicloexenos, terpenóides, reação de Diels-Alder, biocatálise

Com o presente trabalho, buscou-se a preparação e a aplicação de dienos da classe dos vinilcicloexenos em rotas sintéticas visando a obtenção de produtos naturais de origem terpenóidica, possuindo esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado, potencialmente acessíveis pela reação de Diels-Alder entre um vinilcicloexeno e um dienófilo adequados.

Empregando-se a química de compostos organoestanho (vinilestananas), enoltriflato e reações catalisadas por paládio (reação de acoplamento de Stille), obtiveram-se vinilcicloexenos úteis para acessar o núcleo bicíclico de alguns produtos naturais, a saber: disidiolídio (32) (γ -hidroxibutenolídio isolado de *Dysidea etheria* de Laubenfels), ácido salmântico (25) e salmantidiol (26) (diterpenos isolados de *Cistus laurifolius*) e o ácido tetra-*nor*-halimanóico (29) (isolado de *Vellozia flavicans*).

A primeira parte do trabalho versa inicialmente sobre estudos sintéticos visando-se o preparo do disidiolídio racêmico. A seguir, apresentamos tentativas de síntese enantiosseletiva envolvendo 1) biocatálise com o emprego de microrganismos isolados em território nacional, para o preparo de quirons úteis em síntese assimétrica, a partir de cicloexano-1,3-dionas pro-quirais e 2) a obtenção de um vinilcicloexeno quiral *via* o técnica de desracemização alquilativa da ($\pm$)-2-metilcicloexanona, empregando iminas quirais (método de d'Angelo), que culminou com a síntese formal do (-)-disidiolídio.

A segunda parte, discorre sobre estudos sintéticos envolvendo o preparo e a aplicação de vinilcicloexenos em reações de Diels-Alder térmicas, levando a intermediários avançados na síntese do ácido salmântico (e salmantidiol) e do ácido tetra-*nor*-halimanóico. Para o último, propusemos a revisão da estrutura reportada na literatura.

ABSTRACT

ENANTIOSELECTIVE FORMAL SYNTHESIS OF (–)-DYSIDIOLIDE AND OTHER SYNTHETIC STUDIES INVOLVING VINYLCHYCLOHEXENES

Gelson José Andrade da Conceição

Adviser: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Keywords: vinylcyclohexenes, terpenoids, Diels-Alder reaction, biocatalysis

With the present research work we envisaged both the preparation and the application of vinylcyclohexene-type dienes as pivotal intermediates in synthetic pathways aiming the preparation of natural products (terpenoids) possessing bicyclic, partially-rearranged skeletons. Convergent construction of the decalin framework was turned to the Diels-Alder reaction of a seemingly vinylcyclohexene and a suitable dienophile.

Our synthetic strategy entailed organotin compounds (vinylstannanes), enoltriflates and palladium-catalysed reactions (Stille coupling reaction) application and thus synthesis of potentially useful vinylcyclohexenes to reach the dysidiolide (**32**) (γ -hydroxybutenolide from *Dysidea etheria* de Laubenfels), the salmantic acid (**25**) and the salmantidiol (**26**) (diterpenes from *Cistus laurifolius*) and the tetra-*nor*-halimanoic acid (**29**) (from *Vellozia flavicans*) was accomplished.

The Thesis was partitioned into two ultimate sections. The first one glances over racemic dysidiolide preparation followed by the enantioselective trials involving 1) successful biocatalysis over pro-chiral cyclohexane-1,3-diones with microorganisms isolated in the national territory as a resort to obtain quirones for an asymmetric synthesis and 2) deracemizing alkylation reaction of ($\pm$)-2-methylcyclohexanone by using chiral imines (d'Angelo's procedure), affording ultimately a chiral vinylcyclohexene which delivered us the formal synthesis of the title compound.

The ensuing, late section deals with synthetic studies involving the preparation and the application of vinylcyclohexenes in thermal Diels-Alder reactions, furnishing advanced intermediates possessing the core structure of the above-mentioned salmantic acid (salmantidiol) and the tetra-*nor*-halimanoic acid. For the latter, revision of the previously published structure was proposed.

Curriculum Vitae

Gelson José Andrade da Conceição

Naturalidade: Vitória-ES

Nacionalidade: Brasileira

e-mail: g-andrade@eudoramail.com

Formação Acadêmica

Graduação

Curso: Química

Instituição: Universidade Federal de Viçosa - MG

Grau: Bacharel

Obtenção: 28/08/92

Pós-Graduação

Curso: Mestrado em Agroquímica

Instituição: Universidade Federal de Viçosa - MG

Orientador: Prof. Dr. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa

Dissertação: "Síntese e Avaliação da Atividade Herbicida de Compostos do Tipo 3-aril-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno"

Título: *Magister Scientiae*

Defesa: 07/03/95

Trabalhos em Congressos Científicos

Conceição, G. J. A.; Marsaioli, A. J. *Síntese Formal Enantiosseletiva do (–)-Disidiolídio*. **Livro de Resumos da XXII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química** - QO 098. 25-28/05/99. Poços de Caldas - MG.

Laverde-Jr., A.; Miranda, D. S.; Conceição, G. J. A.; Schimer, H.; Pilli, R. A.; de Meijere, A.; Marsaioli, A. J. *Advantages and Disadvantages of Determining Enantiomeric Excess of Alcohols with Phosphorus Derivatives by ³¹P NMR and GC*. **Livro de Resumos do VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear**. 04-08/05/99. Angra dos Reis - RJ.

Laverde-Jr., A.; Conceição, G. J. A.; Queiroz, S. C. N.; Fujiwara, F.; Marsaioli, A. J. *Dosy as a Tool for the Selection of the Correct Cyclodextrin in Enantiomeric Resolution*. **Livro de Resumos do VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear**. 04-08/05/99. Angra dos Reis - RJ.

- Laverde-Jr., A.; Conceição, G. J. A.; Fujiwara, F.; Marsaioli, A. J. *Resolução Enantiomérica de (+) e (-) 3-hidroxicicloalcanonas com Alfa e Beta-ciclodextrinas e seus Derivados Permetilados. Livro de Resumos da V Jornada de Ressonância Magnética.* 13-14/08/98. Campinas - SP.
- Conceição, G. J. A.; Marsaioli, A. J. *Approches Towards ($\pm$)-Salmantic Acid Synthesis. Annals of The 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.* 07-11/09/98. São Pedro - SP.
- Conceição, G. J. A.; Cagnon, J. R.; Marsaioli, A. J. *Redução Microbial Enantio e Diastereoseletiva de 1,3-cicloexanodionas 2,2-dissubstituídas. Livro de Resumos da XXI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - QO 081.* 25-28/05/98. Poços de Caldas - MG.
- Conceição, G. J. A.; Miranda, D. S.; Marsaioli, A. J. *Reações de Diels-Alder Intramoleculares na Obtenção de Biciclo[4.4.0]decenóis. Livro de Resumos da XIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - QO 121.* 27-30/05/96. Poços de Caldas - MG.
- Barbosa, L. C. A.; Conceição, G. J. A.; Demuner, A. J.; Mann, J.; Alvarenga, E. S.; Piló-Veloso, D. *Synthesis and Evaluation of the Herbicidal and Plant Growth Regulatory Activity of 3-aryl-6,7-exo-isopropilidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-enes. Annals of The 6th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.* 07-11/09/94. São Paulo - SP.
- Barbosa, L. C. A.; Conceição, G. J. A.; Veloso, M. P.; Andreão, A.; Demuner, A. J.; Piló-Veloso, D. *Síntese de 3-aryl-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-enos Potencialmente Herbicidas. Livro de Resumos da XVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - QO 031.* 24-27/05/94. Caxambú - MG.

Artigos Publicados

- Laverde-Jr., A.; Miranda, D. S.; Conceição, G. J. A.; Schirmer, H.; Pilli, R. A.; de Meijere, A.; Marsaioli, A. J. *Limitations in Determining Enantiomeric Excess of Alcohols by ³¹P-NMR of the Phosphonate Derivatives. J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 293.
- Barbosa, L. C. A.; Conceição, G. J. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; Mann, J.; Piló-Veloso, D. *A New Class of Herbicides that are Derivatives of oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. Austr. J. Chem.* **1999**, *52*, 929.
- Laverde-Jr., A.; Conceição, G. J. A.; Queiroz, S. C. N.; Fujiwara, F. Y.; Marsaioli, A. J. *Dosy as a Tool for the Selection of the Correct Cyclodextrin in Enantiomeric Resolution. J. Am. Chem. Soc.* **2000**. (submetido)
- Miranda, D. S.; Conceição, G. J. A.; Zukerman-Schpector, J.; Guerrero, M. C.; Schuchardt, U.; Pinto, A. C.; Marsaioli, A. J. *"Syntheses of 1-carbomethoxy-1,2,5,5-tetramethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene Derivatives". J. Braz. Chem. Soc.* **2000**. (submetido)

*Ao Ilimitado,
Deus.*

*Aos meus pais,
Jacy e Antonio.*

Aos meus irmãos e sobrinhos.



Não te rendas ao desânimo e insiste no Bem.

Guardas contigo a possibilidade do limite, mas Deus tem a possibilidade do Impossível.

Segundo as Leis de Deus, tens somente o que dás.

O que deres aos outros é o que terás contigo.

O Senhor necessita de ti onde te encontras.

Observa o que tens a fazer ainda hoje e perceber-lhe-ás a presença no dever que te espera.

*Se não aceitas as condições de trabalho a que a vida te destina e te negas à precisa renovação,
nada mais obterás, além do desapontamento no desemprego.*

*Ante o bem que se faça, faz o bem quanto podes, para que o bem pequeno se faça, junto de
todos, o bem maior.*

*Todos somos, no mundo ou no Mais Além, devidamente chamados a colaborar na vitória do
bem. E o bem aos outros será sempre a garantia de nosso próprio bem.*

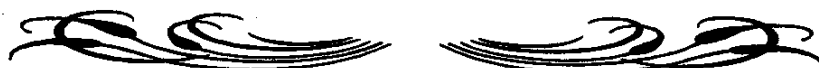
Não pares.

A estagnação é ponto obscuro em que os mais substanciais valores se corrompem.

*Não recorra à idéia de fatalidade para justificar o mal, porquanto o bem de todos triunfará
sempre.*

Não estaciones.

*Em favor de todas as criaturas, estejam como estejam, Deus criou o apoio do trabalho e a
benção da esperança.*



Emmanuel

(psicografia de Francisco Cândido Xavier)

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli, pela inestimável orientação, pela dedicação, pela amizade, pelos princípios e pelos expressivos ensinamentos hauridos em minha passagem por seu grupo de pesquisas.

À colenda Universidade Estadual de Campinas e ao Instituto de Química, pela oportunidade e pelas facilidades encontradas no decorrer do meu curso.

Ao CNPq e à FAEP, pela concessão da bolsa de estudos e pelo auxílio.

Aos meus "velhos".....e sempre "novos" amigos, Vanderlúcia, Márcia, Marisa, Sayuri, M^a Miranda e Luciano, pela presença luminosa em todos esses anos.

Aos amigos e colegas de grupo, Paulo, Renato (Dr.), Clara (Dra.), Bira, Samísia, Cláudio, Laverde, Regina e Denise (Dra.), pela convivência, pela descontração, pelos assuntos aleatórios... etc... etc...

Aos recentes colegas de grupo que chegaram há pouco, Luis Antonio, Beatriz e Marizinha, pelo muito que tenhamos trocado no pouco que tenhamos convivido.

Aos que saíram quando eu apenas chegava, mas que permaneceram de alguma forma..... Drs. Gilvandete Maria, Lídia Regina, Carmen, Péricles, Vera, Mary Ann, Domingos, Ivani e Aninha, por suas experiências reverentes e por suas amizades.

Aos amigos e colegas de convivência, Ceição, Valéria (Dra.), Rosana, Jair, Mariângela (Dra.), Raquel (Dra.), Marta (Dra.), Míriam, Pilar, Machado, Carolina, Carlos, Ana Lúcia, Lourdes, Celira, Catarina, Inês, Elaine, Gliseida, Denilson (Dr.), Gaspar, Paulo (Dr.), Adão, Gi, Marcelo (Dr.), Leonardo, Caritas, Silvana, Neife e outros mais, por terem tornado minha passagem pelo IQ rica de momentos agradáveis. Pelo apoio, pelo convívio... Obrigado!!!

Aos Profs. Eva e Aderbal Magalhães, por terem sido gentilmente meus fiadores.

À nossa técnica irrepreensível, Dona Maria Lopes (Mary), pela competência, pela predisposição e pela amizade serena.

A todos os funcionários do Instituto de Química, particularmente ao Fontana, Denise (ex-CPG), Bel (CPG), André (CPG), Sônia (HPLC), Iara (*in memoriam*), Paula (xerox), Toninho (BIQ) e às "meninas" do RMN, Paula, Sônia Fanelli e Sônia Crisóstomo, pela atenção, pela acolhida e pelos serviços caprichosos.

Aos amigos de antigas repúblicas. Grande foi o aprendizado de vida com vocês.

À família Morita, à Alessandra e ao Rogério, pela inestimável amizade e apreço.

Aos caros amigos David, Eli, Flávio, Gustavo, Natal, João, Ricardo, Luis e Cláudio, pelo *dialogus de anima*.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram de forma *positiva* para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE ESQUEMAS	xviii
LISTA DE ABREVIATURAS	xx
LISTA DE ESPECTROS	xxiii
 PRÓLOGO	 1b
1 - <i>Terpenóides Bicíclicos Parcialmente Rearranjados</i>	1b
2 - <i>Vinilcicloexenos: intermediários sintéticos pivotais</i>	7
2.1 - <i>Métodos de Obtenção</i>	7
3 - <i>Objetivos</i>	10
 CAPÍTULO I	
Estudos Sintéticos Visando o Sesterterpeno Disidiolídio	12
1 - <i>Introdução</i>	12
2 - <i>Aspectos Gerais sobre as Sínteses Totais Citadas</i>	13
2.1 - <i>Síntese de Corey</i>	14
2.2 - <i>Síntese de Danishefsky</i>	16
2.3 - <i>Síntese de Boukouvalas</i>	18
3 - <i>Retrossíntese</i>	19
4 - <i>Planejamento da Síntese</i>	22
5 - <i>Resultados e Discussão</i>	24
5.1 - <i>Estudos Sintéticos Visando o (±)-Disidiolídio</i>	24
5.1.1 - Preparo da 2-metilcicloex-2-en-1-ona (64)	24
5.1.2 - Preparo do 2-metil-5-tosiloxipent-1-eno (65)	26
5.1.3 - Tentativa de obtenção da 2-metil-2-(4-metilpent-4-enil)cicloexan-1-ona (±)-(50)	35
6 - <i>Reavaliação dos Planos Iniciais</i>	35
7 - <i>Estudos para a Síntese Enantiosseletiva do (-)-Disidiolídio</i>	36

7.1 - Reduções biocatalíticas de cicloexano-1,3-dionas 2,2-dissubstituídas pro-quirais	36
7.1.1 - Plano sintético para obtenção da cetona (50) quiral	38
7.1.2 - Preparo dos substratos e padrões dos cetóis alílicos e propargílicos.	39
7.1.3 - Reduções biocatalisadas das dionas (90)	43
7.2 - Emprego de Iminas Quirais em Reações de Adição do Tipo Michael...	52
7.2.1 - Preparo do (<i>S</i>)-3-(1-metil-2-oxocicloexil)propionato de metila (-)-(102)	54
7.2.2 - Tentativa de obtenção do enoltriflato (103)	54
7.2.3 - Alteração da estratégia sintética	56
7.2.4 - Preparo do vinilcicloexeno (-)-(121)	57
7.2.5 - Excesso enantiomérico dos produtos sintetizados	60
8 - Conclusão	61
CAPÍTULO II	
Estudos Sintéticos Envolvendo Vinilcicloexenos	63
1 - Introdução	63
2 - Estudos para a Síntese de ($\pm$)-(25) e ($\pm$)-(26)	64
2.1 - Planejamento da Síntese	64
2.2 - Resultados e Discussão	68
2.2.1 - Preparo do enoltriflato (127)	68
2.2.2 - Preparo do vinilcicloexeno (37)	71
2.2.3 - Reação de Diels-Alder entre (37) e angelato de metila (67)	71
3 - Estudos para a Síntese do Ácido ($\pm$)-(29)	75
3.1 - Planejamento da Síntese	75
3.2 - Resultados e Discussão	77
3.2.1 - Preparo do enoltriflato (140)	77
3.2.2 - Preparo do vinilcicloexeno (38)	78
3.2.3 - Reação de Diels-Alder entre (38) e o angelato de metila (67)	78

3.2.4 - Tentativas de homologação da mistura de decalinas	82
3.2.5 - Reação de Diels-Alder entre (38) e o angelato de metila (153)	84
4 - Conclusão	87
INTERMÉDIO	
Conclusão Final	89a
CAPÍTULO III	
Experimental	90
1- Notas Gerais	90
2 - Experimental Referente ao Capítulo I	92
2.1 - Estudos Sintéticos Visando o ($\pm$)-Disidiolídio (32)	92
2.1.1 - 2-metilcicloex-2-en-1-ona (64)	92
2.1.2 - Desidrocloração da clorocetona ($\pm$)-(70) usando-se $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{LiBr}$...	94
2.1.3 - 2-metil-3-(<i>iso</i> -butoxi)cicloex-2-en-1-ona (72)	94
2.1.4 - Redução de (72) seguida de hidrólise ácida	95
2.1.5 - 5-(<i>t</i> -butildimetilsililoxi)pent-1-eno (74)	95
2.1.6 - 5-(<i>t</i> -butildimetilsililoxi)-1,2-epoxipentano ($\pm$)-(75)	96
2.1.7 - 5-(<i>t</i> -butildimetilsililoxi)pentan-2-ol ($\pm$)-(76)	97
2.1.8 - 5-(<i>t</i> -butildimetilsililoxi)pentan-2-ona (78)	98
2.1.9 - 5-benziloxipent-1-eno (79)	99
2.1.10 - 5-benziloxi-1,2-epoxipentano ($\pm$)-(80)	100
2.1.11 - 5-benziloxipentan-2-ol ($\pm$)-(81)	101
2.1.12 - 5-benziloxipentan-2-ona (82)	102
2.1.13 - Reação de Peterson com a cetona (82)	103
2.1.14 - Reação de eliminação com o β -hidroxissilano ($\pm$)-(83)	104
2.1.15 - Reação de Wittig com a cetona (82)	104
2.1.16 - Tentativa de desproteção de (84) usando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{NaI}$ (método de Vankar)	105
2.1.17 - 4-metilpent-4-en-1-ol (85)	105

2.1.18 - 5-(tetraidropirani-oxi)pent-2-eno (86)	106
2.1.19 - 5-(tetraidropirani-oxi)pentan-2-ona (87) (Oxidação de Wacker) ...	107
2.1.20 - 2-metil-5-(tetraidropirani-oxi)pent-1-eno (88)	108
2.1.21 - Remoção do grupo THP da olefina (88)	109
2.1.22 - 2-metil-5-tosiloxipent-1-eno (65)	109
2.1.23 - Tentativa de acoplamento entre a enona (64) e o tosilato (65)	110
2.2 - Estudos para a Síntese do (-)-Disidiolídio Empregando-se Biocatálise.	111
2.2.1 - 2-metil-2-alilcicloexan-1,3-diona (90a)	111
2.2.2 - 2-metil-2-propargilcicloexan-1,3-diona (90b)	112
2.2.3 - Redução química da diona propargílica (90b) usando-se NaBH ₄ ...	113
2.2.4 - Preparo de (±)-(92a) por hidrogenação parcial catalítica de (±)- (92b)	114
2.2.5 - Redução química da diona alílica (90a) usando-se NaBH ₄	115
2.2.6 - Condições de crescimento para as culturas de microrganismos	116
2.2.7 - Procedimento geral para a redução biocatalítica das 1,3-dionas (90a) e (90b)	116
2.3 - Estudos para a Síntese do (-)-Disidiolídio Usando-se o Método de d'Angelo	117
2.3.1 - (S)-3-(1-metil-2-oxocicloexil)propionato de metila (-)-(102)	117
2.3.2 - Procedimento geral para as tentativas de obtenção do enotriflato (103), usando-se piridina ou 2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina (115a) como base	118
2.3.3 - (S)-3-[2-(1,3-dioxolano)-1-metilcicloexil]propionato de metila (-)- (117)	118
2.3.4 - (S)-3-[2-(1,3-dioxolano)-1-metilcicloexil]propan-1-ol (-)-(118)	119
2.3.5 - (S)-2-(3-benziloxipropil)-1-(1,3-dioxolano)-2-metilcicloexano (-)- (119)	120
2.3.6 - (S)-2-(3-benziloxipropil)-2-metilcicloexan-1-ona (-)-(120)	121
2.3.7 - Tentativa de obtenção do enotriflato (+)-(116) usando-se <i>N</i> -fenil- triflimida	122

2.3.8 - (S)-3-(3-benziloxipropil)-3-metil-2-trifloxícicloex-1-eno (+)-(116).	122
2.3.9 - Tri- <i>n</i> -butilvinilestanana (115b)	123
2.3.10 - Tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (115c)	124
2.3.11 - (S)-3-(3-benziloxipropil)-3-metil-2-vinilcicloex-1-eno (-)-(121) ..	125
3 - Experimental Referente ao Capítulo II	126
3.1 - Estudos para a Síntese do (±)-Ácido Salmântico (25) e do (±)-Salman- tidol (26)	126
3.1.1 - 2,2-dimetilcicloexano-1,3-diona (126)	126
3.1.2 - Procedimento geral para triflação da diona (126), com anidrido tríflico, usando-se DMAP, DBU, DABCO ou DBN como base	127
3.1.3 - 2,2-dimetil-3-trifloxícicloex-3-en-1-ona (127)	128
3.1.4 - 2,2-dimetil-3-vinilcicloex-3-en-1-ona (37)	129
3.1.5 - Reação de Diels-Alder entre (37) e o angelato de metila (67)	130
3.2 - Estudos para a Síntese do Ácido Tetra-nor-halimanóico (±)-(29)	132
3.2.1 - 3,3-dimetil-2-trifloxícicloex-1-eno (140)	132
3.2.2 - 3,3-dimetil-2-vinilcicloex-1-eno (38)	132
3.2.3 - Reação de Diels-Alder entre (38) e o angelato de metila (67)	133
3.2.4 - Tentativa de hidrólise da mistura de decalinas (±)-(138) e (±)-(142)	135
3.2.5 - Homologação de Kowalski sobre a mistura de decalinas (±)-(138) e (±)-(142)	135
3.2.6 - Reação de Diels-Alder entre o vinilcicloexeno (38) e o tiglatato de metila (153)	136
 APÊNDICE	
Espectros	138

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Esqueletos carbônicos de labdanos, clerodanos e halimanos.	2
Figura 2 - Sesqui-, di- e sesterterpenóides possuindo esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado.	4
Figura 3 - Cromatogramas obtidos por CG (FID) "quiral", sob condições isotérmicas (120 °C, 25 min). (a) (±)-(93a), obtido por hidrogenação do cetol propargílico (±)-(93b). (b) (±)-(92a), obtido por hidrogenação do cetol propargílico (±)-(92b).	44
Figura 4 - Cromatogramas obtidos por CG (FID) "quiral", sob condições isotérmicas (120 °C, 25 min). (a) cetol propargílico (±)-(93b). (b) cetol propargílico (±)-(92b).	45
Figura 5 - Cromatogramas obtidos por CG (FID) "quiral", sob condições isotérmicas (90 °C, 25 min), após trifluoroacetilação dos cetóis racêmicos. (a) derivado "acetilado" (±)-(100b). (b) mistura dos derivados "acetilados" (±)-(100a) e (±)-(100b).	46
Figura 6 - Cromatograma resultante da análise, por CG (FID) "quiral" (isoterma a 90 °C, 25 min.), da reação de redução da diona (90b) na presença de células em repouso de <i>Cunninghamella echinulata</i> CCT 4259. Análise feita decorridas 60 h de reação, após derivatização com (CF ₃ CO) ₂	47
Figura 7 - Cromatograma obtido pela análise, por CG (FID) "quiral" (isoterma a 120 °C, 25 min.), da mistura enantiomérica enriquecida com (+)-(92b).....	48
Figura 8 - Cromatograma obtido por CG (FID) "quiral" (isoterma a 90 °C, 25 min.). (a) derivado acetilado (±)-(101). (b) derivado acetilado quiral (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-(101).	49
Figura 9 - Cromatograma obtido pela análise, por CG (FID) "quiral" (isoterma a 120 °C, 25 min.), da mistura enantiomérica enriquecida com (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-(93a).	49
Figura 10 - Deslocamentos químicos de RMN ¹³ C para (-)-(135), (+)-(136) e (±)-(137).	74

Figura 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C , publicados para o produto natural (29) e aqueles obtidos experimentalmente para o cicloaduto ($\pm$)-(142).	80
Figura 12 - Interações dipolares espaciais mais relevantes na molécula de ($\pm$)-(142), obtidas pela análise do espectro de NOESY.	80
Figura 13 - Deslocamentos químicos para os carbonos das metilas vicinais do isopolialtenol (7), do neopolialtenol (8) e da diacetil-austrodorina (+)-(143).	81
Figura 14 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C , obtidos para o cicloaduto ($\pm$)-(144).	82
Figura 15 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C , para o ácido (29) e os cicloadutos ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155).	86
Figura 16 - Proposta para a estrutura revisada do ácido (29).	87

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1 - Vinilcicloexenos como sintons para terpenóides possuindo esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado.	6
Esquema 2 - Obtenção de vinilcicloexenos por diversas metodologias sintéticas.	8
Esquema 3 - Uso de CeCl_3 em adições nucleofílicas à cetonas facilmente enolizáveis.	9
Esquema 4 - Potencialidade sintética de vinilcicloexenos em reações de Diels-Alder, usando derivados dos ácidos tíglico e angélico como dienófilos.	11a
Esquema 5 - Síntese total enantiosseletiva do (-)-disidiolídio, por Corey <i>et al.</i> ..	15
Esquema 6 - Síntese total do (±)-disidiolídio, por Danishefsky <i>et al.</i>	17
Esquema 7 - Síntese total enantiosseletiva do (+)-disidiolídio, por Boukouvalas <i>et al.</i>	18
Esquema 8 - Análise retrossintética para o (±)-disidiolídio.	20
Esquema 9 - Plano sintético visando o (±)-disidiolídio.	22
Esquema 10 - Preparo da enona (64) pelo método de Johnson.	24
Esquema 11 - Tentativa de preparo de (64) a partir a 1,3-diona (71).	25
Esquema 12 - Preparo da cetona sililada (78).	27
Esquema 13 - Preparo da cetona benzilada (82).	28
Esquema 14 - Reação de Peterson sobre a cetona (82).	30
Esquema 15 - Preparo do alquenol (85).	31
Esquema 16 - Reação de Wacker no preparo do tosilato (65).	34
Esquema 17 - Tentativa de obtenção da cetona (±)-(50).	35
Esquema 18 - Princípios da resolução cinética, dessimetrização e desracemização.	38
Esquema 19 - Plano sintético para obtenção da cetona (50) quirál.	39
Esquema 20 - Preparo das dionas (90) e seus respectivos cetóis.	40

Esquema 21 - Análise da configuração relativa para os cetóis propargílicos.	41
Esquema 22 - Análise da configuração relativa dos cetóis alílicos.	42
Esquema 23 - Estratégia sintética para obtenção de (S)-(36) <i>via</i> o método de d'Angelo.	52
Esquema 24 - "Reação de desracemização alquilativa" de cicloalcanonas (109) pelo método de d'Angelo.	53
Esquema 25 - Obtenção do cetoéster (-)-(102) pelo método de d'Angelo.	54
Esquema 26 - Tentativa de preparo do enoltriflato (103).	56
Esquema 27 - Plano sintético para a obtenção do vinilcicloexeno (121) quiral...	57
Esquema 28 - Preparo do álcool (-)-(118).	58
Esquema 29 - Preparo da cetona (-)-(120).	58
Esquema 30 - Obtenção do vinilcicloexeno (-)-(121).	60
Esquema 31 - Análise retrossintética para o ácido salmântico (25) e o salmanti-diol (26).	64
Esquema 32 - Plano sintético para obtenção de (±)-(25) e (±)-(26).	65
Esquema 33 - Obtenção da diona (126).	68
Esquema 34 - Proposta mecanística para a formação do ácido (133a).	69
Esquema 35 - Obtenção do enoltriflato (127).	71
Esquema 36 - Obtenção do vinilcicloexeno (37).	71
Esquema 37 - Obtenção e dados de RMN ¹³ C para o composto (±)-(134).	73
Esquema 38 - Análise retrossintética para o ácido (±)-(29).	76
Esquema 39 - Plano sintético para obtenção do ácido (±)-(29).	76
Esquema 40 - Preparo do enoltriflato (140).	77
Esquema 41 - Preparo do vinilcicloexeno (38).	78
Esquema 42 - Reação de Diels-Alder térmica entre (38) e (67).	79
Esquema 43 - Homologação direta de ésteres pelo método de Kowalski.	83
Esquema 44 - Reação de Diels-Alder térmica entre (38) e o tiglatto de metila (153).	85

LISTA DE ABREVIATURAS

BBN	borabíciclo[3.3.1]nonano
δ	deslocamento químico
Bn	benzil
<i>ca.</i>	<i>circa</i> , em torno de
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
COSY	"correlated spectroscopy"
DABCO	1,4-diazabíciclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabíciclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietila
DEPT	"distortionless enhancement by polarization transfer"
DHP	diidropirano
DHQD	diidroquinidina
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenouréia
DMS	dimetilsulfeto
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
ee	excesso enantiomérico

EM	espectrometria de massas
eV	elétrons-volt
FID	"flame ionization detector"
gCOSY	"gradient correlated spectroscopy"
HETCOR	"heteronuclear correlated spectroscopy"
HMPA	hexametilfosforotriamida
HSQC	"heteronuclear single quantum correlation"
Hz	Hertz
IC ₅₀	concentração inibitória de 50% de uma dada população-teste
IE	impacto eletrônico
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
LAH	hidreto de lítio e alumínio
LDA	diisopropilamideto de lítio
<i>m/z</i>	razão entre a massa do fragmento e sua respectiva carga elétrica
M ⁺	íon molecular
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
Me	grupo metil
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	"nuclear Overhauser effect"
NOESY	"nuclear Overhauser effect spectroscopy"
Ph	fenil
PPTS	<i>para</i> -toluenossulfonato de piridínio
PTSA	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
py	piridina
PYDZ	piridazina
RMN	ressonância magnética nuclear

ta.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutilamônio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
Tf	triflil (trifluorometanossulfonil)
THF	tetraidrofurano
THP	tetraidropiranil
TIPS	triisopropilsilil
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilenodiamina
TMS	tetrametilsilano
TMSI	trimetilsil imidazol
TMSLi	trimetilsil lítio
TMSOTf	triflato de trimetilsilil
TPAP	perrutenato de tetrapropilamônio
Ts	tosil (<i>para</i> -toluenossulfonil)
TsCl	cloreto de tosila

LISTA DE ESPECTROS

	Página
E001 - Espectro no Infravermelho (filme), da clorocetona ($\pm$)-(70).	138
E002 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da clorocetona ($\pm$)-(70).	138
E003 - (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da enona (64). (b) Expansão da região entre δ 1,72 - 2,50.	139
E004 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do composto (64).	140
E005 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do composto (64). ..	140
E006 - Espectro no Infravermelho (filme), da enona (64).	141
E007 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da enona (64).	141
E008 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto (72).	142
E009 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do composto (72).	142
E010 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do composto (72).	143
E011 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do composto (72).	143
E012 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da olefina (74).	144
E013 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da olefina (74).	144
E014 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da olefina (74).	145
E015 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (74).	145
E016 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (74).	146
E017 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do epóxido ($\pm$)-(75).	146
E018 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do epóxido ($\pm$)-(75).	147
E019 - Espectro de DEPT 90 e 135 (127,70 MHz, CDCl_3), do epóxido ($\pm$)-(75). ..	147
E020 - Espectro no Infravermelho (filme), do epóxido ($\pm$)-(75).	148
E021 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do epóxido ($\pm$)-(75).	148
E022 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do álcool ($\pm$)-(76).	149
E023 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do álcool ($\pm$)-(76).	149
E024 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do álcool ($\pm$)-(76). ..	150

E025 - Espectro no Infravermelho (filme), do álcool (±)-(76).	150
E026 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do álcool (±)-(76).	151
E027 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do diol (±)-(77).	151
E028 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do diol (±)-(77).	152
E029 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do diol (±)-(77).	152
E030 - Espectro no Infravermelho (filme), do diol (±)-(77).	153
E031 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do diol (±)-(77).	153
E032 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da cetona (78).	154
E033 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (78).	154
E034 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (78).	155
E035 - Espectro no Infravermelho (filme), da cetona (78).	155
E036 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da cetona (78).	156
E037 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da olefina (79).	156
E038 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (79).	157
E039 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (79).	157
E040 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (79).	158
E041 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (79).	158
E042 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do epóxido (±)-(80).	159
E043 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do epóxido (±)-(80).	159
E044 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do epóxido (±)-(80)..	160
E045 - Espectro no Infravermelho (filme), do epóxido (±)-(80).	160
E046 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do epóxido (±)-(80).	161
E047 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do álcool (±)-(81).	161
E048 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do álcool (±)-(81).	162
E049 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do álcool (±)-(81).	162
E050 - Espectro no Infravermelho (filme), do álcool (±)-(81).	163
E051 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do álcool (±)-(81).	163

E052 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da cetona (82).	164
E053 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (82).	164
E054 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (82).	165
E055 - Espectro no Infravermelho (filme), da cetona (82).	165
E056 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da cetona (82).	166
E057 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83)...	166
E058 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83).	167
E059 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83).	167
E060 - Espectro no Infravermelho (filme), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83).	168
E061 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83).	168
E062 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da olefina (84).	169
E063 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (84).	169
E064 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (84).	170
E065 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (84).	170
E066 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (84).	171
E067 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do alquenol (85).	171
E068 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do alquenol (85).	172
E069 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do alquenol (85).	172
E070 - Espectro no Infravermelho (filme), do alquenol (85).	173
E071 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do alquenol (85).	173
E072 - (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da olefina (86). (b) Expansão da região entre δ 4,50 - 5,96. (c) Expansão da região entre δ 3,30 - 3,94.	174
E073 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (86).	175
E074 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (86).	175
E075 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (86).	176
E076 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (86).	176

E077 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da cetona (87).	177
E078 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da cetona (87).	177
E079 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da cetona (87).	178
E080 - Espectro no Infravermelho (filme), da cetona (87).	178
E081 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da cetona (87).	179
E082 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da olefina (88).	179
E083 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da olefina (88).	180
E084 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da olefina (88).	180
E085 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (88).	181
E086 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (88).	181
E087 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do tosilato (65).	182
E088 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do tosilato (65).	182
E089 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do tosilato (65).	183
E090 - Espectro de diferença de NOE do tosilato (65), irradiando-se em δ 1,66.	183
E091 - Espectro no Infravermelho (filme), do tosilato (65).	184
E092 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do tosilato (65).	184
E093 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90a).	185
E094 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90a).	185
E095 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90a). ..	186
E096 - Espectro no Infravermelho (filme), da 1,3-diona (90a).	186
E097 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da 1,3-diona (90a).	187
E098 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90b).	187
E099 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90b).	188
E100 - Espectro de DEPT (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90b).	188
E101 - Espectro no Infravermelho (filme), da 1,3-diona (90b).	189
E102 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da 1,3-diona (90b).	189
E103 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92b). (b) Expansão da região entre δ 0,60 - 4,80.	190

E104 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92b).	191
E105 - Espectro de DEPT (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92b).	191
E106 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetol ($\pm$)-(92b).	192
E107 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do cetol ($\pm$)-(92b).	192
E108 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(93b). (b) Expansão da região entre δ 1,40 - 4,28.	193
E109 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(93b).	194
E110 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(93b). ...	194
E111 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetol ($\pm$)-(93b).	195
E112 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do cetol ($\pm$)-(93b).	195
E113 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92a).	196
E114 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92a).	196
E115 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92a).	197
E116 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetol ($\pm$)-(92a).	197
E117 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do cetol ($\pm$)-(92a).	198
E118 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), de uma mistura 1:1 dos cetóis ($\pm$)-(92a) e ($\pm$)-(93a).	198
E119 - (a) Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3). Mistura 1:1 dos cetóis ($\pm$)-(92a) e ($\pm$)-(93a). (b) Expansão da região entre δ 74 -143. (c) Expansão da região entre δ 17 - 52.	199
E120 - (a) Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3). Mistura 1:1 dos cetóis ($\pm$)-(92a) e ($\pm$)-(93a). (b) Expansão da região entre δ 73 - 152. ...	200
E121 - Expansão do espectro E120a, na região entre δ 17 - 44.	201
E122 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do cetoéster (-)-(102).	201
E123 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetoéster (-)-(102).	202
E124 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do cetoéster (-)-(102).	202
E125 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetoéster (-)-(102).	203
E126 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do cetoéster (-)-(102). ...	203
E127 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(117).	204

E128 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(117).	204
E129 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(117)...	205
E130 - Espectro no Infravermelho (filme), do acetal (-)-(117).	205
E131 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do acetal (-)-(117).	206
E132 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do álcool (-)-(118).	206
E133 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do álcool (-)-(118).	207
E134 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do álcool (-)-(118)..	207
E135 - Espectro no Infravermelho (filme), do álcool (-)-(118).	208
E136 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do álcool (-)-(118).	208
E137 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(119).	209
E138 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(119).	209
E139 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(119)...	210
E140 - Espectro no Infravermelho (filme), do acetal (-)-(119).	210
E141 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do acetal (-)-(119).	211
E142 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da cetona (-)-(120).	211
E143 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (-)-(120).	212
E144 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (-)-(120). ..	212
E145 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), da cetona (-)-(120).	213
E146 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do triflato (+)-(116).	213
E147 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do triflato (+)-(116).	214
E148 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do triflato (+)-(116).	214
E149 - Espectro no Infravermelho (filme), do triflato (+)-(116).	215
E150 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do triflato (+)-(116).	215
E151 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da vinilestanana (115b).	216
E152 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da vinilestanana (115b). ..	216
E153 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da vinilestanana (115b).	217
E154 - Espectro no Infravermelho (filme), da vinilestanana (115b).	217

E155 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da vinilestanana (115b).	218
E156 - Espectro no Infravermelho (KBr), do tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (115c).	218
E157 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (-)-(121)...	219
E158 - Expansão do espectro E157 , na região entre δ 4,76 - 6,32.	219
E159 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (-)-(121).	220
E160 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (-)-(121).	220
E161 - Espectro no Infravermelho (filme), do vinilcicloexeno (-)-(121).	221
E162 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do vinilcicloexeno (-)-(121).	221
E163 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (126).	222
E164 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (126).	222
E165 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (126)...	223
E166 - Espectro no Infravermelho (filme), da 1,3-diona (126).	223
E167 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da 1,3-diona (126).	224
E168 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do ácido (133a).	224
E169 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do ácido (133a).	225
E170 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do ácido (133a).	225
E171 - Espectro no Infravermelho (filme), do ácido (133a).	226
E172 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do ácido (133a).	226
E173 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do éster (133b).	227
E174 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do éster (133b).	227
E175 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do éster (133b).	228
E176 - Espectro no Infravermelho (filme), do éster (133b).	228
E177 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do éster (133b).	229
E178 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do triflato (127).	229
E179 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do triflato (127).	230
E180 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do triflato (127).	230

E181 - Espectro no Infravermelho (filme), do triflato (127).	231
E182 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do triflato (127).	231
E183 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (37). (b) Expansão da região entre δ 4,92 - 6,38.	232
E184 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (37).	233
E185 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (37).	233
E186 - Espectro no Infravermelho (filme), do vinilcicloexeno (37).	234
E187 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do vinilcicloexeno (37)..	234
E188 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do biciclo ($\pm$)-(134).	235
E189 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do biciclo ($\pm$)-(134).	235
E190 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do biciclo ($\pm$)-(134)..	236
E191 - Espectro de HETCOR ^1H , ^{13}C (CDCl_3), do biciclo ($\pm$)-(134).	236
E192 - Espectro no Infravermelho (filme), do biciclo ($\pm$)-(134).	237
E193 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do biciclo ($\pm$)-(134).	237
E194 - Espectros de RMN de uma mistura ~1:1 entre ($\pm$)-(134) e ($\pm$)-(137). (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3). (b) Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3).	238
E195 - Expansão do espectro E194b , na região entre δ 12 - 53.	239
E196 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3). Mistura ~1:1 entre ($\pm$)-(134) e ($\pm$)-(137).	239
E197 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do biciclo ($\pm$)-(137).	240
E198 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do triflato (140).	240
E199 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do triflato (140).	241
E200 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do triflato (140).	241
E201 - Espectro no Infravermelho (filme), do triflato (140).	242
E202 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do triflato (140).	242
E203 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (38).	243
E204 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (38).	243

E205 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl ₃), do vinilcicloexeno (38).	244
E206 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do vinilcicloexeno (38).	244
E207 - (a) Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 0,20 - 2,70.	245
E208 - (a) Espectro de RMN ¹³ C (75,45 MHz, CDCl ₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 0 - 76.	246
E209 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl ₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.	247
E210 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do biciclo (±)-(142).	247
E211 - Espectro de gCOSY ¹ H, ¹ H (500 MHz, CDCl ₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.	248
E212 - Expansão do espectro E211 , na região entre δ 0,62 - 2,40 (F1).	249
E213 - Espectro de HSQC ¹ H, ¹³ C (CDCl ₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.	250
E214 - Expansão do espectro E213 , na região entre δ 0,60 - 2,32 (F2).	251
E215 - Espectro de NOESY (CDCl ₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.	252
E216 - Expansão do espectro E215 , na região entre δ 0,60 - 2,28 (F1).	253
E217 - Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃), de uma mistura 2:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.	254
E218 - Expansão do espectro E217 , na região entre δ 0,62 - 2,82.	255
E219 - (a) Espectro de RMN ¹³ C (75,45 MHz, CDCl ₃), de uma mistura 2:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 15 - 52.	256
E220 - Expansão do espectro E219 , na região entre δ 27 - 37.	257
E221 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do biciclo (±)-(144).	257
E222 - (a) Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl ₃), de uma mistura 2:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 15 - 52.	258

E223 - Espectro de gCOSY ^1H , ^1H (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura 2:1 de ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144), respectivamente.	259
E224 - Expansão do espectro E223 , na região entre δ 0,50 - 3,00 (F1).	260
E225 - Espectro de HSQC ^1H , ^{13}C (CDCl_3), de uma mistura 2:1 de ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144), respectivamente.	261
E226 - Expansão do espectro E225 , na região entre δ 0,75 - 1,36 (F2).	262
E227 - (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 0,68- 2,28.	263
E228 - Expansão do espectro E227 , na região entre δ 0,69 - 1,20.	264
E229 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), respectivamente.	264
E230 - Expansão do espectro E229 , na região entre δ 30 - 53.	265
E231 - Expansão do espectro E229 , na região entre δ 21 - 30.	265
E232 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), respectivamente.	266
E233 - Expansão do espectro E232 , na região entre δ 6 - 56.	266
E234 - Espectro de gCOSY ^1H , ^1H (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), respectivamente.	267
E235 - Expansão do espectro E234 , na região entre δ 0,50 - 3,00 (F1).	268
E236 - Espectro de HSQC ^1H , ^{13}C (CDCl_3), de uma mistura 3:2 de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), respectivamente.	269

Prólogo

PRÓLOGO

Buscando contextualizar de forma sucinta o conjunto de matérias que impulsionaram nosso trabalho, instituímos este "Prólogo". Dessa forma, após uma breve revisão sobre a família de terpenóides bicíclicos de nosso interesse, discutiremos brevemente a química de vinilcicloexenos, em conexão com sua potencialidade sintética, para finalmente expormos, ao final dessas considerações, nossos objetivos centrais de trabalho, a serem desenvolvidos nos Capítulos I e II posteriores.

1 - Terpenóides Bicíclicos Parcialmente Rearranjados

A natureza é, e continuará sendo, a mais eficiente e talentosa fonte de modelos estruturais inovativos, únicos, que servem de inspiração a múltiplos propósitos¹. Supõe-se que apesar do intenso progresso da metodologia sintética, é difícil de se imaginar que as sínteses combinatoriais substituirão a diversidade intrínseca dos produtos naturais. Além do aspecto estrutural, metabólitos secundários são uma rica fonte de compostos com fascinantes atividades biológicas.

A química de produtos naturais, nesse contexto, trouxe a lume um seleto grupo de metabólitos, com esqueleto terpenoídico parcialmente rearranjado, possuindo um núcleo bicíclico invulgar e variados grupos funcionais como apêndices estruturais. Esses metabólitos secundários singulares, biogeneticamente divergentes da "regra do isopreno"², advêm de rearranjos 1,2 sequenciais, de Wagner-Meerwein e hidreto, em esqueletos bicíclicos de sesqui-, di- e sesterterpenos.

Nesse conjunto, diterpenos com esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado contabilizam a grande maioria dos compostos até agora isolados. Uma breve revisão da literatura mostra que existe conflito quanto ao termo a ser empregado para se referir a esse tipo de esqueleto carbônico diterpenoídico. Apesar de fazerem parte do grande grupo de labdanos rearranjados, esse termo em si tem um caráter muito genérico. Algumas vezes esses metabólitos têm sido denominados "*friedo*-labdanos" ou "*iso*-labdanos". Mais recentemente, o termo "*halimano*" também foi proposto.

Esses metabólitos constituem, inequivocamente, uma classe de compostos diterpênicos à parte e, desta forma, seguiu-se a tendência mais recente e recorrente na literatura e optou-se pelo uso do termo "*halimano*", referente à *Halimium viscosum* (maior fonte destes compostos)³, para designar seu esqueleto.

¹ Zurer, P. *Chem. Eng. News* 1999, march 29, 28.

² Torssell, K. B. G. *Natural product chemistry*. 2ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 1997. 480p.

³ Urones, J. G.; Teresa, J. P.; Marcos, I. S.; Martín, D.; Garrido, N.; Guerra, R. A. *Phytochemistry* 1987, 26, 1077.

Cabe frisar, no entanto, que o primeiro membro isolado dessa série diterpênica, o furanoditerpeno chetafanina I (1), foi isolado de *Adenochlaena siamensis* Ridl. (Euphorbiaceae)⁴, e no contexto de mérito evidente, o termo "chetafano" também foi proposto⁵. Já o termo "frieido-labdano" é incorretamente empregado para designar esses compostos diterpênicos, visto que foi originalmente empregado para se referir à classe dos *clerodanos*, família de compostos com o mesmo esqueleto da clerodina, *labdano rearranjado* isolado de *Clerodendron infortunatum* (Verbenaceae)⁶. Por outro lado, a designação "iso-labdano" também deve ser evitada, uma vez que caracteriza uma excessiva generalização (literalmente, todos os labdanos rearranjados são *iso*-labdanos).

É muito provável que diterpenóides clerodânicos [esqueleto geral (3)] sejam biogeneticamente derivados de labdanos [esqueleto geral (2)]⁷. Assim, enquanto que os labdanos retiveram o arranjo isoprenóide original presente no pirofosfato de geranilgeranila, clerodanos são metabólitos rearranjados que podem, formalmente, ser obtidos a partir de (2) *via* uma série de migrações 1,2. Portanto, levando-se em conta as alterações mais sutis no arranjo isoprenóide original, diterpenóides com esqueleto halimânico (4), em termos de rearranjo biogenético, situam-se entre os esqueletos de labdanos e clerodanos, onde a Me-20 migrou do C10 do labdano para o C9, mas a Me-18 permaneceu no C4, ao invés de ocorrer no C5, como nos clerodanos (*Figura 1*).

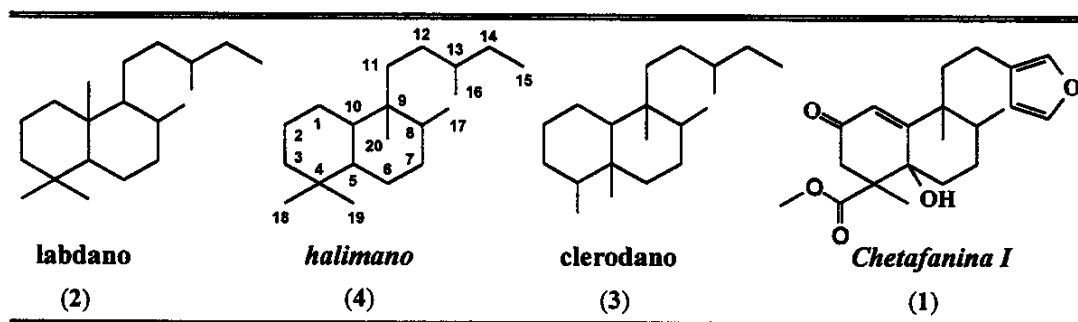


Figura 1 - Esqueletos carbônicos de labdanos, clerodanos e halimanos.

A ocorrência natural desses compostos bicíclicos parcialmente rearranjados é relativamente rara, quando comparada à gama de outros metabólitos estreitamente relacionados, notadamente, diterpenos da classe dos clerodanos.

Como membros do grupo de sesqui-, di- e sesterterpenóides bicíclicos parcialmente rearranjados, podem ser citados (*vide infra* *Figura 2* e *Esquema 1*):

⁴ Sato, A.; Kurabayashi, M.; Nagahori, H.; Ogiso, A.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1095.

⁵ Misra, S. D. R *CRC Handbook of terpenoids. Diterpenoids*. CRC Press, Boca Raton, 1985. V2. p26-30.

⁶ Barton, D. H. R.; Cheung, H. T.; Cross, A. D.; Jackman, L. M.; Martin-Smith, M. J. *Chem. Soc.* **1961**, 5061.

⁷ Merritt, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 243.

Sesquiterpenos

- mamanutaquinona (5), quinona sesquiterpênica isolada de *Fasciospongia* sp.⁸, esponja marinha da ilha de Mamanutha (arquipélago de Fiji), exibe moderada atividade citotóxica;
- indolossesquiterpenos (6) (polialtenol), isolado de *Polyalthia oliveri* Engl. (= *Greenwayodendron oliveri* Verd.) (Annonaceae)⁹, (7) e (8), isolados de *Polyalthia suaveolens* Engl. et Diels (= *Greenwayodendron suaveolens* Verdc.) (Annonaceae)¹⁰.

Diterpenos

Halimianos

- ácido charruóico (9), isolado de *Ophryosporus charrua* (Griseb.) Hieron. (Compositae)¹¹;
- ácido (10), álcool (11) e lactona (13), isolados de *Halimium viscosum* (Cistaceae)^{3,12};
- lactona (12), isolada da briófita *Heteroscyphus coalitus* (= *H. bescherellei*) (Hepaticae)¹³;
- ésteres (14) [A, B e C], isolados de *Hymenaea courbaryl* (Caesalpinioideae)¹⁴;
- austrodorina (15), éster glicerídico isolado do nudibrânquio antártico *Austrodoris kerguelensis*¹⁵;
- compostos (16) [B e D] e (17) [A, B, C e D], isolados de *Polyalthia longifolia* Thw. (Annonaceae)¹⁶;
- agelasina C (18), derivado de adenina quaternária, isolada de *Agelas* sp.¹⁷. Possui efeito inibitório sobre a Na,K-ATPase;
- amoenolídeos L (19) e M, isolado de *Amphiachyris amoena* (Shinners) Solbrig (Compositae)¹⁸;
- aldeído (20), isolado da briófita *Jungermannia hyalina* Leyll (Hepaticae)¹⁹;
- ácido (21), isolado de *Aplopappus pulchellus* (Compositae)²⁰;

⁸ Yoon, T.; Gala, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 853.

⁹ Leboeuf, M.; Hammonière, M.; Gottlieb, H. E.; Kunesh, N.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3559.

¹⁰ Kunesh, N.; Cavé, A.; Leboeuf, M.; Hocmiller, R.; Dubois, G.; Guittet, E.; Lallemand, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4937.

¹¹ Favier, L. S.; Nieto, M.; Giordano, O. S.; Tonn, C. E. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1469.

¹² (a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Cuadrado, M. J.; Carillo, H.; Melchor, M. J. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1359. (b) Rodilla, L. M. L.; De Mendonça, D. D.; Urones, J. G.; Maro, R. F. *ibid.* **1998**, *49*, 817. (c) Teresa, J. P.; Urones, J. G.; Basabe, P.; Carillo, H.; Muñoz, M. G. *ibid.* **1985**, *24*, 791.

¹³ Toyota, M.; Nakamura, I.; Takaoka, S. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1641.

¹⁴ Khoo, J. F.; Oehlschlager, A. C.; Ourisson, G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3379.

¹⁵ Gavagnin, M.; Trivellone, E.; Castelluccio, F.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7319.

¹⁶ Hara, N.; Asaki, H.; Fujimoto, Y.; Gupta, Y. K.; Singh, A. K.; Sahai, M. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 189.

¹⁷ Nakamura, H.; Wu, H.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2989.

¹⁸ Pcolinsky, M. J.; O'Mathúna, D. P.; Doskotch, R. W. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 209.

¹⁹ Nagashima, F.; Tanaka, H.; Huneck, S.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 209.

²⁰ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3669.

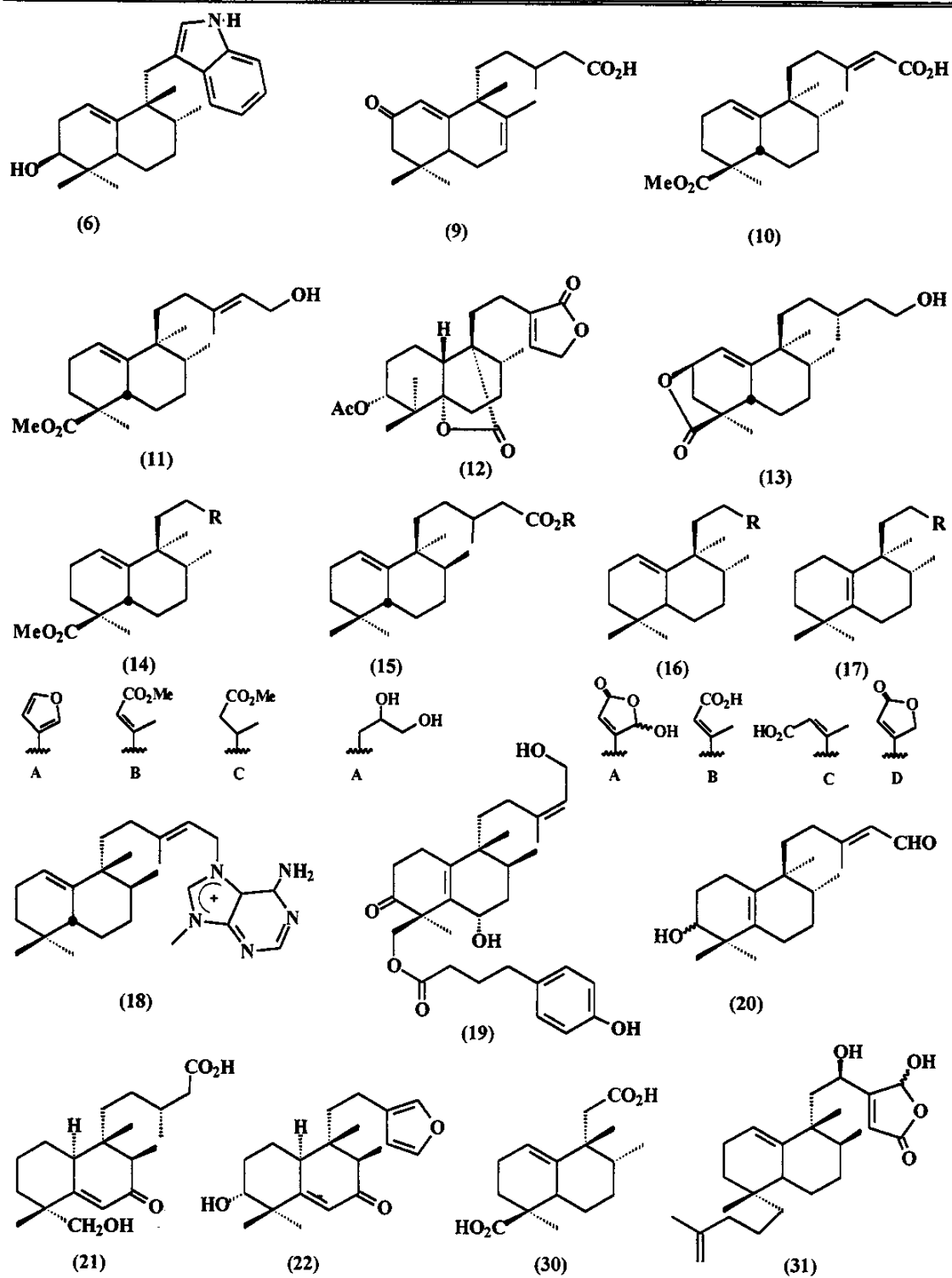


Figura 2 - Sesqui-, di- e sesterterpenóides possuindo esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado.

- furanoditerpeno (22), isolado de *Acalypha macrostachya* (Euphorbiaceae)²¹;
- agelasiminas A (23) e B (24), diterpenos com derivados não-quaternários de adenina, isolados da esponja marinha *Agelas mauritiana*²². Exibem citotoxicidade e antagonismo para o canal de Ca⁺².
- ácido salmântico (25) e salmantidiol (26), isolados de *Cistus laurifolius* (Cistaceae)²³;
- pleuroziol (27), isolado da briófito malásica *Pleurozia gigantea* (Hepaticae)²⁴ e da briófito *Jungermannia truncata* Nees (Hepaticae)²⁵;
- amblióis B e C (28), isolados da esponja marinha *Dysidea ambli* de Laubenfels²⁶;
- diversos halimanos isolados de *H. viscosum*²⁷;
- ácidos isolados de *Relhania corymbosa* (Bulus) Bremer e *R. squarosa* (L.) L'Hérit (Compositae)²⁸;
- furanolactonas isoladas de *Chiliotrichium rosmarinifolium* Less. (Compositae)²⁹;
- ácidos isolados de *Koanophyllon conglobatum* (DC.) K. et R. (Compositae)³⁰.

Nor-halimanos

- ácido tetra-nor-halimanóico (29), isolado de *Vellozia flavicans* (Velloziaceae)³¹;
- ácido tetra-nor-halimanodióico (30), isolado de *Vellozia stipitata* (Velloziaceae)³²;
- diversos nor-halimanos isolados de *H. viscosum*³³.

Sesterterpenóides

- cladocoranos A e B (31), γ -hidroxibutenolídios isolados do coral *Cladocora cespitosa* (L.)³⁴;
- disidiolídio (32), γ -hidroxibutenolídio isolado da esponja marinha *Dysidea etheria* de Laubenfels³⁵. Potente agente antitumoral.
- micaperóxido A, peróxido cíclico isolado da esponja marinha tailandesa *Mycale* sp.³⁶. Exibe significativa atividade citotóxica e antiviral.

²¹ Siems, K.; Jakupovic, J.; Castro, V.; Poveda, L. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 851.

²² Ohba, M.; Kawase, N.; Fujii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8250.

²³ Teresa, J. P.; Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Bermejo, F.; Basabe, P. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2783.

²⁴ Asakawa, Y.; Lin, X.; Tori, M.; Kondo, K. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2597.

²⁵ Buchanan, M. S.; Connolly, J. D.; Kadir, A. A.; Rycroft, D. S. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1641.

²⁶ (a) Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Bass, L. S.; Cun-Heng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 247. (b) Nakatsu, T.; Faulkner, D. J.; Matsumoto, J. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 935.

²⁷ (a) De Mendonça, D. D.; Rodilla, J. M. L.; Lithgow, A. M.; Marcos, I. S. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1301. (b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Cuadrado, M. S.; Basabe, P.; Lithgow, A. M. *ibid.* **1990**, *29*, 1247.

²⁸ Tschirritsis, F.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3173.

²⁹ Jakupovic, J.; Banerjee, S.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Robinson, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1305.

³⁰ Bohlmann, F.; Abraham, W. R.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1903.

³¹ Pinto, A. C.; Antunes, O. A. C.; Rezende, C. M.; Correia, C. R. D. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1269.

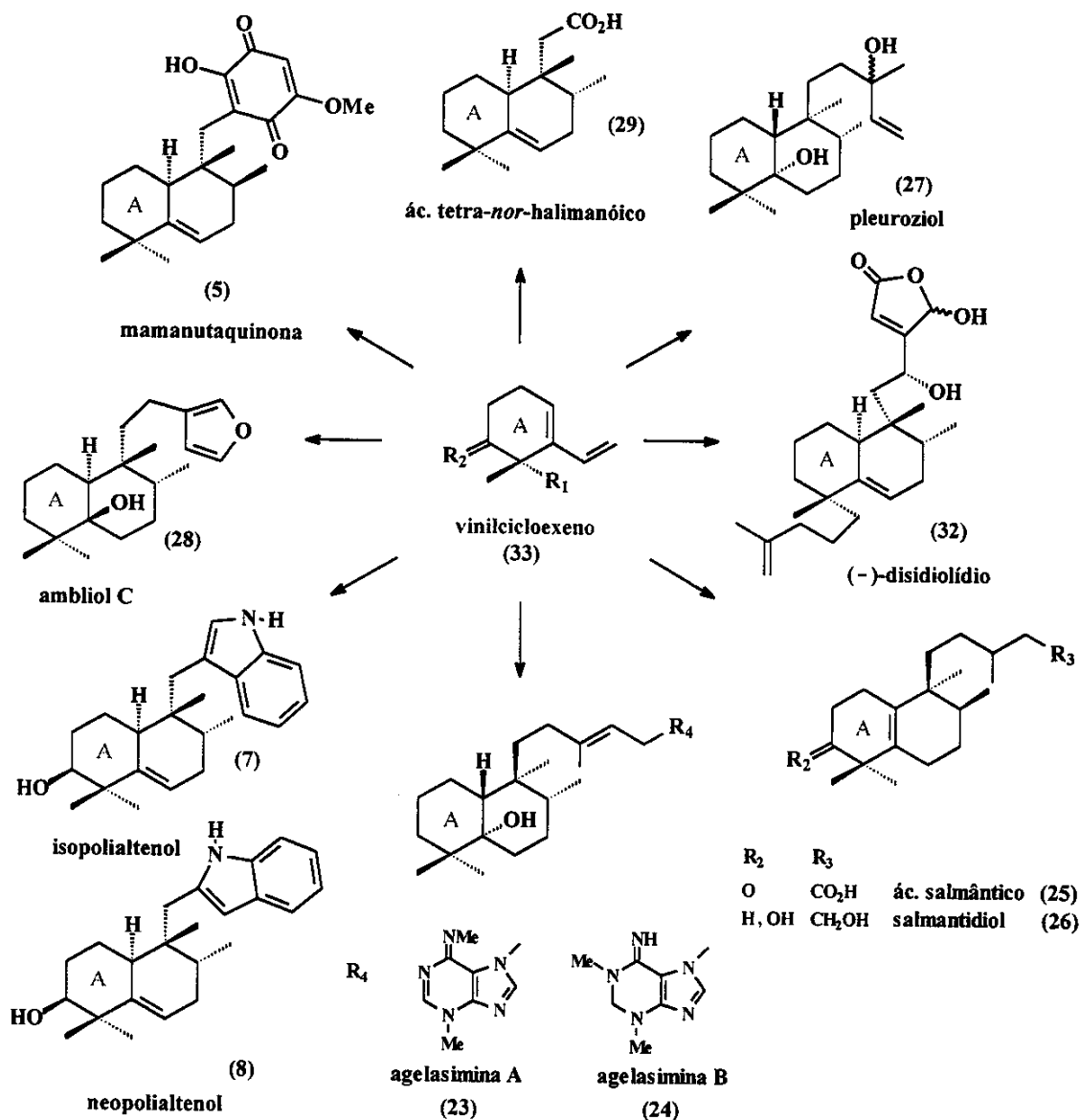
³² Pinto, A. C.; Antunes, O. A. C.; Pizzolatti, M. G.; Rumjanek, V. M. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 771.

³³ Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Cuadrado, M. J.; Basabe, P.; Lithgow, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3597.

³⁴ Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845.

³⁵ Gunasekera, S. P.; McCarthy, P.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759.

³⁶ Tanaka, J.; Higa, T.; Suwanborirux, K.; Kokpol, U.; Bernardinelli, G.; Jefford, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2999.



Esquema 1 - Vinilcicloexenos como sintons para terpenóides possuindo esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado.

2 - Vinilcicloexenos: intermediários sintéticos pivotais

Uma rápida análise estrutural de alguns desses metabólitos secundários mostra que seus núcleos bicíclicos poderiam, *a priori*, ser diretamente acessados seletivamente pelo emprego da versátil reação de Diels-Alder³⁷, tendo como ponto de referência o emprego de dienos da classe dos *vinilcicloexenos*, consubstanciados no sinton (33) (*Esquema 1*).

Além disso, sendo a reação de Diels-Alder um processo pericíclico governado por simetria de orbitais moleculares³⁸, estereoespecífica e regiosseletiva, o emprego de dienófilos derivados dos ácidos tíglico (*E*-2-metil-2-butenóico) (34) e angélico (*Z*-2-metil-2-butenóico) (35), permite estabelecer de pronto a configuração relativa dos centros estereogênicos nos carbonos 8 e 9, os quais portam metilas vicinais.

Vinilcicloexenos são portanto unidades estruturais de grande potencialidade e aplicabilidade sintética na construção do núcleo bicíclico de vários terpenóides parcialmente rearranjados. O estabelecimento da dupla ligação em cabeça de ponte, no anel B do aduto resultante da reação de cicloadição, dá margem, em etapa posterior, à promoção de uma reação de epoxidação e subsequente abertura regiosseletiva do epóxido inicial, levando assim a intermediários sintéticos possuindo a hidroxila em cabeça de ponte. Essa interconversão de grupos funcionais dá acesso a estruturas bicíclicas tais como a do pleuroziol (27) e do ambliol C (28) (*Esquema 1*).

2.1 - Métodos de Obtenção

Dienos da categoria do protótipo (33), podem ser classicamente obtidos empregando-se o método de Kakisawa³⁹ (*Esquema 2*): tratamento do derivado da cicloexanona com acetileto de sódio (preparado a partir de acetileno e amideto de sódio), em amônia líquida, leva à obtenção de um álcool propargílico. A conversão ao derivado alílico, por hidrogenação parcial da tríplice ligação, é então efetuada usando-se o catalisador de Lindlar^{39,40}.

Para obtenção do dieno propriamente dito, KHSO₄ anidro^{39,41} e CuSO₄ anidro (livre ou suportado em sílica gel)^{40,42}, são os agentes desidratantes mais usuais. No entanto, podem ocorrer perdas significativas do dieno recém formado, por decomposição ou polimerização sobre a matriz ácida, somando-se a consideração de

³⁷ Para revisões recentes sobre tópicos nesse assunto, ver: (a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. (b) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289. (c) Camilo, F. F.; Gruber, J. *Quim. Nova* **1999**, *22*, 382.

³⁸ Fleming, I. *Frontier orbitals and organic chemical reactions*. Chichester, Wiley, 1996. 249p.

³⁹ Kakisawa, H.; Ikeda, M. *Nippon Kagaku Zasshi* **1967**, *88*, 476. In: *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 2740q.

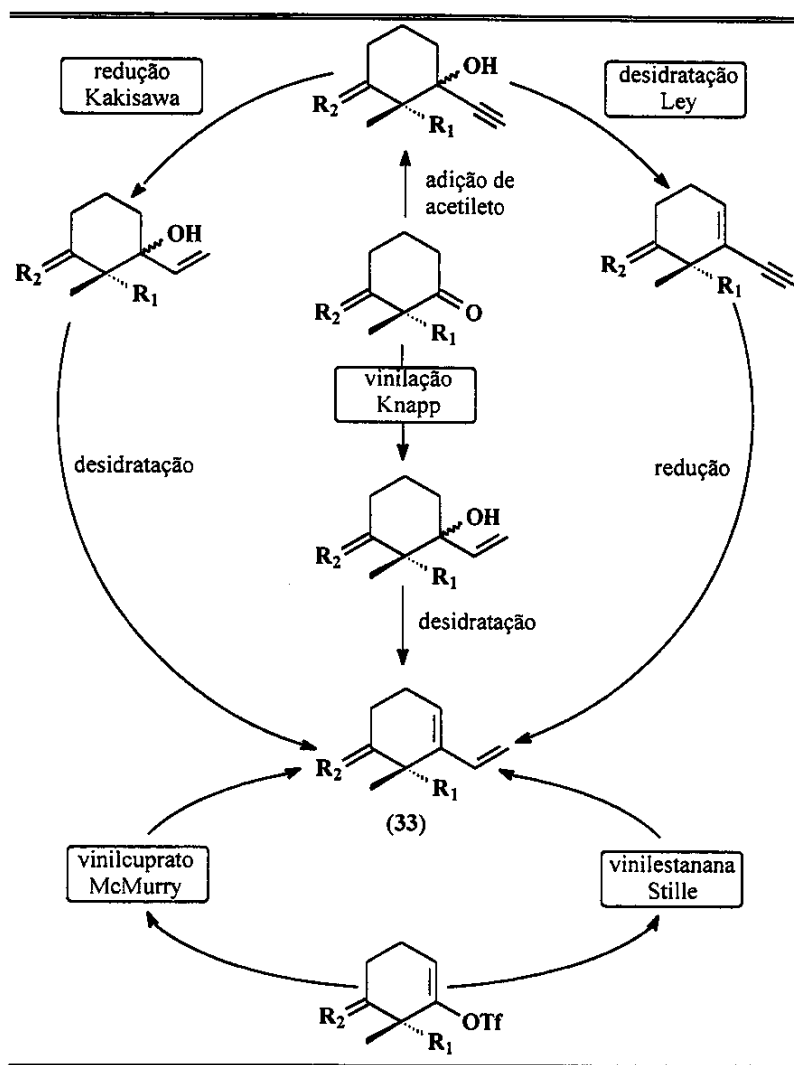
⁴⁰ Mori, K.; Watanabe, N. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 273.

⁴¹ Knapp, S.; Sharma, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4996.

⁴² Nishiguchi, T.; Machida, N.; Yamamoto, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *28*, 4565.

que as desidratações catalisadas por ácidos são raramente regioseletivas, podendo levar a uma mistura de olefinas⁴³.

O método de Ley⁴⁴, modificado por Mori⁴⁰, permite a obtenção de vinilcicloexenos a partir de cicloexanonas. Analogamente ao método anterior, obtém-se um álcool propargílico pela adição nucleofílica de acetileto de sódio à carbonila cetônica, mas as etapas seguintes são revertidas: tem-se a desidratação do álcool, levando a um eno-ino, e então a redução parcial da tríplice ligação.



Esquema 2 - Obtenção de vinilcicloexenos por diversas metodologias sintéticas.

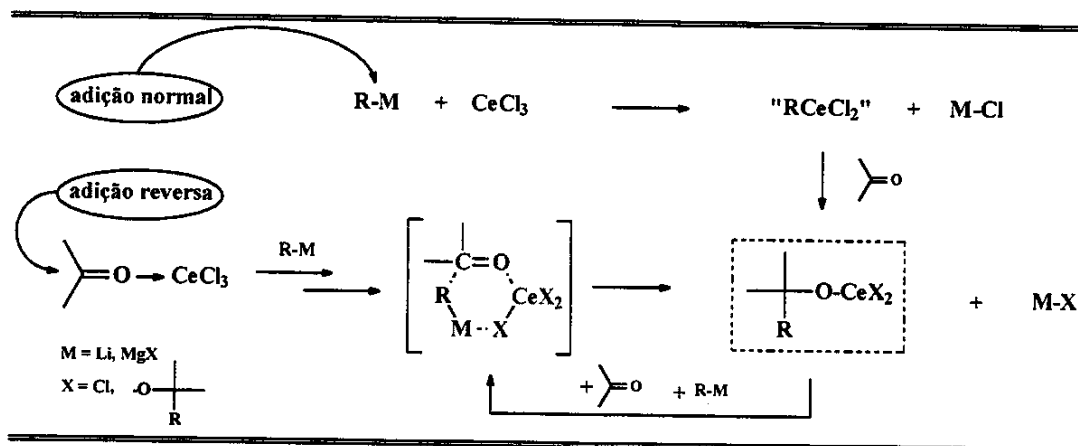
⁴³ McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4313.

⁴⁴ Hollinshead, D. M.; Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N. M.; Worthington, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 5, 1579.

Já o método de Knapp⁴¹, introduz o grupo vinílico em uma só etapa, pela adição de brometo de vinilmagnésio à cetona. A obtenção do dieno é feita *via* desidratação do álcool alílico terciário formado. A deficiência intrínseca deste método está relacionada à natureza do material de partida: quando a cetona é facilmente enolizável, o reagente de Grignard atua preferencialmente como base, promovendo a formação do enolato de magnésio em detrimento do produto de adição esperado.

O emprego de CeCl_3 anidro para a preparação de reagentes organocério (III) permite evitar em muitos casos as chamadas "reações anormais" que aparecem em algumas situações quando reagentes de Grignard são aplicados (enolização, redução, condensação, adição conjugada etc.). Em algumas circunstâncias essas reações prevalecem sobre a adição "normal", resultando em baixos rendimentos do álcool desejado⁴⁵. Pelo método desenvolvido por Imamoto^{45,46}, promove-se a secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ *in vacuo*, aquecendo-se o hidrato a 135-140 °C.

Em seguida, o CeCl_3 anidro é agitado em THF, à temperatura ambiente, para formação de uma suspensão do complexo $\text{CeCl}_3 \cdot n\text{THF}$. Reporta-se que esse processo de complexação pode ser acelerado por sonicação⁴⁷. O preparo do reagente " RCeCl_2 "⁴⁸ ocorre *in situ*, em uma faixa de temperatura variando de 0 a -78 °C, dependendo da estabilidade térmica dos reagentes, seguindo-se então a adição do substrato (adição normal) (*Esquema 3*).



Esquema 3 - Uso de CeCl_3 em adições nucleofílicas à cetonas facilmente enolizáveis.

⁴⁵ Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763.

⁴⁶ (a) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233. (b) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392. (c) Imamoto, T. *Organocerium reagents In*: Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L. *Comprehensive organic synthesis*. Pergamon, London, 1991. p231-250. v1.

⁴⁷ (a) Greeves, N.; Lyford, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4759. (b) Greeves, N.; Lyford, L.; Pease, J. E. *ibid.* **1994**, 35, 285.

⁴⁸ Esta formulação meramente expressa a estequiometria básica. Algumas outras espécies, incluindo complexos "ate", podem estar presentes em equilíbrio. *Vide ref. 44a*.

Pelo método da adição reversa, o reagente de Grignard é adicionado a uma mistura do composto carbonílico/CeCl₃/THF a 0 °C, com resultados bastante satisfatórios^{46b}. Dimitrov *et al.*⁴⁹ reportaram um método modificado para ativação de cetonas com quantidades catalíticas e estequiométricas de CeCl₃, além de estabelecerem o método mais recomendado para a secagem do heptaidrato de cério^{49c}.

Por outro lado, o método de McMurry⁴³, baseado no acoplamento entre enoltriflatos e vinilcupratos, e o método de Stille⁵⁰, caracterizado pelo acoplamento entre haletos de vinila e enoltriflatos com alquenilestananas, catalisado por Pd⁰, são as melhores alternativas aos métodos clássicos citados, disponíveis atualmente para obtenção regio e estereosseletiva de vinilcicloexenos.

A reação de acoplamento de Stille está hoje firmemente estabelecida como uma metodologia sintética importante, considerada um dos métodos de formação estereoespecífica de ligações C-C mais potentes, com rendimentos elevados, sob condições brandas e tolerante a uma ampla variedade de funcionalidades.

Os reagentes organoestanho usados na reação de acoplamento de Stille, em relação a muitos reagentes organometálicos disponíveis, são vantajosamente mais quimiosseletivos, e por não serem particularmente sensíveis à umidade e ao oxigênio, são mais facilmente preparados, purificados e armazenados⁵⁰.

Em suma, verifica-se que vinilcicloexenos do tipo (33) são intermediários sintéticos *pivotalis*, uma vez que tanto podem ser empregados no preparo de diversos outros produtos, quanto obtidos através de diversas rotas sintéticas distintas.

3 - Objetivos

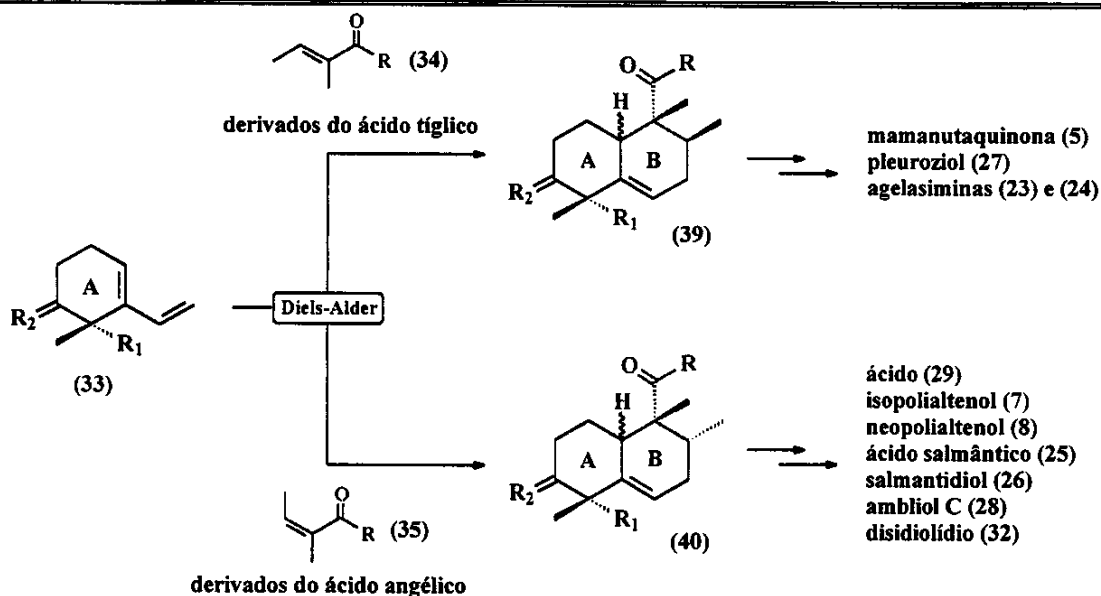
Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao desenvolvimento de rotas sintéticas visando o preparo de alguns produtos naturais de origem terpenoídica, com esqueleto carbônico bicíclico parcialmente rearranjado. Muitos desses compostos são biologicamente ativos, com escassos estudos sintéticos, fatores que os tornam, em conjunto, atraentes alvos sintéticos. Trabalhos anteriores em nosso grupo⁵¹, empregaram as metodologias clássicas de preparo de vinilcicloexenos, mas os rendimentos moderados e variáveis obtidos para os produtos de desidratação nos compeliram a testar novos métodos preparativos, em continuação aos nossos projetos sintéticos. Neste sentido, nossa estratégia de trabalho pode ser concatenada nos seguintes objetivos:

⁴⁹ (a) Dimitrov, V.; Bratovanov, S.; Kostova, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6713. (b) Dimitrov, V.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1699. (c) Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.

⁵⁰ (a) Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771. (b) Stille, J. K.; Scott, W. J. *ibid.* **1986**, *108*, 3033. (c) Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.

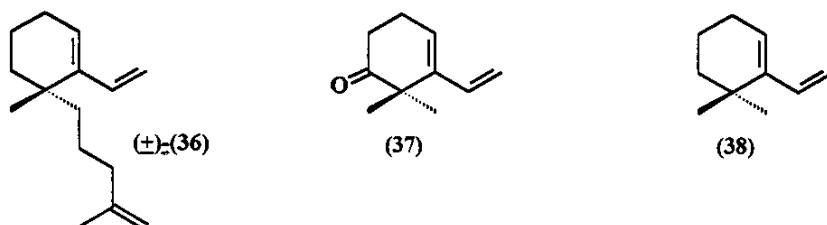
⁵¹ Miranda, D. S. *Tese de Doutorado* IQ-UNICAMP, 1999.

- **Capítulo I** - estabelecer uma rota sintética mais satisfatória para obtenção de vinilcicloexenos do tipo (33), lançando mão da reação de Stille⁵⁰, para obter o intermediário pivotal (±)-(36) (*Esquema 4*) e desenvolver uma estratégia sintética visando a obtenção do (±)-disidiolídio (32) ou de intermediários avançados.
- **Capítulo II** - explorar, através da reação de Diels-Alder, o potencial sintético dos vinilcicloexenos (37) e (38) (*Esquema 4*), desenvolvendo estratégias sintéticas que possibilitem a obtenção de terpenóides bicyclicos parcialmente rearranjados ou intermediários sintéticos avançados, particularmente o (±)-ácido salmântico (25), o (±)-salmantidiol (26) e o (±)-ácido tetra-*nor*-halimanóico (29), os quais possuem relação *trans* entre as metilas vicinais nos carbonos 8 e 9.



R = H, OMe etc....

Conforme nossos objetivos, o sinton (33) equivale aos seguintes vinilcicloexenos:



Esquema 4 - Potencialidade sintética de vinilcicloexenos em reações de Diels-Alder, usando derivados dos ácidos tíglico (34) e angélico (35), como dienófilos.

Capítulo 1

CAPÍTULO I

Estudos Sintéticos Visando o Sesterterpeno Disidiolídio

1 - Introdução

Organismos marinhos têm atraído considerável atenção da comunidade científica, como fontes de novos produtos naturais com estruturas e atividades biológicas ímpares^{52,53}. Em particular, terpenóides⁵³ de origem marinha são um exemplo a parte no tocante aos parâmetros de diversidade química e propriedades fisiologicamente interessantes⁵⁴.

Corroborando essas considerações preliminares, recentemente, um novo γ -hidroxibutenolídio possuindo esqueleto inédito, da classe dos sesterterpenos parcialmente rearranjados, com rotação óptica específica $[\alpha]_D^{22}$ -11,1 (c 0,6, MeOH/DCM 1:1), foi isolado da esponja marinha caribenha *Disydea etheria* de Laubenfels⁵⁵, e denominado *Disidiolídio* (-)-(32). Até o momento, esse metabólito é o único inibidor natural da fosfatase humana cdc25A (IC_{50} = 9,4 μ M), uma das três isoformas (cdc25A, B e C) de uma enzima envolvida no sistema de sinalização da divisão celular, catalisando a desfosforilação de um complexo protéico, que por sua vez, ativa um passo da divisão mitótica⁵⁶. Inibidores de quinases e fosfatases protéicas altamente seletivos podem ser agentes eficientes para o estudo do ciclo celular e sua regulação a nível molecular⁵⁷.

A progressão das células através do ciclo celular é controlada em pontos individuais. Em particular, a transição das células entre os diferentes estágios do ciclo celular é mediada por uma inter-relação bem balanceada entre quinases e fosfatases protéicas⁵⁸. Quando a cdc25A é inibida, o ciclo celular é interrompido e as células são incapazes de se dividirem. Tal atividade antimitótica dotou o disidiolídio de uma apreciável atividade antitumoral *in vitro* para diversas linhagens de células tumorais⁵⁵.

Essa atividade biológica altamente interessante, somada ao predado "inédito", fizeram desse novo metabólito secundário marinho um atraente alvo sintético e um

⁵² (a) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1991**, *60*, 52.

⁵³ Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753.

⁵⁴ Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. *Natural products: their chemistry and biological significance*. Longman Scientific & Technical, Hong Kong, 1994. p289-358.

⁵⁵ Apenas a determinação da configuração relativa, por difração de raios-X, foi reportada pelos autores. Para detalhes *vide ref.* 35.

⁵⁶ Millar, J. B. A.; Russel, P. *Cell* **1992**, *68*, 407.

⁵⁷ Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 923.

⁵⁸ Hunter, T. *Cell* **1995**, *80*, 225.

agente potencial para tratamento de doenças proliferativas, tais como: câncer, leucemia e psoríase.

Em rápida sucessão, três grupos renomados de pesquisa reportaram a síntese total do disidiolídio, mostrando o impacto que a biologia molecular tem tido sobre a química orgânica sintética: a configuração absoluta foi elegantemente estabelecida pela síntese total biomimética e enantiosseletiva de Corey *et al.*⁵⁹ (Esquema 5), enquanto que a estratégia sintética de Boukouvalas *et al.*⁶⁰ (Esquema 7), enantiosseletiva, levou à obtenção do respectivo antípoda, o produto dextrógiro não-natural. A abordagem idealizada por Danishefsky *et al.*⁶¹ (Esquema 6) culminou com a gênese do racemato.

Essa busca por um alvo em comum, permitiu que quantidades substanciais do novo metabólito fossem produzidas para maiores avaliações de seu potencial como agente antitumoral: Danishefsky *et al.*⁶¹ reportaram que o disidiolídio racêmico interrompe o crescimento de células do câncer de mama e de próstata, sendo que para o último, a interrupção do crescimento celular é acompanhada de apoptose⁶² massiva.

Como nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo a investigação da seletividade e reatividade de vinilcicloexenos na síntese de terpenóides com esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado, nossos interesses convergiram naturalmente em direção desse novo produto marinho, assim que tomamos ciência de seu isolamento e elucidação estrutural. Além da questão da necessidade do controle da formação de cinco dos seis centros estereogênicos da molécula, a construção das duas cadeias laterais (ambas com 6 átomos de carbono), requerendo funcionalidades específicas, foram fatores que nos inclinaram a favor do presente estudo sintético.

2 - Aspectos Gerais sobre as Sínteses Totais Citadas⁶³

A arte e a ciência das sínteses totais tornaram-se os engenhos que movem a síntese orgânica, de tal forma que o estado da arte em "síntese total" é, mais que qualquer outro aspecto da química orgânica, uma reflexão precisa sobre o estado da ciência das sínteses. Contando com o arsenal de reagentes e reações conhecidas, mas também através da invenção e descoberta de novos recursos e meios, a síntese total aspira ao desenvolvimento de estratégias para a construção de uma molécula-alvo.

⁵⁹ Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425.

⁶⁰ Boukouvalas, J.; Cheng, Y.; Robichaud, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 228.

⁶¹ Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615.

⁶² Uma forma de morte celular programada. *Vide ref. 61.*

⁶³ Enquanto finalizávamos a redação de nosso trabalho de Tese, tomamos ciência da publicação de duas novas sínteses totais do disidiolídio. Para uma nova síntese assimétrica de (-)-(32) ver: (a) Takahashi, M.; Dodo, K.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2111. Para uma nova síntese de (±)-(32) ver: (b) Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *Ibid.* **2000**, *41*, 911.

Dilatando os limites da síntese total além de suas antigas fronteiras, em termos de complexidade, tipo estrutural e eficiência, os químicos orgânicos sintéticos ampliaram a aplicabilidade e utilidade desta ciência, estipulando enfim que não só o desejo de alcançar altos níveis de complexidade, mas também eficiência e seletividade, são os fatores que impelem a "Síntese Orgânica" à níveis de sofisticação sempre crescentes.

É assim que as três sínteses totais do disidiolídio até agora publicadas⁶³ prodigalizaram soluções marcadas por alta criatividade, improvisação e utilidade. Nota-se que o "desafio" sintético inerente ao disidiolídio está em seus atributos estruturais: dois anéis de 6 membros fundidos, e por assim dizer, adornados por seis centros estereogênicos distintos e duas cadeias laterais requerendo, em média, ampla funcionalização.

Apesar de duas das sínteses serem enantiocontroladas, materiais de partida simples, tais como cicloexanonas ou seus derivados, foram empregados por todos os grupos para a construção do núcleo bicíclico da molécula, convergindo, em essência, para um mesmo intermediário aldeídico. Adição de um "furano" a esse intermediário levou à obtenção de diastereoisômeros, os quais foram elaborados ao produto final.

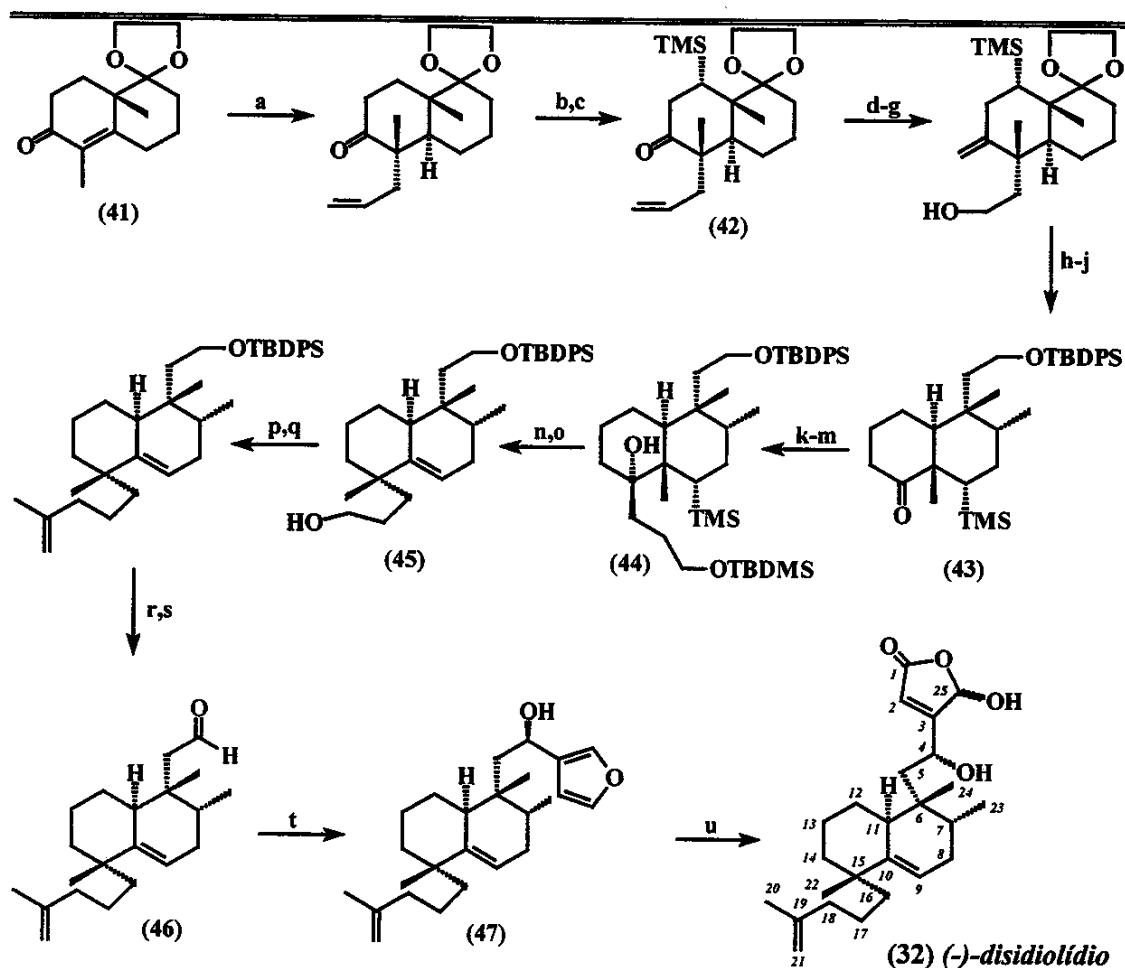
2.1 - Síntese de Corey

Similaridades a parte, a síntese de Corey *et al.*⁵⁹ (Esquema 5), foi baseada em considerações biogenéticas e programada tendo-se a determinação da configuração absoluta do (-)-disidiolídio em mente, visto que, anteriormente⁵⁵, apenas a configuração relativa do produto natural havia sido assinalada, por difração de raios-X. Partindo-se do acetal da cetona de Wieland-Miescher (41), enantiomericamente pura (que pode ser obtida a partir da 2-metilcicloexano-1,3-diona e etilvinilcetona)⁶⁴, uma redução alquilativa do grupo enona com excesso de brometo de alila, mediada por lítio em amônia líquida, abriu caminho para uma sequência reacional que culminou com a formação exclusiva da TMS-cetona (42).

Metilenação de Wittig, seguida da conversão do grupo alil ao grupo 2-hidroxietil e hidrogenação, usando-se o catalisador de Wilkinson⁶⁵, entre outras manipulações, levaram à cetona (43), diastereoisomericamente pura, dando então margem à "performance" chave, ou seja, um rearranjo catiônico do álcool terciário (44), similar àquele que ocorre na natureza: a saída de um grupo OH terciário e a migração "espontânea" de uma metila angular para a posição vacante, assistida pelo grupo TMS, introduzido anteriormente.

⁶⁴ Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308.

⁶⁵ (a) Jardine, F. H.; Wilkinson, G. F. *J. Chem. Soc. C* **1960**, 270. (b) Piers, E.; Waal, W.; Briton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5113.



Reagentes e condições: (a) i) Li-NH₃, THF, -40 °C, 10 min.; ii) isopreno, -78 °C, 15 min.; iii) brometo de alila, -78 até -35 °C, 30 min., (82%). (b) i) LDA, PhSSPh, HMPA-THF, 23 °C, 20 min.; ii) *m*-CPBA, DCM, -78 °C, 2 h; iii) (MeO)₃P, C₆H₆, 80 °C, 13 h, (69%). (c) TMSLi, HMPA-Et₂O, -78 °C, 3 h, (64%). (d) KH, DMSO, Ph₃P(CH₃)Br, 23 °C, 2 h, (97%). (e) (DHQD)₂PYDZ, K₂OsO₄·H₂O, K₃Fe(CN)₆, MeSO₂NH₂, K₂CO₃, 1:1 *t*-BuOH-H₂O, 0 °C, 4 h, (97%). (f) NaIO₄, 4:1 THF-H₂O, 23 °C, 30 min.. (g) NaBH₄, 6:1 THF-EtOH, 0 °C, 20 min., (94%, em duas etapas). (h) PPTS, 4:1 acetona-H₂O, 65 °C, 2 h, (100%). (i) TBDPSCl, DMAP, 2,6-lutidina, DCM, 23 °C, 1,5 h, (96%). (j) (Ph₃P)₃RhCl, H₂ (1.000 psi), C₆H₆, 65 °C, 23 h, (76%). (k) alilMgBr, Et₂O, -78 até 23 °C, 10 min., (99%). (l) i) BH₃-DMS, Et₂O, 23 °C, 2,5 h; ii) EtOH, NaOH, H₂O₂, 23 °C, 3,5 h, (95%). (m) TBDMSCl, DMAP, 2,6-lutidina, DCM, 23 °C, 12 h, (97%). (n) BF₃, DCM, -78 °C, 3 h. (o) PPTS, EtOH, 55 °C, 2,5 h, (70%, duas etapas). (p) I₂, Ph₃P, imidazol, DCM, 23 °C, 12 h, (97%). (q) 2-bromopropeno, *t*-BuLi, CuI, Et₂O, -30 até 0 °C, 30 min., (97%). (r) TBAF, THF, 23 °C, 8,5 h, (96%). (s) periodinano de Dess-Martin, piridina, DCM, 23 °C, 1 h, (94%). (t) 3-bromofurano, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 30 min., (98%, 1:1 47 e *epi*-47). (u) O₂, *hν*, rosa de bengala, *i*-Pr₂EtN, DCM, -78 °C, 2 h, (98%).

Esquema 5 - Síntese total enantiosseletiva do (-)-disidiolídio, por Corey *et al.*⁵⁹.

Após o rearranjo biomimético levando ao tetraidronaftaleno (45), a elaboração das cadeias laterais em C15 e C6 levou finalmente ao aldeído (46). Subsequente adição de 3-lítiofurano⁶⁶ (a qual ocorreu sem qualquer seletividade facial), produziu uma mistura 1:1 do álcool (47) e seu epímero em C4, que foram engenhosamente convertidos ao (-)-disidiolídio, o produto natural, mediante a oxidação fotoquímica do anel furânico, com oxigênio singlete⁶⁷.

2.2 - Síntese de Danishefsky

Por outro lado, Boukouvalas *et al.*⁶⁰ e Danishefsky *et al.*⁶¹, edificaram suas sínteses com base em estratégias evidenciando o potencial superior da reação de Diels-Alder na obtenção de estruturas cíclicas de seis membros, mediante a formação simultânea de duas novas ligações C-C, regio e estereosseletivamente. Danishefsky *et al.* (Esquema 6), partindo da alquilação regioseletiva da 2-metilcicloexanona⁶⁸, pela introdução da cadeia 4-metilpent-4-enil em C15 (carbono referente ao disidiolídio), usando o iodeto (48) como agente alquilante, obtiveram a cetona (±)-(50) (49%).

O vinilcicloexeno (±)-(51), foi preparado lançando-se mão da reação de Stille para o acoplamento, sob catálise de paládio, entre a tri-*n*-butilvinilestanana e o enoltriflato resultante da triflação da cetona (±)-(50).

O vinilcicloexeno (±)-(36) foi então submetido a uma reação de Diels-Alder com o dienófilo ativado (51), do tipo dioxolênio de Gassman⁶⁹, sob catálise de TMSOTf⁷⁰, resultando na obtenção do regioaduto (±)-(52) desejado (*endo*, 67% de rendimento). A aproximação do dienófilo ocorreu preferencialmente pelo lado oposto ao substituinte mais volumoso do dieno. Assim, as configurações relativas dos outros três centros quirais do núcleo bicíclico foram, com sucesso, estabelecidas relativamente ao C15. Além de (±)-(52), obteve-se *ca.* 5% de um estereoisômero de estrutura indeterminada.

Clivagem do grupo acetal⁷¹ de (±)-(52) foi seguida da redução de Wolf-Kishner do aldeído resultante. A reação se processou com a concomitante remoção do grupo TBDPS, resultando na obtenção do álcool (±)-(53). Após uma oxidação mediada por

⁶⁶ Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2251.

⁶⁷ (a) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773. (b) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 757.

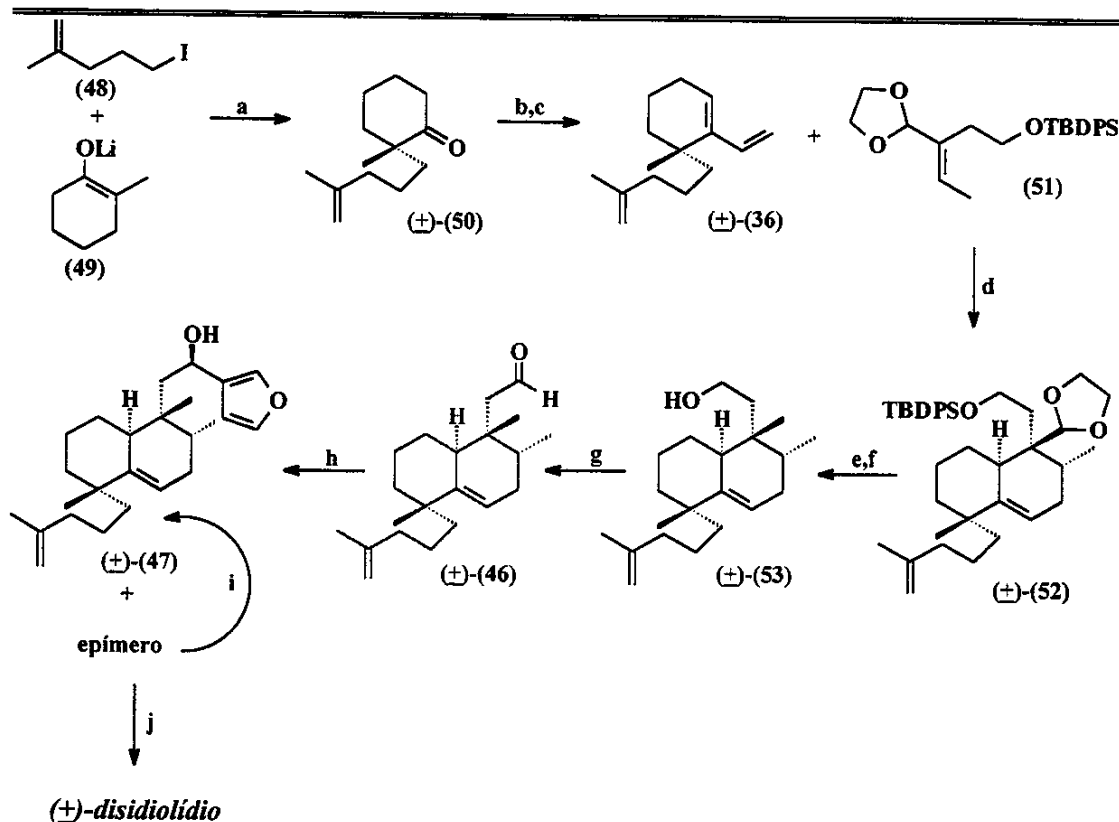
⁶⁸ Parece contraditório que, nessa etapa reacional, os autores tenham usado o método de McMurry para a obtenção do enolato termodinâmico (49), da 2-metilcicloexanona, visto que este método é classicamente usado para a obtenção de enolatos cinéticos: McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979.

⁶⁹ Um grupo acetal ao lado de uma dupla ligação: Gassman, P. G.; Singleton, D. A.; Wilwerding, J. J.; Chavan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2182.

⁷⁰ Sammakia, T.; Berliner, M. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6890.

⁷¹ Gautier, E. C. L.; Graham, A. E.; Makillop, A.; Standen, S. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1881.

perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP)⁷², o aldeído ($\pm$)-(46) foi obtido. Finalmente, este aldeído foi transformado no disidiolídio racêmico sob condições similares a àquelas usadas por Corey (adição de 3-lítiofurano e fotoxigenação com oxigênio singlete).



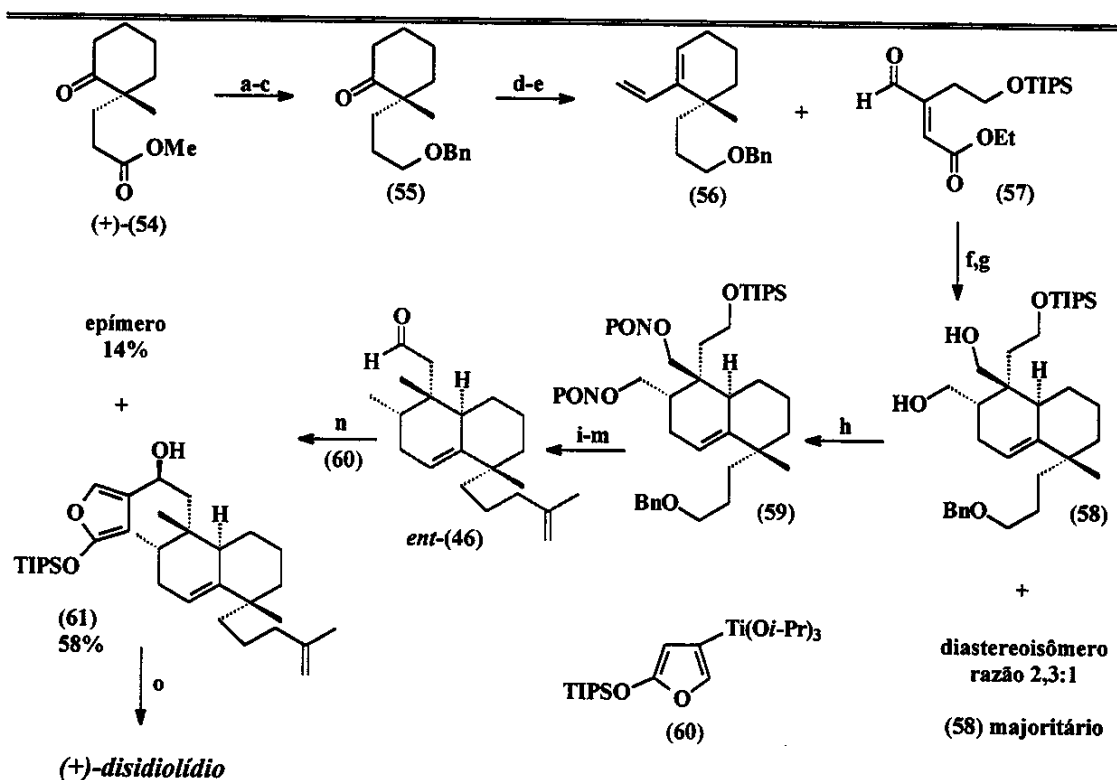
Reagentes e condições: (a) DME, HMPA, -55 °C até ta. (30-55%). (b) Ti_2O , 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, DCM, (87%). (c) $\text{vinilSn}(n\text{-Bu})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl , THF, Δ , (80%). (d) TMSOTf , DCM, -90 °C, (67%). (e) montemorilonita K10, DCM, (89%). (f) hidrazina, *t*-BuOK, *n*-butanol, ampola, 150 °C, (74%). (g) TPAP, NMO, 4 Å peneira molecular, DCM, (90%). (h) 3-lítiofurano, THF, -78 °C (34% + 56% do C4 epimérico). (i) i) ácido *p*-nitrobenzóico, Ph_3P , DEAD, benzeno; ii) DIBAL-H, DCM, 0 °C, (81% em duas etapas). (j) O_2 , rosa de bengala, DIPEA, DCM, $h\nu$, -78 °C, (77%).

Esquema 6 - Síntese total do ($\pm$)-disidiolídio, por Danishefsky *et al.*⁶¹.

⁷² (a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 13. (c) Bailey, A. J.; Griffith, W. P.; Mostafa, S. I.; Sherwood, P. A. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 233. (d) Ley, S. V.; Normam, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.

2.3 - Síntese de Boukouvalas

Boukouvalas *et al.*⁶⁰ (Esquema 7), pretendendo a síntese do produto natural, partiram da cicloexanona comercial e enantiomericamente pura (+)-(54), já possuindo o centro quiral quaternário C15 (disidiolídio). No entanto, havendo trabalhado sobre um bloco inicial de quiralidade oposta ao requerido (na verdade uma estratégia baseada em tentativa e erro), obtiveram, em verdade, o antípoda do disidiolídio, a forma dextrógira (+)-(32).



Reagentes e condições: (a) LiAlH_4 , THF, 65 °C, (100%). (b) NaH, THF, BnBr, (76%). (c) TPAP, NMO, 4 Å peneira molecular, DCM, (100%). (d) vinilMgBr , CeCl_3 , THF, ta. (e) CuSO_4 , C_6H_6 , 80 °C, [85% a partir de (55)]. (f) EtAlCl_2 , DCM, -94 °C, (76%). (g) LiEt_3BH , THF, -78 °C. (h) MeLi, $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P(O)Cl}$, DME, TMEDA (3:1), ta., (58%). (i) Li, EtNH₂, THF, *t*-BuOH, 0 °C, (70%). (j) TsCl, DMAP, DCM, (98%). (k) 2-propenilMgBr, CuI, THF, 0 °C, (91%). (l) TBAF, THF, (100%). (m) TPAP (4 mol%), NMO, 4 Å peneira molecular, (95%). (n) (60), -78 °C, Et₂O. (o) i) dimetildioxirano (1,1 equiv.), acetona, -78 °C, 1 h; ii) Amberlyst-15, acetona, H₂O, ta., 1,5 h, (95%).

Esquema 7 - Síntese total enantiosseletiva do (+)-disidiolídio, por Boukouvalas *et al.*⁶⁰.

Manipulação da cicloexanona 2,2-dissubstituída (+)-(54), através de algumas transformações sintéticas envolvendo redução ao correspondente diol⁷³, benzilação seletiva do álcool primário e oxidação com TPAP, forneceu a cetona (55). Adição do cloreto de vinilcério⁷⁴ à (55) e subsequente desidratação do álcool alílico resultante, por aquecimento na presença de CuSO₄, levou ao preparo do vinilcicloexeno (56).

A seguir, preparou-se o dienófilo (57) altamente reativo (obtido em 3 etapas a partir de um derivado propargílico), ativado por um grupo aldeído e um grupo éster flanqueando a dupla ligação. A reação de Diels-Alder foi conduzida na presença de EtAlCl₂, a -94 °C. Assim como no caso da síntese anterior (Danishefsky), a seletividade de face na reação de Diels-Alder foi governada pelos dois substituintes em C15, levando a uma mistura de apenas dois diastereoisômeros, na razão de 2,3:1 (76%), resultantes de uma aproximação dieno-dienófilo *endo*.

Conversão do aduto majoritário (58) ao difosforoamidato (59), seguida da redução de Benkeser (Li/EtNH₂)⁷⁵, culminou com uma dupla desoxigenação dos grupos hidroximetil vicinais. A concomitante remoção do grupo Bn, sob as condições reacionais, resultou em um álcool primário. Tosilação desse álcool, seguida do deslocamento do grupo tosil por um reagente de Grignard na presença de CuI, remoção do grupo TIPS e oxidação com TPAP, convergiu finalmente ao aldeído *ent*-(46).

A introdução do anel furânico na molécula foi feita pelo emprego do reagente (sililoxifuril)titânio⁷⁶ (60), mas ao contrário dos outros dois grupos de pesquisadores, que empregaram fotooxidação com oxigênio singlete, a funcionalização do anel furânico do álcool (61) foi alcançada empregando-se o *endo*-peróxido dimetildioxirano.

3 - Retrossíntese

Quando focalizamos o disidiolídio e elaboramos sua análise retrossintética, pensamos nas metodologias preparativas mais comumente usadas em nosso grupo de pesquisa, procurando assim lançar mão da experiência acumulada e dos recursos mais facilmente disponíveis. Com o passar do tempo, três sínteses totais⁷⁷ foram publicadas e verificamos que nossa perspectiva apresentou muitos pontos em comum com elas.

⁷³ Tori, M.; Kosaka, K.; Asakawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1991, 2039.

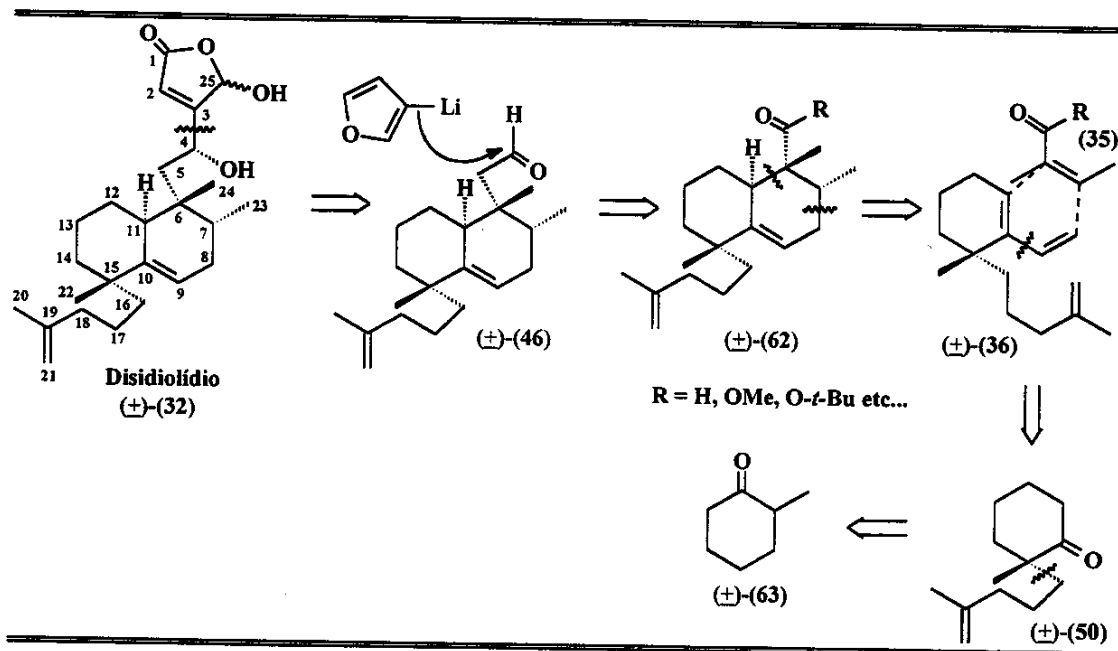
⁷⁴ Ladouceur, G.; Paquette, L. A. *Synthesis* 1992, 185.

⁷⁵ Essas etapas constituem-se uma adaptação do método do difosforoamidato, de Ireland: (a) Ireland, R. E.; Muchmore, D. C.; Hengartner, U. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 5098. Veja também: (b) Trost, B. M.; Renaut, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6668. (c) Wender, P. A.; von Geldern, T. W.; Levine, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4858.

⁷⁶ Preparado pela sililação da 4-bromo-2-(5*H*)-furanona, metalação com *n*-BuLi e transmetalção, usando-se o protocolo de Eberbach: Haarmann, H.; Eberbach, W. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 903.

⁷⁷ Para um adendo e comentário a respeito desse tópico, vide ref. 63.

Nossa análise retrossintética de (32) nos indicou que a cadeia lateral sustentando o grupamento γ -hidroxibutenolídio poderia ser obtida pela adição nucleofílica do 3-lítiofurano ao aldeído ($\pm$)-(46), seguida da fotoxigenação do anel furânico com oxigênio singlete, nas últimas etapas sintéticas. Não tínhamos de antemão subsídios para afirmar se adição de 3-lítiofurano ao aldeído ($\pm$)-(46) iria ocorrer preferencialmente pela face *Re* ou pela face *Si* da carbonila. Havendo misturas de epímeros, a inversão de configuração do C4 do epímero indesejado poderia ser tentada, por exemplo, pela reação de Mitsunobu⁷⁸.



Esquema 8 - Análise retrossintética para o ($\pm$)-disidiolídio.

Como passo chave para a construção do núcleo bicíclico do disidiolídio, visualizamos uma reação de Diels-Alder intermolecular, regio e estereosseletiva, entre o dieno ($\pm$)-(36) e o dienófilo (35), mediante a otimização de condições reacionais que favorecessem a seletividade *exo* em relação à *endo*. O aduto ($\pm$)-(62), possuindo a estereoquímica correta, seria então homologado em um carbono, usando-se por exemplo a reação de Arndt-Eistert⁷⁹ e, em seguida, convertido ao aldeído ($\pm$)-(46).

A bem conhecida preferência pela topologia *endo* na reação de Diels-Alder é mais pronunciada com dienófilos cíclicos relativamente pouco impedidos (isto é,

⁷⁸ Reação de Mitsunobu com ácido *p*-nitrobenzóico e redução do éster resultante: Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3017.

⁷⁹ Bachmann, W. E.; Struve, W. S. *Org. React.* 1942, 1, 38.

anidrido maleico, *p*-benzoquinona etc.) e dienos homoanulares⁸⁰. Apesar disso, a orientação *endo* ainda é preferencial na maioria dos processos intermoleculares e, aparentemente, o curso da reação tende a ser estereoaleatório quando esta tendência não é dominante. No entanto, as forças atrativas resultantes das interações secundárias de orbitais moleculares, às quais esta seletividade é geralmente atribuída⁸¹, são relativamente fracas e podem ser facilmente amenizadas ou suprimidas por mudanças estruturais aparentemente pequenas^{80,82}. De fato, uma reatividade quase que exclusivamente *exo* tem sido exibida pela reação entre ciclopentadieno e dienófilos acíclicos possuindo um substituinte alquila no carbono- α ao grupo ativador (ex.: metacroleína)⁸³. Danishefsky *et al.*⁸⁴, empregando um dienófilo ligado a um grupo aroil volumoso, alcançaram total seletividade *exo* sobre um vinilcicloexeno do tipo (33) (*Esquema 1*), na construção do núcleo bicíclico da mamanutaquinona (5).

O vinilcicloexeno funcionalizado ($\pm$)-(36), necessário à reação de cicloadição intermolecular, poderia ser obtido a partir da cetona ($\pm$)-(50), a qual, transformada no respectivo enoltriflato usando-se anidrido trifílico, poderia ser submetida a um método de formação de ligação carbono-carbono eficiente, tal como a reação de acoplamento de Stille⁵⁰, catalisada por Pd(0). Por sua vez, a cetona ($\pm$)-(50) poderia ser obtida pela alquilação regioseletiva da 2-metilcicloexanona comercial ($\pm$)-(63) (ou um de seus derivados), usando-se como alquilante a cadeia 4-metilpent-4-enil sustentando um bom grupo abandonador.

O dienófilo (35), como reagente de contrapartida na reação de Diels-Alder considerada, poderia ser estrategicamente um derivado do ácido angélico, o qual possuindo metilas *trans* sobre a dupla ligação do sistema carbonílico α,β -insaturado, obrigatoriamente estabelece uma configuração relativa *trans* entre as mesmas quando da formação do anel de seis membros na reação de cicloadição. Neste caso, poderiam ser testados vários derivados do ácido angélico, inclusive ésteres com significativo volume estéreo, a fim de se modular, favoravelmente a nossos propósitos, a seletividade *endo/exo*.

⁸⁰ (a) Oppolzer, W. *Intermolecular Diels-Alder reactions*. In: Trost, B. M. *Comprehensive organic synthesis*. London, Pergamon, 1991. V5. (b) Fringuelli, F.; Tatichi, A. *Dienes in Diels-Alder reaction*. New York, Wiley, 1990.

⁸¹ Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron* 1959, 5, 70.

⁸² Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* 1961, 61, 537.

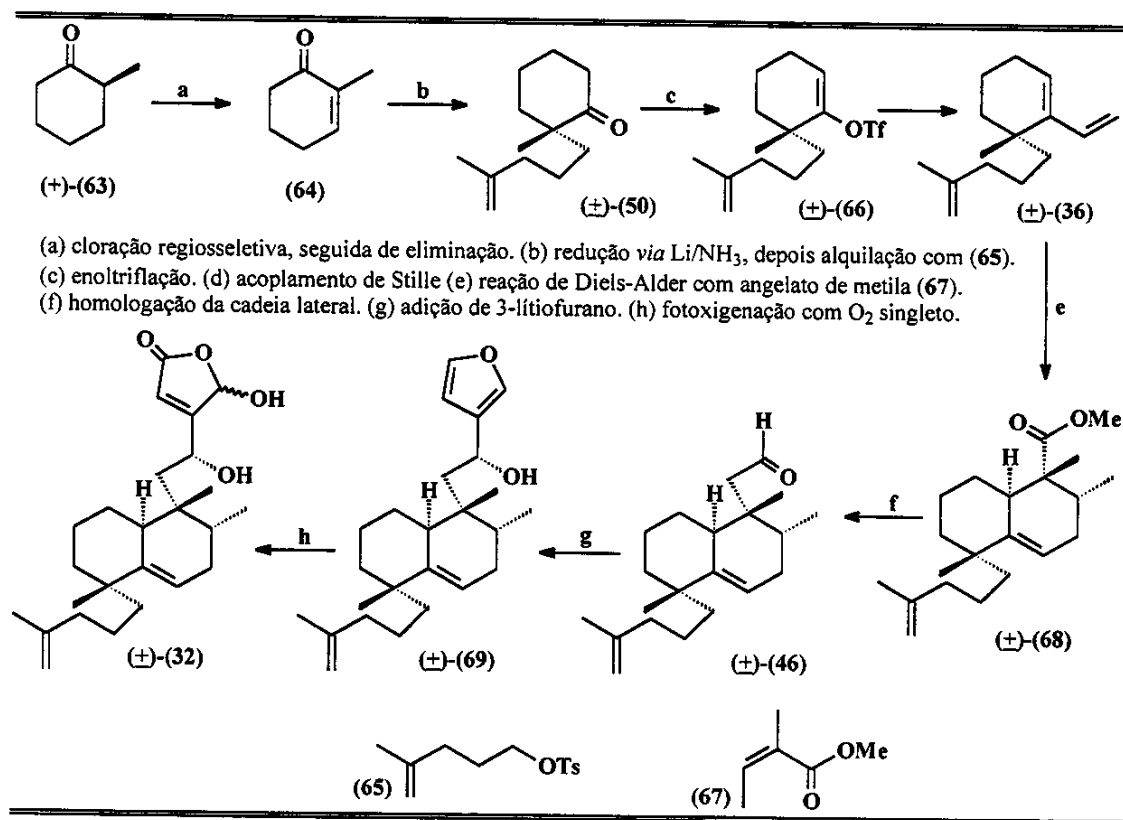
⁸³ (a) Kobuke, Y.; Fueno, T.; Furukawa, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6548. Para outros exemplos empregando catálise com ácidos de Lewis ver: (b) Ribière, F.; Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 199. (c) Furuta, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1483. (d) Takemura, H.; Komeshima, N.; Takahashi, I.; Hashimoto, S.; Ikota, N.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* 1987, 5687.

⁸⁴ Yoon, T.; Danishefsky, S. J.; de Gala, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 85.

É evidente que essas considerações são, em essência, aplicáveis tanto para a obtenção do racemato do produto natural quanto para uma versão de síntese enantiosseletiva, uma vez que o conjunto da quiralidade do disidiolídio poderia, *a priori*, ser controlada pelo único estereocentro do vinilcicloexeno (36), levando-se em conta que a diastereosseletividade de face na reação de cicloadição deva sofrer influência das diferentes demandas estéreas de seus grupos alquílicos geminais.

4 - Planejamento da Síntese

Para obtenção dos compostos intermediários idealizados em nossa estratégia sintética anterior, visualizamos a sequência de reações apresentadas no *Esquema 9*.



Esquema 9 - Plano sintético visando o (±)-disidiolídio.

Quando partimos para a elaboração de nosso plano sintético, convergimos nossos esforços iniciais no sentido de obter o vinilcicloexeno ($\pm$)-(36), intermediário pivotal em nosso esquema sintético. Apesar da simplicidade aparente desse produto, tínhamos em mente que a obtenção de centros quaternários nem sempre é tarefa simples em qualquer abordagem sintética. O caminho mais viável nos pareceu ser o de obter a

cicloexanona 2,2-dissubstituída ($\pm$)-(50), por uma abordagem convergente envolvendo o acoplamento entre o fragmento (64) e o fragmento (65).

A enona (64) pode ser obtida pelo método de Johnson⁸⁵, mediante a cloração regioseletiva da 2-metilcicloexanona ($\pm$)-(63), seguida de desidrocloração. O tosilato (65) poderia ser paralelamente obtido partindo-se do 4-metilpent-4-en-1-ol (acessível a partir do pent-4-en-1-ol comercial). Enfim, ($\pm$)-(50) poderia ser convertida no enoltriflato ($\pm$)-(66) usando-se anidrido trifílico e uma base nitrogenada, levando ao vinilcicloexeno ($\pm$)-(36) via a reação de Stille.

Embora a alquilação direta e regioseletiva de ($\pm$)-(63) com (65) pareça atrativa, verificamos na literatura que a alquilação direta desta cetona com bases convencionais é normalmente acompanhada de baixa regioseletividade ou da formação de produtos polialquilados indesejáveis⁸⁶. Por isso, planejamos a conversão de (63) em (64) e optamos pelo método de alquilação de enolatos regioseletivamente gerados pela redução de cetonas α,β -insaturadas, empregando-se lítio metálico dissolvido em amônia líquida⁸⁷.

O aldeído ($\pm$)-(46) poderia ser obtido pela homologação do biciclo ($\pm$)-(68), um dos possíveis adutos resultantes da reação de Diels-Alder entre ($\pm$)-(36) e o angelato de metila (67)⁸⁸. A homologação poderia ser testada por métodos convencionais (multi-etapas), tal como a hidrólise básica de ($\pm$)-(68), seguida da obtenção do cloreto de ácido correspondente e da reação de Arndt-Eistert ou da redução de ($\pm$)-(68) com LiAlH_4 , seguida de tosilação, conversão a uma nitrila usando-se NaCN , redução com DIBAL-H⁸⁹ e hidrólise ácida da imina resultante.

As etapas finais da síntese seriam a adição de 3-lítiofurano ao aldeído ($\pm$)-(46) e a posterior fotoxigenação do anel furânico de ($\pm$)-(69), usando-se O_2 , $h\nu$, rosa de bengala e DIPEA.

⁸⁵ Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Org. Synth., Collect. Vol.* 5 1963, 294.

⁸⁶ Caine, D. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1868.

⁸⁷ (a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 275. (b) Stork, G.; McMurry, J. E. *Ibid.* 1967, 89, 5464. (c) Caine, D. *Org. React.* 1976, 23, 1.

⁸⁸ Esse reagente, disponível em nosso laboratório, foi preparado a partir do ácido tíglico, conforme o protocolo descrito por Mock: Buckles, R. E.; Mock, G. V. *J. Org. Chem.* 1950, 15, 680.

⁸⁹ (a) Kim, D.; Lee, Y. K.; Jang, Y. M.; Kim, I. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 3221. (b) Hayashi, M.; Toshiga, T.; Nakatani, K.; Ono, K.; Oguni, N. *Tetrahedron* 1994, 50, 2821.

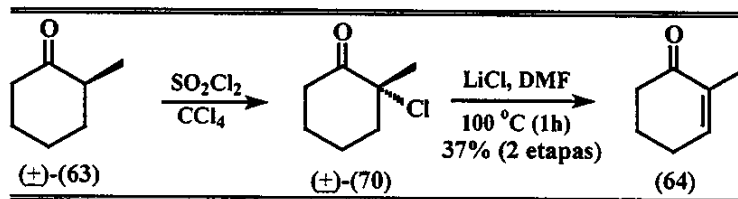
5 - Resultados e Discussão

5.1- Estudos Sintéticos Visando o (±)-Disidiolídio

5.1.1 - Preparo da 2-metilcicloex-2-en-1-ona (64)

Para a obtenção da enona (64), testamos inicialmente as condições reportadas por Johnson e Warnhoff^{85,90}. Conforme mostrado no *Esquema 10*, a cloração regioseletiva da 2-metilcicloexanona (±)-(63), com um equivalente de cloreto de sulfurila (SO₂Cl₂)⁹¹ em CCl₄, forneceu a 2-cloro-2-metilcicloexanona (±)-(70) com 90% de rendimento (bruto). A clorocetona bruta foi então tratada com LiCl anidro, em DMF a 100 °C (1 hora), levando posteriormente ao isolamento de (64) com rendimento global de 37% a partir de (±)-(63). Johnson reporta entre 43-45% para as duas etapas reacionais. O baixo rendimento total, decorrente da etapa de desidrocloreção, está associado à formação da 2-metilenocicloexanona e do seu dímero⁸⁵.

A obtenção de (64) foi caracterizada pela observação, no espectro de massas, do pico referente ao íon molecular em *m/z* 110 (77%) enquanto que pelo espectro de RMN ¹H, a ocorrência de um multipeto em δ 6,76 foi atribuída à ressonância do hidrogênio olefínico da molécula, o qual se encontra altamente desblindado em virtude do efeito mesomérico retirador de elétrons da carbonila sobre C3.



Esquema 10 - Preparo da enona (64) pelo método de Johnson.

Um outro método para o preparo de (64), descrito por Danishefsky⁹², é baseado na redução de Birch da 2-vinilpiridina, seguida de hidrólise ácida e condensação aldólica intramolecular catalisada por base, com rendimento total de 63%. Como não possuíamos de pronto a 2-vinilpiridina, a fim de testarmos esse método, buscamos alguma nova alternativa, tentando assim contornar o baixo rendimento na obtenção de (64).

Verificamos na literatura que a *cicloex-2-en-1-ona* pode ser obtida pela redução (seguida de hidrólise ácida) de alquilenoléteres da cicloexano-1,3-diona (método de

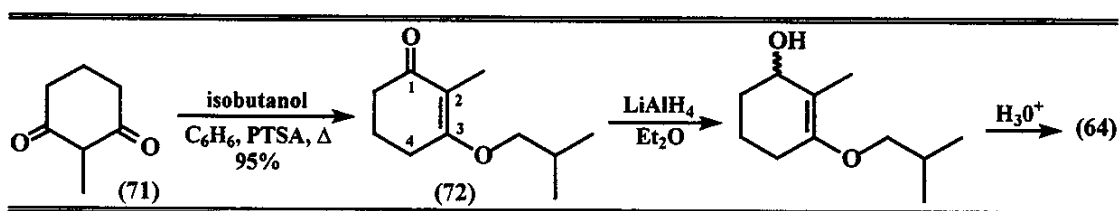
⁹⁰ Warnhoff, E. W.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 494.

⁹¹ (a) Wyman, D. P.; Kaufman, P. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1956. (b) Sisti, A. J.; Vitale, A. C. *Ibid.* **1972**, *37*, 4090.

⁹² Danishefsky, S. J.; Cain, P. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3606.

House)⁹³. Por analogia, pareceu-nos que se submetêssemos a 2-metilcicloexano-1,3-diona (71), às mesmas condições do protocolo usado para obtenção da 2-cicloexenona a partir da cicloexano-1,3-diona, poderíamos obter a 2-metilcicloex-2-en-1-ona (64) em bom rendimento.

Para testar esta possibilidade, obtivemos facilmente o isobutilenoléter⁹⁴ da 2-metilcicloexano-1,3-diona (*Esquema 11*), submetendo a refluxo (16 horas), uma mistura de 2-metilcicloexano-1,3-diona, álcool isobutílico e PTSA (catalítico), em benzeno, com remoção azeotrópica de água (Dean-Stark). O produto bruto foi purificado por destilação em sistema "kugelrohr", fornecendo a cetona α,β -insaturada (72) com a pureza desejada (95% rendimento).



Esquema 11 - Tentativa de preparo de (64) a partir a 1,3-diona (71).

O composto (72) foi caracterizado pelo aparecimento, no espectro de RMN ¹H, de um duplo dubleto em δ 1,00 ($J = 6,6$ Hz), referente às metilas geminais isócronas do grupo isopropila, além do sinal correspondente aos hidrogênios da metila localizada sobre o C2, sob a forma de um tripleto em δ 1,71 ($J = 1,5$ Hz), devido ao acoplamento a longa distância (homoalílico) com os hidrogênios em C4.

A seguir, promovemos a redução de (72) com LiAlH₄, em Et₂O sob leve refluxo, e logo em seguida a hidrólise ácida (H₂SO₄ 10%), conforme o protocolo de House⁹³. No entanto, analisando a mistura bruta por CG/EM, notamos que havíamos obtido uma mistura indesejável e inseparável de compostos.

A cetona α,β -insaturada (72) é instável e se decompõe com o tempo. Como exemplo desta instabilidade, a leve acidez do CDCl₃ empregado para a obtenção dos espectros de RMN foi suficiente para acelerar esta decomposição: a amostra de retorno sofreu decomposição à 1,3-diona de partida (sólido). Essa característica indesejável, somada ao resultado insatisfatório na reação de redução, levaram-nos a buscar novas condições para obtenção de (64).

⁹³ Gannon, W. F.; House, H. O. *Org. Synth.* 1973, *Collect. Vol.* 5, 294.

⁹⁴ Preparado pelo método descrito por Eschenmoser: Eschenmoser, A.; Schreiber, J.; Julia, S. A. *Helv. Chim. Acta* 1953, 36, 482.

Hua *et al.*⁹⁵ obtiveram (64) promovendo a α -bromação de ($\pm$)-(63) com NBS⁹⁶, seguida de desidrobromação com Li₂CO₃ (3 equivalentes) e LiBr (3 equivalentes), em DMF⁹⁷ a 130 °C (3 horas), com rendimento de 72% a partir de ($\pm$)-(63). Como já sabíamos que o ponto de estrangulamento do método de Johnson era a etapa de desidroalogenação, decidimos testar a desidrocloração da cetona ($\pm$)-(70) sob as condições usadas por Hua. Felizmente, empregando essas novas condições de desidroalogenação, conseguimos obter (64) com rendimento de 70% a partir de ($\pm$)-(63).

5.1.2 - Preparo do 2-metil-5-tosiloxipent-1-eno (65)

Com a enona (64) em mão, em quantidade suficiente a nossos propósitos, partimos para metodologias sintéticas que nos levassem ao fragmento (65).

Tomando-se o pent-4-en-1-ol (73) comercial como material de partida para essa etapa, visualizamos uma sequência de reações simples envolvendo proteção do grupo OH, epoxidação, abertura regioseletiva de epóxido, oxidação, metilenação e desproteção de grupo, a fim de obtermos o 4-metilpent-4-en-1-ol (85). Tal como apresentado no *Esquema 12*, usando-se uma mistura de cloreto de TBDMS, imidazol e DMF, preparamos a olefina sililada (74), com rendimento bastante satisfatório (96%). A introdução do grupo TBDMS na molécula foi caracterizada pelo aparecimento, no espectro de RMN ¹H, de singletos em δ 0,05 (6H) e 0,90 (9H), atribuídos às duas metilas ligadas diretamente ao átomo de silício e àquelas do grupo *t*-butil, respectivamente.

Epoxidação da olefina (74), usando-se *m*-CPBA em DCM, foi muito bem sucedida e nos forneceu o epóxido ($\pm$)-(75) com 95% de rendimento. Em nosso caso, não foi necessário o tamponamento do meio reacional com NaHCO₃, a fim de se evitar a abertura inoportuna do anel epóxido. A caracterização ($\pm$)-(75) foi feita pela observação da ausência dos sinais referentes aos hidrogênios olefinicos do material de partida, no espectro de RMN ¹H, e pelo aparecimento dos sinais atribuídos aos hidrogênios do anel oxirânico em δ 2,48 (dd, J = 4,9 e 2,8 Hz, H"1), 2,75 (t, J = 4,52 Hz, H'1) e 2,94 (m, H2).

Epóxidos terminais podem ser regioseletivamente abertos levando, preferencialmente, ao respectivo álcool secundário, usando-se LiAlH₄ (LAH), em solvente etéreo⁹⁸. Usando condições típicas para reduções com LAH, buscando promover a abertura regioseletiva do epóxido ($\pm$)-(75), verificamos que o grupo TBDMS protetor não

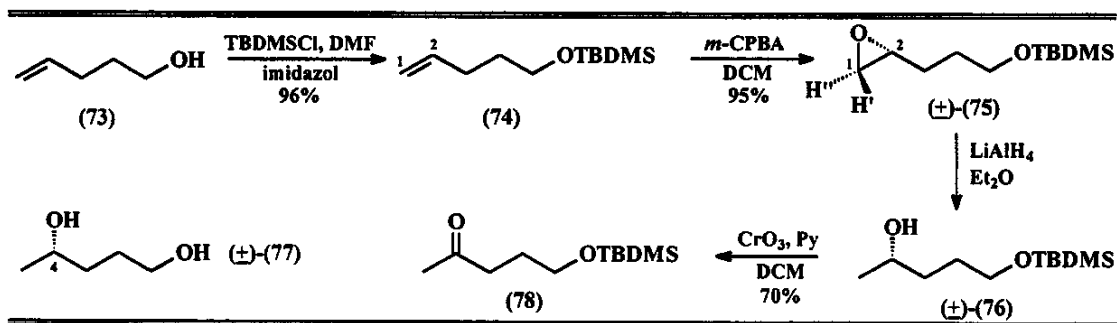
⁹⁵ Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Chiang, P. K. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6888.

⁹⁶ Rinne, W. W.; Deutsch, H. R.; Bowman, M. I.; Joffe, I. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 5759.

⁹⁷ Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2576.

⁹⁸ Para uma revisão sobre a redução de epóxidos a álcoois ver: Smith, J. G. *Synthesis* 1984, 629.

resistiu por completo às condições reacionais e foi parcialmente removido pelo ataque do hidreto ao grupo silil, levando-nos a uma conseqüente mistura de compostos. Além do material de partida e do álcool secundário desejado ($\pm$)-(76), também obtivemos o diol ($\pm$)-(77).



Esquema 12 - Preparo da cetona sililada (78).

Felizmente, a hidroxila primária desse diol pôde ser fácil e seletivamente reprotégida com o grupo TBDMS, ante o grupo OH secundário, usando-se as mesmas condições para o preparo de (74). O álcool ($\pm$)-(76) foi caracterizado mediante a análise do espectro de RMN ^1H , pelo aparecimento do sinal atribuído ao hidrogênio carbinólico em δ 3,81 (multiplete), além de um singlete largo em δ 2,63 (OH) e de uma nova metila em δ 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz), somado-se ainda o aparecimento de uma banda larga no espectro no infravermelho, em 3772 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação O-H. Já o diol ($\pm$)-(77) foi caracterizado pela ausência dos sinais referentes ao grupo TBDMS nos espectros de RMN e pelo aparecimento, no espectro de RMN ^1H , de sinais referentes ao hidrogênio carbinólico H4 (δ 3,84, multiplete), uma metila em δ 1,21 (d, $J = 6,7$ Hz) e aos dois grupos OH da molécula, em δ 2,86 (singlete largo).

A seguir, devido à sensibilidade do grupo protetor em meio relativamente ácido, optamos por empregar o método de Ratcliffe⁹⁹ para prepararmos a cetona (78), mediante a oxidação branda do álcool ($\pm$)-(76). O método de Ratcliffe, baseado na geração *in situ* do reagente de Collins-Sarret¹⁰⁰ (o complexo $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{py}$), promove rápida oxidação de álcoois primários e secundários (desde que uma razão 6:1 complexo/substrato seja empregada), levando em geral a muito bons resultados na oxidação dos álcoois a aldeídos ou cetonas, sem reações laterais⁹⁹. Segundo os autores,

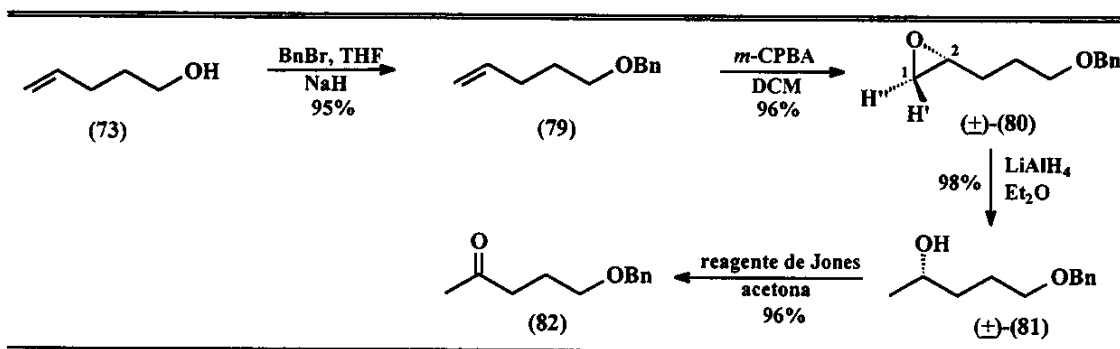
⁹⁹ (a) Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 4000. (b) Ratcliffe, R. *Org. Synth.* 1976, 55, 84.

¹⁰⁰ O complexo $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{py}$ foi introduzido como oxidante de álcoois lábeis em meio ácido por Sarret: (a) Poos, G. I.; Arth, G. E.; Beyler, R. E.; Sarret, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 422. O uso do complexo como oxidante foi popularizado pela modificação de Collins: (b) Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* 1968, 3363. (c) Collins, J. C.; Hess, W. W. *Org. Synth.* 1972, 52, 86.

o reagente é quimiosseletivo, de baixo custo e fácil manipulação, características que nos levaram a adotá-lo.

Promovendo a oxidação do álcool ($\pm$)-(76), empregando-se o método anterior, alcançamos no máximo 70% de rendimento na obtenção da respectiva cetona (78), sendo que a expressiva quantidade de material resinoso formado durante a reação dificultou bastante todo processo de extração e purificação do produto. A cetona (78) foi caracterizada pelo aparecimento de uma absorção intensa em 1719 cm^{-1} , no espectro no infravermelho, resultante do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$, e concomitante ausência do estiramento da ligação $\text{O}-\text{H}$ do material de partida. No espectro de RMN ^1H , a Me-5 apareceu como um singlete em $\delta\ 2,25$, enquanto que no espectro de RMN ^{13}C , a presença da carbonila cetônica da molécula foi evidenciada pelo aparecimento de um carbono quaternário bastante desprotegido, em $\delta\ 208,93$.

Decidimos, no conjunto das dificuldades encontradas na rota sintética anterior, repetir a sequência reacional originalmente idealizada, introduzindo um grupo protetor de OH mais robusto, de forma a garantir uma maior estabilidade dos produtos intermediários às variadas condições reacionais, uma vez que passaríamos a obter os compostos em escala preparativa.



Esquema 13 - Preparo da cetona benzilada (82).

Foi assim que promovemos a benzilação do pent-4-en-1-ol (73) (Esquema 13), empregando NaH e BnBr, em THF, obtendo eficientemente o produto benzilado (79) (95% de rendimento). A presença do grupo Bn na molécula do produto ficou bastante evidente pelo aparecimento do sinal referente aos hidrogênios benzílicos em $\delta\ 5,36$ (singlete), e pelo múltiplo referente aos hidrogênios sobre o núcleo aromático ($\delta\ 7,23$ - $7,42$). O espectro de massas apresentou picos diagnósticos, referentes ao íon molecular ($m/z\ 176$, 4%) e ao íon tropílio ($m/z\ 91$, 100%).

Epoxidação de (79) sob as mesmas condições aplicadas ao análogo sililado (74), forneceu-nos o epóxido ($\pm$)-(80), com 96% de rendimento. O produto foi facilmente

caracterizado pela ausência dos sinais referentes ao grupo vinílico do material de partida, no espectro de RMN ^1H , e pelo concomitante aparecimento das ressonâncias dos hidrogênios do anel oxirano em δ 2,47 (dd, $J = 5,1$ e $2,6$ Hz, $\text{H}^{\text{H}1}$), 2,74 (dd, $J = 5,1$ e $4,0$ Hz, $\text{H}^{\text{H}1}$) e 2,94 (m, $\text{H}^{\text{H}2}$).

Despreocupados com uma eventual remoção do grupo protetor pela ação redutora do LAH, preparamos o álcool ($\pm$)-(81), pela abertura regioseletiva do epóxido ($\pm$)-(80), com excelente rendimento (98%). Oxidação de Jones¹⁰¹ de (81), forneceu a metilcetona (82) desejada, com 96% de rendimento. No espectro no infravermelho de (81), observa-mos uma absorção intensa em 1715 cm^{-1} , resultante do estiramento da ligação C=O, bem como a ausência do estiramento da ligação O-H do material de partida.

O passo seguinte requeria a metilenação dessa cetona, a fim de obtermos a olefina possuindo a insaturação na posição correta. A metilenação de compostos carbonílicos é uma das reações mais amplamente usadas em química orgânica e para este fim, conta-se hoje com uma ampla variedade de métodos, onde podemos destacar a reação de Wittig, o reagente de Tebbe¹⁰², o reagente de Oshima-Takai-Lombardo¹⁰³ e a reação de Peterson¹⁰⁴.

A reação de Peterson se processa pela adição de trimetilsililalquil carbânions ao composto carbonílico (aldeído, cetona), formando um β -hidroxialquilssilano. Esse intermediário é geralmente suficientemente estável às condições reacionais, podendo ser isolado antes de sua subsequente conversão à olefina. Essa conversão pode ser alcançada pelo tratamento com bases tais como hidreto de sódio ou potássio, bem como reações catalisadas por ácido.

Encorajados pela simplicidade aparente da reação de Peterson, tomamos a metilcetona (82) e empregamos condições típicas para esta reação: $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$ 1M (pentano) comercial, Et_2O a 0°C (Esquema 14). Acompanhando o progresso da reação por CCD, verificamos de início a baixa conversão (qualitativa) do material de partida. A mistura reacional foi então deixada à ta. por algumas horas. Acompanhamento da

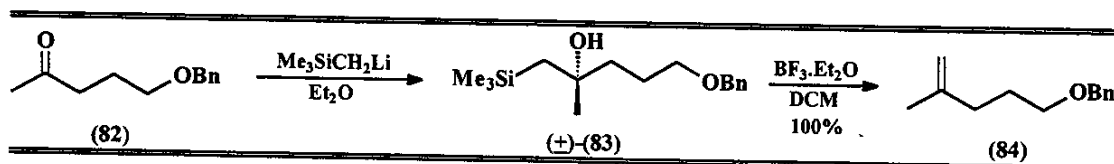
¹⁰¹ Jones, R. H.; Bowers, A.; Halsall, T. G.; Lemin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2548.

¹⁰² (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611. (b) Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270. (c) Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212.

¹⁰³ (a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2417. (b) Lombardo, L. *ibid.* **1982**, *23*, 4293. (c) Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81. (d) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668. (e) Takai, K.; Kataoka, Y.; Miyai, J.; Okazoe, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Org. Synth.* **1995**, *73*, 73.

¹⁰⁴ (a) Hudrlik, P. F.; Peterson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464. (b) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1966. (c) Carey, F. A.; Frank, W. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3548. (d) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1 (revisão). Para interessantes versões do método, ver: (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I. G.; Cossio, F. P.; Lecea, B.; Lopez, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *38*, 1. (e) Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Prakash, G. K. S. *Synthesis* **1991**, 29.

reação tanto por CCD quanto por CG/EM logo nos indicaram que estávamos obtendo uma mistura de compostos.



Esquema 14 - Reação de Peterson sobre a cetona (82).

Tratamento da reação e o isolamento dos compostos nos levaram ao β -hidroxissilano (±)-(83) e ao próprio produto metilenado (84), em menor proporção, com recuperação de parte do material de partida. Embora o produto metilenado fosse nosso objetivo maior, não esperávamos que o aduto formado pelo ataque do reagente de Peterson à cetona fosse tão lábil às condições reacionais. De fato, a literatura relata que em alguns casos a eliminação de um grupo sililoxido pode ocorrer espontaneamente, levando ao produto de olefinação^{104d}.

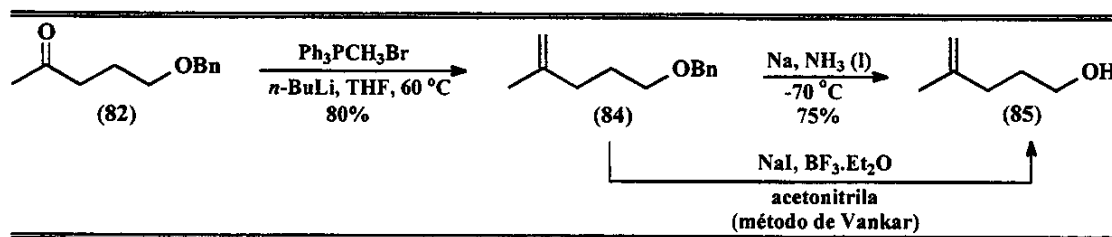
Pela análise do espectro de RMN ^1H , caracterizamos (±)-(83) pelo aparecimento de um singlete em δ 0,06, correspondente às metilas significativamente blindadas do grupo TMS, bem como de um dublete em δ 1,00 ($J = 2,9$ Hz), atribuído aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao átomo de silício. O singlete referente ao grupo OH foi observado em δ 1,87. Pelo espectro no infravermelho, detectamos o estiramento da ligação O-H por uma absorção característica em 3438 cm^{-1} .

Após a obtenção do β -hidroxissilano, promovemos uma reação de eliminação catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Em poucos minutos, conseguimos total conversão (±)-(83) ao produto de eliminação (84) (quantitativo). A obtenção do produto metilenado ficou bastante evidente através do espectro de RMN ^1H , no qual observamos a ausência do sinal referente ao grupo TMS e o aparecimento de dois singletos largos referentes aos hidrogênios olefinicos geminais, em δ 4,68 e 4,70.

Apesar deste excelente resultado, o baixo rendimento na etapa de adição do reagente de Peterson nos levaram buscar a reação de Wittig para efetuar a metilenação da cetona (82). Preparamos inicialmente o metilenotrifenilfosforano¹⁰⁵, adicionando-se $n\text{-BuLi}$ a uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio anidro, em THF (Esquema 15). A total dissolução do sólido e o tingimento da mistura reacional com uma coloração laranja, foi seguida da adição da cetona (82). A mistura turbida assim obtida foi aquecida a 60°C por 12 horas, levando-nos a seguir ao isolamento da olefina desejada com 80% de rendimento.

¹⁰⁵ (a) Stevens, R. V.; Albizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 632. (b) Paquette, L. A.; Teleha, C. A.; Taylor, R.; Maynard, G. D.; Rogers, R.; Gallucci, J. C.; Springer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 265.

Os passos finais para obtenção do 4-metilpent-4-en-1-ol (**85**) são discutidos a seguir (*Esquema 15*). A remoção do grupo benzil, descartados métodos de hidrogenação conhecidos, foi inicialmente tentada pelo emprego de NaI na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (método de Vankar)¹⁰⁶. Sob estas condições, apenas uma desproteção parcial de grupo foi observada. Optamos então por testar condições mais drásticas, mas que nos levassem a uma transformação quimiosseletiva, mantendo a integridade da dupla ligação.



Esquema 15 - Preparo do alquenol (**85**).

A redução de Birch envolvendo sódio metálico ou lítio metálico em amônia líquida, na presença de uma fonte de prótons, tal como etanol, *t*-BuOH, uréia ou NH_4Cl , promove a clivagem de éteres benzílicos eficientemente¹⁰⁷. Embora a severidade do método seja incompatível com muitos grupos funcionais, alquenos mono e dissustituídos são muito lentamente reduzidos com o uso de sódio¹⁰⁸.

A olefina (**84**) foi dissolvida em amônia líquida e logo em seguida, finas aparas de sódio metálico foram adicionadas até que uma coloração roxa persistente fosse obtida. Em seguida, adicionamos NH_4Cl sólido, ocorrendo a rápida dispersão da intensa coloração roxa. Ao final do processo, isolamos o alquenol (**85**) com 75% de rendimento. A obtenção de (**85**) foi evidenciada pela ausência dos sinais do grupo benzil no espectro de RMN ^1H e o aparecimento de um singlete largo em δ 1,40, referente ao grupo OH. Observamos que (**85**), apesar da função hidroxílica, é bastante volátil. Após algumas perdas iniciais, logo verificamos que temperaturas elevadas e pressão de vácuo muito reduzidas devem ser evitadas durante sua purificação.

Apesar de termos obtido o alquenol (**85**) com bom rendimento total, muitas etapas foram requeridas para este fim. No decorrer de nosso trabalho, verificamos que o pent-4-en-1-ol (**73**) poderia ser oxidado diretamente à metilcetona correspondente, em uma só etapa, empregando-se uma variante da reação de Wacker¹⁰⁹. Essa interessante reação é praticamente o único método de oxidação de olefinas a cetonas, em uma só

¹⁰⁶ Vankar, Y. D.; Rao, C. T. *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 232.

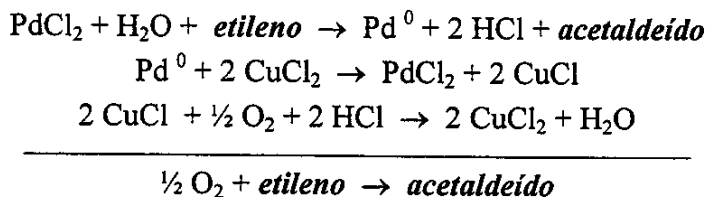
¹⁰⁷ Kocienski, P. J. *Protecting groups*. New York, Thieme, **1994**. 260p.

¹⁰⁸ Kocienski, P. J.; Street, S.; Yeates, C.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2171.

¹⁰⁹ Para uma revisão sobre aplicações sintéticas da reação de Wacker ver: Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369.

etapa, sendo portanto uma potente ferramenta em síntese orgânica. Alquenos terminais, em geral relativamente inertes sob uma variedade de condições, podem ser considerados metilcetonas "mascaradas". Apesar disso, foi apenas nas últimas décadas, com o aperfeiçoamento da metodologia, que sua utilidade chamou atenção dos químicos orgânicos sintéticos.

O processo Wacker, combinando o uso de PdCl_2 e CuCl_2 como catalisadores, foi amplamente usado pela indústria química na produção de acetaldeído a partir de etileno¹¹⁰. A reação catalítica compreende três passos individuais:



Inicialmente, a oxidação do etileno induzida por Pd^{+2} , em meio aquoso, gera acetaldeído e Pd^0 como produtos. O paládio reduzido é reoxidado por cloreto de cobre (II), que por sua vez é reduzido a CuCl . Finalmente, CuCl é oxidado por O_2 , na presença de HCl , para regenerar CuCl_2 .

Uma série de outros oxidantes podem ser atualmente empregados para reoxidar o paládio, incluindo CuCl/O_2 , benzoquinona, FeCl_3 , H_2O_2 e $t\text{-BuOOH}$. O uso de CuCl_2 tornou-se problemático devido aos frequentes baixos rendimentos nas reações ou à obtenção de subprodutos clorados. Por esta razão, CuCl combinado com O_2 tem sido a variante mais utilizada em síntese orgânica¹¹¹.

O solvente original da reação de Wacker é a água, a qual causa problemas de solubilidade e consequentemente menores velocidades de reação com alquenos "superiores". Esta questão foi parcialmente resolvida pelo uso de surfactantes, iônicos e não-iônicos¹¹², ou pelo uso de solventes que solubilizam tanto a água quanto o substrato orgânico. No entanto, co-solventes alcoólicos levam a acetais. Outro problema é a isomerização¹¹³ da dupla ligação, particularmente severa com álcoois e ácido acético, mas desprezível em DMF. Assim, DMF se tornou o solvente preferido para oxidação de alquenos com PdCl_2 .

¹¹⁰ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176.

¹¹¹ O procedimento geral é dado em: (a) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2975. (b) Tsuji, J.; Nagashima, H.; Nemoto, H. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 9.

¹¹² (a) Januszkiewicz, K.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5159. (b) Alper, H.; Januszkiewicz, K.; Smith, D. J. H. *Ibid.* **1985**, *26*, 2263.

¹¹³ Para um recente caso de controle de epimerização durante a reação de Wacker ver: Enders, D.; Bartsch, M.; Runsink, J. *Synthesis* **1999**, 243.

Alquenos terminais são mais reativos que os dissubstituídos e são geralmente oxidados com bom rendimento à metilcetonas. Tais oxidações são em geral quimios-seletivas na presença de diversos grupos funcionais, tais como alquenos internos, álcoois, cetonas, aldeídos, ácidos carboxílicos e ésteres, éteres, acetais, cloretos, brometos e sulfonas, entre outros. Reações de ciclização podem eventualmente ocorrer. Álcoois podem ser oxidados se as condições da reação se tornarem severas.

Para testarmos a reação de Wacker, segundo a variante de Tsuji¹¹¹, preparamos um novo substrato (*Esquema 16*). Protegemos a hidroxila do pent-4-en-1-ol (**73**) com o grupo THP (usando diidropirano e PTSA), e obtivemos o composto (**86**) com rendimento de 95%. O grupo THP foi escolhido por ser de fácil introdução e remoção por métodos brandos. A presença do grupo THP na molécula foi evidenciada pelo sinal atribuído ao hidrogênio anomérico em δ 4,58 (dd, $J = 4,3$ e $3,0$ Hz), cujas pequenas constantes de acoplamento são indicativas de que, seguindo a tendência do efeito anomérico, a cadeia 4-metilpent-4-eniloxi se encontra em posição axial no anel tetraidropirânico.

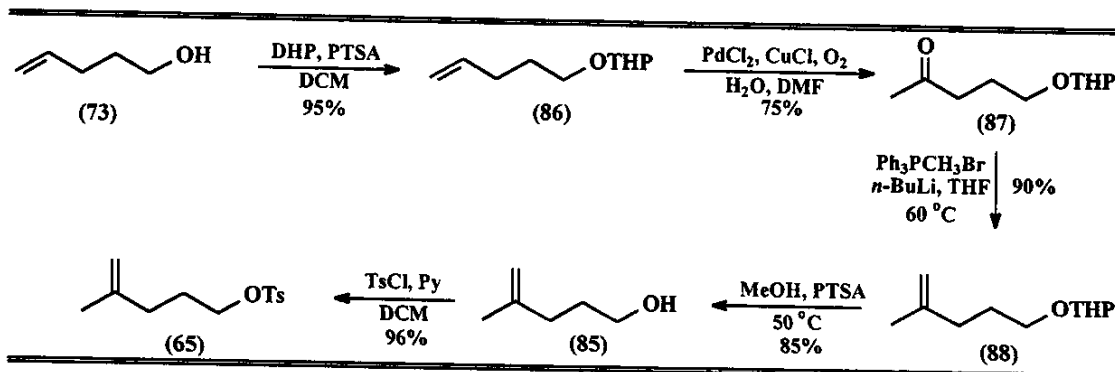
A olefina (**86**) foi então adicionada a um mistura de PdCl_2 , CuCl e água, em DMF, previamente ativada sob atmosfera de O_2 . Sob estas condições e agitação por oito horas, preparamos a cetona (**87**) com 75% de rendimento. A obtenção da cetona desejada foi caracterizada pelo espectro de RMN ^1H , onde observamos a ausência dos sinais referentes ao grupo vinílico do material de partida e o aparecimento de um singlete em δ 2,15, atribuído à metila α -cetônica. O espectro no infravermelho também confirma o estado de oxidação do produto, onde em 1716 cm^{-1} observamos uma absorção intensa resultante do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$.

É importante que a reação de Wacker seja monitorada por CCD, para que o produto da reação não fique exposto, por um tempo além do necessário, à mistura reacional. Essa precaução é necessária devido à natureza ácida da reação e à tendência a hidrólise de grupos acetais sob condições semelhantes.

A partir deste ponto, executamos transformações químicas análogas àquelas promovidas sobre a cetona benzilada (**82**) para obtermos o alquenol (**85**): metilenação e desproteção (*Esquema 16*). Na reação de Wittig com a cetona (**87**) obtivemos a olefina (**88**), com 90% de rendimento. O aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios olefinicos geminas em δ 4,68-4,72 (multiplete, 2H), no espectro de RMN ^1H , caracterizou a obtenção do produto metilenado.

Já a remoção do grupo THP foi facilmente alcançada tratando-se a olefina (**88**) com MeOH e PTSA (catalítico)¹¹⁴, fornecendo o alquenol (**85**) desejado, com 85% de rendimento.

¹¹⁴ Corey, E. J.; Niwa, H.; Knolle, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1942.



Esquema 16 - Reação de Wacker no preparo do tosilato (65).

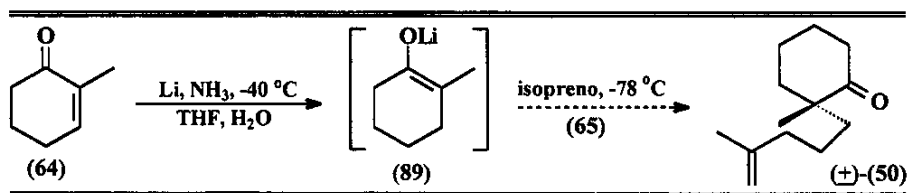
O encurtamento dos passos reacionais de elaboração do pentenol (73) simplificaram tremendamente o acesso ao alquenol (85), dando-nos um exemplo prático da utilidade da reação de Wacker na oxidação regioseletiva de olefinas terminais a metilcetonas.

Finalmente, conforme nosso planejamento inicial, restava-nos substituir o grupo hidroxila do alquenol (85) pelo grupo tosil (*Esquema 16*). Empregando condições típicas de tosilção (cloreto de tosil, piridina), obtivemos o tosilato (65) com 96% de rendimento. A presença do grupo tosil no produto foi evidenciada pela análise do espectro de RMN ^1H , onde observamos dubletos em δ 7,35 (2H, $J = 8,4$ Hz) e 7,80 (2H, $J = 8,4$ Hz), indicativo de um núcleo benzênico 1,4-dissubstituído, além de um singlete em δ 2,45 (3H), referente à metila localizada sobre o anel aromático.

A obtenção de (65) abriu-nos caminho para o passo reacional seguinte: a tentativa de acoplamento deste fragmento à enona (64), a fim de obtermos a cetona ($\pm$)-(50), regioseletivamente alquilada.

5.1.3 - Tentativa de obtenção da 2-metil-2-(4-metilpent-4-enil)cicloexan-1-ona ($\pm$)-(50)

Inicialmente, gerou-se o enolato (89) *in situ* a partir da enona (64), pela ação redutiva de quatro equivalentes de lítio metálico e um equivalente de H_2O , em uma mistura de amônia líquida e THF, a -40 °C (*Esquema 17*). Após a remoção do excesso de lítio metálico pelo tratamento da mistura reacional (-78 °C) com quatro equivalentes de isopreno, tentou-se a alquilação do enolato (89) pela adição do tosilato (65) (aquecimento gradual da mistura e manutenção da temperatura em -35 °C por 30 min.). No entanto, após o tratamento da mistura reacional, não detectamos nenhum produto de alquilação nem recuperamos o tosilato adicionado. Por outro lado, detectamos a presença da 2-metilcicloexanona, uma evidência da redução da enona (64).



Esquema 17 - Tentativa de obtenção da cetona (±)-(50).

Crendo que a presença da amônia poderia ter sido responsável por reações paralelas com o agente alquilante, decidimos repetir a reação, removendo a amônia do meio reacional, tanto quanto possível, antes da adição do agente alquilante, promovendo a reação em THF. No entanto, mais uma vez produtos de alquilação não foram detectados.

Um outro ponto que deve ter influenciado no insucesso do acoplamento pode ter sido o uso de um pequeno excesso de agente alquilante em relação à enona de partida. Quanto a este aspecto, cabe lembrar que na síntese total do (-)-disidiolídio, Corey⁵⁹ empregou quase 11 equivalentes de brometo de alila para alcançar a alquilação de um equivalente da cetona (acetal) de Wieland-Miescher (41) (82% de rendimento), usando esta mesma reação de redução-alquilação.

6 - Reavaliação dos Planos Iniciais

Neste momento de resultados pouco promissores, reavaliamos nossos planos sintéticos. A essa altura, a comunidade científica já havia registrado a publicação da síntese total enantiosseletiva do (-)-disidiolídio, por Corey⁵⁹, a qual havia estabelecido, sem margem de erros, a configuração absoluta deste interessante produto natural biologicamente ativo.

Como ainda estávamos nas fases iniciais de nosso projeto de síntese do (±)-disidiolídio, verificamos que nossa contribuição nesta área, bem como a aquisição de novas experiências e aprendizado, poderia ser mais proveitosa caso movimentássemos esforços no sentido de conceber uma nova rota sintética enantiosseletiva para o produto natural. Assim, passamos a avaliar a possibilidade prática de obter quirons potencialmente úteis para uma síntese assimétrica dessa natureza.

A idéia original de obter um *vinilcicloexeno* funcionalizado e empregá-lo em uma reação de Diels-Alder a fim de construirmos eficientemente o esqueleto bicíclico do disidiolídio foi, naturalmente, mantida. Quando discutimos nossa análise retrossintética, comentamos que o único centro estereogênico do vinilcicloexeno poderia, *a priori*, ser capaz de induzir todo o conjunto da quiralidade do produto natural. Essa concepção foi considerada exatamente porque na reação de Diels-Alder a

aproximação de dienófilos do tipo (35) (R= O-alquil, *Esquema 4*), derivados do ácido angélico, poderiam sofrer influência das diferentes demandas estéreas da metila e do grupo 4-metilpent-4-enil geminalmente dispostos no vinilcicloexeno (36).

Nos itens seguintes, discutiremos nossa nova abordagem sintética, visando a síntese enantiosseletiva do (-)-disidiolídio.

7 - Estudos para a Síntese Enantiosseletiva do (-)-Disidiolídio

Focalizando inicialmente a obtenção do vinilcicloexeno quiral (*S*)-(36), deparamo-nos evidentemente com a necessidade de gerar assimetricamente seu centro quaternário. A obtenção de centros carbônicos quaternários é um desafio em química orgânica sintética¹¹⁵. Um dos mais notáveis exemplos da versão assimétrica desse processo vem a ser o método de d'Angelo¹¹⁶, baseado na reação de Michael entre aminas quirais e alquenos deficientes de elétrons. Uma outra alternativa para essa transformação vem a ser a dessimetrização de 1,3-dionas pro-quirais empregando biocatálise, uma ferramenta de crescente aceitação e aplicação em diversas frentes da química orgânica sintética. Tendo em mente estas técnicas, iniciamos nossa investigação.

7.1 - Reduções biocatalíticas de cicloexano-1,3-dionas 2,2-dissubstituídas pro-quirais

Impulsionada pela crescente demanda mundial por drogas quirais e produtos agrícolas sob forma enantiomericamente pura, em função de estritas determinações de órgãos governamentais de controle de produtos, a pesquisa por novos métodos de indução assimétrica, novos catalisadores quirais e novas tecnologias para a síntese, separação e purificação de compostos enantiomericamente puros, é um dos principais tópicos da síntese orgânica atual¹¹⁷. Como resultado, o uso de biocatalisadores em química orgânica preparativa aumentou dramaticamente nos últimos anos¹¹⁸. Por exemplo, enzimas isoláveis e estáveis, tal como as lipases, são empregadas na obtenção de aminas e álcoois enantiomericamente puros na escala de 1.000 ton. por ano^{117d}.

Enzimas podem catalisar transformações quimiosseletivas de compostos multifuncionais, onde reações assimétricas são comuns, já que elas possuem um

¹¹⁵ Para uma interessante revisão sobre a construção de carbonos quaternários ver: Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419.

¹¹⁶ Para uma revisão sobre o uso de iminas quirais em reações de adição de Michael assimétricas ver: d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459.

¹¹⁷ (a) O mercado mundial de drogas enantiopuras tem sido estimado em US\$ 18 bilhões, ver: (a) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, September 28, 46. (b) Sheldon, R. A. *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, 1993. (c) Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. C. (Eds.) *Chirality in industry*. Wiley, Chichester, Vol. I (1992) e Vol. II (1997). (d) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1998**, September 21, 83.

¹¹⁸ Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1.

"ambiente" quiral. Quando o uso de enzimas isoladas se torna inviável, em decorrência da perda de atividade ou o emprego de cofatores muito caros, microrganismos íntegros são os biocatalisadores de escolha, uma vez que fornecem tanto as enzimas quanto os cofatores.

O uso de microrganismos como fonte de enzimas para aplicações sintéticas oferecem as seguintes vantagens adicionais: uma vez que microrganismos podem ser cultivados, o "reagente biológico" está disponível para reações em pequena ou larga escala. As enzimas estão estabilizadas em virtude do "ambiente natural". Além dos meios requeridos para manter as células viáveis, técnicas especiais de suprimento de cofatores ou manutenção da "atividade", não são requeridas.

O fato de os microrganismos possuírem diversos tipos de enzimas dá oportunidade de efetuar reações em cascata sobre um dado substrato (certamente, isso pode vir a ser uma desvantagem, dependendo das circunstâncias).

Embora o uso de microrganismos em biocatálise apresente alguns problemas, tais como competição entre enzimas, metabolismo paralelo do produto desejado ou dificuldades de manuseio, no caso de linhagens patogênicas, as biotransformações são hoje aceitas como um método eficiente de produção de compostos úteis, frequentemente sob forma opticamente ativa.

É evidente que esta técnica é apenas uma ferramenta a mais no arsenal de tantas outras disponíveis aos químicos orgânicos sintéticos. A utilidade da biocatálise reside no fato de que ela pode complementar as limitações de outros métodos de catálise assimétrica convencionais, usando sistemas não-naturais¹¹⁹.

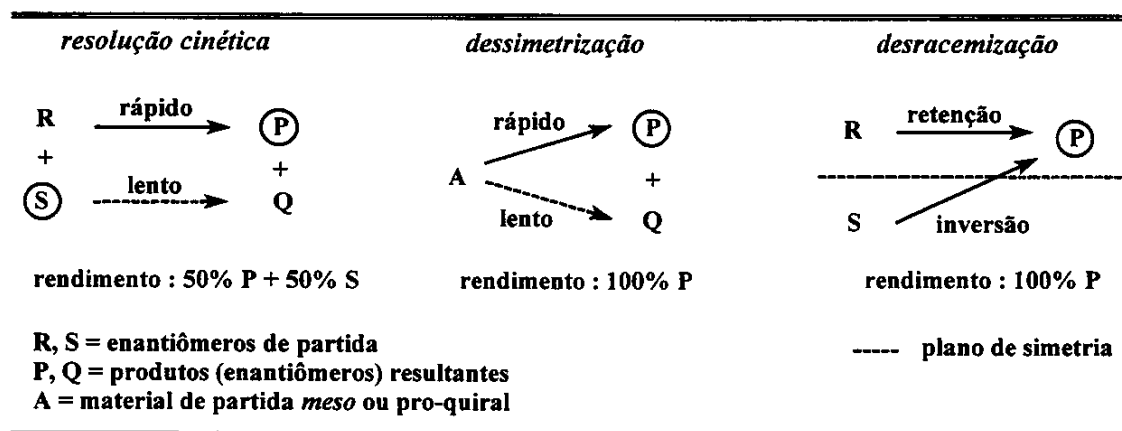
As reações biocatalisadas, visando o preparo altamente eficiente de compostos enantiomericamente puros, está baseada em três grandes princípios¹²⁰ (*Esquema 18*):

- (i) dessimetrização de compostos *meso* e pro-quirais;
- (ii) resolução cinética de racematos;
- (iii) desracemização.

Em relação às reações de dessimetrização (i), processos envolvendo resolução cinética de racematos (ii) constituem a maioria dominante das aplicações da biocatálise (~1:4). Provavelmente isto é devido ao fato de que substratos *meso* e pro-quirais são menos facilmente sintetizados do que racematos. Mas apesar de sua ampla aplicação, a resolução cinética, por diversas desvantagens inerentes, tem aplicação prática limitada, particularmente em escala industrial.

¹¹⁹ Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 157.

¹²⁰ Strauss, U. T.; Felfer, U.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 107.



Esquema 18 - Princípios da resolução cinética, dessimetrização e desracemização.

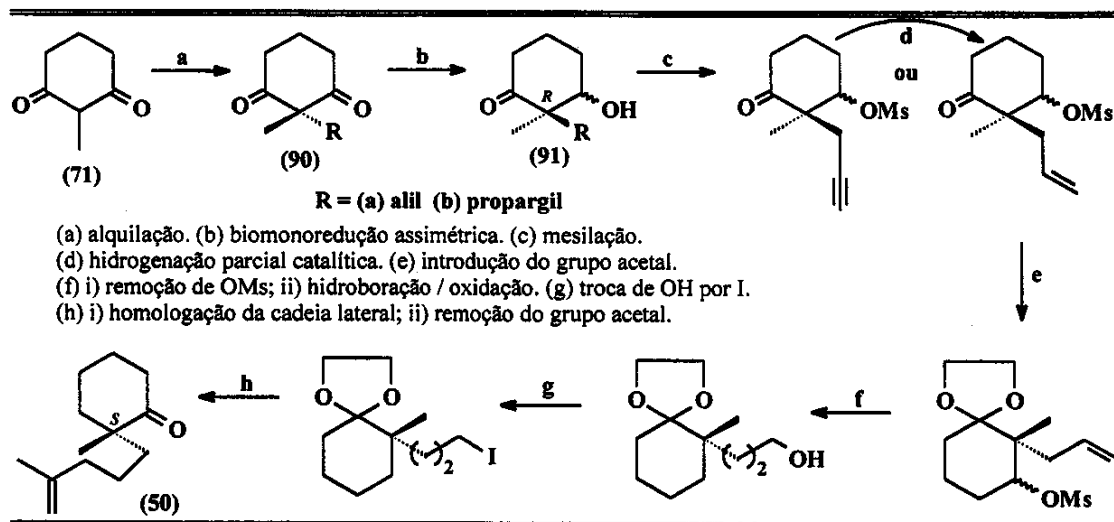
Uma alternativa aos processos de resolução cinética seria a obtenção de um único produto enantiomérico, com 100% de rendimento teórico, a partir de um racemato ("desracemização"). Uma transformação deste tipo, envolvendo a conversão de um dos enantiômeros no outro, seria altamente vantajosa, sendo portanto um dos desafios atuais da síntese assimétrica. Neste campo não há ainda soluções gerais, mas apesar disso, resultados promissores aplicando biocatálise têm sido alcançados.

Em nosso grupo de pesquisas, a recente implantação de um laboratório de biocatálise, objetivando explorar o uso de múltiplos microrganismos (isolados no território nacional), como ferramentas eficientes em síntese orgânica, para a obtenção de compostos com elevada pureza enantiomérica, trouxe-nos uma oportunidade ímpar de introduzir uma abordagem quimioenzimática em nosso plano sintético.

7.1.1 - Plano sintético para obtenção da cetona (**50**) quiral

Conforme mostrado no *Esquema 19*, poderíamos empregar as dionas (**90a**) e (**90b**) como substratos para microrganismos selecionados a fim obtermos produtos de monoredução assimétrica possuindo configuração *R* no C2. As referidas dionas poderiam ser obtidas pela alquilação de (**71**) usando-se brometo de alila e propargila.

Havendo estereosseletividade satisfatória na obtenção dos produtos de monoredução biocatalisada, o segundo passo seria usar métodos químicos para converter os intermediários (**91a**) e (**91b**) na cetona (**50**). Etapas reacionais envolvendo desoxigenação (remoção da hidroxila secundária) e extensão da cadeia lateral, a partir do grupo alil e propargil, poderiam ser implementadas por métodos convencionais.



Esquema 19 - Plano sintético para obtenção da cetona (50) quiral.

Nesse caso, poderíamos alcançar as transformações desejadas através da seguinte sequência sintética: mesilação de (91) e posterior remoção de OM_s, hidrogenação parcial da triplíce ligação usando-se Pd/BaSO₄ ou o catalisador de Lindlar para conversão do derivado propargílico no alílico, proteção da carbonila com o grupo etilenoacetal e posterior desproteção, hidroboração/oxidação da dupla ligação, troca de OH primário por iodo, formação de ligação C-C e acoplamento com reagentes organometálicos (Li, Mg) preparados a partir do 2-bromopropeno.

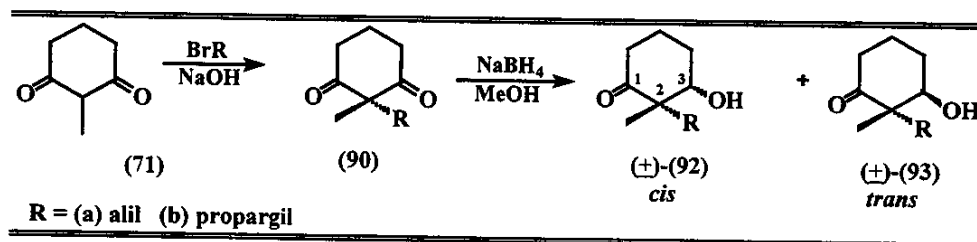
A partir da cetona (50) quiral, poderíamos testar a estratégia sintética anteriormente descrita para a obtenção do (±)-disidiolídio (Esquema 9).

7.1.2 - Preparo dos substratos e padrões dos cetóis alílicos e propargílicos

As dionas (90a) e (90b) foram facilmente preparadas por alquilação da 2-metilcicloexano-1,3-diona (71) comercial, em solução aquosa de NaOH 1M, usando-se brometo de alila ou propargila, com rendimento de 85 e 80%, respectivamente (Esquema 20). Estas cetonas foram submetidas à monoredução com NaBH₄/MeOH, obtendo-se desta forma os padrões racêmicos e diastereoisoméricos (misturas *cis/trans* 1:1) para o acompanhamento das reações biocatalisadas, com 96% de rendimento para a redução de (90a) e 98% para a redução de (90b).

Cetóis propargílicos diastereoisomericamente puros (±)-(92b) e (±)-(93b), foram facilmente obtidos por fracionamento da mistura reacional por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash"). Esta separação permitiu o estabelecimento da configuração relativa dos cetóis propargílicos, por RMN ¹H e ¹³C. No espectro de RMN ¹H,

observamos que o sinal do hidrogênio carbinólico de um dos diastereoisômeros foi registrado como um duplo dubleto em δ 4,08 ($J = 9,9$ e $3,7$ Hz), enquanto que para o outro diastereoisômero, observamos um singlete alargado em δ 4,21.



Esquema 20 - Preparo das dionas (90) e seus respectivos cetóis.

Considerando que a conformação do tipo cadeira para sistemas cicloexânicos são as de menor energia e que o substituinte mais volumoso, o grupo propargil, ocupa preferencialmente uma posição que minimize interações estéricas do tipo 1,3-diaxiais, atribuímos o sinal em δ 4,21 ao produto *cis* (±)-(92b), no qual o hidrogênio carbinólico e o grupo propargil ocupam posições equatoriais (*Esquema 21*). A projeção de Newman entre C3-C4 (96) mostra que nesta situação o hidrogênio carbinólico está "gauche" em relação aos hidrogênios em C4, o que justifica acoplamentos de pequena magnitude entre eles e a observação de um singlete alargado para H3.

Além disso, analisando-se a projeção de Newman (94) entre C2-C3 para este conformero, verifica-se que a hidroxila em C3 é capaz de promover uma compressão estérica do tipo "γ-gauche"¹²¹ apenas sobre o C8 (CH₂ propargílico) e não sobre a Me-7 (sobre C2).

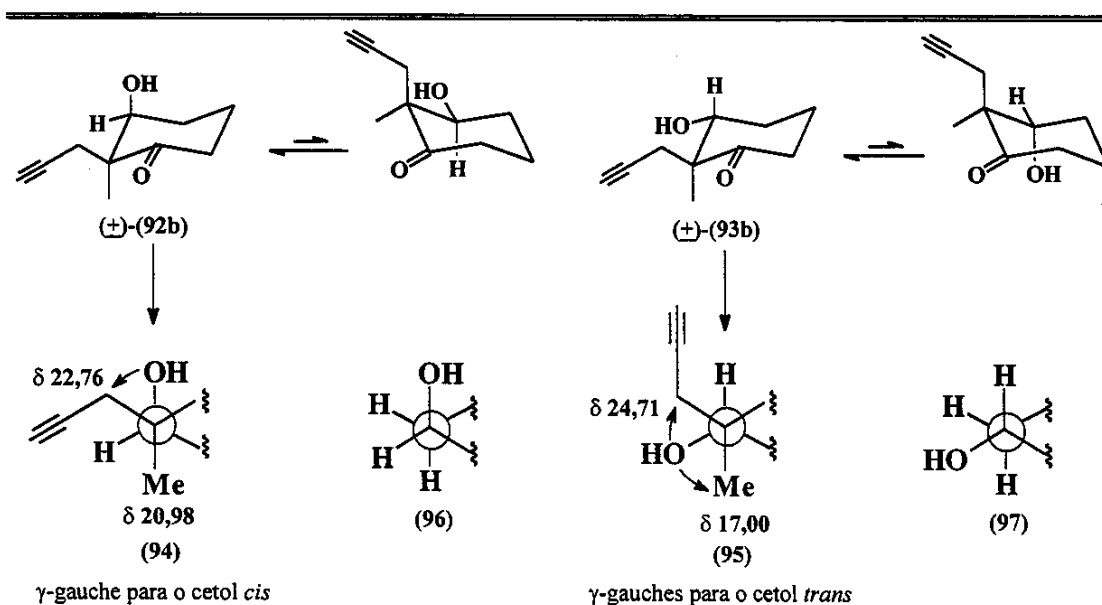
Já o duplo dubleto em δ 4,08 é compatível para o hidrogênio carbinólico do produto *trans* (±)-(93b). A projeção de Newman (97) explicita que este hidrogênio em axial está *anti*-periplanar e "gauche", ao H4 axial e ao H4 equatorial, respectivamente. Essa disposição leva a ângulos diédricos que favorecem um duplo dubleto ($J = 9,9$ e $3,7$ Hz) com uma constante de acoplamento significativamente maior e outra menor.

Certamente, deve-se levar em conta que o sistema sob análise não constitui uma "cadeira" idêntica àquela normalmente descrita para o cicloexano, de forma que os termos "gauche", "anti-periplanar", "equatorial" e "axial" são usados aqui como recurso de comparação.

A projeção de Newman (95) entre C2-C3 para o conformero aparentemente mais estável, ao contrário do caso anterior, mostra que a hidroxila em C3 também exerce o efeito de blindagem "γ-gauche" sobre a Me-7. Analisando-se agora o espectro de RMN

¹²¹ Para detalhes sobre o efeito (protetor) de compressão estérica γ-gauche ver: Grant, D. M.; Cheney, B. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5315.

^{13}C dos dois diastereoisômeros, observamos que existia um substancial efeito de blindagem sobre a metila do diastereoisômero *trans* em relação ao produto *cis* (Esquema 21).



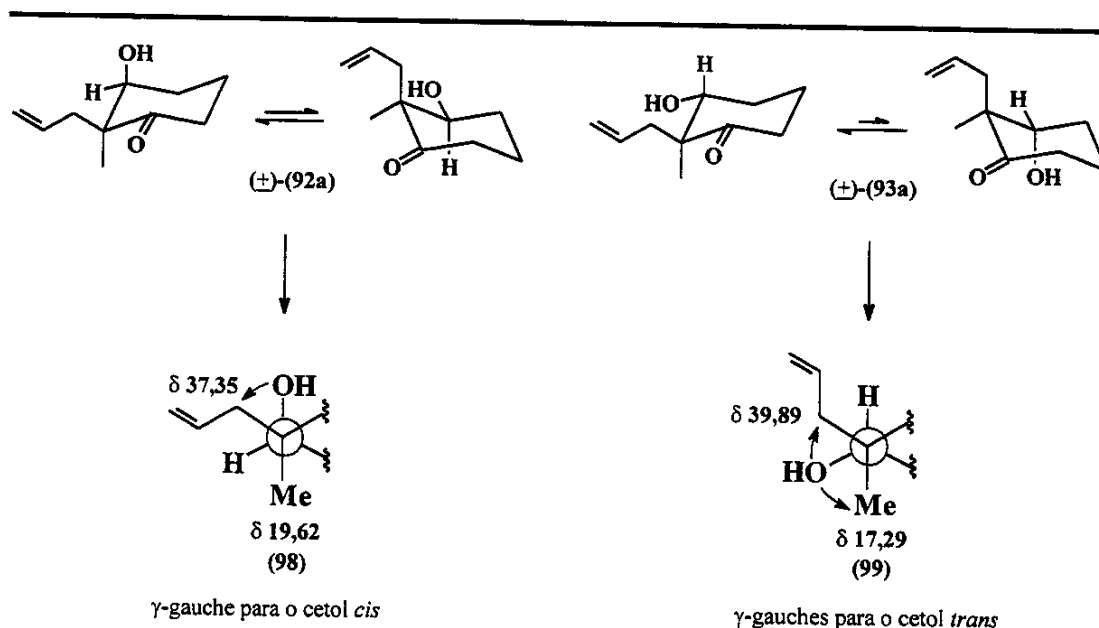
Esquema 21- Análise da configuração relativa para os cetóis propargílicos.

Com essas considerações, estabelecemos a configuração relativa para os cetóis propargílicos, nos quais há predominância populacional da conformação portando o grupo propargil em posição equatorial.

Por outro lado, os cetóis alílicos mostraram-se inseparáveis por cromatografia em coluna. O espectro de RMN ^1H da mistura 1:1 mostrou duplo dubletos em δ 3,89 ($J=7,7$ e $2,9$ Hz) 3 δ 3,80 ($J=7,3$ e $3,3$ Hz), os quais foram prontamente atribuídos aos hidrogênios carbinólicos. Para termos ciência da configuração relativa destes cetóis, mesmo que em mistura, a fim de quantificarmos a proporção relativa dos diastereoisômeros gerados na redução biocatalisada, tomamos o cetol propargílico *cis* ($\pm$)-(92b), diastereoisomericamente puro, e promovemos com sucesso a hidrogenação catalítica parcial da tríplice ligação, empregando Pd/BaSO₄, suspenso em acetato de etila e sob atmosfera de H₂ contido em um balão de poliestireno (98% de rendimento).

Preparamos assim o cetol alílico ($\pm$)-(92a), possuindo configuração relativa *cis*, e verificamos por seu espectro de RMN ^1H que a ele deveria ser atribuído o sinal em δ 3,80. Em função do espectro de RMN ^1H e ^{13}C deste cetol, fizemos a atribuição do cetol *trans* ($\pm$)-(93a), a partir da mistura 1:1 dos dois produtos.

Confirmando a configuração relativa do produto de hidrogenação, a análise da projeção de Newman (99), apresentada no *Esquema 22*, mostra que a Me-7 (localizada sobre C2), sofre o efeito de blindagem "γ-gauche" da hidroxila em C3, enquanto que em (98) esta possibilidade de blindagem não existe.



Esquema 22 - Análise da configuração relativa dos cetóis alílicos.

Um fato que permanece não-elucidado são os sinais dos hidrogênios carbinólicos do cetol alílico $(\pm)\text{-(92a)}$ e do cetol alílico $(\pm)\text{-(93a)}$, os quais apresentam padrão de desdobramento muito similares, ao contrário dos respectivos derivados propargílicos.

No caso do cetol *cis* $(\pm)\text{-(92a)}$, esse comportamento pode estar relacionado a uma menor predominância conformacional de uma cadeira sobre a outra, quando comparado ao derivado propargílico *cis* $(\pm)\text{-(92b)}$. Assim, esse viés conformacional menos acentuado permite que haja uma maior proporção da cadeira possuindo o grupo alil e o hidrogênio carbinólico em posições equatoriais. Essa racionalização é compatível com a observação de duplo dubletos distintos para os hidrogênios carbinólicos destes produtos, mas com constantes de acoplamento semelhantes.

7.1.3 - Reduções biocatalisadas das dionas (90)

Compostos 1,3-dicarbonílicos são geralmente bons substratos para reduções enzimáticas. A literatura reporta a obtenção de elevados excessos enantioméricos (>98%) em um estudo detalhado da redução enzimática de cetonas deste tipo, incluindo (90a) e (90b), empregando a levedura *Saccharomyces cerevisiae*¹²². O trabalho reporta ainda a rotação óptica específica e a determinação da configuração absoluta dos cetóis obtidos, o que nos permitiria uma imediata comparação de dados e um fácil estabelecimento, por analogia, da configuração absoluta de nossos produtos de bio-redução.

Uma vez que dois centros estereogênicos são simultaneamente formados pela monoredução das dionas (90a) e (90b), nosso interesse era gerar com grande seletividade a configuração *R* no centro quaternário C2, uma vez que este carbono corresponde ao C15 (*S*) do produto natural, e por isso mesmo, a configuração do carbono carbinólico C3 seria indiferente.

Para este estudo, foram selecionados o fungo filamentoso *Cunninghamella echinulata* CCT 4259 (Mata Atlântica, Peruíbe-SP) e a levedura *Rhodotorula glutinis* CCT 2182 (goiabeira, Campinas-SP), isolados em território nacional e previamente utilizados com sucesso em nosso grupo para a redução assimétrica de β -cetoésteres (ca. 98% ee)¹²³. As linhagens de microrganismos foram obtidas por meio de uma parceria científica com a Fundação Tropical de Pesquisas e Tecnologia "André Tosello".

O procedimento geral para as reduções biocatalisadas encontra-se com detalhes na parte Experimental. Essas reduções foram promovidas adicionando-se a diona (20 μ L) a uma solução-tampão de fosfato (KH_2PO_4 e Na_2HPO_4) a pH 7,0, contendo células em repouso do fungo filamentoso *Cunninghamella echinulata* CCT 4259 ou da levedura *Rhodotorula glutinis* CCT 2182, previamente cultivadas sob condições adequadas e lavadas com solução-tampão de fosfato a pH 7,0.

As suspensões dos microrganismos contendo as dionas foram então incubadas a 30 °C por 48-60 horas, sob agitação contínua. No decorrer deste período, alíquotas das suspensões foram colhidas e os produtos foram extraídos da fase aquosa com solvente e analisados inicialmente sob forma bruta.

As análises por cromatografia gasosa (FID), para determinação do excesso enantiomérico dos produtos de bio-redução, foram realizadas empregando-se uma coluna capilar de sílica fundida, com a fase quiral heptakis-(2,6-dimetil-3-pentil)- β -ciclodextrina. As condições iniciais de análise foram preestabelecidas pela injeção dos

¹²² Brooks, D. W.; Mazdiyasni, H.; Grothaus, P. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3223.

¹²³ Cagnon, J. R.; Marsaioli, A. J.; Riatto, V. B.; Pilli, R. A. *Chemosphere* **1999**, *38*, 2243.

padrões racêmicos dos cetóis alílicos (*Figura 3*) e propargílicos (*Figura 4*), diastereo-isomericamente puros.

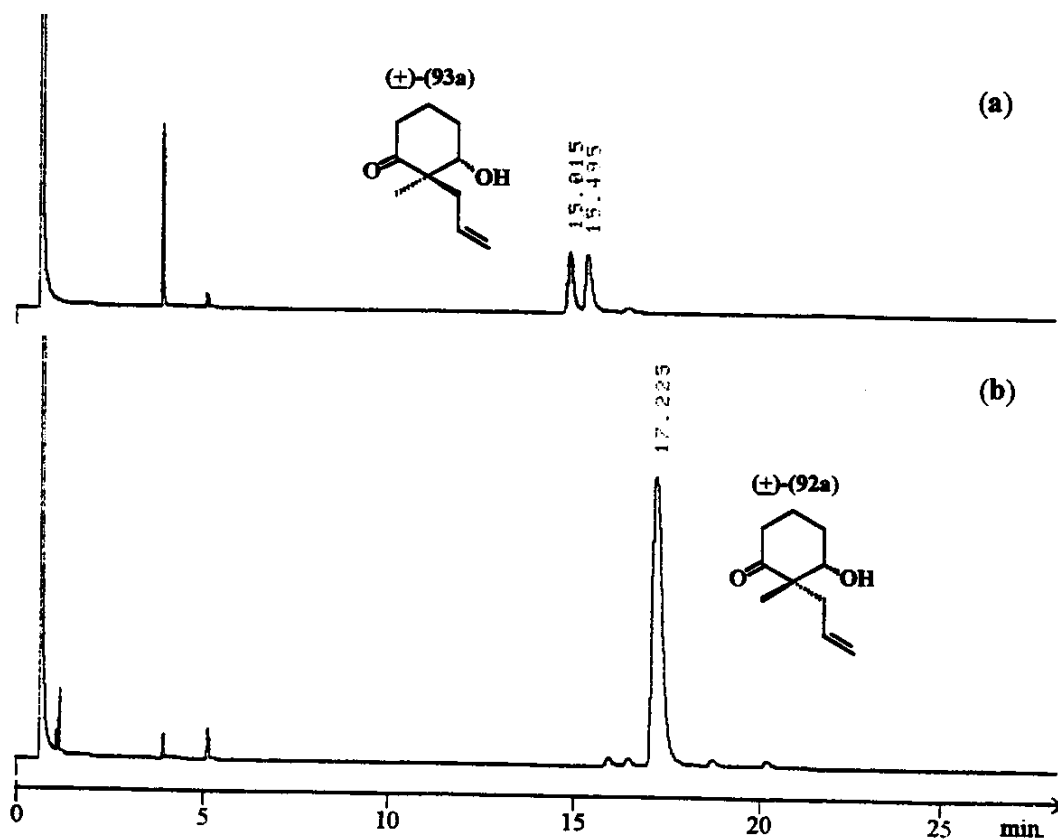


Figura 3 - Cromatogramas obtidos por CG (FID) "quiral", sob condições isotérmicas (120 °C, 25 min). (a) (±)-(93a), obtido por hidrogenação do cetol propargílico (±)-(93b). (b) (±)-(92a), obtido por hidrogenação do cetol propargílico (±)-(92b).

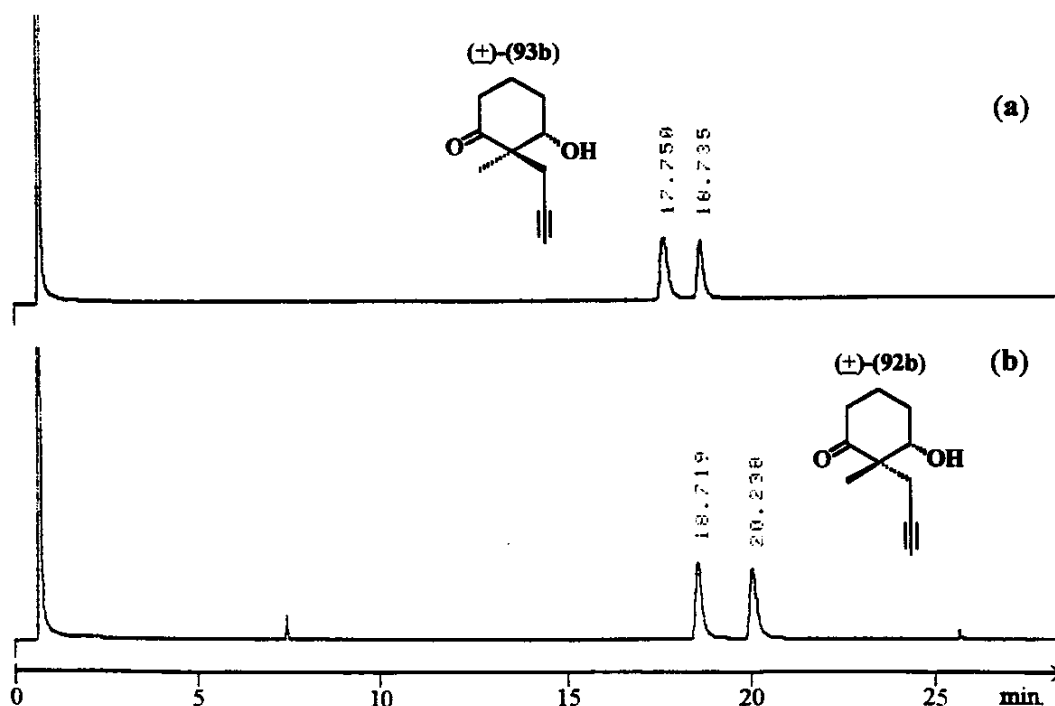


Figura 4 - Cromatogramas obtidos por CG (FID) "quiral", sob condições isotérmicas (120 °C, 25 min). (a) cetol propargílico (±)-(93b). (b) cetol propargílico (±)-(92b).

Em ambos os casos, ausência de resolução entre um dos pares de enantiômeros (derivado alílico *cis*) ou sobreposição de um dos pares de diastereoisômeros (derivado propargílico) nos levaram a testar a prévia derivatização dos cetóis empregando anidrido trifluoroacético, objetivando alcançar a resolução satisfatória e simultânea de todos os estereoisômeros.

Assim, para estabelecer condições de análise por CG, amostras racêmicas dos cetóis, contidas em pequenos frascos providos de tampa, foram tratadas com ligeiro excesso de anidrido trifluoroacético e aquecidas em estufa (15 min.), para assegurar a acetilação dos álcoois. Após o resfriamento, a mistura foi tratada com excesso de solução etérea de diazometano e então, após alguns minutos, injetadas no cromatógrafo a gás. Com esse procedimento, todos os quatro estereoisômeros de cada derivado puderam ser separados entre si, permitindo assinalação inequívoca dos excessos enantioméricos e razões diastereoisoméricas apresentados na *Tabela 1*.

Na *Figura 5* apresentamos, como exemplo, o perfil cromatográfico obtido com a injeção do cetol (±)-(93b) derivatizado ao "acetato" (±)-(100b), bem como a injeção da mistura de cetóis *cis* + *trans* correspondente, onde pode ser observada a nítida resolução entre todos os quatro possíveis estereoisômeros (acetilados) resultantes da monoredução

da diona propargílica (**90b**). Resultados similares foram alcançados com a derivatização dos cetóis alílicos.

Um cromatograma típico obtido com as reduções biocatalisadas é mostrado na Figura 6. Tomando-se como referência a Figura 5, nota-se claramente a monoredução assimétrica da diona propargílica (**90b**), promovida por *Cunninghamella echinulata* CCT 4259. Levando-se em conta a configuração relativa, verifica-se facilmente que a proporção dos derivados acetilados de configuração *trans* supera os de configuração *cis*.

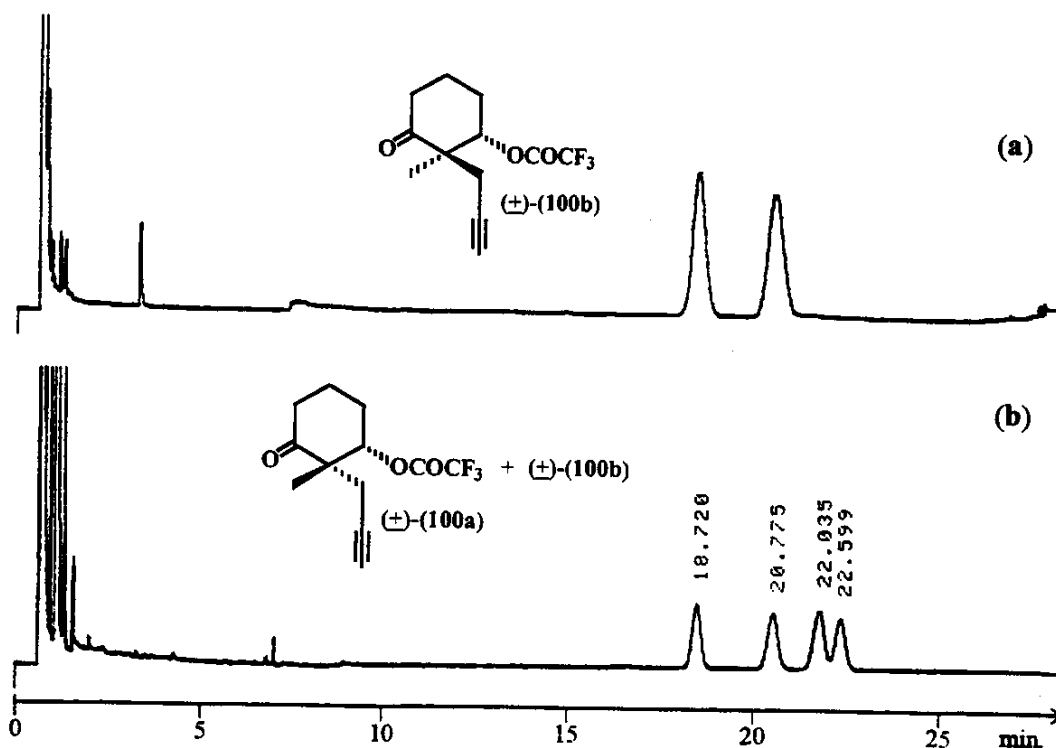


Figura 5 - Cromatogramas obtidos por CG (FID) "quiral", sob condições isotérmicas (90 °C, 25 min), após trifluoroacetilação dos cetóis racêmicos. (a) derivado "acetilado" (±)-(100b). (b) mistura 1:1 dos derivados "acetilados" (±)-(100a) e (±)-(100b).

Para determinação da configuração absoluta dos produtos, promovemos a obtenção de uma maior quantidade dos cetóis propargílicos, incubando várias porções de 20 mg da diona (**90b**) com *Cunninghamella echinulata* CCT 4259. Optamos por realizar as novas reações em pequena escala para obtermos melhor reprodutibilidade nos resultados. Determinamos a seguir a rotação óptica específica das misturas enantioméricas enriquecidas dos cetóis separados por cromatografia em coluna e comparamos com os valores reportados na literatura para os enantiômeros puros,

estabelecendo desta forma a configuração absoluta do enantiômero predominante na mistura.

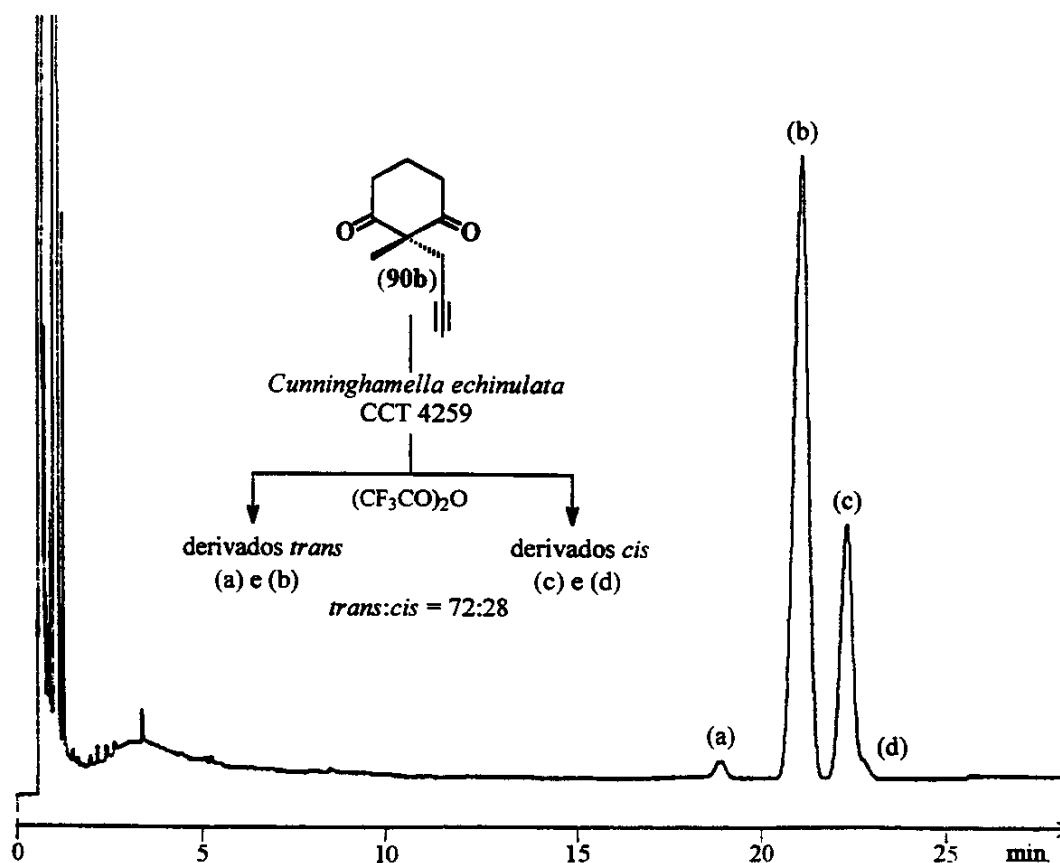


Figura 6 - Cromatograma resultante da análise, por CG (FID) "quiral" (isoterma a 90 °C, 25 min.), da reação de redução da diona (**90b**) na presença de células em repouso de *Cunninghamella echinulata* CCT 4259. Análise feita decorridas 60 h de reação, após derivatização com (CF₃CO)₂O.

Para a rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20} +7,2$ (*c* 6,0, CHCl₃), obtida para uma das misturas enantioméricas (ee 87%), concluímos que o isômero majoritário era a (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-2-propargilcicloexan-1-ona¹²⁴ (+)-(**92b**) (Figura 7). A outra mistura enantiomérica (ee 95%), com rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20} +39,5$ (*c* 4,26, CHCl₃), possui a (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-2-propargilcicloexan-1-ona¹²⁵ (+)-(**93b**) como isômero majoritário. Esses dados nos permitiram atribuir, aos cetóis propargílicos majoritários, as configurações absolutas mostradas na *Tabela 1*.

¹²⁴ A (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-2-propargilcicloexan-1-ona enantiomericamente pura (ee >98%), possui rotação óptica específica $[\alpha]_D^{23} +9,3$ (*c* 5,7, CHCl₃). *Vide ref.* 122.

¹²⁵ A (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-2-propargilcicloexan-1-ona enantiomericamente pura (ee >98%), possui rotação óptica específica $[\alpha]_D^{23} +46,6$ (*c* 6,0, CHCl₃). *Vide ref.* 122.

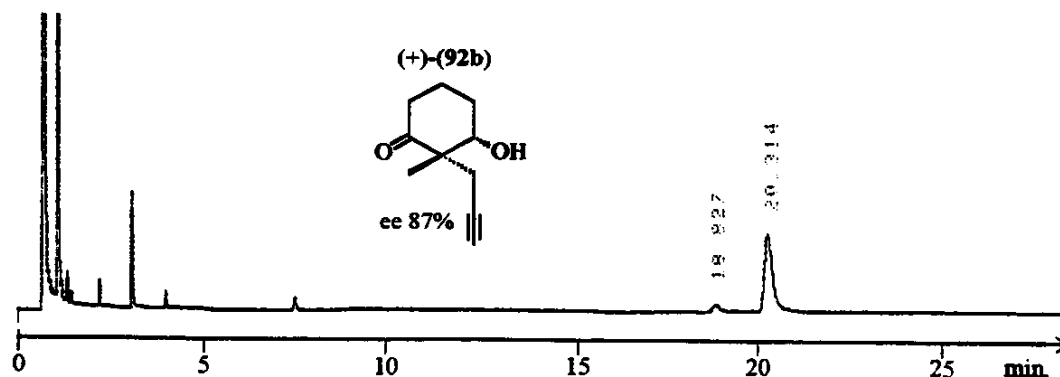


Figura 7 - Cromatograma obtido pela análise, por CG (FID) "quiral" (isoterma a 120 °C, 25 min.), da mistura enantiomérica enriquecida com (+)-(92b).

Os cetóis alílicos resultantes das reações biocatalisadas, tiveram a assinalação de sua configuração absoluta *via* seus análogos propargílicos quirais. Hidrogenação parcial catalítica da tríplice ligação do cetol propargílico (+)-(92b), ee 87%, usando Pd/BaSO₄, forneceu o respectivo derivados alílico quiral. Trifluoroacetilação do produto hidrogenado seguida da análise por CG (FID) "quiral" levou à obtenção do cromatograma mostrado na *Figura 8*. Nota-se que o ee para o derivado "acetilado" (2*S*,3*S*)-(101) também é 87%, confirmando a pureza enantiomérica de (+)-(92b).

Raciocínio idêntico foi feito após a hidrogenação parcial do cetol propargílico (+)-(93b). A *Figura 9* mostra o cromatograma obtido para a análise do produto hidrogenado. O ee de 95% obtido para (2*R*,3*S*)-(93a) confirma a pureza enantiomérica do cetol propargílico (+)-(93b). Com base nesses padrões quirais, estabelecemos a configuração absoluta dos cetóis alílicos obtidos nas reações biocatalisadas (*Tabela 1*).

Cunninghamella echinulata apresentou excelente seletividade na redução assimétrica tanto da diona alílica quanto da propargílica. Além dos excessos enantioméricos expressivos mostrados na *Tabela 1*, as reduções se processaram com apreciável diastereosseletividade. Embora *Rhodotorula glutinis* tenha levado, em geral, a uma menor enantiosseletividade, houve pouca variação em relação às diastereosseletividades obtidas com *C. echinulata*. É importante notar que, em todos os casos, as reduções enzimáticas favoreceram a configuração *S* no carbono carbinólico de todos os produtos majoritários, tal como observado por Brooks *et al.*¹²² usando *Saccharomyces cerevisiae*.

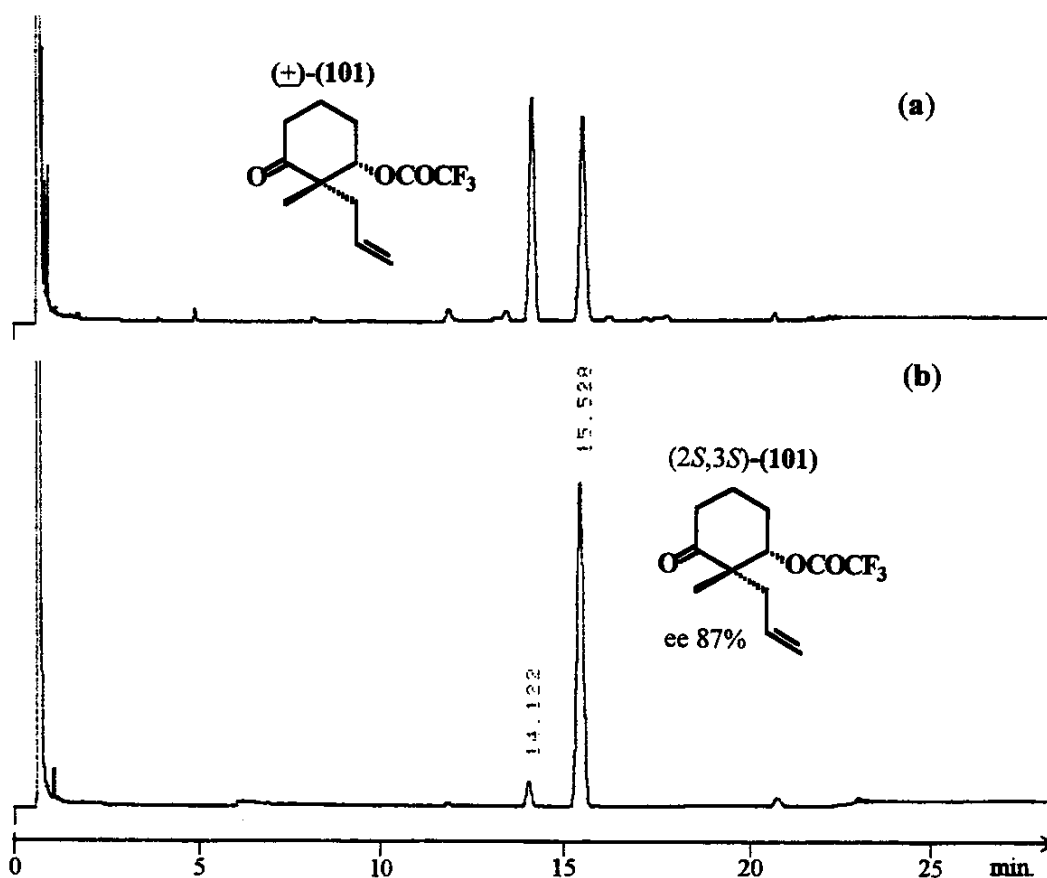


Figura 8 - Cromatograma obtido por CG (FID) "quiral" (isoterma a 90 °C, 25 min.). (a) derivado acetilado $(\pm)$ -(101). (b) derivado acetilado quiral (2S,3S)-(101).

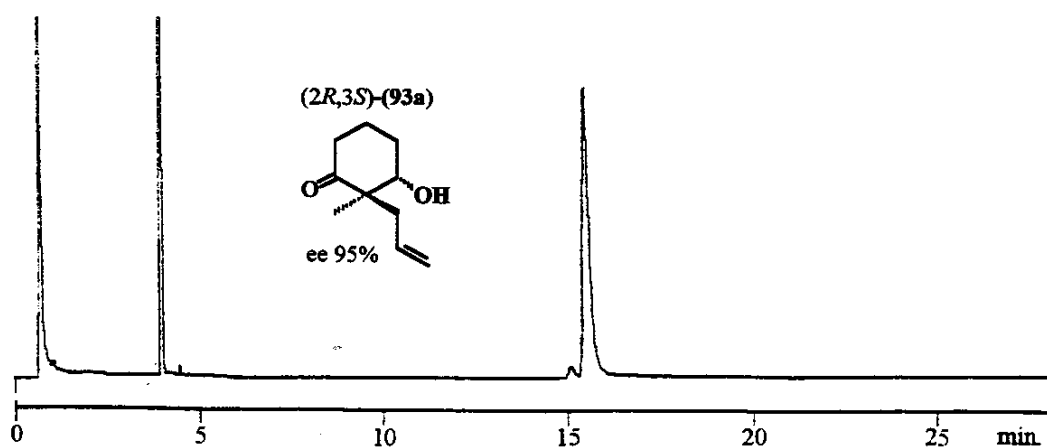


Figura 9 - Cromatograma obtido pela análise, por CG (FID) "quiral" (isoterma a 120 °C, 25 min.), da mistura enantiomérica enriquecida com (2R,3S)-(93a).

Tabela 1 - Bioedução assimétrica das cicloexano-1,3-dionas pro-quirais (90a) e (90b).

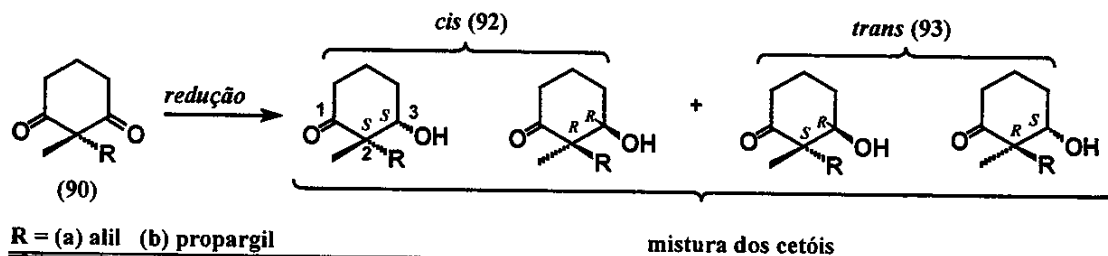
BIOCATALISADOR	SUBSTRATO ^ψ	rd (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^Ω	ee% (<i>trans</i> ; <i>cis</i>)
<i>Cunninghamella echinulata</i> CCT 4259	(90a)	8 : 92	98 (<i>R,S</i>) ; 95 (<i>S,S</i>) ^Φ
	(90b)	72 : 28	95 (<i>R,S</i>) ; 87 (<i>S,S</i>)
<i>Rhodotorula glutinis</i> CCT 2182	(90a)	6 : 94	66 (<i>R,S</i>) ; 30 (<i>S,S</i>)
	(90b)	78 : 22	98 (<i>R,S</i>) ; 53 (<i>S,S</i>)

^ψ em todos os casos, as conversões dos substratos variaram entre 90-100%.

rd razão diastereoisomérica entre os produtos de biomonoredução *cis* e *trans*.

^Ω configuração relativa *cis,trans* se refere aos grupos OH e alil (propargil).

^Φ configuração absoluta de C2 e C3, respectivamente, do produto majoritário do par *cis* e, ou *trans* do cetóis (92) e (93).



No entanto, o produto majoritário na redução da diona alílica, tanto na presença de *R. glutinis* quanto de *C. echinulata*, possui configuração *S* no C2, enquanto que a diona propargílica leva preferencialmente a uma configuração *R*, neste mesmo carbono (Tabela 1). Essa seletividade diferenciada entre substratos estreitamente relacionados nos leva a inferir que a linearidade do grupo propargil e a maior flexibilidade do grupo alil devam influir sobre a adaptação do substrato no sítio ativo da desidrogenase dos microrganismos. A vantagem dessa seletividade é a possibilidade de controlar, com alta eficiência, a geração do centro estereogênico no C2, alterando-se apenas o substrato utilizado.

Os resultados obtidos nesse estudo de aplicação de microrganismos isolados em território nacional na redução assimétrica de 1,3-dionas pro-quirais mostraram que o emprego de apenas dois microrganismos nos permitiu o controle da enantio e diastereosseletividade na geração simultânea de dois centros estereogênicos contíguos, a partir de substratos aquirais. O centro estereogênico quaternário dos produtos majoritários pode ser obtido com configuração *R* ou *S*, com elevada seletividade, variando-se apenas o substrato empregado, fazendo desta técnica uma alternativa atraente aos métodos de indução assimétrica mais convencionais.

C. echinulata pode levar ao preparo do cetol (2*S*,3*S*)-(92a) e (2*R*,3*S*)-(93b) como produtos majoritários e com elevados excessos enantioméricos (95%). *R. glutinis*, com

utilidade mais limitada, poderia levar ao (2*R*,3*S*)-(93b) com notáveis 98% de excesso enantiomérico.

As razões diastereoisoméricas (composição percentual) obtidas com os dois biocatalisadores testados, são equivalentes ou superiores às já reportadas na literatura para os mesmos substratos, empregando *S. cerevisiae*¹²²: 55:45 (*trans:cis*) para os cetóis alílicos e 73:27 (*trans:cis*) para os cetóis propargílicos.

Focalizando nosso objetivo inicial de controlar a configuração do C2 nos produtos, o substrato mais adequado para esse fim seria a diona propargílica (90b) (produto majoritário possui configuração *R* no C2), empregando qualquer um dos microrganismos. *C. echinulata*, no entanto, oferece mais fácil manipulação por ser um fungo filamentoso (facilmente separável do meio de crescimento por filtração, enquanto que *R. glutinis* requer centrifugação).

O próximo passo seria a obtenção de intermediários sintéticos em escala preparativa, a fim de prosseguirmos com a bordagem química de conversão dos cetóis à cetona (50). A etapa de passagem de escala analítica para preparativa naturalmente demanda bastante tempo no estabelecimento de condições de incubação dos microrganismos para se alcançar uma conversão ideal aliada a uma elevada seletividade, reproduzindo os resultados obtidos em pequena escala.

Muitas vezes, mudanças drásticas de seletividade podem ocorrer quando grandes quantidades de substratos são utilizadas e por isso mesmo bioreatores de maior capacidade, que permitem um maior controle das condições de temperatura e agitação da mistura reacional, são os recursos mais adequados em escala preparativa.

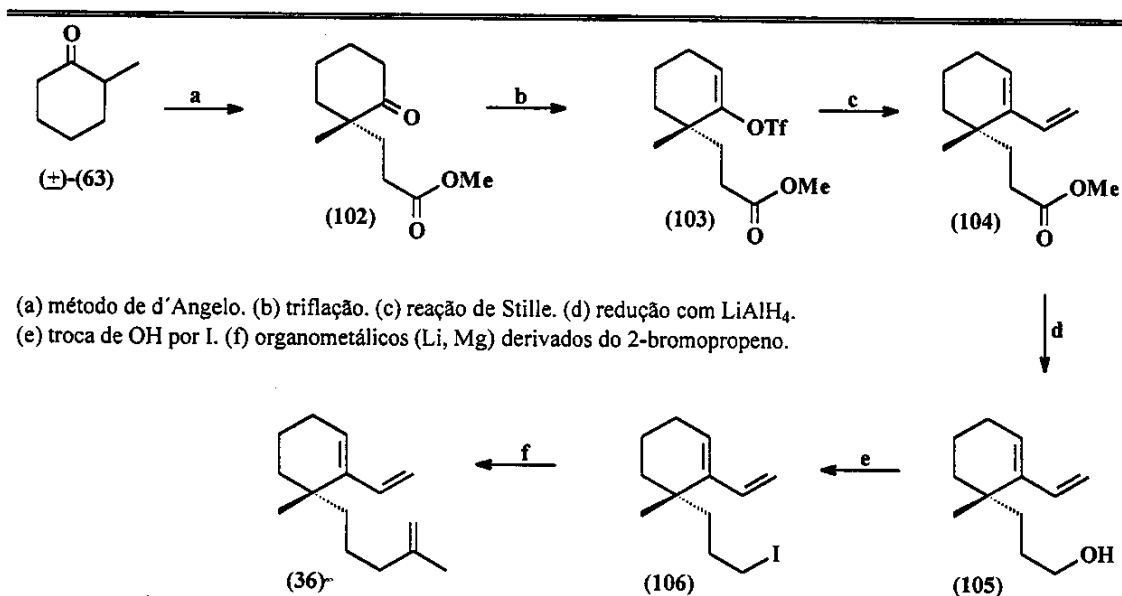
Como dispúnhamos de reduzido tempo para testar condições de incubação mais favoráveis às reações, bem como não possuíamos de imediato um bioreator adequado às nossas necessidades, optamos por buscar um novo método de obtenção de intermediários enantiomericamente puros.

No entanto, nossos resultados promissores abriram caminho para novas pesquisas em biocatálise em nosso grupo de pesquisas. Trabalhos atuais em nosso grupo vêm testando novos microrganismos capazes de promover a redução assimétrica de novos substratos, aumentando assim o escopo desta ferramenta de crescente disseminação e popularidade em síntese orgânica.

7.2 - Emprego de Iminas Quirais em Reações de Adição do Tipo Michael

Verificamos enfim que, *a priori*, o vinilcicloexeno (36) "enantiomericamente puro" poderia ser preparado satisfatoriamente a partir do cetoéster (102), o qual pode ser obtido pela "reação de desracemização alquilativa" da ($\pm$)-2-metilcicloexanona (63) pelo método de d'Angelo¹¹⁶. Como mostrado no *Esquema 23*, uma sequência de reações a partir do composto (102), envolvendo enoltriflação quimiosseletiva para formação do enoltriflato (103), acoplamento de Stille com uma vinilestanana, fornecendo o vinilcicloexeno (104), e preparo do álcool (105) pela redução do grupo éster de (104), seguida de homologação da cadeia lateral em três carbonos a partir do iodeto (106), poderia nos levar finalmente ao vinilcicloexeno (*S*)-(36) "enantiomericamente puro".

O método de d'Angelo envolve uma reação de adição de Michael assimétrica, entre iminas quirais e alquenos eletrofílicos, sob *condições neutras* (um processo que ocorre, na verdade, através da propriedade nucleofílica de uma enamina secundária tautomérica), com a conseqüente formação de uma nova ligação C-C. A reação é *altamente regio e estereosseletiva*, levando geralmente ao *aduto mais substituído* (a alquilação ocorre preferencialmente na "posição α " mais substituída da imina, gerando um centro quaternário), com notável controle e previsibilidade da configuração absoluta do novo centro estereogênico criado.

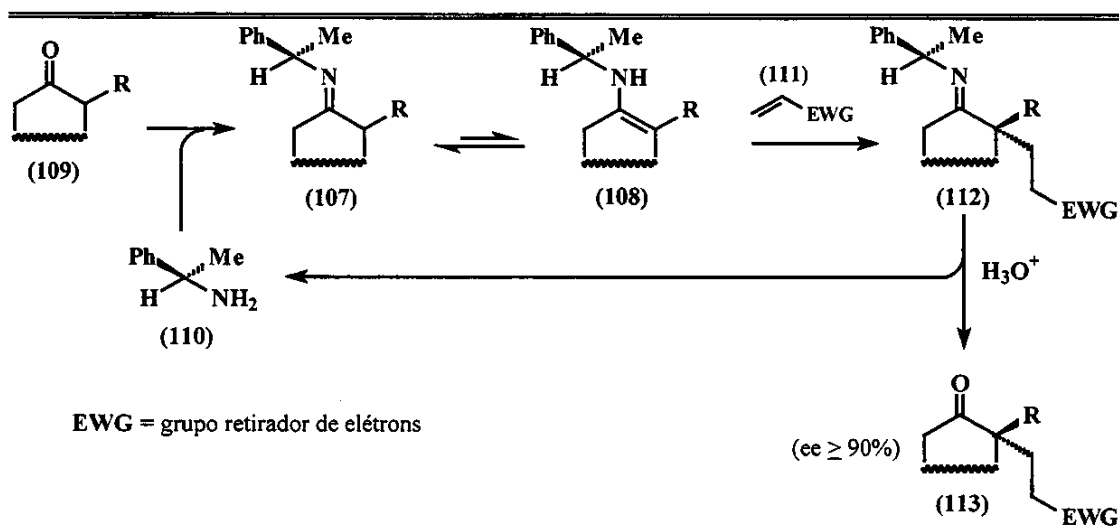


Esquema 23- Estratégia sintética para obtenção de (*S*)-(36) via o método de d'Angelo.

As transformações envolvidas no método podem ser tipificadas genericamente no *Esquema 24*. A imina quiral (**107**), via a enamina secundária tautomérica (**108**), derivada da condensação de uma 2-alkilcicloalcanona racêmica (**109**) e uma amina primária enantiomericamente pura, tal como a (*R*)-(+)-1-feniletilamina (**110**), adiciona-se ao alqueno eletrofílico (**111**), levando ao aduto (**112**). Hidrólise ácida do aduto leva à 2,2-dialquilcicloalcanona (**113**), obtida geralmente com excelente rendimento total e com elevado grau de regio e enantiosseletividade, juntamente com a amina quiral auxiliar recuperada íntegra. O processo como um todo caracteriza uma "reação de desracemização alquilativa".

Em um estudo a respeito da influência do auxiliar quiral (amina primária) sobre a enantiosseletividade e a configuração absoluta do centro estereogênico quaternário do produto, d'Angelo *et al.*¹²⁶ examinaram nove aminas quirais (*R*) sobre a reação mostrada no *Esquema 24*, onde (**109**) é a 2-metilciclohexanona e (**111**) é o acrilato de metila.

Os excessos enantioméricos nos correspondentes produtos foram corrigidos em função da pureza enantiomérica das aminas. Foi verificado que a configuração *S* no C2 do produto (**113**) prevalece em todos os casos. Comparando os resultados obtidos, concluíram que a presença de um núcleo aromático em posição α -NH₂ no auxiliar quiral parece ser essencial para assegurar elevada enantiosseletividade na reação de Michael.

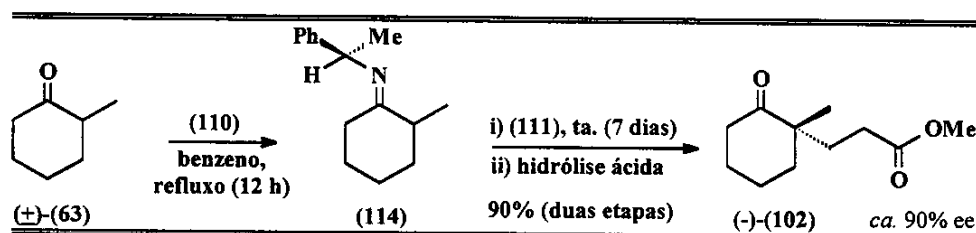


Esquema 24 - "Reação de desracemização alquilativa" de cicloalcanonas (**109**) pelo método de d'Angelo.

¹²⁶ d'Angelo, J.; Revial, G.; Guingant, A.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2645.

7.2.1 - Preparo do (S)-3-(1-metil-2-oxocicloexil)propionato de metila (-)-(102)

Inicialmente preparamos a cetimina quiral (114) levando a refluxo, por 12 horas, uma mistura equimolar da (±)-2-metilcicloexanona e a (R)-(+)-1-feniletilamina (110) comercial, em benzeno (*Esquema 25*). Utilizamos um sistema Dean-Stark para a remoção de água do meio reacional. Conforme sugerido pelo método original, submetemos a cetimina bruta à reação de Michael com o acrilato de metila (111). Para essa reação, uma mistura da cetimina e do acrilato de metila foi agitada à ta. por sete dias consecutivos. Decorrido este tempo, procedemos a hidrólise ácida do material bruto pela adição de uma solução metanólico-aquosa de ácido acético, seguida de vigorosa agitação por duas horas. A purificação da mistura bruta forneceu-nos finalmente o cetoéster (-)-(102), com 90% de rendimento, cuja rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20}$ -34 (*c* 3, EtOH) indica um excesso enantiomérico de *ca.* 90%¹²⁷.



Esquema 25 - Obtenção do cetoéster (-)-(102) pelo método de d'Angelo.

Pelo espectro no infravermelho, (-)-(102) foi caracterizado pelas absorções intensas em 1705 e 1739 cm^{-1} , resultantes do estiramento da ligação C=O do grupo cetona e do grupo éster, respectivamente. No espectro de RMN ^1H , observamos o singlete referente à metoxila em δ 3,66, além do singlete referente à metila neopentílica em δ 1,07. Já no espectro de RMN ^{13}C , observamos o pico referente ao carbono quaternário neopentílico em δ 47,53 além dos picos atribuídos aos carbonos bastante desblindados dos grupo cetona (δ 215,17) e éster (δ 174,01).

7.2.2 - Tentativa de obtenção do enoltriflato (103)

Tentamos em seguida obter quimiosseletivamente o enoltriflato (103), pela triflação do cetoéster (-)-(102). O uso crescente de vinil e aril trifluorometanosulfonatos (triflatos) em síntese orgânica é atribuído a sua fácil preparação a partir de compostos carbonílicos e fenóis. Esses triflatos sofrem reações de acoplamento com

¹²⁷ d'Angelo *et al.* reportam uma rotação óptica específica $[\alpha]_D^{23}$ -33,8 (*c* 2,95, EtOH) para o cetoéster (102), com um correspondente excesso enantiomérico de 90%, determinado por RMN ^1H usando um complexo quiral de lantanídeo (LISR): Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273.

organometálicos, tal como os correspondentes haletos orgânicos, ou reações de adição a alquenos e alquinos. Particularmente, as reações de Heck e Stille, ambas catalisadas por paládio, constituem excelentes exemplos do uso de "triflatos" na formação de ligações C-C sob condições brandas e a tolerância de vários grupos funcionais.

Um dos métodos mais difundidos de obtenção de vinil e aril triflatos é aquele empregando anidrido trifílico e uma base, em geral, nitrogenada¹²⁸. Piridina é a base mais comumente utilizada, mas trietilamina, lutidina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) e outras, também têm sido empregadas¹²⁹. Devido à nucleofilicidade dessas aminas frente ao anidrido trifílico, a reação propriamente dita se processa sob condições heterogêneas, onde o reagente sulfonante é o sal da amina formado *in situ* e precipitado no meio reacional. Como consequência, longos tempos de reação podem ser requeridos com cetonas menos reativas, além da frequente formação de "piches", o que pode levar a um baixo rendimento ou a nenhum produto.

As misturas reacionais tornam-se muito coloridas (vermelho a marrom-escuro). A intensidade da cor desenvolvida na mistura é uma indicação aproximada da extensão da reação¹³⁰. Ou seja, com substratos reativos, uma massa escura e resinosa (piche) desenvolve-se em poucas horas, enquanto que os menos reativos podem requerer vários dias para que haja adequado desenvolvimento de coloração. Em geral, nenhum produto é isolado de misturas reacionais fracamente coloridas¹³⁰.

Para testarmos este método, o cetoéster (-)-(102), diluído em diclorometano, na presença de piridina anidra, foi tratado com anidrido trifílico (*Esquema 26*). Imediata precipitação de um sólido floculento foi seguida do aparecimento de uma coloração avermelhada. A reação foi monitorada por CCD e CG/EM. Ao fim de dois dias a mistura já possuía uma cor âmbar, sem sólidos em suspensão, mas as análises indicaram uma infinidade de produtos em meio ao material de partida remanescente. O produto (*m/z* 330) foi detectado em meio a diversas impurezas.

Ao contrário de bases estereamente pouco impedidas ou não-impedidas, como aquelas anteriormente citadas, bases impedidas e não-nucleofílicas, tal como a 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina¹³¹ (**115a**), não reagem com o anidrido trifílico, favorecendo reações claras, limpas, sob condições homogêneas e incrementos no rendimento¹³². Na expectativa de alcançarmos melhores resultados, adquirimos esta "piridina" comercial e a empregamos a reação com o anidrido trifílico, sob as condições mostradas do *Esquema 26*.

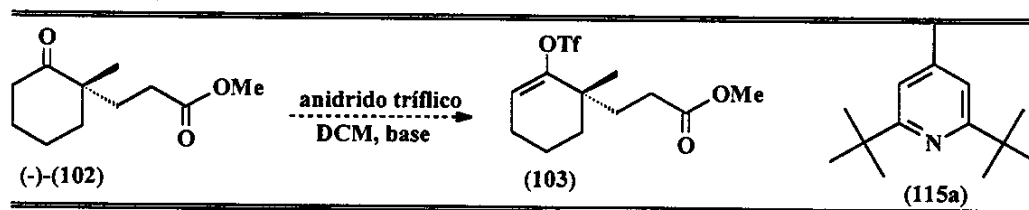
¹²⁸ Ritter, K. *Synthesis* 1993, 735.

¹²⁹ Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* 1982, 85.

¹³⁰ Stang, P. J.; Duebner, T. E. *Organic Syntheses, Collect. Vol. 54*, 1974, 79.

¹³¹ Stang, P. J.; Fisk, T. E. *Synthesis* 1979, 438.

¹³² Stang, P. J.; Treptow, W. *Synthesis* 1980, 283.



Esquema 26 - Tentativa de preparo do enoltriflato (103).

Inicialmente não observamos bruscas mudanças no aspecto da mistura reacional. Ao fim de quatro horas de reação, observamos um sólido branco em suspensão e uma coloração âmbar-clara. A mistura foi agitada por mais 2 horas e elaborada. A análise por CG/EM indicou a presença do produto desejado, mas a co-ocorrência de muitas impurezas majoritárias não permitiram seu isolamento para caracterização.

Diante da dificuldade de obter o enoltriflato diretamente do cetoéster (-)-(102), alteramos nosso plano sintético inicial. Decidimos proteger a carbonila cetônica e trabalhar com o grupo éster, já que, aparentemente, esta segunda funcionalidade poderia estar interferindo com a reação desejada.

7.2.3 - Alteração da estratégia sintética

No decorrer do nosso trabalho, três sínteses totais do disidiolídio foram publicadas e anteriormente comentadas no início deste capítulo. Enquanto buscávamos alterar novamente nossa estratégia sintética, verificamos que poderíamos sintetizar o antípoda do dieno quiral empregado por Boukouvalas⁶⁰ (*Esquema 7*) e assim estabelecermos a síntese formal¹³³ do (-)-disidiolídio, ao invés de prosseguirmos com os planos iniciais de síntese total, em função do tempo mais reduzido que possuíamos para finalizar nossos trabalhos de pesquisa.

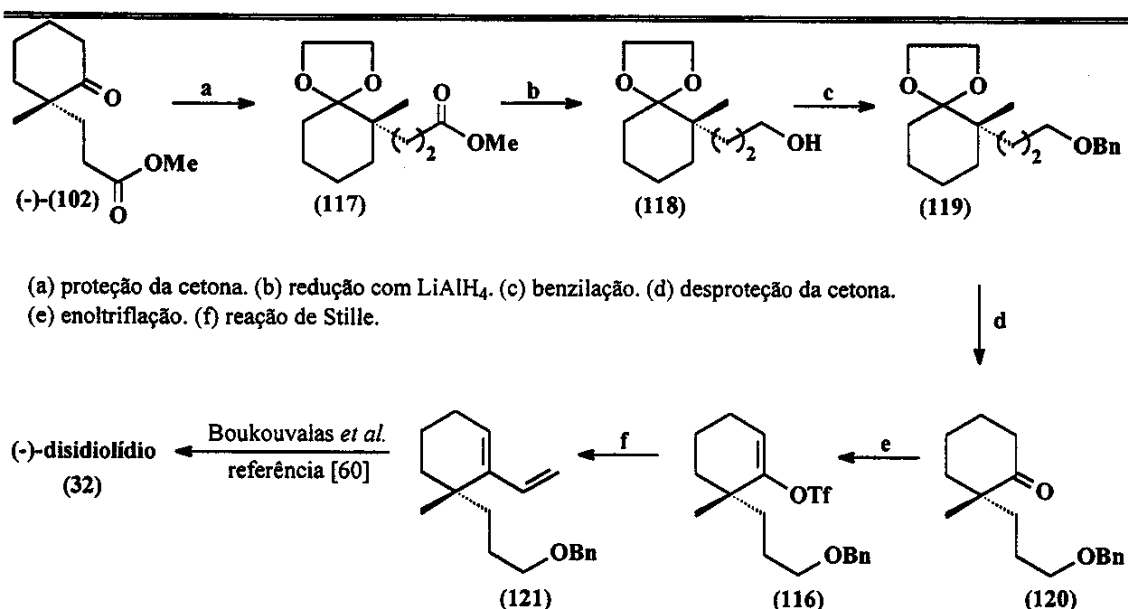
Boukouvalas sintetizou o (+)-disidiolídio tendo como intermediário pivotal o vinilcicloexeno quiral (+)-(56), cujo único centro estereogênico foi capaz de influir remotamente sobre a configuração dos outros três centros contíguos do núcleo bicíclico, criados simultaneamente na reação de Diels-Alder (*Esquema 7*).

Conforme mostrado no *Esquema 27*, poderíamos ter acesso ao enotriflato (116) partindo-se do cetoéster (-)-(102). Assim, protegendo a carbonila cetônica do cetoéster (-)-(102) com o grupo etilenoacetal, poderíamos obter o composto (117). A seguir, o

¹³³ O termo "síntese formal" é bastante genérico, não existindo regras rígidas que definam o número mínimo de carbonos no intermediário sintético em relação ao produto final de síntese. Um importante corolário sobre esta questão são os variados exemplos de sínteses formais recorrentes na literatura, como por exemplo, a síntese formal da (-)-*trans*-kumausina: Mereyala, H. B.; Gadikota, R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 743.

álcool primário (118) poderia ser obtido pela redução do grupo éster de (117), usando-se LiAlH_4 .

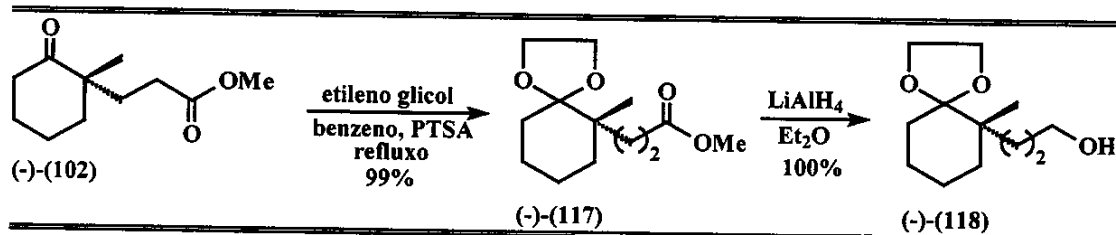
O passo seguinte seria obter o derivado benzilado (119), introduzindo o grupo benzil (Bn) em (118). Remoção do grupo etilenoacetal de (119) seria o prelúdio da obtenção de (116), pelo uso de um agente triflante adequado sobre a cetona (120). Com a posse de (116), lançaríamos mão da reação de Stille para finalmente obter o vinilcicloexeno (-)-(121), antípoda de (+)-(56), estabelecendo a *síntese formal* do (-)-disidiolídio.



Esquema 27 - Plano sintético para a obtenção do vinilcicloexeno (121) quiral.

7.2.4 - Preparo do vinilcicloexeno (-)-(121)

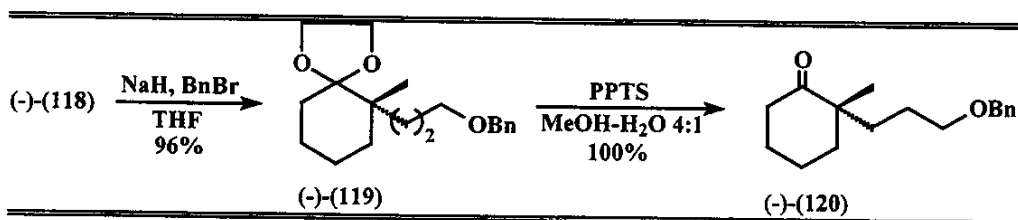
Dando prosseguimento ao nosso plano sintético, partimos do cetoester (-)-(102), obtido conforme a metodologia de d'Angelo. A carbonila cetônica desse cetoester foi facilmente protegida sob forma de etileno acetal usando-se etileno glicol, benzeno e PTSA, com remoção azeotrópica de água por meio de um sistema Dean-Stark (*Esquema 28*). Obtivemos o acetal (-)-(117) com 99% de rendimento, $[\alpha]_D^{20} -5,3$ (*c* 3,2, CHCl_3). A obtenção de (-)-(117) foi evidenciada pela análise do espectro de RMN ^1H , no qual observamos o aparecimento da ressonância dos hidrogênios do grupo etilenoacetal em δ 3,87-3,95 (multiplete, 4H). Por espectrometria de massas de alta resolução obtivemos o pico do íon molecular em m/z 242,15185, sendo que o valor de massa calculado para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ é 242,15181.



Esquema 28 - Preparo do álcool (-)-(118).

O acetal (-)-(117) recém preparado foi então convertido quantitativamente, por redução com LiAlH_4 em Et_2O , ao respectivo álcool primário (-)-(118), $[\alpha]_D^{20} -2,3$ (*c* 3,6, CHCl_3). O produto obtido foi caracterizado pela ausência do sinal da metoxila no espectro de RMN ^1H e o aparecimento da ressonância dos hidrogênios carbinólicos em δ 3,62 (2H, t1, $J = 5,8$ Hz) e um singlete largo em δ 1,86, atribuído ao grupo OH. Já no espectro de massas de alta resolução observamos o pico do íon molecular em m/z 214,15669 (a massa calculada para a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ é de 214,15689).

Por sua vez, como mostrado no Esquema 29, partindo-se de (-)-(118), o emprego de BnBr/NaH , em THF, levou-nos satisfatoriamente ao derivado benzilado (-)-(119) (96% de rendimento), com $[\alpha]_D^{20} -6,5$ (*c* 3,4, CHCl_3). O produto benzilado foi caracterizado pelo aparecimento da ressonância dos hidrogênios benzílicos em δ 4,50 (singlete, 2H), no espectro de RMN ^1H , bem como o multiplete em δ 7,26-7,34, referente aos hidrogênios sobre o núcleo benzênico.



Esquema 29 - Preparo da cetona (-)-(120).

Em seguida, promovemos a remoção quantitativa do grupo etilenoacetal de (-)-(119), sob ação branda de PPTS em acetona- H_2O 4:1, e obtivemos finalmente a cetona (-)-(120), $[\alpha]_D^{20} -40$ (*c* 3, CHCl_3). A obtenção da cetona foi facilmente caracterizada pelo aparecimento, no espectro no infravermelho, do estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ em 1704 cm^{-1} e pela ausência, no espectro de RMN ^1H , do multiplete referente aos hidrogênios do grupo etileno acetal do material de partida. Além disso, o espectro de massas de alta resolução nos forneceu o pico referente ao íon molecular em m/z 260,17756 (a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ requer massa exata 260,17763).

Como não havíamos obtido bons resultados utilizando anidrido triflico para a obtenção do enoltriflato de (-)-(102), decidimos testar o método de sulfonação de enolatos usando *N,N*-bis-(trifluorometanossulfonil)anilina (*N*-feniltriflimida)¹³⁴, para obtenção do enoltriflato (116). O uso de *N*-feniltriflimida como agente triflante de enolatos tem se tornado bastante comum em síntese orgânica, como boa alternativa ao uso de anidrido triflico.

Assim, desprotonação da cetona (-)-(120) com LDA, em THF, na presença de DMPU, foi seguida da adição da *N*-feniltriflimida comercial, a fim de capturarmos o enolato gerado *in situ*. Acompanhamento da reação por CCD e CG/EM nos indicou a formação do produto desejado, mas a purificação do mesmo foi impraticável devido a co-eluição de impurezas e aos resíduos de *N*-feniltriflimida (ou subproduto).

Diante desta dificuldade, retomamos o método de Stang¹²⁹⁻¹³² (anidrido triflico) e empregamos a 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (115a) como base (*Esquema 30*). Dessa forma, a uma mistura da cetona (-)-(120) e (115a), em DCM, resfriada a 0 °C, adicionamos anidrido triflico. O banho de resfriamento foi removido e observamos a alteração gradual de coloração da mistura, de incolor para "tijolo", quando ao fim de três horas verificamos a ausência do material de partida. O triflato (+)-(116) foi finalmente isolado com 80% de rendimento, $[\alpha]_D^{20} +8$ (*c* 2,13, CHCl₃). A obtenção do produto desejado foi caracterizada pelo aparecimento do sinal referente ao hidrogênio olefinico em δ 5,72 (t, *J* = 4,2 Hz), no espectro de RMN ¹H e, mais incisivamente, pela análise do espectro de RMN ¹³C, onde observamos o interessante quarteto em δ 118,36 (*J* = 320 Hz), referente ao carbono altamente desblindado do grupo triflato (SO₂CF₃), acoplado aos átomos de flúor.

Como passo final para deste trabalho, restava-nos promover a reação Stille entre o triflato (+)-(116) e a tri-*n*-butilvinilestanana (115b). Para isso, preparamos previamente a tri-*n*-butilvinilestanana¹³⁵, fazendo o cloreto de tri-*n*-butilestanho comercial reagir com dois equivalentes de brometo de vinilmagnésio (recém preparado), em THF sob refluxo (99% de rendimento). O catalisador típico para a reação de Stille, o complexo tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (115c), foi preparado conforme o método descrito na literatura¹³⁶ (96% de rendimento).

Utilizando condições típicas para a reação de Stille, uma mistura de (+)-(116), vinilestanana (115b), Pd(PPh₃)₄ e LiCl, em THF, foi aquecida a refluxo por 12 horas (*Esquema 30*). A coloração da mistura, inicialmente amarela, tornou-se mais pálida no decorrer da reação, resultante da progressiva decomposição do catalisador. Após a

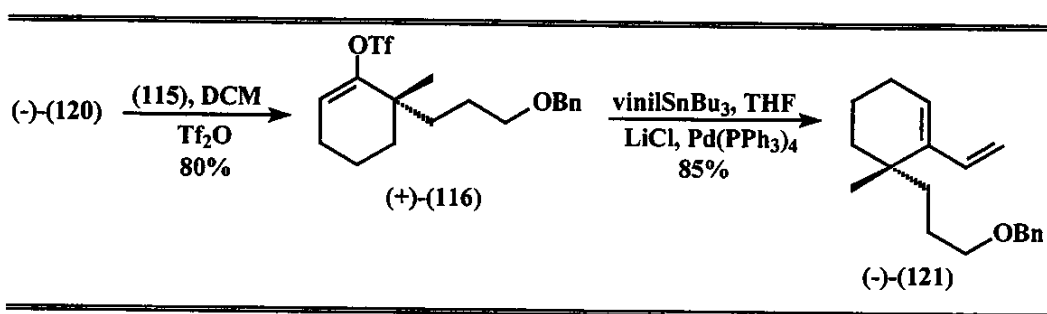
¹³⁴ Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* 1973, 14, 4607.

¹³⁵ Seyferth, D.; Stone, F. G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 515.

¹³⁶ Hegedus, L. S. *Palladium in organic synthesis*. In: Schlosser, M. *Organometallics in synthesis*. Chichester, John Wiley & Sons, 1994. p448.

purificação da mistura final, isolamos o vinilcicloexeno (-)-(121), $[\alpha]_D^{20}$ -15 (*c* 1,26 CHCl₃), com 85% de rendimento, constituindo-se a síntese formal do (-)-disidiolídio. O composto (-)-(121) decompõe-se com facilidade, sendo necessário seu armazenamento a baixas temperaturas, ao abrigo da luz direta e sob atmosfera inerte.

A caracterização de (-)-(121) foi feita pelo aparecimento, no espectro de RMN ¹H, dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo vinílico introduzido na reação de Stille, em δ 4,90 (dd, *J*= 11,0 e 2,0 Hz), 5,27 (dd, *J*= 17,1 e 2,0 Hz) e 6,27 (ddm, *J*= 17,1 e 11,0 Hz). Já no espectro de massas de alta resolução, na ausência do íon molecular, obtivemos em *m/z* 121,10187 o pico referente ao fragmento C₉H₁₃ (M⁺ - C₁₀H₁₃O), resultante da perda da cadeia lateral sustentando o grupo benzil.



Esquema 30 - Obtenção do vinilcicloexeno (-)-(121).

7.2.5 - Excesso enantiomérico dos produtos sintetizados

Para tentarmos determinar com exatidão o excesso enantiomérico (ee) dos intermediários sintéticos obtidos a partir do cetoéster (-)-(102), realizamos análises por cromatografia gasosa com detector de ionização em chama, usando uma coluna capilar de sílica fundida, com a fase quiral heptakis-(2,6-dimetil-3-pentil)- β -ciclodextrina. No entanto, apesar de termos utilizado diversas condições analíticas, não conseguimos alcançar a resolução de nenhum dos compostos obtidos.

Apesar de termos determinado a rotação óptica específica do vinilcicloexeno (-)-(121), nossa única fonte primária de comparação, o artigo publicado por Boukouvalas *et al.*⁶⁰, não trás o ee nem o valor da rotação óptica específica para o vinilcicloexeno (+)-(56), antípoda de (-)-(121).

Como possuíamos o álcool (-)-(118), foi feita uma tentativa de determinar seu ee por RMN ³¹P, usando o método de Feringa¹³⁷. A metodologia foi implantada e é realizada em nosso grupo de pesquisas como parte da Tese de Doutorado de um dos membros. No entanto, como o grupo OH está distante do centro estereogênico em três

¹³⁷ Feringa, B. L.; Smaardijk, A.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4798.

átomos de carbono, os sinais de ^{31}P dos derivados dialquilfosfonatos¹³⁸ foram isócronos, não permitindo o cálculo do ee.

O cetoéster (-)-(102) possui um ee de *ca.* 90%, conforme verificado pela comparação com o valor de rotação óptica específica reportado na literatura¹²⁷. Dessa forma, estimamos que todos os produtos considerados, derivados desse composto, possuam igualmente uma pureza enantiomérica de *ca.* 90%, dado que o centro estereogênico criado com a formação de (-)-(102) é quaternário.

8 - Conclusão

Conforme o trabalho descrito neste Capítulo, conseguimos preparar satisfatoriamente a enona (64), como parte dos estudos sintéticos visando o (±)-disidiolídio. Existem poucas metodologias disponíveis para o preparo de 2-alkilcicloalqu-2-enonas, ou em outros termos, não há uma metodologia geral e confiável. Neste sentido, a combinação da metodologia de Johnson^{85,90} para obtenção da 2-clorocetona (±)-(70) e do protocolo de Hua⁹⁵, para a reação de desidroalogenação usando-se $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{LiBr}$, permitiu-nos alcançar (64) com 70% de rendimento a partir da (±)-2-metilcicloexanona (63).

O preparo do alquenol (85), correspondente ao esqueleto de uma das cadeias laterais do disidiolídio, exemplificou-nos o quanto uma rota sintética pode ser abreviada quando um sequência multietapas pode ser substituída por uma única reação igualmente eficiente. A oxidação de alquenos terminais a metilcetonas através da reação de Wacker é sem dúvida uma das mais úteis e apreciáveis reações catalisadas por paládio. Por outro lado, a reação de redução alquilativa de enonas com lítio metálico dissolvido em amônia líquida não nos levou à cetona (±)-(50) desejada presumivelmente devido tanto ao emprego de um pequeno excesso do agente alquilante (65) quanto à sua decomposição no meio reacional.

Os resultados obtidos no estudo de aplicação de microrganismos isolados em território nacional na redução assimétrica das 1,3-dionas pro-quirais (90a) e (90b), com vistas à obtenção de quirons potencialmente úteis na síntese assimétrica do disidiolídio, mostraram que o emprego de apenas dois microrganismos nos permitiu o controle da enantio e diastereosseletividade na geração simultânea de dois centros estereogênicos contíguos, a partir de substratos aquirais. O centro estereogênico quaternário dos produtos majoritários pode ser obtido com configuração *R* ou *S*, com elevada seletividade, variando-se apenas o substrato empregado, fazendo desta técnica uma alternativa atraente aos métodos de indução assimétrica mais convencionais.

¹³⁸ Os detalhes a respeito da determinação de ee de álcoois por RMN ^{31}P e dados específicos para o composto (-)-(118), podem ser encontrados em recente publicação: Laverde-Jr., A.; Miranda, D. S.; Conceição, G. J. A.; Schirmer, H.; Pilli, R. A.; de Meijere, A.; Marsaioli, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* 1999, 10, 293.

Cunninghamella echinulata pode levar ao preparo do cetol (2*S*,3*S*)-(92a) e (2*R*,3*S*)-(93b) como produtos majoritários e com elevados excessos enantioméricos (95%). *Rhodotorula glutinis*, com utilidade mais limitada, poderia levar ao (2*R*,3*S*)-(93b) com notáveis 98% de excesso enantiomérico. As razões diastereoisoméricas (composição percentual) obtidas com os dois biocatalisadores testados, são equivalentes ou superiores às já reportadas na literatura para os mesmos substratos, empregando *Saccharomyces cerevisiae*¹²²: 55:45 (trans/cis) para os cetóis alílicos e 73:27 (trans/cis) para os cetóis propargílicos. Embora não tenhamos testado condições reacionais para uma escala maior de substrato, a fim de prosseguirmos com uma abordagem sintética quimioenzimática, essa parte de nosso trabalho abriu caminho a uma série de estudos de reduções biocatalisadas, atualmente em curso em nosso grupo de pesquisas.

Finalmente, a reação de Michael entre iminas quirais e alquenos deficientes de elétrons (método de d'Angelo), permitiu-nos obter o cetoéster (-)-(102) em quantidade e pureza enantiomérica muito satisfatória (90% de rendimento, ee *ca.* 90%). A posse desse bloco quiral nos permitiu obter, após algumas transformações sintéticas, o enoltriflato (+)-(116) pelo emprego de anidrido trifílico e uma base nitrogenada (método de Stang¹²⁹⁻¹³²). A etapa seguinte, a reação de acoplamento de Stille, levou-nos ao vinilcicloexeno (-)-(121) em bom rendimento, contemplando assim um de nossos maiores objetivos, ou seja, a obtenção de vinilcicloexenos úteis na síntese de produtos naturais empregando a reação de acoplamento entre enoltriflatos e vinilestananas, catalisada por paládio, superando assim as maiores dificuldades normalmente encontradas quando métodos sintéticos clássicos foram empregados⁵¹.

Por sua vez, a obtenção do vinilcicloexeno (-)-(121), antípoda do dieno empregado por Boukouvalas⁶⁰ na síntese total do (+)-disidiolídio, constitui a síntese formal do (-)-disidiolídio, com a qual finalizamos este Capítulo.

Capítulo II

CAPÍTULO II

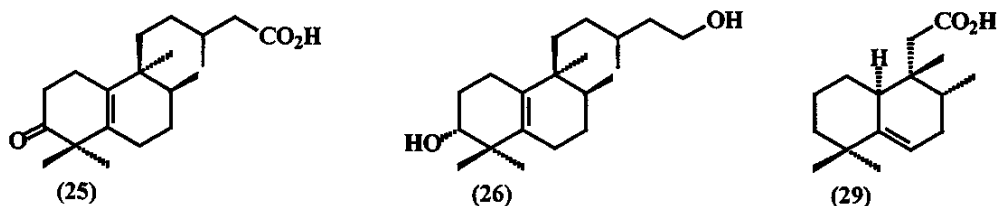
Estudos sintéticos envolvendo vinilcicloexenos

1- Introdução

Uma grande variedade de produtos naturais de origem terpenoídica, estruturalmente fascinantes e biologicamente ativos, podem ser obtidos de múltiplas fontes disseminadas na natureza. Embora o isolamento, a elucidação estrutural e o potencial biológico de produtos naturais tenham se tornado alvos de constante interesse em Química, projetos de síntese total, em geral, contemplam apenas os casos em que as estruturas são especialmente "novas" ou o perfil de ação biológica traga algo de promissor. Este, sem dúvida, foi o caso do Disidiolídio, estudado no *Capítulo I*.

No entanto, existem inúmeros metabólitos secundários publicados em periódicos diversos que permanecem "esquecidos", por não apresentarem de imediato um perfil relativamente atraente como alvo sintético. Este é o caso da grande maioria dos produtos naturais de origem terpenoídica com esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado sumariamente revisados no *Prólogo*.

Neste capítulo, tivemos por meta estudar a aplicabilidade sintética e o preparo de vinilcicloexenos potencialmente úteis como intermediários pivotais na síntese racêmica de três destes metabólitos secundários, a saber: o (-)-ácido salmântico (**25**), seu análogo imediato, o (-)-salmantidiol (**26**) (ambos com esqueleto halimânico) e um dos membros do restrito grupo dos *nor*-halimanos, o ácido tetra-*nor*-halimanóico (**29**) (o artigo original³¹ sugere o nome tetra-*nor*-friedolabdenóico para esse produto, mas como critério de uniformização, ele foi renomeado como um derivado de esqueleto *nor*-halimânico).



O (-)-ácido salmântico (éster metílico) e o (-)-salmantidiol foram isolados como metabólitos secundários de *Cistus laurifolius* (Cistaceae)²³. Já o ácido (**29**) foi isolado de *Vellozia flavicans* Martius et Schultz (Velloziaceae)³¹. Até o momento, a síntese e a bioatividade desses metabólitos ainda não foram reportadas. As configurações absolutas de (**25**) e (**26**) foram inferidas, de forma não-recomendada e não-confiável, apenas por comparação com modelos da literatura e considerações biogenéticas.

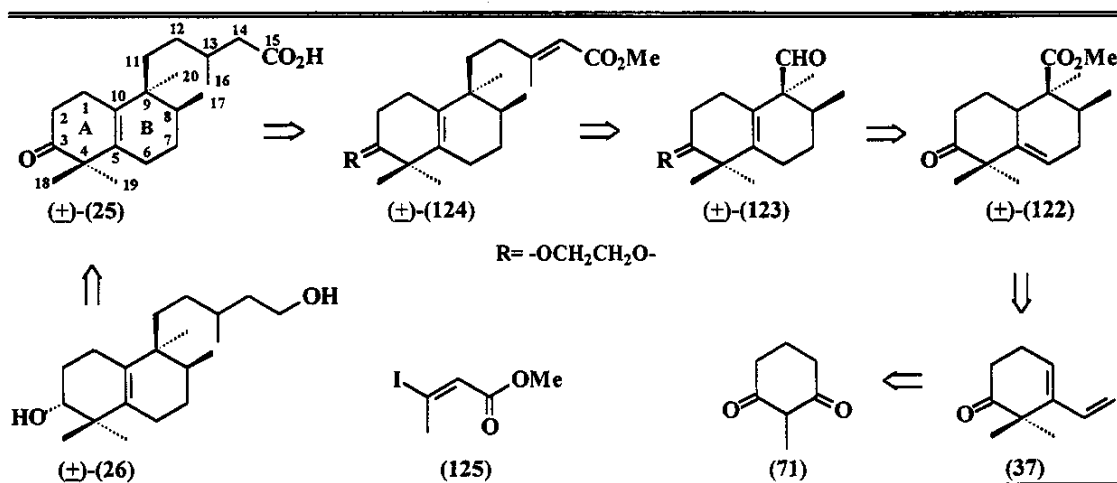
No caso de (29), o artigo original trás um erro estrutural meramente tipográfico, referente à posição dos substituintes sobre C8 e C9. A configuração relativa de seus centros estereogênicos foi atribuída por comparação com produtos naturais já reportados na literatura, sendo portanto passível de incertezas.

Além de buscarmos contribuir com a síntese e a confirmação estrutural desses produtos naturais, as reações de Diels-Alder a serem realizadas nos permitirão a análise da reatividade e seletividade de novos vinilcicloexenos, ampliando assim o volume de dados já disponíveis a esse respeito em nosso grupo de pesquisas⁵¹.

2 - Estudos para a Síntese de (±)-(25) e (±)-(26)

2.1 - Planejamento da Síntese

Nossa análise retrossintética para o ácido salmântico (±)-(25) e o salmantidiol (±)-(26) está representada no *Esquema 31*. Assim, para uma construção eficiente do núcleo bicíclico comum a esses dois produtos naturais, visualizamos o emprego do vinilcicloexeno (37) em uma reação de Diels-Alder com o angelato de metila, para obtermos inicialmente o aduto (±)-(122). Por sua vez, (37) poderia ser acessado pela manipulação da 1,3-diona (71) comercial, ou seja, através de uma sequência de transformações envolvendo: 1) alquilação regioseletiva, 2) monotriflação e, finalmente, 3) reação de Stille.

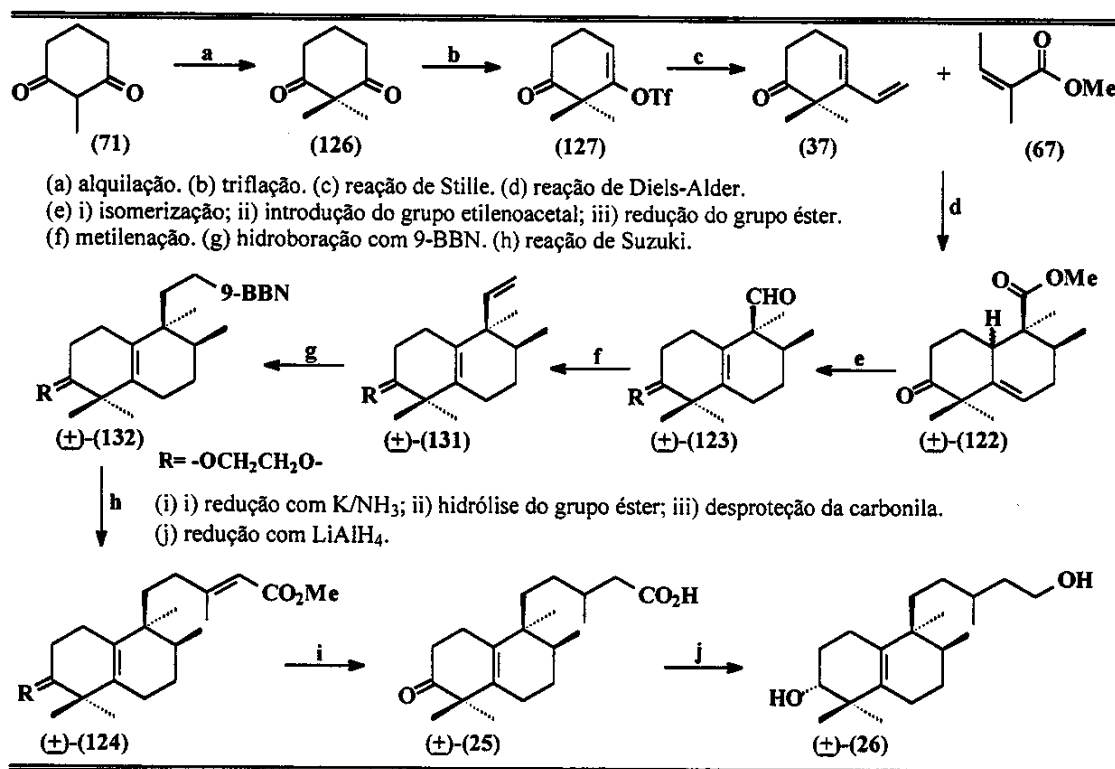


Esquema 31 - Análise retrossintética para o ácido salmântico (25) e o salmantidiol (26).

A seguir, após a isomerização da dupla ligação, proteção da carbonila do anel A e redução do grupo éster, poderíamos obter o aldeído (±)-(123). A extensão da cadeia lateral para obtenção do produto (±)-(124) poderia ser feita pela metilenação do aldeído

($\pm$)-(123), hidroboração quimiosseletiva da olefina formada e subsequente reação de Suzuki com o iodeto (125), formando-se assim a ligação C₁₂-C₁₃. Enfim, redução quimiosseletiva do sistema α,β -insaturado, hidrólise básica do grupo éster seguida de desproteção da carbonila, poderia nos fornecer o ácido salmântico ($\pm$)-(25). Por sua vez, dupla redução de ($\pm$)-(25) resultaria no salmantidiol ($\pm$)-(26).

Nossa estratégia sintética mais detalhada está mostrada no *Esquema 32*. Para prepararmos (126), partiríamos da alquilação regioseletiva da 1,3-diona (71) comercial.



Esquema 32 - Plano sintético para obtenção de ($\pm$)-(25) e ($\pm$)-(26).

A obtenção da diona (126) a partir (71) já foi bem estudada em nosso laboratório⁵¹. Usando-se MeI como agente alquilante, foi verificado que os melhores rendimentos (ca. 82%) na alquilação regioseletiva de (71) são alcançados empregando-se *t*-BuOK como base, dissolvido em *t*-BuOH. Os métodos já conhecidos de preparo de (126), baseados no uso de MeONa¹³⁹ ou Triton B¹⁴⁰, levaram a rendimentos mais

¹³⁹ Nazarov, I. N.; Zavyalov, S. I. *Bull. Acad. USSR, Chem. Sci.* 1957, 339.

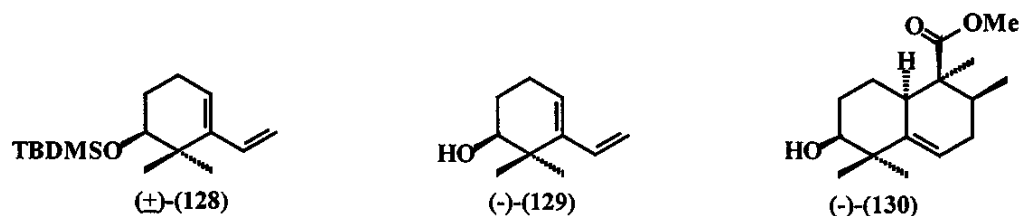
¹⁴⁰ (a) Crispin, D. J.; Vanstone, A. E.; Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc. (C)* 1970, 10. (b) Lu, Y.; Barth, G.; Kieslich, K.; Strong, P. D.; Duax, W. L.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4549. (c) Mori, K.; Mori, H. *Org. Synth.* 1989, 68, 56.

modestos. O uso de *t*-BuOK/*t*-BuOH na alquilação de (71) foi uma adaptação feita em nosso laboratório do método de alquilação de substratos diversos¹⁴¹, tais como cetonas α,β -insaturadas bicíclicas¹⁴².

Uma vez preparada a 1,3-diona (126), empregaríamos o método de Stang (anidrido trifílico, base nitrogenada)¹²⁹⁻¹³² para obtermos o monoenoltriflato (127). Como passo final para prepararmos (37), utilizaríamos a reação de Stille⁵⁰ para promover o acoplamento entre (127) e a tri-*n*-butilvinilestanana, usando-se o complexo Pd(PPh₃)₄ como catalisador.

Em seguida, baseamo-nos em uma reação de Diels-Alder regioseletiva entre (37) e o angelato de metila (67) para construirmos o núcleo bicíclico de ($\pm$)-(122). O emprego do angelato de metila nos asseguraria a configuração relativa *trans* entre as metilas em C8 e C9.

Reações de Diels-Alder entre vinilcicloexenos e ésteres α,β -insaturados, tais como o tiglate e o angelato de metila, já foram bem estudadas em nosso grupo de pesquisa⁵¹. Nesses estudos, foram testadas várias condições reacionais para promoção da reação de cicloadição dos vinilcicloexenos ($\pm$)-(128) e (-)-(129), com tiglate ou angelato de metila.



As reações realizadas sob catálise de ácidos de Lewis (AlCl₃ ou Me₂AlCl) não levaram aos produtos de cicloadição. Cicloadutos só foram observados quando as reações foram realizadas sob condições térmicas em ampola de vidro seladas ou sob pressão de 4 Kbar, com rendimentos variando entre baixo a moderados (<3-46%). As reações térmicas em ampola e a 4 Kbar foram feitas na ausência de solventes, usando-se amplo excesso do dienófilo e aquecimento a 110 °C, por vários dias (2-7 dias).

Como neste estudo foi verificado que o emprego de angelato de metila como dienófilo leva a uma mistura de regioadutos, estávamos cientes de que isto também poderia ocorrer em nosso caso. Felizmente, a regioquímica favorecida nessas condições reacionais foi aquela apresentando a carboxila ligada ao C9, como no caso de (-)-(130).

¹⁴¹ Marajan, J. R. *Synthesis* 1976, 110.

¹⁴² (a) Ringold, H. J.; Rosnkranz, G. J. *Org. Chem.* 1957, 22, 602. (b) Atwater, N. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 2847. (c) Nedelec, L.; Gasc, J. C.; Bucourt, R. *Tetrahedron* 1974, 30, 3263.

Como passo seguinte, buscaríamos condições de catálise ácida ou básica para alcançarmos a isomerização da dupla ligação de $(\pm)$ -(122). Para o alongamento da cadeia lateral, antevimos a necessidade de protegermos a carbonila cetônica do anel A de $(\pm)$ -(122), o que poderia ser feito por sua conversão ao grupo etileno acetal, usando-se etileno glicol, PTSA, benzeno (Dean-Stark). Em seguida, poderíamos obter $(\pm)$ -(123) promovendo a redução do grupo éster a aldeído usando-se DIBAL-H¹⁴³. Alternativamente, ésteres podem ser convertidos em imidazolidídeos usando-se TMSI, e subsequentemente reduzidos a aldeídos com LiAlH₄¹⁴⁴.

Para obtermos a olefina $(\pm)$ -(131), a metilenação de $(\pm)$ -(123) poderia ser tentada usando-se as condições da reação de Wittig. Para alcançarmos, eficientemente, a extensão da cadeia lateral a partir do grupo vinílico de $(\pm)$ -(131), pensamos na aplicação da reação de acoplamento de alquilboranos com 1-alquenilaletos catalisada por paládio, desenvolvida por Suzuki *et al.*¹⁴⁵. Uma transformação idêntica foi realizada com sucesso por Ohba *et al.*²² na síntese das agelasiminas A (23) e B (24) (*Esquema 1*).

A reação de Suzuki parece ser particularmente atrativa para a conversão de $(\pm)$ -(131) em $(\pm)$ -(124), uma vez que alquilboranos são acessíveis pela hidroboração de alquenos e a reação de acoplamento é tolerante a várias funcionalidades.

Em primeiro lugar, para obtermos o derivado 9-alquil-9-BBN $(\pm)$ -(132), empregariamos as condições de hidroboração quimiosseletiva do grupo vinílico, otimizadas por Ohba, usando três equivalentes do 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN). Na reação de Suzuki, derivados do tipo 9-alquil-9-BBN são considerados os melhores substratos para alquilação de 1-alquenilaletos.

Em seguida, no mesmo "pote", testariamos a reação de acoplamento de Suzuki entre o derivado $(\pm)$ -(132) e o iodeto (125)¹⁴⁶ usando a modificação de Johnson-Braun¹⁴⁷, para prepararmos o éster α,β -insaturado $(\pm)$ -(124). Estes autores verificaram que o uso de carbonato de cézio em um sistema solvente THF-DMF-H₂O, na presença do catalisador PdCl₂(dppf)¹⁴⁸ e o co-ligante trifenilarsina, acelera a reação de acoplamento mesmo à temperatura ambiente. A adição de água à mistura reacional,

¹⁴³ Szántay, C.; Töke, L.; Kolonits, P. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1447.

¹⁴⁴ Staab, H. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 351.

¹⁴⁵ (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749. (b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314. (c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419. (d) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201. (e) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

¹⁴⁶ Chalchat, J.-C.; Théron, F.; Vessière, R. C. *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1971**, *273*, 763.

¹⁴⁷ Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014.

¹⁴⁸ Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, I.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158. dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

conforme previamente descrito por Shibasaki *et al.*¹⁴⁹, leva a um incremento no rendimento, presumivelmente, pela hidrólise do 9-BBN residual, usado em excesso na reação de hidroboração.

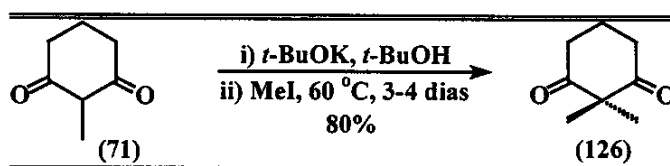
Como passos finais da síntese do ácido salmântico ($\pm$)-(25) teríamos: 1) emprego de potássio metálico dissolvido em amônia líquida para promoção da redução quimiosseletiva^{87c} da ligação C=C do sistema cetônico α,β -insaturado, 2) hidrólise básica do grupo éster e 3) desproteção da cetona, pela remoção do grupo etileno acetal. A dupla redução de carbonilas requeridas para a obtenção do salmantidiol ($\pm$)-(26), partindo-se de ($\pm$)-(25), poderia ser efetuada empregando-se LiAlH_4 .

2.2 - Resultados e Discussão

2.2.1 - Preparo do enoltriflato (127)

Para obtermos (127), preparamos inicialmente a diona (126). Para isso, geramos o *t*-BuOK *in situ*, pela adição de potássio metálico ao *t*-BuOH, seguindo-se a adição da diona (71). A suspensão resultante foi vigorosamente agitada à ta. por uma hora antes da adição do MeI. Como a reação se processa lentamente e sob condições heterogêneas, a mistura reacional foi mantida sob aquecimento (60 °C) por três-quatro dias. Durante este período, o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Visualmente, esse progresso foi verificado pela alternância de colorações da mistura reacional, variando de uma cor clara, no início da reação, a âmbar-escuro ao final de três-quatro dias, com a evidente precipitação do NaI formado na reação.

Após a purificação do produto bruto por destilação em sistema "kugelrohr", obtivemos (126) com 80% de rendimento. A caracterização deste composto foi feita com base na análise de seus dados espectroscópicos (RMN ^1H e ^{13}C , IV). No espectro de massas observamos o pico do íon molecular em m/z 140 (20%).



Esquema 33 - Obtenção da diona (126).

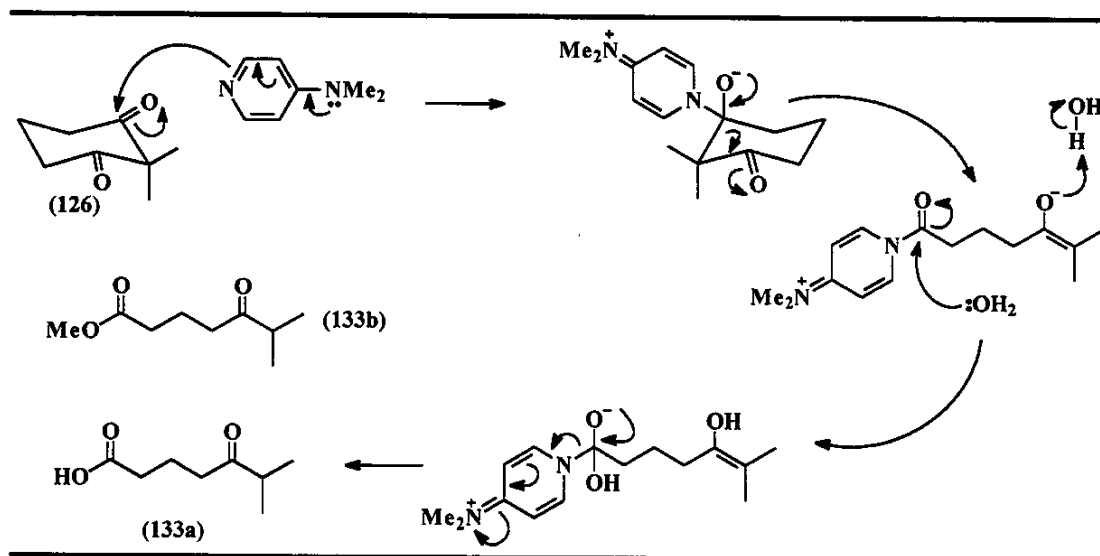
Não encontramos na literatura nenhum método específico para a obtenção direta de enoltriflatos a partir de cicloexano-1,3-dionas. Assim, procuramos condições

¹⁴⁹ (a) Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2453. (b) Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4322.

reacionais para promover a monotriflação de (126), usando-se anidrido triflico. Baseando-nos no método de Stang¹²⁹⁻¹³², optamos por testar algumas bases nitrogenadas, na tentativa de prepararmos o produto monotriflado em uma só etapa.

Usando condições típicas para triflação de cetonas empregando anidrido triflico, testamos a reatividade de (126) em escala analítica (diclorometano como solvente), e as bases nitrogenadas DBU, DMAP, DABCO e DBN. As reações foram acompanhadas por CCD e CG/EM por um período médio de cinco dias. As misturas reacionais apresentaram resultados diferenciados durante este período. Verificamos que usando DABCO o material de partida manteve-se inalterado enquanto que com DMAP ocorreu acentuada decomposição da diona (126) ao ácido 5-ceto-6-metileptanóico (133a), produto majoritário para esta reação (rendimento não determinado).

Uma proposta mecanística para esta transformação está mostrada no *Esquema 34*. A formação de (133a) parece ter sido resultante do ataque nucleofílico do DMAP à carbonila cetônica, seguida da abertura do anel de seis membros. Posterior hidrólise do intermediário resultante teria gerado o ácido (133a).



Esquema 34 - Proposta mecanística para a formação do ácido (133a).

Pelo espectro de RMN ^1H , (133a) foi caracterizado por um singlete largo em δ 9,45, atribuído ao hidrogênio carboxílico, além de um duplo dubleto ($J = 7$ Hz) em δ 1,50, integrando para seis hidrogênios, correspondente ao sinal das metilas geminais isócronas Me-7 e Me-8. O hidrogênio metínico em C6, foi observado em δ 2,61, como um hepteto parcialmente encoberto ($J = 7$ Hz). No espectro de infravermelho, observamos uma banda larga entre $3600\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$, atribuída ao estiramento da ligação O-H

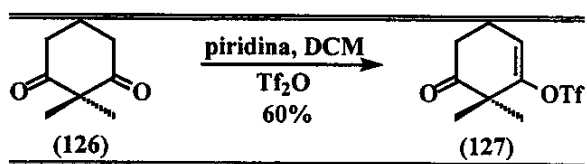
(ácido), e uma absorção intensa em 1710 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação C=O dos dois grupos carbonílicos da molécula. No espectro de massas observamos a ocorrência do íon molecular em m/z 158 (1%) e picos característicos, correspondentes à perda do radical isopropila (m/z 115, 38%) e subsequente perda de CO (m/z 87, 56%).

Para confirmarmos a formação de (133a), promovemos sua esterificação pelo uso de excesso de solução etérea de diazometano, a fim de obtermos o éster metílico (133b). Conforme esperado, observamos o desaparecimento da banda larga correspondente ao estiramento da ligação O-H de ácidos no espectro no infravermelho, ao passo que verificamos clara resolução das bandas de absorção correspondentes ao estiramento das carbonilas da cetona e do éster, em 1711 e 1736 cm^{-1} , respectivamente. No espectro de RMN ^1H observamos o aparecimento do sinal atribuído à metoxila, em δ 3,64, além de uma melhor resolução do hepteto em δ 2,56, correspondente ao sinal do hidrogênio metínico H6.

Prosseguindo com a discussão de nossos resultados, quando DBU e DBN foram usados como base, também observamos a formação do ácido (133a), mas em meio ao material de partida remanescente. O enoltriflato desejado foi detectado como traço na reação com DBN e em quantidades mais significativas sob a ação de DBU. No entanto, uma mistura indesejável de compostos não permitiu a separação satisfatória de (127).

Testamos em seguida a base não-nucleofílica 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (115a) e piridina. Com (115a), a mistura reacional permaneceu homogênea, mas decorridas 12 horas de reação, a diona (126) permanecia inalterada, dando a entender que esta base seria inócua diante da baixa reatividade da diona de partida. Por outro lado, a adição de anidrido trifílico a uma mistura da diona e *piridina*, em diclorometano, foi acompanhada do rápido tingimento da mistura reacional com uma coloração laranja intensa, seguido da precipitação de um sólido branco, resultante da reação entre a piridina e o anidrido trifílico.

A reação foi monitorada por uma semana. Durante esse período, observamos o escurecimento gradativo da mistura reacional, acompanhado de um correspondente aumento na proporção do produto desejado (conforme as análises por CG/EM). A mistura reacional final apresentou coloração marrom-escura e, a decomposição de (126) ao ácido (133a), ocorreu em proporção negligenciável. O isolamento de (127) precisou ser feito em duas etapas, inicialmente por cromatografia em coluna (sílica) e em seguida por destilação em sistema "kugelrohr". A fase de destilação foi essencial na purificação devido à presença de impurezas que co-eluem com o produto. Os melhores rendimentos para obtenção de (127) ficaram no patamar de 60% (*Esquema 35*).

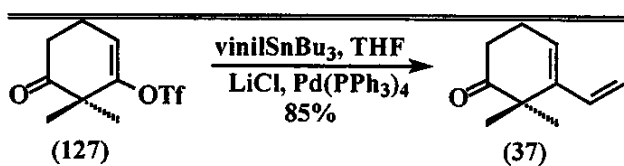


Esquema 35 - Obtenção do enoltriflato (127).

O enoltriflato (127) foi caracterizado pela análise do espectro de RMN ^1H , onde observamos a ressonância do hidrogênio olefínico em δ 5,97 (t, $J = 4,4$ Hz), enquanto que no espectro de RMN ^{13}C , registramos um quarteto em δ 118,36 ($J = 320$ Hz), típico para o carbono do grupo triflato (SO_2CF_3), acoplado com três átomos de flúor. Pelo espectro de massas de alta resolução, obtivemos o pico referente ao íon molecular em m/z 272,03201. A massa calculada para a fórmula $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SF}_3$ é 272,03302.

2.2.2 - Preparo do vinilcicloexeno (37)

Como passo seguinte, promovemos uma reação de acoplamento de Stille, levando a refluxo por 12 horas uma mistura de (127), tri-*n*-butilvinilestanana (115b), LiCl e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, em THF. Para nosso contentamento, a reação nos levou ao isolamento de (37) com 85% de rendimento (*Esquema 36*). O produto desejado foi caracterizado pelo aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo vinílico em δ 5,06 (dd, $J = 11,0$ e $1,8$ Hz), 5,41 (dd, $J = 17,2$ e $1,8$ Hz) e 6,27 (ddm, $J = 17,2$ e $11,0$ Hz). O espectro de massas de alta resolução forneceu o íon molecular em m/z 150,10466, ao passo que a massa calculada para a fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ é 150,10447.



Esquema 36 - Obtenção do vinilcicloexeno (37).

2.2.3 - Reação de Diels-Alder entre (37) e angelato de metila (67)

Para alcançarmos a construção do núcleo bicíclico dos produtos naturais desejados, buscamos estabelecer as melhores condições de temperatura para promovermos a reação de cicloadição térmica entre (37) e (67). As reações-teste foram realizadas em ampola de vidro selada, contendo o vinilcicloexeno (20 mg) diluído em excesso de angelato de metila (ca. 0,5 mL). Para maior segurança, a ampola contendo a mistura reacional foi posta no interior de um cilindro de aço com extremidades providas de tampas rosqueadas e orifícios para eventual saída de vapores, em caso de acidentes.

O sistema assim constituído foi colocado em um banho de areia e aquecido continuamente durante uma semana a 90 °C. Decorrido este tempo, e analisando a mistura reacional, detectamos apenas a presença exclusiva dos reagentes. A ampola foi novamente selada e, analogamente, aquecida a 120 °C por uma semana. Neste caso passamos a registrar, pela análise por CG/EM, a presença de dois picos minoritários apresentando o íon com m/z 264, compatível com a relação esperada para o íon molecular dos produtos de cicloadição. Selamos novamente a ampola e submetemos a mistura reacional a mais uma semana de aquecimento, mantendo-se o banho de areia a 170 °C. Felizmente, sob estas condições observamos a conversão total do composto (37) e partimos para a caracterização dos dois produtos obtidos.

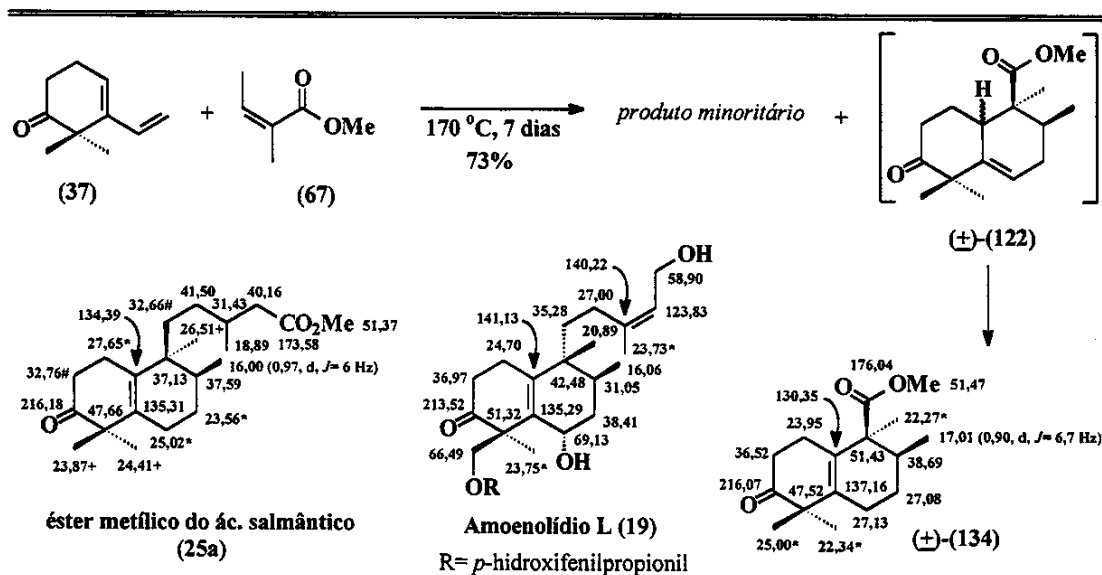
Conforme a análise por CG/EM, obtivemos uma mistura de cicloadutos isoméricos. A mistura foi cromatografada em coluna de sílica gel (hexano - AcOEt 5%), levando ao isolamento de 10 mg do produto majoritário e à ~16 mg de uma mistura ~1:1 dos dois produtos¹⁵⁰, com rendimento total de 73%.

No espectro de RMN ¹H do produto majoritário não detectamos sinais na região onde usualmente ressonaria o hidrogênio olefínico localizado no C6 do sistema bicíclico do composto (±)-(122). Apesar disso, identificamos facilmente os sinais correspondentes à metoxila do grupo éster (δ 3,67, singleto, 3H) e às quatro metilas que deveriam figurar sobre o produto: singletos integrando para três hidrogênios em δ 1,13, 1,23 e 1,27 além de um dubleto em δ 0,90 (3H, J = 6,7 Hz), diagnóstico de uma porção CH-CH₃ na molécula. A elucidação do que havia ocorrido na reação veio à lume quando analisamos o espectro de RMN ¹³C e DEPT (90 e 135°).

No espectro de RMN ¹³C verificamos a ocorrência de dois carbonos *quaternários* (δ 130,35 e 137,16) na região onde normalmente aparecem os deslocamentos químicos de carbonos olefínicos dissustituídos, além de registrarmos a presença de um carbono secundário a mais, em relação aos que seriam esperados para uma molécula de (±)-(122). A presença inequívoca da carbonila cetônica foi destacada pelo sinal referente a carbono quaternário em δ 216,07, enquanto que em δ 176,04, observamos um sinal típico para o deslocamento químico de carbono quaternário de grupo éster. O espectro no infravermelho apresentou uma banda de absorção intensa em 1722 cm⁻¹, própria do estiramento de ligação C=O de uma carbonila, enquanto que por espectrometria de massas de alta resolução, confirmamos a fórmula C₁₆H₂₄O₃ para esse produto (a qual requer a massa 264,17254), uma vez que observamos um pico para o íon molecular em m/z 264,17250.

¹⁵⁰ A proporção entre os dois produtos da reação de cicloadição foi determinada pela proporção relativa (integração) entre os sinais das metoxilas no espectro de RMN ¹H da mistura ~1:1.

Diante desses dados, notamos que havíamos obtido um composto com a dupla ligação localizada entre os dois anéis do biciclo. Logicamente, este composto só pode ter sido originado da isomerização de um dos produtos de cicloadição. Neste caso, a análise dos dados espectrais, particularmente com o auxílio das técnicas de COSY ^1H , ^1H e HETCOR ^1H , ^{13}C , levaram-nos à proposição da estrutura ($\pm$)-(134) para o produto isomerizado, perfeitamente coerente com os deslocamentos químicos para carbono assinalados e mostrados no *Esquema 37*.



Obs.: valores de deslocamento químico acompanhados de mesmo sinal são intercambiáveis.

Esquema 37 - Obtenção e dados de RMN ^{13}C para o composto ($\pm$)-(134).

Os deslocamentos químicos de RMN ^{13}C assinalados para a porção bicíclica de ($\pm$)-(134) apresenta algumas discrepâncias com àqueles descritos para o éster metílico do ácido salmântico²³ (25a) (*Esquema 37*). Não tivemos dúvidas na atribuição dos deslocamentos químicos para os hidrogênio e carbonos de ($\pm$)-(134), uma vez que a análise do espectro de COSY ^1H , ^1H nos permitiu o reconhecimento dos sistemas de spins $\text{H}_1\text{-H}_2$ e $\text{H}_6\text{-H}_7\text{-H}_8\text{-Me}_{12}$, através de suas respectivas interconectividades. Por sua vez, o conhecimento desses dois sistemas nos permitiu a atribuição dos respectivos carbonos através do espectro de HETCOR ^1H , ^{13}C . Além disso, os carbonos C1 e C2 do anel A de ($\pm$)-(134) apresentam deslocamento químico bastante semelhantes aos mesmos carbonos do anel A do amoenolídio L¹⁸ (19).

Tendo em vista que as atribuições para (25a) feita pelos autores apresentam várias incertezas (ver *observação* no *Esquema 37*), algumas das discrepâncias podem ser amenizadas atribuindo-se o deslocamento δ 23,56 ao C1, δ 27,65 ao C6 e δ 25,02 ao

C7. Além disso, cabe observar que o valor de δ atribuído ao C2 (α -carbonila) de (25a) parece incoerente, uma vez que este valor denota um carbono mais blindado do que deveria estar (Esquema 37).

Por outro lado, como não conseguimos isolar o cicloaduto minoritário, obtivemos os dados de deslocamento químico para todos os seus carbonos e alguns hidrogênios, a partir dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C da mistura ~1:1 de produtos citada anteriormente. Tomando esses dados e usando como modelos os compostos (-)-(135) e (+)-(136), preparados em nosso grupo de pesquisas⁵¹ pela cicloadição entre o vinilcicloexeno (-)-(129) e o angelato de metila (67), verificamos que o produto minoritário se tratava do regioaduto ($\pm$)-(137), resultante de uma topologia *exo* na cicloadição.

Conforme mostrado na Figura 10, o anel B do composto ($\pm$)-(137) apresenta deslocamentos químicos para carbono bastante similares com o anel B do modelo (+)-(136). Nesse caso, o deslocamento químico para o carbono metínico C10 parece ser um dado diagnóstico¹⁵¹ do tipo de regioaduto obtido na reação de Diels-Alder. Produtos do tipo (-)-(135), no qual a carboxila está ligada ao C9, possuem um C10 com deslocamento químico *ca.* δ 40, enquanto que produtos do tipo (+)-(136), com a carboxila ligada ao C8, apresentam o C10 mais blindado, *ca.* δ 35.

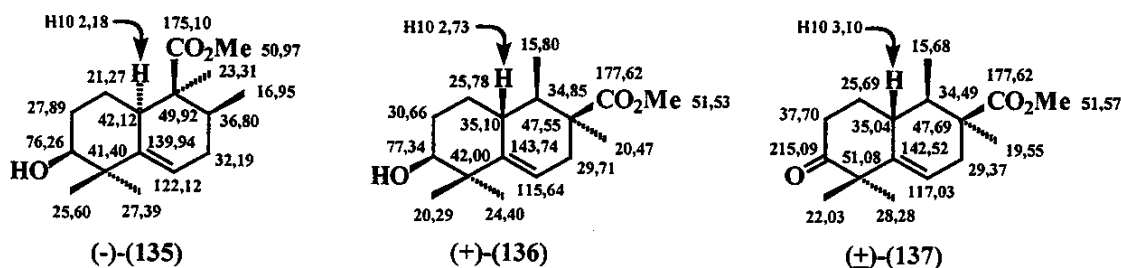


Figura 10 - Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para (-)-(135), (+)-(136) e ($\pm$)-(137).

A configuração relativa de ($\pm$)-(137) foi proposta com base em resultados experimentais também obtidos nos estudos da reação de Diels-Alder do vinilcicloexeno (-)-(129)⁵¹. Após a análise do espectro de RMN ^1H de diversos cicloadutos resultantes da reação de cicloadição entre (-)-(129) e o tiglato (ou angelato) de metila, foi verificado que quando o hidrogênio H10 está voltado para o mesmo lado do grupo carboximetil, o efeito anisotrópico da carbonila provoca a desblindagem de H10, de tal forma que seu deslocamento químico pode ser *via* de regra encontrado em valores

superiores a δ 2,60, independentemente da regioquímica do cicloaduto¹⁵². Porém, quando H10 está *trans* ao grupo carboximetil, os valores de deslocamento químico não excedem o patamar de δ 2,30.

A título ilustrativo, a *Figura 10* destaca ainda o deslocamento químico para o H10 (δ 3,10) do cicloaduto ($\pm$)-(137), em comparação com as estruturas-modelo (-)-(135) e (+)-(136), nas quais as configurações relativas entre C₉-C₁₀ apresentam H10 e o grupo carboximetil com relação *trans* e *cis*, respectivamente.

Com a elucidação da estrutura do produto minoritário, deparamo-nos com a ocorrência de um fenômeno interessante: durante a reação de Diels-Alder, por um efeito ainda desconhecido, um dos cicloadutos isomerizou-se completamente, formando o composto ($\pm$)-(134), enquanto que o regioaduto ($\pm$)-(137) permaneceu intacto. Esse tipo de isomerização altamente seletiva não foi observada na reação entre o angelato de metila e o vinilcicloexeno (-)-(129)⁵¹, fazendo do fenômeno observado um caso isolado.

Apesar de termos obtido direta e seletivamente o produto isomerizado ($\pm$)-(134), confirmando-se assim a utilidade sintética do vinilcicloexeno (37) na construção do núcleo bicíclico do produto natural (25), a reação de cicloadição não foi estudada mais a fundo. Por outro lado, como a obtenção desse intermediário avançado por si só nos forneceu dados suficientes para traçarmos um paralelo com os dados de RMN publicados para o ácido salmântico (25), decidimos interromper nosso plano sintético neste ponto.

3 - Estudos para a síntese do ácido ($\pm$)-(29)

3.1 - Planejamento da síntese

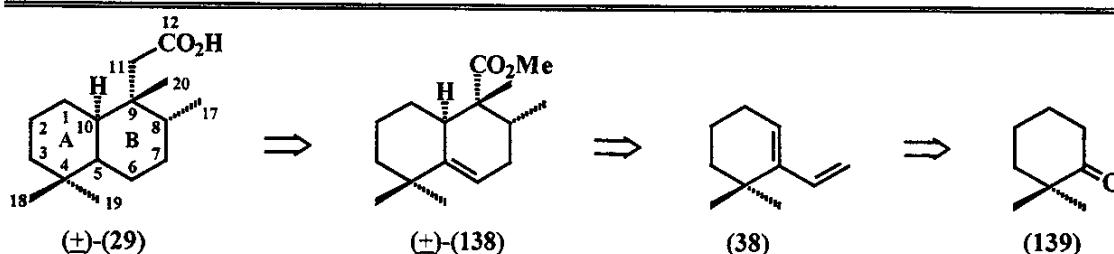
A análise retrossintética de ($\pm$)-(29) (mantivemos a numeração sugerida no artigo original³¹ para esse metabólito) nos indicou que o vinilcicloexeno (38) poderia ser empregado como o intermediário pivotal de nossa abordagem sintética para a construção eficiente, em uma só etapa, do núcleo bicíclico do produto-alvo (*Esquema 38*). Para isso empregaríamos uma reação de Diels-Alder entre (38) e o angelato de metila. Uma vez que o uso do angelato de metila como dienófilo leva estereoespecificamente a produtos de cicloadição possuindo configuração relativa *trans* entre as metilas localizadas em C8 e C9, restaria-nos testar condições reacionais que favorecessem a topologia *exo* no processo de cicloadição considerado, a fim de obtermos a decalina intermediária ($\pm$)-(138).

¹⁵¹ Esse grau de correlação (regra empírica) foi proposto com base na análise dos espectros de RMN ¹³C de vários cicloadutos resultantes da reação de cicloadição entre o vinilcicloexeno (-)-(129) e o tiglato (ou angelato) de metila. Para detalhes elucidativos e análises espectrais, *vide* ref. 51.

¹⁵² As configurações relativas inferidas pelas análises de RMN ¹H foram inequivocamente confirmadas pela análise de difração de raios-X dos cristais de alguns cicloadutos. Para maiores detalhes, *vide* ref. 51.

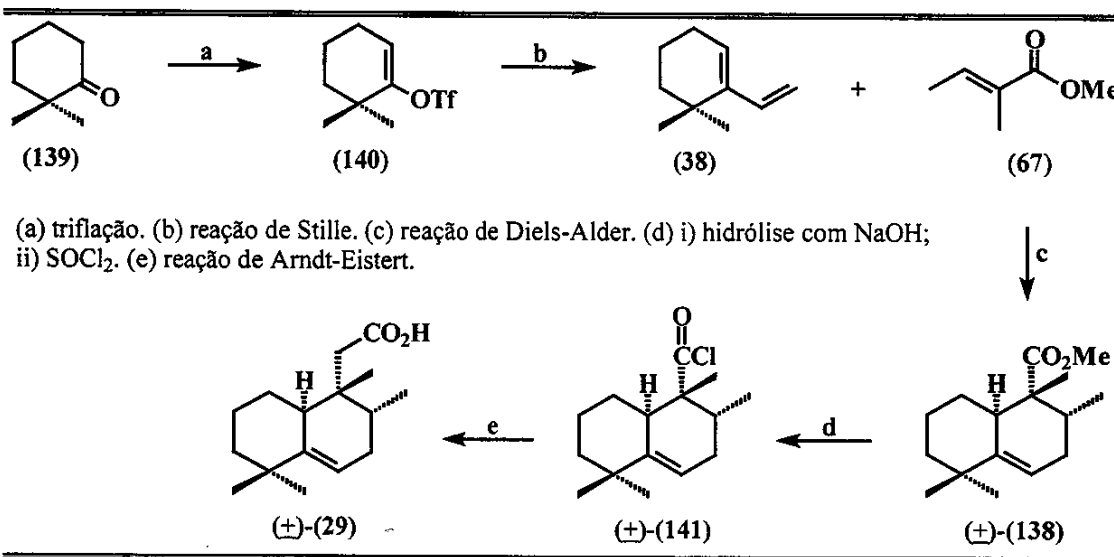
Danishefsky *et al.*⁸⁴ obtiveram (38) por métodos clássicos e o empregaram na síntese da (±)-mamanutaquinona (5) (*Esquema 1*), através de uma reação de Diels-Alder com um dienófilo possuindo um grupo aroil volumoso. Nesse caso, fatores estéreos atuantes no estado de transição da reação favoreceram exclusivamente a topologia *exo*.

Declinando dos métodos clássicos conhecidos, optamos por obter (38) usando a reação de acoplamento de Stille, após a adequada manipulação da cetona (139) comercial. Por sua vez, a homologação de (±)-(138) em um carbono, a partir da carboxila, fornecerá-nos finalmente o produto (±)-(29) desejado.



Esquema 38 - Análise retrossintética para o ácido (±)-(29).

A versão mais específica dessa proposta sintética pode ser verificada no *Esquema 39*.



Esquema 39 - Plano sintético para obtenção do ácido (±)-(29).

Seguindo a tônica de nossos objetivos, o vinilcicloexeno (38) poderia ser preparado mediante a reação de Stille entre o enoltriflato (140) e a tri-*n*-butilvinil-

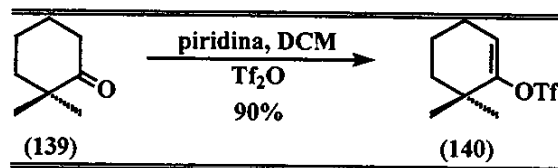
estanana. Por outro lado, partindo-se da cetona (139) comercial, prepararíamos (140) usando a metodologia desenvolvida por Stang¹²⁹⁻¹³² (uso de anidrido triflico).

Promovendo a reação de Diels-Alder térmica entre (38) e o angelato de metila (67), em ampola sob aquecimento, poderíamos obter a construção do núcleo bicíclico do intermediário (±)-(138), regio e estereosseletivamente. Para homologar (±)-(138), em um carbono a partir da carboxila, poderíamos realizar uma hidrólise básica do grupo éster e posteriormente obter o cloreto de ácido (±)-(141) correspondente, usando cloreto de tionila. Finalmente, poderíamos dar curso à reação de Arndt-Eistert para obtermos o ácido (±)-(29) desejado.

3.2 - Resultados e Discussão

3.2.1 - Preparo do enoltriflato (140)

Dando início ao nosso plano sintético, obtivemos o enoltriflato (140), empregando mais uma vez o método de Stang (*Esquema 40*). Assim, adicionando anidrido triflico a uma mistura de (139) e piridina, em DCM, previamente resfriada a 0 °C, observamos imediata precipitação de um sólido branco floculento. Após a remoção do banho de resfriamento e deixando-se a mistura reacional atingir a ta., a coloração da suspensão foi se alterando gradativamente. Decorridos 40 minutos de reação, a coloração já era vinho-tinto escura, sem a distinção se sólidos em suspensão. Ao final de 12 horas de reação, isolamos o produto desejado com 90% de rendimento.



Esquema 40 - Preparo do enoltriflato (140).

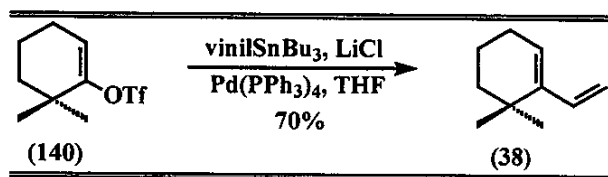
O enoltriflato (140) foi caracterizado pela análise do espectro de RMN ¹H, onde observamos o sinal atribuído ao hidrogênio olefínico em δ 5,66 (t, *J*= 4,1 Hz), enquanto que no espectro de RMN ¹³C, verificamos o aparecimento do sinal referente ao carbono altamente desblindado do grupo triflato (SO₂CF₃), cujo acoplamento com três átomos de flúor resultou em um quarteto típico em δ 118,40 (320 Hz).

Traçando um paralelo com a obtenção do cetoenoltriflato (127), somos levados a endossar as conclusões reportadas por Stang sobre a obtenção de triflatos usando anidrido triflico, na presença de bases nitrogenadas nucleofílicas. Ou seja, o desenvolvimento de colorações intensas durante a reação é indício cabal de sua própria extensão

e que cetonas poucas reativas podem levar muitos dias para isso, mesmo assim, levando a rendimentos menores. A cetona (**139**) reagiu facilmente em poucos horas, com rápido desenvolvimento de coloração e isolamento do produto desejado com 90% de rendimento, enquanto que a diona (**126**), pouco reativa, demandou uma semana para que uma coloração marrom-escura fosse obtida, só assim levando ao produto desejado com 60% de rendimento.

3.2.2 - Preparo do vinilcicloexeno (**38**)

Mais uma vez aplicando a reação de acoplamento de Stille, levamos a refluxo de THF uma mistura do enoltriflato (**140**), vinilestanana (**115b**), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ e LiCl (*Esquema 41*). Após 12 horas de reação, isolamos o vinilcicloexeno (**38**), com apenas 70% de rendimento.



Esquema 41 - Preparo do vinilcicloexeno (**38**).

Considerando os bons rendimentos obtidos nas reações de Stille anteriormente executadas com sucesso no decorrer de nosso trabalho, ponderamos que o rendimento mais modesto obtido no preparo de (**38**) se deve meramente às perdas ocorridas nos processos de purificação do produto bruto, uma vez que este hidrocarboneto se mostrou bastante volátil.

A caracterização inequívoca de (**38**) foi feita pela análise do espectro de RMN ¹H, onde observamos o aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo vinílico da molécula, em δ 4,91 (dd, $J = 10,6$ e $1,8$ Hz), 5,27 (dd, $J = 17,6$ e $1,8$ Hz) e 6,30 (ddm, $J = 17,6$ e $10,6$ Hz). Já no espectro de massas, observamos o pico referente ao íon molecular, em m/z 136 (62%).

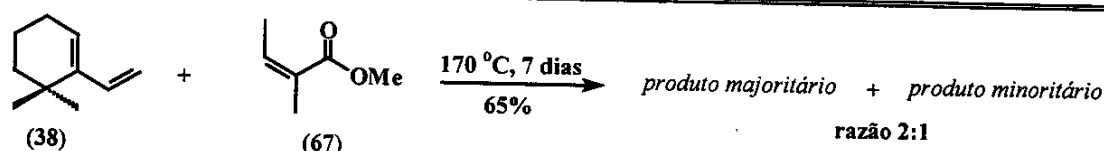
3.2.3 - Reação de Diels-Alder entre (**38**) e o angelato de metila (**67**)

Para emprendermos a etapa-chave de nossa rota sintética, a reação de Diels-Alder que nos levaria à construção do núcleo bicíclico do produto natural ($\pm$)-(**29**), utilizamos as mesmas condições reacionais estabelecidas para as reações análogas empregando o vinilcicloexeno (**37**). Assim, aquecendo-se a 170 °C uma mistura de (**38**) e (**67**), contida em uma ampola de vidro selada, por uma semana, obtivemos

inicialmente uma mistura de dois produtos de cicloadição, na proporção de 2:1 (*Esquema 42*), conforme constatado pelo espectro de RMN ^1H da mistura.

Não obtivemos sucesso na tentativa de separação dos cicloadutos por cromatografia em coluna convencional. Por outro lado, utilizando a técnica de cromatografia em camada delgada sobre sílica gel impregnada com 10% de AgNO_3 , conseguimos enriquecer a mistura de produtos para uma proporção de 8:1. A partir dessa nova mistura, passamos a estudar a natureza dos produtos obtidos.

Pelo espectro de RMN ^1H da mistura 8:1, identificamos facilmente o sinal referente ao hidrogênio olefínico da decalina majoritária, em δ 5,53 (multipeto). Em seguida, caracterizamos o sinal de sua metoxila em δ 3,62 (singlete) e os sinais de todas as suas metilas, em δ 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz) e as demais como singletos em δ 1,01, 1,10 e 1,25. A análise do espectro de RMN ^{13}C , dessa mesma mistura permitiu, a aquisição do deslocamento químico de todos os 16 carbonos do produto majoritário.



Esquema 42 - Reação de Diels-Alder térmica entre (38) e (67).

Em particular, o sinal em δ 43,60, referente a um carbono metínico (conforme a análise do espectro de RMN ^{13}C -DEPT 90 e 135), logo nos indicou que a regioquímica¹⁵¹ favorecida na reação de cicloadição permanece aquela observada nos casos anteriores já citados (*Figura 10*). Igualmente, em estreita concordância com os modelos anteriores, o aparecimento do sinal para o hidrogênio H10 (fusão dos anéis) em δ 2,08, indicou-nos uma relação *trans* entre este hidrogênio e o grupo carboximetil.

Com o auxílio da técnica de correlação homonuclear gCOSY estabelecemos as principais conectividades entre os hidrogênios da molécula, enquanto que pela técnica de correlação heteronuclear HSQC, estabelecemos as conectividades a uma ligação entre C-H. Conforme apresentado na *Figura 11*, o conjunto de dados obtidos nos levaram à proposição da estrutura ($\pm$)-(142) para o cicloaduto majoritário, produto resultante portanto de uma topologia *endo* na reação de cicloadição e, conseqüentemente, um diastereoisômero da decalina ($\pm$)-(138) desejada.

Para melhor compreensão da topografia predominante da molécula, bem como validar a configuração relativa de seus centros estereogênicos, realizamos um experimento de NOESY, a fim de visualizarmos as principais interações espaciais dipolares

em (±)-(142). As interações dipolares espaciais mais relevantes e uma possível conformação para o sistema bicíclico são mostradas na *Figura 12*. A configuração relativa entre C10 (fusão dos anéis) e C9 foi referendada ao observarmos uma correlação dipolar espacial entre o sinal em δ 2,08 (H10) e o singlete em δ 1,25 (Me-15, sobre C9), além de interações de H10 com os sinais em δ 1,01 (uma das metilas geminais, em C4),

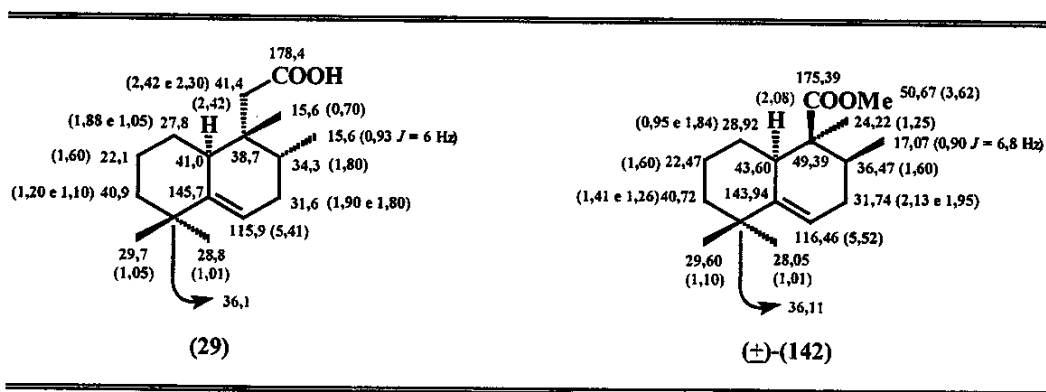


Figura 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C , publicados para o produto natural (29) e aqueles obtidos experimentalmente para o cicloaduto (±)-(142).

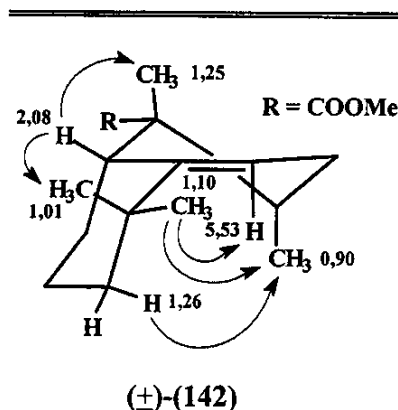


Figura 12 - Interações dipolares espaciais mais relevantes na molécula de (±)-(142), obtidas pela análise do espectro de NOESY.

Comparando os valores de deslocamento químico reportados para o produto natural (29) com aqueles obtidos experimentalmente para o cicloaduto (±)-(142), verificamos que havia estreita similaridade entre ambos, particularmente para o anel A. A maior discrepância pode ser observada comparando-se o anel B das duas moléculas.

Nesse caso, nota-se que o carbono da Me-15 (sobre C9, δ 24,22) de ($\pm$)-(142) está muito mais desblindado que o da mesma metila (δ 15,6) no produto natural (29).

Apesar dos dois produtos possuírem configurações relativas diferentes em C₉-C₁₀, a diferença significativa para o deslocamento da Me-15 levou-nos a inferir que a configuração relativa de C8 e C9 para o produto natural (29) não são consistentes com a estrutura publicada. Nesse caso, ao contrário do modelo sintético ($\pm$)-(142), o produto natural parece possuir Me-15 e Me-12 com configuração relativa *cis* entre si.

A literatura referente aos produtos naturais de origem terpenoídica, possuindo esqueleto bicíclico parcialmente rearranjado tal como (29), indica que quando as metilas vicinais em C8 e C9 estão *trans* seus valores de deslocamento químico para carbono são relativamente diferentes, sendo que para Me-15 este excede o patamar de δ 20. A título de exemplo, a Figura 13 mostra os valores de deslocamento químico para os carbonos metílicos vicinais dos indolossesquiterpenos naturais isopolialtenol (7) e neopolialtenol (8). Mesmo apresentando a insaturação em posição diversa, esse padrão é também encontrado na diacetil-austrodorina¹⁵³ (+)-(143).

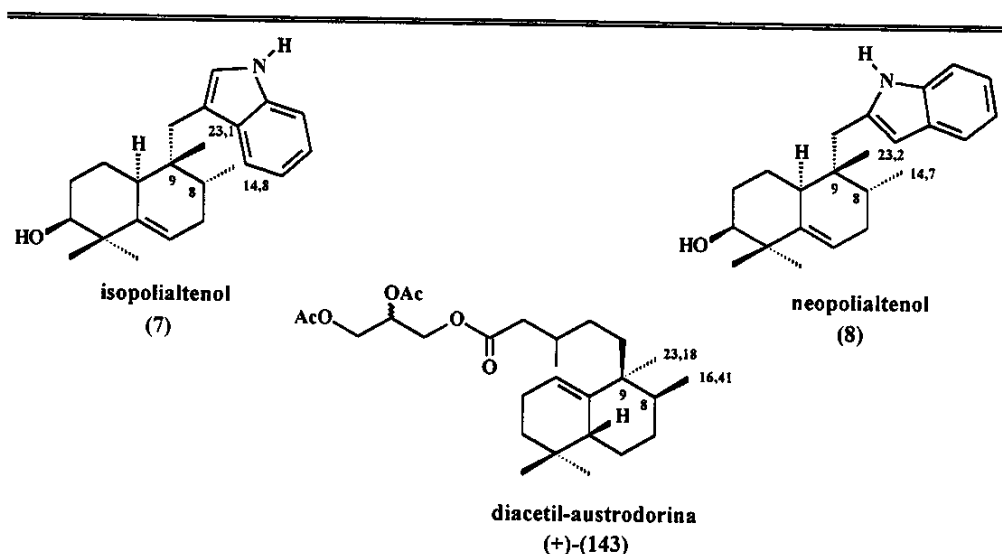


Figura 13 - Deslocamentos químicos para os carbonos das metilas vicinais do isopolialtenol (7), do neopolialtenol (8) e da diacetil-austrodorina (+)-(143).

Por outro lado, quando as metilas vicinais em C8 e C9 estão *cis*, tal como propomos para (29), seus valores de deslocamento químico para carbono são relativamente mais próximos. Como exemplo, esse comportamento pode ser observado

¹⁵³ Forma diacetilada da austrodorina (15), éster glicérido isolado do nudibrânquio antártico *Austrodoris kerguelensis*. Para detalhes vide ref. 15.

na decalina (-)-(135) (Figura 10). Assim, é recomendável que a estrutura para (29) seja revisada.

Para obtermos os dados de RMN ^1H e ^{13}C para o cicloaduto minoritário, utilizamos o recurso de comparação entre os dados obtidos para ($\pm$)-(142) e os dados obtidos para a mistura 2:1 das decalinas. O sinal do carbono metínico C10 (δ 35,22) nos indicou que o cicloaduto minoritário se tratava do regioisômero de ($\pm$)-(142). Como havíamos comentado anteriormente, estudos realizados em nosso grupo de pesquisa haviam indicado que o uso de angelato de metila como dienófilo em reações de Diels-Alder térmicas com vinilcicloexenos, tais como (38), ocorrem com perda relativa da regioseletividade, quando comparada por exemplo com o uso de tiglatato de metila como dienófilo. Portanto, o resultado obtido não foi um caso isolado ou inesperado.

A configuração relativa entre C₉-C₁₀ foi mais uma vez inferida com base no deslocamento químico do hidrogênio metínico H10. O sinal para esse hidrogênio foi observado em δ 2,77, sendo que este grau de desblindagem é indicativo de uma relação *cis* entre H10 e o grupo carboximetil, em concordância com os argumentos experimentais já apresentados quando comentamos sobre o regioaduto ($\pm$)-(137)¹⁵².

Com base nesses dados e apoiados na análise dos espectros de RMN bidimensionais gCOSY ^1H , ^1H e HSQC ^1H , ^{13}C da mistura de decalinas, propusemos a estrutura ($\pm$)-(144) para cicloaduto minoritário, cujos deslocamentos químicos para carbono e alguns hidrogênios são apresentados na Figura 14. Fica assim evidente que ($\pm$)-(144) foi o produto resultante de uma topologia *exo* na reação de cicloadição.

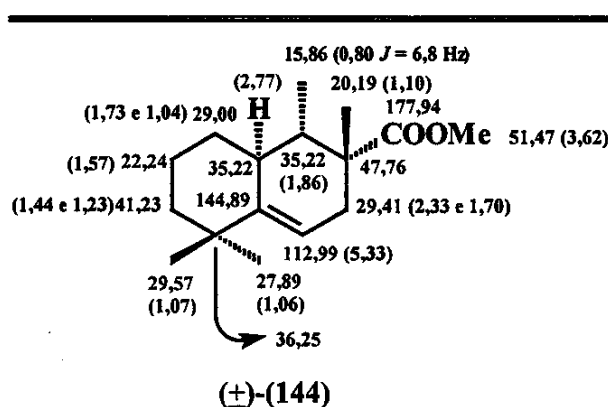


Figura 14 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C , obtidos para o cicloaduto ($\pm$)-(144).

3.2.4 - Tentativas de homologação da cadeia lateral da mistura de decalinas

Como as decalinas ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144) eram de difícil separação, decidimos testar reações de homologação da cadeia lateral em um carbono, a partir do grupo carboximetil, usando a mistura 2:1 das mesmas.

Visualizando a reação de Arndt-Eistert⁷⁹ como passo final para essa transformação, tentamos inicialmente promover a hidrólise básica dos ésteres metílicos da referida mistura de decalinas. Para isso, utilizamos condições drásticas de hidrólise a fim de alcançarmos eficientemente a clivagem da ligação éster.

A mistura de decalinas, na presença de água e hidróxido de sódio, foi aquecida a refluxo de etileno glicol por três horas¹⁵⁴. Para nossa surpresa, apesar de certa decomposição, o material de partida resistiu às condições reacionais. Atribuímos essa baixa reatividade ao fato de a carboxila sobre ataque ser do tipo neopentílica, portanto, estereamente resistente a ataques nucleofílicos.

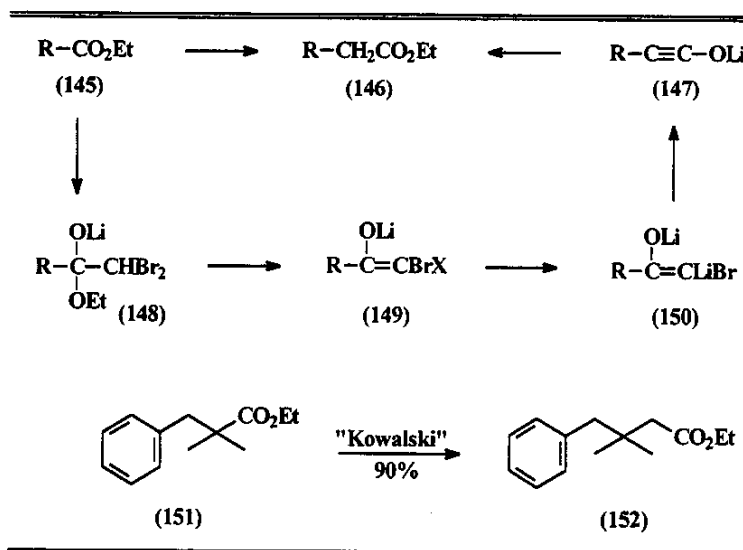
Mesmo assim, decidimos testar um novo método de extensão da cadeia lateral a partir de grupos carbonilados. A homologação de Kowalski¹⁵⁵ é o único método conhecido para a homologação direta de ésteres em um carbono, *id est* (145) $\rightarrow$ (146). A reação se baseia no rearranjo de α -halo- α -cetodiânions ao ânion alquinolato (147), o qual fornece o éster (146) mediante tratamento com soluções ácidas de álcoois (*Esquema 43*).

O éster (145) é tratado inicialmente com dibromometil lítio a -78 °C. Dependendo da natureza do grupo R do éster, este fornece uma mistura do intermediário tetraédrico (148), dibromoenolato (149a) (X = Br) e, ou monobromoenolato (149b) (X = H). A subsequente adição de *n*-BuLi a -78 °C resulta em uma rápida troca metal-halogênio com qualquer (148) presente, fornecendo (149b) (X = H), e qualquer (149a) (X = Br) presente, para formar (147), através do rearranjo de (150).

Os enolatos (149b) (X = H) não são reativos nessas misturas a baixas temperaturas, mas sofrem desprotonação em *ca.* 0 °C na presença de tetrametilpiperidina de lítio (LTMP). Então, de forma a assegurar a completa conversão de (149b) (X = H) em (147), essas soluções são levadas até a temperatura ambiente. Assim, todos os intermediários obtidos a partir do éster (145) podem ser convertidos ao alquinolato (147) *via* o rearranjo de (150). Finalmente, o tratamento da mistura reacional com soluções alcoólicas ácidas resulta na formação do éster (146).

¹⁵⁴ Essas condições hidrolíticas foram empregadas com sucesso por Carter *et al.* na hidrólise da *t*-butiluréia: Pearson, D. E.; Baxter, J. F.; Carter, K. N. *Org. Synth., Collect. Vol.* 3 1967, 154.

¹⁵⁵ (a) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1429. A técnica original foi posteriormente revisada, levando a uma otimização da reação: (b) Kowalski, C. J.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7194.



Esquema 43 - Homologação direta de ésteres pelo método de Kowalski.

Apesar de ser um método trabalhoso, a reação de homologação de ésteres desenvolvida por Kowalski nos chamou atenção pelos rendimentos expressivos alcançados com a manipulação de diversos ésteres, inclusive aqueles possuindo carboxila neopentílica, tal como o caso do éster (151), homologado a (152) com apreciáveis 90% de rendimento (*Esquema 43*).

Assim sendo, promovemos a reação de homologação de Kowalski utilizando a mistura de decalinas (±)-(142) e (±)-(144). No entanto, apesar do controle criterioso de todas as etapas envolvidas no processo, após o tratamento da mistura reacional com metanol ácido (resultante da mistura de metanol e cloreto de acetila na razão 5:1, respectivamente), não detectamos a presença de produtos de homologação, conforme as análises por CG/EM. Parte da mistura de partida foi recuperada mediante purificação por cromatografia em coluna.

A baixa reatividade desses sistemas bicíclicos frente à ataques nucleofílicos parece estar associada ao impedimento estérico nas circunvizinhanças do grupo carboximetil, cujo carbono carbonílico é neopentílico. Nesse caso, a adição de LiCHBr_2 para formar um intermediário tetraédrico do tipo (148) não deve ser favorecida.

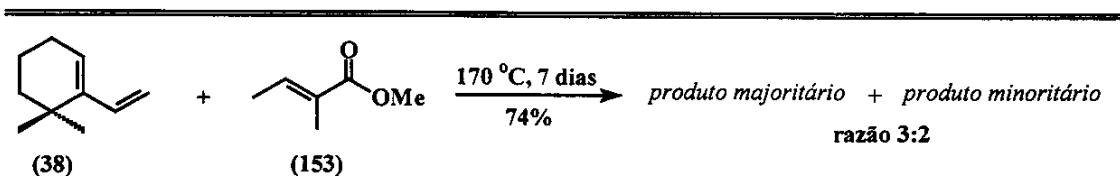
3.2.5 - Reação de Diels-Alder entre (38) e o angelato de metila (153)

Como não havíamos conseguido a homologar a mistura das decalinas (±)-(142) e (±)-(144), a fim de conseguirmos a obtenção de modelos mais fidedignos para comparação com a estrutura proposta para o ácido (29), decidimos promover a reação

de Diels-Alder entre (38) e o tiglatto de metila (153), com o objetivo de obtermos cicloadutos possuindo relação *cis* entre as metilas localizadas sobre C8 e C9.

Ao contrário do angelato de metila, a experiência indica que as reações de cicloadição entre vinilcicloexenos e tiglatto de metila se processam com notável regioseletividade⁵¹. Assim, visualizamos a possibilidade de obter modelos sintéticos possuindo configuração relativa *cis* e *trans* entre H10 e a Me-15 (sobre C9), conforme a reação ocorra com seletividade *endo* e *exo*, respectivamente.

Assim, aquecendo-se (170 °C) uma mistura de (38) e (153), contida em uma ampola de vidro selada, por uma semana, obtivemos inicialmente uma mistura de dois produtos de cicloadição, na proporção de 3:2 (*Esquema 44*), conforme constatado pelo espectro de RMN ¹H da mistura. Não conseguimos resolver esses produtos de cicloadição por cromatografia em coluna, mas tal resolução não foi possível mesmo utilizando nossas condições usuais de análises por CG/EM.



Esquema 44 - Reação de Diels-Alder térmica entre (38) e o tiglatto de metila (153).

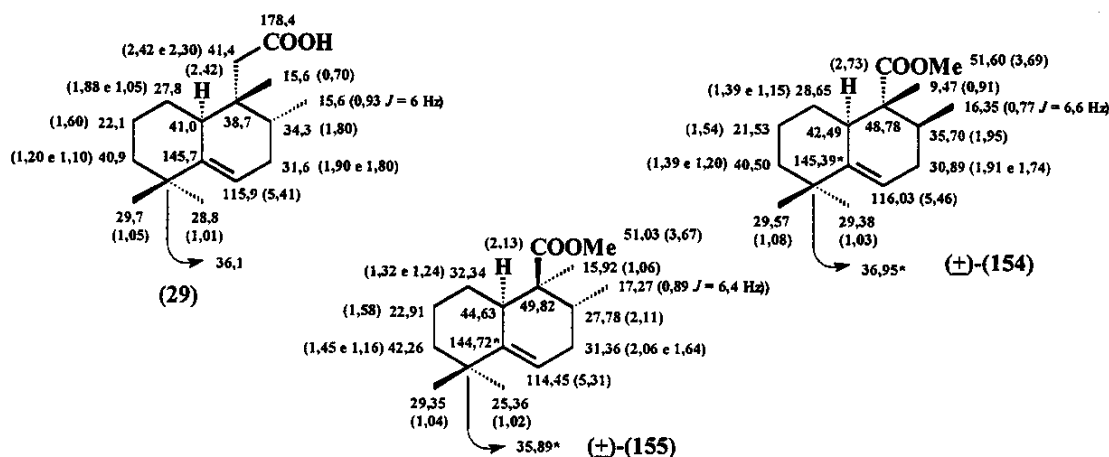
Analisando detalhadamente os espectros de RMN da mistura, as diferentes proporções nos sinais dos hidrogênios de cada cicloaduto nos permitiram estabelecer as principais conexões homonucleares ¹H, ¹H através do espectro de gCOSY. A partir dos principais deslocamentos químicos de hidrogênio para cada cicloaduto, conseguimos obter todas as correlações heteronucleares ¹H, ¹³C pela análise do espectro de HSQC da mistura.

Análise do espectro de HSQC foi facilitada pelo fato de o espectro de carbono discriminar todos os 32 sinais correspondentes à mistura dos dois cicloadutos. Por sua vez, a análise do espectro de RMN ¹³C-DEPT 90 e 135 nos assegurou a correta assinalação dos tipos de carbono presentes na mistura de produtos.

Conforme apresentado na *Figura 15*, o conjunto de dados obtidos nos levaram à proposição da estrutura (±)-(154) para o produto majoritário, resultante de uma aproximação *endo*, e da estrutura (±)-(155) para o minoritário, correspondente ao produto resultante de uma aproximação *exo* entre dieno/dienófilo.

Note-se que o deslocamento químico (δ 2,73) para o H10 do cicloaduto (±)-(154) foi a indicação de uma relação *cis* com o grupo carboximetil, ao passo que em (±)-

(155), H10 é encontrado em δ 2,13, uma clara indicação de uma relação *trans* com o grupo carboximetil. Por outro lado, o aparecimento do sinal de C10 em δ 42,49 para ($\pm$)-(154) e em δ 44,63 para ($\pm$)-(155), permitiram assinalar a regioquímica dos produtos. Dessa forma, tal como esperado, a reação de cicloadição usando o tiglato de metila como dienófilo se processou com total regioseletividade.



Obs: (*) indica que o valor de δ destacado é intercambiável entre as estruturas ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), para os mesmos carbonos considerados.

Figura 15 - Dados de RMN ¹H e ¹³C, para o ácido (29) e os cicloadutos ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155).

Comparando os dados de RMN de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155) com aqueles reportados para o ácido (29), verificamos que uma configuração relativa *cis* entre as metilas vicinais localizadas nos carbonos C8 e C9 são mais coerentes com uma estrutura mais consistente para o produto natural (29). Observa-se que embora Me-15 (δ 9,47) e Me-12 (δ 17,27) de ($\pm$)-(154) apresentem deslocamentos químicos bastante diferentes para seu carbono, Me-15 está mais blindada que Me-12, ao passo que quando estas metilas possuem relação *trans* entre si, o valor de deslocamento químico para o carbono da Me-15 sempre supera o patamar de δ 20.

A configuração relativa *trans* entre H10 e Me-15, no caso de ($\pm$)-(155), não é consistente com aquela mais provável para (29). Verifica-se nessa condição que o deslocamento químico para os carbonos C1 (32,34) e C8 (27,78) de ($\pm$)-(155) são significativamente diferentes de suas contrapartes em (29). Por outro lado, essa discrepância não ocorre quando a mesma comparação é feita tomando-se ($\pm$)-(154).

Além disso, apesar da carboxila de (29) estar afastada em um carbono do centro C9, o deslocamento químico de H10 em δ 2,42 indica que estes dois grupos estão *cis*.

Levando ainda em conta considerações biogenéticas, a literatura não reporta produtos naturais possuindo configuração *cis* simultânea entre H10, C8 e C9, como no caso de ($\pm$)-(155). Assim sendo, a revisão da estrutura para (29) é fortemente recomendada, sendo que nossa proposta neste sentido está mostrada na Figura 16.

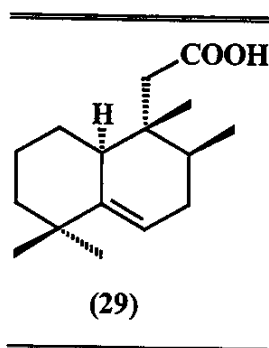


Figura 16 - Proposta para a estrutura revisada do ácido (29).

4 - Conclusão

O estudo empreendido na triflação da 2,2-dimetilcicloexano-1,3-diona (126), pelo emprego de anidrido triflico, resultou na obtenção do enoltriflato (127) com 60% de rendimento. Essa transformação altamente sítiosseletiva, sobre uma cicloexano-1,3-diona, não encontra precedente na literatura, sendo portanto uma das maiores contribuições resultantes do nosso trabalho de pesquisa. Juntamente com a obtenção do enoltriflato (140), referendamos as conclusões de Stang a respeito da obtenção triflatos de compostos carbonílicos usando anidrido triflico e uma base nitrogenada.

Dessa forma, a extensão da reação em curso é evidenciada pelo desenvolvimento de colorações intensas no meio reacional e que cetonas poucas reativas podem requerer muitos dias para isso, mesmo assim, levando a rendimentos relativamente mais modestos. A cetona (139) reagiu facilmente em poucos horas, com rápido desenvolvimento de coloração e isolamento do produto desejado com 90% de rendimento, enquanto que a diona (126), pouco reativa, demandou uma semana para que uma coloração marrom-escura fosse obtida, só assim levando ao produto desejado com 60% de rendimento.

O sucesso alcançado no preparo dos vinilcicloexenos (37) e (38), usando-se a reação de acoplamento de Stille, juntamente com as considerações traçadas no Capítulo I a respeito do produto quiral (-)-(121), contemplou nossas expectativas iniciais e consolidou esta metodologia em nosso grupo de pesquisas. Em geral, constatamos que

houve mais limitações sintéticas no preparo dos triflatos intermediários do que em suas reações de Stille com a tri-*n*-butilvinilestanana em si.

Durante a reação de Diels-Alder entre (37) e o angelato de metila (67), por um efeito ainda desconhecido, o cicloaduto majoritário isomerizou-se completamente, formando o composto (±)-(134), enquanto que o regioaduto (±)-(137) (minoritário) permaneceu intacto. Esse tipo de isomerização altamente seletiva não foi observada na reação entre o angelato de metila e o vinilcicloexeno (-)-(129)⁵¹, fazendo do fenômeno observado um caso isolado.

A obtenção de (±)-(134) permitiu-nos confirmar a utilidade sintética do vinilcicloexeno (37) na construção do núcleo bicíclico do ácido salmântico (25), bem como uma revisão parcial das atribuições de RMN ¹³C reportadas para sua porção bicíclica. No entanto, embora o regioaduto (±)-(137) seja um produto de cicloadição resultante de uma topologia *exo*, no caso de (±)-(134) essa informação está perdida, uma vez que *a priori* tanto um intermediário *exo* quanto *endo* poderiam ter sofrido isomerização da dupla ligação C-C.

Já a reação de DA entre o vinilcicloexeno (38) e o angelato de metila (67) levou-nos a uma mistura 2:1 (65% de rendimento) dos regioadutos (±)-(142) e (±)-(144), possuindo configuração relativa *trans* entre as metilas localizadas sobre C8 e C9 e resultantes de uma topologia *endo* e *exo* na cicloadição, respectivamente. Nesse caso, a reação de DA não foi eficiente para obtenção do intermediário sintético com a configuração relativa desejada, levando-nos ao diastereoisômero (±)-(142) ao invés de (±)-(138).

Apesar desses resultados, a análise estrutural de (±)-(142) forneceu dados suficientes para questionar a integridade estrutural do produto natural (29), quanto à configuração relativa entre as metilas localizadas sobre os carbonos C8 e C9. Por isso mesmo, a análise da mistura 3:2 dos diastereoisômeros (±)-(154) e (±)-(155), obtida da reação de DA entre (38) e o tiglatato de metila (153), forneceu dados importantes a respeito dessa questão. Dessa forma, a estrutura mais compatível para o ácido tetra-*nor*-halimanóico (29) deve trazer as metilas localizadas sobre os carbonos C8 e C9 com configuração relativa *cis* ao invés de *trans*.

Intermédio

Conclusão Final

INTERMÉDIO

Conclusão Final

Os estudos sintéticos empreendidos neste trabalho de pesquisa, levaram-nos a resultados bastante satisfatórios e em conformidade com nossos objetivos iniciais. Nesse contexto, alcançamos o preparo eficiente de três vinilcicloexenos através da química de enoltriflatos e de reações com compostos organoestanho, catalisadas por paládio (reação de Stille), consolidando de forma viável estas técnicas em nosso grupo de pesquisas.

A aplicabilidade sintética desses vinilcicloexenos foi demonstrada primeiramente na síntese formal enantiosseletiva do metabólito de origem marinha (-)-disidiolídio, após algumas tentativas de sua síntese racêmica e incursões promissoras no campo da biocatálise (reações de redução), empregando microrganismos isolados em território nacional.

Em seguida, em reações de Diels-Alder térmicas, empregando os vinilcicloexenos (37) e (38) como compostos pivotais, conseguimos alcançar a construção do núcleo bicíclico encontrado em terpenóides de esqueleto parcialmente rearranjado. Obtivemos, nesse sentido, o preparo de um intermediário avançado na síntese do ácido salmântico (25) e do salmantidiol (26), através de um rearranjo espontâneo e seletivo de ligação C=C durante a reação de cicloadição com o angelato de metila (dienófilo).

As reações térmicas de DA entre (38) e o angelato (ou tiglatato) de metila, no contexto da tentativa de síntese racêmica do ácido tetra-*nor*-halimanóico (29), levaram-nos a produtos bicíclicos cuja criteriosa análise estrutural por métodos espectroscópicos indicaram que a configuração relativa reportada para o produto natural deveria ser revisada. O volume de informações colhido a esse respeito culminaram com uma nova proposta estrutural para (29), na qual as metilas localizadas sobre os carbonos C8 e C9 da porção bicíclica possuem configuração relativa *cis* e não *trans*.

Capítulo III

Experimental

CAPÍTULO III

Experimental

1- Notas Gerais

- Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr (sólidos), empregando-se um espectrofotômetro Perkin-Elmer 298 e 1660 FTIR. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1601 cm^{-1} , de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.
- Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P – Varian Instruments (300 MHz), Brucker AC (300 MHz) ou INOVA 500 (500 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CHCl_3 (δ 7,27). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, sexteto, hepteto, m = multiplete, dd = duplo dubleto, dm = duplo multiplete, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto, td = triplo dubleto, tl = tripleto largo, tm = triplo multiplete, tt = triplo tripleto, ddd = duplo duplo dubleto, ddm = duplo duplo multiplete, ddt = duplo duplo tripleto. As constantes de acoplamento (J) foram citadas em Hz.
- Os espectros de RMN ^{13}C foram registrados em espectrômetros Gemini 300P – Varian Instruments (75,45 MHz), Brucker AC (75,50 MHz) ou Varian - INOVA 500 (125,70 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CDCl_3 (δ 77,00).
- A interpretação dos espectros de RMN foi realizada com o auxílio das técnicas bidimensionais de correlações homonucleares $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY e gCOSY) e heteronucleares $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ a uma ligação (HETCOR e HSQC).
- O número de hidrogênios ligados aos átomos de carbono foi determinado através dos espectros de RMN ^{13}C , com o auxílio das técnicas de RMN ^{13}C -DEPT (90 e 135, onde CH_3/CH = sinal positivo, CH_2 = sinal negativo e $\text{C}_{\text{quater.}}$ = ausente).
- As análises por CG de amostras quirais foram realizadas empregando-se um cromatógrafo Hewlett Packard – VCD 5890A, com detector de ionização em chama (FID), equipado com uma coluna capilar de sílica fundida, com a fase quiral heptakis-(2,6-dimetil-3-pentil)- β -ciclodextrina (25 m de comprimento x 0,25 mm de

diâmetro interno x 0,25 µm de espessura do filme), usando-se H₂ como gás de arraste (ca. 1 mL.min⁻¹). O volume injetado das amostras, adequadamente diluídas foi ca. 1 µL e as condições empregadas foram: (1) 120 °C (25 min.), 15 °C.min⁻¹, 180 °C (5 min.) ou (2) 90 °C (25 min.), 15 °C.min⁻¹, 180 °C (5 min.). As temperaturas do injetor e do detector foram 200 e 220 °C, respectivamente.

- As análises por CG/EM foram realizadas empregando-se um cromatógrafo Hewlett Packard 5890B SERIES II, acoplado a um detector seletivo de massas HP 5970, operando com uma fonte de elétrons com energia de ionização de 70 eV. As colunas capilares de sílica fundida empregadas foram : J & W Scientific DB-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) ou HP-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). O volume injetado das amostras, adequadamente diluídas, foi ca. 1 µL e as condições empregadas foram: 50-290 °C, 15 °C.min⁻¹. Hélio de alta pureza foi empregado como gás de arraste, sob fluxo de 1,16 mL.min⁻¹ (modo "split"). As temperaturas do injetor e do detector foram 280 e 285 °C, respectivamente. O espectrômetro de massas operou com velocidade de 0,84 scans.seg.⁻¹ na faixa de *m/z* 40-550.
- Os valores de rotação óptica foram determinados em um polarímetro Polamat A, com lâmpada de mercúrio e precisão de 0,005°, empregando-se CHCl₃ ou MeOH como solventes. A rotação óptica específica, em função do comprimento de onda da raia D do sódio, foi obtida conforme as seguintes conversões recomendadas pelo fabricante:

$\alpha_{20} = \alpha_T \cdot [1 - 0,000143 \cdot (T - 20)]^{-1}$, conversão da rotação obtida com a lâmpada de mercúrio à temperatura ambiente T para 20 °C.

$\alpha_{Na} = \alpha_{Hg}^{20} \cdot 1,17543^{-1}$, conversão da rotação obtida com a lâmpada de mercúrio para a lâmpada de sódio, a 20 °C.

$[\alpha]_D^{20} = \alpha_{Na} \cdot (c \cdot l)^{-1}$, rotação óptica específica.

T = rotação óptica lida no aparelho, à temperatura T.

c = concentração da amostra em g/100 mL.

l = comprimento da cela (dm).

- As análises por espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas em um aparelho VG Autospec.
- As separações de compostos por cromatografia em coluna ("flash"), foram feitas utilizando-se sílica gel 60 (Merck, 0,040-0,063 mm, 230-400 mesh ASTM) e solventes destilados.
- As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas, para o monitoramento das

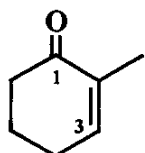
reações e acompanhamento da purificação dos produtos por cromatografia em coluna, foram realizadas empregando-se cromatofolhas de alumínio (4 x 1 cm), recobertas com sílica gel com indicador de fluorescência em UV₂₅₄, das marcas Macherey-Nagel (folha padrão, 4 x 8 cm) ou Merck (Darmstadt) (folha padrão, 20 x 20 cm).

- A revelação dos compostos nas placas cromatográficas foi feita por irradiação com lâmpada UV₂₅₄ seguida da imersão das mesmas geralmente em uma solução de *p*-anisaldeído¹⁵⁶ (preparada pela mistura de *p*-anisaldeído, H₂SO₄, HOAc e EtOH, na proporção de 1:2:1:100 em volumes, respectivamente) e subsequente aquecimento a 300 °C, com pistola aquecedora.
- Os reagentes foram, em geral, empregados como adquiridos, e os solventes anidros, preparados conforme as metodologias descritas por Perrin & Armarego¹⁵⁷.

2 - Experimental Referente ao Capítulo I

2.1 - Estudos Sintéticos Visando o (±)-Disidiolídio (32)

2.1.1 - 2-metilcicloex-2-en-1-ona (64)^{85,90,95}



C₇H₁₀O
 110,15*
 110,073165**
 C 76,33% H 9,15% O 14,52%
 ver nota¹⁵⁸

A uma solução da (±)-2-metilcicloexanona (63) (3,50 g, 31,3 mmol), em CCl₄ anidro (20 mL), adicionou-se uma solução de cloreto de sulfurila (4,65 g, 34,4 mmol), em CCl₄ anidro (5 mL), lentamente, por um período de uma hora (os vapores de HCl formados na reação foram canalizados para um frasco lavador, contendo uma solução de NaOH 3M). Após o fim de adição, a mistura resultante foi agitada por duas horas. A solução amarelada foi então lavada sucessivamente com água (3 x 20 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto (±)-(70) bruto (4,60 g, 90% de rendimento), foi empregado na reação seguinte sem maior purificação, uma vez que a tentativa de destilação sob pressão reduzida (20 Torr) estava levando à decompo-

¹⁵⁶ Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced practical organic chemistry*. New York, Chapman & Hall, 1990, 264p

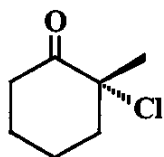
¹⁵⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of laboratory chemicals*. 3ed, New York, Pergamon, 1988.

¹⁵⁸ * massa molecular. ** massa molecular exata calculada (isotópica).

sição térmica do material (evolução de HCl e escurecimento da mistura).

A uma suspensão de LiCl anidro (815 mg), em DMF anidro (10 mL), adicionou-se a clorocetona bruta e aqueceu-se a mistura resultante em um banho de óleo a 100 °C, por uma hora, sob atmosfera de N₂. Após o resfriamento da mistura reacional, adicionaram-se iguais volumes (40 mL) de éter dietílico e solução de H₂SO₄ 5%. Agitou-se o sistema, vigorosamente, por duas horas, para hidrolisar a dimetilformamida. Separou-se a fase orgânica. Saturou-se a fase aquosa com NaCl e extraiu-se com Et₂O (4 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificação do produto por destilação em sistema "kugelrohr", forneceu 1,27 g (37%) da enona (**64**).

Dados para a 2-cloro-2-metilcicloexanona ($\pm$)-(**70**)⁹⁰:



C₇H₁₁ClO
146,61
146,049842
C 57,34% H 7,56% Cl 24,18% O 10,91%

Aspecto físico: líquido incolor.

EM m/z (%): 148 (M⁺ + 2, 9), 146 (M⁺, 27), 104 (30), 102 (100), 89 (11), 83 (10), 76 (14), 68 (11), 67 (20), 55 (56), 53 (14), 42 (18), 41 (36).

IV (filme), ν_{max} (cm⁻¹): 2941, 2868, 1723, 1449, 1429, 1379, 1314, 1124, 1089, 1022, 990, 722.

Dados para a enona (**64**)^{90,95}:

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

EM m/z (%): 110 (M⁺, 77), 95 (4), 82 (100), 79 (4), 77 (3), 67 (13), 55 (8), 54 (39), 53 (9), 51 (5), 42 (3), 41 (9).

IV (filme), ν_{max} (cm⁻¹): 3067, 2990, 2954, 2930, 2252, 1676, 1462, 1432, 1367, 1272, 1188, 1111, 909, 749.

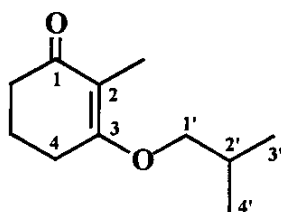
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,77 (q, J = 1,8, 3H, Me sobre C2), 1,99 (m, 2H, H5), 2,33 (m, 2H, H4), 2,43 (dd, J = 7,8 e 5,6, 2H, H6), 6,76 (m, 1H, H3).

RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃) δ : 15,80 (Me sobre C2), 23,13 (C5), 25,86 (C4), 38,15 (C6), 135,48 (C2), 145,53 (C3), 199,86 (C1).

2.1.2 - Desidrocloração da clorocetona ($\pm$)-(70), usando-se $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{LiBr}$ ⁹⁵

Preparou-se a clorocetona ($\pm$)-(70) conforme o procedimento do item 2.1.1. Adicionou-se o produto bruto (4,60 g) a uma mistura de Li_2CO_3 anidro (6,93 g, 94 mmol) e LiBr anidro (8,14 g, 94 mmol), em DMF (70 mL). A mistura resultante foi aquecida a 130 °C por três horas. Em seguida, após o resfriamento da mistura reacional, adicionou-se água (95 mL) e extraiu-se com éter dietílico (4 x 60 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificação do produto por destilação em sistema "kugelrohr", forneceu 2,41 g (70%) da enona (64).

2.1.3 - 2-metil-3-(*iso*-butoxi)cicloex-2-en-1-ona (72)⁹⁴



$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$
182,26
182,130679
C 72,49% H 9,95% O 17,56%

A uma solução de *iso*-butanol (1,5 mL), em benzeno (20 mL), adicionou-se 2-metilcicloexano-1,3-diona (71) (1,0 g, 7,94 mmol), seguido de PTSA (catalítico). A suspensão resultante foi levada a refluxo por 14 horas, usando-se um sistema Dean-Stark, para remoção azeotrópica de água. Após o resfriamento da solução límpida obtida, de cor levemente amarelada, adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, lavados com solução de NaOH 0,5N (2 x 20 mL), água (2 x 20 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por destilação sob vácuo ($2 \cdot 10^{-1}$ Torr), em sistema "kugelrohr", forneceu 1,33 g (92%) do enoléter (72)⁹⁴.

Aspecto físico: líquido levemente amarelado.

EM m/z (%): 182 (M^+ , 19), 127 (19), 126 (48), 109 (4), 98 (100), 83 (10), 81 (4), 79 (4), 70 (19), 53 (11), 43 (7), 42 (9), 41 (49).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,00 (d, $J = 6,6$, 6H, H3' e H4'), 1,71 (t, $J = 1,5$, 3H, Me sobre C2), 1,85 - 2,18 (m, 3H, H5 e H2'), 2,35 (dd, $J = 7,0$ e $6,2$, 2H, H6), 2,55 (m, 2H, H4), 3,77 (d, $J = 6,6$, 2H, H1').

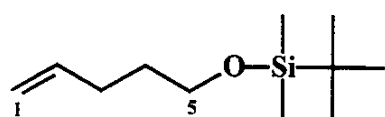
RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 7,23 (Me sobre C2), 18,90 (C3' e C4'), 20,91 (C5),

25,44 (C4), 28,70 (C2'), 36,11 (C6), 73,97 (C1'), 114,80 (C2), 172,02 (C3), 199,14 (C1).

2.1.4 - Redução de (72) seguida de hidrólise ácida⁹³

A uma solução túrbida de LiAlH_4 (126 mg, 3,3 mmol), em Et_2O anidro (12 mL), adicionou-se lentamente uma solução da 2-metil-3-(*iso*-butoxi)cicloex-2-en-1-ona (72) (1,2 g, 6,6 mmol), em Et_2O (3 mL), de forma a manter suave refluxo. Em seguida, a suspensão foi levada a refluxo por 30 min e então resfriada. O excesso de hidreto foi destruído pela lenta adição de solução de NaOH 2M. A mistura resultante foi vertida sobre uma solução de H_2SO_4 10% (20 mL), sob vigorosa agitação. Removeu-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com Et_2O (4 x 10 mL). As fases etéreas foram combinadas, lavadas com água (20 mL), solução saturada de NaHCO_3 (20 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. Obteve-se uma mistura inseparável de compostos.

2.1.5 - 5-(*t*-butildimetilsililoxi)pent-1-eno (74)



$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{OSi}$
 200,39
 200,159643
 C 65,93% H 12,07% O 7,98% Si 14,01%

A uma solução do pent-4-en-1-ol (73) (750 mg, 4,72 mmol) e imidazol (1,68 g, 24,80 mmol), em DMF anidro (20 mL), adicionou-se TBDMS-Cl (1,71 g, 11,34 mmol). Decorridas 18 horas de agitação à ta., adicionou-se uma solução de NaHCO_3 10% (20 mL) e, após o final do desprendimento de gás, extraiu-se a fase aquosa com pentano (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, lavados com água (2 x 40 mL), solução saturada de NaCl (40 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano), forneceu 1,68 g (96%) da olefina (74).

Aspecto físico: líquido incolor.

EM m/z (%): 200 (M^+ , ausente), 143 (31), 115 (7), 113 (10), 101 (8), 89 (16), 85 (7), 75 (100), 73 (11), 59 (13), 45 (9), 41 (18).

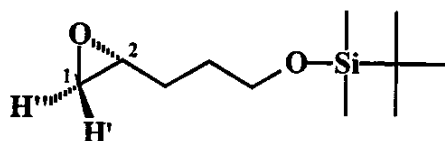
IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3088, 2956, 2887, 2859, 1642, 1472, 1387, 1256, 836, 775, 662.

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,05 (s, 6H, SiMe_2), 0,90 (s, 9H, SiCMe_3), 1,61 (m, 2H, H4), 2,10 (m, 2H, H3), 3,62 (t, $J = 6,5$, 2H, H5), 4,95 (dm, $J = 10,3$, 1H, H1_{cis}), 5,02

(dq, $J = 17,1$ e $1,7$, 1H, H1_{trans}), 5,82 (ddt, $J = 17,1$, 10,3 e 6,7, 1H, H2).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : -5,29 (SiMe₂), 18,35 (SiCMe₃), 25,97 (SiCMe₃), 30,05 (C4), 32,10 (C3), 62,55 (C5), 114,46 (C1), 138,58 (C2).

2.1.6 - 5-(*t*-butildimetilsililoxi)-1,2-epoxipentano ($\pm$)-(75)



$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
 216,39
 216,154558
 C 61,06% H 11,18% O 14,79% Si 12,98%

A uma solução de *m*-CPBA 50-60% (1,05 g, 6,50 mmol) em DCM (50 mL), sob agitação a 0 °C, adicionou-se a olefina (74) (1,00 g, 5,00 mmol). A mistura resultante foi agitada por quatro horas (0 °C → ta.), quando então adicionou-se solução saturada de Na₂S₂O₃ (30 mL), para eliminar o excesso de perácido. A fase orgânica foi coletada e a fase aquosa, extraída com DCM (4 x 40 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 40 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), forneceu 1,34 g (95%) do epóxido ($\pm$)-(75).

Aspecto físico : líquido incolor.

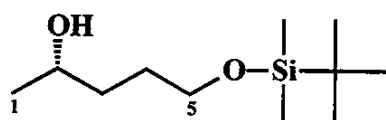
EM m/z (%): 216 (M^+ , ausente), 159 (29), 141 (16), 131 (5), 129 (7), 101 (18), 89 (6), 75 (100), 73 (14), 67 (5), 59 (12), 57 (10), 45 (10), 41 (15).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3042, 2954, 2929, 2857, 1473, 1256, 1102, 836, 776.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,05 (s, 6H, SiMe₂), 0,89 (s, 9H, SiCMe₃), 1,54 - 1,70 (m, 4H, H3 e H4), 2,48 (dd, $J = 4,9$ e $2,7$, 1H, H"1), 2,75 (t, $J = 4,52$, 1H, H'1), 2,94 (m, 1H, H2), 3,66 (m, 2H, H5).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : -5,36 (SiMe₂), 18,28 (SiCMe₃), 25,90 (SiCMe₃), 29,00 (C4)*, 29,10 (C3)*, 47,10 (C1), 52,16 (C2), 62,60 (C5). * valores intercambiáveis.

2.1.7 - 5-(*t*-butildimetilsililoxi)pentan-2-ol (±)-(76)



C₁₁H₂₆O₂Si
218,41
218,170208
C 60,49% H 12,00% O 14,65% Si 12,86%

A uma solução túrbida de LiAlH₄ (64 mg, 1,67 mmol), em éter dietílico anidro (30 mL), adicionou-se lentamente uma solução do epóxido (±)-(75) (960 mg, 4,44 mmol), em éter dietílico anidro (10 mL), de forma a manter suave refluxo. A suspensão obtida foi agitada por uma hora e, em seguida, o excesso de hidreto foi destruído pela lenta adição de solução de NaOH 2M, com concomitante formação de um precipitado branco. A mistura foi filtrada sobre Celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 2:1 e após a eluição de (±)-(76), metanol - hexano 4:1), forneceu 327 g do álcool (±)-(76), 203 mg do diol (±)-(77) e 140 mg do material de partida.

Dados para o álcool (±)-(76):

Aspecto físico: líquido incolor.

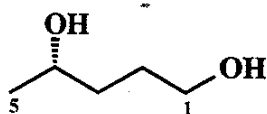
EM *m/z* (%): 218 (M⁺, ausente), 143 (4), 105 (37), 101 (11), 89 (4), 75 (100), 73 (19), 69 (84), 61 (5), 59 (9), 45 (21), 43 (13), 41 (37).

IV (filme), ν_{max} (cm⁻¹): 3772, 2956, 2930, 2858, 1465, 1388, 1255, 1098, 1005, 938, 836, 776.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,07 (s, 6H, SiMe₂), 0,90 (s, 9H, SiCMe₃), 1,19 (d, *J* = 6,4, 3H, H1), 1,49 (m, 1H, H3a), 1,60 (m, 1H, H3b), 1,62 (m, 2H, H4), 2,63 (s, 1H, OH), 3,66 (m, 2H, H5), 3,81 (m, 1H, H2).

RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃) δ : -5,42 (SiMe₂), 18,29 (SiCMe₃), 23,41 (C1), 25,90 (SiCMe₃), 29,34 (C4), 36,69 (C3), 63,56 (C5), 67,72 (C2).

Dados para o pentano-1,4-diol (±)-(77):



C₅H₁₂O₂
104,14
104,083729
C 57,66% H 11,61% O 30,72%

Aspecto físico: líquido incolor, viscoso.

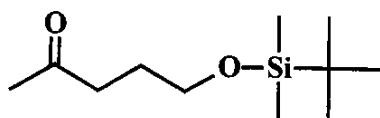
EM m/z (%): 104 (M^+ , ausente), 89 (3), 71 (68), 58 (15), 56 (12), 45 (100), 44 (20), 43 (85), 42 (75), 41 (47).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3347, 2966, 2938, 2872, 1375, 1337, 1187, 1135, 1013, 944, 878, 829.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (d, $J = 6,7$, 3H, H1), 1,51 (m, 1H, H3a), 1,60 (m, 1H, H3b), 1,68 (m, 2H, H4), 2,86 (sl, 2H, 2 x OH), 3,62 - 3,72 (m, 2H, H5), 3,84 (m, 1H, H2).

RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) δ : 23,34 (C1), 29,10 (C4), 36,24 (C3), 62,83 (C5), 67,89 (C2).

2.1.8 - 5-(*t*-butildimetilsililoxi)pentan-2-ona (78)



$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$

216,39

216,154558

C 61,06% H 11,18% O 14,79% Si 12,98%

CrO_3 (688 mg) foi adicionado a uma solução de piridina (1,08 g), em DCM anidro (50 mL), sob vigorosa agitação, e então a mistura vermelho-tijolo resultante foi agitada à ta. por 15 min.. Após este tempo, adicionou-se rapidamente uma solução do álcool ($\pm$)-(76) (250 mg, 1,15 mmol), em DCM (4 mL), observando-se imediata deposição de um resíduo escuro. A mistura reacional foi agitada por mais 15 min. e, em seguida, filtrada sobre Celite® (lavou-se o resíduo com DCM). O filtrado obtido foi lavado com solução de NaOH 5% (2 x 20 mL), solução de HCl 5% (2 x 20 mL), solução saturada de NaHCO_3 (2 x 20 mL), solução saturada de NaCl (30 mL) e finalmente seco sobre Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida. Purificação do material bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), forneceu 174 mg (70%) da cetona (78).

Aspecto físico: líquido incolor.

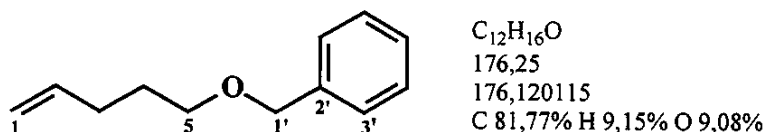
EM m/z (%): 216 (M^+ , ausente), 159 (36), 141 (8), 115 (2), 101 (7), 85 (8), 75 (100), 73 (12), 67 (4), 59 (8), 47 (7), 45 (9), 43 (33).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2956, 2930, 2887, 2858, 1719, 1473, 1361, 1256, 1166, 1106, 836, 776.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,04 (s, 6H, SiMe_2), 0,88 (s, 9H, SiCMe_3), 1,78 (tt, $J = 7,4$ e $6,2$, 2H, H4), 2,15 (s, 3H, H1), 2,51 (t, $J = 7,4$, 2H, H3), 3,61 (t, $J = 6,2$, 2H, H5).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : -5,42 (SiMe_2), 18,27 (SiCMe_3), 25,87 (SiCMe_3), 26,83 (C4), 29,92 (C1), 40,05 (C3), 62,08 (C5), 208,93 (C2).

2.1.9 - 5-benziloxipent-1-eno (79)



A uma suspensão de NaH (1,26 g, 52,3 mmol), em THF anidro (50 mL), sob atmosfera de N_2 , adicionou-se lentamente pent-4-en-1-ol (73) (3,00 g, 34,9 mmol), à temperatura ambiente. Após uma hora (final do desprendimento de gás), adicionou-se brometo de benzila (6,56 g, 38,4 mmol). A mistura foi então vigorosamente agitada por 12 horas, com a formação de uma suspensão leitosa e espessa durante este período. A seguir, adicionou-se água (150 mL) e extraiu-se a fase aquosa com DCM (3 x 80 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 80 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (pentano), forneceu 5,83 g (95%) da olefina benzilada (79).

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

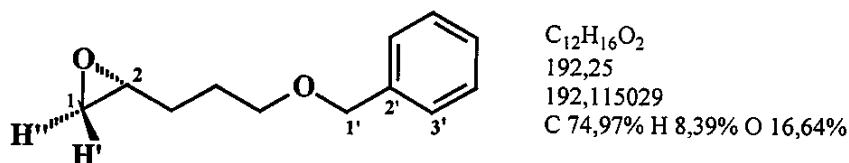
EM m/z (%): 176 (M^+ , 4), 175 (7), 115 (4), 107 (13), 106 (7), 105 (12), 104 (8), 92 (22), 91 (100), 77 (14), 65 (18), 55 (9), 44 (17), 41 (20), 40 (18).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3067, 3036, 2936, 2856, 1725, 1454, 1278, 1255, 1124, 913, 749, 697.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,72 (m, 2H, H4), 2,15 (m, 2H, H3), 3,48 (t, $J = 6,3$, 2H, H5), 4,96 (dm, $J = 10,0$, 1H, H1_{cis}), 5,02 (dq, $J = 17,1$ e 1,7, 1H, H1_{trans}), 5,36 (s, 2H, H1'), 5,82 (ddt, $J = 17,1$, 10,0 e 6,6, 1H, H2), 7,43 - 7,42 (m, 5H, arom.)

RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : 28,92 (C4), 30,31 (C3), 69,69 (C5), 72,85 (C1'), 114,70 (C1), 127,47 (C5'), 127,59 (C3' e C7'), 128,32 (C4' e C6'), 138,27 (C2), 138,57 (C2').

2.1.10 - 5-benziloxi-1,2-epoxipentano (±)-(80)



A uma solução de *m*-CPBA 50-60% (12,36 g, 35,9 mmol) em DCM (250 mL), sob agitação a 0 °C, adicionou-se a olefina (79) (4,82 g, 27,39 mmol). A mistura resultante foi agitada por cinco horas (0 °C → ta.), quando então adicionou-se solução saturada de Na₂S₂O₃ (100 mL), para eliminar o excesso de perácido. A fase orgânica foi coletada e a fase aquosa, extraída com DCM (4 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano – AcOEt 4:1), forneceu 5,05 g (96%) do epóxido (±)-(80).

Aspecto físico: líquido incolor.

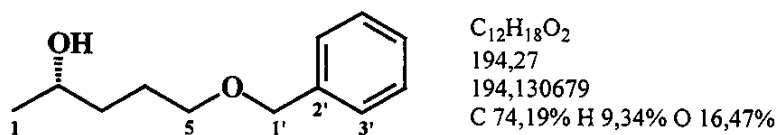
EM *m/z* (%): 192 (M⁺, 1), 191 (6), 174 (8), 173 (36), 161 (10), 159 (8), 145 (3), 133 (7), 120 (42), 107 (55), 105 (19), 92 (17), 91 (100), 79 (8), 65 (11), 55 (5), 41 (6).

IV (filme), ν_{max} (cm⁻¹): 3032, 2925, 2858, 1496, 1454, 1365, 1103, 832, 738, 699, 612.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,52 - 1,82 (m, 4H, H3 e H4), 2,47 (dd, *J* = 5,1 e 2,6, 1H, H"1), 2,74 (dd, *J* = 5,1 e 4,0, 1H, H'1), 2,94 (m, 1H, H2), 3,52 (m, 2H, H5), 4,51 (s, 2H, H1'), 7,27 - 7,37 (m, 5H, arom.).

RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ : 26,10 (C4), 29,22 (C3), 46,91 (C1), 51,94 (C2), 69,78 (C5), 72,91 (C1'), 127,58 (C5'), 127,64 (C3' e C7'), 128,42 (C4' e C6'), 138,66 (C2').

2.1.11 - 5-benziloxipentan-2-ol (±)-(81)



A uma solução turvada de $LiAlH_4$ (355 mg, 8,9 mmol), em éter dietílico anidro (100 mL), adicionou-se lentamente uma solução do epóxido (±)-(80) (4,54 g, 23,7 mmol) em éter dietílico anidro (50 mL), de forma a manter suave refluxo. A suspensão obtida foi agitada por uma hora e em seguida, o excesso de hidreto foi destruído pela lenta adição de solução de NaOH 2M, com concomitante formação de um precipitado branco. A mistura foi filtrada sobre Celite® e o filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano – AcOEt 1:1), forneceu 4,59 g (98%) do álcool (±)-(81).

Aspecto físico: líquido incolor.

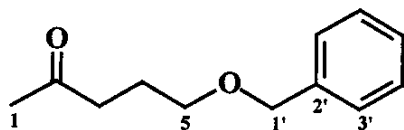
EM m/z (%): 194 (M^+ , ausente), 176 (5, $M - H_2O$), 147 (3), 133 (4), 130 (3), 120 (6), 107 (28), 105 (11), 91 (100), 85 (11), 79 (12), 77 (15), 71 (12), 65 (19), 55 (8), 51 (13), 44 (30), 43 (24), 41 (19), 40 (19).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3394, 3064, 3031, 2964, 2927, 2858, 1719, 1496, 1454, 1364, 1276, 1205, 1100, 737, 698, 614.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,18 (d, $J = 6,2$, 3H, H1), 1,54 (m, 2H, H3), 1,72 (m, 2H, H4), 2,38 (sl, 1H, OH), 3,51 (t, $J = 5,9$, 2H, H5), 3,81 (m, 1H, H2), 4,52 (s, 2H, H1'), 7,29 - 7,38 (m, 5H, arom.).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 23,33 (C1), 26,18 (C4), 36,45 (C3), 67,73 (C2), 70,54 (C5), 73,04 (C1'), 127,67 (C5'), 127,74 (C3' e C7'), 128,47 (C4' e C6'), 138,43 (2')

2.1.12 - 5-benziloxipentan-2-ona (**82**)



$C_{12}H_{16}O_2$
 192,25
 192,115029
 C 74,97% H 8,39% O 16,64%

A uma solução do álcool ($\pm$)-(**81**) (4,40 g, 22,68 mmol), em acetona bidestilada (125 mL), contendo Celite® (2 g), adicionou-se lentamente o reagente de Jones recém preparado (proporção básica: 2,6 g de CrO_3 , 2,3 g de H_2SO_4 concentrado e água até um volume total de 10 mL), até que uma coloração marrom-alaranjada persistente fosse observada. Em seguida, adicionou-se isopropanol, lentamente, para eliminar o excesso de oxidante (obteve-se um sobrenadante incolor e um resíduo de tonalidade verde). Adicionou-se $NaHCO_3$ suficiente para neutralizar o meio e filtrou-se a mistura sobre Celite®. Após concentração sob pressão reduzida, a purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano – AcOEt 4:1), forneceu 4,18 g (96%) da cetona (**82**).

Aspecto físico: líquido incolor.

EM m/z (%): 192 (M^+ , ausente), 164 (9), 131(2), 107 (28), 101 (14), 91 (100), 85 (16), 83 (8), 79 (7), 77 (6), 65 (11), 58 (9), 55 (4), 43 (20).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3036, 2933, 2860, 1715, 1496, 1454, 1363, 1275, 1166, 1114, 1028, 738, 699.

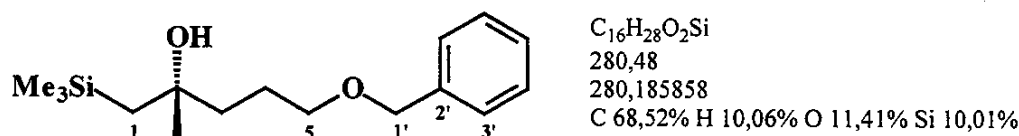
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,89 (tt, $J = 7,3$ e $6,2$, 2H, H4), 2,13 (s, 3H, H1), 2,55 (t, $J = 7,3$, 2H, H3), 3,48 (t, $J = 6,2$, 2H, H5), 4,48 (s, 2, H1'), 7,25 - 7,3 (m, 5H, arom.).

$RMN^{13}C$ (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 23,87 (C4), 29,76 (C1), 40,24 (C3), 69,30 (C5), 72,86 (C1'), 127,63 (C5'), 127,67 (C3' e C7'), 128,44 (C4' e C6'), 138,60 (2'), 208,60 (C2).

2.1.13 - Reação de Peterson com a cetona (**82**)

A uma solução da cetona (**82**) (900 mg, 4,70 mmol), em THF anidro (40 mL), sob atmosfera de N₂ e resfriada a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de Me₃SiCH₂Li 1,0M em pentano (5,60 mL, 5,60 mmol). A mistura resultante, de cor levemente alaranjada, foi agitada a 0 °C por duas horas, em seguida, à ta. por 10 horas e então, prontamente, vertida sobre uma solução de HCl 2% (100 mL). Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com éter dietílico (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de NaCl (2 x 50 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação da mistura de compostos por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 4:1), levou à recuperação de 200 mg do material de partida, 320 mg do β-hidroxissilano (±)-(**83**) e 180 mg do produto de metilenação (**84**).

Dados para o do β-hidroxissilano (±)-(**83**):



Aspecto físico: líquido incolor.

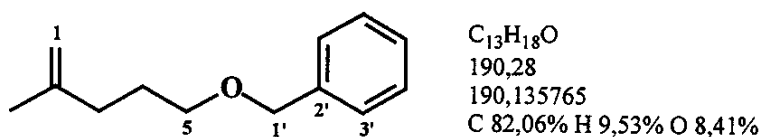
EM *m/z* (%): 280 (M⁺, ausente), 262 (2, M - H₂O), 179 (14), 157 (3), 141 (4), 128 (13), 103 (11), 91 (56), 81 (4), 73 (100), 65 (8), 59 (4), 55 (2), 45 (11).

IV (filme), *v*_{max}. (cm⁻¹): 3438, 3036, 2952, 2897, 1455, 1362, 1248, 1101, 1028, 934, 862, 840, 736, 697, 610.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,06 (s, 9H, SiMe₃), 1,00 (d, *J* = 2,9, 2H, H1), 1,23 (s, 3H, Me sobre C2), 1,58 (m, 2H, H3), 1,72 (m, 2H, H4), 1,87 (s, 1H, OH), 3,49 (t, *J* = 6,3, 2H, H5), 4,51 (s, 2H, H1'), 7,27 - 7,34 (m, 5H, arom.)

RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ: 0,39 (SiMe₃), 24,73 (C1), 26,84 (Me sobre C2), 32,30 (C4), 41,99 (C3), 70,84 (C5), 72,87 (C1'), 73,04 (C2), 127,48 (C5'), 127,57 (C3' e C7'), 128,30 (C4' e C6'), 138,32 (C2').

Dados para a olefina (**84**):



Aspecto físico (olefina): líquido incolor.

EM m/z (%): 190 (M^+ , 1), 175 (1), 146 (2), 132 (93), 107 (13), 91 (100), 85 (96), 81 (9), 79 (5), 77 (5), 69 (11), 65 (13), 56 (13), 55 (8), 51 (4), 43 (12), 41 (13).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3070, 3021, 2938, 2855, 2794, 1728, 1650, 1496, 1454, 1363, 1204, 1106, 887, 735, 697.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,72 (s, 3H, Me sobre C2), 1,76 (m, 2H, H4), 2,09 (t, $J = 8,1$, 2H, H3), 3,47 (t, $J = 6,2$, 2H, H5), 4,50 (s, 2H, H1'), 4,68 (sl, 1H, H1a), 4,70 (sl, 1H, H1b), 7,28 - 7,36 (m, 5H, arom.).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, $CDCl_3$) δ : 22,35 (Me sobre C2), 27,67 (C4), 34,18 (C3), 69,92 (C5), 72,83 (C1'), 109,95 (C1), 127,42 (C5'), 127,55 (C3' e C7'), 128,27 (C4' e C6'), 138,45 (C2'), 145,27 (C2).

2.1.14 - Reação de eliminação com o β -hidroxissilano ($\pm$)-(**83**)

A uma solução do β -hidroxissilano ($\pm$)-(**83**) (160 mg, 0,57 mmol) em DCM anidro (10 mL) e sob atmosfera inerte (N_2), adicionou-se $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,5 mL) e agitou-se o sistema à ta. por 20 min.. Adicionou-se lentamente solução saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), removeu-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com pentano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e lavados com solução saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), solução saturada de $NaCl$ (20 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida, fornecendo 108 mg (100%) da olefina (**84**).

2.1.15 - Reação de Wittig com a cetona (**82**)

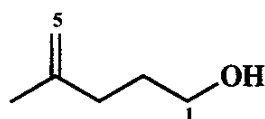
Brometo de metiltrifenilfosfônio (7,96 g, 22,3 mmol) foi aquecido a 110 °C, sob vácuo de $2 \cdot 10^{-1}$ Torr, por três horas. Após resfriamento, adicionou-se THF anidro (100 mL). A suspensão, sob agitação, foi resfriada a 0 °C e então, $n-BuLi$ 2,67M em hexanos (8,35 mL, 22,3 mmol), foi introduzido *via* seringa por *ca.* 15 min.. A mistura foi agitada por uma hora para assegurar a formação do ilídio de fósforo (todo sólido se dissolveu, acompanhado do aparecimento de uma cor laranja). Uma solução da cetona (**82**) (3,70 g, 19,3 mmol), em THF anidro (10 mL), resfriada a 0 °C, foi então

adicionada rapidamente *via* cânula. A mistura reacional turvou-se imediatamente e após 10 min. o banho de resfriamento foi removido. Após atingir a ta., a suspensão foi mantida em um banho a 60 °C por 12 horas e, a seguir, novamente resfriada a 0 °C. Adicionou-se pentano (200 mL) e filtrou-se sobre Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e, logo a seguir, diluído com pentano (80 mL). Este material foi então seguidamente lavado com água (2 x 50 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 50 mL), seguindo-se a secagem sobre Na₂SO₄ anidro e concentração sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano), forneceu 2,93 g (80%) da olefina (**84**).

2.1.16 - Tentativa de desproteção de (**84**) usando BF₃.Et₂O/NaI (método de Vankar)¹⁰⁶

A uma solução da olefina benzilada (**84**) (171 mg, 0,9 mmol) e NaI anidro (181,4 mg, 1,2 mmol) em acetonitrila anidra (3 mL), agitada a 0 °C, adicionou-se uma solução recém destilada de BF₃.Et₂O (181,7 mg, 1,2 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C por uma hora, depois à ta. por 30 min. e, então, prontamente vertida em água gelada (10 mL). Adicionou-se pequena porção de solução de Na₂S₂O₃ 15% e extraiu-se com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e, após concentração sob pressão reduzida, verificou-se que o material obtido continha apenas pequena porção do produto desejado.

2.1.17 - 4-metilpent-4-en-1-ol (**85**)



C₆H₁₂O
100,16
100,088815
C 71,95% H 12,08% O 15,97%

Sódio metálico (1,34g, 75,6 mmol) foi adicionado em uma solução da olefina (**84**) (2,87g, 15,1 mmol), em amônia líquida (250 mL) a -70 °C, até que uma cor azul intensa e persistente (30 min.) fosse observada. NH₄Cl sólido foi adicionado para dispersar a cor azul e, então, deixou-se a amônia evaporar. O resíduo incolor remanescente foi exaustivamente extraído com éter dietílico e os extratos foram lavados com água (2 x 50 mL), solução saturada de NaCl (2 x 50 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 2:1), forneceu 1,13 g (75%) do

alquenol (**85**)¹⁵⁹.

Obs.: verificou-se que o produto é bastante volátil, tendo ocorrido perda significativa em sua manipulação durante os processos de purificação.

Aspecto físico : líquido incolor, volátil.

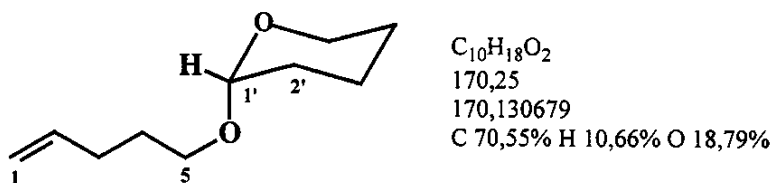
EM m/z (%): 100 (M^+ , 1), 82 (5, $M - H_2O$), 81 (8), 72 (23), 69 (22), 67 (83), 57 (49), 56 (74), 55 (23), 54 (15), 53 (16), 43 (16), 41 (100).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3346, 3075, 2939, 2876, 1650, 1445, 1375, 1065, 1026, 888.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40 (sl, 1H, OH), 1,73 (m, 2H, H2), 1,75 (s, 3H, Me sobre C4), 2,11 (t, $J = 7,7$, 2H, H3), 3,67 (t, $J = 6,6$, 2H, H1), 4,73 (sl, 2H, H5).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 22,33 (Me sobre C4), 30,48 (C2), 34,08 (C3), 62,75 (C1), 110,20 (C5), 145,52 (C4).

2.1.18 - 5-(tetraidropiraniloxi)pent-2-eno (**86**)



A uma solução de pent-4-en-1-ol (**73**) (1,51 g, 17,6 mmol) e diidropirano (1,92 g, 22,8 mmol), em DCM (25 mL), sob agitação a 0 °C, adicionou-se PTSA monoidratado (catalítico). Após 10 min., o banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada por mais 20 min. à ta. Adicionou-se solução saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) e agitou-se vigorosamente a mistura. A fase orgânica foi coletada e lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 mL), solução saturada de $NaCl$ (20 mL) e, em seguida, seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano – AcOEt 8:1), forneceu 2,84 g (95%) da olefina (**86**).

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

EM m/z (%): 170 (M^+ , 2), 169 (4), 128 (3), 101 (11), 98 (5), 85 (100), 69 (16), 68 (14), 67 (21), 55 (11), 41 (23).

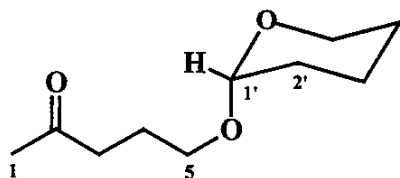
¹⁵⁹ Os dados espectroscópicos para esse composto estão de acordo com aqueles reportados por Boyer, em sua síntese enantiosseletiva do feromônio sexual do inseto *Aspidiotus nerii*: Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H. *Eur. J. Chem.* 1999, 1201.

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3077, 2942, 2867, 1641, 1353, 1201, 1137, 1121, 1078, 990, 910, 869, 815.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (m, 1H, $\text{H3}'_{\text{eq}}$), 1,54 (m, 1H, $\text{H4}'_{\text{eq}}$), 1,57 (m, 1H, $\text{H4}'_{\text{ax}}$), 1,59 (m, 1H, $\text{H2}'_{\text{eq}}$), 1,70 (quint., $J = 7,1$, 2H, H4), 1,72 (m, 1H, $\text{H2}'_{\text{ax}}$), 1,84 (m, 1H, $\text{H3}'_{\text{ax}}$), 2,14 (m, 2H, H3), 3,40 (dt, $J = 9,8$ e $6,6$, 1H, H5a), 3,50 (m, 1H, $\text{H5}'_{\text{eq}}$), 3,75 (dt, $J = 9,8$ e $6,8$, 1H, H5b), 3,87 (ddd, $J = 11,2$, $7,8$ e $3,5$, 1H, $\text{H5}'_{\text{ax}}$), 4,58 (dd, $J = 4,3$ e $3,0$, 1H, $\text{H1}'$), 4,96 (ddt, $J = 10,3$, $2,0$ e $1,2$, 1H, H1_{cis}), 5,03 (dq, $J = 17,1$ e $2,0$, 1H, H1_{trans}), 5,84 (ddt, $J = 17,1$, $10,3$ e $6,6$, 1H, H2).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : 19,61 ($\text{C3}'$), 25,48 ($\text{C4}'$), 28,93 (C4), 30,40 (C3), 30,73 ($\text{C2}'$), 62,27 ($\text{C5}'$), 66,92 (C5), 98,82 ($\text{C1}'$), 114,64 (C1), 138,34 (C2).

2.1.19 - 5-(tetraidropiraniloxi)pentan-2-ona (**87**) (Oxidação de Wacker)¹⁰⁹⁻¹¹¹



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$
186,25
186,125594
C 64,49% H 9,74% O 25,77%

Uma mistura de PdCl_2 (2,66 mg, 1,5 mmol), CuCl (1,49 g, 15 mmol) e DMF aquoso (DMF – água 7:1, 8 mL) foi vigorosamente agitada à ta., sob atmosfera de O_2 (contido em um balão de poliestireno). Com a lenta absorção de O_2 , a mistura inicialmente escura passou gradualmente a pardo-esverdeada. Após duas horas, a olefina (**86**) (2,55 g, 15 mmol), em DMF aquoso (4 mL), foi lentamente adicionada *via* seringa. Decorridos 15 min. de agitação vigorosa, a mistura passou a uma cor escura e gradualmente retomou a coloração esverdeada. Após 14 horas, adicionou-se água (50 mL) e agitou-se por mais 15 min. e então extraiu-se com éter dietílico (5 x 30 mL). Os extratos foram reunidos e lavados com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano – AcOEt 4:1), forneceu 2,09 g (75%) da cetona (**87**).

Aspecto físico: líquido incolor.

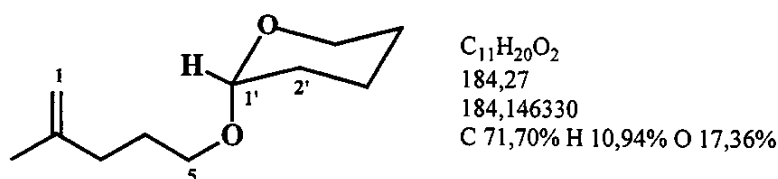
EM m/z (%): 186 (M^+ , ausente), 101 (9), 86 (5), 85 (79), 67 (7), 58 (7), 57 (9), 55 (16), 43 (100), 41 (23).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2943, 2871, 1716, 1441, 1355, 1201, 1166, 1137, 1121, 1076, 990, 910, 869, 815.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,50 (m, 1H, $\text{H3}'_{\text{eq}}$), 1,52 (m, 1H, $\text{H2}'_{\text{eq}}$), 1,55 (m, 2H, $\text{H4}'$), 1,71 (m, 1H, $\text{H3}'_{\text{ax}}$), 1,78 (m, 1H, $\text{H2}'_{\text{ax}}$), 1,87 (quint., $J = 7,1$, 2H, H4), 2,15 (s, 3H, H1), 2,54 (td, $J = 7,1$ e $4,4$, 2H, H3), 3,40 (dt, $J = 9,8$ e $6,1$, 1H, H5a), 3,48 (m, 1H, $\text{H5}'_{\text{eq}}$), 3,73 (dt, $J = 9,8$ e $6,4$, 1H, H5b), 3,84 (ddd, $J = 11,5$, $7,6$ e $3,2$, 1H, $\text{H5}'_{\text{ax}}$), 4,55 (dd, $J = 4,6$ e $2,7$, 1H, $\text{H1}'$).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : 19,62 ($\text{C3}'$), 23,95 (C4), 25,38 ($\text{C4}'$), 29,87 (C1), 30,62 ($\text{C2}'$), 40,54 (C3), 62,41 ($\text{C5}'$), 66,51 (C5), 98,87 ($\text{C1}'$), 208,71 (C2).

2.1.20 - 2-metil-5-(tetraidropiraniloxi)pent-1-eno (**88**)



Brometo de metiltrifenilfosfônio (2,06 g, 5,8 mmol) foi aquecido a $110\text{ }^\circ\text{C}$ sob vácuo de $2 \cdot 10^{-1}$ Torr, por três horas. Após resfriamento, adicionou-se THF anidro (25 mL). A suspensão sob agitação foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e então, *n*-BuLi 1,33M (4,36 mL, 5,8 mmol) em hexanos, foi introduzido *via* seringa por *ca.* 15 min.. A mistura foi agitada por uma hora para assegurar a formação do metileno-trifenilfosforano (todo sólido se dissolveu, acompanhado do aparecimento de uma cor laranja). Uma solução da cetona (**87**) (925 mg, 4,97 mmol), em THF anidro (5 mL), resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, foi então adicionada rapidamente *via* cânula. A mistura reacional turvou-se imediatamente e, após 10 min., o banho de resfriamento foi removido. Após atingir a ta., a suspensão sob agitação foi mantida em um banho a $60\text{ }^\circ\text{C}$ por 12 horas. A seguir, $\frac{3}{4}$ do THF foram removidos por concentração sob pressão reduzida. Adicionou-se pentano (20 mL) e filtrou-se sobre Celite®. O resíduo foi lavado com pentano-THF (8:2, 3 x 20 mL) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), forneceu 808 mg (90%) da olefina (**88**).

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

EM m/z (%): 184 (M^+ , ausente), 101 (5), 98 (3), 85 (100), 67 (45), 57 (22), 56 (19), 55 (68), 43 (37), 41 (70).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3075, 2942, 2871, 1740, 1650, 1450, 1353, 1259, 1138, 1121, 1069, 1034, 887, 815.

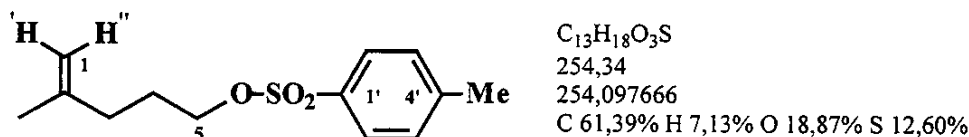
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 - 1,63 (m, 4H, $\text{H2}'_{\text{eq}}$, $\text{H3}'_{\text{eq}}$ e $\text{H4}'$), 1,67 - 1,88 (m, 4H, $\text{H2}'_{\text{ax}}$, $\text{H3}'_{\text{ax}}$ e H4), 1,73 (s, 3H, Me sobre C2), 2,10 (m, 2H, H3), 3,39 (dt, $J = 9,5$ e 6,6, 1H, H5a), 3,51 (m, 1H, $\text{H5}'_{\text{eq}}$), 3,74 (dt, $J = 9,5$ e 6,6, 1H, H5b), 3,88 (m, 1H, H5_{ax}), 4,58 39 (dd, $J = 4,0$ e 2,9, 1H, $\text{H1}'$), 4,68 - 4,72 (m, 2H, H1).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 19,61 ($\text{C3}'$), 22,38 (Me sobre C2), 25,47 ($\text{C4}'$), 27,69 (C4), 30,71 ($\text{C2}'$), 34,29 (C3), 62,26 ($\text{C5}'$), 67,18 (C5), 98,84 ($\text{C1}'$), 109,89 (C1), 145,39 (C2).

2.1.21 - Remoção do grupo THP da olefina (**88**)

A uma solução da olefina (**88**) (700 mg, 3,80 mmol), em metanol (10 mL), adicionou-se PTSA (catalítico). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C por duas horas e, logo em seguida, adicionou-se NaHCO_3 (0,5 g). Após 20 min. de agitação, removeu-se cuidadosamente a maior parte do metanol por concentração sob pressão reduzida. Adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 (10 mL) ao material remanescente e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sobre Na_2SO_4 anidro e então cuidadosamente concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano- AcOEt 4:1), forneceu 323 mg (85%) do alquenol (**85**).

2.1.22 - 2-metil-5-tosiloxipent-1-eno (**65**)



TsCl (1,30 g, 6,85 mmol) foi adicionado a uma mistura do alquenol (**85**) (528 mg, 5,3 mmol) e piridina (583 mg, 7,4 mmol), em DCM (10 mL), sob agitação a 0 °C. Em seguida, após atingir a ta., a mistura reacional foi agitada por duas horas, quando então, água (5 mL) e solução de HCl 0,5N (5 mL) foram adicionadas. A fase orgânica foi coletada e lavada seguidamente com HCl 0,5N (2 x 10 mL), solução saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), forneceu 2,17 g (96%) do alqueno tosilado (**65**).

Aspecto físico : líquido incolor.

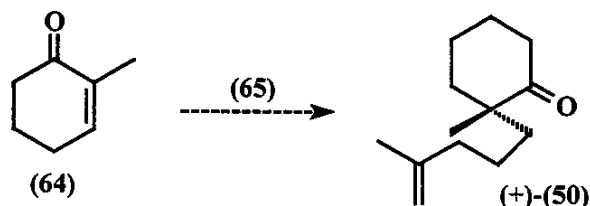
EM m/z (%): 254 (M^+ , ausente), 173 (2), 155 (5), 107 (2), 91 (31), 89 (4), 82 (54), 67 (100), 65 (20), 55 (8), 53 (5), 41 (22).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3073, 2964, 2925, 2856, 1650, 1598, 1447, 1362, 1176, 1098, 925, 815, 664, 554.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,66 (s, 3H, Me sobre C2), 1,78 (m, 2H, H4), 2,03 (t, $J = 8,1$, 2H, H3), 2,45 (s, 3H, Me sobre C4'), 4,03 (t, $J = 6,6$, 2H, H5), 4,60 (sl, 1H, H"1), 4,70 (sl, 1H, H'1), 7,35 (d, $J = 8,4$, 2H, H3' e H5'), 7,80 (d, $J = 8,4$, 2H, H2' e H6').

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 21,47 (Me sobre C4'), 22,09 (Me sobre C2), 26,80 (C4), 33,29 (C3), 70,04 (C5), 110,95 (C1), 127,98 (C2' e C6'), 129,88 (C3' e C5'), 133,88 (C4'), 143,94 (C1'), 144,73 (C2).

2.1.23 - Tentativa de acoplamento entre a enona (64) e o tosilato (65)

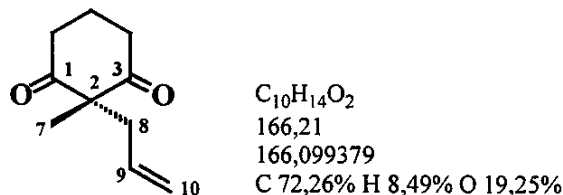


A uma solução de lítio metálico (104 mg, 15 mmol), em amônia líquida (20 mL), resfriada a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se uma mistura da enona (64) (381 mg, 3,46 mmol) e água (67,4 μL , 3,74 mmol), em THF anidro (14 mL). Após a mistura resultante ter sido agitada por 10 min., adicionou-se isopreno (1,5 mL, 15 mmol). Resfriou-se a suspensão escura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se o tosilato (65) (913 mg, 3,60 mmol), em THF anidro (5 mL). A mistura foi elevada a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ por um período de 30 min., e então, após 30min. a esta temperatura, resfriou-se a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se água (1 mL). Deixou-se a amônia evaporar, diluiu-se o resíduo com água (50 mL) e extraiu-se com éter dietílico (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. Posterior análise do material obtido não indicou traços do produto desejado nem do tosilato adicionado. Detectou-se a presença da 2-metilciclohexanona conforme as análises por CG/EM.

Obs.: repetiu-se esse mesmo procedimento, removendo-se tanto quanto possível a amônia do meio reacional por evaporação. Adicionou-se mais THF anidro (10 mL) e em seguida, o reagente alquilante (65). Igualmente, posterior análise do material obtido não indicou traços do produto desejado.

2.2 - Estudos para a Síntese do (-)-Disidiolídio Empregando-se Biocatálise

2.2.1 - 2-metil-2-aililcicloexan-1,3-diona (90a)



A uma solução da 2-metilcicloexano-1,3-diona (71) (2,0 g, 15,9 mmol), em NaOH 1M (17,5 mL), adicionou-se brometo de alila (2,75 mL, 31,8 mmol). A mistura foi agitada por 24 horas à ta. e, logo em seguida, extraída com DCM (4 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 2:1), forneceu 2,2 g (85%) da diona (90a).

Aspecto físico: líquido incolor.

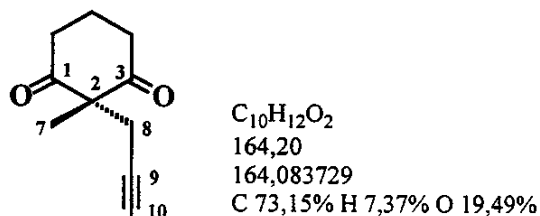
EM m/z (%): 166 (M^+ , 7), 151 (1), 138 (28), 123 (38), 110 (100), 97 (38), 96 (19), 95 (75), 81 (12), 68 (19), 67 (28), 43 (11), 42 (23), 41 (22).

IV (filme), ν_{max} . (cm^{-1}): 3088, 2975, 2882, 1725, 1696, 1640, 1455, 1428, 1374, 1321, 1130, 922.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,24 (s, 3H, H7), 1,82 - 2,10 (m, 2H, H5), 2,52 (d, J = 7,3, 2H, H8), 2,63 - 2,70 (m, 4H, H4 e H6), 5,02 - 5,11 (m, 2H, H10), 5,58 (ddt, J = 17,8, 9,5 e 7,3, 1H, H9).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 17,16 (C5), 19,16 (C7), 37,89 (C8), 41,02 (C4 e C6), 65,03 (C2), 119,19 (C10), 132,31 (C9), 210,23 (C1 e C3).

2.2.2 - 2-metil-2-propargilcicloexan-1,3-diona (90b)



A uma solução da 2-metilcicloexano-1,3-diona (**71**) (2,0 g, 15,9 mmol), em NaOH 1M (17,5 mL), adicionou-se brometo de propargila (2,8 g, 23,8 mmol). A mistura foi agitada por 24 horas à ta. e logo em seguida extraída com AcOEt (4 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 2:1), forneceu 2,1 g (80%) da diona (**90b**).

Aspecto físico: líquido incolor.

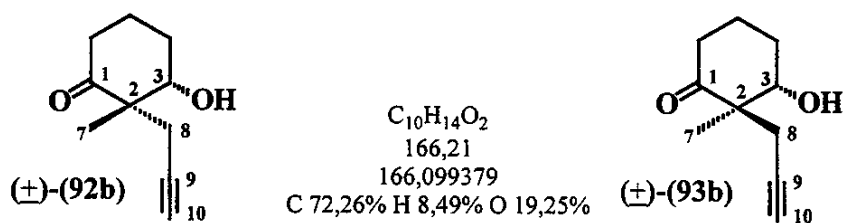
EM m/z (%): 164 (M^+ , 38), 149 (2), 108 (60), 97 (100), 94 (23), 93 (18), 91 (14), 79 (33), 66 (39), 65 (29), 55 (61), 42 (33), 41 (17).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3282 (intenso), 2966, 2938, 2877, 2119, 1729, 1698, 1456, 1417, 1374, 1316, 1131, 1025, 658 (largo), 565.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,33 (s, 3H, H7), 1,89 - 2,12 (m, 2H, H5), 1,99 (t, J = 2,9, H8), 2,62 - 2,83 (m, 4H, H4 e H6), 2,65 (d, J = 2,9, H10).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 16,90 (C5), 22,11 (C7), 24,04 (C8), 37,91 (C4 e C6), 63,93 (C2), 70,39 (C10), 80,35 (C9), 209,28 (C1 e C3).

2.2.3 - Redução química da diona propargílica (90b) usando-se NaBH₄



A uma solução da diona (90b) (328 mg, 2 mmol), em metanol (4 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se lentamente NaBH₄ (19 mg, 0,5 mmol). A mistura foi vigorosamente agitada por 20 min., e logo em seguida adicionaram-se algumas gotas de solução de HCl 5%. Após a remoção da maior parte do metanol sob pressão reduzida, adicionou-se solução saturada de NaCl (8 ml) e extraiu-se com AcOEt (4 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e com solução saturada de NaCl (10 ml). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 4:1), forneceu 162 mg do cetol *trans* (±)-(93b) e 163 mg do cetol *cis* (±)-(92b) (98% de rendimento total).

Dados para o cetol *cis* (±)-(92b):

Aspecto físico: líquido incolor, viscoso.

EM *m/z* (%): 166 (M⁺, 17), 151 (2), 133 (8), 122 (39), 121 (16), 110 (17), 109 (90), 107 (43), 106 (29), 105 (25), 95 (80), 93 (84), 91 (100), 81 (28), 77 (35), 67 (28), 65 (22), 55 (26), 43 (32), 41 (28).

IV (filme), *v*_{max}. (cm⁻¹): 3450 (largo), 3291 (intenso), 2945, 2879, 2114, 1704, 1458, 1426, 1125, 995, 973, 642 (largo).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H, H7), 1,79 - 1,92 (m, 2H, H5), 2,04 (t, *J* = 2,8, 2H, H10), 2,06 - 2,14 (m, 2H, H4), 2,34 (dm, *J* = 14, 1H, H6a), 2,47 (dd, *J* = 17,2 e 2,8, 1H, H8a), 2,51 - 2,60 (m, 1H, H6b), 2,70 (dd, *J* = 17,2 e 2,8, 1H, H8b), 4,21 (sl, 1H, H3).

RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ: 20,49 (C5), 20,98 (C7), 22,76 (C8), 27,95 (C4), 37,52 (C6), 52,38 (C2), 71,03 (C10), 74,79 (C3), 81,02 (C9), 213,36 (C1).

Dados para o cetol *trans* ($\pm$)-(93b):

Aspecto físico: líquido incolor, viscoso.

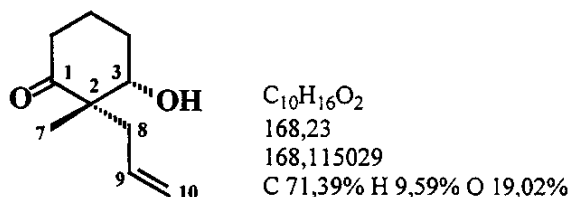
EM m/z (%): 166 (M^+ , 12), 151 (1), 122 (22), 121 (11), 109 (54), 107 (34), 106 (22), 105 (19), 95 (66), 93 (39), 91 (85), 81 (27), 79 (38), 77 (40), 71 (17), 67 (42), 66 (25), 65 (35), 57 (30), 55 (34), 43 (100), 41 (97).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3431 (largo), 3290 (intenso), 2944, 2875, 2117, 1707, 1451, 1422, 1316, 1232, 1143, 1050, 984, 963, 647 (largo).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (s, 3H, H7), 1,50 - 1,67 (m, 1H, H5a), 1,82 - 2,05 (m, 3H, H4 e H5b), 2,07 (t, $J = 2,6$, 1H, H10), 2,32 (dm, $J = 15$, 1H, H6a), 2,43 - 2,54 (m, 2H, H6b e H8a), 2,60 (dd, $J = 17,0$ e 2,6, 1H, H8b), 4,08 (dd, $J = 10,0$ e 3,7, 1H, H3).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 17,00 (C7), 19,92 (C5), 24,71 (C8), 28,96 (C4), 37,02 (C6), 54,20 (C2), 71,21 (C10), 74,59 (C3), 81,56 (C9), 211,81 (C1).

2.2.4 - Preparo de ($\pm$)-(92a) por hidrogenação parcial catalítica de ($\pm$)-(92b)



A uma mistura de Pd-BaSO₄ 5% (13 mg) e quinolina (20 mg), em AcOEt (10 mL), vigorosamente agitada sob atmosfera de H₂ (contido em um balão de poliestireno), adicionou-se o cetol propargílico *cis* ($\pm$)-(92b) (100 mg, 0,6 mmol). Ao fim de 30 min., a suspensão foi filtrada sobre Celite®. O resíduo foi lavado com AcOEt e o filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 4:1), forneceu 91 mg (90%) do cetol alílico *cis* ($\pm$)-(92a).

Aspecto físico: líquido incolor, viscoso.

EM m/z (%): 168 (M^+ , 2), 150 (2), 109 (13), 99 (20), 97 (21), 93 (29), 81 (28), 79 (32), 71 (25), 69 (25), 67 (38), 57 (28), 55 (55), 53 (31), 44 (27), 43 (94), 42 (34), 41 (10).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3438 (largo), 3075, 2942, 2874, 1700, 1639, 1455, 1376, 1314, 1068, 994, 917, 589.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,16 (s, 3H, H7), 1,62 - 1,75 (m, 1H, H5a), 1,84 - 2,12 (m, 3H, H4 e H5b), 2,34 - 2,47 (m, 4H, H6 e H8), 3,80 (dd, $J = 7,3$ e $3,3$, 1H, H3), 5,04 - 5,15 (m, 2H, H10), 5,74 (ddt, $J = 17,0$, $10,0$ e $7,7$, 1H, H9).

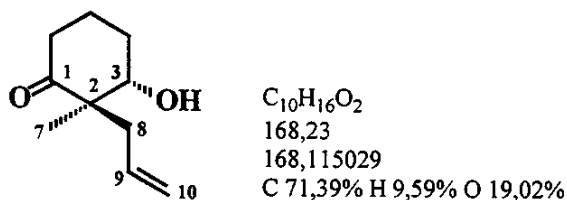
RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 19,62 (C7), 20,42 (C5), 28,30 (C4), 36,61 (C6), 37,55 (C8), 54,00 (C2), 76,61 (C3), 118,07 (C10), 133,84 (C9), 214,45 (C1).

2.2.5 - Redução química da diona alílica (**90a**) usando-se NaBH_4

Efetuuou-se o mesmo procedimento descrito para a diona propargílica (**90b**). Quantidades: diona (**90a**) (332 mg, 2 mmol), NaBH_4 (19 mg, 0,5 mmol). Purificação da mistura bruta por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 4:1), forneceu 323 mg de uma mistura 1:1 dos cetóis alílicos *cis* ($\pm$)-(**92a**) e *trans* ($\pm$)-(**93a**) (96% de rendimento total).

Aspecto físico (mistura): líquido incolor, viscoso.

Dados para o cetol *trans* ($\pm$)-(**93a**):



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,13 (s, 3H, H7), 1,62 - 1,75 (m, 1H, H5a), 1,84 - 2,12 (m, 3H, H4 e H5b), 2,34 - 2,47 (m, 4H, H6 e H8), 3,89 (dd, $J = 7,7$ e $2,9$, 1H, H3), 5,04 - 5,15 (m, 2H, H10), 5,66 - 5,81 (m, 1H, H9).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 17,29 (C7), 20,07 (C5), 28,15 (C4), 37,39 (C6), 39,89 (C8), 54,30 (C2), 74,91 (C3), 118,12 (C10), 134,17 (C9), 214,45 (C1).

2.2.6 - Condições de crescimento para as culturas de microrganismos

Ambas as linhagens de microrganismos avaliadas, *Rhodotorula glutinis* CCT 2181 e *Cunninghamella echinulata* CCT 4259, foram obtidas da Coleção de Culturas Tropicais (Fundação "André Tosello"). Após a adição do respectivo inóculo, o microrganismo foi cultivado a 30 °C, em frascos de cultura estéreis, agitados (140 rpm) em "shaker", em meio nutriente e tempo adequados:

R. glutinis (48h) - extrato de levedura (3 g.L⁻¹), extrato de malte (3 g.L⁻¹), glucose (10 g.L⁻¹), peptona (5 g.L⁻¹). As células da levedura foram colhidas por centrifugação (3.000 rpm) e lavadas duas vezes com 25 mL de solução tampão de fosfato estéril a pH 7,0 (Na₂HPO₄ e KH₂PO₄, 0,07M).

C. echinulata (60h) - extrato de malte (8 g.L⁻¹). As células do fungo filamentosos foram colhidas por filtração e lavadas duas vezes com 25 mL de solução tampão de fosfato estéril a pH 7,0.

2.2.7 - Procedimento geral para a redução biocatalítica das 1,3-dionas (90a) e (90b)

A redução enzimática das 1,3-dionas foi realizada em erlenmeyers estéreis (100 mL) dispostos em um agitador rotatório (140 rpm). Aos frascos contendo solução tampão de fosfato estéril a pH 7,0 (Na₂HPO₄ e KH₂PO₄, 0,07M, 20 mL) e células íntegras do microrganismo previamente lavadas (1,0-1,5 g para *C. echinulata* e 3,0-4,5 g para *R. glutinis*, peso úmido), adicionou-se uma alíquota da 1,3-diona (20-25 µL). A suspensão resultante foi agitada em "shaker", mantendo-se a temperatura em 30 °C. As reações foram então monitoradas tomando-se alíquotas (0,5 mL) em tempos periódicos, extraíndo-as com AcOEt. Após secagem sobre Na₂SO₄ anidro, as amostras foram analisadas por CG/FID, empregando-se uma coluna capilar de sílica fundida, com a fase quiral heptakis-(2,6-dimetil-3-pentil)-β-ciclodextrina. Após alcançar patamares de conversão adequados (90-100%), as células foram removidas por filtração (fungo filamentosos) ou por centrifugação (levedura). A fase aquosa foi saturada com NaCl e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. Promoveu-se em seguida a análise por CG/FID com coluna quiral, usando-se a programação (1) (1 - Notas Gerais). Para melhor resolução dos estereoisômeros, alíquotas (~250 µL) das amostras anteriores foram tratadas com (CF₃CO)₂O (~15 µL) e aquecidas brandamente em estufa comum, em frascos vedados, por 15 minutos. Adicionou-se solução etérea de diazometano (excesso) e, após alguns minutos, analisou-se a amostra usando-se a programação (2).

Repetidas reações com *C. echinulata* CCT 4259, usando-se (90b) como substrato (20-25 µL), e subsequente purificação dos componentes por cromatografia em

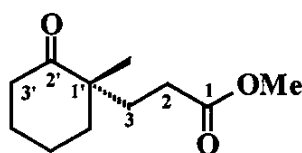
coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 4:1), levaram à obtenção de duas misturas enantiomericamente enriquecidas, na seguinte ordem de eluição:

Mistura (1): correspondente aos cetóis propargílicos *cis*. Rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20} +7,2$ (*c* 6,0, CHCl₃), ee 87%. *Vide* ref. 124.

Mistura (2): correspondente aos cetóis propargílicos *trans*. Rotação óptica específica $[\alpha]_D^{20} +39,5$ (*c* 4,2, CHCl₃), ee 95%. *Vide* ref. 125.

2.3 - Estudos para a Síntese do (-)-Disidiolídio Usando-se o Método de d'Angelo

2.3.1 - (S)-3-(1-metil-2-oxocicloexil)propionato de metila (-)-(102)¹¹⁶



C₁₁H₁₈O₃
198,26
198,125594
C 66,64% H 9,15% O 24,21%

Uma solução de (±)-2-meticicloexanona (**63**) (2,61 g, 23 mmol) e (R)-(+)-1-feniletilamina (**110**) (2,8 g, 23 mmol, 96% ee) em benzeno (50 mL), foi levada a refluxo por 12 horas, usando-se um sistema Dean-Stark, para remoção azeotrópica de água. A maior parte do benzeno foi então removida da cetimina bruta por destilação simples, e após o resfriamento da porção remanescente, adicionou-se acrilato de metila (2,4 g, 28 mmol). A mistura resultante foi, vigorosamente, agitada à ta. por sete dias. O excesso de acrilato de metila foi removido por destilação sob pressão reduzida (20 Torr). Adicionaram-se ácido acético (1,68 g), água (9,5 mL) e MeOH (4,3 mL) e agitou-se a mistura, vigorosamente, por duas horas. Saturou-se a mistura com NaCl e extraiu-se com hexano (5 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, lavados com solução de HCl 1M (2 x 50 mL), solução saturada de NaCl (2 x 50 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por destilação sob vácuo (2.10⁻¹ Torr), forneceu 4,2 g (90%) de (-)-(102).

Aspecto físico: líquido incolor.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_D^{20} -34$ (*c* 3, EtOH). Lit.¹²⁷: $[\alpha]_D^{23} -33,8$ (*c* 2,95, EtOH), ca. 90% ee.

EM (alta resolução): 198,12551 (M⁺). Calculado para C₁₁H₁₈O₃: 198,12559.

EM m/z (%): 198 (M⁺, 11), 167 (43), 166 (14), 154 (55), 128 (17), 125 (18), 112 (100), 97 (18), 96 (40), 95 (26), 94 (17), 87 (17), 83 (31), 81 (38), 74 (38), 69 (34), 68 (20), 67 (26), 55 (84), 43 (35), 41 (68).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 2937, 2866, 1739, 1705, 1437, 1378, 1305, 1202, 1173, 1123, 988, 855.

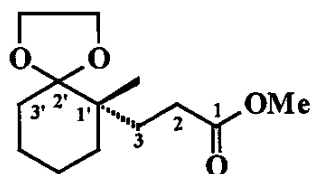
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (s, 3H, Me sobre C1'), 1,61 (m, 1H, H6'_{eq}), 1,70 - 1,90 (m, 6H, H3a, H4', H5', H6'_{ax}), 2,05 (ddd, $J = 14,0, 11,3$ e $5,2$, 1H, H3b), 2,16 (ddd, $J = 16,0, 11,2$ e $5,2$, 1H, H2a), 2,32 (ddd, $J = 16,0, 11,2$ e $5,4$, 1H, H2b), 2,39 (m, 2H, H3'), 3,66 (s, 3H, OMe).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 20,89 (C5'), 22,81 (Me sobre C1'), 27,35 (C4'), 28,91 (C2), 32,41 (C3), 38,62 (C3'), 39,16 (C6'), 47,53 (C1'), 51,58 (OMe), 174,01 (C1), 215,17 (C2').

2.3.2 - Procedimento geral para as tentativas de obtenção do enoltriflato (**103**), usando-se piridina ou 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (**115a**) como base

A uma mistura do cetoéster (-)-(**102**) (100 mg, 0,51 mmol) e da base nitrogenada (0,61 mmol), em DCM anidro (5 mL), sob atmosfera de N_2 e resfriada a 0 °C, adicionou-se anidrido trifílico (100 μL , 0,60 mmol). Removeu-se o banho de resfriamento e agitou-se a mistura, vigorosamente, por quatro horas (**115a**) ou 24 horas (piridina). A mistura reacional final, possuindo um sólido floculento em suspensão, foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro remanescente foi lavado com pentano (4 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e concentrados sob pressão reduzida. Obteve-se uma mistura de vários compostos, cuja separação não foi possível. Analisando-se as misturas brutas por CG/EM, foi possível detectar uma pequena proporção de (**103**).

2.3.3 - (*S*)-3-[2-(1,3-dioxolano)-1-metilcicloexil]propionato de metila (-)-(**117**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$
242,31
242,151809
C 64,44% H 9,15% O 26,41%

Uma mistura de (-)-(**102**) (1,0 g, 5 mmol), etileno glicol (1,58 g, 25 mmol) e PTSA (catalítico), em benzeno (30 mL), foi levada à refluxo por 12 horas, usando-se um sistema Dean-Stark, para remoção azeotrópica de água. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2 x 30 mL), solução saturada de NaCl (30 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt

4:1), forneceu 1,2 g (99%) da cetona protegida (-)-(117).

Aspecto físico: líquido incolor.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_D^{20} -5,3$ (c 3,2, CHCl₃).

EM (alta resolução): 242,15185 (M⁺). Calculado para C₁₃H₂₂O₄: 242,15181.

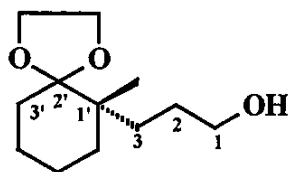
EM m/z (%): 242 (M⁺, 5), 211 (4), 169 (31), 113 (46), 99 (100), 86 (33), 59 (27), 55 (33), 42 (25), 41 (39).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2946, 2872, 1739, 1436, 1175, 1091, 1024, 950, 876.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,92 (s, 3H, Me sobre C1'), 1,42 (sl, 4H, H5' e H6'), 1,55 (m, 2H, H4'), 1,60 (m, 2H, H3'), 1,76 (ddd, $J = 13,7, 10,7$ e $6,3$, 1H, H3a), 1,83 (ddd, $J = 13,7, 10,4$ e $6,6$, 1H, H3b), 2,30 (m, 2H, H2), 3,66 (s, 3H, OMe), 3,93 (m, 4H, OCH₂CH₂O).

RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃) δ : 19,29 (Me sobre C1'), 20,75 (C5'), 23,51 (C4'), 29,24 (C2), 30,11 (C3), 34,66 (C3'), 40,77 (C1'), 51,53 (OMe), 64,67 e 64,95 (OCH₂CH₂O), 112,71 (C2'), 175,11 (C1).

2.3.4 - (S)-3-[2-(1,3-dioxolano)-1-metilcicloexil]propan-1-ol (-)-(118)



C₁₂H₂₂O₃
214,30
214,156894
C 67,26% H 10,35% O 22,40%

A uma solução do éster acetal (-)-(117) (532 mg, 2,2 mmol), em éter dietílico anidro (25 mL), adicionou-se LiAlH₄ (excesso). A suspensão obtida foi agitada por 30 min. e, em seguida, o excesso de hidreto foi destruído pela lenta adição de solução de NaOH 2M, com concomitante formação de um precipitado branco. A mistura foi filtrada sobre Celite® e o filtrado, concentrado sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano – AcOEt 1:1), forneceu 470 mg (100%) do álcool (-)-(118).

Aspecto físico: líquido viscoso, incolor.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_D^{20} -2,3$ (c 3,6, CHCl₃).

EM (alta resolução): 214,15669 (M⁺). Calculado para C₁₂H₂₂O₃: 214,15689.

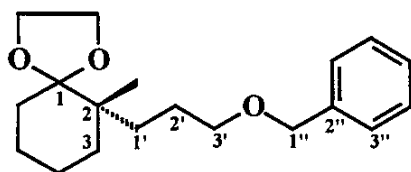
EM m/z (%): 214 (M⁺, 7), 169 (3), 155 (6), 126 (2), 113 (13), 99 (100), 86 (26), 55 (4).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3377, 2939, 2873, 2243, 1454, 1368, 1176, 1129, 1096, 1056, 950, 877, 745, 651, 460.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (s, 3H, Me sobre C1'), 1,38 - 1,56 (m, 10H, H4', H5', H6', H2 e H3), 1,62 (m, 2H, H3'), 1,86 (sl, 1H, OH), 3,62 (tl, $J = 5,8$, 2H, H1), 3,89 - 3,96 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : 19,46 (Me sobre C1'), 20,85 (C5'), 23,61 (C4'), 26,96 (C2), 30,33 (C3), 30,48 (C6'), 34,24 (C3'), 40,98 (C1'), 63,96 (C1), 64,75 e 64,94 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 113,02 (C2').

2.3.5 - (S)-2-(3-benziloxipropil)-1-(1,3-dioxolano)-2-metilcicloexano (-)-(119)



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$
 304,42
 304,203844
 C 74,96% H 9,27% O 15,77%

A uma suspensão de NaH (69,6 mg, 2,9 mmol), em THF anidro (10 mL), sob atmosfera de N_2 e mantida a 0°C , adicionou-se lentamente, *via* seringa, uma solução do álcool (-)-(118) (300 g, 1,4 mmol), em THF anidro (3 mL). Removeu-se o banho de resfriamento e após uma hora (final do desprendimento de gás), adicionou-se BnBr (195 μL , 1,6 mmol). A mistura foi então vigorosamente agitada por 12 horas, com a formação de uma suspensão leitosa e espessa durante este período. A seguir, adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl (20 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano até eluição do BnBr e então, hexano - AcOEt 4:1), forneceu 409 mg (96%) do acetal benzilado (-)-(119).

Aspecto físico: líquido incolor.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6,5$ (c 3,4, CHCl_3).

EM (alta resolução): 304,20382 (M^+). Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 304,20385.

EM m/z (%): 304 (M^+ , 14), 213 (56), 197 (5), 169 (6), 155 (9), 113 (13), 99 (100), 91 (47), 86 (26), 77 (3), 65 (4), 55 (10), 41 (99).

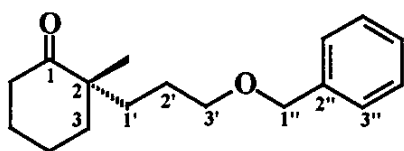
IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3036, 2933, 2863, 1455, 1361, 1177, 1098, 925, 815, 664, 554.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (s, 3H, Me sobre C2), 1,36 - 1,46 (m, 5H, H6, H4,

H3a), 1,47 - 1,68 (m, 7H, H2', H1', H5, H3b), 3,45 (tm, $J = 6,8$, 2H, H3'), 3,87 - 3,95 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4,50 (s, 2H, H1"), 7,26 (m, 1H, H5"), 7,34 (m, 4H, H3", H4", H6" e H7").

RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃) δ : 19,39 (Me sobre C2), 20,83 (C4), 23,59 (C5), 23,91 (C2'), 30,49 (C1'), 30,57 (C3), 34,17 (C6), 41,01 (C2), 64,72 e 64,93 (OCH₂CH₂O), 71,54 (C3'), 72,81 (C1"), 112,96 (C1), 127,41 (C5"), 127,60 (C3" e C7"), 128,29 (C4" e C6"), 138,65 (C2").

2.3.6 - (S)-2-(3-benziloxipropil)-2-metilcicloexan-1-ona (-)-(120)



C₁₇H₂₄O₂
260,37
260,177630
C 78,42% H 9,29% O 12,29%

A uma solução do acetal benzilado (-)-(119) (304 mg, 1,0 mmol), em acetona aquosa (acetona - água 4:1, 10 mL), adicionou-se PPTS (catalítico). A mistura foi levada a refluxo por 12 horas e em seguida, removeu-se a maior parte da acetona sob pressão reduzida. Adicionou-se solução saturada de NaCl (15 mL) e extraiu-se com AcOEt (4 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), forneceu 260 mg (100%) da cetona (-)-(120).

Aspecto físico: líquido incolor.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_D^{20} -40$ (c 3, CHCl₃).

EM (alta resolução): 260,17756 (M⁺). Calculado para C₁₇H₂₄O₂: 260,17763.

EM m/z (%): 260 (M⁺, 2), 169 (17), 153 (34), 133 (7), 113 (13), 112 (41), 109 (9), 105 (10), 95 (12), 91 (100), 85 (8), 81 (11), 77 (11), 65 (7), 55 (17), 41 (17).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3062, 2938, 2865, 1704, 1453, 1314, 1276, 1112, 1025, 718.

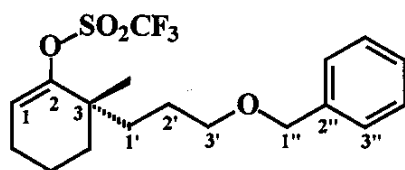
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,06 (s, 3H, Me sobre C2), 1,33 - 1,92 (m, 10H, H2', H1', H5, H4, H3), 2,27 - 2,46 (m, 2H, H6), 3,45 (t, $J = 6,2$, 2H, H3'), 4,49 (s, 2H, H1"), 7,27 - 7,35 (m, 5H, arom.).

RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ : 20,99 (C4), 22,49 (Me sobre C2), 24,14 (C2'), 27,47 (C5), 33,98 (C1'), 38,70 (C6), 39,27 (C3), 48,30 (C2), 70,58 (C3'), 72,79 (C1"), 127,50 (C5"), 127,58 (C3" e C7"), 128,32 (C4" e C6"), 138,48 (C2"), 216,10 (C1).

2.3.7 - Tentativa de obtenção do enoltriflato (+)-(116) usando-se *N*-feniltriflimida

Uma solução da cetona (-)-(120) (150 mg, 0,58 mmol), em THF anidro (3 mL), foi adicionada a uma solução recém preparada de LDA (2 equivalentes de *n*-BuLi, 2,1 equivalentes de diisopropilamina anidra), em THF anidro (1 mL), a -78 °C. Em seguida adicionou-se DMPU (280 µL, 4 equivalentes) e manteve-se a mistura reacional a 0 °C. Após 30 min., a mistura foi agitada à ta. por 20 min., novamente resfriada a 0 °C e então tratada com uma solução de *N*-feniltriflimida (621 mg, 1,74 mmol, 3 equivalentes), em THF anidro (4 mL). A mistura resultante foi agitada a 0 °C por uma hora e depois à ta. por 12 horas. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, tentou-se purificar o produto bruto por cromatografia em coluna, mas devido à inevitável co-eluição de impurezas majoritárias, não obtivemos sucesso no isolamento do produto desejado.

2.3.8 - (*S*)-3-(3-benziloxipropil)-3-metil-2-trifloxícicloex-1-eno (+)-(116)



C₁₈H₂₃F₃O₄S

392,43

392,126915

C 55,09% H 5,91% F 14,52% O 16,31% S 8,17%

A uma solução da cetona (-)-(120) (97 mg, 0,37 mmol) e 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (115 mg, 0,56 mmol), em DCM anidro (5 mL), sob atmosfera de N₂ e resfriada a 0 °C, adicionou-se anidrido trifílico (94 µL, 0,56 mmol). Removeu-se o banho de resfriamento e agitou-se a mistura, vigorosamente, por três horas. Ao final deste período, a mistura possuía coloração alaranjada, com a presença de um sólido floculento em suspensão. Removeu-se o DCM sob pressão reduzida e lavou-se o resíduo com pentano (4 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por CCD (sílica gel) preparativa (hexano - DCM 8:5), forneceu 117 mg (80%) do enoltriflato (+)-(116).

Aspecto físico: líquido, levemente amarelado.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_D^{20} +8$ (*c* 2,13, CHCl₃).

EM (alta resolução): 392,12700 (M⁺). Calculado para C₁₈H₂₃O₄SF₃: 392,12692.

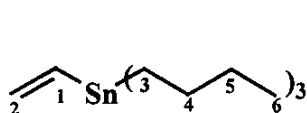
EM *m/z* (%): 392 (M⁺, 4), 159 (4), 243 (7), 180 (8), 154 (5), 153 (35), 151 (25), 95 (7), 93 (11), 92 (18), 91 (100), 77 (6), 65 (5), 55 (4).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3031, 2942, 2861, 1674, 1455, 1411, 1247, 1211, 1143, 1102, 1020, 951, 899, 736, 698, 605.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,14 (s, 3H, Me sobre C3), 1,46 - 1,68 (m, 7H, H2', H1', H5, H4a), 1,74 (ddd, $J = 13,6, 9,6$ e $3,5$, 1H, H4b), 2,16 (m, 2H, H6), 3,45 (m, 2H, H3'), 4,40 (s, 2H, H1''), 5,72 (t, $J = 4,2$, 1H, H1), 7,25 - 7,36 (m, 5H, arom.).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : 18,34 (C5), 24,33 (C2'), 24,55 (Me sobre C3), 24,76 (C6), 34,90 (C1'), 35,22 (C4), 37,92 (C3), 70,61 (C3'), 72,92 (C1''), 116,96 (C1), 118,36 (q, $J_{\text{CF}} = 320$, SO_2CF_3), 127,51 (C5''), 127,59 (C3'' e C7''), 128,34 (C4'' e C6''), 138,48 (C2''), 155,23 (C2).

2.3.9 - Tri-*n*-butilvinilestanana (**115b**)¹³⁵



$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Sn}$
 317,08
 318,136950
 C 53,03% H 9,54% Sn 37,43%

A um balão de fundo redondo tritubulado (150 mL), sob atmosfera inerte (Ar), adicionaram-se finas aparas de magnésio metálico tratado (1,46g, 61 mmol), THF anidro (15 mL) e alguns cristais de iodo. O sistema foi resfriado a 0 °C e, então, o brometo de vinila previamente condensado a -78 °C, foi transferido *via* cânula. Deixou-se a suspensão resultante sob agitação à ta. até o desaparecimento da coloração castanha. Como a reação que se seguiu foi fortemente exotérmica, resfriou-se o sistema em banho mantido a 0 °C, até o completo consumo do magnésio. A esta mistura adicionou-se, *via* seringa, uma solução de cloreto de *n*-tributilestanho (11,76 g, 34 mmol), em THF anidro (15 mL). O sistema foi levado a refluxo (90 °C) por 19 horas. Após o resfriamento, observou-se imediata formação de duas fases distintas. Adicionou-se então solução saturada de NH_4Cl (25 mL) e observou-se rápido desaparecimento do sólido remanescente, seguido da evolução de um pouco de gás. A fase orgânica escura foi decantada, enquanto que a mistura salina foi transferida para funil de separação e extraída com éter dietílico (4 x 50 mL). Em seguida, as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 25 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida, levando à obtenção de um líquido de cor alaranjada. Destilou-se sob vácuo ($2 \cdot 10^{-1}$ Torr), em um sistema "kugelrohr", obtendo-se a tri-*n*-butilvinilestanana (**115b**) (11 g, 99%).

Aspecto físico: líquido incolor.

EM m/z (%): 317 (M^+ , ausente), 265 (8), 263 (6), 262 (5), 261 (46), 260 (16), 259 (35), 258 (13), 257 (20), 209 (18), 207 (15), 205 (100), 204 (32), 203 (74), 202 (26), 201 (46), 179 (9), 177 (14), 175 (10), 153 (14), 151 (16), 149 (17), 148 (20), 147 (86), 146

(27), 145 (57), 144 (10), 143 (17), 121 (32), 120 (20), 119 (27), 118 (16), 117 (16).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3033, 2957, 2927, 2853, 1464, 1376, 1244, 1072, 1006, 941, 691, 597, 510, 461.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,91 (t, $J = 7,3$, 9H, H6), 0,91 (t, $J = 8,1$, 6H, H3), 1,33 (sexteto, $J = 7,3$, 6H, H5), 1,52 (m, 6H, H4), 5,68 (dd, $J = 20,8$ e 3,7, 1H, H2_{cis}), 6,17 (dd, $J = 14,0$ e 3,7, 1H, H2_{trans}), 6,49 (dd, $J = 20,8$ e 14,0, 1H, H1).

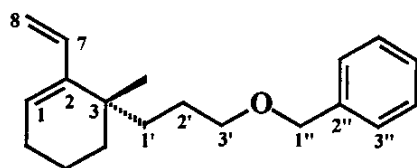
RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3) δ : 9,26 (C3), 13,70 (C6), 27,27 (C5), 29,08 (C4), 133,64 (C2), 139,27 (C1).

2.3.10 - Tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (**115c**)¹³⁶

A um balão de fundo redondo bitubulado (150 mL), previamente dessecado e resfriado sob atmosfera de argônio, adicionou-se PdCl_2 (1,0 g, 5,6 mmol) em DMSO (68 mL), seguido de trifenilfosfina (7,4 g, 28,2 mmol). A suspensão de cor laranja-avermelhada foi aquecida em banho de óleo até completa dissolução dos reagentes (ca. uma hora a 150 °C). O banho de aquecimento foi então removido e a solução, vigorosamente, agitada por ca. 10 min.. Iniciou-se então a adição do hidrato de hidrazina (1,1 mL, 22,6 mmol). Uma vigorosa reação exotérmica tomou lugar, com evolução de gases, acompanhada da formação súbita de um sólido cristalino amarelo-pálido. A suspensão obtida, de aspecto claro, foi resfriada a 0 °C e logo em seguida, deixada à ta.. Filtrou-se a mistura sob atmosfera inerte (campânula), em funil de vidro sinterizado, lavando-se em seguida o resíduo com etanol tratado (2 x 50 mL) e éter dietílico tratado (2 x 50 mL). O produto foi seco sob sucção e fluxo de argônio por mais 30 minutos. O sólido finamente cristalino resultante, cor amarelo-limão, rendeu 6,27g (96%) do complexo (**115c**)¹³⁶.

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3052, 1475, 1432, 1183, 1182, 1025, 743, 721, 694, 540, 505.

2.3.11 - (*S*)-3-(3-benziloxipropil)-3-metil-2-vinilcicloex-1-eno (-)-(121)



C₁₉H₂₆O
270,41
270,198365
C 84,39% H 9,69% O 5,92%

A uma suspensão de LiCl (36,0 mg, 0,85 mmol), enoltriflato (+)-(116) (66,7 mg, 0,17 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (6,0 mg, 3 mmol%), em THF anidro (10 mL), adicionou-se tri-*n*-butilvinilestanana (115b) (54,0 mg, 0,17 mmol). A mistura resultante, cor amarelo-pálida, foi refluxada por 14 horas e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se pentano (15 mL) ao resíduo obtido e filtrou-se sobre Celite®, lavando-se o resíduo novamente com pentano (4 x 10 ml). O solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (pentano), forneceu 39 mg (85%) do dieno (-)-(121).

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

Rotação óptica específica: $[\alpha]_D^{20}$ -15 (*c* 1,26, CHCl₃).

EM (alta resolução): 121,10187 (M^+ - C₁₀H₁₃O). Calculado para o fragmento C₉H₁₃: 121,10173.

EM *m/z* (%): 270 (M^+ , ausente), 179 (5), 161 (27), 149 (10), 135 (13), 133 (18), 121 (42), 119 (10), 105 (18), 95 (16), 93 (33), 91 (100), 81 (16), 79 (27), 17 (15), 65 (12), 55 (24).

IV (filme), $\nu_{\max}$. (cm⁻¹): 3036, 2931, 2855, 1496, 1454, 1357, 1101, 1029, 990, 906, 734.

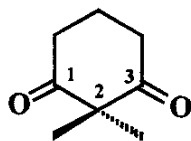
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,05 (s, 3H, Me sobre C3), 1,31 - 1,64 (m, 8H, H2', H1', H5, H4), 2,02 (m, 2H, H6), 3,41 (m, 2H, H3'), 4,48 (s, 2H, H1''), 4,90 (dd, *J* = 11 e 2, 1H, H8_{cis}), 5,27 (dd, *J* = 17 e 2, 1H, H8_{trans}), 5,84 (t, *J* = 3,8, 1H, H1), 6,27 (ddm, *J* = 17 e 11, 1H, H7), 7,25 - 7,35 (m, 5H, arom.).

RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃) δ : 18,97 (C5), 24,45 (C2'), 26,03 (C6), 26,86 (Me sobre C3), 34,92 (C1'), 36,02 (C3), 36,65 (C4), 71,20 (C3'), 72,76 (C1''), 112,80 (C8), 124,36 (C1), 127,41 (C5''), 127,56 (C3'' e C7''), 128,29 (C4'' e C6''), 137,02 (C7), 138,66 (C2''), 143,57 (C2).

3 - Experimental Referente ao Capítulo II

3.1 - Estudos para a Síntese do ($\pm$)-Ácido Salmântico (25) e do ($\pm$)-Salmantidiol (26)

3.1.1 - 2,2-dimetilcicloexano-1,3-diona (126)



C₈H₁₂O₂
140,18
140,083729
C 68,55% H 8,63% O 22,83%

Finas aparas de potássio metálico (2,40 g, 61,5 mmol) foram adicionadas a *tert*-butanol anidro (100 mL) e agitadas sob atmosfera de N₂ até completa dissolução do metal (*ca.* uma hora). À solução límpida de *tert*-butóxido de potássio resultante, adicionou-se 2-metilcicloexano-1,3-diona (6,0 g, 47,6 mmol). A suspensão resultante foi agitada, vigorosamente, por uma hora. Adicionou-se iodeto de metila (4,0 mL, 64,3 mmol) e manteve-se a suspensão sob aquecimento a 60 °C por 42 horas. Adicionou-se mais iodeto de metila (2 mL) e agitou-se a suspensão de cor castanha por mais 30 horas a 60 °C. O sólido em suspensão foi removido por filtração sobre Celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se solução de NaOH 0,5N (30 mL) ao resíduo remanescente e extraiu-se com AcOEt (4 x 30 mL). Os extratos foram reunidos, lavados com solução de NaOH 0,1N (50 mL), solução saturada de NaCl (2 x 50 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por destilação sob pressão reduzida (10⁻¹ Torr), em sistema "kugelrohr", forneceu 5,33 g (80%) da diona (126).

Aspecto físico: líquido incolor (cristaliza sob refrigeração, mas funde à ta.)

EM *m/z* (%): 140 (M⁺, 20), 97 (61), 70 (56), 69 (14), 67 (23), 55 (60), 43 (21), 42 (100), 41 (65).

IV (filme), ν_{max} (cm⁻¹): 2979, 2878, 1728, 1697, 1464, 1382, 1316, 1286, 1029, 844, 630, 558.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,31 (s, 6H, 2 x Me), 1,95 (q, *J* = 6,84, 2H, H5), 2,69 (t, *J* = 6,84, 4H, H4 e H6).

RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ : 17,91 (C5), 22,11 (2 x Me), 37,24 (C4 e C6), 61,62 (C2), 210,37 (C1 e C3).

3.1.2 - Procedimento geral para triflação da diona (**126**), com anidrido triflico, usando-se DMAP, DBU, DABCO ou DBN como base

A uma solução da diona (**126**) (100 mg, 0,71 mmol), em DCM anidro (15 mL), adicionou-se a base nitrogenada (0,90 mmol). A mistura resultante foi resfriada a 0 °C, adicionando-se em seguida o anidrido triflico (148 µL, 0,90 mmol). A mistura reacional foi retirada do banho de resfriamento e deixada à ta., agitada continuamente. Sob estas condições, as reações foram acompanhadas por um período de 5-7 dias e então filtradas sobre Celite®. Os filtrados foram lavados sequencialmente com água (2 x 10 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), solução de HCl 5% (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). As fases orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, concentradas sob pressão reduzida e analisadas por CCD e CG/EM, levando aos seguintes resultados:

DABCO - não houve reação.

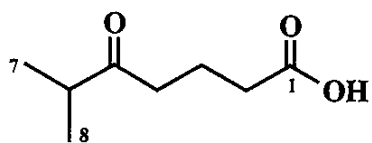
DBN - traços do enoltriflato (**127**). Decomposição parcial do material de partida.

DBU - pequena proporção de (**127**). Presença de várias impurezas.

DMAP - traços de (**127**). Presença de várias impurezas.

Os materiais brutos da reação usando DBU e DMAP foram fracionados por cromatografia em coluna sobre sílica gel "flash" (hexano - AcOEt 10%). Pequena quantidade de (**127**) foi obtida impura da reação com DBU. Da reação com DMAP isolou-se o ácido (**133a**).

Dados para o ácido (**133a**):



C₈H₁₄O₃
158,19
158,094294
C 60,74% H 8,92% O 30,34%

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

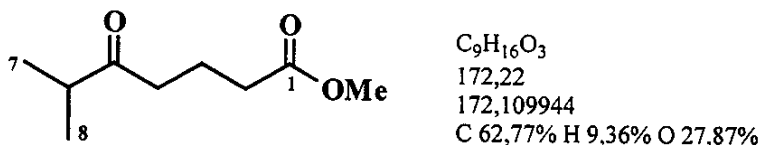
EM *m/z* (%): 158 (M⁺, 1), 115 (38), 87 (56), 71 (16), 55 (18), 45 (31), 43 (100), 42 (22), 37 (41).

IV (filme), ν_{max} (cm⁻¹): 3600-2800 (largo), 2912, 2933, 1710, 1467, 1385, 1243, 1155, 1089, 1026.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,50 (d, *J* = 7, 6H, H7 e H8), 1,90 (quint., *J* = 7, 2H, H3), 2,39 (t, *J* = 7, 2H, H2), 2,56 (t, *J* = 7, 2H, H4), 2,61 (hepteto parcialmente encoberto, *J* = 7, 1H, H6), 9,45 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 18,00 (C7 e C8), 18,37 (C3), 32,87 (C2), 38,72 (C4), 40,69 (C6), 179,34 (C1), 214,45 (C5).

Adição de excesso de solução etérea de diazometano ao ácido (**133a**) (50 mg), forneceu o éster (**133b**) (54 mg, 100%):



Aspecto físico: líquido incolor, aromático.

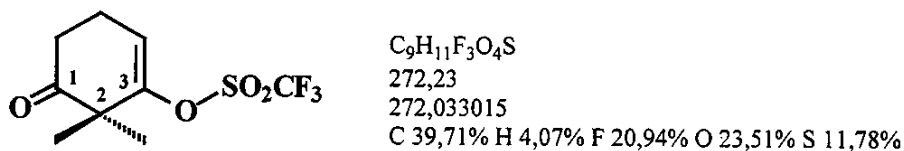
EM m/z (%): 172 (M^+ , 9), 141 (38), 129 (100), 113 (11), 101 (53), 71 (10), 55 (14), 44 (20), 43 (52), 42 (18), 41 (15).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2878, 1736, 1711, 1438, 1384, 1250, 1200, 1163, 1089, 1028, 900.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,05 (d, $J = 7,0$, 6H, H7 e H8), 1,86 (quint., $J = 7,3$, 2H, H3), 2,31 (t, $J = 7,3$, 2H, H2), 2,49 (t, $J = 7,1$, 2H, H4), 2,61 (hepteto, $J = 7,0$, 1H, H6), 3,64 (s, 3H, OMe).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 18,00 (C7 e C8), 18,68 (C3), 32,90 (C2), 38,85 (C4), 40,68 (C6), 51,38 (OMe), 173,79 (C1), 214,10 (C5).

3.1.3 - 2,2-dimetil-3-trifloxícicloex-3-en-1-ona (**127**)



A uma mistura da 1,3-diona (**126**) (2,85 g, 20,36 mmol) e piridina anidra (2,01 g, 25,45 mmol), em DCM anidro (100 mL) e resfriada a 0 °C, adicionou-se anidrido triflico (4,30 mL, 25,45 mmol). Uma intensa coloração "bordeaux" foi observada, seguindo-se a precipitação de um sólido flocoento. O banho de resfriamento foi removido e a suspensão foi agitada à ta. por sete dias (durante este período, a dissolução parcial do sólido em suspensão foi acompanhada pelo escurecimento gradual da mistura, tendo-se por fim, uma cor âmbar-escura). Filtrou-se sobre Celite®. O filtrado foi lavado com água (2 x 50 mL), solução saturada de NaHCO_3 (2 x 50 mL), solução de HCl 5% (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Secou-se sobre Na_2SO_4

anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por destilação sob vácuo ($2 \cdot 10^{-1}$ Torr), em sistema "kugelrohr", forneceu 3,40 g (61%) do cetoenoltriflato (**127**).

Aspecto físico: líquido incolor.

EM (alta resolução): 272,03201 (M^+). Calculado para $C_9H_{11}O_4SF_3$: 272,03302

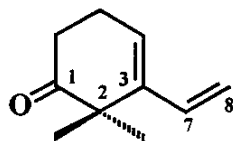
EM m/z (%): 272 (M^+ , 7), 230 (9), 123 (11), 97 (36), 83 (5), 79 (10), 69 (100), 55 (19), 41 (70).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 2985, 1726, 1679, 1415, 1246, 1212, 1142, 1012, 929, 877, 682, 608, 506.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,31 (s, 6H, 2 x Me), 2,45 (m, 2H, H5), 2,60 (t, $J = 6$, 2H, H6), 5,97 (t, $J = 4,4$, 1H, H4).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 20,45 (C5), 22,92 (2 x Me), 34,78 (C6), 48,44 (C2), 115,41 (C4), 118,36 (q, $J_{CF} = 320$, SO_2CF_3), 151,77 (C3), 208,85 (C1).

3.1.4 - 2,2-dimetil-3-vinilcicloex-3-en-1-ona (**37**)



$C_{10}H_{14}O$
150,22
150,104465
C 79,96% H 9,39% O 10,65%

A uma suspensão de LiCl (1,18 g, 28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 3 mmol%) e cetoenoltriflato (**127**) (655 mg, 2,4 mmol), em THF anidro (40 mL), adicionou-se tri-*n*-butilvinilestanana (**115b**) (753 mg, 2,4 mmol). A mistura resultante, cor amarelo-pálida, foi refluxada por 12 horas e, em seguida, $\frac{3}{4}$ do solvente foram removidos sob pressão reduzida. Adicionou-se pentano (30 mL) e filtrou-se sobre Celite®, lavando-se o resíduo novamente com pentano (4 x 10 ml). O filtrado foi lavado com solução de NH_4OH (2 x 50 mL), água (2 x 50 ml), seco sobre Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel "flash" (pentano, até a remoção do cloreto de tri-*n*-butilestanho monitorada por CCD, depois pentano - éter dietílico 5%), forneceu 307 mg (85%) do cetodieno (**37**).

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

EM (alta resolução): 150,10466 (M^+). Calculado para $C_{10}H_{14}O$: 150,10447

EM m/z (%): 150 (M^+ , 32), 122 (12), 121 (10), 108 (28), 93 (100), 91 (16), 79 (18), 77 (10), 65 (4), 55 (4).

IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 3060, 2971, 2932, 2844, 1715, 1465, 1422, 1382, 1346, 1216, 1168, 1144, 1044, 987, 912, 822.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (s, 6H, 2 x Me), 2,46 (m, 2H, H5), 2,55 (m, 2H, H6), 5,06 (dd, $J = 11,0$ e $1,8$, 1H, H8_{cis}), 5,41 (dd, $J = 17,2$ e $1,8$, 1H, H8_{trans}), 5,96 (t, $J = 4,2$, 1H, H4), 6,27 (ddm, $J = 17,2$ e $11,0$, 1H, H7).

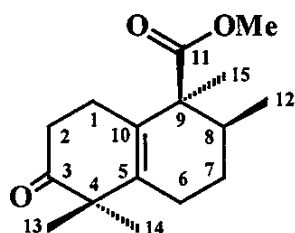
RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 24,20 (2 x Me), 24,83 (C5), 35,30 (C6), 46,67 (C2), 115,29 (8), 121,64 (C4), 135,09 (C7), 144,40 (C3), 215,08 (C1).

3.1.5 - Reação de Diels-Alder entre (37) e o angelato de metila (67)

Uma solução do vinilcicloexeno (37) (20 mg, 134 μmol), em angelato de metila (67) (0,5 mL), foi transferida, *via* cânula, para o interior de uma ampola de vidro de espessura adequada. Após ter sido cuidadosamente selada, a ampola de vidro contendo a mistura reacional foi introduzida em um cilindro de aço provido de tampa rosqueada. O cilindro foi verticalmente posicionado em um banho de areia, o qual foi lentamente aquecido a 170 °C. Após uma semana de aquecimento, o sistema foi lentamente resfriado até atingir a temperatura ambiente.

A ampola foi aberta e seu conteúdo foi destilado sob pressão reduzida, usando-se o sistema "kugelrohr". O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 5%), fornecendo 10 mg do composto ($\pm$)-(134) e 16 mg da mistura $\sim 1:1$ deste composto e seu isômero ($\pm$)-(137).

Dados para o composto ($\pm$)-(134):



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$
264,36
264,172544
C 72,69% H 9,15% O 18,16%

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

EM (alta resolução): 264,17250 (M^+). Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 264,17254.

EM m/z (%): 264 (M^+ , 56), 249 (4), 221 (13), 206 (13), 205 (100), 204 (11), 189 (17), 187 (19), 163 (61), 161 (26), 147 (13), 135 (11), 121 (24), 119 (20), 107 (21), 105 (17), 91 (20), 77 (11), 55 (11).

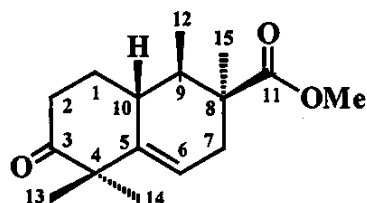
IV (filme), ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2934, 2882, 1722, 1463, 1381, 1229, 1194, 1158, 1118,

977, 748.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,90 (s, 3H, H12), 1,13 (s, 3H, H15*), 1,23 (s, 3H, H13*), 1,27 (s, 3H, H14*), 1,57 (m, 1H, H8), 1,65 (m, 2H, H6), 2,10 (m, 1H, H7a), 2,18 (m, 2H, H1), 2,29 (m, 1H, H2a), 2,31 (m, 1H, H7b), 2,61 (m, 1H, H2b), 3,67 (s, 3H, OMe). (*) valores intercambiáveis.

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 17,01 (C12), 22,27 (C15*), 22,34 (C14*), 23,95 (C1), 25,00 (C13*), 27,08 (C7), 27,13 (C6), 36,52 (C2), 38,69 (C8), 47,52 (C9), 51,43 (C4), 51,47 (OMe), 130,35 (C5), 137,16 (C10), 176,04 (C11), 216,07 (C3). (*) valores intercambiáveis.

Dados para o isômero ($\pm$)-(137) (dados obtidos a partir da mistura ~1:1):



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$
264,36
264,172544
C 72,69% H 9,15% O 18,16%

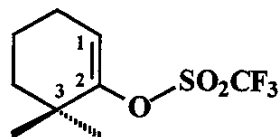
EM m/z (%): 264 (M^+ , 4), 249 ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 205 (21), 189 (12), 172 (22), 149 (12), 133 (19), 121 (29), 119 (35), 107 (47), 105 (37), 93 (30), 91 (51), 79 (33), 77 (33), 67 (23), 59 (25), 55 (54), 43 (53), 41 (100).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (d, $J = 7$, H12), 3,10 (dm, $J = 10$, H10), 3,70 (s, OMe), 5,52 (m, H6).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 15,68 (C12), 19,55 (C15*), 22,03 (C14*), 25,69 (C1), 28,28 (C13*), 29,37 (C7), 34,49 (C9), 35,04 (C10), 37,70 (C2), 47,69 (C8), 51,08 (C4), 51,57 (OMe), 117,03 (C6), 142,52 (C5), 177,62 (C11), 215,09 (C3). (*) valores intercambiáveis.

3.2 - Estudos para a Síntese do Ácido Tetra-nor-halimanóico ($\pm$)-(29)

3.2.1 - 3,3-dimetil-2-trifloxícicloex-1-eno (140)



C₉H₁₃F₃O₃S
258,25
258,053750
C 41,86% H 5,07% F 22,07% O 18,59% S 12,41%

A uma mistura da 2,2-dimetilcicloexanona comercial (920 mg, 7,3 mmol) e piridina anidra (768 mg, 9,7 mmol), em DCM anidro (30 mL) e resfriada a 0 °C, adicionou-se anidrido triflico (1,63 mL, 9,7 mmol). Uma intensa coloração "bordeaux" foi observada, mas com ausência de sólidos em suspensão. O banho de resfriamento foi removido e a suspensão foi agitada à ta. por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação do produto bruto por destilação sob vácuo ($2 \cdot 10^{-1}$ Torr), em sistema "kugelrohr", forneceu 1,88 g (90%) do enoltriflato (140).

Aspecto físico: líquido incolor.

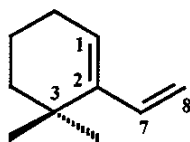
EM m/z (%): 258 (M^+ , 25), 243 (35), 217 (2), 202 (14), 125 (5), 113 (23), 109 (31), 108 (35), 97 (26), 93 (82), 91 (27), 81 (14), 77 (25), 69 (77), 55 (100), 43 (35), 41 (35).

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2974, 2942, 2877, 1677, 1413, 1245, 1209, 1144. 1022, 1000, 969, 932, 874, 617, 609.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,14 (s, 6H, 2 x Me), 1,62 - 1,66 (m, 4H, H5 e H6), 2,14 - 2,20 (m, 2H, H4), 5,66 (t, $J = 4,1$, 1H, H1).

RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ : 18,48 (C5), 24,87 (C6), 26,26 (2 x Me), 35,01 (C3), 39,09 (C4), 116,14 (C1), 118,40 (q, $J_{CF} = 320$, SO₂CF₃), 155,89 (C2).

3.2.2 - 3,3-dimetil-2-vinilcicloex-1-eno (38)



C₁₀H₁₆
136,23
136,125200
C 88,16% H 11,84%

A uma suspensão de LiCl (2,12 g, 50 mmol), enoltriflato (140) (1,67 g, 6,47 mmol), Pd(PPh₃)₄ (299 mg, 4 mmol⁰) e em THF anidro (50 mL), adicionou-se tri-*n*-butilvinilestanana (115b) (2,05 g, 6,47 mmol). A mistura resultante, cor amarelo-pálida, foi refluxada por 12 horas e, em seguida, $\frac{3}{4}$ do solvente foram removidos sob pressão reduzida. Adicionou-se pentano (50 mL) e filtrou-se sobre Celite[®], lavando-se o resíduo

novamente com pentano (4 x 10 ml). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida (banho a 30 °C). Purificação do resíduo por destilação sob vácuo ($2 \cdot 10^{-1}$ Torr), em sistema "kugelrohr", e repurificação do destilado obtido, por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (pentano), forneceu 616 mg (70%) do vinilcicloexeno (**38**).

Obs.: o rendimento abaixo do esperado para esta reação foi atribuído à grande volatilidade do dieno (hidrocarboneto). Assim, perdas significativas podem ter ocorrido no decorrer dos processos de elaboração e purificação.

Aspecto físico: líquido incolor, aroma característico.

EM m/z (%): 136 (M^+ , 62), 121 (61), 108 (12), 197 (17), 105 (14), 95 (12), 93 (87), 91 (39), 80 (100), 77 (34), 67 (19), 65 (12), 55 (16), 53 (14), 51 (10), 43 (25), 41 (27).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,06 (s, 6H, 2 x Me), 1,47 (m, 2H, H5), 1,58 (m, 2H, H6), 2,04 (m, 2H, H4), 4,91 (dd, $J = 10,6$ e $1,8$, 1H, $H8_{cis}$), 5,27 (dd, $J = 17,6$ e $1,8$, 1H, $H8_{trans}$), 5,77 (t, $J = 4,0$, 1H, H1), 6,30 (ddm, $J = 17,6$ e $10,6$, 1H, H7).

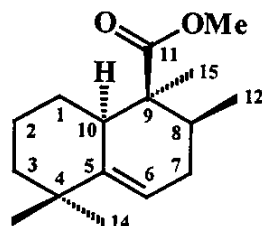
RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 19,13 (C5), 26,16 (C6), 28,33 (2 x Me), 33,15 (C4), 39,40 (C3), 112,66 (C8), 123,05 (C1), 137,06 (C7), 144,60 (C2).

3.2.3 - Reação de Diels-Alder entre (**38**) e o angelato de metila (**67**)

Uma solução do vinilcicloexeno (**38**) (355 mg, 2,61 mmol), em angelato de metila (**67**) (1,5 mL), foi transferida *via* cânula para o interior de uma ampola de vidro de espessura adequada. Após ter sido cuidadosamente selada, a ampola de vidro contendo a mistura reacional foi introduzida em um cilindro de aço provido de tampa rosqueada. O cilindro foi verticalmente posicionado em um banho de areia, o qual foi lentamente aquecido a 170 °C. Após uma semana de aquecimento, o sistema foi lentamente resfriado até atingir a temperatura ambiente. A ampola foi aberta e seu conteúdo foi destilado sob pressão reduzida, usando-se o sistema "kugelrohr". O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano - AcOEt 8:1), fornecendo 424 mg (65%) de uma mistura ~2:1 da decalina ($\pm$)-(**142**) e seu regioisômero ($\pm$)-(**144**), respectivamente, como produtos majoritários.

Obs.: uma amostra analítica, suficientemente pura de ($\pm$)-(**142**), foi obtida pelo fracionamento de 20 mg da mistura de produtos por cromatografia em camada delgada preparativa sobre sílica gel, contendo 10% de $AgNO_3$. Obteve-se uma mistura 8:1 das respectivas decalinas.

Dados para a decalina (±)-(142):



$C_{16}H_{26}O_2$
250,38
250,193280
C 76,75% H 10,47% O 12,78%

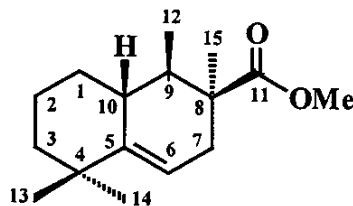
Aspecto físico: líquido incolor, aromático.

EM m/z (%): 250 (M^+ , 15), 235 (2), 218 (7), 191(71), 190 (100), 175 (78), 161 (7), 147 (25), 135 (23), 133 (24), 122 (10), 121 (53), 120 (41), 119 (64), 115 (17), 109 (25), 105 (74), 95 (24), 93 (38), 91 (61), 83 (11), 80 (48), 77 (34), 69 (25), 67 (26), 65 (17), 59 (33), 55 (48), 43 (33), 41 (87).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,90 (d, $J = 6,8$, 3H, H12), 0,95 (m, 1H, H1a), 1,01 (s, 3H, H14), 1,10 (s, 3H, H13), 1,25 (s, 3H, H15), 1,26 (m, 1H, H3a), 1,41 (dm, $J = 12,9$, 1H, H3b), 1,54 - 1,61 (m, 3H, H2 e H8), 1,84 (m, 1H, H1b), 1,95 (dm, $J = 16,4$, 1H, H7a), 2,08 (m, 1H, H10), 2,13 (m, 1H, H7b), 3,62 (s, 3H, OMe), 5,52 (m, 1H, H6).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ : 17,07 (C12), 22,47 (C2), 24,22 (C15), 28,05 (C13), 28,92 (C1), 29,60 (C14), 31,74 (C7), 36,11 (C4), 36,47 (C8), 40,72 (C3), 43,60 (C10), 49,39 (C9), 50,67 (OMe), 116,46 (C6), 143,94 (C5), 175,29 (C11).

Dados para o regioisômero (±)-(144), obtidos a partir da mistura ~2:1:



$C_{16}H_{26}O_2$
250,38
250,193280
C 76,75% H 10,47% O 12,78%

EM m/z (%): 250 (M^+ , 14), 235 (3), 218 (4), 191(100), 190 (81), 175 (66), 161 (6), 147 (18), 135 (25), 133 (15), 122 (9), 121 (51), 120 (26), 119 (44), 115 (13), 109 (24), 105 (44), 95 (23), 93 (25), 91 (35), 83 (9), 80 (37), 77 (16), 69 (16), 67 (14), 65 (8), 59 (9), 55 (21), 43 (16), 41 (32).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,80 (d, $J = 6,8$, 3H, H12), 1,04 (m, 1H, H1a), 1,06 (s, 3H, H14), 1,07 (s, 3H, H13), 1,10 (s, 3H, H15), 1,23 (m, 1H, H3a), 1,44 (m, 1H, H3b), 1,57 (m, 2H, H2), 1,70 (m, 1H, H7a), 1,73 (m, 1H, H1b), 1,86 (m, 1H, H9), 2,33 (dm, J

= 17,6, 1H, H7b), 2,77 (dm, J = 12,5, 1H, H10), 3,67 (s, 3H, OMe), 5,33 (m, 1H, H6).

RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3) δ : 15,86 (C12), 20,19 (C15), 22,24 (C2), 27,89 (C14), 29,00 (C1), 29,41 (C7), 29,57 (C13), 35,22 (C9), 35,22 (C10), 36,25 (C4), 41,23 (C3), 47,76 (C8), 51,47 (OMe), 112,99 (C6), 144,89 (C5), 177,94 (C11).

3.2.4 - Tentativa de hidrólise da mistura de decalinas ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144)¹⁵⁴

Uma mistura de NaOH (43 mg, 1,08 mmol), água (1 mL), etileno glicol (3 mL) e da mistura de decalinas ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144) (108 mg, 0,43 mmol), foi refluxada por três horas. Decorrido esse tempo, adicionou-se água (5 mL) e neutralizou-se a solução pela lenta adição de solução de HCl 2N. Em seguida, extraiu-se a fase aquosa com Et_2O (4 x 10 mL). Os extratos etéreos foram reunidos, lavados com água (10 mL), solução saturada de NaCl (10 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida. Purificação da mistura por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), levou apenas à recuperação de 30 mg do material de partida e alguns traços de produtos hidrolisados ou de decomposição.

3.2.5 - Homologação de Kowalski sobre a mistura de decalinas ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144)¹⁵⁵

Uma solução de *n*-BuLi 2,67M (828 μL , 2,2 mmol), em hexanos, foi adicionada a uma outra de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (407 μL , 2,4 mmol), em THF anidro (5 mL), resfriada a 0 °C e contida em um balão de fundo redondo bitubulado (20 mL). Em outro balão de fundo redondo tritubulado (25 mL), uma mistura das decalinas ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144) (250 mg, 1,0 mmol) e CH_2Br_2 (154 μL , 2,2 mmol), em THF anidro (4 mL), sob agitação, foi resfriada a -78 °C, adicionando-se em seguida a solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de lítio anterior, por um período mínimo de 15 min., a uma temperatura abaixo de -65 °C. Após 10 min., uma solução recém preparada de LHMDs [preparada em THF (4 mL) a 0 °C a partir de HMDS (429 μL , 2,0 mmol) e *n*-BuLi 2,67M (749 μL , 2,0 mmol), em hexanos] foi adicionada por um período mínimo de 10 min. a -78 °C. Após a adição, o banho de resfriamento foi removido e a mistura foi aquecida gradualmente até 0 °C. Essa mistura foi resfriada com banho de gelo e então uma solução de *n*-BuLi 2,67M (2,25 mL, 6,0 mmol), em hexanos, foi adicionada por um período de 15 min.. A mistura resultante foi então deixada à ta. e agitada por 45 min.. Resfriou-se novamente a mistura a -78 °C e fez-se sua transferência, *via* cânula, por um período de 50 min., para um recipiente contendo uma solução de metanol ácido (6 mL) (preparado adicionando-se cloreto de acetila, lentamente, a metanol anidro resfriado a 0 °C, na razão de 1:5 v/v, agitando-se à ta. por 30 min. antes do uso), sob agitação. A mistura tratada foi diluída com éter dietílico (80 mL) e lavada com solução

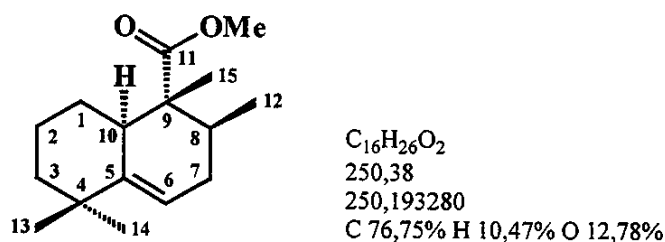
de HCl 10% (8 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. Purificação da mistura por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano - AcOEt 8:1), levou apenas à recuperação de 110 mg da mistura de partida e nenhum traço do produto desejado.

3.2.6 - Reação de Diels-Alder entre o vinilcicloexeno (**38**) e o tigolato de metila (**153**)

Uma solução do vinilcicloexeno (**38**) (15 mg, 110 µmol), em tigolato de metila (**153**) (0,5 mL), foi transferida para o interior de uma ampola de vidro de espessura adequada. Após ter sido cuidadosamente selada, a ampola de vidro contendo a mistura reacional foi introduzida em um cilindro de aço provido de tampa rosqueada. O cilindro foi verticalmente posicionado em um banho de areia, o qual foi lentamente aquecido a 170 °C. Após uma semana de aquecimento, o sistema foi lentamente resfriado até atingir a temperatura ambiente. A ampola foi aberta e o tigolato de metila foi destilado sob pressão reduzida, usando-se o sistema "kugelrohr". O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel ("flash") (hexano, até remoção do dieno remanescente, seguindo-se hexano - AcOEt 8:1), forneceu 18 mg de uma mistura (3:2) inseparável das decalinas (±)-(**154**) e (±)-(**155**).

Aspecto físico (mistura de decalinas): líquido viscoso, incolor.

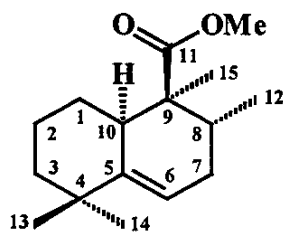
Decalina majoritária (±)-(**154**):



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,77 (d, *J* = 6,6, 3H, H12), 0,91 (s, 3H, H15), 1,03 (s, 3H, H14), 1,08 (s, 3H, H13), 1,15 (m, 1H, H1a), 1,20 (m, 1H, H3a), 1,39 (m, 2H, H1b e H3b), 1,54 (m, 2H, H2), 1,74 (m, 1H, H7a), 1,91 (m, 1H, H7b), 1,95 (m, 1H, H8), 2,73 (dm, *J* = 13,2, 1H, H10), 3,69 (s, 3H, OMe), 5,46 (m, 1H, H6).

RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃) δ: 9,47 (C15), 16,35 (C12), 21,53 (C2), 28,65 (C1), 29,38 (C14), 29,57 (C13), 30,89 (C7), 35,70 (C8), 36,95 (C4)*, 40,50 (C3), 42,49 (C10), 48,78 (C9)*, 51,60 (OMe), 116,03 (C6), 145,39 (C5)*, 178,72 (C11)*.

Decalina minoritária (±)-(155):



$C_{16}H_{26}O_2$
 250,38
 250,193280
 C 76,75% H 10,47% O 12,78%

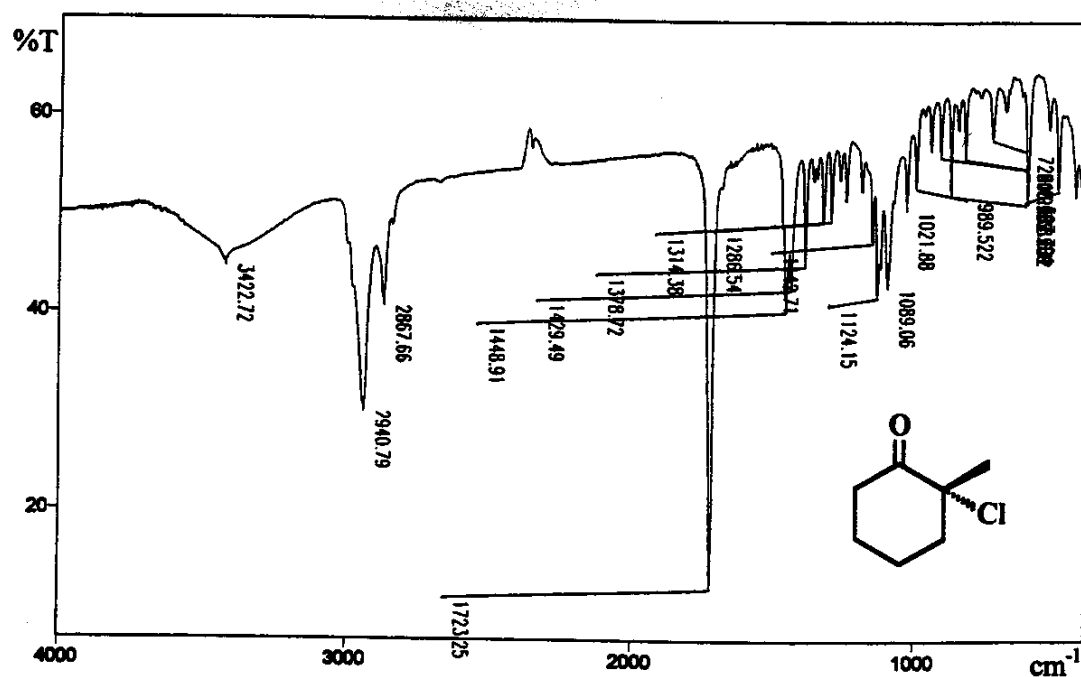
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,89 (d, $J = 6,4$, 3H, H12), 1,02 (s, 3H, H14), 1,04 (s, 3H, H13), 1,06 (s, 3H, H15), 1,16 (m, 1H, H3a), 1,24 (m, 1H, 1a), 1,32 (m, 1H, H1b), 1,45 (dm, $J = 12,7$, 1H, H3b), 1,58 (m, 2H, H2), 1,64 (m, 1H, H7a), 2,06 (dd, $J = 11,2$ e 6,1, 1H, H7b), 2,11 (m, 1H, H8), 2,13 (dm, $J = 11,6$, 1H, H10), 3,67 (s, 3H, OMe), 5,31 (m, 1H, H6).

RMN ^{13}C (125,70 MHz, $CDCl_3$) δ : 15,92 (C15), 17,27 (C12), 22,91 (C2), 25,36 (C14), 27,78 (C8), 29,35 (C13), 31,36 (C7), 32,34 (C1), 35,89 (C4)*, 42,26 (C3), 44,63 (C10), 49,82 (C9)*, 51,03 (OMe), 114,45 (C6), 144,72 (C5)*, 177,19 (C11)*.

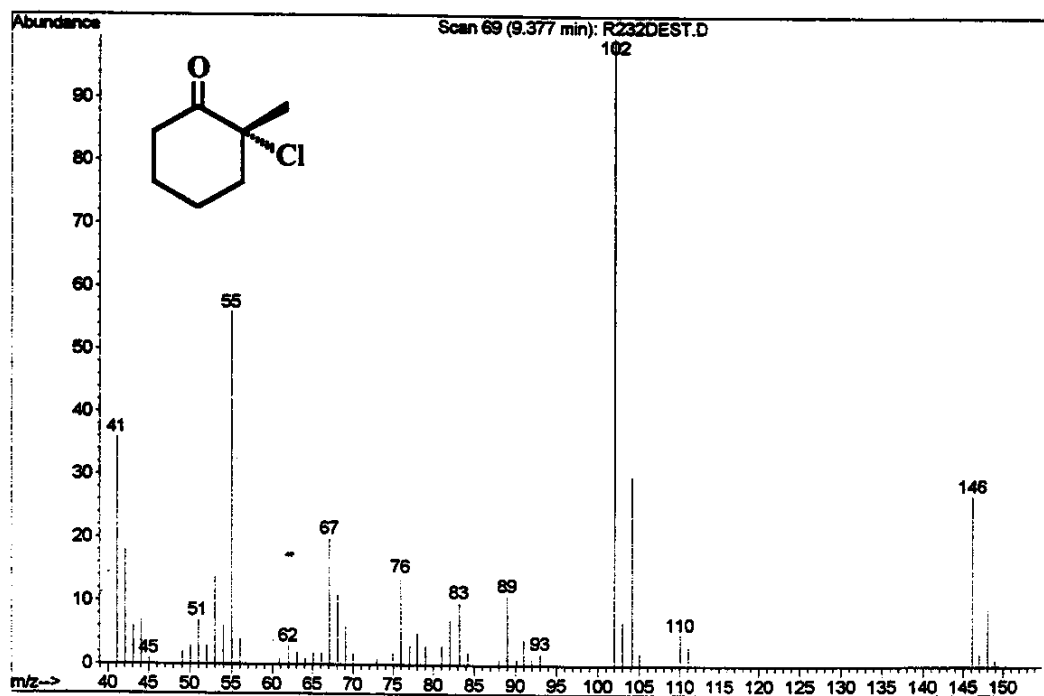
Obs.: (*) refere-se a valores intercambiáveis entre os dois adutos obtidos, para os mesmos carbonos assinalados.

Apêndice

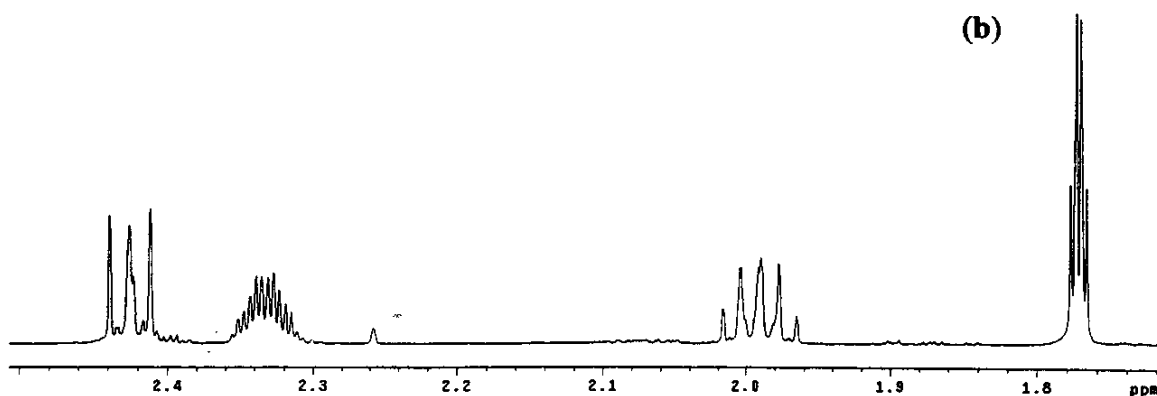
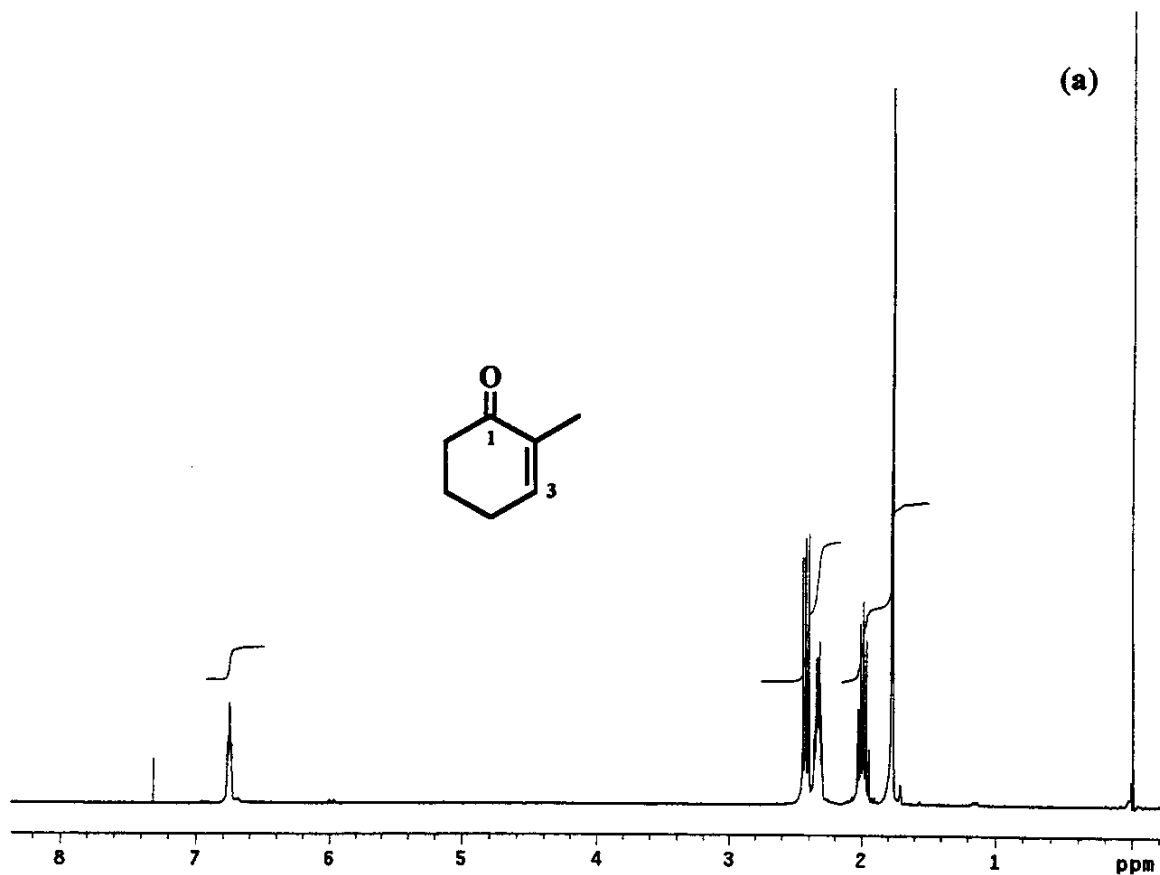
Espectros



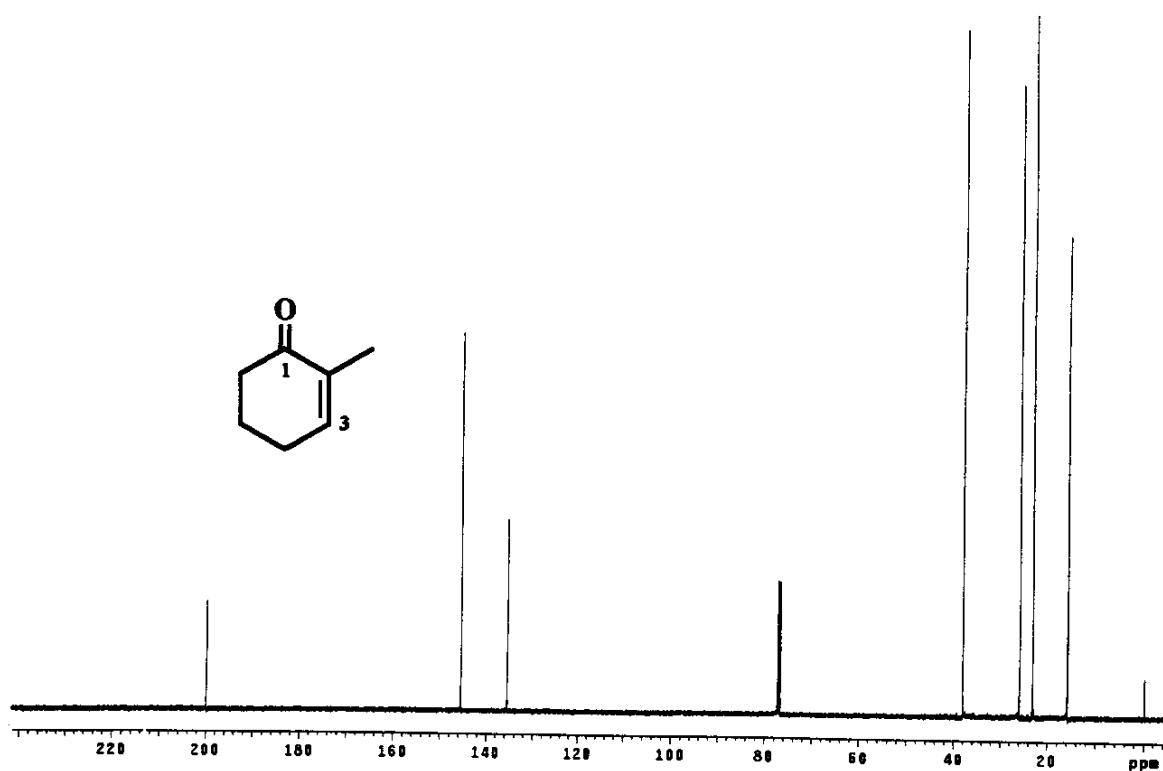
E001 - Espectro no Infravermelho (filme), da clorocetona (±)-(70).



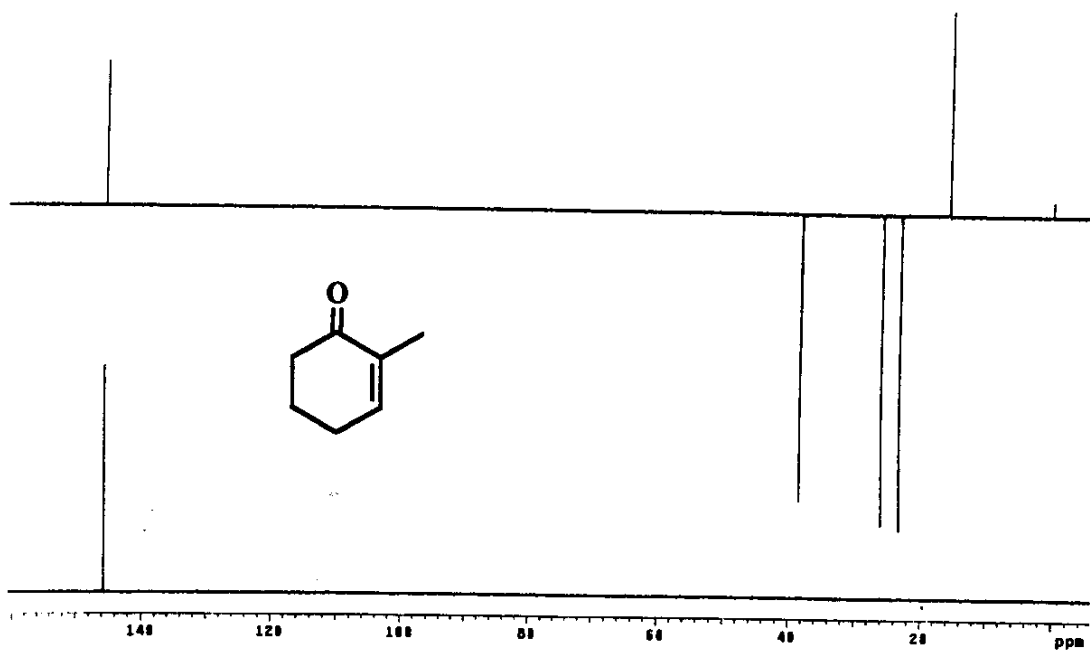
E002 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da clorocetona (±)-(70).



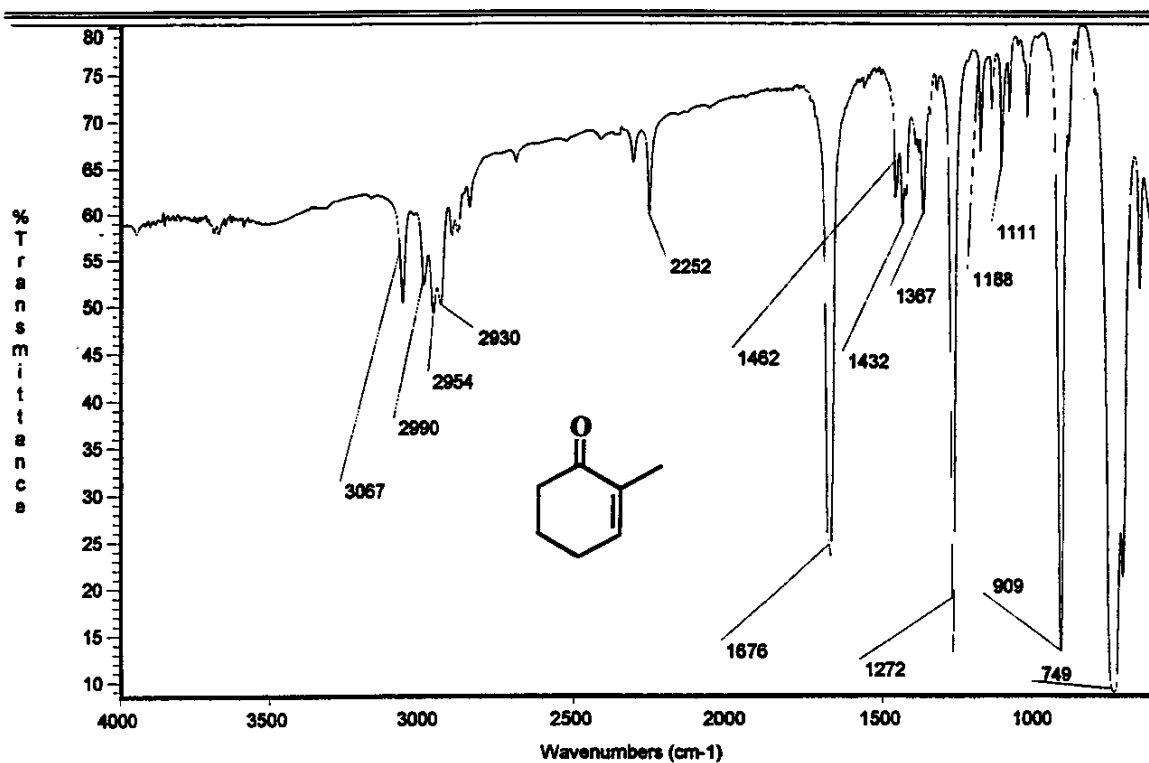
E003 - (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da enona (64). **(b)** Expansão da região entre δ 1,72 - 2,50.



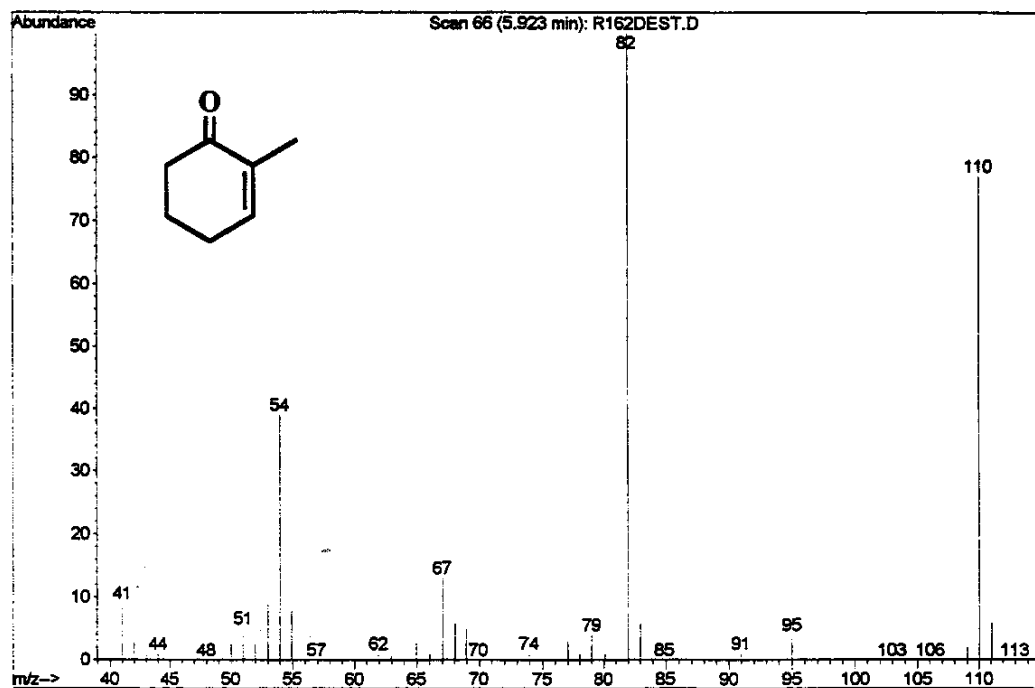
E004 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do composto (64).



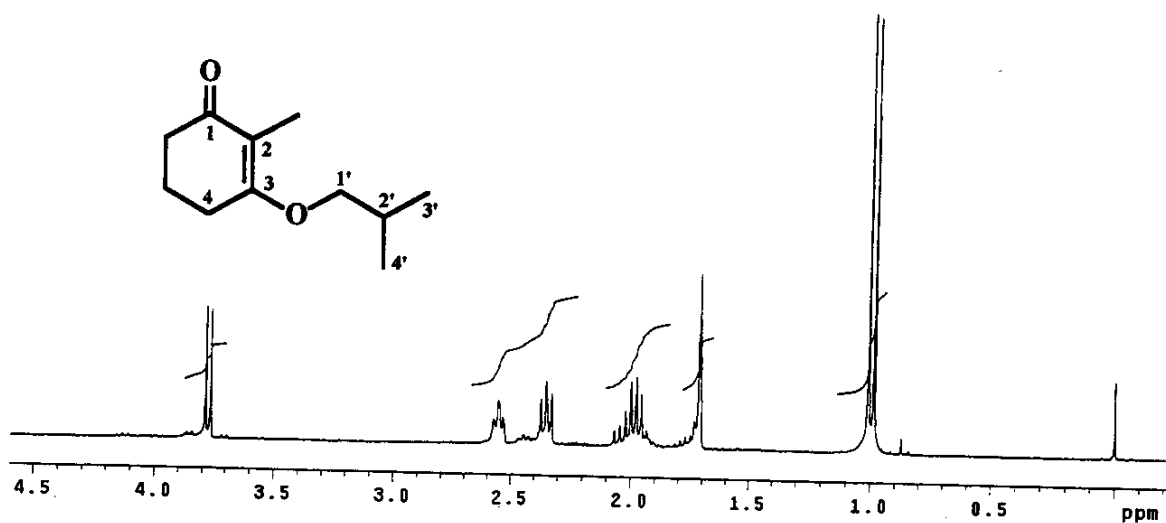
E005 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do composto (64).



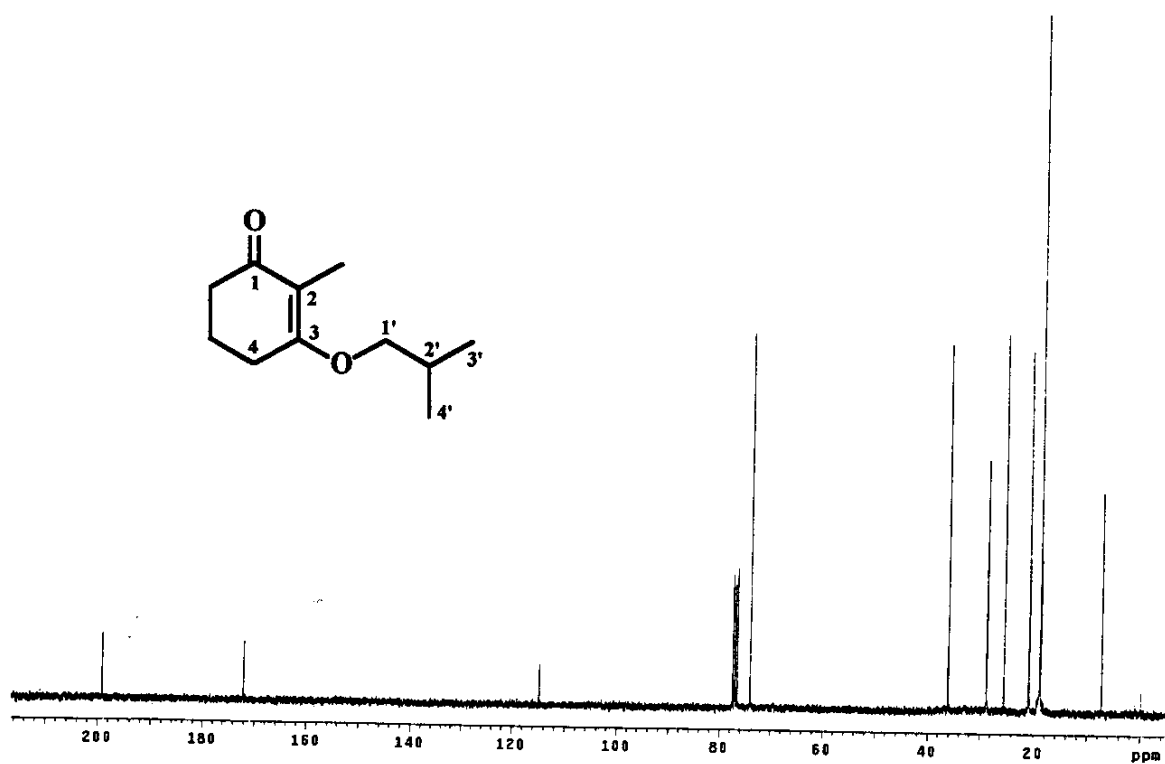
E006 - Espectro no Infravermelho (filme), da enona (64).



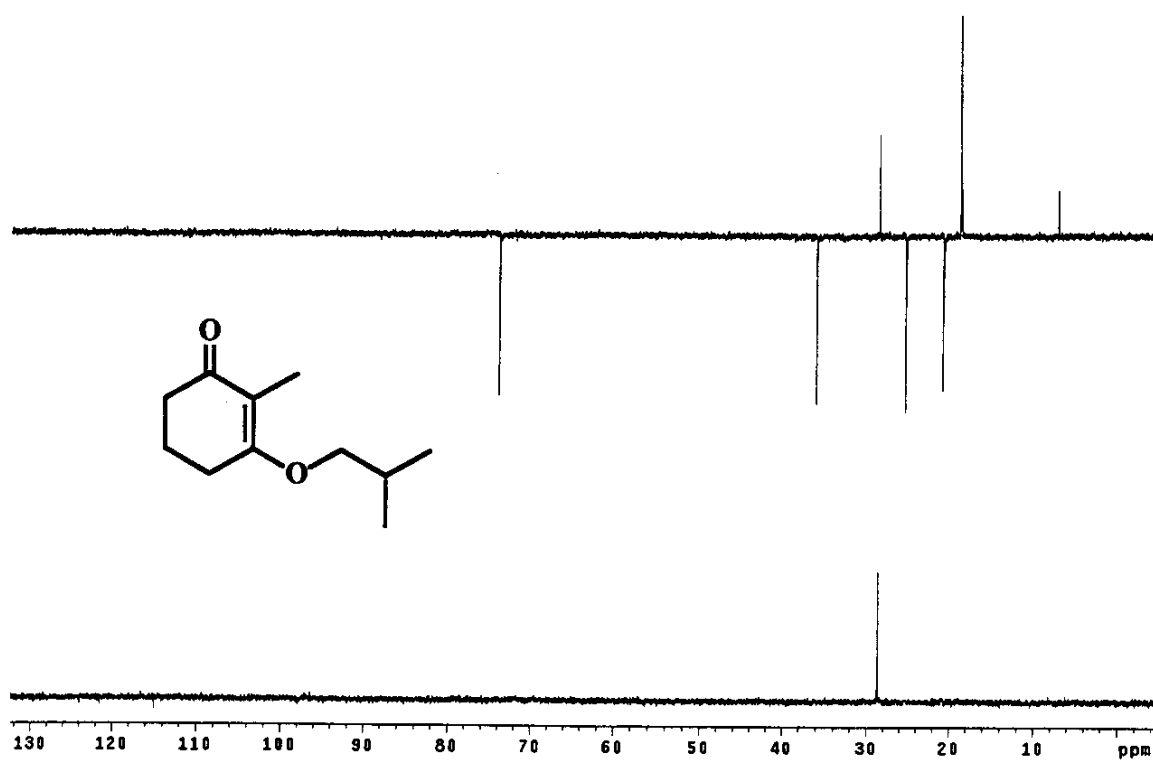
E007 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da enona (64).



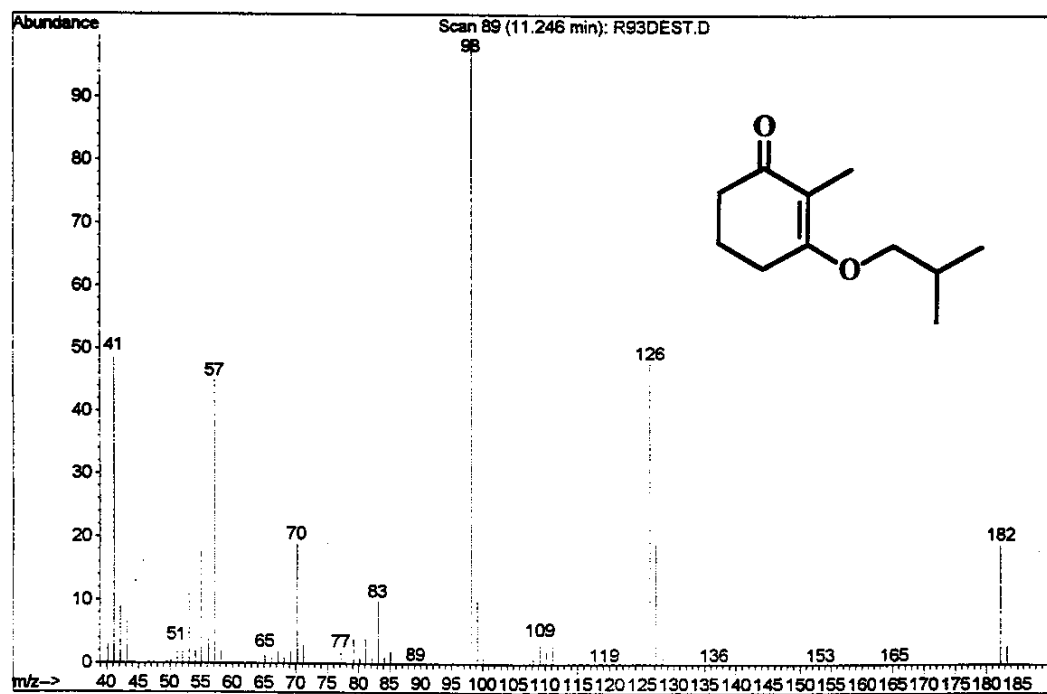
E008 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), do composto (72).



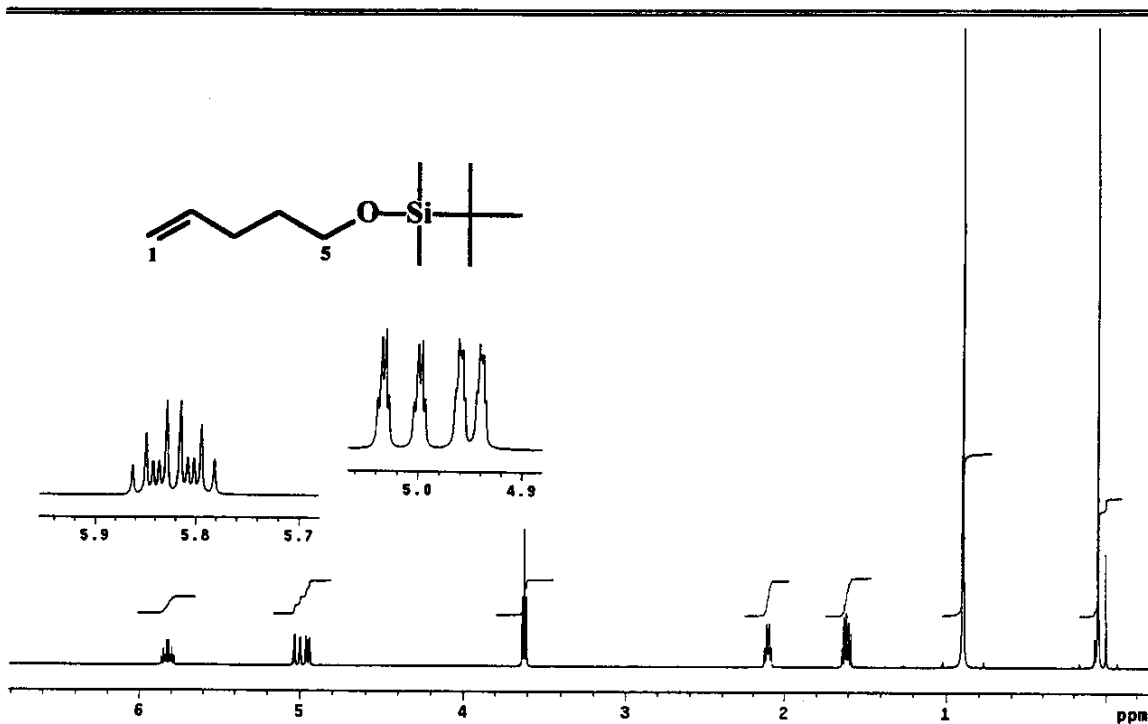
E009 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do composto (72).



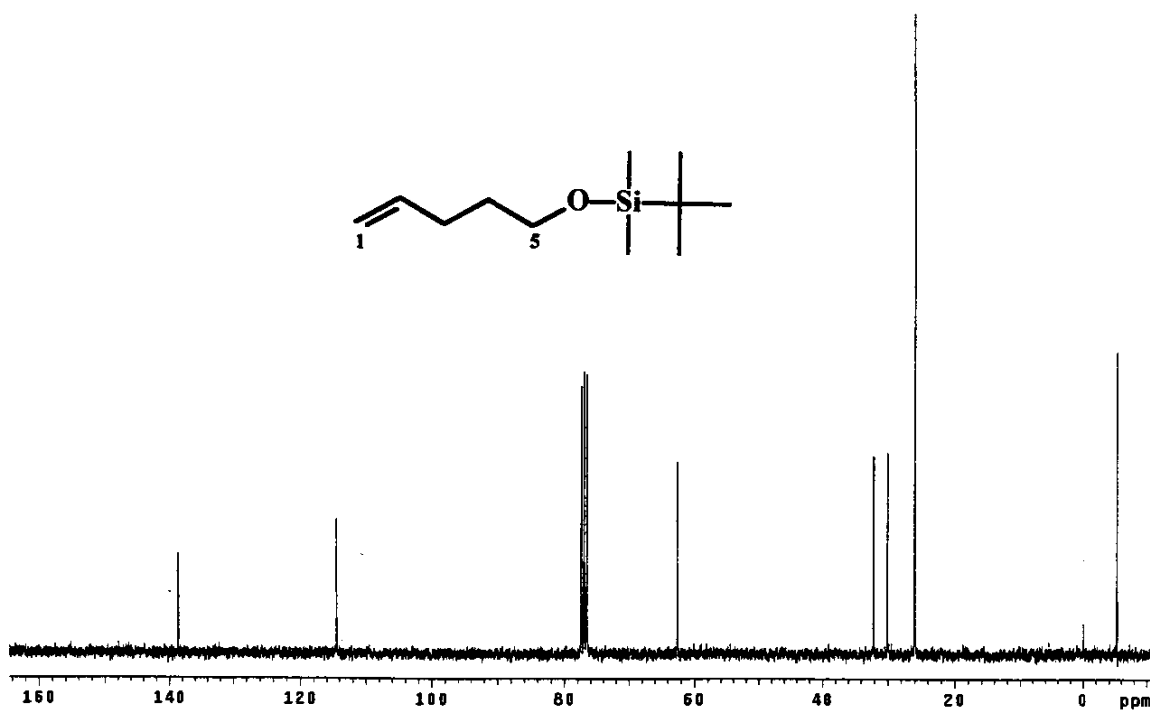
E010 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do composto (72).



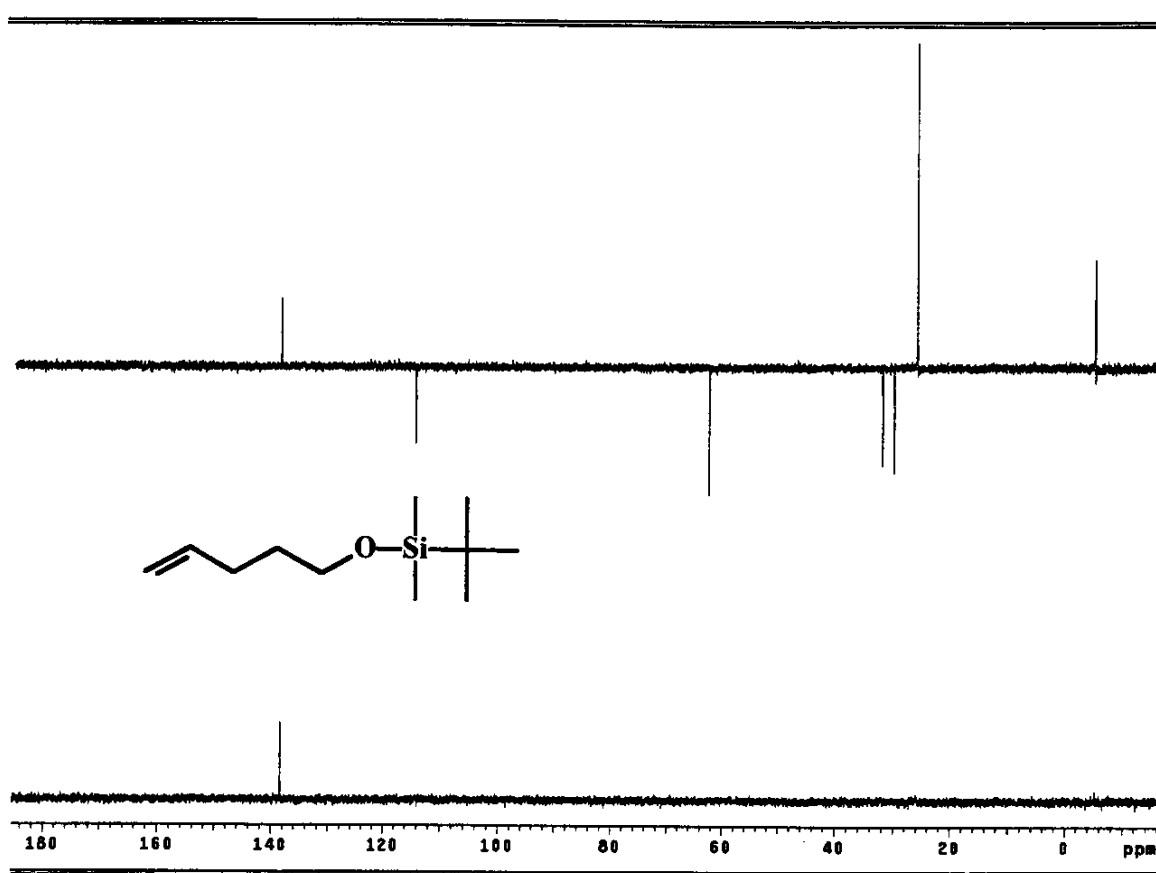
E011 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do composto (72).



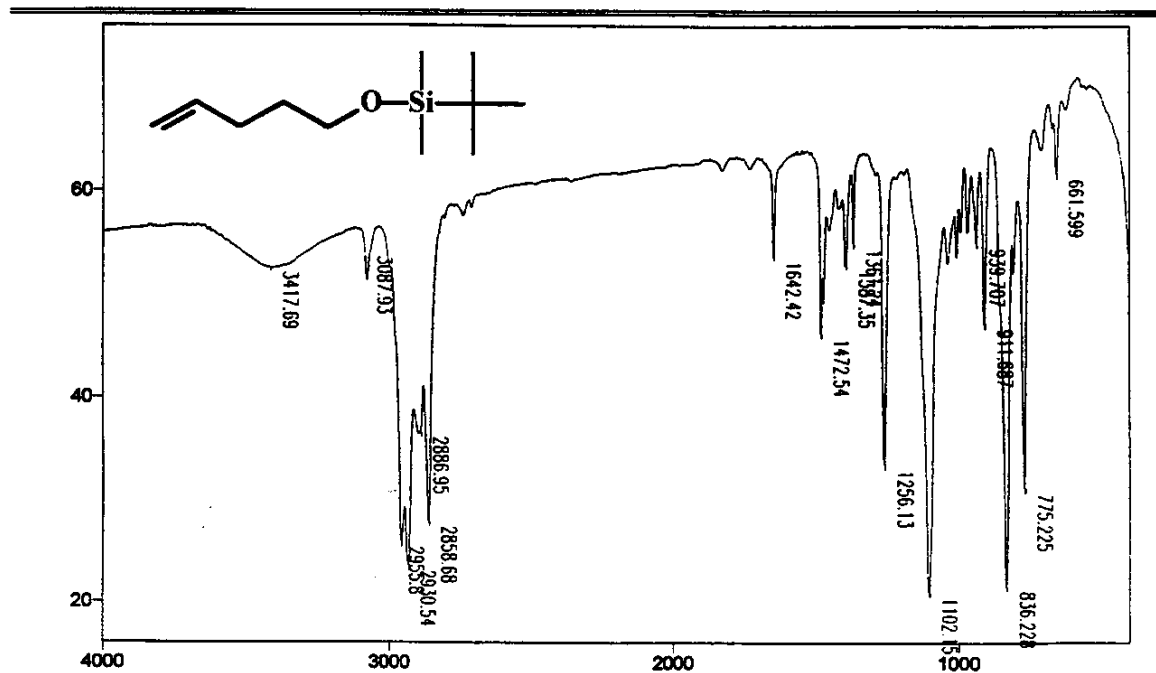
E012 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), da olefina (74).



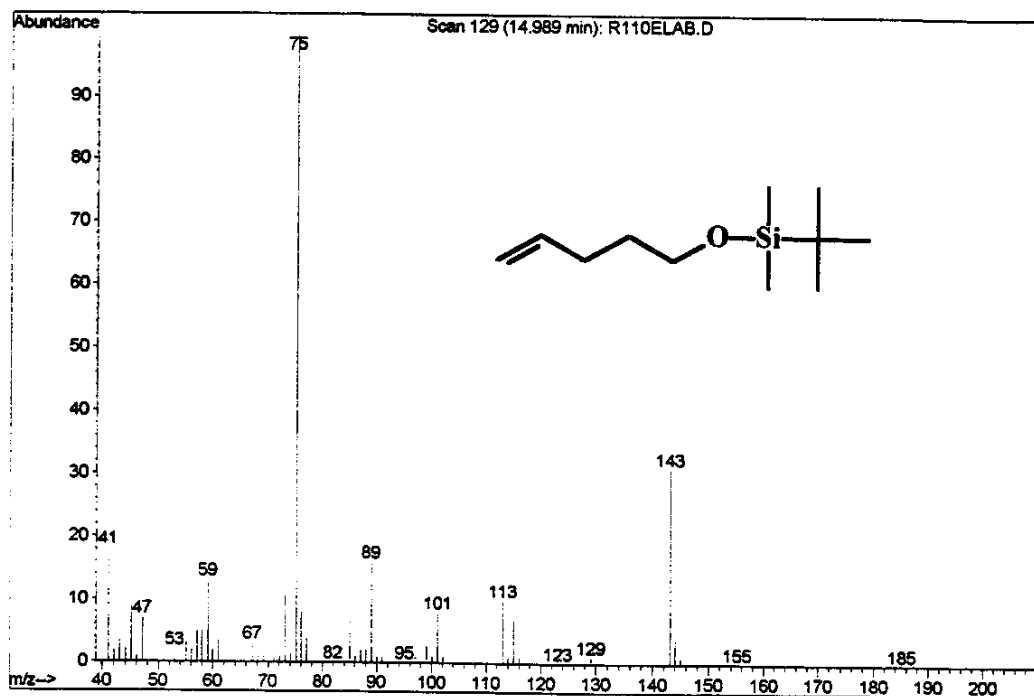
E013 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), da olefina (74).



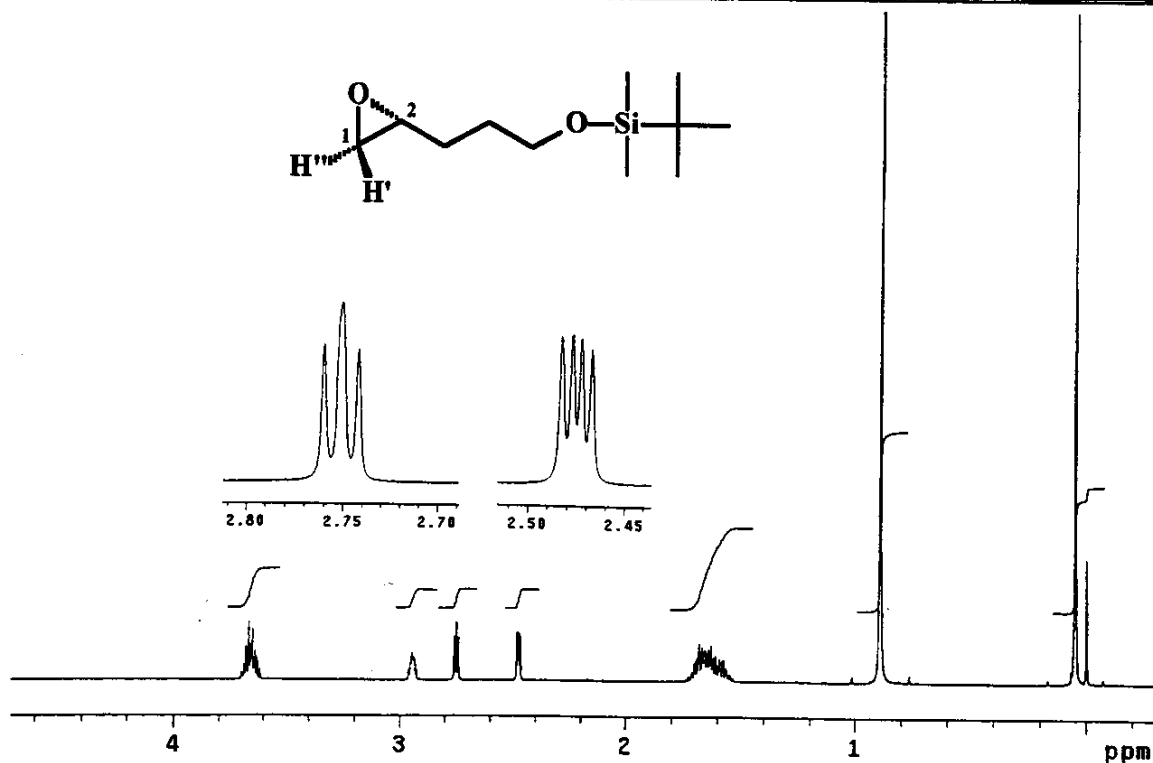
E014 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da olefina (74).



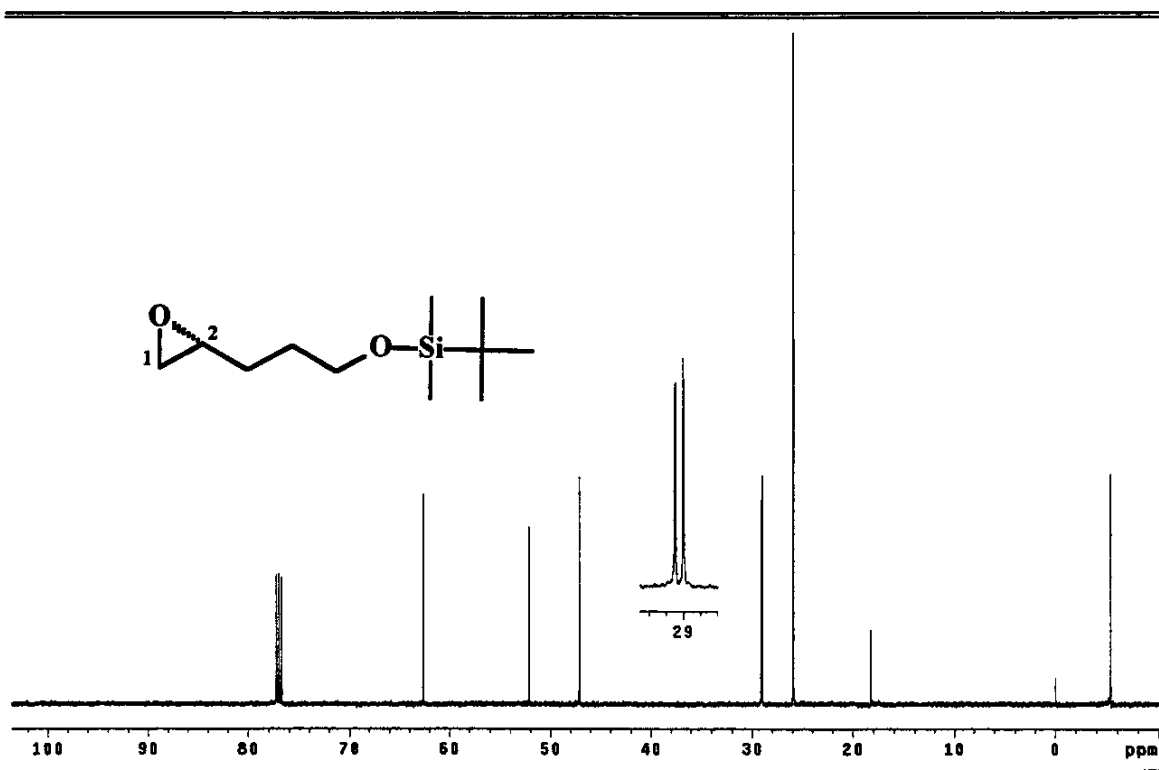
E015 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (74).



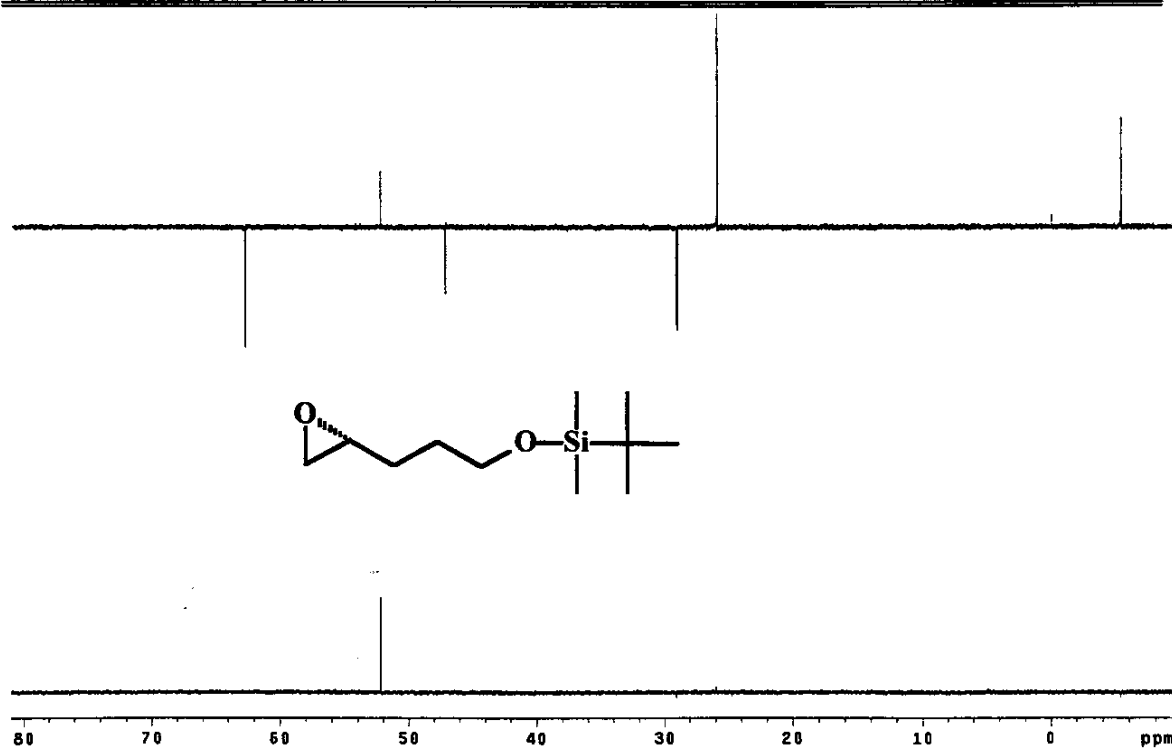
E016 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (74).



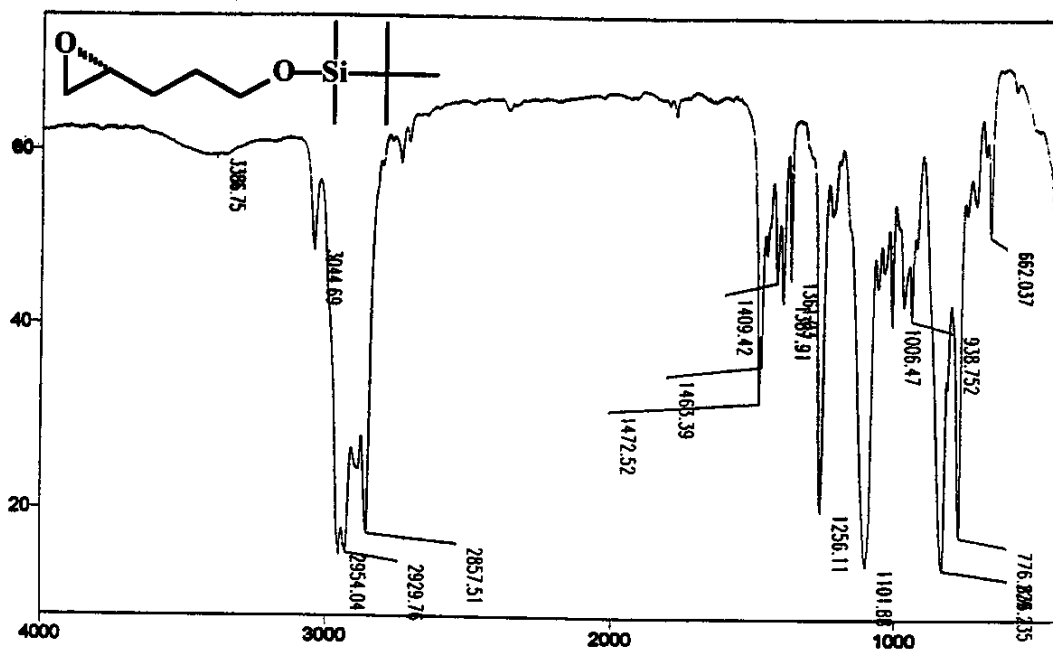
E017 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do epóxido ($\pm$)-(75).



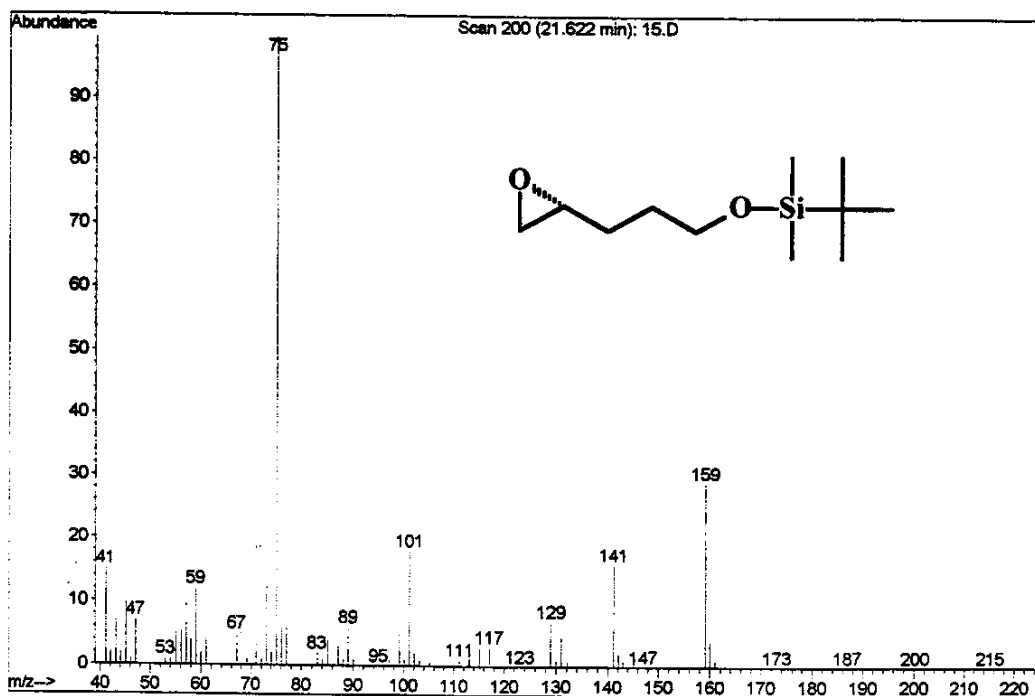
E018 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do epóxido (±)-(75).



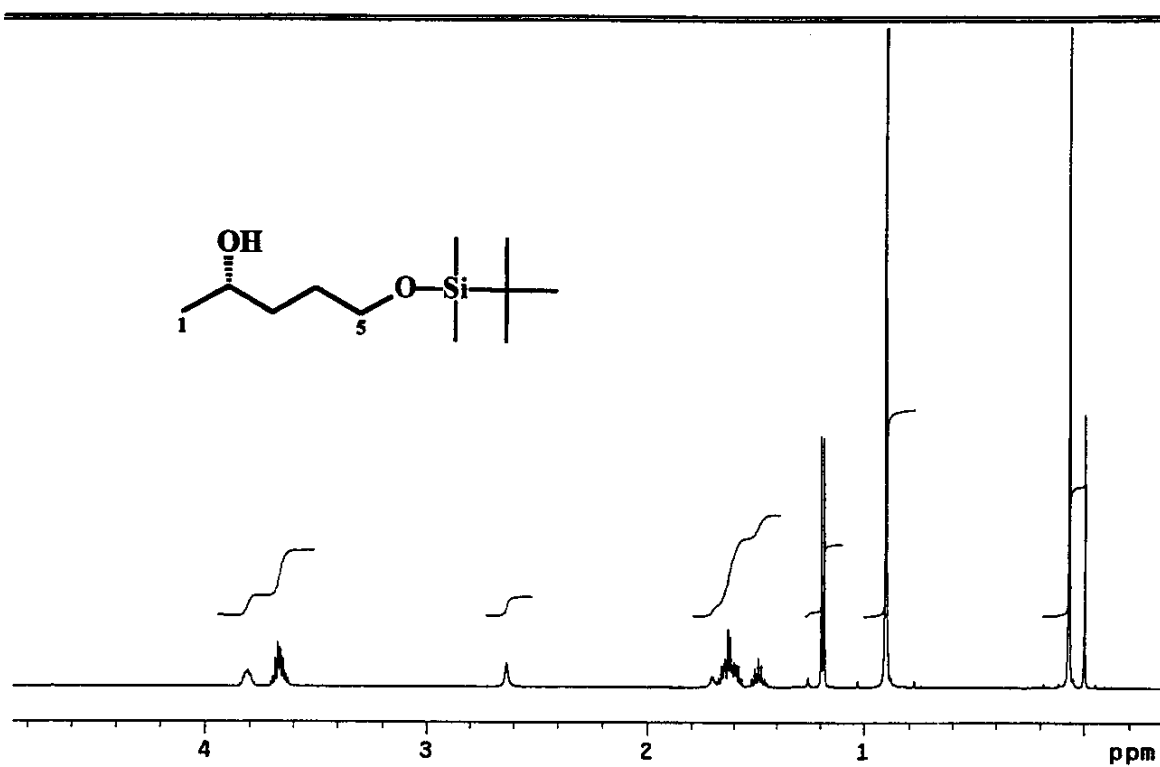
E019 - Espectro de DEPT 90 e 135 (127,70 MHz, CDCl_3), do epóxido (±)-(75).



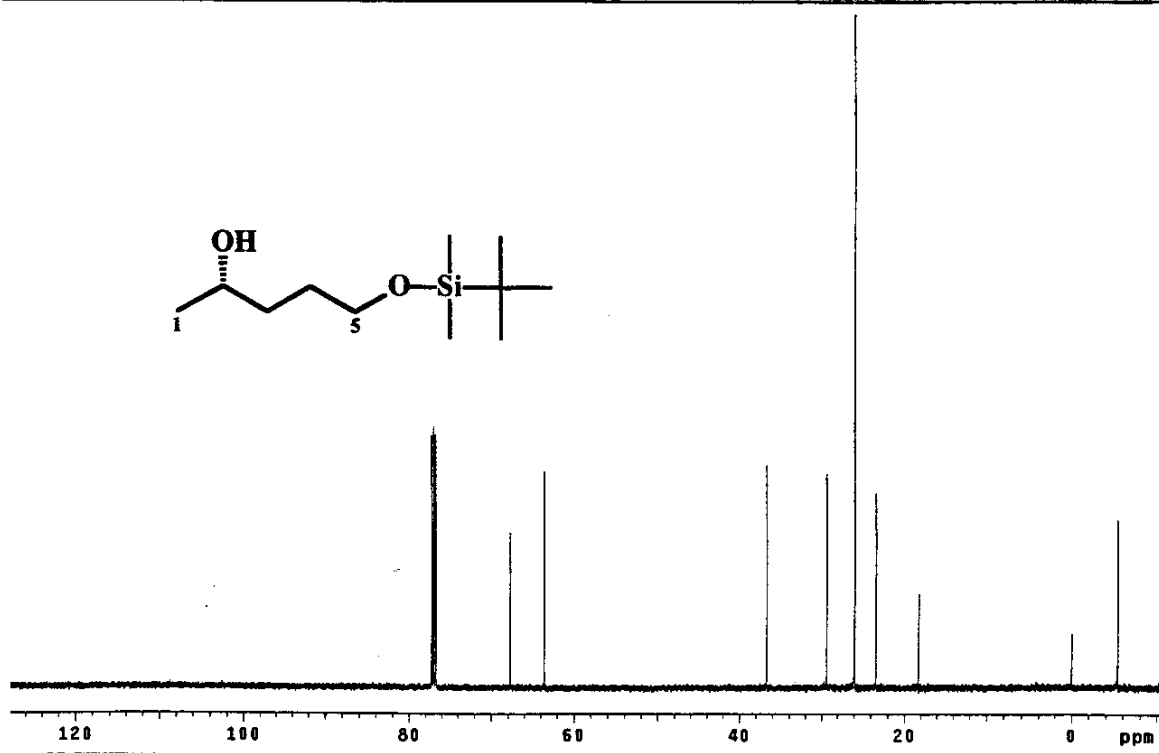
E020 - Espectro no Infravermelho (filme), do epóxido (±)-(75).



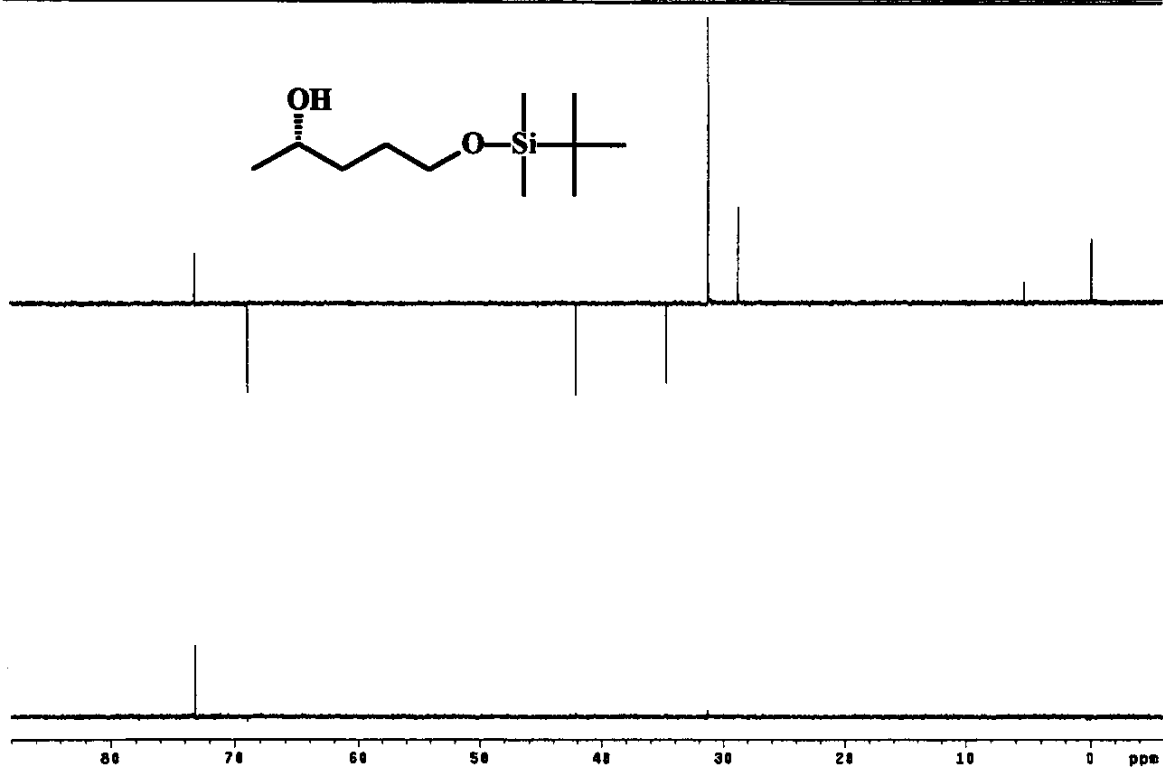
E021 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do epóxido (±)-(75).



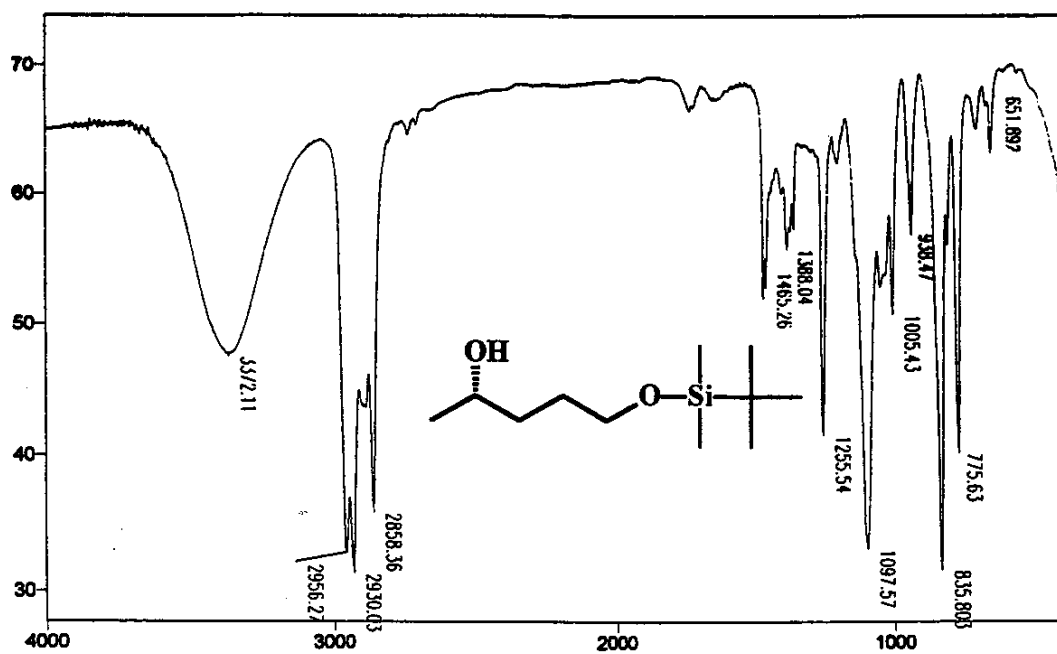
E022 - Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), do álcool (±)-(76).



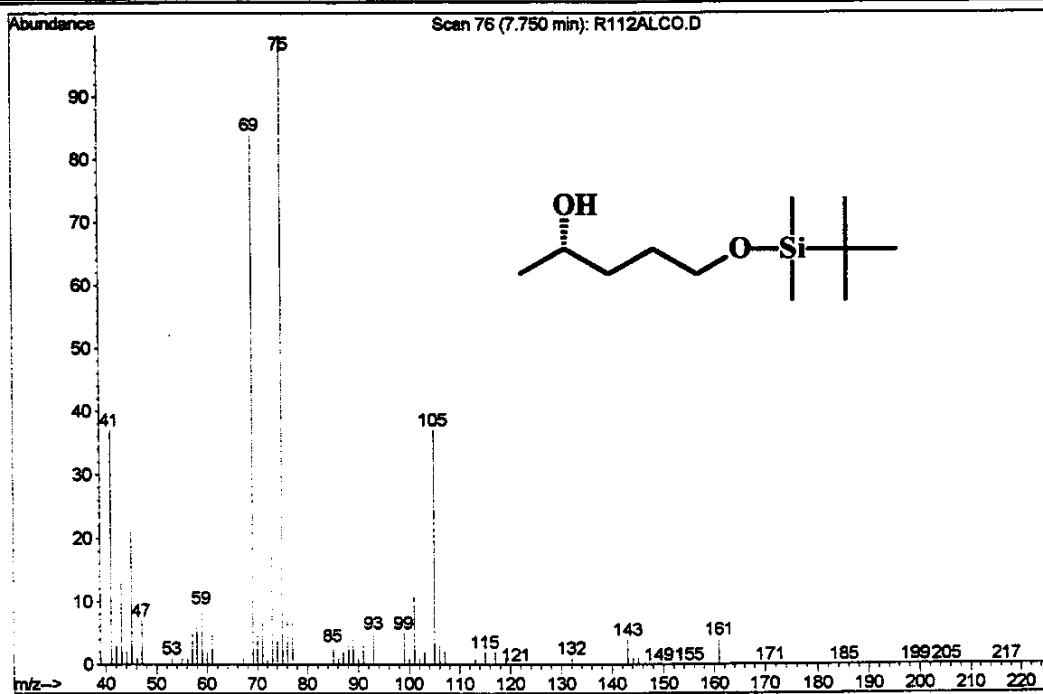
E023 - Espectro de RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃), do álcool (±)-(76).



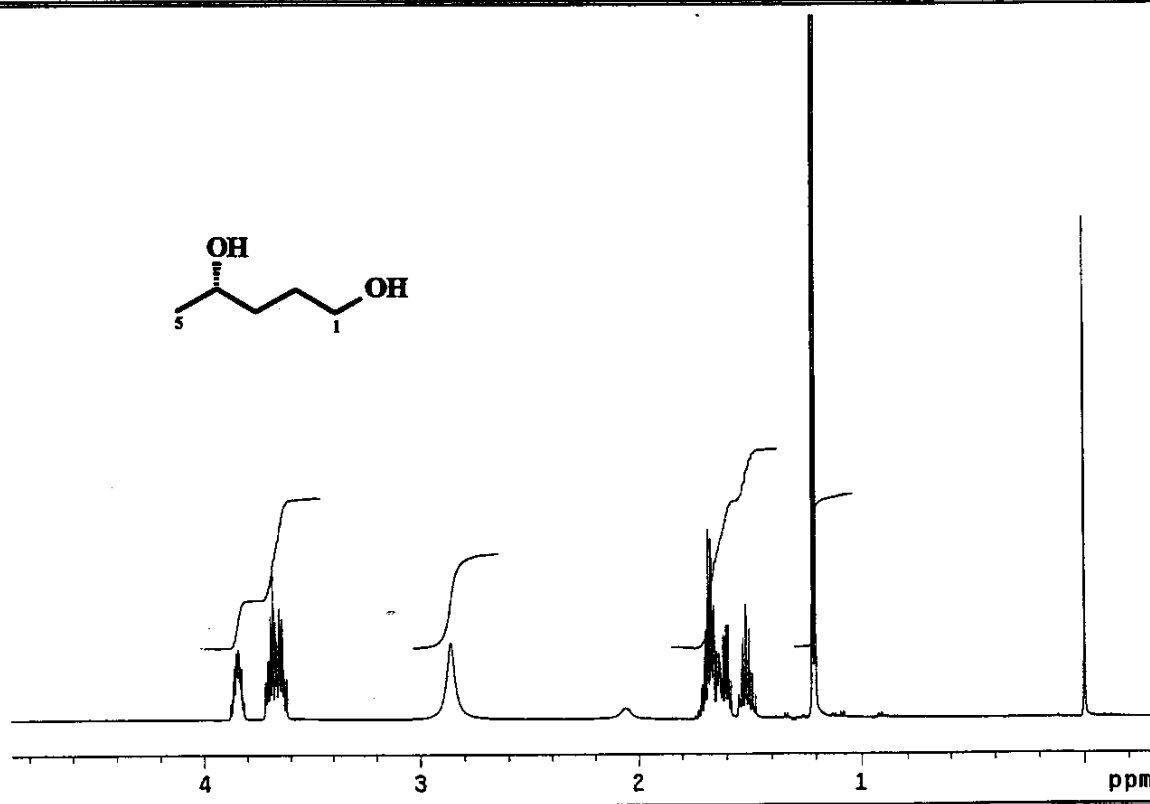
E024 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), do álcool (±)-(76).



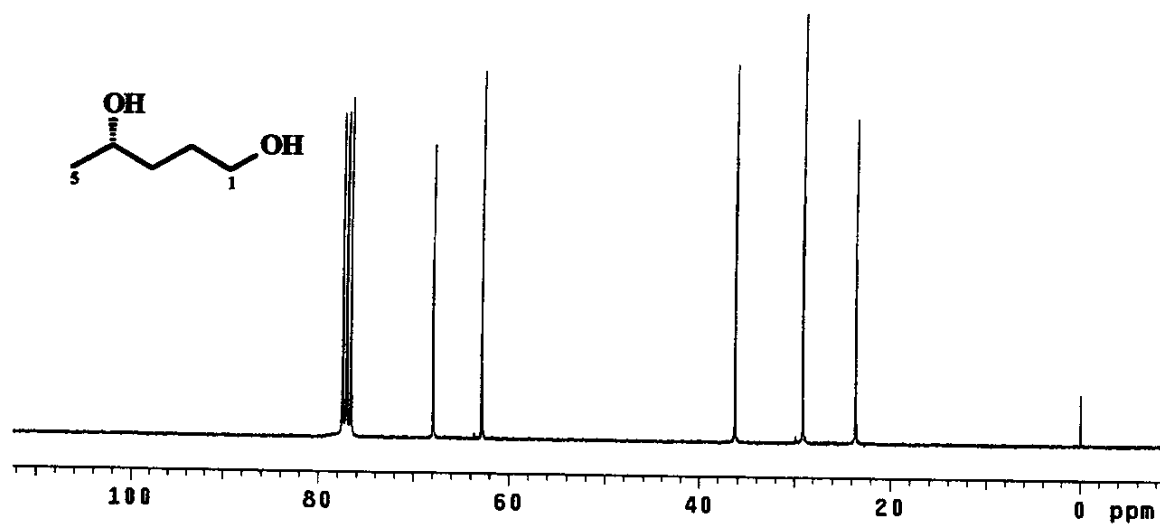
E025 - Espectro no Infravermelho (filme), do álcool (±)-(76).



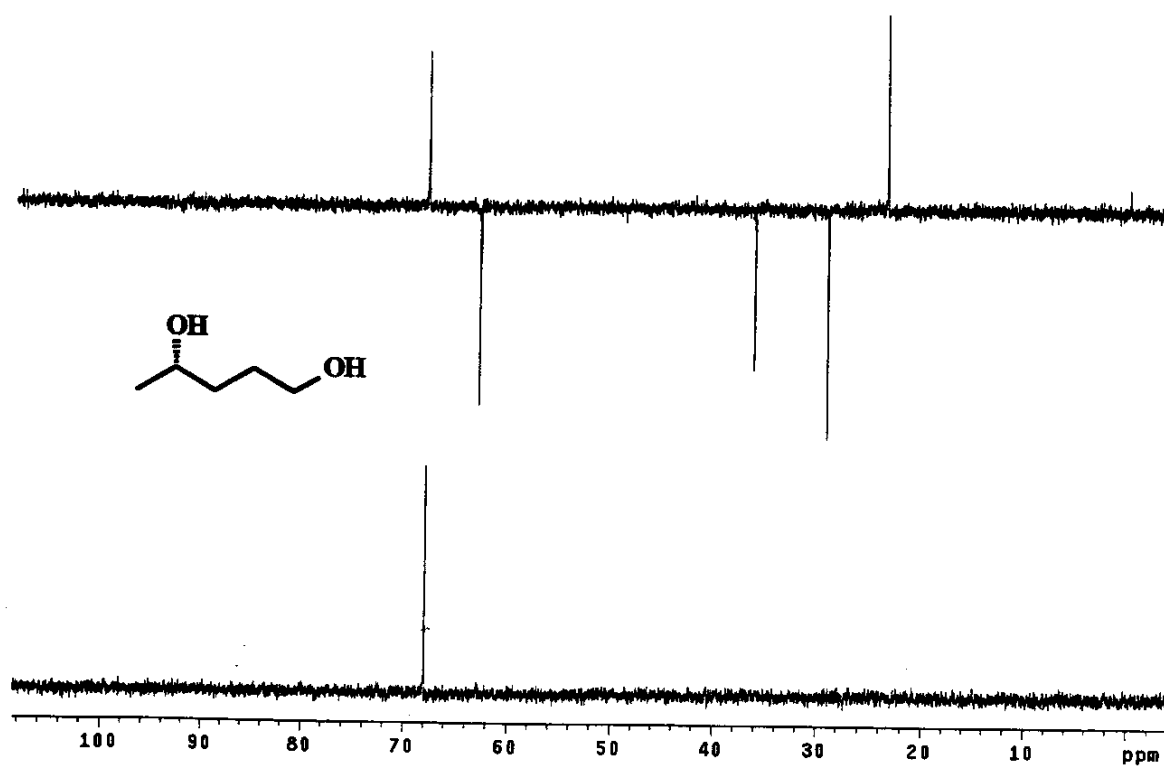
E026 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do álcool (±)-(76).



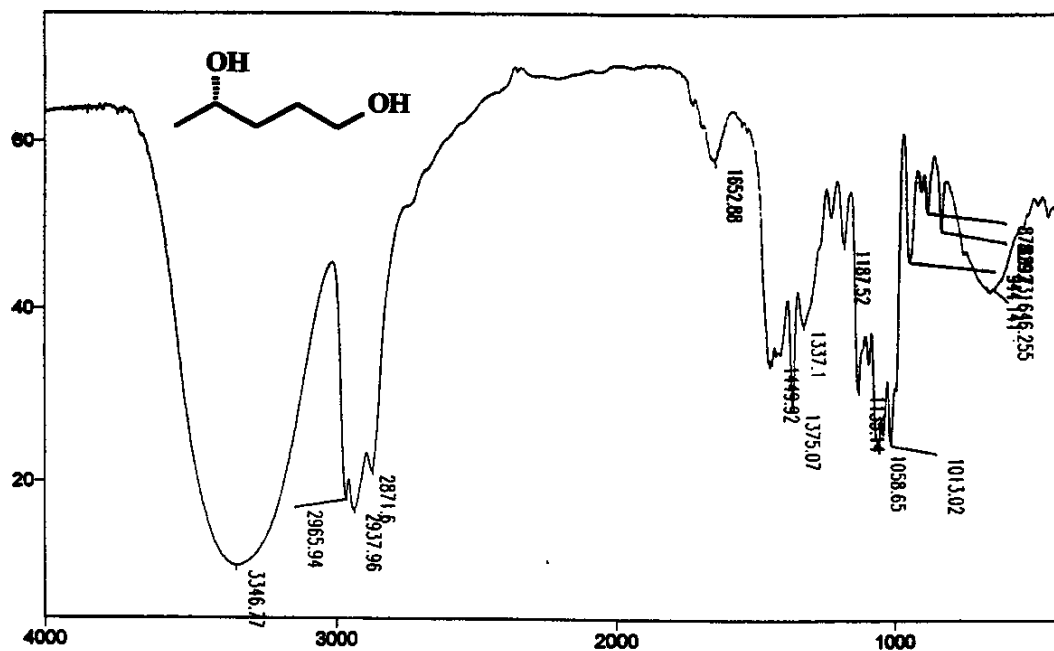
E027 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do diol (±)-(77).



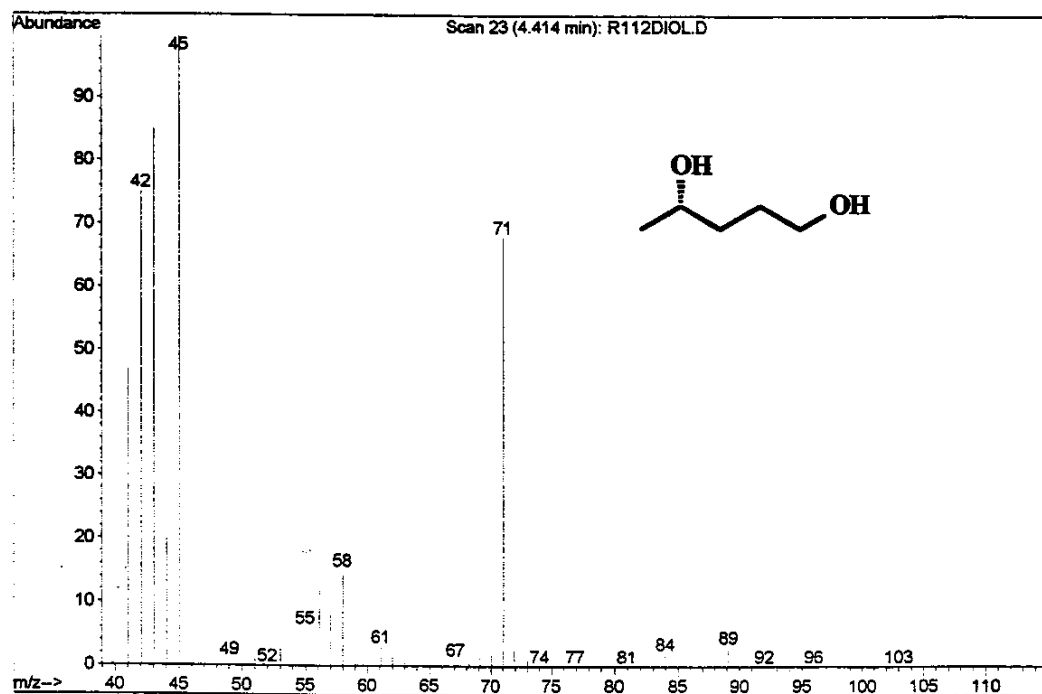
E028 - Espectro de RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃), do diol (±)-(77).



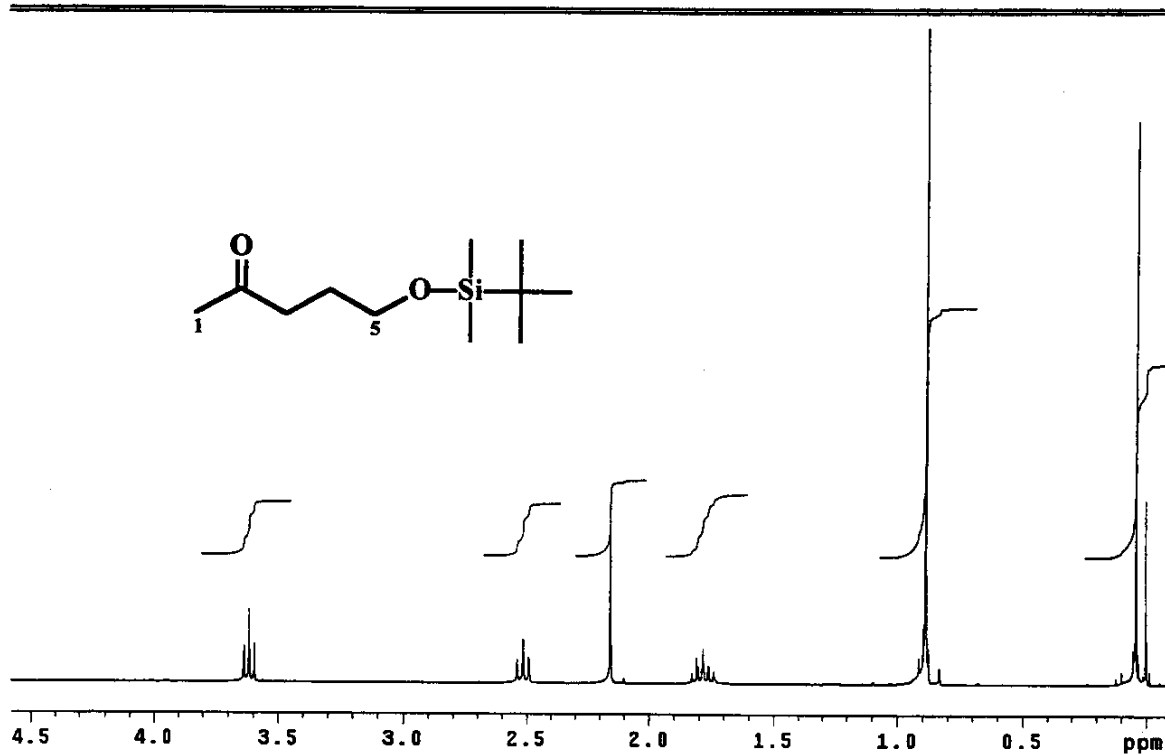
E029 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), do diol (±)-(77).



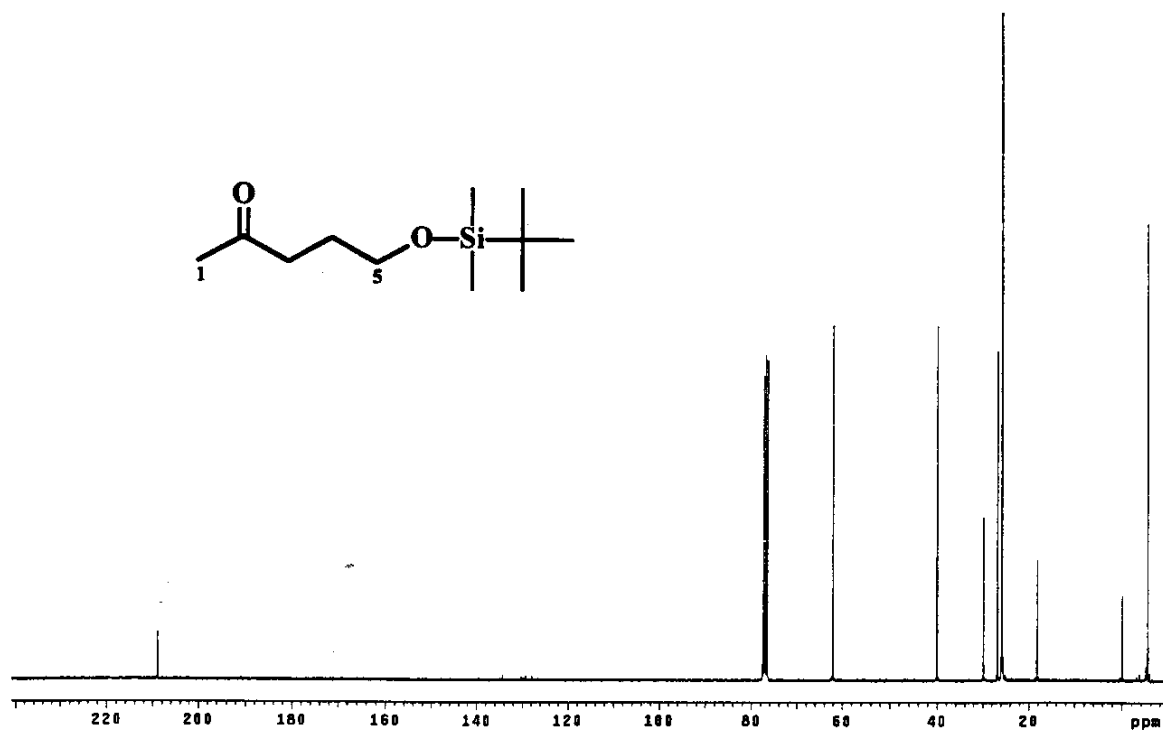
E030 - Espectro no Infravermelho (filme), do diol (±)-(77).



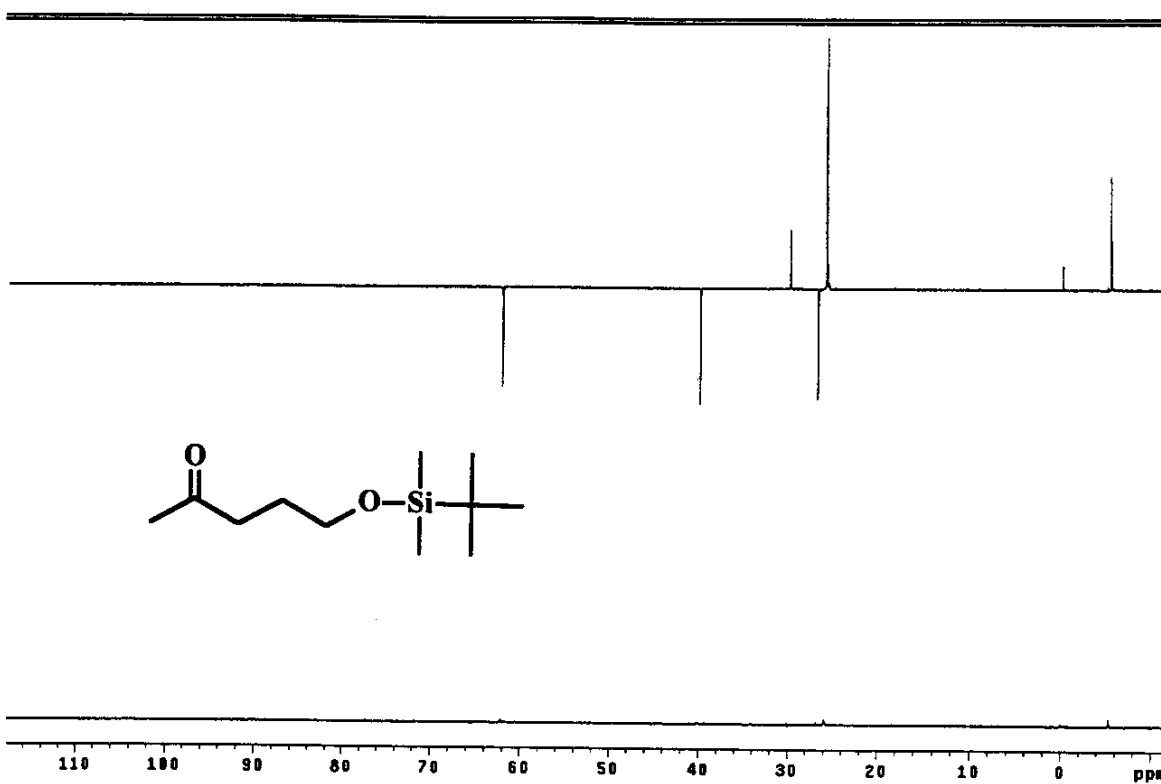
E031 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do diol (±)-(77).



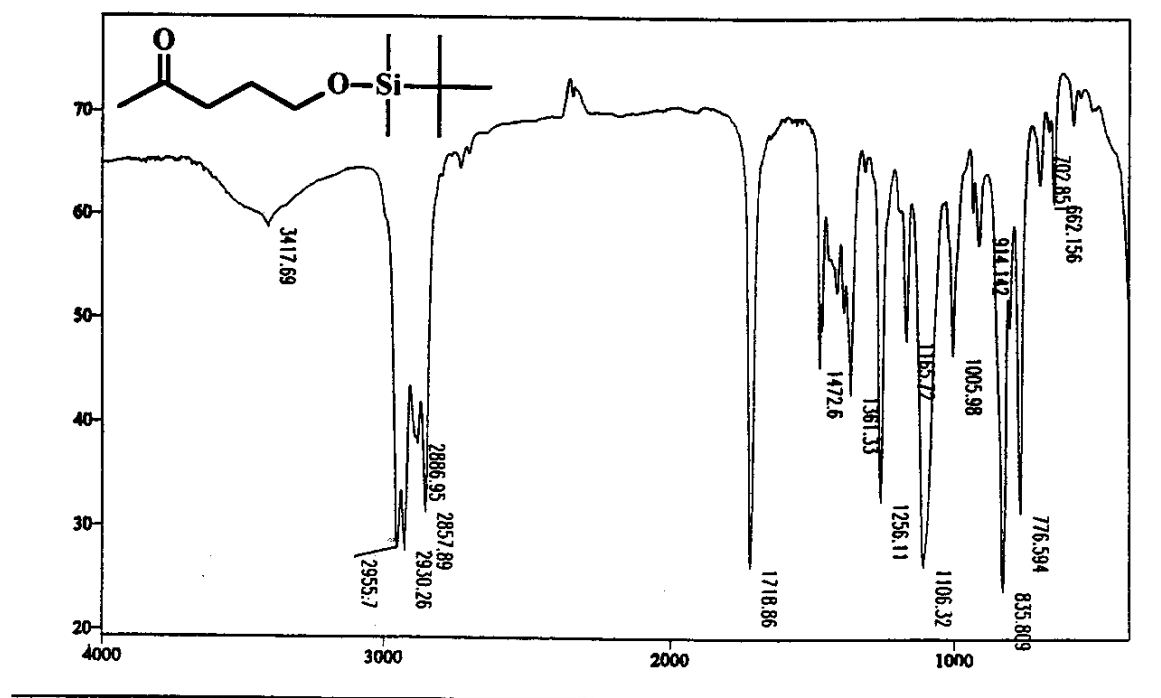
E032 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), da cetona (78).



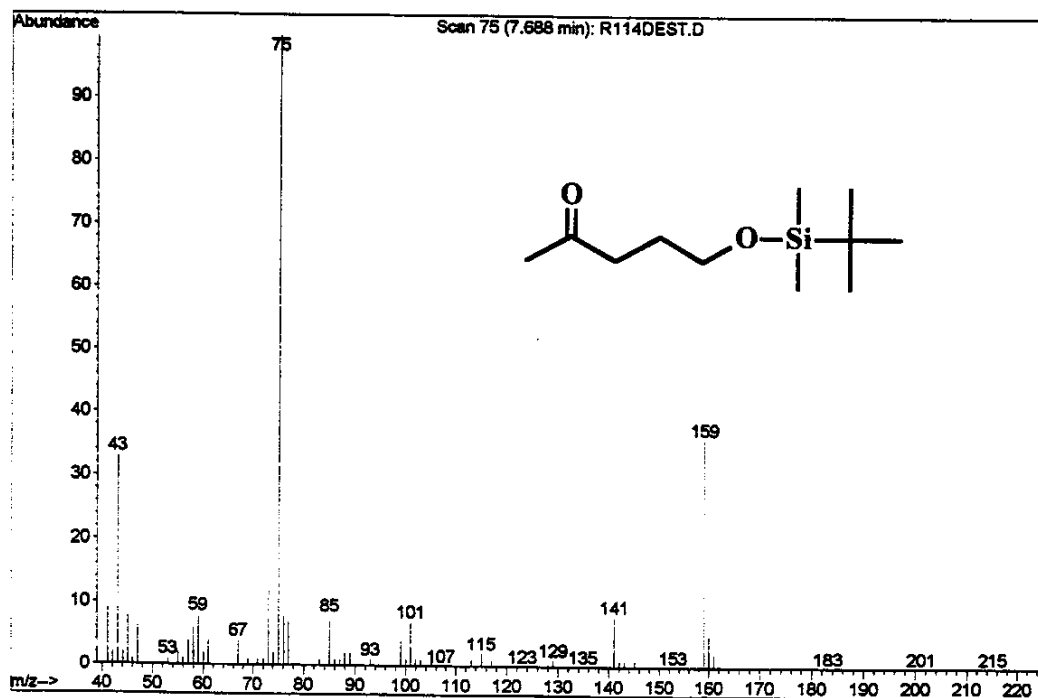
E033 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), da cetona (78).



E034 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), da cetona (78).



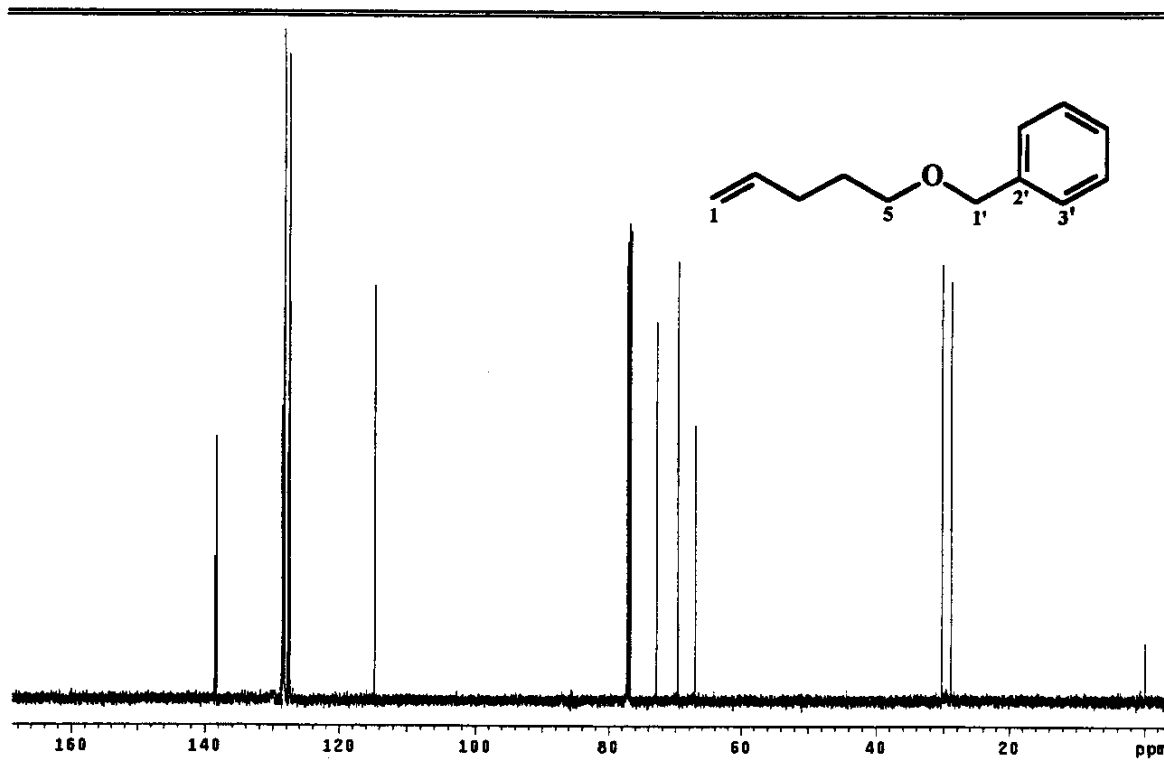
E035 - Espectro no Infravermelho (filme), da cetona (78).



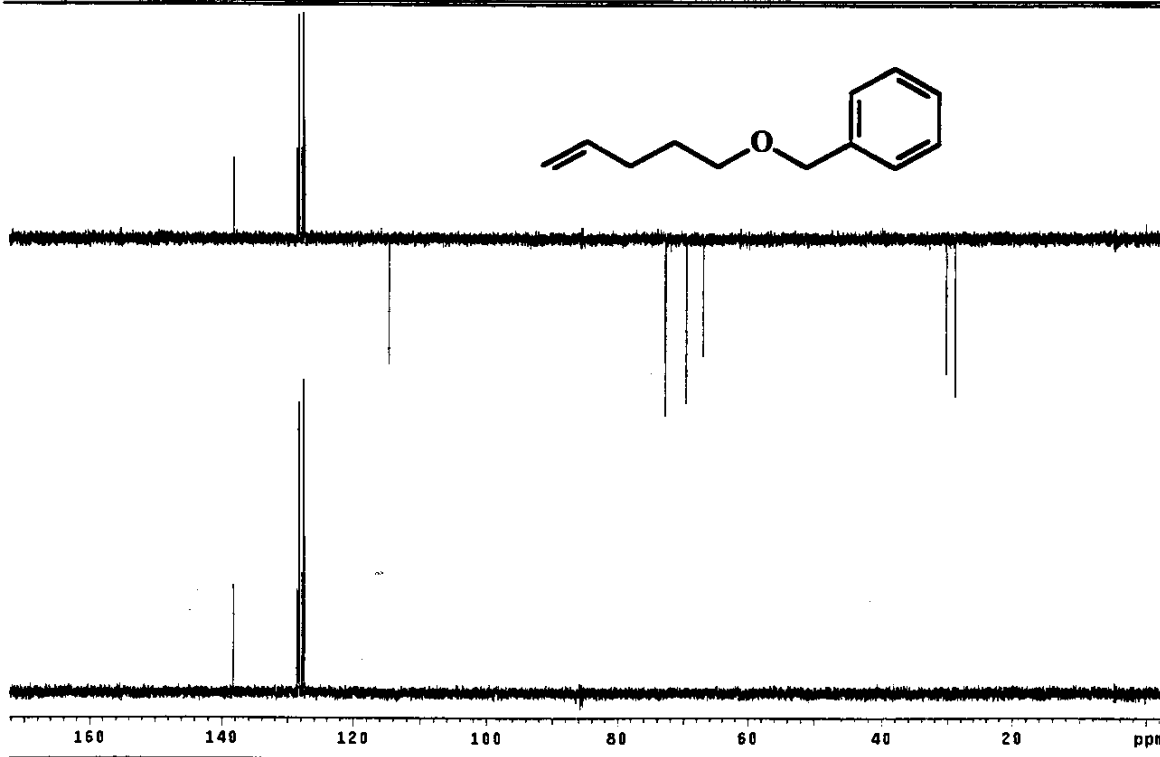
E036 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da cetona (78).



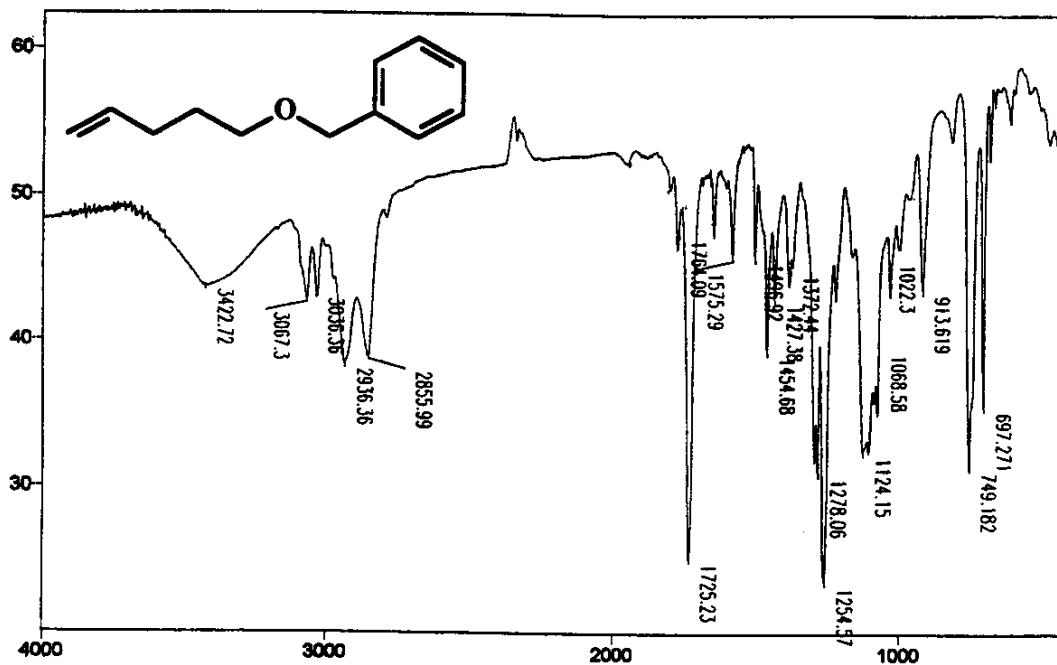
E037 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da olefina (79).



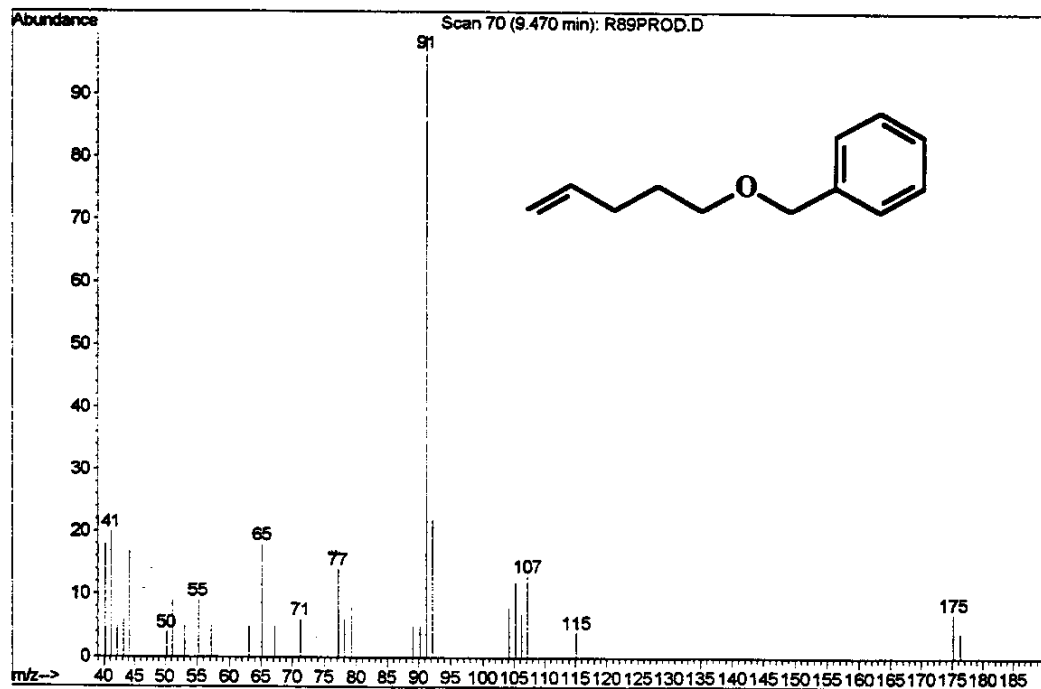
E038 - Espectro de RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃), da olefina (79).



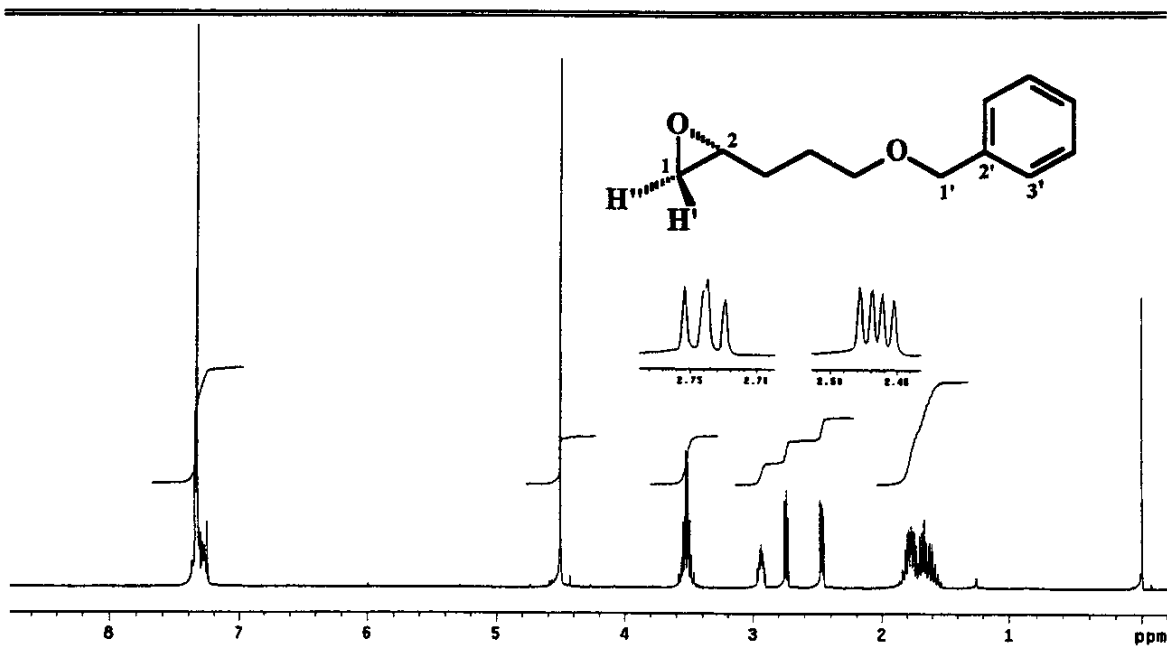
E039 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), da olefina (79).



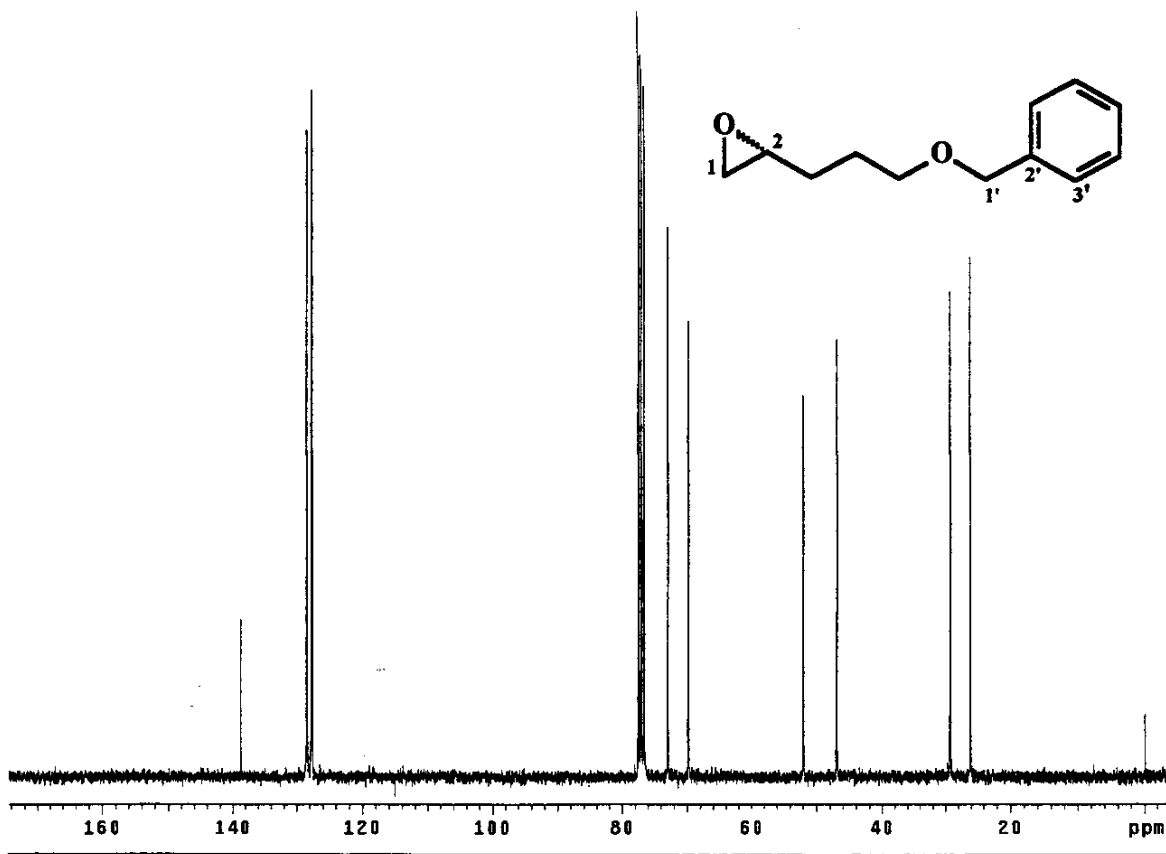
E040 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (79).



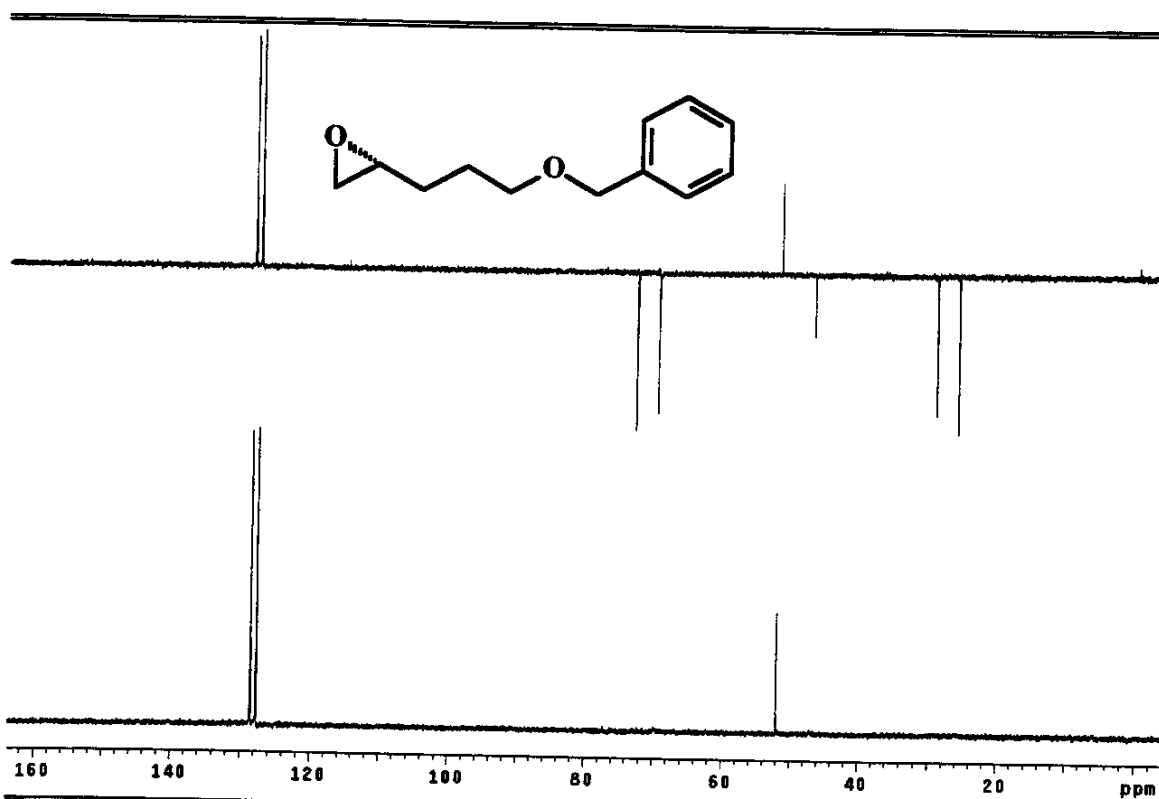
E041 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (79).



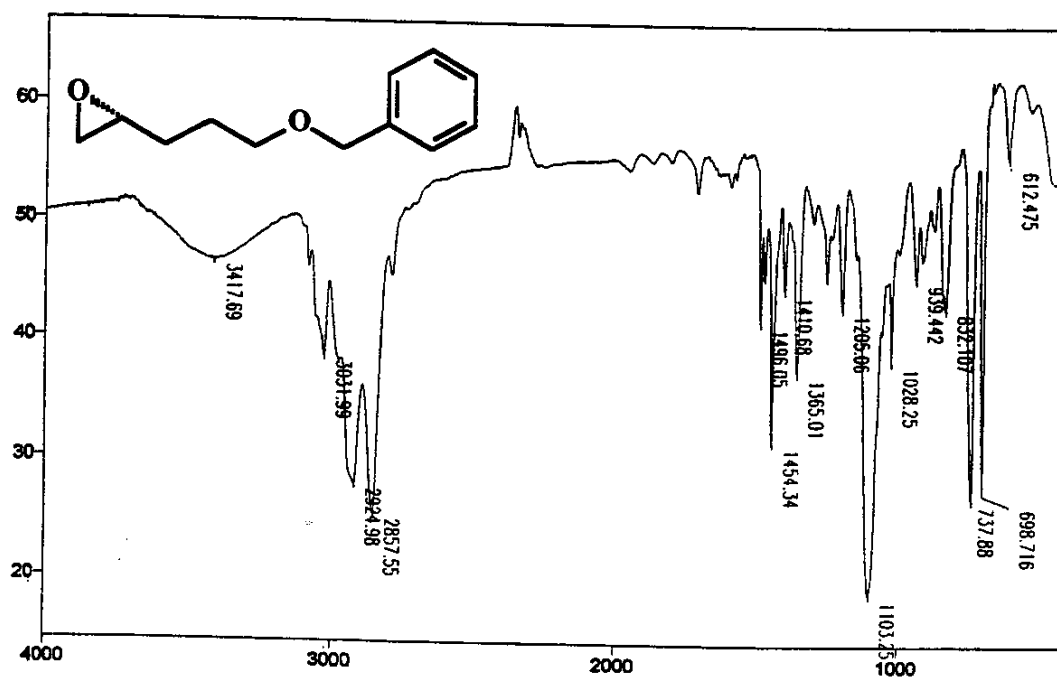
E042 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), do epóxido (±)-(80).



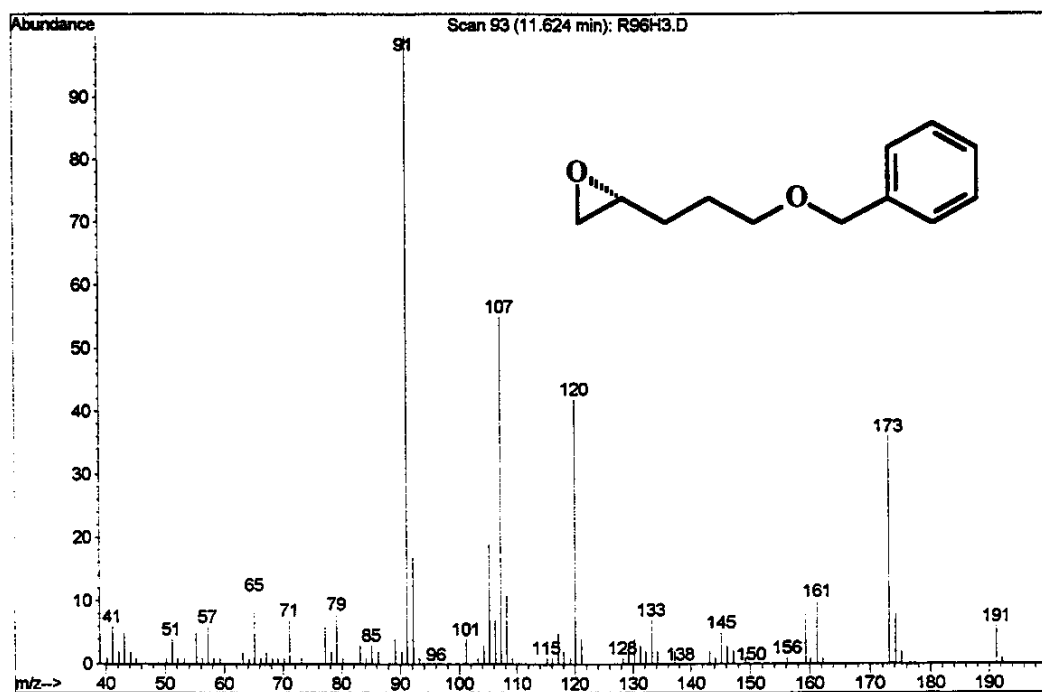
E043 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do epóxido (±)-(80).



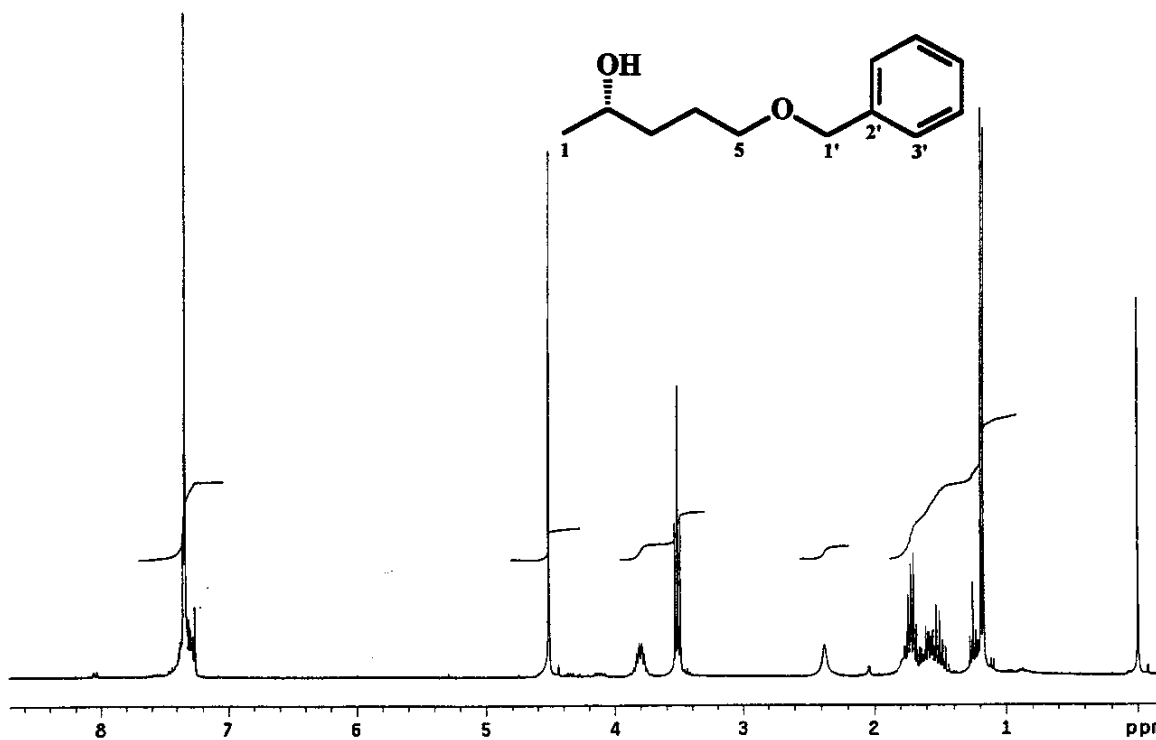
E044 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do epóxido (±)-(80).



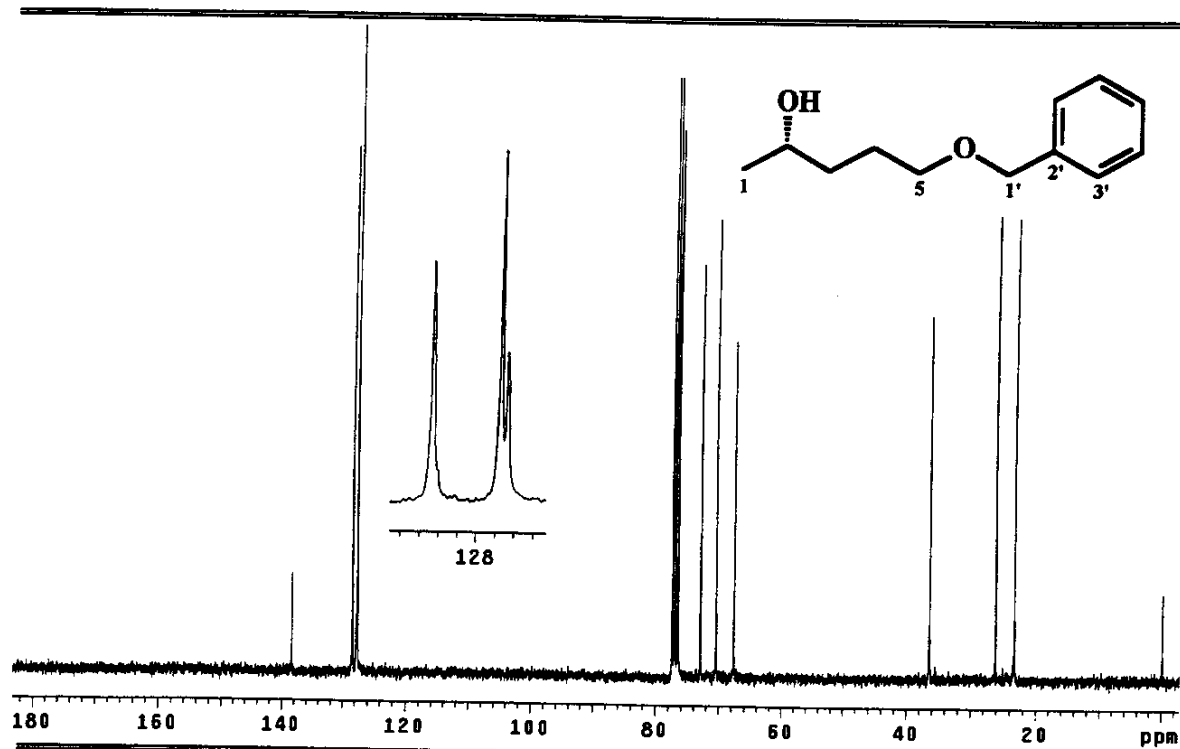
E045 - Espectro no Infravermelho (filme), do epóxido (±)-(80).



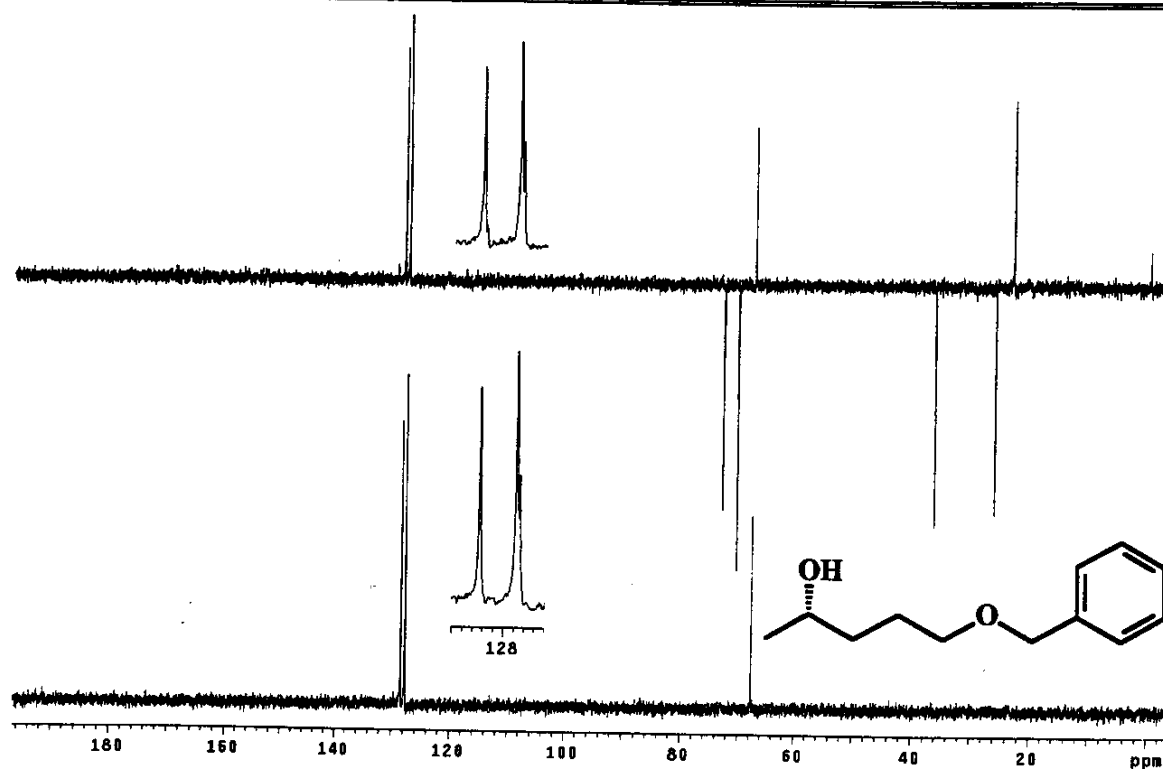
E046 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do epóxido (±)-(80).



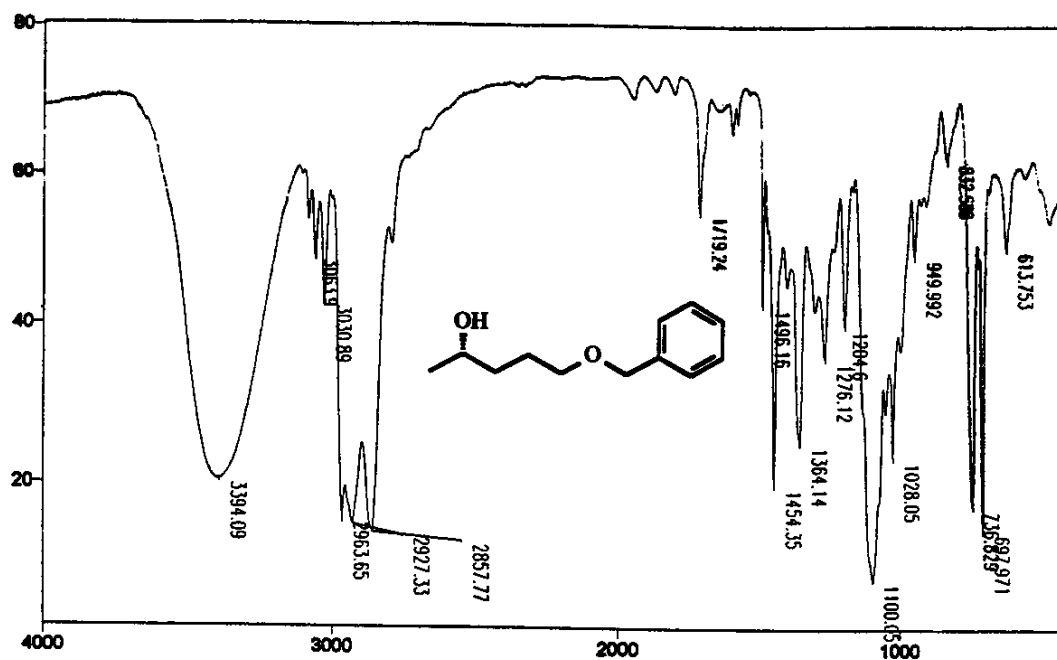
E047 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do álcool (±)-(81).



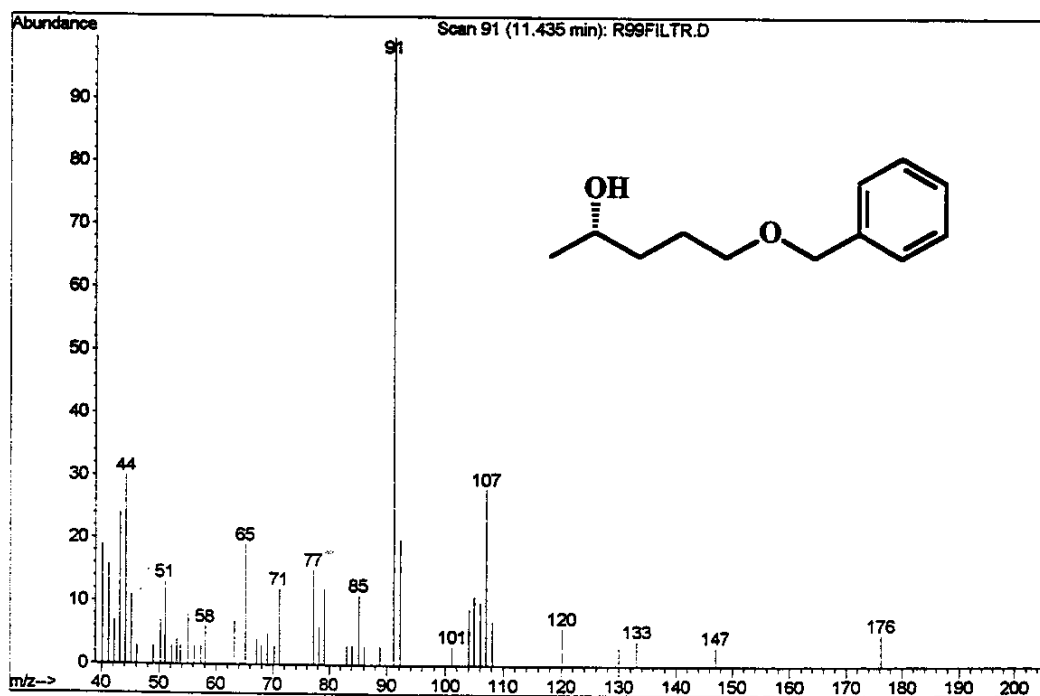
E048 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do álcool (±)-(81).



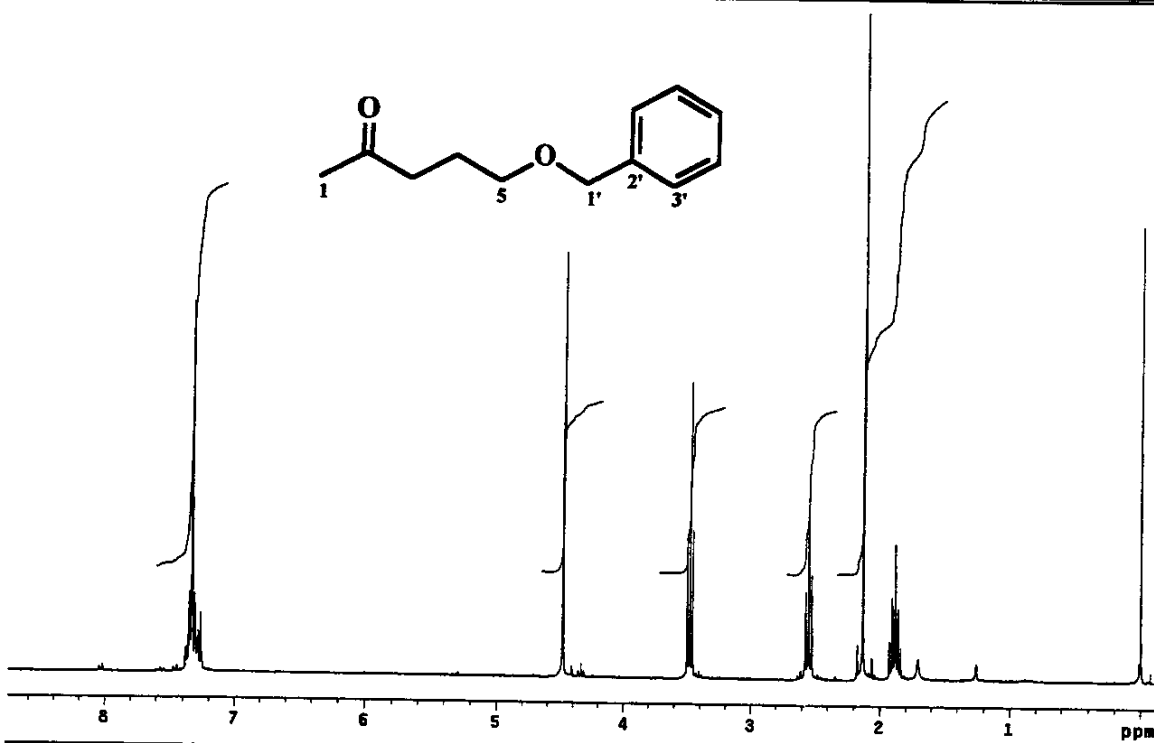
E049 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do álcool (±)-(81).



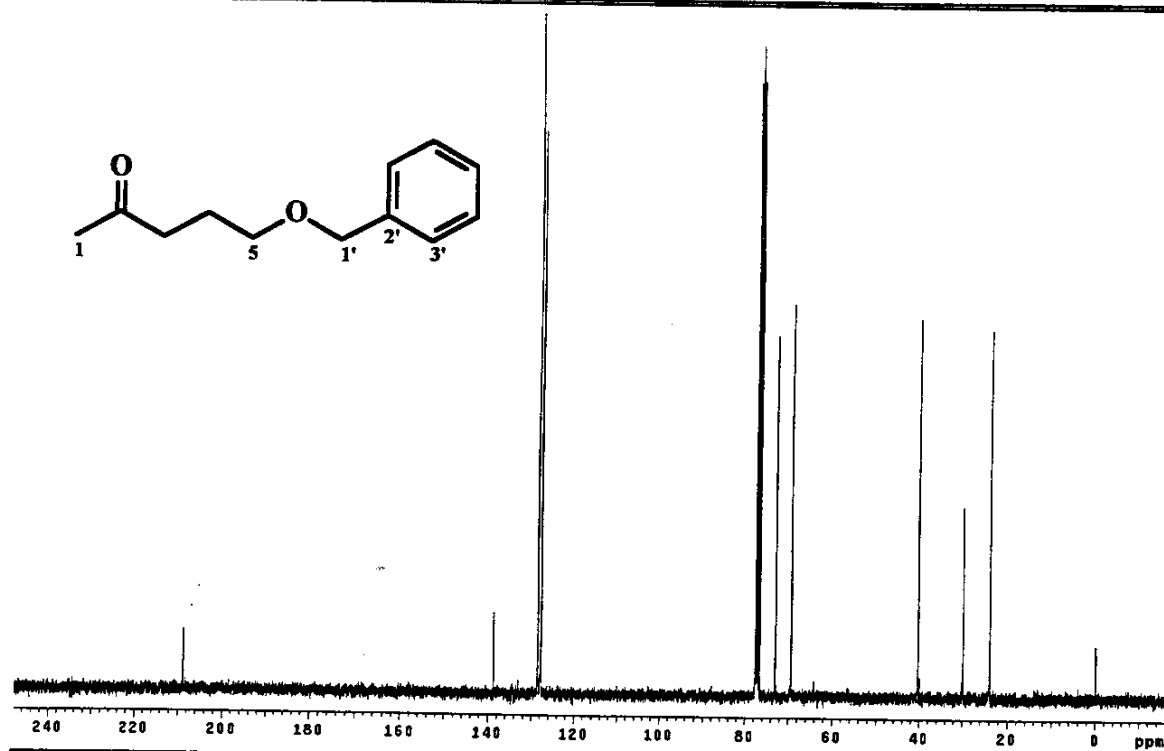
E050 - Espectro no Infravermelho (filme), do álcool (±)-(81).



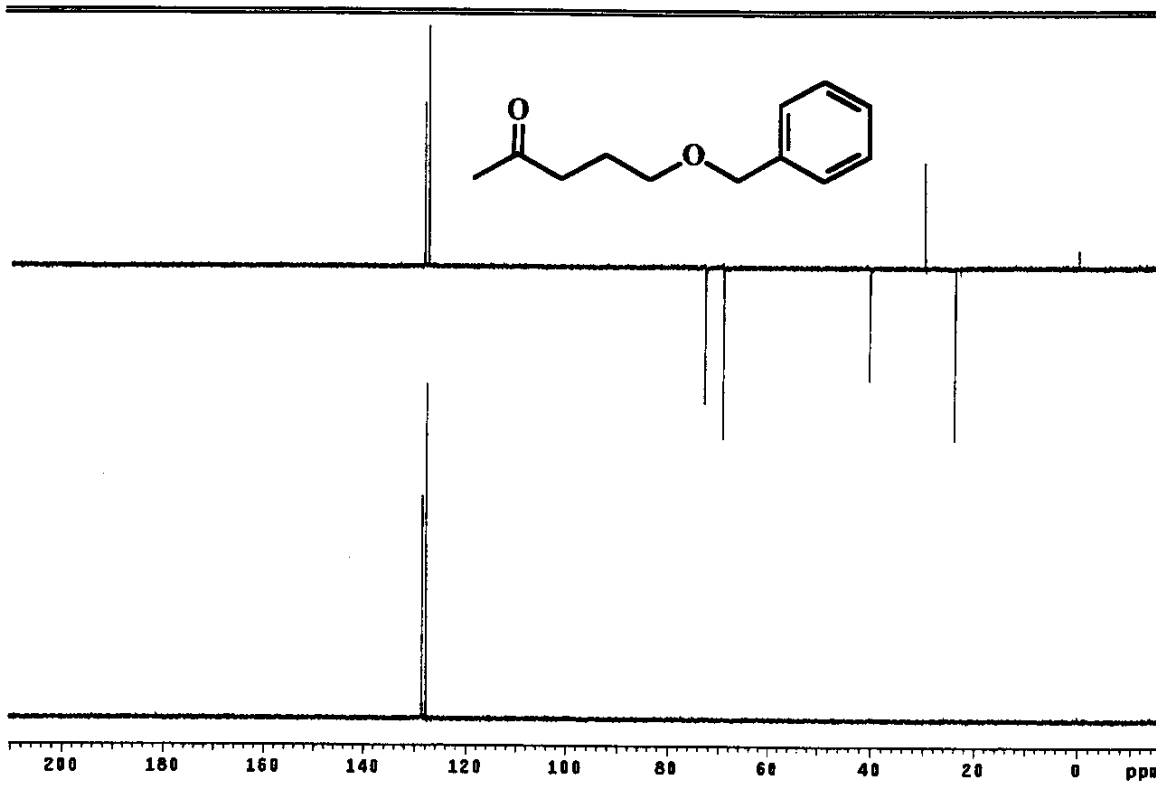
E051 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do álcool (±)-(81).



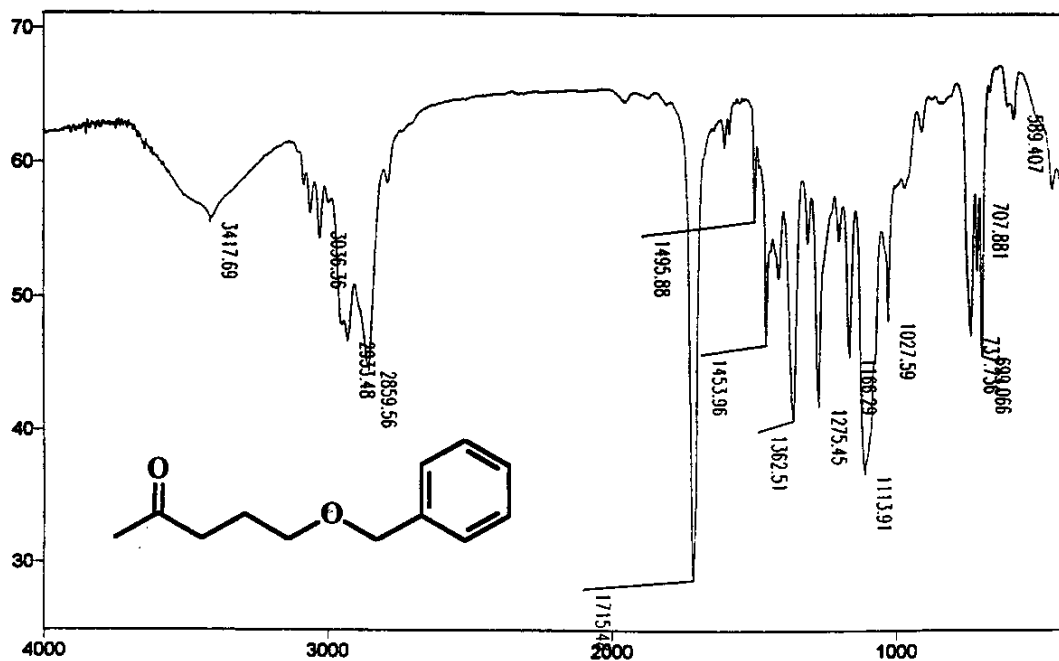
E052 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), da cetona (82).



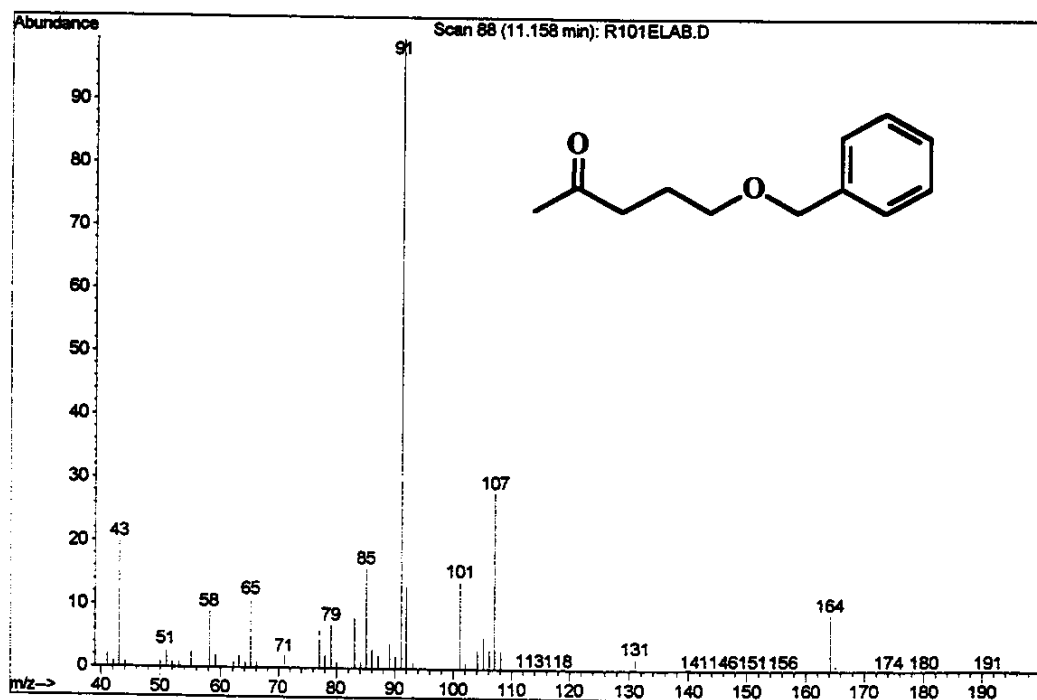
E053 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), da cetona (82).



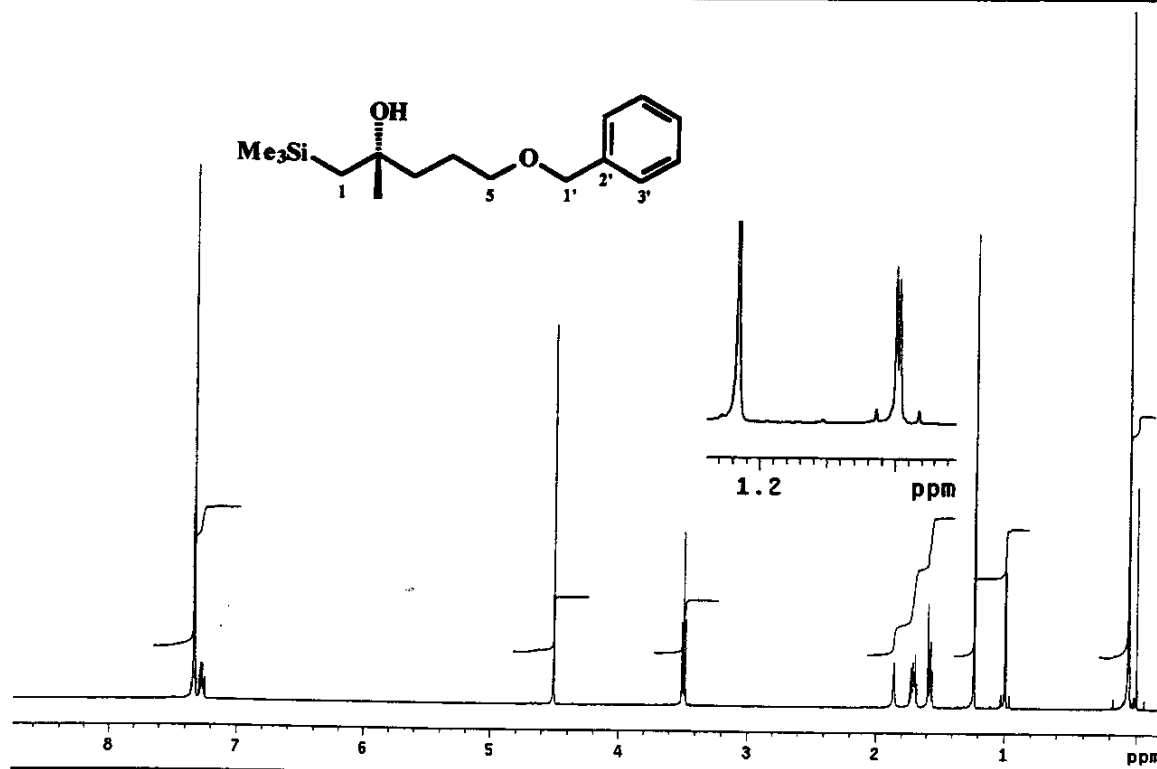
E054 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), da cetona (82).



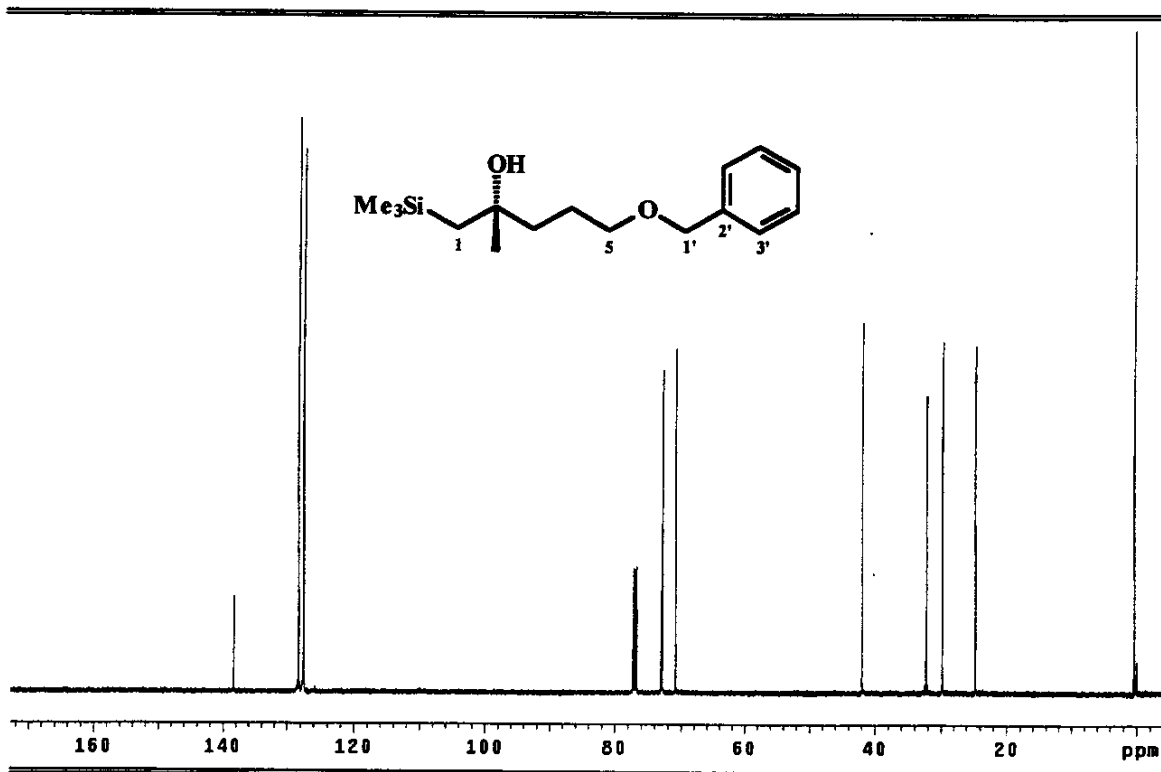
E055 - Espectro no Infravermelho (filme), da cetona (82).



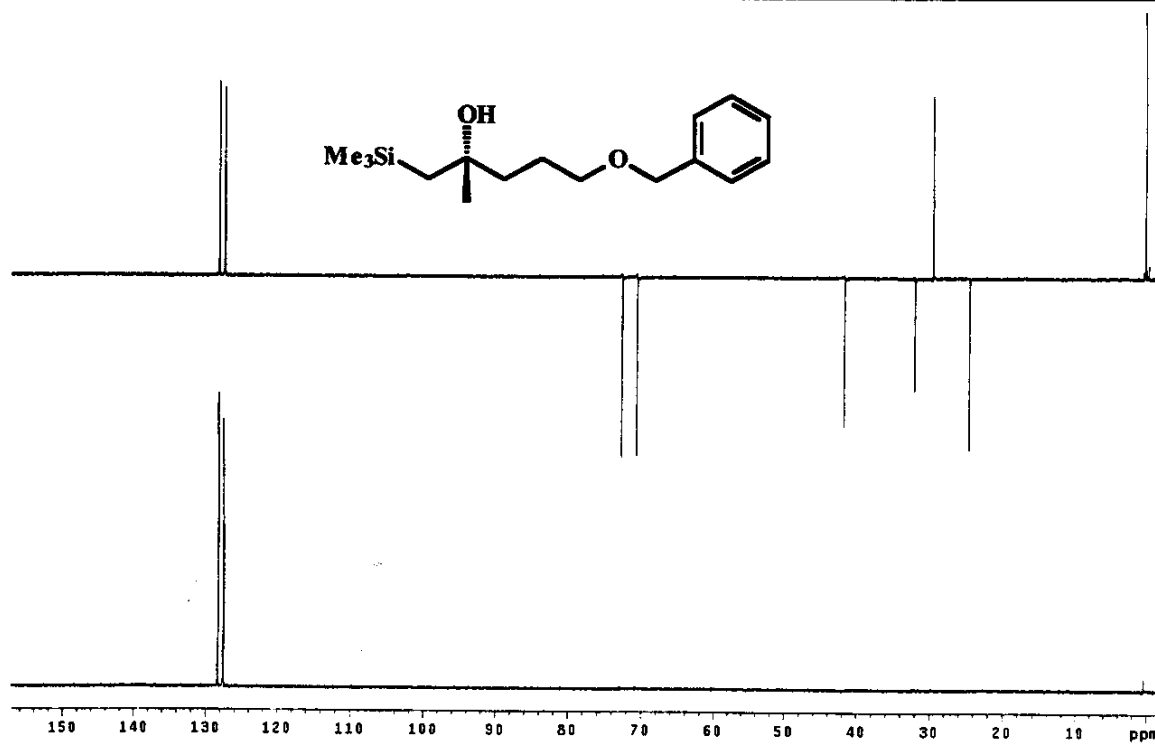
E056 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da cetona (**82**).



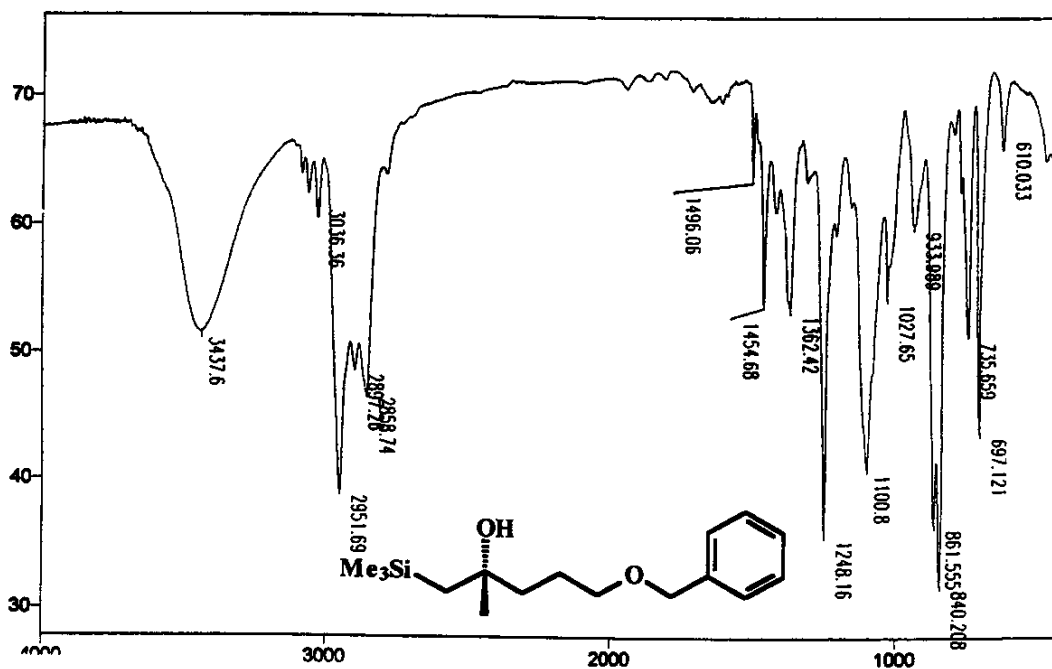
E057 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(**83**).



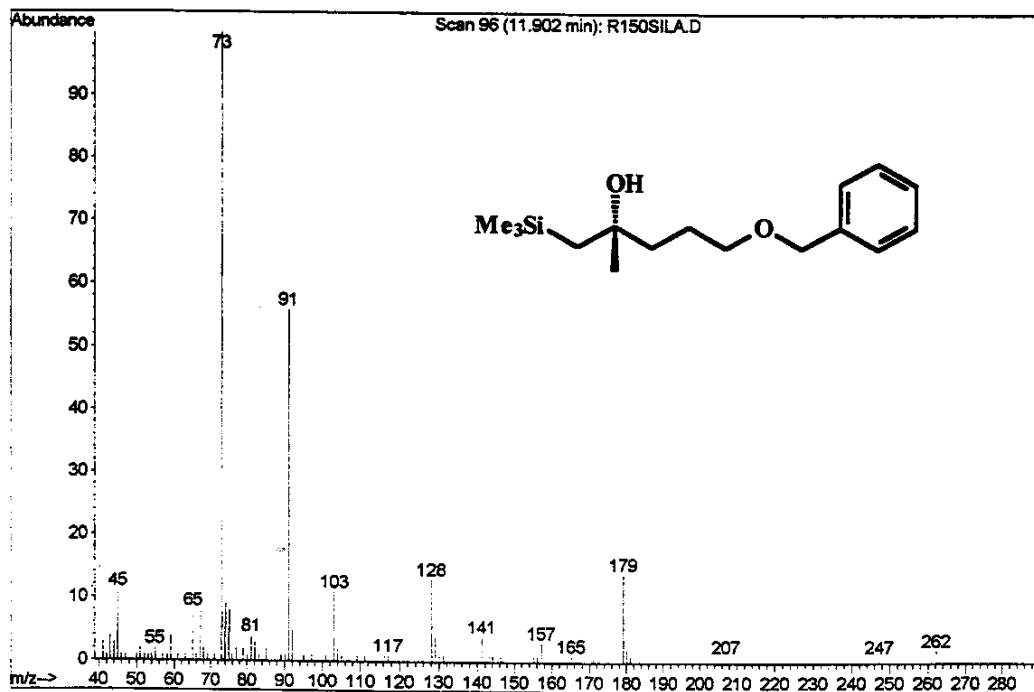
E058 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do β-hidroxissilano (±)-(83).



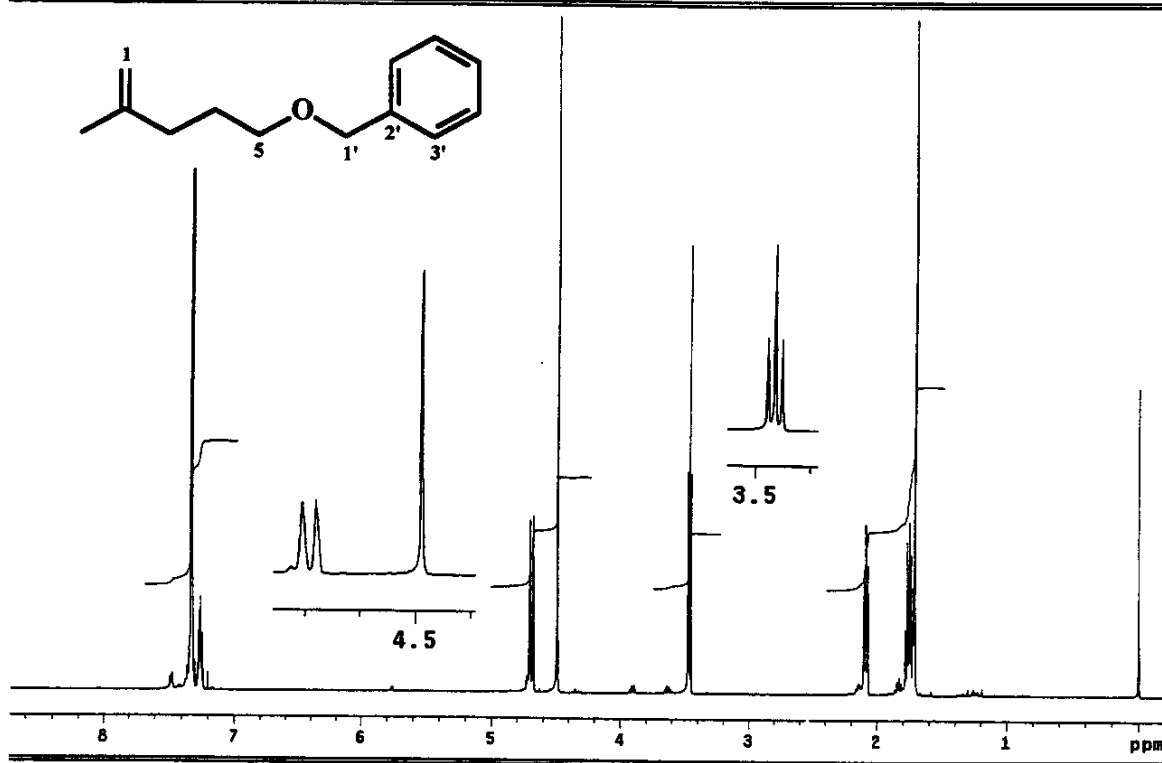
E059 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do β-hidroxissilano (±)-(83).



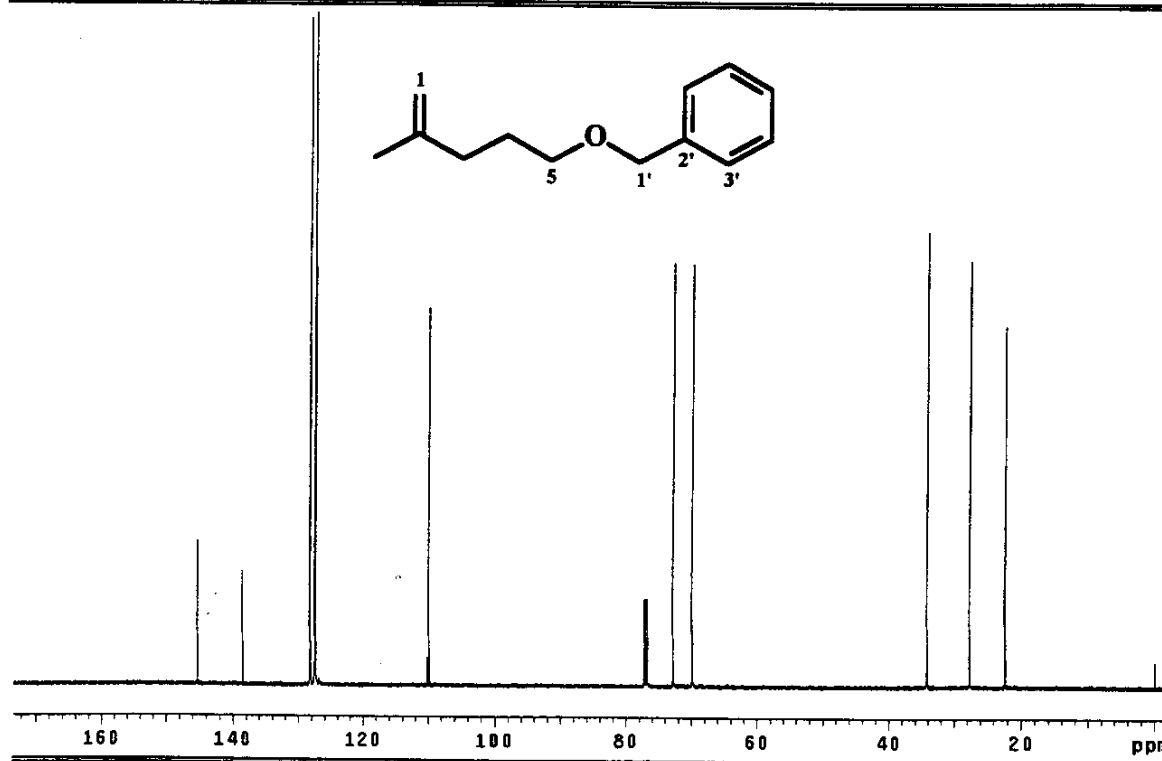
E060 - Espectro no Infravermelho (filme), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83).



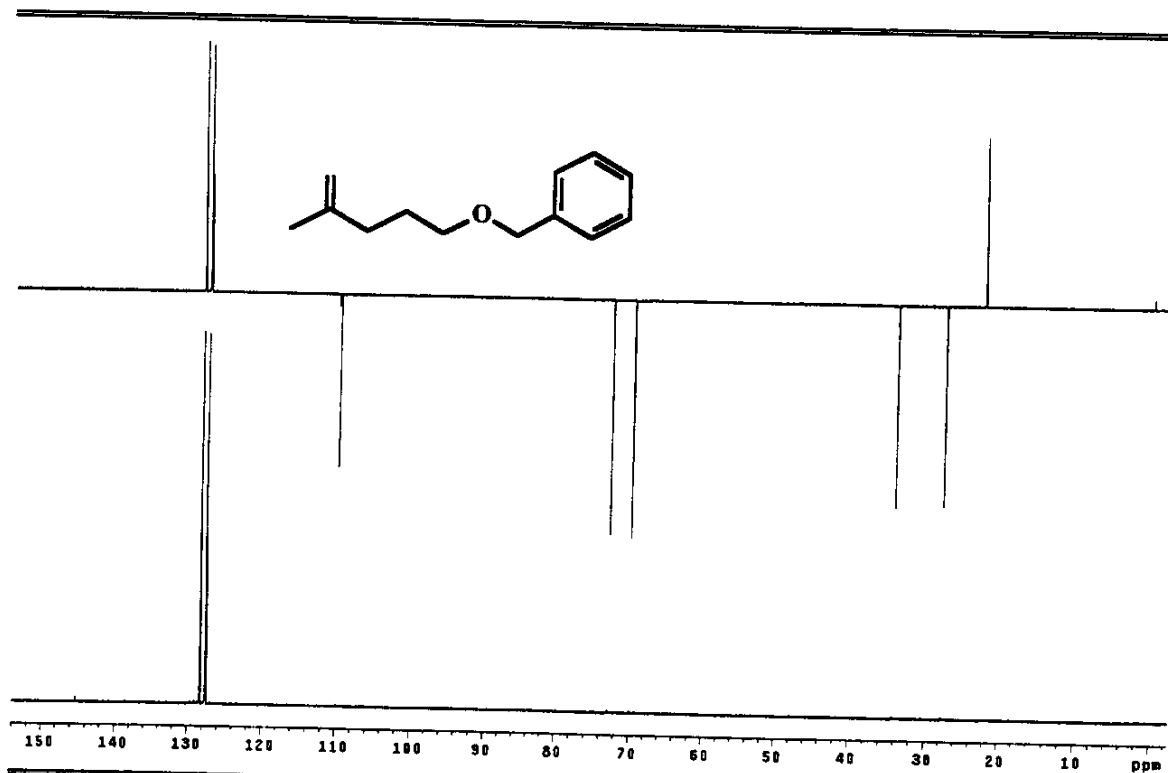
E061 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do β -hidroxissilano ($\pm$)-(83).



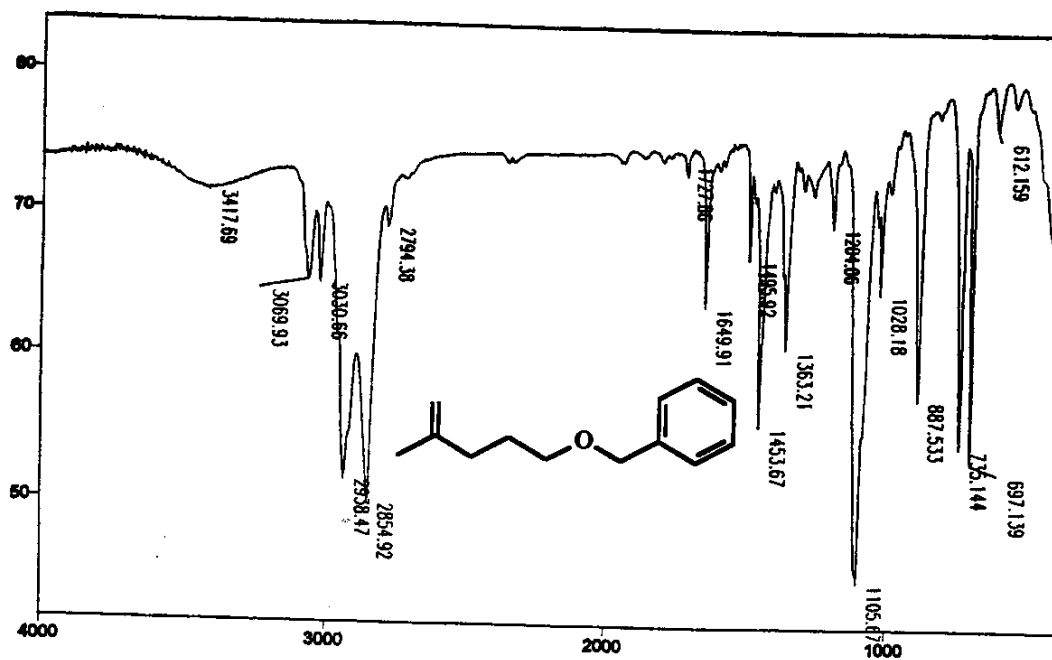
E062 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), da olefina (**84**).



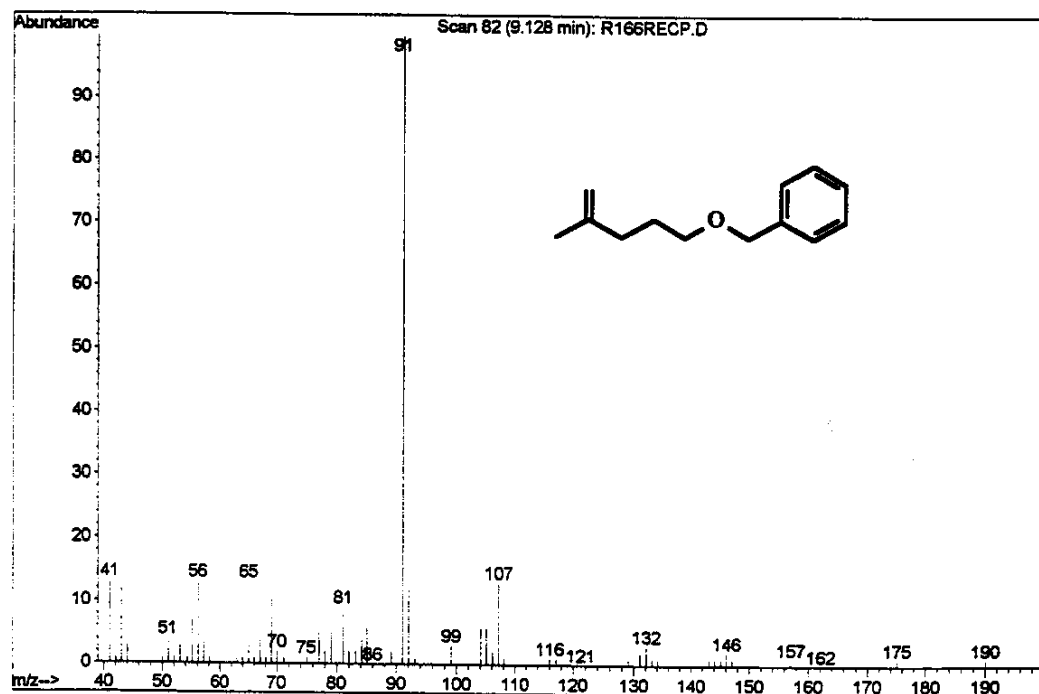
E063 - Espectro de RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃), da olefina (**84**).



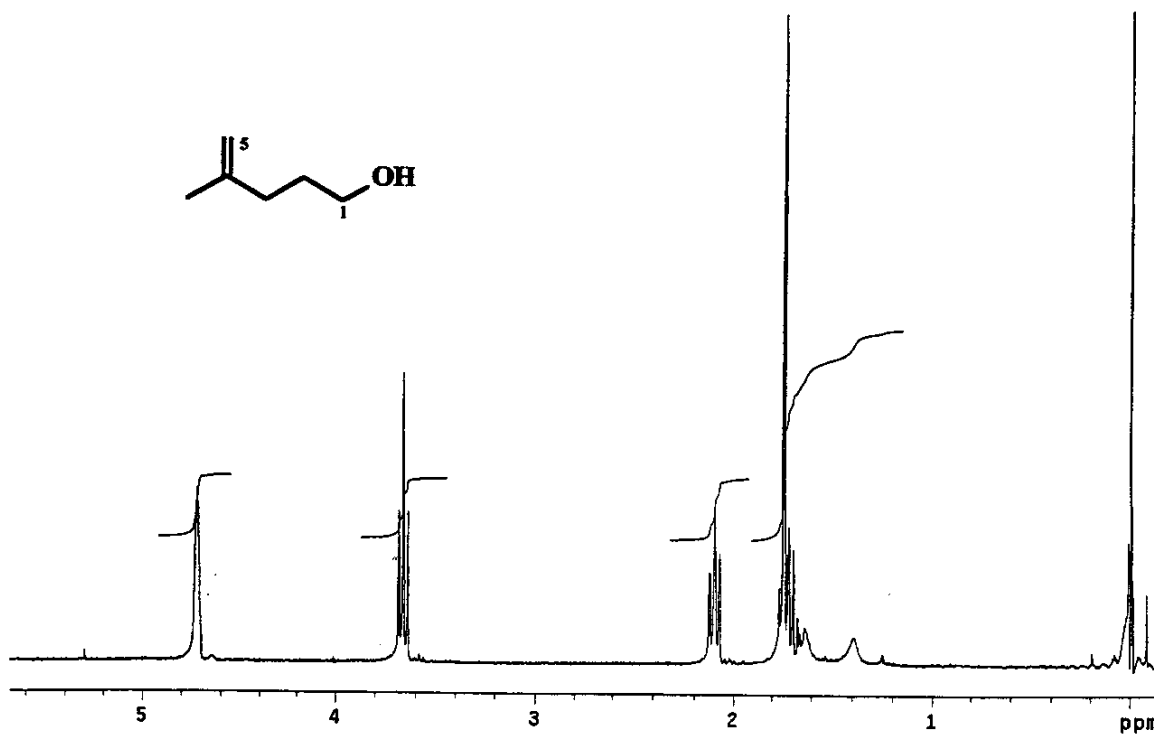
E064 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (84).



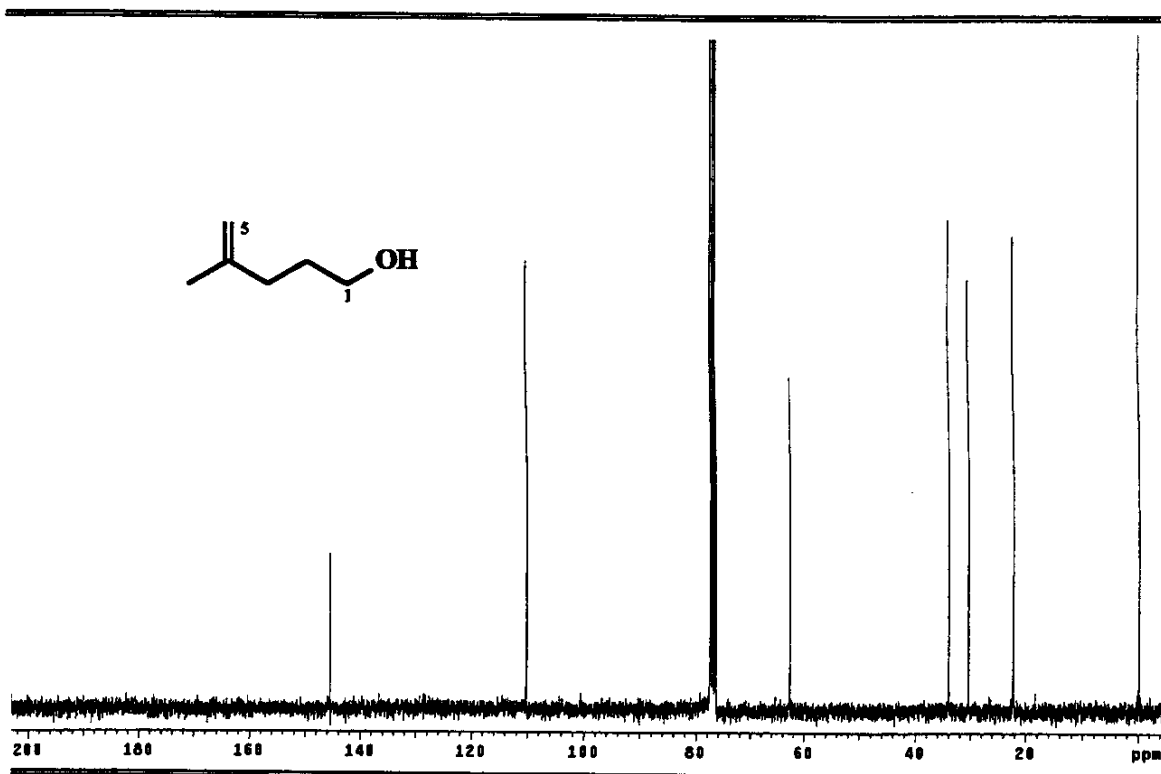
E065 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (84).



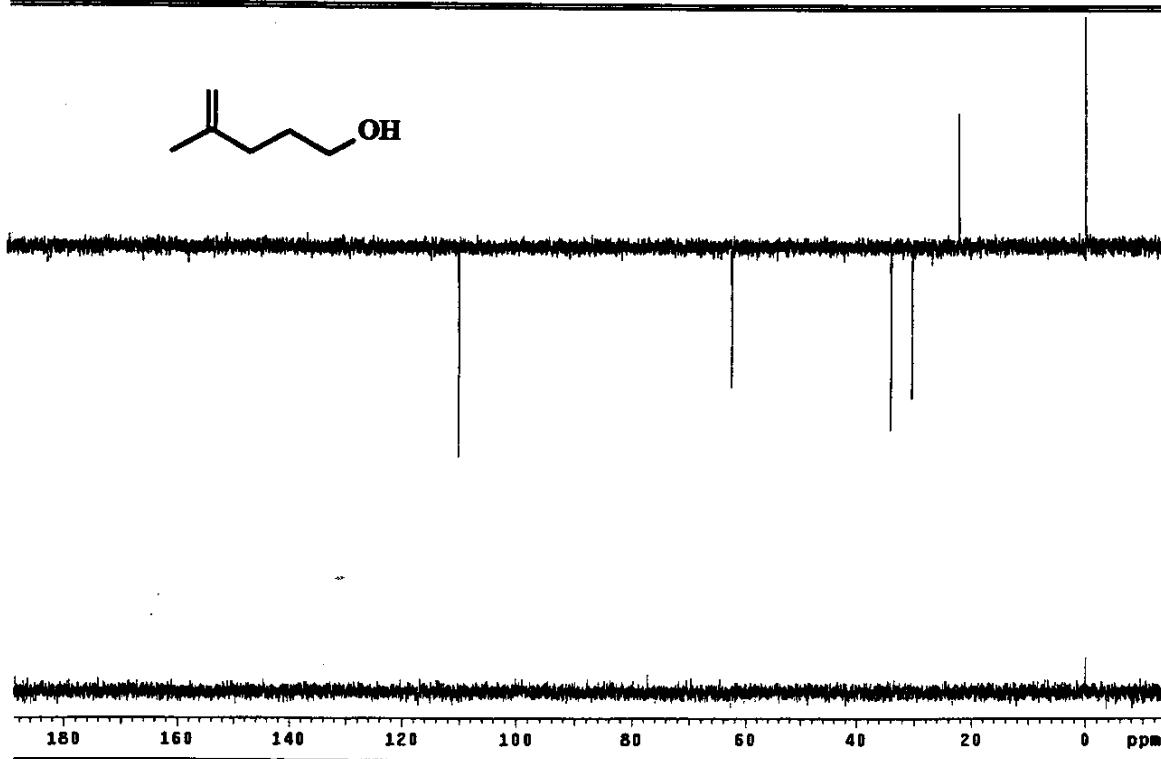
E066 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (84).



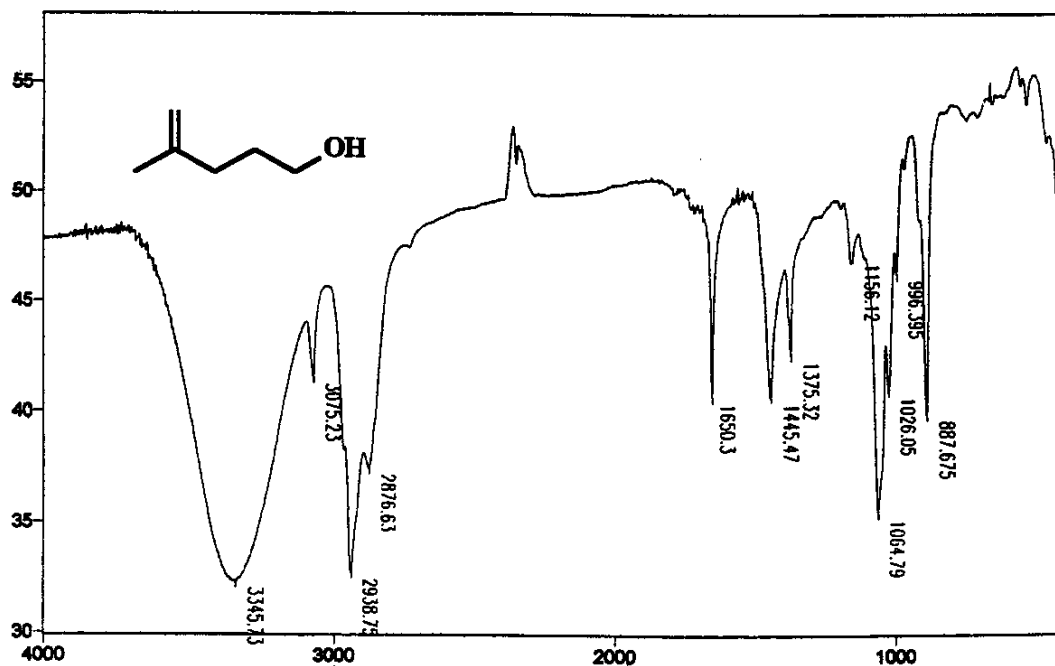
E067 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do alquenol (85).



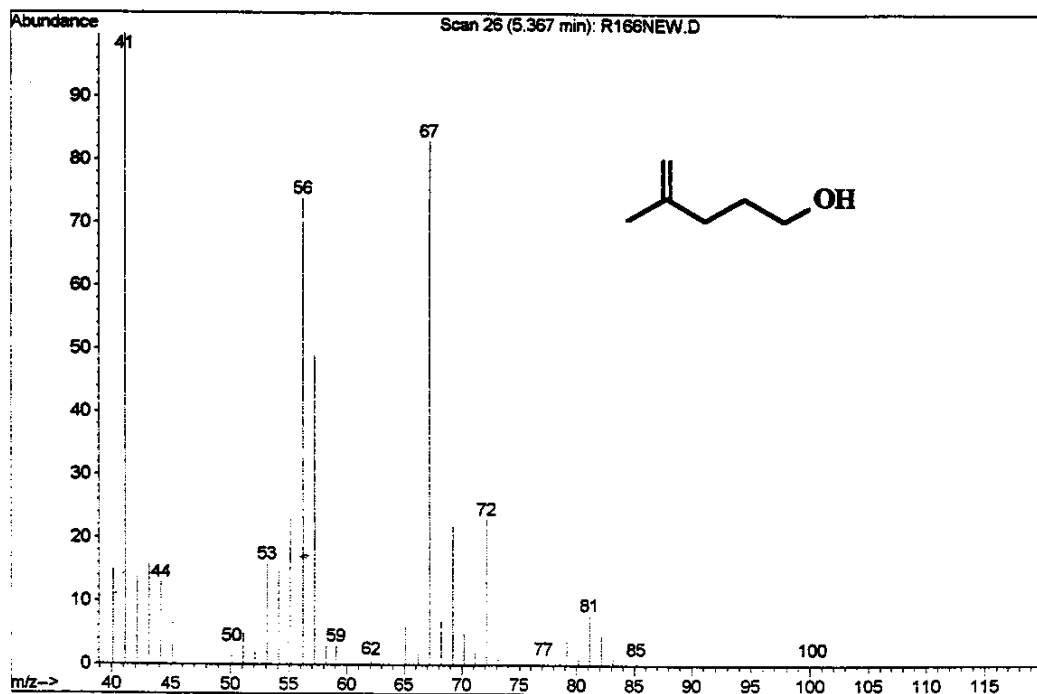
E068 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do alquenol (85).



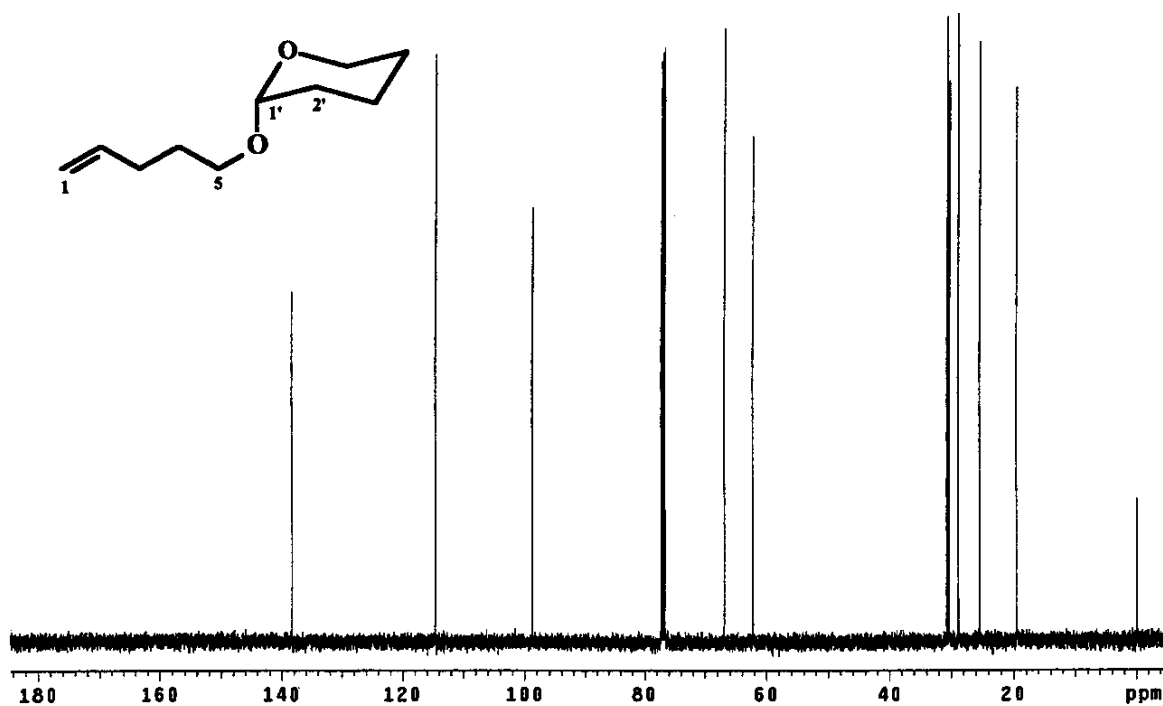
E069 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do alquenol (85).



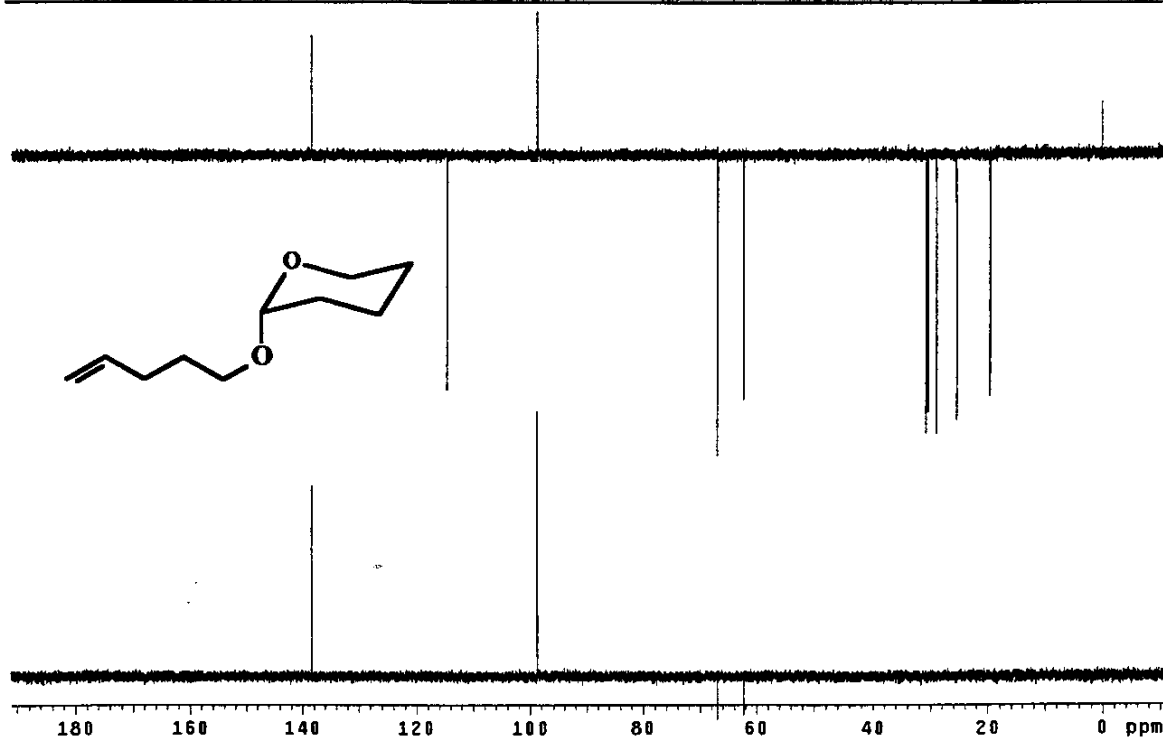
E070 - Espectro no Infravermelho (filme), do alquenol (85).



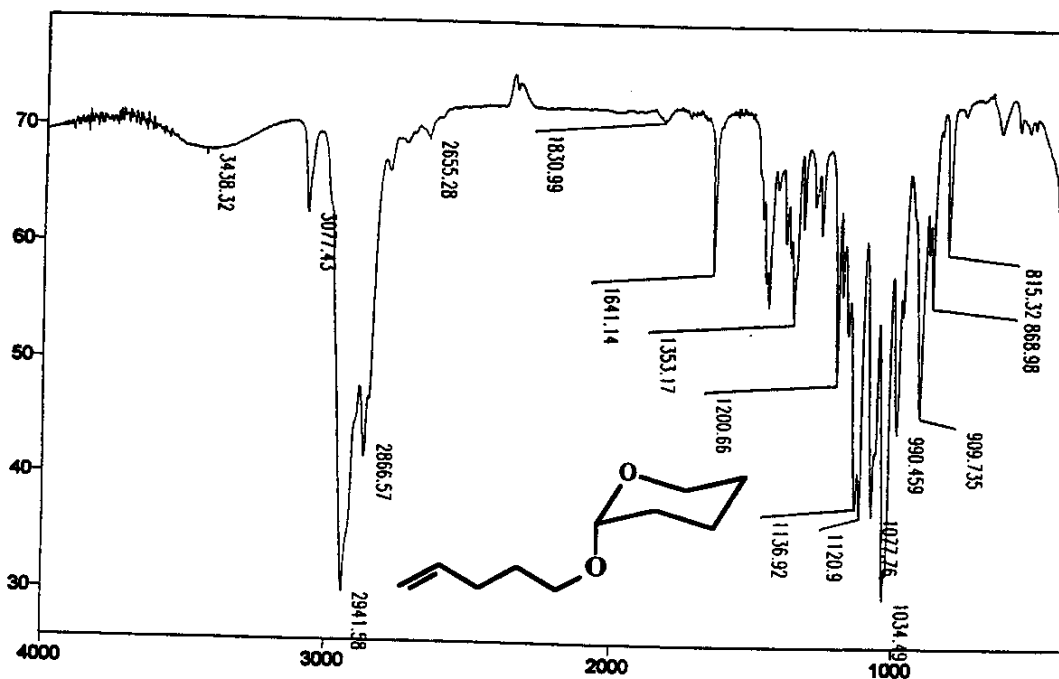
E071 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do alquenol (85).



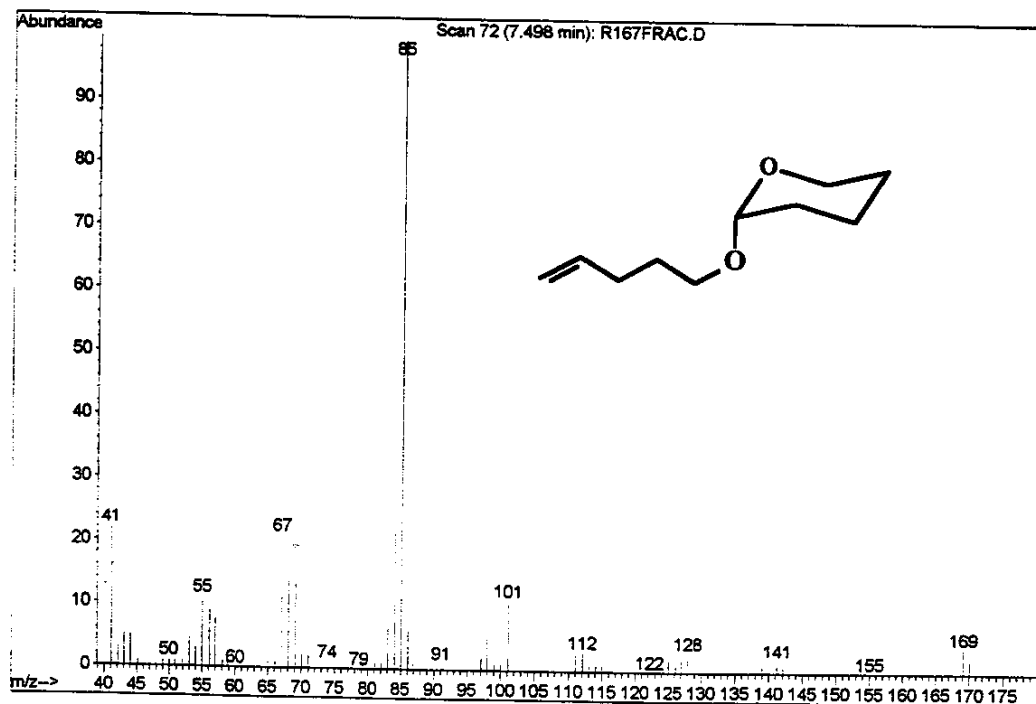
E073 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (86).



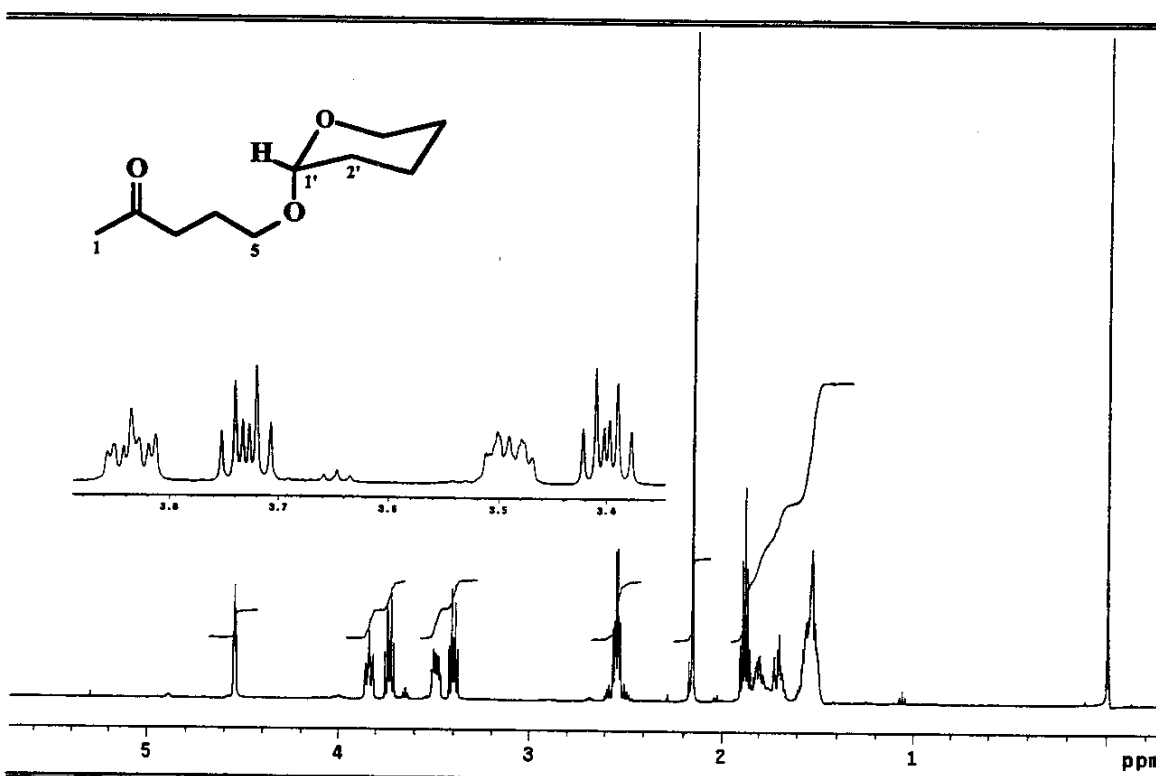
E074 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), da olefina (86).



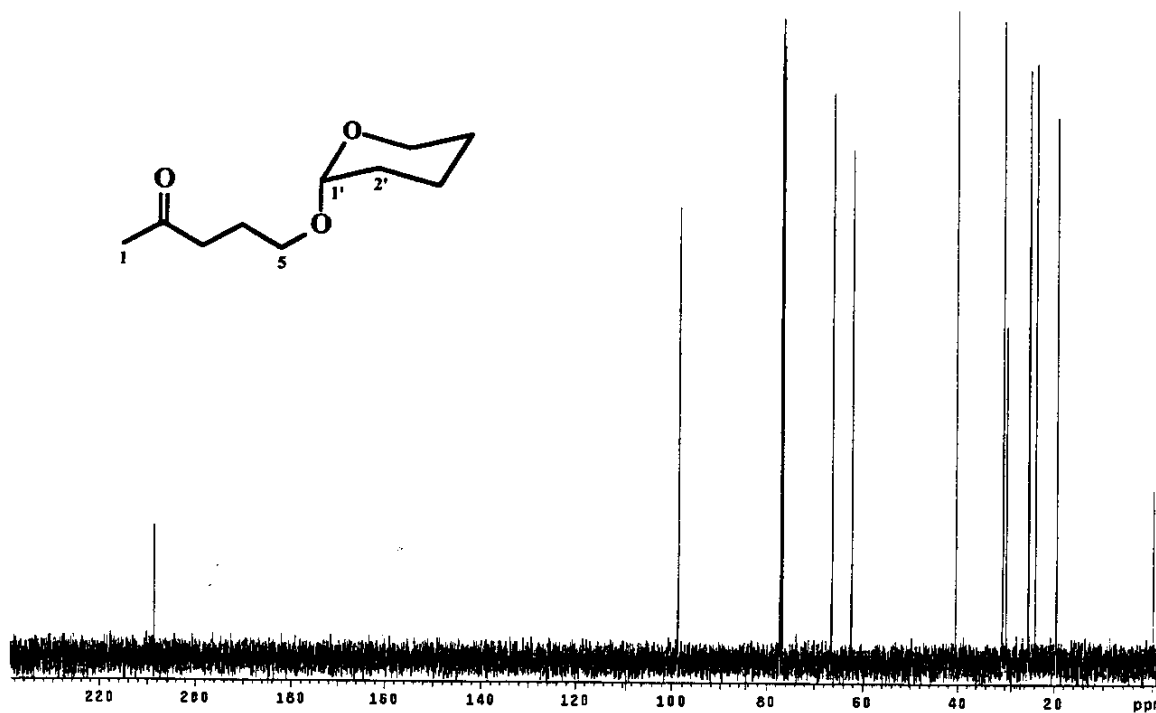
E075 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (86).



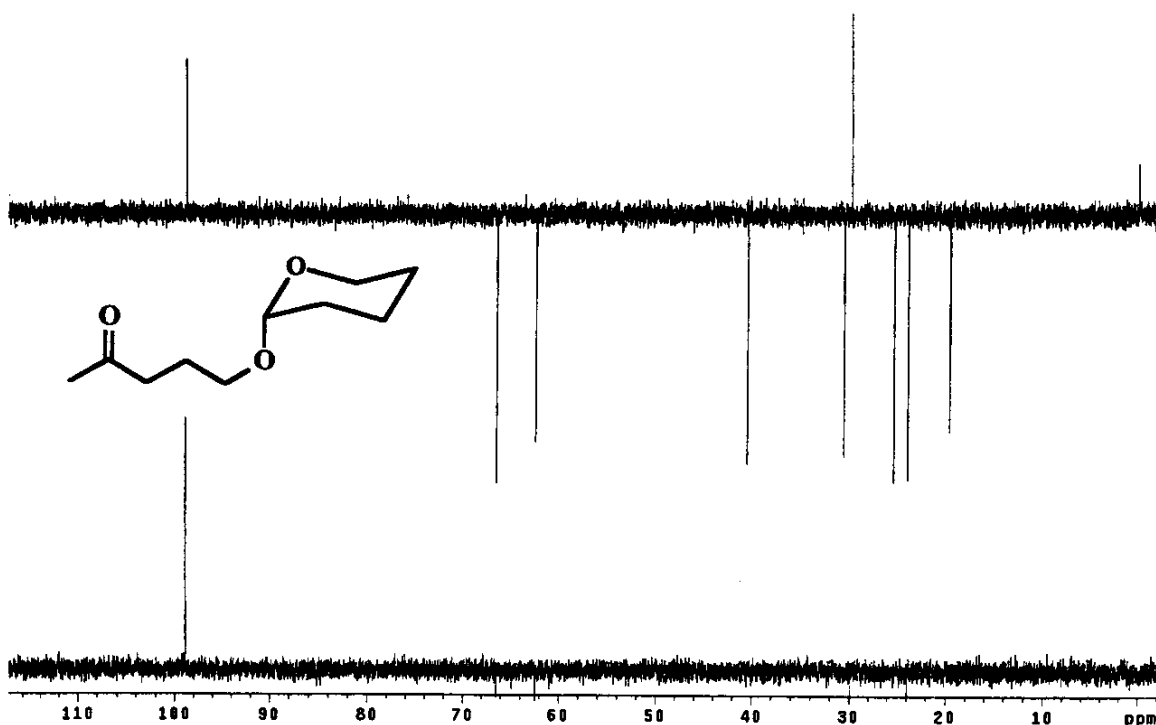
E076 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (86).



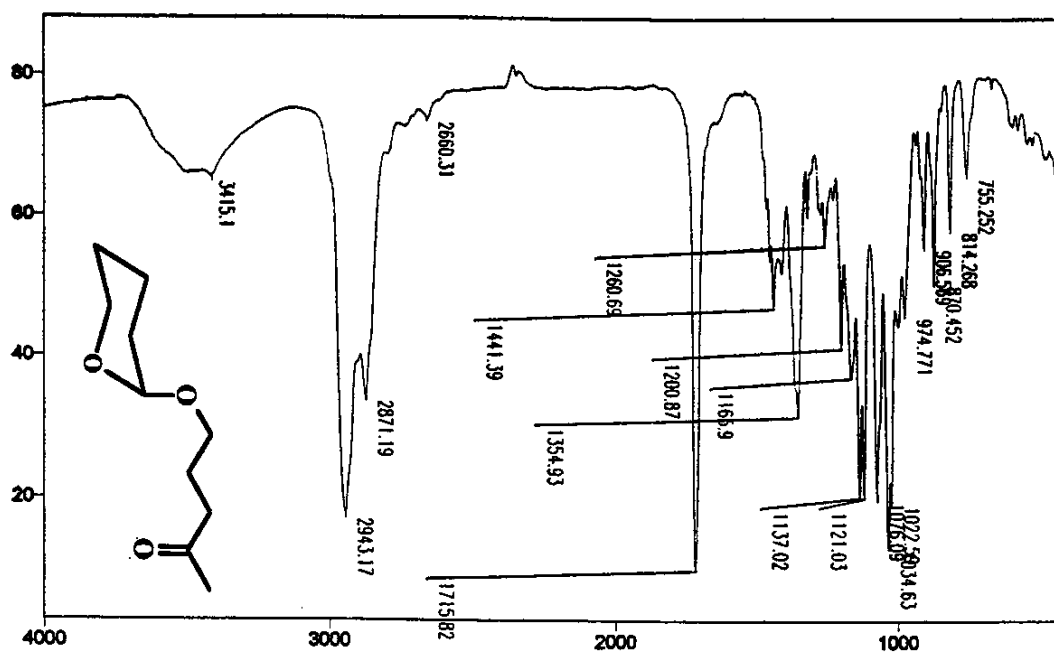
E077 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da cetona (**87**).



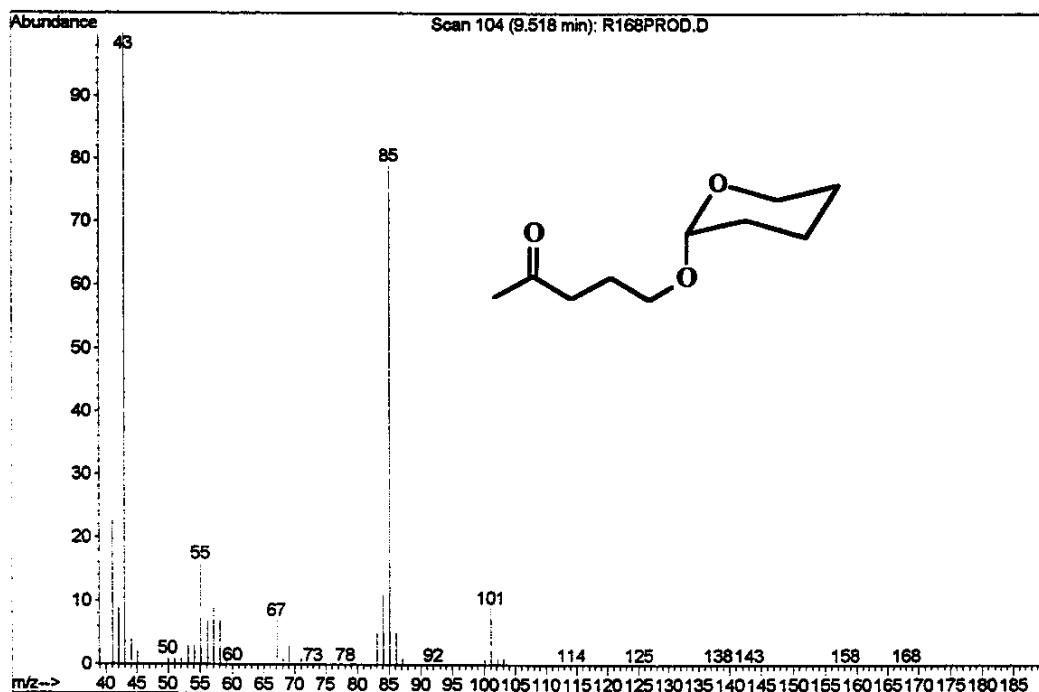
E078 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da cetona (**87**).



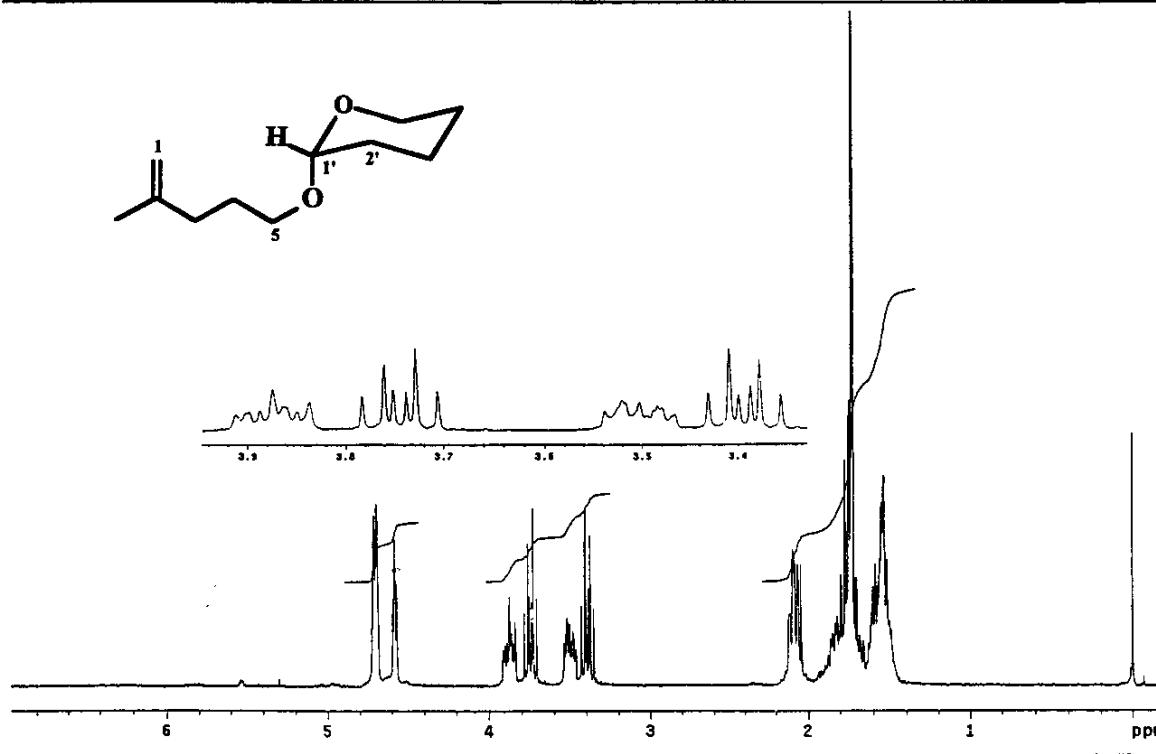
E079 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), da cetona (87).



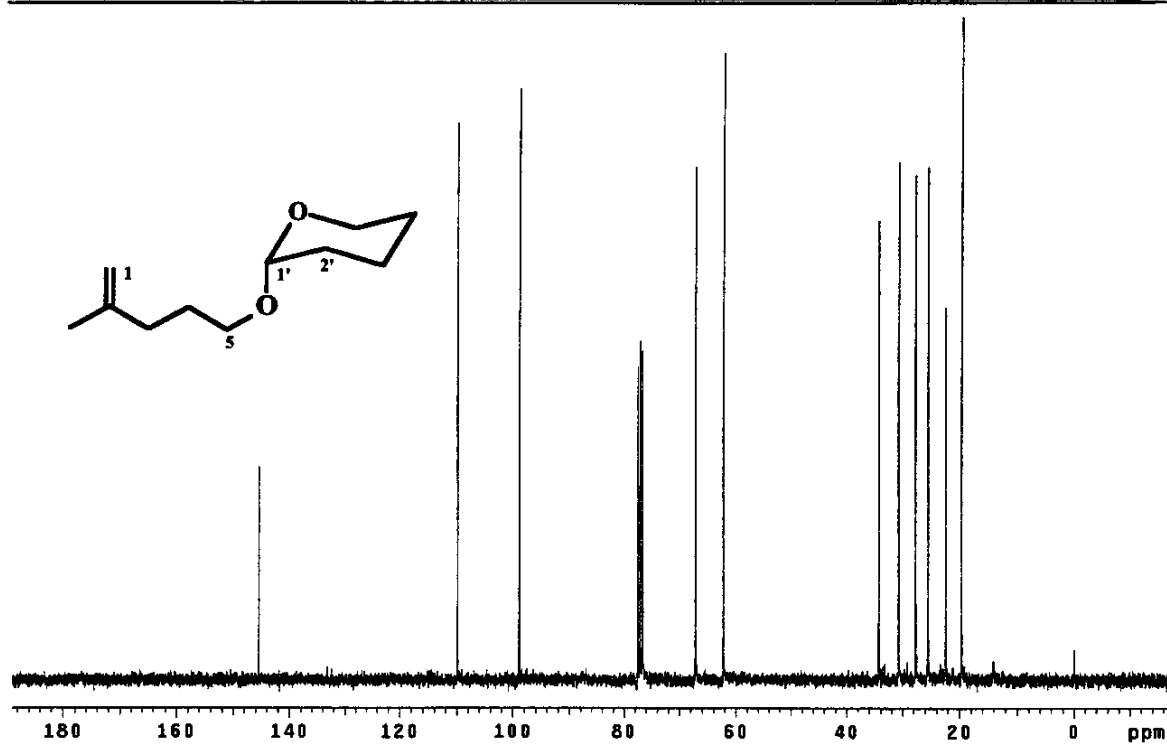
E080 - Espectro no Infravermelho (filme), da cetona (87).



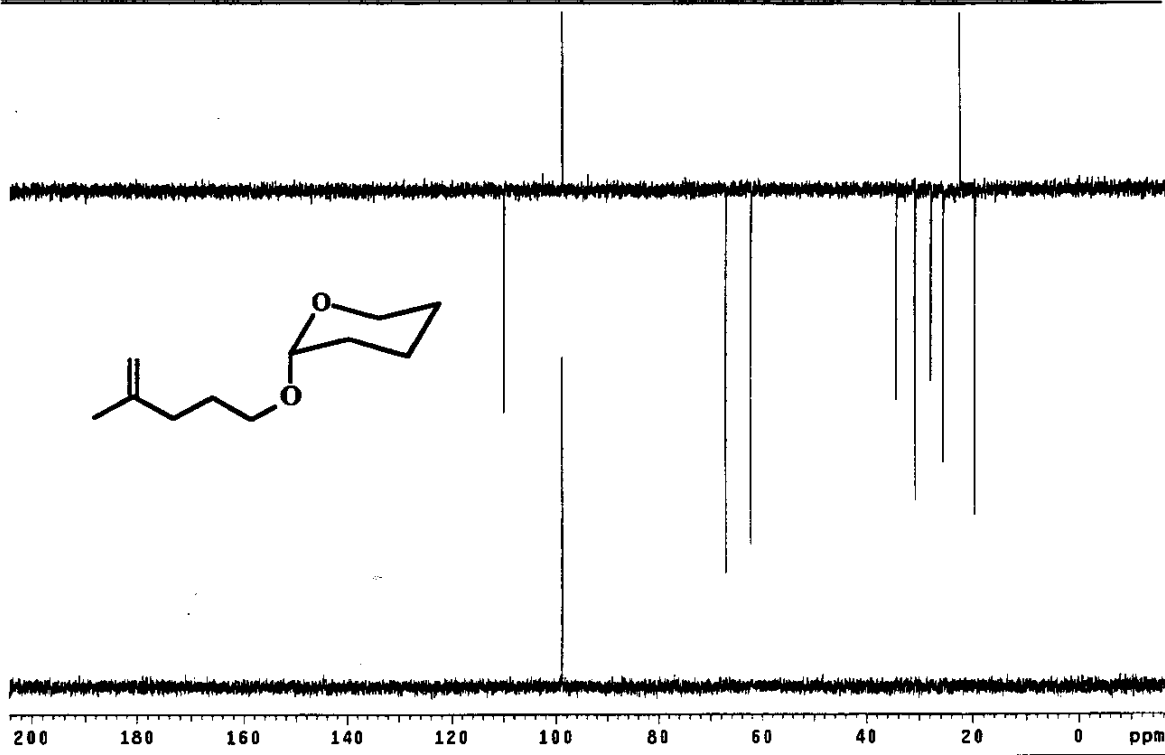
E081 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da cetona (87).



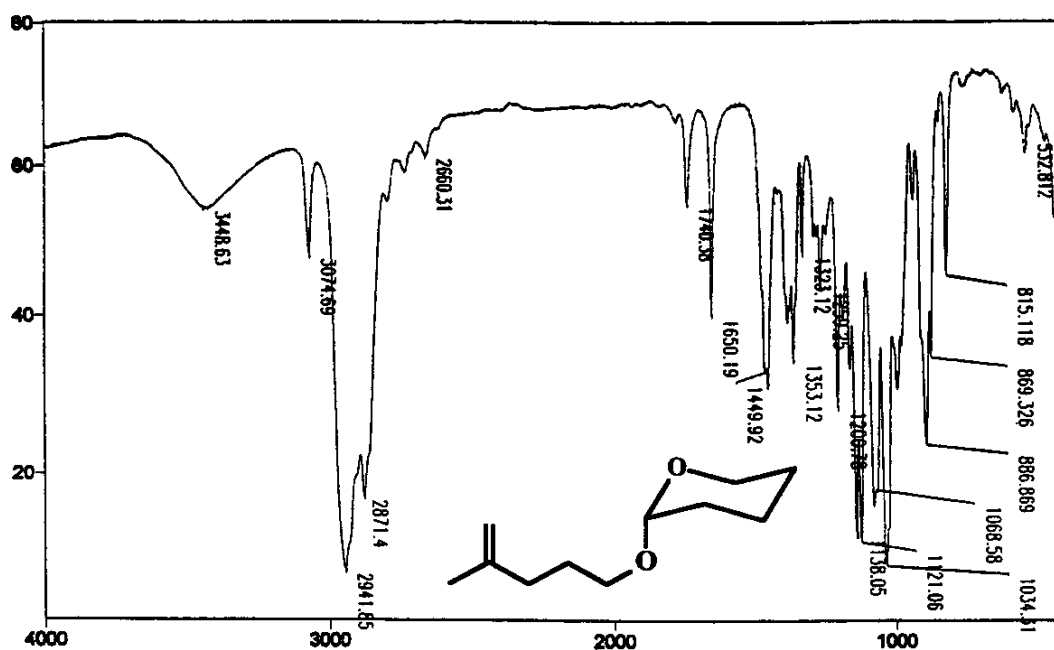
E082 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), da olefina (88).



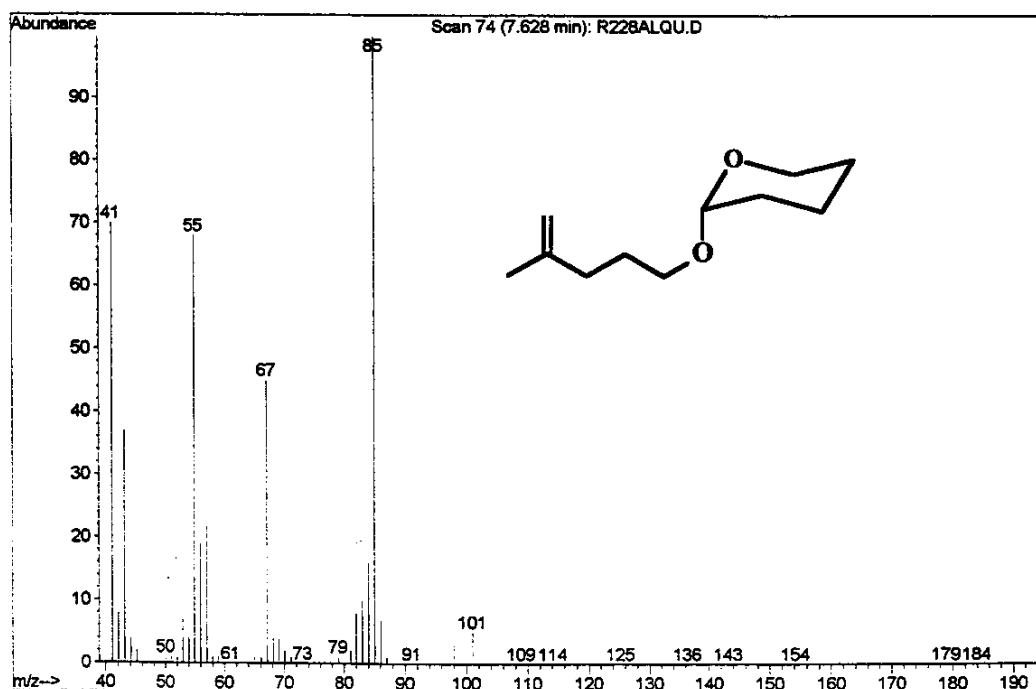
E083 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), da olefina (**88**).



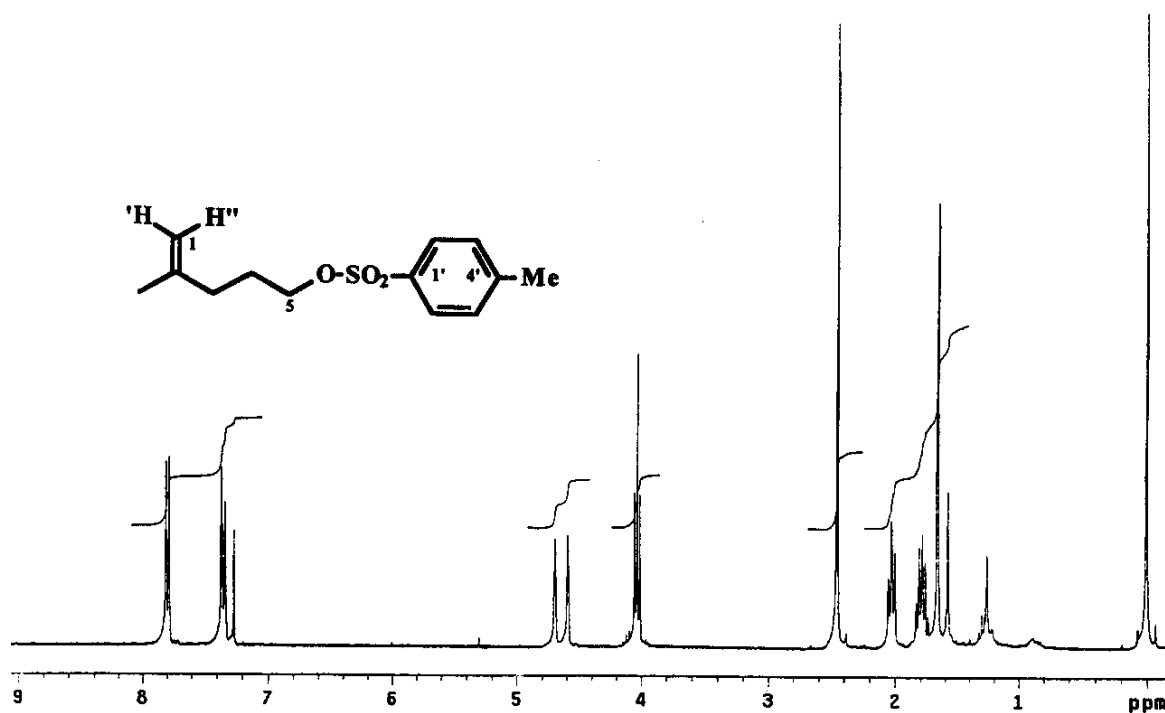
E084 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), da olefina (**88**).



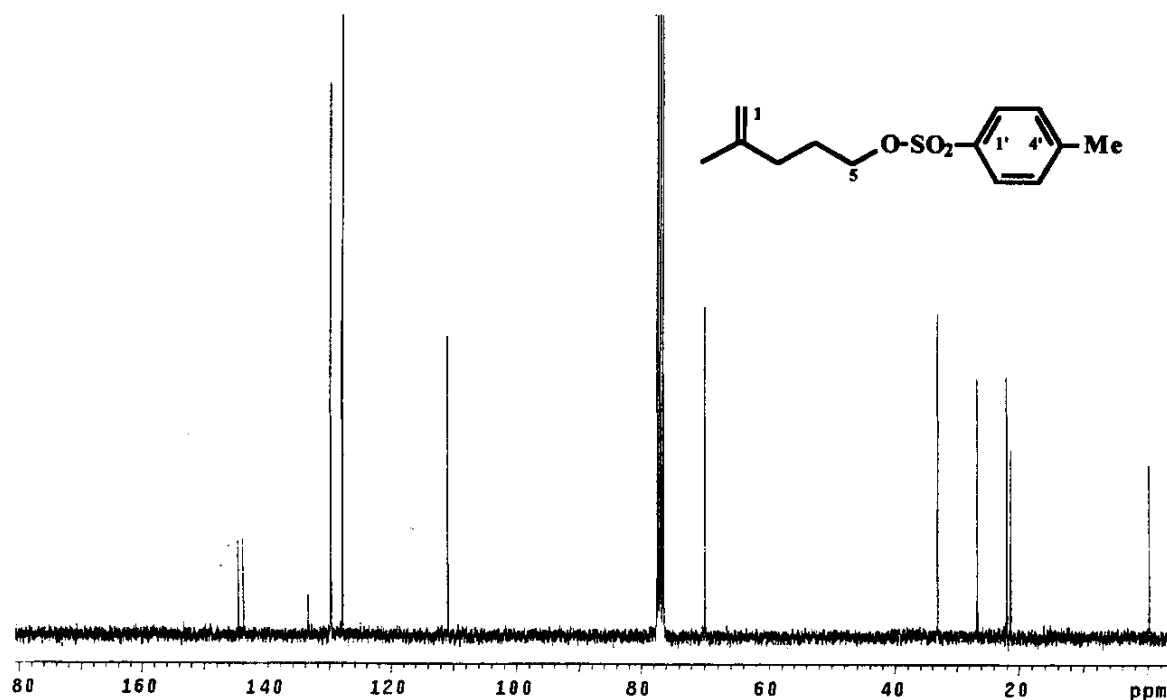
E085 - Espectro no Infravermelho (filme), da olefina (88).



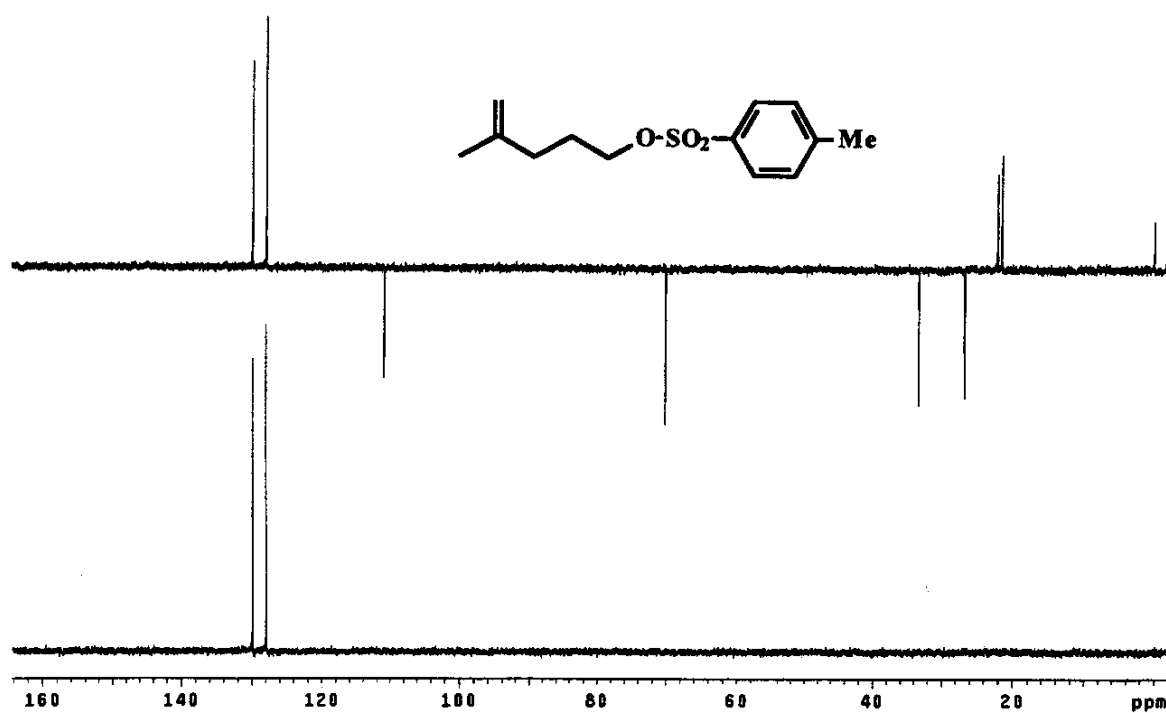
E086 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da olefina (88).



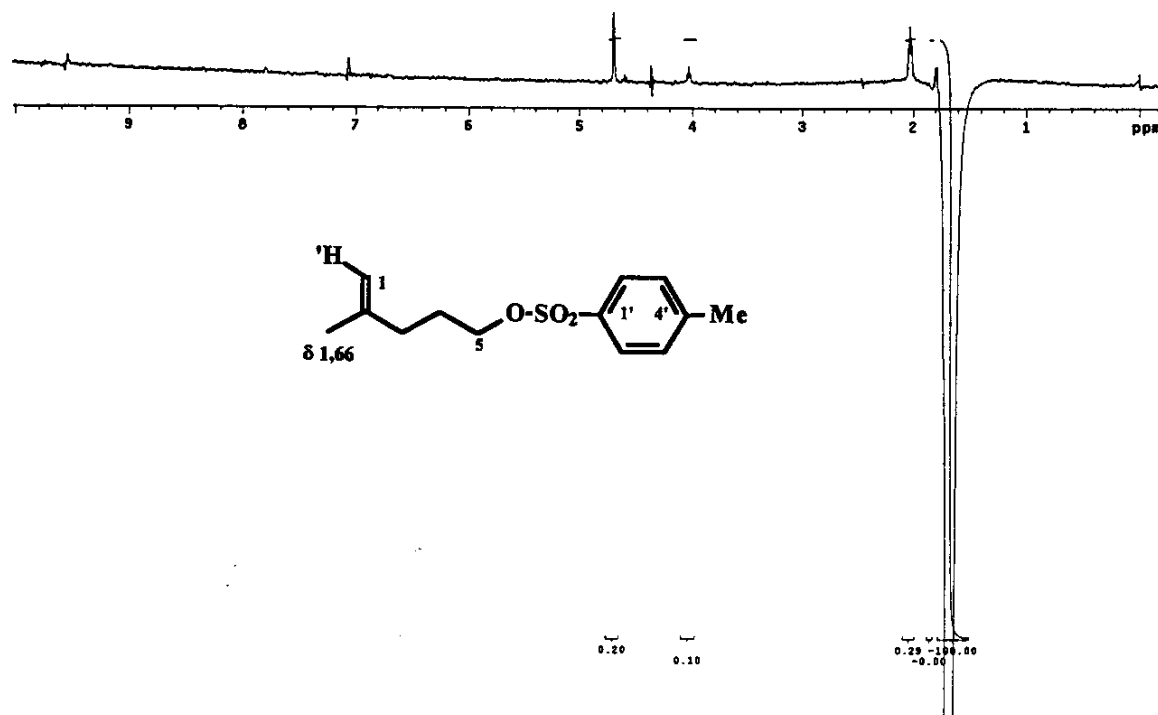
E087 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), do tosilato (65).



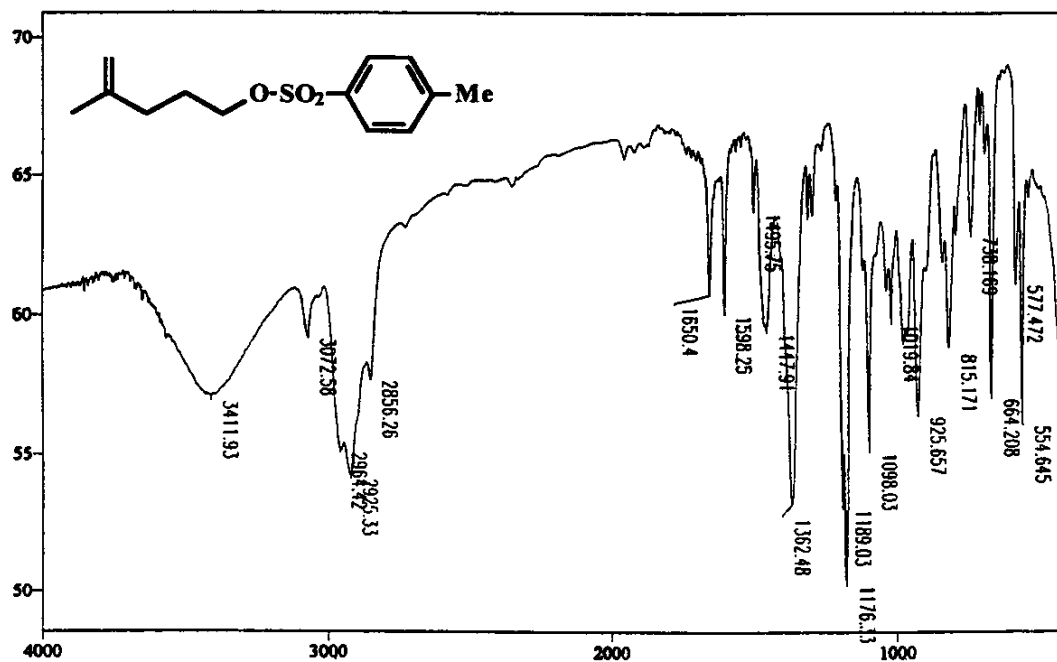
E088 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do tosilato (65).



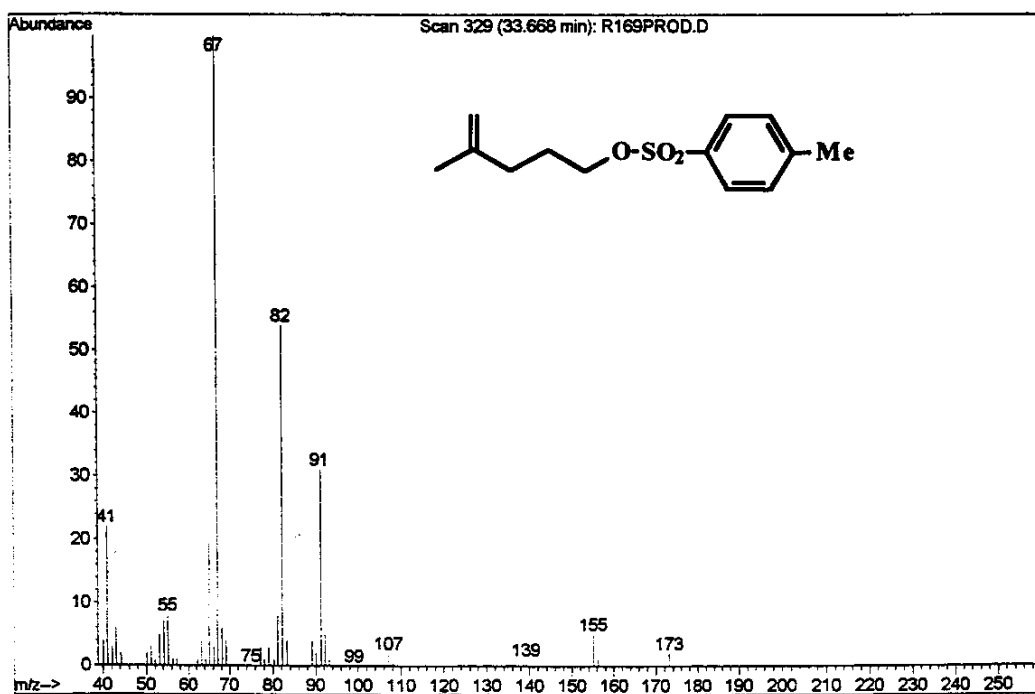
E089 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do tosilato (65).



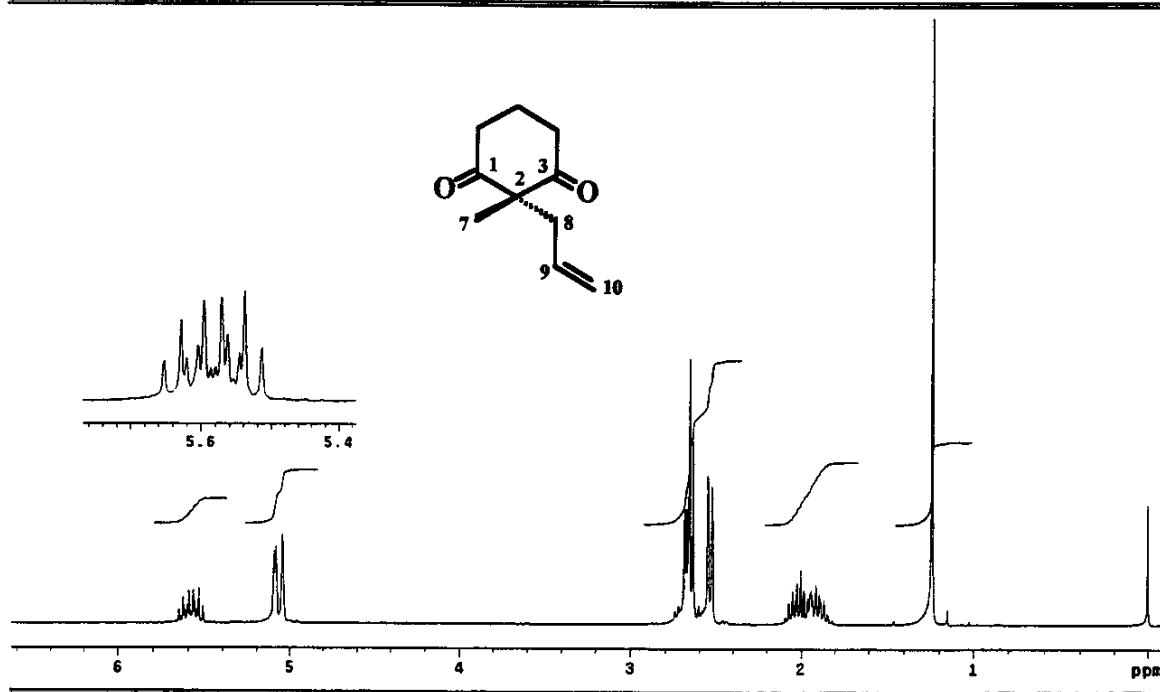
E090 - Espectro de diferença de NOE do tosilato (65), irradiando-se em δ 1,66.



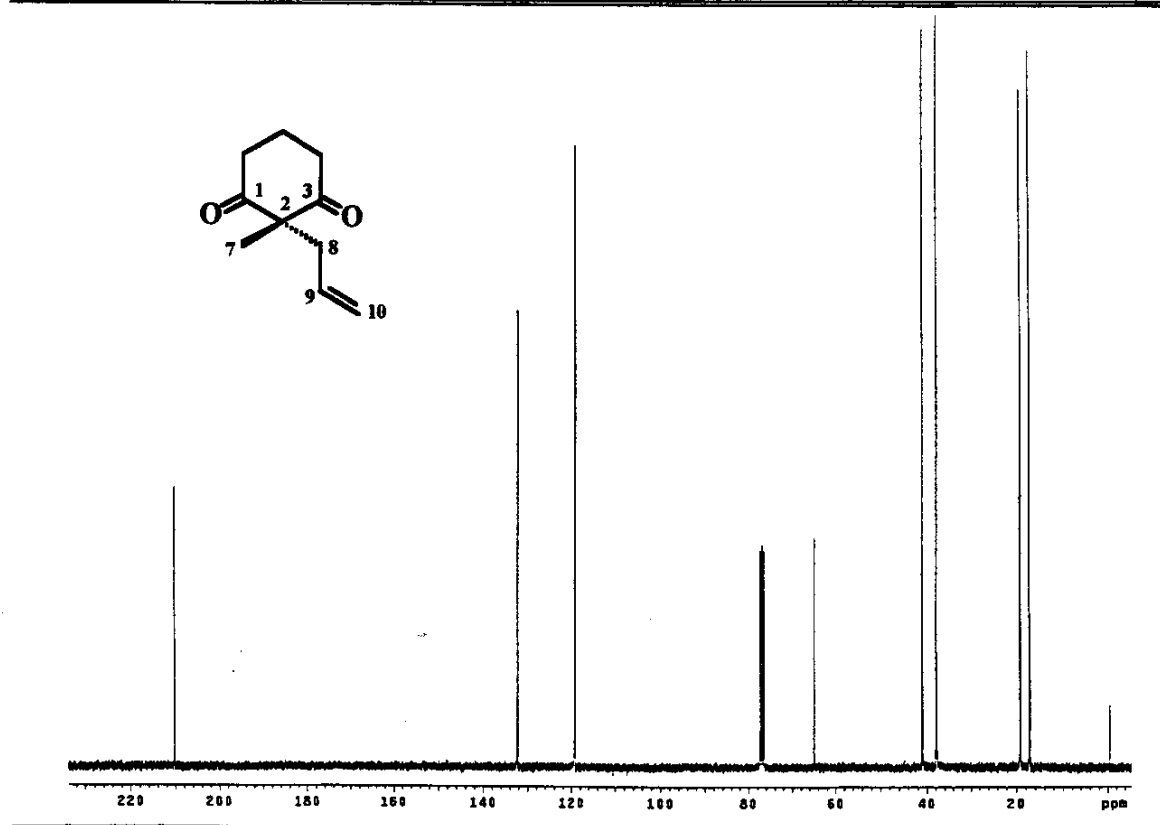
E091 - Espectro no Infravermelho (filme), do tosilato (65).



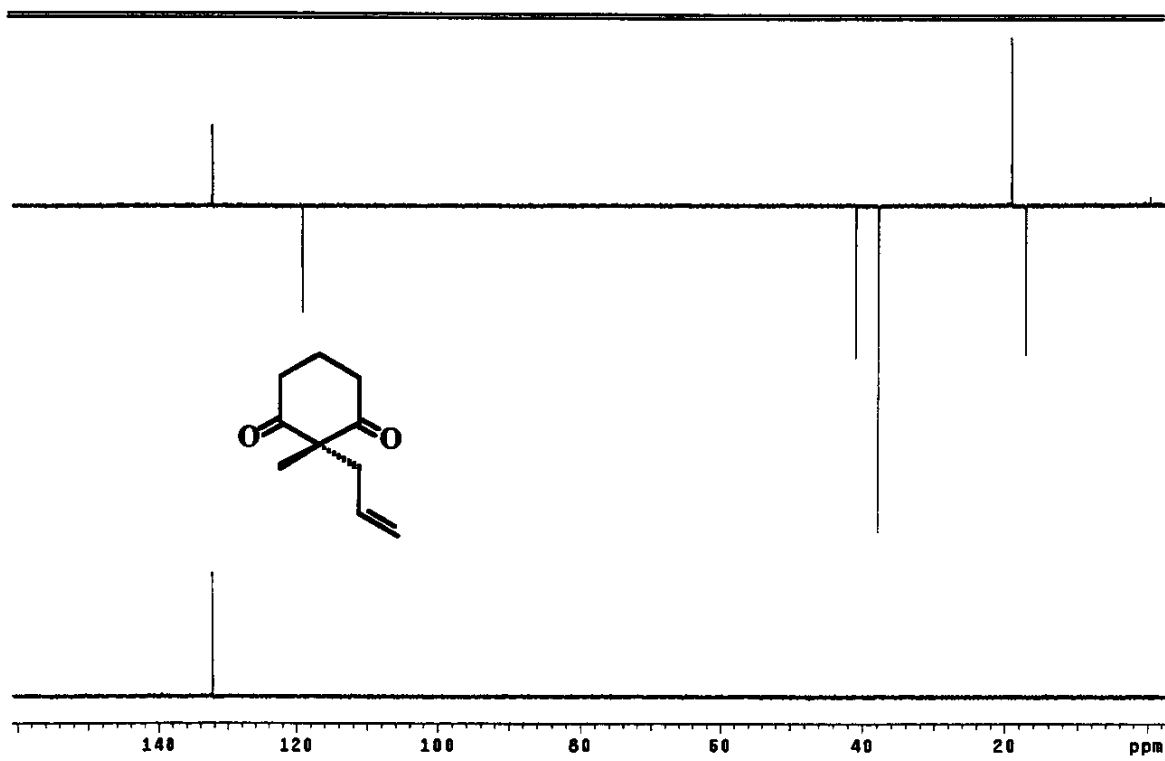
E092 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do tosilato (65).



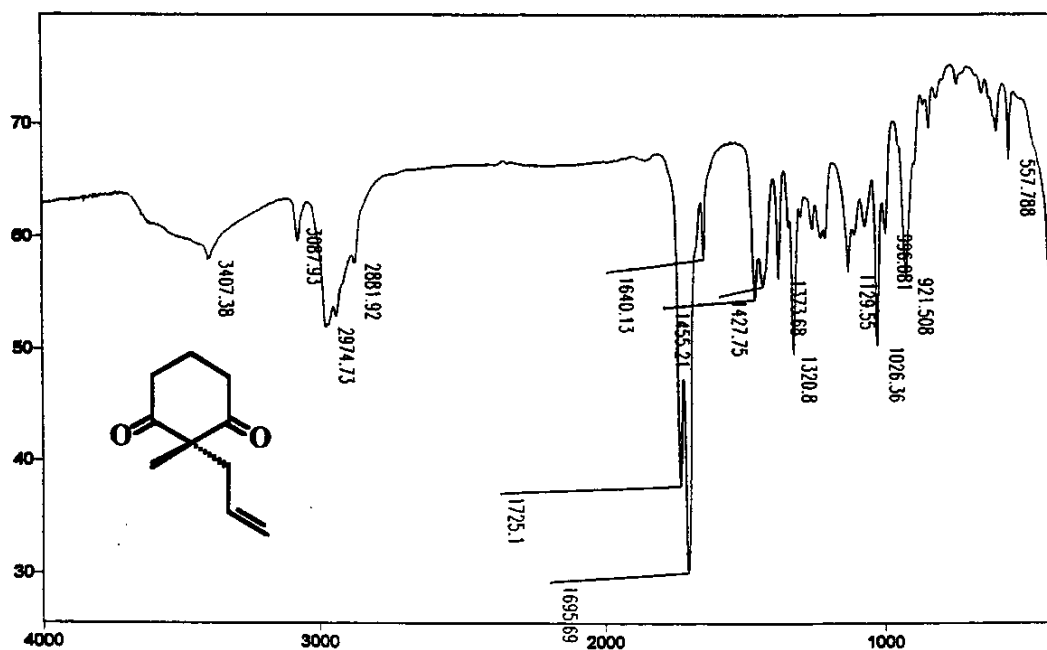
E093 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (**90a**).



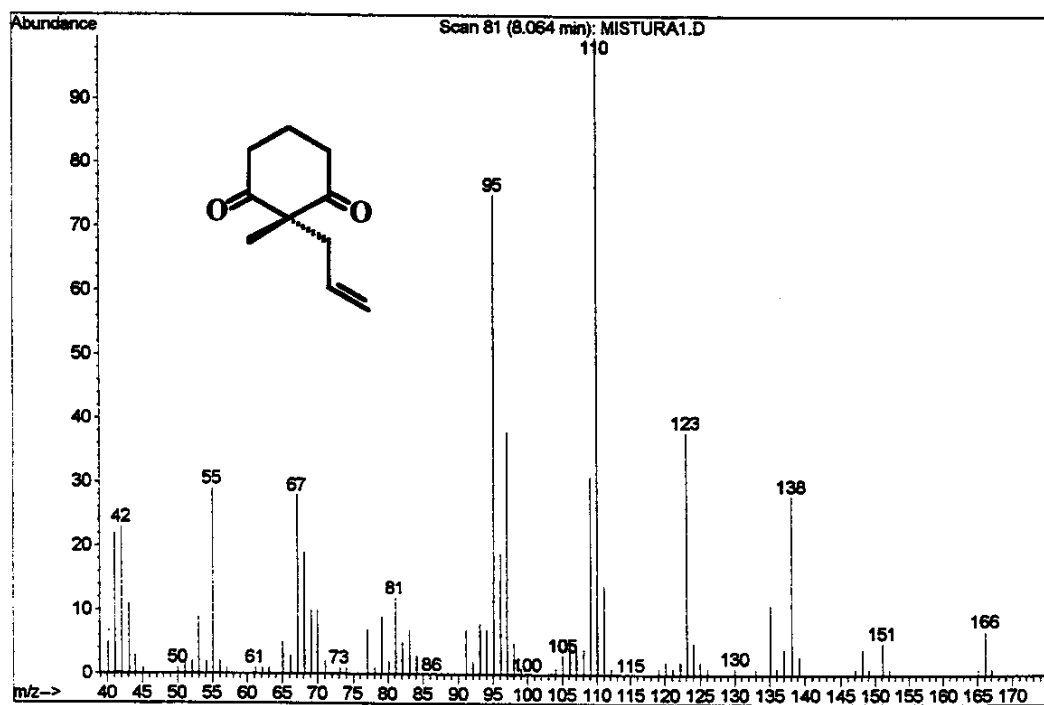
E094 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (**90a**).



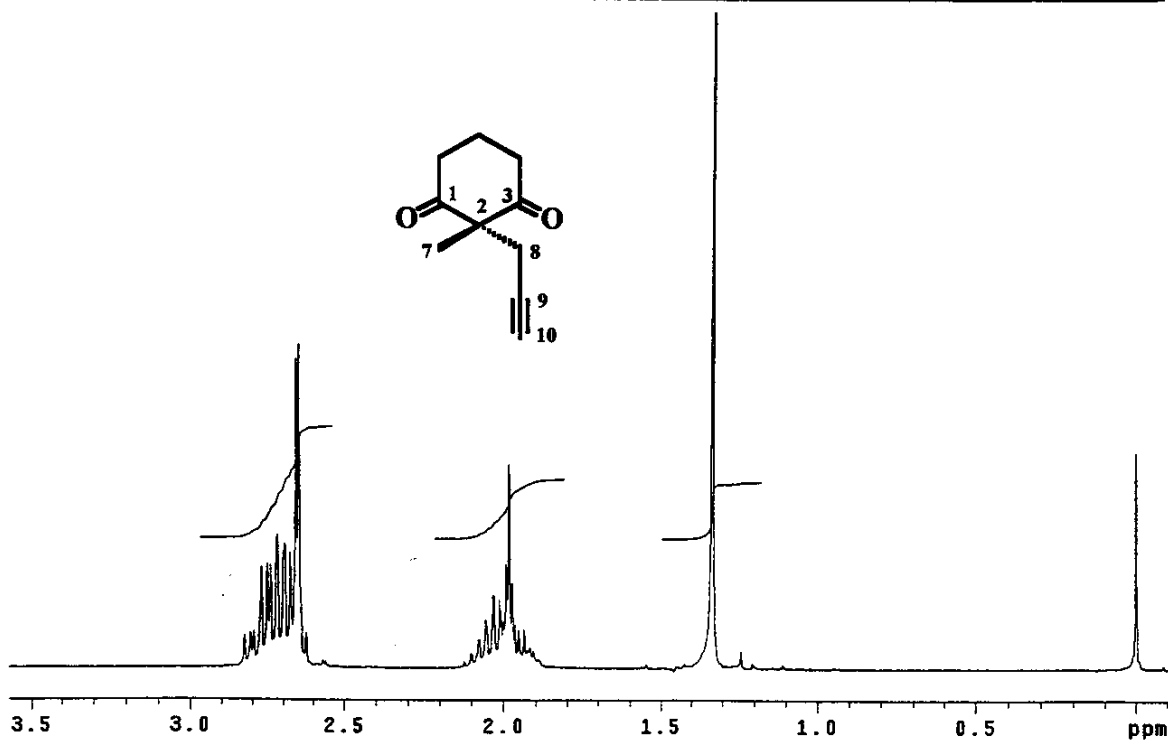
E095 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), da 1,3-diona (90a).



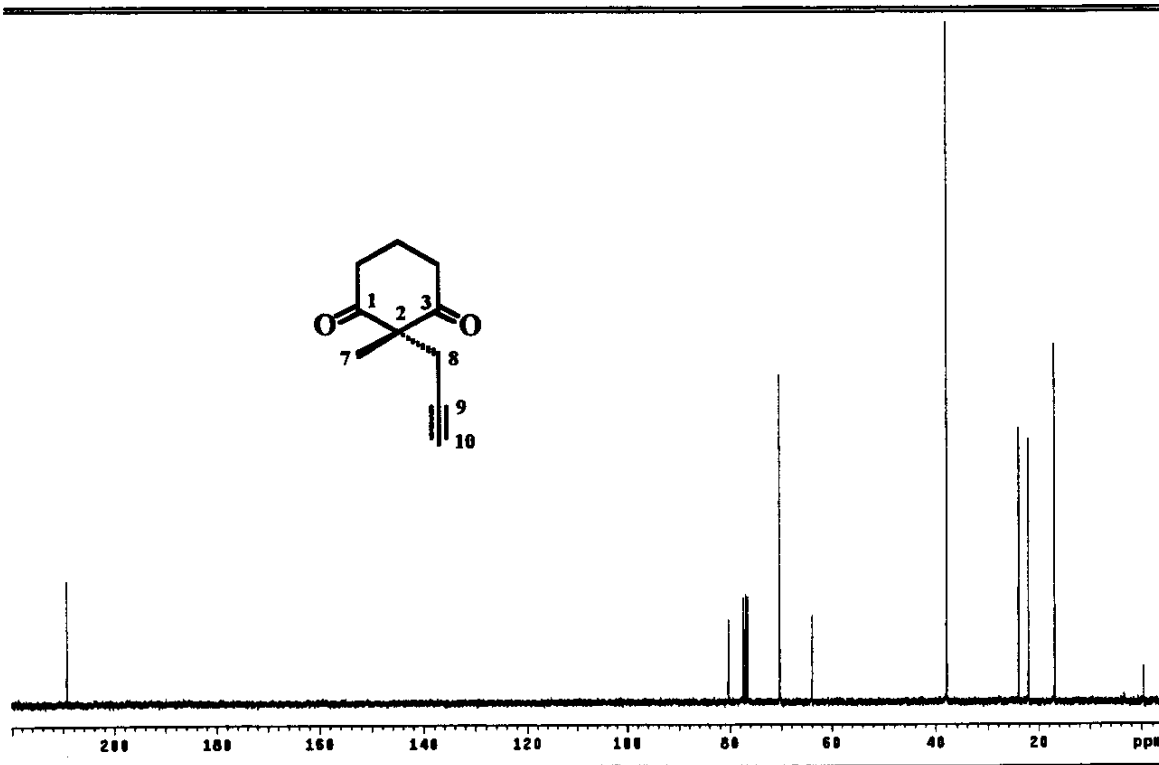
E096 - Espectro no Infravermelho (filme), da 1,3-diona (90a).



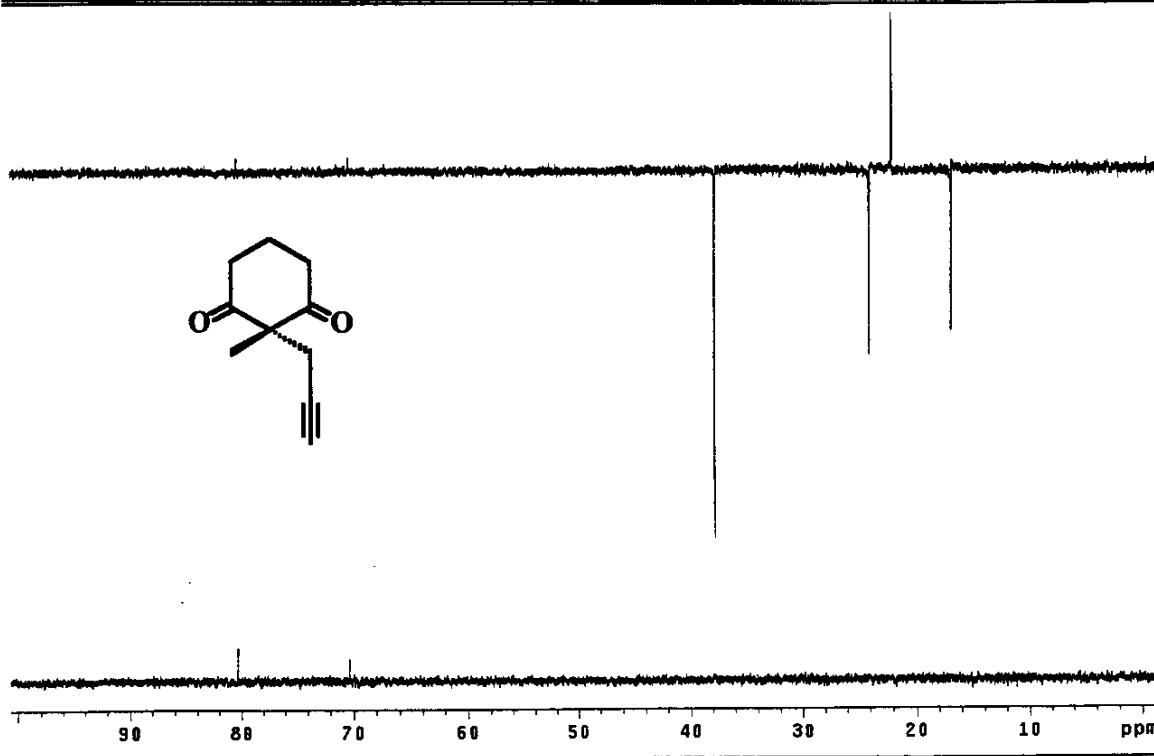
E097 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da 1,3-diona (90a).



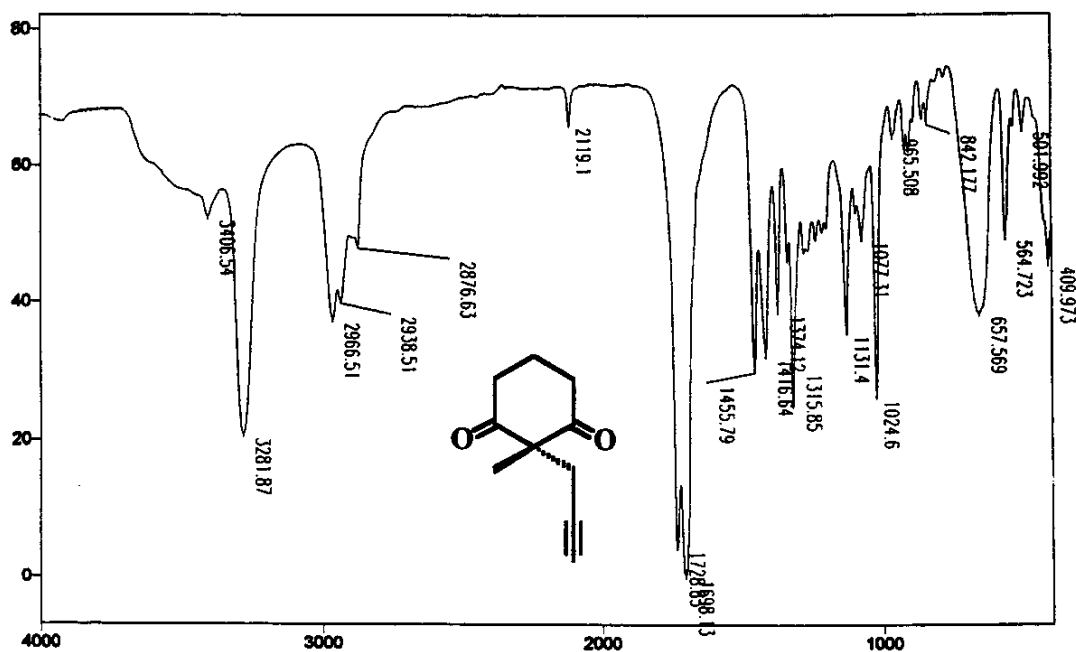
E098 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90b).



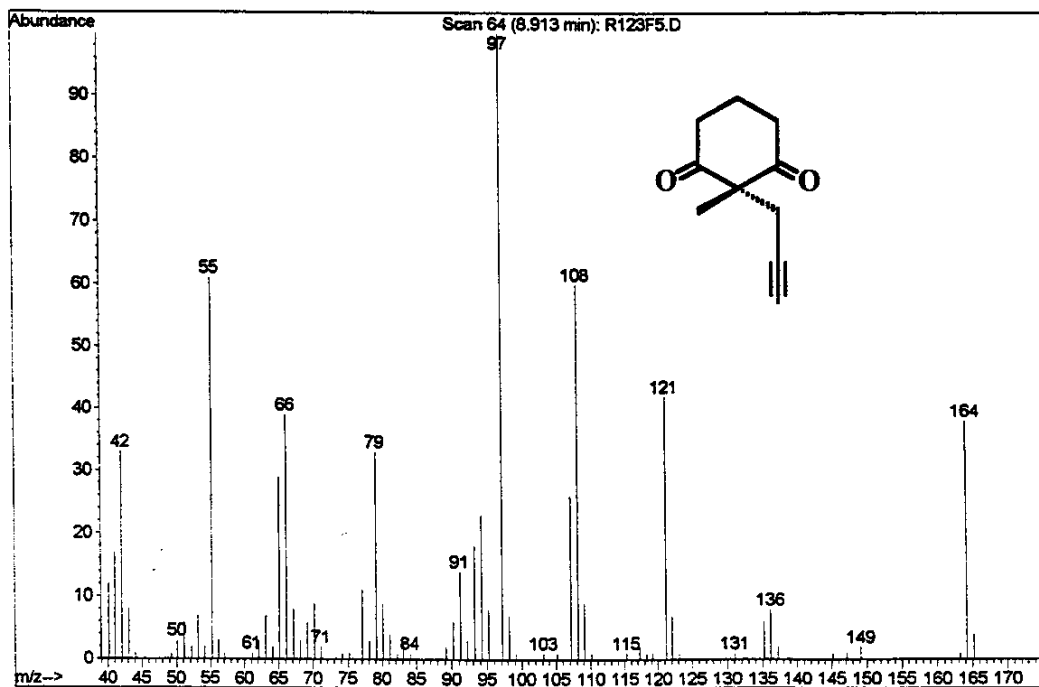
E099 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90b).



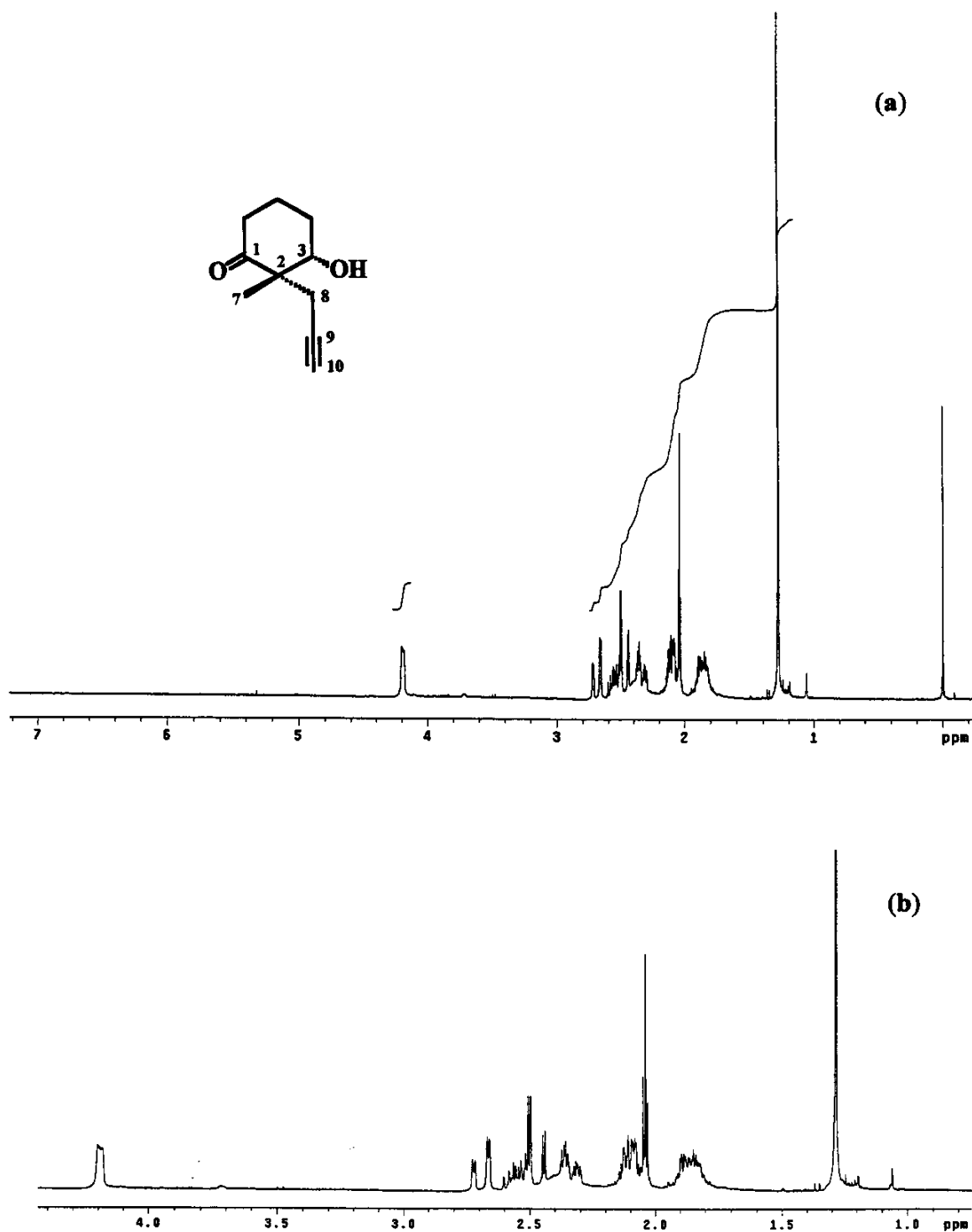
E100 - Espectro de DEPT (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (90b).



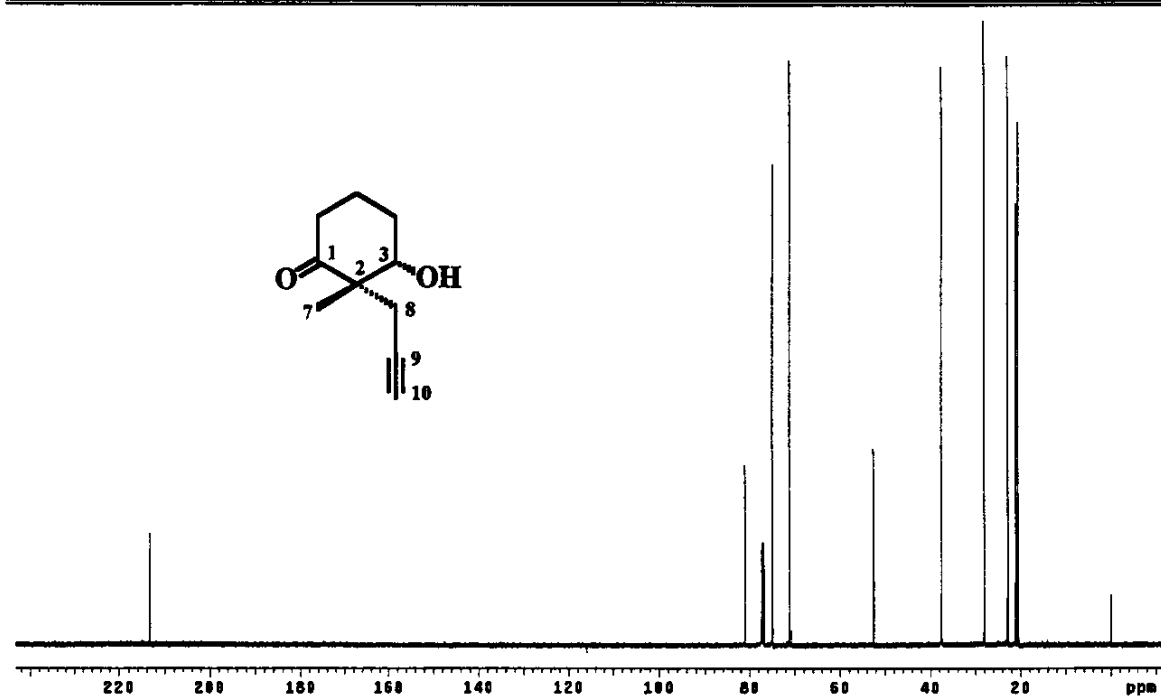
E101 - Espectro no Infravermelho (filme), da 1,3-diona (90b).



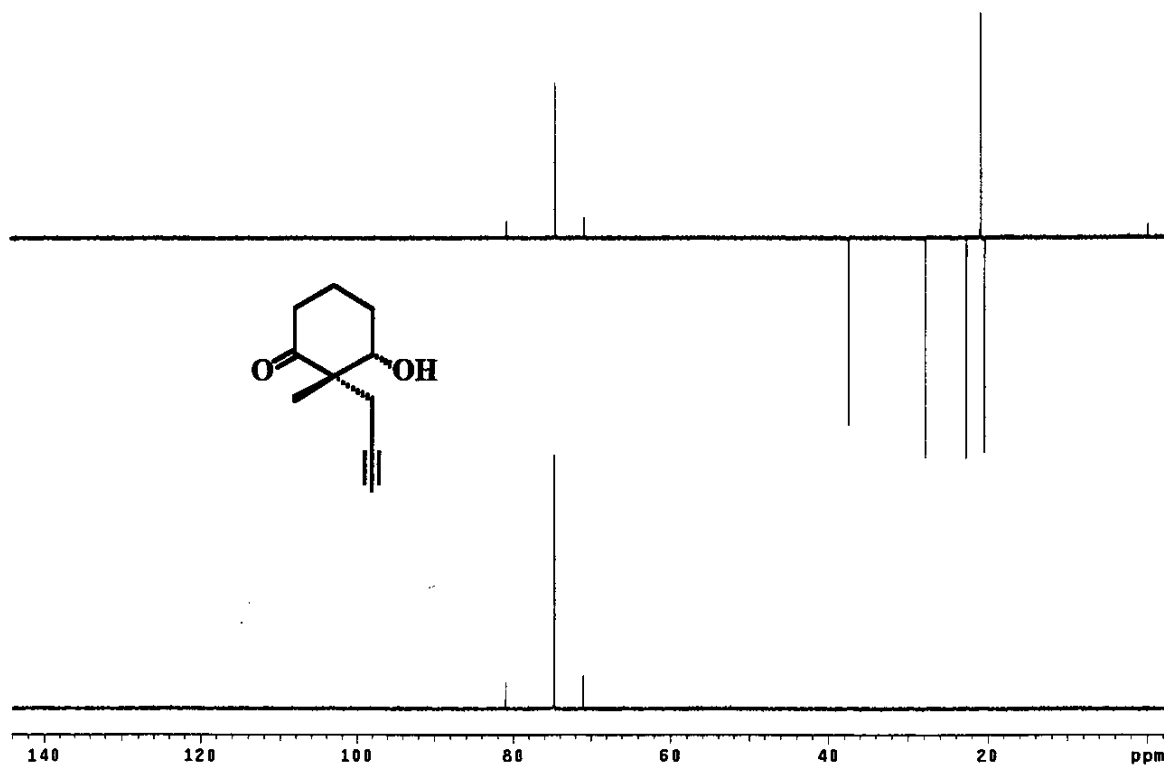
E102 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da 1,3-diona (90b).



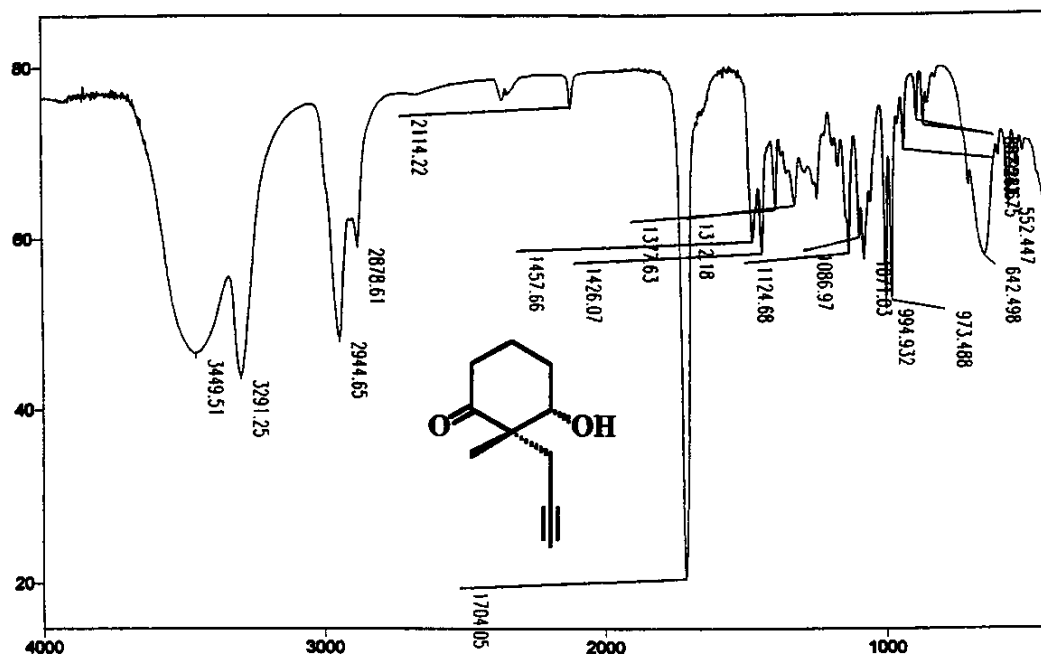
E103 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92b). **(b)** Expansão da região entre δ 0,60 - 4,80.



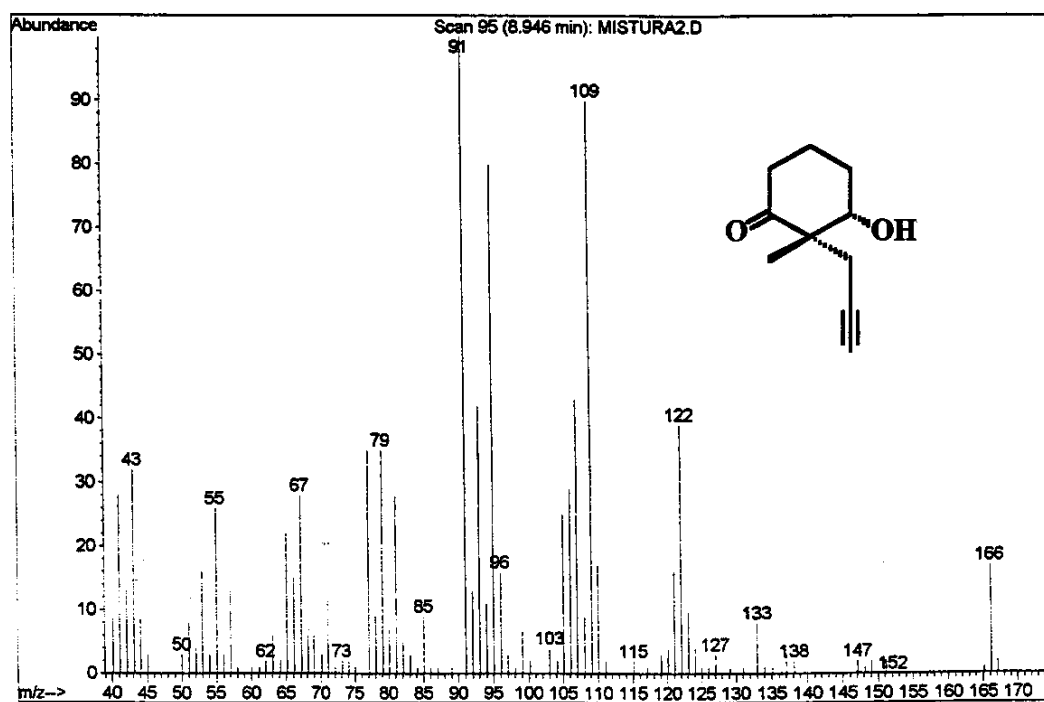
E104 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol (±)-(92b).



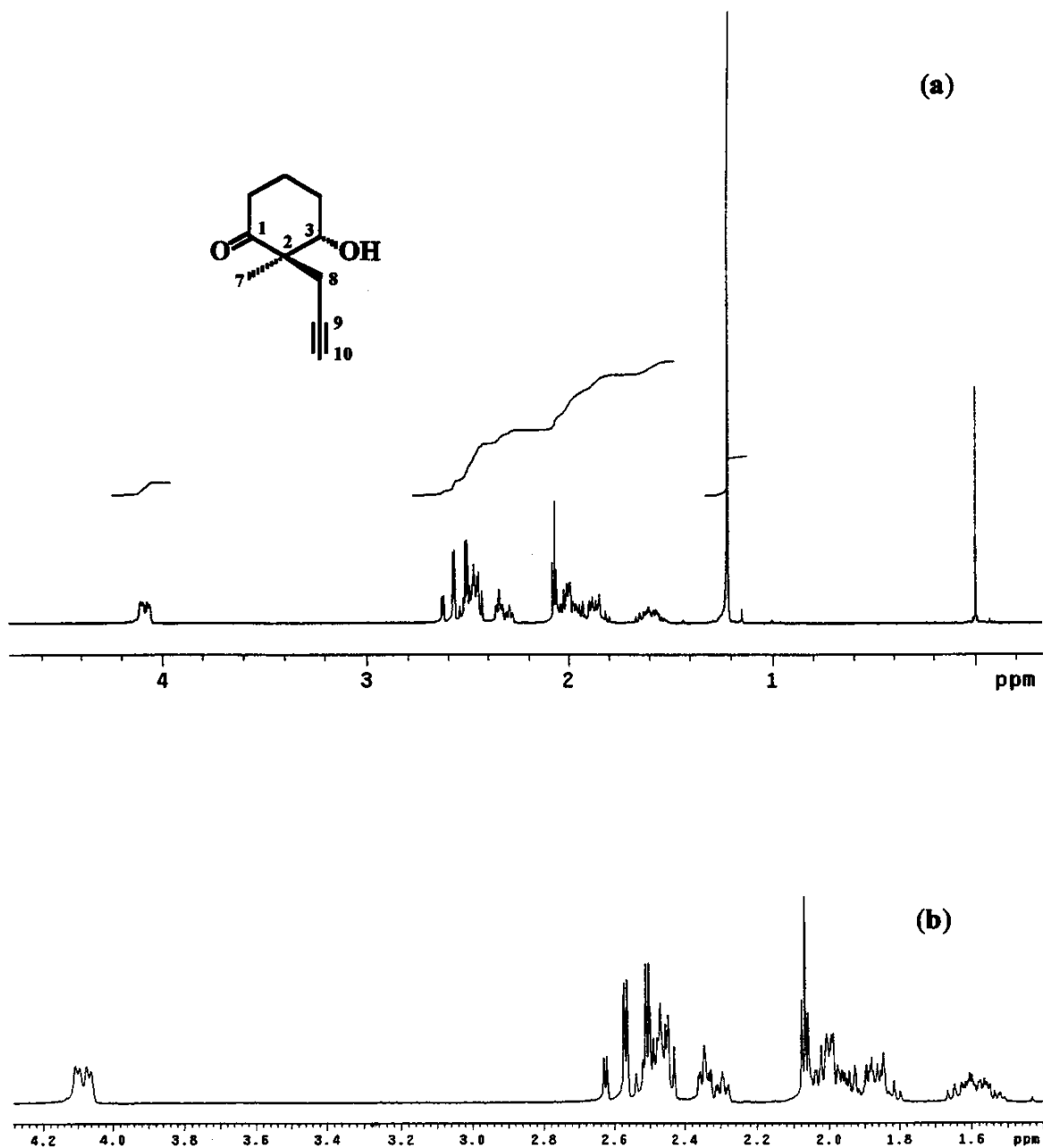
E105 - Espectro de DEPT (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol (±)-(92b).



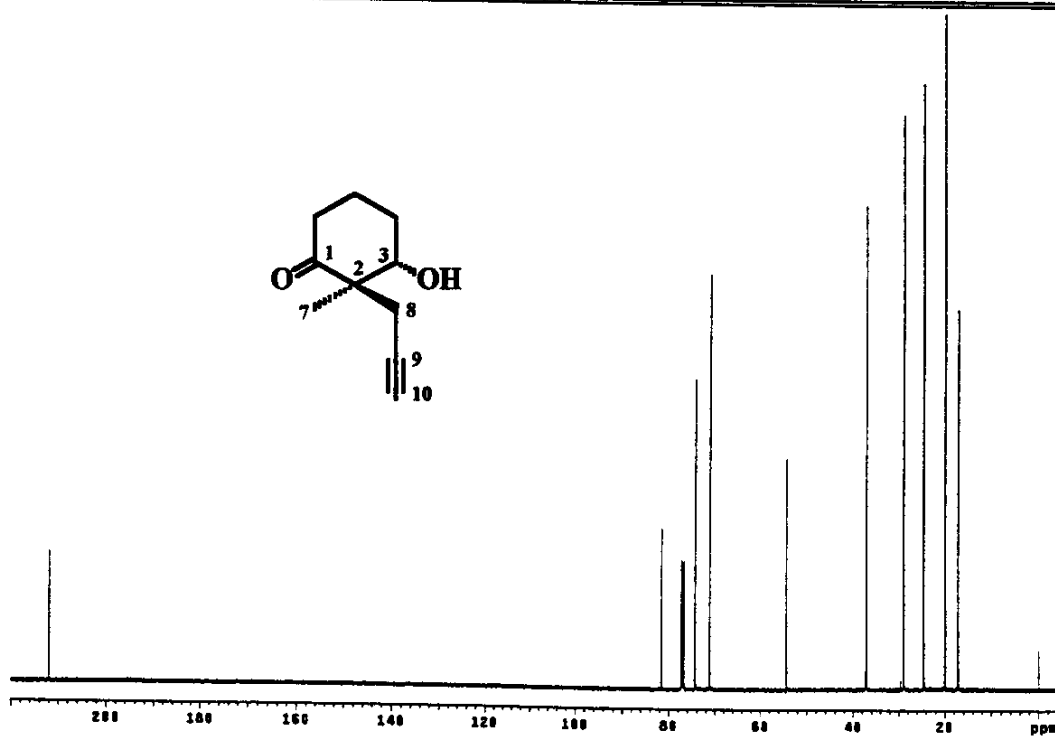
E106 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetol (±)-(92b).



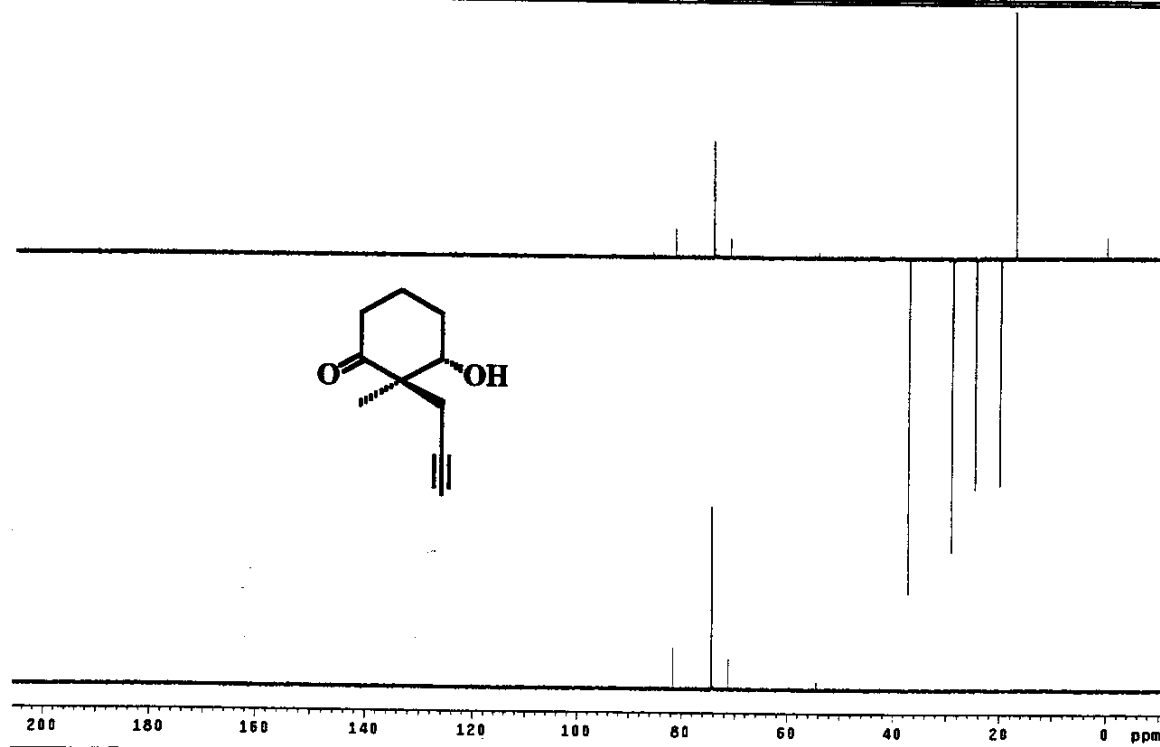
E107 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do cetol (±)-(92b).



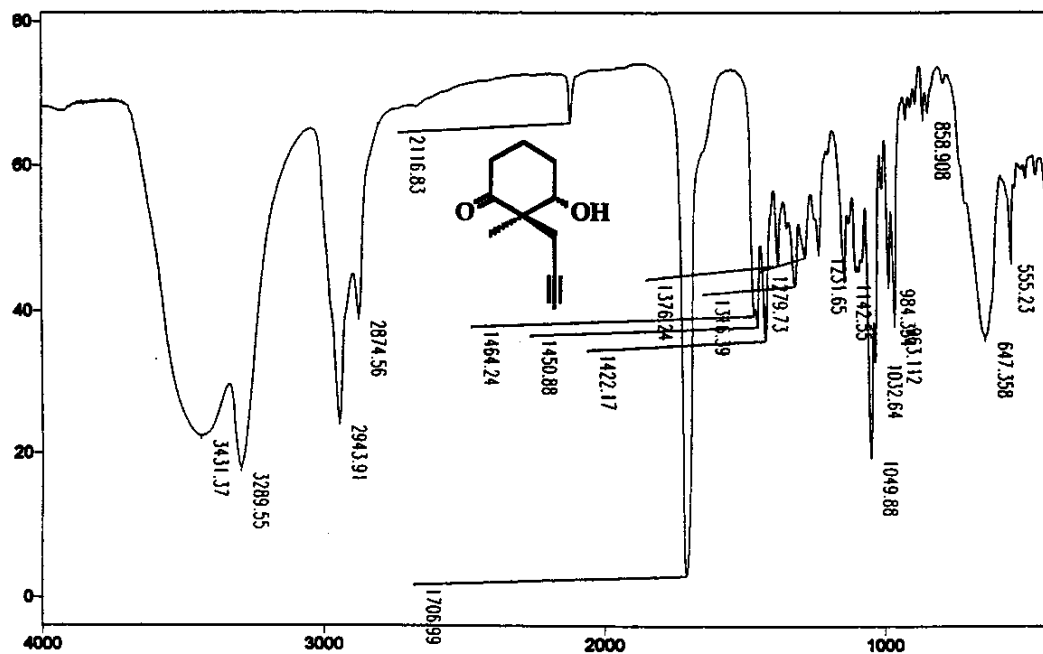
E108 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-**(93b)**. **(b)** Expansão da região entre δ 1,40 - 4,28.



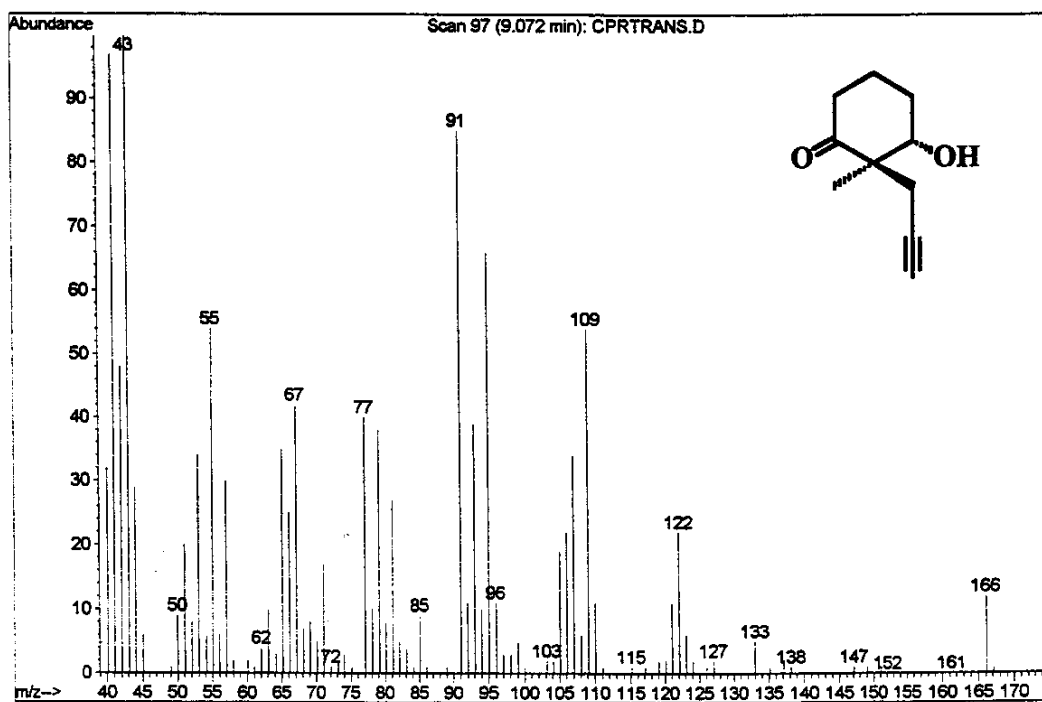
E109 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(93b).



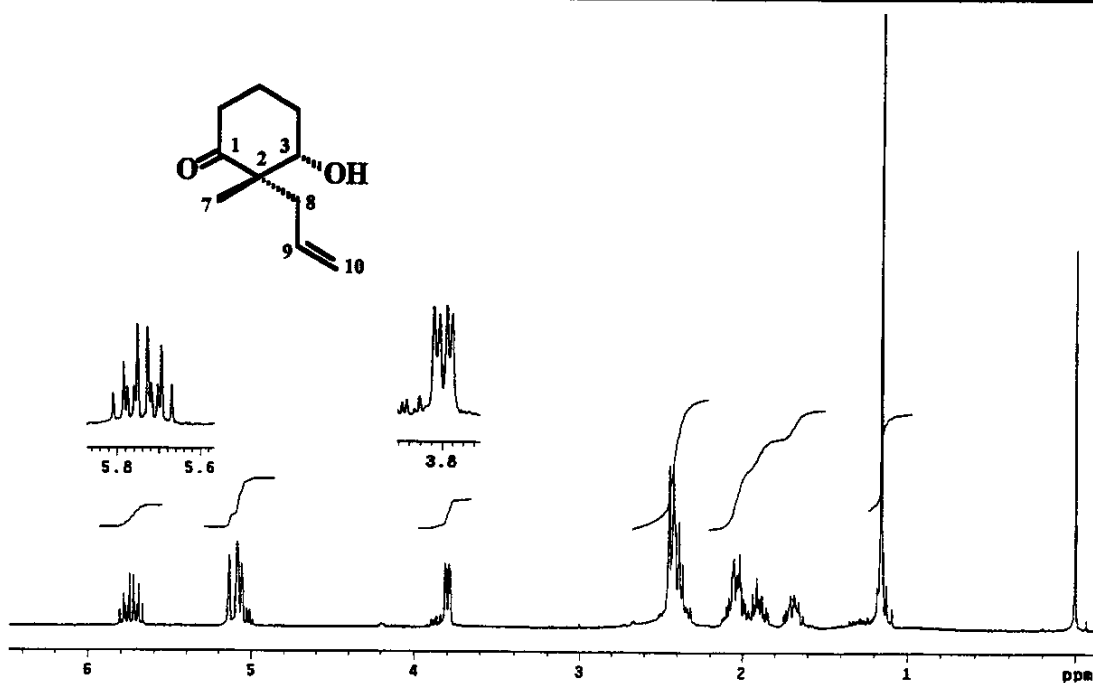
E110 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(93b).



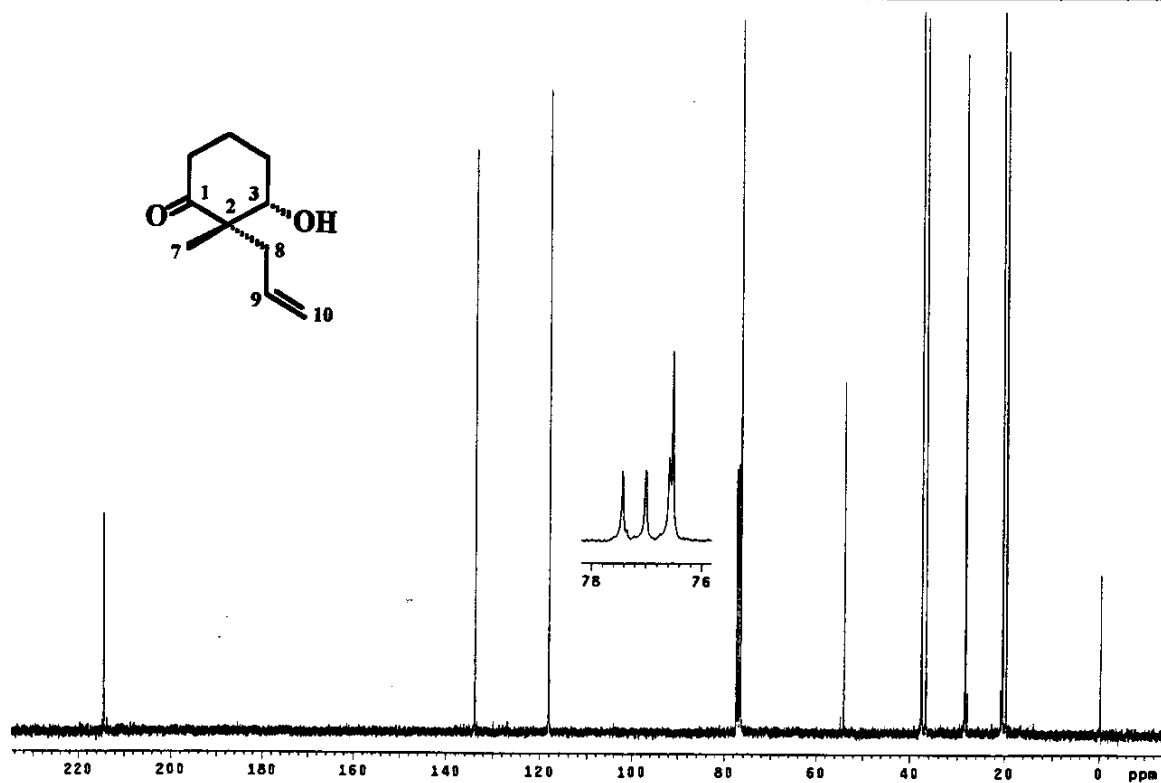
E111 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetol (±)-(93b).



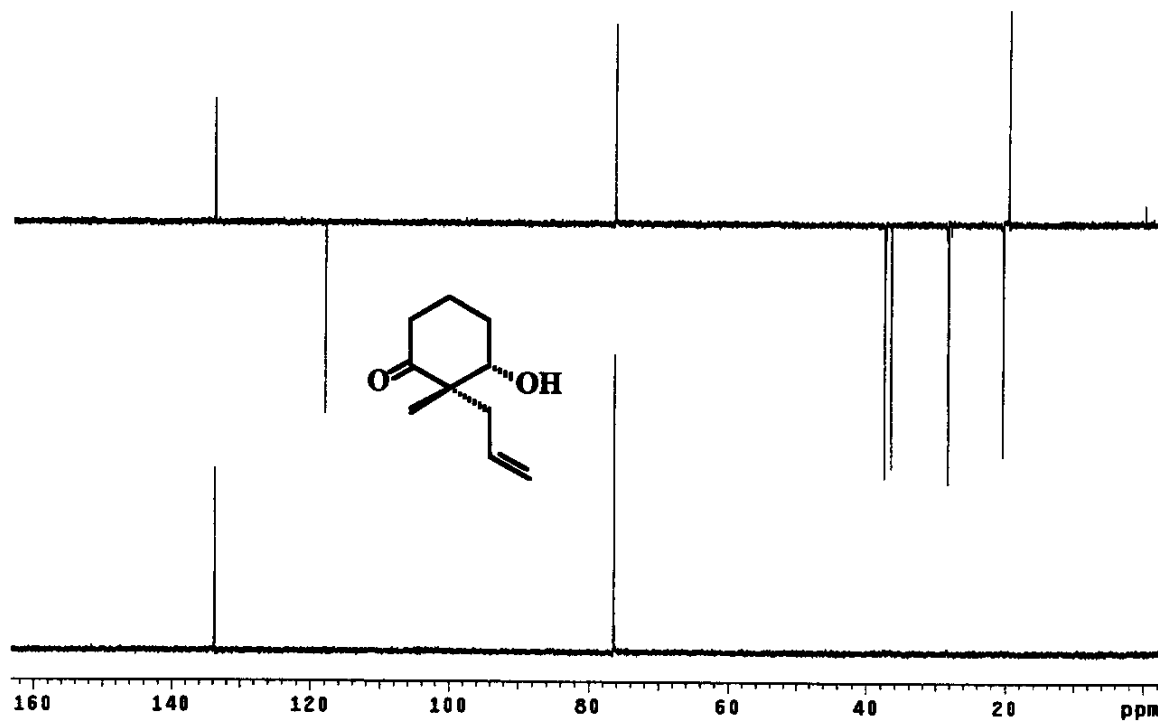
E112 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do cetol (±)-(93b).



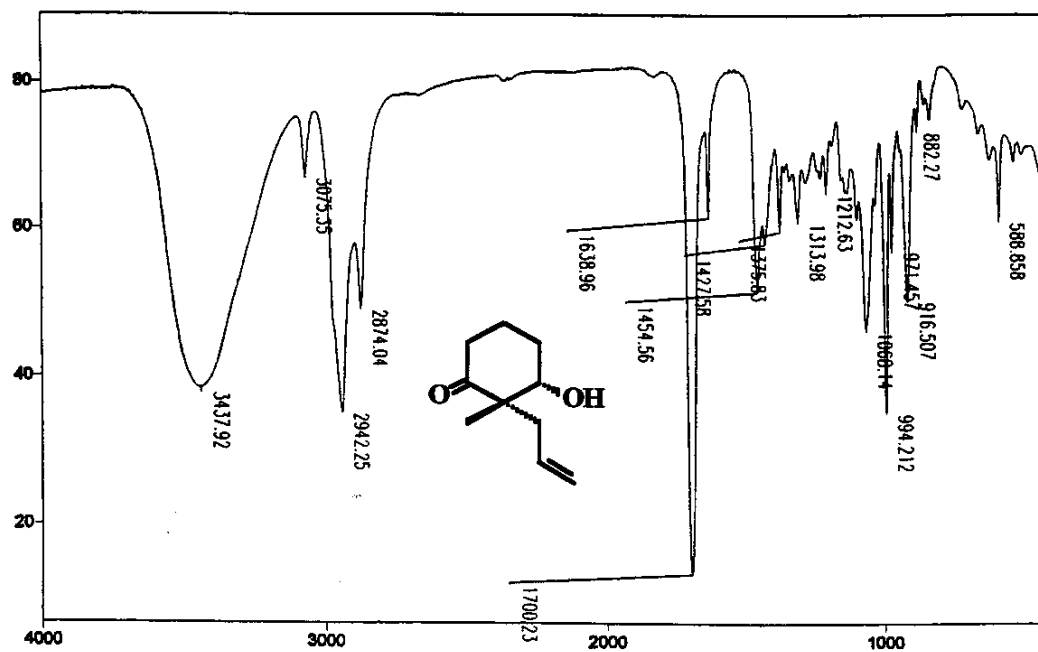
E113 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92a).



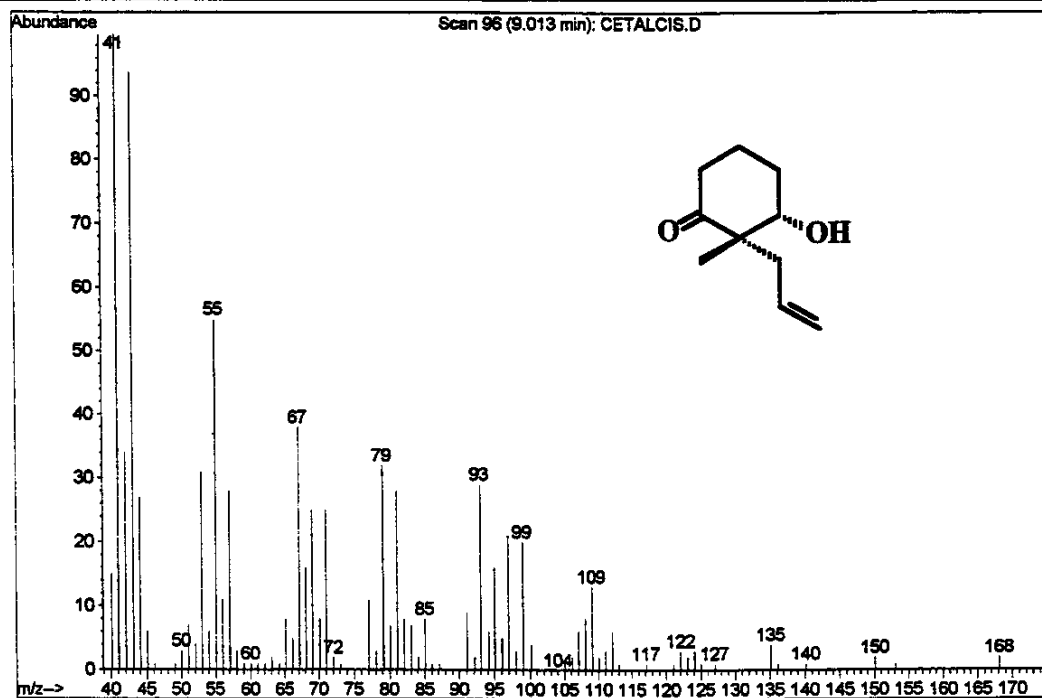
E114 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do cetol ($\pm$)-(92a).



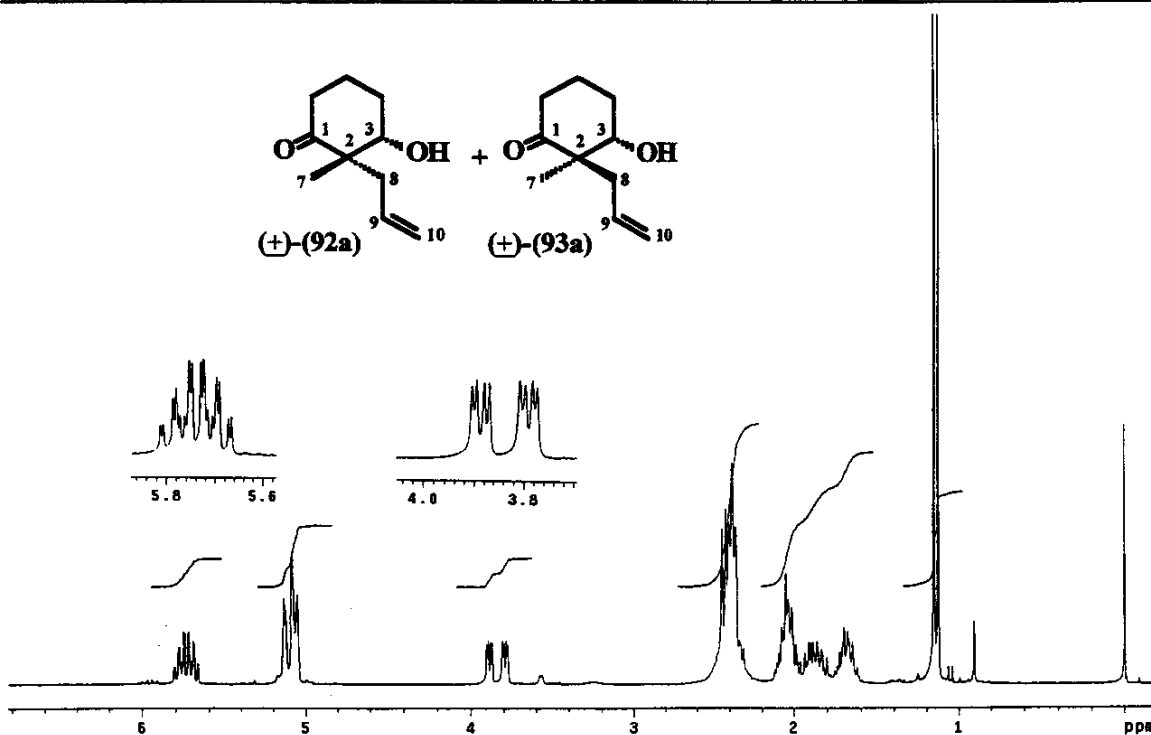
E115 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do cetol (±)-(92a).



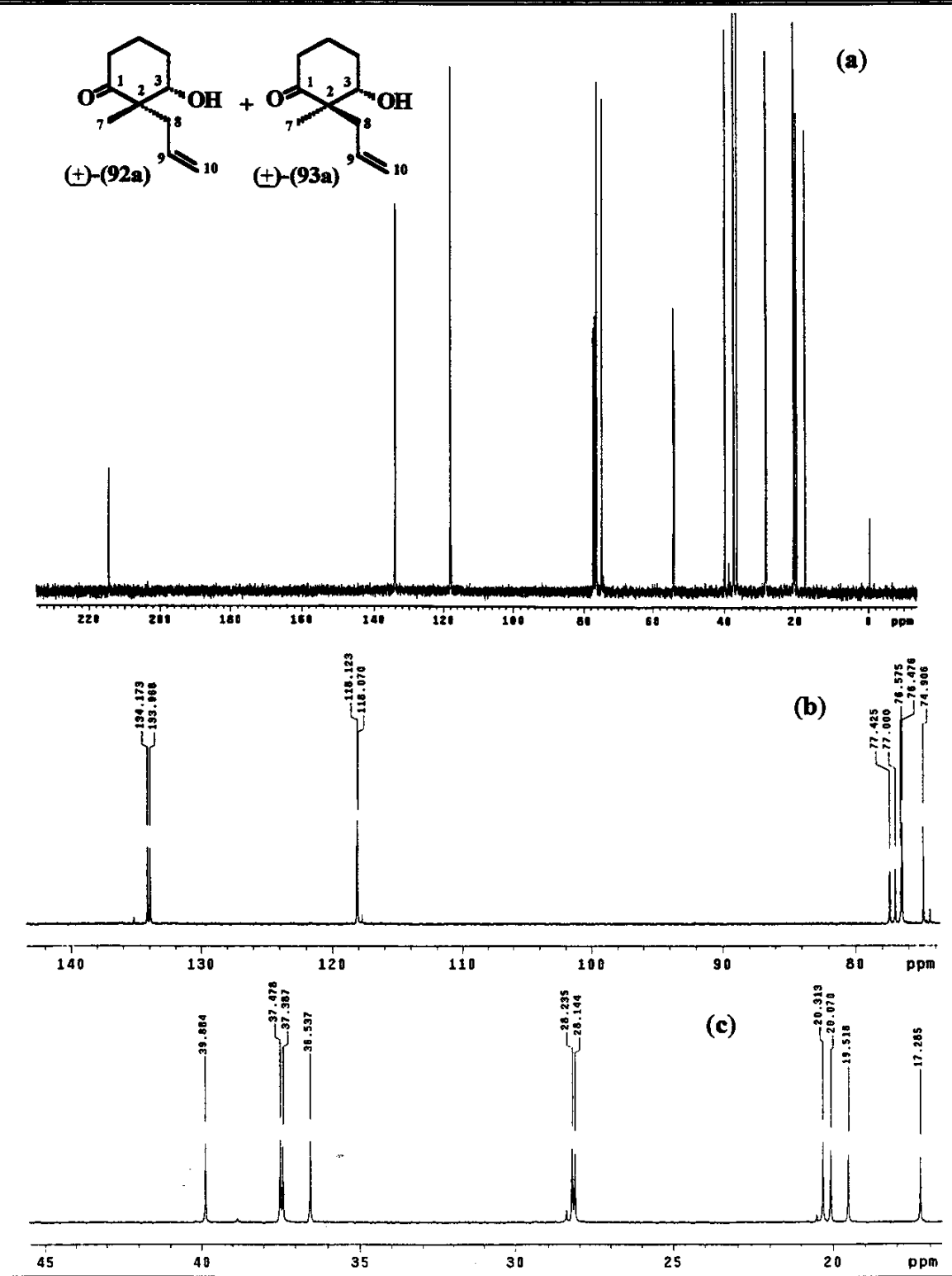
E116 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetol (±)-(92a).



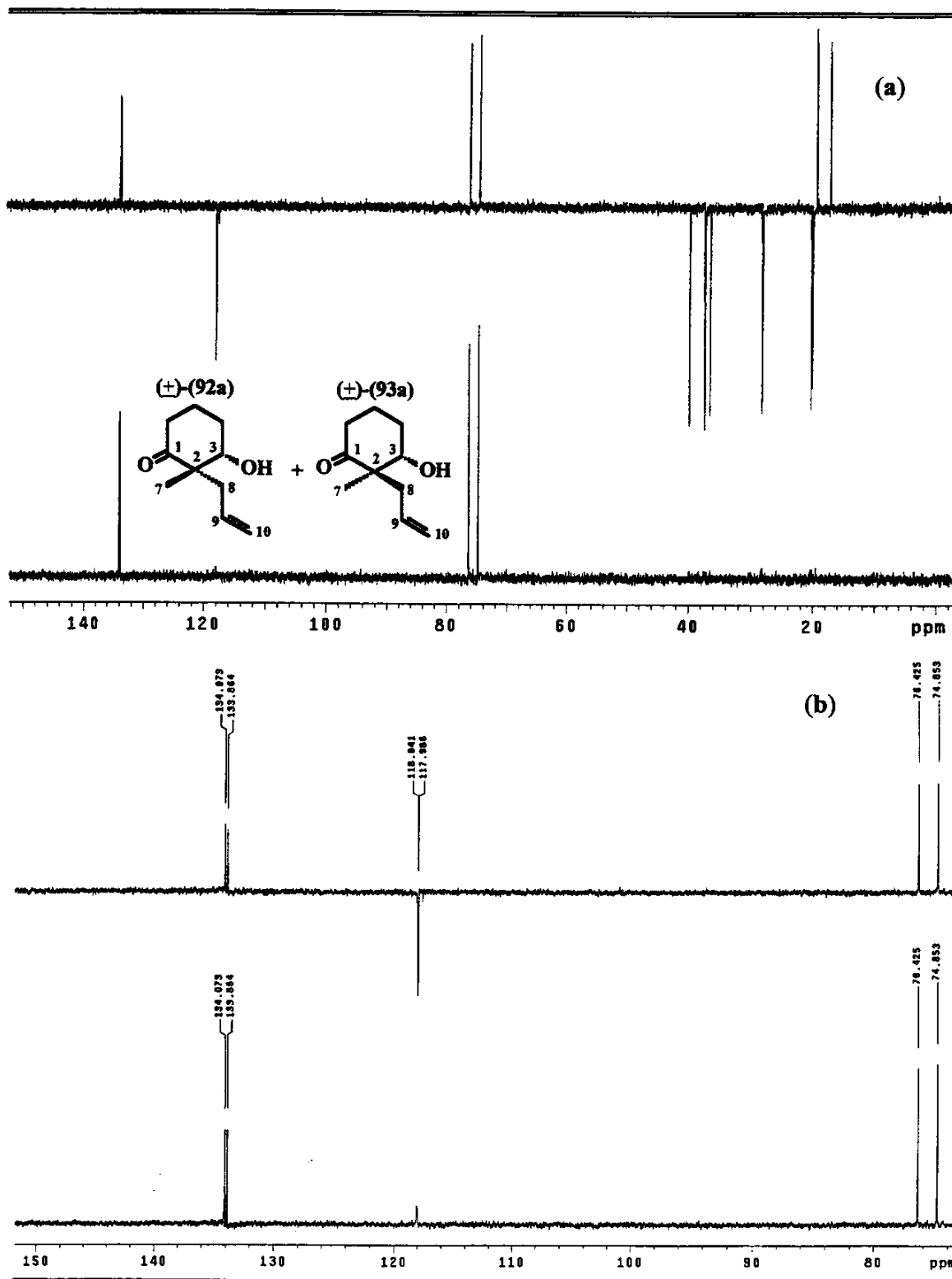
E117 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do cetol (±)-(92a).



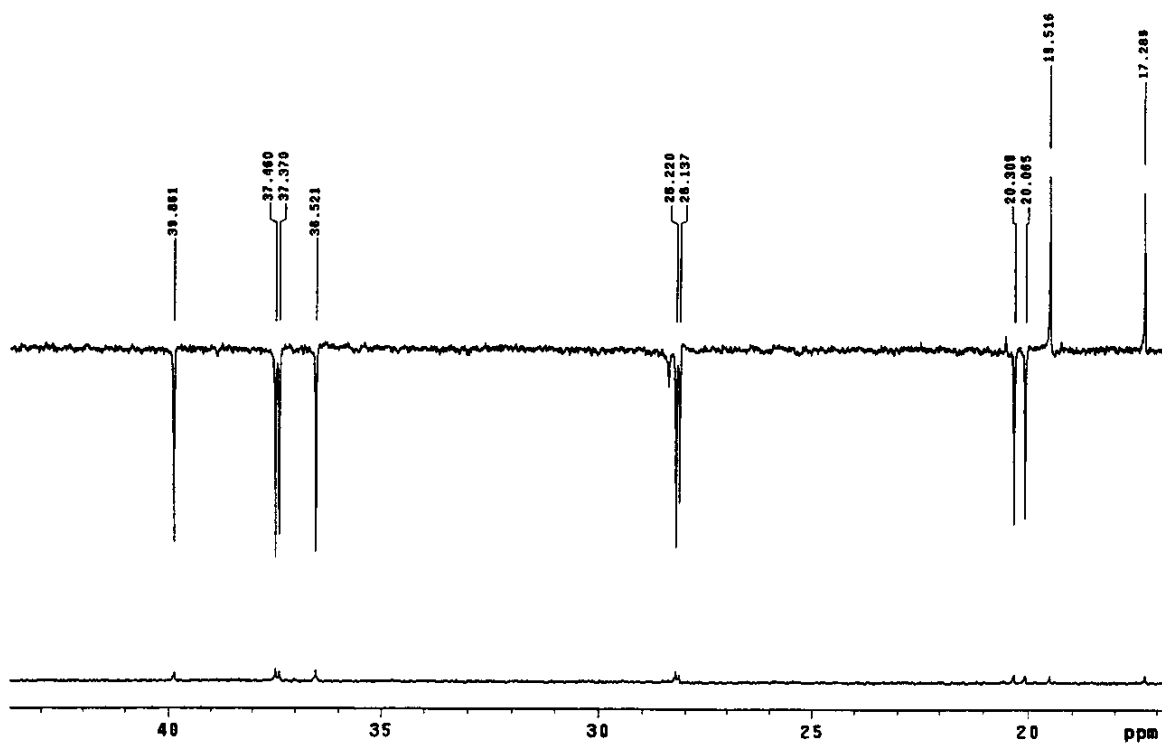
E118 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), de uma mistura 1:1 dos cetóis (±)-(92a) e (±)-(93a).



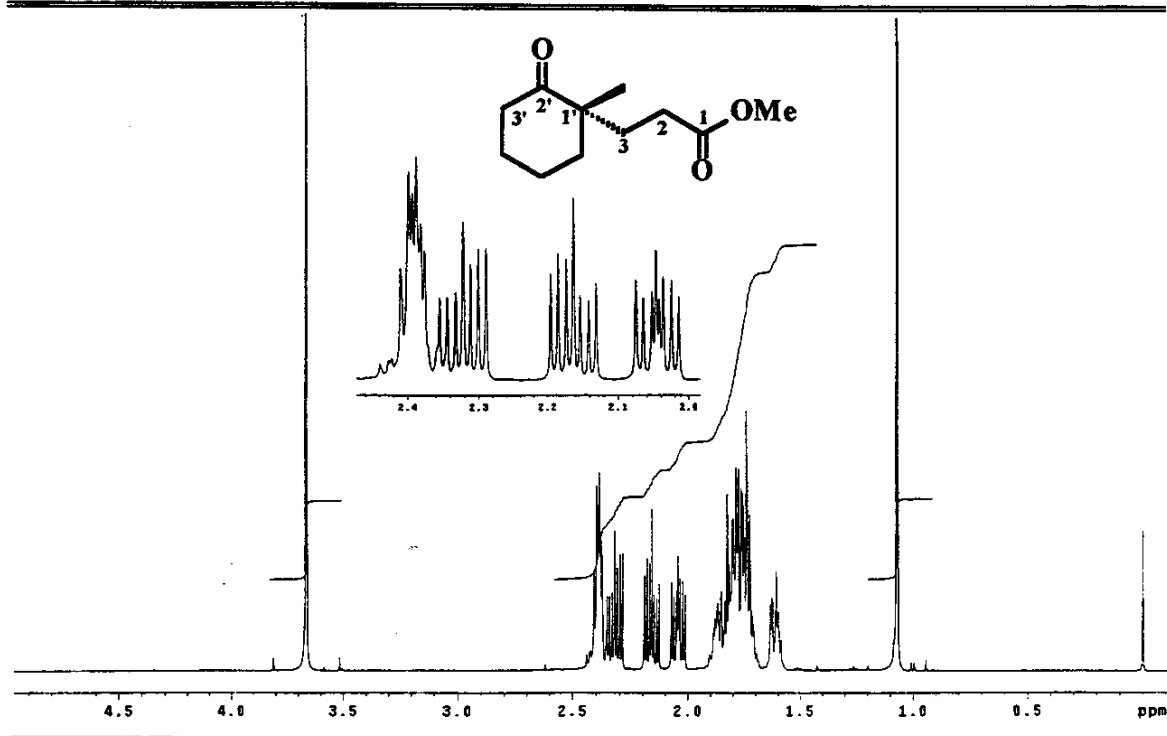
E119 - (a) Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3). Mistura 1:1 dos cetóis (±)-(92a) e (±)-(93a). (b) Expansão da região entre δ 74 - 143. (c) Expansão da região entre δ 17 - 52.



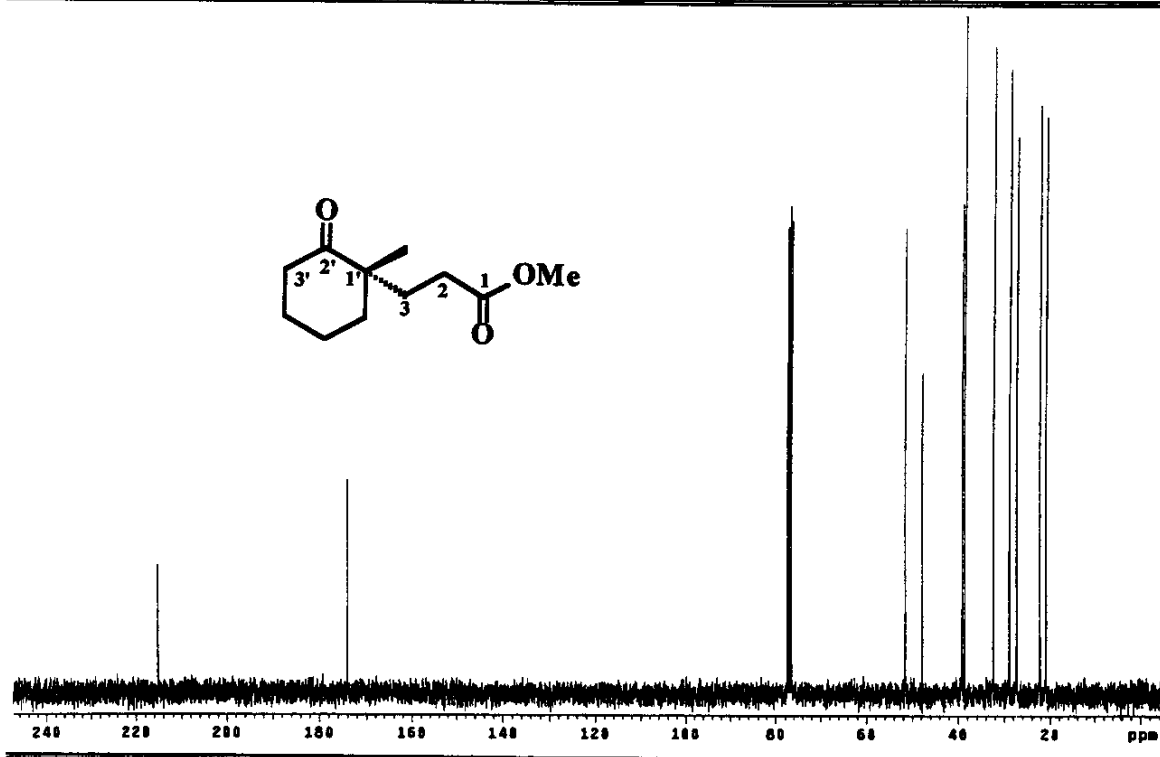
E120 - (a) Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3). Mistura 1:1 dos cetóis (±)-(92a) e (±)-(93a). (b) Expansão da região entre δ 73 - 152.



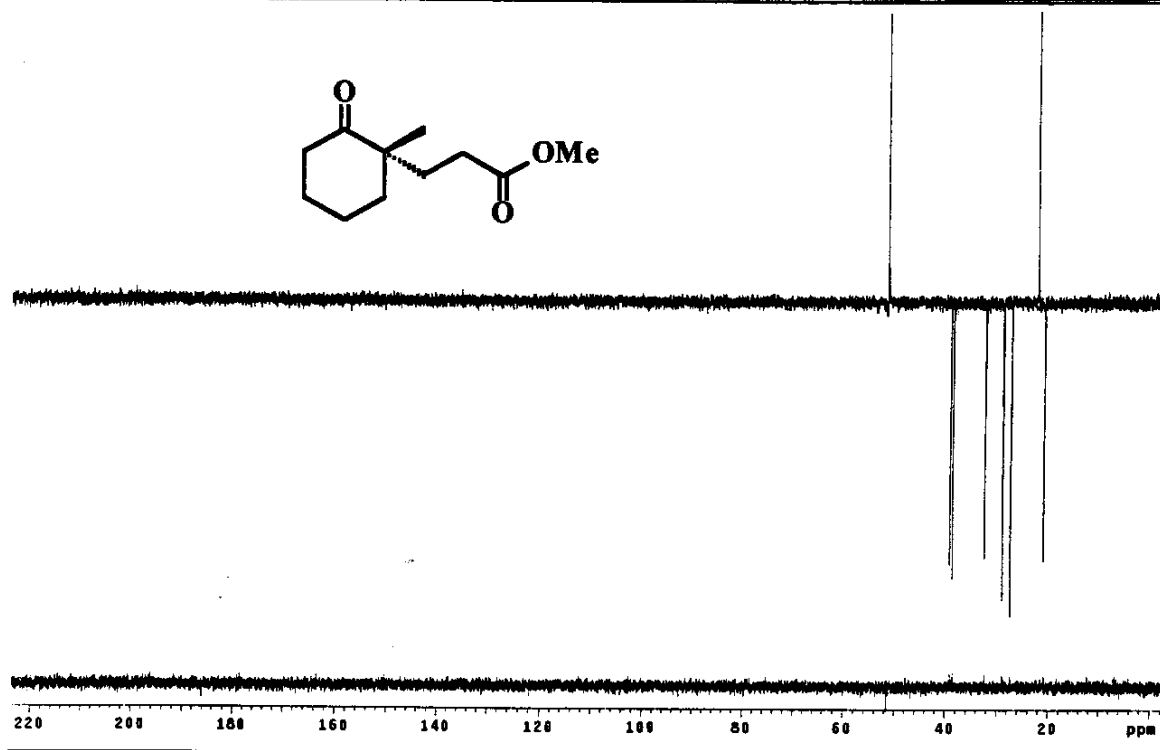
E121 - Expansão do espectro E120a, na região entre δ 17 - 44.



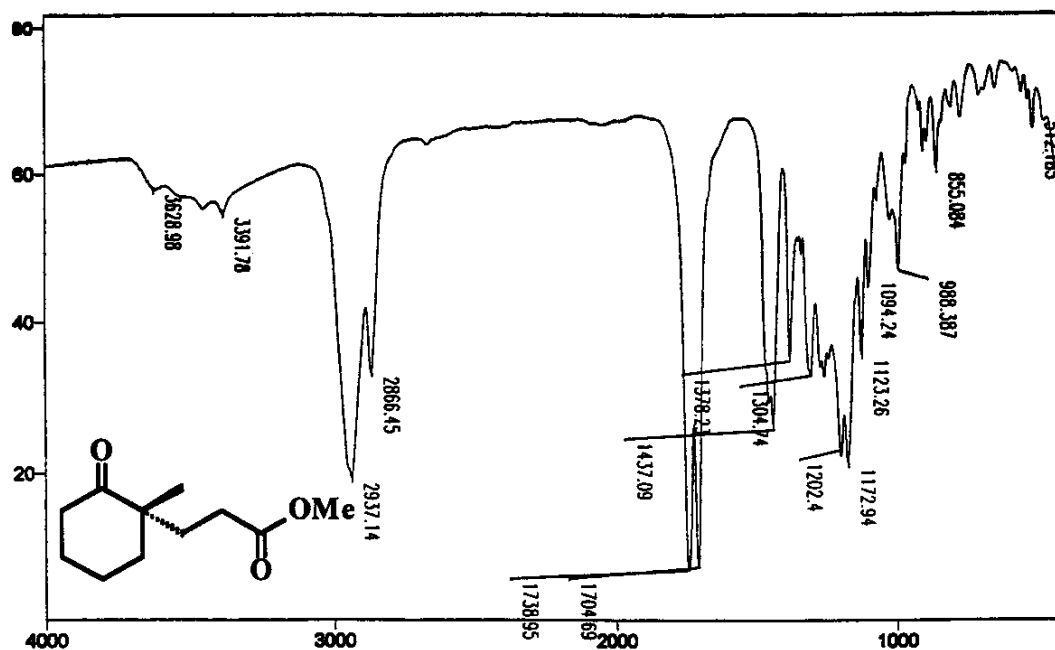
E122 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do cetoéster (-)-(102).



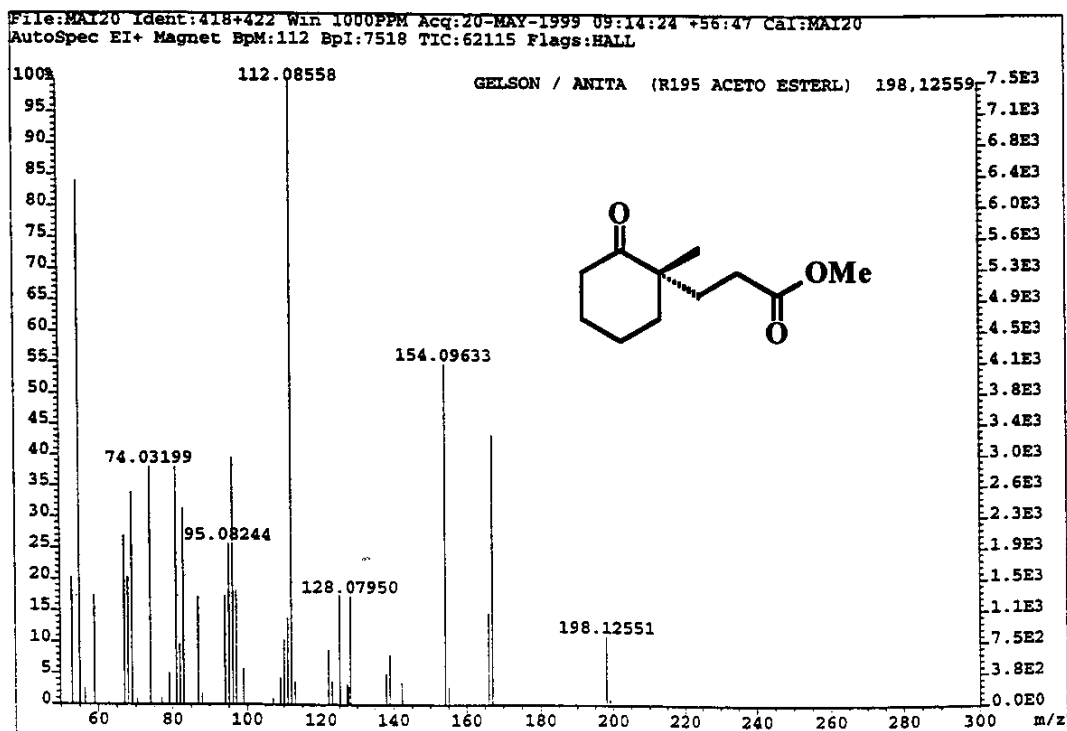
E123 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do cetoéster (-)-(102).



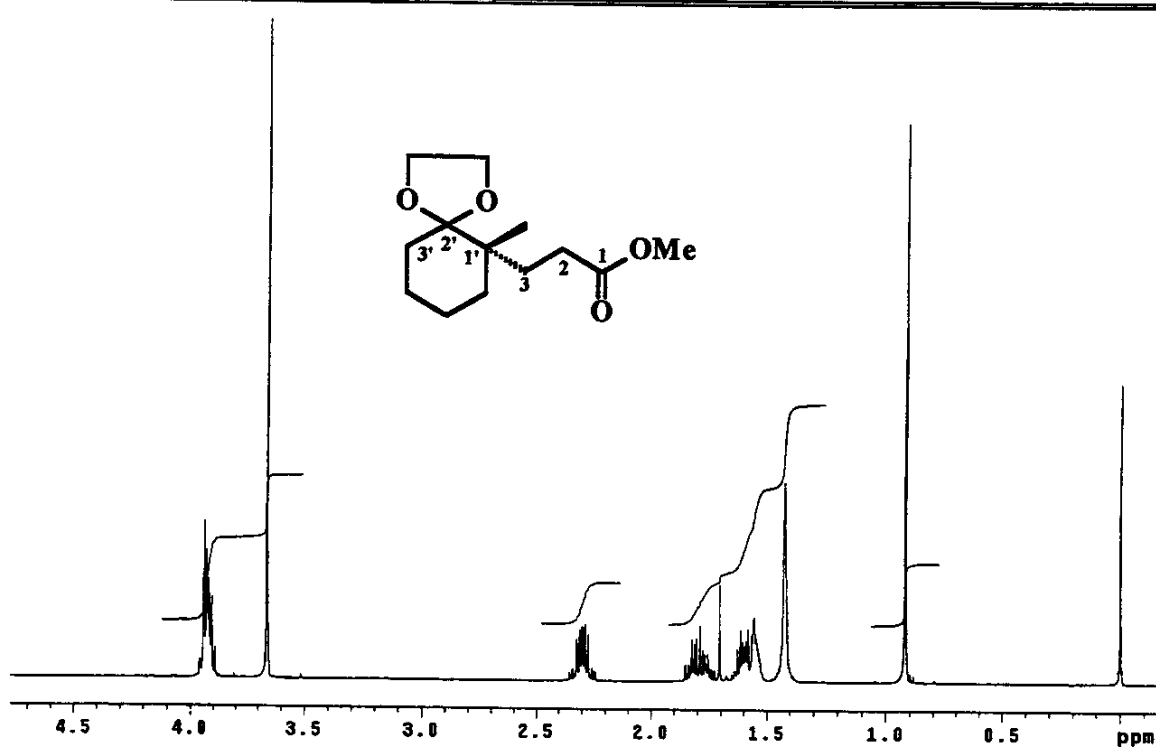
E124 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do cetoéster (-)-(102).



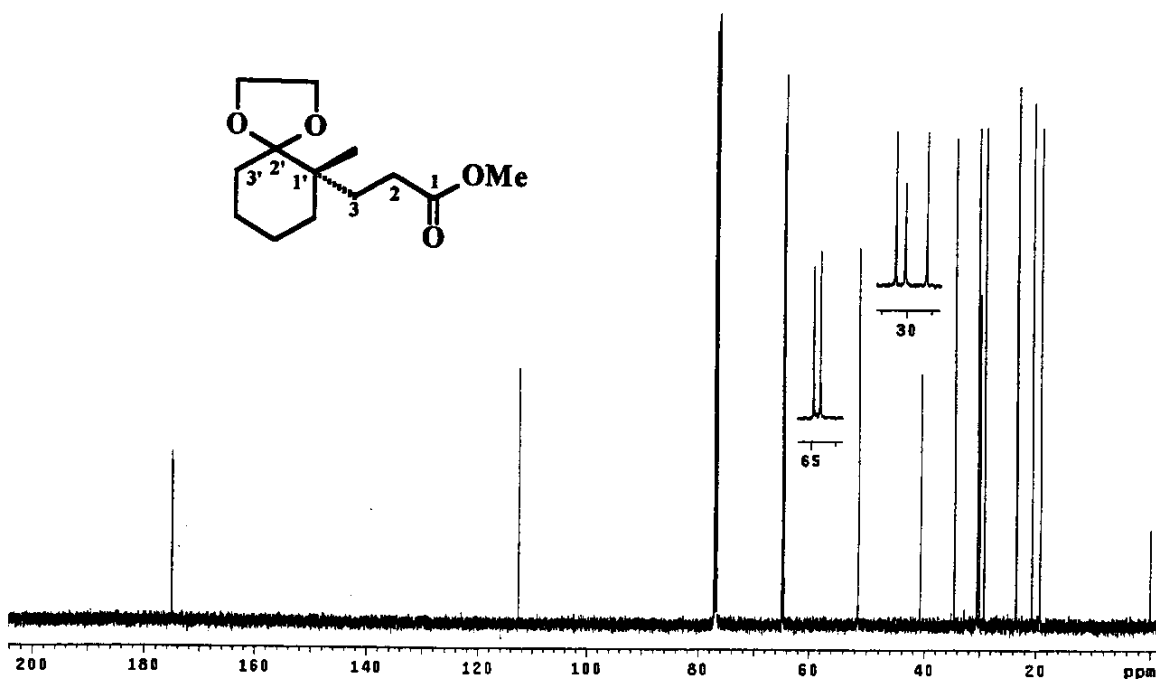
E125 - Espectro no Infravermelho (filme), do cetoéster (-)-(102).



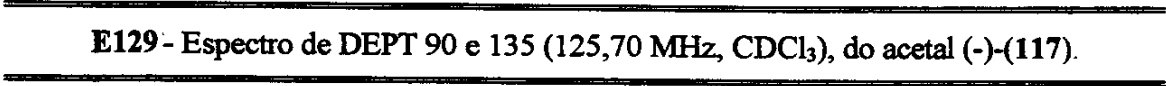
E126 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do cetoéster (-)-(102).

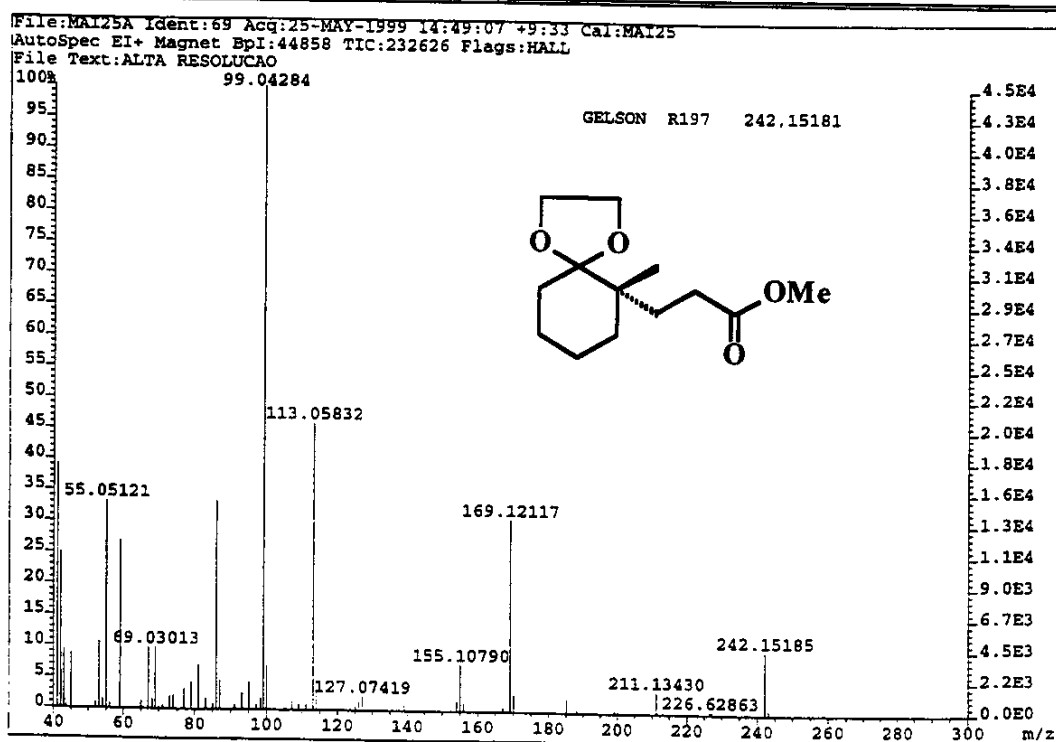


E127 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(117).

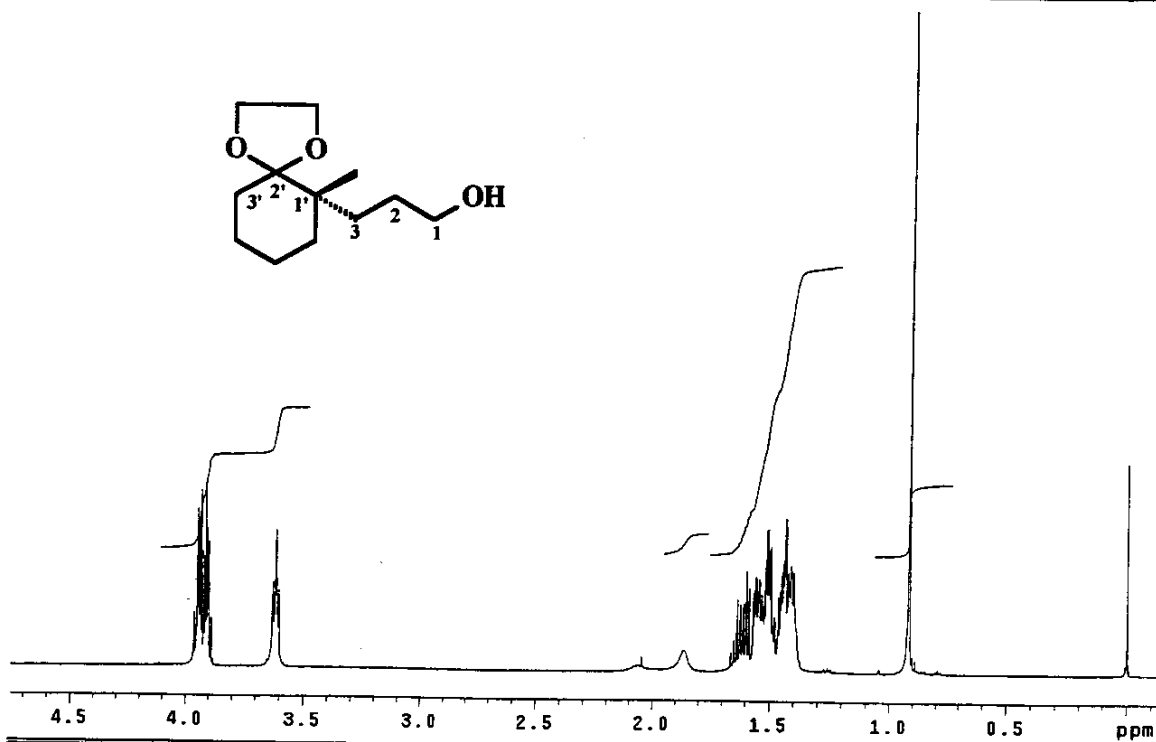


E128 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(117).

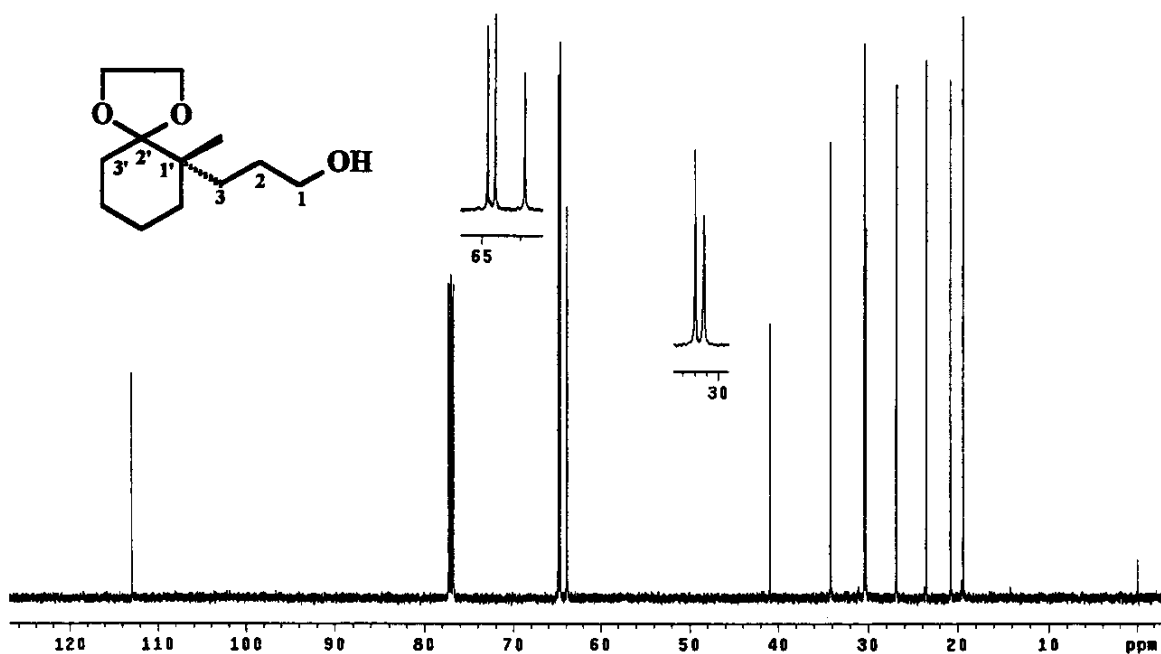




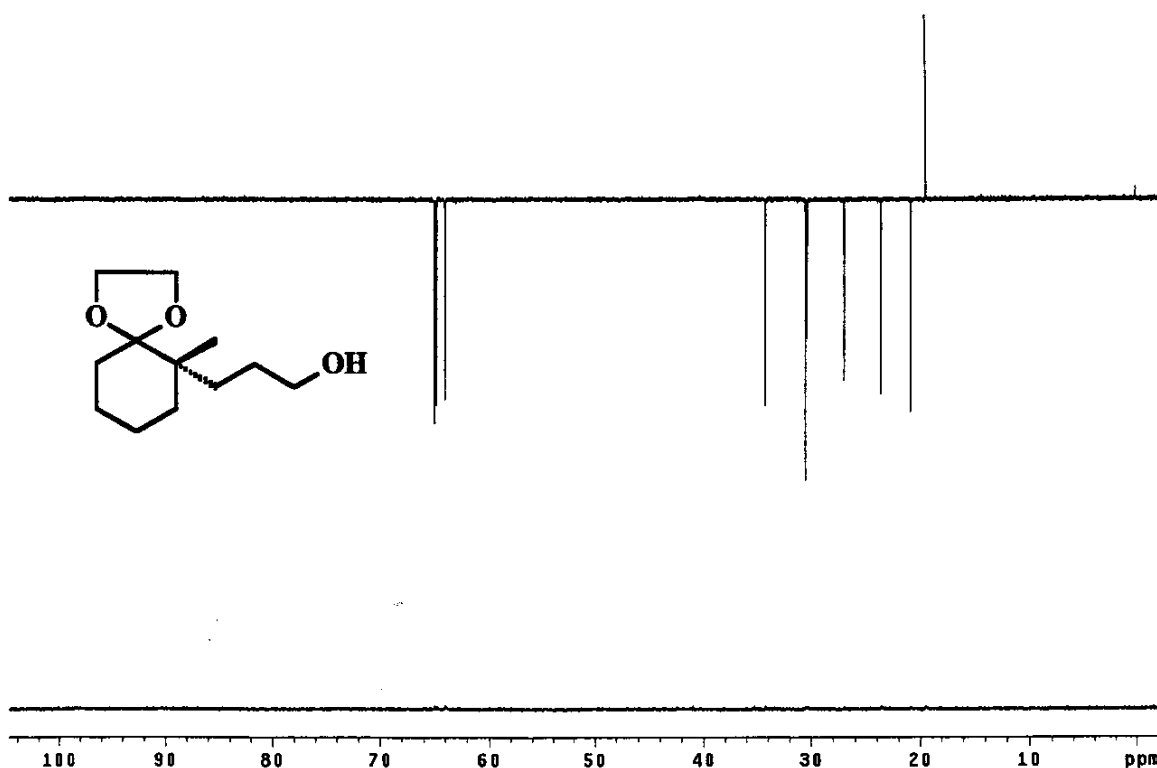
E131 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do acetal (-)-(117).



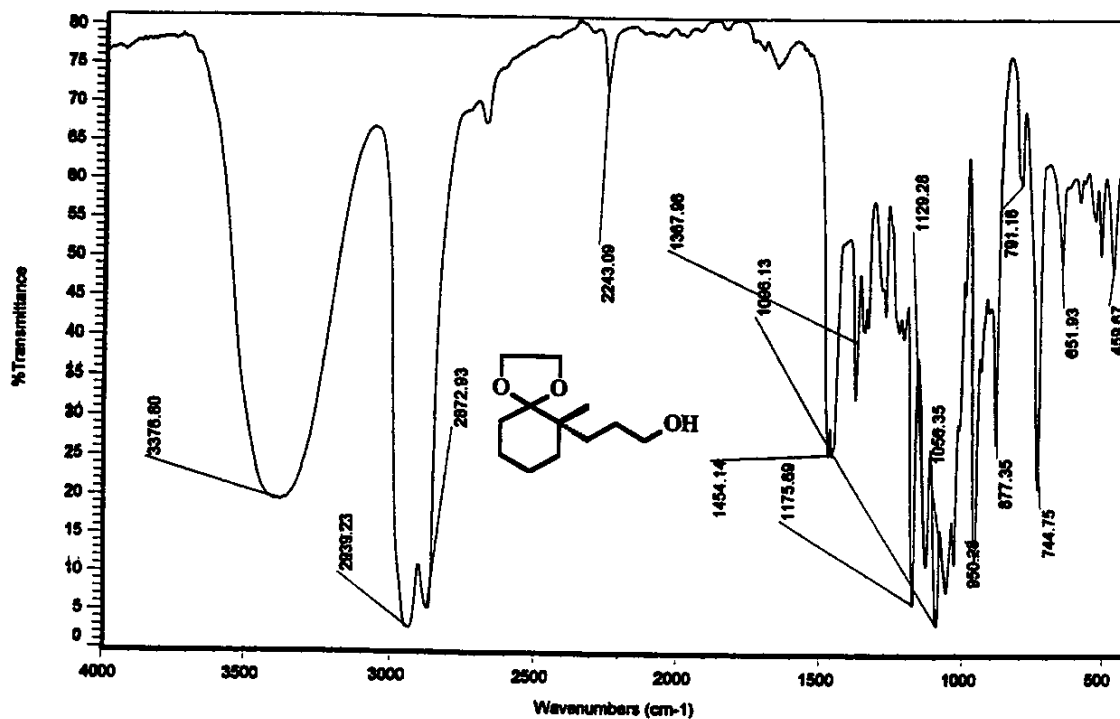
E132 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do álcool (-)-(118).



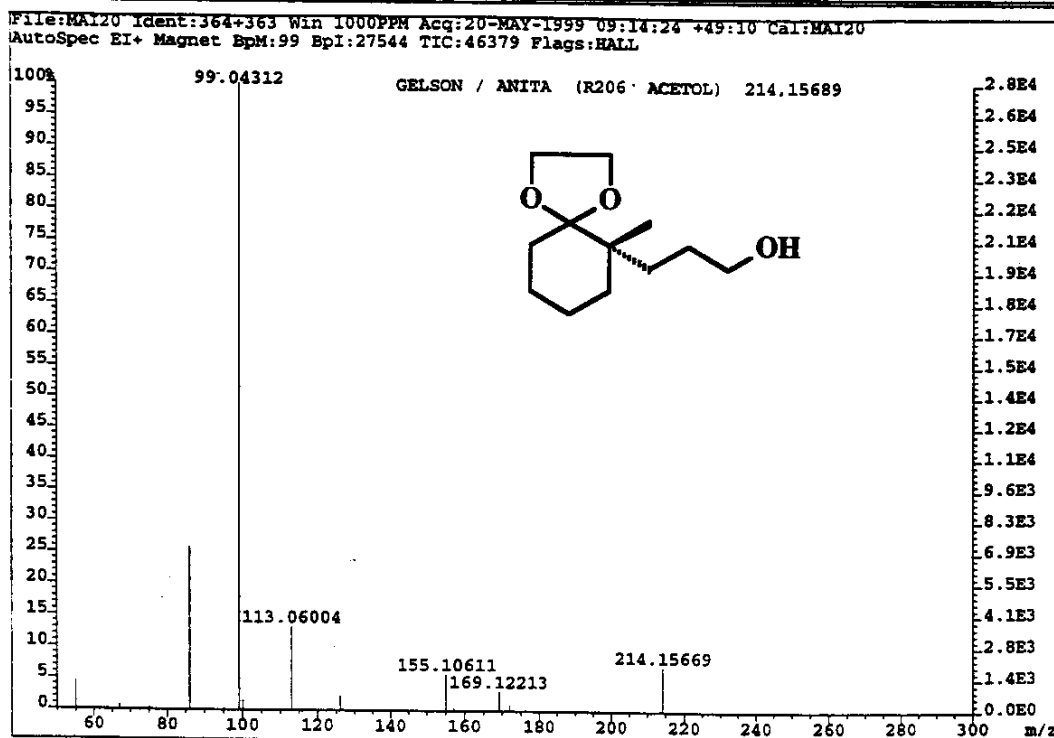
E133 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do álcool (-)-(118).



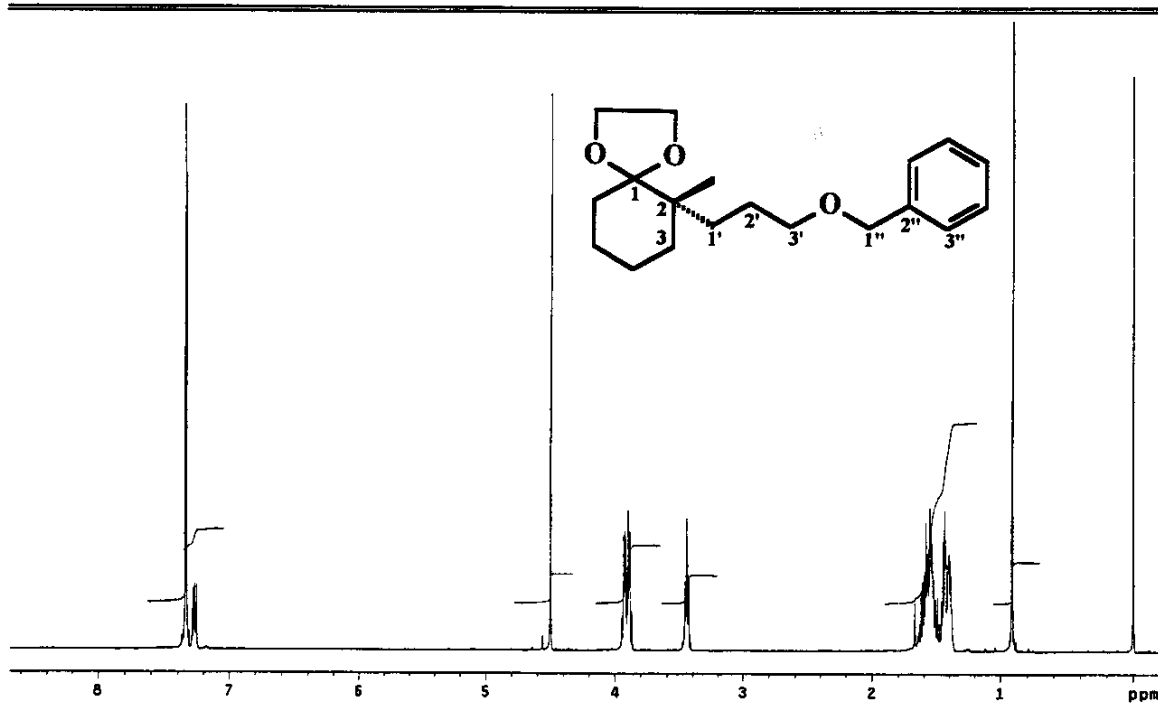
E134 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), do álcool (-)-(118).



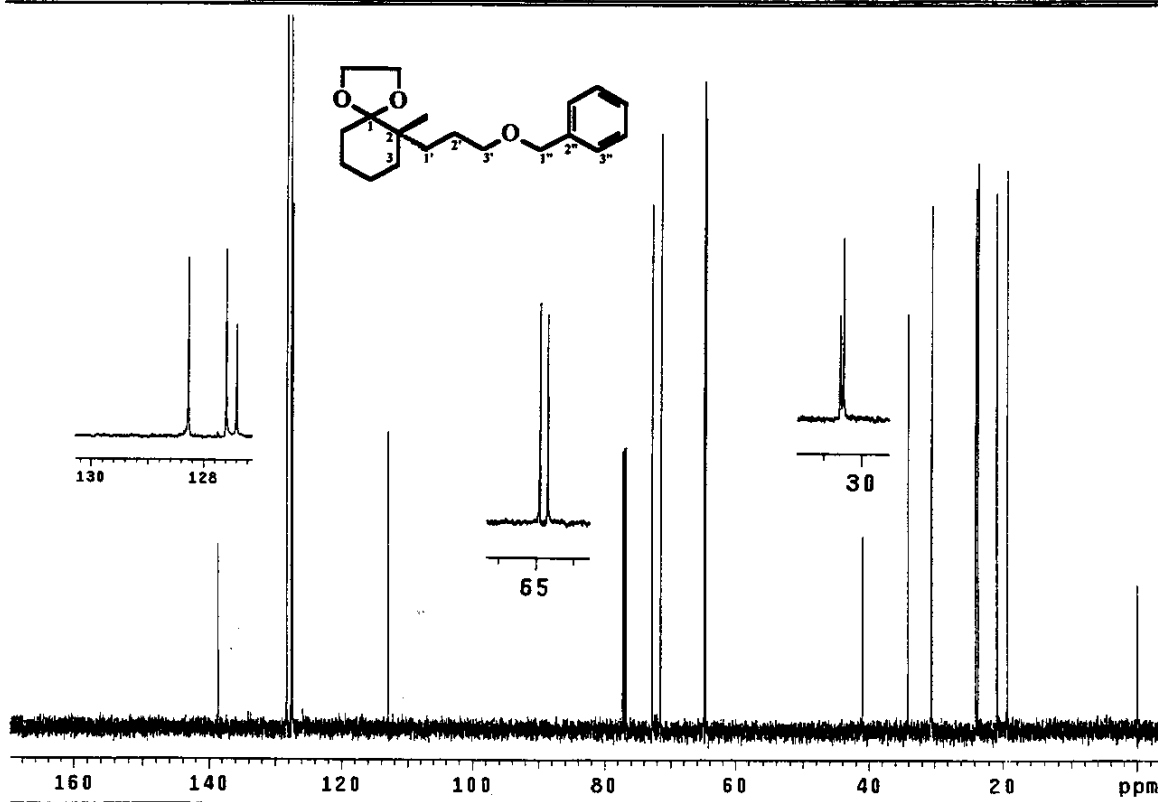
E135 - Espectro no Infravermelho (filme), do álcool (-)-(118).



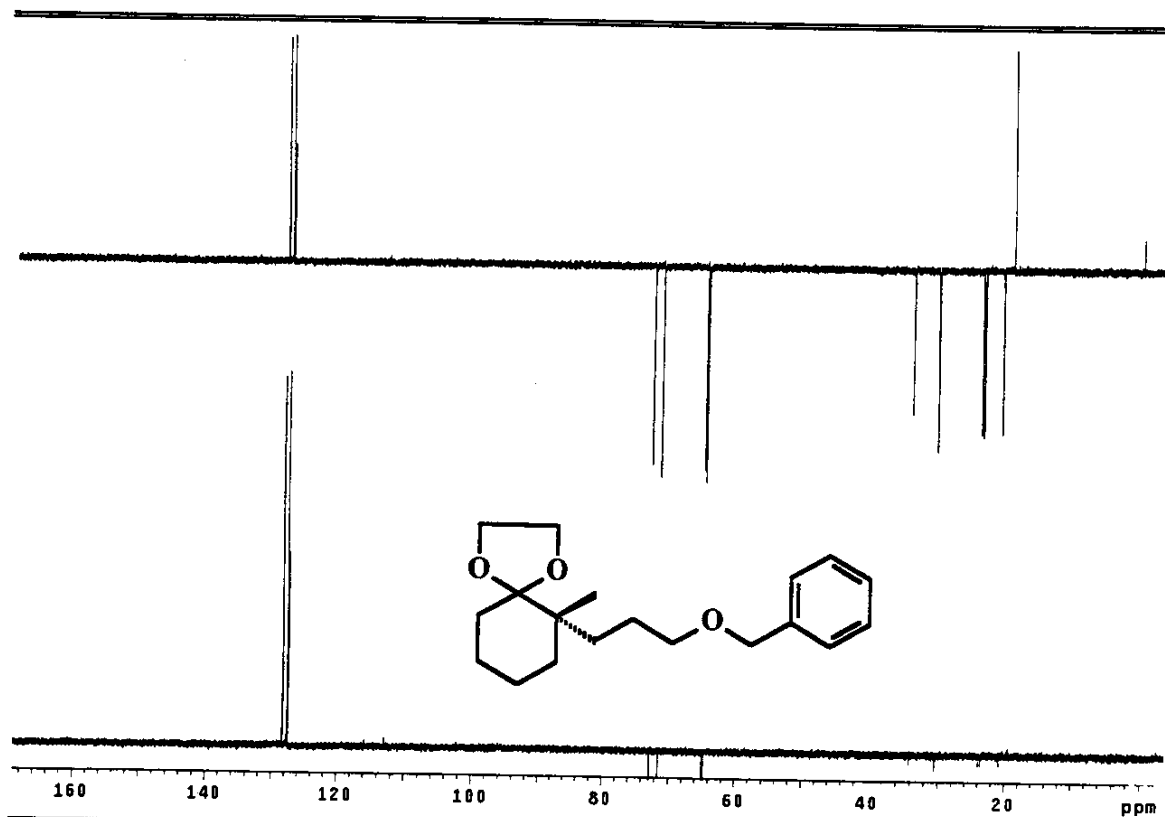
E136 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do álcool (-)-(118).



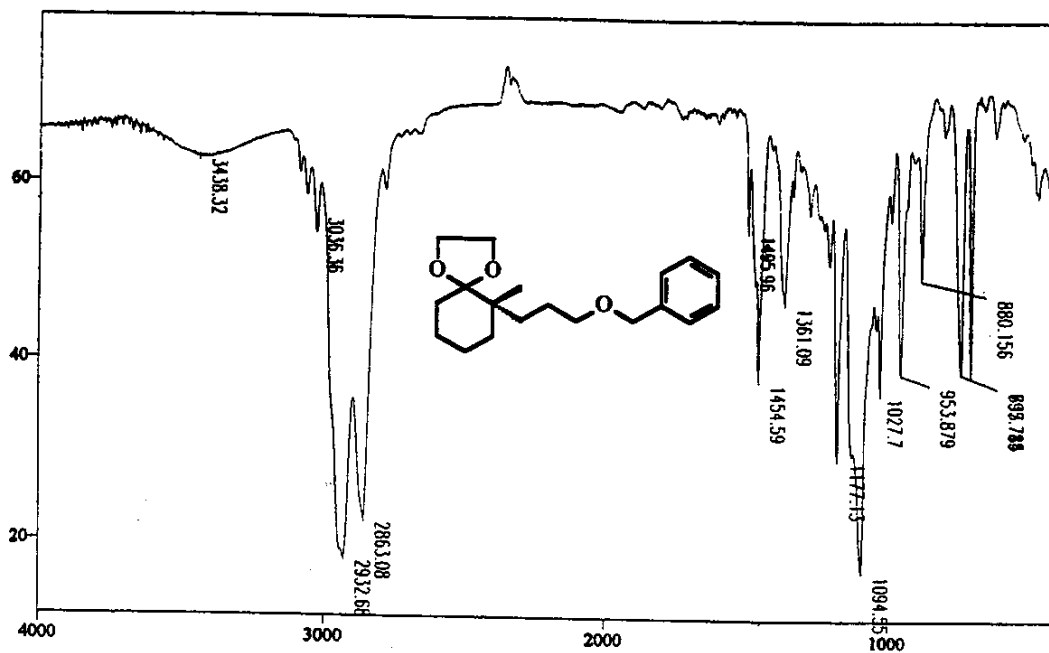
E137 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(119).



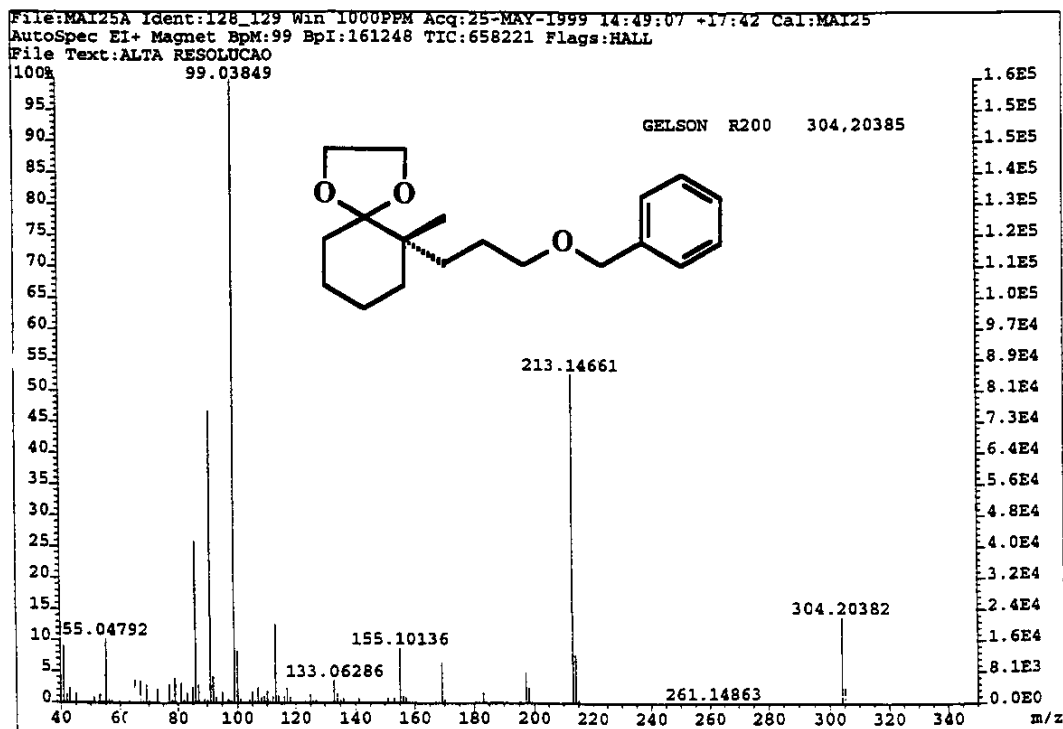
E138 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), do acetal (-)-(119).



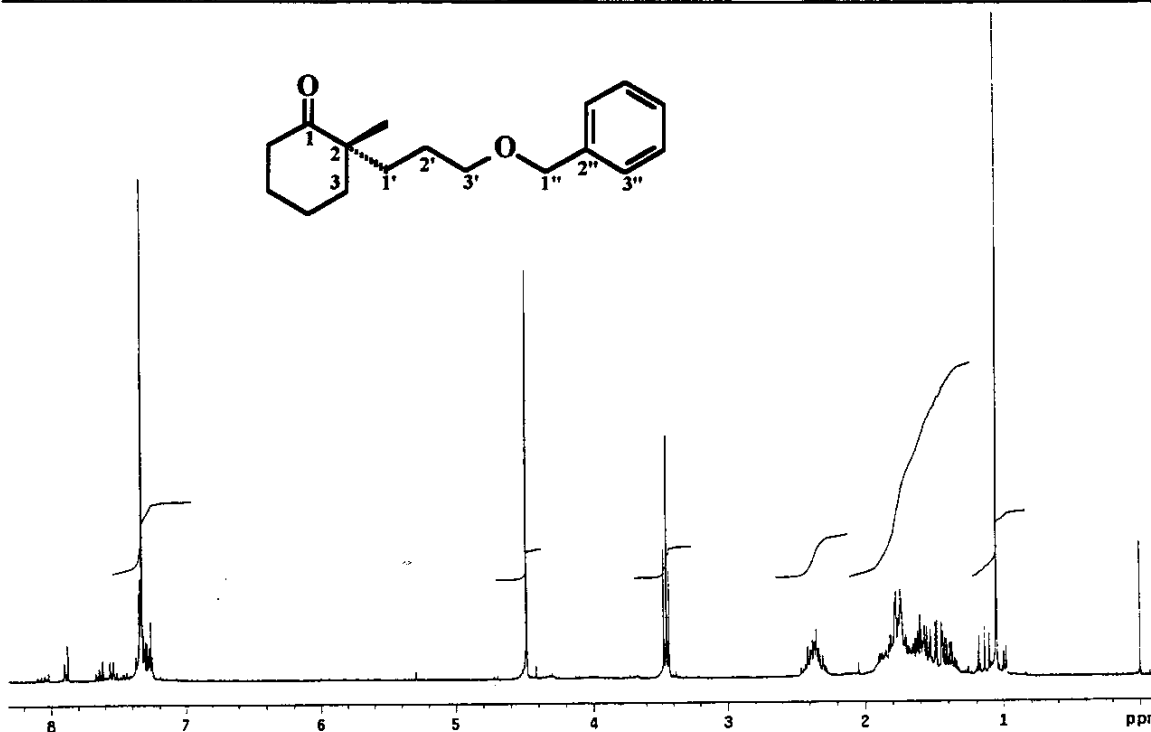
E139 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), do acetal (-)-(119).



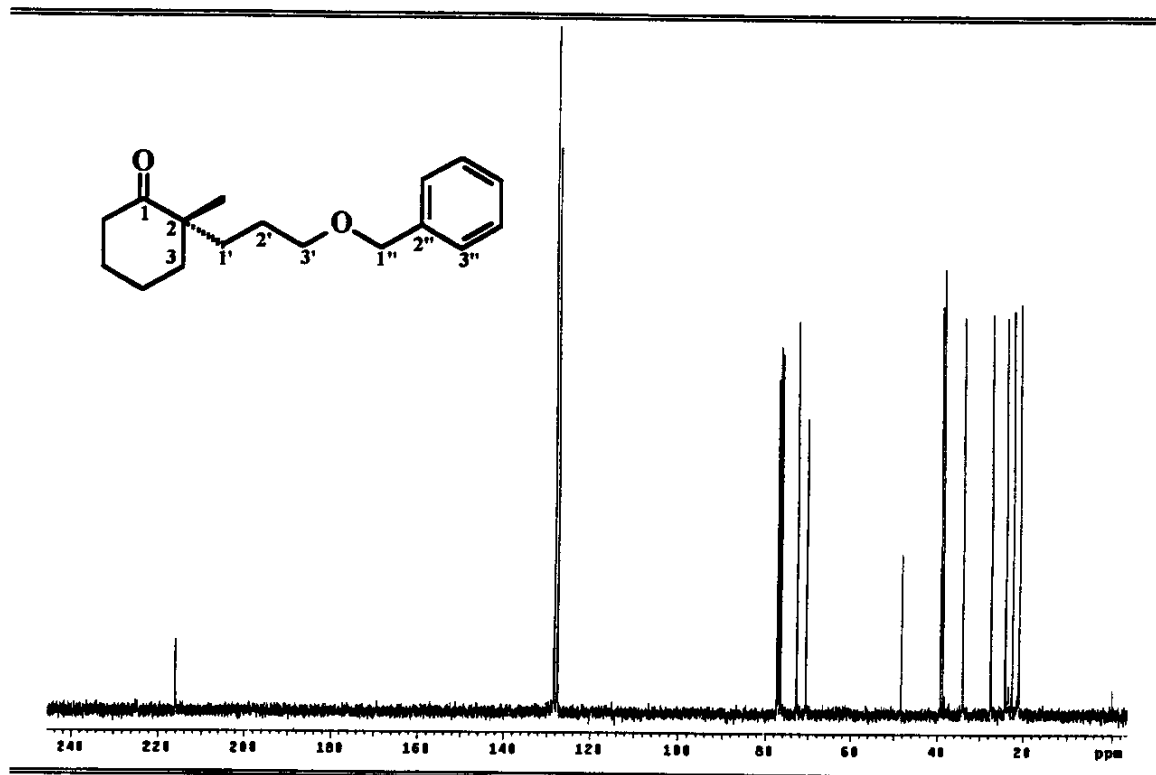
E140 - Espectro no Infravermelho (filme), do acetal (-)-(119).



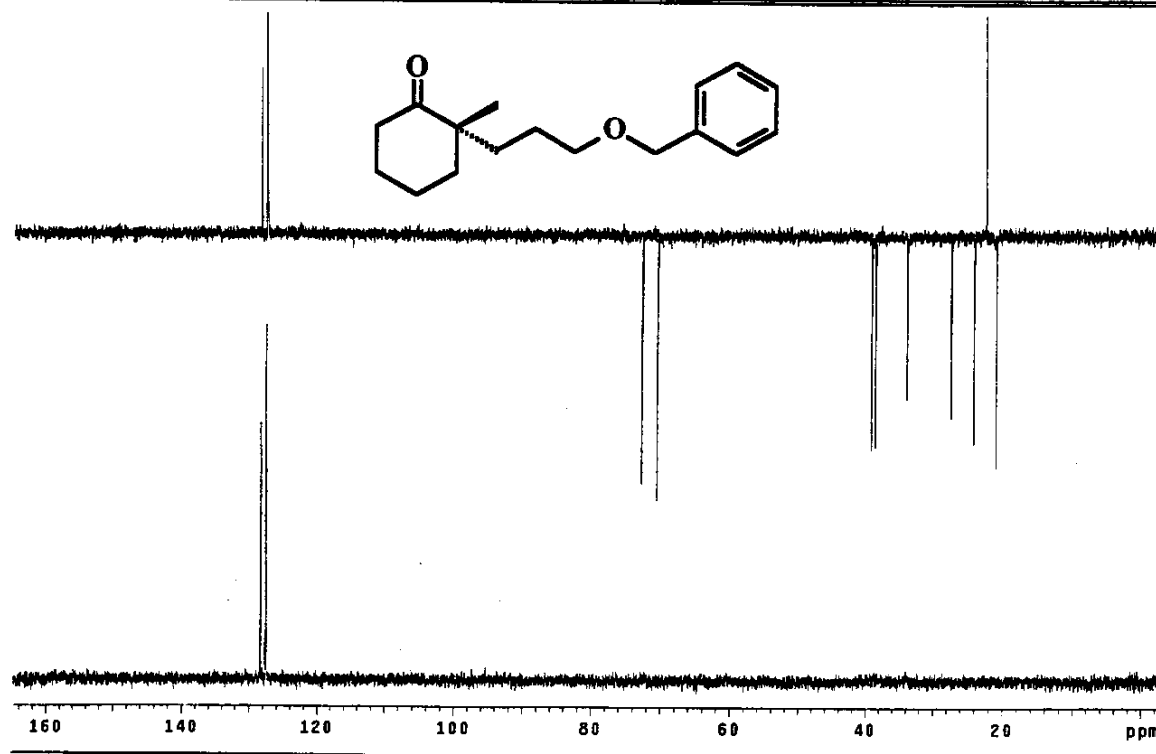
E141 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do acetal (-)-(119).



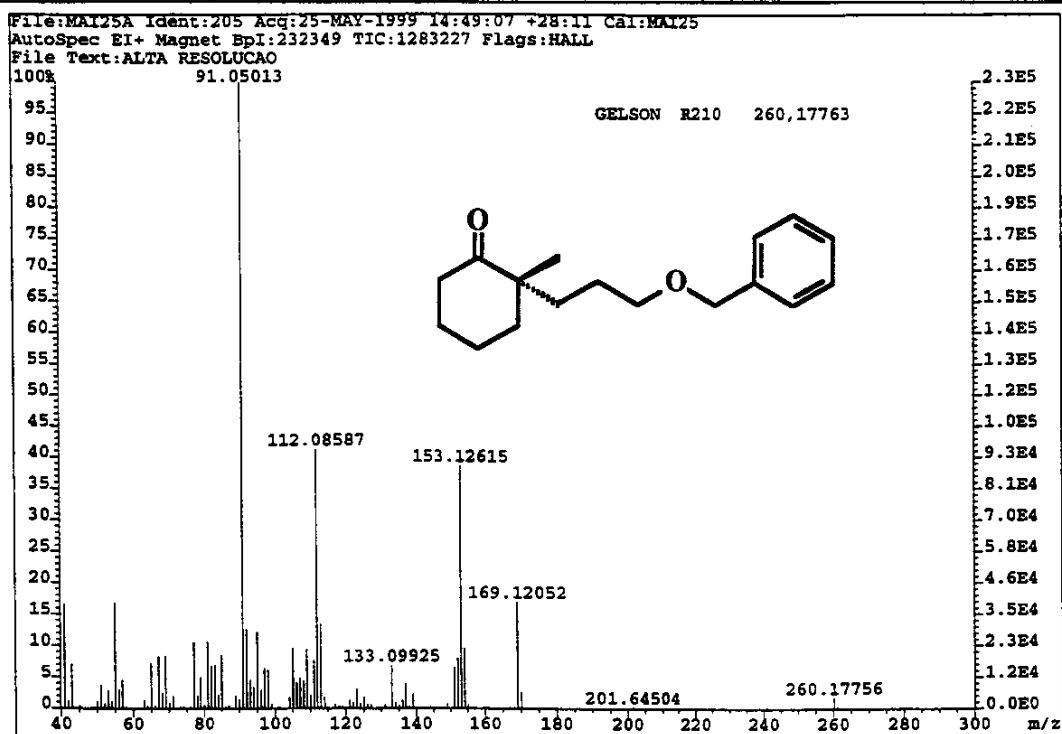
E142 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), da cetona (-)-(120).



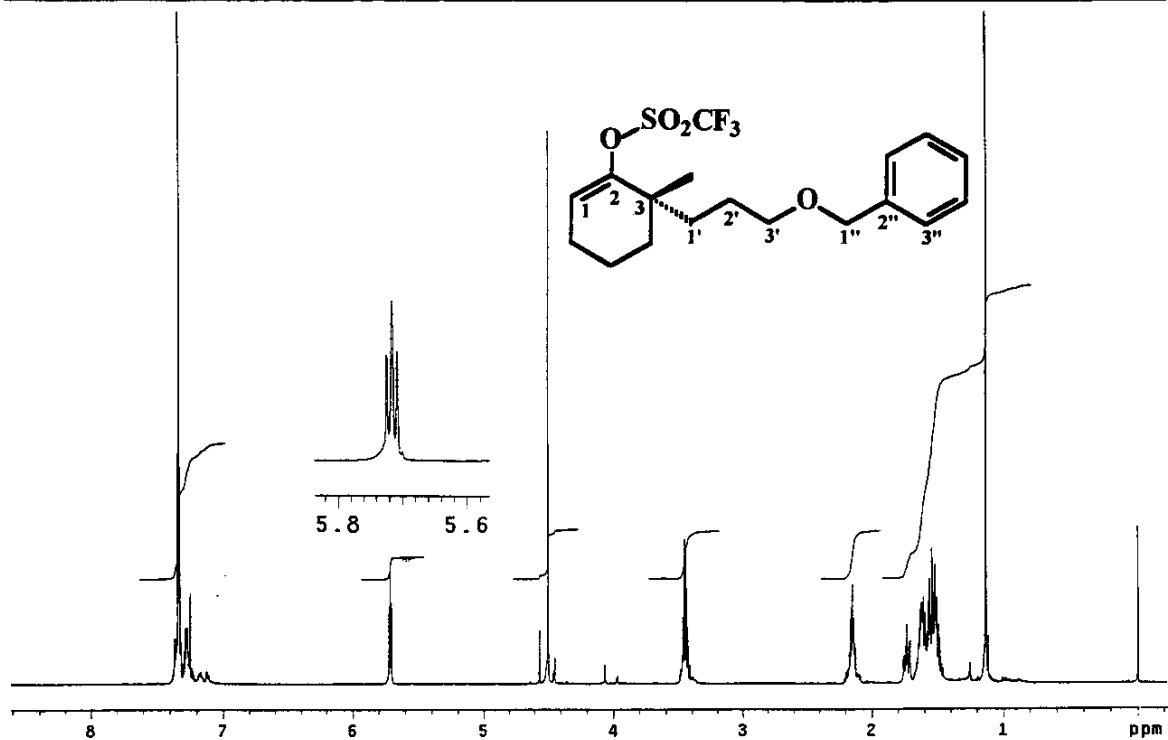
E143 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), da cetona (-)-(120).



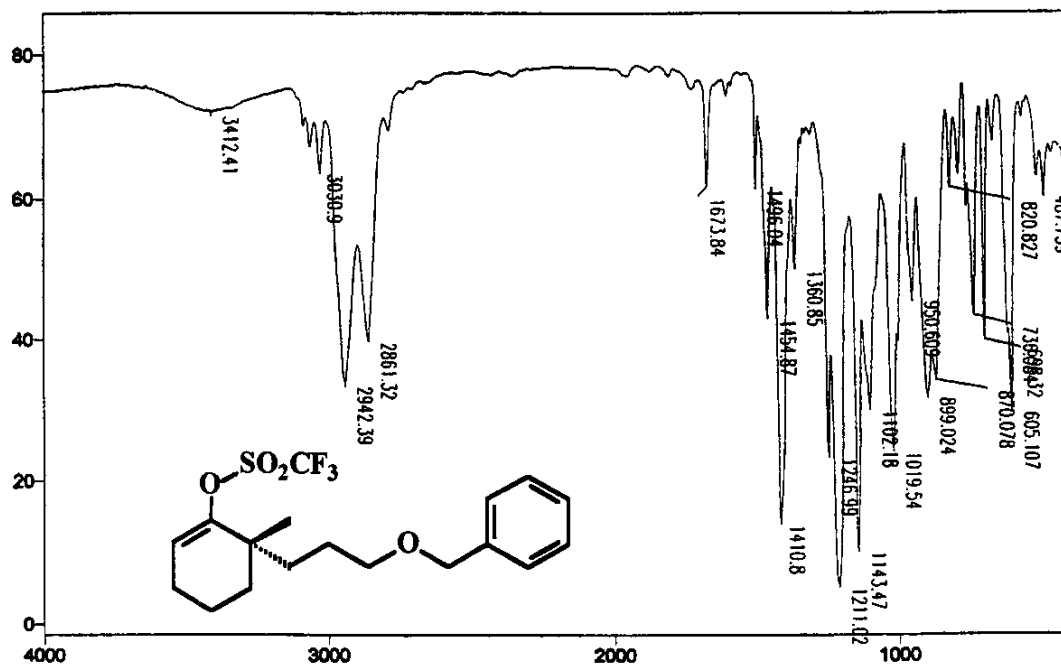
E144 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), da cetona (-)-(120).



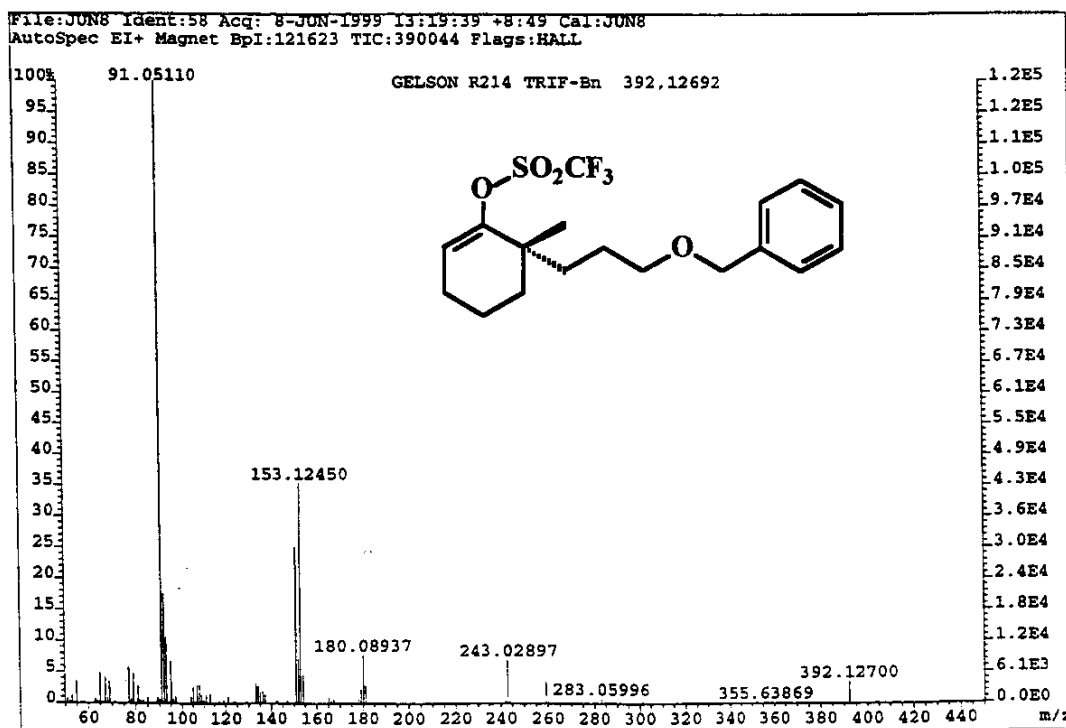
E145 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), da cetona (-)-(120).



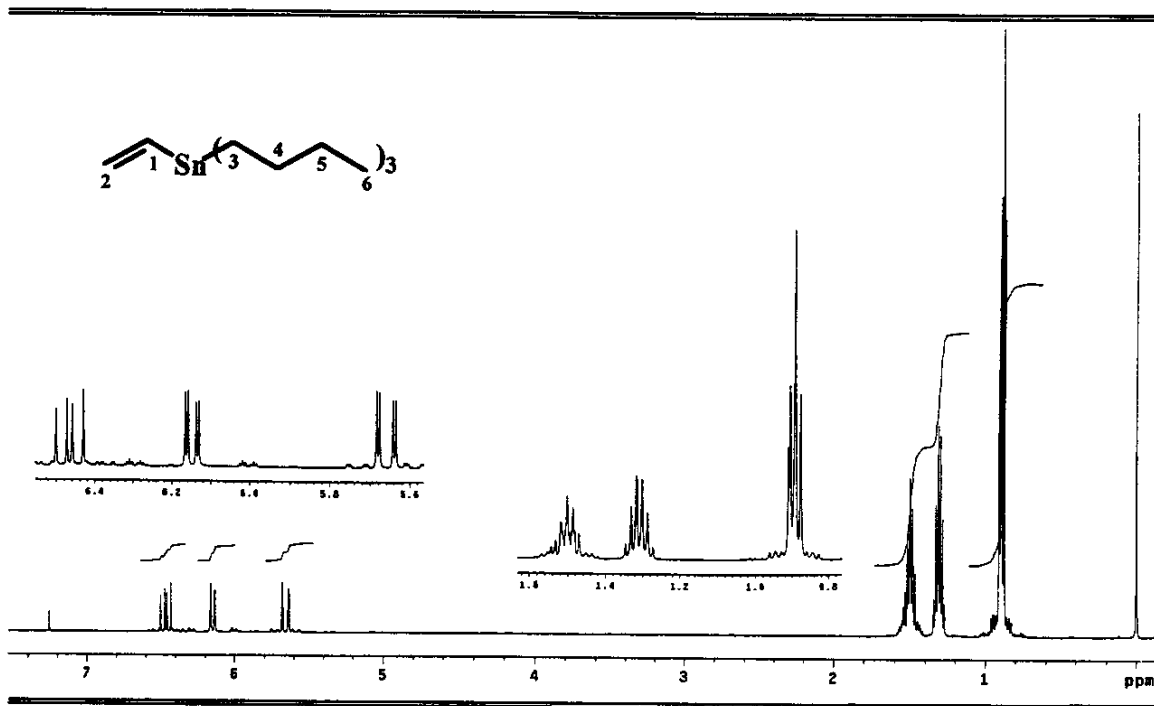
E146 - Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), do triflato (+)-(116).



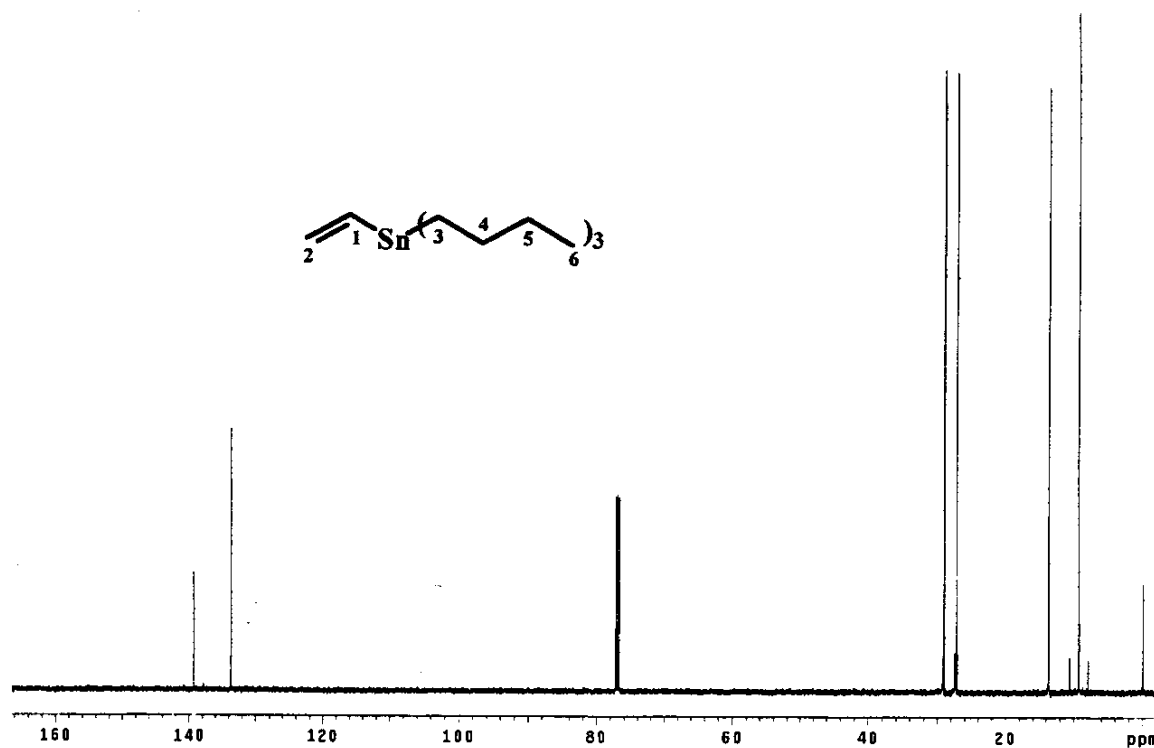
E149 - Espectro no Infravermelho (filme), do triflato (+)-(116).



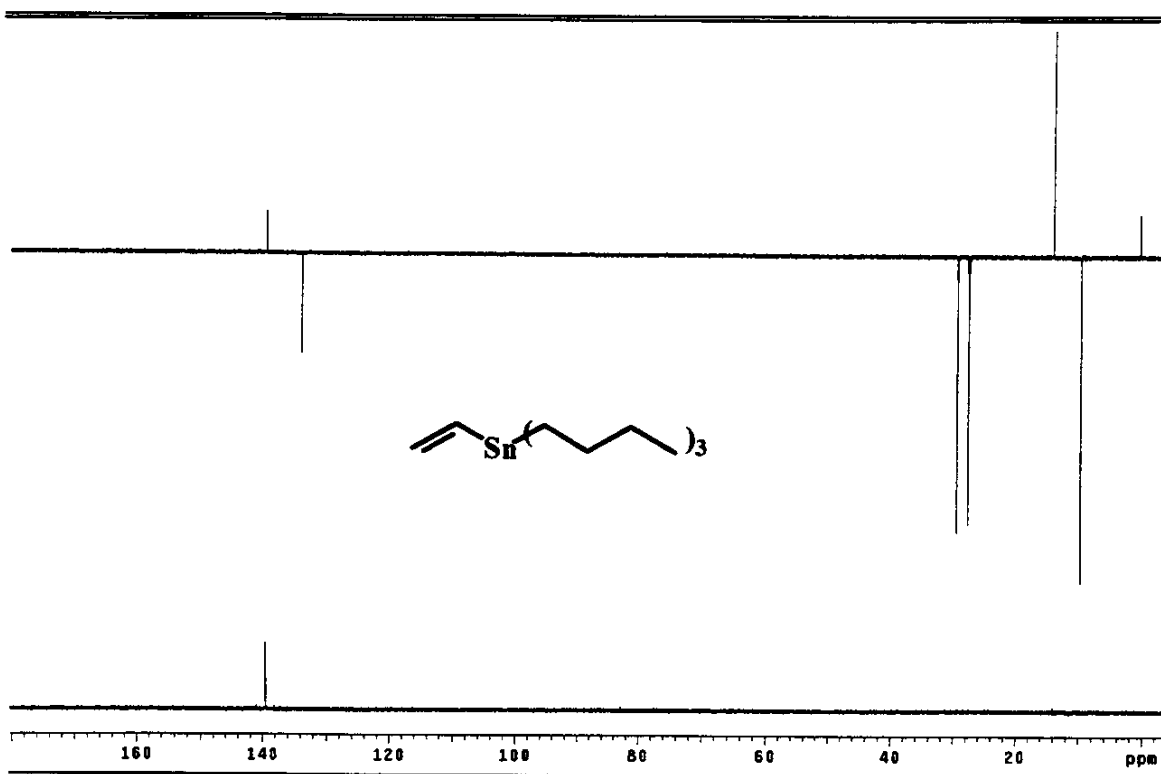
E150 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do triflato (+)-(116).



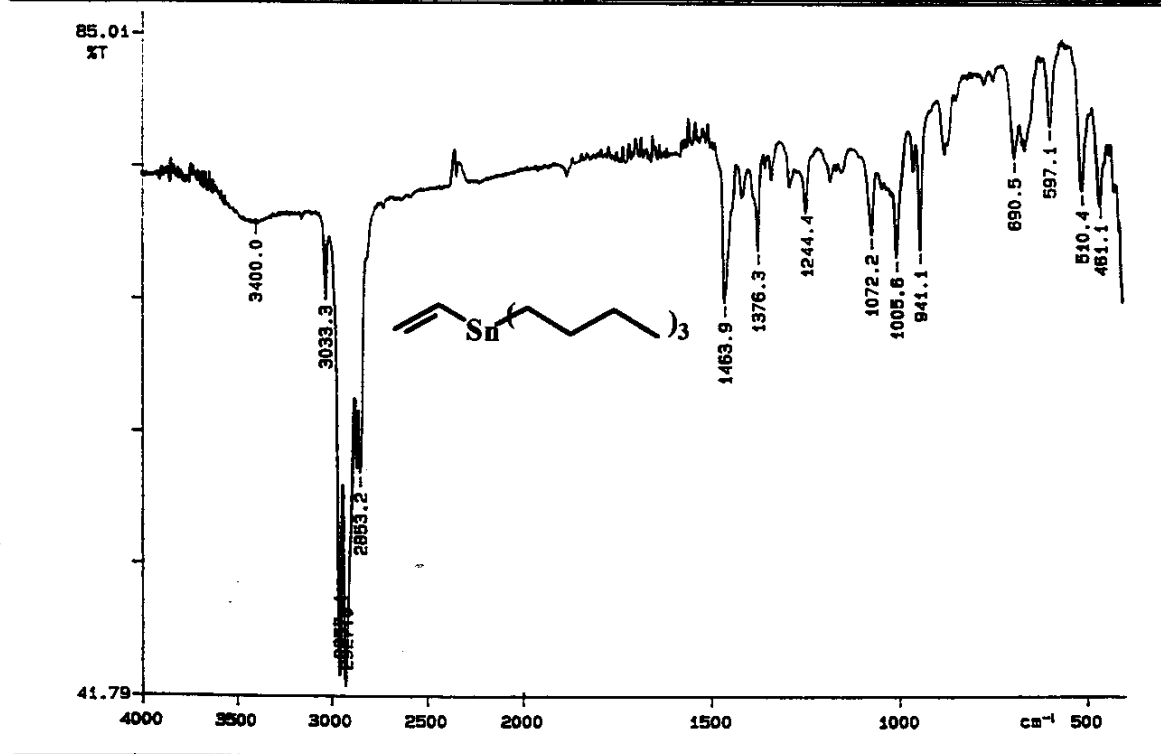
E151 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), da vinilestanana (115b).



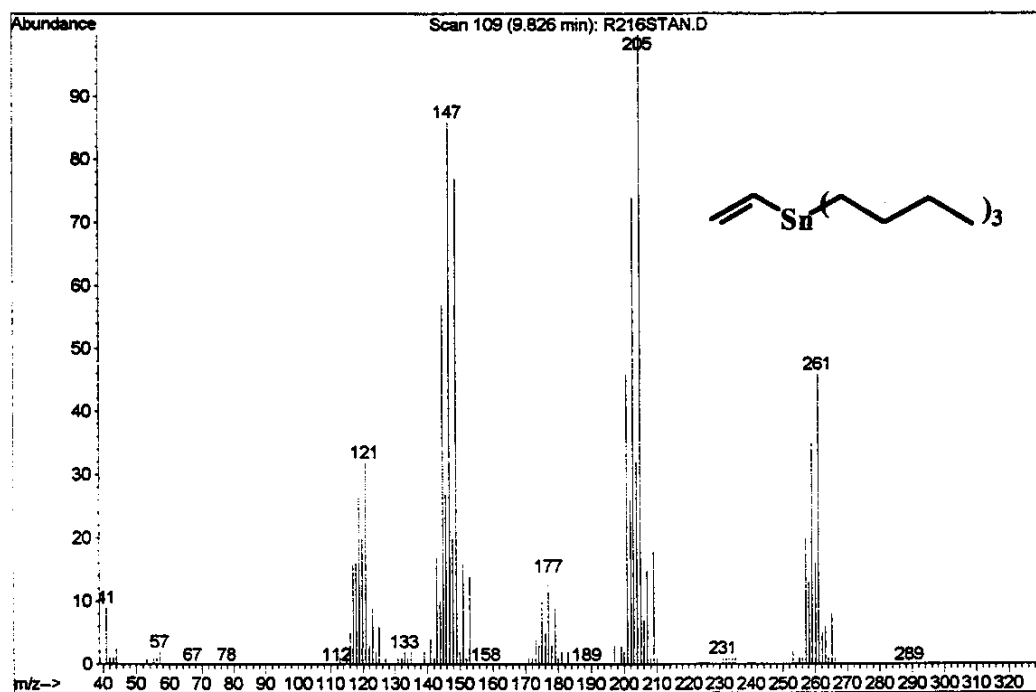
E152 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), da vinilestanana (115b).



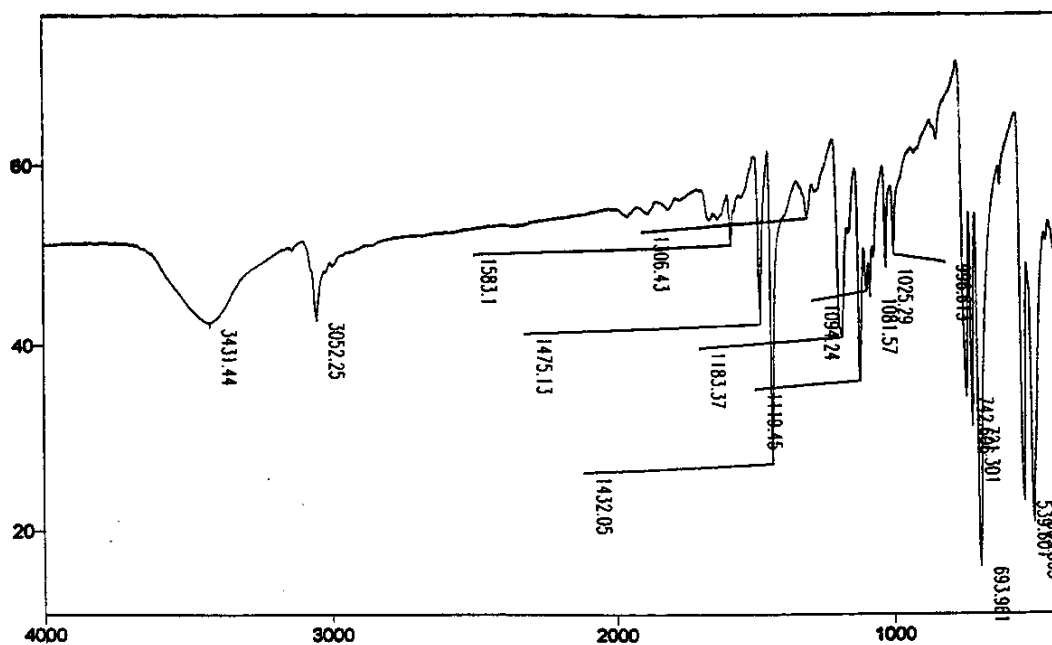
E153 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), da vinilestanana (115b).



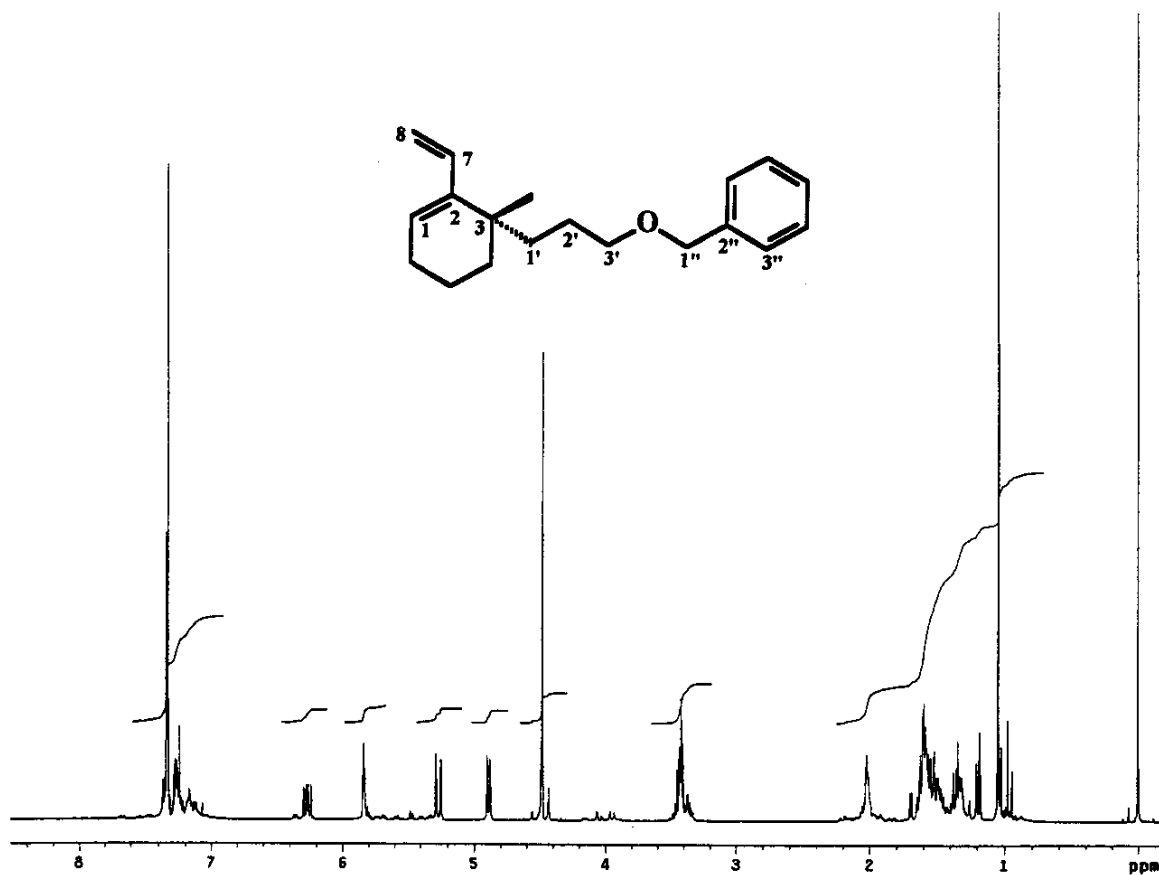
E154 - Espectro no Infravermelho (filme), da vinilestanana (115b).



E155 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da vinilestanana (115b).



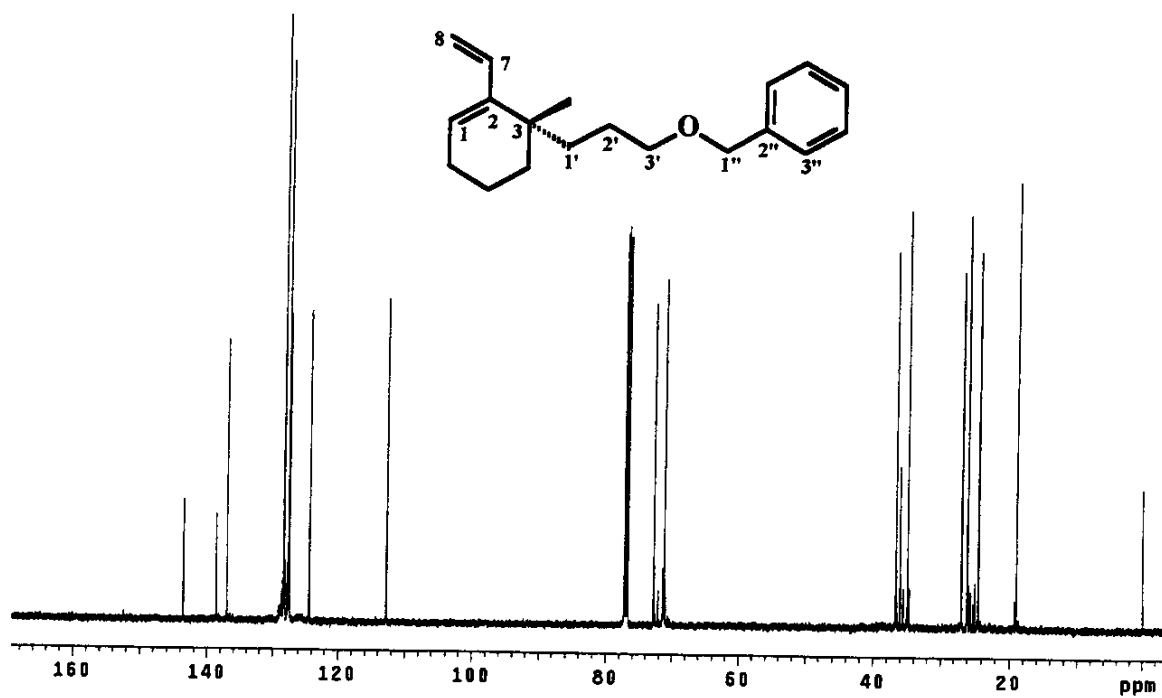
E156 - Espectro no Infravermelho (KBr), do tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (115c).



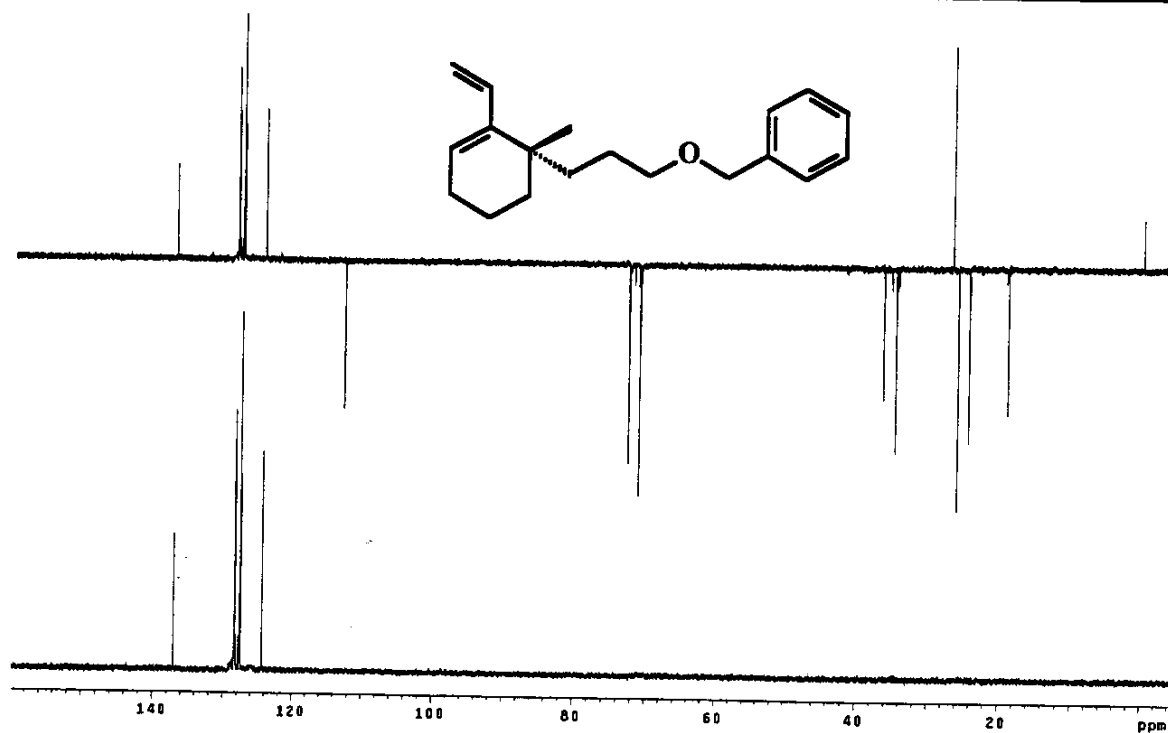
E157 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (-)-(121).



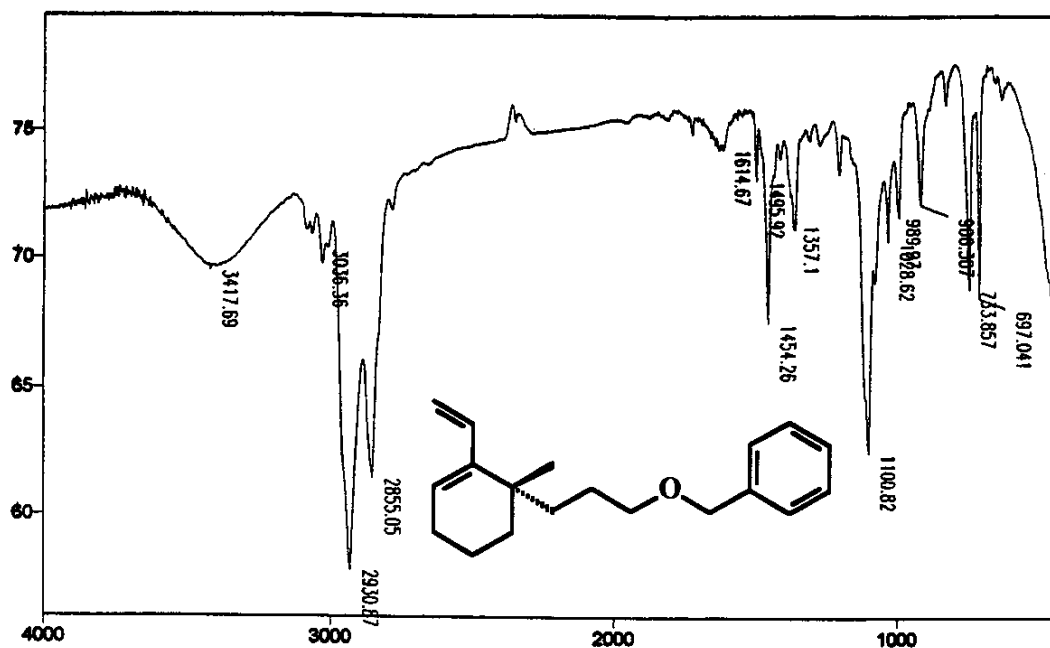
E158 - Expansão do espectro **E157**, na região entre δ 4,76 - 6,32.



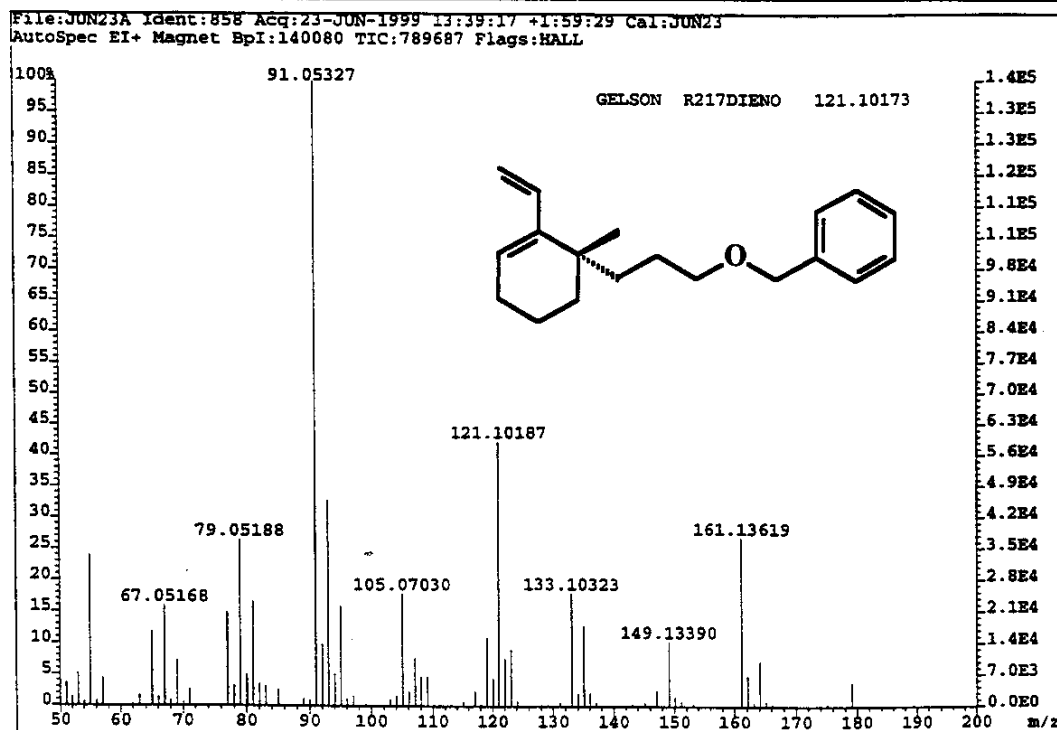
E159 - Espectro de RMN ¹³C (125,70 MHz, CDCl₃), do vinilcicloexeno (-)-(121).



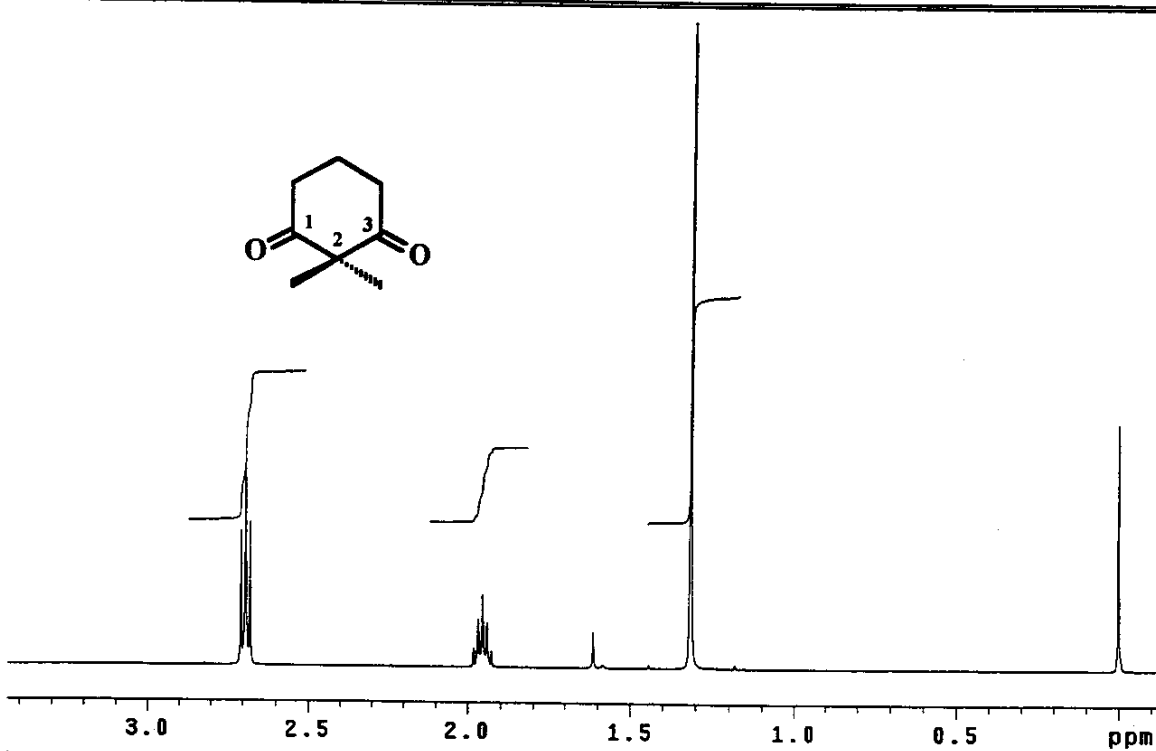
E160 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl₃), do vinilcicloexeno (-)-(121).



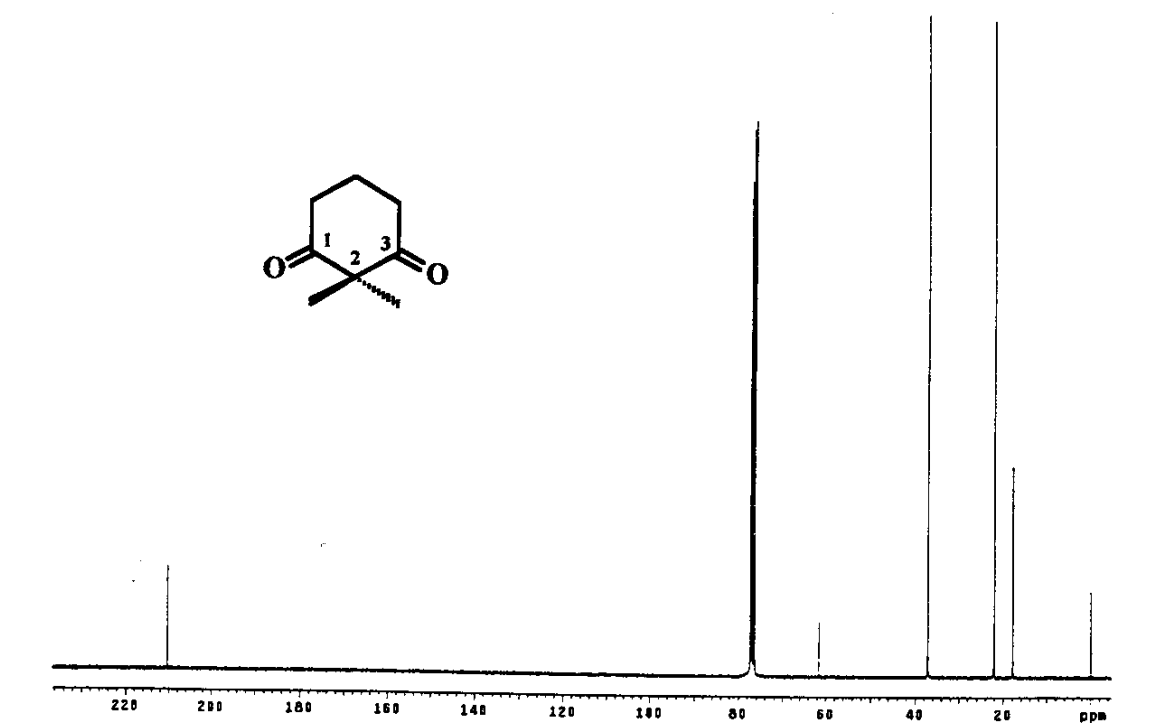
E161 - Espectro no Infravermelho (filme), do vinilcicloexeno (-)-(121).



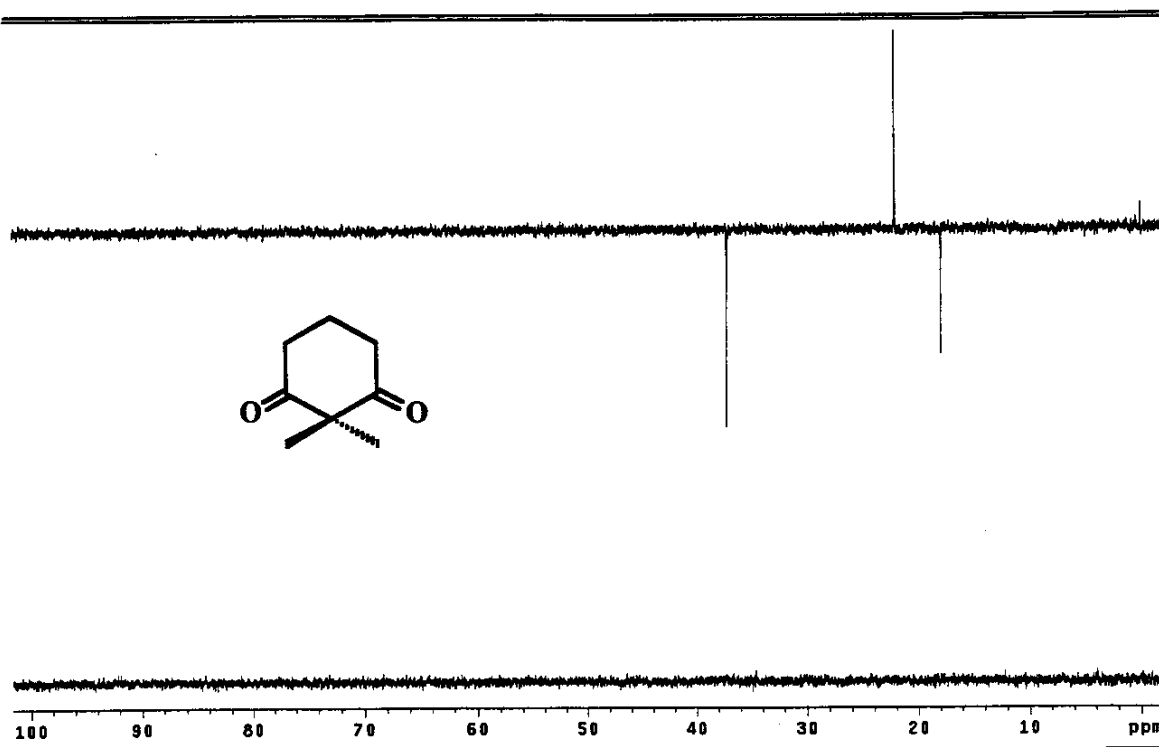
E162 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do vinilcicloexeno (-)-(121).



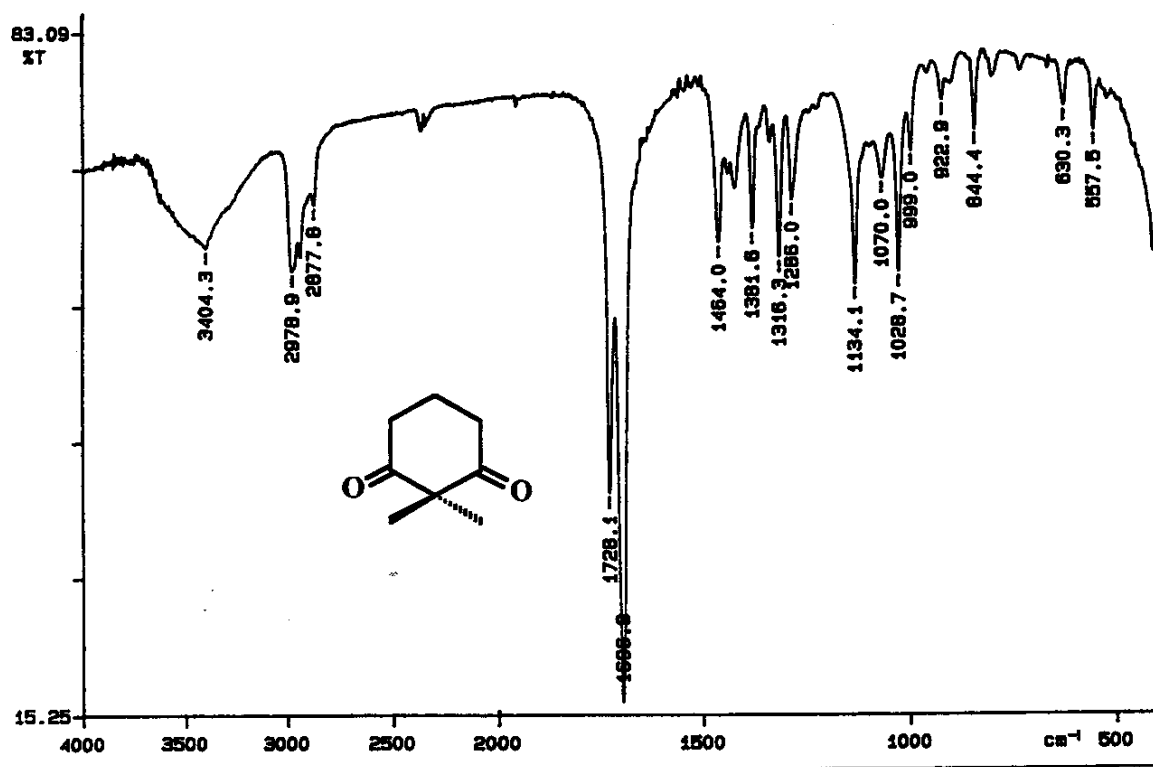
E163 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (126).



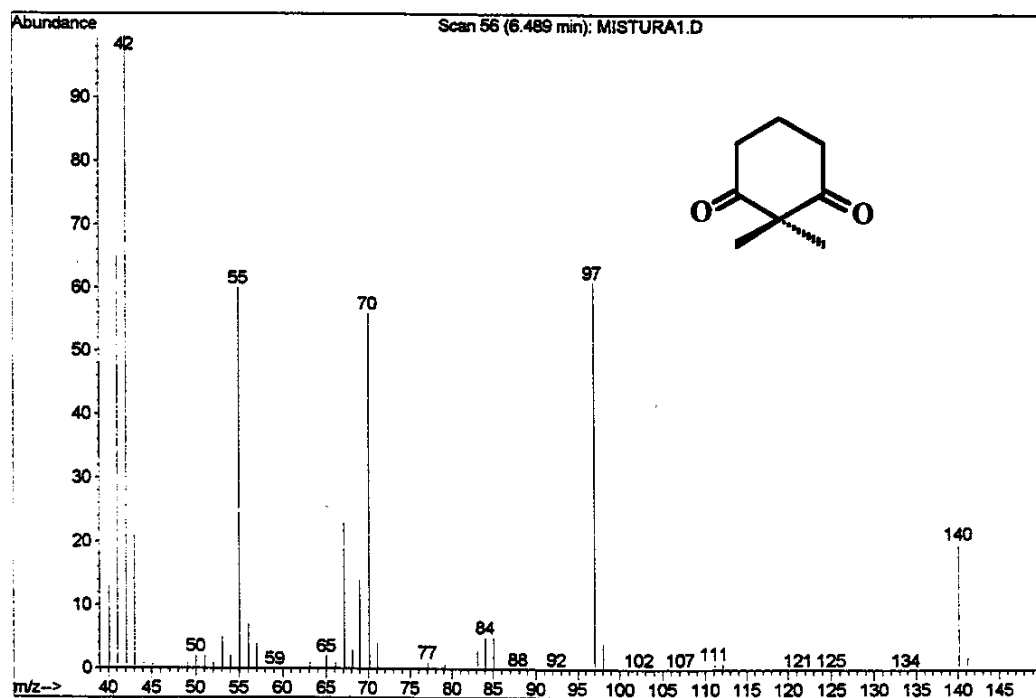
E164 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), da 1,3-diona (126).



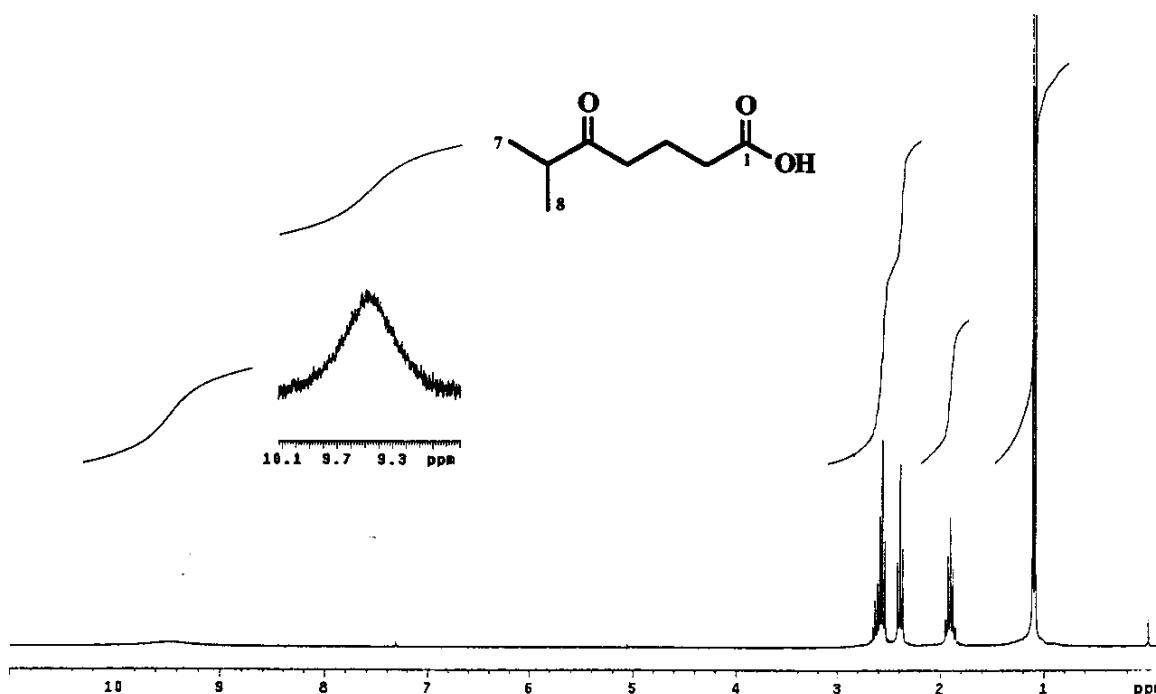
E165 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), da 1,3-diona (126).



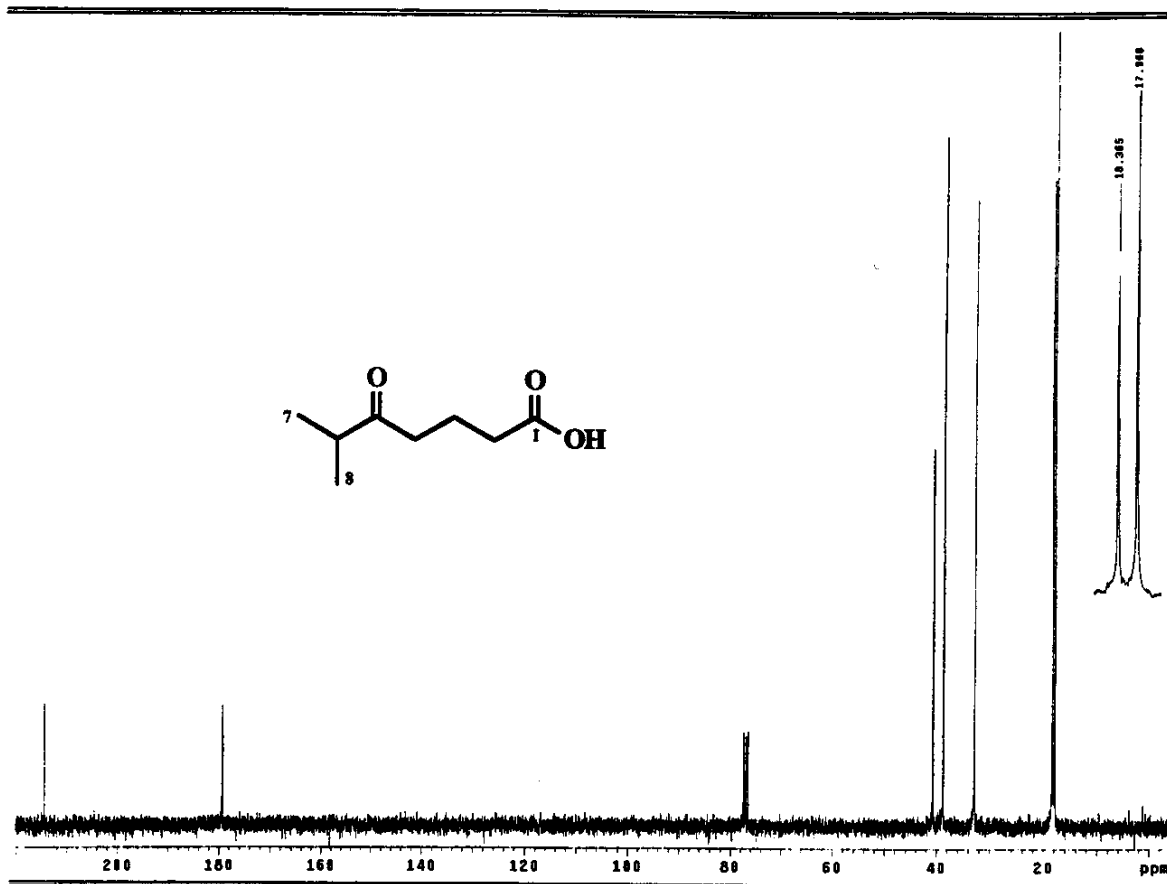
E166 - Espectro no Infravermelho (filme), da 1,3-diona (126).



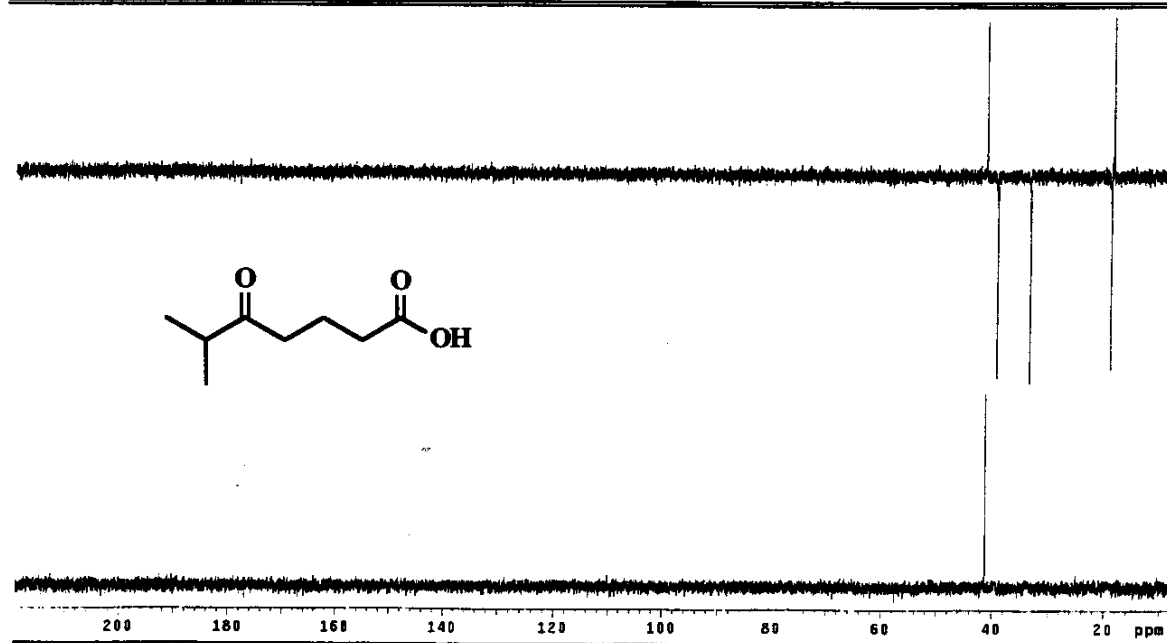
E167 - Espectro de massas (IE, 70 eV), da 1,3-diona (126).



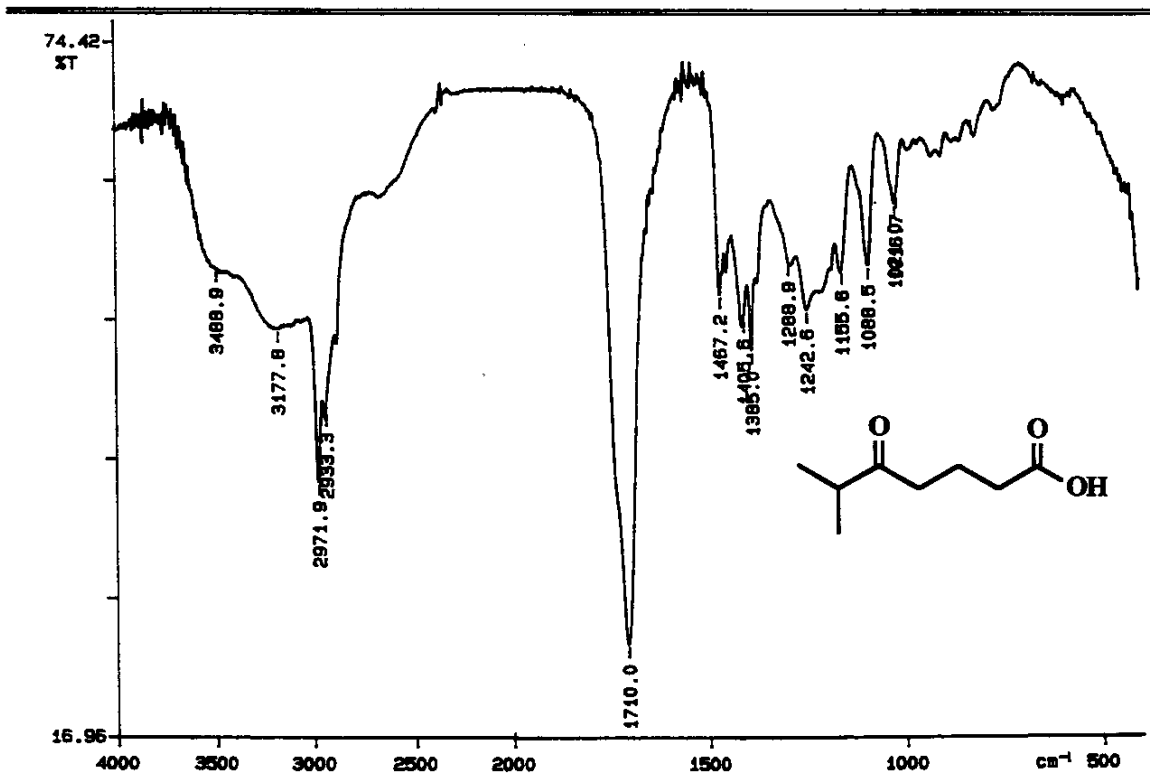
E168 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do ácido (133a).



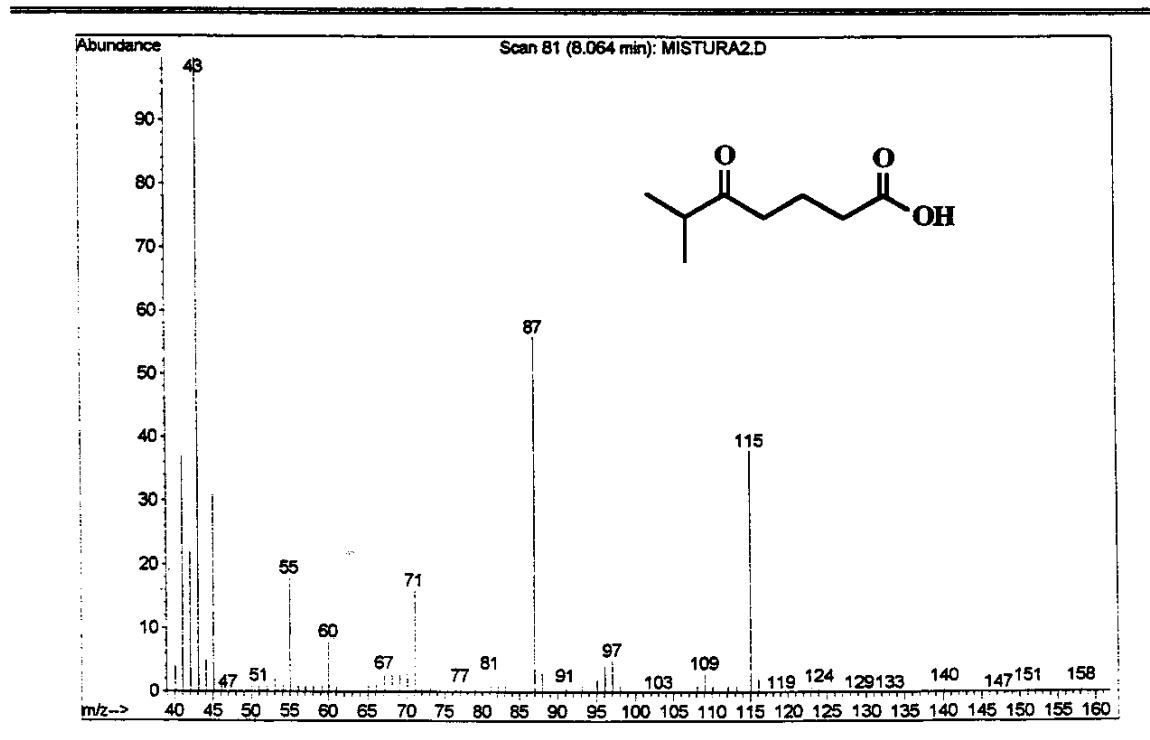
E169 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do ácido (133a).



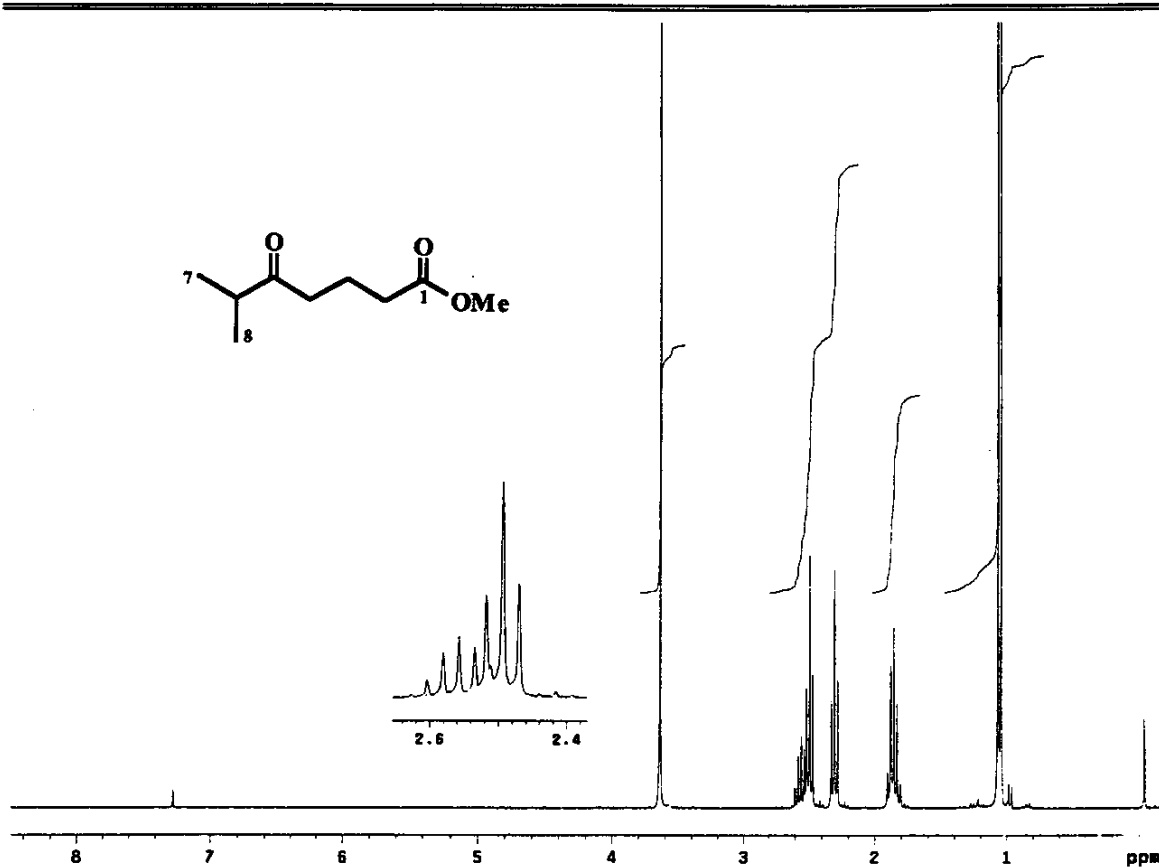
E170 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do ácido (133a).



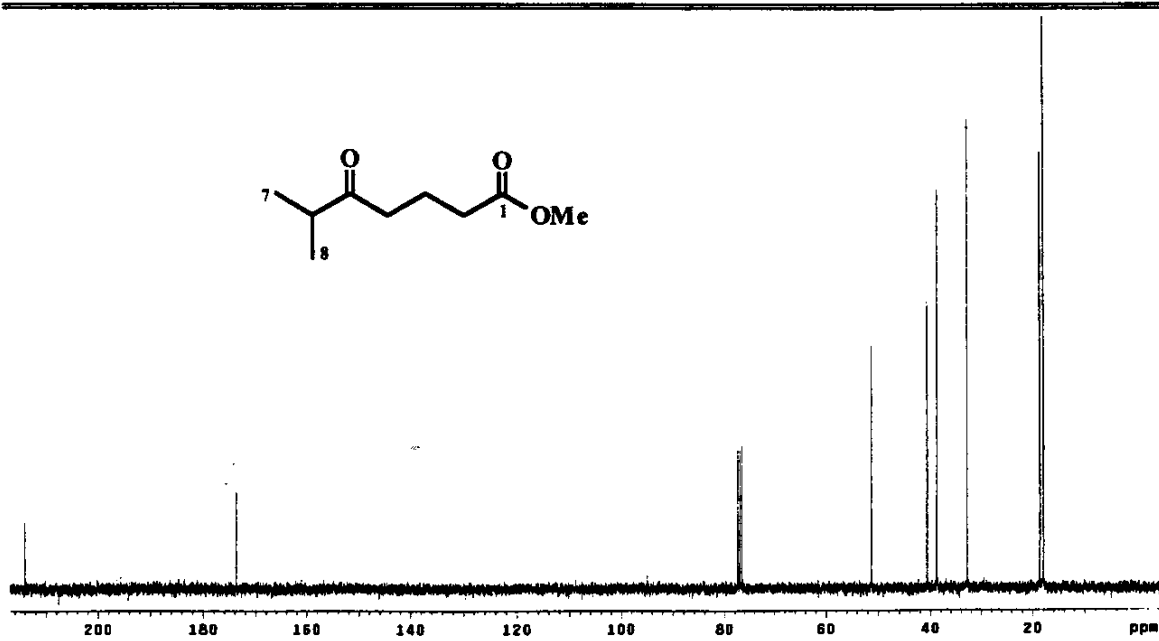
E171 - Espectro no Infravermelho (filme), do ácido (133a).



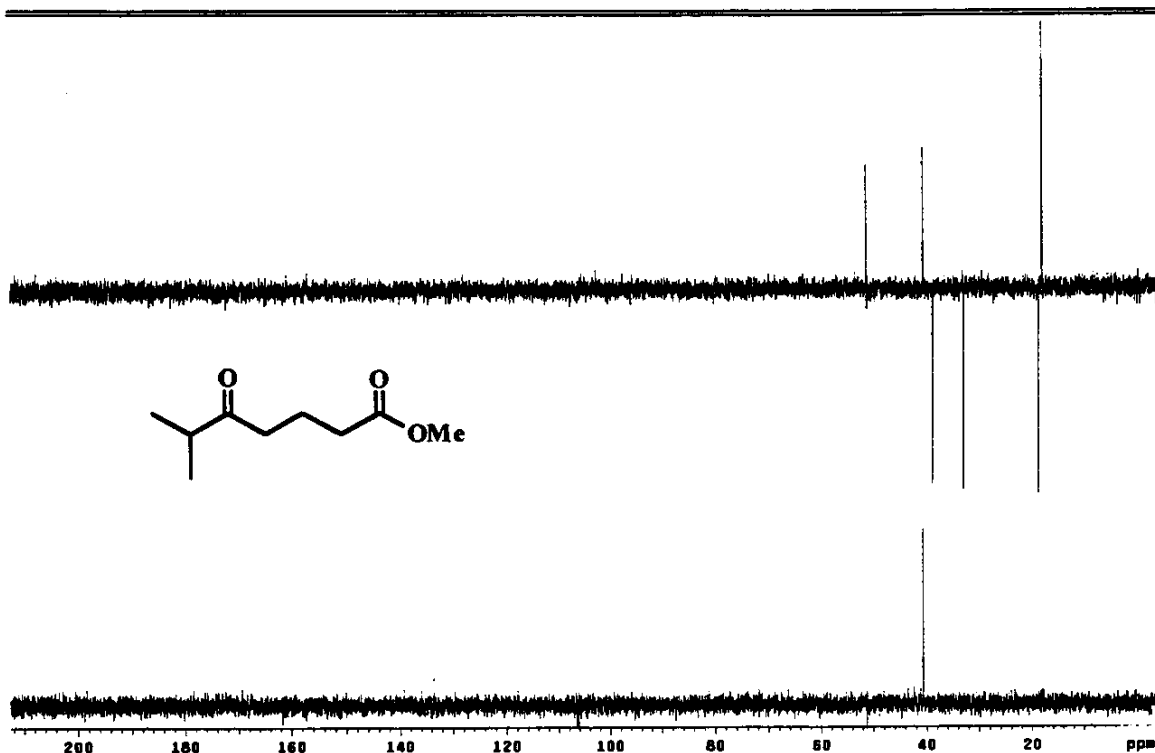
E172 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do ácido (133a).



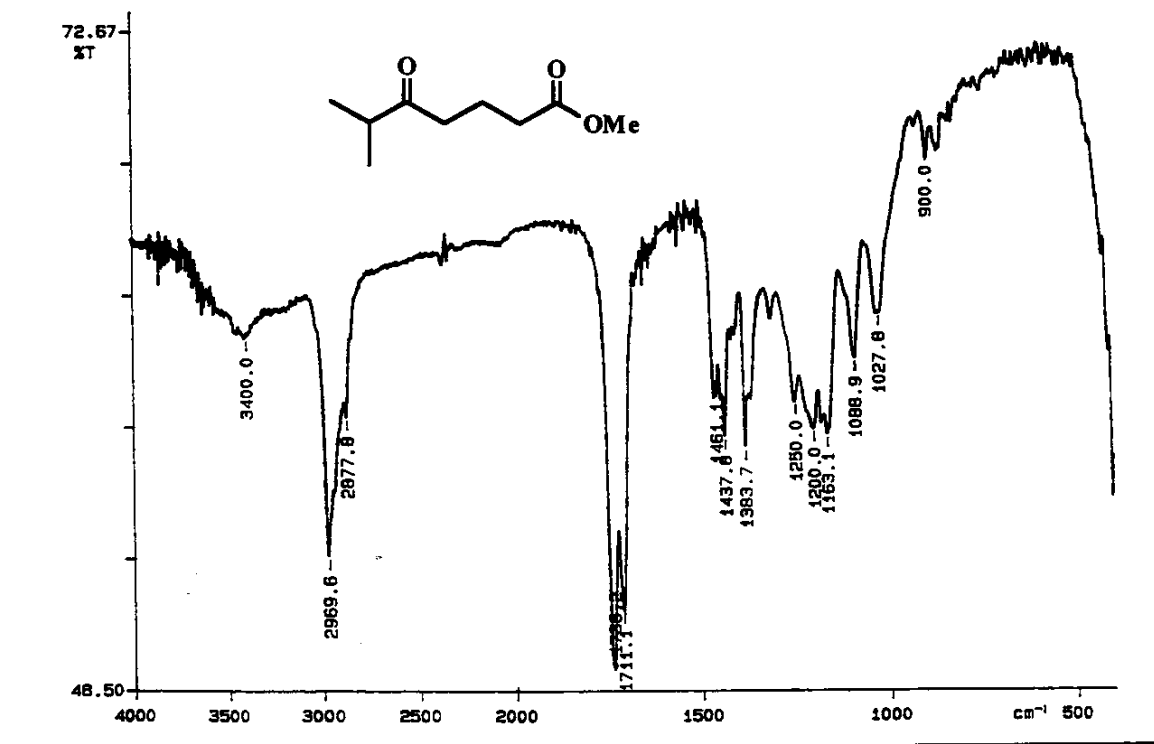
E173 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), do éster (133b).



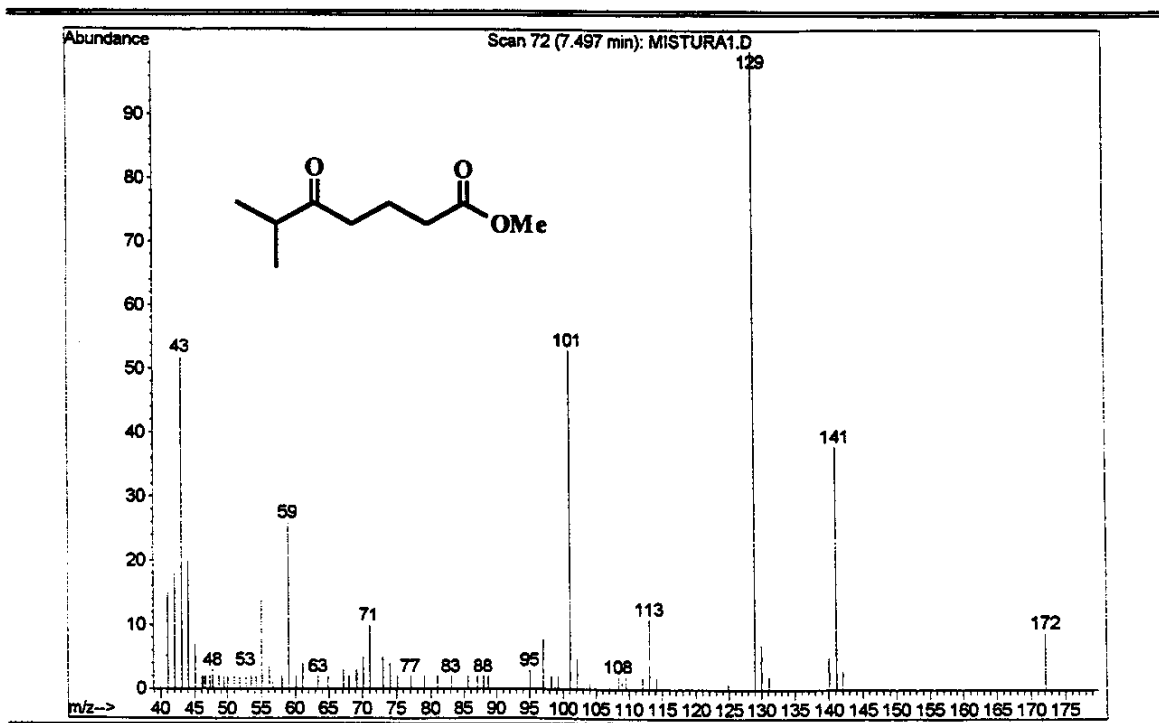
E174 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do éster (133b).



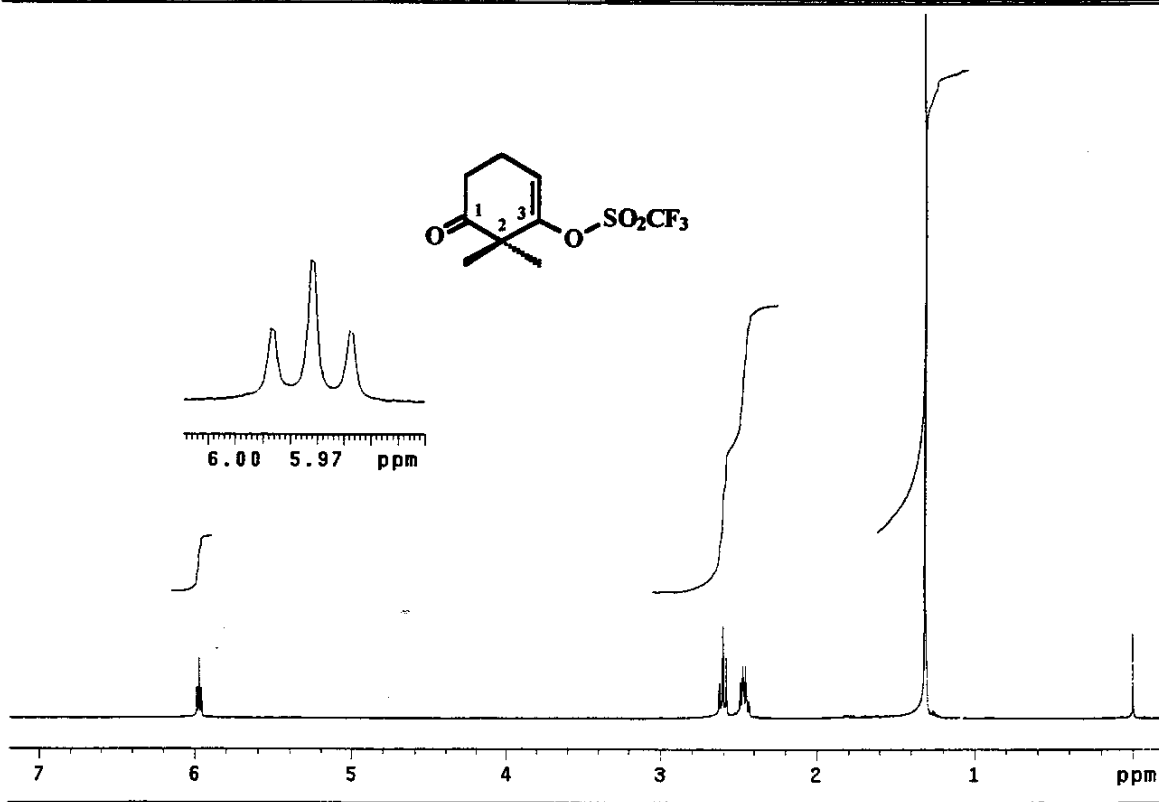
E175 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do éster (133b).



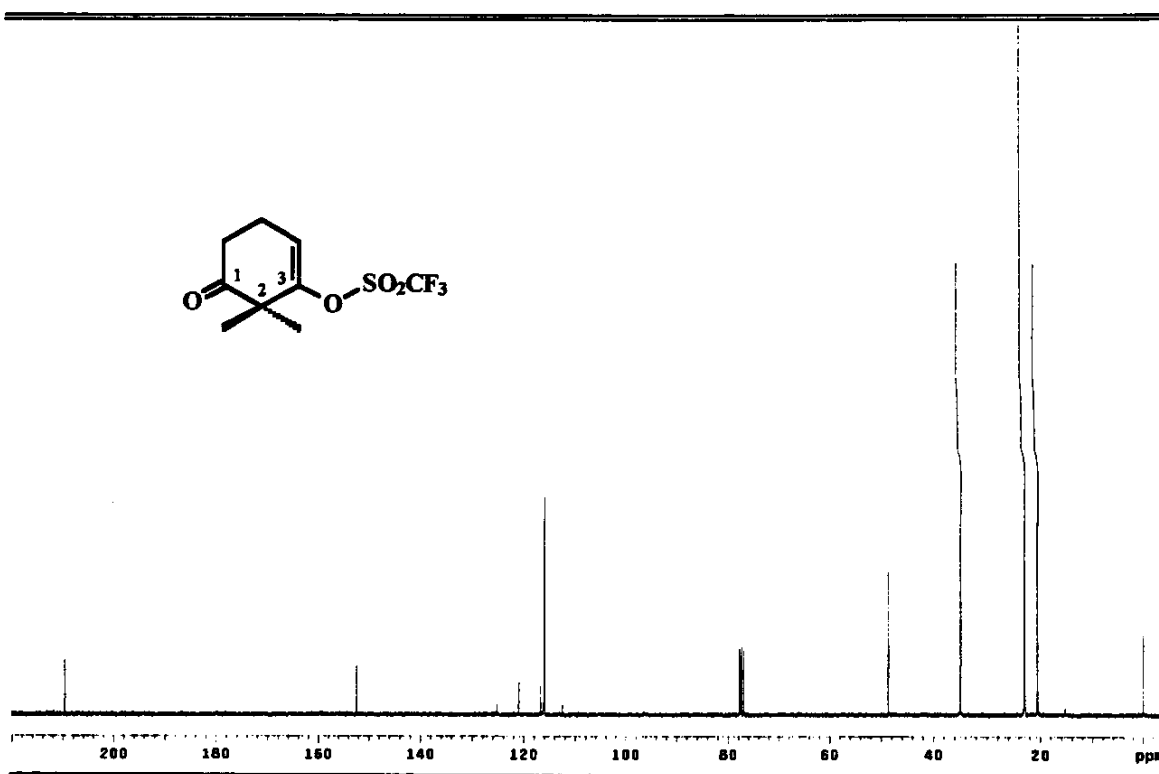
E176 - Espectro no Infravermelho (filme), do éster (133b).



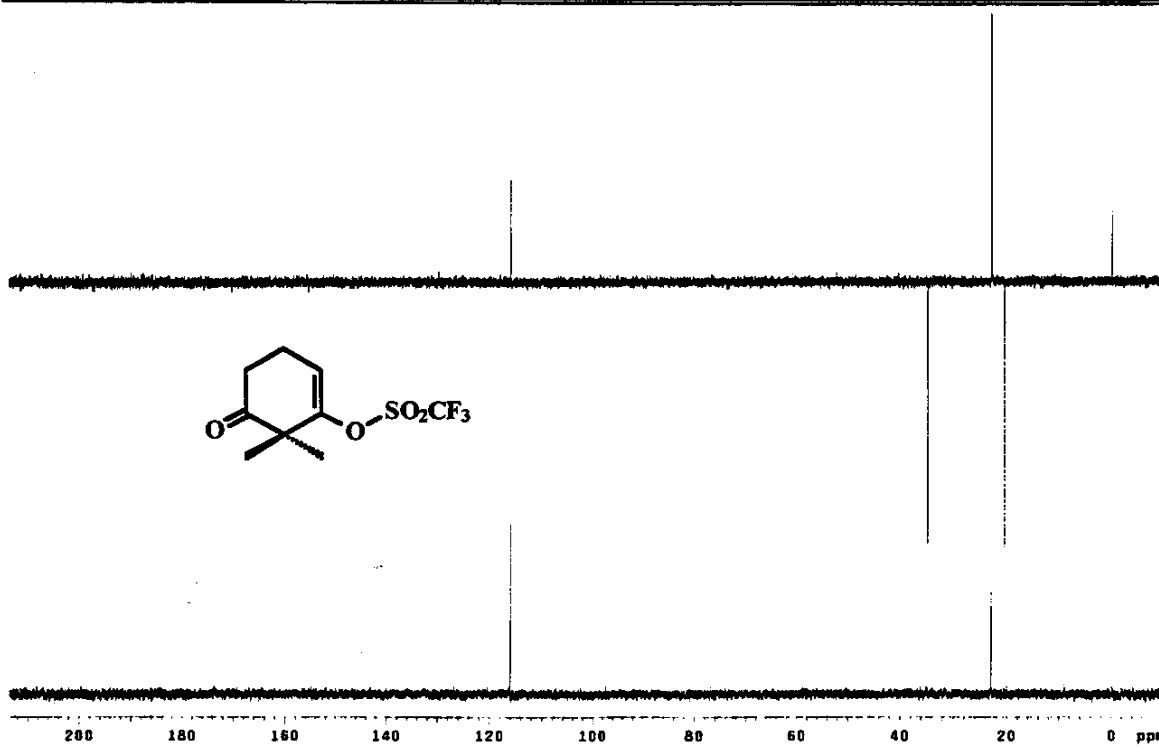
E177 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do éster (133b).



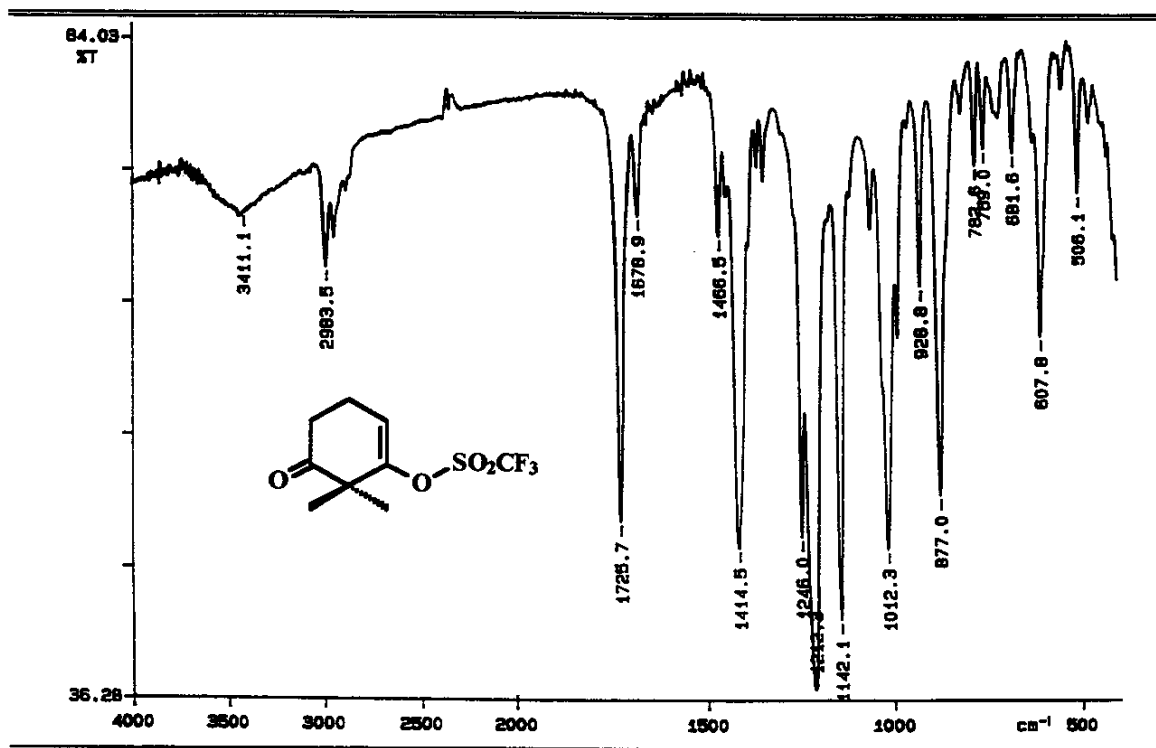
E178 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do triflato (127).



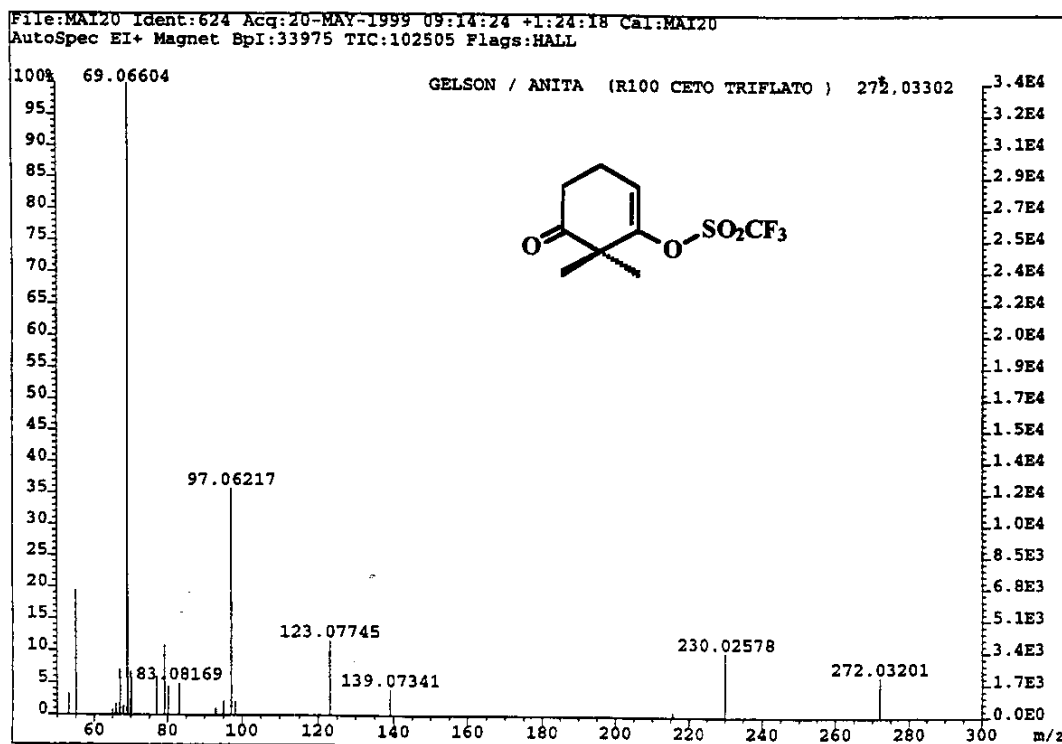
E179 - Espectro de RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃), do triflato (127).



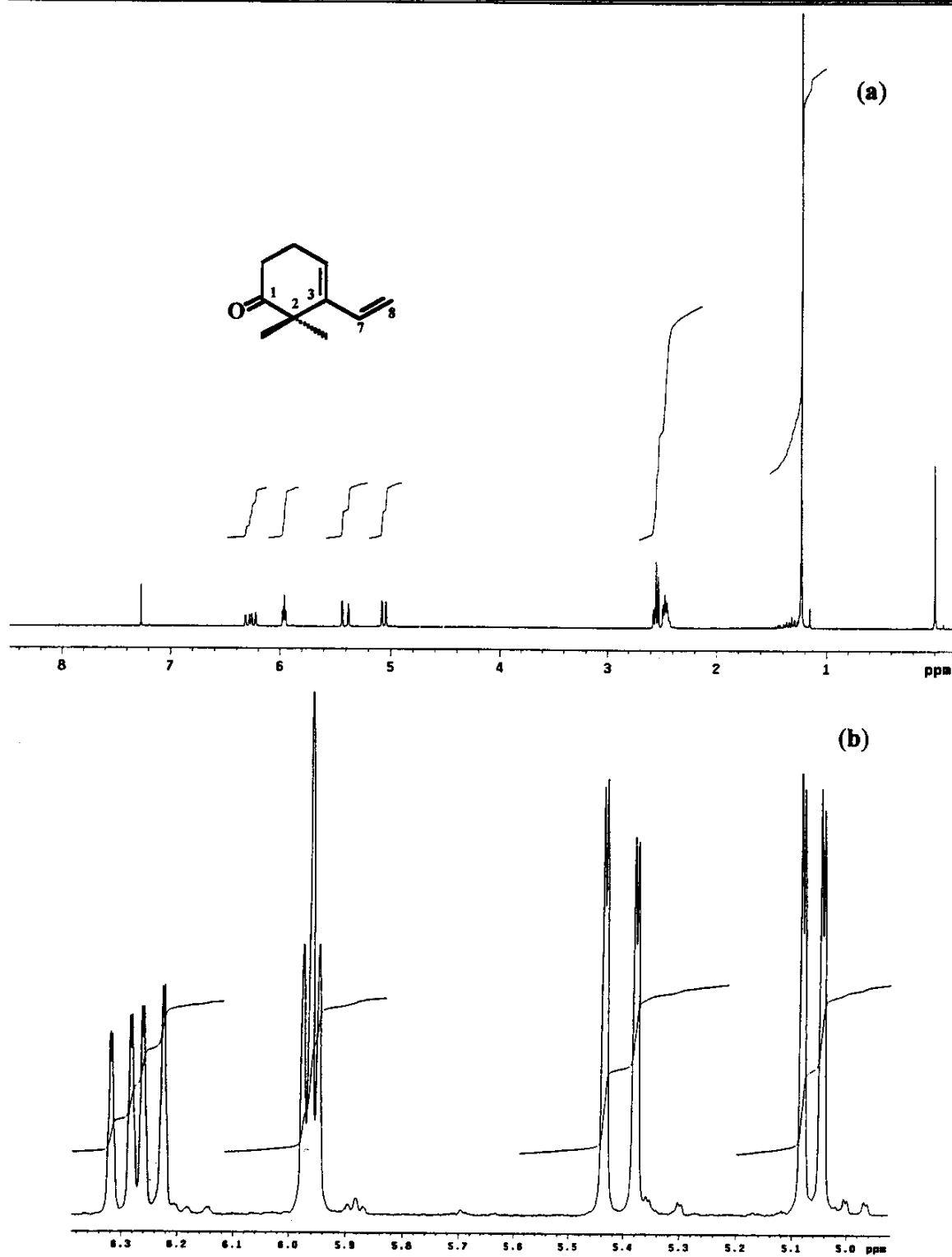
E180 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl₃), do triflato (127).



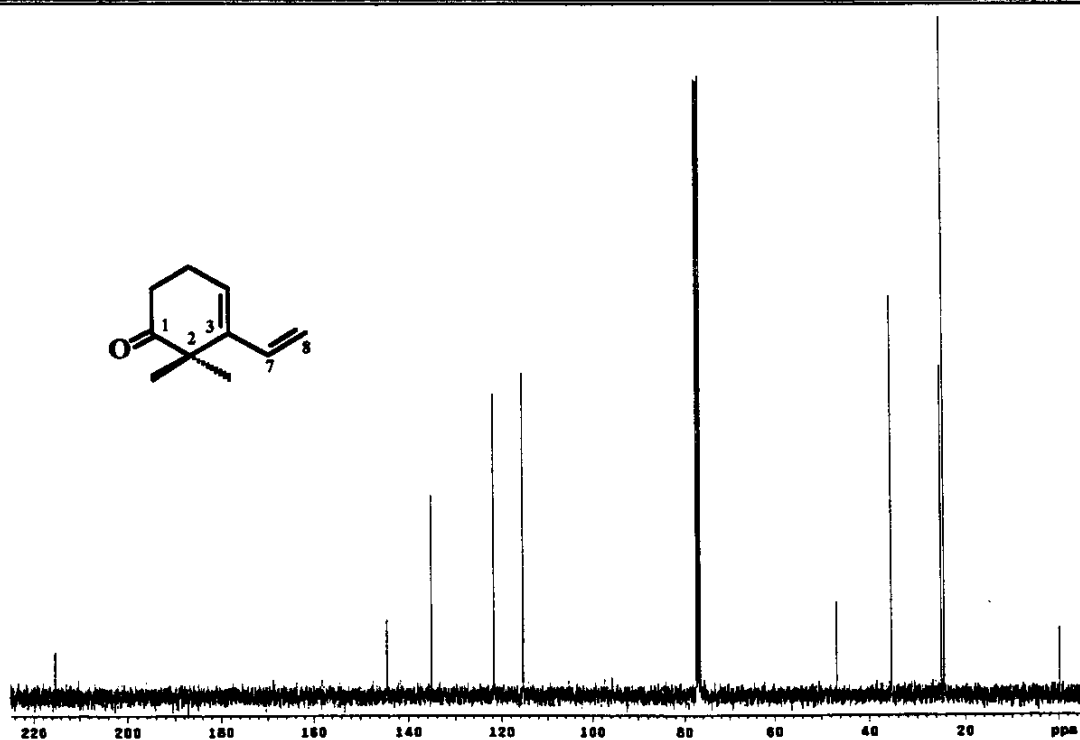
E181 - Espectro no Infravermelho (filme), do triflato (127).



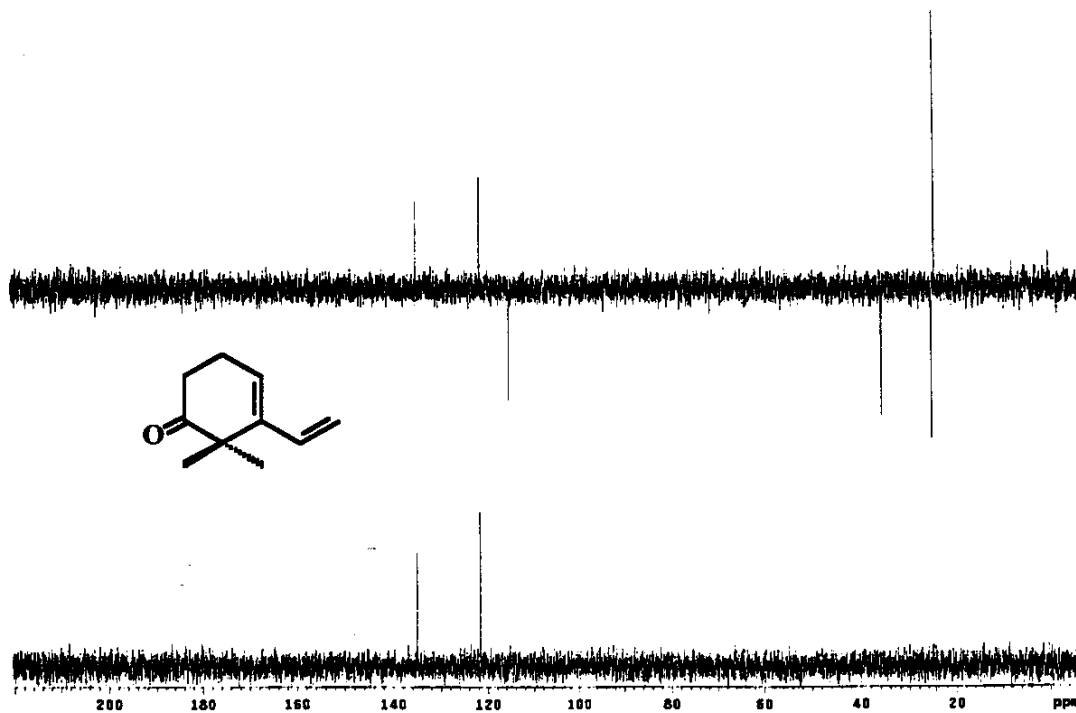
E182 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do triflato (127).



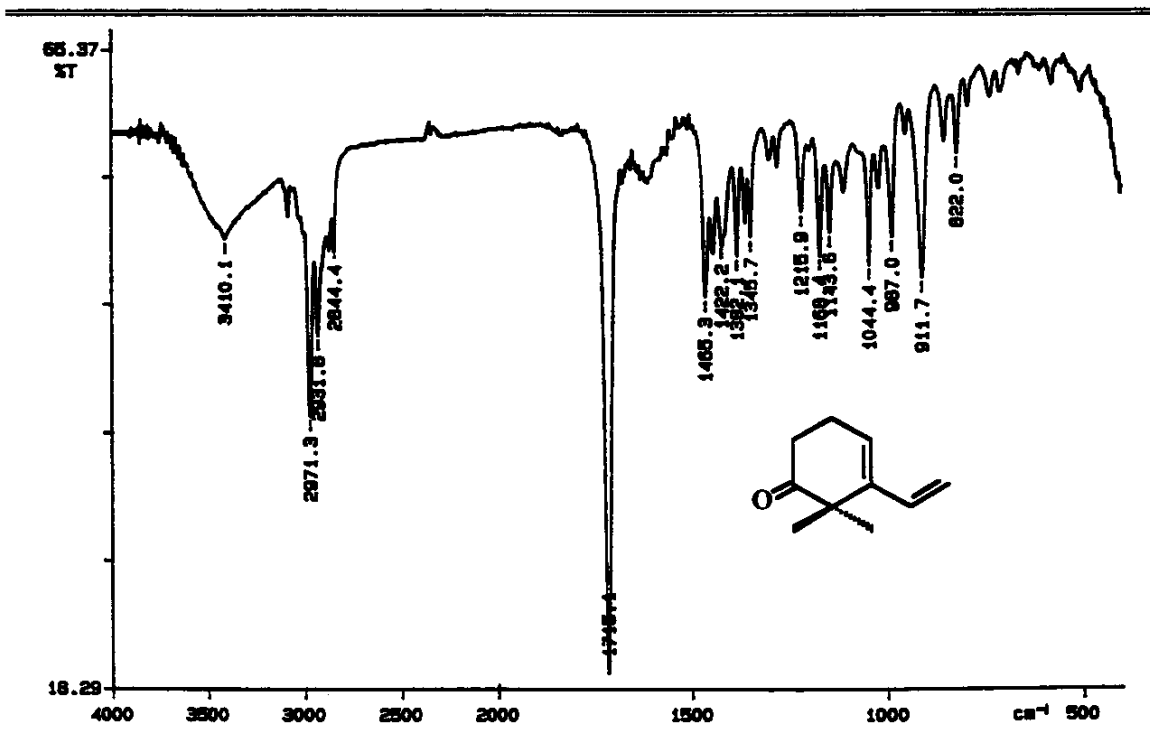
E183 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (37). (b) Expansão da região entre δ 4,92 - 6,38.



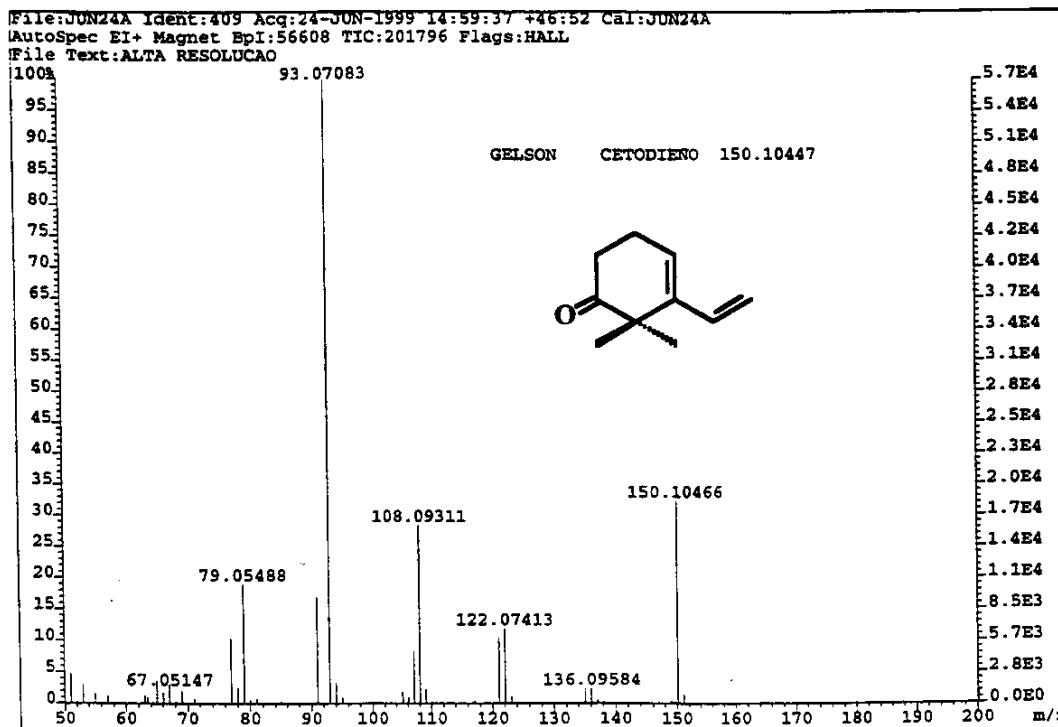
E184 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (37).



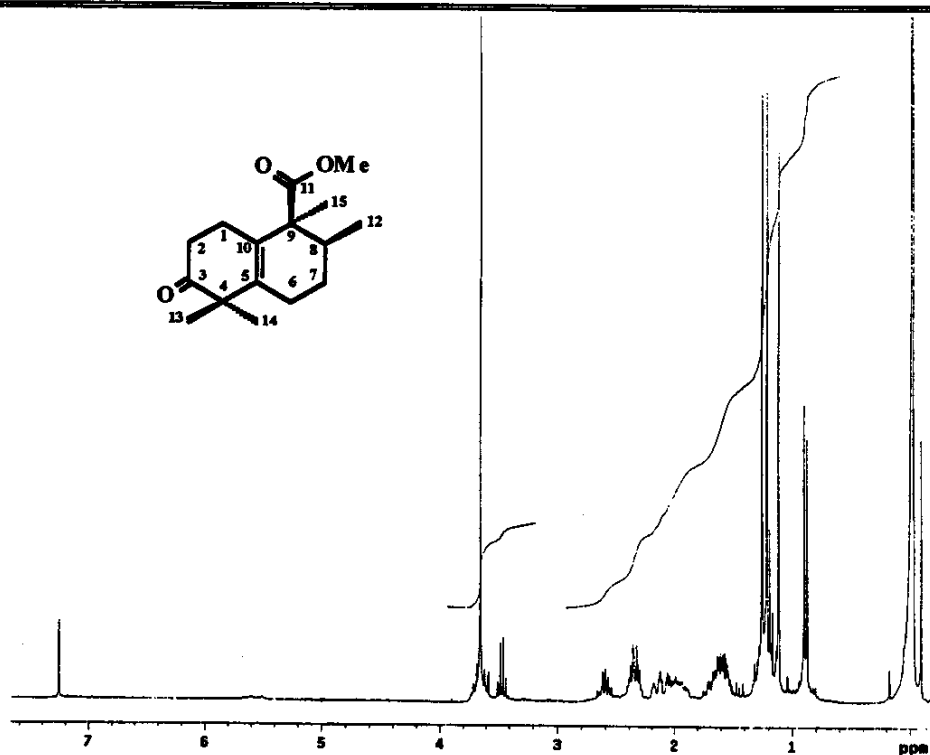
E185 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (37).



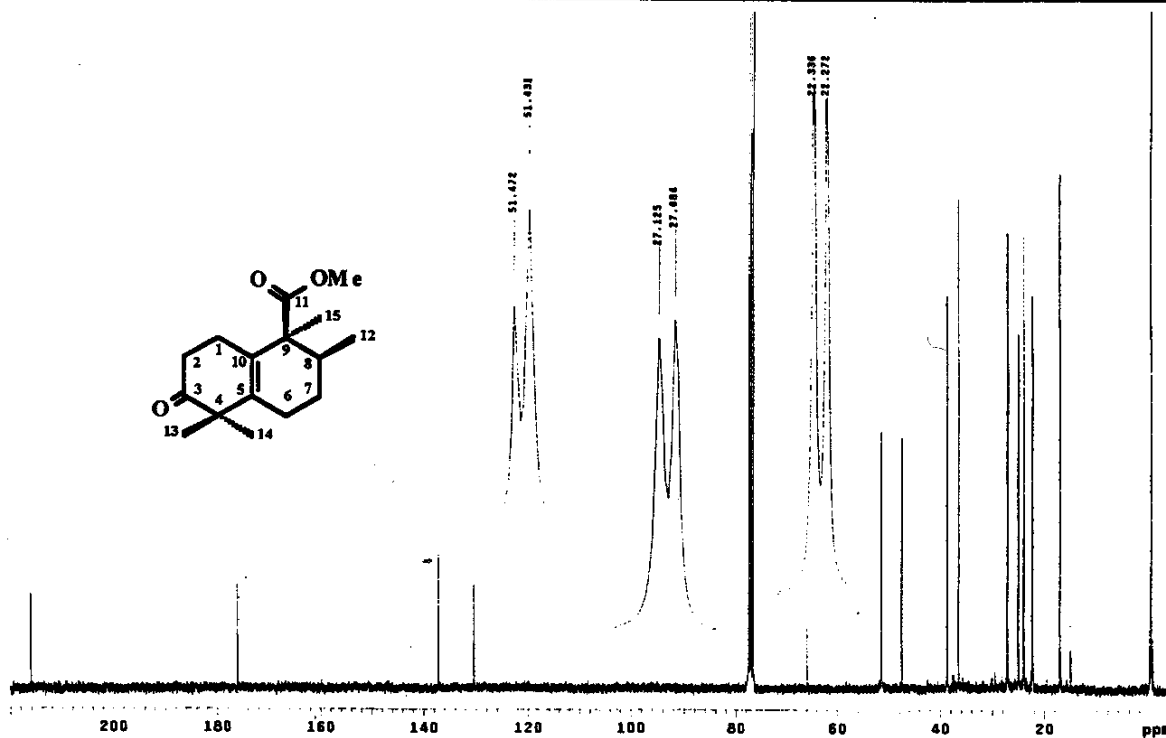
E186 - Espectro no Infravermelho (filme), do vinilcicloexeno (37).



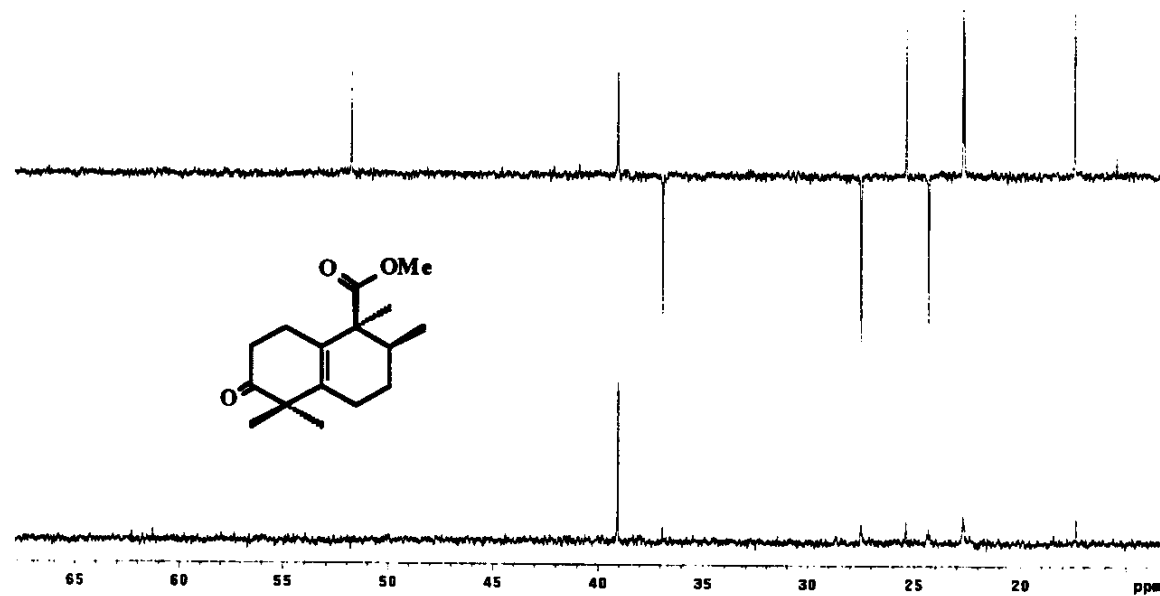
E187 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do vinilcicloexeno (37).



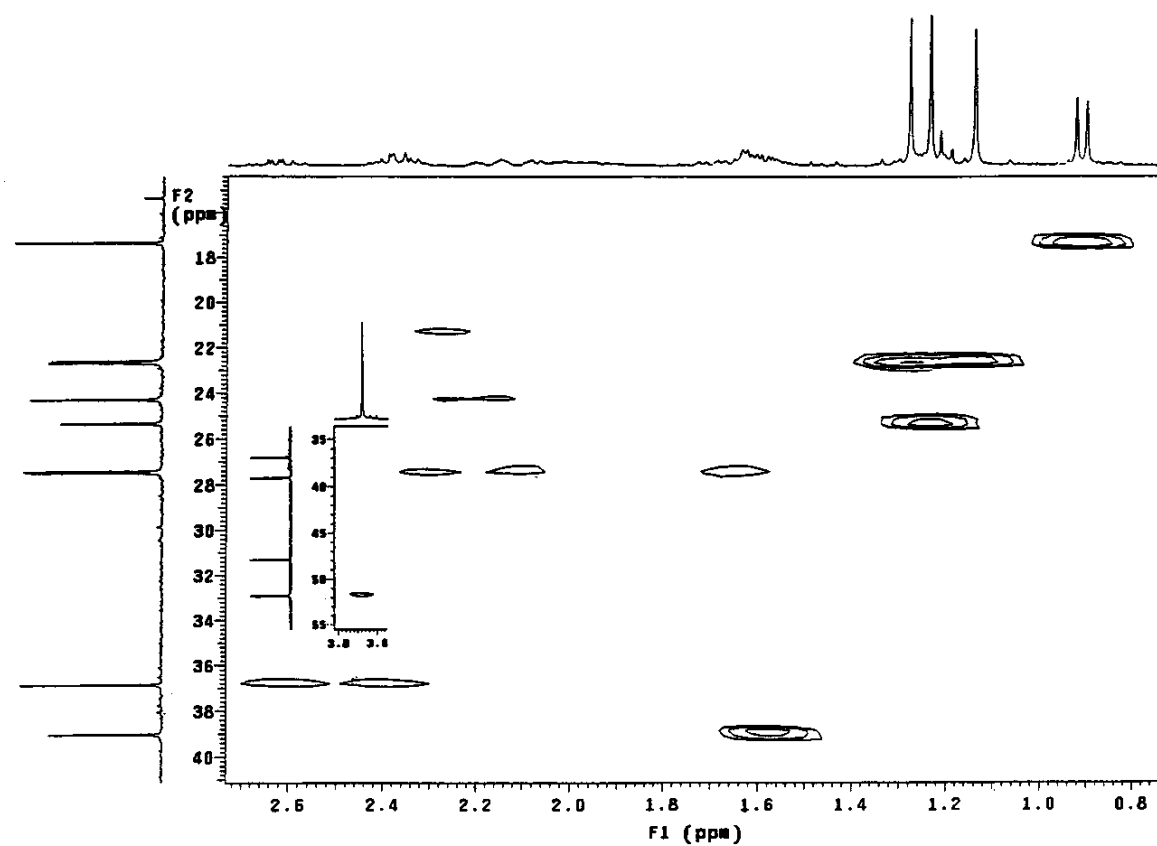
E188 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do bicyclo (±)-(134).



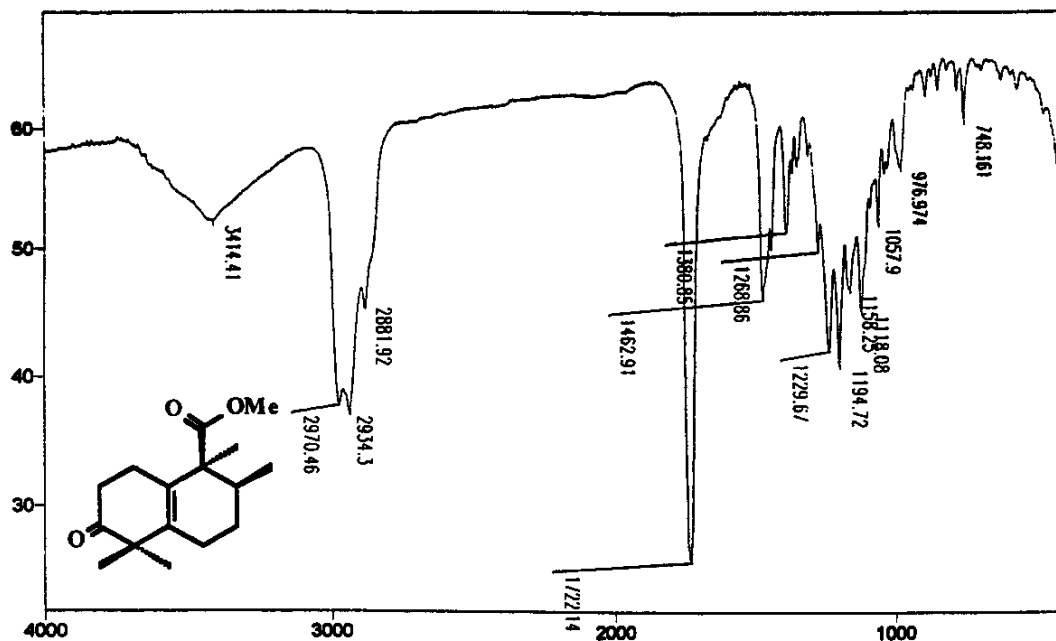
E189 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do bicyclo (±)-(134).



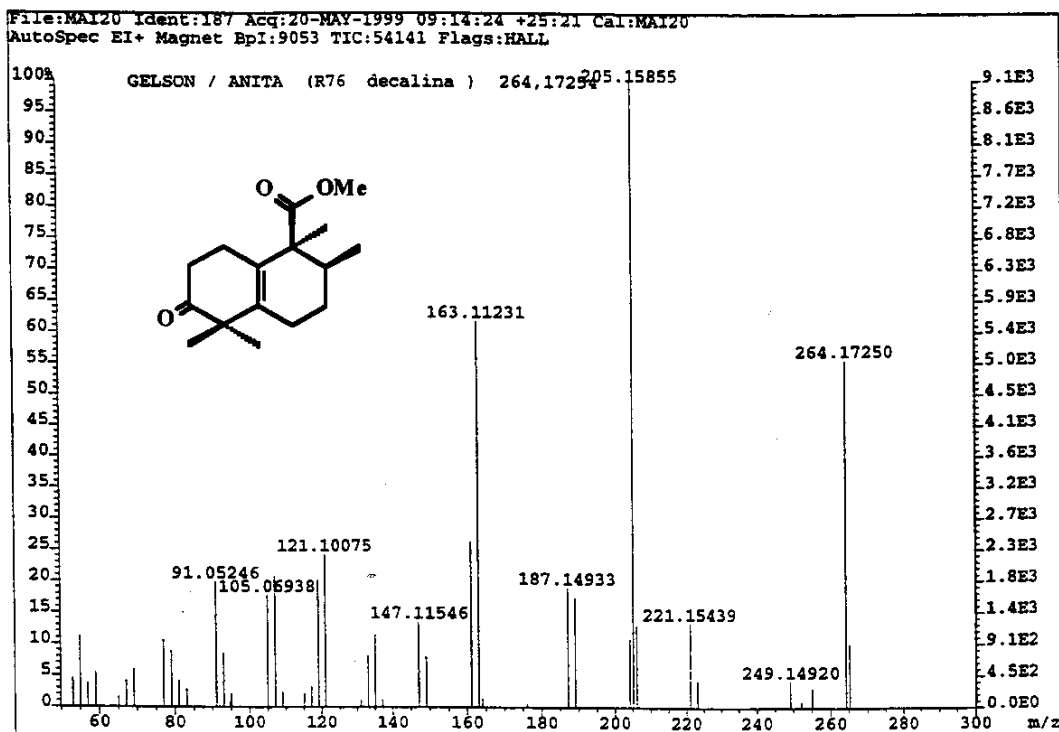
E190 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do bicyclo (±)-(134).



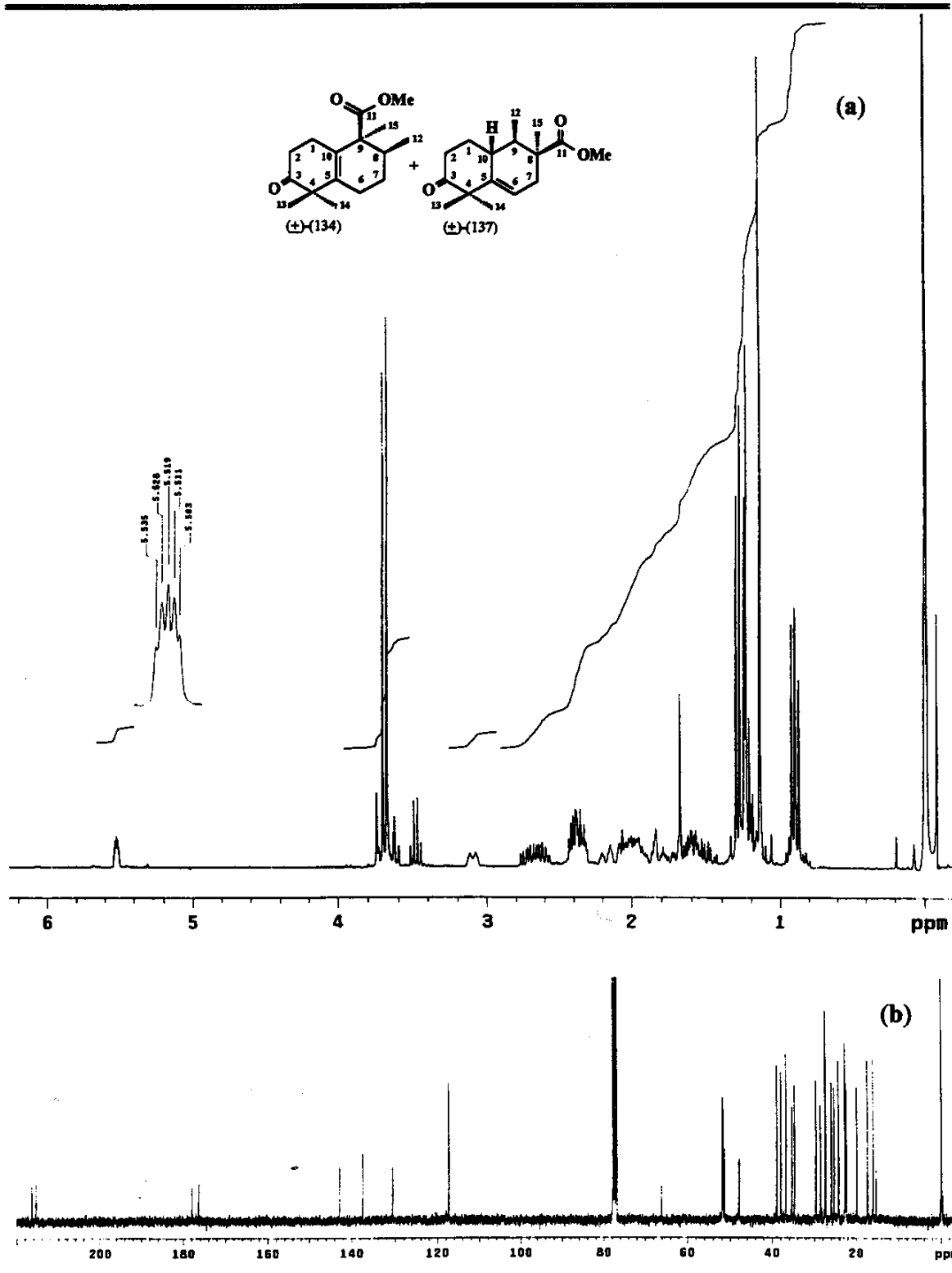
E191 - Espectro de HETCOR ^1H , ^{13}C (CDCl_3), do bicyclo (±)-(134).



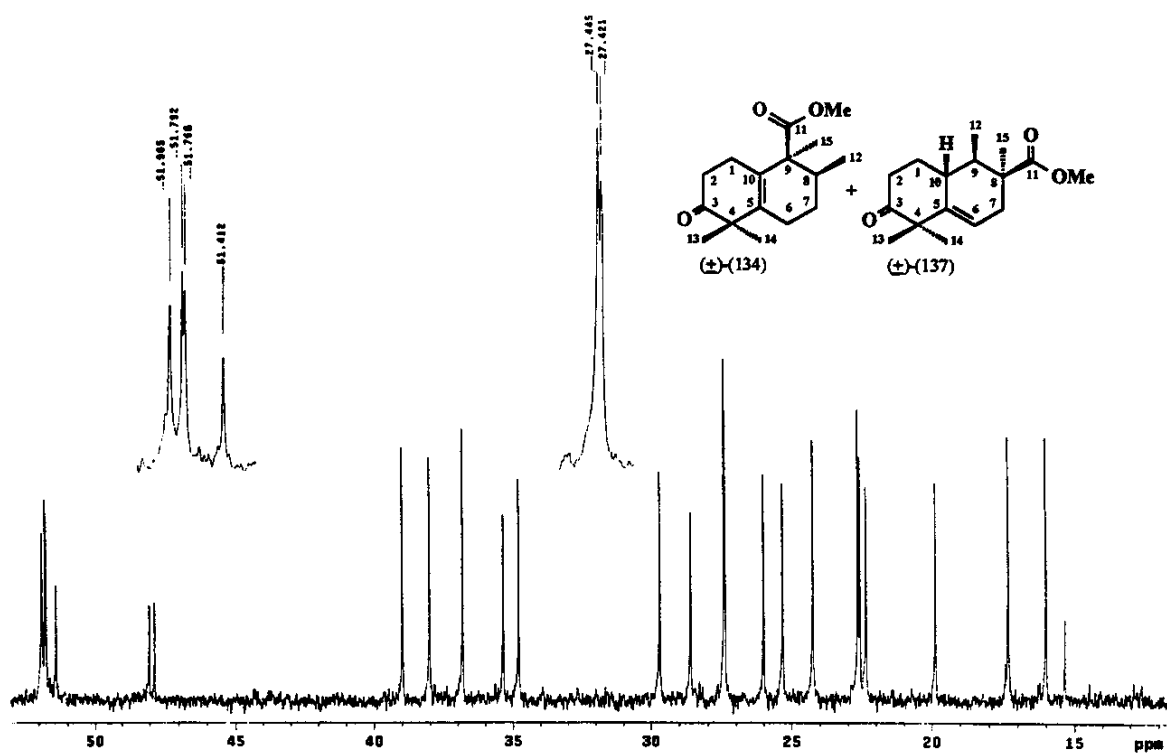
E192 - Espectro no Infravermelho (filme), do bicyclo (±)-(134).



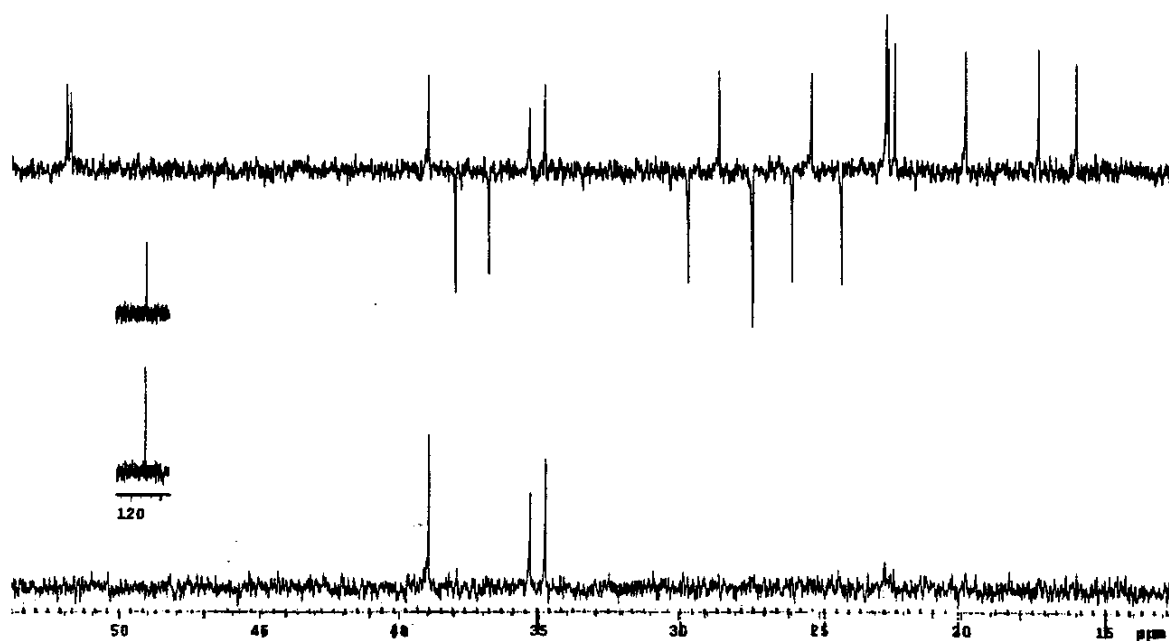
E193 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV), do bicyclo (±)-(134).



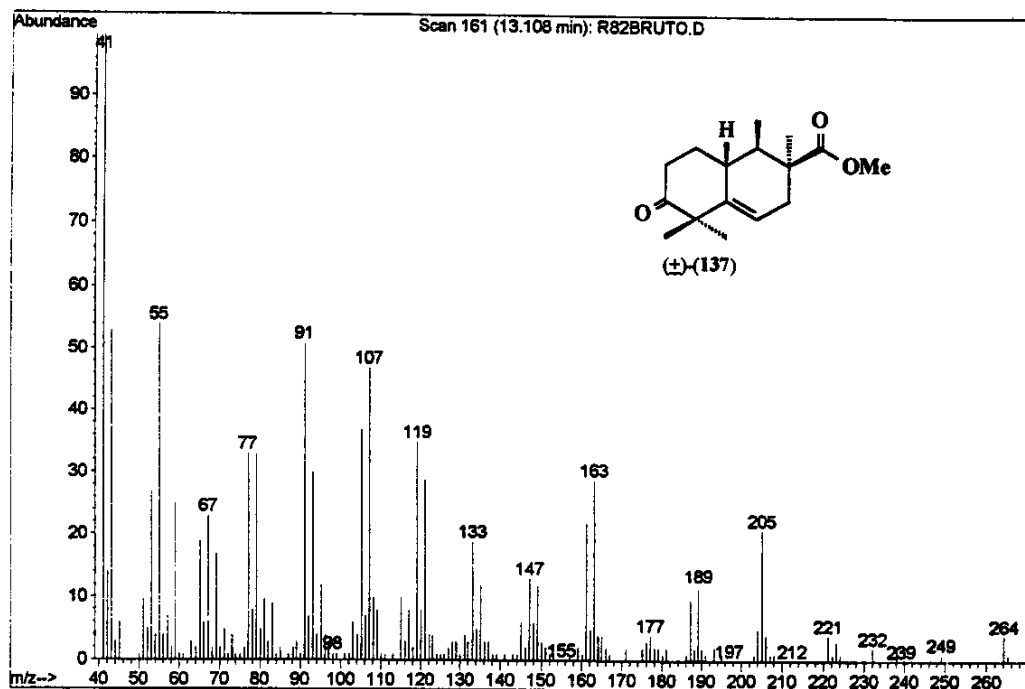
E194 - Espectros de RMN de uma mistura ~1:1 entre $(\pm)$ -(134) e $(\pm)$ -(137). (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3). (b) Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3).



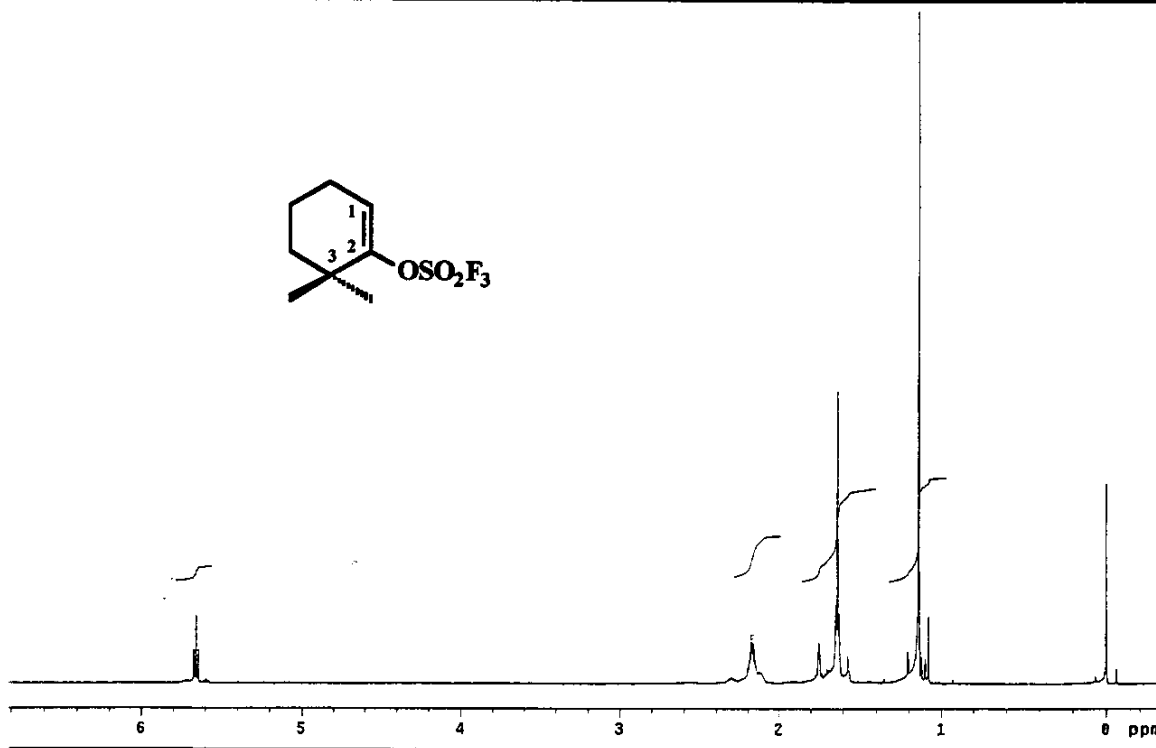
E195 - Expansão do espectro E194b, na região entre δ 12 - 53.



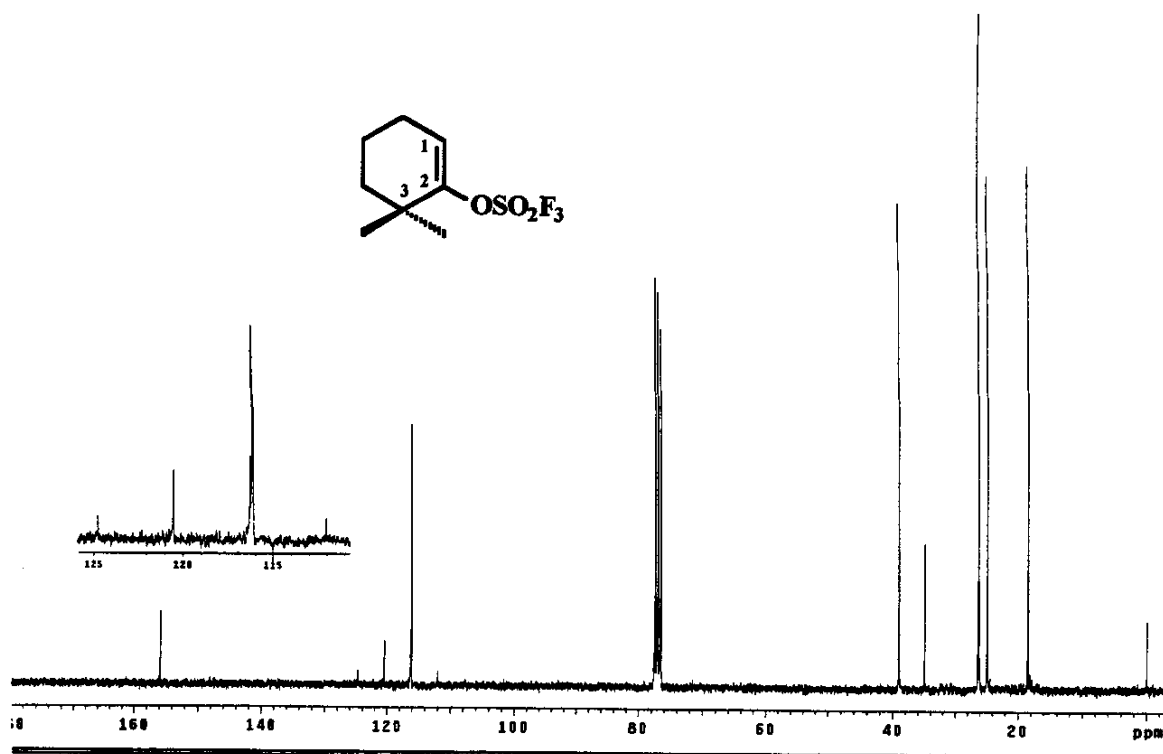
E196 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3). Mistura ~1:1 entre $(\pm)$ -(134) e $(\pm)$ -(137).



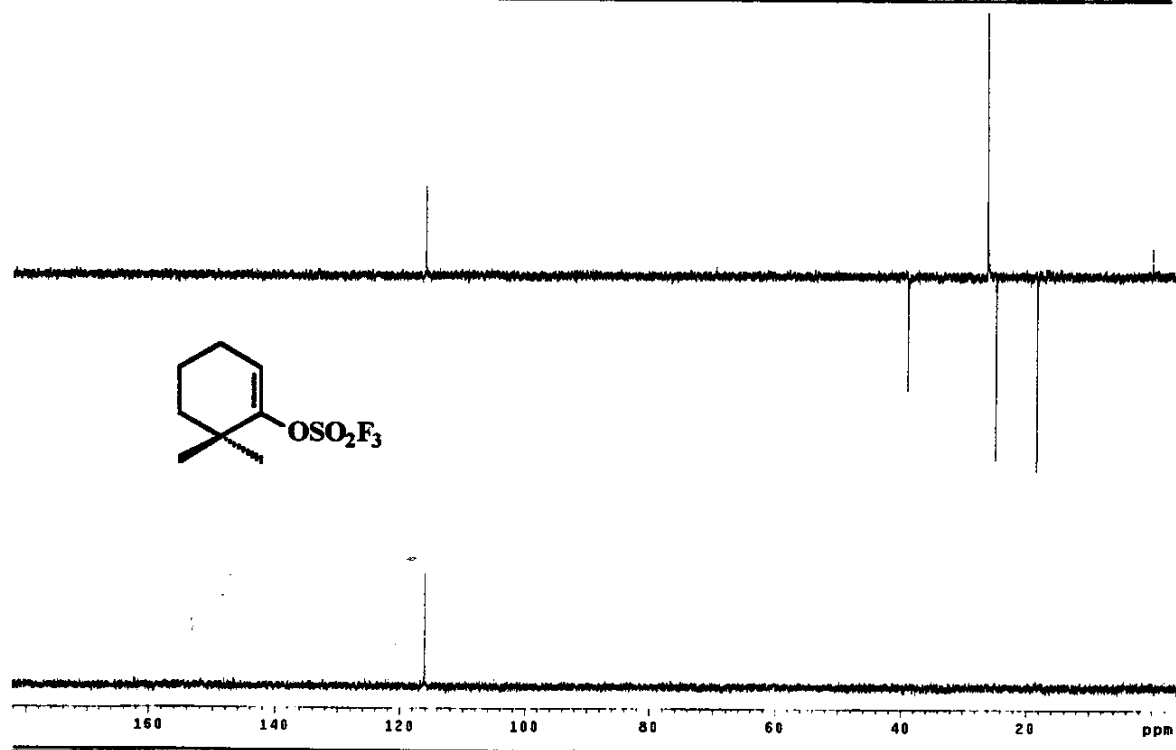
E197 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do biciclo (±)-(137).



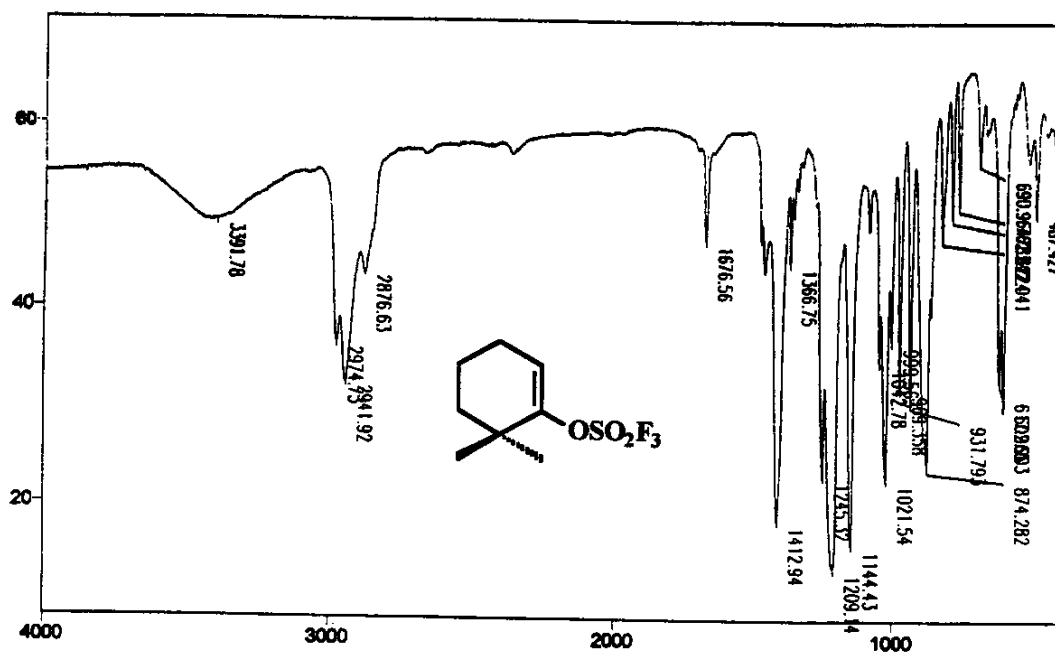
E198 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do triflato (140).



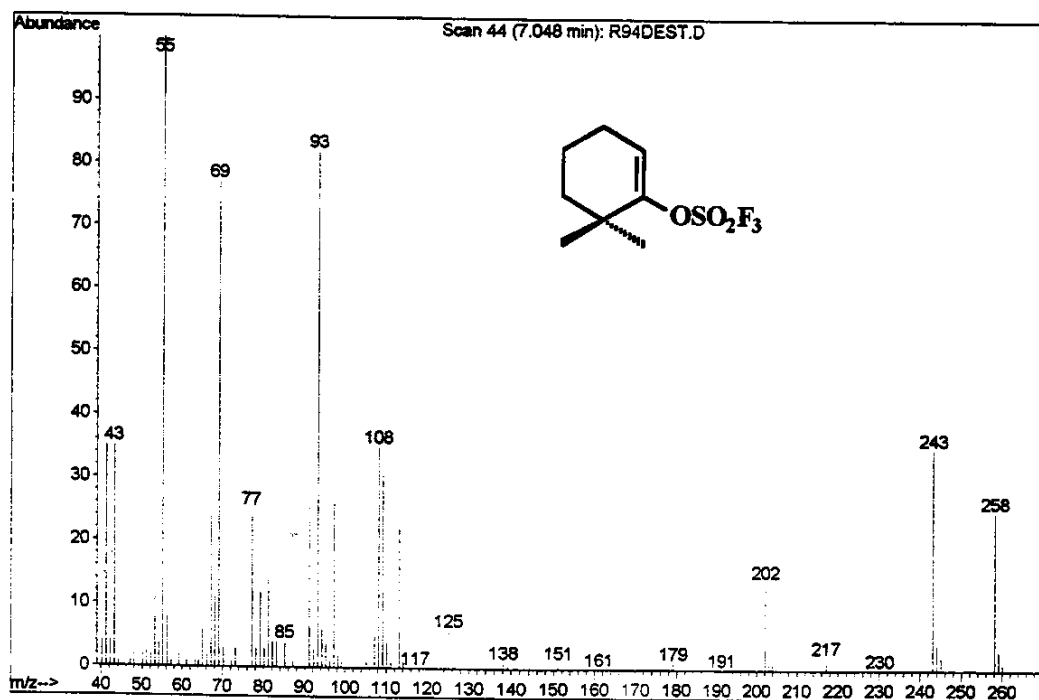
E199 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do triflato (140).



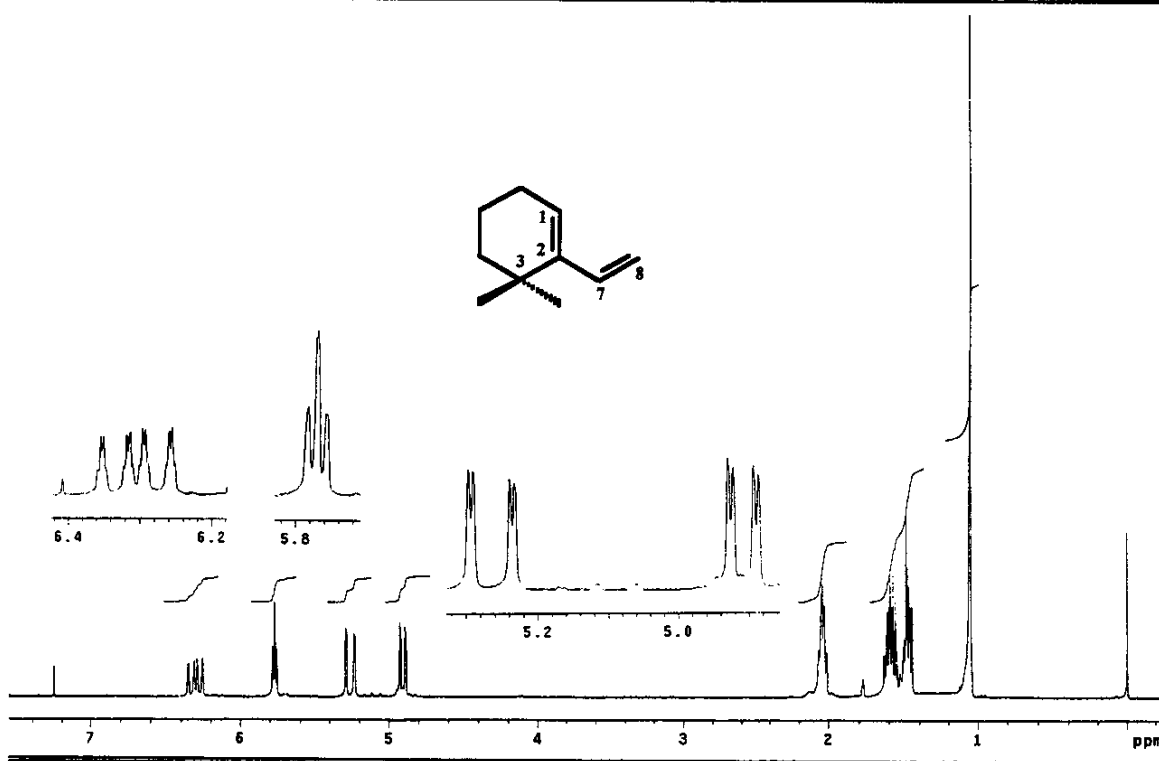
E200 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do triflato (140).



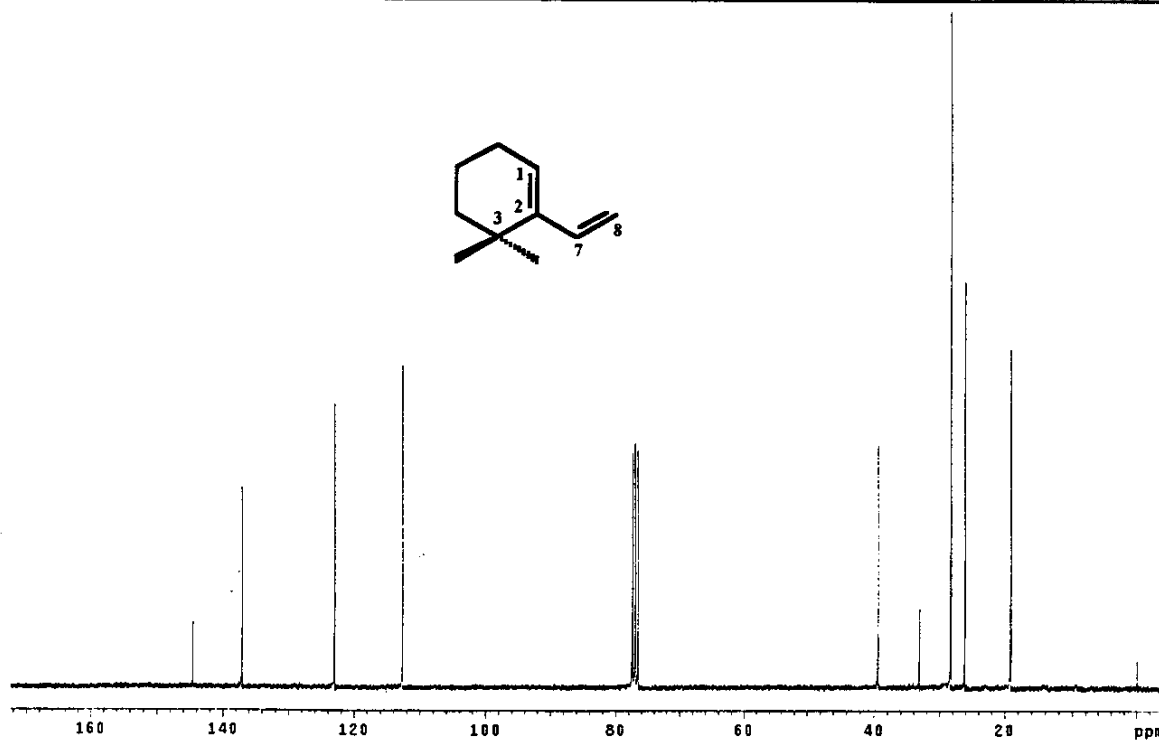
E201 - Espectro no Infravermelho (filme), do triflato (140).



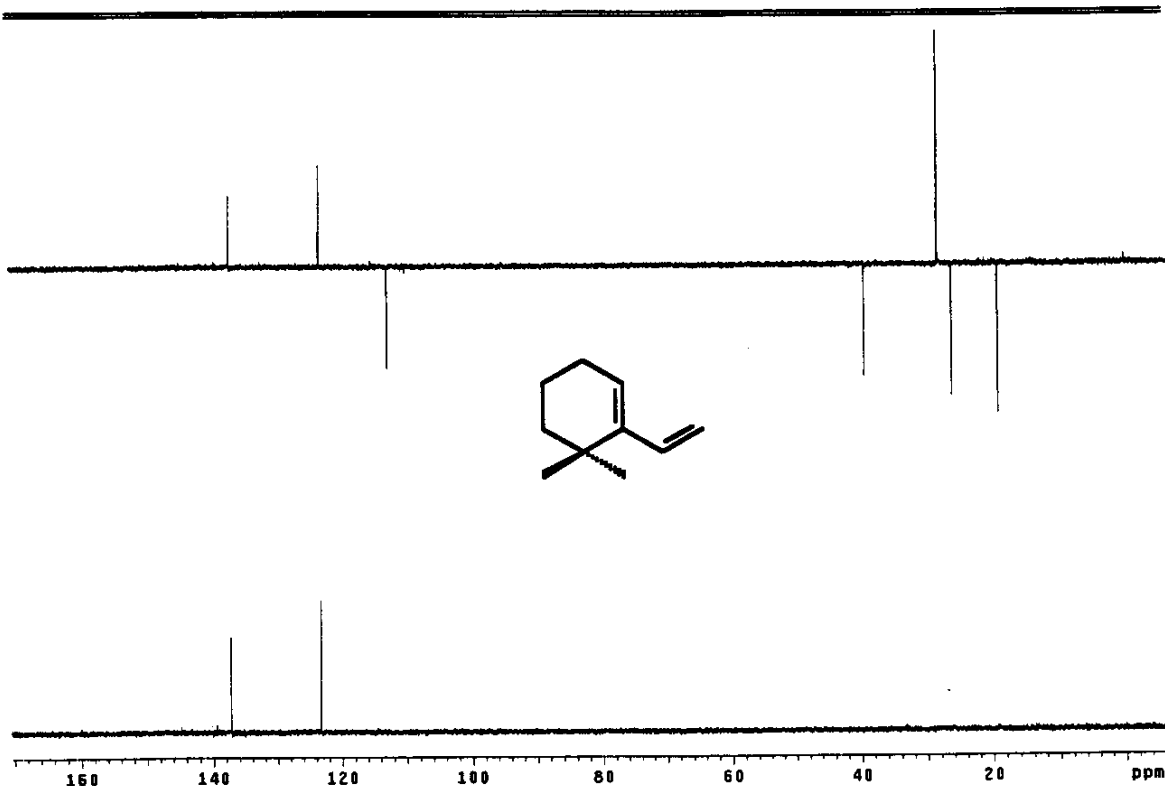
E202 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do triflato (140).



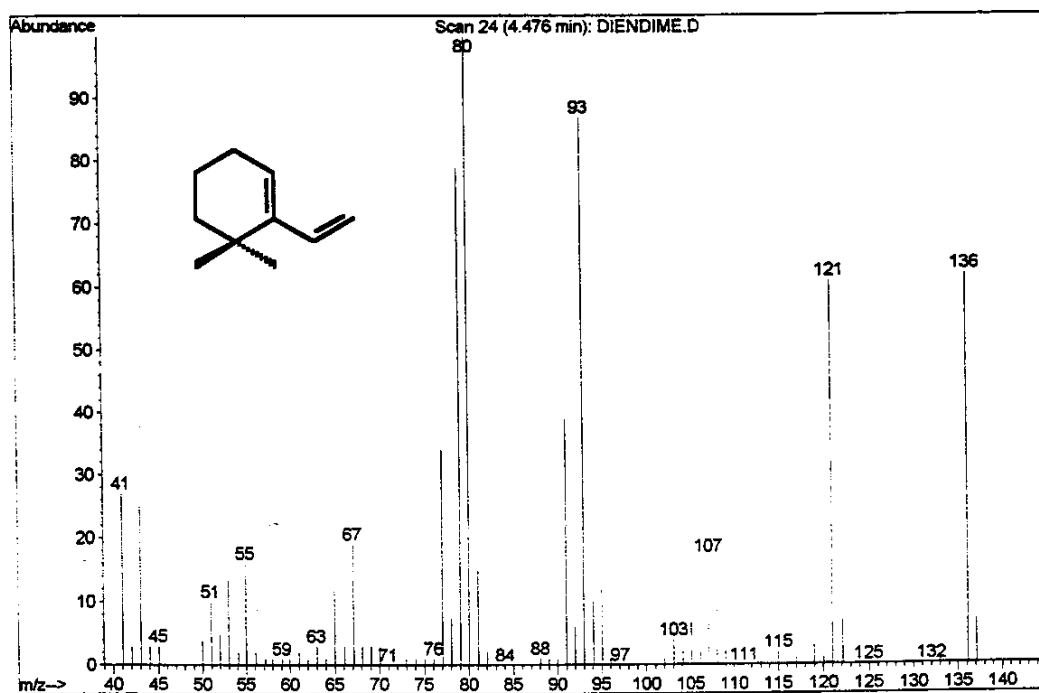
E203 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (38).



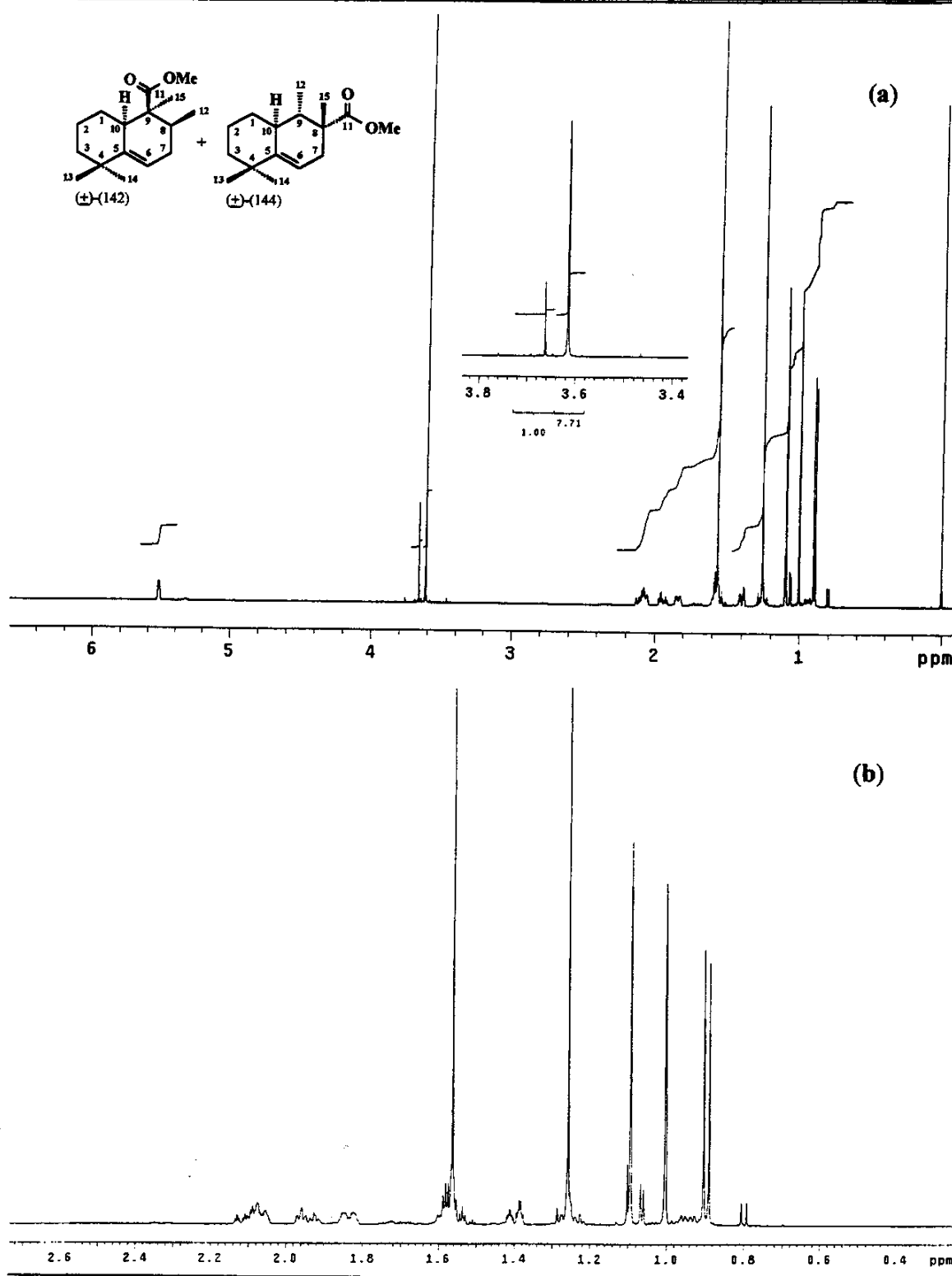
E204 - Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (38).



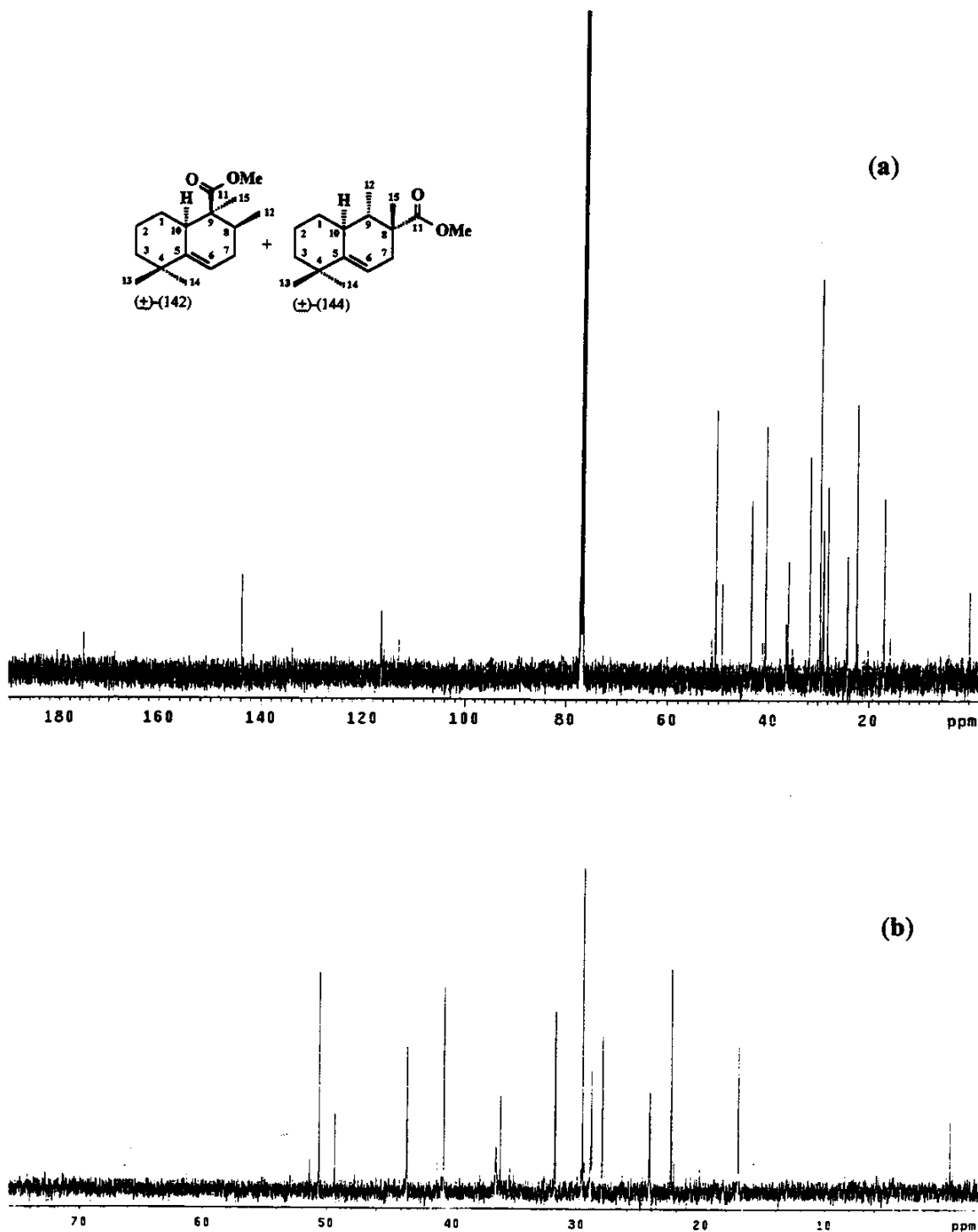
E205 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), do vinilcicloexeno (38).



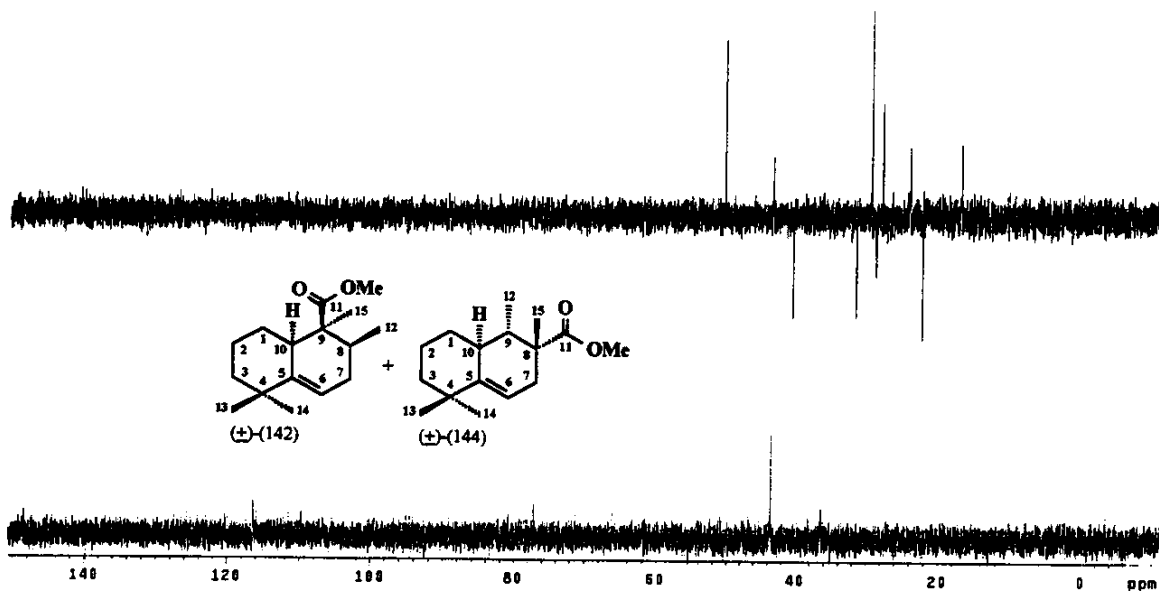
E206 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do vinilcicloexeno (38).



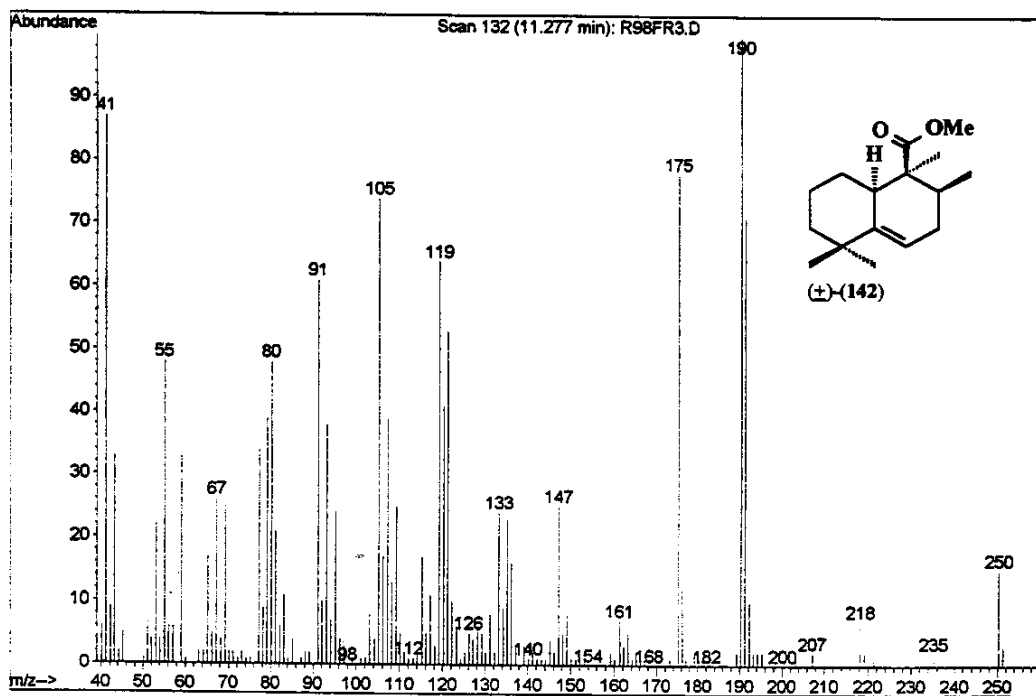
E207 - (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), de uma mistura ~8:1 de (+)-(142) e (+)-(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 0,20 - 2,70.



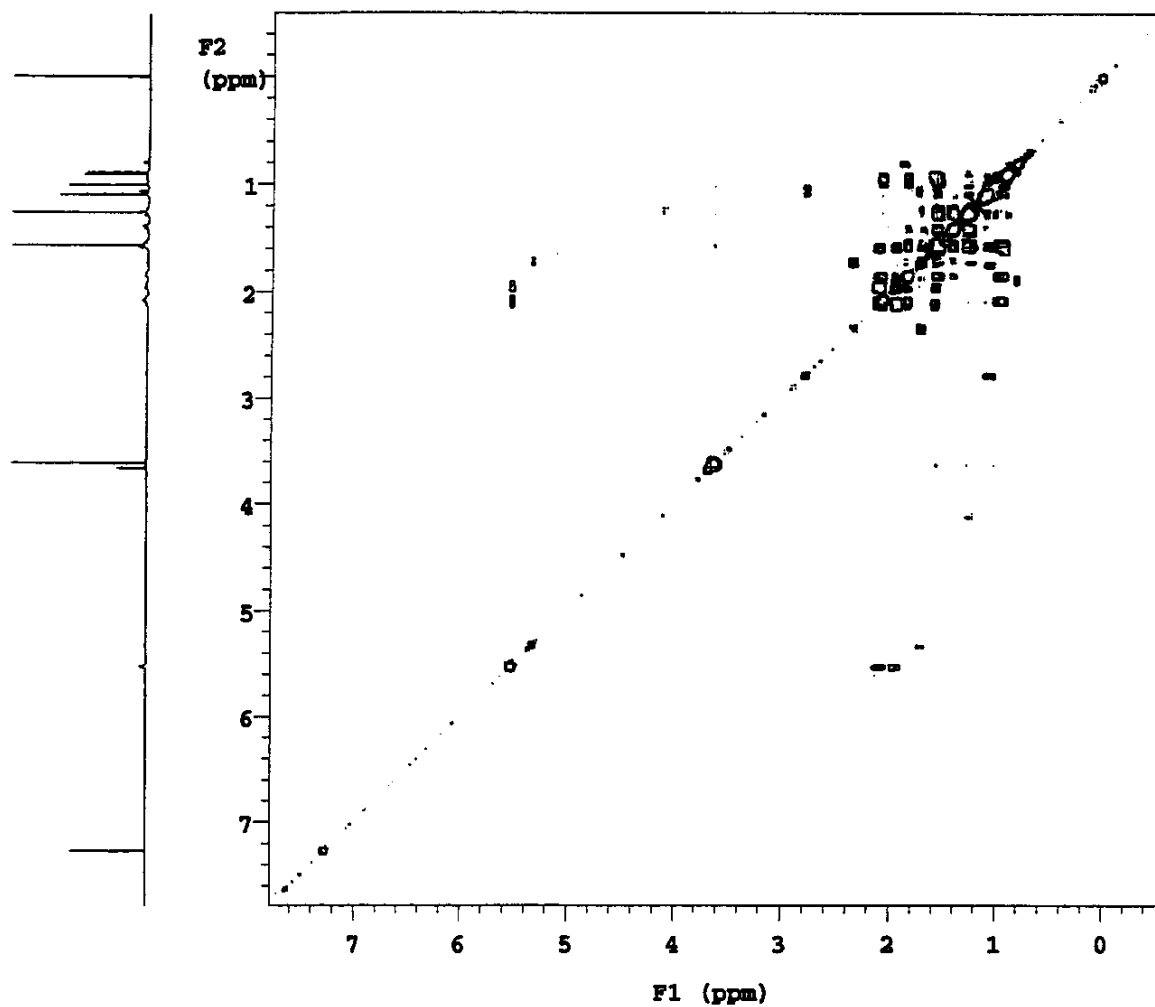
E208 - (a) Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), de uma mistura ~8:1 de (+)-(142) e (+)-(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 0 - 76.



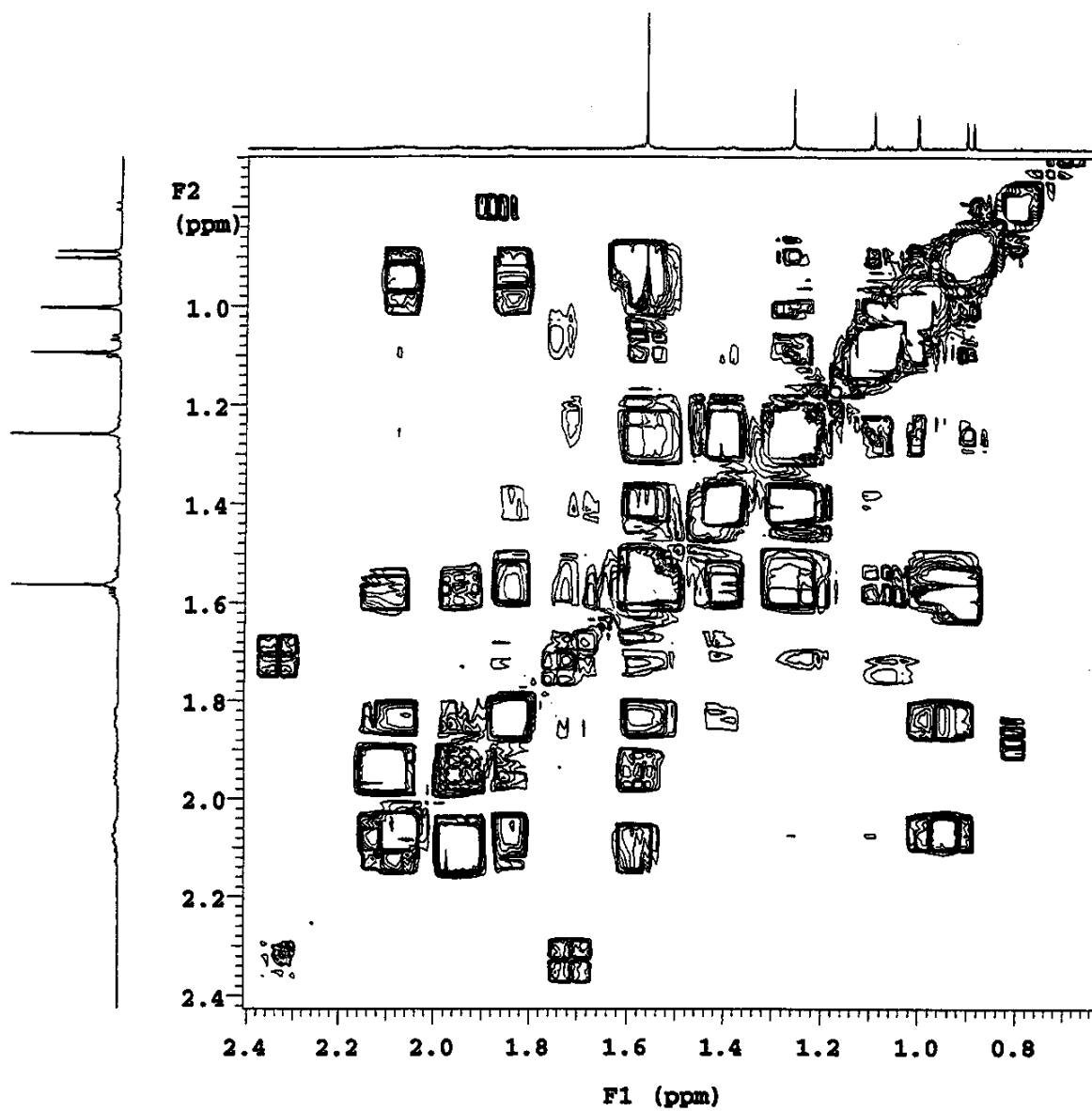
E209 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), de uma mistura ~8:1 de $(\pm)$ -(142) e $(\pm)$ -(144), respectivamente.



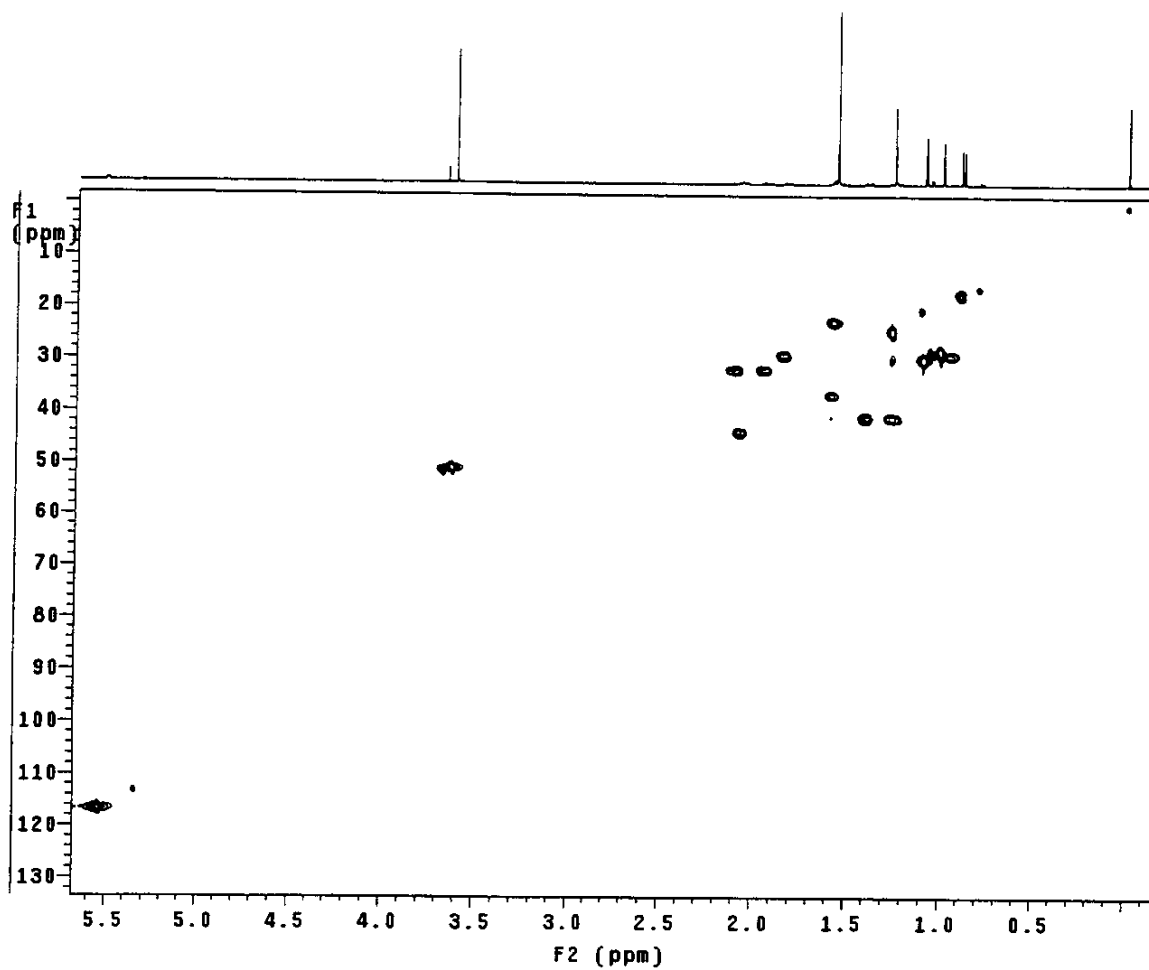
E210 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do bicyclo $(\pm)$ -(142).



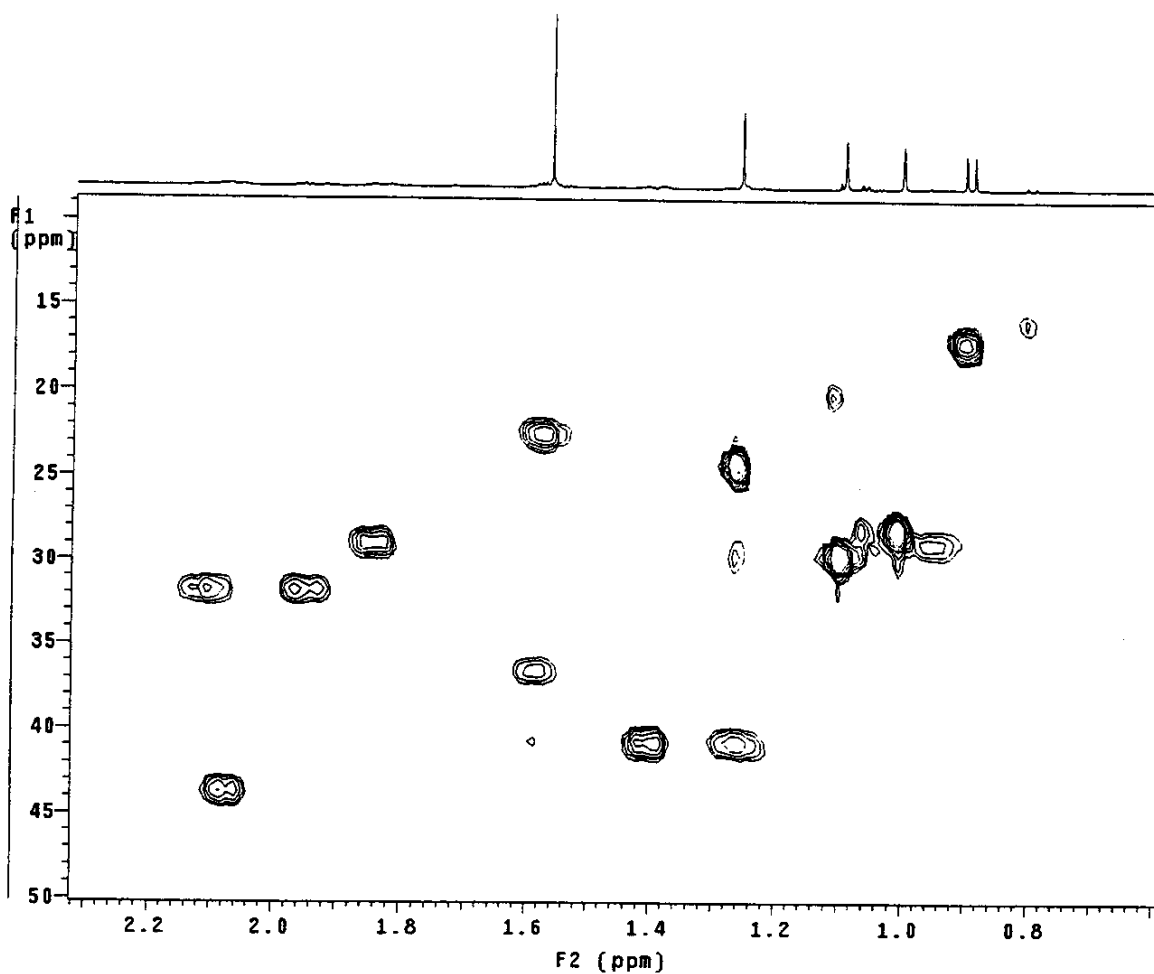
E211 - Espectro de gCOSY ^1H , ^1H (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura ~8:1 de (+)-**(142)** e (+)-**(144)**, respectivamente.



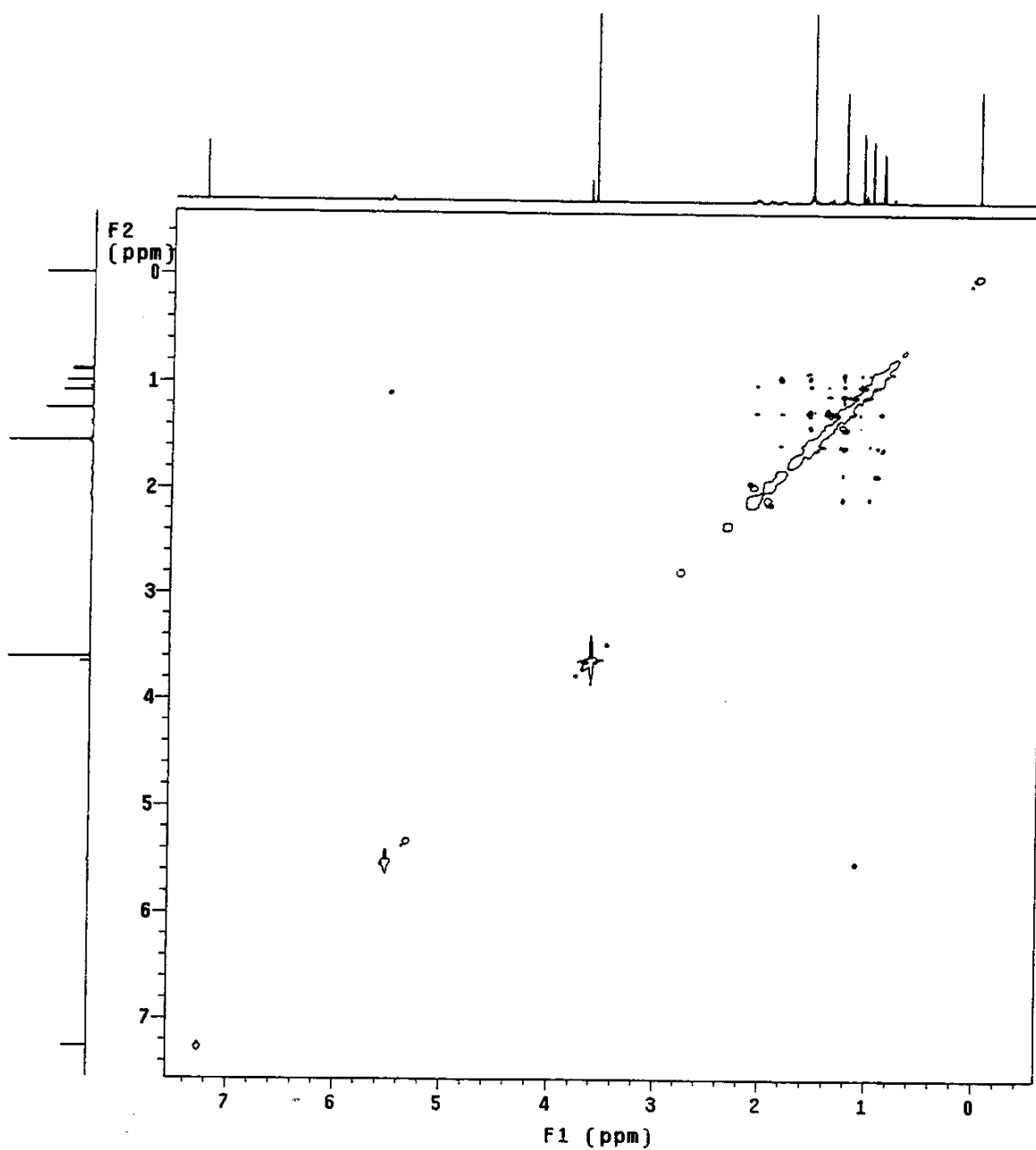
E212 - Expansão do espectro E211, na região entre δ 0,62 - 2,40 (F1).



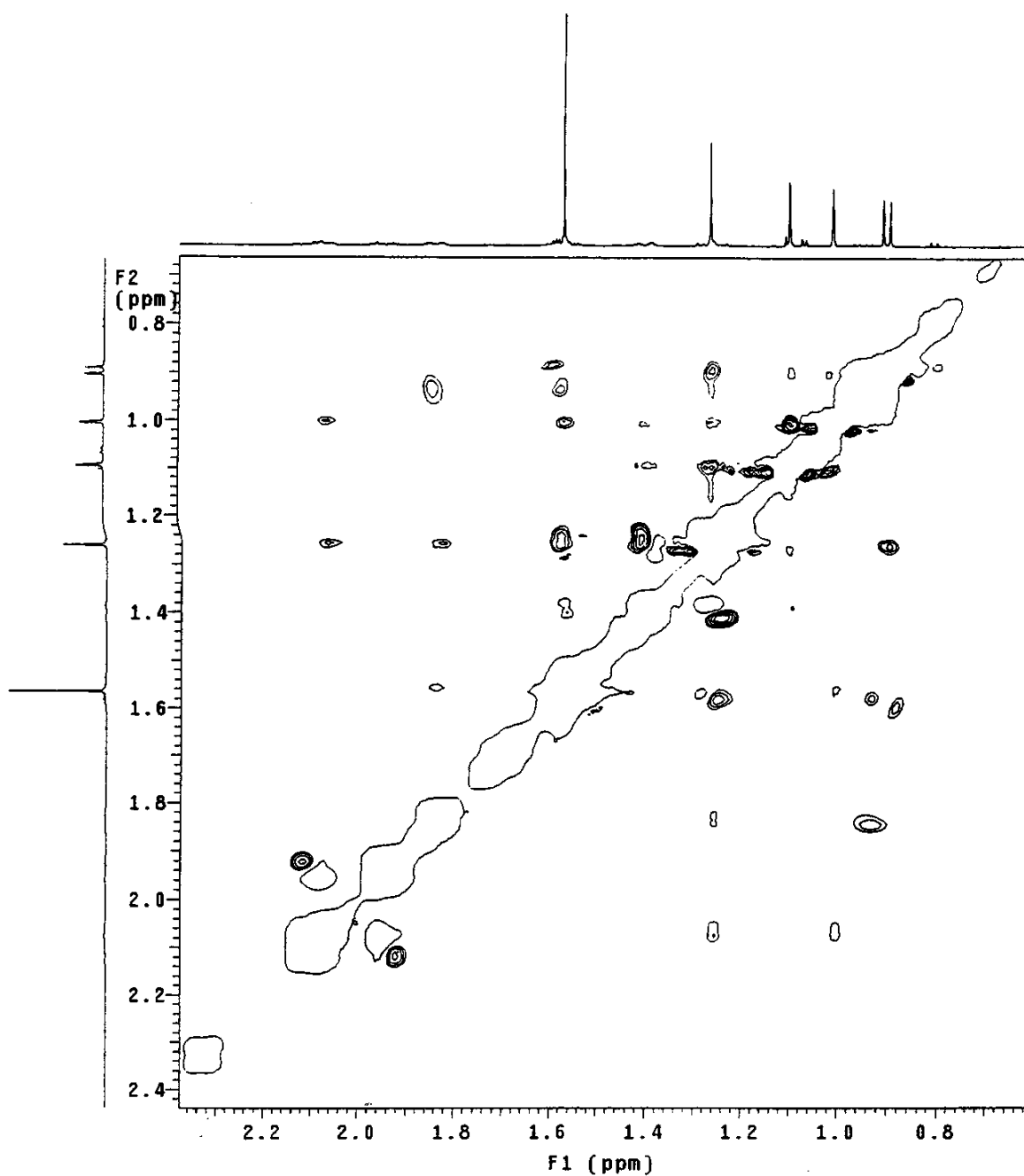
E213 - Espectro de HSQC ^1H , ^{13}C (CDCl_3), de uma mistura ~8:1 de ($\pm$)-(142) e ($\pm$)-(144), respectivamente.



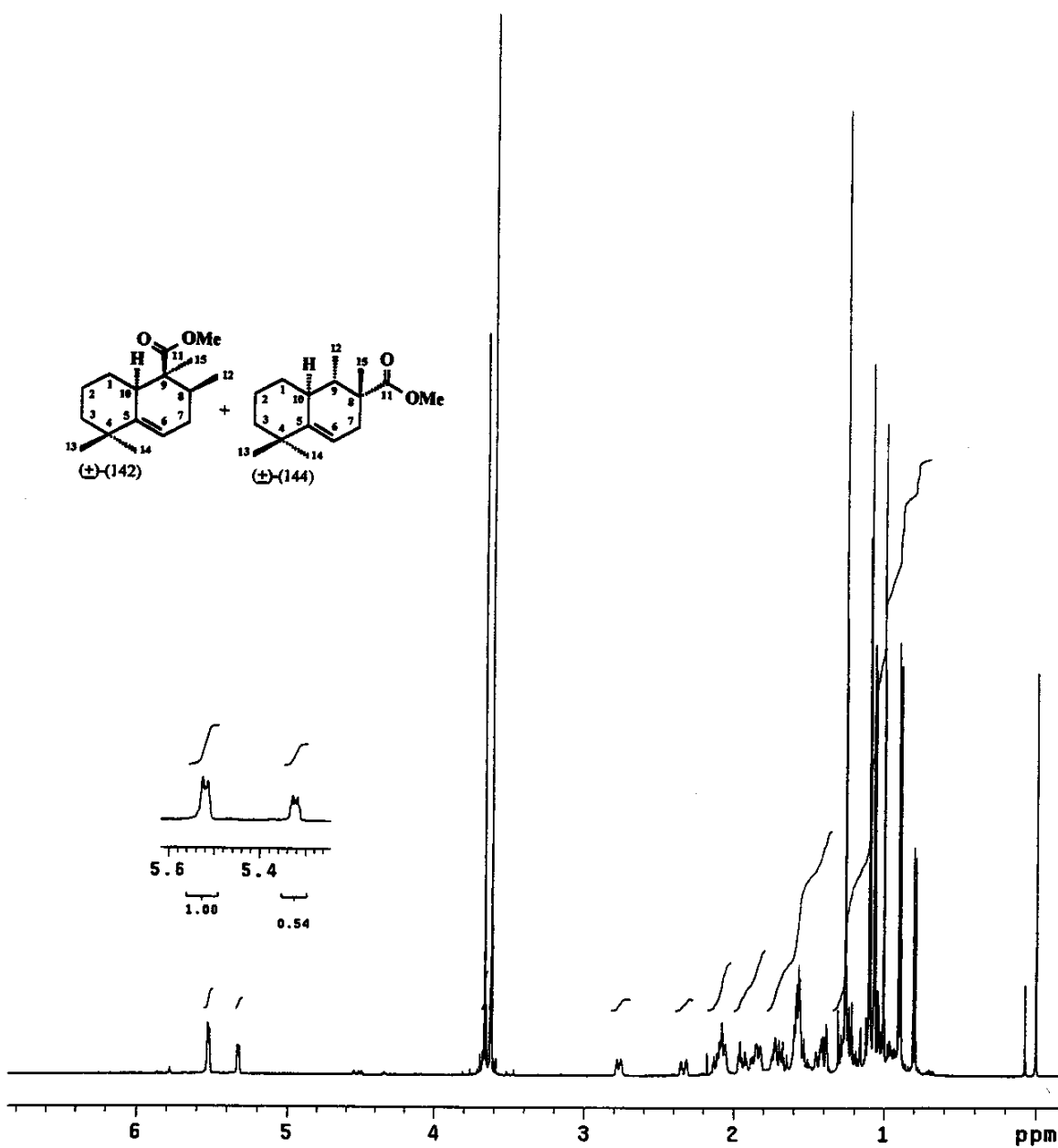
E214 - Expansão do espectro E213, na região entre δ 0,60 - 2,32 (F2).



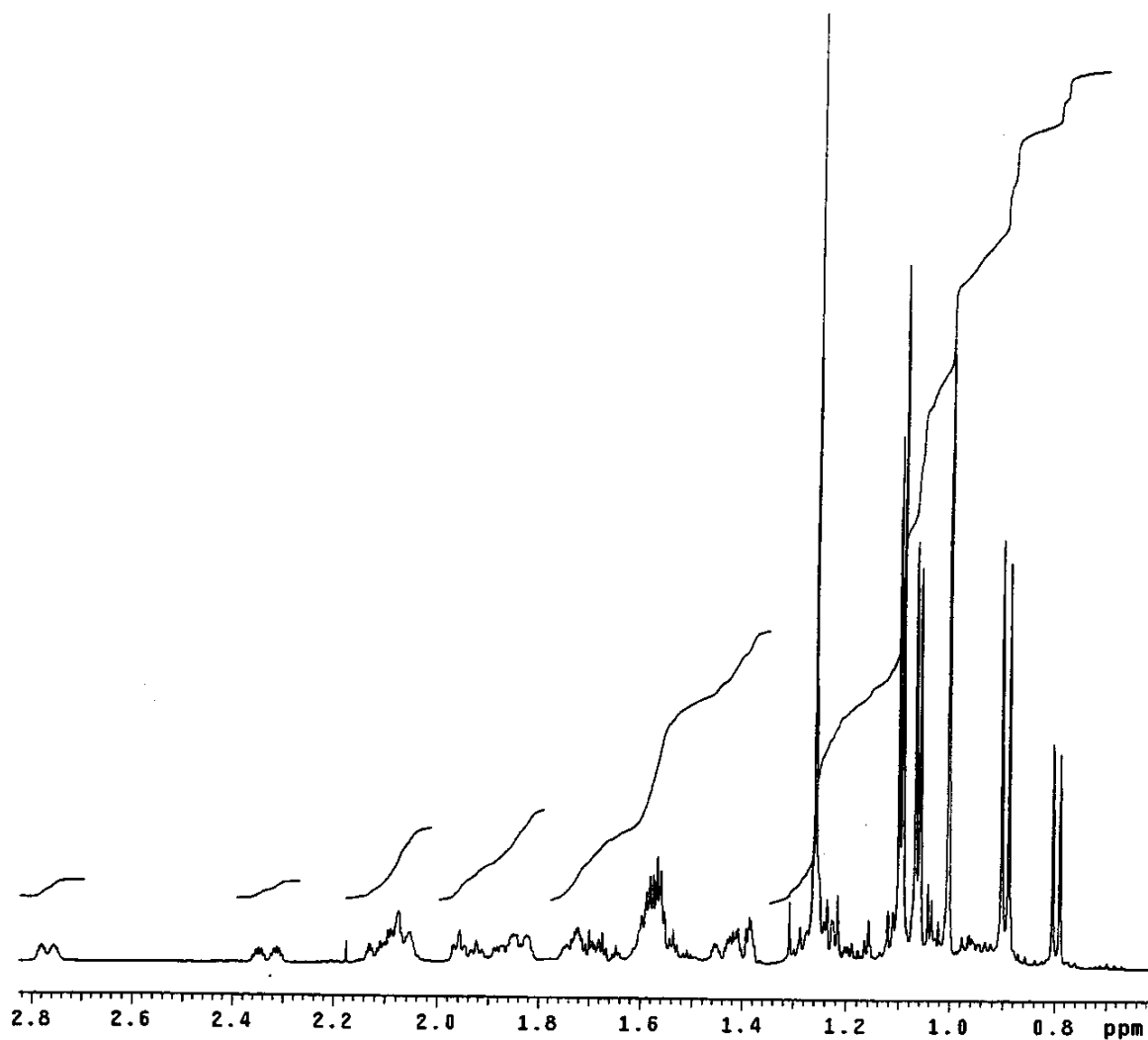
E215 - Espectro de NOESY (CDCl₃), de uma mistura ~8:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.



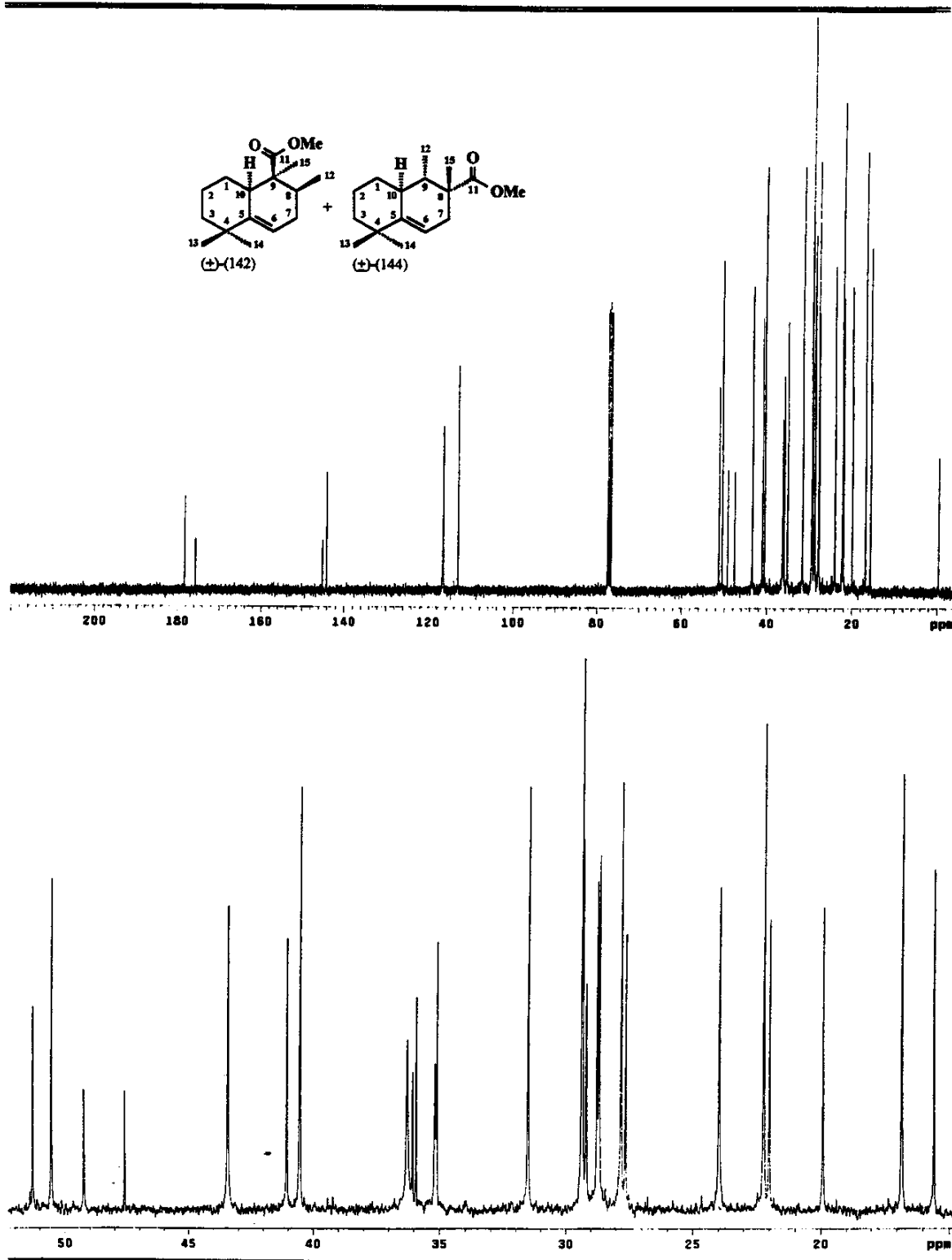
E216 - Expansão do espectro E215, na região entre δ 0,60 - 2,28 (F1).



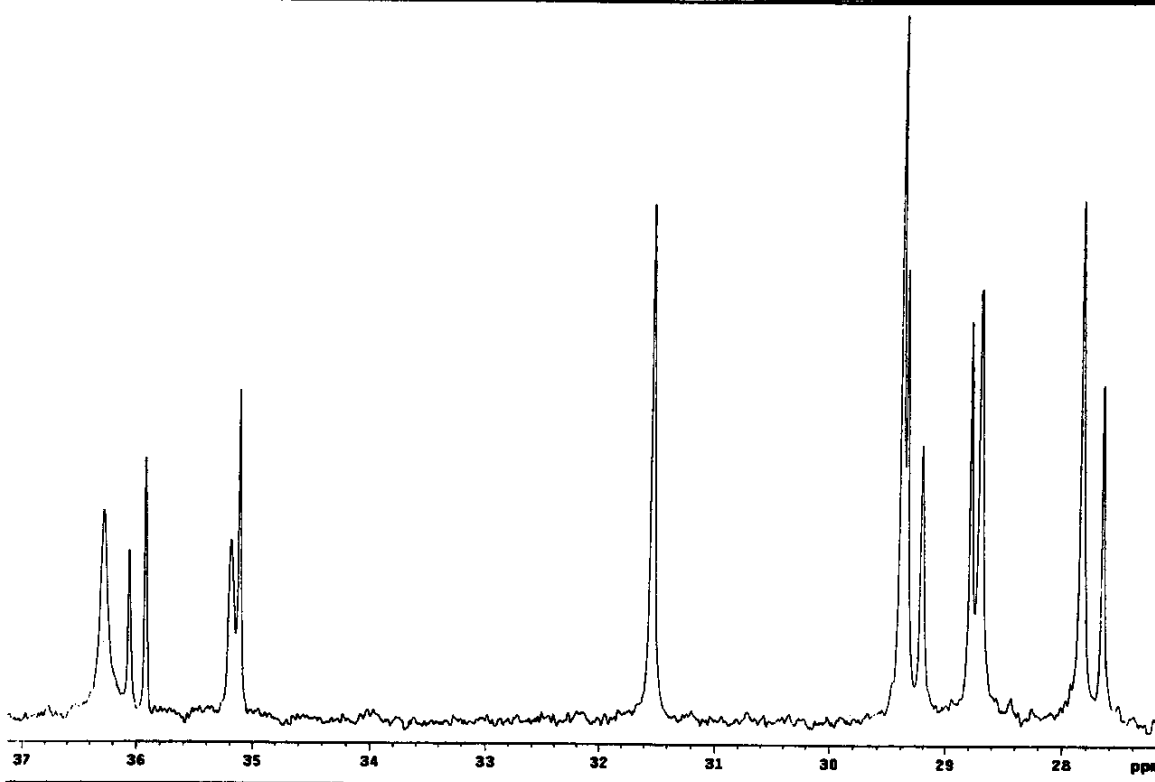
E217 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), de uma mistura 2:1 de $(\pm)\text{-(142)}$ e $(\pm)\text{-(144)}$, respectivamente.



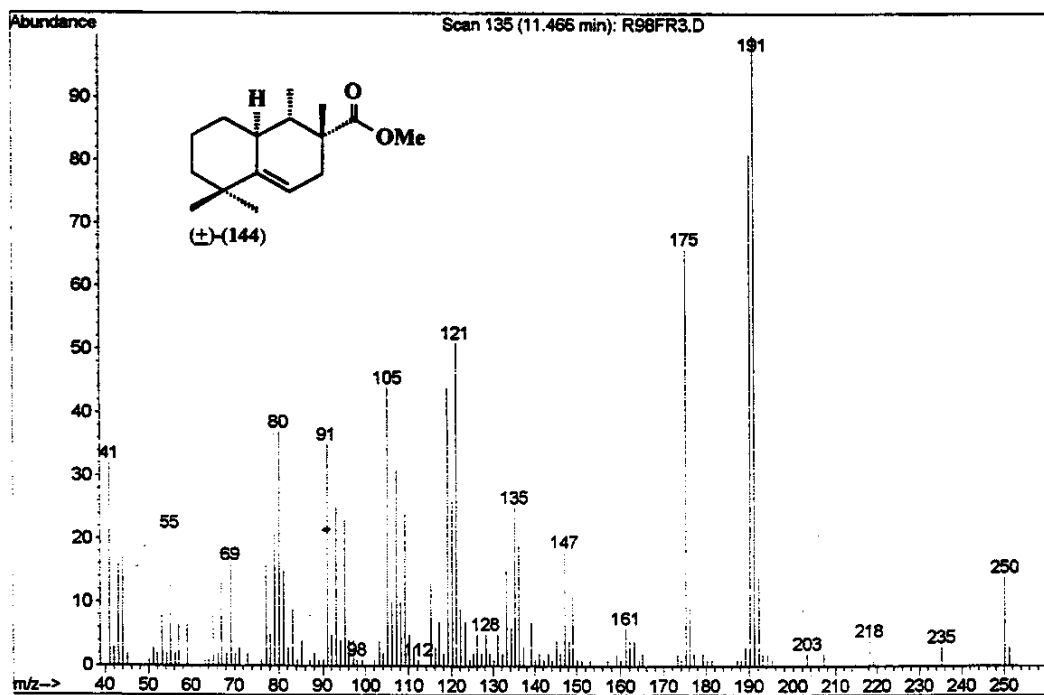
E218 - Expansão do espectro **E217**, na região entre δ 0,62 - 2,82.



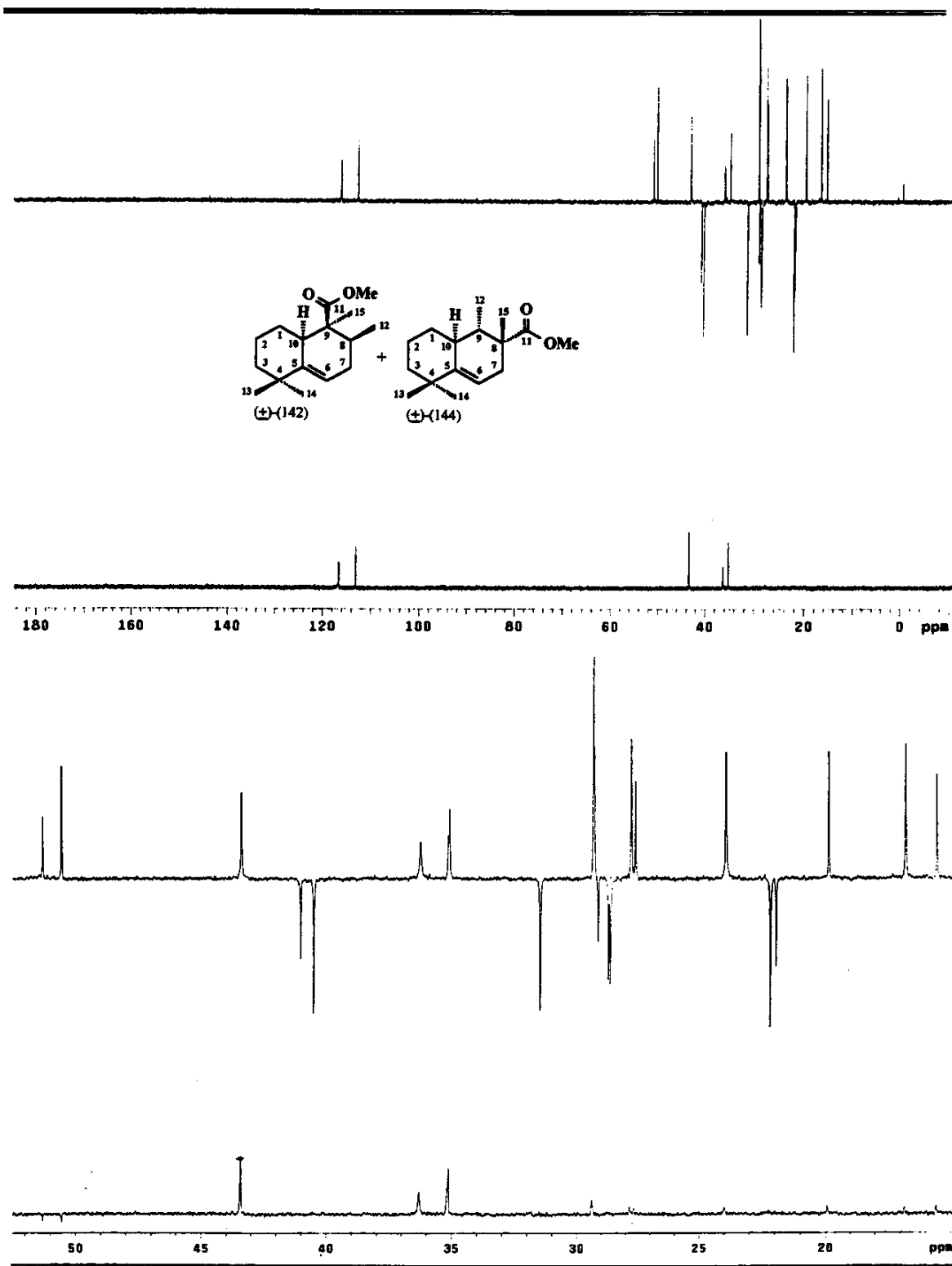
E219 - (a) Espectro de RMN ^{13}C (75,45 MHz, CDCl_3), de uma mistura 2:1 de $(\pm)$ -(142) e $(\pm)$ -(144), respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 15 - 52.



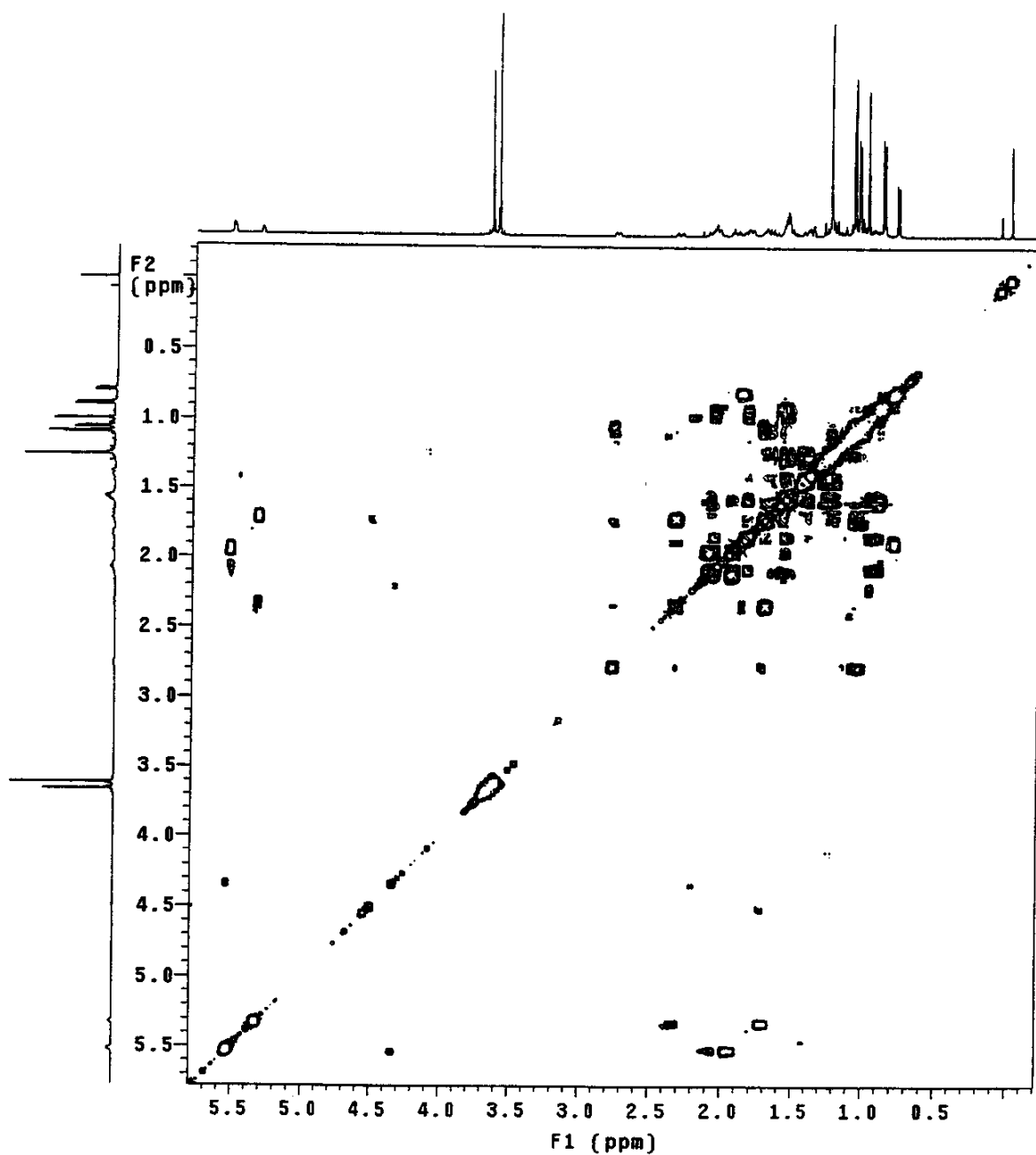
E220 - Expansão do espectro E219, na região entre δ 27 - 37.



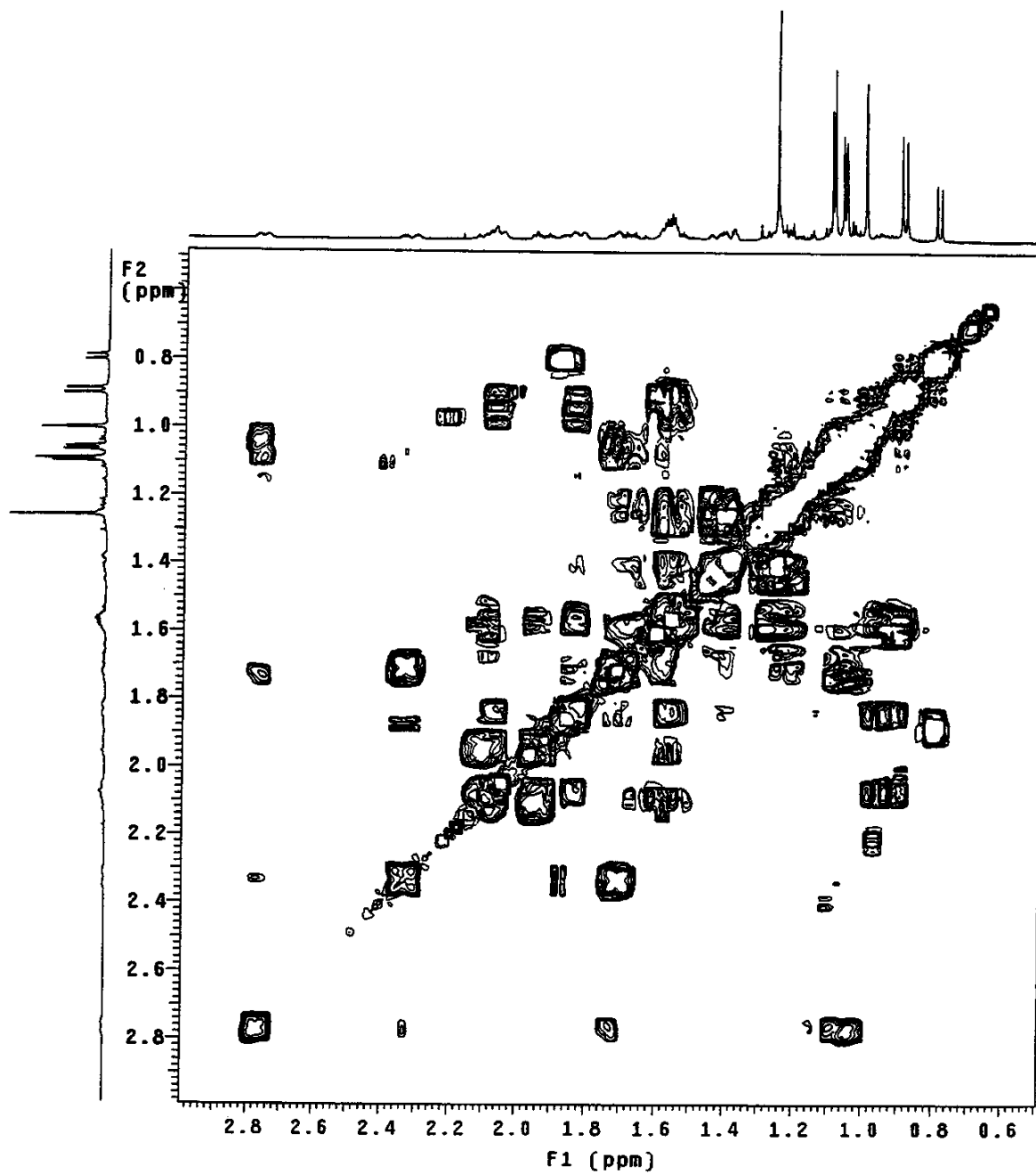
E221 - Espectro de massas (IE, 70 eV), do biciclo (±)-(144).



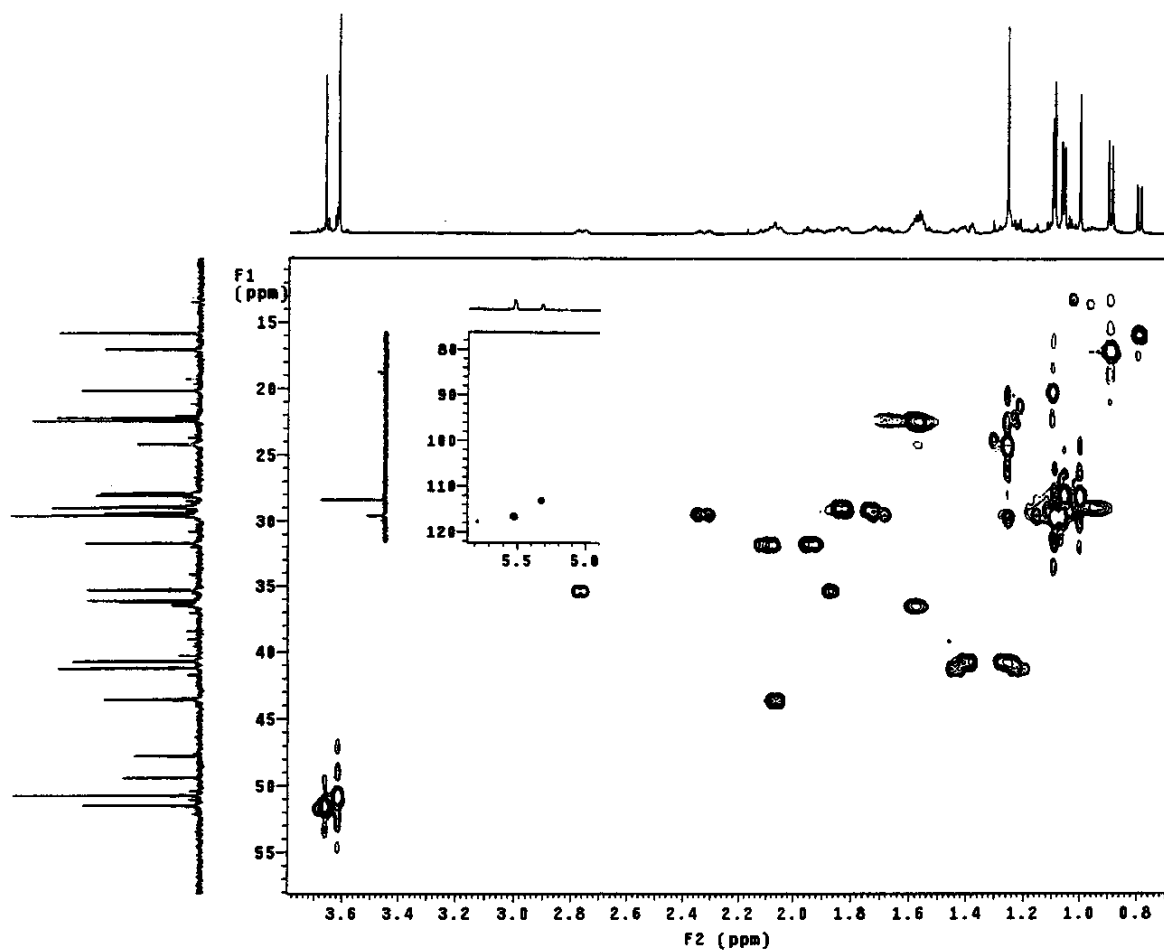
E222 - (a) Espectro de DEPT 90 e 135 (75,45 MHz, CDCl_3), de uma mistura 2:1 de ($\pm$)-142 e ($\pm$)-144, respectivamente. (b) Expansão da região entre δ 15 - 52.



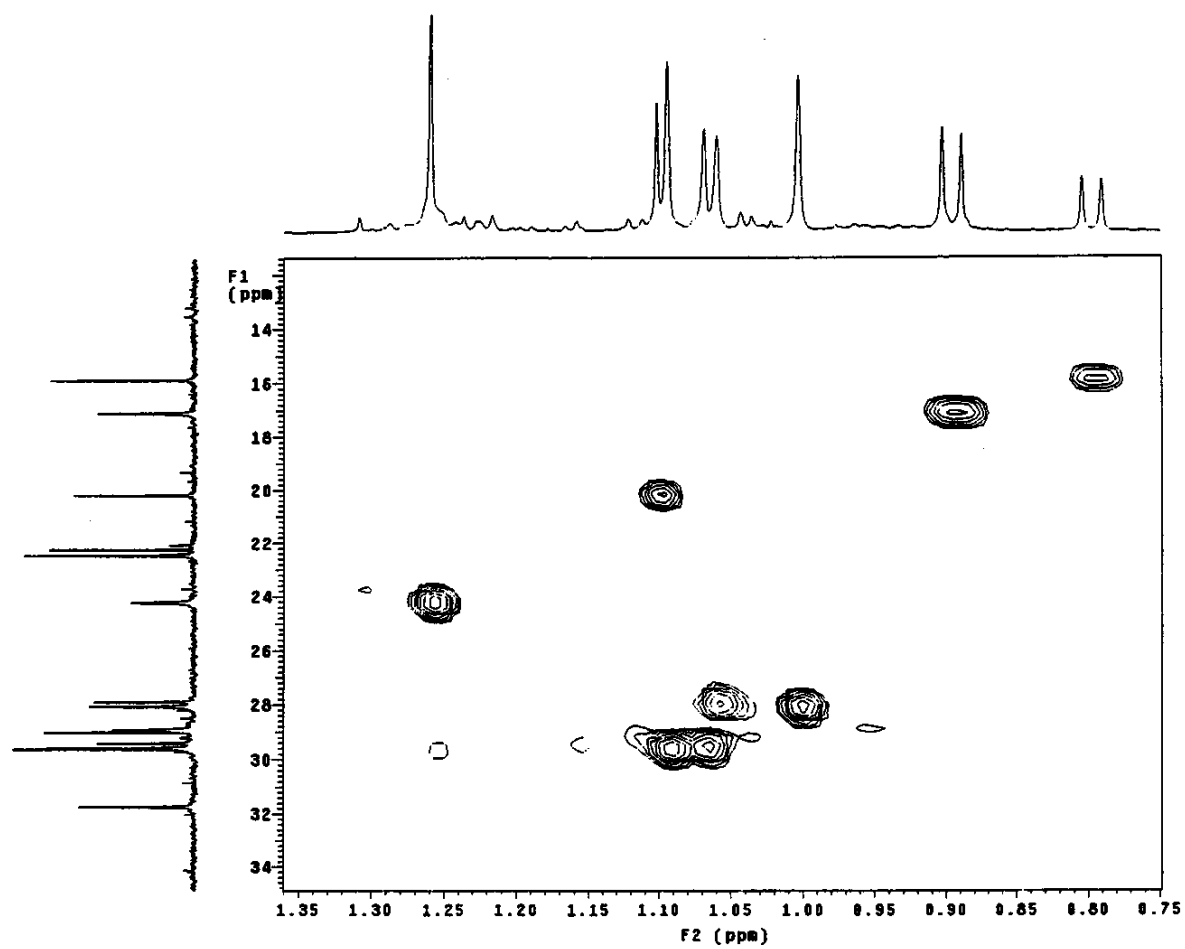
E223 - Espectro de gCOSY $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura 2:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.



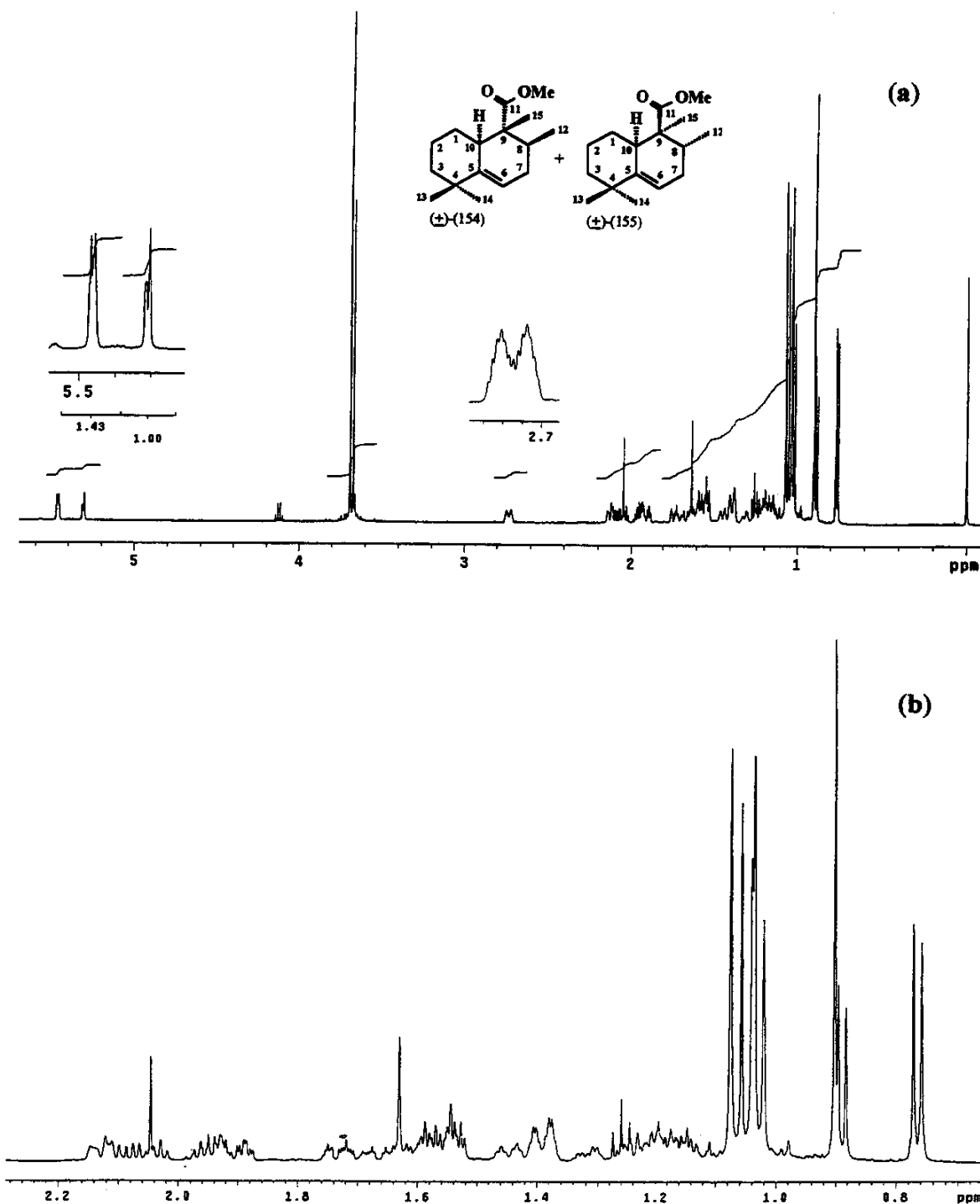
E224 - Expansão do espectro E223, na região entre δ 0,50 - 3,00 (F1).



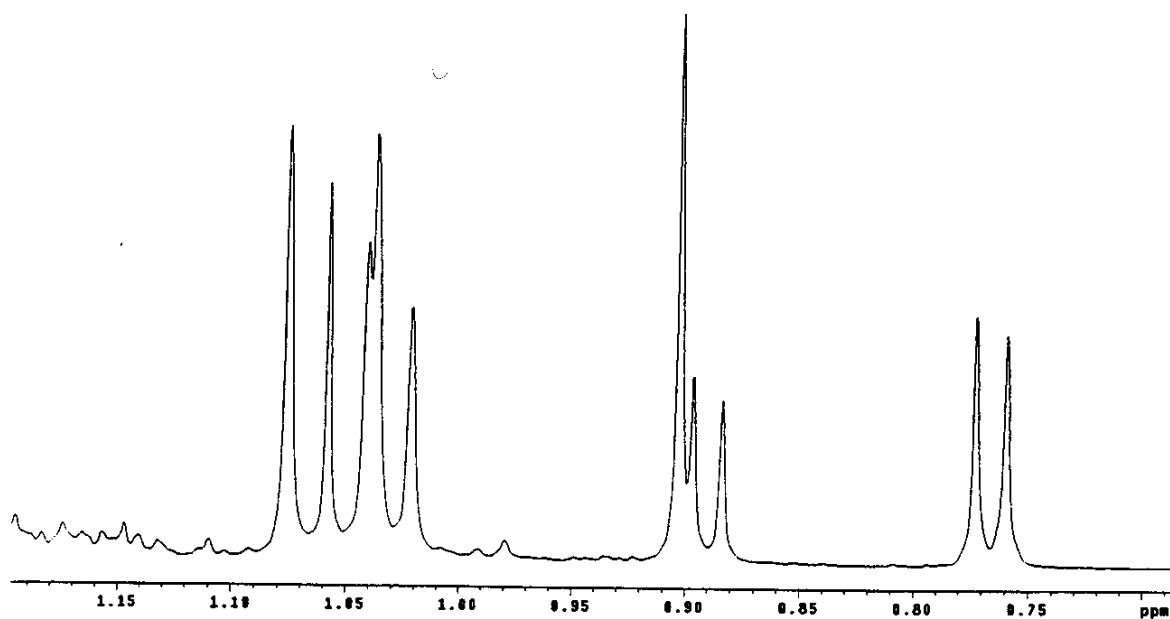
E225 - Espectro de HSQC ^1H , ^{13}C (CDCl_3), de uma mistura 2:1 de (±)-(142) e (±)-(144), respectivamente.



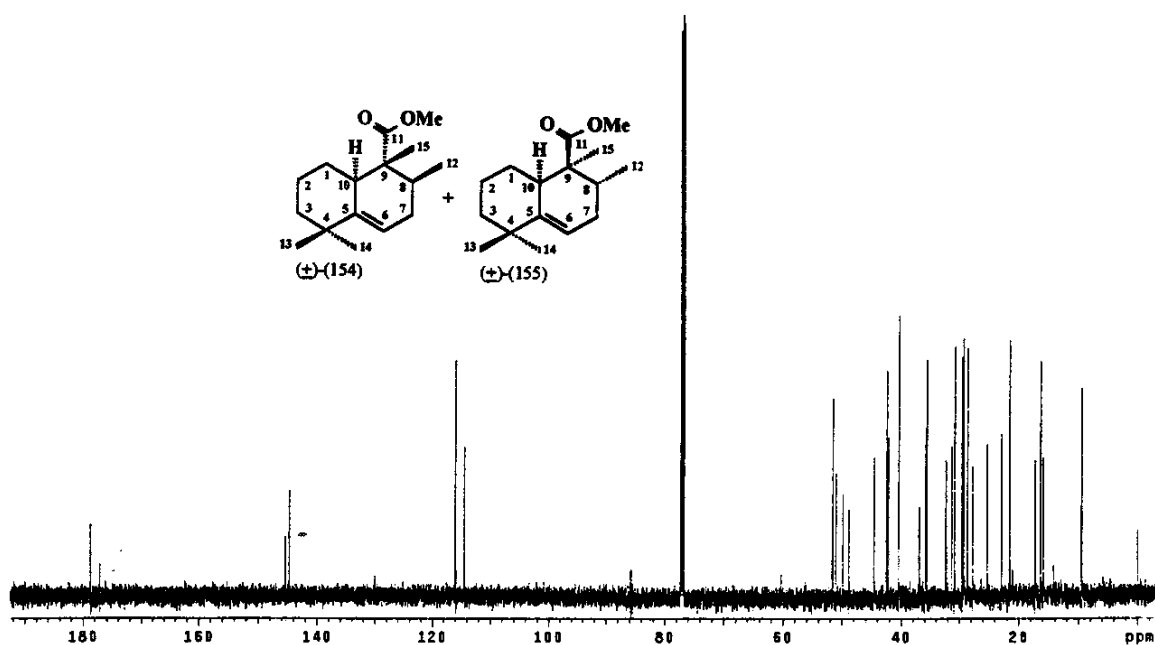
E226 - Expansão do espectro **E225**, na região entre δ 0,75 - 1,36 (F2).



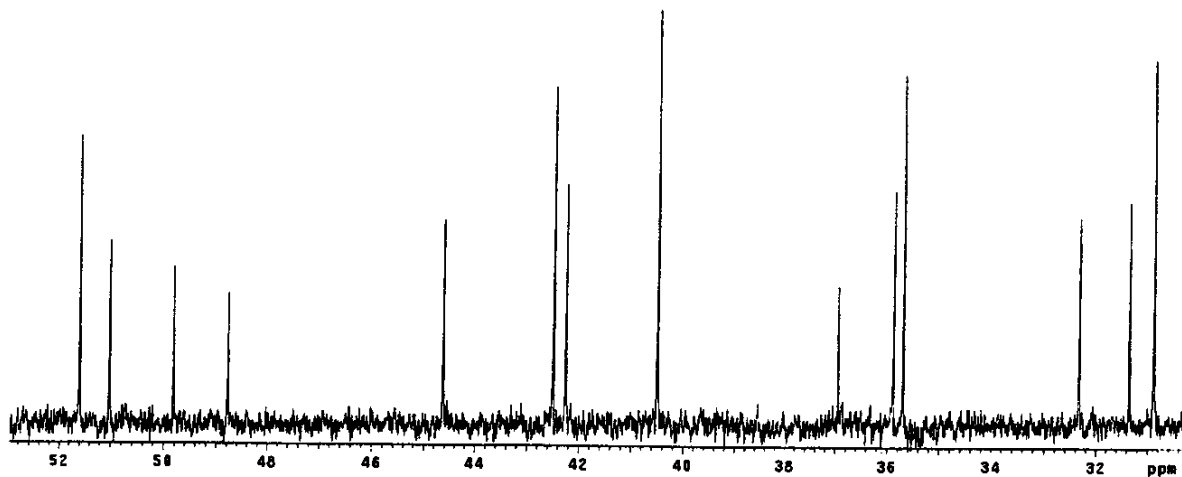
E227 - (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de (+)-(154) e (+)-(155), respectivamente. **(b)** Expansão da região entre δ 0,68 - 2,28.



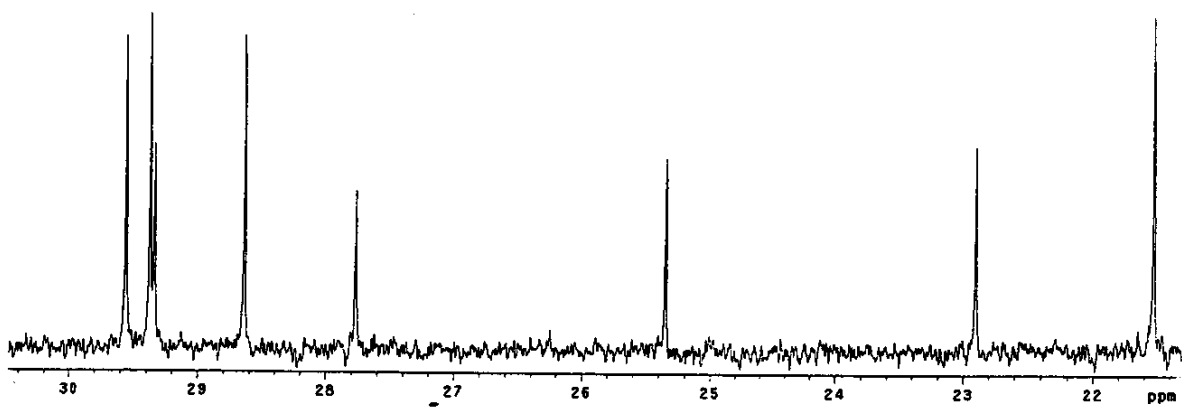
E228 - Expansão do espectro E227, na região entre δ 0,69 - 1,20.



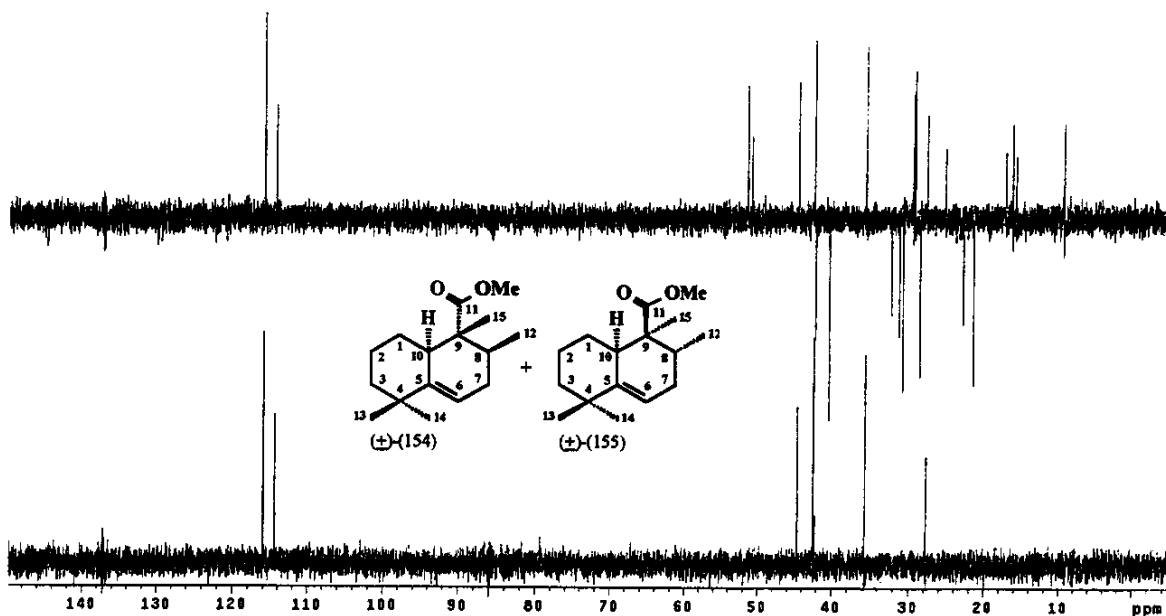
E229 - Espectro de RMN ^{13}C (125,70 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de (±)-(154) e (±)-(155), respectivamente.



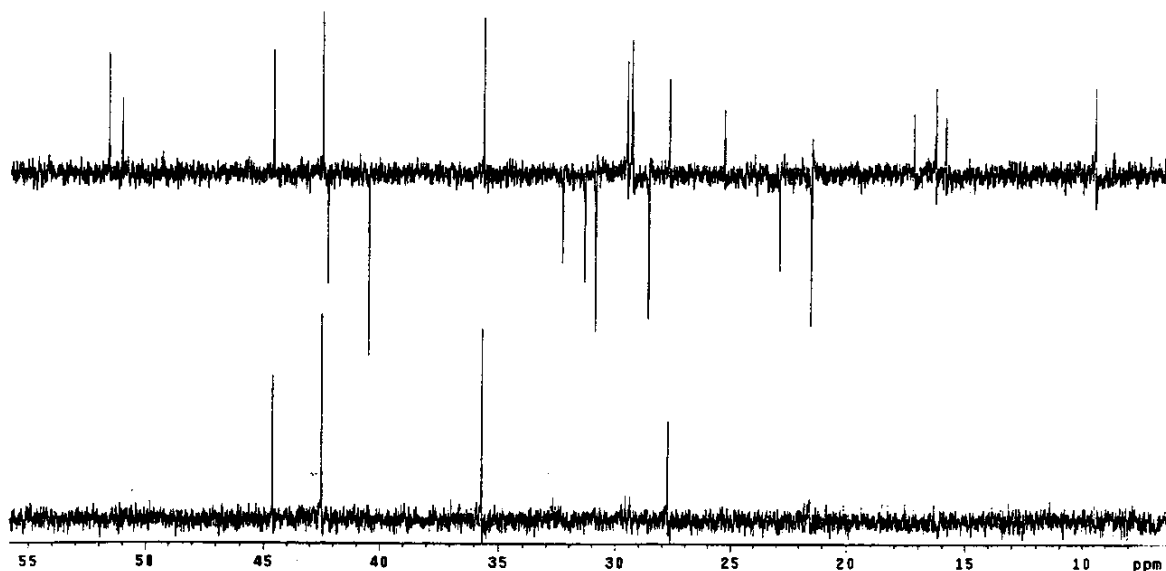
E230 - Expansão do espectro E229, na região entre δ 30 - 53.



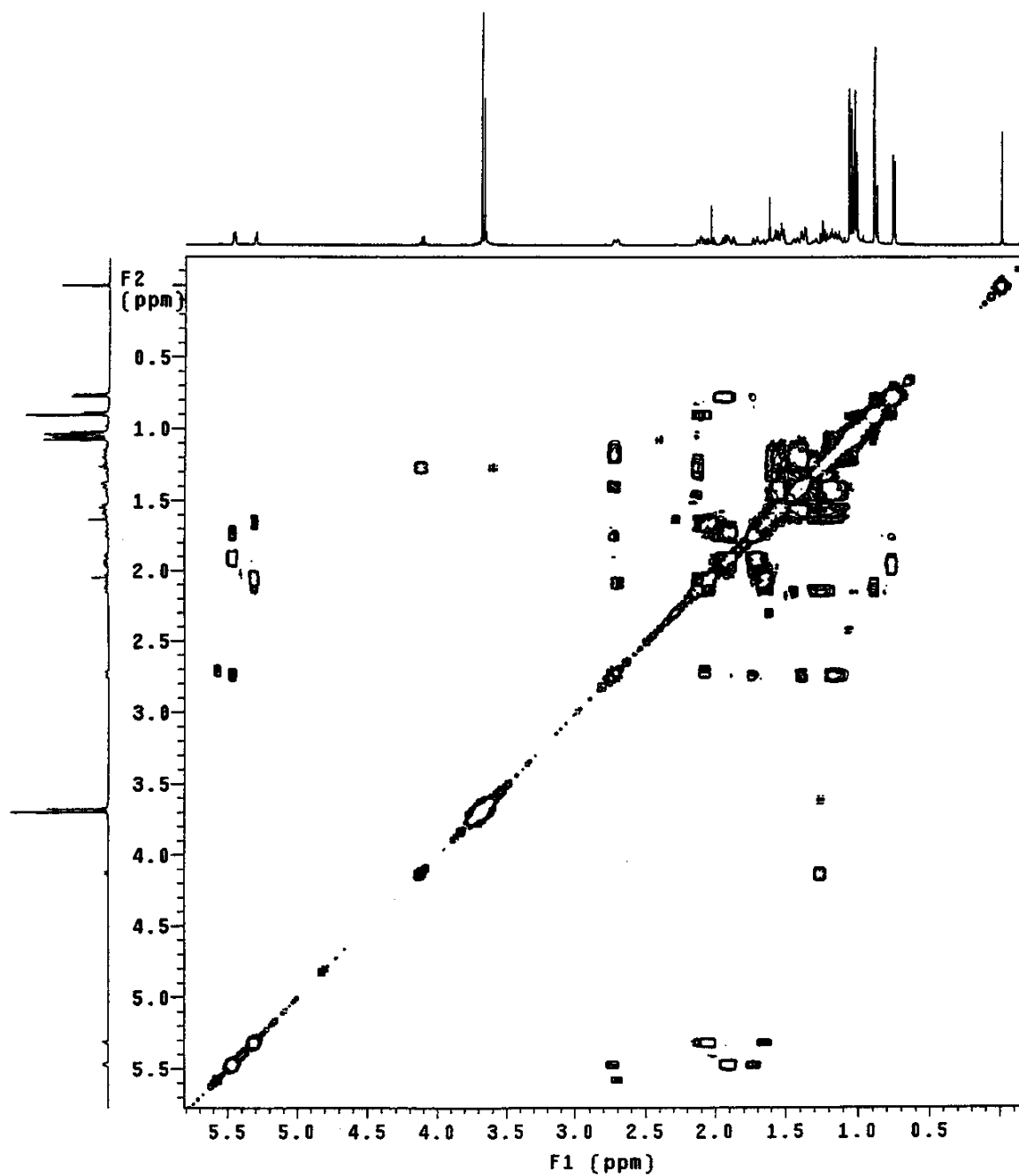
E231 - Expansão do espectro E229, na região entre δ 21 - 30.



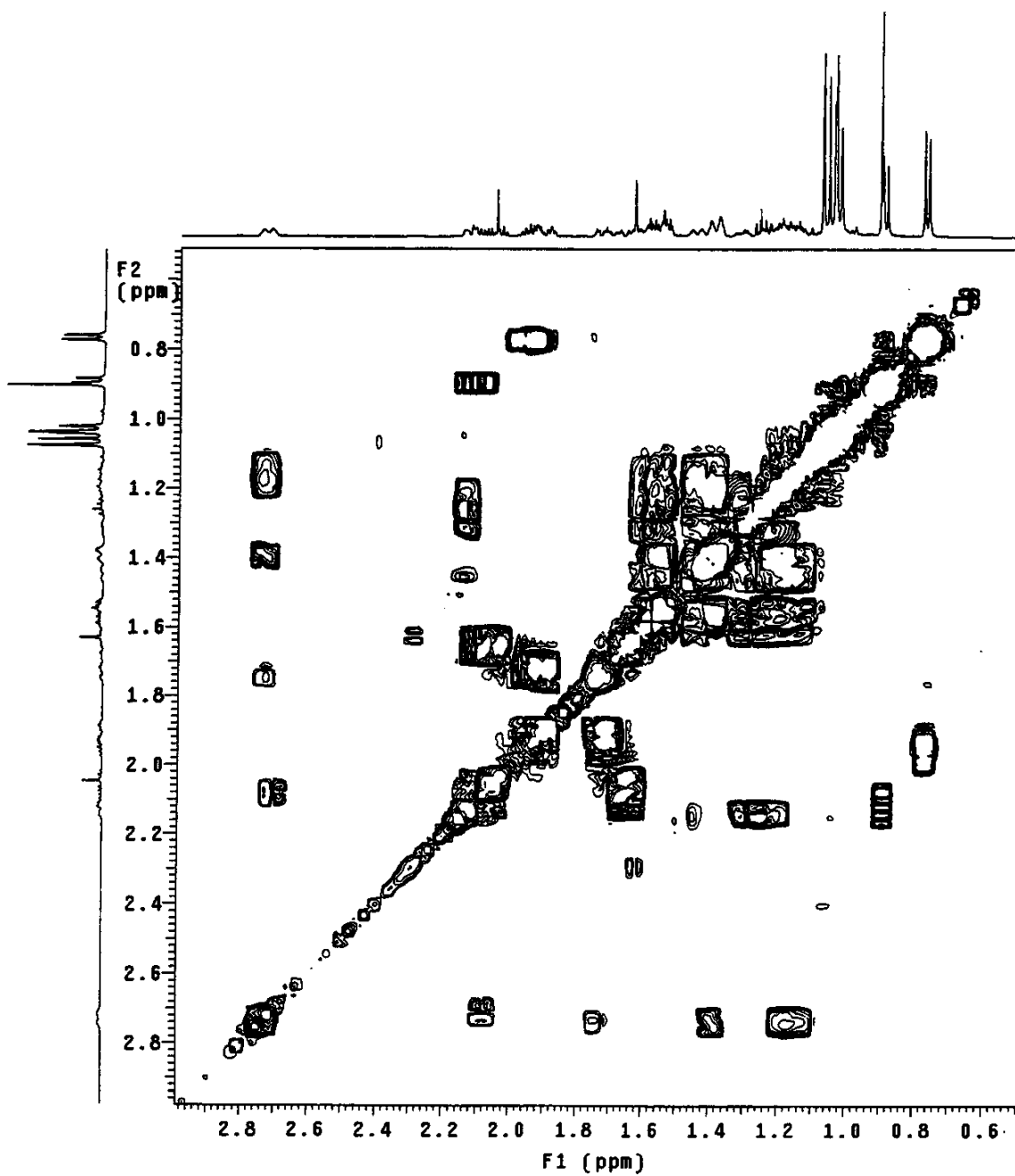
E232 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,70 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de $(\pm)$ -(154) e $(\pm)$ -(155), respectivamente.



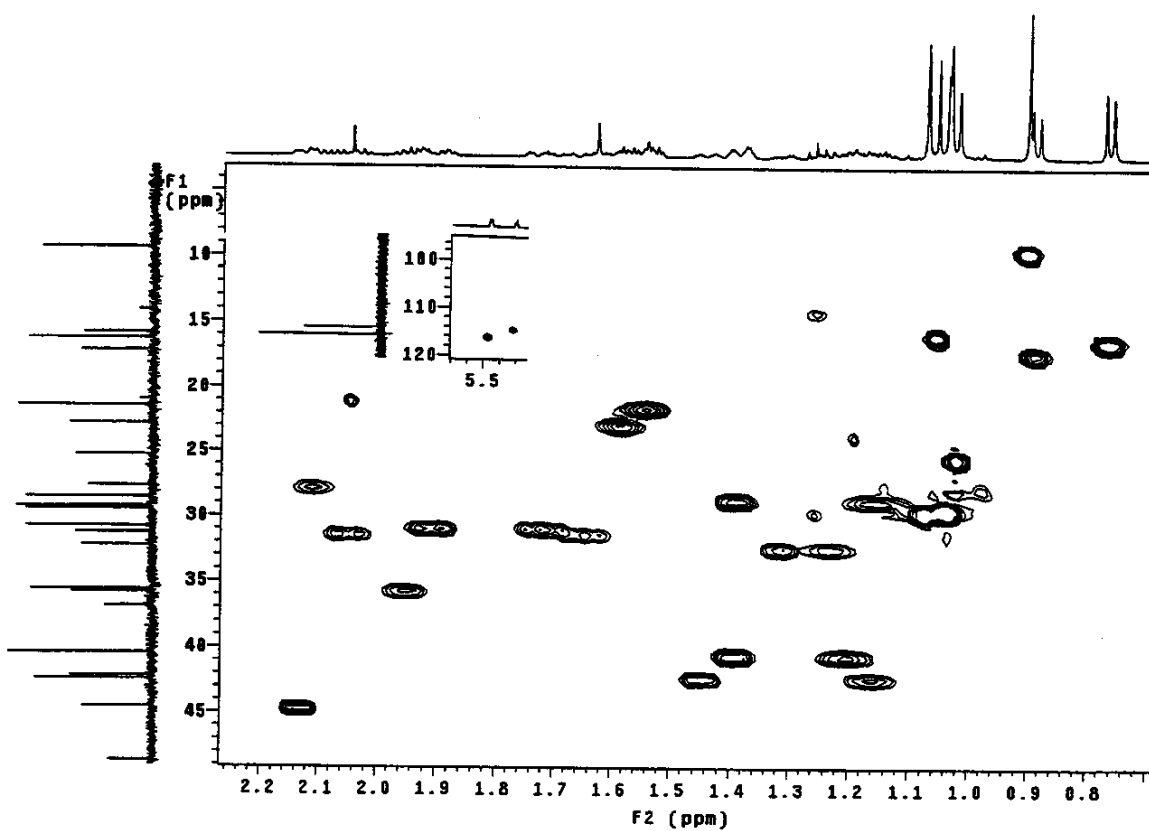
E233 - Expansão do espectro E232, na região entre δ 6 - 56.



E234 - Espectro de gCOSY ^1H , ^1H (500 MHz, CDCl_3), de uma mistura 3:2 de (±)-(154) e (±)-(155), respectivamente.



E235 - Expansão do espectro E234, na região entre δ 0,50 - 3,00 (F1).



E236 - Espectro de HSQC ^1H , ^{13}C (CDCl_3), de uma mistura 3:2 de ($\pm$)-(154) e ($\pm$)-(155), respectivamente.