

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DOUGLAS GAMBA

***SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DA (S)-(-)-3-ISOPROPENIL-  
CICLOEXANONA, (S)-(+)-5-ISOPROPENILCICLOEXEN-2-ONA E  
(R)-(-)-ISOCARVONA A PARTIR DO MONOTERPENO  
(S)-(-)-PERILALDEÍDO***

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi  
Orientador

Porto Alegre, Setembro de 2008

*“Não deixe que a saudade sufoque,  
que a rotina acomode,  
que o medo o impeça de tentar.  
Desconfie do destino e acredite em você.  
Gaste mais horas realizando que sonhando,  
fazendo que planejando,  
vivendo que esperando,  
porque embora quem quase morre esteja vivo,  
quem quase vive já morreu.”*

*Luis Fernando Verissimo*

*Dedico este trabalho à minha namorada, Fernanda, pelo carinho, paciência, compreensão e apoio, que foram muito importantes para a realização deste trabalho. Sem ela nenhum sonho seria possível ou valeria a pena.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, e não poderia ser diferente, agradeço a Deus por sempre estar presente em minha vida de maneira plena, proporcionando-me muitos momentos de alegria, segurando em minha mão nos momentos mais difíceis e mostrando-me sempre o melhor caminho a ser seguido.

Ao meu pai João que, de onde estiver, tenho a certeza que estará sempre zelando por mim, orgulhoso por mais esta conquista em minha vida.

À minha mãe Cecília, por todo amor e carinho que recebi para compensar, assim, a ausência de meu pai. Por me proporcionar uma educação exemplar e por estar sempre preocupada com meu bem-estar.

Aos meus irmãos, por todo o companheirismo, amizade e solidariedade durante toda a minha vida, especialmente no período da graduação.

À família de minha namorada, José Carlos, Adelina e Ricardo, que também tem sido a minha família em Porto Alegre.

Ao professor Marco A. Ceschi, meu orientador e também educador, que soube estimular, aconselhar, criticar e orientar de forma segura este trabalho até a sua conclusão.

Aos colegas do laboratório K-215: Diego, Eduardo, Jessé, Karla, Ramon, Rodrigo e Vinícius, pelos favores prestados, pelos conhecimentos compartilhados, pela amizade adquirida e pelos momentos de desconcentração que fizeram com que o ambiente de trabalho se tornasse mais agradável.

À professora Rossana Schenatto, pelas dicas de elaboração, pelas importantes correções e pelos apontamentos relevantes no exame de qualificação que auxiliaram a concluir este trabalho.

Ao professor Paulo Schneider, pelos ensinamentos para a realização dos experimentos de espectroscopia de correlação (COSY).

A todos os professores do Instituto de Química, pelo conhecimento transmitido durante estes seis anos de faculdade.

À Joyce, pelo treinamento e pelas importantes instruções no uso do RMN de 300 MHz.

Ao funcionário Antonio Borges, pela realização dos experimentos de espectrometria de massas de alta resolução.

Ao CNPq e FAPERGS pelo apoio financeiro.

À CAPES pela bolsa concedida.

## ÍNDICE GERAL

	Pág.
Lista de Abreviaturas.....	vii
Índice de Esquemas.....	viii
Índice de Figuras.....	x
Índice de Tabelas.....	xii
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xv
1- Introdução.....	01
2- Revisão Bibliográfica.....	03
2.1- Estratégias gerais para a obtenção de cetonas cíclicas quirais	03
2.1.1- Reação de Diels-Alder assimétrica.....	03
2.1.2- Adição conjugada enantiosseletiva à cicloexenona para a obtenção de cicloexanonas quirais.....	06
2.1.3- Hidrogenação assimétrica de 2-cicloexenonas substituídas.....	09
2.1.4- Utilização de lactamas bicíclicas quirais para a síntese assimétrica de cicloexen-2-onas quirais C-5 alquilsustituídas.....	12
2.1.5- Preparação de cicloexen-2-onas quirais C-5 oxo e C-5 alquilsustituídas a partir de ( <i>R</i> )-3-hidróxi-4-clorobutirato de etila.....	13
2.1.6- Reduções enzimáticas de cicloexenonas substituídas.....	15
2.2- Cicloexenonas quirais obtidas a partir de produtos naturais – síntese e aplicação...	16
2.2.1- Obtenção da ( <i>R</i> )-5-metil-cicloex-2-en-1-ona ( <b>59</b> ) a partir da ( <i>R</i> )-(+)-pulegona 1 – síntese da (+)-lucidulina ( <b>88</b> ).....	16
2.2.2- Obtenção da ( <i>R</i> )-5-isopropenil-cicloexen-2-ona ( <b>5</b> ) a partir da ( <i>R</i> )-(-)-carvona ( <b>2</b> ) – aplicação na síntese do norsesquiterpeno (-)-risitina ( <b>98</b> ).....	17
2.2.3- Síntese da (4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4- <i>tert</i> -butildimetilsiloxil-6-benzosiloxil-cicloexen-2-ona ( <b>105</b> ) a partir da D-glicose – síntese da (-)-actinobolina ( <b>115</b> ).....	19
2.2.4- Obtenção da ( <i>R</i> )-5-isopropenil-cicloexen-2-ona ( <b>5</b> ) a partir da ( <i>R</i> )-(-)-carvona ( <b>2</b> ) - estudos para a obtenção do esteróide ouabagenina ( <b>116</b> ).....	21
2.2.5- Síntese da ( <i>R</i> )-(-) e ( <i>S</i> )-(+)-isocarvona ( <b>4</b> ).....	23

2.2.6- Emprego da ( <i>R</i> )-isocarvona ( <b>4</b> ) para a obtenção da norzoantamina ( <b>129</b> )...	25
3- Objetivo.....	27
4- Resultados e Discussão.....	28
4.1- Preparação do álcool alílico terciário ( <i>S</i> )- <b>144</b> .....	28
4.2- Estudos para a reação de transposição alílica oxidativa de ( <i>S</i> )- <b>144</b> .....	29
4.2.1- Proposta para a formação de <b>142a</b> e <b>148</b> .....	32
4.2.2- Atribuição da estereoquímica de <b>148</b> pela análise de RMN de <sup>1</sup> H.....	34
4.3- Estudos sobre a migração de epóxido para o epoxiálcool <b>148</b> .....	34
4.4- Preparação da ( <i>S</i> )-3-isopropenilcicloexanona ( <b>6</b> ).....	37
4.5- Obtenção da ( <i>R</i> )-(-)-isocarvona ( <b>4</b> ).....	42
5- Conclusões.....	47
6- Procedimentos experimentais.....	48
6.1- Materiais e Métodos.....	48
6.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	48
6.1.2- Espectroscopia no Infravermelho.....	48
6.1.3- Espectrometria de Massas.....	48
6.1.4- Cromatografia Gasosa.....	48
6.1.5- Polarimetria.....	49
6.1.6- Ponto de Fusão.....	49
6.1.7- Solventes e Reagentes.....	49
6.2- Procedimentos Gerais.....	49
6.2.1- ( <i>S</i> )-1-(4-(isopropenil)cicloexenil)etanol ( <b>146</b> ).....	49
6.2.2- ( <i>4S</i> )-4-isopropenil-1-acetilcicloexeno ( <b>147</b> ).....	50
6.2.2.1- Procedimento utilizando piridínio cloro cromato (PCC).....	51
6.2.2.2- Procedimento utilizando o método de Swern.....	51
6.2.3- ( <i>4S</i> )-2-(4-(isopropenil)cicloexenil)propan-2-ol ( <b>144</b> ).....	52
6.2.4- (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]-octan-4-ona ( <b>142a</b> ) e 2- [(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-4-isopropenil-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptil]-propan-2-ol ( <b>148</b> ).....	53
6.2.4.1- Procedimento para rearranjo oxidativo utilizando PCC/SiO <sub>2</sub> .....	53
6.2.4.2- Procedimento para rearranjo oxidativo utilizando PCC/alumina.....	53
6.2.4.2.1- Preparação do reagente PCC/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	53

6.2.4.2.2- Procedimento para a oxidação.....	54
6.2.4.3- Procedimento para rearranjo oxidativo utilizando PCC/NaOAc.....	54
6.2.4.4- Procedimento para rearranjo oxidativo utilizando reagente de Collins.....	54
6.2.4.4.1- Preparação do reagente $\text{CrO}_3 \cdot \text{py}_2$ .....	54
6.2.4.4.2- Procedimento para a oxidação.....	55
6.2.5- (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ol ( <b>157</b> ).....	56
6.2.5.1- Procedimento utilizando NaOH/ <i>t</i> -BuOH.....	56
6.2.5.2- Procedimento utilizando NaH.....	56
6.2.5.3- Procedimento utilizando <i>t</i> -BuOK/ <i>t</i> -BuOH.....	57
6.2.5.4- Procedimento utilizando $\text{K}_2\text{CO}_3$ .....	57
6.2.5.5- Procedimento utilizando LiHMDS.....	58
6.2.5.5- Procedimento utilizando $\text{InCl}_3$ .....	58
6.2.5.6- Procedimento utilizando TMSCl.....	58
6.2.6- (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona ( <b>142b</b> ).....	59
6.2.6.1- Procedimento utilizando clorocromato de piridínio (PCC).....	59
6.2.6.2- Procedimento utilizando o método de Swern.....	60
6.2.7- ( <i>S</i> )-3-isopropenil-cicloexanona ( <b>6</b> ).....	61
6.2.8- ( <i>S</i> )-2-tiofenil-5-isopropenil-cicloexanona ( <b>159</b> ).....	62
6.2.9- ( <i>S</i> )-2-fenilsulfenil-5-isopropenil-cicloexanona ( <b>165</b> ).....	63
6.2.9.1- Procedimento utilizando nitrato cérico de amônio (CAN).....	63
6.2.9.2- Procedimento utilizando $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .....	63
6.2.9.3- Procedimento utilizando $\text{NaIO}_4$ .....	64
6.2.10- ( <i>S</i> )-5-isopropenil-cicloexen-2-ona ( <b>5</b> ).....	64
6.2.11- ( <i>S</i> )-1-metil-5-isopropenil-cicloexen-2-ol ( <b>166</b> ).....	65
6.2.12- ( <i>R</i> )-3-metil-5-isopropenil-cicloexen-2-ona (isocarvona) ( <b>4</b> ).....	66
7- Referências bibliográficas.....	68
8- Espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> : rotação específica	Im: imidazol
$\delta$ : deslocamento químico em ppm	LDA: diisopropilamido de lítio
APT: <i>attached proton test</i>	LiHMDS: hexametildissilazida de lítio
AIBN: 2,2-azo-bis-isobutironitrila	m/z: razão massa carga
Bn: benzil	<i>m</i> -CPBA: ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
CAN: nitrato cérico de amônio	MsCl: cloreto de mesila
CCD: cromatografia por camada delgada	MOMCl: cloreto de metóximetila
(ClCO) <sub>2</sub> : cloreto de oxalila	NADPH: nicotinamida-adenina dinucleotídeo-P
conv.: conversão	NME: <i>N</i> -metil-efedrina
COSY: espectroscopia de correlação	NMP: <i>N</i> -metil-pirrolidona
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	OYE: old yellow enzyme
DCC: 1,3-diciloexilcarbodiimida	PCC: clorocromato de piridínio
DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona	Ph: fenil
DIBALH: hidreto de diisobutilalumínio	PhSH: tiofenol
DIPEA: diisopropiletilamina	PivCl: cloreto de pivaloíla
DMAP: 4-(dimetilamino)piridina	Py: piridina
DMF: dimetilformamida	RMN: ressonância magnética nuclear
DMPA: ácido dimetilpropiônico	t.a.: temperatura ambiente
DMPU: 1,3-dimetil-tetrahidropirimidinona	TBDPS: <i>tert</i> -butildifenilsilil
DMSO: dimetilsulfóxido	TBSCl: cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila
EDC: hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida	<i>t</i> -Bu: <i>tert</i> -butil
E.e.: excesso enantiomérico	THF: tetrahydrofurano
EI-MS: espectrometria de massas	TMS: tetrametilsilano
Et: etila	TMSCl: cloreto de trimetilsilila
FID: detector por ionização de chama	TfO: triflato
HMDS: hexametildissilazana	TMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
HMPA: hexametilfosforamida	Ts: tosila
IV: Infravermelho	TsCl: cloreto de tosila

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Obtenção de cicloexenonas quirais a partir da cicloadição [4+2].....	03
Esquema 2. Obtenção de <b>15</b> catalisado pelo sal de cromo (III) <b>14</b> .....	05
Esquema 3. Obtenção de cicloexanonas quirais utilizando reagentes de organozinco.....	07
Esquema 4. Adição conjugada de alquilsilanos à enona <b>17</b> utilizando catalisador de ródio.....	08
Esquema 5. Hidrogenação assimétrica da 3-fenilciclopentenona ( <b>26</b> ).....	09
Esquema 6. Reações de hidrogenação assimétrica para diferentes enonas cíclicas.....	11
Esquema 7. Reações de hidrogenação assimétrica utilizando o sal fosfonato <b>41</b> .....	11
Esquema 8. Obtenção de cicloexenonas quirais a partir de lactamas bicíclicas, obtidas a partir de aminoálcoois.....	13
Esquema 9. Obtenção de cicloexenonas quirais a partir de <b>63</b> .....	14
Esquema 10. Adição de organocupratos na cicloexenona quiral ( <i>S</i> )- <b>69</b> .....	15
Esquema 11. Redução de cicloexenonas por catálise enzimática.....	16
Esquema 12. Síntese da (+)-lucidulina ( <b>88</b> ).....	17
Esquema 13. Síntese estereosseletiva da (-)-risitina ( <b>98</b> ).....	19
Esquema 14. Síntese da (-)-actinobolina ( <b>115</b> ).....	21
Esquema 15. Síntese do precursor <b>123</b> para a obtenção da ouabagenina ( <b>116</b> ).....	23
Esquema 16. Síntese enantiodivergente da ( <i>R</i> )-(-) e ( <i>S</i> )-(+) isocarvona ( <b>4</b> ).....	24
Esquema 17. Síntese parcial da norzoantamina ( <b>129</b> ).....	26
Esquema 17. Retrossíntese proposta para a obtenção de ( <i>R</i> )- <b>4</b> a partir do ( <i>S</i> )-perilaldeído ( <b>145</b> ).....	27
Esquema 19. Obtenção do álcool alílico ( <i>S</i> )- <b>144</b> a partir de ( <i>S</i> )- <b>145</b> .....	28
Esquema 20. Obtenção de <b>148</b> e <b>142a</b> promovido por óxido de cromo (VI).....	30
Esquema 21. Reação de migração de epóxido de <b>148</b> para <b>157</b> .....	35
Esquema 22. Oxidação do epoxiálcool <b>157</b> para a epoxicetona <b>142b</b> .....	37
Esquema 23. Obtenção da epoxipulegona <b>158</b> e estabelecimento das condições reacionais para a abertura de epóxido promovido por tiofenóxido de sódio.....	38



Esquema 24. Reação de abertura da função epóxido dos compostos <b>142a</b> e <b>142b</b> promovida por PhSNa.....	39
Esquema 25. Fragmentação das epoxicetonas <b>142a</b> e <b>142b</b> utilizando excesso de PhH/PhNa.....	41
Esquema 26. Proposta de mecanismo para formação da cicloexanona quiral ( <i>S</i> )- <b>6</b> .....	42
Esquema 27. Obtenção do sulfeto <b>159</b> a partir da ( <i>S</i> )-3-isopropenilcicloexanona ( <b>6</b> ).....	43
Esquema 28. Oxidação da mistura diastereoisomérica <b>159</b> utilizando diferentes oxidantes.....	44
Esquema 29. Obtenção da ( <i>S</i> )-5-isopropenilcicloexen-2-ona ( <b>5</b> ) a partir de <b>165</b> .....	45
Esquema 30. Obtenção da ( <i>R</i> )-isocarvona-( <b>4</b> ) a partir da cicloexanona ( <i>S</i> )-( <b>5</b> ).....	46

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Alguns exemplos de cetonas cíclicas quirais de ocorrência natural.....	01
Figura 2. Cetonas cíclicas quirais de difícil acesso sintético.....	02
Figura 3. Estados de transição para a cicloadição [4+2] entre <b>8</b> e <b>9</b> .....	04
Figura 4. Estados de transição para a reação de cicloadição [4+2] entre <b>12</b> e <b>13</b> na presença do sal de cromo (III) quiral <b>14</b> .....	06
Figura 5. Ciclo catalítico para as reações de adição conjugada 1,4.....	08
Figura 6. Estado de transição para as reações de hidrogenação assimétrica de <b>26</b> .....	10
Figura 7. Ouabagenina ( <b>116</b> ).....	22
Figura 8. Norzoantamina ( <b>129</b> ).....	25
Figura 9. Transposição oxidativa de álcoois alílicos terciários promovida por Cr (VI).....	32
Figura 10. Proposta para a formação de <b>142a</b> e <b>148</b> .....	33
Figura 11. Conformações para os ésteres cromato <b>153</b> e <b>154</b> .....	34
Figura 12. Representação de diferentes sistemas de eluição em CCD.....	40
Figura 13. Formação de <b>159a</b> e <b>159b</b> a partir do enolato <b>164</b> .....	43
Figura 14. Espectro de IV para a mistura de álcoois <b>146</b> .....	73
Figura 15. Espectro de IV para a enona ( <i>S</i> )- <b>147</b> .....	73
Figura 16. Espectro de IV para o álcool alílico ( <i>S</i> )- <b>144</b> .....	74
Figura 17. Espectro de IV para a epoxicetona <b>142a</b> .....	74
Figura 18. Espectro de IV para o epoxiálcool <b>148</b> .....	75
Figura 19. Espectro de IV para o epoxiálcool migrado <b>157</b> .....	75
Figura 20. Espectro de IV para a epoxicetona <b>142b</b> .....	76
Figura 21. Espectro de IV para a ( <i>S</i> )-3-isopropenilcicloexanona ( <b>6</b> ).....	76
Figura 22. Espectro de IV para o sulfeto <b>159</b> .....	77
Figura 23. Espectro de IV para o sulfóxido <b>165</b> .....	77
Figura 24. Espectro de IV para a enona ( <i>S</i> )- <b>5</b> .....	78
Figura 25. Espectro de IV para o álcool alílico <b>166</b> .....	78
Figura 26. Espectro de IV para a ( <i>R</i> )-isocarvona ( <b>4</b> ).....	79

Figura 27. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura diastereoisomérica de álcoois <b>125</b> .....	80
Figura 28. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da mistura diastereoisomérica de álcoois <b>146</b> .....	81
Figura 29. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da enona <b>147</b> .....	82
Figura 30. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da enona <b>147</b> .....	83
Figura 31. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do álcool alílico terciário <b>144</b> .....	84
Figura 32. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT do álcool alílico terciário <b>144</b> .....	85
Figura 33. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da epoxicetona <b>142a</b> .....	86
Figura 34. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da epoxicetona <b>142a</b> .....	87
Figura 35. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do epoxiálcool <b>148</b> .....	88
Figura 36. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT do epoxiálcool <b>148</b> .....	89
Figura 37. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do epoxiálcool <b>157</b> .....	90
Figura 38. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT do epoxiálcool <b>157</b> .....	91
Figura 39. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da epoxicetona <b>142b</b> .....	92
Figura 40. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da epoxicetona <b>142b</b> .....	93
Figura 41. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>S</i> )-3-isopropenilcicloexanona ( <b>6</b> ).....	94
Figura 42. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da ( <i>S</i> )-3-isopropenilcicloexanona ( <b>6</b> ).....	95
Figura 43. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura diastereoisomérica de sulfetos <b>159</b> ....	96
Figura 44. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da mistura diastereoisomérica de sulfetos <b>159</b> .....	97
Figura 45. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura diastereoisomérica de sulfóxidos <b>165</b> .....	98
Figura 46. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da mistura diastereoisomérica de sulfóxidos <b>165</b> .....	99
Figura 47. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da enona ( <i>S</i> )- <b>5</b> .....	100
Figura 48. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da enona ( <i>S</i> )- <b>5</b> .....	101
Figura 49. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura diastereoisomérica de álcoois <b>166</b> ....	102
Figura 50. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da mistura diastereoisomérica de álcoois <b>166</b> .....	103
Figura 51. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>R</i> )-isocarvona ( <b>4</b> ).....	104
Figura 52. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT da ( <i>R</i> )-isocarvona ( <b>4</b> ).....	105

## ÍNDICE DE TABELAS

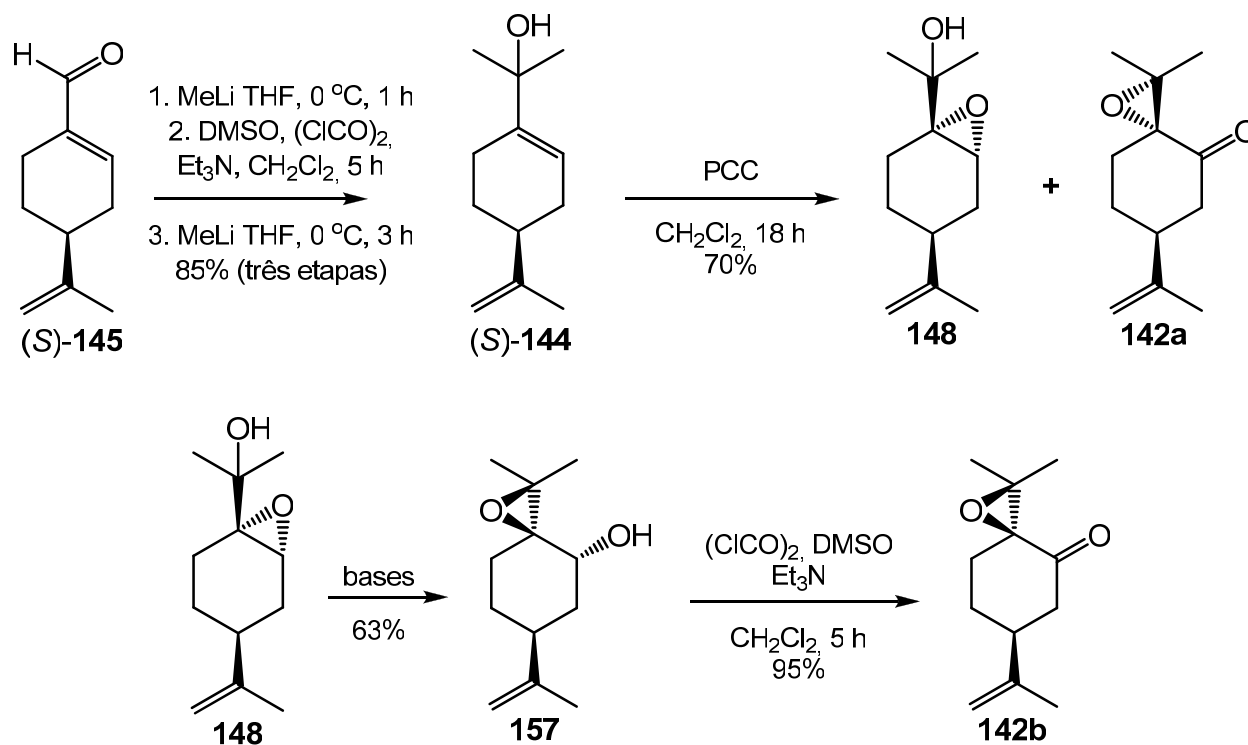
	<b>Pág.</b>
Tabela 1. Resultados obtidos para a reação de cicloadição entre <b>12</b> e <b>13</b> .....	05
Tabela 2. Adição conjugada de reagentes de alquilzinco sobre a cicloexenona <b>17</b> .....	07
Tabela 3. Adição conjugada de diferentes alquilsilanos à enona <b>17</b> .....	09
Tabela 4: Efeito dos substituintes nos ésteres de Hantzsch <b>27</b> na hidrogenação assimétrica da 3-fenilciclopentenona ( <b>26</b> ).....	10
Tabela 5: Resultados obtidos na síntese de cetonas cíclicas quirais utilizando o éster <b>27d</b> .....	11
Tabela 6. Resultados obtidos nas reações de hidrogenação assimétrica empregando o sal fosfonato <b>41</b> .....	12
Tabela 7. Resultados obtidos para a oxidação de ( <i>S</i> )- <b>144</b> com reagentes de Cr (VI).....	30
Tabela 8. Condições reacionais empregadas para a migração de epóxido de <b>148</b> .....	35
Tabela 9. Resultados obtidos para a reação de abertura de epóxido de <b>158</b> .....	39
Tabela 10. Condições reacionais investigadas para a oxidação de <b>159</b> .....	44

## RESUMO

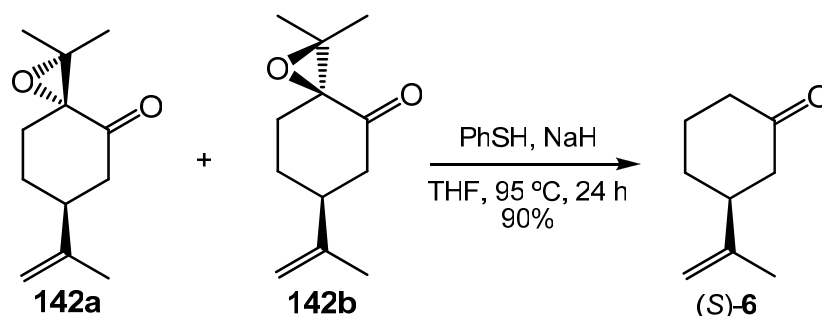
A partir do monoterpeneo (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**) desenvolveu-se a preparação enantiosseletiva da (*R*)-(-)-isocarvona (**4**), da (*S*)-(+)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**) e da (*S*)-(-)-3-isopropenilcicloexanona (**6**). Estes compostos são blocos de construção importantes na preparação de produtos naturais e não-naturais biologicamente ativos.

O álcool alílico terciário (*S*)-**144** foi obtido após três etapas reacionais em 85% de rendimento global, sem a purificação dos intermediários sintéticos. Em seguida, este álcool foi submetido a uma oxidação utilizando PCC, fornecendo o epoxiálcool **148** e a epoxicetona **142a**, em uma proporção de 2 : 1, respectivamente.

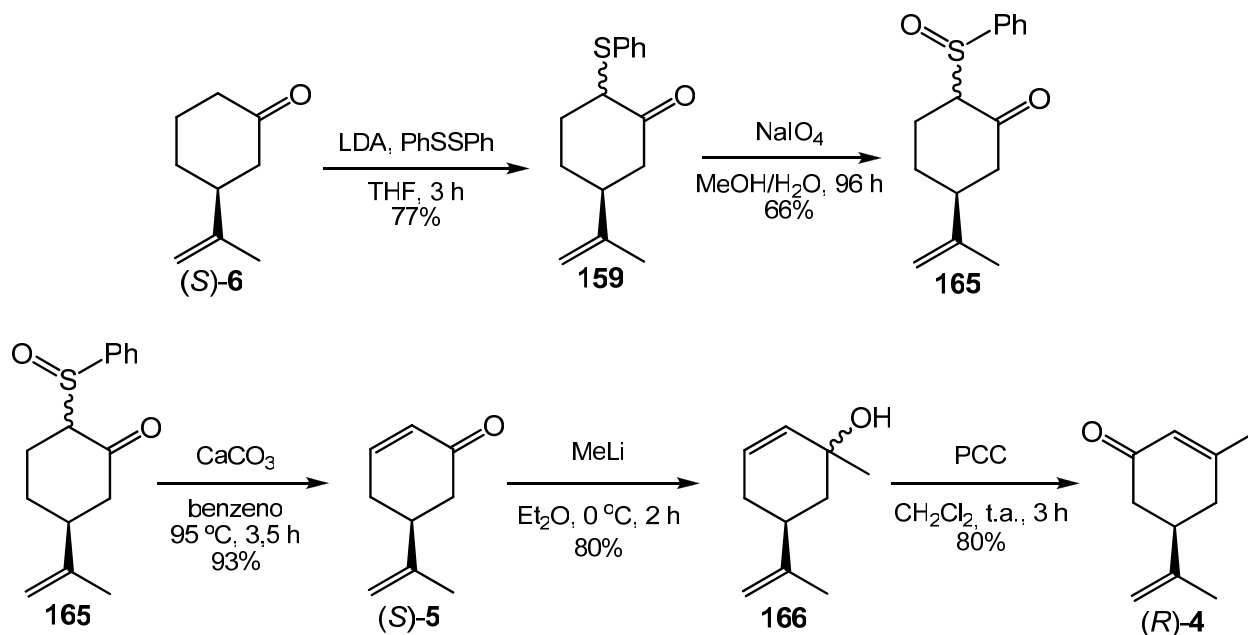
O rearranjo de Payne do epoxiálcool **148** para seu regioisômero **157** foi investigado utilizando diferentes condições básicas, onde se verificou que a utilização de *t*-BuOK/ *t*-BuOH favorece o equilíbrio para **157** em relação à **148** em uma proporção de 2,2 : 1. A oxidação do epoxiálcool **157** levou à formação da epoxicetona diastereoisomérica **142b**.



A etapa chave da síntese corresponde à fragmentação das epoxicetonas **142a** e **142b**, utilizando excesso de tiofenóxido de sódio, fornecendo a (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**6**) em 90% de rendimento.



A sulfenilação de (*S*)-**6** produziu uma mistura diastereoisomérica de sulfetos **159**, a qual foi convertida em seu respectivo sulfóxido **165** após oxidação. A eliminação térmica do grupo fenil sulfóxido de **165** levou à obtenção da (*S*)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**) em 93 % de rendimento. A alquilação desta enona conduziu à formação de uma mistura de álcoois **166**, que foi submetida à reação de transposição alílica oxidativa para a obtenção da (*R*)-isocarvona (**4**).

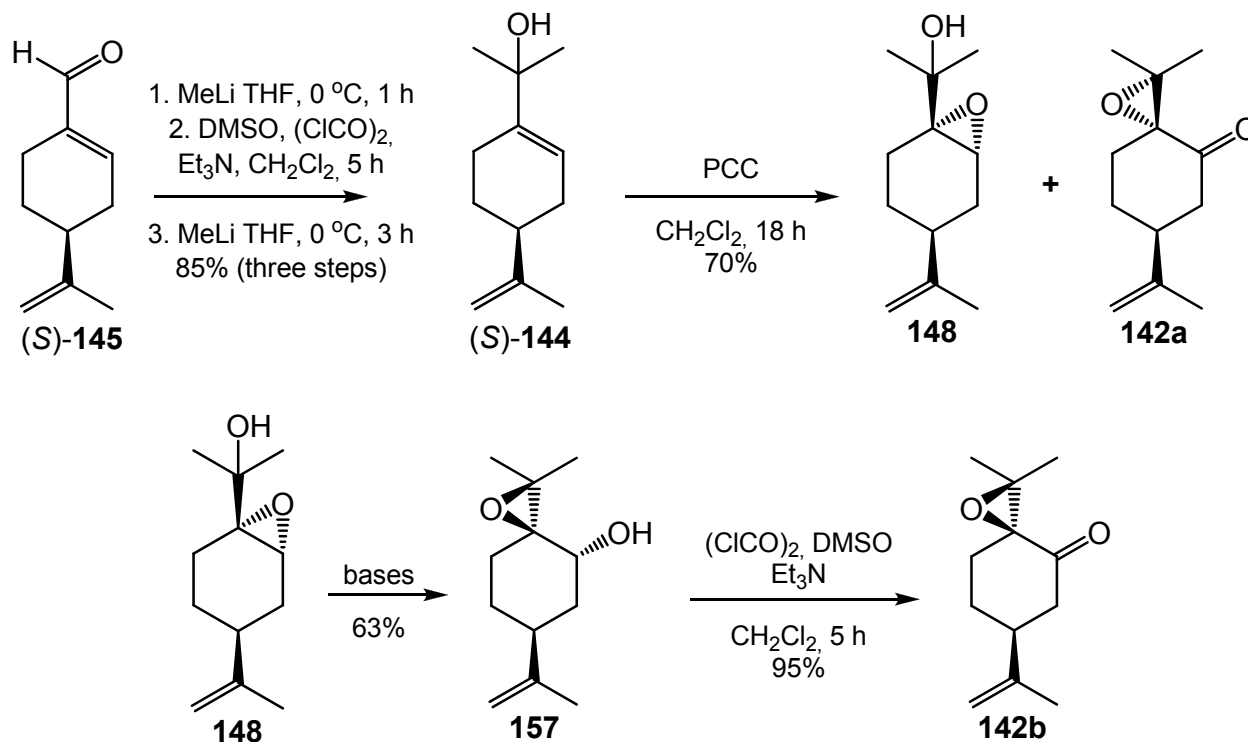


## ABSTRACT

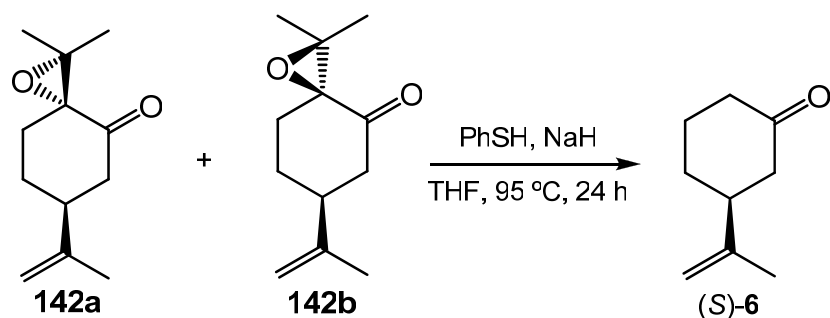
This work describes the enantioselective preparation of (*S*)-3-(isopropenyl)cyclohexanone (**6**), (*S*)-5-(isopropenyl)cyclohex-2-enone (**5**) and (*R*)-3-methyl-5-(isopropenyl)cyclohex-2-enone (isocarvone) (**4**) from (*S*)-(-)-perillaldehyde (**145**). These compounds are useful as building blocks or intermediates for the synthesis of biological active natural and non-natural products.

Allylic alcohol (*S*)-**144** was obtained in three steps, without purification of the intermediates, in 85 % overall yield, starting from (*S*)-**145**. This alcohol was then subjected to PCC oxidation to afford the epoxialcohol **148** and the epoxiketone **142a** in a ratio of 2 : 1.

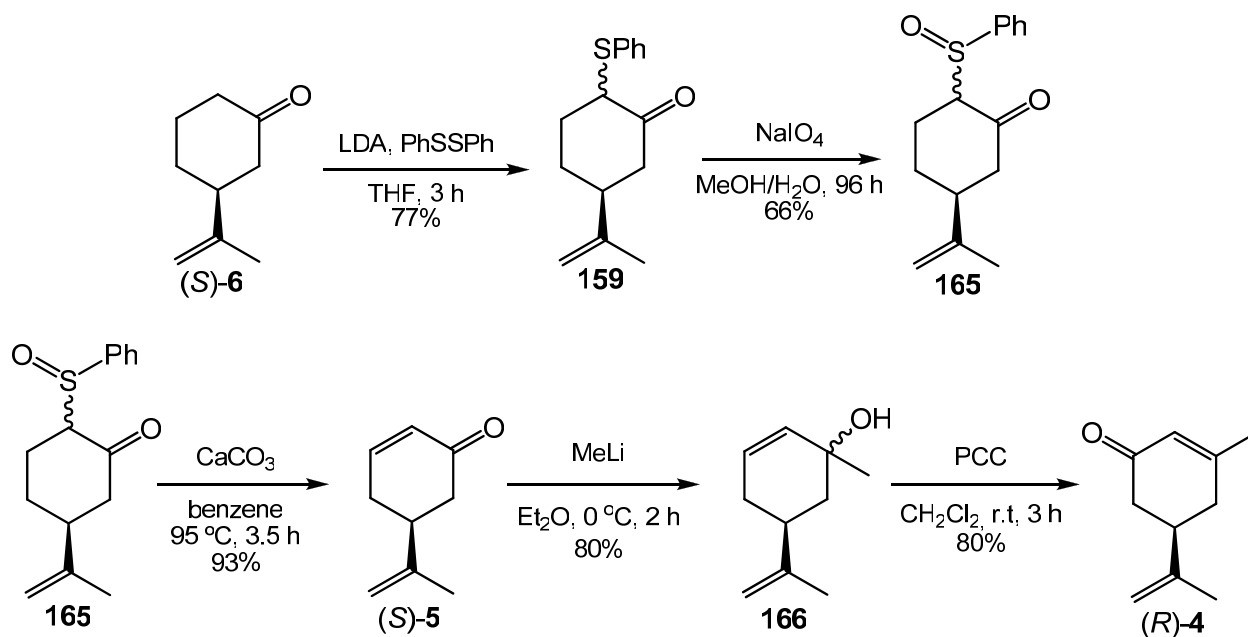
The Payne rearrangement of **148** to **157** was investigated under different basic conditions. The use of *t*-BuOK/ *t*-BuOH favors **157** over **148** in a ratio of 2,2 : 1, respectively. The Swern oxidation of **157** afforded the diastereoisomeric epoxiketone **142b**.



The key step for the synthesis is the fragmentation of **142a** and/or **142b** using excess of sodium thiophenoxide to afford (*S*)-**6** in 90 % yield.



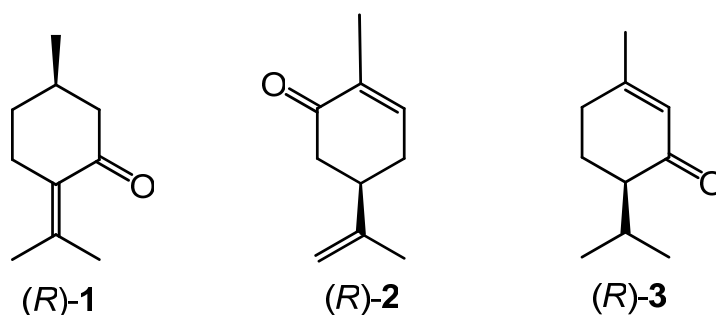
The sulfenilation of (*S*)-**6** produced a diastereoisomeric mixture of sulfides **159** which were converted into respective sulfoxides **165**. The thermal elimination of the phenylsulfoxide group of **165** gave the (*S*)-**5** in 93 % yield. The alkylation of (*S*)-**5** lead to the formation of alcohols **166** which were subjected to the oxidative allylic transposition to afford (*R*)-**4**.





# 1. INTRODUÇÃO

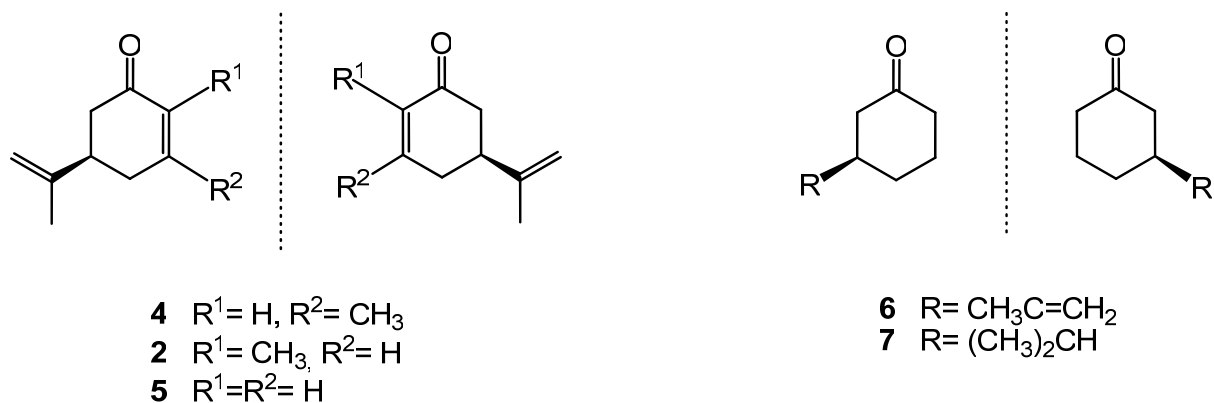
Cetonas cíclicas opticamente ativas contendo seis átomos de carbono, saturadas e insaturadas, possuindo um ou mais substituintes, são blocos de construção importantes na preparação de uma grande variedade de produtos naturais e não-naturais biologicamente ativos.<sup>1-3</sup> Um número restrito de cetonas cíclicas de ocorrência natural como pulegona (**1**),<sup>4,5</sup> carvona (**2**)<sup>6,7</sup> e piperitona (**3**)<sup>8,9</sup> são frequentemente utilizadas para este propósito, principalmente por possuírem baixo custo e ampla disponibilidade (Figura 1).<sup>10</sup>



**Figura 1.** Alguns exemplos de cetonas cíclicas quirais de ocorrência natural.

Entretanto, a construção de moléculas complexas exige, muitas vezes, que estes substratos possuam substituintes em posições específicas. A pequena diversidade estrutural para estes compostos de ocorrência natural, leva os pesquisadores a procurarem alternativas para a obtenção destas cetonas cíclicas quirais com substituintes adequados para a realização de seus propósitos.<sup>11</sup>

Isocarvona (**4**), um isômero constitucional do monoterpene carvona (**2**), 5-isopropenilciclohexen-2-ona (**5**), 3-isopropenilciclohexanona (**6**) e 3-isopropilciclohexanona (**7**) são exemplos de blocos de construção com limitado acesso sintético para as suas respectivas formas enantiopuras (Figura 2).



**Figura 2.** Cetonas cíclicas quirais de difícil acesso sintético.

Na literatura, há diferentes metodologias que podem ser empregadas para a obtenção de cetonas cíclicas quirais, como reações de Diels-Alder assimétrica<sup>12-14</sup>, hidrogenação assimétrica<sup>15</sup>, adição conjugada assimétrica<sup>16</sup>, reduções enzimáticas<sup>17</sup>, entre outros. Alternativamente, cetonas cíclicas com determinados padrões de substituição e funcionalização, podem ser acessadas, na forma enantiopura, a partir de transformações sintéticas de produtos naturais como açúcares<sup>18</sup>, pineno<sup>19</sup>, ácido quínico<sup>20,21</sup> e quebrachitol<sup>22,23</sup>, assim como os monoterpenos já mencionados carvona e pulegona.

Mostram-se, a seguir, algumas estratégias gerais utilizadas para a obtenção de cetonas cíclicas quirais, bem como a preparação destes compostos a partir de produtos naturais e sua aplicação na síntese de moléculas complexas.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

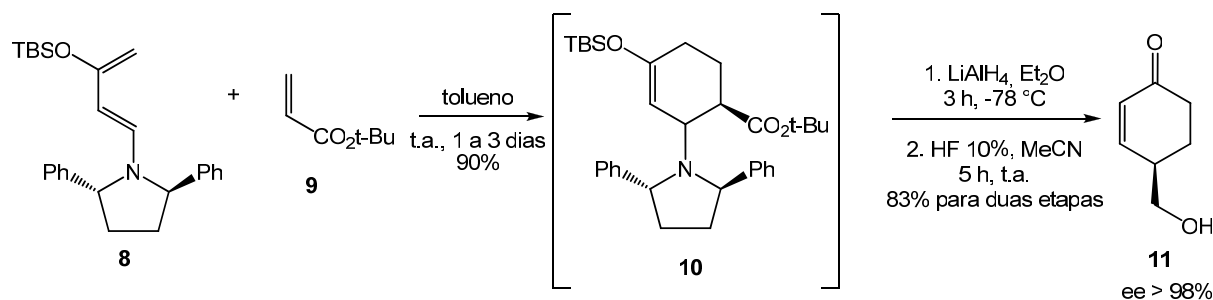
### 2.1 ESTRATÉGIAS GERAIS PARA A OBTENÇÃO DE CETONAS CÍCLICAS QUIRAIS

#### 2.1.1 Reação de Diels-Alder assimétrica

A reação de Diels-Alder caracteriza-se por ser uma cicloadição [4+2] concertada, entre um dieno conjugado e um dienófilo (alceno ou alcino), resultando em um anel cicloexeno. Entre os processos capazes de controlar a estereoquímica absoluta do produto final, a reação de Diels-Alder assimétrica consiste em um método eficiente para a obtenção de cicloexenonas quirais. A efetividade desta reação pode ser expandida por modificações no dieno ou dienófilo, como a presença de substituintes contendo heteroátomos com pares isolados de elétrons, elevando a regio e estereosseletividade da cicloadição.<sup>24</sup>

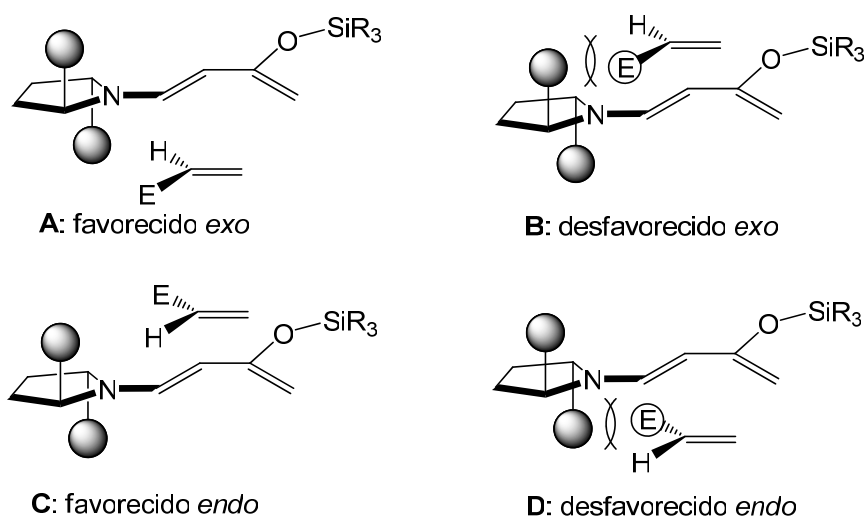
Neste contexto, Kozmin e Rawal desenvolveram um método eficiente para a preparação de 1-amino-3-sililoxibutadienos e demonstraram sua utilidade em reações de cicloadição.<sup>12-14</sup> Este procedimento permitiu a obtenção de produtos com altas seletividades faciais, assim como uma rota confiável para a obtenção de cicloexenonas substituídas com altos excessos enantioméricos. Uma outra vantagem importante na utilização de dienos aminados é a possibilidade de emprego de aminas quirais, o que aumenta a seletividade da reação (Esquema 1).

Nesta metodologia, a cicloexenona quiral **11** pôde ser obtida a partir do dieno **8** e do dienófilo **9** através de uma reação de cicloadição [4+2] resultando na mistura de diastereoisômeros **10**, que através da redução do grupo éster com LiAlH<sub>4</sub>, seguido de hidrólise com solução 10 % de HF, fornece a enona **11**.



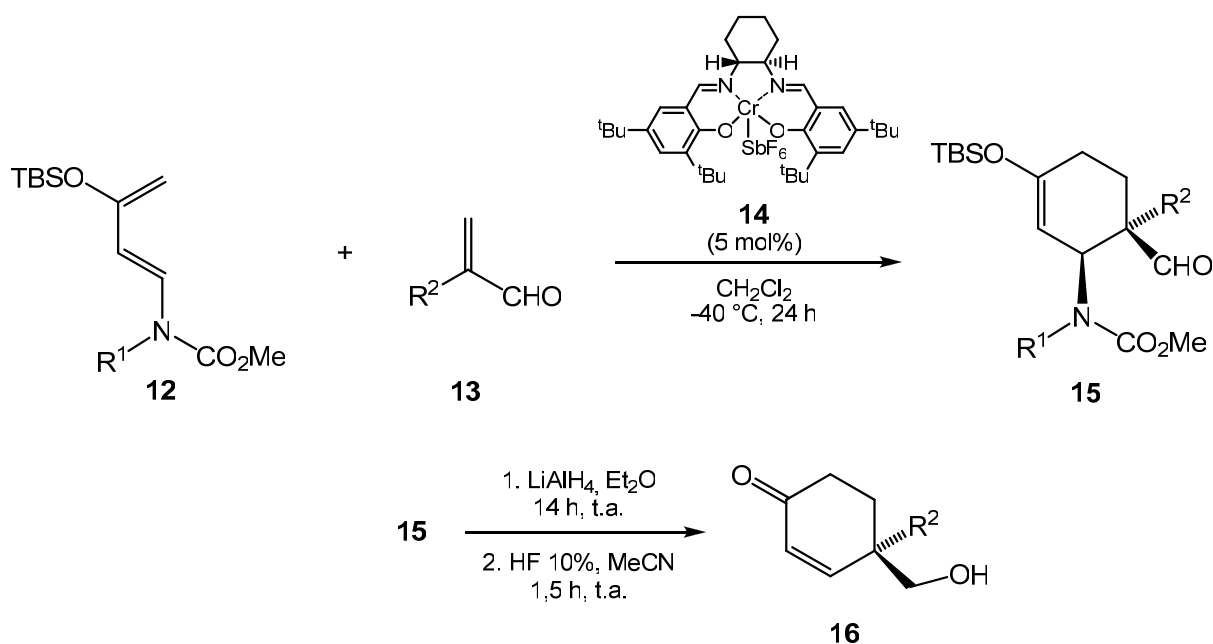
**Esquema 1.** Obtenção de cicloexenonas quirais a partir da cicloadição [4+2].

A indução assimétrica observada para a cicloadição, na obtenção do produto **11**, pode ser racionalizada conforme o modelo apresentado na Figura 3. A aproximação do dienófilo ao dieno resulta em quatro possíveis estados de transição. Destes, apenas os estados de transição **A** e **C** serão favorecidos, onde o grupo mais volumoso do dienófilo estará mais afastado dos grupos fenila. Devido a esta diastereosseletividade facial, o dieno irá induzir a mesma estereoquímica absoluta no carbono  $\alpha$  ao grupo retirador de elétrons do dienófilo para os estados de transição *endo* e *exo*.



**Figura 3.** Estados de transição para a cicloadição [4+2] entre **8** e **9**.

Outro estudo importante realizado por Rawal e colaboradores foi a reação entre 1-amino-3-sililoxibutadienos **12** e diferentes variações de acroleínas **13**, catalisada pelo sal de cromo (III) quiral **14**, resultando em anéis cicloexenos substituídos **15**, os quais apresentaram elevados rendimentos com altos excessos entantioméricos (Esquema 2, Tabela 1).<sup>25</sup> De forma semelhante, cicloexenonas quirais do tipo **16** podem ser obtidas a partir de **15** pela redução com  $\text{LiAlH}_4$ , seguido de hidrólise em meio ácido.

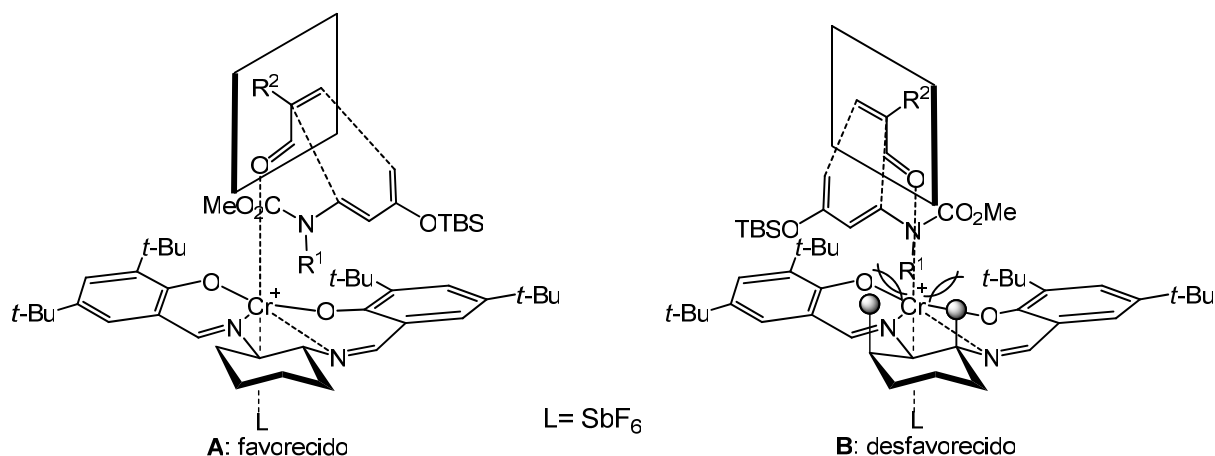


**Esquema 2.** Obtenção de **15** catalisado pelo sal de cromo (III) **14**.

**Tabela 1** - Resultados obtidos para a reação de cicloadição entre **12** e **13**.

Entrada	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Rendimento ( <b>15</b> ) (%)	ee ( <b>15</b> ) (%)
<b>1</b>	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Me	94	93
<b>2</b>	Bn	Me	93	97
<b>3</b>	Bn	Et	91	97
<b>4</b>	Bn	<i>i</i> -Pr	92	>97

Para explicar a estereoquímica observada para o produto **15**, os autores propuseram um estado de transição envolvendo a coordenação do metal com o oxigênio do dienófilo, conforme representado na Figura 4. O principal fator que favorece o estado de transição **A** é a ausência da interação estérica entre os hidrogênios axiais do sal de Cr (III) e o grupo alquila do carbamato, diferentemente do estado de transição **B** onde se observa estas interações repulsivas.



**Figura 4.** Estados de transição para a reação de cicloadição [4+2] entre **12** e **13** na presença do sal de cromo (III) quirais **14**.

### 2.1.2 Adição conjugada enantiosseletiva à cicloexenona para a obtenção de cicloexanonas quirais

A adição conjugada assimétrica de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados, catalisada por complexos de metais de transição, constitui-se de um importante método utilizado para a formação de ligações C-C e a introdução de um novo centro estereogênico na posição  $\beta$  deste sistema conjugado.<sup>26</sup>

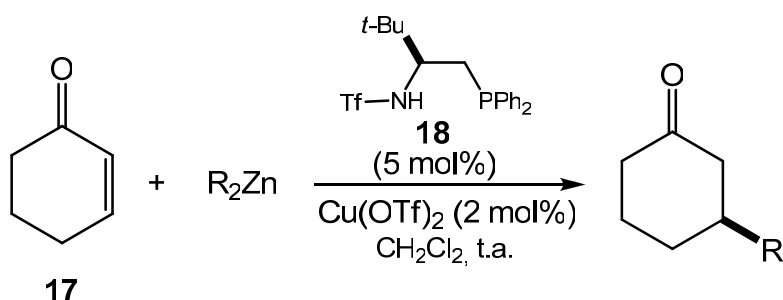
A enantiosseletividade nas reações de adição conjugada pode ser obtida por diferentes maneiras:<sup>26</sup>

- a) utilização de um grupo quirais não-transferível ligado ao nucleófilo;
- b) utilizando um ligante quirais externo, o qual irá se complexar com o nucleófilo;
- c) utilização de um ligante quirais (ácido de Lewis) que irá ligar-se ao grupo ativador (carbonila) para predizer a aproximação do nucleófilo;

Diversos reagentes organometálicos podem ser empregados para reações de adição conjugada assimétrica, os quais incluem reagentes de boro<sup>27</sup>, silício<sup>28</sup>, titânio<sup>29</sup>, zinco<sup>30</sup>, zircônio<sup>31</sup>, assim como a utilização de inúmeros ligantes quirais. Para exemplificação, mostraremos a seguir dois destes estudos aplicados na obtenção de cicloexanonas quirais.

Em 2003, Krauss e Leighton investigaram o comportamento de adições conjugadas enantiosseletivas de reagentes de alquilzinco em enonas cíclicas, utilizando catalisadores de cobre e ligantes quirais derivados de aminoálcoois.<sup>16</sup> Observaram que os melhores resultados para a conversão de **17** em suas respectivas cicloexanonas quirais, foram obtidos quando

empregou-se  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalisador e a amina **18** como ligante quiral (Esquema 3, Tabela 2).

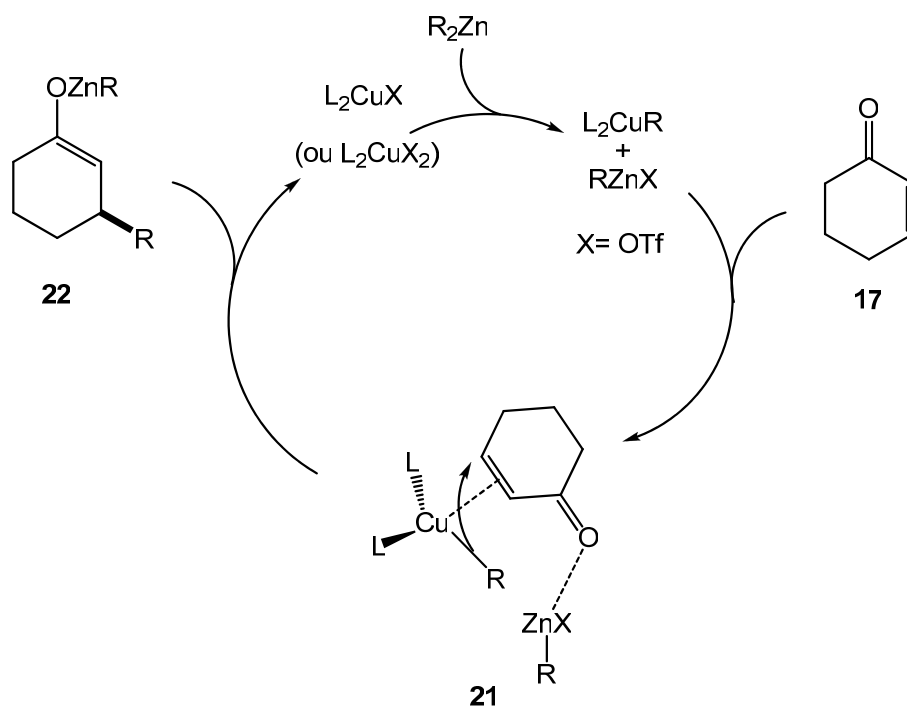


**Esquema 3.** Obtenção de cicloexanonas quirais utilizando reagentes de organozinco.

**Tabela 2** - Adição conjugada de reagentes de alquilzinco sobre a cicloexenona **17**.

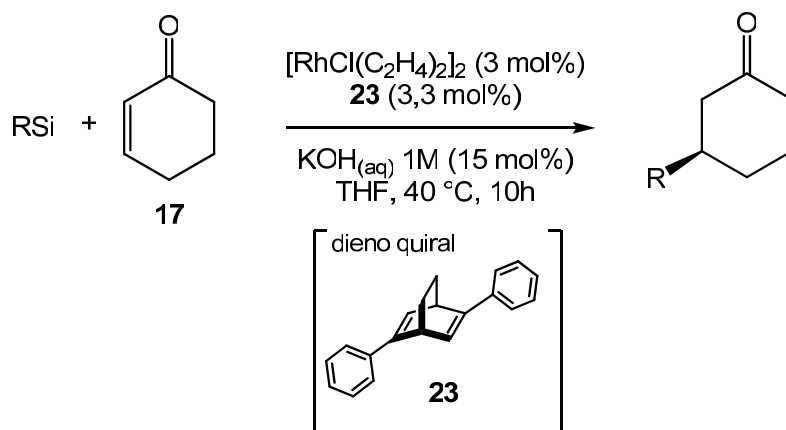
Entrada	R	Produto	Rendimento (%)	ee (%)
<b>1</b>	Et	<b>19</b>	83	97
<b>2</b>	<i>n</i> -Bu	<b>20</b>	52	94
<b>3</b>	<i>i</i> -Pr	<b>7</b>	89	96

A estereoquímica observada para os produtos foi atribuída por analogia com as suas formas racêmicas, utilizando cromatografia gasosa com coluna quiral. Um possível ciclo catalítico para estas adições 1,4 pode ser visualizado na Figura 5.<sup>32</sup> Primeiramente ocorre a transferência inicial de um grupo alquila do reagente alquilzinco para o complexo de cobre, contendo os ligantes quirais aminados, seguido de complexação  $\pi$  desta espécie de alquilcobre com a dupla ligação da enona **17** e a coordenação do íon alquilzinco com o oxigênio da carbonila, formando o intermediário **21**. Em seguida, há a transferência do grupo alquila para a posição  $\beta$  do sistema conjugado, gerando o enolato de zinco **22**, que mediante protonação resulta na respectiva cicloexanona quiral.



**Figura 5.** Ciclo catalítico para as reações de adição 1,4 utilizando reagentes de alquilzinco.

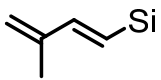
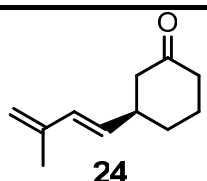
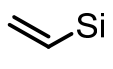
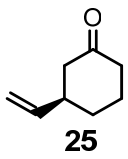
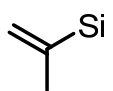
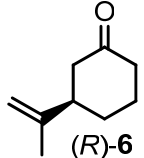
A utilização de reagentes de organossilício em reações de adição catalisada por metais de transição, tem chamado a atenção dos pesquisadores devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade, maior estabilidade, tolerância para diversos grupos funcionais e remoção simples dos subprodutos gerados na reação.<sup>33</sup> Neste contexto, Nakao e colaboradores investigaram a adição conjugada 1,4 enantiosseletiva de diferentes alquilsilanos sobre a enona **17**, catalisada por complexo de ródio na presença do ligante quiral **23**.<sup>34</sup> Esta metodologia permitiu a obtenção de cicloexanonas quirais C-3 alquilsustituídas, sendo observados bons rendimentos e elevados excessos entantioméricos (Esquema 4, Tabela 3).



**Esquema 4.** Adição conjugada de alquilsilanos à enona **17** utilizando catalisador de ródio.



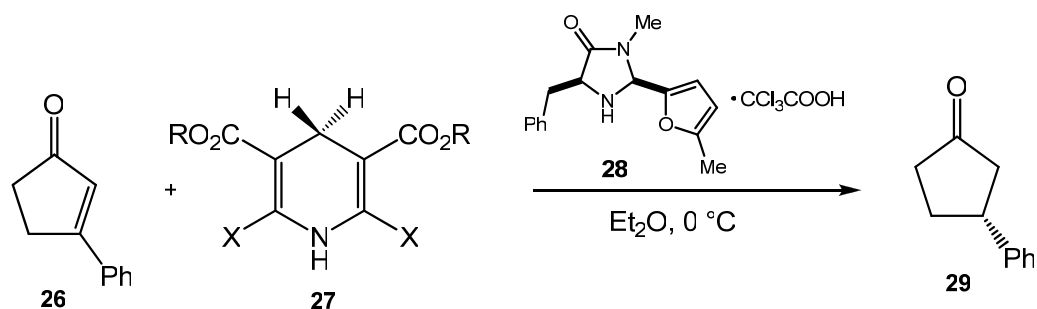
**Tabela 3** – Adição conjugada de diferentes alquilsilanos à enona **17**.

Entrada	RSi	Produto	Rendimento (%)	ee (%)
1		 <b>24</b>	81	91
2		 <b>25</b>	70	94
3		 <b>(R)-6</b>	85	96

### 2.1.3 Hidrogenação assimétrica de 2-ciclohexenonas substituídas

Os métodos desenvolvidos até recentemente para a redução enantio e quimiosseletiva de compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados, eram baseados no emprego de catalisadores metálicos com ligantes quirais.<sup>35,36</sup> Entretanto, estudos têm demonstrado que a transferência organocatalítica de hidrogênio para compostos carbonílicos conjugados, pode ser realizada sem a utilização de catalisadores metálicos, em processos semelhantes às reduções bioquímicas, promovidas por enzimas.<sup>37</sup>

Por exemplo, MacMillan e colaboradores desenvolveram um procedimento para a redução organocatalítica de cetonas cíclicas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas, onde a transferência enantiosseletiva de hidrogênio ocorre a partir de ésteres de Hantzsch **27**, utilizando sais de aminas quirais como catalisadores (Esquema 5).<sup>15,38</sup>



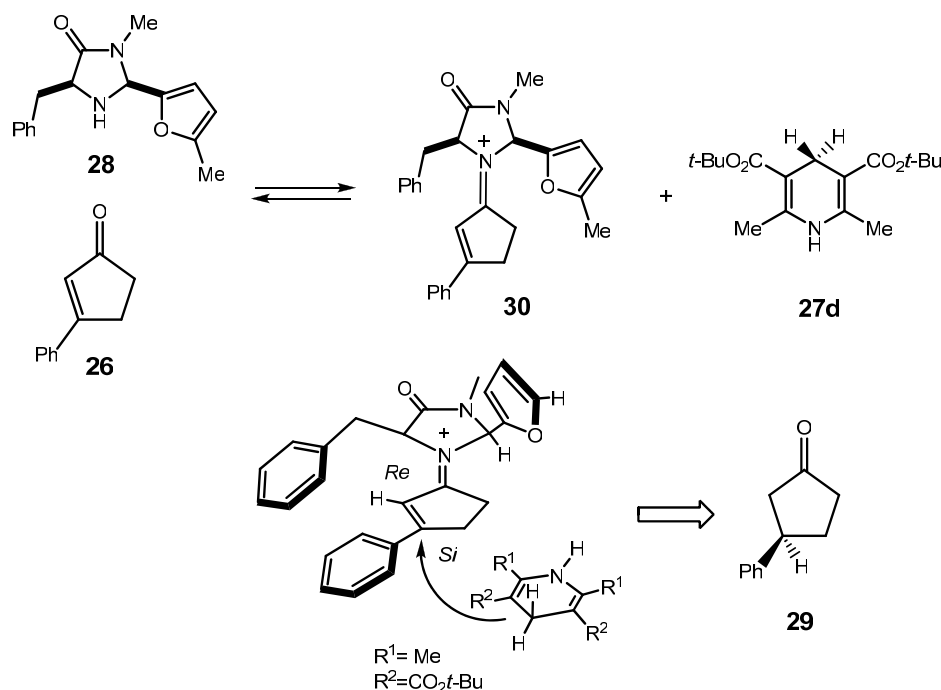
**Esquema 5.** Hidrogenação assimétrica da 3-fenilciclopentenona (**26**).

Primeiramente, os autores investigaram a influência dos grupos substituintes de diferentes ésteres de Hantzsch **27** na redução enantiosseletiva da 3-fenilciclopentenona (**26**), utilizando a amina quiral **28** na presença de ácido tricloroacético. Observaram que o uso de um substituinte mais impedido estericamente (*t*-Bu), aumentava o excesso enantiomérico do produto (*R*)-3-fenilciclopentanona (**29**) (Tabela 4, entrada 4).

**Tabela 4** – Efeito dos substituintes nos ésteres de Hantzsch **27** na hidrogenação assimétrica da 3-fenilciclopentenona (**26**).

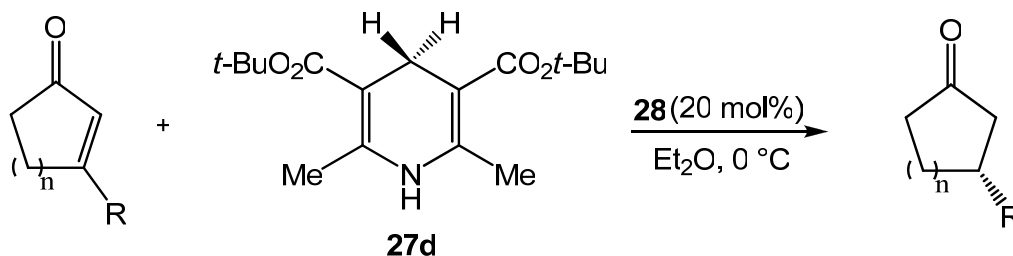
Entrada	Éster	R	X	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
1	<b>27a</b>	Et	Me	3	96	74
2	<b>27b</b>	Et	H	3	93	73
3	<b>27c</b>	<i>i</i> -Pr	Me	3	78	78
4	<b>27d</b>	<i>t</i> -Bu	Me	6	86	91

A estereoquímica observada para a reação de hidrogenação assimétrica de **26** pode ser explicada segundo o modelo apresentado na Figura 6. A reação entre a enona **26** e a amina **28** leva à formação do íon imínio **30**. O éster **27d** se aproxima pela face *Si* do íon imínio, que está estericamente menos impedida, com subsequente transferência de hidrogênio do éster, levando à formação da (*R*)-3-fenilciclopentanona (**29**).



**Figura 6.** Estado de transição para as reações de hidrogenação assimétrica de **26**.

Em seguida, os autores investigaram reações de hidrogenação assimétrica utilizando o éster **27d** e diferentes enonas cíclicas, onde observaram a formação de cetonas cíclicas quirais com bons rendimentos e altos excessos enantioméricos (Esquema 6, Tabela 5).

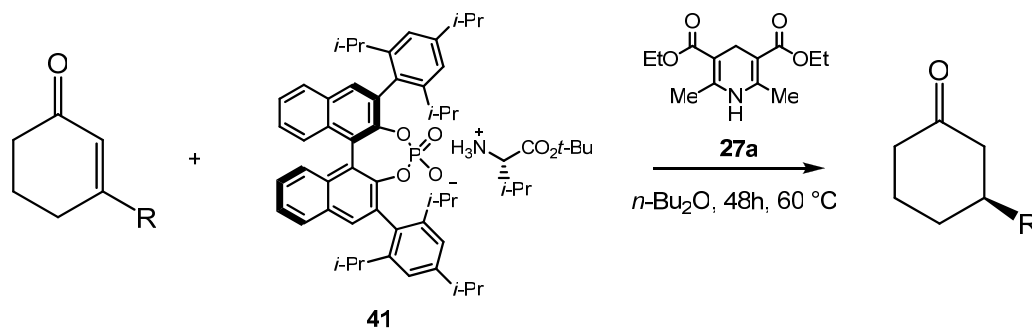


**Esquema 6.** Reações de hidrogenação assimétrica para diferentes enonas cíclicas.

**Tabela 5** – Resultados obtidos na síntese de cetonas cíclicas quirais utilizando o éster **27d**.

Entrada	n	Enona	R	Produto	Rendimento (%)	ee (%)
1	1	31	Me	32	72	95
2	1	33	<i>t</i> -Bu	34	81	96
3	2	35	<i>n</i> -Bu	36	82	90
4	2	37	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	38	71	88
5	3	39	<i>n</i> -Bu	40	70	92

Em estudos similares, Martin e List investigaram a utilização de diferentes sais de aminas primárias quirais como catalisadores e a influência do contraíon na transferência enantiosseletiva de hidrogênio em cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas.<sup>39</sup> Perceberam que o emprego de derivados quirais de fosfonatos binaftólicos aumentava significativamente o rendimento da reação, assim como o excesso enantiomérico dos produtos formados. Deste modo, empregando-se o sal fosfonato **41** na redução enantiosseletiva de ciclohexenonas substituídas, na presença do éster **27a**, observaram a formação de ciclohexanonas quirais C-3 alquilsubstituídas com altos rendimentos e elevados excessos enantioméricos (Esquema 7, Tabela 6).



**Esquema 7.** Reações de hidrogenação assimétrica utilizando o sal fosfonato **41**.

**Tabela 6** – Resultados obtidos nas reações de hidrogenação assimétrica empregando o sal fosfonato **41**.

<b>Entrada</b>	<b>Enona</b>	<b>R</b>	<b>Produto</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>ee (%)</b>
<b>1</b>	<b>42</b>	Me	<b>43</b>	72	95
<b>2</b>	<b>44</b>	Et	<b>45</b>	81	96
<b>3</b>	<b>46</b>	<i>i</i> -Bu	<b>47</b>	82	90
<b>4</b>	<b>48</b>	<i>i</i> -Pr	<b>7</b>	71	88

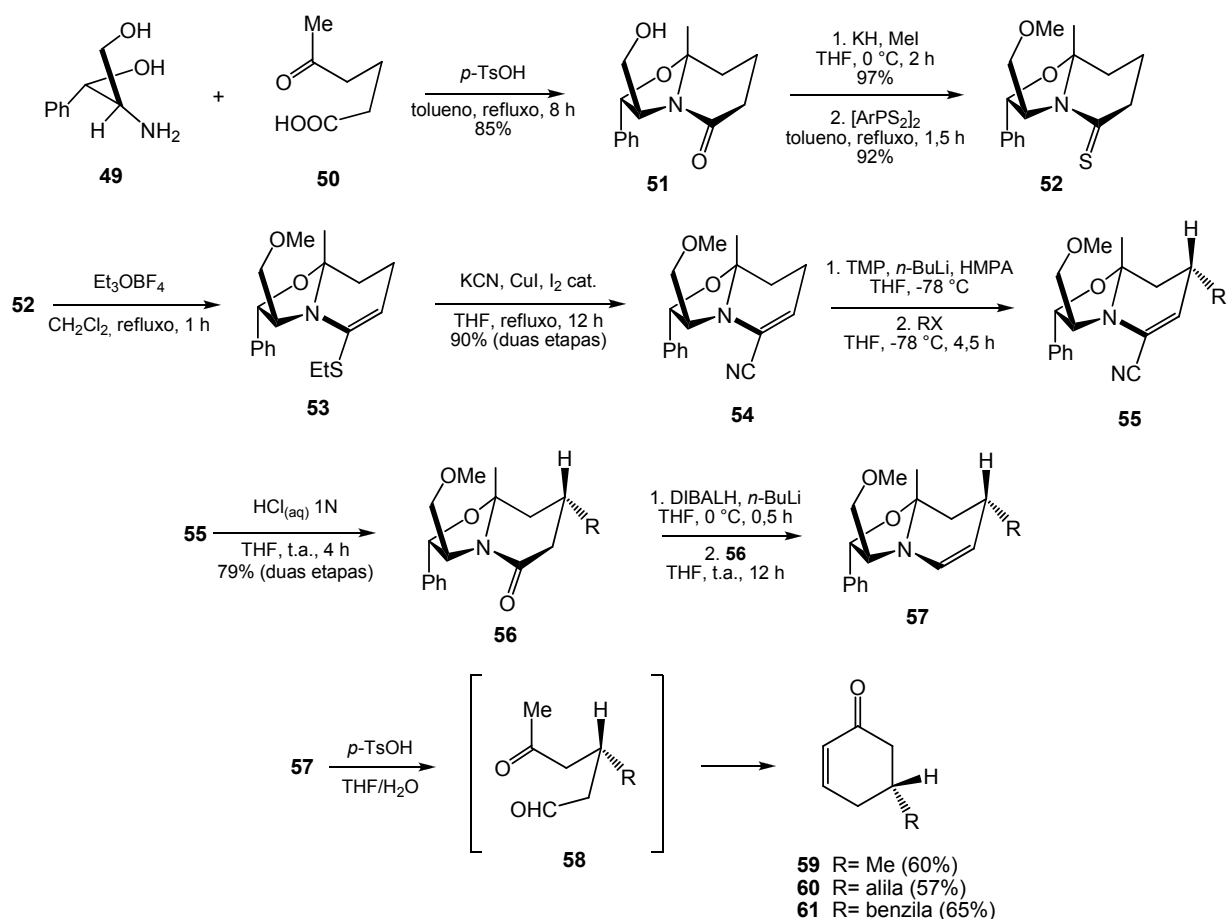
Os detalhes mecanísticos para esta reação ainda não estão elucidados e serão futuramente investigados pelos autores.

#### **2.1.4 Utilização de lactamas bicíclicas quirais obtidas a partir de aminoálcoois para a síntese assimétrica de cicloexen-2-onas quirais C-5 alquilsustituídas**

A utilização de lactamas bicíclicas constitui uma estratégia muito prática e útil para a síntese assimétrica de carbociclos e heterociclos funcionalizados. A síntese desta classe de compostos foi realizada pioneiramente por Meyers e colaboradores, o qual envolve uma ciclocondensação de derivados de  $\delta$ -oxoácidos com  $\beta$ -aminoálcoois adequados.<sup>40,41</sup>

Dentre as diversas aplicações para as lactamas bicíclicas, Meyers e colaboradores demonstraram a sua utilização como precursores para a síntese assimétrica de cicloexenonas C-5 alquilsustituídas (Esquema 8).<sup>42</sup>

Nesta metodologia, a condensação entre o aminodiol **49** e o ceto-ácido **50** produziu a lactama bicíclica **51**. A transformação de **51** em seu correspondente éter seguido do tratamento com reagente de Belleau ([ArPS<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) forneceu a tiolactama **52**. O tratamento de **52** com Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> resultou no tioéter insaturado **53** e a adição de KCN na presença de CuI e I<sub>2</sub> catalítico resultou na formação da  $\alpha$ -cianoenamina **54**. A alquilação de **54** com diferentes eletrófilos levou à obtenção de cianoenaminas  $\gamma$ -sustituídas **55**, sendo observado a formação de um único diastereoisômero. A hidrólise em meio ácido de **55** levou à formação da lactama **56**, que sob condições de redução utilizando DIBALH e *n*-BuLi resulta na obtenção de enaminas instáveis do tipo **57**. A hidrólise ácida destas enaminas levou à formação das cicloexenonas C-5 alquilsustituídas, passando pelo intermediário reacional **58**, havendo a recuperação do aminodiol **49**.



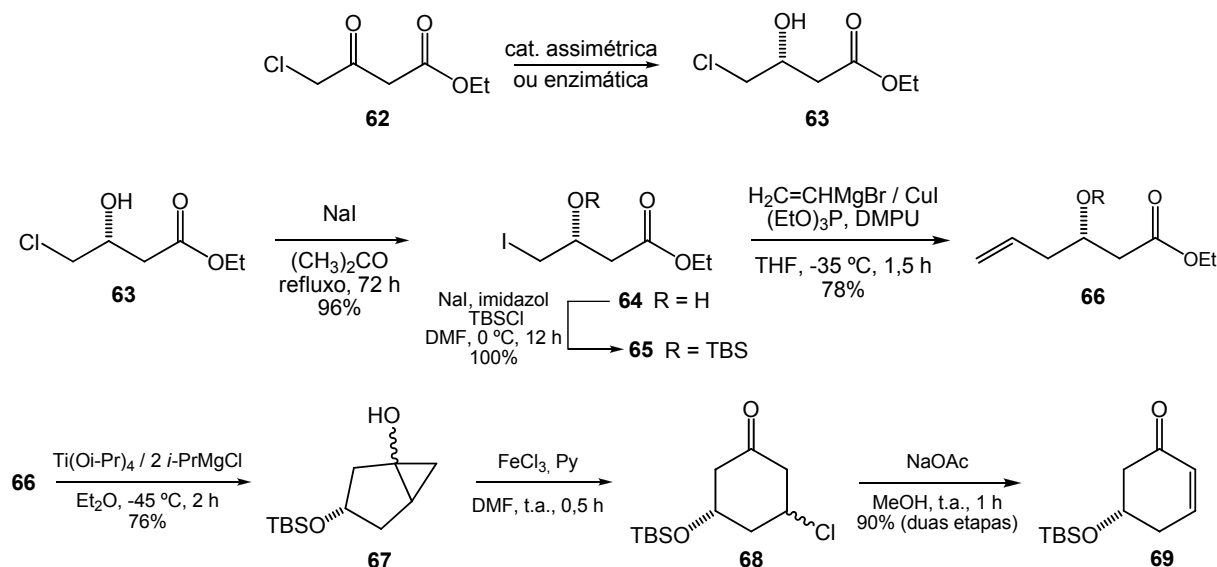
**Esquema 8.** Preparação de cicloexenonas quirais a partir de lactamas bicíclicas, obtidas a partir de aminoálcoois.

### 2.1.5 Preparação de cicloexen-2-onas quirais C-5 oxo e C-5 alquilsubstituídas a partir de (*R*)-3-hidróxi-4-clorobutirato de etila

Na literatura há poucos métodos disponíveis para a preparação de cicloexen-2-onas quirais que podem ser considerados de uso geral.<sup>43-46</sup> Dentre eles, destaca-se o trabalho de Sato e colaboradores, que envolve a obtenção assimétrica de cicloexenonas C-5 substituídas.<sup>47</sup> Este método inclui a adição estereosseletiva de um organocuprato em cicloexenonas opticamente ativas, substituídas com um grupo siloxil em C-5. O aduto formado é submetido a condições de eliminação deste grupo siloxil para levar a formação das cicloexenonas C-5 alquilsubstituídas.

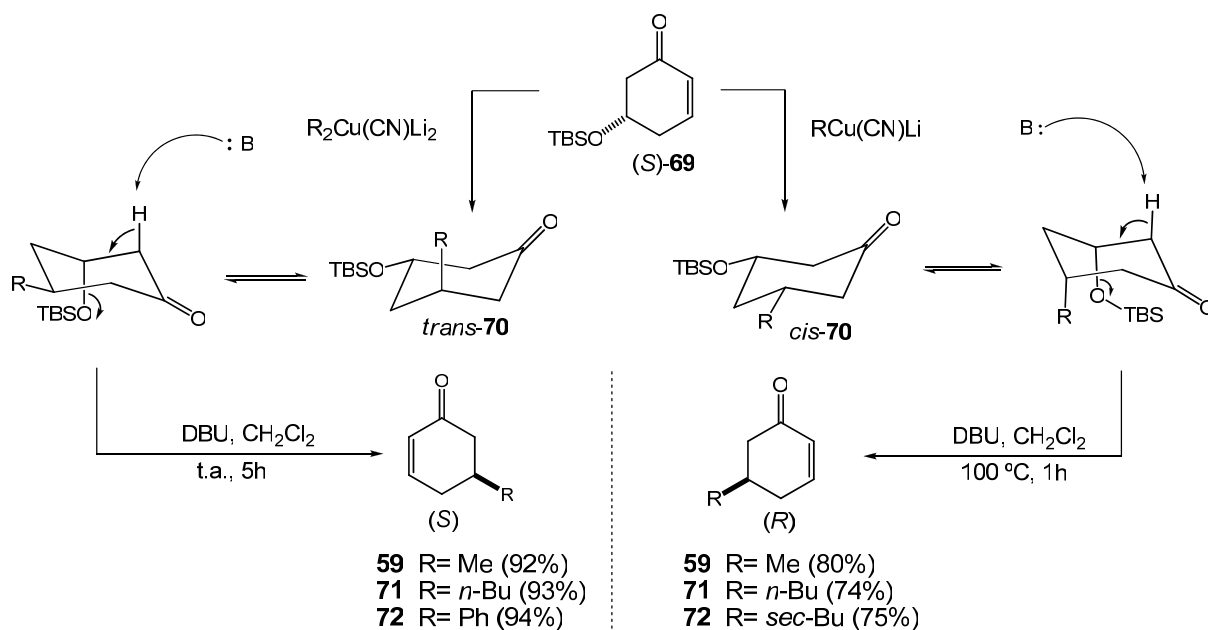
A preparação de **69** é realizada a partir do composto opticamente ativo (*R*)-3-hidróxi-4-clorobutirato de etila (**63**), cuja obtenção pode ser realizada por redução enzimática<sup>48,49</sup> ou assimétrica<sup>50,51</sup> do 4-cloro-3-oxobutanoato de etila (**62**) (Esquema 9). A estratégia de Sato consiste, primeiramente, na conversão de (*R*)-**63** (98,3% ee) no (*S*)-3-(*tert*-butildimetilsiloxil)-5-hexenoato de etila (**66**) com 75% de rendimento para três etapas. A

seguir, o composto **66** foi submetido a uma reação tandem intramolecular de substituição nucleofílica no grupo acila, seguida de adição intramolecular, resultando no biciclo **67**. A reação deste intermediário com FeCl<sub>3</sub>, na presença de piridina, forneceu o produto de expansão **68**, que foi tratado com NaOAc em metanol para gerar a cicloexenona **69**. O excesso enantiomérico de **69** permaneceu idêntico ao do material de partida, sugerindo que não houve racemização durante o processo de conversão de **63** para **69**.



**Esquema 9.** Obtenção de cicloexenonas quirais a partir de **63**.

Neste mesmo trabalho, Sato investigou a adição conjugada de alquilcianocupratos de lítio, de ordem inferior [RCu(CN)Li] e de ordem superior [R<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub>], à cicloexenona (*S*)-**69**, seguida de eliminação do grupo siloxil, com DBU, fornecendo cicloexenonas quirais com ambas as configurações *S* e *R*. Verificou-se que a adição dos reagentes de alta ordem ocorre de maneira *trans*, enquanto que cianocupratos de baixa ordem resultam em produtos de adição *cis*. Esta metodologia permite que diferentes substituintes sejam empregados na obtenção de diversas cicloexenonas substituídas no carbono 5 (Esquema 10).

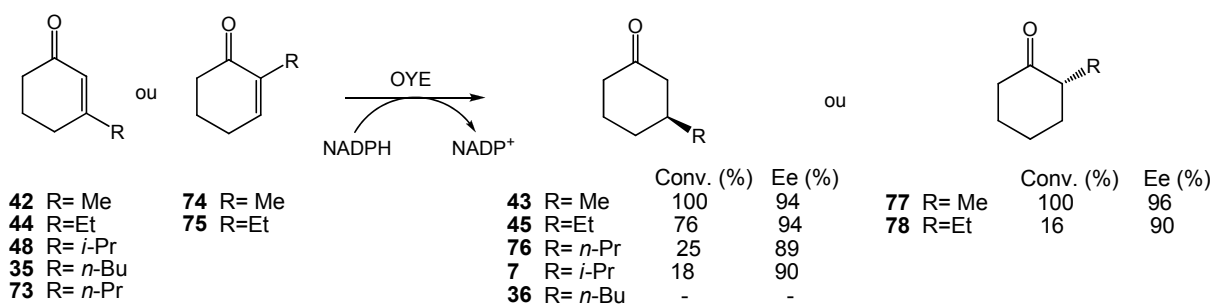


**Esquema 10.** Adição de organocupratos na cicloexenona quiral (*S*)-**69**.

### 2.1.6 Reduções enzimáticas de cicloexenonas substituídas

A redução assimétrica de compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados pode ser realizada utilizando-se processos biocatalíticos enzimáticos. Estes métodos são de grande interesse devido a fácil preparação de cetonas quirais, a partir de enonas, obtendo-se produtos com excelente enantiosseletividade.<sup>52</sup>

Existem vários estudos reportados empregando diferentes tipos de enzimas isoladas para a redução de compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados.<sup>53-56</sup> Como exemplo, Swiderska e Stewart investigaram a redução estereosseletiva de cicloexenonas substituídas com grupos alquílicos nos carbonos C-2 e C-3, a partir de uma enzima amarela (Old Yellow Enzyme, OYE), produzida pela levedura *Saccharomyces carlsbergensis*, obtendo-se cicloexanonas quirais com altos excessos enantioméricos (Esquema 11).<sup>17</sup>



**Esquema 11.** Redução de cicloexenonas por catálise enzimática.

Através dos resultados obtidos é possível observar conversões menores à medida que aumenta-se o volume e o tamanho da cadeia do grupo substituinte nas cicloexenonas. Outra observação importante é a configuração do centro estereogênico formado após a redução: para substituintes em posição  $\beta$  do sistema conjugado, a configuração do centro é *S*, enquanto que para substituintes em posição  $\alpha$  a configuração torna-se *R*.

## 2.2 CICLOEXENONAS QUIRAIS OBTIDAS A PARTIR DE PRODUTOS NATURAIS – SÍNTESE E APLICAÇÃO

Mostram-se, a seguir, alguns exemplos representativos para a obtenção de cicloexenonas quirais, utilizando-se produtos naturais, e a importância de sua aplicação como intermediários avançados na síntese de moléculas complexas.

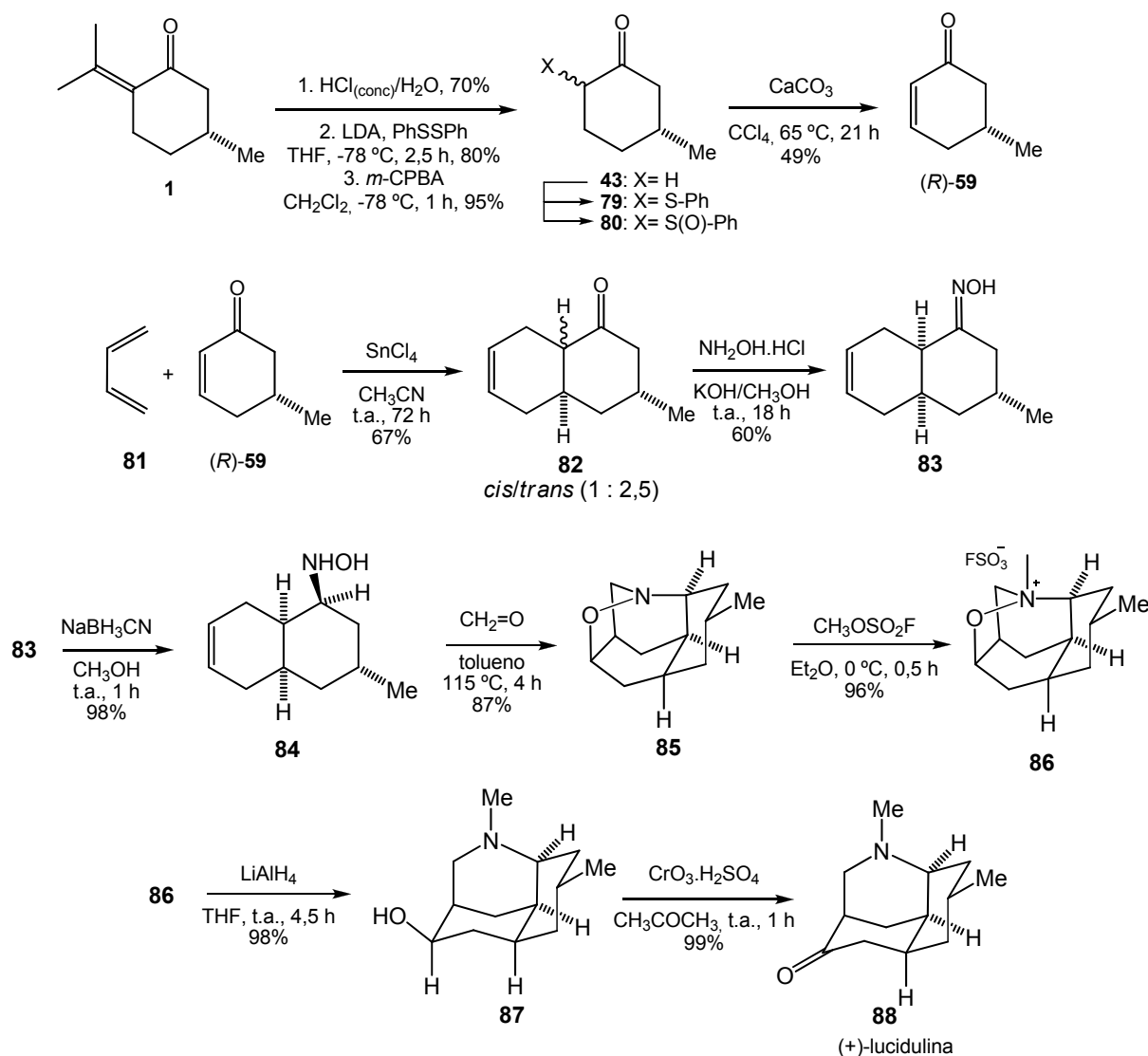
### 2.2.1 Obtenção da (*R*)-5-metil-cicloex-2-en-1-ona (**59**) a partir da (*R*)-(+)-pulegona (**1**) – síntese da (+)-lucidulina (**88**).

Na síntese enantiosseletiva da (+)-lucidulina (**88**), um alcalóide isolado da *Lycopodium lucidulum*, Oppolzer e Petrzilka utilizaram o precursor (*R*)-5-metil-cicloex-2-en-1-ona (**59**), obtido a partir da (*R*)-(+)-pulegona (**1**) em quatro etapas reacionais, as quais incluem: reação de retroaldol da pulegona para a cetona **43**, seguido de sulfenilação para **79** e oxidação para o respectivo sulfóxido **80**.<sup>57</sup> Este sulfóxido foi submetido às condições de eliminação térmica para fornecer a enona **59**, com 26% de rendimento total (Esquema 12).

Os demais centros estereogênicos da octalona **82** são formados via indução assimétrica simples, promovida pelo substituinte metila em **59**. O precursor **59** foi submetido a uma reação de Diels-Alder para formar a octalona **82** que, a seguir, foi convertida na oxima **83** com posterior redução deste grupo funcional para levar à formação da hidroxilamina **84**, na



presença de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . O aquecimento de **84**, com excesso de formaldeído, resultou na isoxazolina **85**, que foi alquilada com  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{F}$  ao seu respectivo sal de amônio **86**. A clivagem redutiva da ligação N-O promovida por  $\text{LiAlH}_4$ , produziu o álcool **87**, que submetido à oxidação com reagente de Jones resultou no produto **88**.



Esquema 12. Síntese da (+)-lucidulina (**88**).

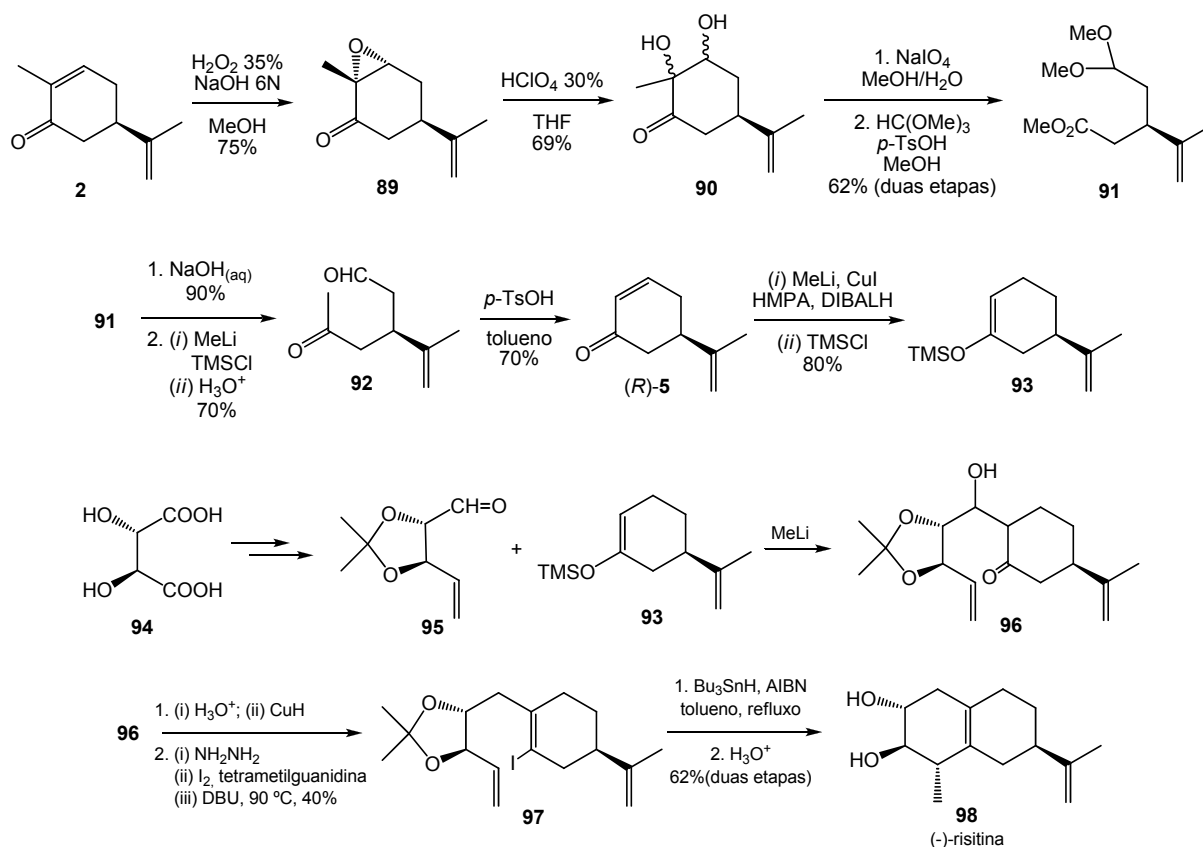
### 2.2.2 Obtenção da (R)-5-isopropenil-ciclohexen-2-ona (**5**) a partir da (R)-(-)-carvona (**2**) – aplicação na síntese do norsesquiterpeno (-)-risitina (**98**)

Na síntese estereosseletiva do norsesquiterpeno (-)-risitina (**98**), um agente defensivo contra o microorganismo *Phytophthora infestans*, a enona (R)-**5** foi preparada a partir da (R)-(-)-carvona (**2**) (Esquema 13).<sup>58</sup> A preparação de (R)-**5** inclui sete etapas reacionais. Inicialmente, foi realizada a epoxidação seletiva da carvona para a epoxicarvona **89**, seguida

de abertura da função epóxido, em meio ácido, levando a uma mistura diastereoisomérica do diol **90**, com 51% de rendimento para as duas etapas reacionais. A clivagem oxidativa de **90**, seguida de cetalização forneceu **91**, com 62% de rendimento para as duas etapas. A hidrólise alcalina deste éster e o tratamento do ácido resultante com excesso de MeLi e TMSCl forneceu o respectivo enol éter de silício que, mediante hidrólise ácida, levou à formação do ceto-aldeído **92**, com 63% de rendimento para as duas etapas.

A enona (*R*)-**5** foi obtida através da ciclização aldólica de **92**, em meio ácido, com rendimento de 70%. O rendimento global para a obtenção de (*R*)-**5**, a partir de **2**, foi de 14%. Para a obtenção desta enona é importante salientar algumas desvantagens das etapas reacionais envolvidas. A abertura do epóxido em meio ácido resulta em uma mistura diastereoisomérica de dióis *cis* e *trans*. Esta mistura é de difícil separação cromatográfica, uma vez que apenas o diol *cis* foi utilizado para a reação de clivagem oxidativa. Esta limitação foi citada na literatura em diferentes sínteses envolvendo a clivagem oxidativa de **69**.<sup>59</sup>

A conversão da enona (*R*)-**5**, no seu respectivo enol éter de silício **93** foi realizada utilizando “CuH”/TMSCl. A adição aldólica de **93** ao enal **95**, obtido do ácido tartárico (**94**), permitiu a obtenção do cetal **96**. Esta hidróxicetona foi desidratada, em meio ácido e, posteriormente, reduzida com hidreto de cobre. A cetona formada, desta maneira, foi convertida na sua respectiva hidrazina, que foi transformada no iodeto vinílico **97**. A risitina (**98**) foi obtida via ciclização intramolecular de **97** utilizando Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN, seguido da hidrólise em meio ácido.



Esquema 13. Síntese estereosseletiva da (-)-risitina (98).

### 2.2.3 Síntese da (4R,6S)-4-*tert*-butildimetilsiloxil-6-benzosiloxil-cicloexen-2-ona (105) a partir da D-glicose – síntese da (-)-actinobolina (115)

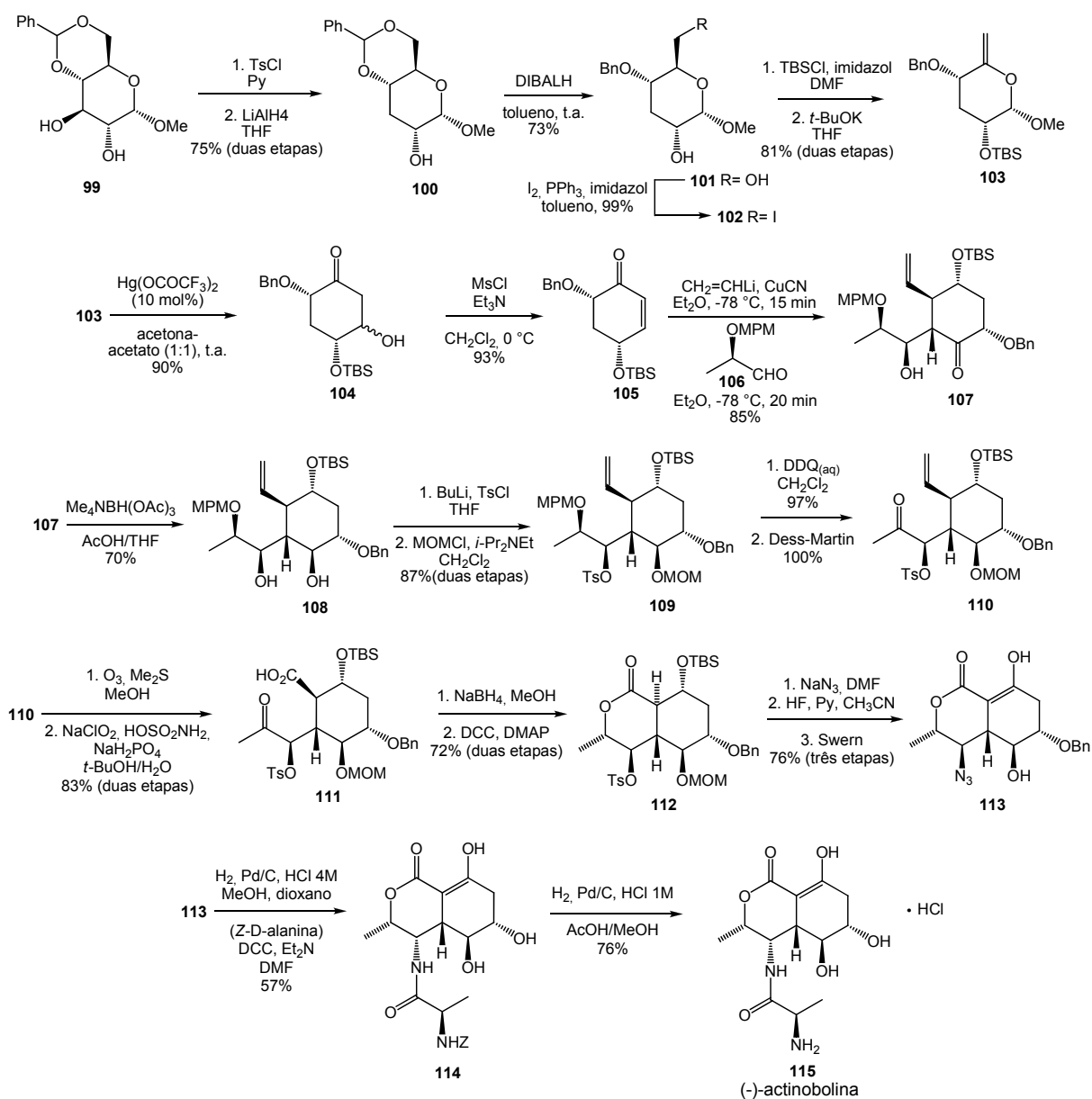
Em 2003, Imuta e colaboradores reportaram a síntese para a (-)-actinobolina (115), assim como a síntese formal para a (+)-actinobolina. A partir de um derivado do açúcar D-glicose, foi obtida a enona quiral **105**, um intermediário fundamental para esta síntese. A (+)-actinobolina é uma  $\gamma$ -lactona que foi isolada pela primeira vez em 1959, a partir de um meio de cultura para crescimento de microorganismos do gênero *Streptomyces*. Esse composto apresentou um amplo espectro antibacterial, assim como moderada atividade antitumoral.<sup>60</sup>

Para esta síntese, o grupo hidroxila do produto derivado da D-glicose **99** foi inicialmente convertido no seu respectivo tosilato, utilizando-se  $\text{TsCl}/\text{Py}$ , seguido de substituição deste grupo, para fornecer o produto **100** (Esquema 14). A redução de **100** com  $\text{DIBALH}$  resultou na abertura do grupo protetor para a obtenção de **101**, que foi halogenado seletivamente para fornecer o composto **102**. Após a proteção da hidroxila remanescente com  $\text{TBSCl}$ , o produto resultante foi tratado com *t*- $\text{BuOK}$  para levar à formação de **103**. A carbociclicação catalítica de Ferrier para o composto **103** conduziu à formação de uma

mistura diastereoisomérica de  $\beta$ -hidróxicetonas **104** com proporção de 1:10 ( $\alpha$ -OH: $\beta$ -OH). A seguir, esta mistura foi submetida a uma reação de eliminação, fornecendo a cicloexenona quiral **105**.

A etapa chave de acoplamento triplo entre a cicloexenona **105**, o aldeído (*R*)-**106** e vinilcuprato como nucleófilo resultou na formação estereosseletiva do produto **107** em 85% de rendimento. O tratamento de **107** com  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  reduziu estereosseletivamente o grupo carbonila, fornecendo o diol *syn* **108**. Devido às diferenças de impedimento estérico, as hidroxilas do diol **108** foram protegidas seletivamente, para levar à formação de **109**. A desproteção de **109**, seguido de oxidação de Dess-Martin, conduziu à obtenção de **110**. A ozonólise de **110** levou à formação do seu respectivo aldeído, o qual foi oxidado para o ácido carboxílico **111** pelo tratamento com  $\text{NaClO}_2$ . A redução do grupo carbonila com  $\text{NaBH}_4$ , seguido de uma reação de lactonização, levou a obtenção da lactona **112**.

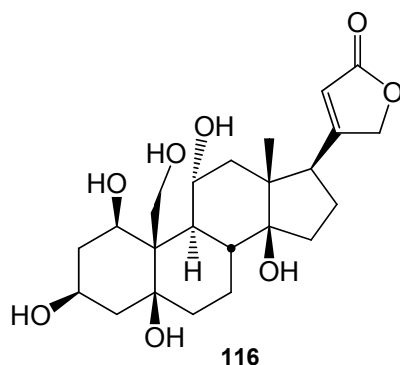
A azidólise de **112** com  $\text{NaN}_3$  resultou em sua respectiva azida, a qual foi submetida à desproteção do grupo OTBS seguida da reação de oxidação de Swern, obtendo-se o  $\beta$ -cetoéster **113**. Os autores relatam que o grupo metóximetila foi removido inesperadamente após a purificação por cromatografia em sílica-gel. A hidrogenação de **113** seguida de condensação com *Z*-D-alanina forneceu o produto **114**, que após hidrogenólise para remoção do grupo benzilóxicarbonila, conduziu à formação do hidrocloreto da (-)-actinobolina **115**.



**Esquema 14.** Síntese da (-)-actinobolina (**115**).

## 2.2.4 Obtenção da (R)-5-isopropenil-cicloexen-2-ona (**5**) a partir da (R)-(-)-carvona (**2**) - estudos para a obtenção do esteróide ouabagenina (**116**)

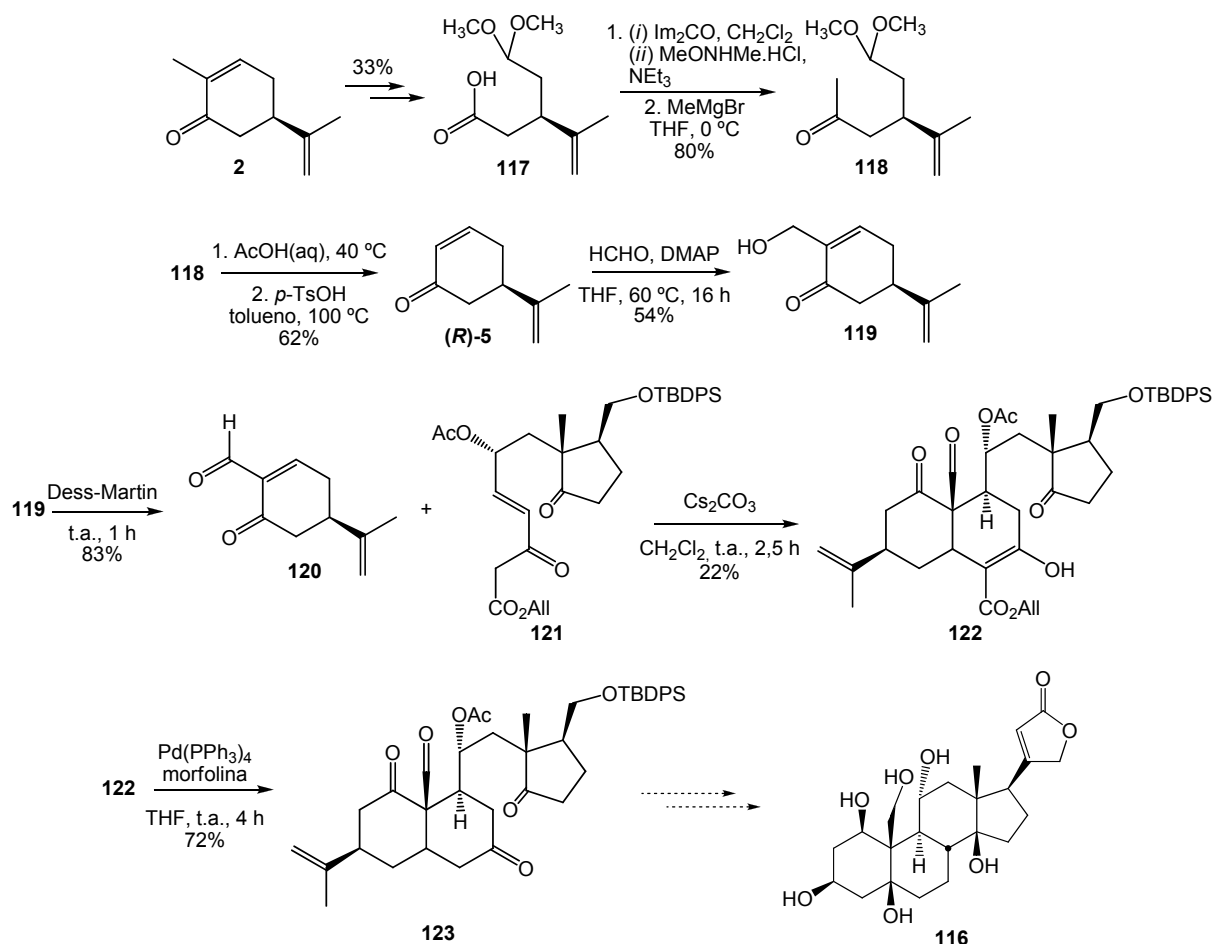
Em 2005, Deslongchamps e colaboradores iniciaram seus esforços para a síntese da ouabagenina (**116**), um esteróide utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (Figura 7).<sup>61</sup>



**Figura 7.** Ouabagenina (**116**).

Nesta síntese, o ácido **117**, obtido a partir da (*R*)-(-)-carvona (**2**), com 33% de rendimento em quatro etapas, foi convertido em sua correspondente amida de Weinreb. Esta, na presença de brometo de metil magnésio, forneceu a cetona **118** (Esquema 15). A desproteção do grupo acetal, seguida de ciclização em meio ácido, forneceu a enona (*R*)-**5** com 16% rendimento a partir de **2**. É importante ressaltar que o procedimento para a obtenção da (*R*)-5-isopropenil-cicloexen-2-ona (**5**) é uma modificação do procedimento utilizado para a síntese da (-)-risitina. Entretanto, o rendimento global para a (*R*)-**5** foi semelhante ao obtido anteriormente, o que mostra a dificuldade de preparação destas cicloexenonas quirais.

A reação de Baylis-Hillman entre (*R*)-**5** e formaldeído levou a formação de **119**, correspondente à carvona hidroxilada em C-7, que foi oxidada com periodinano ao seu respectivo aldeído **120**. A ciclização aniônica entre o aldeído **120** e o intermediário **121** gerou o aduto **122**, que foi submetido à descarboxilação, resultando em **123**, um precursor avançado na síntese da ouabagenina.



**Esquema 15.** Síntese do precursor **123** para a obtenção da ouabagenina (**116**).

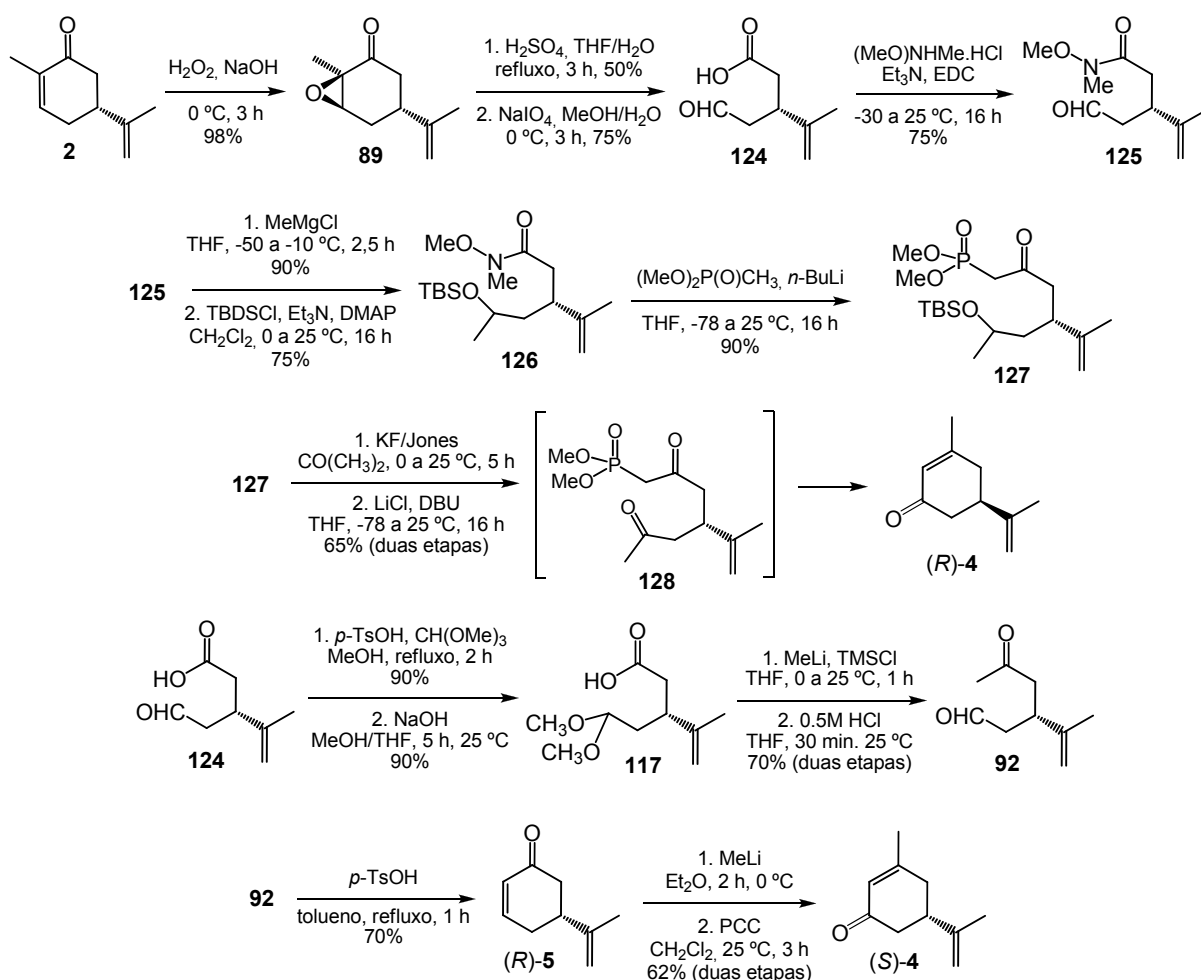
### 2.2.5 Síntese da (*R*)-(-) e (*S*)-(+) isocarvona (**4**).

A busca por novos compostos que possam ser utilizados como blocos de construção, na obtenção de moléculas estruturalmente complexas, é um desafio constante para os químicos orgânicos. Em 2004, González e colaboradores realizaram a síntese enantio-divergente da isocarvona (**4**) (um isômero constitucional da carvona) a partir da (*R*)-(-)-carvona (**2**). De fato, apenas uma síntese racêmica para o composto **4** havia sido descrita por Stetter e Simons em 1985, utilizando uma condensação aldólica como etapa chave.<sup>62</sup>

A epoxidação seletiva de **2** resultou na epoxicarvona **89**, que foi submetida à abertura do anel epóxido, em meio ácido, fornecendo uma mistura de dióis *cis* e *trans* com proporção de 1 : 1. Uma limitação deste método para a obtenção de **4** é que apenas o diol *cis* foi submetido à clivagem oxidativa com NaIO<sub>4</sub>. Portanto, o ácido **124** foi produzido com 37% de rendimento, em três etapas reacionais (Esquema 16).

O ácido **124** foi convertido na sua respectiva amida de Weinreb **125**, que foi alquilada, e o álcool formado foi protegido com TBSCl, resultando no enol éter de silício **126**. O tratamento deste éter de silício com o ânion do dimetóximetil fosfonato gerou o ceto-fosfonato **127**. A desproteção de **127**, seguida de oxidação com reagente de Jones forneceu o intermediário **128**, que foi submetido à olefinação intermolecular de Horner-Wadsworth-Emmons, para formar a (*R*)-(-)-isocarvona (**4**) com 11% de rendimento global a partir de (*R*)-**2**.

Para a preparação da (*S*)-(+)-isocarvona (**4**), o ácido **124** foi tratado com trimetóximetano, sob condições ácidas, para gerar o cetal **117**, após a hidrólise alcalina do metiléster resultante. A alquilação de **117**, seguida da desproteção do grupo carbonila permitiu a obtenção do ceto-aldeído **92**, que foi submetido a uma condensação aldólica intramolecular, sob condições ácidas, para produzir a enona **5**. O tratamento de **5** com MeLi, seguido do rearranjo oxidativo dos dióis terciários, produziu a (*S*)-isocarvona (**4**) com 9% de rendimento global, a partir de (*R*)-**2**.

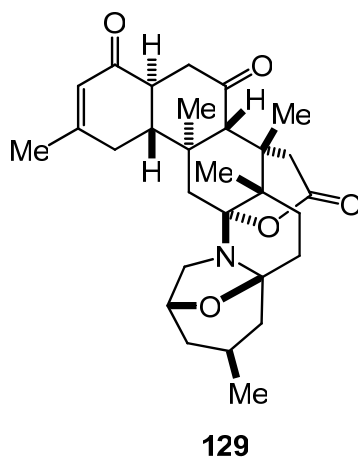


**Esquema 16.** Síntese enantiodivergente da (*R*)-(-) e (*S*)-(+)-isocarvona (**4**).



## 2.2.6 Emprego da (*R*)-isocarvona (**4**) para a obtenção da norzoantamina (**129**).

O enantiômero (*R*)-isocarvona (**4**) foi recentemente empregado em estudos para a síntese do alcalóide marinho norzoantamina (**129**), evidenciando o valor sintético do composto (*R*)-**4** como um importante bloco de construção. Sendo assim, Juhl e colaboradores sintetizaram a (*R*)-(-)-isocarvona (**4**) seguindo o protocolo de González, e a utilizaram como material de partida para a obtenção da norzoantamina (**129**) (Figura 8).<sup>62</sup> Este composto tem despertado o interesse de pesquisadores por apresentar uma supressão da perda de massa óssea em ratos, causado pela osteoporose. Além disso, alguns de seus derivados também mostraram inibição do desenvolvimento de algumas células leucêmicas.<sup>63</sup>

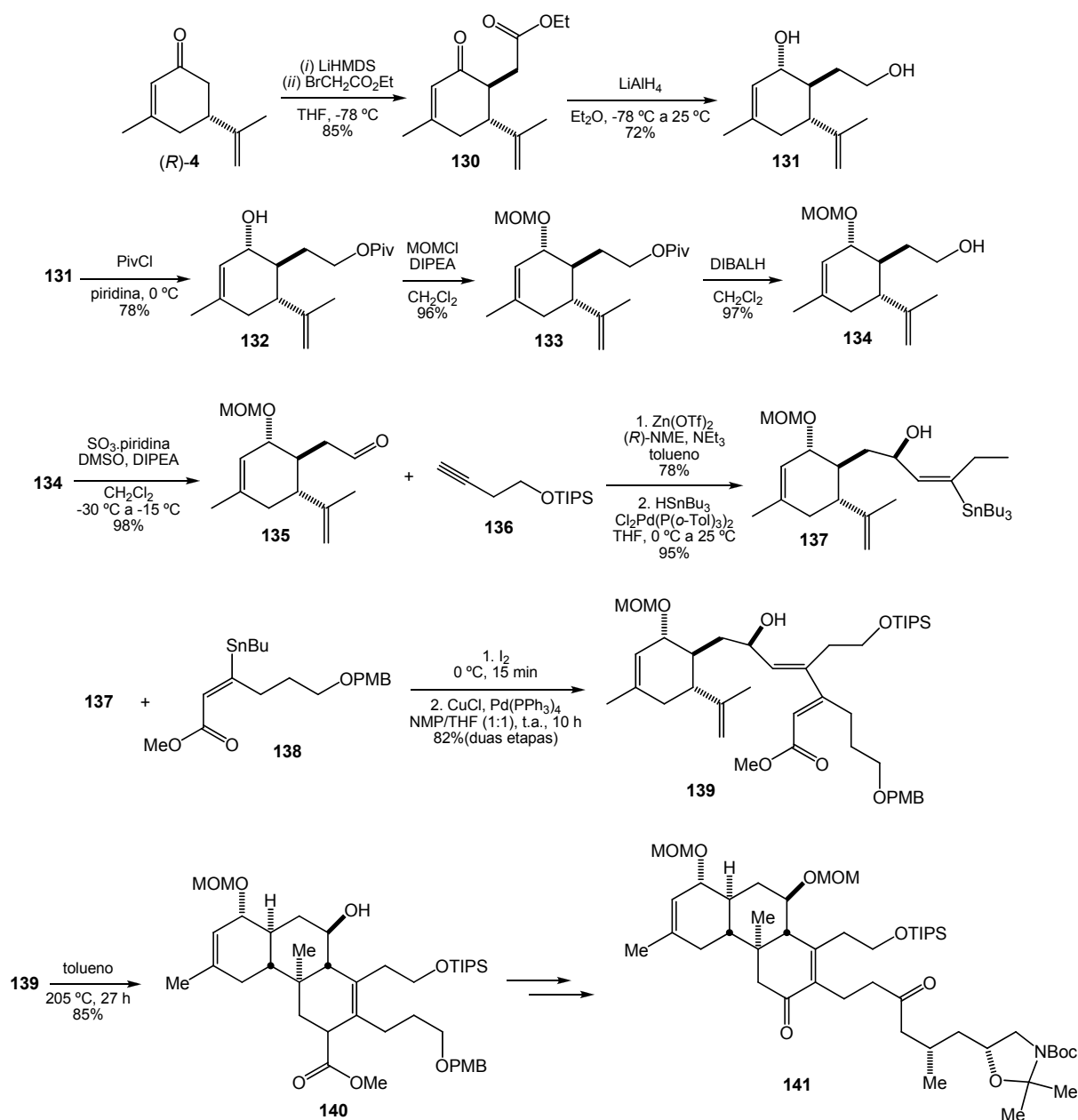


**Figura 8.** Norzoantamina (**129**).

A alquilação estereosseletiva do enolato de lítio do composto (*R*)-**4**, com bromoacetato de etila, forneceu uma mistura diastereoisomérica de ceto-ésteres, sendo o produto *trans* **130** obtido majoritariamente (Esquema 17). A redução diastereosseletiva de **130** conduziu à formação do diol **131**, que foi protegido seletivamente com cloreto de pivaloíla, resultando em **132**. O produto **132** foi convertido no correspondente éter **133**, seguido de remoção reductiva do grupo protetor com  $\text{LiAlH}_4$ , levando à formação de **134**. A oxidação de **134** levou à obtenção do aldeído **135**.

A adição estereosseletiva do alcino **136** sobre o aldeído **135**, levou a formação do seu respectivo álcool propargílico, que foi submetido à hidroestananilação para a obtenção de **137**. O acoplamento de Stille entre o substrato **137** e o fragmento **138** foi conduzido na presença de  $\text{I}_2$  e  $\text{CuCl}$  produzindo **139**. Os autores utilizaram diferentes combinações de solventes para esta reação e perceberam que o uso de THF, como co-solvente, diminuía a

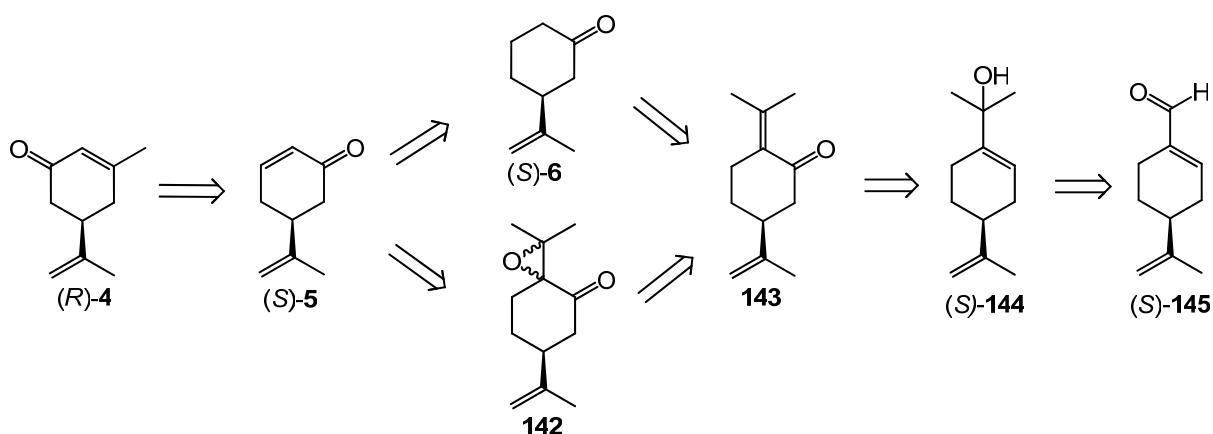
quantidade de subprodutos. A etapa seguinte consiste em uma reação de Diels-Alder intramolecular, que resultou no cicloaduto **140**. Após a obtenção deste intermediário, várias etapas foram conduzidas até a obtenção de **141** que, por sua vez, contém 27 dos 29 carbonos necessários para a formação da norzoantamina (**129**).



**Esquema 17.** Síntese do intermediário avançado **141** utilizado na síntese parcial da norzoantamina (**129**).

### 3. OBJETIVO

Considerando a ampla importância da aplicação de cetonas cíclicas quirais na preparação de produtos naturais e não-naturais biologicamente ativos, propõe-se a síntese enantiosseletiva da (*R*)-(-)-isocarvona (**4**), da (*S*)-(+)-5-isopropenilciclohexen-2-ona (**5**) e da (*S*)-(-)-3-isopropenilciclohexanona (**6**), a partir do monoterpene (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**). A obtenção destes substratos pode ser racionalizada conforme a perspectiva retrossintética mostrada a seguir (Esquema 18).



**Esquema 18.** Retrossíntese proposta para a obtenção de (*R*)-4 a partir do (*S*)-perilaldeído (**145**).

Conforme a retrossíntese acima, a isocarvona (*R*)-4 poderia ser preparada a partir da enona (*S*)-5 através da adição nucleofílica de MeLi seguida da transposição oxidativa do grupo carbonila. O intermediário (*S*)-5 seria obtido através da sulfenilação de (*S*)-6, seguida de oxidação do substituinte fenilsulfeto para fenilsulfóxido, seguido de eliminação térmica deste grupo fenilsulfóxido. O precursor (*S*)-6 poderia ser preparado a partir remoção do grupo isopropilideno do composto **143**, através de uma reação retroaldol. Entretanto, a remoção do grupo isopropilideno em **143** poderia resultar na perda do centro quiral por isomerização, uma vez que esta reação é realizada em meio ácido.

Alternativamente, a enona (*S*)-5 poderia ser obtida a partir a fragmentação da epoxicetona **142** em tiofenóxido de sódio. Esta epoxicetona seria obtida a partir da epoxidação seletiva de **143** com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A enona **143** poderia ser obtida do rearranjo oxidativo do álcool alílico (*S*)-144, que por sua vez, deriva-se do (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**).

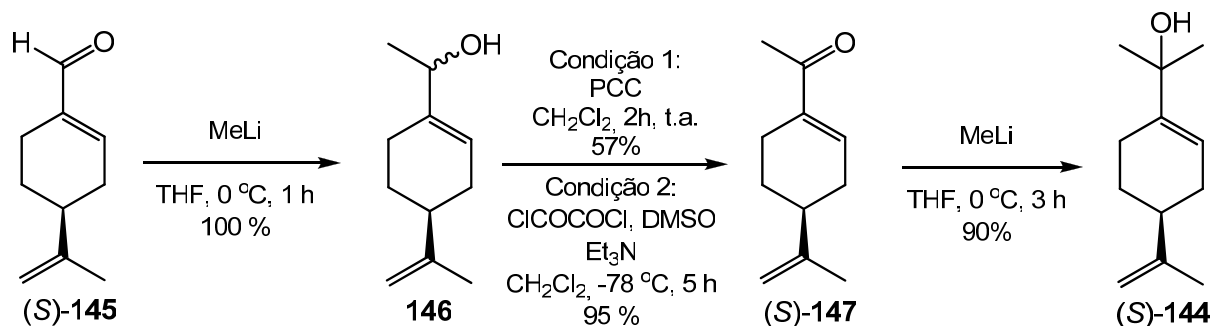
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL ALÍLICO TERCIÁRIO (S)-144

A partir do monoterpeneo (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**), estudou-se a seqüência sintética para a obtenção do álcool alílico (*S*)-**144** (Esquema 19).

A adição de MeLi sobre o aldeído **145** levou à formação de uma mistura diastereoisomérica de álcoois **146** em rendimento quantitativo, após isolamento e purificação do produto bruto por coluna cromatográfica.<sup>64</sup> A oxidação desta mistura de álcoois foi inicialmente investigada utilizando-se PCC como agente oxidante (Condição 1).<sup>65</sup> Entretanto, devido ao baixo rendimento na obtenção de (*S*)-**147**, bem como a preocupação em eliminar resíduos agressivos ao meio ambiente, optou-se por aplicar a metodologia de oxidação de Swern, para a conversão de **146** para **147** (Condição 2).<sup>66</sup> Nesta reação, obteve-se a enona quiral (*S*)-**147** em alto rendimento, após isolamento e purificação do produto bruto por coluna cromatográfica. A adição de MeLi sobre a cetona (*S*)-**147** levou ao respectivo álcool terciário (*S*)-**144**, com 90% de rendimento, após isolamento e purificação por coluna cromatográfica.

Conforme análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, os produtos brutos das três etapas reacionais, utilizados para converter (*S*)-**145** em (*S*)-**144**, mostraram-se suficientemente limpos para serem empregados na seqüência sintética utilizada. Deste modo, optou-se pela otimização desta seqüência sem a execução das etapas de purificação cromatográfica, que permitiu a conversão de (*S*)-**145** em (*S*)-**144** em 85 % de rendimento. O álcool (*S*)-**144** também foi utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação cromatográfica.



Esquema 19. Obtenção do álcool alílico (*S*)-**144** a partir de (*S*)-**145**.

De acordo com o espectro de infravermelho do álcool alílico terciário (*S*)-**144** (Figura 20, página 79), observam-se as seguintes absorções: i) 3376 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação O-H; ii) 1644 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial das ligações C=C; iii) 1373 cm<sup>-1</sup>, deformação angular da ligação C-H das metilas; iv) 1150 cm<sup>-1</sup>, deformação axial da ligação C-O.

A partir do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do álcool (*S*)-**144** (Figura 21, página 80), observa-se: i) dois singletos em  $\delta$  1,31 e  $\delta$  1,32, referente aos hidrogênios metílicos vizinhos à função hidroxila; ii) um singlete em  $\delta$  1,74, correspondente aos hidrogênios metílicos da isopropenila; iii) um singlete largo em  $\delta$  4,71, referentes aos hidrogênios olefínicos da isopropenila; iv) um singlete largo em  $\delta$  5,75, correspondente ao hidrogênio olefínico do anel.

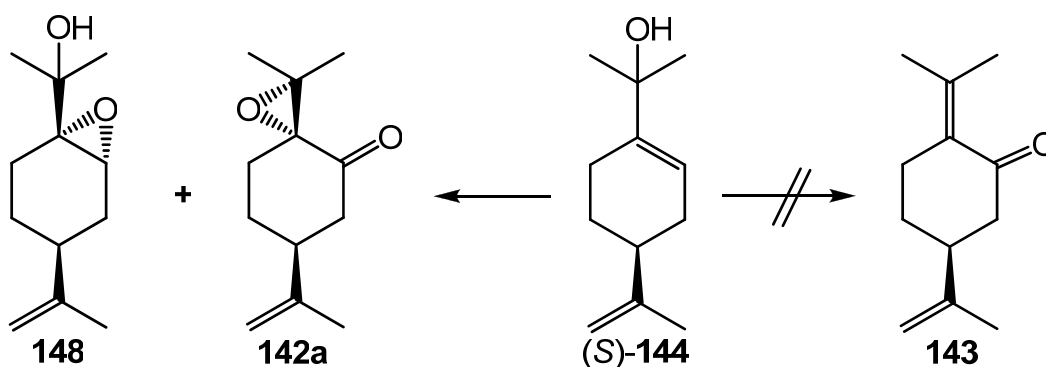
A partir do espectro de <sup>13</sup>C APT do composto (*S*)-**144** (Figura 22, página 81), observam-se os seguintes sinais a  $\delta$ : 20,7; 24,8; 27,9; 28,8 (2C), 30,5; 40,9; 72,7; 108,4; 118,3; 143,5; 149,8.

## 4.2 ESTUDOS PARA A REAÇÃO DE TRANSPOSIÇÃO ALÍLICA OXIDATIVA DE (*S*)-**144**

Métodos que permitam a transposição de grupos funcionais de um carbono para outro constituem uma ferramenta importante para a síntese orgânica. O termo transposição significa o movimento efetivo da funcionalidade dentro de um mesmo esqueleto carbônico, também chamada de metátese funcional.<sup>67</sup>

A transposição alquilativa de carbonila de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas é um exemplo representativo destes métodos. Consiste na adição 1,2 de reagentes organometálicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, seguido do rearranjo oxidativo do álcool terciário resultante, geralmente conduzido na presença de reagentes de óxido de cromo (VI), levando à formação de cetonas alquil-substituídas na posição  $\beta$  do sistema conjugado.<sup>68</sup>

Neste contexto, a obtenção do álcool alílico (*S*)-**144**, através da alquilação da cetona (*S*)-**147** utilizando MeLi, permite-nos o emprego da metodologia de transposição alílica oxidativa para a obtenção da enona **143** (Esquema 20)



**Esquema 20.** Obtenção de **148** e **142a** promovido por óxido de cromo (VI).

Deste modo, realizou-se um estudo para a oxidação de (*S*)-**144** utilizando reagentes de óxido de cromo (VI), em diferentes condições reacionais, conforme mostrado na tabela 7.

**Tabela 7** – Resultados obtidos para a oxidação de (*S*)-**144** com reagentes de Cr (VI).

Entrada	Oxidante	Proporção de 148 : 142a	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	PCC/ SiO <sub>2</sub>	2 : 1	12	53
2	PCC/ NaOAc	2 : 1	18	70
3	PCC/ alumina	-	12	-
4	CrO <sub>3</sub> .py <sub>2</sub> (Collins)	1 : 2	6	66

Inicialmente utilizou-se como oxidante PCC/SiO<sub>2</sub> (entrada 1).<sup>69</sup> A uma solução do álcool (*S*)-**144** em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados 2 equivalentes de PCC e uma razão m/m de 1 : 1 de sílica, em relação ao oxidante. A reação foi monitorada por CCD e após 12 horas à temperatura ambiente, a reação foi interrompida pela filtração da mistura reacional em sílica gel, utilizando-se éter etílico como eluente. Após isolamento do produto bruto da reação, a análise por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C permitiu concluir que a reação conduziu à formação de uma mistura contendo o epoxialcool **148** e a epoxicetona **142a** na proporção de 2 : 1, respectivamente. Nesta reação, não foi observada a formação da enona **143**.

A formação de misturas de epóxidos, nas reações de transposição oxidativa de álcoois alílicos, possui precedentes na literatura.<sup>70,71</sup> Este resultado pode ser observado em substratos estericamente impedidos: ou seja, álcoois alílicos terciários, que apresentam impedimento estérico, são mais suscetíveis à formação destes compostos.

Na reação conduzida na presença de PCC/NaOAc (4 equivalentes) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entrada 2), obteve-se **148** e **142a** com 70% de rendimento, sendo determinado por RMN uma proporção de 2 : 1, respectivamente.<sup>72</sup> Empregando-se PCC/alumina como sistema oxidante (entrada 3), recuperou-se somente o material de partida, após 12 horas de reação.<sup>70</sup>

A utilização do reagente de Collins (CrO<sub>3</sub>.py<sub>2</sub>) apresentou uma alteração na proporção entre o epoxiálcool **148** e a epoxicetona **142a**, a qual inverteu-se para 1 : 2, respectivamente (entrada 4).<sup>73</sup> O acompanhamento desta reação foi realizada por CCD, sendo observado que não houve progresso de 3 para 6 horas. Apesar da maior proporção obtida para a epoxicetona **142a**, esta reação limita-se ao excesso de reagente utilizado (12 equivalentes), à dificuldade de isolamento dos produtos da mistura reacional e ao rendimento ligeiramente menor.

De acordo com o espectro de infravermelho do epoxiálcool **148** (Figura 23, página 82), observam-se as seguintes absorções: i) 3469 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação O-H; ii) 2973 e 2932 cm<sup>-1</sup>, bandas de estiramento da ligação C-H; iii) 1644 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação C=C do grupo isopropenila; iv) 1370 cm<sup>-1</sup>, deformação angular da ligação C-H das metilas; v) 956 cm<sup>-1</sup>, deformação axial simétrica do anel epóxido; vi) 888 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação angular fora do plano da ligação C-H do grupo isopropenila.

A partir do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do epoxiálcool **148** (Figura 24, página 83), observa-se: i) um singlete a  $\delta$  1,70, correspondente aos hidrogênios metílicos da isopropenila; ii) um duplo duplo dubleto em  $\delta$  2,00 com  $J$  15,3, 6,0 e 2,8 Hz, referente ao hidrogênio metilênico axial em posição  $\beta$  ao anel epóxido; iii) um singlete a  $\delta$  3,48, correspondente ao hidrogênio do epóxido; iv) dois singletos a  $\delta$  4,69 e  $\delta$  4,73, referentes aos hidrogênios olefínicos da dupla ligação da isopropenila.

De acordo com o espectro de <sup>13</sup>C APT do composto **148** (Figura 25, página 84), observam-se os seguintes sinais a  $\delta$ : 20,9; 24,3; 24,5; 25,2; 26,6; 30,4; 36,6; 56,4; 64,9; 69,9; 109,1; 148,6.

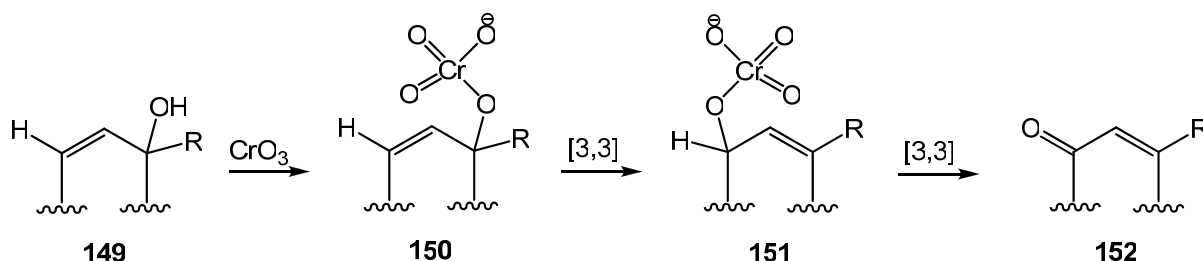
O espectro de infravermelho da epoxicetona **142a** (Figura 29, página 88) apresenta as seguintes absorções: i) 2967, 2930 e 2864 cm<sup>-1</sup>, bandas de estiramento da ligação C-H; ii) 1724 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação C=O; iv) 1646 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação C=C; iii) 1378 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação angular da ligação C-H das metilas; iv) 1231 e 947 cm<sup>-1</sup>, deformação axial simétrica e assimétrica, respectivamente, correspondente ao anel epóxido; v) 897 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação angular fora do plano da ligação C-H do grupo isopropenila.

De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da epoxicetona **142a** (Figura 30, página 89), observa-se: i) dois singletos em  $\delta$  1,24 e 1,46, correspondentes aos hidrogênios metílicos vizinhos ao anel epóxido; ii) um singlete em  $\delta$  1,77, referente aos hidrogênios metílicos da isopropenila; iii) um multiplete entre  $\delta$  2,47 – 2,55, correspondente ao hidrogênio da junção com a isopropenila; iv) dois singletos em  $\delta$  4,78 e  $\delta$  4,81, referentes aos hidrogênios olefínicos da isopropenila.

A partir do espectro de  $^{13}\text{C}$  APT do composto **142a** (Figura 31, página 90), observam-se os seguintes sinais a  $\delta$ : 19,2; 19,5; 20,4; 29,6; 29,7; 45,1; 47,9; 63,2; 70,1; 110,1; 146,4; 206,1.

#### 4.2.1 Proposta para a formação de 148 e 142a

O mecanismo de oxidação de álcoois alílicos terciários por reagentes de cromo (VI) pode ser descrito, de um modo geral, como apresentado na Figura 9. A etapa inicial é a formação do éster cromato **150**, a partir do álcool **149**, seguido de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico, resultando no éster isomérico **151**. Na última etapa, o álcool alílico, agora secundário, é oxidado para o respectivo grupo carbonila, fornecendo a enona **152**.

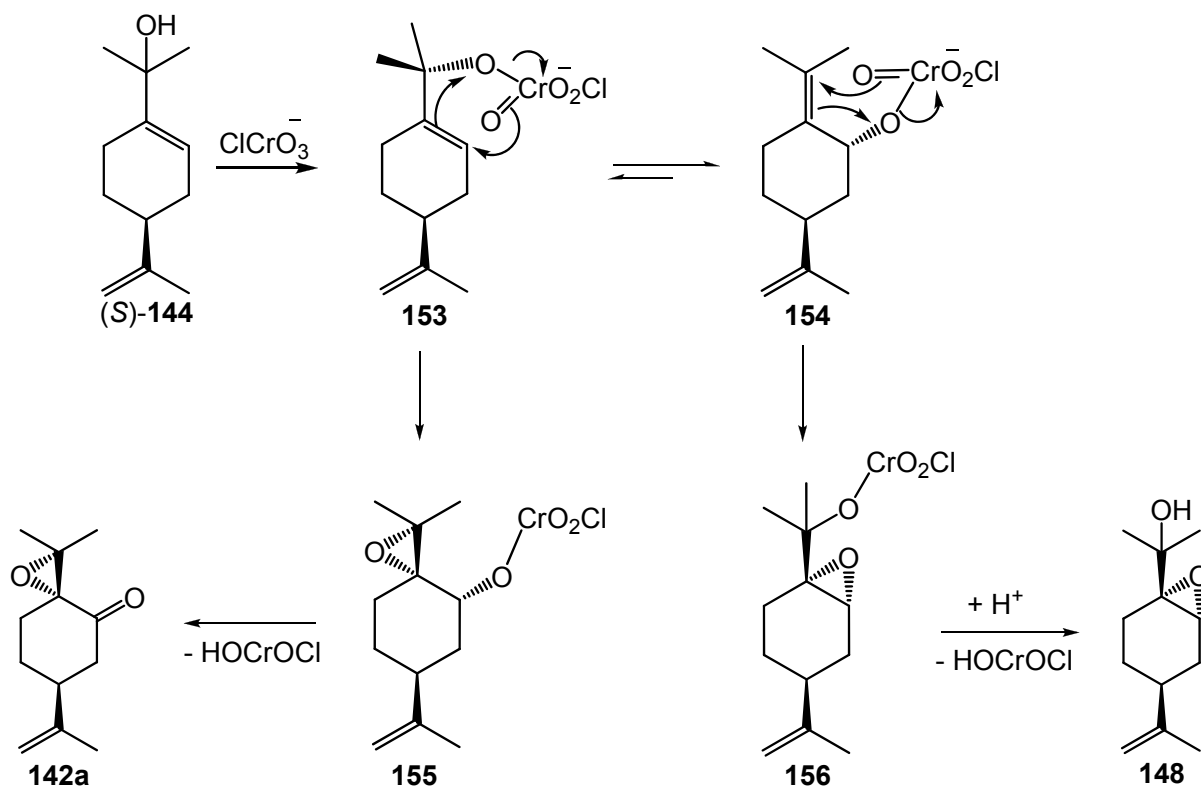


**Figura 9.** Transposição oxidativa de álcoois alílicos terciários promovida por Cr (VI).

A formação de uma mistura contendo o epoxiálcool **148** e a epoxicetona **142a** pode ser racionalizada conforme a Figura 10. Propõe-se, inicialmente, a formação do éster cromato **153**, o qual estará em equilíbrio com seu respectivo regioisômero **154**. O éster cromato **153** sofrerá um rearranjo para o intermediário **155**, através de um estado de transição cíclico. Devido à presença do grupo isopropenila, a aproximação do oxigênio do éster cromato à dupla ligação do anel ocorre pela face oposta, levando a um estado de transição cadeira. Este intermediário, por sua vez, fornece a epoxicetona **142a**, pela eliminação  $\alpha$  intramolecular de um próton. Por mecanismo semelhante, o éster cromato **154** sofre rearranjo via estado de

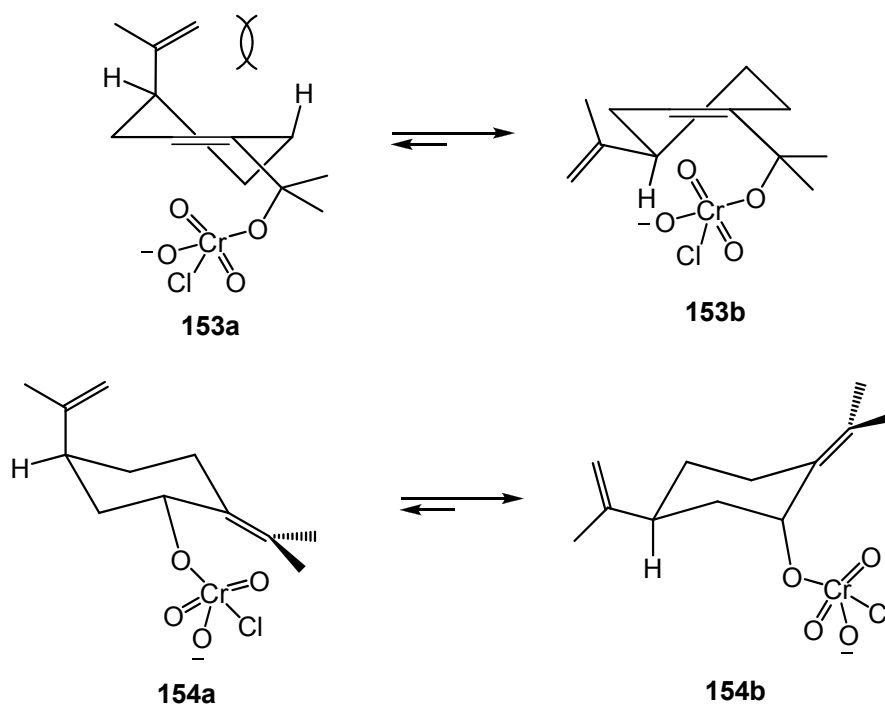


transição cíclico, também com aproximação pela face oposta ao grupo isopropenila, para gerar o intermediário **156**. Este, impossibilitado de sofrer oxidação por ser um carbono terciário, conduz à formação do epoxiálcool **148** como produto majoritário.



**Figura 10.** Proposta para a formação de **142a** e **148**.

A obtenção do epoxiálcool **148** como produto majoritário pode estar relacionado à estabilidade conformacional para os dois ésteres cromato **153** e **154**. O anel cicloexênico para o intermediário **153**, apresenta uma conformação do tipo “meia-cadeira” (Figura 11). Dentre os dois confôrmeros possíveis para esta forma, o confôrmero **153b** é o mais estável, pois apresenta o grupo isopropenila em equatorial, não havendo interação repulsiva 1,3-diaxial, como observado para **153a**. O éster cromato **154**, entretanto, apresenta um estado de transição do tipo cadeira, o qual é termodinamicamente mais estável que a conformação do éster cromato **153**. Desta forma, o equilíbrio entre os dois ésteres estará deslocado a favor de **154** que, por sua vez, leva à formação do produto majoritário **148**.



**Figura 11.** Conformações para os ésteres cromato **153** e **154**.

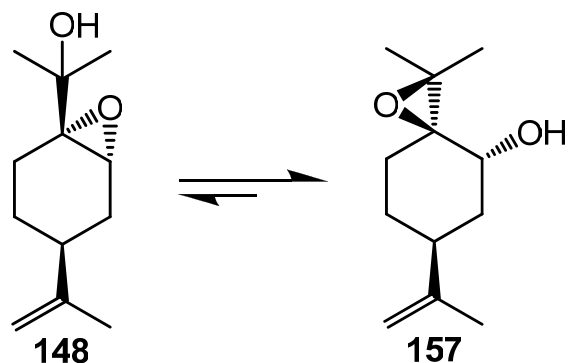
#### 4.2.2 Atribuição da estereoquímica de **148** pela análise de RMN de hidrogênio

Uma evidência da estereoquímica representada para o epoxiálcool **148**, cujos grupos isopropenila e isopropanol estão em relação *cis*, pode ser observada pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24, página 83), onde em  $\delta$  3,47 ppm observa-se um singlete, referente ao hidrogênio do epóxido em posição pseudo-equatorial. Situação semelhante pôde ser encontrada no trabalho de Qiang Tu e colaboradores, na síntese de dióis, onde se observa apenas um singlete de H-eq para o composto de estereoquímica análoga a **148**, enquanto que para o diastereoisômero H-axial percebe-se um dubleto.<sup>74</sup> Isto ocorre devido a uma conformação mais rígida de **148**, o que resulta em um ângulo diedro próximo a  $90^\circ$  e, conseqüentemente, um  $J$  próximo a 0 Hz, observando-se assim apenas um singlete.

#### 4.3 ESTUDOS SOBRE A MIGRAÇÃO DE EPÓXIDO PARA O EPOXIÁLCOOL **148**

A seguir estudou-se a reação de equilíbrio para a conversão do 2,3-epoxiálcool **148** em **157**, em diferentes condições reacionais (Esquema 21). O rearranjo de 2,3 epoxiálcoois é conhecido como migração de epóxido ou rearranjo de Payne. A reação envolve o ataque nucleofílico intramolecular de um alcóxido sobre o epóxido adjacente para formar um

alcóxido isomérico. A isomerização produz uma mistura em equilíbrio de epóxidos, controlada pela estabilidade termodinâmica dos dois compostos.<sup>75,76</sup>



Esquema 21. Reação de migração de epóxido de **148** para **157**.

As condições reacionais investigadas para o rearranjo de Payne para o substrato **148** estão apresentadas na Tabela 8.

**Tabela 8.** Condições reacionais empregadas para a migração de epóxido de **148**.

Entrada	Base (eq.)	Solvente	Temperatura	Tempo	157 : 148
1	NaOH (1,7)	<i>t</i> -BuOH	90 °C	48 h	1,2 : 1
2	NaOH	H <sub>2</sub> O	t.a.	12 dias	1 : 2
3	NaH (2,0)	THF	t.a. / 60 °C	20 h (t.a.) 30 h (60 °C)	1 : 4 1 : 1
4	<i>t</i> -BuOK (2,5)	<i>t</i> -BuOH	40 °C	17 h	2,2 : 1
5	<i>t</i> -BuOK (2,5)	<i>t</i> -BuOH	40 °C	88 h	2,2 : 1
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4,0)	<i>i</i> -PrOH	Refluxo	24 h	<b>148</b>
7	HMDSLi (2,0)	THF	Refluxo	76 h	<b>148</b>
8	InCl <sub>3</sub> (1,0)	H <sub>2</sub> O	t.a.	3,5 h	<b>148</b>
9	TMSCl/Imidazol	DMF	t.a.	26 h	<b>148</b>

A reação de migração de epóxido foi inicialmente conduzida utilizando-se NaOH em *t*-BuOH, à 75 °C durante 4 horas (entrada 1).<sup>77</sup> Após análise por cromatografia em camada delgada, observou-se a presença de material de partida. Optou-se, então, por elevar a temperatura deste sistema para 90 °C, mantendo-o sob agitação por mais 44 horas de reação. Após o isolamento por cromatografia em sílica gel, obteve-se uma mistura dos epoxiálcoois **157** e **148**, na proporção de 1,2 : 1, respectivamente. A tentativa de isomerização de **148** em

NaOH aquoso, sob longo período de reação, apresentou uma proporção de 1 : 2, de **157** : **148** (entrada 2).<sup>76</sup>

Há registros na literatura, que o rearranjo de 2,3-epoxiálcoois, pode ser promovido por base relativamente forte em meio aprótico, tal como NaH/THF.<sup>78</sup> Após 20h de reação, na temperatura ambiente (entrada 3), foi verificado, por cromatografia gasosa, uma proporção entre o epoxiálcool **157** e o epoxiálcool **148** 1 : 4. Com base neste resultado, elevou-se a temperatura reacional para 60°C e após mais 30 horas de reação, constatou-se a proporção de 1 : 1, de **157** : **148**. A baixa proporção obtida nestas condições pode estar relacionada ao fato de que, em solventes apróticos, o ânion alcóxido está mais fortemente ligado com o cátion sódio, dificultando o ataque nucleofílico intramolecular e, conseqüentemente, o rearranjo.<sup>79</sup>

De acordo com a entrada 4, obteve-se a melhor condição para deslocar o equilíbrio em favor de **157** empregando-se *t*-BuOK em *t*-BuOH, à temperatura de 40 °C por 17 horas.<sup>80</sup> A análise de cromatografia gasosa indicou que a proporção entre o álcool migrado e o material de partida foi de 2,2 : 1, respectivamente. Após isolamento e purificação por cromatografia em sílica-gel, utilizando hexano : acetato de etila (95 : 5) como eluente, obteve-se o álcool **157**, com 82% de material recuperado. Observou-se também que, nestas mesmas condições, a proporção entre **157** e **148** não sofreu alteração quando tempos maiores de reação foram empregados, sugerindo que, após estabelecer o equilíbrio do sistema, a proporção entre os regioisômeros permanece constante.

Quando a reação foi conduzida na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrada 6), não se observou a formação de **157**, conforme análise de C.C.D.<sup>81</sup> Na tentativa de indução do rearranjo sob condições de catálise ácida brandas, empregando InCl<sub>3</sub> (entrada 8), não foi observado a formação do produto migrado. A utilização de uma base mais forte e mais volumosa (entrada 7) também não levou à formação do álcool **157**. Quando se utilizou TMSCl como tentativa de captura *in situ* do alcóxido gerado após o ataque nucleofílico intramolecular, recuperou-se apenas o material de partida **148**.<sup>82</sup>

De acordo com o espectro de infravermelho do epoxiálcool **157** (Figura 26, página 85), observam-se as seguintes absorções: i) 3439 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação O-H; ii) 3007, 2969 e 2963 cm<sup>-1</sup>, bandas de estiramento da ligação C-H; iii) 1643 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação C=C do grupo isopropenila; iv) 1092 cm<sup>-1</sup>, deformação axial da ligação C-O do grupo hidroxila; v) 1216 e 984 cm<sup>-1</sup>, deformação axial simétrica e assimétrica do anel epóxido, respectivamente.

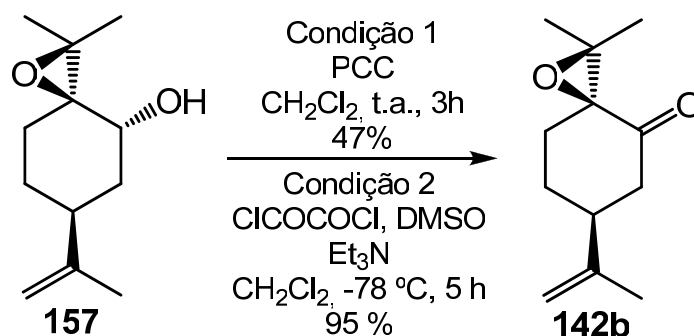
O espectro de RMN de hidrogênio para o álcool **157** mostra que a estereoquímica apresentada está de acordo com a proposta de formação do epoxiálcool **148**, apresentada na

Figura 12. Pode-se observar, em  $\delta$  3,80 ppm, um singlete referente ao hidrogênio carbinólico em posição pseudo-equatorial, resultante da abertura do anel epóxido (Figura 27, página 86). Da mesma forma que seu regioisômero, não foi possível observar uma constante de acoplamento entre este hidrogênio e os seus hidrogênios vizinhos. A conformação mais rígida de **157** também resulta em um ângulo diedro próximo a  $90^\circ$ , entre este hidrogênio carbinólico e o os hidrogênios  $\text{CH}_2$  vizinhos a ele. Consequentemente, a constante de acoplamento  $J$  será próxima a zero Hz, observando-se assim apenas um singlete.

Ainda com relação a este espectro, observam-se: i) dois singletos em  $\delta$  1,35 e 1,42, correspondentes aos hidrogênios metílicos vizinhos ao anel epóxido; ii) um singlete em  $\delta$  1,74, referente aos hidrogênios metílicos da isopropenila; iii) um multiplete entre  $\delta$  2,37 – 2,45, correspondente ao hidrogênio da junção com a isopropenila; iv) um singlete largo em  $\delta$  4,73, referente aos hidrogênios olefínicos.

#### 4.4 PREPARAÇÃO DA (S)-3-ISOPROPENILCICLOEXANONA (6).

A oxidação do epoxiálcool **157** foi inicialmente investigada utilizando-se PCC (Condição 1) (Esquema 22). Devido ao baixo rendimento obtido para este procedimento, optamos novamente pelo protocolo de Swern, levando à formação da epoxicetona diastereoisomérica **142b** com 95% de rendimento, a qual foi usada na etapa seguinte de reação sem a necessidade de purificação (Condição 2).



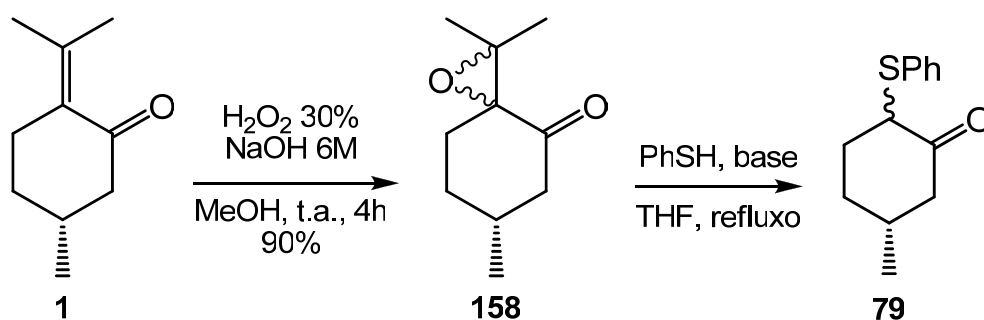
Esquema 22. Oxidação do epoxiálcool **157** para a epoxicetona **142b**.

No espectro de infravermelho da epoxicetona **142b** (Figura 32, página 91), podem ser observadas as seguintes absorções: i)  $3000$ ,  $2961$  e  $2886 \text{ cm}^{-1}$ , bandas de estiramento da ligação C-H; ii)  $1710 \text{ cm}^{-1}$ , banda de deformação axial da ligação C=O; iii)  $1641 \text{ cm}^{-1}$ , banda de deformação axial da ligação C=C; iv)  $1374 \text{ cm}^{-1}$ , banda de deformação angular da ligação

C-H das metilas; v) 1268 e 953  $\text{cm}^{-1}$ , deformação axial simétrica e assimétrica, respectivamente, correspondente ao anel epóxido; vi) 899  $\text{cm}^{-1}$ , banda referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H do grupo isopropenila.

De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da epoxicetona **142b** (Figura 33, página 92), observa-se: i) dois singletos em  $\delta$  1,25 e 1,44, correspondentes aos hidrogênios metílicos vizinhos ao anel epóxido; ii) um singlete em  $\delta$  1,77, referente aos hidrogênios metílicos da isopropenila; iii) um multiplete entre  $\delta$  2,38 – 2,45, correspondente ao hidrogênio da junção com a isopropenila; iv) dois singletos em  $\delta$  4,79 e  $\delta$  4,94, referentes aos hidrogênios olefínicos da isopropenila.

As epoxicetonas obtidas **142a** e **142b** se diferenciam, além da estereoquímica, também em seus estados físicos. Enquanto a epoxicetona **142a** resultante do rearranjo oxidativo é líquida, a epoxicetona **142b** é sólida. Esta diferença, entretanto, não interfere na etapa seguinte, uma vez que podem ser utilizadas separadamente ou na forma de mistura. Desta maneira, os compostos **142a** e **142b** foram submetidos a uma reação de abertura de epóxido promovido por tiofenóxido de sódio. Para estabelecer as condições reacionais a serem utilizadas nesta etapa, empregou-se a epoxipulegona **158** como substrato modelo, obtida através da oxidação da (*R*)-pulegona (**1**) com  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Esquema 23).



**Esquema 23.** Obtenção da epoxipulegona **158** e estabelecimento das condições reacionais para a abertura de epóxido promovido por tiofenóxido de sódio.

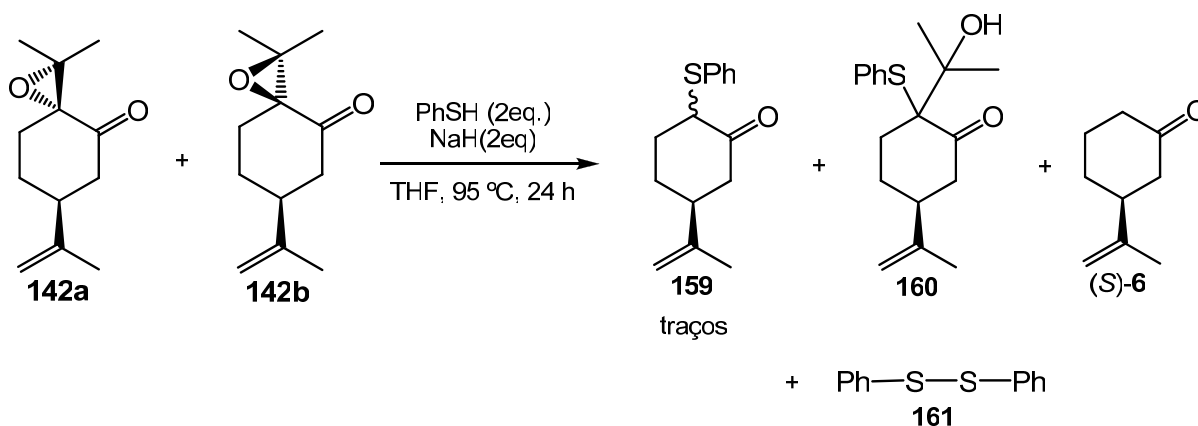
As condições reacionais empregadas para a conversão de **158** em **79** estão mostradas na tabela a seguir.

**Tabela 9** – Resultados obtidos para a reação de abertura de epóxido de **158**.

Entrada	Base (eq)	PhSH (eq)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	<i>t</i> -BuOK(1,5) <sup>83</sup>	2	31	43
2	NaH(1,5)	2	24	42
3	NaH(2,0) <sup>84</sup>	2	24	57
4	Na <sup>0</sup> (2,0) <sup>85</sup>	2	33	Mistura complexa

De acordo com a tabela 9, os melhores resultados empregaram dois equivalentes de NaH e dois equivalentes de PhSH, obtendo-se **79** com um rendimento de 57% (Entrada 3). É importante salientar que estas condições são idênticas às empregadas na literatura, nas quais rendimentos de até 100% são reportados.<sup>84</sup> Quando foram utilizados 1,5 equivalentes da base com um excesso de tiofenol, baixos rendimentos foram obtidos para o sulfeto **79** (Entradas 1 e 2). Na tentativa de geração do tiofenóxido de sódio utilizando sódio metálico, obteve-se apenas uma mistura complexa de produtos (Entrada 4).

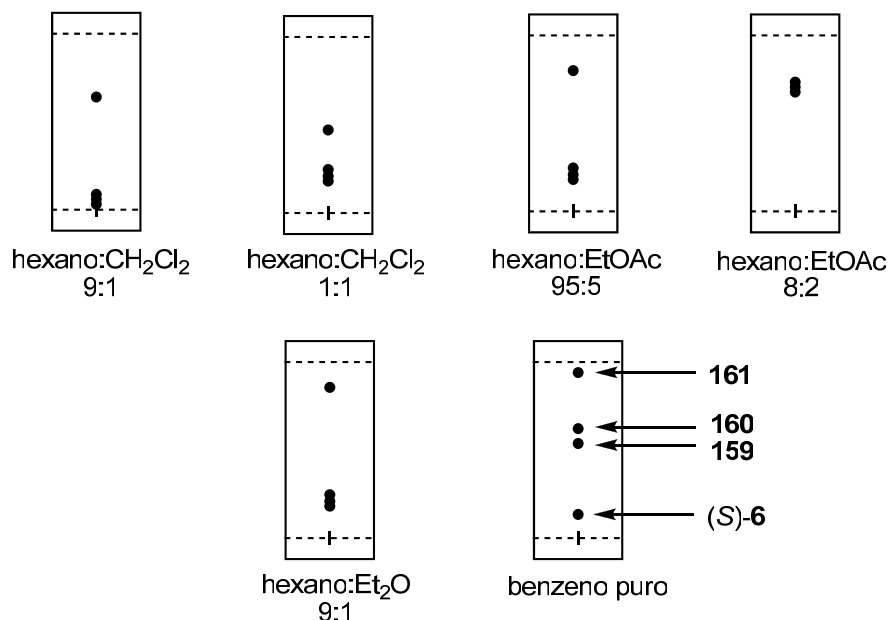
A partir destes resultados, as epoxicetonas **142a** e **142b** foram submetidas à reação de abertura do grupo epóxido empregando tiofenóxido de sódio, conforme as condições reacionais descritas na entrada 3 da tabela 9 (Esquema 24). Entretanto, obteve-se apenas uma mistura complexa de produtos, contendo o sulfeto **159** em pequenas quantidades. Optou-se então pela utilização de excesso de tiofenol no meio reacional (condição 2, tabela 9), onde novamente verificou-se a formação de uma mistura de produtos.



**Esquema 24.** Reação de abertura da função epóxido dos compostos **142a** e **142b** promovida por PhSNa.

Investigou-se, então, o emprego de vários sistemas de eluição para cromatografia em camada delgada, com o objetivo de obter um máximo de separação entre os diferentes

substratos contidos na mistura de produtos. Observou-se, desta maneira, que a utilização de benzeno como eluente apresentava uma ótima resolução para os compostos, conforme a ilustração apresentada na Figura 12.

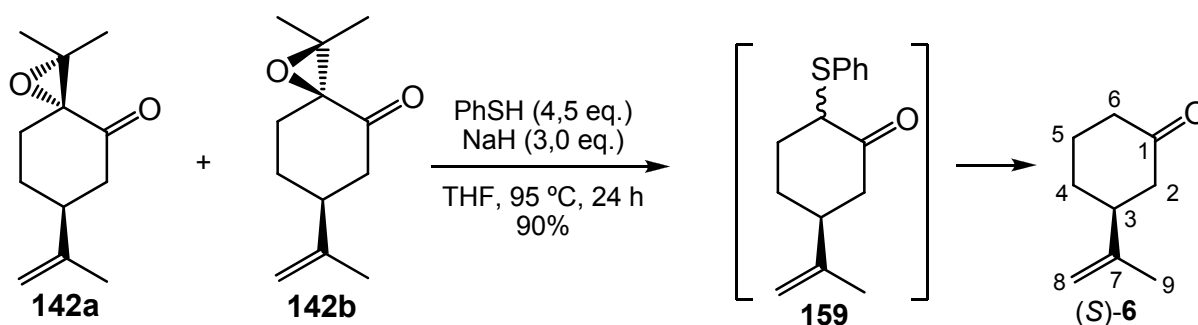


**Figura 12.** Representação de diferentes sistemas de eluição em C.C.D.

Sendo assim, após a separação cromatográfica em coluna de sílica gel, utilizando benzeno como eluente, verificou-se por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  APT que os componentes desta mistura eram o sulfeto **159**, o álcool resultante da não-eliminação do grupo isopropanol **160**, a (*S*)-3-isopropenilciclohexanona (**6**) e o difenildissulfeto (**161**).

Verificou-se, ainda, que o substrato (*S*)-**6** estava presente em quantidades mais altas quando um maior excesso de tiofenóxido de sódio era utilizado. Em consequência disto, utilizaram-se diferentes quantidades de reagente em excesso para a reação de fragmentação, sendo constatado que o uso de 4,5 equivalentes de PhSH/PhSNa conduziu à conversão das epoxicetonas **142a** e **142b** no produto (*S*)-**6**, com 90% de rendimento (Esquema 25).





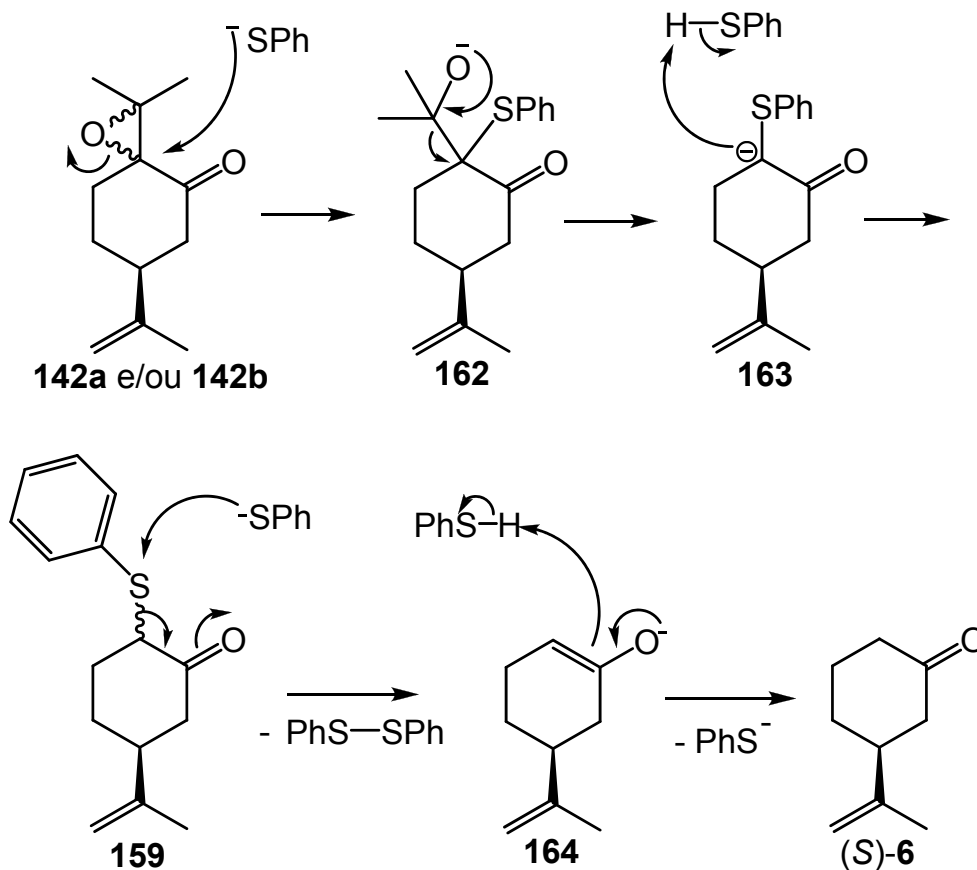
**Esquema 25.** Fragmentação das epoxicetonas **142a** e **142b** utilizando excesso de PhH/PhNa.

No espectro de infravermelho da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**6**) (Figura 35, página 94), podem ser observadas as seguintes absorções: i) 2924 e 2856  $\text{cm}^{-1}$ , bandas de estiramento da ligação C-H; ii) 1716  $\text{cm}^{-1}$ , banda de deformação axial da ligação C=O; iii) 1646  $\text{cm}^{-1}$ , banda de deformação axial da ligação C=C; iv) 1377  $\text{cm}^{-1}$ , banda de deformação angular da ligação C-H da metila; v) 892  $\text{cm}^{-1}$ , banda referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H do grupo isopropenila. Há ainda a presença de uma banda em 3417  $\text{cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída à deformação axial da ligação O-H resultante do equilíbrio ceto-enólico da molécula.

De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**6**) (Figura 36, página 95), observa-se: i) um singlete a  $\delta$  1,74, correspondente aos hidrogênios metílicos; ii) um multiplete entre  $\delta$  1,96 – 1,89, referente ao hidrogênio axial da posição 5; iii) um multiplete entre  $\delta$  2,10 – 2,05, correspondente ao hidrogênio equatorial da posição 5; iv) dois singletos a  $\delta$  4,78 e  $\delta$  4,73, referentes aos hidrogênios olefinicos da dupla ligação.

A partir do espectro de  $^{13}\text{C}$  APT do composto (*S*)-**6** (Figura 37, página 96), observam-se os seguintes sinais a  $\delta$ : 20,5 (C-9); 25,1 (C-5); 29,9 (C-4); 41,2 (C-6); 45,6 (C-3); 46,7 (C-2); 109,9 (C-8); 147,4 (C-7); 211,5 (C-1).

No esquema 26, propõe-se um mecanismo de conversão de **142a** e **142b** em (*S*)-**6**. Primeiramente, o ataque nucleofílico do ânion tiofenóxido ao carbono  $\alpha$ -carbonila ligado ao grupo epóxido provoca a abertura do anel epóxido, resultando no ânion alcóxido **143**. Este ânion sofre uma reação retroaldol, resultando no carbânion **144**, que por sua vez captura um hidrogênio do tiofenol, presente em excesso, produzindo o fenilsulfeto **140**. A seguir, uma substituição nucleofílica do ânion tiofenóxido ao grupo tiofenila produz o ânion enolato **145**, que sofre protonação, gerando a cetona (*S*)-**6**.



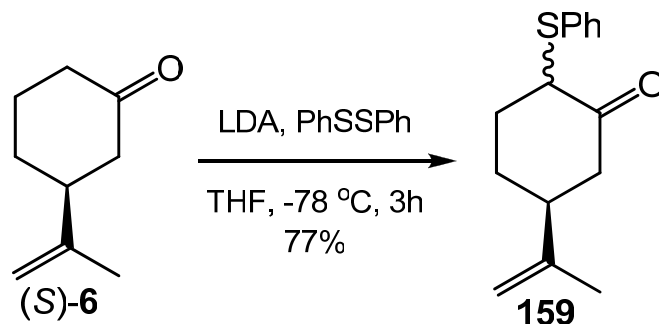
**Esquema 26.** Proposta de mecanismo para formação da ciclohexanona quiral (*S*)-6.

A formação da (*S*)-3-isopropenilciclohexanona (**6**) ocorreu de forma inesperada, uma vez que não há precedência na literatura da formação de produtos semelhantes para esta reação. Entretanto, esta cetona quiral possui grande valor na síntese de estruturas mais complexas. Podemos citar, como exemplo, o trabalho de Tokuyasu e colaboradores na síntese de análogos do Yingzhaosu A, um endoperóxido bicíclico de ocorrência natural que apresenta excelente atividade contra o parasita *Plasmodium falciparum*, causador da malária. Neste trabalho, a síntese destes análogos utilizou como material de partida uma mistura racêmica da 3-isopropenilciclohexanona (**6**) como material de partida.<sup>86</sup> No entanto, a primeira síntese enantiosseletiva de (*S*)-**6**, foi realizada com sucesso por nosso grupo de pesquisa.

#### 4.5 OBTENÇÃO DA (*R*)-(-)-ISOCARVONA (**4**).

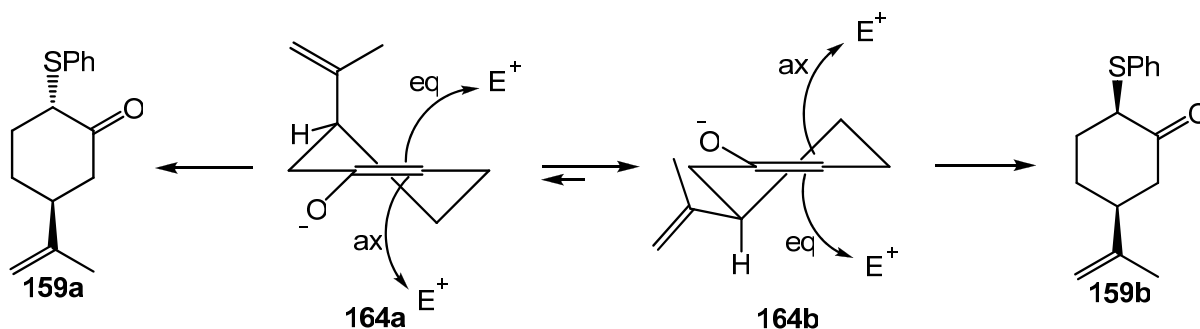
A nossa estratégia retróssintética mostrava que havia a possibilidade de produzir a (*R*)-isocarvona (**4**) a partir da (*S*)-3-isopropenilciclohexanona (**6**). Sendo assim, a regioespecificidade da sulfenilação da cetona assimétrica (*S*)-**6** foi examinada pelo subsequente tratamento com LDA e difenildissulfeto.<sup>57</sup> Após o isolamento, da reação seguido

de cromatografia em sílica-gel, obteve-se o sulfeto **159** como uma mistura de diastereoisômeros, com 77% de rendimento (Esquema 27). As análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostram que a proporção entre os diastereoisômeros é de aproximadamente 2,7 : 1.



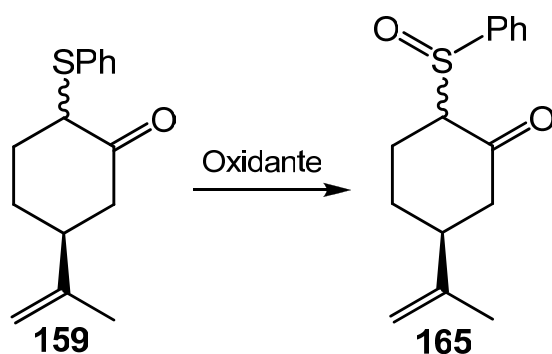
**Esquema 27.** Obtenção do sulfeto **159** a partir da (S)-3-isopropenilciclohexanona (**6**).

A formação de um diastereoisômero majoritário na reação de sulfenilação pode ser atribuída às diferenças entre os dois confôrmeros do enolato gerado (Figura 13). O ataque axial do confôrmero mais estável **164b** ao eletrófilo (PhSSPh), levará à formação do diastereoisômero *cis* **159b**, o qual deverá ser o produto minoritário por apresentar uma estrutura termodinamicamente menos estável. O confôrmero menos estável **164a**, entretanto, irá conduzir à formação do diastereoisômero *trans* **159a**, termodinamicamente mais estável por permitir dois grupos volumosos em equatorial.



**Figura 13.** Formação dos diastereoisômeros **159a** e **159b** a partir do enolato **164**.

A oxidação da mistura diastereoisomérica de **159** em seu correspondente produto de oxidação **146** foi investigada utilizando-se diferentes oxidantes, conforme apresentado na tabela 10 (Esquema 28).



**Esquema 28.** Oxidação da mistura diastereoisomérica **159** utilizando diferentes oxidantes.

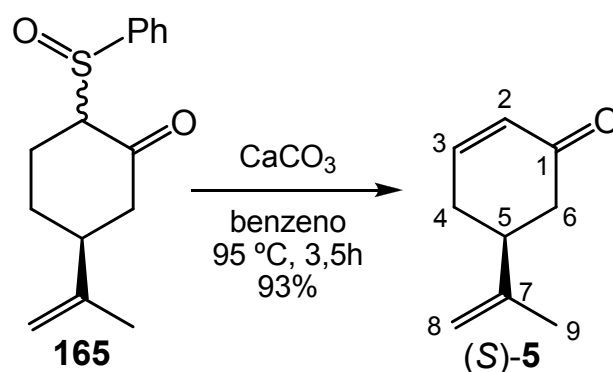
Inicialmente, utilizou-se nitrato cérico de amônio (CAN), suportado em sílica-gel hidratada, como sistema oxidante (Entrada 1).<sup>87</sup> Após 67 horas de reação, foi obtido apenas uma mistura contendo essencialmente o material de partida **159**, conforme observado em análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. Quando foi empregado NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O obteve-se o correspondente produto de oxidação **165** com 16% de rendimento, após cromatografia em sílica-gel (Entrada 2).<sup>83,88</sup> Foi observado ainda que este reagente levou à epoxidação da dupla ligação do grupo isoprenila.

A utilização de metaperiodato de sódio para a oxidação da mistura diastereoisomérica **159** conduziu à formação do correspondente sulfóxido **165**, com 66 % de rendimento, após cromatografia em sílica-gel (Entrada 3).<sup>89</sup> Análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C APT mostraram a obtenção de uma mistura contendo quatro diastereoisômeros para o produto **165**. A formação desta mistura foi mais bem visualizada no espectro de <sup>13</sup>C APT (Figura 43, página 102), onde foi observado quatro sinais para o carbono CH ligado ao enxofre em  $\delta$  71,2, 72,8, 72,9 e 74,9 ppm, respectivamente. Estes sinais aparecem em maior frequência devido ao efeito de desblindagem causado pela presença do átomo de oxigênio ligado ao enxofre, diferentemente do sulfeto **159**, onde estes sinais são observados em  $\delta$  54,4 e 57,4 ppm, respectivamente.

**Tabela 10.** Condições reacionais investigadas para a oxidação de **159**.

Entrada	Oxidante	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CAN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	67	Mistura
2	NaBO <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COOH	40	5	16
3	NaIO <sub>4</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O	t.a.	96	66

O aquecimento da mistura diastereoisomérica dos sulfóxidos **165**, em benzeno a 95 °C, na presença de 10% em massa de CaCO<sub>3</sub> em relação ao substrato, resultou no produto de eliminação (*S*)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**), com 93% de rendimento (Esquema 29).<sup>57,83</sup> Assim como a (*S*)-**6**, este intermediário sintético é um importante bloco de construção para outras moléculas mais complexas.



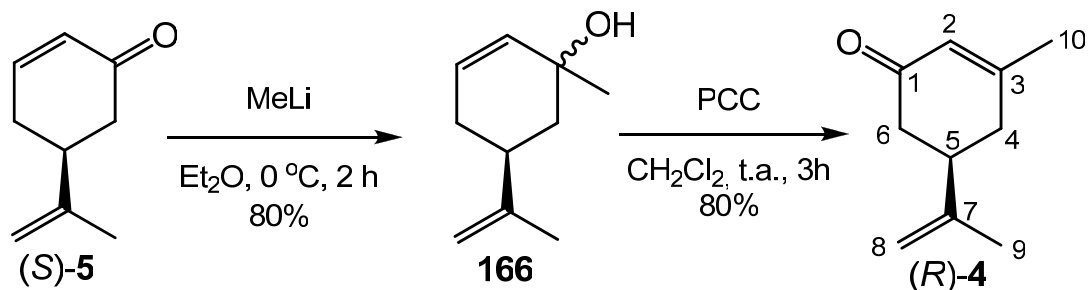
**Esquema 29.** Obtenção da (*S*)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**) a partir de **165**.

De acordo com o espectro de infravermelho da (*S*)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**) (Figura 44, página 103), são observadas as seguintes absorções: i) 2969, 2937 e 2890 cm<sup>-1</sup>, bandas de estiramento da ligação C-H; ii) 1674 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação C=O, deslocada para frequência baixa devido à conjugação; iii) 1646 e 1616 cm<sup>-1</sup>, bandas de deformação axial das ligações C=C; iv) 1388 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação angular da ligação C-H da metila; v) 893 cm<sup>-1</sup>, banda referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H do grupo isopropenila. Em 3504 cm<sup>-1</sup>, ocorre uma banda que pode ser atribuída à deformação axial da ligação O-H resultante do equilíbrio ceto-enólico da molécula.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (*S*)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**) (Figura 45, página 104), observa-se: i) um singleto em  $\delta$  1,77, correspondente aos hidrogênios metílicos; ii) um multiplete entre  $\delta$  2,67 – 2,78, referente ao hidrogênio CH da junção do anel; iii) dois singletos em  $\delta$  4,78 e 4,83, referentes aos hidrogênios olefinicos da dupla ligação da isopropenila; iv) um dubleto com  $J$  10,1 Hz em  $\delta$  6,05, correspondente ao hidrogênio  $\alpha$  da dupla ligação conjugada; v) um duplo duplo dubleto com  $J$  10,1, 5,8 e 2,5 Hz em  $\delta$  7,02, referente ao hidrogênio  $\beta$  da dupla ligação conjugada com a carbonila.

A partir do espectro de <sup>13</sup>C APT da enona (*S*)-**5** (Figura 46, página 105), observam-se os seguintes sinais a  $\delta$ : 20,4 (C-9); 30,9 (C-4); 42,0 (C-5); 43,0 (C-6); 110,7 (C-8); 129,6 (C-3); 146,4 (C-7); 149,7 (C-2); 199,7 (C-1).

O tratamento da ciclohexenona (*S*)-(5) com MeLi forneceu a mistura de álcoois **166**. A transposição alílica oxidativa de **166** utilizando-se PCC/SiO<sub>2</sub> forneceu (*R*)-(-)-isocarvona (**4**) com 64 % de rendimento para duas etapas (Esquema 30).<sup>90</sup>



**Esquema 30.** Obtenção da (*R*)-isocarvona-(4) a partir da ciclohexanona (*S*)-5.

De acordo com o espectro de infravermelho da (*R*)-isocarvona (**4**) (Figura 50, página 109), são observadas as seguintes absorções: i) 2968 e 2924 cm<sup>-1</sup>, bandas de estiramento da ligação C-H; ii) 1668 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação axial da ligação C=O, deslocada para frequência baixa devido à conjugação; iii) 1379 cm<sup>-1</sup>, banda de deformação angular da ligação C-H da metila; iv) 889 cm<sup>-1</sup>, banda referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H do grupo isopropenila.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (*R*)-isocarvona (**4**) (Figura 51, página 110), observa-se: i) um singlete em  $\delta$  1,77, correspondente aos hidrogênios da metila em C-9; ii) um singlete em  $\delta$  1,99, referente aos hidrogênios da metila em C-10; iii) um duplo dubleto em  $\delta$  2,50 com  $J$  15,9 e 3,9 Hz, referentes ao hidrogênio axial em C-6; iv) um multipletto entre  $\delta$  2,65 – 2,75, referente ao hidrogênio CH da junção do anel; v) dois singletos em  $\delta$  4,78 e 4,83, referentes aos hidrogênios olefínicos da dupla ligação da isopropenila; vi) um singlete em  $\delta$  5,90, referente ao hidrogênio  $\alpha$  da dupla ligação conjugada com a carbonila.

A partir do espectro de <sup>13</sup>C APT do composto (*R*)-**4** (Figura 52, página 111), observam-se os seguintes sinais a  $\delta$ : 20,5 (C-9); 24,4 (C-10); 36,2 (C-4); 41,8 (C-5); 41,9 (C-6); 110,6 (C-8); 126,3 (C-2); 146,5 (C-7); 161,8 (C-3); 199,6 (C-1). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C para este composto são consistentes com os existentes na literatura.<sup>60</sup>

## 5. CONCLUSÕES

A partir do (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**), desenvolveu-se uma rota sintética enantiosseletiva para a preparação dos compostos (*R*)-(-)-isocarvona (**4**), (*S*)-(+)-5-isopropenilcicloexen-2-ona (**5**) e (*S*)-(-)-3-isopropilcicloexanona (**6**), os quais são utilizados como importantes blocos de construção para a síntese de produtos naturais e não-naturais.

A partir do (*S*)-perilaldeído (**145**) obteve-se o álcool alílico terciário (*S*)-**144** em 85 % de rendimento para três etapas reacionais. Esta seqüência sintética foi otimizada pela ausência de etapas de purificação cromatográfica dos produtos intermediários.

Na reação de transposição alílica oxidativa de (*S*)-**144** não foi possível a obtenção da enona **143**, sendo observado a formação de uma mistura contendo o epoxiálcool **148** e a epoxicetona **142a**.

A melhor condição reacional para o rearranjo de Payne de **148** empregou *t*-BuOK em *t*-BuOH, havendo recuperação de material de partida após separação em coluna cromatográfica.

A epoxicetona **142b** foi obtida pela oxidação do epoxiálcool **157** utilizando o método de Swern, sendo utilizada na etapa seguinte sem a necessidade de purificação cromatográfica.

A cicloexanona quiral (*S*)-**6** foi obtida a partir da etapa chave de abertura da função epóxido das novas  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas **142a** e **142b**, promovida por excesso tiofenóxido de sódio.

Quando foram empregadas diferentes condições reacionais para a fragmentação das epoxicetonas **142a** e **142b** para a obtenção do sulfeto **159** em uma única etapa, observou-se apenas uma mistura complexa de produtos.

A preparação do composto (*S*)-**5** como intermediário sintético representa a obtenção da síntese formal da outra série enantiomérica para os compostos (-)-risitina (**98**) e ouabagenina (**116**).

## 6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro *Varian* VNMRS a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em tubos de 5 mm de diâmetro interno (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de hidrogênio e ao  $\text{CDCl}_3$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= singleto, d= dubleto, t= tripleto, q= quarteto, qt= quintupeto, dd= duplo dubleto, ddd= duplo duplo dubleto, dt= duplo tripleto, m= multipeto, dm= dubleto de multipeto e sl= singleto largo), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ), em Hertz (Hz).

#### 6.1.2 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, utilizando-se os aparelhos *Mattson Galaxy Series* FT – IR 3000, modelo 3020, e *Perkin Elmer Spectrum One* (Instituto de Química – UFRGS).

#### 6.1.3 Espectroscopia de Massas

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em aparelho Q-TOF *Waters-Micromass* YB320 com fonte de eletrospray. As amostras dissolvidas em solução de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  milli-Q (1 : 1), tornando o meio levemente ácido pela adição de cinco gotas de uma solução 0,1 % de  $\text{HCOOH}$  (Instituto de Química – UFRGS).

#### 6.1.4 Cromatografia Gasosa

As análises cromatográficas gasosas foram feitas em aparelho *Shimadzu* GC – 17A equipado com detector FID. Os parâmetros de análise foram: injetor 230 °C; detector 300 °C;



forno a 50 °C por 5 min e então 15 °C/min por 30 min até 300 °C; pressão da coluna 20 kPa; fluxo na coluna 6,3 mL/min; velocidade linear 53,1 cm/s; fluxo total 138 mL/min; modo splitless; coluna DB1 15 m x 0,53 mm (diâmetro interno) (Instituto de Química – UFRGS).

### 6.1.5 Polarimetria

As rotações ópticas das substâncias foram determinadas em polarímetro *Perkin Elmer* 341 com célula de 0,1 dm, a temperatura de 20 °C utilizando o comprimento de onda da raia *D* do átomo de sódio (Instituto de Química – UFRGS).

### 6.1.6 Ponto de Fusão

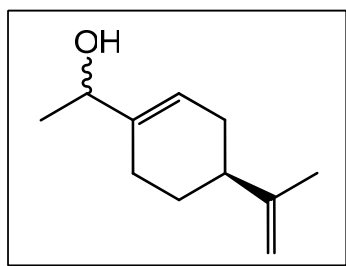
Os pontos de fusão das substâncias foram determinados em aparelho *Electrothermal IA* 9100 (Instituto de Química – UFRGS).

### 6.1.7 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes do uso, conforme normas usuais.<sup>91</sup> O material de partida (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**) foi adquirido da Sigma-Aldrich, em pureza de 92%. Purificação por cromatografia foi realizada em sílica gel 60 (70-230 mesh) Merck. Cromatografia por camada delgada (CCD) foi conduzida utilizando-se placa de alumínio com 0,2 mm de sílica gel 60F-254 Merck.

## 6.2 PROCEDIMENTOS GERAIS

### 6.2.1 (*S*)-1-(4-(isopropenil)cicloexenil)etanol (**146**)



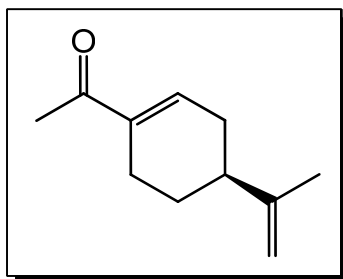
A uma solução de 500 mg (3,33 mmol) de (*S*)-(-)-perilaldeído (**145**) em 30 mL de THF seco foram adicionados 3,5 mL de MeLi 1 mol/L, sob atmosfera inerte, à temperatura de 0 °C. Após 1 h de reação, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, e a fase orgânica foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 490 mg de produto bruto em 90% de rendimento, correspondente a uma mistura diastereoisomérica de álcoois secundários **146**, que foi utilizada sem purificação na etapa seguinte. Para fins analíticos, uma pequena amostra do produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando a mistura eluente hexano : acetato de etila, na polaridade de 80 : 20.

**IV (filme)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3350, 2971, 2928, 2839, 1645, 1437, 1374, 1293, 1164, 1075, 887, 827.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 1,26 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 1,38-1,52 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,81-2,03 (m, 3H); 2,07-2,23 (m, 4H); 4,19 (qt, *J* 6,9 Hz, 1H); 4,72 (sl, 2H); 5,69 (sl, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 20,67; 20,71; 21,28; 21,75; 23,76; 24,38; 27,41; 27,49; 30,24; 30,36; 41,14; 41,21; 71,53; 71,77; 108,51; 120,25; 121,43; 140,80; 140,94; 149,74; 149,78.

### 6.2.2 (*4S*)-4-isopropenil-1-acetilcicloexeno (**147**)



### 6.2.2.1 Procedimento utilizando clorocromato de piridínio (PCC)

A uma suspensão de PCC (1,30 g, 6,02 mmol) em 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente, foi adicionada, sob agitação, uma solução de 500 mg dos álcoois **146** (3,01 mmol) em 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após 2 horas, 30 mL de Et<sub>2</sub>O foram adicionados e a mistura foi filtrada em sílica gel, utilizando EtOAc como eluente. O filtrado foi seco sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano : acetato de etila (90 : 10) como mistura eluente, obtendo-se 281 mg (1,71 mmol, 57%) da enona **147**.

### 6.2.2.2 Procedimento utilizando o método de Swern

A uma solução de 12 mL (69,20 mmol) de cloreto de oxalila em 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, a -78 °C e sob atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de 0,92 mL (21,7 mmol) de DMSO em 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Após 1 h, uma solução de 5,0 g (30,07 mmol) dos álcoois **146** em 42 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro foi adicionada gota a gota e a mistura resultante foi agitada por mais 1 h a -78 °C. A seguir, 38 mL de Et<sub>3</sub>N foram adicionados e a solução foi mantida à mesma temperatura por mais 1 h. Em seguida, o banho de acetona foi removido e a mistura reacional foi interrompida pela adição de 100 mL de H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com uma solução aquosa de HCl 10% (5 x 100 mL), água (3 x 100 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido **147** (4,70 g, 95 %) foi utilizado na etapa seguinte sem purificação. Para fins analíticos, uma pequena amostra de **147** foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando a mistura eluente hexano : acetato de etila, na polaridade de 92 : 8.

$[\alpha]_D -124$  (*c* 2,1; CHCl<sub>3</sub>)

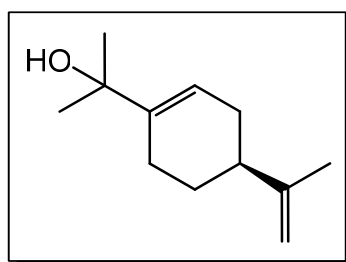
**IV (filme)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3080, 2967, 2933, 1668, 1641, 1433, 1385, 1246, 1198, 1069, 889.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 1,51-1,30 (m, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,84-1,95 (m, 1H); 2,05-2,26 (m, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,32-2,56 (m, 2H); 4,73 (sl, 1H); 4,77 (sl, 1H); 6,92 (sl, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 20,6; 23,3; 25,1; 26,8; 31,3; 40,1; 109,1; 139,1; 140,1; 148,5; 198,8.

EI-MS (70eV), m/z: Encontrado:165,1280; Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O} + \text{H}$ : 165,1279.

### 6.2.3 (4S)-2-(4-(isopropenil)cicloexenil)propan-2-ol (144)



A uma solução de 4,8 g (29,22 mmol) da enona (*S*)-**147** em 200 mL de THF seco, sob atmosfera inerte, foram adicionados, gota-a-gota, 35 mL de MeLi 1 mol/L, à temperatura de 0 °C. Após 3 horas de reação, adicionou-se 200 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e a fase orgânica foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com uma solução saturada de  $\text{NaCl}$  (200 mL), e secou-se a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Após remoção do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 4,7 g (90 %) do álcool alílico (*S*)-**144** como um óleo ligeiramente amarelo, suficientemente puro para ser utilizado na etapa seguinte sem purificação. Para fins analíticos, uma pequena amostra do produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando a mistura eluente hexano : acetato de etila, na polaridade de 80 : 20.

$[\alpha]_{\text{D}} -76$  ( $c$  1,3;  $\text{CHCl}_3$ )

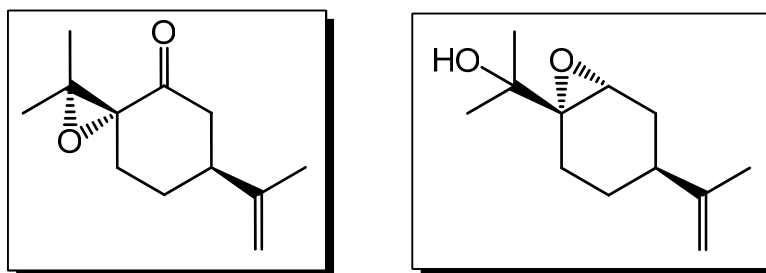
IV (filme)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3376, 2973, 2927, 2839, 1644, 1437, 1373, 1150, 950, 887, 840.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 1,31 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 2,10-1,47 (m, 4H); 2,11-2,29 (m, 4H); 4,71 (sl, 2H); 5,75 (sl, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 20,7; 24,8; 27,9; 28,8 (2C); 30,5; 40,9; 72,7; 108,4; 118,3; 143,5; 149,8.

EI-MS (70eV), m/z: Encontrado:180,1557; Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O} + \text{H}$ : 180.1514.

6.2.4 (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]-octan-4-ona (142a) e 2-[(1*S*,4*S*,6*R*)-4-isopropenil-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptil]-propan-2-ol (148)



#### 6.2.4.1 Procedimento para reações de rearranjo oxidativo utilizando PCC/SiO<sub>2</sub>.

A uma solução contendo 200 mg (1,11 mmol) do álcool alílico (*S*)-**144** em 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados, 478 mg (2,22 mmol) de PCC e 478 mg de sílica. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas. Após este período, o sistema foi filtrado em uma pequena coluna contendo Florisil<sup>®</sup>, utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente hexano : acetato de etila, com polaridade de 95 : 5. Obteve-se 76 mg (0,39 mmol; 35%) do epoxiálcool **148** e 38 mg (0,19 mmol; 18%) da epoxicetona **142a**.

#### 6.2.4.2 Procedimento para reações de rearranjo oxidativo utilizando PCC/alumina.

##### 6.2.4.2.1 Preparação do reagente PCC/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

A uma solução de trióxido de cromo (6 g, 0,06 mol) em 11 mL de ácido clorídrico 6 mol/L foram adicionados, lentamente e por 10 minutos, 4,75 g (0,06 mol) de piridina a 40 °C. Em seguida, foram adicionados, 50 g de alumina, na mesma temperatura, mantendo o

distema sob agitação por 30 minutos. Após este período, obteve-se um sólido alaranjado, o qual foi seco em bomba de alto vácuo por 2 horas e armazenado sob vácuo até sua utilização.

#### **6.2.4.2 Procedimento para a oxidação**

A uma solução do álcool (*S*)-**144** (500 mg, 2,77 mmol) em 10 mL de hexano foram adicionados 5,44 g (4,42 mmol) do complexo de Cr(VI). Após 12 horas sob agitação, à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada em uma pequena coluna contendo celite, utilizando Et<sub>2</sub>O como eluente. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto obtido foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H, constatando-se apenas a presença do material de partida (*S*)-**144**.

#### **6.2.4.3 Procedimento para reações de rearranjo oxidativo utilizando PCC/NaOAc.**

Uma solução de 5,0 g (27,7 mmol) do álcool terciário (*S*)-**144** em 175 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco foi adicionada a uma mistura contendo 23,9 g (111 mmol) de PCC e 9,1 g (111 mmol) de NaOAc em 175 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, sob agitação e à temperatura ambiente. Após 18 h, 150 mL de Et<sub>2</sub>O foram adicionados e a mistura foi filtrada em sílica gel, utilizando EtOAc como eluente. Após remoção do solvente em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano : acetato de etila para eluição, com polaridade de 95 : 5, obtendo-se 2,56 g (13,0 mmol, 47 %) do epoxiálcool **148** e 1,23 g (6,3 mmol, 23%) da epoxicetona **142a**.

#### **6.2.4.4 Procedimento para reações de rearranjo oxidativo utilizando reagente de Collins**

##### **6.2.4.4.1 Preparação do reagente CrO<sub>3</sub>.py<sub>2</sub>**

A um volume de 250 mL de piridina (3,09 mol) foram adicionados 68 g (0,68 mol) de trióxido de cromo, e esta mistura foi mantida sob agitação, à temperatura de 15 °C, por 30 minutos. Após este período, o excesso de piridina foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, obtendo-se um sólido de aspecto marrom.

#### 6.2.4.4.2 Procedimento para a oxidação

A uma solução contendo de 3,22 g (12,49 mmol) de  $\text{CrO}_3 \cdot \text{py}_2$  em 64 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionada uma solução de 200 mg (1,11 mmol) do álcool (*S*)-**144** em 3,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O sistema permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 6 horas. Em seguida, 40 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  foram adicionados e a mistura foi filtrada em uma pequena coluna contendo celite, utilizando  $\text{Et}_2\text{O}$  como eluente. O extrato orgânico foi seco sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano :  $\text{NaOAc}$  como eluente (95 : 5), obtendo-se 49 mg (0,25 mmol, 22%) do epoxiálcool **148** e 96 mg (0,49 mmol, 44%) da epoxicetona **142a**.

#### Dados para o composto 148:

$[\alpha]_D - 37$  (*c* 1,8;  $\text{CHCl}_3$ )

IV (filme)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3469, 3081, 2973, 2932, 1644, 1370, 1181, 1153, 956,  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 1,23 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,08-1,29 (m, 1H); 1,70 (s, 3H); 1,56-1,84 (m, 3H); 2,00 (ddd,  $J = 15,3; 6,0; 2,8$  Hz, 1H); 2,05-2,30 (m, 3H); 3,48 (s, 1H); 4,69 (s, 1H); 4,73 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 20,9; 24,3; 24,5; 25,2; 26,6; 30,4; 36,6; 56,4; 64,9; 69,9; 109,1; 148,6.

#### Dados para o composto 142a:

$[\alpha]_D - 39$  (*c* 1,7;  $\text{CHCl}_3$ )

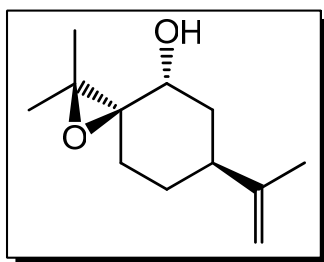
IV (filme)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 2967, 2864, 1724, 1646, 1454, 1378, 1278, 1118, 909.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 1,24 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,48-1,75 (m, 1H); 1,77 (s, 3H); 1,90-2,25 (m, 4H); 2,47-2,55 (m, 1H); 2,65-2,72 (m, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,81 (s, 1H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 19,2; 19,5; 20,4; 29,6; 29,7; 45,1; 47,9; 63,2; 70,1; 110,1; 146,4; 206,1.

EI-MS (70eV), m/z: Encontrado: 195,1329; Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{H}$ : 195,1385.

### 6.2.5 (3R,4R,6S)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ol (157)



#### 6.2.5.1 Procedimento utilizando NaOH/*t*-BuOH (entrada 1, tabela 8)

A uma solução de 200 mg (1,02 mmol) do epoxiálcool **148** em 18 mL de *t*-BuOH foram adicionados 76 mg (1,75 mmol) de NaOH e a reação permaneceu sob agitação, a 90 °C, por 48 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se 20 mL de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi separada e extraiu-se a fase aquosa com EtOAc (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 mL), seguido de 50 mL de uma solução saturada de NaCl e secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo e o produto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano : EtOAc (95 : 5). Obteve-se 62 mg (0,31 mmol) do epoxiálcool **148** e 74 mg (0,38 mmol) do epoxiálcool **157** na forma de um sólido branco.

#### 6.2.5.2 Procedimento utilizando NaH (entrada 3, tabela 8)

Uma dispersão 60 % em óleo mineral de NaH (61,67 mg, 1,52 mmol) foi lavada com hexano anidro (3 x 4 mL) para remoção do óleo, seguido da adição de 10 mL de THF anidro. Em seguida, uma solução contendo 150 mg (0,76 mmol) do epoxiálcool **148** em 5 mL de THF anidro foi adicionada, deixando-se este sistema sob agitação por 20 horas à



temperatura ambiente. Após este período, uma alíquota de 1 mL desta mistura reacional foi retirada e analisou-se esta alíquota por cromatografia gasosa, observando-se uma proporção de 8 : 2 em relação ao material de partida. Sendo assim, elevou-se a temperatura do sistema para 60 °C, permanecendo sob agitação por mais 30 horas. Uma nova alíquota (1 mL) foi retirada para análise por cromatografia gasosa, observando-se uma proporção de 1 : 1. A reação foi encerrada pela adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). A fase orgânica foi separada e extraiu-se a fase aquosa com EtOAc (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano : EtOAc (95 : 5), obtendo-se 42,1 mg (0,21 mmol) do epoxiálcool **148** e 40,4 mg (0,20 mmol) do epoxiálcool **157** como um sólido.

#### **6.2.5.3 Procedimento utilizando *t*-BuOK/*t*-BuOH (entrada 4, tabela 8)**

A uma solução de 600 mg (3,06 mmol) do epoxiálcool **148** em 45 mL de *t*-BuOH foram adicionados 858 mg (7,65 mmol) de *t*-BuOK. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 17 horas, à temperatura de 40 °C. Em seguida, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório e uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) foi adicionada. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). Os extratos foram combinados, lavados com 60 mL de H<sub>2</sub>O, secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano : EtOAc com polaridade 95 : 5, obtendo-se 374 mg (1,90 mmol, 63%) do epoxiálcool **157** e 168 mg (0,85 mmol, 29%) do epoxiálcool **148**.

#### **6.2.5.4 Procedimento utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrada 6, tabela 8)**

A uma solução de 150 mg (0,76 mmol) do epoxiálcool **148** em 20 mL de *i*-PrOH foram adicionados 420 mg (3,04 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 24 horas. Em seguida, foram adicionados 10 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL). Os extratos foram combinados, secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido. O produto bruto obtido foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H e observou-se apenas o material de partida **148**.

#### 6.2.5.5 Procedimento utilizando LiHMDS (entrada 7, tabela 8)

A uma solução de 0,32 mL de HMDS (258 mg, 1,60 mmol) em 12 mL de THF anidro foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 1,52 mL de uma solução 1mol/L de *n*-BuLi, à 0 °C. Este sistema foi mantido sob agitação por 30 minutos. Em seguida, uma solução de 150 mg (0,76 mL) do epoxiálcool **148** em 4 mL de THF anidro foi adicionada gota-a-gota e a mistura foi mantida sob agitação por uma hora na mesma temperatura. A seguir, a temperatura foi levada ao refluxo por 30 horas. Após este período, uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) foi adicionada à reação. Separou-se a fase orgânica e a solução aquosa remanescente foi extraída com EtOAc ( 3 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H onde não foi observada a formação do produto **157**.

#### 6.2.5.5 Procedimento utilizando InCl<sub>3</sub> (entrada 8, tabela 8)

A uma solução de 100 mg (0,51 mmol) do epoxiálcool **148** em 10 mL de H<sub>2</sub>O foram adicionados 113 mg (0,51 mmol) de InCl<sub>3</sub>. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, foram adicionados 10 mL de uma solução 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos foram combinados, secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido. O produto bruto obtido foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H e observou-se apenas o material de partida.

#### 6.2.5.6 Procedimento utilizando TMSCl (entrada 9, tabela 8)

A uma solução de 100 mg (0,51 mmol) do epoxiálcool **148** em 10 mL de DMF anidro foram adicionados 69,44 mg (1,02 mmol) de imidazol e 277 mg (2,55 mmol) de TMSCl sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 26 horas. Em seguida, foram adicionados 30 mL de H<sub>2</sub>O e a solução aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução saturada de NaCl e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após a remoção do solvente, o produto bruto obtido foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H, observando-se apenas a presença de **148**.

$[\alpha]_D -49$  ( $c$  1,8;  $\text{CHCl}_3$ )

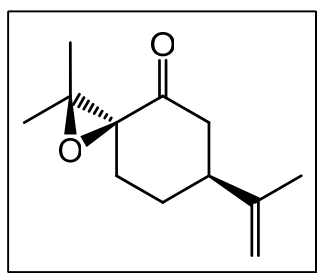
**IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3439, 3082, 3007, 2933, 2860, 1643, 1451, 1433, 1216, 1154, 1092, 984

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm):** 1,35 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,44-1,57 (m, 2H); 1,74 (s, 3H); 1,64-1,83 (m, 2H); 1,84-2,00 (m, 2H); 2,08-2,17 (m, 1H); 2,37-2,45 (m, 1H); 3,78 (s, 1H); 4,73 (s, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm):** 20,7 (2C); 24,8; 28,3; 36,4; 37,4; 63,3; 65,6; 69,3; 109,0; 149,3.

**Ponto de fusão:** 49,5-52,5 °C.

#### 6.2.6 (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (142b)



##### 6.2.6.1 Procedimento utilizando piridínio cloro cromato (PCC)

A uma suspensão de PCC (2,30 g, 10,70 mmol) em 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro à temperatura ambiente, foi adicionada, sob agitação, uma solução de 1,05 g do álcool **157** (5,35 mmol) em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. Após 2 horas, 30 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  foram adicionados e a mistura foi filtrada em sílica gel, utilizando  $\text{EtOAc}$  como eluente. O filtrado foi seco sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano : acetato de etila (90 : 10) como mistura eluente, obtendo-se 487 mg (2,50 mmol, 47%) da epoxicetona **142b**.

### 6.2.6.2 Procedimento utilizando o método de Swern

A uma solução de 7,15 mL (41,01 mmol) de cloreto de oxalila em 60 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, a -78 °C e sob atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de 0,53 mL (12,48 mmol) de DMSO em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Após 1 h, uma solução de 3,5 g (17,83 mmol) do álcool **157** em 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro foi adicionada gota a gota e a mistura resultante foi agitada por mais 2,5 h a -78 °C. A seguir, 23 mL de Et<sub>3</sub>N foram adicionados e a solução foi mantida à mesma temperatura por mais 1,5 h. Em seguida, o banho de acetona foi removido e a mistura reacional foi interrompida pela adição de 60 mL de H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com uma solução aquosa de HCl 10% (5 x 100 mL), água (3 x 100 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido (3,30 g, 95 %) foi utilizado na etapa seguinte sem purificação. Para fins analíticos, uma pequena amostra do produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando a mistura eluente hexano : acetato de etila, na polaridade de 9 : 1, obtendo-se **142b** como um sólido branco.

$[\alpha]_D + 28$  (*c* 1,7; CHCl<sub>3</sub>)

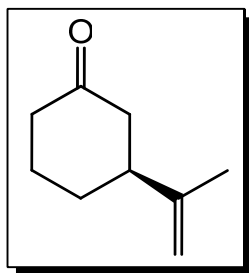
**IV (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3000, 2962, 2886, 1710, 1641, 1453, 1375, 1281, 1216, 1175, 1113, 1086, 899, 833, 787, 709, 582, 501.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 1,25 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,77 (s, 3H); 1,73-1,83 (m 1H); 1,94-2,14 (m, 3H); 2,38 -2,45 (m, 1H); 2,77-2,86 (m, 2H); 4,79 (s, 1H); 4,94 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 20,0 (2C); 22,1; 26,4; 26,9; 42,0; 46,8; 63,8; 70,1; 113,2; 145,7; 207,3.

**Ponto de fusão:** 67,3-69,6 °C.

### 6.2.7 (S)-3-isopropenil-cicloexanona (6)



Uma suspensão 60%, em óleo mineral, de NaH (370,6 mg, 9,3 mmol) sob argônio foi lavada com hexano (3 x 5 mL) para remoção do óleo, seguido da adição de 10 mL de THF anidro. A esta suspensão foi adicionado uma solução contendo tiofenol (1,53 g, 13,9 mmol) em 15 mL de THF anidro. A suspensão permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 40 minutos e, então, uma solução de 600 mg (3,1 mmol) contendo as epoxicetonas **142a** e **142b** (ou separadamente) em 4,5 mL de THF foi adicionada, elevando-se a temperatura para 95 °C por 24 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foram adicionados 5g de gelo picado, permanecendo sob agitação por 15 minutos. A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl e secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido lentamente em evaporador rotatório, evitando perdas devido à volatilidade do composto (S)-6. O produto bruto foi então purificado por coluna cromatográfica utilizando benzeno como eluente, obtendo-se 385 mg (2,78 mmol, 90%) da cicloexanona (S)-6.

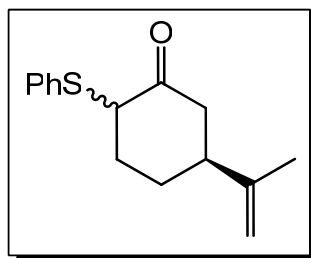
$[\alpha]_D - 17$  (*c* 1,7; CHCl<sub>3</sub>)

IV (filme)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3417, 2924, 1717, 1646, 1456, 1378, 1316, 1271, 1223, 892.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm): 1,71-1,53 (m, 2H); 1,74 (s, 3H); 1,89-1,96 (m, 1H); 2,05-2,10 (m, 1H); 2,27-2,46 (m, 5H); 4,73 (sl, 1H); 4,78 (sl, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm): 20,5; 25,1; 29,9; 41,2; 45,6; 46,7; 109,9; 147,4; 211,5.

### 6.2.8 (S)-2-tiofenil-5-isopropenil-ciclohexanona (159)



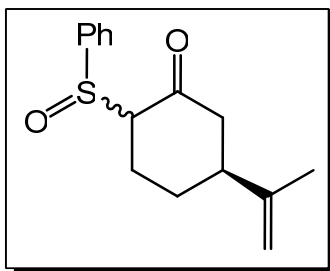
A uma solução de 0,46 mL de diisopropilamina (3,37 mmol) em 5 mL de THF anidro a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , foram adicionados 2,9 mL (2,90 mmol) de uma solução 1 mol/L de *n*-BuLi em hexano. Após 15 minutos de agitação nesta temperatura, uma solução de 200 mg (1,45 mmol) da cetona (S)-6 em 2 mL de THF anidro foi adicionada gota-a-gota e o sistema permaneceu sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, uma solução de 664 mg (3,04 mmol) de difenildisulfeto (PhSSPh) em 3 mL de THF foi adicionada à mistura reacional. A temperatura foi elevada para  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  e o sistema permaneceu sob agitação por 2,5 horas. Após este período, uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) foi adicionada à reação. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução de HCl 10% (30 mL) e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após a remoção do solvente, o produto bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como mistura eluente hexano : EtOAc (95 : 5), obtendo-se 276 mg (1,12 mmol; 77%) do produto **159**.

**IV (filme)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ :** 3405, 2940, 1714, 1645, 1583, 1479, 1440, 1377, 1238, 1161, 1087, 1025, 896, 748, 691.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm):** 1,73 (s,  $\text{CH}_3$ , *isômero minoritário*); 1,76 (s,  $\text{CH}_3$ , *isômero majoritário*); 1,60-2,58 (m, 6 H); 2,72 (dt,  $J = 11,1, 2,0$  Hz, 1H *isômero minoritário*); 3,09 (t,  $J = 13,0$  Hz, 1H, *isômero majoritário*); 3,76 (sl, 1H, *isômero majoritário*); 3,89 (dd,  $J = 10,2; 5,7$  Hz, 1H, *isômero minoritário*); 4,73-4,80 (m, 2H); 7,27-7,50 (m, 5H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm):** 20,3, 20,7; 26,0; 29,5; 31,3; 32,9; 42,0; 45,8; 46,2; 54,4; 57,4; 110,6 e 110,3 ( $\text{CH}_2$ ); 127,4; 127,5; 128,9; 129,0; 131,5; 132,4; 133,6; 133,7; 147,0 e 146,5 (C); 207,7 e 206,0 (C=O).

### 6.2.9 (S)-2-fenilsulfenil-5-isopropenil-cicloexanona (165)



#### 6.2.9.1 Procedimento utilizando nitrato cérico de amônio (CAN)

A 1,0 g de sílica gel foram adicionados, gota a gota, 0,5 mL de H<sub>2</sub>O deionizada e a mistura resultante foi agitada vigorosamente por 5 min. Em seguida, 223 mg (0,41 mmol) de nitrato cérico de amônio (CAN) foram adicionados e a mistura permaneceu sob agitação por 5 min, seguida da adição de 1,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A seguir, uma solução contendo 50 mg (0,20 mmol) do sulfeto **159** em 1,5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi lentamente adicionada ao sistema. Após 67 horas, a mistura foi filtrada a vácuo sendo lavada várias vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, obtendo-se 45 mg de produto bruto. Análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C mostraram que o sulfóxido **165** estava presente apenas em pequena quantidade, a qual não foi determinada.

#### 6.2.9.2 Procedimento utilizando NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O

A uma solução de 86 mg (0,56 mmol) de NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O em 0,2 mL de AcOH foram adicionados 126 mg (0,51 mmol) do sulfeto **159** em 0,2 mL de AcOH. Ao balão da reação foi adaptado um condensador de refluxo e o sistema permaneceu sob suave agitação por 5 horas à temperatura de 40 °C. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em sílica gel, utilizando etanol como eluente. O filtrado foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado em rota-evaporador e bomba de alto vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano : acetato de etila (7 : 3) como mistura eluente, obtendo-se 22 mg (0,08 mmol; 16%) do sulfóxido **165**.

### 6.2.9.3 Procedimento utilizando NaIO<sub>4</sub>

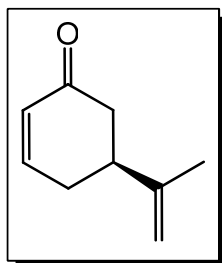
Uma solução de 342 mg (1,60 mmol) de NaIO<sub>4</sub> em 2 mL de H<sub>2</sub>O foi adicionada, a uma solução de 225 mg (0,91 mmol) do sulfeto **159** em 18 mL de MeOH. A reação permaneceu sob agitação durante 4 dias à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se 10 mL de H<sub>2</sub>O e 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano : acetato de etila (7 : 3) como mistura eluente, obtendo-se 183 mg (0,70 mmol; 77%) do sulfóxido **165**.

**IV (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 2935, 2883, 1712, 1638, 1442, 1086, 1040, 749, 689.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 1,69; 1,72 e 1,77 (s, CH<sub>3</sub>); 1,40-2,62 (m, 5H); 3,38-3,45 (m, 2H); 3,72 (dd,  $J= 11,4$  e  $5,7$  Hz, 1H); 4,68-4,87 (m, 2H); 7,49-7,76 (m, 5H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 20,1; 20,3; 20,4; 20,6; 22,2; 23,5; 24,6; 26,1; 26,3; 26,9; 28,4; 44,5; 44,7; 44,9; 45,0; 46,7; 46,9; 47,1; 48,1; 71,2; 72,8; 72,9; 74,9; 110,4; 110,6; 110,8; 111,1; 124,4; 124,5; 125,2; 125,6; 128,8; 128,9; 129,0; 129,1; 130,8; 131,3; 131,4; 131,5; 140,3; 141,4; 141,9; 142,3; 146,0; 146,1; 146,2; 146,5; 203,4; 204,4; 204,8; 204,9.

### 6.2.10 (*S*)-5-isopropenil-cicloexen-2-ona (**5**)



A uma solução de 143 mg (0,54 mmol) do sulfóxido **165** em 3 mL de benzeno, foram adicionados 14 mg de CaCO<sub>3</sub> à temperatura ambiente. Um condensador de refluxo foi adaptado ao sistema e a temperatura foi elevada para 95 °C por 4,5 horas. A seguir, deixou-se



o sistema atingir a temperatura ambiente e o solvente foi removido em evaporador rotatório, utilizando um banho de gelo para evitar perdas do produto devido a sua volatilidade e com o auxílio de pequenos volumes de pentano. Após reduzir o solvente para cerca de 1/ 10 do volume inicial, a mistura restante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando pentano : Et<sub>2</sub>O como mistura eluente, na polaridade de 9 : 1, obtendo-se 70 mg (0,51 mmol, 95%) da (*S*)-5-isopropenilcicloexenona (**5**).

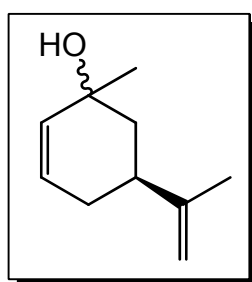
$[\alpha]_D + 40$  (*c* 1,6; CHCl<sub>3</sub>)

**IV (filme)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3504, 2969, 2937, 2884, 1682, 1646, 1616, 1430, 1388, 1246, 1166, 1138, 894, 738.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 1,77 (s, 3H); 2,25-2,62 (m, 4H); 2,67-2,78 (m, 1H); 4,78 (sl, 1H); 4,83 (sl, 1H); 6,05 (dm, *J* = 10,1 Hz, 1H); 7,02 (ddd, *J* = 10,1; 5,8; 2,5 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  (ppm):** 20,4, 30,9; 42,0; 43,0; 110,7; 129,6; 146,4; 149,7; 199,7.

#### 6.2.11 (*S*)-1-metil-5-isopropenil-cicloexen-2-ol (166)



A uma solução de 60 mg (0,44 mmol) da enona (*S*)-**5** em 2 mL de Et<sub>2</sub>O anidro foram adicionados 0,44 mL (0,66 mmol) de MeLi 1 mol/L, sob atmosfera inerte, à temperatura de 0 °C. Após 2 horas de reação, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, e a fase orgânica foi extraída com Et<sub>2</sub>O (4 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remoção do solvente em evaporador rotatório, o produto remanescente foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando

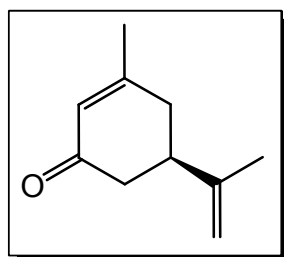
hexano : EtOAc (9 : 1) como eluente, obtendo-se 54 mg (0,35 mmol, 80%), correspondente a mistura diastereoisomérica de álcoois **166**.

**IV (filme)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3359, 2964, 2925, 2855, 1645, 1444, 1376, 1124, 1097, 888, 733.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm):** 1,26 (s,  $\text{CH}_3$ , *isômero minoritário*); 1,32 (s,  $\text{CH}_3$ , *isômero majoritário*); 1,63 (s,  $\text{CH}_3$ , *isômero minoritário*); 1,75 (s,  $\text{CH}_3$ , *isômero majoritário*); 1,62-1,77 (m, 2 H); 1,91-2,00 (m, 2H); 2,11-2,21 (m, 1H); 2,24-2,36 (m, 1H); 4,76 (sl, 1H); 5,60 (d,  $J=10$  Hz, 1H); 5,70 (ddd,  $J=10; 4,8; 2,5$  Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm):** 21,0; 28,9; 30,8; 40,5; 43,6; 71,1; 109,6; 127,0; 134,4; 149,1.

#### 6.2.12 (*R*)-3-metil-5-isopropenil-cicloexen-2-ona (*isocarvona*) (**4**)



A uma suspensão de PCC (91 mg; 0,42 mmol) e sílica gel (91 mg) em 2,7 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, foi adicionada uma solução de 43 mg (0,28 mmol) da mistura diastereoisomérica de álcoois **166** em 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro. A mistura permaneceu 3 horas sob intensa agitação, à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em uma pequena coluna contendo sílica gel, para remoção dos resíduos de cromo, utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. Após a remoção do solvente à pressão reduzida, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano : EtOAc como mistura eluente (9 : 1), obtendo-se 34 mg (0,22 mmol; 80%) do composto (*R*)-isocarvona (**4**).

$[\alpha]_{\text{D}} - 60$  ( $c$  0,4;  $\text{CHCl}_3$ )

**IV (filme)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ :** 3323, 2924, 1714, 1668, 1631, 1436, 1380, 1248, 1143, 890, 814.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ (ppm):** 1,77 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); 2,22-2,40 (m, 3H), 2,5 (dd, *J* = 15,9; 3,9 Hz, 1H); 2,65-2,75 (m, 1H); 4,82 (sl, 1H); 4,83 (sl, 1H); 5,90 (sl, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ (ppm):** 20,5, 24,4; 36,2; 41,8; 41,9; 110,6; 126,3; 146,5; 161,8; 199,6.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imbos, R.; Minnard, A. J.; Feringa, B.L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2485.
2. Ho, T. L. Ed.; *Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*; John Wiley & Sons: New York, **1992**.
3. Taber, D. F.; Christos, T. E.; Rahimizadeh, M.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5911.
4. Caine D.; Procter K.; Cassell R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2647.
5. Fleming, I.; Maiti, P.; Ramarao, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3989.
6. Srikrishna, A.; Redy, T. J.; Kumar, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3143.
7. Jiang, C.-H.; Bhattacharyya, A.; Sha, C.-K. *Organic Letters* **2007**, *9*, 3241.
8. Anglea, T. A.; Pinder, A. R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5537.
9. Barriault, L.; Deon, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1925.
10. Naasz, R.; Arnold, L. A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 927.
11. Asaoka, M.; Shima, K.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5669.
12. Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165.
13. Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9562.
14. Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059.
15. Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
16. Krauss, I. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5* (18), 3201.
17. Swiderska, M. A.; Stewart, J. D. *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2006**, *42*, 52.
18. Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779.
19. Chapuis, C.; Brauchli, R.; Thommen, W. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 535.
20. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3984.
21. Murray, L. M.; O'brien, P.; Taylor, R. J. K.; Wünnemann, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2597.
22. Barton, D. H. R.; Bath, S.; Billington, D. C.; Gero, S. D.; Quiclet-Sire, B.; Samadi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1551.

23. Honda, T.; Endo, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2915.
24. Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252.
25. Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843.
26. Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033.
27. Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16* (20), 4229.
28. Mori, A.; Danda, Y.; Fujii, T.; Hirabayashi, K.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774.
29. Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Han, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102.
30. Shintani, R.; Tokunaga, N.; Dóí, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240.
31. Kakuuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293.
32. Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (23), 2620.
33. Oi, S.; Taira, A.; Honma, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5* (1), 97.
34. Nakao, Y.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.-L.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137.
35. Moritani, Y.; Appella, D. H.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797.
36. Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6138.
37. Almaši, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299.
38. Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662.
39. Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.
40. De Risi, C.; Fanton, G.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Valente, F.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 131.
41. Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47* (46), 9503.
42. Schwarz, J. B.; Devine, P. N.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1997**, *53* (26), 8795.
43. Waterson, A. G.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7240.
44. Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 614.

45. Takano, S.; Higashi, Y.; Kamikubo, T.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1993**, 948.
46. Sarakinos, G.; Corey, E. J. *Organic Letters*, **1999**, *1*, 811.
47. Hareau, G. P.-J.; Koiwa, M.; Hikichi, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3640.
48. Kataoka, M.; Yamamoto, K.; Kawabata, H.; Wada, M.; Kita, H.; Shimizu, S. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *51*, 486.
49. Sundby, E.; De Zotti, M.; Anthonsen, T. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2003**, *21*, 63.
50. Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1555.
51. Qiu, L.; Qi, J.; Pai, C.-C.; Chan, S.; Zhou, Z.; Choi, M. C. K.; Chan, a. S. C. *Organic Letters* **2002**, *4*, 4599.
52. Hirata, T.; Takarada, A.; Matsushima, A.; Kondo, Y.; Hamada, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 15.
53. Shimoda, K.; Kubota, N.; Hamada, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2433.
54. Muller, A.; Hauer, B.; Rosche, B. *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2006**, *38*, 126.
55. Stuermer, R.; Hauer, B.; Hall, M.; Faber, K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 203.
56. Shimoda, K.; Kubota, N.; Hamada, H.; Kaji, M.; Hirata, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1677.
57. Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2755.
58. Chen, J.; Marx, J. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1889.
59. Mori, K.; Fukamatsu, K. *Liebigs Ann.Chem.* **1992**, 489.
60. Imuta, S.; Ochiai, S.; Kuribayashi, M.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5047.
61. Chen, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 728.
62. González, M. A.; Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5039.
63. Juhl, M.; Monrad, R.; Søtofte, I.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4644.
64. Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3728.
65. Marchand, A. P.; Sharma, R.; Zope, U. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 759.
66. Mancuso A. J.; Swern D. *Synthesis* **1981**, 165.

67. Morris, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 397.
68. Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682.
69. Mena, M.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8264.
70. Cheng, Y.-S.; Liu, W.-L.; Chen, S.-S. *Synthesis* **1980**, 225.
71. Shau, J.; Reusch, W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2013.
72. Sundararaman, P.; Herz, W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 813.
73. Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4000.
74. Tu, Y. Q.; Sun, L. D.; Wang, P. Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 629.
75. Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.
76. Hanson, R. M. *Organic Reactions*, Vol. 60; John Wiley & Sons: New York, **2002**; Chapter 1, p. 1.
77. Bickley, J. F.; Gillmore, A. T.; Roberts, S. M.; Skidmore, J.; Steiner, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1109.
78. Hoshimo, O.; Ishizaki, M.; Kamei, K.; Taguchi, M.; Nagao, T.; Iwaoka, K.; Sawaki, S.; Umezawa, B.; Iitaka, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 571.
79. Page, P. C. B.; Rayner, C. M.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1375.
80. Gil, J. C.; Lockey, P. M.; Marples, B. A.; Traynor, J. R. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1537.
81. Koizumi, N.; Ishiguro, M.; Yasuda, M.; Ikekawa, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1401.
82. Gillmore, A. T.; Roberts, S. M.; Hursthouse, M. B.; Malik, K. M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3315.
83. Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Rossi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3125.
84. Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; Jennings-White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974.
85. Chen, Y.; Evarts, J. B.; Torres, E.; Fuchs, P. L. *Organic Letters* **2002**, *4*, 3571
86. Tokuyasu, T.; Masuyama, A.; Nojima, M.; McCullough, K. J.; Kim, H.-S.; Wataya, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5979.
87. Ali, M. H.; Leach, D. R.; Schmitz, C. E. *Syn. Comm.* **1998**, *28*, 2969.

88. Mckillop, A.; Tarbin, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3125.
89. Bell, R. P. L.; Sobolev, A.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 122.
90. Fernández-Mateos, A.; Silvo, A. I. R.; González, R. R.; Simmonds, M. S. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7809.
91. Perkin, D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 3<sup>a</sup> Edição, **1988**.



## 8. ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

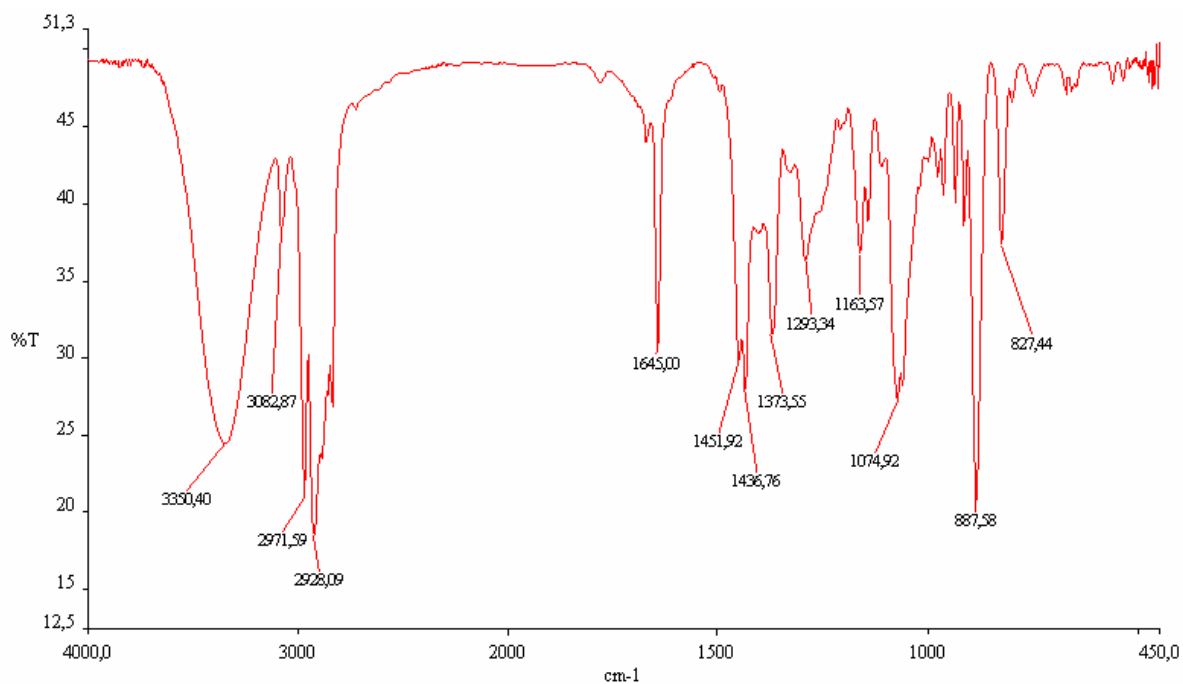


Figura 14. Espectro de IV para a mistura de álcoois 146.

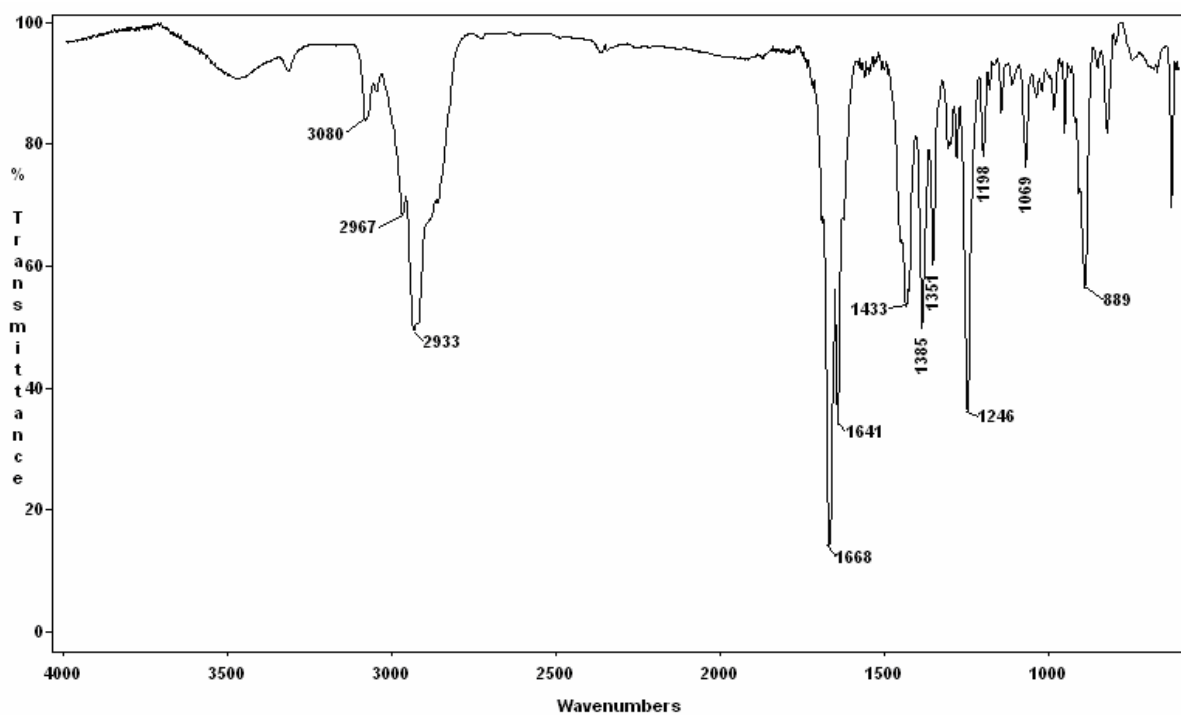


Figura 15. Espectro de IV para a enona (*S*)-147.

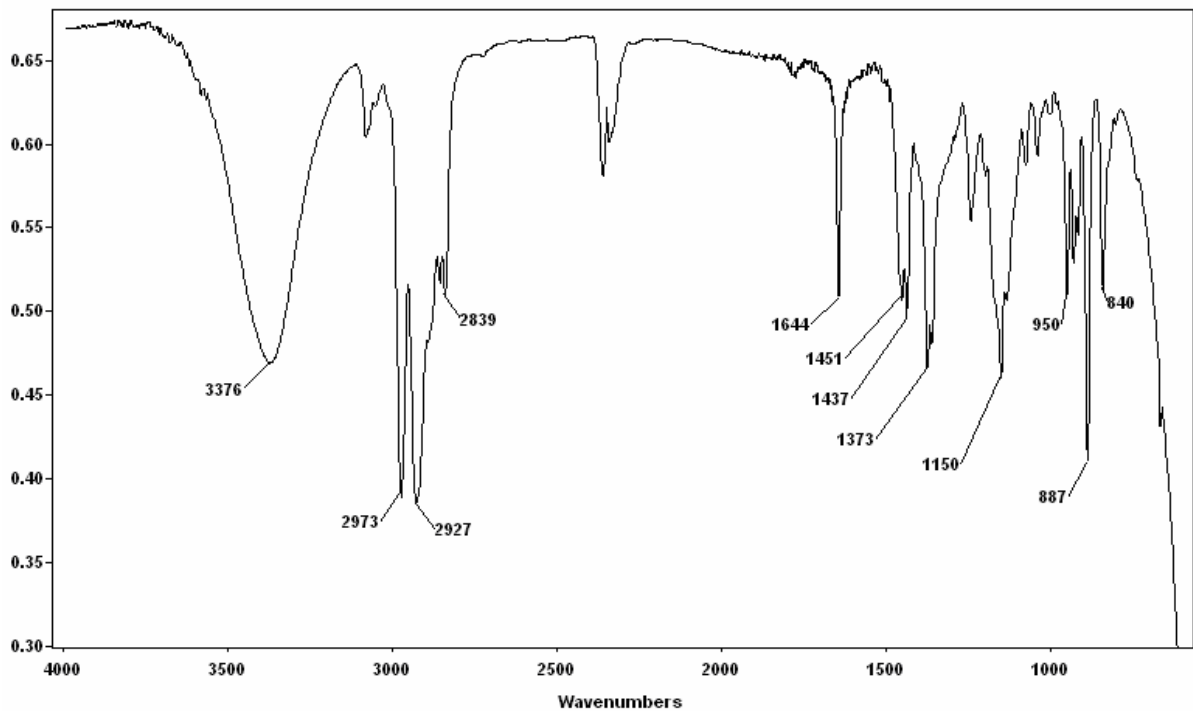


Figura 16. Espectro de IV para o álcool alílico (S)-144.

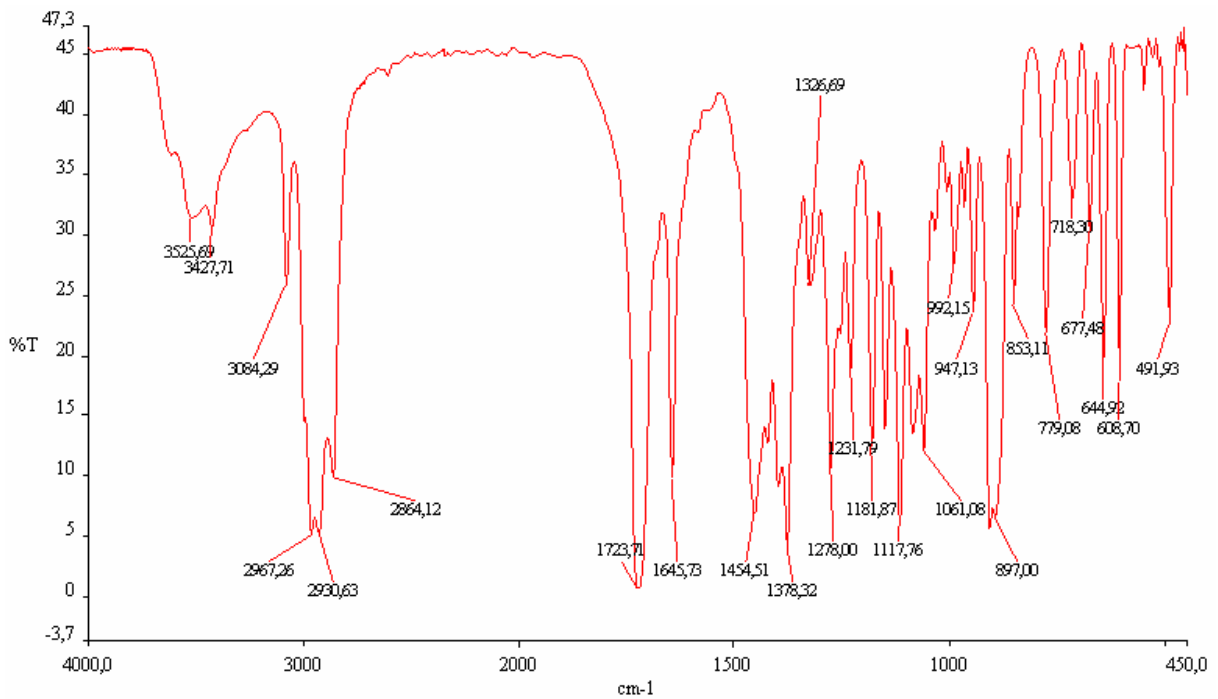


Figura 17. Espectro de IV para a epoxietona 142a.

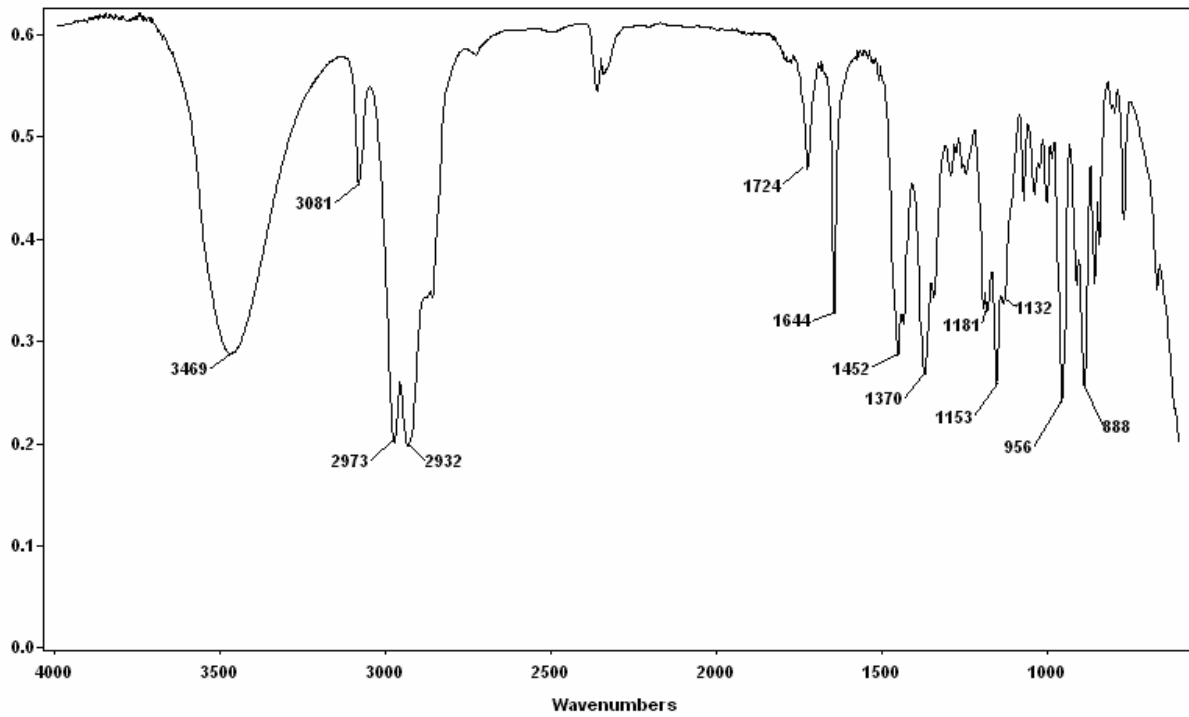


Figura 18. Espectro de IV para o epoxiálcool 148.

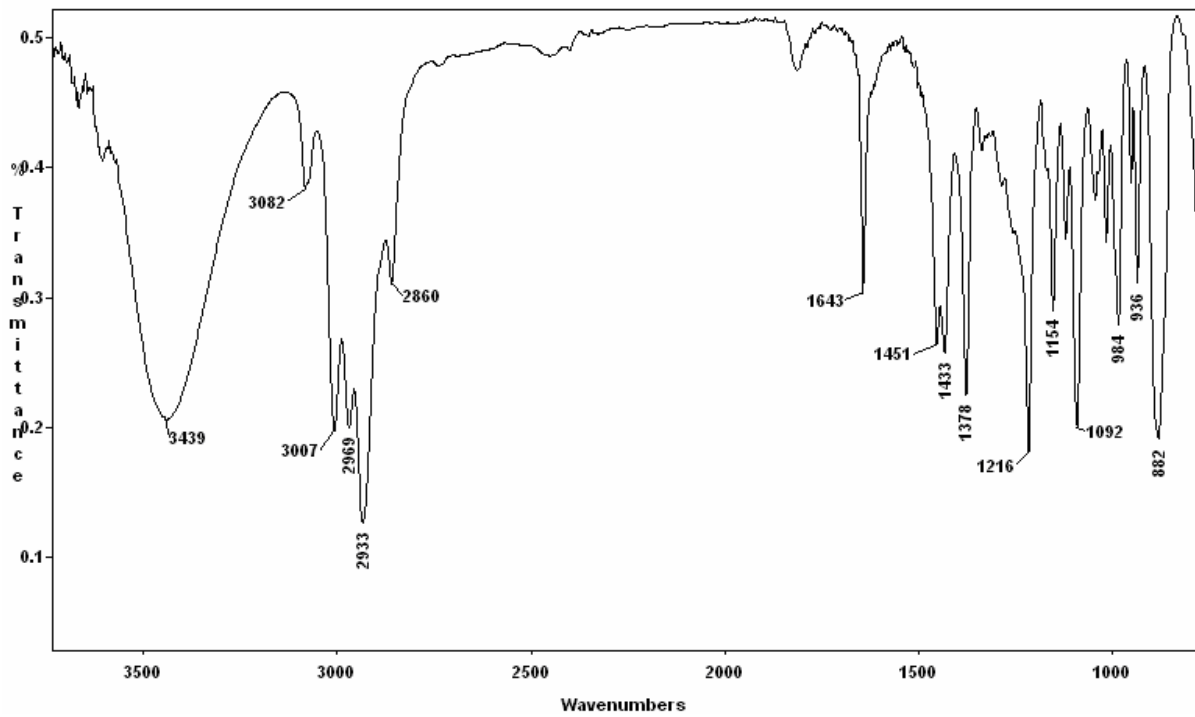
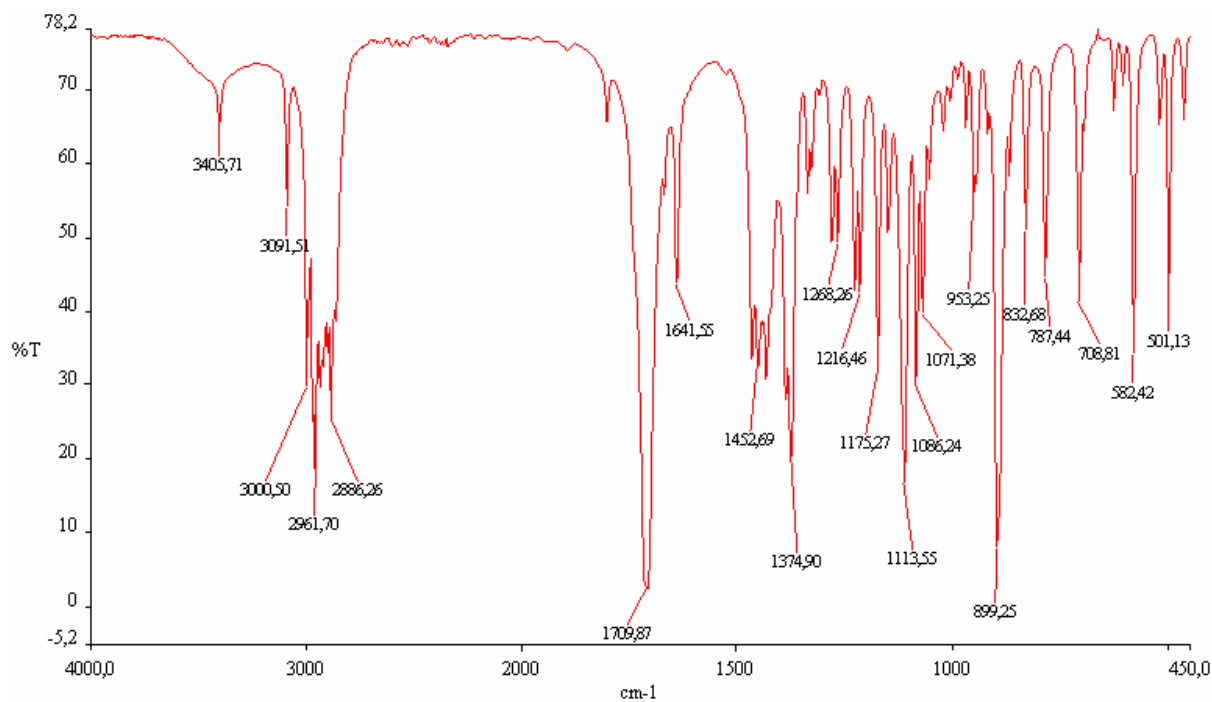
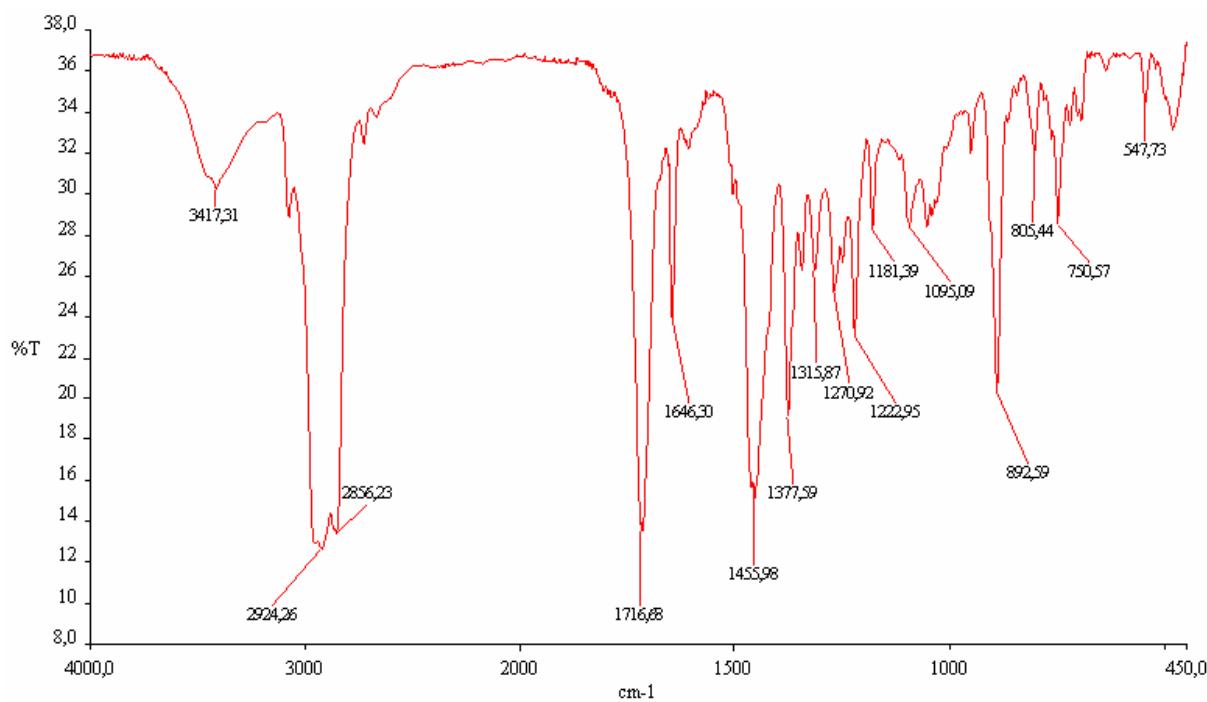


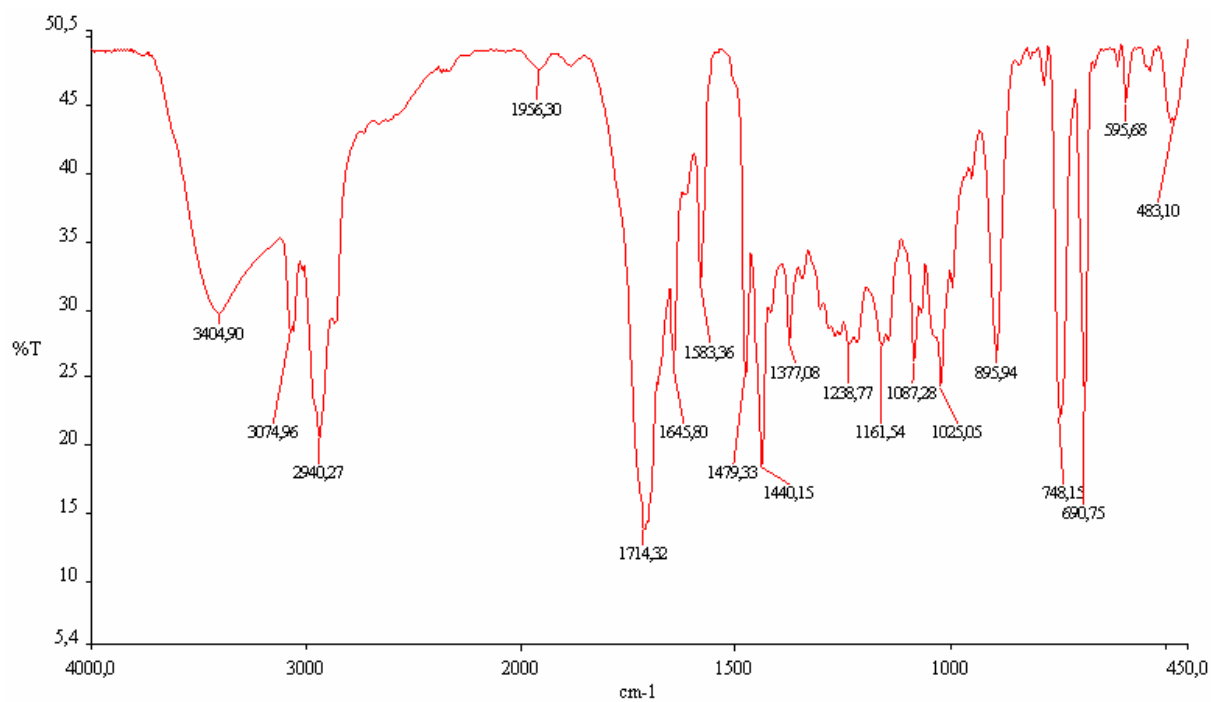
Figura 19. Espectro de IV para o epoxiálcool migrado 157.



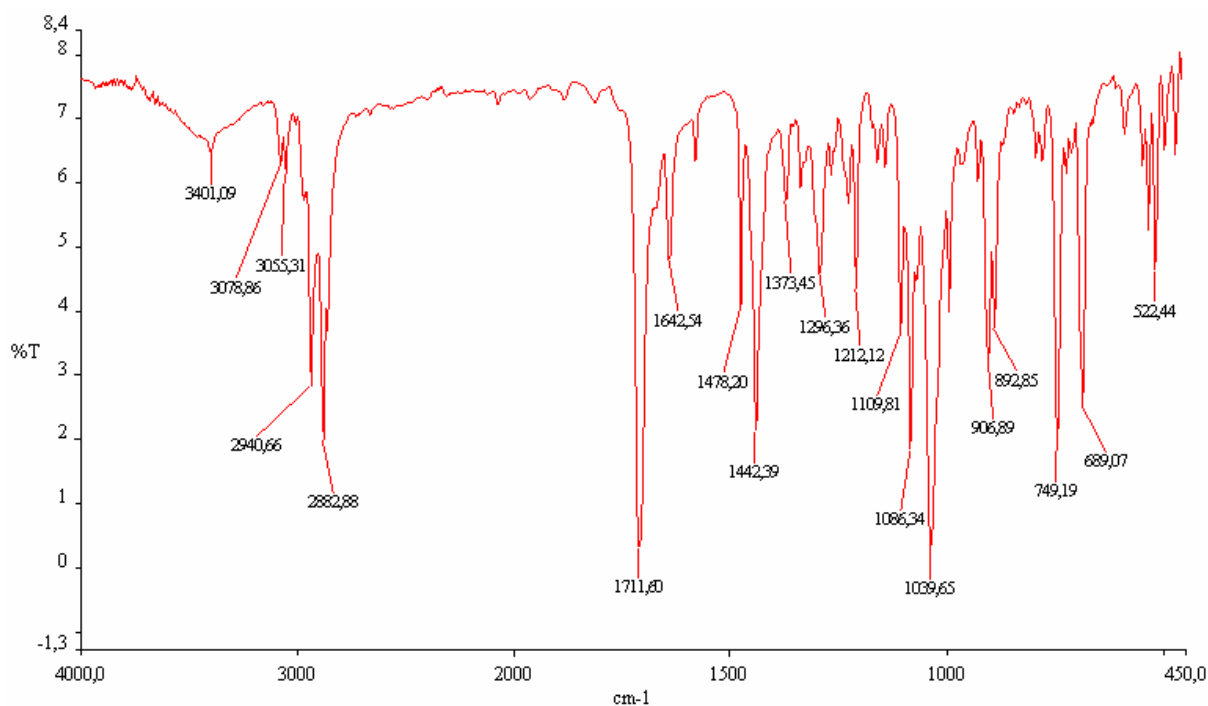
**Figura 20.** Espectro de IV para a epoxiketona **142b**.



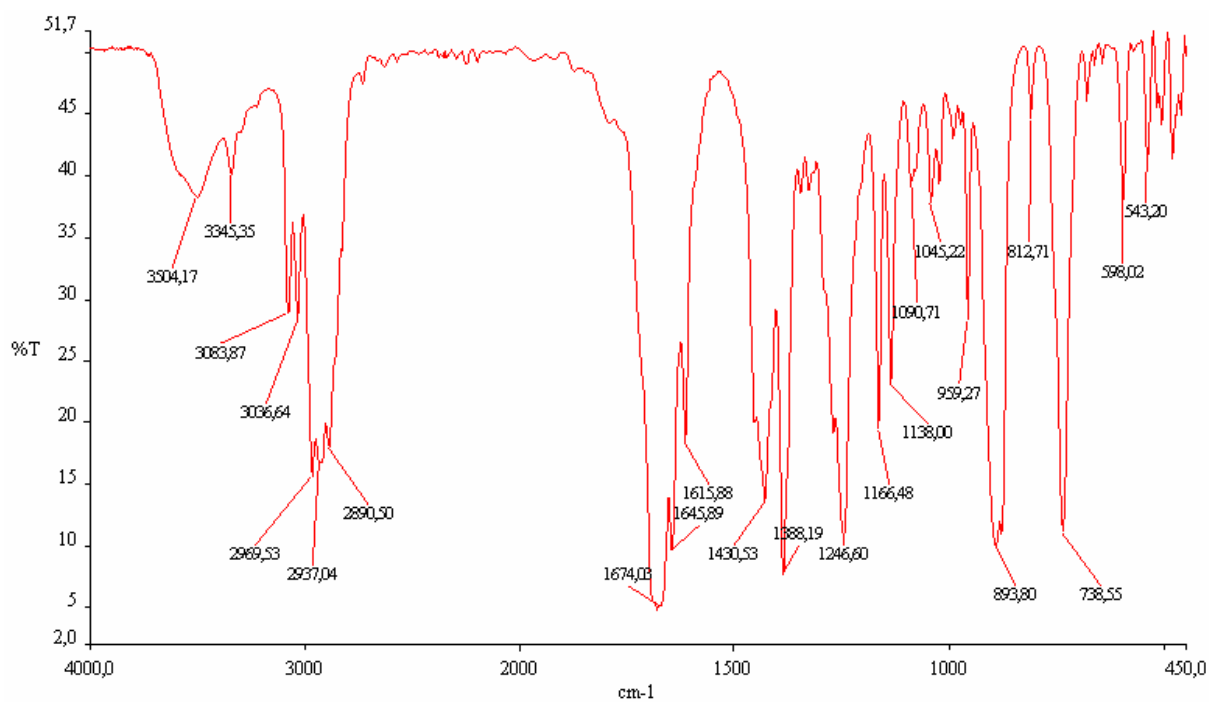
**Figura 21.** Espectro de IV para a (S)-3-isopropenilciclohexanona (**6**).



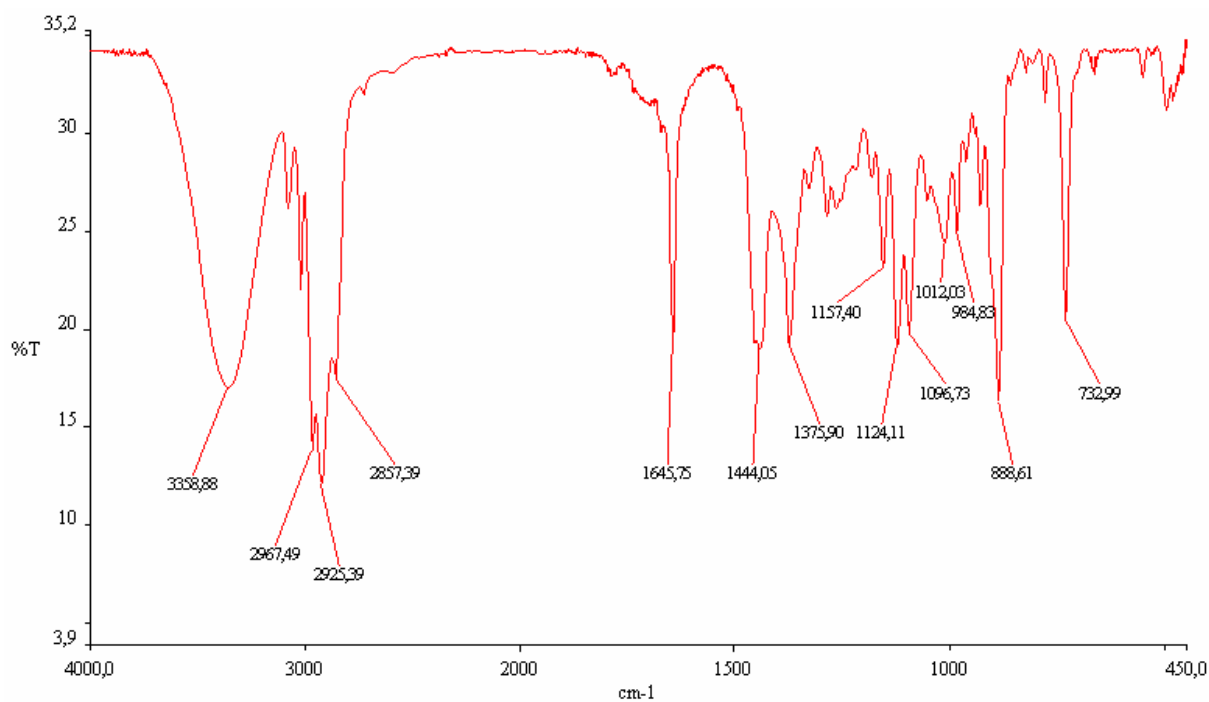
**Figura 22.** Espectro de IV para a mistura diastereoisomérica de sulfetos **159**.



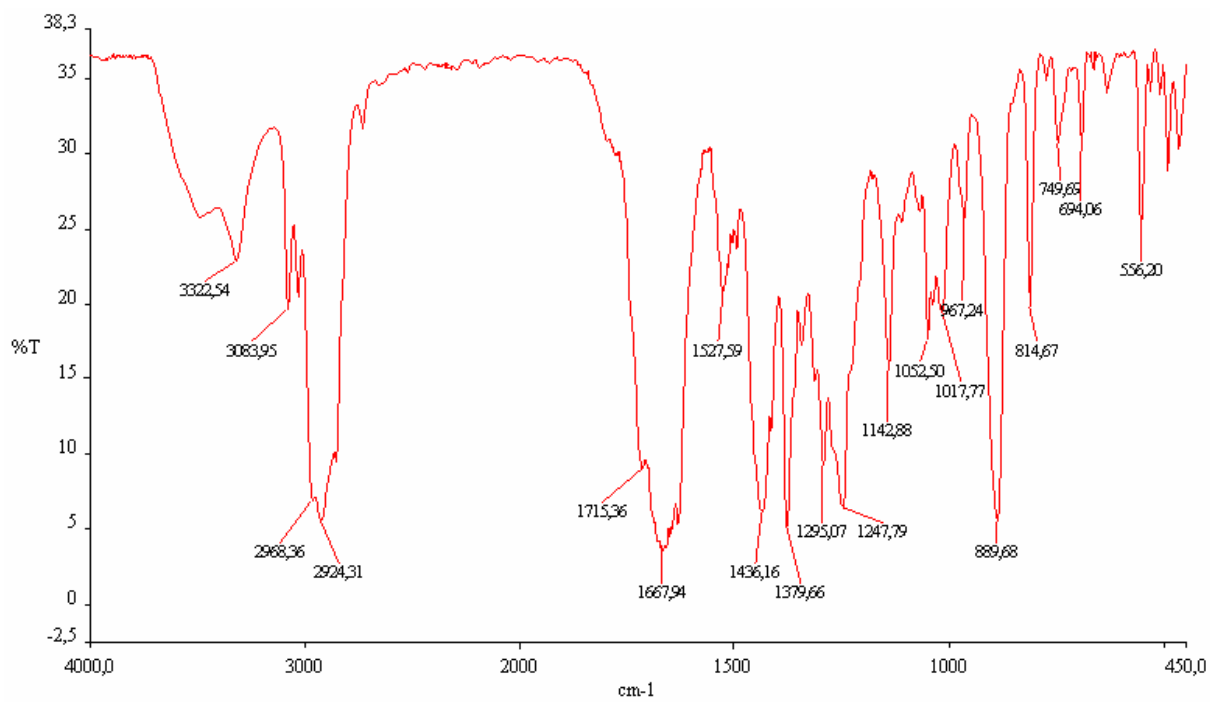
**Figura 23.** Espectro de IV para a mistura diastereoisomérica de sulfóxidos **165**.



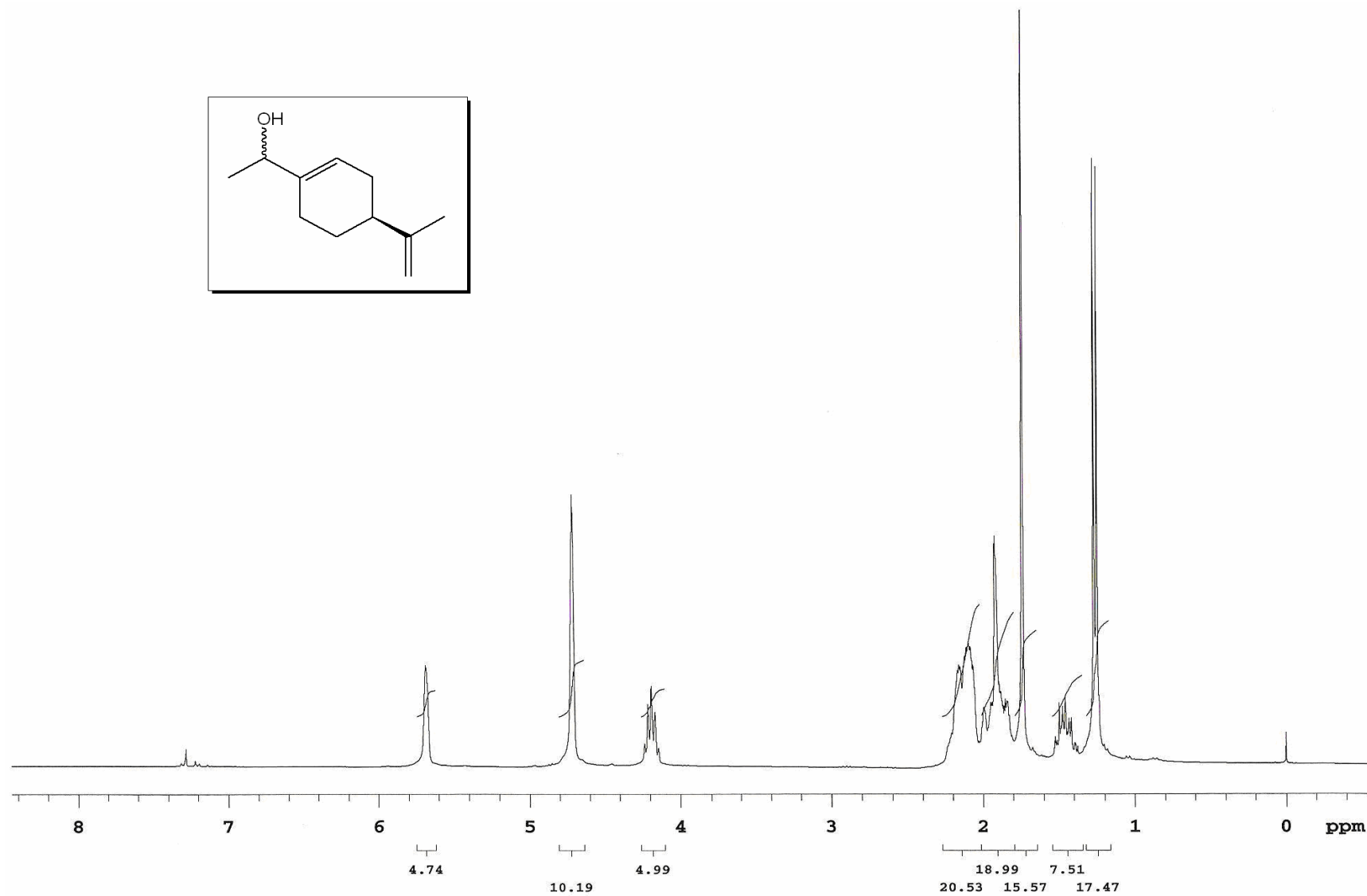
**Figura 24.** Espectro de IV para a enona (S)-5.



**Figura 25.** Espectro de IV para a mistura diastereoisomérica de álcoois 166.

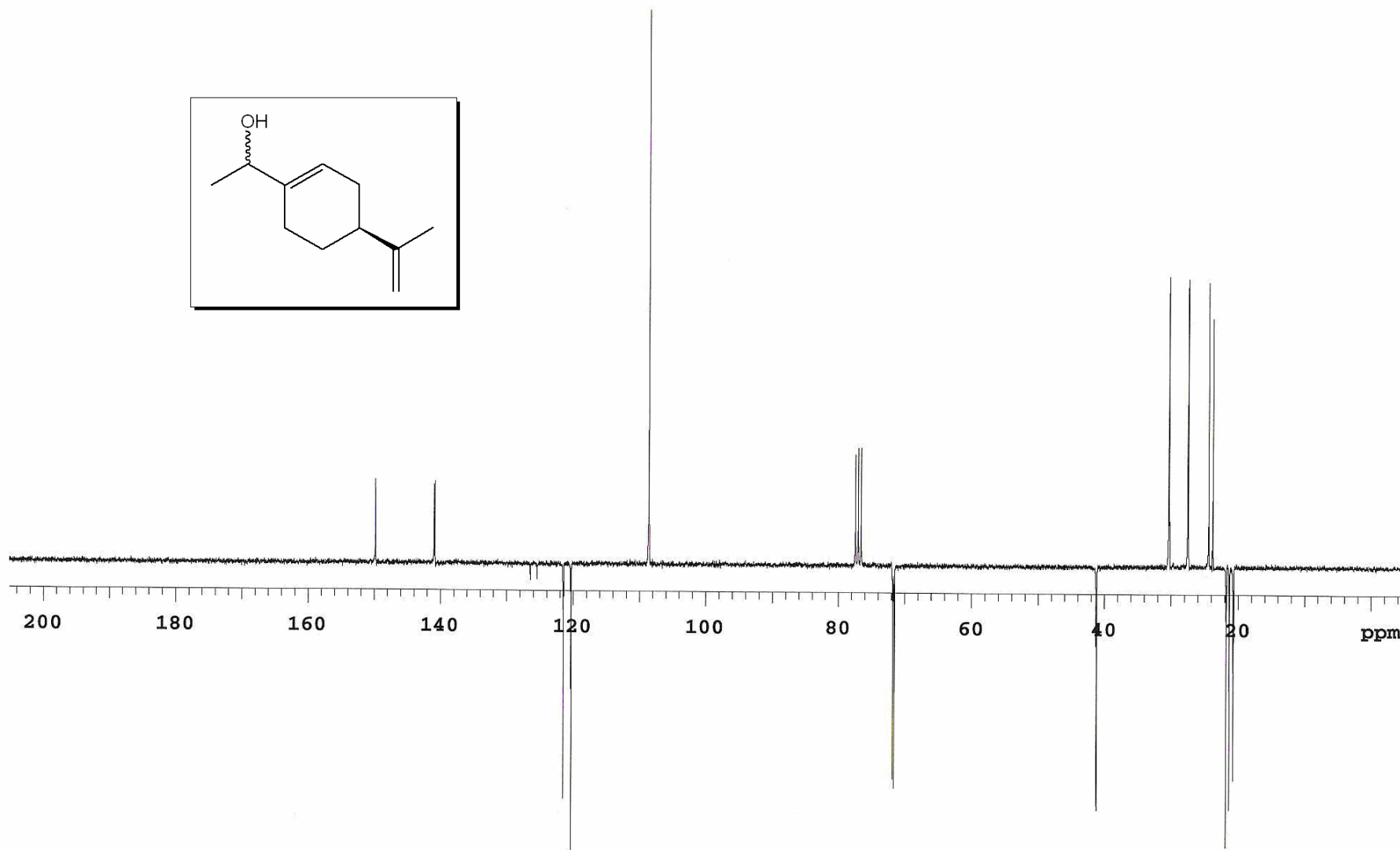


**Figura 26.** Espectro de IV para a (*R*)-isocarvona (**4**).



**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura diastereoisomérica de álcoois **146**.





**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da mistura diastereoisomérica de álcoois **146**.

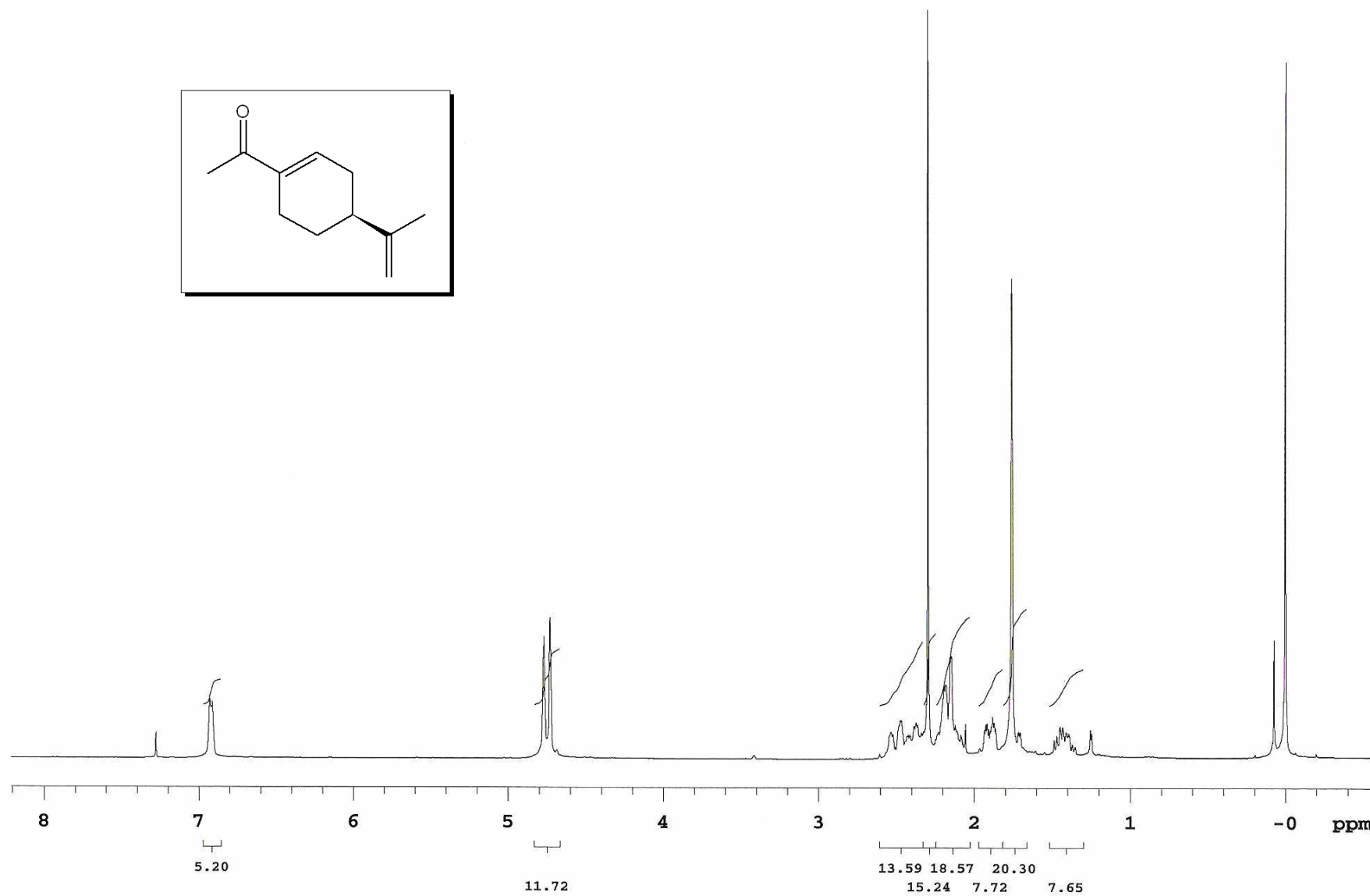
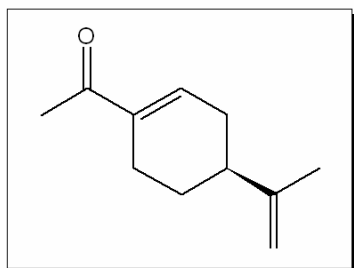
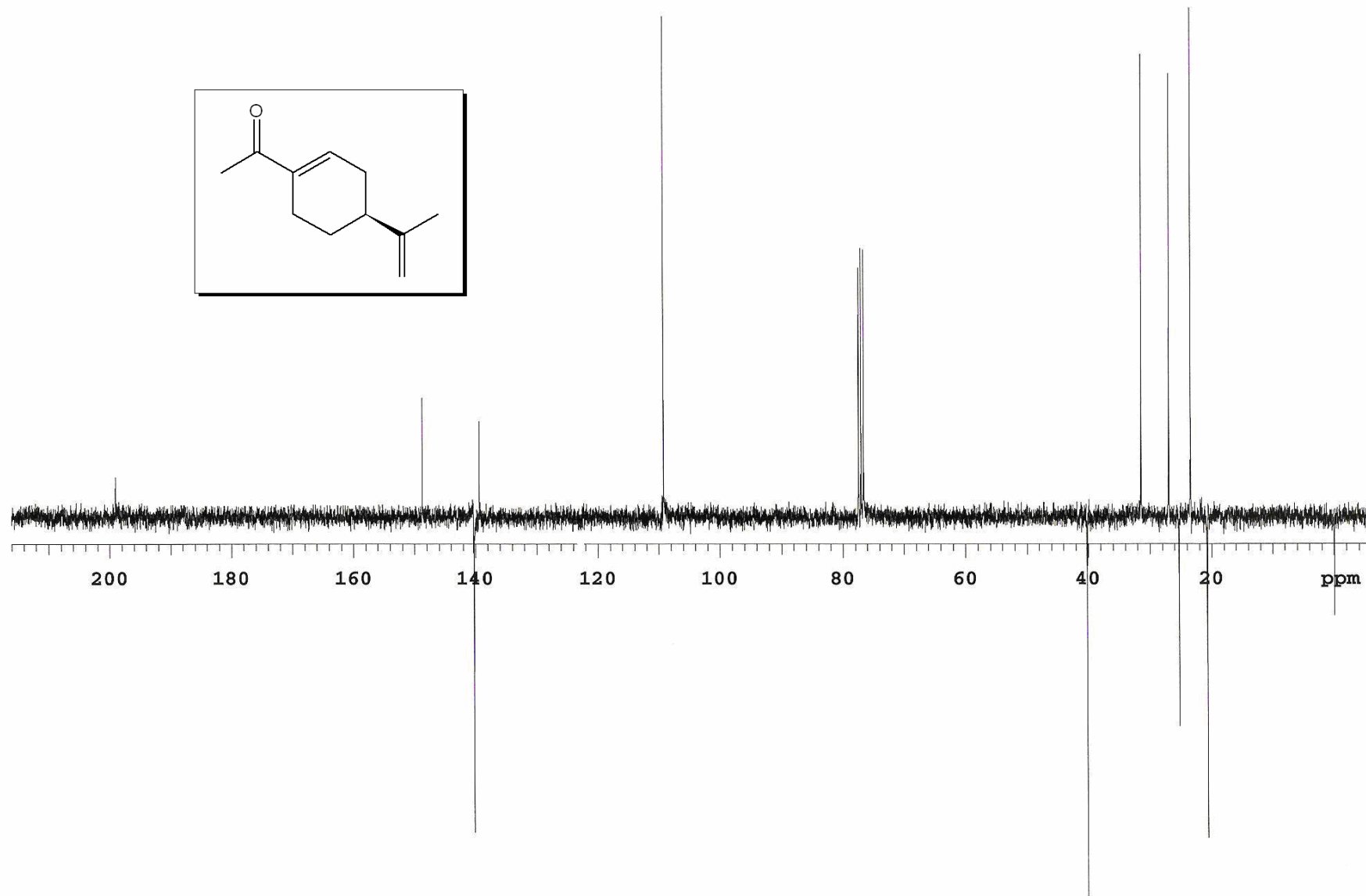
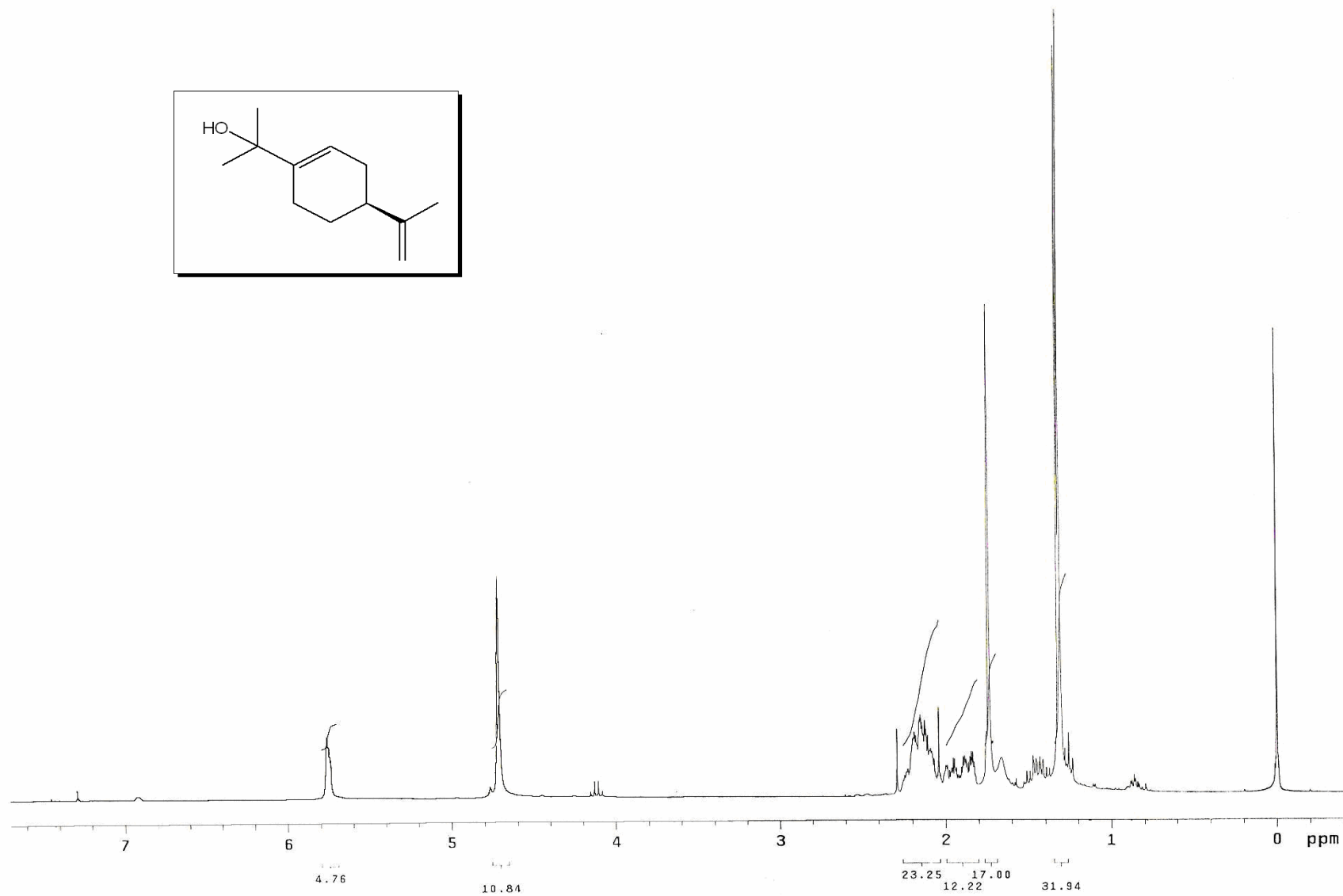
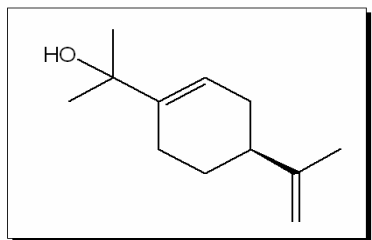


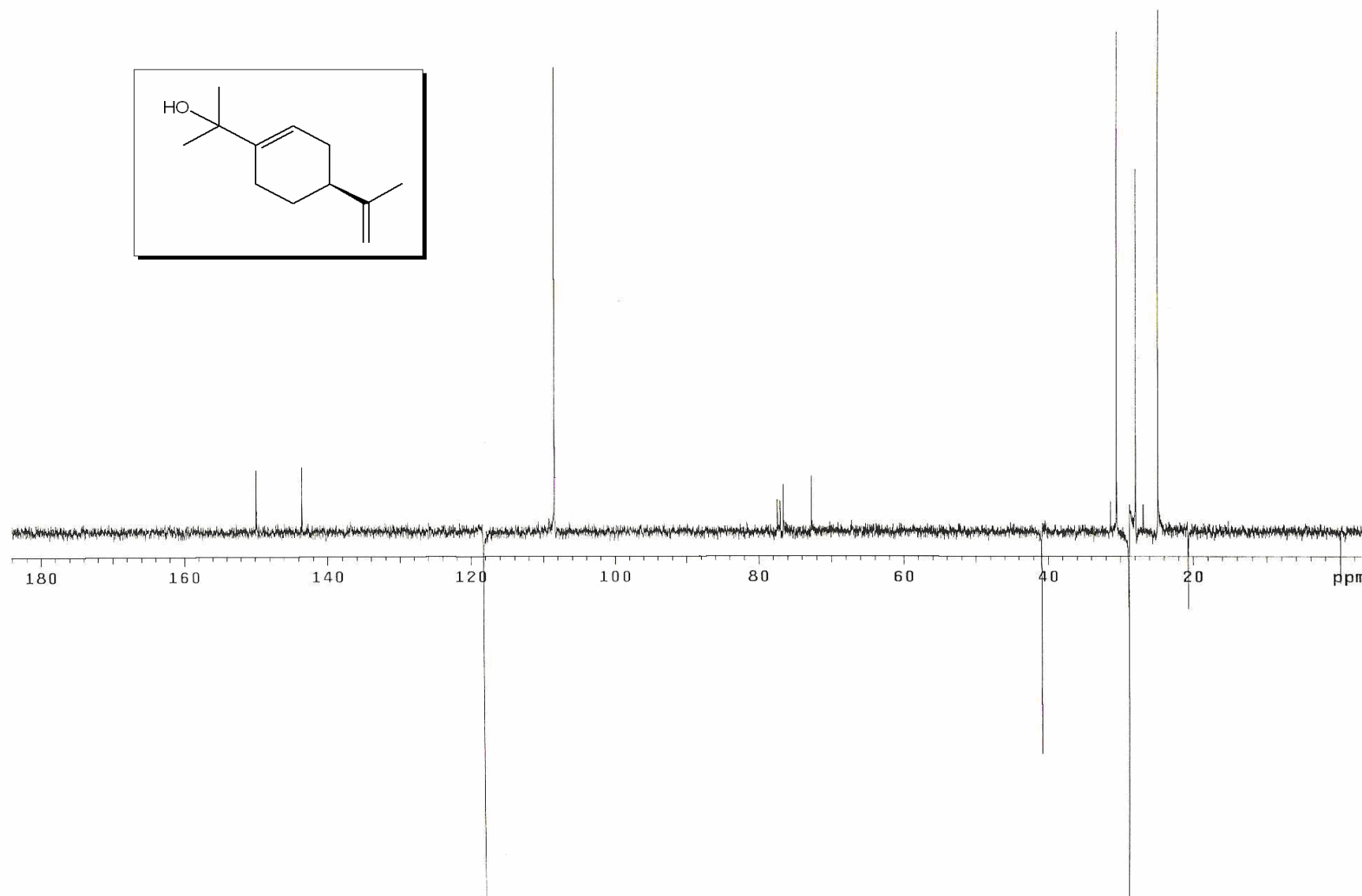
Figura 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da enona 147.



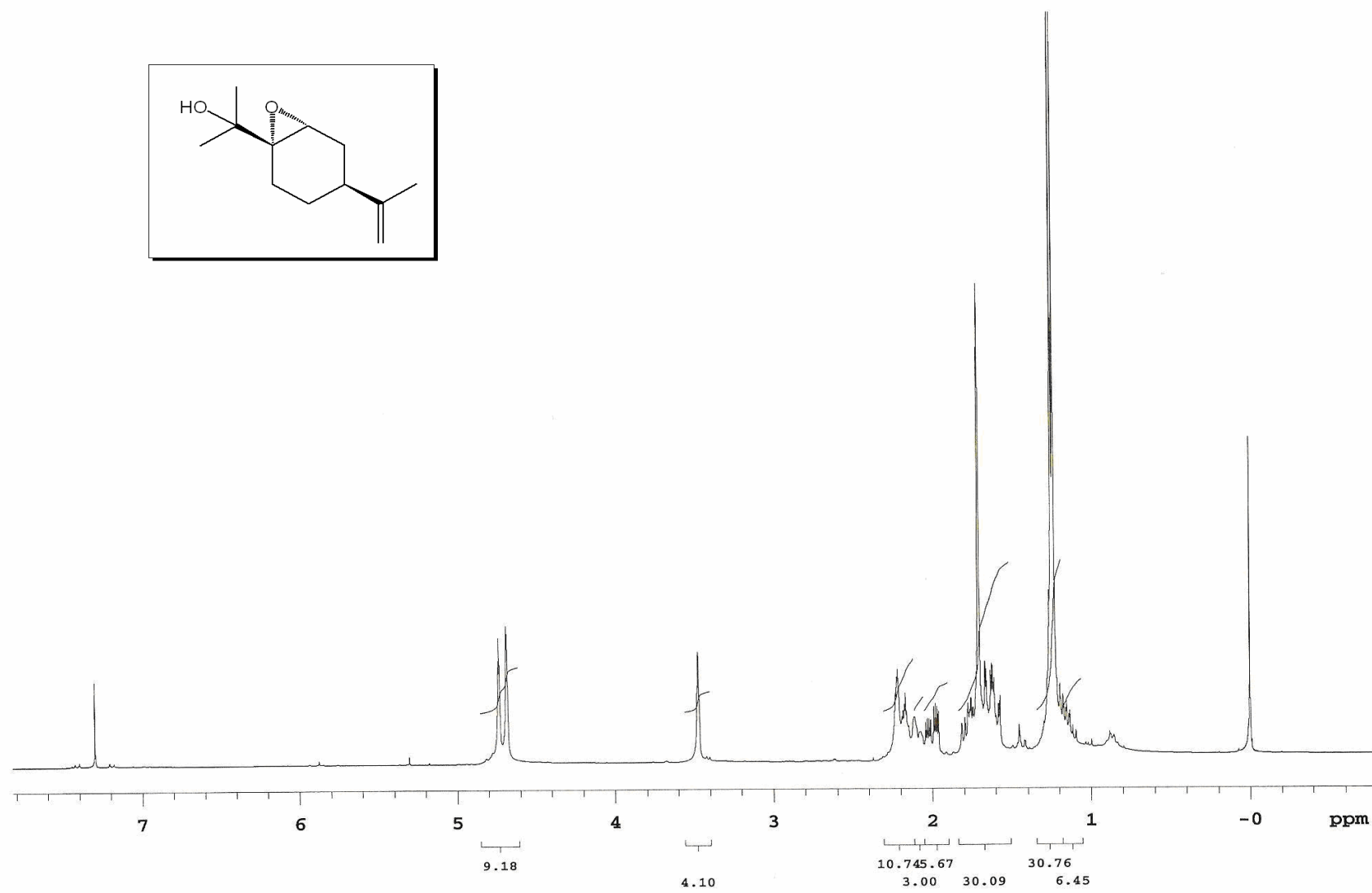
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da enona **147**.



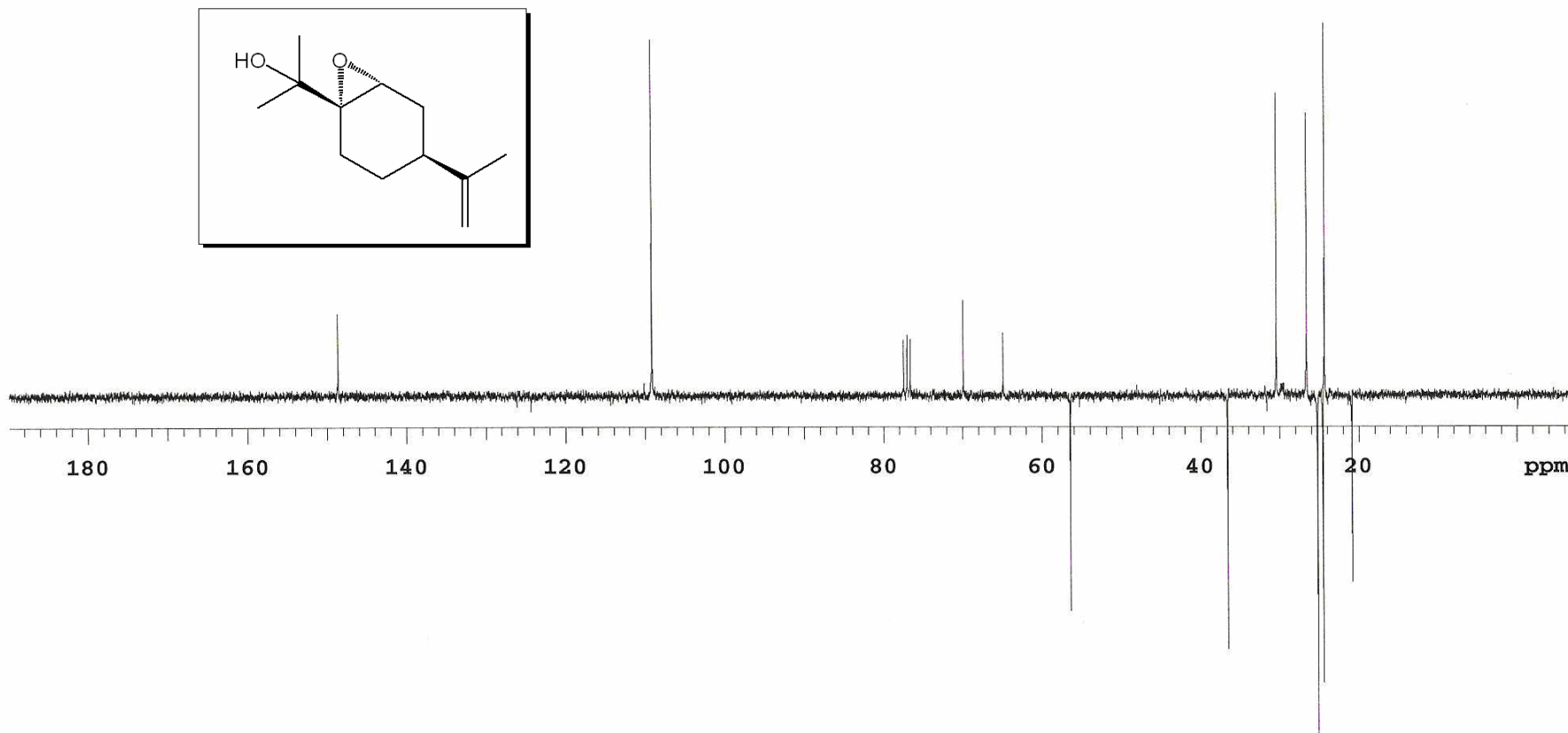
**Figura 31.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do álcool alílico terciário **144**.



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT do álcool alílico terciário 144.



**Figura 33.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do epoxiálcool 148.



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT do epoxiálcool **148**.

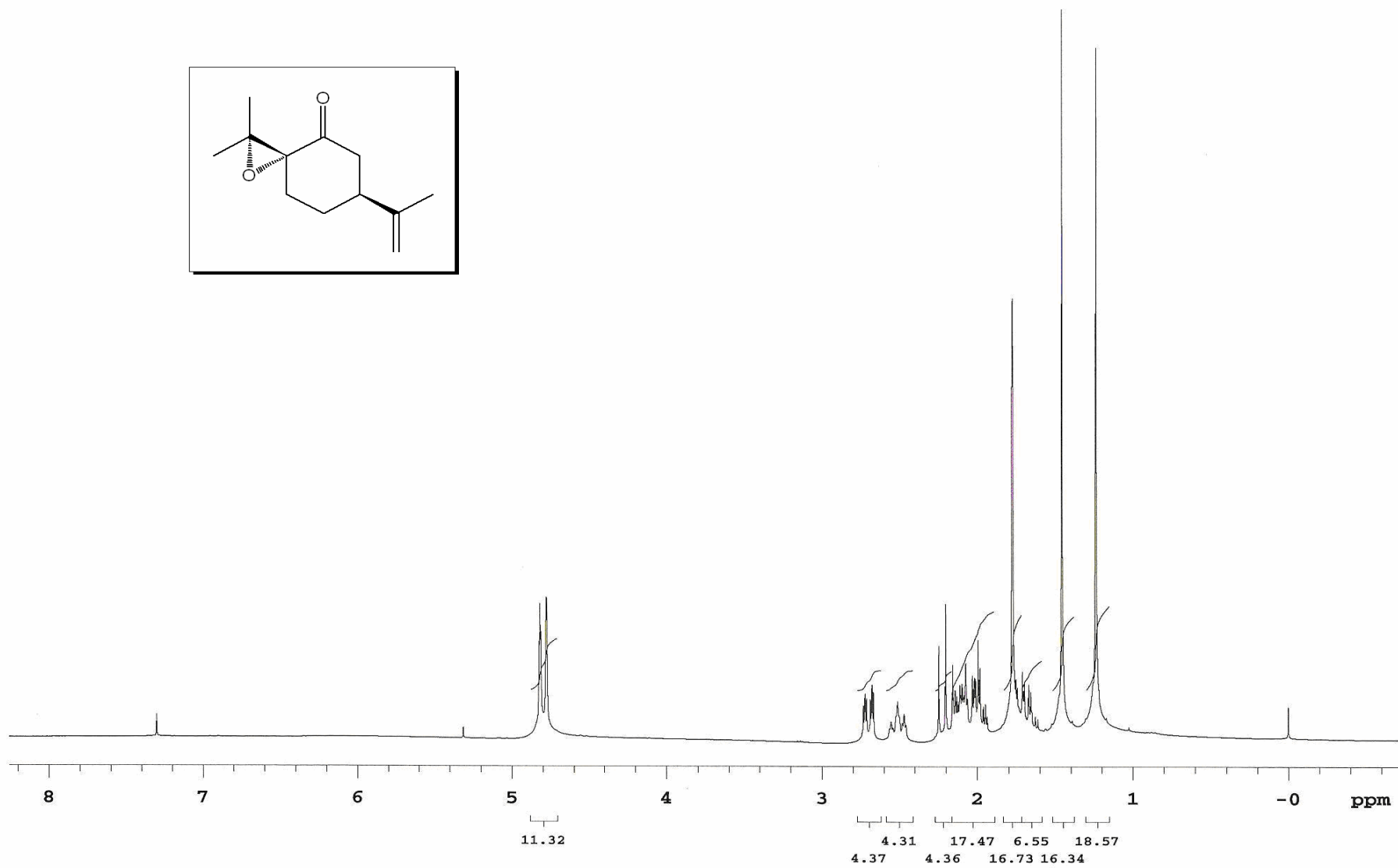
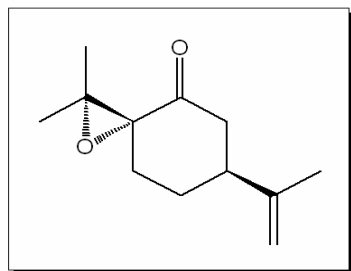


Figura 35. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da epoxicetona 142a.



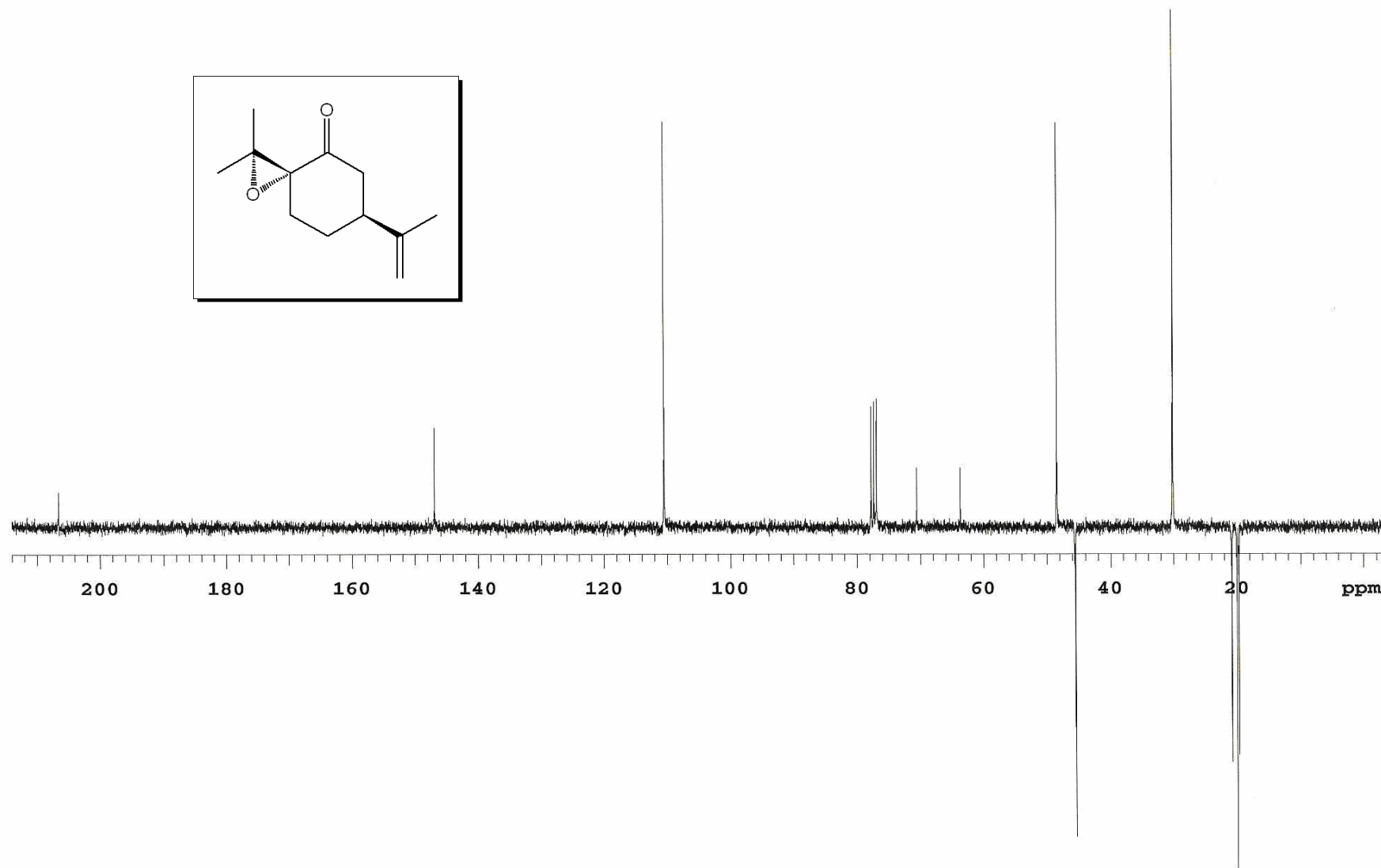


Figura 36. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C APT da epoxicetona 142a.

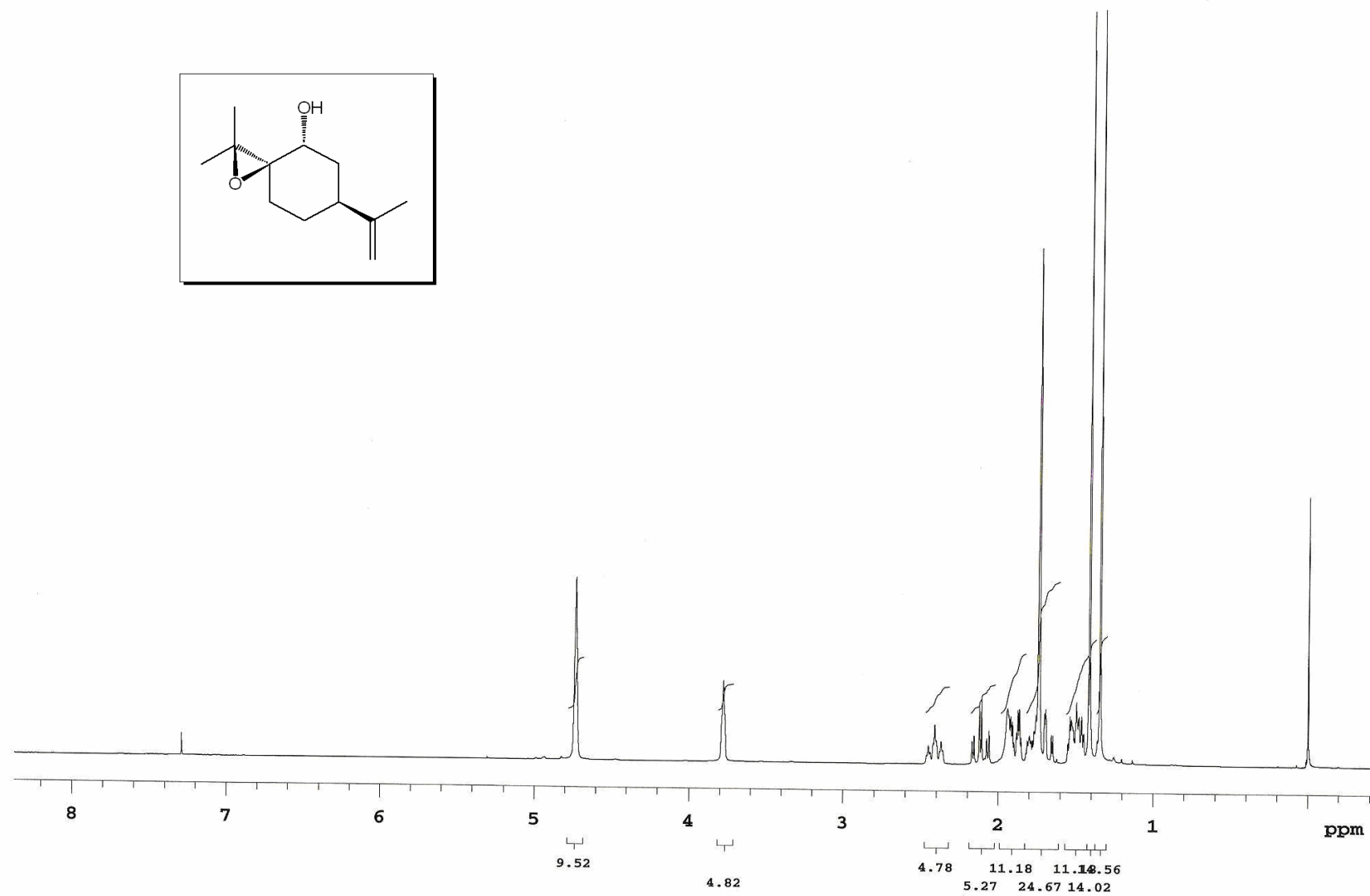
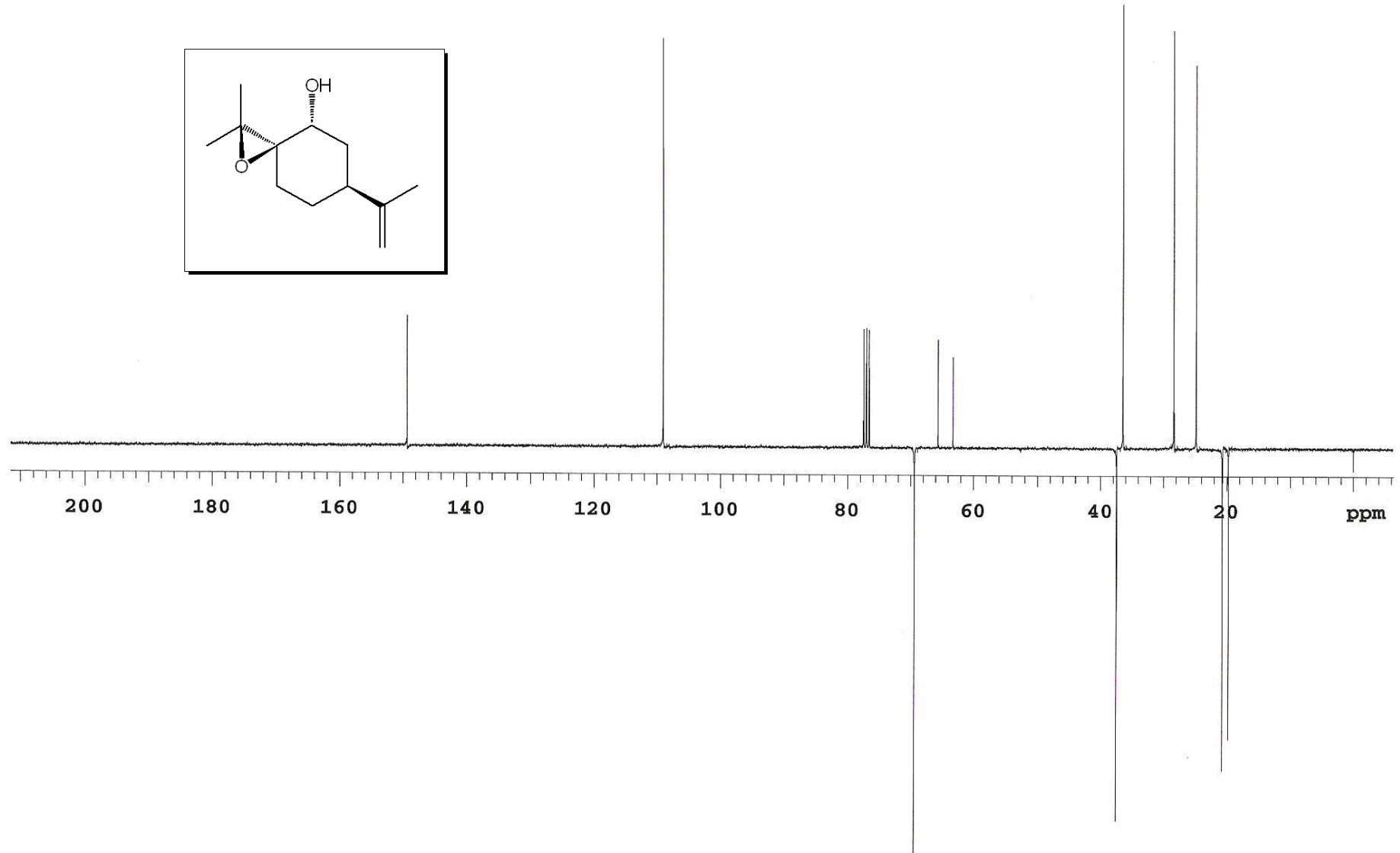
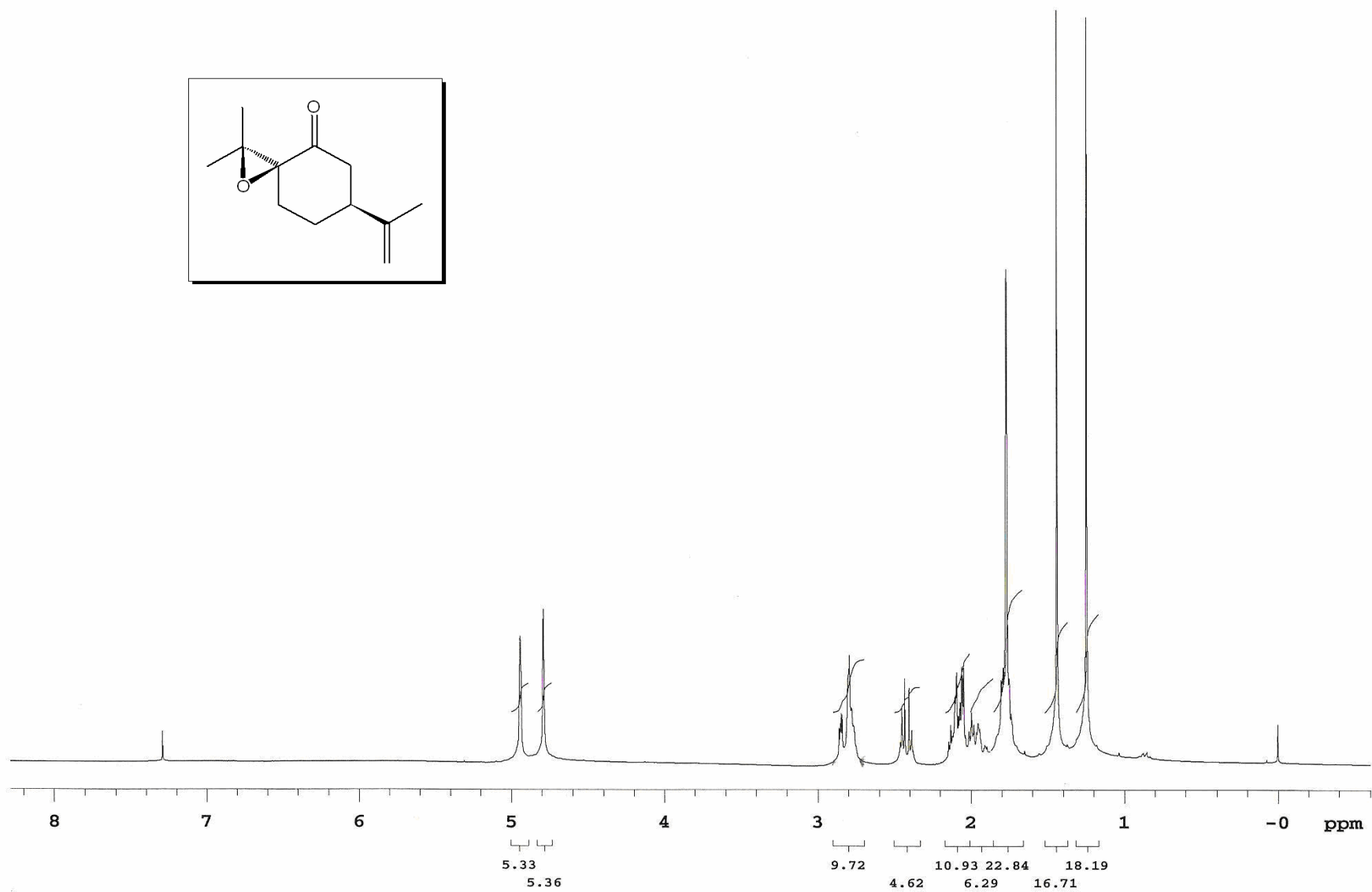


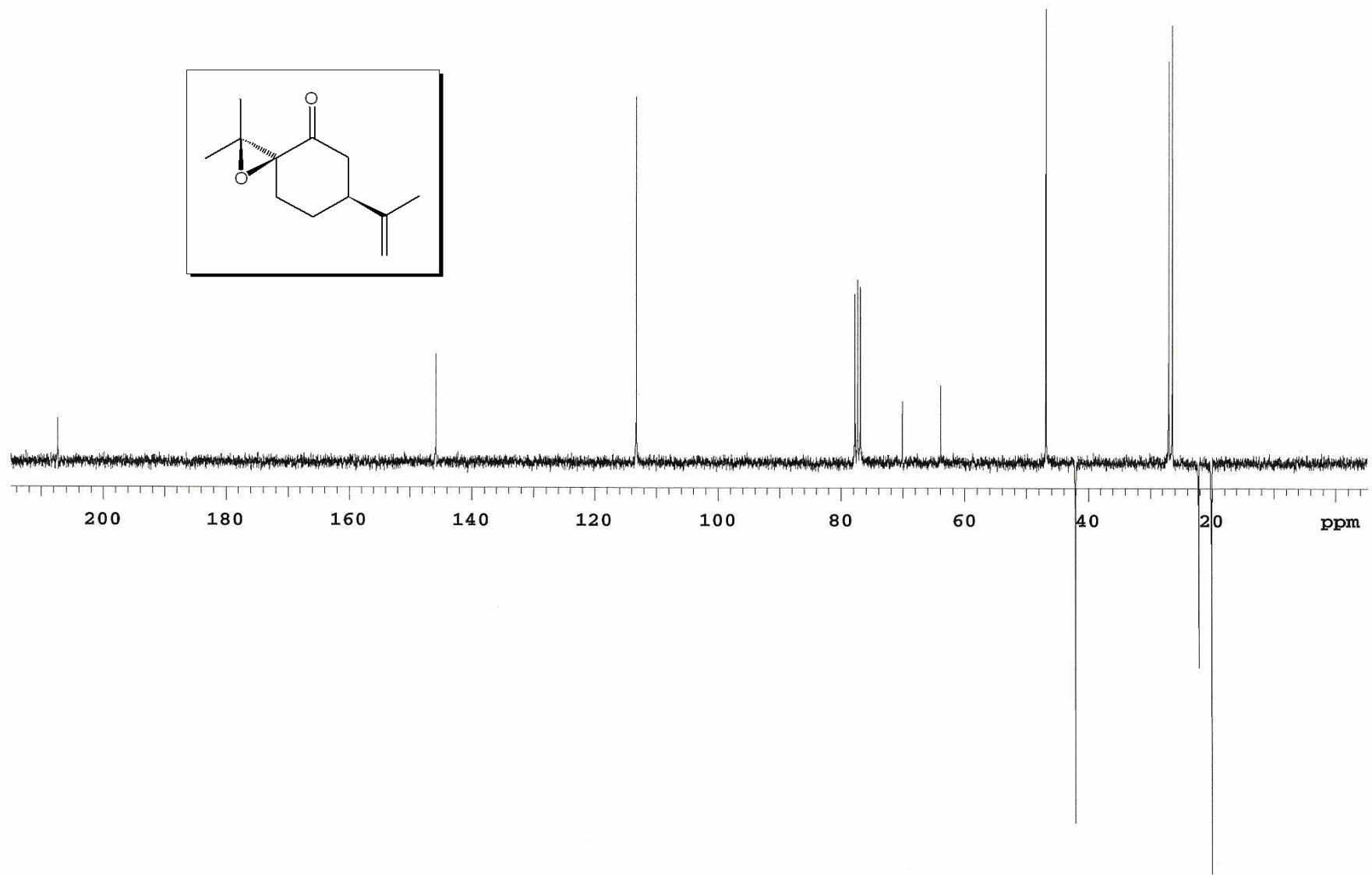
Figura 37. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do epoxiálcool 157.



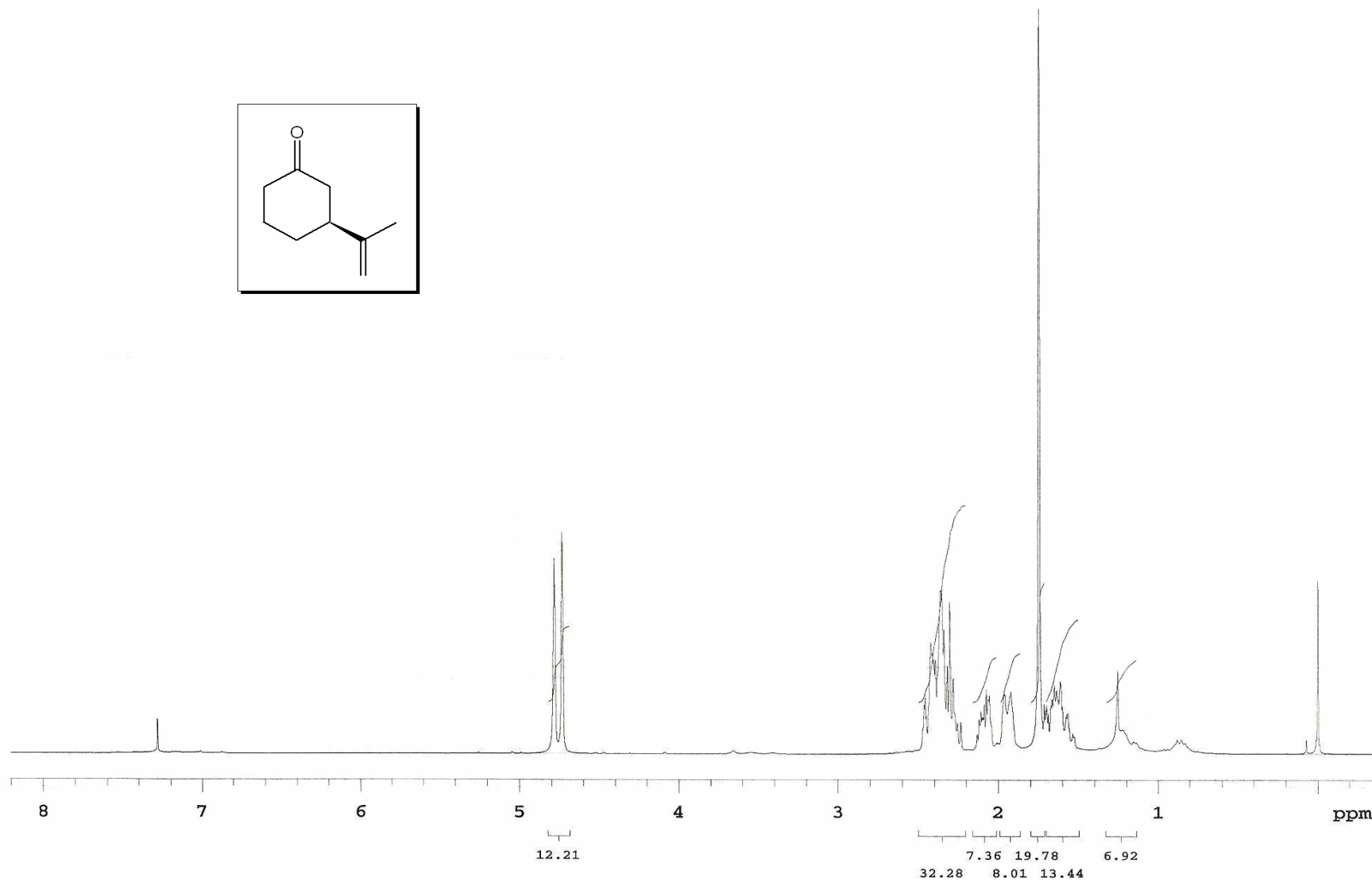
**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT do epoxiálcool 157.



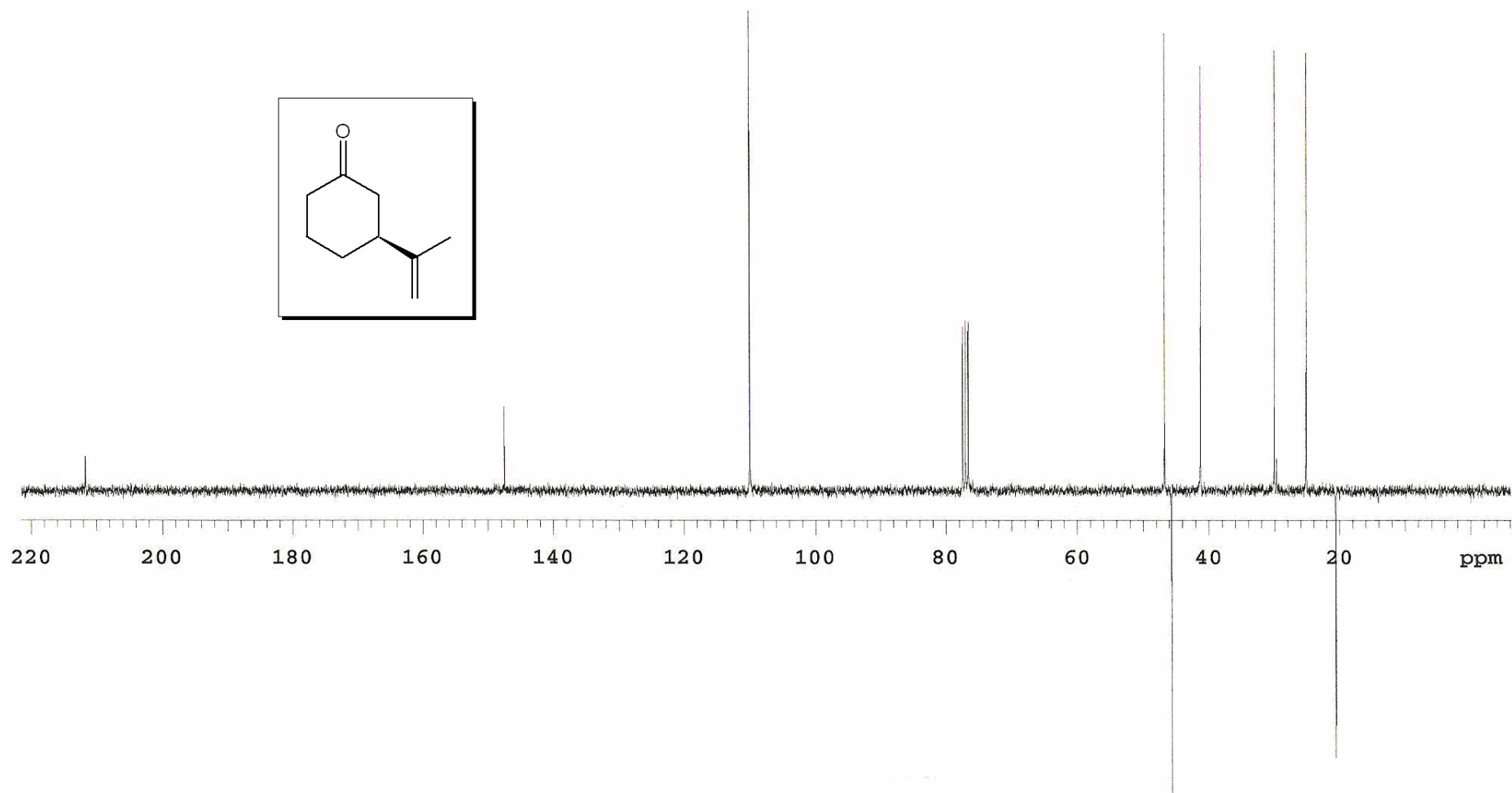
**Figura 39.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da epoxicetona **142b**.



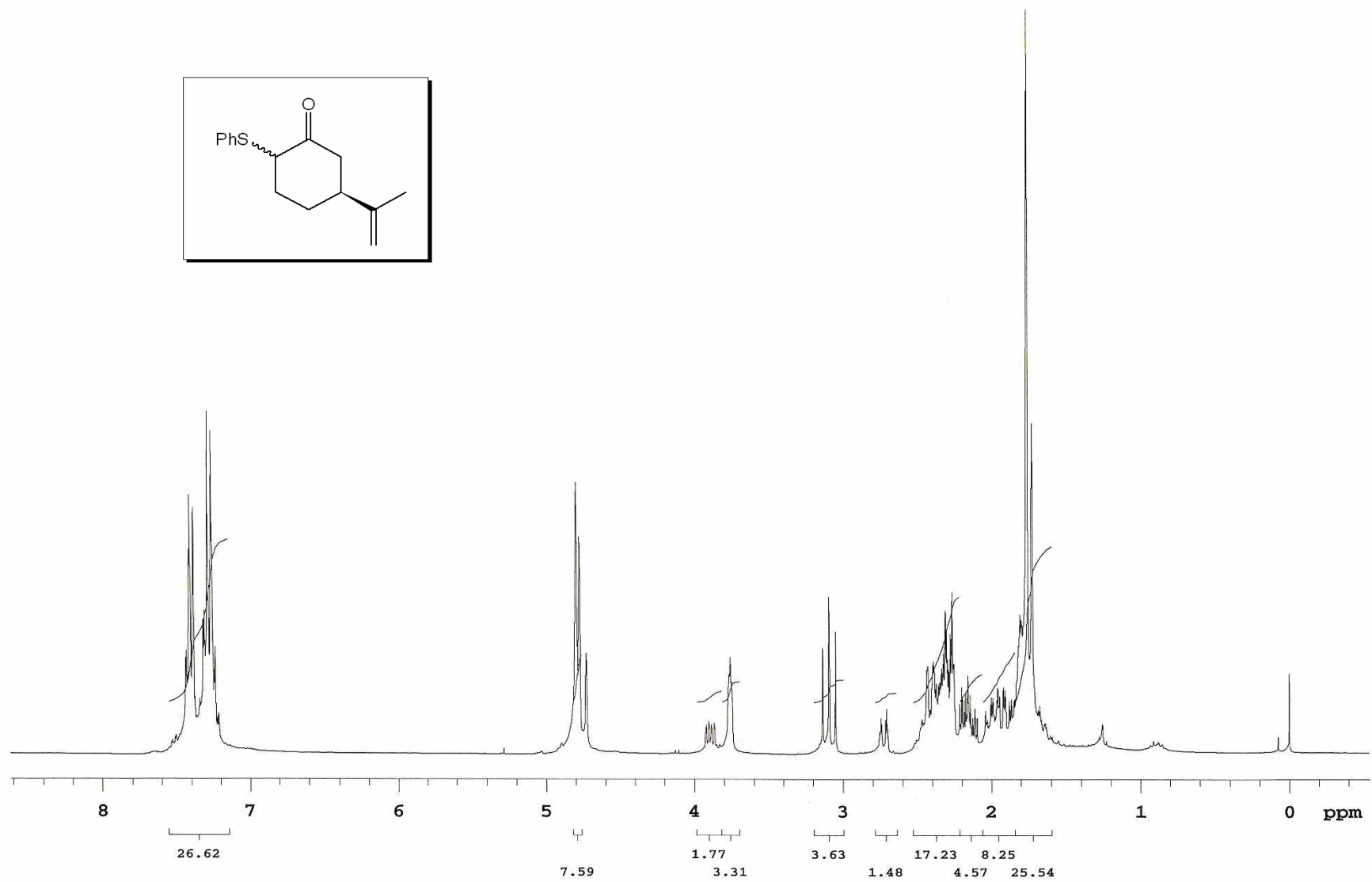
**Figura 40.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da epoxicetona **142b**.



**Figura 41.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (S)-3-isopropenilcicloexanona (**6**).

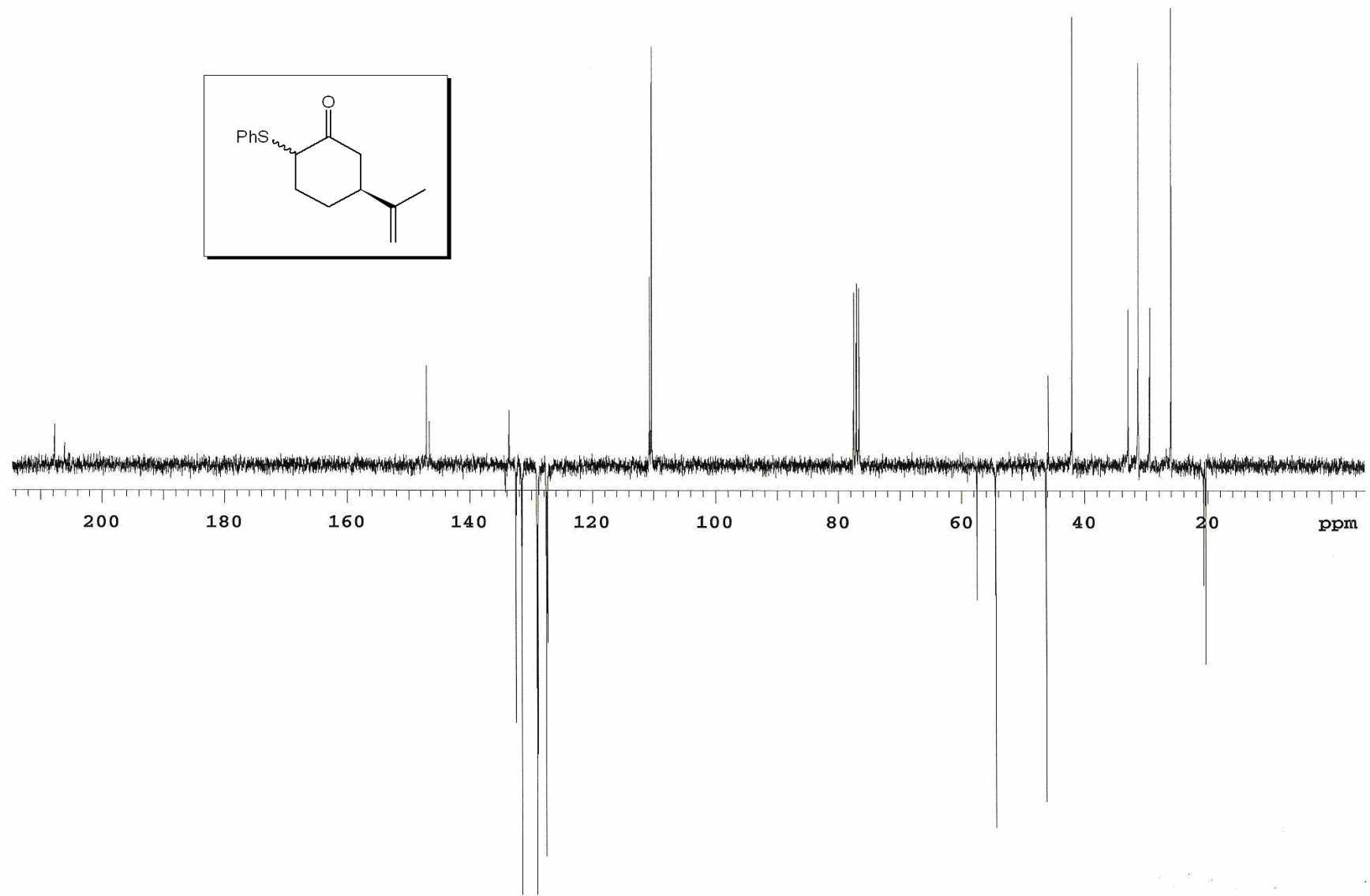


**Figura 42.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C APT da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**6**).

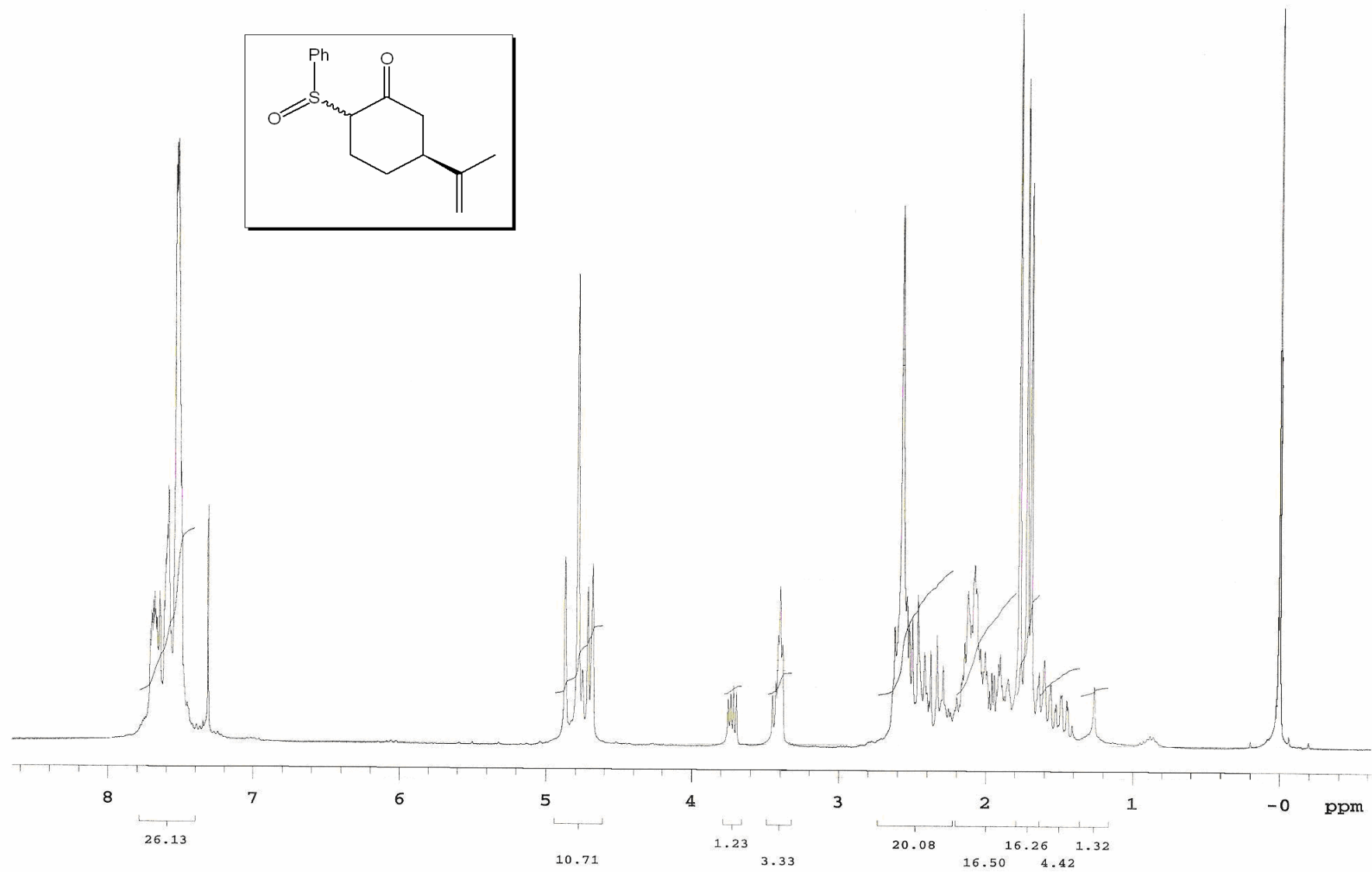


**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura diastereoisomérica de sulfetos **159**.

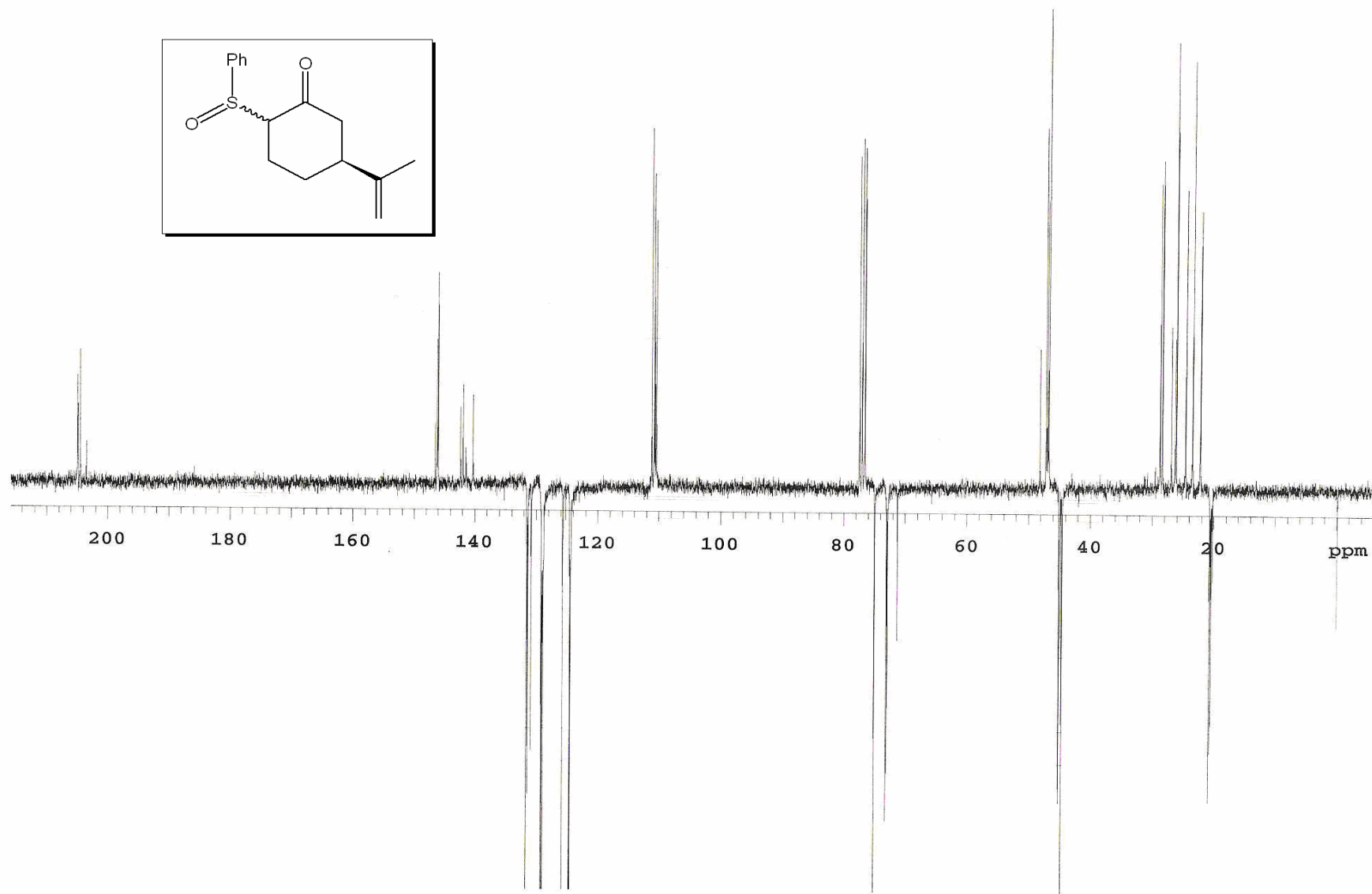




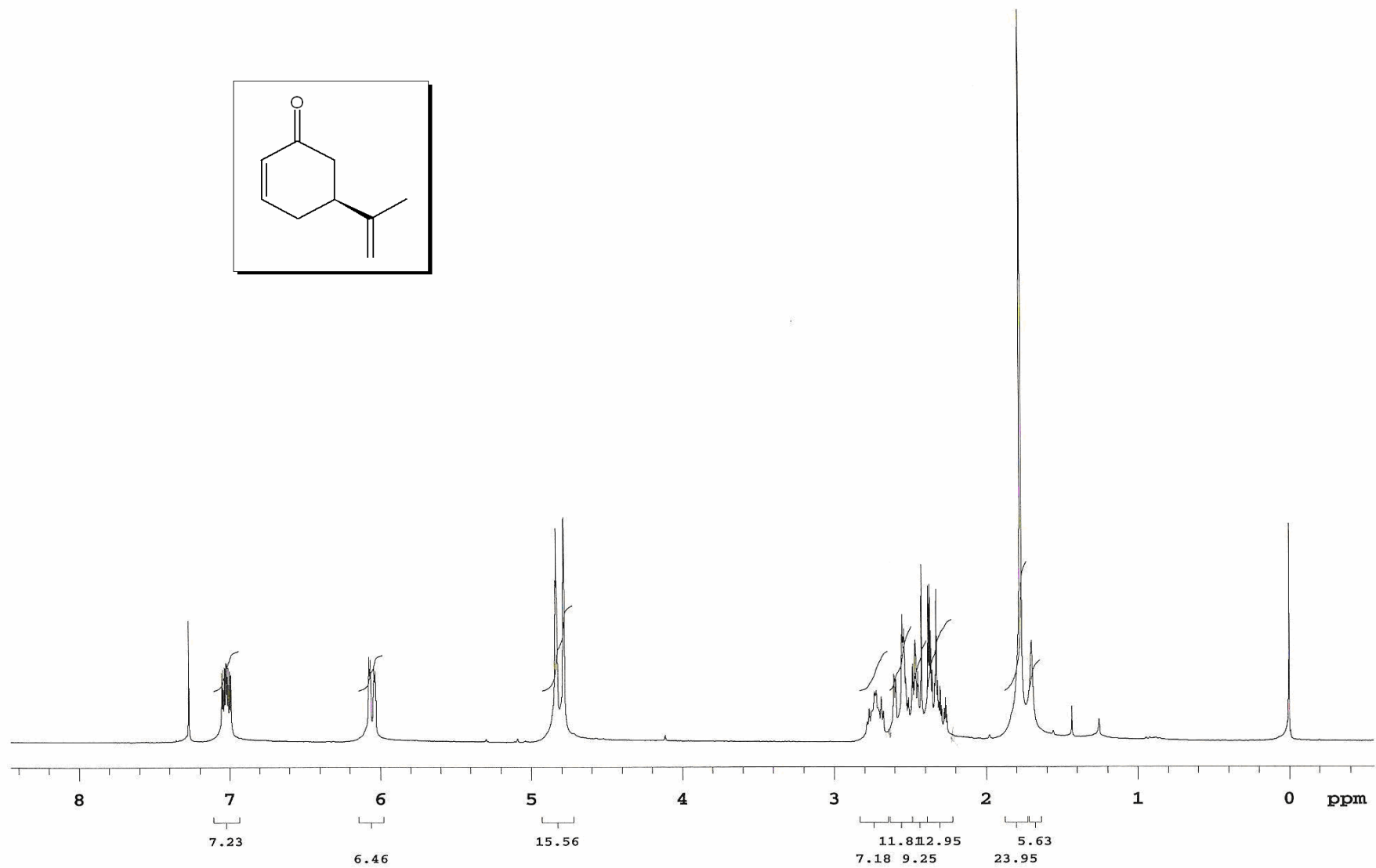
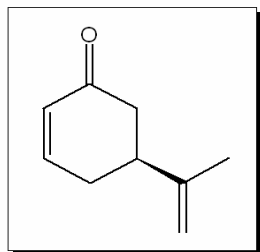
**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da mistura diastereoisomérica de sulfetos **159**.



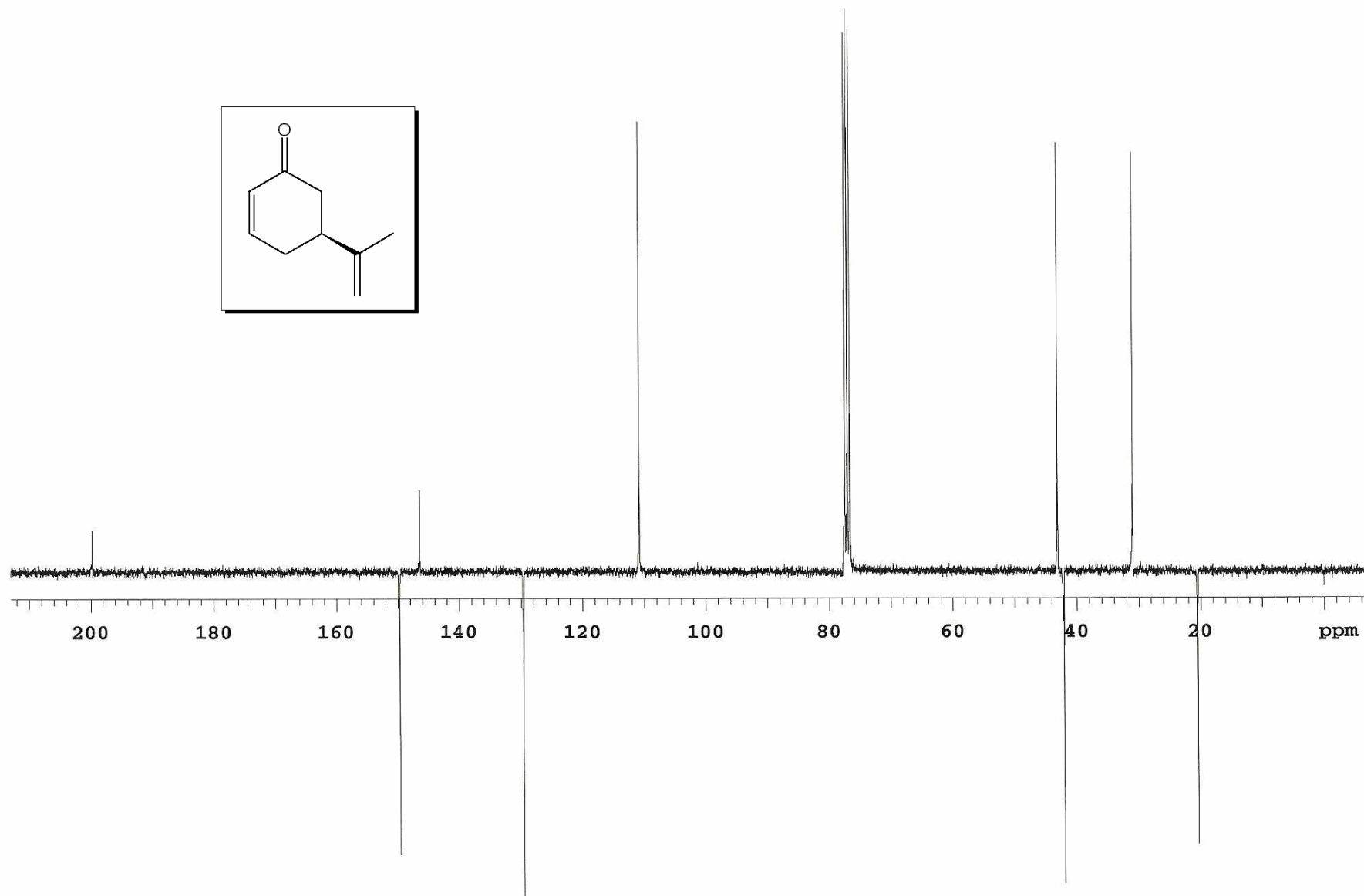
**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura diastereoisomérica de sulfóxidos **165**.



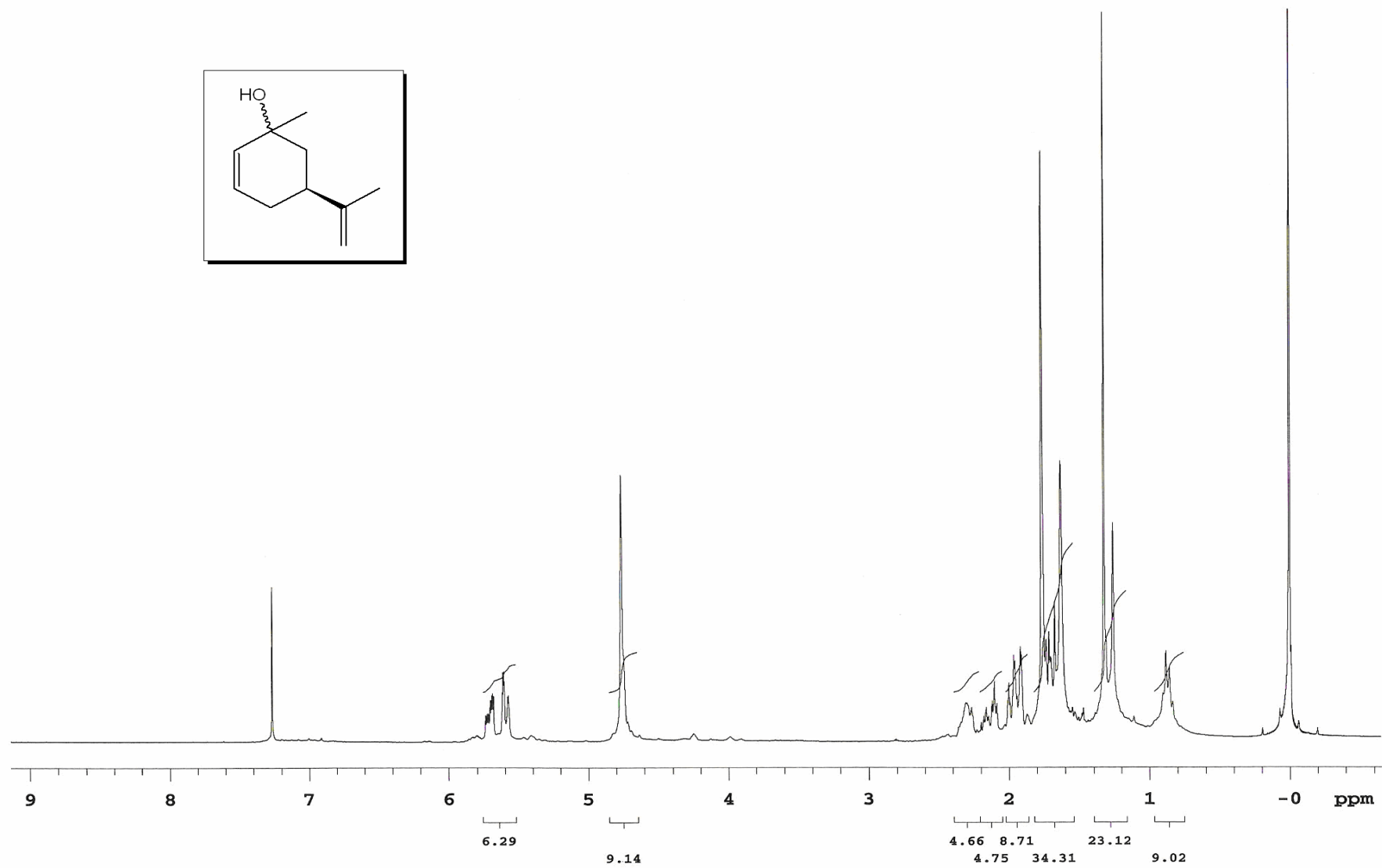
**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da mistura diastereoisomérica de sulfóxidos **165**.



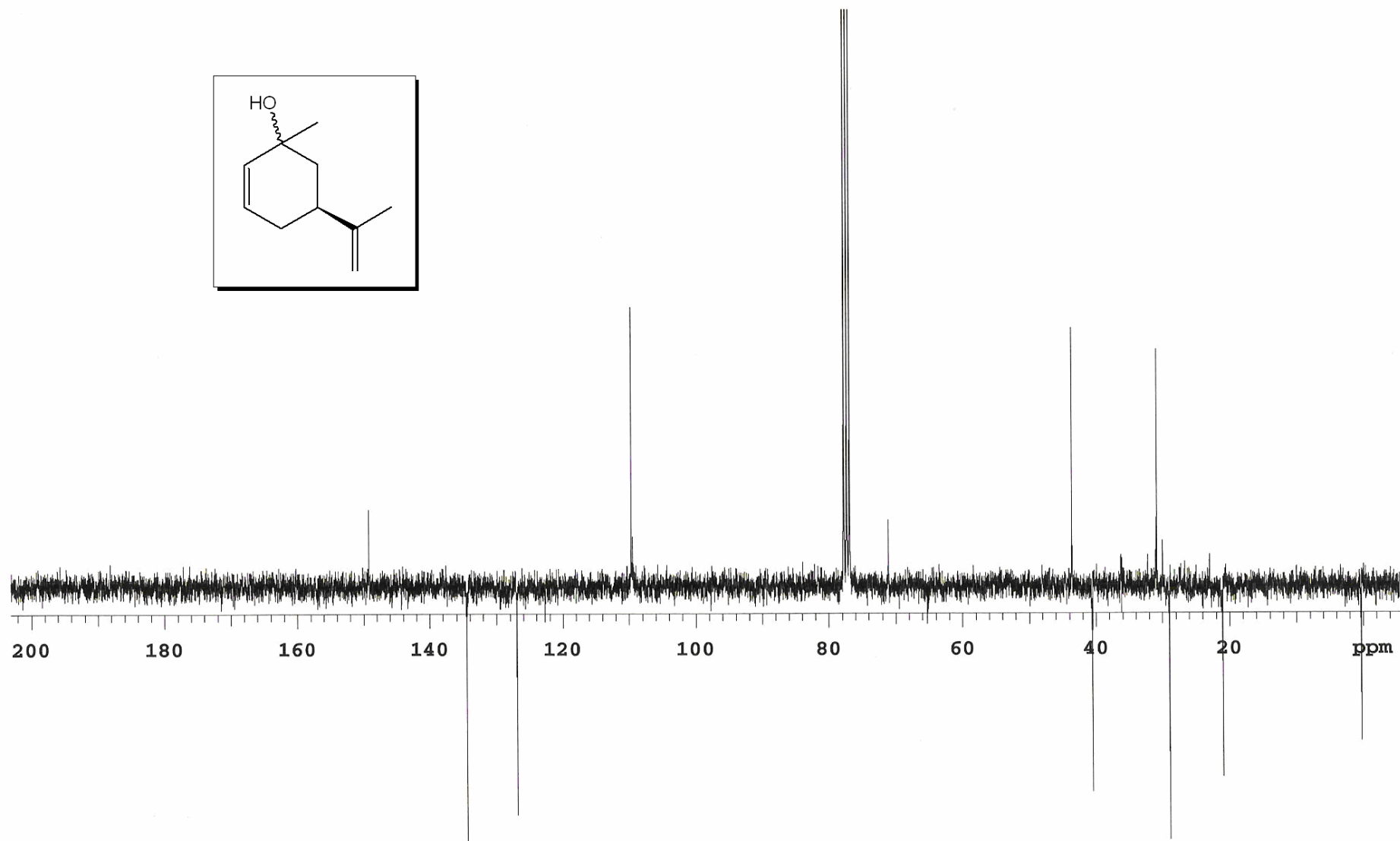
**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da enona (*S*)-5.



**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da enona (S)-5.



**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura diastereoisomérica de álcoois **166**.



**Figura 50.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT da mistura diastereoisomérica de álcoois **166**.

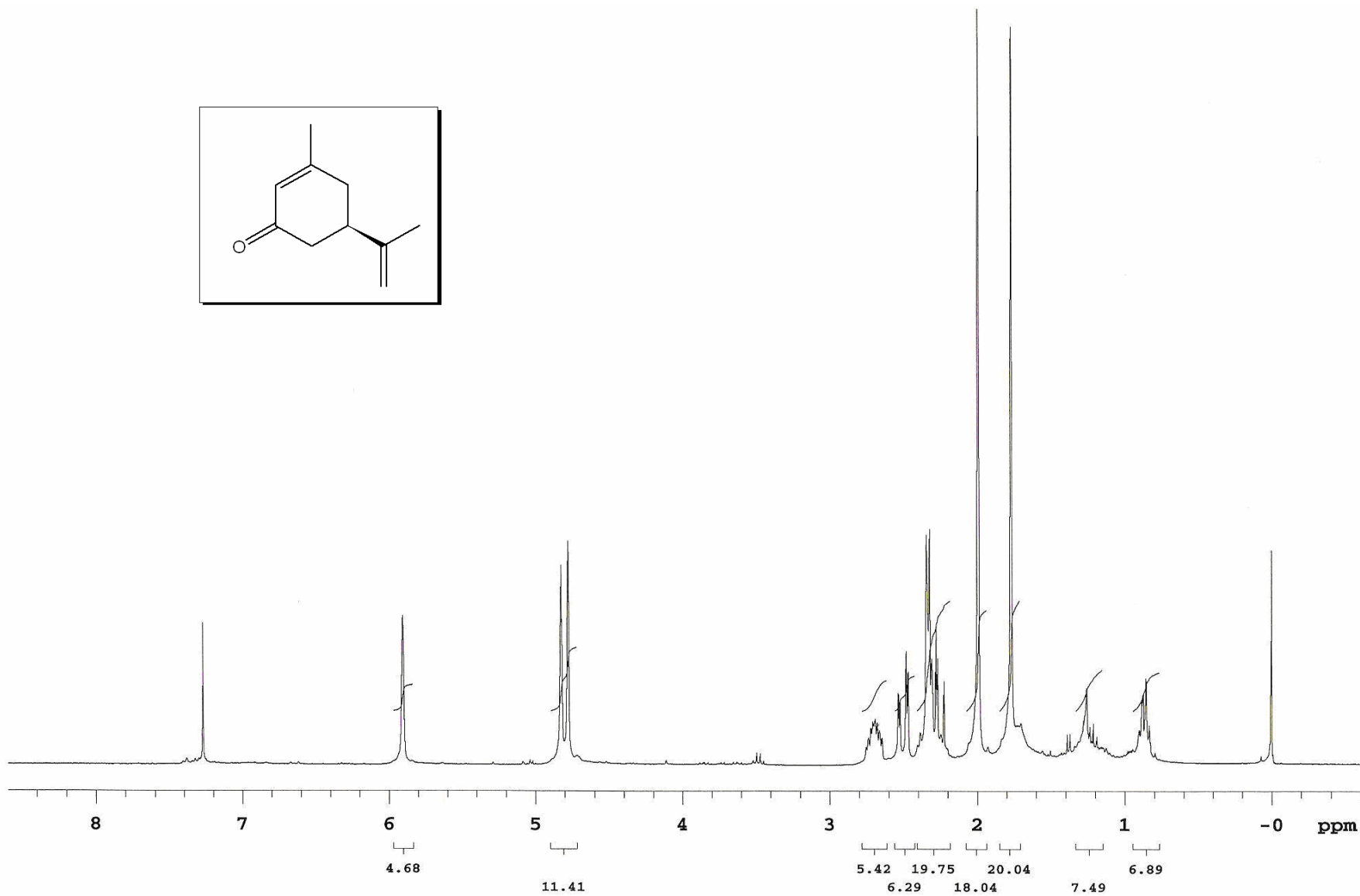
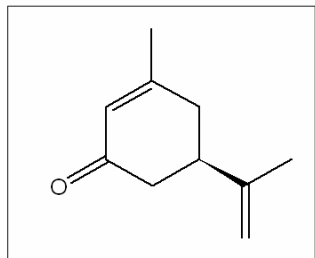


Figura 51. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (*R*)-isocarvona (4).



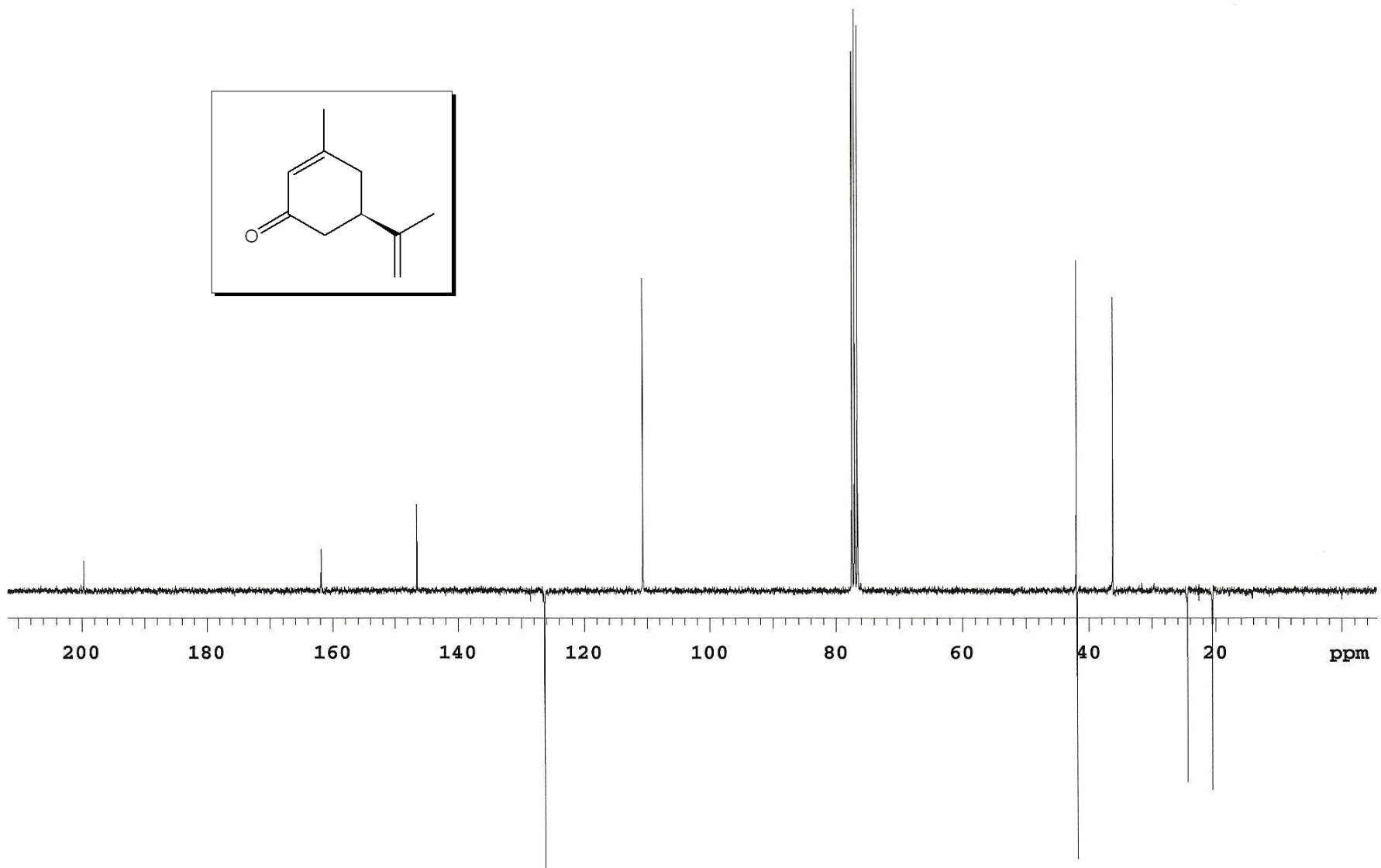


Figura 52. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C APT da (*R*)-isocarvona (4).