



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica
*Laboratório de Síntese de Produtos
Naturais e Fármacos - LSPNF*



**“Estudos Visando a Uma Nova Abordagem Para a
Síntese Total da (+)-Napalilactona, Um Sesquiterpeno
Halogenado Isolado de Fonte Marinha”**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Campinas,
como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação
em Química para a obtenção do Título de Mestre em Química
(área - Química Orgânica)

BRUNO RICARDO VILACHÃ FERREIRA

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr Fernando A. S. Coelho

Campinas – SP, 01 de Agosto de 2005

Índice

Índice de Esquemas	xiv
Índice de Figuras	xvii
Índice de Tabelas	xix
Índice de Substâncias	xx
Lista de Símbolos e Abreviaturas	xxii
1. Introdução	01
1.1 A Química dos Produtos Naturais Marinhos no Mundo	01
1.2 A Química dos Produtos Naturais Marinhos no Brasil	03
1.3 A Química dos Invertebrados Marinhos	06
1.3.1 Compostos Bioativos a partir de Fontes Marinhas	06
1.4 Sesquiterpenos Halogenados de Origem Marinha	16
1.4.1 Função dos Halogênios nos Metabólitos Marinhos	17
1.4.2 Síntese de Produtos Naturais Marinhos	19
1.5 A Biossíntese dos Produtos Naturais Marinhos Bioativos	21
1.6 Isolamento e Elucidação Estrutural da Napalilactona (42) e da Patilactona A (43)	25
1.6.1 Caminhos Hipotéticos para a Biossíntese da Napalilactona (42)	26
1.6.2 Sínteses Totais da (+/-)-Patilactona (43) e (+/-)-Desalonapalilactona (análogo não natural) (45)	28
2. Objetivos	33
2.1 Síntese Total da (+)-Napalilactona (42)- Atividade Biológica	34
2.2 Análise Retrossintética	34
3. Metodologias Sintéticas	36
3.1 Metodologias Sintéticas Empregadas para a Formação de Ligações C-C, C-O, C-N e C-Se (Revisão de Literatura)	36
3.1.1 Metodologias Químicas Utilizadas na Geração de Centros Quaternários Estereogênicos	36
3.1.1.2 Reação de Michael Assimétrica	37
3.1.1.2.1 Aspectos Gerais	38
3.1.1.2.2 Aspectos Mecanísticos	42
3.1.1.2.3 Aspectos Regioquímicos	45
3.1.1.2.4 Aspectos Estereosseletivos	46

3.1.1.2.5 O Modelo de Houk (A origem da indução assimétrica do tipo-1,4)	48
3.1.1.2.6 O Modelo de Tran Huu Dau e d'Angelo	50
3.1.1.2.7 Considerações Finais	50
3.1.2 Síntese de Olefinas a partir de Álcoois Primários. Eliminação de Aril Selenóxidos de Alquila	51
4. Apresentação e Discussão dos Resultados	55
4.1 Estudos Sintéticos Visando à Síntese Total da (+)-Napallactona (42)	55
4.1.1 Considerações e Precedentes	55
4.1.2 Estratégia sintética para a obtenção da cetona alilada 129	55
4.1.2.1 Alquilação do composto 121 . Obtenção da (2S,3R)-2,3-dimetil-6-isopropilideno ciclohexanona (122)	56
4.1.2.2 Reação de retro-aldol. Obtenção da (2S,3R)-2,3-dimetilciclohexanona (123)	60
4.1.2.2.1 Processo de retro-aldolização em meio básico	60
4.1.2.2.2 Processo de retro-aldolização em meio ácido	61
4.1.2.3 Uma metodologia simples para a formação de imina. Obtenção da <i>N</i> -[(1E)-1-feniletamina]-(2S,3R)-2,3-dimetil-cicloexilideno (124)	64
4.1.2.4 Reação de Michael assimétrica via imina quiral. Obtenção do propanoato [(1S,2R)-3-(1,2-dimetil-6-oxocicloexil)] de metila (125)	67
4.1.2.5 Reação de acetalização da carbonila cetônica. Obtenção do propanoato 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] de metila (135)	74
4.1.2.6 Reação de redução da carbonila do éster. Obtenção do 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il]-1-propan-1-ol (126)	76
4.1.2.7 Reação de tosilção. Obtenção do tolueno-4-ácido sulfônico-3-(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il) éster propila (127)	78
4.1.2.8 Reação de formação de um aril seleneto de alquila. Obtenção do (6S,7R)-6,7-dimetil-6-(3-fenilselanil-propil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (128)	81
4.1.2.9 Reação de eliminação oxidativa. Tentativa de obtenção do (2S, 3R)-2-alil-2,3-dimetil 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (141)	82
4.1.3 Estratégia sintética para a obtenção da cetona alilada 47a	83
4.1.3.1 Síntese da S-(-)-Pulegona (63)	84
4.1.3.2 Alquilação do composto 63 . Obtenção da (2R,3S)-2,3-dimetil-6-isopropilideno ciclohexanona (142)	86
4.1.3.3 Processo de retro-aldolização em meio ácido. Obtenção da (2R,3S)-2,3-dimetil-ciclohexanona (143)	87
4.1.3.4 Uma metodologia simples para a preparação de imina. Obtenção da <i>N</i> -[(1E)-1-feniletanamina]-(2R,3S)-2,3-dimetil-cicloexilideno (144)	88
4.1.4 Alternativas sintéticas visando à resolução de problemas na abordagem proposta	90

5. Conclusões e Perspectivas	94
6. Parte Experimental	96
6.1 Considerações Gerais	96
6.2 Preparação dos intermediários sintéticos	98
6.2.1 Preparação da (2S,3R)-2,3-dimetil-6-isopropilideno cicloexanona (122)	98
6.2.2 Preparação da (2S,3R)-2,3-dimetil-cicloexanona (123)	99
6.2.3 Preparação da <i>N</i> -(1E)-1-feniletanamina-(2S,3R)-2,3-dimetil-cicloexilideno (124)	100
6.2.4 Preparação do propanoato [(1S,2R)-3-(1,2 -dimetil-6-oxocicloexil)] de metila (125)	101
6.2.5 Preparação do propanoato 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] de metila (135)	102
6.2.6 Preparação do 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] propan-1-ol (126)	104
6.2.7 Preparação do tolueno-4-ácido-sulfônico-3-(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il) éster propila (127)	105
6.2.8 Preparação do (6S,7R)-6,7-dimetil-6-(3-fenilselanil-propil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (128)	106
6.2.9. Preparação da <i>S</i> (-)-Pulegona (63)	107
6.2.10 Preparação da (2R, 3S)-2,3-dimetil-6-isopropilideno-cicloexanona (142)	108
6.2.11 Preparação da (2R,3S)-2,3-dimetil-cicloexanona (143)	109
6.2.12 Preparação da <i>N</i> -[(1E)-1-feniletanamina-(2R,3S)-2,3-dimetil-cicloexilideno (144)	110
Anexos (Espectros dos Intermediários Sintéticos)	112
Resíduos Gerados no Trabalho e Métodos de Tratamento Utilizados	154

Índice de Esquemas

Esquema 1. Ciclização hipotética de um terpeno	22
Esquema 2. Ciclização e bromação do geraniol (40) catalisadas pela V-BrPO	23
Esquema 3. Ciclização e bromação do nerol (41) catalisadas pela V-BrPO	24
Esquema 4. Possíveis rotas biossintéticas da Napalilactona (42)	27
Esquema 5. Seqüência de etapas para a síntese dos nor-sesquiterpenos, (±)-Patilactona A (43) e (±)-Desalonapalilactona (45)	29
Esquema 6. Rota sintética para a reação de adição conjugada de reagente organocuprato	31
Esquema 7. Estratégia sintética para a formação de esqueletos espirolactônicos	32
Esquema 8. Análise retrossintética visando à obtenção de 42	35
Esquema 9. Esquema genérico para uma reação de Michael assimétrica	38
Esquema 10. Formação do aduto de Michael 72	39
Esquema 11. Aceptores de Michael não reativos com a imina 83	40
Esquema 12. Reação de Michael em diferentes solventes	41
Esquema 13. Reação de Michael acelerada pela alta pressão e por ácidos de Lewis	42
Esquema 14. Equilíbrio tautomérico imina 90 – enaminas 91 e 92	43
Esquema 15. Adição de Michael utilizando um alcino eletrofílico	48
Esquema 16. Escopo geral para a formação de olefinas terminais a partir da eliminação de selenóxidos	53
Esquema 17. Conversão direta de álcoois primários em aril selenetos de alquila	53
Esquema 18. Representação da formação do aril seleneto de alquila por equações químicas	54
Esquema 19. Proposta para a obtenção da cetona alilada 129	56
Esquema 20. Alquilação da (R)-(+)-pulegona (121)	56
Esquema 21. Equilíbrio ceto-enólico em aldeídos e cetonas	58
Esquema 22. (a) Mecanismo da reação de alquilação da R-(+)-pulegona. (b) A reação de enolização segundo a Teoria dos Orbitais Moleculares	58
Esquema 23. Formação do enolato cinético: modelo de estado de transição de Ireland para a alquilação da R-(+)-pulegona	59
Esquema 24. Retroaldolização em meio básico	60

Esquema 25. Retroaldolização em meio ácido	61
Esquema 26. Alternativa de um procedimento experimental para a retroaldolização em meio ácido	62
Esquema 27. Retroaldolização da (R)-(+)-pulegona alquilada em meio ácido	63
Esquema 28. Mecanismo proposto para a retroaldolização em meio ácido	64
Esquema 29. Formação da imina quiral 124	64
Esquema 30. Mecanismo para a adição de derivados nitrogenados a aldeídos e cetonas em meio ácido. Formação de iminas	66
Esquema 31. Cinética química na formação de iminas e enaminas	67
Esquema 32. Reação de Michael usando uma olefina ativada	67
Esquema 33. Mistura diastereoisomérica de ceto-ésteres	69
Esquema 34. Alquilação da (2S,3R)-2,3-dimetilcicloexanona (123) empregando o acceptor de Michael acrilato de metila (71) e o auxiliar quiral (R)-(+)-feniletilamina (PEA) (70)	69
Esquema 35. Reação de alquilação da (2S,3R)-2,3-dimetilcicloexanona (123), empregando o acceptor 85 e os auxiliares quirais (S)-PEA (131) e (R)-PEA (70)	71
Esquema 36. Equilíbrio tautomérico imina-enamina	72
Esquema 37. Aproximação da metil vinil cetona (85) à face <i>Si</i> da enamina 124a	72
Esquema 38. Rotâmeros b e c da enamina menos substituída 132	73
Esquema 39. Formação do produto acetalizado 135	74
Esquema 40. Formação de acetais cíclicos com 1,2-dióis e 1,3-dióis	75
Esquema 41. Formação de acetais	76
Esquema 42. Reação de redução da função éster	77
Esquema 43. Mecanismo de redução de carbonilas com DIBAL-H	78
Esquema 44. Etapas finais para a obtenção da cetona alilada 129	78
Esquema 45. Obtenção do composto tosilado 127	79
Esquema 46. Método para transformar um grupo hidroxila de álcool em um grupo abandonador	80
Esquema 47. (a) Etapas para a formação de mesilatos (137). (b) Formação de tosilatos (140)	80

Esquema 48. Método para transformar um grupo hidroxila de álcool em grupo abandonador com retenção e inversão de configuração	81
Esquema 49. Formação do intermediário aril seleneto de alquila 128	82
Esquema 50. Tentativa de obtenção de uma olefina terminal <i>via</i> eliminação oxidativa	82
Esquema 51. Proposta para a obtenção da cetona alilada 47a	84
Esquema 52. Síntese da S(-)-pulegona (63) a partir do S(-)-citronelol (149)	85
Esquema 53. Alquilação da S(-)-pulegona	86
Esquema 54. Formação do enolato cinético na alquilação da S(-)-pulegona	87
Esquema 55. Retroaldolização em meio ácido	88
Esquema 56. Formação da imina quiral 144	89
Esquema 57. Alquilação da (R)-3-metilciclohexanona (130)	90
Esquema 58. Alquilação altamente regiosseletiva em cetonas não simétricas	91
Esquema 59. Alternativa de obtenção da cetona alilada 129 a partir do intermediário 123	92
Esquema 60. Outra proposta sintética para a obtenção da cetona alilada 129	92
Esquema 61. Tentativa de realização da reação de formilação	93

Índice de Figuras

Figura 1. Estruturas químicas de substâncias isoladas do meio marinho	1
Figura 2. Substâncias químicas isoladas de espécies marinhas da costa brasileira	5
Figura 3. Alguns invertebrados marinhos	6
Figura 4. Estruturas químicas de nucleosídeos	7
Figura 5. Estruturas químicas de compostos bioativos isolados de fontes marinhas	8
Figura 6. Estruturas químicas de compostos bioativos isolados de esponjas marinhas	9
Figura 7. Estruturas químicas das Tamandarinas A e B (13)	9
Figura 8. Estruturas químicas de cembranolídeos bioativos	10
Figura 9. Estrutura química do AZT (16)	10
Figura 10. Estrutura química da palitoxina (17)	13
Figura 11. Estrutura química do alcalóide indólico teleocidina B (18)	13
Figura 12. Estrutura química da saxitoxina (19)	14
Figura 13. Foto de uma gorgônia	15
Figura 14. Estruturas químicas de furanocembranolídeos bioativos	15
Figura 15. Estruturas químicas de alguns sesquiterpenos halogenados	17
Figura 16. Estruturas químicas de substâncias bioativas de origem marinha	18
Figura 17. Estrutura química do bromoéster 31	19
Figura 18. Estruturas químicas de moléculas alvo de síntese total	19
Figura 19. Exemplos de sesquiterpenos marinhos obtidos <i>via</i> síntese total	20
Figura 20. Estrutura química do nor-sesquiterpeno 38	21
Figura 21. Precursor biológico da Napalilactona (42)	25
Figura 22. Precursor biológico da Patilactona A (43)	26
Figura 23. Esboço sobre o controle da estereoquímica de 47a e 47b	30
Figura 24. Confômero da Napalilactona (42)	34
Figura 25. Exemplos de cetonas precedentes de iminas instáveis	39
Figura 26. Aminas não aromáticas utilizadas na alquilação desracemizante	40
Figura 27. (a) Aproximação <i>endo-sin</i> entre as espécies reagentes e (b) Estado de transição cíclico tipo síntese <i>aza-ene</i>	43

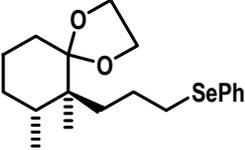
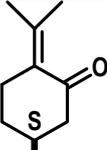
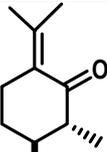
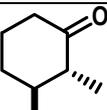
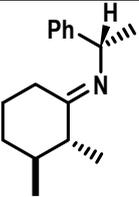
Figura 28. Energias referentes às espécies vinilamina e propenal, nas principais geometrias no estado de transição	44
Figura 29. Representação do mecanismo da alquilação desracemizante por orbitais de fronteira	45
Figura 30. Regra para a seletividade diastereofacial favorecida	46
Figura 31. Alcenos eletrofilicos que geram alta diastereosseletividade na adição de Michael	47
Figura 32. Aproximação <i>exo-sin</i> entre as espécies reagentes	47
Figura 33. Confôrmeros 105 (majoritário) e 106 (minoritário)	49
Figura 34. Estruturas tridimensionais das iminas quirais 124 e 132 minimizadas no nível MM2	70
Figura 35. Tautômero enamina secundária menos substituída 124b	73

Índice de Tabelas

Tabela 1. Decomposição de selenóxidos. Formação de olefinas terminais	52
Tabela 2. Conversão de álcoois em <i>o</i> -nitro-fenil selenetos de alquila	54

Índice de Substâncias

Fórmula Estrutural	Página do Procedimento Experimental
 122	98
 123	99
 124	100
 125	101
 135	102
 126	104
 127	105

Fórmula Estrutural	Página do Procedimento Experimental
 <p>128</p>	106
 <p>63</p>	107
 <p>142</p>	108
 <p>143</p>	109
 <p>144</p>	110

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AcOH = ácido acético

ATPH = tris (2,6-difenilfenóxido) de alumínio

BIOMAR = Grupo de Pesquisa em Biologia Marinha

Bu = butil (*n*-, *i*-)

CCD = cromatografia em camada delgada

CG = cromatografia gasosa

DBU = 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

DIBAL-H = hidreto de di-*iso*-butil-alumínio

DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIPEA = diisopropiletilamina

DMA = *N,N'*-dimetilacetamida

DMAP = 4-(*N,N'*-dimetilamino)piridina

DME = 1,2-dimetóxietano

DMF = *N,N'*-dimetilformamida

e.e. = excesso enantiomérico

e.d. = excesso diastereoisomérico

EM = espectrometria de massas

Equiv. = equivalentes

Et= etil

GQOPN = Grupo de Química Orgânica de Produtos Naturais

GRE = grupo retirador de elétrons

h = horas

HOMO = orbital molecular ocupado de mais alta energia

IB = Instituto de Biologia

IE = impacto de elétrons

IQ = Instituto de Química

IQSC-USP = Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo

IV = infravermelho

LAPROMAR = Laboratório de Produtos Naturais e Ecologia Química Marinha

LUMO = orbital molecular vazio de mais baixa energia

LD₅₀ = é a dose de uma substância que pode matar 50% dos animais de experimentação de um grupo dentro de 30 dias após a exposição

LDA = di-*iso*-propil-amideto de lítio

M⁺ = íon molecular

m/z = coeficiente entre massa e carga

m-CPBA = ácido *meta*-cloro-perbenzóico

Me = metil

mg = miligrama

min = minutos

mL = mililitro

MM= massa molecular

Ms = metil sulfonila (mesila)

MOM = metóxi-metano

nOe = efeito nuclear Overhauser

NMO = *N*-óxido de 4-metilmorfolina

Nu = nucleófilo

PEA = 1-feniletilamina

PCC = clorocromato de piridínio

PDC = dicromato de piridínio

Ph = fenil

PMB = *p*-metoxibenzila

Prof. = professor

Py = piridina

R = um substituinte orgânico qualquer

Ref. = referência

RMN = ressonância magnética nuclear

t. a. = temperatura ambiente

TBAF = fluoreto de tetrabutil amônio

TBS = *terc*-butildimetilsilila

t-BuOK = *t*-butóxido de potássio

Tf = trifluorometanossulfonila (triflato)

THF = tetraidrofurano

TMS = tetrametilsilano

TPAP = per-rutenato de tetrapropilamônio

Ts = *p*-toluenossulfonila (tosila)

TsOH = ácido *p*-toluenossulfônico

UFF = Universidade Federal Fluminense

UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UV = ultravioleta

Veloc. = velocidade

X = um grupo de saída ou ligante aniônico, principalmente haletos

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = rotação específica

ν = comprimento de onda

δ = deslocamento químico

**“Estudos Visando a Uma Nova Abordagem Para a Síntese Total da (+)-Napalilactona,
Um Sesquiterpeno Halogenado Isolado de Fonte Marinha”**

Autor: Bruno Ricardo Vilachá Ferreira

Orientador: Prof. Dr Fernando Antonio Santos Coelho

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

C.P. 6154 – 13083-970 Campinas, SP – BRASIL

Palavras-chave: produtos naturais marinhos; reação de retro-aldol; alquilação

Resumo

Napalilactona e Patilactona A são dois sesquiterpenóides espirolactônicos isolados de fontes marinhas. Esses sesquiterpenos, biogeneticamente derivados de um esqueleto carbônico do tipo aristoleno, apresentam em suas estruturas quatro centros estereogênicos contínuos e diferem apenas na substituição do heteroátomo (Cl *versus* OH) vizinho à unidade espiro γ -butirolactônica.

Como parte de um programa de pesquisa direcionado à síntese de alguns produtos naturais, descrevemos, nesse trabalho, um estudo focado no desenvolvimento de um método direto, que permitiria a preparação de um alceno funcionalizado, opticamente ativo. Esse intermediário pode ser usado para a síntese assimétrica dos dois sesquiterpenos.

Devido ao elevado custo da (S)-(-)-pulegona, iniciamos esse trabalho com a (R)-(+)-pulegona, como um sistema modelo. O nosso objetivo principal era estabelecer uma estratégia sintética que mais tarde pudesse ser extrapolada para a síntese dos sesquiterpenos citados. Baseado nos dados anteriormente descritos pelo nosso laboratório para a síntese racêmica da Patilactona A, realizamos uma seqüência de reações na tentativa de se formar esse alceno funcionalizado.

De acordo com a rota sintética partindo da (R)-(+)-pulegona, o intermediário seleneto foi preparado em 9 etapas com um rendimento global de 12%.

Em vista do sucesso na síntese de intermediários avançados a partir da (R)-(+)-pulegona, esta mesma seqüência sintética pôde ser usada na síntese assimétrica da (+)-Napalilactona, usando como material de partida a (S)-(-)-pulegona.

**“Studies Towards a New Approach to Total Synthesis of the (+)-Napalilactone,
a Halogenated Sesquiterpene Isolated From Marine Source”**

Author: Bruno Ricardo Vilachã Ferreira

Supervisor: Prof. Dr Fernando Antonio Santos Coelho

Chemistry Institute, State University of Campinas – UNICAMP

PO Box 6154 – 13083-970 Campinas, SP – BRAZIL

Keywords: marine natural products, retro-aldol reaction, alkylation

Abstract

Napalilactone and Pathylactone A are two sesquiterpenoids spiro lactones isolated from marine corals. These sesquiterpenes, biogenetically derivable from an aristolene carbon skeleton, show in their structures four contiguous stereocenters and differ only in the nature of heteroatom substituent (Cl *versus* OH) adjacent to the spiro lactone ring junction.

As part of a research program directed toward the total synthesis of some marine natural products, we describe in this work a study focused on the development of a straightforward method, which would allow the preparation of an optically active functionalized alkene. This key intermediate could be used for the asymmetric synthesis of both sesquiterpenes.

Owing to the high cost of (S)-pulegone, we began this work using (R)-pulegone as a model system. Our aim was to establish a synthetic strategy that later could be surpassed for the synthesis of the sesquiterpenes cited. Based on data previously described from our laboratory for the racemic synthesis of Pathylactone-A, we carried out a sequence of reactions in an attempt to form the functionalized alkene.

According to the synthetic route from (R)-(+)-pulegone, the intermediate selenide was prepared in 9 steps with overall yield of 13%.

In view of the success in the synthesis of advanced intermediates from (R)-pulegone, this same synthetic sequence could be used for the asymmetric synthesis of (+)-Napalilactone, using as starting material the (S)-(-)-pulegone.

“Na vida há dois tipos de pessoas: as que fazem as coisas, e as que ‘dizem’ que fizeram as coisas. Tente ficar no primeiro tipo. Há menos competição.”

Indira Ghandi

“O aprendizado nunca termina. Não existe parte da vida que não contenha lições. Se você está vivo, há lições para aprender.”

Chico Xavier

Aos meus pais,
Roberto e Norma

Agradecimentos

Um dos melhores momentos do processo de escrever uma dissertação é aquele em que o autor tem a oportunidade de agradecer àqueles que o ajudaram, porque raramente (e nesse caso certamente não) um pesquisador faz seu trabalho sozinho.

Meus sinceros agradecimentos:

Aos meus pais, pessoas queridas que somaram uma dimensão e sentido especial em minha vida;

À minha irmã, Karen Vilachã, pelos conselhos dados nos meus momentos de indecisão, pela contribuição e paciência em revisar toda essa dissertação;

Ao Prof. Dr Fernando Coelho, meu orientador e também educador, que soube estimular, aconselhar, criticar e orientar de forma segura esse trabalho até a sua conclusão, respeitando a minha liberdade e forma de trabalhar;

Ao grupo de pesquisa do Prof. Dr Eduardo Rolim de Oliveira, da UFRGS, em especial, ao aluno de Doutorado Éverton Mello dos Santos pelas valiosas contribuições científicas, referentes à uma determinada etapa do trabalho que permitiu o seu prosseguimento com grande êxito;

À todas as pessoas pertencentes ao LSPNF e aos grupos “alheios” pela convivência, relação de respeito, troca de informações bibliográficas, colaboração nas tarefas do cotidiano, pelo aprendizado e empréstimos de materiais e reagentes: Andrea Squaiella, Bruno Curti, Carlos Abella, Cesar Pavam, Cristiano Mateus, Demetrius Veronese, Edicléia Camargo, Elizandra Lopes, Geanne Romero, Karen Canto, Kézia Silva, Leila Conegero, Patrícia Rezende, Ricardo Porto, Valéria Ganzella e demais colegas;

À minha grande amiga, Thais Macedo, pelos momentos de desabafos, pelo companherismo nas horas difíceis e também nas boas, pelo apoio incondicional desde os tempos da nossa graduação no IQAr-UNESP e que prevalece até os dias de hoje. É um grande prazer de ser seu amigo, participar de todas as etapas da sua vida e tenho certeza absoluta que nos manteremos unidos pelo laço da amizade sincera;

Ao Instituto de Química da UNICAMP, pela oportunidade de continuar com os meus estudos de pós-graduação e infra-estrutura indispensáveis à realização desse trabalho;

Aos técnicos e funcionários do Instituto de Química, em especial à Sônia Crisóstomo e à Sônia Fanelli, pelos espectros de ressonância magnética nuclear;

À FAPESP, pela bolsa e auxílio financeiro.

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

F413e Ferreira, Bruno Ricardo Vilachã.
Estudos visando a uma nova abordagem para a síntese total da (+)-napalilactona, um sesquiterpeno halogenado isolado de fonte marinha / Bruno Ricardo Vilachã Ferreira. -- Campinas, SP: [s.n], 2005.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.

Dissertação – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Produtos naturais marinhos. 2. Reação de retro-aldol. 3. Alquilação. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Studies towards a new approach to total synthesis of the (+)-napalilactone, a halogenated sesquiterpene isolated from marine source

Palavras-chaves em inglês: Marine natural products, Retro-aldol reaction, Alkylation

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na Área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (orientador); Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade (IQ-UnB); Profa. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 01/08/2005

1. Introdução

1.1- A Química dos Produtos Naturais Marinhos no Mundo

O ponto de partida dos estudos sobre a química dos produtos naturais marinhos no mundo deu-se durante o início do século XX, com a investigação de esteróides (1), nucleosídeos (2) e carotenóides (3), oriundos de animais marinhos, realizados por pesquisadores da época (Figura 1).¹

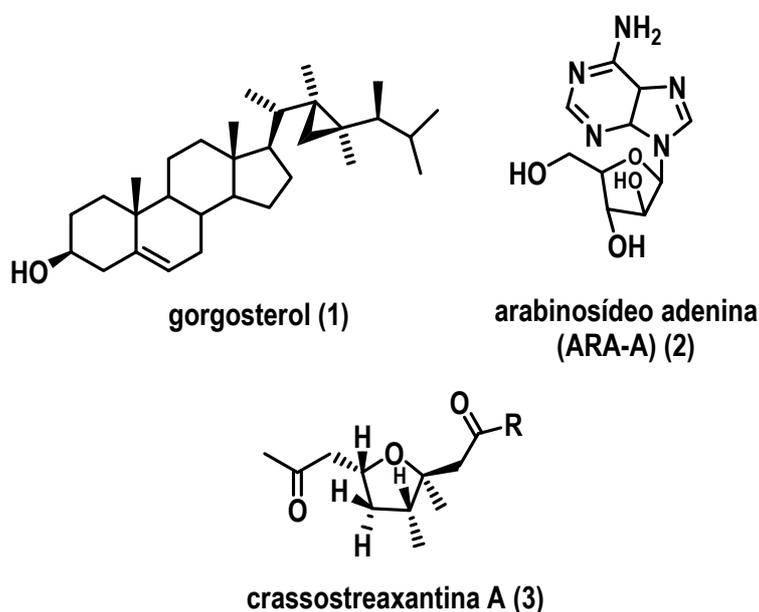


Figura 1. Estruturas químicas de substâncias isoladas do meio marinho.

Dentre esses últimos, podem-se destacar as participações de John Faulkner e Paul Scheuer, cientistas que fizeram contribuições fundamentais e altamente importantes para o estudo da química dos produtos naturais marinhos e da ecologia química marinha por mais de 30 anos. Seus senso de rigor, somado ao forte interesse na educação, fizeram deles grandes líderes nesses campos.²

¹ Berlinck, R. G. S.; Hajdu, E.; da Rocha, R. M.; de Oliveira, J. H. H. L.; Hernández, I. L. C.; Selegim, M. H. R.; Granato, A. C.; de Almeida, E. V. R.; Nuñez, C. V.; Muricy, G.; Peixinho, S.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Cavalcanti, B. C.; Nascimento, G. G. F.; Thiemann, O.; Silva, M.; Souza, A. O.; Silva, C. L.; Minarini, P. R. R. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 510.

² Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1438.

As contínuas pesquisas feitas sobre a biota marinha aprofundaram-se após a II Guerra Mundial, com o desenvolvimento das roupas de mergulho e dos equipamentos de coleta, o que permitiu a observação mais criteriosa do ambiente aquático, biologicamente diverso e ecologicamente complexo, em profundidades variadas. Entretanto, essas investigações visaram apenas a estabelecer parâmetros de comparação com a biota terrestre, sem a preocupação de se estabelecer um estudo químico sistemático acerca do universo marinho.³

Os oceanos cobrem 70% da superfície terrestre e são habitados por cerca de 200.000 espécies de plantas e invertebrados marinhos e milhões de microorganismos. Até o presente momento, um pouco mais de 1% de todas essas espécies foram estudadas.⁴

O interesse acadêmico pela pesquisa de substâncias oriundas do mar foi manifestado pela primeira vez em 1960, na cidade de Nova Iorque, numa Conferência Internacional sobre Bioquímica e Farmacologia de Substâncias de Origem Marinha.⁵ A partir desse encontro científico, químicos, biólogos e farmacologistas, em conjunto, concentraram esforços no sentido de se estabelecer um estudo mais racional sobre as substâncias (metabólitos secundários) presentes em organismos marinhos. Essa providência, somada aos avanços das técnicas de isolamento e elucidação estrutural, tornou possível a identificação de inúmeras moléculas, algumas delas dotadas de importantes atividades químicas e biológicas, tais como: mediadores de interações ecológicas e de defesa química⁶, antitumorais, antivirais, imunomoduladores, antibióticos, fungicidas, anti-inflamatórias e outras com atividades no sistema nervoso central⁵.

Nos últimos 50 anos, cerca de 10.000 produtos naturais marinhos foram descobertos, muitos deles revelaram um perfil biológico bastante promissor, podendo ser utilizados em alguns casos como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.⁷ Inúmeras substâncias identificadas possuem estruturas químicas únicas e sem precedentes em fontes naturais terrestres, com algumas apresentando um padrão estrutural de elevada complexidade, o que constitui um desafio estimulante para o químico orgânico sintético.

³ Fenical, W. *Science* **1982**, 215, 923.

⁴ Pinto, A. C.; Bolzani, V. S.; Silva, D. H. S.; Lopes, N. P.; Epifanio, R. de A. *Quím. Nova*, **2002**, 25, Supl.1, 51.

⁵ Scheuer, P. J. *Med. Res. Rev.* **1989**, 9, 535.

⁶ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 355.

⁷ a) Bhakuni, D. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, 75, 191. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1216.

A atividade biológica de um extrato ou substância isolada de fonte marinha pode ser avaliada de várias formas. Devido à limitada quantidade de material disponível, somado ao alto custo dos testes biológicos, é impossível para qualquer laboratório avaliar *in vivo* toda interação droga-animal e determinar o potencial farmacológico do material.

O estudo das substâncias químicas produzidas pelas espécies aquáticas é uma ferramenta fundamental para a compreensão da evolução e da manutenção das comunidades marinhas nos diferentes oceanos. Apesar dos estudos em ecologia química terrestre já terem sido bastante explorados, somente no início dos anos 80 é que o papel ecológico de substâncias orgânicas produzidas no ambiente marinho começou a ser desvendado.⁴

1.2- A Química dos Produtos Naturais Marinhos no Brasil

O estudo dos produtos naturais marinhos no Brasil teve início na década de 60, no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN), na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).⁸ A primeira descrição sobre a química de um organismo marinho da costa brasileira retratou o isolamento do colesterol a partir do ouriço do mar *Echinometra lucunter*, em 1963.

Nesta época, a participação do Professor Bernard Tursch, originalmente da Universidade Livre de Bruxelas (Bélgica), e de outros químicos de produtos naturais, incluindo os Professores Carl Djerassi e Benjamin Gilbert, iniciaram os estudos dos invertebrados marinhos brasileiros. Após o retorno do Prof. Tursch para Bruxelas, a pesquisa no Brasil foi seguida pelo Professor Alphonse Kelecom, o qual contribuiu imensamente para a química dos produtos naturais marinhos brasileira.¹

O Brasil apresenta uma enorme biodiversidade, a qual é considerada uma das mais importantes fontes para a descoberta de novas substâncias com atividades farmacológicas, embora tenha sido pouco explorada nesse sentido. Tal como sua rica flora amazônica e atlântica, a fauna marinha brasileira ainda permanece praticamente inexplorada, do ponto de vista químico e farmacológico.

⁸ Kelecom, A. *Ciênc. Cult.* **1997**, 49, 321.

Em se considerando que os organismos provenientes do mar constituem uma das mais promissoras fontes naturais na busca por novos compostos com atividades biológicas que possam ser utilizadas no tratamento de doenças humanas, a costa brasileira de 8.000 km representa um grande potencial para a descoberta de novas substâncias bioativas de interesse médico e farmacológico.¹

É interessante ressaltar que, no Brasil, o aproveitamento econômico do mar é proveniente, apenas, da pesca, existindo poucos projetos para a pesquisa da biodiversidade marinha em escala comercial. Dos programas voltados para a zona costeira, o governo federal mantém o Programa Nacional de Diversidade Biológica (Pronabio), o de Avaliação do Potencial Sustentável de Recursos Vivos na Zona Econômica Exclusiva (Revizee) e o de Gerenciamento Costeiro (Gerco).⁹ No entanto, o levantamento de recursos brasileiros em espécies marinhas ainda é incipiente, levando-se em conta que outras nações aceleram seus programas em química e farmacologia de organismos marinhos, almejando a obtenção de patentes para moléculas de interesse farmacológico derivadas desses organismos.¹⁰

Desta forma, o escasso conhecimento existente sobre a química dos organismos marinhos, muito dos quais são espécies endêmicas, motivam, efetivamente, as pesquisas nesta área no Brasil. Atualmente, apenas quatro grupos de pesquisa (GQOPN - chefiado pelo Prof. Dr Roberto Berlinck do IQSC-USP; LAPROMAR - chefiado pela Profa Dra Rosângela Epifanio do IQ-UFF; BIOMAR - chefiado pelos Profs Dr Renato Pereira e Dra Valéria Teixeira do IB-UFF e, por último, o grupo chefiado pelo Prof. Dr Ângelo Pinto do IQ-UFRJ) dedicam a quase totalidade de seus trabalhos ao isolamento e identificação de produtos naturais de organismos coletados no mar brasileiro. Esses trabalhos dão ênfase à avaliação da função ecológica e/ou atividade farmacológica de substâncias isoladas de algas e invertebrados marinhos. No aspecto ecológico, os trabalhos têm sido direcionados à procura de metabólitos fagoinibidores, inibidores de crescimento de bactérias marinhas patogênicas, inibidores de bioincrustação e na descoberta de mediadores da reprodução. Quanto à atividade farmacológica, neurotoxinas e substâncias com atividade anticâncer, antiviral, anticoagulante e antitrombótica têm sido isoladas e identificadas.⁴

⁹ <http://www.mma.gov.br>, acessada em Março 2005.

¹⁰ Granato, A. C.; de Oliveira, J. H. H. L.; Selegim, M. H. R.; Berlinck, R. G. S.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; da Rocha, R. M.; Hajdu, E.; Peixinho, S.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Cavalcanti, B. C. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 192.

Como exemplos de alguns compostos isolados de espécies marinhas do litoral brasileiro, destacam-se o sesquiterpeno do tipo germacrano **4**, coletado da gorgônia (Octocorais - animais marinhos celenterados como os corais vermelhos) *Phyllogorgia dilatata*, a aplisinafulvina (**5**) e a caissarina A (**6**), coletadas das esponjas *Aplysina fulva* e *Aplysina caissara*, respectivamente (Figura 2).¹

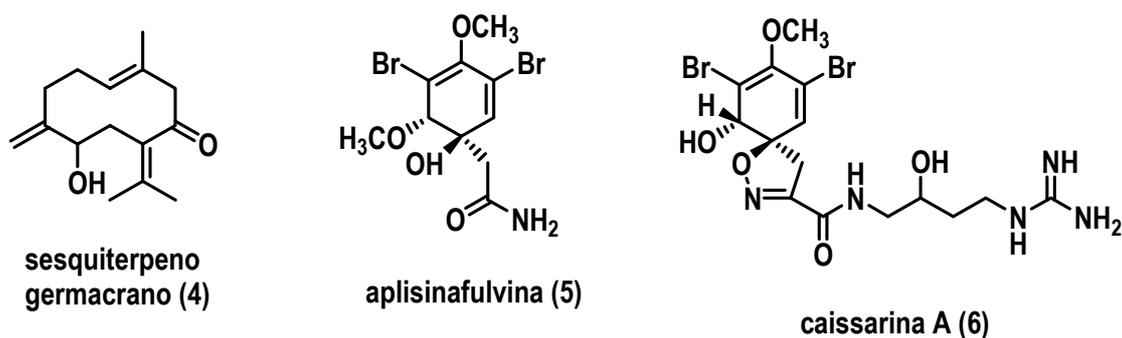


Figura 2. Substâncias químicas isoladas de espécies marinhas da costa brasileira.

Embora o Brasil seja o segundo maior país em extensão litorânea, depois da Austrália, o desenvolvimento da química destes organismos foi minimizado por muitos anos porque o principal foco dos químicos brasileiros de produtos naturais é direcionado ao estudo de plantas medicinais e quimiotaxonomia das plantas em geral.¹

Portanto, ao longo dos últimos anos, pesquisadores brasileiros têm continuamente investigado o metabolismo secundário de invertebrados e microorganismos marinhos, objetivando não somente o isolamento de produtos naturais biologicamente ativos, mas também estruturalmente inéditos ou taxonomicamente relevantes.

1.3- A Química dos Invertebrados Marinhos

1.3.1- Compostos Bioativos a partir de Fontes Marinhas

Dentre as fontes de substâncias marinhas, os invertebrados ocupam um lugar de destaque. Esponjas, medusas, anêmonas do mar, corais, briozoários, moluscos, equinodermas, tunicados e crustáceos são os exemplos mais comuns de invertebrados, dos quais, além da sua beleza visual, podem-se isolar novas substâncias químicas (Figura 3).



Esponjas



Crustáceos



Corais



Tunicados

Figura 3. Alguns invertebrados marinhos.

Os compostos bioativos isolados a partir destas espécies estão divididos em esteróides, terpenóides, isoprenóides, nor-isoprenóides, quinonas, compostos halogenados, heterocíclicos nitrogenados e heterocíclicos nitrogenados sulfurados.¹¹

¹¹ Bhakuni, D. S. *J. Chem. Soc.* **1990**, 4, 1.

Por exemplo, o isolamento dos nucleosídeos espongouridina (**7a**) e espongotimidina (**7b**) (Figura 4), a partir da esponja caribenha *Cryptotheca crypta*, realizada por Bergmann e colaboradores^{12a} na década de 50, foi a primeira descoberta notável de compostos biologicamente ativos de fontes marinhas. Essas substâncias possuem atividade antiviral e o estudo de análogos sintéticos levou ao desenvolvimento do arabinosídeo citosina (Ara-C) (**8**) (Figura 4) como um agente anticâncer clinicamente útil, quinze anos mais tarde.^{12b}

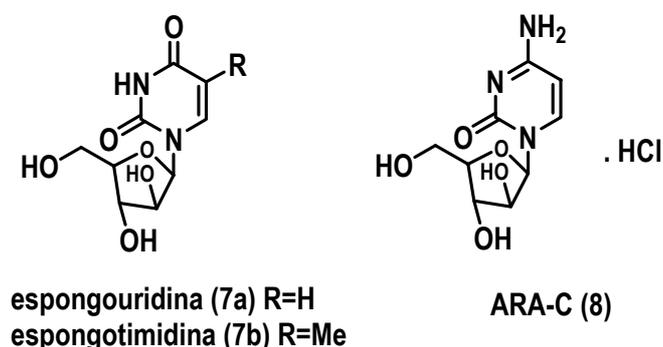


Figura 4. Estruturas químicas de nucleosídeos.

No entanto, a descoberta de fármacos de origem marinha só agora alcança a maturidade com algumas substâncias já em fase clínica de testes, tais como os agentes anticâncer briostatina¹³ (**9**) e a ecteinascidina 743 (**10**) (Figura 5).^{7b} O primeiro composto atua no briozoário *Bugula neritina* (do qual foi isolado) como inibidor do ciclo celular, impedindo a proliferação de organismos estranhos.⁴ A possível potencialidade farmacológica da substância Et743 (**10**) (abreviação usual para ecteinascidina 743), isolada do tunicato *Ecteinascidia turbinata*, associada a sua baixa concentração nesta fonte marinha e à dificuldade do acúmulo suficiente de material para os testes clínicos, levaram Corey e colaboradores a sintetizar esse produto natural em 1996.¹⁴ As abordagens sintéticas empregadas foram essenciais para a obtenção de alguns derivados e outros compostos mais simples.

¹² a) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2809. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.

¹³ Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846.

¹⁴ Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202.

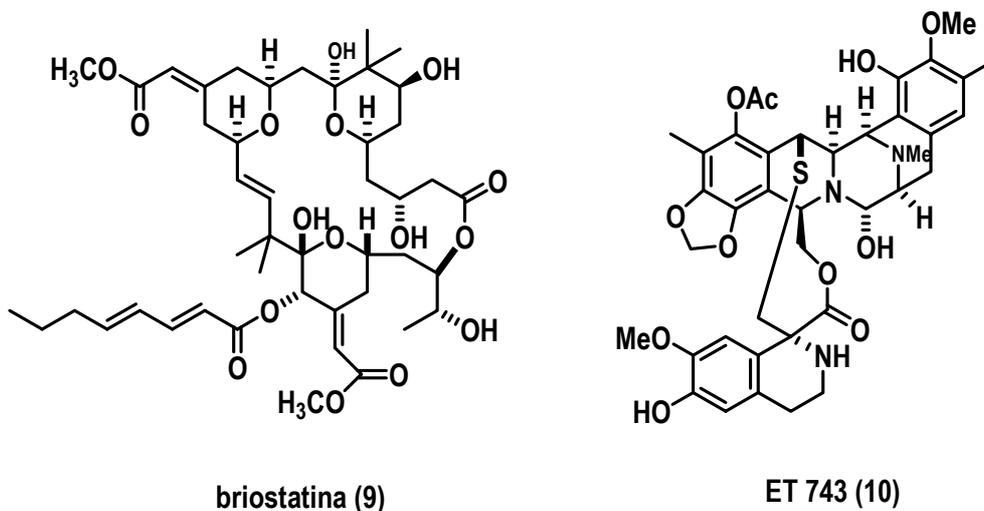


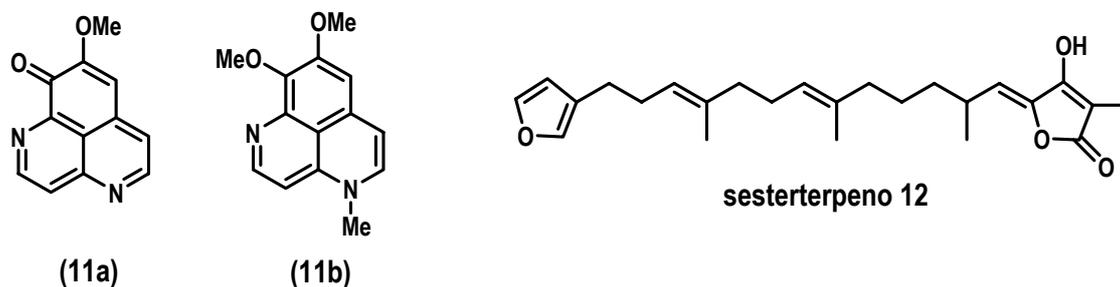
Figura 5. Estruturas químicas de compostos bioativos isolados de fontes marinhas.

Produtos naturais de esponjas e ascídias têm sido continuamente explorados durante os últimos 25 anos, devido ao potencial de aplicação farmacológica de várias substâncias isoladas desses animais. Um levantamento realizado por pesquisadores do “National Cancer Institute” indicou que, das fontes naturais de substâncias anti-tumorais, os organismos marinhos são os que forneceram o maior número de extratos orgânicos com altas porcentagens de atividade anti-tumoral. Dentre as substâncias anti-tumorais oriundas de invertebrados marinhos hoje em avaliação clínica I e II, duas têm origem em esponjas, um de octocoral, um de briozoário, e três em ascídias, o que demonstra o grande potencial destes animais na produção de substâncias bioativas.¹⁰

O estudo de esponjas coletadas na costa brasileira está se desenvolvendo em diversos centros de pesquisas no País. No Parque Nacional Marinho de Abrolhos (Estado da Bahia), foi coletada a esponja do gênero *Aaptos*, na qual foi possível isolar alcalóides benzo[1,6]-naftiridínicos (**11a** e **11b**) (Figura 6). Essas substâncias apresentam atividade significativa contra o vírus do herpes simples do tipo 1.¹⁵ A partir da esponja *Ircinia strobilina*, também coletada nesta área de preservação, foi isolado o sesterterpeno fago-inibidor **12** (Figura 6).¹⁶

¹⁵ Coutinho, A. F.; Chanas, B.; Souza, T. M. L.; Frugrulhetti, I. C. P. P.; Epifanio, R. de A. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 1265.

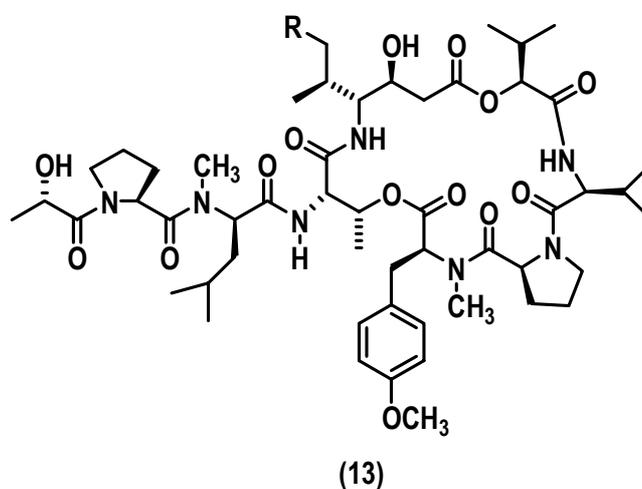
¹⁶ Epifanio, R. de A.; Gabriel, R.; Martins, D. L.; Muricy, G. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 2247.



Alcalóides benzo[1,6]-naftiridínicos

Figura 6. Estruturas químicas de compostos bioativos isolados de esponjas marinhas.

De uma ascídia da família Didemnidae coletada no Brasil (Cidade de Tamandaré - Estado de Pernambuco) foram isolados depsipeptídeos denominados Tamandarinas A e B (**13**) (Figura 7). As substâncias isoladas, similares à apilidina¹⁷, já em testes clínicos como fármacos anticâncer, também apresentaram atividade significativa frente a diversas linhagens de células cancerígenas.¹⁸



Tamandarina A: R=CH₃
 Tamandarina B: R= H

Figura 7. Estruturas químicas das Tamandarinas A e B (**13**).

¹⁷ Taraboletti, G.; Poli, M.; Dossi, R.; Manenti, L.; Borsotti, P.; Faircloth, G. T.; Brogini, M.; D'Incalci, M.; Ribatti, D.; Giavazzi, R. *Brit. J. Can.* **2004**, *90*, 2418.

¹⁸ Vervoort, H.; Fenical, W.; Epifanio, R. de A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 782.

Outro exemplo de substâncias que apresentam atividades farmacológicas promissoras para o tratamento do câncer é o sarcofitol A (**14**) (Figura 8). Esse diterpenóide oxigenado (tipo cembrano) foi isolado do coral *Sarcophyton glaucum*, e apresenta uma atividade inibitória significativa contra vários tipos de tumores. Além do composto **14**, podemos citar o metabólito sarcofina (**15**) (Figura 8), que é um dos cembranólideos mais abundantes já conhecidos e presentes nesta fonte marinha. Este último apresenta-se como um agente quimiopreventivo do câncer.¹⁹

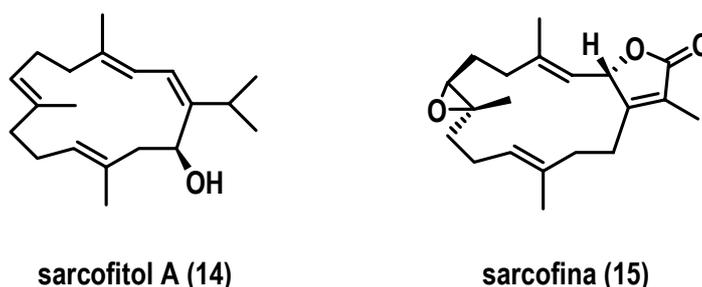


Figura 8. Estruturas químicas de cembranólideos bioativos.

A azidovudina (AZT, **16**), importante recurso quimioterápico disponível para o combate ao vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), foi descoberta a partir das propriedades identificadas em nucleosídeos também isolados de algas marinhas.²⁰

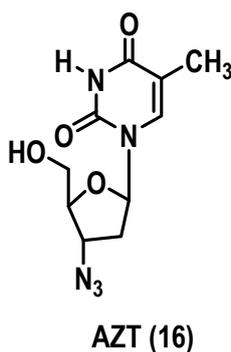


Figura 9. Estrutura química do AZT (16).

¹⁹ Fahmy, H.; Khalifa, S. I.; Konoshima, T.; Zjawiony, J. K. *Mar. Drugs* **2004**, 2, 1.

²⁰ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, 1ª ed., Porto Alegre: Artmed Editora, 2001, Cap 02.

Os laboratórios Wellcome desenvolviam, à época da síntese do AZT (**16**), um programa de avaliação das propriedades antivirais de fontes marinhas e modificados, visando, particularmente, ao *Herpes*. O AZT (**16**) foi obtido e ensaiado, mas não se mostrou eficaz contra este tipo de vírus. Com a descoberta do HIV, esta substância foi reavaliada e apresentou atividade ao nível da enzima transcriptase-reversa (TR) viral, tornando-se um recurso quimioterápico importante para o combate desse tipo de retrovírus.

A dificuldade de cultivo de macroorganismos marinhos ou de síntese de moléculas complexas em grande escala tem dificultado o desenvolvimento de fármacos de origem marinha. Por outro lado, várias substâncias com atividade farmacológica são suspeitas de serem produzidas por microorganismos associados, passíveis de cultura em larga escala. Isso explica, pelo menos em parte, o interesse crescente no estudo de microorganismos marinhos isolados de sedimentos, da água do mar, de macroalgas, peixes e invertebrados. A identificação e o sequenciamento do gene responsável pela síntese do anticâncer **9** (Figura 5), abre novas perspectivas para a produção industrial do fármaco. A clonagem do gene e sua expressão em bactérias heterólogas hospedeiras pode ser o caminho na produção em larga escala de briostatinas e análogos, assim como de outros produtos naturais com estruturas complexas.⁴

Portanto, é difícil escolher uma molécula bioativa em particular, isolada desses seres vivos aquáticos, que ocupe um lugar de destaque na medicina, devido às baixas quantidades de metabólitos secundários presentes nessas fontes naturais e que, ao mesmo tempo, são difíceis de suprir material suficiente para estudos de desenvolvimento de fármacos.²¹

Os mares tropicais e subtropicais, com grande diversidade de herbívoros não devem apresentar somente compostos biologicamente úteis, mas também compostos com propriedades defensivas, atuando como repelentes ou toxinas.²²

Muitos outros compostos isolados dessas fontes apresentam um alto grau de toxicidade, conferindo-lhe uma potente atividade fisiológica, com efeitos inibitórios em uma variedade de microorganismos que causam doenças ao homem. Por este motivo, provavelmente, algumas toxinas provenientes de tais organismos sejam precursoras de novos medicamentos com elevada atividade farmacológica.^{7a}

²¹ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**,

²² Teixeira, V. L.; Tomassini, T.; Kelecom, A. *Quím. Nova* **1985**, *8*, 302.

Uma das mais importantes contribuições na química dos produtos naturais marinhos tem sido o isolamento e a identificação de toxinas marinhas responsáveis pelo envenenamento de muitas fontes comestíveis (como frutos do mar, peixes, dentre outras). É válido ressaltar que o envenenamento dessas fontes são ações esporádicas e imprevisíveis porque tanto os peixes e mariscos, geralmente, não produzem toxinas, mas as concentram de organismos dos quais se alimentam.

Muitas substâncias tóxicas são produzidas não somente por moluscos e dinoflagelados (microorganismos), mas também por zooplânctons, caranguejos, algas e uma variedade de seres, que podem passar por meio de vários níveis de cadeia-alimentar até alcançarem os humanos.^{7a}

Por exemplo, a palitoxina²³ (**17**) (Figura 10), isolada a partir de um zoantídeo, um tipo de coral, da espécie *Palythoa tuberculosa* que, devido à sua toxicidade (LD₅₀ 0.025 µg/kg em coelhos e 0.45 mg/kg em ratos), tem pouca utilidade prática como medicamento, mas possui uma grande versatilidade como ferramenta bioquímica, pois é capaz de modificar significativamente a permeabilidade de cátions pela membrana celular, atuando, aparentemente, ao nível de uma ATPase de membrana, inibindo a bomba de Na⁺/ K⁺.

Esta substância foi testada como anestésico local em cirurgias maxilo-faciais, quando se observou que o paciente permanece anestesiado durante várias horas²⁴. Considerando-se as concentrações molares tóxicas de **17**, pode-se eleger esta substância natural como uma das mais bioativas conhecidas. Além disso, a determinação estrutural e a síntese total da palitoxina (**17**) são consideradas um marco na história da química de produtos naturais.^{23,25}

²³ a) Uenish, J.; Beau, J. M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756. b) Such, E. M.; Kishi, Y. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205. c) Kishi, Y. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6239.

²⁴ Okuda, R. K.; Klein, D.; Kinnel, R. B.; Li, M.; Scheuer, P. J. *Pure & Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1907.

²⁵ Hill, R. A. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect B*, **2003**, *99*, 183.

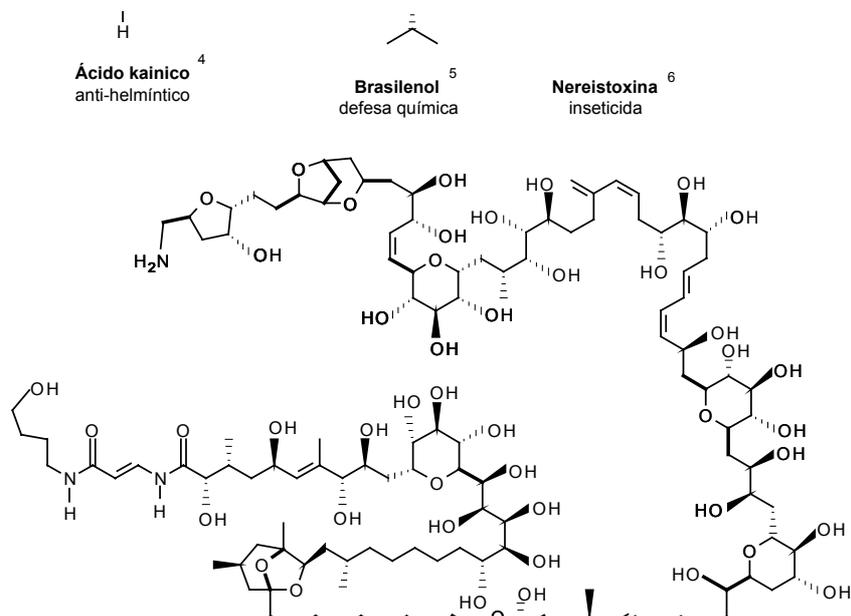
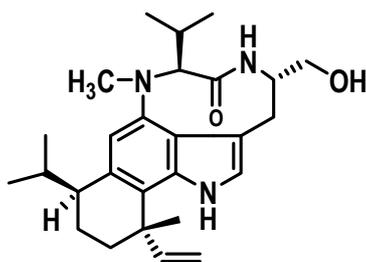


Figura 10. Estrutura química da palitoxina (17).

Isolada do fungo *Streptomyces mecliocidicus*, a teleocidina B (18) (Figura 11) causa uma severa irritação e vesiculação eruptiva na pele humana. Além disso, é uma substância ictiotóxica e induz o aparecimento de tumores.²⁶



teleocidina B (18)

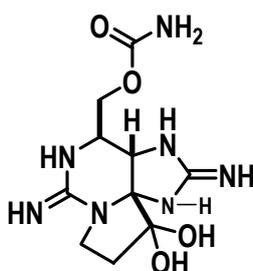
Figura 11. Estrutura química do alcalóide indólico teleocidina B (18).

²⁶ a) Teixeira, V. L.; Kelecom, A.; Gottlieb, O. R. *Quím. Nova* **1991**, *14*, 83. b) Nakatsuka, S.; Masuda, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3671.

Desde a antiguidade, é bem conhecida a ocorrência de “blooms” tóxicos de dinoflagelados (“maré vermelha”). Em 1928, na cidade de São Francisco (Califórnia), uma epidemia por toxinas paralisantes (“paralytic shellfish poison”, PSP), causada pela ingestão do molusco bivalvo *Mytilus californianus* (mexilhão), atingiu mais de cem pessoas, acarretando a morte por envenenamento de seis pacientes. O produtor da substância responsável pela intoxicação foi, posteriormente, identificado como sendo o dinoflagelado *Gonyaulax tamarensis*, e a toxina é acumulada nas glândulas digestivas do molusco, via cadeia alimentar.²⁶

As toxinas paralisantes do molusco (PSP) ou saxitoxinas são, em geral, de natureza não cristalina, altamente polares, não voláteis e muito resistentes, em meio ácido e a temperaturas elevadas. As saxitoxinas (**19**) (Figura 12), nome derivado do molusco *Saxidomus giganteus*, de onde foram isoladas, causam ardor e sensação de dormência no corpo, descoordenação motora, sensação de leveza e finalmente, debilidade motora e paralisia muscular, acarretando a morte de uma pessoa adulta por parada respiratória, geralmente após doze horas da ingestão.

Apesar de serem neurotoxinas, que revelaram uma potência de cerca de 100.000 vezes maior que a cocaína, seu mecanismo de ação difere desta. Atuam na inibição da transmissão normal das sinapses neuromusculares, bloqueando os canais de sódio nas membranas excitáveis.²⁶



saxitoxina (19)

Figura 12. Estrutura química da saxitoxina (19).

Da gorgônia (Octocoral - Figura 13) *Lophogorgia violacea*, coletada no litoral sudeste brasileiro, foram isoladas substâncias com reconhecida atividade neurotóxica.



Figura 13. Foto de uma gorgônia.

Além do diterpeno lophotoxina (20) (Figura 14), uma importante neurotoxina isolada da *L. rigida* do Pacífico, outros dois furanocembranolídeos similares e inéditos (21 e 22) (Figura 14), também foram isolados.

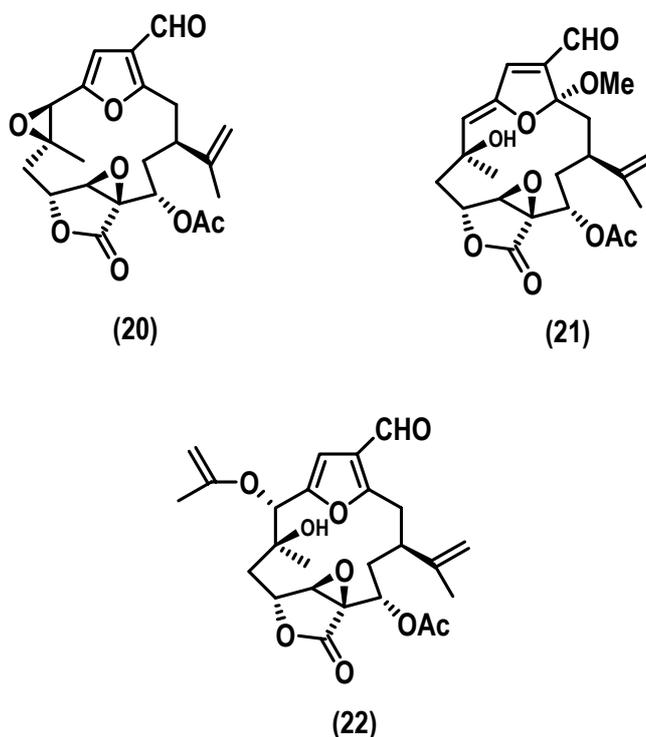


Figura 14. Estruturas químicas de furanocembranolídeos bioativos.

Essas substâncias foram testadas quanto à sua importância ecológica na defesa dessa gorgônia frente a predadores. Os ensaios de preferência alimentar em campo demonstraram que essas neurotoxinas inibem o consumo da gorgônia por peixes e que, portanto, são importantes no mecanismo de defesa e de sobrevivência destes organismos.²⁷

A identificação e caracterização de algumas dessas toxinas foram feitas com base em estudos de degradação química e análises espectroscópicas.^{7a}

1.4- Sesquiterpenos Halogenados de Origem Marinha

Os sesquiterpenos halogenados representam uma importante classe de metabólitos secundários e têm recebido muita atenção nos últimos anos. Segundo a literatura, até o início da década de 90 existiam mais de 1.500 substâncias organoalogenadas oriundas do mar.²⁸

As algas vermelhas (Rhodophyta) são as principais produtoras de metabólitos secundários biologicamente ativos, cuja principal característica é a síntese de substâncias halogenadas no meio marinho. Todas as ordens contêm numerosas espécies que concentram ativamente íons Cl⁻ e Br⁻ e os incorporam em metabólitos orgânicos halogenados.²⁶ Entre as algas, o gênero *Laurencia* Lamouroux (Rhodomelaceae, Ceramiales) destaca-se como uma fonte abundante de sesquiterpenos com mais de 25 tipos diferentes de esqueletos.^{26,29a}

Dentre alguns exemplos conhecidos, isolados dessas fontes, destacamos a aplisina³⁰ (**23**), a perforatona³¹ (**24**), o panosanol³² (**25**) e o sesquiterpeno bromado **26**³³ (Figura 15).

²⁷ Epifanio, R. de A.; Maia, L. F.; Fenical, W. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 584.

²⁸ Gribble, G. W. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1353.

²⁹ **a)** Pereira, R. C.; Teixeira, V. L. *Quím. Nova* **1999**, *22*, 369. **b)** Fenical, W. *J. Phycol.* **1975**, *11*, 245.

³⁰ **a)** Srikrishna, A.; Babu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4913. **b)** Harrowven, D. C.; Lucas, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4443. **c)** Nath, A.; Ghosh, A.; Venkateswaran, R. V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1467.

³¹ Iliopoulou, D.; Roussis, V.; Pannecouque, C.; Clercq, E.; Vagias, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6749.

³² Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1.

³³ Topcu, G.; Aydogmus, Z.; Imre, S.; Gören, A. C.; Pezzuto, J. M.; Clement, J. A.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1505.

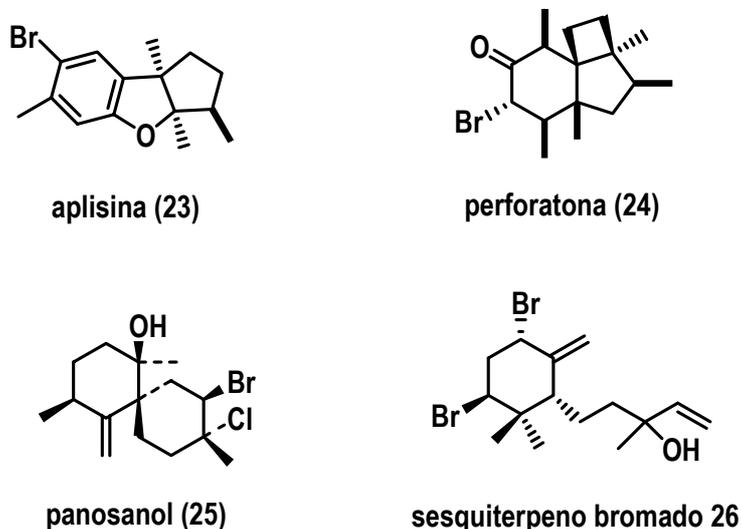


Figura 15. Estruturas químicas de alguns sesquiterpenos halogenados.

1.4.1- Função dos Halogênios nos Metabólitos Marinhos

Embora a composição dos metabólitos secundários marinhos seja, em partes, idêntica àquela de plantas e animais terrestres, é significativamente modificada em virtude dos elementos químicos encontrados no mar. As altas concentrações de haletos presentes neste meio (Cl⁻, 19.000 mg/L; Br⁻, 65 mg/L e I⁻/IO₃⁻, 0,06 mg/L), permitem que as espécies que ali vivem incorporem facilmente esses elementos em seus processos de metabolização, sob a forma de ligações covalentes. Essa incorporação de halogênio contribui para o aumento da diversidade e da complexidade estrutural. Além disso, a utilização desses íons no metabolismo secundário terrestre é um processo observado somente em alguns microorganismos.³ Portanto, o processo de halogenação ocorre com maior frequência nos seres provenientes dos oceanos.

Por outro lado, devido às elevadas concentrações de enxofre no mar, principalmente na forma de sulfato (~2.700 mg/L), são inúmeras as substâncias sulfatadas isoladas de organismos marinhos. Esses compostos parecem estar envolvidos na transferência do enxofre inorgânico para o orgânico, pois somente em ambientes com altas concentrações do ânion sulfato são observados

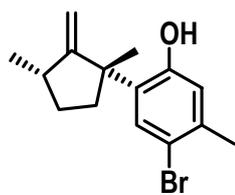
organismos capazes de acumulá-lo. A sulfatação é também um modo efetivo de tornar determinadas substâncias solúveis em água, favorecendo, assim, sua excreção.

Assim, o grupo sulfato poderia ter o papel químico de estabilizador de grupos hidroxílicos de fenóis e de grupos nitrogenados. Finalmente, a incorporação do sulfato às substâncias orgânicas ocorre por uma reação direta, intermediada por nucleotídeos sulfatados.³⁴

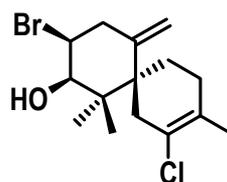
Há exatamente três décadas, Fenical^{29b} chamava a atenção das substâncias halogenadas presentes em algas vermelhas, pois além de participarem em processos metabólicos primários, poderiam se constituir mensageiros de um sistema exócrino, provendo vantagem adaptativa a estas algas.^{29a}

Os estudos realizados até o momento indicam que, em muitas plantas e organismos marinhos, os compostos organoalogenados servem como defensivos químicos ou venenos irritantes que lhes permitem assegurar a sobrevivência.³⁵

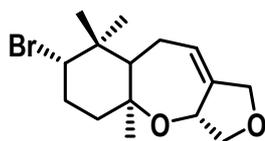
O laurano isolaurinterol (**27**) (Figura 16), presente em diversas espécies subtropicais e tropicais de *Laurencia* e o chamigrano elatol (**28**) (Figura 16), isolado de *L. obtusa*, embora presente em diversas outras espécies deste gênero, mostram fortes efeitos defensivos frente a espécies de peixes e contra o ouriço *Diadema antillarum*. Entretanto, o snyderano palisadina A (**29**) (Figura 16) inibe apenas alguns peixes. O ciclolauroano desbromolaurinterol (**30**) (Figura 16), amplamente distribuído em *Laurencia*, diminui a herbivoria exercida pelo peixe *Siganus doliatus*.^{29a}



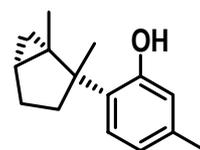
isolaurinterol (27)



elatol (28)



palisadina A (29)



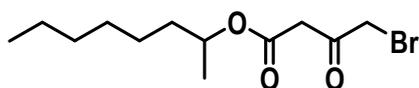
desbromolaurinterol (30)

³⁴ de Carvalho, L. R.; Roque, N. F. *Quim. Nova*, **2000**, *23*, 757.

³⁵ a) Scheuer, P. J. *Science* **1990**, *248*, 173. b) Schulte, G. R.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1857.

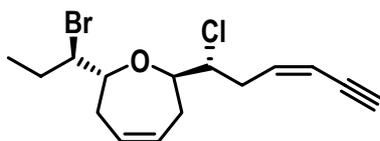
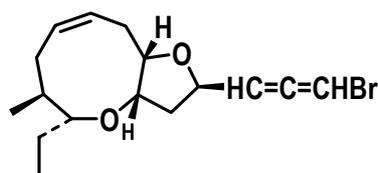
Figura 16. Estruturas químicas de substâncias bioativas de origem marinha.

Por outro lado, nem todos os compostos organoalogenados têm efeitos defensivos e a presença de um halogênio na molécula, aparentemente, não é só importante no meio marinho. Como exemplo, é conhecido que o bromoéster **31** (Figura 17), encontrado no fluido cerebrospinal humano, tem uma importância vital na indução do fenômeno do sono.³⁶

**bromoéster 31****Figura 17. Estrutura química do bromoéster 31.**

1.4.2- Síntese de Produtos Naturais Marinhos

Atualmente, diversos laboratórios espalhados pelo mundo têm se dedicado às pesquisas visando à obtenção, *via* síntese total, de vários produtos naturais marinhos.³⁷ As sínteses totais do (+)-rogiloxepano A (**32**) e do (-)-isolauraleno (**33**) (Figura 18), metabólitos isolados da alga vermelha *Laurencia microcladia* e *L. nipponica yamada*, respectivamente, são descritas na literatura.³²

**rogiloxepano A (32)****isolauraleno (33)****Figura 18. Estruturas químicas de moléculas alvo de síntese total.**

³⁶ Gribble, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141.

³⁷ (a) Lu, J.; Xie, X.; Chen, B.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1435. (b) Nicholas, G. M.; Phillips, A. J. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 144.

No Brasil, até o final da década de 90, por exemplo, já foram sintetizados mais de 23 produtos naturais de origem marinha.³⁸ Alguns pesquisadores brasileiros também vêm contribuindo com a síntese de vários sesquiterpenos marinhos. Uma das primeiras contribuições foi feita por Rúveda e colaboradores, que sintetizaram vários diterpenos isolados de esponjas marinhas, tendo como exemplo a isoagatolactona (**34**) (Figura 19).^{38b} Outros sesquiterpenos também foram objeto de síntese total, dentre eles pode-se destacar o brasilenol³⁹ (**35**) isolado da lebre marinha *Aplysia brasiliana*, a (-)-metacromina-A^{40a} (**36**), isolada da esponja *Hippospongia* cf. *matachromia*^{40b}, coletada na cidade japonesa de Okinawam e a (+)-coralloidina-A⁴¹ (**37**) (Figura 19).

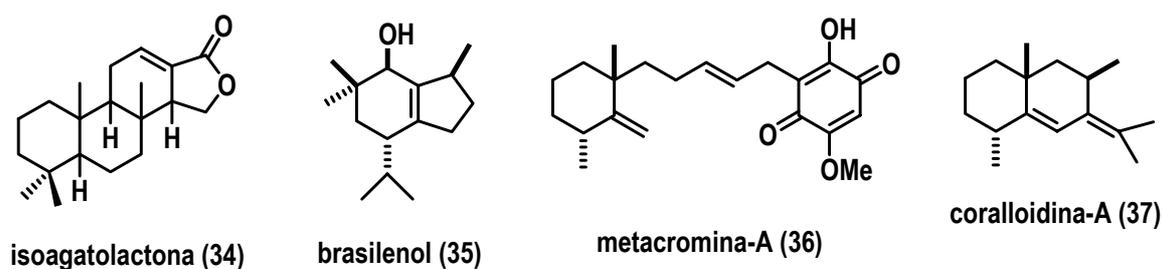


Figura 19. Exemplos de sesquiterpenos marinhos obtidos *via* síntese total.

Além dos sesquiterpenos, encontramos em fontes marinhas muitos nor⁴²-sesquiterpenos, como por exemplo, o ácido austrodórico⁴³ (**38**), isolado recentemente do molusco *Austrodoris kerguelensis*, que foi obtido *via* síntese total (Figura 20).

³⁸ a) Kelecom, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 101. b) Imamura, P. M.; Sierra, M. G.; Rúveda, E. A. *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 734.

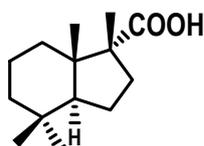
³⁹ a) Greene, A. E.; Serra, A. A.; Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1170. b) Greene, A. E.; Coelho, F.; Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4250.

⁴⁰ a) Almeida, W. P.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, 10, 401. b) Ishibashi, M.; Ohizumi, Y.; Cheng, J. -F.; Hirata, Y.; Kobayashi, J. -I. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2855.

⁴¹ Nogueira, R. T.; Imamura, P. M. *Resumo do IV Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Teresópolis (RJ), Brasil, **1990**, 38.

⁴² Prefixo comumente usado na nomenclatura química para indicar a remoção de um átomo de carbono de um esqueleto bem definido.

⁴³ a) Kulcitki, V.; Ungur, N.; Gavagnin, M.; Carbone, M.; Cimino, G. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, 15, 423. b) Hill, R. A. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect B*, **2004**, 100, 169. c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 15.



Ácido Austrodórico (38)

Figura 20. Estrutura química do nor-sesquiterpeno 38.

1.5- A Biossíntese dos Produtos Naturais Marinhos Bioativos

A biossíntese dos produtos naturais marinhos bioativos é designada como uma “arte” fascinante. Acredita-se que a origem e o modo da formação dos metabólitos secundários a partir destes organismos não diferem substancialmente dos caminhos biossintéticos de substâncias provenientes de plantas e animais terrestres.

O ambiente marinho fornece diferentes condições biossintéticas aos organismos que vivem neste *habitat*. A ação do carbonato de sódio e do bicarbonato em tamponar o meio mantém o pH da água do mar entre 8,2 – 8,5. A elevada concentração de sal (40%) e a pressão osmótica de 15 – 20 atm neste meio também fornecem as condições necessárias para a realização dos processos biossintéticos desses metabólitos.^{7a}

Existem algumas diferenças notáveis entre o metabolismo dos organismos terrestres e marinhos. Por exemplo, os halogênios e os isocianetos são freqüentemente encontrados nos metabólitos de algas e esponjas marinhas, ao passo que esses substituintes são raramente observados nos metabólitos de plantas e animais terrestres. Entretanto, ainda não se comprovou se essas diferenças refletem a individualidade dos organismos ou são resultados de uma evolução.

Problemas associados com os estudos biossintéticos de produtos naturais marinhos também ocorrem. Exemplificando, a síntese de metabólitos nesses seres é geralmente lenta.

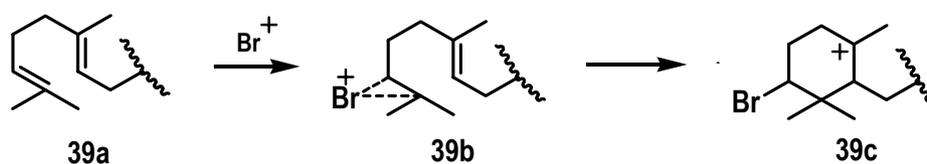
O entendimento do processo metabólico no ambiente aquático ainda está muito limitado. Sabe-se que os organismos marinhos vivem em associação simbiótica, tais como, a associação

entre as esponjas e microalgas e entre os corais e os gorgonáceos. Além disso, o caminho de transferência dos nutrientes entre os diferentes padrões simbióticos é de grande importância na origem dos metabólitos produzidos por associação.

A biogênese dos compostos organoalogenados tem intrigado os químicos de produtos naturais marinhos por muitas décadas. Cerca de 25 anos atrás, a presença de enzimas haloperoxidases foi estimada na biogênese de alguns desses metabólitos, embora aquelas tenham sido descobertas muito antes em vários organismos provenientes do mar.⁴⁴

Os mecanismos de formação de muitos desses compostos envolvem a oxidação do haleto com peróxido de hidrogênio, catalisado por uma enzima peroxidase. Algumas dessas enzimas, as cloroperoxidases (CPO), bromoperoxidases (BPO) e iodoperoxidases (IPO) já foram caracterizadas.³⁶ Enquanto as biossínteses dessas substâncias são pouco entendidas, as sínteses biomiméticas e as reações de halogenação catalisadas por enzimas têm permitido uma melhor compreensão na biogênese dos metabólitos halogenados isolados de algas marinhas.

Como exemplo, os estudos da biogênese sugerem que muitos sesquiterpenos cíclicos bromados (**39c**) são biossintetizados por um íon bromônio (**39b**), induzindo a ciclização de um precursor terpênico acíclico (**39a**) (Esquema 1).⁴⁴



Esquema 1. Ciclização hipotética de um terpeno (segundo ref. 44).

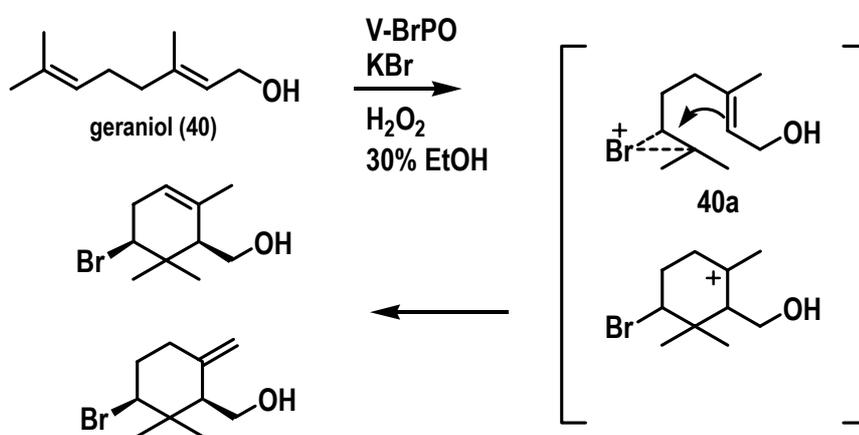
As haloperoxidases de vanádio (V-HPOs) foram identificadas em muitos seres marinhos.⁴⁴ Atualmente, estas enzimas são isoladas, purificadas e clonadas de algas marinhas que produzem metabólitos secundários halogenados, tais como sesquiterpenos, acetogeninas e derivados indólicos.

Com a intenção de explorar a utilidade das bromoperoxidases de vanádio (V-BrPOs) nas propostas biossintéticas, os terpenos foram os grandes precursores. A reatividade das V-BrPOs foi

⁴⁴ Butler, A.; Carter-Franklin, J. N. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 180.

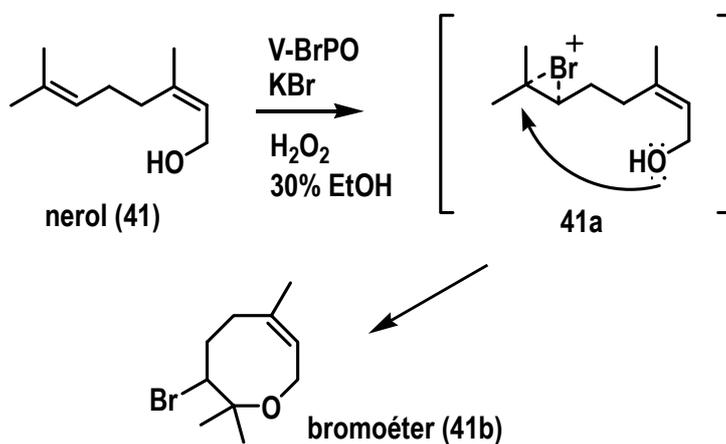
avaliada com o geraniol (**40**), um monoterpene, e derivados em misturas de tampão e co-solventes orgânicos (por ex., etanol, isopropanol, acetonitrila). Como produtos, foi observada a ocorrência de bromohidrinas e álcoois monocíclicos bromados (Esquema 2).

O mecanismo para formação desses produtos envolve um ataque do íon bromônio ao alceno terminal (C6-C7) do geraniol (**40**), gerando o intermediário **40a** (geraniol-bromônio). O intermediário íon bromônio **40a** proposto é subsequente atacado por uma ligação olefínica interna, rica em elétrons, seguida de reações de eliminação para conduzir aos produtos citados anteriormente.



Esquema 2. Ciclização e bromação do geraniol (**40**) catalisadas pela V-BrPO (segundo ref. 44).

Além dos esquemas biossintéticos para a produção de sesquiterpenos halogenados, sínteses biomiméticas de acetogeninas C15 halogenadas também vêm sendo exploradas.⁴⁴ A biossíntese da função bromoéter utilizando V-BrPO foi examinada usando o monoterpene nerol (**41**) (Esquema 3). O mecanismo proposto envolve o ataque do íon bromônio ao alceno terminal (C6-C7), gerando o intermediário nerol-bromônio **41a**. Após a adição nucleofílica interna ao intermediário bromônio pelo grupo OH, levou-se à formação do bromoéter cíclico de oito membros **41b**.



Esquema 3. Ciclização e bromação do nerol (41) catalisadas pela V-BrPO (segundo ref. 44).

1.6- Isolamento e Elucidação Estrutural da Napalilactona (42) e da Patilactona A (43)

Scheuer e colaboradores⁴⁵, em 1992, isolaram e caracterizaram a Napalilactona⁴⁶ (42) (Figura 21) a partir do coral marinho *Lemnalia africana*⁴⁷, que foi coletado em Pohnpei, localizado nos Estados Federativos da Micronésia. Este nor-sesquiterpeno clorado constituiu o primeiro exemplo dessa classe de substância isolado de um organismo marinho. Provavelmente, a Napalilactona (42) faz parte do arsenal de defesa química desse coral.

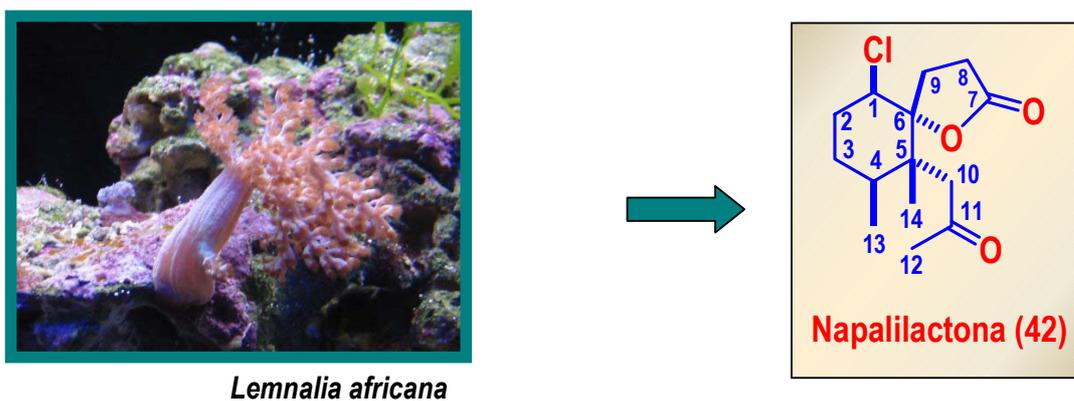


Figura 21. Precursor biológico da Napalilactona (42).

A Napalilactona (42) é um nor-sesquiterpenóide de estrutura incomum, densamente substituída (Figura 21). Nela coexistem quatro centros estereogênicos seqüenciais, dos quais dois são centros quaternários. Um dos centros quaternários possui um carbono espiro com um anel γ -

⁴⁵ Carney, J. R.; Pham, A. T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7115.

⁴⁶ O nome Napalilactona advém de uma homenagem que os autores quiseram prestar à ilha de Napali, localizada próxima onde foi coletado o coral.

⁴⁷ a) Tursch, B.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Fritz, P.; Kelecom, A.; Karlsson, R.; Losman, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 9, 747. b) Jurek, J.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 508. c) Izac, R. R.; Fenical, W.; Tagle, B.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2569.

butirolactônico. Um outro centro estereogênico apresenta um átomo de cloro orientado em posição equatorial.⁴⁸

Estudos utilizando espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e técnicas relacionadas, feitas por Scheuer e colaboradores⁴⁵, permitiram estabelecer a estereoquímica relativa da Napalilactona (**42**).

Por sua vez, Su e colaboradores⁴⁸, em 1993, isolaram e caracterizaram a Patilactona A (**43**) (Figura 22), a partir do coral marinho *Paralemnalia thyrsoides*⁴⁹, coletado nas Ilhas Xisha⁴⁸, ao sul do mar da China. Este nor-sesquiterpenóide possui as mesmas características estruturais do esqueleto carbônico da Napalilactona (**42**), tendo como única diferença a substituição do átomo de cloro pela hidroxila no C1 (Figura 22). A Patilactona (**43**) mostrou ser um eficiente antagonista de Ca²⁺.⁵⁰

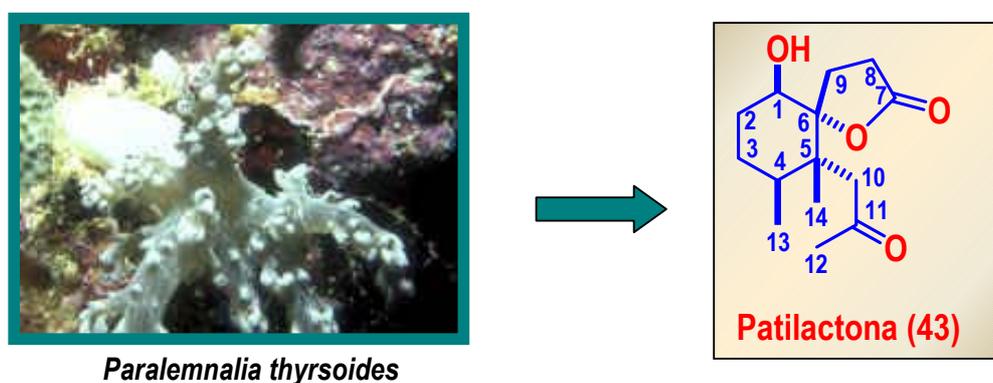


Figura 22. Precursor biológico da Patilactona A (**43**).

Su e colaboradores⁴⁸ utilizaram-se das mesmas técnicas espectroscópicas, realizadas por Scheuer, além do dicroísmo circular (DC) para estabelecer as configurações relativa e absoluta da Patilactona A (**43**).

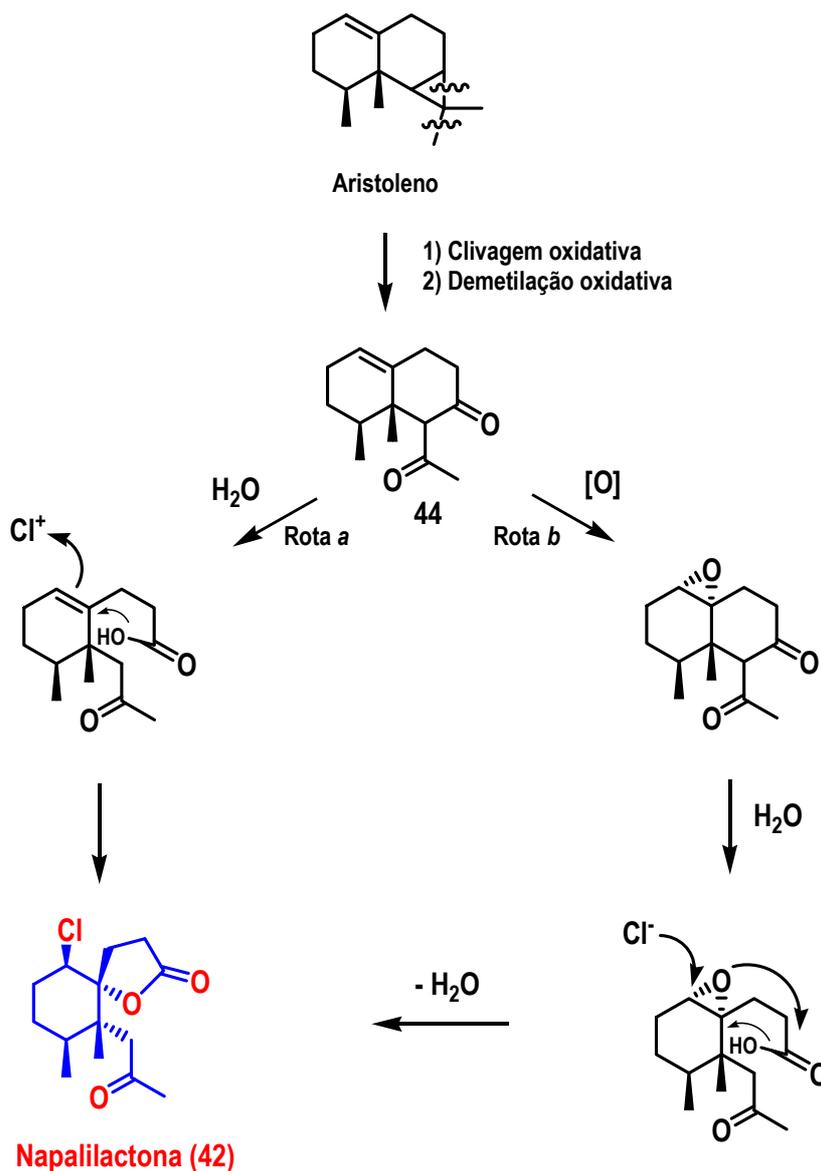
1.6.1- Caminhos Hipotéticos para a Biossíntese da Napalilactona (**42**)

⁴⁸ a) Su, J. Y.; Zhong, Y.; Zeng, L. M. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 288. b) Su, J. Y.; Zhong, Y. L.; Wu, J. Q.; Zeng, L. M. *Chin. Chem. Lett.* **1991**, 10, 785.

⁴⁹ a) Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Mitchell, S. J. *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 885. b) Izac, R. R.; Schneider, P.; Swain, M.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 817. c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. *R. Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 1.

⁵⁰ Vyvyan, J. R.; Rubens, C. A.; Halfen, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 221.

Scheuer e colaboradores propuseram dois possíveis caminhos biossintéticos alternativos para a formação da Napalilactona (**42**).⁴⁵ Biogeneticamente, este produto natural está relacionado aos sesquiterpenos do tipo aristoleno (Esquema 4).^{49a, 51}



Esquema 4. Possíveis rotas biossintéticas da Napalilactona (**42**).

⁵¹ Délérís, G.; Dunoguès, J.; Calas, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *50*, 4835.

A rota **a** envolve hidrólise da função β -dicetona, presente no intermediário **44**, seguida de lactonização assistida pelo íon cloro gerado por uma haloperoxidase. Por sua vez, na rota **b**, primeiramente, o alceno **44** é oxidado ao epóxido, o grupo β -dicetônico é hidrolisado e por fim, o íon cloro faz a abertura do epóxido com concomitante lactonização intramolecular levando à Napalilactona (**42**).

Por outro lado, alguma variação dessa rota biossintética deve ter sido utilizada pelo coral *Paralemnalia thyrsoides* para sintetizar a Patilactona A (**43**).

1.6.2- Sínteses Totais da (\pm)-Patilactona (**43**) e (\pm)-Desalonapalilactona (análogo não natural) (**45**).

Recentemente, foi estabelecida em nosso laboratório uma estratégia que permitiu preparar a (\pm)-Patilactona A (**43**)^{50,52} e a (\pm)-Desalonapalilactona (**45**)^{53a}, que apresentam como principal característica a alta densidade de funcionalizações. A estratégia sintética utilizou um intermediário comum, composto **48b**, o qual permitiu preparar essas duas lactonas, conforme apresentado no esquema 5.

A síntese da (\pm)-Patilactona A (**43**) inicia-se com a preparação da cetona α,β -insaturada **46**, a partir do 2-metilcicloexanol (Esquema 5). A adição 1,4 do dimetilcuprato de lítio na cetona **46** e a interceptação do enolato intermediário com o brometo de alila forneceram os diastereoisômeros *trans:cis*^{53b} **47a** e **47b** (4:1), permitindo também, controlar a estereoquímica relativa desses isômeros. Sobre o isômero **47a**, já se encontra incorporado um dos centros quaternários do esqueleto, necessário à síntese dos nor-sesquiterpenos.

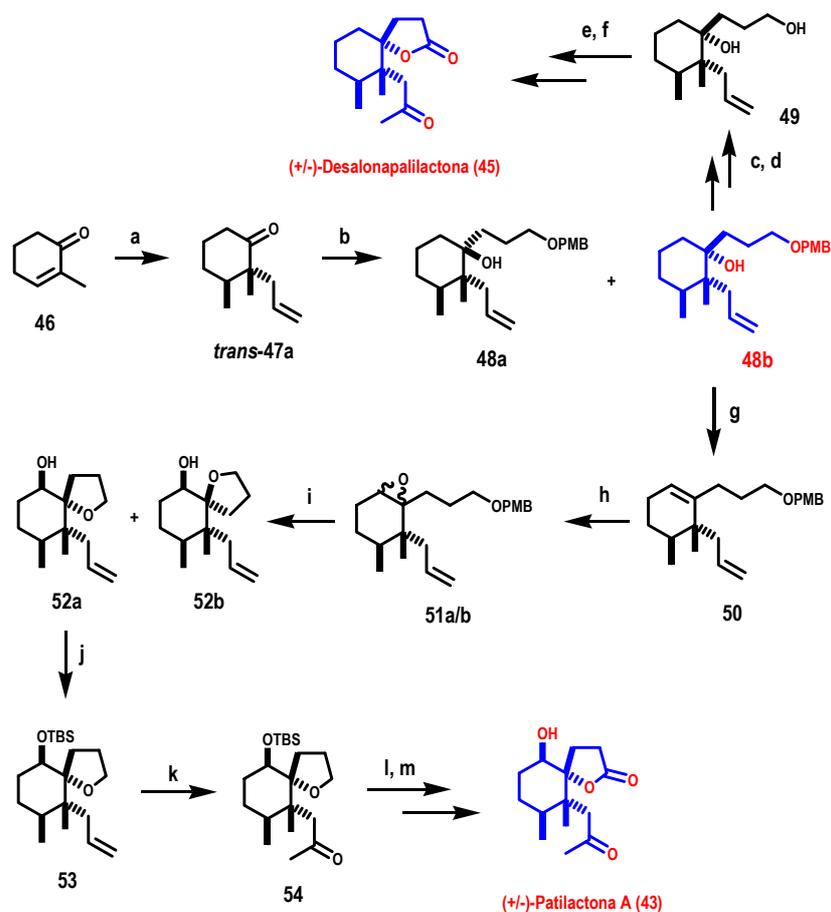
A homologação dos três átomos de carbono, necessários para a construção do anel γ -espirolactônico, isto é, para a formação do segundo centro quaternário, foi possível, a partir da adição de um organometálico devidamente funcionalizado, na cetona *trans*-**47a**. Essa reação permitiu a obtenção dos álcoois terciários α - e β -orientados **48a/b**, cujas estereoquímicas relativas

⁵² Coelho, F.; Diaz, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1647.

⁵³ a) Coelho, F.; Diaz, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 360. b) A relação *trans:cis* refere-se aos substituintes metil e alil nos carbonos 4 e 5, respectivamente, da cetona **47** (numeração Patilactona A).

foram determinadas. A partir do álcool α -orientado **48b**, após separação dos isômeros e de etapas de oxidação, foi possível descrever a obtenção de um derivado nor-sesquiterpênico não natural, a (\pm)-Desalonapalilactona (**45**), em 6 etapas, com um rendimento global de 15% (Esquema 5).

Uma modificação dessa estratégia original também permitiu sintetizar a (\pm)-Patilactona A (**43**), isto é, os álcoois **48a/b**, que por meio de uma seqüência direta de etapas forneceram a mistura de espiroéteres **52a/b**. Estudos adicionais permitiram identificar **52a** como intermediário “chave” para a abordagem sintética proposta, já que este isômero possui todos os centros estereogênicos adequadamente controlados (Esquema 5).



Reagentes e condições: (a) (i) Me_2CuLi , éter, 0°C ; (ii) DME, 0°C , 15 min., excesso de brometo de alila; (iii) separação cromatográfica de isômeros (4:1), 75% (p/ **47a**); (b) (i) éter, 0°C , $\text{LiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$; (ii) separação cromatográfica 68% (92% baseado no material de partida recuperado); (c) TMSTOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 6h, quantitativo; (d) (i) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (18:1), t.a., 2,5 h; (ii) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 1h, 92%; (e) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 80%; (f) PdCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, O_2 , $\text{DMA}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 60%. (g) POCl_3 , DBU, Py, t.a., 24 h, 78%; (h) MCPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 8h, 88%; (i) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (18:1), 3h, 94%; (j) TBSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 94% (para **52a**); (k) PdCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{DMA}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 50% (para **52a**); (l) $\text{RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, (10% sol. aq.) NaIO_4 , AcOEt , t.a., 23h, 84% (para **52a**); (m) HF, CH_3CN , t.a., 3h, 90% (para **52a**).

Esquema 5. Seqüência de etapas para a síntese dos nor-sesquiterpenos, (\pm)-Patilactona A (43**) e (\pm)-Desalonapalilactona (**45**).**

Uma seqüência de oxidações permitiu acessar a Patilactona A (**43**), em 9 etapas com rendimento global de 16%, a partir da 2-metilcicloexenona (**46**). A estereoquímica relativa da (\pm)-Patilactona A (**43**) foi confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H (experimentos de NOE).

A partir dessa estratégia sintética, é válido ressaltar alguns pontos fundamentais. O primeiro deles trata-se dos aspectos no controle da seletividade da cetona **47**. Assim, com base nos resultados descritos por Duhamel e colaboradores⁵⁴ pôde-se racionalizar a distribuição dos diastereoisômeros obtidos **47a/47b**, em relação ao controle da estereoquímica relativa.⁵⁵

Como se pode observar na figura 23, o equilíbrio entre os confôrmeros A e B favorece o segundo, pois o enolato A apresenta tensão alílica do tipo 1,2 entre as metilas, tornando-o instável, conseqüentemente, desfavorecendo a entrada do eletrófilo *via* este confôrmero.^{52,53,55}

Entretanto, no enolato B, essa tensão é aliviada pela posição *pseudo-axial* de uma das metilas, favorecendo a entrada do eletrófilo pela face menos impedida da dupla ligação nesse confôrmero. Essas considerações explicam a obtenção preferencial do diastereoisômero *trans* **47a** em 80%. Por sua vez, a formação do isômero *cis* **47b** nos 20% restante se deve, provavelmente, à entrada do eletrófilo pelo lado oposto. Já neste caso, a metila não é suficientemente volumosa para impedir a entrada do eletrófilo por essa fase (Figura 23).^{52,53,55}

⁵⁴ Duhamel, P.; Dujardim, G.; Hennequin, L.; Poirier, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 387.

⁵⁵ Diaz, G. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas (IQ-UNICAMP), Brasil, 2001.

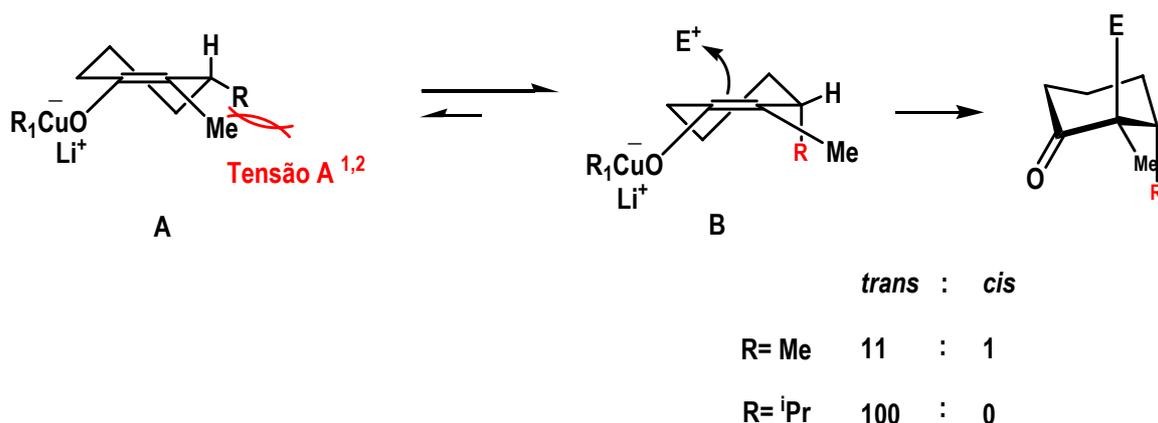
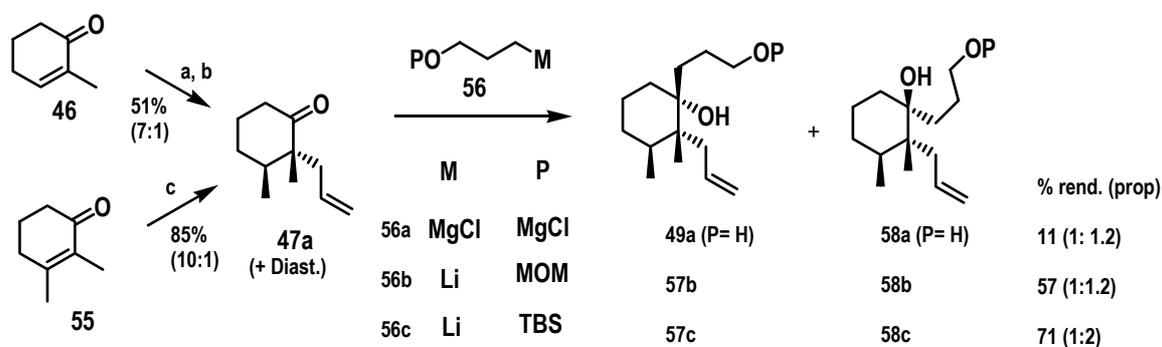


Figura 23. Esboço sobre o controle da estereoquímica de 47a e 47b.

O outro ponto fundamental trata-se de algumas discrepâncias em relação às absorções de RMN de ^1H e de ^{13}C descritas para a Patilactona A (**43**) natural. Não obstante, os dados espectrais obtidos do produto sintético **43** são concordantes com aqueles propostos por Su e colaboradores⁴⁸.

Para a surpresa dos pesquisadores envolvidos na síntese total da (\pm)-Patilactona A (**43**), foi publicado neste mesmo ano de 2002 um artigo⁵⁰ que reportou, de uma maneira quase similar, a construção do esqueleto espirolactônico dos nor-sesquiterpenos **42** e **43**. O padrão estrutural sintetizado apresenta todos os átomos de carbono e três dos quatro estereocentros presentes nos produtos naturais citados anteriormente.

Nesse contexto, a estratégia sintética utilizada pelos autores também começou com a cetona α,β -insaturada **46** (esquema 6).



Reagentes e condições: (a) (i) $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}\cdot\text{LiBr}$, éter, 0°C ; (ii) TMSCl; (b) CH_3Li , THF, brometo de alila, 0°C , 51% para as duas etapas.; (c) Li (2 eq), NH_3 , -78°C , H_2O (1 eq), brometo de alila (4 eq), 85% para diastereoisômero **47a**.

Esquema 6. Rota sintética para a reação de adição conjugada de reagente organocuprato.

A primeira metodologia empregada nessa seqüência sintética trata-se de uma adição conjugada do dimetilcuprato de lítio na cetona **46**.⁵⁶ A captura do enolato intermediário com o cloreto de trimetilsilano deu origem a um éter enólico de silício. O tratamento deste com metil lítio regenerou o enolato termodinâmico, que por fim, foi alquilado com brometo de alila. Vyvyan e colaboradores⁵⁰ relataram uma diastereosseletividade de 7:1 (*trans*:*cis*) e, devido à grande dificuldade encontrada na separação dos diastereoisômeros **47a/47b**, resolveram reiniciar a rota sintética partindo da 2,3-dimetilcicloexenona (**55**).

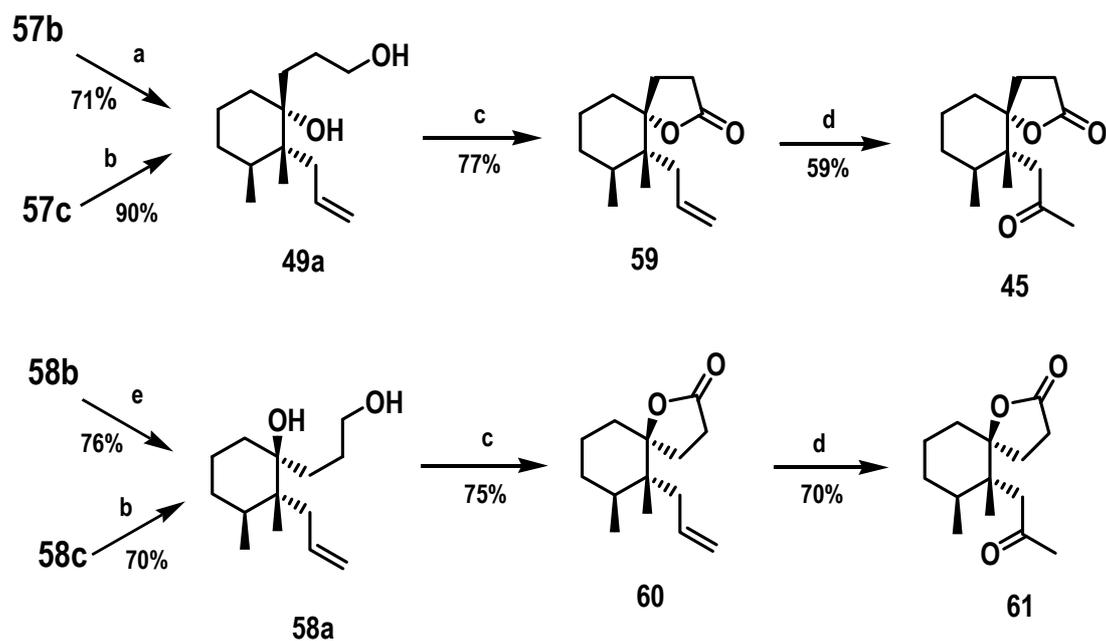
Sendo assim, após a redução desse composto com lítio em amônia líquida, seguida da monoprotoneação e alquilação com excesso de brometo de alila, obteve-se **47** numa proporção de 10:1. O diastereoisômero *trans* **47a**, necessário para a seqüência sintética, foi obtido com 85% de rendimento.

Vale a pena ressaltar que a metodologia empregada no início da síntese racêmica da Patilactona A (**43**)^{52,53,55a}, baseada na dupla alquilação estéreo e regiosseletiva em cetonas α,β -insaturadas⁵⁷, fracassou nas mãos dos pesquisadores americanos. Esse insucesso refere-se à adição conjugada *one-pot* do dimetilcuprato de lítio a 2-metilcicloexenona (**46**), seguida de alquilação com brometo de alila, na tentativa de formação da cetona **47** (*trans* **47a** e *cis* **47b**).

Portanto, Vyvyan e colaboradores⁵⁰ utilizaram metodologias diferentes àquelas empregadas pelos pesquisadores brasileiros para a preparação dos esqueletos espirolactônicos (esquema 7). A síntese da espirolactona **45** foi realizada em 5 etapas a partir da 2,3-dimetilcicloexenona (**55**), com um rendimento global de 8%. Por fim, o composto **61** foi produzido em 15% de rendimento, partindo do mesmo composto inicial e usando a mesma seqüência de reações.

⁵⁶ Huang, H.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5746.

⁵⁷ Boeckman, R. K. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4450.



Reagentes e condições: (a) 10% HCl, THF, 42h; (b) TBAF, THF, 0°C; (c) PDC (2,7 eq), CH₂Cl₂, 24h; (d) CuCl (10 mol%), PdCl₂ (10 mol%), DMF, H₂O, O₂, 24h; (e) HCl conc. (cat), *tert*-butanol, 42h.

Esquema 7. Estratégia sintética para a formação de esqueletos espirolactônicos.

2. Objetivos

A enorme diversidade estrutural, associada ao elevado grau de complexidade apresentado por algumas substâncias de origem marinha e aos possíveis efeitos farmacológicos que elas possam apresentar, conferem ao mar um valor inestimável como fonte de novas estruturas que servem de estímulo e de inspiração para o químico no desenvolvimento e aplicação de estratégias e/ou metodologias sintéticas.

No âmbito do projeto de síntese de alguns produtos naturais marinhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, o padrão estrutural apresentado por **42** e **43**, associado ao desafio intelectual que representa a concepção de uma metodologia de síntese estereosseletiva para a preparação desses sesquiterpenos, além da necessidade de se confirmar os dados relacionados às estereoquímicas relativa e absoluta dessas substâncias naturais, nos levaram a propor um estudo que visava a efetuar a primeira síntese total assimétrica do nor-sesquiterpeno halogenado, (+)-Napalilactona (**42**).

Por sua vez, nesta dissertação tentamos focar, principalmente, a preparação da cetona alilada **47a**, opticamente ativa, porque de maneira geral, a partir deste intermediário, a estratégia a ser seguida poderia ser a mesma que foi utilizada para a síntese racêmica da Patilactona A^{49b} (**43**), recentemente estabelecida em nosso laboratório. A introdução de algumas modificações na etapa de geração do material de partida e na formação estereosseletiva do epóxido **51a**⁵⁸ (Esquema 8) poderiam assegurar as sínteses de **42** e **43**.

Neste trabalho de Mestrado visou-se a atingir os objetivos discutidos anteriormente.

⁵⁸ **a)** Haraldsson, G. G.; Paquette, L. A.; Springer, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1035. **b)** Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801 **c)** Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296 **d)** Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063 **e)** Bell, D.; Davies, M. R.; Finney, F. J. L.; Geen, G. R.; Kincey, P. M.; Mann, I. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3895.

2.1- Síntese Total da (+)-Napalilactona (42) – Atividade Biológica

Como retratado anteriormente, existe uma relação direta entre os compostos organoalogenados de origem marinha e a atividade biológica. Dentre essas substâncias, destacamos a Napalilactona (**42**) (Figura 24). Até o presente momento, não se conhece o perfil biológico desse tipo de lactona e a síntese desta, em sua forma enantiomericamente pura, deve permitir, em uma etapa posterior, a avaliação biológica preliminar dessa classe de nor-sesquiterpenos. Além disso, seus esqueletos densamente substituídos apresentam um alvo sintético de elevada complexidade.

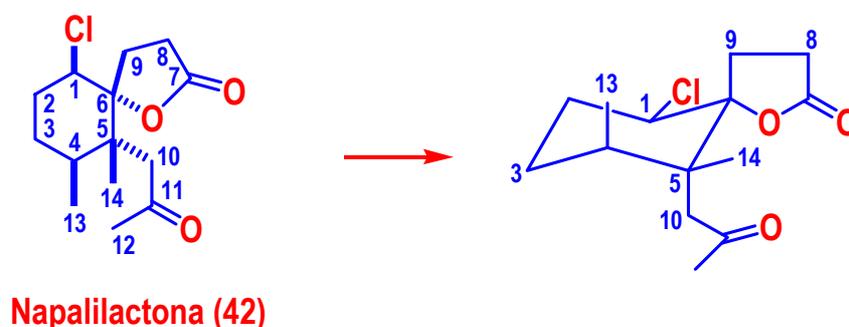


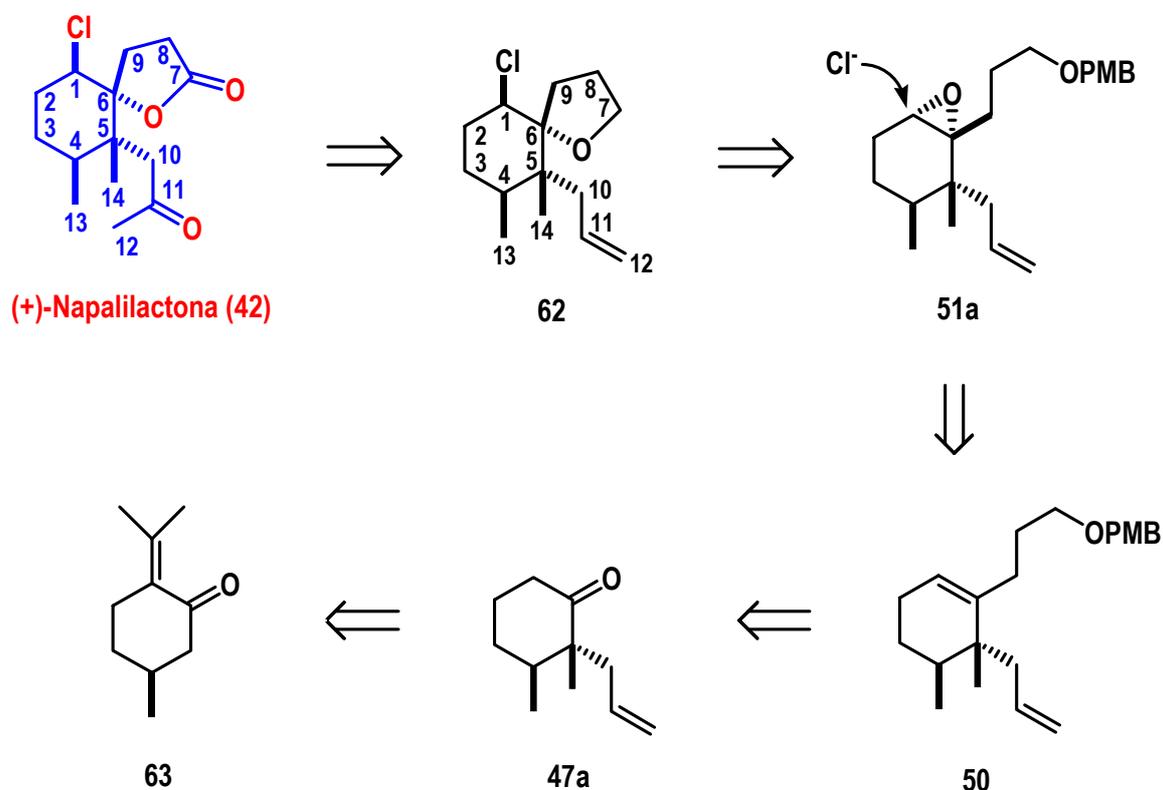
Figura 24. Confômero da Napalilactona (**42**).⁴⁸

Motivados por esses desafios, propusemos uma estratégia visando à síntese assimétrica da Napalilactona (**42**), em particular do intermediário-chave **47a**, opticamente ativo.

2.2- Análise Retrossintética

Segundo a experiência já adquirida com a síntese desse tipo de nor-sesquiterpeno^{52,53,55,a} Napalilactona (**42**), enantiomericamente pura, pode ser preparada a partir do éter cíclico halogenado quiral **62**, após duas etapas consecutivas de oxidação. O controle da estereoquímica relativa dos centros em C1 e C6 será efetuado após a reação de abertura nucleofílica do epóxido quiral **51a**. Sendo, portanto, imprescindível que o epóxido seja formado com elevado grau de estereosseletividade.

O epóxido **51a** pode ser preparado a partir da olefina **50**, que, por sua vez, deve ser obtida a partir de uma reação de adição 1,2 de um reagente organolítico, adequadamente funcionalizado, sobre a cetona **47a**, seguida de uma eliminação regioseletiva do álcool terciário formado (esquema 8). Por fim, a cetona **47a** pode ser obtida a partir da S-(-)-pulegona (**63**), disponível comercialmente, por meio de uma seqüência de 11 etapas, conforme mostrado no esquema 51. Neste trabalho, focamos como aspecto principal a preparação da cetona **47a** (opticamente ativa).



Esquema 8. Análise retrossintética visando à obtenção de **42**.

A apresentação dos resultados obtidos nesta dissertação será discutida a seguir. No entanto, antes faremos uma breve revisão de literatura de alguns métodos sintéticos que foram utilizados no decorrer do nosso trabalho.

3. Metodologias Sintéticas

3.1- Metodologias Sintéticas Empregadas para a Formação de Ligações C-C, C-O, C-N e C-Se (Revisão de Literatura)

Neste capítulo será abordada uma breve revisão de algumas aplicações sintéticas que foram utilizadas para a preparação de intermediários químicos visando à síntese total da (+)-Napalilactona (42). Em alguns momentos, serão retratados os estudos iniciais feitos com essas metodologias, incluindo exemplos de outras aplicações, propostas mecanísticas e estados de transição.

A escolha dessas metodologias químicas deveu-se à aplicabilidade de seus usos para a geração das novas ligações C-C presentes no esqueleto carbônico desse nor-sesquiterpenóide.

3.1.1- Metodologias químicas utilizadas na geração de centros quaternários estereogênicos

O universo biológico, incluindo seus componentes humanos, pode ser considerado como um mundo quiral no sentido químico. Geralmente, na natureza é comum um determinado enantiômero apresentar atividade biológica e o outro não.⁵⁹

A formação estereosseletiva de ligações C-C é de grande importância para a síntese de produtos naturais e farmacêuticos enantiomericamente puros. Dentre os desafios que a natureza oferece, a síntese dessas substâncias orgânicas, que contêm centros carbônicos quaternários, é uma tarefa exigente, desafiante e notável.

Embora exista um vasto armamento de reações sintéticas para a formação dessas novas ligações, aquelas que permitem a geração de centros quaternários são mais restritas.⁶⁰ Por este motivo, essa exigência estrutural tem motivado os químicos orgânicos sintéticos no sentido de gerar metodologias que permitam a preparação de centros quaternários.⁶¹

O desenvolvimento de métodos assimétricos eficientes para a construção de ligações C-C tem recebido considerável atenção pela comunidade orgânica nos últimos trinta anos.⁶²

⁵⁹ Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037.

⁶⁰ Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591.

⁶¹ Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, 36, 419.

⁶² Denissova, I.; Barriault, L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10105.

No início, a maioria dos métodos empregados para gerar tais ligações C-C envolvia o uso de auxiliares quirais para induzir enantiosseletividade nas respectivas ligações recém-formadas. Apesar do uso estequiométrico desses auxiliares, esta abordagem ainda prevalece nos dias de hoje devido aos seus aspectos práticos. No entanto, métodos catalíticos enantiosseletivos eficientes permitem o acesso de inúmeros produtos opticamente ativos, usando quantidades pequenas de catalisadores quirais, sem a necessidade de remover a unidade assimétrica. Como resultado, pesquisas para o desenvolvimento desse último método estão ganhando grande importância.

3.1.1.2- Reação de Michael Assimétrica

A reação de Michael assimétrica via iminas quirais, também conhecida por *alquilação desracemizante*, foi descrita primeiramente em 1985 por d'Angelo e Pfau e tornou-se uma das metodologias mais empregadas na elaboração estereocontrolada de centros carbônicos quaternários. Esta reação está fundamentada na adição conjugada de iminas quirais a alcenos eletronicamente deficientes.^{63, 64, 65, 66, 67, 68, 69}

A reação de alquilação desracemizante pode ser estendida a uma grande variedade de cicloalcanonas e aceptores de Michael (vinil-cetonas, anidrido maleico, acrilamidas, acrilatos, acrilonitrilas, nitroalcenos, vinilsulfonas, etc.) e tem sido utilizada por vários grupos de pesquisa na síntese de produtos naturais, entre os quais estão terpenos, esteróides, alcalóides, etc.^{63,65,66,67,70,71,72}

⁶³ Para uma revisão sobre o assunto: d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron:Asymm.* **1992**, *3*, 459.

⁶⁴ Pfau, M.; Revial, G.; Guigant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273.

⁶⁵ d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaële, D.; Gassama, A.; Thominiaux, C.; Riche, C. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 725.

⁶⁶ d'Angelo, J.; Guingant, A.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2667.

⁶⁷ Nour, M.; Tan, K.; Cavé, C.; Villeneuve, D.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Riche, C. *Tetrahedron:Asymm.* **2000**, *11*, 995.

⁶⁸ Desmaële, D.; Delarue-Cochin, S.; Cavé, C.; d'Angelo, J.; Morgant, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2421.

⁶⁹ Schenato, R. A.; dos Santos, E. M.; Tenius, B. S. M.; de Oliveira, E. R. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 717

⁷⁰ Tori, M.; Hisazumi, K.; Wada, T.; Sono, M.; Nakashima, K. *Tetrahedron:Asymm.* **1999**, *10*, 961.

⁷¹ Tori, M.; Hamaguchi, T.; Sagawa, K.; Sono, M.; Asakawa, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5362.

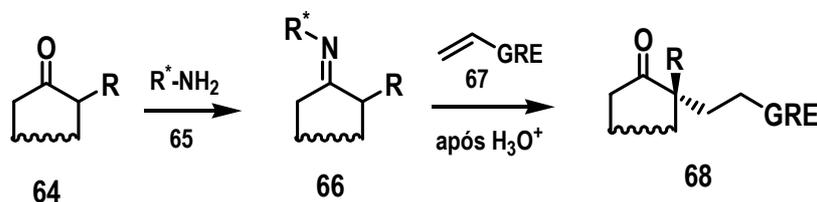
⁷² Jabin, I.; Revial, G.; Melloul, K.; Pfau, M. *Tetrahedron:Asymm.* **1997**, *8*, 1101.

3.1.1.2.1- Aspectos Gerais

Devido a sua ampla ocorrência e suas propriedades anfífilas (eletrofilica no carbono e nucleofílica na posição α), o grupo carbonila representa um papel dominante na síntese orgânica.

Neste aspecto, o uso de enaminas, revelado pelo trabalho pioneiro de Stork em 1954, provou ser uma contribuição fundamental. Na verdade, essas espécies são consideradas como equivalentes sintéticos dos compostos carbonílicos, com realçadas propriedades nucleofílicas. Uma das principais aplicações das enaminas, primeiramente retratada em 1956 por Krimm, é a sua adição conjugada à alcenos eletrofilicos, caracterizando de maneira geral a reação de Michael assimétrica.⁶³

Em função dos inúmeros exemplos de alquilação desracemizante de iminas encontrados na literatura, nos deparamos com algumas características particulares. Ao mesmo tempo, esses exemplos, normalmente, podem ser representados conforme o esquema abaixo (Esquema 9).



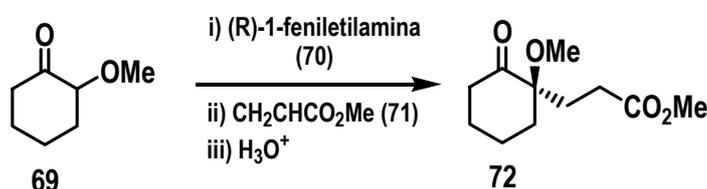
Esquema 9. Esquema genérico para uma reação de Michael assimétrica.

Em geral, a reatividade, a regio- e estereosseletividade nessa reação dependem fundamentalmente da natureza da cicloalcanona **64**, do auxiliar quiral **65**, do alceno eletrofilico **67** e das condições reacionais.

Após análise de alguns casos particulares, destacamos que a imina derivada da 2-metoxiciclohexanona (**69**) e da (R)-1-feniletilamina (**70**) quando reage com o acrilato de metila leva-se à formação do aduto (R)- **72** com 80% de rendimento e 97% ee.^{63,73} É interessante notar que a

⁷³ Desmaële, D.; d'Angelo J. *Tetrahedron* **1989**, *30*, 345.

presença de um átomo de oxigênio na posição α -carbonila na cetona **69** não modifica as características dessas adições de Michael (Esquema 10).



Esquema 10. Formação do aduto de Michael **72**.

Por outro lado, a presença de um átomo de nitrogênio α ou β -carbonila nas cicloalcanonas de partida acarretam a formação de iminas instáveis termicamente. Como exemplo, a imina **74**, preparada a partir da piperidona (**73**), foi caracterizada por técnicas espectroscópicas e notou-se que esta, em solução, era muito instável à temperatura ambiente. Além do mais, todas as tentativas de se preparar as iminas a partir das cetonas **75** e **76** foram infrutíferas (Figura 25).

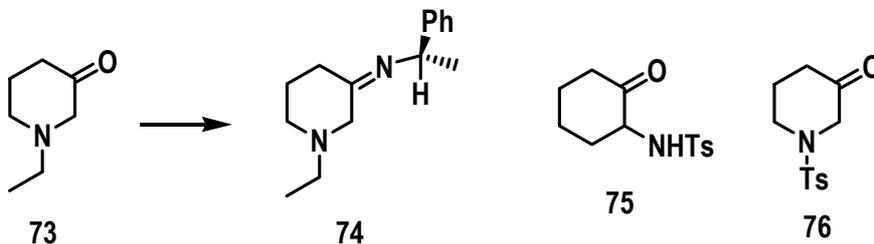


Figura 25. Exemplos de cetonas precedentes de iminas instáveis.

Estudiosos também comprovaram experimentalmente que as enaminas secundárias quirais formadas a partir de cicloalcanonas, que possuem um grupo retirador de elétrons na posição α -carbonila, mais o auxiliar quiral, são menos reativas que outros tipos de iminas. Neste caso, a adição de Michael a alcenos eletrofílicos, geralmente, necessita de uma ativação. Esta última pode ser uma condição reacional à alta pressão ou a utilização de um ácido de Lewis como catalisador.⁷⁴

⁷⁴ Camara, C.; Keller, L.; Jean-Charles, K.; Joseph, D.; Dumas, F. *High Pressure Res.* **2004**, *24*, 149.

Além de algumas características presentes nas cicloalcanonas de partida, relatadas anteriormente, a natureza da amina quiral é um outro fator importante nas alquilações desracemizantes.

Partindo deste princípio, d'Angelo e colab. notaram que a presença de um núcleo aromático na posição α ao grupo amina do auxiliar quiral é essencial para assegurar uma boa enantiosseletividade no processo de Michael.⁶³ Sendo assim, pode-se afirmar que as aminas **77** e **78** utilizadas nestas reações levaram à formação de determinados adutos com baixos excessos enantioméricos (Figura 26).

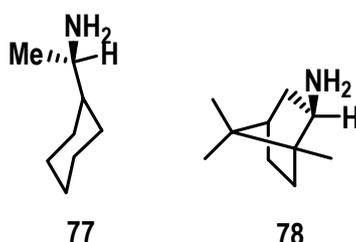
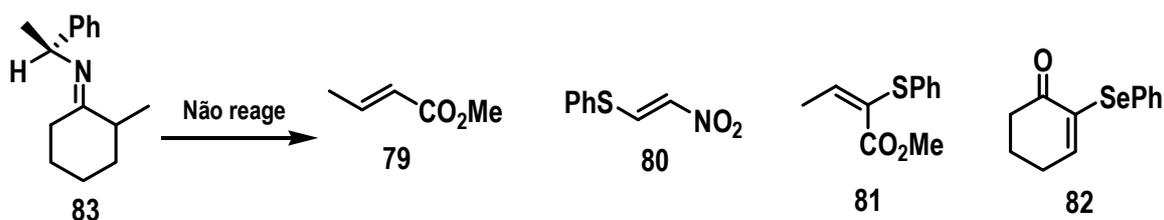


Figura 26. Aminas não aromáticas utilizadas na alquilação desracemizante.

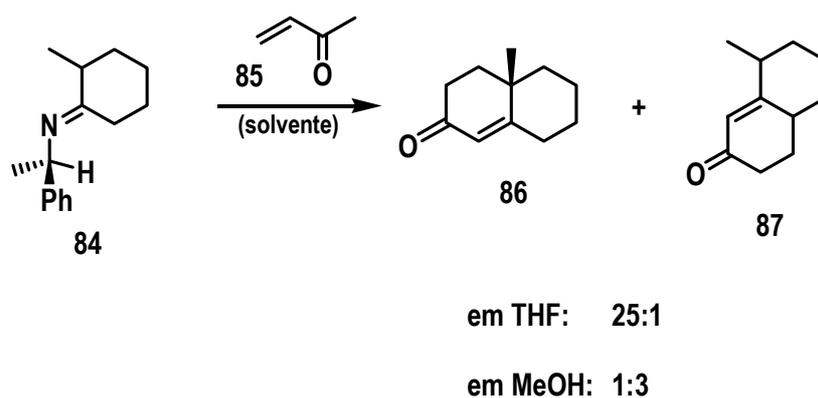
Dentre a enorme variação de aceptores de Michael, que já foram usados neste tipo de adição conjugada, percebeu-se que alguns são muito reativos a determinados substratos e outros não, e por este motivo, esses eletrófilos vem a ser o terceiro ponto fundamental a ser considerado nestas reações. Como caso particular, a presença de alcenos eletrofílicos contendo como substituinte um grupo retirador de elétrons na posição β (alceno **79**) diminui drasticamente a reatividade destes com determinadas iminas de partida. Exemplificando, os aceptores **79**, **80**, **81** e **82** não são reativos frente à imina quiral **83** (Esquema 11).



Esquema 11. Aceptores de Michael não reativos com a imina **83**.

A influência das condições reacionais retrata mais uma característica das adições de Michael.⁷⁴ Ao mesmo tempo, esta reação oferece a vantagem de usar protocolos simples associados com condições experimentais brandas.

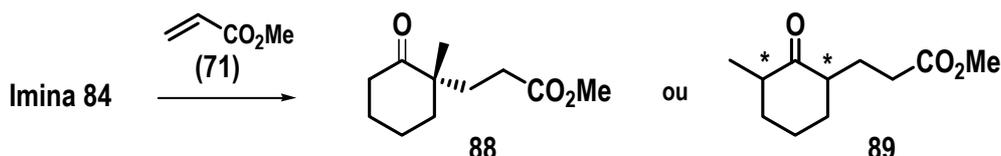
Em muitos casos, a reação de Michael assimétrica pode ser realizada sem a presença de solventes. Porém, alguns solventes apróticos (cicloexano, éter, tolueno, THF, etc.) podem também ser usados. A presença de solventes muito polares (doadores de prótons) deve ser evitada, já que em geral eles alteram fortemente a regioseletividade. Por exemplo, a adição da imina **84** à metil vinil cetona (**85**) forma, quase que exclusivamente, o composto **86** em THF, enquanto que quantidades importantes do regioisômero **87** são formadas em metanol (Esquema 12).



Esquema 12. Reação de Michael em diferentes solventes.

Além do mais, dentre os vários exemplos já reportados em artigos, surpreendentemente, a estereosseletividade nestas adições não é afetada pelas variações de temperatura. Embora as elevadas pressões acelerem a velocidade destas reações sem modificar a sua seletividade, o uso de ácidos de Lewis como catalisadores já alteram a regio- e/ou enantioseletividade nas alquilações desracemizantes. Isto pode ser exemplificado pela adição da imina **84** ao acrilato de metila (**71**) que leva, exclusivamente, à formação do aduto **88** mais substituído, mesmo quando a reação ocorre com sete dias de agitação à 20°C ou à alta pressão (10Kbar, 20°C, 10h) (Esquema 13). Por outro lado, a formação do regioisômero menos substituído **89** (mistura equimolar de diastereoisômeros

opticamente ativos) deu-se, quase quantitativamente, pela presença de dois equivalentes de MgBr_2 (Et_2O , 5 min à 0°C) (Esquema 13).



Esquema 13. Reação de Michael acelerada pela alta pressão e por ácidos de Lewis.

3.1.1.2.2- Aspectos Mecanísticos

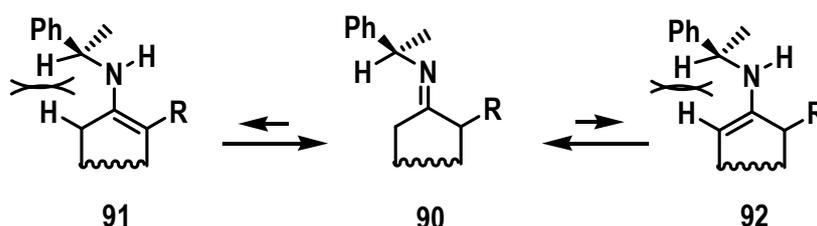
Os aspectos mecanísticos da reação de Michael foram extensivamente estudados, com base em investigações teóricas e experimentais, podendo ser racionalizados da seguinte maneira: i) a espécie nucleofílica, envolvida neste processo, é a enamina secundária mais substituída que está em equilíbrio tautomérico com a imina **90** e ii) fortes evidências indicam um estado de transição cíclico e com a transferência concertada do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, da enamina secundária, à posição α -GRE (grupo retirador de elétrons).^{63,65,69,75} Esta hipótese, estabelecida por De Jeso e Pommier, foi reforçada por uma série de experimentos usando materiais de partida deuterados.⁷⁶

Como reportado anteriormente, esta adição conjugada apresenta alta regioseletividade, de forma que a alquilação ocorre, predominantemente, na posição α mais substituída da imina. A razão se encontra no equilíbrio tautomérico entre a imina quiral **90** e as duas enaminas secundárias **91** e **92**, representadas pelos seus confôrmeros mais estáveis, de forma a minimizar a tensão alílica $A^{1,3}$. Na enamina mais substituída **91**, a ligação N-H está *sin* à ligação dupla da enamina e, conseqüentemente, a transferência interna e concertada do hidrogênio é facilitada. Entretanto, no

⁷⁵ Sevin, A.; Tortajada, J.; Pfau, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2671.

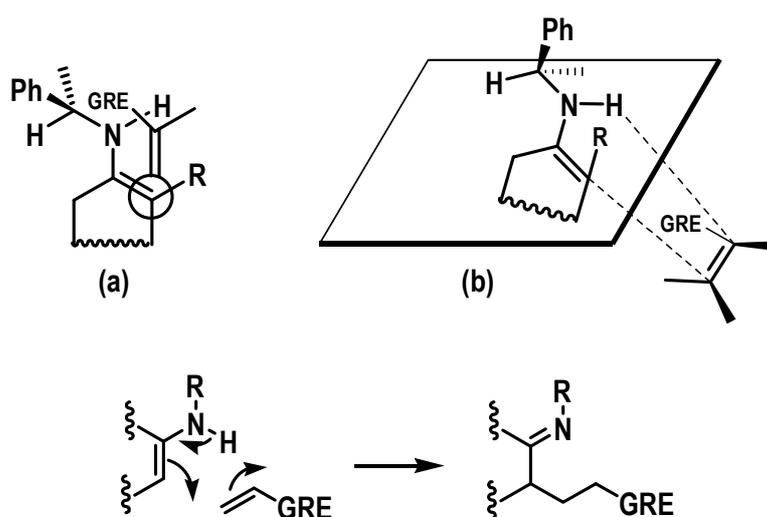
⁷⁶ De Jeso, B.; Pommier, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 565.

regioisômero menos substituído **92** esta transferência concertada não ocorre, devido à geometria da ligação N-H estar *anti* à ligação dupla desta enamina (Esquema 14).⁶⁵



Esquema 14. Equilíbrio tautomérico imina **90** – enaminas **91** e **92**.

Neste contexto, a adição de iminas quirais à alcenos eletrofílicos se dá por uma aproximação *endo – sin* entre as espécies reagentes (Figura 27a) e, de acordo com d'Angelo, com um estado de transição cíclico, característico de uma reação *aza – ene*, onde há a transferência concertada do próton do nitrogênio da enamina secundária ao aceptor de Michael (Figura 27b).



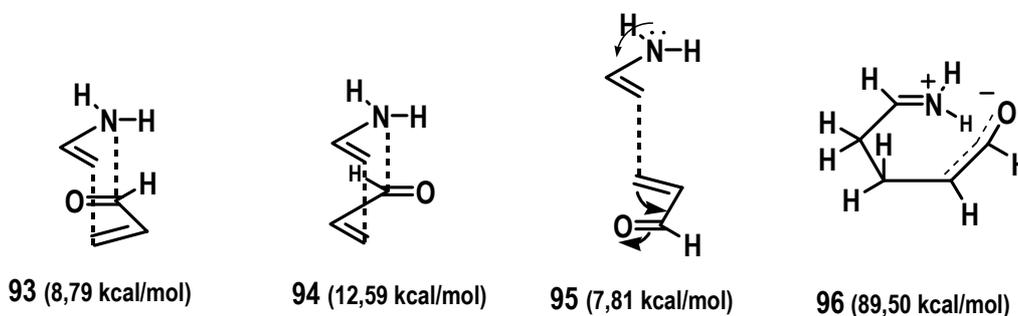
Síntese aza-ene

Figura 27. (a) Aproximação *endo – sin* entre as espécies reagentes e (b) Estado de transição cíclico tipo síntese *aza – ene* (segundo ref. 65 e 68).

Além do mais, o processo de alquilação ocorre na face π menos impedida (*anti* ao substituinte fenila), no rotâmero mais estável da enamina secundária (proposição baseada em cálculos *ab initio* realizados por Sevin e colaboradores⁷⁵, empregando as espécies vinilamina e propenal como modelos).^{63,65} Esses pesquisadores, em trabalho posterior, utilizaram cálculos semi-empíricos e *ab initio* em vinilaminas mais complexas e concluíram que a piramidalização do átomo de nitrogênio da enamina quiral, comprovada experimentalmente por cristalografia, é um fator que dificulta a adoção de um modelo teórico que explique adequadamente a estereosseletividade observada na reação de alquilação desracemizante.^{69,75}

Portanto, a proposição do modelo compacto (Figura 27) é favorecida, considerando a facilidade de transferência interna do hidrogênio da enamina, estabelecida a partir dos resultados de De Jeso e Pommier⁷⁵, ao acceptor de Michael.

Na verdade, o estudo de cálculos teóricos *ab initio* SCF-CI MO, citado anteriormente, referente à adição de Michael da vinilamina ao propenal, evidenciou que o estado de transição energeticamente favorecido é o de geometria cadeira **93** (Figura 28).^{77,78}



⁷⁷ Sevin, A.; Masure, D.; Giessner-Prettre, C.; Pfau, M. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 552.

⁷⁸ Jabin, I.; Revial, G.; Tomas, A.; Lemoine, P.; Pfau, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 1795.

Figura 28. Energias referentes às espécies vinilamina e propenal, nas principais geometrias no estado de transição (segundo ref. 69).

Nesta geometria, há a estabilização do sistema devido a interações orbitales entre o HOMO do doador (enamina) e o LUMO do aceptor (propenal). Ainda, os orbitais do nitrogênio e da carbonila interagem de forma ligante observando-se, inclusive, a atração secundária entre o oxigênio do propenal e C-1 da enamina (linhas tracejadas), garantindo assim a aproximação *endo* entre as espécies reagentes (a energia da geometria cadeira é cerca de 4 kcal/mol menor que a energia da geometria barco **94**) (Figura 29).^{63,79,80}

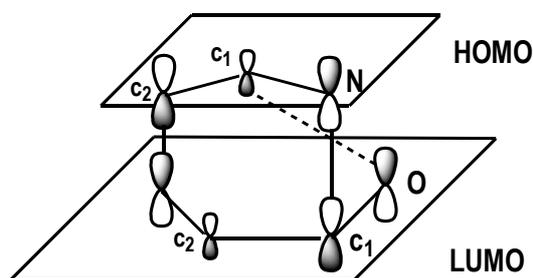


Figura 29. Representação do mecanismo da alquilação desracemizante por orbitais de fronteira (segundo ref. 63).

A transferência interna do hidrogênio da enamina para C-2 do propenal é facilitada, pois estes sítios estão próximos entre si. Esta transferência ocorre de forma mais ou menos concertada ao passo de adição, a fim de evitar, na medida do possível, o estado de transição *zwitteriônico* **96**, que é energeticamente muito desfavorável. Portanto, a transferência concertada do hidrogênio não

⁷⁹ Pfau, M.; Tomas, A.; Lim, S.; Revial, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1143.

⁸⁰ Revial, G.; Lim, S.; Viossat, B.; Lemoine, P.; Tomas, A.; Duprat, A. F.; Pfau, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4593.

poderá ocorrer na geometria *anti* **95**, ainda que esta apresente menor energia, pois será induzida a formação do intermediário **96** (Figura 28).^{63,69}

3.1.1.2.3- Aspectos Regioquímicos

Como retratado no tópico anterior, as adições de Michael de iminas à alcenos eletrofilicos são, em geral, altamente regioseletivas e a alquilação ocorre no sítio- α mais substituído da imina quiral.

Por outro lado, cabe ressaltar que há casos onde se observa a perda parcial ou a inversão completa da regioquímica. A literatura registra que interações estéricas fortes, na enamina secundária mais substituída, podem induzir à perda, ou mesmo à inversão, da regioseletividade. No entanto, há casos em que mesmo o acceptor de Michael, ou o auxiliar quiral, são suficientes para provocar este resultado regioquímico.^{63,78}

3.1.1.2.4- Aspectos Estereosseletivos

Altas enantiosseletividades são geralmente observadas nas reações de Michael assimétrica quando iminas, obtidas a partir da 1-feniletilamina quiral, reagem com olefinas eletrofilicas não substituídas.

Um estudo teórico, utilizando o programa MOPAC, mostrou que a configuração absoluta do novo centro estereogênico resulta das reações dos confôrmeros de baixa energia dos complexos olefina-enamina, com alguns deles conduzindo a uma única configuração e outros com configuração oposta.⁷⁹ Portanto, considerando o ataque na olefina de uma enamina com geometria rígida, uma regra prática e geral foi desenvolvida, possibilitando a distinção da seletividade diastereofacial predominante, de acordo com a configuração absoluta do auxiliar quiral, o qual induz a formação de dois meio-espacos de diferentes volumes sob o lado da enamina (exemplo com a configuração absoluta S) (Figura 30).

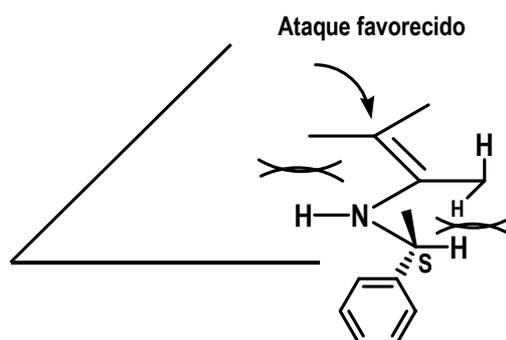


Figura 30. Regra para a seletividade diastereofacial favorecida (segundo ref. 79).

Um excelente diastereocontrole sempre foi obtido usando alcenos α - e β -substituídos como aceptores de Michael. Neste aspecto, a “aproximação-endo” (Figura 27a), na qual o grupo retirador de elétrons do aceptor está à frente do átomo de nitrogênio da espécie enamina (como é o caso do metacrilato de metila (**97**), anidrido maleico (**98**), cloreto de crotonila (**99**), cianeto de crotonila (**100**) e outros) (Figura 31), prevalece, em grande medida, sobre a “aproximação-exo” (Figura 32) (caso do aceptor α -(feniltio) acrilato de metila (**101**) (Figura 31)).⁸¹

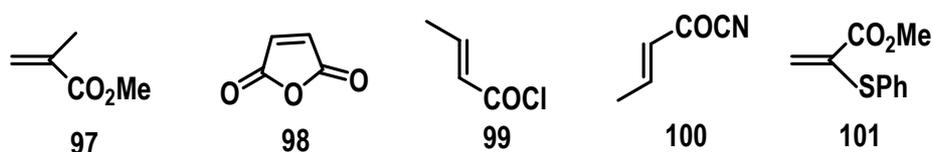


Figura 31. Alcenos eletrofílicos que geram alta diastereosseletividade na adição de Michael.

No entanto, esta “aproximação-endo” (Figura 27a) predominante pode ser razoavelmente interpretada em termos de um efeito cooperativo entre fatores estéricos e eletrônicos. A “aproximação-endo” é, portanto, desfavorecida quando o alceno eletrofílico é substituído na posição α por um grupo volumoso (aceptor **101**). Ao mesmo tempo, esta interpretação ignorou todas as interações estéricas, que estão necessariamente presentes em tais aproximações compactas.⁸¹

⁸¹ Cavé, C.; Desmaële, D.; d'Angelo J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361.

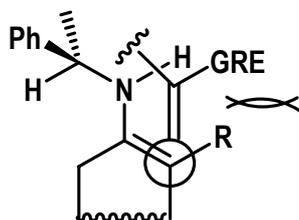
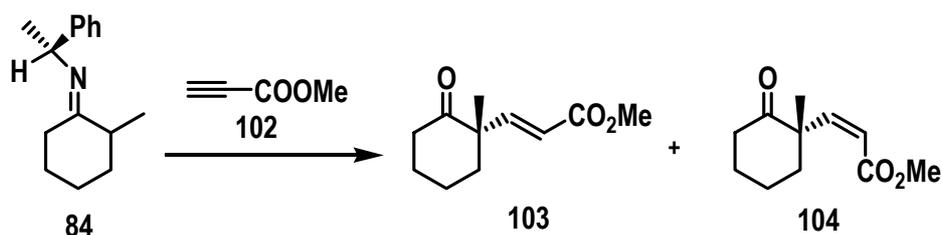


Figura 32. Aproximação *exo – sin* entre as espécies reagentes (segundo ref. 76).

Nas alquilações desracemizantes, além do uso de alcenos como aceptores de Michael, a presença de alcinos eletrofílicos também foi investigada por Cavé e colaboradores⁸¹. Desta maneira, a adição da imina **84** ao propiolato de metila **102** (refluxo em THF, 14 h e AcOH 20%, 2h, 20°C) forneceu com 70% de rendimento os adutos (S)-(*E*)-**103** e (S)-(*Z*)-**104**, na respectiva proporção de 13:1, acompanhado por aproximadamente 4% dos regioisômeros, resultantes da alquilação no sítio- α menos substituído da imina **84** (Esquema 15). Por fim, uma importante queda na enantiosseletividade foi observada com este aceptor, comparado com os alcenos eletrofílicos citados anteriormente.



Esquema 15. Adição de Michael utilizando um alcino eletrofílico.

3.1.1.2.5- O Modelo de Houk (A origem da indução assimétrica do tipo-1,4)

A indução assimétrica na reação de alquilação desracemizante, segundo Houk, está relacionada à *transmissão conformacional da quiralidade* (que se dá por meio do esqueleto do cicloalcano) e não através do ataque *anti* ao grupo fenila.⁸²

A transmissão conformacional da quiralidade fornece um modelo geral para a alta estereosseletividade obtida nas reações de alquilação desracemizante. O modelo de Houk leva em consideração os efeitos conformacionais no ciclo da enamina, evidentemente relevantes na presença de substituintes de anel.

Os confômeros **105** e **106**, correspondentes à orientação da fenila em relação ao anel cicloexeno de uma enamina, possuem diferentes energias, sendo a primeira a mais estável termodinamicamente (Figura 33).

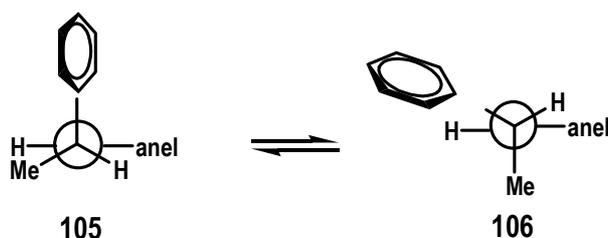


Figura 33. Confômeros **105** (majoritário) e **106** (minoritário) (segundo ref. 82).

De acordo com as estruturas acima, verifica-se o porquê da não variação do excesso enantiomérico quando se substitui a fenila ou a metila por grupos mais volumosos, como o naftaleno ou a isopropila. Segundo Houk, as interações estéricas entre o substituinte aromático e o eletrófilo não correspondem à maior fonte de indução, considerando que o ataque axial, mais favorecido, se dá pela face oposta àquela onde se encontra o grupo fenila. Da mesma forma que a substituição de metila por isopropila não afeta a seletividade da reação, porque não há alteração na conformação preferencial **105**. O substituinte fenila permanece perpendicular ao anel e a diferença de energia entre os confômeros **105** e **106** continua sendo a mesma. A transmissão conformacional da quiralidade também explica a insensibilidade aparente aos efeitos eletrônicos, isto é, a substituição da fenila por grupos doadores (NMe₂) ou retiradores de elétrons (*o*- ou *p*-NO₂) não afeta a distância entre o centro quiral e o anel. A queda acentuada na enantiosseletividade (45% ee) observada após

⁸² Lucero, M. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 826.

a troca do grupo fenila pelo grupo cicloexila ou norbonila é compreensível, porque os confôrmeros **105** e **106** são proximamente idênticos em energia quando a fenila é substituída por um grupo alquila primário ou secundário.^{69,82}

No entanto, ainda que o modelo de Houk corresponda a uma generalização consistente na descrição da reação de Michael com enaminas substituídas, na medida em que é o único modelo a discutir aspectos de ordem conformacional e, portanto, preferências estereoeletrônicas de ataque, ele não é capaz de fornecer uma descrição mais precisa da conformação ao redor da ligação N-C*, visto que desconsidera a hibridização sp³ do átomo de nitrogênio.

3.1.1.2.6- O Modelo de Tran Huu Dau e d'Angelo

Há um outro estudo teórico, realizado por Tran Huu Dau e d'Angelo, que inclui cálculos de modelagem molecular relacionados à origem da discriminação π -facial na reação de Michael assimétrica de enaminoacetona quirais, em relação à adição de acrilato de metila.⁸³ Neste trabalho, o anel cicloexeno da enamina, conformacionalmente flexível, foi substituído pelo anel ciclopenteno que é planar. Conseqüentemente, a discriminação π -facial da enamina é governada apenas pelo substituinte quiral da espécie enaminoacetona. Sabe-se que enaminas apresentam geometria tetraédrica para o átomo de nitrogênio, o que dificulta os cálculos de modelagem molecular. No entanto, em enaminoacetona o nitrogênio assume geometria planar, devido ao efeito de conjugação com o grupo carbonila, reduzindo um grau de liberdade da molécula. As estruturas dos estados de transição, geradas pela adição do acrilato de metila à enaminoacetona, foram investigadas através de cálculos semi-empíricos AM1 (MOPAC-RHF).

Os resultados apresentados por Tran Huu Dau e colaboradores⁸³ são consistentes com a etapa de transferência interna e rápida de próton, sendo esta adição de Michael interpretada como um processo tipo *aza-ene*, com fatores estéricos ditando a estereosseletividade da reação. Porém, as simplificações do modelo de Tran Huu Dau e d'Angelo, eliminando as influências conformacionais

⁸³ Tran Huu Dau, M. E.; Riche, C.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Tetrahedron:Asymm.* **1998**, 9, 1059.

no ciclo, não permitem que este possa ser empregado para justificar os resultados observados em enaminas substituídas conformacionalmente móveis, além do que tal modelo não leva em consideração a piramidalização do átomo de nitrogênio de enaminas sem conjugação estendida.^{69,83}

3.1.1.2.7- Considerações Finais

Nos tópicos anteriores, discutimos a forte influência de centros estereogênicos pré-existentes, no ciclo da enamina, sobre a regio- e a estereosseletividade da reação de alquilação desracemizante. Efeitos de ordem conformacional no ciclo, induzidos por estes centros, não podem ser negligenciados e fatores de ordem estereoeletrônica devem ser considerados no estado de transição.

Tais fatores são menosprezados nos modelos convencionais (Sevin, d'Angelo e Tran Huu Dau) para esta reação. No entanto, o modelo proposto por Houk, que privilegia a transmissão conformacional da quiralidade, preconiza a diastereosseleção facial como função dos fatores estereoeletrônicos, normalmente presentes no ciclo da enamina secundária.

Portanto, o controle da regio- e da estereosseletividade desta reação se dá por meio do ataque estereoeletronicamente favorecido ao confôrmero mais estável da enamina secundária (determinado pelos substituintes presentes no ciclo). Em geral, obtém-se alto grau de regio- e estereosseletividade, porém quando os dois centros estereogênicos (o pré-existente na enamina e do auxiliar quiral) não promovem uma interação construtiva (situação "mismatched") as seletividades caem, pois várias conformações da enamina podem coexistir em equilíbrio.

3.1.2- Síntese de Olefinas a partir de Álcoois Primários. Eliminação de Aril Selenóxidos de Alquila

A aplicabilidade sintética de eliminações oxidativas *syn* de selenóxidos para a formação de olefinas terminais foi demonstrada inicialmente por alguns pesquisadores durante a década de 70.

Naquela época, exploraram-se várias dessas metodologias a fim de se alcançar a facilidade de obtenção destas olefinas.⁸⁴

Diante de um estudo sobre a pirólise de uma série de aril sulfóxidos de alquila para-substituídos, Emerson e colaboradores⁸⁵ puderam concluir que substituintes retiradores de elétrons no anel aromático aumentaram tanto a velocidade da formação da olefina quanto o rendimento final desta (ver Tabela 1). Por outro lado, substituintes doadores de elétrons diminuíram a velocidade desta eliminação.^{84a}

Tabela 1. Decomposição de selenóxidos^a. Formação de olefinas terminais.

Selenetos	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
2-NO ₂ C ₆ H ₄ -SeR ^b (107)	0	0.5	91
2-CF ₃ -4-NO ₂ C ₆ H ₃ SeR (108)	25	0.5	88
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -SeR (109)	25	1.5	93
C ₆ H ₅ -Se-CH ₂ -cicloexil (110) ^c	25	9.5/ 48	47/ 46

^a O seleneto foi dissolvido em THF com posterior adição em excesso (10 equiv) de 30% H₂O₂.

^b Os selenetos [R= (CH₂)₁₁CH₃] foram preparados a partir do tratamento do 1-bromododecano com as espécies ArSeNa correspondentes, obtidos *in situ* pela redução do diseleneto (**108**) ou selenocianeto (**107**, **109**) com borohidreto de sódio em etanol.

^c O seleneto foi preparado a partir do tratamento do tosilato do ciclohexanometanol com o ânion selênio correspondente.

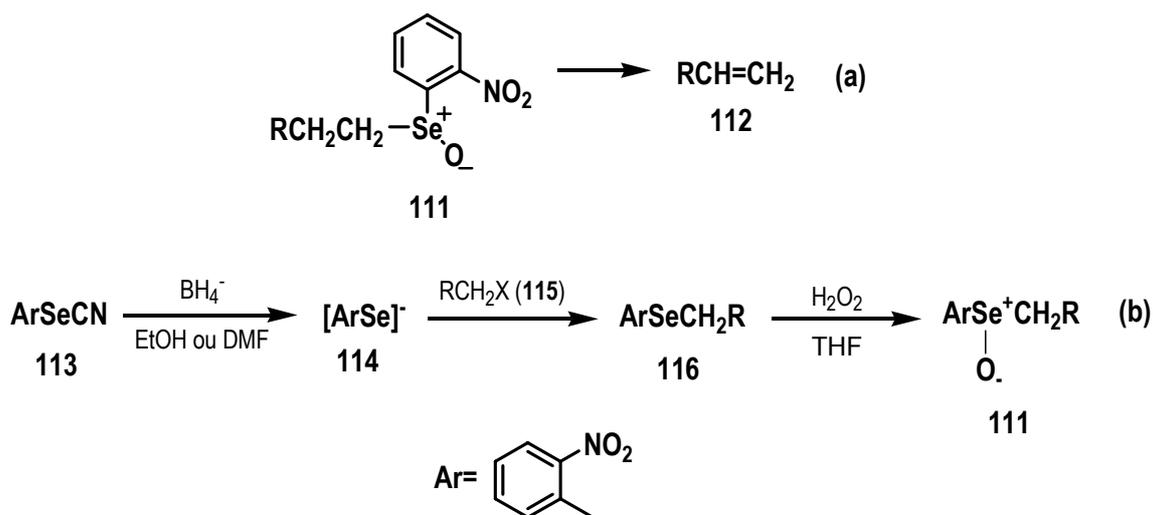
Durante esta mesma década, foi reportado um estudo no qual a presença de substituintes sobre os carbonos β e/ou γ dos fenil selenóxidos de alquila primários, resultavam em baixos rendimentos de olefinas terminais quando utilizavam um reagente arila não-substituído (ver tabela 1-

⁸⁴ Para uma excelente revisão sobre o assunto, ver: (a) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1979. (c) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697. (d) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 429. (e) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813. (f) Clive, D. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Soc.* **1973**, 695. (g) Grieco, P. A.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 120. (h) Grieco, P. A.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1869. (i) Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86. (j) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133.

⁸⁵ Emerson, D. W.; Korniski, T. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4115.

composto **110**). Em tais casos, o uso de reagente arila substituído era essencial para um alto rendimento.

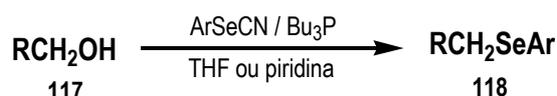
Outro ponto observado retratava que *o*-nitro-fenil selenóxidos de alquila primários (**111**) sofriam fácil eliminação com posterior formação de olefinas terminais **112** em altos rendimentos (Esquema 16a).⁸⁶ *o*-Nitro-fenil selenóxidos (**111**) são gerados pela oxidação dos *o*-nitro-fenil selenetos de alquila (**116**) correspondentes, os quais são preparados pela substituição de tosilatos, mesilatos ou haletos de alquila (**115**) com o ânion selênio **114** correspondente. Desta maneira, o ânion *o*-nitro-fenil selênio (**114**) é gerado pelo tratamento do *o*-nitro-fenil selenocianeto (**113**) com borohidreto de sódio ou dimetilformamida (DMF) (Esquema 16b).



Esquema 16. Escopo geral para a formação de olefinas terminas a partir da eliminação de selenóxidos.

⁸⁶ Para aplicação da eliminação do *o*-nitro-fenil selenóxido na síntese de produtos naturais, ver: (a) Grieco, P. A.; Masaki, Y.; Boxler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1597. (b) Grieco, P. A.; Noguez, J. A.; Masaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4213. (c) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1612. (d) Comins, D. L.; Dehghani, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 794.

Existe na literatura uma metodologia de conversão direta (única etapa) de álcoois (**116**) em selenetos de alquila primários (**117**) em bons rendimentos (> 90%) (Esquema 17).^{87a} Na verdade, este caminho sintético evita a necessidade de se preparar mesilatos, tosilatos ou haletos e o uso do borohidreto em etanol ou dimetilformamida para gerar o ânion seleneto. Cabe destacar que o procedimento em duas etapas envolvendo mesilação e substituição pelo selênio ocorre com melhor rendimento da ordem de 77%.



Esquema 17. Conversão direta de álcoois primários em aril selenetos de alquila.

A conversão, em uma única etapa, de álcoois em selenetos pelo método acima não ocorre satisfatoriamente com di-*o*-nitro-fenil diseleneto^{87b}, difenil diseleneto, ou cloreto de fenilselenenila. Entretanto, a reação com selenocianeto de fenila acontece com bons rendimentos.

Porém, a reação de álcoois secundários com *o*-nitro-fenil selenocianeto (**113**) para originar selenetos de alquila (**116**) pode ser executada com rendimentos razoáveis, como ilustrado na tabela 2 para o 2-propanol (**119**) e ciclo-octanol (**120**).

Além do mais, o reagente fenil selenocianeto pode ser empregado na conversão de álcoois secundários em fenil selenetos de alquila, tendo como exemplo também o 2-propanol (**119**), que foi convertido com 85% de rendimento em fenil seleneto de isopropila.^{87a}

Tabela 2. Conversão de álcoois em *o*-nitro-fenil selenetos de alquila. (segundo ref. 86a).

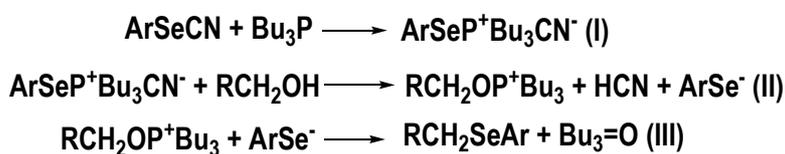
Composto	% rendimento do seleneto	% rendimento do seleneto
----------	--------------------------	--------------------------

⁸⁷ (a) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485. (b) Di-*o*-nitro-fenil diseleneto é preparado a partir do *o*-nitro-fenil selenocianeto, o qual é facilmente disponível em uma etapa partindo da *o*-nitroanilina. Ver parte experimental da referência 84a.

	em piridina ^a	em THF ^a
2-Propanol (119)	93	-
Ciclo-octanol (120)	-	63

^a Todas as reações foram realizadas em temperatura ambiente na presença do solvente indicado.

As reações acima podem ser racionalizadas de acordo com as equações (I – III) representadas no esquema 18, onde o sal selenofosfônio formado reage com o álcool fornecendo um sal oxafosfônio. A reação do ânion aril selênio com a espécie oxafosfônio origina o aril seleneto de alquila mais o óxido de tributilfosfina.



Esquema 18. Representação da formação do aril seleneto de alquila por equações químicas.

Após esse breve relato sobre metodologias sintéticas de interesse para o nosso trabalho, passamos neste momento a discutir os resultados obtidos.

4. Apresentação e Discussão dos Resultados

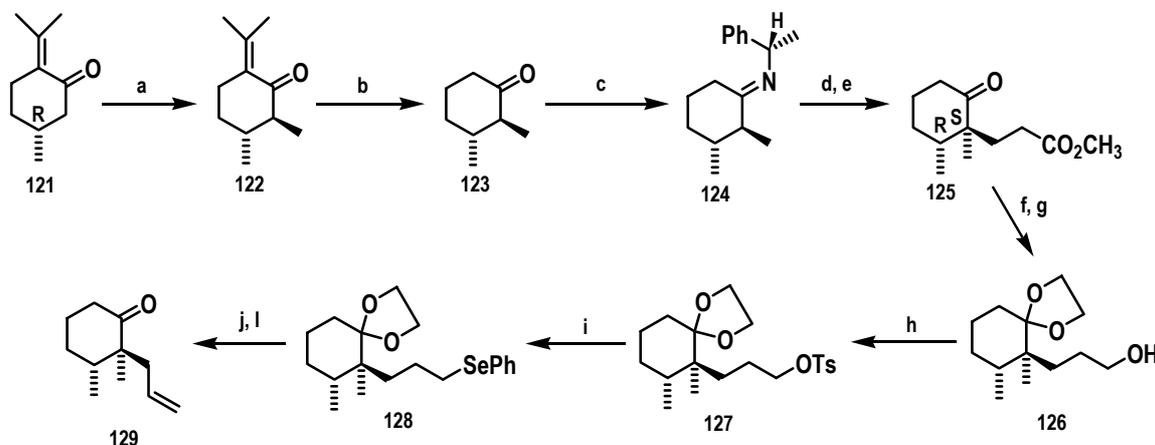
4.1- Estudos sintéticos visando à síntese total da (+)-Napalilactona (42)

4.1.1- Considerações e Precedentes

Para prepararmos a Napalilactona (**42**), na sua forma enantiomericamente pura, era necessário utilizar como material de partida a S-(-)-pulegona (**63**), substância não natural que apresenta um preço bastante elevado no mercado atual (1g/US\$ 130). Na concepção do projeto, já estávamos cientes desse fato. Entretanto, a situação se agravou com o aumento do valor da moeda americana quando iniciávamos esse projeto de Mestrado (Março 2002). Isso nos levou a considerar a possibilidade de trabalharmos com um modelo, no caso a R-(+)-pulegona (**121**). Esta substância natural, por ser muito mais barata (500g/ US\$ 125), nos permitiria testar os procedimentos experimentais. A partir do momento em que as condições reacionais fossem estabelecidas, de forma satisfatória, passaríamos a trabalhar com a S-(-)-pulegona (**63**), a fim de atingir o objetivo desejado. Por sua vez, o sucesso da estratégia sintética partindo da R-(+)-pulegona (**121**) tornaria possível a preparação de um isômero não-natural da (+)-Napalilactona (**42**).

4.1.2- Estratégia sintética para a obtenção da cetona alilada 129

No esquema a seguir, apresentamos de maneira resumida as etapas realizadas para a preparação da cetona **129**, opticamente ativa, partindo da R-(+)-pulegona (Esquema 19). É importante ressaltar que ter em mãos o composto **129** nos daria confiança para seguirmos com a mesma rota sintética, agora usando como material de partida a S-(-)-pulegona (**63**), para obtermos um enantiômero de **47a**, que, neste caso, será a cetona alilada **129** e ao mesmo tempo atingir o objetivo deste trabalho de Mestrado. Posteriormente, comentaremos cada uma dessas etapas envolvidas nesta rota sintética.

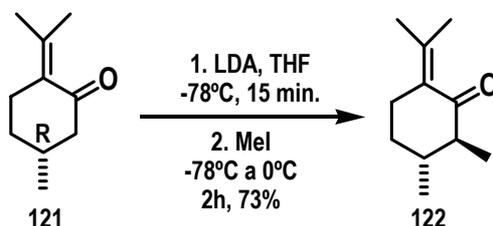


Reagentes e condições: (a) (i) LDA, THF, -78°C ; (ii) MeI, -78°C a 0°C , 73%; (b) HCl, H_2O , refluxo 90h, 72%; (c) (S)-(-)-feniletilamina, TsOH, PhH, refluxo 12h, 98%; (d) $\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, t.a., 7 dias; (e) $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1), refluxo 60°C , 2h, 46%; (f) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, TsOH, PhCH_3 , 12h, 95%; (g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C a 0°C , 87%; (h) TsCl, *N,N*-diisopropilamina, DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 5h, 89%; (i) NaBH_3SePh , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 65°C , 1h, 75%; (j) (i) piridina, CH_2Cl_2 , 0°C ; (ii) 30% H_2O_2 , 0°C a 25°C , 2.5h, 0%; (l) 5% HCl, t.a., 24h.

Esquema 19. Proposta para a obtenção da cetona alilada 129.

4.1.2.1- Alquilação do composto 121: Obtenção da (2S,3R)-2,3-dimetil-6-isopropilideno cicloexanona (122).

Iniciamos esta etapa realizando a alquilação no composto 121, conforme metodologia descrita por Tori e colaboradores⁸⁸. (ver esquema 20).



Esquema 20. Alquilação da R-(+)-pulegona (121).

⁸⁸ Tori, M.; Uchida, N.; Sumida, A.; Furuta, H.; Asakawa, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1995, 1513.

A reação foi acompanhada por CCD e após 2 horas de agitação notou-se a formação de um produto mais apolar que a (+)-pulegona. Observou-se também que a reação não teve uma conversão total, pois o material de partida não foi totalmente consumido, entretanto, resolvemos seguir com o *work-up* (tratamento da reação). Após a purificação por cromatografia em coluna de sílica do bruto da reação, isolou-se um óleo de coloração amarela.

A caracterização de **122** foi efetuada por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e IV. Como tínhamos uma mistura de diastereoisômeros, os sinais, tanto nos espectros de RMN de ^1H , quanto nos de ^{13}C apareciam duplicados, mas pôde-se fazer uma análise cuidadosa.

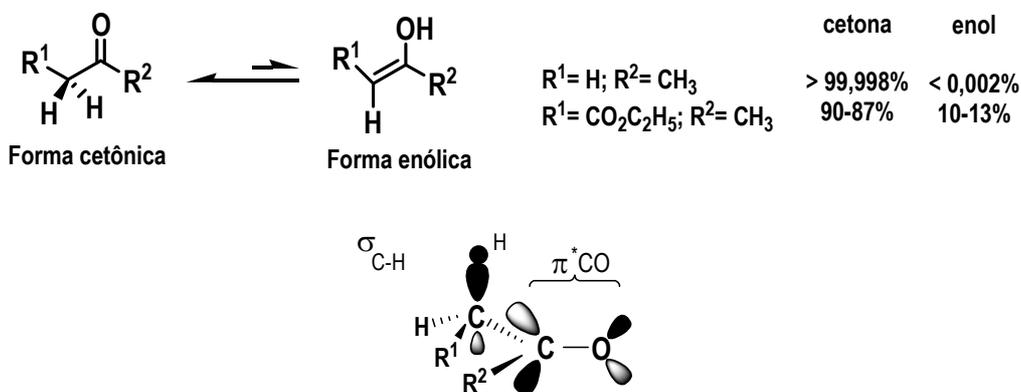
A análise do espectro de RMN de ^1H comprovou a formação de **122** pela observação de dois singletos em 1,87 ppm e 1,74 ppm referentes às metilas do grupo isopropilideno (CH_3CCH_3) e bem como o aparecimento de um dubleto mais protegido em 1,03 ppm, integrando para 3H, com constante de acoplamento de $J = 6,2$ Hz, referente aos hidrogênios da nova metila. Na análise do espectro na região do IV, observou-se a permanência da banda de absorção em 1683 cm^{-1} referente ao estiramento do grupamento C=O conjugado.

Dentro desse contexto, executamos sem grandes problemas a alquilação regioseletiva do enolato intermediário formado com MeI, o que forneceu uma mistura de produtos diastereoisoméricos com 67% de rendimento, e com posterior recuperação do material de partida este último passou a ser de 73%.

Para uma melhor compreensão da formação desses produtos diastereoisoméricos, iremos discutir um pouco esta alquilação direta da R-(+)-pulegona via enolato de lítio.

Basicamente, cetonas e aldeídos que possuem pelo menos um átomo de H ligado ao carbono vizinho à carbonila (H_α), são constituídos por uma mistura de tautômeros em equilíbrio (forma cetônica e forma enólica). A tautomeria resulta da transferência do H_α do carbono para o oxigênio, com clivagem simultânea da ligação C=O e formação da ligação C=C (Esquema 21). A tautomerização requer um arranjo conformacional no qual a ligação C- H_α se orienta ortogonalmente em relação ao plano da ligação C=O, permitindo a transferência dos elétrons da ligação $\sigma_{\text{C-H}}$ para o

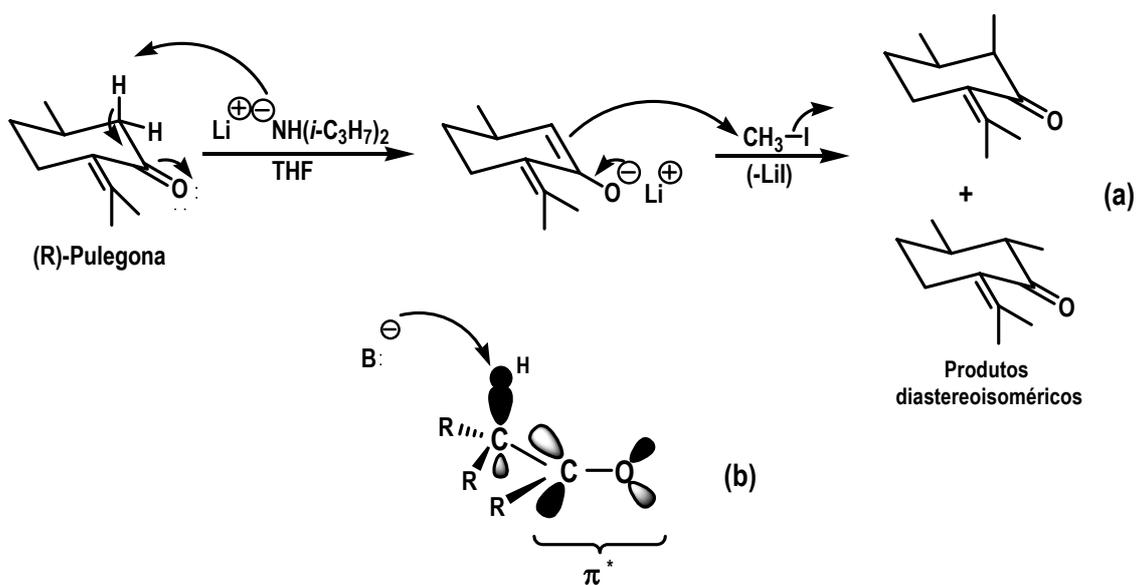
orbital antiligante vazio π^*_{CO} , necessária para formar a ligação C-C, conforme representado no esquema abaixo.⁸⁹



Esquema 21. Equilíbrio ceto-enólico em aldeídos e cetonas.

A formação de enolatos de lítio usando di-*iso*-propil-amideto de lítio (LDA) é uma maneira útil de alquilar cetonas de modo regioseletivo. Essa base forte, estericamente impedida, remove rapidamente o próton do carbono α menos substituído da cetona (Esquema 22a). Do ponto de vista da teoria do orbital molecular, devemos considerar que o orbital σ da ligação C-H α precisa estar coplanar com o orbital $\pi^*_{C=O}$ para reagir com a base, num arranjo conformacional idêntico ao requerido para a formação dos enóis (Esquema 22b).

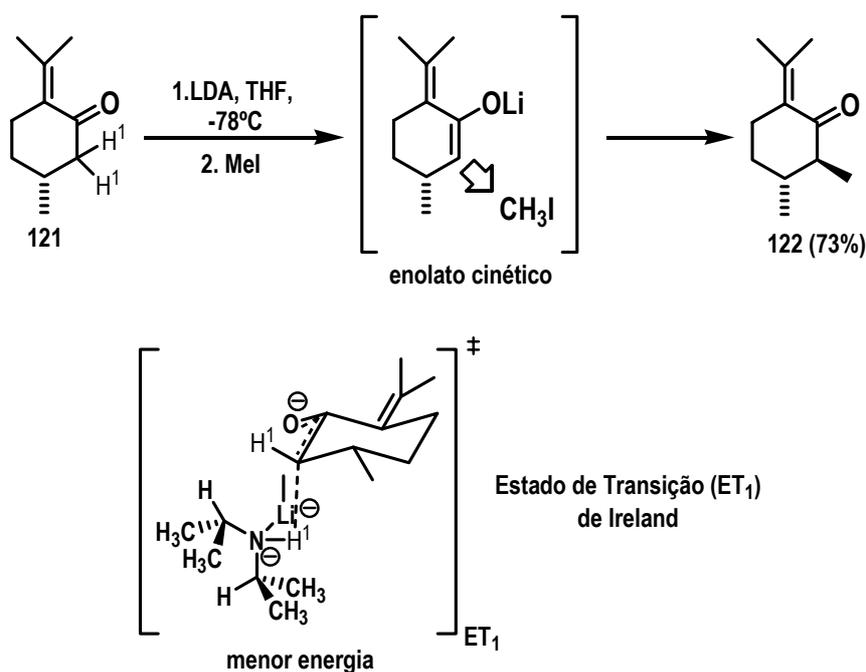
⁸⁹ Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, 1ª ed., Bookman: Porto Alegre, 2003, Cap.02.



Esquema 22. (a) Mecanismo da reação de alquilação da R-(+)-pulegona. (b) A reação de enolização segundo a Teoria dos Orbitais Moleculares.

Cicloexanonas e cicloexenonas quirais contendo centro estereogênico vizinho ao centro nucleofílico apresentam, em geral, elevada diastereoseletividade em reações de alquilação. No caso da alquilação do composto **121**, a entrada do eletrófilo ocorre preferencialmente pela face do enolato estericamente menos impedida, segundo o modelo de Ireland⁹⁰, representado no esquema 23. O grupo metila bloqueia estericamente a face de trás (face *Re*) do enolato para a adição do eletrófilo.

⁹⁰ (a) Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516. (b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.



Esquema 23. Formação do enolato cinético: modelo de estado de transição de Ireland para a alquilação da R-(+)-pulegona.

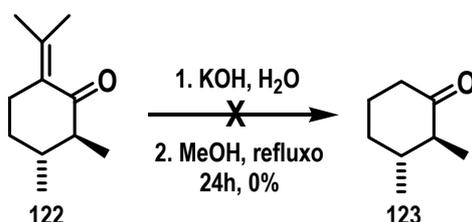
Observa-se no esquema acima que em ET₁ (estado de transição) o grupo isopropila do LDA aproxima-se do hidrogênio H¹ (axial), e esta interação é menos desfavorável, explicando a formação do enolato menos substituído (enolato cinético).

Portanto, reações de alquilação como essas possuem uma limitação importante. Como são reações S_N2 e como os ânions enolatos são bases fortes, alquilações com bons resultados só ocorrem, de preferência, quando usamos haletos de alquila primários, haletos benzílico primários e haletos alílicos primários.

4.1.2.2- Reação de retro-aldol. Obtenção da (2S,3R)-2,3-dimetilcicloexanona (123).

4.1.2.2.1- Processo de retro-aldolização em meio básico.

A nossa primeira tentativa para realizar a reação de retro-aldolização foi tratar o composto **122** em meio alcalino, conforme experimental descrito⁸⁸ (Esquema 24).



Esquema 24. Retroaldolização em meio básico.

Ao finalizar 12 horas de reação sob refluxo, a análise por CCD nos indicou a formação de um produto pouco mais polar que o material de partida. Infelizmente, a análise do espectro de RMN de ¹H comprovou que a reação não havia ocorrido, devido à permanência de dois singletos em 1,89 ppm e 1,75 ppm, integrando cada um para 3H, referentes às metilas do grupo isopropilideno, presentes no composto **122**.

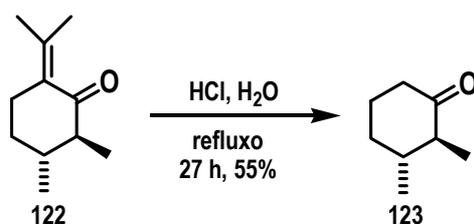
Como se trata de uma reação reversível e extremamente lenta, decidimos aumentar a escala e o tempo da reação para tentar favorecer este equilíbrio. Desta vez, a cetona **122** foi deixada por 24 e 48 horas, novamente em meio básico e sob refluxo, e nada de diferente foi observado em relação à primeira tentativa, com base na análise por CCD e do espectro de RMN de ¹H.

Contudo, pensamos que esta complicação poderia ser ultrapassada, caso preparássemos a reação de uma maneira diferente que permitisse que o produto fosse removido, à medida que era formado, sem ter contato prolongado com a base. Esta remoção do produto deslocaria o equilíbrio para o produto de retro-aldol, podendo a reação ocorrer com êxito. Sendo assim, após a realização desta outra metodologia, obtivemos, por mais uma vez, apenas o material de partida.

4.1.2.2.2- Processo de retro-aldolização em meio ácido.

Como todas as tentativas de se realizar a reação de retro-aldol em meio básico foram insatisfatórias, fornecendo sempre o produto de partida, resolvemos mudar o meio reacional.

Essa segunda alternativa foi tratar a (+)-pulegona alquilada em meio ácido⁹¹, na presença de HCl/H₂O (Esquema 25).



Esquema 25. Retroaldolização em meio ácido.

Após 27 horas sob refluxo, observamos a formação da cetona **123** desejada, que foi comprovada pela análise do espectro na região do IV e pela espectroscopia de RMN de ¹H.

O aparecimento de uma banda de absorção em 1711 cm⁻¹ refere-se ao estiramento C=O de cetona não conjugada. Pela análise do espectro de RMN de ¹H, observou-se o desaparecimento dos dois singletos em 1,87 ppm e 1,74 ppm, referentes às metilas do grupo isopropilideno, presentes no composto **122**.

Concluimos que o rendimento moderado de 50% obtido nesta reação, descontando a quantidade do material de partida não reagido (7%), provavelmente poderia ser justificado pela perda do produto **122** por volatilização no sistema refluxo/destilação, em função do controle pouco eficaz da temperatura. É também provável, que esse baixo rendimento seja devido, em parte, à perda parcial da cetona **123**, por volatilização⁹². Assim, por mais que evitássemos todos esses inconvenientes, conseguimos melhorar o rendimento desta reação para 55%. Infelizmente, com a

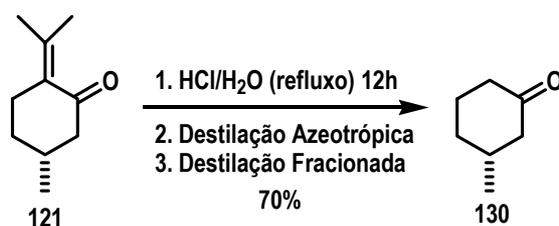
⁹¹ (a) Schenato, R. A.; dos Santos, E. M.; Tenius, B. S. M.; Costa, P. R. R.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 579. (b) Djerassi, C.; Krakower, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 237.

⁹² Prasuna, G.; Nangia, A. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1989.

pequena melhora no rendimento final desta etapa, a quantidade de material obtida era considerada insuficiente para que continuássemos com o estudo sintético.

No intuito de se tentar reproduzir a reação de retroaldolização em meio ácido com melhores rendimentos, verificamos a possibilidade de um contato mais direto com os pesquisadores da UFRGS, os quais indicaram este procedimento experimental em seu artigo^{91a}, já que eles executaram esta etapa partindo do mesmo substrato. Após o contato, todas as informações obtidas foram de extrema relevância para a continuação do nosso trabalho. Nossa grande satisfação foi saber que o grupo de pesquisa do Prof. Dr Eduardo R. de Oliveira (UFRGS) otimizou a reação de retro-aldol (em meio ácido) a fim de obter **123** com bom rendimento, tendo como base o experimental descrito na referência 91b. Um ponto importante a ser ressaltado é que esses pesquisadores também não conseguiram reproduzir a retroaldolização em meio básico.

Sendo assim, recomeçamos a trabalhar com esta reação conforme a metodologia⁹³ representada no esquema 26.

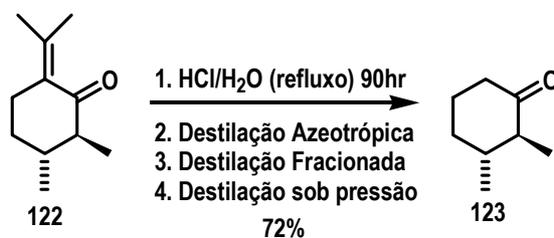


Esquema 26. Alternativa de um procedimento experimental para a retroaldolização em meio ácido.

Antes de utilizarmos a metodologia anterior com o substrato **122**, primeiramente executamos a reação partindo da R-(+)-pulegona (esquema 26). Após 12 horas de refluxo e posterior *work-up* (tratamento), observamos que o retro-aldol foi realizado com sucesso, segundo análise do espectro de RMN de ¹H e IV. No entanto, o rendimento final de 70% da reação, como esperado, foi satisfatório.

⁹³ de Santos, E. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (IQ-UFRGS), Brasil, 2002.

Tendo como base o sucesso da reação descrita acima, passamos a trabalhar agora com o composto **122** (esquema 27). Sob estas condições, a reação foi acompanhada por CG e ao final de 90 horas verificou-se a conversão total à cetona **123**.

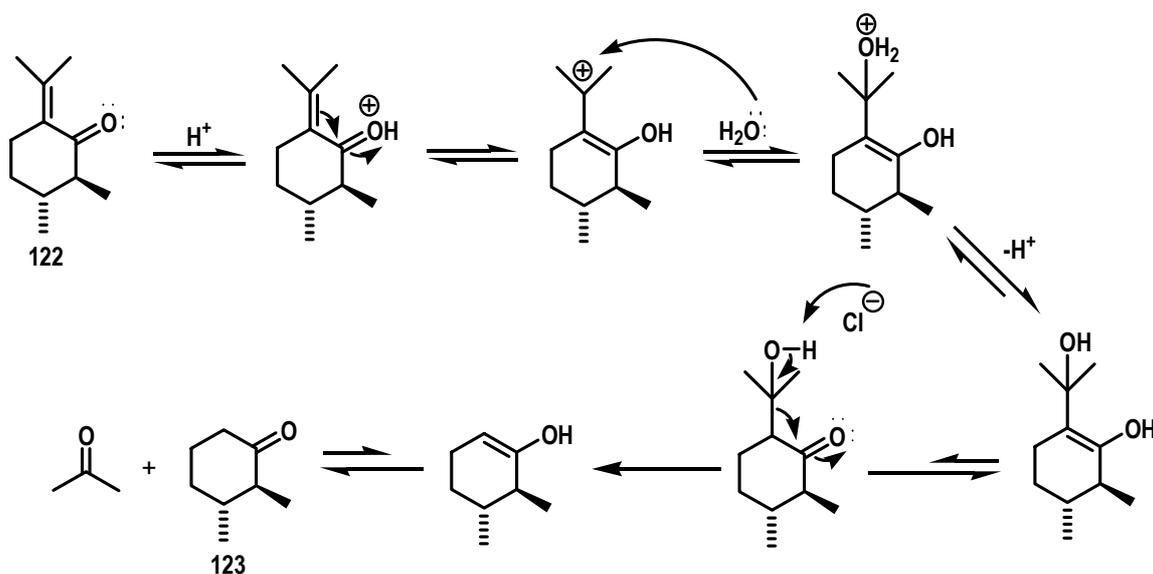


Esquema 27. Retroaldolização da R-(+)-pulegona alquilada em meio ácido.

A caracterização de **123** foi novamente efetuada por meio de técnicas espectroscópicas.

O rendimento de 72% neste processo de retroaldolização nos permitiu prosseguir com a seqüência sintética, já que a quantidade obtida do produto desejado foi bastante satisfatória.

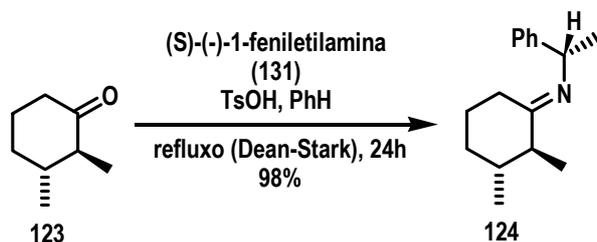
Para uma melhor compreensão acerca desse processo, segue-se uma proposta de mecanismo para a formação da cetona **123** (Esquema 28).



Esquema 28. Mecanismo proposto para a retroaldolização em meio ácido.

4.1.2.3- Uma metodologia simples para a formação de imina. Obtenção *N*-[(1*E*)-1-feniletanamina]-(2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-cicloexilideno (124).

Para sintetizar o composto **124**, seguimos um experimental também descrito por Tori e colaboradores⁷⁰. Esses autores empregaram a (*S*)-(-)-feniletanamina (**131**) como um auxiliar quiral, de acordo com o procedimento desenvolvido por d'Angelo e Pfau⁶⁴, como maneira de sintetizar a imina **124**, necessária à preparação de um centro quaternário assimétrico⁶¹ (Esquema 29).



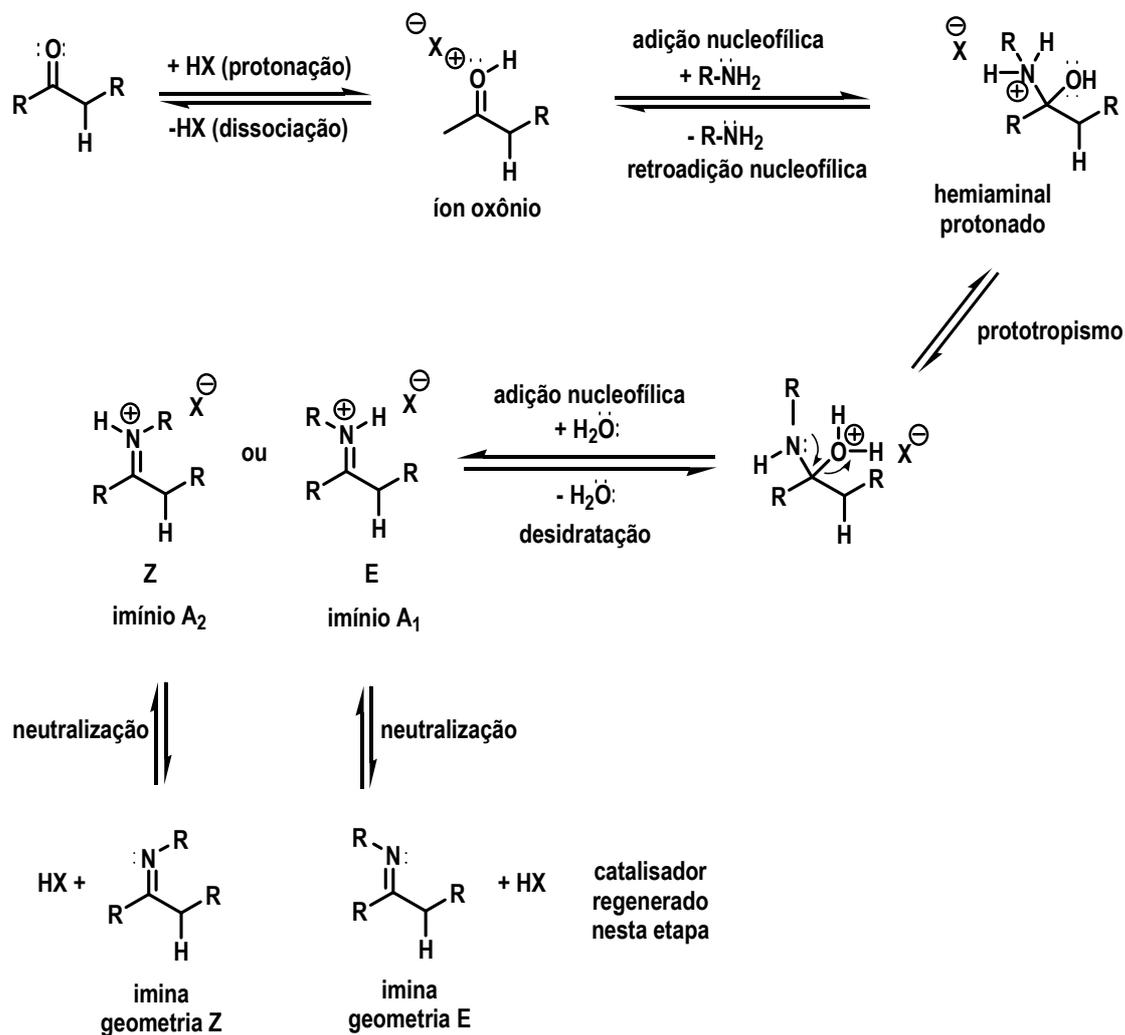
Esquema 29. Formação da imina quiral **124**.

A preparação dos derivados nitrogenados é, em geral, realizada com remoção contínua da água formada no meio da reação. Para esse fim, pode-se recorrer à destilação, quando se empregam solventes como benzeno ou tolueno, capazes de formar misturas azeotrópicas com a água. Acoplado-se o sistema removedor de água Dean-Stark (com seu braço lateral preenchido como solvente da reação) entre o balão de reação e o condensador de refluxo, a mistura azeotrópica, à medida que vai se formando destila e começa a se acumular no braço lateral do sistema Dean-Stark. Sendo assim, ao final de 24 horas não se observou mais separação de água e em seguida o produto formado da reação foi isolado. De acordo com a análise por CCD, o produto formado revela-se no mesmo ponto do material de partida.

A formação da imina **124** foi comprovada pela análise do espectro na região do IV, onde se observou o aparecimento da banda de absorção em 1654 cm^{-1} , referente ao estiramento C=N e o aparecimento das bandas de absorção entre $1600\text{-}1491\text{ cm}^{-1}$, referentes à deformação axial de C=C de anel aromático. A análise do espectro de RMN de ^1H evidenciou a formação da substância **124** pelo aparecimento do multiplete 7,35-7,00 ppm, integrando para 5H, referentes aos hidrogênios do anel aromático, bem como o aparecimento de um quarteto entre 4,05-3,95 ppm, integrando para 1H, referente ao único hidrogênio do novo centro estereogênico. O aparecimento do dubleto em 1,35 ppm, com constante de acoplamento de $J=6,6\text{ Hz}$, referente à metila ligada ao novo centro assimétrico, também é uma evidência da incorporação do resíduo da amina na estrutura da cetona de partida.

Vale ressaltar que o indutor quiral ((S)-(-)-1-feniletilamina (**131**)) pôde ser recuperado quase quantitativamente (90% de rendimento) sem nenhuma perda de atividade óptica.

Em geral, essas reações são aceleradas por catálise ácida, e o mecanismo em tais condições é mostrado no esquema 30, usando amina primária como nucleófilo, e uma cetona com substituintes diferentes ligados à carbonila como eletrófilo.

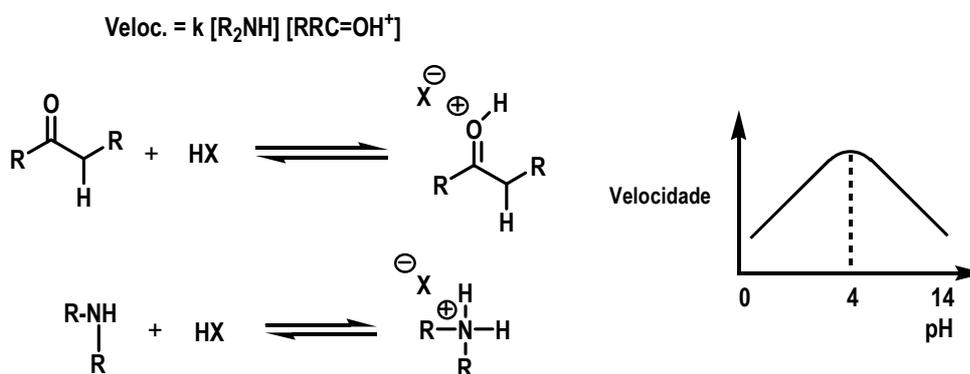


para E e Z, definiu-se arbitrariamente R como de menor prioridade que C₂R

Esquema 30. Mecanismo para a adição de derivados nitrogenados a aldeídos e cetonas em meio ácido. Formação de iminas.

Dentro desse contexto, as reações de nucleófilos nitrogenados com aldeídos e cetonas dependem do pH e se processam com maiores velocidades em torno de pH~4, quando apresentam uma cinética de segunda ordem e primeira ordem em relação a cada um dos reagentes. Conseqüentemente, a etapa determinante da velocidade da reação é o ataque nucleofílico do derivado nitrogenado sobre a carbonila protonada (Esquema 31).⁸⁹

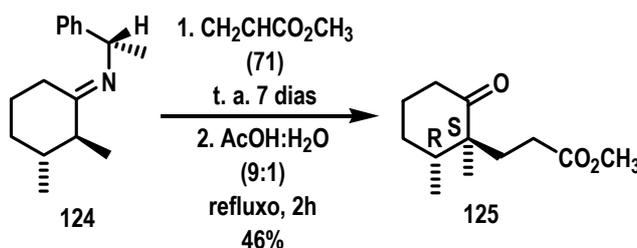
Em pH~4, temos a maior concentração das espécies ativas para a reação (íon oxônio e amina livre), enquanto que, em pH < 4, a amina encontra-se progressivamente protonada, perdendo sua nucleofilicidade. Por outro lado, em pH > 4 a carbonila encontra-se progressivamente desprotonada e, portanto, não está ativada para o ataque nucleofílico. Entretanto, se a remoção de água é assegurada e o derivado carbonilado é reativo (em geral aldeídos), a reação pode ocorrer mesmo em meio neutro (Esquema 31).⁸⁹



Esquema 31. Cinética química na formação de iminas e enaminas.

4.1.2.4- Reação de Michael assimétrica via imina quiral. Obtenção do propanoato [(1S,2R)-3-(1,2-dimetil-6-oxocicloexil)] de metila (125).

Nesta etapa, estávamos interessados em formar o ceto-éster **125**, utilizando a metodologia descrita por Tori e colaboradores⁷⁰ (Esquema 32). Neste procedimento, utilizamos uma reação de Michael assimétrica sobre iminas quirais, também conhecida por *alquilação desracemizante*, que é uma das metodologias mais empregadas na elaboração estereocontrolada de centros quaternários (ver tópico 3.1.1.2 desta dissertação).



Esquema 32. Reação de Michael usando uma olefina ativada.

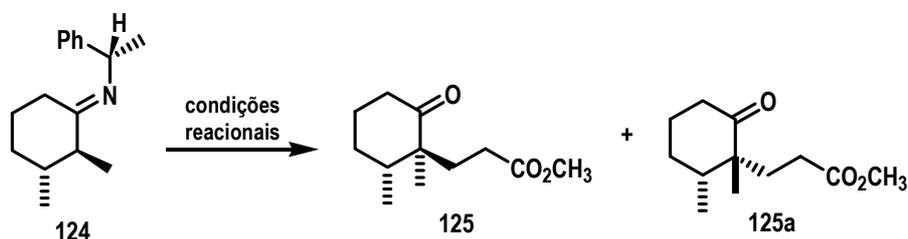
Na primeira tentativa, tratamos o composto **124** com o acrilato de metila (**71**), sob agitação por 7 dias, de acordo com o procedimento descrito.⁷⁰ Após a hidrólise ácida, o produto final que obtivemos não correspondeu ao esperado. Aparentemente, a imina não reagiu por completo com o acrilato de metila e a hidrólise não foi total. Essas observações foram obtidas pela análise em cromatografia gasosa (CG). A análise por CCD não foi conclusiva, pois tanto o material de partida quanto o produto obtido apresentam fatores de retenção muito próximos.

Em relação à segunda tentativa, aumentamos a quantidade do material de partida e o tratamos novamente com o aceptor de Michael (acrilato de metila), sob agitação, durante uma semana. Entretanto, não conseguimos realizar nenhuma caracterização, devido à quantidade significativa de subprodutos formados nessa reação. A degradação da imina **124** quando estocada, justifica, no nosso entender, esse resultado. A última afirmação foi comprovada pela análise do espectro de RMN de ¹H da fração obtida na reação. Esse dado nos levou a evitar a estocagem da imina **124**, que uma vez preparada, deve ser rapidamente utilizada na etapa subsequente.

Diante dessa constatação, preparamos novamente a imina **124** (ver esquema 29), com 98% de rendimento, e a utilizamos imediatamente na reação de Michael.

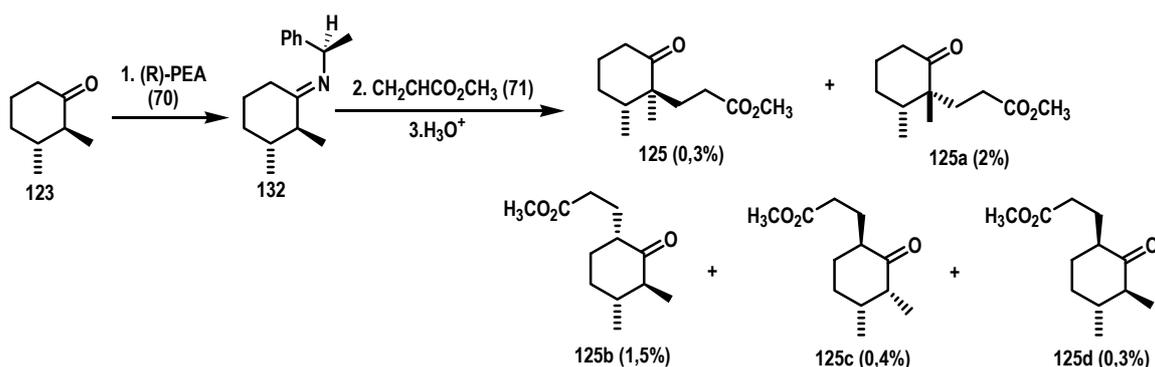
A caracterização do ceto-éster **125** foi comprovada por meio da análise por espectroscopia de absorção na região do IV, onde se observou o aparecimento de duas bandas de absorção em 1731 e 1697 cm⁻¹, referentes ao estiramento C=O de éster e cetona, respectivamente. A análise do espectro de RMN de ¹H evidenciou a formação do aduto **125** pelo aparecimento de um singlete em 3,63 ppm, integrando para 3H, referente aos hidrogênios da metila de éster. A presença de um singlete em 0,98 ppm, integrando para 3H, nos demonstrou a presença da metila ligada ao carbono vizinho à carbonila. Ao mesmo tempo, notou-se um dubleto em 0,90 ppm, integrando para 3H, referente à metila mais afastada do grupo carbonílico. E, por último, de acordo com a análise do espectro de RMN de ¹³C podemos observar em 51,4 ppm um pico intenso, que pode se referir ao do carbono quaternário.

Para nossa surpresa, ainda de acordo com a análise do espectro de RMN de ¹H e ¹³C, notamos claramente a duplicação de praticamente todos os sinais de hidrogênios e carbonos, respectivamente. Essa observação nos fez acreditar na possibilidade de termos em mãos uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 33), apesar da análise por CCD nos indicar um único ceto-éster.



Esquema 33. Mistura diastereoisomérica de cetosésteres.

Por outro lado, há na literatura^{69,70} um trabalho referente à alquilação via imina quiral, da (2S,3R)-2,3-dimetilciclohexanona (**123**), empregando o acceptor acrilato de metila (**71**), que apresenta um curso regioquímico diferente do normalmente observado para este acceptor. Nesse trabalho, como retratado no esquema 32, a imina **124**, derivada da (S)-(-)-1-feniletilamina (**131**), reage com o acrilato de metila (**71**) produzindo **apenas** o cetoséster **125**, com 59% de rendimento. No entanto, a adição da imina **132**, derivada da (R)-(+)-1-feniletilamina (**70**), ao acrilato de metila conduz aos adutos **125** (0,3%), **125a** (2%), **125b** (1,5%), **125c** (0,4%), **125d** (0,3%), com baixa conversão e perda de regio- e estereosseletividade (esquema 34). Tais compostos foram somente separados por HPLC.



Esquema 34. Alquilação da (2S,3R)-2,3-dimetilciclohexanona (**123**) empregando o acceptor de Michael acrilato de metila (**71**) e o auxiliar quiral (R)-(+)-1-feniletilamina (PEA) (**70**).

Segundo os autores, a adição da imina derivada da cetona **123** e da (S)-feniletilamina (**131**) ao acrilato de metila (**71**) corresponderia a uma situação “matched” (as estereoquímicas dos reagentes induzem o curso estereoquímico da reação no mesmo sentido) de dupla indução assimétrica⁹⁴, onde há a formação de um único aduto de Michael – o ceto-éster **125**. Entretanto, a adição da imina derivada da cetona **123** e da (R)-feniletilamina (**70**) ao acrilato (**71**) resultaria num caso “mismatched” (as estereoquímicas dos reagentes induzem o curso estereoquímico da reação em sentidos contrários), onde o estado de transição não favoreceria a reação desejada. Esse fenômeno foi interpretado pelos autores como sendo causado por interações não ligantes, no estado de transição, entre as espécies acrilato de metila, feniletilamina quiral e substituinte Me-3 do anel ciclohexano (Figura 34), que são mais claramente entendidas analisando-se o modelo de Houk (ver tópico 3.1.1.2.5 desta dissertação).

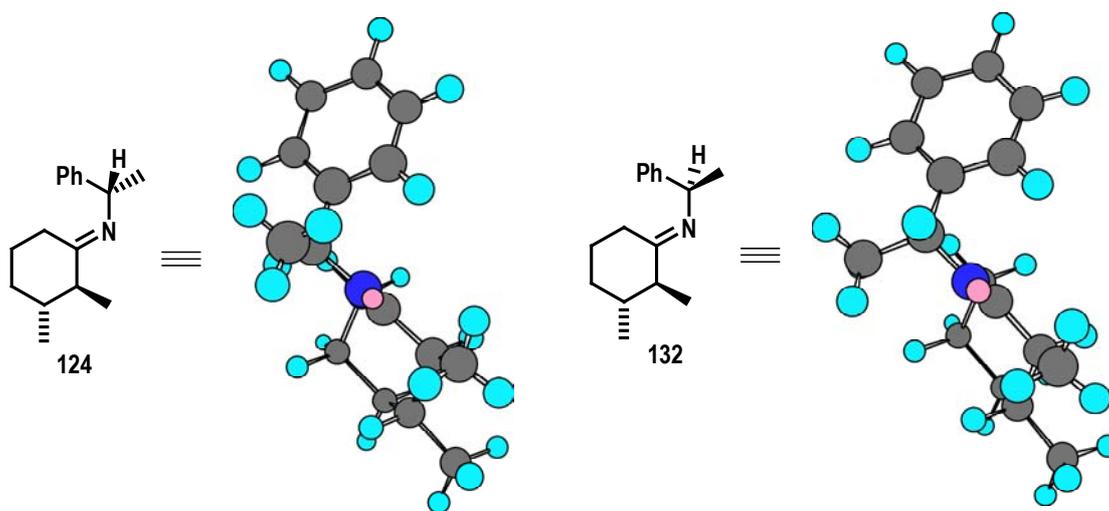


Figura 34. Estruturas tridimensionais das iminas quirais **124** e **132** minimizadas no nível MM2.

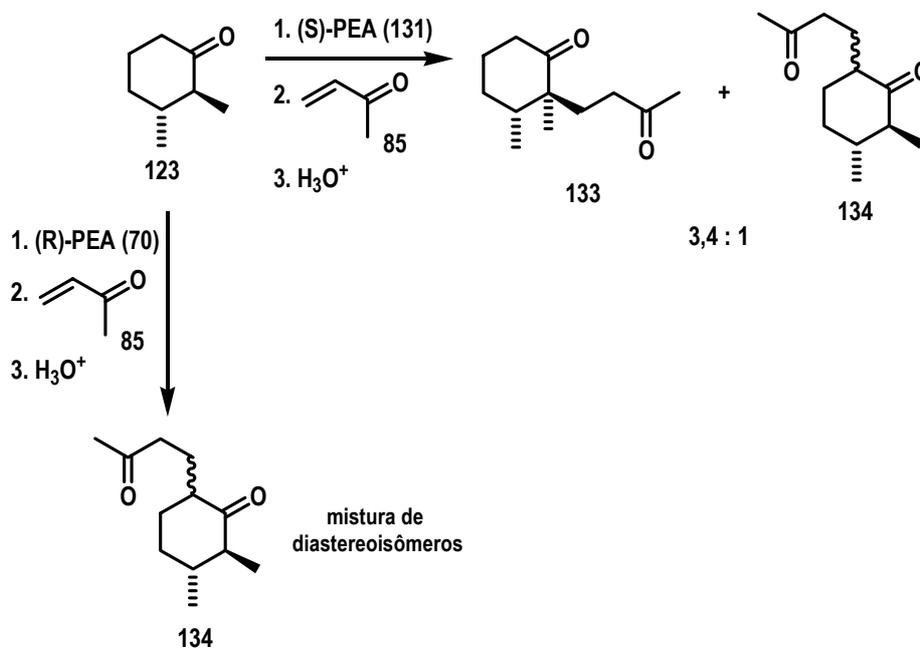
Após todos os indícios da formação de um ceto-éster, com base nas caracterizações comentadas anteriormente, tentamos observar a pureza óptica deste composto realizando a análise da rotação óptica específica.

⁹⁴ Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1.

Assim, a comparação da rotação óptica específica obtida para nosso produto ($[\alpha]^{20}_D +2,66^\circ$ (c 1,20; CHCl_3), comparada com aquela descrita na literatura⁷⁰ ($[\alpha]^{20}_D -19,1^\circ$, c 1,20; CHCl_3), não nos indica um resultado confiável de pureza óptica para a substância **125**. Nessa análise, por sua vez, prevalece ainda o indício de não termos somente um único produto.

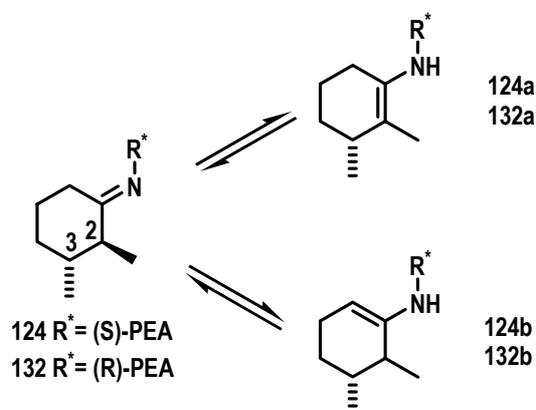
Diante dessas constatações, e somado ao fato que não temos conhecimento acerca de um modelo de estado de transição que evidencie a formação dessa provável mistura de diastereoisômeros ou regioisômeros, e que apenas os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C são conhecidos na literatura, estamos assumindo que daqui por diante a configuração absoluta do centro quaternário recém-formado é "S", conforme apresentado no esquema 32.

Fazendo uma analogia, os resultados regioquímicos da reação de alquilação da (2S,3R)-2,3-dimetilcicloexanona (**123**) demonstram que, na presença do auxiliar quiral (S)-PEA (**131**) e do acceptor metil vinil cetona (**85**), produzia-se a mistura dos adutos quaternários (**133**) e terciários (**134**), na proporção de 3,4:1 e com 69% de rendimento, enquanto que, na presença do enantiômero (R)-PEA (**70**), formava-se, somente, a mistura diastereoisomérica dos adutos terciários **134**, com 50% de rendimento (Esquema 35). A relação de todos esses resultados com o trabalho publicado por Houk⁸² também foi reportada por Schenato e colaboradores^{69,91a}.



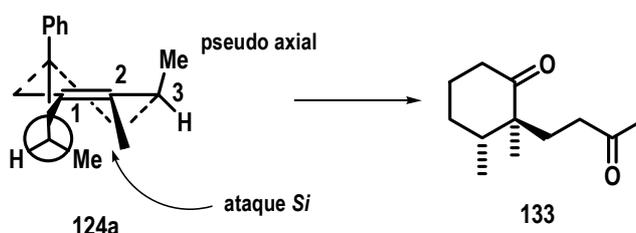
Esquema 35. Reação de alquilação da (2S,3R)-2,3-dimetilciclohexanona (123), empregando o aceptor 85 e os auxiliares quirais (S)-PEA (131) e (R)-PEA (70). (segundo ref. 91a).

Quando esse protocolo é aplicado à (2S,3R)-2,3-dimetilciclohexanona (123), embora altamente diastereosseletivo, é de baixa regioseletividade. O resultado inesperado (também observado na reação de 123 com acrilato de metila (71) – ver referência 70) pode ser racionalizado em termos da perda do regiocontrole das iminas 124 e 132, nas quais o equilíbrio tautomérico com as enaminas secundárias mais substituídas 124a e 132a é desfavorecido devido ao efeito estérico dos substituintes presentes nas posições 2 e 3 do ciclohexano (Esquema 36).



Esquema 36. Equilíbrio tautomérico imina-enamina.

Portanto, a adição de Michael ocorrerá por ataque axial do eletrófilo (esticamente e estereoeletronicamente favorecidos) à face *Si* do conformero mais estável da enamina 124a (esquema 37). Essa situação conduz ao caso “matched” de dupla indução assimétrica, onde há a formação de um único aduto quaternário – a dicetona *cis* 133.



Esquema 37. Aproximação da metil vinil cetona (85) à face *Si* da enamina 124a.

No entanto, a perda parcial da regioseletividade, observada nesta reação, e a conseqüente formação das dicetonas regioisoméricas **134**, podem ser explicadas em função das interações 1,3-diaxiais entre os substituintes Me-3 e H-5, no confôrmero **124a**, que o desestabiliza induzindo a adição de Michael via a enamina secundária menos substituída **124b** (Figura 35).

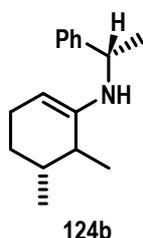
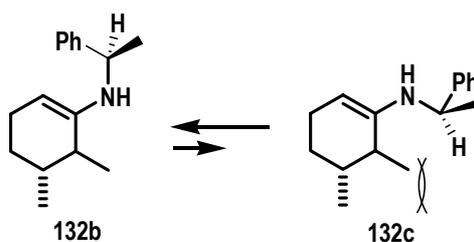


Figura 35. Tautômero enamina secundária menos substituída 124b.

Para a reação de alquilação do composto **123**, empregando o auxiliar quiral (R)-PEA (**70**) (esquema 35), observou-se que a adição de Michael dá-se exclusivamente via a enamina secundária menos substituída **132b** (Esquema 38). Sendo assim, a adição de Michael de enaminas secundárias menos substituídas **124b** e **132b** à metil vinil cetona (**85**) pode ser racionalizada considerando os dois modelos de indução assimétrica: (a) Modelo de Sevin: para que haja a transferência interna e concertada de hidrogênio, a geometria da ligação N-H deve ser *syn* à ligação dupla da enamina, de forma que a barreira energética, da conversão entre os rotâmeros **b** e **c**, da enamina **132**, deve ser ultrapassada. (b) Modelo de Houk: os rotâmeros mais estáveis das enaminas menos substituídas, representados por **132b** e **132c**, cujas ligações N-H estão *anti* à ligação dupla do anel, não conduzem à transferência concertada de hidrogênio.

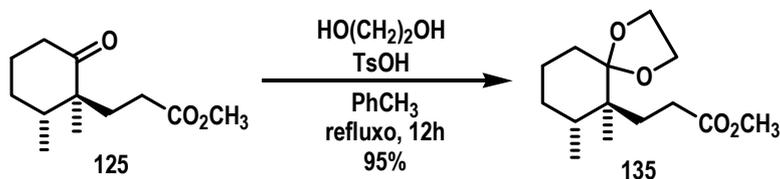


Esquema 38. Rotâmeros b e c da enamina menos substituída 132.

Esses resultados, reportados na literatura, referentes à adição de Michael assimétrica da imina derivada da (2S,3R)-2,3-dimetilciclohexanona (**123**) aos aceptores acrilato de metila (**71**) ou metil vinil cetona (**85**) (eletrófilos que normalmente conduzem à regio- e estereosseletividade altas), indicam que a presença de um centro estereogênico pré-existente na enamina de partida conduz a uma perda de regioseletividade, devido a efeitos de ordem conformacional no ciclo e a fatores de ordem estereoeletrônica no estado de transição que não estavam previstos nos modelos clássicos desta reação.^{63,69}

4.1.2.5- Reação de acetalização da carbonila cetônica. Obtenção do propanoato 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] de metila (135**).**

Dando prosseguimento à estratégia sintética proposta com o ceto-éster obtido na etapa anterior (mistura diastereoisomérica – ceto-éster **125** majoritário), realizamos a cetalização da cetona neopentílica, conforme descrito na literatura⁹⁵ (Esquema 39).

**Esquema 39. Formação do produto acetalizado 135.**

O tratamento do aduto de Michael com etilenoglicol em tolueno, na presença do ácido-*p*-toluenossulfônico (TsOH), levou à formação do produto acetalizado em 95% de rendimento, após 12 horas em refluxo (destilação azeotrópica- Dean-Stark).

Ao final deste período, não se observou mais separação de água, isto é, a destilação azeotrópica ocorreu de maneira bastante satisfatória e o produto da reação foi isolado em

⁹⁵ Babler, J. H.; Malek, N. C.; Coghlan, M. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1821.

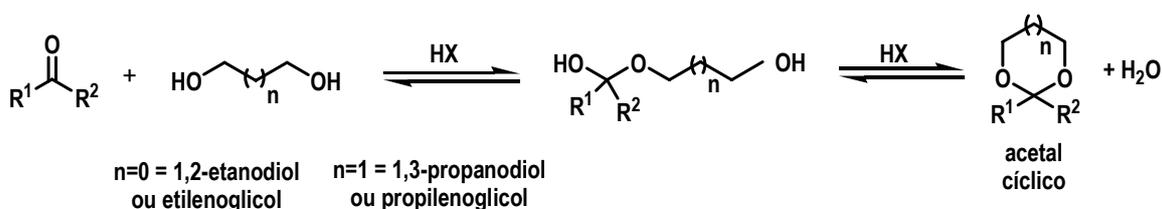
seqüência. Vale ressaltar que a análise feita por CCD nos indicou que os RFs, tanto do material de partida quanto do produto obtido, são muito próximos.

A caracterização do produto acetalizado foi efetuada por meio da análise do espectro na região do IV e da espectroscopia de RMN de ^1H .

Pela análise do espectro na região do IV, evidenciou-se uma banda de absorção em 1735 cm^{-1} , referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ de éster e o desaparecimento da banda de absorção em 1697 cm^{-1} , característica de cetona em ciclo. No espectro de RMN de ^1H confirmou-se a presença do composto protegido pelo aparecimento de um multipletto entre $3,91\text{-}3,88\text{ ppm}$, integrando para 4H, referente aos hidrogênios vizinhos aos átomos de oxigênio. Este espectro também nos indicou a presença de um singletto em $3,60\text{ ppm}$, integrando para 3H, referente aos hidrogênios da metila de éster. Notamos em $0,92\text{ ppm}$ a presença de um singletto, integrando para 3H, referente aos hidrogênios da metila ligada ao carbono quaternário. Finalizando, a presença de um dubletto em $0,84\text{ ppm}$, integrando para 3H, com constante de acoplamento de $J = 6,6\text{ Hz}$, refere-se aos hidrogênios da metila ligada ao carbono vizinho do centro quaternário.

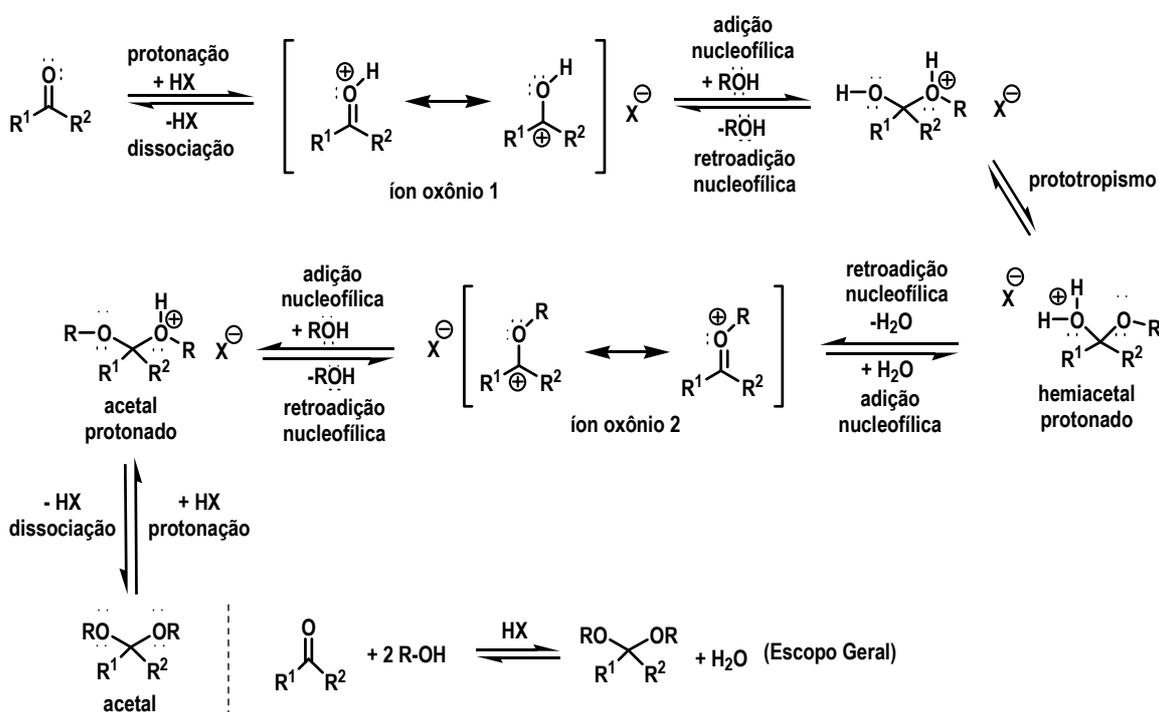
Após uma análise cuidadosa dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , continuamos a evidenciar a duplicação dos sinais, e esse fato nos permite dizer que temos em mãos uma mistura de diastereoisômeros do produto cetalizado.

É interessante comentar que a reação de aldeídos e cetonas com 1,2-dióis e 1,3-dióis fornece acetais cíclicos (Esquema 40). Esses dióis são empregados como espécies nucleofílicas nos casos em que a formação de acetais é pouco favorável termodinamicamente. Embora a entalpia da reação não se altere significativamente com o uso dos dióis, tais reações são mais favorecidas entropicamente em relação às reações envolvendo álcoois, pois a formação da segunda ligação $\text{C}-\text{O}$ é uma reação intramolecular que resulta na formação de anéis de cinco ou seis membros.⁸⁹



Esquema 40. Formação de acetais cíclicos com 1,2-dióis e 1,3-dióis.

Dentro desse contexto, o mecanismo de adição nucleofílica de álcoois à carbonila catalisada por ácidos é mostrado no esquema a seguir.

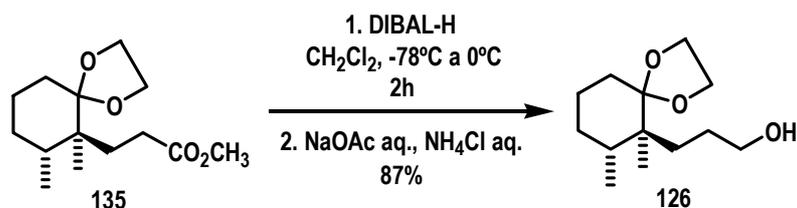


Esquema 41. Formação de acetais.

4.1.2.6- Reação de redução da carbonila do éster. Obtenção do 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] propan-1-ol (126).

Conforme representado no esquema retrosintético 8, precisamos preparar um alceno a partir do produto cetalizado obtido anteriormente. A nossa estratégia seria de reduzir esse último e eliminar o álcool primário numa condição experimental que também desprotegesse o cetal.

Assim, para realizarmos, primeiramente, a redução do composto protegido, utilizamos uma metodologia descrita por Shambayati e colaboradores⁹⁶ (Esquema 42).



Esquema 42. Reação de redução da função éster.

O tratamento do produto protegido com 3.0 equiv. de DIBAL-H forneceu, após 2 horas de reação, o álcool desejado. De acordo com a análise realizada por CCD, verificou-se a conversão quantitativa do material de partida e, para nossa surpresa, o aparecimento de duas manchas mais polares que este. Após a separação dos respectivos produtos obtidos, esses foram submetidos a algumas caracterizações.

A caracterização do produto isolado mais polar (majoritário – análise CCD) foi efetuada pela análise do espectro de RMN de ¹H. Nesse, observou-se um multiplete entre 3,60-3,39 ppm, integrando para 6H, referente aos hidrogênios do cetel cíclico de quatro membros e aos hidrogênios do grupo metilênico ligado ao grupo hidroxila. Notou-se, também, a presença de um outro multiplete entre 2,05-1,92 ppm, integrando para 1H, referente ao hidrogênio do grupo OH. Por meio da análise do espectro na região do IV, evidenciou-se uma banda larga de absorção em 3365 cm⁻¹, referente à deformação axial de OH e o desaparecimento da absorção em 1731 cm⁻¹ atribuída à função éster. A notável banda de absorção em 1048 cm⁻¹ designa-se à deformação axial de C-O de álcoois primários saturados.

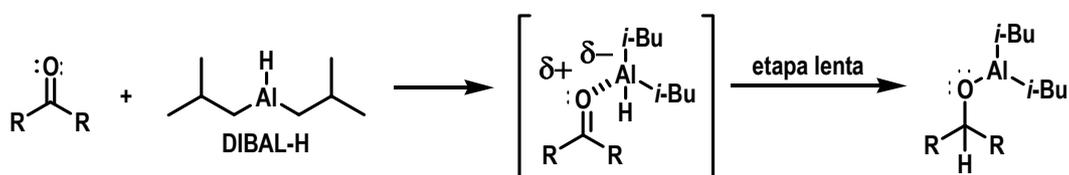
Em relação à identificação do produto mais apolar (minoritário – análise CCD), comprovou-se pelo espectro de RMN de ¹H, que os sinais não demonstraram total evidência da formação do produto desejado, apesar de estarmos falando de uma mistura diastereoisomérica. Por este motivo,

⁹⁶ Shambayati, S. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697.

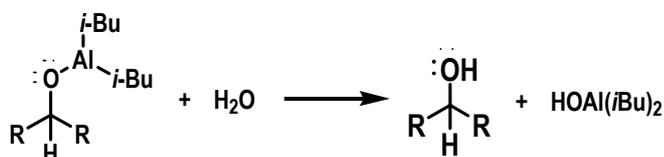
demos prosseguimento à estratégia sintética com o álcool primário mais polar. No entanto, decidimos determinar a configuração relativa quando obtivermos futuramente a cetona alilada **129**.

Esta etapa de conversão de grupos carbonílicos em álcoois com DIBAL-H é representada no esquema a seguir. A reação é iniciada através da complexação do alumínio ao oxigênio carbonílico, e pode ser entendida como uma S_N2 com troca de ligantes na esfera de coordenação do alumínio com precipitação de metóxido de di-*iso*-butil-alumínio ($\text{MeOAl}(i\text{-Bu})_2$) coloidal e obtenção do aldeído correspondente.

Este é rapidamente reduzido por um segundo equivalente de DIBAL-H, resultando em um alcóxido de alumínio. Após hidrólise, ocorre precipitação de um gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$ e o álcool primário livre pode ser obtido por filtração sob pressão reduzida.



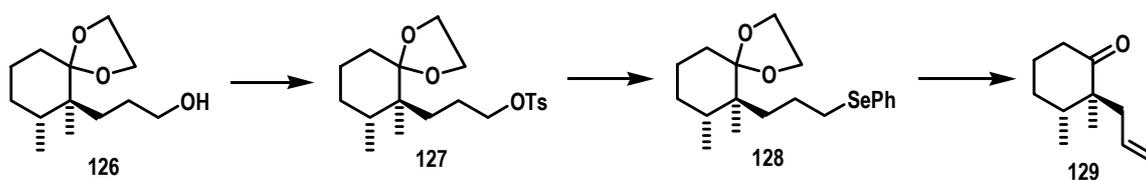
na etapa de isolamento:



Esquema 43. Mecanismo de redução de carbonílicas com DIBAL-H.

4.1.2.7- Reação de tosilação. Obtenção do tolueno-4-ácido sulfônico-3-[(6S,7R)-(6,7-dimetil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-6-il)] éster propila (**127**).

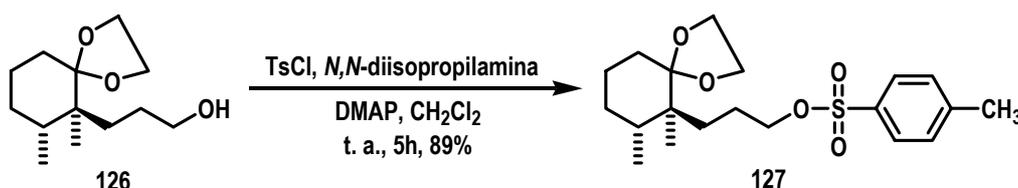
No intuito de se encontrar uma metodologia experimental que ao mesmo tempo eliminasse o álcool primário e desprotegesse o cetol, revisamos criteriosamente a literatura e, para nossa infelicidade, todo esse propósito foi inviabilizado. Por outro lado, passamos a utilizar uma seqüência sintética, conhecida desde os anos 70 (ver tópico 3.1.2 desta dissertação), que nos permitiria obter, em maior número de etapas, a cetona **129** desejada (Esquema 44).



Esquema 44. Etapas finais para a obtenção da cetona alilada 129.

Na estratégia designada acima, trabalharemos com a possível formação do composto tosilato **127**, com posterior troca com o grupo seleneto **128** (bom grupo abandonador) que, por sua vez, poderá ser eliminado, conduzindo a uma olefina terminal **129**.

De acordo com a abordagem sintética anterior, primeiramente, o composto **126** foi submetido às condições reacionais descritas no esquema 45, conforme Okamura e colaboradores⁹⁷.



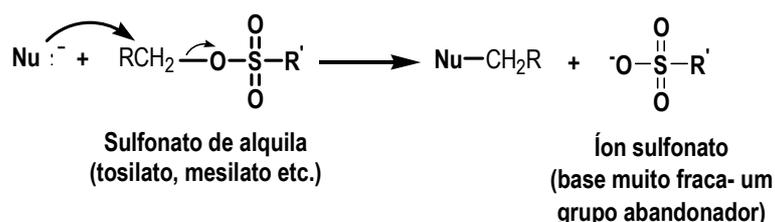
Esquema 45. Obtenção do composto tosilado 127.

Após 5h de agitação, notamos por CCD a conversão total do material de partida, isto é, o aparecimento de um produto mais apolar que a substância **126**, segundo já previsto. Após o isolamento e purificação do produto da reação, esse foi submetido à análise por espectroscopia de RMN de ¹H. Sendo assim, pelo espectro de RMN de ¹H evidenciou-se a formação do composto tosilado **127** pelo aparecimento de dois dubletos em 7,83 ppm e 6,75 ppm, integrando cada um para 2H, referentes aos hidrogênios do anel aromático. Observou-se também a permanência do multipletto entre 4,00- 3,85 ppm, integrando para 2H, referentes aos hidrogênios do grupo metilênico ligado ao grupo OTs. Um outro multipletto na região entre 3,53- 3,42 ppm, integrando para 4H, refere-se aos hidrogênios do cetal cíclico de quatro membros. E, por fim, a presença de um singletto em 1,88 ppm, integrando para 3H, refere-se aos hidrogênios da metila ligada ao anel aromático. Vale ressaltar que todos esses sinais importantes mencionados acima não se encontram mais

⁹⁷ Okamura, H.; Shimizu, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10159.

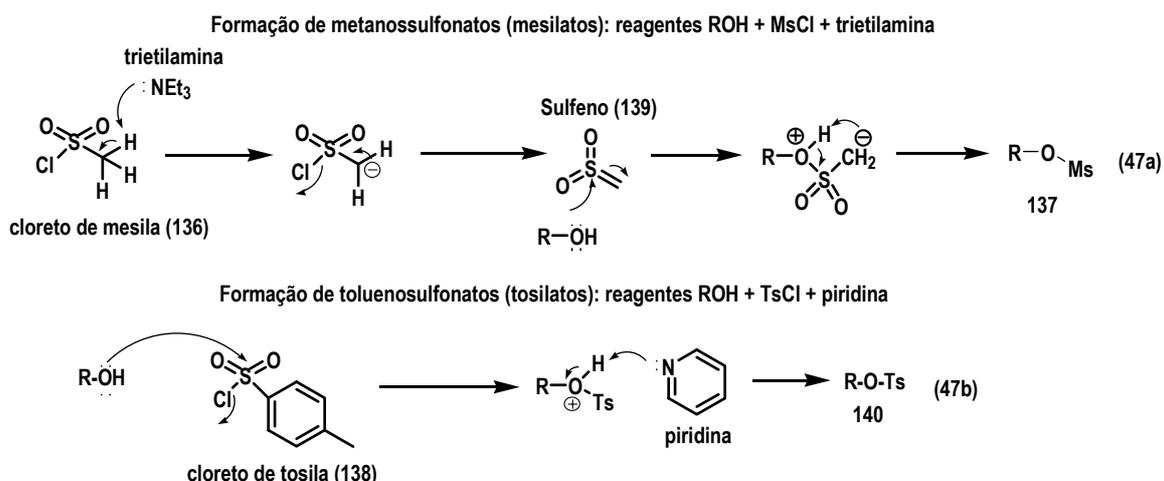
duplicados, ou seja, provavelmente, estamos trabalhando com um único diastereoisômero (majoritário – análise CCD). A caracterização da substância **127** também foi comprovada segundo análise do espectro na região do IV, na qual observamos o aparecimento das bandas de absorção entre 1650-1462 cm^{-1} , referentes à deformação axial de C=C de anel aromático. Evidenciamos duas bandas fortes de absorção em 1348 cm^{-1} e 1176 cm^{-1} , referentes à deformação axial assimétrica do grupo (S=O)₂ e a deformação axial simétrica do grupo (S=O)₂, respectivamente. Na faixa de absorção entre 1095- 900 cm^{-1} notou-se, modestamente, algumas deformações axiais do sistema S-O-C. O rendimento obtido nesta etapa foi de 89%, que, por sua vez, vem a ser satisfatório para alcançarmos nosso objetivo.

Como representado no esquema 46, sulfonatos de alquila são freqüentemente usados como substratos de reações de substituição nucleofílica, pois os íons sulfonatos são excelentes grupos abandonadores.



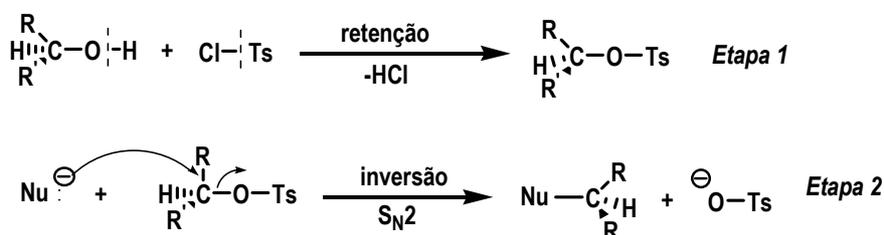
Esquema 46. Método para transformar um grupo hidroxila de álcool em um grupo abandonador.

Na presença de uma base (usualmente trietilamina, Et₃N), o cloreto de metanossulfonila (**136**) (cloreto de mesila - MsCl) reage com o álcool para fornecer o éster metanossulfonato (**137**) (Esquema 47a). Contudo, esse mecanismo difere-se quando empregamos o cloreto de *p*-toluenossulfonila (**138**) (cloreto de tosila - TsCl). A primeira etapa retrata uma eliminação de HCl a partir do cloreto de sulfonila (isto não pode acontecer com TsCl, porque não existem prótons disponíveis – Esquema 47b) para conduzir à formação do sulfeno (**139**). Esse, por sua vez, é altamente eletrofílico no enxofre, e reagirá com o álcool (incluindo álcoois terciários, os quais reagem muito lentamente com TsCl).



Esquema 47. (a) Etapas para a formação de mesilatos (137). (b) Formação de tosilatos (140).

Finalizando, quando o átomo de carbono que porta o $-OH$ é um estereocentro, a primeira etapa – a formação de sulfonato – ocorre com a retenção da configuração, pois nenhuma ligação com o estereocentro é rompida. Apenas a ligação $O-H$ é rompida. A segunda etapa – se a reação é S_N2 – ocorre com a inversão da configuração (Esquema 48). Os sulfonatos de alquila (tosilatos (140) etc.) sofrem todas as reações de substituição nucleofílica que os haletos de alquila sofrem.⁹⁸



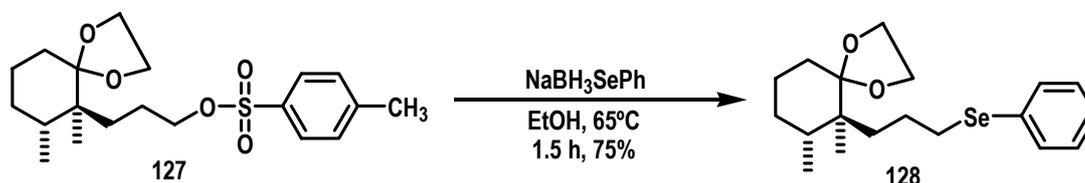
Esquema 48. Método para transformar um grupo hidroxila de álcool em grupo abandonador com retenção e inversão de configuração.

4.1.2.8- Reação de formação de um aril seleneto de alquila. Obtenção do (6S,7R)-6,7-dimetil-6-(3-fenilselanil-propil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (128).

Prosseguindo com as últimas etapas da abordagem sintética para se obter o alceno 129, resolvemos trabalhar com o composto 127, partindo de uma metodologia empregada por Williams e

⁹⁸ Wothers, P.; Greeves, N; Warren, S.; Clayden, J. *Organic Chemistry* 1st ed., Oxford: New York, 2001

colaboradores⁹⁹, no intuito de se conduzir, em bom rendimento, ao intermediário **128** (Esquema 49) (ver também o tópico 3.1.2 desta dissertação).



Esquema 49. Formação do intermediário aril seleneto de alquila **128**.

No tratamento da substância **127** com NaBH_3SePh , e na posterior agitação por 1,5h à 65°C em etanol, notou-se, claramente, pela análise por CCD, o aparecimento de um produto mais apolar que o material de partida. Nessa mesma análise, também evidenciamos a conversão total do composto **127** e o isolamento do produto da reação foi realizado em seqüência.

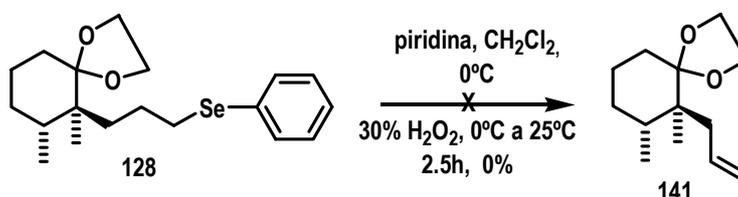
A caracterização de **128** foi efetuada pela espectroscopia de RMN de ^1H , a qual nos indicou a presença de dois multipletos em 7,52-7,49 ppm e 7,03-6,99ppm, integrando cada um para 2H, referentes aos hidrogênios do anel aromático. Notou-se também a permanência de um multipletto entre 3,59- 3,40 ppm, integrando para 4H, referentes aos hidrogênios do cetal cíclico. A presença de um segundo multipletto na região entre 2,82- 2,69 ppm, integrando para 2H, refere-se ao hidrogênios do grupo metilênico ligado átomo de selênio. E, por último, outra importante avaliação feita nesse espectro foi o desaparecimento do singlete entre 2,00-1,50 ppm, referente aos hidrogênios da metila ligada ao anel aromático, que caracteriza o composto tosilado **127**.

Ao final dessa etapa obtivemos um rendimento de 75%, que nos pareceu satisfatório e favorável para a seqüência da estratégia proposta.

4.1.2.9- Reação de eliminação oxidativa. Tentativa de obtenção do (2S,3R)-2-aliil-2,3-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (**141**).

⁹⁹ Williams, R. M.; Sabol, M. R.; Kim, H.; Kwast, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6623.

De posse do intermediário **128**, partimos então para a próxima etapa da rota sintética, que trata da eliminação oxidativa do grupo fenil-seleneto (-SePh), originando uma olefina terminal. A metodologia descrita por Williams e colaboradores⁹⁹ é bem representada no esquema seguinte.



Esquema 50. Tentativa de obtenção de uma olefina terminal *via* eliminação oxidativa.

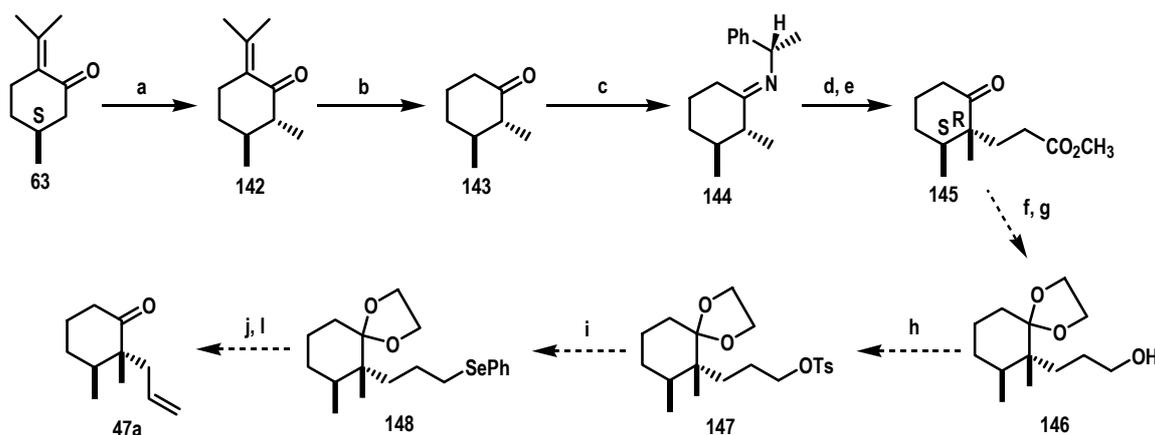
Primeiramente, diante do tratamento do composto **128** na condição reacional apresentada, observou-se que ao final de 2,5 h a análise por CCD ainda nos indicava a presença do material de partida. Em seguida, submetemos essa solução à temperatura de 60°C por 1h e nada de diferente ocorreu.

Após essas duas tentativas fracassadas, encerramos nossos estudos acerca da rota sintética modelo, partindo da (R)-(+)-Pulegona.

4.1.3- Estratégia sintética para a obtenção da cetona alilada **47a**:

Diante do sucesso sintético de intermediários avançados na abordagem sintética realizada com a (R)-(+)-Pulegona, resolvemos repetir algumas etapas com a (S)-(-)-pulegona (**63**), com o intuito de sintetizar o alceno **47a**, já que quase todas as condições reacionais das etapas envolvidas na estratégia, discutidas nos tópicos anteriores, foram estabelecidas. Ao mesmo tempo, cada um dos intermediários formados, a partir de **63**, terão um grande “valor sintético”, porque todos eles não são conhecidos na literatura. Vale enfatizar, portanto, que este alceno **47a** é necessário para viabilizar a síntese total da (+)-Napalilactona (**42**), utilizando uma seqüência similar de reações descritas na síntese racêmica da Patilactona A (**43**). No esquema a seguir, apresentamos de maneira resumida as etapas realizadas para prepararmos o composto **47a**, opticamente ativo,

partindo da (S)-pulegona (**63**) (Esquema 51). Posteriormente, comentaremos cada uma das etapas realizadas desta rota sintética.

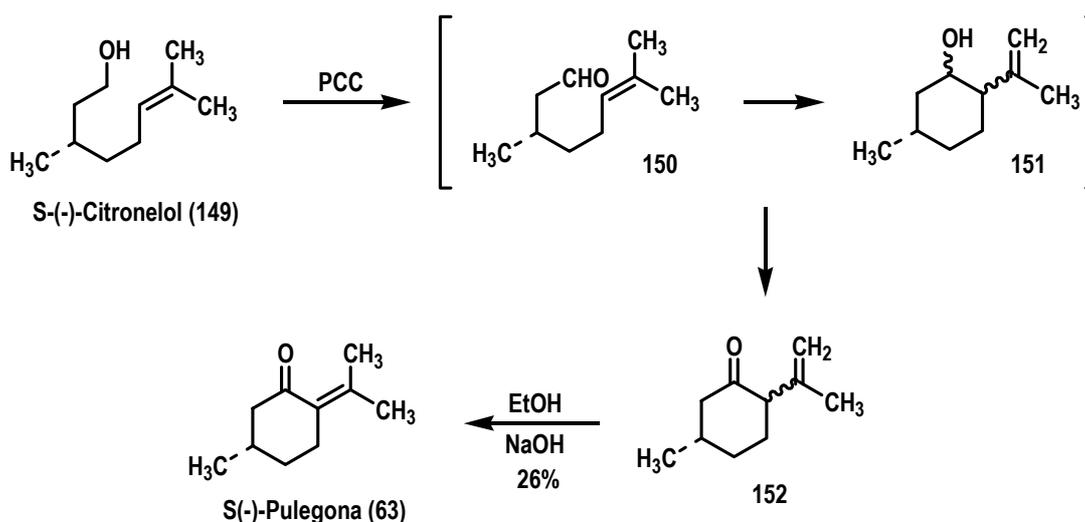


Reagentes e condições: (a) (i) LDA, THF, -78°C ; (ii) MeI, -78°C a 0°C , 83%; (b) HCl, H_2O , refluxo 90h, 70%; (c) (S)-(-)-feniletilamina, TsOH, PhH, refluxo 12h, 96%; (d) $\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, t.a., 7 dias; (e) $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1), refluxo 60°C ; (f) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, TsOH, PhCH_3 ; (g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C a 0°C ; (h) TsCl, *N,N*-diisopropilamina, DMAP, CH_2Cl_2 , t.a.; (i) NaBH_3SePh , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 65°C ; (j) (i) piridina, CH_2Cl_2 , 0°C ; (ii) 30% H_2O_2 , 0°C a 25°C ; (l) 5% HCl, t.a..

Esquema 51. Proposta para a obtenção da cetona alilada 47a.

4.1.3.1- Síntese da S(-)-Pulegona (**63**)

A fim de evitarmos todos aqueles problemas relacionados à importação e ao elevado custo da substância **63**, fizemos uma busca na literatura visando a prepará-la. Das várias metodologias¹⁰⁰ disponíveis para a síntese da S(-)-pulegona (**63**), uma delas nos pareceu facilmente reprodutível. Corey e colaboradores^{37a} propuseram a preparação de **63**, utilizando a seqüência mostrada no esquema 52.



Esquema 52. Síntese da S(-)-pulegona (**63**) a partir do S(-)-citronelol (**149**).

O tratamento do (-)-citronelol (**149**) com clorocromato de piridínio (PCC – [C₅H₆O₃ClCr]) em diclorometano anidro, por 36 horas sob agitação, levaram à formação de produtos mais apolares que

¹⁰⁰ a) Corey, E. J.; Ensley, H. E.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380. b) Ensley, H. E.; Carr, R. V. C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 513. c) Buschmann, H.; Scharf, H. –D. *Synthesis* **1988**, 827. d) Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9111.

o material de partida, conforme previsto pela literatura^{100a} (observar os valores de R_f na parte experimental).

Notamos por CCD que o produto majoritário mais apolar que o citrionelol refere-se à isopulegona (**152**), e que esta é formada em uma única etapa, passando pelos intermediários citrionelal (**150**) e pela mistura de isopulegóis (**151**). Cabe destacar que o agente oxidante, PCC, é suficientemente ácido para permitir a ciclização de **150** em **151**.

O tratamento de **152** com NaOH e etanol, permitiu a formação de um produto um pouco mais polar (análise por CCD), que provavelmente seria a S-(-)-pulegona (**63**).

A caracterização de **63** comprovou-se, primeiramente, por meio da análise do espectro de RMN de ^1H , o qual evidenciou o aparecimento de dois singletos em 1,98 ppm e 1,78 ppm, referentes às metilas do grupo isopropilideno, bem como a permanência de um dubleto mais protegido em 1,00 ppm, integrando para 3H, com constante de acoplamento de $J = 6,2$ Hz, referente à outra metila da molécula em questão.

A análise por espectroscopia de absorção na região do IV demonstrou o aparecimento da banda de absorção em 1683 cm^{-1} referente ao estiramento C=O conjugado.

A análise de rotação óptica específica foi realizada por comparação com o dado da literatura¹⁰¹: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -18,5^\circ$ (c 2,00; EtOH; lit. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -23^\circ$; c 2,00, EtOH). A pureza óptica do nosso produto está ao redor de 80%. Nesse contexto, vale comentar que o método de purificação de **63**, realizado por Corey e colaboradores^{100a}, foi de preparar uma semicarbazona derivada da (-)-pulegona, com posterior regeneração da sua pureza óptica, enquanto nós, apenas utilizamos a cromatografia em coluna de sílica.

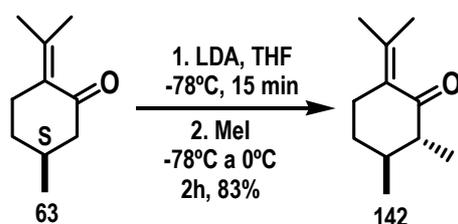
Por outro lado, observamos um rendimento global de 26%, considerado baixo, para essa seqüência de reações. Provavelmente, esse rendimento pode ser atribuído à baixa qualidade do agente oxidante e, como conseqüência, notamos que boa parte do material de partida foi degradado. Outro fator que pode retratar esse rendimento pouco satisfatório vem a ser a perda de produto durante o *work-up* (tratamento) da reação. Na verdade, apesar deste inconveniente, nosso grande interesse era obter uma quantidade razoável de **63** para iniciar a abordagem sintética.

¹⁰¹ Eusley, E. J.; Carr, R. V. C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 513.

Portanto, prosseguimos o trabalho com a quantidade de (-)-pulegona sintetizada, junto com uma pequena fração importada.

4.1.3.2- Alquilação do composto **63**. Obtenção da (2R,3S)-2,3-dimetil-6-isopropilideno cicloexanona (**142**).

Revertidos os problemas envolvendo a substância **63** e como já tínhamos trabalhado com esta estratégia anteriormente utilizando uma fração menor do material de partida, decidimos, então, reiniciar esta etapa de alquilação da S(-)-pulegona (Esquema 53), na tentativa de melhorarmos o rendimento e, conseqüentemente, aumentar a quantidade dos intermediários para darmos seqüência à rota sintética.

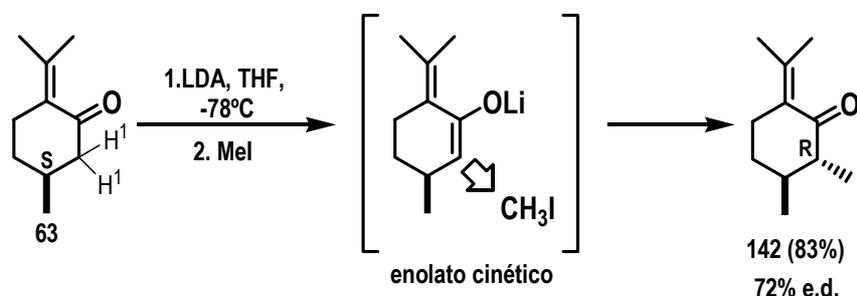


Esquema 53. Alquilação da S(-)-Pulegona.

Nesta etapa, partimos da substância **63** e realizamos a reação nas mesmas condições quando trabalhamos com a alquilação da R-(+)-pulegona.⁸⁸ Executamos sem maiores problemas a alquilação regioselectiva fornecendo, como esperado, uma mistura de diastereoisômeros (72% e.d. em relação ao composto **142**). Ao final da purificação do produto obtido, o rendimento foi de 83%, com recuperação do material de partida (4%).

A análise do espectro de RMN de ¹H comprovou a formação de **142** pela permanência de dois singletos em 1,87 ppm e 1,75 ppm, referentes as metilas do grupo isopropilideno, já comentado anteriormente, bem como a permanência de um dubleto em 1,08 ppm, integrando para 3H, com constante de acoplamento de $J = 6,6$ Hz, referente aos hidrogênios da metila na posição C-3 do anel de seis membros. O aparecimento de um dubleto mais protegido em 1,03 ppm, integrando para 3H, com constante de acoplamento de $J = 6,2$ Hz, refere-se aos hidrogênios da nova metila.

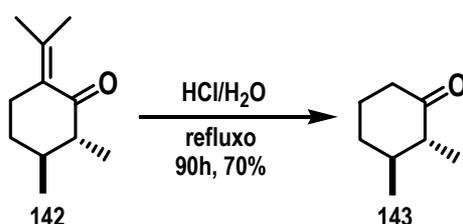
No caso da alquilação da substância **63**, a entrada do eletrófilo ocorre preferencialmente pela face do enolato estericamente menos impedida (esquema 54)⁹⁰. O grupo metila bloqueia estericamente a face de cima (face *Si*) do enolato para a adição do eletrófilo.



Esquema 54. Formação do enolato cinético na alquilação da S-(-)-Pulegona.

4.1.3.3- Processo de retro-aldolização em meio ácido. Obtenção da (2R,3S)-2,3-dimetilcicloexanona (143).

Realizamos este procedimento conforme citado anteriormente, ou seja, tratando o composto **142** em meio ácido (HCl/H₂O), sob refluxo, por 90 horas (esquema 55).⁹³



Esquema 55. Retroaldolização em meio ácido.

Para essa etapa, contornamos o problema da perda do material de partida e do produto obtido por volatilização à medida que este se formava, durante a reação, efetuando um monitoramento eficiente da temperatura do sistema.

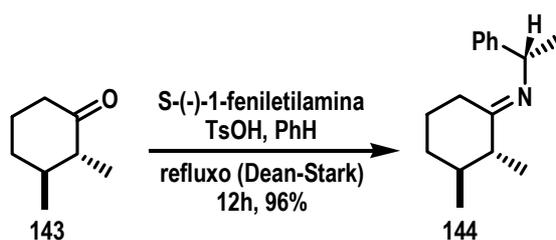
Após 90 horas de reação, observou-se a conversão quantitativa do material de partida no produto **143**, de acordo com a análise realizada por cromatografia gasosa.

A caracterização da cetona **143** foi efetuada pelas análises por espectroscopias de RMN de ^1H e de absorção na região do IV. O espectro de RMN de ^1H indicou o desaparecimento de dois singletos em 1,87 ppm e 1,75 ppm, referentes aos hidrogênios das metilas do grupo isopropilideno. Em relação ao espectro de IV, notou-se a presença do estiramento C=O, absorvido em 1711 cm^{-1} , o que caracteriza uma cetona não conjugada.

Observamos que o rendimento final de 70% se manteve satisfatório, o que pode ser explicado pela nova alternativa experimental empregada nessa etapa. Contudo, a literatura reporta que essa reação realizada em grande escala facilita o manuseio dos produtos por destilação e minimiza as perdas.

4.1.3.4- Uma metodologia simples para a preparação de imina. Obtenção da *N*-[(1*E*)-1-feniletanamina]-(2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-cicloexilideno (**144**).

Realizamos a formação da imina **144** com um resultado bastante satisfatório, de acordo com o experimental citado na literatura (esquema 56).⁷⁰



Esquema 56. Formação da imina quiral **144**.

A caracterização de **144** foi verificada, primeiramente, pela análise do espectro na região do IV, onde observou-se o aparecimento da banda de absorção em 1655 cm^{-1} , referente ao estiramento C=N e o aparecimento das bandas de absorção entre $1655\text{-}1491\text{ cm}^{-1}$, referentes à deformação axial

de C=C de anel aromático. A análise do espectro de RMN de ^1H evidenciou a formação da imina **144** pelo aparecimento do multiplete entre 7,30-7,12 ppm, integrando para 5H, referente aos hidrogênios do anel aromático, bem como o aparecimento de um multiplete entre 4,06-4,04 ppm, integrando para 1H, referente ao único hidrogênio do novo centro estereogênico formado. Outra observação significativa vem a ser o aparecimento do dubleto em 1,33 ppm com constante de acoplamento de $J = 6,6$ Hz, referente a metila ligada ao centro quiral recém formado. Como ainda continuamos a ter uma mistura de diastereoisômeros, tornou-se difícil identificar, sem ambigüidade, os hidrogênios das duas outras metilas presente na molécula de interesse, devido à duplicação dos sinais.

Concluimos que, para essa etapa, a técnica de cromatografia gasosa (CG), por enquanto, é a mais apropriada para o acompanhamento da reação, mas mesmo assim não é a mais correta, já que o pico referente ao produto **144** apresenta baixa intensidade, sendo um indicativo de uma decomposição térmica deste no cromatógrafo. Outro ponto relevante a ser destacado é a possível hidrólise parcial do composto **143** no CG, uma vez que após o *work-up* (tratamento) da reação ainda visualizamos os sinais referentes a este composto nos cromatogramas.

Como discutido anteriormente, a análise por CCD não foi conclusiva, porque tanto o material de partida quanto o produto obtido apresentam fatores de retenção muito próximos.

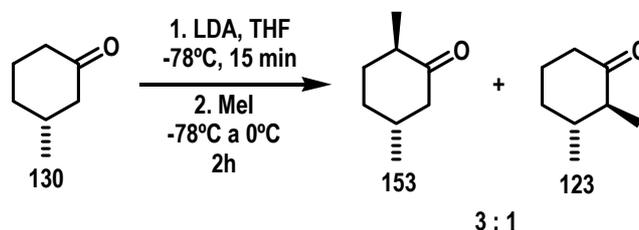
Diante de todas essas constatações, nessa etapa obteve-se um rendimento satisfatório de 96%.

4.1.4- Alternativas sintéticas visando à resolução de problemas na abordagem proposta.

Durante o desenvolvimento da abordagem sintética, partindo da (R)-(+)-Pulegona, reportada nos últimos tópicos desta dissertação, nos deparamos com alguns problemas que inviabilizam a eficiência deste trabalho. Tais inconvenientes (baixos rendimentos, dificuldades de reprodução, etc.) nos obrigava a testar alternativas sintéticas, no intuito de solucionar essas dificuldades e, ao mesmo tempo, tentar alcançar o objetivo desejado. A seguir comentamos todos esses problemas ocorridos e os métodos sintéticos testados.

Já no início da estratégia sintética proposta, enfrentamos o problema de baixo rendimento da reação de retro-aldol (ver tópico 4.1.2.2). Para evitar a realização dessa etapa, resolvemos iniciar nossos estudos, agora partindo da cetona comercial (R)-3-metilcicloexanona (**130**). Infelizmente, a

alquilação do composto **130** forneceu em menor proporção (análise por CG) o produto **123** desejado (rendimento < 30%), inviabilizando de vez a continuação desse estudo sintético (Esquema 57).

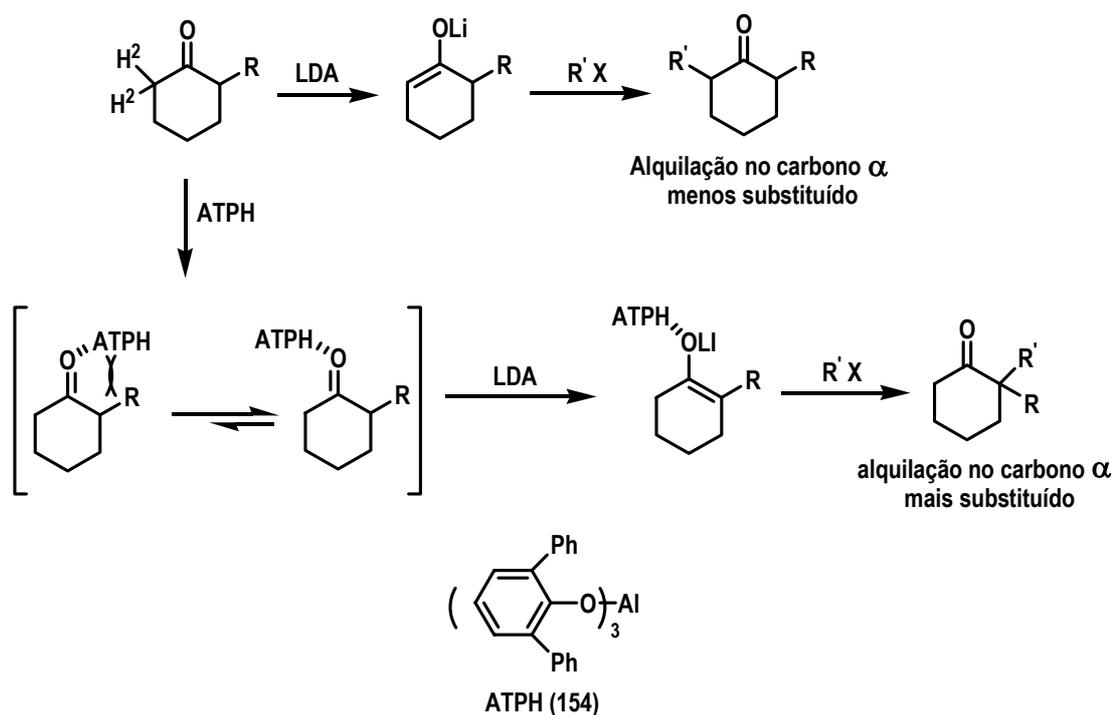


Esquema 57. Alquilação da (R)-3-metilcicloexanona (**130**).

Partindo agora da cetona **123**, obtida no processo de retro-aldol da (+)-pulegona (**121**), tentou-se realizar uma alquilação altamente regioseletiva, pelo uso combinado do tris (2,6-difenilfenóxido) de alumínio (ATPH) (**154**) e di-isopropil-amideto de lítio (LDA), para obter, de forma direta, a cetona alilada **129**. Esta etapa baseia-se numa metodologia descrita por Yamamoto e colaboradores.¹⁰² Cetonas não simetricamente substituídas, como, por exemplo, a α -metilcicloexanona, apresentam duas posições enolizáveis, nesses casos, a reação na presença de base pode levar à formação de uma mistura de enolatos.

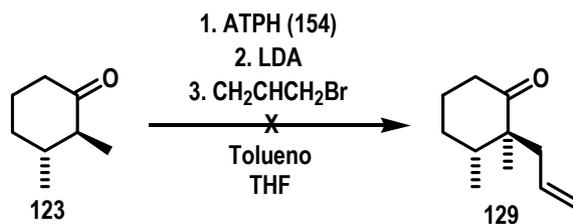
Entretanto, o uso de bases fortes e estericamente impedidas, como LDA, em baixa temperatura, favorecem a formação do enolato menos substituído, por meio da abstração do H², que está na posição estericamente menos impedida (Esquema 58). Nestas condições, a reação é irreversível (controle cinético).

¹⁰² Saito, S.; Ito, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 611.



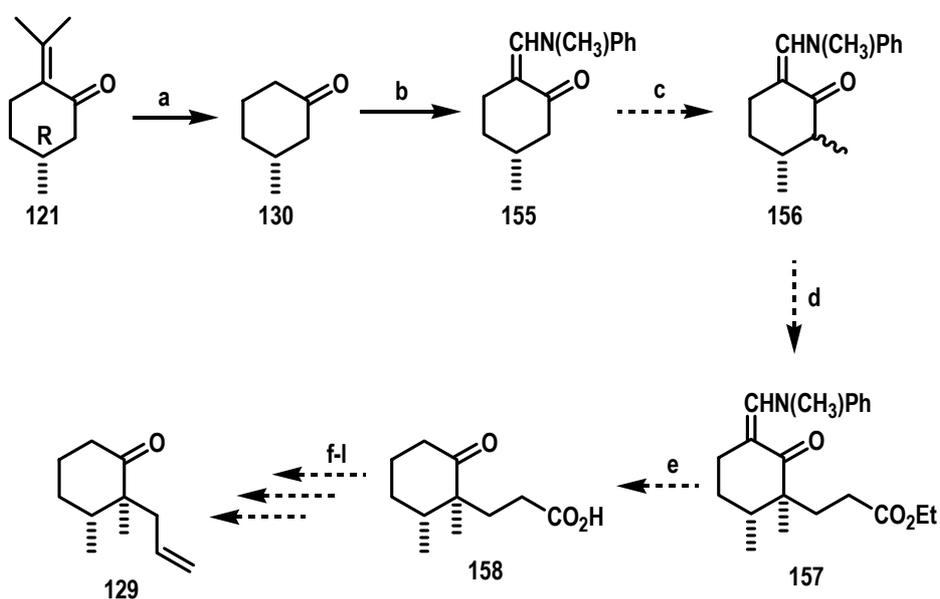
Esquema 58. Alquilação altamente regioseletiva em cetonas não simétricas.
(segundo ref. 102).

No entanto, a complexação do ATPH (154) com o composto **123**, de acordo com as condições experimentais apresentadas no esquema 59, não ocorreu. A análise do espectro de RMN de ¹H evidenciou a presença de um multiplete entre 7,45- 7,05 ppm, que foi atribuído ao 2,6-difenilfenol, utilizado para a formação do ácido de Lewis (ATPH).



Esquema 59. Alternativa de obtenção da cetona alilada 129 a partir do intermediário 123.

Diante desse resultado insatisfatório, resolvemos trabalhar com mais uma alternativa, partindo do produto natural (+)-Pulegona (**121**), utilizando uma metodologia diversa para a formação da cetona **129**. Essa proposta sintética, descrita por Cuesta e colaboradores¹⁰³, é apresentada no esquema 60. Realizamos a reação de retro-aldol de **121**, fornecendo a (R)-3-metilciclohexanona (**130**), com 52% de rendimento.



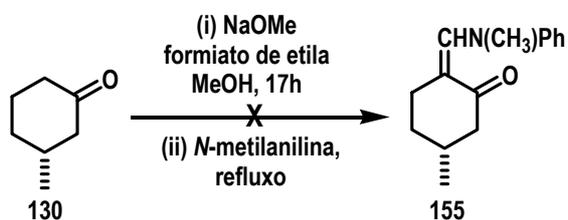
Reagentes e condições: (a) HCl, H₂O, refluxo 27h, 52%; (b) (i) NaOMe, formiato de etila, MeOH; (ii) *N*-metilanilina, refluxo; (c) LDA, MeI; (d) *tert*-BuOK, 3-bromopropionato de etila, *tert*-BuOH; (e) 10% HCl, refluxo, 10% NaOH, refluxo; (f) HO(CH₂)₂OH, TsOH, PHCH₃; (g) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C a 0°C; (h) TsCl, *N,N*-diisopropilamina, DMAP, CH₂Cl₂, t.a.; (i) NaBH₃SePh, CH₃CH₂OH, 65°C; (j) (i) piridina, CH₂Cl₂, 0°C; (ii) 30% H₂O₂, 0°C a 25°C; (l) 5% HCl, t.a..

Esquema 60. Outra proposta sintética para a obtenção da cetona alilada 129.

O tratamento de **130** com uma solução de NaOMe, em fase homogênea, e formiato de etila, deveria nos fornecer o produto **155** (Esquema 61). Após 17 horas de agitação, o produto obtido foi purificado e posteriormente submetido à análise por espectroscopia de RMN de ¹H, a qual não nos forneceu resultados conclusivos acerca da formação do intermediário **155**. Assim, após duas

¹⁰³ Cuesta, X.; Gonzáles, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 3365.

tentativas adicionais, novamente não conseguimos reproduzir a reação de formilação, abandonando de vez essa alternativa.



Esquema 61. Tentativa de realização da reação de formilação.

Frente a tais insucessos, recomeçamos a trabalhar com a proposta inicial ((+)-pulegona) e após o contato com o grupo de pesquisa do Prof. Dr Eduardo R. de Oliveira (UFRGS), praticamente todos os problemas foram minimizados, para então alcançarmos o objetivo deste trabalho.

5. Conclusões e Perspectivas

Após o fechamento dos resultados obtidos nesse trabalho de Mestrado, podemos chegar às seguintes conclusões:

* Diante de inúmeras tentativas, finalmente conseguimos reverter o problema referente à reação de retro-aldol, após o contato com o grupo de pesquisa do Prof. Dr Eduardo R. de Oliveira (UFRGS). O sucesso desta etapa nos permitiu trabalhar com os intermediários sintéticos em maior escala, favorecendo, ao mesmo tempo, rendimentos satisfatórios.

* Outro ponto favorável, foi o contorno parcial da situação referente à disponibilidade da (S)-(-)-pulegona (**63**). Sendo assim, no início do nosso trabalho, conseguimos preparar uma quantidade razoável da substância **63**, evitando o retorno constante à estratégia sintética, devido à falta de material.

* De acordo com a estratégia sintética, partindo da R-(+)-pulegona (**121**), estabelecemos as condições reacionais para a obtenção de alguns intermediários avançados, os quais representaram uma base sintética importante, no intuito de se obter a cetona alilada **47a**. Assim, conseguimos sintetizar o intermediário avançado **128**, em 9 etapas, partindo da R-pulegona, com um rendimento global de 13%. É importante salientar que nesse intermediário está presente um dos centros quaternários da molécula alvo. Como até agora não obtivemos a cetona alilada **129**, não se tornou possível a determinação da sua configuração relativa.

* Com base nessa seqüência sintética modelo, quando passamos a trabalhar com a estratégia partindo da S-pulegona (**63**), não apresentamos problemas. Verificamos que os rendimentos foram satisfatórios, inclusive quando executamos a reação de retro-aldol. O intermediário **144** foi sintetizado em 3 etapas, com um rendimento global de 56%.

* Portanto, acreditamos ter contribuído de maneira consistente e satisfatória no que se refere aos estudos de uma abordagem sintética modelo que possa ser utilizada em futuro próximo nas sínteses assimétrica de **42** e **43**.

6. Parte Experimental

6.1- Considerações Gerais

Os reagentes utilizados foram obtidos de fornecedores especializados e possuíam pureza analítica. Assim, foram utilizados sem purificação prévia, salvo menção em contrário.

Nas reações sensíveis à presença de umidade, a vidraria foi seca em estufa à 140°C, por no mínimo três horas e resfriadas em dessecador.

Todas as reações foram conduzidas sob agitação, por meio de barras magnéticas recobertas com teflon. Os balões utilizados nas reações eram de fundo redondo e as reações que exigiam condições de atmosfera inerte foram conduzidas sob nitrogênio ou argônio.

O solvente anidro, tetraidrofurano (THF) foi seco, mantendo-se esse solvente sob refluxo na presença de hidreto de cálcio em atmosfera de argônio, sendo o mesmo destilado e após redestilado a partir de sódio metálico e benzofenona, em atmosfera de argônio.

O diclorometano (CH₂Cl₂) e a *N,N*-diisopropilamina foram secos mantendo-os sob refluxo na presença de hidreto de cálcio sob atmosfera de argônio. A *N,N'*-diisopropilamina, depois de destilada, foi armazenada sob peneira molecular.

O iodeto de metila (MeI) foi destilado, armazenado sob peneira molecular e coberto com papel alumínio na geladeira. Acrilato de metila e formiato de etila foram destilados e armazenados sob peneira molecular.

O *n*-butil lítio (*n*-BuLi – 1,54M) foi titulado na presença do indicador 1,10-fenantrolina.

As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 da Merck, com revelação no UV em 254 nm, seguido de oxidação com solução etanólica de ácido fosfomolibdínico e carbonização com soprador térmico a 500°C.

As colunas cromatográficas foram efetuadas com gel de sílica normal (70-230 mesh) ou *flash* (230-400 mesh) da Merck.

As análises por cromatografia gasosa (CG) foram conduzidas em um cromatógrafo HP 6890 com coluna HP5 (quiral) e arraste de nitrogênio, nas seguintes condições: temperatura inicial do forno de 100°C, tempo inicial nessa temperatura de 1 min, seguido de taxa de elevação de

temperatura de 5°C/min, com temperatura final de 230°C e tempo final nesta temperatura de 10 min, com detector por ionização em chama (FID).

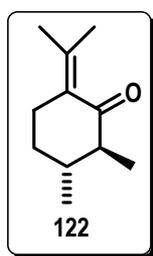
Os espectros de RMN de ^1H e RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos a 300,1 ou 499,9 MHz e 75,4 ou 125,0 MHz, respectivamente, em espectrômetros de RMN Varian Gemini 300BB, Varian Inova 500 ou Bruker AC300/P. As análises foram realizadas em solução de CDCl_3 ou C_6D_6 , utilizando os próprios solventes como referência interna, à temperatura ambiente. Nas análises empregando CCl_4 como solvente, um capilar com D_2O foi utilizado como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) dos sinais espectroscópicos são expressos em partes por milhão (ppm) e os valores das constantes de acoplamento (J) expressos em Hertz (Hz). A multiplicidade dos sinais é designada da seguinte maneira: *s* (singleto), *d* (dubleto), *t* (tripleto), *q* (quarteto) e *m* (multiplete).

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em um aparelho Thermo Nicolet IR200 sobre um cristal de germânio (filme líquido ou sólido) e os números de onda das absorções expressos em cm^{-1} .

A seguir, serão detalhados somente os procedimentos experimentais que efetivamente conduziram a intermediários utilizados em etapas posteriores.

6.2- Preparação dos Intermediários Sintéticos:

6.2.1- Preparação da (2S,3R)-2,3-dimetil-6-isopropilideno-cicloexanona (122):



- Preparação do LDA (di-iso-propil-amideto de lítio – 1,20 equiv.):

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 3,30 mL (1,20 equiv.; 23,65 mmol) de diisopropilamina e 10,00 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionaram-se a esta solução, mantida à 0°C, 17,00 mL (1,10 equiv.; 26,02 mmol) de *n*-BuLi (1,54M). Deixou-se a mistura resultante em agitação por 30 minutos. Após esse período, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente.

- Preparação do composto **122**:

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se 3,00g (19,71 mmol) da (R)-(+)-pulegona (**121**) em 10 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio, e resfriou-se esta solução à -78°C. Logo em seguida, adicionou-se toda a quantidade de LDA (ver preparação acima) na mistura reacional e após 15 minutos de agitação adicionaram-se 4,90 mL (4,00 equiv.; 78,84 mmol) de MeI. Ao final da adição do haleto de alquila, a solução foi agitada por 1h à 0°C e por mais 5h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída em funil de separação com 50 mL de acetato de etila, em triplicata. A fase orgânica foi então lavada, respectivamente e em duplicata, com 25 mL de água destilada e 25 mL de solução saturada de NaCl, separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador rotatório. O método forneceu um óleo

viscoso, o qual foi purificado por cromatografia de sílica “flash” em uma relação sílica/resíduo (85:1), eluída com AcOEt/ *n*-Hexano (2%), que forneceu a (2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-6-isopropilideno-ciclohexanona (**122**) (2,37 g, 73%).

MM: 166,20 g.mol⁻¹ (C₁₁H₁₈O).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, CDCl₃): 2,71-1,90 (4H, *m*), 1,87 (3H, *s*), 1,74 (3H, *s*), 1,70 (2H, *m*), 1,08 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz), 1,03 (3H, *d*, *J* = 6,2 Hz).

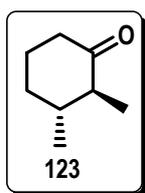
RMN ¹³C{¹H} (75,4 MHz, δ, CDCl₃): 207,2; 147,0; 132,5; 38,5; 32,7; 28,8; 22,5; 20,8; 13,7.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3404, 2957, 2927, 2871, 1686 (C=O), 1622, 1453, 1371, 1287, 984, 746.

EM (IE, baixa resolução): *m/z* calculado para C₁₁H₁₈O [M]⁺ 166,1357; encontrado 166,1180.

[α]_D²⁰ = +27,7° (c 6,25; CHCl₃).

6.2.2- Preparação da (2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-ciclohexanona (**123**):



Em um balão de 50 mL, adicionaram-se 3,90 g (23,46 mmol) da cetona **122** e, em seguida, foi adicionada uma solução contendo 3,90 mL de HCl concentrado, em 11,50 mL de água. O sistema reacional é deixado sob refluxo por 90 horas. A seguir, efetuou-se a destilação azeotrópica da mistura reacional e o produto de retroaldol foi obtido através de extração, com éter etílico (3x15 mL), do azeótropo água-produto. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido por destilação fracionada e o produto foi purificado por

cromatografia de sílica “flash”, em uma relação sílica/resíduo (70:1), utilizando AcOEt: *n*-Hexano 2% como fase móvel, fornecendo a (2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-ciclohexanona (**123**) (2,11 g; 71%).

MM: 126,19 g.mol⁻¹ (C₈H₁₄O).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, CDCl₃): 2,40-1,11 (8H, *m*), 1,05 (3H, *d*, *J* = 6,2 Hz), 1,02 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz).

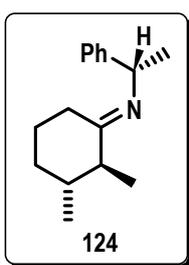
RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, CDCl₃): 213,4; 52,2; 41,9; 34,6; 31,6; 26,5; 21,1; 12,2.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3405, 2959, 2872, 1711 (C=O), 1455, 1375, 1323, 1201, 1110, 948.

EM (IE, baixa resolução): *m/z* calculado para C₈H₁₄O [M]⁺ 126,1044; encontrado 125,9980.

[α]_D²⁰= -16,2° (c 1,31; CHCl₃); [lit. -12,2° (c 1,31; CHCl₃)].

6.2.3- Preparação da *N*-[(1*E*)-1-feniletanamina]-(2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-cicloexilideno (**124**).



A uma solução da cetona **123** (1,72 g; 13,63 mmol) em benzeno (50 mL), à temperatura ambiente (t.a.), adicionaram-se 2,00 mL (1,13 equiv.; 15,41 mmol) da (S)-(-)-1-feniletanamina e quantidade catalítica (0,04g) de TsOH. A mistura reacional foi refluxada por 24 horas com a ajuda de um separador de água (Dean-Stark), por destilação azeotrópica. Após esse período, deixou-se a mistura esfriar até t.a. e em seguida esta foi extraída em funil de separação com 30 mL de acetato

de etila, em triplicata. A fase orgânica foi então lavada, respectivamente e em duplicata, com 25 mL de água destilada, 15 mL de NaHCO₃ (5%) e 25 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e filtrada sob gravidade para um balão de 100 mL, sendo o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório.

O produto obtido, que corresponde a imina **124**, foi diretamente usado na próxima etapa sem nenhuma purificação (3,08 g; 98%).

MM: 229,36 g.mol⁻¹ (C₁₆H₂₃N).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, D₂O): 7,35-7,00 (5H, *m*), 4,05-3,95 (1H, *q*), 2,55-1,45 (5H, *m*), 1,40-1,25 (6H, *m*), 1,10 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz), 1,00 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz).

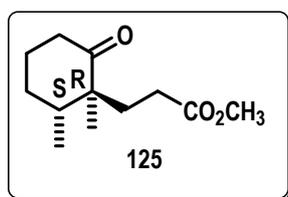
RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, D₂O): 170,6; 146,7; 127,9; 127,7; 126,2; 125,8; 40,6; 34,5; 28,4; 26,3; 26,2; 20,9; 14,5.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3378, 3026, 2966, 2925, 2864, 1654 (C=N), 1491 (C=C), 1446, 1368, 755, 690.

EM (IE, baixa resolução): *m/z* calculado para C₁₆H₂₃N [M]⁺ 229,1830; encontrado 229,1587.

[α]_D²⁰ = -49,1° (c 3,6; CCl₄).

6.2.4- Preparação do propanoato [(1*S*,2*R*)-3-(1,2-dimetil-6-oxocicloexil)] de metila (**125**).



Em um balão de 50 mL contendo 2,08 g (9,07 mmol) da imina **124**, adicionou-se 1,00 mL (1,30 equiv.; 10,25 mmol) de acrilato de metila sob banho de gelo. A mistura foi agitada por sete dias à temperatura ambiente. Após este tempo, uma solução de AcOH:H₂O (9:1) (20 mL) foi adicionada à mistura e mantida a T= 60°C por 2h em refluxo.

Logo em seguida, neutralizou-se esta solução com NaOH 10% que depois foi extraída em funil de separação com 25 mL de acetato de etila, em triplicata. A fase orgânica foi então lavada, respectivamente e em duplicata, com 20 mL de água destilada e 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e filtrada sob gravidade para um balão de 100 mL, sendo o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O óleo obtido no final da reação foi então purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica “flash”, em uma relação sílica/resíduo (75:1), utilizando-se AcOEt:n-Hexano 5% como fase móvel, fornecendo o ceto éster **125** (0,88g; 46%).

MM: 212,28 g.mol⁻¹ (C₁₂H₂₀O₃).

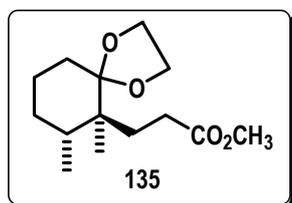
RMN ¹H (300,1 MHz, δ, CDCl₃): 3,63 (3H, s), 2,42-1,46 (11H, m), 0,98 (3H, s), 0,90 (3H, d, J = 6,9 Hz).

RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, CDCl₃): 215,1; 174,2; 51,4; 51,2; 38,4; 38,1; 30,5; 29,1; 28,9; 24,4; 18,4; 15,3.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 2954, 2924, 2867, 1731 (C=O éster), 1697 (C=O cetona), 1433, 1299, 1169.

EM (IE, baixa resolução): m/z calculado para C₁₂H₂₀O₃ [M]⁺ 212,1412; encontrado 212,1336.

[α]_D²⁰= +2,6° (c 1,20; CHCl₃); [lit. -19,1° (c 1,20; CHCl₃)].

6.2.5- Preparação do propanoato 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] de metila (135).

A uma solução do ceto-éster **125** (0,84 g; 3,96 mmol) em tolueno (25 mL) à t.a., adicionou-se 1,26 mL (3,14 equiv.; 12,43 mmol) de etilenoglicol e quantidade catalítica (0,02g) de TsOH. A mistura reacional foi refluxada por 12 horas com a ajuda de um separador de água (Dean-Stark), por destilação azeotrópica. Após esse período, deixou-se a mistura esfriar até t.a. e em seguida esta foi extraída em funil de separação. A fase orgânica foi então lavada, respectivamente e em duplicata, com 20 mL de solução de NaHCO₃ saturada e 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de MgSO₄ anidro e filtrada sob gravidade para um balão de 100 mL, sendo o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de celite em uma relação celite/resíduo (20:1), utilizando-se AcOEt/*n*-Hexano 50% como fase móvel, fornecendo o acetal **135** (0,90 g; 88%).

MM: 256,33 g.mol⁻¹ (C₁₄H₂₄O₄).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, C₆D₆): 3,91-3,88 (4H, *m*), 3,60 (3H, *s*), 2,50-0,95 (11H, *m*), 0,92 (3H, *s*), 0,84 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz).

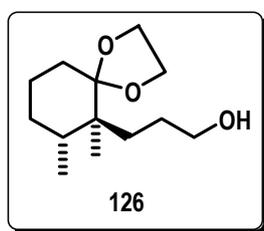
RMN ¹³C{¹H} (75,4 MHz, δ, C₆D₆): 64,8; 64,6; 39,1; 34,4; 30,4; 29,6; 19,5; 29,3; 22,0; 19,4.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 2951, 2879, 1735 (C=O éster), 1462, 1437, 1286, 1257, 1176, 1102, 1068, 1050, 992, 949, 918.

EM (IE, baixa resolução): *m/z* calculado para C₁₄H₂₄O₄ [M]⁺: 256,1657; encontrado 256,1130.

$[\alpha]_D^{20} = -12,1^\circ$ (c 2,2; CH₂Cl₂).

6.2.6- Preparação do 3-[(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il] propan-1-ol (**126**).



Em um balão anidro de 50 mL, foram depositados 0,84 g do acetal **135** (3,30 mmol), diluídos em 13,0 mL de diclorometano anidro, sob atmosfera de argônio. A solução resultante foi então resfriada à -78°C em um banho de acetona saturada com gelo seco, sob agitação magnética constante. Após, foram adicionados ao frasco de reação 6,6 mL de DIBAL-H (9,90 mmol, solução 1.5 mol L⁻¹ em tolueno). A mistura reacional foi então agitada durante 2h. Na seqüência, a temperatura foi gradativamente elevada até 0°C, e 12,2 mL de uma solução aquosa de acetato de sódio (NaOAc) foram cuidadosamente adicionados, sob agitação magnética, através de um funil de adição (gota a gota). Após, a mistura foi transferida para um béquer contendo 2,4 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl) e 12,2 mL de acetato de etila (AcOEt), tendo sido agitada à temperatura ambiente por 1h, até a obtenção de um gel de hidróxido de alumínio coloidal. Esta suspensão foi então filtrada sob pressão reduzida em um funil de placa sinterizada contendo Celite[®], tendo sido o filtrado transferido para um funil de separação e extraído com acetato de etila (2 x 20 mL), separado e seco sobre excesso de Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório, fornecendo um óleo, caracterizado como o álcool primário **126** (0,62 g; 87%).

MM: 228,32 g.mol⁻¹ (C₁₃H₂₄O₃).

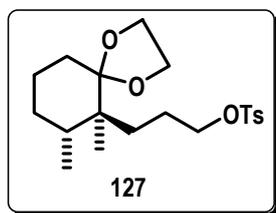
RMN ¹H (300,1 MHz, δ, C₆D₆): 3,60-3,39 (6H, *m*), 2,05-1,92 (1H, *m*), 1,90-1,10 (11H, *m*), 1,00 (3H, *s*), 0,85 (3H, *d*, *J* = 6,4 Hz).

RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, C₆D₆): 114,0; 64,5; 44,2; 36,1; 31,8; 30,5; 30,0; 29,5; 22,4; 17,0; 16,4.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3365 (OH), 2924, 2867, 1459, 1376, 1176, 1101, 1048 (C-O).

[α]_D²⁰ = -21,6° (c 1,7; CH₂Cl₂).

6.2.7- Preparação do tolueno-4-ácido sulfônico-3-(6S,7R)-6,7-dimetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il) éster propila (**127**).



A uma solução do álcool **126** (0,10 g; 0,47 mmol) em diclorometano anidro (1,75 mL) foram adicionados *N,N*-di-isopropilamina (0,06 mL; 1,20 equiv.; 0,56 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP)(0,01g; 0,13 equiv.) e cloreto de *p*-toluenossulfonila (0,11 g; 1,20 equiv.; 0,56 mmol), à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera de argônio. Após 5h de reação, a mistura foi diluída com éter (30 mL), lavada seqüencialmente com água, solução de NaHCO₃ 5% e solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, seca sob Na₂SO₄ e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de celite eluindo-se com hexano/acetato de etila (50:50) para a obtenção de um óleo correspondente ao composto tosilaado **127** (0,16 g; 89%).

MM: 382,51 g.mol⁻¹ (C₂₀H₃₀O₅S).

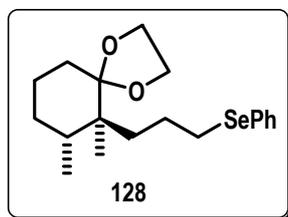
RMN ^1H (300,1 MHz, δ , C_6D_6): 7,83 (2H, *d*, $J = 8,4$ Hz), 6,75 (2H, *d*, $J = 8,4$ Hz), 4,00-3,85 (2H, *m*), 3,53-3,42 (4H, *m*), 1,88 (3H, *s*), 1,85-0,98 (11H, *m*), 0,90 (3H, *s*), 0,73 (3H, *d*, $J = 6,2$ Hz).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75,4 MHz, δ , C_6D_6): 143,6; 129,4; 127,8; 71,6; 63,8; 30,8; 30,4; 29,7; 25,3; 22,3; 16,1; 15,7.

IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, filme): 2953, 2925, 1736, 1650, 1593, 1462 (C=C), 1348 ((S=O) $_2$), 1176 ((S=O) $_2$), 1094 (S-O-C), 1045, 910.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9,7^\circ$ (c 3,1; CH_2Cl_2).

6.2.8- Preparação do (6S,7R)-6,7-Dimetil-6-(3-fenilselânil-propil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (128):



A uma solução de difenil diselênio (0,05 g, 0,16 mmol, 2,00 equiv.) em etanol (3 mL) foram adicionados 0,012 g de NaBH_4 (0,32 mmol, 4,00 equiv.). A mistura foi agitada até terminar o desprendimento de H_2 , e logo em seguida foi adicionada a um balão de 10 mL contendo uma solução do composto tosilato **127** (0,03 g, 0,08 mmol) em etanol (1 mL). A reação foi agitada a $T=60^\circ\text{C}$ por 1h. Ao final deste tempo, a mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 (20 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica "flash", dopada com gotas de trietilamina, em uma relação sílica/resíduo (40:1), utilizando-se $\text{AcOEt}/n\text{-Hexano}$ 2% como fase móvel, fornecendo o composto selenídeo **128** (0,22 g; 75%).

MM: 367,38 g.mol⁻¹ (C₁₉H₂₈O₂Se).

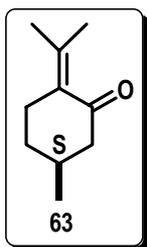
RMN ¹H (300,1 MHz, δ, C₆D₆): 7,52-7,49 (2H, *m*), 7,03-6,99 (2H, *m*), 3,59-3,40 (4H, *m*), 2,82-2,75 (2H, *m*), 2,15-1,05 (14H, *m*), 0,99 (3H, *s*), 0,84 (3H, *d*, *J* = 6,4 Hz).

RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, C₆D₆): 132,1; 128,8; 63,9; 63,8; 37,8; 30,5; 29,7; 29,2; 26,0; 22,3; 16,3; 15,8.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 2949, 2921, 2868, 1568 (C=C), 1474, 1437, 1258, 1180, 1102, 1057, 739, 694.

[α]_D²⁰ = -7,9° (c 4,0; CH₂Cl₂).

6.2.9- Preparação da (S)-(-)-Pulegona (63):



Em um balão de 250 mL, fez-se uma suspensão de 25,50g (3,0 equiv.; 163,18 mmol) de PCC em 160 mL de CH₂Cl₂ anidro e adicionaram-se 8,50 g (54,39 mmol) de (S)-(-)-citronelol. Deixou-se a mistura reacional em agitação por 36 horas a 25°C. Após esse período, filtrou-se esta mesma mistura através de celite e os sólidos foram lavados completamente com CH₂Cl₂. Em seguida, evaporou-se uma quantidade da solução resultante e esta foi extraída em duplicata com HCl 10%, NaHCO₃ 10% e água. A solução de CH₂Cl₂ foi evaporada e obteve-se um óleo (observar os R_f citados abaixo). Este foi tratado com 20 mL de etanol e com 0,04 g de NaOH. Aqueceu-se a solução por 1h e após a remoção de uma parte do solvente no rotaevaporador, a mistura foi extraída em funil de separação com 30 mL de éter, em triplicata. A fase orgânica foi lavada, respectivamente e em duplicata, com 15 mL de HCl 10% e 15 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi então separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e filtrada sob gravidade para um

balão de 100 mL, sendo o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia de sílica “flash”, em forma de filtração, eluída com *n*-hexano puro em uma relação (80:1), fornecendo a (S)-(-)-pulegona (**63**) (2,15 g; 26%).

MM: 152,23 g.mol⁻¹ (C₁₀H₁₆O).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, CDCl₃): 2,73-2,02 (3H, *m*), 1,98 (3H, *s*), 1,78 (3H, *s*), 1,75-1,02 (4H, *m*), 1,00 (3H, *d*, *J* = 6,2 Hz).

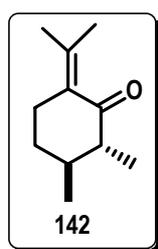
RMN ¹³C { ¹H } (75,4 MHz, δ, CDCl₃): 204,5; 142,1; 132,1; 51,1; 33,0; 31,8; 28,8; 23,2; 22,3; 22,0.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3430, 2953, 2925, 1683 (C=O), 1610, 1457, 1374, 1286, 1209, 1129, 1022.

[α]_D²⁰ = -18,5° (c 2,00; EtOH; [lit.: -23,0° (c 2,00; EtOH)].

R_f: citronelol (**149**) 0,15; citronelal (**150**) 0,55; isopulegóis (**151**) 0,25 e 0,30; isopulegona (**152**) 0,37; pulegona (**63**) 0,34.

6.2.10- Preparação da (2R,3S)-2,3-dimetil-6-isopropilideno-cicloexanona (**142**):



Em um balão de 250 mL, adicionaram-se 5,62 g (36,91 mmol) da (S)-(-)-pulegona (**63**) em 15 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio, e resfriou-se essa solução à -78°C. Logo em seguida, adicionou-se toda a quantidade de LDA (ver preparação na pág. 98) na mistura reacional e após 15 minutos de agitação adicionaram-se 9,20 mL (4,0 equiv.; 147,66 mmol) de MeI. Ao final da adição do haleto de alquila, a solução foi agitada por 1h à 0°C e por mais 5h à temperatura

ambiente. A mistura reacional foi extraída em funil de separação com 60 mL de acetato de etila, em triplicata. A fase orgânica foi então lavada, respectivamente e em duplicata, com 30 mL de água destilada e 30 mL de solução saturada de NaCl, separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador rotatório. O método forneceu um óleo viscoso, o qual foi purificado por cromatografia de sílica “flash” em uma relação sílica/resíduo (100:1), eluída com AcOEt/ *n*-hexano (2%), que forneceu a (2R,3S)-2,3-dimetil-6-isopropilideno-ciclohexanona (**142**) (5,09 g, 83%).

MM: 166,20 g.mol⁻¹ (C₁₁H₁₈O).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, CDCl₃): 2,71-1,90 (4H, *m*), 1,87 (3H, *s*), 1,75 (3H, *s*), 1,70 (2H, *m*), 1,08 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz), 1,03 (3H, *d*, *J* = 6,2 Hz).

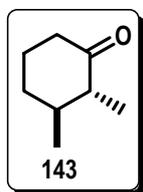
RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, CDCl₃): 207,2; 147,0; 132,5; 38,5; 32,7; 28,8; 22,5; 20,8; 13,7.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3404, 2957, 2927, 2871, 1686 (C=O), 1622, 1453, 1371, 1287, 984, 746.

EM (IE, alta resolução): *m/z* calculado para C₁₁H₁₈O [M]⁺ 166,1358; encontrado 166,1357.

[α]_D²⁰ = +27,7° (c 6,25; CHCl₃).

6.2.11- Preparação da (2R,3S)-2,3-dimetil-ciclohexanona (**143**):



Em um balão de 50 mL, adicionaram-se 4,00 g (24,10 mmol) da cetona **142** e, em seguida, foi adicionada uma solução contendo 3,93 mL de HCl concentrado, em 11,80 mL de água. O sistema reacional é deixado sob refluxo por 90 horas. A seguir, efetuou-se a destilação azeotrópica da

mistura reacional e o produto de retroaldol foi obtido através de extração, com éter etílico (3x15 mL), do azeótropo água-produto. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido por destilação fracionada e o produto foi purificado por destilação a vácuo (7 mmHg; 65°C), fornecendo a (2R,3S)-2,3-dimetil-cicloexanona (**143**) (2,13 g; 70%).

MM: 126,19 g.mol⁻¹ (C₈H₁₄O).

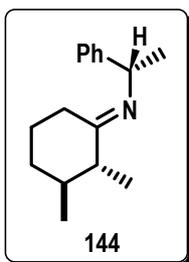
RMN ¹H (300,1 MHz, δ, CDCl₃): 2,44-1,32 (8H, *m*), 1,06 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz), 1,02 (3H, *d*, *J* = 6,4 Hz).

RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, CDCl₃): 212,9; 51,9; 41,6; 41,2; 34,3; 26,2; 20,8; 11,9.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3406, 2959, 2930, 2872, 1711 (C=O), 1455, 1323, 1110, 949.

[α]_D²⁰ = +8,5° (c 1,31; CHCl₃).

6.2.12- Preparação da *N*-[(1*E*)-1-feniletanamina]-(2*R*,3*S*)-2,3-dimetil-cicloexilideno (**144**).



A uma solução da cetona **143** (2,00 g; 15,85 mmol) em benzeno (50 mL), à temperatura ambiente (t.a.), adicionaram-se 2,31 mL (1,13 equiv.; 17,91 mmol) da (S)-(-)-1-feniletanamina e quantidade catalítica (0,08g) de TsOH. A mistura reacional foi refluxada por 24 horas com a ajuda de um separador de água (Dean-Stark), por destilação azeotrópica. Após esse período, deixou-se a mistura esfriar até t.a. e em seguida esta foi extraída em funil de separação com 30 mL de acetato de etila, em triplicata. A fase orgânica foi então lavada, respectivamente e em duplicata, com 25 mL de água destilada, 15 mL de NaHCO₃ 5% e 25 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase

orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e filtrada sob gravidade para um balão de 100 mL, sendo o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto obtido, que corresponde à imina **144**, foi diretamente usado na próxima etapa sem nenhuma purificação (3,50 g; 98%).

MM: 229,36 g.mol⁻¹ (C₁₆H₂₃N).

RMN ¹H (300,1 MHz, δ, C₆D₆): 7,30-7,12 (5H, *m*), 4,07-4,04 (1H, *q*), 2,57-1,50 (5H, *m*), 1,50-1,32 (6H, *m*), 1,13 (3H, *d*, *J* = 6,6 Hz), 1,01 (3H, *d*, *J* = 6,0 Hz).

RMN ¹³C{ ¹H} (75,4 MHz, δ, C₆D₆): 170,0; 147,6; 146,9; 126,3; 126,2; 125,4; 51,2; 34,4; 22,4; 25,8; 25,8; 20,7; 14,3.

IV (ν_{max}/cm⁻¹, filme): 3116, 3027, 2965, 2925, 2865, 1655 (C=N), 1491 (C=C), 1448, 1391, 760, 669.

EM (IE, alta resolução): *m/z* calculado para C₁₆H₂₃N [M]⁺ 229,1830; encontrado 229,2136.

[α]_D²⁰ = + 4,6° (c 5,00; CCl₄)

Anexo

(Espectros dos Intermediários Sintéticos)

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): (R)-pulegona alquilada 122	114
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): (R)-pulegona alquilada 122	115
Espectro de IV (filme): (R)-pulegona alquilada 122	116
Espectro de massas (IE, baixa resolução): (R)-pulegona alquilada 122	117
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): dimetilcicloexanona 123	118
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): dimetilcicloexanona 123	119
Espectro de IV (filme): dimetilcicloexanona 123	120
Espectro de massas (IE, baixa resolução): dimetilcicloexanona 123	121
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): imina 124	122
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, D_2O): imina 124	123
Espectro de IV (filme): imina 124	124
Espectro de massas (IE, baixa resolução): imina 124	125
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): ceto-éster 125	126
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): ceto-éster 125	127
Espectro de IV (filme): ceto-éster 125	128
Espectro de massas (IE, baixa resolução): ceto-éster 125	129
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): cetal 135	130
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, D_2O): cetal 135	131
Espectro de IV (filme): cetal 135	132
Espectro de massas (IE, baixa resolução): cetal 135	133
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6): álcool 126	134
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, C_6D_6): álcool 126	135
Espectro de IV (filme): álcool 126	136

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, C ₆ D ₆): tosilado 127	137
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, C ₆ D ₆): tosilado 127	138
Espectro de IV (filme): tosilado 127	139
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, C ₆ D ₆): selenídeo 128	140
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, C ₆ D ₆): selenídeo 128	141
Espectro de IV (filme): selenídeo 128	142
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): (S)-pulegona alquilada 142	143
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): (S)-pulegona alquilada 142	144
Espectro de IV (filme): (S)-pulegona alquilada 142	145
Espectro de massas (IE, alta resolução): (S)-pulegona alquilada 142	146
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): dimetilcicloexanona 143	147
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): dimetilcicloexanona 143	148
Espectro de IV (filme): dimetilcicloexanona 143	149
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, D ₂ O): imina 144	150
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, D ₂ O): imina 144	151
Espectro de IV (filme): imina 144	152
Espectro de massas (IE, alta resolução): imina 144	153

Resíduos Gerados no Trabalho e Métodos de Tratamento Utilizados

* Solventes

De maneira geral, os solventes (hexano, acetato de etila, clorofórmio, metanol, etc.) utilizados nos processos de purificação por coluna ou placa preparativa foram descartados em bombonas especiais e enviados periodicamente (semanalmente) para o sistema de gerenciamento de resíduos do Instituto de Química. Esses solventes são incinerados a cada semestre.

O mesmo ocorreu com os solventes recuperados após a concentração das misturas reacionais ou das frações de coluna.

* Sílica

A sílica utilizada na cromatografia foi seca na coluna, através da passagem de uma corrente de ar comprimido. O resíduo de solvente obtido foi combinado com o resíduo de solvente das outras operações.

A sílica foi separada de acordo com a granulometria (sílica "flash" e sílica normal) e acondicionada para tratamento futuro.

A sílica "flash" foi lavada com metanol e em seguida tratada com solução de H_2O_2 de maneira a recuperá-la.

O metanol utilizado nessa operação foi descartado com os demais solventes do laboratório.

* Frações aquosas

As frações aquosas geradas nos processos de isolamento do produto da reação são primeiramente neutralizadas e em seguida podem ser descartadas na pia.

* Agentes secantes

Os dessecantes utilizados foram lavados com etanol, secos e descartados no lixo comum do laboratório. É importante descartar esses sólidos, livres de material orgânico (principalmente solventes organoalogenados).

*** Vidraria**

A vidraria utilizada nesse trabalho foi, após o uso, rinsados com etanol comercial, que foi descartado em bombona especial. Somente após essa lavagem, que visa retirar os resíduos orgânicos, é que a vidraria foi lavada com água e sabão.

*** Resíduos em geral**

Os resíduos obtidos na realização dos espectros de ressonância magnética nuclear foram descartados quando necessário, em conjunto com os resíduos organoalogenados gerados no trabalho. Na maioria das vezes, a solução contida no tubo foi concentrada para se recuperar o produto.