

**SÍNTESE DE OCTALONAS HOMOQUIRAIS
A PARTIR DA (-)-CARVONA.**

**Uma abordagem sintética para a preparação
enantiosseletiva de Eudesmanos.**

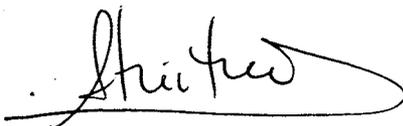
**Autor: Eduardo Rolim de Oliveira
Bacharel em Química**

**Orientadora: Prof. Dr. Beatriz Soares Machado Tenius
Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UFRGS.**

Porto Alegre, 4 de outubro de 1993

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química da UFRGS como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química.

Aprovada em quatro de outubro de mil novecentos e noventa e três pela banca examinadora, assim composta:



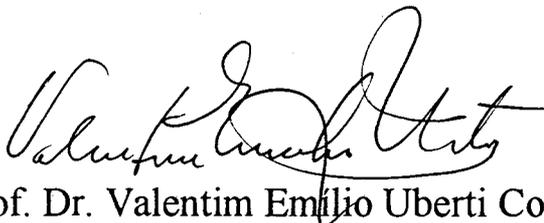
Prof. Dr. Beatriz Soares Machado Tenius
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Helena Maria Carvalho Ferraz
Instituto de Química
Universidade de São Paulo



Prof. Dr. Paulo Roberto Costa
Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico este trabalho

- a meus pais, Ivone e Manuel, por serem como são;
- aos antigos químicos, na memória de Emil Fischer,
que com sua intuição e genialidade prepararam a
construção da química moderna;
- e a todos aqueles que morreram, morrem e
ainda morrerão na luta contra
a desigualdade no mundo.

Mar Português (in Mensagem)

Ó mar Salgado, quanto do teu sal
são lágrimas de Portugal!
Por te cruzarmos, quantas mães choraram,
Quantos filhos em vão rezaram,
Quantas noivas ficaram por casar!
Para que fosses nosso, ó mar!
Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador,
Tem que passar além da dor.
Deus, ao mar, o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.

Fernando Pessoa

Agradecimentos

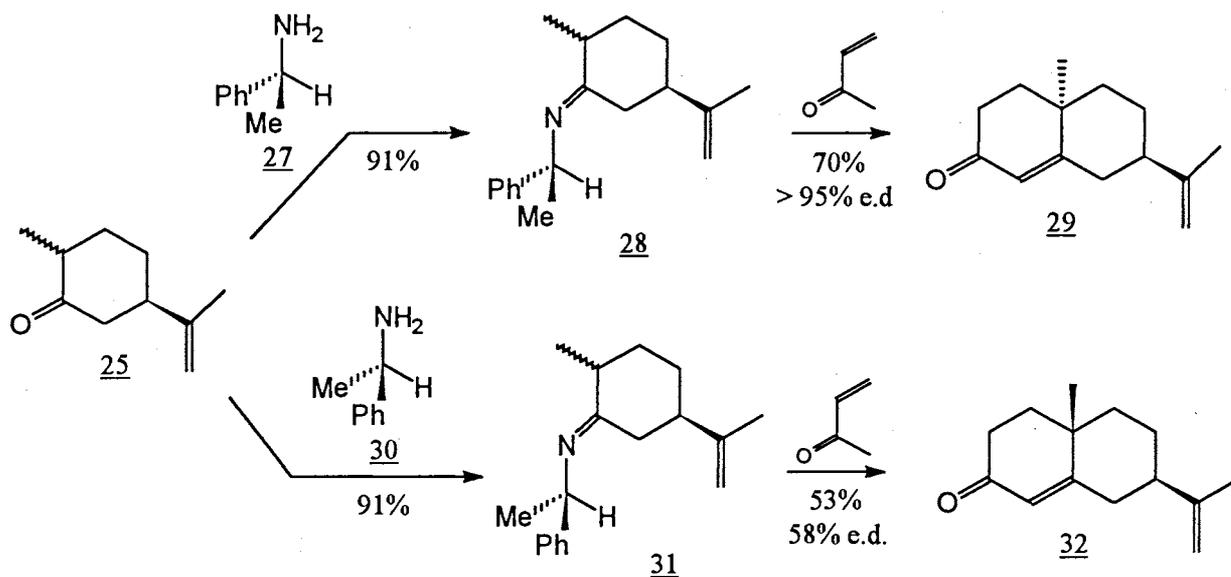
- A Prof. Beatriz Soares Machado Tenius, que muito mais que orientadora, sempre foi incentivadora. Alguém que sempre valorizou sobremaneira meu trabalho e a mim como pessoa. Bia, espero que possamos trabalhar juntos por muito tempo ainda.
- A Cláudio Viegas Júnior, meu dileto auxiliar, por tudo;
- A Maurício Moraes Victor, meu calculador;
- A Adriana Rosa Rohde e Valéria Belli Riatto, que trabalharam junto comigo em boa parte deste trabalho;
- A Bia, Adri, Dinho, Mau e Val, pelo grupo de pesquisa que formamos;
- A Luiz Carlos Roque, pelos frutíferos ensinamentos no uso do RMN e pelas cervejas que tomamos juntos;
- A Edison Schwarz de Melo, pela confecção da maior parte dos espectros de RMN e pelo esforço para acompanhar a modernidade;
- A Joyce Cristina Espíndola Martins, pelo trabalho de IV e pela dedicação profissional;
- A Elga Valéria Rodrigues de Lima, minha secretária predileta, pelo apoio e dedicação quotidianos;
- A Helena Ferraz, pelos ensinamentos, apoio e ajuda, inclusive material, indispensáveis para a realização deste trabalho;
- A Paulo Roberto Ribeiro Costa, Paulão, pelas sugestões, aberturas de portas e pelas análises polarimétricas;
- A Valentim Costa, pelo incentivo e pela permissão do uso do espectrômetro de RMN, o que foi muito valioso para a elaboração deste trabalho;
- A meus amigos e colegas, e a todos os que colaboraram para que este trabalho pudesse ser realizado, mesmo que tenha sido apenas com pensamentos positivos;
- Ao Curso de Pós-Graduação e ao Instituto de Química;
- A todos que mereçam e porventura eu tenha esquecido;
- Ao CNPq, minha eterna agência, pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro ao projeto, apesar da má vontade governamental, e
- À FAPERGS, tão maltratada, pelo apoio financeiro ao projeto.

Partes deste trabalho foram apresentadas anteriormente:

1. B. S. M. Tenius, E. R. de Oliveira and H. M. C. Ferraz, "An Improved Synthesis of Homochiral Octalones from (-)-Carvone", *Tetrahedron: Asymmetry*, 4, 633(1993).
2. B. S. M. Tenius, E. R. de Oliveira and H. M. C. Ferraz, "Towards Diastereo and Enantioselective Synthesis of 10-Methyl-7-Isopropenyl Octalones 1 and 2", *5th. Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Campinas, SP (1992).
3. Eduardo R. de Oliveira, Cláudio Viegas Jr. e Beatriz S. M. Tenius, "Sobre a Síntese de (-)-4,10-epi-5 β -hidroxidihidroeudesmol", *16^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambu, MG (1993).
4. Eduardo R. de Oliveira, Maurício M. Victor, Beatriz S. M. Tenius e Helena M. C. Ferraz, "Estudos de RMN de ¹³C e ¹H (1D e 2D) de 15-nor-eudesmanos", *16^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambu, MG (1993).
5. Beatriz S. M. Tenius, Adriana R. Rohde e Valéria B. Riatto, "Estudos visando a Síntese de (+)-4 α H-eudesman-5 α -ol", *16^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambu, MG (1993).

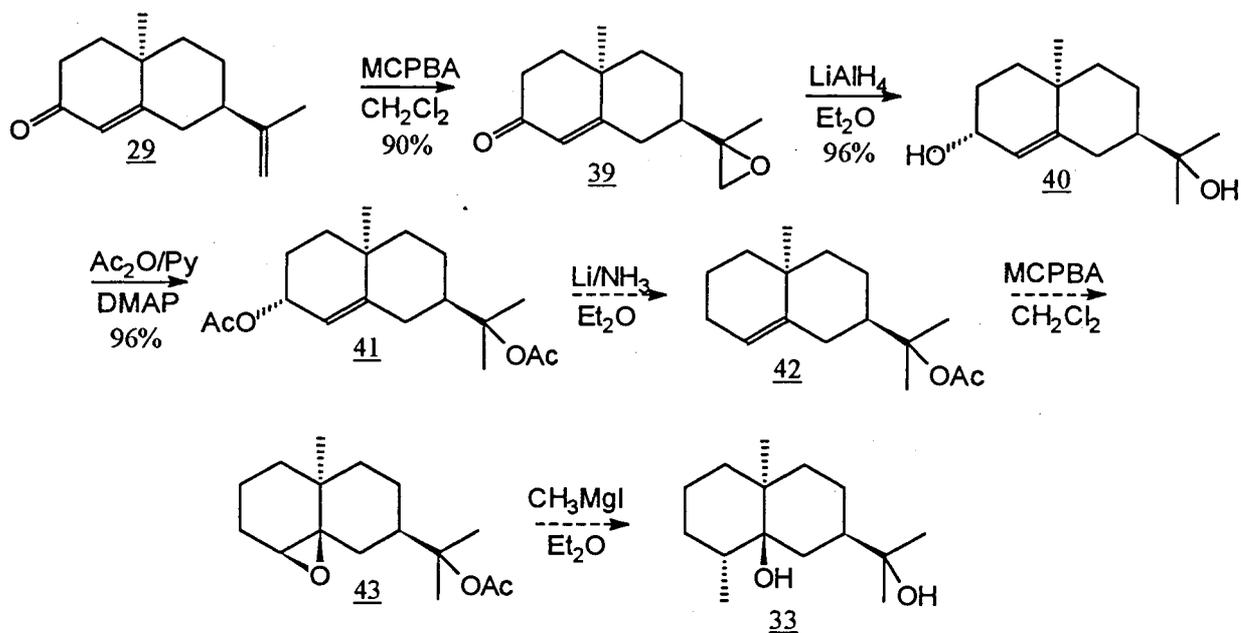
RESUMO

A alquilação derracemizante da dihidrocarvona (25), via suas iminas quirais 28 e 31, obtidas a partir da reação com (S)-(-)-feniletilamina (27) ou (R)-(+)-feniletilamina (30), permitiu a obtenção estereosseletiva das octalonas 29 e 32, homoquirais, com um e. d. de >95% e 58%, respectivamente.

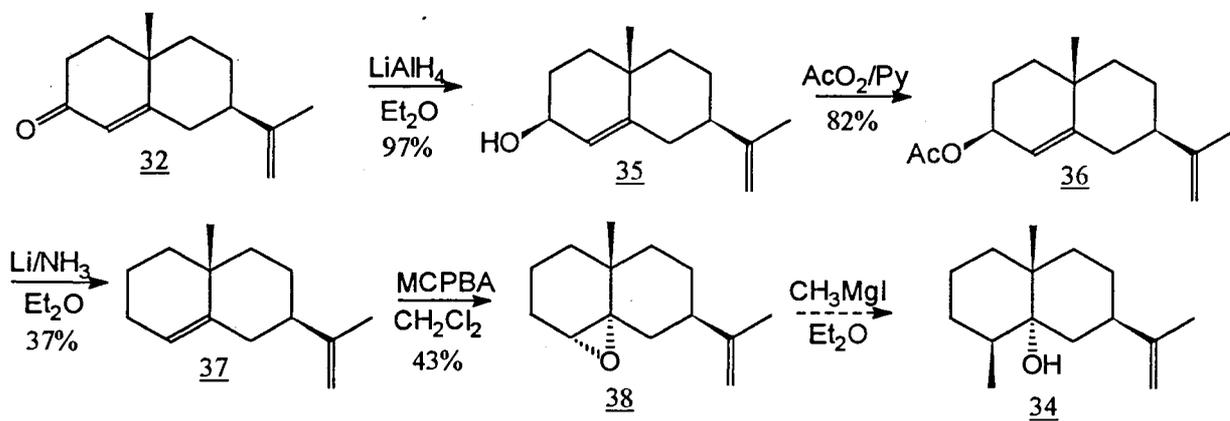


As octalonas 29 e 32 foram então utilizadas como intermediários-chave para a síntese dos sesquiterpenos eudesmanos 4,10-epi-5 β -hidroxidihidroeudesmol (33) e 4 α H-eudesman-5 α -ol (34), através das rotas sintéticas mostradas abaixo.

Síntese do 4,10-epi-5 β -hidroxidiidroeuodesmol (33)

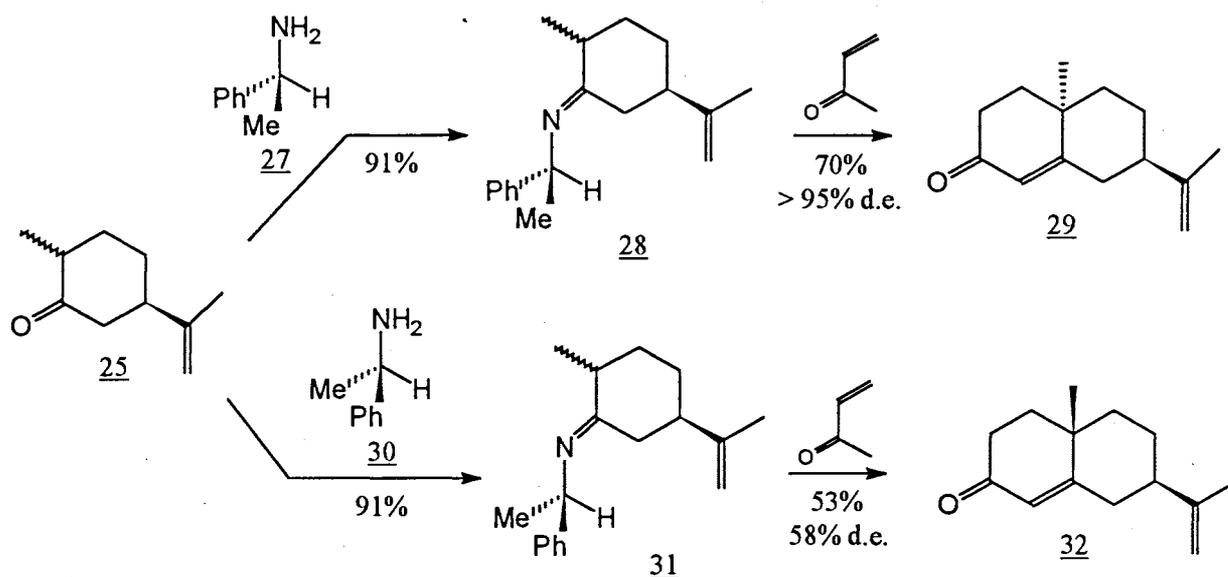


Síntese do 4 α H-eudesman-5 α -ol (34)



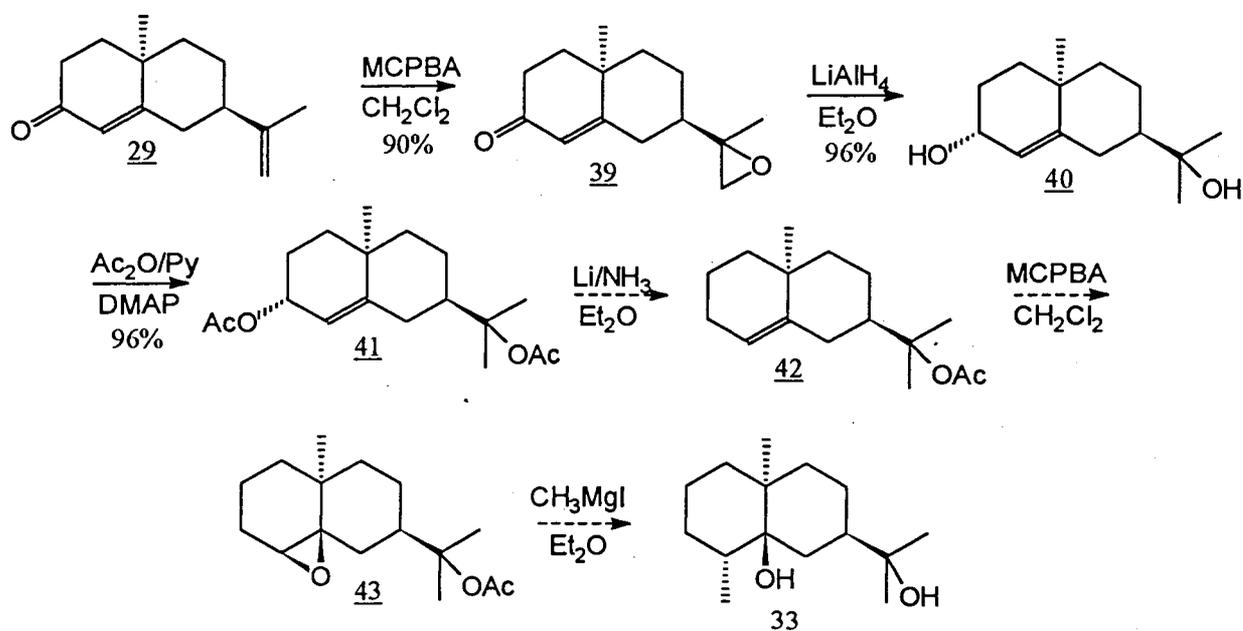
ABSTRACT

The homochiral octalones 29 and 32 were obtained in >95% and 58% d.e., respectively, by a stereoselective deracemizing alkylation of the dihydrocarvone (25), via their chiral imines 28 and 31.

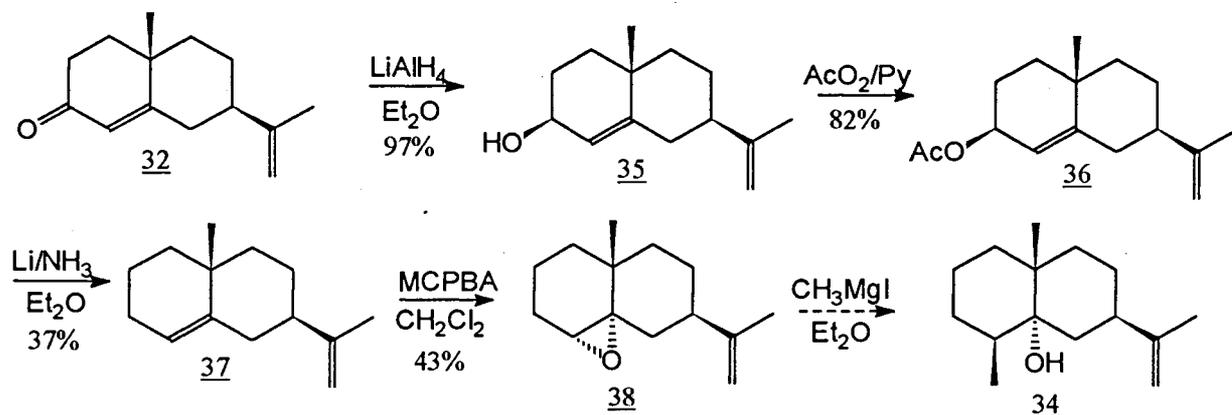


The octalones were then used as key intermediates in the synthesis of the eudesmane sesquiterpenes, 4,10-epi-5 β -hydroxydihydroeudesmol (33) and 4 α H-eudesman-5 α -ol (34), as shown below.

Synthesis of 4,10-epi-5 β -hydroxydihydroeudesmol (33).



Synthesis of 4 α H-eudesman-5 α -ol (34)



ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1 Síntese Assimétrica: Um método para a obtenção de Compostos Homoquirais	2
1.1.1 Atividade Biológica de Compostos Naturais	2
1.1.2 Origem da Quiralidade	3
1.1.3 O Uso de Compostos Homoquirais	6
1.1.4 Seletividade na Obtenção de Estereoisômeros	8
1.1.5 Medidas de Seletividade	9
1.1.6 Métodos de Obtenção de Compostos Homoquirais	10
1.1.6.1 <i>Pool</i> Quiral	14
1.1.6.2 Resolução	18
1.1.6.3 Síntese Assimétrica	23
1.1.7 Dupla Indução Assimétrica	32
1.2 Síntese de Sesquiterpenos Eudesmanos	38
1.2.1 Sesquiterpenos Eudesmanos	38
1.2.2 Síntese de Sesquiterpenos Eudesmanos com Configuração trans entre a metila em C ₁₀ e a isopropenila em C ₇	40
1.2.3 Síntese de Sesquiterpenos Eudesmanos com Configuração cis entre a metila em C ₁₀ e a isopropenila em C ₇	45
1.3 Alquilação Derracemizante de Cetonas via Derivados Iminas Quirais	53
1.3.1 C-Alquilação de Enaminas Terciárias	53
1.3.2 O Uso de Iminas Quirais. C-Alquilação de Enaminas Secundárias	55
2. Objetivos e Estratégia	61
3. Resultados e Discussão	66
3.1 Redução da Carvona (26)	67
3.2 Alquilação Derracemizante da Dihidrocarvona (25)	70
3.2.1 Síntese da Octalona trans <u>29</u>	70
3.2.1.1 Preparação da Imina	70
3.2.1.2 Reação de Adição de Michael	72
3.2.1.3 Condensação Aldólica	77

3.2.2 Síntese da Octalona cis <u>32</u>	84
3.2.3 O Uso de Amina Racêmica	96
3.3 Rota Sintética para <u>34</u>	97
3.3.1 Redução da Octalona <u>32</u>	97
3.3.2 Acetilação do Álcool <u>35</u>	101
3.3.3 Redução do Acetato <u>36</u>	106
3.3.4 Epoxidação da Octalina <u>37</u>	112
3.4 Rota Sintética para <u>33</u>	117
3.4.1 Epoxidação da Octalona <u>29</u>	117
3.4.2 Redução da Epoxicetona <u>39</u>	122
3.4.3 Diacetilação do Diol <u>40</u>	126
3.4.4 Redução do Diacetato <u>41</u>	135
4. Conclusões	140
5. Parte Experimental	143
4.1 Preparação da Dihidrocarvona (<u>25</u>)	145
4.2 Alquilação Derracemizante	145
4.2.1 Síntese da Octalona trans <u>29</u>	145
4.2.2 Síntese da Octalona cis <u>32</u>	146
4.2.3 Síntese das Octalonas <u>29</u> e <u>32</u> com Indutor Quiral Racêmico	146
4.3 Rota Sintética para <u>34</u>	147
4.3.1 Preparação do Álcool <u>35</u>	147
4.3.2 Preparação do Acetato <u>36</u>	147
4.3.3 Preparação da Octalina <u>37</u>	147
4.3.4 Epoxidação da Octalina <u>37</u>	148
4.4 Rota Sintética para <u>33</u>	148
4.4.1 Preparação da Epoxicetona <u>39</u>	148
4.4.2 Preparação do Diol <u>40</u>	148
4.4.3 Preparação do Diacetato <u>41</u>	149
4.4.4 Redução do Diacetato <u>41</u>	149
6. Referências	150

Lista de Espectros

Didrocarvona (25)

Espectro RMN ^1H	68
Espectro IV	68
Espectro RMN APT	69

Imina 28

Espectro RMN ^1H	71
Espectro RMN APT	71
Espectro IV	72

Bicetona trans 44

Espectro RMN ^1H	73
Espectro RMN ^{13}C	74
Espectro RMN DEPT	74
Espectro RMN H-H COSY	75
Espectro RMN C-H COSY	75
Espectro IV	76

Octalona trans 29

Espectro RMN ^1H	78
Espectro RMN ^{13}C	79
Espectro RMN DEPT	79
Espectro RMN H-H COSY	80
Espectro RMN C-H COSY	80
Porção do espectro RMN ^1H ampliado	81
Espectro RMN J- Resolvido	82
Espectro IV	83

Cetol trans <u>47</u>	
Espectro RMN ^1H	88
Espectro RMN ^{13}C	88
Espectro RMN DEPT	89
Espectro RMN H-H COSY	89
Espectro RMN C-H COSY	90
Espectro IV	90
Octalona cis <u>32</u>	
Espectro RMN ^1H	92
Espectro RMN ^{13}C	92
Espectro RMN DEPT	93
Espectro RMN H-H COSY	93
Espectro RMN C-H COSY	94
Espectro IV	94
Álcool cis <u>35</u>	
Espectro RMN ^1H	98
Espectro RMN ^{13}C	98
Espectro RMN DEPT	99
Espectro RMN H-H COSY	99
Espectro RMN C-H COSY	100
Espectro IV	100
Acetato cis <u>36</u>	
Espectro RMN ^1H	102
Espectro RMN ^{13}C	103
Espectro RMN DEPT	103
Espectro RMN H-H COSY	104
Espectro RMN C-H COSY	104
Espectro IV	105

Octalina cis <u>37</u>	
Espectro RMN ¹ H	108
Espectro RMN ¹³ C	109
Espectro RMN DEPT	109
Espectro RMN H-H COSY	110
Espectro RMN C-H COSY	110
Espectro IV	111
Mistura de Epóxidos <u>38</u> e <u>50</u>	
Espectro RMN ¹ H	114
Espectro RMN APT	115
Espectro IV	115
Mistura de Diepóxidos <u>51</u>	
Espectro RMN ¹ H	116
Espectro IV	116
Epoxicetona trans <u>39</u>	
Espectro RMN ¹ H	118
Espectro RMN APT	119
Espectro RMN DEPT	119
Espectro RMN H-H COSY	120
Espectro RMN C-H COSY	120
Espectro IV	121
Diol trans <u>40</u>	
Espectro RMN ¹ H	123
Espectro RMN ¹³ C	123
Espectro RMN DEPT	124
Espectro RMN H-H COSY	124

Espectro RMN C-H COSY	125
Espectro IV	125
Monoacetato trans <u>58</u>	
Espectro RMN ¹ H	127
Espectro RMN ¹³ C	128
Espectro RMN DEPT	128
Espectro RMN H-H COSY	129
Espectro RMN C-H COSY	129
Espectro IV	130
Diacetato trans <u>41</u>	
Espectro RMN ¹ H	131
Espectro RMN ¹³ C	132
Espectro RMN DEPT	132
Espectro RMN H-H COSY	133
Espectro RMN C-H COSY	133
Espectro IV	134
Álcool trans <u>59</u>	
Espectro RMN ¹ H	136
Espectro RMN ¹³ C	137
Espectro RMN DEPT	137
Espectro RMN H-H COSY	138
Espectro RMN C-H COSY	138

Lista de Abreviaturas

ax - axial

d - dubleto

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

DMAP - N,N-dimetil-4-aminopiridina

DMSO - Dimetilsulfóxido

DS - seletividade diastereofacial

e.d. - excesso diastereoisomérico

e.e. - excesso enantiomérico

eq - equatorial

IV - Infra-Vermelho

J - constante de acoplamento

LCD - luz circularmente polarizada à direita

LCE - luz circularmente polarizada à esquerda

LDA - diisopropilamido de lítio

m - multiplete

MCPBA - ácido meta-cloroperbenzóico

PDC - dicromato de piridínio

p.f. - ponto de fusão

p-TSA - ácido para-toluenossulfônico

Py - piridina

r.f. - rate of flow (taxa de velocidade de fluxo)

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

s - singleto

t- tripleto

tt - triplotripleto

THF - tetrahidrofurano

δ - deslocamento químico

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síntese assimétrica: Um método para a obtenção de compostos homoquirais.

O termo homoquiral¹, usado em química pela primeira vez por Lord Kelvin em 1904², significa um composto opticamente ou enantiomericamente puro. Quando então nos referimos à síntese de um composto homoquiral, queremos dizer que estamos sintetizando apenas um enantiômero de tal composto, puro.

1.1.1 Atividade Biológica de Compostos Naturais

Os compostos naturais, biologicamente ativos, geralmente são encontrados como compostos homoquirais. Isto se dá pelo fato de que os aminoácidos constitutivos de todos os seres vivos também se apresentam como compostos homoquirais e assim sendo, as proteínas e enzimas biossintetizadas a partir destes aminoácidos são compostos homoquirais. Como as enzimas são os agentes reguladores de todas as rotas biossintéticas naturais, elas dirigem a síntese dos biocompostos de forma enantiosseletiva, levando preferencialmente à síntese de um dos enantiômeros de um determinado composto. Diz-se então que as enzimas funcionam como *templates* para a síntese de produtos naturais, onde entende-se a palavra inglesa como molde, modelo.

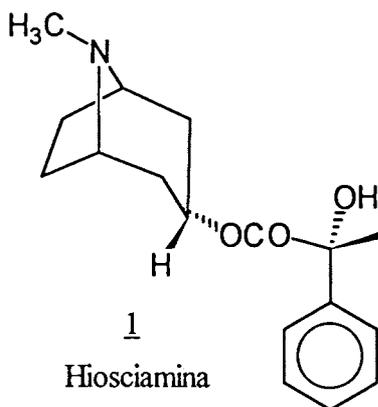
Esta natureza assimétrica das enzimas faz com que sua interação com compostos homoquirais seja diferente para cada enantiômero, em função de interações diastereoméricas. Por esta razão, enantiômeros, que são compostos que apresentam propriedades físicas e químicas idênticas, exceto quando interagem com meios assimétricos (químicos, como outros compostos homoquirais ou físicos, como luz circularmente polarizada), podem apresentar atividades biológicas completamente diferentes.

Algumas vezes a atividade biológica de ambos os enantiômeros pode ser benéfica, em outras, um dos enantiômeros pode ser inativo e na pior das hipóteses, um deles pode apresentar efeitos danosos ao meio biológico com o qual a mistura racêmica está interagindo, o que pode ser catastrófico no caso do uso do composto racêmico para fins farmacológicos. Isto ocorreu com a talidomida (em 1963, quando os organismos governamentais ainda não previam o controle da atividade biológica de ambos os enantiômeros isoladamente para a liberação de um novo medicamento), sintetizada à época na sua forma racêmica (esquema 1), usada para combater enjoos de gestantes (*morning sickness*) e também com efeito sedativo. Esta ação era devida ao enantiômero (R)-(+), e a mistura racêmica quando testada em cobaias não apresentou os efeitos

secundários indesejados. Entretanto, o isômero (S)-(-), que possui também efeito sedativo, tinha propriedades teratogênicas, o que causou o nascimento de muitas crianças defeituosas, principalmente no Japão, os chamados "filhos da talidomida". A talidomida, apesar de proibida, ainda é vendida no Brasil de forma clandestina, o que demonstra o cuidado de nosso país com a regulamentação do uso de medicamentos. Hoje usa-se a talidomida homoquiral, porém testes recentes indicam a possibilidade de racemização em condições fisiológicas³.

No esquema 1^{3,4}, apresenta-se uma série de exemplos de atividade biológica diferente para os dois enantiômeros.

O conhecimento desta diferente atividade biológica dos enantiômeros de um mesmo composto já é bastante antigo. Cushney igualmente em 1904⁵, mostrou que o isômero levógiro da hiosciamina (1) era duas vezes mais ativo que a mistura racêmica, a atropina, em seu efeito nas terminações nervosas das pupilas.

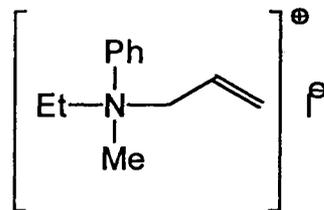


1.1.2 A Origem da Quiralidade

Há controvérsia sobre o aparecimento da quiralidade na natureza, fato que sem dúvida fez com que o desenvolvimento da vida na Terra se desse de uma forma singular, que seria completamente diferente, ou talvez não acontecesse, se os compostos biológicos fossem racêmicos. Como o homem não é capaz de produzir quiralidade a não ser a partir de compostos quirais naturais ou de fenômenos físicos quirais como a luz circularmente polarizada, o que se chama de síntese assimétrica relativa⁶, é de se pensar então como se deu a formação do primeiro centro quiral que possivelmente originou os demais.

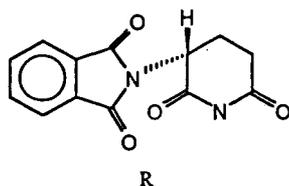
Considera-se duas hipóteses para a síntese assimétrica absoluta⁶: a) a primeira é a da cristalização espontânea, onde por acaso, um dos enantiômeros de uma determinada

solução racêmica cristalizou e o outro não. Experimentalmente, deixando-se uma solução racêmica do sal de amina 2 por um longo tempo em repouso, se dá a cristalização de um só enantiômero, às vezes (R), às vezes (S). Esta cristalização pode ser induzida por uma partícula quiral de uma substância aquiral, como o quartzo (SiO₂) ou a glicina, que apresentam esta propriedade.

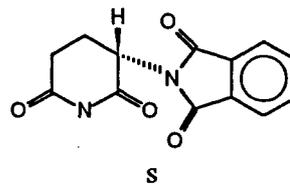


Esquema 1 - Atividade Biológica diferenciada de Enantiômeros ²

Talidomida

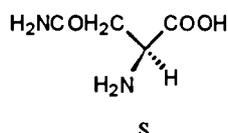


Ação Sedativa

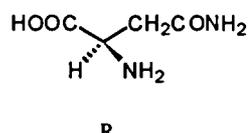


Efeito Teratogênico

Asparagina

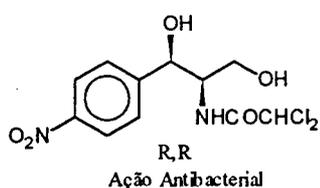


Sabor Amargo

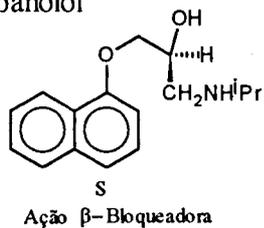


Sabor Doce

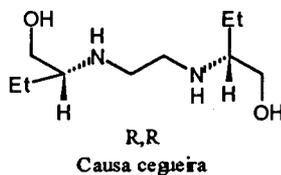
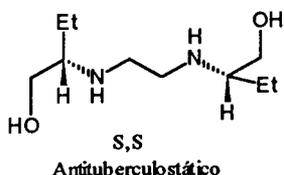
Cloranfenicol



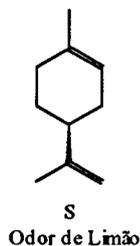
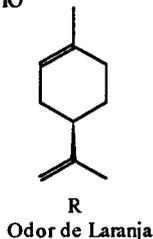
Propranolol



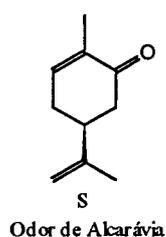
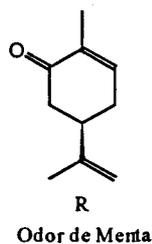
Etambutol



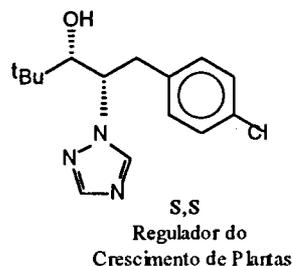
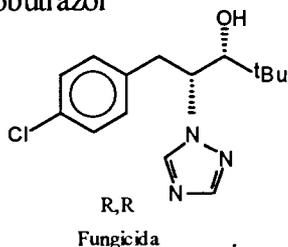
Limoneno



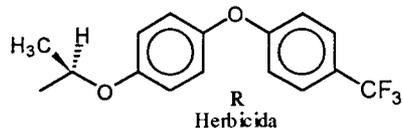
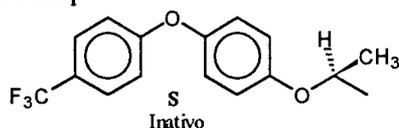
Carvona



Paclobutrazol



Butilfluazitolop



b) a segunda hipótese é a da ação de uma "força quiral" que induziu preferencialmente (enantiosseletivamente) a síntese de um dos enantiômeros de algum composto quiral. Sabe-se que a luz não polarizada ao ser refletida por uma superfície de água, torna-se fracamente polarizada, e esta radiação quiral pode ter feito o papel de força quiral. Este tipo de síntese assimétrica não é muito comum, normalmente dá baixos rendimentos químicos e óticos, porém em alguns casos pode dar resultados satisfatórios, como na

síntese dos helicenos (3) (figura 1) que quando sintetizados na presença de luz circularmente polarizada à direita ou à esquerda (LCD ou LCE) obtém-se um enantiômero num caso e o outro no caso oposto.

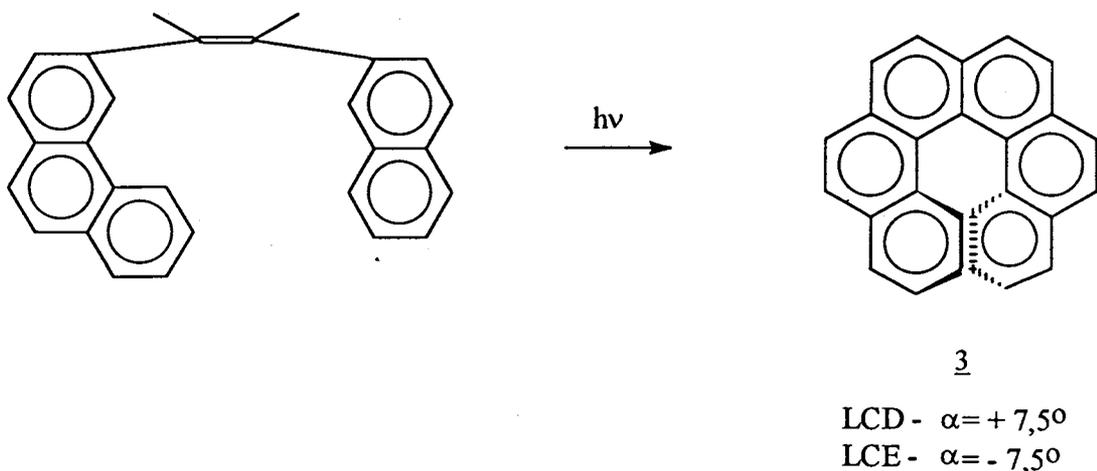


Figura 1: Síntese de helicenos homoquirais via irradiação de luz circularmente polarizada.

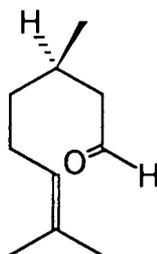
1.1.3 O Uso de Compostos Homoquirais

A importância da química assimétrica pode ser medida pelo fato de já existirem hoje dois periódicos exclusivamente voltados para a área, *Chirality* a partir de 1989 e *Tetrahedron:Asymmetry* a partir de 1990.

Tem-se hoje em dia uma grande necessidade da obtenção de compostos homoquirais. Normalmente estes compostos eram (e ainda são) obtidos por extração de fontes naturais, porém além das implicações ecológicas óbvias deste fato, muitas vezes estes compostos naturais ocorrem em pequenas quantidades, às vezes em um só um dos enantiômeros ocorre na natureza e em certos casos não são opticamente puros (esquema 2).

Esquema 2 - Exemplos de Compostos Naturais Óticamente Impuros

R-Citral

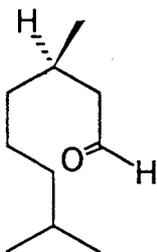


Na fonte natural obtém-se

85% R

15% S

R- Citronelal

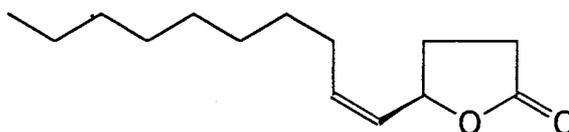


No óleo de *Java citronella*

obtem-se 90% R

10% S

A principal aplicação de compostos homoquirais é na síntese de fármacos. Além do fato de que um dos enantiômeros pode ter um papel danoso ao sistema biológico, deve-se evitar a administração do dobro de droga necessária, o que é muito vantajoso em se pensando nas conseqüências metabólicas, mesmo nos casos em que o enantiômero indesejado seja inativo. Por outro lado, alguns enantiômeros podem não ser deletérios para o sistema biológico, mas são antagonistas do isômero oposto, impedindo a sua ação, como no caso do feromônio de um besouro japonês, onde 1% do enantiômero (S,Z) inibe a ação do enantiômero (R,Z) 4⁷.



4

Tem-se ainda uma grande necessidade da obtenção de compostos homoquirais para a síntese de perfumes e fragrâncias, na eletrônica molecular, para acumulação de dados óticos, para a manufatura de cristais líquidos e para a síntese de polímeros resistentes de baixo peso, que podem ser obtidos com muito melhor qualidade a partir de monômeros homoquirais.

A passagem da síntese de racematos para a de compostos homoquirais, quando viável, é também uma oportunidade de se dobrar a capacidade industrial, o que contribui

para o aumento da relação custo-eficácia. As propriedades físicas de enantiômeros puros também podem conferir vantagens de processamento ou formulação em relação às da mistura racêmica. Por fim, em alguns países, já há restrições legais para a não produção de compostos homoquirais, sendo que o enantiômero não desejado é considerado impureza⁸.

1.1.4 Seletividade na Obtenção de Estereoisômeros

Davies⁴ classifica como reação estereoespecífica (enantio ou diastereo) uma reação na qual obtém-se apenas um estereoisômero. Já reação estereosseletiva (enantio ou diastereo) é aquela na qual obtém-se um estereoisômero preferencialmente. Portanto, nesta abordagem estereoespecificidade é o limite máximo da estereosseletividade, ou seja, uma reação 100% seletiva é específica. Esta definição, entretanto, não leva em conta os reagentes, só os produtos.

Para Zimmerman⁹, no que é seguido por Eliel¹⁰ e March¹¹, uma reação estereosseletiva (enantio ou diastereo) é aquela em que um grupo de estereoisômeros (por exemplo um par treo) ou uma mistura de dois ou mais estereoisômeros são formados exclusiva ou predominantemente às expensas de outros estereoisômeros, enquanto uma reação estereoespecífica (enantio ou diastereo) é aquela na qual um estereoisômero leva a um produto e o outro leva ao produto oposto. Neste caso, uma reação estereoespecífica é um caso especial de uma reação estereosseletiva, onde leva-se em conta a estereoquímica dos reagentes e produtos.

Como exemplo destes conceitos temos a reação de bromação dos ácidos fumárico e maleico (estereoisômeros E e Z do ácido but-2-en-1,4-dióico) (figura 2).

No caso da figura 2, para Davies, somente a bromação do ácido fumárico é diastereoespecífica pois leva a apenas um produto. Na abordagem de Zimmerman, a reação de bromação é diastereoespecífica pois partindo-se do isômero Z obtém-se o par treo e partindo-se do isômero E, obtém-se o par eritro.

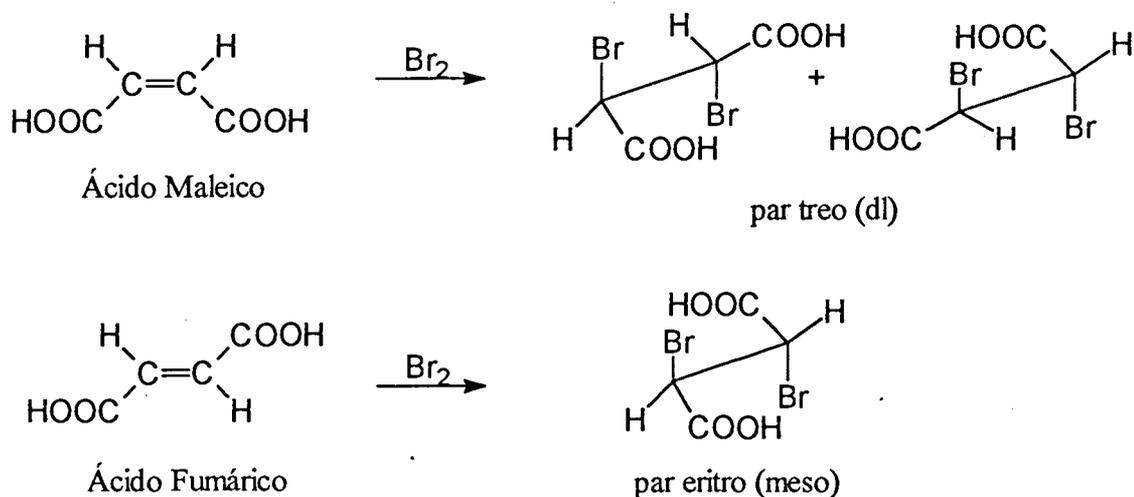


Figura 2: Bromação dos Ácidos Maleico e Fumárico

Consideramos a abordagem de Zimmerman mais abrangente, na medida em que o critério de seletividade é atribuído a uma reação levando-se em conta os reagentes e produtos e não caso a caso, observando-se apenas o perfil dos produtos obtidos. Esta abordagem será a usada na análise deste trabalho.

1.1.5 Medidas de Seletividade

No caso de uma reação produzir diastereoisômeros, que podem ser separados facilmente, uma vez que suas propriedades físicas e químicas são diferentes, a melhor maneira de se medir o excesso diastereomérico (e.d.), ou seja, o quanto se produz de um isômero a mais que o outro, é isolar os dois produtos e medir a quantidade obtida diretamente.

No caso da reação da figura 2, na bromação do ác. maleico, se, obtém-se: 70% par treo e 30% par eritro, diz-se então que temos 40% e.d., pois dos 70% de par treo, 30% perfazem a mesma quantidade obtida de par eritro e o restante é o excesso.

Então, excesso diastereo ou enantiomérico, é a quantidade de estereoisômero que se obtém preferencialmente, além da mistura equimolecular ou racêmica, respectivamente.

Já que no caso de enantiômeros, sua separação não é de fácil realização, pode-se medir o excesso enantiomérico (e.e.) por métodos indiretos, como polarimetria, RMN com reagente de deslocamento quiral ou solvente quiral e cromatografia com suporte quiral^{12a}. Nos dois últimos casos, obtém-se diretamente as quantidades de cada enantiômero e calcula-se o e.e.. Na polarimetria, tem-se a relação:

$$e.e. = \alpha_{\text{obs}} / \alpha_{\text{max}}$$

onde α_{obs} é o desvio ótico da mistura e α_{max} é o desvio ótico máximo (do enantiômero em excesso, puro). Deve-se comparar α de mesmo sinal e fazer as medidas nas mesmas condições de solvente, temperatura e concentração.

1.1.6 Métodos de Obtenção de Compostos Homoquirais^{3,4}

Não é possível sintetizar um composto quiral sem o uso de nenhuma entidade assimétrica, seja ela química (um reagente quiral) ou física (luz circularmente polarizada). Isto se deve ao fato de que a seletividade na formação de um composto quiral é obtida pela existência de dois estados de transição diastereoméricos, de energias livres diferentes ($\Delta\Delta G^*$), que levam num caso a um enantiômero e no outro, ao oposto. Sem a presença de uma entidade assimétrica (reagente, substrato ou meio) não há como haver diferentes tipos de interações (estereoelétrônicas) de energias diferentes. Para maximizar-se $\Delta\Delta G^*$ (maximizar-se o e.e.) deve-se introduzir um impedimento estérico no caminho indesejado ou facilitar o caminho desejado por meio de interações atrativas ou ainda as duas coisas ao mesmo tempo.

No exemplo da figura 3, ilustra-se o ataque hipotético de um nucleófilo que se adiciona a uma carbonila. No caso A, o estado de transição para o ataque a qualquer das duas faces tem a mesma energia e a reação (com um reagente aquiral) leva a uma mistura racêmica. Já no caso B, o lado da fenila (assumindo-se esta estrutura como a mais provável no estado de transição) está mais impedida estericamente para a aproximação de reagente, levando a uma preferência do ataque pelo lado contrário, produzindo um excesso enantiomérico do produto correspondente. A face do substrato neste caso é dita proquiral, uma vez que a adição de um reagente leva a um produto quiral.

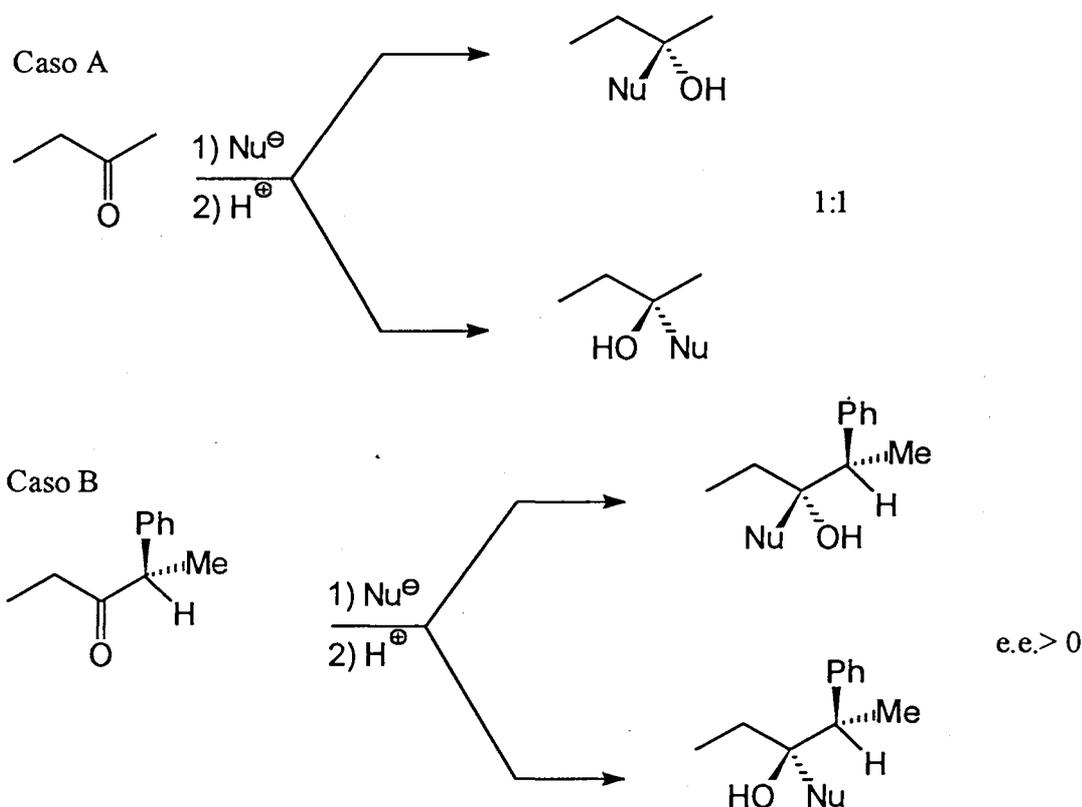


Figura 3: Adição de Nucleófilo a uma Carbonila

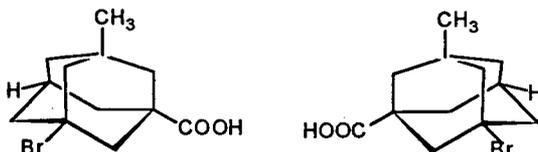
Freqüentemente associa-se a quiralidade de um composto à presença de um centro quiral na molécula, porém isto não é necessariamente verdadeiro, pois podem existir compostos quirais que não possuam centros quirais como compostos aquirais que o possuam (como a molécula eritro da figura 2, que tem dois centros quirais mas é aquiral). O que determina a quiralidade de uma molécula é a existência de uma outra molécula antípoda sua (imagem especular) e com a qual não seja sobreponível. Rigorosamente falando, diz-se que uma molécula é quiral se ela não possuir um eixo de rotação impróprio (S_n). Existem cinco tipos de moléculas quirais¹¹ (esquema 3): as que apresentam quiralidade central (que possuem um centro quiral), quiralidade axial (aquelas nas quais pode-se desenhar dois planos dissimétricos, onde nenhum deles é bissectado por um plano de simetria), quiralidade helicoidal (onde a molécula tem a forma de uma hélice), quiralidade especial de adamantanos substituídos (um caso especial de quiralidade central) e quiralidade planar (moléculas quirais com nenhum tipo de relação descrita acima. Geralmente têm algum tipo de rotação impedida).

Esquema 3 - Tipos de Quiralidade

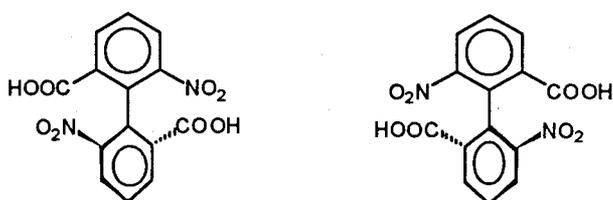
Central



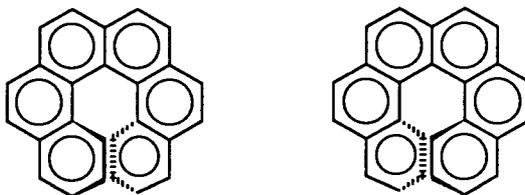
Adamantanos Substituidos



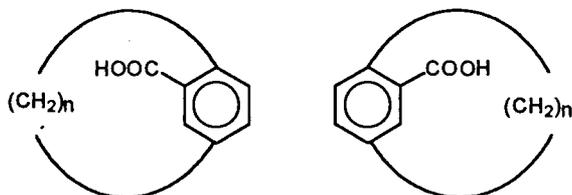
Axial



Helicoidal



Planar



Pode-se induzir quiralidade central a partir de compostos com quiralidade axial (figura 4), planar (figura 5) ou mesmo central (figura 6). Quiralidade axial ou planar pode ser induzida por compostos com quiralidade central (figura 7). Outros tipos de indução não são conhecidos¹³.

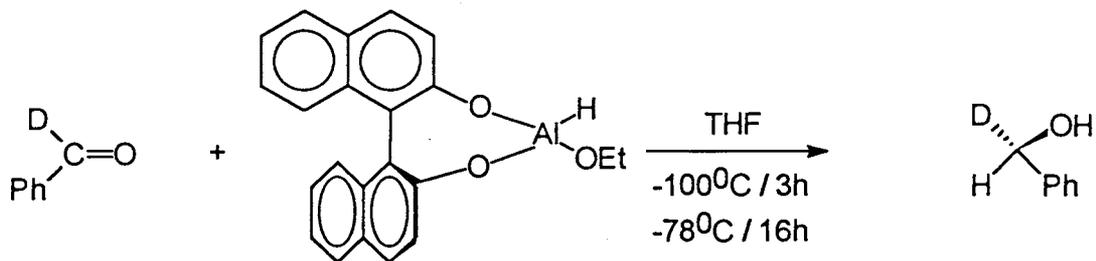


Figura 4: Indução Axial - Central¹⁴

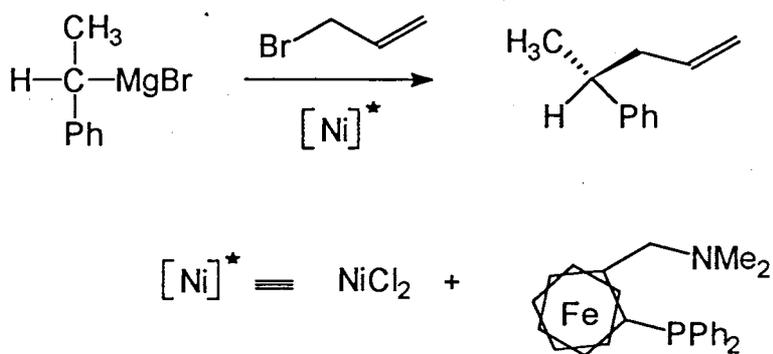
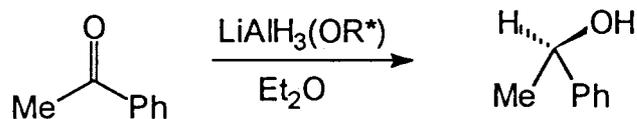


Figura 5: Indução Planar - Central¹⁵



R* = grupo quiral

Figura 6: Indução Central - Central¹⁶

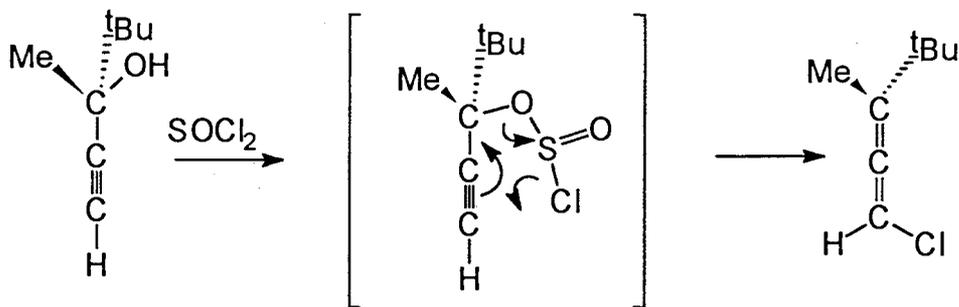
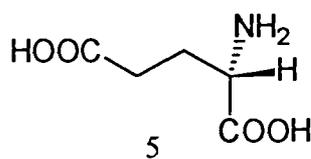


Figura 7: Indução Central - Axial¹⁷

Basicamente existem três métodos para a síntese de um composto homoquiral, que são o uso de um composto homoquiral como produto de partida (*pool* quiral), resolução de enantiômeros e o uso de indução assimétrica sobre compostos proquirais (síntese assimétrica) que pode ser realizada por métodos enzimáticos ou não enzimáticos (químicos).

1.1.6.1 *Pool* Quiral - Utiliza-se como compostos de partida para a síntese do composto-alvo um composto homoquiral abundante, barato e com as características químicas necessárias para a síntese desejada, de preferência com modificações que não afetem o centro quirál já existente. Em sua maioria são de origem natural, porém os sintéticos têm tido uma importância cada vez maior. A principal vantagem do uso deste tipo de composto é que um ou mais centros quirais já estão incorporados à estrutura base, o que dispensa esforços no sentido de sintetizá-los seletivamente. Os principais tipos de *pool* quirál usados são aminoácidos, hidroxiácidos, carboidratos, terpenos e alcalóides.

a) **Aminoácidos**¹⁸- São bastante acessíveis, e uma das mais antigas fontes de quiralidade utilizadas. O ácido glutâmico (5) foi isolado da hidrolase de glúten em 1866.



Ácido Glutâmico

Provavelmente os aminoácidos sejam o tipo de *pool* quirál mais utilizado, tanto os isômeros L, naturais, quanto os isômeros D, sintéticos. Na figura 8 mostramos um exemplo do uso de um aminoácido como *pool* quirál, na síntese do enalapril³, um inibidor da enzima convertidora de angiotensina, que transforma a angiotensina I em II, sendo esta última um vasoconstritor, um dos principais causadores da hipertensão humana.

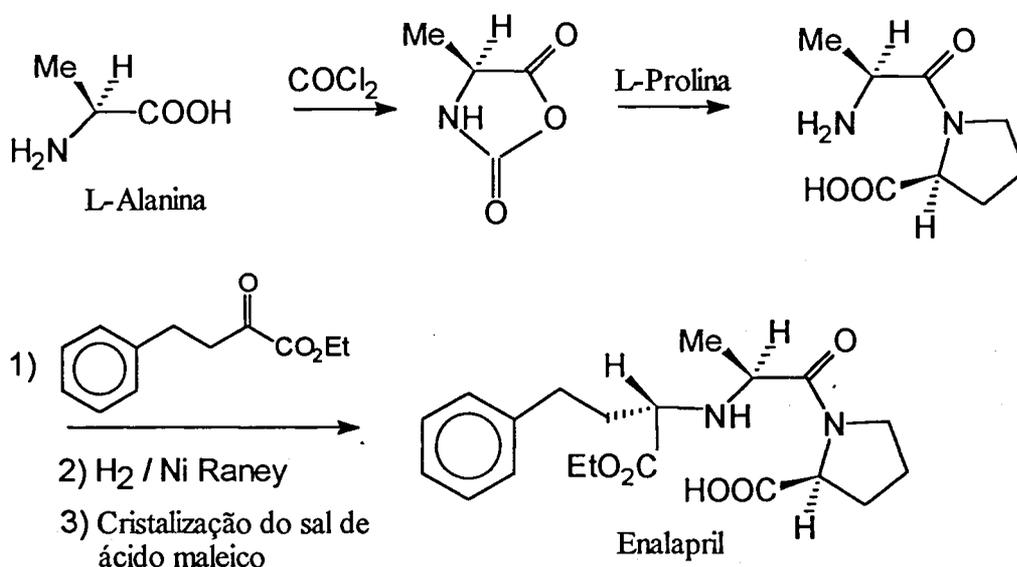
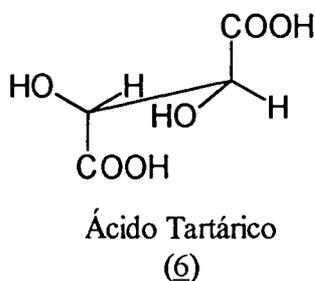


Figura 8: Síntese do Enalapril usando-se como *pool* quiral L-Alanina e L-Prolina

Na figura 8 também temos um processo de síntese assimétrica onde os centros quirais presentes dirigem a redução da dupla ligação imínica com $\text{H}_2/\text{Ni Raney}$.

b) **Hidroxiácidos**- Os mais utilizados são os ácidos tartárico (6), málico e lático. Estes compostos são conhecidos em estereoquímica orgânica há muito tempo, tendo sido o ácido tartárico isolado por Scheele em 1769, sua atividade ótica descoberta por Briot em 1832, e resolvido biologicamente e quimicamente por Pasteur em 1858.



Os hidroxiácidos, entretanto, são mais usados como agentes de resolução de amina, como a feniletilamina. A figura 9 mostra a utilização de ácido (R)-lático como *pool* quiral.

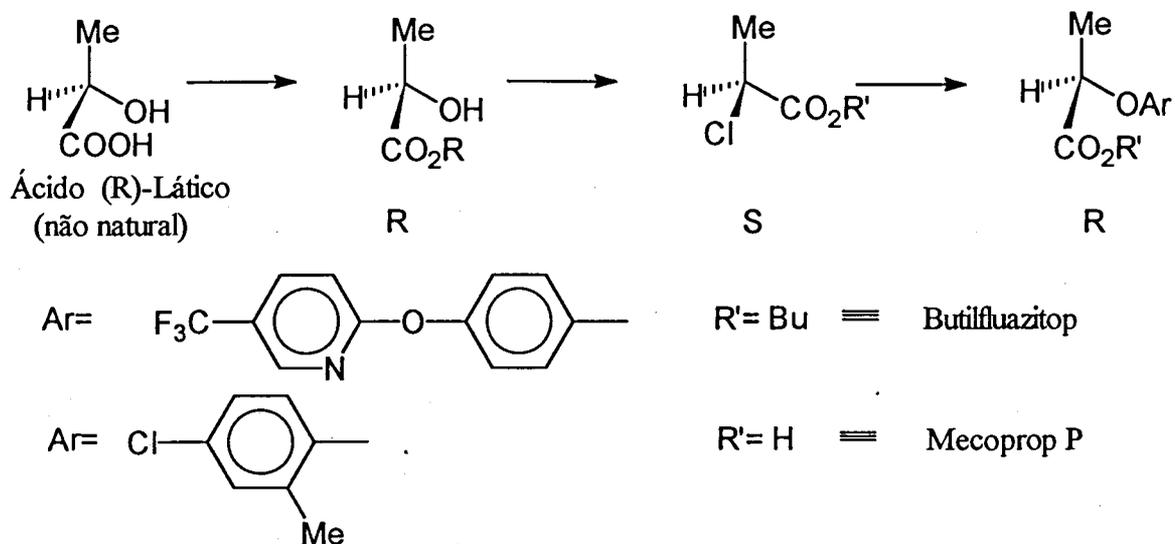


Figura 9: Síntese de Butilfluazitop e Mecoprop P usando-se ácido láctico como *pool* quiral

c) **Carboidratos**- São bastante abundantes, baratos e renováveis, e constituem a mais extensiva categoria de compostos homoquirais⁴ com muitos centros quirais definidos. Entretanto, esta grande profusão de centros quirais em cadeias longas (que devem ser encurtadas para a síntese de compostos importantes), além de sua complexidade, limita seu uso como *pool* quiral³. Além do que, normalmente são disponíveis em um só enantiômero. O manitol (7) por sua simetria é facilmente clivado em duas metades homoquirais idênticas, bastante úteis, como na síntese de (S)-solketal¹⁹ (figura 10).

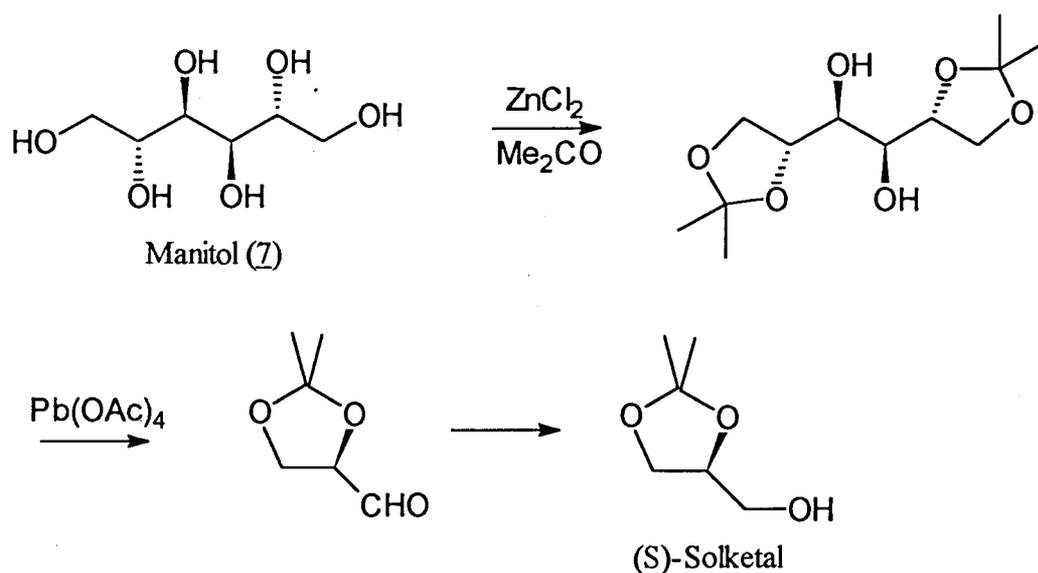
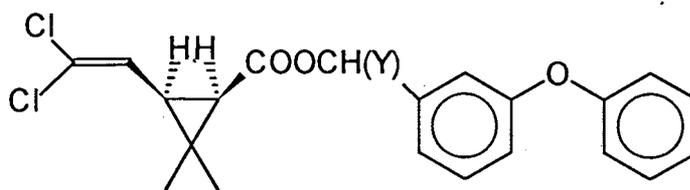


Figura 10: Síntese do (S)-Solketal a partir do manitol (7)

d) **Terpenos**- O esquema 4 apresenta os principais terpenos utilizados como *pool* quiral. Em geral são mais utilizados como agentes de resolução ou como catalisadores de síntese assimétrica. Para serem utilizados como *building blocks* normalmente requerem alguma reação de derivação. Uma vantagem é sua grande abundância e uma de suas aplicações mais importantes como *pool* quiral é na síntese de inseticidas piretróides como permetrim (8) e cipermetrim (9).

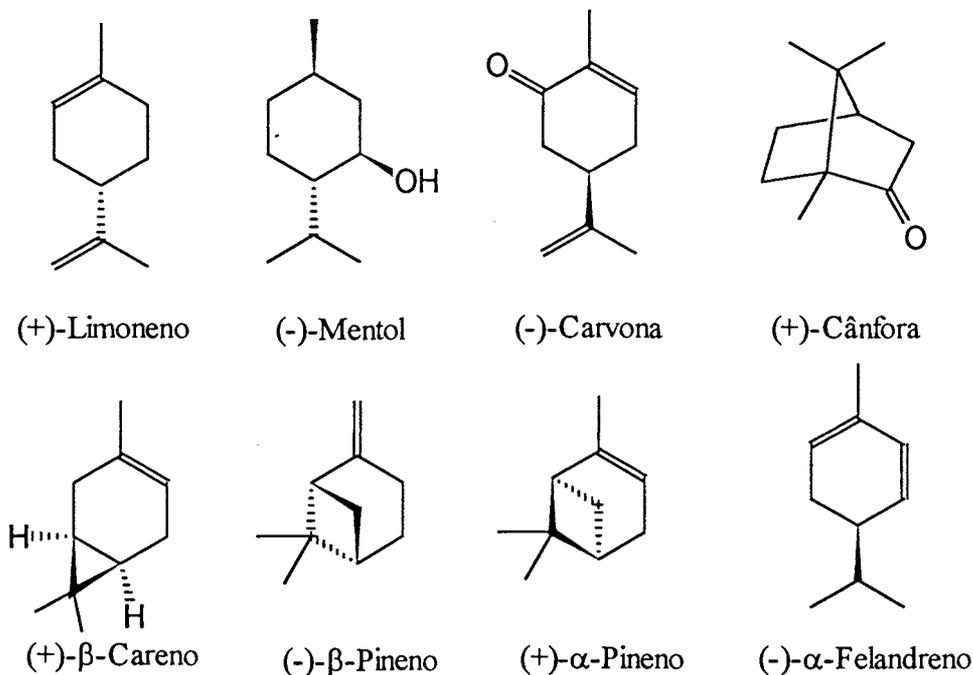


Y= H Permetrim (8)

Y= CN Cipermetrim (9)

Uma característica química interessante da maioria dos terpenos é a presença de dois grupos metila geminais próximo a um centro quiral, o que pode ser útil caso o composto-alvo de uma síntese também possua esta característica.

Esquema 4 - Principais Terpenos Usados como *Pool* Quiral



Na figura 11 temos um exemplo do uso de terpenos como *pool* quiral, a síntese do ácido (+)-trans-crisantêmico, precursor de inseticidas²⁰.

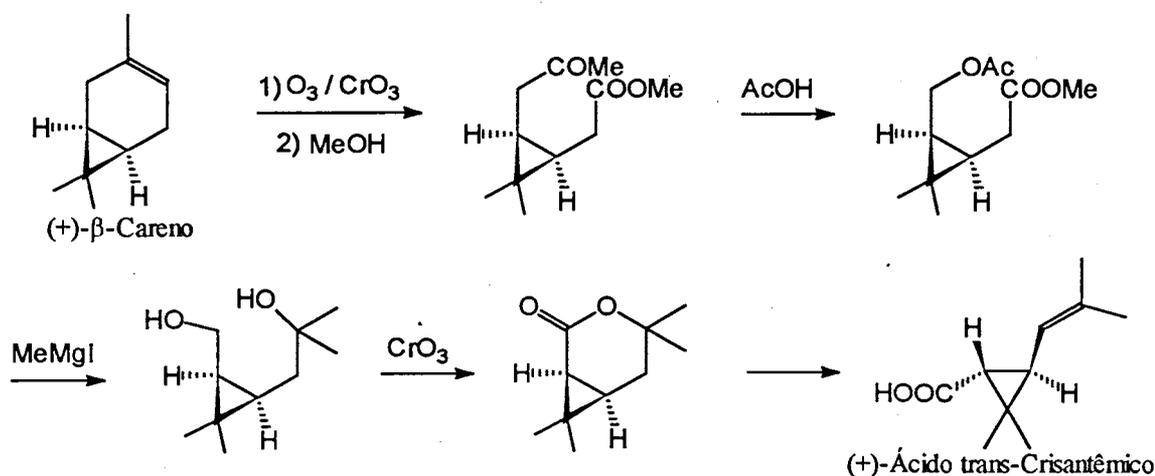
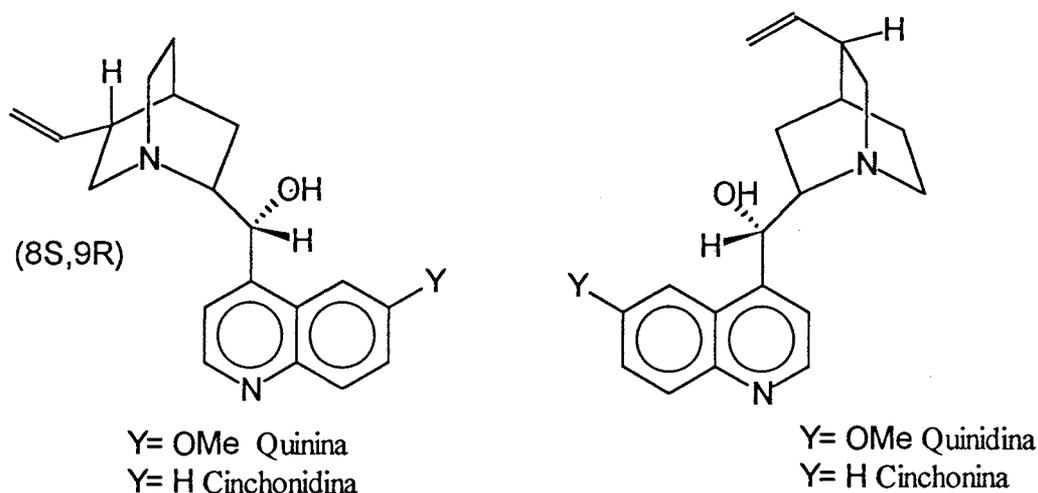


Figura 11: Síntese do (+)-Ácido trans-Crisantêmico a partir do (+)- β -Careno

e) Alcalóides- Os mais usados dentre este tipo de compostos são as bases cinchona (esquema 5), porém são relativamente caros, mais usados em síntese assimétrica que como *pool* quiral, e são também usados como agentes de resolução.

Esquema 5 - Alcalóides mais usados como *Pool* Quiral



1.1.6.2 Resolução²¹- A separação de enantiômeros é um processo conhecido há bastante tempo, e pode ser realizado basicamente, através de três métodos: Resolução clássica- que consiste em reagir-se uma mistura racêmica com um composto homoquiral (natural ou sintético), chamado agente de resolução, que transforma os dois enantiômeros em

uma mistura de dois diastereoisômeros que podem então ser separados, física ou quimicamente (figura 12);

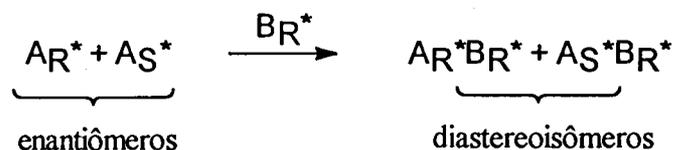


Figura 12: Esquema Geral de uma Reação de Resolução

Resolução cinética- se baseia no fato de que um dos enantiômeros do racemato pode reagir mais rapidamente que o outro, ou ainda no fato de apenas um deles reagir. Este tipo de resolução pode ser realizada por meios químicos ou enzimáticos, que são os mais usados; Resolução por cristalização- ocorre em alguns casos, onde um dos enantiômeros de uma mistura racêmica tem a propriedade de cristalizar mais rapidamente (ou exclusivamente) que o outro em uma solução saturada do composto. Este fenômeno também pode ser induzido pela introdução de um germe de cristalização de um dos enantiômeros, levando à cristalização somente este enantiômero.

A resolução é um processo muito usado ainda em indústria. Cerca de 65% dos compostos homquirais utilizados hoje, no mundo, são produzidos por este método.

Um agente de resolução deve ter como características: ser barato, abundante e estável, química e ópticamente, para permitir sucessivas reutilizações, de modo a aumentar a eficiência do processo. Muitas vezes realiza-se um esquema de resolução em cadeia, para com o produto obtido por resolução ser possível obter um outro e assim sucessivamente, como mostrado na figura 13.

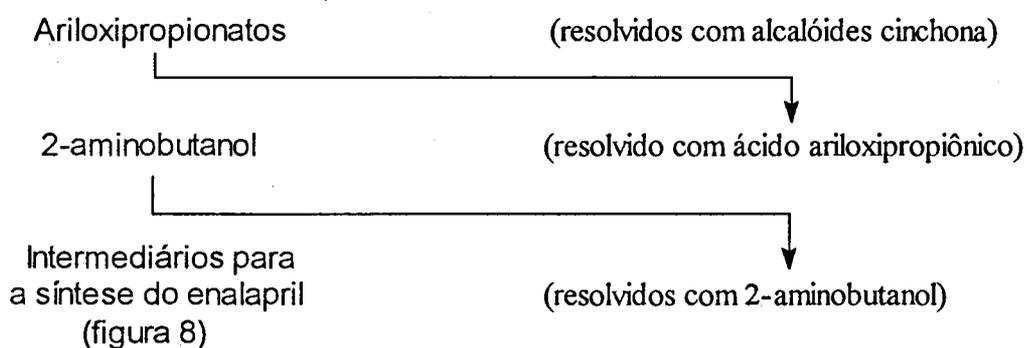


Figura 13: Resolução em Cadeia

Na figura 14, ilustra-se o processo de resolução clássica, na obtenção da α -feniletilamina, um importante agente de resolução e indutor quiral em síntese assimétrica. O agente de resolução usado é o ácido tartárico²².

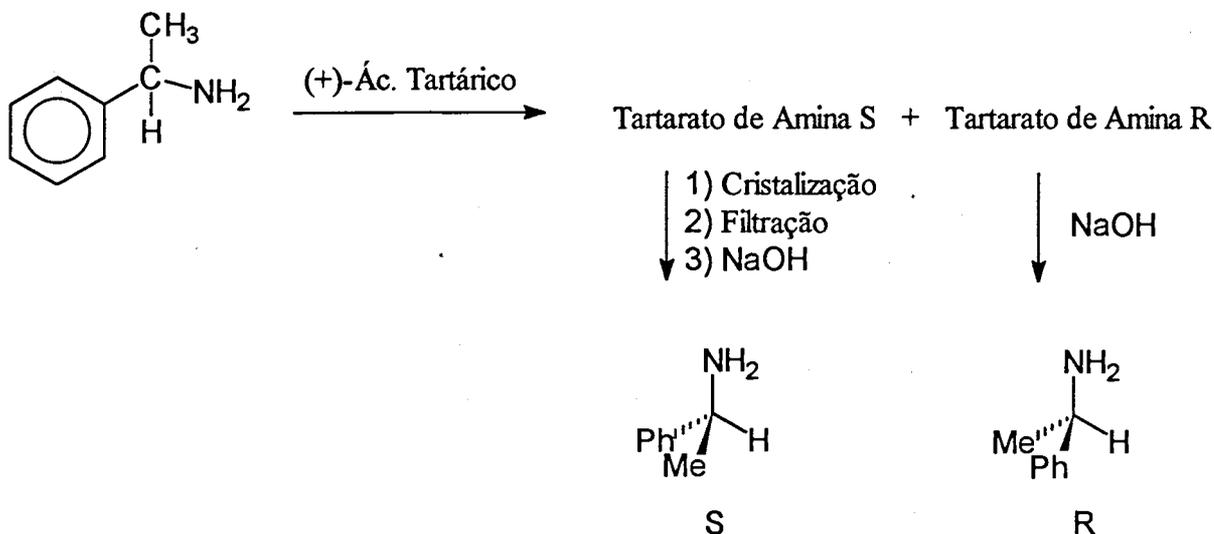


Figura 14: Obtenção das Aminas (S)- e (R)- α -feniletilamina por Resolução

A epoxidação de Sharpless²³, usando-se ora um reagente com D-tartarato ora com L-tartarato, ilustra um processo de resolução cinética química, como pode ser visto na figura 15.

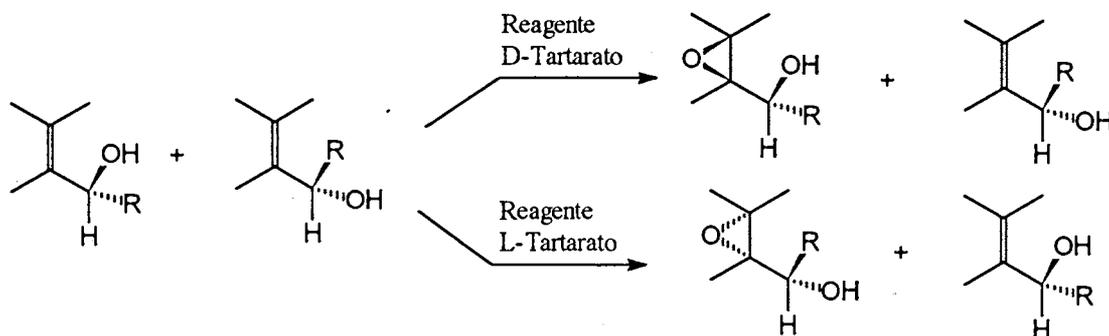


Figura 15: Resolução Cinética via Epoxidação de Sharpless

Pode-se obter aminoácidos da série D ou L usando-se resolução cinética enzimática pelo processo DSM²⁴ (figura 16).

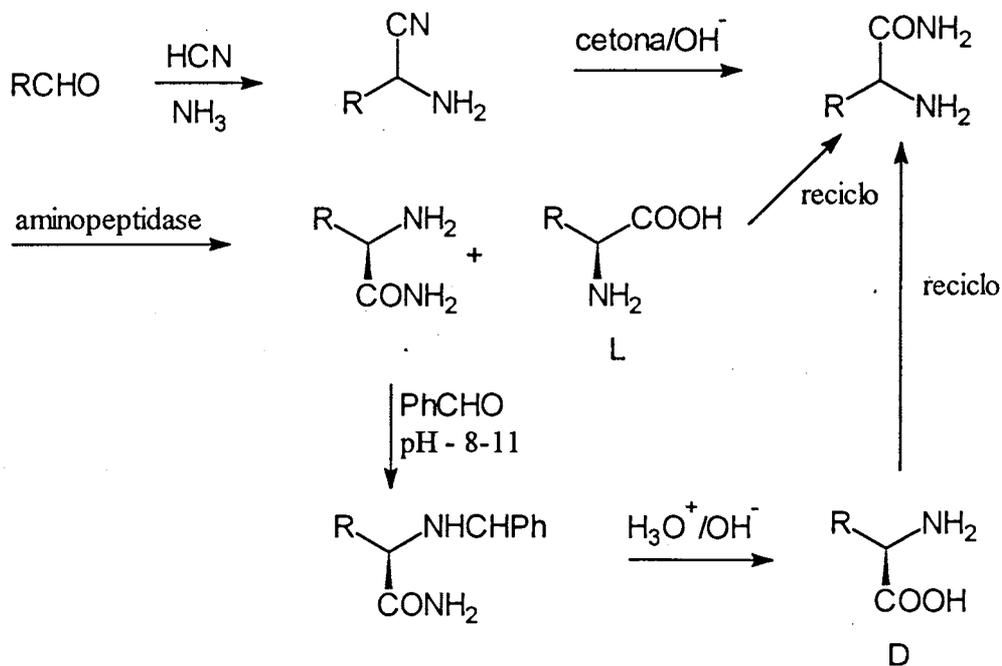


Figura 16: Processo DSM para a síntese da Aminoácidos D e L via Resolução Cinética Enzimática

Finalmente, o processo Ajinomoto²⁵ para a resolução do ácido glutâmico, onde a introdução de um cristal do isômero L (chama-se este processo de semeadura) induz a cristalização seletiva do enantiômero desejado, é um importante uso da resolução por cristalização direta (figura 17).

Apesar de muito usado, o processo de resolução apresenta alguns problemas. Muitas vezes, a escolha de um agente de resolução deve ser feita por tentativa e erro, pois mesmo que possua uma funcionalização adequada (ser um ácido caso deseje-se resolver uma base) pode levar à formação de diastereoisômeros que não sejam fáceis de separar. Já os processos de resolução cinética ou por cristalização ocorrem somente em casos específicos, e podem desta maneira não serem aplicáveis para o processo desejado. No esquema 6 apresenta-se alguns agentes de resolução e seus usos.

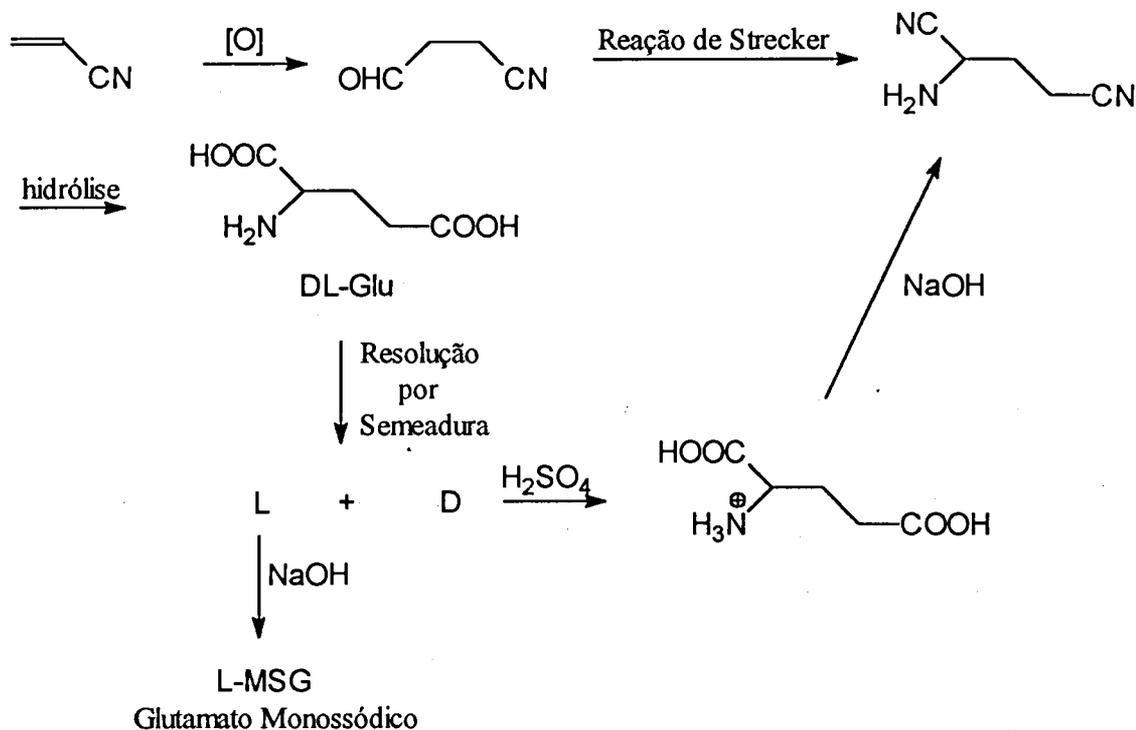


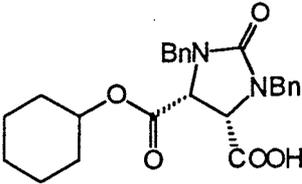
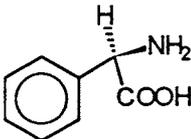
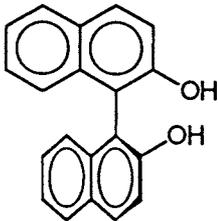
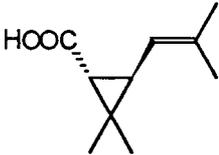
Figura 17: Síntese do Glutamato Monossódico por Resolução por Cristalização

Mas sem dúvida, o principal problema de um processo de resolução é que só se pode obter a partir de uma mistura racêmica, 50% do isômero desejado, fazendo-se com que se tenha que partir do dobro de material de partida necessário para chegar-se à quantidade de produto requerida. Isto evidentemente faz com que haja um descarte de metade do material, sendo necessário que se encontre uma forma de utilização para o enantiômero não desejado, por exemplo para ser reconvertido em mistura racêmica de onde pode-se obter mais do enantiômero desejado (figura 17).

É evidentemente mais vantajoso que os dois enantiômeros sejam aproveitados para algum fim (fig 16), porém este nem sempre é o caso, principalmente na síntese de produtos naturais com atividade biológica, onde se requer apenas a síntese de um dos enantiômeros (esquema 1).

Antigamente a síntese de misturas racêmicas que eram resolvidas somente na última etapa era muito utilizada, porém hoje em dia, este tipo de estratégia sintética não é mais admitida num processo elegante, sendo necessário que nas primeiras etapas de síntese, já obtenha-se um intermediário homoquiral (*building block*) que possa sofrer reações de derivação sem destruição de seus centros quirais, levando ao composto alvo. Desta forma a síntese assimétrica tem cada vez assumido maior importância na síntese orgânica.

Esquema 6 - Exemplos de Agentes de Resolução e suas aplicações

<u>Agente</u>	<u>Produto</u>	<u>Uso</u>
(+)-efedrina		Intermediários da D-Biotina Enantiômero reciclado via anidrido
Ác. sulfônico da Cânfora		
(R)-2-aminobutanol	 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno	Produção da catalisadores para síntese assimétrica
Base Cloranfenicol	 Ácido trans-Crisantêmico	Inseticidas Piretróides

1.1.6.3 Síntese Assimétrica¹²- A Síntese Assimétrica é uma reação na qual uma unidade aquiral é convertida em unidade quiral por um reagente, de tal forma que os produtos estereoisoméricos são produzidos em quantidades desiguais.

O conceito de síntese assimétrica tem mais de 100 anos. Em 1874 Emil Fischer propôs que a clorofila agia como um catalisador assimétrico na produção de açúcares homôquiais a partir de CO₂ e H₂O nas plantas²⁶.

Na primeira parte do século XX a indução assimétrica tinha um caráter misterioso, onde desconhecidas forças assimétricas agiam sobre as moléculas. Apenas nos últimos 40 anos é que reações como as primeiras sínteses de Meerwein-Ponndorf-Verley e Grignard assimétricas foram racionalizadas em termos de interações estéricas nos estados de transição.

Pondorf, Cram e Abdelhafez estabeleceram que o controle estérico é o principal fator da síntese assimétrica, observando interações entre várias conformações possíveis nos reatantes²⁷.

Hoje se conhecem vários tipos de reações assimétricas:

- Grignard e Meerwein-Pondorf-Verley
- Reações com Hidreto
- Adições a Carbonilas e Olefinas
- Reações de Ciclização
- α -Alquilação de Carbonilas
- Síntese de Aminoácidos
- Cicloadições
- Hidrogenações Homogêneas e Heterogêneas
- Reações de Eliminação
- Rearranjos

As sínteses assimétricas podem ser estequiométricas ou catalíticas. No primeiro caso usa-se geralmente um auxiliar quiral, que deve ser reaproveitado, como na reação de alquilação derracemizante de d'Angelo²⁸ (figura 18) e na de hidroboração-oxidação⁴ (figura 19). As reações catalíticas também são muito importantes, geralmente usando-se catalisadores organometálicos como o de Wilkinson modificado para redução de duplas ligações²⁹ (figura 20) e o de Noyori³⁰ para a hidrogenação catalítica (figura 21).

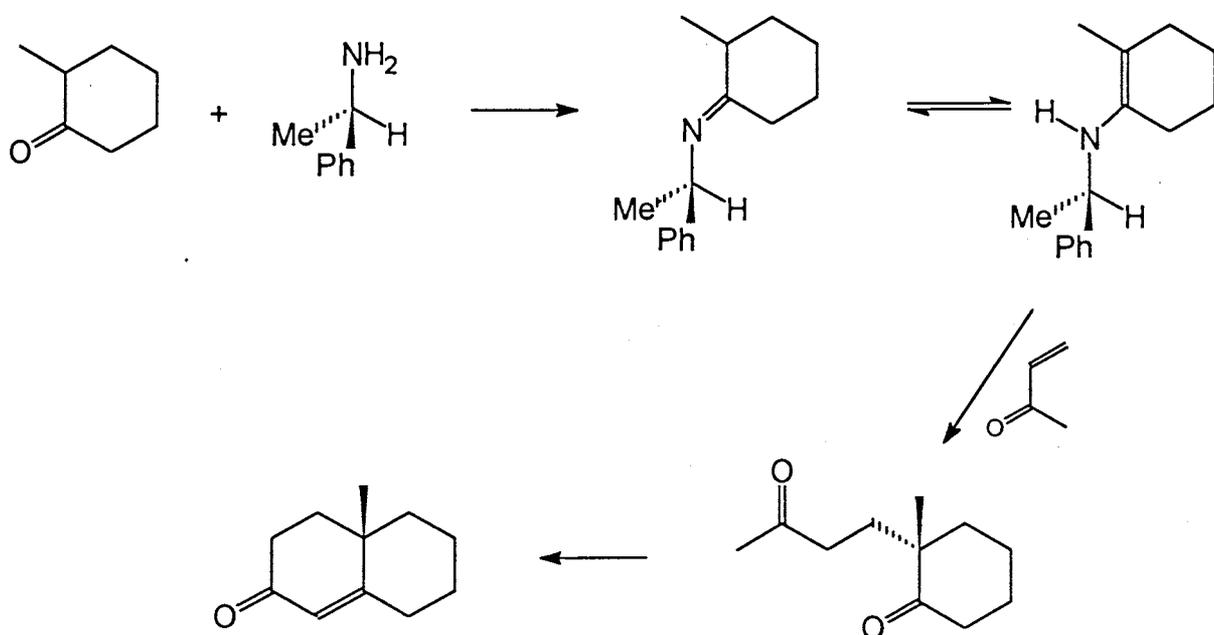


Figura 18: Alquilação Deracemizante de α -metilcetonas

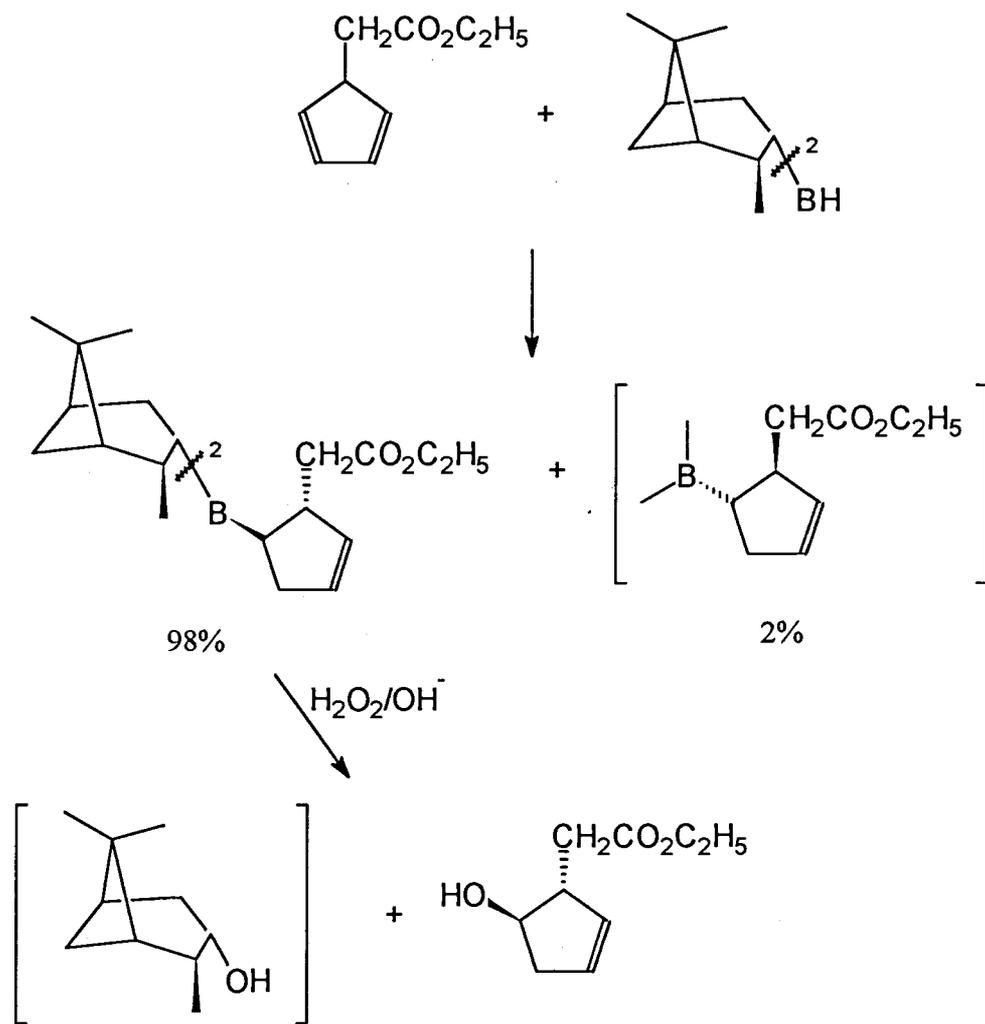


Figura 19: Hidroboração-Oxidação Assimétrica

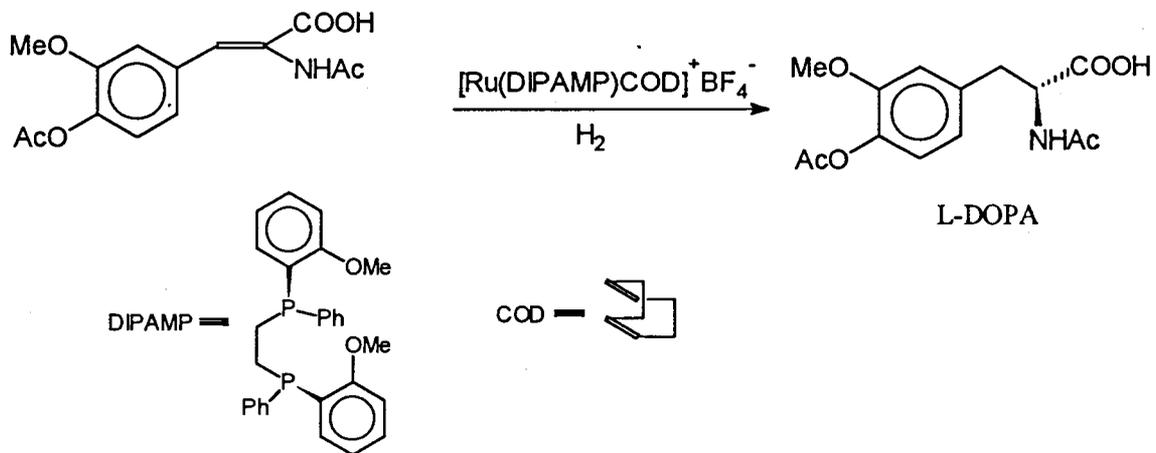


Figura 20: Síntese da L-Dopa via Redução Catalítica Assimétrica

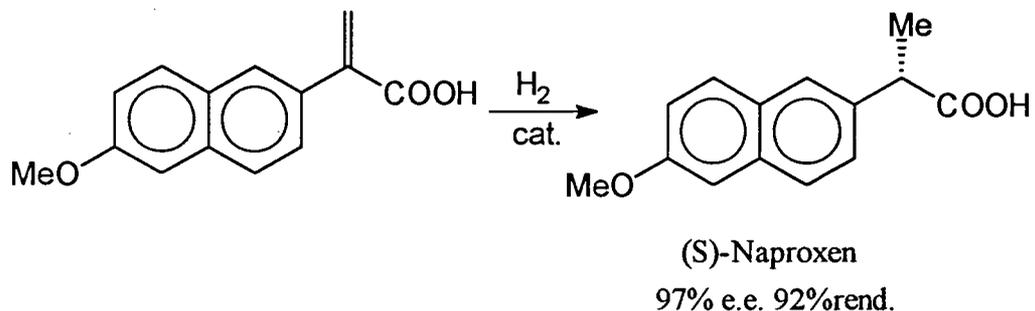


Figura 21: Síntese de (S)-Naproxen, uma droga anti-inflamatória, via Redução Catalítica Assimétrica

Pode-se ter cinco tipos de Indução Assimétrica para obtenção de compostos homoquirais¹³:

a) Uma conformação preferencial do centro quiral pré-existente causa uma preferência de ataque por um dos lados da carbonila. Quanto mais próximo o indutor (de preferência vicinal) melhor é a indução. Com indutor muito remoto, mesmo a separação dos possíveis diastereômeros formados é difícil (figura 22).

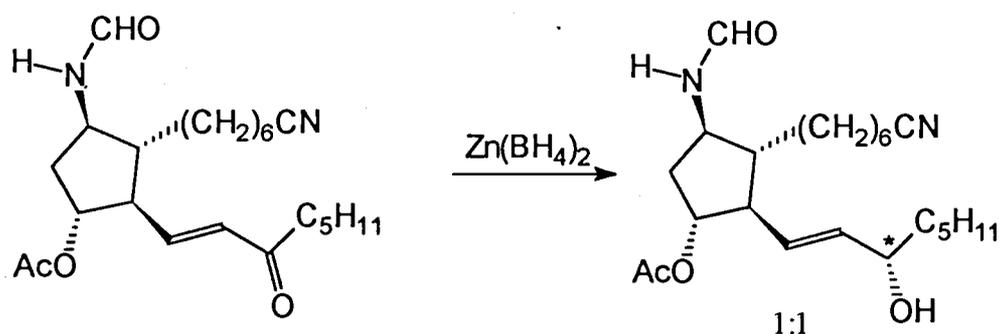
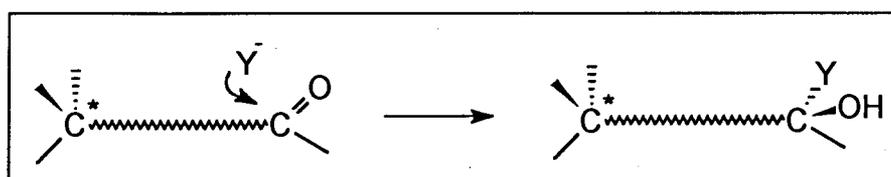


Figura 22: Indução Assimétrica por Centro Quiral Pré-existente³¹

b) Conecta-se ao indutor um auxiliar (não necessariamente quiral), chamado elemento de controle, que ajuda na indução assimétrica (transmite a indução) (figura 23).

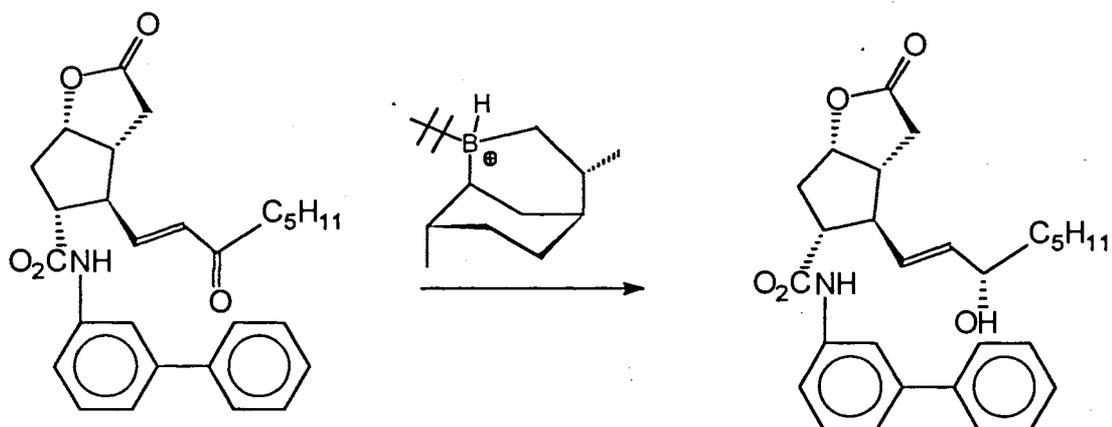
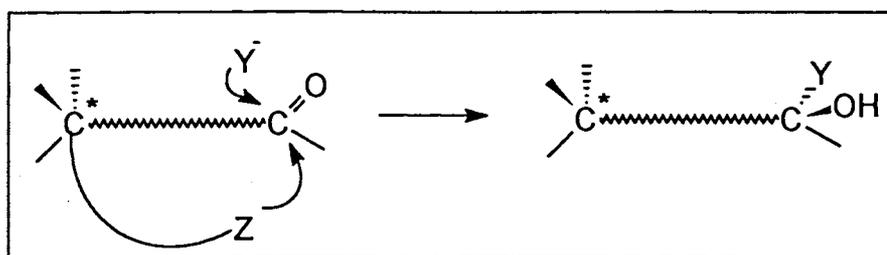


Figura 23: O uso de um Elemento de Controle na Indução Quiral³²

c) A indução é feita pelo centro quiral pré-existente e por um reagente quiral (Dupla Indução Assimétrica³³) (figura 24).

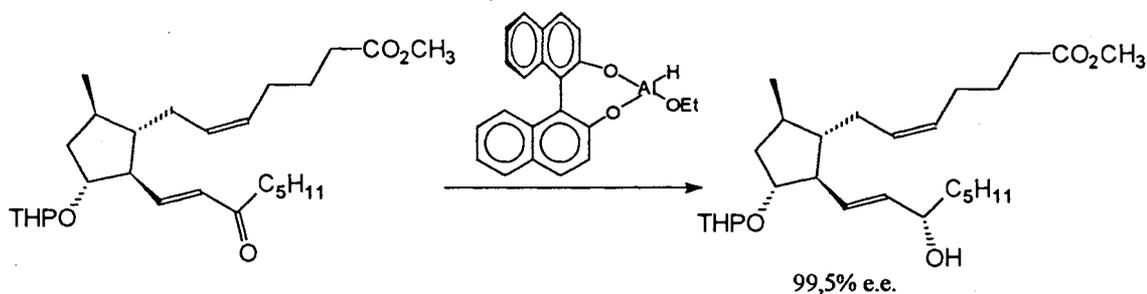
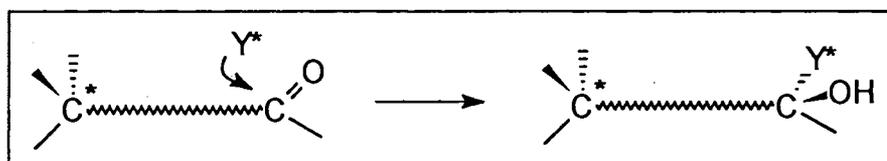


Figura 24: O uso de Substrato Quiral e Reagente Quiral na Indução Assimétrica³⁴

d) Constrói-se a molécula-alvo a partir de dois sítions quirais apropriados (figura 25).

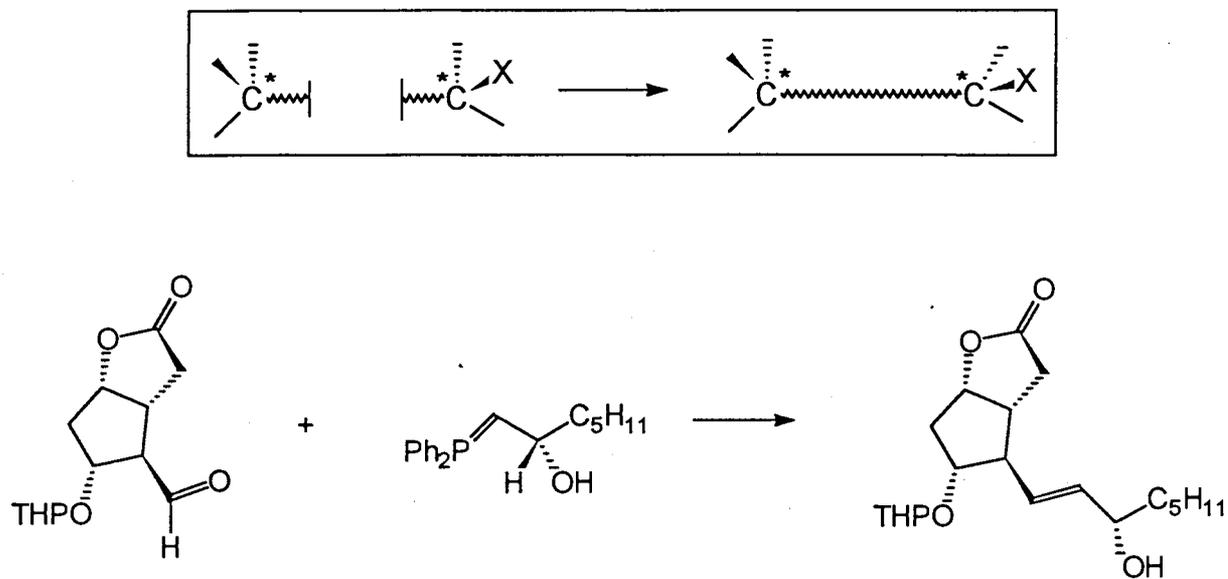


Figura 25: O uso de dois Sítions Quirais para a Síntese de um Composto Homoquiral³⁵

e) Introdução de um elemento quiral que causa a indução (figura 26).

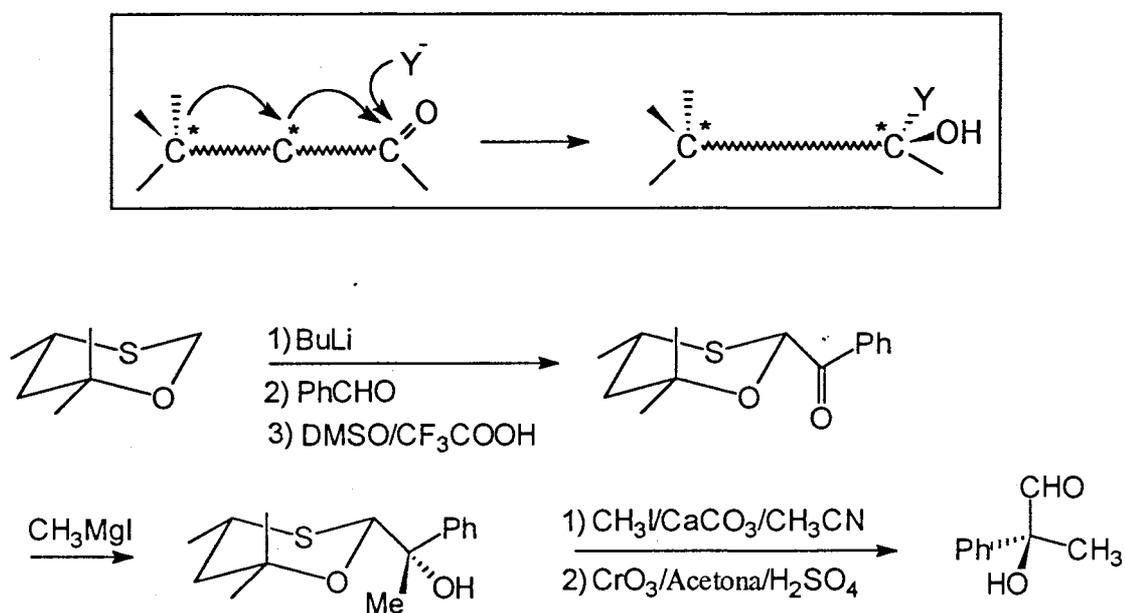


Figura 26: O uso de um Elemento Quiral para causar a Indução Assimétrica³⁶

Todos estes métodos citados partem de um substrato quiral, o que é normal numa síntese de produtos naturais.

O elemento de controle referido no exemplo b pode ter três papéis: 1) só induz uma determinada conformação na molécula sem uma participação química imediata no controle (figura 27); 2) age de uma forma física, através de interações não-ligantes, impede a aproximação do reagente por uma face, porém sem fazer ligações químicas, é o caso da bifenila na figura 23, que fica próxima à carbonila por interações $\pi-\pi$, impedindo o acesso do reagente por este lado e 3) interage covalentemente com o centro reacional ou com o reagente (participação do grupo vizinho) (figura 28).

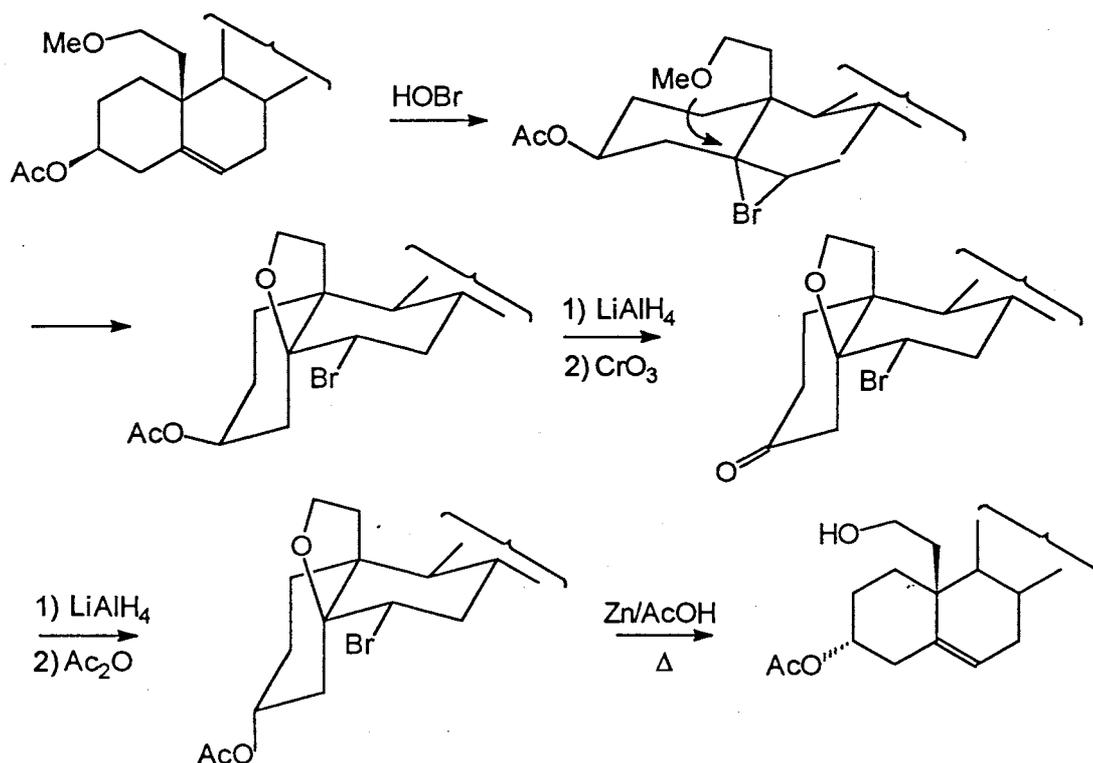


Figura 27: Inversão do Acetato em C₃, onde o Elemento de Controle age para manter uma Conformação Adequada da Molécula³⁷

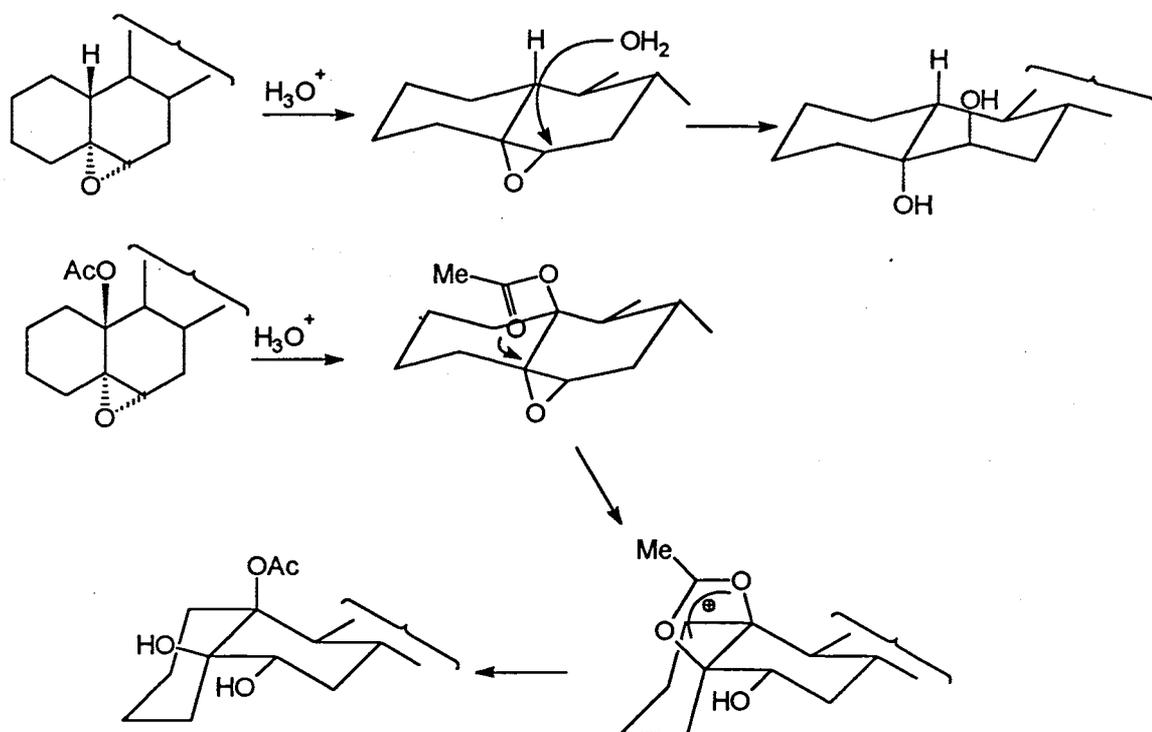


Figura 28: A presença do grupo Acetato inverte a Estereosseletividade da Reação³⁸

O centro quiral necessário para a indução assimétrica não precisa ser necessariamente um carbono, desde que seja um centro configuracionalmente estável. Como exemplo de centros assimétricos que preenchem estes requisitos temos³⁹:

- tetracoordenados: nitrogênio (sais de amina), silício, arsênio, antimônio, enxofre ou fósforo (sais de fosfônio).
- tricoordenados, onde o par eletrônico isolado funciona como o quarto ligante: antimônio, arsênio, enxofre ou fósforo.

A síntese assimétrica também pode ser feita enzimaticamente (esquema 7).

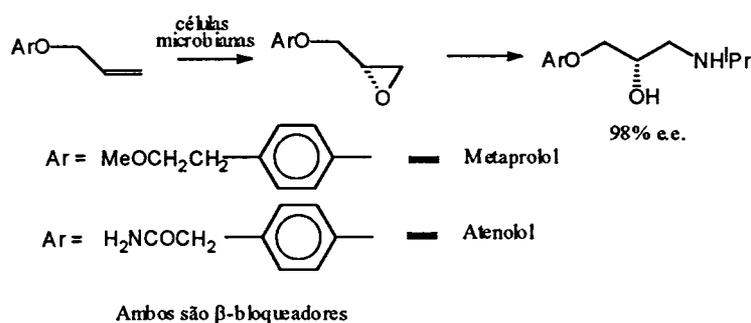
Eliel em 1974¹² resumiu as *guidelines* da síntese assimétrica, que resume as condições ideais para a síntese de compostos homoquirais a partir de compostos proquirais.

Uma reação de Síntese Assimétrica:

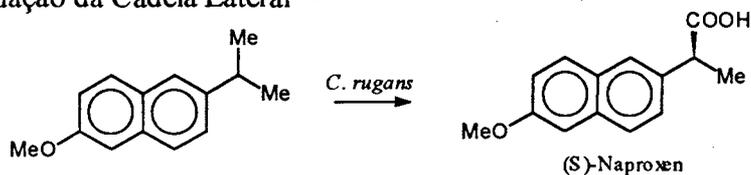
- Deve levar ao enantiômero desejado em altos rendimentos óticos e químicos.
- Deve ter um produto quiral facilmente separado do auxiliar quiral usado na síntese.
- A menos que o auxiliar quiral seja muito barato, deve ser possível recuperá-lo em alto rendimento e sem comprometimento da pureza ótica. Se ele for catalítico e então usado em pequenas quantidades, sua recuperação não é essencial.

Esquema 7 - Principais Métodos Enzimáticos em Síntese Assimétrica

Epoxidação Assimétrica⁴⁰

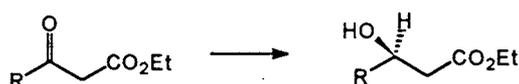


Oxidação da Cadeia Lateral⁴¹

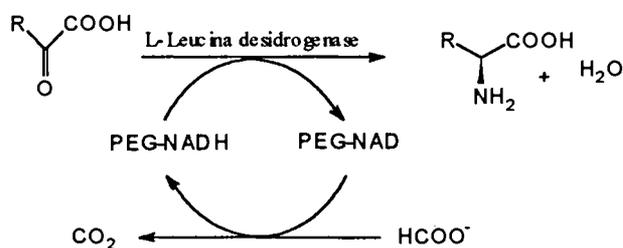


Redução^{42,43}

Usa-se principalmente fermento de pão

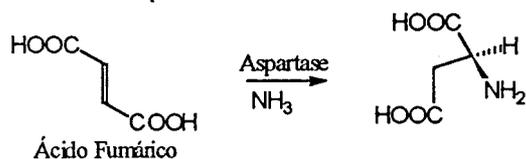


Aminação Redutiva⁴⁴

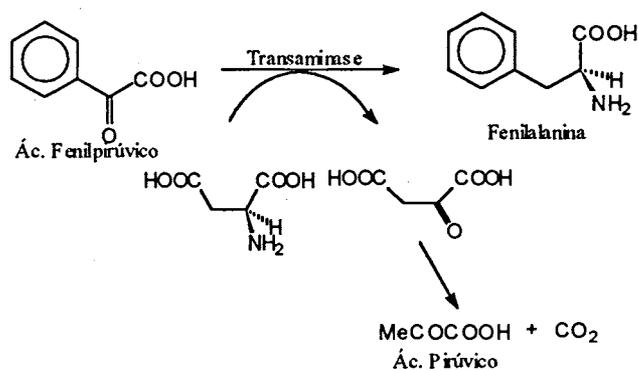


PEG é um polímero solúvel em água

Adição de Amônia⁴⁵



Transaminação⁴⁶



1.1.7 Dupla Indução Assimétrica

Dupla Indução assimétrica é uma metodologia introduzida em 1985 por Masamune³³, na qual aproveitam-se dois centros quirais para controlar a formação de um novo centro quiral em um determinado substrato. Normalmente usa-se a interação entre um substrato e um reagente homóqu岸ais, de forma a incrementar a preferência pelo caminho reacional desejado.

O objetivo da dupla indução assimétrica então, mais do que levar à formação de um centro quiral estereosseletivamente, é formá-lo com a maior seletividade possível.

O termo síntese assimétrica por dupla indução foi lançado por Horeau em 1968⁴⁷ e hoje é muito usado³³ para as reações de Condensação Aldólica, Diels-Alder, Hidrogenação Catalítica e Epoxidação.

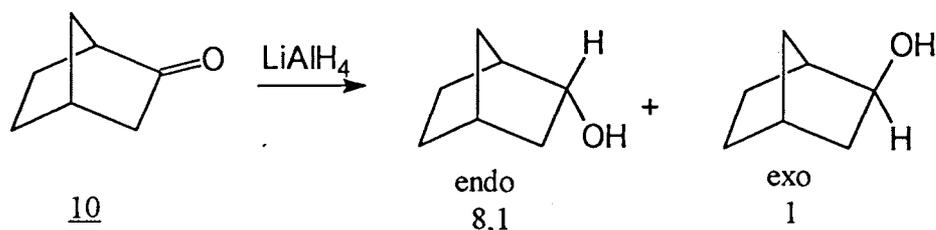
Na reação mostrada na figura 29, a adição de um reagente aquiral à face proquiral do substrato quiral, pode levar a dois produtos. Como o substrato é quiral, os estados de transição para o ataque si ou re são diastereoméricos e a razão A/B entre os produtos não é unitária. Define-se então esta razão entre a quantidade de produtos como a seletividade diastereofacial (DS) do reagente quiral.

$$DS = A/B$$



Figura 29: Adição de um Reagente Aquiral sobre a Face Proquiral de um Substrato Quiral

Um exemplo é a redução da norbornanona (10) com lítioalumíniohidreto (figura 30). A seletividade diastereofacial do substrato é 8,1.



$$DS_{10} = 8,1$$

Figura 30: Adição de $LiAlH_4$ à norbornanona (10)

Este tipo de reação, mostrada na figura 30 tem normalmente sido usada na síntese orgânica, onde a quiralidade do substrato é que determina o curso estereoquímico da reação, pois o reagente é aquiral. Isto chama-se de controle pelo substrato (substrate control). Assim sendo, para aumentar a estereosseletividade de uma reação ou ainda para inverter o curso estereoquímico da mesma é necessário produzir-se modificações no substrato, que podem ser tanto difíceis como muito dispendiosas.

Observando-se a figura 31, que mostra uma cicloadição, temos no caso A a utilização de um substrato quiral (dieno) e um reagente aquiral (dienófilo) e no caso B a situação inversa. Em ambos os caso os reatantes são semelhantes, o que permite comparações.

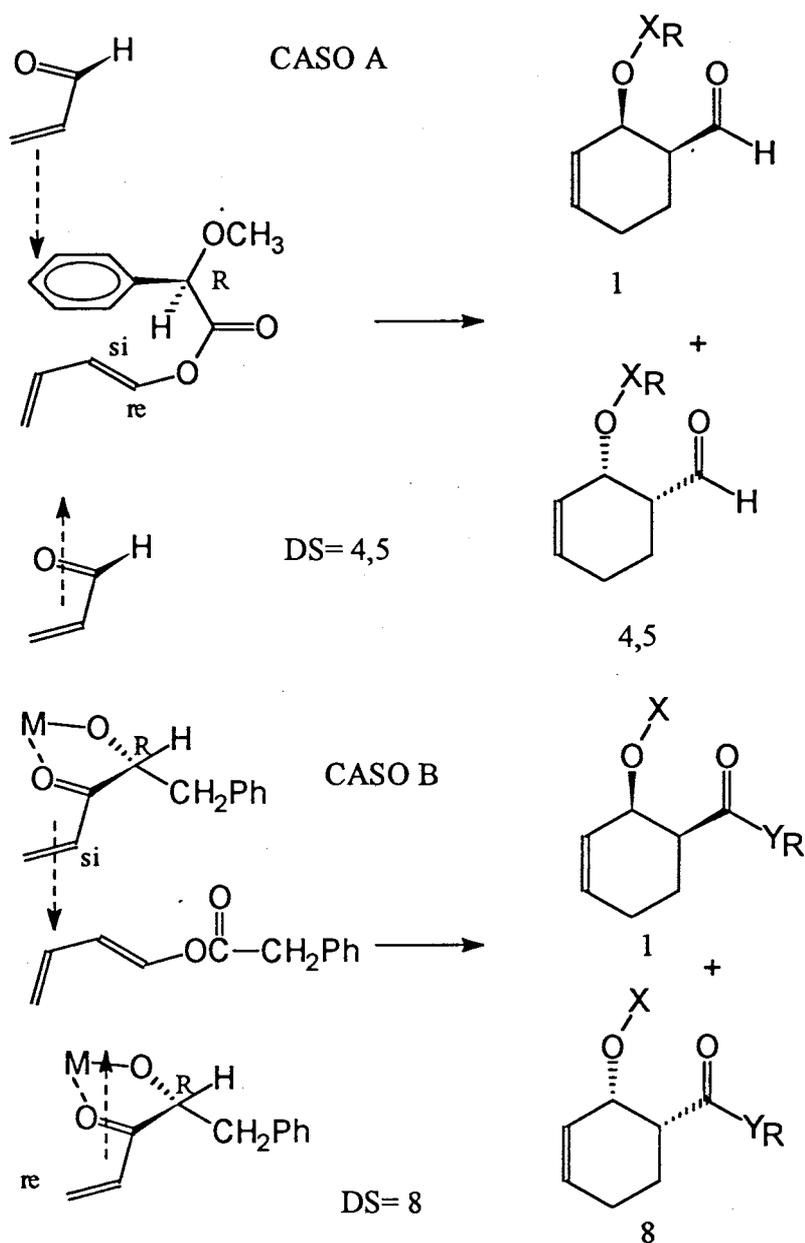


Figura 31: Reação de Diels-Alder com Substrato Quiral (Caso A) ou Reagente Quiral (Caso B).

No caso A, a fenila impede a aproximação do dienófilo pela face si do dieno, levando à preferência pelo ataque pelo lado menos impedido. Já no caso B a quelação da

carbonila α,β -insaturada pelo metal, induz o dienófilo a uma conformação tal que sua face si encontra-se impedida estericamente, levando então a um ataque preferencial pela face re, com uma seletividade ainda maior que no primeiro caso.

Supõe-se então que a combinação adequada do substrato quiral e do reagente quiral possa aumentar ainda mais a estereosseletividade da reação. Este caso é mostrado na figura 32. Porém, ao inverter-se a quiralidade de um deles, substrato ou reagente, observa-se então que a seletividade do substrato pode diminuir ou ser invertida (figura 33).

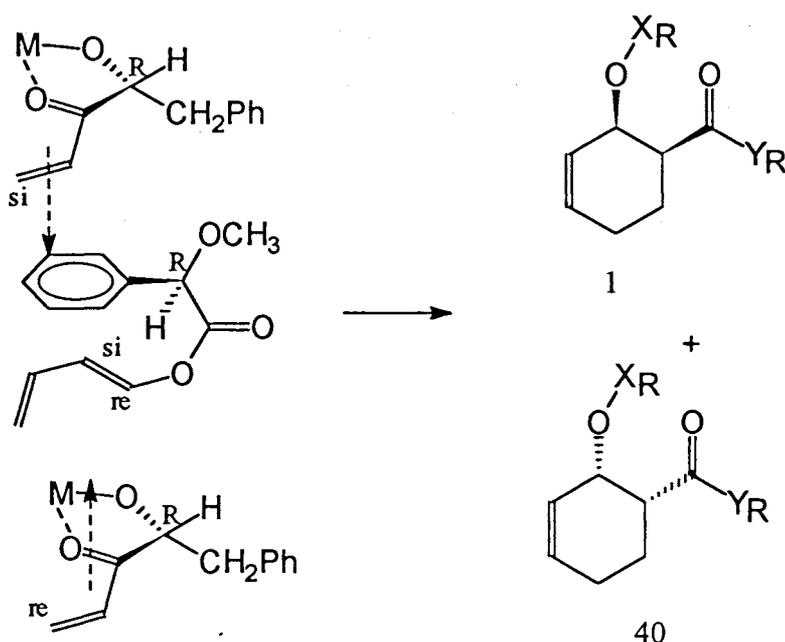


Figura 32: Par *Matched* - Combinação Adequada de Substrato Quiral e Reagente Quiral

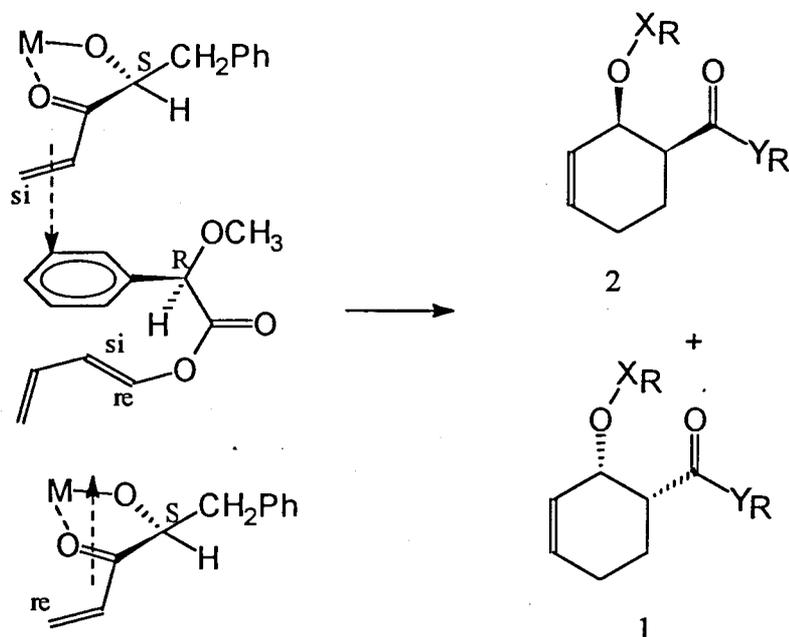
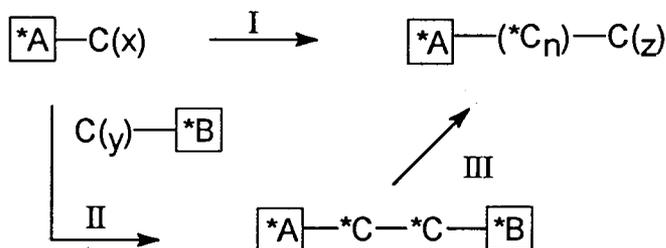


Figura 33: Par *Mismatched* - Inversão da Quiralidade de um dos Reagentes.

No primeiro caso, chamado par *matched*, os dois indutores quirais agem no mesmo sentido, levando a um grande controle estereoquímico. Já no segundo caso, o par *mismatched*, os dois indutores contra-agem entre si, diminuindo ou invertendo (o que ocorre neste caso) a seletividade da reação .

Normalmente no caso *mismatched*, o indutor de maior seletividade diastereofacial é quem dirige o curso estereoquímico da reação.

Isto leva a um novo desenho estratégico da síntese de compostos homoquirais. Normalmente, no caso da síntese de produtos naturais, tem-se a necessidade de se construir um novo centro quiral (ou vários) em substrato quiral, (o processo I na figura 34).



$C(x)$, $C(y)$ e $C(z)$ são grupos funcionais adequados

Figura 34: Estratégia de Masamune³³ para a Síntese de Compostos Naturais

Então, deve-se por esta abordagem, reagir *A e *B adequados de tal forma que se possa obter a maior estereosseletividade possível em *C (processo II), e após isto deve-se remover o auxiliar quiral *B de tal forma que o novo centro quiral seja preservado.

Pode-se ter desta forma, dois casos: a) o caso *matched*: A seletividade do processo global será maior que o processo I direto; b) o estereoisômero desejado é o obtido em um par *mismatched*, e assim, deve-se usar um reagente *B com uma DS a mais alta possível, de tal sorte que a estereoquímica do processo I possa ser invertida e a síntese realizada com a maior estereosseletividade possível.

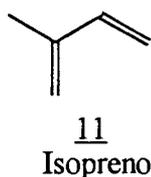
Isto mostra, então, a importância do uso de um reagente homoquiral para o controle estereoquímico da reação, o que se chama de controle pelo reagente (reagent control), em relação à metodologia antiga de controle pelo substrato.

Além dos casos citados anteriormente, usa-se esta metodologia para as reações de hidrosililação⁴⁸, ciclopropanação⁴⁹, condensação aldólica⁵⁰, redução por hidreto de alumínio⁵¹ e adições a carbonilas⁵².

1.2. Síntese de Sesquiterpenos Eudesmanos

1.2.1 Sesquiterpenos Eudesmanos

Os terpenos são uma numerosa família de origem vegetal, cuja característica comum é serem formados a partir de unidades de isopreno (11), um composto com cinco carbonos. Diz-se, então, que os terpenos são compostos constituídos por uma série de unidades de isopreno, sendo denominados mono, sesqui, di, sester ou triterpenos, desde que possuam de 2 a 5 unidades de isopreno.

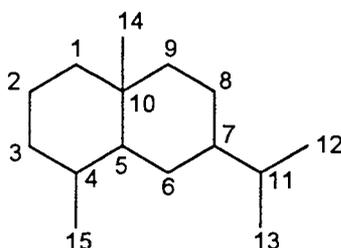


Os sesquiterpenos, que possuem 15 carbonos, compõem a família mais numerosa dentre os terpenos, já tendo sido isolados mais de 5000 compostos deste tipo na natureza. Existem cerca de 100 tipos de esqueletos carbônicos dentre os sesquiterpenos, sendo que em 30 tipos estruturais encontram-se 70% dos compostos sesquiterpênicos⁵³.

Pode-se encontrar sesquiterpenos das mais variadas formas⁵⁴ (esquema 8), acíclicos como o ácido sesquigerânico (12)⁵⁵, monocíclicos como a pluchidiona (13)⁵⁶, bicíclicos como o 9-deoximuzigadial (14)⁵⁷, tricíclicos como a espirofolida (15)⁵⁸ e tetracíclicos como a ilicinodina A (16)⁵⁹.

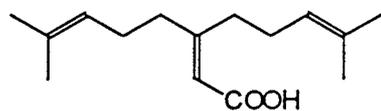
Em relação aos sesquiterpenos bicíclicos, que são a maioria, temos compostos com anéis isolados como 17⁶⁰, fundidos como o aristolocheno (18)⁶¹, spiro como o regioliol acetato (19)⁶² ou em ponte como o (-)- β -trans-bergamoteno (20)⁶³ (esquema 9).

A família dos eudesmanos é a mais numerosa dentre os sesquiterpenos e se caracteriza pelo seguinte esqueleto carbônico, cuja numeração foi definida por Cocker e McMurry em 1960⁶⁴.



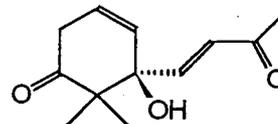
Esquema 8 - Exemplos de tipos de Sesquiterpenos

Acíclicos



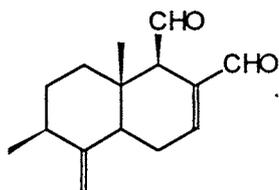
12

Monocíclicos



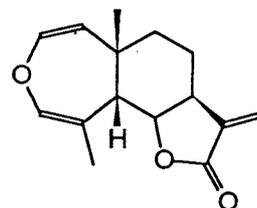
13

Bicíclicos



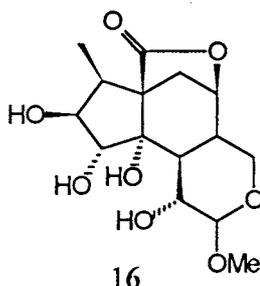
14

Tricíclicos



15

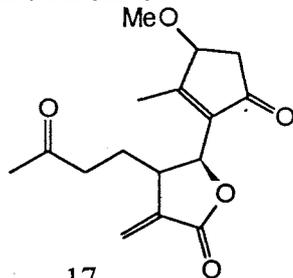
Tetracíclicos



16

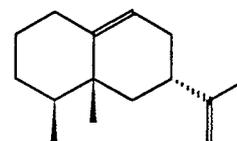
Esquema 9 - Exemplos de tipos de Sesquiterpenos Bicíclicos

Anéis Isolados



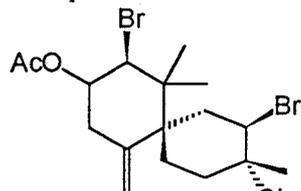
17

Anéis Fundidos



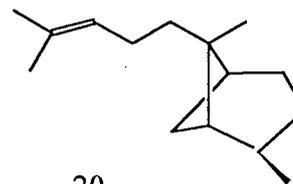
18

Anéis spiro



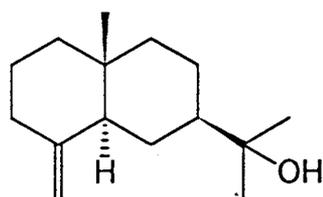
19

Anéis em Ponte



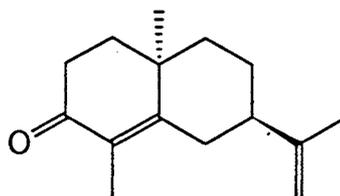
20

A maioria dos sesquiterpenos eudesmanos apresenta uma conformação cis entre a metila em C₁₀ e a isoprenila em C₇, como no caso do β-eudesmol (21), porém, têm sido isolados sesquiterpenos com configuração trans, até algum tempo atrás pouco conhecidos, como a 10-epi-α-ciperona (22).



21

β-Eudesmol

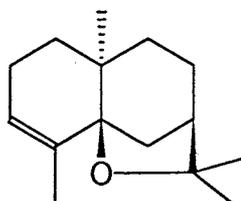


22

10-epi-α-Ciperona

1.2.2 Síntese de Sesquiterpenos Eudesmanos com configuração trans entre a metila angular em C₁₀ e a isopropenila em C₇.

Em função de eudesmanos com configuração trans serem pouco abundantes na natureza, não existem na literatura muitos exemplos de síntese deste tipo de compostos naturais. Tem sido desenvolvidas rotas, que podem ser adaptadas para sintetizar eudesmanos, para a síntese do sesquiterpeno furânico natural agarofurano (23)⁶⁵ e seus derivados⁶⁶, sendo que a própria 10-epi-α-ciperona (22), foi sintetizada como intermediário nesta síntese, porém, na época ela não havia sido isolada na natureza, o que foi realizado em 1990⁶⁷.



23

Agarofurano

A síntese de 10-α-ciperona (22), que pode ser pensada como um intermediário-chave para a síntese de eudesmanos com configuração trans, já foi descrita também há bastante tempo, nos trabalhos clássicos de McQuillin⁶⁸, que utilizou a Anelação de Robinson⁶⁹ com a dihidrocarvona e etilvinilcetona como acceptor de Michael.

Marshall e Fanta⁷⁰, em 1964, modificaram as condições de McQuillin, usando etóxido de sódio em etanol e metilvinilcetona, obtendo uma mistura de cetol trans e cis (figura 35), que quando desidratados em meio ácido ou básico levam a uma mistura de octalonas, muito difícil de separar, o que é alcançado via os derivados semicarbazona, porém em rendimentos baixos e em um processo tedioso.

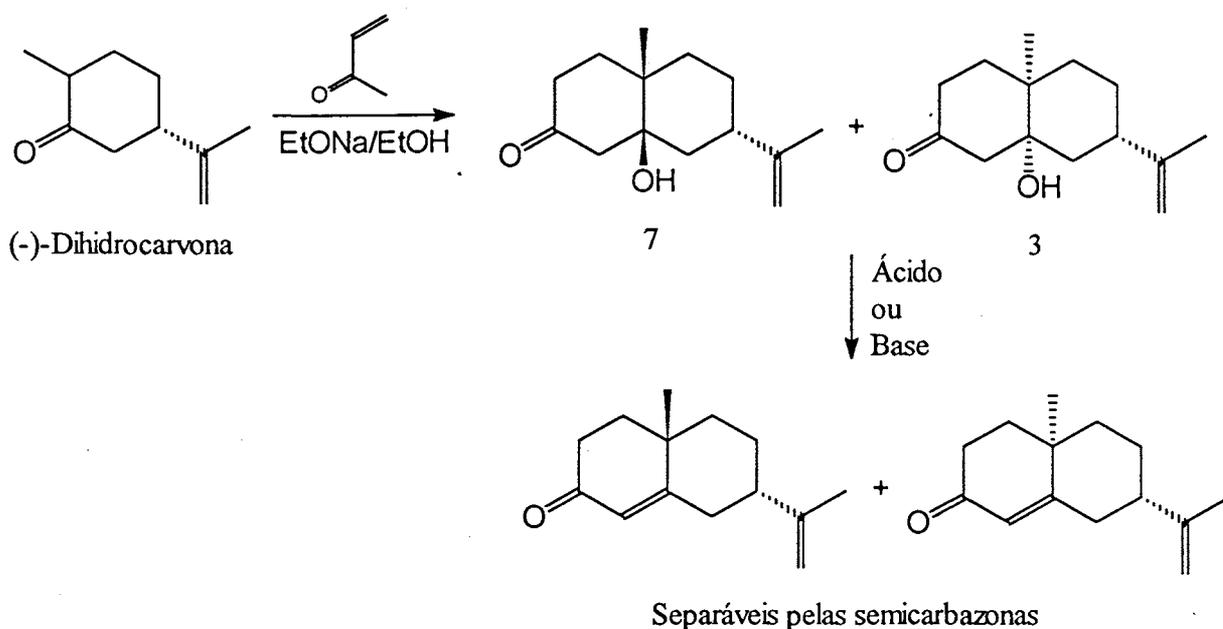


Figura 35: Anelação de Robinson com Dihidrocarvona pelo método de Marshall e Fanta⁷⁰

McQuillin^{68a} explicou a formação preferencial da octalona trans através da observação dos possíveis confôrmeros do enolato da dihidrocarvona (figura 36). Em um dos confôrmeros, o grupo isopropenila apresenta-se na configuração equatorial, enquanto no outro, em axial. O autor afirma que a octalona trans era derivada do primeiro confôrmero e a octalona cis do segundo, em ambos os casos por ataque da etilvinilcetona pelo lado contrário ao da isopropenila.

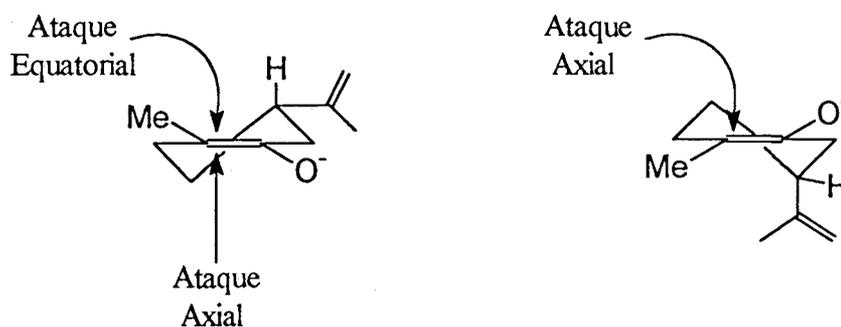


Figura 36: Confôrmeros do Enolato da Dihidrocarvona

Porém, a partir de dados de calor de formação, chega-se à conclusão que o confôrmero que apresenta a isopropenila em configuração equatorial é muito mais estável que o outro, por isto imagina-se que a preferência da formação da octalona trans se dê por uma maior facilidade de ataque axial em relação ao ataque equatorial^{12b}, que leva à octalona cis, ambos no confôrmero mais estável. Outra evidência disto é que a proporção de octalona cis obtida (30%) é maior que a proporção do confôrmero menos estável no equilíbrio.

Em relação à estereoquímica da segunda parte da Anelação de Robinson, que consiste em uma condensação aldólica, levando ao cetol, tem-se os estudos de Marshall e Fanta⁷⁰ e Spencer⁷¹, que mostram que a presença de uma metila angular (figura 37) causa um impedimento estérico ao ataque à carbonila pela face α , levando então à obtenção exclusiva do cetol onde a junção de anel é cis.

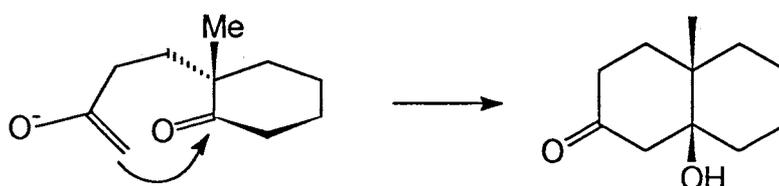


Figura 37: Curso Estereoquímico do passo de Condensação Aldólica da reação de Anelação de Robinson

Um dos problemas que diminui o rendimento da reação de Anelação de Robinson, é o fato da alquilvinilcetona usada como aceptor de Michael ter uma forte tendência a polimerizar, principalmente em solventes apróticos. As tentativas mais antigas de resolução deste problema⁶⁹ lançavam mão do uso de bases de Manich que liberam a alquilvinilcetona *in situ* ou de 1,3-dicloro-2-buteno como aceptor de Michael (Reação de Wichterle), porém os resultados não foram substancialmente melhores.

Bons resultados foram obtidos por Storck⁷², que usou um derivado sililado da metilvinilcetona (figura 38) que se mostrou mais estável, tanto em meio prótico como aprótico, melhorando o rendimento da reação

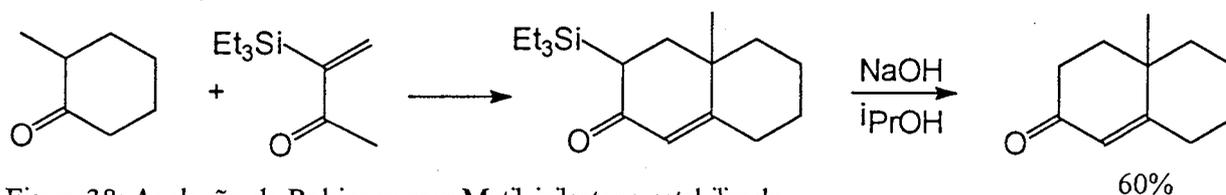


Figura 38: Anelação de Robinson com Metilvinilcetona estabilizada

Um grande avanço nesta reação, foi o uso de diisopropilamideto de lítio como base, por Ziegler e Hwang⁷³ em 1983, que obtêm um alto rendimento (85%) na reação de dihidrocarvona com etilvinilcetona (figura 39). Ao usar-se metilvinilcetona o rendimento diminui sensivelmente.

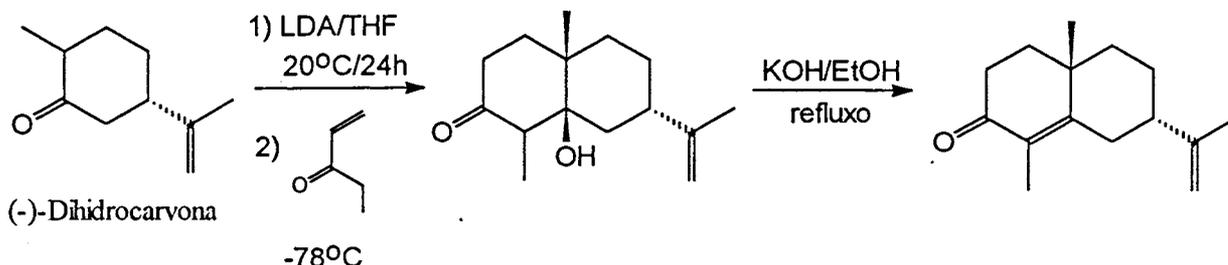


Figura 39: Método de Ziegler e Hwang para a Anelação de Robinson

O problema da separação da mistura entre as duas octalonas foi resolvido por um grupo da Holanda⁷⁴ em 1989, ao realizar a reação utilizando uma base mais fraca (hidróxido de potássio em etanol) a baixas temperaturas. Nestas condições o cetol trans não desidrata enquanto o cetol cis é seletivamente convertido em octalona cis, que é facilmente separada do cetol trans por cromatografia (figura 40). O curso estereoquímico da reação, entretanto, é o mesmo, obtendo-se uma razão (DS) de 2,5:1 entre as octalonas.

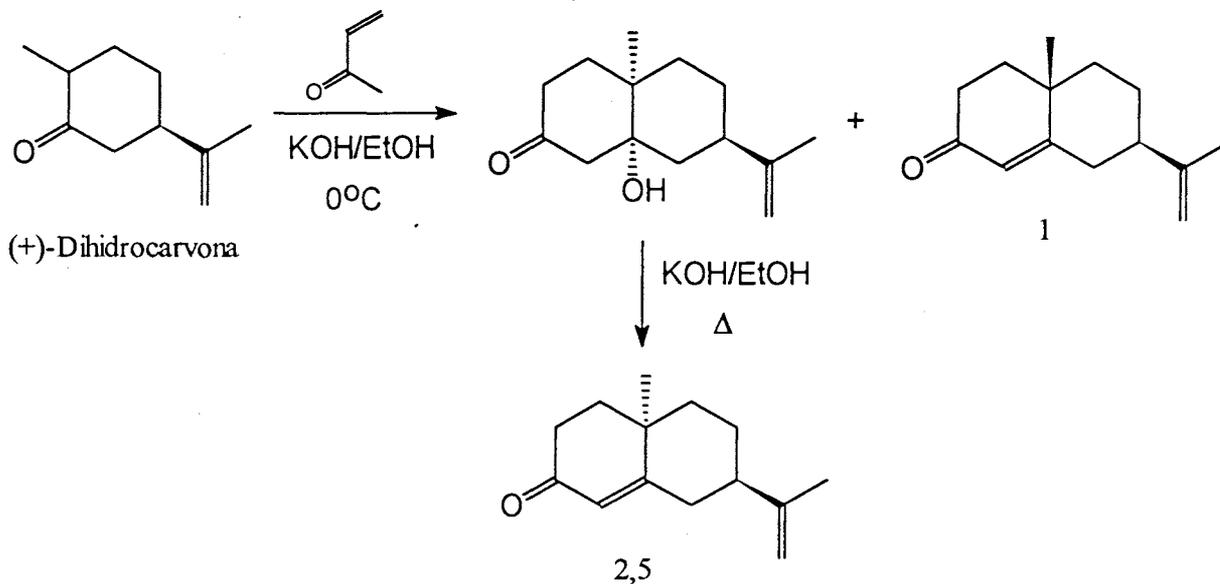


Figura 40: Desidratação seletiva do Cetol Cis

A explicação para a desidratação seletiva do cetol cis, reside no fato que que a junção de anel sendo cis, permite que o cetol adquira duas conformações possíveis, "esteroidal" e "não-esteroidal". Na figura 41, vemos o equilíbrio conformacional do cetol trans, onde o conformêro "não-esteroidal", que apresenta a isopropenila na configuração equatorial é mais estável. Já no caso do cetol cis, mostrado na figura 42, o conformêro do tipo "esteroidal" é o preferido.

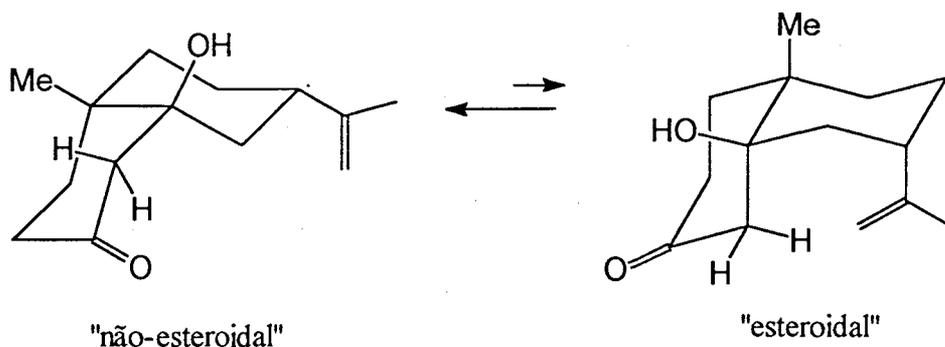


Figura 41: Equilíbrio Conformacional do Cetol Trans

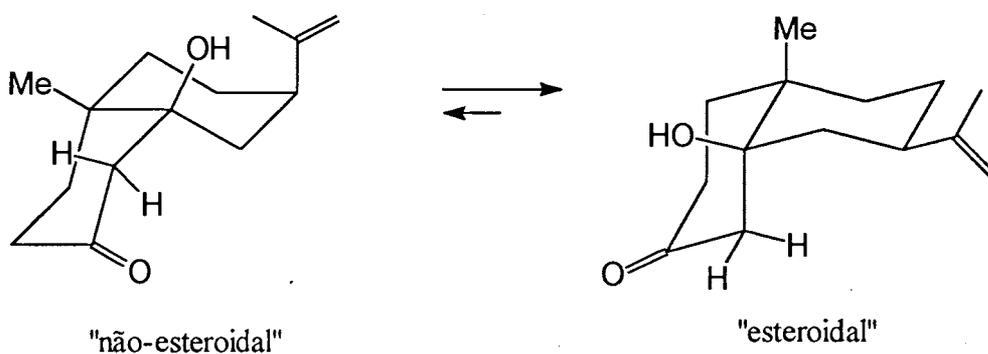


Figura 42: Equilíbrio Conformacional do Cetol Cis

A desidratação se dá preferencialmente no conformêro "esteroidal"⁷⁵, onde a hidroxila e o hidrogênio a serem eliminados estão em configuração trans-diaxial. Assim, como no caso do cetol cis este conformêro é o mais estável, a desidratação é mais fácil que no outro caso, onde o conformêro predominante no equilíbrio é o "não-esteroidal".

Desta forma então, conseguindo-se solucionar o problema da separação da mistura de octalonas e obtendo-se a octalona trans com bons rendimentos, a Anelação de Robinson com a dihidrocarvona é a melhor rota para a síntese de sesquiterpenos eudesmanos com esta configuração.

1.2.3 Síntese de Sesquiterpenos Eudesmanos com configuração cis entre a metila angular em C₁₀ e a isopropenila em C₇.

Uma tentativa para a obtenção deste tipo de composto, é partir-se já de um composto obtido por extração, como na síntese de α -selineno a partir de α -ciperona natural, publicada em 1966⁷⁶ (figura 43). Apesar do rendimento de 60% na síntese ser alto, a eficiência do processo é baixa, uma vez que para conseguir-se 3,5g de α -ciperona são necessárias 375g do óleo das rizomas de *Cyperus rotundos*. É necessário a busca de um *pool* quiral mais acessível.

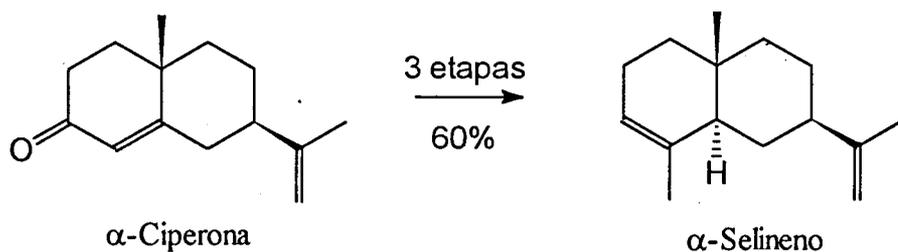


Figura 43: Síntese do α -Selineno usando-se α -Ciperona como *pool* quiral

O uso de Anelação de Robinson com a dihidrocarvona para obter-se octalona cis não é muito viável pelo baixo rendimento. Apesar disso, Humber⁷⁷ desenvolveu uma rota sintética para o β -eudesmol a partir desta abordagem utilizando a 15-nor- α -ciperona como material de partida (figura 44).

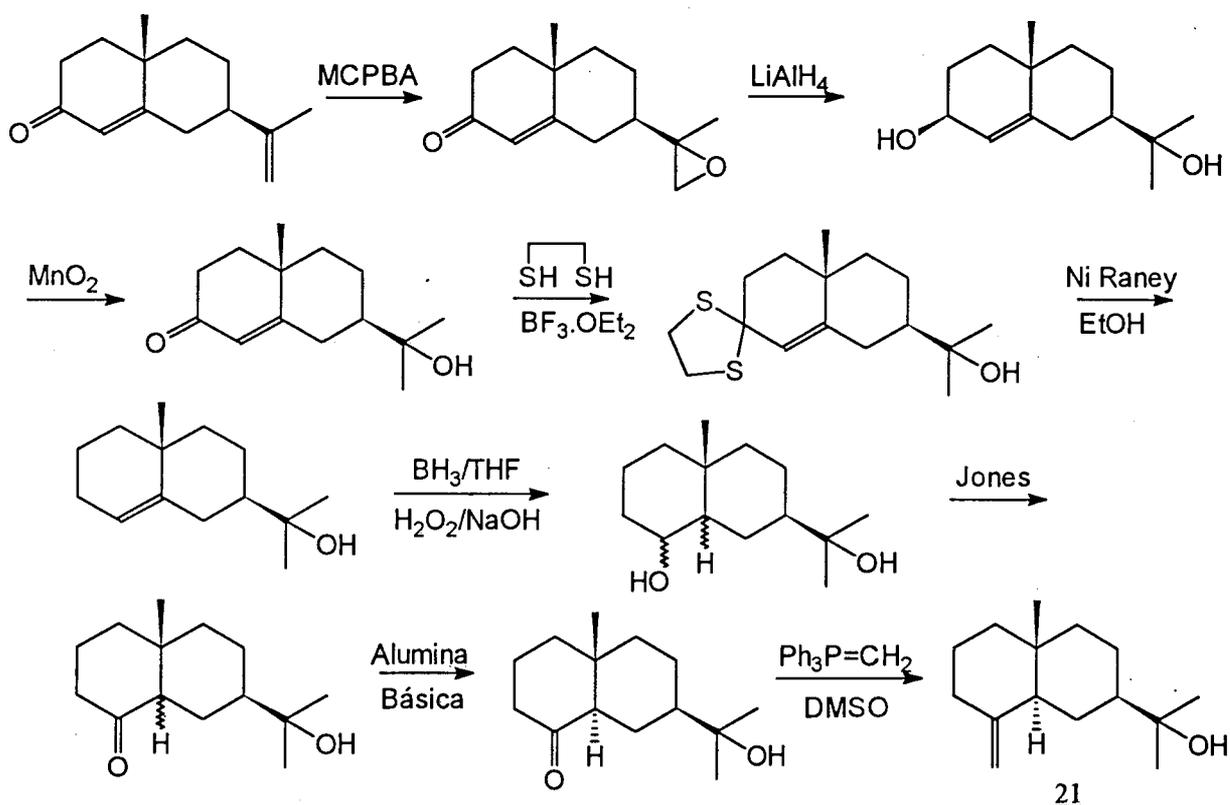


Figura 44: Rota de Humber para a síntese do β -Eudesmol a partir de 15-nor- α -Ciperona

Uma outra estratégia desenvolvida pelo mesmo autor⁷⁷, consiste no aproveitamento da octalona *trans*, obtida em maior rendimento, na qual epimeriza-se a isopropenila axial para equatorial (figura 45).

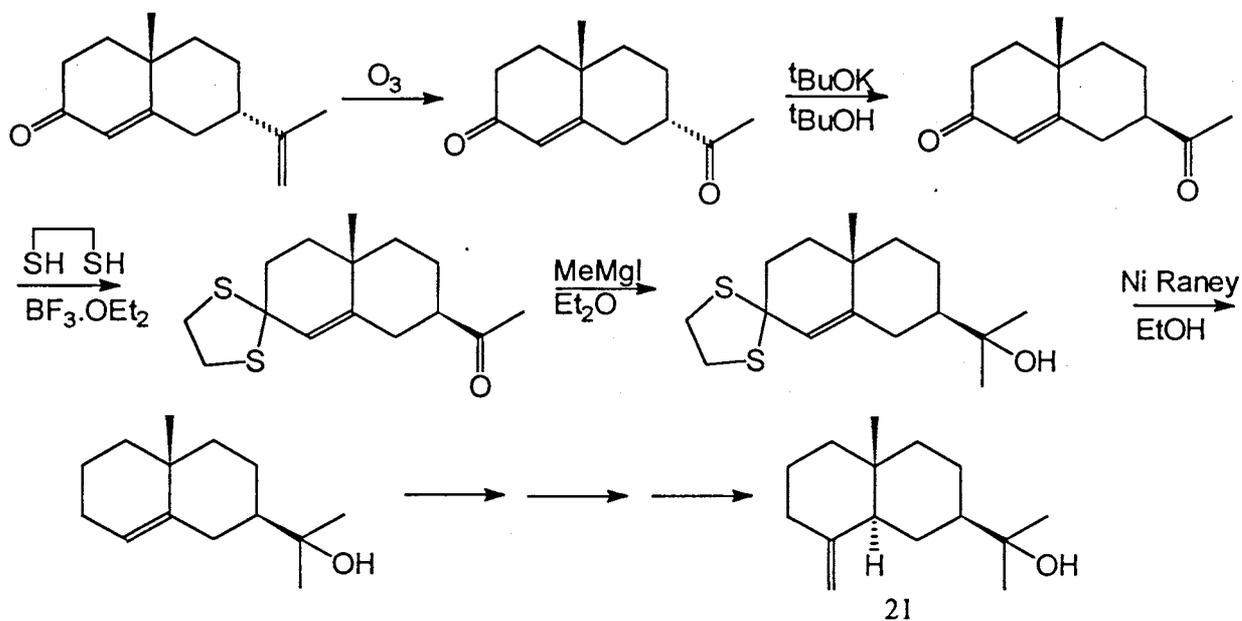


Figura 45: Síntese do β -Eudesmol a partir da 15-nor-7-epi- α -Ciperona

Estes dois métodos, apesar de pouco eficientes, no primeiro caso pelo uso de um produto de partida obtido em pequena quantidade e no segundo, pelo número de etapas necessárias para a obtenção do intermediário-chave, têm uma importante característica, que é a obtenção enantiosseletiva do β -eudesmol, uma vez que se usa a dihidrocarvona (obtida da carvona natural) como *pool* quiral, o que determina a obtenção apenas do enantiômero desejado do produto-alvo.

Esta vantagem não aparece na estratégia de Marshall⁷⁸ (figura 46), que prefere fazer a Anelação de Robinson com a 2-metilciclohexanona, introduzindo a isopropenila posteriormente à anelação. Isto traz a vantagem de chegar-se ao substituinte de C7 equatorial (o mais estável) mais facilmente que na estratégia anterior, porém, como a octalona obtida inicialmente é racêmica, a síntese não é assimétrica e para obter-se o produto natural é necessário uma resolução no final do processo, o que torna este método menos eficiente ainda, em relação aos anteriores.

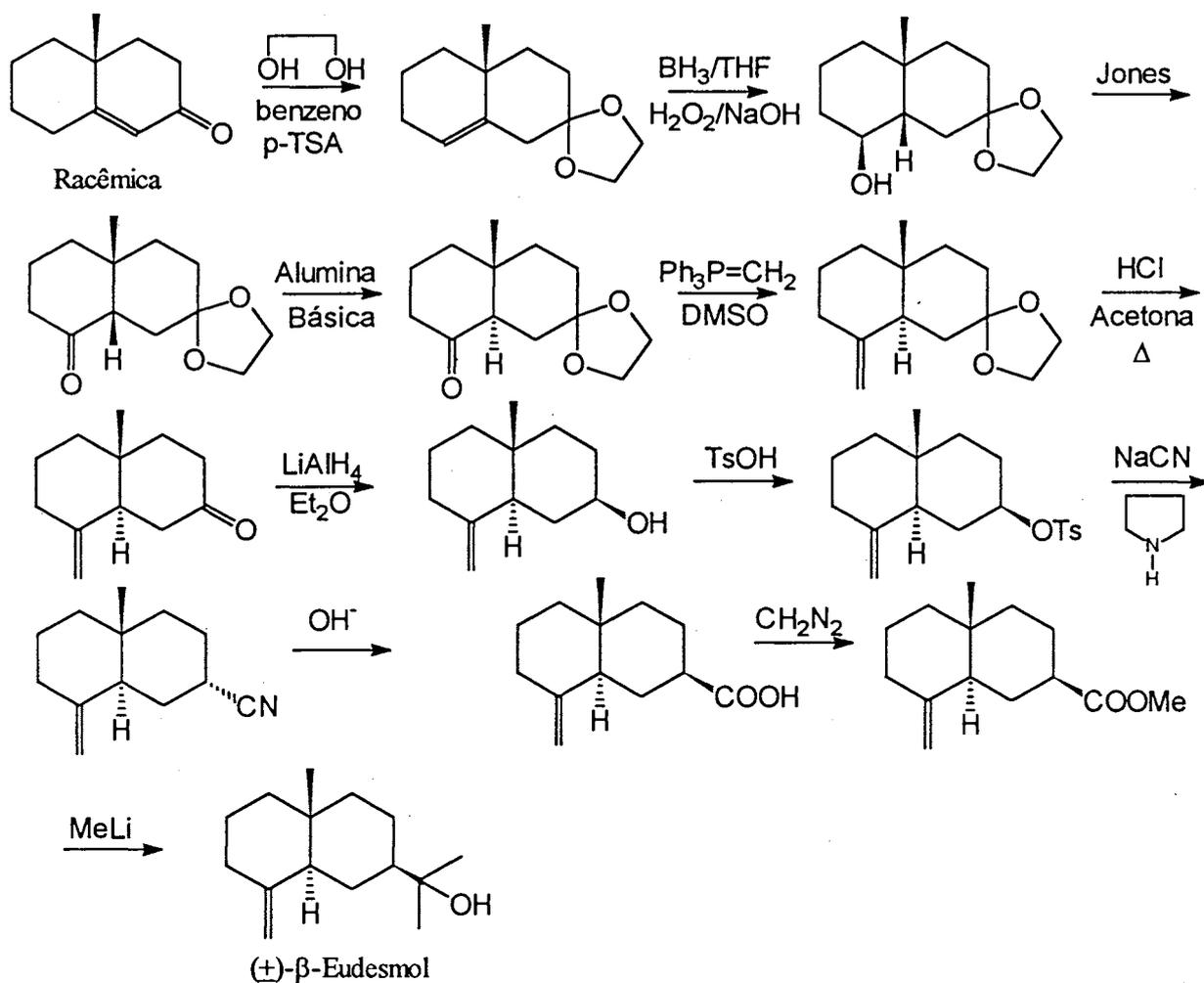


Figura 46: Método de Marshall para a síntese do (+)-β-Eudesmol

Até muito recentemente esta estratégia tem sido usada, como na síntese racêmica do neo-intermedeol, obtido em 1991 por de Groot⁷⁹, onde se utiliza duas reações de Wittig para transformar o grupo carbonila em C7 em isopropenila, o que leva à produção simultânea de muitos subprodutos.

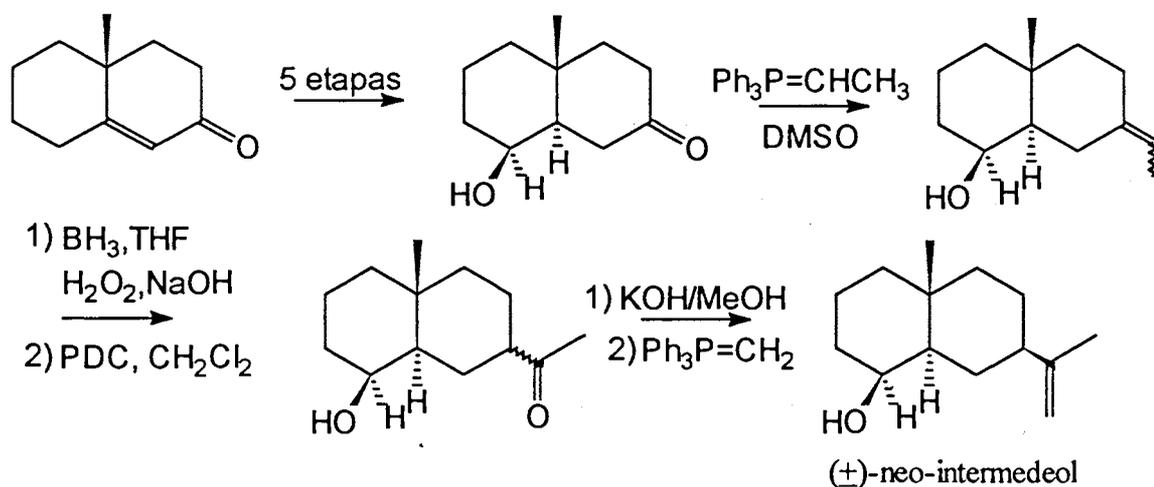


Figura 47: Método de de Groot para a síntese do (±)-neo-intermedeol

Algumas tentativas foram feitas, dentro da abordagem de controle pelo substrato, para viabilizar a síntese enantiosseletiva de sesquiterpenos eudesmanos naturais via a Anelação de Robinson. Uma delas usa como substrato em substituição à dihidrocarvona, a thujona, um produto tricíclico natural, como na síntese da (+)-carissona⁸⁰, tendo como intermediário a (+)-β-ciperona (figura 48).

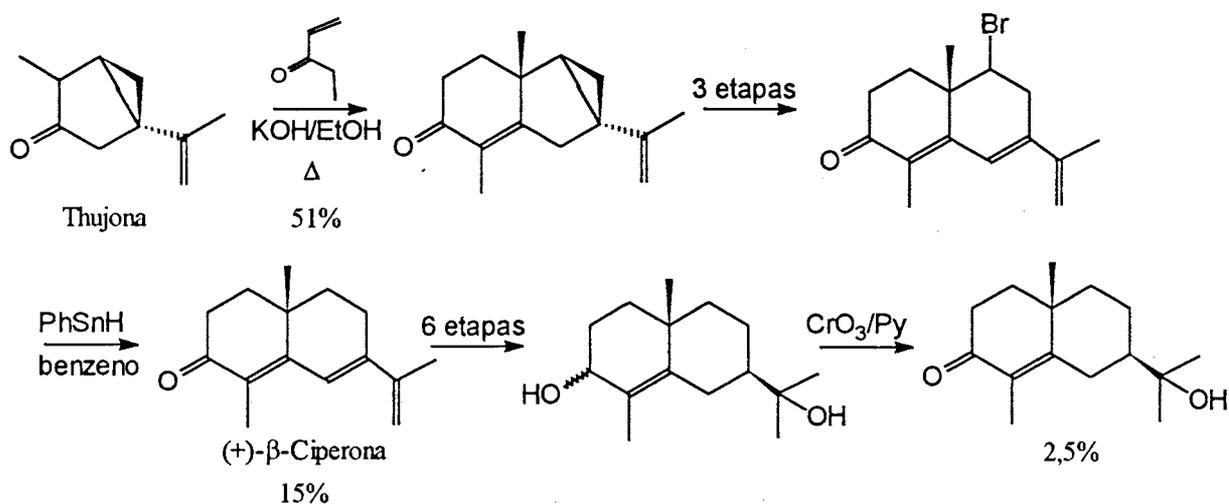


Figura 48: Síntese da (+)-carissona a partir da thujona

Este método, apesar de interessante pela estereosseletividade, requer um número muito grande de etapas para a síntese total do eudesmano, o que diminui consideravelmente o rendimento final. O uso por Caine e Gupton⁸¹ da 2-carona, derivada da dihidrocarvona, permite através da reação de Anelação de Robinson a obtenção estereosseletiva da α -ciperona (figura 49), sendo até então a melhor rota de síntese de eudesmanos por Anelação de Robinson, porém esta rota perde muito em elegância sintética por ter-se que acrescentar à síntese duas etapas a mais, conversão da isopropenila no ciclopropano e posterior reconversão deste à isopropenila novamente, somente para a indução assimétrica de adição de Michael. Esta indução se dá tanto com a 2-carona quanto com a thujona, pelo impedimento estérico do anel ciclopropano à aproximação da alquilvinilcetona pela face si do enolato, levando exclusivamente à obtenção da bicetona cis.

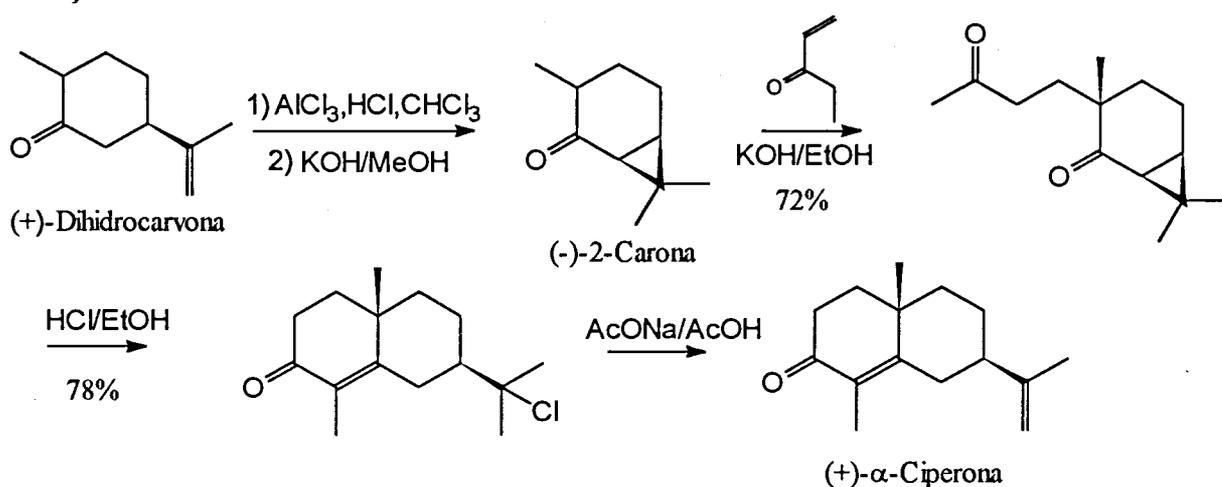


Figura 49: Método de Caine e Gupton para a Síntese da (+)- α -Ciperona

Recentemente⁸² foi publicado um trabalho no qual a (+)- α -ciperona é sintetizada através do uso da reação de Diels-Alder, onde a (S)-(+)-carvona é o produto de partida. Como a carvona é pouco reativa nas condições térmicas da cicloadição, tem-se a necessidade de usar catálise ácida. O dieno necessário para a obtenção de sesquiterpenos necessita ser funcionalizado, porém estes compostos geralmente não são estáveis nas condições reacionais. Para tanto, foi necessário o desenvolvimento de dienos sililados (um enol de silício) que permitiu então a realização da reação com bons resultados (figura 50).

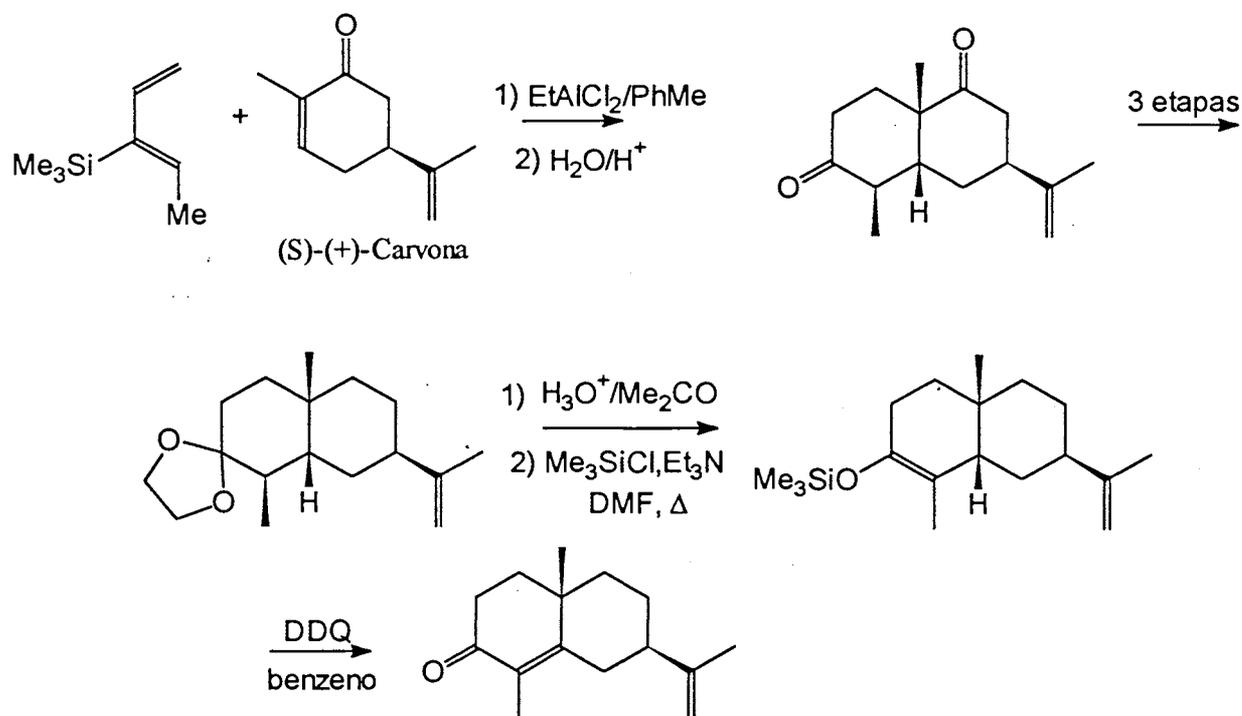


Figura 50: Síntese da (+)- α -Ciperona a partir de cicloadição da (S)-(+)-Carvona

Este método apresenta o inconveniente de requerer muitas etapas e gerar muitos subprodutos. A versão intramolecular da reação de Diels-Alder apresenta vantagens sobre a versão intermolecular em termos de regio e estereosseletividade. O (\pm)- α -eudesmol foi sintetizado por este método⁸³. Porém a síntese do trieno acíclico é difícil, na medida em que obter estereosseletividade em moléculas acíclicas não é uma tarefa fácil. Também tem-se o problema de obter o trieno na forma racêmica, o que dificulta o seu uso na síntese de produtos naturais homoquirais, além do que, são necessárias condições rigorosas para a reação (figura 51).

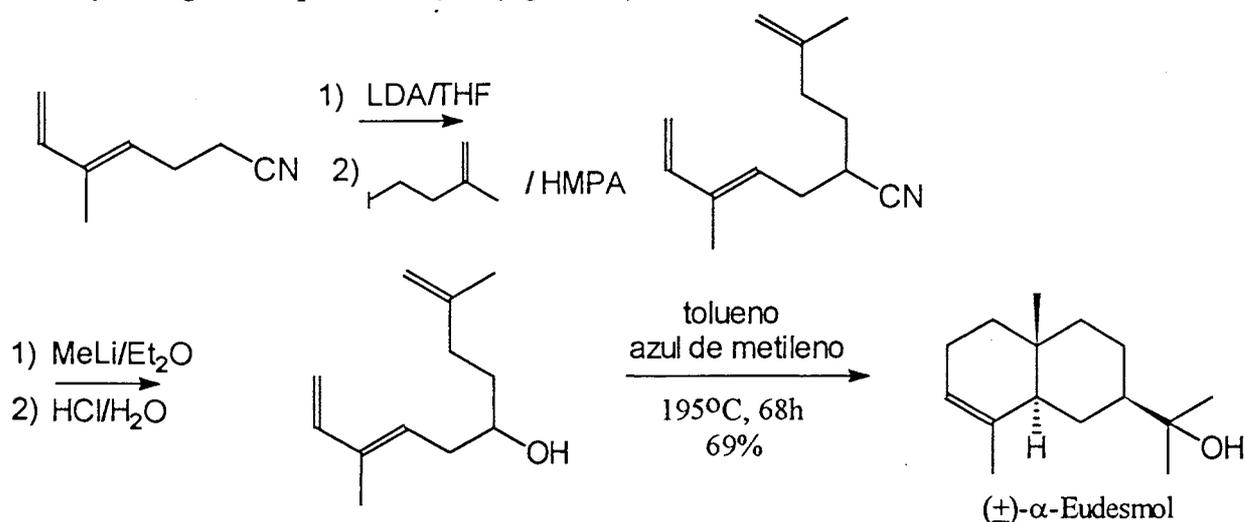


Figura 51: Síntese do (\pm)- α -Eudesmol por reação de Diels-Alder Intramolecular

Um último método para a síntese de eudesmanos a ser destacado é a acilação-cicloalquilação⁸⁴. Este método, diferentemente da reação de Anelação de Robinson, leva à produção do esqueleto carbônico funcionalizado na posição C₄ e não na C₃. Consiste inicialmente de uma acilação do limoneno protegido na dupla ligação acíclica, seguida por uma ciclização catiônica, levando à obtenção de uma fusão de anel cis, produzindo o intermediário-chave da síntese (figura 52).

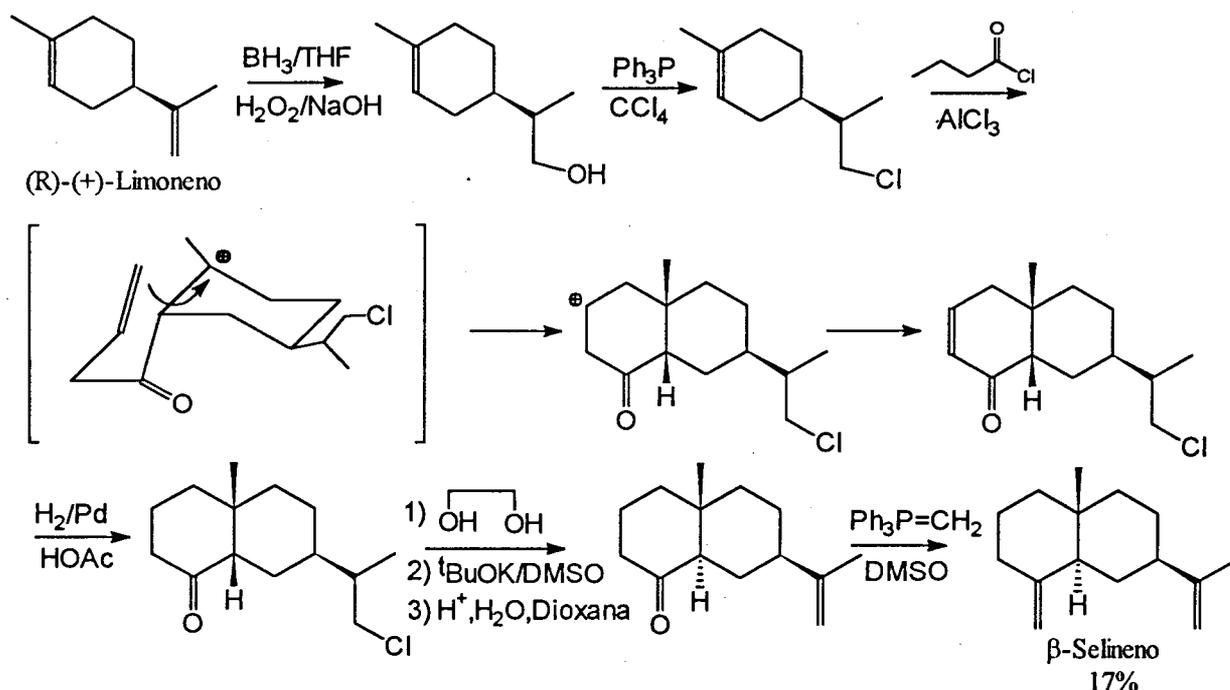


Figura 52: Síntese do β -Selineno por Acilação-Cicloalquilação do (R)-(+)-Limoneno

O grande problema deste método, além do grande número de etapas, é que o derivado clorado do limoneno, na presença de ácidos de Lewis (as condições da acilação) sofre racemização, em 40-80% de extensão, impedindo que se obtenha por este método o produto-alvo enantiosseletivamente.

Fazendo um balanço dos métodos apresentados, verifica-se que a Anelação de Robinson com a dihidrocarvona, caso levasse à octalona cis em bom rendimento, seria o método mais adequado para a síntese de sesquiterpenos eudesmanos com configuração cis, na medida em que é a reação com o menor número de passos e que utiliza produtos de partida mais simples. Também não apresenta problemas de racemização, o que permitiria a obtenção enantiosseletiva dos produtos-alvo e leva a um intermediário-chave (a octalona cis), que é bastante adequado para reações de funcionalização, principalmente quando deseja-se funcionalizar o carbono C₅, o que não é obtido facilmente pelos outros métodos.

O método de Caine e Gupton⁸¹ foi um avanço importante, conseguindo inverter o curso estereoquímico da reação de Anelação de Robinson, entretanto, utiliza uma estratégia de controle pelo substrato, que requer três etapas somente para obter-se a indução assimétrica. Uma estratégia de controle pelo reagente, num caso *mismatched* de dupla indução assimétrica, a partir da dihidrocarvona, se alcançado, deve ser o método mais eficiente para a síntese de octalona cis, pois parte-se de um *pool* quiral bastante disponível e obtém-se a indução assimétrica numa só etapa.

1.3. Alquilação Derracemizante de Cetonas via derivados Iminas Quirais

1.3.1 C-Alquilação de Enaminas Terciárias

Storck⁸⁵ no começo da década de 60 descreveu o uso de derivados enamínicos como equivalentes sintéticos de cetonas (ou aldeídos) em reações de alquilação de Michael, que passou a ser conhecido como Reação de Storck⁸⁶.

O uso de enaminas permite três vantagens em relação a enolatos, nesta reação: a intensificação das propriedades nucleofílicas, maior estabilidade que proporciona um controle mais apropriado das condições de reação e finalmente a presença de substituintes no nitrogênio que podem agir como indutores quirais, por exemplo.

Porém, uma diferença em relação a enolatos é a inversão da regioseletividade da reação de Anelação de Robinson, quando se usa aminas secundárias, como a pirrolidina, para a geração de uma enamina terciária (figura 53)⁸⁵.

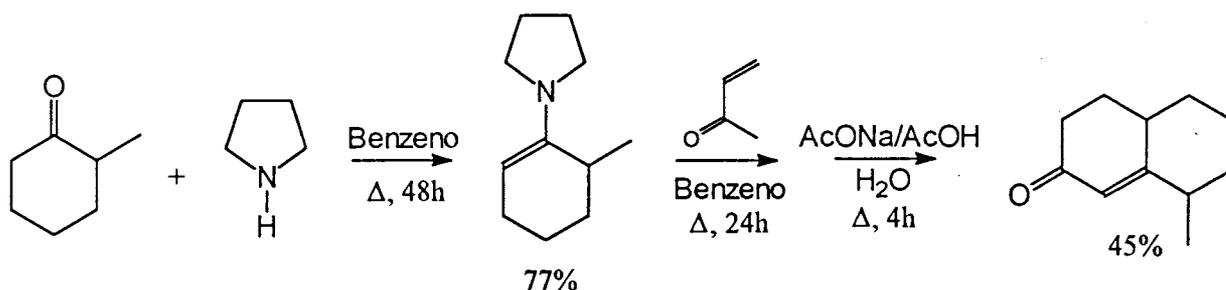


Figura 53: Anelação de Robinson da 2-metilciclohexanona via a enamina da Pirrolidina

Esta regioseletividade se explica pelo fato de a enamina de uma 2-alkilcetona poder se apresentar como dois isômeros diferentes, com a olefina mais ou menos substituída, como pode ser visto na figura 54.

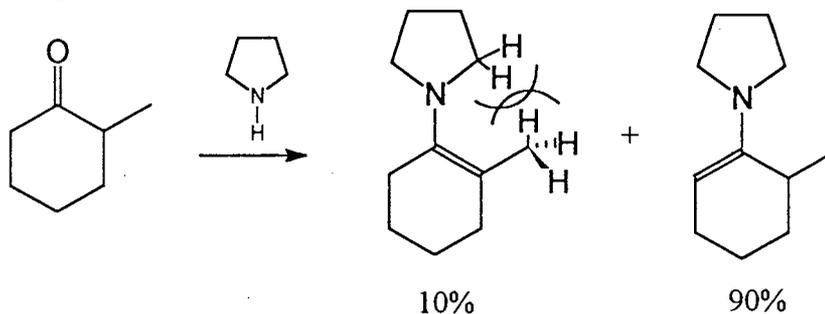


Figura 54: Enaminas regioisoméricas da 2-metilciclohexanona

A enamina mais substituída apresenta uma tensão alílica A^{1,3} entre os hidrogênios da metila e os hidrogênios α -metilênicos da amina⁸⁷, o que faz com que ocorra um giro na ligação N-C_{sp²} de forma a que o grupo amina saia do plano, aliviando a tensão estérica, estabilizando o composto. Porém isto faz com que o par de elétrons isolado do nitrogênio deixe de ser coplanar com a dupla ligação olefínica, diminuindo a interação e conseqüentemente a nucleofilicidade do carbono olefínico β , diminuindo a reatividade da olefina frente à reação de Michael, portanto fazendo com que a enamina menos substituída seja mais reativa que a mais substituída. A proporção entre os isômeros depende da amina usada, de fatores estéricos e eletrônicos, porém raramente observa-se adição de Michael via a enamina terciária mais substituída⁸⁸.

A competição entre C-Alquilação e N-Alquilação é francamente favorável ao primeiro processo, na medida em que a N-Alquilação é reversível enquanto que durante a C-Alquilação ocorre uma etapa de transferência de prótons que é irreversível⁸⁵.

O isômero menos substituído também apresenta dois confôrmeros (no caso da 2-metilciclohexanona), um na configuração pseudo-equatorial e outro pseudo-axial (figura 55). No primeiro caso existe uma tensão alílica A^{1,2}, o que torna o isômero com metila pseudo-axial mais estável. Novamente como no caso de enolatos, o ataque axial é mais favorável, pois apesar de haver interação 1,3-diaxial entre o grupo atacante e a metila axial, ela é menor que as interações estéricas devido a conformações *twist* ou barco que se formam no ataque equatorial, no confôrmero mais estável^{12b,88}.

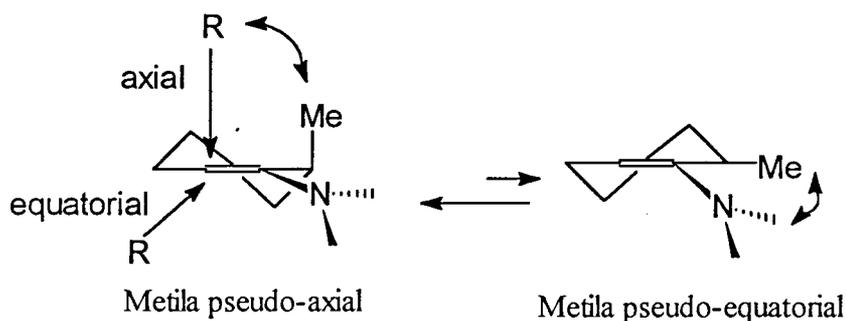


Figura 55: Equilíbrio conformacional da Enamina menos substituída da 2-metilciclohexanona.

Assim, o uso da Anelação de Robinson via enaminas terciárias não é adequado para a síntese de sesquiterpenos eudesmanos, uma vez que não leva à formação de um aduto com substituição adequada, como observa-se na figura 56⁸⁹.

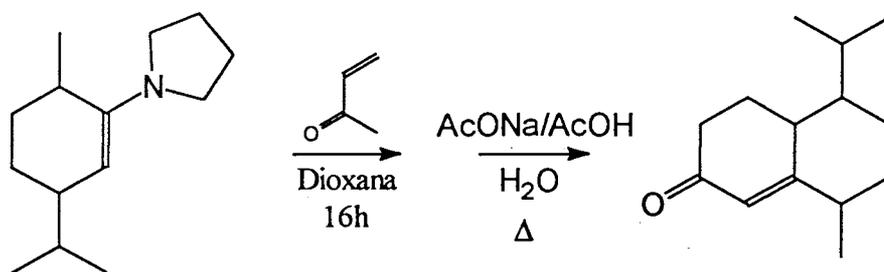


Figura56: Anelação de Robinson via Enamina Terciária

1.3.2 O Uso de Iminas Quirais. C-Alquilação de Enaminas Secundárias

Quando se usa aminas primárias na reação com cetonas, obtém-se iminas que apresentam um equilíbrio tautomérico com a enamina secundária correspondente, que a exemplo do equilíbrio ceto-enólica, está francamente deslocado para a imina, como na figura 57, a não ser que exista conjugação estendida⁹⁰.

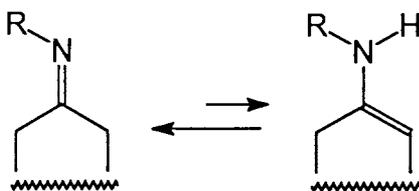


Figura 57: Tautomerismo Imina-Enamina Secundária

A alquilação de iminas (ou da mistura tautomérica) com olefinas eletrofílicas, também leva somente à C-Alquilação⁹¹ e ao contrário do caso de enaminas terciárias, leva à alquilação no isômero mais substituído da enamina secundária⁹².

Este método pode ser ilustrado na reação de alquilação derracemizante da 2-metilciclohexanona⁹³, onde parte-se da cetona racêmica e obtém-se a octalona final com alto excesso enantiomérico (figura 58).

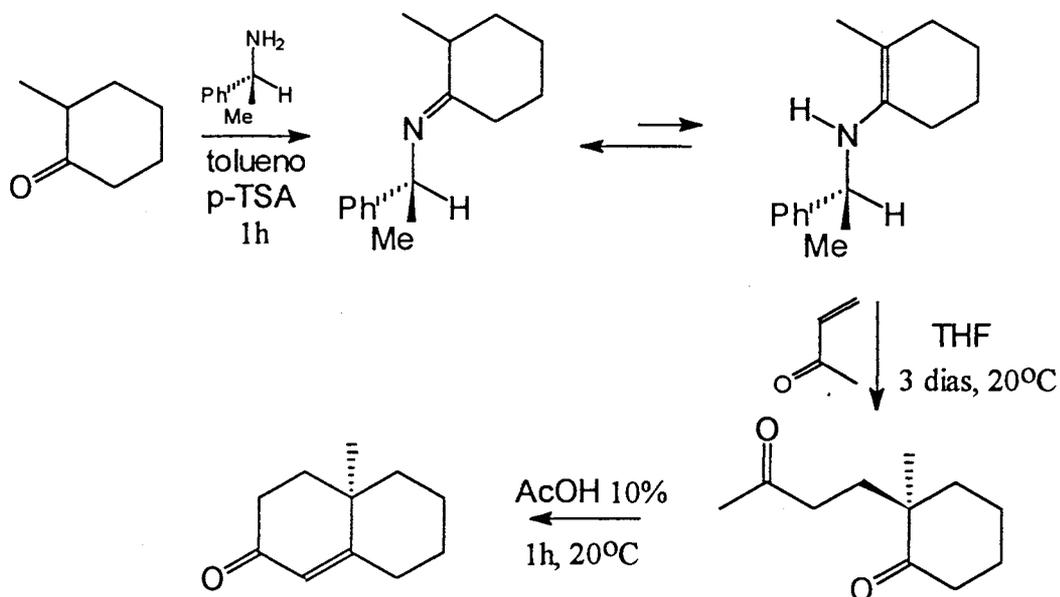


Figura 58: Anelação de Robinson via Enamina Secundária Quiral

Iminas foram sintetizadas já no século passado por Schiff⁹⁴, por isto são também chamadas bases de Schiff. O esquema geral de síntese é mostrado na figura 59, se dá em meio ácido e com remoção azeotrópica de água^{90,95}.

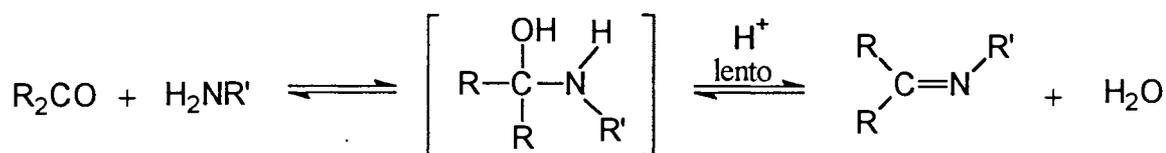


Figura 59: Esquema Geral de Síntese de Imina

d'Angelo *et al*²⁸ publicaram uma extensa revisão sobre adição de Michael a enaminas secundárias, onde estão relacionados aspectos relativos ao mecanismo, regio e estereosseletividade desta reação. A etapa determinante da velocidade da reação é o equilíbrio tautomérico imina-enamina secundária, que vai sendo deslocado na medida que a C-Alquilação da enamina, reação irreversível, vai se processando, levando à obtenção de um aduto alquilado em alto rendimento e com excelente regio e estereosseletividade.

O mecanismo da reação foi deduzido com o auxílio de cálculos teóricos *ab initio*⁹⁶, onde comparou-se três possibilidades de estados de transição (figura 60). Observa-se que o modelo cadeira não é tão desfavorecido em relação ao anti, como

poderia se supor somente por efeitos estéricos, principalmente pela existência de interações OM ligantes entre o HOMO da enamina e o LUMO do aceptor^{96a}.

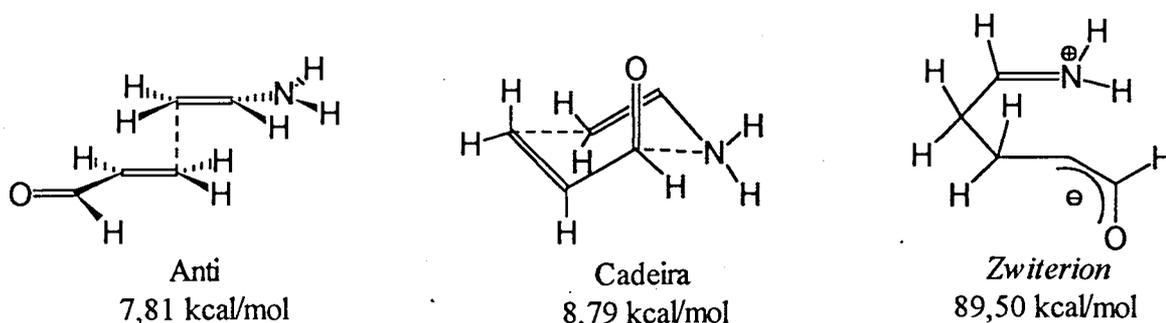


Figura 60: Estados de Transição calculados para a Alquilação de Enaminas Secundárias

Experimentalmente²⁸ sabe-se que a transferência de próton irreversível é um passo fundamental da reação e isto é mais fácil no estado de transição de tipo cadeira, pela orientação adequada dos átomos, o que não ocorre no estado de transição anti. Também, por estes resultados, pressupõe-se que a transferência de próton deve ser concertada à formação da ligação C-C para evitar a formação do *zwiterion* de mais alta energia, num mecanismo do tipo aza-ene, mostrado na figura 61.

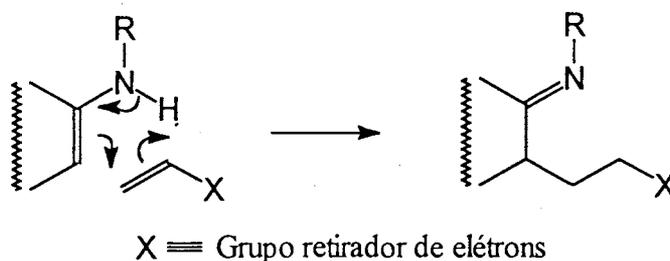


Figura 61: Mecanismo aza-ene para a Alquilação de Enaminas Secundárias

A regioselectividade da reação pode ser explicada observando-se os isômeros em equilíbrio na figura 62. O equilíbrio se dá entre a imina e as enaminas A e B, que não apresentam repulsões estéricas. A transferência de próton, que é concertada à formação da ligação C-C só pode se dar na enamina mais substituída (que ao contrário da

correspondente enamina terciária, não é tão desestabilizada por tensão estérica), onde o próton ligado ao nitrogênio é sin à ligação dupla. É por isto que em solventes apróticos a reação se dá no isômero mais substituído, enquanto que em metanol, uma fonte externa de prótons, a alquilação se dá na enamina menos substituída.

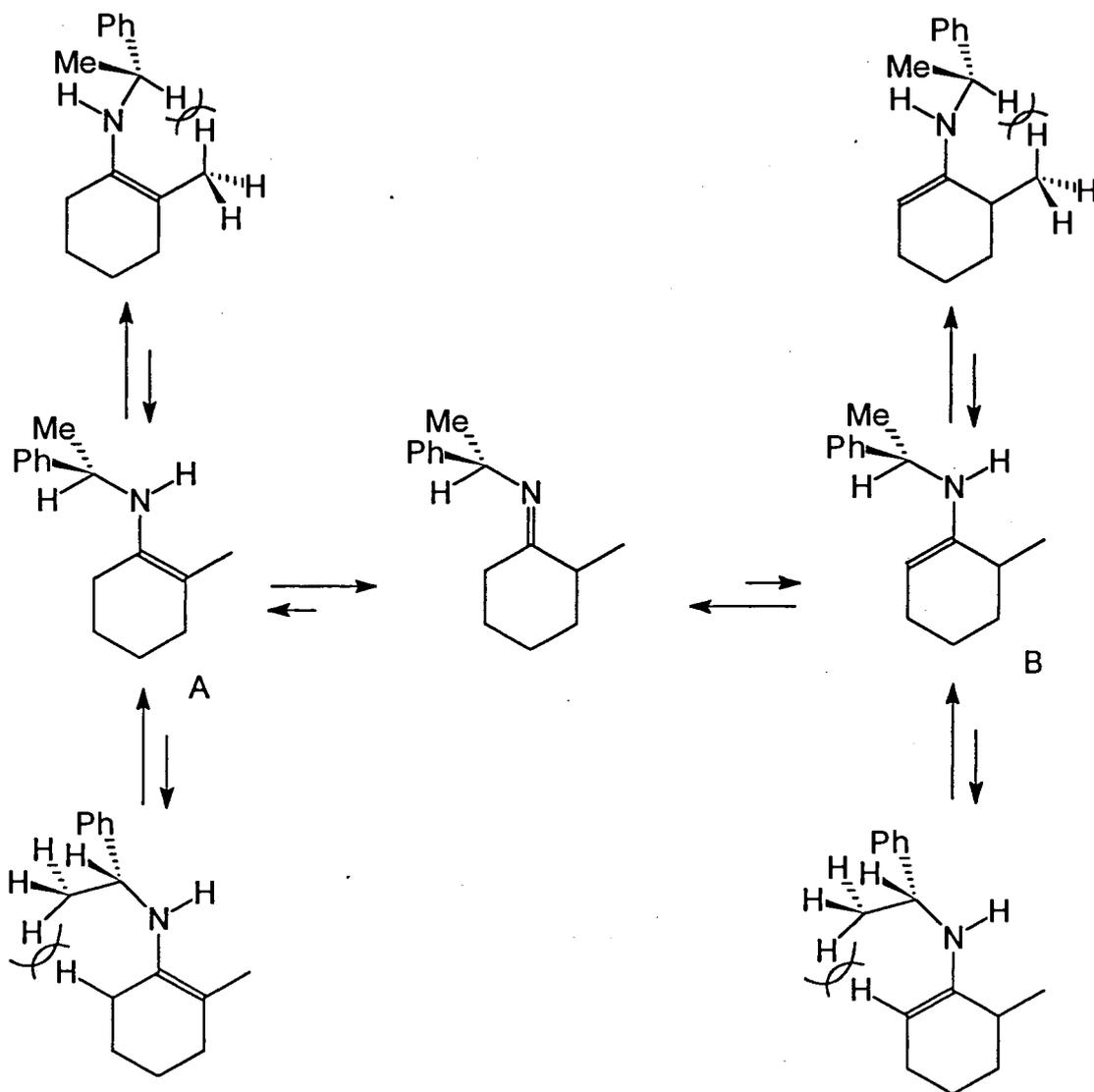


Figura 62: Equilíbrio entre Imina e Enaminas Secundárias

Outro detalhe a levar em conta na comparação entre enaminas secundárias e terciárias, é que no primeiro caso, o equilíbrio entre as duas formas (mais ou menos substituída) é fácil via a imina, favorecendo o controle termodinâmico, obtendo-se predominantemente a olefina mais substituída, enquanto no segundo caso o intermediário

do equilíbrio, que só ocorre em meio ácido⁹⁷, é uma espécie carregada, de alta energia, então o controle é cinético, obtendo-se preferencialmente a olefina menos substituída.

Já a estereosseletividade foi explicada com o auxílio de cálculos teóricos do tipo semi-empíricos MOPAC⁹⁸, e como regra a adição se dá pelo lado oposto ao do grupo fenila (face *re* na figura 63) no estado de transição mais estável, que apresenta uma diferenciação diastereofacial compatível com os dados experimentais e com o mecanismo do tipo cadeira (figura 59).

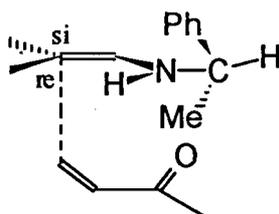


Figura 63: Estado de Transição mais estável para a Alquilação de Enamina Secundária Quiral

Este método, então, apresenta-se como uma importante evolução da Anelação de Robinson convencional, na medida em que possui a mesma regiosseletividade, porém permite um excelente controle da estereoquímica do centro quiral criado.

Além disto, o método apresenta um alto rendimento químico com alto e.e. (>90%), usando-se um meio suave e neutro. Finalmente, o auxiliar quiral usado é facilmente disponível por resolução²² (figura 14) e pode ser facilmente recuperado sem perda da atividade ótica.

Como exemplo da evolução que este método representa, temos a síntese de geosmin (24), principal componente do solo recém arado e responsável pelo gosto de barro em água potável, sintetizado na forma recêmica⁹⁹ com 42% de rendimento a partir da octalona (figura 64). Já Revial¹⁰⁰, sintetiza a mesma octalona de partida, agora homoquiral, por alquilação derracemizante, com 67% de rendimento, chegando ao (-)-geosmin com 41% de rendimento pela mesma estratégia anterior (figura 65).

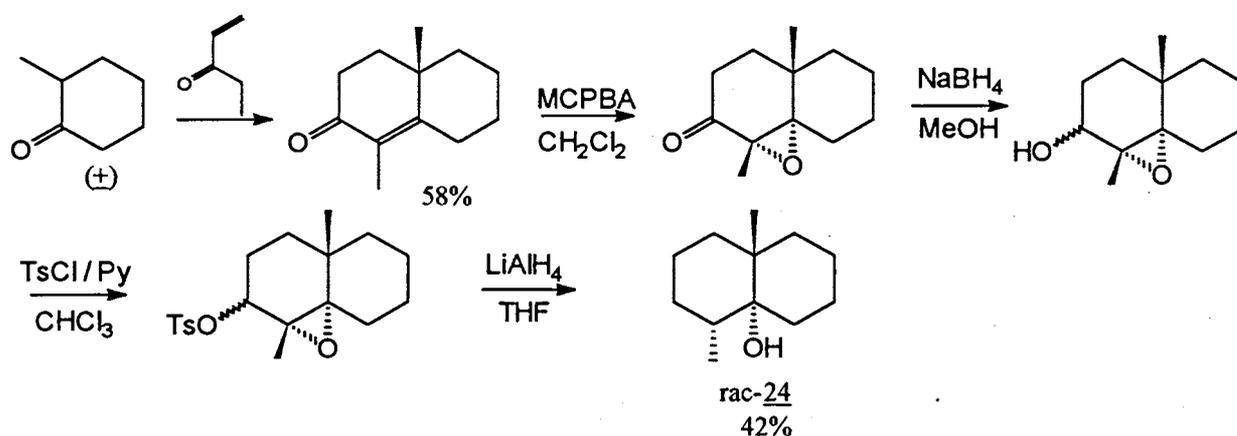


Figura 64: Síntese de (+)-Geosmin via Anelação de Robinson convencional

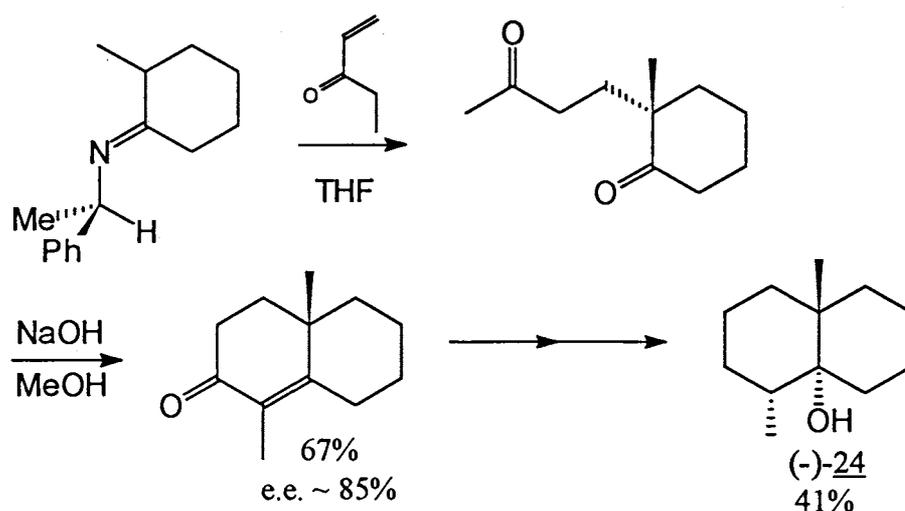


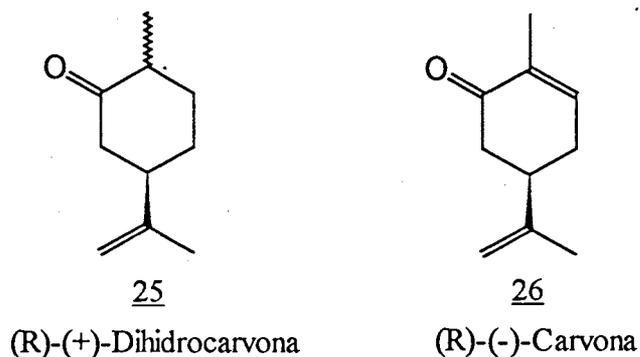
Figura 65: Síntese de (-)-Geosmin via Alquilação Derracemizante

Comparando-se as duas abordagens, observa-se no primeiro caso um rendimento total de 24% para o composto racêmico, enquanto que a abordagem de Reviel leva à obtenção do álcool homoquiral com um rendimento total de 27%.

2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIA

Nosso principal objetivo é viabilizar o uso da (R)-(+)-dihidrocarvona (25) como produto de partida para a síntese de sesquiterpenos eudesmanos.

A dihidrocarvona é adequada para este fim na medida em que pode ser facilmente obtida por uma redução seletiva da (R)-(-)-Carvona (26), um monoterpeno extraído da hortelã e disponível comercialmente.



A dihidrocarvona também apresenta algumas características químicas interessantes para a estratégia desejada. Pode ser usada como *pool* quiral, na medida em que é obtida da carvona natural homoquiral, apresentando um carbono assimétrico com a configuração absoluta (R) idêntica à do C7 dos sesquiterpenos eudesmanos naturais. Pelo fato de ser uma cetona assimétrica, como a 2-metilciclohexanona, leva, através de uma reação de Anelação de Robinson, ao sistema bicíclico [4.4.0], com uma metila angular, exatamente o esqueleto carbônico de um eudesmano. O problema é o controle da estereoquímica do carbono quiral formado pela adição de Michael. Normalmente obtém-se uma mistura de compostos.

Para contornar este problema, nosso objetivo é usar a reação de alquilação derracemizante da dihidrocarvona via seus derivados iminas quirais, ainda não descrita na literatura, numa estratégia de dupla indução assimétrica, como mostrado na figura 66.

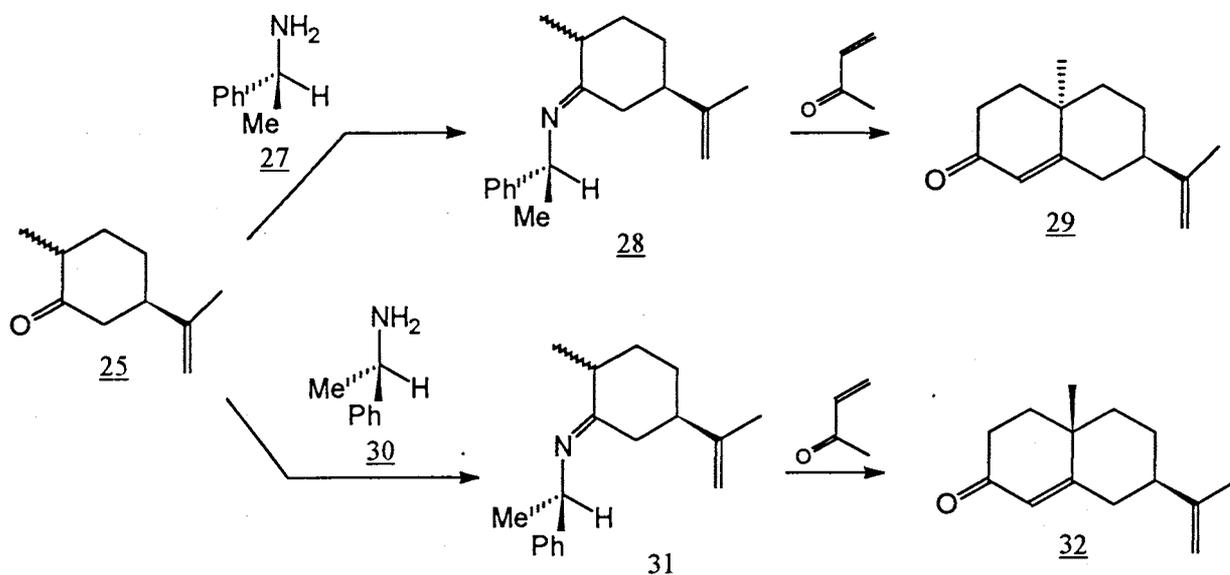
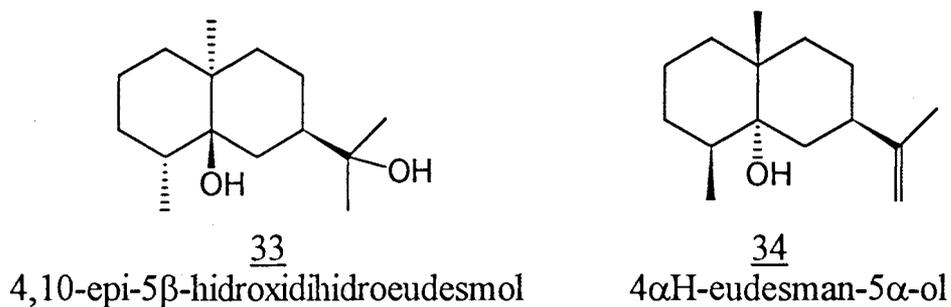


Figura 66: Obtenção de Octalonas Homoquirais por Alquilação Derracemizante da Dihidrocarvona (25).

A reação com a (S)-(-)-feniletilamina (27), se configura em um caso de *matched*, uma vez que os dois centros quirais induzem seletivamente a formação do novo carbono quiral com configuração R, levando à octalona trans (29) por condensação aldólica.

Já na reação com a (R)-(+)-feniletilamina (30), trata-se de inverter o curso estereoquímico da reação de Anelação de Robinson convencional, um caso *mismatched* portanto, no qual espera-se a formação preferencial da configuração S no novo carbono quiral e na octalona cis (32), uma vez que a DS da diidrocarvona é 2,5 enquanto a DS da (R)-(+)-feniletilamina (30) é maior que 90 (na reação com 2-metilciclohexanona).

Uma vez obtidas as octalonas 29 e 32 homoquirais, elas serão usadas como intermediários-chave para a síntese de dois sesquiterpenos eudesmanios, o 4,10-epi-5 β -hidroxidihidroeuodesmol (33) e o 4 α H-eudesman-5 α -ol (34), respectivamente com configuração trans e cis entre a metila angular em C₁₀ e a isopropila em C₇.



O composto 33 foi isolado em 1987 dos rizomas da *Alpinia japonica*¹⁰¹, uma planta comum no Japão, a qual, a partir de suas sementes se prepara um aromático estomacal conhecido na medicina tradicional local como "Izu-Shukusha"¹⁰².

O composto 34, por sua vez, foi igualmente isolado em 1987, das partes aéreas da *Kleinia pendula*¹⁰³ e já teve sua atividade biológica testada. Na Somália as folhas picadas desta planta, conhecida como Hadoli, são usadas como um potente insetífugo ou inseticida.

Os dois compostos-alvo apresentam como características químicas o mesmo tipo de fusão de anel (trans) e a mesma configuração cis entre as metilas em C₄ e C₁₀, conseqüentemente configuração trans entre a metila em C₄ e a hidroxila em C₅ o que leva ao desenho de estratégias semelhantes para a sua síntese, a partir das octalonas correspondentes, mostradas nas figuras 67 e 68.

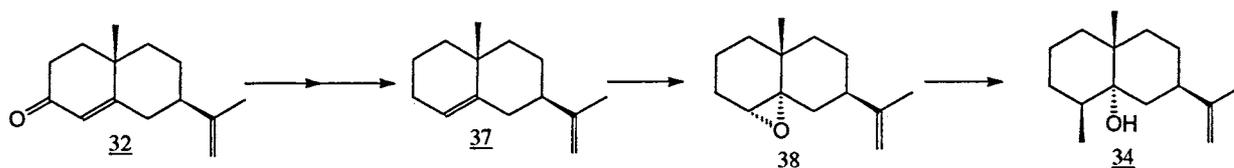


Figura 67: Estratégia Sintética para a obtenção de 34.

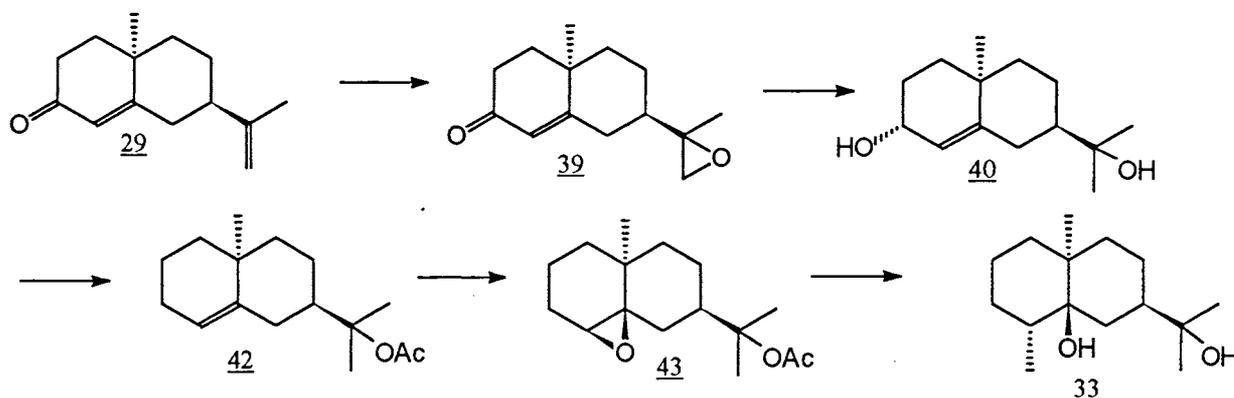


Figura 68: Estratégia Sintética para a obtenção de 33.

O ponto importante da síntese é a epoxidação estereosseletiva das octalinas 37 e 42, o que deve ser induzido pela presença da metila angular axial. A abertura trans-diaxial dos epóxidos leva à obtenção dos compostos-alvo com os substituintes metila e hidroxila nas estereoquímicas desejadas, completando assim as sínteses assimétricas dos álcoois 33 e 34, que apresentam 4 centros quirais.

Na síntese de 33 deve-se acrescentar uma etapa de epoxidação a mais, obtendo-se a epoxicetona 39, em função da necessidade da introdução da hidroxila em C₁₁. As etapas restantes são as mesmas, sendo que na última, a abertura do epóxido com o reagente de Grignard é acompanhada pela remoção do grupo protetor.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Redução da Carvona (26)

Dentre os métodos existentes na literatura para a redução seletiva da dupla ligação olefínica conjugada na presença da não-conjugada, como Lítio-bronze¹⁰⁴ e L-Selectride¹⁰⁵, optamos pelo método mais antigo, porém mais simples, barato e bastante eficiente, Zn/KOH/ EtOH¹⁰⁶.

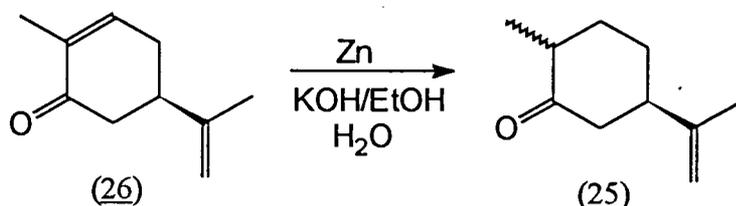


Figura 69: Redução da Carvona (26) a Dihidrocarvona (25)

O mecanismo desta reação é radicalar, onde o Zn doa elétrons, levando à formação do enolato, o que explica a quimiosseletividade. Obteve-se a dihidrocarvona (25) com 89% de rendimento.

Os espectros de RMN ¹H e IV do produto são idênticos aos da literatura. No espectro de RMN ¹H não observa-se absorção a 6,7ppm, relativo ao próton olefínico da carvona, o que indica a total redução da dupla ligação conjugada. A 4,7ppm observa-se um multipletto para 2H relativo aos prótons vinilidênicos, a 1,65 ppm observa-se um singletto para 3H da metila vinílica e a 0,95ppm observa-se um dubleto (J= 6,7Hz) para 3H relativo à metila β-carbonílica. No espectro de IV observa-se a 1710cm⁻¹ a absorção relativa ao estiramento da carbonila, a 1630cm⁻¹ o estiramento C=C e a 900cm⁻¹ observa-se a absorção característica da deformação fora do plano dos hidrogênios vinilidênicos.

No espectro de APT, observa-se a 212ppm o sinal relativo à carbonila de ciclohexanona e a 148ppm e 108ppm, os carbonos olefínicos. Os dois carbonos metínicos absorvem a 44ppm e 47ppm, os metílicos a 14ppm e 20 ppm e os metilênicos a 30ppm, 34ppm e 46ppm, valores esperados para este composto. Estes dados são suficientes para a caracterização do composto. Observa-se ainda no espectro de APT a presença de outro composto, que deve ser o diastereoisômero cis, uma vez que a reação não leva à formação exclusiva do isômero trans, que deve se formar preferencialmente por ser mais estável, apresentando os dois substituintes equatoriais. Como em nosso próximo passo reacional o centro quiral α-carbonílico será destruído, formando a enamina, não investigamos este aspecto.

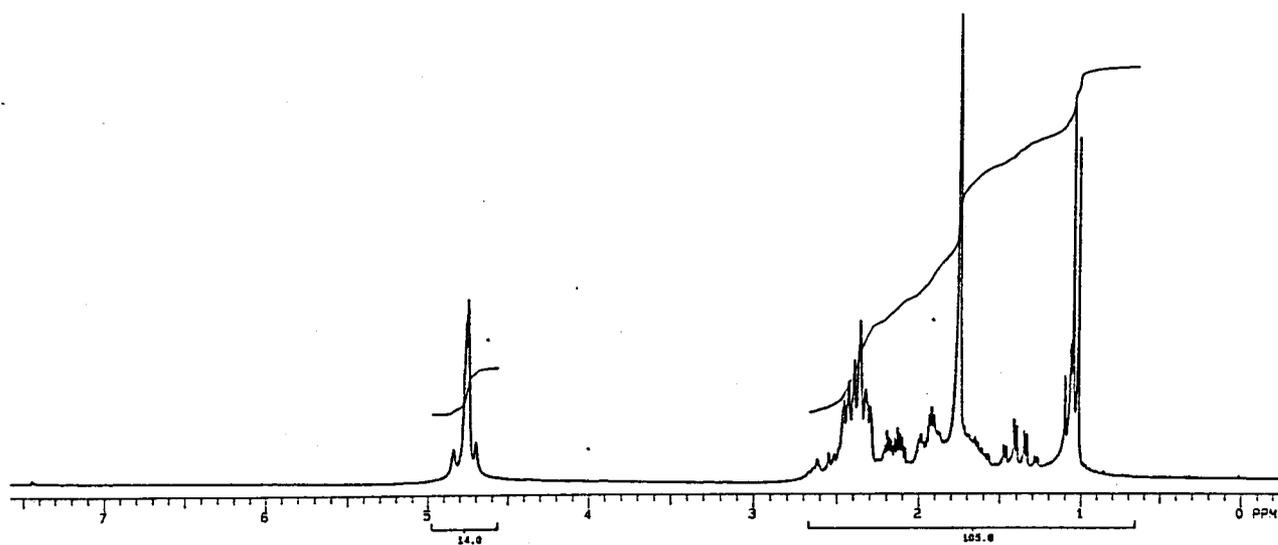


Figura 70: Espectro RMN ¹H da Dihidrocarvona (25) (200MHz, CDCl₃, TMS)

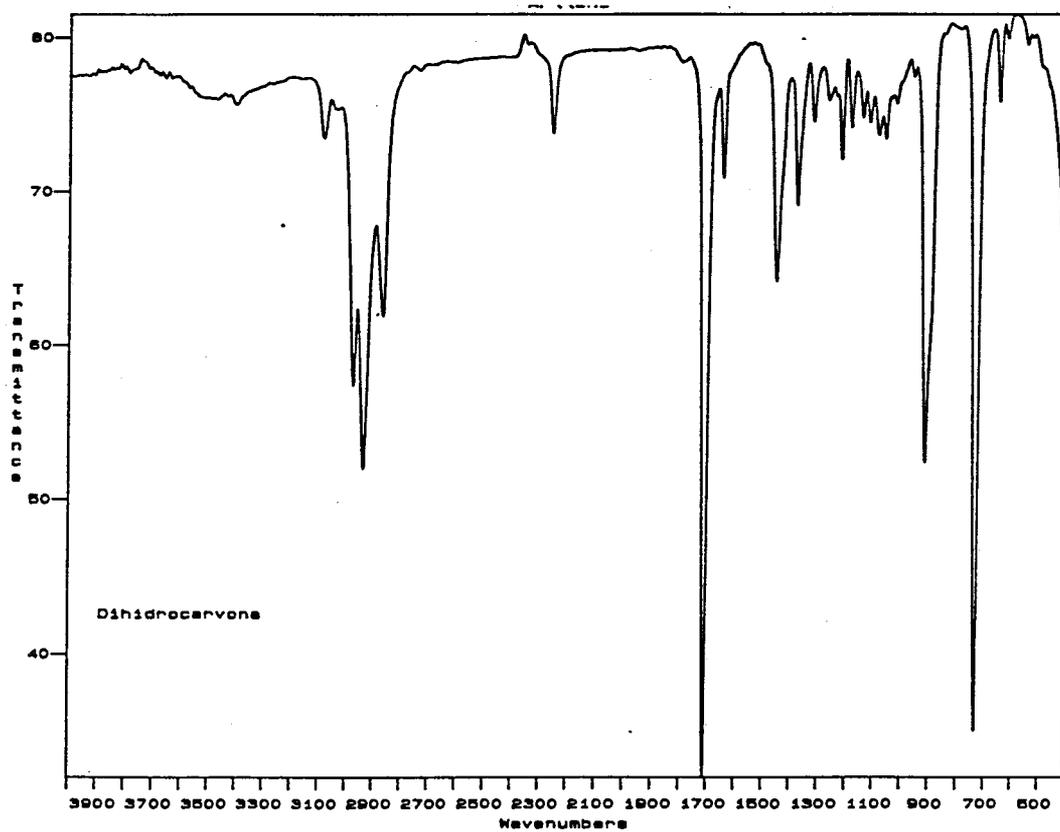


Figura 71: Espectro IV da Dihidrocarvona (25) (filme)

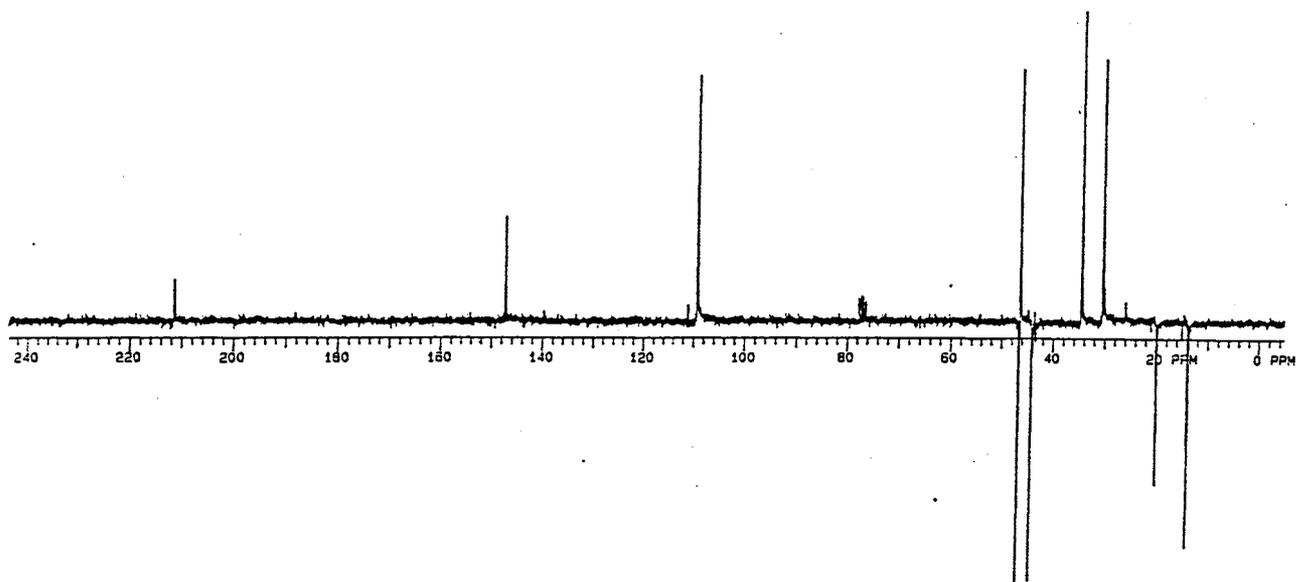
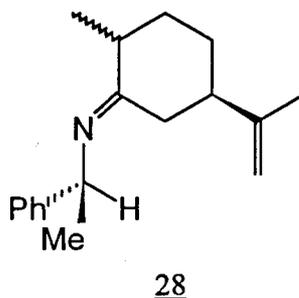


Figura 72: Espectro RMN APT da Dihidrocarvona (25).

3.2 Alquilação Derracemizante da Dihidrocarvona (25)

3.2.1 Síntese da Octalona Trans (29).

3.2.1.1 Preparação da Imina 28



Para a preparação da imina, reage-se um excesso de (S)-(-)-feniletilamina (27) com (R)-(+)-dihidrocarvona (25) em benzeno, com remoção azeotrópica de água e catálise de p-TSA. A reação é monitorada por IV e observa-se o desaparecimento da banda de carbonila da dihidrocarvona em 1710cm^{-1} . A imina é purificada por destilação (p.e. $135\text{-}140^\circ\text{C} / 10^{-2}\text{mmHg}$) e seu rendimento é de 91%.

No espectro de ^1H atribui-se o multipletto a 7,80ppm aos prótons aromáticos, multipletto a 4,70ppm, relativo aos prótons vinilidênicos, singletto a 1,60ppm relativo à metila vinílica, dubletto a 1,40ppm relativo a metila benzílica e dubletto a 1,15ppm relativo à metila ligada ao anel. Este último sinal é o maior indício no espectro de ^1H para o fato de que a imina prevalece sobre a enamina secundária no equilíbrio.

No espectro de APT atribui-se a 172ppm o carbono imínico, a 149ppm e 147ppm os carbonos quaternários aromático e olefínico, a 128ppm, 126ppm e 125ppm os carbonos aromáticos, a 108ppm o carbono olefínico terminal, a 58ppm, 46ppm e 42ppm os carbonos metínicos, a 36ppm, 35ppm e 31ppm os metilênicos, a 26ppm a metila benzílica, a 20ppm a metila vinílica e a 17ppm a metila do anel. Observa-se também outros pequenos sinais que devem corresponder à absorção da enamina secundária tautomérica.

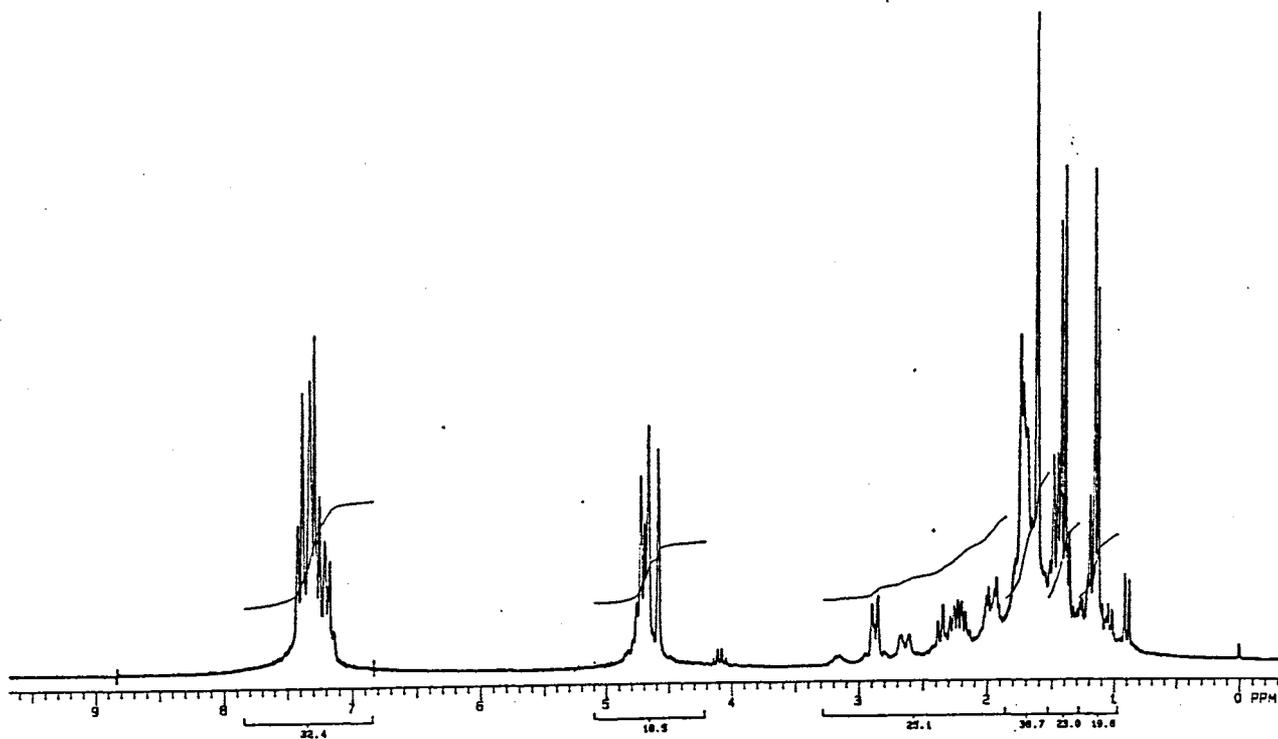


Figura 73: Espectro RMN ^1H da Imina (28) (200MHz, CDCl_3 , TMS)

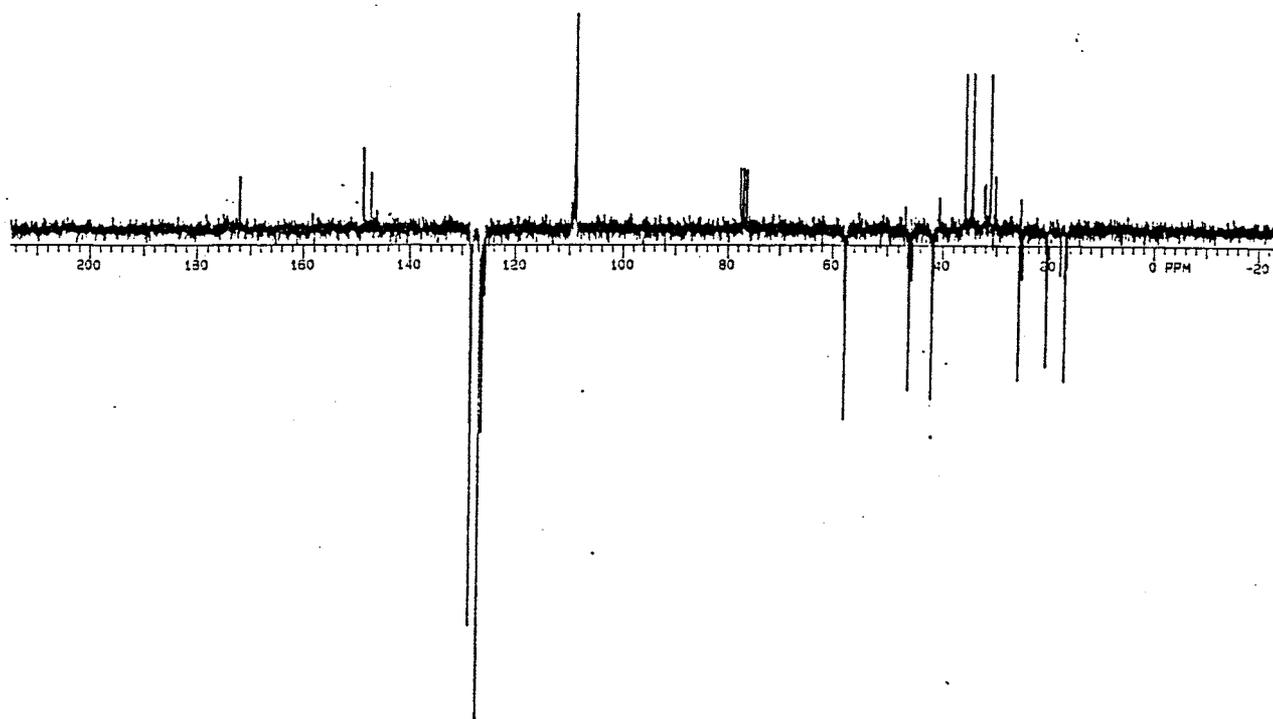


Figura 74: Espectro RMN APT da Imina (28).

No espectro de IV observamos a absorção a 1653cm^{-1} relativa ao estiramento C=N, absorções devidas ao estiramento C-H insaturado acima de 3000cm^{-1} , overtões aromáticos entre $1700\text{-}2000\text{cm}^{-1}$, as bandas de deformação fora do plano a 700cm^{-1} e 760cm^{-1} , características de anel aromático monossustituído e a 1603cm^{-1} e 891cm^{-1} as bandas de estiramento C=C e deformação fora do plano da olefina terminal. Não observa-se estiramento N-H, que seria devido ao tautômero enamina.

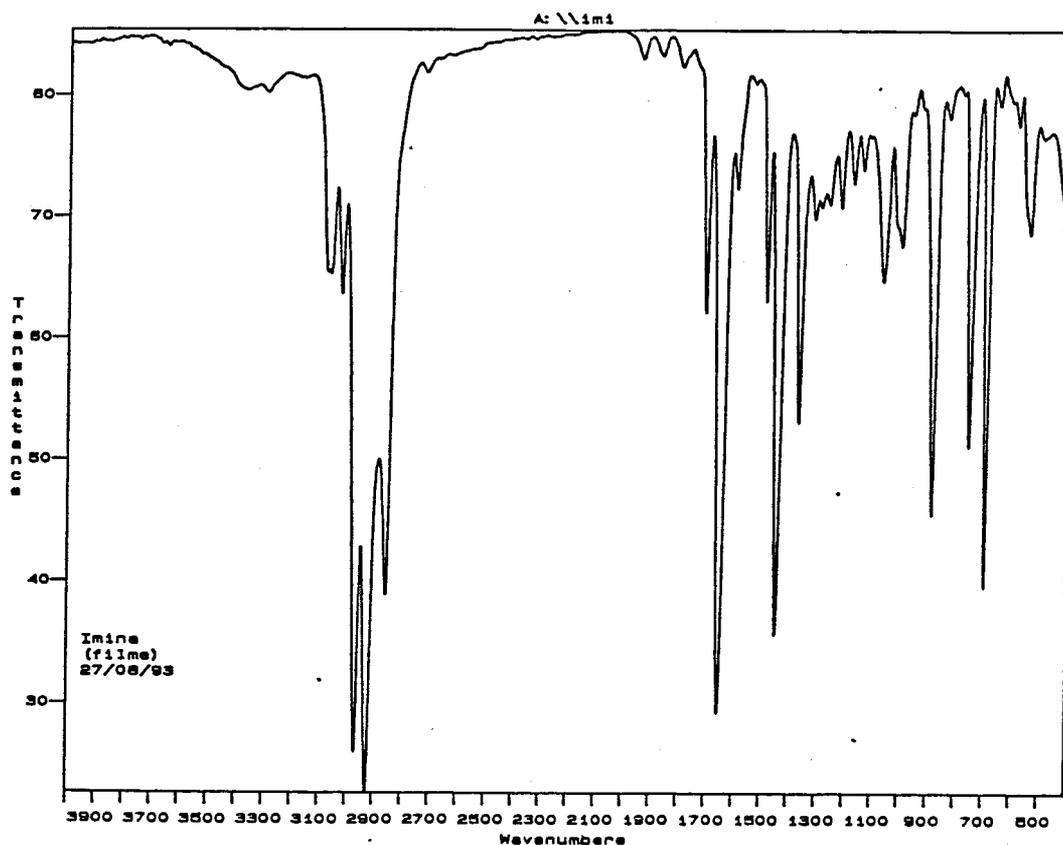
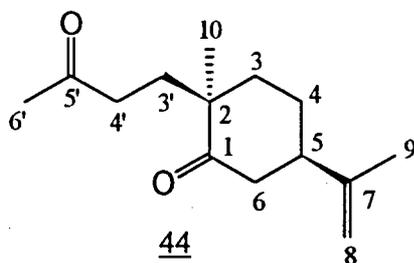


Figura 75: Espectro IV da Imina (28) (filme)

3.2.1.2 Reação de Adição de Michael

A etapa de alquilação de Michael com metilvinilcetona é lenta, em função de que o fator determinante da velocidade da reação é o equilíbrio imina-enamina, que vai sendo deslocado para a direita à medida em que se dá a alquilação, irreversível. O solvente usado é THF. A reação dura 3 dias e o produto bruto é hidrolisado com solução de ácido acético 10%. Obtém-se, então, a bicetona trans 44. Da fase aquosa obtém-se, após neutralização, a amina quiral de partida. O rendimento da bicetona 44 foi de 88%.



No espectro de ^1H observa-se a 4,57ppm e 4,51ppm dois singletos para ^1H cada, referentes aos prótons olefinicos, a 1,95ppm um singlete para 3H relativo aos prótons metílicos α -carbonílicos, a 1,54ppm singlete para 3H relativo aos prótons da metila vinílica e a 0,94ppm singlete para 3H referente aos prótons da metila angular.

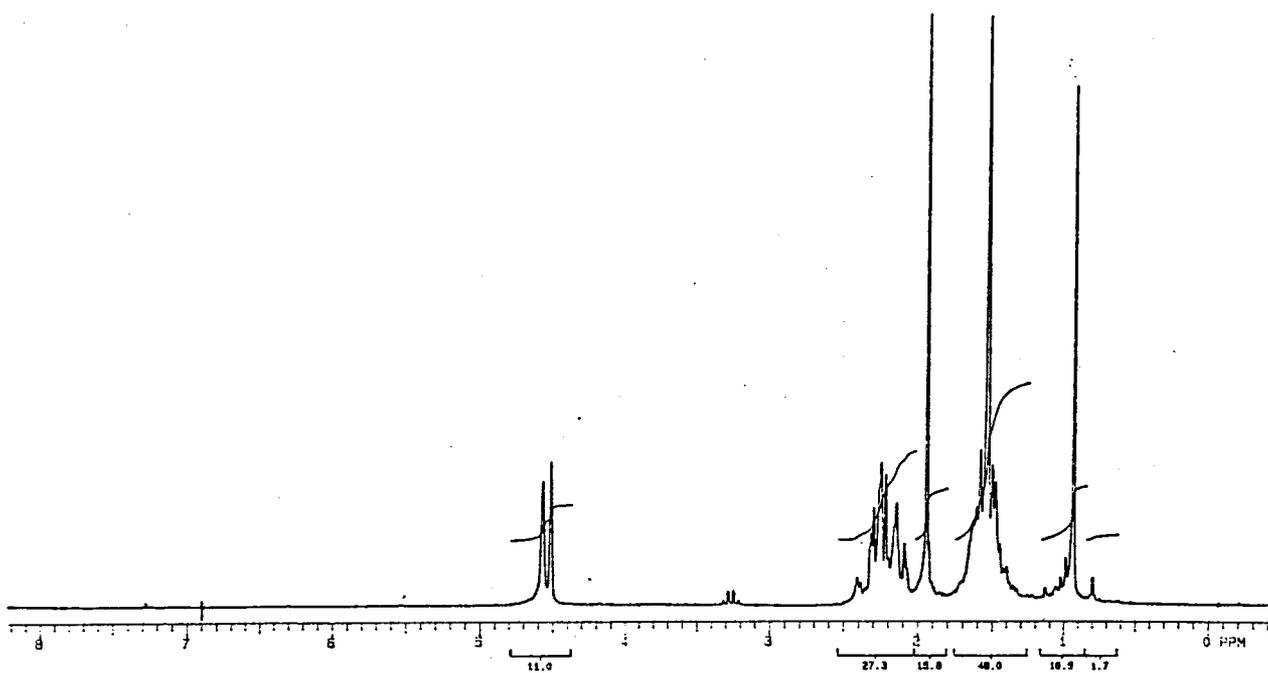


Figura 76: Espectro RMN ^1H da Bicetona trans 44 (200MHz, CDCl_3 , TMS)

Combinando-se os espectros de ^{13}C e DEPT, atribui-se imediatamente, a 214,8ppm, sinal da carbonila cíclica, 207,8ppm, carbonila acíclica, 147,1ppm, carbono olefínico quaternário, 109,8ppm, carbono olefínico terminal, 47,0ppm, carbono quaternário C_2 , 46,0ppm, carbono metínico C_5 e 29,4ppm a metila α -carbonílica. Como sabe-se que os prótons α -carbonílicos são desblindados ($\delta > 2\text{ppm}$), pelo espectro de C-H COSY, atribui-se os valores de 37,9ppm e 43,3ppm para os carbonos α -carbonílicos, como o cíclico (C_6) deve ter um valor de deslocamento químico ao redor de 44ppm, levando-se em conta os efeitos de substituintes sobre o valor básico deste carbono na

ciclohexanona, atribui-se então estes sinais para o C₄' e C₆, respectivamente. O sinal a 25,8ppm é atribuído ao carbono C₄ pelas mesmas razões, restando a dúvida entre 30,4ppm e 38,4ppm, que podem ser de C₃ ou C₃'. Pelo espectro de C-H COSY, atribui-se estes sinais respectivamente para C₃' e C₃. As metilas C₈ e C₁₀ são atribuídas respectivamente como 20,5ppm e 22,0ppm com base nos espectros de H-H COSY e C-H COSY.

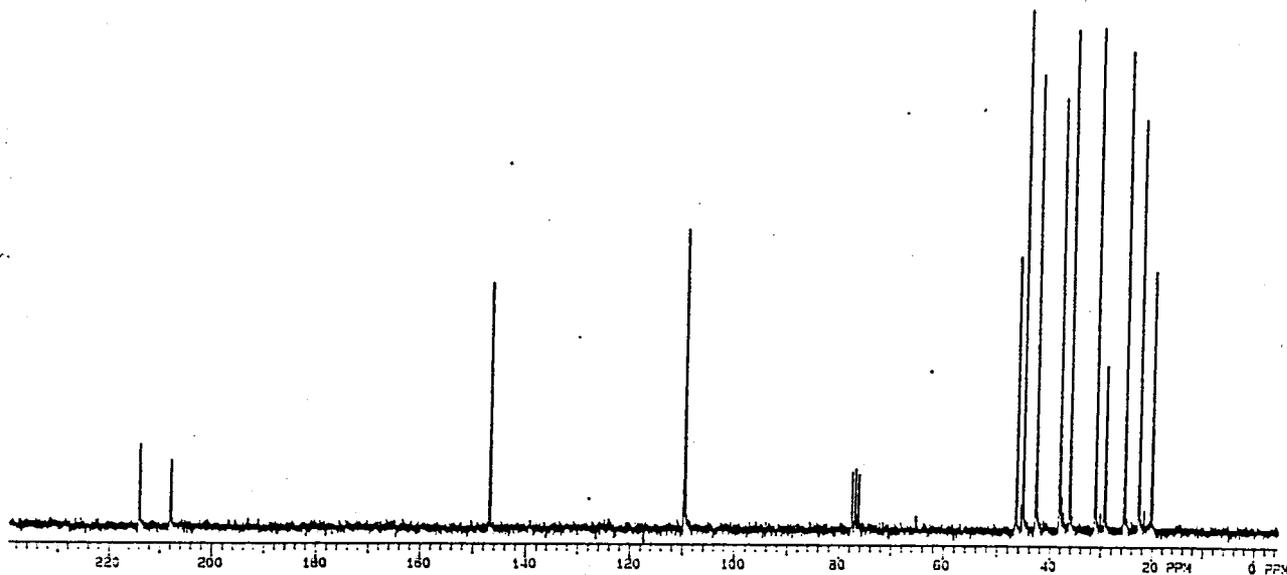


Figura 77: Espectro RMN ¹³C da Bicetona trans 44 (50MHz, CDCl₃, TMS)

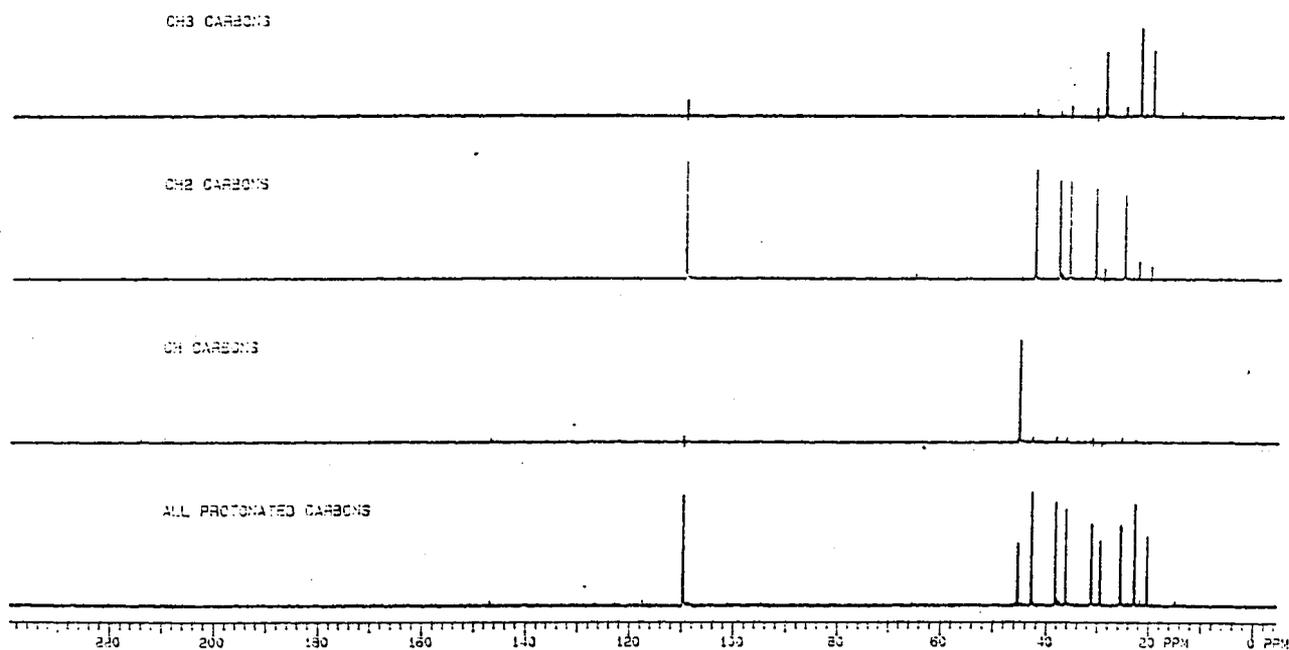


Figura 78: Espectro RMN DEPT da Bicetona trans 44.

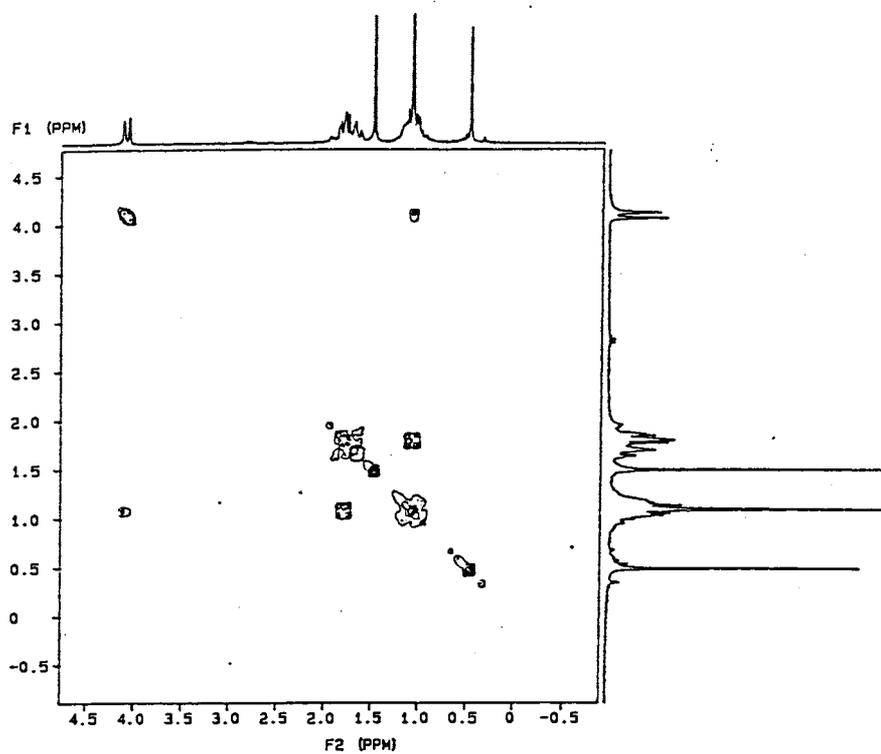


Figura 79: Espectro RMN H-H-COSY da Bicetona trans 44.

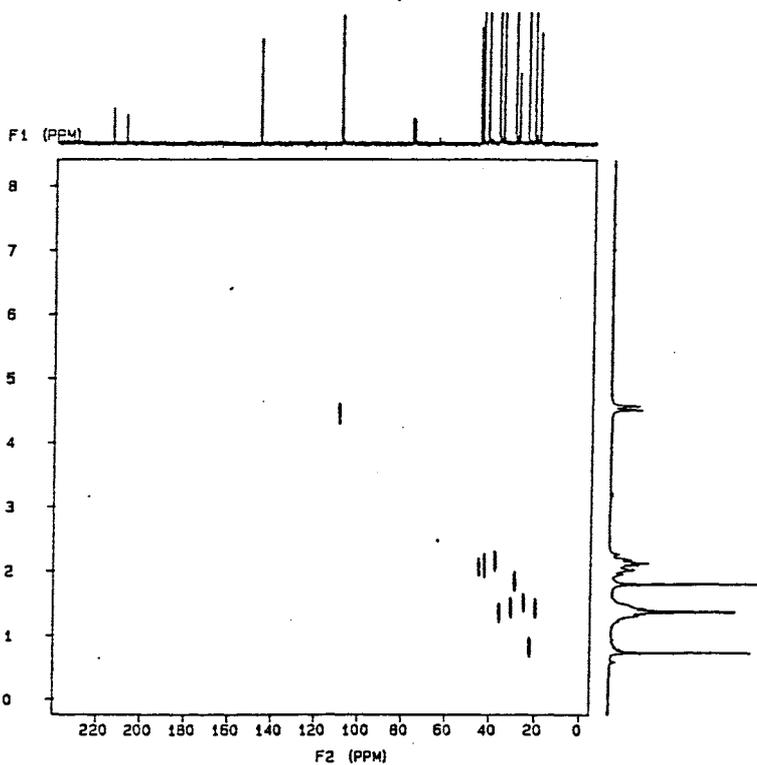


Figura 80: Espectro RMN C-H COSY da Bicetona trans 44.

Não foi possível detereminar a estereoquímica do carbono C₂ somente com o uso destas técnicas, e acredita-se que tanto a isopropenila quanto a cadeia lateral cetônica possam estar em configuração equatorial caso realmente este composto apresente configuração cis entre estes substituintes.

No espectro de IV observa-se a 3100cm⁻¹ banda de estiramento C-H insaturado, a 1715cm⁻¹ o estiramento da carbonila, a 1650cm⁻¹ o estiramento C=C e a 890cm⁻¹ a deformação fora do plano da olefina terminal.

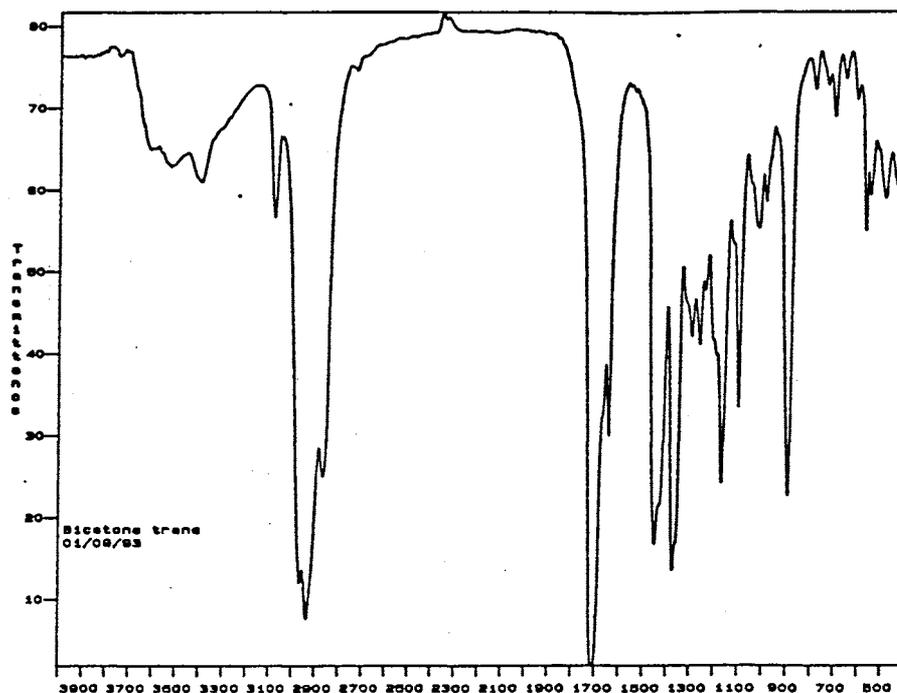


Figura 81: Espectro IV da Bicetona trans 44 (filme).

Na tabela 1, sumariza-se os valores de deslocamento químico de RMN ¹³C de 44 e na tabela 2, os dados referentes a RMN ¹H.

Tabela 1: Dados de RMN ¹³C de 44

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	214,8	C ₈	109,8
C ₂	47,0	C ₉	20,5
C ₃	38,4	C ₁₀	22,0
C ₄	25,8	C _{3'}	30,4
C ₅	46,0	C _{4'}	37,9
C ₆	43,3	C _{5'}	207,8
C ₇	147,1	C _{6'}	29,9

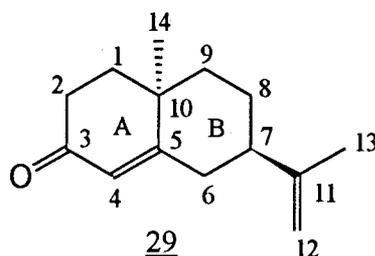
Tabela 2: Dados de RMN ^1H de 44

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
4,57/4,51	1H/1H	s/s	2H ₈
2,32-2,15	5H	m	H ₅ /2H ₆ /2H ₄ '
1,95	3H	s	3H ₆ '
1,64-1,48	6H	m	2H ₃ '/2H ₄ /2H ₃
1,54	3H	s	3H ₉
0,94	3H	s	3H ₁₀

3.2.1.3 Condensação Aldólica

A ciclização de 44 foi realizada com EtONa/EtOH levando à octalona trans 29, como único produto de reação, com 80% de rendimento, mostrando a total eficiência do processo de dupla indução assimétrica. Neste caso, de indução *matched*, foi possível a obtenção exclusiva da octalona trans a partir da dihidrocarvona, com um rendimento de 76%, o que é um avanço em relação ao método de Anelação de Robinson convencional.

A numeração empregada de agora em diante é a de Cocker e McMurry⁶⁴ para sesquiterpenos eudesmanos, mostrada abaixo



No espectro de ^1H atribui-se imediatamente a 5,74ppm singlete relativo à absorção do próton olefinico H₄, os dois singletos a 4,80ppm e 4,69ppm como os sinais dos prótons vinilidênicos (H₁₂), a 1,65ppm e 1,21ppm observa-se respectivamente as absorções relativas às metilas vinílica e angular

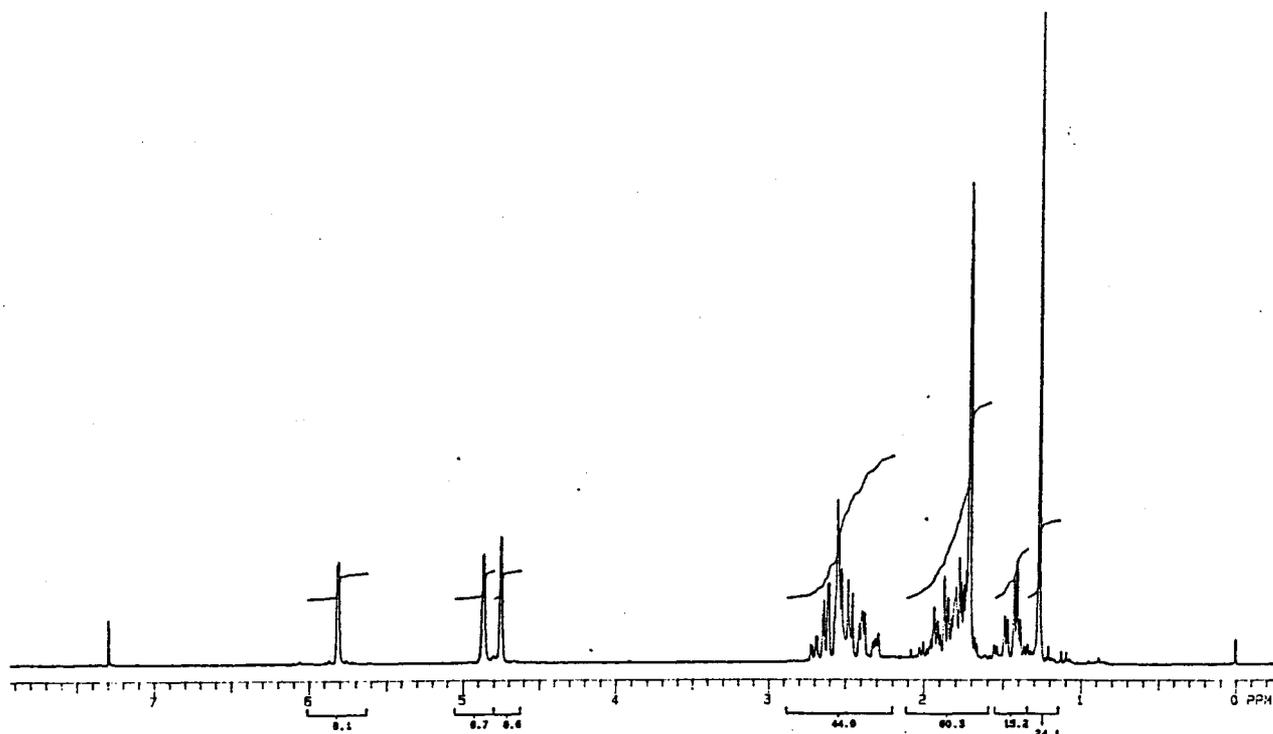


Figura 82: Espectro RMN ^1H da Octalona trans 29 (200MHz, CDCl_3 , TMS)

Combinando-se os espectros de ^{13}C e DEPT, atribui-se a 198,8ppm a carbonila, a 170,0ppm o carbono quaternário olefínico C_5 , a 146,5ppm o outro quaternário olefínico C_{11} , a 125,4ppm e 112,0ppm, os carbonos olefínicos C_4 e C_{12} , a 40,18ppm o carbono metínico C_7 e a 35,5ppm o quaternário C_{10} . Pelo espectro de C-H COSY e supondo-se que os prótons α -carbonílicos absorvam acima de 2ppm, conclui-se estarem estes quatro prótons e mais H_7 no multiplete para 5H entre 2,63-2,22ppm. Pelo espectro de H-H-COSY, atribui-se então os prótons H_8 e H_1 como os que absorvem no multiplete para 4H entre 1,94-1,70ppm e conseqüentemente o multiplete para 2H entre 1,43-0,96ppm é relativo aos prótons H_9 , assim atribui-se C_9 a 35,3ppm no espectro de C-H COSY. Este carbono só pode estar tão blindado se o substituinte isopropenila encontrar-se na posição axial, causando uma proteção γ -gauche. Desta forma, atribui-se C_8 a 23,4ppm, e conseqüentemente C_1 absorve a 37,7ppm. Resta a dúvida na atribuição de C_2 e C_6 , porém como sabe-se que um substituinte alquila axial tem um pequeno efeito β e pela observação da maior separação entre seus prótons no espectro de C-H COSY, atribui-se C_6 a 33,9ppm e C_2 a 35,6ppm. As metilas são atribuídas com base no espectro de C-H COSY a 22,4ppm e 22,3ppm para C_{13} e C_{14} respectivamente.

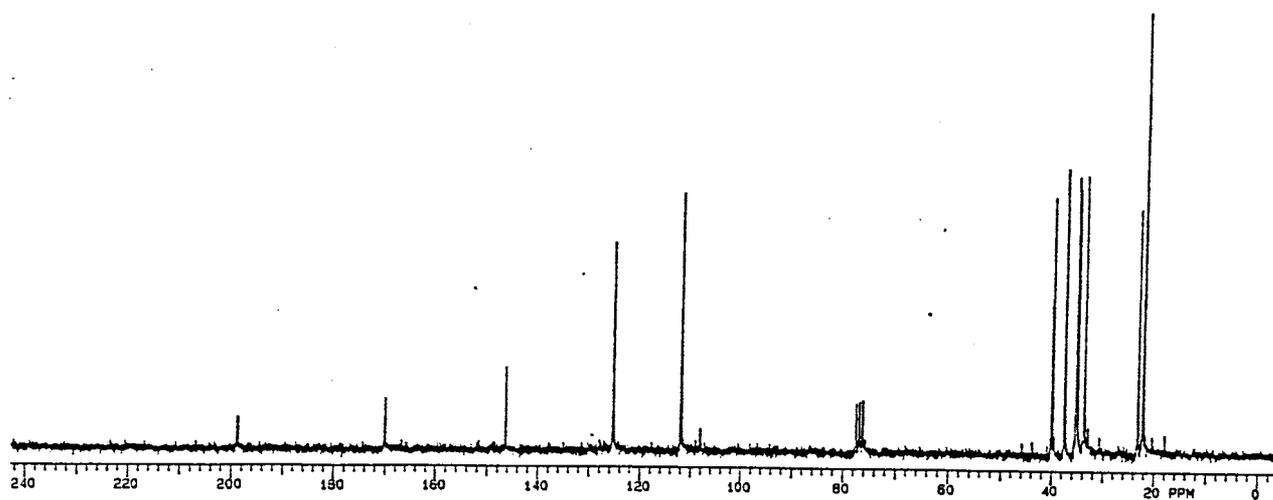


Figura 83: Espectro RMN ^{13}C da Octalona trans 29 (50MHz, CDCl_3 , TMS)

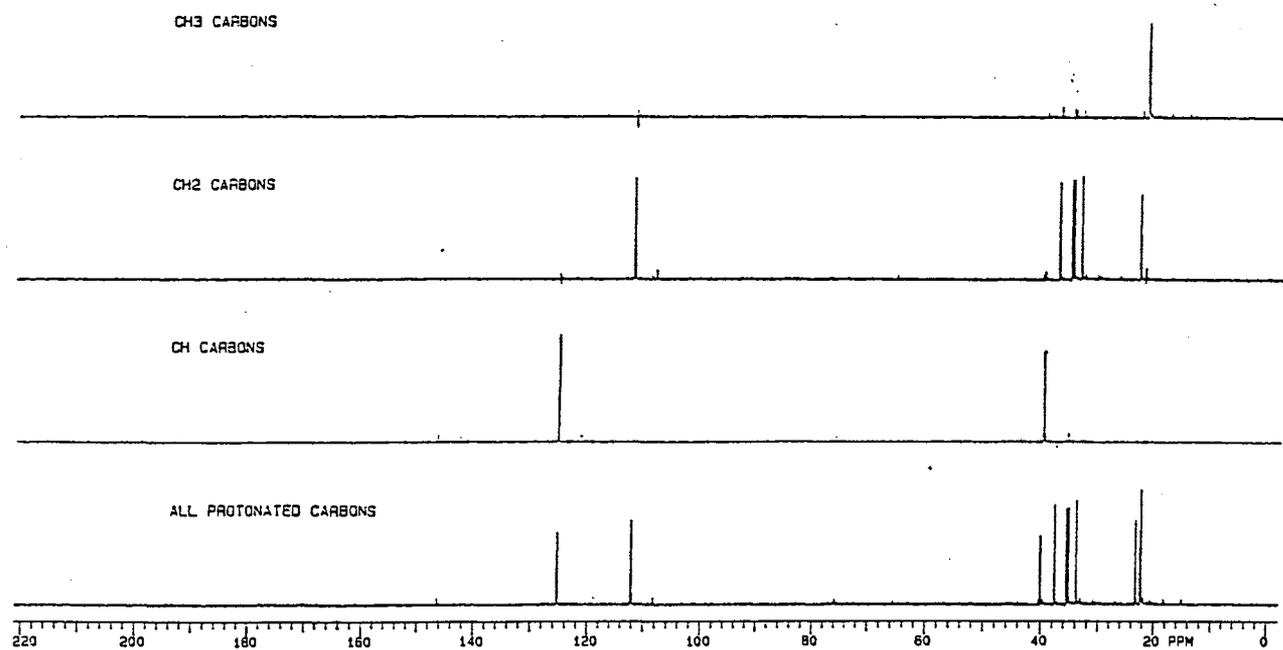


Figura 84: Espectro RMN DEPT da Octalona trans 29.

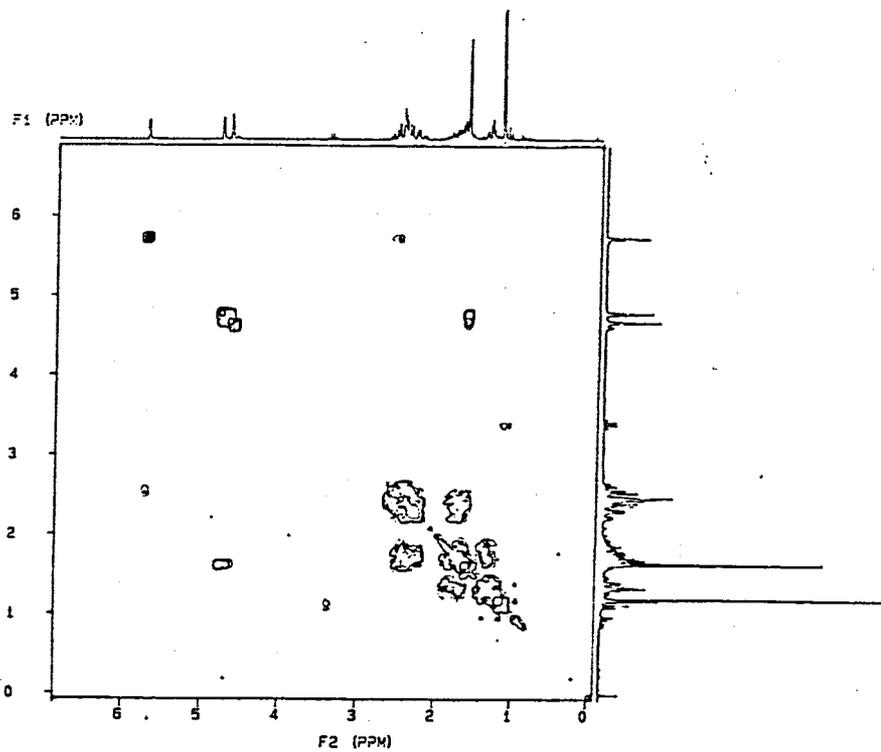


Figura 85: Espectro RMN H-H COSY da Octalona trans 29.

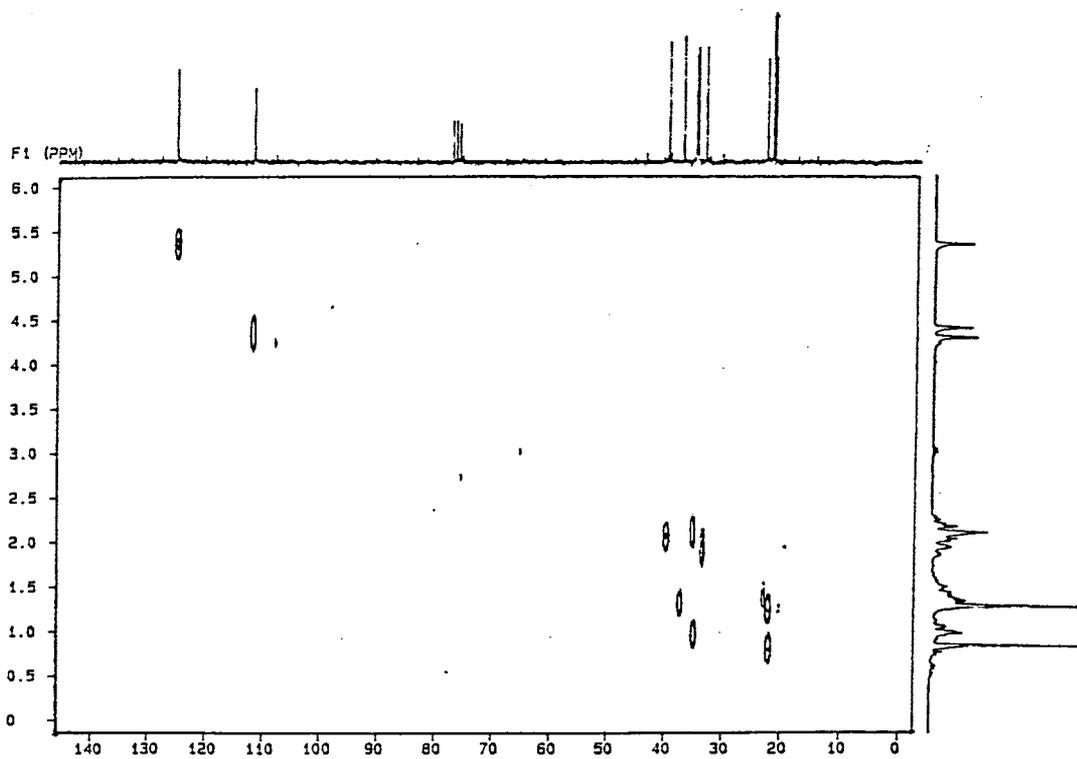


Figura 86: Espectro RMN C-H COSY da Octalona trans 29.

geometria do anel B é do tipo cadeira. Uma última evidência da estereoquímica da molécula é dada pela comprovação que o próton H7 é um próton equatorial. Para isto usa-se a técnica de J-Resolvido Homonuclear. Realizou-se o experimento no multipletto para 5H entre 2,8-2,2ppm (figura 87), que contém 2H₂, 2H₆ e H₇, obtendo-se como resultados: próton a 2,67ppm (J=17Hz, J'=7Hz e J''=2Hz), próton a 2,56ppm (J=10Hz e J'=7Hz), próton a 2,53ppm (J=18Hz, J'=14Hz e J''=6Hz), próton a 2,51ppm (J=17Hz e J'=2Hz) e próton a 2,35ppm (J=18Hz, J'=7Hz e J''=2Hz). O primeiro acopla então J_{gem}, J_{ax-eq} e J_{eq-eq}, sendo então atribuído como H_{2eq}, o segundo possui J_{eq-ax} e J_{eq-ax}, H₇, o terceiro, J_{gem}, J_{ax-ax} e J_{ax-eq}, H_{2ax}, o quarto J_{gem} e J_{eq-eq}, H_{6eq} e finalmente H_{6ax} possui J_{gem} e J_{ax-eq}. Não consegue-se explicar os resultados se H₇ for considerado axial. Estes dados então comprovam que H₇ é um próton equatorial, e portanto realmente a isopropenila está em configuração axial, confirmando os dados de ¹³C e dados de geometria minimizados.

Isto nos dá a certeza de que a estereoquímica de C₂ é mesmo R, pois a molécula possui uma configuração trans entre a metila em C₂ e a isopropenila em C₇, e C₇ tem a configuração absoluta da carvona natural, R. Portanto, todas as reações que não envolverem epimerização destes centros, levarão a produtos com a estereoquímica destes centros bem determinada. Nossos resultados estão de acordo com a literatura¹⁰⁸ para a 10-epi- α -ciperona, estudada por difratometria de raios-X e RMN ¹³C, que também apresenta a isopropenila axial. A configuração absoluta do composto também foi comprovada pela análise de polarimetria, $[\alpha]^D = -85^\circ$ (c= 0,05 etanol), o que está de acordo com a literatura⁷³, que mostra que o composto é levógiro.

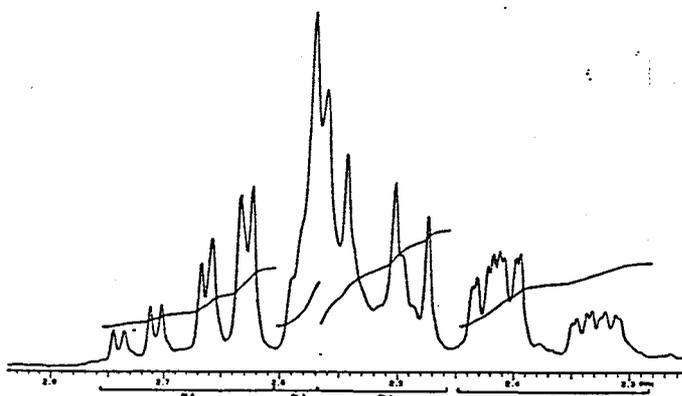


Figura 87: Ampliação de parte do Espectro RMN ¹H Octalona trans 29 (200MHz, CDCl₃, TMS)

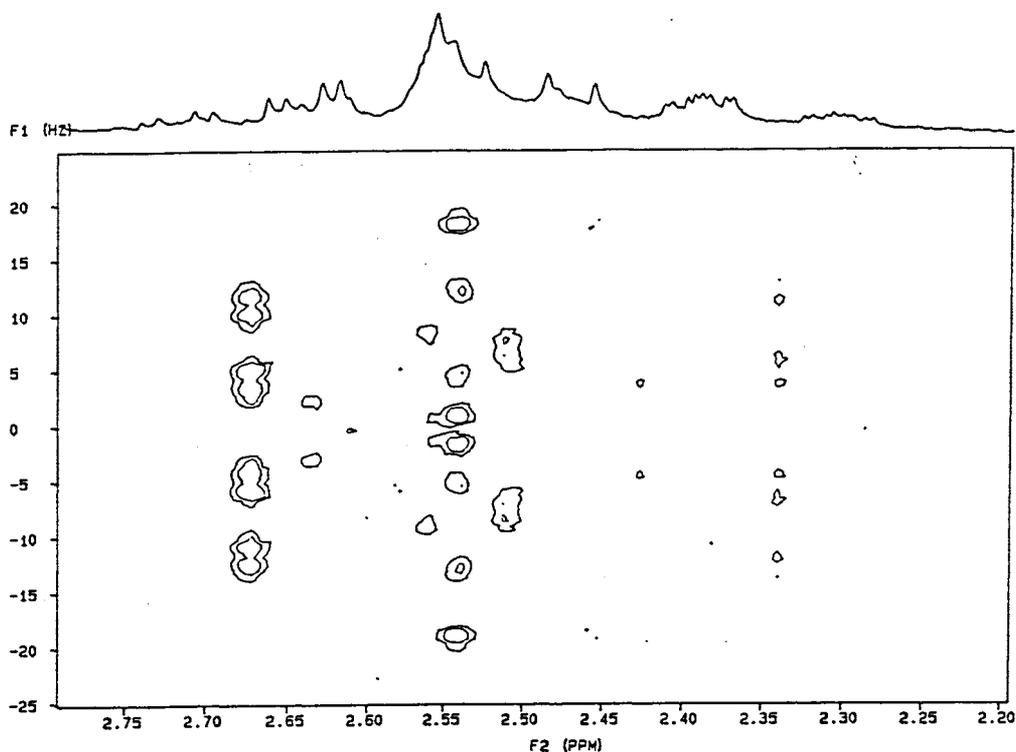
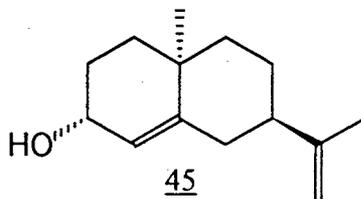


Figura 88: Espectro RMN J-Resolvido Homonuclear da Octalona trans 29 (200MHz, CDCl_3 , TMS)

A atribuição de ^{13}C deste composto, juntamente com as de 32, 35, 36 e do álcool 45, foram apresentadas durante a 16^a Reunião Anual da SBQ¹⁰⁹.



O espectro de IV confirma a estrutura, observando-se a 3081cm^{-1} absorção de estiramento C-H insaturado, a 1689cm^{-1} estiramento de carbonila conjugada, a 1614cm^{-1} estiramento C=C e a 892cm^{-1} a deformação fora do plano dos prótons vinilidênicos.

Nas tabelas 3 e 4 apresenta-se os dados de RMN ^{13}C e ^1H da octalona trans 29.

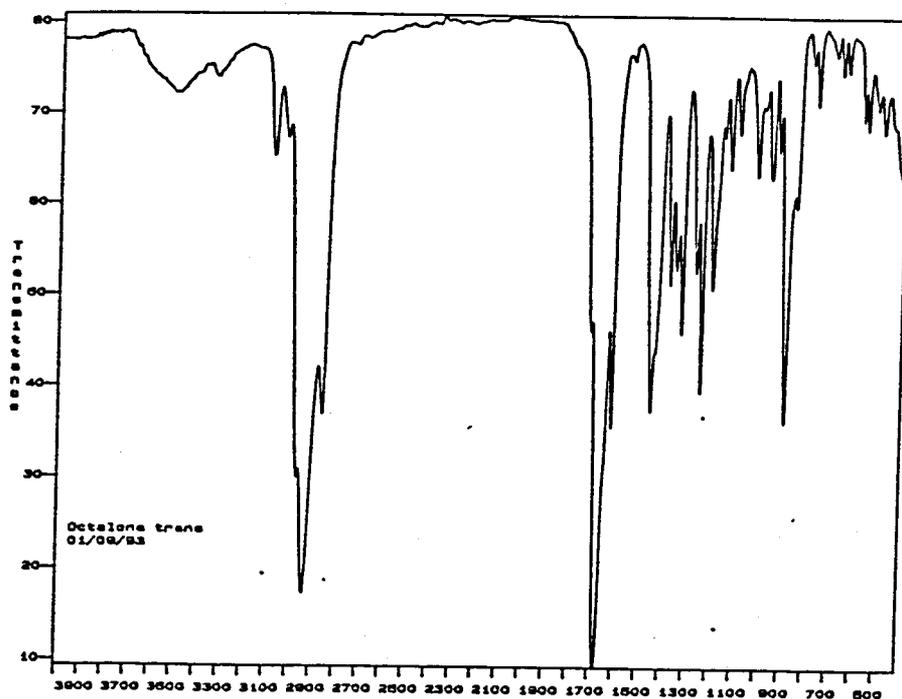


Figura 89: Espectro IV da Octalona trans 29 (filme).

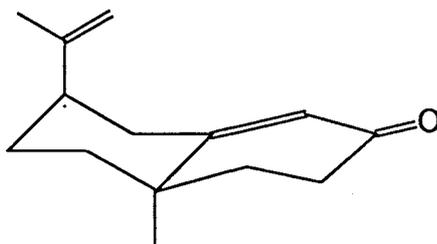
Tabela 3: Dados de RMN ^{13}C de 29

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	37,7	C ₈	23,4
C ₂	35,6	C ₉	35,3
C ₃	198,8	C ₁₀	35,5
C ₄	125,4	C ₁₁	146,6
C ₅	170,0	C ₁₂	112,0
C ₆	33,9	C ₁₃	22,4
C ₇	40,2	C ₁₄	22,3

Tabela 4: Dados de RMN ^1H de 29

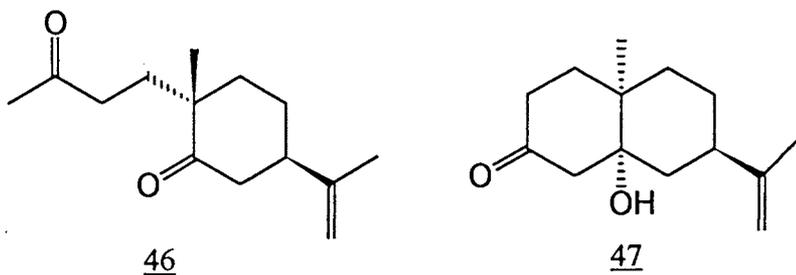
δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,74	1H	s	H ₄
4,80/4,69	1H/1H	s/s	2H ₁₂
2,63-2,22	5H	m	H ₇ /2H ₆ /2H ₂
1,94-1,70	4H	m	2H ₁ /2H ₈
1,65	3H	s	3H ₁₃
1,43-0,96	2H	m	2H ₉
1,21	3H	s	3H ₁₄

A geometria minimizada por AM1 é mostrada abaixo. O fato da ligação olefínica terminal estar localizada para dentro no confôrmero de menor energia, fazendo que as vizinhanças magnéticas dos dois prótons vinilidênicos sejam bastante diferentes, pode ser uma explicação para os dois absorverem em singletos separados, porém a bicetona 44, que pode apresentar a isopropenila em posição equatorial, com livre rotação, também apresenta o mesmo tipo de absorção.



3.2.2 Síntese de Octalona Cis 32

Usou-se neste caso, a (R)-(+)-feniletilamina 30 como indutor quiral, com o mesmo procedimento. Obteve-se a Imina com rendimento de 89%. Após hidrólise, formou-se, com rendimento de 88%, uma mistura da bicetona cis 46 com a seu diastereoisômero 44. Os dois compostos apresentam o mesmo r.f. em cromatografia em camada delgada. Utilizou-se cromatografia em fase gasosa e determinou-se a proporção 46/44 como sendo 3,76:1.



Este resultado pode ser explicado pela observação da figura 90. As enaminas provenientes da reação da dihidrocarvona com (S)- ou (R)-feniletilamina podem apresentar dois confôrmeros, com a isopropenila em configuração equatorial ou axial. Através do uso de cálculos semi-empíricos MMX¹¹⁰ determinou-se que em ambos os casos, o confôrmero mais estável é o que apresenta a isopropenila em configuração equatorial. A configuração da porção amina mostrada também é a de menor energia, e está de acordo com a literatura⁹⁸ e assim sendo, o centro quiral induz o ataque da metilvinilcetona pelo lado contrário ao da fenila. Pode-se supor que este ataque se dê, em ambos os casos, no confôrmero mais estável, na medida que este é largamente favorecido no equilíbrio (99,8%)

No caso da enamina (S), portanto, o ataque favorecido estericamente é axial. Como se sabe, o ataque axial também é o favorecido eletronicamente no caso de enolatos^{68a} (figura 36) e de enaminas terciárias⁸⁸ (figura 55). Os dois centros quirais, então, induzem a formação do novo centro quiral com a mesma configuração, um caso *matched* de dupla indução assimétrica. Experimentalmente, quando usa-se a enamina (S), observa-se exclusivamente a formação da bicetona trans 44

Já no caso da enamina (R), o ataque favorecido estericamente é equatorial, desfavorecido eletronicamente. Os dois centros têm uma ação oposta, um caso *mismatched* de dupla indução assimétrica. Como esperado, obtém-se preferencialmente a bicetona cis 46, uma vez que a DS da enamina da 2-metilciclohexanona é muito maior que a DS do enolato da dihidrocarvona.

De qualquer forma, com este método consegue-se inverter o curso estérico da Anelação de Robinson, levando a uma apreciável proporção de bicetona cis (79%), o que viabiliza o uso desta reação para a preparação da octalona cis 32, permitindo o seu uso como intermediário-chave para a síntese de produtos naturais.

Estes resultados mostram também que o controle do curso estereoquímico da reação de alquilação de iminas quirais depende principalmente de fatores estéricos, porém fatores eletrônicos não podem ser ignorados.

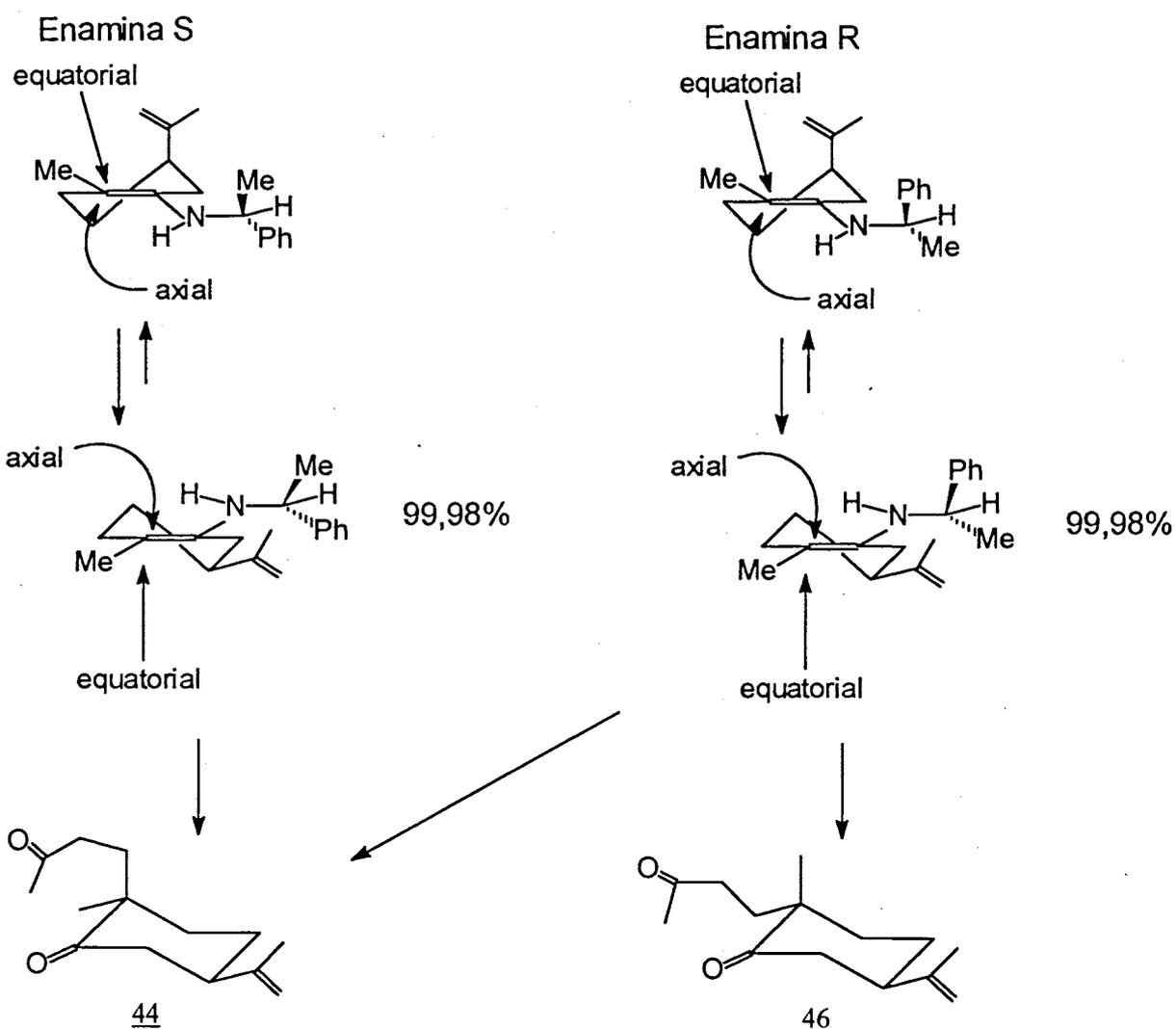


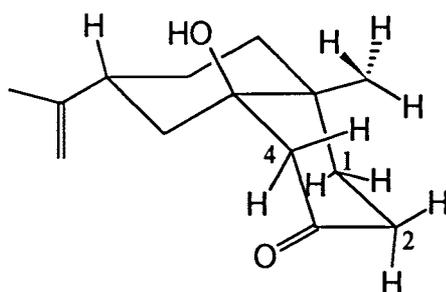
Figura 90: Alquilação das Enaminas da Dihidrocarvona e (S)- e (R)-feniletilamina com metilvinilcetona

Uma vez que a separação dos compostos é muito difícil, resolveu-se adaptar a técnica de de Groot⁷⁴ (figura 40) onde faz-se a condensação aldólica em KOH/EtOH a 00°C, levando ao cetol trans 47 e à octalona cis 32, facilmente separáveis.

Após 1h de reação, separa-se facilmente por cromatografia flash, como um óleo amarelo, a octalona cis 32 e um sólido branco cristalino de ponto de fusão 134-136°C, identificado como o cetol trans 47.

O espectro RMN ¹H de 47 apresenta a 4,71ppm e 4,69ppm dois singletos relativos aos prótons vinilidênicos H₁₂, a 2,85ppm um dubleto para 1H (J=15Hz) referente ao próton H_{4eq}, a 1,7ppm um singletto para 3H referente à metila vinílica e a 1,25ppm, singletto relativo à metila angular. No espectro de RMN ¹³C, atribui-se com o auxílio do DEPT, a 210,0ppm a carbonila, a 148,8ppm o carbono olefínico quaternário

C₁₁, a 108,5ppm o carbono olefínico C₁₂, a 75,0ppm o carbono carbinólico C₅, a 39,4ppm o carbono metínico C₇ e a 36,4ppm o quaternário C₁₀. Através do conhecimento dos efeitos de substituintes, atribui-se a 53,1ppm C₄, a 37,2 C₆ e a 25,7ppm C₈. C₉ neste caso não é tão blindado como na octalona trans 29, pois em função da junção do anel ser cis, o cetol deve assumir uma conformação não-esteroidal⁷⁵ com a isopropenila em configuração equatorial, desta forma não temos o efeito γ -gauche. Assim para C₉ atribui-se o sinal a 39,5ppm. Usando os espectros de H-H COSY e C-H COSY confirma-se estas atribuições, e pode-se então atribuir os prótons correlacionados, e cabe destacar a grande diferença de deslocamento químico entre os respectivos prótons equatoriais e axiais em H₂ (0,6ppm), H₁ e H₄ (0,4ppm), observada no espectro de C-H COSY. Este efeito deve ser causado pela presença da metila angular axial ao anel A, que torna o ambiente magnético entre os prótons ligados ao mesmo carbono bastante diferente, o que confirma a conformação não-esteroidal para o cetol; e permite atribuir-se para C₂ o sinal a 31,4ppm e para C₁, 34,4ppm. As metilas são atribuídas nos espectros de H-H COSY e C-H COSY como 21,4ppm para C₁₄ e 20,7 ppm, C₁₃.



A estereoquímica absoluta de C₁₀ não pode ser atribuída inequivocamente no espectro de J-Resolvido Homonuclear, pois sendo H₇ um próton axial, ele apresenta muitos desdobramentos o que dificulta sua observação no envelope complexo onde absorve, porém o fato da metila angular ser axial ao anel A e a isopropenila ser equatorial nos permite afirmar que o composto é trans e além disto, sabe-se da literatura que só este cetol resiste à desidratação nestas condições reacionais.

A observação da absorção dos prótons olefínicos, que praticamente não desdobram, deve ser outra indicação de que a isopropenila está em configuração equatorial, em contraste com 29, onde o substituinte é axial e os prótons desdobram. A aparente contradição da bicetona 44, onde há desdobramento pode ser devida a que neste composto a isopropenila também seja axial e que na realidade seja a cadeia lateral cetônica o substituinte equatorial.

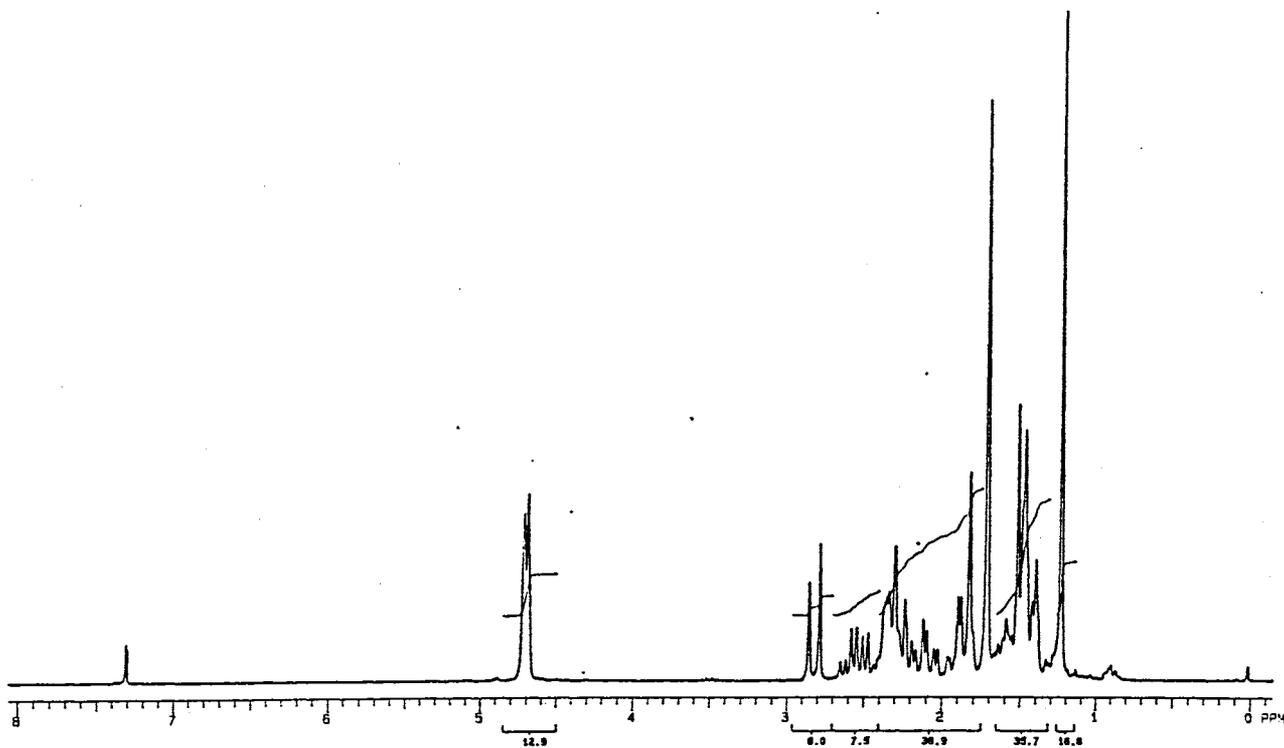


Figura 91: Espectro RMN ^1H do Cetol trans 47 (200MHz, CDCl_3 , TMS)

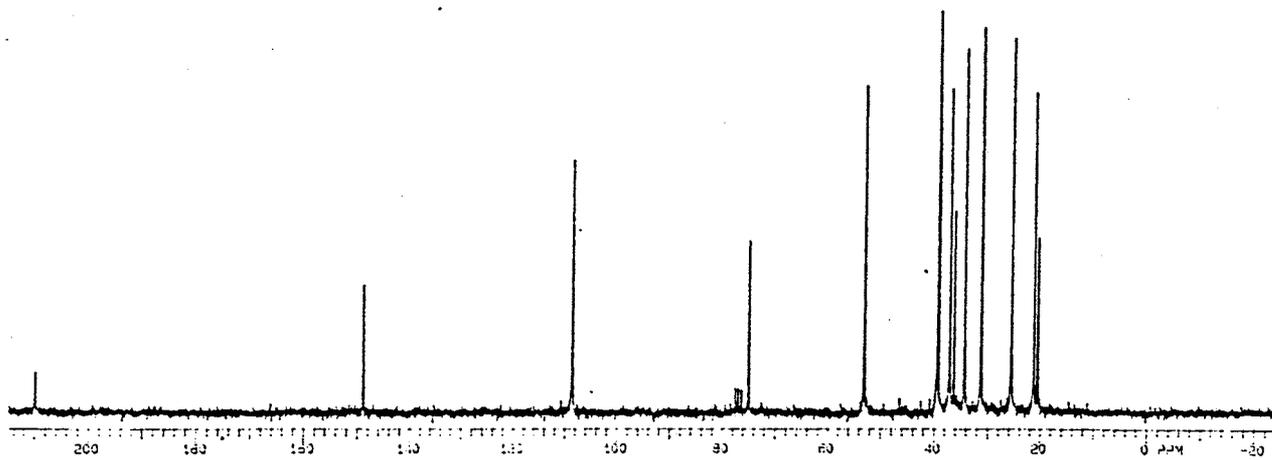


Figura 92 Espectro RMN ^{13}C do Cetol trans 47 (50MHz, CDCl_3 , TMS)

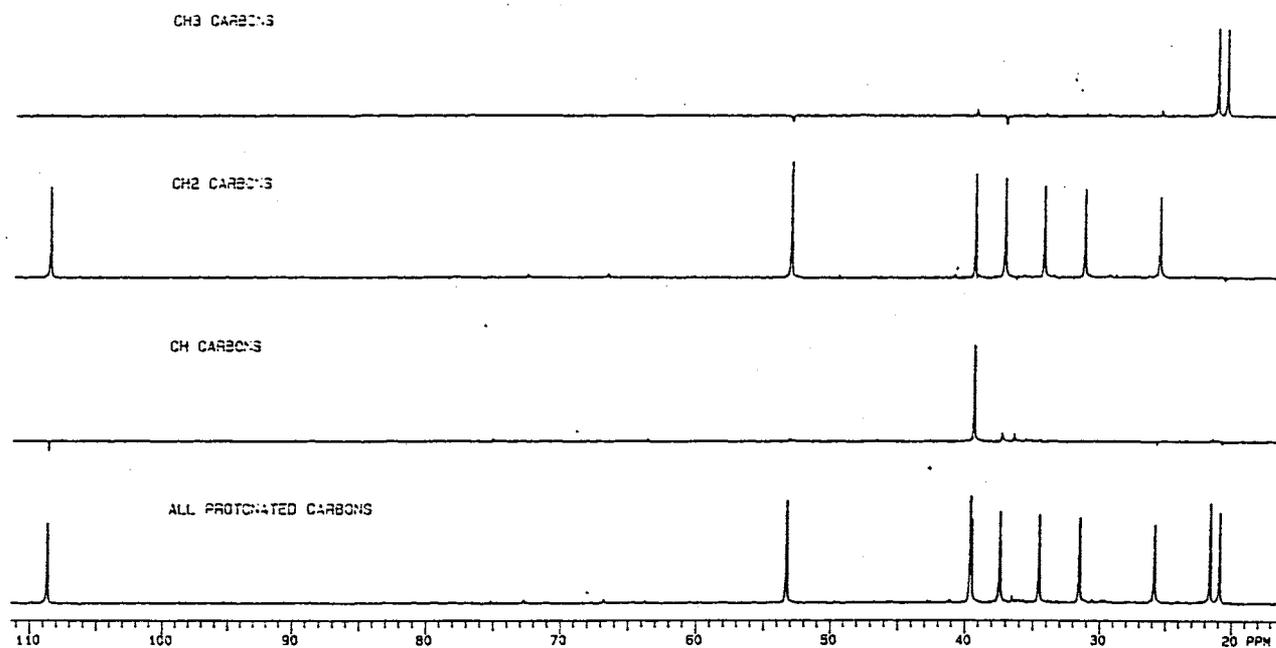


Figura 93: Espectro RMN DEPT do Cetol trans 47.

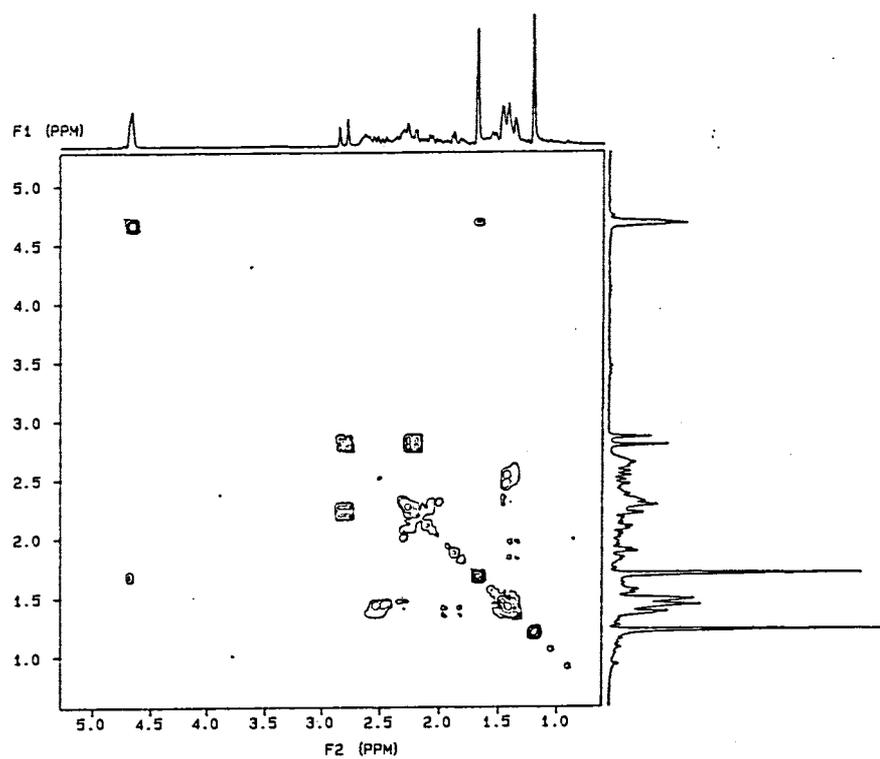


Figura 94: Espectro RMN H-H COSY do Cetol trans 47.

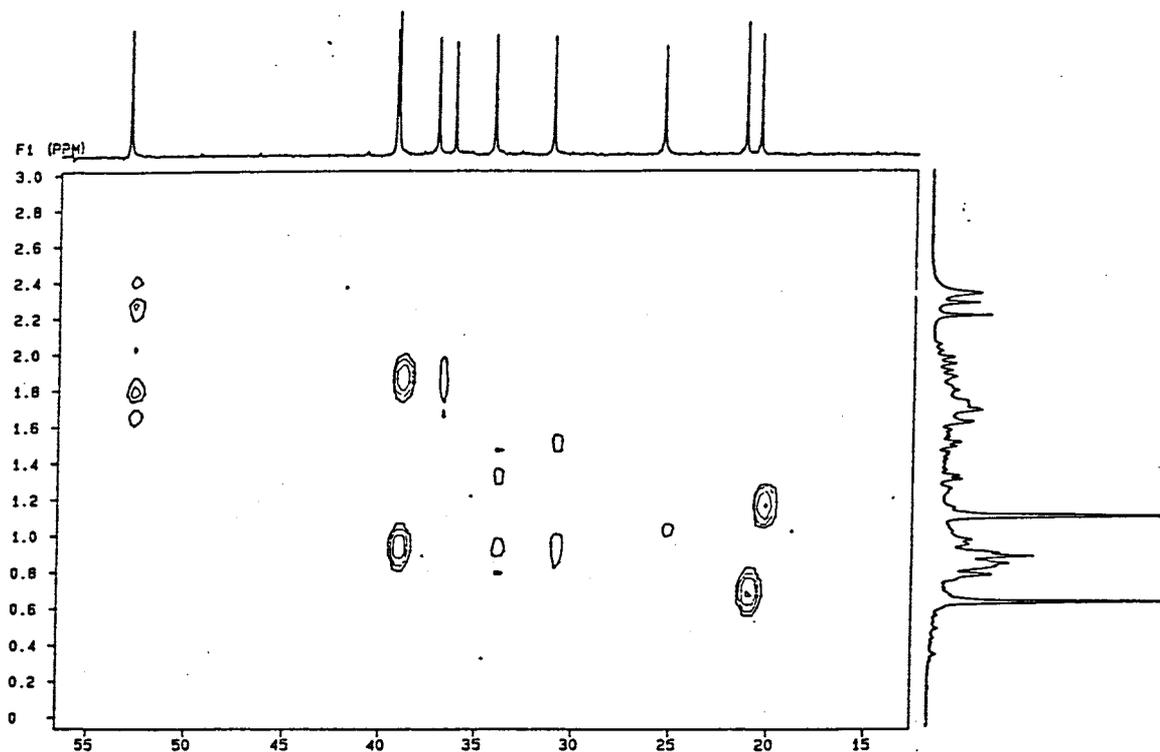


Figura 95: Espectro RMN C-H COSY do Cetol trans 47.

No espectro IV de 47, observa-se a absorção a 3537cm^{-1} do estiramento OH, a 3069cm^{-1} o estiramento C-H insaturado, a 1699cm^{-1} o estiramento C=O, a 1641cm^{-1} o estiramento C=C e a 894cm^{-1} a deformação fora do plano dos hidrogênios olefinicos. Na análise elementar obtém-se C 75,4% H 10,2% para o calculado de C75,6% H 10,0%

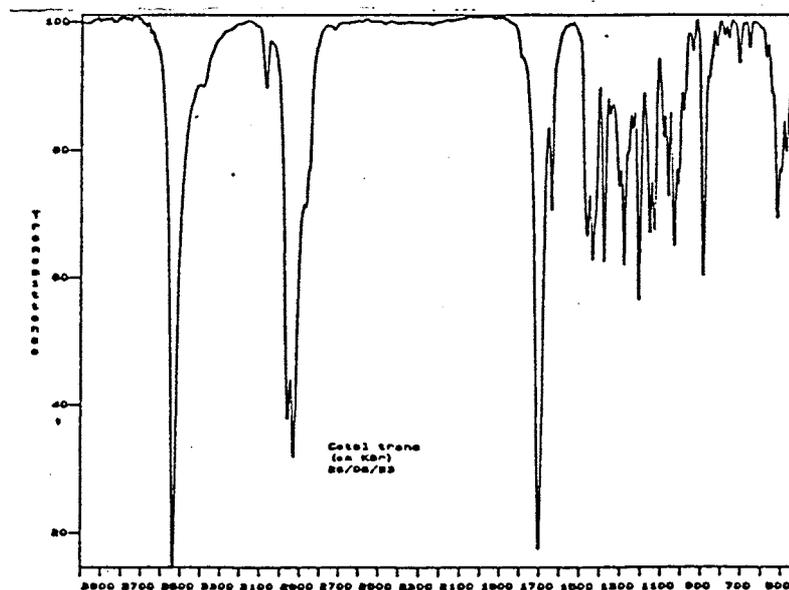


Figura 96: Espectro IV do Cetol trans 47 (Pastilha de KBr).

Nas tabelas 5 e 6 apresentam-se os dados relativos à atribuição dos espectros de RMN ^{13}C e ^1H de 47.

Tabela 5: Dados de RMN ^{13}C de 47

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	34,4	C ₈	25,7
C ₂	31,4	C ₉	39,5
C ₃	210,0	C ₁₀	36,4
C ₄	53,1	C ₁₁	148,8
C ₅	75,0	C ₁₂	108,5
C ₆	37,2	C ₁₃	20,7
C ₇	39,4	C ₁₄	21,4

Tabela 6: Dados de RMN ^1H de 47

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
4,69/4,71	1H/1H	s/s	2H ₁₂
2,85	1H	d (J=15Hz)	H _{4eq}
2,25	1H	d (J=15Hz)	H _{4ax}
2,70-1,80	6H	m	H ₇ /2H ₆ /H _{2eq} /H _{1eq} /OH
1,70	3H	s	3H ₁₃
1,65-1,28	6H	m	H _{2ax} /H _{1ax} /2H ₈ /2H ₉
1,25	3H	s	3H ₁₄

A maior confirmação da presença de bicetona trans 44 como produto da adição de Michael e da estereoquímica do cetol trans 47 é química, quando reage-se o sólido com EtONa/EtOH a refluxo por 1h obtém-se com 98% de rendimento a octalona trans 29.

O óleo separado do cetol trans 47, foi identificado como a octalona cis 32, que desta forma foi sintetizada com 58% e.d. (e >95% e.e.).

No espectro de RMN ^1H de 32 atribui-se o singlete a 5,76ppm para 1H como H₄, o singlete para 2H a 4,77ppm como 2H₁₂, o que mostra que a isopropenila deve estar em posição equatorial, pois eles não se apresentam desdobrados, a 2,12ppm temos um triplotripleto (J= 14,2Hz e J'= 5,2Hz), atribuído com o auxílio do DEPT e de C-H COSY para H₇, o que comprova que é axial (J_{ax,ax} e J_{ax,eq}) e portanto define a configuração da isopropenila como equatorial. A 1,77ppm observa-se um singlete para 3H atribuído aos 3H₁₃ e um singlete para 3H a 1,26ppm da metila angular. Já no espectro de ^{13}C ,

espera-se que em relação a 29, os carbonos C₁ e C₂ não sofram grandes alterações, porém C₆, C₇ e C₈ devem estar mais desprotegidos em função do substituinte ser agora equatorial e não mais axial e C₉ não deve apresentar a forte blindagem γ -gauche. Com o auxílio do DEPT, H-H COSY e C-H COSY, atribui-se então os carbonos facilmente, cujos valores estão na tabela 7. Na tabela 8 se encontram os dados de RMN ¹H.

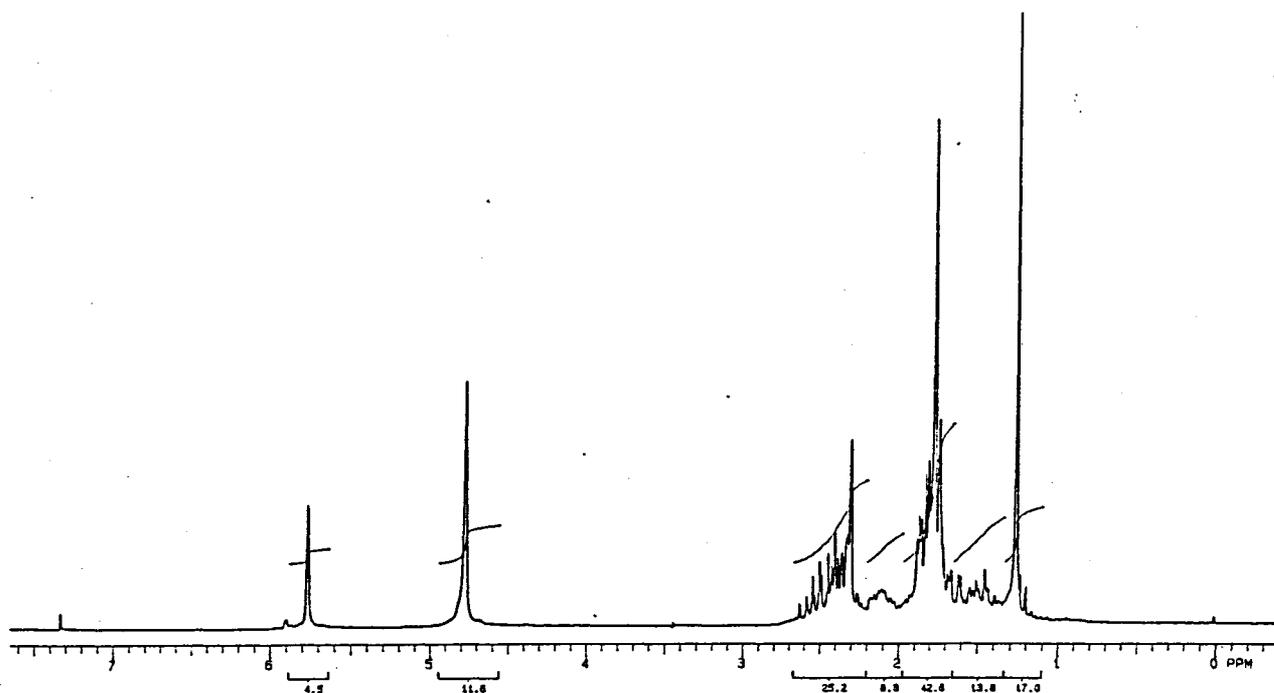


Figura 97: Espectro RMN ¹H da Octalona Cis 32 (200MHz, CDCl₃, TMS)

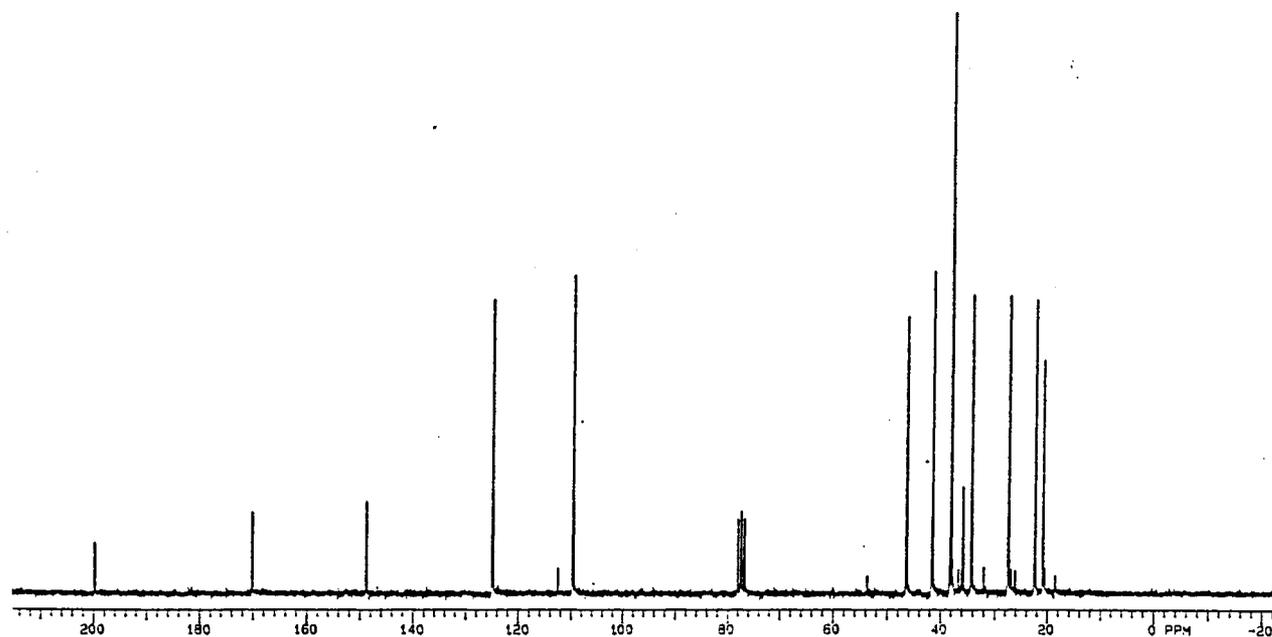


Figura 98: Espectro RMN ¹³C da Octalona Cis 32 (50MHz, CDCl₃, TMS)

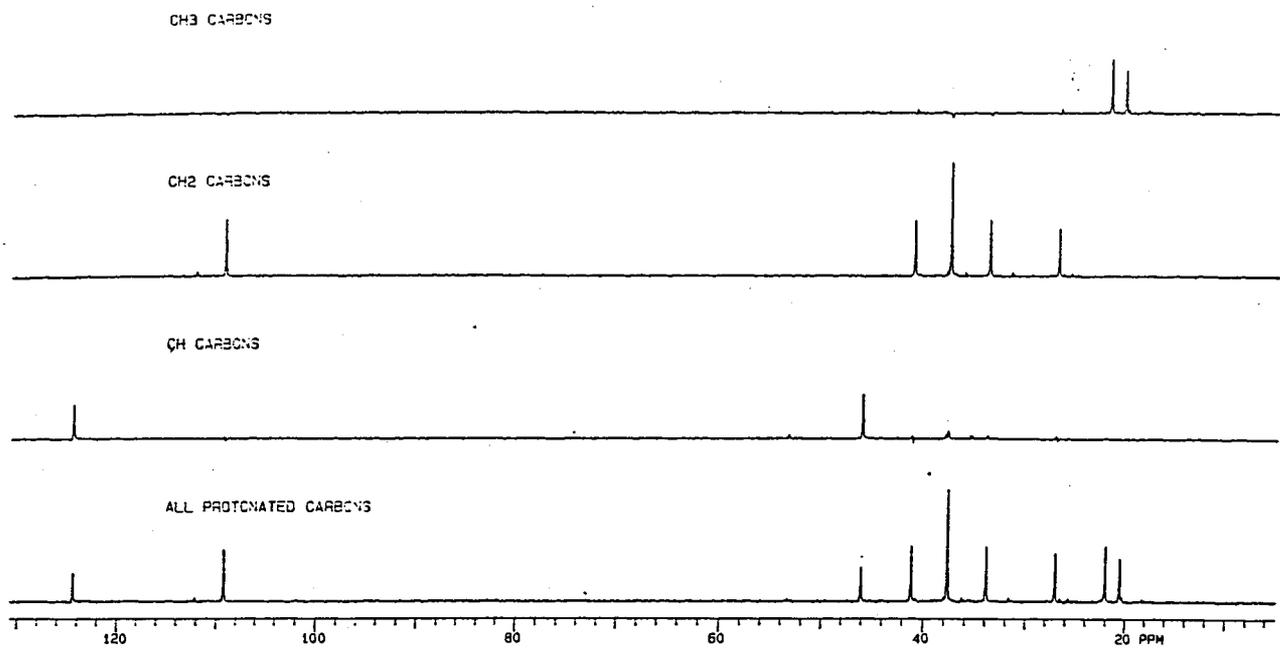


Figura 99: Espectro RMN DEPT da Octalona Cis 32.

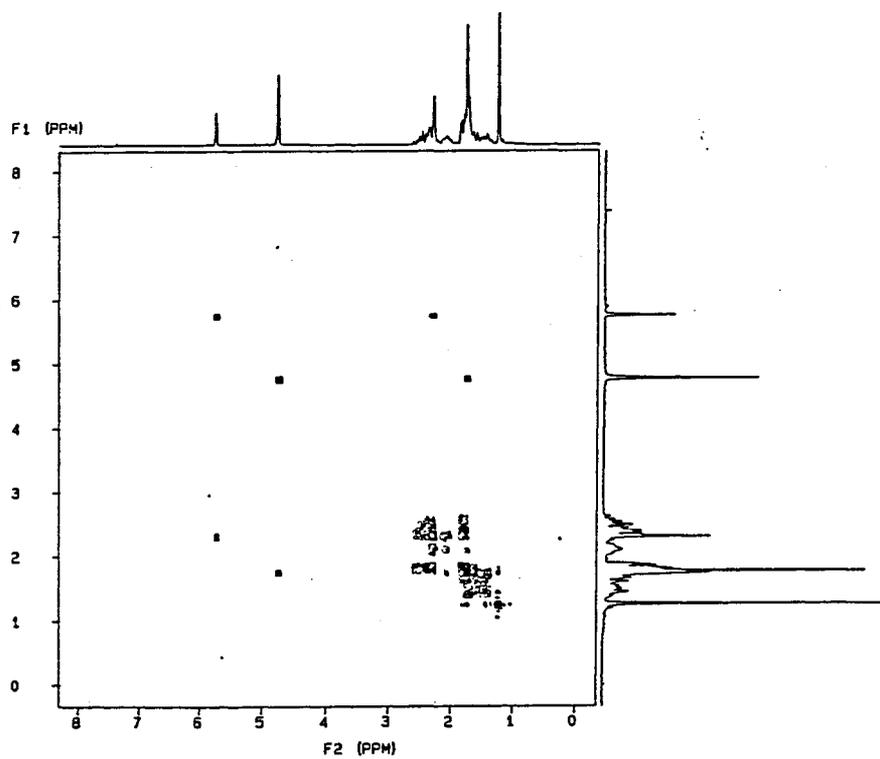


Figura 100: Espectro RMN H-H COSY da Octalona Cis 32.

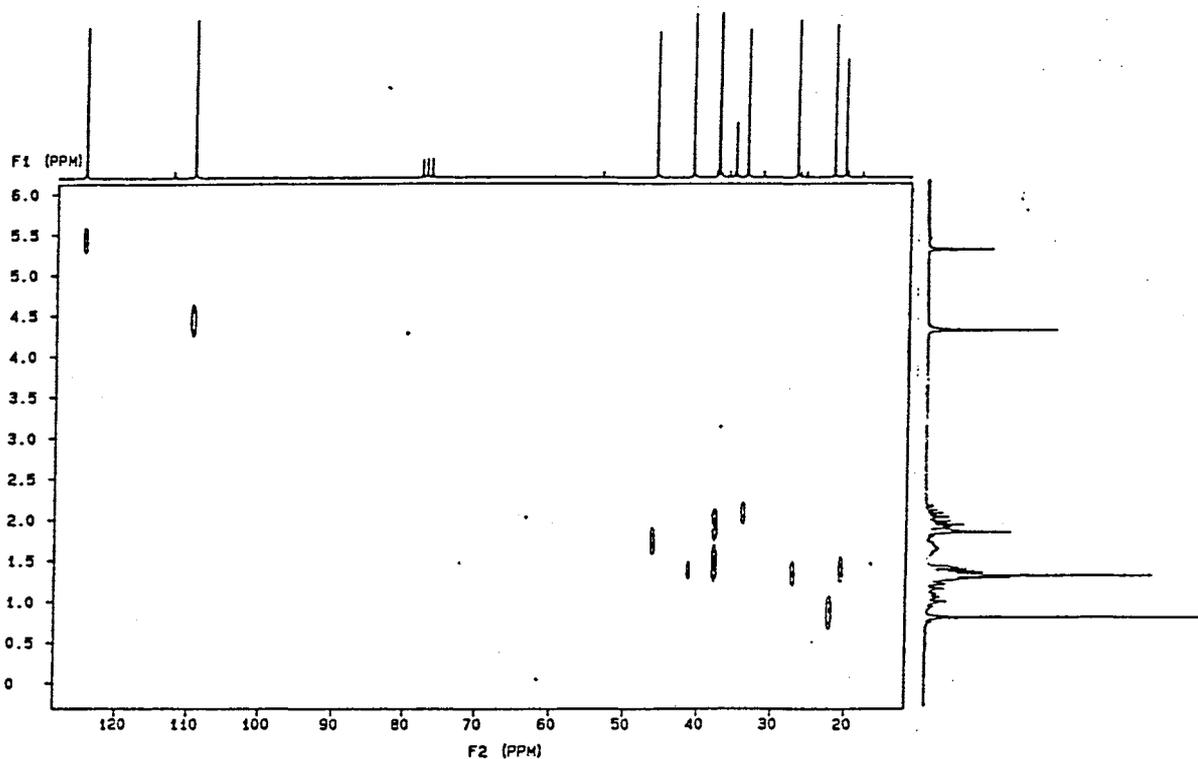


Figura 101: Espectro RMN C-H COSY da Octalona Cis 32.

No espectro de IV observa-se as absorções a 3050cm^{-1} do estiramento C-H insaturado, a 1680cm^{-1} estiramento da carbonila conjugada, a 1640cm^{-1} estiramento C=C e a 890cm^{-1} deformação fora do plano dos hidrogênios vinilidênicos.

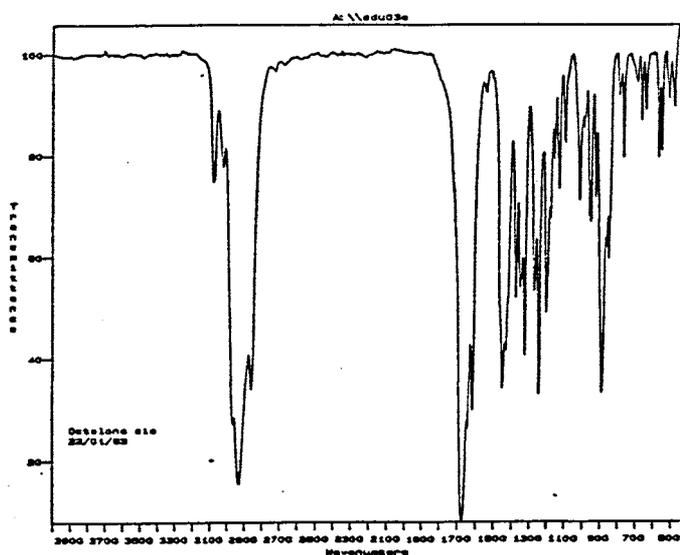


Figura 102: Espectro IV (filme) da Octalona Cis 32.

Tabela 7: Dados de RMN ^{13}C de 32

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	37,7	C ₈	27,0
C ₂	33,9	C ₉	41,1
C ₃	199,4	C ₁₀	35,4
C ₄	124,0	C ₁₁	148,4
C ₅	169,7	C ₁₂	109,2
C ₆	37,7	C ₁₃	20,5
C ₇	46,0	C ₁₄	22,0

Tabela 8: Dados de RMN ^1H de 32

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,76	1H	s	H ₄
4,77	2H	s	2H ₁₂
2,54-2,26	4H	m	2H ₆ /2H ₂
2,12	1H	tt (J=14,2Hz, J'=5,2Hz)	H ₇
1,93-1,74	4H	m	2H ₁ /2H ₈
1,77	3H	s	3H ₁₃
1,70-1,26	2H	m	2H ₉
1,26	3H	s	3H ₁₄

Novamente, pelo fato de comprovarmos que a octalona é cis e sabendo-se a configuração absoluta de C₇ (R), conclui-se que a configuração absoluta de C₁₀ é S e então ao reagir-se este composto em condições de não-equilíbrio, os produtos já terão definidas as configurações absolutas destes centros. Na análise de polarimetria obtém-se $[\alpha]_D^{25} = +44,9^\circ$ (c= 0,08, etanol), mostrando que o composto é dextrógiro, o que está de acordo com a literatura⁷³.

Então, através do método de alquilação derracemizante combinada com uma condensação aldólica seletiva, desenvolveu-se um método que pode-se dizer é o mais eficiente dentre os encontrados na literatura para a síntese de 32.

Nosso trabalho com a alquilação derracemizante da dihidrocarvona está publicado em *Tetrahedron: Asymmetry*¹¹⁰.

3.2.3 O Uso de Amina Racêmica

Quando sintetiza-se a octalona cis 32, a formação simultânea do cetol trans 47 não pode ser evitada. Entretanto, como consegue-se facilmente separá-los, esta reação também torna-se uma rota para a síntese de octalona trans 29, em menor proporção.

Pode-se então usar ao invés da (R)-feniletilamina (30), a (\pm)-feniletilamina, que também deve levar à formação de uma mistura das octalonas 29 e 32, facilmente separável, e numa proporção aproximada de 1:1. Teoricamente, como a amina S 27 gera exclusivamente a bicetona trans 44 e amina R 30 gera uma mistura 3,76:1 de 46 e 44, espera-se que a amina racêmica leve à obtenção de uma mistura 1,27:1 de bicetona trans 44 e cis 46.

Na verdade este processo só é possível porque os produtos são diastereoisômeros que podem ser facilmente separados, e isto não deixa de ser interessante para mostrar-se que um enantiômero não interfere na ação do outro, aspecto que ainda não foi abordado na literatura, para esta reação.

O uso da amina racêmica pode ser aplicado quando deseja-se sintetizar as duas octalonas e traz a vantagem de poder-se usar um indutor racêmico, mais barato, e mesmo assim obter-se os produtos homoquirais.

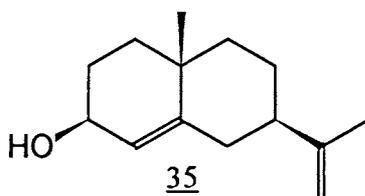
Experimentalmente, ao reagir-se as iminas racêmicas com a metilvinilcetona, obtém-se com 80% de rendimento uma mistura, 1,30:1 de 44 e 46 por cromatografia em fase gasosa. Realizou-se a condensação aldólica seletiva e posterior desidratação do cetol trans 47, com resultados semelhantes aos anteriores.

Desta forma, a partir da dihidrocarvona e da feniletilamina racêmica, obtém-se as duas octalonas homoquirais 29 e 32 com excelentes rendimentos químicos e óticos e mostra-se que um diastereoisômero não interfere na ação de indução assimétrica do outro.

3.3 Rota Sintética para 34

3.2.1 Redução da Octalona cis 32

A Redução da Octalona cis 32 foi realizada com LiAlH_4 em éter etílico, de acordo com a técnica de Marshall e Pike⁶⁵, e obteve-se quantitativamente o álcool 35, que possui a hidroxila equatorial, praticamente como o único produto da reação. Esta preferência de ataque axial sobre a carbonila se deve ao controle estereoeletrônico da adição^{12b}. Normalmente, para obter-se uma seletividade tão alta usa-se um reagente mais volumoso, como o L-Selectride¹⁰⁵. Os resultados obtidos são excelentes, na medida em que se conseguiu uma grande seletividade no álcool equatorial usando-se LiAlH_4 , que é muito mais barato e mais fácil de manipular que o L-Selectride. Não detectou-se produtos de redução da dupla ligação olefinica, como cetona ou álcool saturados, o que ocorre quando usa-se NaBH_4 ¹⁰⁵. Desta forma, pode-se dizer então que o método utilizado é o mais adequado para a obtenção de 35.



No espectro de RMN ^1H observa-se um singlete a 5,34ppm atribuído a H_4 , singlete a 4,72ppm para $2\text{H}'$ atribuído aos prótons H_{12} , que não se desdobram, a 4,22ppm aparece o multiplete relativo ao próton α -hidroxílico H_3 , a 1,75ppm e 1,12ppm observa-se os singletos para 3H relativos às metilas vinílica e angular, respectivamente. A largura do multiplete a 4,22ppm (28,6Hz) nos leva a concluir que H_3 é axial, pois acopla com $\text{H}_{2\text{ax}}$ ($J \sim 14\text{Hz}$), com $\text{H}_{2\text{eq}}$ ($J \sim 6\text{Hz}$) e com H_4 . Portanto a hidroxila é equatorial, como esperado. Só com técnicas de RMN multipulso usadas pode-se atribuir todos os carbonos inequivocamente, com exceção de C_1 e C_9 , porém como os carbonos do anel B, devem absorver em deslocamentos químicos muito semelhantes aos da octalona cis 32, atribui-se então todos os carbonos, cujos dados se encontram na tabela 9. Na tabela 10 apresentam-se os dados relativos a RMN ^1H .

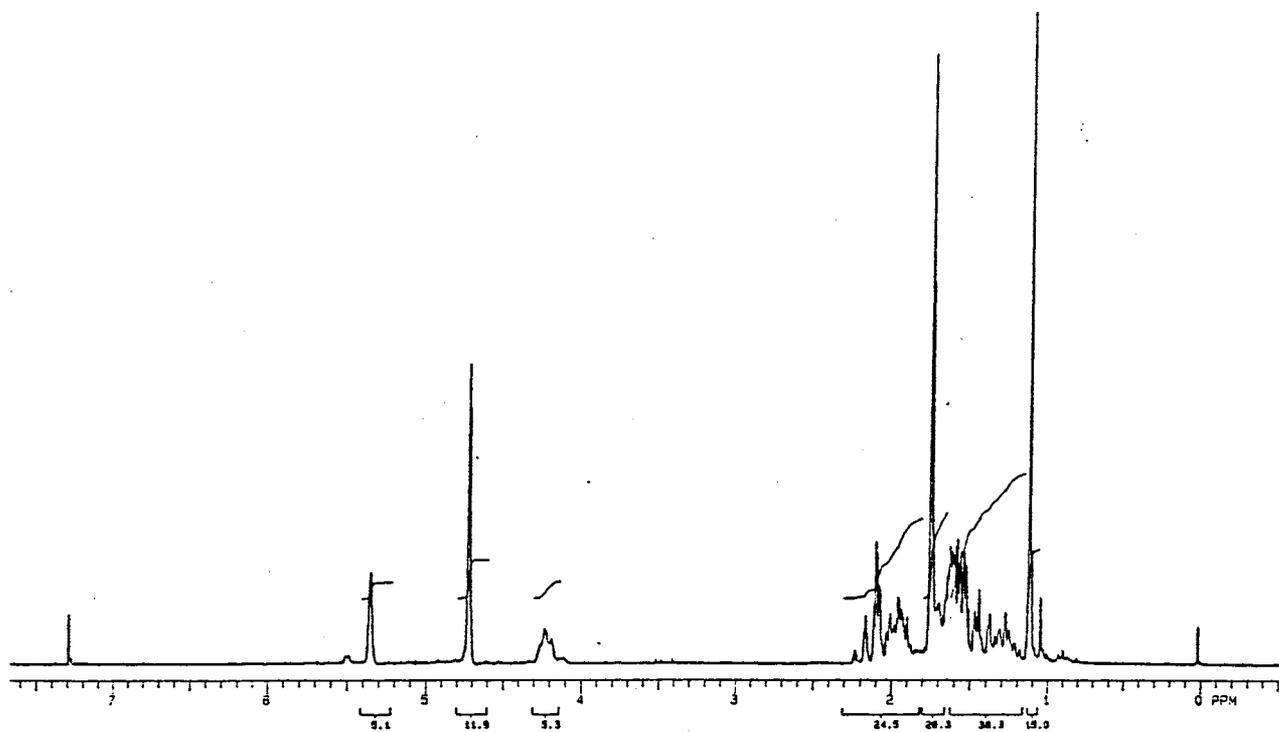


Figura 103: Espectro RMN ¹H do Álcool cis 35 (200MHz, CDCl₃, TMS).

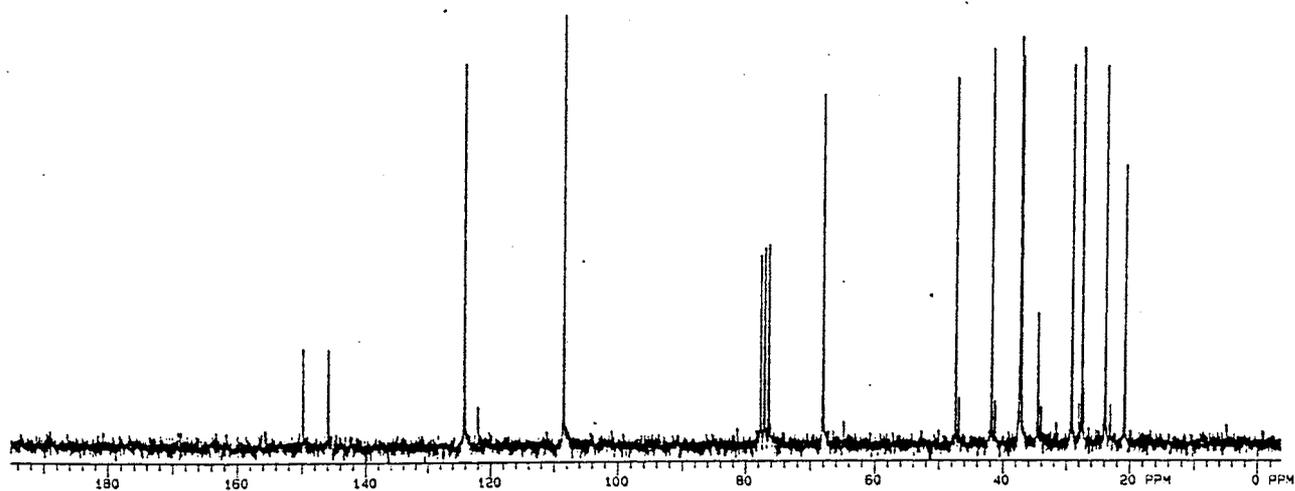


Figura 104: Espectro RMN ¹³C do Álcool cis 35 (50MHz, CDCl₃, TMS).

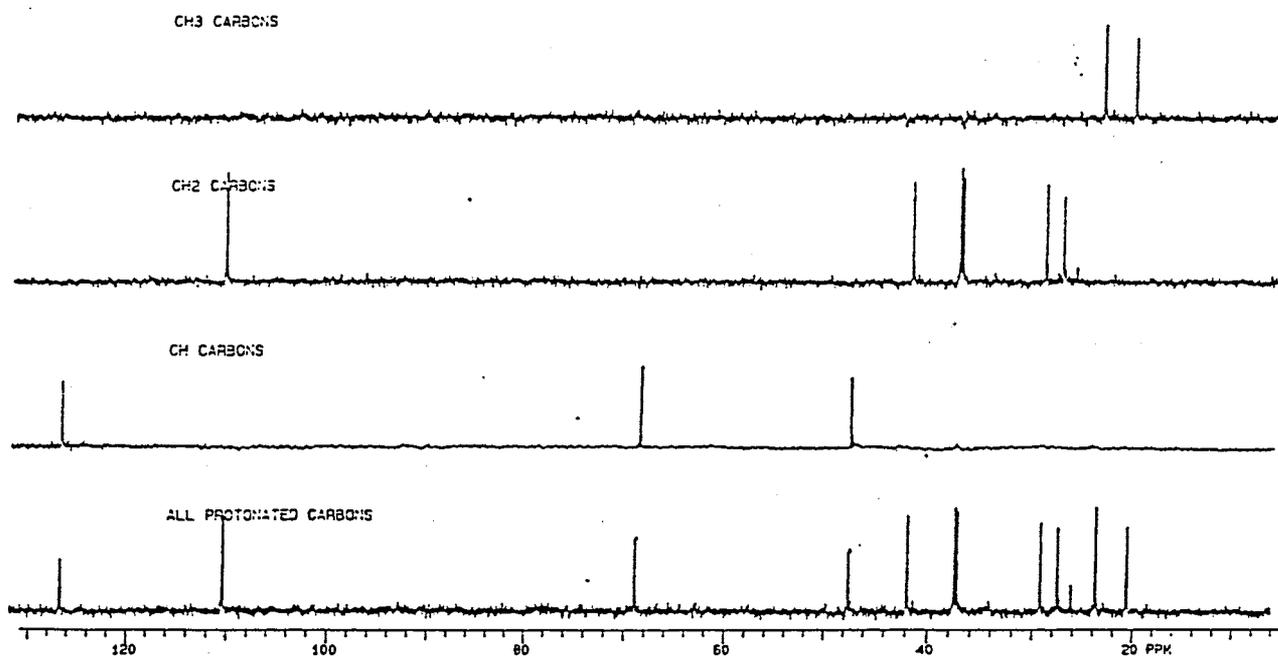


Figura 105: Espectro RMN DEPT do Álcool cis 35.

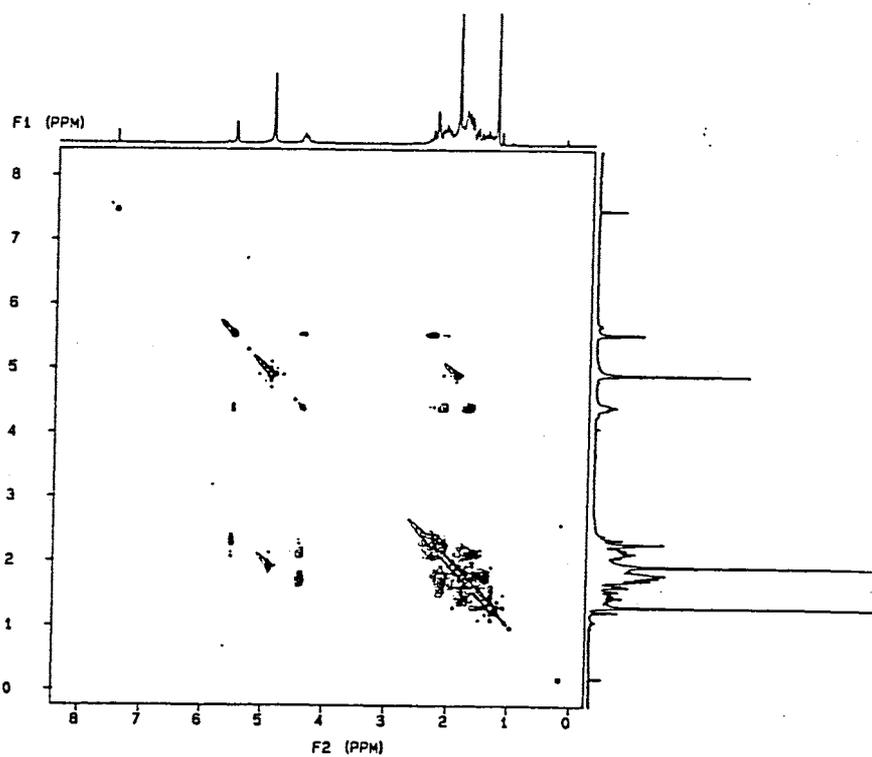


Figura 106: Espectro RMN H-H COSY do Álcool cis 35

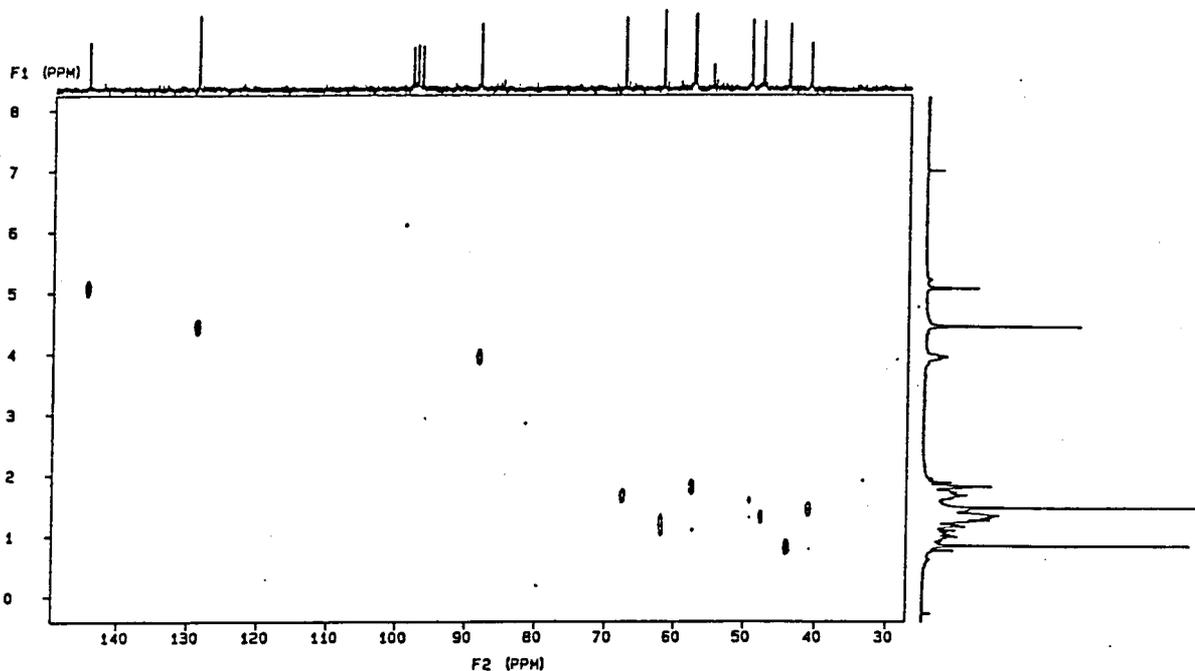


Figura 107: Espectro RMN C-H COSY do Álcool cis 35

No espectro de IV, observa-se a banda de estiramento OH a 3350cm^{-1} , a 3080cm^{-1} banda de estiramento CH insaturado, a 1650cm^{-1} banda de estiramento C=C, a 890cm^{-1} banda de deformação fora do plano da olefina terminal.

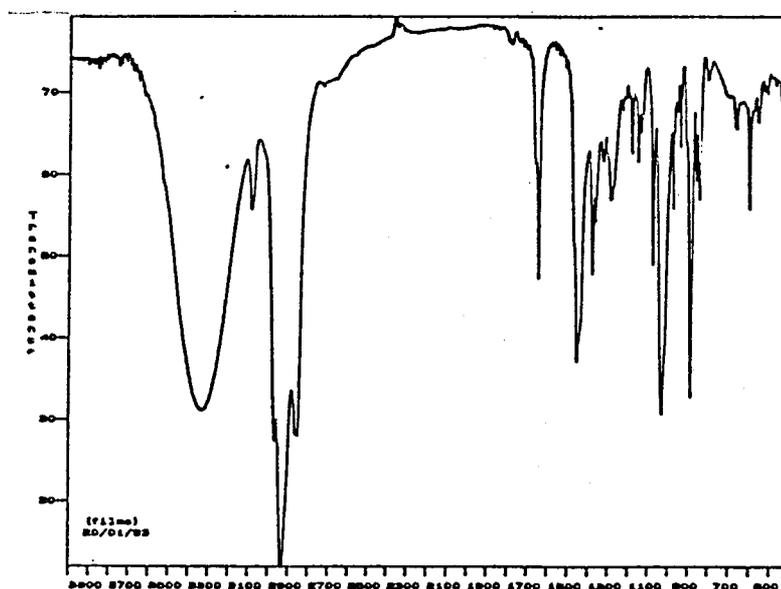


Figura 108: Espectro IV do Álcool cis 35 (filme).

Tabela 9: Dados de RMN ^{13}C de 35

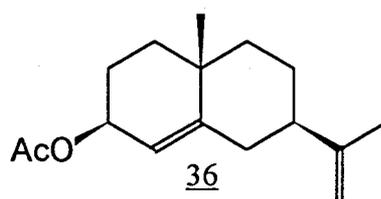
Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	37,1	C ₈	27,1
C ₂	29,1	C ₉	41,7
C ₃	68,1	C ₁₀	34,5
C ₄	124,1	C ₁₁	149,8
C ₅	145,9	C ₁₂	108,5
C ₆	37,3	C ₁₃	20,8
C ₇	47,4	C ₁₄	23,8

Tabela 10: Dados de RMN ^1H de 35

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,34	1H	s	H ₄
4,72	2H	s	2H ₁₂
4,22	1H	m	H ₃
2,25-1,95	4H	m	H ₇ /2H ₆ /2H _{2eq}
1,75	3H	m	3H ₁₃
1,64-1,40	6H	m	H _{2ax} /2H ₈ /2H ₉ /OH
1,40-1,15	2H	m	2H ₁
1,12	3H	s	3H ₁₄

3.3.2 Acetilação do Álcool 35

Acetilou-se a hidroxila com anidrido acético em piridina por 3h à temperatura ambiente⁶⁵ e obteve-se o acetato 36 com 82% de rendimento. Esta reação de proteção é bastante fácil como se esperava, na medida em que se trata de um álcool secundário.



No espectro de RMN ^1H observa-se a 5,29ppm um singlete largo para 2H, que é atribuído com o auxílio do espectro de C-H COSY aos prótons H_3 e H_4 , que coincidentemente absorvem quase na mesma frequência. A 4,71 ppm observa-se o singlete não desdobrado para 2H, relativo aos prótons vinilidênicos H_{12} , a 2,07ppm observa-se o singlete para 3H da metila do acetato, a 1,74ppm singlete para 3H da metila vinílica e a 1,13ppm singlete para 3H da metila angular.

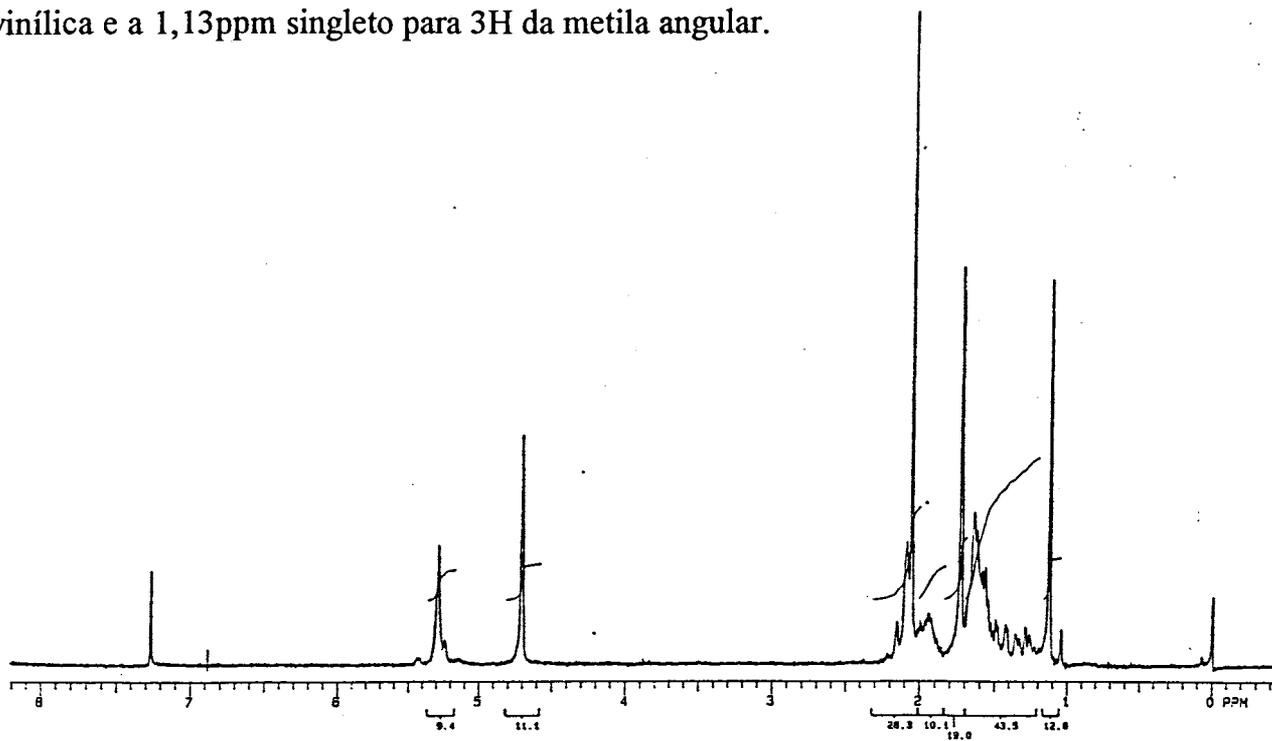


Figura 109: Espectro RMN ^1H do Acetato cis 36 (200MHz, CDCl_3 , TMS).

A atribuição do espectro de RMN ^{13}C é bastante simples, a partir dos dados do álcool 35 e com o uso de DEPT, só fica-se em dúvida em relação aos carbonos C_1 e C_6 , que é dirimida com o uso dos espectros de H-H COSY e C-H COSY. A diferença mais marcante em relação a 35 se dá no carbono C_2 , neste caso mais blindado, o que era esperado, na medida em que o efeito β de desblindagem de um acetato equatorial é 3ppm menor que o de um álcool equatorial. Observa-se ainda a carbonila a 171ppm e a metila α -carbonílica a 21,5ppm, sinais que obviamente não existiam no caso anterior.

Nas tabelas 11 e 12 apresentam-se os dados de RMN ^1H e ^{13}C de 36.

No espectro de IV observa-se a banda de estiramento C-H insaturado acima de 3000cm^{-1} , a 1740cm^{-1} absorve a carbonila, a 1650cm^{-1} estiramento C=C, a 1230cm^{-1} observa-se a banda de deformação característica de ésteres e a 894cm^{-1} a banda de deformação fora do plano dos hidrogênios da olefina terminal.

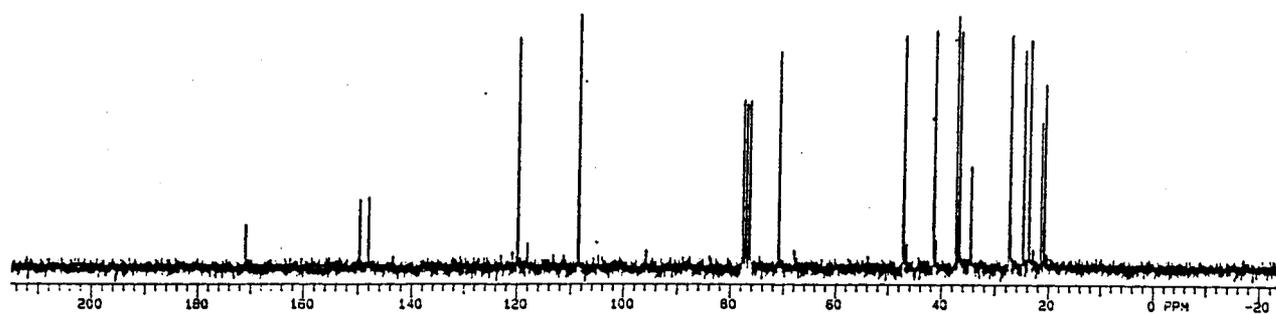


Figura 110: Espectro RMN ^{13}C do Acetato cis 36 (50MHz, CDCl_3 , TMS).

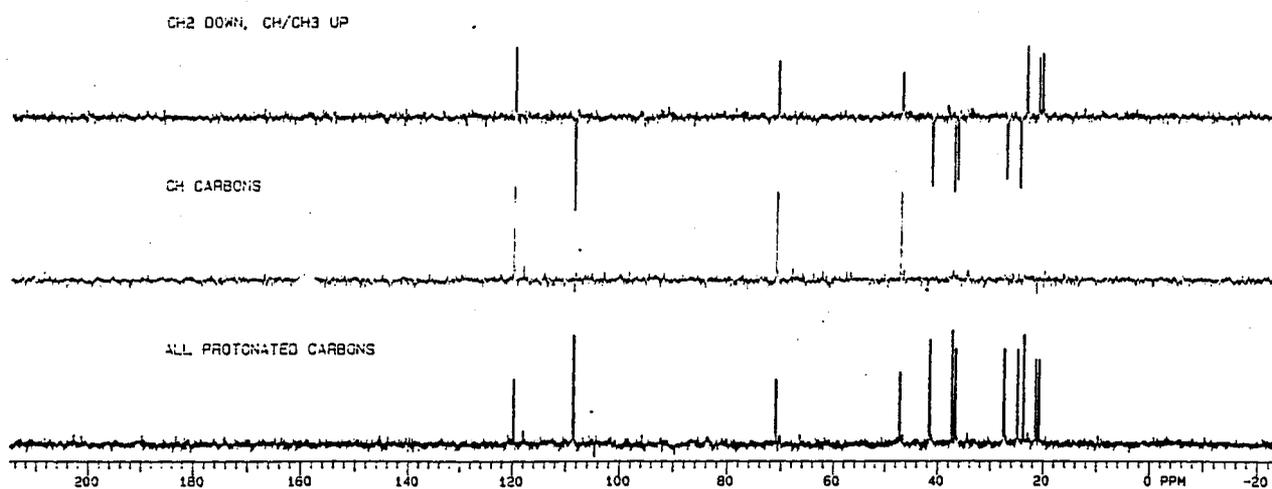


Figura 111: Espectro RMN DEPT do Acetato cis 36

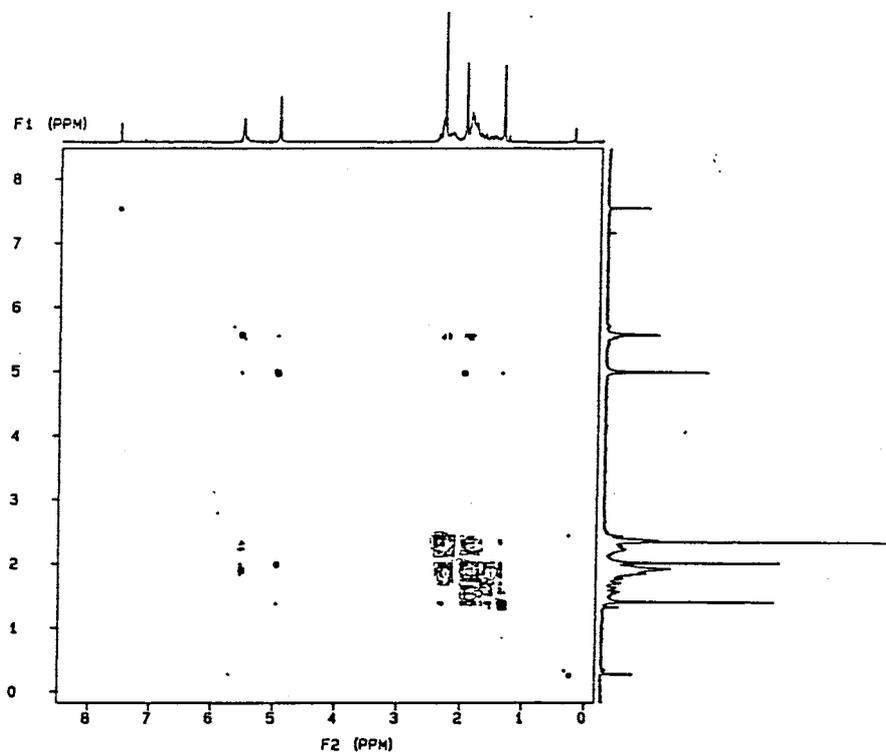


Figura 112: Espectro RMN H-H COSY do Acetato cis 36

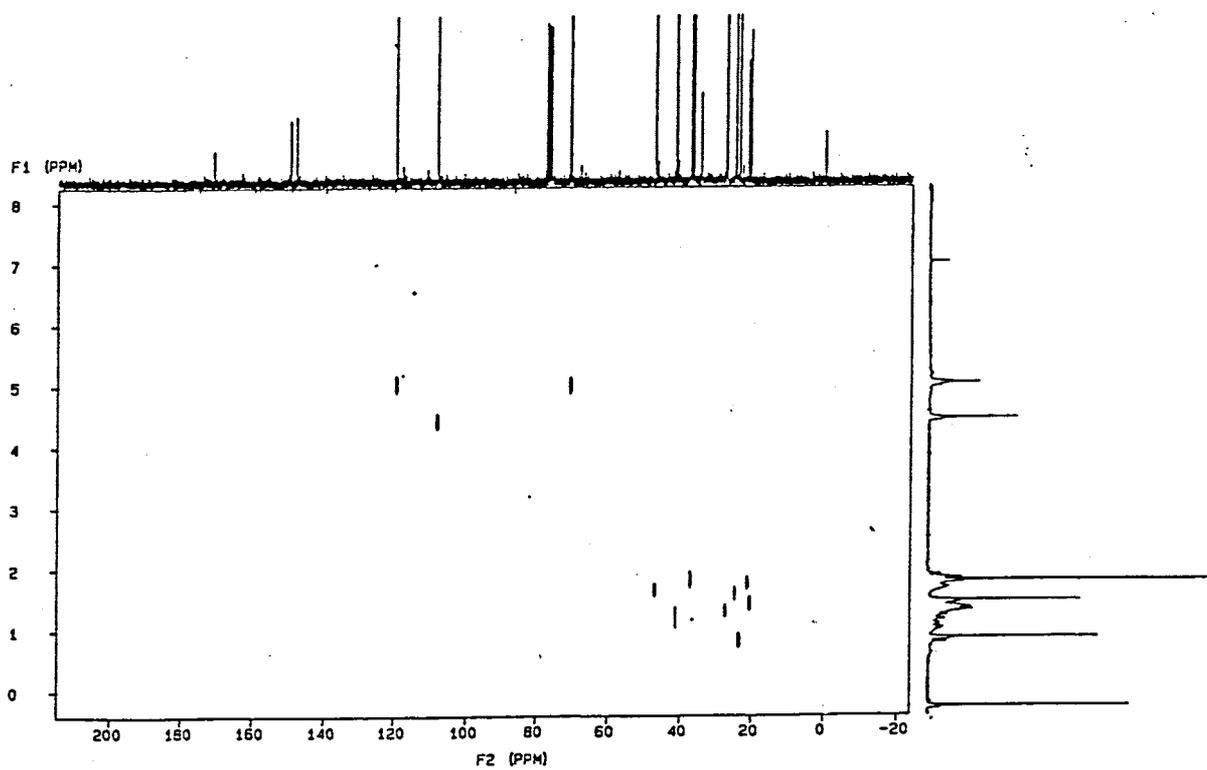


Figura 113: Espectro RMN C-H COSY do Acetato cis 36

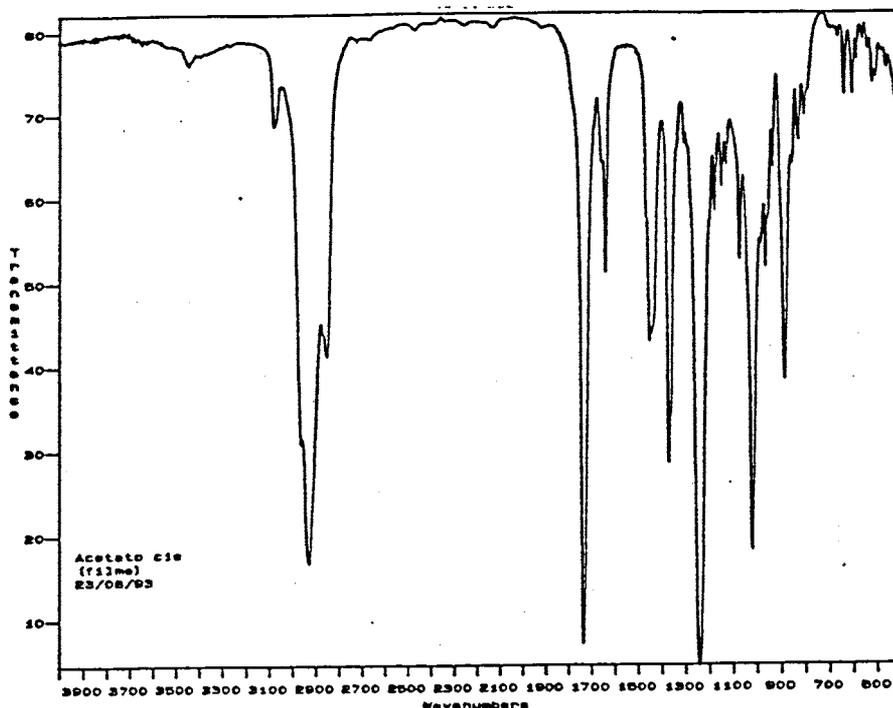


Figura 114: Espectro IV do Acetato cis 36 (filme).

Tabela 11: Dados de RMN ¹³C de 36

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	37,3	C ₉	41,7
C ₂	24,8	C ₁₀	34,5
C ₃	70,9	C ₁₁	149,6
C ₄	119,7	C ₁₂	108,5
C ₅	148,0	C ₁₃	20,8
C ₆	36,7	C ₁₄	23,8
C ₇	47,2	MeCO	21,5
C ₈	27,4	CO	171,0

Tabela 12: Dados de RMN ¹H de 36

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,29	2H	s largo	H ₃ /H ₄
4,71	2H	s	2H ₁₂
2,07	3H	s	MeCO
2,25-2,00	3H	m	H ₇ /2H ₆
2,00-1,85	2H	m	2H ₂
1,74	3H	s	3H ₁₃
1,70-1,25	6H	m	2H ₁ /2H ₈ /2H ₉
1,13	3H	s	3H ₁₄

3.3.3 Redução do Acetato 36

Para obter-se a octalina 37, foi necessária uma etapa de acetilação do álcool 35, na medida em que a redução de um álcool alílico com metal em solução é muito difícil¹¹¹.

O mecanismo da reação de redução do acetato alílico é radicalar^{111b} e está apresentado na figura 115. A redução envolve a transferência de 2 elétrons do metal para o substrato, que então sofre a eliminação do grupo acetato quando da transferência do segundo elétron, antes da protonação que leva à olefina mais substituída. Esta reação é favorecida quando se usa lítio e um solvente com baixa constante dielétrica como éter etílico. A amina mais frequentemente usada é a etilamina por questões de solubilidade, porém pode-se usar amônia líquida com um co-solvente.

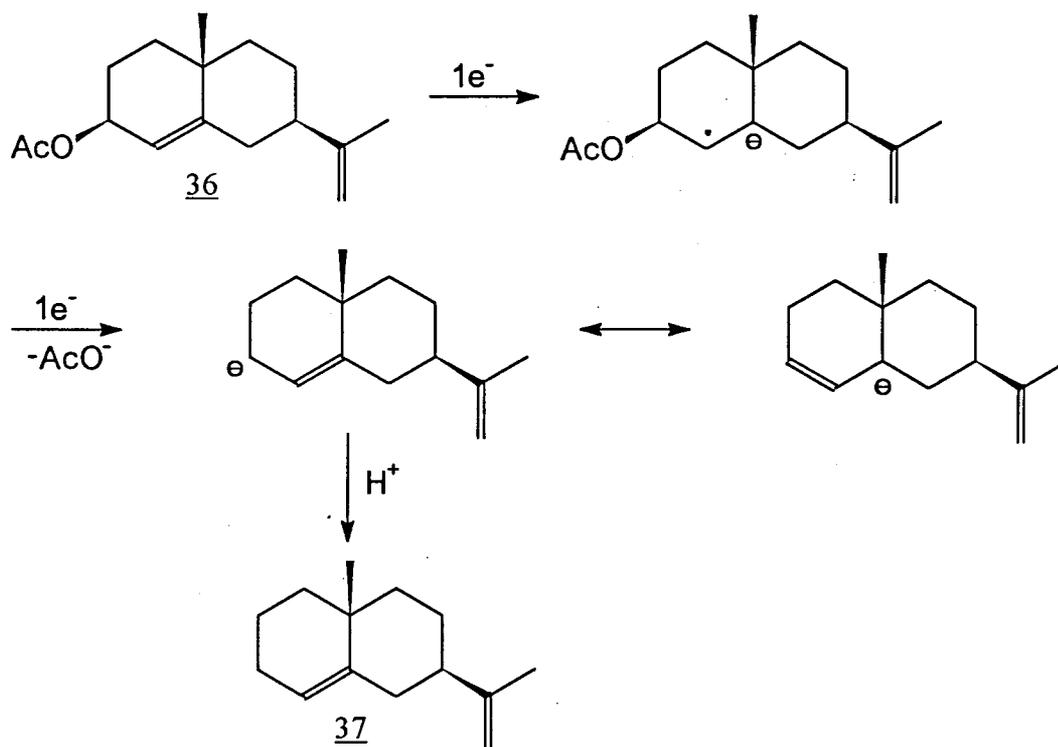


Figura 115: Mecanismo da redução do Acetato 36 com metal em solução

Usou-se nesta reação lítio e amônia líquida, com éter etílico como co-solvente^{65,112} e obteve-se após 10min de reação em banho de gelo-seco/etanol uma mistura 1:1 da octalina 37 e do álcool 35. Aumentamos o tempo de reação para até 2h esperando que o álcool se reduzisse, o que não ocorreu. Então aumentou-se a temperatura para $-20^{\circ}C$ (refluxo), o que também não alterou o curso da reação.

Imaginou-se então que a quantidade de lítio usada não fosse suficiente (relação lítio/substrato 4:1) para efetuar a reação radicalar, e que o acetato estivesse sendo hidrolisado a álcool nas condições reacionais. Aumentou-se então a proporção de lítio para 7:1 e 15:1, o que não resultou em nenhuma diferença na proporção dos produtos obtidos, sempre levando a uma mistura 1:1 entre o álcool 35 e o acetato 37. As reações foram realizadas sob rigorosa exclusão de umidade, que poderia ser a causadora da hidrólise.

Uma explicação para a obtenção de álcool pode ser uma competição entre a redução desejada e a reação de Bouveault-Blanc¹¹³, cujo mecanismo se encontra na figura 116.

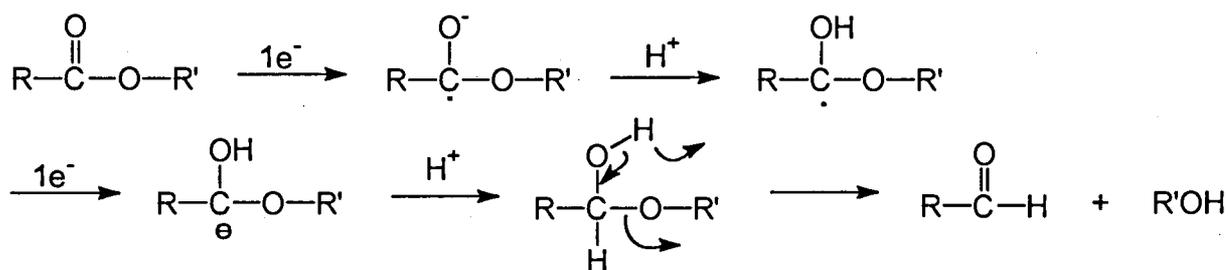
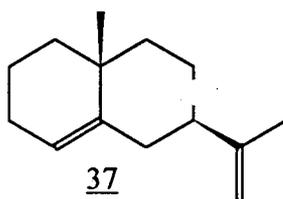


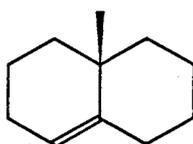
Figura 116: Mecanismo da Reação de Bouveault-Blanc

A reação de Bouveault-Blanc necessita normalmente de uma boa fonte de prótons, na medida em que há protonação antes da transferência do segundo elétron. Em nosso caso, como o ânion alílico formado é bastante estável, a transferência deste segundo elétron deveria ser mais favorecida que a protonação, pois com a exclusão rigorosa de água, não temos nenhuma fonte de prótons mais eficiente que a amônia, porém as várias alterações das condições reacionais tentadas não levaram a resultados melhores. Em outro trabalho recente também foram encontrados os mesmos problemas de rendimentos baixos para esta reação¹¹⁴.

Então, na medida em que este trabalho tem como objetivo a síntese do sesquiterpeno 34 como exemplo de aplicação da técnica de alquilação derracemizante com a dihidrocarvona, resolvemos não explorar mais as condições desta reação. Purificou-se a octalina 37 por cromatografia flash, com um rendimento de 37% para que se pudesse continuar a síntese.



No espectro de RMN ^1H de 37, observa-se o singlete de H_4 a 5,34ppm, um singlete a 4,70ppm para 2H relativo aos prótons H_{12} , que novamente não se encontram desdobrados, um singlete a 1,74ppm da metila vinílica e um singlete a 1,07ppm da metila angular. A atribuição do espectro de RMN ^{13}C foi feita com base nos deslocamentos químicos dos carbonos do anel B da octalona cis 32 e os dos carbonos do anel A da octalina 48¹¹⁵.



48

As atribuições foram plenamente confirmadas pelos espectros de DEPT, H-H COSY e C-H COSY, que permitiram a atribuição completa do espectro de ^1H .

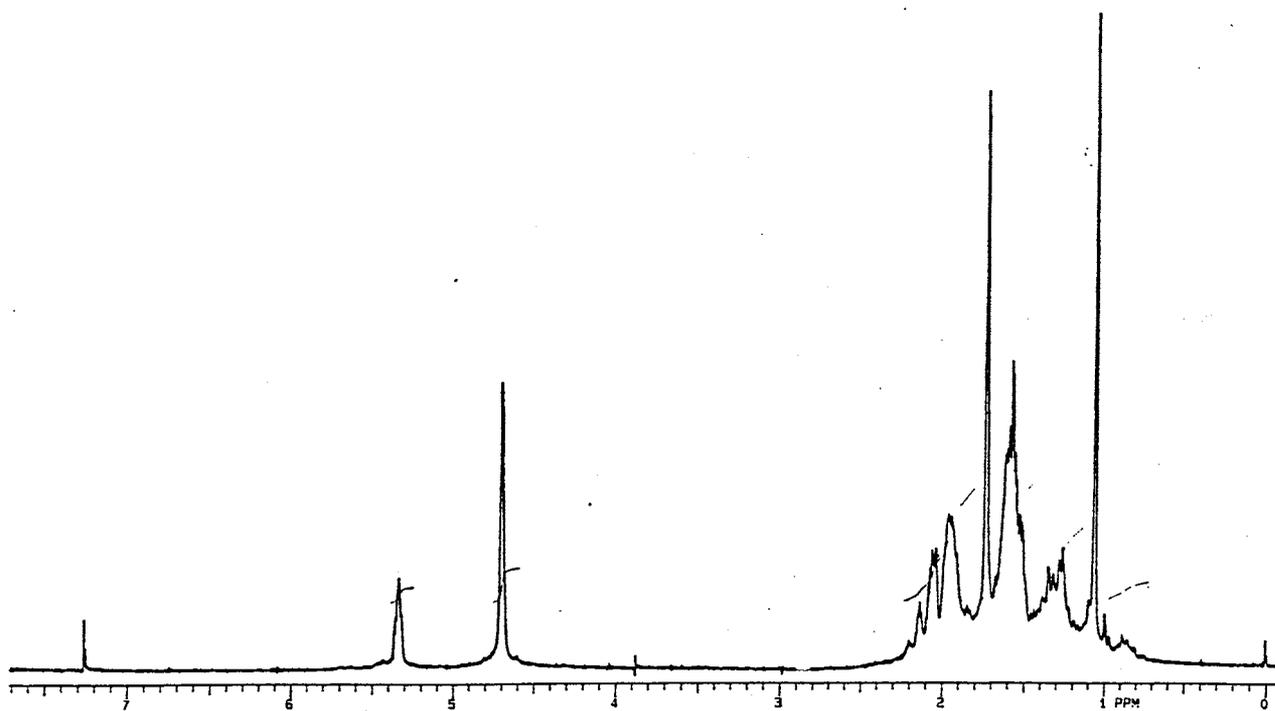


Figura 117: Espectro RMN ^1H da Octalina cis 37 (200MHz, CDCl_3 , TMS).

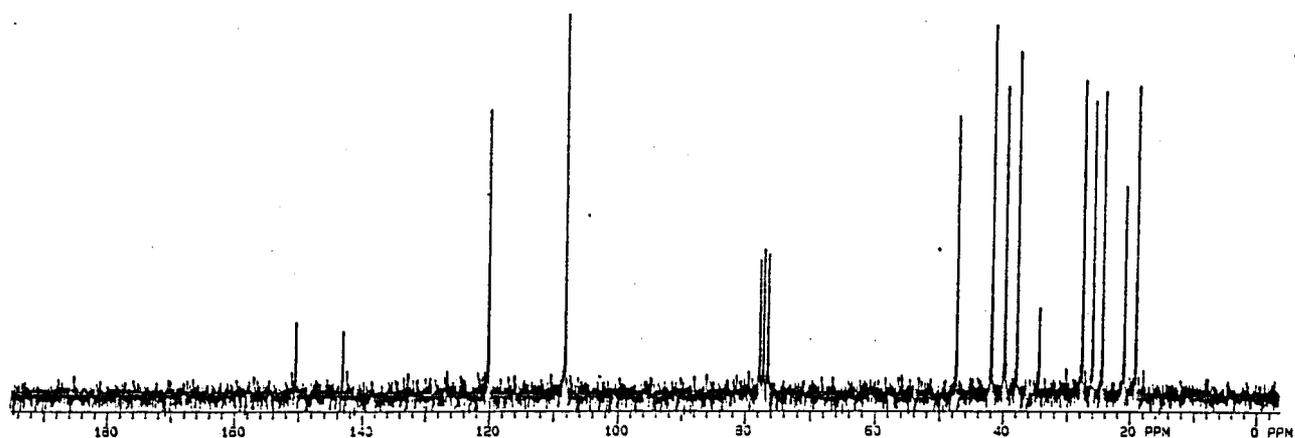


Figura 118: Espectro RMN ^{13}C da Octalina cis 37 (50MHz, CDCl_3 , TMS).

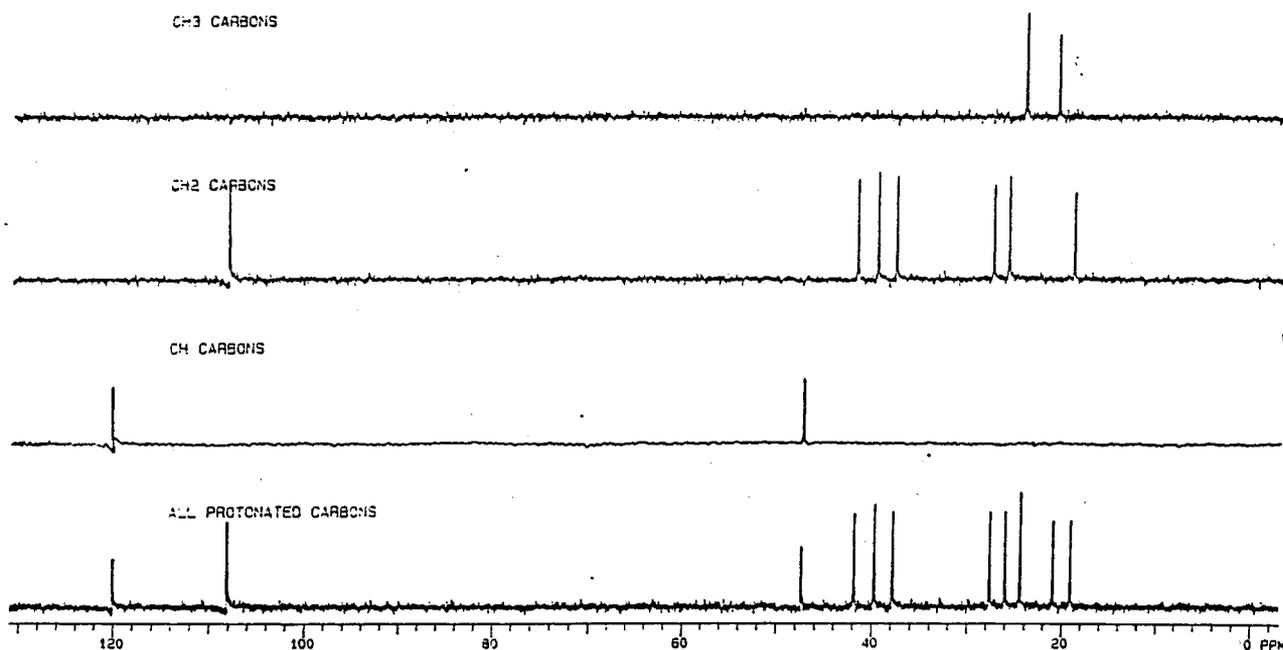


Figura 119: Espectro RMN DEPT da Octalina cis 37.

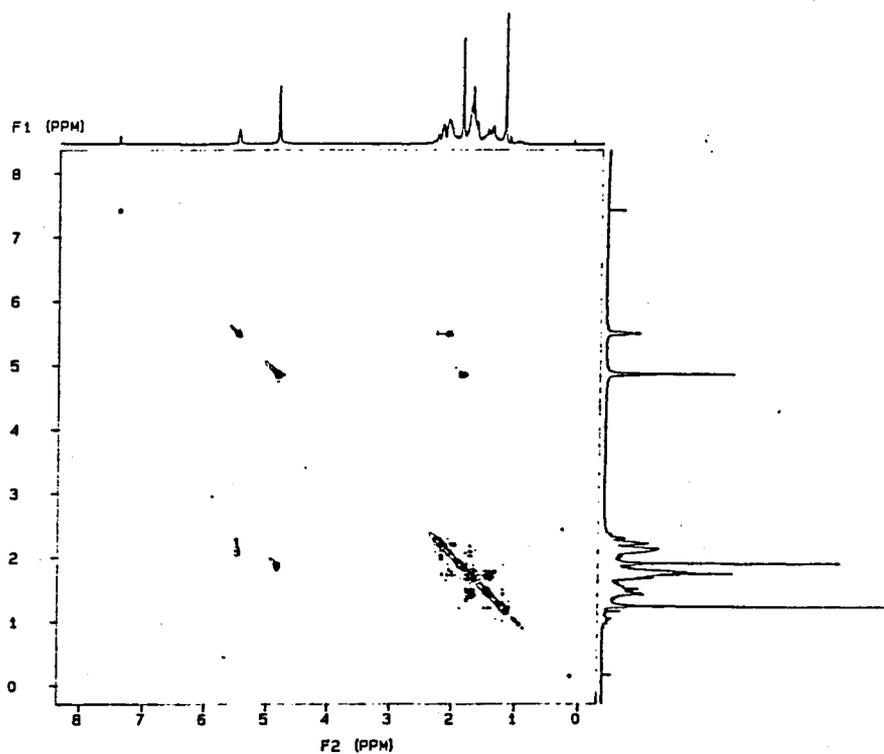


Figura 120: Espectro RMN H-H-COSY da Octalina cis 37

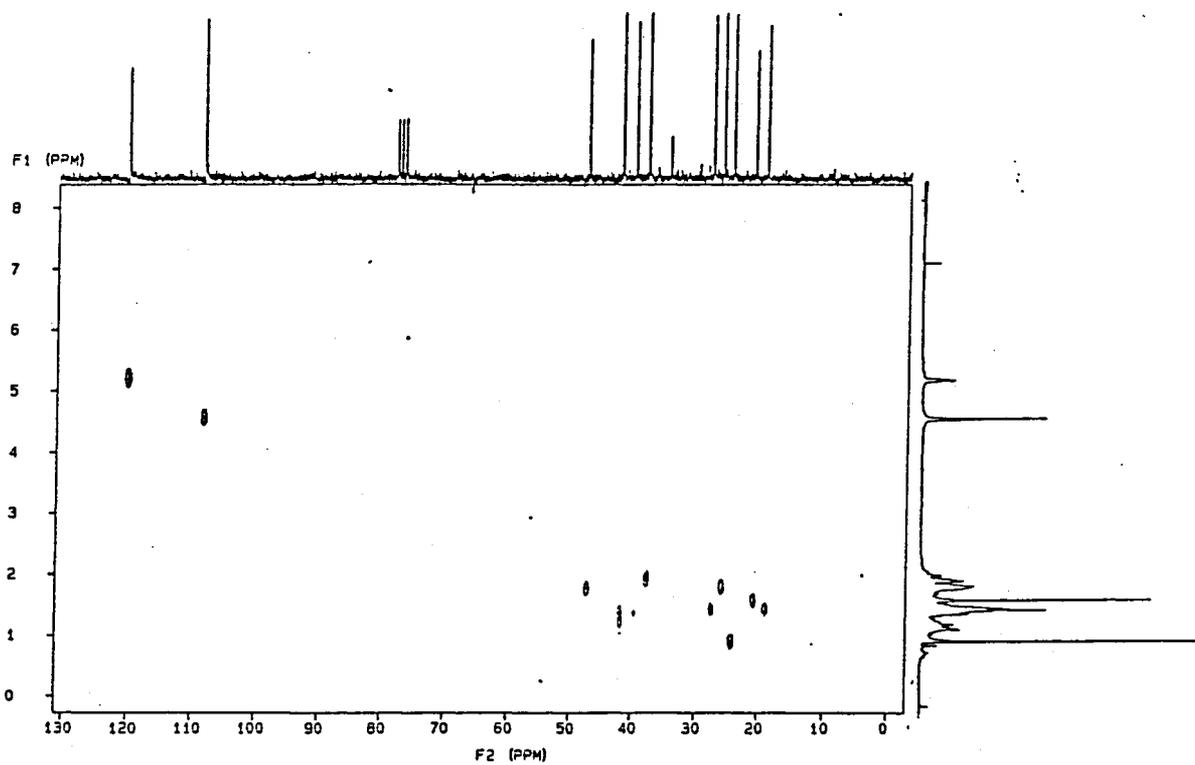


Figura 121: Espectro RMN C-H-COSY da Octalina cis 37

No espectro de IV observa-se a 3040cm^{-1} a banda de estiramento de C-H insaturado, a 1640cm^{-1} do estiramento C=C, a 895cm^{-1} da deformação fora do plano de olefina terminal e a 830cm^{-1} deformação fora do plano de olefina trissubstituída.

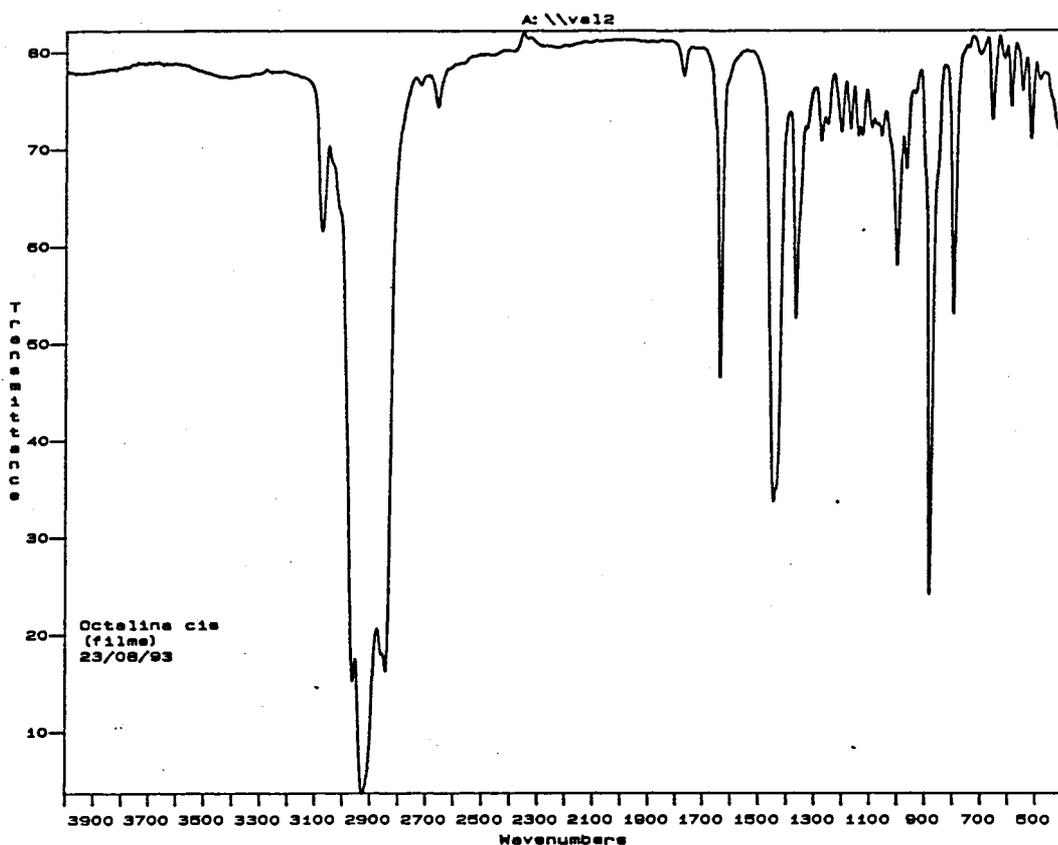


Figura 122: Espectro IV da Octalina cis 37.

Nas tabelas 13 e 14 apresenta-se os dados de RMN ^{13}C e ^1H de 37.

Tabela 13: Dados de RMN ^{13}C de 37

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	39,7	C ₈	27,6
C ₂	19,1	C ₉	41,8
C ₃	26,0	C ₁₀	34,3
C ₄	120,1	C ₁₁	150,3
C ₅	143,0	C ₁₂	108,1
C ₆	37,8	C ₁₃	20,9
C ₇	47,3	C ₁₄	24,4

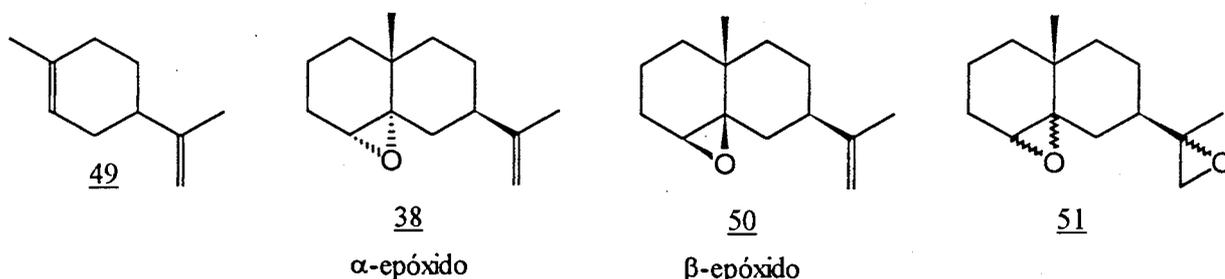
Tabela 14: Dados de RMN ^1H de 37

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,34	1H	s	H ₄
4,70	2H	s	2H ₁₂
2,20-1,91	5H	m	H ₇ /2H ₆ /2H ₃
1,74	3H	s	3H ₁₃
1,70-1,50	4H	m	2H ₂ /2H ₈
1,50-1,20	4H	m	2H ₁ /2H ₉
1,07	3H	s	3H ₁₄

3.3.4 Epoxidação da Octalina cis 37.

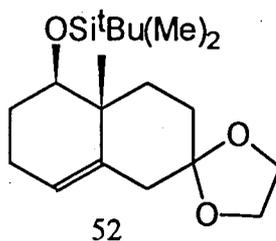
A epoxidação com perácidos é um processo de adição eletrofílica, portanto quanto mais nucleofílica for a olefina, mais facilmente será epoxidada. Assim sendo, a exemplo do limoneno (49)¹¹⁶, controlando-se o tempo de reação e quantidade de perácido, pode-se seletivamente epoxidar a ligação olefínica endocíclica da octalina 37.

Usou-se nesta reação ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) em diclorometano por um tempo de 3h¹¹⁷, o que levou a uma mistura 1:1 dos α -epóxido 38 e β -epóxido 50 com 85% de rendimento. A proporção entre os epóxidos foi medida por cromatografia em fase gasosa. Obteve-se ainda com 11% de rendimento uma mistura de diepóxidos diastereoisômeros 51.

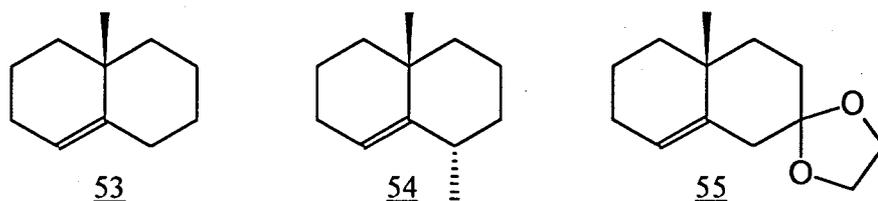


Os α - e β -epóxidos 38 e 50 possuem o mesmo r.f. em cromatografia em camada delgada e não foi possível separá-los por cromatografia em coluna.

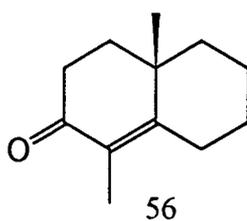
Poderia-se esperar que a presença da metila axial em C₁₀ impedisse o ataque pela face β da dupla ligação, fazendo com que o α-epóxido 38 fosse obtido em maior proporção que o β-epóxido 50. Este tipo de efeito foi observado com o composto 52, cuja epoxidação nas mesmas condições por nós utilizadas, forneceu uma mistura 7:3 entre o α- e o β-epóxido¹¹⁸.



Porém, neste caso outros fatores ligados à presença do grupo terc-butildimetilsilila devem contribuir para a seletividade. Para os compostos 53¹¹⁹, 54¹²⁰ e 55¹²¹, entretanto, obteve-se misturas 1,33:1, 1,33:1 e 1,5:1, respectivamente em α- e β-epóxidos.



Uma explicação dada na literatura⁹⁹ para esta baixa seletividade é a presença de um hidrogênio pseudo-axial em C₃, que exerceria um impedimento estérico na face α da dupla ligação, contrabalançando o impedimento na face β pela metila angular. Esta afirmação é suportada pelo fato de que a epoxidação de 56, cujo C₃ apresenta hibridização sp², fornece uma mistura 24:1 entre o α- e o β-epóxidos⁹⁹.



No espectro de RMN de ^1H da mistura de epóxidos observa-se a 4,70ppm um singlete relativo aos prótons H_{12} , a 2,95ppm um multipletto relativo aos prótons H_4 , a 1,73ppm um singlete relativo às metilas vinílicas e a 1,11ppm e 1,08ppm observa-se dois singletos muito próximos relativos às metilas angulares, e que são os sinais mais evidentes do espectro de ^1H que mostram a mistura dos dois epóxidos.

No espectro de APT, observa-se claramente a mistura praticamente 1:1 entre os epóxidos. O carbono C_7 é o mais sensível à estereoquímica do anel oxirano. Nos dois epóxidos ele é mais protegido que na octalina 37, por estar em posição γ ao anel., porém, no α -epóxido, onde a configuração é gauche esta proteção é maior ($\delta=42,5\text{ppm}$) que no β -epóxido ($\delta=45,0\text{ppm}$), onde a configuração é trans.

No espectro de IV observa-se a 3050cm^{-1} banda de estiramento de C-H insaturado, a 1630cm^{-1} estiramento C=C, a 900cm^{-1} absorção de deformação fora do plano da olefina terminal.

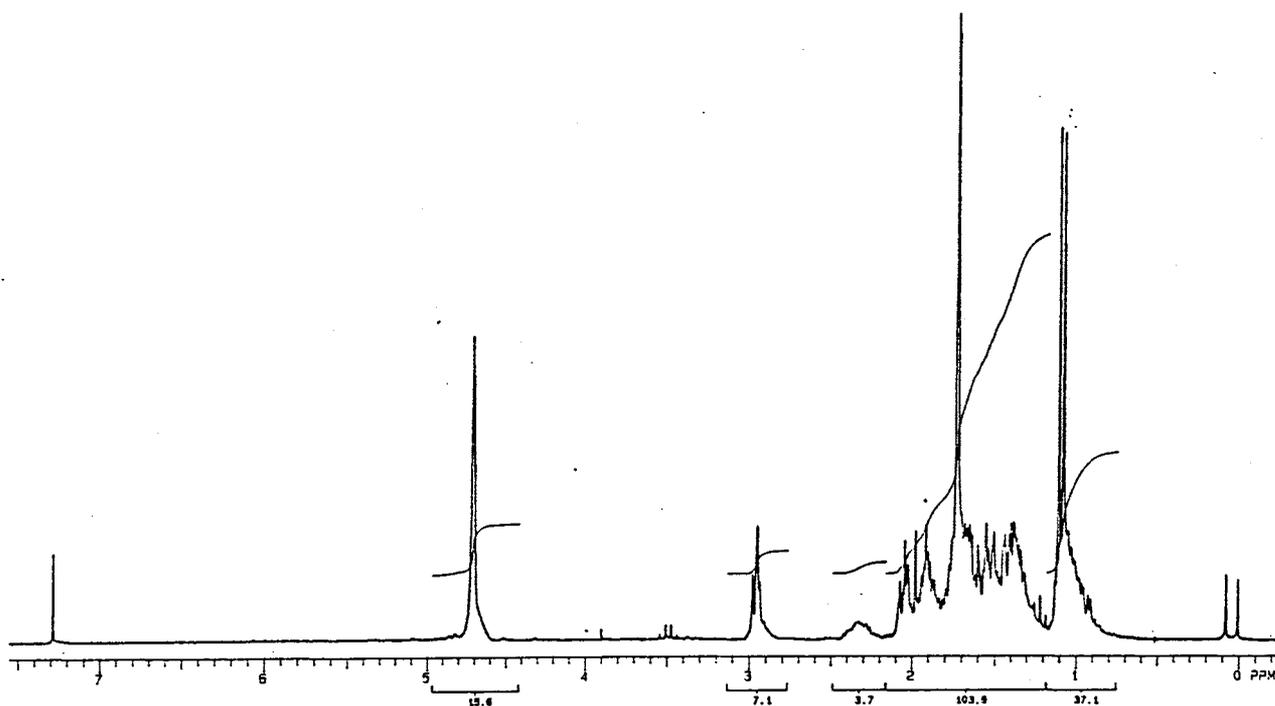


Figura 123: Espectro RMN ^1H da Mistura de Epóxidos 38 e 50 (200.MHz, CDCl_3 , TMS).

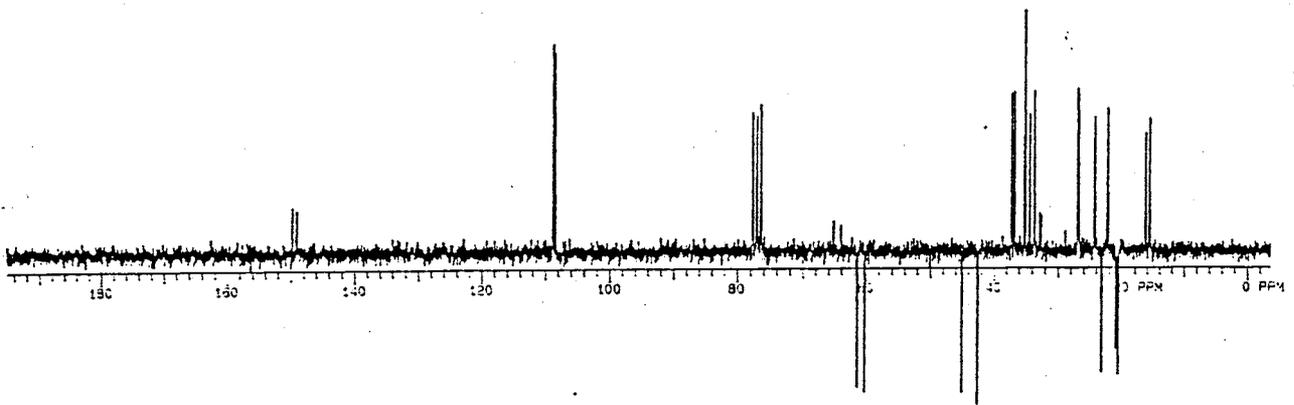


Figura 124: Espectro RMN APT da Mistura de Epóxidos 38 e 50.

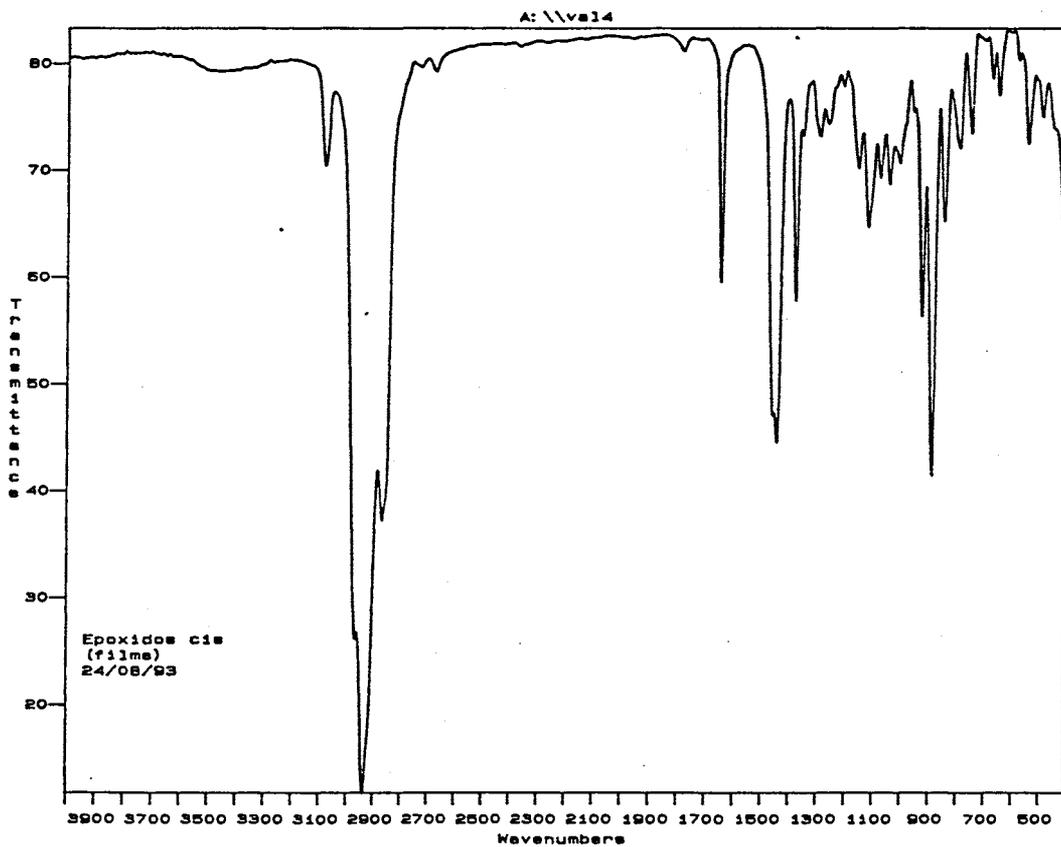


Figura 125: Espectro IV da Mistura de Epóxidos 38 e 50 (filme).

Já no espectro de ^1H da mistura de diepóxidos 51, observa-se o desaparecimento do sinal a 4,77ppm que combinado com o aparecimento de dois multipletos a 2,65ppm e 2,54ppm relativos aos prótons H_{12} e do singlete a 1,28ppm relativo à metila H_{13} , ligada ao anel oxirano, nos levam à conclusão de que a dupla da isopropenila também foi atacada. Observa-se ainda o multipletto a 2,94ppm referente à H_4 e os dois singletos a 1,09ppm e 1,07ppm das metilas angulares .

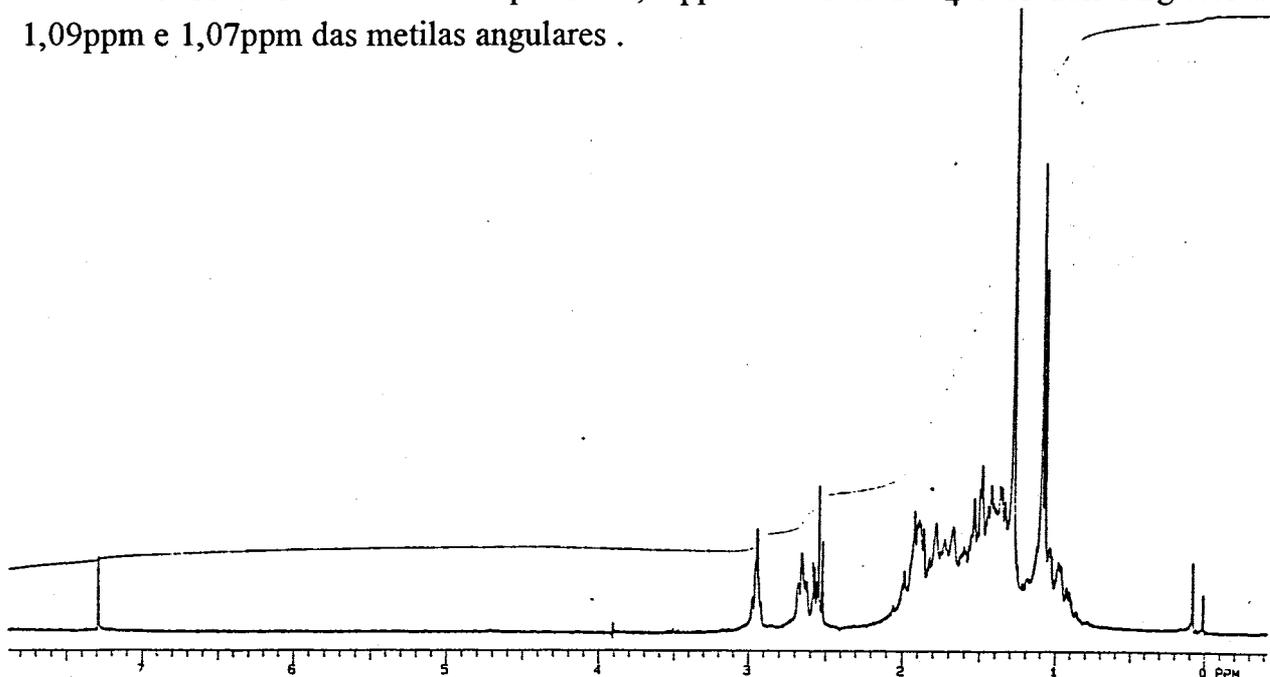


Figura 126: Espectro RMN ^1H da Mistura de Diepóxidos 51 (200.MHz, CDCl_3 , TMS).

No espectro de IV não observa-se as bandas devido a C-H insaturado a 3100 cm^{-1} e estiramento C=C a 1650 cm^{-1} , o que indica o ataque na dupla ligação terminal.

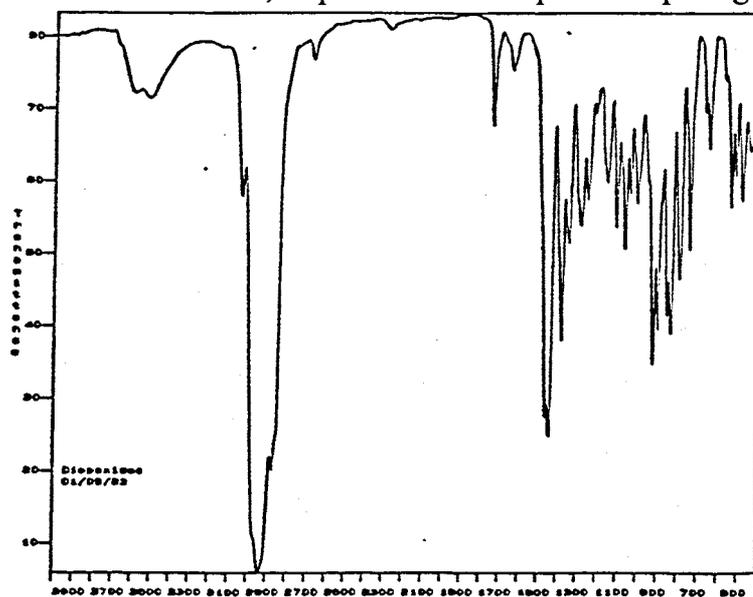


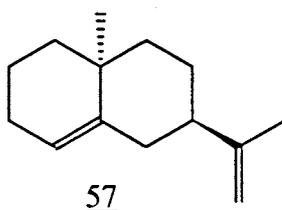
Figura 127: Espectro IV da Mistura de Diepóxidos 51 (filme).

3.4 Rota Sintética para 33

3.4.1 Epoxidação da Octalona 29

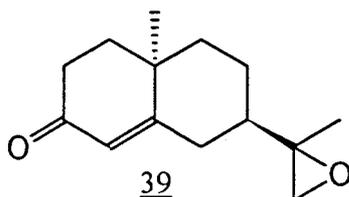
Para a introdução da hidroxila em C₁₁ usou-se a técnica de Marshall e Pike⁶⁵, epoxidando seletivamente a ligação dupla não conjugada da octalona trans 29 com MCPBA. Outras técnicas de hidratação desta olefina, como a oximercuração-demercuração¹²³ já se mostraram pouco efetivas para este tipo de composto⁶⁵. A introdução da hidroxila na primeira etapa da síntese nos evita alguns problemas que surgiriam caso ela fosse introduzida posteriormente, como por exemplo a epoxidação na da dupla C₄-C₅ na octalina 57.

A quimiosseletividade se deve ao fato de a dupla ligação conjugada na octalona trans 29 ser menos nucleofílica que a não-conjugada. Para epoxidar este tipo de dupla ligação recorre-se normalmente a um processo nucleofílico (H₂O₂/OH⁻)¹²².



Controlando-se o tempo e o excesso de perácido, pode-se conseguir a epoxidação exclusiva da dupla ligação C₁₁-C₁₂. Usando-se 25% de excesso de MCPBA em CH₂Cl₂ por 6h¹¹⁶, obteve-se a epoxicetona 39 como um sólido branco com p.f. 57-59°C, com 90% de rendimento. Não detectou-se produto de epoxidação à dupla ligação conjugada, o que foi obtido com a octalona 56 com 80% de rendimento em 10h de reação⁹⁹.

Outra vantagem é que a redução da epoxicetona 39 com LiAlH₄ leva em uma só etapa à introdução de hidroxilas em C₁₁ e C₃, que será necessária para a desoxigenação deste carbono.



No espectro de RMN ^1H observa-se um singlete a 5,78ppm de H_4 , e não há absorção a 4,7ppm, indicando que o ataque se deu na ligação dupla não conjugada. A 2,77ppm e 2,51ppm observa-se os dois dubletos ($J=4,3\text{Hz}$) do sistema AX dos prótons H_{12} , a 1,32ppm observa-se um singlete da metila ligada ao anel oxirano e 1,26ppm o singlete da metila angular. A 1,30ppm observa-se um sinal que deve ser do diastereoisômero em C_{11} que se forma em menor quantidade, uma vez que a epoxidação não é totalmente seletiva⁶⁵. A presença do diastereoisômero é melhor observada no espectro de ^{13}C . Neste espectro, observa-se a 58,4ppm o quaternário C_{11} e a 52,4ppm C_{12} , ambos carbonos ligados a heteroátomo. Os demais carbonos são atribuídos em comparação com os valores de deslocamento químico da octalona trans 29, e as atribuições são confirmadas nos espectros de DEPT, H-H COSY e C-H COSY, sendo que neste caso que o substituinte em C_7 com epóxido apresenta um menor efeito α e β e um maior efeito γ que o substituinte isopropenila.

Nas tabelas 15 e 16 apresenta-se os dados de RMN ^{13}C e ^1H de 39.

No espectro de IV, observa-se a 1680cm^{-1} a absorção da carbonila conjugada, 1620cm^{-1} estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ e não observa-se absorção a 890cm^{-1} , indicando o ataque na ligação dupla terminal.

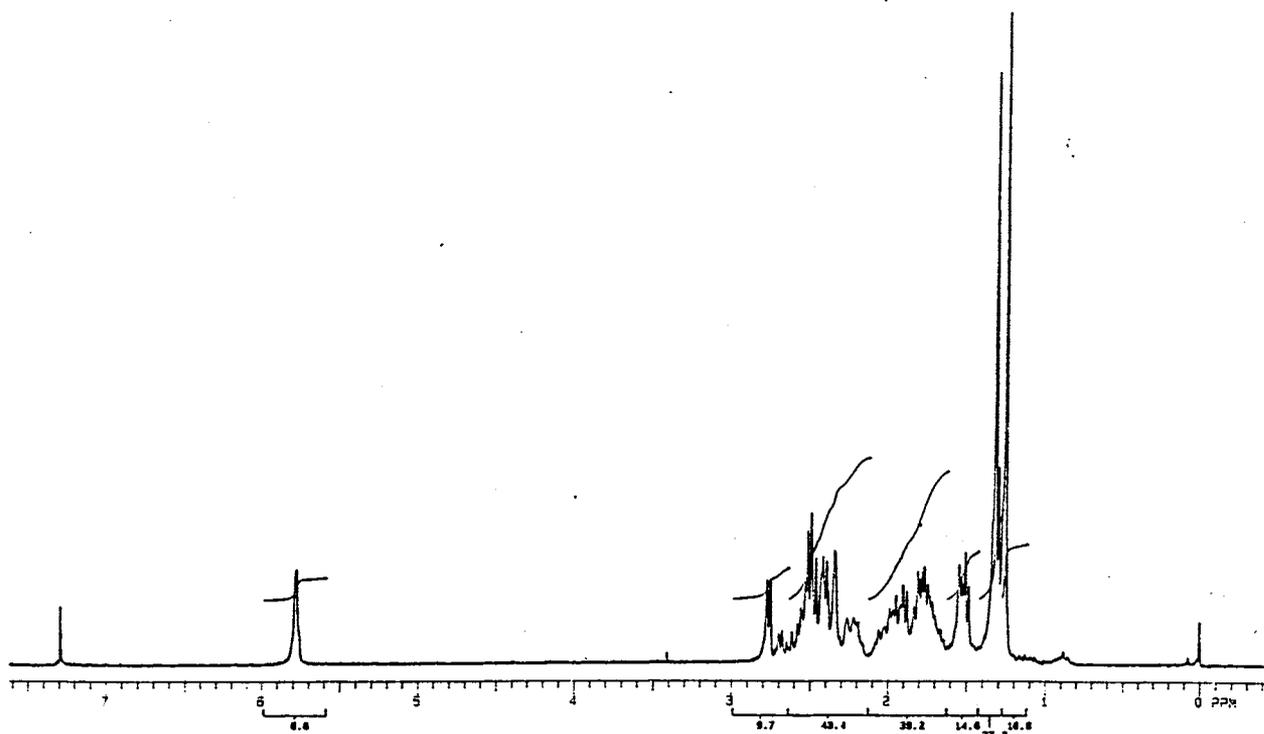


Figura 128: Espectro RMN ^1H da Epoxicetona trans 39 (200MHz, CDCl_3 , TMS).

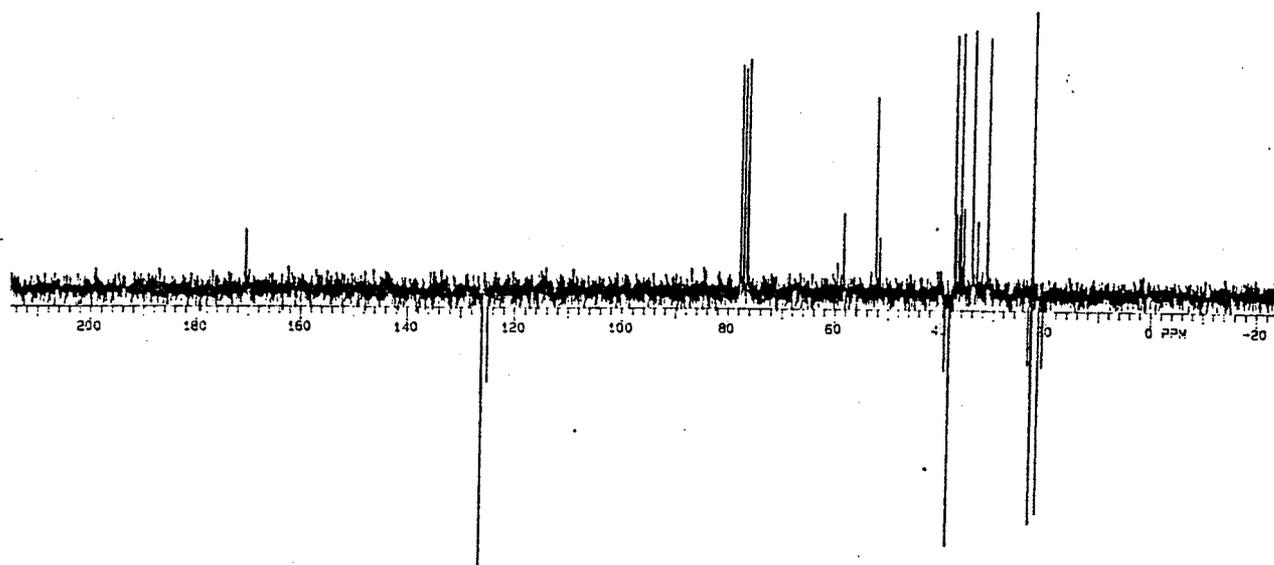


Figura 129: Espectro RMN APT da Epoxicetona trans 39.

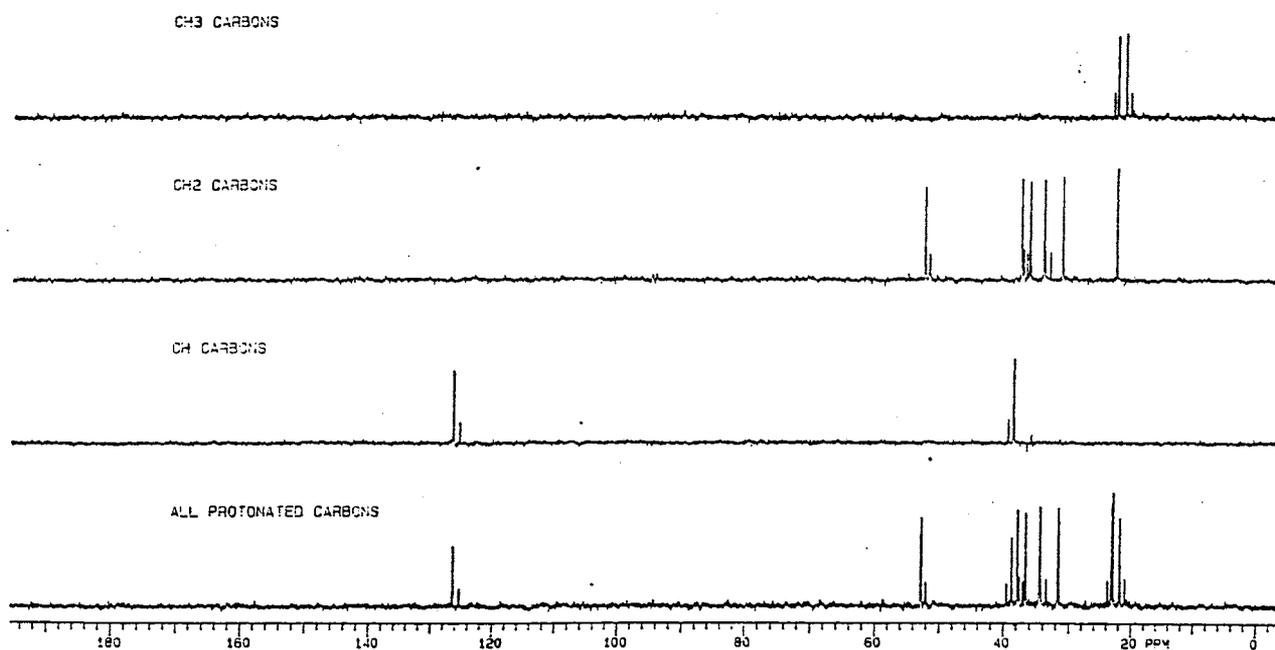


Figura 130: Espectro RMN DEPT da Epoxicetona trans 39.

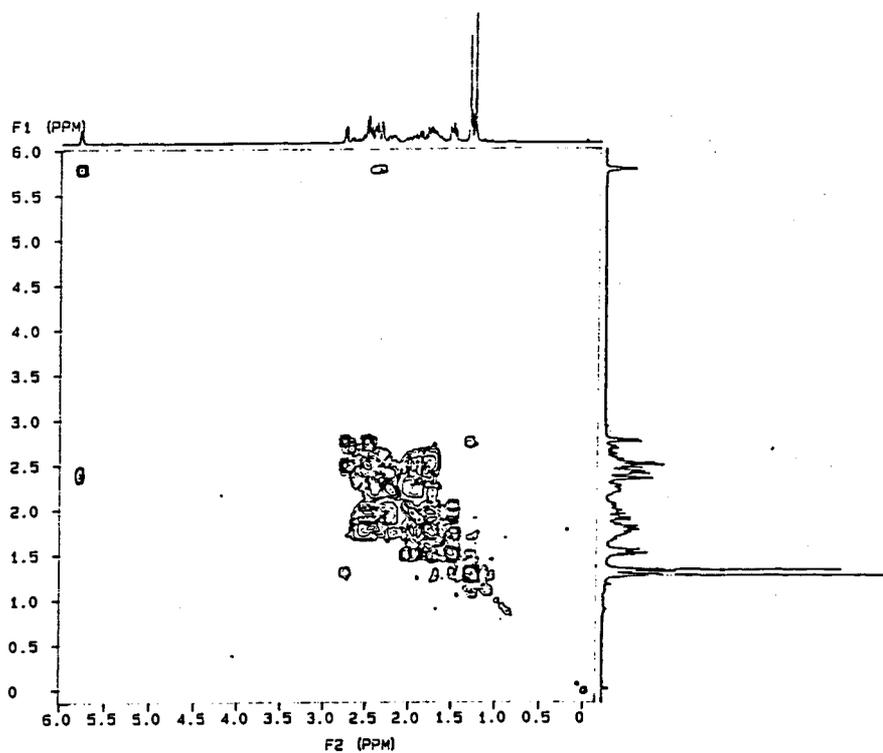


Figura 131: Espectro RMN H-H COSY da Epoxicetona trans 39.

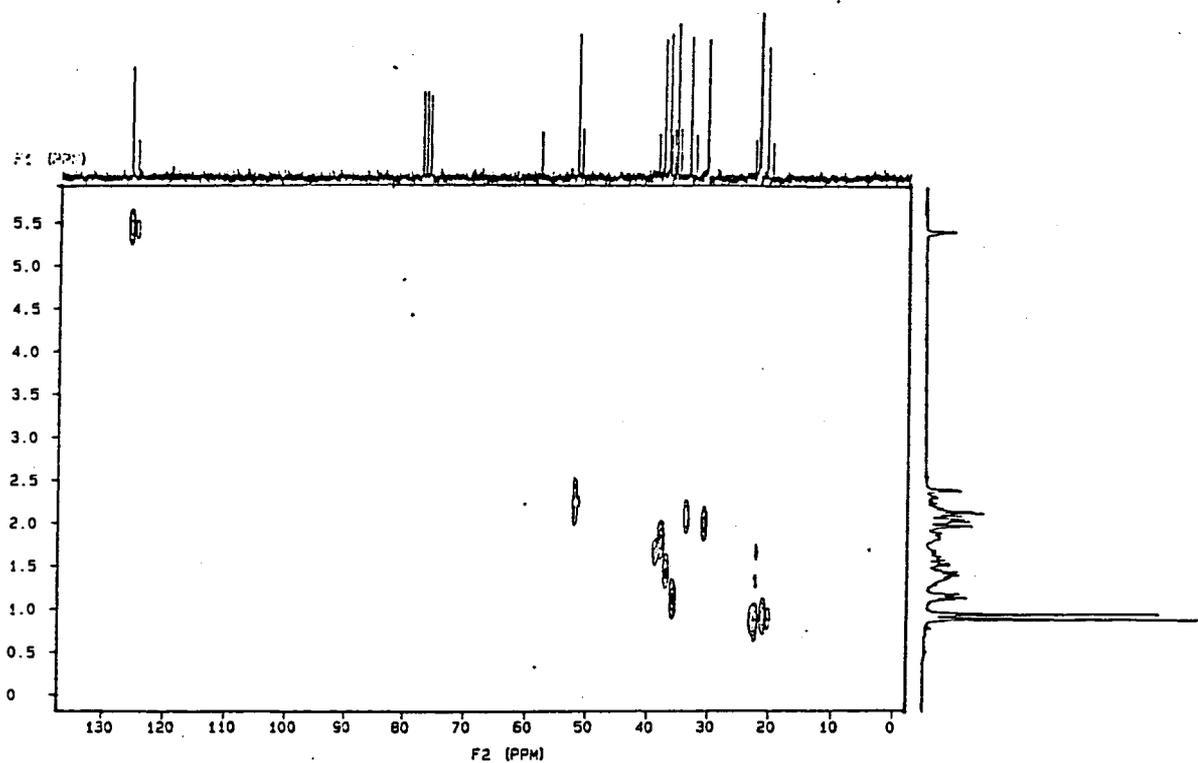


Figura 132: Espectro RMN C-H COSY da Epoxicetona trans 39.

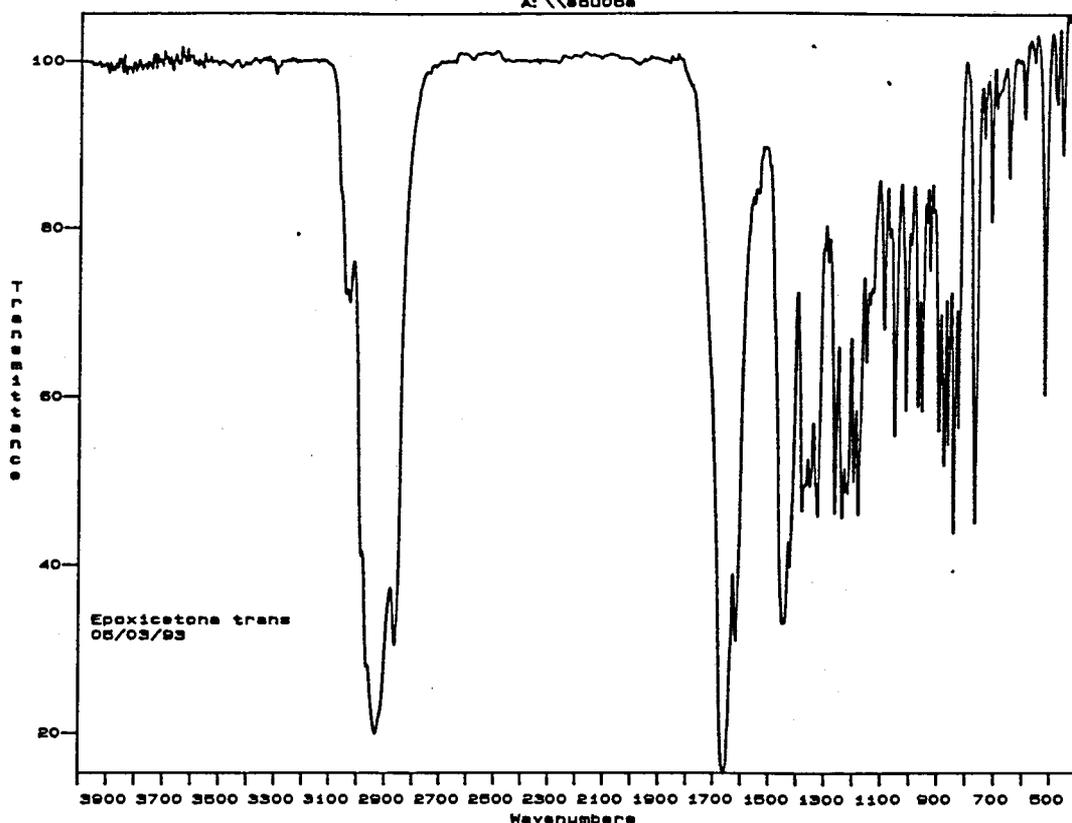


Figura 133: Espectro IV da Epoxicetona trans 39 (filme).

Tabela 15: Dados de RMN ¹³C de 39

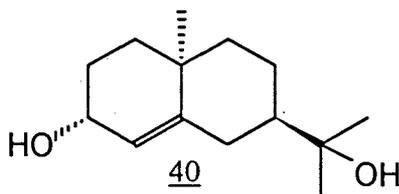
Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	37,4	C ₈	22,6
C ₂	34,5	C ₉	36,2
C ₃	199,0	C ₁₀	35,6
C ₄	126,0	C ₁₁	58,4
C ₅	170,5	C ₁₂	52,4
C ₆	31,2	C ₁₃	20,6
C ₇	38,3	C ₁₄	21,4

Tabela 14: Dados de RMN ¹H de 39

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,78	1H	s	H ₄
2,77/2,51	1H/1H	d/d (J=4,3Hz)	H ₁₂ /H _{12'}
2,60-2,20	5H	m	H ₇ /2H ₆ /2H ₂
2,15-1,60	4H	m	2H ₈ /2H ₁
1,65-1,45	2H	m	2H ₉
1,32	3H	s	3H ₁₃
1,26	3H	s	3H ₁₄

3.4.2 Redução da Epoxicetona 39

Usou-se como agente redutor LiAlH_4 e éter etílico como solvente⁶⁵ e obteve-se após 6h de reação, com um rendimento de 96%, o diol 40, como um sólido branco. O LiAlH_4 é o redutor adequado para esta reação, pois converte cetonas α,β -insaturadas a álcoois alílicos, como visto na redução da octalona 32 e reage com epóxidos levando a álcoois com regioquímica Markovnikov, fornecendo o álcool terciário requerido. O NaBH_4 , além de não ser adequado para a abertura de epóxidos, reduz cetonas α,β -insaturadas a álcoois saturados¹⁰⁵.



No espectro de RMN ^1H de 40 observa-se a 5,43ppm singlete referente a H_4 , a 4,20ppm multipletto relativo a H_3 , cuja largura confirma ser este um próton axial, logo a hidroxila é equatorial, o que indica que a redução foi seletiva, da mesma forma que na redução de 32. A 2,40ppm observa-se multipletto para 2H relativo aos prótons H_6 , a 1,25ppm, 1,21ppm e 1,17ppm observa-se três singletos para 3H relativos às metilas, que com o auxílio do espectro de C-H COSY e a partir do valor do deslocamento químico de C_{14} no álcool 45¹⁰⁹ (24,0ppm), atribui-se os dois sinais mais desblindados como as metilas α -hidroxílicas e o sinal mais blindado para a metila angular.

O espectro de ^{13}C foi atribuído com base nos valores de deslocamento químico de C_1 e C_2 do álcool 35 e dos carbonos do anel B da octalona trans 29. As atribuições foram confirmadas nos espectros de DEPT, H-H COSY e C-H COSY, e os valores são fornecidos na tabela 17. Na tabela 18 se encontram os dados de RMN ^1H .

No espectro de IV, observa-se a 3350cm^{-1} a absorção de estiramento O-H e a 1640cm^{-1} o estiramento C=C.

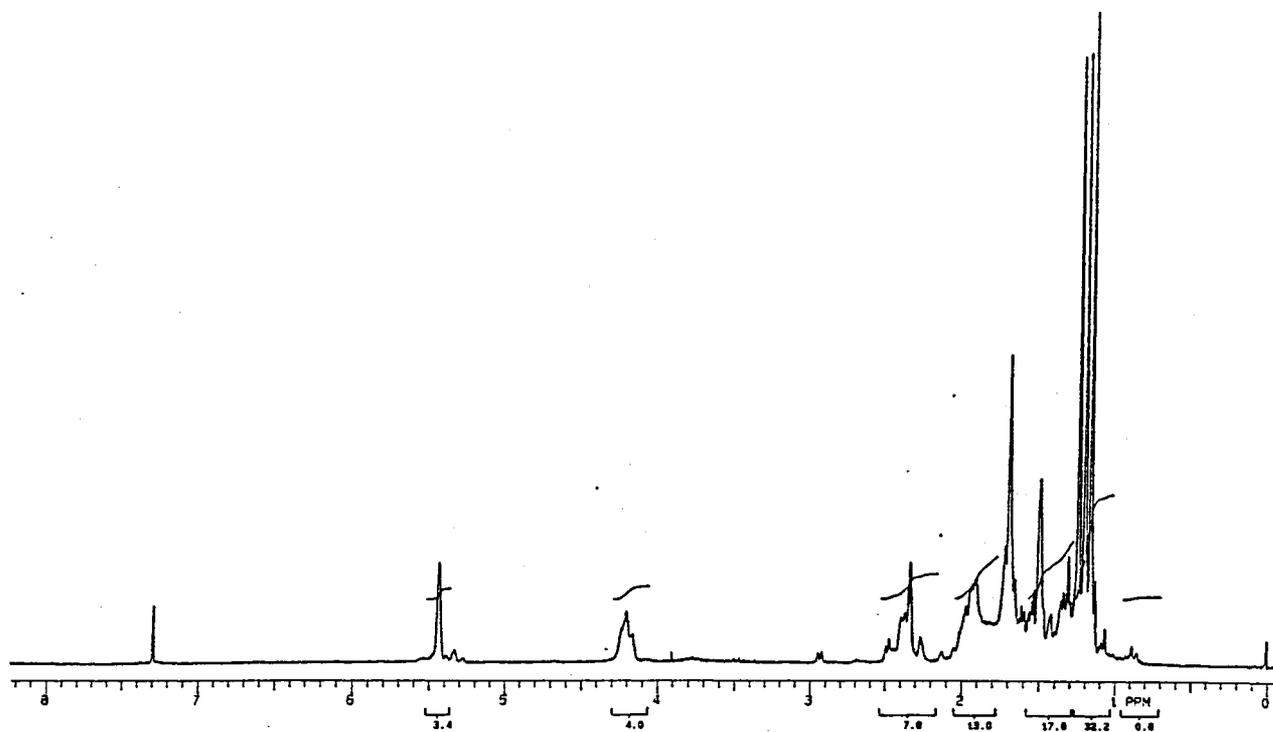


Figura 134: Espectro RMN ^1H do Diol trans 40 (200MHz, CDCl_3 , TMS).

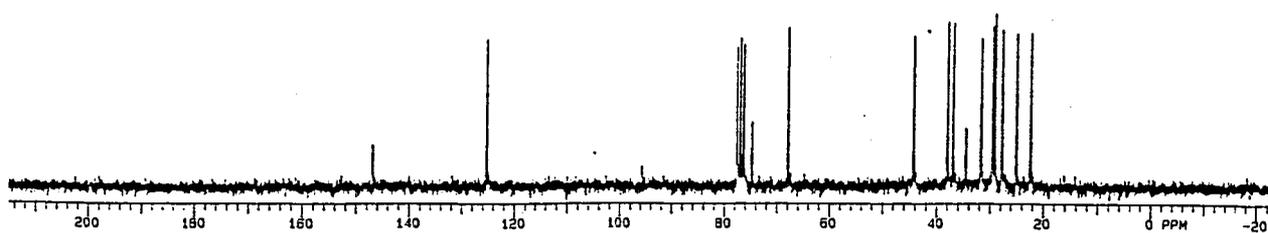


Figura 135: Espectro RMN ^{13}C do Diol trans 40 (50MHz, CDCl_3 , TMS).

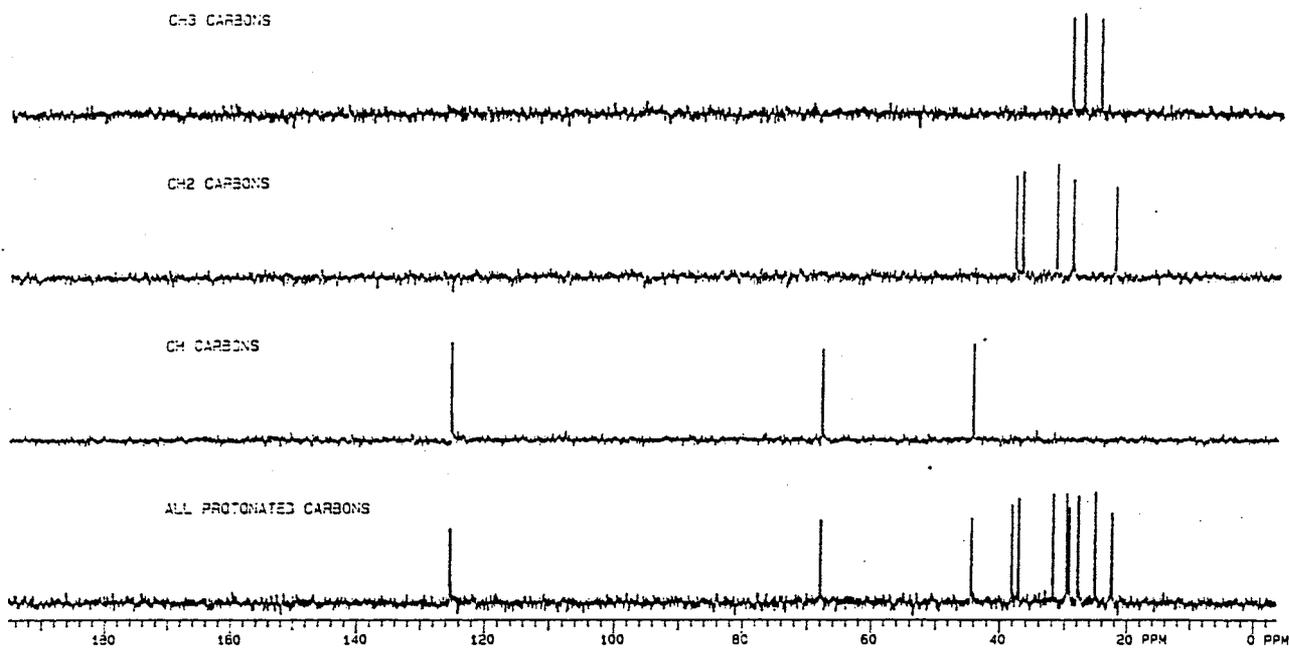


Figura 136: Espectro RMN DEPT do Diol trans 40.

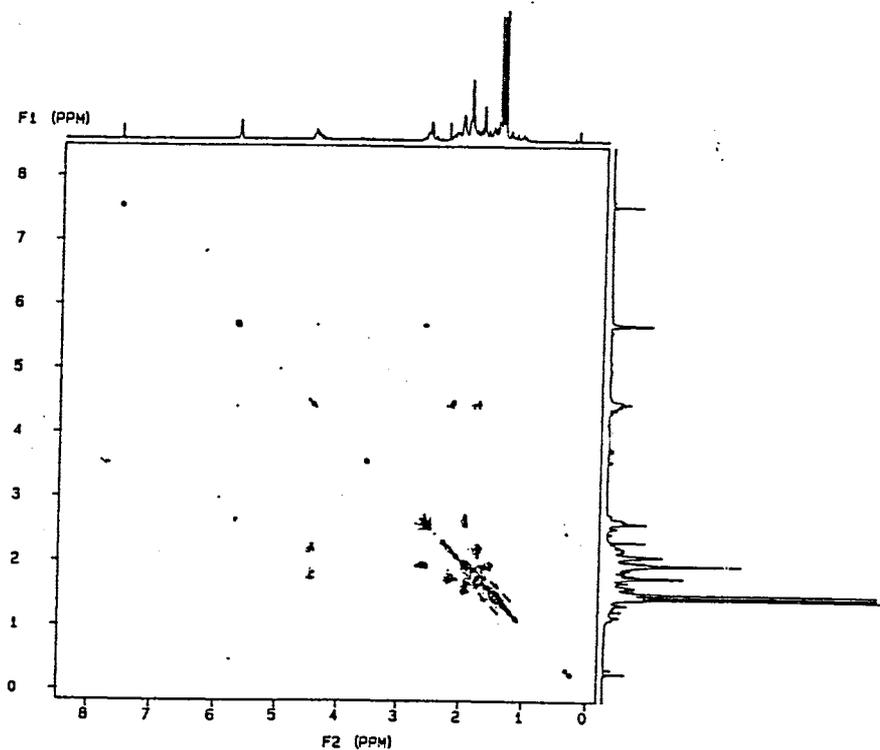


Figura 137: Espectro RMN H-H COSY do Diol trans 40.

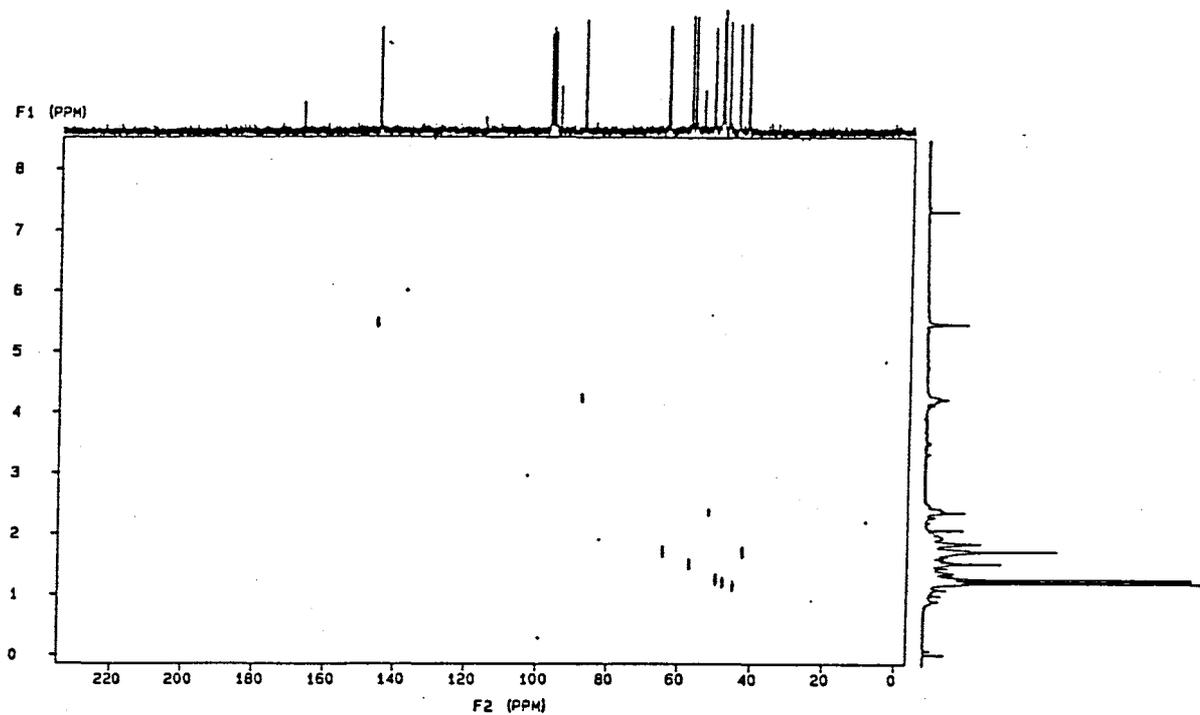


Figura 138: Espectro RMN C-H COSY do Diol trans 40.

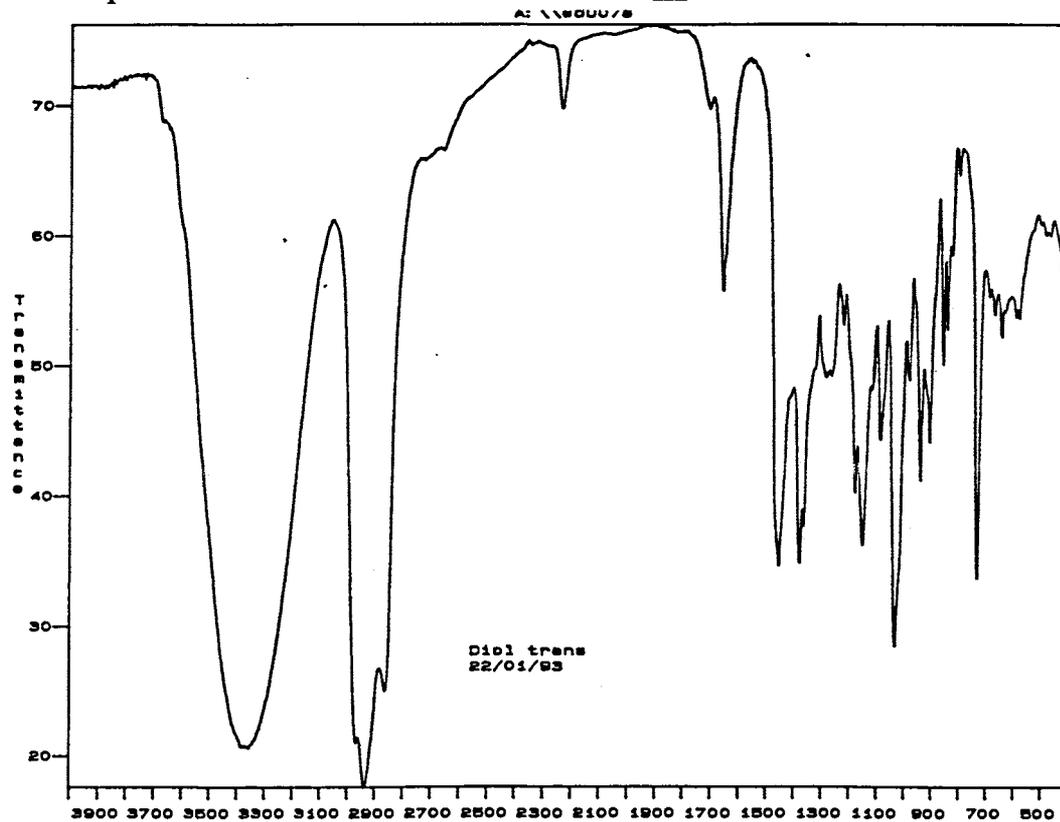


Figura 139: Espectro IV do Diol trans 40 (filme).

Tabela 17: Dados de RMN ^{13}C de 40

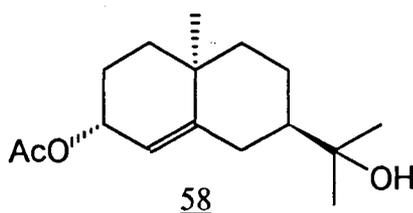
Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	37,0	C ₈	22,4
C ₂	29,2	C ₉	38,0
C ₃	68,0	C ₁₀	34,6
C ₄	146,9	C ₁₁	74,8
C ₅	125,3	C _{12/C13}	29,6/27,8
C ₆	31,8	C ₁₄	25,1
C ₇	44,3		

Tabela 18: Dados de RMN ^1H de 40

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,43	1H	s	H ₄
4,20	1H	m	H ₃
2,40	2H	m	2H ₆
2,10-1,26	11H	m	H _{7/2H_{8/2H_{9/2H_{1/2H_{2/2OH}}}}}
1,25/1,21	3H/3H	s/s	3H _{12/3H₁₃}
1,17	3H	s	3H ₁₄

3.4.3 Acetilação do Diol 40

Usou-se a mesma técnica da preparação do acetato 36 somente adicionando-se o catalisador N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP)¹²⁴, 10^4 vezes mais ativo que a piridina, uma vez que a hidroxila em C₁₁ é terciária, mais difícil de acetilar. Nestas condições, a reação foi deixada até 100h à temperatura ambiente e só obteve-se o monoacetato 58, com 90% de rendimento não se dando a proteção da hidroxila terciária.



Tentou-se a reação a temperaturas mais altas, porém com até 10h de refluxo, levando à decomposição dos produtos, não obteve-se o diacetato 41 desejado.

Conseguiu-se bons resultados quando aumentou-se a proporção de Ac₂O para 7:1 em relação ao substrato e assim, com 3h à temperatura ambiente conseguiu-se 49% de rendimento em diacetato 41.

As melhores condições reacionais foram obtidas quando reagiu-se esta mistura por 3h a refluxo, que levou à obtenção do diacetato 41 com 96% de rendimento, o que comprova a maior dificuldade de proteção da hidroxila terciária.

Os espectros, tanto de RMN ¹H como de ¹³C do diol 40 e do monoacetato 58 são muito semelhantes, somente há diferença nos deslocamentos químicos de H₃ e de C₃, onde confirma-se o maior efeito α de desblindagem de um grupo acetato em relação ao correspondente álcool e no de C₂, que aparece mais protegido, pelo menor efeito β de um acetato, o que já foi observado na comparação entre os espectros do álcool 35 e do acetato 36. Observa-se também os sinais devido à presença do grupo acetato, o singlete para 3H da metila a 2,06ppm no espectro de ¹H e os sinais da carbonila e da metila a 170,9ppm e 21,4ppm, respectivamente, no espectro de ¹³C, sendo esta última atribuição confirmada no espectro de C-H COSY. Nas tabelas 19 e 20 apresenta-se os dados relativos a RMN ¹³C e ¹H do monoacetato 58.

No espectro de IV, observa-se a banda de estiramento O-H, a banda de estiramento da carbonila de éster a 1730cm⁻¹, a banda de estiramento C=C a 1640cm⁻¹ e a banda de deformação de éster a 1240cm⁻¹.

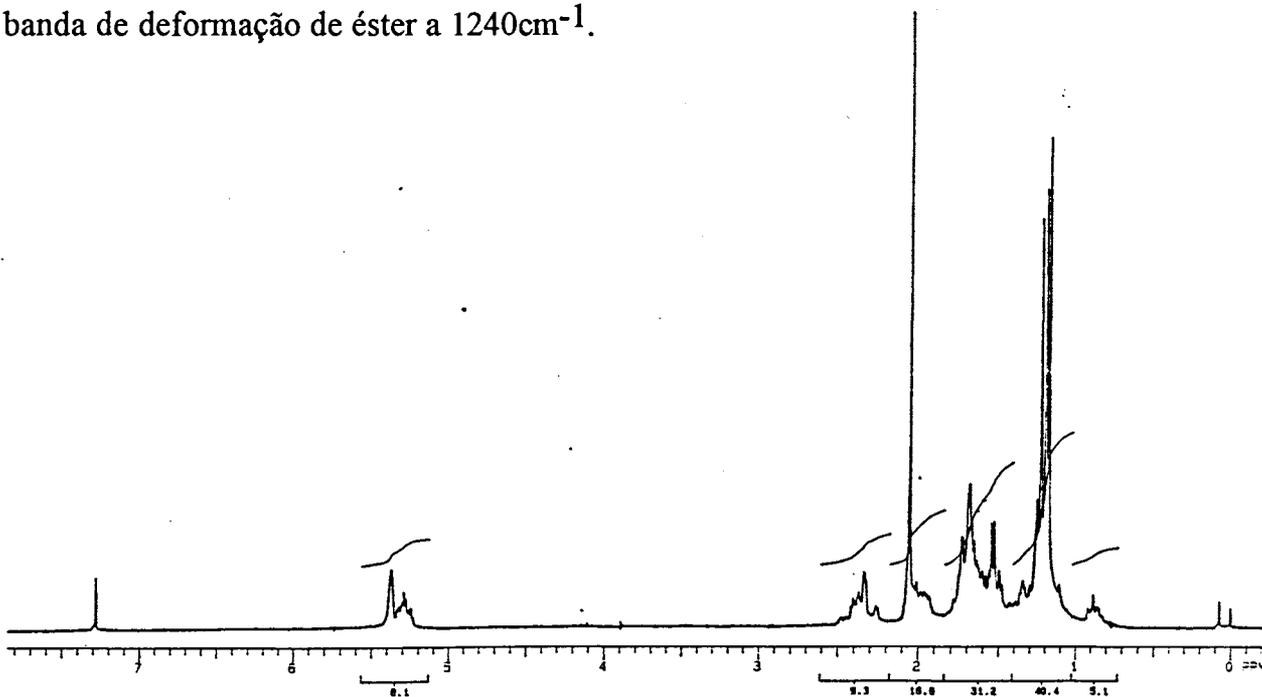


Figura 140: Espectro RMN ¹H do Monoacetato trans 58 (200MHz, CDCl₃, TMS).

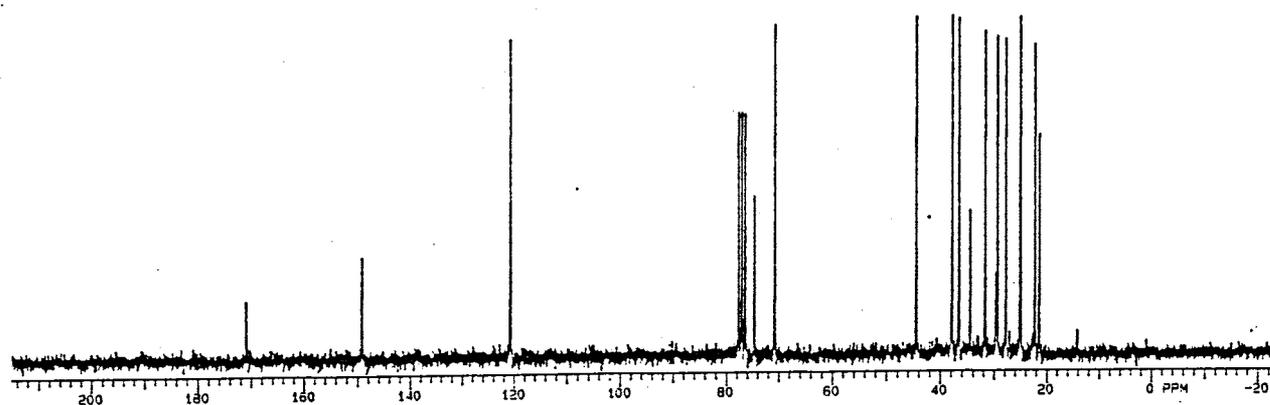


Figura 141: Espectro RMN ^{13}C do Monoacetato trans 58 (50MHz, CDCl_3 , TMS).

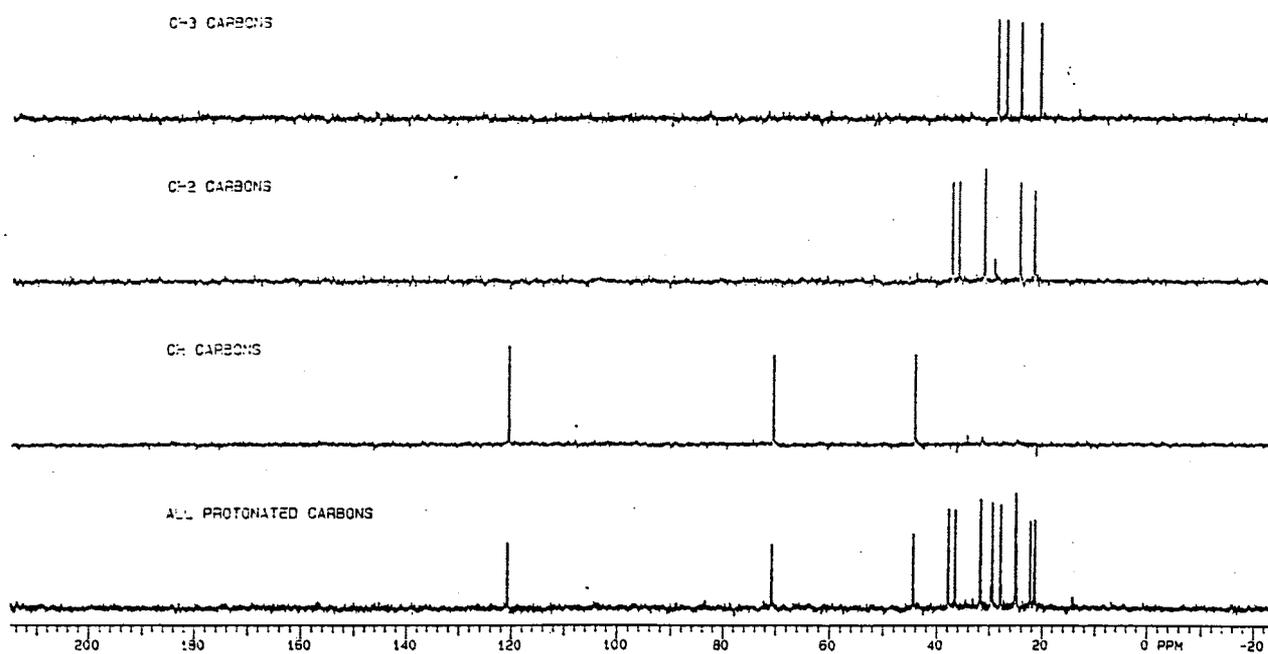


Figura 142: Espectro RMN DEPT do Monoacetato trans 58.

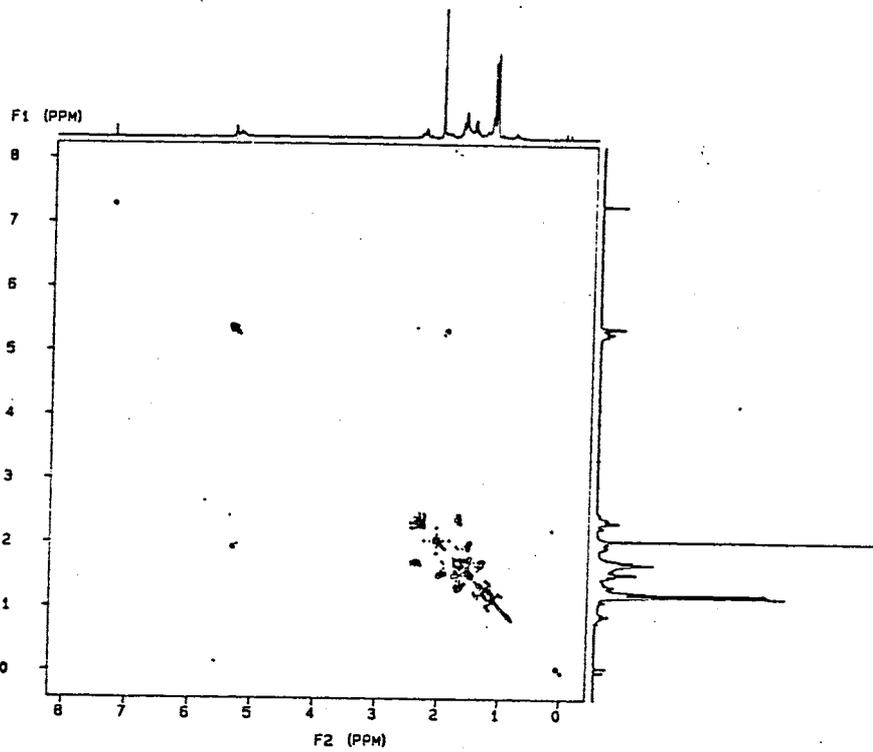


Figura 143: Espectro RMN H-H COSY do Monoacetato trans 58.

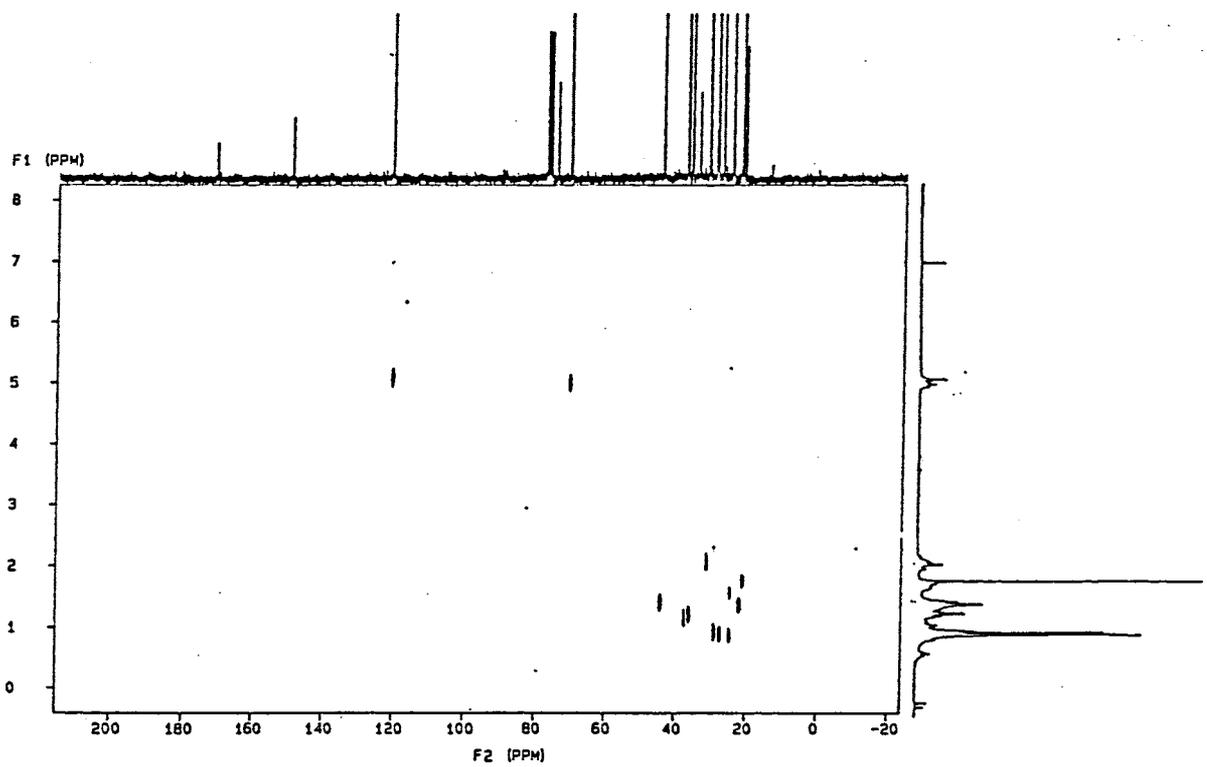


Figura 144: Espectro RMN C-H COSY do Monoacetato trans 58.

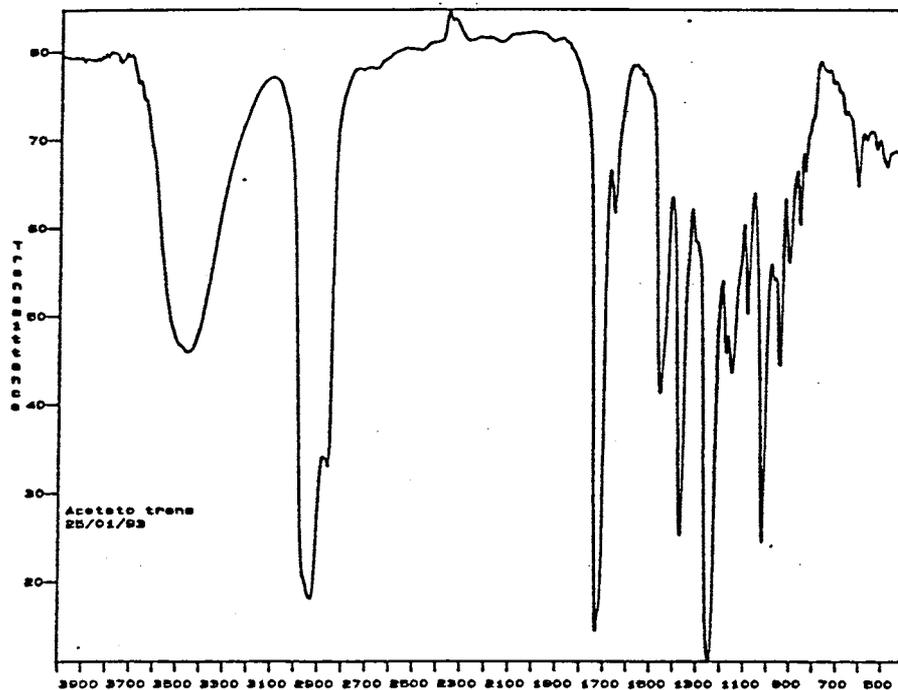


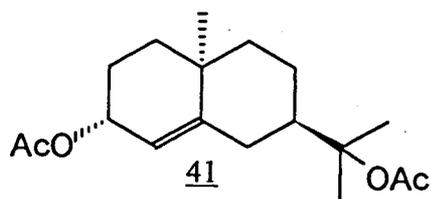
Figura 145: Espectro IV do Monoacetato trans 58 (filme).

Tabela 19: Dados de RMN ¹³C de 58

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	36,5	C ₉	37,8
C ₂	25,0	C ₁₀	34,5
C ₃	70,7	C ₁₁	74,6
C ₄	120,7	C ₁₂ /C ₁₃	29,4/27,8
C ₅	149,1	C ₁₄	25,1
C ₆	31,7	CO	170,9
C ₇	44,5	MeCO	21,4
C ₈	22,3		

Tabela 20: Dados de RMN ¹H de 58

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,34	1H	s	H ₄
5,29	1H	m	H ₃
2,50-2,25	2H	m	2H ₆
2,06	3H	s	MeCO
2,04-1,93	2H	m	2H ₂
1,80-1,30	7H	m	H ₇ /2H ₈ /2H ₉ /2H ₁
1,23/1,20	3H/3H	s/s	3H ₁₂ /3H ₁₃
1,18	3H	s	3H ₁₄



Comparando-se os espectros do monoacetato 58 e do diacetato 41, chega-se facilmente à atribuição dos últimos. Observa-se diferenças apenas nos carbonos C₇, C₁₂ e C₁₃ que são mais blindados e C₁₁, mais desblindado, confirmando as observações anteriores. No espectro de ¹H, a principal diferença é que os prótons das metilas C₁₂ e C₁₃ são mais desblindados. Observa-se ainda neste espectro o sinal a 1,97ppm da metila do novo acetato e no espectro de ¹³C os sinais a 170,3ppm e 22,6ppm, das novas carbonila e metila, respectivamente.

Nas tabelas 21 e 22 apresenta-se os dados de RMN ¹³C e ¹H do diacetato 41.

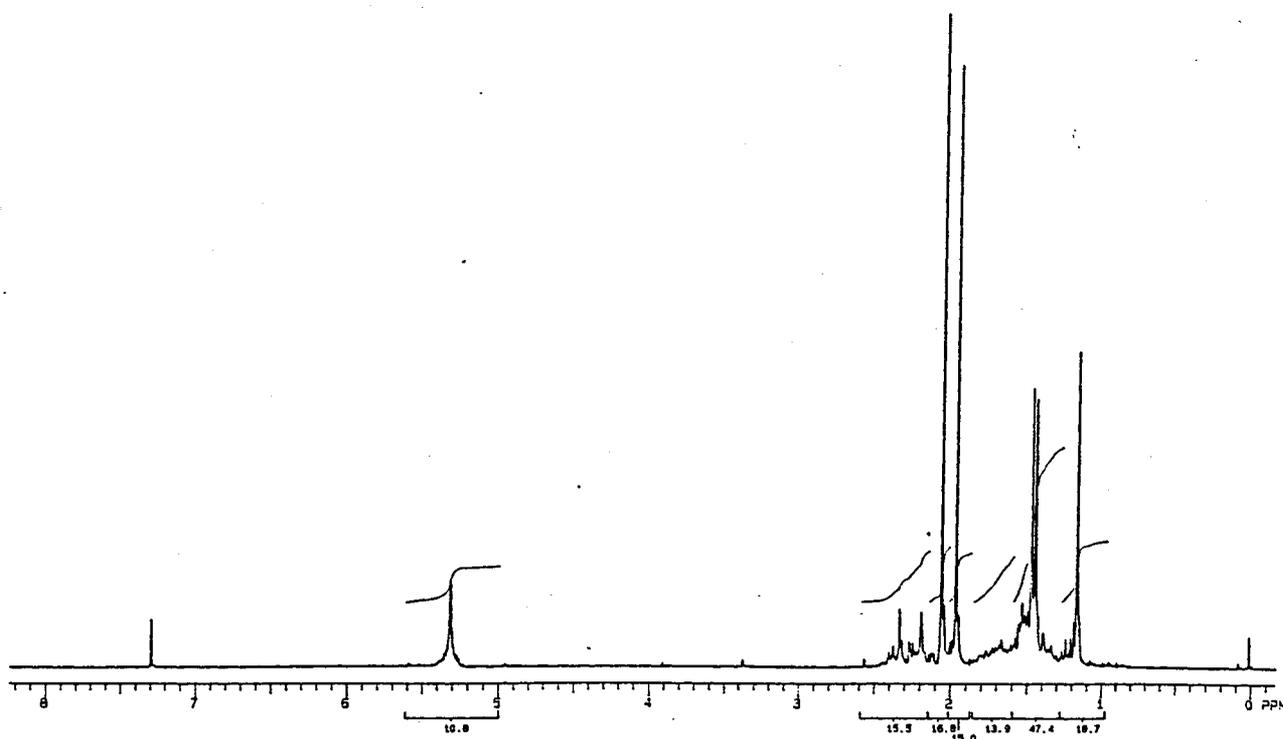


Figura 146: Espectro RMN ¹H do Diacetato trans 41 (200MHz, CDCl₃, TMS).

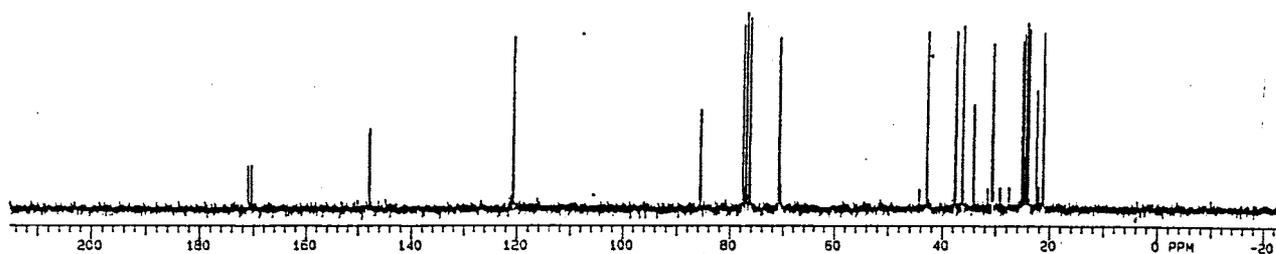


Figura 147: Espectro RMN ^{13}C do Diacetato trans 41 (50MHz, CDCl_3 , TMS).

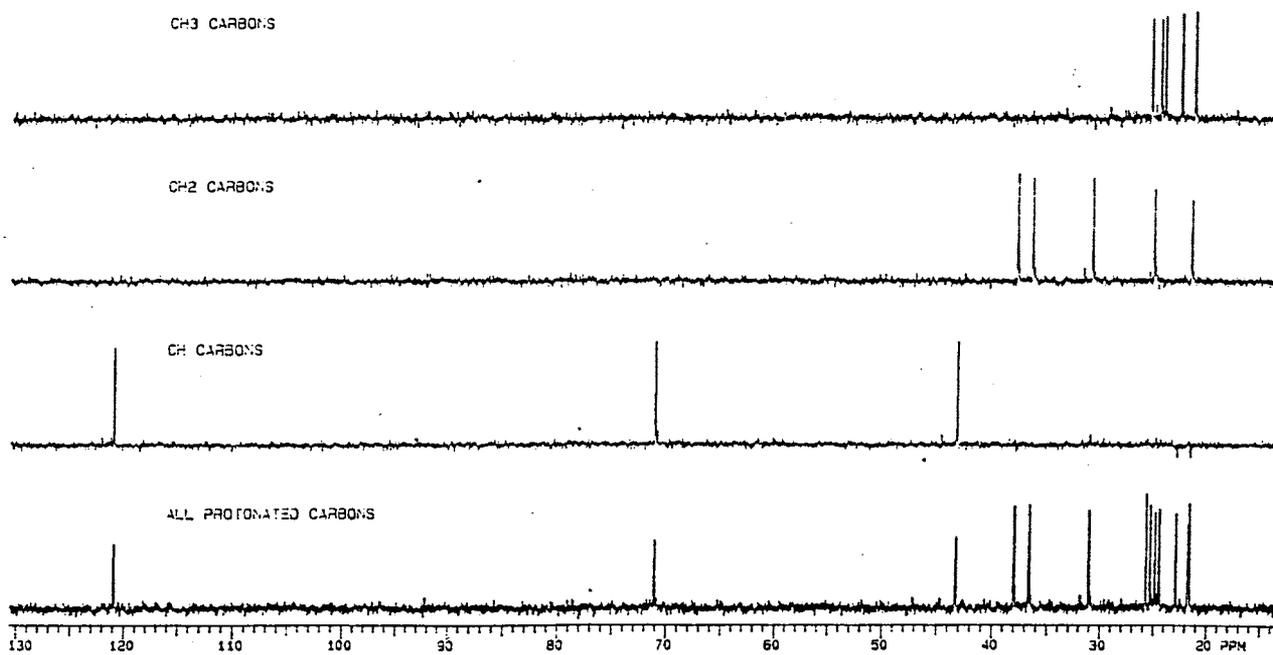


Figura 148: Espectro RMN DEPT do Diacetato trans 41.

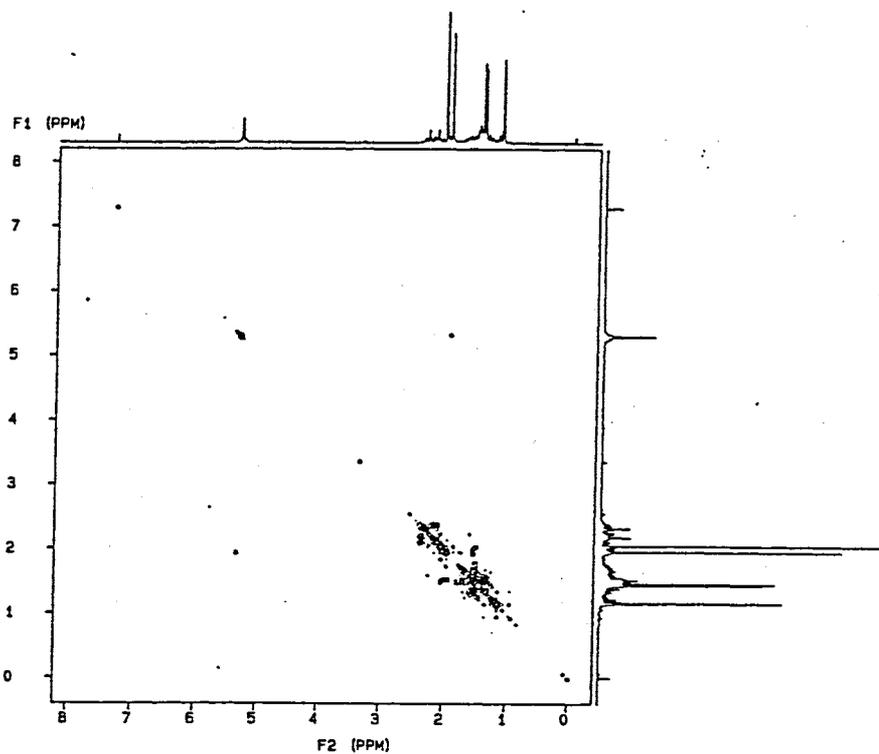


Figura 149: Espectro RMN H-H COSY do Diacetato trans 41.

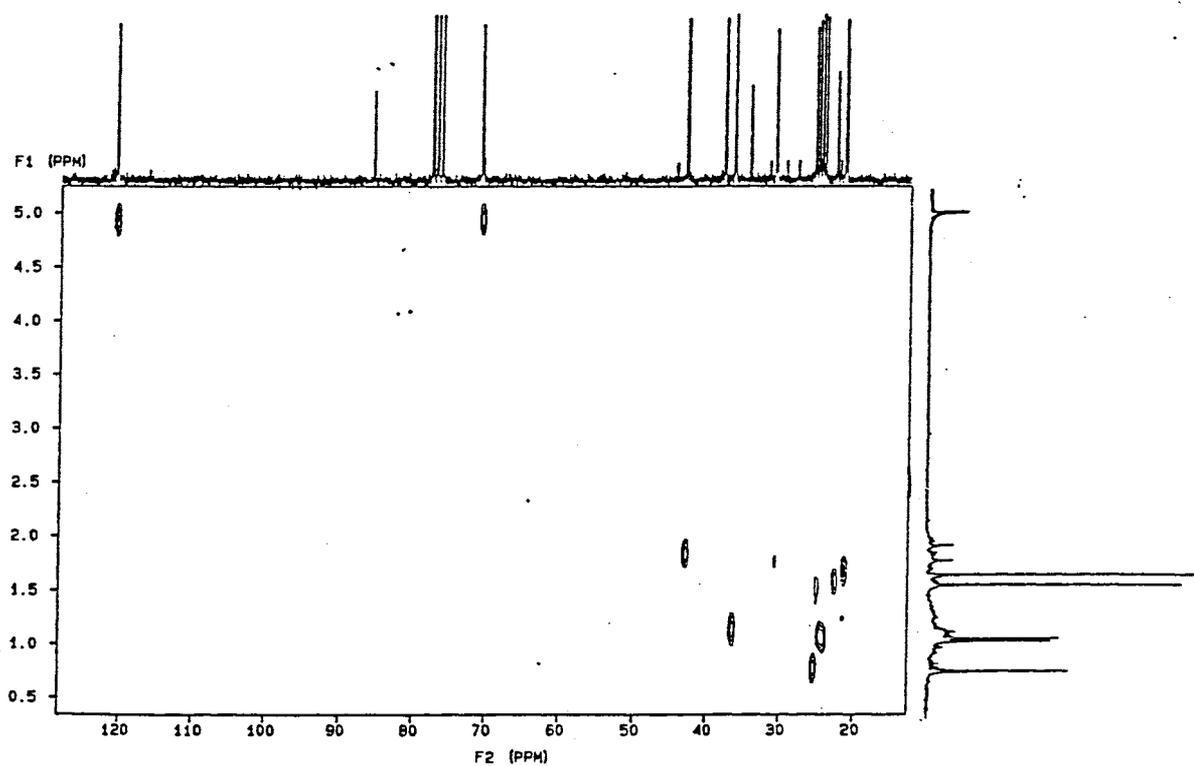


Figura 150: Espectro RMN C-H COSY do Diacetato trans 41.

Um dado interessante e que pode ser revelador da estereoquímica de 41 é a diferença de deslocamento químico de ^{13}C das metilas C_{12} e C_{13} . No diol 40 e no monoacetato 58 esta diferença corresponde a 91,8Hz e 81,4Hz enquanto que no diacetato 41 corresponde a apenas 20,8Hz. Isto pode indicar que quando o substituinte de C_{11} é uma hidroxila, o grupo isopropila se encontra em posição axial, da mesma forma que a isopropenila na octalona 29, fazendo com que a ligação $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ não possua livre rotação, o que seria sentido nos valores de deslocamento químico das metilas sabendo-se que este é bastante sensível à estereoquímica. Já quando o substituinte é um acetato, pode ocorrer que o substituinte em C_7 seja tão volumoso que se encontre preferencialmente em uma configuração equatorial, onde a diferença de vizinhança magnética das metilas não seja tão grande, pois a barreira de energia para a rotação da ligação é menor. Na literatura¹⁰⁸ encontra-se um estudo dos derivados da 10-epi- α -ciperona (22) no qual observou-se que quando o substituinte é isopropenila como em 29 ou um álcool como em 41, o substituinte é axial e quando o substituinte em C_7 é uma t-butila, a posição preferencial é pseudo-equatorial por repulsão estérica, o que poderia explicar os dados do diacetato 41. Porém não se pode afirmar com certeza, uma vez que os valores de deslocamento químico de C_6 a C_9 de 41 são muito semelhantes aos de 40, o que indicaria uma configuração axial para o substituinte em C_7 .

No espectro de IV observa-se o desaparecimento da banda de estiramento OH. A 1730cm^{-1} observa-se a banda de estiramento de carbonila de éster, a 1640cm^{-1} a banda de estiramento $\text{C}=\text{C}$ e a 1230cm^{-1} a banda de deformação característica de éster.

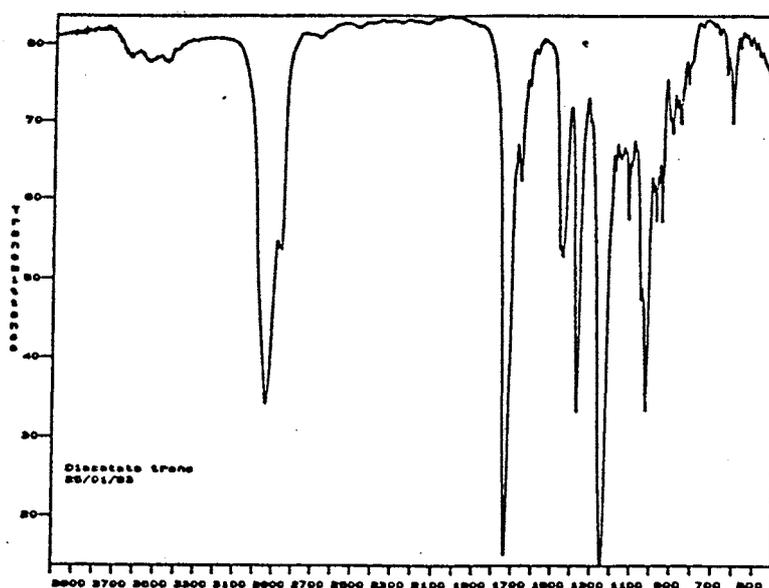


Figura 151: Espectro IV do Diacetato trans 58 (filme).

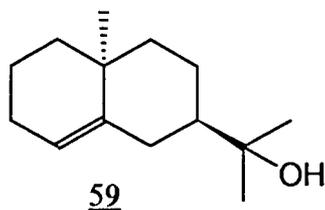
Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	36,4	C ₁₀	34,3
C ₂	25,1	C ₁₁	87,5
C ₃	70,9	C _{12/C13}	24,6/24,2
C ₄	120,7	C ₁₄	25,4
C ₅	147,8	CO(C ₃)	171,0
C ₆	30,8	CO(C ₁₁)	170,3
C ₇	43,0	MeCO(C ₃)	21,4
C ₈	21,5	MeCO(C ₁₁)	22,6
C ₉	37,7		

Tabela 22: Dados de RMN ¹H de 41

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,32	2H	s	H ₃ /H ₄
2,40-2,10	3H	m	H ₇ /2H ₆
2,10-1,95	2H	m	2H ₂
2,07	3H	s	MeCO(C ₃)
1,97	3H	s	MeCO(C ₁₁)
1,90-1,30	6H	m	2H ₈ /2H ₉ /2H ₁
1,48/1,45	3H/3H	s/s	3H ₁₂ /3H ₁₃
1,17	3H	s	3H ₁₄

3.4.4 Redução do Diacetato 41

Novamente, à exemplo da redução do acetato 36, testou-se várias condições reacionais para a redução do diacetato 41 com lítio em amônia líquida. Testou-se a relação Li/substrato de 7:1 até 11:1 e o tempo de reação de 10min a 30min, sendo que em nenhum dos casos conseguiu-se isolar a octalina 42. Conseguiu-se isolar, porém em baixos rendimentos o álcool 59, mas a reação produz uma série de produtos, difícil de purificar. Detectou-se produtos de redução à álcool de 41 e os produtos obtidos em maior proporção foram o diol trans 40 (16%) e o álcool 59 (10%).



Esperava-se que somente o acetato alílico fosse reduzido a hidrocarboneto, na medida em que o ânion alílico formado (figura 115) é muito mais estável que um ânion saturado, possível intermediário da redução do acetato ligado à C₁₁. Isto realmente ocorreu, na medida em que não detectou-se a presença de compostos com substituinte hidrogênio em C₁₁. Porém, novamente observa-se a competição da reação de Bouveault-Blanc, onde os grupos acetato são reduzidos à álcool, que são inertes nas condições reacionais¹¹¹. Neste caso tem-se mais problemas que na redução de 36 pois agora não se formam apenas dois produtos, sendo que um é o desejado e o outro é o precursor de 36 que pode ser regenerado, mas no mínimo 5 produtos, e dentre os quais não se detecta o desejado.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C do álcool 59 são atribuídos com base nos deslocamentos químicos dos carbonos do anel A da octalina 36 e dos do anel B do diol 40 ou do monoacetato 58. A única dúvida que restou, entre C₁ e C₉ foi dirimida no espectro de C-H COSY. Os dados são apresentados nas tabelas 23 e 24. A diferença de frequência entre as metilas C₁₂ e C₁₃ é de 100,2Hz a exemplo de 40 e 58.

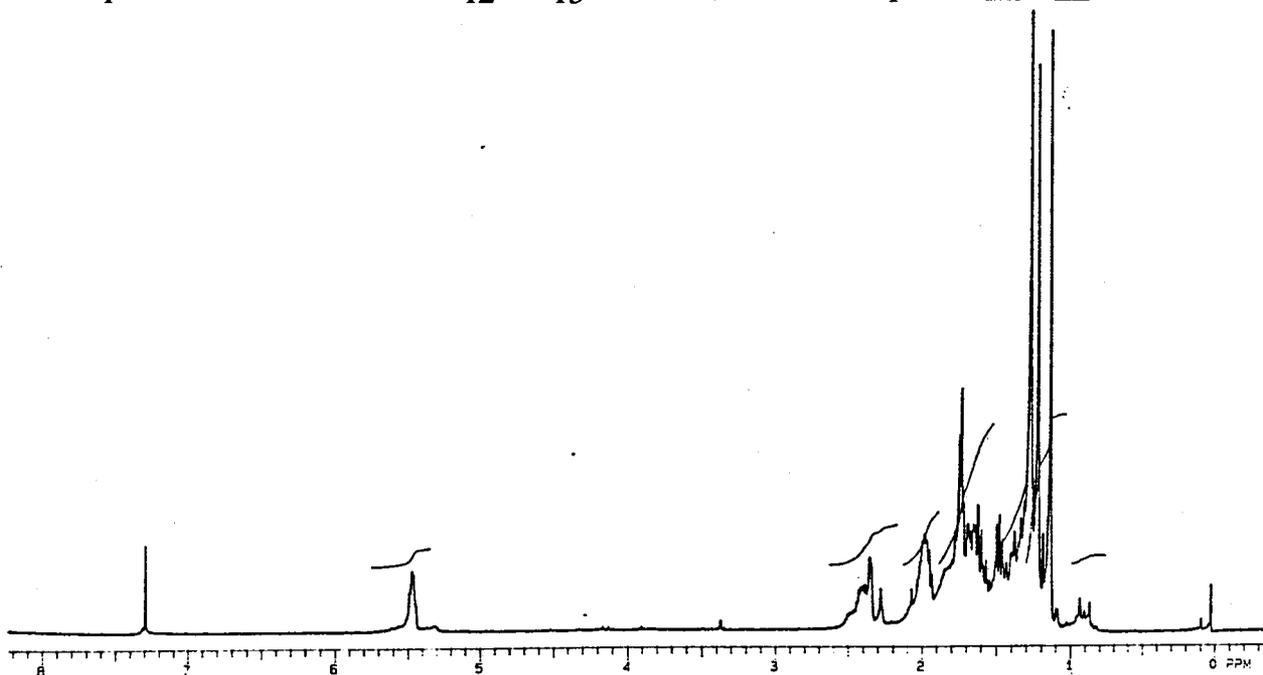


Figura 152: Espectro RMN ¹H do Álcool 59 (200MHz, CDCl₃, TMS).

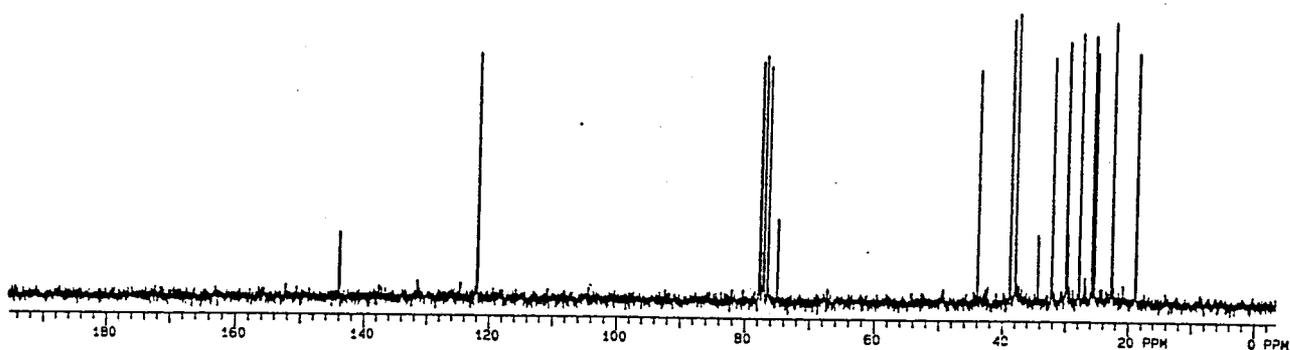


Figura 153: Espectro RMN ^{13}C do Álcool 59 (50MHz, CDCl_3 , TMS).

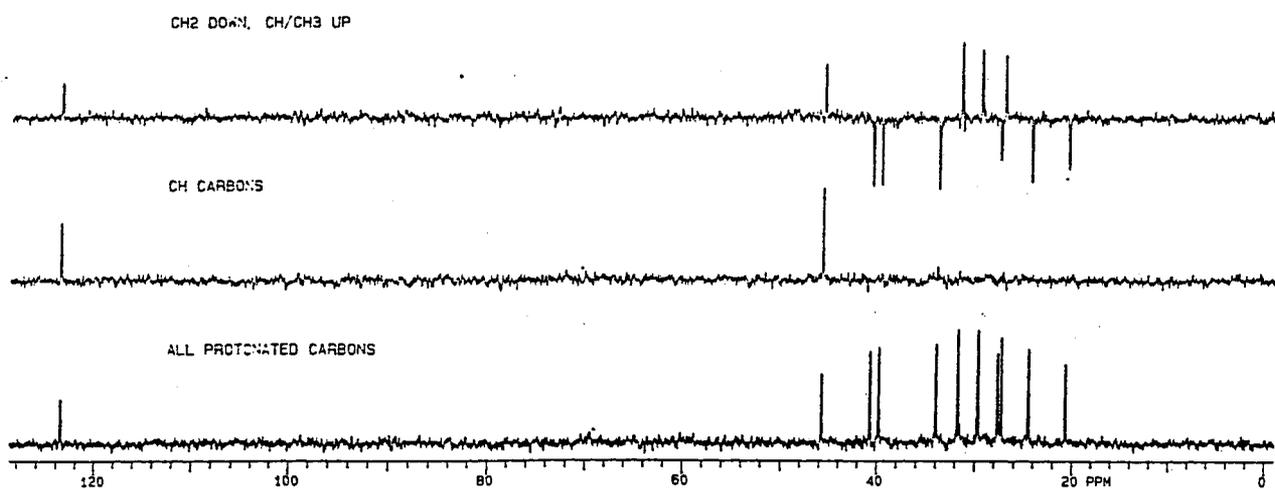


Figura 154: Espectro RMN DEPT do Álcool 59.

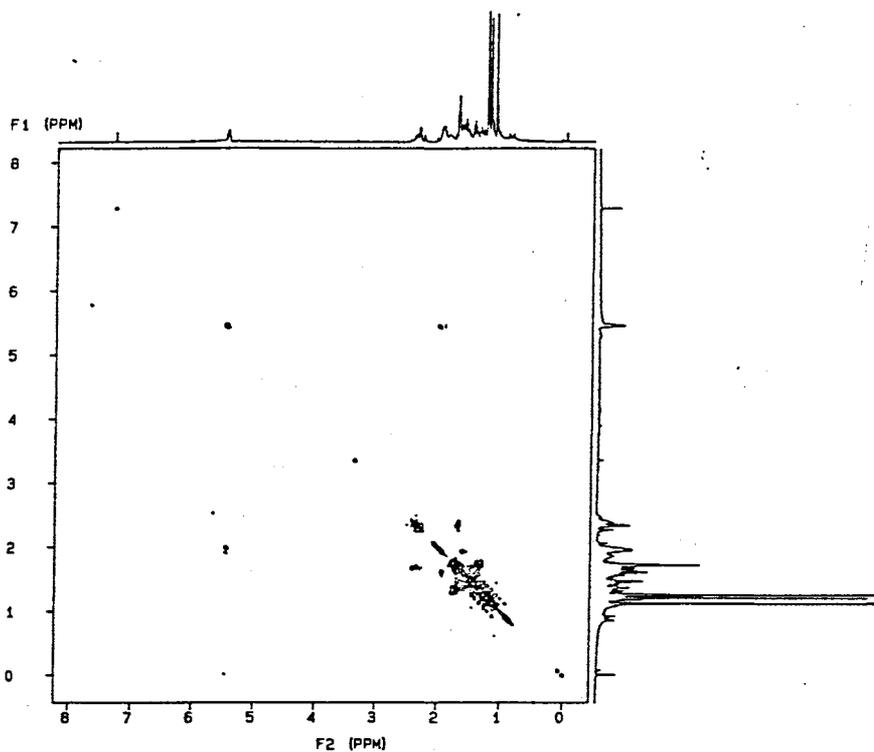


Figura 155: Espectro RMN H-H COSY do Álcool 59.

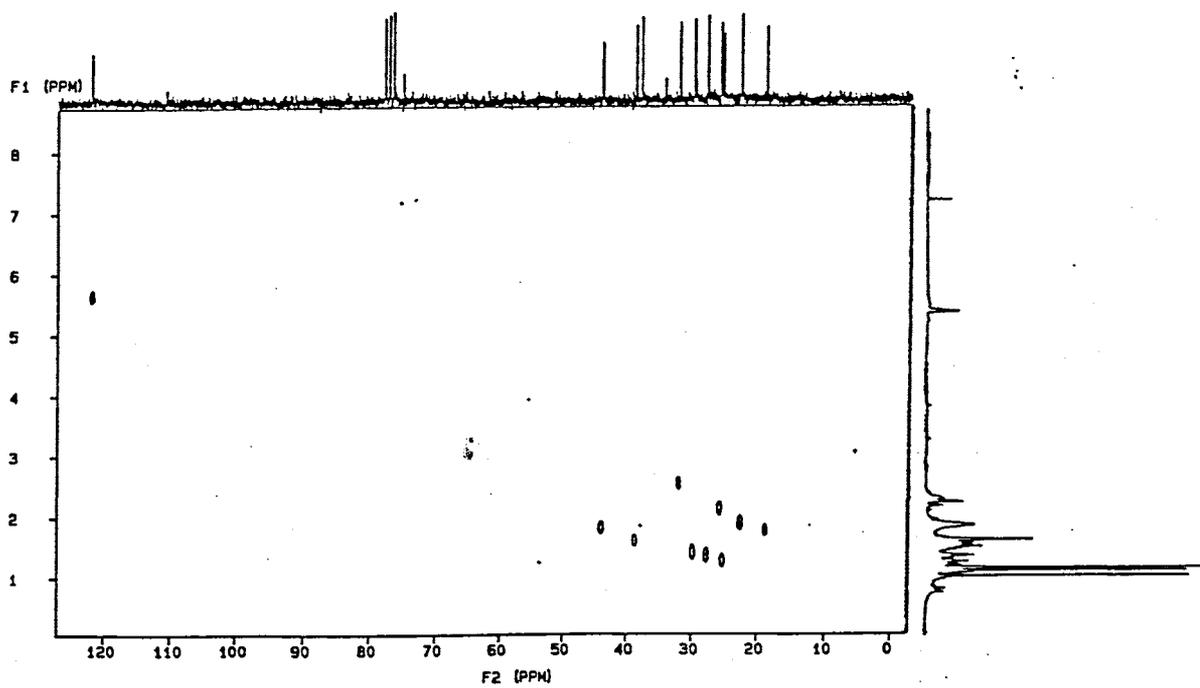


Figura 156: Espectro RMN C-H COSY do Álcool 59.

Tabela 23: Dados de RMN ^{13}C de 59

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C ₁	38,0	C ₈	22,6
C ₂	18,9	C ₉	38,9
C ₃	25,8	C ₁₀	34,4
C ₄	121,7	C ₁₁	74,9
C ₅	143,8	C _{12/C13}	29,9/27,9
C ₆	32,2	C ₁₄	25,4
C ₇	43,9		

Tabela 24: Dados de RMN ^1H de 59

δ (ppm)	Integração	Tipo	Atribuição
5,47	1H	s	H ₄
2,50-2,25	3H	m	2H ₆ /OH
2,10-1,90	2H	m	2H ₃
1,90-1,30	9H	m	H ₇ /2H ₈ /2H ₉ /2H ₂ /2H ₁
1,22/1,22	3H/3H	s/s	3H ₁₂ /3H ₁₃
1,24	3H	s	3H ₁₄

4. CONCLUSÕES

A reação de alquilação derracemizante da dihidrocarvona (25), usando-se (S)- ou (R)-feniletilamina como indutor quiral e metilvinilcetona como acceptor de Michael, mostrou-se um excelente método para a síntese das octalonas 29 e 32.

Alquilando-se a enamina da (S)-feniletilamina (27), um caso *matched* de dupla indução assimétrica, obtém-se, após condensação aldólica da bicetona trans 44, a octalona trans 29 exclusivamente. Esta rota sintética apresenta algumas vantagens sobre os métodos de síntese deste composto usados anteriormente, uma vez que obtém-se o produto com alto rendimento, em meio neutro e à temperatura ambiente. Não há necessidade de separação do diastereoisômero octalona cis 32, pois a reação é estereosseletiva. É também um processo viável economicamente, na medida em que o auxiliar quiral utilizado pode ser recuperado sem perda de sua atividade ótica.

Usando-se a (R)-feniletilamina (30), consegue-se inverter o curso estereoquímico da reação de Anelação de Robinson, em um caso *mismatched* de dupla indução assimétrica, obtendo-se preferencialmente a bicetona cis 46, numa proporção de 79%, na etapa de alquilação. Através da desidratação seletiva do cetol obtido da condensação aldólica, consegue-se obter a octalona cis 32, facilmente separada do cetol trans 47, em um e.d. de 58%, o que torna este método o mais eficiente, dentre os encontrados na literatura, para a síntese de 32, pelo fato de que este composto é obtido em alto rendimento, homoquiral e diretamente da dihidrocarvona, num processo de controle pelo reagente, sem necessidade de derivação do produto de partida, como no método de Caine e Gupton⁸¹, considerado o mais eficiente até então, que se trata de um processo de controle pelo substrato.

Outra característica importante deste método, é que se trata de um processo de síntese assimétrica, onde após separação do cetol 47, a octalona 32 é obtida de uma forma homoquiral, sem necessidade de resolução.

Os resultados desta reação mostram que o controle da estereosseletividade da alquilação derracemizante, via iminas quirais, é devido principalmente a fatores estéricos, porém fatores eletrônicos não podem ser desprezados. Outro aspecto, que não havia sido abordado antes, é a possibilidade do uso do auxiliar quiral na forma racêmica, para obter-se as duas octalonas, o que mostra que uma das iminas diastereoisoméricas não interfere na ação de indução da outra.

Mostrou-se também a eficiência do processo *mismatched* de dupla indução assimétrica, onde se pode prever a inversão do curso estérico de uma reação, desde que se conheça a DS do substrato e um auxiliar quiral adequado, com DS maior.

Desta forma, alquilando-se as iminas quirais da dihidrocarvona, um processo estereoespecífico, pode-se usar este produto de partida, facilmente obtido da (-)-carvona (26), para a preparação das octalonas homoquirais 29 e 32, que podem ser usados como intermediários-chave adequados para a síntese enantiosseletiva de sesquiterpenos eudesmanos com configuração trans e cis, respectivamente, entre a isopropenila em C₇ e a metila em C₁₀.

A síntese do eudesmano 34 está em andamento, faltando apenas a etapa de abertura do epóxido 38 cose tentar a separação após a reação da mistura com um carbânion, como iodeto de metilmagnésio ou dimetilcuprato de lítio, pois espera-se que somente o α -epóxido 38, com um alquilmetal adequado.

Já a síntese de 33 apresenta uma dificuldade maior. A redução de 41 não pode ser efetuada com lítio em amônia líquida, pois os rendimentos dos produtos que poderiam ser utilizados para a continuação da síntese são muito baixos. Deve-se buscar outros métodos para a obtenção do intermediário 42, visando a síntese total do eudesmano 33.

Por estas razões, conclui-se que a alquilação derracemizante da dihidrocarvona, via iminas quirais, desenvolvida neste trabalho, pode se tornar uma ferramenta importante na síntese de produtos naturais, especialmente sesquiterpenos eudesmanos.

Nosso estudo de RMN dos compostos sintetizados também permite algumas conclusões importantes. Demonstrou-se que o substituinte isopropenila na octalona trans 32 se encontra em configuração axial, da mesma forma que na 10-epi- α -ciperona (22)¹⁰⁸, ao contrário do que se acreditava anteriormente, que o anel B apresentava uma conformação barco, com a isopropenila em posição pseudo-equatorial. As atribuições inequívocas dos espectros de RMN ¹³C mostraram a correção dos valores de efeitos empíricos α , β e γ dos substituintes, o que permite, com certeza, o seu uso para a determinação dos deslocamentos químicos de um composto novo deste tipo, a partir dos valores de um composto conhecido.

5. PARTE EXPERIMENTAL

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas no equipamento Varian VXR200 com campo de 4,7T pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS. Os espectros de ^1H foram adquiridos a 200MHz e os de ^{13}C a 50MHz. Estes experimentos e os de DEPT, H-H COSY (COSY), C-H COSY (HETCOR) e J-Resolvido Homonuclear (HOM2DJ) foram feitos utilizando-se os programas básicos do equipamento, cujos comandos macro se encontram indicados. As amostras foram dissolvidas em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), indicando-se a multiplicidade como singlete (s), dubleto (d), tripleto (t) e multiplete (m) e a constante de acoplamento (J) é expressa em Hertz (Hz).

As análises de Infra-vermelho (IV) foram realizadas no equipamento Mattson, Galaxy Series FT-IR3000, modelo 3020, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS. As condições de análise estão indicadas nas legendas das figuras, geralmente em filme em placas de NaCl.

As análises de Cromatografia em Fase Gasosa foram realizadas no cromatógrafo HP5890A, com detector de ionização de chama e coluna capilar HP1 (metilsilicone) com 50m e diâmetro interno de 0,53mm, usando-se H_2 como gás de arraste. As análises foram feitas em modo isotérmico a 120°C .

As análises de desvio ótico foram feitas no Instituto de Química da UFRJ.

Os pontos de fusão foram medidos em equipamento Uniscience do Brasil modelo 498, sem correção de escala.

Os solventes utilizados neste trabalho foram tratados da maneira descrita a seguir¹²⁵.

Hexano: lavado com H_2SO_4 35%, água, solução NaOH 5% e água novamente, seco com MgSO_4 e destilado.

Diclorometano: lavado com H_2SO_4 , água, solução NaOH 5% e água novamente, seco com CaCl_2 e destilado.

Éter Eílico: lavado com solução FeSO_4 , H_2SO_4 e depois água, seco com MgSO_4 , filtrado e destilado. Seco sob refluxo com Na e indicador benzofenona e destilado na hora do uso.

Acetato de Etila: lavado com solução de Na_2CO_3 5% e solução saturada NaCl. seco com MgSO_4 e destilado.

Etanol: refluxado com etóxido de magnésio e destilado.

Benzeno: refluxado com LiAlH_4 e destilado.

Tetrahidrofurano (THF): refluxado com KOH e FeSO_4 e destilado. Seco sob refluxo com Na e indicador benzofenona e destilado na hora de usar.

Os demais reagentes são comerciais e foram usados sem purificação. Para a Cromatografia em camada delgada usou-se silicagel G Merck, usando-se como eluente hexano e acetato de etila e com revelador de vanilina, H₂SO₄ e metanol. e para a cromatografia em coluna usou-se silicagel 60 Merck (35-70mesh ASTM), silicagel Aldrich (70-230mesh) e sílica flash Aldrich (230-400mesh).

O trabalho experimental foi realizado no laboratório K210 do Instituto de Química da UFRGS.

4.1 Preparação da Dihidrocarvona 25

Uma solução de 4,2ml (4,06g, 27mmol) de (R)-(-)-carvona (26) em 10ml de etanol foi adicionada gota-a-gota sobre uma mistura de 5g de Zn em pó ativado com HCl, 2g de KOH, 20ml de etanol e 8ml de água. Sob vigorosa agitação mecânica a reação foi mantida a refluxo por 2h. Filtrou-se em funil de Büchner, retirou-se o etanol em evaporador rotatório, extraiu-se com hexano, lavou-se com água e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 3,66g de dihidrocarvona 25 (24,1mmol, 89%).

4.2 Alquilação Derracemizante

4.2.1 Síntese da Octalona trans 29

Uma mistura de 11ml (10,19g, 66,9mmol) de dihidrocarvona 25 com 11,7ml (10,98g, 90,6mmol) de (S)-(-)-feniletilamina (27) em 40ml de benzeno e alguns cristais de ácido p-toluenosulfônico (p-TSA) foi refluxada por 4h com remoção azeotrópica de água em cabeça Dean-Starck sob atmosfera de argônio. Removeu-se o benzeno e destilou-se o produto à pressão reduzida (~ 10⁻²mmHg). Obteve-se 15,55g (60,9mmol, 91%) de imina trans 28 na fração entre 135-140°C.

Sobre a solução da imina 28 em 20ml de THF seco adicionou-se gota-a-gota 6,1ml (5,13g, 70,22mmol) de metilvinilcetona. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 dias, sob atmosfera de argônio. A esta mistura adicionou-se 25ml de solução AcOH 10% e deixou-se à temperatura ambiente por 1,5h. Extraiu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada NaCl e solução NaHCO₃ 5%, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 11,91g (53,6mmol, 88%) de bicetona trans 44.

Adicionou-se a bicetona 44 a uma solução de etóxido de sódio em etanol, preparada na hora com 2,8g de Na metálico em 120ml de etanol. Reagiu-se por 3,5h a 50°C e então adicionou-se água e evaporou-se o etanol. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada NaCl, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 8,76g (42,9mmol, 80%) de octalona trans 29 ($[\alpha]_D^{25} = -85^\circ$, c= 0,05 etanol).

4.2.2 Síntese da Octalona cis 32

Reagiu-se 14,42g (84,81mmol) de dihidrocarvona 25 com (R)-(+)-feniletilamina (30) nas mesmas condições anteriores e obteve-se após reação da imina com 9,89g (141,2mmol) de metilvinilcetona e hidrólise do aduto de Michael, 16,59g (74,6mmol, 88%) de uma mistura 3,76:1 das bicetonas cis 46 e trans 44, determinado por integração em cromatografia em fase gasosa.

A mistura de bicetonas foi adicionada a uma mistura de 2,24g KOH e 10ml de etanol seco em 200ml de éter etílico. Reagiu-se por 1,5h a 0°C sob atmosfera de argônio. Após extração, lavagem, secagem e concentração, os produtos foram submetidos à cromatografia flash. Eluindo com hexano:éter etílico 3:1 obteve-se 7,23g (35,4mmol, 60%) de octalona cis 32 ($[\alpha]_D^{25} = +44,9^\circ$, c= 0,08 etanol) e com hexano:éter etílico 1:1 obteve-se 2,27g (10,2mmol, 65%) de cetol trans 47, sólido branco com p.f.= 134-136°C.

O cetol trans 47 dissolvido em 20ml de etanol seco foi adicionado a uma solução de etóxido de sódio em etanol preparada com 0,46g de Na em 15ml de etanol seco. Reagiu-se por 4h a 50°C sob atmosfera de argônio. Diluiu-se em água, retirou-se o etanol, extraíu-se, lavou-se, secou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 2,06g (10,1mmol, 99%) de octalona trans 29.

4.2.3 Síntese das Octalonas 29 e 32 com indutor quiral racêmico.

Reagiu-se 22,17g (145,6mmol) de dihidrocarvona 25 com 21,31g (175,9mmol) de (±)-feniletilamina, nas mesmas condições anteriores e após hidrólise do aduto de Michael formado pela reação das iminas com 12,00g (171,2mmol) de metilvinilcetona, obteve-se 25,90g (116,5mmol, 80%) de uma mistura 1,30:1 das bicetonas trans 44 e cis 46.

A mistura das bicetonas por condensação aldólica seletiva forneceu uma mistura de cetol trans 47 e octalona cis 32, que foi submetida a cromatografia flash. Obteve-se 6,21g (30,4mmol) de octalona cis 32 e 9,51g (42,8mmol) de cetol trans 47 que após desidratação forneceu 8,66g (42,4mmol) de octalona trans 29.

4.3 Rota sintética para 34

4.3.1 Preparação do álcool 35

Uma solução de 3,14g (15,4mmol) de octalona cis 32 em 25ml de éter etílico seco foi adicionada a uma mistura de 0,52g (24,3mmol) de LiAlH_4 com 130ml de éter etílico seco. Reagiu-se por 5h à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio e então adicionou-se 3,1ml de água e 2,4ml de solução NaOH 10% e deixou-se por toda a noite sob agitação. Filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 3,08g (14,9mmol, 97%) de álcool cis 35.

4.3.2 Preparação do Acetato 36

Dissolveu-se 2,06g (10mmol) de álcool cis 35 em 15ml de piridina e adicionou-se 1,4ml (1,52g, 14,8mmol) de anidrido acético e reagiu-se por 3h à temperatura ambiente. Diluiu-se com água e extraiu-se com éter etílico e lavou-se com solução saturada de NaCl, água e solução H_2SO_4 5% e secou-se com MgSO_4 . Filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 2,05g (8,2mmol, 82%) de acetato cis 36.

4.3.3 Preparação da Octalina 37

Adicionou-se 807,2mg (3,2mmol) de acetato cis 36 a uma mistura de 156mg (22,55mmol) de Li com 60ml de $\text{NH}_3(l)$ e 30ml de éter etílico seco. A mistura, de cor azul intenso, foi deixada sob agitação em banho de gelo-seco/etanol por 20min e então adicionou-se 1,35g de NH_4Cl e deixou-se a amônia evaporar à temperatura ambiente. Adicionou-se água e extraiu-se com éter etílico, lavou-se com água e secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 602,1mg de produto que foi submetido à cromatografia flash e forneceu 223,7mg (1,18mmol, 37%) de octalina cis 37 e 258,0mg (1,25mmol, 39%) de álcool cis 35.

4.

3.4 Epoxidação da Octalina 37.

A uma solução de 978,8mg (5,14mmol) de octalina cis 37 em 10ml de CH₂Cl₂, adicionou-se uma solução de 1,03g (6,02mmol a 85%) de MCPBA em 100ml de CH₂Cl₂ por 15min a 0°C. Reagiu-se à temperatura ambiente por 3h e então adicionou-se 10ml de solução NaHSO₃ 10% e separou-se a fase orgânica. Lavou-se com solução NaHCO₃ 5% e solução saturada NaCl. Secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 901mg (4,37mmol, 85%) de uma mistura dos epóxidos 38 e 50, cuja proporção determinada por cromatografia em fase gasosa é de 1,06:1 e que não foi possível de separar por cromatografia. Obteve-se ainda 125,7mg (0,57mmol, 11%) de uma mistura de diepóxidos 51.

4.4 Rota sintética para 33

4.4.1 Preparação da Epoxicetona 39

A uma solução de 4,20g (20,6mmol) de octalona trans 29 em 35ml de CH₂Cl₂, adicionou-se uma solução de 4,48g (26,0mmol a 70%) de MCPBA em 135ml de CH₂Cl₂ a 0°C, reagiu-se por 3h à temperatura ambiente e então adicionou-se 45ml de solução NaHSO₃ 10%. Separou-se a fase orgânica e lavou-se com solução de NaHCO₃ 5% e solução saturada NaCl, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 4,08g (18,5mmol, 90%) da epoxicetona 39 (mistura de diastereoisômeros em C₁₁), sólido branco com p.f.= 57-59°C.

4.4.2 Preparação do Diol 40

A uma mistura de 1,64g (43,2mmol) de LiAlH₄ com 120ml de éter etílico seco, adicionou-se a 0°C, por 10min, uma solução 3,57g (16,22mmol) de epoxicetona 39 em 30ml de éter etílico seco. Reagiu-se por 6h à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. Então adicionou-se 3,2ml de água e 5,4ml de solução NaOH 5% e deixou-se sob agitação por toda a noite. Filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 9,31g (41,5mmol, 96%) de diol 40.

4.4.3 Preparação do Diacetato 41

Dissolveu-se 550mg de diol 40 (2,5mmol) em 4,4ml de piridina e 200mg de DMAP e então adicionou-se 1,4ml de Ac₂O (1,49g, 14,7mmol) e deixou-se em refluxo por 3h. Diluiu-se com água, extraiu-se com éter etílico, lavou-se com água, solução H₂SO₄ 5% e solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 740,2mg (2,4mmol, 96%) de diacetato 41.

Nas mesmas condições, usando-se uma relação de 3:1 entre Ac₂O e substrato e sem DMAP, obteve-se após 3h de reação à temperatura ambiente, 90% de rendimento em monoacetato 58.

4.4.4 Redução do Diacetato 41

Uma solução de 312,8mg (1mmol) de diacetato 41 em 30ml de éter etílico seco foi adicionada a uma mistura de 80mg (11,5mmol) de Li recém cortado com 20ml de NH₃(l). Reagiu-se por 30min em banho de gelo-seco/etanol e então adicionou-se 0,52g de NH₄Cl e deixou-se a amônia evaporar à temperatura ambiente. Diluiu-se com água e extraiu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se 181,8mg de uma mistura complexa que foi submetida à cromatografia, fornecendo 19,2mg (0,1mmol, 10%) de álcool 59 e 35,9mg (0,2mmol, 16%) do diol 40.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. F. A. L. Anet, S.S. Miura, J. Siegel and K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1419(1983).
2. Lord Kelvin, "*Baltimore Lectures*", Clay, London, Great Britain (1904), pp. 618-619.
3. J. Crosby, *Tetrahedron*, **47**, 4789(1991).
4. S. G. Davies, *Chemistry in Britain*, 259(1989).
5. A. R. Cushney, *J. Physiol.*, **30**, 193(1904).
6. A. Bassindale, "*The Third Dimension in Organic Chemistry*", John Wiley and sons, East Kilbridge, Scotland (1984).
7. M. M. Midland and N. H. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **46**, 4107(1981).
8. W. H. de Camp, *Chirality*, **1**, 2(1989).
9. H. E. Zimmerman, L. Singer and B. S. Thyagarajan, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 108(1959).
10. E. L. Eliel, "*Stereochemistry of Carbon Compounds*", McGraw Hill, New York, USA (1962).
11. J. March, "*Advanced Organic Chemistry*", 3rd. ed., John Wiley and sons, New York, USA (1985).
12. a) J. A. Morrison, ed., "*Asymmetric Synthesis*", vol. 1, Academic Press Inc., London, Great Britain (1984). b) D.A. Evans in "*Asymmetric Synthesis*", vol. 3, Academic Press Inc., London, Great Britain (1984), p. 25.
13. P. Kocovsky, F. Turecek and J. Hájíček, "*Synthesis of Natural products: Problems of Stereoselectivity*", vol 1, CRC Press, Boca Raton, USA (1986).
14. R. Noyori, I. Tomino and I. Tonimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3129(1979).
15. T. Hoyashi, M. Tajika, M. Kumada and K. Tomaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3718 (1976).
16. J. Cervinka and O. Belovsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **30**, 3897(1967).
17. R. J. D. Evans and S. R. Londor, *J. Chem. Soc.*, 2553(1965).
18. G. P. Coppola and H. F. Schuster, "*Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules using Aminoacids*", John Wiley and sons, New York, USA (1987).
19. E. Baer, *Biochem. Prep.*, **2**, 31(1954).
20. R. Sabti and S. Dev, *Tetrahedron*, **30**, 2927(1974).
21. S. H. Wilen, A. Collet and J. Jacques, *Tetrahedron*, **33**, 2725(1977).
22. A. Ault, *Org. Synth Coll.*, **5**, 932(1973).
23. S. Myiano, L. Lu, S. M. Vitti and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **48**, 3608(1983).
24. R. A. Sheldon, "*Proceedings of the Chiral Synthesis Symposium and Workshop*", Manchester Great Britain, p.21, (1989).
25. H. Wakamatsu, *Food Eng.*, 92(1968).

26. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Res.*, 27, 3231(1874).
27. a) V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, 36, 308(1953). b) D. J. Cram and F. A. Abdelhafez, *J. Am Chem. Soc.*, 74, 5828, 5851(1952).
28. J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, and A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry*, 3, 459(1992).
29. W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, 16, 106(1983).
30. T. Ohta, H. Takoya, M. Kitamura, K. Nagoi and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, 52, 3174(1987).
31. E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas and R. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3245(1968).
32. E. J. Corey, K. B. Backer and R. R. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8616(1972).
33. S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen and L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 24, 1(1985).
34. R. Noyori, I. Tomino and M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5843(1979).
35. E. J. Corey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 180, 24(1971).
36. E. L. Eliel, J. K. Koskinies and B. Lohri, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1674(1968).
37. P. Kocovsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 48, 3597(1983).
38. a) M. Cerny and J. Stanek Jr., *Adv. carbohydr. Chem.*, 34, 23(1977); b) P. Kocovsky, F. Turecek and V. Cerny, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 47, 124(1982).
39. J. W. ApSimon and R. P. Seguin, *Tetrahedron*, 35, 2797(1979).
40. *Eur. Pat.* EP 193228.
41. *Eur. Pat.* EP 274146 (To Guist-Brocades/Shell).
42. S. Servi, *Synthesis*, 1(1990).
43. D. Seebach, H. A. Sutter, R. H. Weber and M. F. Zuger, *Org. Synth.*, 63, 1(1985).
44. C. Wondrey, "Warwick Workshop Enzymes as Reagents", Warwick University, UK (1987).
45. G. J. Calton, In "Biotechnology in Agricultural Chemistry", ACS Symp. Ser., 334, 181(1987).
46. a) *Eur. Pat.* EP 132999 (Purification Engineering Inc.). b) *Biotechnology News*, 4, 7(1984).
47. A. Horeau, H. B. Kagan and J. P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3785(1968).
48. I. Ojima, T. Kogura and M. Kumagai, *J. Org. Chem.*, 42, 1671(1977).
49. T. Aratani, Y. Yoneyoshi and T. Noyose, *Tetrahedron Lett.*, 2599(1977).
50. C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison and D. van Derver, *J. Org. Chem.*, 86, 1296(1981).
51. R. Noyori and M. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 23, 847(1984).

52. R. W. Hoffmann and H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 19, 218(1980).
53. T. W. Devon and A. I. Scott, "*Handbook of Naturally (Occurring) Compounds*", v.2, Academic Press, New York, USA (1972).
54. C. H. Heathcock, in J. ApSimon, "*The Total Syntheses of Natural Products*", v. 2, Wiley, New York, USA (1973).
55. C. Zdero, A. A. Ahmed, Z. Bohlmann and G. M. Mungoi, *Phytochemistry*, 29, 3167(1990).
56. V. U. Ahmad, A. Sultana and K. Fizza, *Z. Naturforsch, Teil B*, 45, 385(1990).
57. M. S. Al-Said, S. M. El-Khamaja, F. S. El-Ferally and C. D. Hufford, *Phytochemistry*, 29, 975(1990).
58. N. M. Hashemi-Nejad, J. Jakupovic and V. Castro, *Phytochemistry*, 29, 3030(1990).
59. Y. Fukuyama, N. Shida, M. Kodama, M. Kido and M. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.*, 31, 5621(1990).
60. S. Oksuz, *Phytochemistry*, 29, 887(1990).
61. A Pimenov and S. Meliboev, *Khim. Prir. Soed.*, 553(1990).
62. G. Guella, I. Mancini, G. Chioser and F. Pietra, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1612(1990).
63. D. E. Cane, D. B. McIlwaine and J. S. Olivier, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 1285(1990).
64. W. Cocker and T. B. M. McMurry, *Tetrahedron*, 8, 151(1960).
65. J. A. Marshall and M. T. Pike, *J. Org. Chem.*, 33, 435(1968).
66. a) X. Chen, S. Chao, T. Li and Y. Li, *Synthesis*, 1062(1992). b) X. Chen, S. Chao, T. Li and Y. Li, *Synth. Commun.*, 22, 1197(1992).
67. Y. Asakawa, M. Tori, T. Masuya and J. P. Frahm, *Phytochemistry*, 29, 1577(1990).
68. a) F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc.*, 528(1955). b) R. Howe and F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc.*, 2423(1955).
69. Reviews de Anelaco de Robinson: a) R. G. Gawley, *Synthesis*, 777(1976). b) M. E. Jung, *Tetrahedron*, 32, 3(1976). c) B. P. Mundy, *J. Chem. Educ.*, 50, 110(1973). d) M. Vaudewalle and P. De Clercq, *Tetrahedron*, 41, 1767(1985).
70. J. A. Marshall and W. I. Fanta, *J. Org. Chem.*, 29, 2501(1964).
71. T. A. Spencer, H. S. Neel and D. C. Ward, *J. Org. Chem.*, 31, 434(1966).
72. G. Storck and B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6152(1973).
73. F. E. Ziegler and K. J. Hwang, *J. Org. Chem.*, 48, 3349(1983).
74. B. M. J. Jansen, J. A. Kreuger and A. de Groot, *Tetrahedron*, 45, 1447(1989).
75. T. G. Halsall, D. W. Theobald and K. B. Walshall, *J. Chem. Soc.*, 1029(1964).
76. G. L. Chetty, G. S. Krishna-Rao, S. Deu and D. H. Banerjee, *Tetrahedron*, 22, 2311(1966).
77. D. C. Humber, A. R. Pinder and R. A. Williams, *J. Org. Chem.*, 32, 2335(1967).

78. J. A. Marshall, M. T. Pike and M. D. Carrol, *J. Org. Chem.*, 31, 2933(1966).
79. a) R. P. W. Kesselmans, J. B. P. A. Wijnberg and A. de Groot, *J. Org. Chem.*, 56, 7232(1991). b) R. P. W. Kesselmans, J. B. P. A. Wijnberg, A. J. Minnaard, R. E. Walinga and A. de Groot, *J. Org. Chem.*, 56, 7237(1991). c) J. B. P. A. Wijnberg, J. Vader and A. de Groot, *J. Org. Chem.*, 48, 4380(1983).
80. a) J. P. Kutney and A. K. Singh, *Can. J. Chem.*, 60, 1842(1982). b) J. P. Kutney, J. Balsevich and P. Grice, *Can. J. Chem.*, 58, 2641(1980).
81. D. Caine and J. T. Gupton III, *J. Org. Chem.*, 39, 2654(1974).
82. A. J. Haaksma, B. M. Jansen and A. de Groot, *Tetrahedron*, 48, 3121(1992).
83. D. F. Taber and S. A. Saleh, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2361(1982).
84. B. D. McKenzie, M. M. Angelo and J. Wolinsky, *J. Org. Chem.*, 44, 4042(1979).
85. a) G. Stork and H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5128(1956). b) G. Stork, A. Brizzolara, H. K. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 207(1963).
86. A. R. Surrey, "Name Reactions in Organic Chemistry", p. 231. Academic Press, New York, USA (1961).
87. F. Johnson, *Chem. Rev.*, 68, 375(1968).
88. P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 38, 1975(1982).
89. K. P. Craft, E. L. Ghisalberty, P. R. Jeffries and A. P. Stuart, *Aust. J. Chem.*, 32, 2079(1979).
90. R. E. Layer, *Chem. Rev.*, 63, 489(1963).
91. M. Pfau and J. Ughetto-Monfrin, *Tetrahedron*, 35, 1899(1979).
92. a) M. Pfau and C. Ribière, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 66(1970). b) M. Pfau and C. Ribière, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2584(1971). c) M. Pfau and C. Ribière, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 776(1976). d) M. Pfau, J. Ughetto-Monfrin and D. Joulain, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 627(1974).
93. M. Pfau, G. Revial, A. Guingant and J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 273(1985).
94. H. Schiff, *Ann.*, 131, 118(1864).
95. W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 475(1959).
96. a) A. Sevin, J. Tortajada and M. Pfau, *J. Org. Chem.*, 47, 1438(1982). b) A. Sevin, J. Maddaluna and C. Agami, *J. Org. Chem.*, 52, 5611(1987).
97. F. Johnson, L. G. Duquette, A. Whitehead and L. C. Dorman, *Tetrahedron*, 30, 3241(1974).
98. A. Sevin, D. Masure, C. Giessner-Prettre and M. Pfau, *Helv. Chim. Acta*, 73, 552(1990).

99. P. Gosselin, D. Joulain, P. Lauriu and F. Rouessac, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2775(1989).
100. G. Revial, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4121(1989).
101. H. Itokawa, H. Morita and K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1460(1987).
102. H. Hakama, H. Morita, K. Watanabe and Y. Iitaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1148(1987).
103. A. Elmi, M. H. Farah, E. Fattorusso, S. Magno and L. Mayol, *Phytochemistry*, **26**, 3069(1987).
104. R. H. Mueller and J. G. Gillic, *J. Org. Chem.*, **43**, 4647(1978).
105. B. Ganem, *J. Org. Chem.*, **40**, 146(1975).
106. J. C. Fairlie, G. L. Hodgson and T. Money, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2109(1973).
107. M. S. J. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy and J. J. P. Stuart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902(1985).
108. J. W. Huffman, W. E. Swain, J. Jacobus and A. T. McPhail, *J. Org. Chem.*, **45**, 3088(1980).
109. E. R. de Oliveira, M. M. Victor, B. S. M. Tenius e H. M. C. Ferraz, "Estudos de RMN ^1H e ^{13}C (1D e 2D) de 15-nor-Eudesmanos", Anais da 16^a Reunião Anual da SBQ, Caxambu, MG, (1993).
110. B. S. M. Tenius, E. R. de Oliveira and H. M. C. Ferraz, *Tetrahedron:Asymmetry*, **4**, 633(1993).
111. a) A. S. Hallsworth, H. B. Hembest and T. I. Wrigley, *J. Chem. Soc.*, 1969(1957).
b) R. O. C. Norman, "Principles of Organic Synthesis", 2nd. ed., Chapman and Hall, London, Great Britain (1986).
112. J. A. Marshall, W. I. Fanta and G. L. Bundy, *Tetrahedron Lett.*, 4807(1965).
113. a) H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd. ed., W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, USA (1972). b) H. Adkins and R. H. Gillespie, *Org. Synth. Coll.*, **3**, 671(1955).
114. A. B. de Carvalho e P. Inamura, "Sobre a Síntese de ent-Hirsutano", Anais da 16^a Reunião Anual da SBQ, Caxambu, MG, (1993).
115. J. K. Whitesell and M. A. Minton, "Stereochemistry Analysis of Cyclic Compounds by C-13 NMR Spectroscopy", Chapman and Hall, London, Great Britain (1987).
116. W. K. Anderson and T. Veysoglu, *J. Org. Chem.*, **38**, 2267(1973).
117. L. F. Fieser and M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", v. 1, John Wiley and sons, New York USA (1967) p. 136.

118. B. S. M. Tenius, "Sobre a Síntese da (\pm)-Corimbolona", *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil (1990).
119. J. A. Marshall and A. R. Hochstetler, *J. Org. Chem.*, 31, 1020(1966).
120. J. A. Marshall and A. R. Hochstetler, *J. Org. Chem.*, 33, 2593(1968).
121. R. M. Muzzi, "Sobre a Síntese de um Eudesmol", *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Brasil (1993).
122. W. A. Ayer, L. M. Browne and S. Fung, *Can J. Chem.*, 54, 3276(1976).
123. H. C. Brown and P. J. Geoghegan, Jr., *J. Org. Chem.*, 35, 1844(1970).
124. G. Höfle, W. Steglich and H. Varbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 569(1978).
125. D. D. Perrin and W. L. F. Armarego, "*Purification of Laboratory Chemicals*", 3rd. ed., Pergamon Press, Oxford, Great Britain (1988).

CURRICULUM VITAE

1. Dados Pessoais

Nome: Eduardo Rolim de Oliveira

Local de Nascimento: Porto Alegre, RS

2. Formação

2.1. 1º Grau: Escola Estadual de 1º Grau Incompleto Roquette Pinto - Porto Alegre RS - 1975 a 1979 e Escola de 1º Grau Pão dos Pobres - Porto Alegre RS - 1980 a 1982.

2.2. 2º Grau: Colégio Nossa Senhora das Dores - Porto Alegre RS - 1983 a 1985 - Curso Profissionalizante: Auxiliar de Técnico de Laboratório de Análises Químicas - 1984.

2.3. Graduação: Bacharelado em Química - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre RS - 1986 a 1990.

2.4. Mestrado: Curso de Pós-Graduação em Química da UFRGS, sob orientação da Profª Drª Beatriz Soares Machado Tenius na área de Síntese Orgânica - 1991 a 1993.

3. Ocupação Atual

Professor Substituto do Departamento de Química Orgânica da UFRGS.

4. Trabalhos Publicados

4.1. B. S. M Tenius, E. R. de Oliveira and H. M. C. Ferraz, "An Improved Synthesis of Homochiral Octalones from (-)-Carvone", *Tetrahedron: Asymmetry*, 4, 633-636(1993).

5. Comunicações

5.1. Maria Luiza A. von Holleben, Eduardo R. de Oliveira e Suzana B. Franco, "Métodos Sintéticos I. Desproporcionamento do Limoneno". Trabalho que obteve o 5º lugar na I Jornada Brasileira de Iniciação Científica em Química. *XXVIII Congresso Brasileiro de Química* - Porto Alegre RS (1988).

5.2. Maria Luiza A. von Holleben e Eduardo R. de Oliveira, "Redução por Transferência de Hidrogênios", *V Semana Acadêmica de Química do Instituto de Química da UFRGS* - Porto Alegre RS (1989).

- 5.3. Maria Luiza A. von Holleben, Eduardo R. de Oliveira e Cláudia A. Zini, "Métodos Sintéticos III. Investigação da Influência Estérica na Redução de Cetonas α,β -Insaturadas via transferência de Hidrogênios do Limoneno.", *13ª Reunião Anual da SBQ - Caxambu MG* (1990).
- 5.4. Eduardo R. de Oliveira e Maria Luiza A. von Holleben, "Identificação dos Produtos de Desproporção do Limoneno", *II Salão de Iniciação Científica da UFRGS - Porto Alegre RS* (1990).
- 5.5. Eduardo R. de Oliveira e Maria Luiza A. von Holleben, "Influência Estérica na Redução de Cetonas Alifáticas α,β -Insaturadas via Transferência de Hidrogênios do Limoneno", *II Salão de Iniciação Científica da UFRGS - Porto Alegre RS* (1990).
- 5.6. Beatriz S. M. Tenius, Eduardo R. de Oliverira and Helena M. C. Ferraz, "Towards Diastereo and Enantioselective Preparation of 10-Methyl-7-Isopropenyl Octalones 1 and 2", *5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Campinas SP* (1992).
- 5.7. Maria Luiza A. von Holleben, Cláudia A. Zini, Eduardo R. de Oliveira e Mônica Zucolotto, "A Selective Reduction of α,β -Unsaturated Ketones", *5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Campinas SP* (1992).
- 5.8. Eduardo R. de Oliveira, Maurício M. Victor, Beatriz S. M. Tenius e Helena M. C. Ferraz, "Estudos de RMN de ^1H e ^{13}C (1D e 2D) de 15-nor-Eudesmanos", *16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Caxambu* (1993).
- 5.9. Eduardo R. de Oliveira, Cláudio Viegas Jr. e Beatriz S. M. Tenius, "Sobre a Síntese de (-)-4,10-epi-5 β -hidroxidihidroeudesmol", *16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Caxambu* (1993).