

*Este exemplar corresponde a uma cópia  
Tese de fundida por Maria Helena Sarragiotto e  
Aprovado pela Comissão Julgadora*

*Campinas, 24 de Setembro, 1987*

*Assinado*

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ESTUDOS DE ROTAS SINTÉTICAS VISANDO  
A OBTENÇÃO DE TERPENOS NITROGENADOS

*Maria Helena Sarragiotto*

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA: PROFA. DRA. Anita Jocelyne Marsaioli

AGOSTO 87

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

**BANCA EXAMINADORA:** *Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli*  
*Profa. Dra. Carol Hollingworth Collins*  
*Profa. Dra. Eva Gonçalves Magalhães*  
*Prof. Dr. Francisco de Assis Machado Reis*  
*Prof. Dr. Timothy John Brocksom*

*Willian,*

*À você Neinho,*

*por tudo que vivemos  
juntos e pela força  
que você me dá.*

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. ANITA JOCELYNE MARSAIOLI pela orientação competente, pelo apoio e incentivo em todos os momentos e pela amizade;

As direções do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas e da Universidade Estadual de Maringá pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho;

À CAPES pelas bolsas de estudos concedidas;

Aos Profs. CONCETTA KASCHERES, MARCOS NOGUEIRA EBERLIN e ao CIDÃO pela obtenção dos espectros de massa;

Ao CARLOS KAISER pela obtenção dos espectros de RMN<sup>13</sup>C e RMN<sup>1</sup>H;

Aos serviços de Microanálise do Centro de Pesquisa da RHODIA, Campinas, pelas análises elementares;

Ao Dr. ALAN THOMAS - Firmenich-SA pelo fornecimento do (+)-manool e (-)-esclareol;

À PRISCILA, FERNANDO, PIMPIM e Dna. NENA pelo auxílio durante o trabalho experimental;

À GRAZIELA pela paciência e esmero no trabalho datilográfico;

À ELIANE pelo esmero nos desenhos;

Ao LAURINDO pelo trabalho de xerox e encadernação;

Ao Prof. PAULO IMAMURA pelas discussões proveitosas e pela amizade;

À LUCIA, ANGELA, CECÍLIA e ao CABO pela convivência amiga, apoio e compreensão em todos estes anos;

Ao pessoal de Maringá, especialmente ao ADLEY, CARLOS, CLEUZA, MACEDO, NILSON e ROSANA pelo incentivo e amizade;

À MARY ANN, SIANI, MARQUINHO, VERA, ADRIANA, AMÉLIA, DENISE, CARMEM, CÉSAR, ANTONIO, GRAÇA, VILLARDES pela convivência agradável e coleguismo;

A todos os professores e funcionários, especialmente à MARIA, que contribuíram para a realização deste trabalho.

## ABREVIACÕES

Ac	:	acetil
Me	:	metil
Et	:	etil
Ts	:	tosil
DMF	:	<u>N</u> , <u>N</u> -dimetilformamida
DMSO	:	dimetilssulfido
THF	:	tetraidrofurano
Pi	:	piridina
EtOH	:	etanol
MeOH	:	metanol
Et <sub>3</sub> N	:	triethylamina
DBU	:	1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno
ccd	:	cromatografia em camada delgada
IV	:	infravermelho
EM	:	espectro de massa
UV	:	ultravioleta
pf	:	ponto de fusão
RMN	:	ressonância magnética nuclear
s	:	singleto
d	:	dubleteo
t	:	tripleteo
q	:	quarteto
sl	:	sinal largo
m	:	multipleteo
cce	:	cromatografia em camada espssa

## RESUMO

O trabalho desenvolvido se refere à exploração de rotas sintéticas visando a obtenção de terpenos nitrogenados quirais.

A primeira parte englobou a proposição e investigação de rotas para a síntese dos esqueletos básicos quirais de indolossesquiterpenos tetra e pentacíclicos apresentando uma unidade sesquiterpênica ligada ao C-2 do núcleo indólico. Os indolossesquiterpenos constituem uma nova classe de produtos naturais, isolados de plantas medicinais africanas do gênero *Greenwayodendron* (*Annonaceae*). As rotas propostas envolveram a preparação de um intermediário-chave para os esqueletos tetra e pentacíclicos, a partir do acoplamento de sintons sesquiterpênicos com uma unidade indólica. Foram utilizados como sintons sesquiterpênicos o 1-metileno-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 23b, o 1-[[p-toluilssulfonil)óxi]metil-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 25 e o ácido 2-acetóxi-2,5,5,8a-tetrametil-decaidro-1-naftalenoacético 26a, preparados a partir do (+)-manool 28, geraniol 81 e (-)-esclareol 46, respectivamente. O intermediário-chave indolossesquiterpênico, 2,5,5,8a-tetrametil-1-(2'-metilindolil)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno 20b, foi obtido pela reação de condensação do cloreto de ácido derivado de 26a com o-toluidina e posterior indolização, segundo o método de Madelung. O indolossesquiterpeno preparado constitui o primeiro exemplo de síntese desta classe de compostos.

A segunda parte de nosso trabalho abrangeu estudos exploratórios visando a introdução de um átomo de nitrogênio, como parte de um sistema cíclico, nos esqueletos de mono e sesquiterpenos quirais. Tais estudos foram orientados no sentido de permitir a N-funcionalização de ligações C-H não ativadas, através da aplicação de reações fotoquímicas à aminas N-protegidas e acil-azi

das, contendo os esqueletos terpênicos. Foram utilizados como substratos, para a preparação dos intermediários nitrogenados, o (-)- $\beta$ -pineno 134, a (-)-carvona 137 e o (-)-ácido perílico 166. As sequências sintéticas propostas objetivaram a obtenção de mono e sesquiterpenos contendo o átomo de nitrogênio em anéis de seis membros.

Os compostos obtidos durante o desenvolvimento do trabalho foram caracterizados por seus dados espectroscópicos de IV, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C e EM.

## ABSTRACT

The search of synthetic routes leading to chiral nitrogen-containing terpenes constitutes the main purpose of this work.

The first part deals with the synthesis of chiral tetra- and pentacyclic indolosesquiterpene skeletons presenting the sesquiterpene moiety linked to carbon-2 of the indole unit.

The indolosesquiterpene family consists of a small group of new secondary metabolites which were isolated from medicinal African species of *Greenwayodendron* (*Annonaceae*). A common key intermediate was visualized for the synthesis of tetra and pentacyclic indolosesquiterpenes.

The proposed route to reach this basic skeleton involved assembling a sesquiterpene moiety to an indole unit. Synthons 23b (1-methylene-2-oxo-5,5,8a-trimethyl-decahydronaphthalene), 25 (1-[[*p*-tolylsulfonyl]oxy]methyl] - 2-oxy - 5,5,8a-trimethyldecahydronaphthalene) and 26a (2-acetoxy-2,5,5,8a-tetramethyl-decahydro-1-naphthaleneacetic acid) were prepared using (+) manool 28, geraniol 81 and sclareol 46 respectively, as starting material.

The indolosesquiterpene key-intermediate was obtained by assembling the acyl chloride 26a to *o*-toluidine followed by the formation of the indole nucleus using Madelung's approach.

The indolosesquiterpene skeleton 20b constitutes the first example of synthesis of this class of compounds.

The second part of our work describes our efforts towards a nitrogen atom introduction in a six membered ring of chiral mono and sesquiterpene skeletons using the N functionalization of an unactivated C-H bond using photochemical



intramolecular reactions of amine derivatives and acyl azides.

We have therefore used (-) $\beta$ -pinene 134, (-)carvone 137 and perillic acid 166 as chiral templates.

The appropriate physical data of the synthesized compounds are reported.

## ÍNDICE

	Página
CAPITULO I - PROPOSIÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DOS ESQUELETOS BÁSICOS QUIRAIS DE INDOLOSSESQUITERPENOS TETRA E PENTACÍCLICOS DA SÉRIE - 2	
1 - INTRODUÇÃO .....	03
2 - DISCUSSÃO	
2.1 - Proposição de rotas sintéticas para <u>20</u> ....	10
2.2 - Exploração das rotas sintéticas propostas para <u>20</u> .....	13
2.2.1 - Desenvolvimento da Rota A .....	13
2.2.2 - Desenvolvimento da Rota B .....	49
2.2.3 - Desenvolvimento da Rota C .....	56
2.2.4 - Tentativas de <u>N</u> -ciclização a partir de <u>111b</u> .....	83
CAPÍTULO II - PROPOSIÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO DE MONO E SESQUITERPENOS NITROGENADOS: <u>N</u> -FUNCIONALIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE LIGAÇÕES C - H NÃO ATIVADAS	
1 - INTRODUÇÃO .....	89
2 - DISCUSSÃO	
2.1 - Preparação e fotólise da acil-azida <u>136a</u> ..	94
2.2 - Preparação do intermediário sesquiterpênico carboxilado .....	98
Rota A .....	100
Rota B .....	103

	Página
Rota C .....	107
Rota D .....	110
CONCLUSÃO .....	118
 PARTE EXPERIMENTAL	
Métodos Gerais .....	121
I-1 - Preparação do indolossesquiterpeno <u>20b</u>	
I-1.1 - Desenvolvimento da Rota A .....	123
I-1.2 - Desenvolvimento da Rota B .....	134
I-1.3 - Desenvolvimento da Rota C .....	138
II-1 - Preparação e fotólise da acil-azida <u>136a</u> .....	147
II-2 - Rotas desenvolvidas para a preparação do inter- mediário sesquiterpênico carboxilado .....	151
II-2.1 - Rota A .....	151
II-2.2 - Rota B .....	156
II-2.3 - Rota C .....	160
II-2.4 - Rota D .....	163
BIBLIOGRAFIA .....	168
ESPECTROS .....	178

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1	-	Sequências biogenéticas propostas para <u>1</u> , <u>2</u> , <u>3</u> , <u>4</u> e <u>6</u> .....	06
ESQUEMA 2	-	Análise Retrossintética do indolossesquiter- peno <u>20</u> .....	12
ESQUEMA 3	-	Rota proposta para a conversão do manool <u>28</u> no sintom sesquiterpênico <u>23b</u> .....	16
ESQUEMA 4	-	Rotas desenvolvidas para a preparação de <u>31</u>	22
ESQUEMA 5	-	Modificação da rota sintética para <u>23b</u> ....	25
ESQUEMA 6	-	Rota desenvolvida para a síntese de <u>23b</u> ...	34
ESQUEMA 7	-	Sequências sintéticas para a preparação de <u>67</u> .....	38
ESQUEMA 8	-	Rota sintética para a preparação de <u>25</u> ....	50
ESQUEMA 9	-	Rota sintética proposta para a preparação de <u>98b</u> .....	55
ESQUEMA 10	-	Rota sintética proposta para <u>20</u> , a partir da construção do anel indólico .....	60
ESQUEMA 11	-	Síntese do acetóxi-ácido <u>26a</u> a partir do es- clareol <u>46</u> .....	61
ESQUEMA 12	-	Mecanismo para a formação das lactonas <u>107a</u> e <u>107b</u> na oxidação de <u>46</u> em meio ácido ....	63
ESQUEMA 13	-	Mecanismo proposto para a formação de <u>107a</u> na reação de <u>46</u> com $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .....	64
ESQUEMA 14	-	Mecanismo provável para a reação de Madelung	75
ESQUEMA 15	-	Rota desenvolvida para a síntese de <u>111b</u> ..	77
ESQUEMA 16	-	Mecanismo para as reações de álcoois terciâ- rios com triclorometilsilano/NaI e trifluore to de boro/haletos .....	84

ESQUEMA 17	- Rotas propostas para a funcionalização dos esqueletos básicos de mono ( <u>136</u> ) e sesquiterpenos ( <u>139</u> ) .....	93
ESQUEMA 18	- Rota sintética para a obtenção de <u>138</u> .....	101
ESQUEMA 19	- Rota sintética para a obtenção do composto <u>156</u> .....	105
ESQUEMA 20	- Rota sintética para a obtenção de <u>175</u> .....	107
ESQUEMA 21	- Rota sintética para a obtenção de <u>183</u> .....	111
ESQUEMA 22	- Mecanismo proposto para a formação da lactona <u>185</u> .....	114
ESQUEMA 23	- Mecanismo para a ciclização de <u>180</u> .....	116

## INTRODUÇÃO GERAL

Durante muito tempo o isolamento e a identificação de compostos constituíram o objetivo primordial dos trabalhos na área de Química de Produtos Naturais. Tais estudos concorreram para a elucidação das estruturas de compostos farmacologicamente ativos, como a quinina e a morfina, e contribuíram para o estabelecimento de conceitos fundamentais até hoje utilizados<sup>1</sup>.

Nos últimos anos o interesse das pesquisas tem sido dirigido não só para o isolamento e caracterização de compostos ativos mas também, para a síntese dos mesmos. Evidencia-se ainda um grande esforço no sentido de se utilizar ou desenvolver metodologias que levem à produtos quirais, enantioméricamente puros. Esta exigência tem como fundamento, na maioria dos casos, a dependência entre a atividade e a configuração absoluta do composto<sup>2</sup>. As principais metodologias empregadas para a síntese de compostos quirais englobam a utilização de<sup>3</sup>:

- substratos e reagentes aquirais, atingindo-se a pureza ótica desejada através da resolução de uma modificação racêmica (por cristalização, cromatografia em fase estacionária quiral, etc.) numa etapa estratégica da sequência sintética.
- substratos aquirais, induzindo-se a quiralidade com auxiliares quirais apropriados para a obtenção do produto com a configuração desejada (síntese assimétrica).
- substratos quirais de fontes naturais, de configuração previamente estabelecida, desenvolvendo-se sequências sintéticas estereosseletivas.

Afora a importância da obtenção de produtos farmacologicamente ativos, a síntese quiral fornece um meio alternativo pa-

ra a determinação da configuração absoluta.

Em função dos aspectos mencionados e da atividade biológica apresentada por grande parte de produtos nitrogenados contendo o esqueleto terpênico, nós nos propusemos à exploração de rotas para a preparação, de forma quiral, de compostos deste tipo. Como os terpenos ocorrem em abundância na natureza, podendo ser obtidos enantioméricamente puros, consideramos que a opção mais adequada às nossas condições seria a utilização dos mesmos como substratos quirais para as sínteses propostas. Dentro deste contexto, nos dedicaremos à proposição e investigação de rotas sintéticas para a:

- obtenção dos esqueletos básicos quirais de indolosesquiterpenos tetra e pentacíclicos, contendo uma unidade sesquiterpênica ligada ao C-2 do núcleo indólico (CAPITULO I)
- N-funcionalização intramolecular de ligações C-H não ativadas de esqueletos mono e sesquiterpenos quirais, apropriadamente funcionalizados (CAPITULO II).

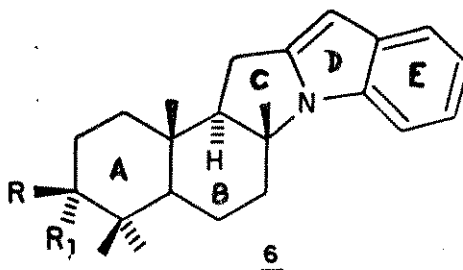
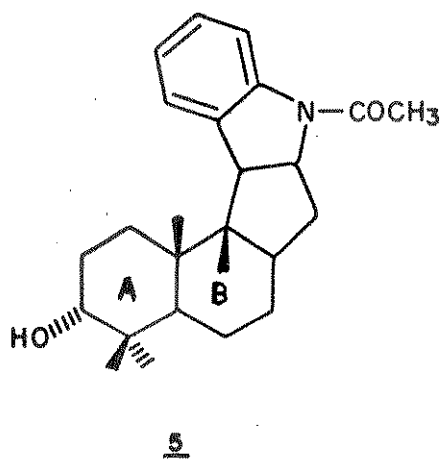
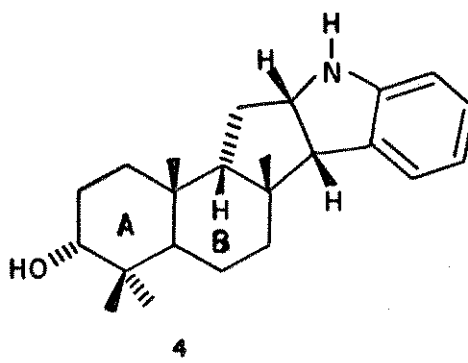
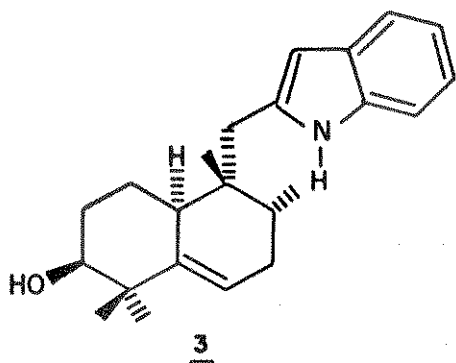
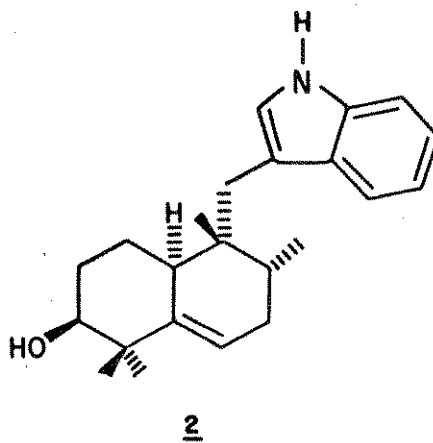
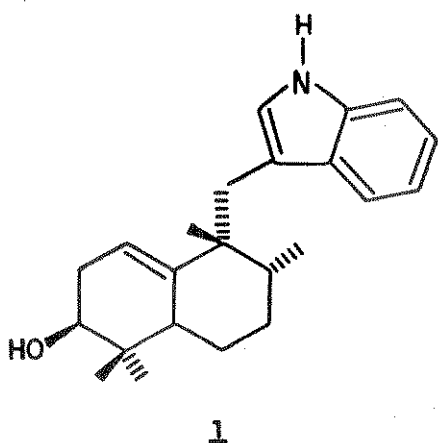


## CAPÍTULO I

PROPOSIÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS PARA  
A OBTENÇÃO DOS ESQUELETOS BÁSICOS QUIRAIS DE INDOLOSSESQUI  
TERPENOS TETRA E PENTACÍCLICOS DA SÉRIE - 2.

## 1 - INTRODUÇÃO

Os indolossesquiterpenos e os "alcalóides" indolossesquiterpênicos constituem um pequeno grupo de metabólitos secundários isolados de plantas medicinais africanas da família *Annonaceae* do gênero *Greenwayodendron* ou *Polyalthia* como era conhecido antigamente<sup>4-10</sup>. Estes compostos apresentam em seus esqueletos básicos uma unidade indólica e uma unidade sesquiterpênica acopladas de maneira distinta, conforme mostrado nas estruturas 1 a 6 abaixo.



- 6a : R = OAc , R<sub>1</sub> = H  
6b : R = R<sub>1</sub> = O  
6c : R = OH , R<sub>1</sub> = H  
6d : R = H , R<sub>1</sub> = OH

Com base em suas estruturas o polialtenol 1, isopolialtenol 2 e neopolialtenol 3 foram classificados como indolossesquiterpenos<sup>4,10</sup> e a poliveolina 4, poliavolinamida 5, poliavolensina 6a, poliavolensinona 6b e poliavolensinol 6c ( $\beta$ -OH) e 6d ( $\alpha$ -OH) como alcalóides<sup>(\*)</sup> indolossesquiterpênicos<sup>5,6,7,8</sup>. Em nossa discussão, denominaremos os compostos contendo os esqueletos 1, 2 e 3 de indolossesquiterpenos tetracíclicos e os demais, 4, 5 e 6 de indolossesquiterpenos pentacíclicos<sup>(\*\*)</sup>.

A primeira referência aos indolossesquiterpenos foi feita em 1976, por Cavé e colaboradores<sup>4</sup>, pelo isolamento do polialtenol 1 da *P. oliveri*. Os demais compostos foram também isolados da *P. oliveri*, em trabalhos posteriores, e da *P. suaveolens*.

Para a identificação dos compostos isolados os autores recorreram às reações de interconversão e análise de dados espectroscópicos de IV, RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C. As estruturas da poliveolina 4<sup>7</sup> e poliavolensina 6a<sup>8,9</sup> foram confirmadas através de estudos de difração de Raios-X mas somente 4 possui a configuração absoluta determinada.

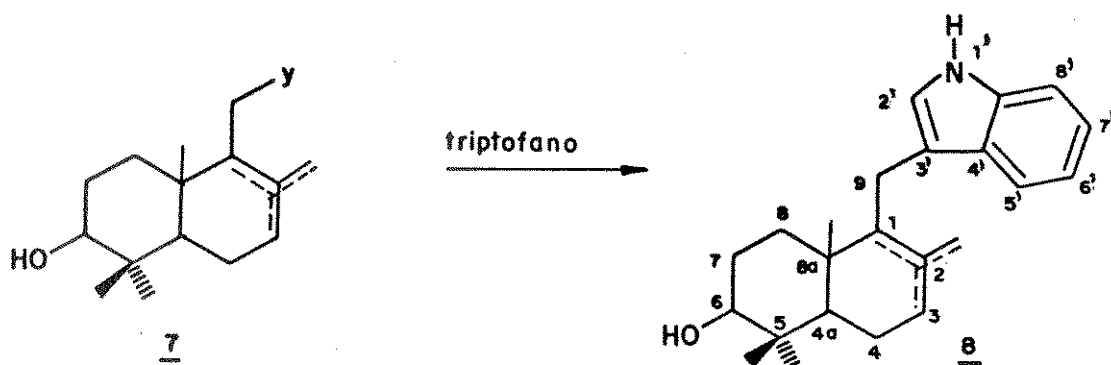
A ocorrência de indolossesquiterpenos em plantas, mais especificamente a do polialtenol 1, foi explicada por Wenkert e colaboradores<sup>4</sup>. Sob o ponto de vista biossintético o polialtenol 1 seria resultante do acoplamento de um pirofosfato drimânico 7 com o triptofano, seguido de rearranjo 1,2 do grupo metil sobre o

---

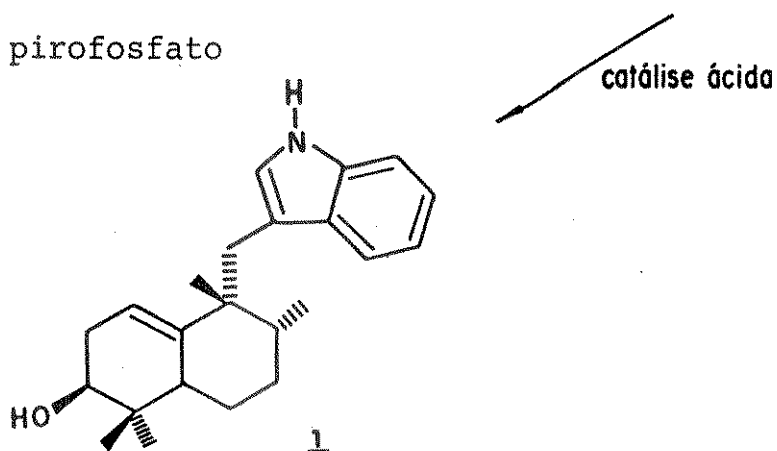
(\*) Embora não existam definições completamente satisfatórias para o termo "alcalóide", o mesmo geralmente é empregado para "substâncias de caráter básico que contêm um ou mais átomos de nitrogênio fazendo parte de um sistema cíclico"<sup>11</sup>.

(\*\*) Todos os compostos terpênicos contendo o sistema decalínico citados neste texto possuem fusão trans entre os anéis A e B.

C-8a(\*) no intermediário 8 formado.

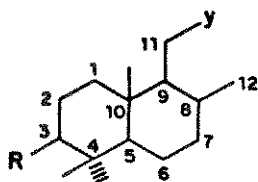


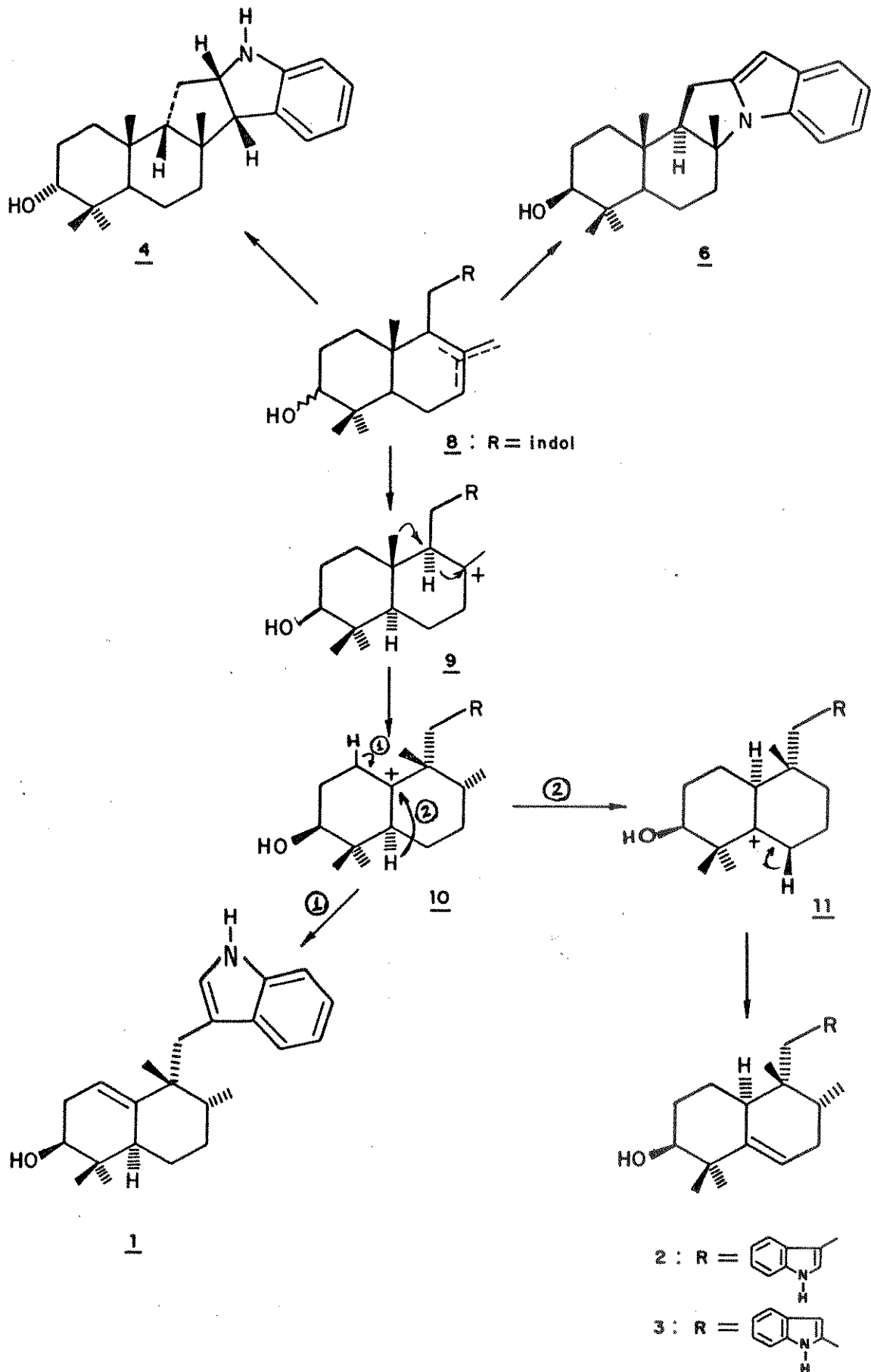
y = pirofosfato



Recentemente, Kunesch e colaboradores<sup>10</sup> extrapolaram as considerações biossintéticas feitas para o polialtenol 1<sup>4</sup> para os compostos 2, 3, 4 e 6. Segundo os autores estes compostos deveriam ser provenientes do mesmo precursor 8 conforme os caminhos apresentados a seguir no **ESQUEMA 1**.

(\*) Em nossas discussões adotaremos a numeração assinalada na estrutura 8 para o esqueleto carbônico da unidade sesquiterpênica. A numeração mais comumente empregada é a seguinte:

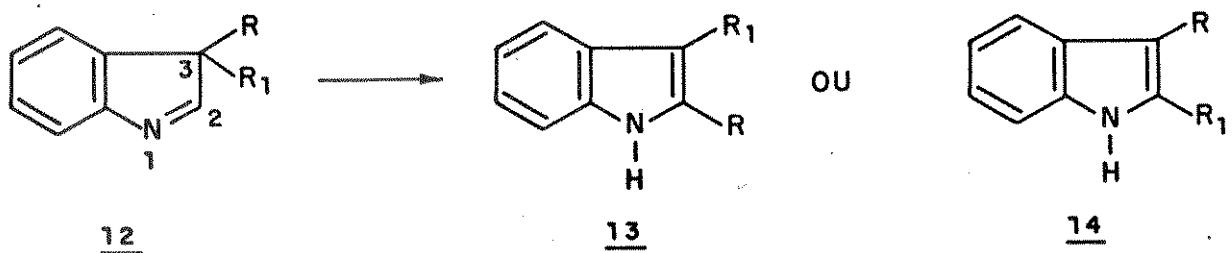




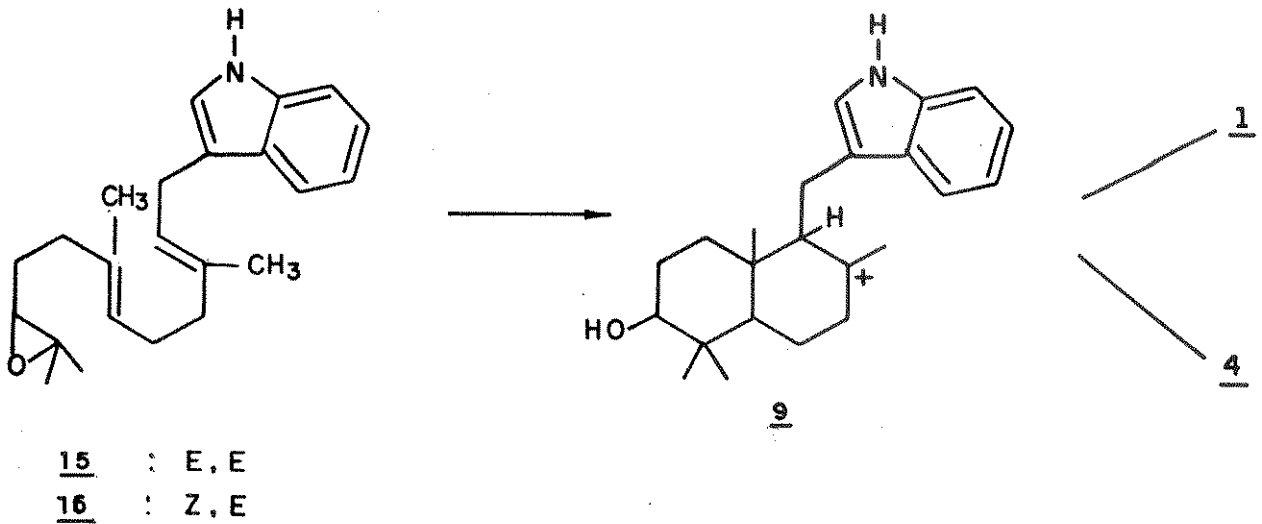
ESQUEMA 1- Sequências biogénicas propostas para : 1, 2, 3, 4 e 6

De acordo com o que foi proposto (ESQUEMA 1), o isopoliialtenol 2 e neopoliialtenol 3 se formariam, a partir de 10, após a migração do hidrogênio (10 → 11) e desprotonação de 11. A poliveolina 4 e os compostos do tipo 6 seriam derivados diretamente do precursor 8 pela substituição no nitrogênio ou no C-3' do indol pela unidade sesquiterpênica.

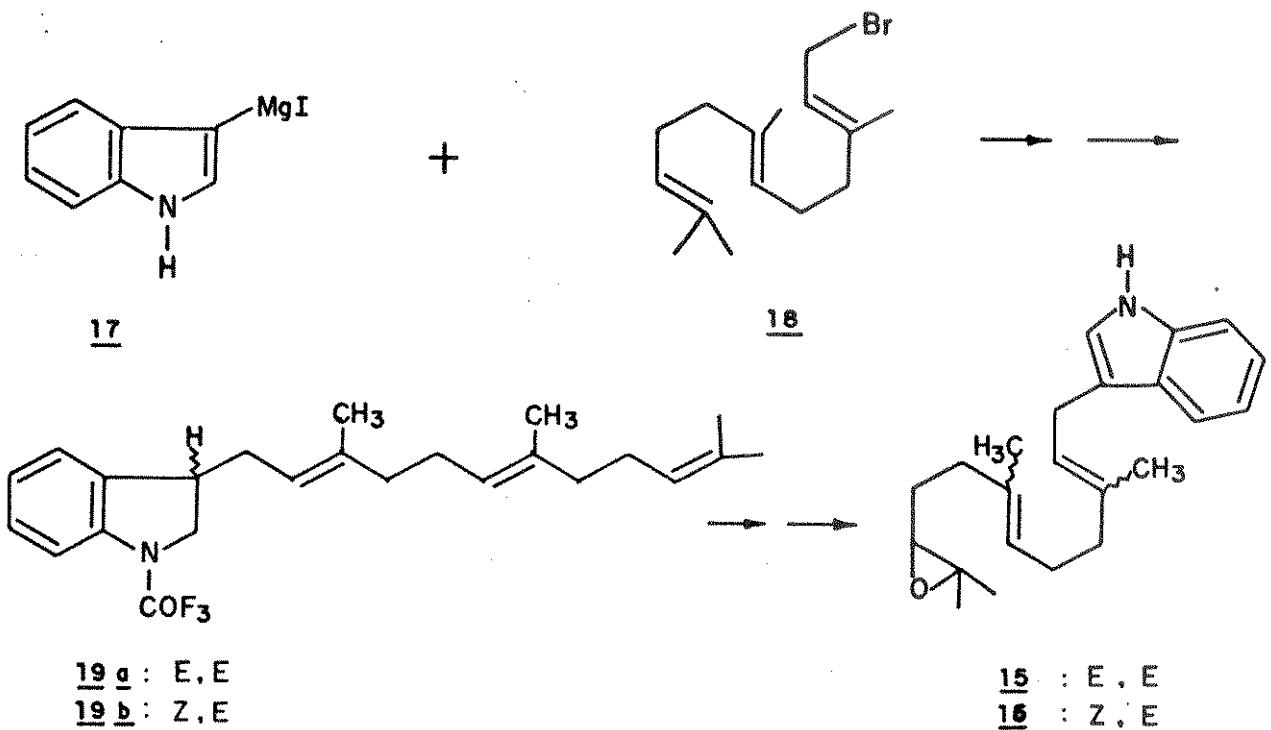
Ainda com relação a ~~biossíntese~~ dos indolossesquiterpenos pentacíclicos do tipo 6, Okorie e colaboradores<sup>9</sup> mencionaram como hipótese a migração do resíduo sesquiterpênico do C-3' para o C-2' da unidade indólica de 8 e subsequente ciclização para o anel pirrolidínico. O rearranjo de grupos alquila já foi reportado na literatura<sup>12</sup> para indoleninas 3,3-dissubstituídas 12. Sob catálise ácida tais compostos fornecem os indóis 2,3-dissubstituídos 13 ou 14 dependendo da capacidade migratória dos diferentes grupos alquila R e R<sub>1</sub>.



Com base nas hipóteses biossintéticas acima Lévy e colaboradores<sup>13</sup> descreveram uma tentativa de síntese desta classe de compostos. Os autores consideraram que os 3 $\omega$ -epóxidos farnesil indóis 15 e 16, sob catálise ácida, dariam origem à espécie catiônica 9. Tal espécie estaria relacionada com a biogênese do poliialtenol 1 e da poliveolina 4.



Os epóxidos 15 e 16 foram sintetizados a partir do a coplamento do iodeto de indolilmagnésio 17 com brometo de farnesila 18 e posterior epoxidação<sup>14</sup> dos derivados N-acil indolinas 19a e 19b pelo processo de Van Tamelen.



Para gerar a espécie catiônica 9 os autores submete -

ram o epóxido 15 à ação de eterato-trifluoreto de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) o que forneceu uma mistura complexa de produtos não identificados. Embora o artigo não traga justificativas quanto ao resultado negativo da ciclização de 15, acreditamos que o mesmo possa ser atribuído à falta de regio e estereosseletividade da reação em questão.

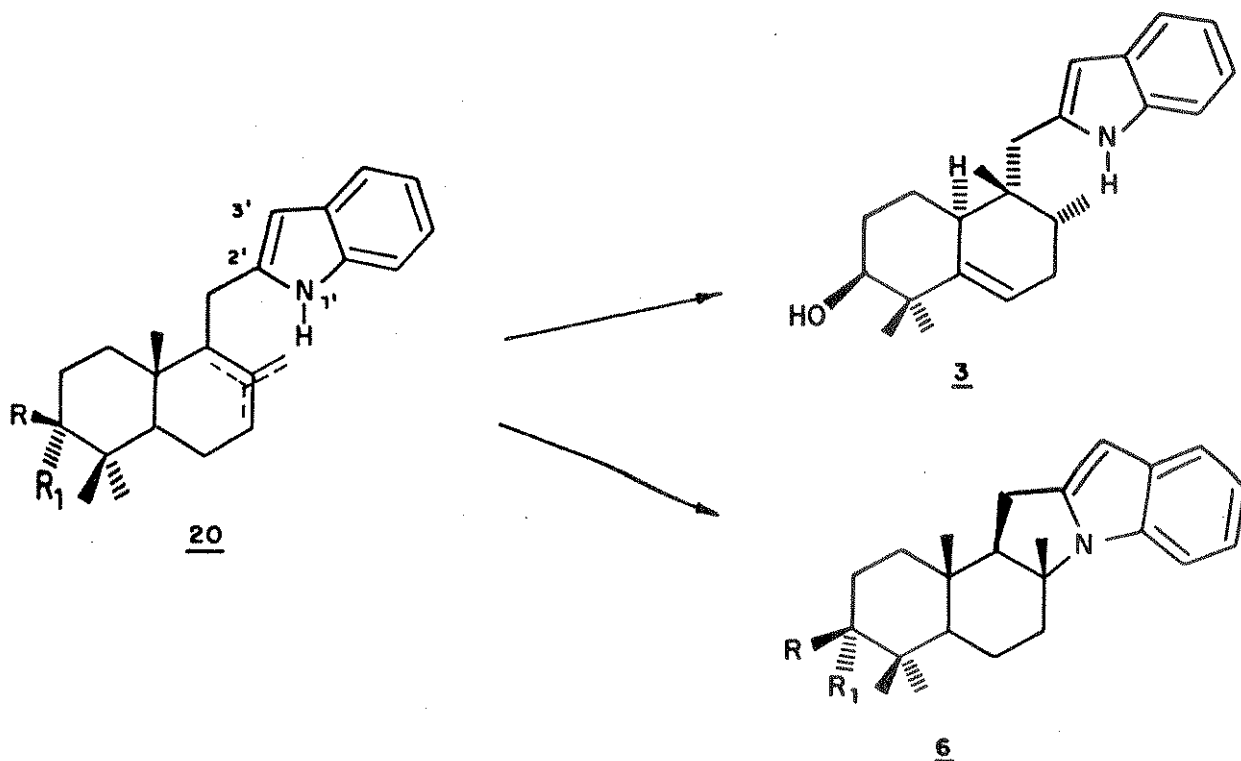
Além da referência mencionada não encontramos na literatura nenhuma outra alusão à síntese de indolossesquiterpenos tetra e pentacíclicos. Em função disto e de que, com excessão de 4, nenhum dos outros compostos isolados possui a configuração absoluta determinada voltamos nossa atenção para a pesquisa nesta área. Mais especificamente, nós nos propusemos à exploração de rotas sintéticas para a preparação, de forma quiral, dos esqueletos básicos dos compostos 3 e 6, que apresentam a unidade sesquiterpênica ligada ao C-2' do núcleo indólico (série - 2).



## 2 - DISCUSSÃO

### 2.1 - Proposição de rotas sintéticas para 20

Como primeiro passo para a proposição de rotas que levassem aos compostos da série-2 desejados achamos importante a formulação de um intermediário chave. Tomando como base as hipóteses biossintéticas citadas visualizamos o composto 20, que difere de 8 apenas na posição do substituinte terpênico ligado ao indol, como precursor de 3 e dos compostos do tipo 6. A metodologia para a obtenção destes esqueletos, a partir de 20, será discutida mais adiante.



O intermediário 20 apresenta vantagens em relação aos anteriormente descritos, 8 e 15, nos seguintes aspectos:

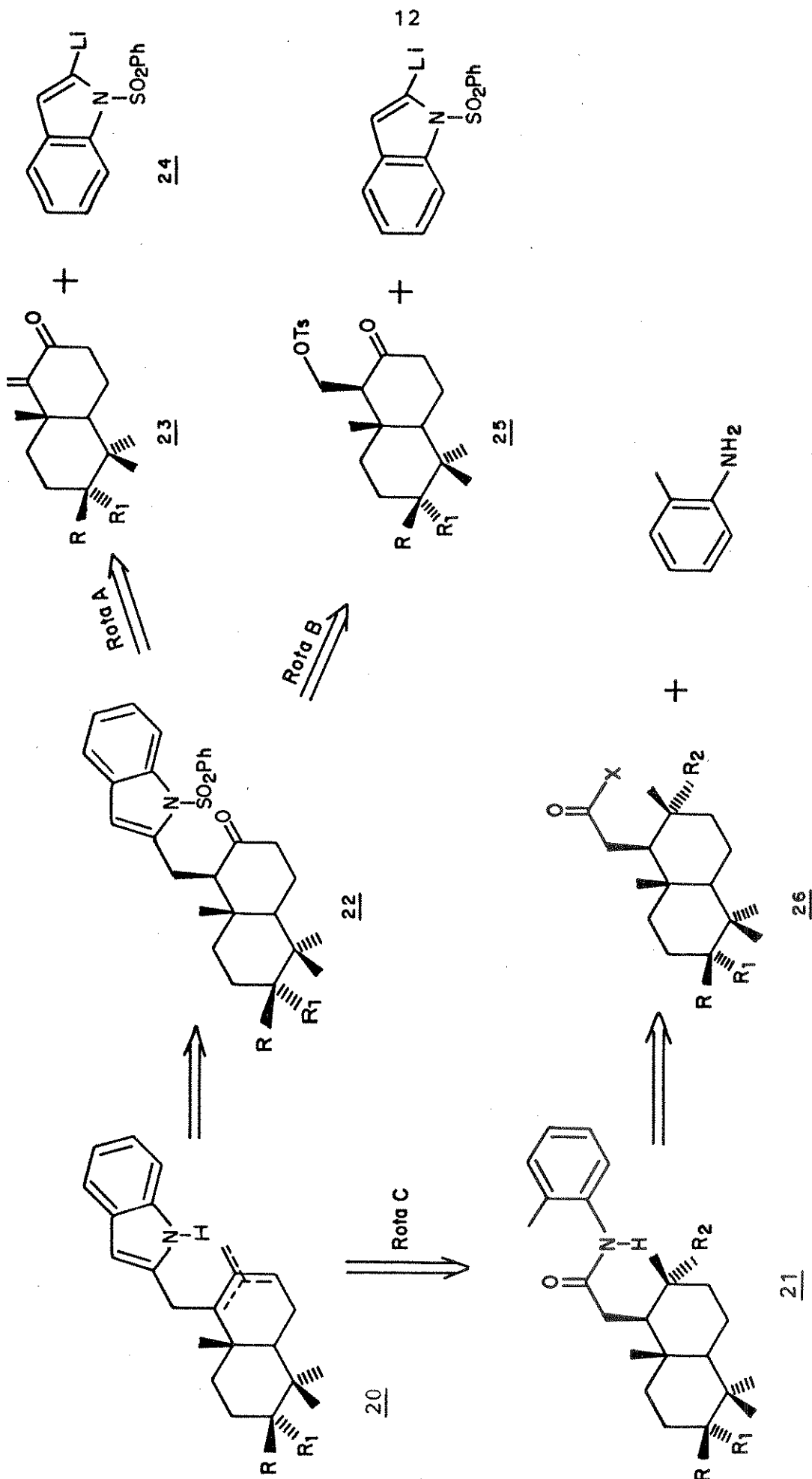
- a unidade sesquiterpênica já se encontra ligada ao

C-2' do indol o que eliminaria a necessidade de rearranjo da mesma (C-3' → C-2' do indol no caso de 8)

- as unidades indólica e sesquiterpênica estão completamente construídas o que reduziria a probabilidade de reações laterais nas etapas posteriores (verificadas para o caso do intermediário 15)

Para a elaboração da síntese de 20 recorreremos à análise retrossintética conforme mostrado no ESQUEMA 2. Dentre as várias possibilidades de desconecção de 20 consideramos aquelas que estão de acordo com o propósito de nosso trabalho, ou seja, a utilização de terpenos como substratos quirais. Dentro desta filosofia estabelecemos basicamente duas alternativas para a síntese de 20, as quais envolvem o acoplamento de um derivado sesquiterpênico, apropriadamente funcionalizado, com:

- um sintom indólico já elaborado (rotas A e B do ESQUEMA 2, ,pág. 12).
- um grupo que possa dar origem à unidade indólica (rota C do ESQUEMA 2)



ESQUEMA 2 : Análise Retrossintética do Indolissesquiterpeno **20**

## 2.2 - Exploração das rotas sintéticas propostas para 20

### 2.2.1 - Desenvolvimento da Rota A

A princípio a utilização de um sintom indólico já elaborado (rotas A e B do ESQUEMA 2) nos pareceu o caminho mais direto para a síntese de 20. Em função disto e por considerarmos a cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada 23 um sintom apropriado, iniciamos nosso trabalho pelo desenvolvimento da Rota A. Neste caso o intermediário 20 seria proveniente de uma reação de adição de Michael do sintom indólico 24 à cetona 23. Reações análogas, envolvendo compostos organolitiados e carbonílicos  $\alpha, \beta$ -insaturados, já foram descritas na literatura<sup>15, 16</sup> e serviram de suporte para nossos estudos. Tais reações serão abordadas após a discussão da elaboração e preparação dos sintons sesquiterpênico 23 e indólico 24, a seguir.

#### a) Elaboração e preparação da cetona $\alpha, \beta$ -insaturada 23

Para a viabilização da síntese de 23 orientamos nossa atenção na escolha de um substrato quiral adequado. Estabelecemos que o substrato a ser utilizado deveria:

- ter a mesma correlação estereoquímica de 23 nos C-4a e C-8a,
- dar origem à carbonila  $\alpha, \beta$ -insaturada em poucas etapas,
- ser acessível,
- apresentar pureza ótica<sup>(\*)</sup>

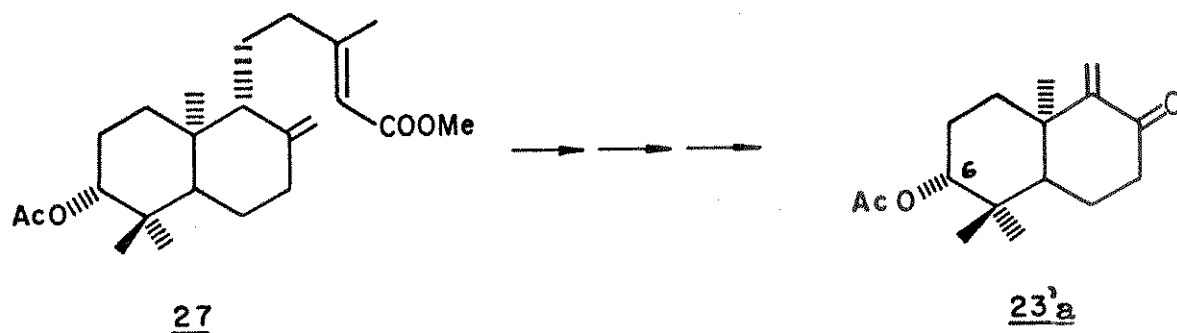
---

(\*) Segundo Scott e Valentine<sup>17</sup>, "pureza ótica" é um termo operacional associado ao valor de rotação ótica medido para uma substância quiral. Os autores adotam em seu artigo o termo "excesso enantiomérico" (e.e.), ao invés de "pureza ótica", que indica mais corretamente a percentagem relativa de um dos enantiômeros em uma mistura enantiomérica.

Quanto a estratégia a ser empregada avaliamos as possibilidades de tomarmos como substrato quiral um:

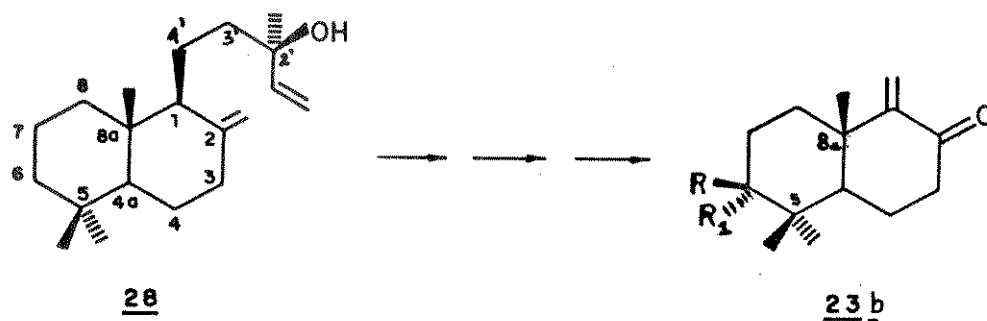
- monoterpeneo ( $C_{10}$ ) e adicionarmos quatro átomos de carbono ( $C_{10} \rightarrow C_{14}$ ) ou um
- diterpeneo ( $C_{20}$ ) e realizarmos degradações para a diminuição do número de átomos de carbono ( $C_{20} \rightarrow C_{14}$ ).

Tendo em mente as colocações acima selecionamos a princípio, o diterpeneo 27 como substrato quiral. A partir de 27 obteríamos então, o enantiômero do sintom sesquiterpênico proposto no **ESQUEMA 2**, 23<sup>a</sup>, apresentando um grupo acetoxila como substituinte. Vimos como único inconveniente para a utilização de 27, a dificuldade de obtê-lo em quantidades que nos permitissem a otimização de condições experimentais para a síntese de 23<sup>a</sup>. Normalmente o composto 27 é isolado a partir do óleo de copaíba comercial. Por estudos anteriores, realizados em nosso grupo de trabalho, tomamos ciência de que a percentagem de 27 presente no óleo de copaíba é relativamente baixa.



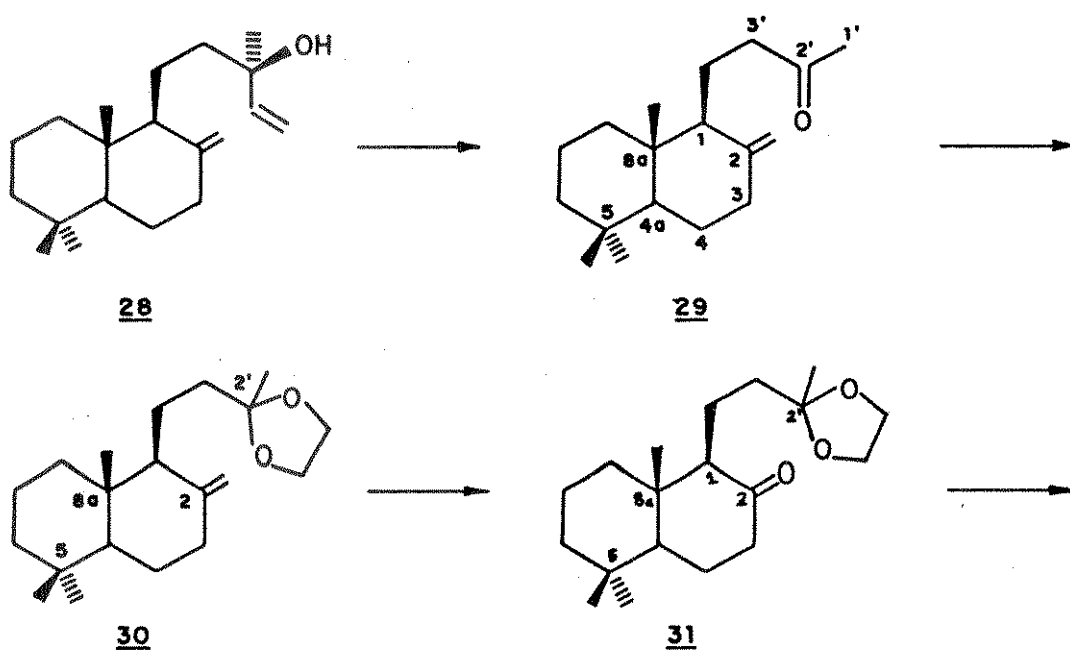
Por outro lado, o 4'-(5,5,8a-trimetil-2-metileno-1-decaidronaftalenil)-2'-etenil-propanol, (+)-manool 28<sup>18</sup> nos foi acessível (\*) e apresenta analogia, nos C-4a e C-8a, com 23b.

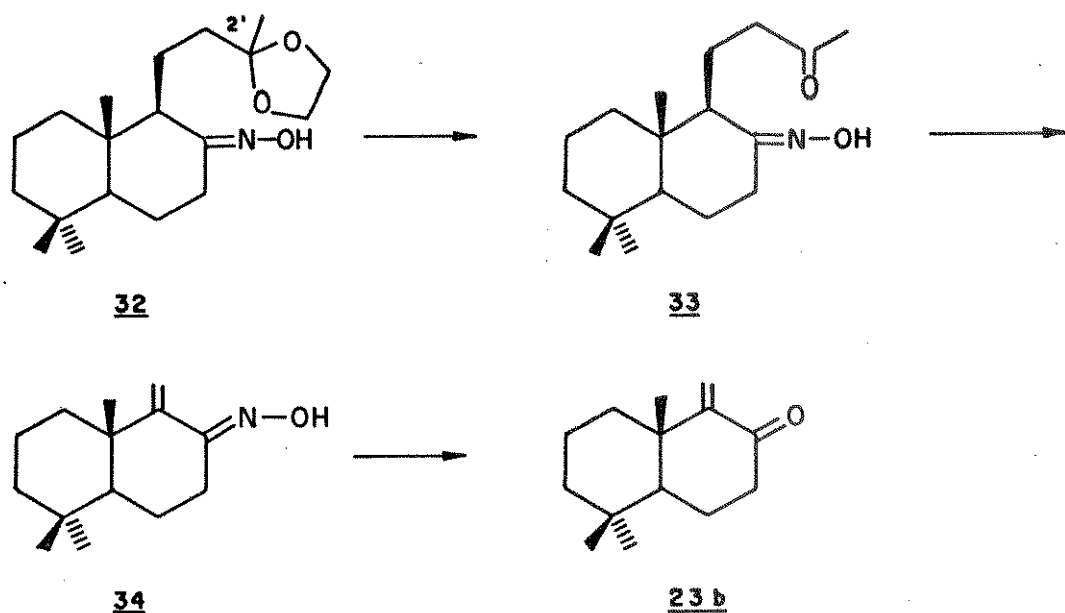
(\*) Gentilmente cedido pelo Prof. Dr. Alan Thomas - Firmenich - S.A.



Em consequência do exposto optamos pelo emprego do manool 28, como material de partida, para a obtenção de 23b ( $R = R_1 = H$ ). O acoplamento de 23b com a unidade indólica 24 levaria então, ao indolossesquiterpeno 20 ( $R = R_1 = H$ ), provável precursor dos esqueletos básicos de 3 e 6. Com isto estaríamos otimizando as condições experimentais no sentido de aplicá-las posteriormente ao substrato 27.

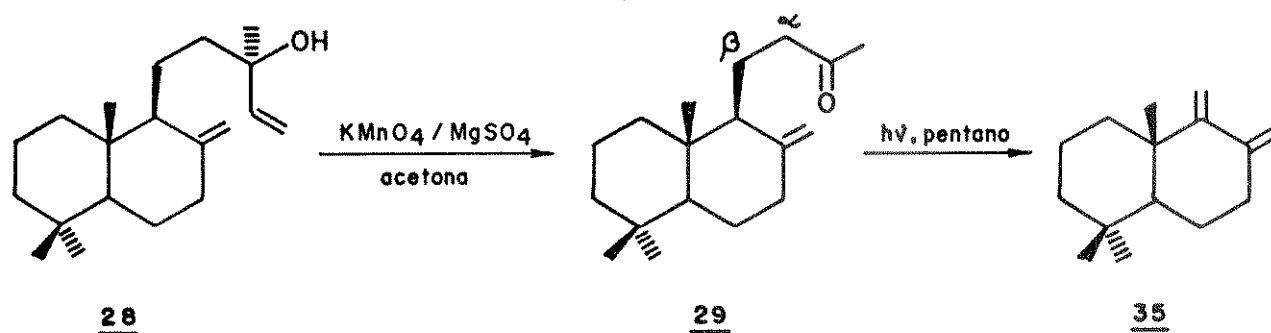
Para a conversão do manool 28 no sintom sesquiterpênico 23b propomos a rota mostrada no **ESQUEMA 3**.





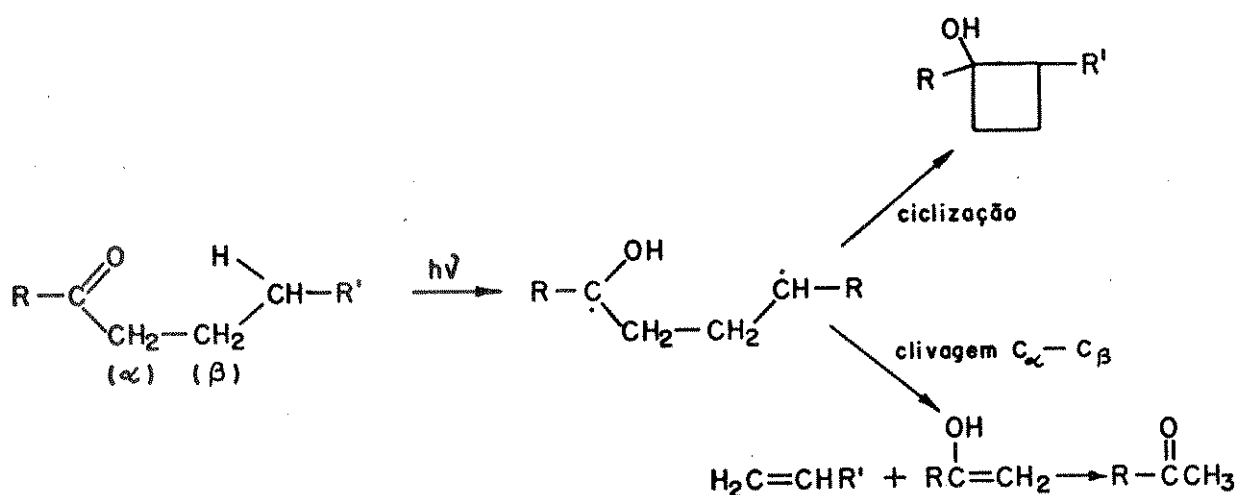
**ESQUEMA 3** - Rota proposta para a conversão do manool 28 no sintom sesquiterpênico 23b

Como mostrado no **ESQUEMA 3**, a síntese de 23b envolve a eliminação de seis átomos de carbono do material de partida 28. Um procedimento para a degradação de 28 foi reportado por Nakano e Maillo<sup>19</sup>. O mesmo foi empregado na preparação de 35, pela oxidação de 28 com permanganato de potássio/sulfato de magnésio e posterior clivagem da cetona resultante 29 por reação fotoquímica.



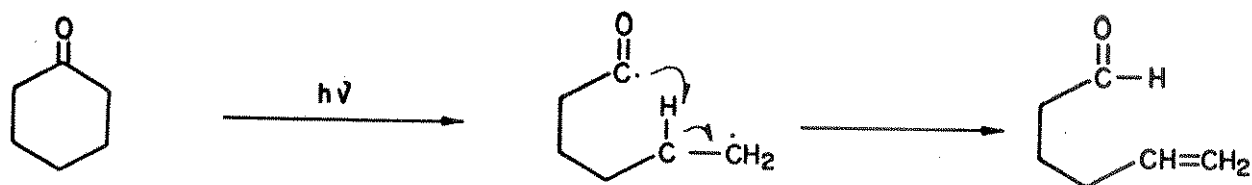
A proposição da rota sintética para 23b foi fundamentada nas informações acima e tem como etapa chave a reação fotoquímica do intermediário 33. Por isto, achamos interessante incluir neste ponto alguns comentários sobre os aspectos teóricos relacionados à reação em questão.

A clivagem entre o  $C_{\alpha}$  e  $C_{\beta}$  por reação fotoquímica, como no caso de 29 e proposta para 33, é denominada fotoeliminação Norrish do Tipo II. Estas reações procedem pela abstração intramolecular de um átomo de hidrogênio  $\gamma$  seguida por clivagem entre o  $C_{\alpha} - C_{\beta}$  ou por ciclização<sup>20</sup> conforme o mecanismo apresentado abaixo.



Um outro ponto a ser ressaltado se refere à necessidade de proteção da carbonila no C-2 conforme indicado em 33. É conhecido que a fotólise de cetonas cíclicas dá origem à aldeídos de cadeia aberta, pela clivagem no  $C_{\alpha}$  à carbonila e posterior abstração de hidrogênio<sup>20</sup>, como mostrado abaixo para o cicloexano.

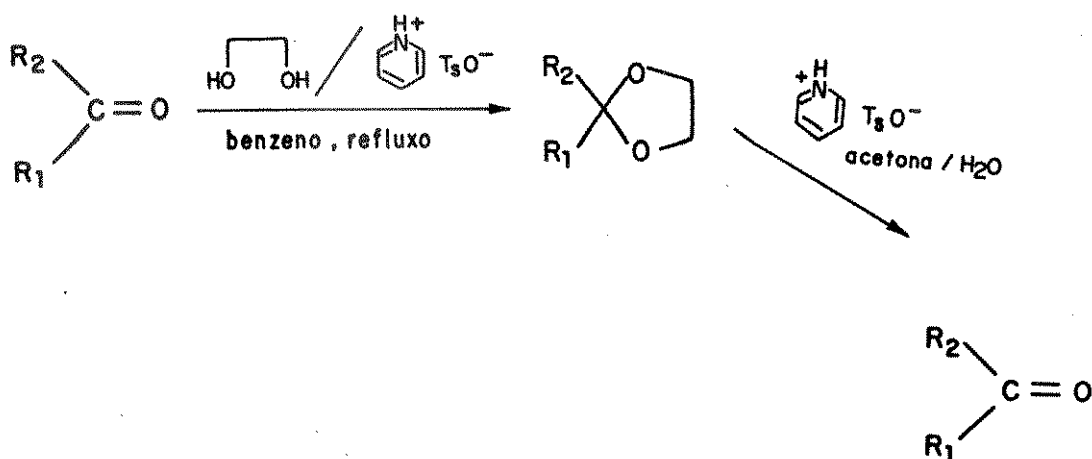




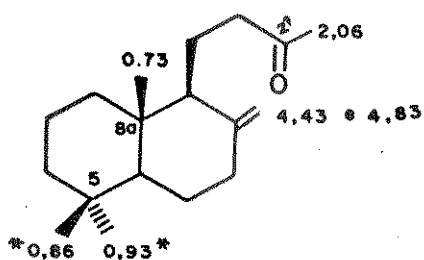
Em vista disto, a rota proposta no ESQUEMA 3 envolve a proteção mencionada. As discussões relativas à adequação do grupo protetor previamente escolhido, serão abordadas mais adiante.

Iniciamos o desenvolvimento da rota traçada no ESQUEMA 3 submetendo o manool 28 ( $[\alpha]_D + 32,0^\circ$ , lit.<sup>18</sup> +  $37,4^\circ$ ) à oxidação com permanganato de potássio/sulfato de magnésio em acetona<sup>21</sup> o que forneceu a monocetona 29 ( $[\alpha]_D + 33,0^\circ$ , lit.<sup>21</sup> +  $38,0^\circ$ ) em 53% de rendimento. O derivado 29 foi caracterizado por seus dados de  $[\alpha]_D$ , IV (E-1) e RMN<sup>1</sup>H (E-2) que concordaram com os da literatura.

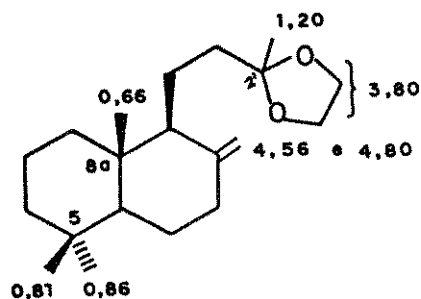
A proteção do grupo carbonila no C-2' de 29 foi inicialmente tentada com etilenoglicol e ácido *p*-toluenossulfônico<sup>22</sup>. Após o processamento da reação verificamos a formação de uma mistura complexa de produtos, provavelmente devido à instabilidade de 29 frente às condições empregadas. Passamos então a utilizar tosilato de piridina (Ts Pi)<sup>23</sup>, ao invés de ácido *p*-toluenossulfônico, como catalisador. É conhecido que o mesmo favorece condições brandas para a cetalização e desacetalização de compostos carbonílicos sensíveis a meios ácidos.



O derivado 30 foi obtido em 96% de rendimento e evidenciado pelo desaparecimento da absorção correspondente ao grupo carbonílico no espectro de IV (E - 3) em comparação ao de 29 (E - 1, absorção da carbonila em  $1720\text{ cm}^{-1}$ ). O sinal característico dos prótons metilênicos do grupo dioxalano aparece como um singlete (4H) em 3,80 ppm no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E - 4). Como o esperado os prótons do grupo metila ligado ao C-2' sofreram proteção em relação aos do composto de partida 29.



δ RMN<sup>1</sup>H de 29

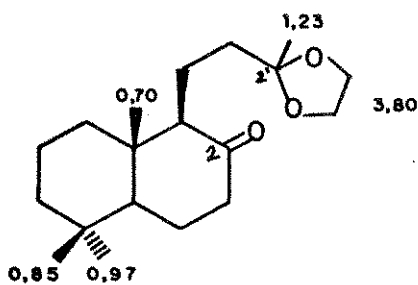


δ RMN<sup>1</sup>H de 30

A clivagem da dupla terminal de 30 foi conduzida por o

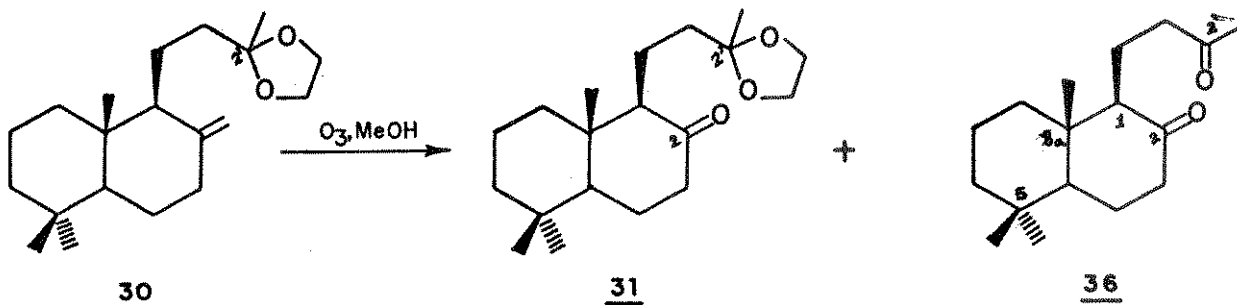
(\*) Os deslocamentos químicos dos prótons dos grupos metil axial e equatorial sobre o C-5 de 29, e dos demais derivados da mesma série, foram atribuídos com base nos estudos realizados por Williamson e colaboradores para triterpenos<sup>24</sup>.

zonólise<sup>21</sup> em metanol à temperatura ambiente. A redução do ozonídeo com solução aquosa de sulfito de sódio produziu a cetona 31 em 75% de rendimento. A presença da carbonila no C-2 de 31 foi evidenciada pela absorção em  $1715\text{ cm}^{-1}$  no espectro de IV (E-5). No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-6) não foram observados sinais na região característica dos prótons da dupla terminal (4,56 e 4,80 ppm no caso de 30). Os demais prótons apresentaram valores de deslocamentos químicos semelhantes aos de 30. A estrutura de 31 foi ainda confirmada pelo pico em  $m/z = 308$  ( $\text{M}^{+\cdot}$ ) no espectro de massa (E-7).



$\delta$   $\text{RMN}^1\text{H}$  de 31

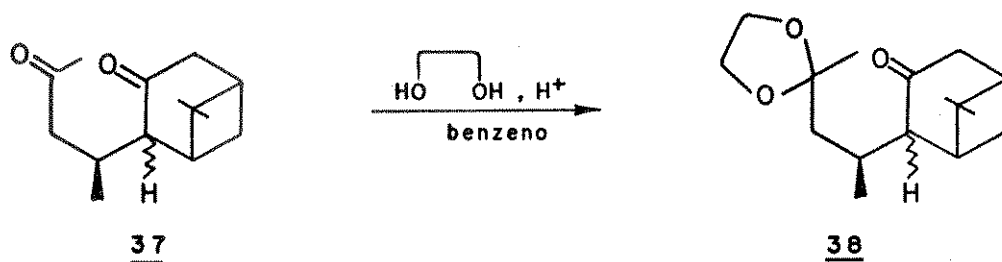
Embora o resultado da ozonólise tenha sido satisfatório, o mesmo não foi repetitivo para quantidades maiores ( $> 500,0$  mg) de composto. Nestes casos foi verificado, além de 31, a formação da dicetona 36 resultante da clivagem da dupla terminal e desproteção do C-2' de 31.



As dificuldades encontradas na ozonólise de 30 foram inicialmente atribuídas à baixa potência do ozonizador empregado. Após outras experiências relacionadas ao uso do mesmo equipamento, por membros associados ao nosso grupo de trabalho, nos certificamos da presença de água no oxigênio utilizado para a produção de ozônio. Com este conhecimento sugerimos então que, no nosso caso, a água presente reagiria com o dióxido de carbono formado pela clivagem da ligação dupla terminal dando origem ao ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ). Assim, a exposição dos reagentes por um período de tempo muito longo à estas condições ocasionaria a clivagem do cetal no C-2'.

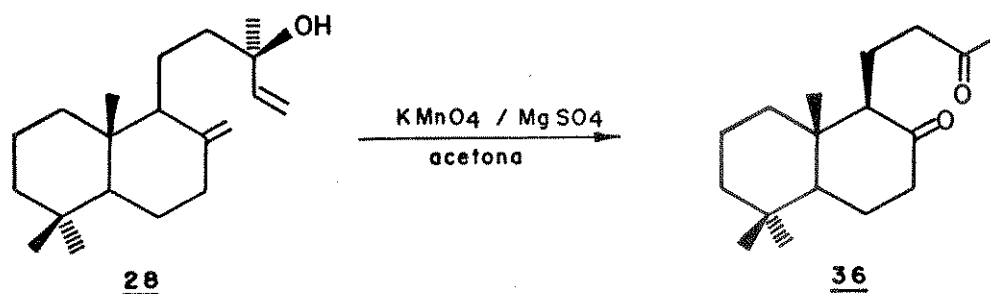
O produto inesperado 36, na reação de ozonólise de 30, foi facilmente identificado, uma vez que encontramos referência à síntese do mesmo na literatura<sup>21</sup>. Os dados espectroscópicos de  $[\alpha]_D$ , IV (E-8) e  $RMN^1H$  (E-9) de 36 foram concordantes com os reportados.

Afim de aproveitarmos a dicetona 36 investigamos sobre a possibilidade de transformá-la em 31 pela proteção seletiva da carbonila, menos impedida, no C-2'. Proteções análogas, como no caso do composto dicarbonílico 37, já foram registradas<sup>25</sup>.

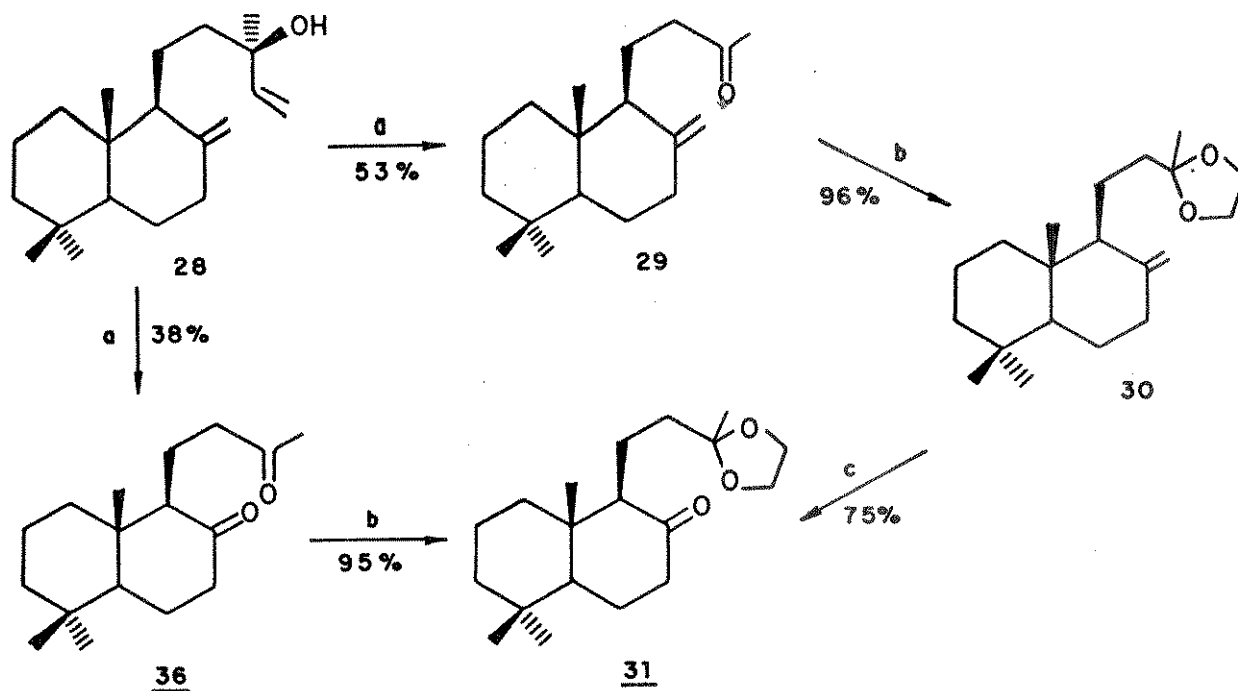


O comportamento de 36, perante a reação com 1eq. de etilenoglicol e TsPi, foi como esperado resultando em 31 como

único produto em 95% de rendimento. Com tal constatação consideramos a viabilidade de obtermos 36, diretamente, a partir da oxidação exaustiva do manool 28 com permanganato de potássio. Esta tentativa foi efetuada com êxito e com isto eliminamos a etapa de ozonólise.



Em resumo, a cetona 31 foi obtida pelos caminhos e rendimentos mostrados no **ESQUEMA 4**.



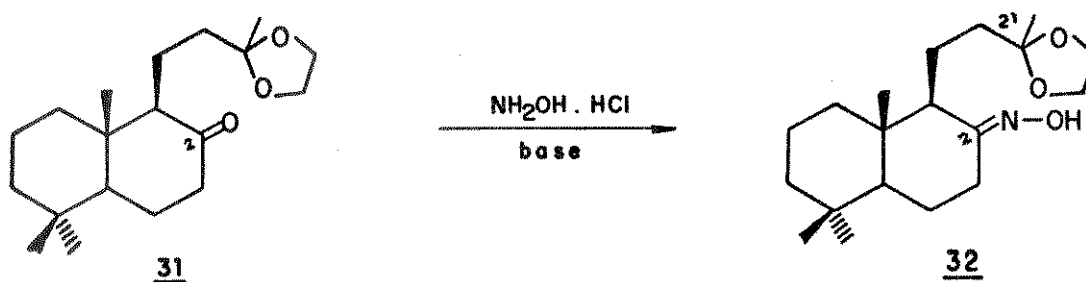
Reagentes: a)  $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4$ , acetona; b)  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{TsPi}$ , benzeno; c)  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , ta

**ESQUEMA 4** - Rotas desenvolvidas para a preparação de 31

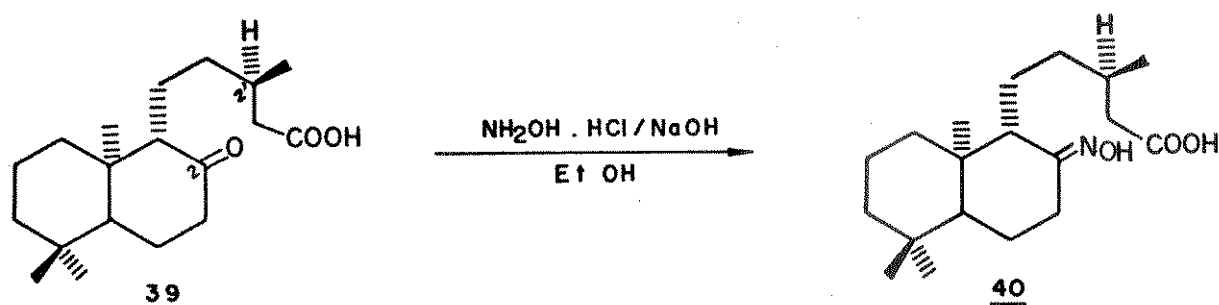
Em continuidade ao desenvolvimento da síntese de 23 (ESQUEMA 3, pág. 16) temos como próxima etapa a proteção da carbonila no C-2 de 31. Neste ponto voltamos nossa atenção para a escolha de um grupo protetor adequado às etapas posteriores da sequência sintética. Um bom grupo protetor deveria satisfazer as seguintes exigências:

- ser introduzido em condições que não levassem à clivagem do cetal no C-2' de 31
- não ser removível frente à desproteção posterior do C-2'
- não ser suscetível às reações fotoquímicas.

A clivagem de cetais geralmente ocorre em meios ácidos<sup>26</sup> o que nos levou a optar por um grupo protetor, para a carbonila de 31, que pudesse ser introduzido em condições básicas. Uma alternativa viável e que está de acordo com os pontos estipulados seria a proteção da carbonila de 31 na forma de oxima<sup>26</sup>.

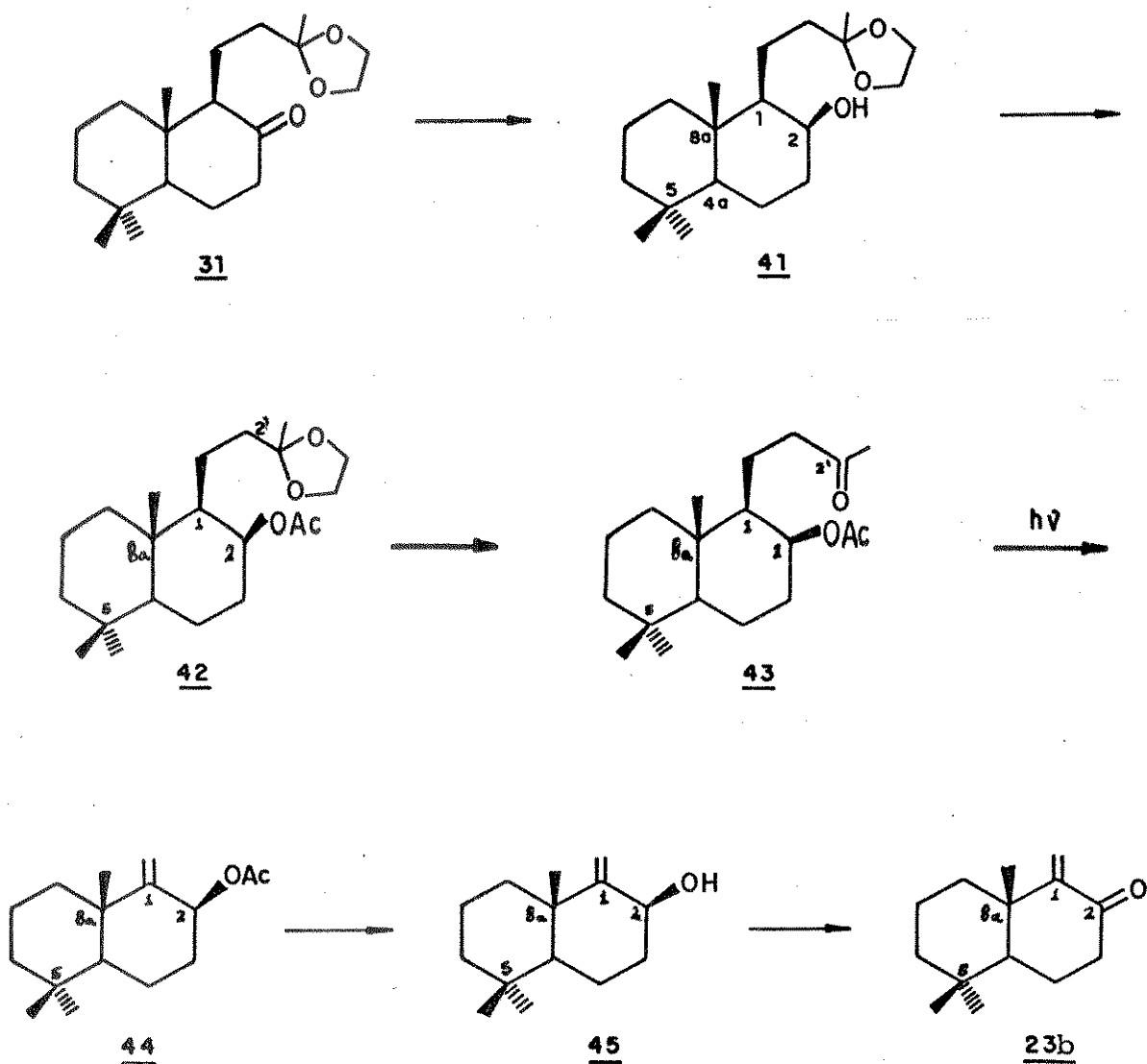


Em uma primeira tentativa tratamos a cetona 31 com clo-  
 ridrato de hidroxilamina ( $\text{NH}_2\cdot\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) / hidróxido de sódio em eta-  
 nol. Estas mesmas condições já foram utilizadas por Hugel e colabo-  
 radores<sup>27</sup> na proteção da carbonila no C-2 de 39.



Embora os compostos 31 e 39 sejam bastante análogos e apresentem o grupo carbonílico na mesma posição não tivemos sucesso na preparação da oxima 32, ocorrendo a formação de vários produtos de difícil separação. Como 31 e 39 diferem apenas na natureza dos grupos ligados ao C-2', responsabilizamos o grupo 1,3 dioxalano de 31 pelas reações laterais observadas. Gostaríamos ainda de ressaltar que obtivemos resultados similares quando da substituição do hidróxido de sódio por bases mais fracas (acetato de sódio<sup>28</sup> ou piridina<sup>29</sup>) e do etanol por diclorometano.

Em vista das dificuldades encontradas na proteção, de forma direta, da carbonila de 31 incluímos modificações no plano inicialmente estipulado (ESQUEMA 3) para a síntese de 23b. Partindo de 31, propusemos o caminho mostrado no ESQUEMA 5 que envolve a redução da carbonila no C-2 e proteção do álcool resultante como acetato.

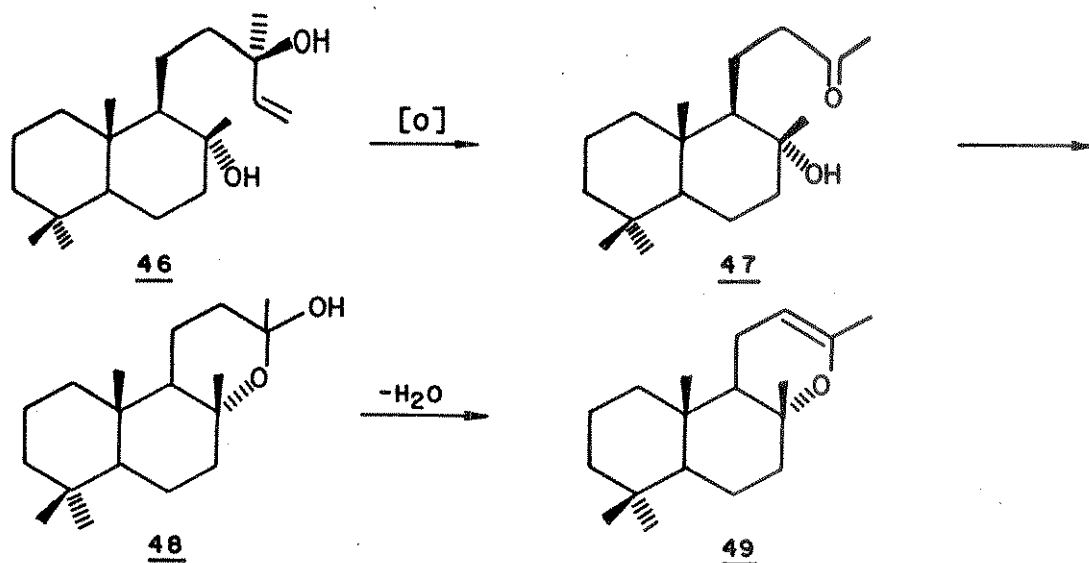


**ESQUEMA 5** - Modificação da rota sintética para **23b**.

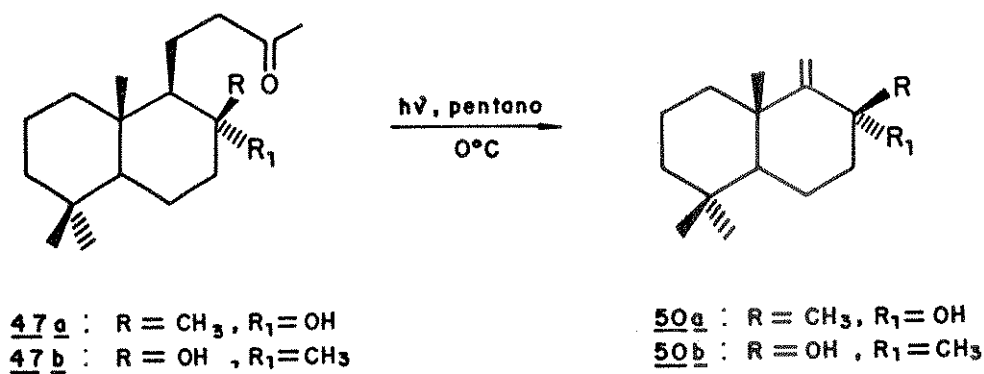
Como mostrado no **ESQUEMA 5** procederemos a fotoeliminação Norrish do tipo II a partir do intermediário *O*-acetilado **43**. Neste ponto vale alguns comentários sobre a necessidade de proteção do grupo -OH no C-2. É conhecido que compostos análogos, contendo os grupos carbonílico e hidroxílico nas posições indicadas em **43**, ciclizam facilmente para hemiacetais. Tal fato foi constatado por Ohloff e colaboradores<sup>30</sup>, durante a oxidação do esclareol **46**. Os au



tores isolaram como produto o enol 49, proveniente da ciclização do intermediário cetônico 47 e posterior desidratação do hemicetal 48.



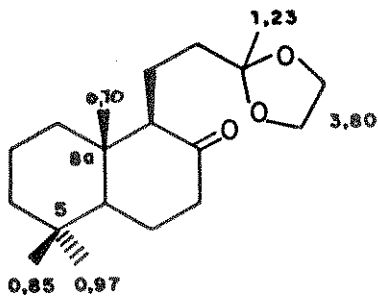
A formação do hemicetal 48 e de seu isomero (48, grupo  $-\text{CH}_3$  no C-2 em posição  $\alpha$ ) foi também proposta como responsável pelos baixos rendimentos observados para os produtos 50a e 50b na reação de fotoeliminação Norrish do tipo II da mistura de 47a e 47b<sup>31</sup>.



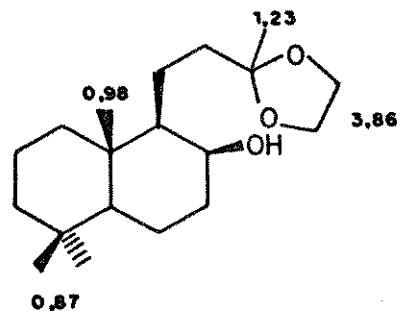
Devido às estas constatações consideramos imprescindível a proteção do grupo  $-\text{OH}$  de 41. Optamos pela proteção na forma de acetato pela acessibilidade do método e compatibilidade deste grupo com as etapas subsequentes da rota sintética.

Afim de obtermos o álcool 41, tratamos a cetona 31 com boroidreto de sódio em metanol, a  $0^\circ\text{C}$ . O derivado 41 ( $\beta\text{-OH}$ ) foi ob

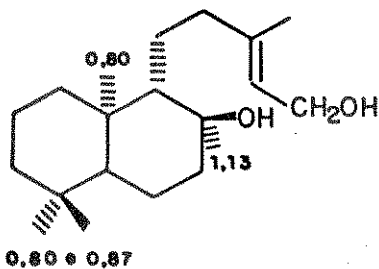
tido em 85% de rendimento e a introdução do hidreto pela face Re da carbonila justificada pelo impedimento espacial gerado pela metila no C-8a. Relativamente a 31, observamos no espectro de IV (E-10) de 41 o desaparecimento da absorção em  $1715\text{ cm}^{-1}$ , devido à carbonila, e a presença de uma banda larga em  $3500\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao grupo -OH. Os valores dos deslocamentos químicos dos prótons de 41 são comparáveis aos de 31 a não ser por aqueles apresentados pelas metilas sobre os C-5 e C-8a (conforme espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de 41, E-11). A atribuição destes prótons foi feita com base nos estudos de Hugel e colaboradores<sup>27</sup> para compostos análogos da série epimérica do manool. Assinalamos abaixo nas estruturas de 31 e 41, bem como nas dos compostos 51a e 51b tomados como modelo, os valores de  $\delta$  de  $\text{RMN}^1\text{H}$ .



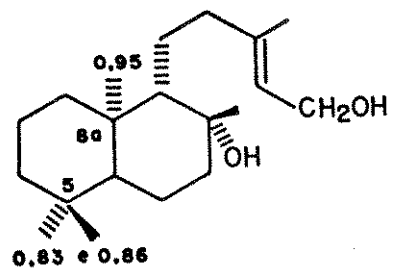
$\delta$   $\text{RMN}^1\text{H}$  de 31



$\delta$   $\text{RMN}^1\text{H}$  de 41



$\delta$   $\text{RMN}^1\text{H}$  de 51b

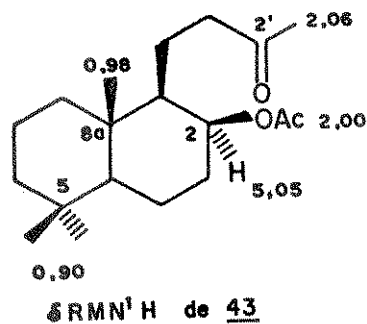
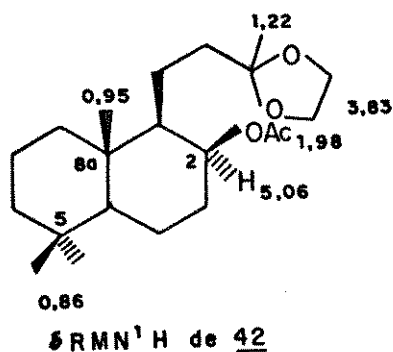


$\delta$   $\text{RMN}^1\text{H}$  de 51a

A configuração axial ( $\beta$ ) para a hidroxila de 41 foi assinalada com base na comparação dos valores de  $\delta$  para os prótons do grupo metil sobre o C-8a com os de 51 (a e b). Quando este grupo mantém uma relação 1,3-diaxial com a hidroxila, como no caso de 51a, o valor reportado para  $\delta$  (0,95 ppm) é aproximadamente igual ao encontrado para 41 (0,98 ppm).

A acetilação de 41 foi conduzida com anidrido acético/piridina e forneceu 42 em 94% de rendimento. A banda em  $1730\text{ cm}^{-1}$  no espectro de IV (E-12) de 42 indica a presença do grupo acetato. Uma outra evidência para a acetilação está nos sinais em 1,98 (s, 3H) e 5,06 ppm (sl, 1H), no espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-13) de 42, que correspondem aos prótons metílicos do grupo acetóxi e ao próton ligado ao C-2, respectivamente.

A etapa subsequente da rota sintética (ESQUEMA 5) ou seja, a desproteção da carbonila no C-2' de 42 foi realizada com tosilato de piridina em acetona<sup>23</sup> e permitiu a obtenção de 43 em 97% de rendimento. No espectro de IV (E-14) de 43 foi observada, além da banda característica do grupo acetoxi ( $1735\text{ cm}^{-1}$ ), uma absorção em  $1720\text{ cm}^{-1}$  atribuída à carbonila no C-2'. O sinal devido aos prótons do grupo metil  $\alpha$  à carbonila aparece em 2,06 ppm (3H) no espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-15) de 43. Os demais prótons apresentaram absorções em regiões semelhantes aos de 42.



Como próximo passo da rota apresentada no ESQUEMA 5 temos a fotólise da cetona 43. De um modo geral para que ocorra uma reação fotoquímica é necessário que a energia emitida pela fonte de radiação seja correspondente à da transição eletrônica entre os orbitais das moléculas do composto a ser fotolisado. Várias fontes de luz podem ser utilizadas em reações fotoquímicas. As mais comuns são as lâmpadas de vapor de mercúrio que emitem, principalmente, em 254, 313 e 366 nm. O comprimento de onda da luz incidente na amostra pode ser controlado pelo uso de filtros (quartzo, vidro) ou ainda por soluções que também atuam como filtros. Para a escolha das condições apropriadas é necessário o conhecimento do espectro de absorção da substância em estudo<sup>32</sup>.

Em nosso caso, sabemos que as cetonas saturadas como 43 apresentam absorção máxima na região de 270-280 nm relacionada a uma transição  $n \rightarrow \pi^*$ <sup>20</sup>. Para a irradiação de 43 utilizamos uma lâmpada Phillips - 125W, de média pressão de mercúrio, sem a camada envoltória externa, cujo espectro de emissão está mostrado na FIGURA 01.

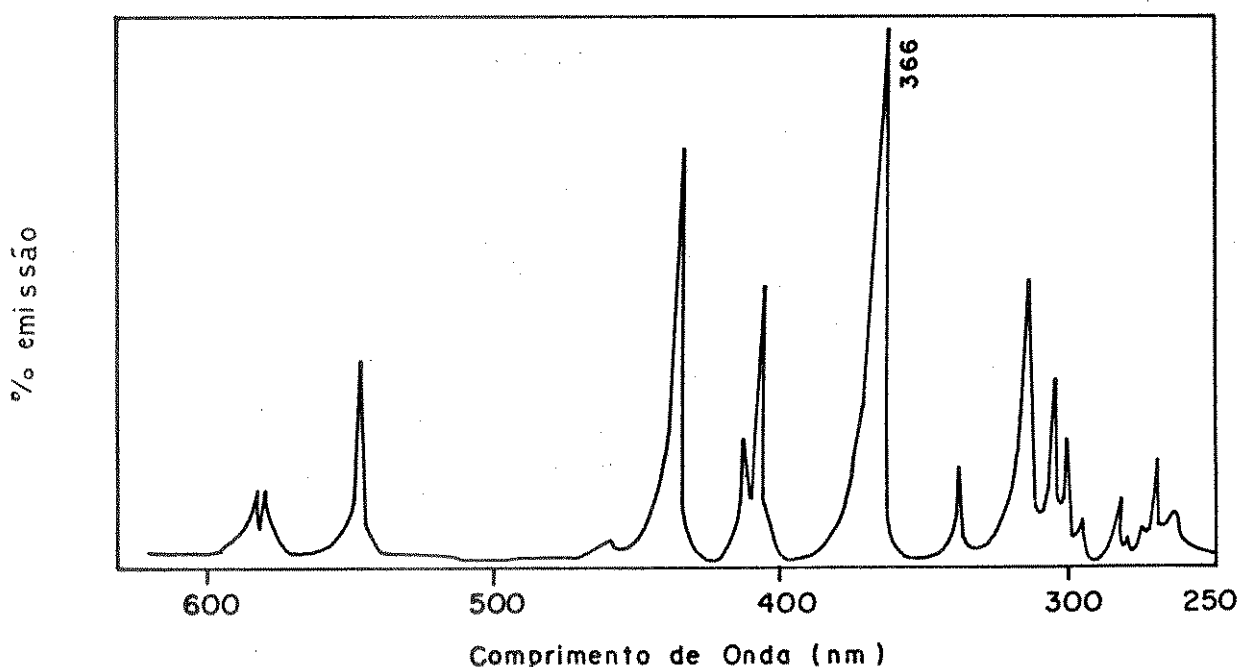
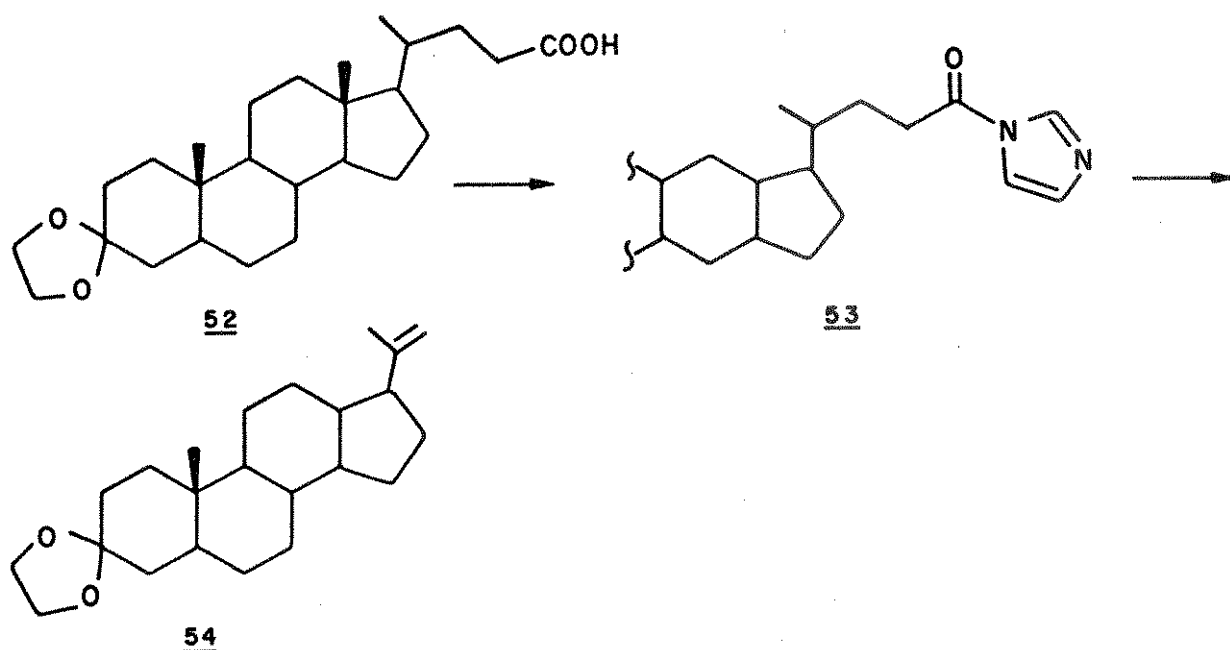


FIGURA 01 - Espectro de Emissão (lâmpada Phillips-125W)

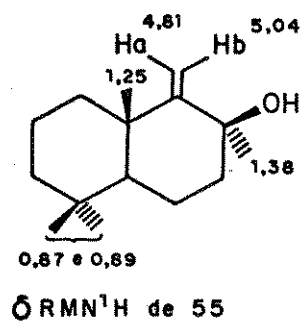
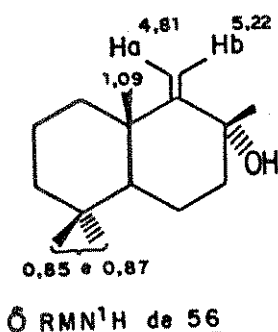
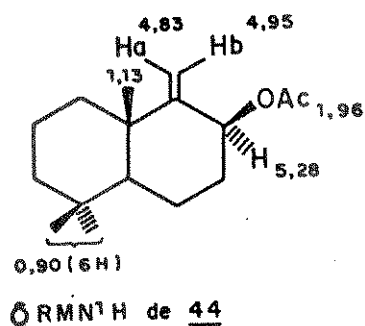
O espectro de emissão da lâmpada empregada é bastante amplo e por isto, desenvolvemos a reação em um reator de quartzo (FIGURA 02 , pág.122 ) visando a seleção da radiação necessária (~ 270 nm). A fotólise de 43 foi efetuada a 0°C, em pentano ou éter de petróleo pelo período de 7 horas. Nestas condições experimentais foi verificado o melhor rendimento para o produto 44 (80%, considerando apenas a fração do material de partida que reagiu). O prolongamento do tempo de irradiação ou emprego de fontes mais potentes (450 W), na tentativa de aumentar o rendimento de 44, levou à formação de vários sub-produtos. A cetona 43 foi recuperada em coluna rápida de sílica gel e utilizada repetidamente para a fotólise.

A reciclagem do material de partida é um procedimento comum em reações fotoquímicas, mas não podemos deixar de citar a existência de referências sobre a obtenção de produtos em rendimentos razoáveis, a partir de uma única irradiação. O composto 54, por exemplo, foi obtido em 69% de rendimento por Hilgers e Scharf<sup>33</sup> através da clivagem do intermediário imidazólico 53.

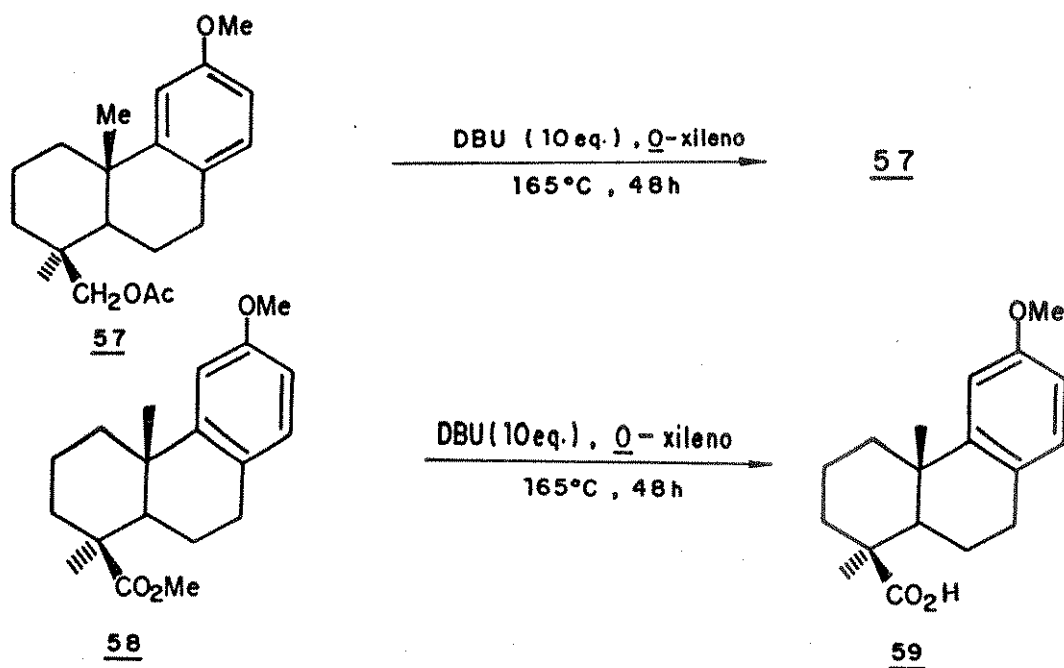


A aplicação de tal metodologia ao nosso caso implica -  
ria na transformação do grupo metil cetônico de 43 num ácido car-  
boxílico. Como a separação de 43 e 44 após a fotólise pode ser e-  
fetuada de maneira fácil e rápida, desde que seus rfs são bas-  
tante distintos (ver experimental), não vimos necessidade de modi-  
ficar nosso procedimento.

Para a caracterização do produto acetilado 44 recorre-  
mos à análise de seus dados de EM, IV e RMN<sup>1</sup>H. O espectro de  
EM (E-16) de 44 apresenta o íon molecular em m/z 250. O espectro  
de IV (E-17), comparativamente ao da cetona de partida 43, mostra  
o desaparecimento da banda em 1720 cm<sup>-1</sup> (-C = O) e o aparecimento  
de uma banda de absorção em 1635 cm<sup>-1</sup> característica para um grupo me-  
tileno exocíclico<sup>34</sup>. Uma outra evidência para clivagem Norrish  
do tipo II de 43 está na presença dos dubletes em 4,83 e 4,95 ppm,  
com integração para um próton cada, no espectro de RMN<sup>1</sup>H de 44  
(E-18). Estes deslocamentos foram atribuídos aos prótons a (4,83 ppm)  
e b (4,95 ppm) da dupla terminal, por analogia aos valores de  $\delta$   
relatados para os de 55 e 56. Os sinais referentes aos demais  
prótons de 44 apareceram nas mesmas regiões que os de 43 (para com-  
paração ver pág. 28 ).



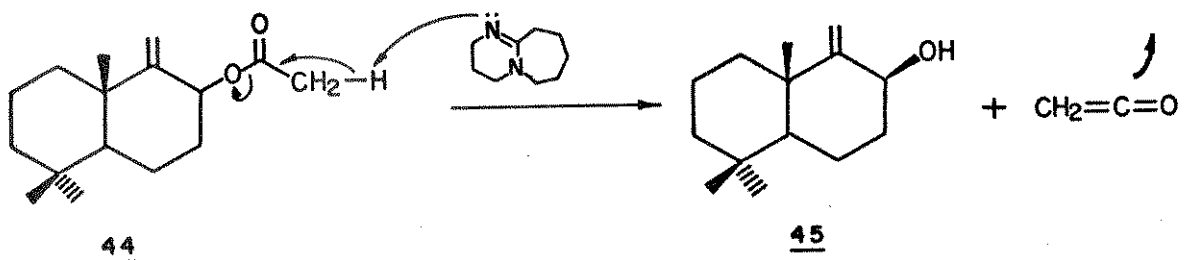
Dando prosseguimento à sequência sintética (ESQUEMA 5) submetemos o composto acetilado 44 à reação com metóxido de sódio, em metanol, e obtivemos o álcool 45 em 80% de rendimento. O composto 45 foi também obtido, em maior rendimento (96%), pela utilização de DBU como base. Este resultado chamou nossa atenção uma vez que o uso de DBU, para desacetilações, não se encontra descrito na literatura. Uma única tentativa neste sentido e que resultou na recuperação do material de partida 57, foi realizada por Parish e Miles<sup>35</sup>. O artigo trata ainda da clivagem de ésteres diterpênicos, como o caso de 58, e de compostos acíclicos. Mecanicamente a obtenção de ácidos pela ação do DBU foi explicada como uma clivagem do O-Me, por uma rota não hidrolítica, nos respectivos ésteres.



Como no caso da referência mencionada propomos também uma rota não hidrolítica para a desacetilação com DBU, com base no nosso resultado e naqueles obtidos pelo grupo (\*). Apresentamos a seguir um provável mecanismo cuja validade será confirmada a partir

(\*) Além de 44, os seguintes compostos apresentaram resultados positivos para a desacetilação com DBU: acetato de lanosterida e 2-O-acetil-3-azido-4-O-benzil-6-bromo-3,6-didesoxi- $\alpha$ -D-idopiranosídeo de metila.

de estudos que estão sendo realizados no momento.



A confirmação da obtenção do álcool 45 foi feita com base em seus dados espectroscópicos. O espectro de EM de 45 (E - 19) apresenta o íon molecular em  $m/z$  208 indicando a clivagem do grupo acetato de 44 ( $M^+$ ,  $m/z$  250). O espectro de IV (E - 20) apresenta bandas principais em 3400 e 1630  $\text{cm}^{-1}$  referentes às absorções dos grupos hidroxila e metileno terminal, respectivamente. No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E - 21) de 45, relativamente ao de 44, foi observado o desaparecimento do sinal correspondente aos prótons da metila do grupo acetato (1,96 ppm para 44). Os prótons sobre a dupla terminal, ao contrário do verificado para 44, aparecem como um único sinal largo em 4,72 ppm.

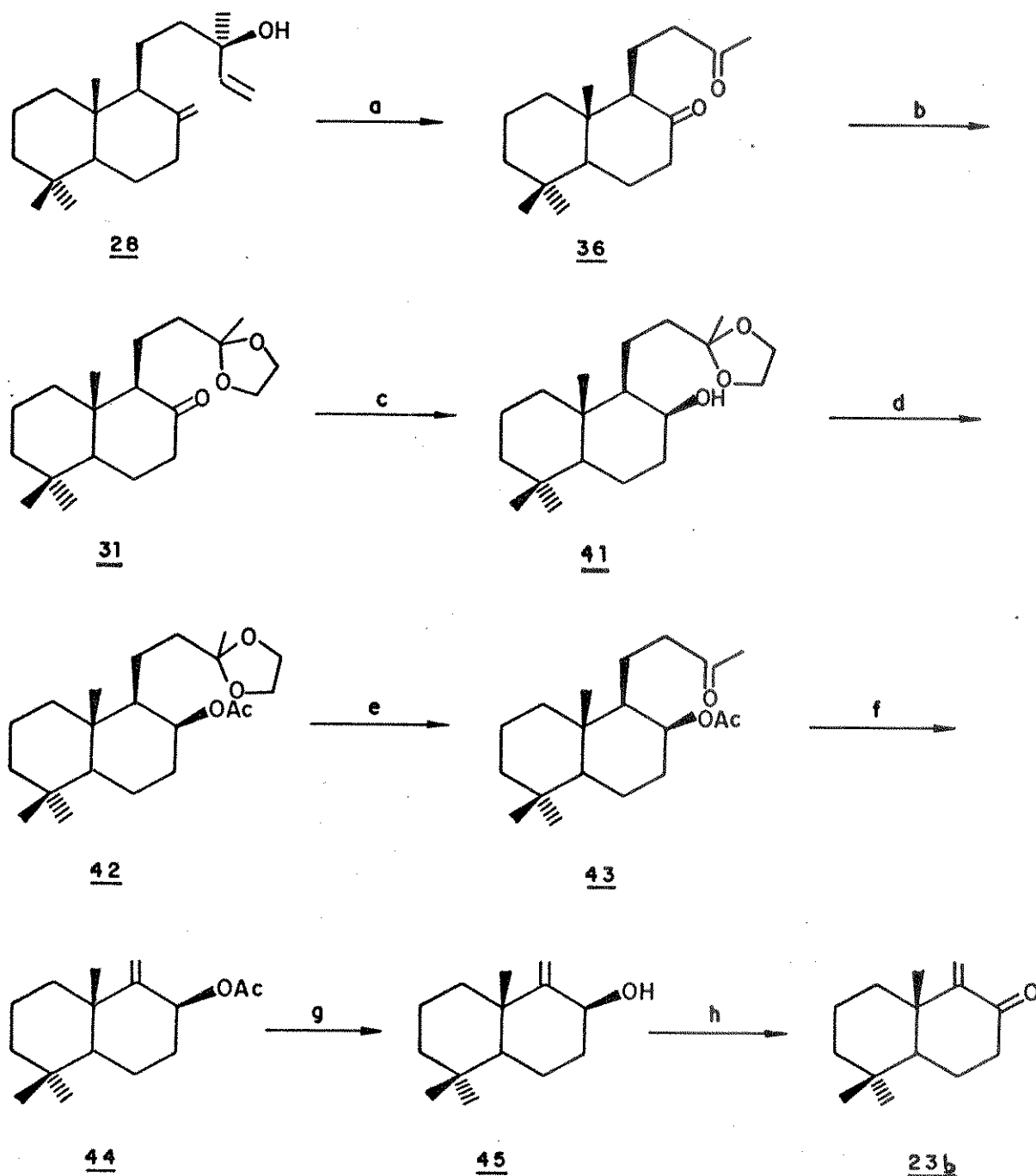
Para a última etapa da síntese (ESQUEMA 5), a oxidação de 45, utilizamos trióxido de cromo e piridina<sup>36</sup> o que forneceu o sintom sesquiterpênico desejado 23b em 85% de rendimento.

Aqui vale comentar que a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b já foi sintetizada, de forma não quiral, por White e colaboradores<sup>37</sup>. O conhecimento de tal referência, publicada após o encerramento da sequência descrita (ESQUEMA 5), nos auxiliou na caracterização de 23b. O produto final obtido pelo desenvolvimento da rota sintética



esquemática, apresentou dados espectroscópicos de EM (E-22), IV (E-23) e RMN<sup>1</sup>H (E-24) concordantes com os da literatura e o valor de  $-52,0^{\circ}$  para seu  $[\alpha]_D$ . Como mencionado por White<sup>37</sup> a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b sofre decomposição com o tempo mesmo quando conservada sob refrigeração. Em vista disto tivemos sempre o cuidado de constatar a sua integridade antes de utilizá-la em reações.

O rendimento global de 23b (1-metileno-5,5,8a-trimetil-decaidro-2-naftalenona), a partir do manool 28, foi de 18,2% pelo caminho resumido no **ESQUEMA 6**, abaixo:



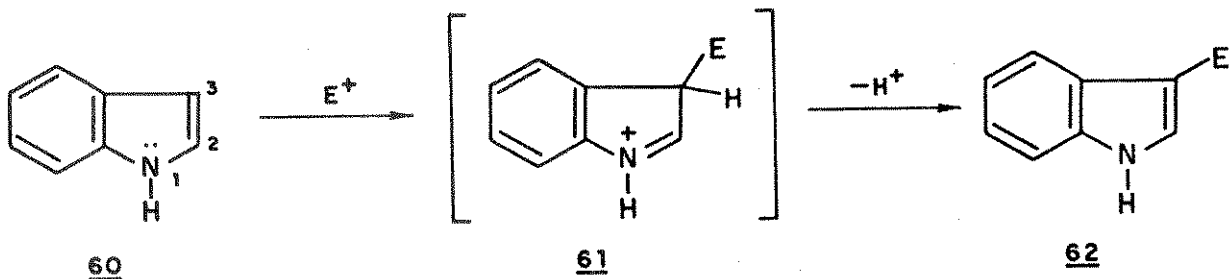
Reagentes: a)  $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4$ , acetona,  $20^\circ\text{C}$  (38%); b) etileno glicol/TsPi, benzeno, refluxo (95%); c)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$  (85%); d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, ta (94%); e) TsPi, acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ , refluxo (97%); f)  $h\nu$ , pentano,  $0-10^\circ\text{C}$  (80%); g) DBU, MeOH, ta (96%); h)  $\text{CrO}_3$ , piridina, ta (85%).

**ESQUEMA 6** - Rota desenvolvida para a síntese de 23b

Com a viabilização da síntese do sintom sesquiterpênico 23 passaremos a discutir a obtenção do sintom indólico 24.

### b) Obtenção do sintom indólico 24

Para a elaboração de 24 consideramos a estrutura e reatividade do núcleo indólico. Este, em virtude de sua alta densidade eletrônica, é muito reativo frente a reações de substituição e letrofílica. Das posições possíveis para o ataque de eletrófilos a posição-3 é a mais favorecida<sup>38</sup>.



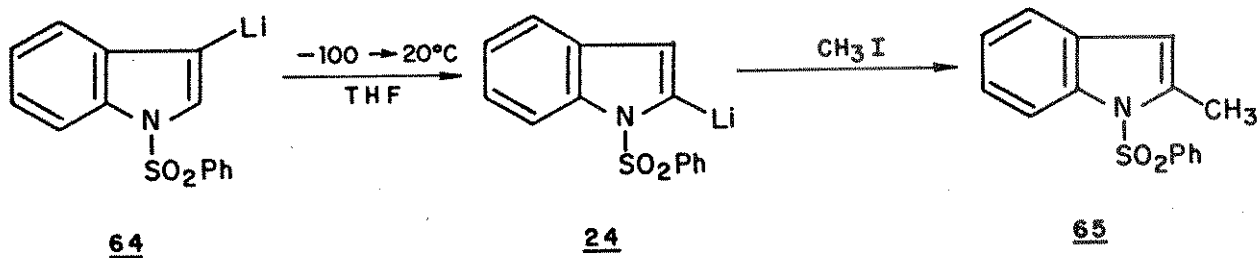
A preferência para a posição-3 em relação a 2 é devida, além de outros fatores, à estabilidade do intermediário 61 que retem uma conjugação do tipo estireno versus uma conjugação do tipo *o*-quinóide em 63<sup>38</sup>.



De um modo geral, a funcionalização eletrofílica do núcleo indólico leva a formação regiosseletiva de indóis substituídos no C-3. Como o nosso trabalho tem como objetivo a síntese de compostos contendo o núcleo indólico substituído no C-2 buscamos referências neste sentido.

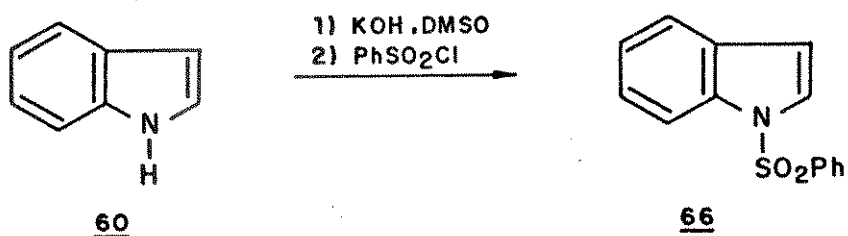
Os procedimentos descritos na literatura para a substituição eletrofílica no C-2 comumente empregam a litiação da posição-2 de indóis N-metilados<sup>39</sup>. Tais metodologias nem sempre são úteis desde que a remoção posterior do grupo metila é bastante difícil<sup>40</sup>. Dentro desta filosofia, Sundberg e Russel<sup>40</sup> investigaram uma série de grupos protetores para o N indólico, observando a extensão da litiação na posição-2 e facilidade de remoção do grupo protetor. Neste estudo os autores utilizaram t-butil-lítio para promover a litiação do C-2 e verificaram que o grupo benzenossulfonila foi o que apresentou melhor comportamento.

Mais recentemente, Saulnier e Gribble<sup>41</sup> desenvolveram estudos análogos e verificaram que a litiação no C-2 procede via o rearranjo da espécie litiada 64 para a sua forma termodinamicamente mais estável 24, evidenciada pelo isolamento do 1-benzenossulfonil-2-metilindol 65.



Alternativamente, a preparação de intermediários 2-litados pode ser feita com diisopropilamido de lítio (LDA) ao invés de *t*-butillítio. Conforme descrito<sup>41</sup>, este método apresenta vantagens no que se refere aos rendimentos de produtos substituídos no C-2 e à tolerância da base frente a um maior número de grupos funcionais. Os estudos mencionados demonstram a potencialidade do substrato 24, o que justifica a nossa opção pelo mesmo.

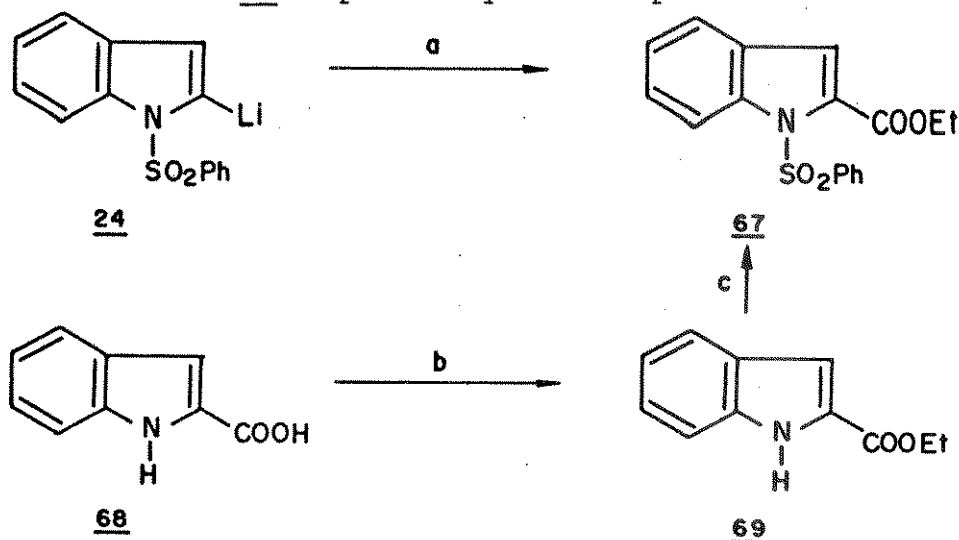
Para a obtenção de 24, preparamos inicialmente o derivado *N*-protegido 66 a partir da reação do indol 60 com cloreto de benzenossulfonila em meio básico (KOH, DMSO)<sup>42</sup>. Outras bases tais como hidreto de sódio/DMSO<sup>40</sup> e *n*-butillítio<sup>41</sup> podem também ser utilizados para esta finalidade.



O 1-benzenossulfonil indol 66 foi obtido em 75% de rendimento e caracterizado pelo seus dados de ponto de fusão, IV (E-25) e RMN<sup>1</sup>H (E-26) que são coincidentes com os da literatura.

A seguir o derivado 66 foi submetido às condições de litiação da posição-2 conforme os procedimentos já citados<sup>41</sup>. A formação de 24 foi evidenciada pelo tratamento de pequenas alíquotas da mistura reacional, retiradas com seringa, com cloroformato de etila (Cl CO<sub>2</sub> Et). Tal tratamento forneceu o produto 67 que apresentou, por cromatografia de camada delgada, *r<sub>f</sub>* idêntico ao do composto padrão de que dispunhamos (67, obtido a partir do

ácido comercial 68 pela seqüência apresentada no **ESQUEMA 7**).



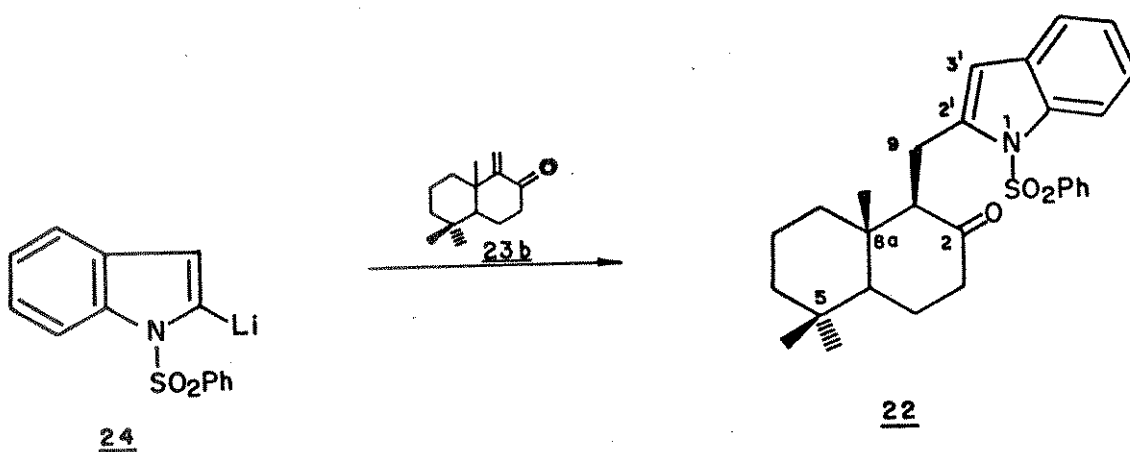
Reagentes: a)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ , THF (75%), b) EtOH,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , refluxo (79%);  
c) NaH/DMSO, éter,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  (70%).

**ESQUEMA 7** - Sequências sintéticas para a preparação de 67

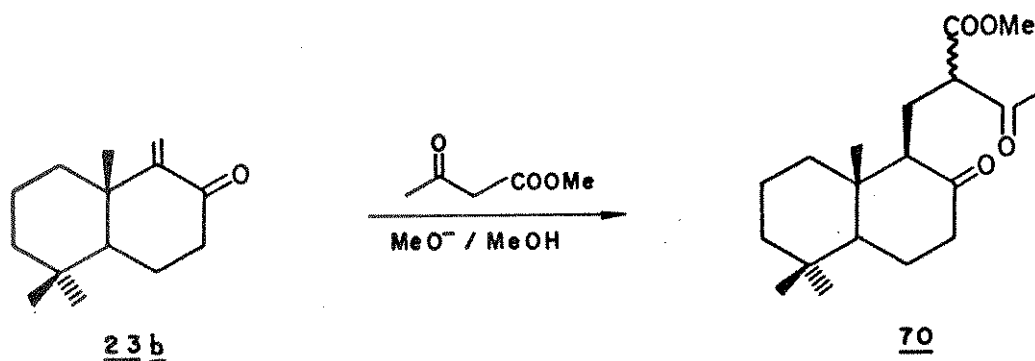
A obtenção de 67 já foi reportada<sup>41</sup> o que possibilitou a confirmação do produto obtido a partir de 68, pela comparação do seu ponto de fusão e dados espectroscópicos (ver parte experimental).

**c) Tentativas de acoplamento entre os sintons sesquiterpênico 23b e indólico 24**

De acordo com o indicado na Rota A do **ESQUEMA 2** (pág. 12), o acoplamento entre as unidades sesquiterpênica e indólica foi visualizado como uma adição nucleofílica do intermediário li-  
tiado 24 ao  $\text{C}_\beta$  da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b ( $\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$ ).



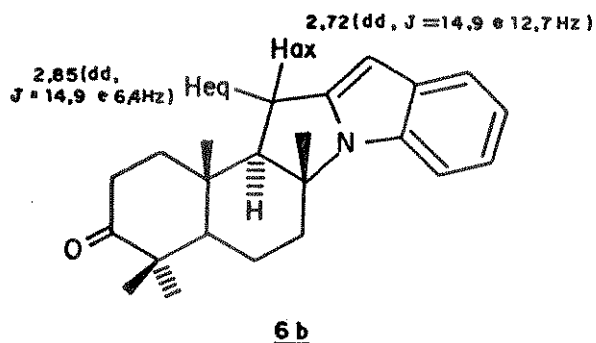
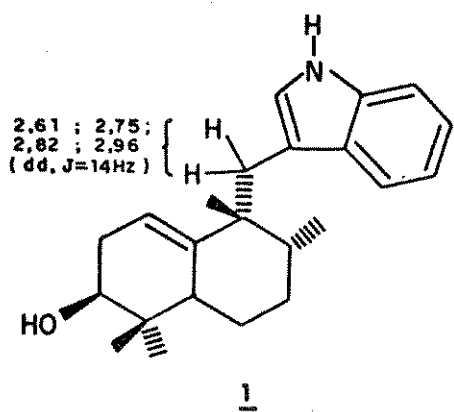
O emprego da cetona 23b (racêmica) em reações de adição de Michael já foi descrito por White e colaboradores<sup>37</sup>. O composto 23b mostrou ser um bom substrato, frente ao nucleófilo utilizado, uma vez que deu origem a 70 em rendimento razoável (70%).



Quanto a 24, não encontramos nenhuma referência à sua utilização como nucleófilo para tais adições. Portanto, este estudo está sendo introduzido em nosso trabalho.

A primeira tentativa de acoplamento foi feita pela adição lenta da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b à  $-78^\circ\text{C}$ , sobre o intermediário litiado 24 (obtido pelo uso de LDA como base<sup>41</sup>). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por ccd e após cinco horas ob

servamos a ausência de 23b e o aparecimento de dois compostos, além do indol N-protegido 66. Por cromatografia em coluna isolamos 66 e os dois produtos detectados por ccd. Tais produtos apresentaram absorções em 0,80 - 2,40 ppm e 6,40 - 8,00 ppm na forma de bandas largas, no espectro de RMN<sup>1</sup>H, o que impossibilitou a análise detalhada destes dados espectroscópicos. Pelos espectros obtidos pudemos apenas concluir que não houve a formação do produto acoplado 22 devido a ausência de sinais relativos aos prótons metilênicos ligados ao C-9 da unidade terpênica. Tomamos como base para esta conclusão os valores de deslocamentos químicos apresentados por estes prótons (2,61 a 2,96 ppm) nos compostos 1<sup>4</sup> e 6b<sup>8</sup>.

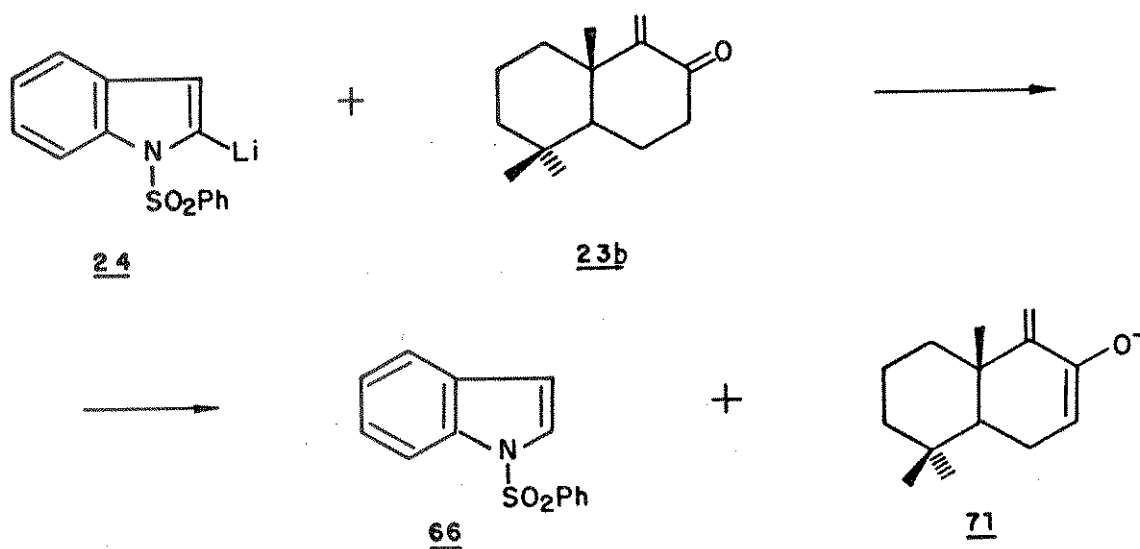


Apesar do resultado negativo experimentado nesta primeira tentativa não descartamos a possibilidade de acoplar 23b e 24 por uma reação de adição conjugada. Consideramos necessário um estudo mais aprofundado deste assunto e para tal, nós nos propusemos a testar outras condições para a adição de Michael. Antes disto, achamos que uma delimitação das possíveis causas do insucesso observado no acoplamento de 23b com 24 forneceria subsídios para a proposição de novas metodologias. Tal insucesso estaria, ao nosso ver, relacionado ao comportamento e estrutura do intermediário

litiado 24, desde que a adição conjugada já foi evidenciada<sup>37</sup> para a cetona 23b. Dentro deste raciocínio e com base em nossos resultados experimentais, sugerimos que as dificuldades encontradas no acoplamento de 23b com 24 seriam devidas ao:

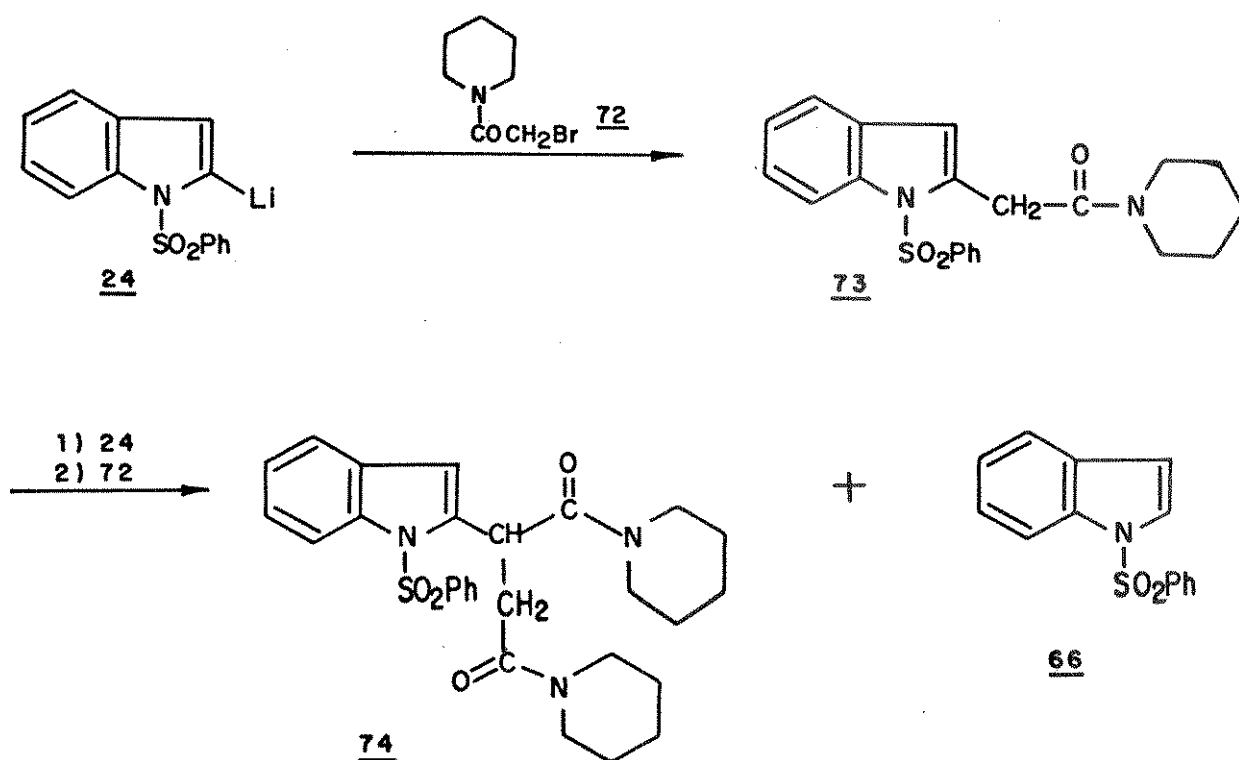
- maior caráter básico que nucleofílico do intermediário litiado 24 e/ou
- impedimento espacial gerado na aproximação de um nucleófilo volumoso como 24 ao C<sub>β</sub> da cetona α,β-insaturada 23b.

Considerando que 24 atue como base e não como nucleófilo frente à cetona 23b, o mesmo poderia promover a enolização de 23 e favorecer a formação do indol N-protegido 66. Esta proposição estaria de acordo com os resultados observados em nossa primeira tentativa de acoplamento. A decomposição de 23b provavelmente estaria associada à polimerização de 71.

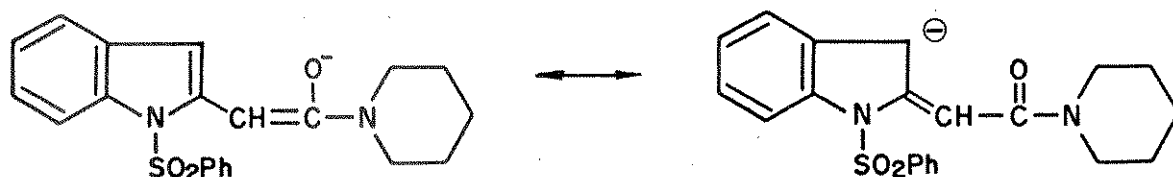




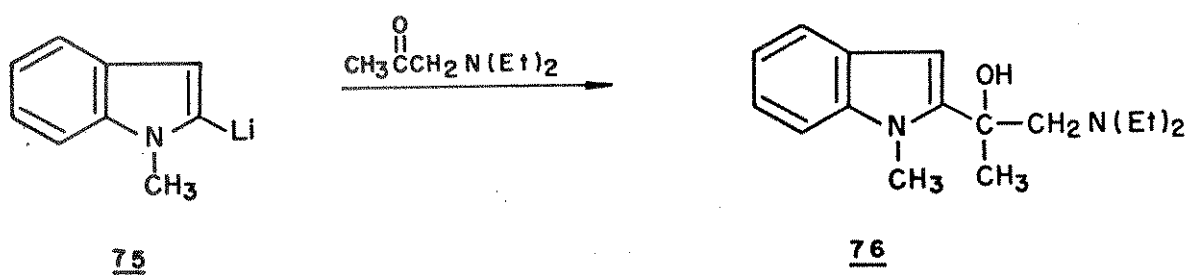
Quanto a esta hipótese, temos a relatar que o caráter básico de 24 já foi demonstrado por Saulnier e Gribble<sup>41</sup> em uma reação do mesmo com 1-( $\alpha$ -bromoacetil) piperidina 72. Inicialmente a reação procede pelo deslocamento do bromo, originando o produto alquilado 73. Este, sofre enolização devido a abstração de um hidrogênio  $\alpha$  à carbonila pelo intermediário 24 remanescente na reação. O enol resultante reage novamente com 72 fornecendo a bis-amida 74 (47% de rendimento). O 1-benzenossulfonilindol 66 foi obtido em 47% de rendimento.



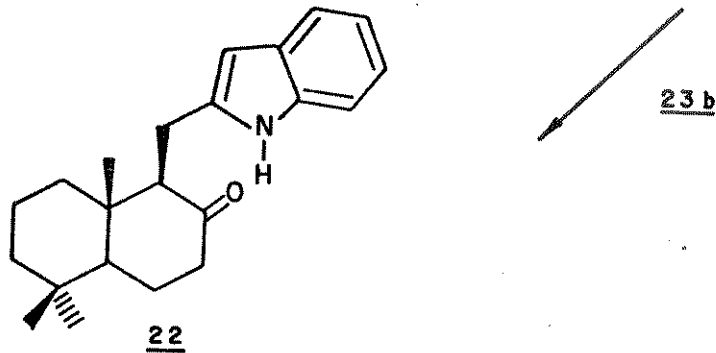
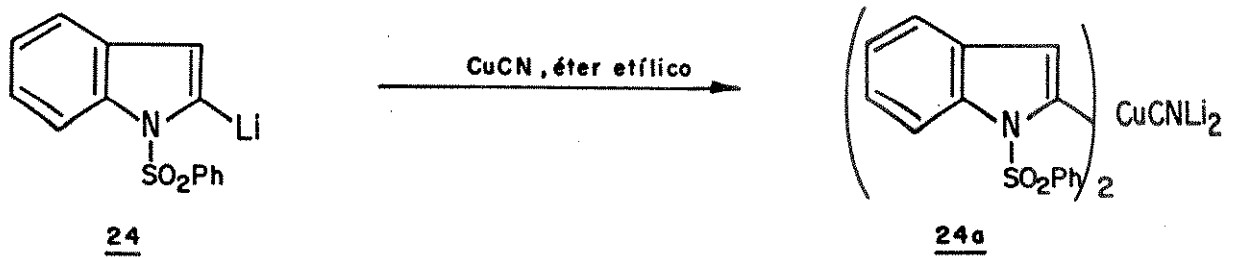
É certo que os  $H_{\alpha}$  à carbonila do composto 72 apresentam maior acidez, em comparação aos de 23b, desde que o carbanion resultante pode ser melhor estabilizado por ressonância.



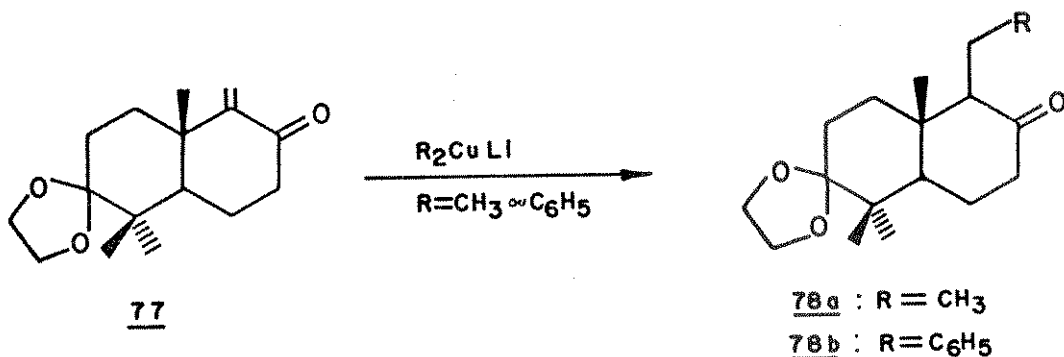
Por outro lado, existem evidências na literatura<sup>43</sup> do comportamento de derivados análogos a 23b como nucleófilos em reações de adição. Como exemplo citamos a preparação de 76 a partir do 2-lítio-1-metilindol 75.



Em função das colocações acima buscamos alternativas no sentido de aumentar a nucleofilicidade de 24 e de favorecer a adição conjugada. Inicialmente recorreremos ao emprego do intermediário 24a, derivado de 24 pela adição de cianeto de cobre (CuCN), visto que os organocupratos vem sendo largamente utilizados para adições do tipo Michael<sup>15</sup>.



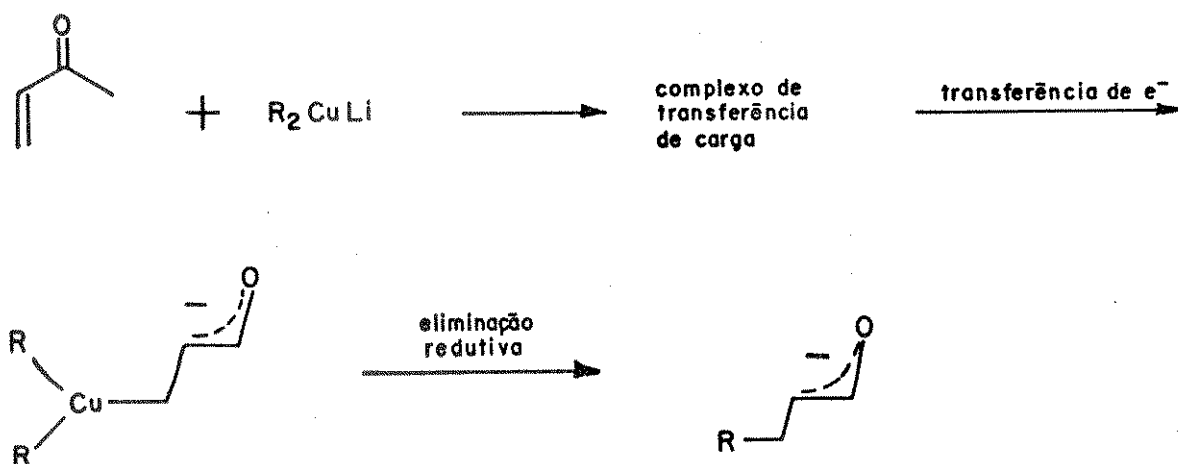
Além disto, a adição conjugada de dimetil e difenilcupratos à enona **77**, que difere de **23b** apenas pela presença do grupo dioxalano no C-6, já foi mencionada na literatura<sup>15a</sup>. Tal reação resultou nos compostos **78a** e **78b** em bons rendimentos.



Os organocupratos,  $R_2CuM$  ( $M = Li$  ou  $MgX$ ), apresentam alta seletividade nas reações de adição a compostos  $\alpha, \beta$ -insaturados fornecendo produtos C-alkilados exclusivamente na posição- $\beta$ . Originalmente tais transformações eram efetuadas pela adição, catalisada por  $CuCl$  de um reagente de Grignard ( $RMgX$ ). Com o desenvolvimento dos trabalhos nesta área surgiram os chamados reagentes de Gilman,  $R_2CuLi$ , que até hoje são bastante empregados<sup>15</sup>.

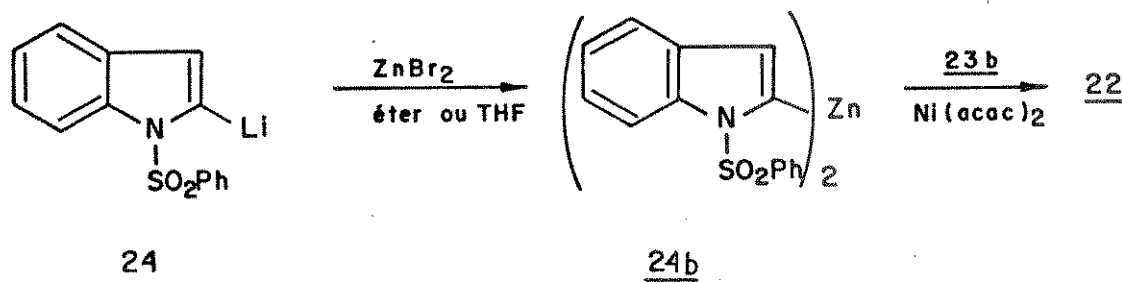
Mais recentemente, Lipshutz e colaboradores<sup>15d</sup> descreveram a preparação e a aplicabilidade de organocupratos mistos do tipo  $R_2Cu(CN)Li_2$ . Foi verificado que estes reagentes tem maior estabilidade que os anteriormente citados e resultam em altos rendimentos de produtos C-alkilados.

O mecanismo para adições conjugadas de organocupratos, foi objeto de muitas especulações<sup>15,44</sup>. Uma das proposições mais atuais foi feita por Hannah e colaboradores<sup>44</sup> e envolve a formação de uma espécie organo-cobre(III) por um processo de transferência de elétrons. Esta espécie sofre eliminação redutiva, com retenção da configuração no grupo R e no  $C_\beta$ , para dar um enolato como produto.

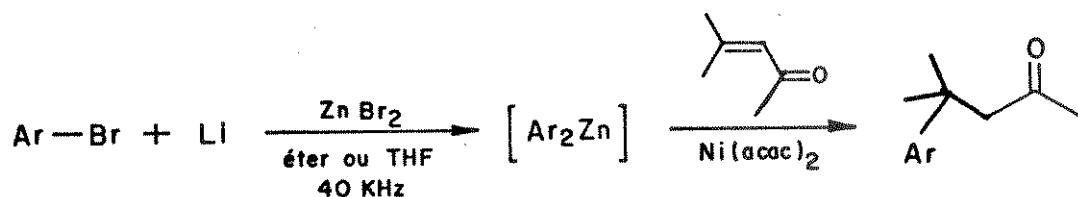


Para a aplicação da metodologia descrita ao nosso trabalho preparamos o intermediário 24a e procedemos à adição da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b. Várias condições de temperatura ( $-78^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  e ta) e solvente (THF,  $\text{Et}_2\text{O}$  e mistura de THF/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) foram testadas mas, em todos os casos, obtivemos resultados semelhantes aos da primeira tentativa de acoplamento. Observamos a ausência de 23 e recuperação de 66 além da formação de produtos, em baixos rendimentos, cujos espectros de RMN<sup>1</sup>H não puderam ser analisados.

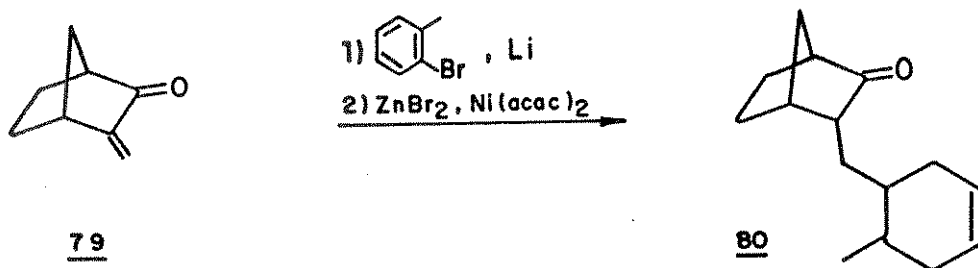
Ainda com o propósito de acoplarmos a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b com o sintom indólico, através de uma adição conjugada, efetuamos a reação de 23b com um outro derivado organometálico de 24, 24b.



A visualização desta estratégia foi baseada no trabalho de Greene e colaboradores<sup>16</sup> que trata do acoplamento entre enonas conjugadas e zincatos de diarila. Estes zincatos foram preparados, com o uso de um aparelho de ultra-som, a partir da transmetalização dos derivados organolitiados correspondentes.



A adição de zincatos de diarila à cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas fornece bons rendimentos e pode ser realizada facilmente, à temperatura ambiente. Os autores consideraram que o emprego de organozincatos apresenta vantagens, em comparação ao de organocupratos, em consequência de sua maior estabilidade térmica. O procedimento descrito por Greene<sup>16</sup> foi também aplicado a uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 79 contendo a ligação dupla exocíclica e resultou no composto acoplado 80 em um rendimento apreciável (75%).



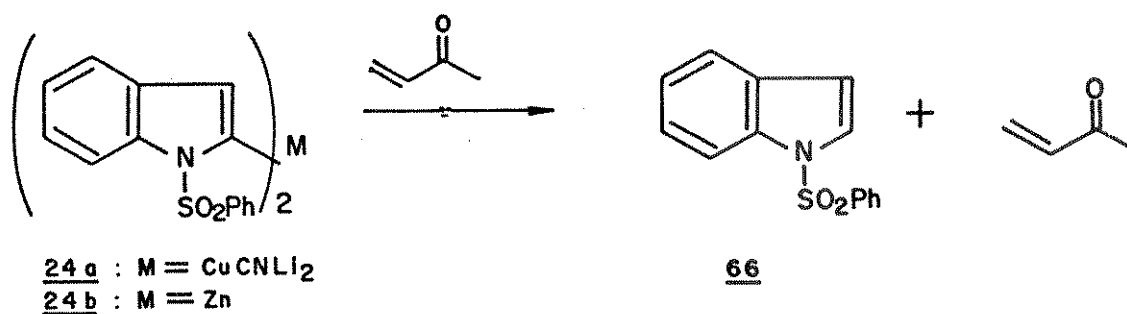
Numa adaptação da metodologia citada, submetemos o 2-lítio-1-benzenossulfonilindol 24 à reação de transmetalização com brometo de zinco em um sistema, imerso em água, inserido num aparelho comercial de ultra-som (~ 25 KHz). O brometo de zinco foi preparado pela reação de zinco em pó com bromo, em éter etílico anidro<sup>45</sup>. Adicionamos a seguir uma mistura de 23b e acetilacetonato de níquel  $\text{Ni(acac)}_2$ , em éter etílico. A reação foi acompanhada por ccd até o consumo da cetona de partida 23b e após o processamento obtivemos resultados similares aos anteriores.

Em resumo, todas as alternativas testadas para a reação de adição conjugada entre 23b e 24 resultaram em:

- obtenção de produtos em rendimentos na ordem de 5%, cujos espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$  não foram compatíveis com o esperado para o produto acoplado
- formação do 1-benzenossulfonilindol 66

- decomposição do sintom sesquiterpênico 23b.

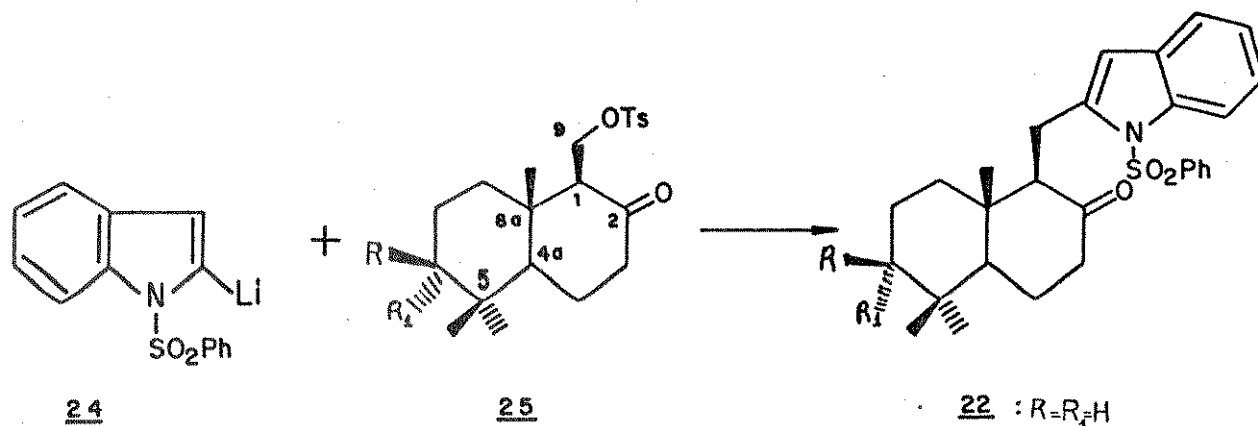
Como mostrado, as tentativas de aumentar o caráter nucleófilo do sintom indólico 24, frente à adição conjugada, não foram bem sucedidas. Em virtude disto, passamos a avaliar a influência de fatores estéricos, apontados inicialmente como um dos responsáveis pelas dificuldades no acoplamento de 23 e 24. Para isto, submetemos os intermediários litiados 24, 24a e 24b à reação com uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada livre de impedimento espacial, no caso, a metil-vinil-cetona. Após o processamento das misturas reacionais verificamos, em todos os procedimentos empregados, somente a recuperação de parte da metil-vinil-cetona e a presença do indol N-protegido 66.



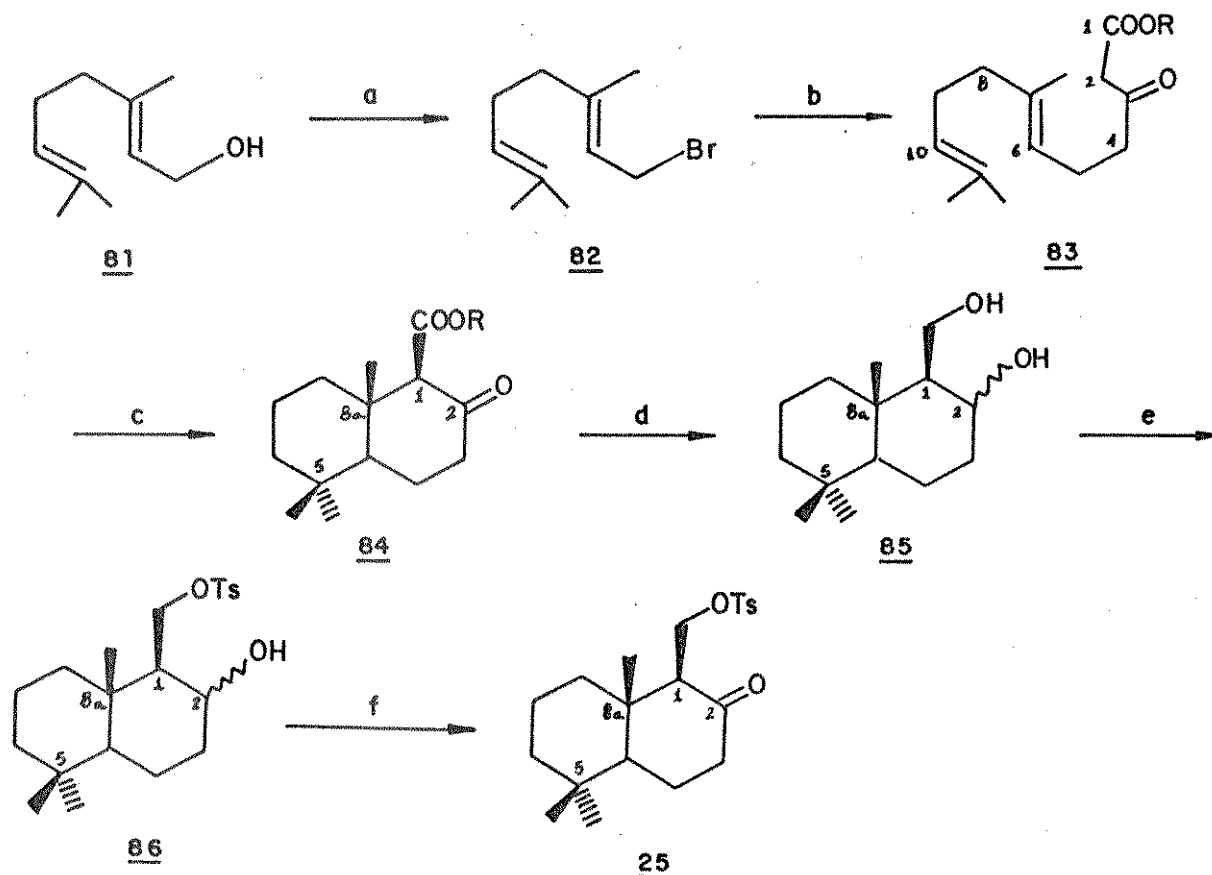
Com estes resultados interrompemos nossas investigações sobre o assunto em questão. Pudemos apenas concluir, que os intermediários 24, 24a e 24b não são bons nucleófilos frente à reação de adição conjugada com o sintom sesquiterpênico 23b. Para uma conclusão mais ampla sobre o comportamento de 24 seriam necessários estudos envolvendo outras condições experimentais e um maior número de substratos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Tais estudos serão realizados futuramente.

## 2.2.2 - Desenvolvimento da Rota B (ESQUEMA 2)

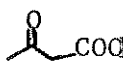
De acordo com o indicado no **ESQUEMA 2** (pág. 12) o acoplamento entre as unidades terpênica e indólica seria proveniente de uma substituição nucleofílica no C-9 do sintom 25 ( $R = R_1 = H$ ) pelo derivado litiado 24.



A opção por esta metodologia foi fundamentada nas informações anteriores acerca da reatividade de 24. Além disto, o sintom sesquiterpênico 25 pode ser obtido facilmente por uma rota sintética rápida a qual foi descrita na literatura por White e colab.<sup>37</sup> (**ESQUEMA 8**).





Reagentes: a)  $\text{PBr}_3$ , hexano (70%); b) ,  $\text{NaH}$ ,  $n\text{-BuLi}$  (61%); c)  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (53%); d)  $\text{LiAlH}_4$ , éter (97%); e)  $\text{TsCl}$ , piridina (82%); f) oxidação de Jones (76%).

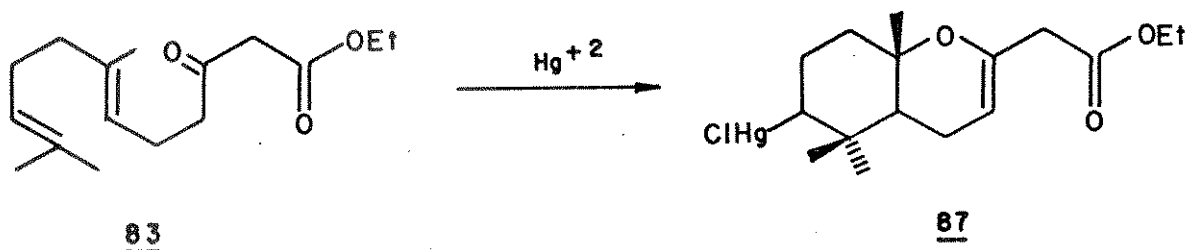
**ESQUEMA 8** - Rota sintética para a preparação de 25

Embora esta rota leve a 25 racêmico, decidimos testar o comportamento deste substrato, na sua forma ( $\pm$ ) mais acessível, perante a reação com o sintom indólico 24. Um resultado positivo para tal reação implicaria no emprego de um método conveniente para promover a quiralidade de 25. Este ponto não nos pareceu problemático desde que a ciclização de polienos, procedimento este utilizado na preparação de 25 (ESQUEMA 8), pode levar a produtos quirais por indução assimétrica<sup>46, 47</sup>.

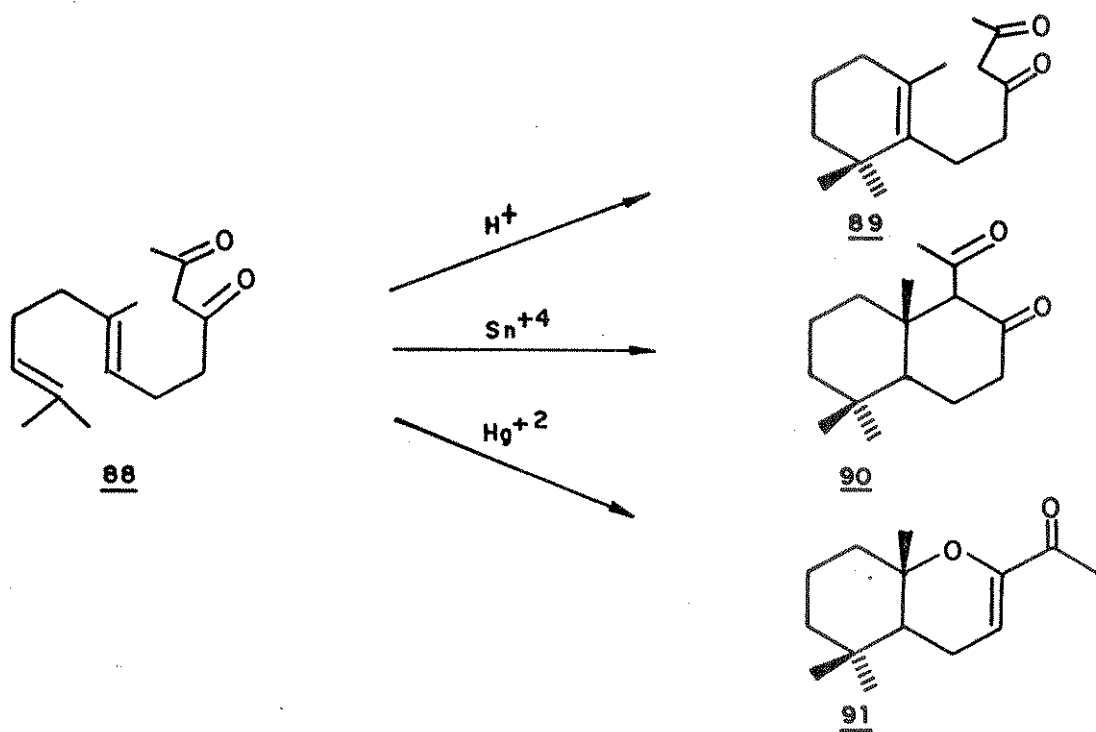
Para a obtenção de 25 repetimos a sequência apresentada no ESQUEMA 8. Procedemos então a preparação de 83 ( $\text{R} = \text{OEt}$ ) a partir da condensação do brometo de geranila 82 com acetoacetato de etila. Tanto 83 (IV: E - 31,  $\text{RMN}^1\text{H}$ : E - 32) como os demais derivados 84 ( $\text{R} = \text{OEt}$ ; IV: E - 33,  $\text{RMN}^1\text{H}$ : E - 34), 85 (IV: E - 35,  $\text{RMN}^1\text{H}$ : E - 36), 86 (IV: E - 37,  $\text{RMN}^1\text{H}$ : E - 38) e 25 (IV: E - 39,  $\text{RMN}^1\text{H}$ : E - 40) foram obtidos em rendimentos próximos aos reportados e apresentaram dados espectroscópicos concordantes com os da literatura<sup>37</sup>.

A etapa chave da rota desenvolvida é, sem dúvida, a ciclização de 83 com tetracloreto de estanho e vale aqui alguns comentários sobre a reação em questão. A ciclização de poliolefinas é a estratégia convencionalmente empregada na construção de esqueletos terpênicos<sup>47</sup>. Vários catalisadores, além do tetracloreto de

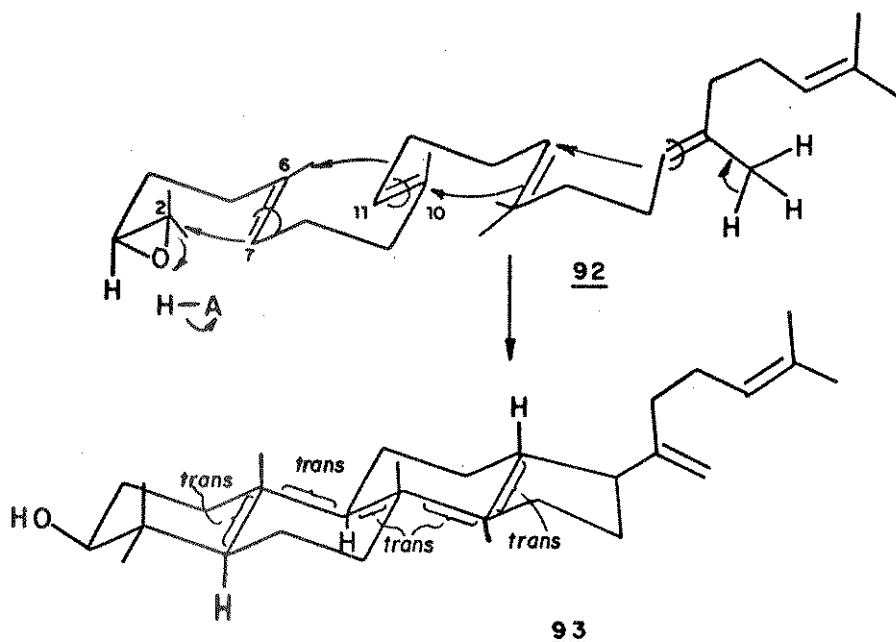
estanho, podem ser utilizados para promover a policiclicização. No entanto, especificamente para a conversão de 83 em 84, o tetracloreto de estanho apresentou melhores resultados, haja visto as referências à obtenção de 87 (O-ciclização) pelo uso de outros reagentes<sup>48a,b</sup>.



Embora as referências não tragam explicações quanto à diferença de comportamento de 83, frente aos catalisadores citados, podemos interpretar este fato baseados no princípio de coordenação de ácidos e bases. Segundo este princípio<sup>49</sup> os ácidos "duros" preferem se coordenar com bases "duras" e os ácidos "moles" com bases "moles". Comparativamente, o íon  $\text{Sn}^{+4}$  é um ácido mais "duro" que o  $\text{Hg}^{+2}$  e por isto deve se coordenar melhor com os átomos de oxigênio (base "dura") das carbonilas de 83. Assim, o uso de tetracloreto de estanho favorece a C-alquilação (produto 84) em relação ao de reagentes de mercúrio (87, O-alquilação). Não podemos generalizar nossas conclusões mas vale a pena ressaltar que realizamos estudos com a dicetona 88 e observamos um comportamento idêntico ao de 83, frente a ciclização com tetracloreto de estanho e trifluoracetato de mercúrio. Utilizamos ainda o ácido fórmico (mais "duro" que  $\text{Hg}^{+2}$  e  $\text{Sn}^{+4}$ ) para a ciclização de 88. Os resultados obtidos reforçam as nossas interpretações sobre a relação entre a "dureza" ou "moleza" dos catalisadores com a C-alquilação ou O-alquilação.



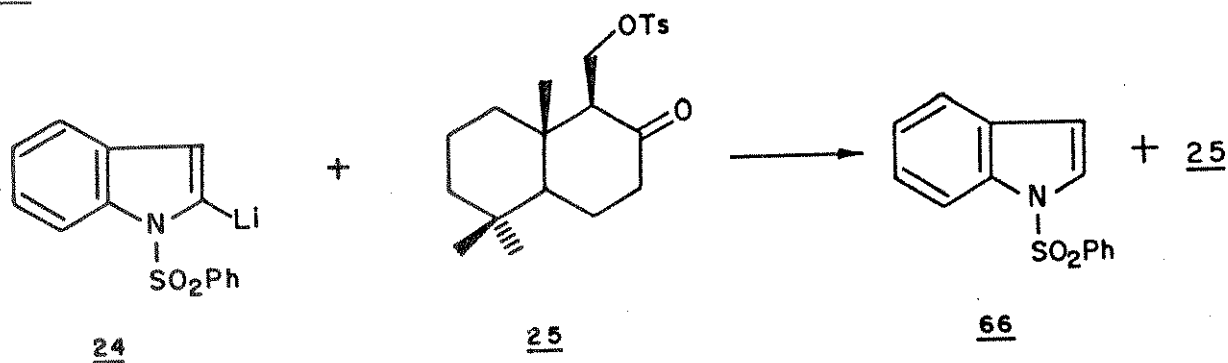
Quanto aos aspectos estereoquímicos das reações de ciclização de poliolefinas Stork<sup>50</sup> e Eschenmoser<sup>51b</sup> postularam que "precursores poliolefínicos possuindo ligações duplas trans dão origem a produtos policíclicos com junção de anéis trans". De um modo geral, este postulado é considerado válido embora alguns exemplos contraditórios possam ser encontrados na literatura<sup>47a</sup>. Os autores propuseram que o curso das reações de ciclização é controlado por fatores estereoeletrônicos. Segundo os mesmos, as unidades da poliolefina que dão origem aos anéis assumem uma conformação do tipo cadeira e a adição a cada ligação dupla ocorre de forma antiparalela. A conversão do óxido de esqualeno 92 no triterpenóide 93 exemplifica esta proposição.



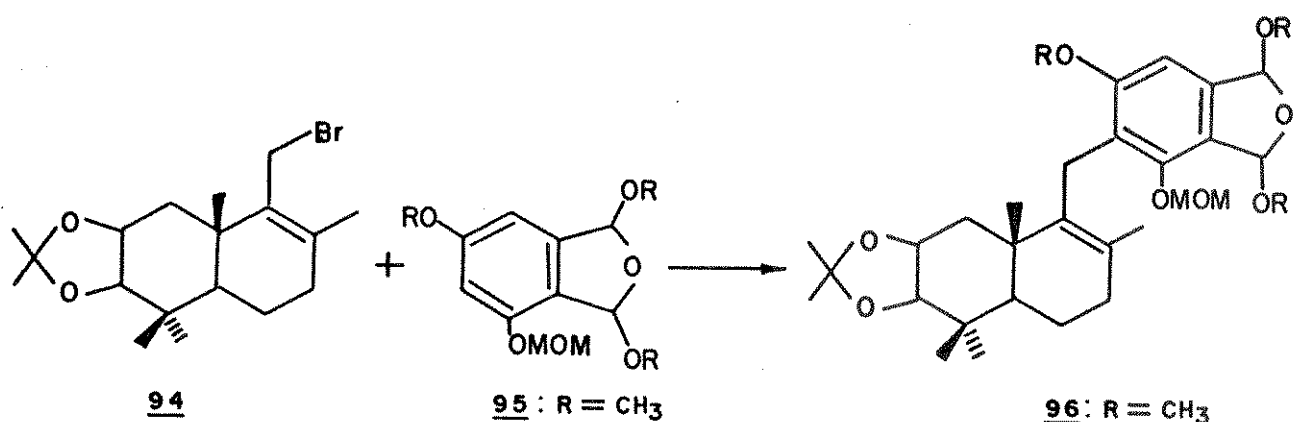
Como mostrado no exemplo acima o processo de ciclização envolve a presença de um grupo iniciador tal como epóxidos, duplas ligações trissubstituídas, álcoois alílicos ou acetais<sup>52</sup>.

Em relação ao mecanismo destas reações, ainda não foi possível uma generalização desde que existem evidências experimentais para os dois processos: sincronizado ou em etapas<sup>47, 52</sup>.

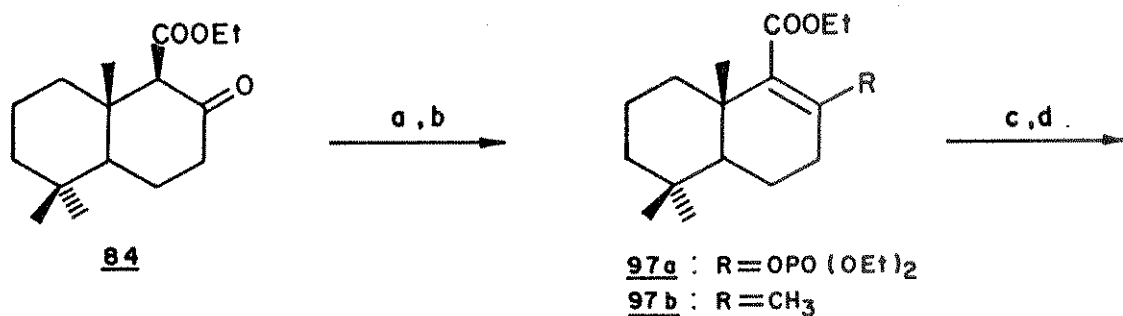
Dando prosseguimento ao nosso trabalho submetemos o sintom sesquiterpênico 25 à reação com o derivado litiado 24 conforme proposto inicialmente. A reação foi repetida em várias condições de temperatura ( $-78, 0^{\circ}\text{C}$  e ta) e solventes (THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) mas em todos os casos recuperamos o material de partida 25 e o indol N-protegido 66.

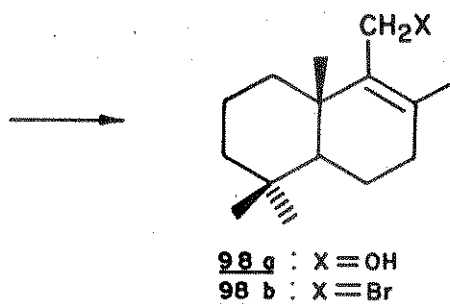


Resultados similares foram obtidos pelo uso do organocuprato litiado derivado de 24, 24a. O emprego de um organocuprato para a tentativa de substituição do grupo O-tosil de 25 foi baseado em uma referência recente que trata do acoplamento entre 94 e 95<sup>53</sup>. Neste trabalho, a obtenção de 96 só foi efetivada a partir da condensação de 94 com o cuprato de arila derivado de 95.



O sucesso observado pelos pesquisadores para o acoplamento do sesquiterpeno 94 com 95 deve estar relacionado ao fato de que a substituição nucleofílica ocorre em uma posição alílica, muito reativa. Para uma maior analogia de nosso substrato terpênico com o da literatura pensamos, a princípio, em preparar o sintom 98b (ESQUEMA 9). Isto poderia ser feito pela rota sintética mostrada no ESQUEMA 9, bastante semelhante à descrita para a preparação de 94<sup>53</sup>.





Reagentes: a)  $\text{ClPO}(\text{Et})_2$ ; b)  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ ;  
d)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{LiBr}$ .

**ESQUEMA 9:** Rota sintética proposta para a preparação de 98b

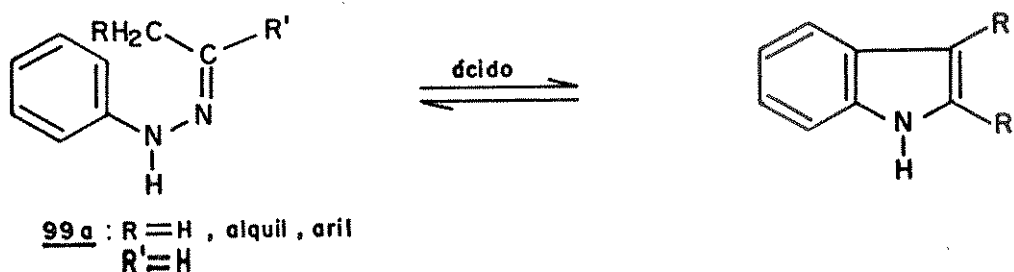
A partir da reação de 98b com os intermediários 24 e 24a poderíamos testar a reatividade destes frente à substituição em uma posição alílica. Entretanto, não chegamos a desenvolver a síntese de 98b visto que os ensaios preliminares relativos a Rota C (ESQUEMA 2, pág. 12), que estávamos realizando paralelamente, apresentaram resultados positivos. Consideramos a Rota C mais vantajosa no sentido de que a mesma levaria ao indolossesquiterpeno 20 quiral de forma direta. Com isto excluirmos a necessidade de promover a quiralidade do sintom sesquiterpênico como proposto nas discussões iniciais deste item.

### 2.2.3 - Desenvolvimento da Rota C

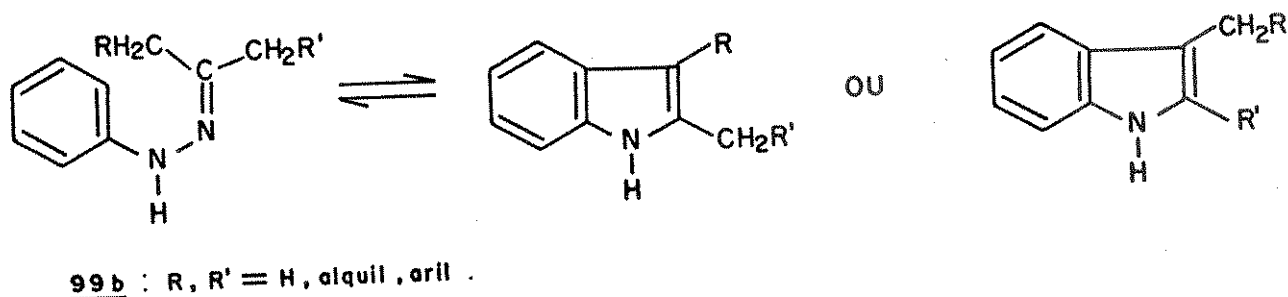
Como discutido anteriormente (itens 2.2.1 e 2.2.2) as tentativas de acoplamento de uma unidade terpênica com o sintom indólico já elaborado não foram bem sucedidas. Nesta parte abordaremos os estudos relativos à segunda alternativa proposta (Rota C do ESQUEMA 2) ou seja, a preparação de 20 através de transformações sintéticas que levem à formação do núcleo indólico. Os métodos mais comumente empregados para tais transformações serão apresentados a seguir.

#### a) Síntese de Fischer

A síntese de Fischer, que envolve a ciclização de aril-hidrazonas do tipo 99a, é o método mais versátil e amplamente aplicado para a construção do anel indólico<sup>38</sup>.

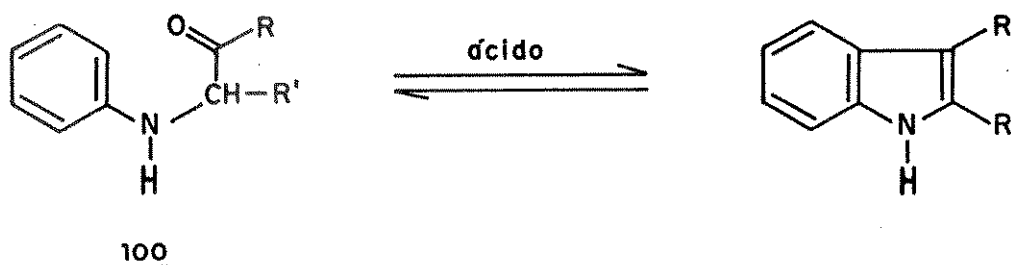


No caso de fenil-hidrazonas não simétricas, como 99b, a ciclização pode proceder em duas direções dependendo das condições empregadas e dos substituintes R e R' presentes no composto carbonílico de partida. Vários estudos foram realizados a este respeito e sumarizados por Sundberg<sup>38</sup>.



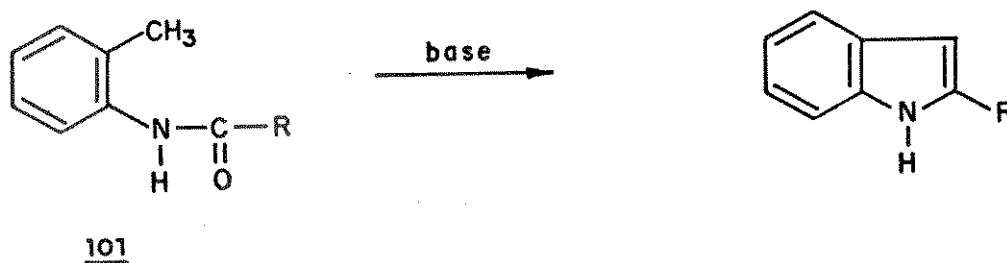
### b) Síntese de Bischler

O anel indólico é resultante da ciclização, catalisada por ácidos, de derivados de  $\alpha$ -anilocetonas do tipo 100 (R, R' = H, aquil, aril)<sup>38</sup>. A partir de estudos experimentais foi verificado que, na maioria dos casos, esta reação dá origem a produtos de rearranjo dos substituíntes R e R'.



### c) Síntese de Madelung

O método de Madelung envolve a ciclização intramolecular, catalisada por base, de uma N-acil-o-alquilanilina 101 onde R = H, alquil, aril<sup>38, 54</sup>. Tal método é normalmente empregado na síntese de indóis substituídos na posição-2.



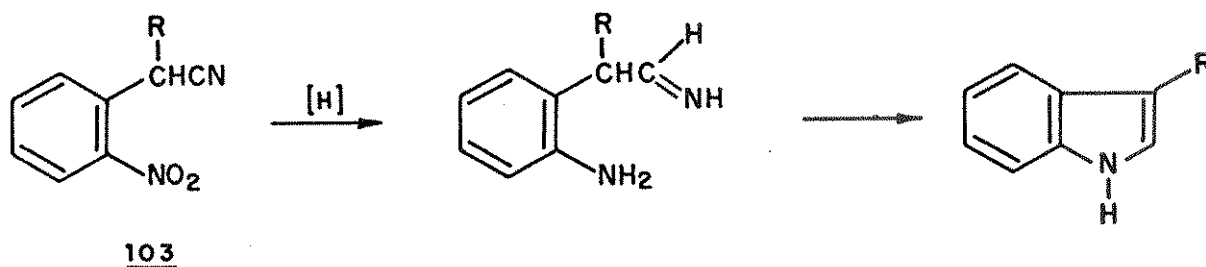
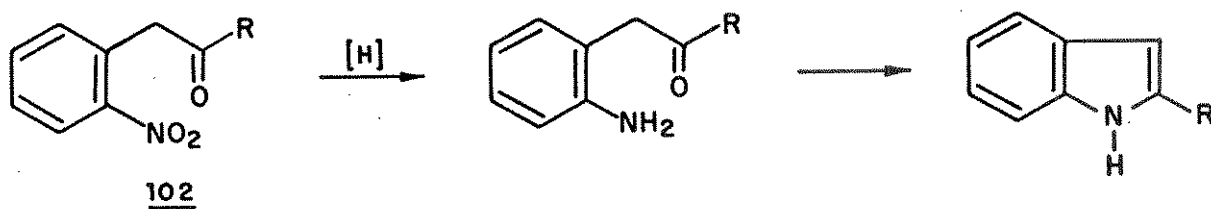
Para a ciclização geralmente são utilizadas bases fortes como alcóxidos de potássio ou sódio e amideto de sódio à altas temperaturas (200 - 400°C)<sup>38</sup>. Mais recentemente, Houlihan e colaboradores<sup>54</sup> descreveram a aplicação de condições mais brandas (n-BuLi, 20 - 25°C) e obtiveram bons rendimentos de indóis substituídos na posição-2.



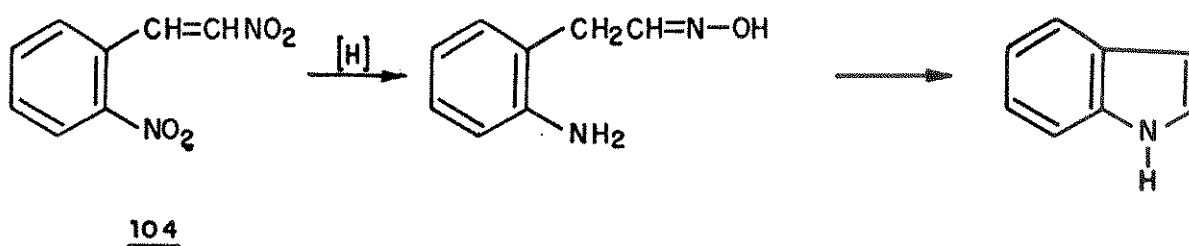
## d) Outros métodos

A síntese do anel indólico pode ainda ser realizada <sup>38</sup> através da:

- ciclização redutiva de o-nitrobenzilcetonas 102 e o-nitrobenzilcianetos 103.



- ciclização redutiva de o,  $\beta$ -dinitroestirenos 104



- ciclização eletrofílica de derivados do estireno, 105

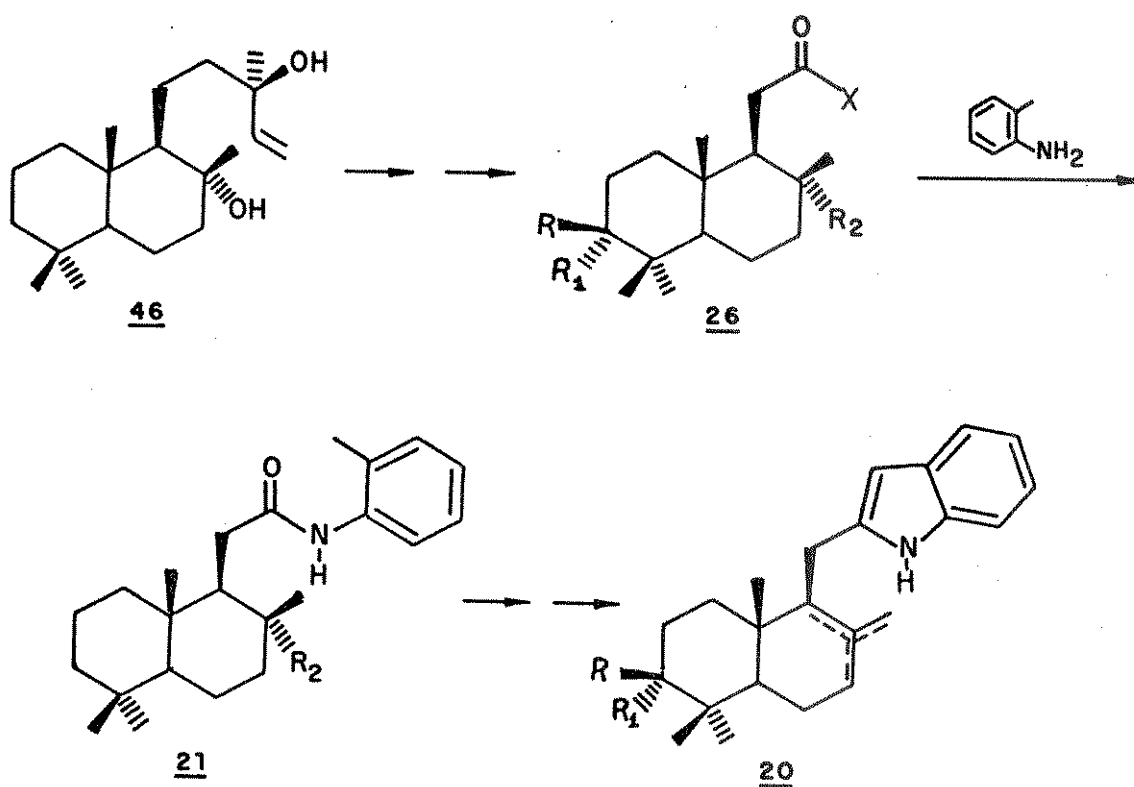


Além destas, outras metodologias que não são de nosso interesse pois resultam em indóis substituídos no anel benzênico (geralmente por grupos -OH) já foram descritas na literatura<sup>38</sup>.

Tendo em mente as alternativas possíveis para a síntese de indóis, avaliamos a aplicabilidade das mesmas na preparação do indolossesquiterpeno 20. Para tal consideramos que a metodologia apropriada deveria fornecer, exclusivamente, indóis substituídos no C-2. Dentro deste contexto, descartamos o emprego das sínteses de Fischer e Bischler desde que as mesmas não apresentam a seletividade desejada. Teríamos então como possibilidades o método de Madelung (item c) e aqueles mencionados no item d. Para restringirmos nossa opção analisamos um outro ponto: a acessibilidade e adequação ao método do sintom sesquiterpênico de partida. No que concerne à aplicação do método de Madelung visualizamos o composto 26a ( $R = R_1 = H, R_2 = OAc, X = OH$ ) conforme a análise retrossintética indicada no **ESQUEMA 2** (pág. 12), como substrato para a preparação do indolossesquiterpeno 20 ( $R = R_1 = H$ ). O sesquiterpeno 26 apresenta a mesma relação estereoquímica que 20, nos C-5 e C-8a, e funcionalização apropriada para o acoplamento com a *o*-toluidina. Além disto, a preparação do mesmo já foi descrita na literatura<sup>55</sup> a partir do (-)-esclareol 46, material este que nos foi disponível (\*). Em função da acessibilidade ao substrato e seletividade do método optamos pela síntese de Madelung para a preparação de 20, de acordo com a rota apresentada a seguir no **ESQUEMA 10**.

---

(\*) Gentilmente cedido pelo Prof. Alan Thomas - Firmenich - S.A.



**ESQUEMA 10** - Rota sintética proposta para 20 a partir da construção do anel indólico

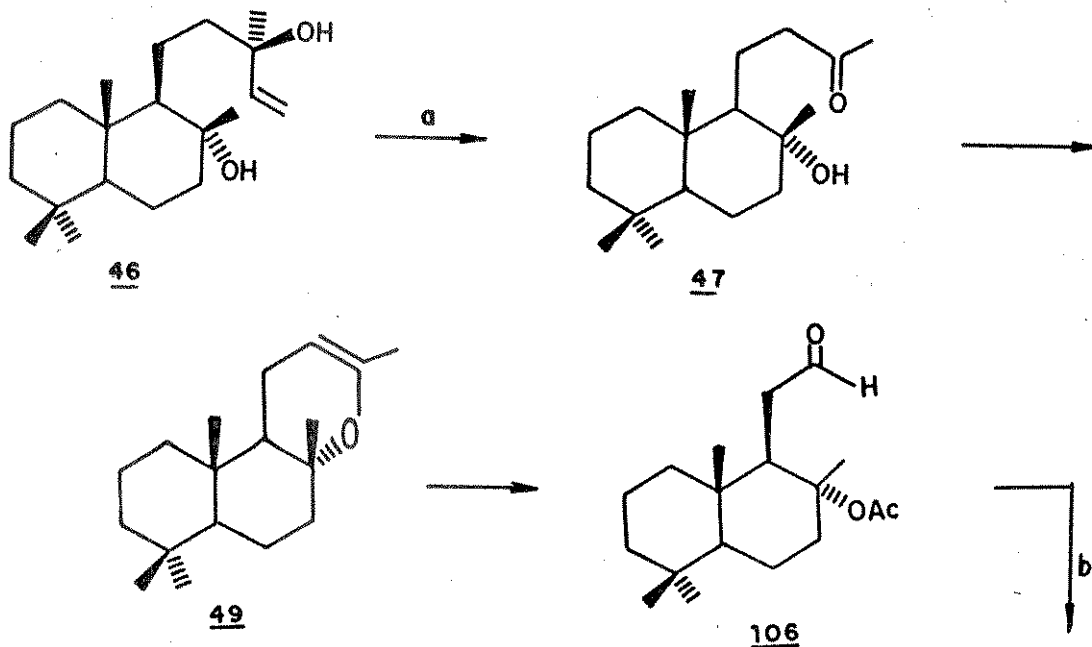
Segundo o **ESQUEMA 10** a preparação de 20 a partir de 46 comporta três pontos principais:

- degradação do (-)-esclareol 46
- construção da unidade indólica
- introdução da ligação dupla em 20

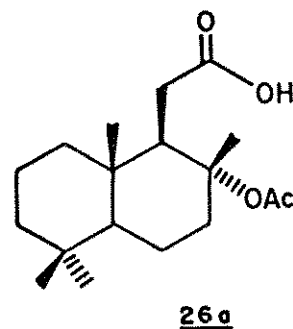
A princípio não definimos em qual etapa realizaríamos a introdução da ligação dupla de 20. Este ponto foi estabelecido durante o desenvolvimento do trabalho experimental e será abordado nas discussões posteriores.

Inicialmente procedemos à degradação da cadeia acíclica do (-)-esclareol 46 no sentido de obtermos o sintom sesquiterpênico 26a. Como citado, a conversão de 46 em 26a já foi descrita na

literatura<sup>55</sup> e ocorre, via o aldeído 106, conforme o indicado no ESQUEMA 11 abaixo.



Reagentes: a)  $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ , acetonitrila  
 b)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{CO}_2$ , acetona

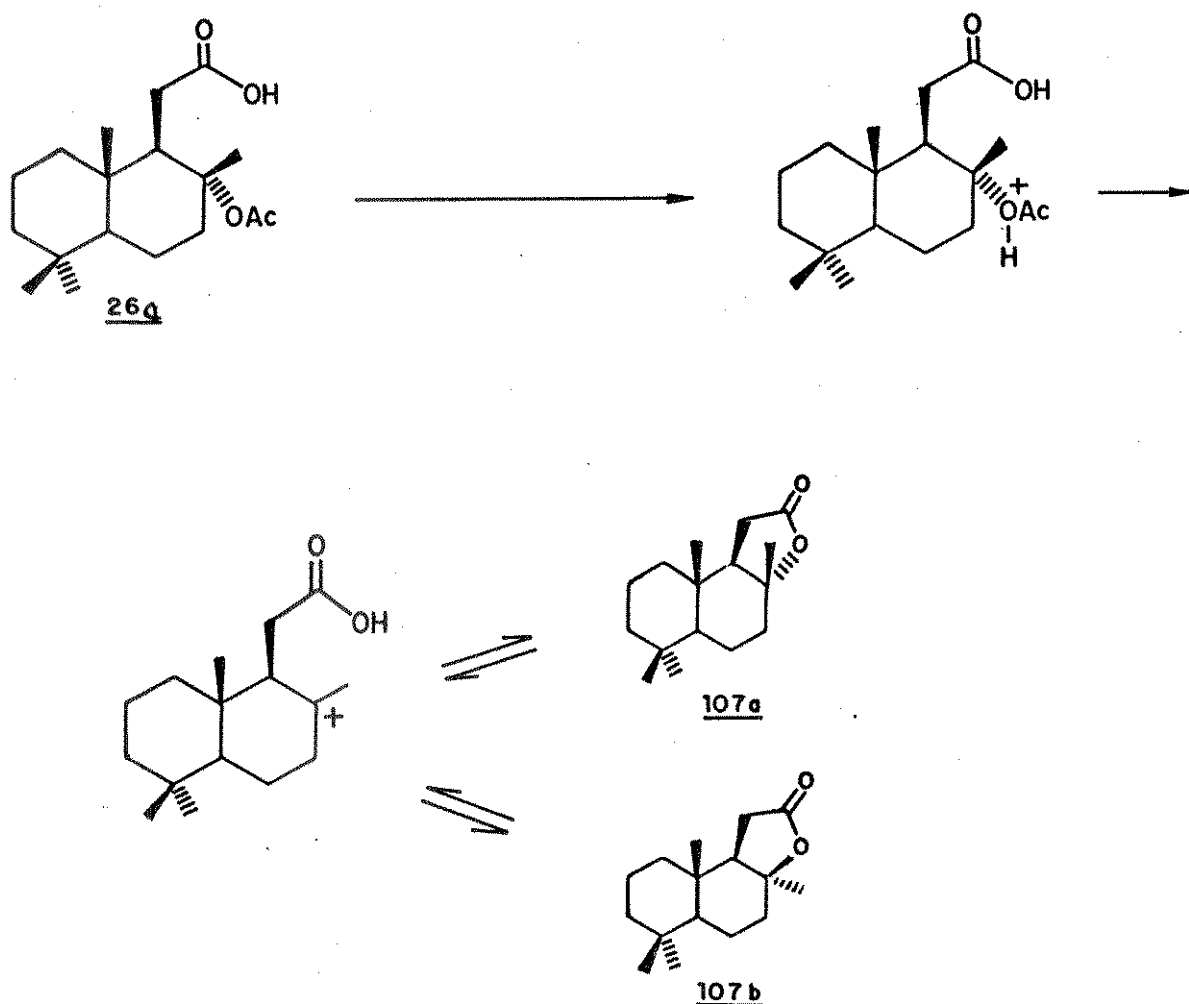


**ESQUEMA 11** - Síntese do acetóxi-ácido 26a a partir do esclareol 46

A rota desenvolvida para a preparação do acetóxi-ácido 26a não nos pareceu muito convincente uma vez que resulta em um rendimento muito baixo (13%) e utiliza um reagente bastante tóxico (tetróxido de ósmio). Afim de sanarmos estas dificuldades investimos sobre a possibilidade de utilizarmos outros agentes oxidan -

tes. Verificamos então que o tetróxido de rutênio ( $\text{RuO}_4$ ) vem sendo largamente empregado e que vários trabalhos, envolvendo este reagente, foram descritos na literatura<sup>56</sup>. Em um deles, Sharpless<sup>56b</sup> demonstrou que a adição de acetonitrila ao tradicional sistema de solventes ( $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ ), para as oxidações catalisadas por tetróxido de rutênio, favorece a rapidez e o rendimento de tais processos. Segundo o autor a acetonitrila, devido a sua habilidade de coordenação com o metal, atua como restauradora da atividade catalítica do rutênio. A perda da atividade catalítica foi atribuída à formação de complexos entre o rutênio e os ácidos carboxílicos formados no curso da oxidação. Em virtude dos bons resultados verificados no procedimento desenvolvido por Sharpless resolvemos empregá-lo em nosso trabalho.

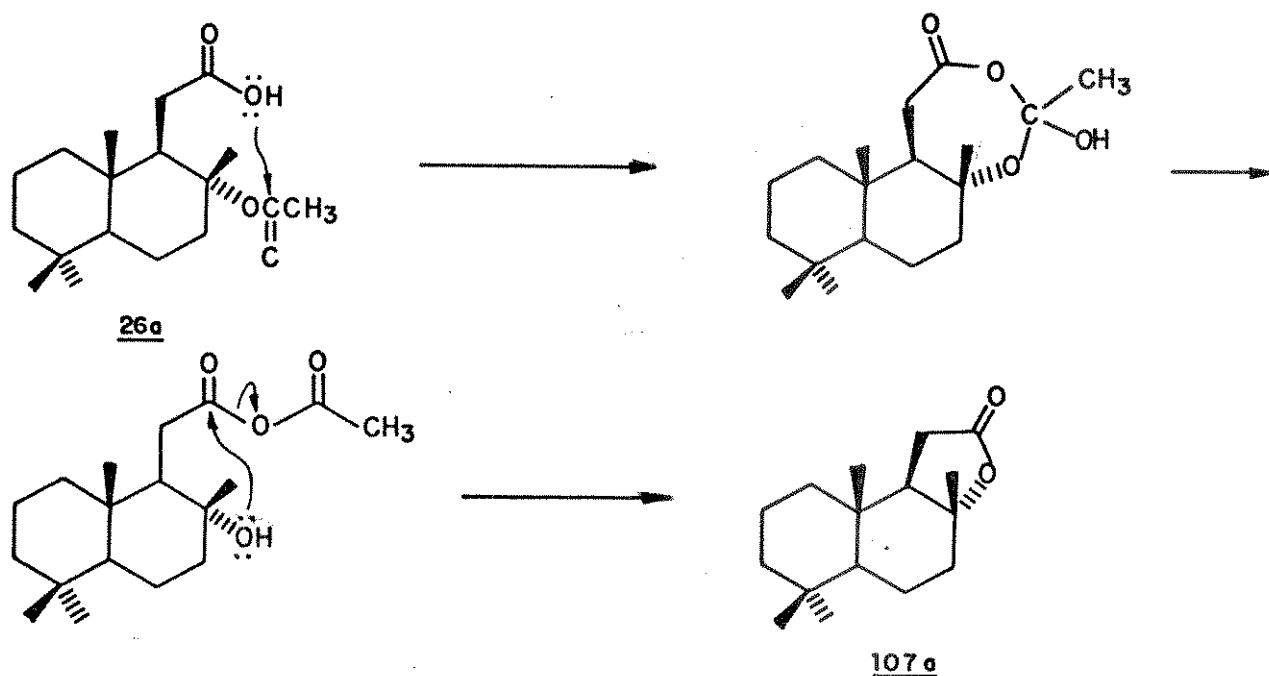
O (-)-esclareol 46 foi então submetido à oxidação com tetróxido de rutênio, gerado "in situ"<sup>56b</sup> pela reação de tricloreto de rutênio ( $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) com periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ ), em uma mistura de tetracloreto de carbono, água e acetonitrila à temperatura de  $25^\circ\text{C}$ . A reação foi acompanhada por ccd e inicialmente verificamos a formação de vários produtos, provavelmente intermediários da oxidação. Após quatro horas observamos a ausência do material de partida e formação de dois produtos majoritários. A separação dos dois compostos, por cromatografia em coluna ou cristalização, forneceu o acetóxi-ácido 26a (30% de rendimento) e a lactona 107a (25% de rendimento). A formação de 107a e de seu epímero 107b (ESQUEMA 12) já foi evidenciada por Cambie e colaboradores<sup>57</sup> na oxidação, em meio ácido, de derivados do esclareol. Segundo os autores as lactonas 107a e 107b são provenientes da protonação do grupo  $-\text{OAc}$  de 26a, perda de ácido acético e posterior ciclização da espécie catiônica resultante (ESQUEMA 12).



**ESQUEMA 12** - Mecanismo para a formação das lactonas **107a** e **107b** na oxidação de **46** em meio ácido

Em nosso caso poderíamos propor o mesmo mecanismo para a formação de **107a** se considerarmos que o ácido periódico, formado a partir do periodato de sódio no próprio meio reacional, atue como catalisador na conversão do acetóxi-ácido **26a** em **107a**. No entanto, não observamos a presença do epímero **107b**, além de que o ácido periódico é bastante fraco. Como outra hipótese, ao nosso ver mais provável, sugerimos que a lactona **107a** seria proveniente

da transesterificação<sup>58</sup> de 26a pelo processo apresentado no **ESQUEMA 13**.



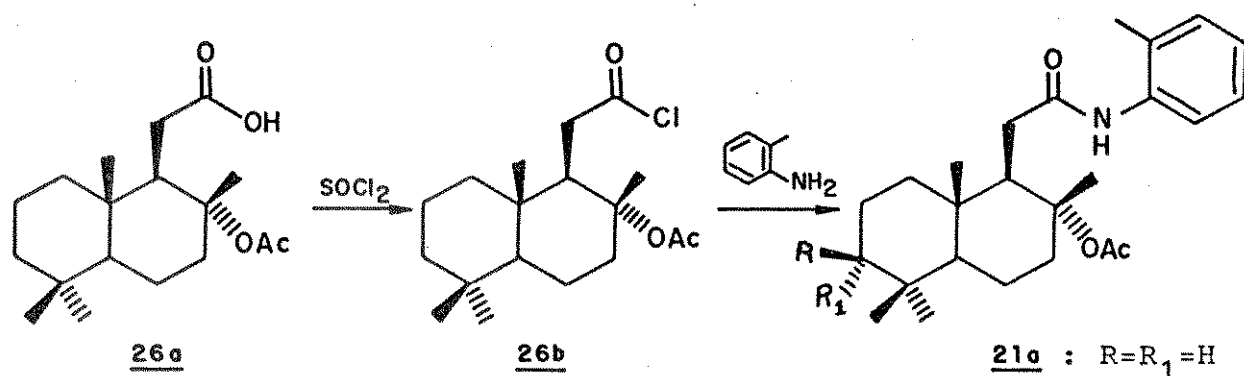
**ESQUEMA 13** - Mecanismo proposto para a formação de 107a na reação de 46 com  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Vale a pena comentar que repetimos a reação de oxidação do (-)-esclareol 46, adicionando um tampão ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) ao meio<sup>56c</sup>, e obtivemos o acetóxi-ácido 26a e a lactona 107a na proporção de 1:1. Este resultado veio reforçar a nossa sugestão quanto ao mecanismo para a formação de 107a na oxidação de 46.

Afim de melhorarmos o rendimento de 26a variamos o tempo da reação e a razão molar entre os reagentes mas, em nenhum caso, o mesmo foi superior ao já citado (30% para 1 eq. de 46, 7 eq. de  $\text{NaIO}_4$  e 150,0 mg de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ). De qualquer forma o método por nós utilizado apresenta vantagens em relação ao indicado no **ESQUEMA 11** (pág. 61) pois fornece o dobro de rendimento e evita o uso de tetróxido de ósmio.

Os dados espectroscópicos obtidos para o acetóxi-ácido 26a (IV: E-41, RMN<sup>1</sup>H: E-42) e para a lactona 107a (IV: E-43 e RMN<sup>1</sup>H: E-44) bem como os valores de  $[\alpha]_D$  e pf foram concordantes com os da literatura<sup>57</sup>.

A próxima etapa da sequência sintética (ESQUEMA 10, pág. 60.) envolve a preparação da amida 21a ( $R=R_1=H$ ),  $R_2=OAc$ ). A conversão de ácidos em amidas normalmente procede pela reação de derivados de ácidos (ésteres ou cloretos) com uma amina apropriada, em meio básico<sup>59</sup>. Assim, preparamos o cloreto de ácido 26b ( $X=Cl$ ), e testamos a reatividade do mesmo frente a *o*-toluidina em várias condições experimentais.

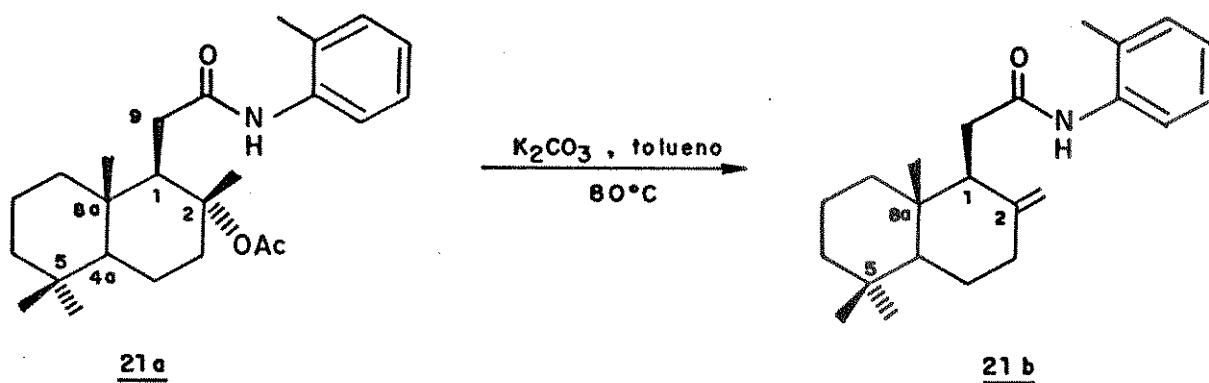


Inicialmente submetemos o acetóxi-ácido 26a à reação com cloreto de tionila, em éter etílico, e após eliminação do solvente e do excesso de cloreto de tionila adicionamos *o*-toluidina aquecendo a mistura reacional a  $80^\circ C$  por 0,5 hora. Com tal procedimento não detectamos a formação de 21a. Em uma segunda tentativa utilizamos trietilamina como solvente na reação do cloreto de ácido 26b com a *o*-toluidina. Neste caso obtivemos a amida 21a e a lactona 107a em 20% e 30% de rendimento, respectivamente. A obtenção da lactona 107a nos levou a supor que o procedimento empregado para a preparação do cloreto de ácido 26b não teria sido satisfatório. Apontamos como causa da lactonização a presença de ácido clorídrico gerado na reação de 26a com cloreto de tionila. Nossa su



gestão foi confirmada quando ao repetirmos a reação, desta vez adicionando piridina ao meio na conversão de 26a em 26b, obtivemos a amida 21a como único produto.

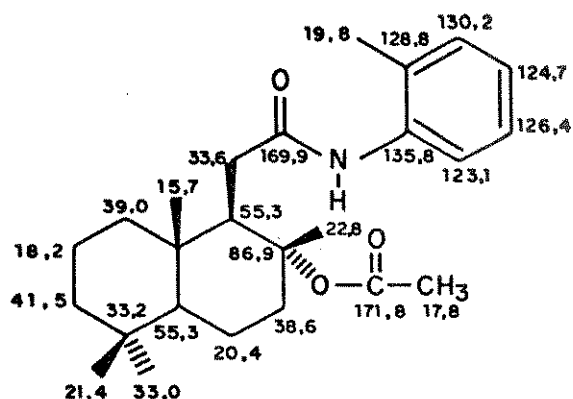
O melhor rendimento para a amida 21a (70%) foi verificado pelo uso de um método mais brando<sup>54</sup> (carbonato de potássio, tolueno, 0°C) para o acoplamento de 26b com *o*-toluidina. Na fase de otimização deste método observamos que o aquecimento da mistura reacional (80°C) ocasionou a eliminação do grupo acetato da acetóxi-amida 21a previamente formada. Em alguns casos isolamos a amida 21b como único produto.



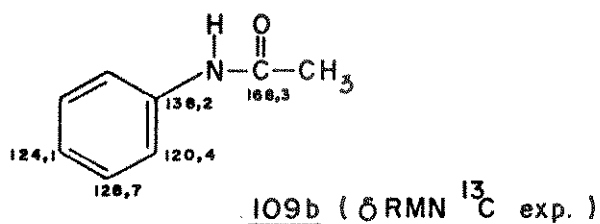
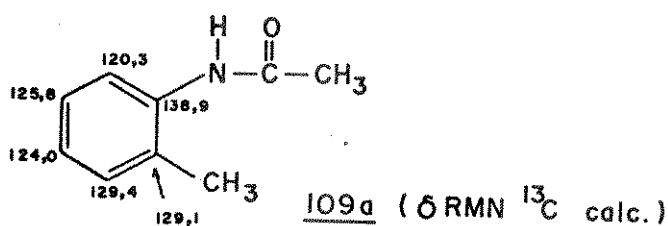
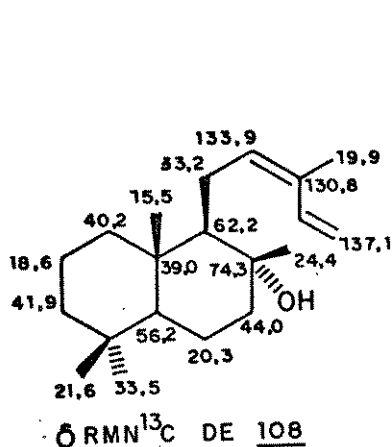
A formação de 21b pode ser explicada a partir da hidrólise do grupo acetato de 21a e posterior eliminação da hidroxila pela reação com o cloreto de tionila remanescente no meio reacional. Vários exemplos de transformações de álcoois em produtos contendo a ligação dupla, pelo emprego de cloreto de tionila, já foram descritos na literatura<sup>60</sup>.

A caracterização das amidas 21a e 21b foi feita com base em seus dados espectroscópicos. Discutiremos inicialmente a análise dos mesmos para 21a.

O espectro de massa (E-50) de 21a apresentou íon molecular ( $M^{+}$ ) em  $m/z = 397$  compatível com a estrutura proposta. No espectro UV (E-46) observamos uma banda de absorção com máximo em 233,4 nm característica de amidas aromáticas. Outra evidência para a presença da função amida e do grupo acetato foi encontrada nas absorções em 3260 (N-H da amida), 1665 ( $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{N}$ ) e  $1735\text{cm}^{-1}$  ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$ ) no espectro de IV (E-47). Pelo espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-48) de 21a pudemos ver claramente a efetivação do acoplamento do sintom sesquiterpênico com a o-toluidina. Os sinais correspondentes às metilas quaternárias e à do grupo acetato da unidade sesquiterpênica aparecem como singletes em 0,80 ( $-\text{CH}_3$  ax. sobre o C-5), 0,90 ( $-\text{CH}_3$  eq. sobre o C-5 e  $-\text{CH}_3$  sobre o C-8a), 1,52 ( $-\text{CH}_3$  sobre o C-2) e 1,90 ppm ( $-\text{CH}_3$  do grupo acetato). Os prótons da metila e prótons aromáticos ligados ao anel benzênico apresentaram absorções em 2,32 e 6,92 a 7,34 ppm, respectivamente. Finalmente a absorção em 2,46 ppm, com integração para dois prótons, foi atribuída aos prótons metilênicos  $\alpha$  à carbonila da função amida. Como não encontramos na literatura nenhuma referência ao composto 21a achamos interessante analisar seus dados de RMN<sup>13</sup>C (E-49). Os valores encontrados para os deslocamentos químicos dos carbonos de 21a confirmam a estrutura proposta. Os mesmos foram assinalados com base nos valores de  $\delta$  reportados para o diterpeno 108<sup>61</sup> e nos valores calculados para a N-acilamida 109a (cálculos feitos a partir da introdução de uma metila na posição orto de 109b)<sup>62</sup>.



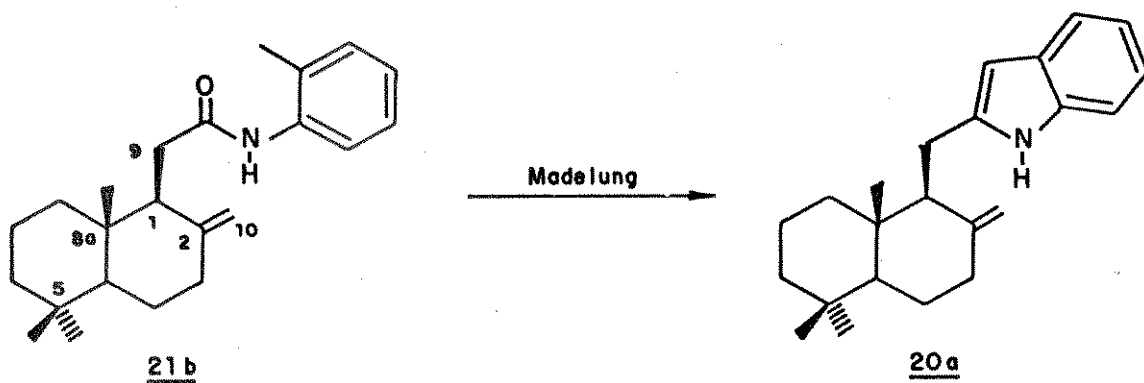
$\delta$  RMN<sup>13</sup>C de 21a



A amida 21b foi facilmente identificada pela comparação de seus dados espectroscópicos com os de 21a. Relativamente à 21a, não foram observados para 21b os sinais referentes às absorções do grupo acetato:  $1735\text{ cm}^{-1}$  (espectro de IV, E-52) e  $1,90\text{ ppm}$  (espectro de RMN<sup>1</sup>H). A presença da ligação dupla terminal de 21b foi evidenciada pelos sinais em  $4,43$  e  $4,83\text{ ppm}$  no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-53). O espectro de UV (E-51) de 21b exibe máximo de absorção em  $235,6\text{ nm}$  característico de amidas aromáticas. Finalmente, a presença do íon molecular ( $M^{+\bullet}$ ) em  $m/z\ 339$ , no espectro de massa (E-54), confirma a estrutura 21b proposta.

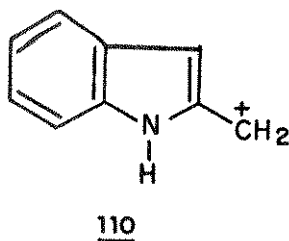
A formação inesperada da amida 21b, no processo de con

densação do sintom sesquiterpênico com a *o*-toluidina nos pareceu interessante desde que a reação de indolização da mesma poderia levar a um dos isômeros do indolossesquiterpeno 20 (20a:  $\Delta^2(10)$ ).



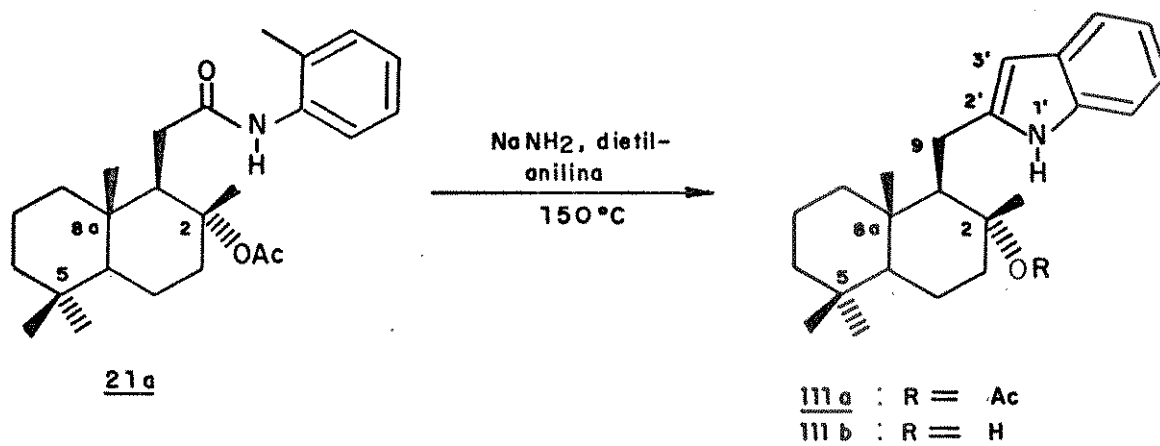
Com isto teríamos dois compostos, 21a e 21b, disponíveis para a preparação de 20. As amidas 21a e 21b foram então submetidas às condições de indolização segundo o método de Madelung. Aplicamos inicialmente os procedimentos convencionais, ou seja, bases fortes e altas temperaturas<sup>38</sup> e os resultados obtidos serão discutidos a seguir.

Quando 21a foi tratado com amideto de sódio ( $\text{NaNH}_2$ )<sup>63</sup> em dietilanilina, a  $150^\circ\text{C}$ , observamos a formação de um produto menos polar que o material de partida. O espectro de UV (E-55) deste produto exibiu máximos de absorção em 218,3 e 271,3 nm, característicos de compostos contendo o núcleo indólico<sup>64</sup>. O pico base em  $m/z = 130$  no espectro de massa (E-59) indicou a presença do fragmento 110 já evidenciado para os indolossesquiterpenos pentacíclicos do tipo 6<sup>8</sup>.



Nos espectros de IV (E - 56) e  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E - 57) do produto obtido, em comparação aos do material de partida 21a, não foram observados os sinais correspondentes à carbonila da função amida e aos prótons metílicos aromáticos.

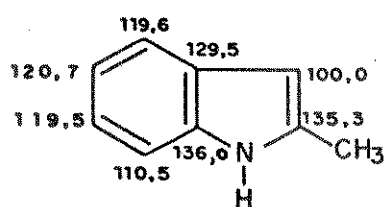
As informações acima nos levaram a acreditar em um resultado positivo para a reação de Madelung de 21a. Devido a ausência das absorções relativas ao grupo acetil, tanto no espectro de IV (E - 56) como no de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E - 57), sugerimos a formação do produto 111b, ao invés do esperado, 111a.



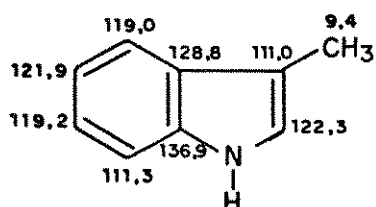
Outras evidências para a obtenção de 111b foram encontradas na análise mais detalhada de seus dados espectroscópicos. O espectro de IV (E - 56) mostrou bandas de absorção em 3320 e 3560  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas aos grupos -NH indólico e -OH, respectivamente. No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E - 57) foram observados sinais em 0,80, 0,84, 0,90 e 1,34 ppm, na forma de singletes e integrando para três prótons cada, referentes aos grupos metilas sobre os C-5 (-CH<sub>3</sub> ax.) , C-8a, C-5 (-CH<sub>3</sub> eq.) e C-2, respectivamente. As absorções relativas aos prótons ligados ao anel benzênico e ao nitrogênio do núcleo indólico apareceram como multipletos em 7,02 - 7,60 (4 H) e 9,20 ppm (1 H), respectivamente. A desproteção observada para o próton sobre o nitrogênio de 111b, em relação aos valores normal -

mente reportados para indóis ( $\sim 8,0$  ppm)<sup>64</sup>, foi atribuída à existência de ponte de hidrogênio entre o mesmo e o oxigênio da hidroxila (C-2).

A confirmação de que a unidade sesquiterpênica se encontra ligada na posição-2' do indol foi dada pela presença de um multiplete (1 H) em 6,18 ppm, atribuído ao próton sobre o C-3' do núcleo indólico. Valores similares de  $\delta$  RMN<sup>1</sup>H para os H-3' do neopolialtenol 3 e dos alcalóides indolossesquiterpênicos do tipo 6, todos apresentando substituintes no C-2 do indol, já foram reportados<sup>8, 10</sup>. Adicionalmente, o espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-58) de 111b apresentou sinais correspondentes a um C-quaternário (142,2 ppm) e a um -CH (97,5 ppm) atribuídos aos C-2' e C-3' do núcleo indólico, respectivamente. Estes valores de deslocamentos químicos são compatíveis com os esperados para indóis substituídos na posição-2 e foram atribuídos com base nos  $\delta$  RMN<sup>13</sup>C reportados<sup>65</sup> para o 2-metilindol 60a e 3-metilindol 60b.

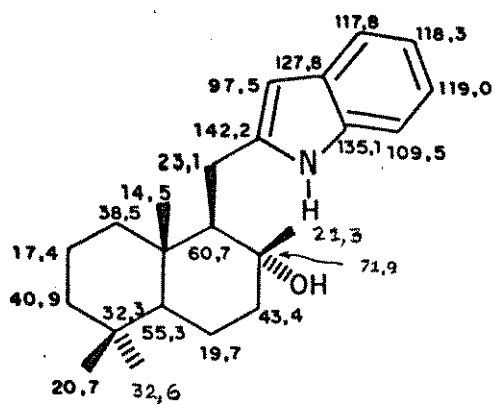


$\delta$ -RMN<sup>13</sup>C de 60a

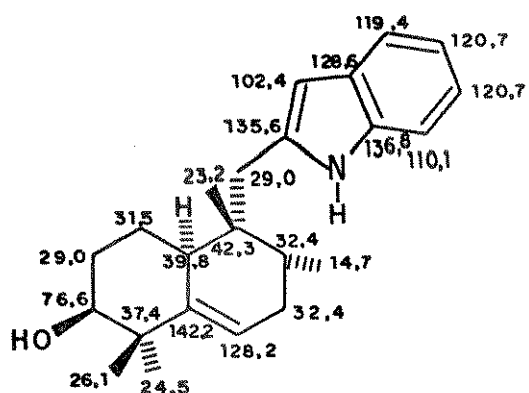


$\delta$  RMN<sup>13</sup>C de 60b

Para a assinalação dos valores de  $\delta$  RMN<sup>13</sup>C de 111b, nos baseamos ainda na comparação dos valores de  $\delta$  encontrados para a amida 21a (pág. 68) e nos reportados para o neopolialtenol 3<sup>10</sup>.

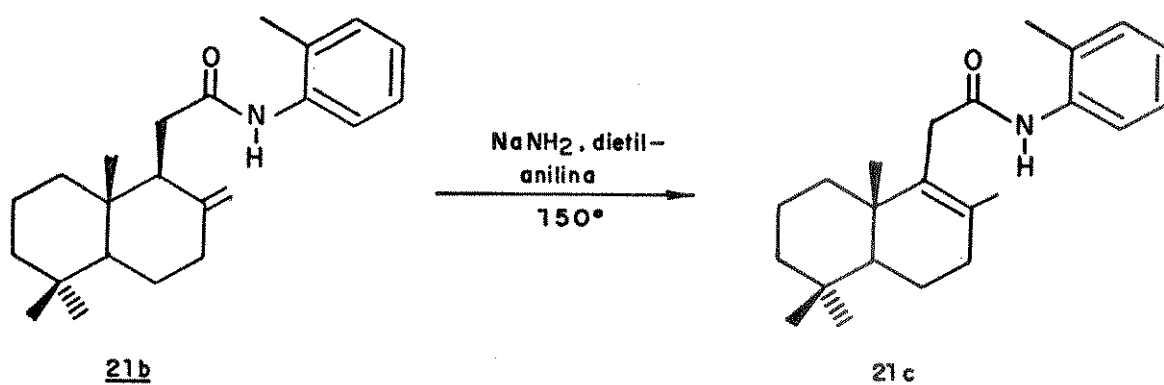


$\delta$  RMN<sup>13</sup>C de 111 b



$\delta$  RMN<sup>13</sup>C DE 3

Como citado anteriormente, a reação de Madelung foi também aplicada à amida contendo a ligação dupla, 21b. O tratamento de 21b com amideto de sódio, nas mesmas condições que para 21a, forneceu um produto cujos espectros de IV (E-60) e RMN<sup>1</sup>H (E-61) não foram compatíveis com o esperado. O espectro de IV (E-60) do mesmo exibiu uma absorção em  $1670\text{ cm}^{-1}$ , atribuída à carbonila da função amida, indicando que a indolização não ocorreu. Outra evidência para isto foi encontrada no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-61) pela presença do singlete em 2,16ppm, atribuído aos prótons do grupo metil aromático. Relativamente ao do material de partida, 21b, notamos no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-61) do produto em questão a ausência dos sinais correspondentes aos prótons da ligação dupla terminal e a presença de um sinal em 1,66ppm ( $\text{CH}_3\text{-C=C-}$ ). Tais constatações nos levaram a sugerir uma isomerização da ligação dupla terminal de 21b e a estrutura 21c para o produto resultante.



21b

21c

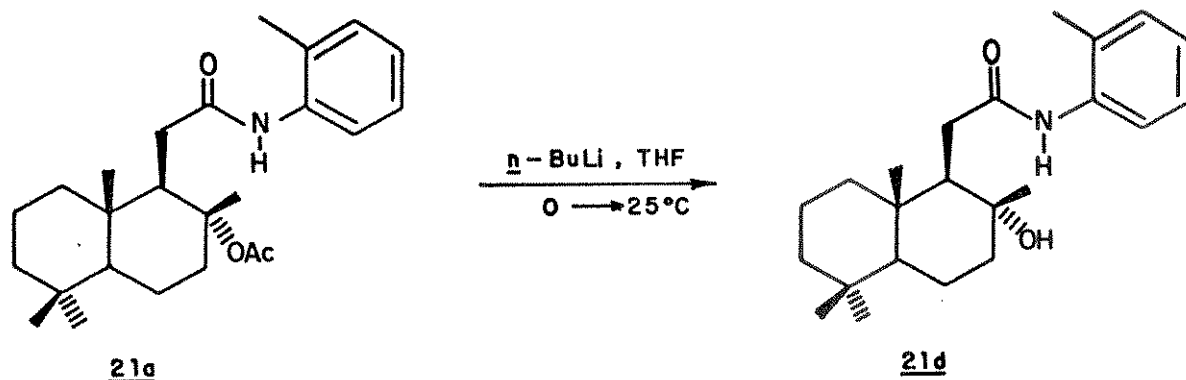
A partir do resultado negativo para a ciclização de 21b definimos que a introdução da ligação dupla do indolossesqui - terpeno 20 (ver discussão e **ESQUEMA 10**, na pág.60 ) deveria ser feita após a construção da unidade indólica.

Apesar da reação de Madelung de 21a ter resultado no indol 111b consideramos o rendimento para este produto (~ 25%) muito baixo. Na tentativa de melhorar o rendimento de 111b aplicamos o procedimento modificado, descrito por Houlihan e colaboradores<sup>54</sup> para tais reações, às amidas 21a e 21b. Como já citado, os autores obtiveram bons rendimentos de indóis substituídos no C-2 pelo uso de *n*-butil-lítio em condições mais brandas ( 25°C ).

Quando 21a foi tratado com *n*-butil-lítio, em THF, obtivemos um produto mais polar que o material de partida. Este produto apresentou dados espectroscópicos de UV (E-62), IV (E-63) e RMN<sup>1</sup>H (E-64) discordantes dos observados para um produto contendo o núcleo indólico, como o caso de 111b. No espectro de UV (E-62) do produto em questão não foram observadas as absorções nas regiões de 218,3 e 271,3 nm, características do núcleo indólico. Os espectros de IV (E-63) e RMN<sup>1</sup>H (E-64) apresentaram sinais em regiões semelhantes às do material de partida 21a: 1660 cm<sup>-1</sup> e 2,30 ppm atribuídas à carbonila da função amida e ao grupo metil aromático, respectivamente. Estas informações nos levaram a concluir que não havia ocorrido a indolização de 21a. Ainda relativamente a 21a, verificamos nos espectros de IV e RMN<sup>1</sup>H do produto obtido a ausência dos sinais devido ao grupo acetato e o aparecimento de outros que sugeriam a presença de um grupo hidroxila: 3440 cm<sup>-1</sup> (est. -OH no espectro de IV) e 1,21 ppm (prótons metílicos do tipo CH<sub>3</sub>-C-OH, no espectro de RMN<sup>1</sup>H). Com estas evidências propusemos a estrutura 21d para o produto da reação de 21a com *n*-butil-lítio. A presença do pico em m/z = 357 (M<sup>+</sup>) no espectro de massa (E-65)

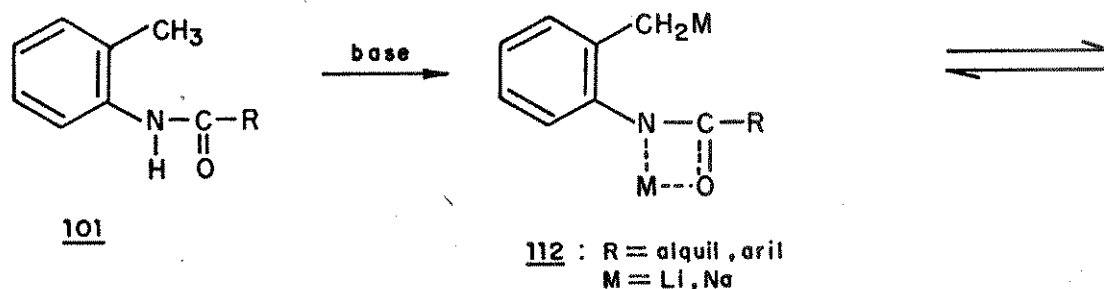


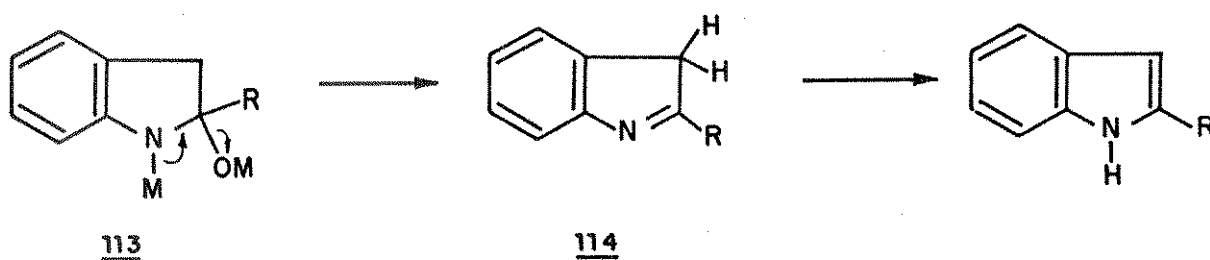
confirmou a nossa proposição.



As mesmas condições experimentais descritas para a tentativa de ciclização de 21a foram aplicadas à amida contendo a ligação dupla 21b. Neste caso recuperamos apenas o material de partida sem reagir.

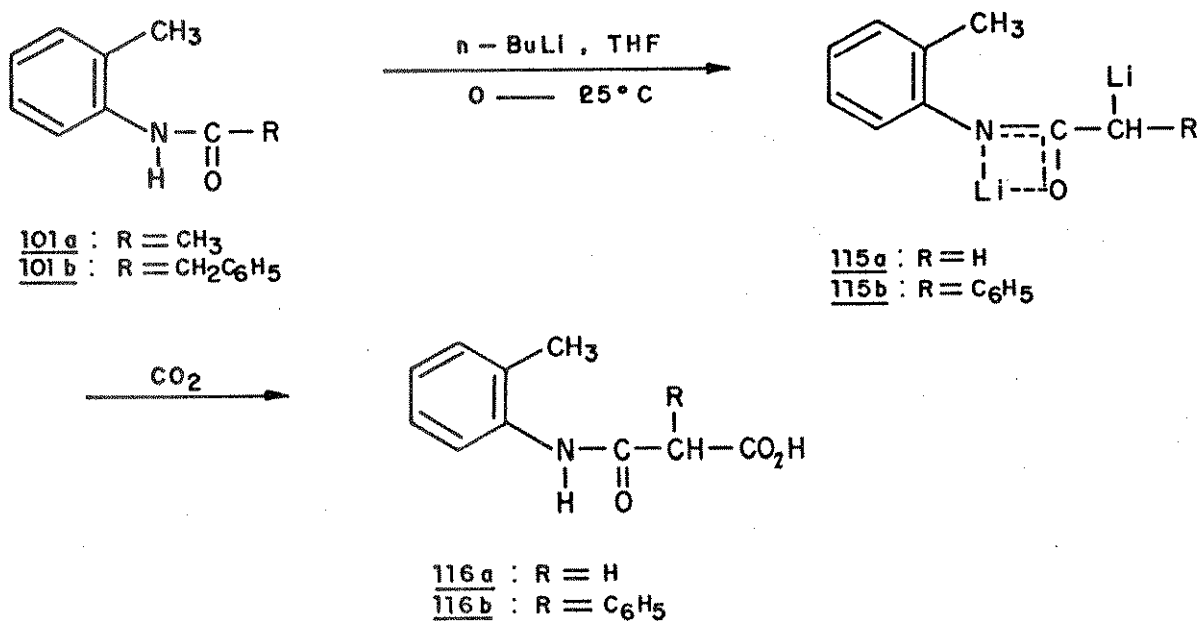
Em resumo, a utilização de n-butil-lítio, mesmo em excesso, não levou a resultados satisfatórios para a ciclização tanto de 21a como de 21b. Uma provável explicação para o insucesso de tais tentativas está relacionada às estruturas de 21a e 21b e aos intermediários formados na síntese de Madelung. O mecanismo para a reação de Madelung não foi ainda completamente estabelecido mas em seu trabalho Houlihan e colaboradores<sup>54</sup> propuseram que o derivado organometálico 112 seria o intermediário principal na preparação de indóis substituídos no C-2, via as etapas mostradas abaixo no ESQUEMA 14.





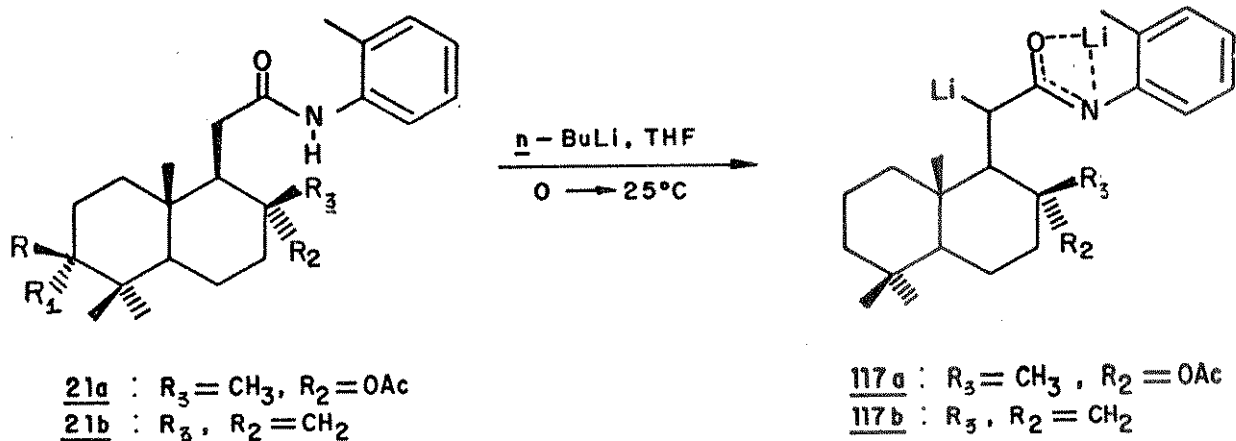
**ESQUEMA 14** - Mecanismo provável para a reação de Ma  
delung

No caso das amidas contendo hidrogênios  $\alpha$  à carbonila, 101a ( $R = \text{CH}_3$ ) e 101b ( $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), os autores sugeriram a formação dos intermediários litiados 115a ( $R = \text{H}$ ) e 115b ( $R = \text{C}_6\text{H}_5$ ) durante o desenvolvimento da reação de Madelung. Tais sugestões foram baseadas na obtenção dos ácidos 116a ( $R = \text{H}$ ) e 116b ( $R = \text{C}_6\text{H}_5$ ) a partir do tratamento da mistura reacional com dióxido de carbono.

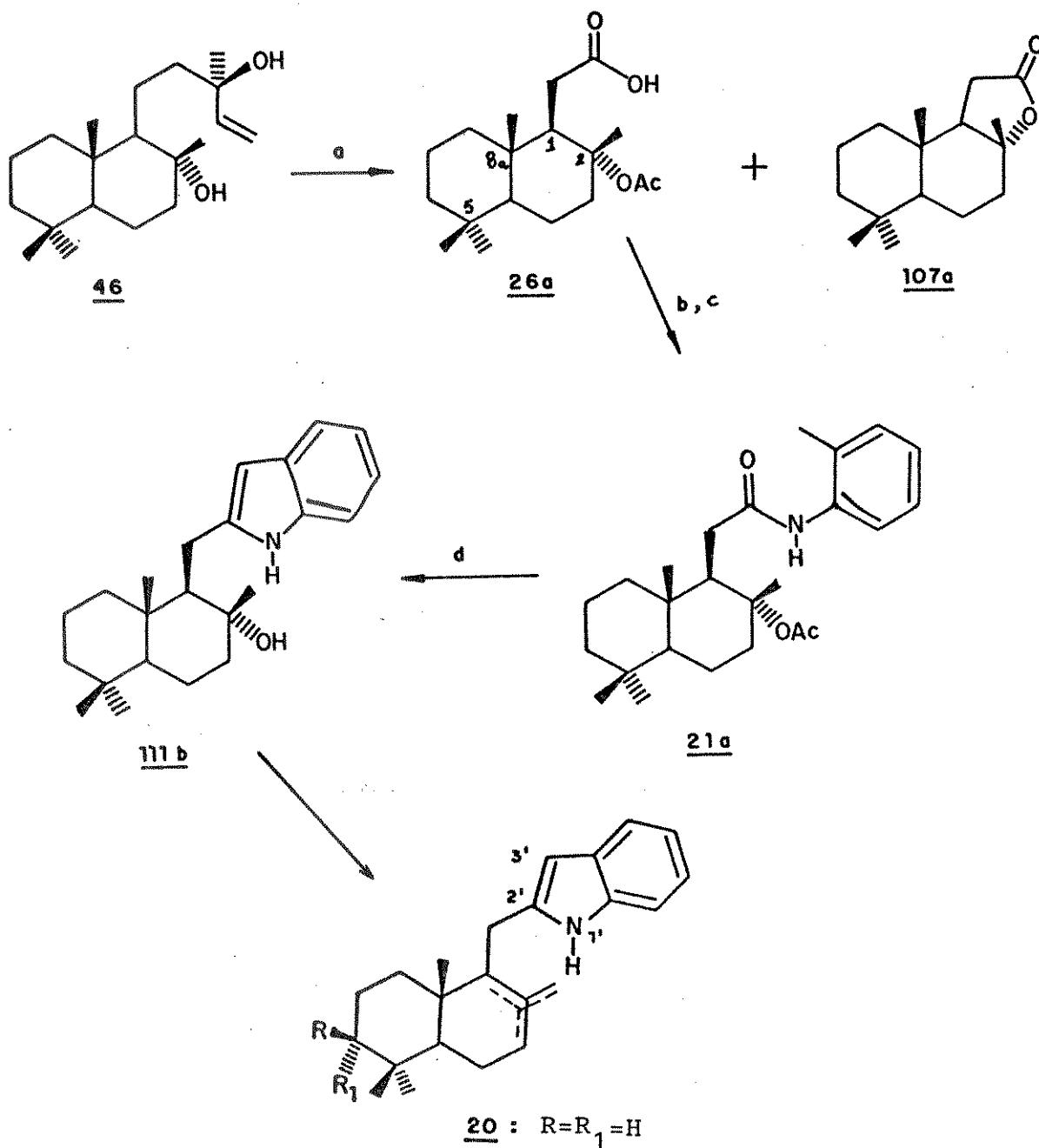


O insucesso verificado por Houlihan e colaboradores<sup>54</sup> para a indolização das amidas 101a e 101b foi então justificado pela constatação dos diânions 115a e 115b. Segundo os autores a formação de tais diânions desativa ou impede o grupo metil aromático de sofrer posterior litiação e conseqüente ciclização para o núcleo indólico.

Comparativamente a 101a e 101b as amidas 21a e 21b também apresentam hidrogênios  $\alpha$  à carbonila e aparentemente se comportam do mesmo modo frente às condições de litiação. Embora não tenhamos realizado reações no sentido de interceptar os possíveis diânions 117a e 117b sugerimos que os mesmos seriam responsáveis pelas dificuldades encontradas na ciclização de 21a e 21b ( $R=R_1=H$ ).



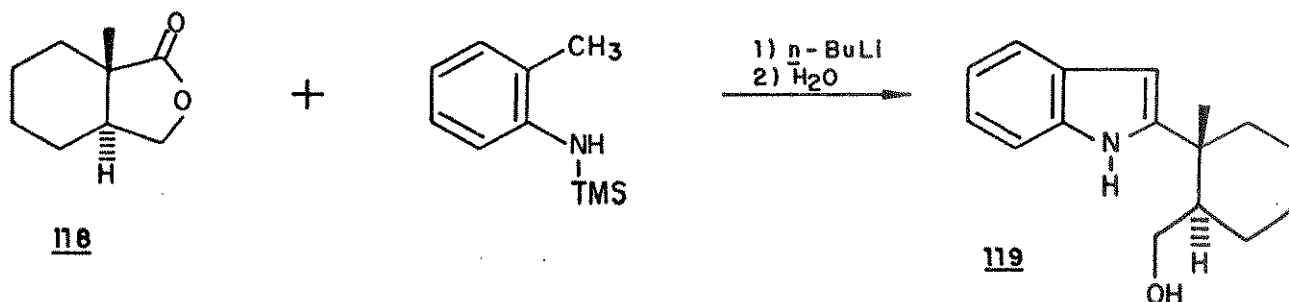
Com estes resultados concluimos que as condições convencionalmente empregados para a síntese de Madelung foram mais eficazes em nosso caso. A rota sintética global desenvolvida para a preparação de 111b a partir do (-)-esclareol 46 está apresentada no ESQUEMA 15 a seguir. A transformação de 111b no indolossesquiterpeno 20 será discutida mais adiante.



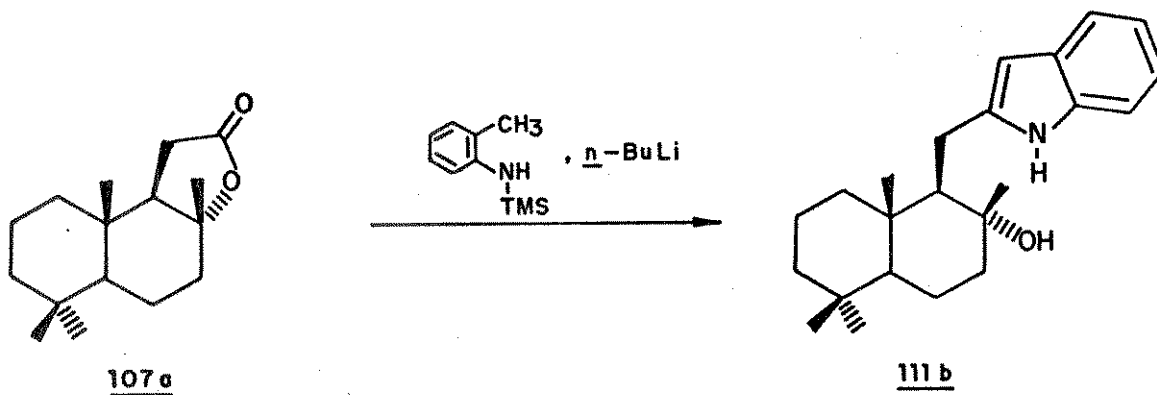
Reagentes: a)  $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ ,  $CCl_4$ , acetonitrila,  $H_2O$  (30%);  
 b)  $SOCl_2$ , piridina, éter etílico; c) *o*-toluidina,  $K_2CO_3$ , tolueno (70%); d)  $NaNH_2$ , dietilamina,  $150^\circ C$  (25%).

**ESQUEMA 15** - Rota desenvolvida para a síntese de **111b**

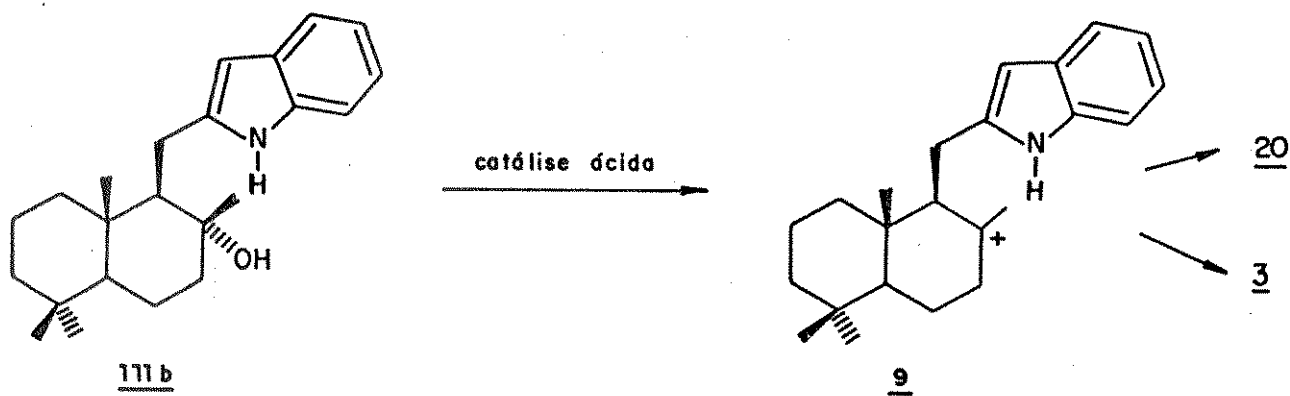
Embora a obtenção de 111b possa ser realizada em poucas etapas (conforme indicado no **ESQUEMA 15**), o rendimento total da síntese (5%) é relativamente baixo. Isto implicou na repetição da sequência desenvolvida, por diversas vezes, afim de obtermos material para a continuidade de nosso trabalho. Quando tentamos partir de maior quantidade do esclareol 46 (> 4,0 g) obtivemos rendimentos inferiores a 30%, na etapa de oxidação, provavelmente devido à dificuldade de se manter uma agitação eficiente da mistura reacional. Adicionalmente, a inevitável formação da lactona 107a e o emprego necessário de condições drásticas na etapa de indolização concorreram para o baixo rendimento da rota desenvolvida. A este respeito gostaríamos de citar que foi reportada na literatura, em referência posterior ao encerramento de nosso trabalho, a síntese do indol 119 a partir da lactona 118 em 59% de rendimento<sup>66</sup>.



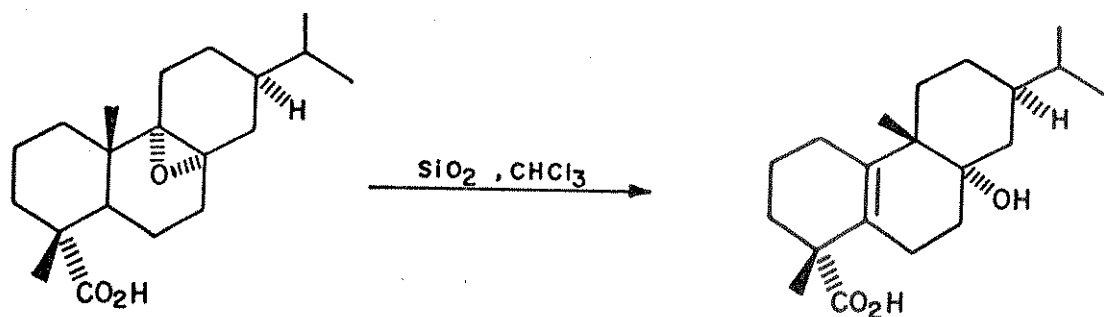
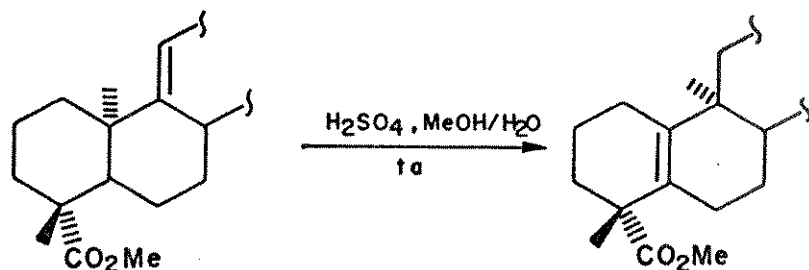
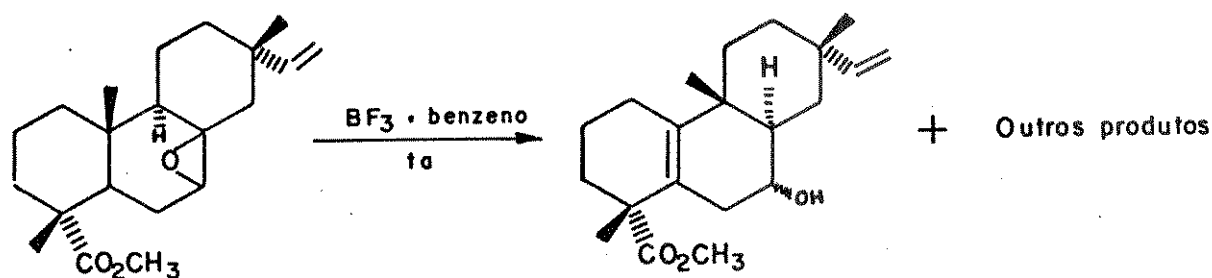
A aplicação da reação acima à lactona 107a nos pareceu uma alternativa razoável para melhorar o rendimento do indol 111b. Este assunto está sendo alvo de pesquisa em nosso grupo de trabalho.



Dando prosseguimento aos nossos estudos buscamos condições apropriadas para a transformação do indol 111b no indolossesquiterpeno 20. Tal transformação envolve uma reação de eliminação de um grupo hidroxila (no C-2 de 111b) e para isto normalmente se empregam condições ácidas. Como citado na parte introdutória deste capítulo, estas mesmas condições favoreceriam também o rearranjo 1,2 do grupo metil no C-8a da espécie catiônica 9 (pág. 04). Assim, em se considerando que o tratamento do indol 111b com ácido origine a espécie 9 poderíamos prever, em analogia às proposições biogenéticas indicadas no **ESQUEMA 1** (pág. 06), a formação do neopolialtenol 3.



Em reforço às nossas colocações encontramos na literatura vários exemplos onde o emprego de meios ácidos resultou na migração de grupos metila<sup>67,69</sup>. Alguns dos sistemas utilizados estão indicados abaixo.



Tendo em mente a possibilidade de reações competitivas averiguamos o comportamento do indol 111b frente a condições ácidas.

Inicialmente o indol 111b foi tratado com trifluoreto de boro ( $\text{BF}_3$ ), a  $0^\circ\text{C}$ . A reação foi acompanhada por ccd e após 1 hora observamos o desaparecimento do material de partida e a presença de uma única mancha, correspondente a um produto menos polar. O produto obtido sofreu rápida decomposição mesmo em atmosfera inerte e ausência de luz. Os espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$  e  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ , ob

tidos logo após o processamento da reação, não puderam ser analisados pois se apresentaram característicos de uma mistura complexa de compostos.

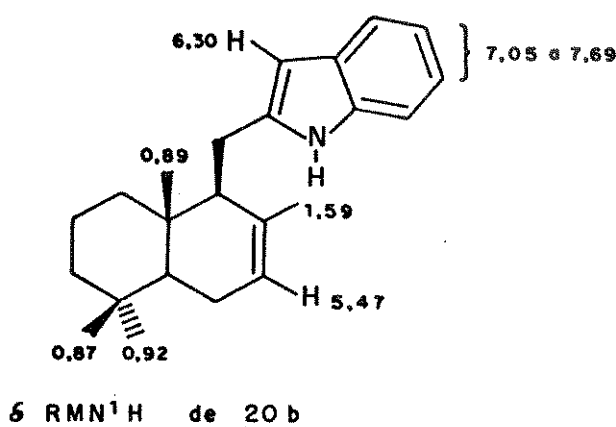
Em uma segunda tentativa utilizamos ácido acético para promover a formação de 20 e/ou 3. Neste caso também notamos a formação de um produto menos polar que o material de partida, cujo comportamento foi semelhante ao citado quando do uso de trifluoreto de boroeterato.

Finalmente, o emprego de tetracloreto de estanho, como ácido de Lewis, forneceu um produto estável e que pode ser identificado pelos seus dados espectroscópicos. Tal produto apresentou absorções em regiões características do núcleo indólico, no espectro de UV (E-66): 220,6 e 270,9 nm. O espectro de massa (E-69) exibe íon molecular ( $M^{+}$ ) em  $m/z$  321. No espectro de infravermelho (E-67) observamos a presença da absorção em  $3410\text{ cm}^{-1}$  característica do grupo N-H do indol. A absorção em  $3540\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao grupo -OH do material de partida, não foi evidenciada. A análise dos dados espectroscópicos de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-68) do produto em questão foi decisiva para a sua identificação. Os singletes em 0,87, 0,89 e 0,92 ppm, integrando para três prótons cada, foram atribuídos aos grupos metila sobre o C-5 (-CH<sub>3</sub> ax.), C-8a e C-5 (-CH<sub>3</sub> eq.), respectivamente. Os sinais devidos aos prótons do núcleo indólico apareceram em 6,30 ppm (H-3') e 7,05 a 7,69 ppm (H ligados ao anel benzênico). Comparativamente ao espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do material de partida 111b observamos:

- a ausência do sinal em 1,34 ppm (3H) relativo ao grupo metil sobre o C-2 de 111b
- o aparecimento de sinais largos em 1,59 (3H) e 5,47 ppm (1H) indicando a presença de um grupo metil e um próton sobre uma ligação dupla.



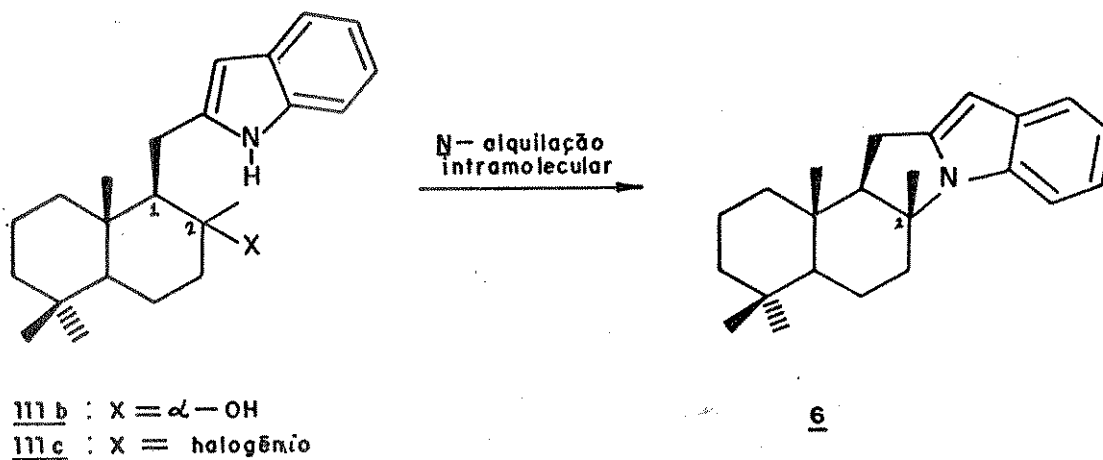
Com base nas informações acima sugerimos que a reação de 111b com tetracloreto de estanho resultou na eliminação da hidroxila do C-2 e propomos a estrutura 20b para o produto obtido. Os valores dos deslocamentos químicos encontrados para os prótons de 20b estão assinalados abaixo e são compatíveis com a estrutura proposta. A proteção do próton ligado ao nitrogênio do núcleo indólico (9,02 ppm em 111b para 7,92 ppm em 20b) foi atribuída a eliminação da ponte de hidrogênio presente em 111b.



O indolossesquiterpeno 20b corresponde a um dos isômeros de 20, em relação à posição da ligação dupla na unidade sesquiterpênica. Portanto, o emprego de tetracloreto de estanho resultou em alta seletividade na eliminação do grupo hidroxila de 111b. Com isto vimos alcançado um dos nossos objetivos: a síntese do intermediário quiral proposto como precursor biogenético de 3 e/ou compostos do tipo 6. Os estudos no sentido de obter os esqueletos básicos desejados, a partir de 20b, estão sendo desenvolvidas por nosso grupo de trabalho. Em contribuição a estes estudos não podemos deixar de relatar que realizamos algumas tentativas de N-ciclização, a partir do indol 111b. A discussão dos resultados obtidos será abordada no item 2.2.4.

2.2.4 - Tentativas de N-ciclização a partir de 111b

A partir do indol 111b visualizamos que a ciclização entre o nitrogênio indólico e o C-2 da unidade sesquiterpênica resultaria no esqueleto básico dos indolossesquiterpenos pentacíclicos tipo 6. A princípio propusemos que a ciclização poderia ser efetuada em condições que levassem a uma N-alquilação intramolecular através do C-2 de um derivado apropriadamente funcionalizado de 111b. Neste sentido realizamos investigações na literatura<sup>38</sup> e constatamos que os haletos de alquila são bastante empregados como agentes alquilantes na preparação de indóis C e/ou N-alquilados. Com base neste fato optamos por testar a reação de N-ciclização a partir de um derivado, halogenado no C-2, de 111b.



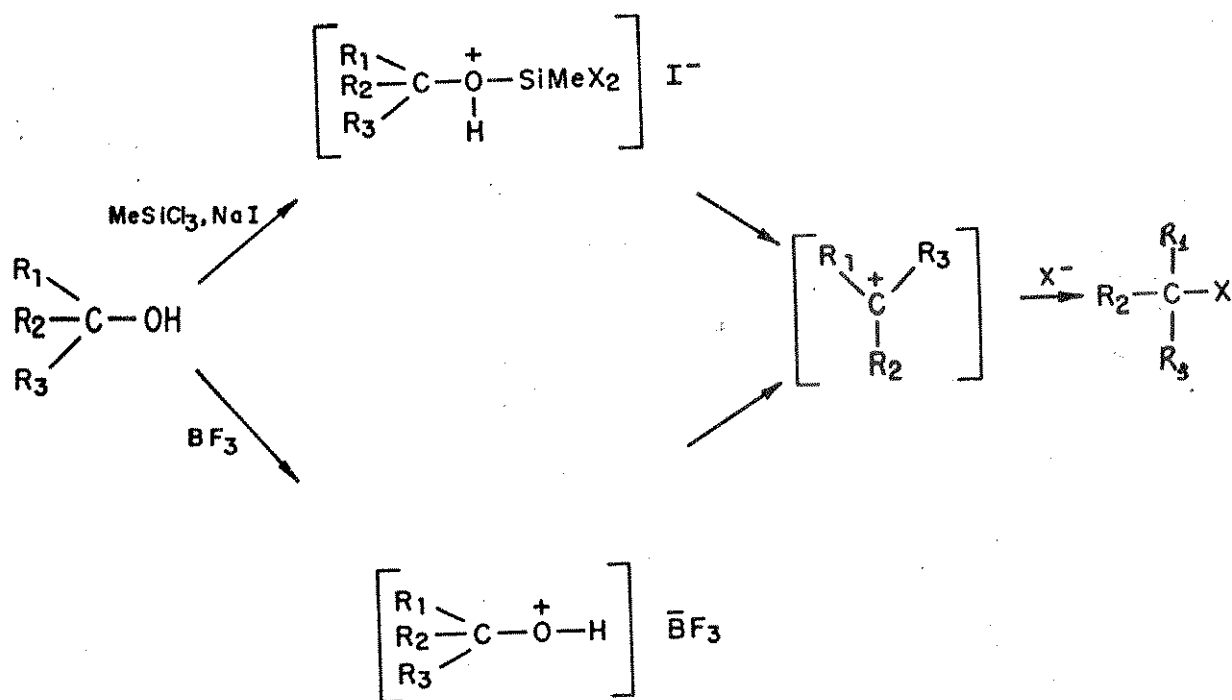
Os procedimentos mais atuais para a conversão de álcoois em haletos utilizam iodo e bromotrimetilsilanos<sup>70a</sup>, clorotrimetilsilano/iodeto de sódio<sup>70b</sup>, triclorometilsilano/iodeto de sódio<sup>70c</sup> e trifluoreto de boro/haleto<sup>70d</sup> como reagentes.

O uso de iodotrimetilsilano como reagente para a preparação de haletos foi reportada por Jung e colaboradores<sup>70a</sup>. Com base na obtenção do (-)-2-iodo-octano a partir de (+)-2-octanol os autores propuseram um mecanismo do tipo  $S_N2$  para estas reações.

Olah e colaboradores<sup>70b</sup> demonstraram que o emprego de

iodotrimetilsilano gerado "in situ", pela reação de clorotrimetilsilano com iodeto de sódio fornece iodetos de alquila em altos rendimentos. Este método apresenta vantagens, em relação ao reportado por Jung<sup>70a</sup>, no que se refere ao tempo da reação, estabilidade e custo do reagente. Além disto, as dificuldades devidas a exposição dos substratos a condições ácidas (HI gerado no caso do iodo-trimetilsilano) são eliminadas.

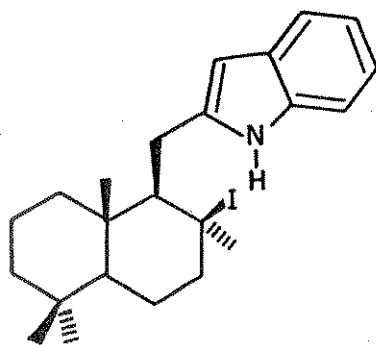
Os demais sistemas citados (triclorometilsilano/iodeto de sódio<sup>70c</sup> e etérato-trifluoreto de boro/haletos<sup>70d</sup>) foram descritos como eficientes na conversão seletiva de álcoois alílicos, benzílicos e terciários para os haletos correspondentes. No caso de álcoois terciários e para ambos os reagentes, a reação procede por um mecanismo S<sub>N</sub>1 como indicado no ESQUEMA 16.



ESQUEMA 16 - Mecanismo para as reações de álcoois terciários com triclorometilsilano/NaI e etérato-trifluoreto de boro/haletos

Em nosso trabalho utilizamos o procedimento reportado por Olah e colaboradores<sup>70b</sup> pela facilidade do método e disponibilidade de reagentes. O tratamento de 111b com triclorometilsilano/iodeto de sódio, em uma mistura de acetonitrila e diclorometano, forneceu o produto iodado 111c (X = I) cuja caracterização foi feita pela análise de seus dados espectroscópicos.

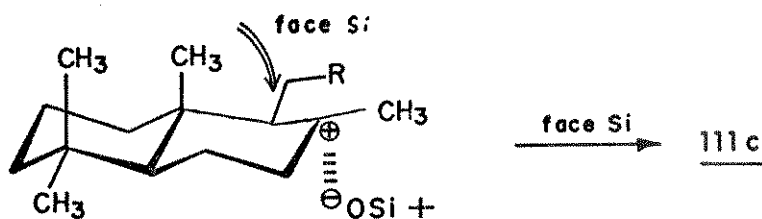
O espectro de massa (E - 73) de 111c exibe um pico correspondente ao íon molecular ( $M^+$ ) em  $m/z$  449. A ausência da absorção correspondente ao grupo -OH no espectro de IV (E - 71) de 111c indicou a substituição deste grupo. Outra evidência para a presença do iodo em 111c foi encontrada na desproteção observada, no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E - 72), para o grupo metil sobre o C-2 de 111c (1,34 ppm em 111b para 1,68 ppm no derivado iodado 111c). O valor de 1,68 ppm para o deslocamento químico destes prótons é compatível com os normalmente observados para grupos metílicos ligados a carbono substituídos por iodo<sup>71</sup>. Comparativamente a 111b observamos ainda a desproteção dos prótons metilênicos do C-9 e do grupo metil sobre o C-8a. Isto pode ser verificado pelos valores de  $\delta$  assinalados nas estruturas de 111b e 111c. A partir destes dados sugerimos que o átomo de iodo em 111c estaria em uma posição- $\beta$  (axial).



111 c

A desproteção dos prótons do grupo metil sobre o C-8a de 111c, relativamente aos de 111b, foi atribuída aos efeitos espaciais originados pela interação 1,3-diaxial entre o referido grupo e o átomo de iodo no C-2. Desproteções análogas já foram reportadas<sup>72</sup> para compostos apresentando grupos metila em uma relação 1,3-diaxial com átomos de halogênio. A proposição de uma inversão de configuração no C-2 do produto 111c foi reforçada pela constatação de que os sinais para a rotação ótica de 111b e 111c são contrários. Para tal afirmação nos baseamos no fato que o esclareol 46 e seu epímero no C-2 (grupo OH no C-2 em posição- $\beta$ ), ambos apresentando a mesma configuração que 111b e 111c nos demais centros assimétricos, possuem sinais inversos para seus  $[\alpha]_D^{18}$ .

O derivado 111c foi obtido como único produto e por isto descartamos a possibilidade de um mecanismo  $S_N1$  via um intermediário catiônico tricoordenado e simetricamente solvatado, como o normalmente proposto para álcoois terciários, para a reação de 111b com clorotrimetilsilano/iodeto de sódio. Os nossos resultados podem ser melhor acomodados se considerarmos que a reação procede via a espécie 120, denominada como um "par iônico íntimo". Nesta espécie o íon carbônio no C-2 e o contra-íon (grupo abandonador  $^-OSi(CH_3)_3$ ) estariam próximos um do outro de modo que a face Ré da molécula ficaria bloqueada. Desta forma o ataque do nucleófilo  $I^-$  ocorreria pela face Si de 120 levando ao produto 111c com inversão da configuração no C-2.



120 : R = indol

A inversão da configuração no C-2 nos pareceu um resultado interessante uma vez que a repetição do mesmo, na reação de N-ciclização do produto iodado 111c, levaria a uma estereoquímica correta para o grupo metil sobre tal carbono no esqueleto básico dos compostos do tipo 6 desejados.

Para a N-alquilação intramolecular de 111c buscamos maiores informações sobre os procedimentos normalmente empregados para a alquilação de indóis. Devido ao caráter ambidentado do núcleo indólico, tais reações podem resultar em produtos alquilados na posição -1 (N-alquilados) e/ou na posição -3 (C-alquilados). Um dos trabalhos mais completos sobre a C-alquilação versus a N-alquilação foi descrito por Cardillo e colaboradores<sup>73</sup>. Os autores investigaram a reatividade dos sais de sódio e magnésio do indol, em tetraidrofurano e dimetilformamida, frente a brometos de alquila. Pelos resultados obtidos foi concluído que a N-alquilação é predominante em condições que favoreçam a dissociação dos íons agregados em solução: uso de sais de indolilsódio e dimetilformamida como solvente.

Outras condições reportadas para a N-alquilação de indóis empregam o potássio, amideto de sódio, hidróxido de sódio em hexametilfosforotriamida, hidróxido de potássio em dimetilsulfóxido e etóxido de tálio como bases<sup>74</sup>.

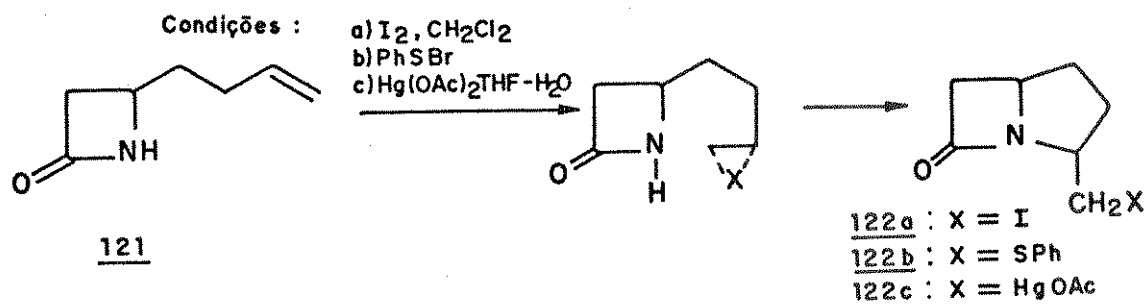
Rendimentos apreciáveis de produtos C-alquilados e C, N-polialquilados foram obtidos pelo uso de sais de amônio quaternários como catalisadores de transferência de fase<sup>75a</sup>. Alguns pesquisadores utilizaram éteres corôa para este fim e verificaram maior eficiência para a N-alquilação<sup>75b</sup>. Isto foi também observado em sistemas como hidróxido de potássio na presença de polietilenoglicóis<sup>75c</sup>.

Com base nas discussões acima submetemos inicialmente,

o composto 111c ao tratamento com hidróxido de potássio em dimetilformamida<sup>73</sup>. Tal procedimento resultou apenas na recuperação do material de partida sem reagir. Outros sistemas como hidróxido de potássio/dimetilssulfóxido, hidróxido de potássio aquoso/benzeno/cloreto de tetrabutílamônio e hidreto de sódio em dimetilssulfóxido, éter etílico ou tetraidrofurano foram também testados. Em todos os casos o composto 111c se manteve estável mesmo com aquecimento ou agitação por tempo prolongado das misturas reacionais.

Em virtude do insucesso observado nas tentativas de N-ciclização de 111c analisamos alguns aspectos teóricos envolvidos na reação. Para que ocorra a alquilação é necessário que exista colinearidade e simetria adequada entre os orbitais p do nucleófilo e os do eletrófilo, no caso o átomo de carbono, no estado de transição. Com o auxílio de modelos "Drieding" observamos que, em nosso caso, a satisfação destas condições implica numa estrutura intermediária com tensão, acarretando uma certa dificuldade na aproximação do nucleófilo  $\bar{N}$  com o C-2 da unidade sesquiterpênica.

O nosso trabalho abrangeu uma das metodologias possíveis para a preparação do produto N-ciclizado: ataque do nucleófilo a um átomo de carbono ligado a halogênio através de uma ligação  $\sigma$ . Alternativamente a N-ciclização poderia ser efetuada pelo ataque do nucleófilo a um carbono de uma ligação dupla. Alguns exemplos de N-ciclização envolvendo olefinas, como a conversão de 121 em 122, já foram reportados<sup>76</sup>. Tais procedimentos serão aplicados em trabalhos futuros ao indolossesquiterpeno 20b.



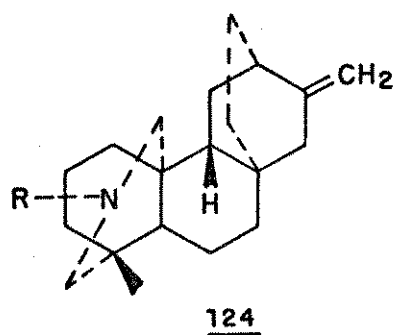
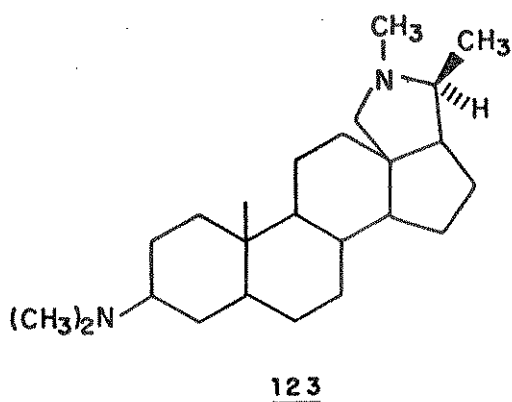
## CAPÍTULO II

PROPOSIÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS PARA  
A PREPARAÇÃO DE MONO E SESQUITERPENOS NITROGENADOS: N-FUNCIO-  
NALIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE LIGAÇÕES C-H NÃO ATIVADAS.



## 1 - INTRODUÇÃO

Paralelamente ao trabalho discutido no Capítulo I realizamos estudos exploratórios no sentido de selecionarmos um procedimento apropriado para a introdução de um átomo de nitrogênio, como parte de um sistema cíclico, em esqueletos de mono e sesquiterpenos quirais. O nosso interesse principal por estes estudos está no fato de que os mesmos permitiriam investigações sobre reações fotoquímicas envolvendo ligações C-H não ativadas. As reações deste tipo tem uma grande importância sintética, haja visto a sua aplicação na preparação de alcalóides esteroidais do tipo 123<sup>77</sup> ou ainda na elucidação das estruturas de alcalóides diterpênicos da classe da atisina 124<sup>78</sup>.

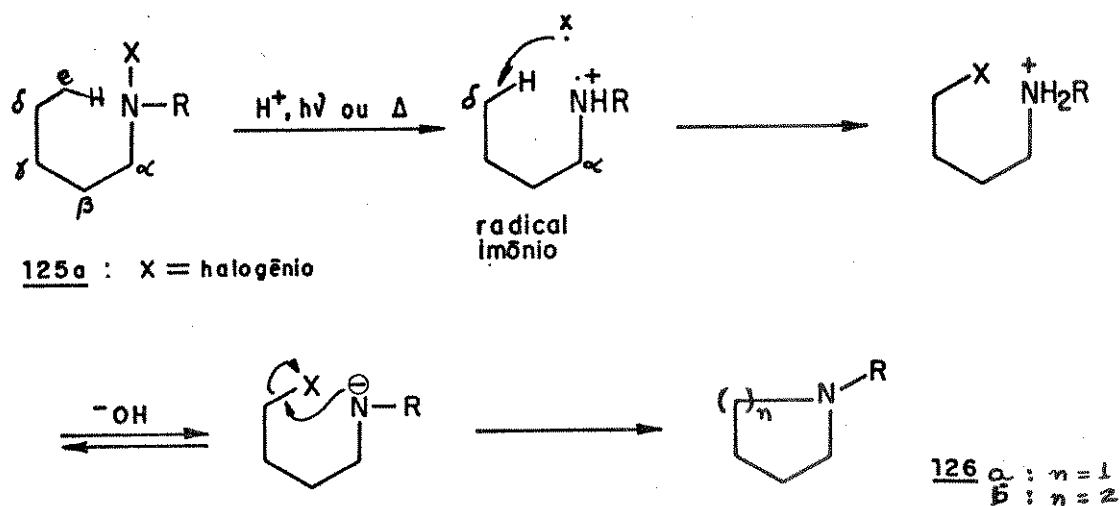


A N-funcionalização de uma ligação C-H não ativada procede via intermediários altamente energéticos como radicais livres ou grupos fotoexcitados<sup>79</sup>. Os processos para a formação de tais intermediários serão abordados a seguir, numa exposição das principais metodologias utilizadas para a reação em questão.

### a) Reação de Hofmann-Loeffler-Freytag

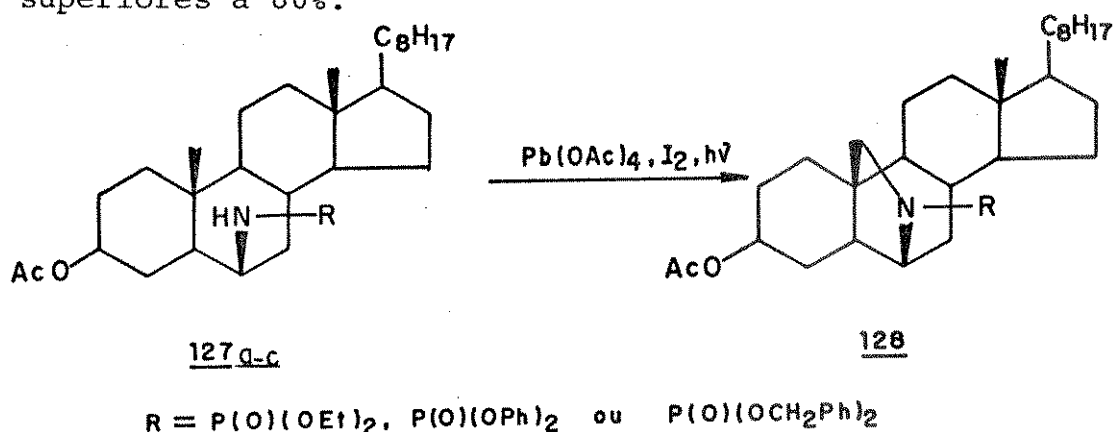
Este método trata da reação fotoquímica ou térmica de N-haloaminas 125a, contendo átomos de hidrogênio nas posições  $\delta$  ou  $\epsilon$  e resulta em produtos cíclicos com anéis de cinco, 126a, ou seis

membros 126b, respectivamente<sup>79</sup>.



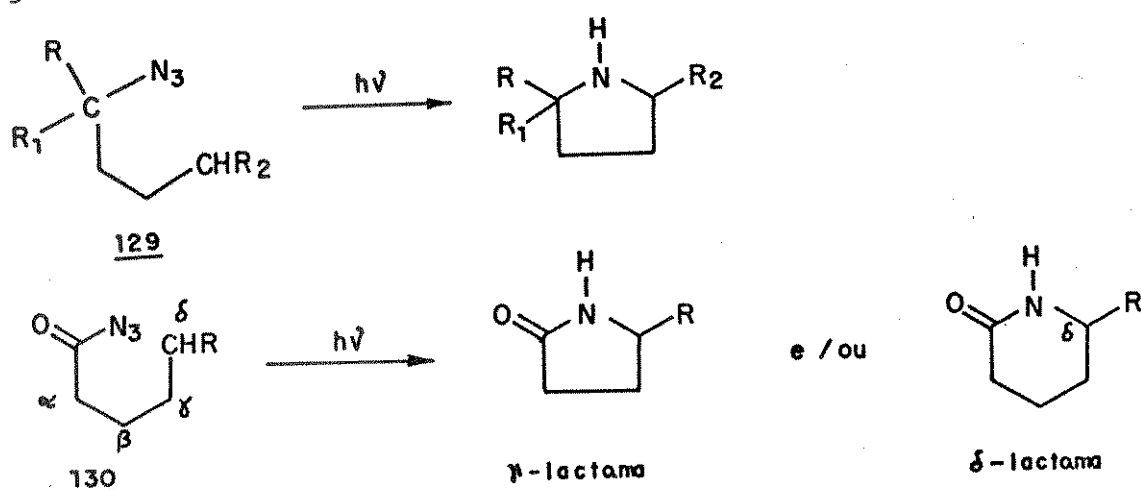
Em consequência do uso de ácidos, normalmente ácido sulfúrico ou mistura de ácido sulfúrico/ácido acético, a aplicação deste método restringe-se a compostos que não são suscetíveis a meio ácido<sup>80</sup>. Uma outra restrição diz respeito aos baixos rendimentos verificados na preparação de aminas secundárias cíclicas, a partir de aminas primárias.

Os trabalhos mais recentes nesta área empregam aminas protegidas do tipo 125b, onde X = grupo protetor. Um estudo bastante interessante foi reportado por Suárez e colaboradores<sup>81</sup>. O artigo trata da síntese de compostos epimínicos, através da funcionalização de ligações C-H, iniciada por radicais fosforoamidatos. Tais reações procedem pela fotólise de fosforoamidatos, como 127a-c, na presença de tetraacetato de chumbo e iodo e resultam na formação das N-dioxifosfonil 1,4-epiminas correspondentes em rendimentos superiores a 80%.



## b) Ciclização de nitrenos

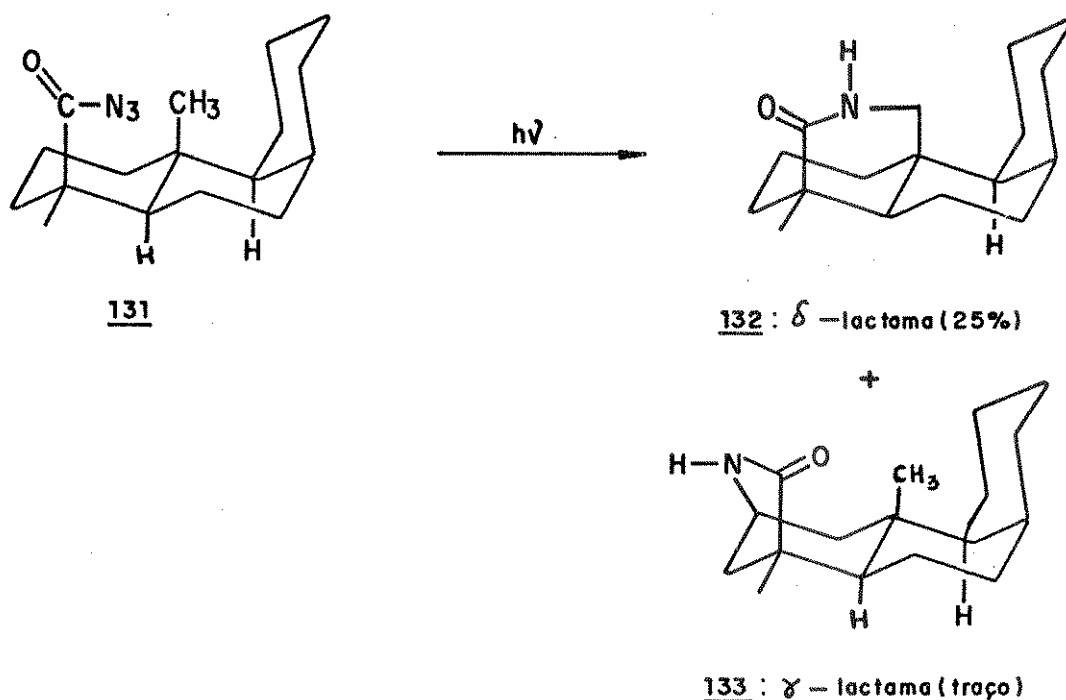
A N-funcionalização de ligações C-H não ativadas já foi observada<sup>82</sup> em reações fotoquímicas de alquil ou acil-azidas de fórmulas gerais 129 e 130. Estas reações dão origem a compostos cíclicos com anéis de cinco ou seis membros, contendo o átomo de nitrogênio.



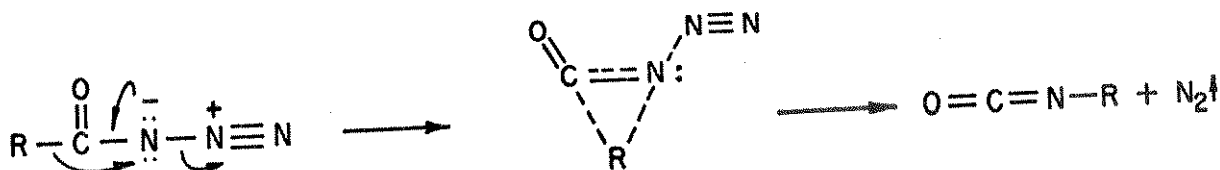
Através de evidências experimentais foi sugerido que tais reações envolvem a formação das espécies deficientes de elétrons,  $\text{R}-\ddot{\text{N}}:$  (estado singlete) ou  $\text{R}-\dot{\text{N}}\cdot$  (estado triplete), denominadas "nitrenos". Estas espécies são geradas pela eliminação de  $\text{N}_2\uparrow$ , a partir da fotólise da azida ( $\text{R}-\ddot{\text{N}}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N} \rightarrow \text{R}-\ddot{\text{N}}:$  e/ou  $\text{R}-\dot{\text{N}}\cdot$ ). Normalmente, a ciclização ocorre pela inserção de "nitrenos" singletes à ligação C-H não ativada.

Particularmente, a fotólise de acil-azidas contendo o sistema decalina, leva preferencialmente a produtos cíclicos onde o átomo de nitrogênio faz parte de um anel de seis membros, contrastando com o observado para uma variedade de substituições radiculares em carbonos saturados<sup>79</sup>. Os melhores rendimentos para tais produtos foram verificados quando a acil-azida de partida apresenta os grupos metil e azido-carbonil em posições 1,3-diaxiais como no caso do composto 131<sup>82</sup>. Esta relação leva a uma maior "proximidade" entre tais grupos, fator este considerado preponde -

rante para que ocorra a N-ciclização.

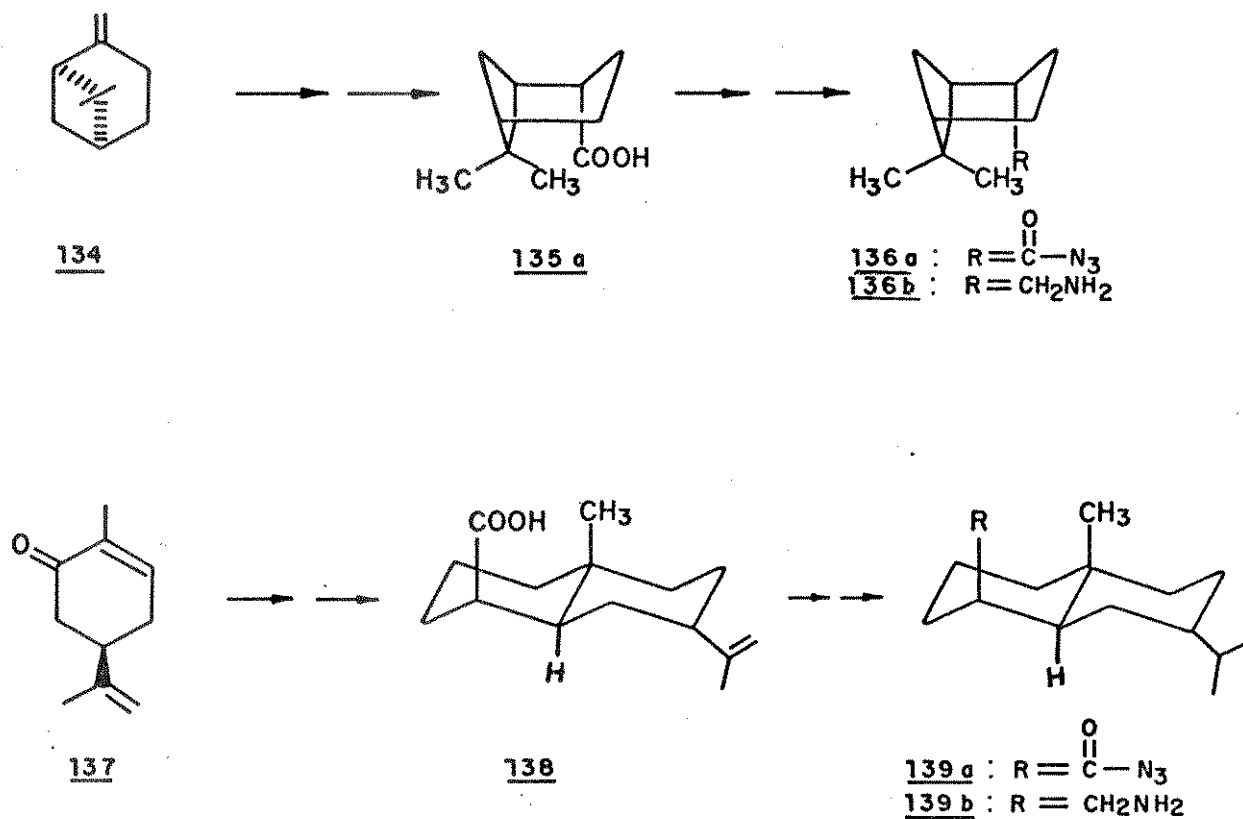


Um dos principais inconvenientes da utilização de acil-azidas está relacionado à instabilidade destes compostos. Os mesmos podem facilmente sofrer rearranjos, fornecendo os isocianatos correspondentes (rearranjo de Curtius).



Tendo em mente as metodologias para a preparação de produtos cíclicos nitrogenados, a partir da funcionalização de ligações C-H não ativadas, apresentamos maiores detalhes sobre os estudos a que nós nos propusemos. A princípio, optamos pela transformação dos substratos quirais, (-)- $\beta$ -pineno 134 e (-)-carvona 137, nos intermediários carboxilados 135a (monoterpênico) e 138 (sequiterpênico) (ESQUEMA 17). Consideramos que a presença da carboxila permitiria o acesso à aminas ou acil-azidas, conforme indicado no ES-

QUEMA 17. Desta forma, teríamos a possibilidade de aplicar os dois métodos anteriormente descritos para a funcionalização de ligações C-H de mono e sesquiterpenos.



ESQUEMA 17 - Rotas propostas para a funcionalização dos esqueletos básicos de mono (136) e sesqui terpenos (139).

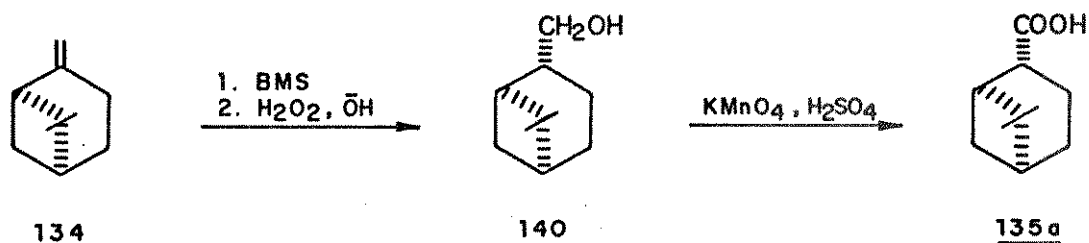
## 2 - DISCUSSÃO

Antes de iniciarmos a discussão dos estudos abordados neste Capítulo, faremos alguns comentários no sentido de facilitar a compreensão sobre o modo de como os mesmos serão enfocados.

Como o ponto principal e original de nosso trabalho é a funcionalização de ligações C-H não ativadas de mono e sesquiterpenos, buscamos empregar rotas rápidas e disponíveis para a preparação dos intermediários, como 136 e 139, a serem funcionalizados. Para isto, repetimos algumas sequências descritas na literatura as quais serão tratadas de forma resumida. No entanto, em alguns casos obtivemos resultados que merecem ser considerados. Assim, durante a discussão nos limitaremos a fornecer maiores detalhes sobre os pontos que, ao nosso ver, viriam contribuir para trabalhos futuros. Apesar de não termos completado nossos estudos, achamos importante incluí-los neste capítulo desde que os mesmos nos permitiram o contato com vários tipos de reações e contribuíram para nossa formação acadêmica. Primeiramente discutiremos as pesquisas relativas ao esqueleto monoterpênico.

### 2.1. - Preparação e fotólise da acil-azida 136a

Para a obtenção do monoterpeno carboxilado 135a, a partir do (-)- $\beta$ -pineno 134, utilizamos a sequência abaixo descrita na literatura<sup>83, 84</sup>. O derivado 135a foi caracterizado pela comparação de seus dados de IV (E-75) e RMN<sup>1</sup>H (E-76) com os reportados.

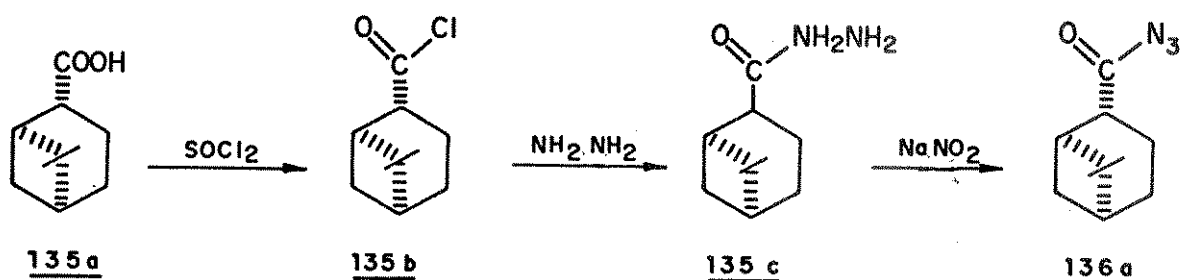


Na tentativa de melhorarmos o rendimento (27%) na etapa de oxidação do álcool 140 recorreremos ao emprego de um catalisador de transferência de fase, no caso, cloreto de trietilbenzilamônio (TEBACL). É conhecido que estes catalisadores proporcionam altos rendimentos nas reações de oxidação de álcoois<sup>85</sup> mas, em nosso caso, não tivemos sucesso recuperando apenas o material de partida 140.

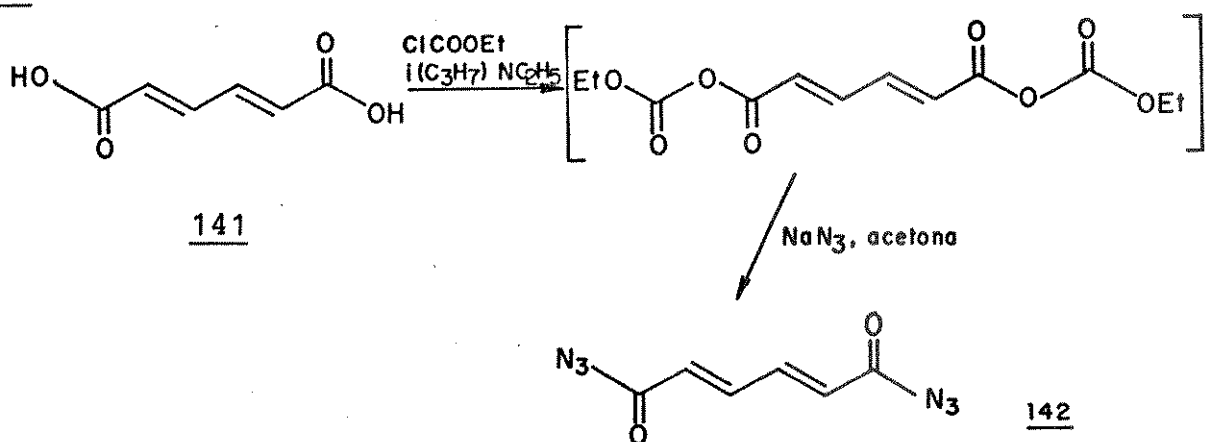
Apesar do baixo rendimento na conversão de 140 em 135a consideramos a sequência empregada conveniente, pois leva ao ácido com os grupos -COOH e metílico numa relação cis. Considerando a carboxila como função primordial na introdução de um átomo de nitrogênio no sistema, tal relação favorece uma maior "proximidade" entre uma das metilas do ciclobutano e o grupo nitrogenado. Isto propicia condições favoráveis para a N-ciclização a qual efetivada, daria origem a um derivado contendo o átomo de nitrogênio num anel de seis membros.

Como mencionado na parte introdutória deste Capítulo, existem evidências para a formação de anéis de seis membros nitrogenados a partir da fotólise de acil-azidas<sup>82</sup>. Este fato, aliado às nossas considerações acima, nos levou a iniciar os estudos propostos pela utilização da acil-azida 136a como intermediário nitrogenado (ESQUEMA 17, pág. 93). A transformação do ácido 135a na acil-azida 136a foi tentada inicialmente pela sequência convencionalmente empregada para este fim<sup>78</sup>: ácido → cloreto de ácido → hidrazida → acil-azida. No desenvolvimento da mesma, encontramos dificuldades logo na primeira etapa uma vez que não foi possível uma conversão razoável de 135a em 135b (ver sequência abaixo). No espectro de infravermelho (E-77) do produto bruto da reação do ácido 135a com cloreto de tionila foram observadas absorções em 1700 e 1790  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas às carbonilas de 135a e 135b, respecti

vamente. As tentativas para a separação dos dois compostos ou de otimização das condições reacionais não foram bem sucedidas. Com isto descartamos a sequência proposta para a preparação de 136a.



Na investigação de outras alternativas para a síntese de acil-azidas, a partir de ácidos carboxílicos, deparamos com um método que exclue a necessidade de preparação do cloreto de ácido<sup>86</sup>. Os ácidos são transformados em anidridos mistos os quais, sem isolamento prévio, reagem com azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) e dão origem às acil-azidas correspondentes. Como exemplo da aplicação deste procedimento podemos citar a preparação de 142 a partir de 141.



O tratamento do ácido 135a com cloroformiato de etila ( $\text{ClCOOEt}$ ) em trietilamina seguido da adição de azida de sódio forneceu a acil-azida 136a, em 82% de rendimento. A formação de 136a foi evidenciada pela presença de uma absorção em  $2130 \text{ cm}^{-1}$ , no espectro de infravermelho (E-78), característica para o grupo  $\text{-C(=O)-N}_3$  de acil-azidas<sup>86</sup>. Para evitar o rearranjo para o isocianato correspondente, a acil-azida foi submetida imediatamente à reação fotoquímica.



O composto 136a foi dissolvido em hexano e a solução irradiada, em um reator de quartzo (FIGURA 02 , pág.122 ), com uma lâmpada Phillips - 125W (espectro de emissão - FIG. 01 , pág.29 ). O desenvolvimento da reação foi acompanhado pelo registro dos espectros de infravermelho de alíquotas da solução. Por estes espectros observamos o desaparecimento gradativo da absorção em  $2130\text{ cm}^{-1}$  ( $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}_3$ ) e o aparecimento de uma banda em  $2260\text{ cm}^{-1}$ , cuja intensidade aumentou com o aumento do tempo da fotólise. As absorções por volta de  $2260\text{ cm}^{-1}$  no infravermelho são características para o grupo isocianato ( $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}$ )<sup>87</sup>. Quando o produto bruto da reação (IV: E - 80) foi analisado por cromatografia em camada delgada, observamos várias manchas que indicaram tratar-se de uma mistura.

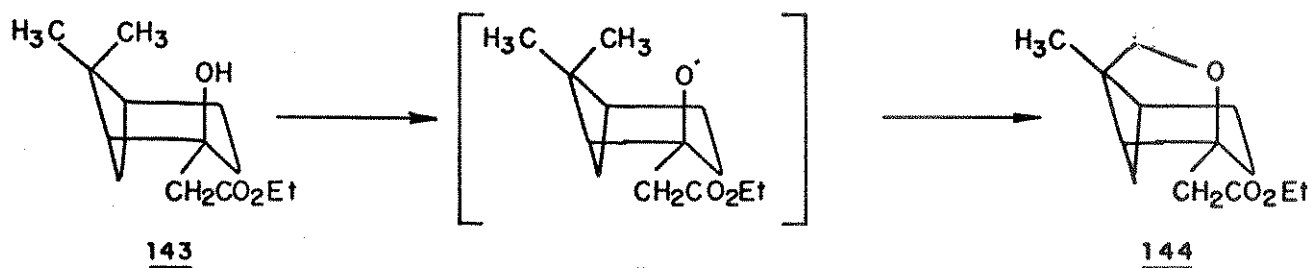
Com base nos dados acima sugerimos que durante a fotólise deve ter ocorrido clivagem e rearranjo da acil-azida 136a, e dos produtos resultantes da clivagem, para os isocianatos correspondentes. As tentativas de purificação da mistura bruta, por coluna cromatográfica em sílica-gel ou florisil, não levaram a produtos puros.

Algumas hipóteses podem ser sugeridas como causas do insucesso na funcionalização de ligações C-H da acil-azida 136a, como por exemplo:

- inadequação das condições para a reação fotoquímica
- instabilidade da acil-azida, ou ainda
- distância não apropriada entre o grupo azido-carbonyl e os centros a serem funcionalizados.

Em relação ao último ponto mencionado, vale citar que a funcionalização do grupo metílico de 143, um derivado do pineno, já foi reportada<sup>88</sup>. A reação citada denominada reação de Barton, procede pelo ataque do oxigênio radicalar sobre os átomos de hi-

drogênio do grupo metílico. No caso de sistemas fixos como 143, foi estimado que a energia de ativação, para a abstração intramolecular do hidrogênio, é mínima para uma distância O-C de 0,25 a 0,27 nm no material de partida<sup>88</sup>.



Embora no caso da acil-azida 136a o sistema não seja fixo, dificultando o estabelecimento de um valor exato para a distância (N-C) entre o átomo de nitrogênio e o carbono do grupo metila, admitimos que tais centros estão suficientemente próximos para a N-ciclização. No entanto, não seria correto estabelecermos uma correlação entre as reações fotoquímica de 136 e 143, desde que as mesmas procedem via intermediários e estados de transição diferentes.

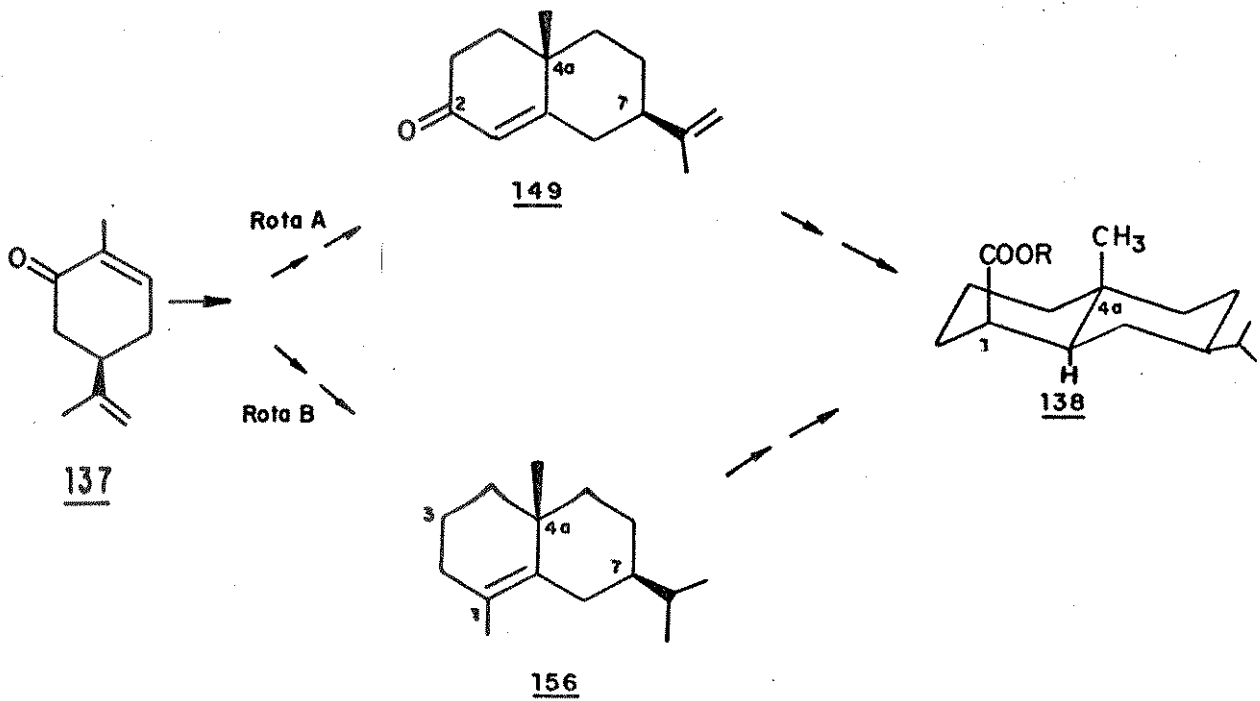
Na sequência de nossa discussão passaremos a abordar os estudos relativos ao esqueleto sesquiterpênico.

## 2.2. - Preparação do intermediário sesquiterpênico carboxilado

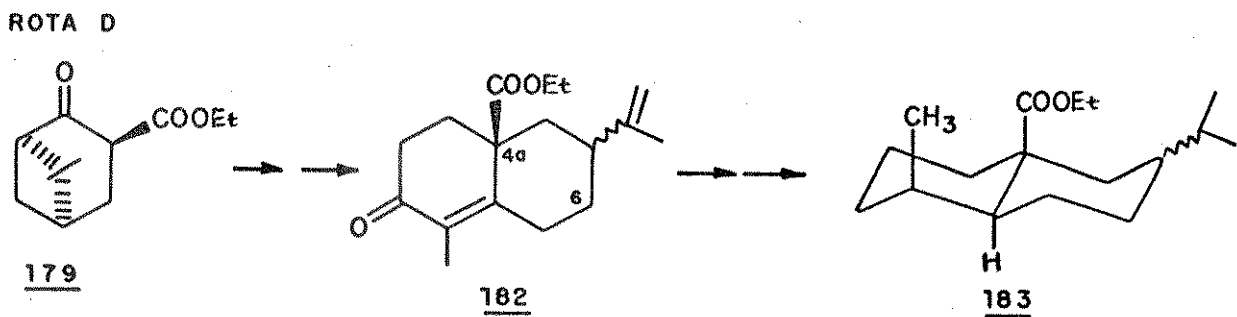
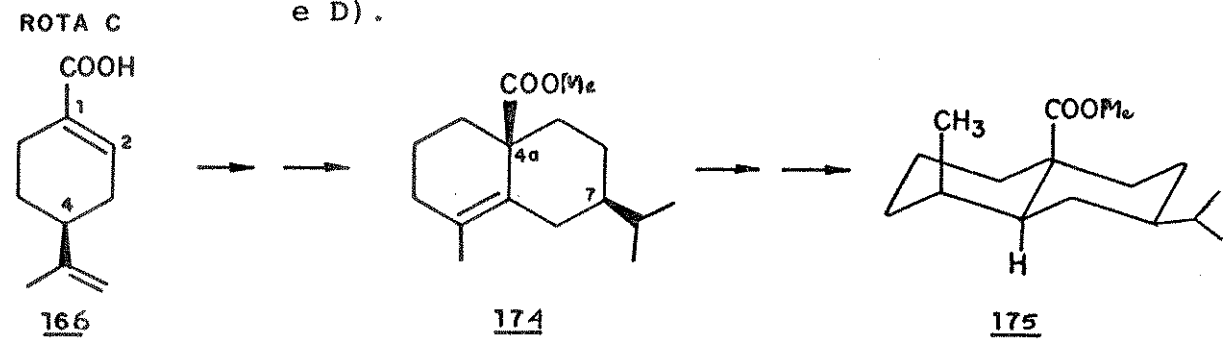
Na tentativa de prepararmos um esqueleto sesquiterpênico carboxilado desenvolvemos algumas rotas sintéticas, além daquela proposta no **ESQUEMA 17**. As rotas desenvolvidas abrangeram duas metodologias:

1ª) introdução do grupo carboxílico em um esqueleto

sesquiterpênico já elaborado (Rotas A e B).



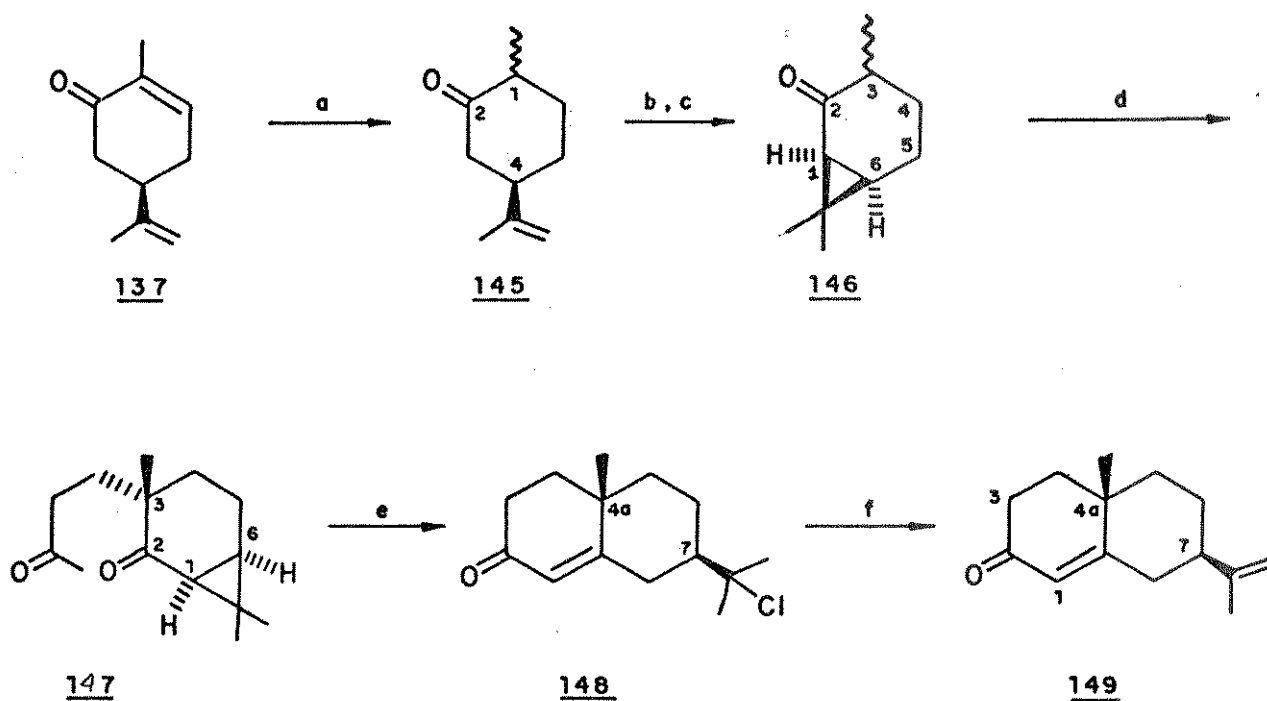
2ª) construção do esqueleto sesquiterpênico a partir de um derivado contendo o grupo carboxílico (Rotas C e D).

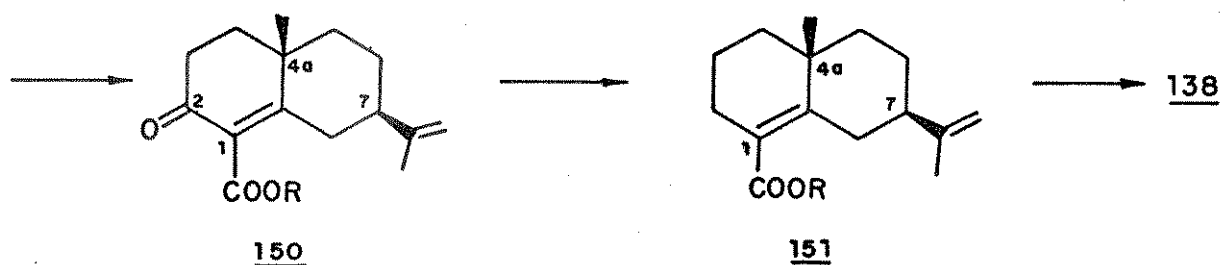


Os intermediários 138, 175 e 183 têm como característica comum, os grupos metílicos e carboxílicos numa relação 1,3-di axial. Como mencionado anteriormente, esta relação favorece a funcionalização do grupo metílico e conseqüente formação de anéis de seis membros. Estes pontos estabelecem uma analogia entre os nossos estudos e aqueles reportados para esqueletos diterpênicos<sup>78,82</sup>, e serviram como fundamento na elaboração das rotas sintéticas para os intermediários carboxilados. As rotas desenvolvidas serão discutidas mais detalhadamente a seguir.

### Rota A

Inicialmente propusemos que o sesquiterpeno carboxilado 138 poderia ser obtido a partir da carboxilação do C-1 da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 149, redução da carbonila no C-2 de 150 e hidrogenação das ligações duplas de 151 (ESQUEMA 18). Para a preparação de 149 optamos pela seqüência descrita na literatura<sup>89,90</sup> apresentada no ESQUEMA 18.





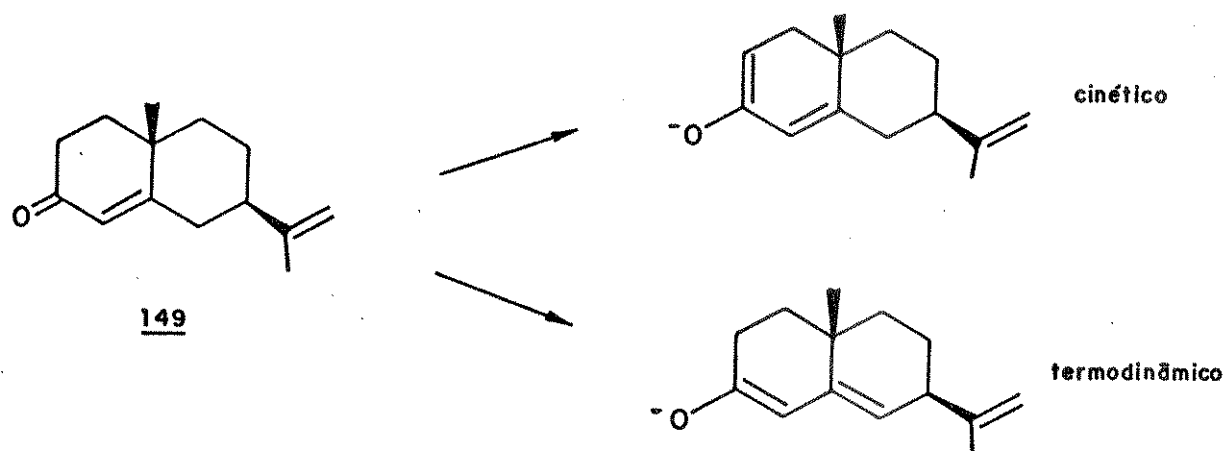
Reagentes: a) KOH/Zn, EtOH, refluxo (59%); b) HCl, EtOH; c) KOH, EtOH (67%); d) metilvinilcetona/KOH, éter/EtOH (70%); e) HCl, EtOH (63%); f) AcONa, HOAc (77%).

### ESQUEMA 18 - Rota sintética para a obtenção de 138

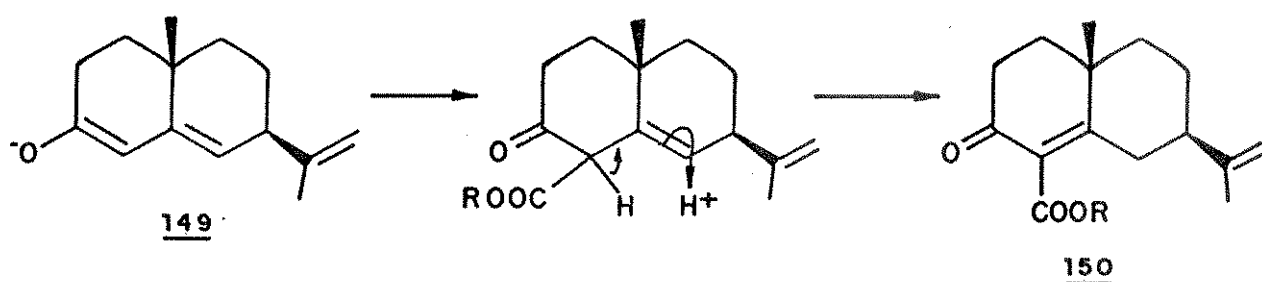
A rota acima nos pareceu bastante conveniente em razão da alta estereosseletividade na reação de condensação da 2-carona 146 com metilvinilcetona, fornecendo o composto 147 como único produto. Tal estereosseletividade foi atribuída ao impedimento estérico proporcionado pelos grupos metílicos geminais do grupo ciclopropílico. Além disto, esta rota leva à cetona 149 (RMN<sup>1</sup>H: E - 85) quiral e em bom rendimento. Os derivados obtidos pela repetição da sequência sintética acima apresentaram rendimentos e dados espectroscópicos (ver indicação dos espectros na parte experimental) concordantes com os reportados<sup>89, 90</sup>.

Para a introdução da carboxila no C-1 de 149 investigamos sobre as condições mais apropriadas para este fim. Em virtude da possibilidade de reações competitivas, desde que a cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada 149 apresenta dois centros disponíveis (C-1 e C-3) para a introdução do grupo carboxílico, consideramos adequadas as condições:

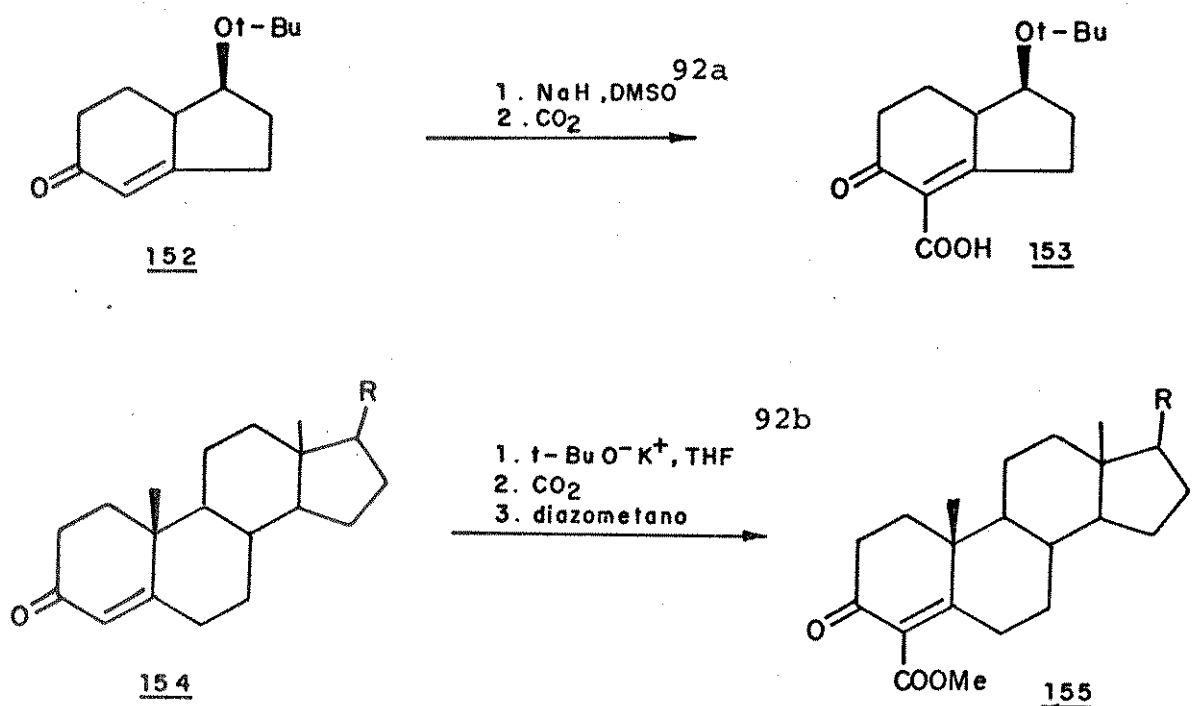
- que favorecessem a formação do enolato termodinâmico, em relação ao cinético.



- não redutivas, onde a ligação dupla entre o C-1 e C-8 fosse regenerada após a introdução do grupo -COOR



Através de pesquisa na literatura encontramos alguns trabalhos<sup>91, 92</sup> que tratam da carboxilação de cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas. Como mostrado nos exemplos abaixo, as reações procedem pelo emprego de bases fortes e dióxido de carbono como agente carboxilante.



Com base nos procedimentos mencionados realizamos algumas tentativas para a carboxilação de 149. Inicialmente o derivado 149 foi submetido ao tratamento com t-butóxido de potássio (gerado pela reação de t-butanol com potássio) em tetraidrofurano, seguido da adição de dióxido de carbono e diazometano. Após o processamento da reação isolamos apenas o material de partida sem reagir.

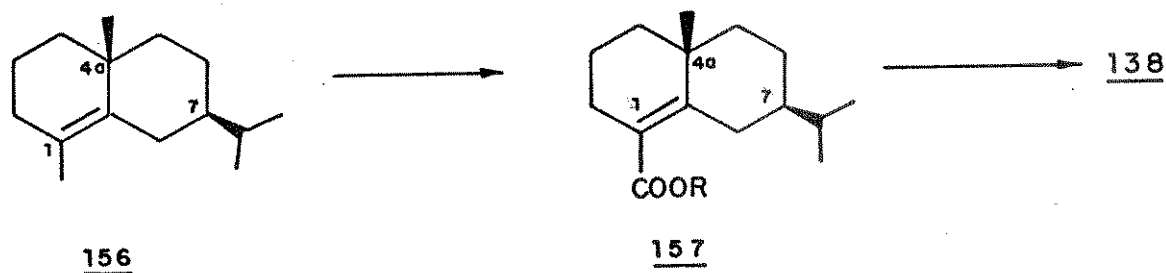
Outras bases e solventes, tais como: hidreto de sódio/dimetilssulfóxido, hidreto de sódio/éter etílico ou dioxano e t-butóxido de sódio/t-butanol foram também testados mas, em todos os casos, recuperamos somente a cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada 149.

Em consequência dos resultados negativos passamos ao desenvolvimento da Rota B (pág. 99 ).

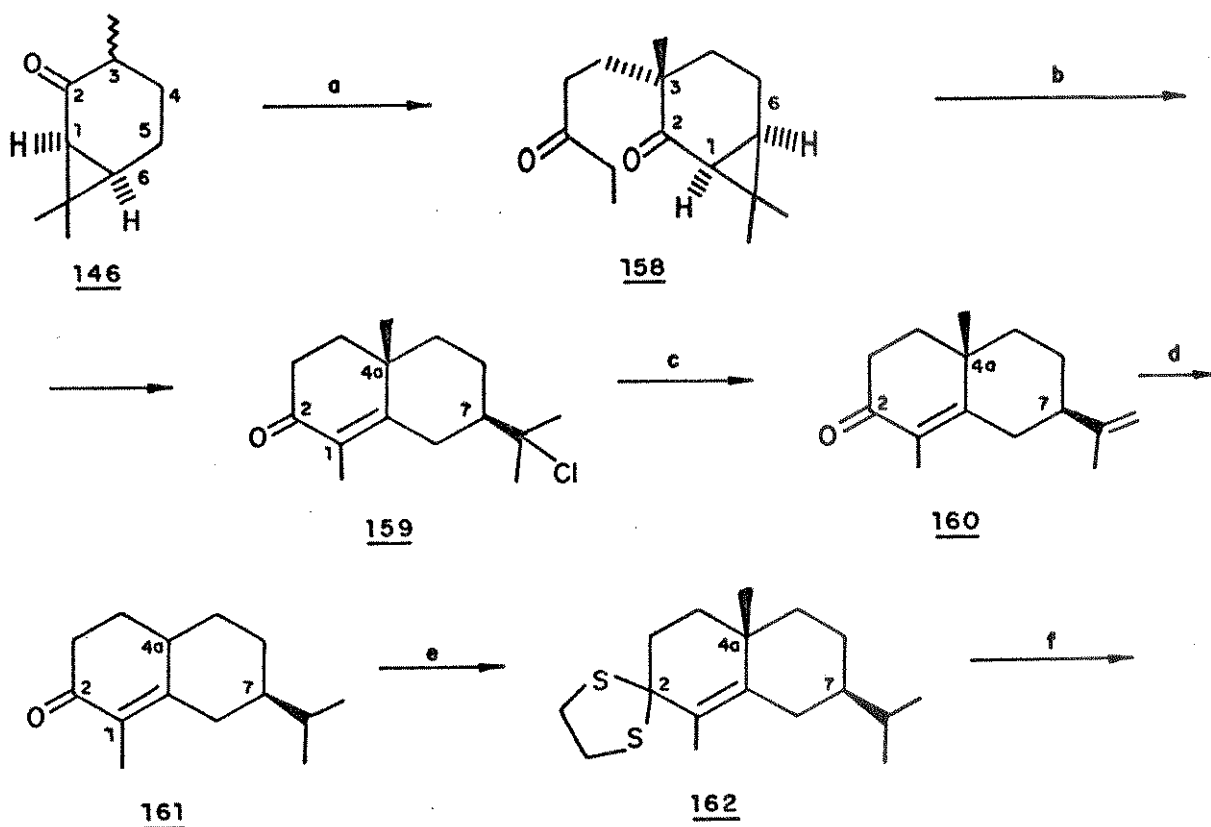
### Rota B

A preparação do intermediário carboxilado 138 foi vi-

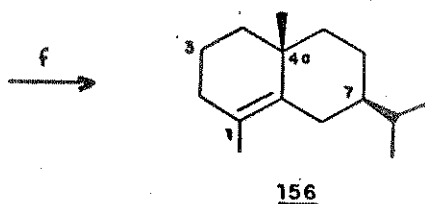
sualizada a partir da oxidação da metila alílica ligada ao C-1 de 156 e posterior hidrogenação do derivado resultante 157. Por analogia ao reportado para sistemas similares<sup>93</sup> acreditamos que a hidrogenação de 157 ocorreria, preferencialmente, pela face menos impedida da molécula (face Ré), levando à trans-decalina 138 (grupo -COOR em posição axial) como produto majoritário.



Para a síntese de 156 desenvolvemos a rota sintética apresentada abaixo no **ESQUEMA 19**. Devemos mencionar que a preparação do intermediário 161 já foi reportada<sup>90</sup> e para a transformação do mesmo em 156 nos baseamos no emprego de procedimentos aplicados a sistemas análogos.







Reagentes utilizados e rendimentos obtidos na sequência sintética desenvolvida para 156 (página anterior):

Reagentes: a) etil-vinil-cetona, KOH/EtOH, Et<sub>2</sub>O (70%); b) HCl/EtOH (77%); c) AcO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, AcOH (82%); d) H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>, benzeno, 1atm (91%); e) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH/ác. p-tolueno sulfônico, AcOH (81%); f) NiRaney, EtOH (48%).

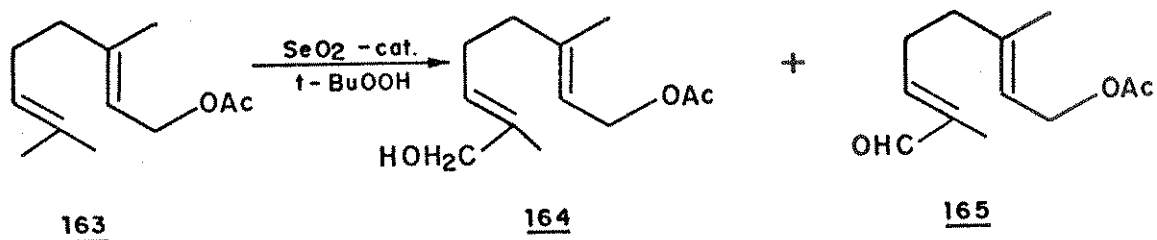
**ESQUEMA 19** - Rota sintética para a obtenção do composto 156

A hidrogenação da ligação dupla terminal de 160 foi seletiva, fornecendo 161 como único produto. A redução da carbonila no C-2 de 161 foi efetuada em duas etapas: reação de 161 com ditioetano, em ácido acético e dessulfurização do derivado 162, com níquel de Raney<sup>94</sup>.

Para a oxidação da metila alílica de 156 optamos pelo emprego de dióxido de selênio (SeO<sub>2</sub>), desde que este reagente é considerado como bastante eficaz para a inserção direta de oxigênio em uma ligação C-H alílica<sup>95</sup>. Vários estudos foram reportados sobre este reagente e os mais atuais incluem modificações nos procedimentos convencionalmente empregados<sup>96</sup>. A ineficiência dos métodos tradicionais foi atribuída ao uso de quantidades relativamente altas de dióxido de selênio e à formação de espécies reduzidas do mesmo. Estes fatores dificultam a remoção do selênio, a partir dos produtos formados, e concorrem para a diminuição do rendimento destas reações.

Mais recentemente, Sharpless e Umbreit<sup>96</sup> demonstraram que a utilização de quantidades catalíticas de dióxido de selênio (1,5 - 2%), na presença de hidroperóxido de *t*-butila (*t*-BuOOH), fornece álcoois alílicos em rendimentos comparáveis ou maiores aos obtidos pelos métodos convencionais. O hidroperóxido de *t*-butila tem como função reoxidar as espécies reduzidas de selênio para  $\text{SeO}_2$ , eliminando assim as dificuldades mencionadas.

Com base nestas informações submetemos o derivado 156 às condições de oxidação reportadas por Sharpless<sup>96</sup>. Embora este derivado apresente outros carbonos alílicos poderíamos esperar, por analogia ao verificado para o composto 163<sup>96, 97</sup>, que a oxidação resultasse em um rendimento apreciável do produto com o carbono metílico ligado ao C-1 oxidado.

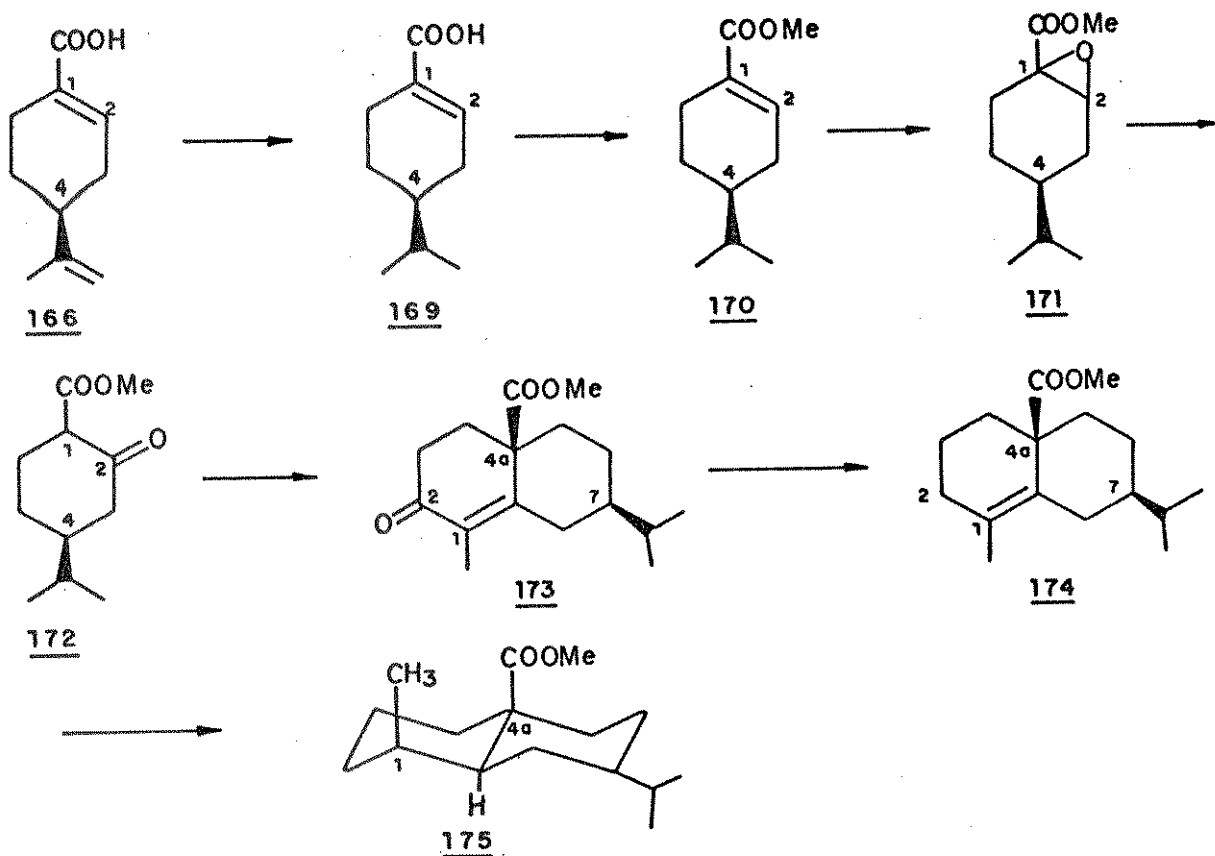


No entanto, o tratamento de 156 com dióxido de selênio ressublimado e hidroperóxido de *t*-butila (~ 66%, obtido pela reação do álcool *t*-butílico com peróxido de hidrogênio<sup>98</sup>), não forneceu os resultados esperados. Constatamos apenas a formação de vários produtos de difícil separação e a recuperação de parte do material de partida.

Devido às dificuldades encontradas para a introdução de um grupo carboxílico nos esqueletos sesquiterpênicos 149 (Rota A) e 156 (Rota B), optamos pela preparação dos derivados carboxilados a partir de intermediários contendo este grupo (Rotas C e D).

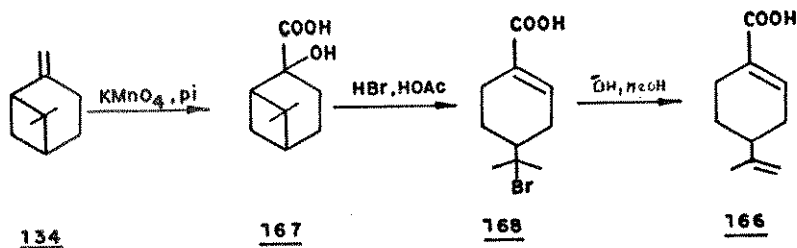
## Rotas C

Nesta rota utilizamos o (-)-ácido perílico 166<sup>(\*)</sup> como substrato quiral, e propomos a transformação do mesmo no derivado carboxilado 175 pela sequência apresentada no **ESQUEMA 20**.



**ESQUEMA 20** - Rota sintética para a obtenção de 175

(\*) Em nosso trabalho utilizamos o (-)-ácido perílico 166 comercial, mas a síntese do mesmo já foi reportada<sup>99</sup>, a partir da oxidação do  $\beta$ -pineno 134, a abertura do grupo ciclobutílico de 168 e eliminação do bromo do derivado 168.



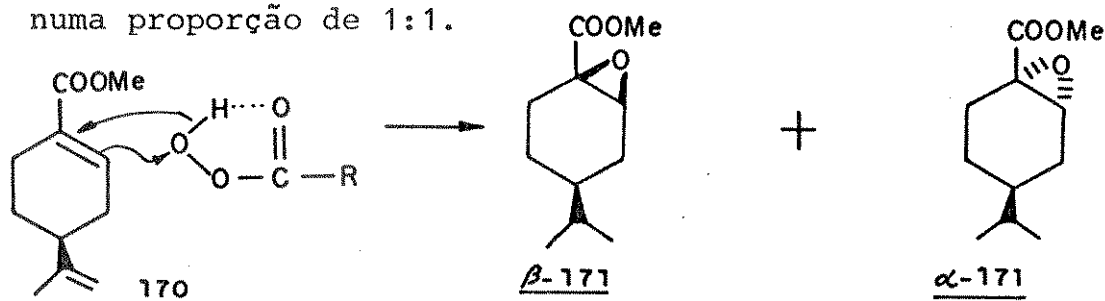
A rota esquematizada não se encontra descrita na literatura, e as condições experimentais para as etapas desenvolvidas foram otimizadas em nosso trabalho.

A redução da ligação dupla terminal de 166 foi efetuada por hidrogenação catalítica com  $H_2/PtO_2$ , a 1 atm durante 10 minutos. À pressões ou tempos maiores foi observada também a hidrogenação parcial da ligação dupla do sistema  $\alpha, \beta$ -insaturado. A caracterização do produto 169 foi feita pela análise de seus dados espectroscópicos. No espectro de IV de 169 (E-92) observamos bandas de absorção em 1650 e 1680  $cm^{-1}$  atribuídas à carboxila  $\alpha, \beta$ -insaturada. O sinal correspondente aos grupos metílicos geminais de 169 foi observado como um dubleto em 0,93 ppm, no espectro de  $RMN^1H$  (E-93).

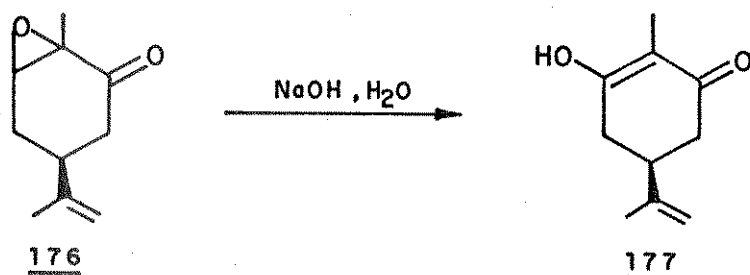
Para a esterificação de 169 utilizamos metanol e ácido sulfúrico obtendo o éster 170 em 70% de rendimento. A formação do derivado 170 foi evidenciada pelo desaparecimento da absorção correspondente ao estiramento do grupo -OH no espectro de IV (E-94) e, pela presença do sinal relativo aos prótons metoxílicos em 3,78 ppm no espectro de  $RMN^1H$  (E-95).

A epoxidação da ligação dupla do éster 170 foi inicialmente tentada com ácido *m*-cloroperbenzóico em diclorometano. No entanto, este procedimento resultou apenas na recuperação total do material de partida. Com isto, recorreremos ao emprego de um agente epoxidante mais poderoso, desde que os efeitos de conjugação reduz o caráter nucleofílico da ligação dupla dificultando a epoxidação da mesma. O ácido peróxitrifluoroacético é considerado um epoxidante poderoso e já foi utilizado na epoxidação de ligações duplas conjugadas à carbonilas de ésteres<sup>100</sup>. O emprego deste reagente (preparado pela reação de peróxido de hidrogênio com ácido trifluoroacético) resultou na obtenção de um produto menos polar

que o material de partida, cujos espectros de IV (E-96) e  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-97) indicaram tratar-se do epóxido 171. O espectro de IV (E-96) exibe apenas uma banda de absorção ( $1730\text{ cm}^{-1}$ ) na região característica de grupos carbonílicos, evidenciando a ausência da insaturação. Pelo espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (E-97) constatamos a ausência do sinal relativo ao próton sobre a ligação dupla ( $6,93\text{ ppm}$  para 170) e a presença de um sinal largo em  $3,40\text{ ppm}$  (1H), característico para prótons ligados a carbonos contendo o anel epóxi<sup>94</sup>. Ao analisarmos o espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (E-98) do produto obtido verificamos que o mesmo correspondia a uma mistura dos epóxidos  $\alpha$ -171 e  $\beta$ -171, numa proporção de 1:1.



A separação dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  não foi possível uma vez que os mesmos apresentaram rfs idênticos em ccd, em vários sistemas de eluentes. Além disto, em todas as tentativas de purificação foi verificada uma decomposição quase total dos produtos, recuperando-se apenas 10% da mistura. Desta forma, submetemos os epóxidos 171, sem purificação prévia, às condições de abertura do anel. Inicialmente utilizamos o procedimento reportado para a transformação de 176 em 177: tratamento com solução aquosa de hidróxido de sódio<sup>94</sup>.

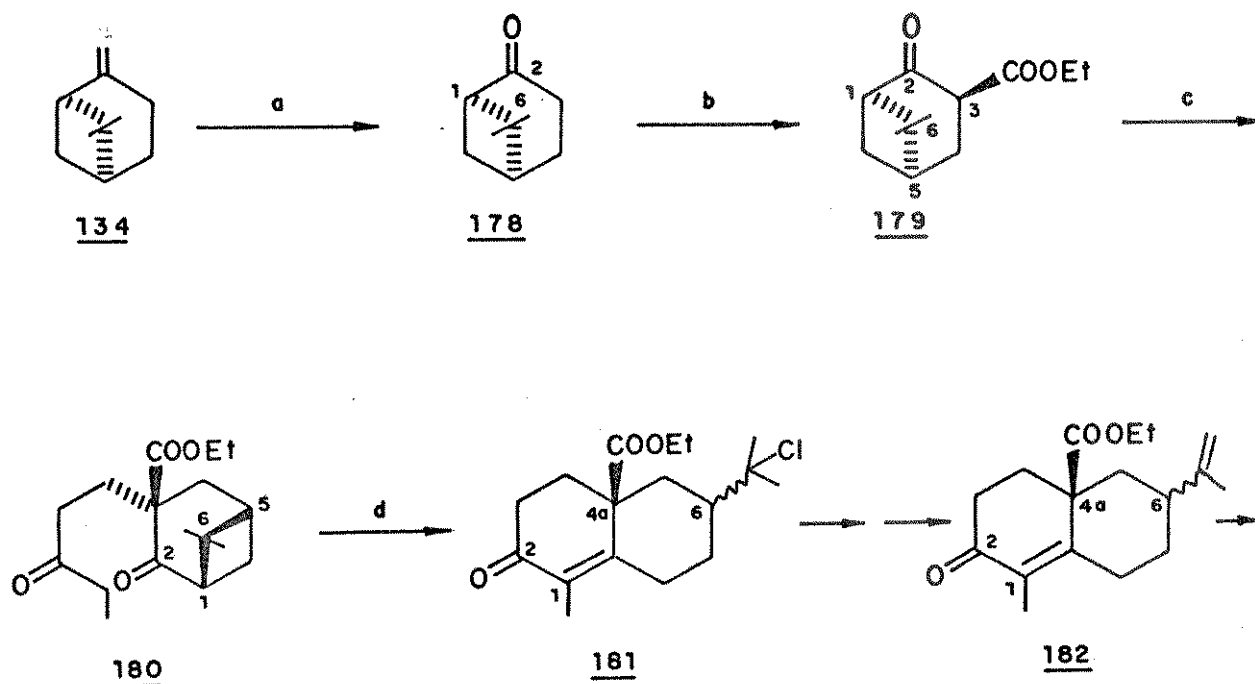


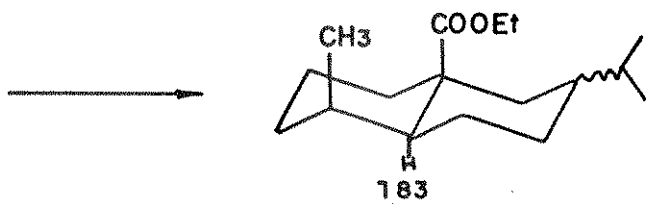
A análise do produto bruto da reação em ccd, indicou a presença de uma mistura de compostos bastante polares, possivelmente derivados da hidrólise do grupo éster. A esterificação com diazometano e purificação da mistura metilada permitiu o isolamento de dois compostos, em percentagens muito baixas (~ 5%). No entanto, os espectros de RMN<sup>1</sup>H e IV dos mesmos não foram compatíveis com os esperados para o β-cetoéster 172 (ESQUEMA 20) ou para a sua forma enólica.

Em uma segunda tentativa, utilizamos trifluoreto de boro<sup>101</sup> para a abertura do anel dos epóxidos 171. Novamente obtivemos uma mistura complexa de produtos e desta vez, não foi possível a separação de nenhum deles. Estes resultados nos levaram a interromper a sequência previamente proposta.

### Rota D

Como última opção para a síntese do esqueleto sesquiterpênico carboxilado, propusemos a rota apresentada no ESQUEMA 21.





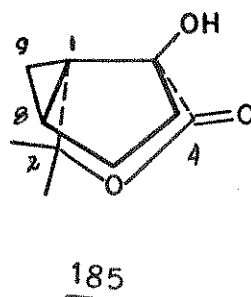
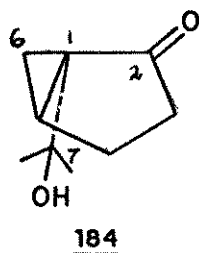
Reagentes: a)  $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4$ , acetona(75%); b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{CO}(\text{OEt})_2$  (75%); c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , etil-vinil-cetona, benzeno (64%); d)  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ .

### ESQUEMA 21 - Rota sintética para a obtenção de 183

A preparação do  $\beta$ -cetoéster 179 já foi reportada<sup>102</sup>, a partir da ozonólise do  $\beta$ -pineno 134 seguida da carboetoxilação estereosseletiva da nopinona 178 com carbonato de dietila e hidreto de sódio. Ao tentarmos repetir os procedimentos para esta sequência encontramos algumas dificuldades na ozonólise do  $\beta$ -pineno 134. O rendimento desta etapa só foi apreciável para pequenas quantidades de material de partida (< 500,0 mg). Em consequência disto procuramos outras alternativas para a conversão de 134 em 178. A partir de nossas investigações, desenvolvemos um método que forneceu a nopinona 178 em bom rendimento (75%), de forma fácil e acessível. Neste método utilizamos permanganato de potássio/sulfato de magnésio em acetona, para a clivagem da ligação dupla terminal do (-)- $\beta$ -pineno 134.

Vale a pena relatar que durante as nossas pesquisas, deparamos com alguns resultados interessantes quando tentamos obter a nopinona 178 pela repetição de um dos métodos reportados para tal<sup>103</sup>: oxidação do  $\beta$ -pineno 134 com permanganato de potássio em piridina. Esta reação forneceu, além da nopinona 178 e do ácido nopínico 167, dois outros compostos que não foram mencionados

no trabalho tomado como referência. Estes compostos foram caracterizados como sendo o cetol 184 e a lactona 185.

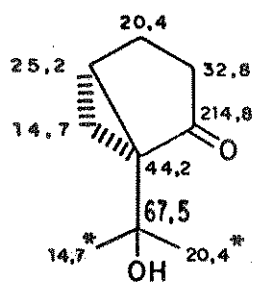


A formação do cetol 184 já foi observada por Jefford e colaboradores<sup>104</sup> durante a oxidação do (-)- $\beta$ -pineno com periodato de sódio. Esta informação nos auxiliou na elucidação da estrutura de 184, que apresentou dados espectroscópicos de IV (E-103) e RMN<sup>1</sup>H (E-104) comparáveis aos reportados. A análise do espectro de RMN<sup>13</sup>C (E-105) serviu como reforço para a confirmação da estrutura de 184. Os sinais em 214,8, 14,7 e 67,5 ppm atribuídos aos C-2, C-6 e C-7, evidenciaram a presença dos grupos cetônico, ciclopropílico e hidroxílico, respectivamente.

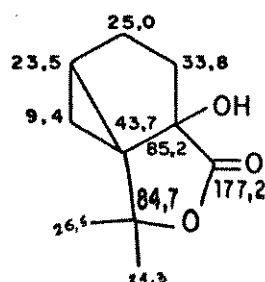
Quanto à lactona 185, não encontramos referências à sua obtenção e por isto, analisamos mais detalhadamente seus dados espectroscópicos. Devemos mencionar que para a proposição da estrutura 185 nos baseamos, principalmente, nos valores de  $\delta$  observados em RMN<sup>13</sup>C (E-108). O sinal em campo alto (9,4 ppm), região esta comparável à absorção do C-6 de 184, indicou a presença de um grupo ciclopropílico. As absorções em 177,2 e 85,2 ppm, como singletes, são características para carbonos de lactonas<sup>105a</sup> e C-quaternários ligados a grupos -OH<sup>105b</sup>. Os demais valores de  $\delta$  estão compatíveis com a estrutura 185 e foram atribuídos com base na multiplicidade dos sinais (espectro parcialmente acoplado) e por comparação com os valores assinalados para 184 (ver assinalação nas



estruturas abaixo). Adicionalmente, a presença da função lactônica e dos grupos metílicos geminais de 185 foi também caracterizada pelas absorções em  $1700\text{ cm}^{-1}$ , no infravermelho (E-106) e em 1,20 e 1,64 ppm, no espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-107), respectivamente. Finalmente o pico em  $m/z = 182$  ( $M^{+}$ ), no espectro de massa, está de acordo com a estrutura 185 proposta.



δ RMN<sup>13</sup>C de 184

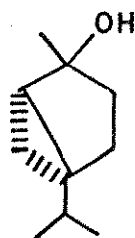


δ RMN<sup>13</sup>C de 185

Estruturalmente, o cetol 184 e a lactona 185 nos pareceram compostos muito interessantes uma vez que contêm o sistema biciclo-[3.1.0]-hexano, observado em algumas classes de produtos naturais. Particularmente os "tujanos", como 186 e 187, apresentam uma grande correlação estrutural com 184 e 185. Em virtude disto, consideramos que o cetol 184 e a lactona 185 poderiam servir como substratos para um fácil acesso à referida classe de produtos naturais. Uma citação rápida a este respeito foi feita por Thomas e Bessiere<sup>106</sup> para o caso do cetol 184, obtido por Jefford e colaboradores<sup>104</sup>.

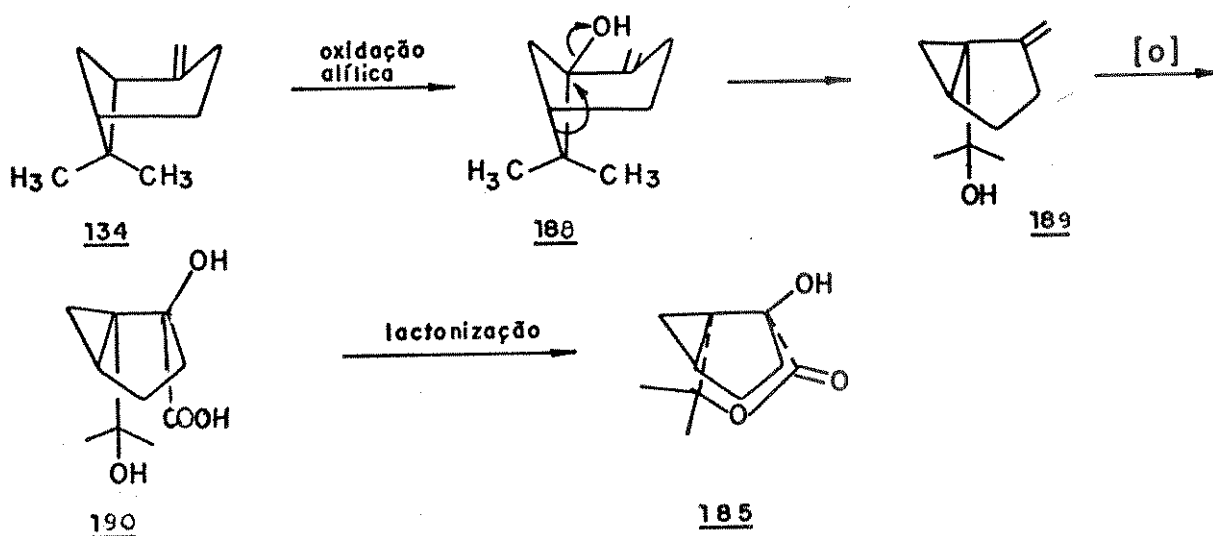


186



187

Na tentativa de explicarmos a formação da lactona 185 propomos, por analogia aos estudos de Jefford<sup>104</sup> para 184, um mecanismo envolvendo o rearranjo do (-)- $\beta$ -pineno 134 durante a reação de oxidação (**ESQUEMA 22**). Sugerimos então que a lactona 185 seria proveniente da oxidação alílica de 134, rearranjo do intermediário oxidado 188, oxidação da ligação dupla terminal de 189 e lactonização do ácido resultante 190.



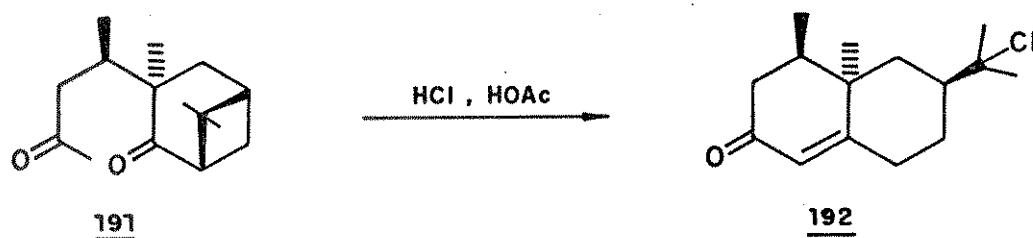
**ESQUEMA 22** - Mecanismo proposto para a formação da lactona 185.

A comprovação da validade do mecanismo proposto e a otimização de condições experimentais para a preparação do cetol 184 e da lactona 185 será assunto de trabalhos futuros.

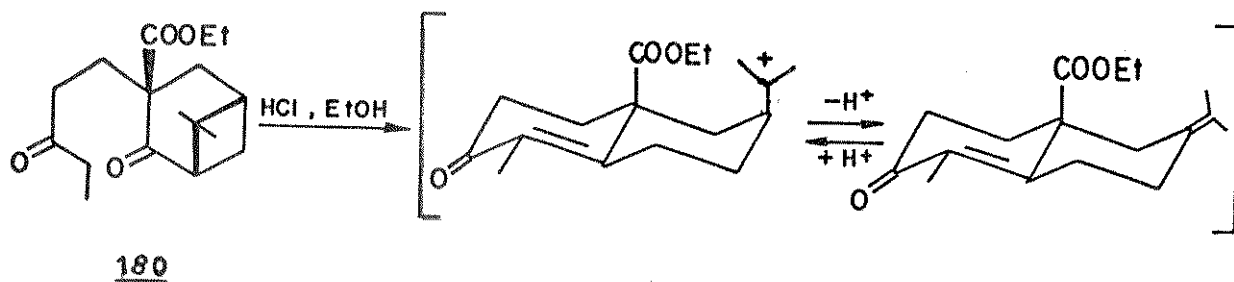
Dando prosseguimento a rota sintética indicada no **ESQUEMA 21** (pág. 111), submetemos o  $\beta$ -cetoéster 179 à reação com etil-vinil-cetona em meio básico ( $K_2CO_3$ ) e obtivemos, como único produto, o composto 180 (IV, E-111 RMN<sup>1</sup>H, E-112).

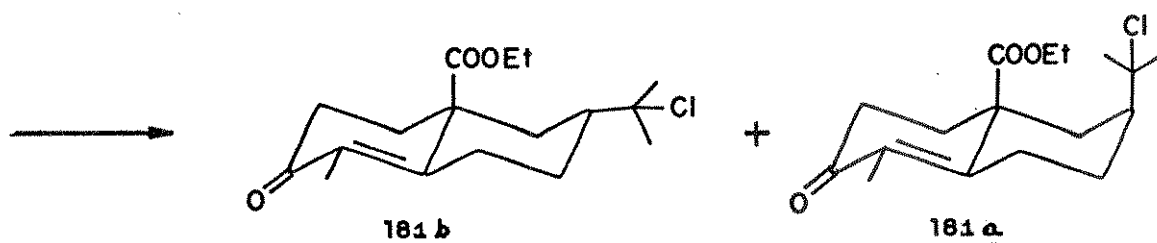
A próxima etapa, ciclização e abertura do grupo ciclo

butílico de 180, foi efetuada em condições ácidas (HCl, AcOH), conforme o procedimento reportado para a transformação de 191 em 192<sup>25</sup>.



Em nosso caso obtivemos um produto, cujo espectro de RMN<sup>1</sup>H (E-113) apresentou sinais em regiões características para o grupo cloroisopropílico (1,56 ppm) e metílico sobre ligação dupla (1,78 ppm), evidenciando a abertura do anel e ciclização de 180. No entanto, estes sinais apareceram na forma de bandas largas indicando uma mistura de compostos, cuja separação não foi possível. Pela análise do mecanismo da reação pudemos racionalizar estes resultados. A ciclização e abertura do grupo ciclobutílico de 180 origina inicialmente o produto 181a, com o grupo cloroisopropílico gado ao C-7 em posição axial (**ESQUEMA 23**). Devido às condições ácidas empregadas, podemos prever uma equilibração do sistema e consequente formação do produto 181b (cloroisopropila em posição equatorial), termodinamicamente mais estável que 181a. Considerando que a equilibração não seja completa, teríamos como resultado uma mistura dos produtos 181a e 181b.



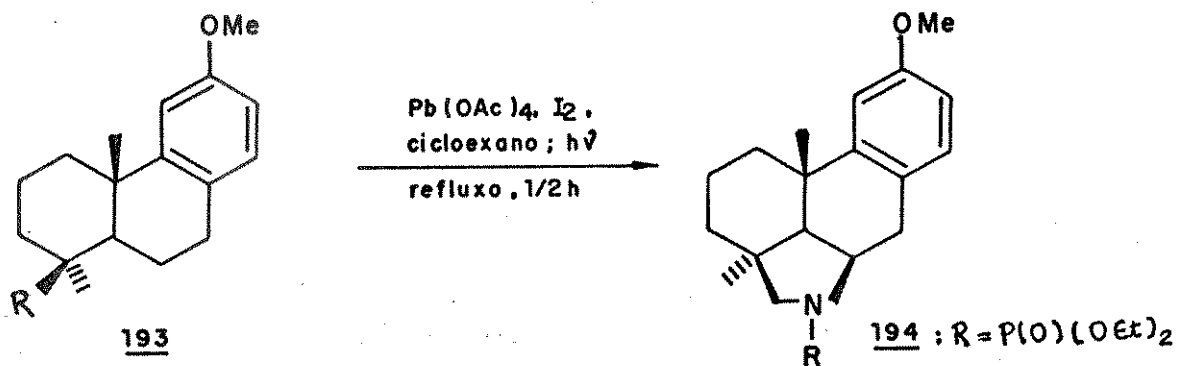


**ESQUEMA 23** - Mecanismo para a ciclização de 180

Neste ponto os estudos sobre a N-funcionalização de es-  
queletos diterpênicos, que vinham sendo realizados simultaneamente  
em nosso grupo, forneceram resultados interessantes. Como tais es-  
tudos também abordaram a aplicação de reações fotoquímicas, à es-  
queletos diterpênicos nitrogenados no caso, achamos conveniente a  
avaliação dos resultados antes de darmos continuidade ao nosso tra-  
balho.

As pesquisas relativas à esqueletos diterpênicos<sup>107</sup> fo-  
ram aplicadas ao diterpeno 193a (R= -COOH), contendo os grupos car-  
bonílico (C-1) e metílico (C-4a) numa relação 1,3-diaxial. A par-  
tir de 193a foram preparados a acil-azida 193b (R= $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N}_3$ ) e o N-fos-  
foroamidato 193c (R= -CH<sub>2</sub>NHP(O)(OEt)<sub>2</sub>), compostos estes submetidos  
à reações fotoquímicas. Pela análise dos resultados destas rea-  
ções constatou-se que, contrariamente ao caso de acil-azidas

- a fotólise de N-fosforoamidatos é um método viável  
para a N-funcionalização de esqueletos diterpênicos
- a ciclização dá origem a anéis de cinco (produto 194)  
e não seis membros, mesmo quando o material de parti-  
da apresenta um grupo -CH<sub>3</sub> em uma relação 1,3-diaxi-  
al com o -CH<sub>2</sub>NHX.



Embora os estudos mencionados se refiram a um único substrato (193a), os consideramos representativos e acreditamos que os derivados N-fosforoamidatos de mono e sesquiterpenos deveriam apresentar o mesmo comportamento que 193c, frente às reações fotoquímicas. Assim sendo, obteríamos derivados mono e sesquiterpênicos contendo o nitrogênio em anéis de cinco ao invés de seis membros, conforme visávamos inicialmente. Devemos colocar que a constatação da validade destas suposições envolveria o desenvolvimento de novas rotas para os intermediários terpênicos nitrogenados e que, pela não disponibilidade de tempo, tais estudos não foram levados adiante.

### CONCLUSÃO

Na primeira parte do trabalho desenvolvemos algumas rotas sintéticas propostas para a obtenção do 2,5,5,8a-tetrametil-1-(2-metilindolil)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno 20b, intermediário-chave para os esqueletos básicos quirais de indolossesqui-terpenos tetra e pentacíclicos da série-2. As rotas propostas foram baseadas na análise retróssintética de 20b e envolveram, como etapa principal, o acoplamento entre as unidades sesquiterpênicca e indólica. Basicamente, tais acoplamentos englobaram reações de:

- adição conjugada do 2-lítio-1-benzenossulfonilindol 24 ao sintom sesquiterpênico 1-metileno-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 23b (Rota A).
- substituição nucleofílica do grupo o-tosil do 1-[[[p-toluilssulfonil)óxi]metil]-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 25 pelo sintom 24 (Rota B).
- condensação do ácido 26a com o-toluidina e posterior indolização, segundo o método de Madelung (Rota C).

O acesso aos sintons quirais 23b e 26a foi conseguido pela degradação da cadeia carbônica acíclica, por reação fotoquímica ou oxidação com  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ , dos substratos diterpênicos (+)-manool 28 e (-)-esclareol 46, respectivamente.

As Rotas A e B desenvolvidas não levaram ao acoplamento desejado, provavelmente devido ao maior caráter básico que nucleofílico do intermediário litiado 24, frente às condições empregadas. A Rota C mostrou ser um método viável para a obtenção do intermediário-chave 20b. Neste caso, os procedimentos convencionais para a reação de Madelung (bases fortes e altas temperaturas) provaram ser mais eficientes que os modificados (n-butillítio,

25°C).

A partir de um derivado obtido na Rota C, o 2-hidrôxi-2,5,5,8a-tetrametil-1-(2-metilindolil)-decaidronaftaleno 111b, foram testadas algumas condições de N-ciclização intramolecular visando a obtenção do esqueleto básico, 2H-benz[e]indolo[1,2-a], de indolossesquiterpenos pentacíclicos. As condições experimentais empregadas não se mostraram apropriadas para tal transformação.

Na segunda parte do trabalho investigamos algumas rotas sintéticas para a introdução de um átomo de nitrogênio, como parte de um sistema cíclico, nos esqueletos de mono e sesquiterpenos quirais. Foram utilizados como substratos, para a preparação de derivados nitrogenados e posterior aplicação de metodologias para a N-funcionalização de ligações C-H não ativadas, o (-)- $\beta$ -pineno 134, a (-)-carvona 137 e o (-)-ácido perílico 166. As sequências sintéticas foram esquematizadas de forma a permitir a obtenção de produtos contendo o nitrogênio em anéis de seis membros.

A partir do (-)- $\beta$ -pineno 134 foi preparada a acil-azida correspondente 136a. A reação fotoquímica de 136a resultou numa mistura de isocianatos, provavelmente devido à instabilidade de 136a e/ou à inadequação das condições empregadas. A partir da (-)-carvona 137 e do (-)-ácido perílico 166 foram desenvolvidas rotas para a preparação de intermediários sesquiterpênicos, apresentando grupos metílicos e carboxílicos numa relação 1,3-diaxial. Tais sequências não levaram aos sesquiterpenos desejados, impossibilitando a aplicação de metodologias para a N-ciclização intramolecular. Embora estes estudos não tenham sido completados foi sugerido que a fotólise de N-fosforoamidatos derivados dos referidos sesquiterpenos daria origem, conforme o observado em trabalhos paralelos para esqueletos diterpênicos, a produtos contendo o nitrogênio em anéis de cinco membros.

Finalmente, vale ressaltar que o nosso trabalho resultou no desenvolvimento de rotas inéditas para a preparação, de forma quiral, do sintom sesquiterpênico 23b e do indolossesquiterpeno 20b. Vale lembrar ainda que os compostos 111b e 20b são inéditos e constituem o primeiro exemplo de síntese de indolossesquiterpenos tetracíclicos.



## PARTE EXPERIMENTAL

**MÉTODOS GERAIS**

- Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr (1-2% da amostra) ou em filmes sobre celas de KBr. Como referência foi utilizada a absorção em  $1601\text{ cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN<sup>1</sup>H) foram registrados em espectrometros Varian T-60 (60MHz), Bruker WP-80 (80 MHz) ou Varian XL-100 (100 MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) ou tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>) tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN<sup>13</sup>C) foram obtidos em um instrumento Varian XL-100 (25,2 MHz) em clorofórmio como solvente.

- Os espectros de massa (EM) foram obtidos em um espectrometro Varian MAT-311.

- Os espectros de ultra-violeta (UV) foram registrados em um espectrofotômetro SPECTRONIC-2000 (Bausch-Lomb) utilizando e tanol como solvente.

- Os valores de rotação ótica ( $[\alpha]_D$ ) foram medidos em um polarímetro Perkin-Elmer 141 MC com lâmpada de sódio (raia D) u tilizando clorofórmio como solvente.

- Os pontos de fusão foram determinados com a ajuda de uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não sofreram correção.

- As análises elementares foram realizadas no Centro de Pesquisas da Rhodia, Campinas, SP.

- As cromatografias em camada delgada (ccd) analíticas foram efetuadas em sílica gel GF<sub>254</sub> da Merck sobre suporte de vi

dro (espessura de 0,25 mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254 nm) e pulverização com revelador para terpenos (AcOH: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: anisaldeído, 50: 1: 0,5), solução de Dragendorff e/ou solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: metanol 50% seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

- As cromatografias em escala preparativa foram realizadas em sílica gel PF<sub>254</sub> ou GF<sub>254</sub> (espessura de 1 mm) da Merck. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254 nm.

- As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,06 - 0,20 mm) da Merck. A proporção de sílica utilizada foi de aproximadamente 40 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

- A purificação e tratamento dos solventes e reagentes, quando indicado, foram efetuados segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores<sup>108</sup>.

- As reações fotoquímicas foram realizadas em um reator apropriado, mostrado na FIGURA 02 abaixo.

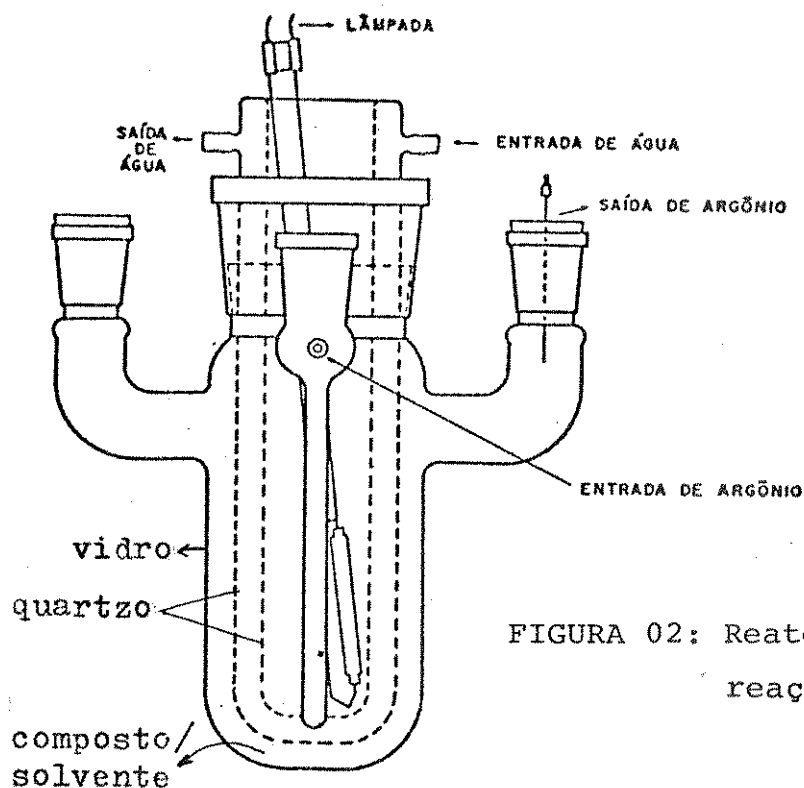
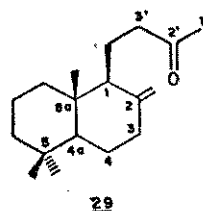


FIGURA 02: Reator utilizado nas reações fotoquímicas

## CAPÍTULO I

I-1) Preparação do indolossesquiterpeno 20bI-1.1) Desenvolvimento da Rota A

4' (5,5,8a-trimetil-2-metileno-1-decaidro  
naftalenil)-2'-butanona 29<sup>21</sup>



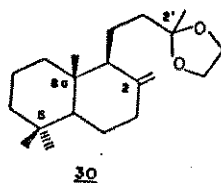
À uma solução do manool 28 ( $[\alpha]_D + 32,0^\circ$ ; c.1,2,CHCl<sub>3</sub>; 8,7g, 30,0 mmol) em acetona (800ml) foi adicionado, em pequenas porções, uma mistura de permanganato de potássio (15,9g) e sulfato de magnésio anidro (13,8g). Após a adição (9 horas, 20°C) a mistura foi deixada em agitação por 12 horas à temperatura ambiente. O dióxido de manganês formado foi separado por filtração e o filtrado concentrado a pressão reduzida. A purificação do produto bruto (6,0g) em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano - éter etílico 2,5 e 10%) forneceu o manool 28 (2,5g) e a cetona 29 (3,0g, 53% de rendimento considerada a fração de 28 que não reagiu).

.  $[\alpha]_D^{25}$ : +33,0° (c.0,9,CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>21</sup>  $[\alpha]_D + 38,0^\circ$  (c.1,3,CHCl<sub>3</sub>)

. IV (E-01)  $\nu_{\max}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720 (-C=O), 1640 (C=C)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-02)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,73(s, 3H, CH<sub>3</sub>-8a), 0,86(s, 3H, CH<sub>3</sub>ax.C-5), 0,93(s, 3H, CH<sub>3</sub>eq.C-5), 2,06(s, 3H, CH<sub>3</sub>C=O), 4,43 e 4,83(2s, 1H cada, H<sub>2</sub>C=C-).

2-metileno-2'-dioxalano 30



À uma solução da cetona 29 (2,0g, 8,0mmol) em benzeno anidro (100ml) foram adicionados tosilato de piridina (380,0mg, 1,5 mmol) e etileno glicol (1,5g, 24,0mmol). A mistura foi deixada em refluxo num sistema Dean Stark por 5 horas, lavada com uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio (3 x 20ml) e a seguir com água

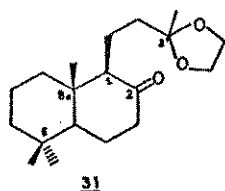
(3 x 20ml). A fase orgânica foi tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e a concentração da solução a pressão reduzida forneceu o dioxalano 30 (2,2g, 96% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25}$ : + 20,0° (c.0,9,  $\text{CHCl}_3$ )

. IV (E-03)  $\nu$   $\frac{\text{filme}}{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1650 (-C=C-), 1050 (C-O-)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-04)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-8a$ ), 0,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ax.C}-5$ ), 0,86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{eq.C}-5$ ), 1,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$ ), 3,80 (s, 4H,  $-\text{C}(\text{OCH}_2)_2$ ), 4,56 e 4,80 (2s, 1H cada,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-$ ).

2-ceto-2'-dioxalano 31



a) Ozonólise de 30

Uma solução do dioxalano 30 (200,0 mg, 0,7 mmol) em metanol (10 ml) foi submetida a ozonólise (12 horas, 0°C) em um ozonizador comercial. O ozonídeo resultante foi reduzido com uma solução a 5% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  até teste negativo com papel de amido. A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 20ml) e a fase orgânica lavada com água, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do produto bruto (170,0mg) em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano - éter etílico 2%) forneceu 31 (150,0mg, 75% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25}$ : -24,0° (c.1,0,  $\text{CHCl}_3$ )

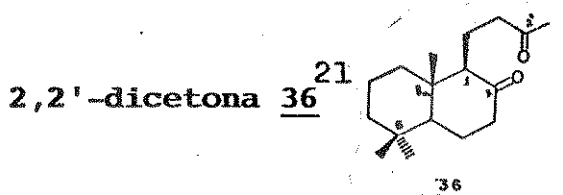
. IV (E-05)  $\nu$   $\frac{\text{filme}}{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1715 (C=O)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-06)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-8a$ ), 0,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ax.C}-5a$ ), 0,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{eq.C}-5$ ), 1,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_2)_2$ ), 3,80 (s, 4H,  $-\text{C}(\text{OCH}_2)_2$ ).

. EM (E-07) m/z(%): 308 ( $\text{M}^+$ , 15), 264 (40), 248 (100), 137 (30).

### b) Proteção seletiva da dicetona 36

O composto 31 (1,67g, 95% de rendimento) foi obtido pela reação de 36 (1,6g, 6,0 mmol) com etilenoglicol (400,0mg, 6,0 mmol) em benzeno anidro (50 ml) conforme procedimento descrito para a preparação de 30 (pág. 123).



A dicetona 36 (1,5g, 38% de rendimento) foi obtida pela oxidação exaustiva do manool 28 (4,4g, 15,0 mmol) com permanganato de potássio (15,9g) e sulfato de magnésio (13,8g), conforme procedimento descrito para a obtenção da monocetona 29 (pág. 123). O produto bruto (2,0g) foi purificado em coluna cromatográfica (sílica gel; hexano - éter etílico 5, 10, 15 e 20%).

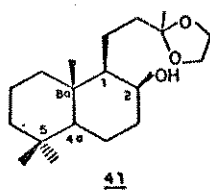
- .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-8,0^\circ$  (c.1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>21</sup>  $-11,0^\circ$ .
- . IV (E-08)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1710 (C=O)
- . RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-09)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,72(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-8\text{a}$ ), 0,86(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ax.C}-5$ ), 0,96(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{eq.C}-5$ ), 2,03(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ).

### Tentativas de obtenção da oxima 32

O composto 31 (100,0mg, 0,3 mmol) foi dissolvido em etanol tratado (10ml) seguido da adição de uma solução etanólica de hidroxilamina preparada a partir do cloridrato de hidroxilamina (23,0mg, 0,3 mmol) e hidróxido de sódio (13,0mg, 0,3 mmol) ou acetato de sódio (26,0mg, 0,3 mmol). A mistura foi deixada em refluxo por 3 horas, vertida sobre água (20 ml) e extraída com éter etílico (3 x 10ml). A fase etérea foi lavada com água, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada a pressão reduzida. O produto bruto

(50,0mg) apresentou várias manchas em ccd (sílica gel; hexano - éter etílico 30%) e as tentativas de purificação do mesmo por coluna cromatográfica forneceram compostos impuros que não puderam ser identificados.

**2-hidróxi-2'-dioxalano 41**

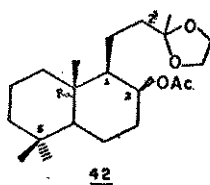


A uma solução da cetona 31 (1,5g, 5,0 mmol) em metanol tratado (50 ml), resfriada em banho de gelo (0 - 5°C), foi adicionado aos poucos boroidreto de sódio (250,0mg, 9,0 mmol). A mistura foi deixada em agitação por 10 horas na mesma temperatura, vertida em água e gelo (50 ml) e extraída com éter etílico (3 x 30ml). A fase orgânica foi lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do produto bruto (1,5g) em coluna cromatográfica (sílica gel; hexano - éter etílico 5, 10 e 20%) forneceu o álcool 41 (1,1g, 85% de rendimento).

. IV(E-10)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3500 (OH).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-11)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 0,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,86 (s, 4H, C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**2-acetóxi-2'-dioxalano 42**



Uma mistura do álcool 41 (1,1g, 3,5 mmol), anidrido acético (1,5 ml) e piridina (3ml) foi deixada em agitação por 72 horas a temperatura ambiente e a seguir vertida sobre uma solução aquosa gelada de HCl 1% (50 ml). A solução foi extraída com éter etílico (3 x 30ml) e a fração orgânica separada, lavada com água e tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A concentração da solução a pressão reduzida forneceu 42 (1,2g, 94% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25}$ : +32,0° (c.1,0, CHCl<sub>3</sub>).

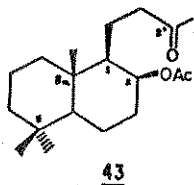
. IV (E-12)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1730 (-COOCH<sub>3</sub>), 1030 (-CO).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-13)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,86(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 0,95(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,22(s, 3H, CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,98(s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 3,83(s, 4H, -C(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5,06(m, 1H, -CHOAc)

. Anal. Elem. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (338,5); 70,97(C), 10,12(H);

Obs. 71,4(C), 10,1(H).

2-acetóxi-2'-cetona 43



Uma mistura de 42 (1,2g, 3,3 mmol) e tosilato de piridina (150,0mg, 0,6 mmol), acetona (30ml) e água (três gotas) foi submetida à refluxo por 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em éter etílico (50ml). A solução éterea foi lavada com água (3 x 20 ml), tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e a concentração da mesma à pressão reduzida forneceu 43 (1,0g, 97% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25}$ : +49,0° (c.0,7, CHCl<sub>3</sub>).

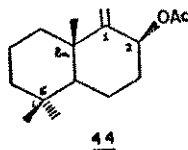
. IV (E-14)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1735 (-C=O do acetato), 1720 (C=O, cetona).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-15)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,90(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 0,98(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 2,00(s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>), 2,06(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 5,05(m, 1H, -CHOAc).

. Anal. Elem. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (308,5): 73,98(C), 10,46(H);

Obs. 72,7(C), 10,4(H).

1-metileno-2-acetóxi-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 44





O composto 43 (1,0g, 3,4 mmol) foi dissolvido em n-pentano ou éter de petróleo (100 ml) e a solução irradiada em um reator de quartzo com uma lâmpada Phillips (HPL-N, 125W) sem a camada envoltória externa. O sistema foi purgado com Argônio e o fluxo de gás mantido durante a fotólise (7 horas, 0-10°C). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e a purificação do resíduo (1,0g) por coluna cromatográfica (sílica gel; hexano e hexano - éter etílico 2, 5, 10, 15 e 20%) forneceu a cetona de partida 43 (800,0mg; rf=0,2 e o composto 44 (rf=0,7 129,0mg, 80% de rendimento considerando a fração de 43 que não reagiu).

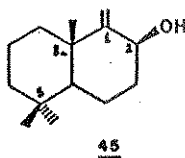
.  $[\alpha]_D^{25}$ : -29,0° (c.1,6, CHCl<sub>3</sub>)

. IV (E-17)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1740 (C=O), 1635 (-C=C), 1030 (-C-O).

. RMN<sup>1</sup>H (100 MHz, E-18)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,90 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 1,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 4,83 (d, 1H, H<sub>a</sub>), 4,95 (d, 1H, H<sub>b</sub>), 5,28 (m, 1H, -CHOAc).

. EM (E-16) m/z (%): 250 (M<sup>+</sup>·7, 190(99), 174(100)).

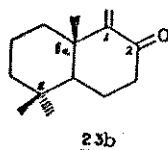
1-metileno-2-hidróxi-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 45



Uma solução do acetato 44 (70,0 mg, 0,3 mmol) e DBU (700,0mg, 4,1 mmol) em metanol (10ml) foi deixada em agitação por 16 horas a temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em éter etílico (20 ml). A solução orgânica foi lavada com água (5 x 15ml), tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do resíduo obtido (80,0 mg) por coluna cromatográfica (sílica gel; hexano - éter etílico 5 e 10%) forneceu 45 (56,0 mg, 96% de rendimento).

- .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-21,0^\circ$  (c.0,8,  $\text{CHCl}_3$ )
- . IV (E-20)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (-OH), 1630 (C=C)
- . RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-21)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,90 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{C}-5$ ), 1,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-8\text{a}$ ), 4,22 (m, 1H,  $-\text{CHOH}$ ), 4,72 (m, 2H, Ha e Hb)
- . EM (E-19) m/z (%): 208 ( $\text{M}^+ \cdot 40$ ), 191 (29), 189 (60), 175 (65), 125 (88), 123 (100).

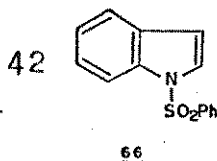
1-metileno-2-oxo-5,5,8a-trimetil-  
decaidronaftaleno 23b



A uma solução do álcool 45 (40,0 mg, 0,2 mmol) em piridina tratada (1ml) foi adicionado trióxido de cromo (17,0mg). A mistura foi deixada em agitação por 3 horas a temperatura ambiente, dissolvida em éter etílico e filtrada sobre sílica gel. O filtrado foi lavado com uma solução aquosa de HCl 1%, depois com água e a seguir tratado com  $\text{MgSO}_4$  anidro. Filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu 23 (33,0mg, 85% de rendimento).

- .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-52,0^\circ$  (c.0,8,  $\text{CHCl}_3$ )
- . IV (E-23)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 e 1690 (C=O  $\alpha, \beta$ -insaturada).
- . RMN<sup>1</sup>H (100MHz, E-24)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ax.C}-5$ ), 0,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{eq.C}-5$ ), 1,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-8\text{a}$ ), 5,04 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$  C=CH<sub>2</sub>), 5,58 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$  C=CH<sub>2</sub>).
- . EM (E-22) m/z (%): 206 ( $\text{M}^+ \cdot 70$ ), 191 (47), 163 (58), 135 (60), 122 (100).

1-benzenossulfonilindol 66



Uma solução do indol 60 (1,5g, 13,0 mmol) e hidróxido

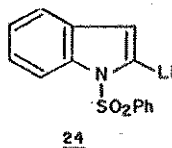
de potássio 50% aquoso (1,77g, 31,0mmol) em DMSO tratado foi agitada vigorosamente por 2 horas a temperatura ambiente. A seguir foi adicionado, gota a gota, cloreto de benzenossulfonila (2,4g, 13,0 mmol). Após 1 hora a mistura foi vertida em uma solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  10% e extraída com éter etílico. A fase etérea foi lavada com água destilada, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. A recristalização do resíduo obtido em hexano - éter etílico forneceu o indol protegido 66 (2,4 g, 75% de rendimento).

. pf: 78-80°C (hexano-éter etílico), lit.<sup>42</sup> 79-80°C.

. IV (E-25)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1450, 1370, 1260, 1170 e 1130.

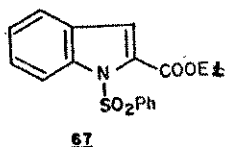
. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-26)  $\delta_{\text{CCl}_4}$ : 6,53(d, 1H, HC-3), 7,0-7,4 e 7,6 - 8,0 (m, 10H, Haromáticos).

2-lítio-1-benzenossulfonilindol 24



A uma solução de di-isopropilamideto de lítio (1,1 mmol) obtida a partir de di-isopropilamina (1,2 mmol) e n-butil lítio (1,1 mmol de uma solução 1,6M em hexano) em THF anidro (5ml), sob argônio e a -70°C (gelo seco/acetona) foi adicionado gota a gota e através de seringa o 1-benzenossulfonilindol 66 (257,0 mg, 1,0 mmol) em THF anidro (5ml). A mistura foi deixada em agitação à -70°C por 1,5 horas e levada à temperatura de 5°C por 1,5 horas. Após este tempo foi observado uma coloração vermelho-alaranjada para a solução. Uma alíquota foi tratada com cloroformiato de etila e o produto apresentou em ccd (hexano - éter etílico 5%) o mesmo rf que o padrão 2-carbóxi-etil-1-benzenossulfonilindol 67 (preparado pelo procedimento descrito a seguir).

2-carbóxietil-1-benzenossulfonil  
indol 67



À uma solução do ácido 2-carbóxiindol 68 (161,0mg, 1,0 mmol) em etanol tratado (20ml) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (1ml). A mistura foi refluxada por 10 horas, o solvente evaporado e o resíduo dissolvido em éter etílico (30ml). A solução etérea foi lavada com uma solução diluída de  $\text{NaHCO}_3$  (5 x 20ml) e água, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada a pressão reduzida. Após purificação do produto bruto (150,0g) em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano - éter etílico 10%) foi obtido o 2-carbóxiethylindol 69 (150,0 mg, 79% de rendimento).

. IV(E-27)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3310(NH), 1690( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}$ ), 1620, 1530, 1380.

.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz, E-28)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 1,40(t, 3H,  $\text{J}=6\text{Hz}$ ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,46 (q, 2H,  $\text{J}=6\text{Hz}$ ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 7,00-7,80(m, 5H, H aromáticos).

O composto 69 (100,0mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em THF anidro (5ml) e adicionado lentamente, a  $0^\circ\text{C}$ , a uma solução da base (24,0mg, 0,5 mmol de NaH e 0,1ml de DMSO). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 45 minutos e resfriada novamente a  $0^\circ\text{C}$ . A seguir foi adicionado um excesso de cloreto de benzenossulfonila (0,1ml) e a solução mantida sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. O tratamento da reação pela adição de água, extração da fase aquosa com éter etílico e concentração da solução etérea forneceu um resíduo (95,0mg) que foi purificado por cce (eluída duas vezes com hexano-éter 15%). A cristalização do produto purificado, em hexano-diclorometano, resultou em 67 (122,0mg, 70% de rendimento).

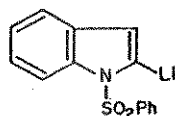
. pf:  $88-90^\circ\text{C}$ , lit.<sup>41</sup>  $89-91^\circ\text{C}$

. IV(E-29)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730(C=O do éster), 1540, 1470, 1450.

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-30)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 1,36 (t, 3H, -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7Hz) ,  
4,36 (q, 2H, J=7Hz, -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,00 (s, 1H, H-C<sub>3</sub>), 7,10 - 7,60,  
7,83 - 8,23 (m, 9H, Haromáticos).

**Tentativas de acoplamento da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b**

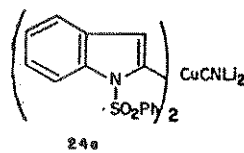
a) com o sintom indólico 24



A solução do 2-lítio-indol 24 (1,0 mmol, preparada como descrito na pág.130 ) foi resfriada à  $-70^{\circ}\text{C}$  seguido da adição lenta (através de seringa) de uma solução da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 23b (210,0 mg, 1,02 mmol) em THF anidro (2ml). A mistura foi deixada em agitação por 4 horas na mesma temperatura e após este tempo observou-se por ccd o desaparecimento da cetona de partida. A solução foi vertida sobre água/gelo (10ml) e éter etílico (20ml) . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fração etérea lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada à pressão reduzida. A purificação do produto bruto por cce (sílica gel, hexano - éter 10%) forneceu o 1-benzenossulfonilindol 66 (230,0mg, 89% de recuperação) e dois compostos (na ordem de 5% em relação ao peso dos materiais de partida) que não foram identificados.

A repetição da reação, a  $0^{\circ}\text{C}$  e a temperatura ambiente, levou aos mesmos resultados.

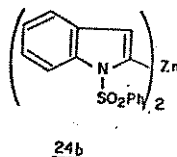
b) com o organocuprato 24a



Uma solução do 2-lítio-indol 24 (1,0 mmol, obtida como anteriormente) foi resfriada à  $-75^{\circ}\text{C}$  seguido da adição de CuCN anidro (89,0mg, 1,0 mmol). A mistura foi deixada em agitação na mesma temperatura e a seguir levada à  $0^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos ocorrendo o

aparecimento de uma coloração marrom. A solução foi novamente resfriada a  $-70^{\circ}\text{C}$  seguido da adição da cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada 23b (210,0mg, 1,0 mmol), gota a gota, através de seringa. A mistura foi deixada em agitação por 4 horas e processada conforme procedimento descrito no item a. Foram obtidos resultados similares aos já citados.

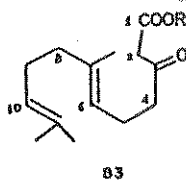
c) com o organozincato 24b



Uma solução do 2-lítio-indol 24 (1,0 mmol) foi resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  seguido da adição de uma solução etérea de brometo de zinco (113,0mg, 0,5 mmol; preparado pela reação de zinco em pó com bromo, em éter etílico anidro<sup>45</sup>). O recipiente contendo a mistura reacional, mantido sob atmosfera de argônio, foi inserido num aparelho de ultra-som (~ 25KHz) por 45 minutos. O aparelho foi desligado e uma solução etérea da cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada 23b (105,0 mg, 0,5 mmol) e acetilacetonato de níquel (~3,0mg) adicionada lentamente. A adição foi feita à temperatura ambiente e a solução deixada em agitação até a ausência da cetona 23b (2 horas, verificado por ccd). A mistura foi vertida sobre uma solução saturada de cloreto de amônio e a fase aquosa extraída com éter etílico. O tratamento da fase etérea com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, concentração da solução e purificação do resíduo por placa preparativa (sílica gel, hexano - éter 10%) forneceu o 1-benzenossulfonilindol 66 (194,0 mg, 75%) e outros dois compostos (na ordem de 5% em relação ao peso da cetona de partida 23b). Os espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$  dos produtos minoritários apresentaram bandas largas e não puderam ser analisados.

I-1.2) Desenvolvimento da Rota B

3-oxo-7,11-dimetil-dodeca-6,10-dienoato de metila 83 <sup>37</sup>

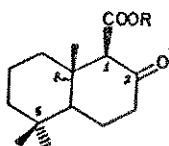


A uma suspensão de hidreto de sódio (1,4g de uma dispersão a 50% em óleo mineral, 28,2 mmol) em THF anidro (50ml), resfriada à 0°C, foi adicionado acetoacetato de etila (2,9 g, 25,0 mmol). A mistura foi deixada em agitação por 1 hora seguido da adição de n-butillítio (17ml de uma solução 1,6M em hexano), 27,2 mmol) por um período de 15 minutos. A solução resultante, de coloração alaranjada, foi deixada em agitação por mais 15 minutos e tratada com brometo de geranila 82 (6,0g, 27,8 mmol, obtido pela reação do geraniol 81 com PBr<sub>3</sub> em hexano, a 0°C, 15 minutos) em THF anidro (15ml). A mistura foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente e vertida cuidadosamente em uma solução gelada de HCl 1N (20ml). A fração orgânica foi separada, lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do resíduo oleoso (5,5g) em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano e hexano - éter etílico 2 e 5%) forneceu o éster 83 (4,5g, 60% de rendimento).

. IV (E-31)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720, 1740 (C=O, cetona e éster).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-32)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 1,27(t, 3H, -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J-6Hz), 1,61 (s1, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-11), 1,71(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-7), 3,26(s, 2H, CH<sub>2</sub>C-2), 4,16 (q, 2H, J=6Hz, -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,06(s1, 2H, HC-6 e HC-10).

1-carbóxi-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 84 <sup>37</sup>

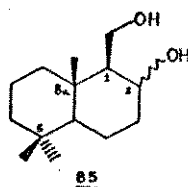


A uma solução do éster 83 (1,0g, 3,9 mmol) em dicloro-  
metano saturado com água (35ml), resfriada com banho de gelo e sob  
atmosfera de argônio, foram adicionadas 5,2g (20,0 mmol) de tetra-  
cloreto estânico. A solução foi deixada em agitação por 30 minu-  
tos a 0°C e por 20 horas à temperatura ambiente e a seguir tratada  
com 60ml de uma solução aquosa a 5% de HCl. A fase orgânica foi  
separada e lavada com HCl 5% (3 x 10 ml), água, solução de NaCl,  
tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. A pu-  
rificação do resíduo oleoso de coloração alaranjada (700,0 mg) em  
coluna cromatográfica (sílica gel, hexano - éter 5, 10, 20 e 30% )  
forneceu o β-cetoéster 84 (500,0mg, 50% de rendimento).

. IV (E-33)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1710 e 1740 (C=O, cetona e éster, resp.)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-34)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,90 e 0,96 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 1,13  
(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,23 (t, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,10 (s, 1H, COCH<sub>2</sub>COOEt),  
4,10 (q, 2H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

1-metanol-2-hidróxi-5,5,8a-trimetil-  
decaídronaftaleno 85<sup>37</sup>



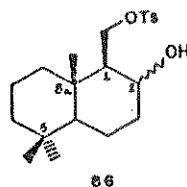
A uma solução do β-cetoéster 84 (220,0mg, 0,9 mmol) em  
éter etílico anidro (10 ml), a 0°C, foi adicionado hidreto de lítio  
e alumínio (32,0 mg, 0,8 mmol). A mistura foi deixada em agita-  
ção por 1 hora a 0°C e 2 horas à temperatura ambiente e a seguir  
tratada com éter etílico destilado, água e solução diluída de NaOH.  
A fase aquosa foi separada e extraída repetidas vezes com éter e-  
tílico. As frações orgânicas reunidas foram lavadas com água e  
tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A concentração da solução forneceu 85  
(190,0 mg, 95% de rendimento).

. IV (E-35)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3300 (-OH).



. RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, E-36)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,90 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 2,20 (m, 2H), 3,90 a 4,30 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OH e HC-2).

1-[[(p-toluilsulfonil)oxi]metil]-2-hidr<sup>o</sup>xi-5,5,8a-trimetil-decaídronaftaleno 86 <sup>37</sup>

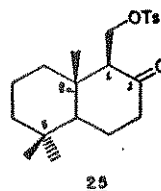


A uma solução de 85 (380,0mg, 0,2 mmol) em piridina (6 ml), a 0°C e com agitação, foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (350,0mg, 0,1 mmol). A mistura foi deixada a 0°C por 18 horas, vertida sobre gelo e a solução aquosa extraída com éter etílico (3 x 10ml). A fase etérea foi separada, lavada com solução aquosa a 5% de sulfato de cobre até que toda piridina fosse extraída e tratada com MgSO<sub>4</sub> anidro. A concentração da solução a pressão reduzida forneceu 86 (510,0mg, 78% de rendimento).

. IV (E-37)  $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3500 (OH)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-38)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,83 (sl, 6H, 2CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>), 0,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ø-), 4,20 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OTs), 7,56 (m, 4H, H arom.).

1-[[(p-toluilssulfonil)óxi]metil]-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 25 <sup>37</sup>



A uma solução de 86 (510,0mg, 0,13mmol) em acetona tratada (10ml) foi adicionado reagente de Jones até que a coloração laranja persistisse. A mistura foi deixada em agitação por 30 minutos e a acetona removida à vácuo seguido da adição de água (10ml). A suspensão resultante foi extraída com éter etílico (3 x 10ml) e a fração etérea tratada com MgSO<sub>4</sub> anidro. A concentração da solução a pressão reduzida forneceu 25 (508,0mg, 98% de rendimento).

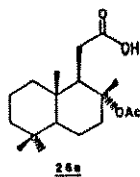
- . IV (E-39)  $\nu_{\text{filme max}}^{\text{cm}^{-1}}$ : 1710 (-C=O), 1600 (C=C aromático).
- . RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-40)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 0,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>ax.C-5), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ø-), 4,13 (m, 2H, H-1), 7,57 (m, 4H, H aromáticos).

**Tentativas de acoplamento do sintom 25 com os derivados litiados 24, 24a e 24b**

Para a preparação dos derivados 24, 24a e 24b e tentativas de acoplamento com 25 foram utilizados os mesmos procedimentos e relações molares entre os reagentes descritos nas págs.132 e 133 . Em todos os casos foram recuperados os compostos de partida 25 e 66 na ordem de 80% cada.

I-1.3) Desenvolvimento da Rota C2-acetóxi-ácido 26a<sup>57</sup>

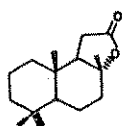
O esclareol 46 ( $[\alpha]_D -5,0^\circ$  (c.1,3,  $\text{CHCl}_3$ ) lit<sup>73</sup>  $-5,0^\circ$ ; 2,2g, 7,2 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetracloreto de carbono (15ml), acetonitrila (15ml) e água (20ml). A seguir foi adicionado, à  $15^\circ\text{C}$ , periodato de sódio (10,0g, 50,0 mmol) e tricloreto de rutênio triidratado (150,0mg). A mistura bifásica foi deixada em agitação vigorosa por 4 horas à temperatura ambiente seguido da adição de diclorometano e separação da fase aquosa. A fase orgânica foi lavada com água, solução a 5% de tiosulfato de sódio e novamente com água e a seguir tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. A solução foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo escuro dissolvido em éter etílico e filtrado sobre celite. A purificação do produto bruto (2,0g) por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano - éter etílico 5, 10, 20, 30 e 50%) forneceu a lactona 107a (443,0mg, 25% de rendimento) e o acetóxi-ácido 26a (690,0mg, 30% de rendimento).

acetóxi-ácido 26a

. pf:  $156-158^\circ\text{C}$ , lit.<sup>57</sup>  $155-157^\circ\text{C}$ .

. IV (E-41)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500-2540 (-COOH), 1730 (C=O do acetato), 1700 (C=O do ácido).

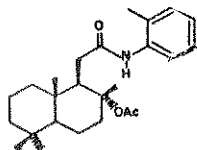
. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-42)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 0,83(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ax.C-5), 0,86(s, 3H,  $\text{CH}_3$ C-8a), 0,90(s, 3H,  $\text{CH}_3$ eq.C-5), 1,53(s, 3H,  $\text{CH}_3$ C-2), 1,88(s, 3H,  $\text{CH}_3$ CO), 2,35(m,  $\text{CH}_2$ CO)

lactona 107a

. pf:  $123-125^\circ\text{C}$ , lit.<sup>57</sup>  $123-124^\circ\text{C}$

- IV(E-43)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1770 (C-OR)
- RMN<sup>1</sup>H (80MHz, E-44)  $\delta_{\text{CCl}_4}$ : 0,82, 0,86(2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 0,90(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,30(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2).
- EM(E-45) m/z(%): 235(M, 75), 206(60), 123(100).

2-acetóxi-amida 21a



A uma solução do ácido 26a (1,0g, 3,3 mmol) em éter anidro (15ml) foi adicionada piridina tratada (0,5ml) e cloreto de tionila tratado (3ml) a 0°C. A solução foi deixada em agitação por 2 horas e o solvente e o excesso de cloreto de tionila removidos à vácuo, sem aquecimento. O resíduo oleoso resultante foi dissolvido em tolueno anidro (20ml) seguido da adição de carbonato de potássio anidro (469,0mg, 3,4 mmol) e *o*-toluidina (500,0mg, 4,6 mmol) a 0°C e sob atmosfera de argônio. Após a adição de *o*-toluidina ocorreu a formação de um sólido amarelado. A reação foi deixada em agitação por 2 horas em banho de gelo e água, vertida sobre água gelada (50ml) e extraída com éter etílico (3 x 30ml). A fase etérea foi lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. A precipitação e recristalização do resíduo em éter etílico e hexano-diclorometano, respectivamente, forneceu a amida 21a (950,0mg, 70% de rendimento).

- pf: 184-186°C (hexano-diclorometano)
- $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +14,0° (c.1,0, CHCl<sub>3</sub>)
- UV(E-46)  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 233,4(2,98)
- IV(E-47)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260(NH), 1735 ( $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-OR), 1665 ( $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-N).
- RMN<sup>1</sup>H (100,1 MHz, E-48)  $\delta_{\text{CDCl}_3}$ : 0,80(s, 3H, CH<sub>3</sub>ax. C-5), 0,90(s, 6H, CH<sub>3</sub>eq. C-5 + CH<sub>3</sub>C-8a), 1,52(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 1,90(s, 3H, CH<sub>3</sub>COO-), 2,32(s, 3H,  $\underline{\text{CH}_3}$   $\phi$ -), 2,46(s1, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ CONHR), 6,92 a

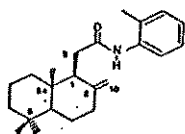
7,34(m, 4H, Haromáticos), 7,86(m, 1H, CONHR).

. RMN<sup>13</sup>C (25,2 MHz, E-49)  $\delta$  CHCl<sub>3</sub>: 171,8(s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-OR}$ ), 169,9(s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N}$ ), 135,8(s, C-9'), 130,2(d, C-5'), 128,8(s, C-4'), 126,4(d, C-7'), 124,7(d, C-6'), 123,1(d, C-8'), 86,9(s, C-2), 55,3(s, C-4a; d, C-1), 41,5(t, C-6), 39,0(t, C-8), 38,6(t, C-3), 33,2(s, C-5), 33,0(q,  $\underline{\text{CH}}_3$  eq. C-5), 22,8(q,  $\underline{\text{CH}}_3$  C-2), 21,4(q,  $\underline{\text{CH}}_3$  ax. C-5), 20,4(t, C-4), 19,8(q, C-3'), 18,2(t, C-7), 17,8(q,  $\underline{\text{CH}}_3$  C=O), 15,7(q,  $\underline{\text{CH}}_3$  C-8a), 33,6(t, C-9).

. EM(E-50) m/z (%): 399 (M<sup>+</sup>, 7), 107(100).

. Anal. Elem. Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> (399,6): 75,15(C), 9,33(H), 3,51(N); Obs. 74,1(C), 9,3(H), 3,8(N).

2-metileno-amida 21b



A amida 21b (410,0 mg, 75% de rendimento) foi obtida pelo aquecimento (-80°C) da mistura reacional de 26b, preparado a partir de 26a (500,0mg, 1,7 mmol) pelo procedimento anterior, com carbonato de potássio anidro (234,5mg, 1,7 mmol) e o-toluidina (250,0mg, 2,3 mmol) em tolueno anidro.

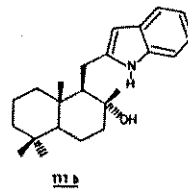
. UV(E-51)  $\lambda$   $\overset{\text{EtOH}}{\text{max}}$  nm(log  $\epsilon$ ): 235,6(2,93).

. IV(E-52)  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3240(NH), 1660( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N}$ )

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-53)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,66(s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$  C-8a), 0,80(s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$  ax. C-5), 0,86(s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$  eq. C-5), 2,16(s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3\phi$ ), 4,63 e 4,83(m, 1H cada, C=CH<sub>2</sub>), 7,00-7,80(m, 5H, NH e Haromáticos).

. EM (E-54) m/z (%): 339 (M<sup>+</sup>, 8), 107(100).

2-hidróxi-2,5,5,8a-tetrametil-1-(2-metilindolil)-decaidronaftaleno 111b

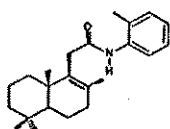


A uma solução da amida 21a (250,0mg, 0,6 mmol) em dietililina tratada (5ml) foi adicionado amideto de sódio (150,0 mg, 3,8 mmol) sob atmosfera de argônio. A reação foi deixada em agitação, a 150°C, por 1 hora, resfriada e vertida sobre água e gelo (50ml). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20ml) e a fase orgânica separada, lavada repetidas vezes com uma solução aquosa de HCl 5% e depois com água destilada. O tratamento da solução com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtração e evaporação do solvente forneceu um resíduo escuro (150,0mg). A purificação do composto bruto por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 5, 10 e 20%) resultou na obtenção do indol 111b (53,0 mg, 25% de rendimento)

- . pf: 226-227°C (hexano-diclorometano)
- .  $[\alpha]_D^{25}$  -44,0° (C. 1,3, CHCl<sub>3</sub>).
- . UV(E-55)  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 218,3(4,39), 271,3(2,83)
- . IV(E-56)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3540 (OH), 3300 (NH)
- . RMN<sup>1</sup>H (100,1 MHz, E-57)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,80(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 0,84(s, 3H, CH<sub>3</sub>ax.C-5), 0,90(s, 3H, CH<sub>3</sub>eq.C-5), 1,34(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 2,80(m, 2H, H<sub>2</sub>C-9), 6,18(m, 1H, HC-3'), 7,02-7,60(m, 4H, Haromáticos), 9,02(m, 1H, NH).
- . RMN<sup>13</sup>C (25,2MHz, E-58)  $\delta$  CHCl<sub>3</sub>: 142,2(s, C-2'), 135,1(s, C-9'), 127,8(s, C-4'), 119,0(d, C-7'), 118,3(d, C-6'), 117,8(d, C-5'), 109,5(d, C-8'), 97,5(d, C-3'), 71,9(s, C-2), 60,7 (d, C-1), 55,3 (d, C-4a), 43,4(t, C-3), 40,9(t, C-6), 38,5(t, C-8), 32,6(q, CH<sub>3</sub> eq.C-5), 32,2(s, C-5), 23,1(t, C-9), 23,1(q, CH<sub>3</sub> C-2), 20,7(q, CH<sub>3</sub> ax. C-5), 19,7(t, C-4), 17,4(t, C-7), 14,5(q, CH<sub>3</sub> C-8a).

- . EM(E-59) m/z (%): 339 ( $M^+$ , 15), 322(13), 307(5), 130(100).
- . Anal. Elem. Calc. para  $C_{23}H_{33}NO$  (339,5): 81,37(C), 9,80(H), 4,13(N); Obs. 80,1(C), 9,7(H), 4,5(N).

.  $\Delta$  1,2 amida 21c.

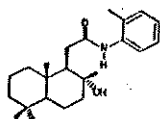


A amida 21c (15,0mg, 44% de rendimento) foi obtida a partir da reação de Madelung de 21b (34,0 mg, 0,01 mmol) conforme o procedimento anterior para a preparação do indol 111b.

. IV(E-60)  $\nu$  filme max (cm<sup>-1</sup>): 3300(NH), 1670( $\overset{O}{\parallel}$ -C-N).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-61)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,86, 0,93(2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-5), 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,66(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 2,16(s, 3H, CH<sub>3</sub>Ø), 6,70 - 8,20(m, Haromáticos).

2-hidrôxi-amida 21d



A uma solução da amida 21a (40,0mg, 0,1 mmol) em THF anidro (10 ml) foi adicionado n-butillítio (1,0 ml de uma solução 1,4M em hexano, 1,4 mmol) a 0°C e sob atmosfera de argônio. A mistura foi deixada em agitação por 1 hora, a 25°C, vertida sobre água e gelo (20 ml) e extraída com éter etílico (3 x 10ml). A fração etérea foi lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida. A purificação do resíduo sólido resultante (34,0mg) por cromatografia em camada espessa (sílica gel, hexano-éter etílico 50%) forneceu a amida 21d (32,0mg, 91% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25} + 10,0$  (c. 0,8, CHCl<sub>3</sub>)

- . UV(E-62)  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm(log ): 236,2(2,87).
- . IR(E-63)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300(NH), 3440(OH), 1670( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N}$ ), 1600, 1550, 1460 (C=C aromático).
- . RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-64)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,83(s, 6H, CH<sub>3</sub>ax.C-5 + CH<sub>3</sub>C-8a) , 0,90(s, 3H, CH<sub>3</sub>eq.C-5), 1,21(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 2,26(s, 3H, CH<sub>3</sub>  $\emptyset$ ), 7,00 a 8,23 (m, Haromáticos).
- . EM (E-65) m/z(%): 357(M<sup>+</sup>, 12), 162(36), 107(100).
- . Anal. Elem. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N(357,2): 77,27(C), 9,87(H), 3,92(N); Obs. 75,7(N), 9,8(H), 4,0(N).

Tentativas de eliminação e/ou rearranjo 1,2 da metila (C - 8a) do indol 111b.

**a) com BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

A uma solução do indol 111b (65,0mg, 0,2 mmol) em diclorometano (5ml) foi adicionado eterato-trifluoreto de boro (0,5 ml) à 0°C e sob atmosfera de argônio. A mistura foi deixada em agitação, à 20°C, por 1 hora e a seguir vertida sobre água e gelo. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e a fração etérea lavada com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 5%, depois com água e tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida ( temperatura ambiente) forneceu um resíduo escuro que sofreu decomposição rapidamente.

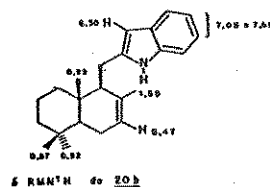
**b) com ácido acético**

Uma solução do indol 111b (15,0mg, 0,05 mmol) em ácido acético (1 ml) foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 72 horas seguido da adição de éter etílico. A fração orgânica foi lavada com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 5% e depois com água .



O tratamento da solução com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtração e evaporação do solvente forneceu um resíduo escuro (10,0 mg) que sofreu decomposição rapidamente.

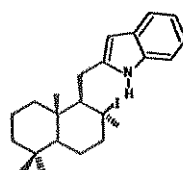
c) com  $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : obtenção do 2,5,5,8a-tetrametil-1-(2-metilindolil)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octaidronaftaleno 20b



A uma solução do indol 111b (15,0 mg, 0,05 mmol) em diclorometano saturado com água (5ml) foi adicionado tetracloreto de estanho (130,0 mg, 0,5 mmol) à 0°C e sob atmosfera de argônio. A mistura foi deixada em agitação, à 0°C, por 5 minutos e vertida sobre água e gelo (10 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com água, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente concentrado à pressão reduzida. A purificação do produto bruto (13,0 mg) por cromatografia em camada espessa (sílica gel, hexano-éter etílico - 10%) forneceu o indolossesquiterpeno 20b (10,0 mg, 70% de rendimento).

- .  $[\alpha]_D^{25}$  : -13,3° (c. 0,6,  $\text{CHCl}_3$ )
- . UV(E-66)  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm(log  $\epsilon$ ): 220,6(3,95), 270,9(2,93).
- . IV(E-67)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3415(NH)
- . RMN<sup>1</sup>H (100,1 MHz, E-68)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 0,87(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-8a}$ ), 0,89(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ax.C-5}$ ), 0,92(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{eq. C-5}$ ), 1,59(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 5,47(m, 1H, HC-3), 6,30(m, 1H, HC-3'), 7,05-7,69(m, 4H, Aromáticos), 7,92(m, 1H, NH).
- . EM(E-69) m/z (%): 321( $\text{M}^{+\cdot}$ , 21), 191(7), 130(100).

2-iodo-2,5,5,8a-tetrametil-1-(2-metilindolil)-decaidronaftaleno 111c



À uma solução do indol 111b (70,0 mg, 0,2 mmol) em acetnitrila anidra (5 ml) foi adicionado iodeto de sódio anidro (30,0 mg, 0,2 mmol) e clorotrimetilsilano (0,2g, 2,0 mmol) sob atmosfera de argônio e a 0°C. A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 1 hora seguido da adição de água e extração com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 5% e novamente com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e a purificação do produto bruto (75,0 mg) resultante por cromatografia em camada espessa (sílica gel, hexano-éter etílico 5%) forneceu o composto iodado 111c (65,0mg, 70% de rendimento);

.  $[\alpha]_D^{25}$  : +7,0° (c. 0,9, CHCl<sub>3</sub>)

. UV(E-70)  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  nm(log  $\epsilon$ ) : 220,9(3,29), 270,6(2,67).

. IV(E-71)  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3410 (NH)

. RMN<sup>1</sup>H(100,1MHz, E-72)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,84(s, 3H, CH<sub>3</sub>ax.C-5), 0,90(s, 3H, CH<sub>3</sub>eq.C-5), 1,00(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-8a), 1,68(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 3,53(m, 2H, -CH<sub>2</sub>C-9), 6,20(m, 1H, HC-3'), 7,02 a 7,62(m, 4H, Haromáticos), 7,83(m, 1H, NH).

. EM(E-73) m/z (%): 449(M<sup>+</sup>, 2), 322(26), 321(100), 130(58).

Tentativas de N-ciclização do 2-iodo-indol 111c.

#### Procedimento Geral:

Uma solução do 2-iodo-indol 111c (5,0mg, 0,01 mmol) no solvente apropriado (2 ml) foi adicionada à uma solução da base (0,02 mmol/solvente). A mistura foi deixada em agitação à temperatura e tempo especificados na tabela a seguir, seguido da adição de água e extração com éter-etílico. Em todos os casos foi obser-

vado apenas a recuperação do material de partida 111b (verificado por ccd ou por RMN<sup>1</sup>H).

<u>111c</u> , solvente	base/solvente	temp. °C	tempo (h)
DMF	KOH, DMF	ta e 100°C	120
DMSO	KOH, DMSO	ta	120
benzeno	KOH, benzeno, TEBACL	ta e 80°C	72
éter etílico ou THF	NaH, éter etí lico ou THF	ta	48
éter etílico	NaH, DMSO	ta e 40°C	72

## CAPITULO II

II.1) Preparação e fotólise da acil-azida 136a

A uma solução de (-)- $\beta$ -pineno 134 ( $[\alpha]_D^{25}$   $-21,0^\circ$  (puro); pe:  $165,0 - 167,0^\circ\text{C}$  - Aldrich; 23,8g, 150,0 mmol) em hexano anidro (50ml) foi adicionado borano-sulfeto de dimetila (5,3 ml, 55,0 mmol) através de um funil de adição pressurizado, gota a gota, à temperatura de  $0-5^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de  $\text{N}_2$  anidro. Após a adição (1/2 hora) a mistura foi deixada em agitação, à  $25^\circ\text{C}$ , por 3 horas e a seguir tratada com etanol (50ml) e com uma solução aquosa de NaOH 3N (16,5 ml). A solução foi novamente resfriada ( $0-5^\circ\text{C}$ ) seguido da adição de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (18,5ml, 1/2 hora), levada à refluxo por 1 hora, vertida sobre água e gelo (550ml) e extraída com éter etílico (3 x 100 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl, tratada com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação por destilação fracionada a vácuo do resíduo oleoso forneceu o (-)-cis-mirtanol 140 (19,6g, 82 % de rendimento).

. pe:  $69 - 72^\circ\text{C}$  ( $\sim 1\text{mmHg}$ ), lit. <sup>83</sup>  $65 - 67^\circ\text{C}$  ( $0,2\text{mmHg}$ )

.  $[\alpha]_D^{25}$  :  $-20,0^\circ$  (puro), lit. <sup>83</sup>  $-19,5^\circ$  (puro)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-74)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 1,00 e 1,21 (2s, 3H cada,  $2\text{CH}_3\text{C}-6$ ) , 3,00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,55 (d, 2H,  $\text{J}=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).



À uma suspensão do (-)-cis-mirtanol 140 (3,0g, 20,0mmol)

em ácido sulfúrico (10ml) e água (80ml) foi adicionado permanganato de potássio (4,2g) em pequenas porções, à 20°C e com agitação vigorosa. A solução foi deixada em agitação até o desaparecimento da coloração característica de permanganato de potássio e precipitação de dióxido de manganês. O dióxido de manganês formado foi reduzido com uma solução de m-bissulfito de sódio e a mistura extraída com benzeno. A fração benzênica foi extraída com uma solução aquosa de NaOH 5% (5 x 10 ml), lavada com água e tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A filtração e concentração do solvente forneceu o álcool 140 sem reagir (2,0g). A fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado e o precipitado formado lavado com água destilada. A recristalização do sólido branco em ácido acético/água forneceu o ácido cis-mirtanóico 135a (300,0 mg, 27% de rendimento, considerando somente a fração de 140 que reagiu).

. pf: 112-113°C, lit.<sup>84</sup> 111-112°C

. IV(E-75)  $\nu$   $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$  : 3300-2500, 1680 (-C-OH).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-76)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,83 e 1,18(2s, 3H cada, 2CH<sub>3</sub>-6) , 10,23(m, 1H, -C-OH).

cloreto do ácido cis-mirtanóico 135b

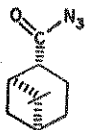


Uma solução do ácido cis-mirtanóico 135a (250,0mg, 1,4 mmol) em benzeno anidro (5ml) foi adicionada gota a gota, sob atmosfera de N<sub>2</sub> anidro e através de um funil de adição pressurizado a 0,5ml (7,0 mmol) de cloreto de tionila tratado. A mistura foi aquecida (60-70°C) por 30 minutos e a remoção, à vácuo, do solvente e do excesso de cloreto de tionila forneceu um produto oleoso (260,0 mg) como uma mistura de 135a e 135b. As tentativas de purificação da

mistura por destilação resultaram na decomposição do produto bruto.

. IV (produto bruto, E-77)  $\nu_{\text{filme}}^{\text{cm}^{-1}}$  : 1700 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ ), 1790 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ )

acil-azida 136a



À uma solução do ácido cis-mirtanólico 135a ( 1,0 g , 6,0 mmol) em trietilamina tratada (2ml) e dimetilformamida tratada (7ml) foi adicionado cloroformiato de etila (0,8ml, 6,0mmol) em acetona tratada (3ml) a 0°C e sob atmosfera de N<sub>2</sub> anidro. A mistura foi deixada em agitação por 30 minutos, a 0°C, seguido da adição de uma solução gelada de azida de sódio (850,0mg, 6,0 mmol) em água destilada (4ml). Após agitação por 15 minutos a mistura foi vertida sobre água gelada (10ml) e extraída com éter etílico (3 x 10ml). A fração éterea foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, sem aquecimento, para fornecer a acil-azida 136a (945,0mg, 82% de rendimento).

. IV(E-78)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ : 2120 (-grupo azida), 1700 (-C=O).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-79)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,82(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-6), 1,20(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-6).

#### fotólise da acil-azida 136a

Uma solução da acil-azida 136a (945,0mg, 4,9mmol) em hexano (100 ml) foi colocada em um reator de quartzo (FIG.02, pág.122) purgada com N<sub>2</sub> anidro. O fluxo de gás foi mantido e a solução irradiada com uma lâmpada Phillips (125W), a -10°C, até desaparecimento da absorção em 2120 cm<sup>-1</sup> no espectro de IV (-6 horas). A concentração da solução forneceu um resíduo oleoso (900,0mg) que apresen-

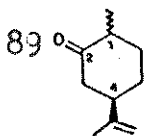
tou várias manchas em cromatografia em camada delgada (hexano - éter etílico 15%). O produto bruto (900,0mg) foi cromatografado em coluna (sílica gel ou florisil, hexano-éter etílico 1, 5, 10, 15, 20, 25 e 50%). Foram registrados espectros de RMN<sup>1</sup>H de todas as frações eluídas os quais indicaram a presença de compostos impuros.

. IV (produto bruto, E-80)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2260 e 1700 (O=C=N-R)

II-2) Rotas desenvolvidas para a preparação do interme  
diário sesquiterpênico carboxilado

II-2.1) Rota A

(+)-diidrocarvona 145

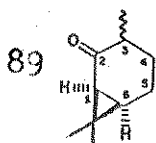


Em um balão tritubulado adaptado com agitador mecânico, condensador de refluxo e funil de adição pressurizado foi introduzido zinco em pó (25,0g), hidróxido de potássio (10,0g, 178,0 mmol), etanol 95% (100ml) e água destilada (40ml). A mistura foi aquecida a refluxo seguido da adição da (-)-carvona 137 (20,3 g , 135,3 mmol; 6 horas) em etanol 95% (40ml) e mantida sob refluxo por mais 2 horas. O resíduo sólido foi separado por filtração, o solvente evaporado e a fração aquosa extraída com hexano (3 x 25 ml). A fração orgânica foi lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada à pressão reduzida. A purificação do resíduo oleoso (17,0g) por destilação fracionada, a vácuo, forneceu 145 (12,0 g , mistura de epímeros no C-1, 59% de rendimento).

. pe: 79-81°C (-6mmHg), lit.<sup>89</sup> 180°C (6mmHg)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-81) δ CCl<sub>4</sub>: 0,96 (d, 3H, J=6Hz, CH<sub>3</sub>eq.C-1), 1,03 (d, 3H, J=6Hz, CH<sub>3</sub>ax.C-1), 1,76 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=C-), 4,76 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=C-)

(-)-2-carvona 146



O composto 145 (5,3g, 34,5 mmol) foi dissolvido em CHCl<sub>3</sub> tratado (30ml) seguido da adição de cloreto de alumínio anidro (traço) e borbulhamento de HCl gasoso (produzido a partir da adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado sobre NaCl) através da solução, por um



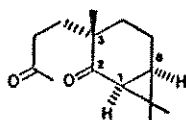
período de 4 horas. A filtração e concentração da solução à pressão reduzida forneceu um produto oleoso (7,0g). O produto bruto foi então dissolvido em uma solução de hidróxido de potássio (2,3g) em metanol tratado (10ml) e aquecido (60-70°C) por 3 horas. Após resfriamento foi adicionado éter etílico e a fase etérea lavada repetidas vezes com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada. A purificação do resíduo oleoso (5,5g) por destilação fracionada, a vácuo, forneceu 146 (3,5g, 67% de rendimento).

. pe: 85-89°C (~7mmHg), lit.<sup>89</sup> 84-87°C (7mmHg).

. IV,  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1700 (-C=O).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-82)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 1,00 (d, 3H, J=6Hz, CH<sub>3</sub>C-3), 1,21 e 1,23 (2s, 6H, metilas geminais).

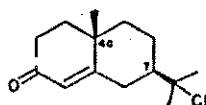
**dicetona 147**



A uma solução de (-)-2-carona 146 (2,9g, 17,3 mmol) em éter etílico anidro (25ml) foi adicionado hidróxido de potássio (220,0 mg, 4,0 mmol) em etanol anidro (2ml), sob atmosfera de argônio. A mistura foi resfriada (0-5°C) e uma solução de metil-vinil-cetona (1,6g, 19,0mmol) em éter etílico anidro (15ml) adicionada gota a gota. Após 1 hora em agitação, a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em HCl 5% gelado. A fase etérea foi separada e a solução aquosa saturada com NaCl e extraída com éter etílico (3 x 20 ml). As frações orgânicas reunidas foram lavadas com solução diluída de NaHCO<sub>3</sub>, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do resíduo oleoso amarelo-claro (3,0g) por destilação fracionada, a vácuo, forneceu a (-)-2-carona 146 (1,5g; pe: 85-88°C, 7mmHg) e a dicetona 147 (1,3 g, 70% de rendimento).

- $[\alpha]_D^{25}$  : - 155,0° (c. 0,8, CHCl<sub>3</sub>)
- IV,  $\nu_{\max}^{\text{filme}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720 e 1690 (-C=O)
- RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-83)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-3), 1,06 e 1,26 (2s, 3H cada, metilas geminais), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=O).

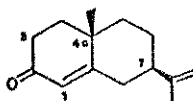
7-cloroisopropil-4a-metil-4,4a,5,6,  
7,8-hexaidronaftalen-2-(3H)-ona 148



A dicetona 147 (900,0mg, 4,0 mmol) foi dissolvida em etanol tratado (10ml) e adicionada à uma solução saturada de HCl gasoso em etanol tratado (10ml), gota a gota, à 5°C. Após a adição a mistura foi deixada em agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, vertida sobre água e gelo e extraída com clorofórmio. A fração orgânica foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada à pressão reduzida. A recristalização do resíduo sólido em pentano forneceu o composto 148 (650,0mg, 63% de rendimento).

- pf: 83-85°C (hexano-éter etílico)
- $[\alpha]_D^{25}$  : + 170,5° (c. 0,7, CHCl<sub>3</sub>)
- IV,  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1612 e 1670 (-C=O  $\alpha, \beta$ -insaturada).
- RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-84)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 1,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-4a), 1,56 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-Cl), 5,66 (s, 1H, HC-1).

4a-metil-7-isopropenil-4,4a,5,6,7,8  
-hexaidronaftalen-2(3H)-ona 149



Uma suspensão de 148 (450,0mg, 1,7mmol), acetato de sódio (67,0mg, 0,8 mmol) e ácido acético (5ml) foi aquecida (~100°C) por uma hora e após resfriada, vertida em água (20 ml). A

fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10 ml) e a fração etérea lavada com solução diluída de  $\text{NaHCO}_3$  e depois com água, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do produto bruto (300,0mg) por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 5, 10, 15, 20 e 30%) forneceu o composto 149 (287,0 mg, 77% de rendimento).

. IV,  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 ( $-\text{C}=\text{O}$   $\alpha, \beta$ -insaturada)

.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz, E-85)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 1,25(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-4\text{a}$ ), 1,75(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ ), 4,73(s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-$ ), 5,63(s, 1H, HC-1).

#### Tentativas de carboxilação de 149

##### Procedimento Geral:

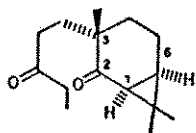
Uma solução do composto 149 (110,0mg, 0,5mmol) num solvente apropriado foi adicionada lentamente, sob atmosfera de argônio e na temperatura especificada abaixo, a uma solução da base / solvente (0,5 mmol). A mistura foi deixada em agitação, a temperatura ambiente ou sob refluxo, por um determinado tempo e tratada com  $\text{CO}_2$  gasoso anidro (obtido a partir de gelo seco ou diretamente de um torpedo de gás após passagem por um sistema de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, NaOH em lentilhas e sílica, na ordem citada). A seguir a solução foi acidificada com HCl diluído (5%) e extraída com éter etílico. A fase etérea foi lavada com água, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em éter etílico e metilado com uma solução etérea de diazometano.

As condições empregadas estão especificadas a seguir:

<u>149</u>   solvente anidro	base   solvente	tempo   temperatura
t-BuOH, THF ou Et <sub>2</sub> O	t-BuO <sup>-</sup> K <sup>+</sup> , t-BuOH	6h, 25°C ou refluxo
THF, Et <sub>2</sub> O ou DMSO	NaH, DMSO	6h, 25°C
Et <sub>2</sub> O ou THF	EtO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> /EtOH	12h, 25°C
Et <sub>2</sub> O	Li/NH <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O	7h, 25°C

Todos os procedimentos resultaram na recuperação parcial de 149 (~70%) e formação de vários produtos não identificados.

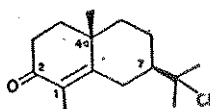
## II-2.2) Rota B

dicetona 158

A dicetona 158 (2,8g, 70% de rendimento), purificada por destilação fracionada à vácuo, foi obtida por condensação da 2-carona 146 (5,8g, 38,0mmol) com etil-vinil-cetona (3,2g, 38,0mmol) em meio básico (KOH: etanol; 450,0mg: 5ml), conforme o procedimento descrito para a obtenção de 147 (página 152). A 2-carona 146 (3,2g) foi recuperada na destilação do produto bruto da reação.

- .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-152,0^\circ$  (c.0,8,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>90</sup>  $-149,0^\circ$  (c.0,57,  $\text{CHCl}_3$ ).
- . IV,  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 e 1690 ( $-\text{C}=\text{O}$ ).
- . RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-86)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,83(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-3$ ), 1,03 e 1,10(2s, 6H, metilas geminais), 0,98 - 1,26(m), 1,40 - 2,55(m, 10H).

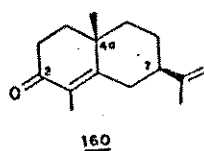
7-cloroisopropil-1,4a-dimetil-4,  
4a,5,6,7,8-hexaidronaftalen-2(3H)-ona 159



O composto 159 (500,0mg, 77% de rendimento) foi obtido pela ciclização da dicetona 158 (600,0mg, 26,0mmol) em meio ácido (solução saturada anidra de HCl gasoso em etanol), conforme o procedimento descrito para a preparação de 148 (pág.153).

- . pf:  $88-90^\circ\text{C}$  (recristalizado em pentano), lit.<sup>90</sup>  $86-87^\circ\text{C}$ .
- .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+159,0^\circ$  (c.1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>90</sup>  $165,0^\circ$  (c.0,4,  $\text{CHCl}_3$ )
- . IV,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 e 1610 ( $-\text{C}=\text{O}$   $\alpha,\beta$ -insaturada).
- . RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-87)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 1,20(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-4a$ ), 1,61(s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{Cl}$ ), 1,73(s,  $\text{CH}_3\text{C}-1$ ).

7-isopropenil-1,4a-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexaidronaftalen-2(3H)-ona  
160

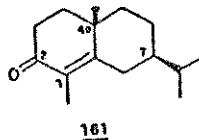


O composto 160 (278,0mg, 82% de rendimento), purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano-éter 5, 10, 15, 20 e 30%), foi obtido pela deidrohalogenação de 159 (400,0mg, 1,6 mmol) com acetato de sódio (66,0mg, 0,8 mmol) e ácido acético (5ml) conforme procedimento descrito para a preparação de 149 (pág.153).

. IV,  $\nu_{\max}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 ( $-\text{C}=\text{O}$   $\alpha,\beta$ -insaturada)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-88)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 1,16(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-4a$ ), 1,66(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}-$ ), 1,70(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-1$ ), 4,73(s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-$ ).

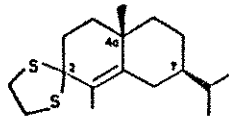
7-isopropil-1,4a-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexaidronaftalen-2(3H)-ona  
161



Uma solução da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 160 (215,0 mg, 0,97 mmol) em benzeno (20 ml) e  $\text{PtO}_2$  (10,0mg) foi submetida à hidrogenador Parr, a 1atm por uma hora. A filtração da mistura à vácuo e sobre Celite, e concentração do solvente forneceu o composto hidrogenado 161 (200,0mg, 91% de rendimento). Não houve necessidade de purificação do produto bruto.

. IV,  $\nu_{\max}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\text{C}=\text{O}$   $\alpha,\beta$ -insaturada).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-89)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,96(d, 6H,  $J \approx 6\text{Hz}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 1,21(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-4a$ ), 1,73(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}-1$ ).

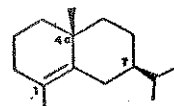
tiocetal 162

A uma solução do composto 161 (150,0mg, 0,7 mmol) em ácido acético (2ml), mantida sob atmosfera de  $N_2$ , foi adicionado ditioetano (62,0mg, 0,7mmol /0,5ml de AcOH) e ácido *p*-toluenossulfônico (60,0mg em 0,5ml de AcOH). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 14 horas, vertida em água/gelo (10 ml) e extraída com éter etílico. A fase etérea foi lavada com uma solução de  $NaHCO_3$  10% e depois com água, tratada com  $Na_2SO_4$  anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do resíduo (170,0mg) por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 5%) forneceu o tiocetal 162 (163,0mg, 81% de rendimento).

. IV,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  ( $cm^{-1}$ ): 1620 (-C=C).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-90)  $\delta$   $CCl_4$ : 0,95(d, 6H, J=5Hz ( $CH_3$ )<sub>2</sub>CH-), 1,08(s, 3H,  $CH_3$ C-4a), 1,83(s, 3H,  $CH_3$ C-1), 3,26(s, 4H, S(( $CH_2$ )<sub>2</sub>S-)).

7-isopropil-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,6,7,  
8-octaidronaftaleno 156



A solução do tiocetal 162 (150,0mg, 0,5mmol) em etanol anidro (20ml) foi adicionado 4 ml de níquel de Raney W-2 (suspensão em 30 ml de etanol anidro). A mistura foi refluxada sob atmosfera de  $N_2$  por 30 horas, filtrada sobre celite e concentrada, fornecendo um resíduo oleoso (137,0mg). O produto bruto foi cromatografado em coluna (sílica gel, hexano-éter etílico 10%) fornecendo o material de partida 162 (120,0mg) e o composto dessulfurizado 156 (10,0mg, 48% de rendimento, considerando somente a fração de 162 que reagiu).

. IV,  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $cm^{-1}$ ): 1630 (-C=C-).

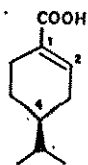
. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-91)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,91(d, 6H, J=5Hz, 2CH<sub>3</sub>CH-), 0,98(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-4a), 1,60(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1).

#### Tentativa de oxidação de 156

Uma mistura de SeO<sub>2</sub> ressublimado (11,0mg, 0,1mmol) e t-BuOOH 60% (0,1ml, 0,6mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) foi agitada por 1/2 hora a 25°C. Após este tempo foi adicionado lentamente uma solução de 156 (21,0mg, 0,1mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). A mistura foi deixada sob agitação por 48 horas à 25°C, seguido da adição de benzeno, remoção do CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em evaporador rotatório e adição de éter etílico (10ml). A solução foi lavada com KOH 10% e depois com água e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em ácido acético seguido da adição de (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S(0,2ml) e agitação da solução por 4 horas à 25-30°C. A mistura foi então resfriada (banho de gelo/água) e neutralizada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 20%. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e a fração orgânica lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. O produto bruto da reação (8,0mg) apresentou várias manchas em ccd (hexano-éter etílico 15%). As tentativas de purificação por coluna cromatográfica não levaram a produtos puros.



## II-2.3) Rota C

ácido perílico hidrogenado 169

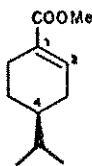
Uma solução do (-)-ácido perílico 166 ( $[\alpha]_D^{21} -102,0^\circ$ , c.2,0, MeOH; pf = 129-131°C - Aldrich; 100,0mg, 0,6mmol) em metanol tratado (15ml) e Pd/C (5,0mg) foi colocada em um hidrogenador Parr, a 1 atm., por 10 minutos. A mistura foi filtrada sob celite, lavada com éter etílico e concentrada a pressão reduzida, fornecendo o composto 169 (98,0mg, 97% de rendimento).

. pe: 143-145°C (éter etílico-hexano).

.  $[\alpha]_D^{25}$ : -115,5° (c.1,0, MeOH).

. IV (E-92)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400 - 2500, 1650 e 1680 (-C-OH  $\alpha,\beta$ -insaturado).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-93)  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 0,93 (d, 6H, J=5Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 7,13 (m, 1H, HC=C-).

éster 170

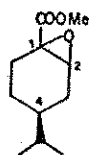
O ácido 169 (1,0g, 6,0mmol) foi dissolvido em metanol (20ml) seguido da adição de ácido sulfúrico concentrado (1ml) e a mistura mantida sob refluxo por 3 horas. A seguir foi adicionado água destilada (100ml) e a solução aquosa extraída com éter etílico (3 x 50 ml). A fase etérea foi separada, lavada repetidas vezes com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida fornecendo um produto sólido (900,0mg). O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 2, 5, 10 e 20%) obtendo-se 170 (751,0mg, 70% de rendimento).

. pe: 98-100°C (éter etílico-hexano)

. IV(E-94)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1640 e 1680 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$   $\alpha, \beta$ -insaturada).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-95)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 0,93(d, 6H, J=5Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 6,93(m, 1H,  $\text{HC}=\text{C}-$ ).

epóxidos 171



A uma solução do éster 170 (112,0mg, 0,6mmol) em diclorometano (5ml) foi adicionado lentamente, com agitação e a 0°C, ácido trifluoroacético (6ml) e a seguir  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (3ml). A mistura foi deixada em agitação, à temperatura ambiente, por 2 horas seguido da adição de água e gelo (20ml) e extração da fase aquosa com  $\text{CHCl}_3$  (3 x 10ml). A fase orgânica foi lavada com água até pH neutro, tratada com  $\text{CaCl}_2$  anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida fornecendo o produto 171 (100,0mg, 82% de rendimento, mistura dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ ). A tentativa de separação dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 2, 5, 10, 15 e 20%) resultou na decomposição dos produtos. Foi recuperado apenas 20% do material submetido à purificação.

. IV (E-96)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$ )

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-97)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 0,93(d, 6H, J=6Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 3,40 (m, 1H,  $-\text{CHOC}$ ), 3,73(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

. RMN<sup>13</sup>C (E-98)  $\delta$   $\text{CHCl}_3$ : 169,9 ( $2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$ ), 58,3 e 56,3 (C-2), 55,8 e 55,3 (C-1), 50,9 ( $2\text{CH}_3\text{O}-$ ), 37,5 e 34,5 (C-4), 31,2 e 30,6 (C-8), 27,4 26,1, 24,1, 23,1, 22,6 e 20,7 ( $-\text{CH}_2$  referentes ao C-3, C-5 e C-6), 18,4 (4  $\text{H}_3\text{CCH}$ ).

Tentativas de abertura do anel da mistura de epóxidos 171

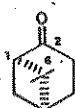
**a) NaOH 1N**

A uma solução da mistura de epóxidos 171 (75,0mg, 0,4 mmol) em metanol (5ml) foi adicionado 1,6 ml de uma solução aquosa de NaOH 1M. A mistura foi deixada em agitação à temperatura de 60-70°C por 1 hora e a seguir resfriada e acidificada com HCl 1N. A solução foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica lavada com água, tratada com CaCl<sub>2</sub> anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter etílico e metilado com diazometano. A purificação do produto bruto metilado (62,0mg) por coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 10%) forneceu dois compostos (na ordem de 5% em relação ao peso do produto bruto), cujos espectros de RMN<sup>1</sup>H não foram compatíveis com os esperados para a abertura do anel dos epóxidos 171.

**b) com trifluoreto de boro**

A uma solução da mistura de epóxidos 171 (70,0mg, ~0,4 mmol) em benzeno (5ml) foi adicionado, a 0°C, eterato-trifluoreto de boro (0,5ml). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente por duas horas, vertida sobre água/gelo e extraída com éter etílico. O solvente foi concentrado e o resíduo metilado com diazometano. O produto bruto metilado apresentou várias manchas em cromatografia de camada delgada (hexano-éter etílico 10%) e as tentativas de purificação não levaram a compostos puros.

## II-2.4) Rota D

(+) -nopinona 178

À uma solução do (-)- $\beta$ -pineno 134 ( $[\alpha]_D^{25}$   $-21,0^\circ$ , puro; 8,5g, 63,0 mmol) em acetona tratada (200 ml), foi adicionada uma mistura bem triturada de  $\text{KMnO}_4$  (12,0g) e  $\text{MgSO}_4$  anidro (11,0g), em quatro porções, no prazo de 2 em 2 horas. Após a adição de toda a mistura de  $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4$  a solução foi mantida em agitação, à temperatura ambiente, por mais 2 horas. O dióxido de manganês formado foi removido por filtração sobre celite e o filtrado concentrado a pressão reduzida fornecendo a (+)-nopinona 178 (6,5g, 75% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25}$  :  $+42,0^\circ$  (c.2,0, EtOH), lit.<sup>104</sup>  $[\alpha]_D^{20}$   $+39,9^\circ$  (c.8,0, EtOH).

. IV (E-99)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 (-C=O).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-100)  $\delta$   $\text{CCl}_4$ : 0,86 e 1,36 (2s, 3H cada,  $2\text{CH}_3\text{C}-6$ ), 1,60-2,80 (m, 8H,  $-\text{CH}_2$  e  $-\text{CH}$ ).

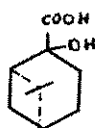
cetol 184 e lactona 185

Uma solução do (-)- $\beta$ -pineno 134 (10,0g, 0,07 mol) em piridina tratada (10ml) foi adicionada a uma solução aquecida ( $60^\circ\text{C}$ ) de  $\text{KMnO}_4$  (23,5g) em 200ml de água por um período de 5 horas. A mistura foi resfriada e deixada em agitação, a temperatura ambiente, por 72 horas. O dióxido de manganês formado foi filtrado sobre celite e a solução acidificada com HCl 6N e extraída com éter etílico (6 x 50ml). A fase etérea foi extraída com  $\text{NaHCO}_3$  2N (3 x 50ml), lavada com água, tratada com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada a pressão reduzida. A destilação a vácuo do resíduo oleoso (5,0 g)

forneceu a (+)-nopinona (1,0g, 10% de rendimento), o cetol 184 (1,2g, 12 % de rendimento) e a lactona 185 (1,8g, 14% de rendimento).

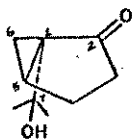
A fase aquosa básica foi acidificada com uma solução diluída de HCl e extraída com  $\text{CHCl}_3$  fornecendo o ácido nopínico 167 (2,0g, 15% de rendimento), após concentração do solvente.

ácido nopínico 167



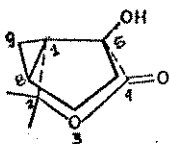
- . IV (E-101)  $\nu$   $\text{KBr}$  max  $(\text{cm}^{-1})$ : 3400-2500 ( -OH), 1700 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ )
- .  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz, E-102)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 0,83 e 1,30 (2s, 3H cada,  $2\text{CH}_3\text{C}-6$ ), 6,43 (m, 1H,  $\text{C}-\text{OH}$ ).

lactol 184



- .  $[\alpha]_D^{25}$ : +20,5° (c.1,0,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>104</sup> + 18,5° (c.2,0,  $\text{CHCl}_3$ )
- . IV (E-103)  $\nu$  filme max  $(\text{cm}^{-1})$ : 3400 (-OH), 1700 ( $-\text{C}=\text{O}$ )
- .  $\text{RMN}^1\text{H}$  (100,1MHz, E-104)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 1,18 e 1,29 (2s, 3H cada,  $2\text{CH}_3\text{C}-7$ ), 3,23 (m, 1Hm  $-\text{OH}$ ).
- .  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (E-105)  $\delta$   $\text{CHCl}_3$ : 214,8 (s, C-2), 67,5 (s, C-7), 44,2 (s, C-1), 32,8 (t, C-3), 26,6 e 26,2 (2q,  $2\text{CH}_3\text{C}-7$ ), 25,2 (d, C-5), 20,4 (t, C-4), 14,7 (t, C-6).

lactona 185



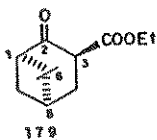
- . IV (E-106)  $\nu$  filme max  $(\text{cm}^{-1})$ : 3400 (-OH), 1700 ( $-\text{C}=\text{O}$  lactona)
- .  $\text{RMN}^1\text{H}$  (100,1MHz, E-107)  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 1,20 e 1,64 (2s, 3H cada,

$2\text{CH}_3\text{C}-2$ ), 4,50(m, 1H, -OH).

. RMN<sup>13</sup>C (E-108)  $\delta$  CHCl<sub>3</sub>: 177,2(s, C-4), 85,2(s, C-5), 84,7(s, C-2) 43,7(d, C-1), 33,8(t, C-6), 26,5 e 24,3(2q, 2 $\text{CH}_3\text{C}-2$ ), 25,0(t, C-7), 23,5(d, C-8), 9,4(t, C-9).

. EM : m/z (%): 182(M<sup>+</sup>, 15).

$\beta$ -cetoéster 179



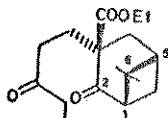
Uma suspensão de nopinona 178 (600,0mg, 4,4mmol), NaH 50% em óleo mineral (209,0mg, 8,7mmol) e carbonato de dietila (2ml) foi aquecida (80-90°C) por 5 horas. Após resfriada, a mistura foi vertida em uma solução gelada de HCl 10% (50ml) e extraída com éter etílico (3 x 20ml). A fase etérea foi separada, lavada com água, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. A purificação do produto bruto (710,0mg) por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano-acetato de tila 5%) forneceu o  $\beta$ -cetoéster 179 (690,0, 75% de rendimento).

.  $[\alpha]_D^{25}$  : 28,0°(c.1,0, CHCl<sub>3</sub>)

. IV (E-109)  $\nu$   $\frac{\text{filme}}{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1660, 1720(C=O, cetona), 1750(C=O, éster).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-110)  $\delta$  CCl<sub>4</sub>: 0,90 e 0,93(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-6), 1,30(t, J=7Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,35(s, 3H, CH<sub>3</sub>C-6), 2,03-2,73(m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH), 4,20(q, 2H, J=7Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

dicetona 180



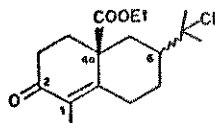
A uma suspensão do  $\beta$ -cetoéster 179 (199,0mg, 0,95mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (179,4mg, 1,3mmol) em benzeno tratado (10ml), manti

da sob atmosfera de  $N_2$ , foi adicionado etil-vinil-cetona (0,13ml, 1,3mmol). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente e após 3 hora foram adicionados mais 0,13ml (1,3mmol) de etil-vinil-cetona. A solução foi deixada em agitação por mais 4 horas seguido da adição de água (10ml) e extração com éter etílico (3 x 10ml). A fase etérea foi tratada com  $Na_2SO_4$  anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida fornecendo o composto condensado 180 (147,0mg, 64% de rendimento).

. IV (E-111)  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $cm^{-1}$ ): 1720 ( $-C=O$ , cetona e éster)

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-112)  $\delta$   $CCl_4$ : 0,95(s, 3H,  $CH_3$ -6), 1,00(t, 3H,  $-COOCH_2CH_3$ ), 1,33(s, 3H,  $CH_3$ -6), 1,60-2,60(m, 12H,  $CH_2$ ,  $CH$ ), 4,16(q, 2H,  $J=7Hz$ ,  $-COOCH_2CH_3$ ).

**6-cloroisopropil-4a-etilcarbóxi-  
4,4a,5,6,7,8-hexaidronaftalen-2  
(3H)-ona 181**



Uma solução de 180 (103,4mg, 0,35 mmol) em ácido acético (0,5ml) foi adicionada a 5ml de uma solução de ácido acético saturada com HCl gasoso. A adição foi efetuada lentamente e a temperatura ambiente. A mistura foi deixada em agitação por 24 horas seguido da adição de água (15ml) e extração com éter etílico. A fase etérea foi lavada com solução de  $NaHCO_3$  5% e depois com água, tratada com  $Na_2SO_4$  anidro e concentrada à pressão reduzida fornecendo 69,4mg de um resíduo escuro. As tentativas de purificação do produto bruto por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano-éter etílico 10% ou hexano-acetato de etila 5 e 10%) não forneceram produtos puros.

. IV,  $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$  ( $cm^{-1}$ ): 1680 ( $-C=O$   $\alpha, \beta$ -insaturada).

. RMN<sup>1</sup>H (60MHz, E-113) δ CCl<sub>4</sub>: 1,26 (t, 3H, J=6Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,36 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C-Cl), 1,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C-1), 4,16 (q, 2H, J=6Hz, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. D. H. R. Barton, *Pure and Appl. Chem.*, 1977, 49, 1241-1249.
2. S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The *chiron* Approach", Pergamon Press, Oxford, 1983, Cap. 1.
3. a) J. D. Morrison e J. W. Scott, "Asymmetric Synthesis", Academic Press, Inc., New York, 1984, Cap. 1;  
b) J. D. Morrison e H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 1971, Cap. 1.
4. M. Leboeuf, M. Hamonnière, A. Cavé, H. E. Gottlieb, N. Kunesch e E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3559-3562.
5. D. A. Okorie, *Phytochemistry*, 1981, 20, 2572-3562.
6. D. A. Okorie, *Tetrahedron*, 1980, 36, 2005-2008.
7. R. Hocquemiller, G. Dubois, M. Leboeuf, A. Cavé, N. Kunesch, C. Riche e A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 5057-5060.
8. C. M. Hasan, T. M. Healey, P. G. Waterman e C. H. Schwalbe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 2807-2812.
9. C. P. Falshaw, T. J. King e D. A. Okorie, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2311-2313.
10. N. Kunesch, A. Cavé, M. Leboeuf, R. Hocquemiller, G. Dubois, E. Guittet e J. Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26 4937-4940.
11. J. B. Harborne, "Phytochemical Methods", Chapman e Hall, London, 1973, pág. 183.
12. A. H. Jackson e P. Smith, *Tetrahedron*, 1968, 24 2227-2239.

13. C. Mirand, M. D. Maindréville e J. Lévy, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 3985-3988.
14. E. E. Van Tamelen e T. J. Curphey, *Tetrahedron Lett.*, 1962, 121-124.
15. a) G. H. Posner, *Org. React.*, 1972, 19, 1-59.  
b) D. J. Hannah, R. A. J. Smith, I. Teoh e R. T. Weavers, *Aust. J. Chem.*, 1981, 34, 181-188.  
c) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm e J. Kozlowski, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3755-3758.  
d) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm e J. A. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3938-3942.
16. J. L. Louche, C. Petrier, J. P. Lansard e A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3837-3839.
17. D. Jr. Valentine e J. W. Scott, *Synthesis*, 1978, 329-356.
18. U. Scheidegger, K. Schaffer e O. Jegger, *Helv. Chim. Acta*, 1962, 55, 400-435.
19. T. Nakano e M. A. Maillo, *Synt. Comm.*, 1981, 11, 463-473.
20. a) F. A. Carey e R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1977, Parte A, Cap. 11.  
b) S. Ariel, S. Evans, N. Omkaram, J. R. Scheffer e J. Trotter, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1986, 375-377.
21. D. Do Khac Manh, M. Fetizon e J. P. Flament, *Tetrahedron*, 1975, 31, 1897-1902.
22. R. A. Daignault e E. Eliel, *Org. Synth., Collect. Vol V*, 1973, 303.
23. R. Sterzycki, *Synthesis*, 1979, 724-725.
24. H. T. Cheung e D. G. Williamson, *Tetrahedron*, 1969, 25, 119 - 128.

25. T. Yanami, M. Miyashita e A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 607-612.
26. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley - Interscience Publication, New York, 1980, pág. 124 - 127.
27. G. Hugel, A. C. Oehlschlager e G. Ourisson, *Tetrahedron, Suppl.* 8, 1966, 203-216.
28. F. Khuong-Huu e M. Tassel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1971, 11 4072-4078.
29. E. J. Corey, P. B. Hopkins S. Kim, S. Yoo, K. P. Nambiar e J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 7131-7134.
30. G. Oloff, *Helv. Chim. Acta*, 1958, 41, 845-850.
31. M. A. F. Leite, Tese de Mestrado, IQ-UNICAMP, Campinas, 1986.
32. J. G. Calvert e J. N. Pitts Jr., "Photochemistry", Wiley - Interscience, New York, 1966.
33. G. Hilgers e H. D. Scharf, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 1765 -1768.
34. K. Wada, S. Tanaka e S. Marumo, *Agric. Biol. Chem.*, 1983, 47, 1075-1078.
35. E. J. Parish e D. H. Miles, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1223 - 1225.
36. E. Romann, A. J. Frey, P. A. Stadler e A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 1900-1917.
37. J. D. White, R. W. Skeen e G. L. Trammell, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 1939-1948.
38. R. J. Sundberg, "The Chemistry os Indoles", Academic Press

Inc., New York, 1970, Cap. I e II.

39. a) D. A. Shirley e P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 375-378.  
b) F. E. Ziegler e E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 3492-3494.
40. R. J. Sundberg e H. F. Russel, *J. Org. Chem.*, 1973, 19, 3324 - 3328.
41. M. G. Saulnier e G. W. Gribble, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 757 - 761.
42. R. J. Sundberg e J. D. Bloom, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3382 - 3387.
43. a) J. Kebrle e K. Hoffmann, *Gazz. Chim. Ital.*, 1963, 93, 238 - 243.  
b) J. Kebrle, A. Rossi e K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 907-918.
44. R. A. J. Smith e D. J. Hannah, *Tetrahedron*, 1979, 35, 1183 - 1189.
45. P. R. Jones, E. J. Goller e W. J. Kauffman, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 3566-3571.
46. S. Sakane, K. Maruoka e Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 5535-5538.
47. P. A. Bartlett, "Asymmetric Synthesis", Academic Press, Inc., New York, ed. J. D. Morrison, 1984, Cap. 5.
48. a) M. Nishizawa, H. Nishide e Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2581-2584.  
b) T. R. Hoye, A. J. Caruso e M. J. Kurth, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3550-3552.

49. Tse-Lok Ho, *Tetrahedron*, 1985, 41, 3-86.
50. G. Stork e A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 5068-5073.
51. A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger e D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 1890-1904.
52. W. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1976, 15, 9-16.
53. J. E. McMurry e M. D. Erion, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 2712-2720.
54. W. J. Houlihan, V. A. Parrino e Y. Uike, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4511-4515.
55. E. J. Corey, H. J. Hess e S. Proskow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 3979-3984.
56. a) J. L. Courtney e K. F. Swansborough, *Rev. Pure and Appl. Chem.*, 1972, 22, 47-54.
- b) H. J. Carlsen, T. Katsuti, V. S. Martin e K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3936-3938.
- c) H. Niwa, Y. Miyachi, Y. Uosaki e K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4601-4604.
57. R. C. Cambie, K. N. Joblin e A. F. Preston, *Aust. J. Chem.*, 1971, 24, 583-591.
58. a) J. F. Wolfe e M. A. Ogliaruso, "The Chemistry of Functional Groups, Supp. B: The Chemistry of acid derivatives", ed. S. Patai, John Wiley & Sons, New York, 1979, Parte 2, Cap. 19.
- b) J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", Mc Graw Hill, New York, 1968, pág. 318-322.

59. R. L. Augustine, A. J. Gustavsem, S. F. Wanat, I. C. Pattison, K. S. Houghton e G. Koletar, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 3004-3011.
60. P. A. Grieco, T. Oguri e S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5886-5891.
61. B. L. Buckwalter, I. R. Burfitt, A. A. Nagel, E. Wenkert e F. Näf, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1567-1570.
62. D. F. Ewing, *Org. Magn. Res.*, 1979, 12, 499-524.
63. F. Piozzi e M. R. Langella, *Gazz. Chim. Ital.*, 1963, 93, 1392 - 1398.
64. A. I. Scott, "Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products", Pergamon Press, Oxford, 1964, Vol. 7, pag. 443.
65. M. Shamma e D. M. Hindenlang, "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", Plenum Press, New York, 1979.
66. A. B. Smith, M. Visnick, J. N. Haseltine e P. A. Sprengeler, *Tetrahedron*, 1986, 42, 2957-2969.
67. M. Taran e B. Belmont, *Tetrahedron*, 1986, 42, 4787-4794.
68. N. J. Lewis e J. MacMillan, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1980, 1279-1282.
69. W. Herz e H. J. Wahlborg, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1881-1886.
70. a) M. E. Jung e P. L. Ornstein, *Tetrahedron Lett*, 1977, 1, 2659-2662; M. E. Jung, G. C. Hatfield, *Tetrahedron Lett*, 1978, 4483-4486.
- b) T. Morita, S. Yoshida, Y. Okamoto e H. Sakurai, *Synthesis*, 1979, 379; G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta e R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1247-1251.

- c) G. A. Olah, A. Husain, B. P. Singh e A. K. Mehrotra, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3667-3672.
- d) A. K. Mandal e S. W. Mahajan, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 3863-3866.
71. R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill, "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", Guanabara Dois, 1979, pág. 185.
72. L. M. Jackman e S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1969, pág. 253.
73. B. Cardillo, G. Casnati, A. Pochini e A. Ricca, *Tetrahedron*, 1967, 23, 3771-3783.
74. a) E. P. Papadopoulos e K. I. Y. Tabeto, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 1299-1300.
- b) C. F. Candy e R. A. Jones, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 3993 - 3995.
75. a) N. Wang, K. Teo, J. H. Anderson, *Can. J. Chem.*, 1977, 55, 4112-4115; V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena e F. Villani, *Synthesis*, 1976, 414-416.
- b) W. C. Guida e D. J. Mathre, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3172 - 3176.
- c) K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, 56, 280-284.
76. T. Aida, R. Legault, D. Dugat e T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4993-4994.
77. E. J. Corey e W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5209.
78. J. W. ApSimon e O. E. Edwards, *Can J. Chem.*, 1962, 40, 896 - 901.

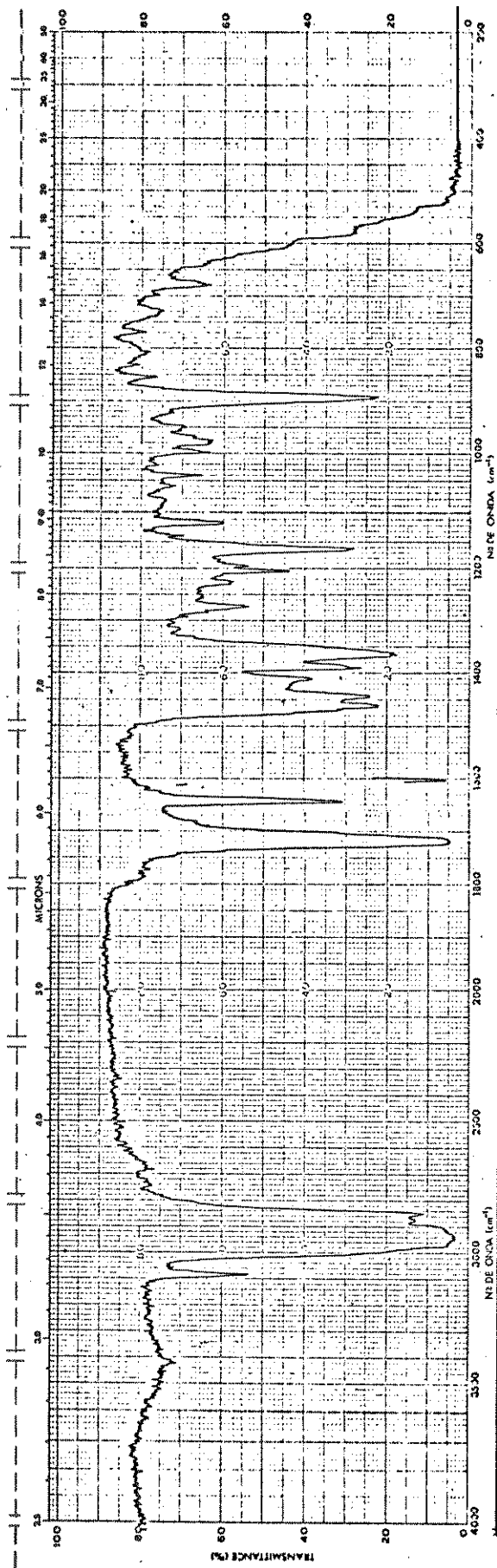


79. J. Fried e J. A. Edwards, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972, Vol. II, Cap. 12.
80. R. S. Neale, R. M. Walsh, N. L. Marcus, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 3683-3688.
81. C. Betancor, J. I. Concepción, R. Hernández, J. A. Salazar e E. Suárez, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4430-4432.
82. O. E. Edwards, "Nitrenes", ed. W. Lwowski, Interscience, New York, 1970, pág. 225-243.
83. C. F. Lane, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1437-1438.
84. G. W. Eigenmann e R. T. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3440-3442.
85. K. C. Brown, V. S. Chang, F. H. Dar, S. E. Lamb e D. G. Ler, *J. Chem. Ed.*, 1982, 59, 696-697.
86. R. R. Schmidt e A. Wagner, *Synthesis*, 1981, 273-275.
87. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1962, pág. 28.
88. N. Bosworth e P. D. Magnus, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1972, 943-948.
89. W. G. Dauben, G. W. Shaffer e E. J. Deviny, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 92, 6273-6276.
90. D. Caine e J. T. Gupton, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2654-2656.
91. J. d'Angelo, *Tetrahedron*, 1976, 32, 2979-2990; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Califórnia, 1972, pág. 734-797.

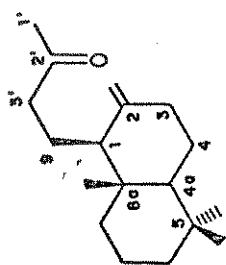
92. a) R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott e P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 675-681.
- b) C. Huynh e S. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1972, 1974-1801.
93. A. Murai, H. Taketsuru, K. Fujisawa, Y. Nakahara, M. Takasugi e T. Masamune, *Chem. Lett.*, 1977, 665-668.
94. J. W. Huffman, G. F. Hillenbrand, *Tetrahedron, Suppl. 1*, 1981, 37, 269-274.
95. a) R. A. Jerussi, "Selective Organic Transformations", B. S. Thyagarajan ed., Wiley, New York, 1970, Vol. I, pág. 301.
- b) E. N. Trachtenberg, "Oxidation Techniques and Applications in Organic Synthesis", ed. R. L. Augustine, Marcel Dekker, New York, 1969, pág. 119.
96. M. A. Umbreit e K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 5526-5528.
97. J. Meinwald e K. Opheim, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 281-284.
98. N. A. Milas e D. Surgenor, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 205 - 208.
99. W. Herz e H. J. Wahlborg, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1032-1034.
100. W. D. Emmons e A. S. Pagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77 89-92.
101. S. Bory, D. K. Manh Duc, M. Fetizon. M. Kone e N. T. Anh, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 2347-2350.
102. T. Inokuchi, G. Asanuma e S. Torii, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 4622-4626.
103. S. Winstein e N. J. Holness, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 3054-3061.

104. C. W. Jefford, A. Roussel e S. M. Evans, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 2151-2160.
105. a) E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon, T. Clerc, "Tables of Spectral Data for Determination of Organic Compounds", Springer-Verlag, New York, 1983, C175.
- b) F. W. Wehrli e T. Wirthlin, "Interpretation of Carbon 13 RMN Spectra", Heyden & Son Ltd, 1976.
106. A. F. Thomas e Y. Bessiere, "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience Publication, New York, 1981, Vol. 4, pág. 543.
107. M. A. A. C. Ortellado, Tese de Mestrado, IQ/UNICAMP, Campinas, 1986.
108. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego e D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, 1980.

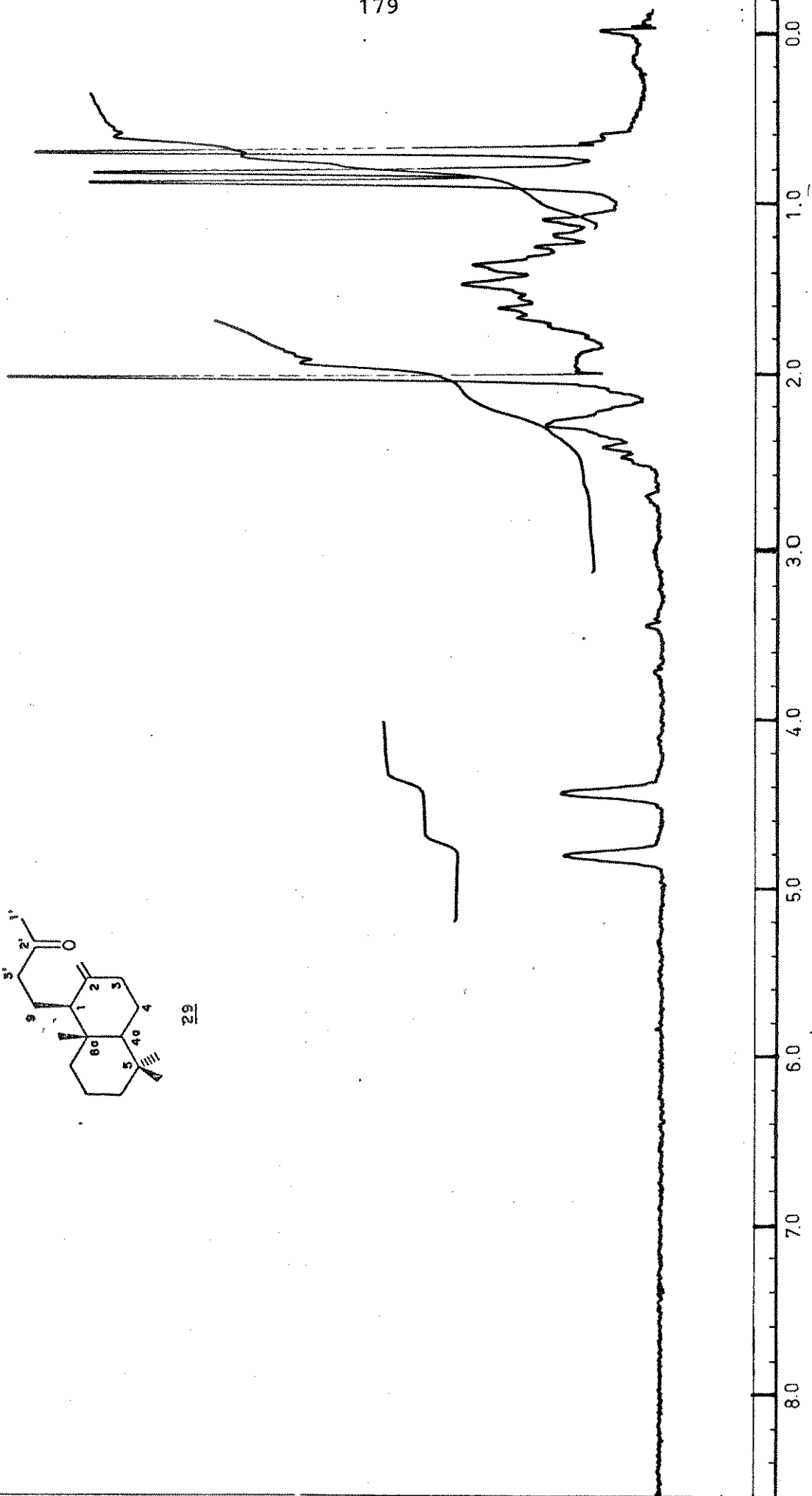
ESPECTROS

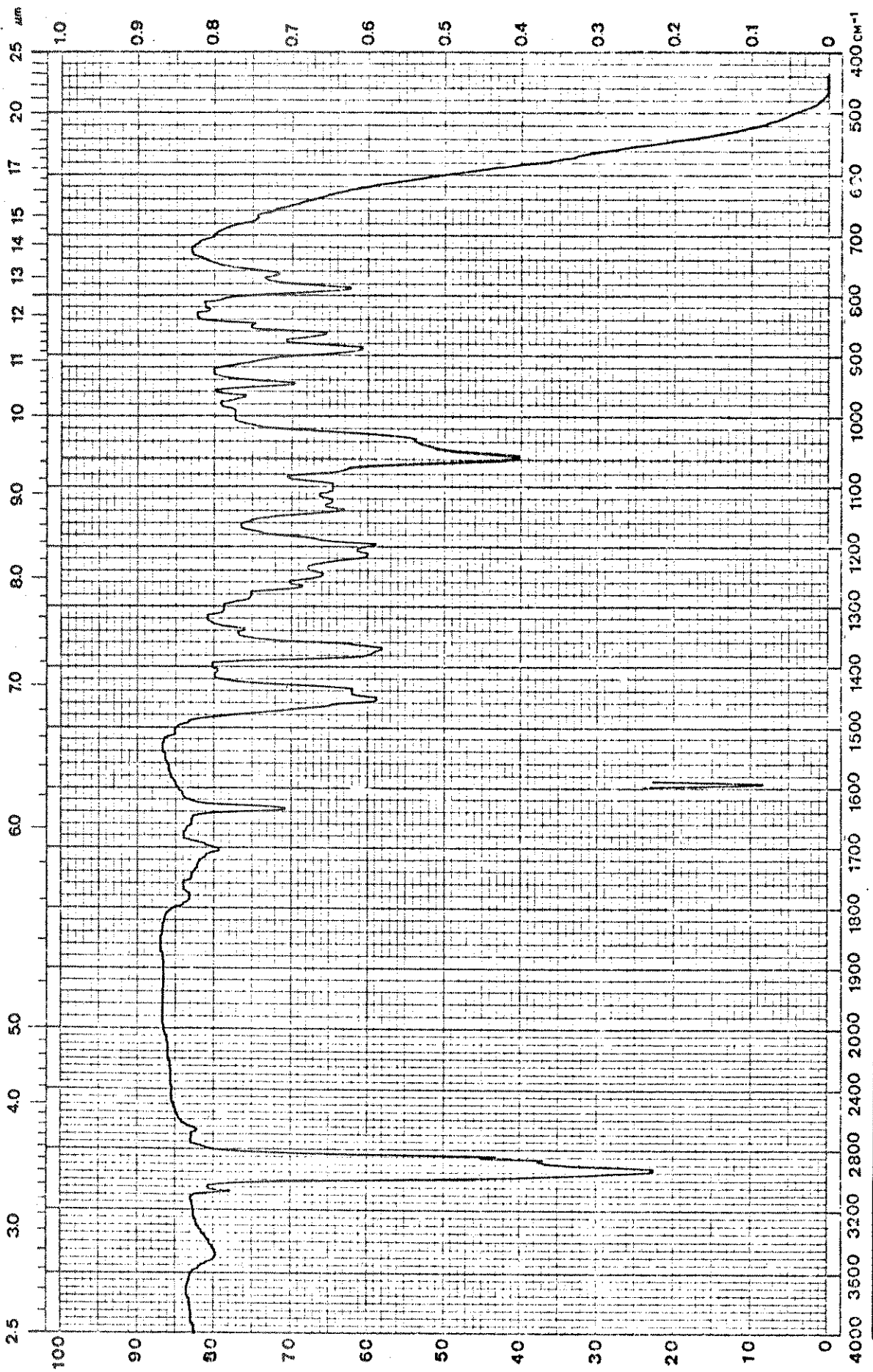


E-01 - Espectro de IV (filme) do composto 29

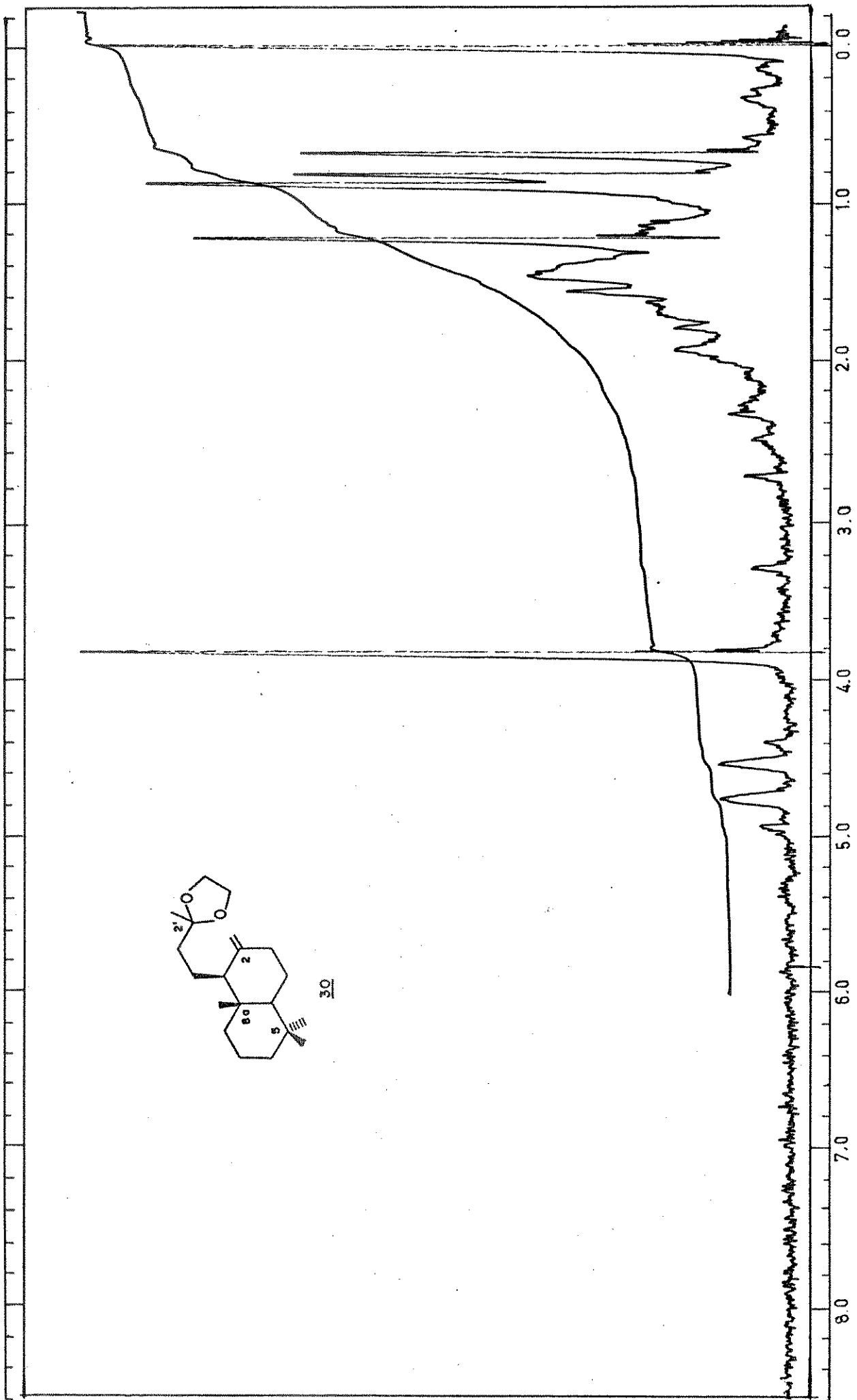


29

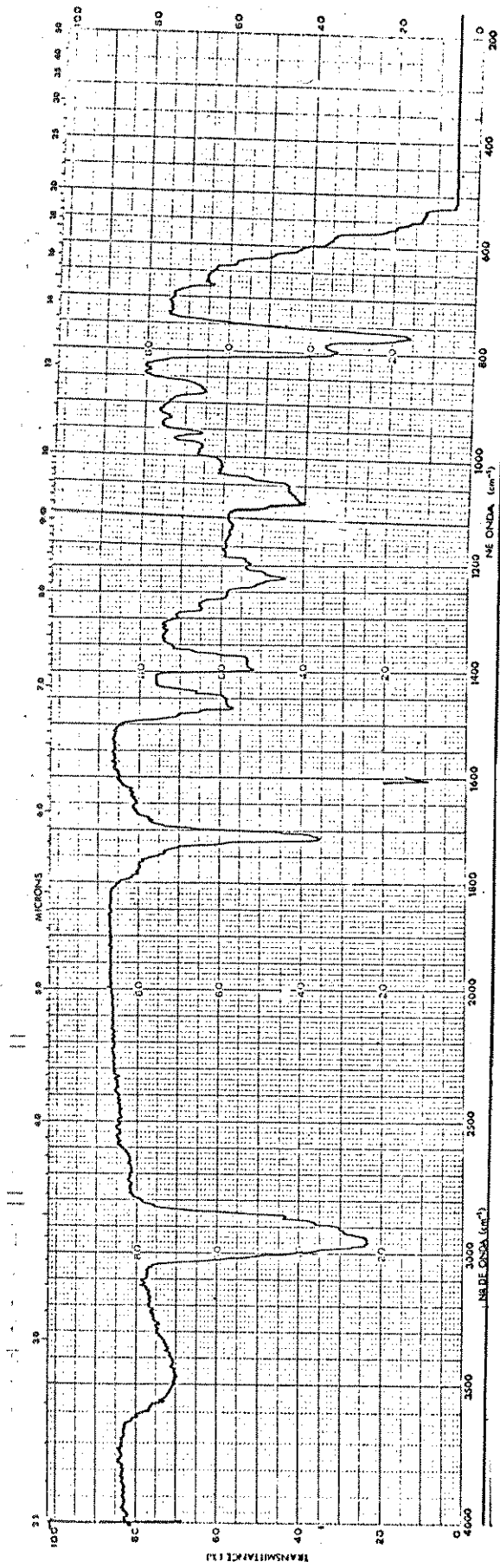
E-02 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 29



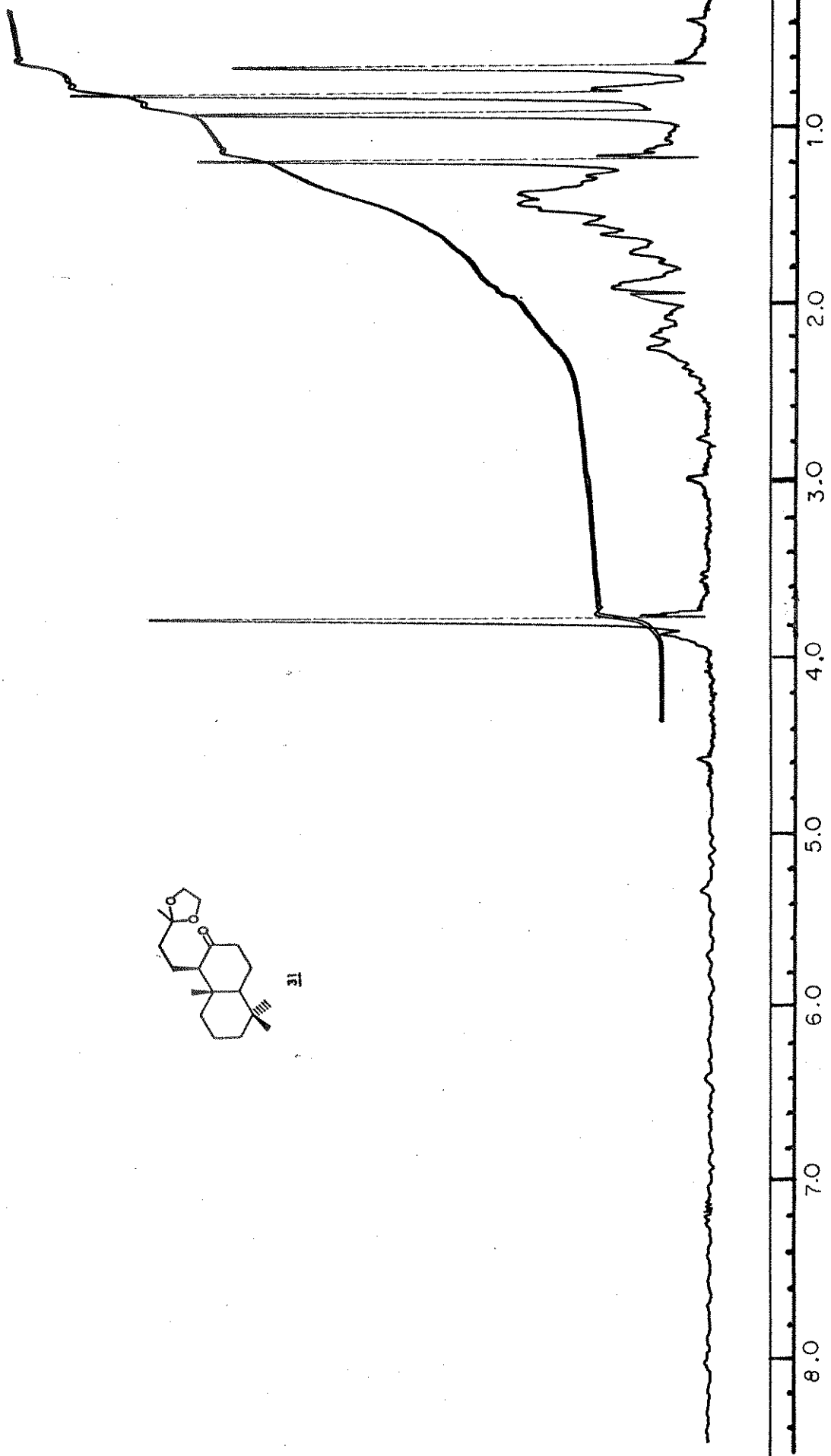
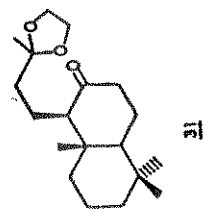
E-03 - Espectro de IV (filme) do composto 30

E-04 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 30

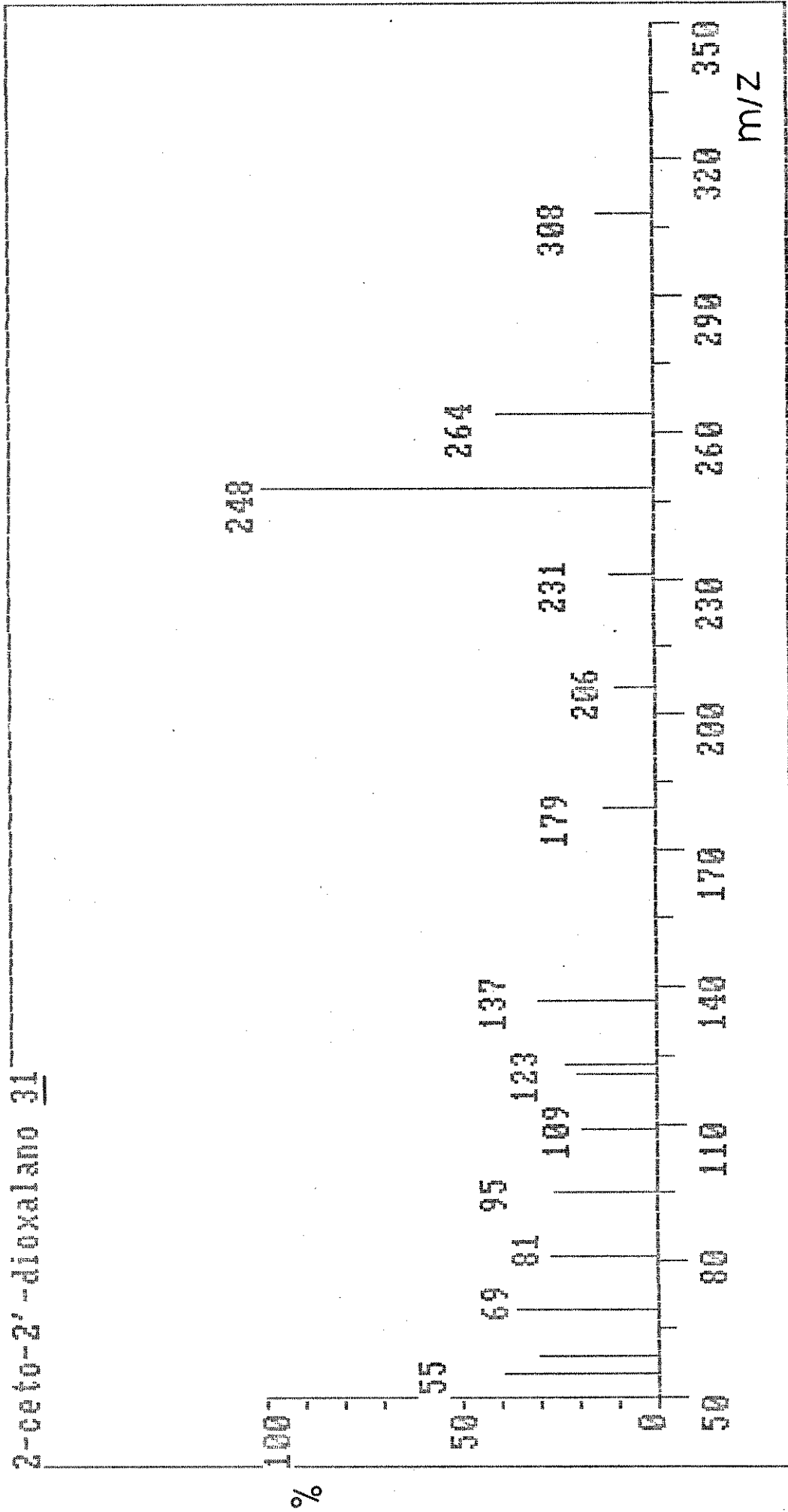


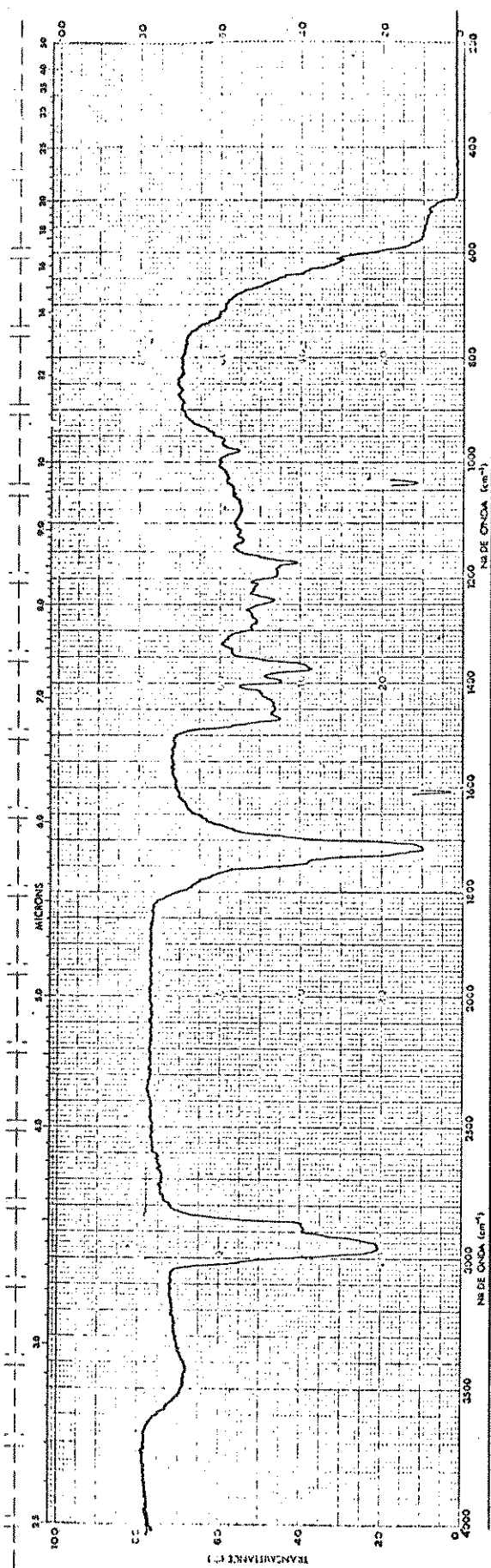


E-05 - Espectro de IV (filme) do composto 31

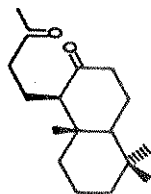


E-06 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 31

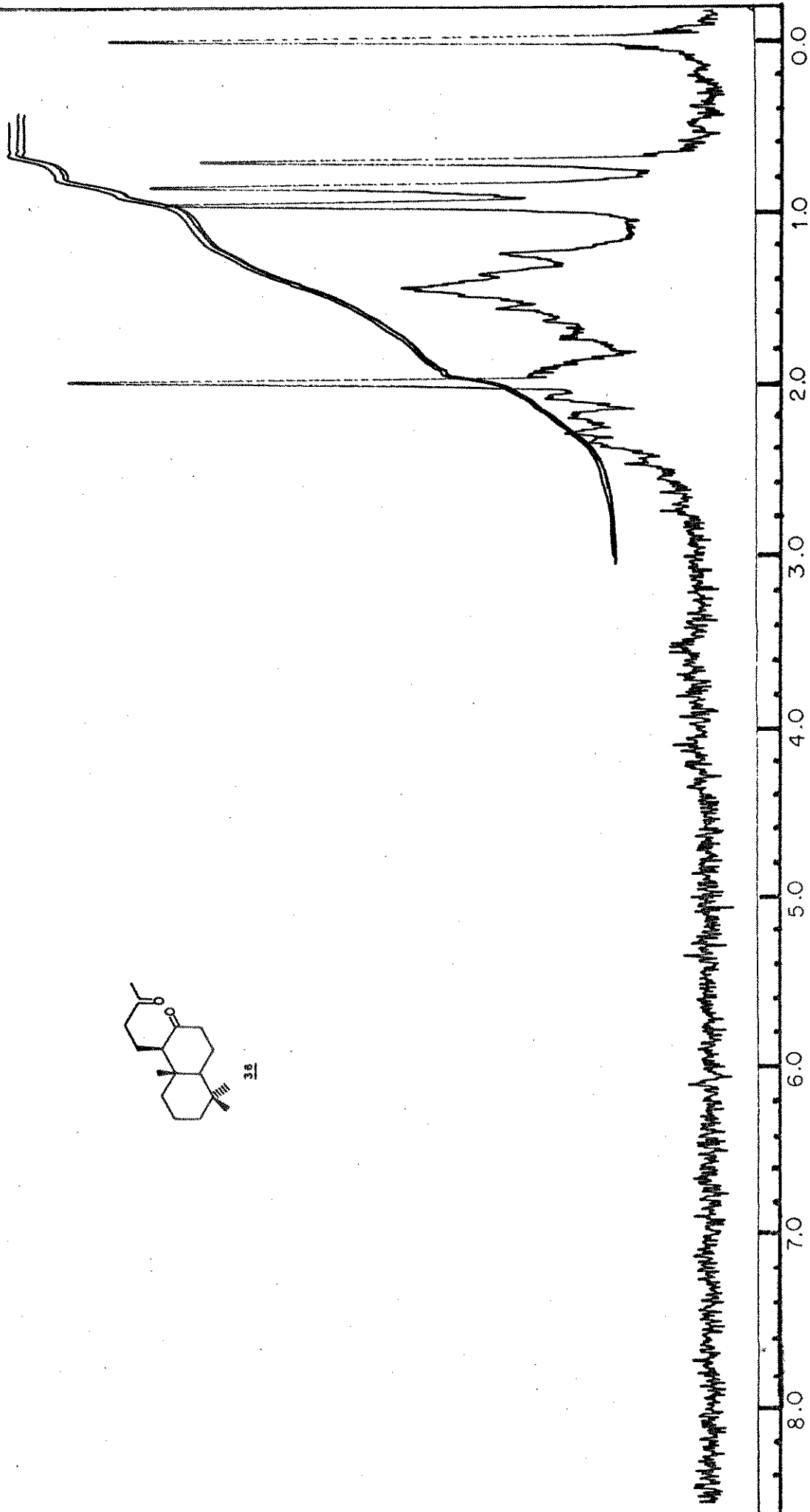




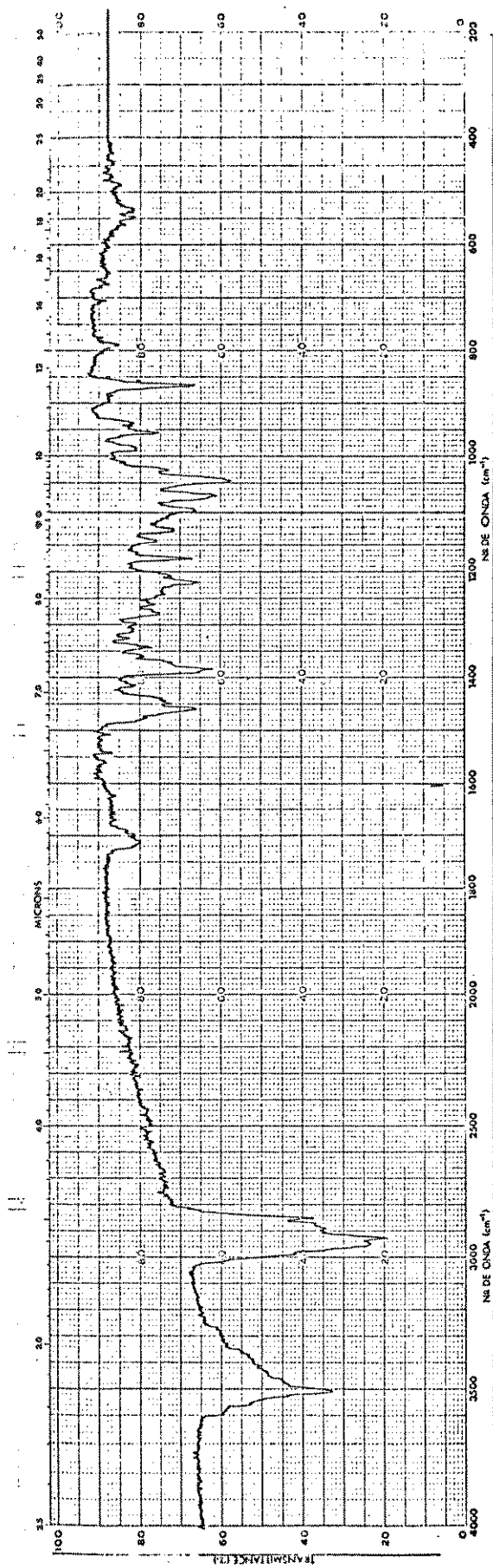
E-08 - Espectro de IV (filme) do composto 36



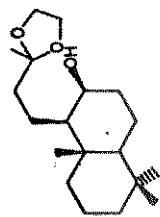
36



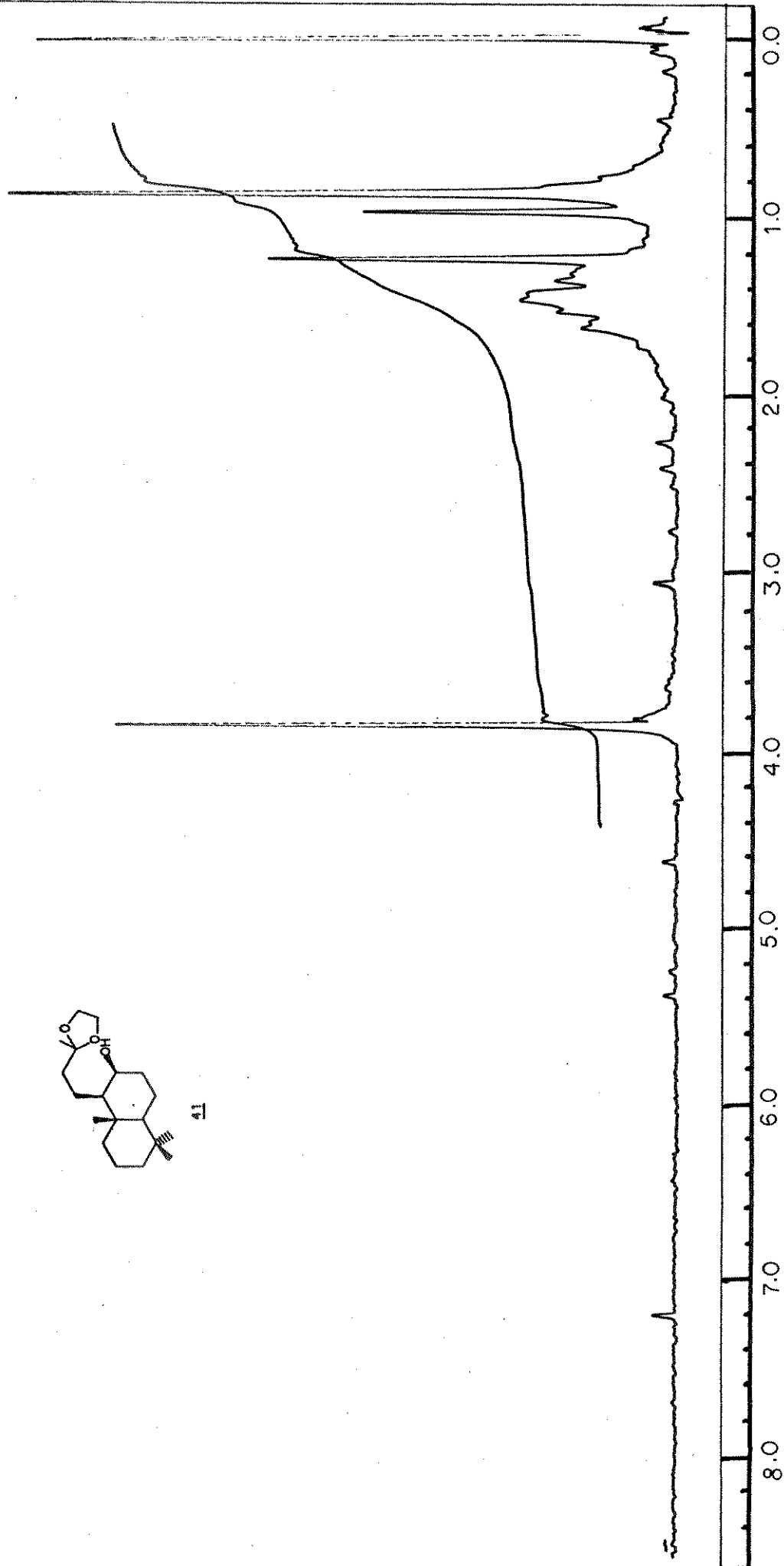
E-09 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 36



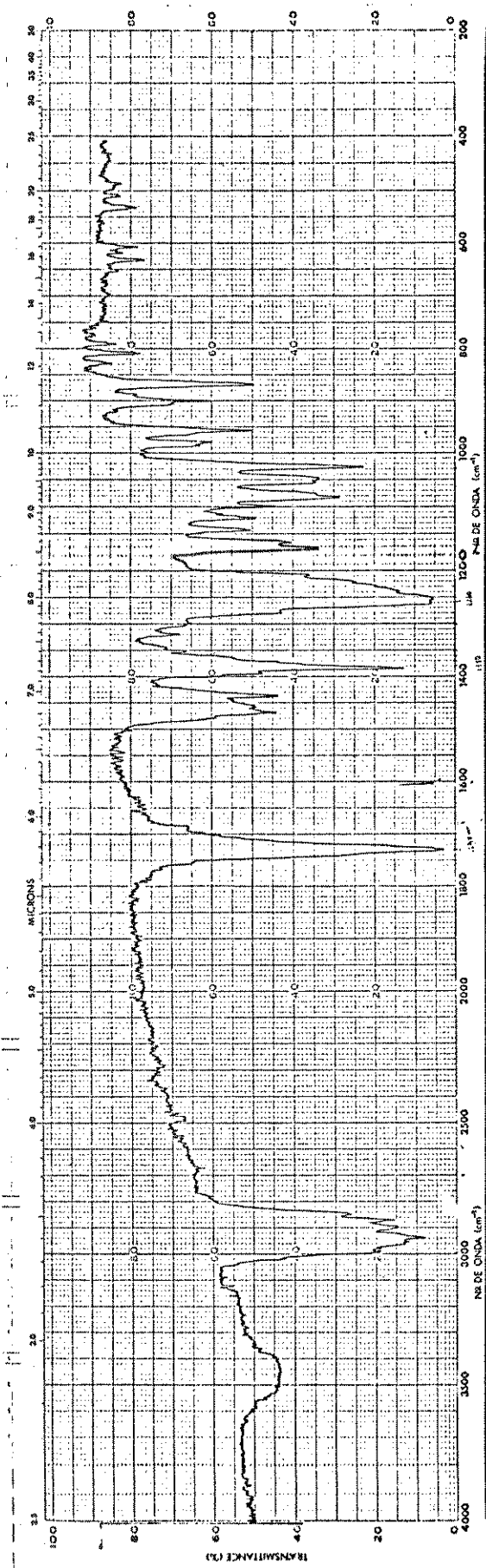
E-10 - Espectro de IV (KBr) do composto 41



41

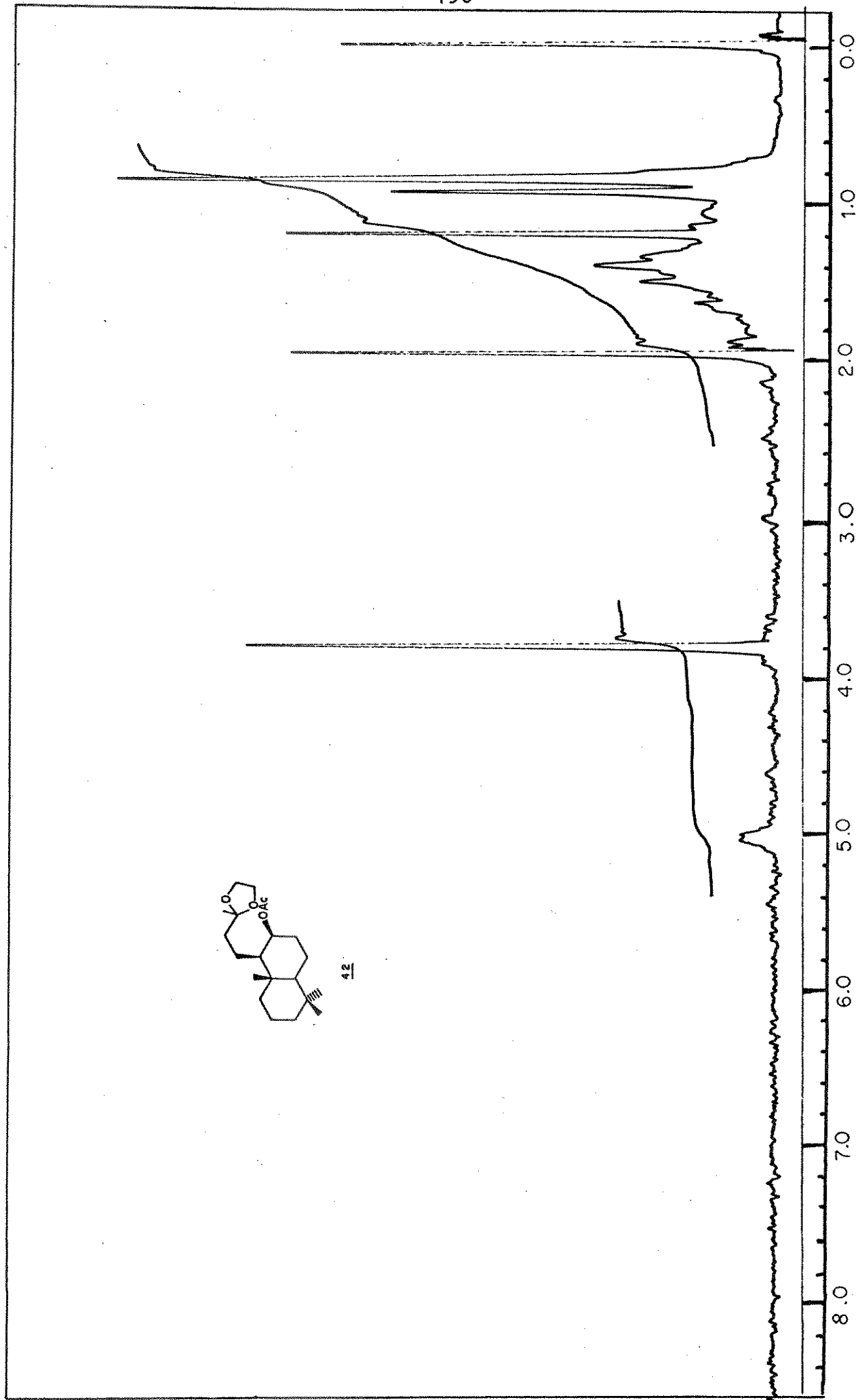


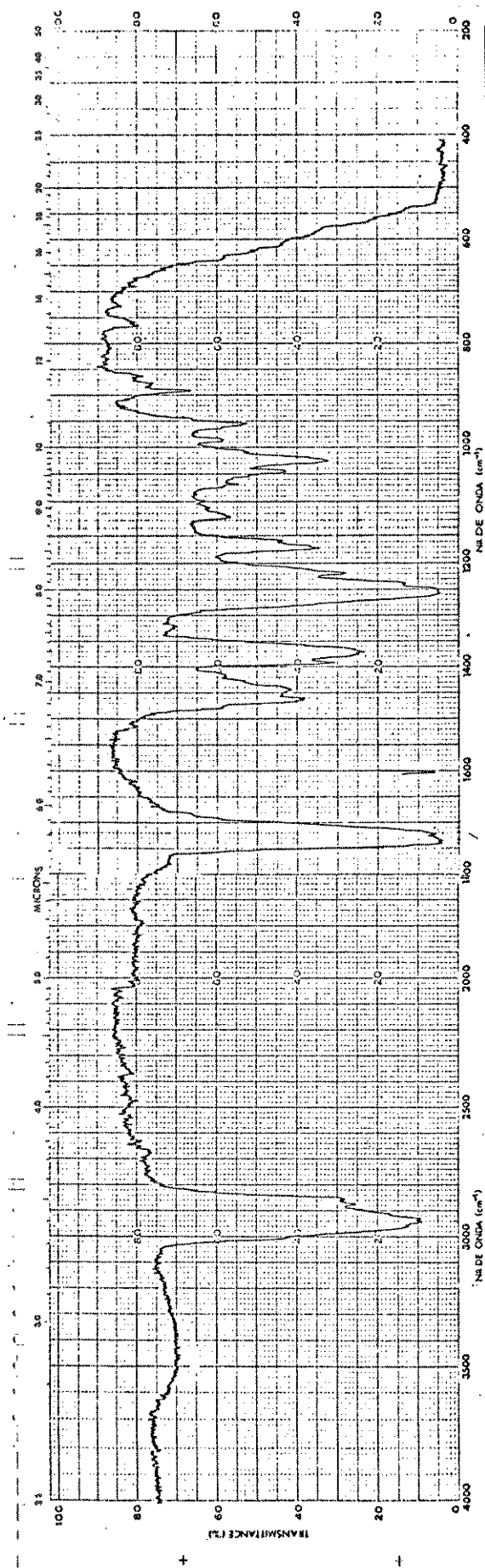
E-11 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 41



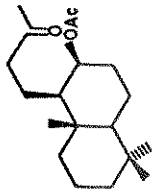
E-12 - Espectro de IV (KBr) do composto 42



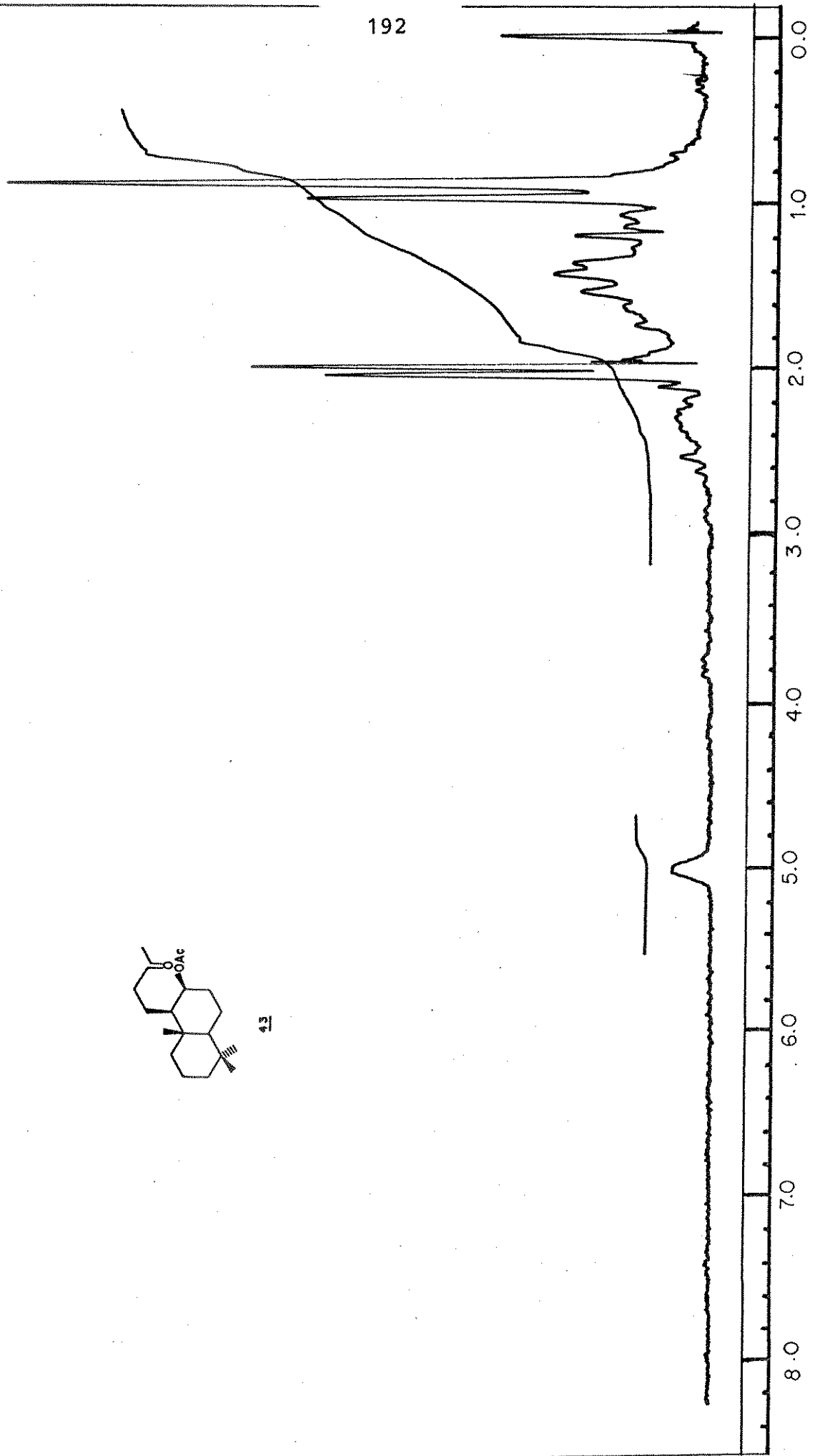
E-13 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 42



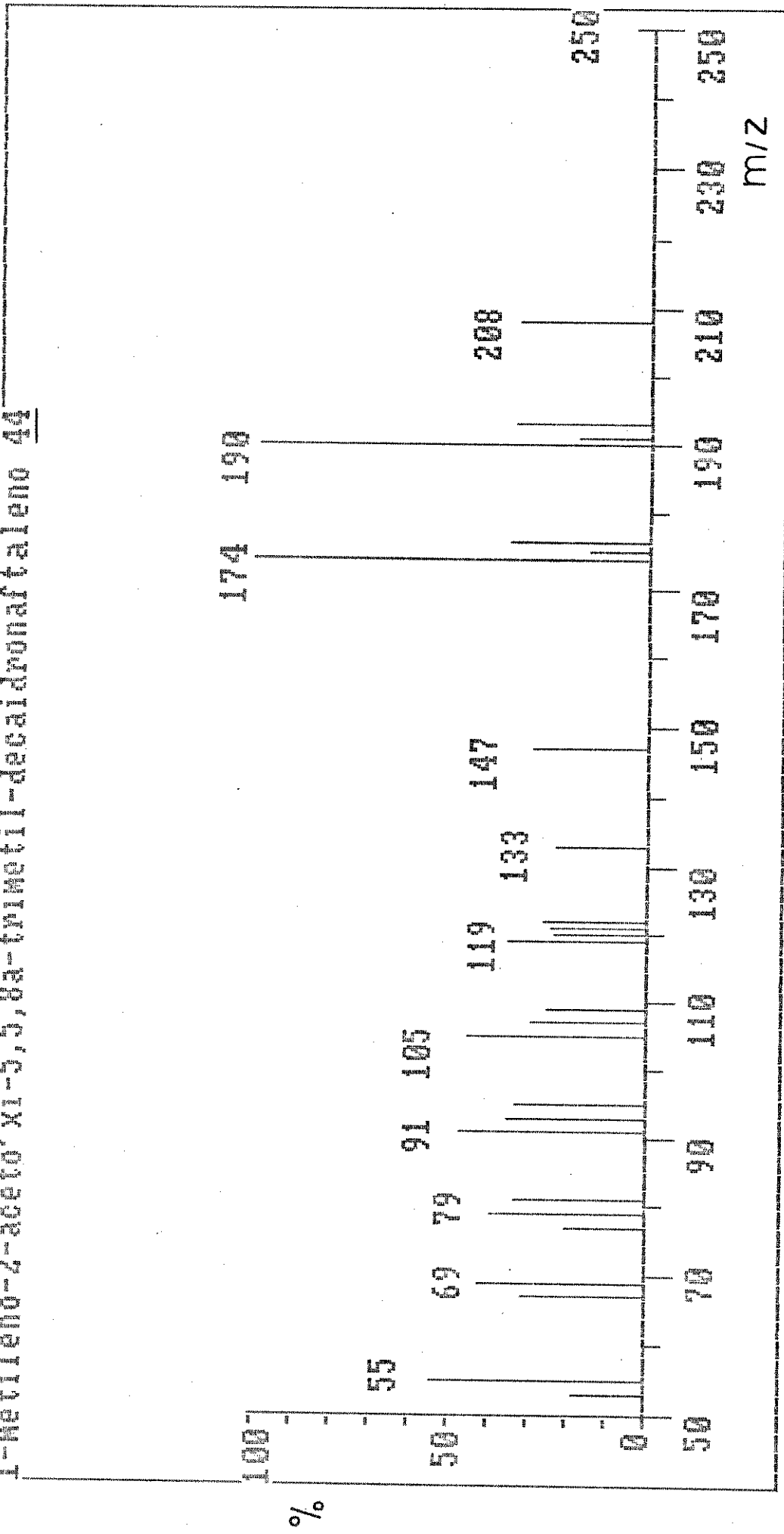
E-14 - Espectro de IV (filme) do composto 43

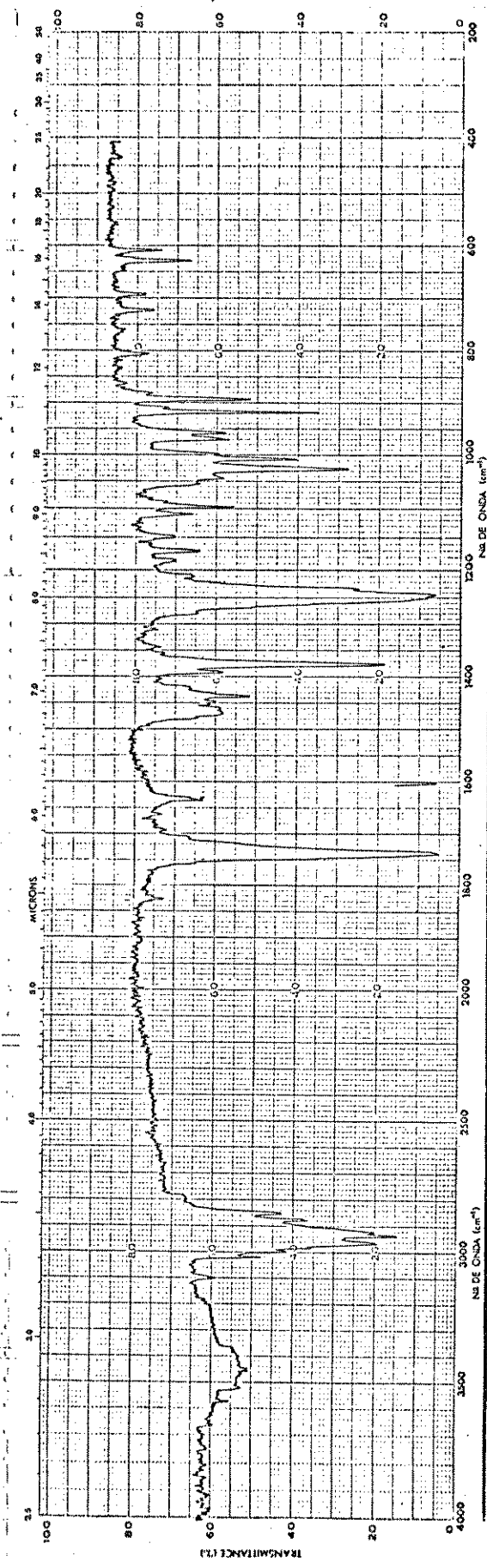


43

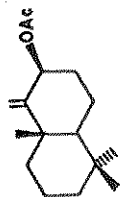
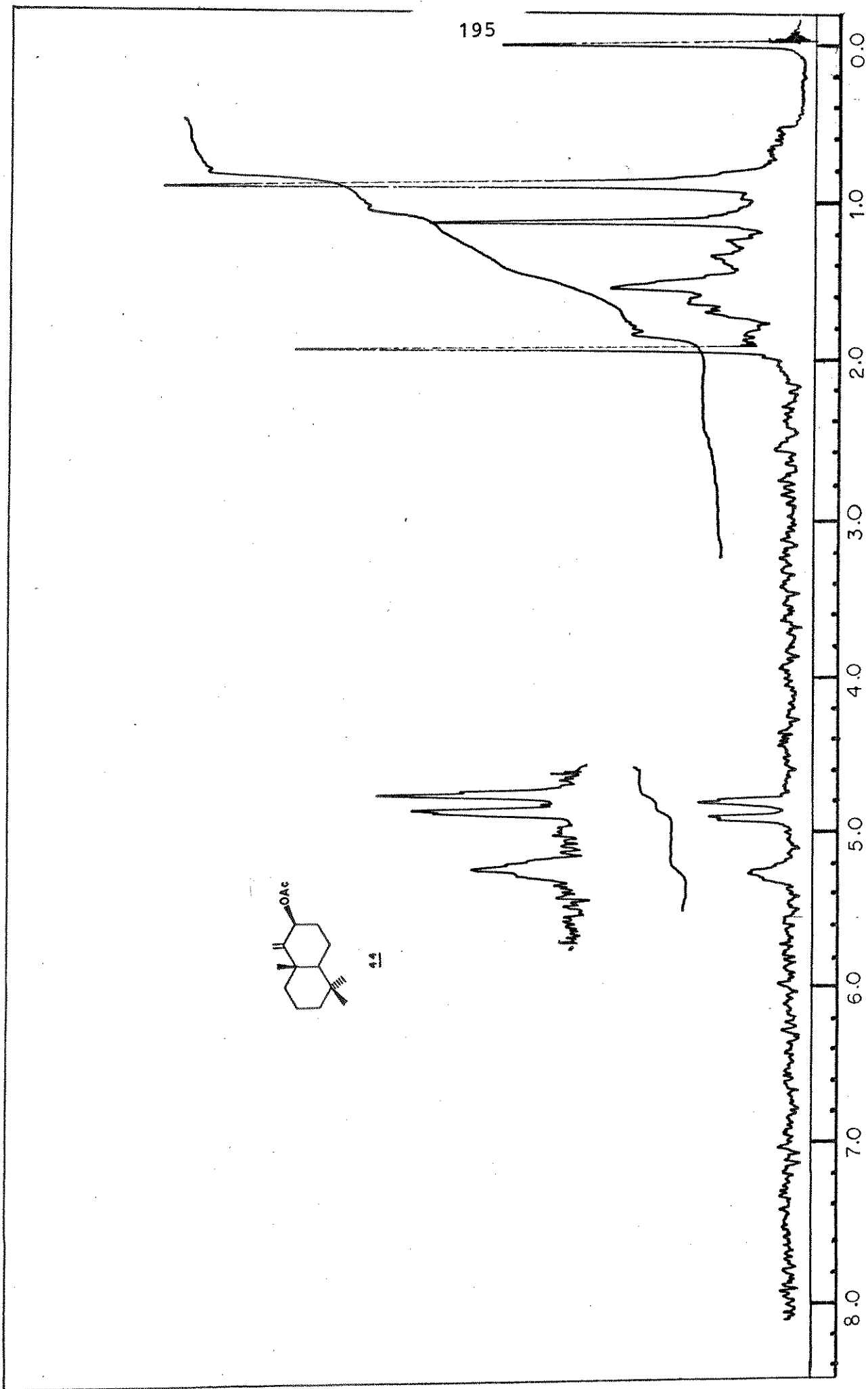
E-15 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 43

1-hetilen-2-aceto'xi-5,5,8a-trimetil-decaidonaftaleno 44



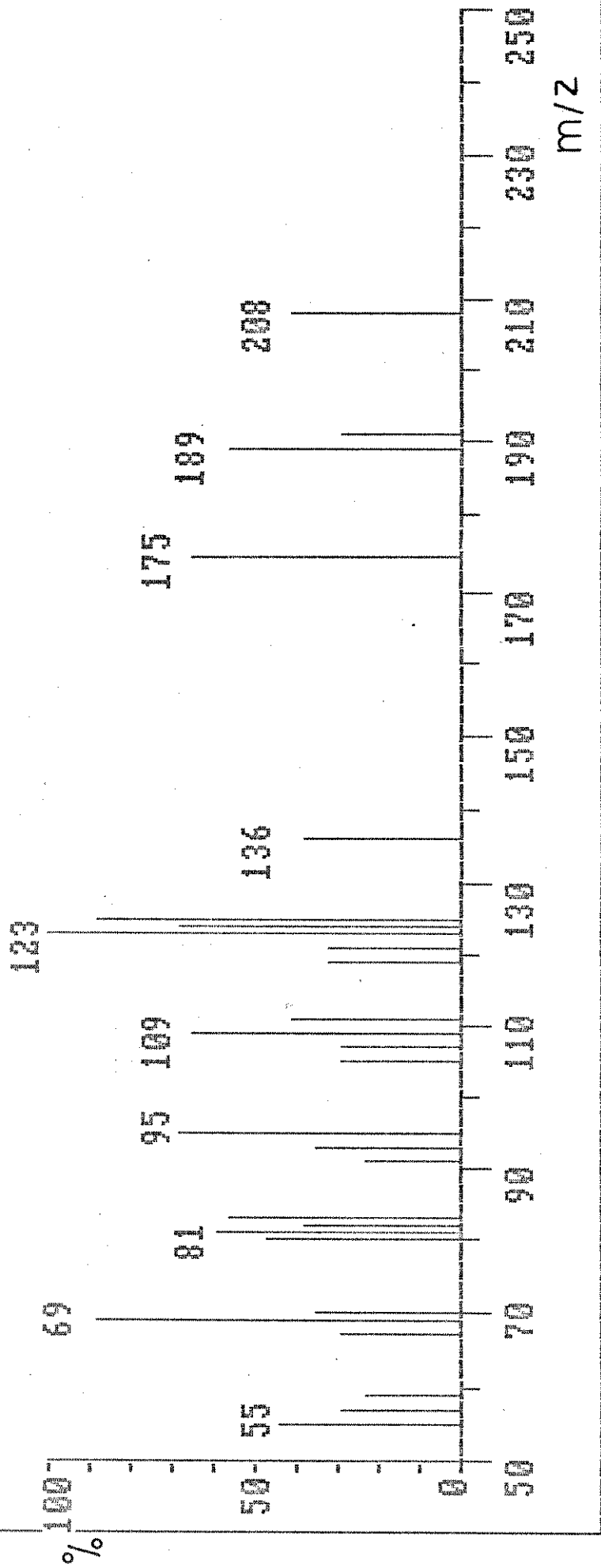


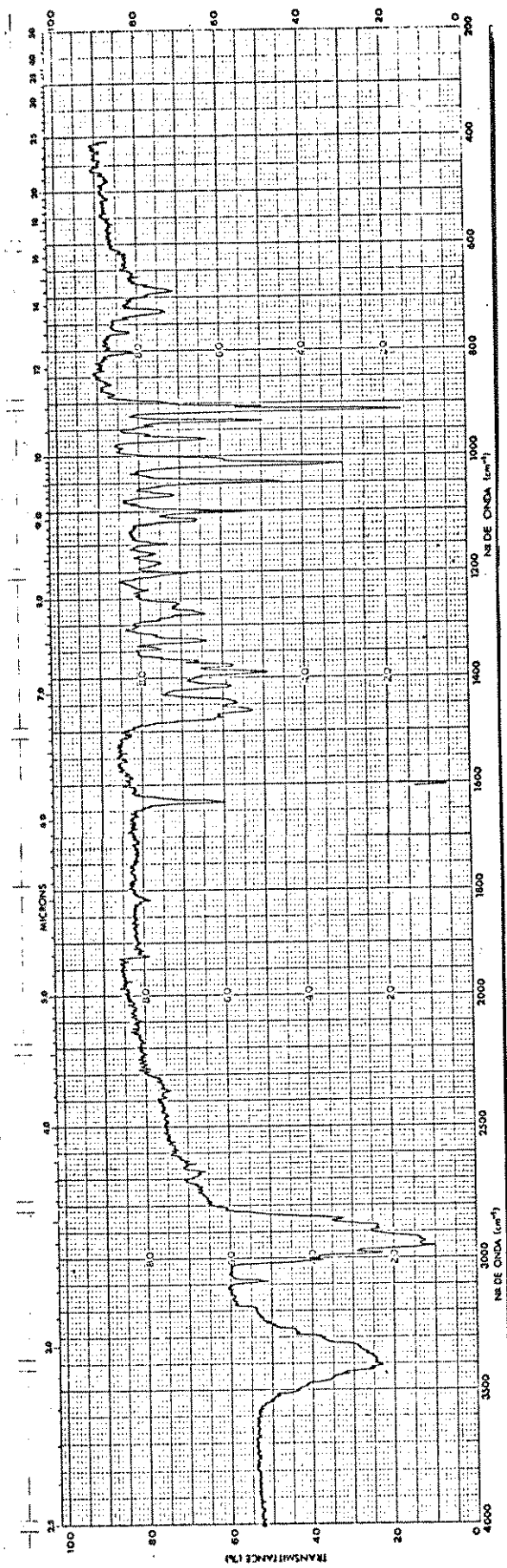
E-17 - Espectro de IV (KBr) do composto 44



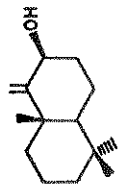
44

E-18 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 44

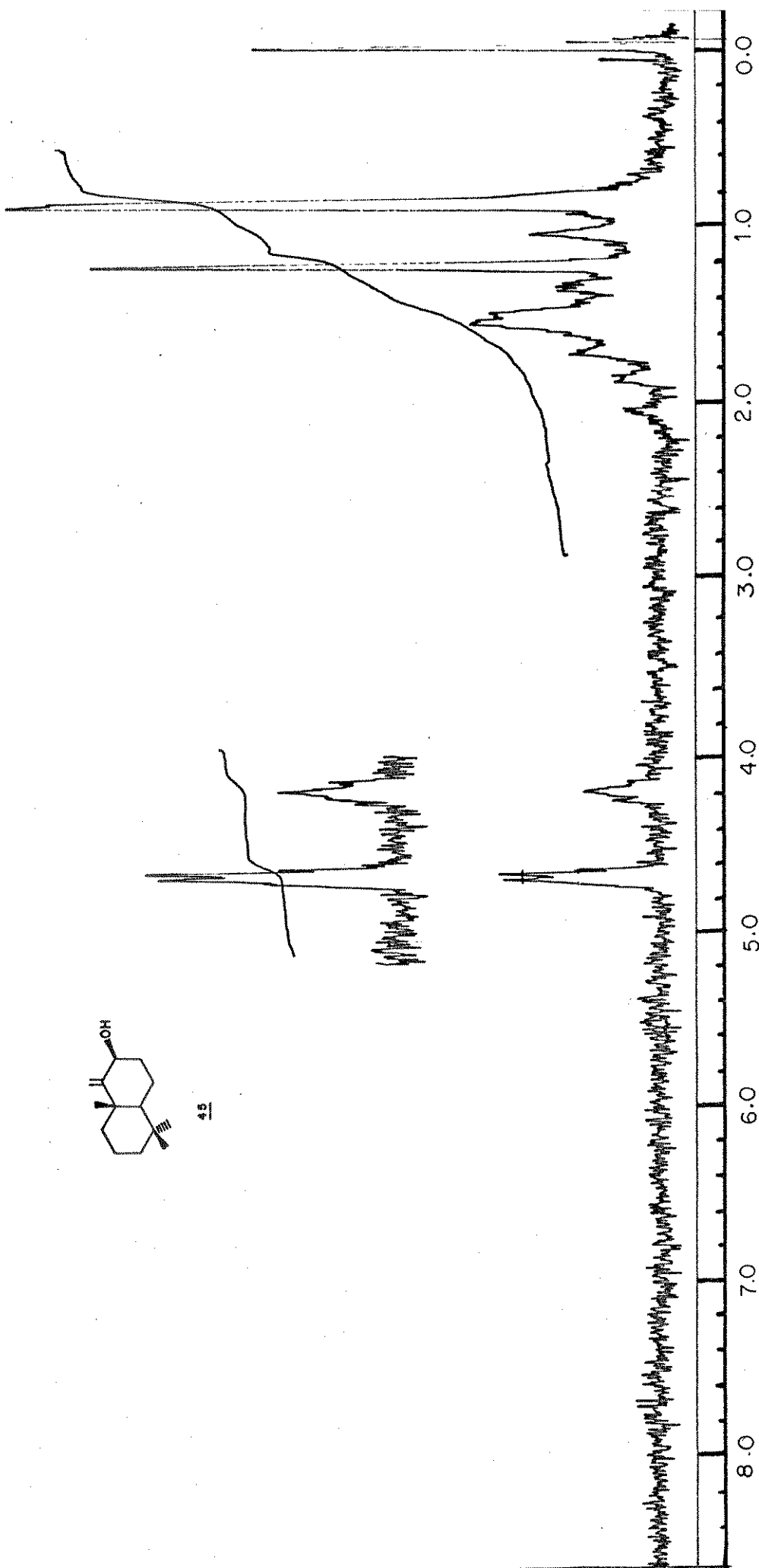
1-metileno-2-hidroxi-5,5,8a-trimetil-5,8a-decahidronaftaleno 45

E-20 - Espectro de IV (KBr) do composto 45

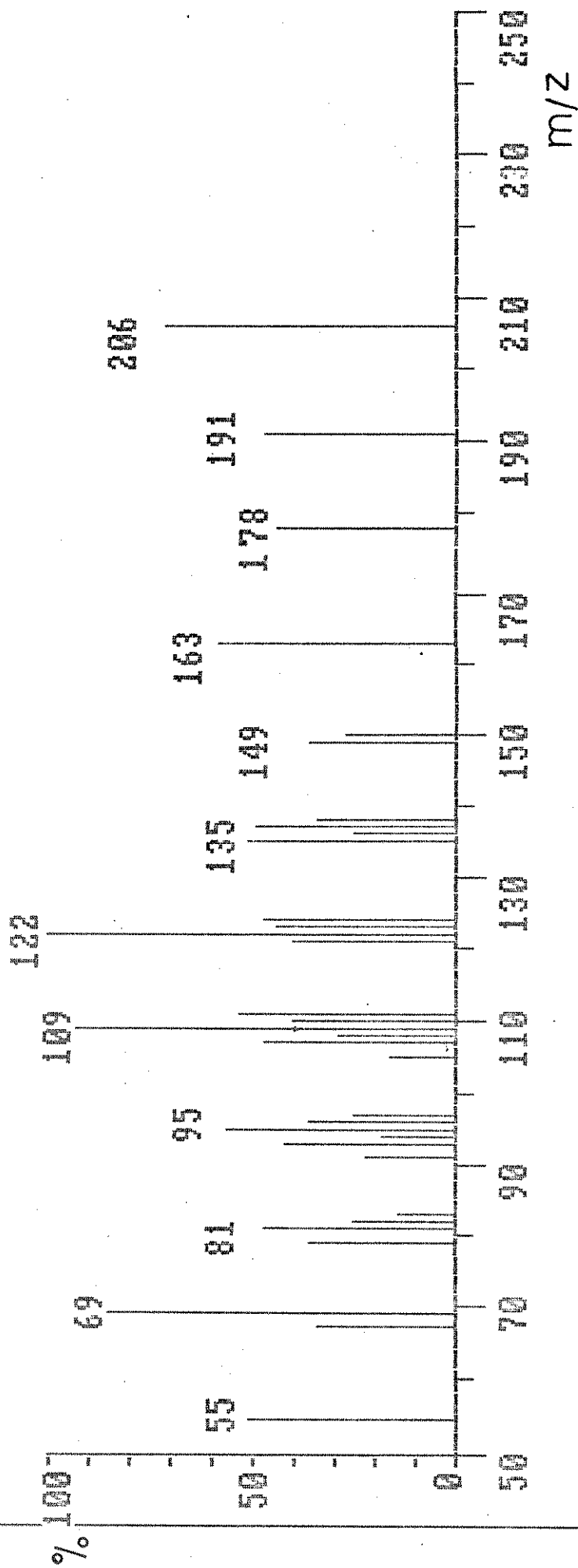


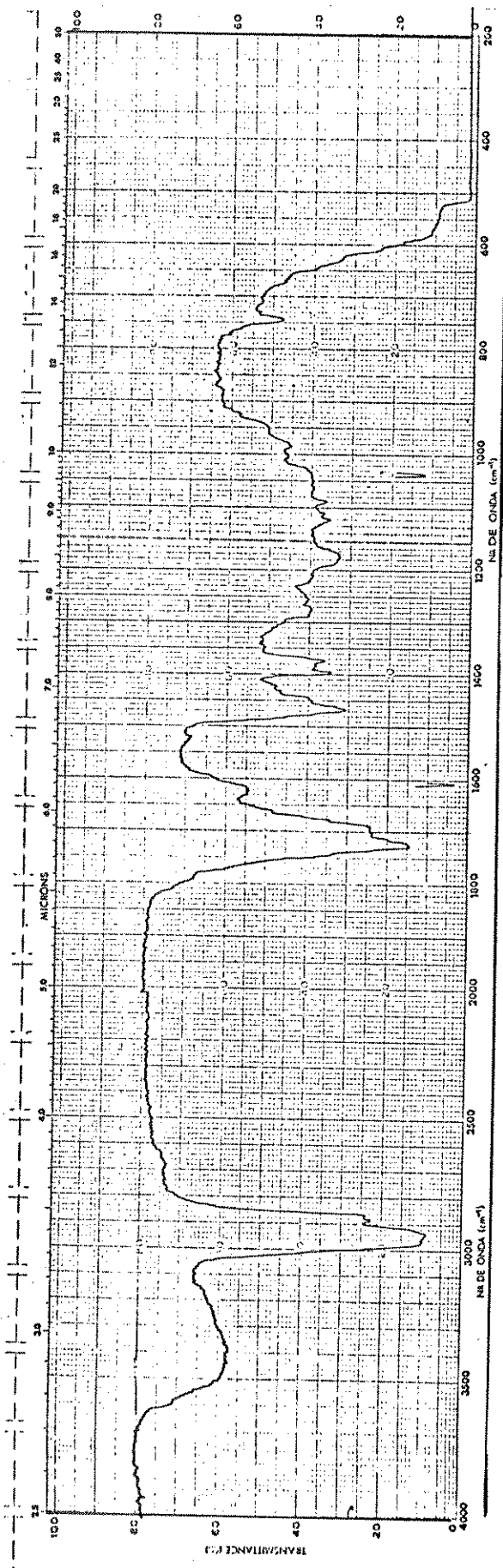


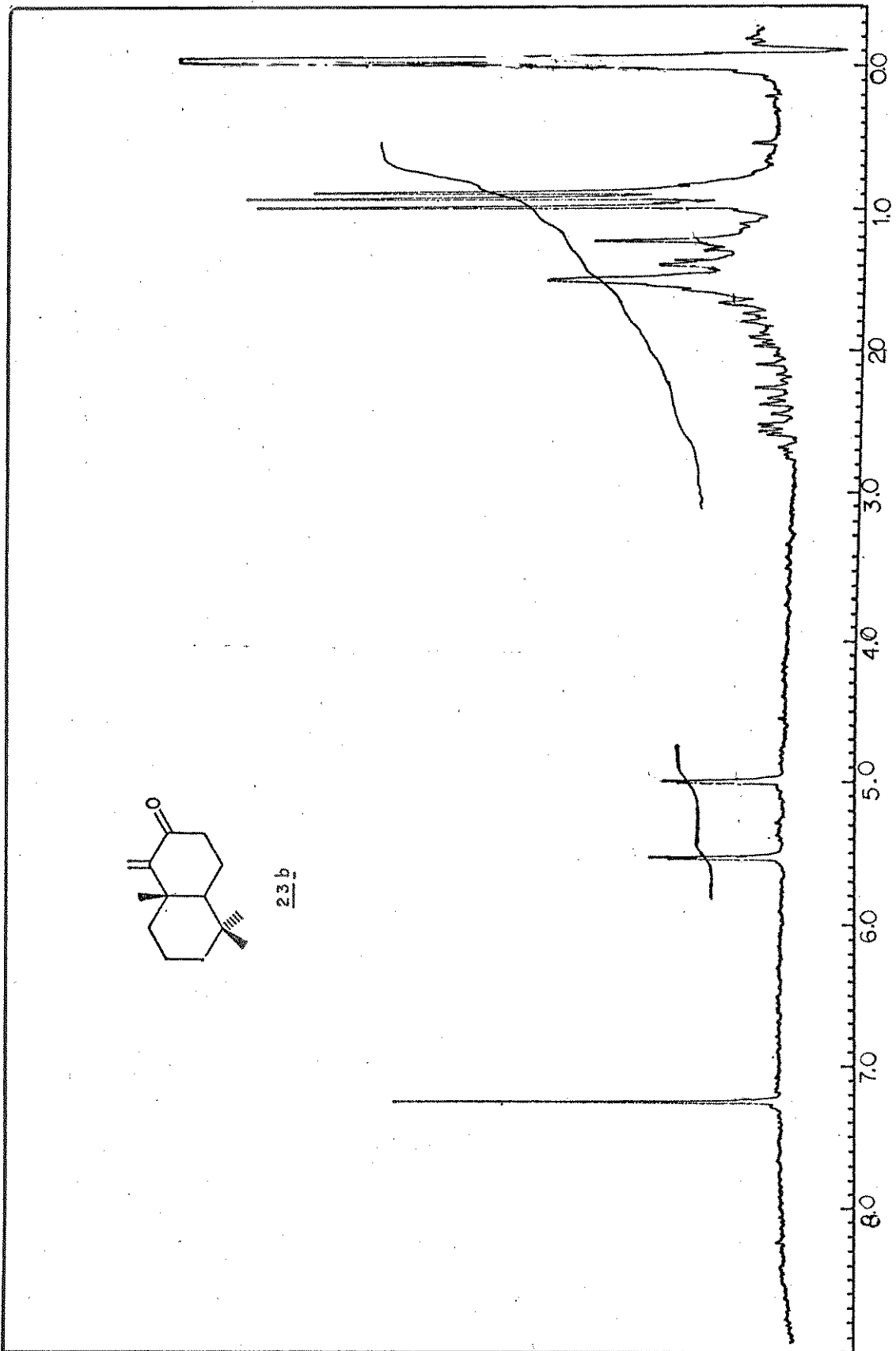
45



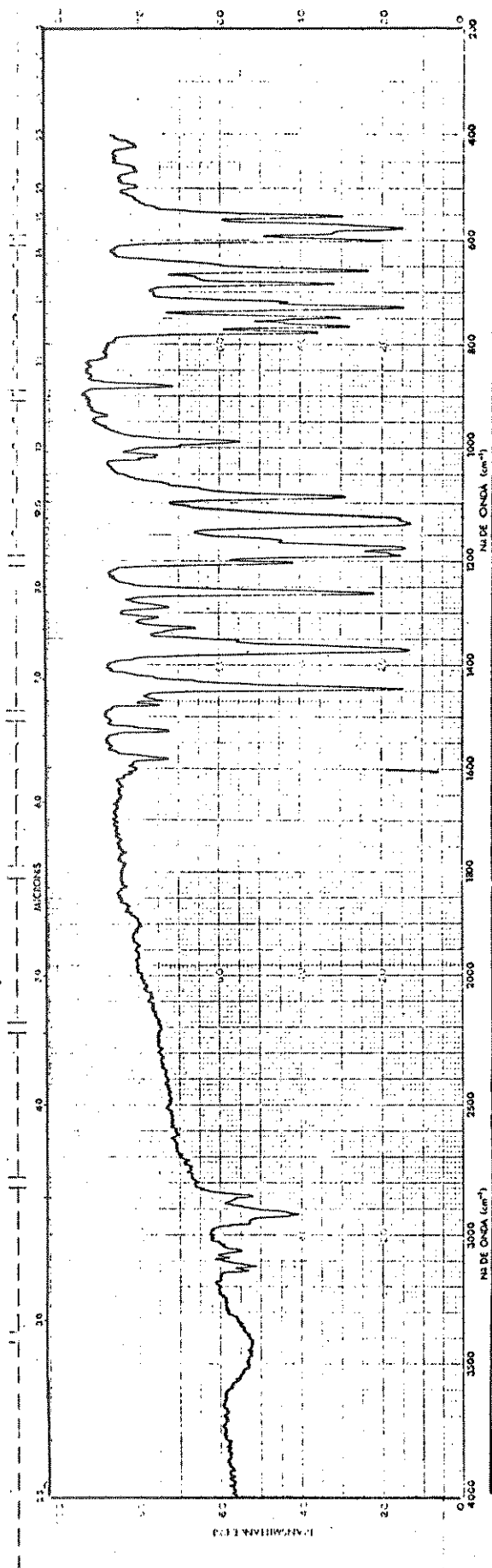
E-21 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 45

1-metileno-2-oxo-5,5,8a-trimetil-decaidronaftaleno 23bE-22 - Espectro de massa do composto 23b

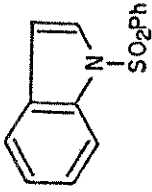
E-23 - Espectro de IV (filme) do composto 23b



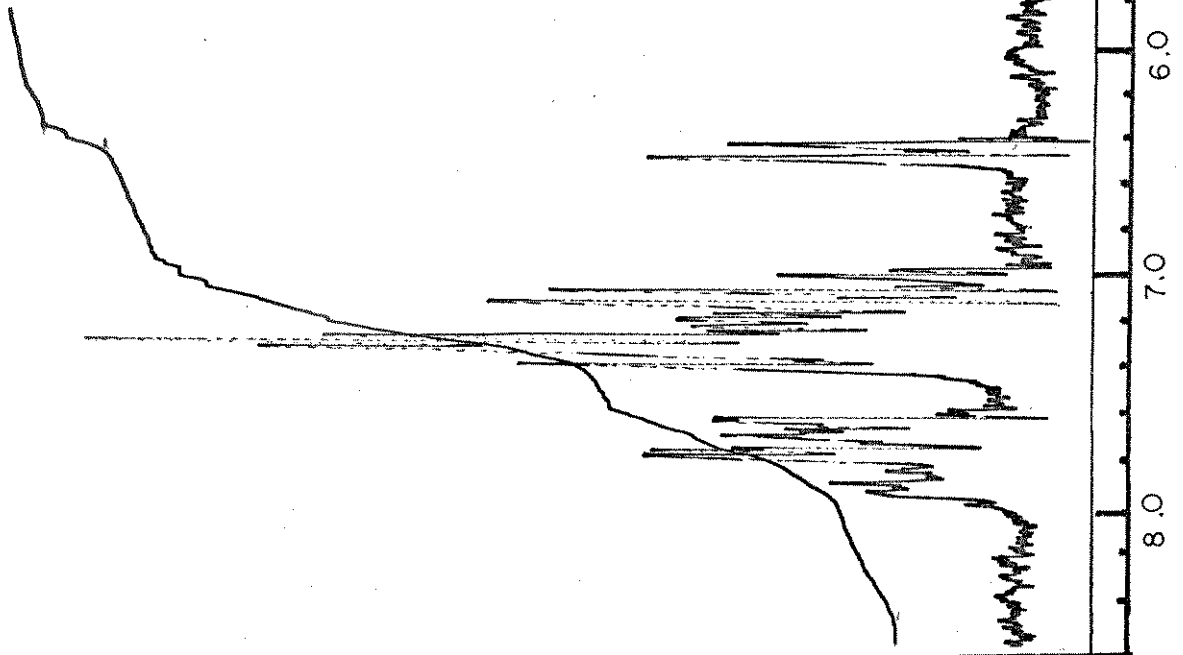
E-24 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (100,1 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 23b



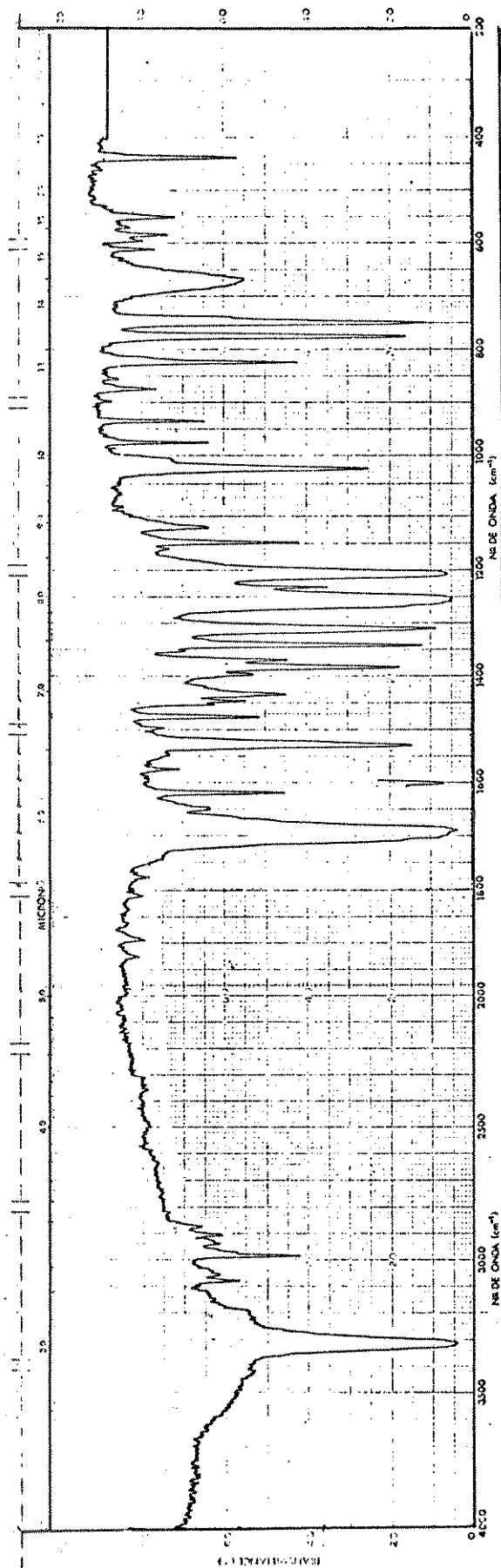
E-25 - Espectro de IV (KBr) do composto 66



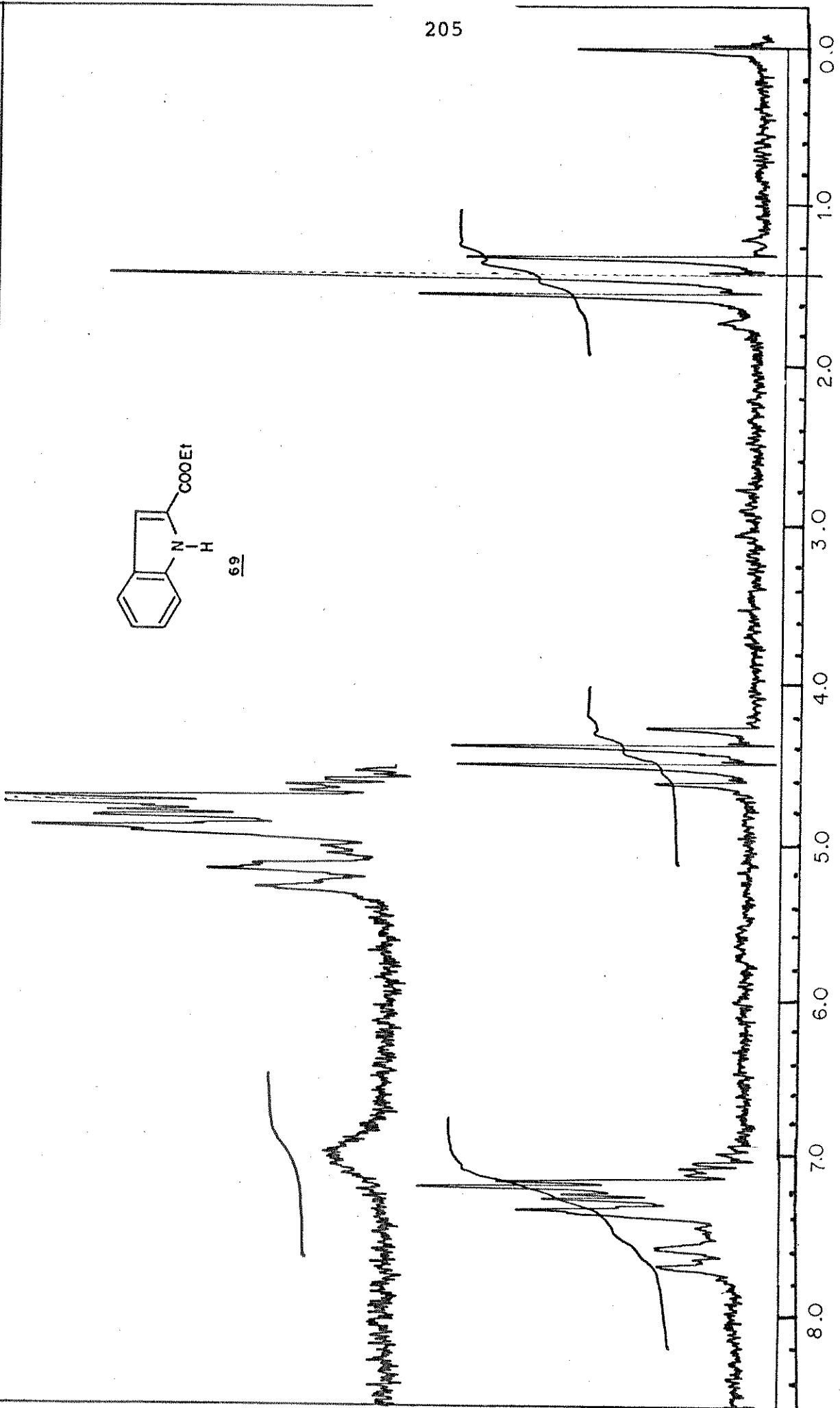
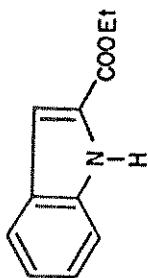
66



E-26 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 66

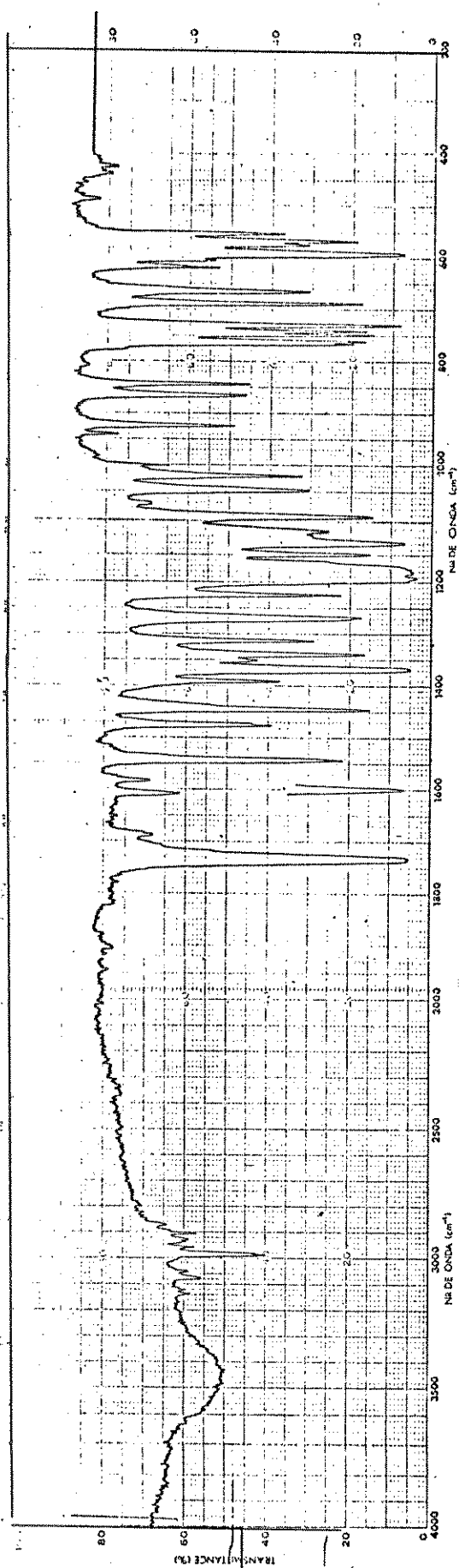


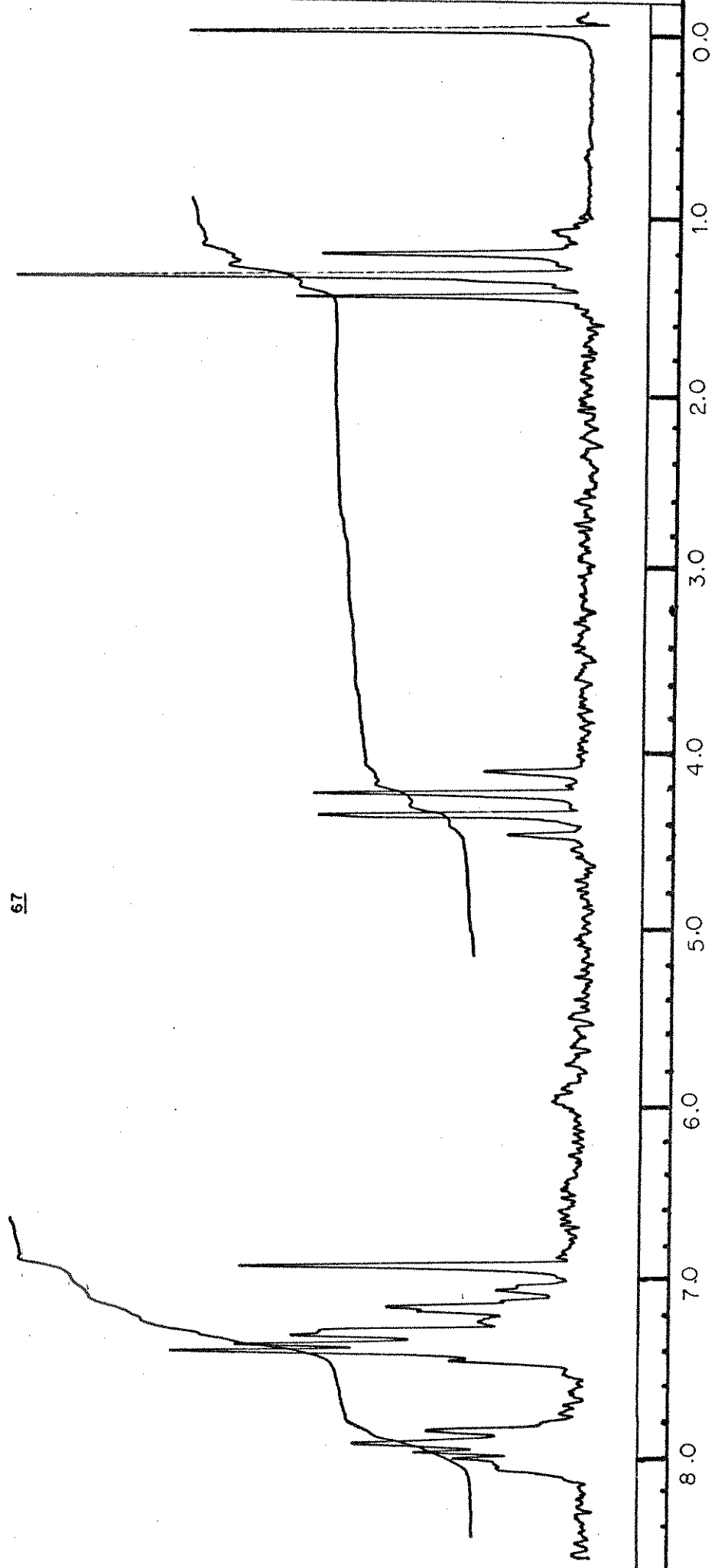
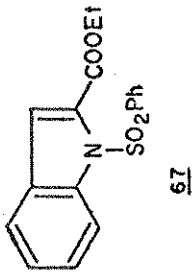
E-27 - Espectro de IV (KBr) do composto 69



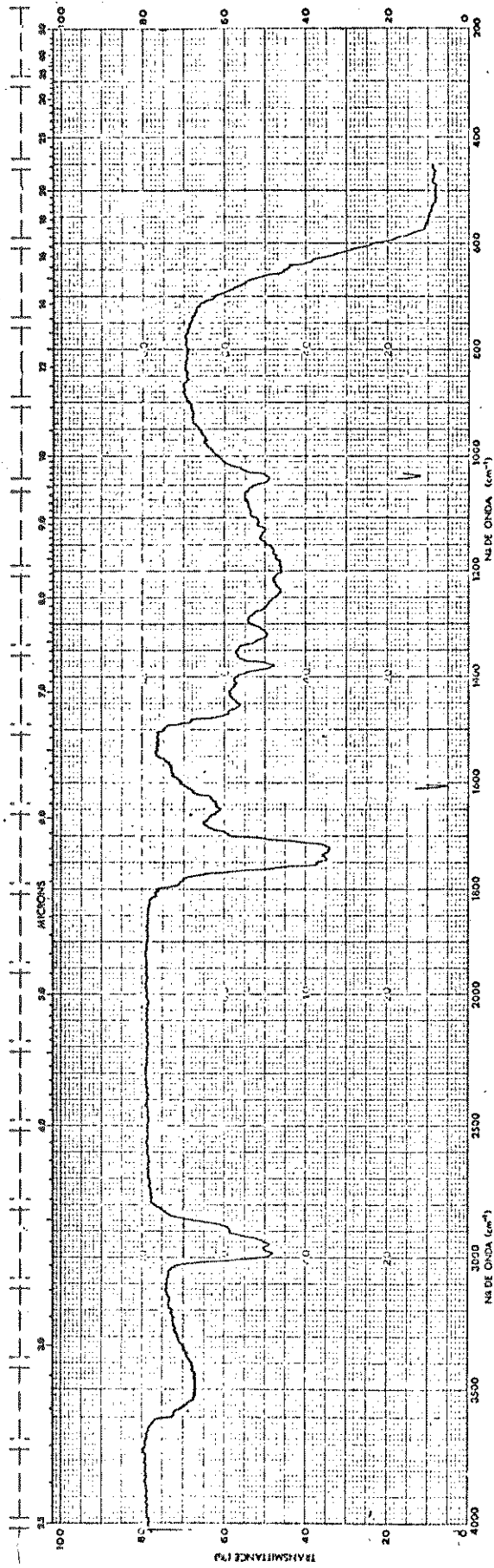
E-28 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 69



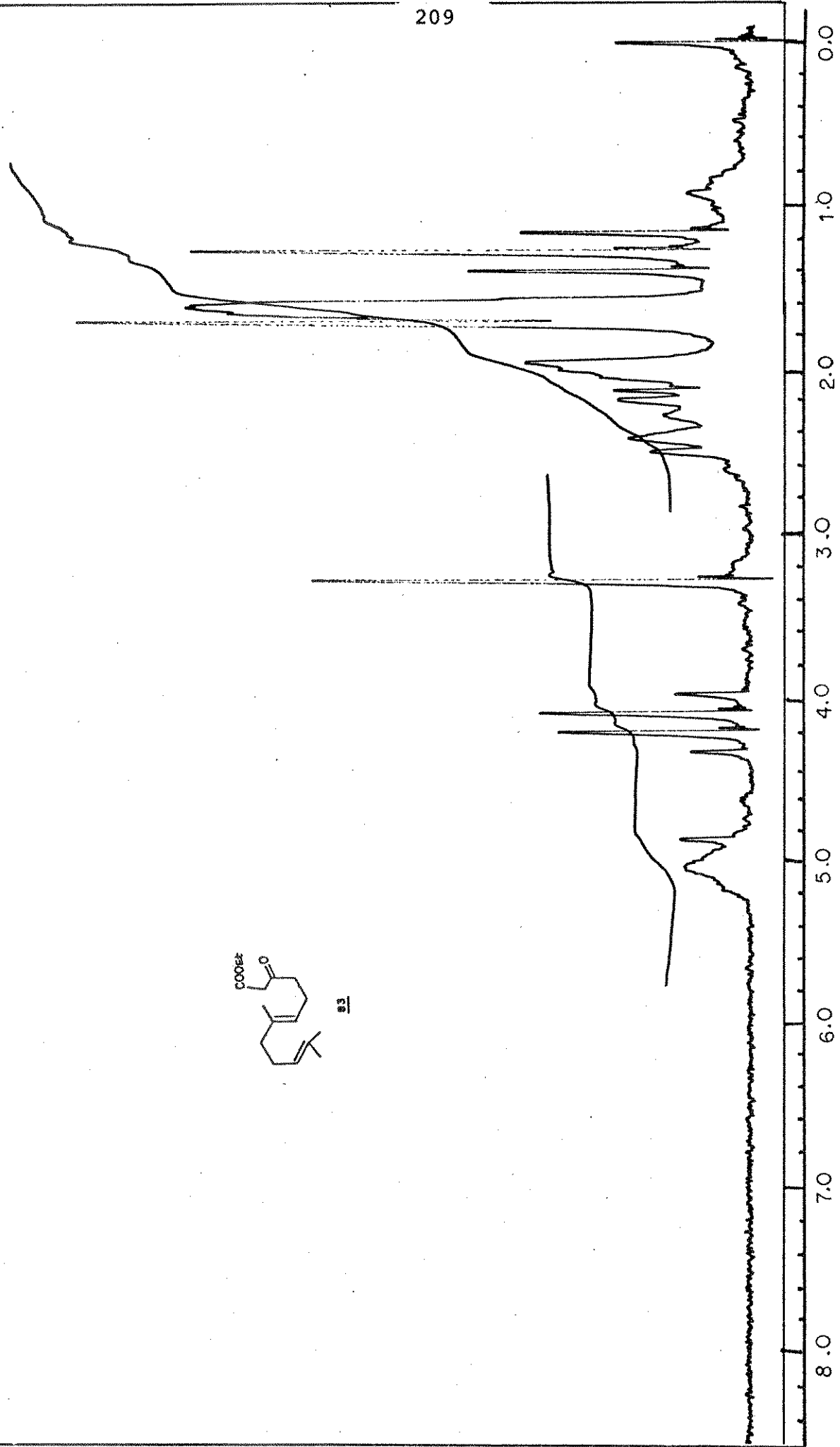
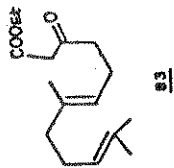
E-29 - Espectro de IV (KBr) do composto 67



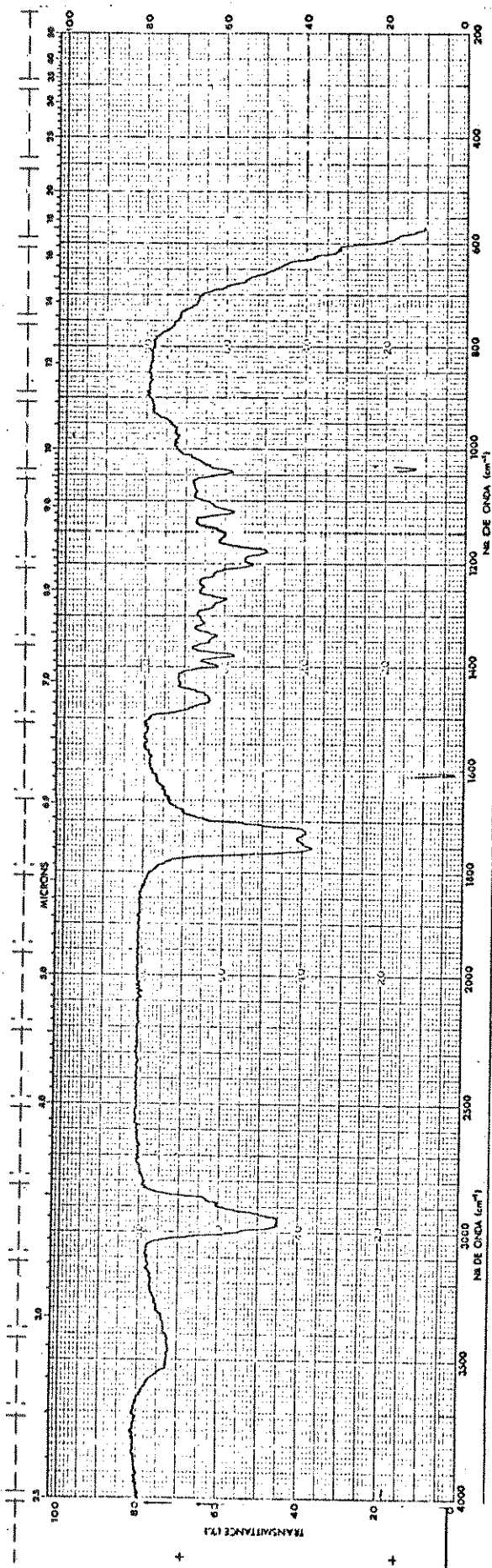
E-30 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 67



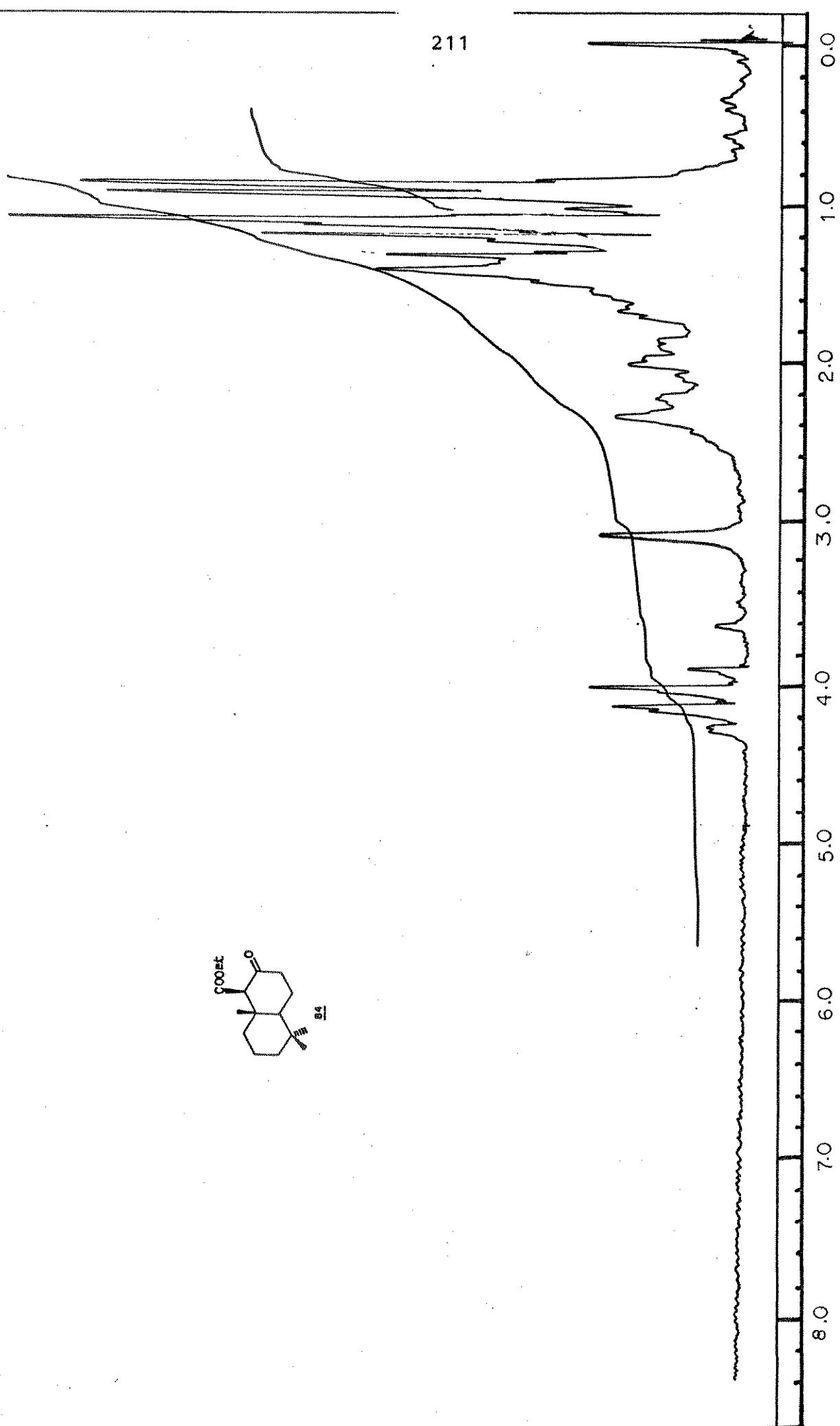
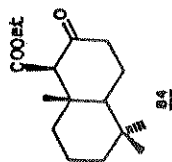
E-31 - Espectro de IV (filme) do composto 83



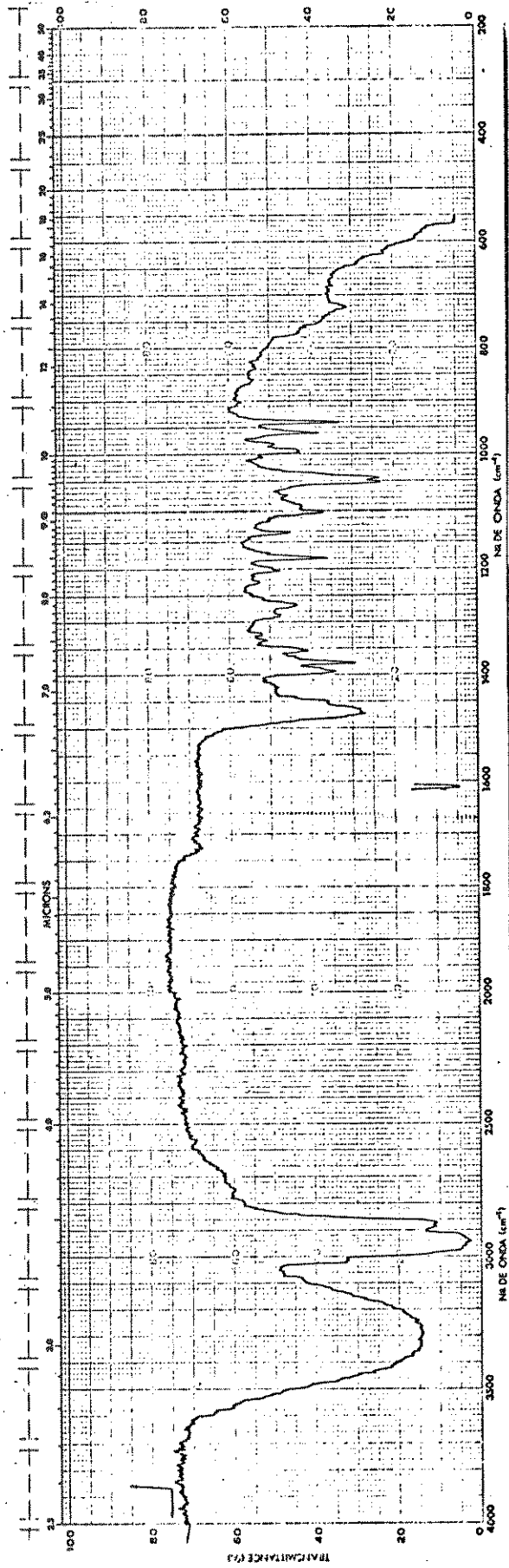
E-32 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 83



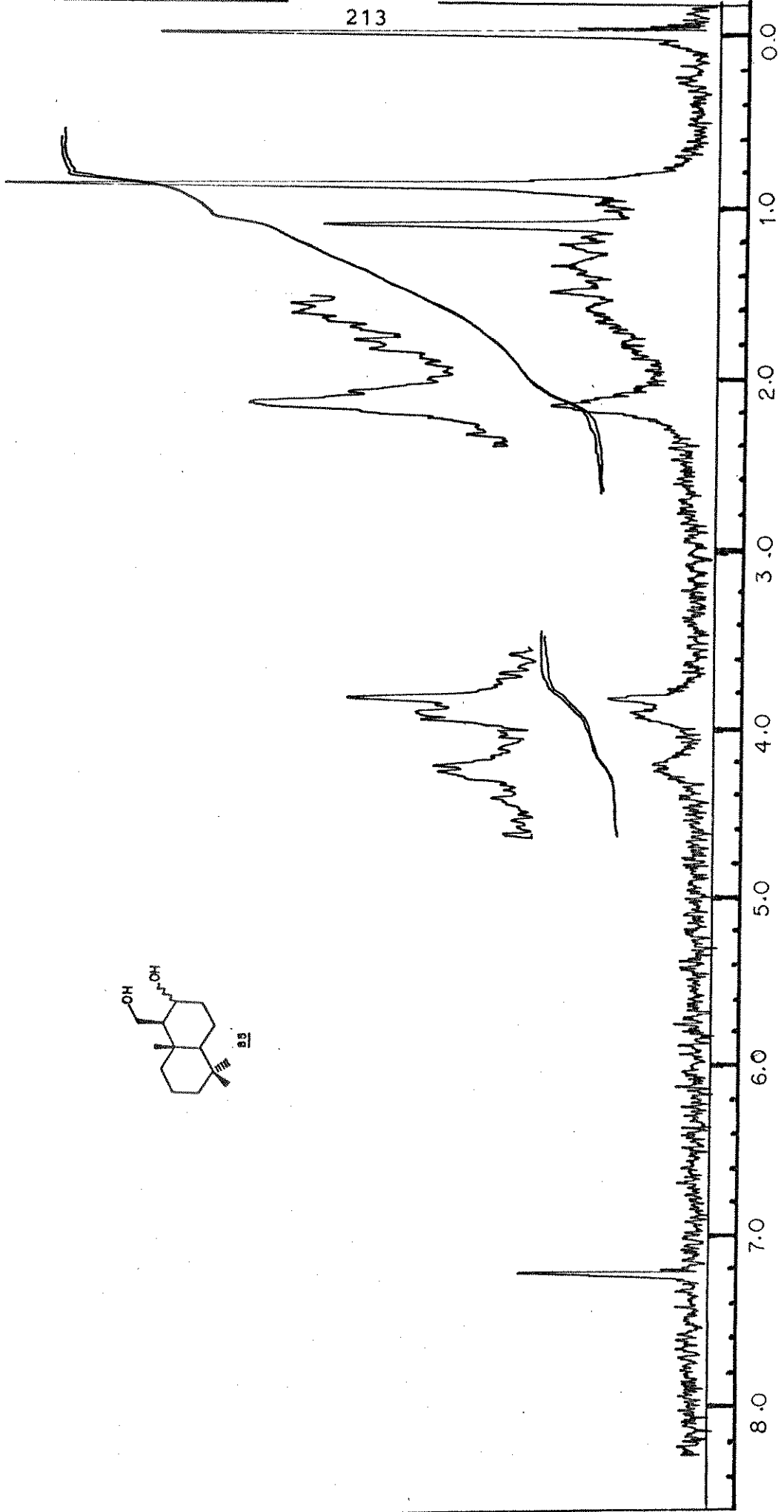
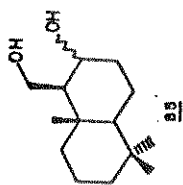
E-33 - Espectro de IV (filme) do composto 84



E-34 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 84

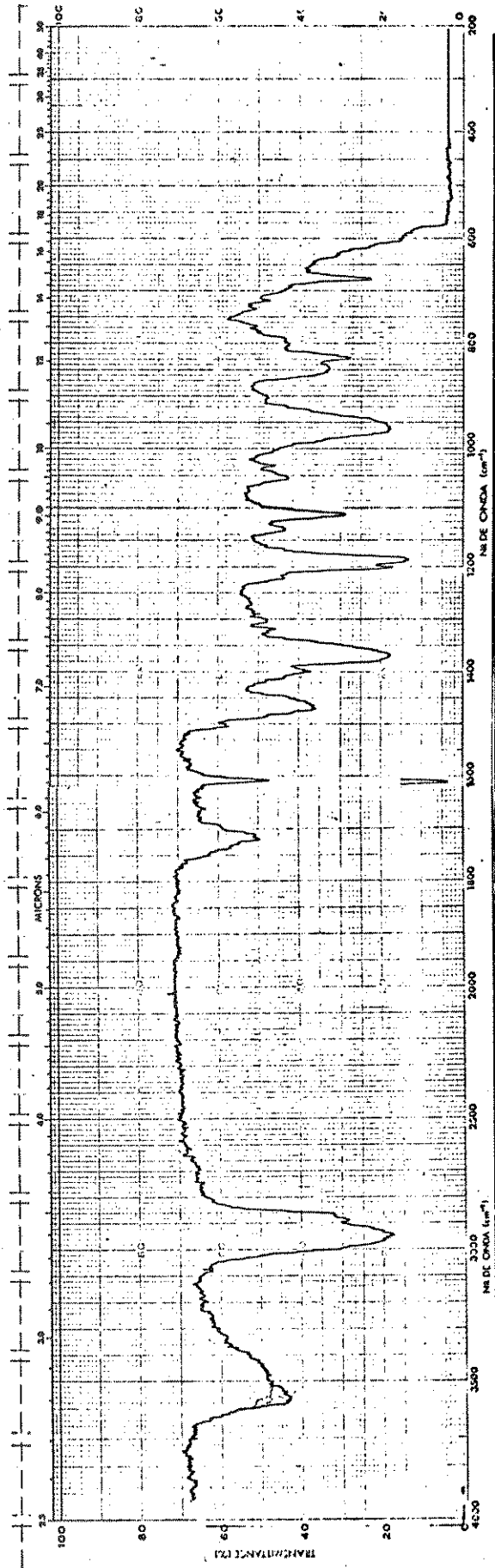


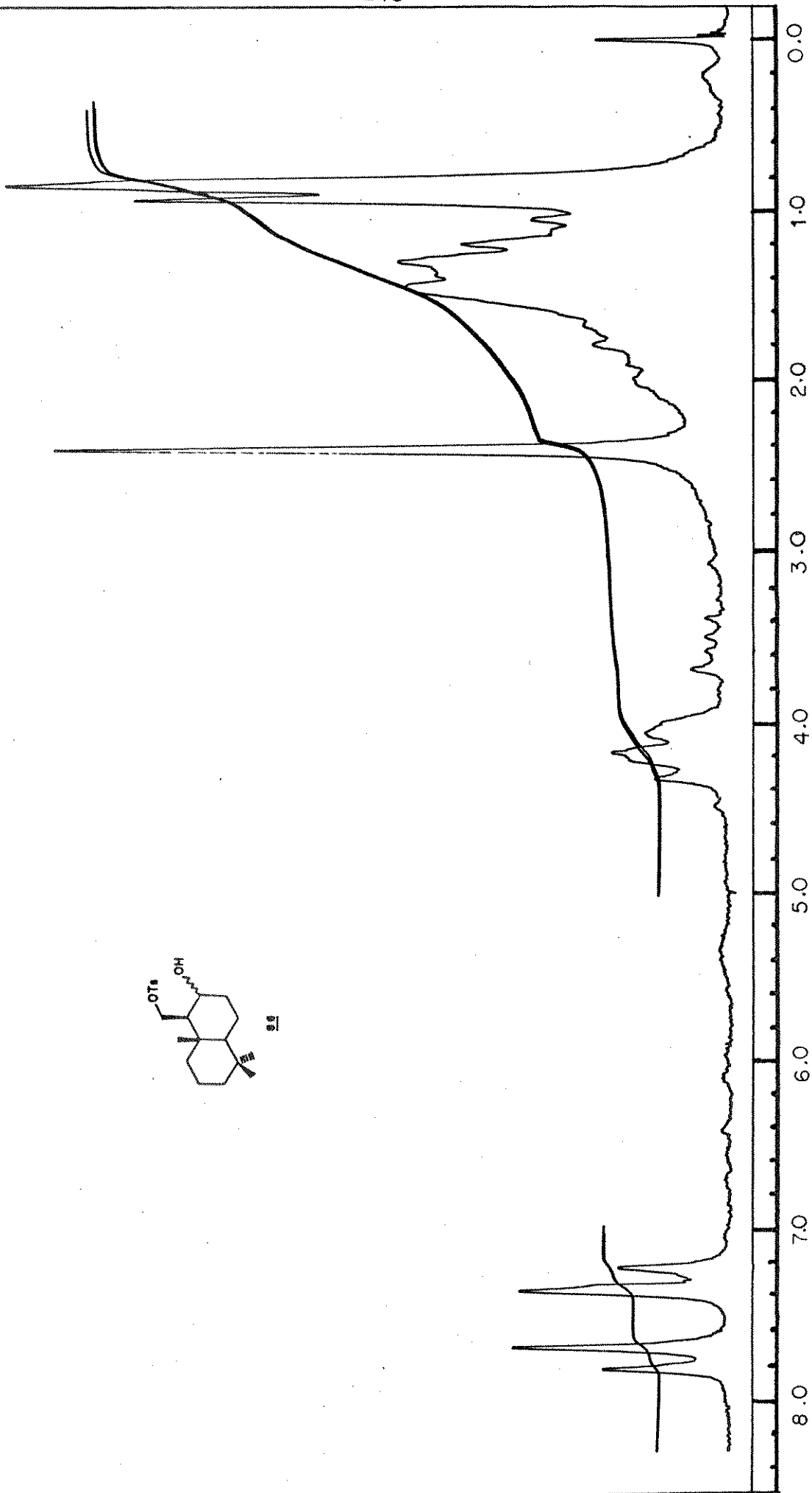
E-35 - Espectro de IV (KBr) do composto 85



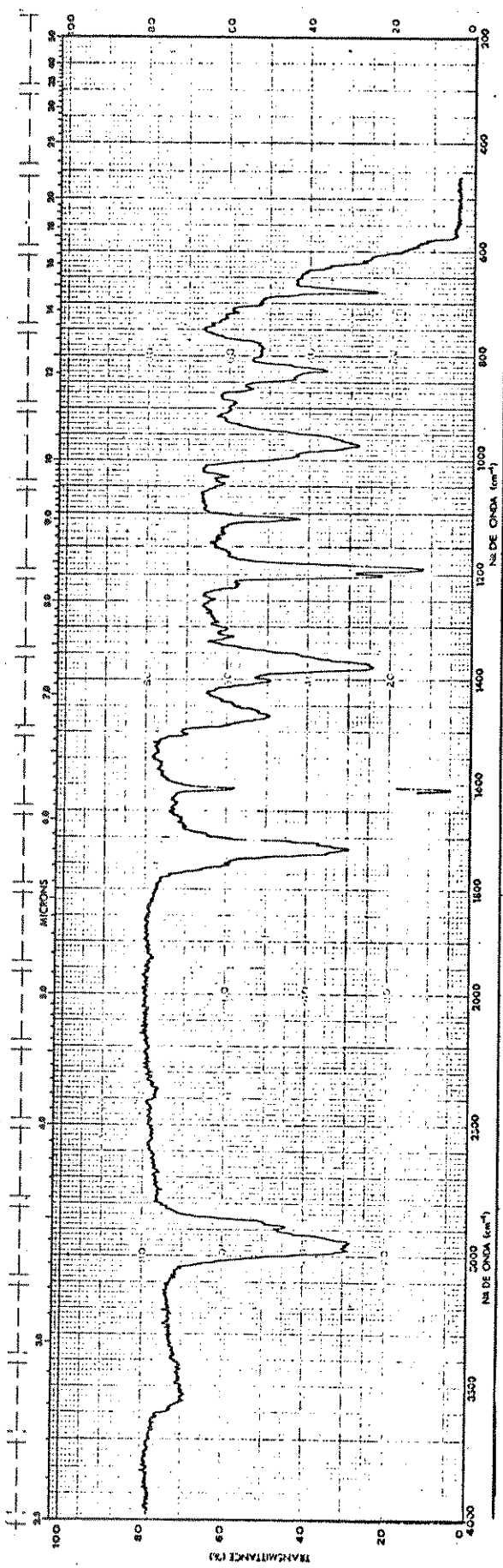
E-36 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 85



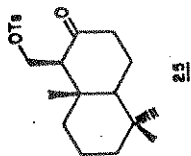
E-37 - Espectro de IV (Nujol) do composto 86



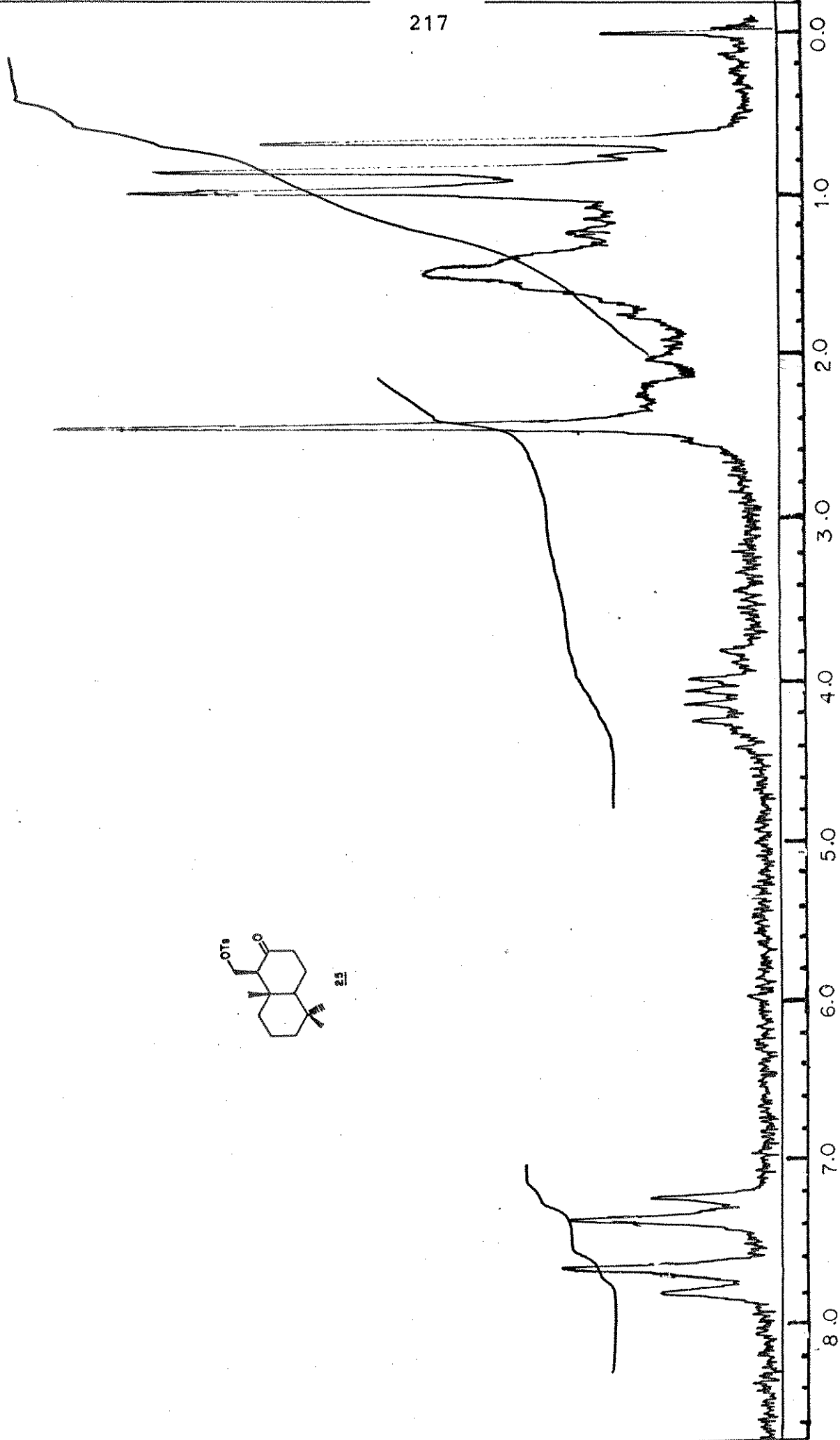
E-38 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 86

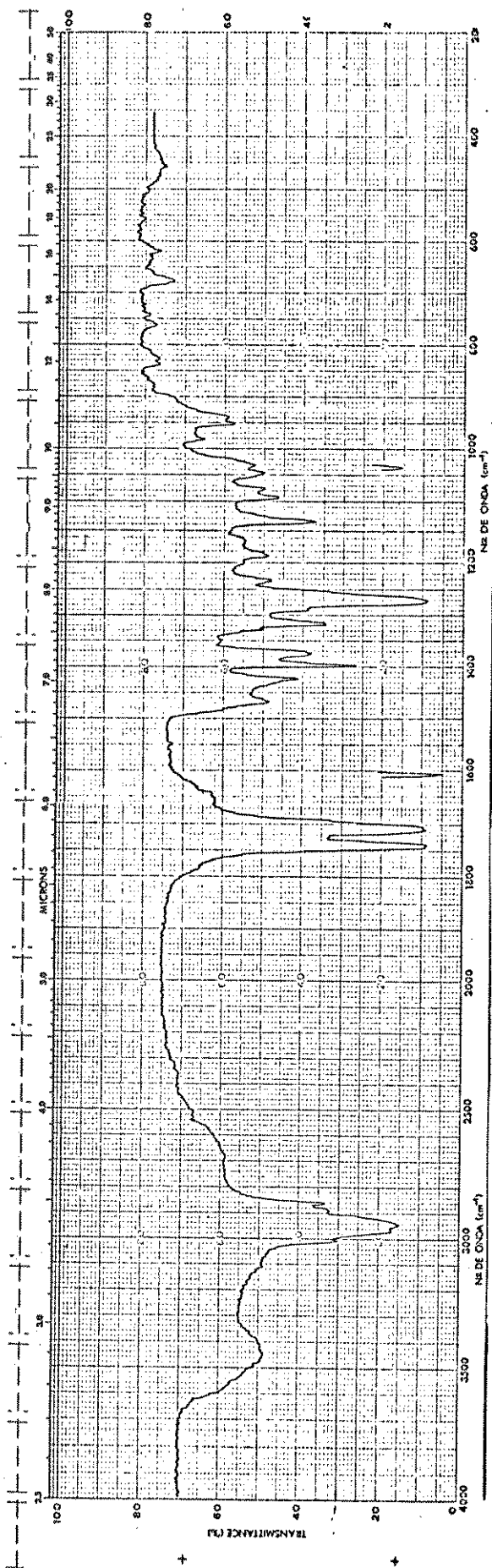


E-39 - Espectro de IV (filme) de composto 25

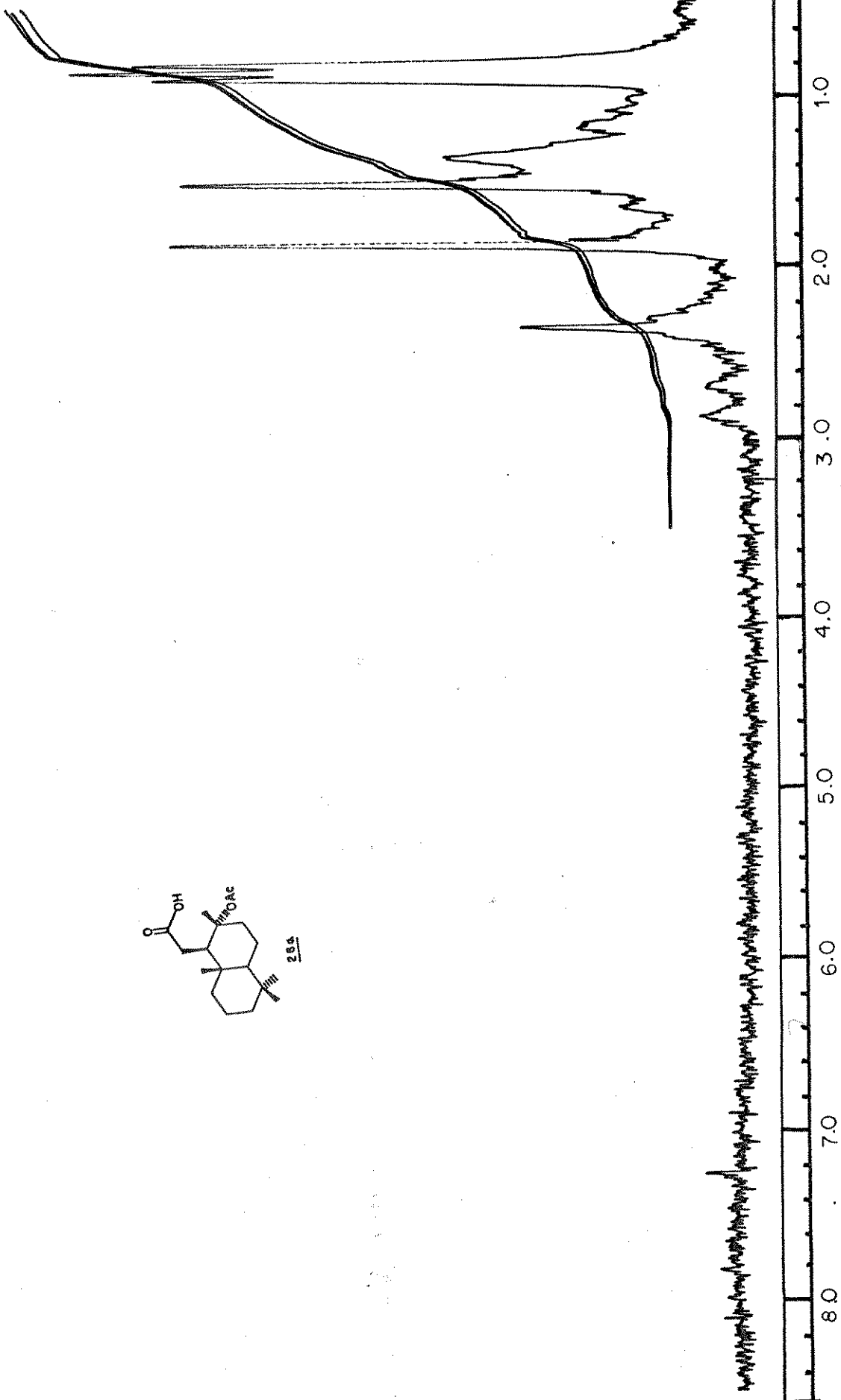


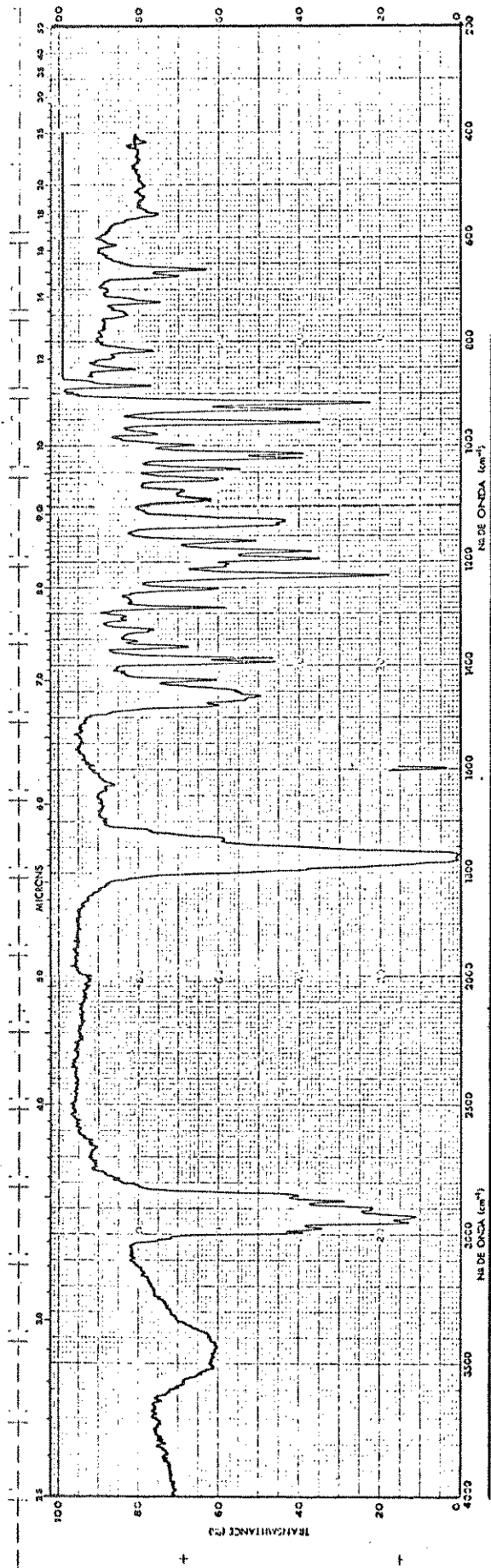
25

E-40 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 25

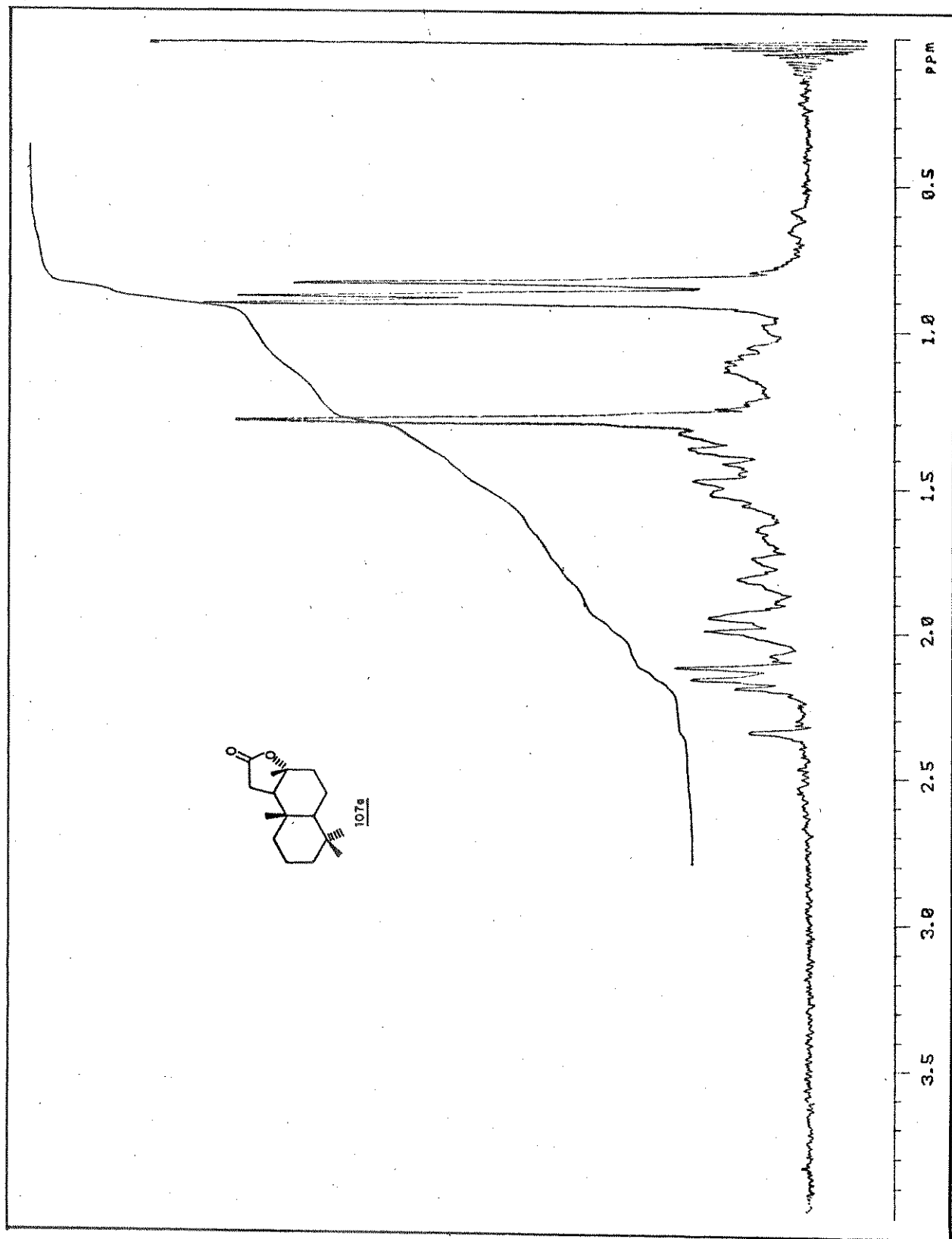


E-41 - Espectro de IV (KBr) do composto 26a

E-42 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 26a

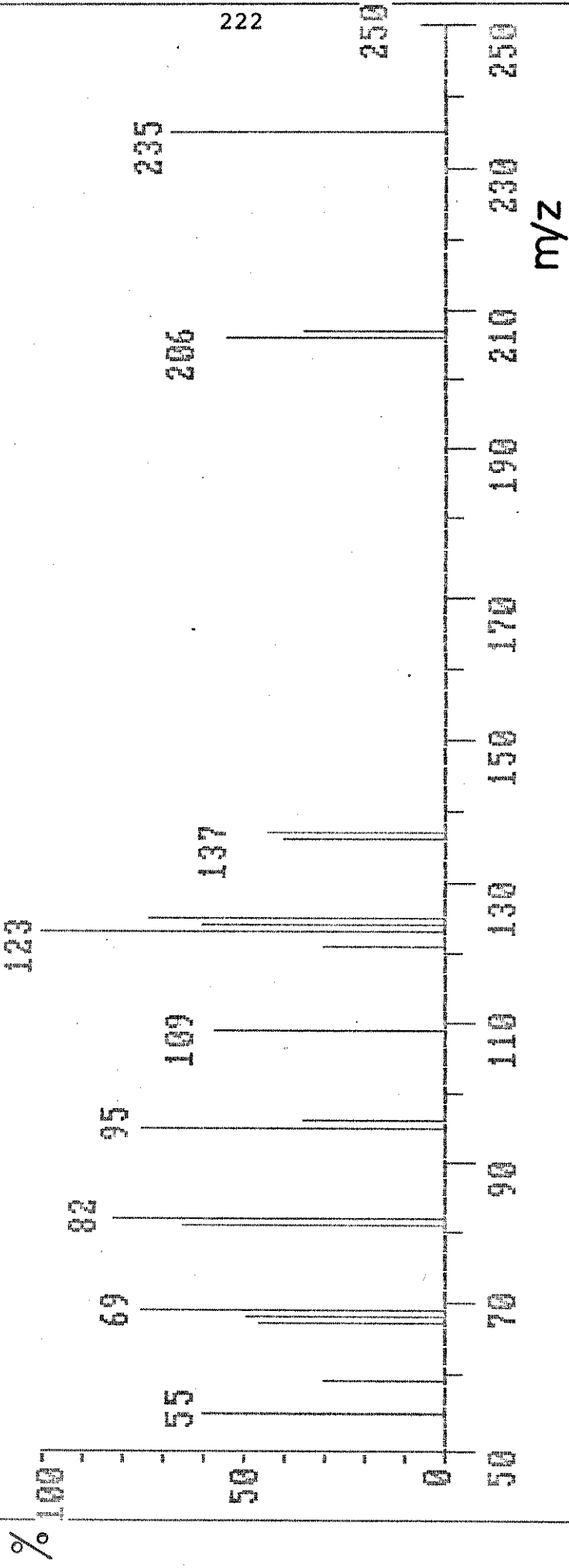


E-43 - Espectro de IV (KBr) do composto 107a

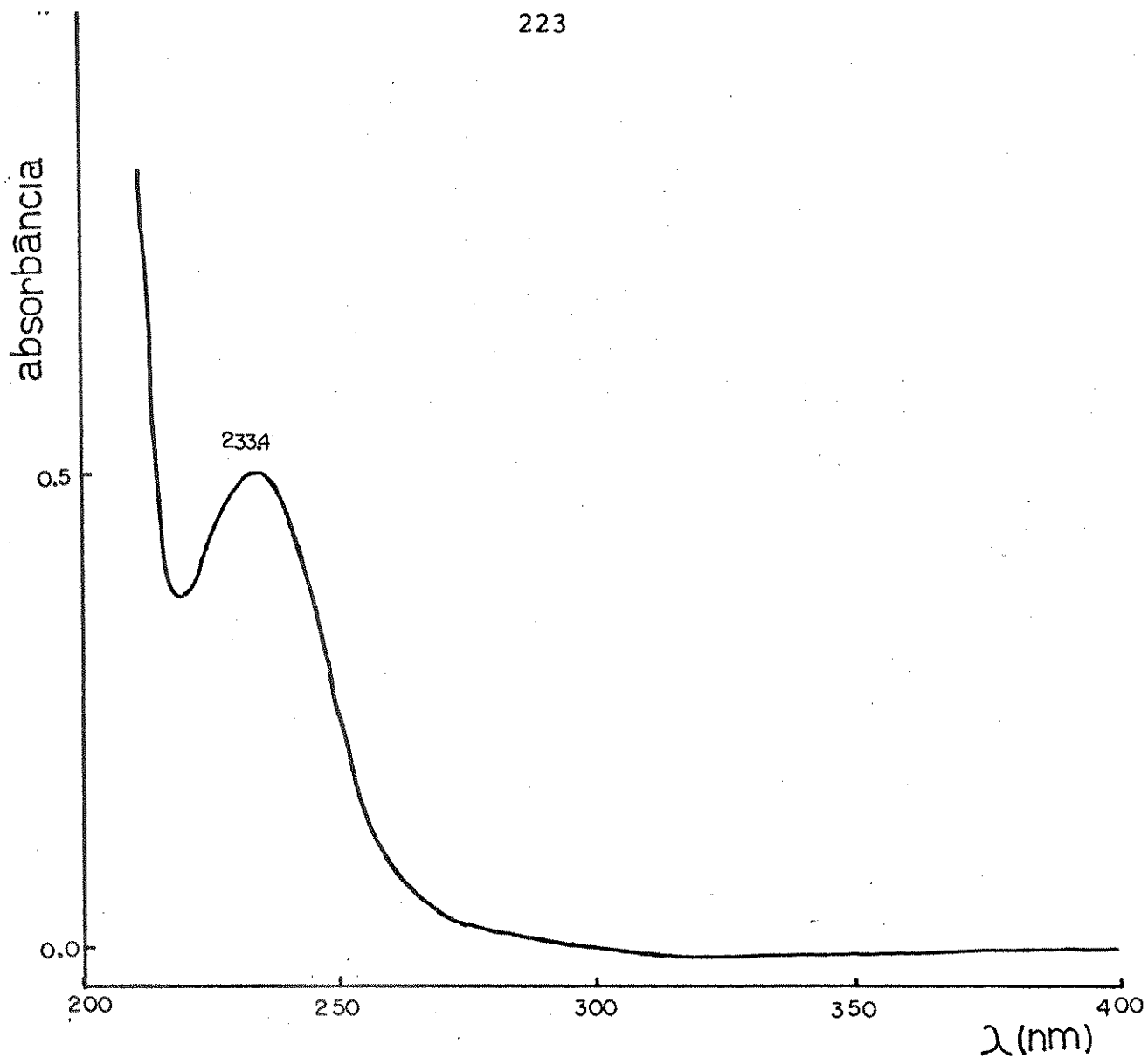
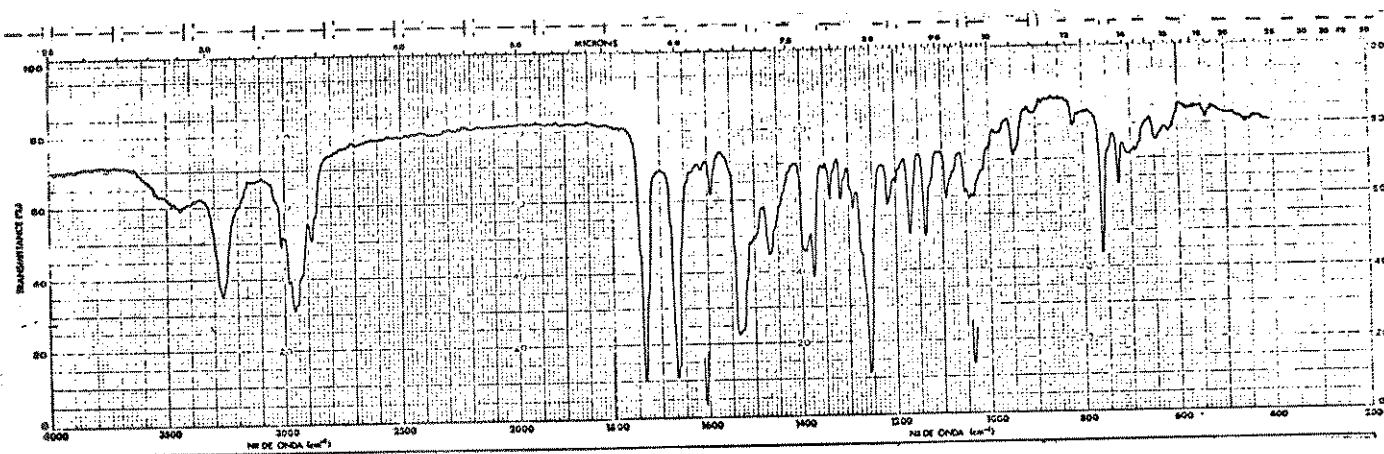
E-44 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 107a

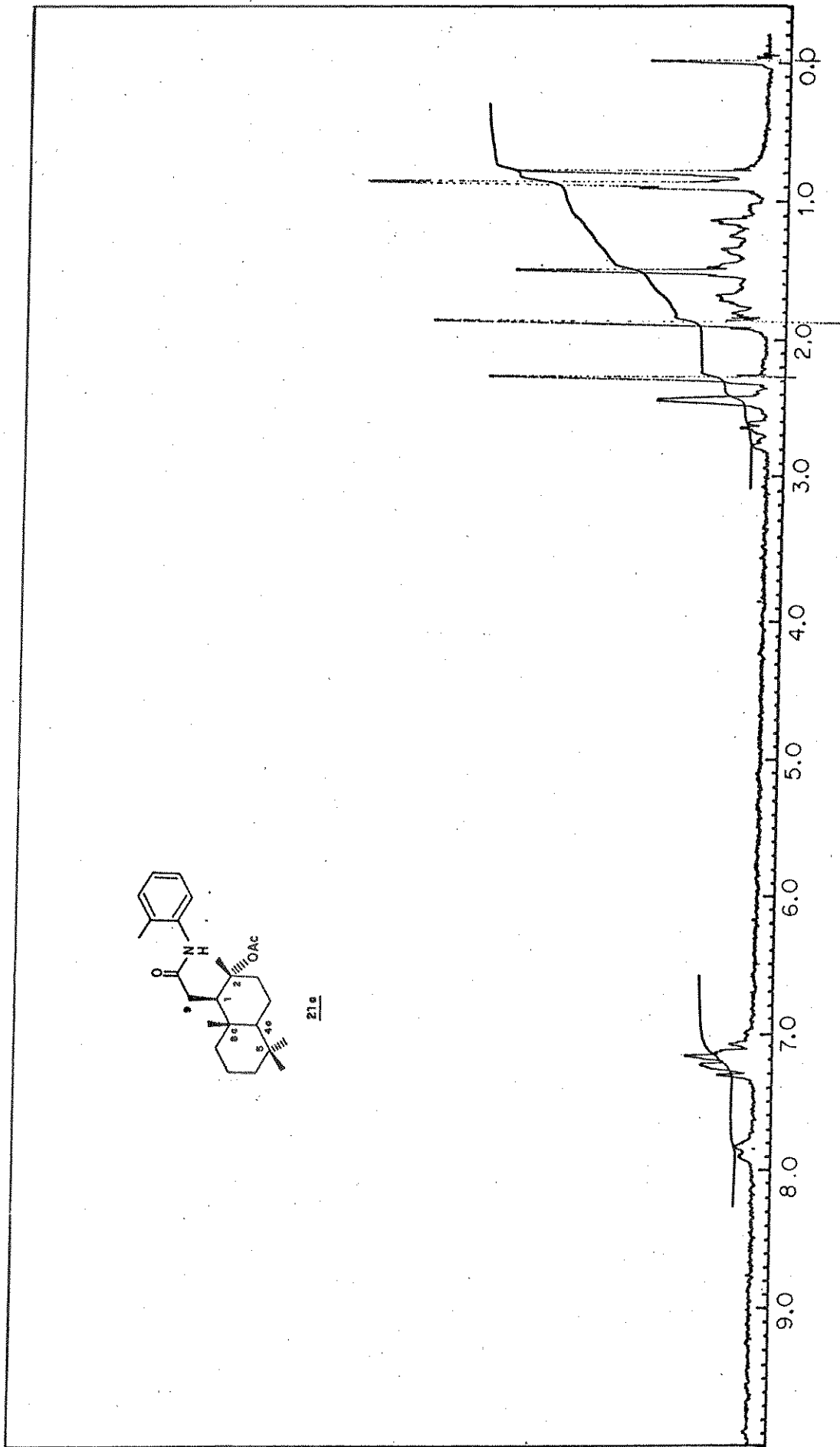


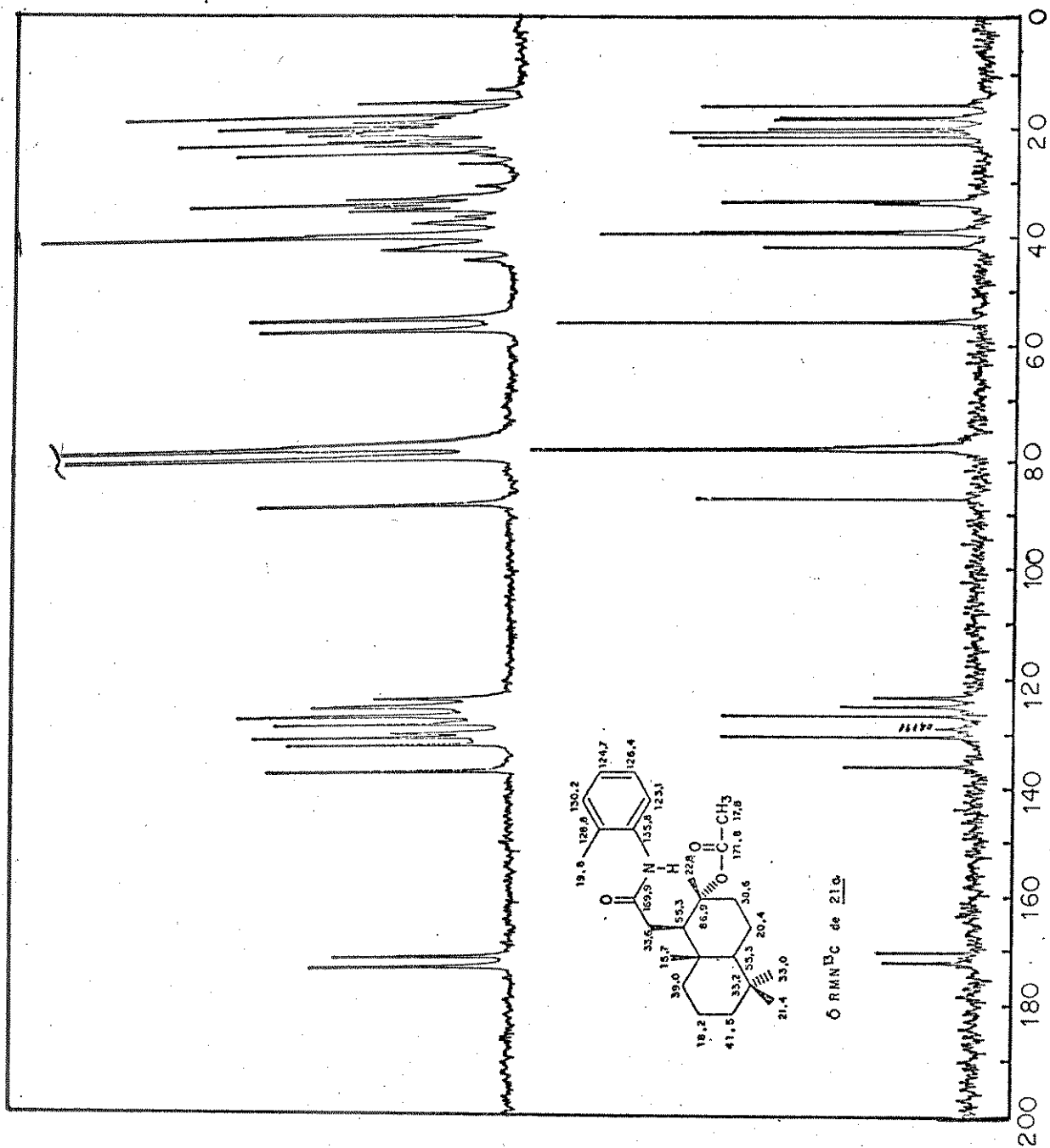
LACTONA 107a

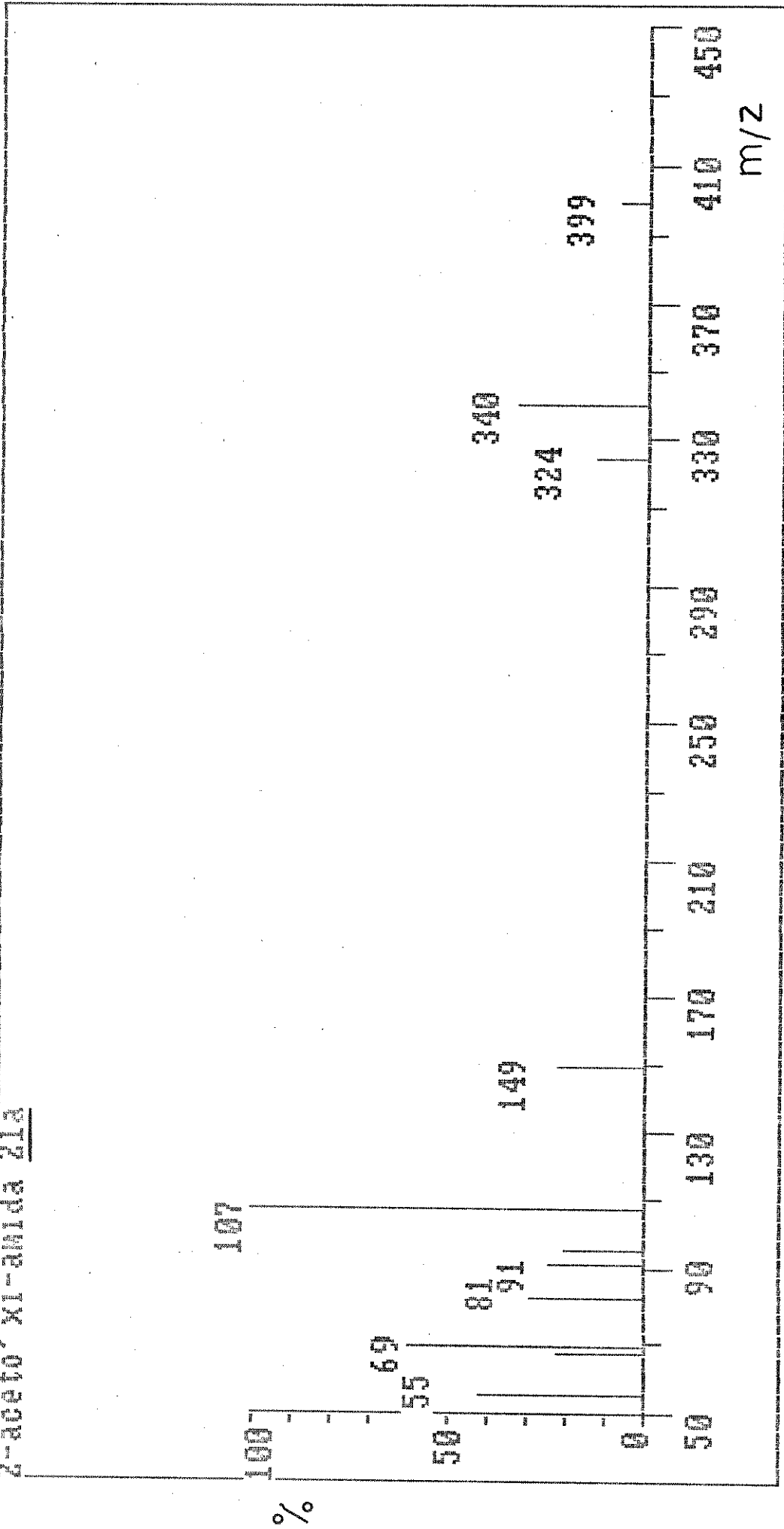


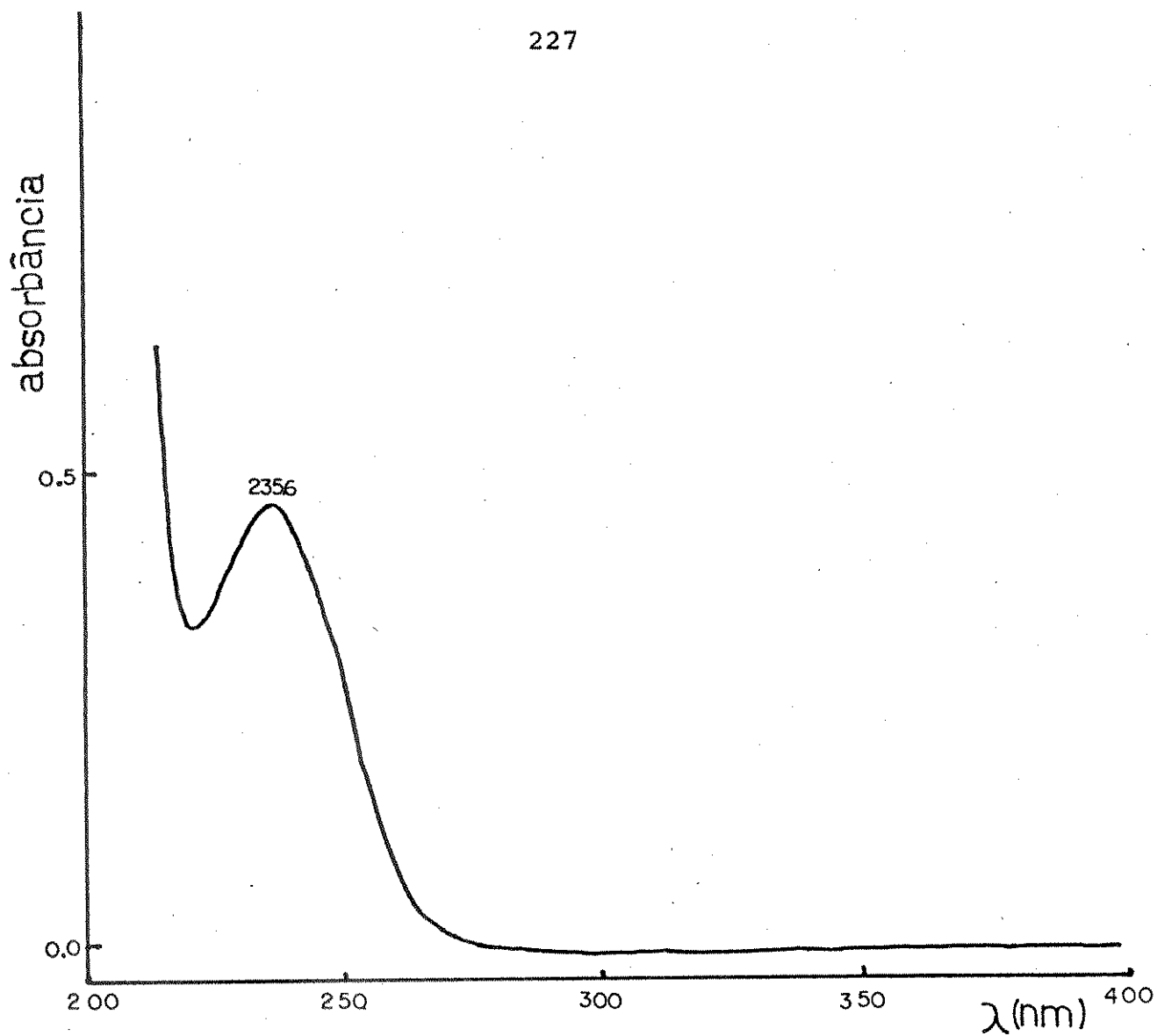
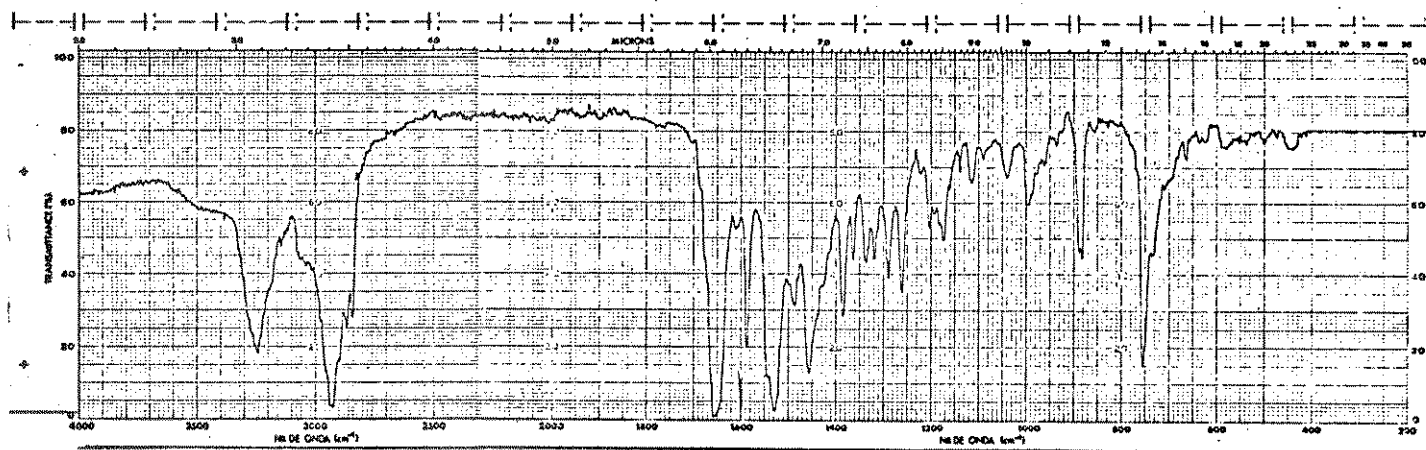
E-45 - Espectro de massa do composto 107a

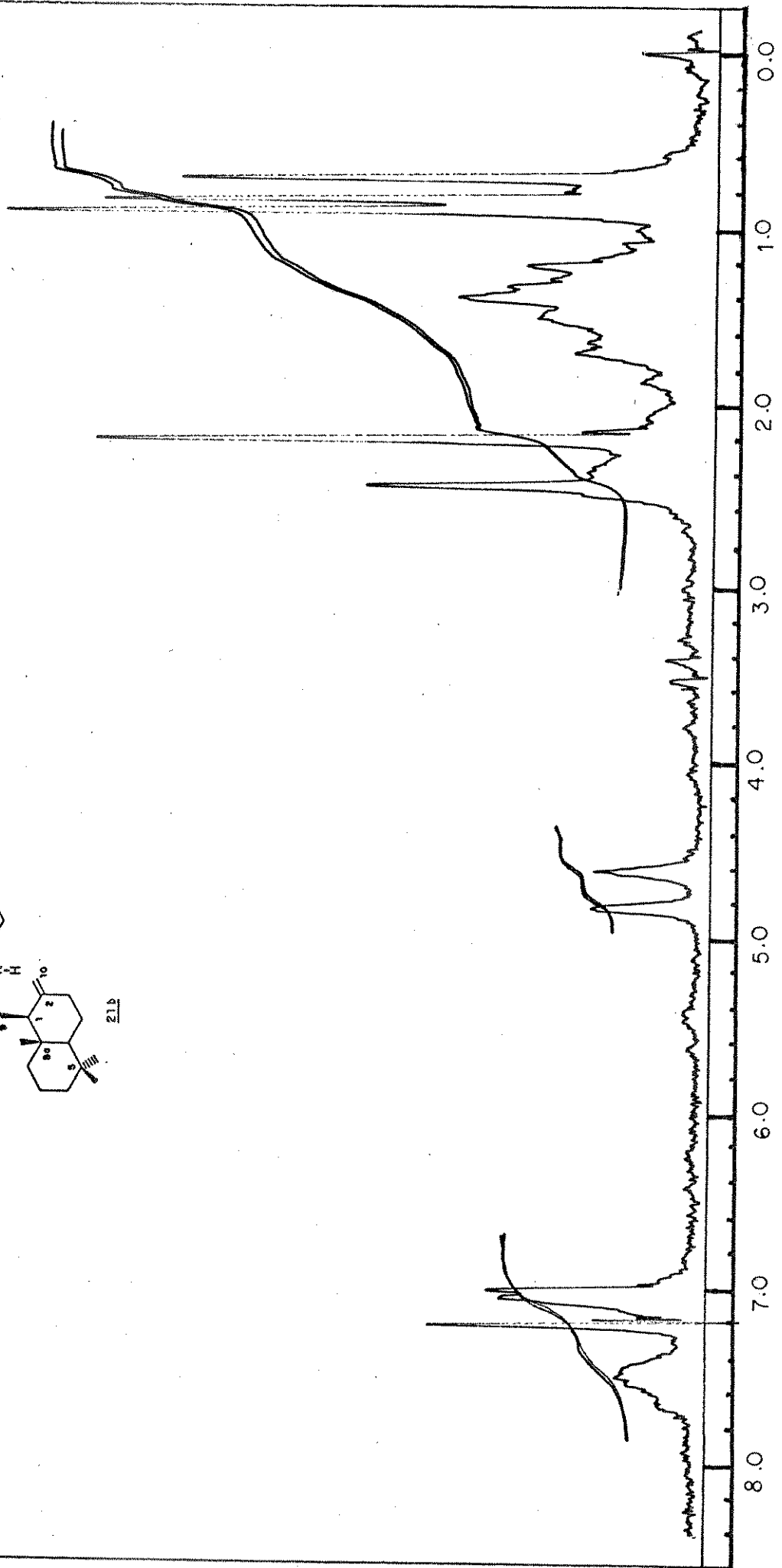
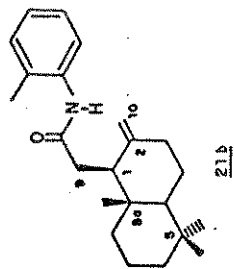
E-46 - Espectro de UV (EtOH) do composto 21aE-47 - Espectro de IV (KBr) do composto 21a

E-48 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (100,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21a

E-49 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C (25,2 MHz, CHCl<sub>3</sub>) do composto 21a

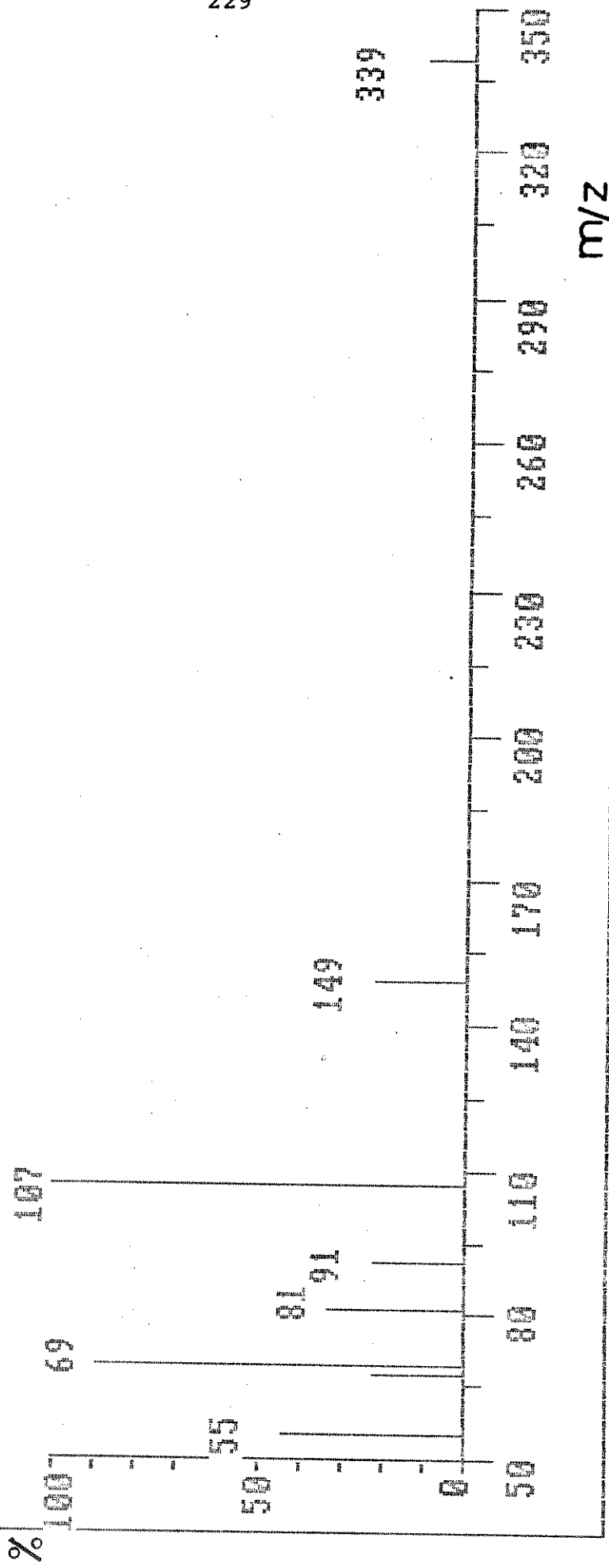
2-aceto' xi-anida 21a

E-51 - Espectro de UV (EtOH) do composto 21bE-52 - Espectro de IV (KBr) do composto 21b

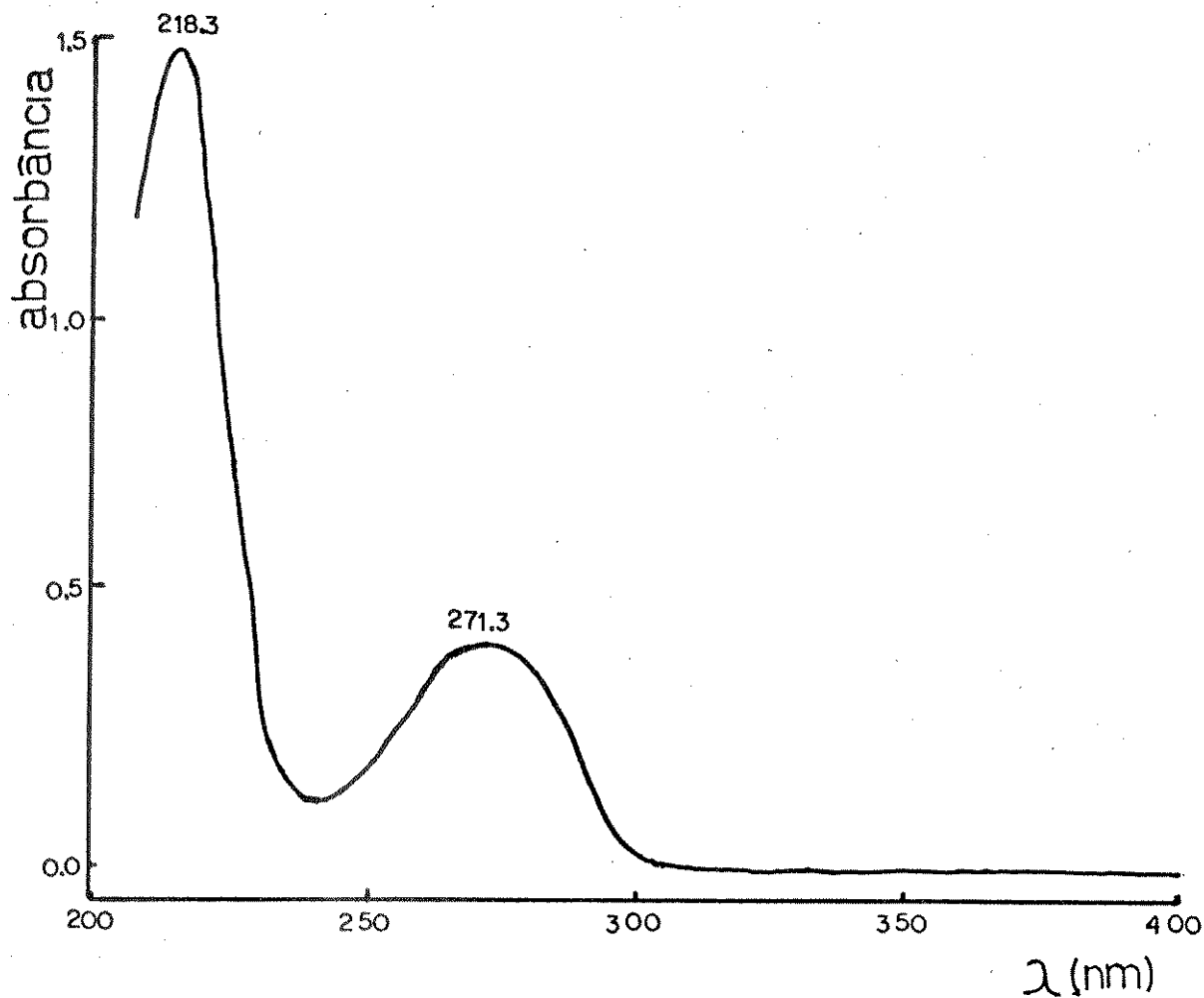
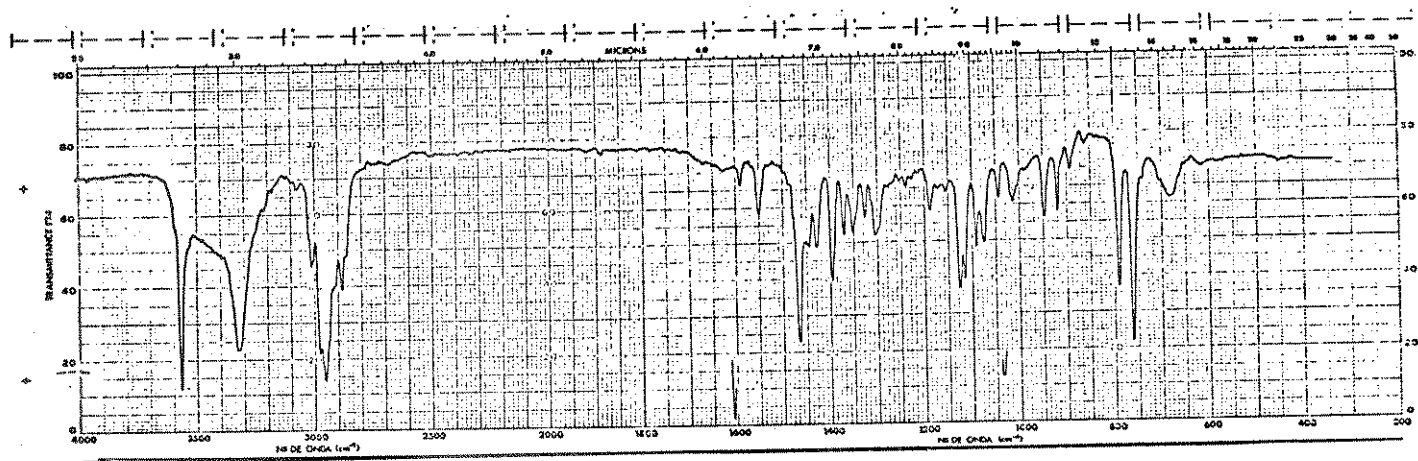


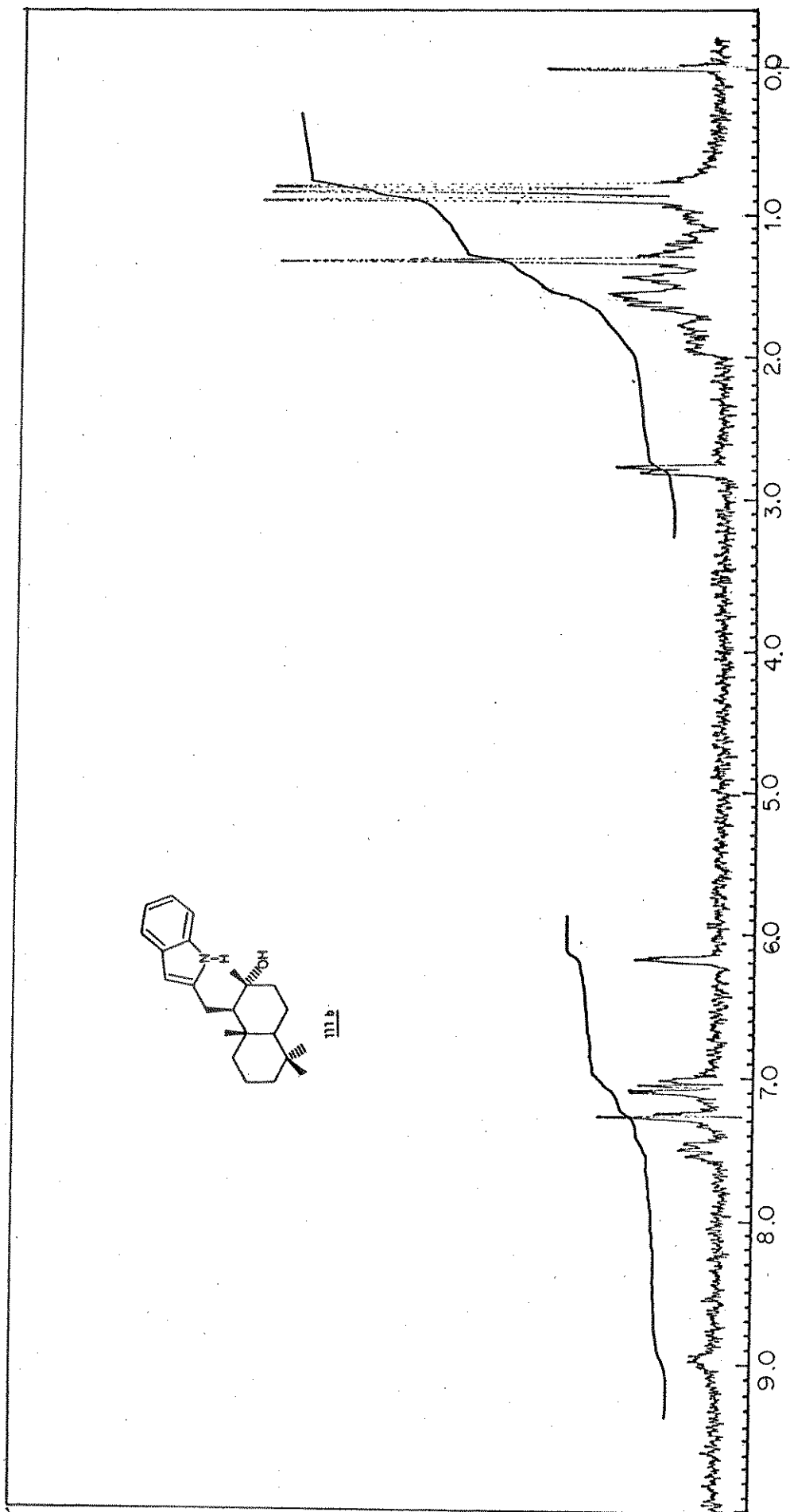
E-53 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21b

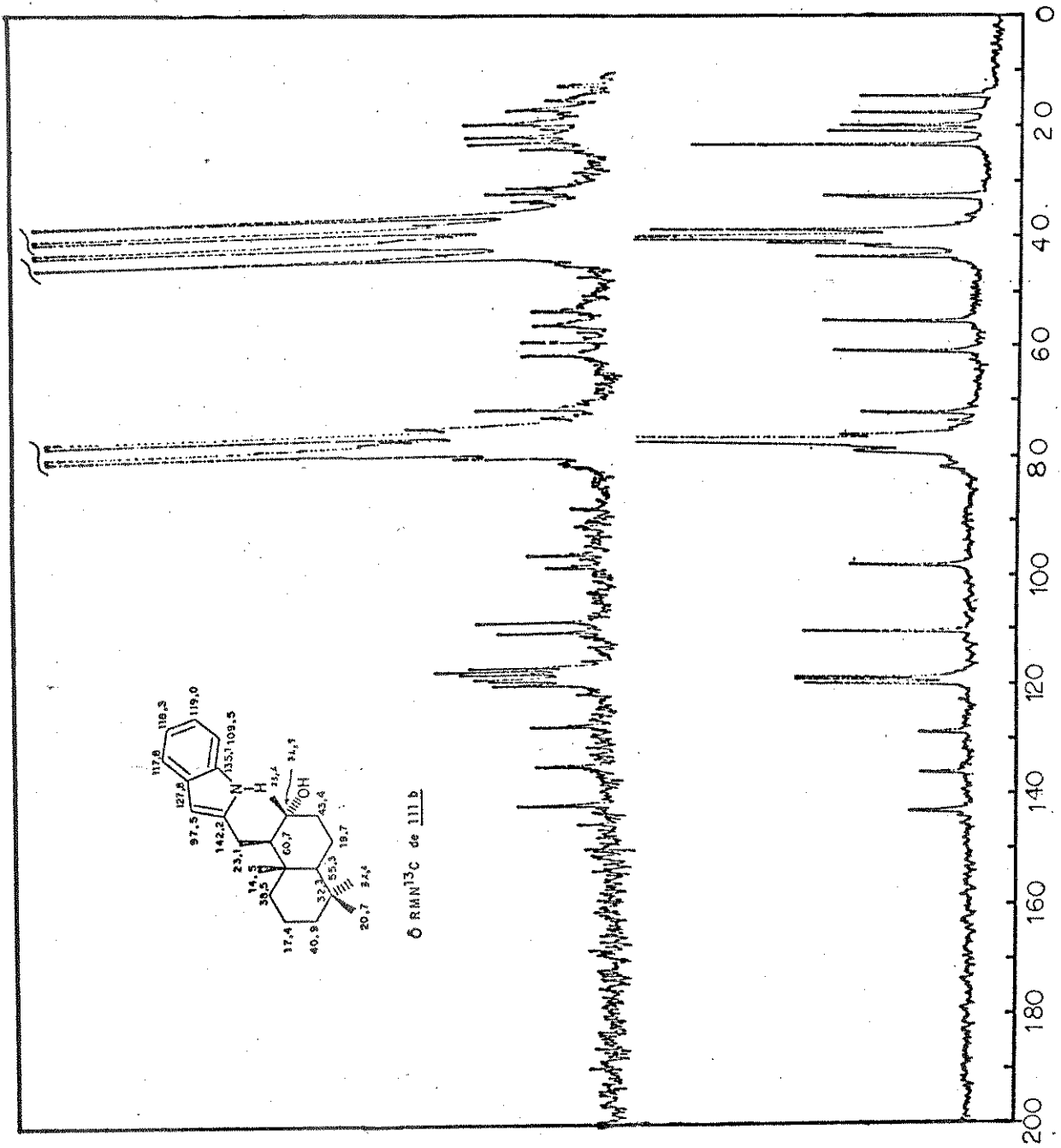
Amida 21b

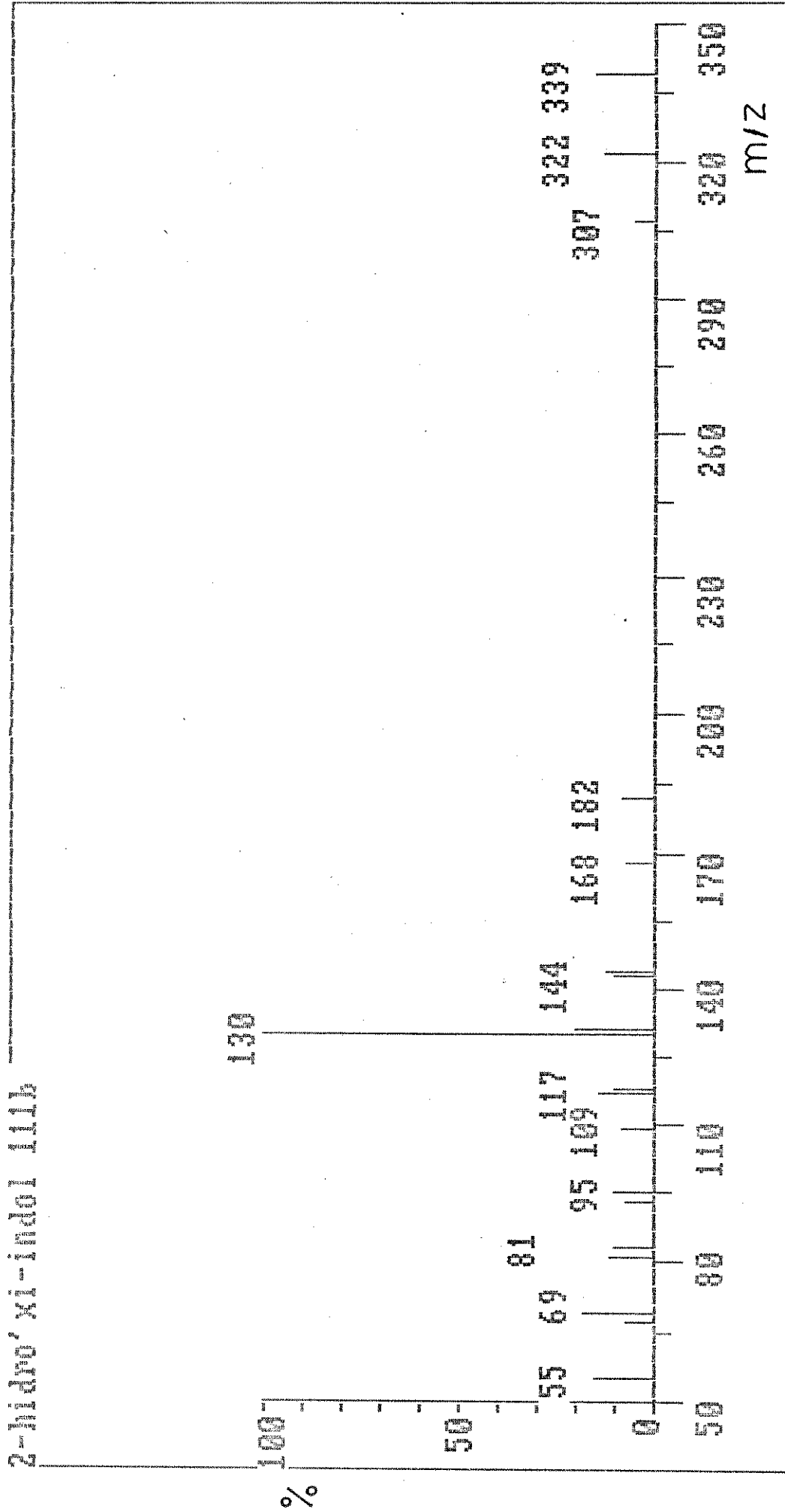


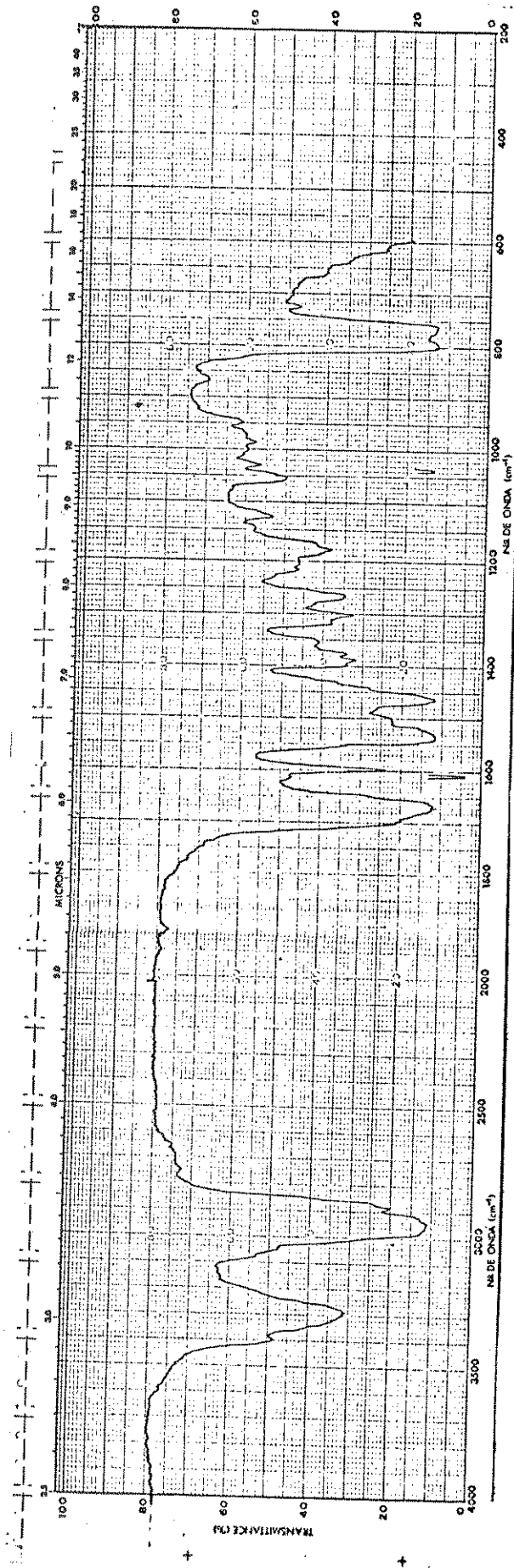


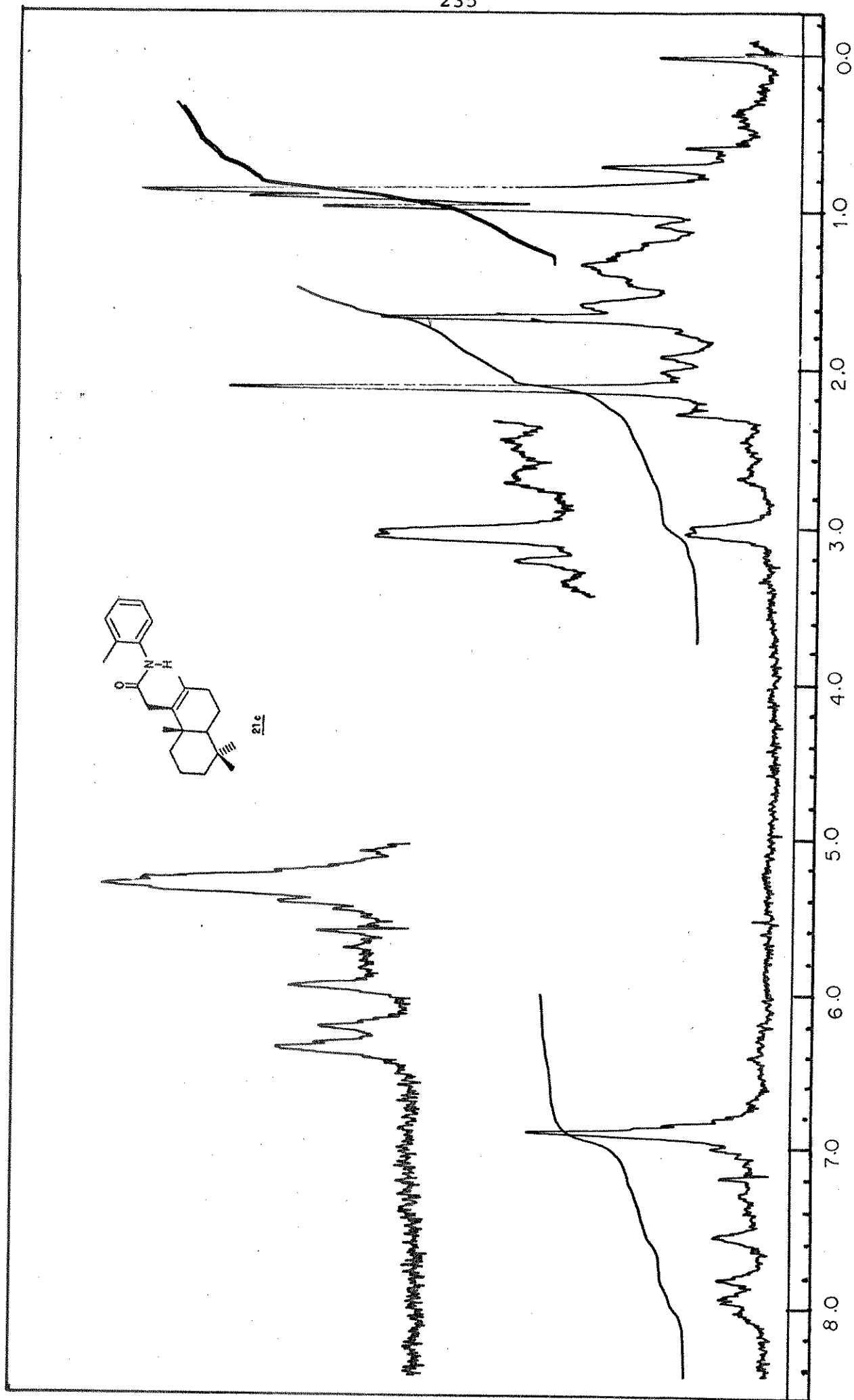
E-55 - Espectro de UV (EtOH) do composto 111bE-56 - Espectro de IV (KBr) do composto 111b

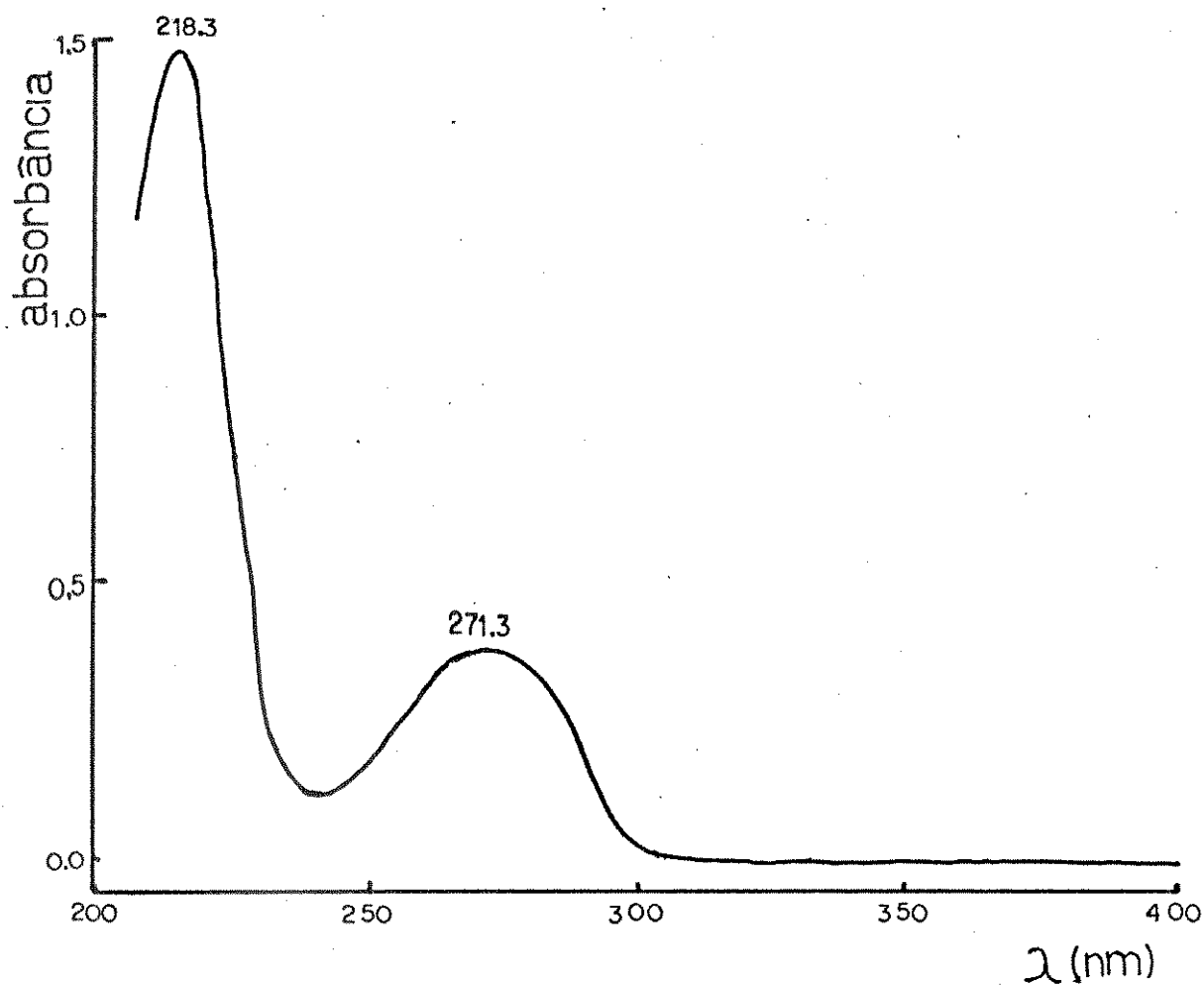
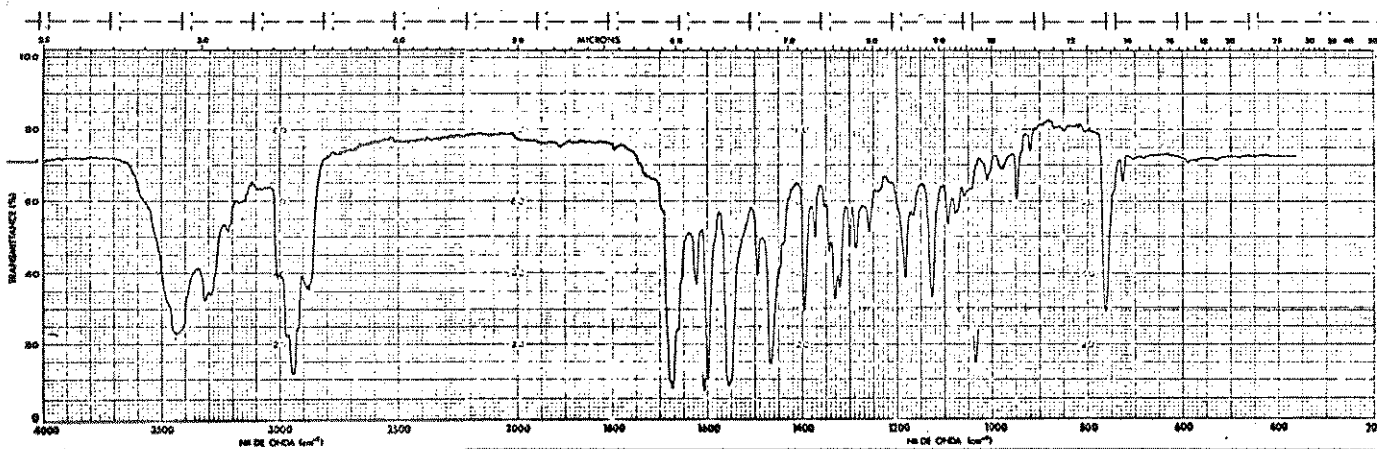
E-57 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (100,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 111b

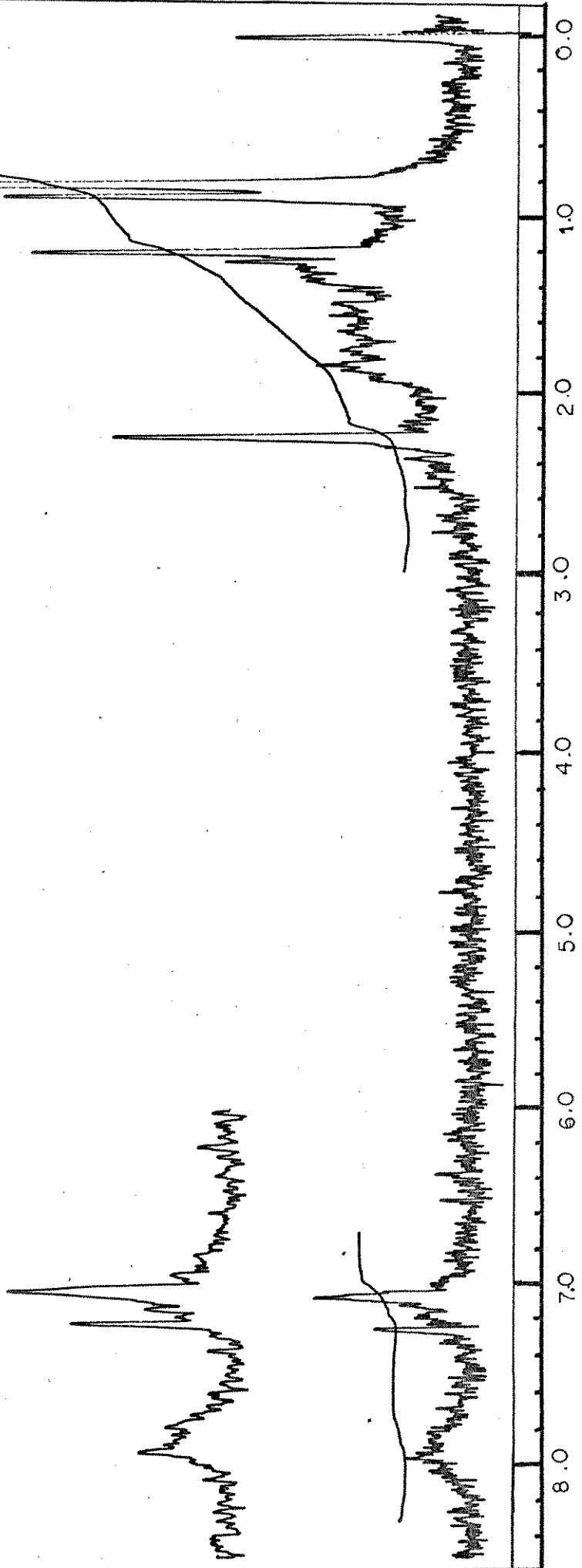
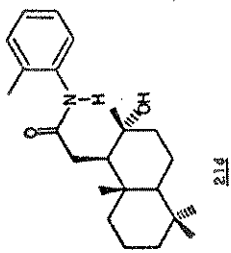
E-58 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (25,2 MHz,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) do composto 111b



E-60 - Espectro de IV (filme) do composto 21c

E-61 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto **21c**

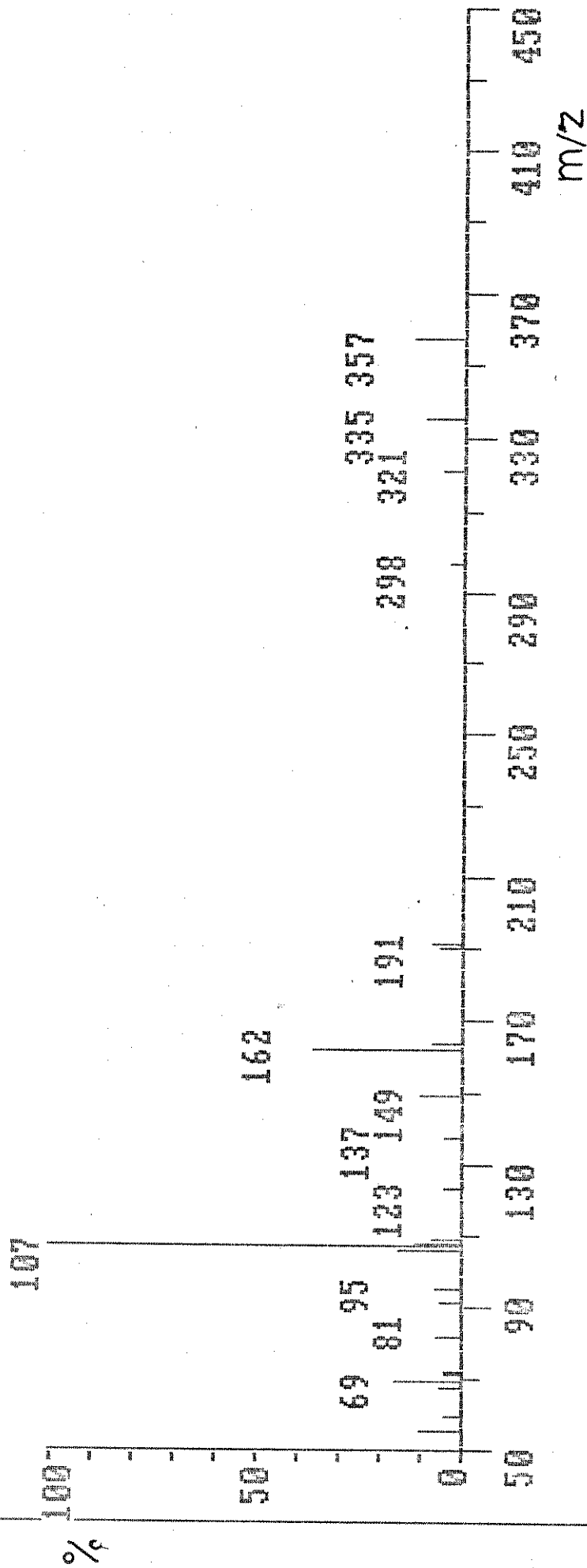
E-62 - Espectro de UV (EtOH) do composto 21dE-63 - Espectro de IV (KBr) do composto 21d

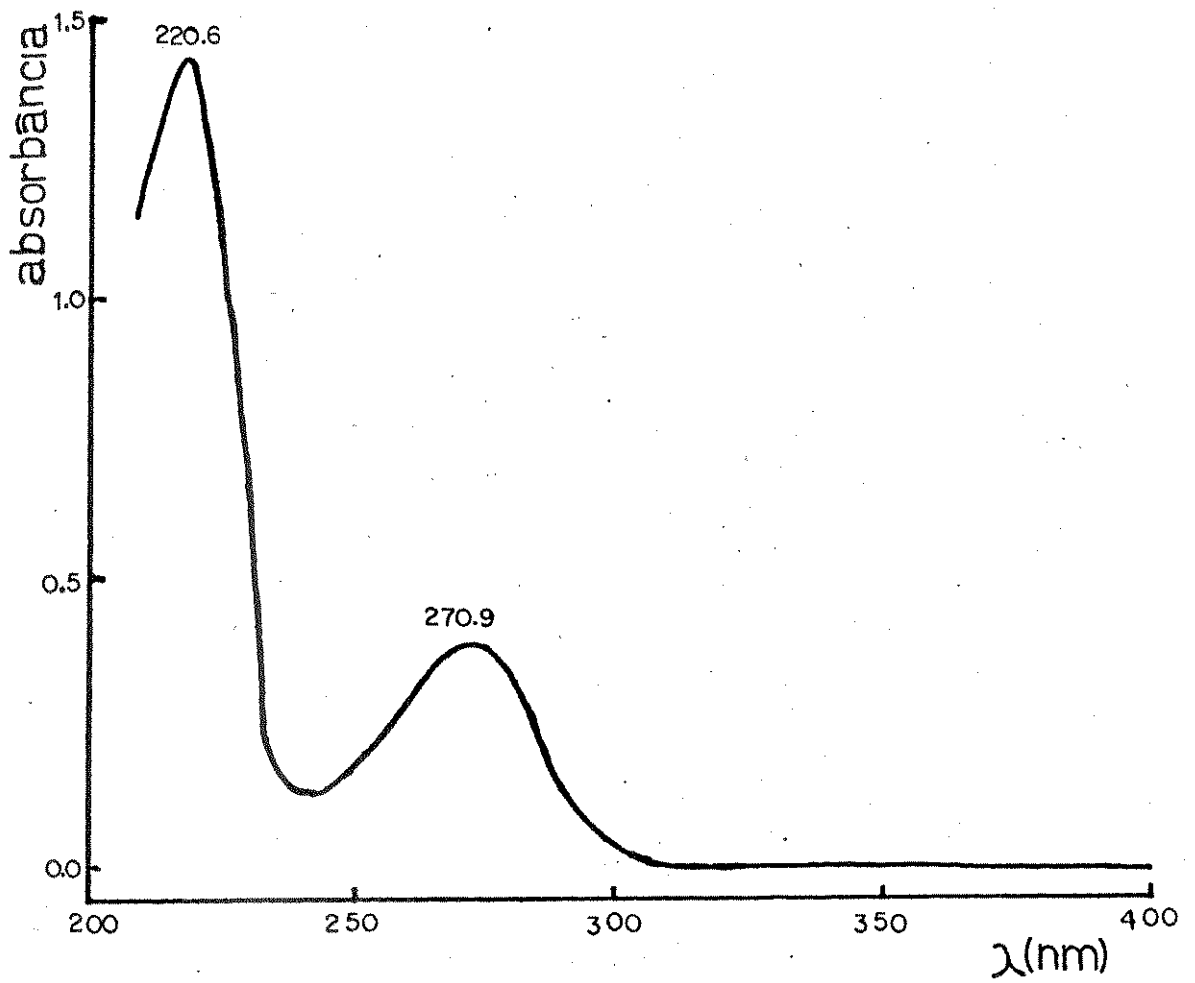
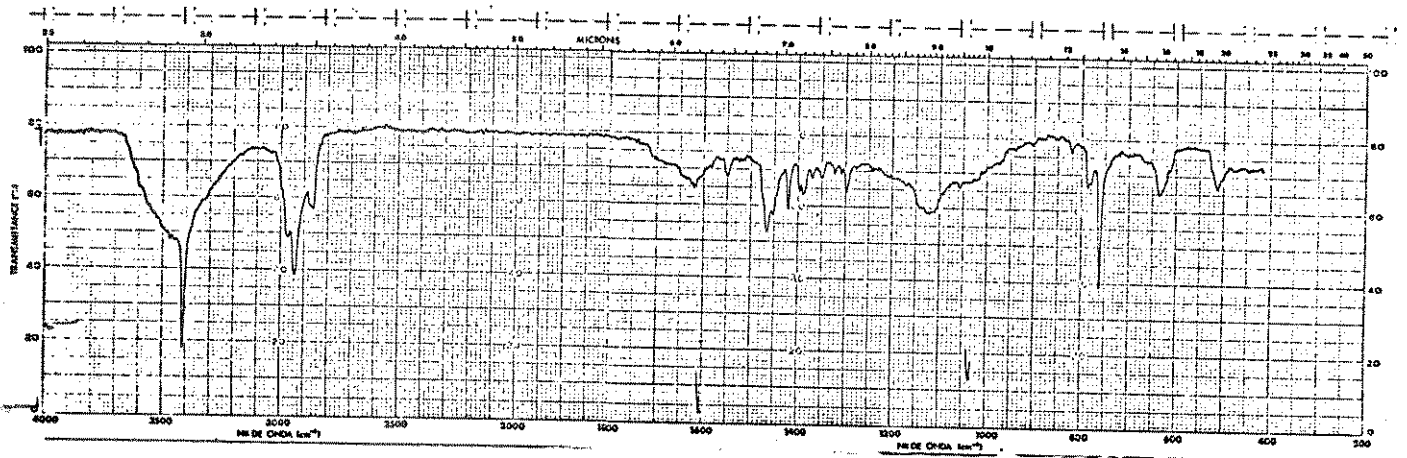


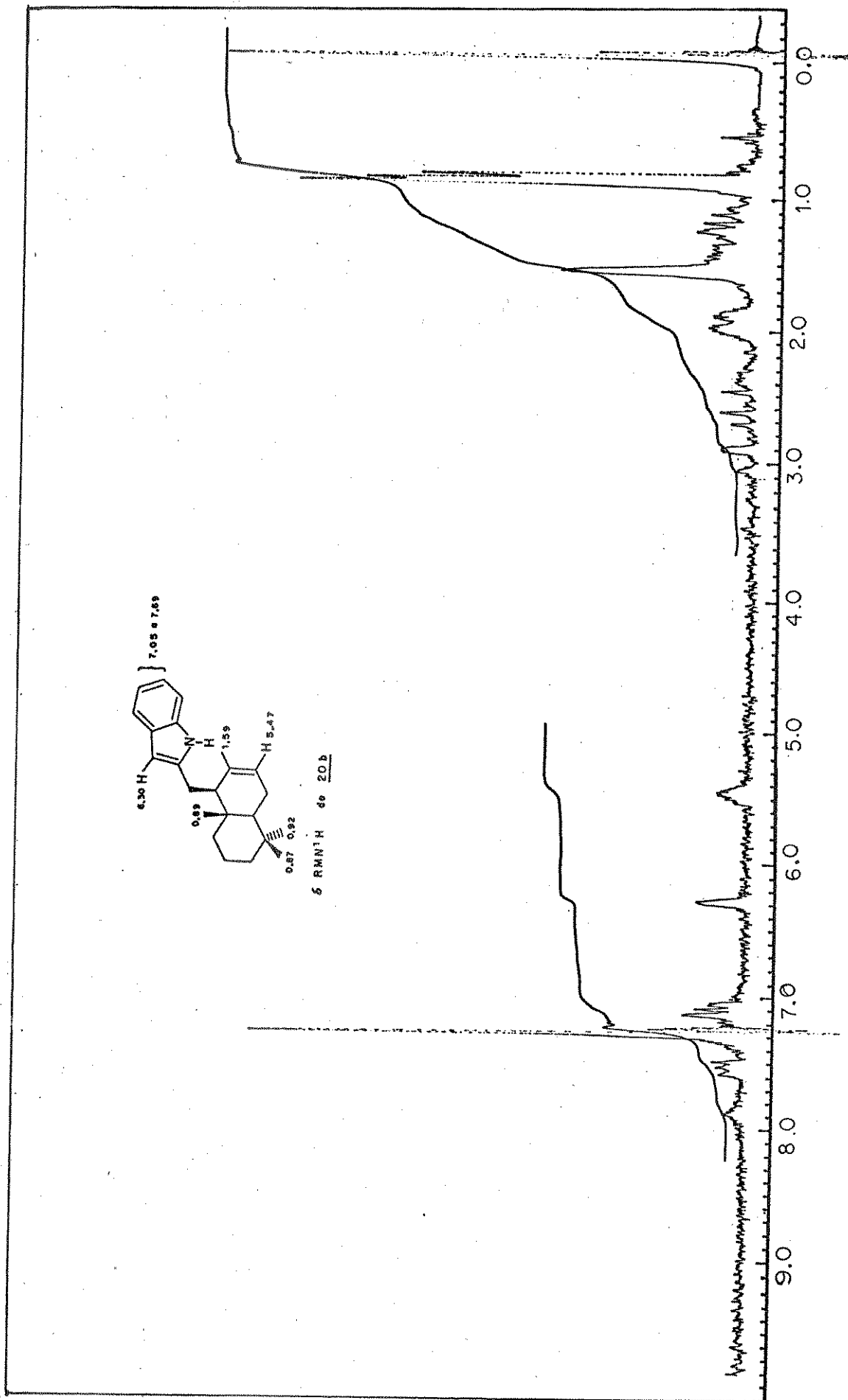
E-64 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21d

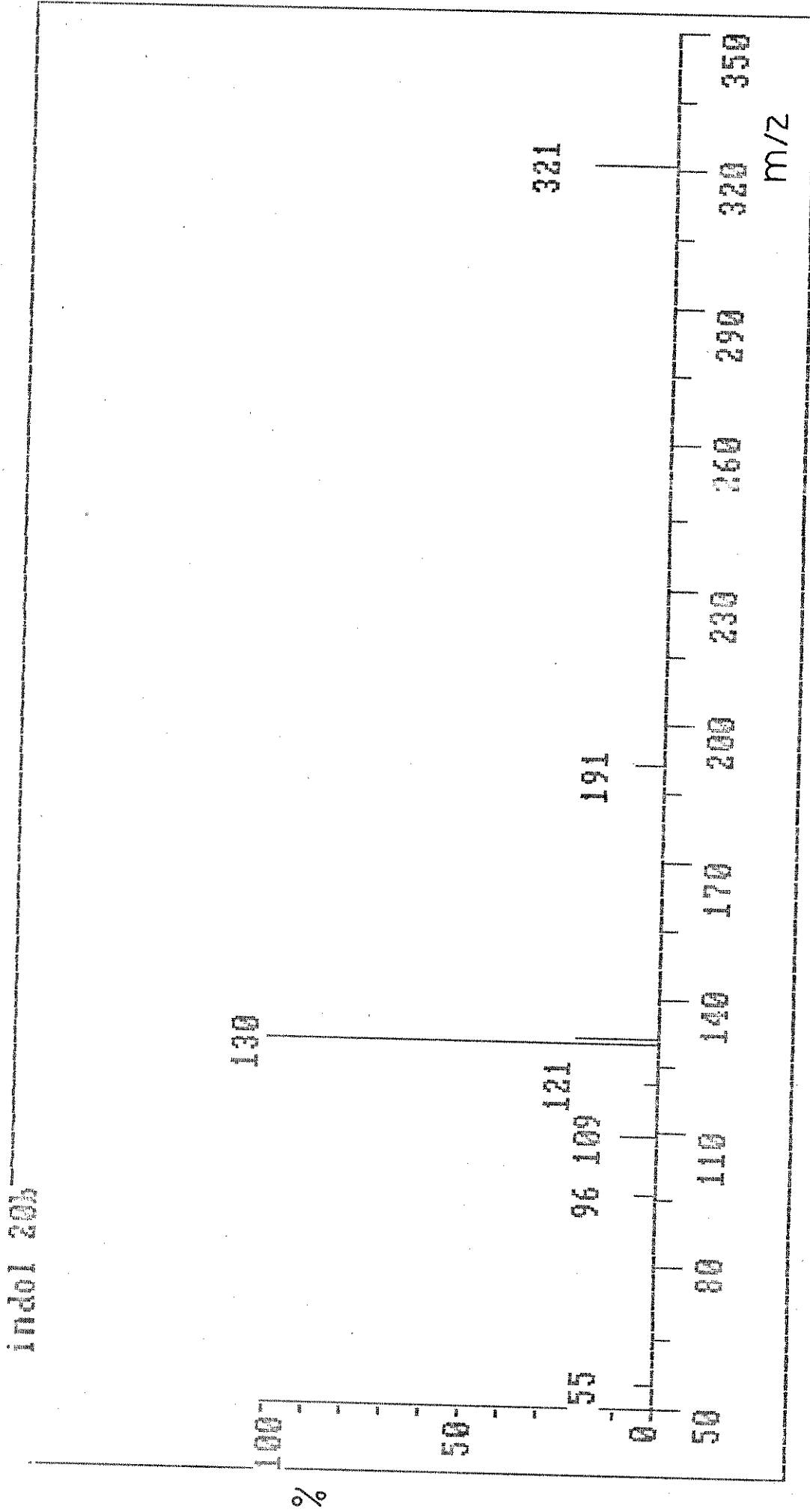


## 2-Hidroxi-anida 21d

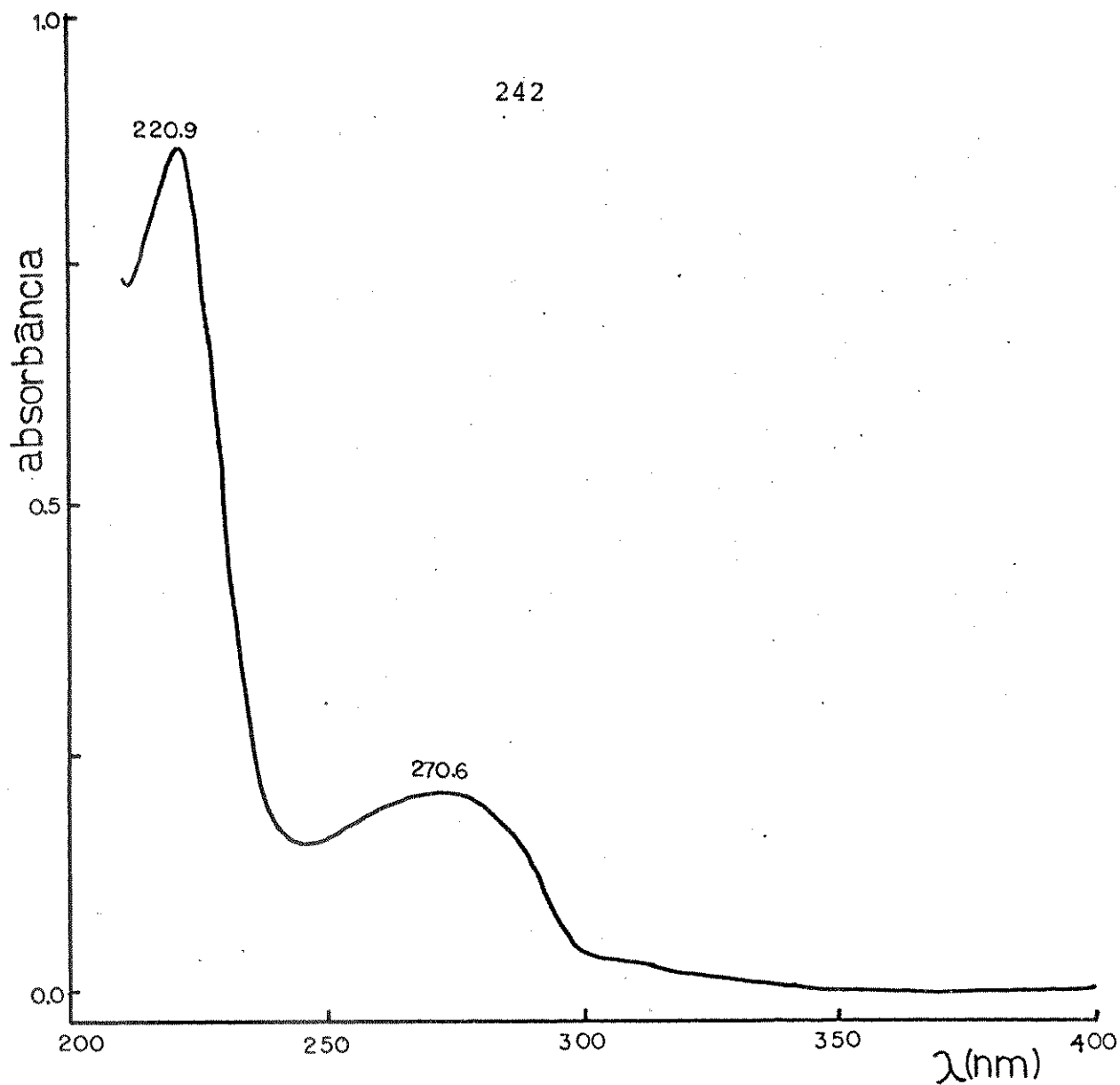


E-66 - Espectro de UV (EtOH) do composto 20bE-67 - Espectro de IV (KBr) do composto 20b

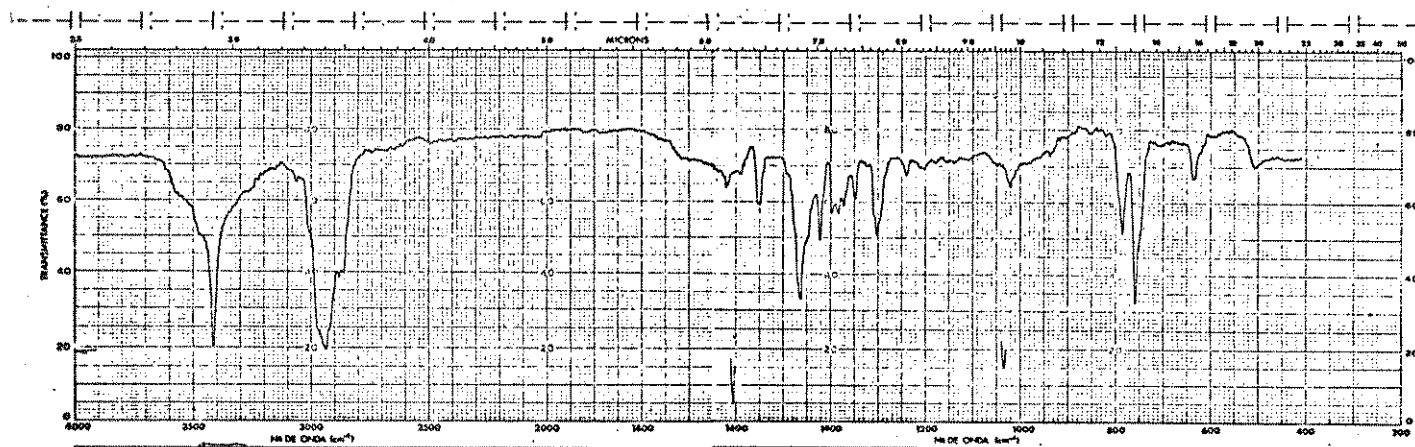
E-68 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (100,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 20b



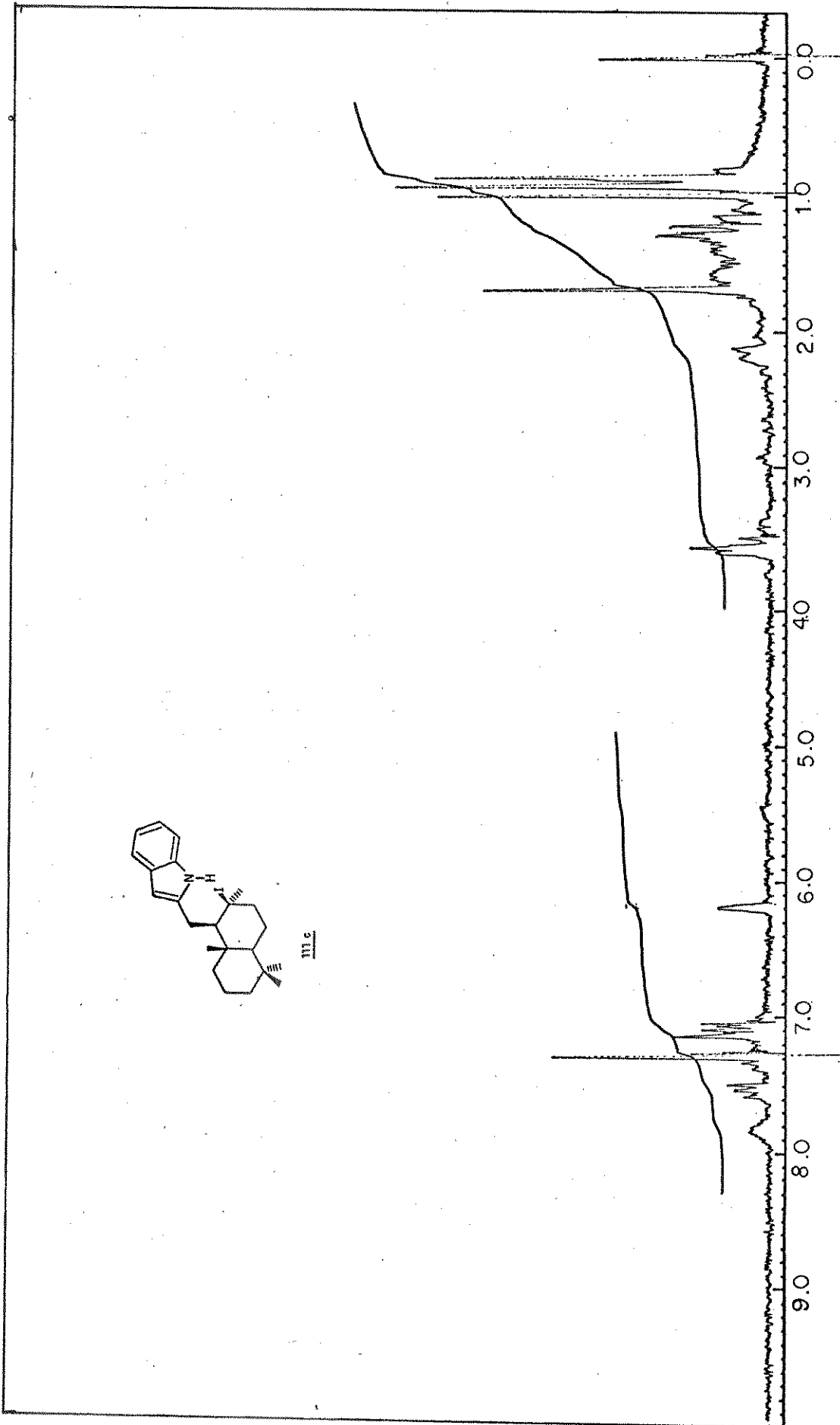
E-69 - Espectro de massa do composto 20b



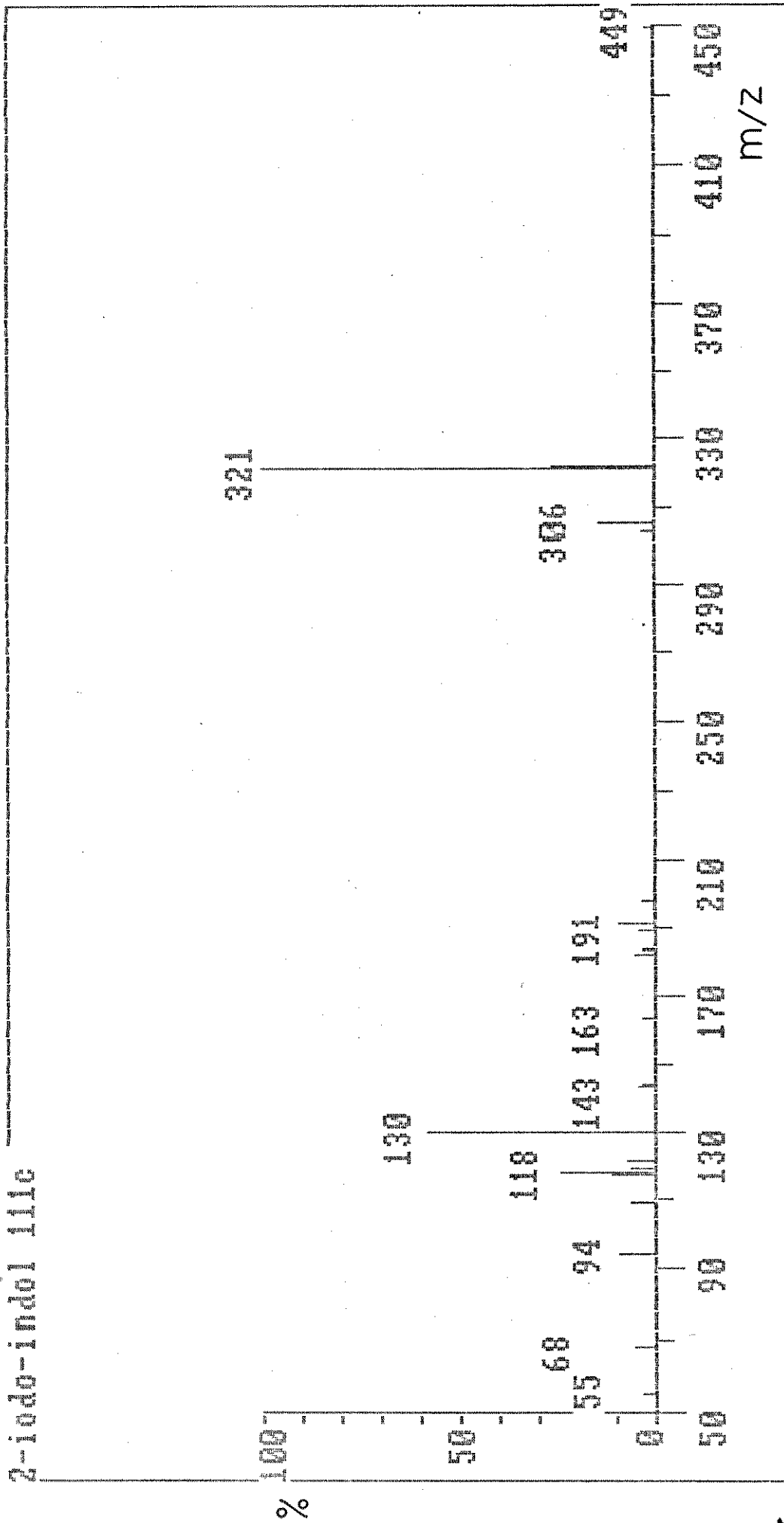
E-70 - Espectro de UV (EtOH) do composto 111c



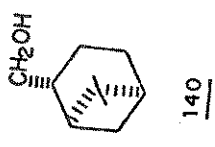
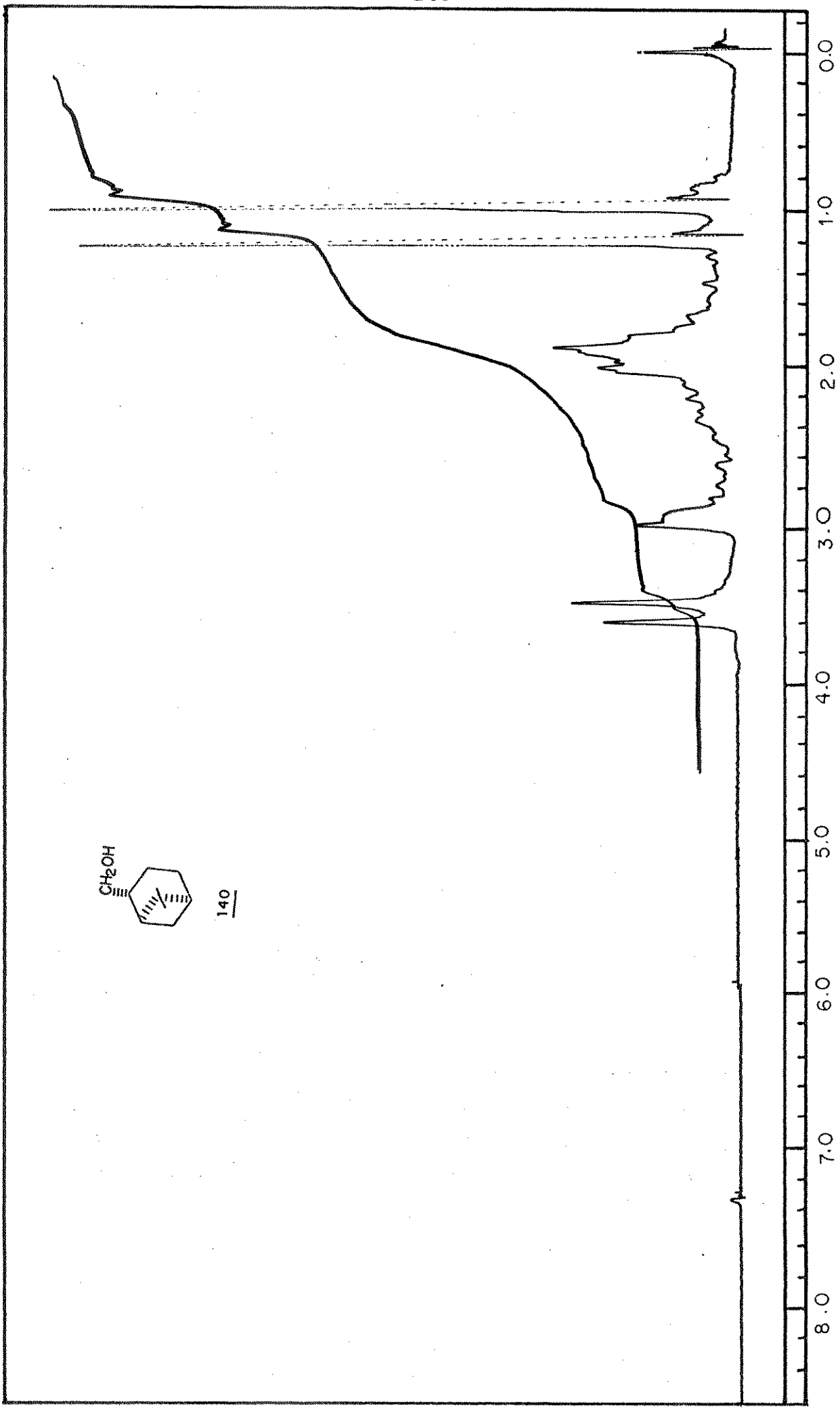
E-71 - Espectro de IV (KBr) do composto 111c



E-72 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (100,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 111c

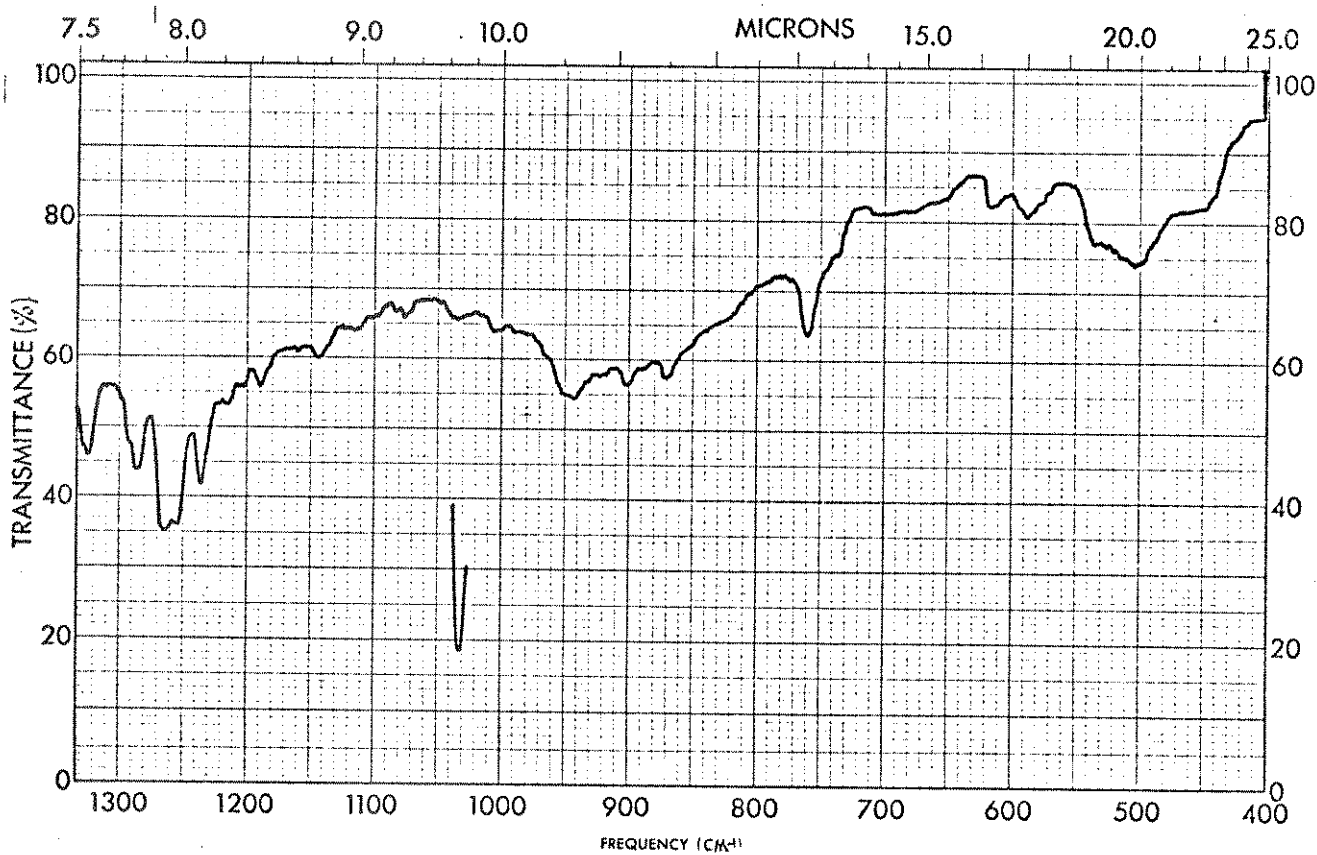
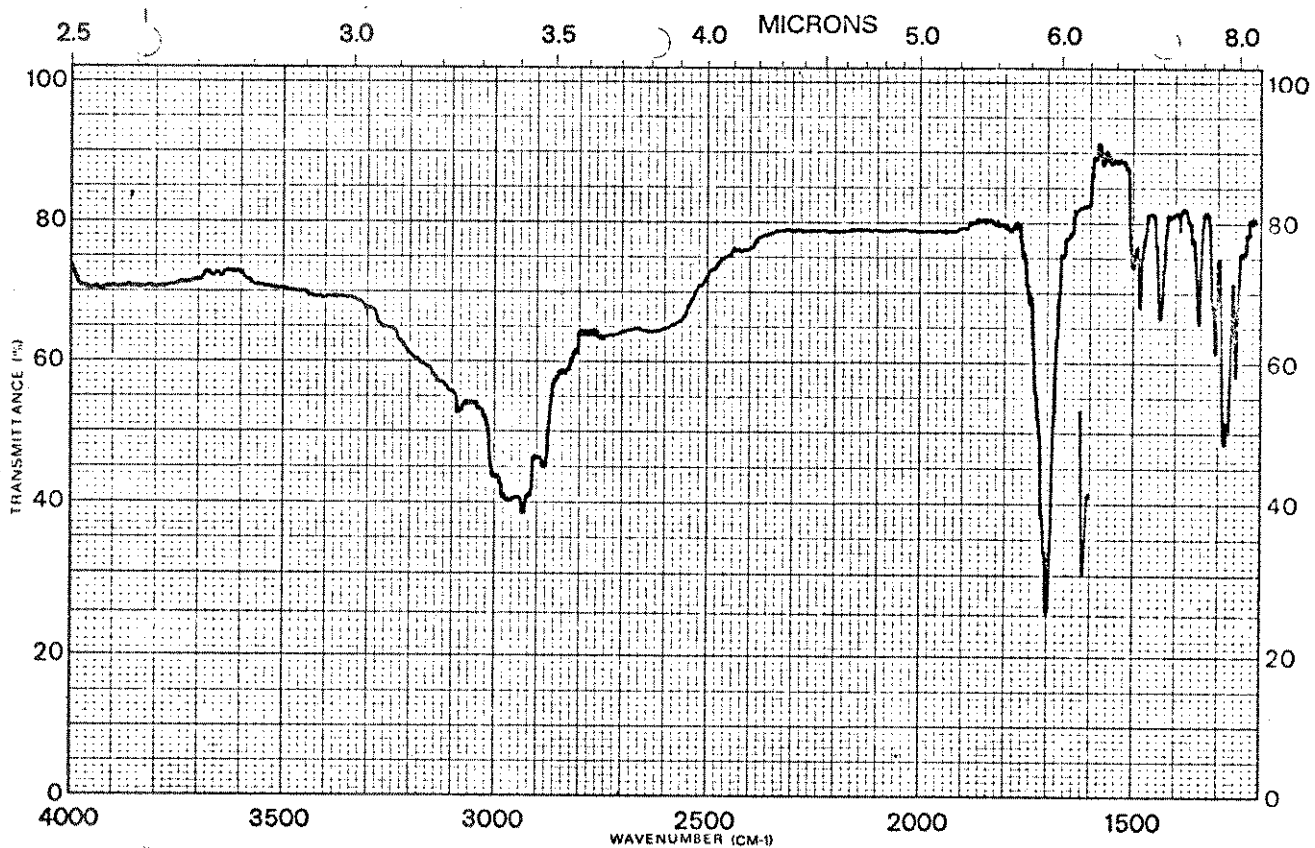


E-73 - Espectro de massa do composto 111c

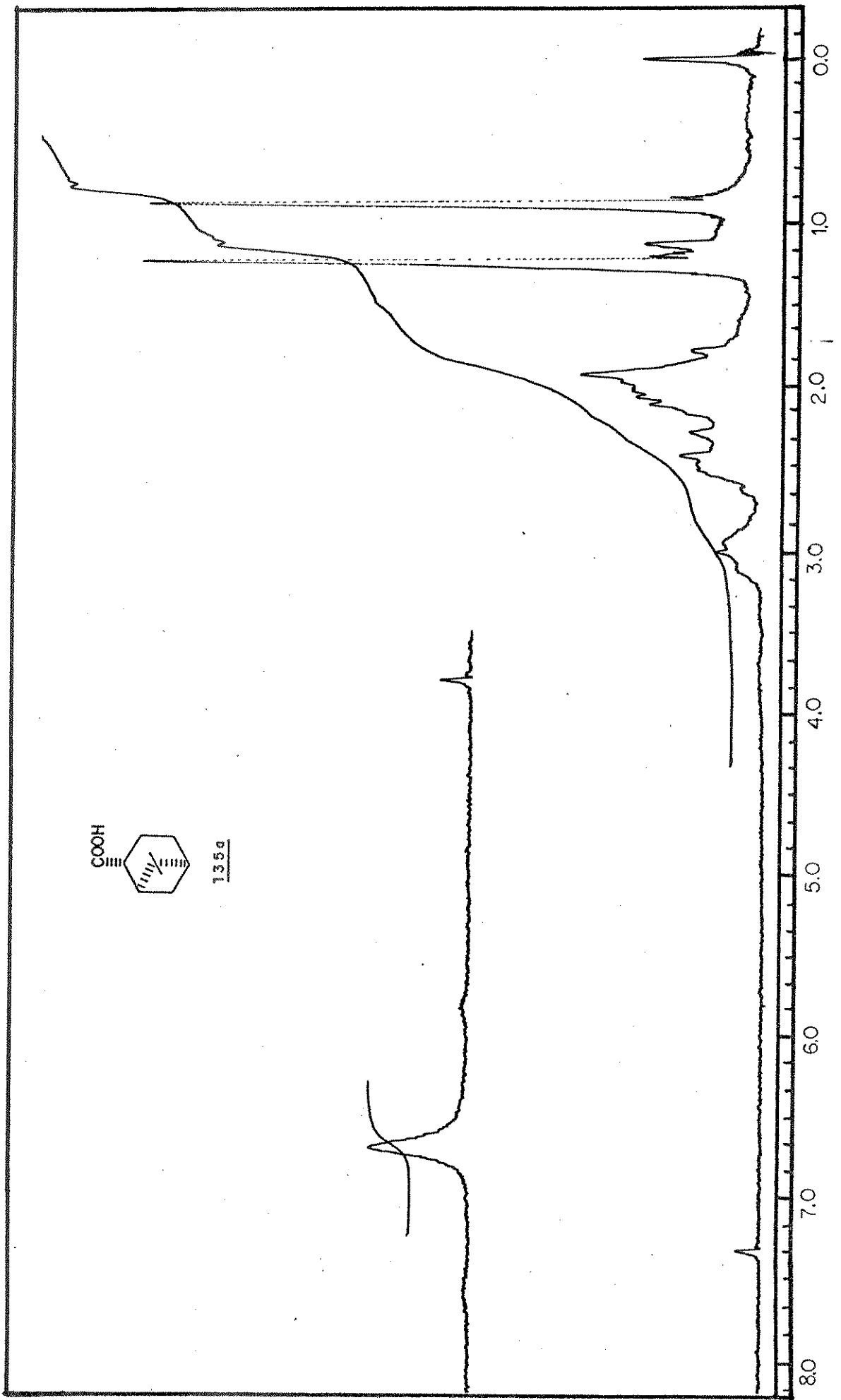


E-74 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 140

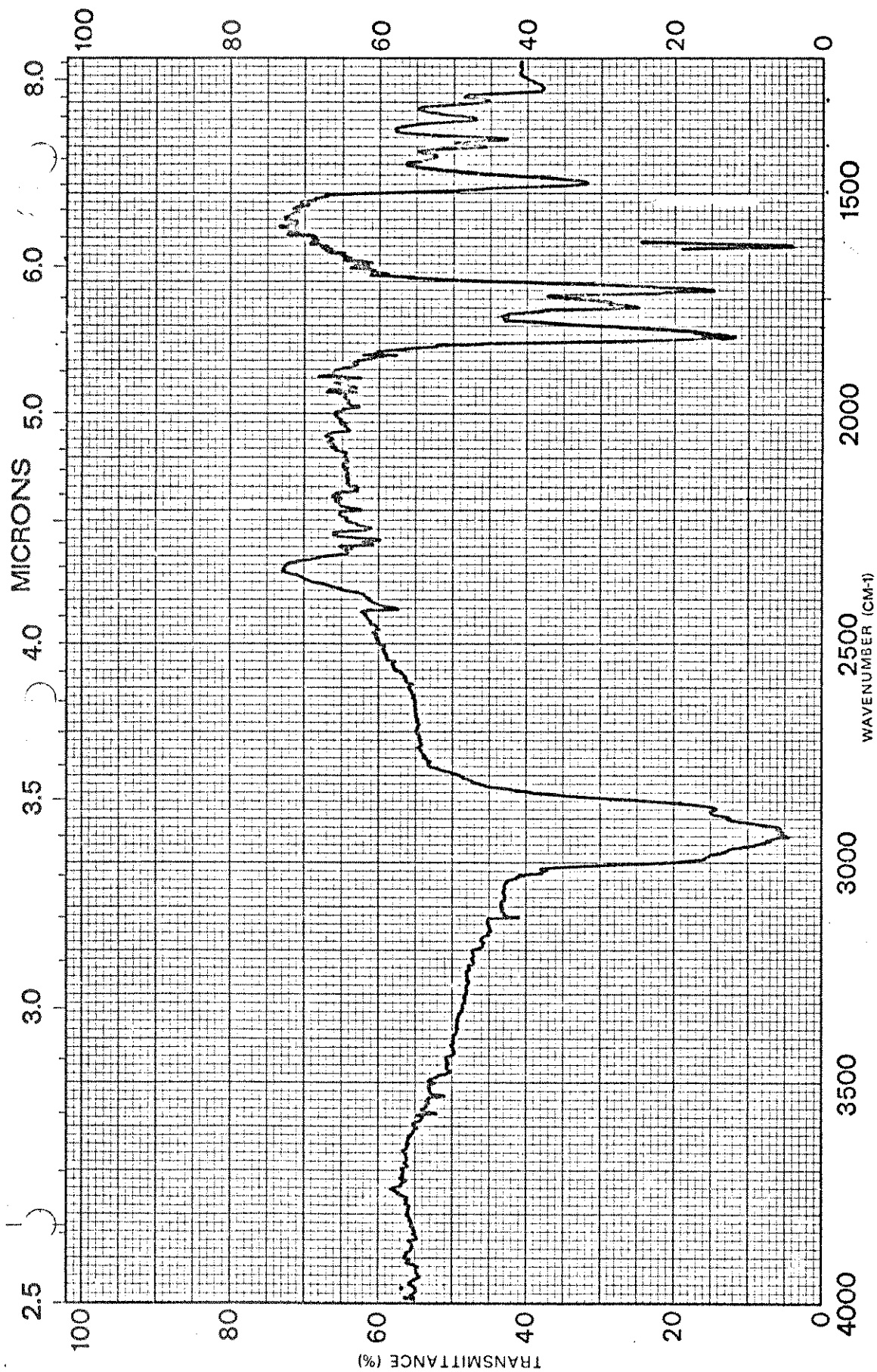




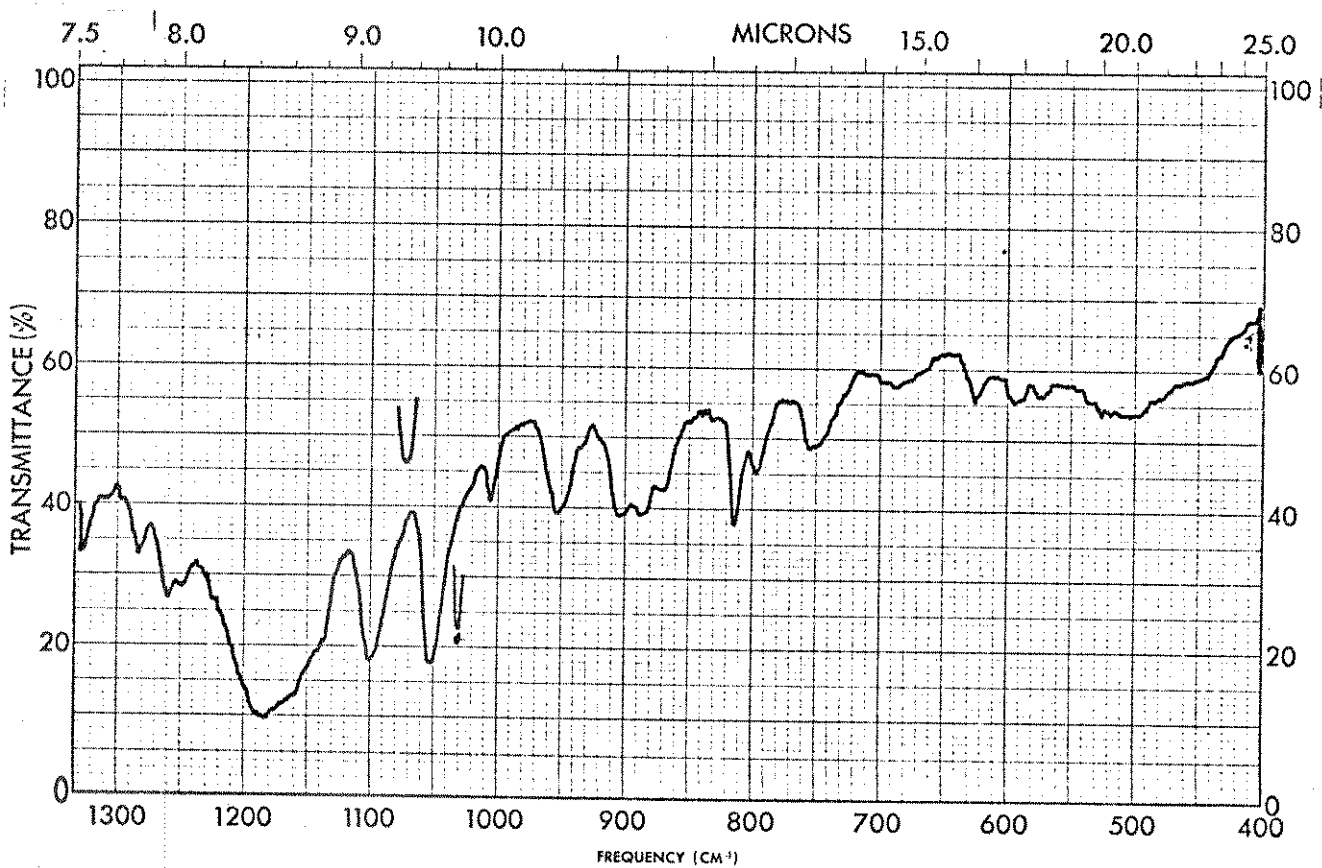
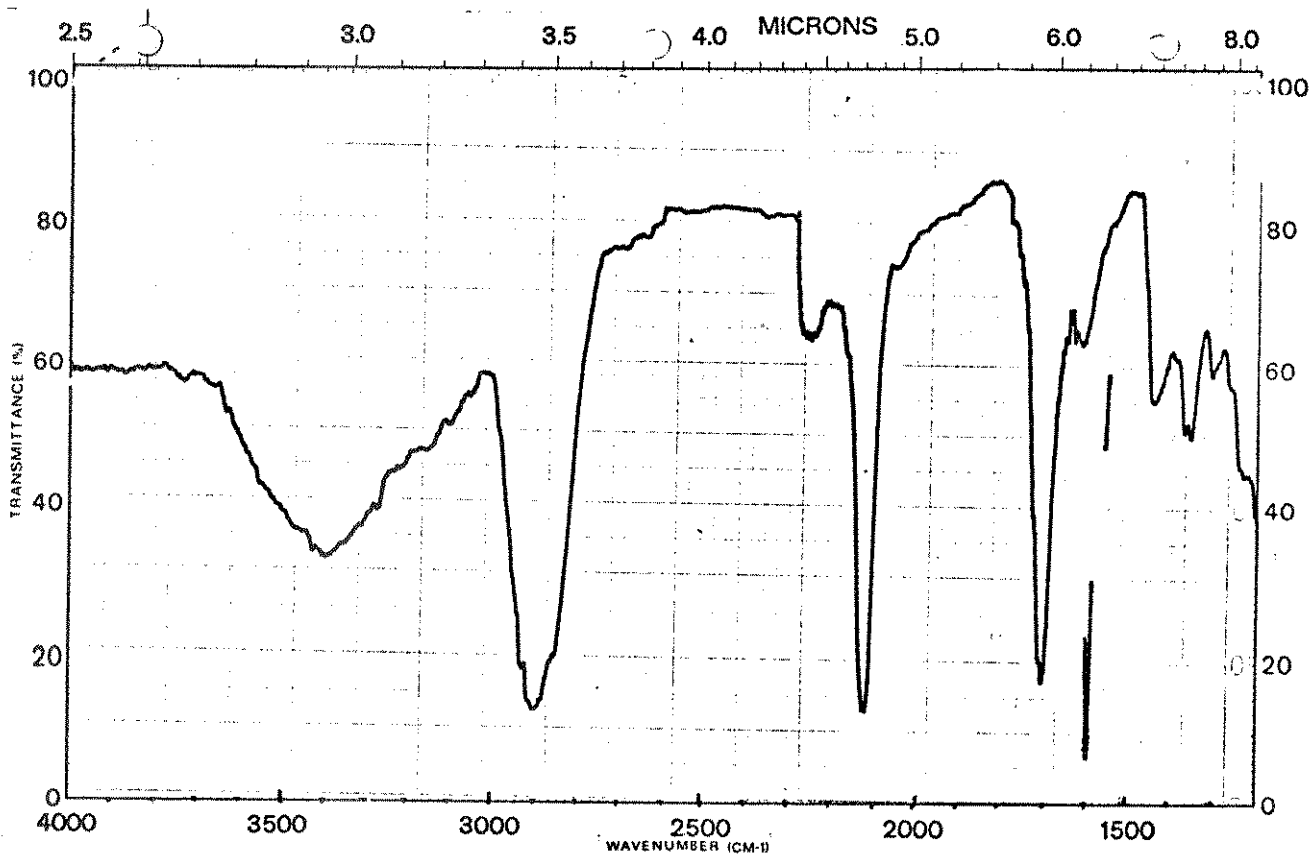
E-75 - Espectro de IV (KBr) do composto 135a



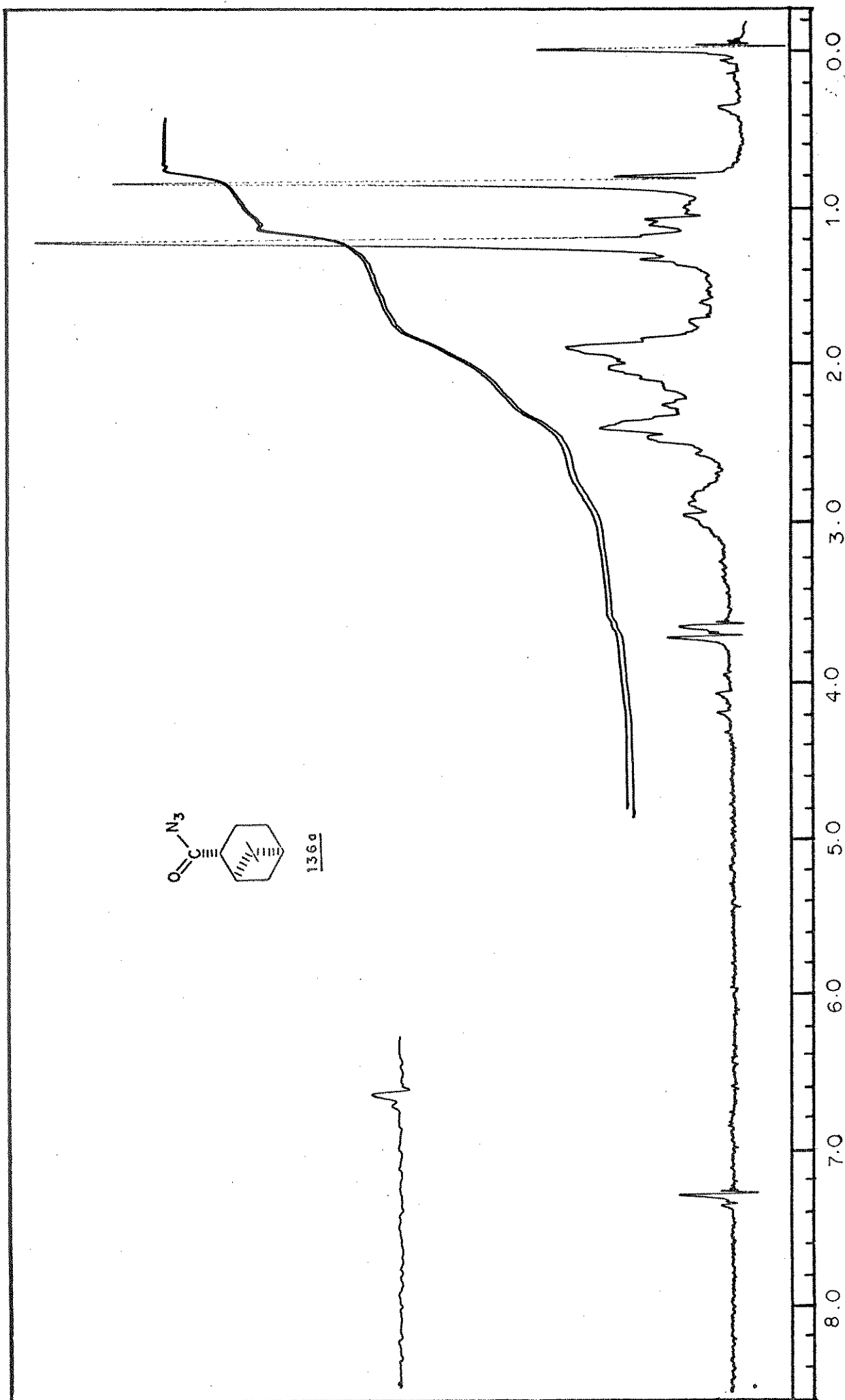
E-76 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 135a

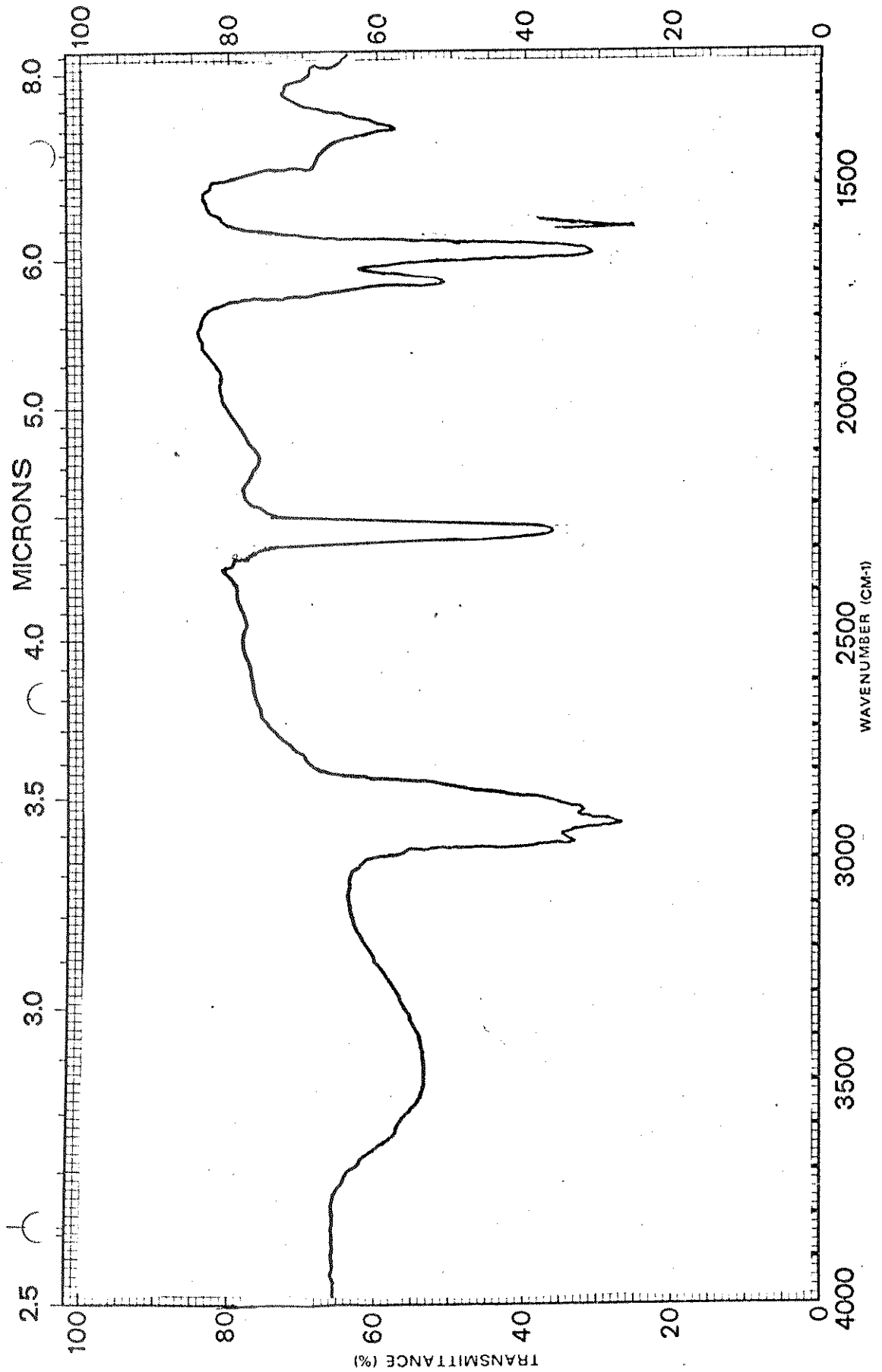


E-77 - Espectro de IV (filme) da mistura de 135a e 135b

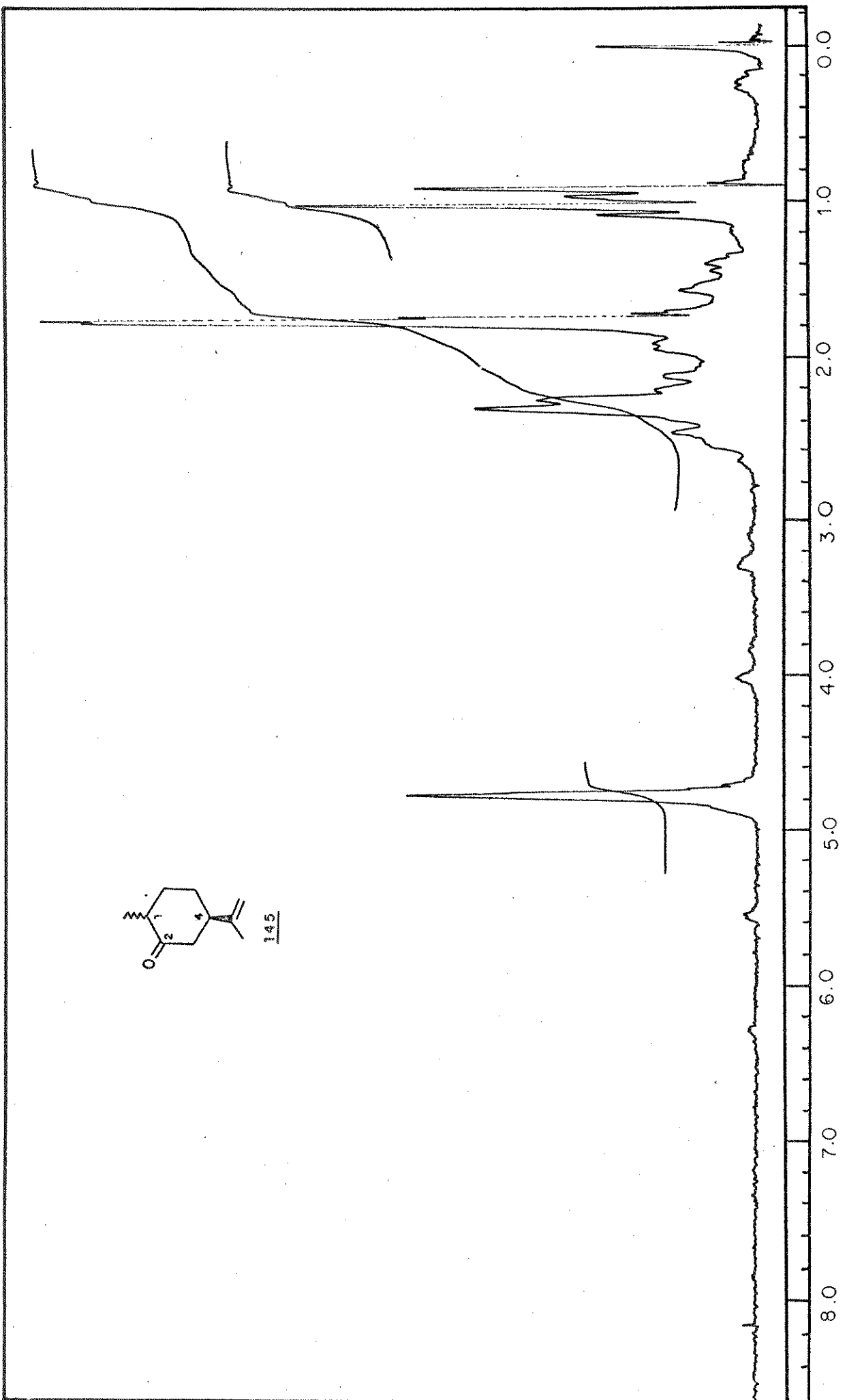


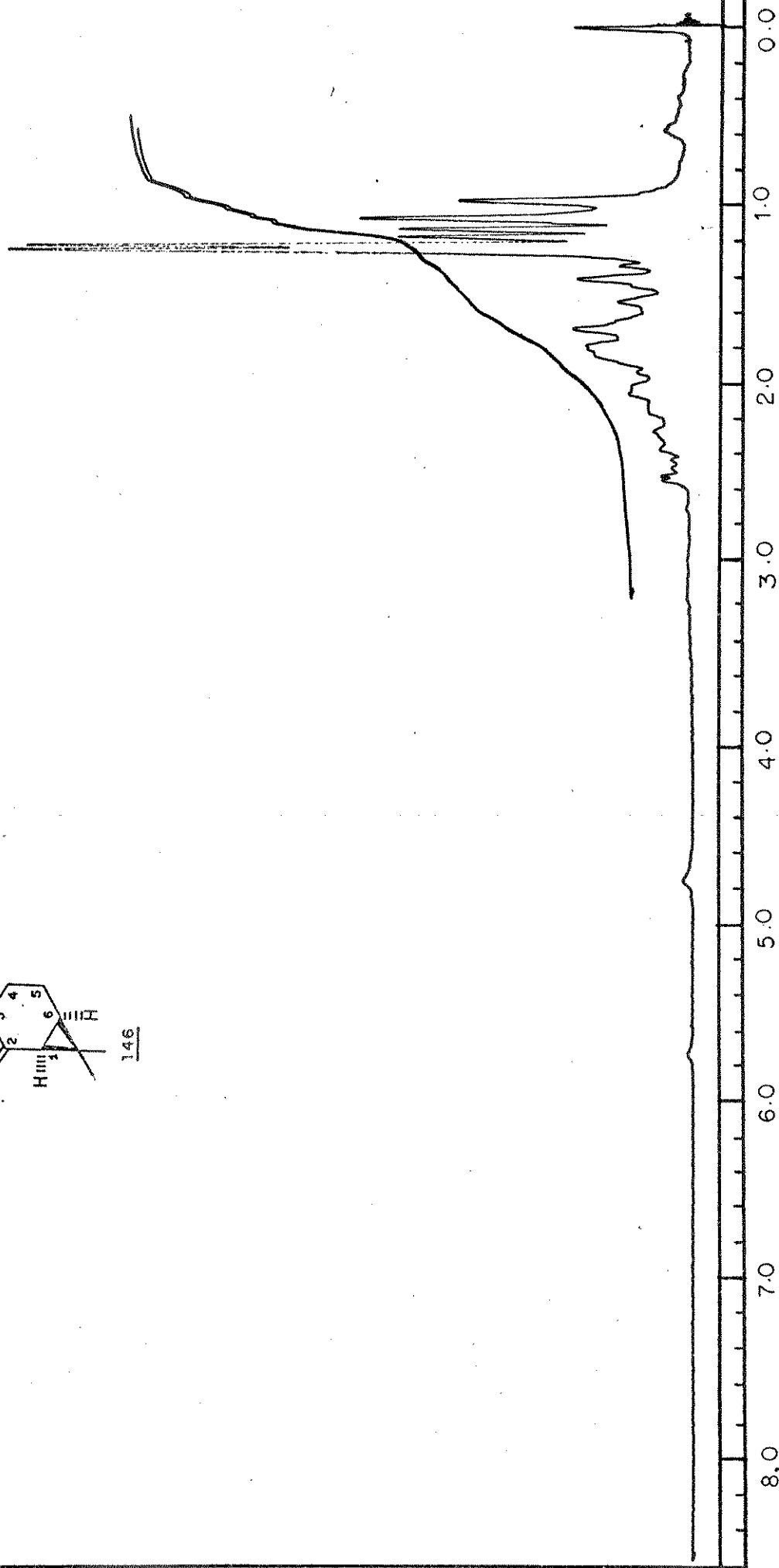
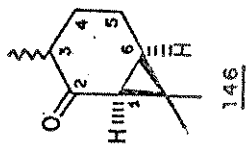
E-78 - Espectro de IV (filme) do composto 136a

E-79 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 136a



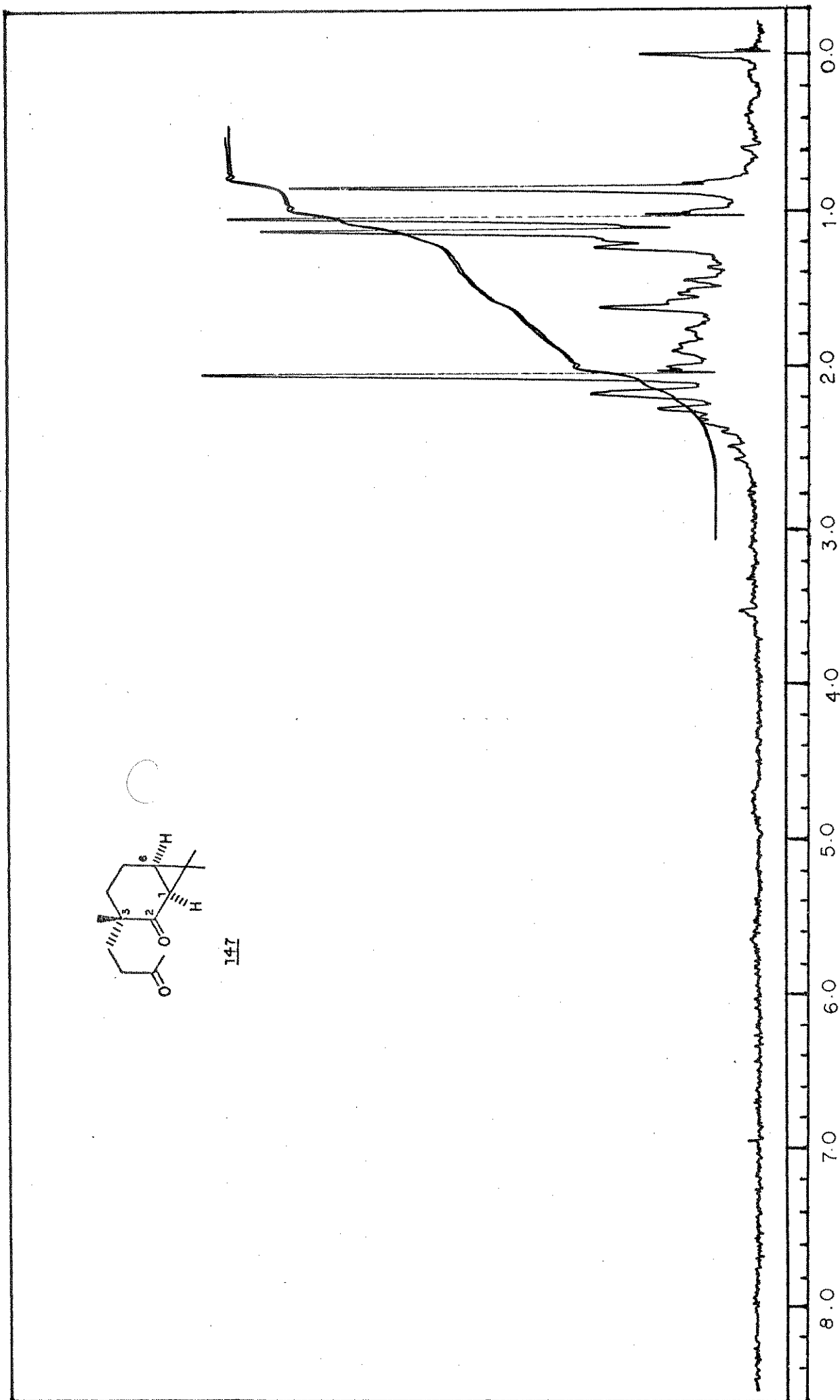
E-80 - Espectro de IV (filme) do produto bruto da fotólise de 136a

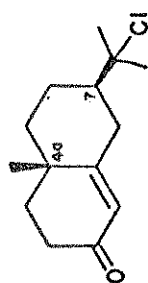
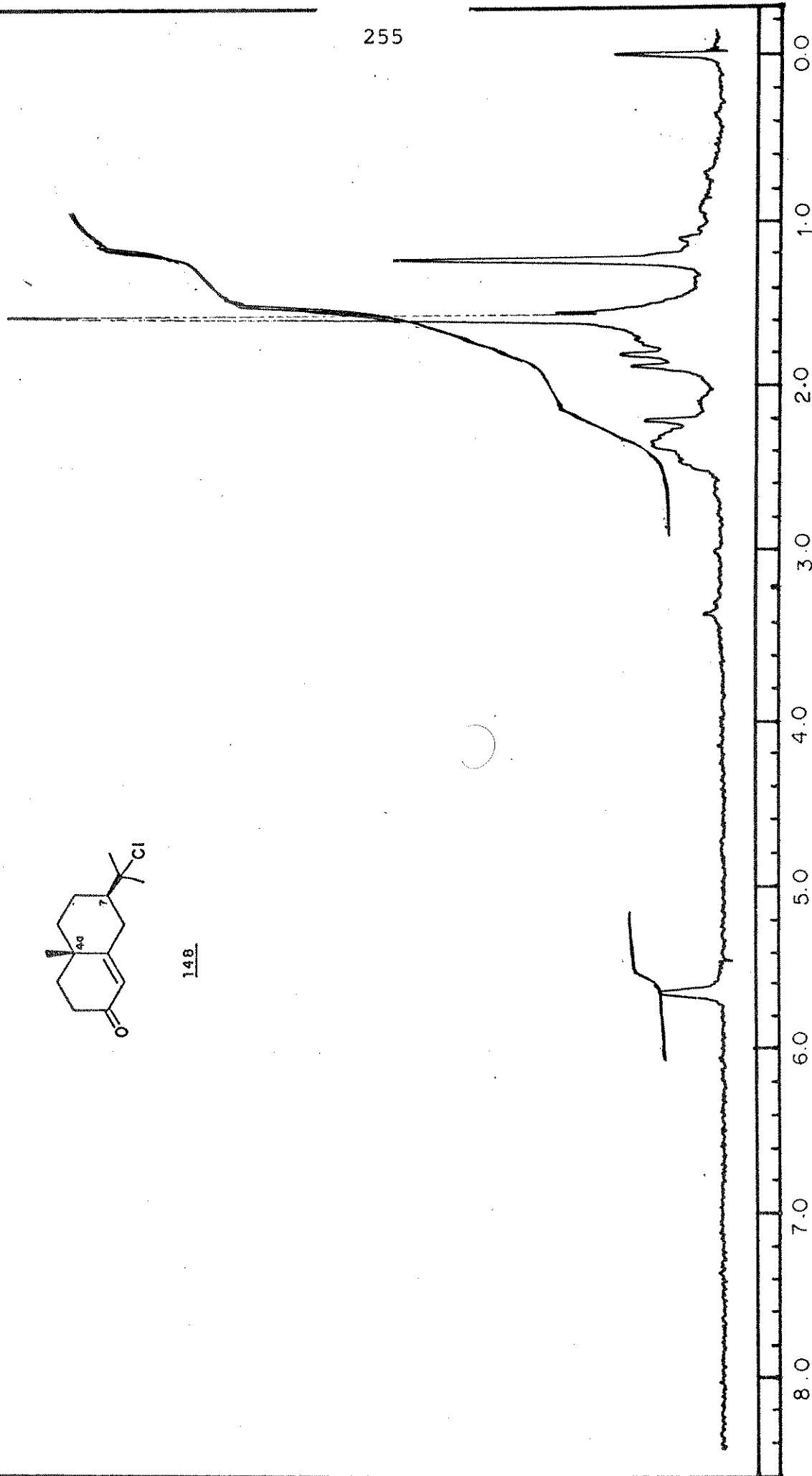
E-81 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 145

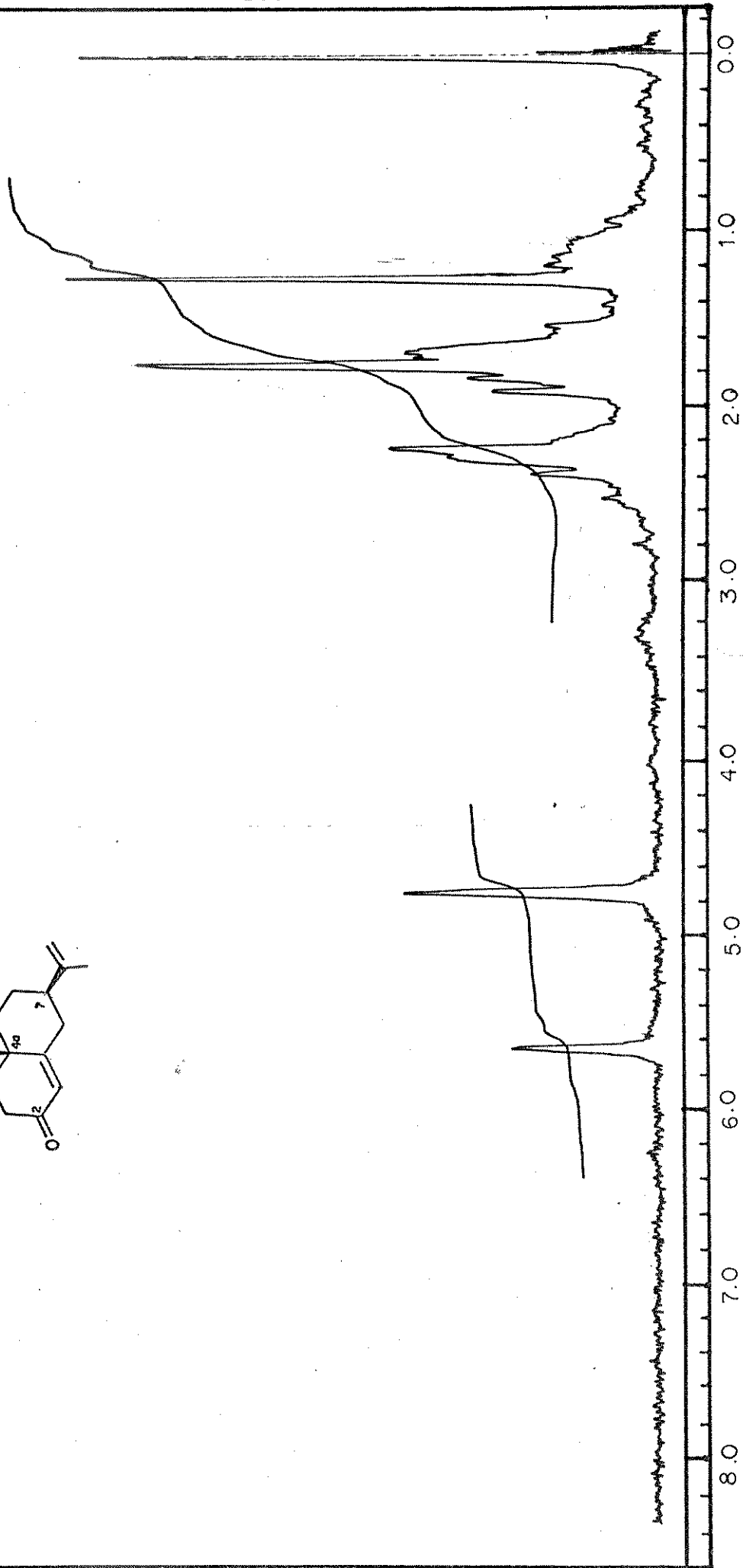
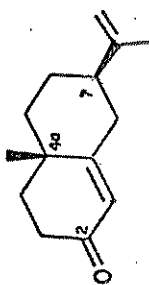


E-82 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 146.

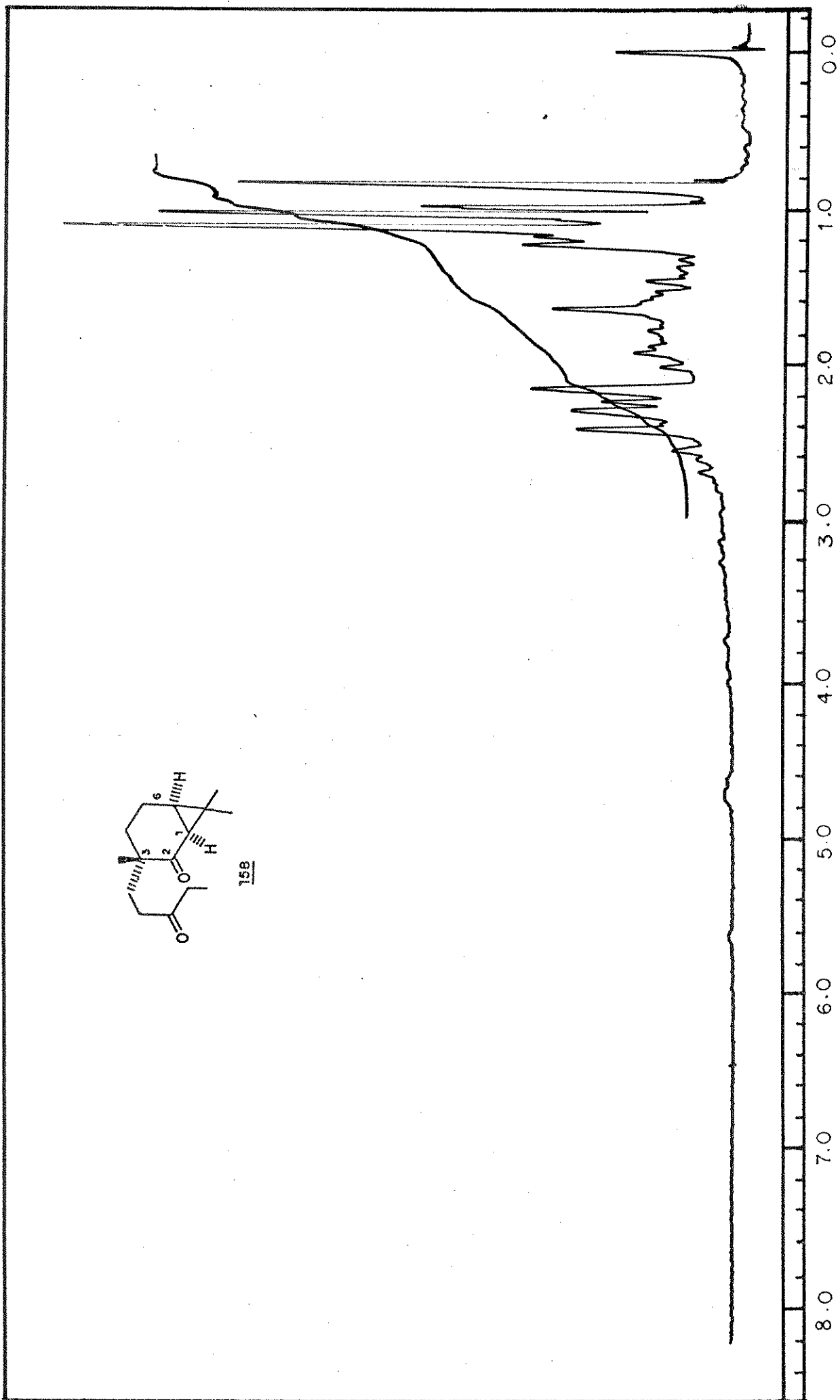


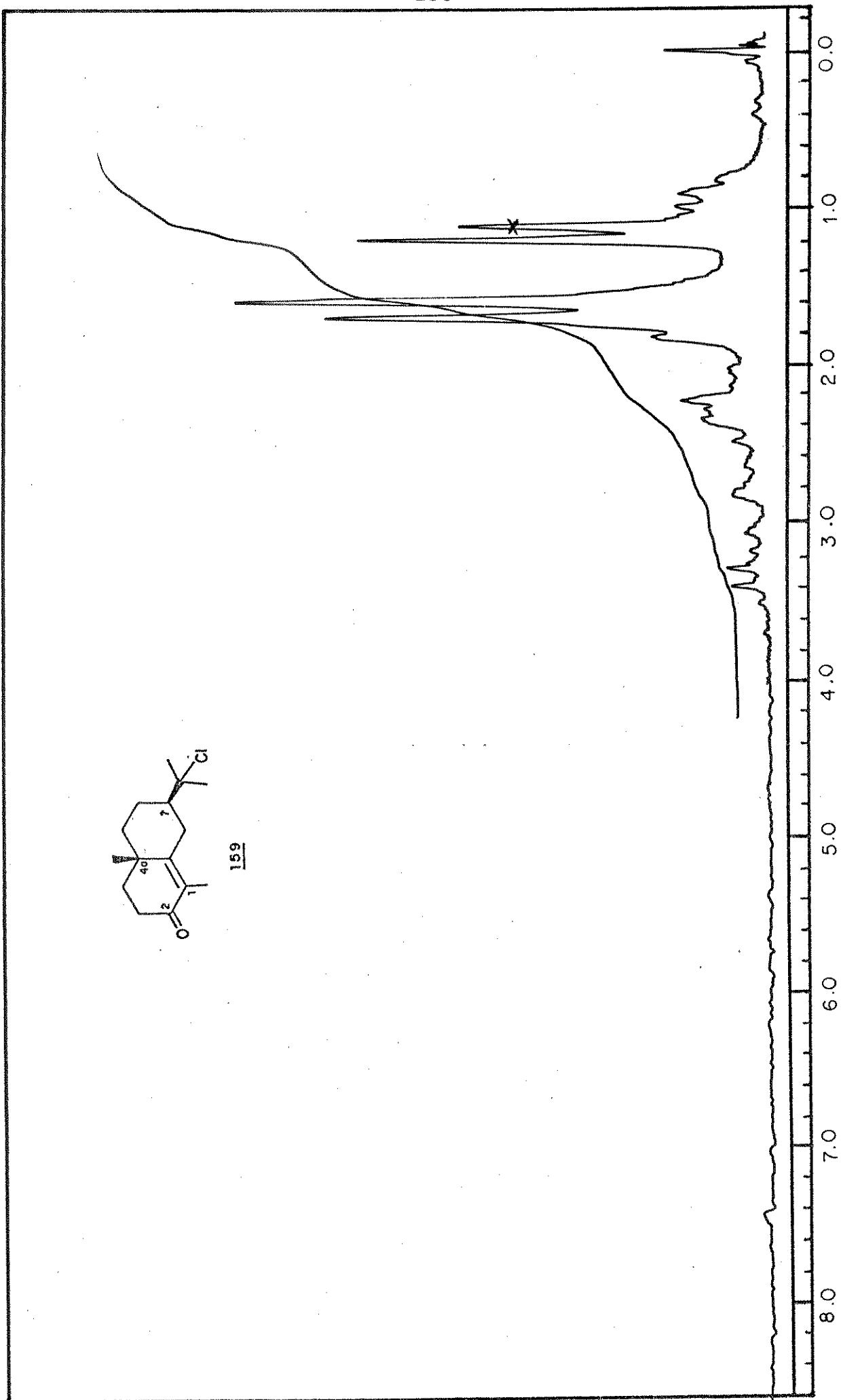
E-83 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 147

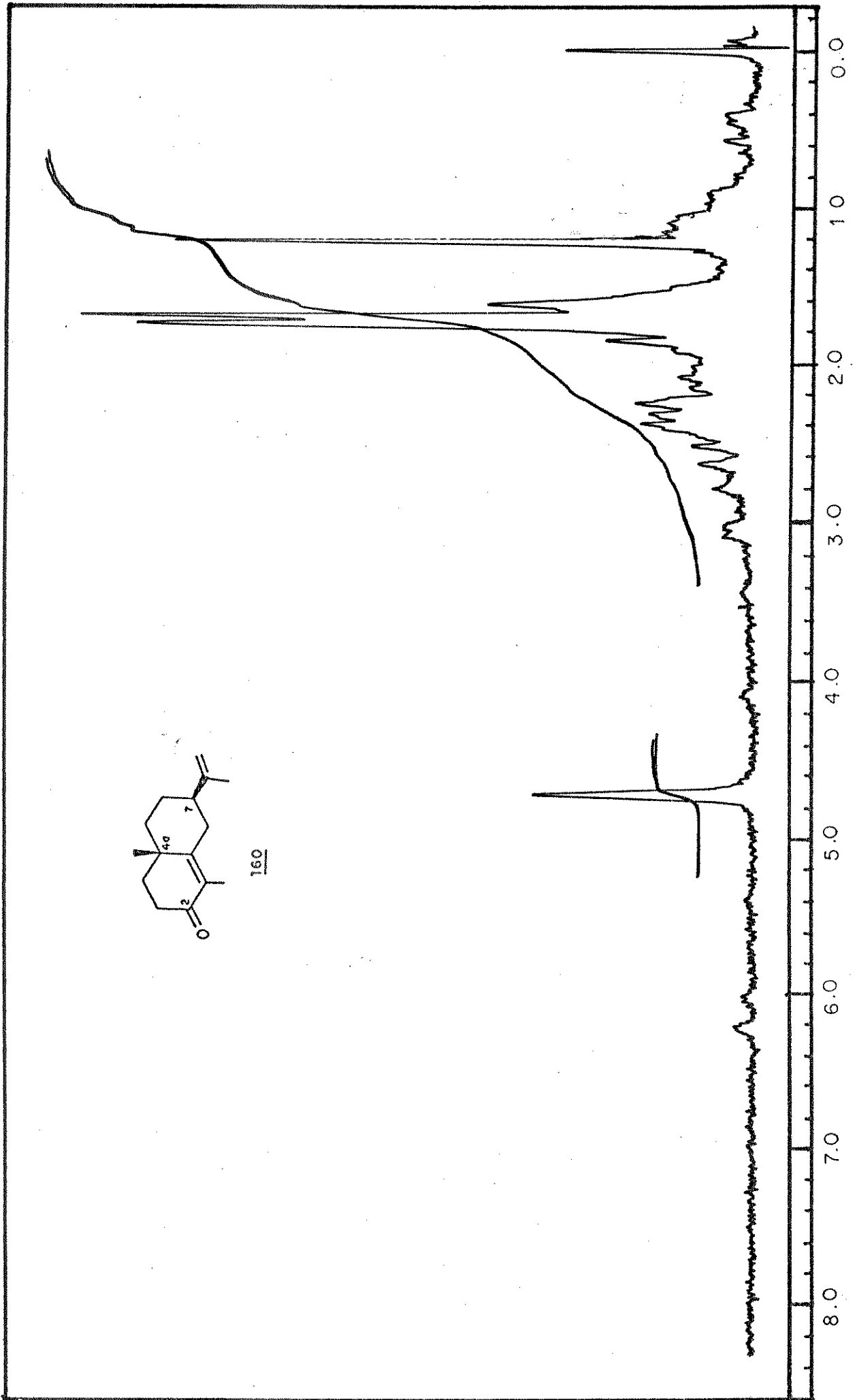
148E-84 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 148

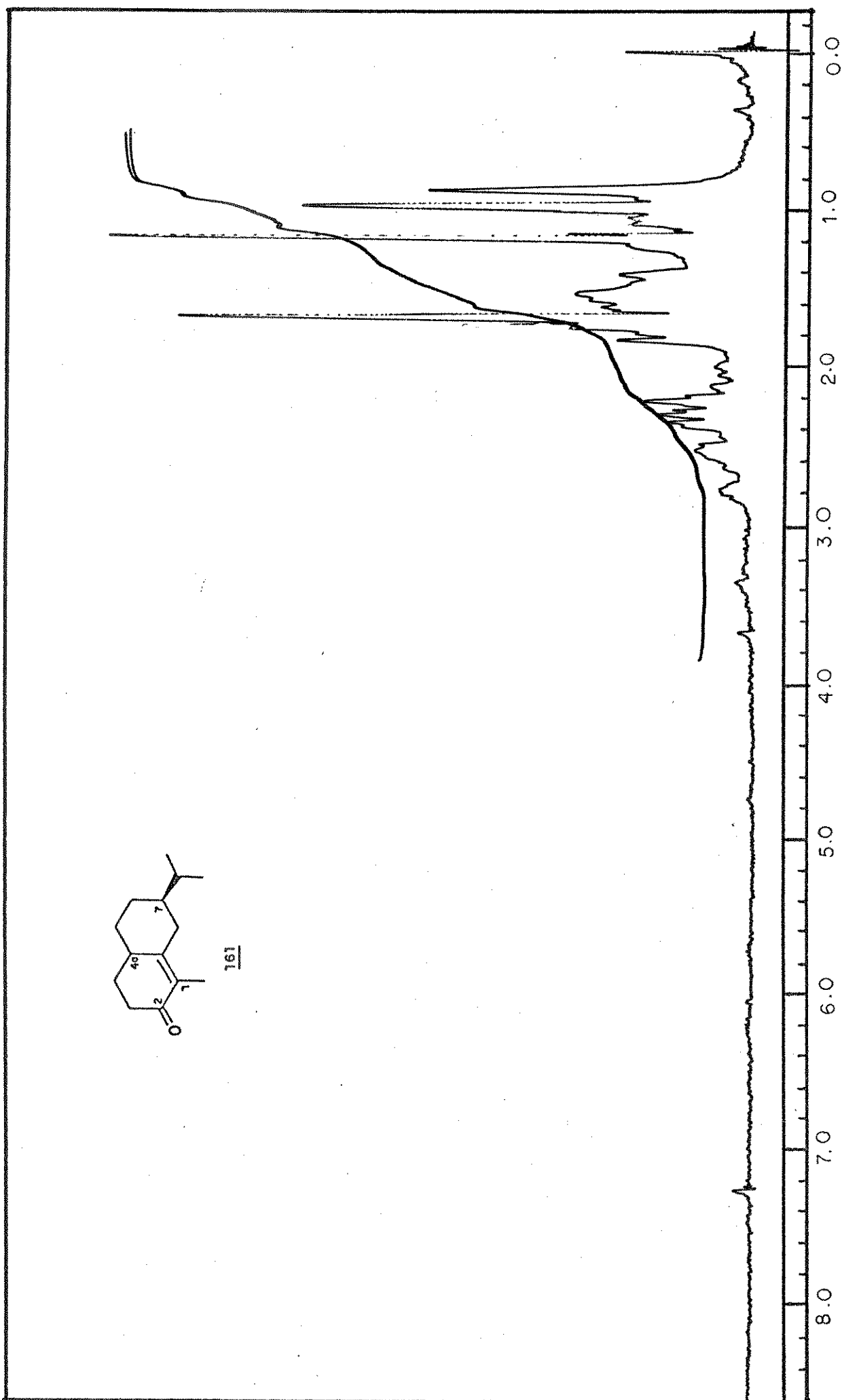


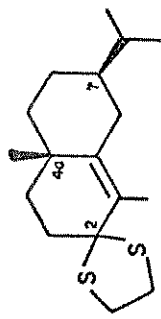
E-85 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 149

E-86 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 158

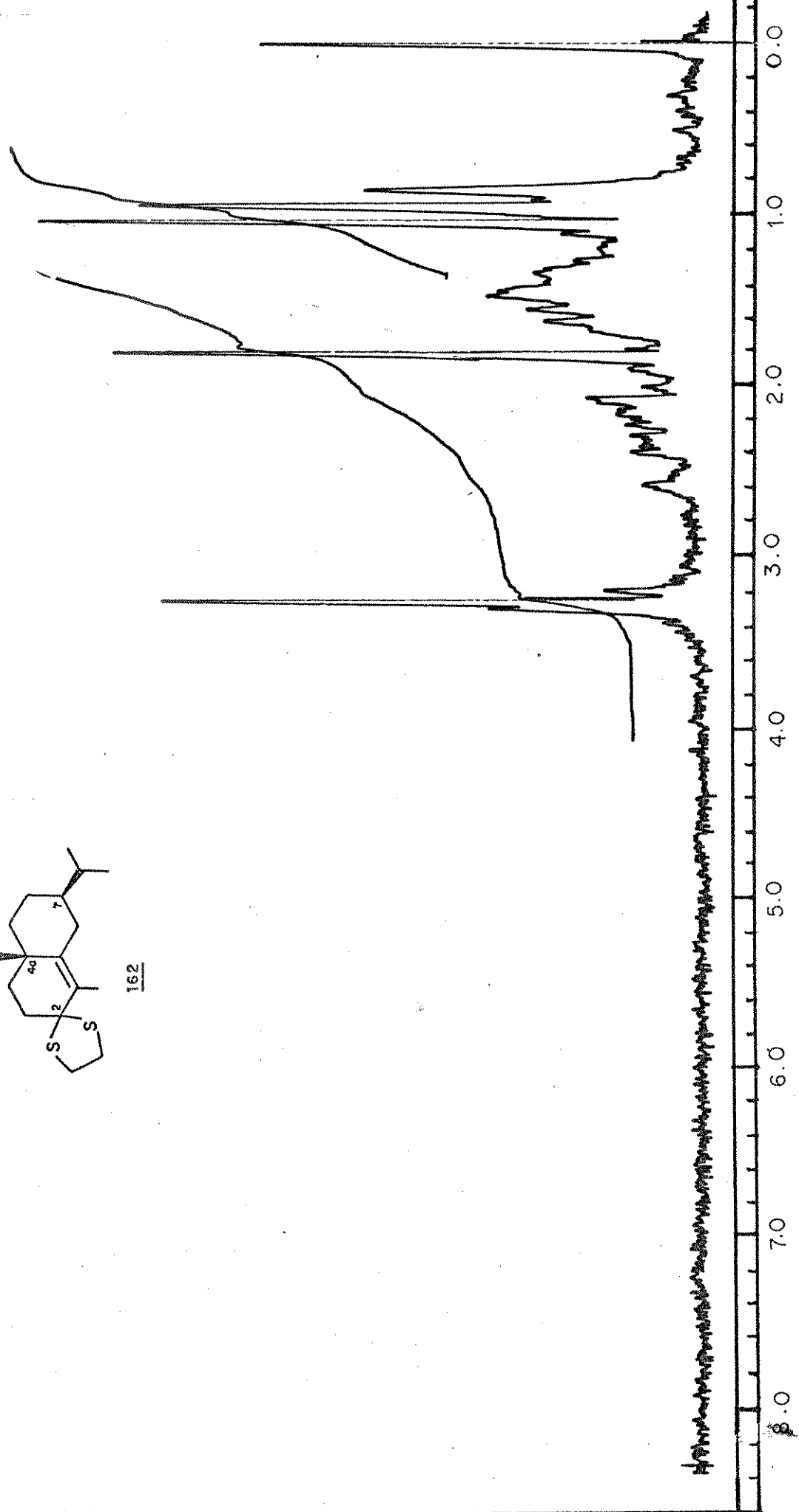
E-87 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 159

E-88 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto **160**

E-89 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 161

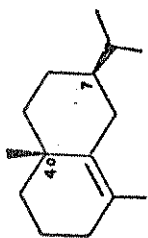
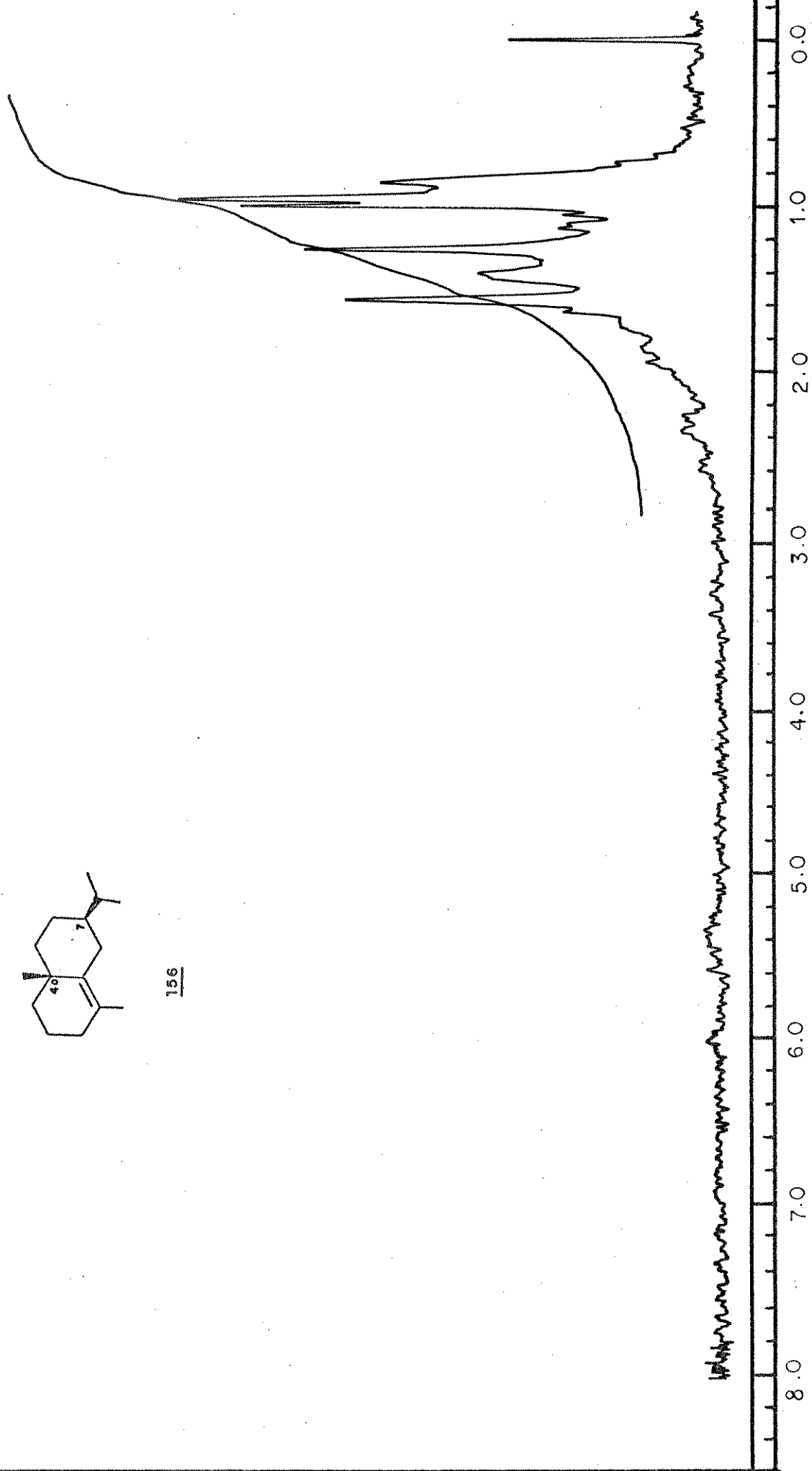


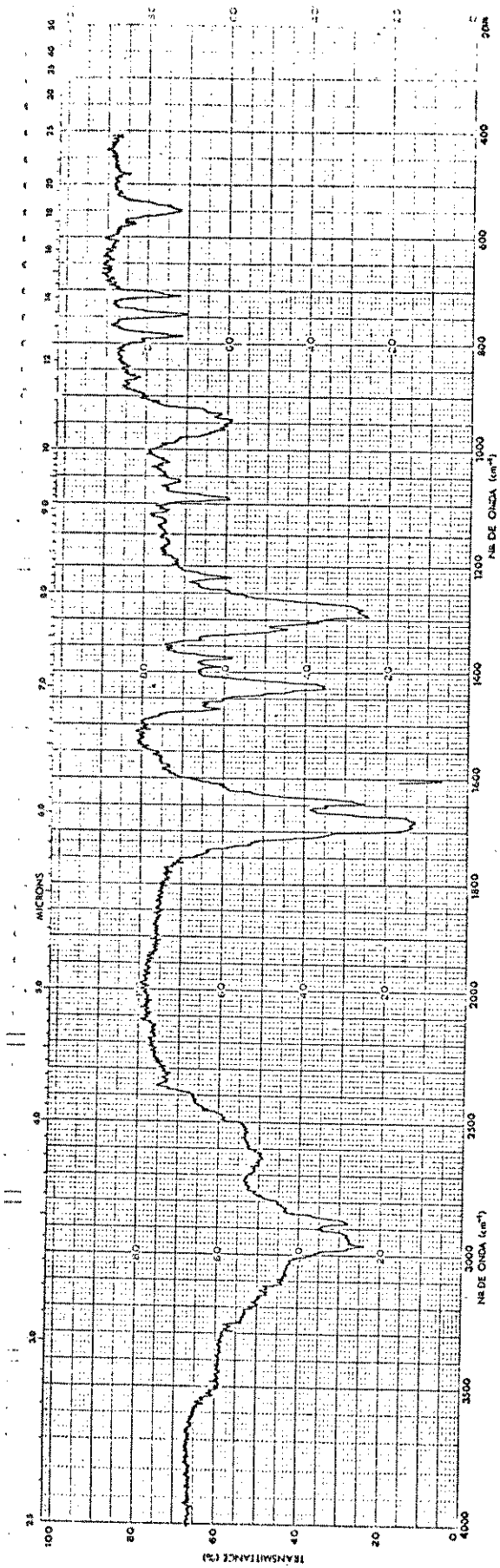
162

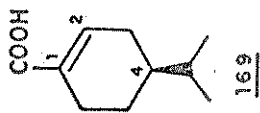
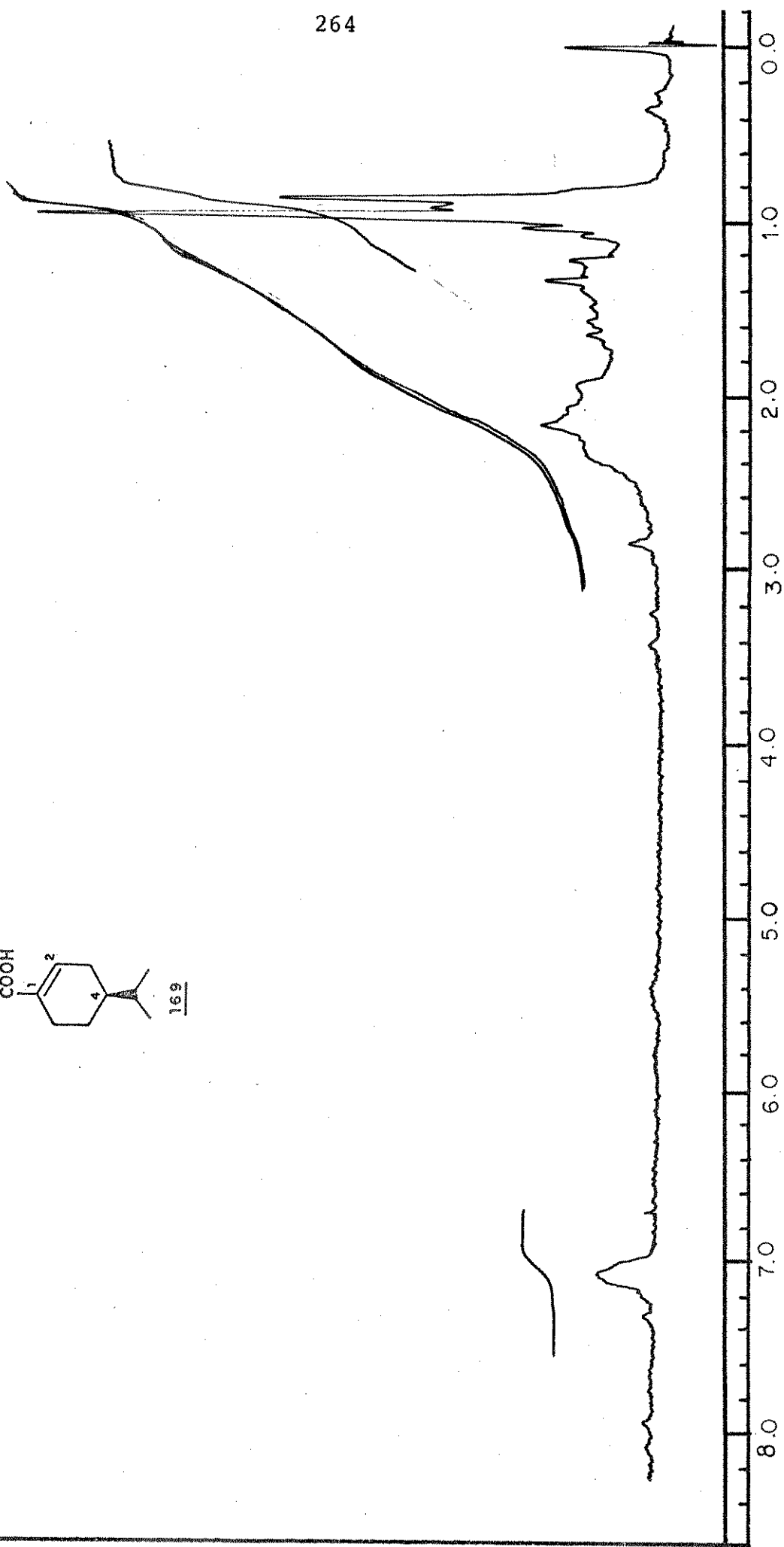


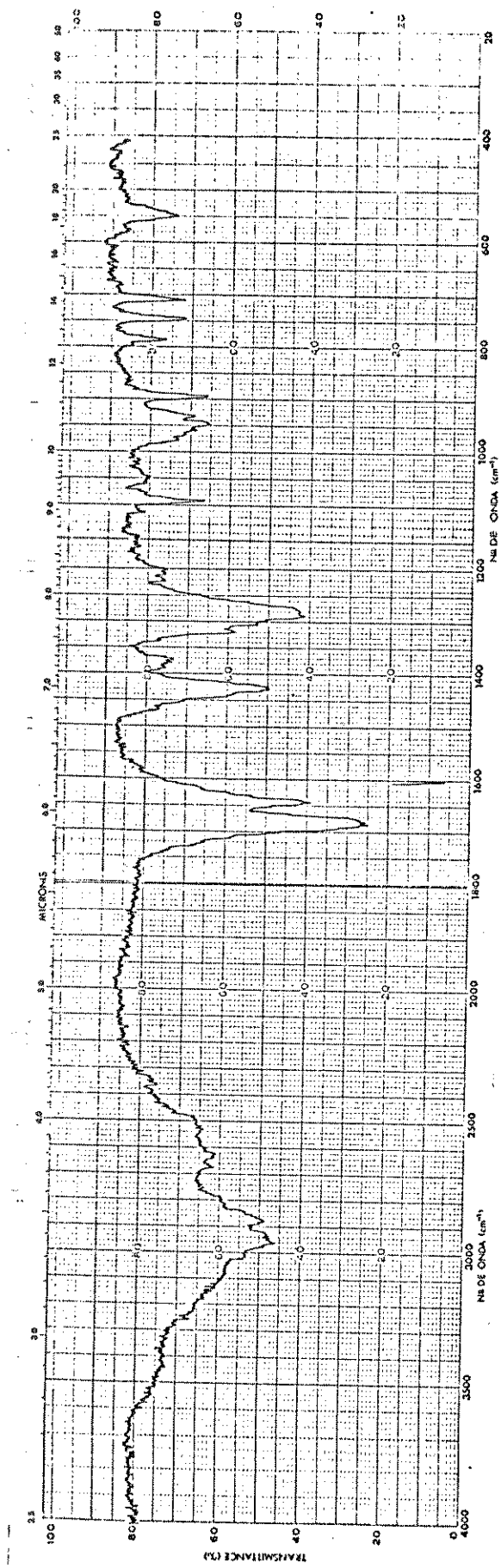
E-90 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 162



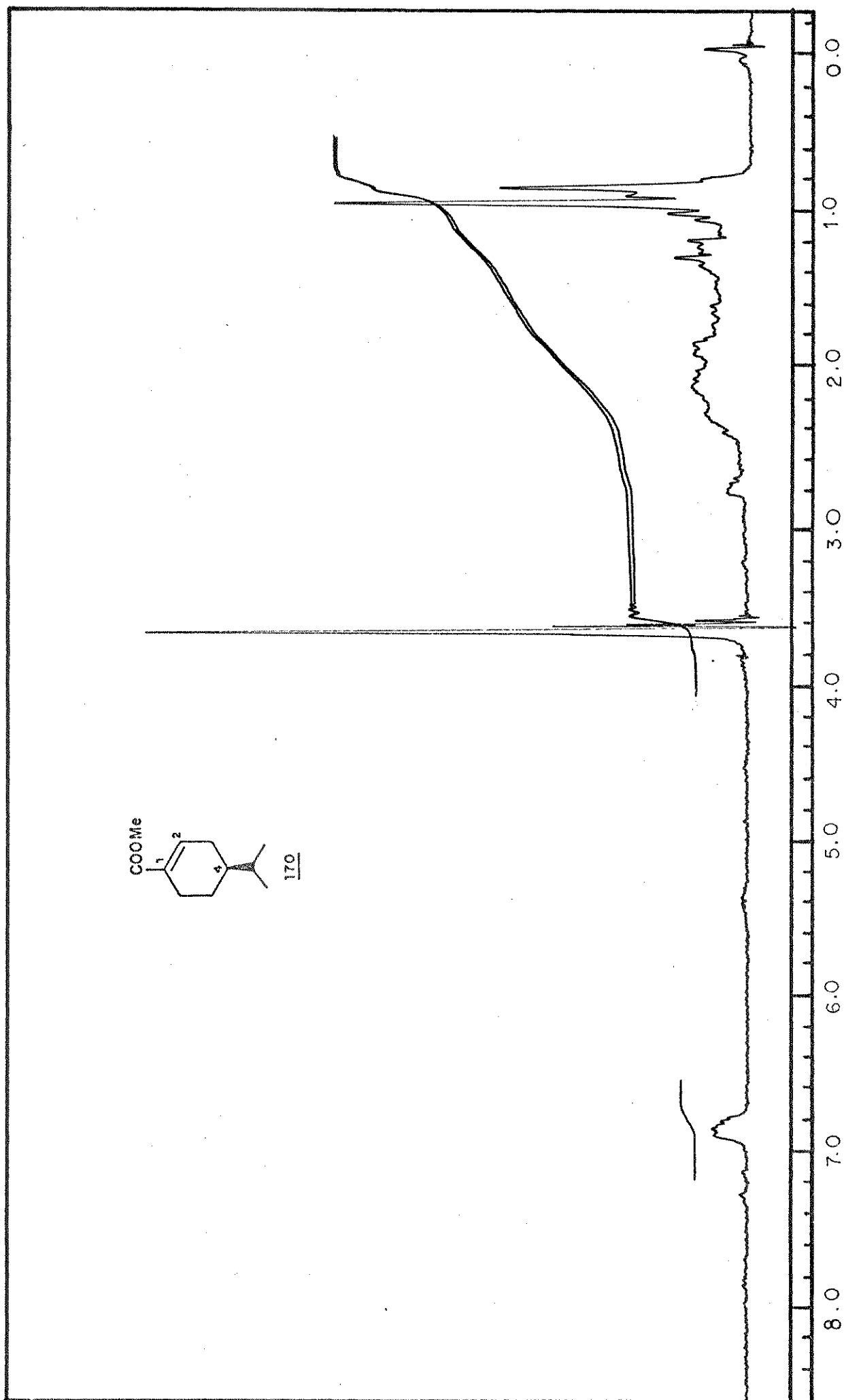
156E-91 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 156

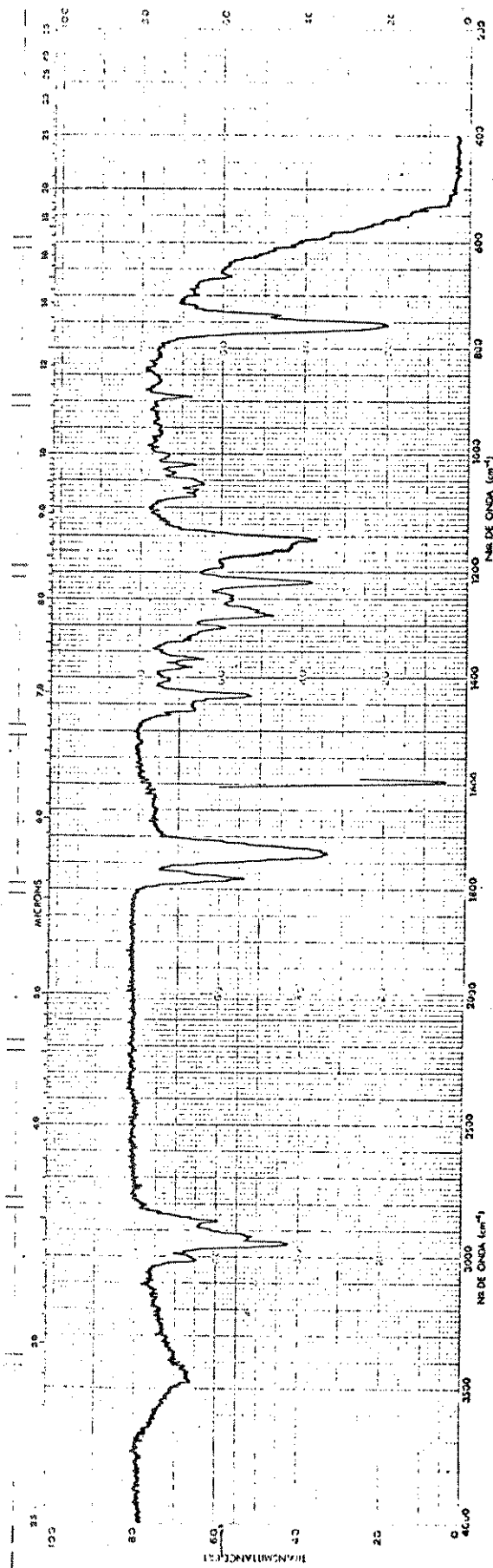
E-92 - Espectro de IV (KBr) do composto 169

169E-93 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 169

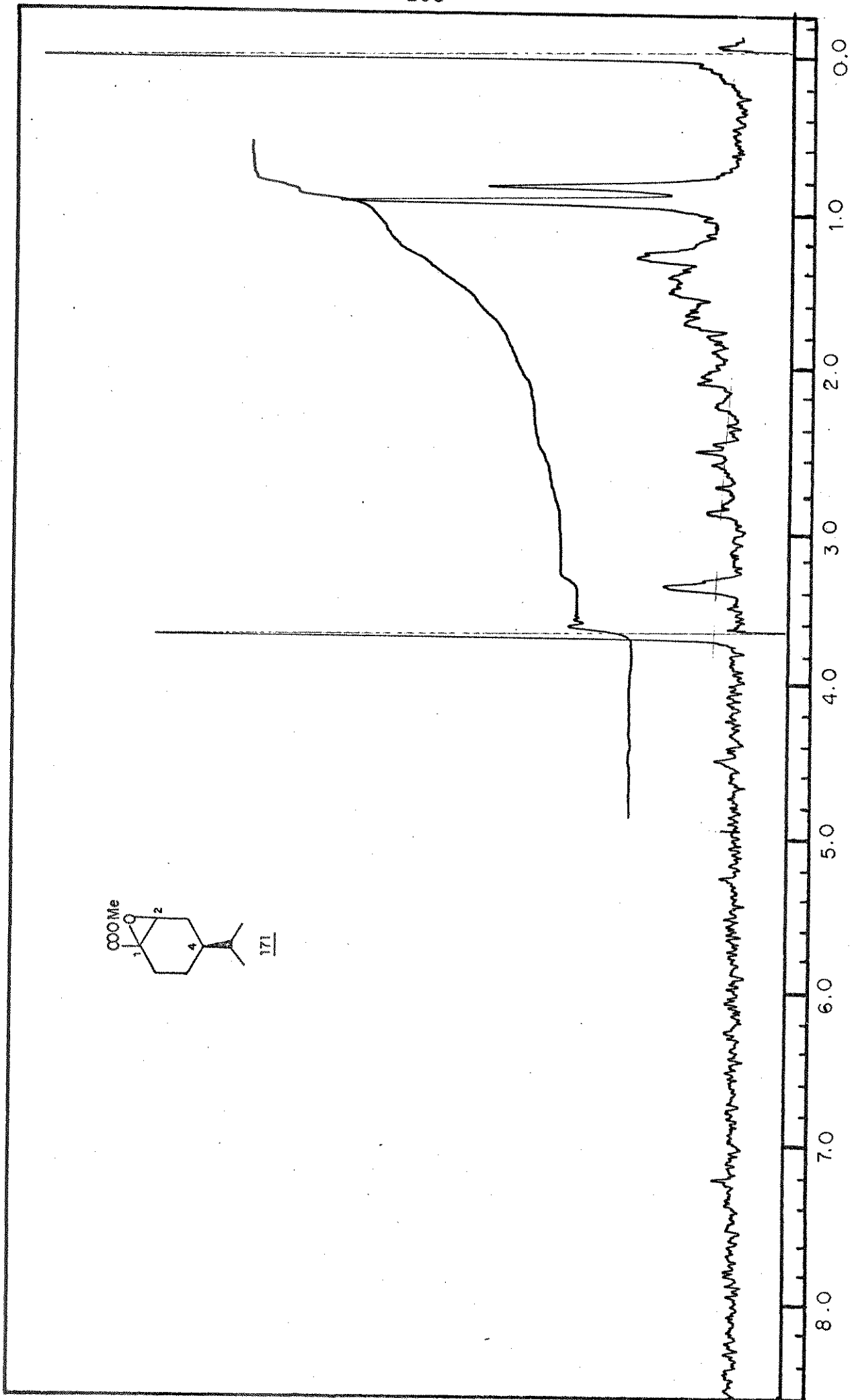


E-94 - Espectro de IV (KBr) do composto 170

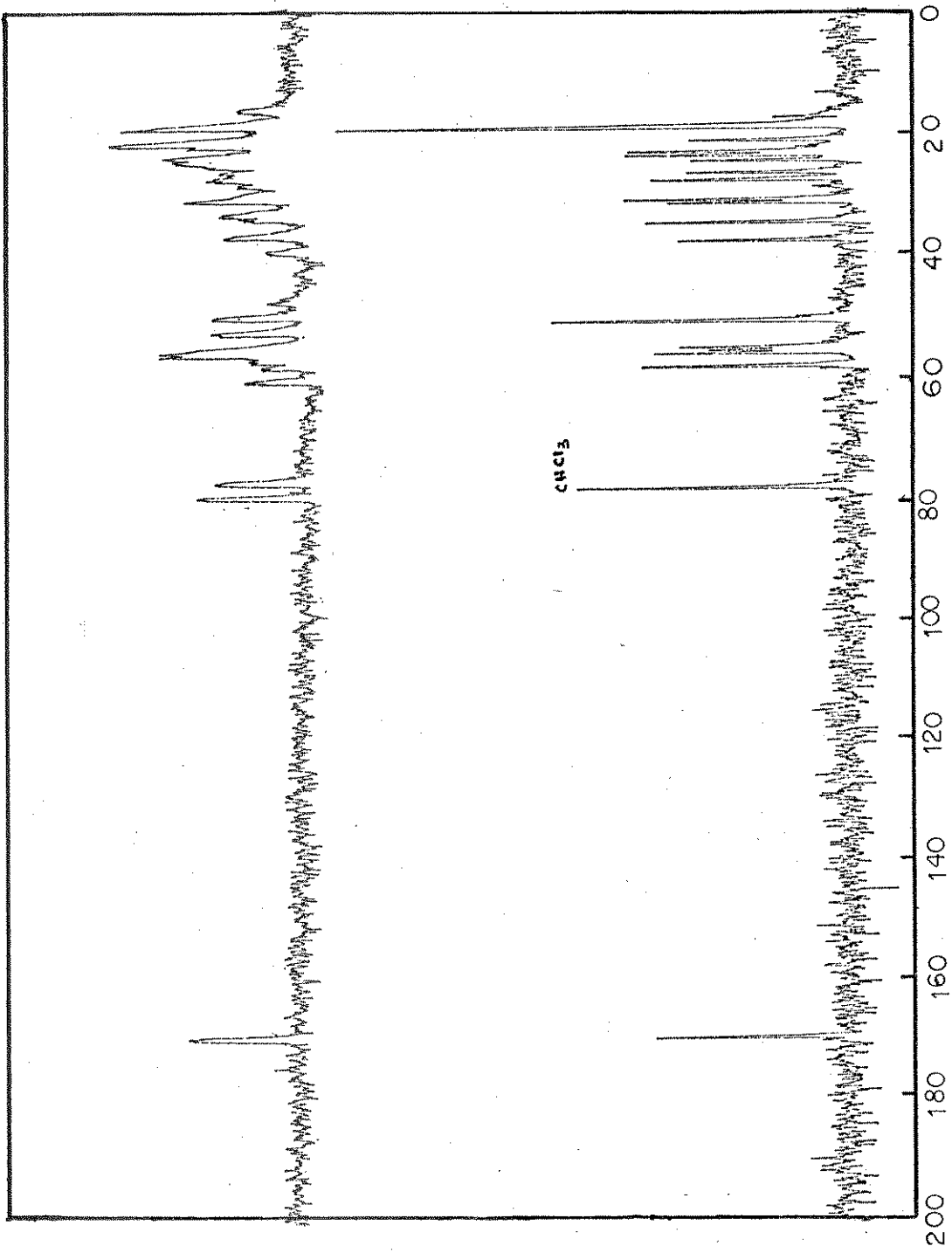
E-95 - Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 170



E-96 - Espectro de IV (filme) da mistura dos compostos  $\alpha$ -171,  $\beta$ -171

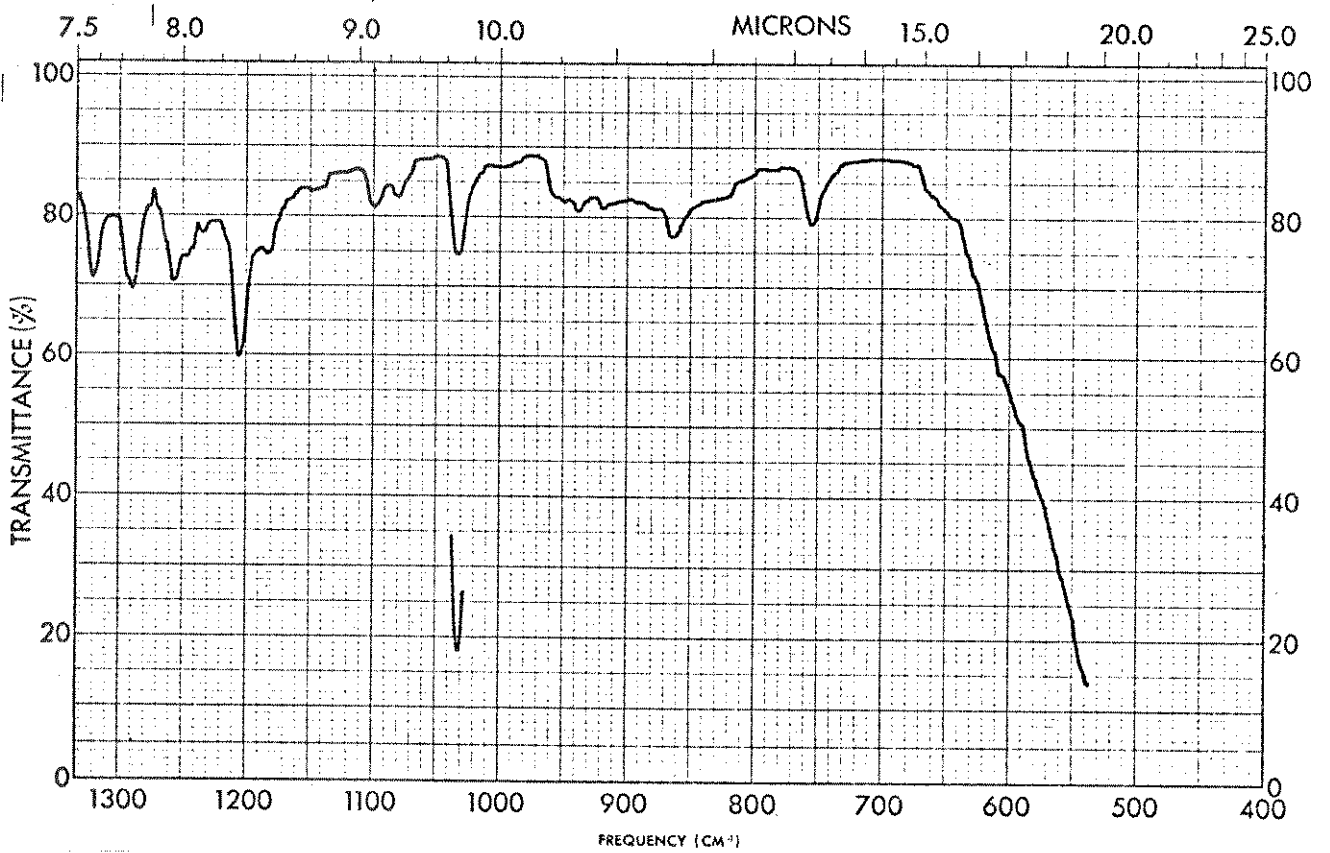
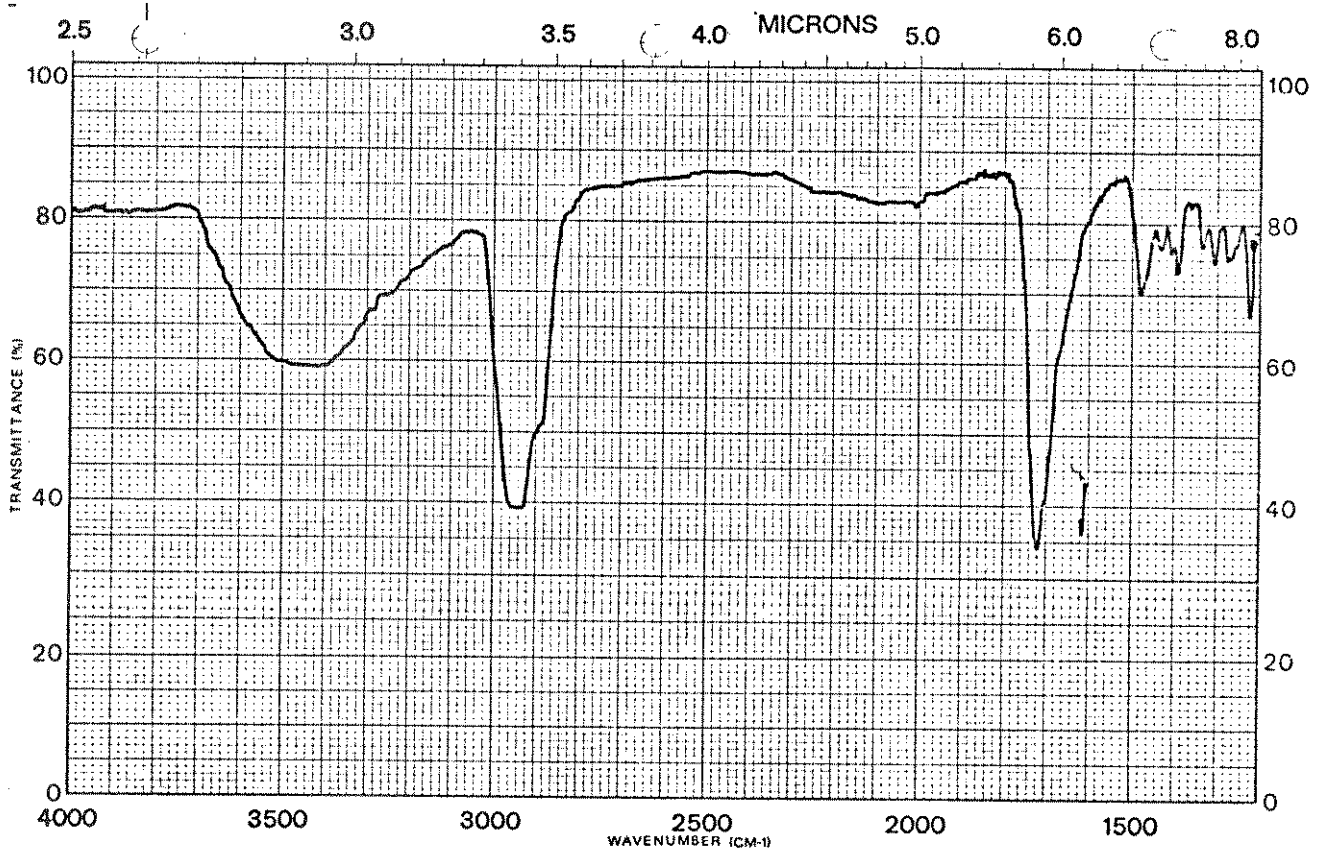


E-97 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos compostos  $\alpha$ -171 e  $\beta$ -171

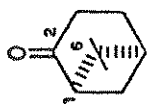
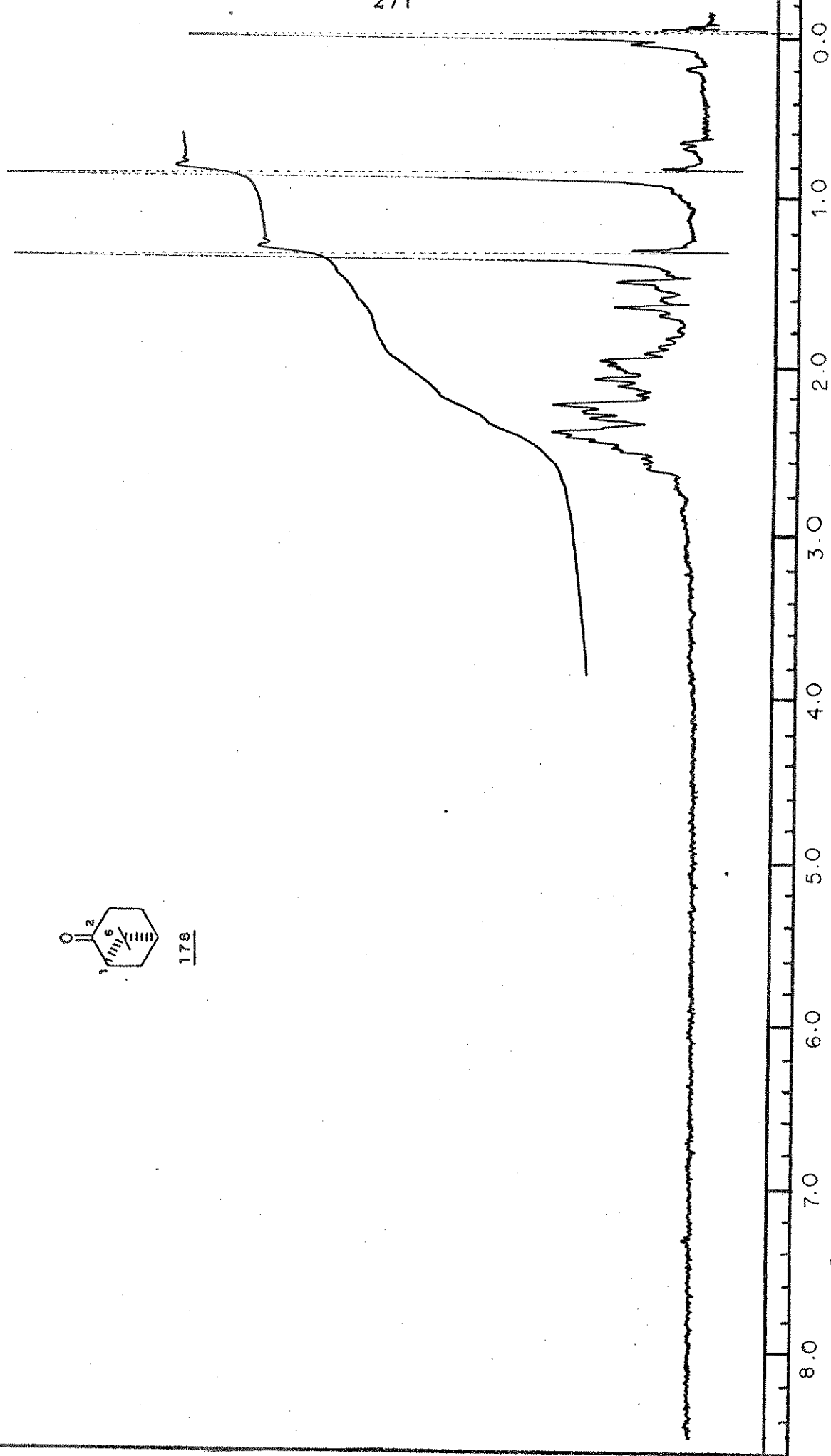


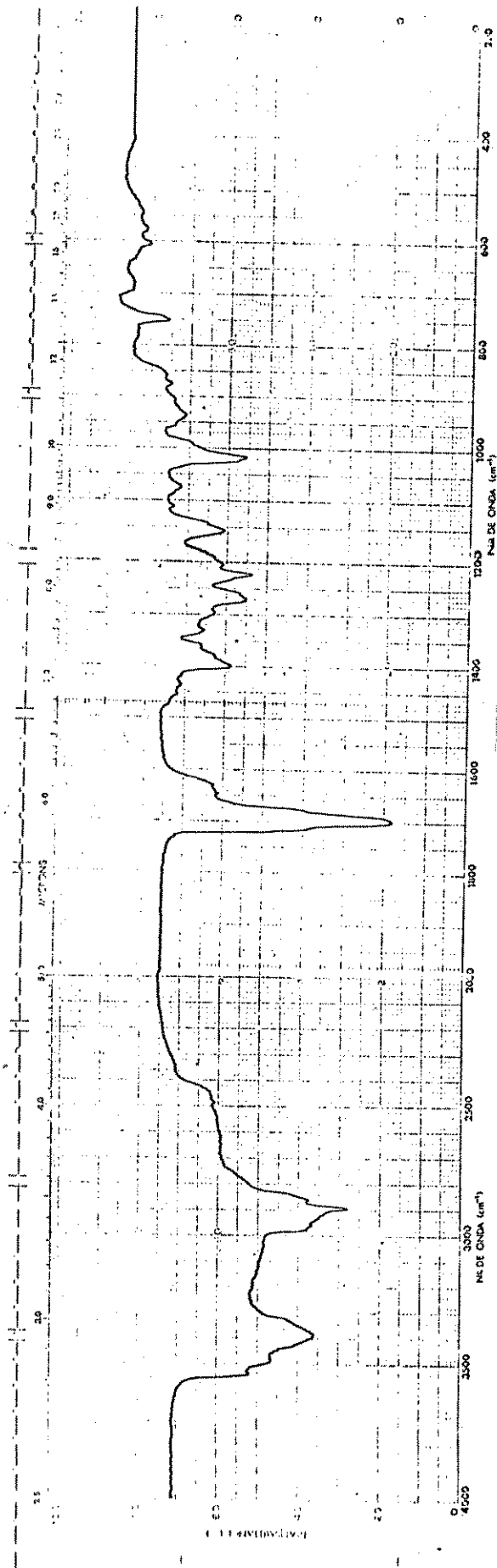
E-98 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (25,2MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) da mistura dos compostos  
 $\alpha$ -171 e  $\beta$ -171



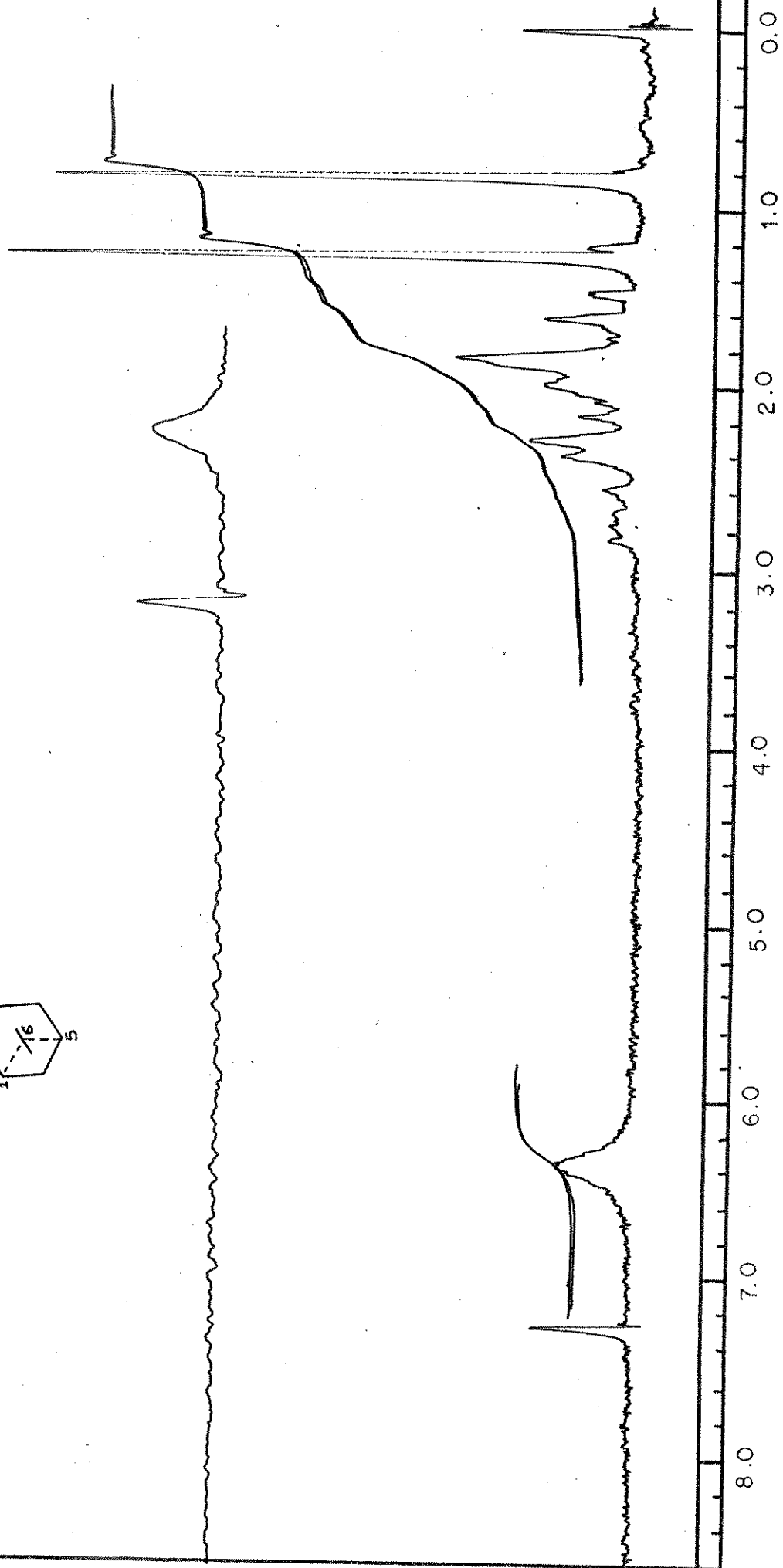
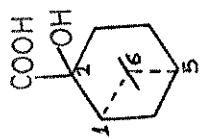


E-99 - Espectro de IV (filme) do composto 178

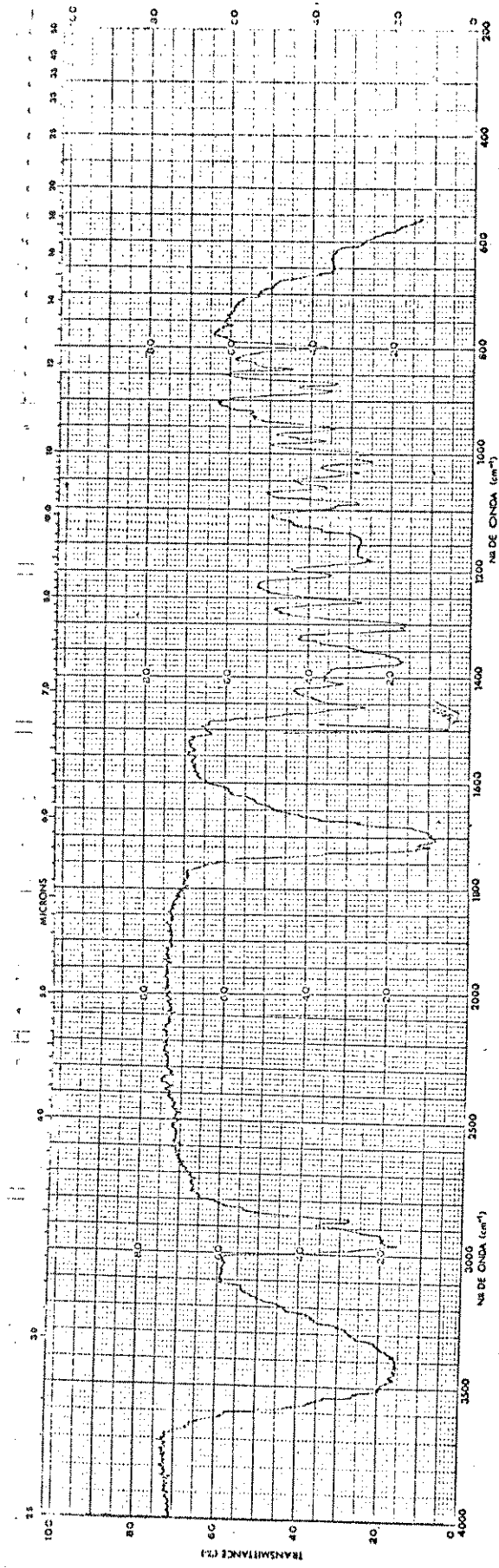
178E-100 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 178



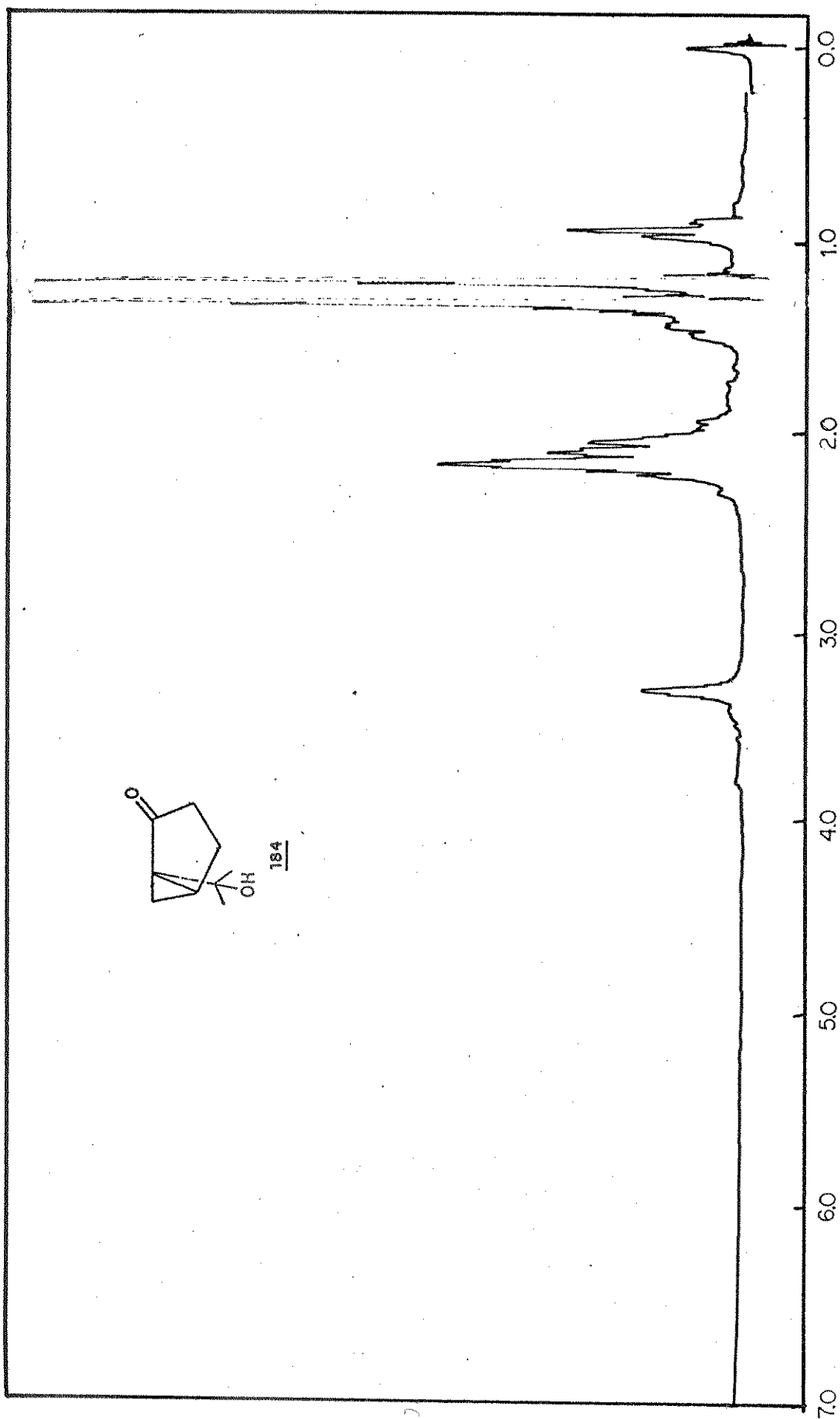
E-101 - Espectro de IV (KBr) do composto 167



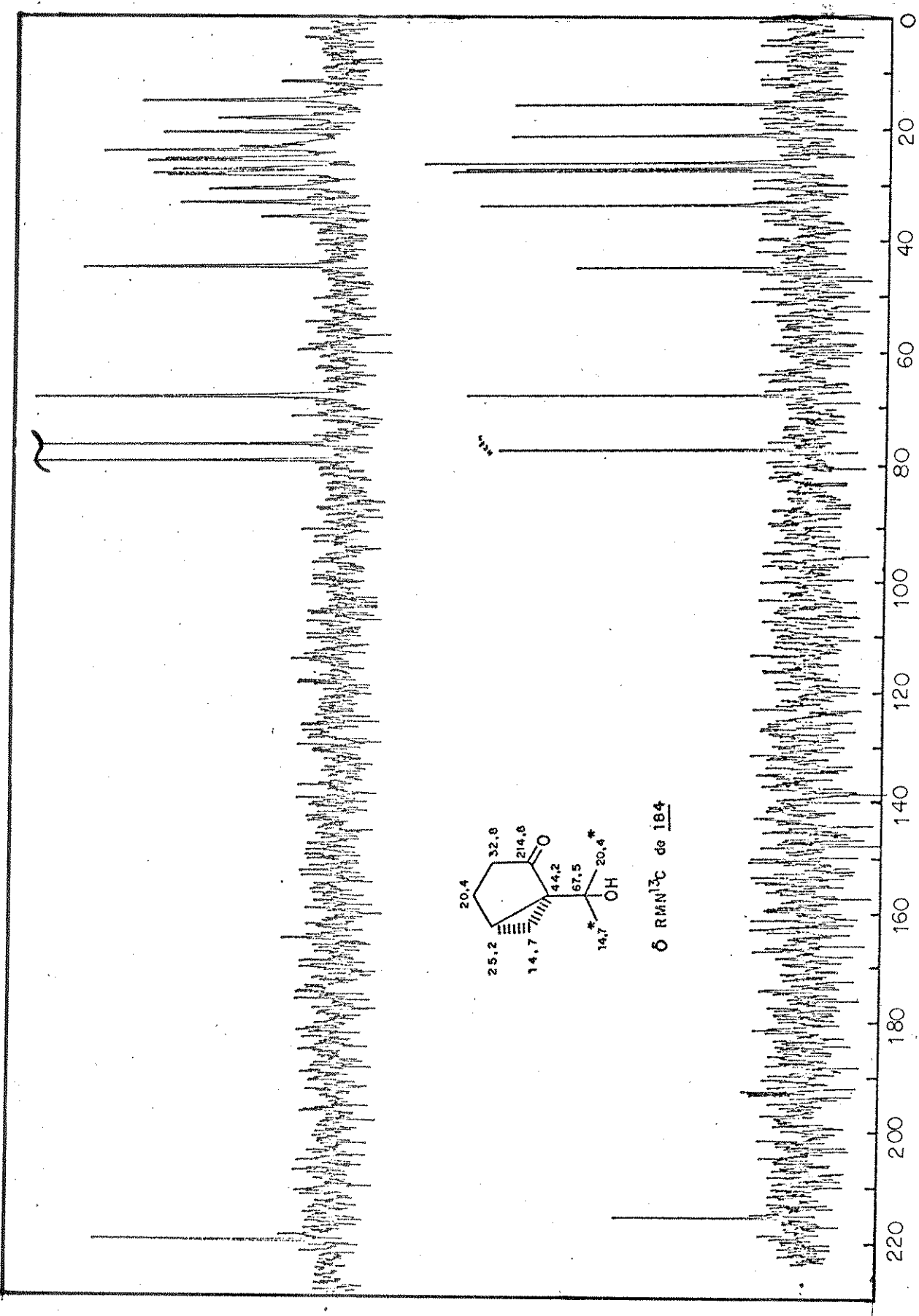
E-102 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 167

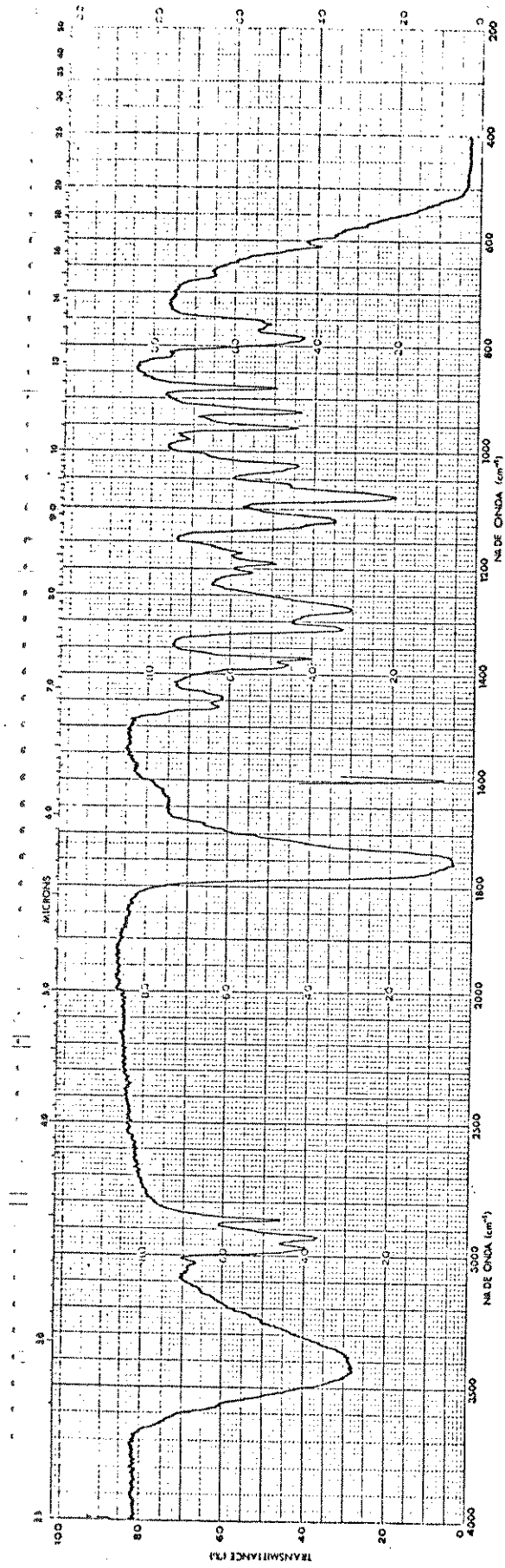


E-103 - Espectro de IV (filme) do composto 184



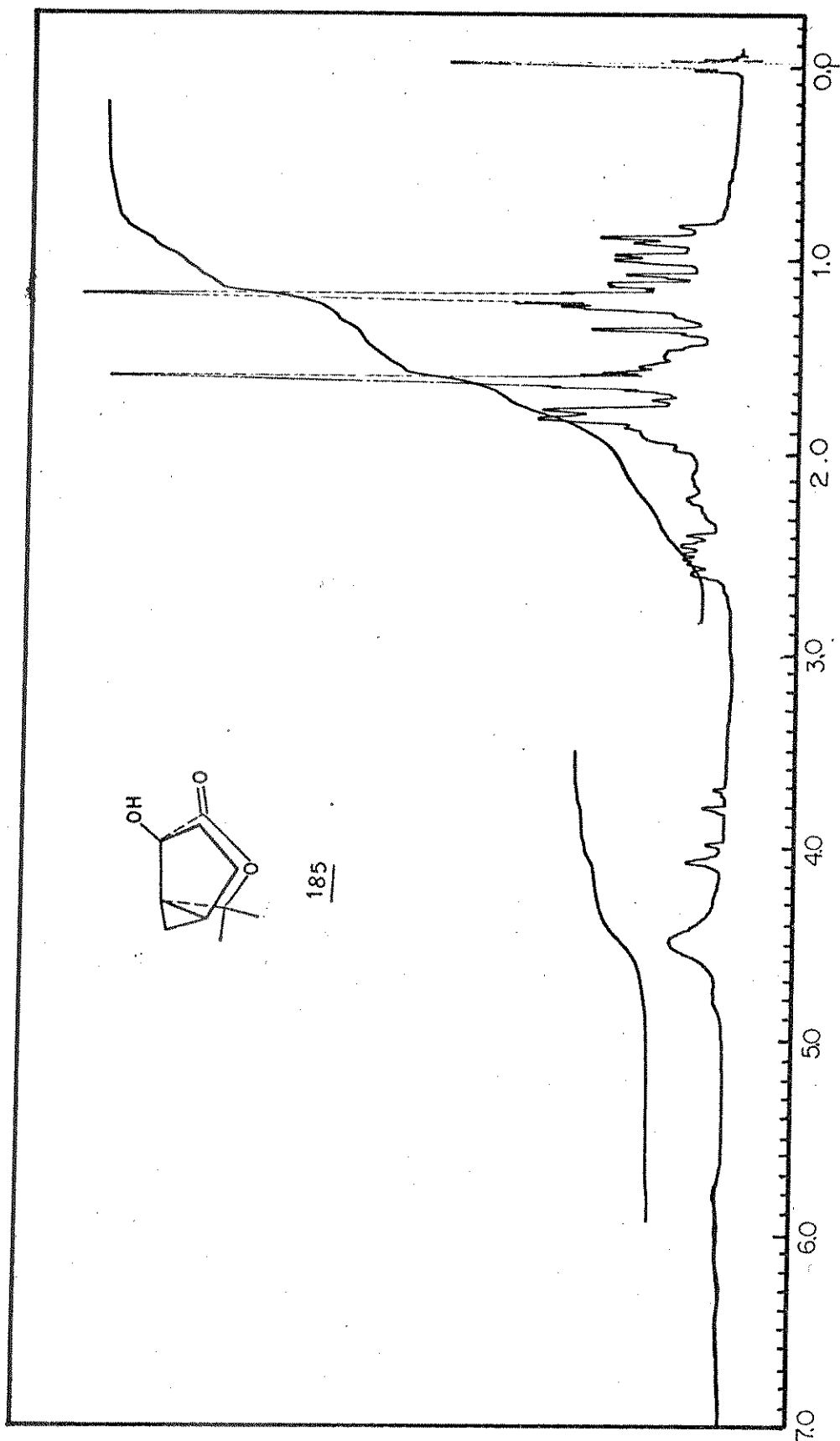
E-104 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (100,1MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 184

E-105 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (25,2MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) do composto 184

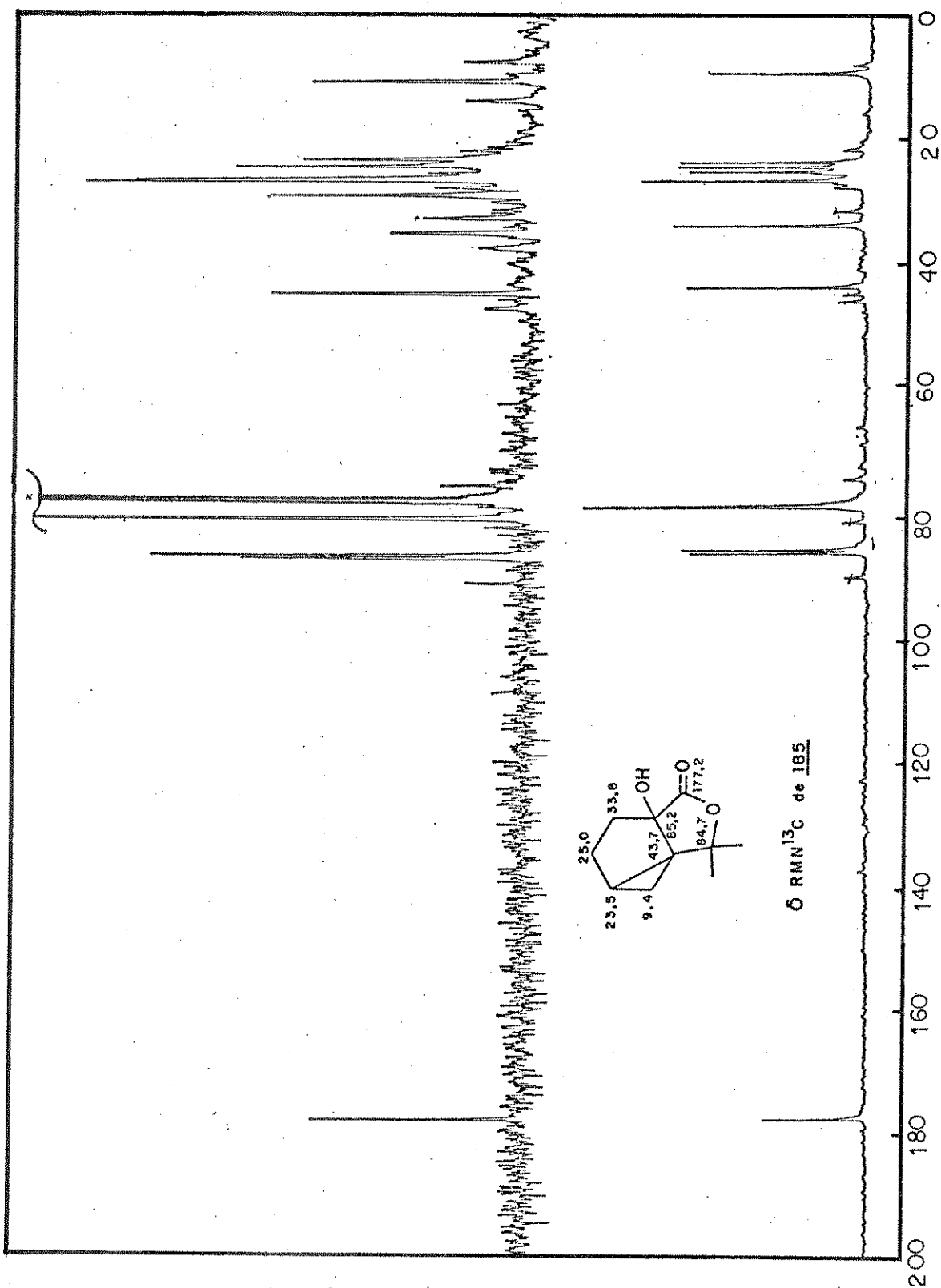


E-106 - Espectro de IV (filme) do composto 185

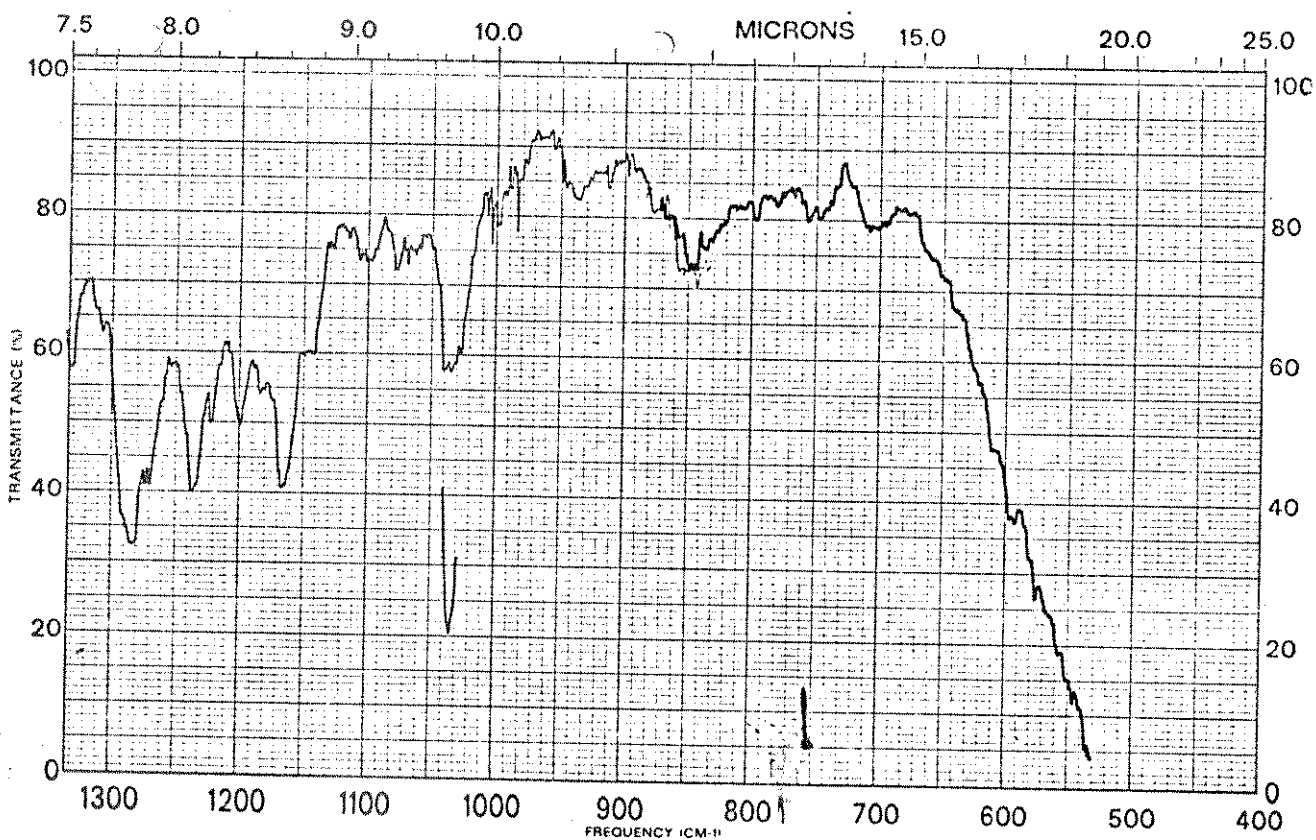
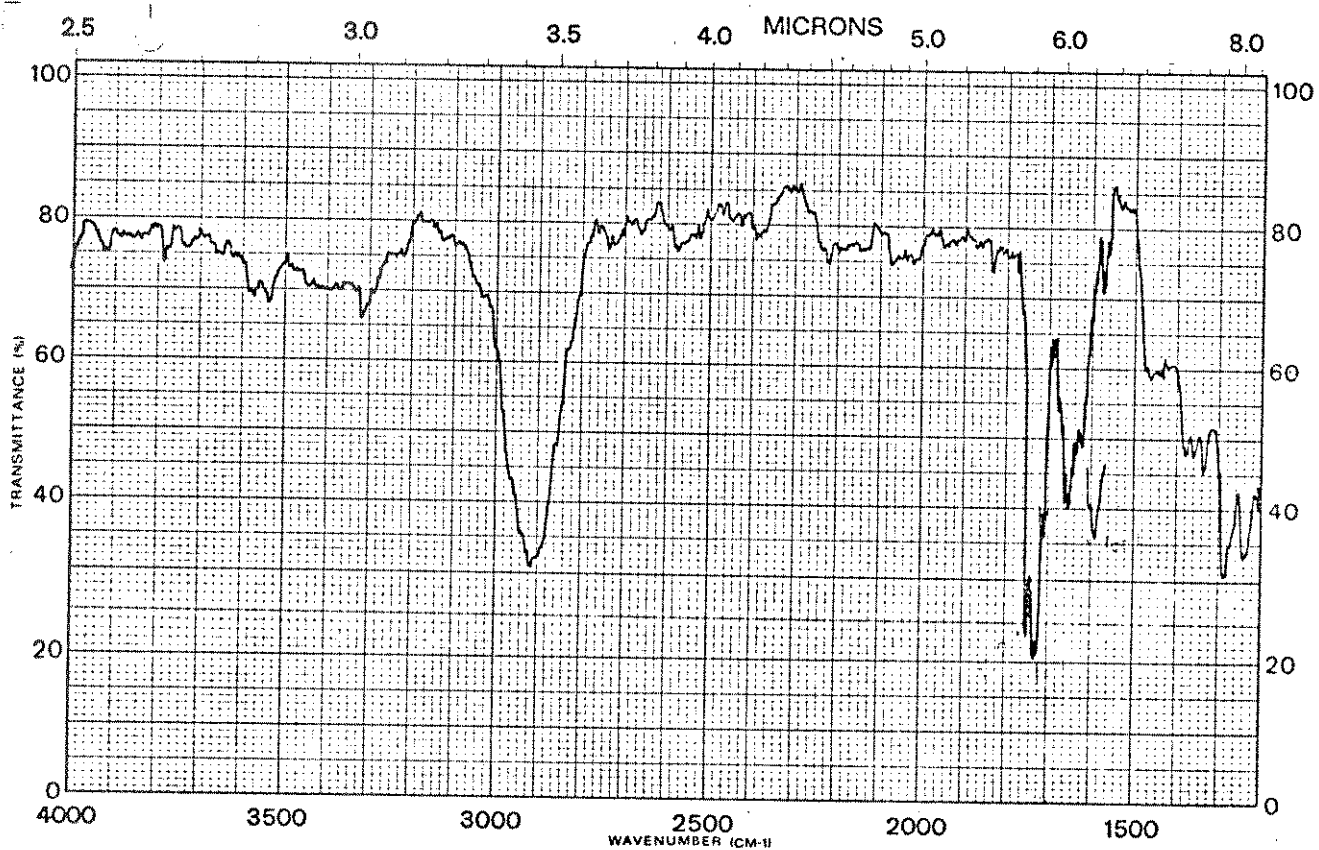




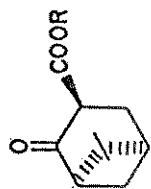
E-107 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (100, 1MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 185



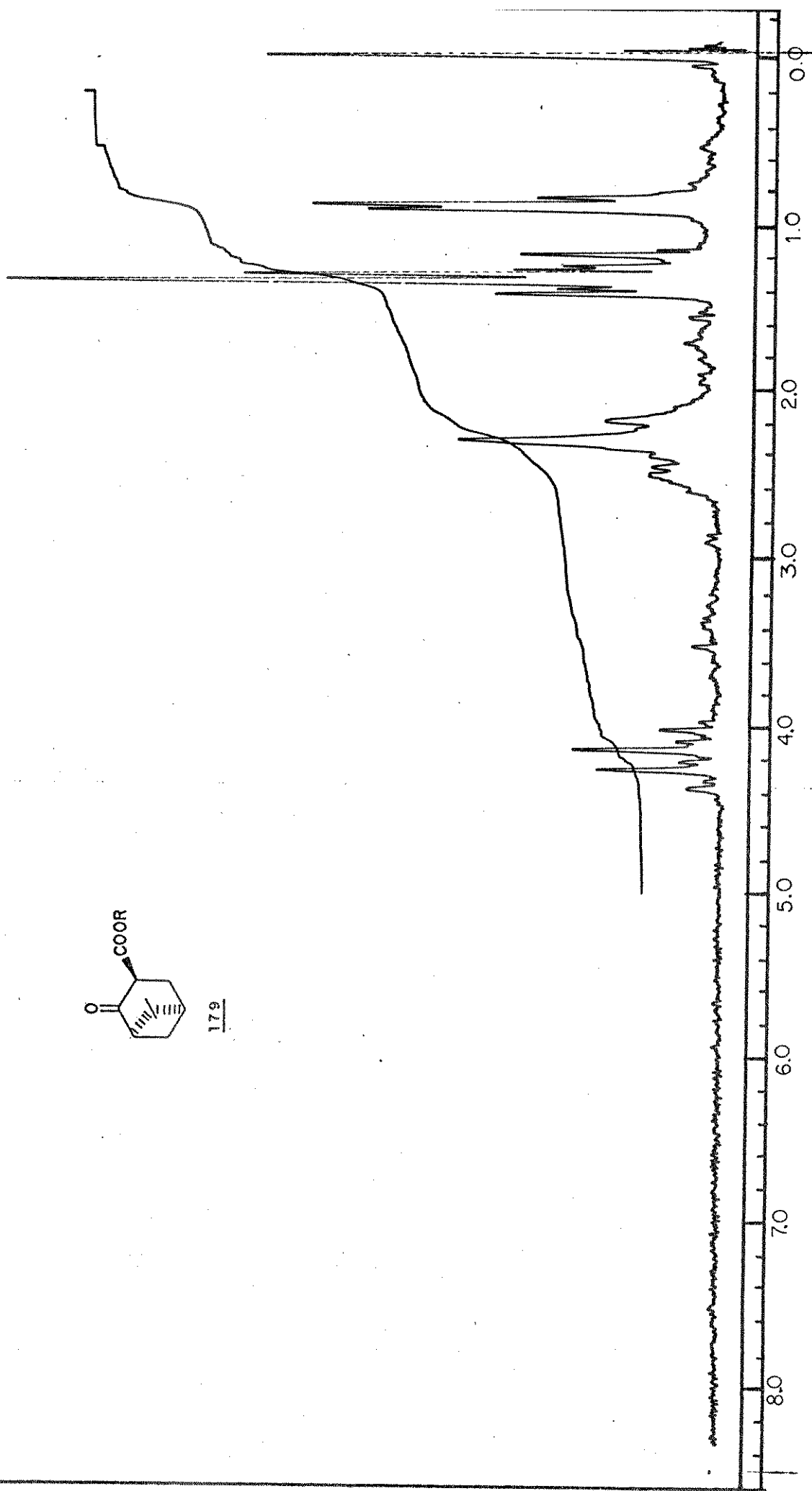
E-108 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C (25,2MHz, CHCl<sub>3</sub>) do composto 185



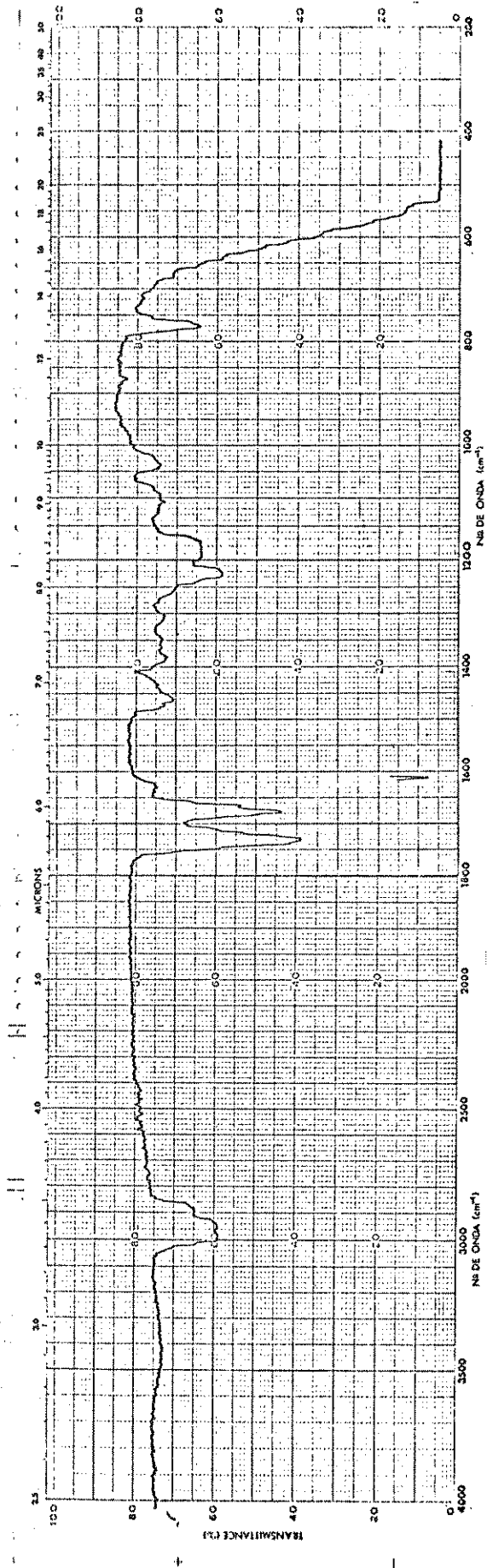
E-109 - Espectro de IV (filme) do composto 179



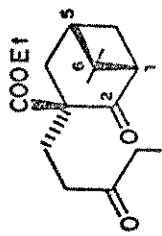
179



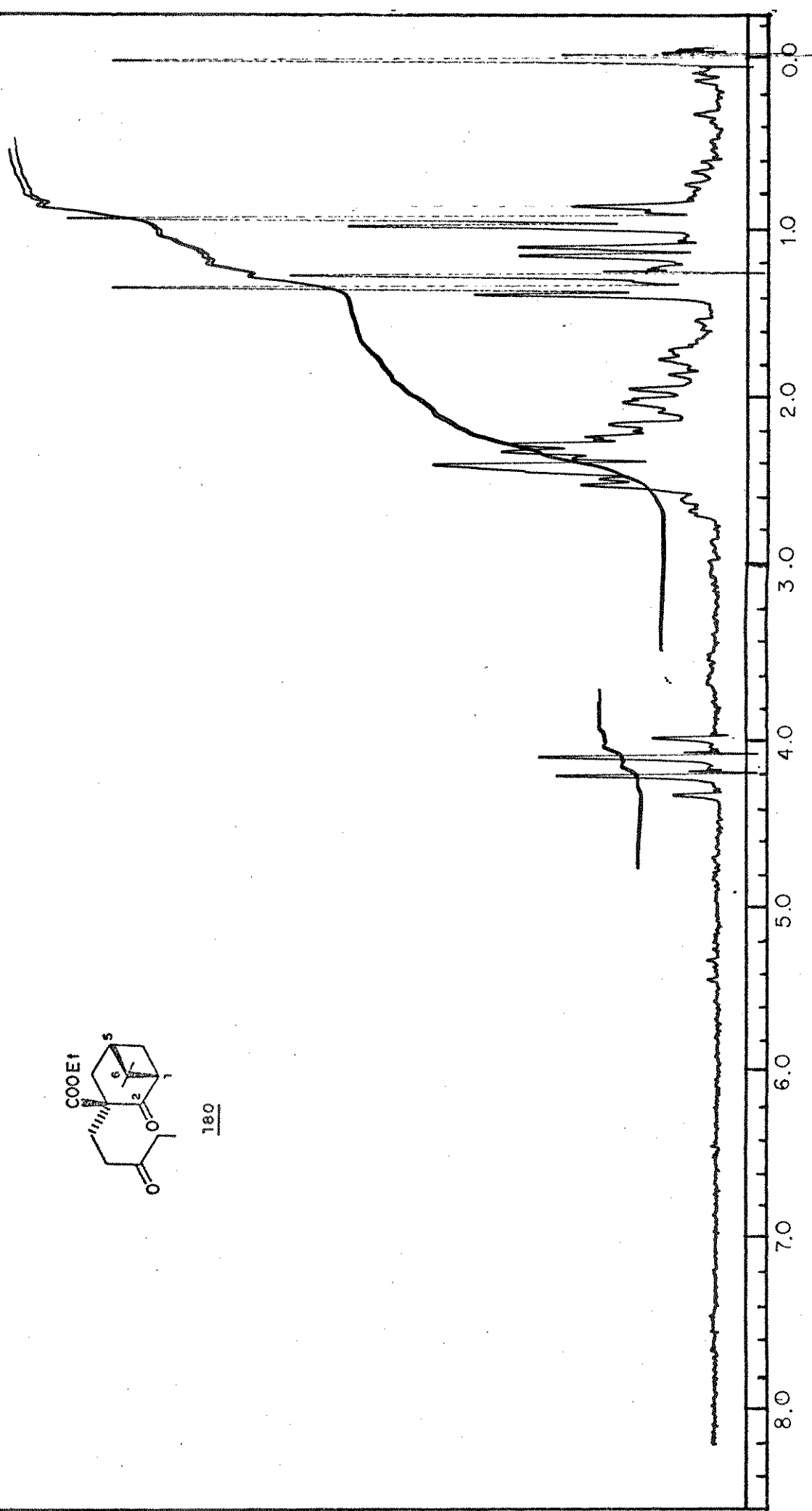
E-110 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz, CCl<sub>4</sub>) do composto 179



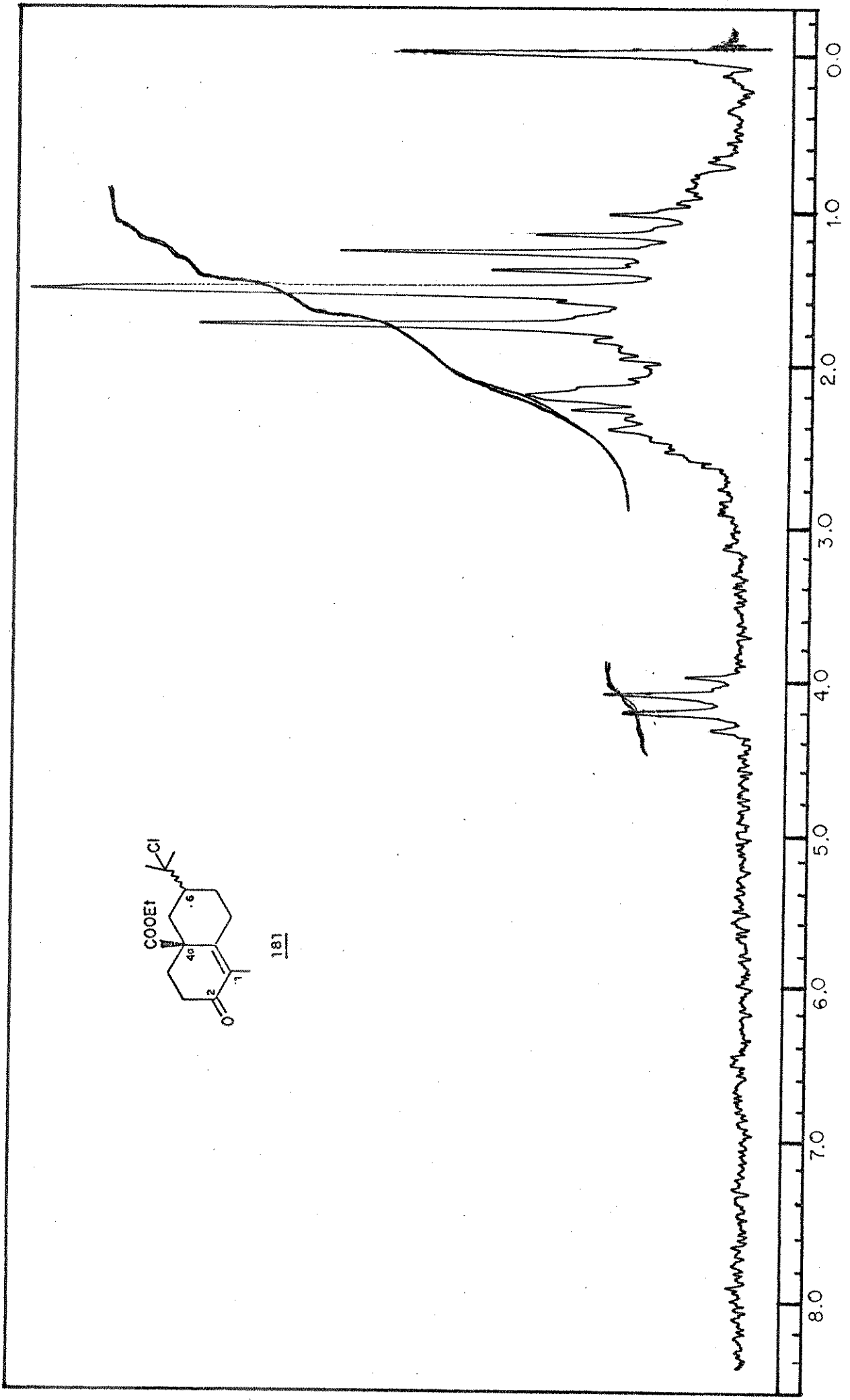
E-111 - Espectro de IV (filme) do composto 180



180



E-112 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 180



E-113 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (60MHz,  $\text{CCl}_4$ ) do composto 181