

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

PREPARAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO
AVANÇADO NA SÍNTESE DO
(-)-AMBROX

Evelyn Koeche Schroeder

Bacharel em Química

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre em Química.

Porto Alegre, 16 de Abril de 1998.

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

PREPARAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO
AVANÇADO NA SÍNTESE DO
(-)-AMBROX

Evelyn Koeche Schroeder

Bacharel em Química

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre em Química.

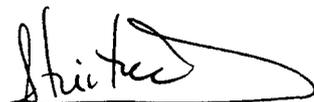
Porto Alegre, 16 de Abril de 1998.

O presente trabalho foi realizado entre março/1995 e março/1998, no Instituto de Química da UFRGS, sob a orientação da Professora Doutora Beatriz Soares Machado Tenius, inteiramente pela autora, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto.


Evelyn Koeche Schroeder

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**, e aprovada em sua forma final, pela Orientadora e pela Comissão Examinadora, no Curso de Pós-Graduação em Química.

Orientadora:

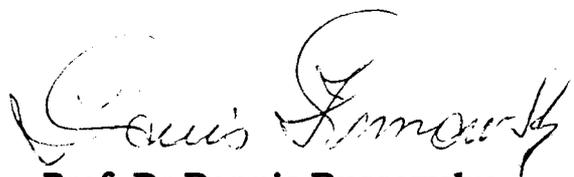


Profa. Dra. Beatriz Soares Machado Tenius
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Antônio Luiz Braga
Instituto de Química
Universidade Federal de Santa Maria



Prof. Dr. Dennis Russowsky
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



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

A meus pais
Edni e Edilza

Discovery is not a result of logical thought,
even though the end result
is intimately bound to
the rules of logic.”

Albert Einstein

Agradecimentos

- À Prof. Beatriz Tenius que, muito mais do que orientando, esteve sempre apoiando e incentivando meu trabalho. Obrigada pelas conversas, amizade, e também pela paciência.
- Ao Cláudio Viegas Jr. e Rossana Schenato pelo carinho, amizade e companheirismo que construímos nestes anos de convívio. Sei que isso jamais nos será retirado.
- Ao Eduardo Rolim, por sua colaboração na leitura e sugestões aos originais.
- Ao prof. Valentim que, durante minha iniciação científica, me fez descobrir os caminhos não sempre fáceis, porém desafiadores e gratificantes da pesquisa.
- Aos colegas de laboratório, pelo convívio nesses últimos anos.
- Ao pessoal do K-2 pelas conversas e brincadeiras no canto do cafezinho.
- Aos meus pais, Edni e Edilza e meus irmãos Elson e Everson por estarmos juntos em todos os momentos.
- Ao Rodrigo, por estar do lado. Pelo amor.
- Às minhas duas famílias, Koeche Schroeder e Belloc Soares, pelo amor e incentivo em todos os instantes.

- Ao meu tio Oséias pelos muitos e muitos litros de solventes doados ao laboratório, o que compensou a falta de recursos para a continuidade da pesquisa.

- A Elga, a Elguinha do CPG, pelos tantos galhos quebrados neste tempo do pós-graduação.

- Ao Edson Schwarz de Melo e Joyce Espíndola Martins pelos espectros de RMN e IV.

- Ao Sr. Leo, da portaria do IQ, pela amizade e atenção.

- Aos meus amigos e colegas, e a todos que colaboraram, mesmo que tenha sido apenas em pensamento, para que este trabalho pudesse ser realizado.

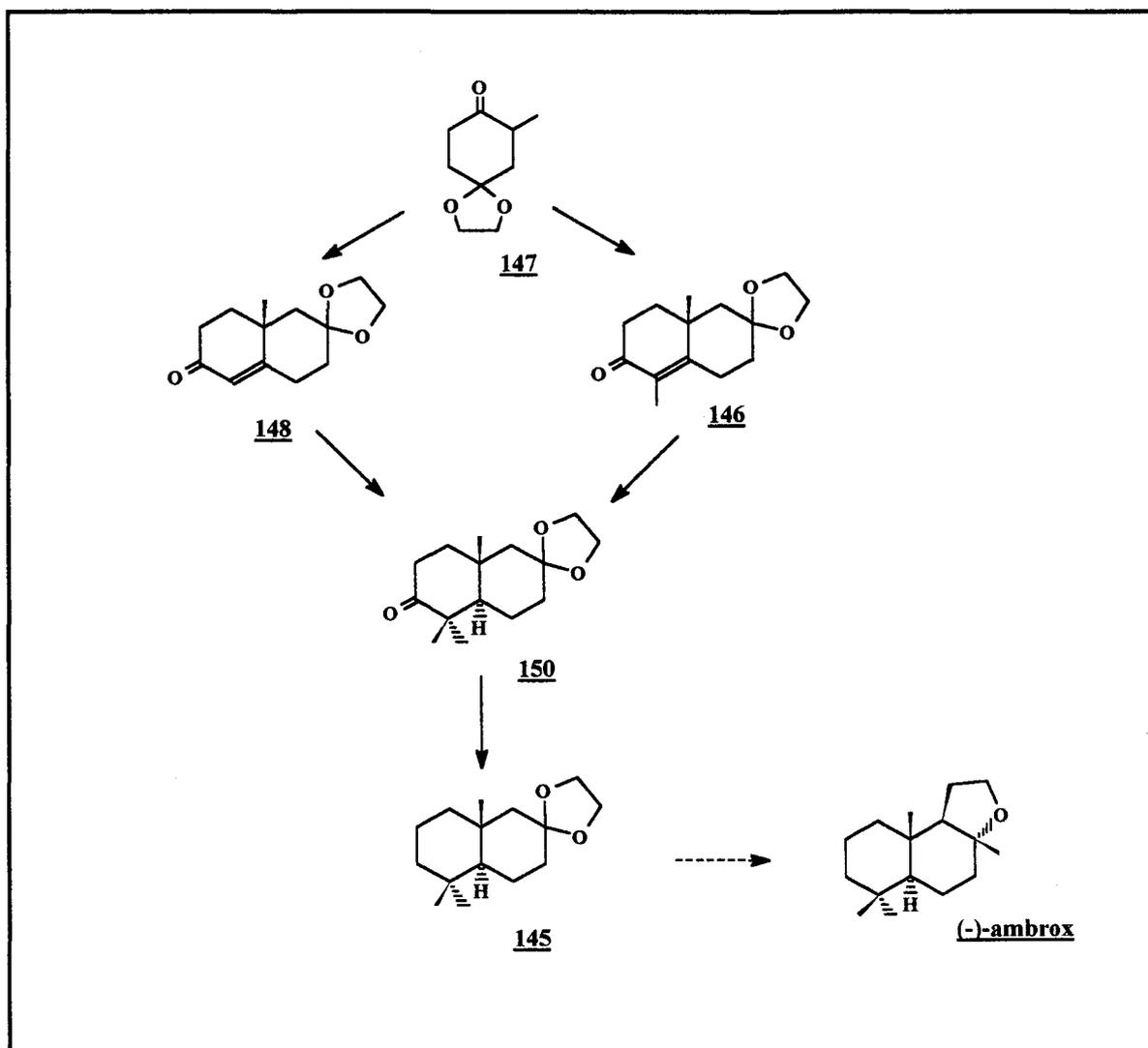
- Ao Curso de Pós-Graduação e ao Instituto de Química da UFRGS.

- À CAPES, CNPq e Fapergs, pela bolsa e auxílio financeiro.

Resumo

O Ambergris é um dos perfumes de origem animal mais valorizados no mercado. Esta substância é um produto metabólico encontrado no trato intestinal do cachalote azul (*Physeter macrocephalus* L.). O substituto sintético comercialmente mais importante para o ambergris é o óxido de nor-labdano (-)-Ambrox® (2).

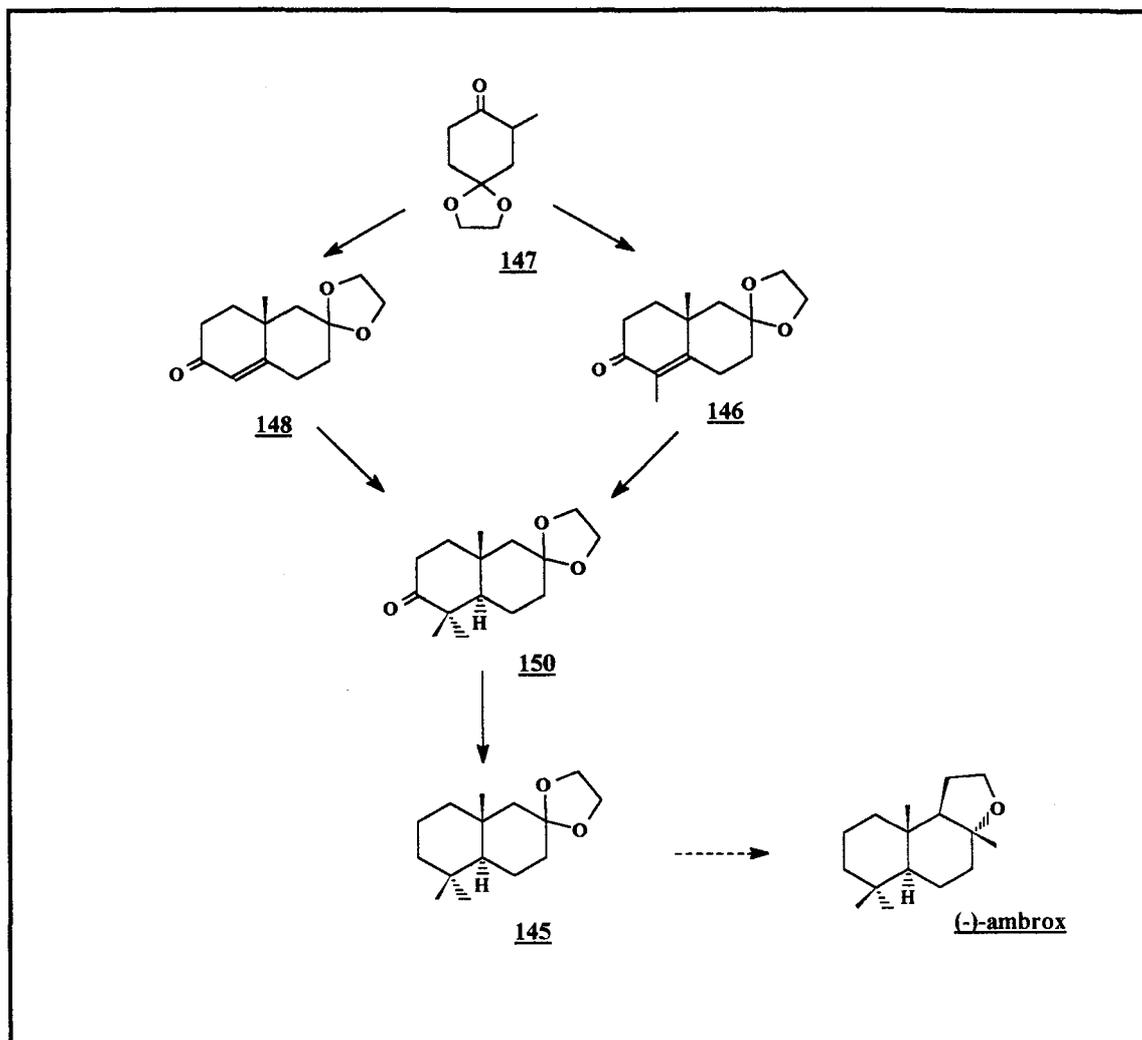
Este trabalho relata a síntese do composto **145**, um intermediário avançado na síntese do (-)-ambrox, a partir da cicloalcanona **147** (preparada a partir do furfural e ácido malônico). A anelação de Robinson estereosseletiva de **147**, seguida de alquilação redutiva das octalonas com metal em amônia líquida e posterior redução da carbonila via Wolff-Kishner, leva ao composto **145**, que possui um núcleo 4,4,10-trimetil-*trans*-decalínico semelhante ao da molécula alvo. O intermediário avançado **145** foi sintetizado em 4 etapas com 23% de rendimento, a partir da cicloalcanona **147**.



Abstract

Ambergris is one of the most valuable perfumes of animal origin. This substance is a metabolic product that accumulates in the gut of the spermwhale (*Physeter macrocephalus* L.). The most important equivalent of this scarce natural source is the norlabdane oxide Ambrox®.

In this work, the synthesis of compound **145**, an important synthetic intermediate for the syntheses of the olfactive (-)-ambrox, from cyclohexanone **147** is reported. Stereoselective Robinson annelation of **147**, followed by reductive alkylation with metal in liquid ammonia, and Wolff-Kishner reduction, gave compound **145**, which has a 4,4,10-trimethyl-*trans*-decalin nucleus. Compound **145** has been synthesised in 4 steps (23 % yield) from cyclohexanone **147**.



Índice

1- Introdução	001
1.1- Ambergriis: Ocorrências e Propriedades	002
1.2- Um pouco sobre Perfumes.....	005
1.3- Relação Estrutura-Odor	008
1.4- Sínteses do Ambrox.....	019
1.4.1- Preparação do Ambrox a partir de diterpenóides	022
1.4.1.1- (-)-Ambrox a partir do sclareol.....	022
1.4.1.2- (-)-Ambrox a partir do óxido de manoíla	034
1.4.1.3- (-)-Ambrox a partir do ácido labdanólico.....	036
1.4.1.4- (-)-Ambrox a partir dos ácidos comúnicos.....	039
1.4.1.5- (-)-Ambrox a partir do ácido abiético.....	044
1.4.2- Preparação do Ambrox a partir de sesquiterpenóides.....	047
1.4.2.1- Preparação do Ambrox a partir do (-)-drimenol.....	047
1.4.3- Preparação do Ambrox a partir de monoterpenóides.....	050
1.4.3.1- (-)-Ambrox a partir da S-(+)-carvona	050
1.4.3.2- (-)-Ambrox a partir da thujona	053
1.4.4- Preparação do Ambrox via ciclização de polienos.....	058
2- Objetivos e Estratégia.....	073
3- Resultados e Discussão.....	077
3.1- Preparação do material de partida.....	078
3.1.1- Ácido furilacrílico	081
3.1.2- γ -Oxopimelato de dimetila	085
3.1.3- γ,γ -Etilenodioxipimelato de dimetila.....	089
3.1.4- 2-Carbometoxi-4,4-etilenodioxicloexanona	092

3.1.5- 2-Carbometoxi-4,4-etilenodioxi-2-metilcicloexanona	101
3.1.6- 4,4-Etilenodioxi-2-metilcicloexanona.....	107
3.2- Preparação enantiosseletiva das octalonas	114
3.3- Alquilação redutiva das octalonas	140
3.3.1- Obtenção da decalona 150 a partir da decalona 149	150
3.4- [10 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-8,8-etilenodioxi-4,4,10-trimetildecalina.....	152
4- Conclusões.....	157
5- Parte Experimental.....	160
5.1- Preparação do material de partida.....	162
5.1.1 - Ácido Furilacrílico	162
5.1.2- γ -Oxopimelato de dimetila	163
5.1.4- 2-Carbometoxi-4,4-etilenodioxicicloexanona	165
5.1.5- 2-Carbometoxi-4,4-etilenodioxi-2-metilcicloexanona	166
5.1.6- 4,4-Etilenodioxi-2-metilcicloexanona.....	167
5.2- Preparação enantiosseletiva das octalonas 146 e 148	168
5.2.1- [2 <i>R</i>]-4,4-etilenodioxi-2-metil-2-(3-oxobutil)-cicloexanona	168
5.2.2- [2 <i>R</i>]-4,4-etilenodioxi-2-metil-2-(3-oxopentil)-cicloexanona	169
5.2.3- [10 <i>R</i>]-8,8-etilenodioxi-10-metil- Δ^4 -octal-3-ona.....	170
5.2.4- [10 <i>R</i>]-8,8-etilenodioxi-4,10-dimetil- Δ^4 -octal-3-ona.....	171
5.3- Alquilação redutiva das octalonas 146 e 148	173
5.3.1- [10 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-8,8-etilenodioxi-4,10-dimetil-3-decalona	173
5.3.2- Tentativa de preparação de 150	174
5.3.3- [10 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-8,8-etilenodioxi-4,4,10-trimetil-3-decalona.....	175
5.3.3- [10 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-8,8-etilenodioxi-4,4,10-trimetildecalina.....	176
6 - Bibliografia.....	177

Símbolos e Abreviações

AMCPB - ácido m-cloroperbenzóico

APT - Attached Proton Test

APTS - ácido p-toluenossulfônico

^tBuOH - terc-butanol

DEG - dietilenoglicol

EVC - etilvinilcetona

GRE - grupo retirador de elétrons

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento em Hz

lit.- literatura

MeI - iodeto de metila

MeOH - metanol

M.R. - mistura reacional

MsCl - cloreto de metilsulfonila (mesila)

MVC - metilvinilcetona

p.f. - ponto de fusão

Py - piridina

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. - temperatura ambiente

TEA - trietilamina

TMS - tetrametilssilano

TEG - trietilenoglicol

THF - tetrahydrofurano

TsCl - cloreto de p-toluenossulfonila (tosila)

δ - deslocamento químico

INTRODUÇÃO

1.1 - Ambergris: Ocorrência e Propriedades:

O ambergris é um dos poucos materiais de origem animal utilizados em perfumaria. Ele possui um lugar de destaque dentre os perfumes como o civet (do gato de algália), o almiscar (do veado almiscareiro) e o castóreo (do castor). Seu nome deriva do termo árabe *ambar*, e do francês, *ambre gris* (âmbar cinza), que o distigue do âmbar marrom, a resina fossilizada. Ele possui um cheiro sutil que lembra alga marinha, madeira e musgo, mas com doçura particular e um meio tom de inigualável tenacidade¹.

Desde as grandes civilizações, até mesmo antes da era Cristã, o homem já estava familiarizado com este material. Inicialmente utilizado em cerimônias religiosas (como incenso), o ambergris logo fez parte do cotidiano de reis e nobres por causa de sua fantástica fragrância e misterioso efeito de seu cheiro.

Na Ásia, além de ser usado como droga, ele também era empregado como condimento em comidas típicas e vinhos. Navegadores árabes do início do século XIX levavam ambergris para a Europa.

O primeiro relato do uso do ambergris em perfumaria vem da Espanha. Inicialmente, o material era levado da África do Norte e depois da costa leste, assim como da Índia. Posteriormente as praias das Bahamas e outras pequenas ilhas dos mares tropicais tornaram-se mais conhecidas como regiões de grande produção (ou melhor, coleta) de ambergris. Entretanto os melhores pedaços coletados pelos habitantes destas regiões normalmente desapareciam dentro de palácios de reis

locais, pois sultões e marajás valorizavam este material por suas supostas propriedades afrodisíacas.

Devido a suas propriedades restauradoras, o ambergris gozava de grande popularidade na Europa Medieval e fez parte das principais farmacopéias até o fim do último século. A partir do século XX, um dos seus mais importantes papéis foi o de ingrediente dominante na indústria de perfumaria francesa².

O ambergris é uma secreção encontrada no trato intestinal do cachalote azul (*Physeter macrocephalus* L.), provavelmente resultante de alguma irritação localizada. Parte desta secreção é liberada no oceano, geralmente após tormentas. O material sólido fragmentado, que raramente tem mais de 20 cm de diâmetro, é recolhido na superfície da água em Madagascar, no Japão e em mares do sul³.

Como resultado da ação da luz do sol e flutuação em alto mar, em contato com o oxigênio (geralmente por décadas), o ambergris sofre um processo de envelhecimento, durante o qual o cheiro de fezes, parecido com o de peixe morto, desaparece. Ao mesmo tempo que muda em qualidade e se torna mais consistente, sua cor escura desbota.

O ambergris mais valorizado apresenta coloração de cinza claro à amarelo creme ou, em casos mais raros, branco calcáreo. Ele possui uma complexa e balanceada fragrância que é composta de uma série de notas e subnotas formando um caráter harmonioso.

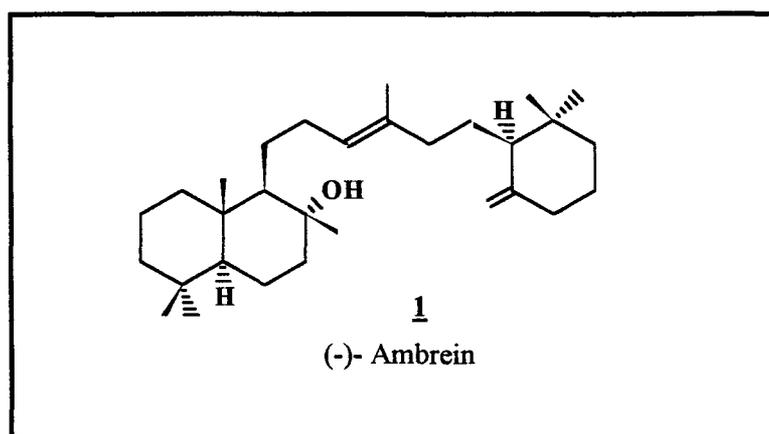


Figura 1: Estrutura do (-)-ambrein

O ambergris consiste essencialmente do álcool triterpênico ambrein (1). A proporção deste álcool aparentemente determina a qualidade do material.

O ambergris é usado em perfumaria na forma de sua tintura etanólica que, após três anos de maturação, desenvolve uma fragrância balanceada. Durante este tempo, processos químicos degradativos ocorrem e quebram o ambrein em uma mistura de produtos. Alguns deles são inodoros, mas outros são responsáveis pelo complexo odor característico do ambergris. O constituinte majoritário destes produtos de degradação oxidativa do (-)-ambrein (1) é um éter tricíclico do tipo tetranor-labdano, o (-) Ambrox[®] (2)⁴.

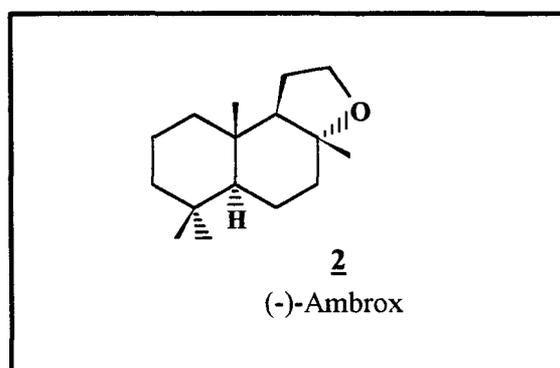


Figura 2: Estrutura do (-)-Ambrox[®]

O ambergris vem desaparecendo do mercado mundial. A caça excessiva às baleias no passado quase dizimaram a população desta espécie. Aliado a isso, o contínuo aumento da poluição da costa marítima torna ainda mais difícil encontrar materiais de boa qualidade. Até a secreção impura está ficando extremamente rara. Por isso, a indústria de perfumaria está precisando encontrar equivalentes sintéticos para suprir a demanda do produto natural.

1.2 - Um Pouco sobre Perfumes:

Até 100 anos atrás, os perfumes eram totalmente feitos a partir de produtos naturais. As fragrâncias eram obtidas a partir de óleos essenciais extraídos de flores, plantas, raízes e de alguns animais selvagens. Por conseqüência, seu uso era restrito aos ricos, exclusivamente para uso pessoal. Embora os óleos essenciais sejam ainda hoje obtidos a partir dessas fontes naturais, eles têm sido, cada vez mais, substituídos por compostos sintéticos. Hoje em dia, as fragrâncias são utilizadas por um grande número de consumidores, tanto em produtos de uso pessoal quanto em produtos domésticos⁵.

Antigamente as fragrâncias eram classificadas de acordo com sua origem, como por exemplo: fragrância floral (óleo obtido de flores tais como rosa e jasmim), fragrância verde (óleos extraídos de árvores e arbustos como eucalipto, pinho e alfazema), fragrância animal (óleos obtidos a partir do veado almiscareiro, do gato de algália, do castor) e a fragrância amadeirada (extrato de raízes, cascas de árvores e troncos como cedro e sândalo).

O sistema moderno de classificação de fragrâncias engloba um total de 14 grupos, organizados segundo a volatilidade de seus componentes: cítrico, lavanda, ervas, aldeídicas, verde, frutas, florais, especiarias, madeira, couro, animal, almíscar, âmbar e baunilha (figura 3).

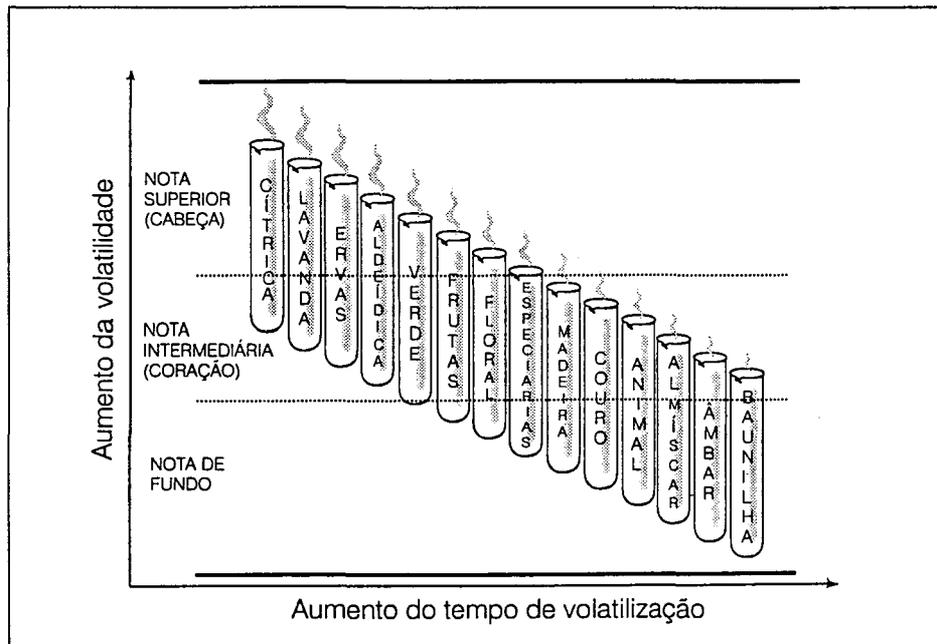


Figura 3: Escala de notas de um perfume e a participação de diferentes fragâncias nessas notas⁶.

Os perfumes têm em sua composição uma combinação de fragrâncias distribuídas segundo o que os perfumistas chamam de notas de um perfume. Um bom perfume possui três notas:

* Nota superior: Ou cabeça do perfume. Parte mais volátil do perfume, detectada nos primeiros 15 min.

* Nota intermediária: Ou coração do perfume. Leva um tempo maior para ser percebida, de 3 a 4 horas.

* Nota de fundo: Ou base do perfume. É a parte menos volátil, e leva de 4 a 5 horas para ser notada. Também é denominada de fixador do perfume. Segundo os perfumistas, estas fragrâncias estão associadas às emoções fortes e à sugestão de encontros sexuais e mensagens eróticas⁶.

Talvez o marco principal da virada na história da indústria de perfumaria foi o lançamento, em 1921, do famoso perfume Chanel nº 5.

Esta foi a primeira fragrância a usar compostos orgânicos sintéticos. Seu sucesso imediato levou ao crescente interesse pelo uso de materiais sintéticos em perfumaria. As vantagens destes materiais sintéticos são óbvias: custo, disponibilidade, consistência, estabilidade, etc.

O Ambergris foi usado como base em perfumes nos primeiros tempos da perfumaria, mas teve papel de destaque como nota de fundo ou fixador nas fragrâncias. Quando sua demanda excedeu o suprimento do material natural, houve a necessidade de desenvolvimento de compostos âmbar sintéticos⁷.

1.3 - Relação Estrutura-Odor:

A influência da estrutura de uma substância odorífera na característica e intensidade do odor tem sido um tópico recorrente em trabalhos nos últimos 25 anos. Assim como no caso da resposta à medicamentos, comunicação entre insetos e percepção dos gostos, o olfato não depende somente da constituição química e configuração relativa de um composto odorífero, mas também de sua configuração absoluta⁸.

Observações sobre a interação de enantiômeros com sistemas biológicos foi feito por Pfeifer, que notou que compostos quirais com grande atividade biológica apresentam uma grande diferença de potência entre os enantiômeros, enquanto que compostos com pouca atividade não apresentam tanta diferença de potência entre enantiômeros. Considerações de como as moléculas reconhecem umas às outras foram feitas e concluiu-se que o reconhecimento de uma molécula é um processo de múltiplas interações entre uma e outra molécula, e isso varia quando há uma mudança na molécula observada. Interações não covalentes como atração de van der Waals, pontes de hidrogênio, transferência de carga e interações eletrostáticas podem se combinar para produzir uma característica multi dimensional de interação. A extensão de uma ou de outra força pode predominar na interação com um receptor em particular, mas para uma alta afinidade, cada uma delas tem que tender ao máximo⁹. Como o órgão olfativo humano é capaz de distinguir compostos quirais, consideráveis

diferenças na qualidade ou potência de odores podem ser percebidas entre compostos enantioméricos.

Por mais de seis décadas, químicos têm pesquisado correlações entre estrutura molecular e odor, com o intuito de sintetizar moléculas com determinadas características odoríferas. Os frutos dessas pesquisas são uma variedade de postulados sobre a relação estrutura-odor (SORs - Structure Odor Relationships). Para cada área de odor existe um tipo de SOR empregada. Em alguns casos, ela está restrita a regras empíricas ou equações, relacionando a intensidade ou semelhança do aroma em alguns exemplos. Em outras áreas o estudo avançou incluindo abordagens mais modernas. Avanços em química teórica e computacional associados ao uso de computadores gráficos, tornou a análise conformacional mais fácil e permitiu a visualização das moléculas em três dimensões⁵.

Antes dos anos 80 não havia estudos bioquímicos sobre o olfato, por isso químicos postularam mecanismos de percepção dos aromas baseados em correlações entre propriedades moleculares e os cheiros associados.

A “teoria estereoquímica” mais aceita hoje em dia está baseada na descoberta do cientista inglês John Amoore nos anos 50. Amoore especulou que os receptores do nariz que são responsáveis em enviar sinais de cada aroma ao cérebro funcionam como um sistema do tipo “chave e fechadura”. A combinação de moléculas odoríferas de diferentes formatos são reconhecidas por sítios específicos (fechaduras), e os sinais enviados ao cérebro levam à percepção de diferentes cheiros, dependendo da estrutura da molécula. Malcolm Dyson defende que este reconhecimento e as semelhanças entre os aromas das moléculas estão relacionados com os movimentos vibracionais das moléculas. Ele e Turim acreditam que a gama de receptores do bulbo olfativo (órgão do nariz que detecta os cheiros) são sensíveis às diferentes vibrações das moléculas, e esta informação é recebida pelo cérebro como a “impressão digital” dos aromas. Mas a relação estrutura-atividade é semelhante.

Quanto à percepção do acento de ambergris, estudos revelaram que este está intimamente relacionado aos elementos estruturais do esqueleto labdano, sendo o ambrox o exemplo típico.

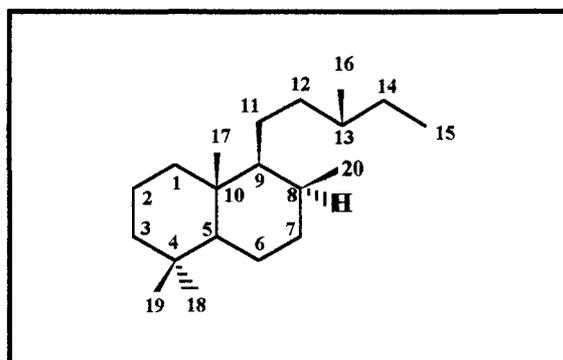


Figura 4: Esqueleto labdano.

No processo de reconhecimento do perfume do ambergris pelo olfato, que foi definido pela **Regra Triaxial**, a estereoquímica dos grupos metila em C-8 e C-10 do (-)-ambrox tem um importante papel na interação hidrofóbica com o sítio receptor.¹⁰

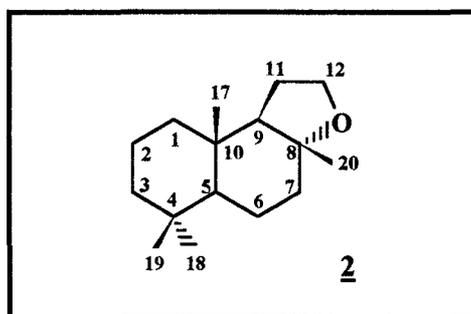


Figura 5: Numeração usual do (-)-ambrox, um tetranor-labdano.

A **Regra Triaxial** da sensação de odor de ambergris foi postulada por Ohloff¹¹ em 1971, e diz que o odor característico de ambergris ou de qualquer de seus componentes individualmente acontece somente em compostos que possuem um esqueleto biciclo[4.4.0]decano (anel decalínico) com uma estereoquímica estritamente definida, simbolizada pela figura 6.

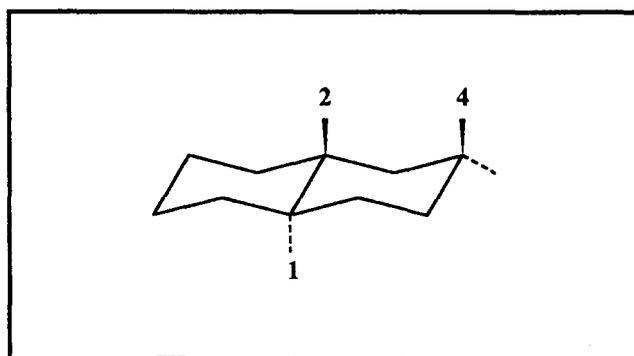


Figura 6: Regra Triaxial da sensação de odor de ambergris.

Ohloff pesquisou uma série de compostos decalínicos e observou que somente aqueles que tinham um arranjo 1,2,4-triaxial dos substituintes no anel decalínico, ou uma molécula com configuração equivalente, é que possuíam qualidades similares àquela do ambergris.

Os odorantes do tipo ambergris mostram uma grande relação estrutural com o esqueleto decalínico com fusão *trans* de anel (estrutura A da figura 7). A interação entre as estruturas dos receptores olfativos e o composto odorífero ocorre por uma interação intermolecular de três pontos. Além dos substituintes (ou de hidrogênios) axiais em cabeça de ponte na estrutura A (R' e R''), um substituinte axial R_a na face β serve como um ponto adicional para a ligação não-covalente entre o composto e o receptor. Além disso, a molécula tem que conter pelo menos uma função oxigenada ligada a

uma destas posições¹², como um álcool, um éter ou éster (agindo como o grupo osmofórico)¹³.

O derivado decalínico com fusão cis de anel (estrutura **B**) geralmente não preenche os requerimentos estereoquímicos básicos para ter propriedades do tipo ambergriis.

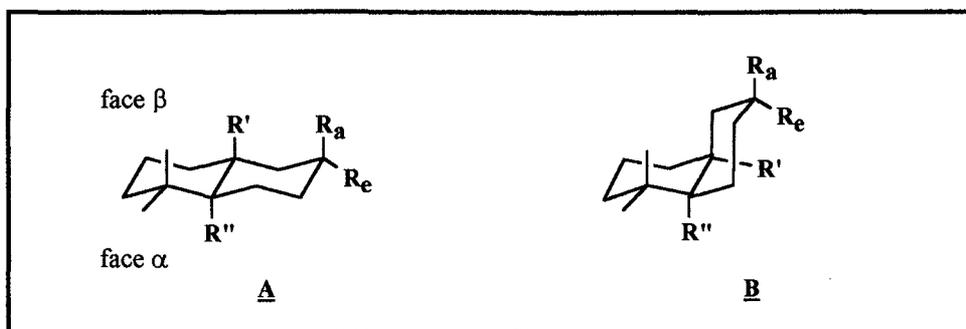


Figura 7: Trans e cis decalinas.

A natureza e a posição de grupos funcionais no sistema trans decalínico não são muito críticos para a obtenção desta impressão sensorial específica. Por isso, um álcool, seu éster ou éter metílico são qualitativamente similares. Até mesmo dois grupos funcionais oxigenados podem ser os substituintes axiais (R' e R_a), como no epóxido ambrinol (**3**). Em outros casos, nitrilas ou carbonilas podem substituir a metila na formação de um centro ativo, como no caso dos compostos **4** e **5**. (A participação do grupo carbonila da cetona **4** no reconhecimento pelo receptor está baseado em efeitos eletrônicos).

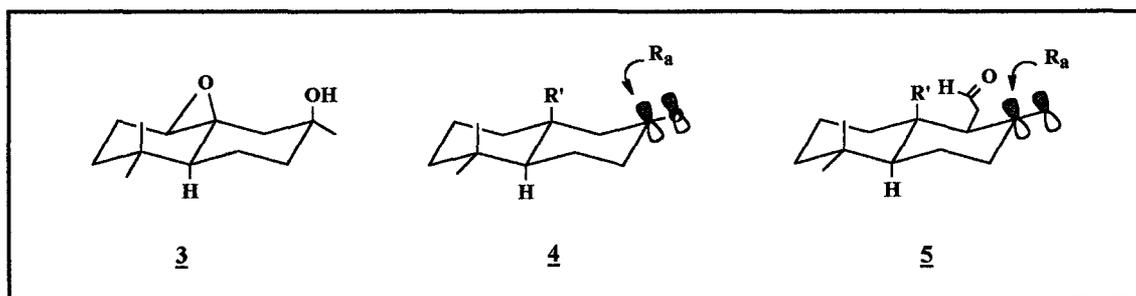


Figura 8: Outros compostos com odor de ambergriis

Uma mudança na estereoquímica dos centros ativos pela presença de uma insaturação na molécula pode levar ao desaparecimento do odor típico de ambergris.

O ambrox (**2**) e o isoambrox (**6**), assim como os dois cetais intramoleculares **9** e **10**, possuem fragâncias características de ambergris (figura 9 e 11). Apesar da estereoquímica das funções oxigenadas serem contrárias, o odor dos pares **2** e **6** diferem quantitativamente, mas não qualitativamente. Isto deve-se à diferença de associação dos dois diferentes arranjos de **2** e **6** com o receptor. No caso do (-)-ambrox, o anel tetraidrofurano de conformação **2b** simula uma parte do sistema trans decalínico, enquanto que o sítio receptor parece aceitar o isoambrox apenas na forma **6b**.

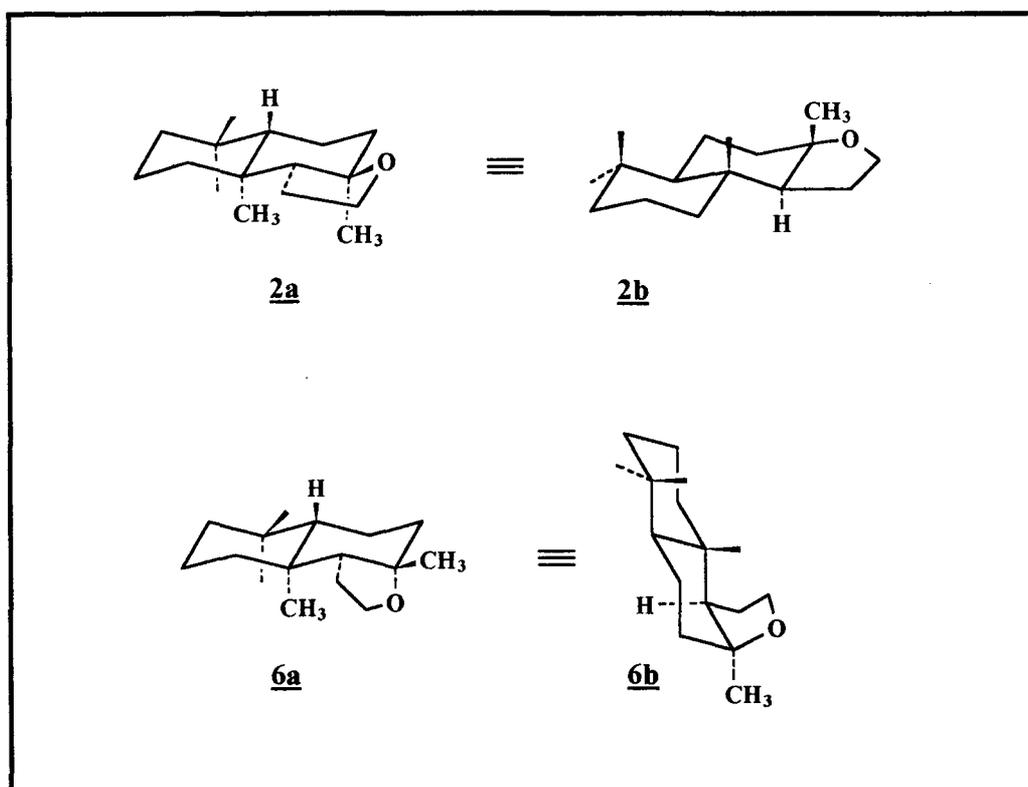


Figura 9: Diastereoisômeros do ambrox (**2**) e isoambrox (**6**).

O intenso odor do (-)-ambrox também é atribuído ao grupo metila axial R_a . Quando R_a é substituído por um átomo de hidrogênio, como no 20-nor-ambrox (**7**), um composto com quase nenhum odor é obtido. Entretanto no composto **8** o odor é percebido, pois a ligação axial do éter cíclico no nor-derivado **8** funciona como o elemento ativo.

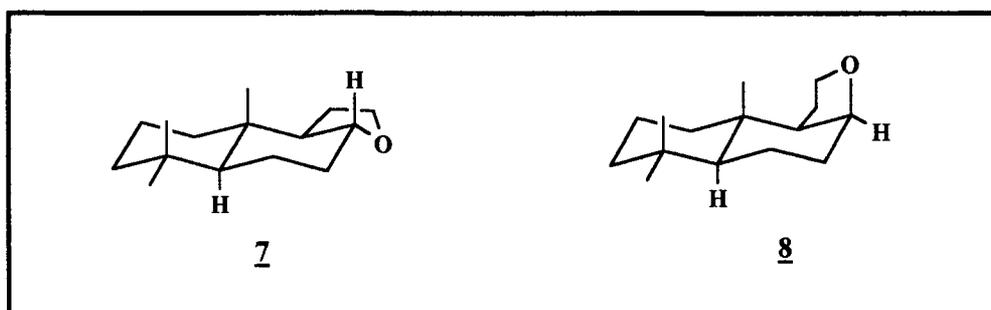


Figura 10: 20-nor-ambrox (**7**) e 8-epi-20-nor-ambrox (**8**).

Características estruturais semelhantes também podem ser responsáveis pela diferença de percepção do odor nos cetais **9** e **10** (figura 11). Até mesmo a anosmia parcial, aparentemente mais pronunciada em **10** do que em **9**, pode estar baseada nestas diferenças estereoquímicas².

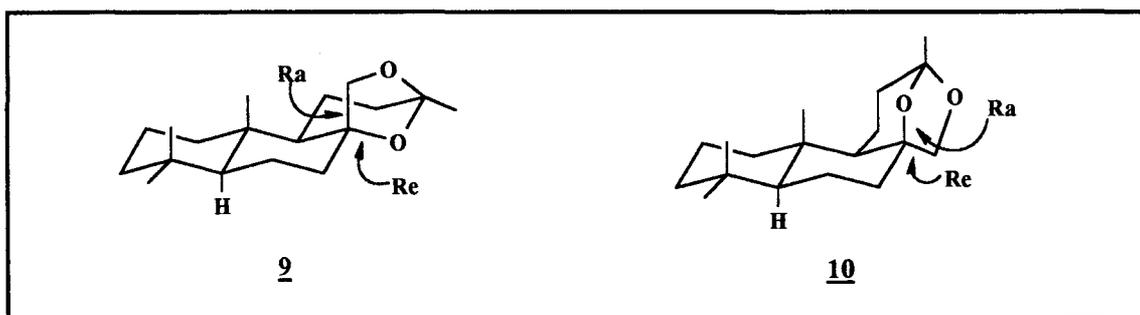


Figura 11: Cetais **9** e **10**.

A influência da dimetila geminal da posição C-4 (estrutura A) no cheiro do ambrox ainda não está totalmente esclarecida. Investigações em compostos análogos ao ambrox, com somente uma metila em C-4 (axial ou equatorial), mostrou que existe uma preferência por grupos metila axiais na interação específica do composto com o sítio ativo receptor do odor do ambrox. Este efeito da estrutura molecular na resposta biológica é marcante. Enquanto compostos com metila equatorial em C-4 pesquisados apresentavam pouco ou nenhum cheiro de ambrox, aqueles que tinham os três grupamentos metila em axial (em C-4, C-8 e C-10) eram qualitativamente semelhantes, e exibiam uma grande afinidade com o órgão receptor. Entretanto o cheiro do (-)-ambrox e do 9-(-)-epiambrox são mais fortes, indicando que a presença da dimetila geminal em C-4 é importante para a obtenção das qualidades odoríferas características⁹.

Em 1983 Vlad descobriu um novo tipo de odorante do tipo ambergris, o cicloexiltetraidrofurano **11** (figura 12).

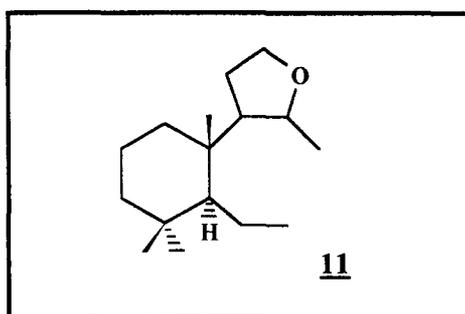


Figura 12: Cicloexiltetraidrofurano de Vlad.

A ausência de um sistema anel decalínico em **11** e a posterior observação de que havia mais compostos que não obedeciam à **Regra Triaxial** mas possuíam um forte cheiro de ambergris, assim como compostos que se encaixam nesta regra mas não apresentam o cheiro

característico, levou Vlad a uma pesquisa mais profunda sobre o assunto.

Ele concluiu que parâmetros estruturais e estereoquímicos, como ângulo de ligação, tamanho da ligação e distância entre certos grupos, não são suficientes para explicar a origem das propriedades do ambergris.

Seu trabalho, então, estabeleceu uma correlação estrutura-odor de ambergris em alguns compostos, pela análise de parâmetros eletrônicos e estereoquímicos. Propôs que a origem do odor de ambergris é determinada por certas propriedades eletrônicas de um fragmento estrutural definido.

Vlad verificou que todos os odorantes do tipo ambergris possuem um arranjo triangular de certa dimensão (figura 13) entre três átomos: um sendo oxigênio e outros dois, hidrogênio (axiais, terciários ou alílicos), chamado de **Triângulo de ambergris**¹⁴.

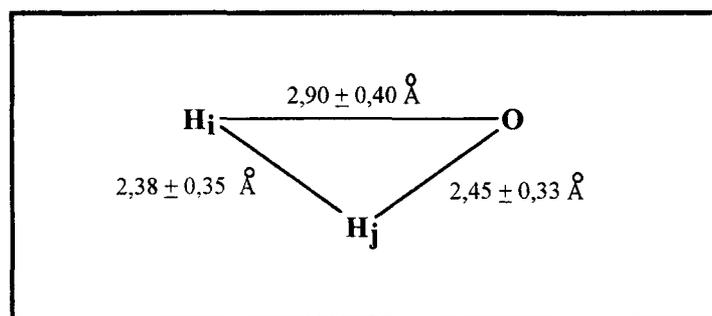


Figura 13: Triângulo de ambergris.

Segundo Vlad, os orbitais atômicos dos dois átomos de hidrogênio **H_i** e **H_j** têm uma grande contribuição para o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) ou no desocupado de mais baixa energia (LUMO) da molécula toda, que são importantes para a associação com o OM do receptor. Esta abordagem que combina estrutura eletrônica e

conformação molecular (topologia) é chamada de método etetrônico-topológico¹⁵.

Na prática não é necessário fazer cálculos quânticos para determinar o triângulo com distâncias interatômicas definidas formado pelo oxigênio e outros dois hidrogênios. Se uma simples análise estereoquímica for feita e este triângulo estiver presente na molécula, o composto deverá apresentar odor de ambergris.

Existe ainda mais um pré-requisito a ser considerado para o odor de ambergris. Examinando uma série de análogos ativos e inativos de odorantes do tipo ambergris, Winter notou que a acessibilidade estérica do oxigênio do anel furânico do (-)-ambrox é um importante fator estrutural para a atividade odorífera^{16,17}. Nos compostos relativamente rígidos, este parâmetro depende da orientação e do ambiente em torno do oxigênio. Por isso, concentrou seus estudos neste aspecto particular destas estruturas. Ele verificou que a parte polar (hidrofílica) de compostos monofuncionais agem como um importante elemento de reconhecimento pelos receptores, como por exemplo através da formação de pontes de hidrogênio com o grupo doador pertencentes às várias estruturas presentes nos sítios receptores (água, proteínas, lipoproteínas). Entretanto, este aspecto somente representa uma parte das interações possíveis que a molécula odorífera pode fazer com o receptor, pois em três séries de compostos do tipo ambergris com subunidades idênticas, também foi observada uma grande dependência da variação da parte apolar (lipofílica) da molécula.

Winter concluiu que, para um dado composto, a acessibilidade estérica de um grupo funcional depende do ambiente molecular próximo. Para compostos com odor do tipo ambergris, a acessibilidade do átomo de oxigênio, que deve ficar em torno de 8 Å, é altamente dependente da conformação e do tamanho da cadeia lateral (figura 14). Esta observação está de acordo com Ohloff, que também sugeriu, com base na Regra Triaxial, que o átomo de oxigênio em equatorial é o responsável pelo pronunciado cheiro de ambergris do ambrox.

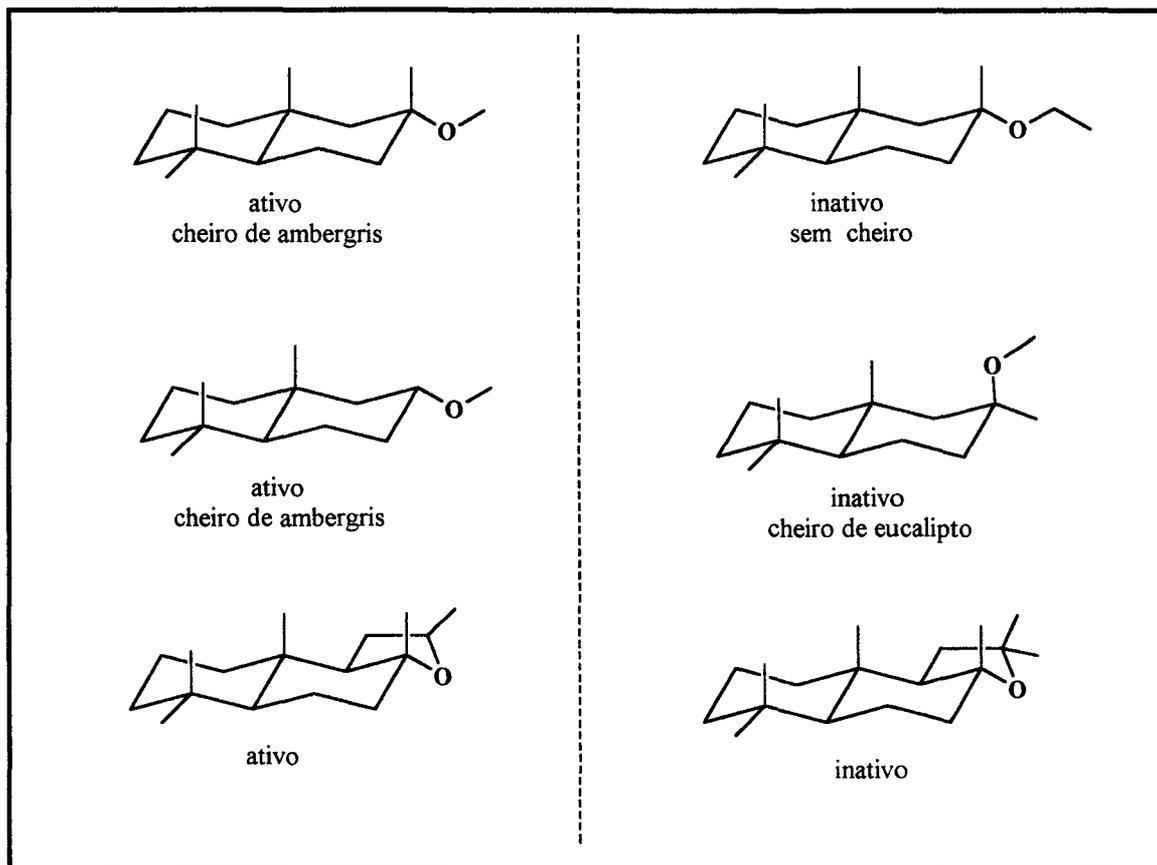


Figura 14: Alguns compostos estudados por Winter.

As três teorias que relacionam estrutura e atividade de compostos com odor de ambergriis parecem ser complementares. Mas, apesar de incompleta, a Regra Triaxial do odor de ambergriis é a mais ampla, e portanto a mais empregada na elaboração de rotas sintéticas para a preparação de compostos com cheiro do tipo ambergriis^{18,19}.

A conformação 1,3-*syn*periplanar/diaxial dos substituintes em C-8 e C-10, assim como a presença da dimetila geminal em C-4 e do biciclo [4.4.0] com fusão *trans* de anel associado como anel tetraidrofurano em posição equatorial, fazem do (-)-ambrox um protótipo (ou um substituto) de todos os compostos com odor de ambergriis, tanto estrutural quanto organolepticamente²⁰.

1.4 - Sínteses do Ambrox:

Devido a suas propriedades olfativas e fixativas únicas, o (-)-óxido de norlabdano (**2**), mais conhecido como Ambrox® (Firmenich), Amberlyn® (Quest) ou Ambroxan® (Henkel), constitui hoje o equivalente sintético mais importante em substituição ao ambergris natural.

Este composto foi sintetizado pela primeira vez por Stoll e Hinder⁴ em 1950, mas somente muito mais tarde foi verificada sua existência no próprio ambergris. No entanto, uma grande atividade sintética tem se desenvolvido a respeito desta molécula, tanto na sua forma racêmica, quanto na forma opticamente ativa. Quanto à preparação do (-)-ambrox, cujo odor é algo diferente do material racêmico, diferentes estratégias têm sido desenvolvidas. Grande parte dessas sínteses têm partido de sesqui e diterpenos de ocorrência natural (figura 15), tais como o óxido de manoila (**13**), (-)-ácido labdanólico(**14**), ácidos comúnicos (**15**), (-)-ácido abiético (**16**), (-)-drimenol (**17**) e, sobretudo, do (-)-sclareol (**12**), na maioria das vezes tirando vantagem da estereoquímica correta dos três centros estereogênicos contíguos presentes nestas moléculas.

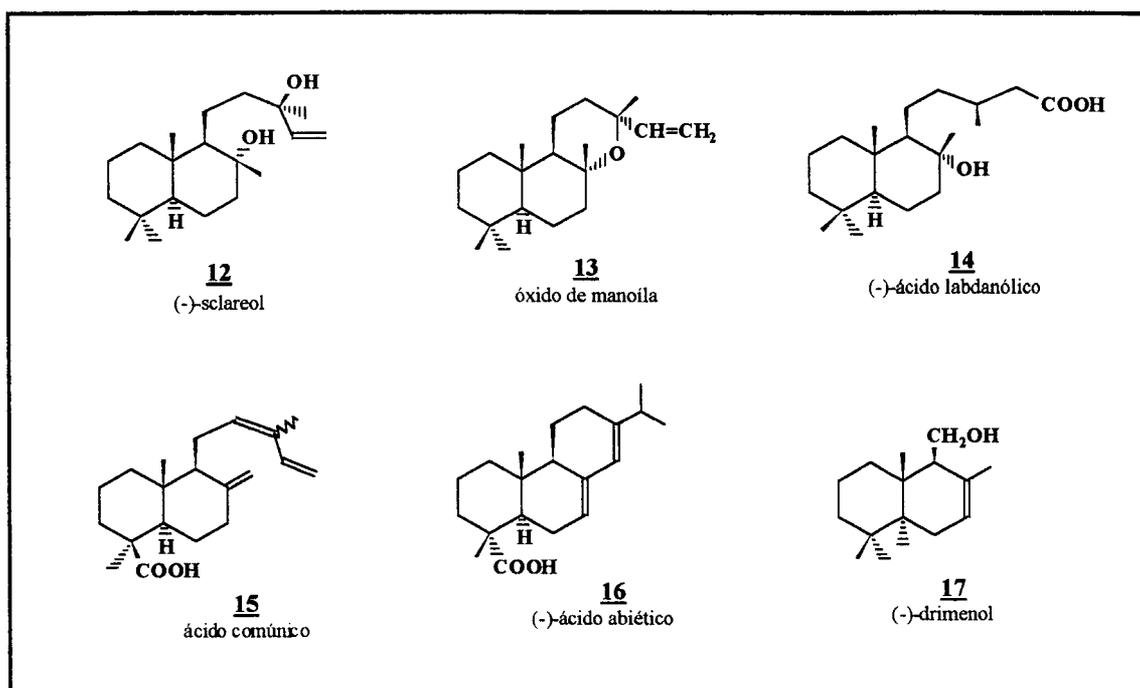


Figura 15: Sesqui e diterpenos naturais usados como material de partida na síntese do ambrox.

Poucas são as sínteses totais relatadas em literatura. Elas partem de monoterpenos como (S)-(+)-carvona (**18**) e thujona (**19**), e também de polienos como, por exemplo, a geranilacetona (**20**), ácido farnésico (**21**) e derivados.

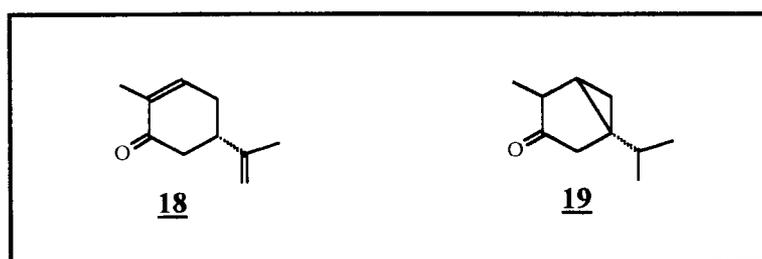


Figura 16: Monoterpenos usados como material de partida na síntese do ambrox.

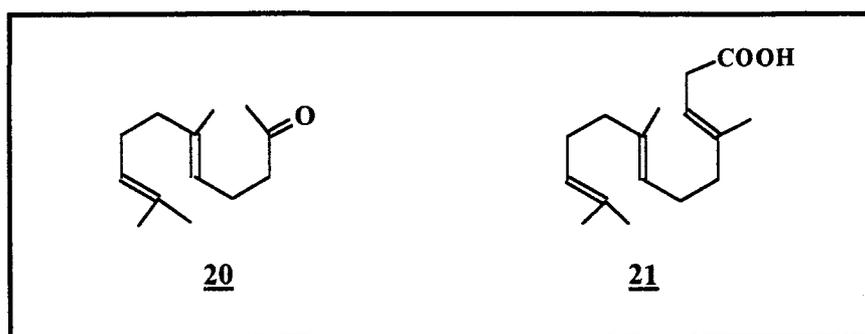


Figura 17: Polienos mais utilizados como material de partida na síntese do ambrox.

1.4.1 - Preparação do Ambrox a partir de diterpenóides:

1.4.1.1 - (-)-Ambrox a partir do (-) - Sclareol:

O (-)-sclareol (**12**) é um produto natural obtido como metabólito secundário da *Salvia sclarea*, uma planta de origem russa, ou de novas linhas da planta do tabaco, a *Nicotina glutinosa*.

As abordagens sintéticas para a preparação do ambrox partindo do (-)-sclareol geralmente passam por intermediários chave, como o (+)-sclareolídeo (**22**) e o (-)-diol **23** (figura 18). Estes intermediários são obtidos pela degradação oxidativa da cadeia lateral de **12** com o uso de agentes oxidantes como ozônio, peróxidos, trióxido de cromo, permanganato de potássio, e até microorganismos. Mais recentemente foram usadas quantidades catalíticas de óxido de rutênio.

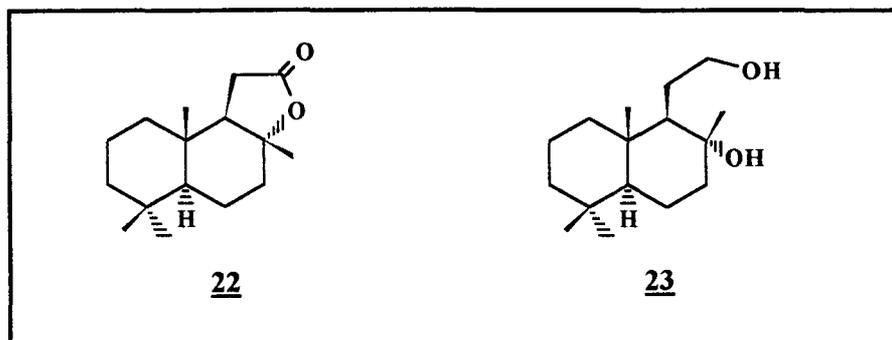
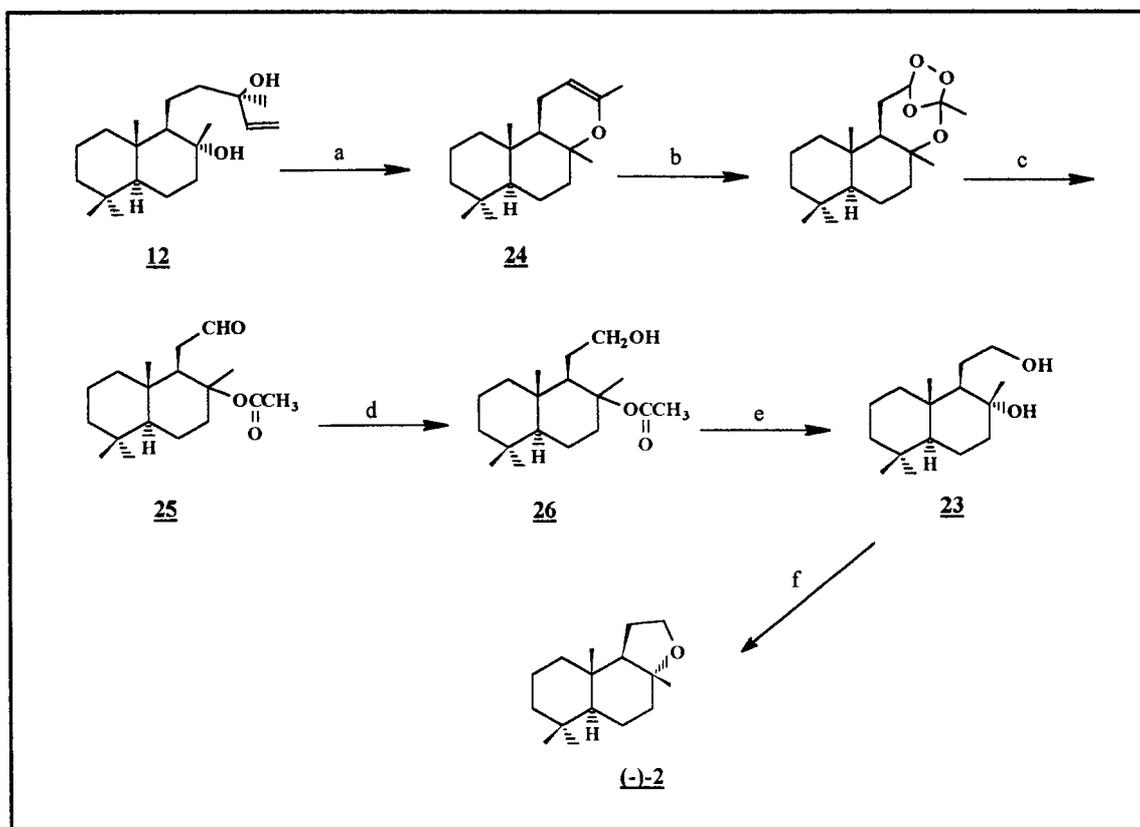


Figura 18: Intermediários comuns nas sínteses do ambrox.

O primeiro relato da preparação do ambrox foi feito por Stoll e Hinder em 1950^{21,22}. Pesquisando sobre química de odores e seus constituintes, trabalharam com o (-) sclareol, que tem um cheiro semelhante ao do ambergris.



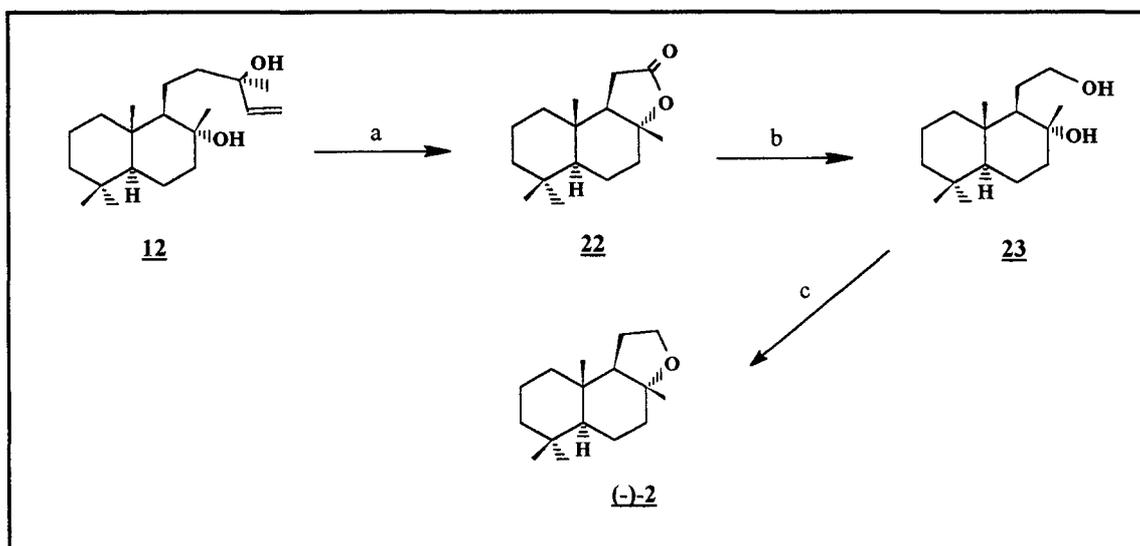
a) KMnO₄; b) O₃; c) H₂, Ni/Raney, HOAc; d) redução; e) saponificação; f) ác. β-naftossulfônico.

Esquema 1: Primeira síntese do ambrox.

Stoll e Hinder observaram que o odor de ambergris se acentuava nos produtos da oxidação do sclareol com permanganato de potássio. O produto **24** obtido desta oxidação foi submetido à ozonólise e posterior redução, resultando no hidroxialdeído acetilado **25** (esquema 1). O cheiro deste novo produto corresponde ao cheiro que acompanha o sclareol.

As condições da reação de redução do ozonídeo intermediário com níquel e ácido acético também levam à redução da função aldeídica de **25**, resultando no glicol monoacetilado **26**. A saponificação de **26** leva ao diol **23**, que em meio ácido cicliza, formando um produto com um intenso cheiro de ambergris e ponto de fusão de 75-76°C, o (-)-ambrox (**2**).

Stoll e Hinder continuaram trabalhando na degradação da cadeia lateral do (-)-sclareol^{22,23} (esquema 2). Eles viram que a lactona **22**, produto principal da oxidação do sclareol com trióxido de cromo, pode ser reduzida ao diol **23** com hidreto de alumínio e lítio, que, por tratamento com Al_2O_3 à 250°C, resulta no (-)-ambrox, com um rendimento global máximo de 52% a partir do (-)-sclareol.



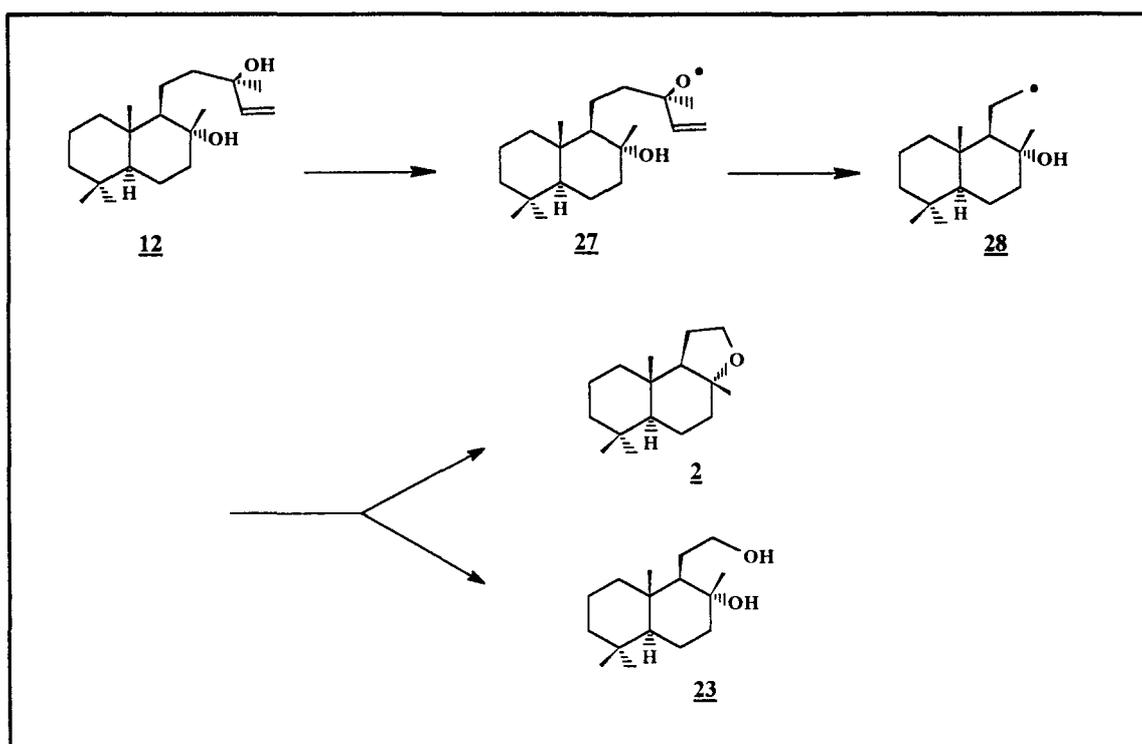
a) CrO_3 ; b) LiAlH_4 ; c) Al_2O_3 , 230°C.

Esquema 2: Oxidação do sclareol com óxido de cromo.

Apesar destas rotas sintéticas passarem pelos intermediários **22** e **23** com a estereoquímica correta dos centros estereogênicos, a ciclização ácida catalisada de **23** à **2** requer cuidados especiais, pois nestas condições o (-)-ambrox prontamente isomeriza ao iso-ambrox **6**

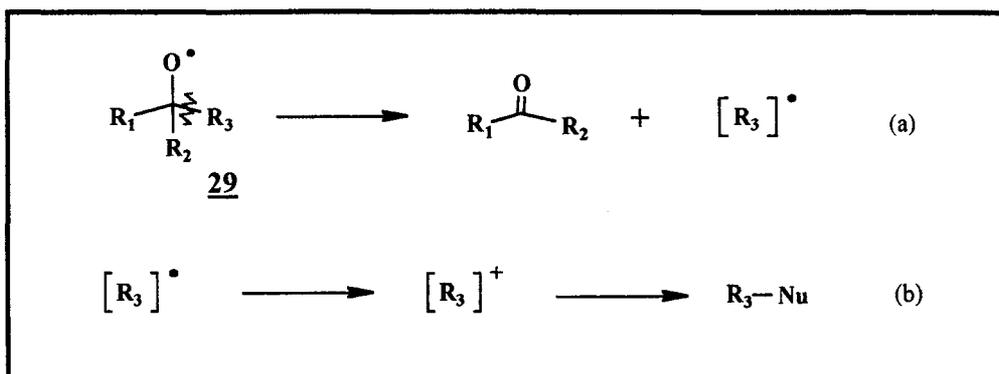
(mais estável, mas com cheiro muito mais fraco) juntamente com outros compostos.

Na consideração de métodos alternativos para degradação da cadeia lateral do sclareol, Nãf²⁴ e Christenson²⁵ trabalharam com reações radiculares, passando por um radical alcoóxi intermediário **27** (esquema 3).



Esquema 3: Degradação do sclareol via radical.

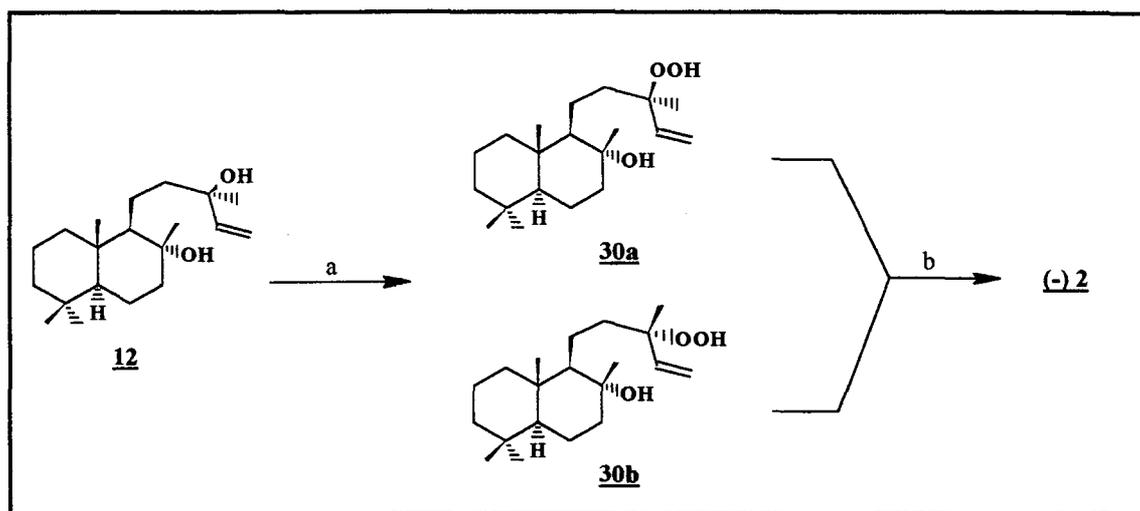
Esta metodologia pressupõe a segmentação de um radical alcoóxi terciário **29** (β -clivagem), resultando em uma cetona e em um radical alquila (esquema 4). A β -clivagem se dá seletivamente com a formação do radical alquila mais estável. Este radical alquila é oxidado nestas condições reacionais, resultando em haletos de alquila, éteres ou álcoois, dependendo do nucleófilo presente.



Esquema 4: (a) β -clivagem de um alcoóxi terciário e (b) oxidação do radical alquila e reação com nucleófilo.

Para gerar o radical alcoóxi, uma série de reagentes como Ce^{IV} , $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ foram inicialmente testados por Nãf, sem resultados. Outra alternativa, gerando o radical a partir da decomposição de seu hipoclorito terciário, também não apresentou resultados satisfatórios, levando ao (-)-ambrox com somente 0,5% de rendimento.

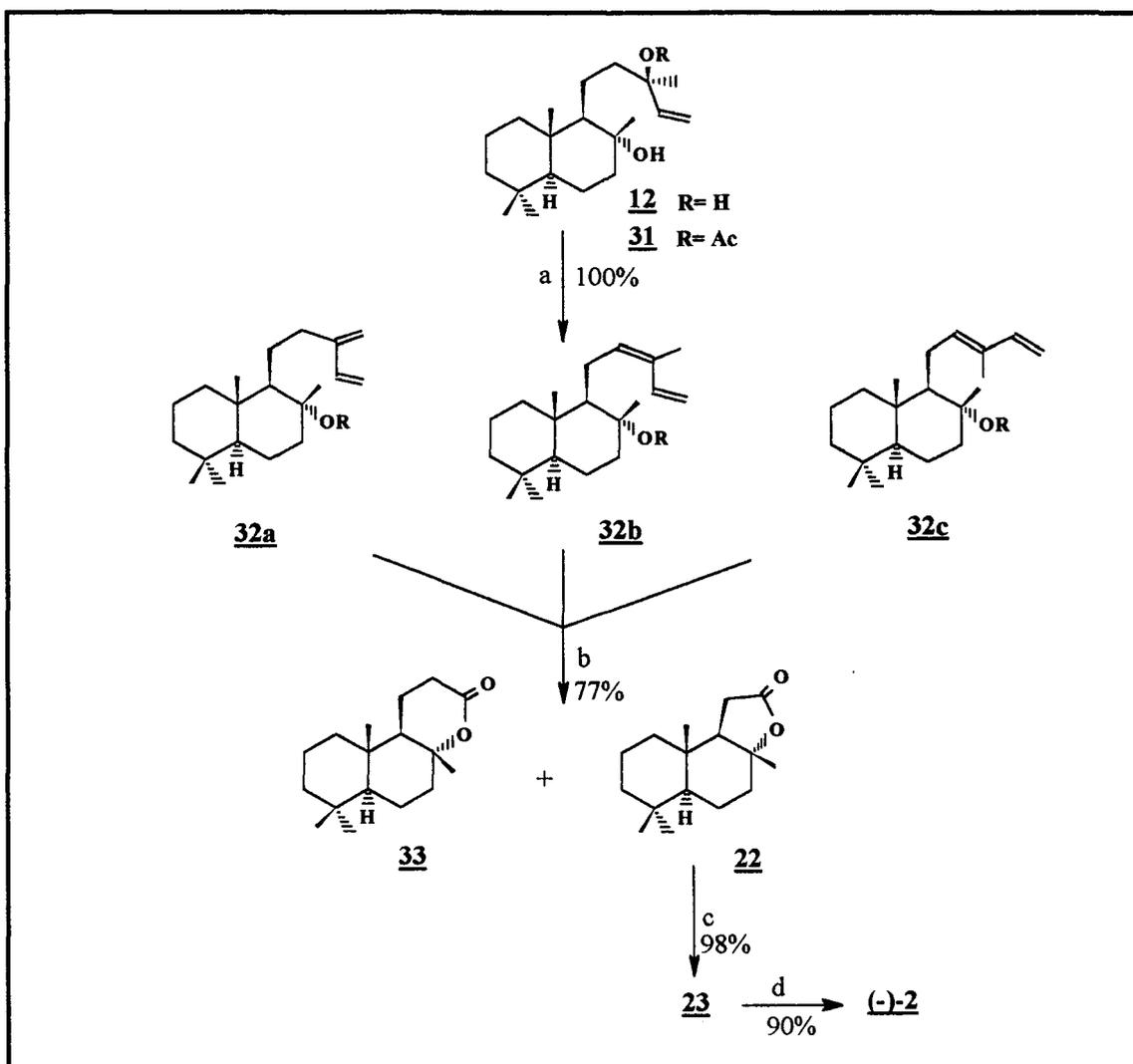
Nãf observou que o álcool alílico do sclareol reage rapidamente com peróxido de hidrogênio formando hidroperóxidos, que prontamente levam a radicais alcoóxi quando tratados com metais de transição, como Fe^{II} , Ti^{III} , e V^{III} . O tratamento do sclareol com $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$ 70% na presença de quantidade catalítica de ácido p-toluenossulfônico à temperatura ambiente (esquema 5) leva, então, aos peróxidos epiméricos **30a** e **30b** (2:1). Quando a mistura dos hidroperóxidos reagem com o par redox $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{II}}$, o ambrox é diretamente isolado, com rendimento de 30%.



a) $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$ 70%, APTS, CH_2Cl_2 ; b) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 50°C .

Esquema 5: Ambrox via peróxidos do sclareol.

Em 1988 Coste-Manière²⁶ sintetizou uma série de compostos com cheiro de ambergris a partir do sclareol, dentre eles o (-) ambrox. O passo chave envolve uma eliminação paládio-catalisada de ácido acético do acetato **31**, levando aos dienos **32a**, **32b** e **32c** quantitativamente numa proporção de 60:20:20. A redução desta mistura de isômeros, seguida de oxidação com permanganato de potássio, resulta no ambrenolídeo **33** e sclareolídeo **22** (60:40). Estes dois produtos são separados por cromatografia em coluna. A redução do sclareolídeo **22** com hidreto alumínio e lítio, seguida de ciclização em meio ácido na presença de cloreto de tosila, resulta no (-)-ambrox com 27% de rendimento a partir do acetato **31**.

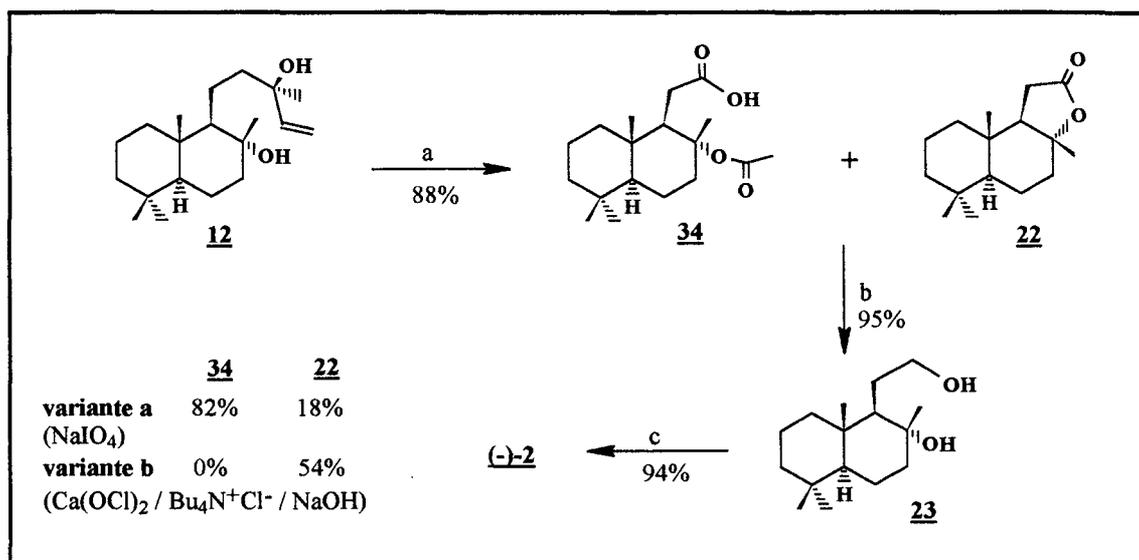


a) Pd(OAc)₂, dioxana, 100°C, 15 min; b) 1- LiAlH₄, Et₂O, H⁺, 2h; 2- KMnO₄, 24h;
 c) LiAlH₄, THF, 25°C, 3h; d) TsCl, CH₂Cl₂, 25°C, 2h.

Esquema 6: Síntese de Coste-Manière.

Entretanto, Paul Martres²⁷ sintetizou o (-) ambrox em três etapas a partir do sclareol, com rendimentos totais entre 48 e 79%, dependendo do agente de reoxidação e condições de reação utilizadas no passo chave catalisado por óxido de rutênio.

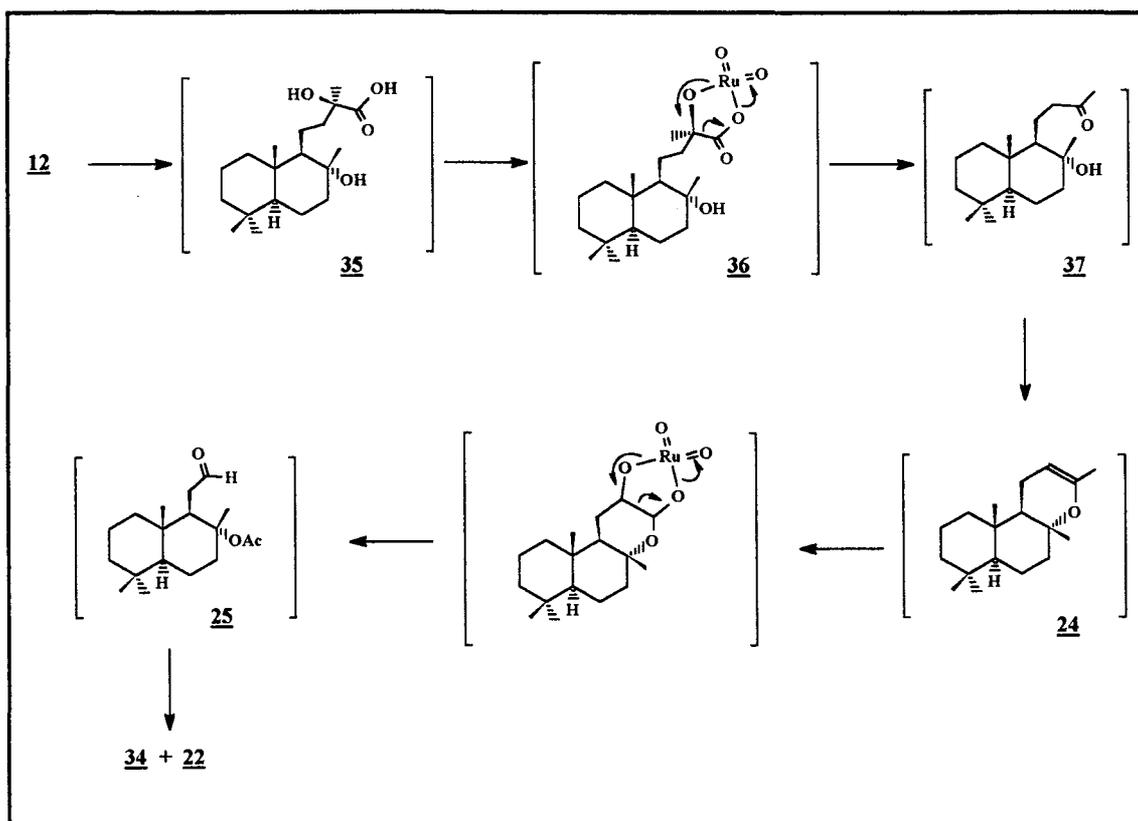
A cadeia lateral do sclareol é clivada, com a perda de quatro átomos de carbono, para dar uma mistura de 82:18 de (-)-acetoxiácido **34** e (+)-sclareoídeo **22** com 88% de rendimento (variante a, esquema 7).



a) RuCl₃, 3 H₂O, CCl₄/CH₃CN/H₂O, 40°C; b) LiAlH₄, Et₂O, 25°C; c) NaH, TsCl, CH₂Cl₂, 25°C.

Esquema 7: Síntese de Paul Martre.

Como várias e consecutivas etapas de oxidação ocorrem durante a reação, a lenta adição do (-)-sclareol a um largo excesso de tetróxido de rutênio gerado *in situ* é necessária para a obtenção dos rendimentos indicados. A degradação de **12** começa com a clivagem da ligação dupla resultando em **35**, que via **36**, leva ao cetol **37**. As condições ácidas da reação fazem com que **37** prontamente ciclize à **24**. E a adição do tetróxido de rutênio à dupla ligação em **24** leva ao (-)-acetoxiácido **34** como produto majoritário e pequena quantidade do (+)-sclareolídeo **22**, passando pelo intermediário **25**.

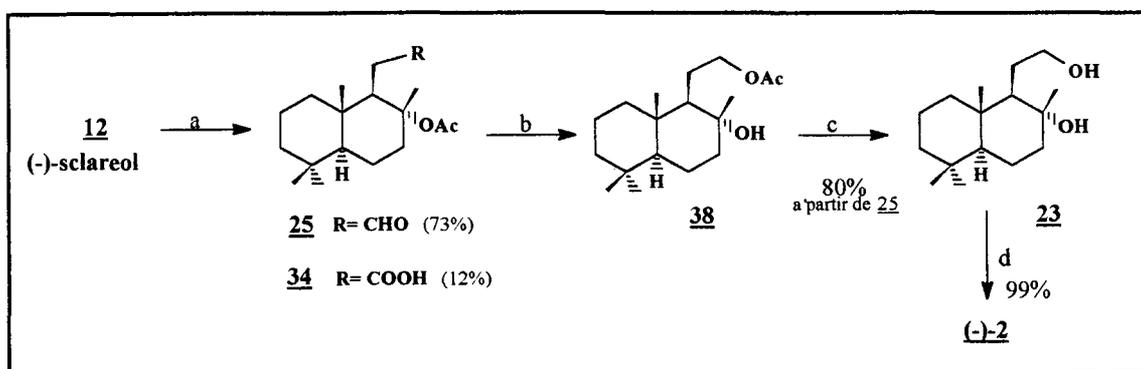


Esquema 8: Etapas da oxidação do sclareol com tetróxido de rutênio.

O catalisador, isto é, o tetróxido de rutênio, é reduzido à dióxido de rutênio durante estas reações de oxidação, mas é reciclado via reoxidação por periodato de sódio, presente em quantidade estequiométrica. Como o uso de periodato de sódio nas condições de reação gera um meio reacional ácido favorecendo a ciclização do cetol **37** intermediário à **24**, o hipoclorito de sódio foi testado como agente oxidante. Sob estas condições de reação, as espécies ativas são o íon perrutenato RuO_4^- ($7 < \text{pH} < 12$) ou o íon rutenato RuO_2^- ($\text{pH} > 12$), que não é capaz de clivar a dupla ligação. A adição de hidróxido de sódio evita a formação de ácido hipocloroso (que pode produzir produtos halogenados secundários não desejados), favorecendo a formação do hipoclorito. Se a reação é feita nestas condições básicas, com a presença de catalisador

por transferência de fase ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$), o (+)-sclareolídeo **22** é obtido como único produto com 54% de rendimento (o intermediário (-)-acetoxiácido **34** é saponificado e ciclizado à **22** - variante b). Tanto **22** quanto **34** podem ser reduzidos com LiAlH_4 ao (-)-diol **23**, que é ciclizado ao (-)-ambrox (melhores resultados foram obtidos quando TsCl em CH_2Cl_2 na presença de NaH foram utilizados nesta reação). Martres obteve o (-)-ambrox com 48% ($\text{Ca}(\text{OCl})_2/\text{RuO}_4^-$) e com 79% ($\text{NaIO}_4/\text{RuO}_4^-$) de rendimento global a partir do sclareol.

A degradação oxidativa com tetróxido de ósmio também foi feita. Barrero²⁸ tratou o (-)-sclareol com quantidade catalítica de tetróxido de ósmio na presença de periodato de sódio em THF à 45°C, resultando no acetoxialdeído **25** (73%), no acetoxiácido **34** (12%) e outros produtos (esquema 9). A redução desta mistura de produtos com NaBH_4 , e a subsequente saponificação do acetoxiálcool **38** resultante, leva ao diol **23** com 80% de rendimento a partir de **25**. Na solução de tetraidofurano ocorre a migração do grupo acetila do O-(C-8) para o O-(C-12) levando à **38** que é lentamente hidrolizado. O (-)-ambrox é obtido com 58% de rendimento a partir do sclareol.

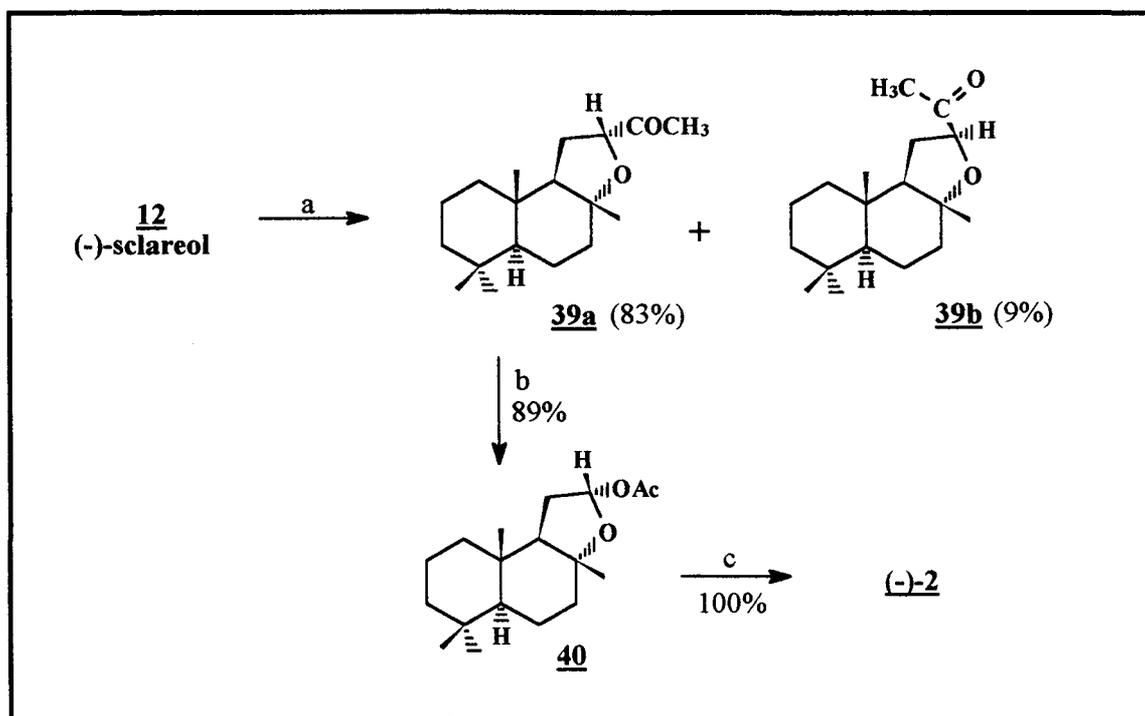


a) OsO_4 , NaIO_4 , THF, 45°C; b) NaBH_4 , THF, 30 min; c) KOH , MeOH 10%, t.a., 2h; d) TsCl , Py , t.a., 1h.

Esquema 9: Uso de tetróxido de ósmio na síntese do ambrox.

Um ano mais tarde, Derek Barton²⁹ publicou uma síntese do (-)-ambrox também pela degradação da cadeia lateral do sclareol com

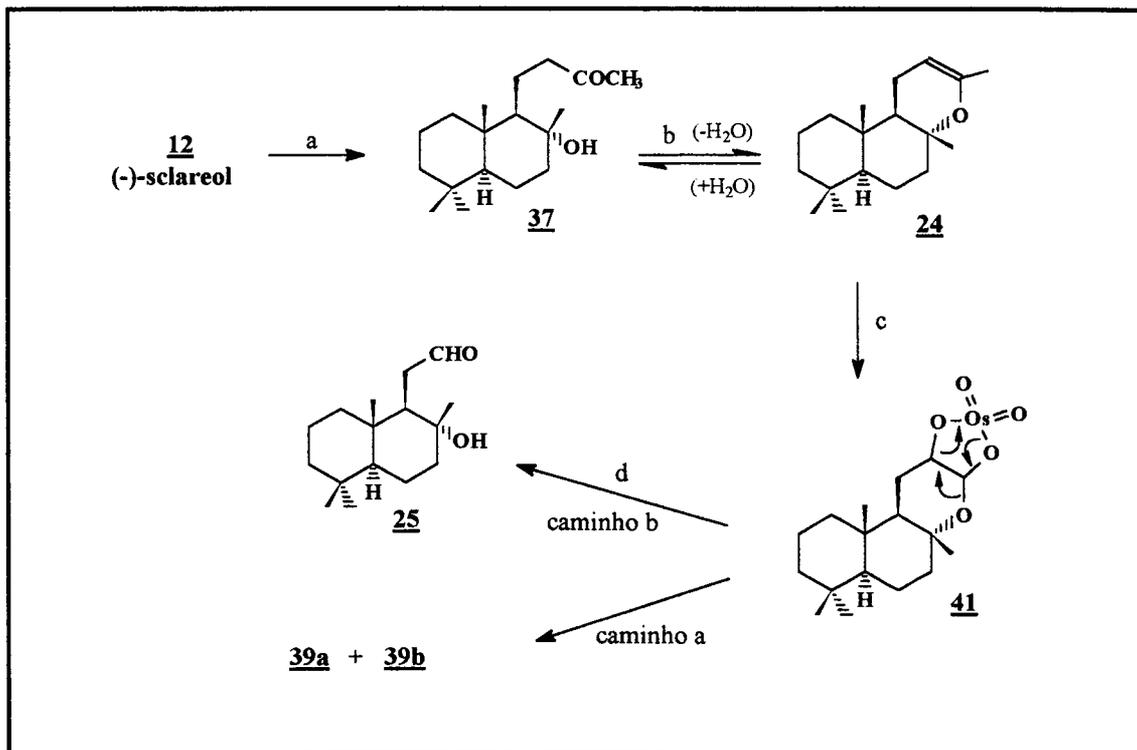
OsO₄, entretanto os intermediários são diferentes daqueles encontrados por Barrero (esquema 10).



a) OsO₄, NaIO₄, ^tBuOH, pH=1, t.a.; b) AMCPB, NaOAc, dioxana, t.a.; c) LiAlH₄, BF₃·Et₂O, -78°C.

Esquema 10: Oxidação do sclareol com tetróxido de ósmio - Barton.

Barton demonstrou que esta diferença de resultados é dependente da proporção entre OsO₄/NaIO₄ utilizados por ele e Barrero. Ele propôs que a clivagem oxidativa de **12** leva à metil-cetona acíclica **37** que, em condições ácidas, cicliza ao enol-éter **24**. A osmilação da dupla ligação de **24** resulta no intermediário chave **41**. Como a proporção molar entre NaIO₄/OsO₄ usada por Barton é menor do que por Barrero, o intermediário **41** tem tempo para rearranjar às metil-cetonas epiméricas **39a/b** (caminho a - esquema 11). Se a proporção NaIO₄/OsO₄ é alta, a clivagem ao aldeído **25** é favorecida. O (-)-ambrox é preparado com 74% de rendimento global.



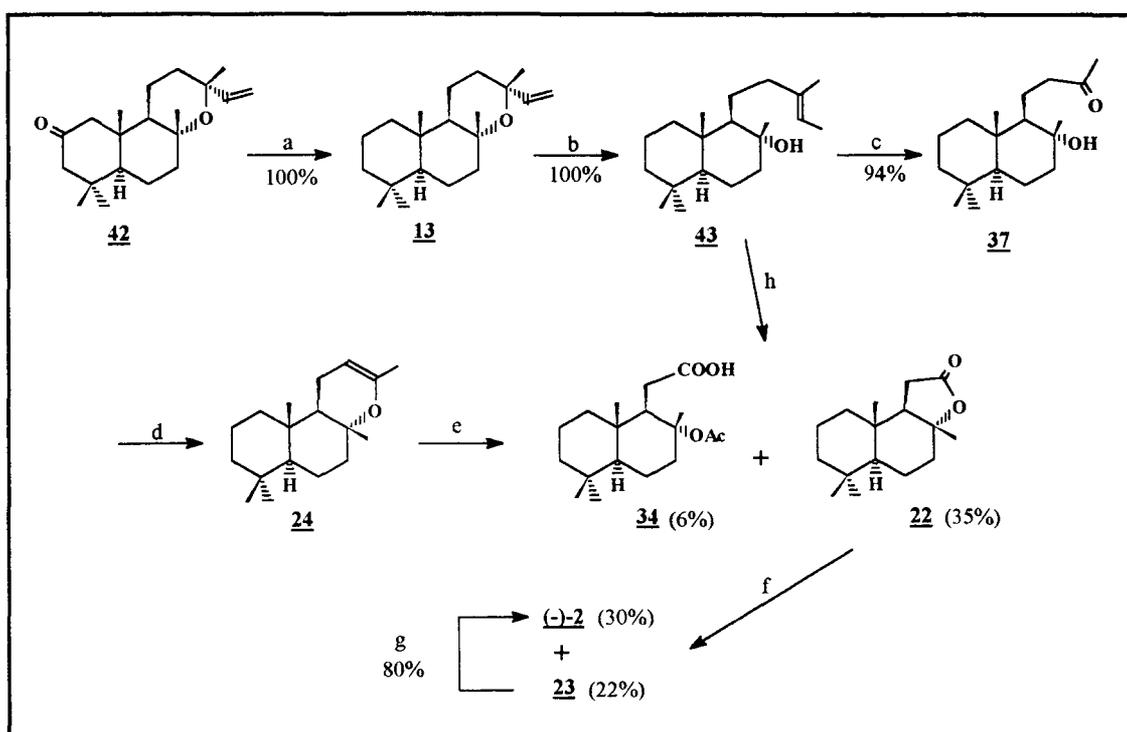
a) $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$; b) H^+ ; c) OsO_4 ; d) excesso de NaIO_4 .

Esquema 11: Etapas da reação com tetróxido de ósmio e diferença de produtos encontrados por Barton e Barrero.

Barton também desenvolveu um método alternativo para a conversão do (-)-sclareol (**12**) na metilcetona **39**. A substituição da oxidação com tetróxido de ósmio, um reagente caro e muito tóxico, por uma reação de ozonólise tornam esta reação industrialmente muito atraente. Uma série de condições de reação foi testada para a ozonólise do (-)-sclareol³⁰. Sabe-se que a metilcetona **39** é obtida via intermediário **24**, que também é isolado no processo, mas o mecanismo ainda não foi identificado.

1.4.1.2 - (-)-Ambrox a partir do óxido de manoilá:

O estudo sintético a partir do óxido de manoilá foi realizado por Cambie em 1971³¹, conforme esquema abaixo.



a) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH; b) Li/NH₃ liq.; c) KMnO_4 ; d) H^+ ; e) KMnO_4 , HOAc;

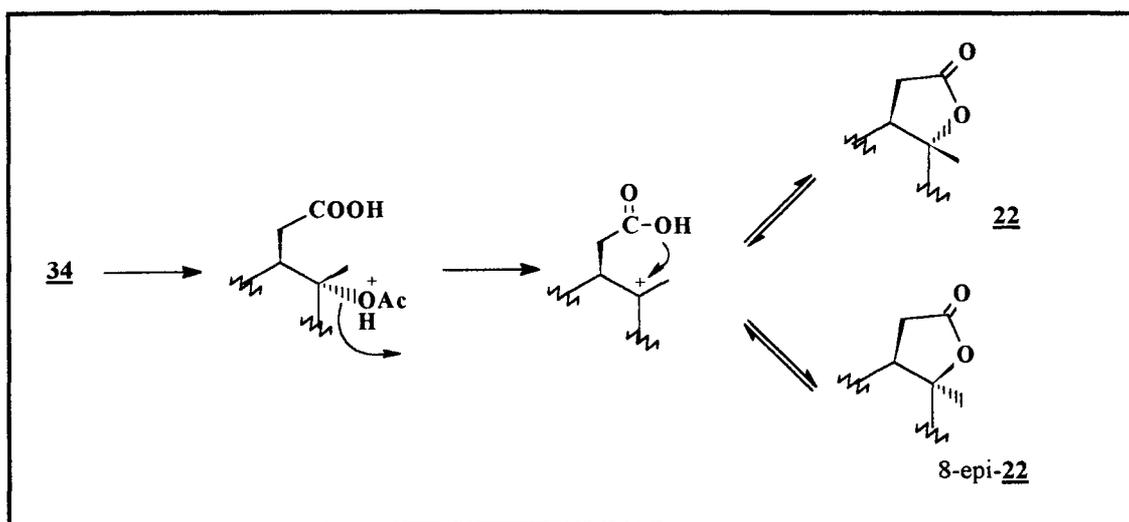
f) diborana; g) TsCl, Py; h) KMnO_4 , HOAc.

Esquema 12 : Síntese do ambrox a partir do óxido de manoilá.

O óxido de manoilá (**13**) é obtido da redução do óxido de 2-oxo-manoilá (**42**) de ocorrência natural na *gimnosperma* neo-zelandeza *Dacrydium colensoi*. Esta redução, feita de acordo com a modificação de Huang-Minlon para a reação de Wolff-Kishner, é quantitativa.

A hidrogenólise do óxido de manóila com Li e amônia líquida leva ao labd-13-en-8 α -ol (**43**) quase quantitativamente. O composto **43** é oxidado com permanganato de potássio em meio neutro, levando ao cetol **37**, que cicliza em meio ácido ao enol-éter **24**. A oxidação deste composto com KMnO₄ em HOAc leva ao acetóxi-ácido **34** e sua lactona **22** correspondente. Por causa da difícil reprodução dos rendimentos da oxidação de **43**, este composto foi oxidado com excesso de KMnO₄ em HOAc, resultando diretamente nos produtos da oxidação do enol-éter **24**, a lactona **22** (35%) e acetoácido **34** (6%).

Como o composto **34** foi isolado em pequena quantidade nesta reação, ele foi considerado um intermediário na formação da lactona **22**, pois quando submetido às condições de reação por maiores tempos, as lactonas epiméricas **22** e 8-*epi*-**22** foram isoladas numa proporção de 2:1, sendo a lactona **22** produto do controle cinético (esquema 13).



Esquema 13: Mecanismo de formação da lactona **21**.

A redução direta da lactona **22** com diborana leva ao (-)-ambrox (**2**) com 30% de rendimento e ao (-)-diol **23** (22%). A desidratação intramolecular do diol **23** com TsCl em Py também leva ao óxido de

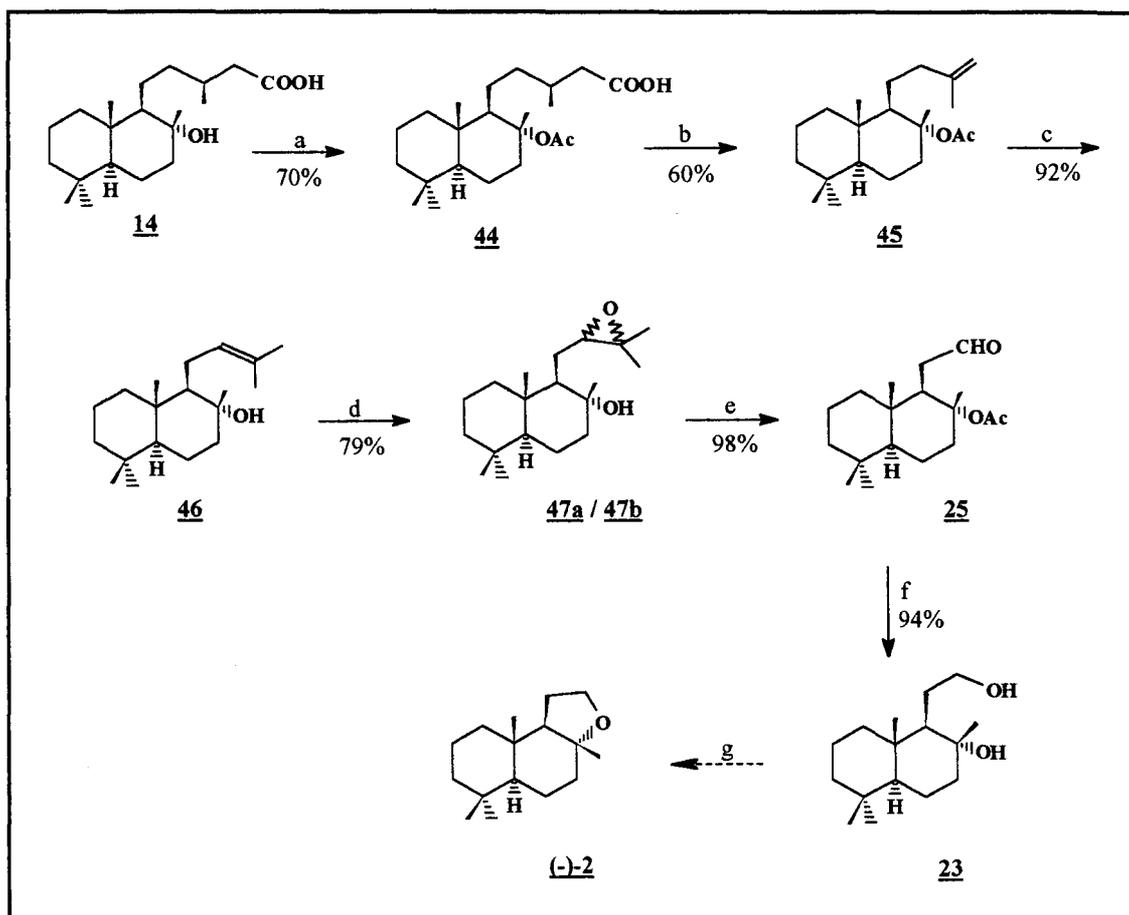
nor-labdano (-)-**2** com 80% de rendimento. Assim, o (-)-ambrox é preparado em quatro etapas com 17% de rendimento global a partir do óxido de 2-oxo-manoíla (**42**).

Em estudo posterior, Cambie³² observou que alguns produtos da oxidação do manool, um diterpenóide extraído da seiva de árvores da mesma espécie (*Dasydium genus*), também poderiam ser utilizados na síntese de compostos com odores do tipo ambergris. Entretanto, esta espécie, somente encontrada na Nova Zelândia, é relativamente rara e protegida, devido ao risco de extinção. A disponibilidade restrita do produto natural torna-o muito caro, o que não é vantajoso para uma aplicação deste material para a produção do (-)-ambrox em larga escala.

1.4.1.3 - (-)-Ambrox a partir do ácido labdanólico:

O ácido labdanóico (**14**), o principal componente da fração ácida do extrato orgânico da planta *Cistus ladaniferus* (planta abundante no oeste da península Ibérica) foi utilizado por Urones³³ para a síntese de compostos do tipo ambergris, dentre eles, o ambrox (esquema 14).

O tratamento do ácido labdanóico (**14**) com $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ à 40°C produz o derivado acetilado **44**, e a descarboxilação deste acetato com tetraacetato de chumbo/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ produz o alqueno **45**. A isomerização da dupla ligação com Li/etilenodiamina leva ao intermediário **46**, que acetilado com cloreto de acetila e N,N-dimetilanilina resulta num monoacetato, que é epoxidado com AMCPB levando a uma mistura de epóxidos **47a/47b**. O tratamento da mistura de epóxidos com ácido periódico leva ao aldeído **25**, que é reduzido com LiAlH_4 ao (-)-diol **23**, o precursor direto do ambrox.

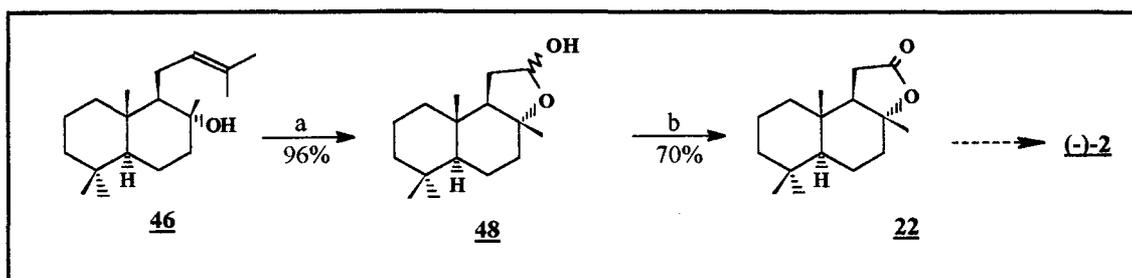


a) Ac_2O , DMAP, Py; b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, ϕH , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; c) Li, etilenodiamina; d) 1- AcOCl , N,N-dimetilanilina; 2- AMCPB; e) HIO_4 ; f) LiAlH_4 ; g) ác. β -nafatalenossulfônico.

Esquema 14: Síntese do ambrox a partir do ácido labdanólico.

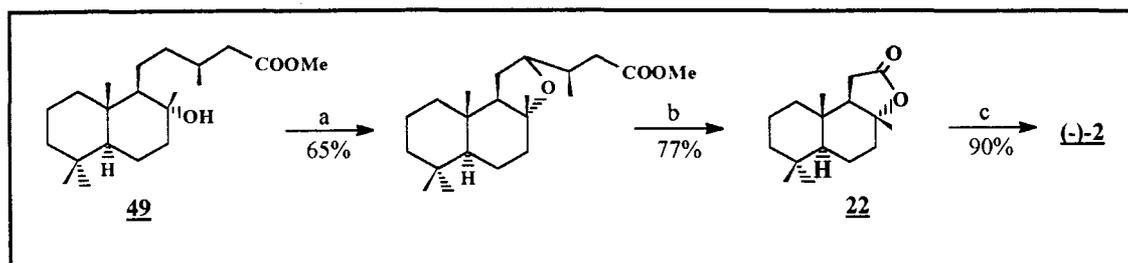
O fechamento do anel furânico pode ser feito, de acordo com Näf. Assim, o ambrox pode ser sintetizado com aproximadamente 22% de rendimento a partir do ácido labdanólico.

O 12-nor-ambrenolídio (**22**), precursor do ambrox, também foi preparado neste trabalho pela transformação do intermediário **46** no acetal **48** por ozonólise, seguida de posterior oxidação do álcool com o reagente de Jones (esquema 15).



Esquema 15: Síntese de outro precursor do ambrox.

Em trabalho anterior, o metil labdanoato do ácido labdanólico (**14**) foi usado como material de partida³⁴ para a obtenção do 12-*nor*-ambrenolídeo (**22**) e preparação do ambrox com 45% de rendimento a partir do acetato **49** (esquema 16).



a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, I_2 , ϕH ; Py; 10°C ; b) CrO_3 , AcOH; c) B_2H_6 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TsCl, Py, Δ .

Esquema 16: Preparação do ambrox a partir do metil labdanoato **49**.

1.4.1.4 - (-)-Ambrox a partir dos ácidos comúnicos:

O grupo espanhol de Alejandro Barrero propõe a síntese do (-)-ambrox por duas diferentes rotas^{35,36}, partindo dos ácidos comúnicos. Os ácidos comúnicos (**15a**, **15b**, **15c**) são encontrados como misturas de diferentes proporções, como os principais componentes dos extratos não polares de espécies do gênero *Juniperus*. Entretanto, a melhor fonte natural de ácidos comúnicos são os pequenos frutos da *Juniperus Communis* L., que contém os três ácidos **15a**, **15b** e **15c** na proporção de 15:35:50, respectivamente.

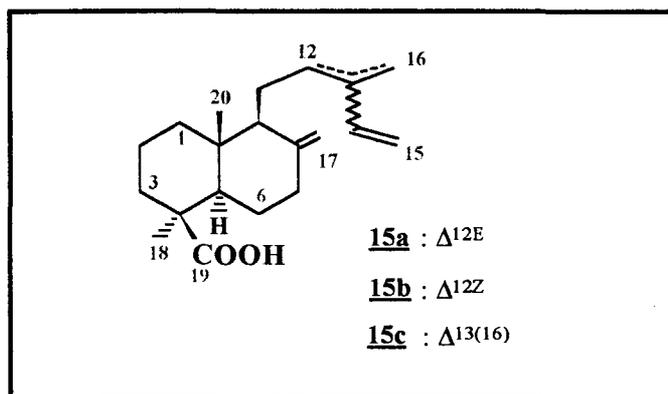
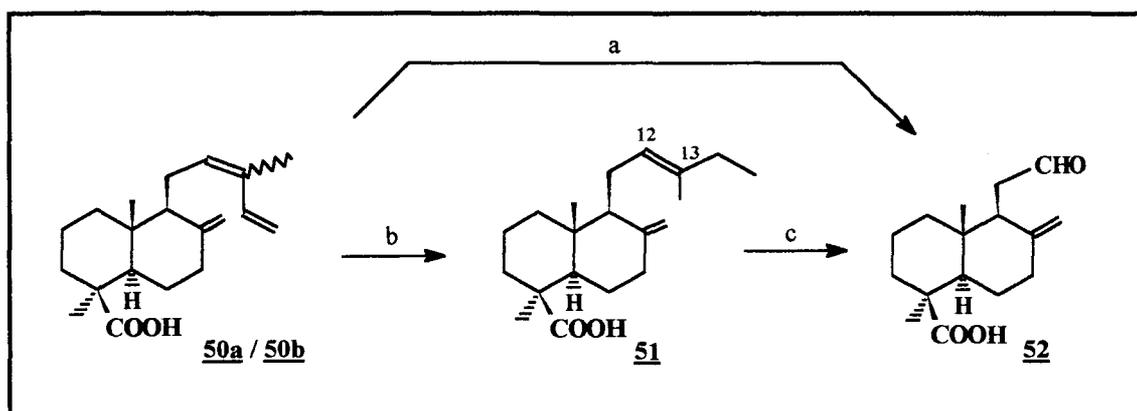


Figura 19: Ácidos comúnicos.

A primeira rota³⁵ parte dos ésteres metílicos **50a** e **50b**, de **15a** e **15b**, e consiste na degradação seletiva da cadeia lateral, seguida da formação estereosseletiva do anel tetraidrofurano e posterior redução do grupo metoxicarbonila. A clivagem da ligação C12-C13 é feita por dois métodos: (a) ozonólise controlada de **50a** e **50b** a baixa temperatura, para a obtenção do aldeído **52** (40%) e recuperação do material de

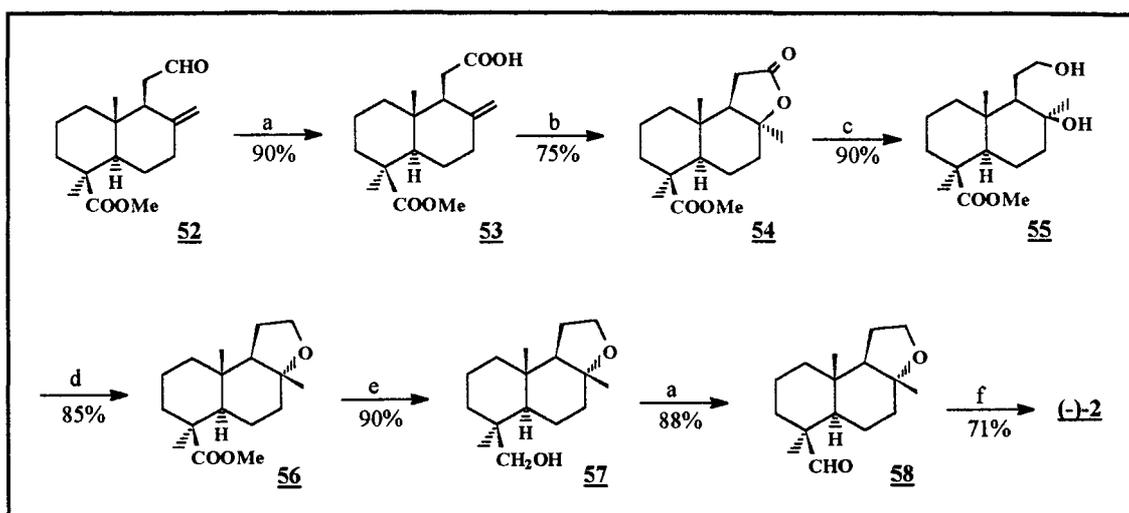
partida (40%), que pode ser reutilizado, resultando num total de 70-80% de conversão de **50a/50b**, em **52**; (b) hidrogenação seletiva em Δ^{14} com diimida (70%), seguida da mais vantajosa degradação da ligação C12-C13 do derivado hidrogenado **51** com $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ (esquema 17).



a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , MeS; b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, H_2O_2 30%, 0°C ;
c) NaIO_4 , 0,2% OsO_4 , $t\text{-BuOH}$, H_2O , t.a., 60h.

Esquema 17: Clivagem da ligação C12-C13.

A oxidação de Jones do aldeído **52** leva ao ácido **53** que é ciclizado à lactona **54** com APTS (esquema 18). O tratamento da lactona **54** com LiAlH_4 à temperatura ambiente, usando 0,3 eq. de APTS, leva à preparação do anel tetraidrofurano de **56** com a estereoquímica adequada em C8 (proporção de 20:1 em relação ao isômero 8-*epi*-**56**).

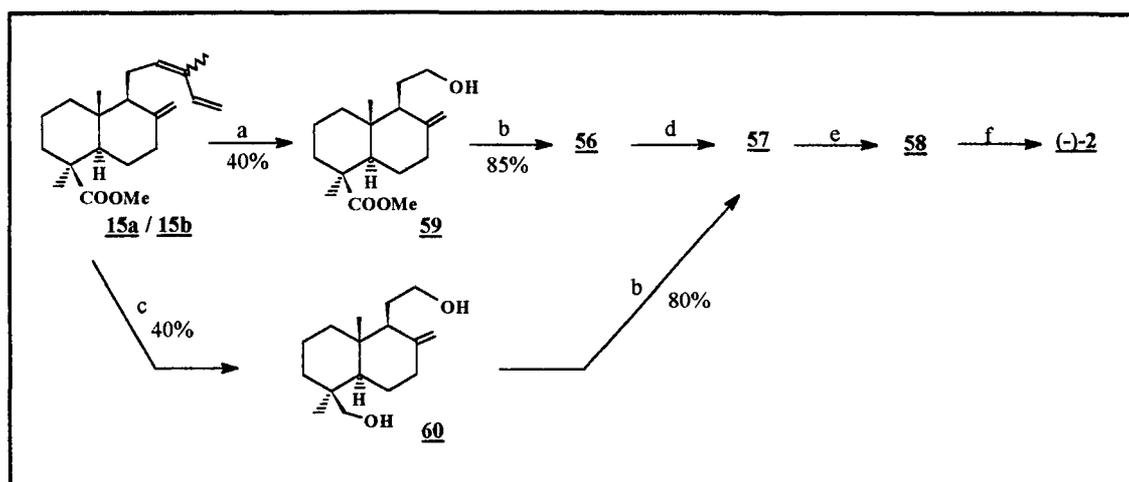


a) reagente de Jones, acetona, 0°C; b) APTS, tolueno, refluxo, 1h; c) LiAlH₄, THF, t.a., 1h;
 d) APTS, MeNO₂, t.a., 3h; e) LiAlH₄, THF, refluxo, 1,5h; f) NH₂NH₂.H₂O, KOH, TEG, refluxo, 1h.

Esquema 18: (-)-Ambrox a partir dos ésteres metílicos dos ácidos comúnicos.

A conversão do grupo metoxicarbonila à metila é feita em três etapas: (a) redução do éster **56** com LiAlH₄ e refluxo; (b) oxidação do álcool **57** com reagente de Jones; e (c) tratamento do aldeído **58** resultante com as condições de Huang-Minlon. Desta forma o (-)-ambrox é obtido com rendimento global de 17%.

Uma alternativa proposta foi a preparação da hidroxiolefina **59** pela ozonólise redutiva de **15a/15b**, utilizando o LiAlH₄ como agente redutor na mistura dos ozonídeos (esquema 19). A subsequente ciclização de **59** com APTS e MeNO₂ (85%) leva à **56** que é transformado em (-)-ambrox (19%) na mesma seqüência anterior (esquema 18). O número de etapas torna-se ainda menor quando a ozonólise redutiva de **59** é feita em refluxo, resultando em **60** (35-40%) que é ciclizado à **57**, e o (-)-ambrox é obtido com 20% de rendimento global.



- a) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, LiAlH₄, THF, t.a.; b) APTS, MeNO₂, t.a., 1,2h; c) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, LiAlH₄, THF, refluxo;
d) LiAlH₄, THF, refluxo, 1,5h; e) reagente de Jones, acetona; f) NH₂NH₂.H₂O, KOH, TEG, refluxo, 1h.

Esquema 19: Alternativa proposta para síntese de **57**.

O aumento de rendimento não é significativo, passa de 17 para 19% (primeira alternativa) ou 20% (segunda alternativa), mas a diminuição do número de etapas de reação representa uma grande economia de tempo.

Barrero observou que a temperatura é crucial para obter-se a configuração desejada em C8 no fechamento do anel furano³⁵. Quando o diol **55** é tratado com o sistema APTS/MeNO₂, e a reação é feita à 70-90°C, é obtida uma mistura de **56** e 8-*epi*-**56**, na proporção de 1,5:1, enquanto que, à temperatura ambiente, há quase que exclusiva formação de **56** (proporção 20:1, estimada por RMNⁱ). O mesmo ocorre na ciclização de **59**, que à temperatura ambiente leva à **56** (detectado em 95% no produto bruto da reação e isolada com 85% de rendimento), enquanto que o 8-*epi*-**56** é o único produto ciclizado formado na reação em refluxo.

Tanto o composto **56** quanto 8-*epi*-**56** são formados pelo ataque do OH do C-12 no carbocátion terciário C-8 intermediário (figura 20). A

ⁱ Ambos isômeros são facilmente distinguidos por seus espectros de RMN ¹³C, especialmente pelo C-17 (**56**: δ 20,71 ppm e 8-*epi*-**56**: δ 27,83 ppm).

preferência pelos produtos obtidos nas duas temperaturas concorda com o estabelecido^{21,22}, que o anel tetraidrofurano com fusão *trans* (**56**) é o isômero cinético (favorecido à temperatura ambiente) e o anel com fusão *cis* (**8-epi-56**) é o termodinâmico (favorecido a altas temperaturas).

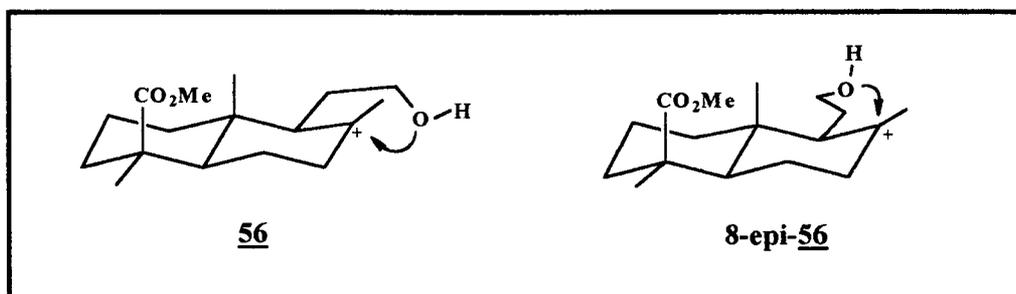
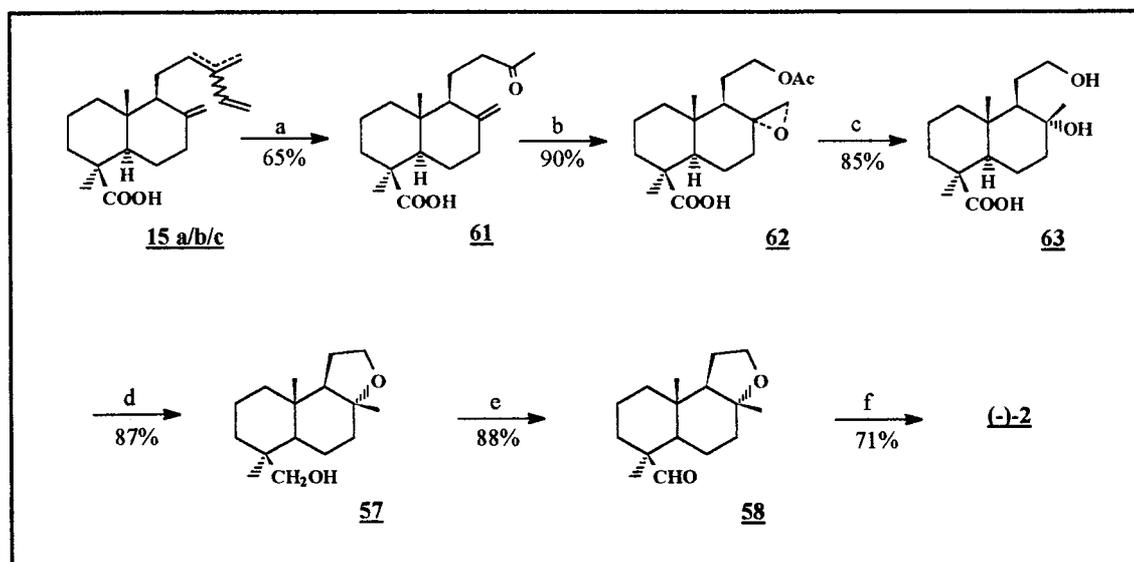


Figura 20: Ataque do OH ao carbocátion em C-8.

A segunda rota³⁶ utiliza a mistura de ésteres dos três ácidos obtidos diretamente da *Juniperus Communis* L., pela sua conversão na metil cetona **61** (esquema 20), que é um bom intermediário para a preparação do ambrox e derivados.



- a) 1- ^tBuOH, Na, t.a., 12h; 2- NaIO₄, 0,25 OsO₄, ^tBuOH, H₂O, t.a., 150h; b) AMCPB, CH₂Cl₂, t.a., 5 dias;
 c) LiAlH₄, THF, refluxo, 1h; d) APTS, MeNO₂, t.a., 1h; e) reagente de Jones, acetona, 0°C;
 f) NH₂NH₂.H₂O, KOH, TEG, refluxo, 1h.

Esquema 20: (-)-Ambrox a partir da mistura de ácido comúnicos.

A síntese do (-)-ambrox é baseada na conversão estereosseletiva de **61** em **62** com AMCPB à temperatura ambiente (reação de Bayer-Villiger/epoxidação)ⁱⁱ.

O refluxo de **62** com LiAlH₄ em THF leva ao triol **63**, que é então ciclizado à **57** com APTS/MeNO₂. A conversão do álcool 10 ao ambrox é feita em duas etapas, segundo mesmo procedimento do trabalho anterior³⁵. O (-)-ambrox é obtido em 6 etapas a partir da mistura de ésteres, com 27% de rendimento.

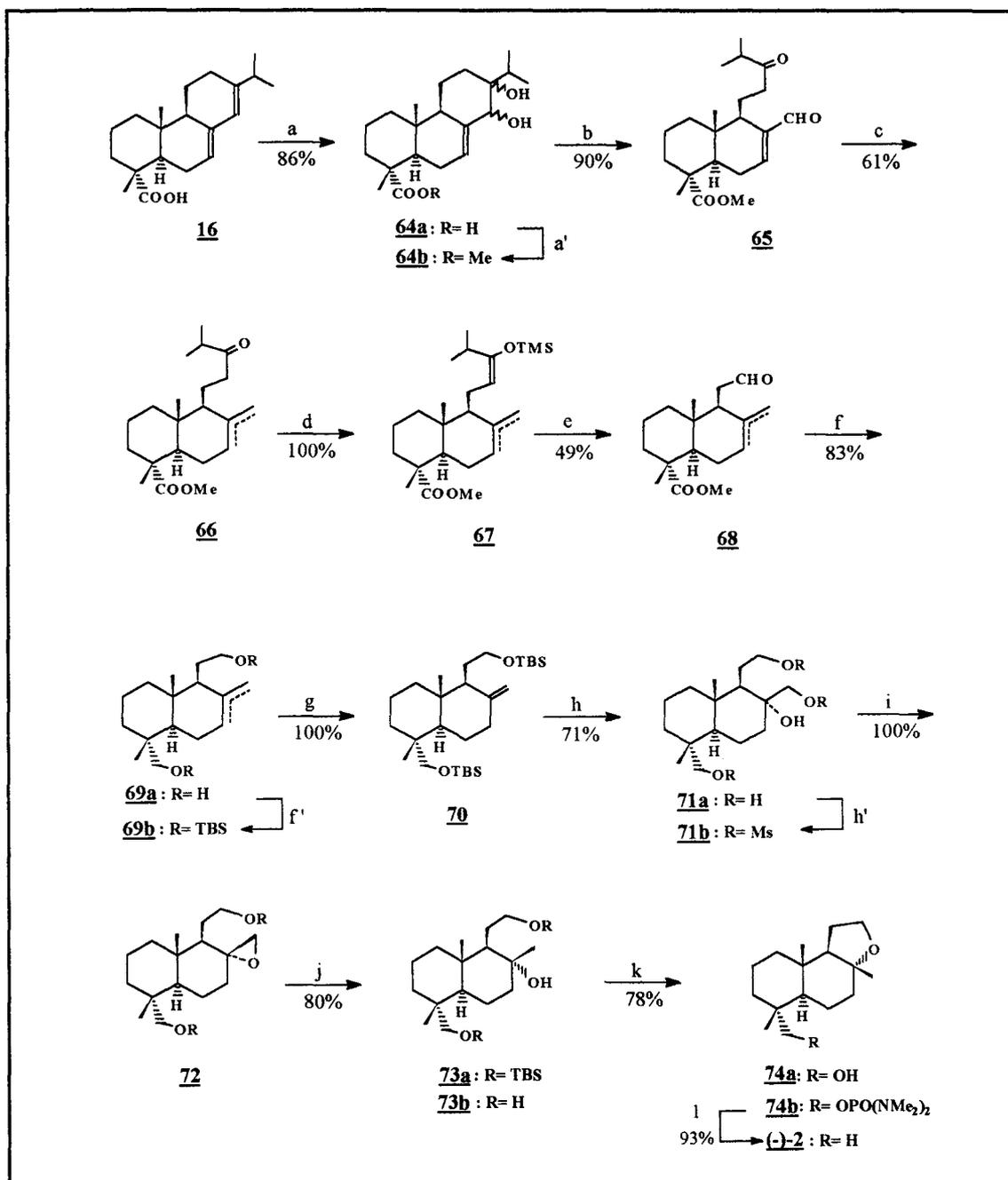
1.4.1.5 - (-)-Ambrox a partir do ácido abiético:

O ácido abiético (**16**), obtido da resina de pinhos, é outro diterpenóide que foi utilizado na síntese estereosseletiva do (-)-ambrox³⁷. Entretanto, uma série de etapas tiveram que ser consideradas (esquema 21).

O anel C do ácido abiético é oxidado com alta regioseletividade, com quantidade catalítica de ácido ósmico, levando ao diol **64a** (α -diol : β -diol = 1:11). Este diol é convertido a seu metil ester **64b** que, por clivagem oxidativa, resulta em **65** como único produto. O grupo aldeídico de **65** é seletivamente transformado em seu tioacetal e reduzido com Ni/Raney, levando à mistura de olefinas **66** (*endo:exo* = 3:1). Estas olefinas são submetidas ao tratamento com TMSOTf à baixa temperatura, levando aos sililenoleters **67** desejados. O **67** é então, seletivamente oxidado aos aldeídos **68** que, reduzidos aos dióis **69a**, são protegidos com TBDMSOTf (**69b**). A mistura de olefinas **69b** é

ⁱⁱ A configuração R do C-8 foi feita pelo deslocamento químico de C-17 (50,1 ppm), comparado com o derivado 8 α -17-epóxido

submetida à isomerização foto-induzida, levando ao produto **70** quantitativamente.



a) OsO₄, Me₃NO, tBuOH, Py, H₂O; a') CH₂N₂, CH₂Cl₂, MeOH; b) Pb(OAc)₄, PhH, c) 1- HSCH₂CH₂SH, APTS; 2- Ni/Raney, AcOEt, EtOH; d) TMSOTf, CH₂Cl₂, -78°C; e) O₃, AcOEt, Py, -78°C, f) LiAlH₄; f') TBDMSOTf; g) UV, *i*-PrOH, xileno, 0°C; h) OsO₄, TBHP, acetona, Et₃NOH, 50°C; h') MsCl; i) Li-HMDS (1,2 eq.), THF, t.a.; j) redução; k) - TBS, MsCl (1,5 eq.), Py; l) Li, EtNH₂.

Esquema 21: Síntese do (-)-ambrox a partir do ácido abiético.

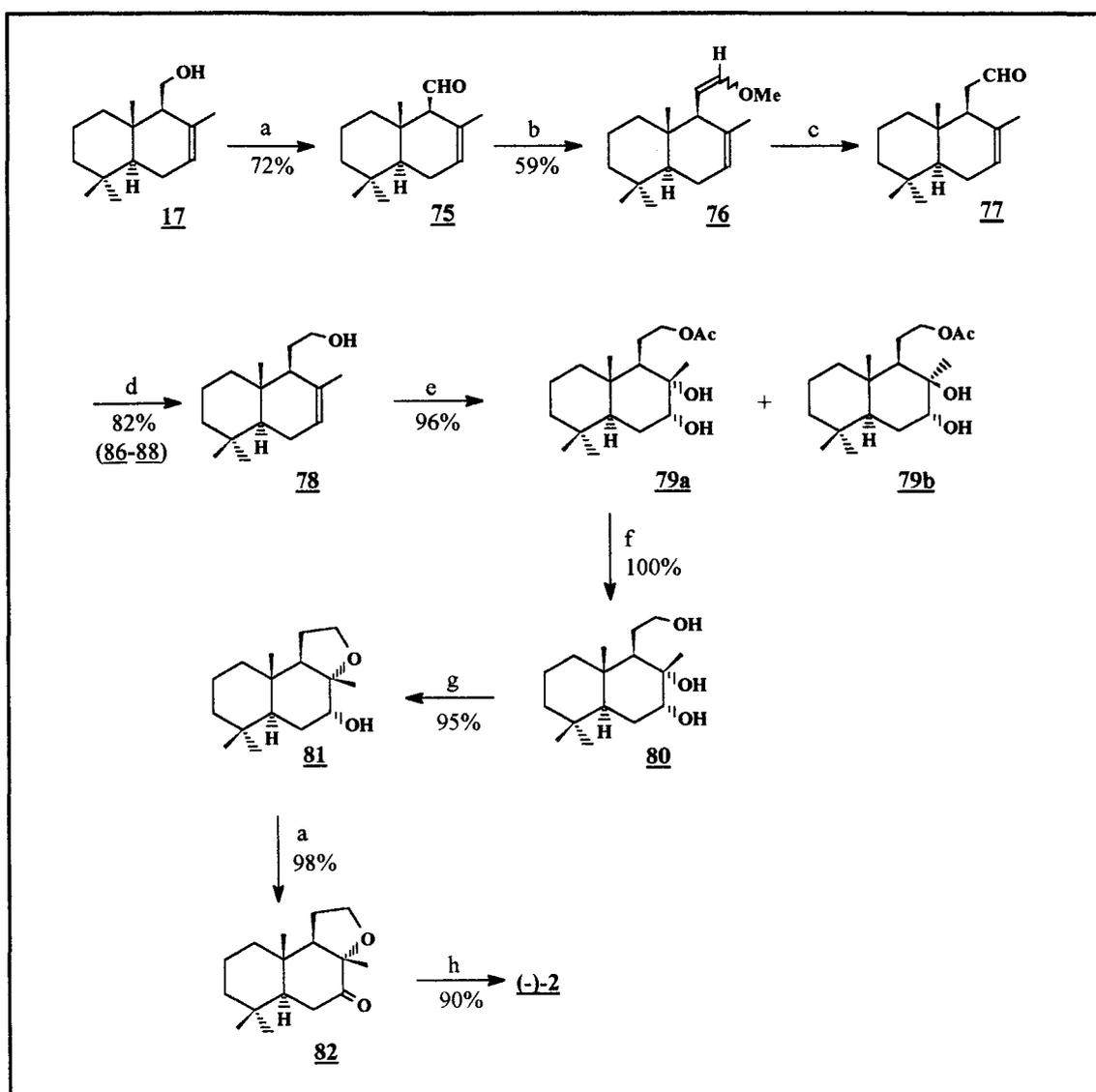
O composto *exometileno* **70** é oxidado ao glicol **71a**, que por sua vez é convertido a seu monoacetato **71b**. Com Li-HMDS, **71b** leva ao α -epóxido **72** que é reduzido ao α -álcool **73a**. A remoção do grupo TBS de **73a**, e subsequente tratamento com cloreto de tosila, leva ao produto cíclico **74a**. O grupo álcool neopentílico é reduzido pela conversão de **74a** em seu fosfordiamideto **74b**, seguido de tratamento com Li em EtNH₂. O (-)-ambrox é então obtido com rendimento global de 8,5%.

1.4.2 - Preparação do Ambrox a partir de sesquiterpenóides:

1.4.2.1 - (-)-Ambrox a partir do (-)-drimenol:

O sesquiterpeno (-)-drimenol (**17**), principal componente da casca da árvore da espécie *Drimys winteri*, foi utilizado como material de partida para a síntese do (-)-ambrox proposta por Cortés. Em 1987 ele propôs uma rota³⁸ que partia da oxidação deste álcool (esquema 22) levando ao aldeído **75** que é condensado com cloreto de metoximetil trifenilfosfônio para dar o enol-eter **76**. A hidrólise de **76** e subsequente redução do aldeído, levam ao álcool **78** que é acetilado e submetido à osmiação resultando nos dióis **79a** e **79b** (numa proporção de 3:1) que são separados por cromatografia. A saponificação de **79a** leva ao triol **80** que é ciclizado à **81** pelo tratamento com MsCl/Py. O monomesilato não é isolado, e a ciclização ocorre espontaneamente. O álcool em **81** é oxidado e a carbonila de **82** reduzida via Wolff-Kishner. O rendimento global de (-)-ambrox a partir do (-)-drimenol é de 19%.

Em 1996, Cortés publicou uma rota mais simples³⁹ para a síntese formal do (-)-ambrox a partir do (-)-drimenol (esquema 23). Nesta abordagem, o grupo hidroxila de **17** é mesilado ao produto **83** que reage com NaCN (com catálise por transferência de fase) resultando no composto **84**. A hidrólise da nitrila **84** nas condições de Huang-Minlon leva ao ácido **85**, que em meio ácido lactoniza ao (-)-8-*epi*-12-*nor*-ambrenolídeo (**22**). A redução desta octalona leva ao diol **23**, precursor direto do (-)-ambrox. A ciclização à temperatura ambiente do diol **23** com APTS e MeNO₂ (conforme Barrero), leva ao (-)-ambrox com 25% de rendimento global.

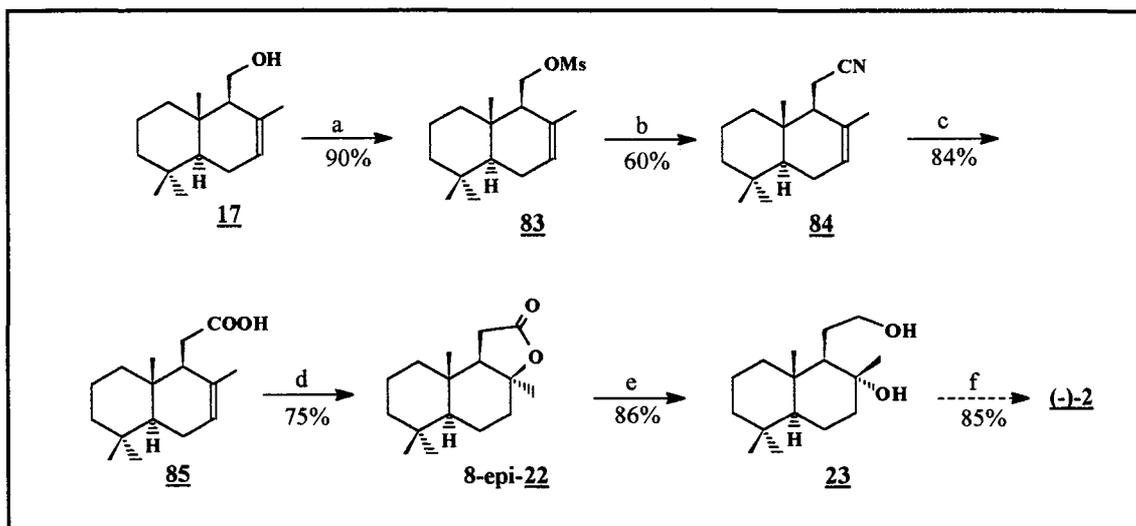


a) PCC, CH₂Cl₂; b) (MeOMe)Ph₃POCl; c) dioxana, HOCl; d) LiAlH₄; e) 1-acetilação; 2- OsO₄;

f) saponificação; g) MsCl, Py; h) NH₂NH₂.H₂O, TEG, KOH.

Esquema 22: Síntese do (-)-ambrox

a partir do (-)-drimenol.



a) MsCl; Py, t.a., 40 h; b) NaCN, Adogen 464, tolueno, 100°C; c) KOH, HOCH₂CH₂OH, refluxo, 24h; d) APTS, CH₂Cl₂, refluxo, 1h; e) LiAlH₄, THF, t.a., 3h; f) APTS, MeNO₂, t.a., 3h.

Esquema 23: Rota simplificada para a síntese do (-)-ambrox a partir do (-)-drimenol.

1.4.3 - Preparação do Ambrox a partir de monoterpenóides:

1.4.3.1 - (-)-Ambrox a partir da S-(+)-carvona:

A S-(+)-carvona (**18**) é o principal componente do óleo de semente de alcarávia e um excelente (e comercialmente disponível) produto de partida quiral na síntese de diversos compostos de ocorrência natural com atividade biológica⁴⁰, como (-)-poligodial (**86**)⁴¹, um anorexígeno de insetos, o (-)-decalol **87**⁴², inibidor da biossíntese do colesterol, e também o (-) ambrox (**2**).

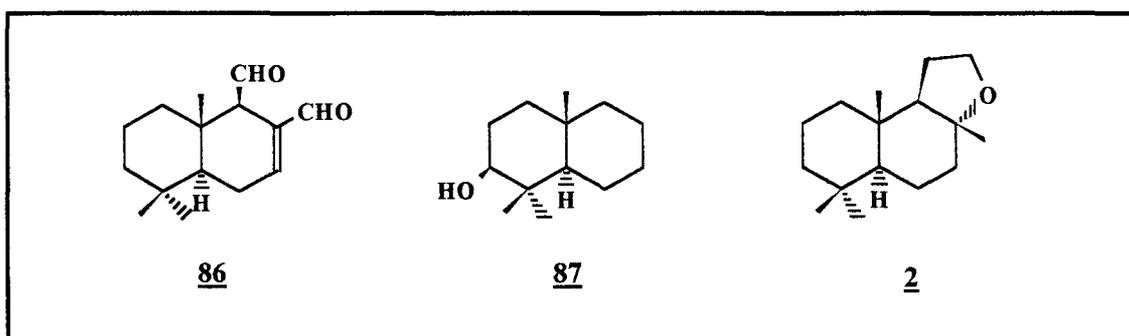
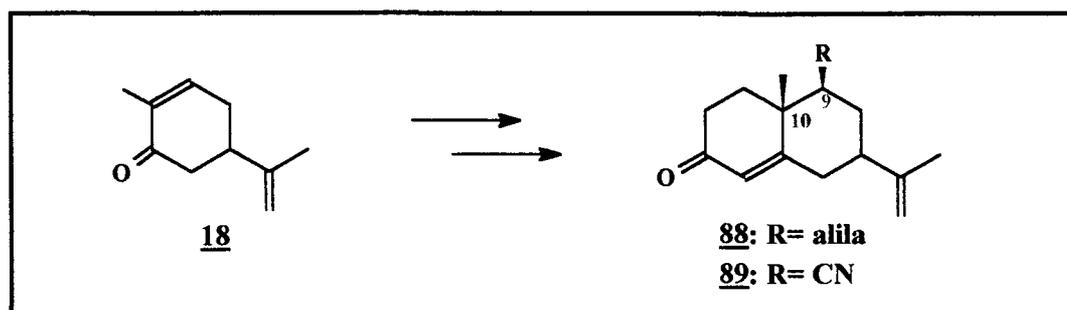


Figura 21: Compostos com atividade biológica.

Em alguns casos, o grupo isopropenila da carvona age como um indutor quiral que depois é removido ou então convertido a um grupo funcional adequado durante as sínteses.

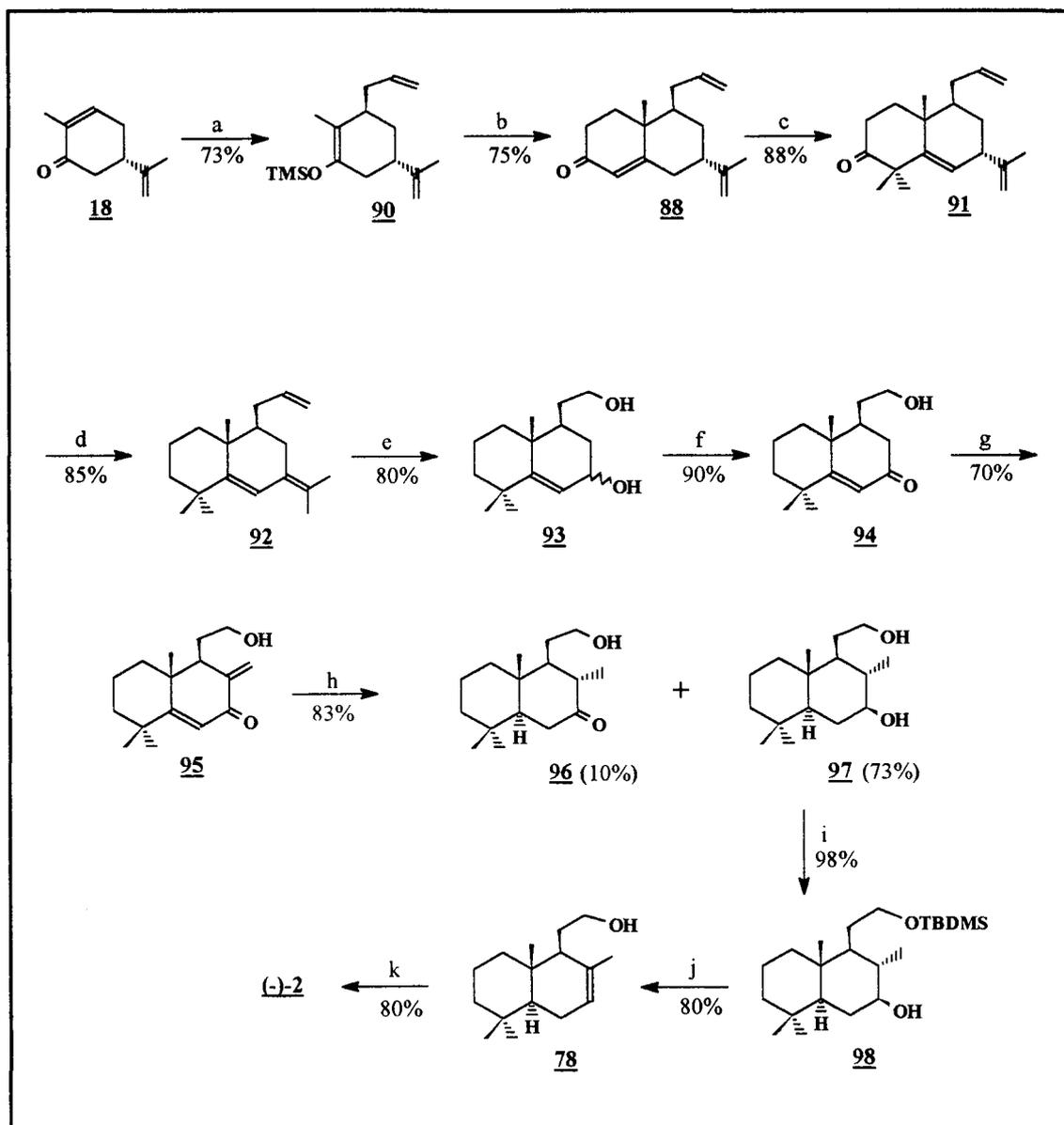
A *S*(+)-carvona foi utilizada por de Groot como material de partida para a síntese do (-)-ambrox⁴³. A adição conjugada dos nucleófilos (indicados no esquema 24) à *S*(+)-carvona, seguida da reação de anelação de Robinson com metilvinilcetona leva à formação estereosseletiva das octalonas **88** e **89**, com os centros quirais em C-9 e C-10 com configuração adequada para a preparação do (-)-ambrox.



Esquema 24: Preparação das decalonas **88** e **89** a partir da *S*(+)-carvona.

A decalona **88** do esquema 24 é obtida via adição conjugada de cloreto de alilmagnésio na presença de quantidade estequiométrica do complexo de cobre (CuBr.Me₂S) e 2 eq. de TMSCl, seguida de anelação do sililenol-éter correspondente com MVK. As metilas geminais são introduzidas pelo tratamento da octalona **88** com ^tBuOK e MeI. A remoção da carbonila e a isomerização da dupla ligação do grupo isopropenila ao grupo isopropilideno é feita na mesma etapa, sob as condições de Wolff-Kishner. A ozonólise da dupla ligação exocíclica e da alila de **92**, e a redução do ozonídeo intermediário com NaBH₄, leva ao diol **93**. Então o álcool alílico é seletivamente oxidado com dióxido de manganês, resultando na cetona α,β-insaturada **94**. Esta enona **94** é transformada na dienona **95** via reação de Manich com N,N,N',N'-tetrametil-diaminometano e ácido acético, e a redução de **95** é feita com excesso de Li em amônia líquida. O produto majoritário desta redução é

o diol **97** (73%). A decalona **96** é obtida como produto secundário em 10% de rendimento.



a) (alil)MgCl, Me₂S.CuBr, TMSCl, HMPA, THF, -100°C (d.e.=88%); b) 1- MVK, BF₃.Et₂O, i-PrOH, CH₂Cl₂, CH₃NO₂, -65°C (d.e.=94%); 2- NaOMe, MeOH; c) MeI, ^tBuOK, ^tBuOH; d) Hidrazina, KOH, DEG, 22° C; e) O₃, MeOH, -78°C; NaBH₄; f) MnO₂, acetona; g) (Me)₂N-CH₂-N(Me)₂, Ac₂O; h) Li, NH₃ liq, EtOH; i) TBDMSCl, DMF, imidazol; j) 1- MsCl, DMAP, CH₂Cl₂, LiCO₃, LiBr, Δ; 2- HF, acetonitrila; k) APTS, CH₃NO₂.

Esquema 25: Síntese do (-)-ambrox a partir da S-(+)-carvona.

A proteção seletiva do álcool primário em **97** leva ao diol monoprottegido **98**, que é desidratado por mesilação, pela substituição da mesila por bromo e deidrobrominação. A desproteção do éter TBDMS com HF leva ao álcool **78**. O mesmo carbocátion terciário formado na ciclização do diol **23** é obtido a partir do tratamento do álcool **78** com APTS e nitrometano. Nestas condições (e temperatura de 20° C) o (-) ambrox é obtido quase exclusivamente com aproximadamente 10% de rendimento a partir da S (+)-carvona.

Uma rota alternativa⁴³ partindo da octalona **89**, obtida da S-(+)-carvona em duas etapas com rendimento de 86% também foi proposta (levando ao intermediário **93**). Apesar desta seqüência sintética ser mais aplicável para produção em larga escala, ela representa um aumento de 10 etapas na rota anterior.

1.4.3.2 - (-)-Ambrox a partir da thujona:

O corte do cedro vermelho (*Thuja plicata* Donn) no oeste do Canadá gera um “resíduo” de galhos e folhas, cujo óleo essencial contém um monoterpene chamado thujona em concentrações superiores a 85%. Apesar deste óleo ser utilizado em perfumaria e em produtos domésticos, a thujona também representa um substrato quiral versátil na síntese enantiosseletiva de outros produtos biologicamente ativos⁴⁴. Vários estudos demonstraram que a thujona (**19**), através de seu sistema rígido biciclo [3.1.0] hexano leva a produtos regio e estereosseletivos quando submetida a reações como anelação de

Robinson, gerando bons *synthons* quirais para a síntese de terpenos e esteróides.

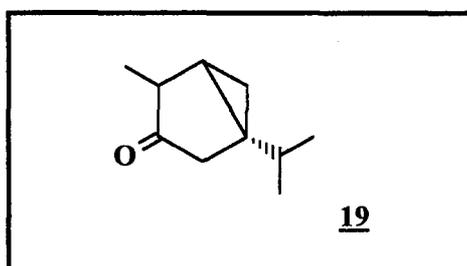
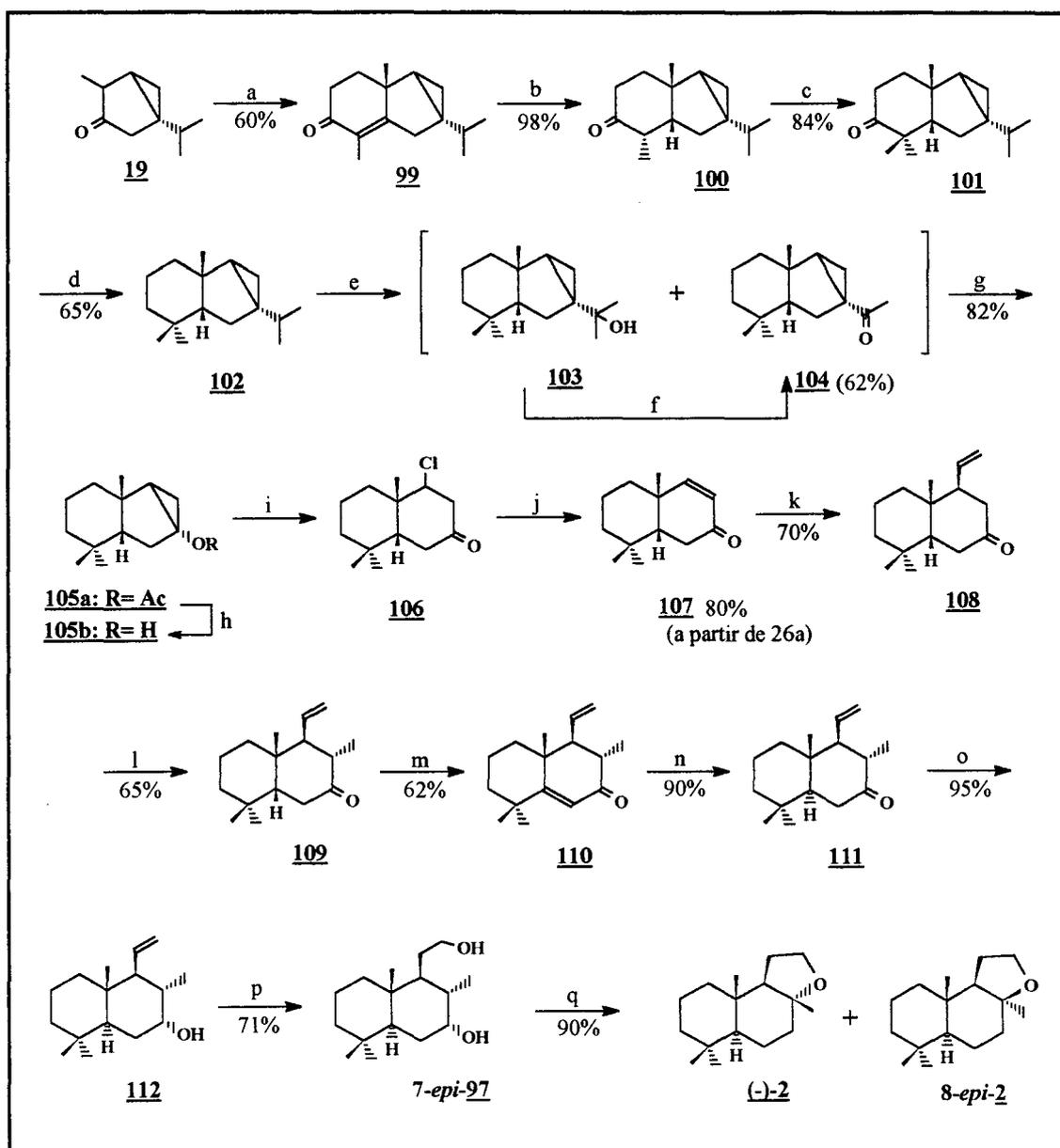


Figura 22: Monoterpeno thujona.

Este monoterpene foi então utilizado por Kutney para a síntese formal do (-) ambrox⁴⁵, segundo o esquema 26.

A enona **99** é obtida pela reação de anelação de Robinson da thujona com EVK. A redução catalítica desta enona leva à cetona **100** com fusão *cis* de anel (produto termodinâmico) que é alquilada com MeI em meio básico. A descarbonilação via Wolff-Kishner de **101** leva ao alcano **102**. Para a remoção da cadeia lateral isopropila, é feita inicialmente a ozonólise de **102** à baixa temperatura, que leva à mistura do álcool terciário **103** (42%) e da cetona **104** (27%). A conversão do álcool à cetona é feita pelo tratamento da mistura reacional com tosilato de piridina, que leva à desidratação de **103** a um intermediário vinilciclopropano análogo, que é sucessivamente tratado com permanganato de potássio e tetracetato de chumbo. A elaboração de **104** à enona **107** é feita pela reação de Baeyer-Villiger, levando à **105a**, cuja saponificação é feita em KOH/ EtOH, resultando em **105b**. Por ser instável, **105b** é logo tratado com FeCl₃ em DMF e a β-clorocetona **106** isolada sofre eliminação de HCl para dar enona **107**.



- a) EVK, EtOH, KOH; b) H₂/Pd-C, EtOH; c) MeI, ^tBuOK, ^tBuOH; d) NH₂NH₂, KOH, DEG, 220° C; e) O₃, EtOAc, -40° C; f) 1- φH, APTS; 2- KMnO₄, H₂O, ^tBuOH; 3- Pb(OAc)₄; g) AMCPB, CH₂Cl₂; h) KOH, EtOH; i) FeCl₃, DMF; j) NaOAc, MeOH; k) CH₂=CHMgBr, CuI, THF; l) LDA, DME, MeI; m) 1- LDA, THF; 2- PhSeCl; 3- H₂O₂, Py, CH₂Cl₂; n) Li, NH₃ liq., NH₄Cl; o) 1-selectride; p) 1- BF₃-THF; 2- H₂O₂; q) APTS, tolueno, 80°C ou APTS, MeNO₂, 90°C.

Esquema 26: Síntese do (-)-ambrox a partir da tujona.

A adição conjugada diastereosseletiva pela face β da enona é essencial para se obter a estereoquímica desejada no C-9. A aproximação do nucleófilo nestas reações se dá de forma perpendicular ao plano da enona, garantindo assim a máxima sobreposição dos orbitais durante a reação. Como consequência das possíveis conformações da enona **107**, esta adição de fato ocorre pela face β , que é a face mais desimpedida para o ataque do nucleófilo. Deste modo, o produto **108** foi obtido com 70% de rendimento, pela adição de brometo de vinilmagnésio com quantidade catalítica de CuI em DMF:THF (1:5 VIV). A alquilação da cetona **108** leva ao produto **109**.

Para a conversão de **109**, com fusão de anel A/B *cis*, em **111**, com fusão de anel A/B *trans*, é necessário gerar novamente uma octalona que, pela redução com Li/NH₃ líquida, fornece a junção *trans* de anel necessária.

A dienona **110** é obtida via formação regioseletiva do fenilseleneto na posição C-6, e posterior eliminação deste grupo. A redução de Birch de **110** garante a estereoquímica correta do anel em **111**. A enona é tratada com L-selectride para a obtenção do álcool axial **112**, que facilita sua saída na próxima etapa. A hidroboração-oxidação da dupla leva ao álcool menos substituído 7-*epi*-**97** com 70% de rendimento.

Assim como no fechamento do anel furânico com APTS em MeNO₂ do diol **23** em sínteses anteriores, a formação do anel furânico a partir da 7-*epi*-**97** é feita nestas mesmas condições. A última etapa, então, envolve a ciclização ácida catalisada (a 80°C) do 1,5-diol (7-*epi*-**97**) resultando no anel tetraidrofurânico, e portanto no (-)-ambrox. O mecanismo proposto para esta ciclização está apresentado na figura 23:

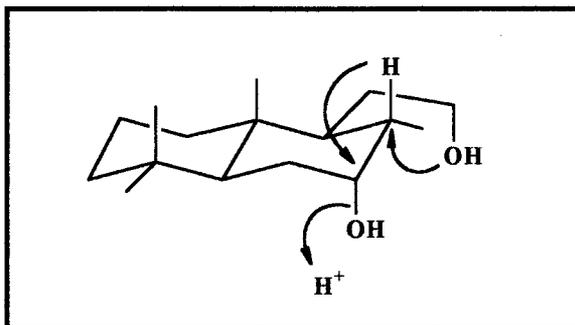


Figura 23: Mecanismo de ciclização ácido catalisada do 7-*epi*-97.

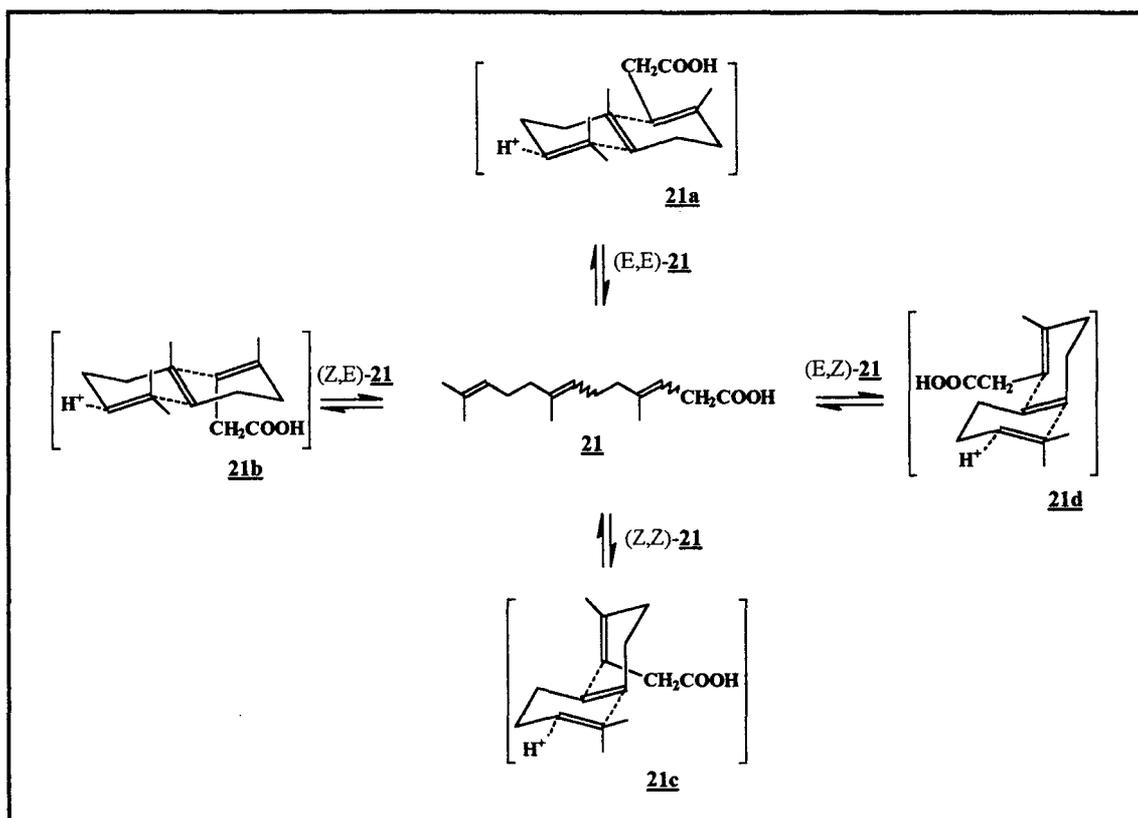
O (-)-ambrox é assim sintetizado em 16 etapas a partir da thujona com um pouco mais de 2% de rendimento global.

1.4.4 - Preparação do Ambrox via ciclização de polienos:

A ciclização biomimética de polienos tem sido muito aplicada na síntese de terpenóides policíclicos e esteróides por causa da sua alta estereosseletividade.

Quanto à preparação do (\pm)-ambrox, várias sínteses formais e totais baseadas na ciclização de polienos acíclicos e cíclicos como o ácido farnésico (**21**), ácido monociclofarnésico e seus derivados têm sido propostas. Entre os agentes ciclizantes empregados nesta metodologia estão o SnCl_4 , CF_3COOH , $\text{HCOOH-H}_2\text{SO}_4$, e, mais recentemente, os superácidos FSO_3H e ClSO_3H .

Nestas ciclizações, a estereoquímica das ligações duplas é fundamental para a garantia da formação de um anel *trans*-decalínico, conforme mostra o esquema 27.



Esquema 27: Estados de transição possíveis na ciclização de polienos.

Dos produtos de partida mais utilizados nestas ciclizações ácido catalisadas estão a geranilacetona (**20**) e a diidro- β -ionona (**113**), obtida pela hidrogenação da β -ionona com hidreto de *terc*-butil estanho e AIBN catalítico.

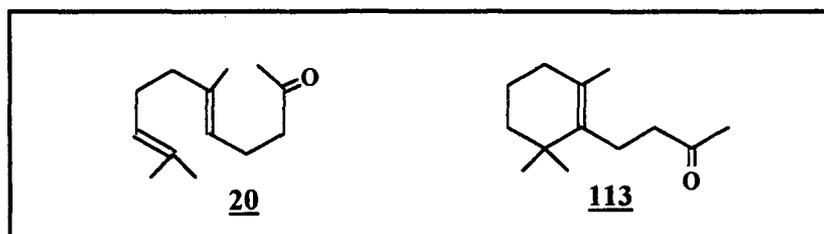
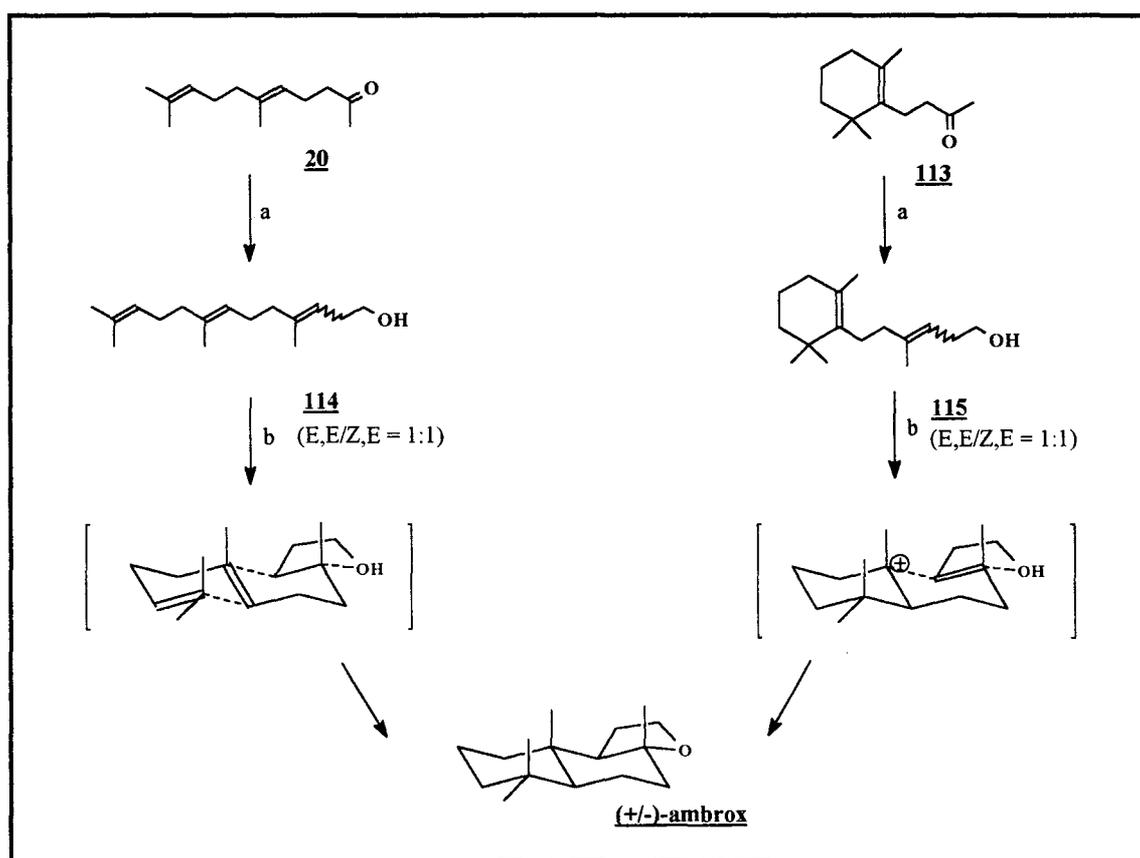


Figura 24: Geranilacetona e diidro- β -ionona.

Em 1992, Snowden propôs a síntese do (\pm)-ambrox e seus diastereoisômeros⁴⁶, pela ciclização biomimética da geranilacetona e da diidro- β -ionona (esquema 28).

A homologação de três carbonos às cadeias laterais de **20** e **113** é feita via reação com ilídeo de fósforo. Os hidroxidopolienos **114** e **115** são ciclizados com catálise de superácidos para resultar no (\pm)-ambrox com baixos rendimentos.

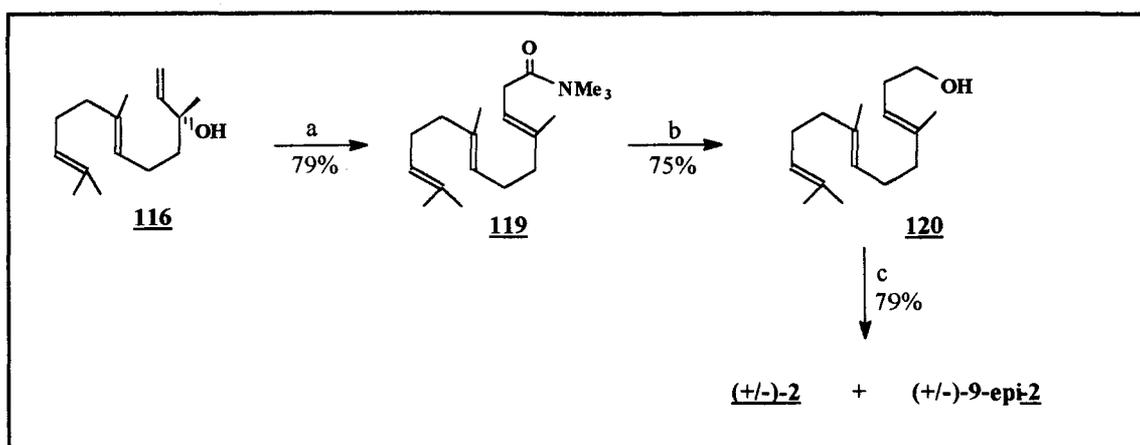


a) $[\phi_3P(CH_2)_3OH]^+Br^-$, 2 eq. $nBuLi$, THF; b) HSO_3F , $PrNO_2$, $-90^\circ C$.

Esquema 28: Ciclização biomimética dos hidroxidopolienos **114** e **115**.

Barrero sintetizou o (\pm)-ambrox⁴⁷, e seu epímero em C-9, pela ciclização de **117**, obtido via rearranjo sigmatrópico [2,3] de um

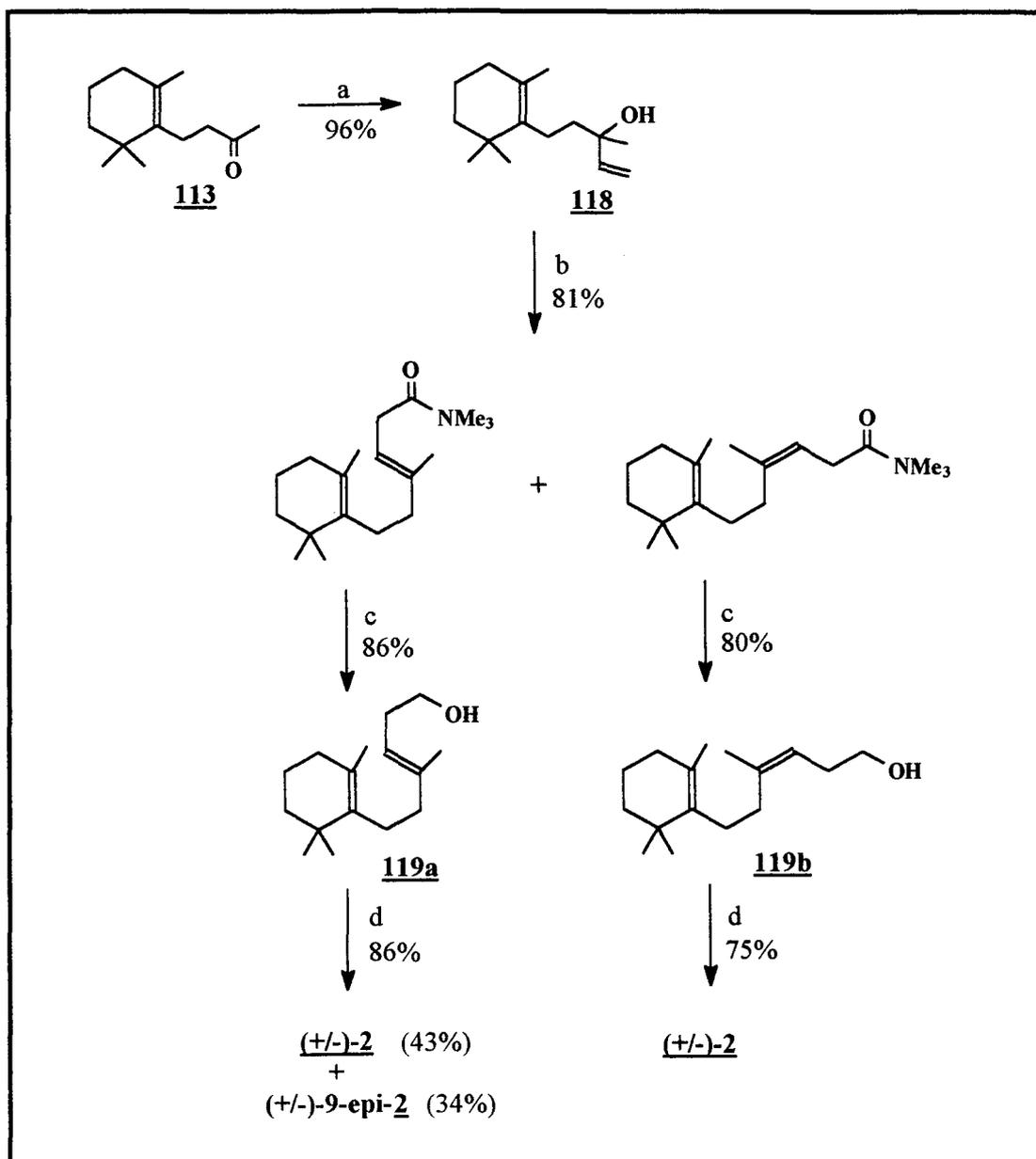
derivado do (*E*)-nerodiol (esquema 29). O (*E*)-nerodiol (**116**) utilizado foi sintetizado a partir da geranilacetona. O (\pm)-ambrox foi obtido com 19% de rendimento (a partir do nerodiol), juntamente com 16% de seu epímero (\pm)-9-*epi*-**2**.



a) DMFDMA, xileno, refluxo, 13h; b) LiEt_3BH , THF, -78°C , 7h; c) ClSO_3H , PrNO_2 , -78°C , 6 min.

Esquema 29: Síntese do (\pm)-ambrox via rearranjo sigmatrópico [2,3] do (*E*)-nerodiol.

O mesmo procedimento foi aplicado para o análogo monocíclico do nerodiol (**118**) (esquema 30), o álcool alílico **119**, obtido a partir da diidro- β -ionona. Desta forma, o (\pm)-ambrox pode ser obtido com 35% de rendimento global.

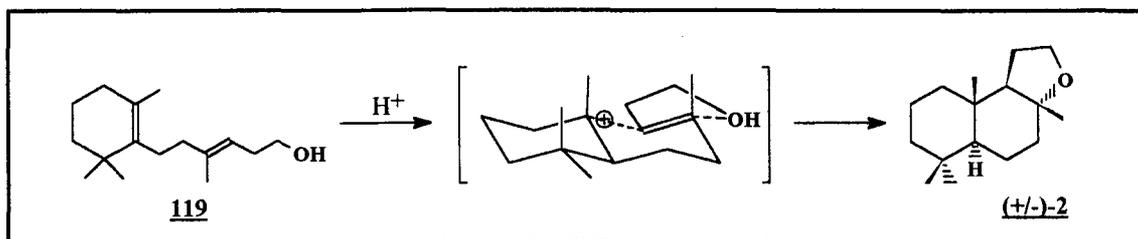


a) alilMgBr , THF, 10°C , 20 min; b) DMFDMA, xileno, refluxo, 13h; c) LiBEt_3H , THF, -78°C , 5h; d) ClSO_3H , PrNO_2 , -78°C , 9 min.

Esquema 30: Síntese do (\pm)-ambrox via rearranjo sigmatrópico [2,3] do álcool alílico **118**.

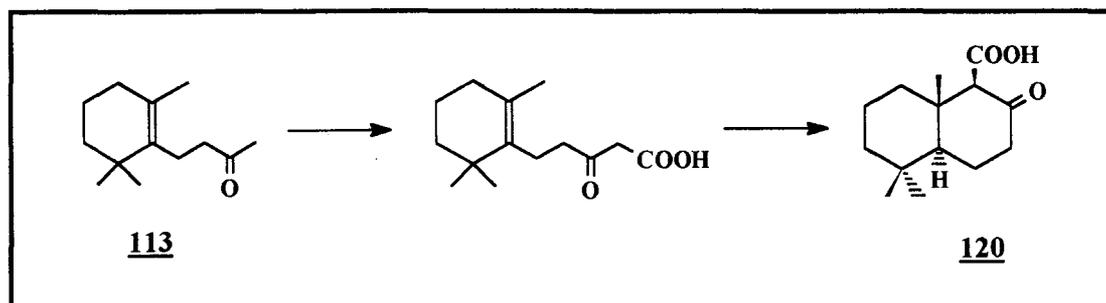
Um estudo sobre ciclização estereoespecífica com catálise de superácidos⁴⁸ mostrou que estas ciclizações cineticamente controladas ocorrem estereoespecificamente via protonação da dupla ligação do cicloexeno, seguida do fechamento do anel pela formação de uma

ligação equatorial C-C com a concomitante adição anti do grupo OH à dupla C₃=C₄, como mostra o esquema abaixo.



Esquema 31: Mecanismo da ciclizações estereoespecíficas.

Em três propostas de síntese do ambrox racêmico, um derivado da diidro-β-ionona **113** é ciclizado com SnCl₄, levando a um intermediário β-cetoéster comum **120**, onde o anel A, com junção *trans*, já está terminado. (Nos esquemas desta seção somente um dos enantiômeros estará representado, exceto quando indicado contrário.)



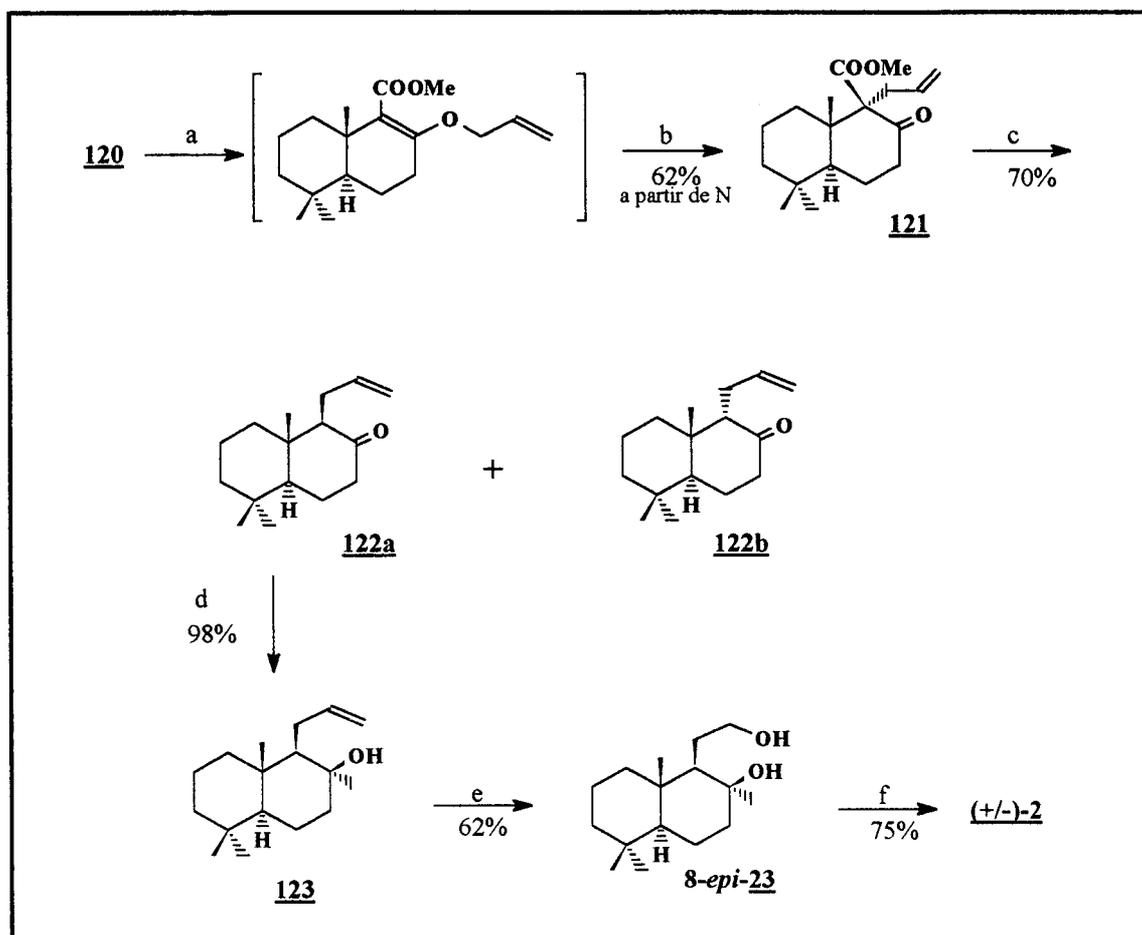
a) Me₂CO₃, NaH, DMF; b) SnCl₄, CH₂Cl₂.

Esquema 32: Síntese do intermediário comum **120**

a partir da diidro-β-ionona **113**.

Büchi⁴⁹ então lançou mão de um rearranjo alílico para obter o grupo alila na posição β do β-cetoéster **120**. A descarboxilação de **121** leva à cetona **122a** (isômero mais estável) com 86% de rendimento e a seu epímero **122b** em 14% de rendimento (que podem ser separados

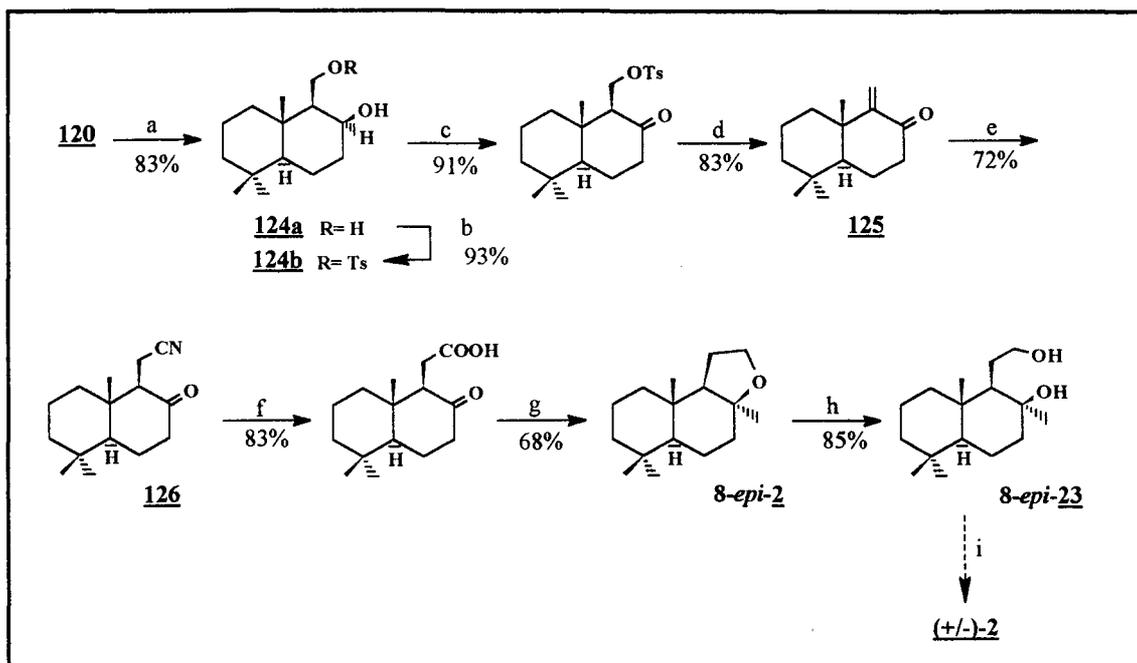
por cromatografia). A adição de um grupo metila em C-8 é feita por reação de Grignard com MeMgI, e o álcool resultante **123** é submetido à ozonólise-redutiva. O diol racêmico 8-*epi*-**23** foi desidratado levando ao (\pm)-ambrox com 6% de rendimento a partir da diidro- β -ionona **113**.



a) AlEtMgBr , NaH, DMF; b) xileno, refluxo, 3,5h; c) $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMSO; d) MeMgBr , Et_2O ;
e) APTS, MeNO_2 , 80°C.

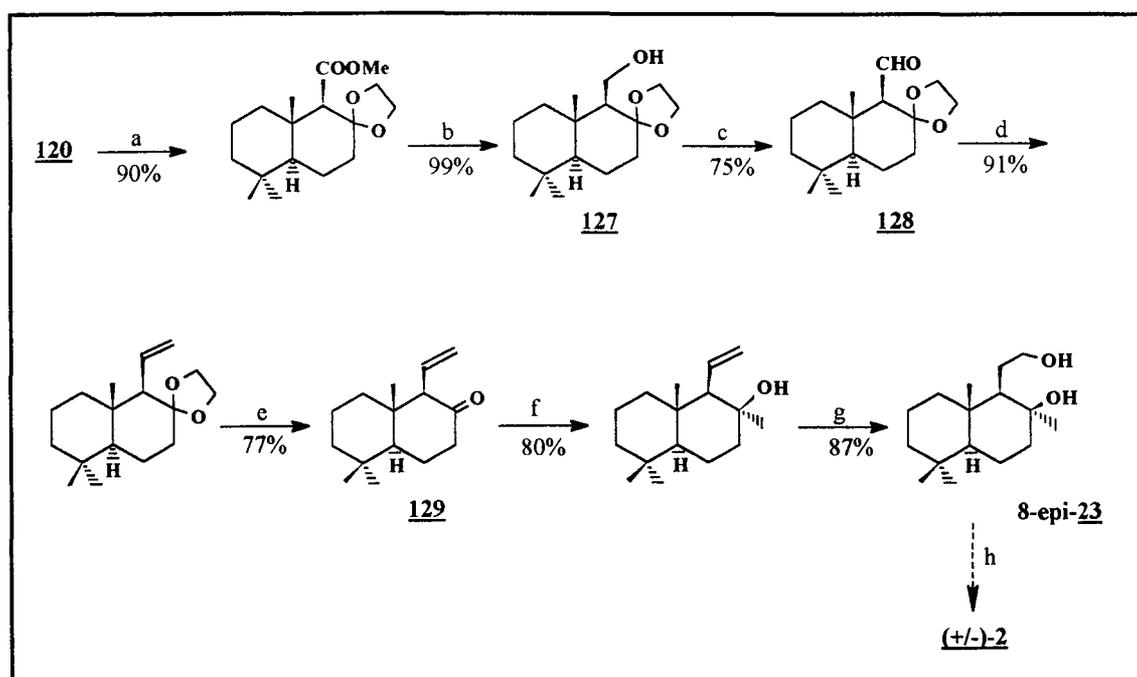
Esquema 33: (\pm)-ambrox via rearranjo alílico.

Snowden⁵⁰ e Barco⁵¹ utilizam o β -cetoéster **120** em sínteses que fazem o uso de uma série de reações químicas, para chegar no (\pm)-diol **23**, caracterizando a síntese formal do (\pm)-ambrox (esquemas 34 e 35).



a) LiAlH_4 , Et_2O , t.a.; b) MsCl , Py , O_2C ; c) PCC , NaOAc , CH_2Cl_2 , t.a.; d) DBN , tolueno, t.a.; e) KCN , NH_4Cl , $\text{DMF-H}_2\text{O}$, t.a.; f) KOH , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, refluxo; g) MeLi , $\text{THF-Et}_2\text{O}$, -60°C .

Esquema 34: Síntese formal do (\pm) -ambrox - Snowden.

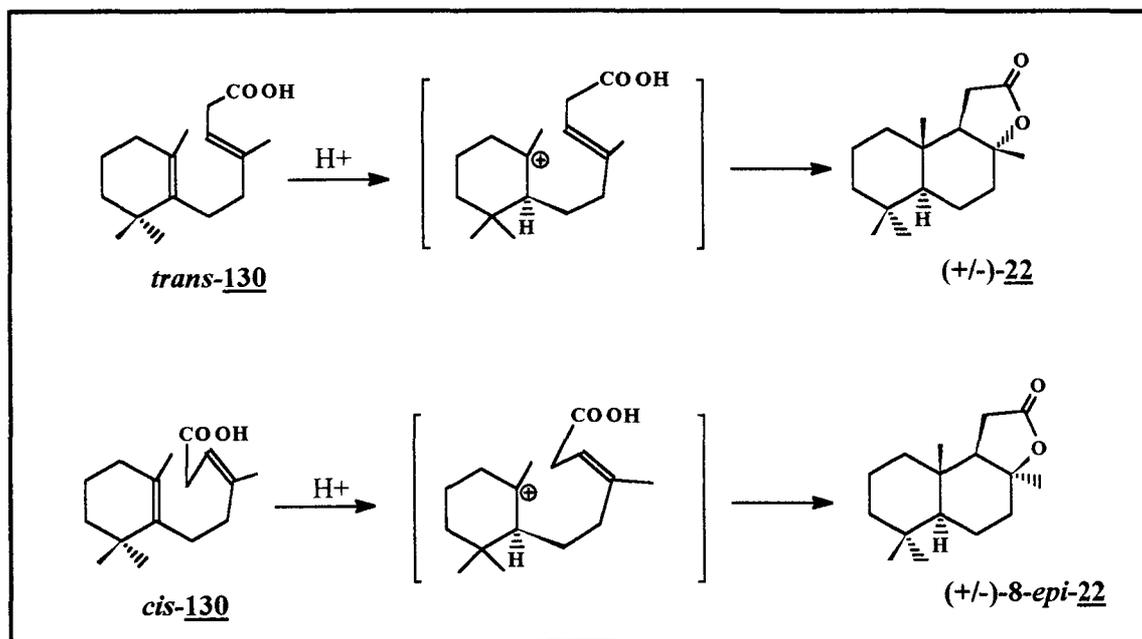


a) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, H^+ ; b) LiAlH_4 ; c) PDC ; d) $\phi_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$, $n\text{-BuLi}$; e) H_3O^+ ; f) MeMgI ; g) B_2H_6 , H_2O_2 , OH^- .

Esquema 35: Síntese formal do (\pm) -ambrox - Barco.

O caminho escolhido por Barco leva a melhores rendimentos, e o diol 8-*epi*-**23** é preparado com 11% de rendimento, enquanto que Snowden o prepara com 7%. Isto representaria a obtenção do (\pm)-ambrox com 8,5 e 5,3% de rendimento, respectivamente, a partir da diidro- β -ionona **113**.

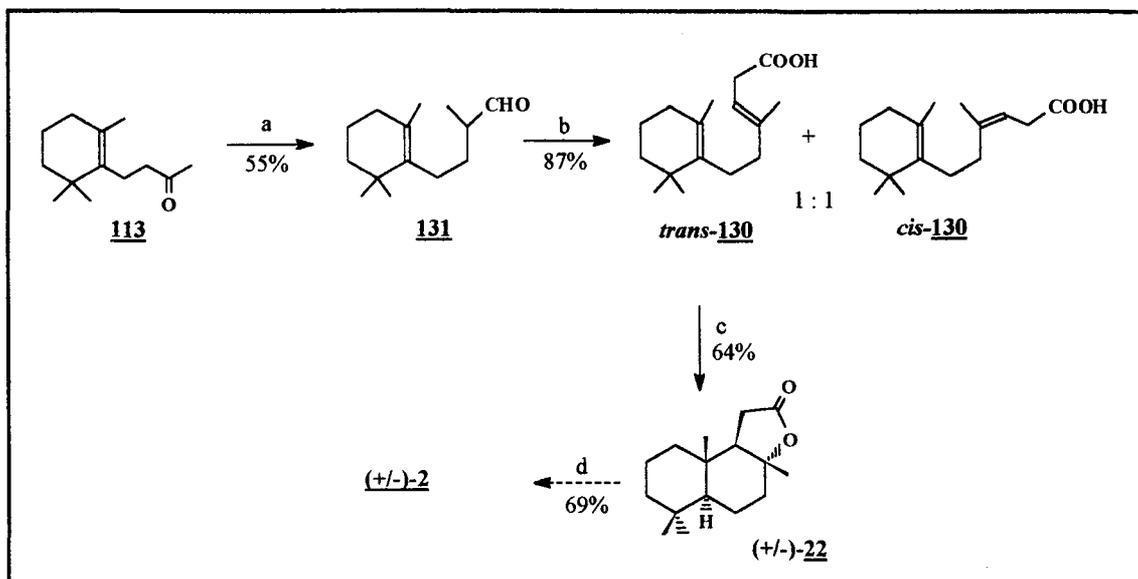
A diidro- β -ionona ainda é utilizada para a preparação do ácido monociclofarnésico **130**, que pode ser ciclizado com SnCl₄ ou superácido. Saito⁵² transforma a diidro- β -ionona diretamente numa mistura de ácidos β -*cis* e β -*trans* monociclofarnésicos através de uma reação de Wittig⁵³. Estes ácidos são ciclizados em presença de SnCl₄, conforme mecanismo abaixo, levando aos ambrenolídeos **22** e 8-*epi*-**22**.



Esquema 36: Ciclização biomimética do ácido monociclofarnésico.

O aumento da cadeia lateral da diidro- β -ionona é então feito por Matsui⁵⁴ pela condensação com ácido malônico (esquema 37): a diidro- β -ionona **113** é condensada com cloroacetato de etila em presença de

EtONa, e a descarboxilação da ácido glicídico resultante é feita com quantidade catalítica de NaOAc à 200°C e pressão reduzida.

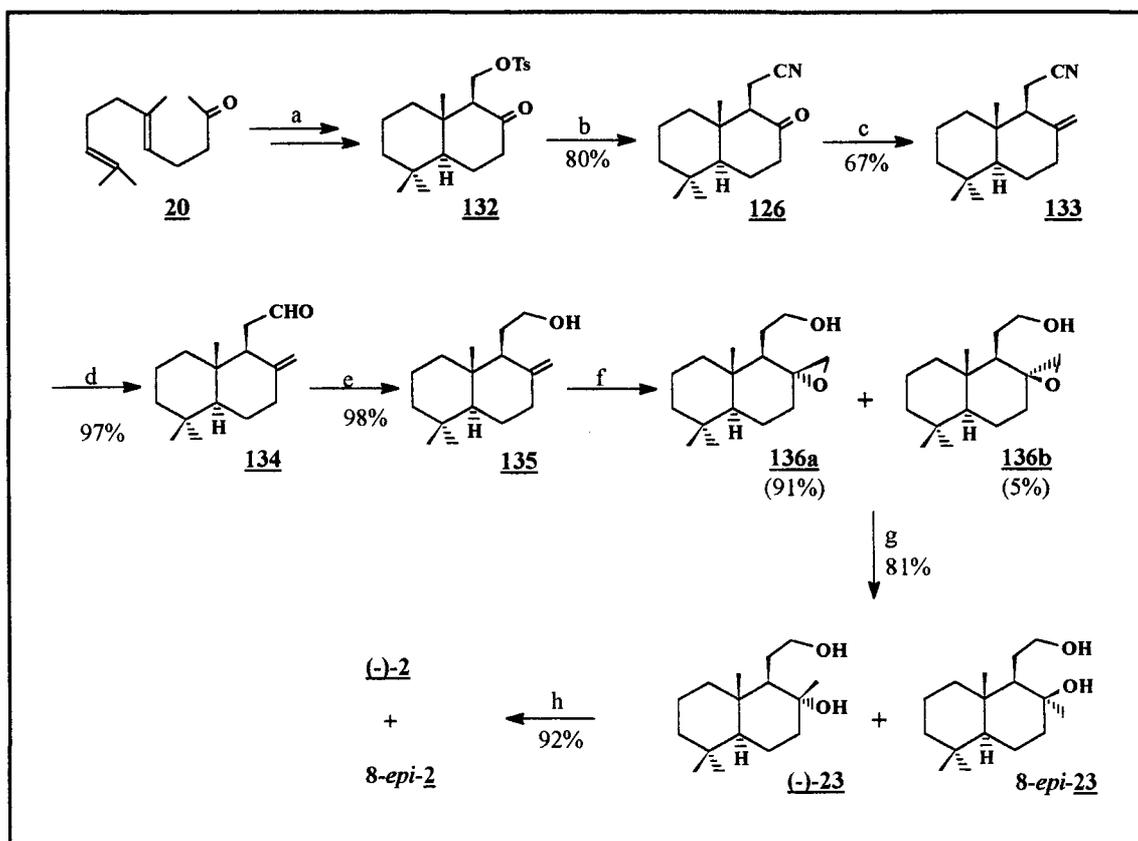


a) $\text{ClCH}_2\text{C(O)OEt}$, EtONa, 5°C; 2- NaOAc cat., 200°C; b) ác. malônico, TEA; c) CF_3COOH , 0°C, 2h; d) 1- $[\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2]$, 60°C; 2- TsCl/Py, 0°C.

Esquema 37: Síntese do (±)-ambrox via ácido monociclofarnésico

O aldeído **131** é então tratado com ácido malônico nas condições de Knoevenagel, levando aos ácidos β-monociclofarnésicos *trans*-**130** e *cis*-**130** (que são separados na forma de seus ésteres). A ciclização estereosseletiva do *trans*-**130** é feita com CF_3COOH , e o norambrenolídeo (±)-**2** obtido é reduzido e tratado com TsCl/Py. Isto representaria a preparação do (±)-ambrox com aproximadamente 11% de rendimento a partir da diidro-β-ionona **113**.

Em 1990, Kenji Mori sintetizou, separadamente, ambos entantiômeros do Ambrox⁵⁵. Esta proposta fez uso de um passo de resolução ótica para a preparação do tosilato **132** enantiomericamente puro, a partir da geranilacetona **20** (esquema 38).



a) 8 etapas (resolução ótica); b) NaCN, DMSO; c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, DME; d) DIBAL; e) NaBH_4 , MeOH; f) AMCPB, CH_2Cl_2 ; g) LiAlH_4 , THF; h) TsCl, Py.

Esquema 38: Síntese do (-)-ambrox, com um passo de resolução ótica incorporado.

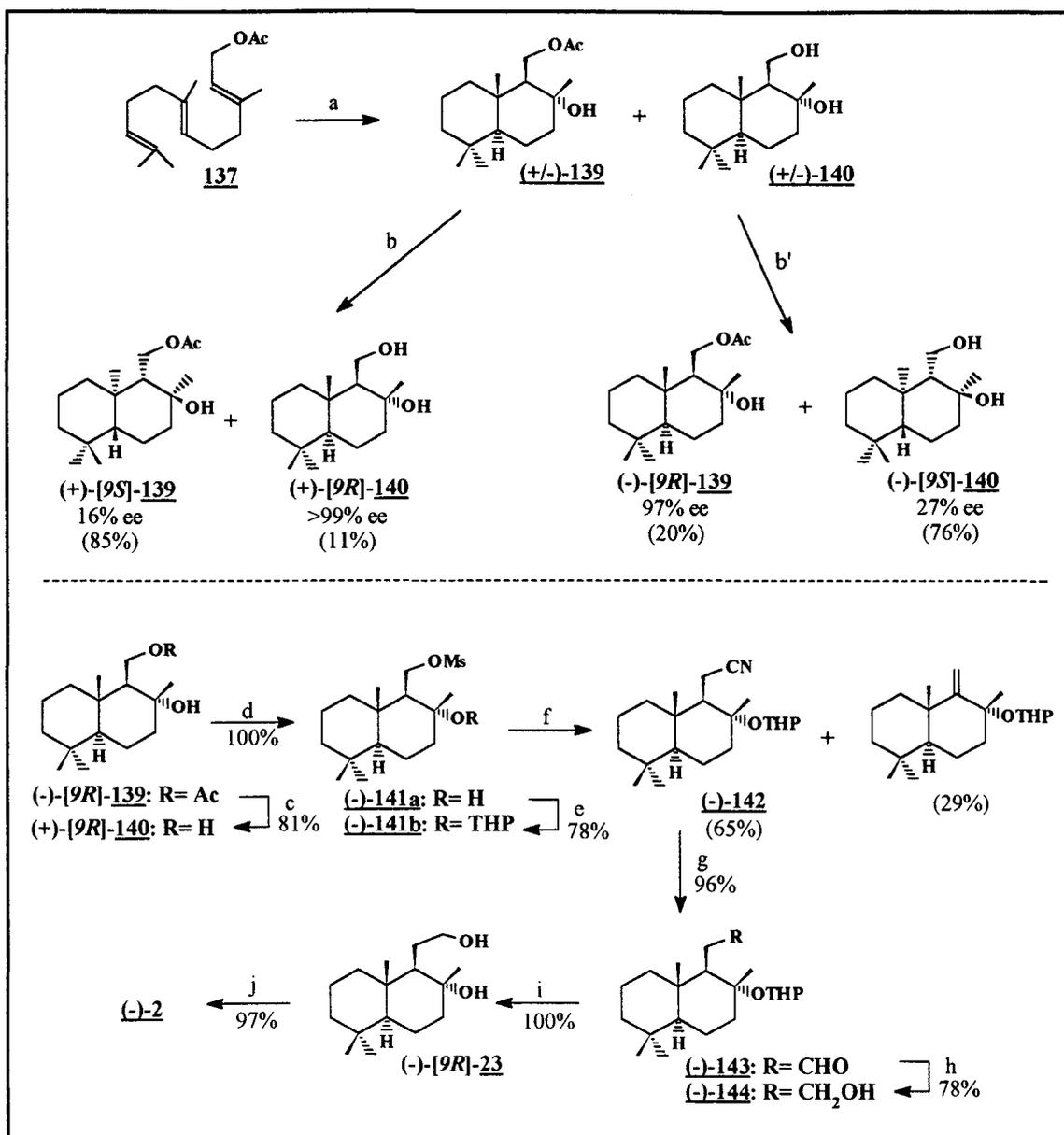
A ceto-nitrila **126**, preparada a partir de **132**, é tratada com reagente de Wittig para dar a metileno-nitrila **133**, que é primeiramente reduzida ao aldeído **134** com DIBAL e depois com NaBH_4 , resultando no álcool **135**. A epoxidação estereosseletiva de **135** com AMCPB leva aos epóxi-álcoois **136a** e **136b**, numa proporção de 18:1. Como a separação

de **136a** e **136b** é difícil, a mistura é reduzida aos dióis (-)-**23** e 8-*epi*-**23** que, após ciclização, resultam no (-)-ambrox (**2**) e seu estereoisômero 8-*epi*-**2**, respectivamente. Os éteres cíclicos **2** e 8-*epi*-**2** são facilmente separados por cromatografia, levando, então, à obtenção do (-)-ambrox com 2,2% de rendimento, em 15 etapas, a partir da geranilacetona **20**.

Outra alternativa para a obtenção de intermediários sintéticos enantiomericamente puros para a preparação do (-)-ambrox foi o uso de catálise enzimática para a resolução do intermediário cíclico obtido a partir do acetato farnésico (**137**), ou acetato homofarnésico (**138**)⁵⁶ (esquema 39 e 40).

Os substratos racêmicos (\pm)-**140** e seu monoacetato (\pm)-**139**, preparados pela ciclização do acetato farnésico com ácido clorossulfônico, foram submetidos à resolução enzimática com lipase PS-30 (*Pseudomonas sp.*). A hidrólise de (\pm)-**139** com catálise enzimática leva ao diol (+)-[9*R*]-**140** com 11% de rendimento e excesso entantiomérico superior a 99%, enquanto que a acetilação catalizada por lipase de (\pm)-**140**, leva ao aceto-álcool (-)-[9*R*]-**139** com 20% de rendimento e 97% e.e.

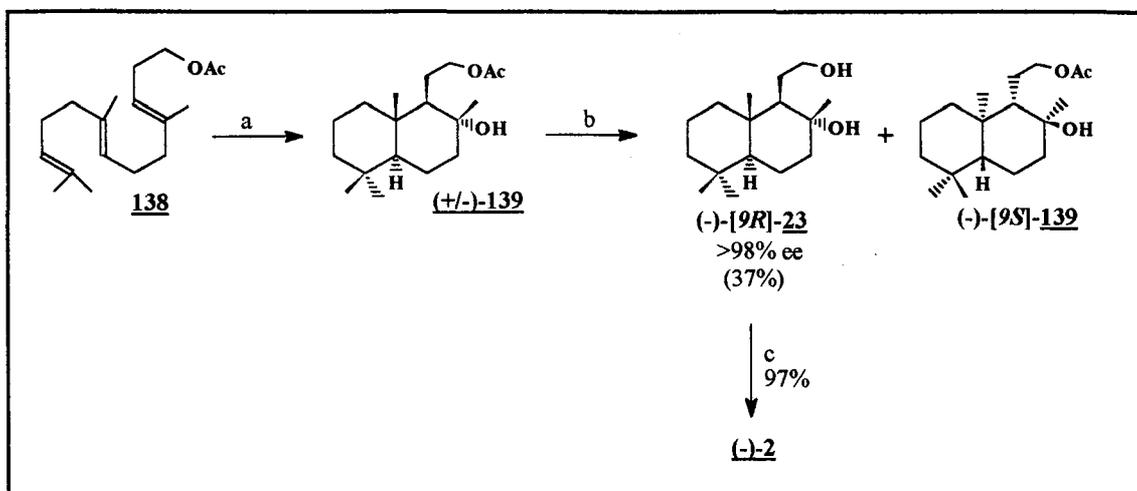
O produto acetilado (-)-[9*R*]-**139** é reduzido com LiAlH₄, levando ao diol enantiomericamente puro, (-)-[9*R*]-**140**, com 99,7% e.e. A homologação de um carbono na cadeia lateral é feita via substituição nucleofílica de CN⁻ no C-11 do mesilato **141**, cujo álcool terciário foi protegido com THP. A nitrila (-)-**142** é reduzida ao aldeído (-)-**143**, que é novamente reduzido, resultando no álcool (-)-**144**. A desproteção do álcool terciário em (-)-**144** leva ao diol (-)-[9*R*]-**23**, que é então ciclizado ao (-)-ambrox (**2**). O epóxido de nor-labdano (**2**) é assim obtido com 35% de rendimento a partir do diol (+)-[9*R*]-**139**.



Esquema 39: Síntese do (-)-ambrox a partir do acetato farnésico (**137**), com um passo de resolução enzimática.

A ciclização do acetato homofarnésico (**138**) leva ao diol (-)-[9R]-**23** em duas etapas, através da resolução enzimática (hidrólise) do

aceto-álcool racêmico (\pm)-**139**. Assim, o (-)-ambrox é obtido com 36% de rendimento a partir de (\pm)-**139**.



a) ClSO_3H ; b) lipase PS-30, H_2O , 1d; c) TsCl , Py.

Esquema 40: Síntese do (-)-ambrox a partir do acetato homofarnésico (**138**), com um passo de resolução enzimática.

Até o momento, os diterpenóides de esqueleto labdano têm sido os materiais de partida (*building-blocks*) mais utilizados para a síntese do (-)-ambrox usado pela indústria de perfumaria. O uso desses terpenos com a correta estereoquímica dos substituintes do anel decalínico permite que as *semi*-sínteses propostas para o (-)-ambrox levem a altos rendimentos, pois poucas etapas de síntese são necessárias para a degradação de suas cadeias laterais. Como as fontes destes produtos naturais são limitadas, o acesso a estes compostos está se tornando cada vez mais difícil e outras alternativas têm que ser criadas.

A ciclização de polienos fornece o ambrox racêmico, cujas propriedades organolépticas não são tão acentuadas quanto no (-)-ambrox e as tentativas de resolução dos racematos resultantes leva à perda de pelo menos 50% do material de trabalho.

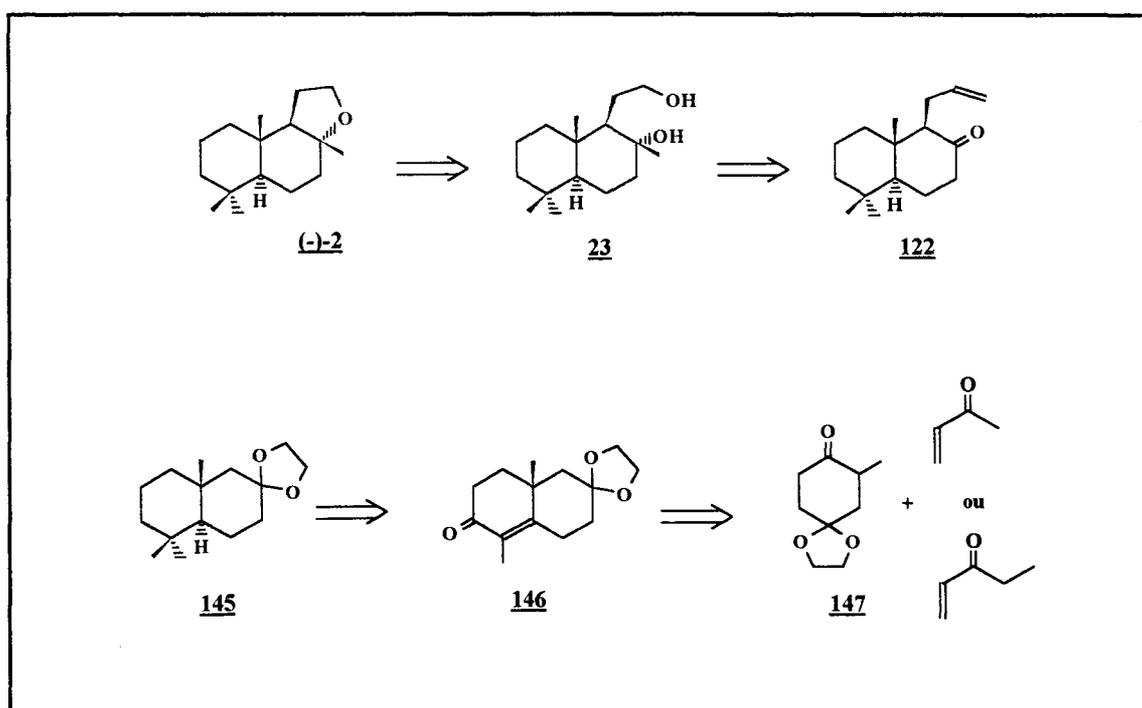
O uso de monoterpenóides como *synthons* quirais representa uma boa saída. A utilização dos centros assimétricos presentes nestes substratos levam à construção de novos centros regio e estereosseletivamente, mas longas rotas são necessárias.

OBJETIVOS E ESTRATÉGIA

2 - Objetivos e Estratégia:

Este trabalho tem como objetivo a preparação do composto **145**, um intermediário avançado na síntese do (-)-Ambrox (**2**). A análise retrossintética representada no esquema abaixo foi considerada para a possível elaboração de uma rota versátil para a preparação deste composto.

2.1. - Retrossíntese:



Esquema 41: Retrossíntese do (-)-Ambrox (**2**).

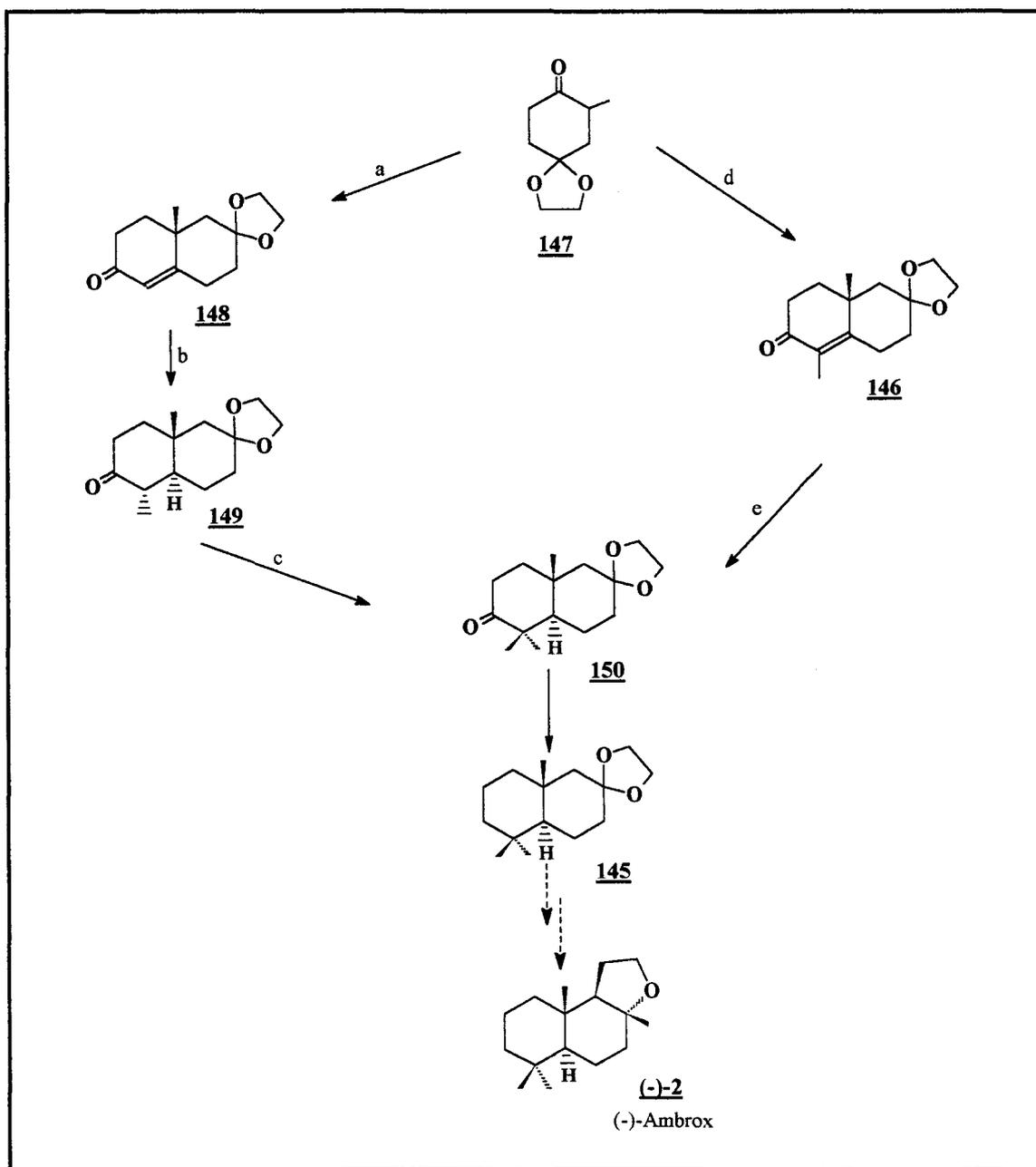
Para sua preparação e avaliação da estratégia sintética, a síntese da enona bicíclica **146** se tornou nossa consideração inicial.

Esta octalona, pode ser preparada a partir da 2-metilcicloalcanona **147** via versão assimétrica da reação de anelação de Robinson, conforme metodologia desenvolvida por d'Angelo e largamente estudada em nosso grupo de pesquisa.

O uso de um auxiliar quiral barato e disponível como a (*R*)-(+)-feniletilamina na reação de alquilação desracemizante da 4,4-etilenodióxi-2-metilcicloexanona (**147**) com uma alquilvinilcetona permite a obtenção da octalona **146** com a estereoquímica desejada na metila angular em C-10. A alquilação de **146** com Li/NH₃ liq. e posterior redução de Wolff-Kishner levaria ao composto-alvo **145**.

2.2 - Plano de síntese:

Então, o composto **145** poderia ser preparado segundo o esquema sintético a seguir:



- a) 1- (R)-metilbenzilamina, APTS, benzeno; 2- THF, MVK; 3- MeOH, MeOK; b) 1- Li/NH₃ líq.; 2- THF, MeI;
 c) t-BuOK, t-BuOH, MeI; d) 1- (R)-metilbenzilamina, APTS, benzeno; 2- THF, EVK; 3- MeOH, MeOK;
 e) 1- Li/NH₃ líq.; 2- THF, MeI; f) hidrazina, KOH, DEG.

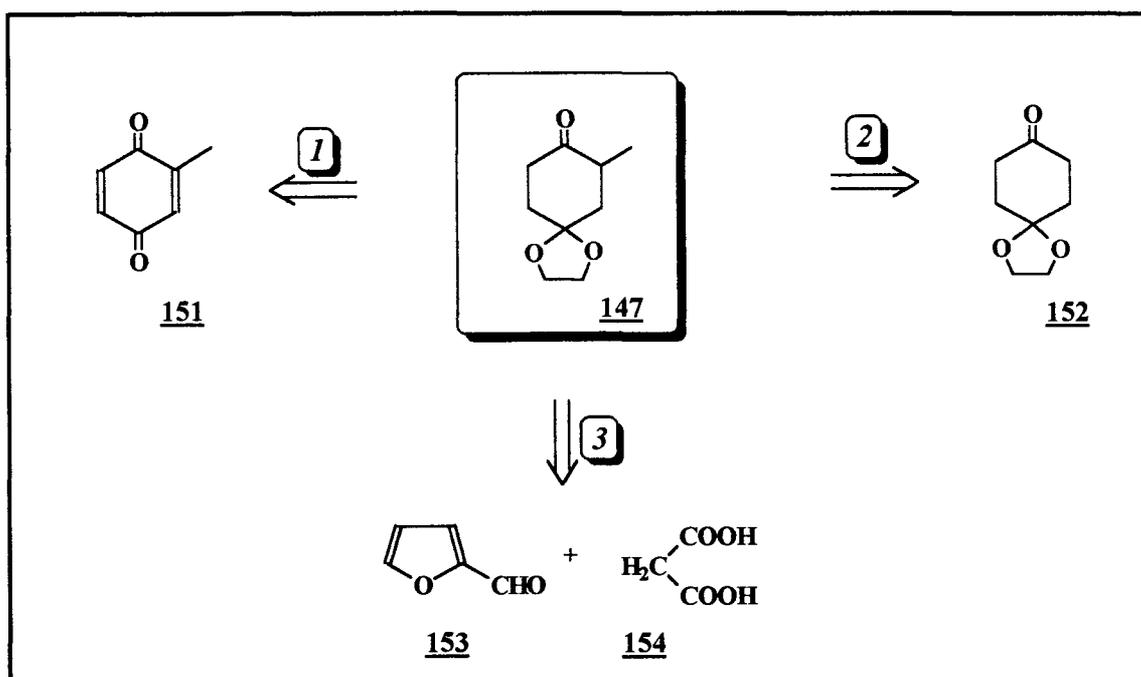
Esquema 42: Preparação do composto **145**,
 um intermediário avançado na síntese do (-)-ambrox.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - Preparação do material de partida:

Compostos do tipo da 4,4-etilenodioxi-2-metilcicloexanona (**147**) são de grande utilidade na síntese de produtos naturais. Entretanto, o acesso a este synthon não é simples.

A 4,4-etilenodioxi-2-metilcicloexanona (**147**) utilizada como material de partida poderia ser preparada de diversas formas, conforme mostrado no esquema 43.



Esquema 43: Análise retrossintética do material de partida **147**.

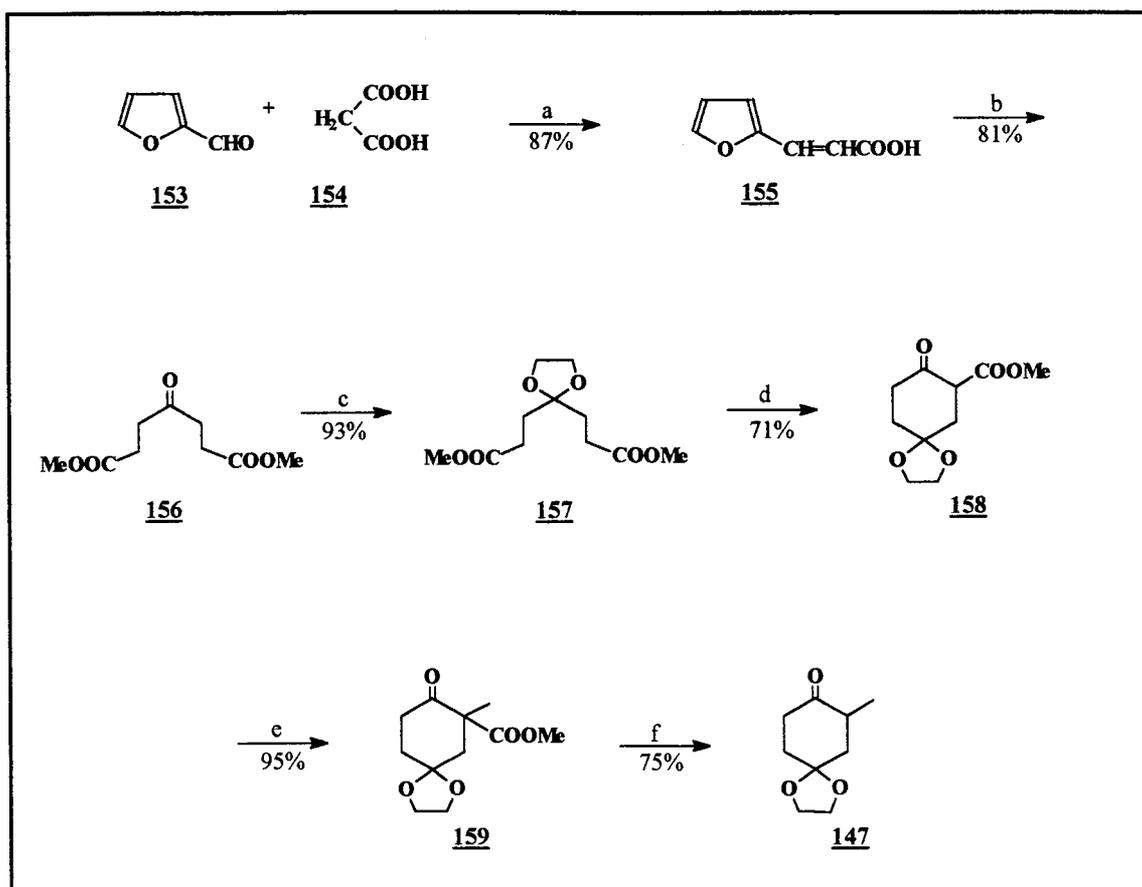
A síntese de **147** pela rota **1** não se mostrou apropriada, pois envolve reação de hidrogenação catalítica a altas temperaturas e pressão (150°C e 150 atm de H₂)⁵⁷. Reações feitas em molécula modelo, como a benzoquinona (~ 100°C e 46 atm de H₂), levaram a muitos subprodutos aromáticos.

A monoalquilação direta de derivados da cicloexanona **152** (rota **2**) é difícil de ser obtida e di- e poli-condensações de difícil separação foram observadas⁵⁸.

Por isso sínteses de várias etapas devem ser consideradas. Neste caso, a alquilação via enamina de Stork seria uma alternativa para a alquilação de cetonas⁵⁹, mas não é muito eficiente quando são utilizados haletos primários e secundários não ativados. A monometilação de **152**, via pirrolidina-enamina descrita em literatura⁶⁰, leva à **147** com rendimento de 46%. Este baixo rendimento, aliado ao alto custo do substrato, não fazem deste um caminho de interesse para a preparação do material de partida.

A cetalização parcial da 1,4-cicloexadiona com etileno glicol para a obtenção de **152** também leva a baixos rendimentos (<30 %) do produto desejado, além da difícil separação da dicetona de partida, monocetal e dicetal na proporção 1:2:1⁶¹.

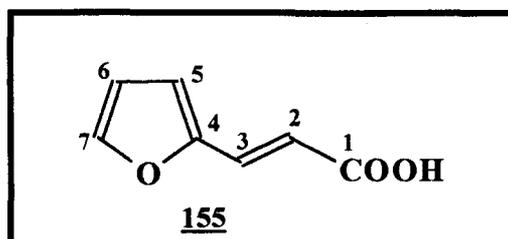
Por isso, optou-se pela rota **3** que, embora mais longa, utiliza reagentes baratos, condições reacionais simples e é um dos métodos mais utilizados para a preparação desta cicloalcanona **147**^{62,63,64} (esquema 44).



a) Py; b) 1- HCl gasoso, MeOH; 2- H₂SO₄ cat.; c) HOCH₂CH₂OH, APTS, PhH; d) Na^o, MeOH cat., PhH;
 e) MeI, K₂CO₃, acetona; f) EtOH:KOH 10% (1:1).

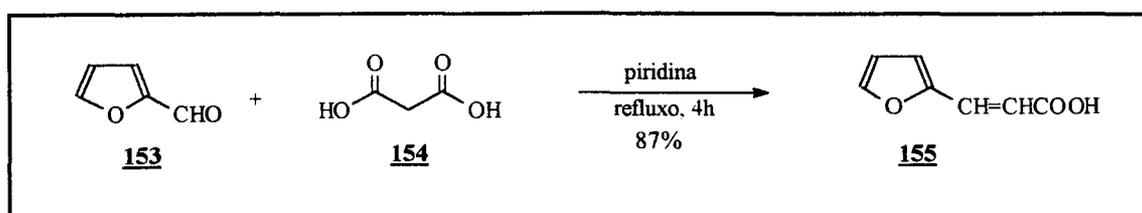
Equema 44: Síntese de **147** pela rota **3**.

3.1.1 - Ácido furilacrílico:



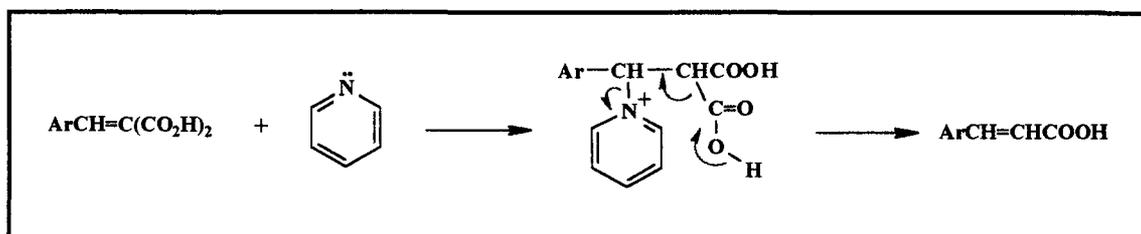
O ácido furilacrílico (**155**) é geralmente preparado via condensação de Doebner (uma modificação da condensação de Knoevenagel) do furfural com o ácido malônico em presença de base. Apesar de também poder ser sintetizado a partir do furfural pela reação de Perkin (condensação de aldeídos aromáticos com anidridos)⁶⁵, ou obtido pela oxidação da furfuralacetona⁶⁶, optou-se pelo método mais utilizado.

A preparação do ácido furilacrílico foi então feita a partir do furfuraldeído, conforme literatura^{65,67}, com ácido malônico e piridina.



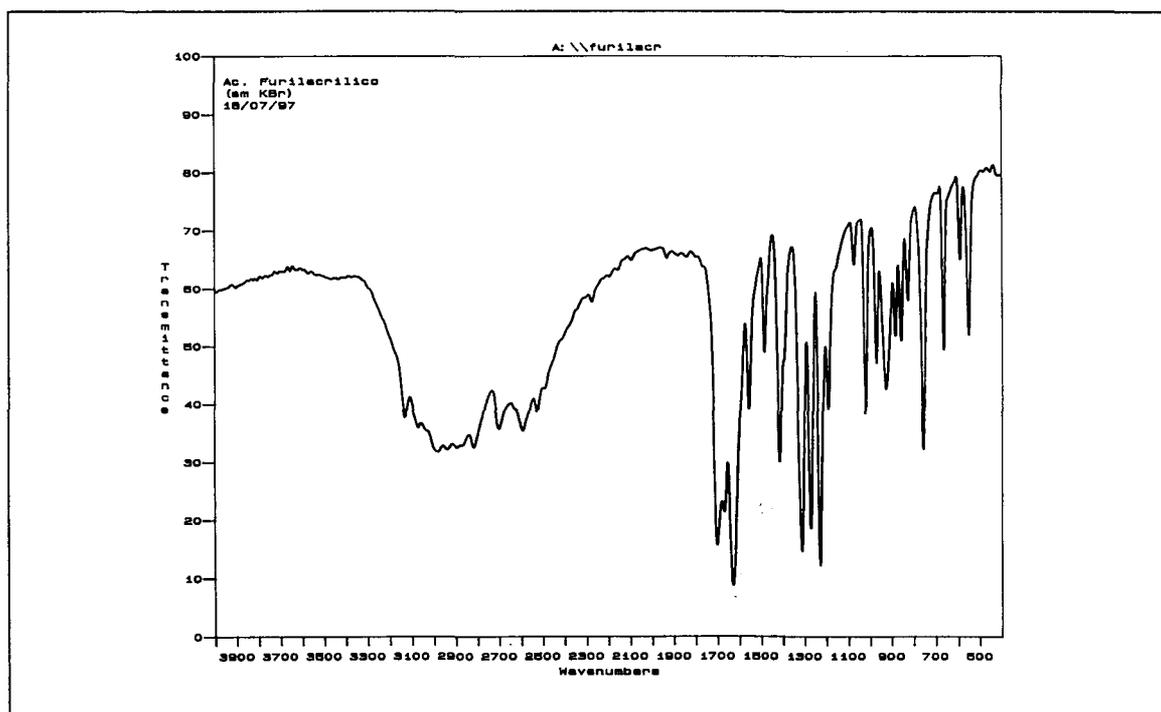
O enolato do ácido ataca o carbono carbonílico do aldeído e a eliminação espontânea de água leva ao produto arilideno. A piridina também atua como catalisadora da etapa de descarboxilação. Esta etapa ocorre pela decomposição concertada do aduto formado entre a

piridina e o diácido α,β -insaturado, conforme mostra o esquema abaixo^{68,69}:

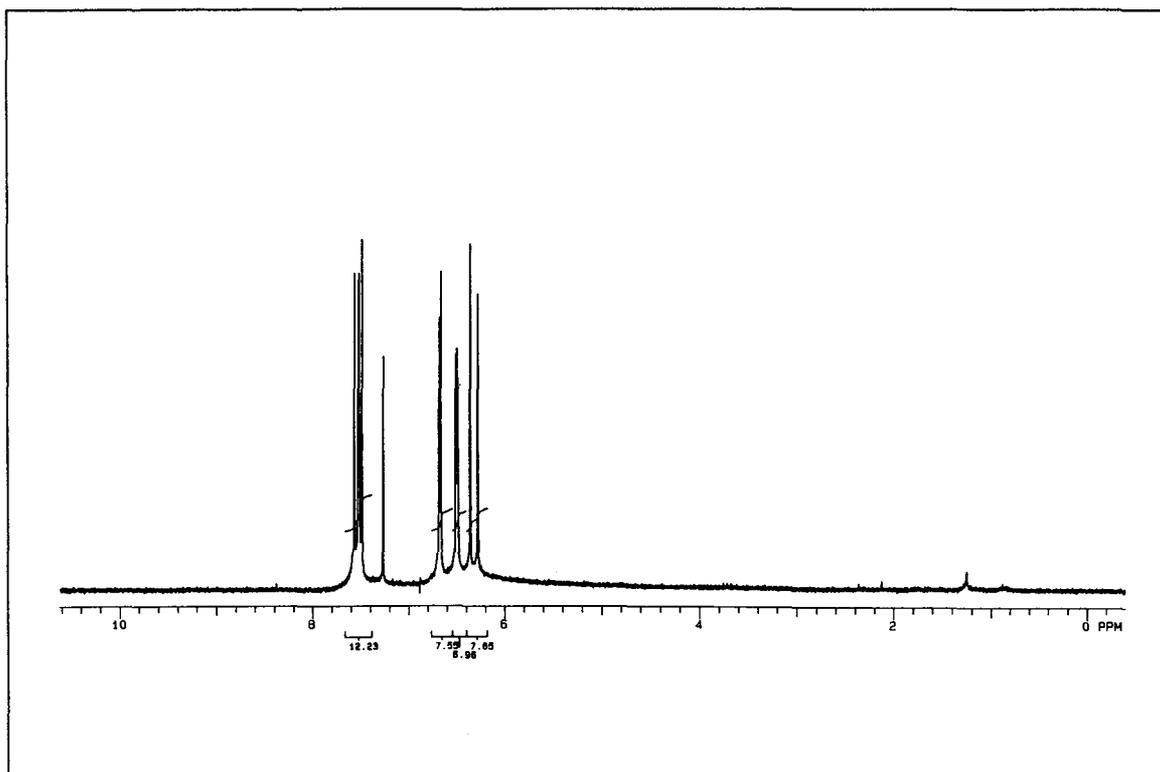


Esquema 45: Participação da piridina na etapa de descarboxilação.

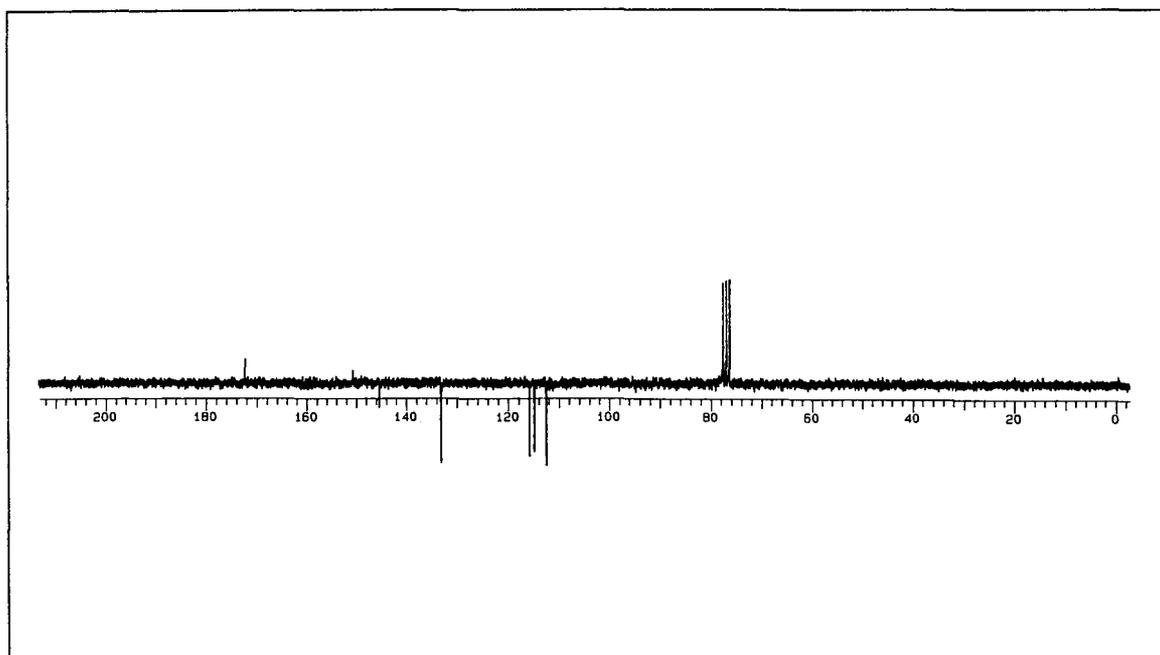
O ácido **155**, um sólido amarelo claro, foi caracterizado por RMN ^1H , APT e IV e apresentou ponto de fusão = 139-140 °C (p.f. lit⁶⁵= 140-141 °C).



Espectro 1: IV do ácido furilarílico.



Espectro 2: RMN ^1H do ácido furilacrílico.



Espectro 3: APT do ácido furilacrílico.

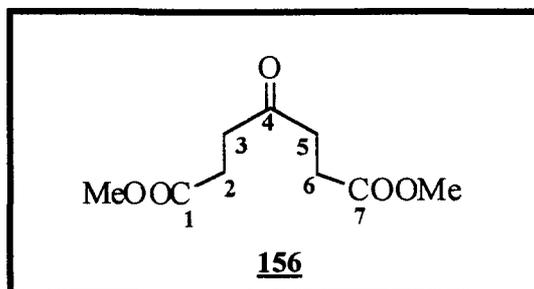
A presença de uma banda larga entre 3300-2300 cm^{-1} , assim como da banda em 1700 cm^{-1} (estiramento C=O de ácido conjugado), no espectro de IV, confirmam a presença de ácido carboxílico.

No espectro de RMN ^1H não se observa o sinal a δ 9,6ppm, relativo ao hidrogênio aldeídico do material de partida. O dubleto em δ 7,52 ppm corresponde ao hidrogênio vinílico do carbono β ao ácido (H-3), que acopla com o outro hidrogênio olefínico H-2 ($\delta=6,31$). A constante de acoplamento $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3}$ de 15,7 Hz sugere um acoplamento *trans* entre estes dois hidrogênio, indicando a estereoquímica *E* da olefina.

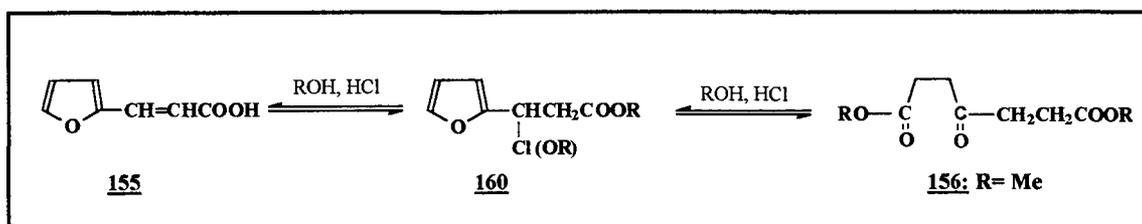
O hidrogênio H-6 apresenta-se na forma de duplo dubleto em δ 6,48 ppm com $J=1,7$ Hz e $J= 3,4$ Hz, relativo aos acoplamentos com H-7 ($\delta= 7,51$ ppm) e H-5 ($\delta= 6,67$ ppm), respectivamente, característico desses hidrogênio em anéis furânicos.

O hidrogênio H-3, ligado ao carbono vizinho ao anel furânico, é assinalado como o de maior deslocamento químico, uma vez que deve ser a área de maior desblindamento, por ser o hidrogênio β ao grupo ácido.

No espectro de APT observa-se dois sinais positivos, um à δ 172,2 ppm relativo ao C-1 do ácido carboxílico, e outro à δ 150,7 ppm do C-4 IPSO. Os sinais negativos à δ 145,2 ppm e δ 132,9 ppm correspondem aos C-3 e C-7, respectivamente. Os sinais em δ 115,7 ppm, δ 114,8 ppm e δ 112,4 ppm correspondem aos demais carbonos sp^2 da molécula.

3.1.2 - γ -Oxopimelato de dimetila:

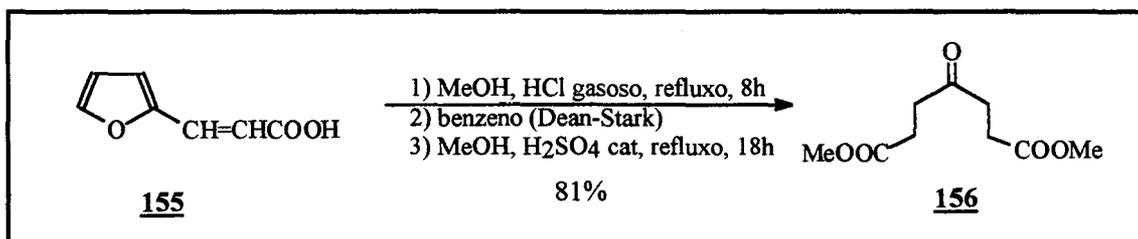
A hidrólise ácido-catalisada de compostos furânicos resultando na formação de compostos γ -dicarbonílicos saturados é bem conhecida. Markwald observou em 1897⁷⁰ que ésteres 4-cetopimélicos podem ser obtidos pela alcoólise do ácido furilacrílico na presença de HCl seco. O mecanismo desta reação não está totalmente esclarecido. Aparentemente, o primeiro passo envolve a adição de cloreto, ou talvez de alcoóxido, à dupla ligação da cadeia lateral para formar o intermediário **160**, que rearranja para o produto final, conforme esquema abaixo⁷¹:



Esquema 47: Rearranjo do ácido furilacrílico.

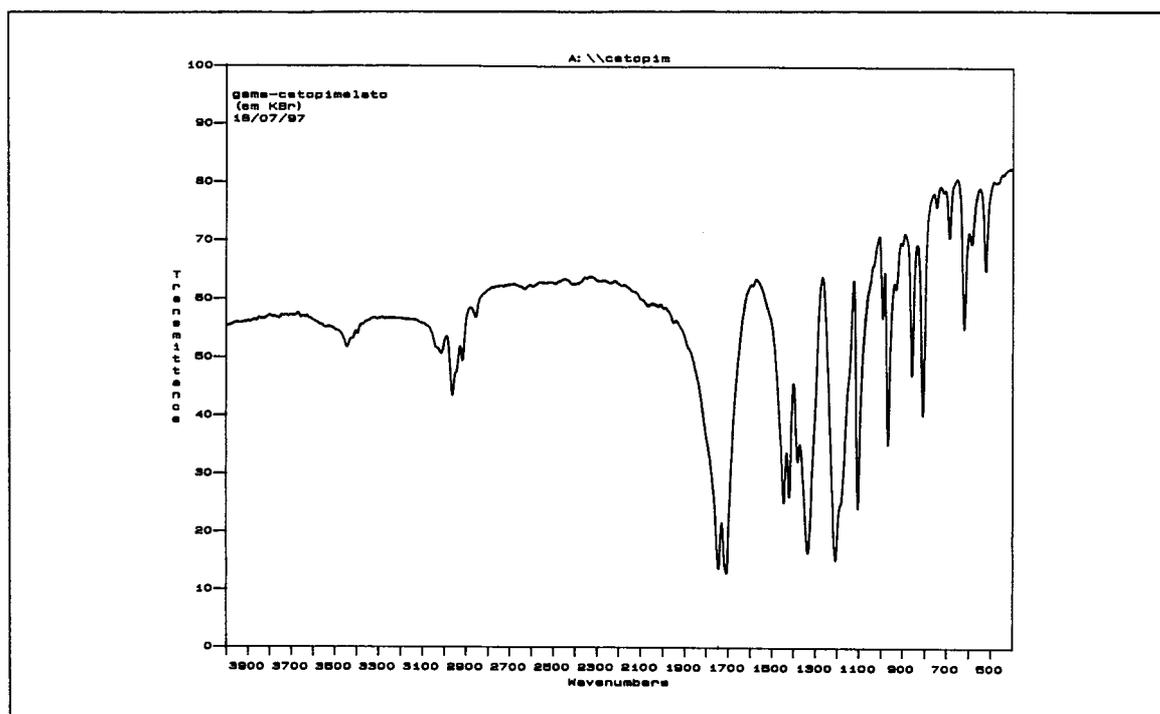
O procedimento baseado no rearranjo do ácido furilacrílico foi empregado para a síntese do γ -oxopimelato de dimetila (**156**) conforme descrito em literatura⁶² O ácido furilacrílico em MeOH/HCl fornece o

dimetil- γ -cetopimelato com 81% de rendimento como um sólido branco cristalino com ponto de fusão = 49-50°C (p.f. lit.⁶² = 49-50°C).

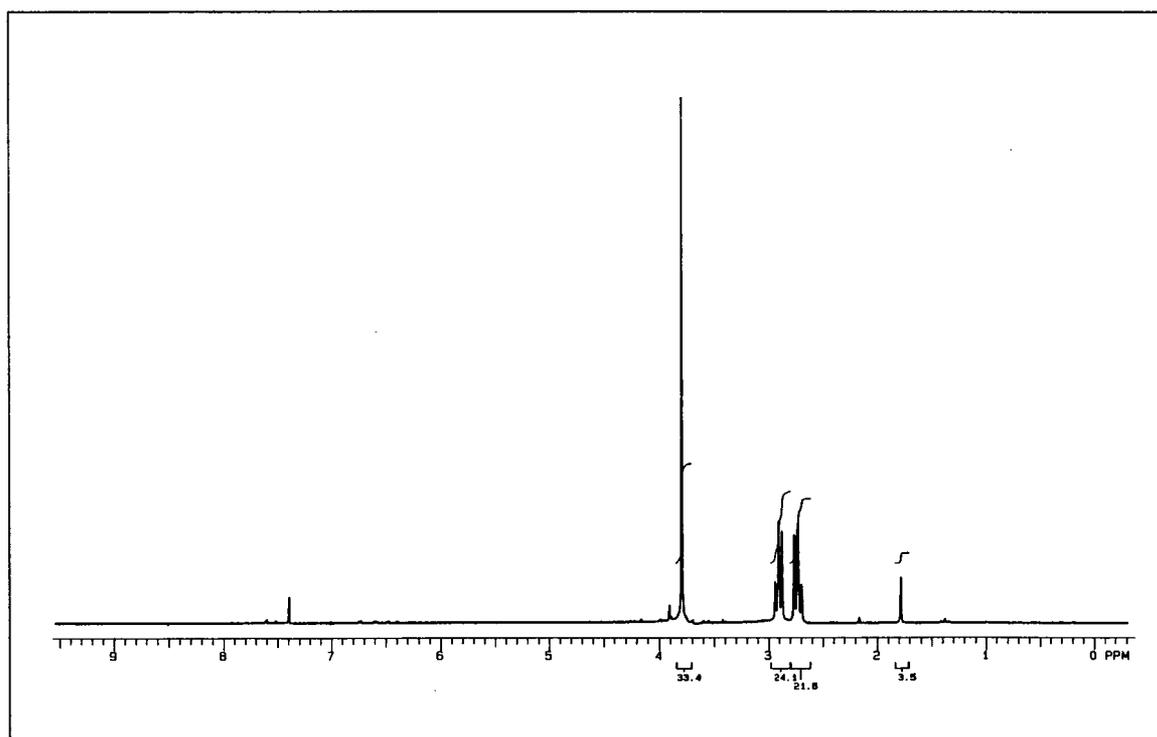


Esta reação acontece em duas etapas. A primeira envolve um borbulhamento intenso de HCl na mistura reacional em ebulição, e a segunda, um refluxo de 18 horas em metanol, com catálise ácida (H₂SO_{4conc}).

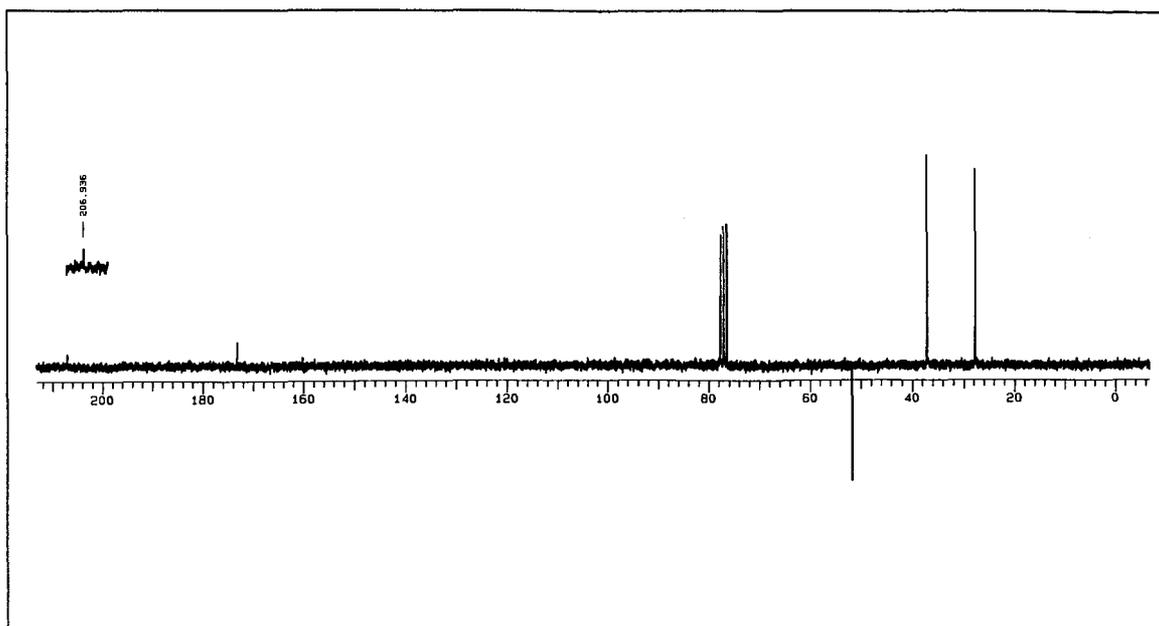
Após várias tentativas, descobriu-se que o rendimento desta reação está diretamente relacionado com o tempo de borbulhamento do HCl gasoso (gerado pelo gotejamento de H₂SO_{4conc} em NaCl_(s)). Se a mistura reacional não ficar saturada de HCl durante todo o tempo de refluxo, obtém-se ao final da reação uma grande fração de ácido furilacrílico esterificado pelo metanol. Por isso, o tempo de borbulhamento de HCl foi aumentado em relação ao da literatura⁶².



Espectro 4: IV do composto **156**.



Espectro 5: RMN ¹H do composto **156**.



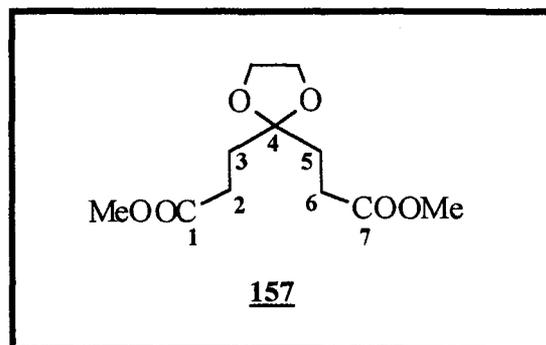
Espectro 6: APT do composto **156**.

As análises de IV, RMN ^1H e APT estão de acordo com a estrutura proposta.

No espectro de IV observa-se a 1747 cm^{-1} e 1710 cm^{-1} absorções relativas ao estiramento C=O do éster e da cetona, respectivamente, assim como o estiramento C-O do éster em 1210 cm^{-1} .

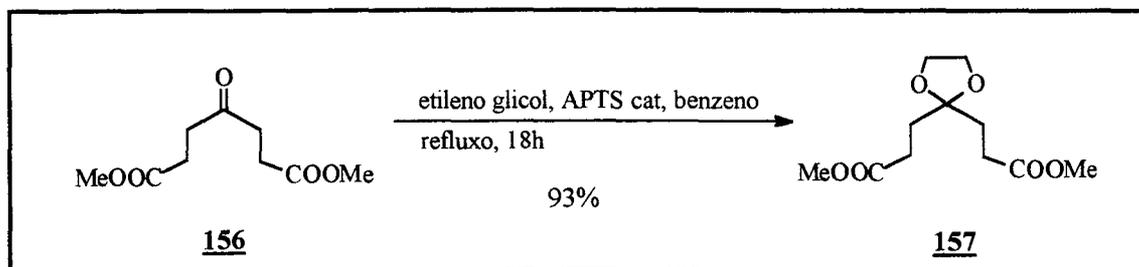
No espectro de RMN ^1H os dois tripletos em $\delta 2,74\text{ ppm}$ e $\delta 2,54\text{ ppm}$, com integração para 4H cada, correspondem aos quatro metilenos presentes na molécula. Em $\delta 3,62\text{ ppm}$, observa-se um singleto com integração para 6H relativo aos hidrogênios metílicos dos ésteres.

O espectro de APT apresenta a $\delta 206,6\text{ ppm}$ o sinal da carbonila cetônica e a $\delta 172,7\text{ ppm}$ as carbonilas dos ésteres. O sinal em $\delta 51,4\text{ ppm}$ é relativo aos carbonos metílicos e os sinais em $\delta 36,7$ e $\delta 27,3\text{ ppm}$, aos carbonos metilênicos.

3.1.3 - γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila:

O γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila foi preparado com 93% de rendimento, a partir da reação do γ -cetopimelato **156** com etileno glicol em benzeno, na presença de quantidade catalítica de ácido p-toluenossulfônico⁶².

Como a reação de cetalização é uma reação reversível, é necessário o uso de remoção azeotrópica de água.

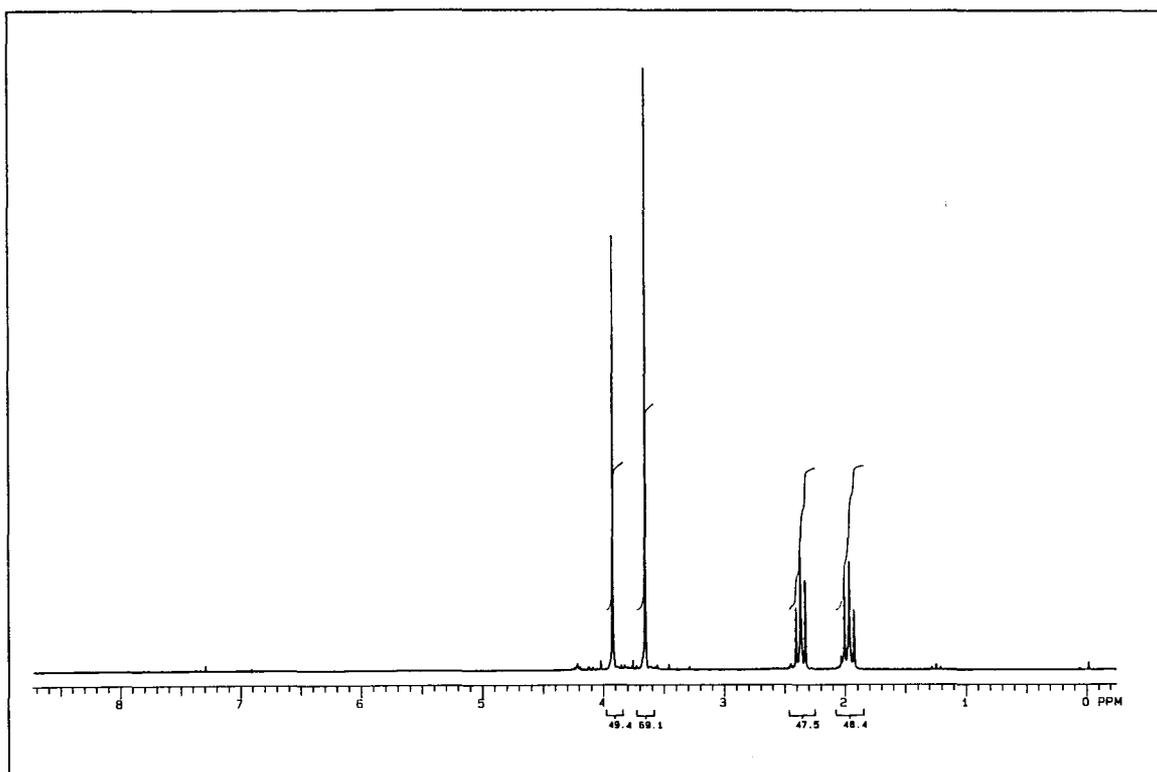


A proteção de cetonas via etilenocetal é utilizada em várias sínteses descritas em literatura^{51,61,72,73} pois tanto a reação de cetalização quanto a posterior hidrólise do cetal são reações simples que apresentam bons rendimentos. Apesar do uso de etilenoglicol ser

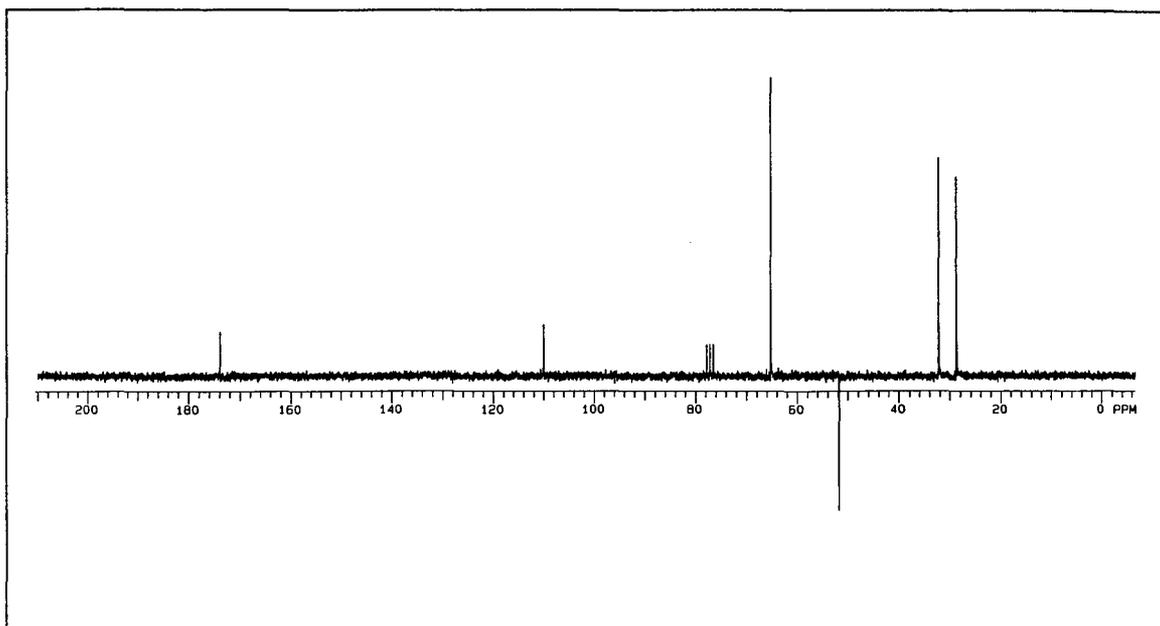
predominante, outros reagentes muito utilizados para a proteção de cetonas na forma de cetais são a 2-butanona dioxolana (MED)⁷⁴, via reação de transcetalização com a cetona a ser protegida, e o trimetilortoformiato ((MeO)₃CH)⁷⁵.

A troca de benzeno por tolueno (menos tóxico) nesta reação foi investigada por Sequeira⁷⁶, que observou que a taxa de cetalização cai com o uso deste último. Isto provavelmente deve estar relacionado com a diferença do ponto de ebulição dos dois azeótropos: H₂O/benzeno (69°C) e H₂O/tolueno (84°C).

Observou-se também que esta reação é dependente da concentração molar. Há uma melhora considerável no rendimento desta reação com a diminuição da molaridade da solução de pimelato em benzeno.



Espectro 7: RMN 1H do composto **157**.



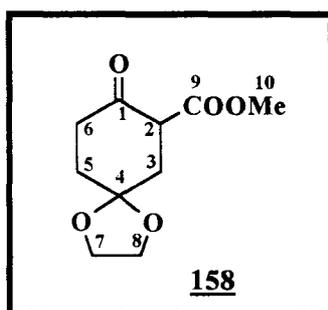
Espectro 8: APT do composto **157**.

Os Espectros de RMN ^1H e APT estão de acordo com a estrutura proposta. A δ 3,92 ppm, observa-se um singlete com integração para 4H, correspondente aos hidrogênios do grupo etilenodioxí. Os hidrogênios metílicos do diéster apresentam deslocamento químico de 3,62 ppm, com integração para 6H. Em δ 2,36 ppm, observa-se um tripleto com constante de acoplamento de 8 Hz (acoplamento vicinal) integrando para 4H, referente aos hidrogênios do carbono α -éster, e o tripleto em δ 1,96 ppm ($J=8\text{Hz}$), corresponde aos 4H α -cetal.

No APT, observa-se a carbonila do éster a δ 173,8 ppm e o carbono quaternário do cetal a δ 109,8 ppm. O sinal intenso em δ 65,1 ppm é relativo aos carbonos metilênicos do etilenodióxi e os sinais a δ 32,1 ppm e δ 28,6 ppm correspondem aos outros carbonos metilênicos do composto. Os carbonos metílicos dos ésteres apresentam deslocamento químico de 52 ppm.

Testes de estabilidade deste cetal não foram feitos, mas notou-se que, quando submetido à purificação em coluna de sílica gel, obtém-se muito pouco do cetal e grande quantidade de material de partida, enquanto que o espectro de RMN ^1H do produto bruto indicava o contrário. Por isso, optou-se pela não purificação deste nesta etapa, o que, se fosse necessária, seria feito em etapa posterior. Entretanto observou-se que, se um material de partida purificado fosse usado nesta reação, nenhum subproduto ou reagente seria detectado no RMN ^1H exceto o cetal, produto da reação.

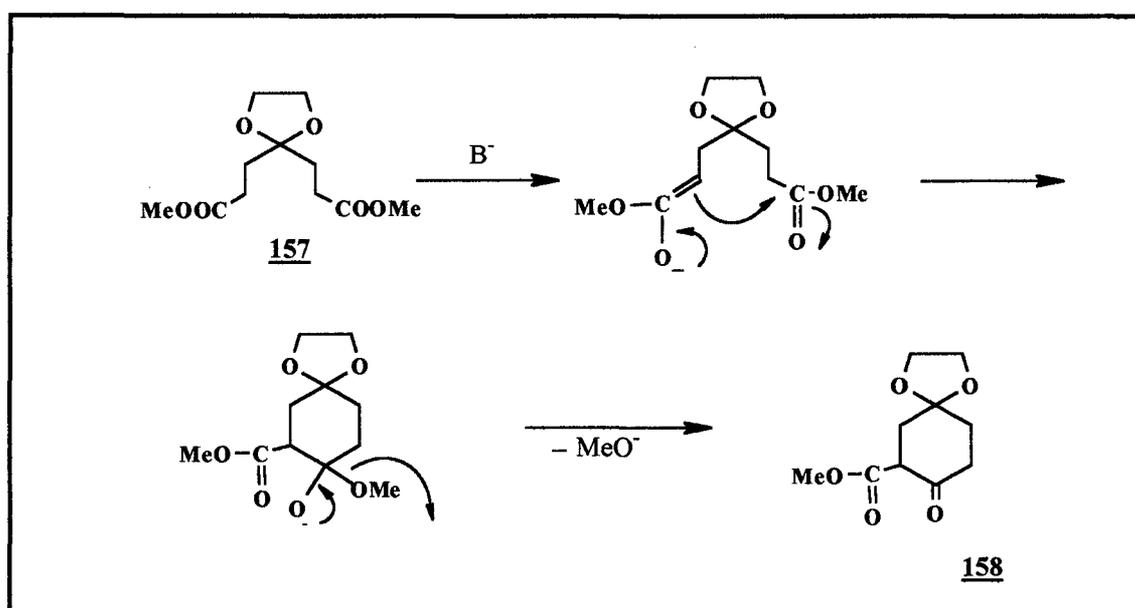
3.1.4 - 2-carbometoxi-4,4-etilenodioxicloexanona:



Condensações do tipo Claisen representam um método clássico de obtenção de β -cetoésteres, pela acilação de um enolato de éster com um outro grupamento éster. Quando esta reação é intramolecular, ela é chamada de condensação de Dieckmann, levando a β -cetoésteres cíclicos⁷⁷. A reversibilidade desta reação normalmente restringe o seu uso a diésteres que forneçam produtos com anéis de 5 ou 6 membros,

mas trabalhos descritos na literatura já relataram a preparação de anéis maiores^{78,79}.

Nesta reação, o enolato de éster gerado em meio básico se adiciona ao outro grupo carboxila do diéster, resultando no β -cetoéster, conforme esquema abaixo:

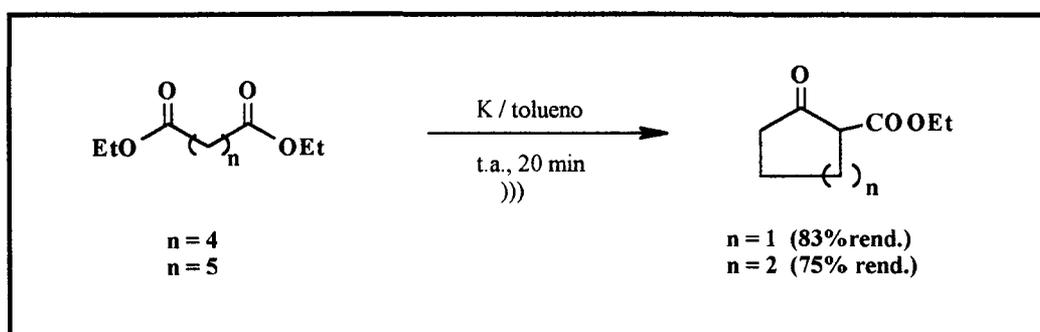


Esquema 48: Mecanismo da condensação de Dieckmann.

Metóxido ou etóxido de sódio catalítico é geralmente empregado para promover este tipo de ciclizações⁸⁰. Benetti⁸¹, em review de 1995 sobre β -cetoésteres, relata o uso das bases normalmente empregadas para a completa desprotonação do éster (primeira etapa neste tipo de reação, e muitas vezes difícil em ésteres α -dissubstituídos). Uma das mais utilizadas é o hidreto de sódio, pois, além de boa base, é um fraco nucleófilo. Entretanto, é um reagente que forma uma mistura heterogênea, e a reação é relativamente lenta, o que requer longos tempos de reação a elevadas temperaturas. Uma variação proposta por Brown⁸² utiliza o hidreto de potássio que, por ser mais

reativo, reage rapidamente à temperatura ambiente, permitindo a indução da condensação até em ésteres α,α -dissubstituídos.

Em 1984, Luche⁸³ descreveu um novo procedimento para a ciclização de ésteres de ácidos dicarboxílicos, no qual, pela adição dos diésteres do ácido adípico (ou do ácido pimélico) a potássio coloidal obtido via tratamento com ultrassom dessa suspensão em tolueno (esquema 49), a ciclização ocorre em poucos minutos à temperatura ambiente. (O uso de Li ou Na nestas mesmas condições leva à recuperação do material de partida sem modificações.)



Esquema 49: Condensação de Dieckmann com K° /ultrassom.

Embora esta metodologia leve à obtenção dos β -cetoésteres em altos rendimentos, ela apresenta uma série de inconvenientes, como a dificuldade de utilização de potássio metálico, difícil reprodutibilidade da técnica e, principalmente, a limitação da escala reacional. O uso de potássio coloidal disperso por sonicação foi aplicado na ciclização do γ,γ -etilenodioxipimelato de dietila por Costa⁶⁴. O enolato de K intermediário é alquilado com MeI, e o α -metil- β -cetoéster correspondente é obtido com 80% de rendimento. Entretanto, além do uso do potássio metálico, esta metodologia só pode ser aplicada em reações de pequena escala (1mmol de substrato em 5 mL de tolueno).

Novas metodologias para as ciclizações de Dieckmann utilizando triflatos de titânio(IV)⁸⁴ ou ácidos de Lewis⁸⁵ em presença de aminas terciárias foram descritas recentemente. O uso de triflatos de titânio(IV) leva a altas regioseletividades na ciclização de diésteres assimétricos, assim como os ácidos de Lewis, como o cloreto ou brometo de magnésio. Entretanto, a aplicação destas metodologias em ciclizações de sistemas mais simples, como o adipato de dimetila, levaram à recuperação total do material de partida após 18 horas de reação.

Recentemente, Barrero⁸⁶ propôs o uso do cloreto de alumínio (um ácido de Lewis de baixo custo e fácil manipulação) e trietilamina (TEA) em diclorometano à temperatura ambiente para as ciclizações do adipato de dietila e do pimelato de dietila com altos rendimentos (70-84%). Entretanto, o uso de meio ácido ao final da reação pode causar a hidrólise do cetal em nosso caso.

A preparação de 2-alkil-2-carboetoxiciclopentanonas em larga escala a partir do adipato de dietila foi relatada em 1997 por Costa⁸⁷ pela utilização de Na^o ou K^o em tolueno, com a remoção do etanol formado, seguida de adição de t-BuOH ou DMSO e de iodeto de metila ou brometo de n-butila no mesmo pote, com rendimentos de 50-75%.

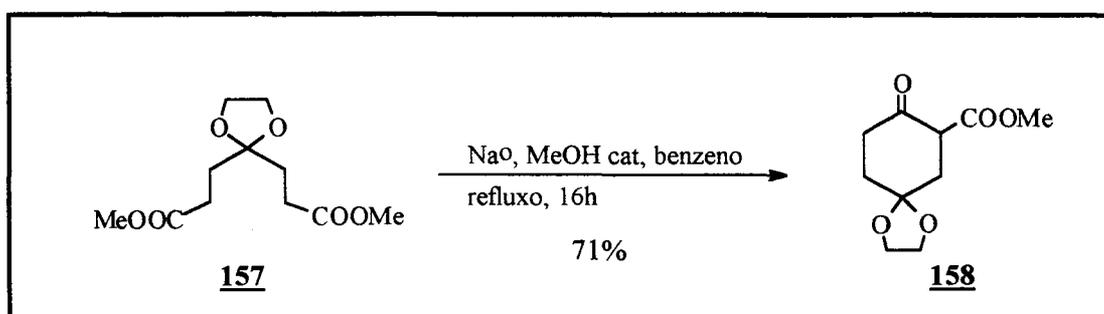
A reação de condensação de Dieckmann do γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila **157** foi inicialmente descrita por Sarett⁶², que obteve o β -cetoéster **158** em 65% de rendimento, usando hidreto de sódio em éter e refluxo durante 5 dias. O β -cetoéster era tratado posteriormente com metóxido de sódio em metanol, seguido de adição de iodeto de metila, resultando no produto metilado **159**, com 73% de rendimento.

Gardner⁶⁷ relatou a preparação do β -cetoéster **158** com 54% de rendimento, a partir da reação de **157** com etóxido de sódio em éter, à temperatura ambiente, durante 48 horas.

Narang e Dutta⁶³ prepararam diretamente **159** em 68% de rendimento, a partir do tratamento do cetal **157** com etóxido de sódio em benzeno e refluxo, seguido de adição de MeI no mesmo pote.

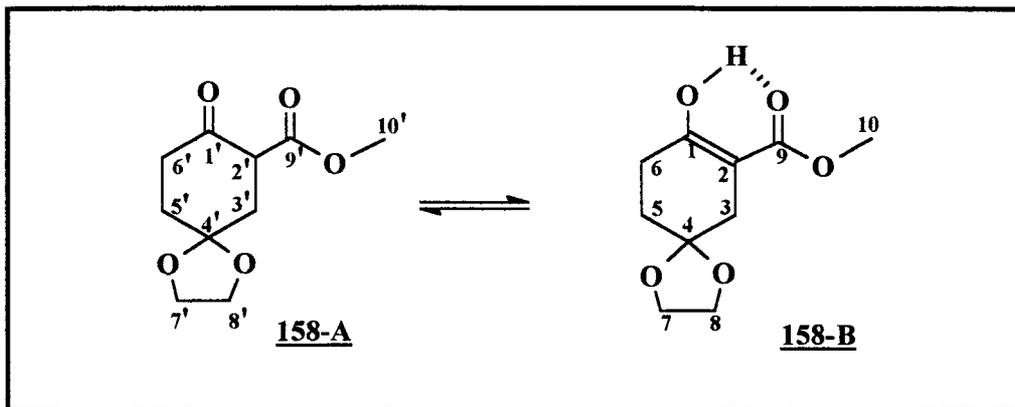
Em função destes resultados, optou-se por realizar esta reação de condensação segundo a metodologia de Narang e Dutta⁶³, com pequenas modificações experimentais, visando o aumento do rendimento.

A 2-carbometoxicicloalcanona **158** foi obtida em 71% de rendimento, a partir da reação de uma solução do cetal **157** em benzeno, com metóxido de sódio (gerado *in situ* com sódio metálico e metanol)⁸⁸.

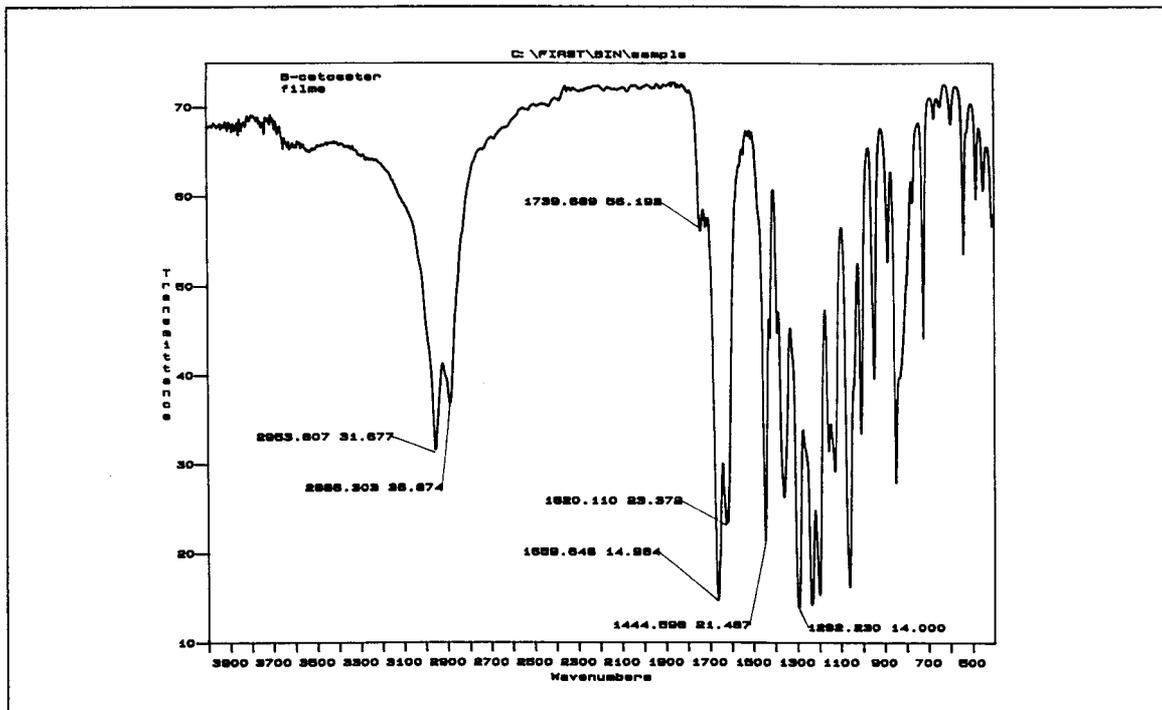


A mistura reacional foi aquecida lentamente, de acordo com um gradiente de temperatura de 10°C/30 min, até o refluxo. Se este cuidado não é adotado, observa-se a formação de produtos de decomposição e outros subprodutos. Para evitar a condensação intermolecular, utilizou-se soluções diluídas de pimelato em benzeno. Obtém-se assim um óleo incolor que solidifica com o tempo na forma de um sólido branco com ponto de fusão de 54-56 °C (p.f. lit.⁶²= 60°C).

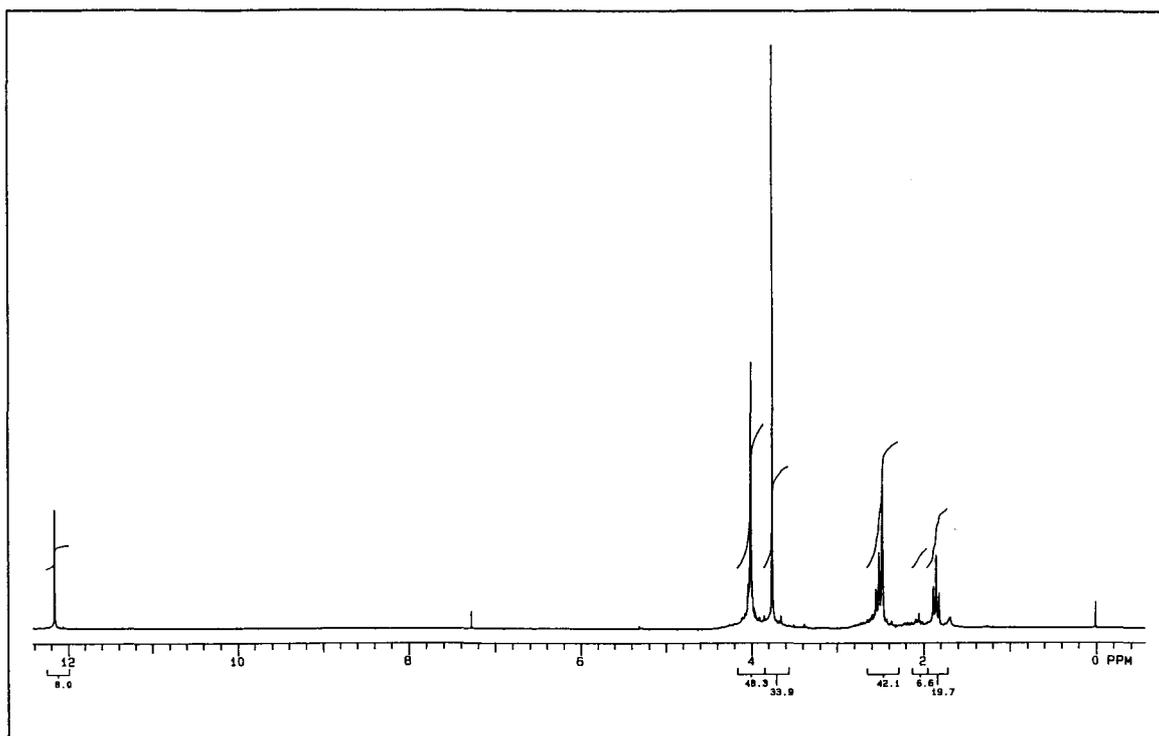
Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do β-cetoéster **158** mostraram que esta substância se apresenta sob a forma de um equilíbrio tautomérico, onde a forma enólica é a predominante.



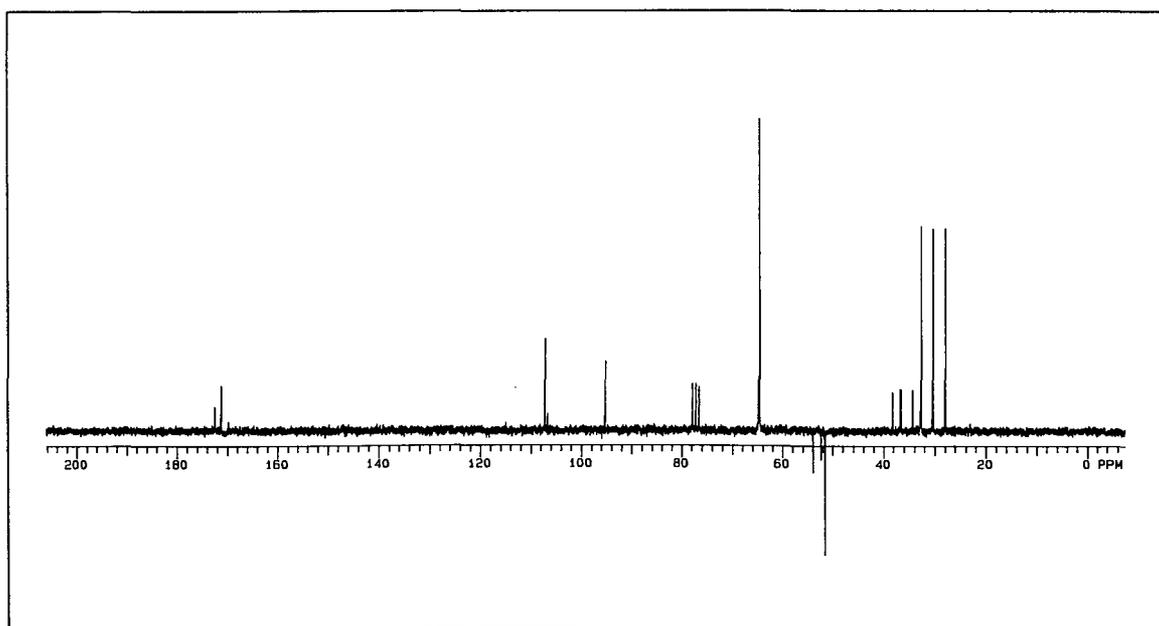
Esquema 50: Equilíbrio tautomérico do β -cetoéster **158**.



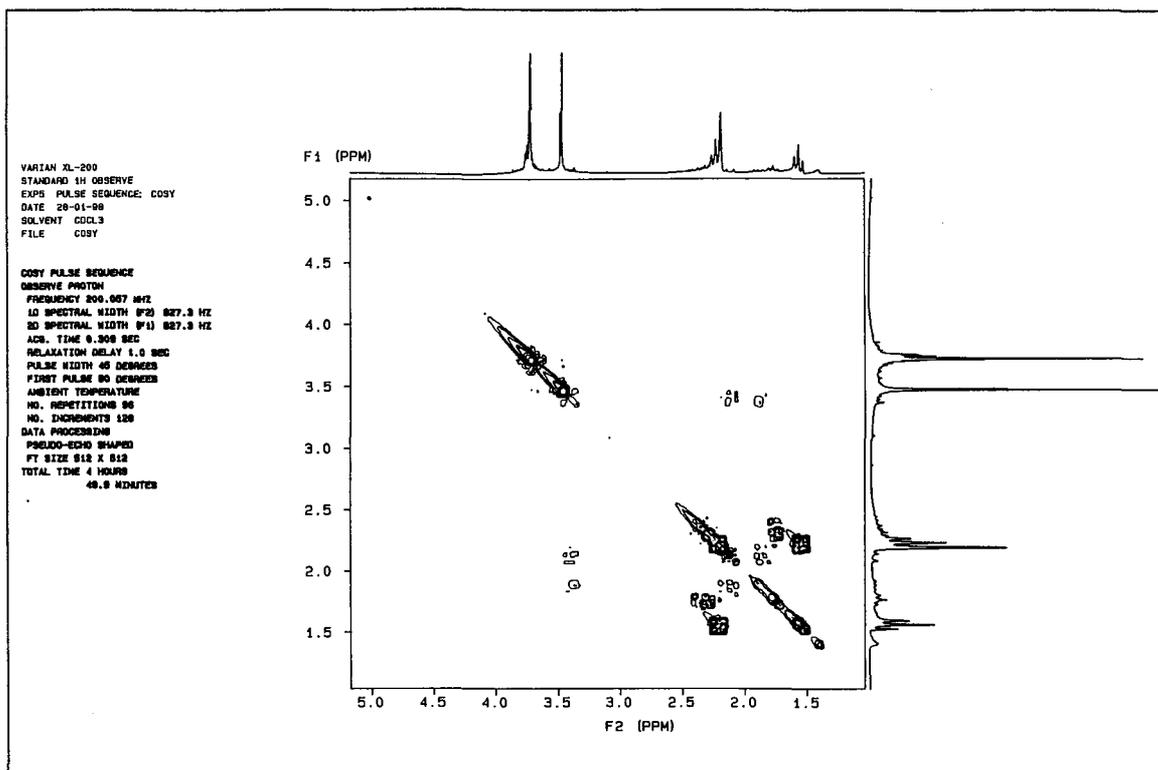
Espectro 9: IV do β -cetoéster **158**.



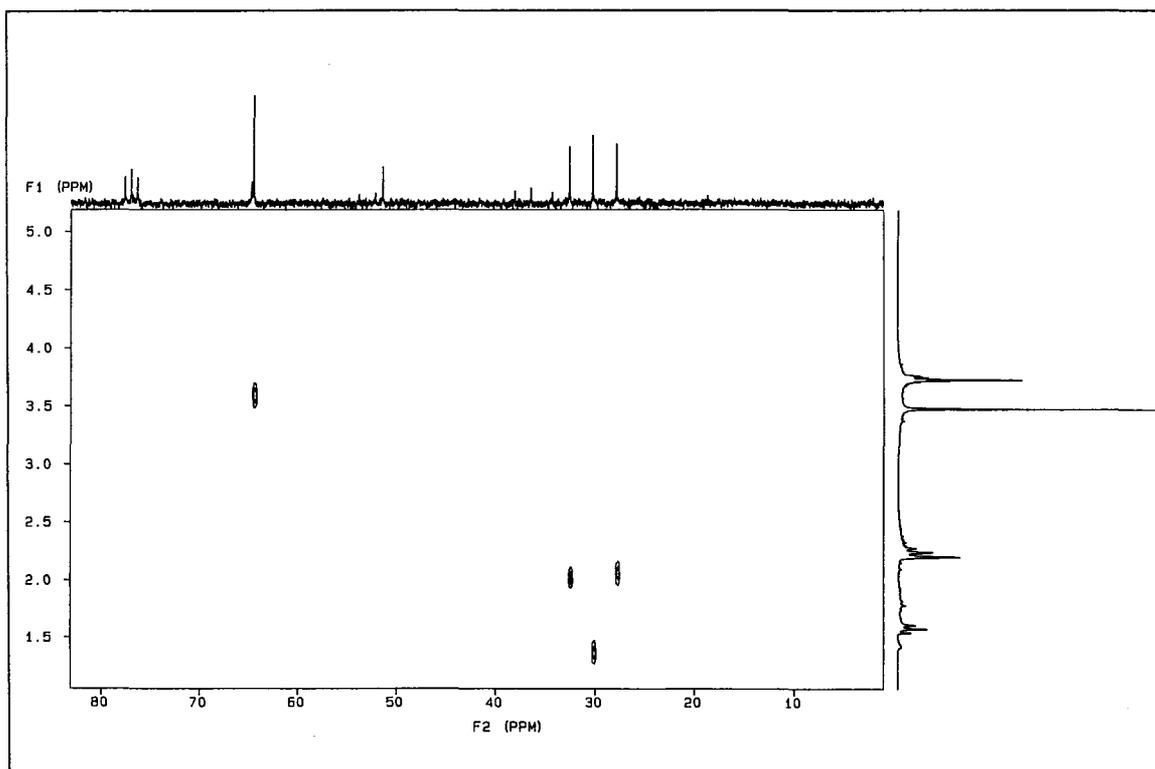
Espectro 10: RMN ^1H do β -cetoéster **158**.



Espectro 11: APT do β -cetoéster **158**.



Espectro 12: COSY do β -cetoéster



Espectro 13: HETCOR do β -cetoéster **158**.

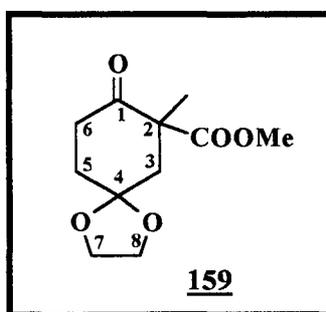
Apesar de β -cetoésteres não enolizarem tanto quanto β -dicetonas, β -cetoésteres exibem um “dubleto” de grande intensidade no IV na região de 1720 e 1740 cm^{-1} para as duas carbonilas do tautômero ceto. No tautômero enol, estas duas bandas aparecem em torno de 1650 cm^{-1} , região de grupos carbonila ligado a hidrogênio. No IV da 2-carbometoxicicloalcanona **158** a banda da ligação C=O está à 1659 cm^{-1} e a da ligação dupla do enol à 1620 cm^{-1} .

Na forma ceto (**158-A**), o carbono C-2 é assimétrico, logo os hidrogênios geminais metilênicos deste tautômero são diastereotópicos, e portanto deveriam apresentar deslocamentos químicos diferentes. Por estar em pequena concentração no equilíbrio tautomérico, esta característica dos hidrogênios da forma ceto não é observada. No RMN ^1H , observa-se em δ 4,00 ppm um sinal com integração para 4H, correspondente aos hidrogênios do grupo etilenodioxí. Os hidrogênios metílicos do éster apresenta-se como um singleto a δ 3,75 ppm. Em δ 12,15 ppm, observa-se um sinal característico de OH enólico com pontes de hidrogênio intramoleculares. A região entre δ 2,60 - 2,40 ppm integra para 4H, e o tripleto em δ 1,84 ppm para 3H. Considerando-se a forma enólica predominante, os hidrogênios H-3 se apresentariam como um singleto e H-5 e H-6 como tripletos. De fato, nota-se o singleto dos H-3 (tautômero enol) em δ 2,47 ppm, sobreposto a um dos picos do tripleto em δ 2,50 ppm ($^3J_{\text{H,H}} = 6,7$ Hz) correspondente aos hidrogênios H-6, α à carbonila, e portanto em campo mais baixo, acoplando com os H-5 (COSY), um tripleto com deslocamento químico de 1,84 ppm ($J^3_{\text{H,H}} = 6,7$ Hz).

A presença dos dois tautômeros é mais clara no espectro de APT do composto, e isto pode ser confirmado pela observação dos sinais do carbono C-2. Na forma ceto, o C-2' (sp^3), um CH, e por isso seu sinal está para baixo em δ 53,9 ppm. Na forma enólica C-2 (sp^2) é C_o , portanto seu sinal em δ 95,2 ppm (região característica de C α -carbonila

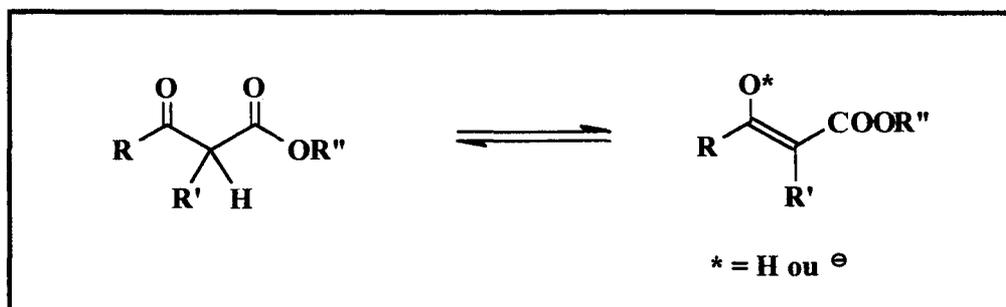
enolizáveis) apresenta-se para cima. Em δ 172,4 ppm e δ 171,1 ppm observa-se as duas carbonilas do éster dos tautômeros ceto e enol, respectivamente. O pequeno sinal a δ 169,9 ppm corresponde ao C-1 do enol. A carbonila C-1' não aparece no espectro, provavelmente devido ao seu alto tempo de relaxação. O carbono C-4 do cetala encontra-se a δ 107,1 ppm, ao lado do C-4' tautomérico em δ 106,5 ppm. Os carbonos do grupo etilenodióxi dos dois tautômeros apresentam-se quase sobrepostos na região de δ 64,6 ppm. Os sinais em δ 32,6 ppm, δ 30,3 ppm e δ 27,9 ppm, correspondentes aos carbonos metilênicos da forma enólica, são acompanhados de outros três sinais (em campo mais baixo) do tautômero ceto. Pela análise do espectro de HETCOR pode-se atribuir estes sinais aos C-3, C-5 e C-6, respectivamente.

3.1.5 - 2-carbometoxi-4,4-etilenodioxo-2-metilciclohexanona:



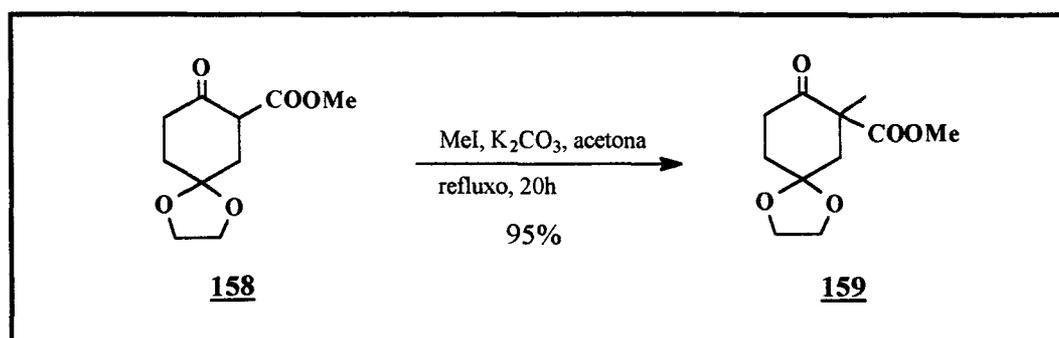
A alquilação do β -cetoéster **158** não foi feita no mesmo pote conforme procedimento de Narang e Dutta⁶³. Optou-se por isolar o produto cíclico antes de seguir adiante, pois as condições reacionais poderiam favorecer a O-alquilação, não desejada.

A alquilação na posição α de um β -cetoéster é uma reação bastante utilizada em síntese orgânica⁸² e ocorrem via enol ou enolato⁸⁹, que são facilmente gerados (esquema 51).



Esquema 51: enol/enolato de um β -cetoéster.

A grande acidez do próton do carbono α às duas carbonilas permite o uso de uma base fraca na preparação de seu enolato para posterior alquilação. Apesar das variadas metodologias empregadas na literatura⁴ para a alquilação de β -cetoésteres, como o uso de base impregnada em alumina⁹⁰, reações em microondas⁹¹, livres de solventes, etc., optou-se pela utilização de K_2CO_3 como base para abstração do próton, conforme Price⁹², pois a elaboração da reação é simples e a 2-metil-2-carbometóxi-4,4-etilenodioxíciclohexanona (**159**) é isolada, como único produto, com 95% de rendimento.



Observa-se nos espectros a presença de apenas um conformêro do composto **159**. Uma análise conformacional deste composto, feita por Sequeira⁷⁶ mostra que dentre as duas conformações possíveis, a mais estável é aquela que apresenta o grupo carbometóxi em posição axial e o grupo metila em equatorial. Isto corrobora com os dados de energia conformacional para estes grupos como substituintes em cicloexanos: grupos alquila na posição C-2 no anel da ciclohexanona conferem maior estabilidade termodinâmica em orientação equatorial do que axial. Na posição equatorial ele está eclipsado com o grupo carbonila, o que corresponde à conformação mais estável em cetonas acíclicas. Esta conformação também evita interações 3,5-diaxiais com os hidrogênios *syn*-diaxiais^{93,94}.

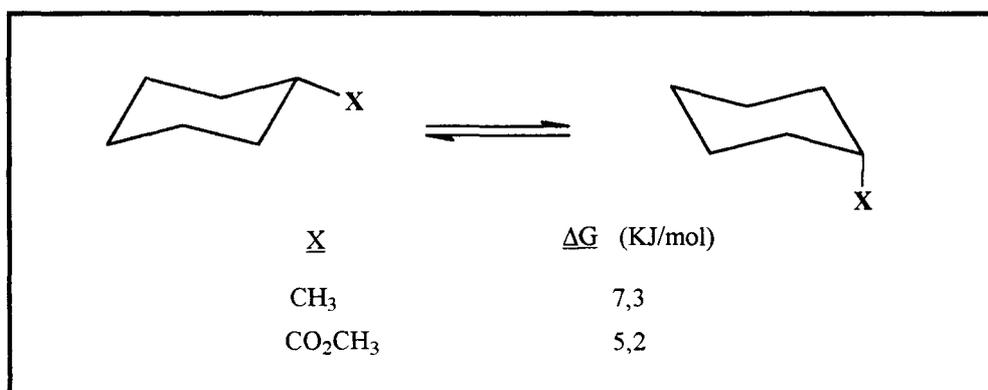


Figura 25: Energias livre conformacionais de diferentes substituintes⁹⁵.

Em derivados cicloexanos com dois substituintes no mesmo carbono, o grupamento de menor energia conformacional fica na posição axial. A figura 26 mostra, então, a conformação preferencial da cicloalcanona **159**.

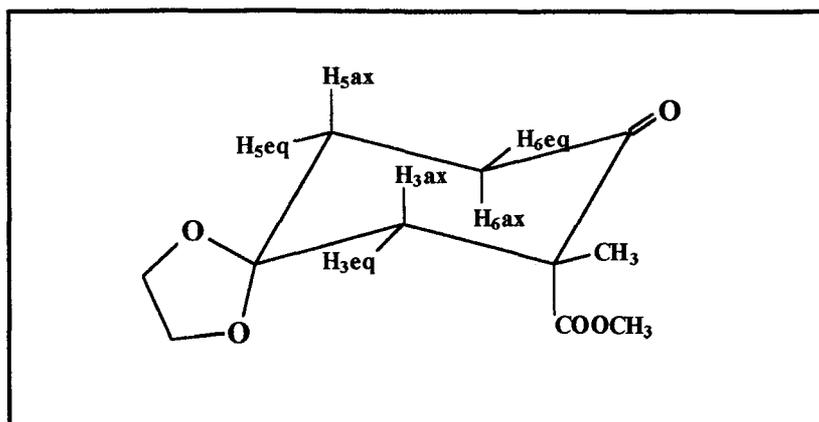
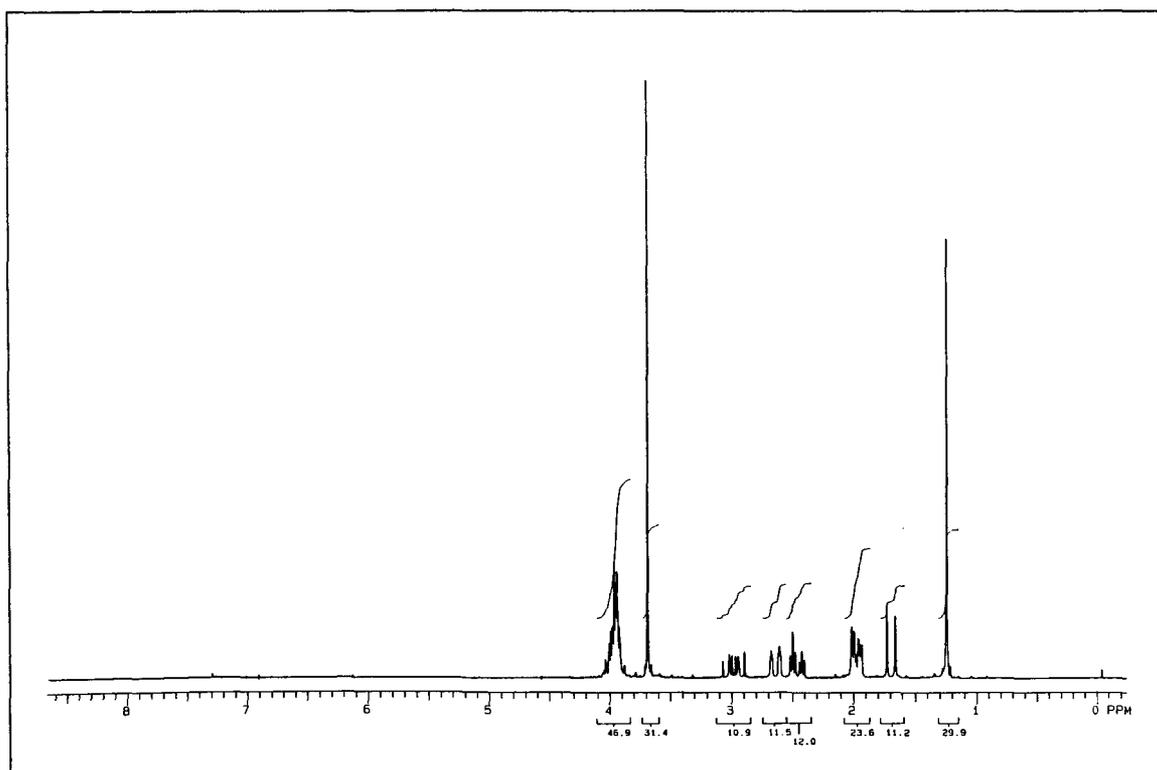
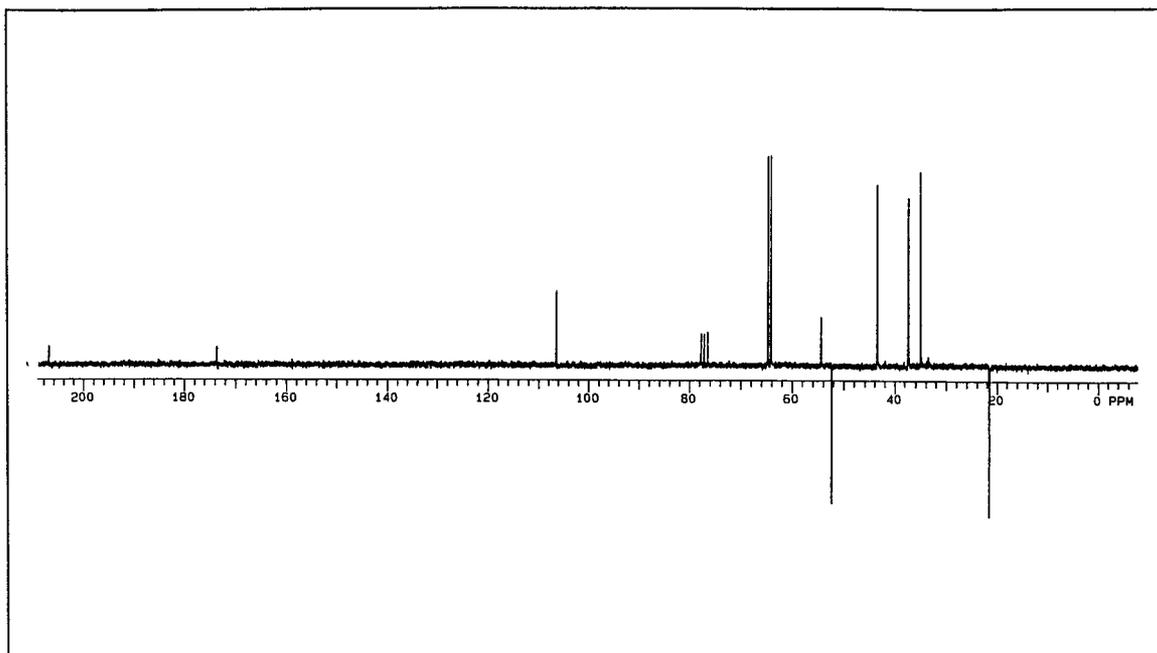


Figura 26: Conformação preferencial de **159**.

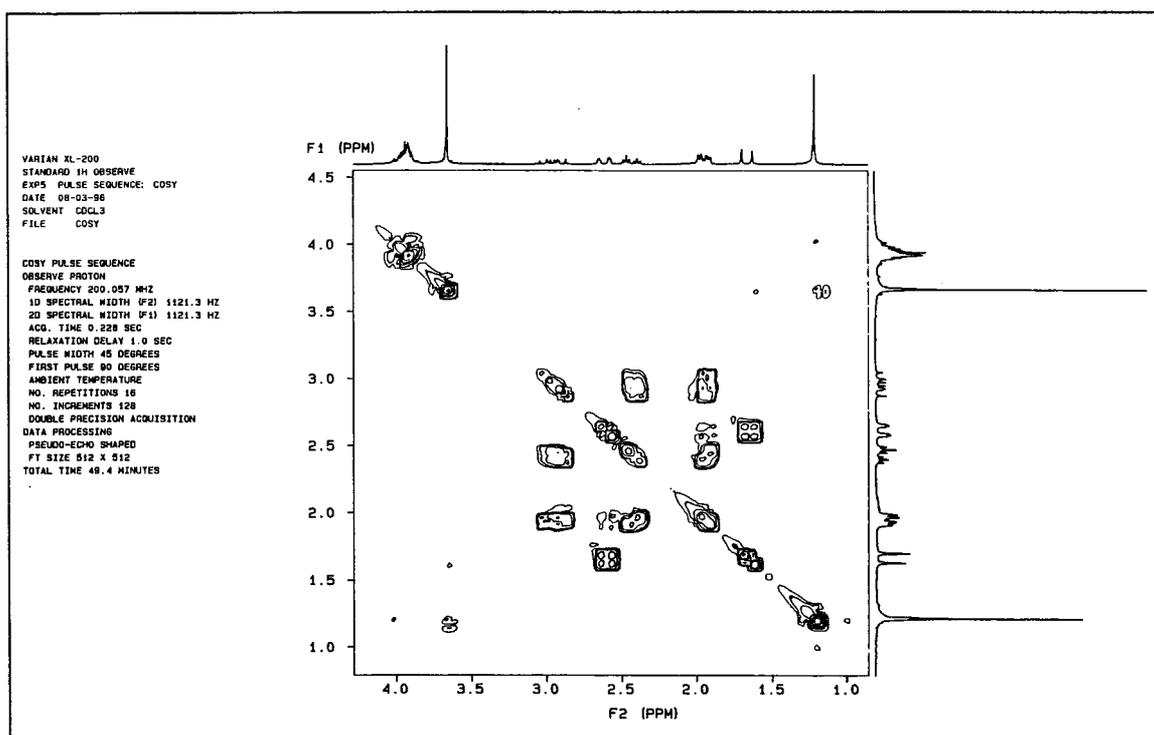
A identificação do produto, assim como a atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos foram feitas por RMN ^1H e RMN ^{13}C uni e bidimensionais.



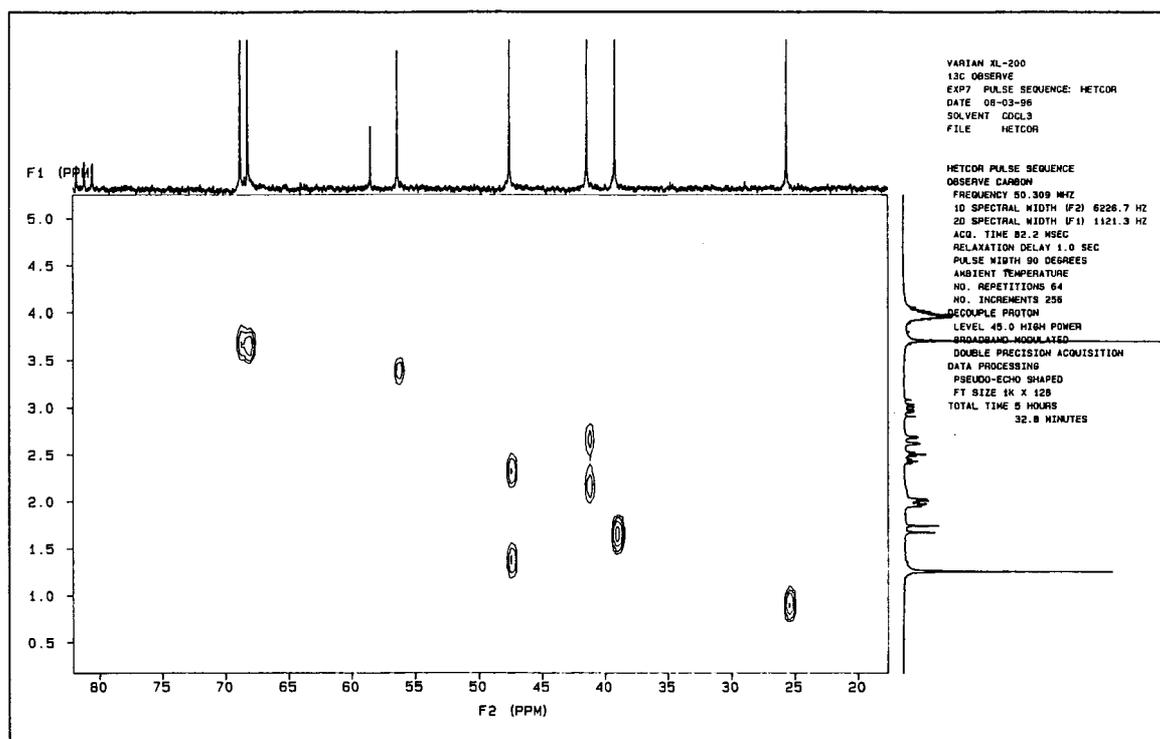
Espectro 14: RMN ^1H do composto **159**.



Espectro 15: APT do composto **159**.



Espectro 16: COSY do composto **159**.



Espectro 17: HETCOR do composto 159.

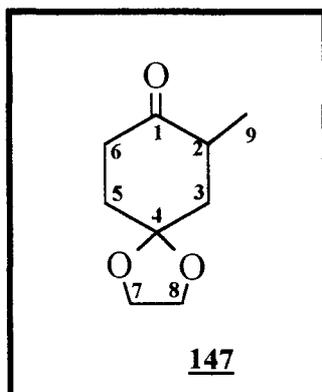
O dubleto em δ 1,67 ppm (1H, $J_{gem}=14$ Hz) foi atribuído ao H-3_{ax}, já que só os hidrogênios de C-3 poderiam se apresentar como dubleto. O H-3_{eq} deve acoplar com H-3_{ax} com J_{gem} de 14 Hz e também com H-5_{eq} a longa distância (acoplamento W), assim, atribui-se a H-3_{eq} o deslocamento químico de 2,64 ppm acoplando com H-3_{ax} e com H-5_{eq}, entretanto seu sinal é mais complexo do que o esperado, indicando outro possível acoplamento a longa distância.

O duplo tripleto em δ 2,98 ppm ($J_{gem}=14,7$ Hz, $J=9$ Hz) refere-se ao H-6_{ax}, que é o hidrogênio mais desblindado (axial, no C α -carbonila). O H-6_{eq} apresenta-se também na forma de um duplo tripleto a δ 2,47 ppm com $J_{gem}=14,7$ Hz e $J_{eq-ax}=3,6$ Hz (acopl. vicinal)

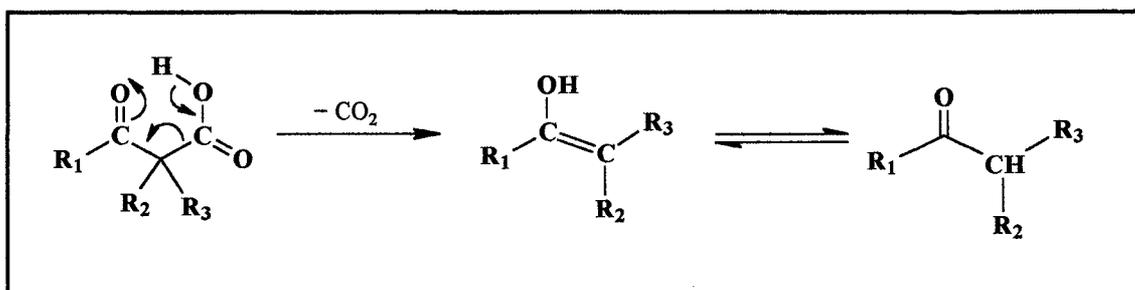
Logo, o multipletto em δ 1,95 ppm corresponde aos hidrogênios H-5, com integração para 2H.

A atribuição dos carbonos torna-se fácil, então, pela análise combinada do APT e HETCOR. Os sinais negativos em δ 23,7 ppm e 854,5 ppm, correspondem ao carbono da metila do C α e ao carbono da metila do éster, respectivamente. O carbono do cetala (C-4) apresenta-se a δ 108,6 ppm e o C-2 quaternário à δ 56,6 ppm. O C-3 encontra-se em δ 45,7 ppm, o C-6 em δ 39,6 ppm e o C-5 em δ 37,2 ppm.

3.1.6 - 4,4-etilenodioxo-2-metilciclohexanona:



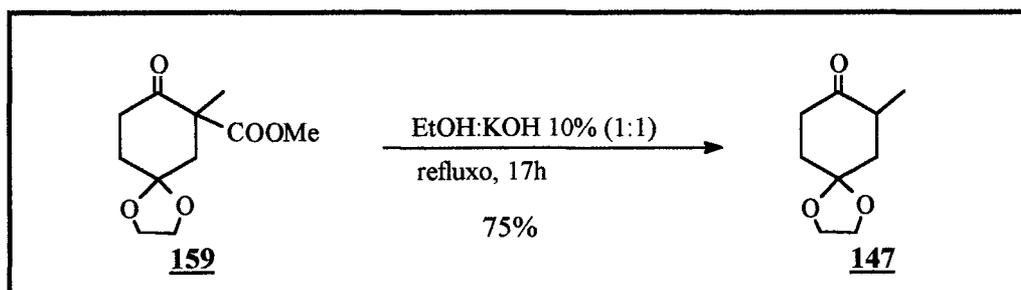
A descarboxilação de β -cetoésteres envolve a clivagem da ligação entre a carboxila e o carbono α -carbonila, e pode ser feita tanto em meio ácido ou com base diluída. Em ambos os casos ela ocorre no β -cetoácido intermediário, formado pela hidrólise do éster. Um mecanismo cíclico de seis centros é proposto para esta reação⁹⁶. Quando β -cetoésteres 2-substituídos são descarboxilados, obtém-se a cetona 2-substituída correspondente (esquema 52).



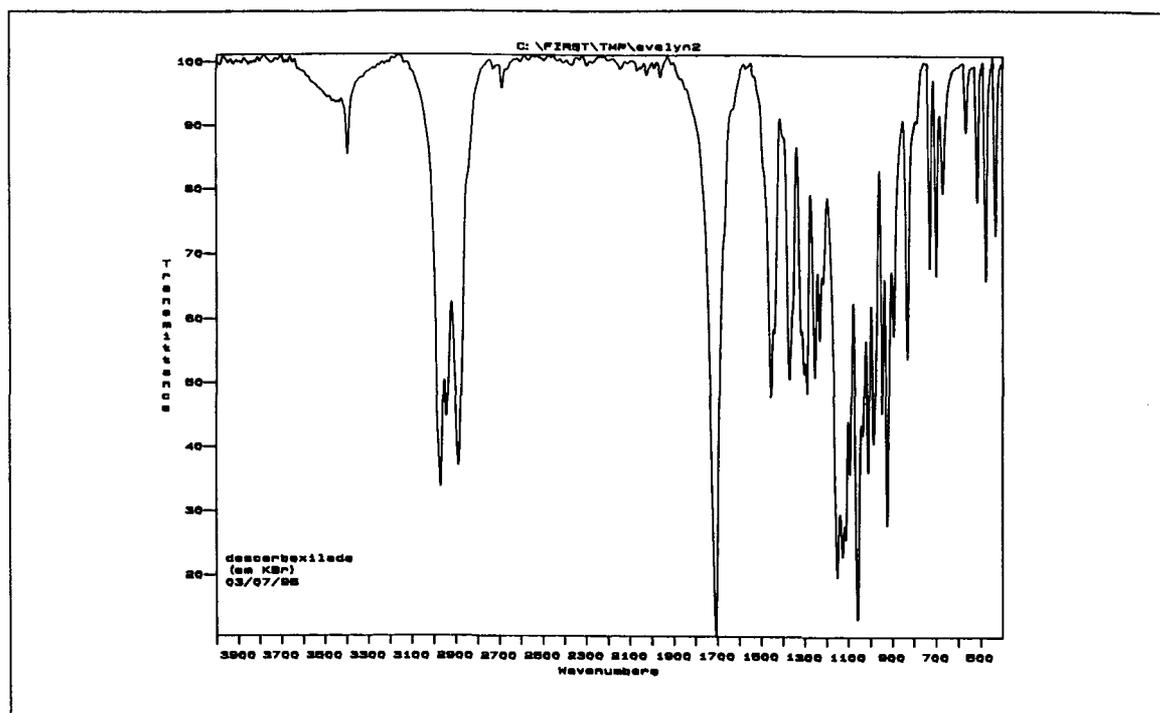
Esquema 52: Mecanismo da descarboxilação de β -cetoácidos.

A descarboxilação do α -metil- β -cetoéster **159** é descrita por Narang e Dutta⁶³ com o uso de KOH aq. 10% e refluxo. Como o composto não é solúvel em meio aquoso, utilizou-se o etanol como co-solvente, numa proporção de 1:1.

Após purificação em coluna de sílica-gel, o produto descarboxilado, um sólido branco com $pf = 45-47^\circ\text{C}$ (p.f. lit.⁶³ = 47°C), é obtido com 75% de rendimento.



A estrutura do produto foi confirmada por IV, RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais.



Espectro 18: IV do composto **147**.

No IV observa-se somente uma banda do estiramento de carbonila de cetona em 1708 cm^{-1} .

Conforme discutido na pág. 103, para a cicloalcanona **159**, a conformação preferencial da 4,4-etilenodioxi-2-metilcicloexanona é aquela em que o grupamento metila assume a posição equatorial. Isto está de acordo com os dados obtidos nos espectros de ressonância magnética nuclear.

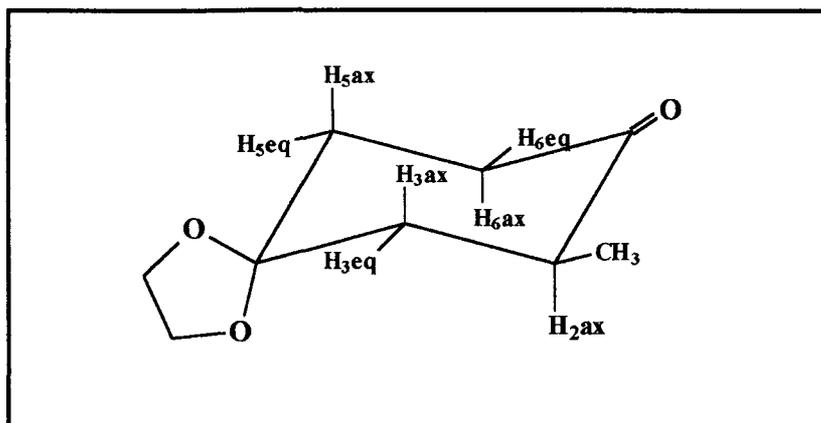
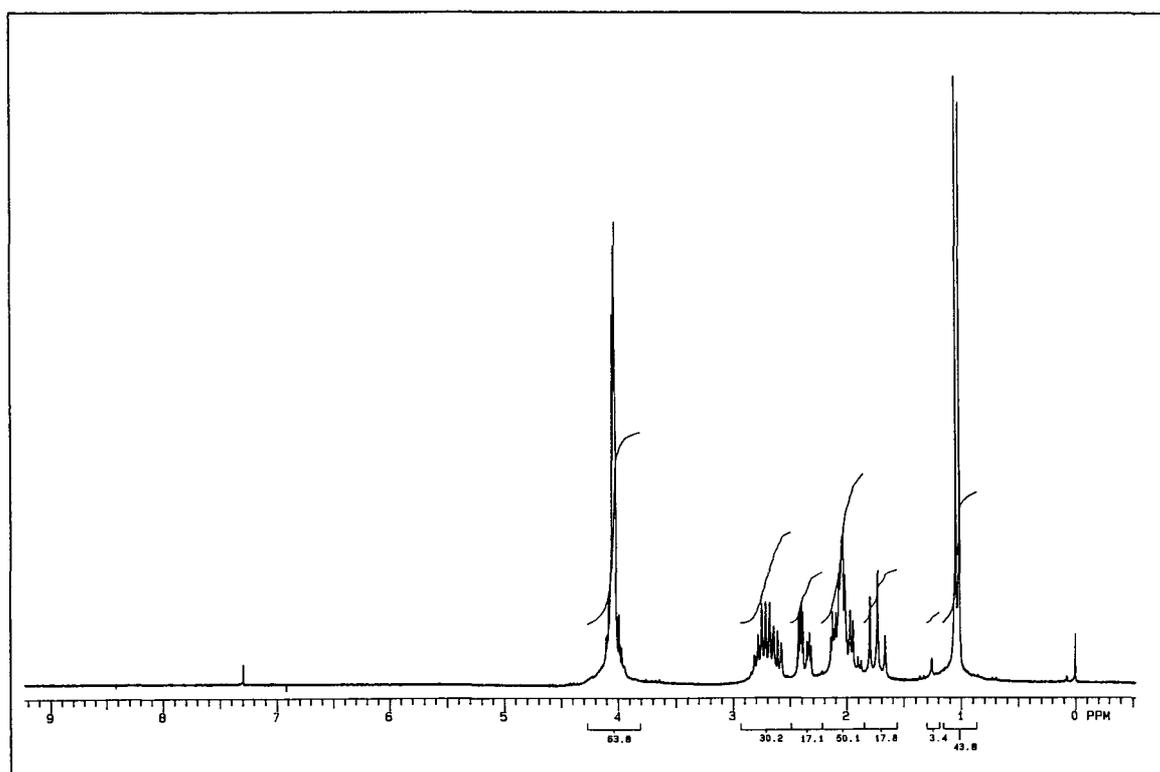
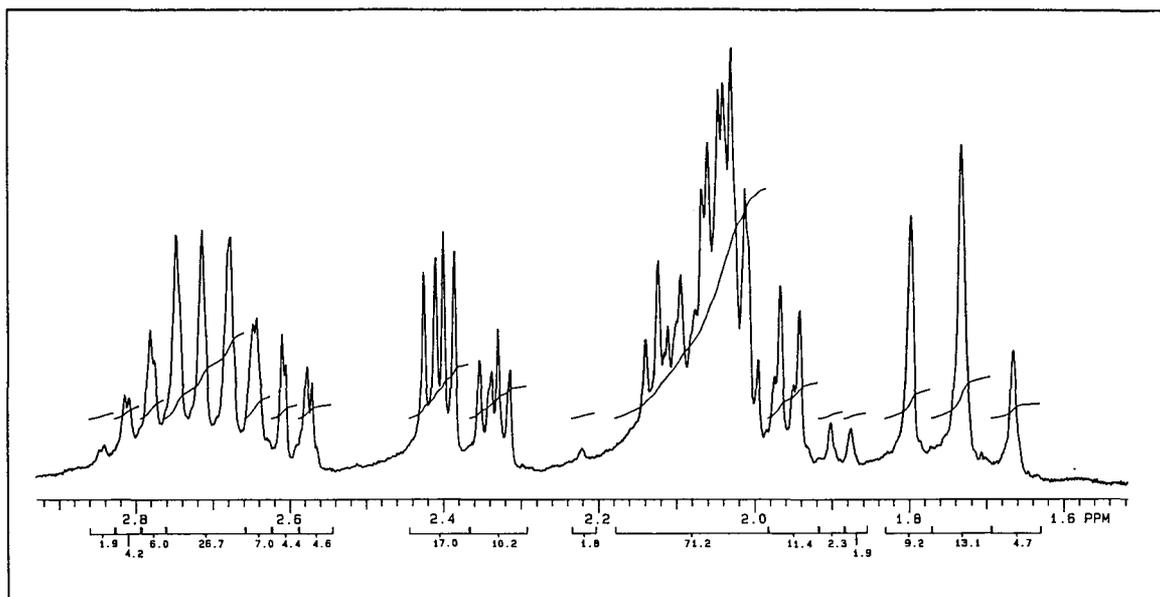


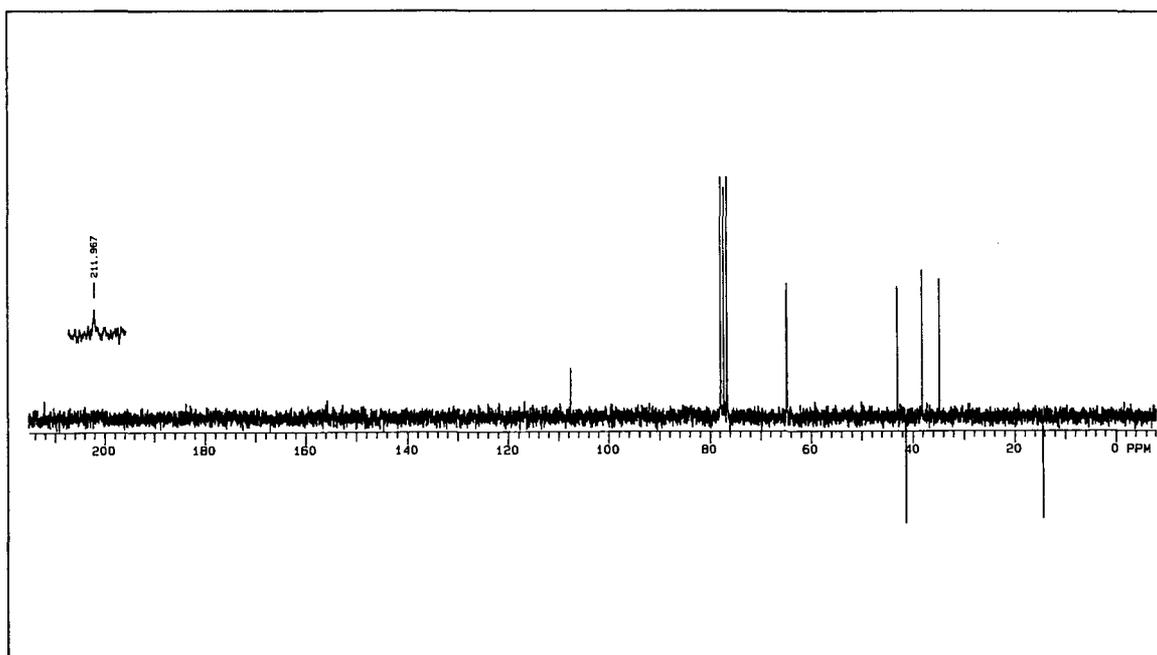
Figura 27: Conformação preferencial do composto **147**.



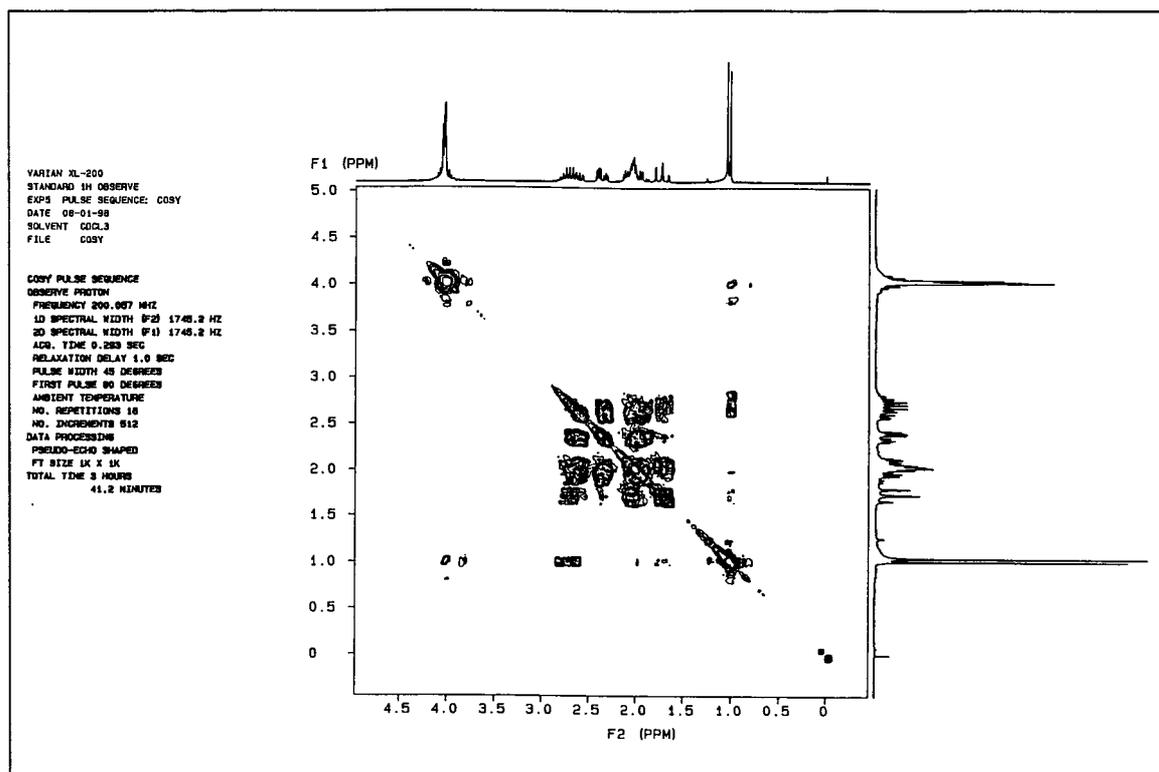
Espectro 19: RMN ^1H do composto **147**.



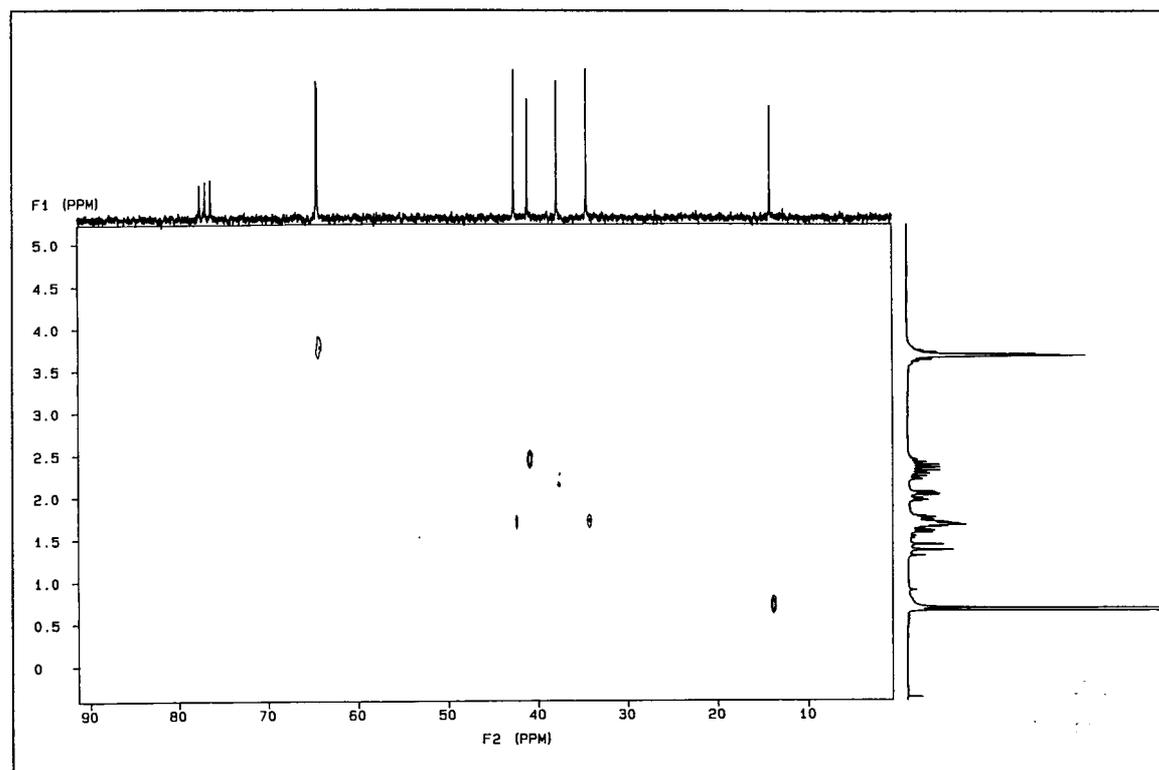
Espectro 20: Expansão da região δ 3,0 - 1,6 ppm.



Espectro 21: APT do composto **147**.



Espectro 22: COSY do composto 147.



Espectro 23: HETCOR do composto 147.

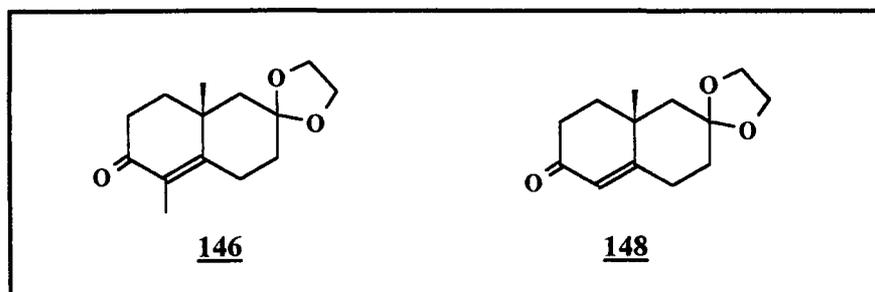
No espectro de RMN ^1H do produto, observa-se claramente o dubleto em δ 1,03 ppm correspondente à metila e o multiplete entre δ 4,05 e 3,99 ppm, com integração para 4H, do grupo etilenodioxí. O triplete em δ 1,73 ppm, com constante de acoplamento de 13 Hz, corresponde a 1H e foi atribuído ao H-3_{ax}, que é o único hidrogênio que apresenta constante de acoplamento desta ordem ($J_{\text{gem}} = 12-15$ Hz e $J_{\text{ax,ax}} = 8-12$ Hz). Pelo COSY, observa-se que H-3_{ax} acopla com um hidrogênio na região de δ 2,05 ppm e com outro em aproximadamente δ 2,7 ppm, correspondendo às regiões dos hidrogênio H-3_{eq} e H-2, respectivamente. Nesta última região, entre δ 2,81 e 2,51 ppm, que integra para 2H, encontra-se o H-2, que também acopla com os hidrogênios da metila. O duplo duplo dubleto em δ 2,37 ppm, com integração para 1H, corresponde ao H-6_{eq} que apresenta acoplamento geminal com H-6_{ax} ($J = 14,4$ Hz) e vicinais com os hidrogênios H-5 axial e equatorial ($J = 4,9$ Hz e $J = 3,1$ Hz). Os H-5_{ax} e H-5_{eq} encontram-se na região entre δ 2,14 e 1,90 ppm, juntamente com o H-3_{eq}. O H-6_{ax} encontra-se na mesma região do H-2. O assinalamento exato destes hidrogênios não é possível com esta análise, pois seus deslocamentos químicos são muito próximos.

No espectro de APT observa-se a carbonila a δ 212,0 ppm, o C-4 do cetal a δ 107,4 ppm, os carbonos C-7 e C-8 do grupo etilenodioxí a δ 64,6 ppm e o carbono metílico a δ 14,4 ppm.

Os sinais em δ 42,8 ppm, δ 41,3 ppm e δ 38,1 ppm correspondem, respectivamente, à C-3, C-6 e C-5.

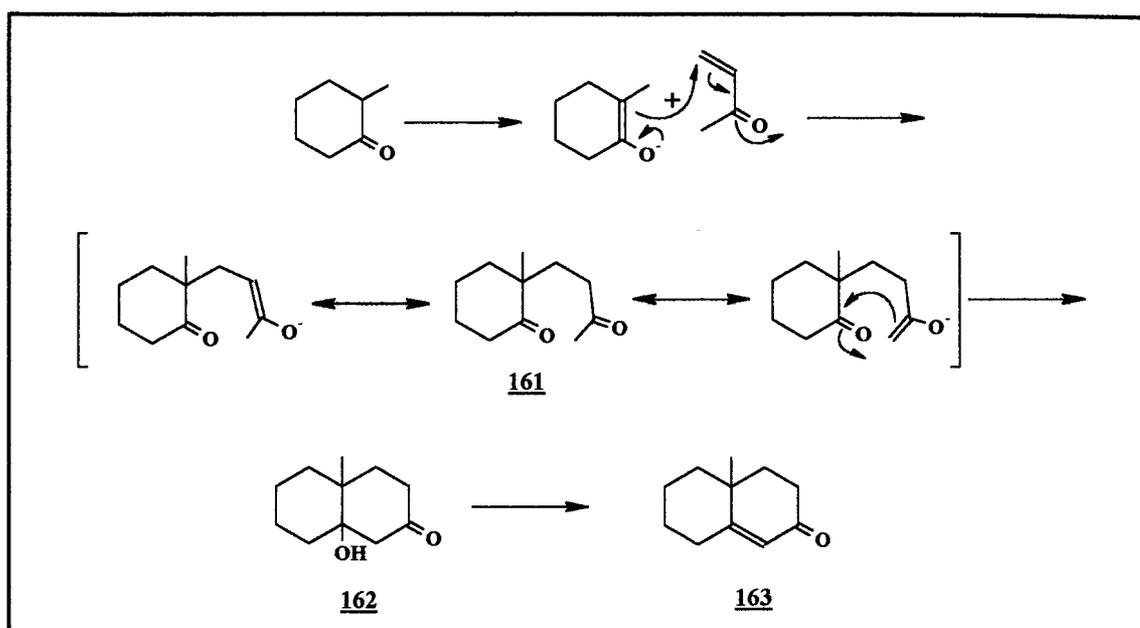
Desta forma, a metilcicloalcanona **147** é preparada em 6 etapas, a partir do furfural, com 33% de rendimento global.

3.2 - Preparação enantiosseletiva das octalonas :



A preparação de octalonas via anelação de Robinson é um método clássico e ainda muito utilizado na síntese de terpenos e esteróides. Ela envolve inicialmente o ataque nucleofílico do enolato de uma cetona ou cetoéster a uma olefina deficiente de elétrons (geralmente uma vinilcetona), levando ao aduto de Michael intermediário **161** que é então ciclizado via condensação aldólica intramolecular (em meio ácido ou básico) fornecendo o cetol **162** (esquema 53). A desidratação do cetol produz a octalona **163**⁹⁷.

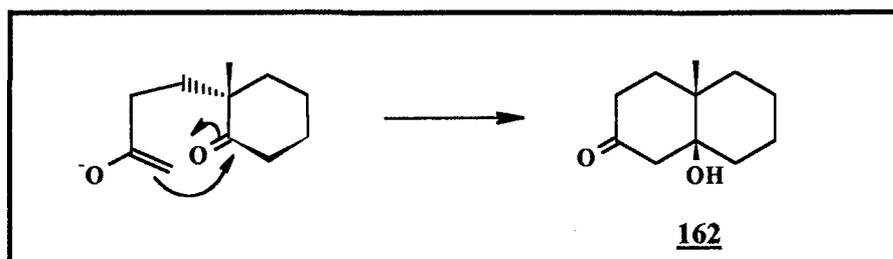
As condições, originalmente desenvolvidas para a reação de anelação de Robinson (TEA, NaOH, NaOEt), levam geralmente à formação do enolato mais substituído resultante de um controle termodinâmico. Quando cicloexanonas α -monossustituídas são utilizadas, uma octalona com o substituinte na junção de anel é obtida (um bom método para a construção de sistemas 10-metildecálicos).



Esquema 53: Mecanismo da Anelação de Robinson.

O emprego de enaminas terciárias ao invés de enolatos na etapa de alquilação de Michael é uma alternativa para a obtenção da regioselectividade oposta. A amina terciária menos substituída é a mais estável pela ausência de repulsão estéricas, por isso a alquilação ocorre no carbono menos substituído^{98,59}.

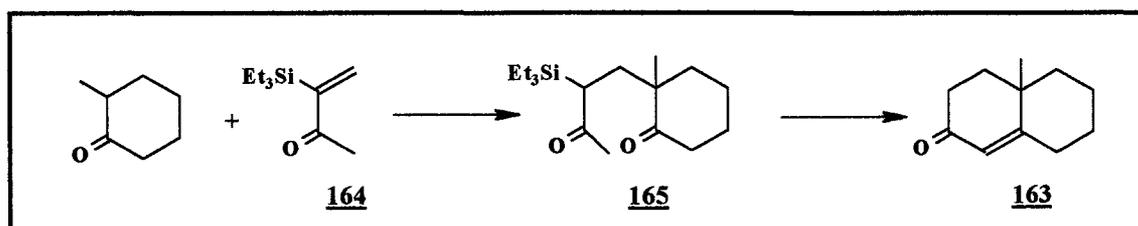
Quanto à estereoquímica da etapa de fechamento do anel em adutos de Michael com centros quaternários, Marshall⁹⁹ e Spencer¹⁰⁰ mostraram que a presença da metila angular causa um impedimento estérico ao ataque à carbonila pela face que contém a metila. Assim, o cetol formado tem exclusivamente junção de anel *cis* (esquema 54). O β -cetol é então desidratado por tratamento com ácido ou base⁹⁹.



Esquema 54: Curso estereoquímico da condensação aldólica na reação de anelação de Robinson

O aceptor de Michael mais utilizado é a metilvinilcetona, mas como este composto tem forte tendência à polimerização⁹⁷ (o que leva a baixos rendimentos), outras alternativas foram pesquisadas, como o uso de bases de Mannich (que produzem a metilvinilcetona *in situ*), β -clorocetonas⁶³, ou de 1,3-dicloro-2-buteno^{101,102} (via reação de Wichterle) como equivalentes daquela cetona, sem, entretanto, significativas melhoras nos resultados.

Stork e Ganem¹⁰³ propuseram, então, o uso de α -sililvinilcetonas, onde o grupo silil na posição α seria capaz de estabilizar o enolato formado na adição 1,4, e facilmente removido durante a subsequente ciclização do aduto **165** (esquema 55). Os rendimentos encontrados foram da ordem de 60%.



Esquema 55: Uso de α -sililvinilcetonas em anelações de Robinson

Um grande número de trabalhos reportam a preparação de sistemas bicíclicos via anelação de Robinson^{57,104,105,106}. Entretanto, a versão assimétrica desta reação foi que permitiu avanços na síntese enantiosseletiva de vários compostos terpênicos.

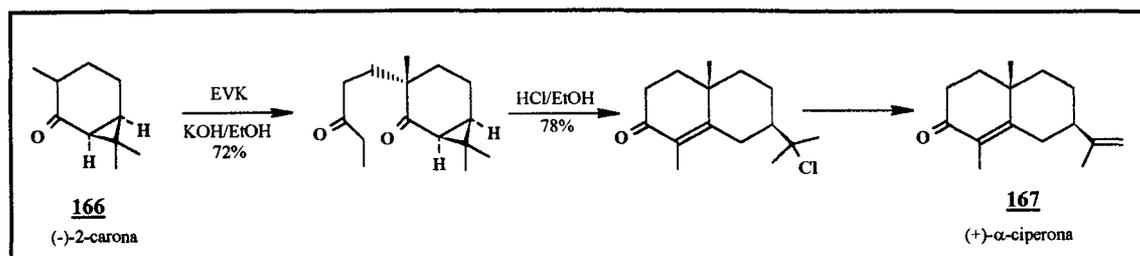
As sínteses de octalonas quirais em suas formas enantiomericamente puras, ou enriquecidas, empregam basicamente três metodologias:

- O uso de substratos enantiomericamente puros (*chiron approach*),
- O uso de catalisadores quirais, e
- O uso de auxiliar quiral (alquilação desracemizante).

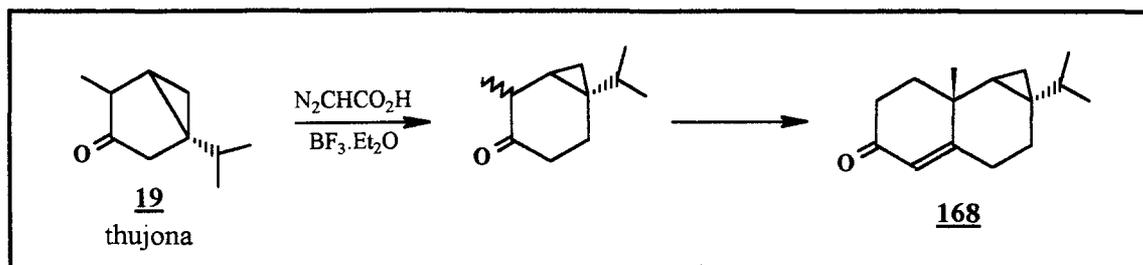
3.2.1 - Uso de Substratos Quirais:

Nesta metodologia, também chamada de *chiron approach*, a quiralidade do substrato determina o curso estereoquímico da reação de formação do novo centro quiral¹⁰⁷.

Dois exemplos disso são a utilização da (-)-2-carona (**166**) na síntese da (+)- α -ciperona (**167**)¹⁰⁸ (esquema 56) e da thujona (**19**)⁴⁴ para a preparação da octalona **168** (esquema 57).



Esquema 56: Preparação da (+)- α -ciperona a partir da (-)-2-carona.

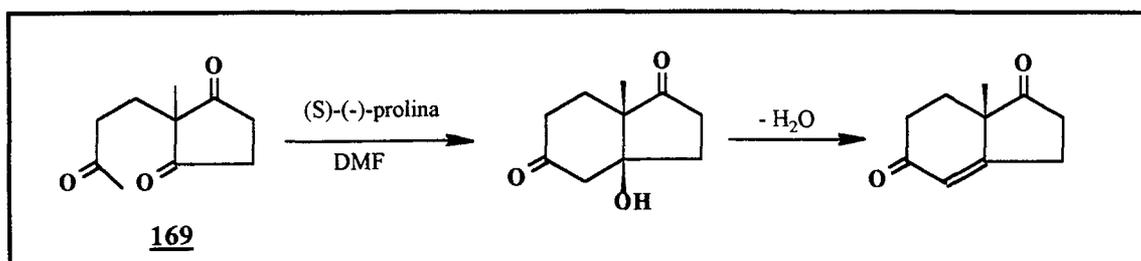


Esquema 57: Uso da thujona na preparação de octalonas.

Na molécula da (-)-2-carona (**166**) o anel ciclopila na face β faz com que a aproximação do eletrófilo se dê, preferencialmente pela face α , desimpedida estericamente. Efeitos estereoeletrônicos também estão envolvidos.

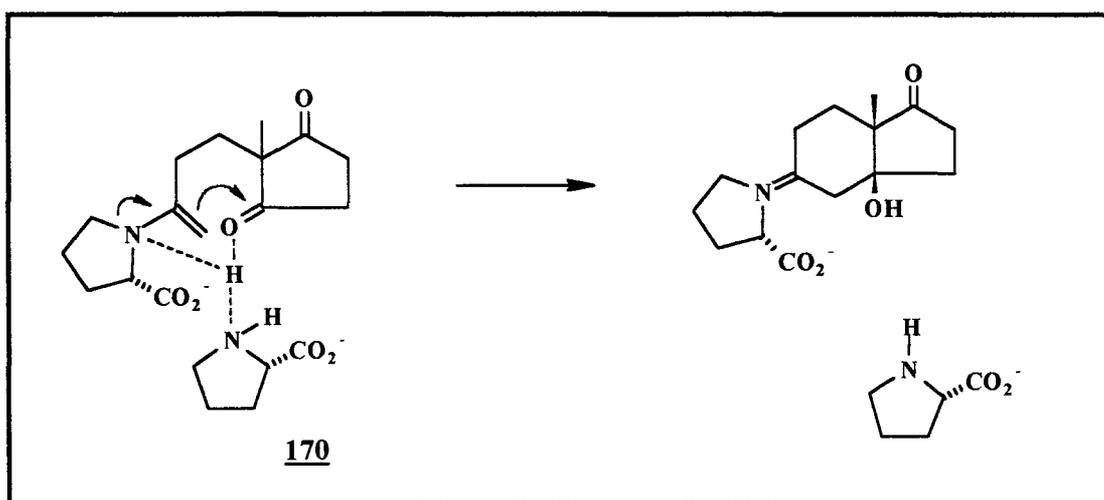
3.2.2 - Uso de Catalisadores Quirais:

O uso de catalisadores quirais em reações de anelação de Robinson pode ser exemplificado pela reação de Hajos e Parrisch¹⁰⁹, que utiliza a (S)-(-)-prolina como catalisador na anelação da dicetona **169**.



Esquema 58: Método de Hajos e Parrisch para a síntese enantiosseletiva de octalonas.

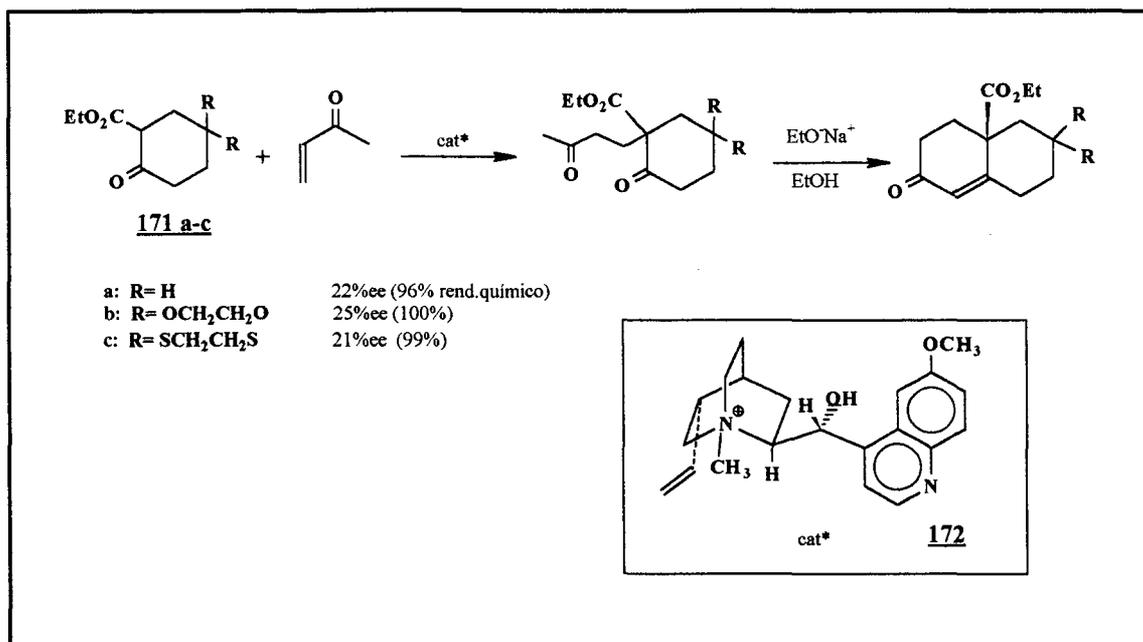
O mecanismo desta transformação ainda está sendo estudado, mas acredita-se que a ciclização ocorre via enamina da cetona exocíclica, pelo estado de transição **170**¹¹⁰. Uma segunda molécula de catalisador também participa da etapa de transferência do hidrogênio durante a ciclização (esquema 59).



Esquema 59: Participação da prolina na ciclização assimétrica.

Este método foi utilizado para preparação do enantiômero *S* da cetona de Wieland-Miescher, com alto excesso enantiométrico pelo uso da L-prolina para formar a enamina intermediária¹¹¹. Esta metodologia tem sido bastante utilizada para a preparação de octalonas empregadas na síntese de inibidores de biossíntese de esteróides¹¹², síntese da Bacatina III (um precursor do taxol)¹¹³ e de triterpenos pentacíclicos¹¹⁴.

Outro exemplo de uso de catalisadores quirais em anelações foi investigado por Wynberg¹¹⁵, que preparou adutos de Michael assimétricos a partir de β -cetoésteres cíclicos (**171**). Vários catalisadores foram testados, entretanto o composto **172** foi o que levou a rendimentos químicos quase quantitativos, mas com baixas purezas óticas (20-25%).



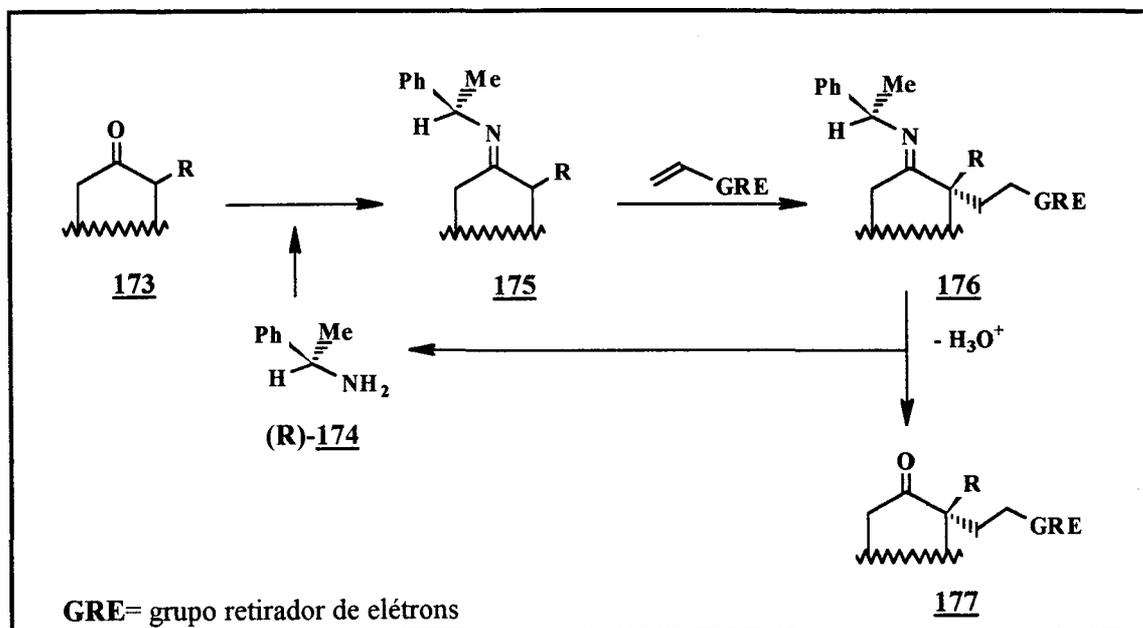
Esquema 60: Método de Wynberg para a síntese enantiosseletiva de octalonas.

O catalisador quiral forma um par iônico com o enolato, tornando as faces deste enolato diastereotópicas. A adição de Michael se dá preferencialmente por umas destas faces.

3.2.3 - Uso de Auxiliar Quiral:

A alquilação de Michael em cetonas e aldeídos através de suas enaminas correspondentes é um dos mais importantes métodos de formação de ligações carbono-carbono, e foi estudada inicialmente por Stork¹¹⁶. Em contraste com enaminas terciárias, a adição conjugada de iminas (via seu tautômero enamina secundária) à alquenos eletrofilicos resulta no produto de alquilação no C-2 mais substituído (aduto de Michael). Em 1985 d'Angelo¹¹⁷ e Pfau reportaram que iminas quirais, derivadas de 2-alquilcicloalcanonas e 1-fenilaminas oticamente puras,

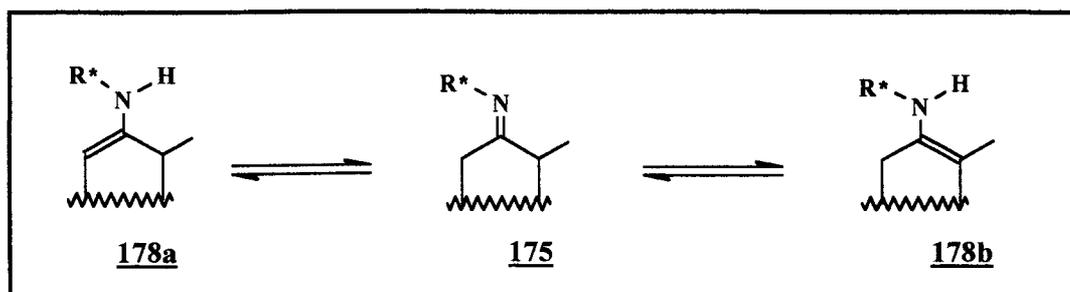
adicionam-se a alquenos eletrofílicos, levando a adutos de Michael com alta diastereosseletividade.



Esquema 61: Esquema simplificado da alquilação desracemizante proposta por d'Angelo.

A hidrólise ácida leva à 2,2-dialquilciclanona **177**, com excelente rendimento e alto grau de regio e estereosseletividade, além de recuperação da amina auxiliar quiral sem perda de atividade ótica.

Aspectos mecanísticos, regio e estereoquímicos envolvidos, assim como algumas aplicações sintéticas, foram discutidos por d'Angelo em duas revisões^{118,119}. Os compostos que realmente estão envolvidos na adição de Michael de iminas à alquenos eletrofílicos são seus tautômeros enamina **178 a/b**. Por isso, o equilíbrio tautomérico imina-enamina secundária constitui uma etapa limitante nestas adições.

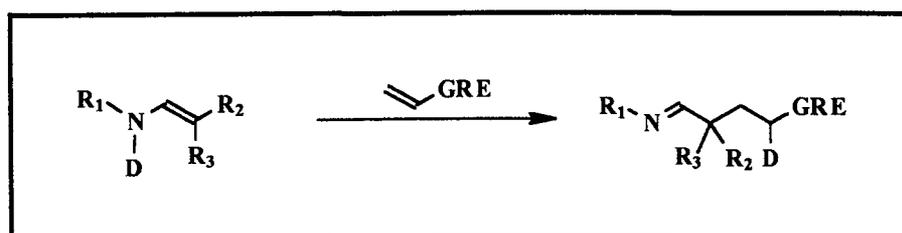


Esquema 62: Imina e seus tautômeros enaminas.

Normalmente, exceto quando a forma enamina é estabilizada por conjugação, este equilíbrio está quase que completamente deslocado para o sentido da imina (compostos **175** no esquema 62). Entretanto, este equilíbrio vai sendo deslocado à medida que a reação de alquilação da enamina quiral vai se processando.

Cálculos teóricos¹²⁰ mostraram que a aproximação via um estado de transição cíclico do tipo cadeira (e por isso aproximação *like* dos reatantes) é favorecida pela estabilidade conferida pelas interações entre os orbitais moleculares HOMO da enamina (doador) e LUMO do eletrófilo, isto é, entre o átomo de N e o C do grupo carbonílico.

Em 1977, Pommier¹²¹ estabeleceu que uma transferência interna de próton acompanha estas adições de Michael. Este autor observou que enaminas N-deuteradas em adição à alquenos eletrofílicos levam a adutos com um deutério em posição α ao grupo retirador.



Esquema 63: Transferência interna de deutério.

A estrutura compacta com geometria cadeira (Figura 28) permite a transferência do H do NH para o C-2 do eletrófilo devido à proximidade destes dois centros. Esta transferência de hidrogênio ocorre por mecanismo concertado.

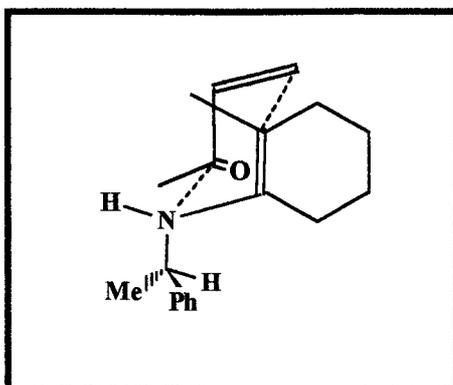
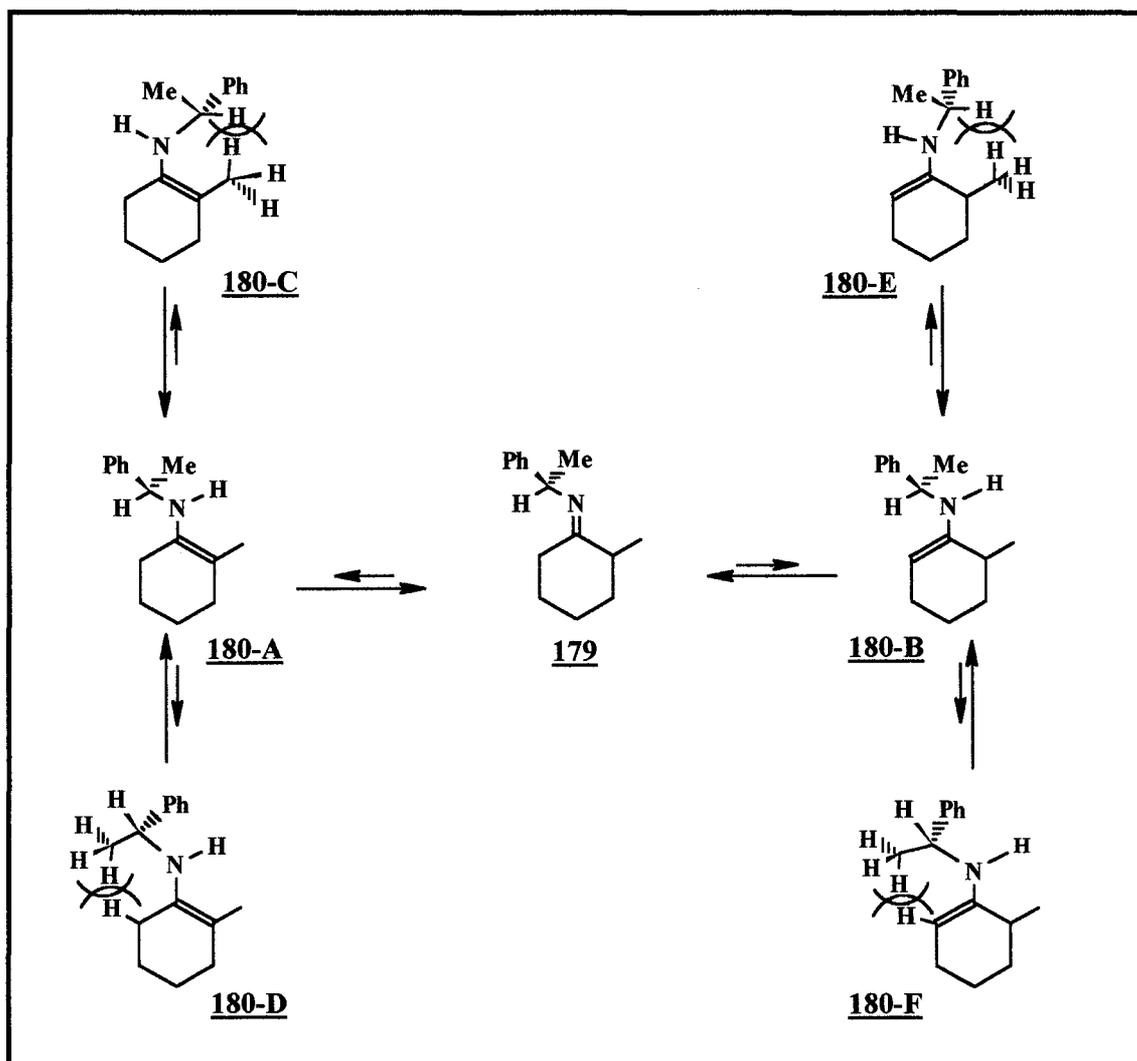


Figura 28: Estado de transição da adição de Michael em iminas quirais.

O ataque ao eletrófilo ocorre pela face π mais desimpedida da enamina (faces diastereotópicas), ou seja, oposta àquela ocupada pelo grupo fenila do indutor quiral.

A regioseletividade desta reação é explicada considerando-se o equilíbrio tautométrico da imina quiral com suas enaminas secundárias regioisoméricas correspondentes (esquema 64, abaixo). As conformações energeticamente preferidas (coplanares) **180-A** e **180-B** são aquelas onde as principais interações estéricas estão minimizadas. A transferência interna do próton, crucial para a regioseletividade, só é possível no caso da enamina mais substituída.



Esquema 64: Equilíbrio imina-enamina regioisoméricas.

A metodologia desenvolvida por d'Angelo é considerada como um dos melhores métodos de elaboração enantiosseletiva de centros quaternários e representou um importante avanço para a preparação de octalonas quirais. Altos rendimentos químicos e excessos enantioméricos (>90%), assim como o emprego de meio suave ou neutro e a possibilidade de recuperação do auxiliar quiral fazem deste um método muito atraente para a construção da octalona desejada.

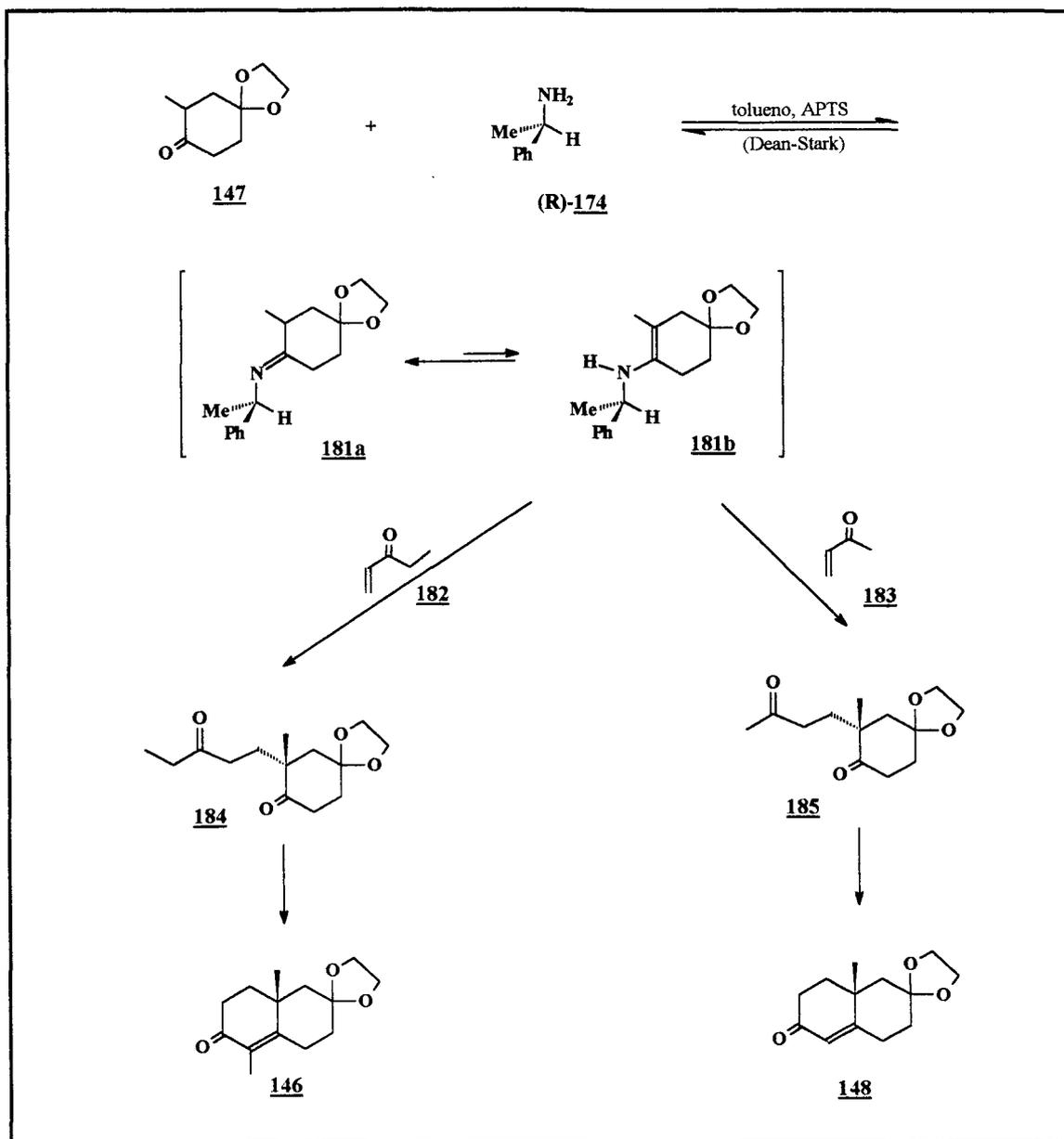
Inicialmente investigou-se a reação da 2-metilcicloalcanona **147** com *R*-feniletilamina ((*R*)-**174**) em benzeno, com remoção azeotrópica de H₂O, mas a formação da imina não foi significativa. Trocou-se o solvente

por tolueno (maior ponto de ebulição), mas não foi observada melhora significativa no rendimento. Observou-se que, para esta reação, o uso de APTS como catalisador é necessário. Evitou-se inicialmente o uso de ácido de Lewis por receio de que pudesse levar à abertura do cetel, porém notou-se que uma pequena quantidade de ácido (alguns cristais) não afetava a porção cetel da molécula.

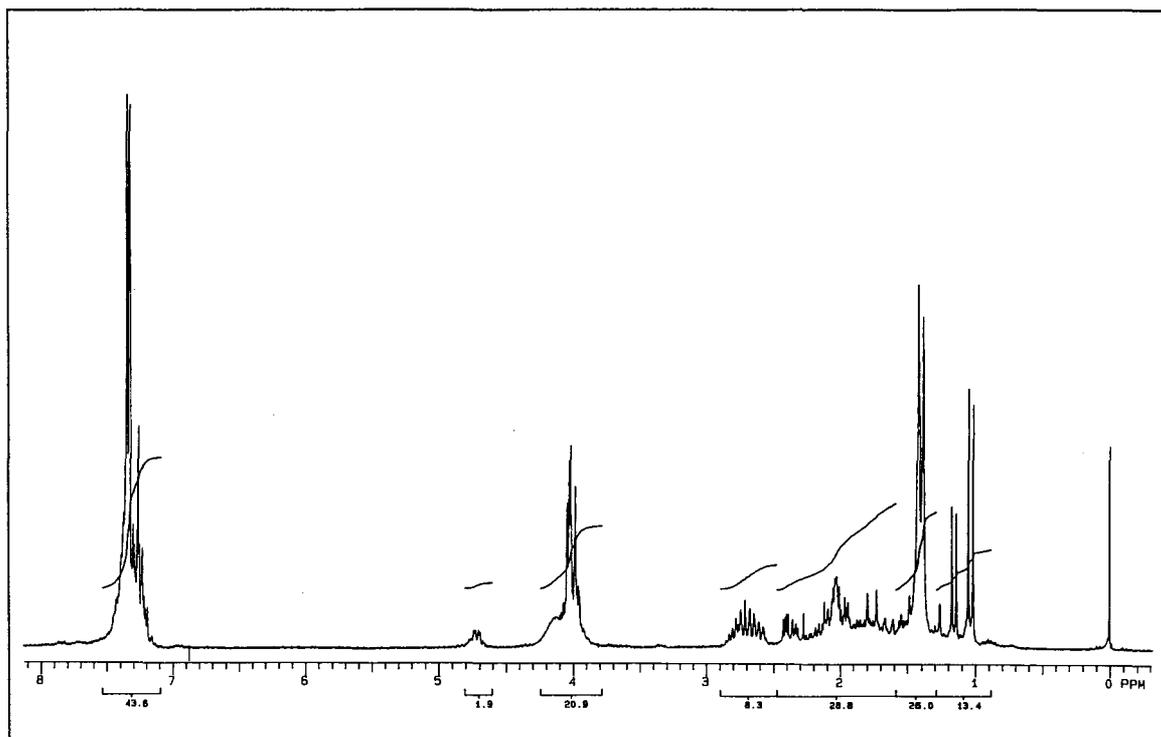
Então, a [10*R*]-8,8-etilenodioxo-10-metil- Δ^4 -octal-3-ona (**148**) e a [10*R*]-8,8-etilenodioxo-4,10-dimetil- Δ^4 -octal-3-ona (**146**) foram preparadas a partir da reação da imina **181b** com metilvinilcetona (**182**) e etilvinilcetona (**183**), respectivamente, com 38% de rendimento (esquema 65).

A reação de formação da imina quiral é realizada com 1 equivalente da cicloalcanona **147** em tolueno, e 2,5 equivalentes de (*R*)-(+)-feniletilamina, com catálise do APTS. Como se trata de uma reação reversível com formação de água, é necessário o uso de uma cabeça de destilação do tipo Dean-Stark para a remoção do azeótropo tolueno-H₂O, deslocando, assim, o equilíbrio no sentido da formação dos produtos.

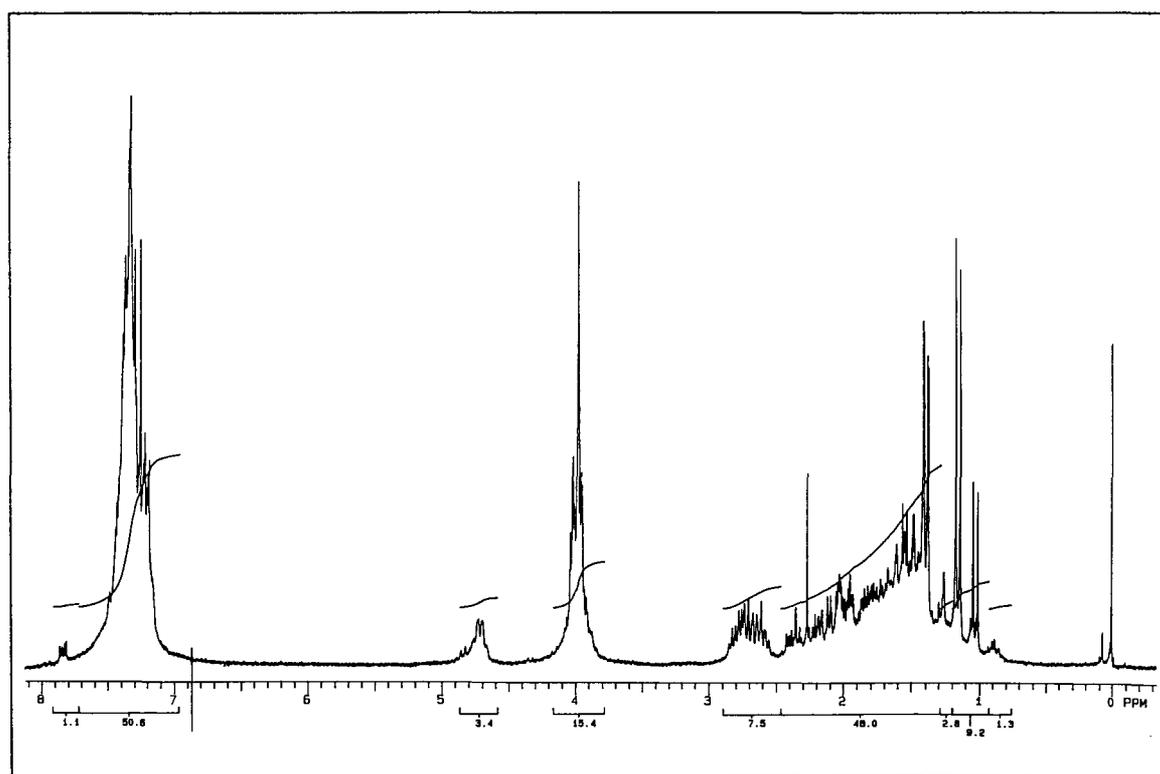
O desenvolvimento da reação foi acompanhado por RMN ¹H, onde se observa a diminuição gradativa do duplete referente aos hidrogênios metílicos da cetona a δ 1,02 ppm, e o aparecimento do duplete dos hidrogênios do grupo metila α -imina a δ 1,16 ppm (conforme mostram os espectros 24, 25 e 26). Após 4 horas de reação, não é mais observada mudança nas proporções imina-cetona no espectro RMN.



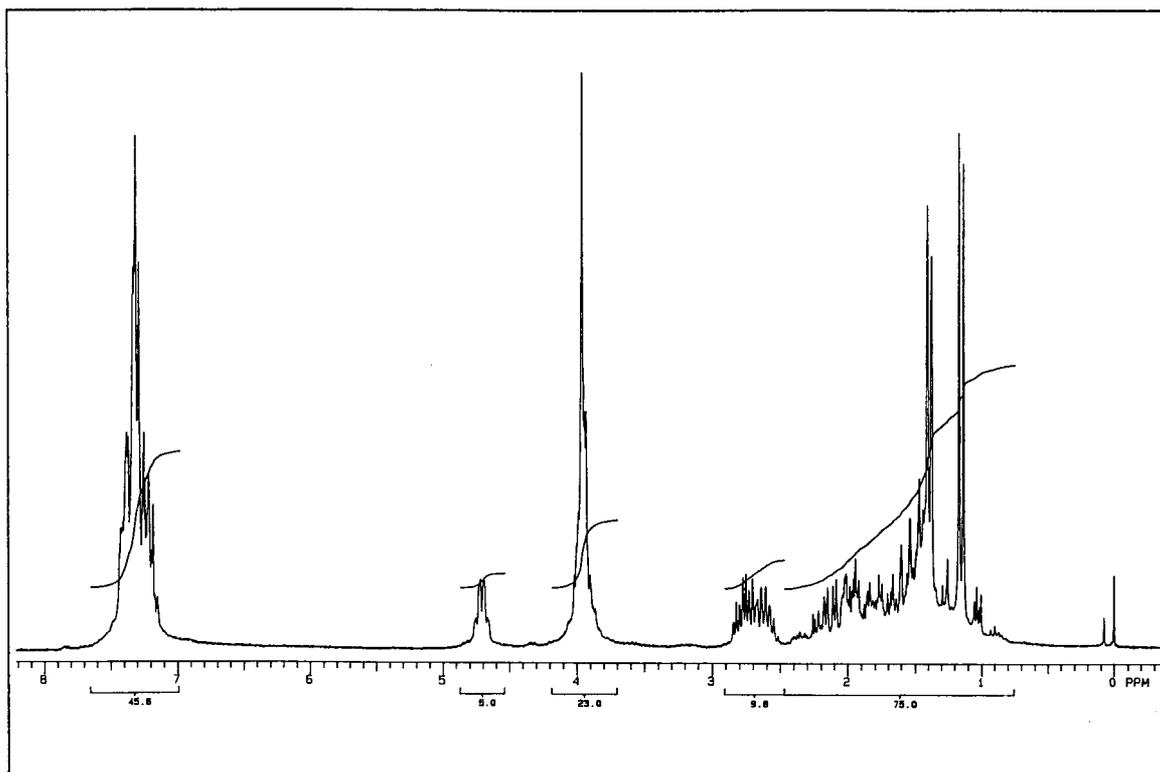
Esquema 65: Síntese enantiosseletiva das octalonas **146** e **148**.



Espectro 24: Preparação da imina **181** - 30min de reação.



Espectro 25: Preparação da imina **181** - 2h de reação.



Espectro 26: Preparação da imina **181** - 4h de reação.

A imina quiral **181** (na forma de seu tautômero enamina) é então alquilada com MVC ou EVC. A alquilação se dá pela face *Si* da enamina **181b**, uma vez que a face *Re* está bloqueada estericamente pela presença do grupo fenila, levando assim à formação enantiosseletiva do centro quaternário do carbono α -carbonila cíclica (configuração *R*).

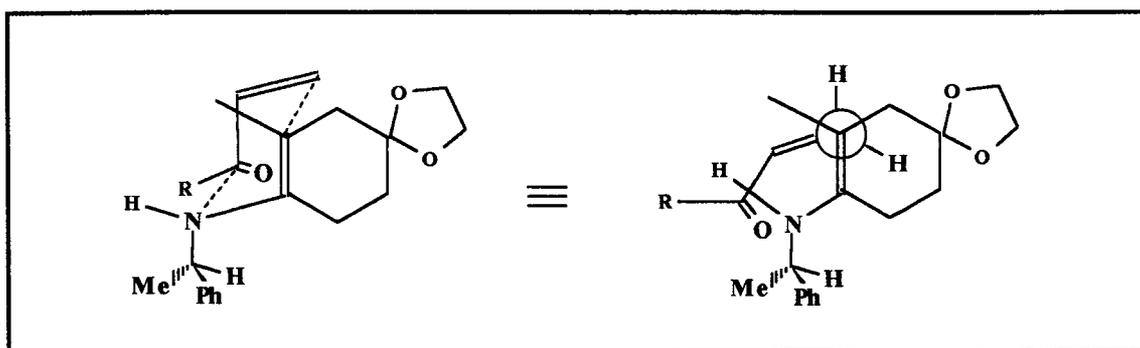


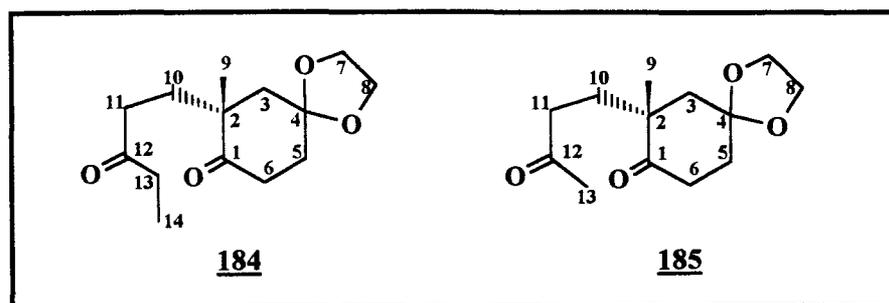
Figura 29: Adição do eletrófilo pela face *Si* da enamina **181b**.

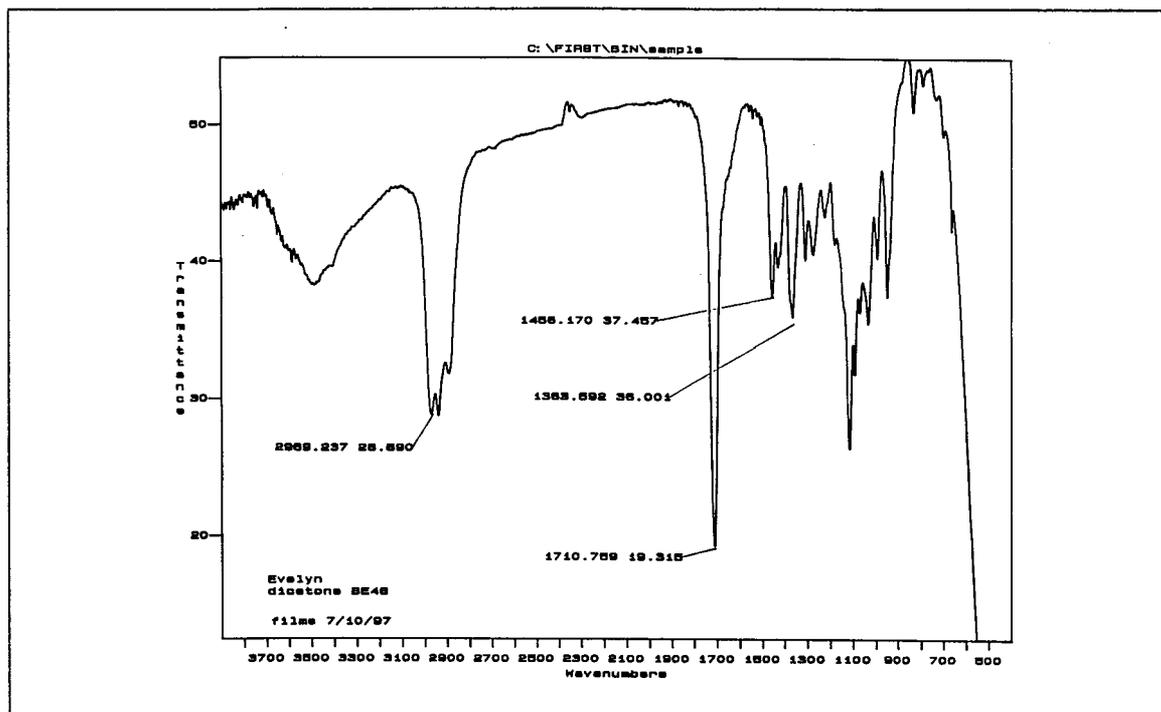
Como o equilíbrio tautométrico imina-enamina está muito deslocado no sentido da imina, esta reação de alquilação se dá muito lentamente (3 dias à temperatura ambiente). A hidrólise dos adutos de Michael em meio ácido leva às dicetonas **185** e **184** com rendimento médio de 44%, após purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel.

A recuperação de grande quantidade de material de partida não era esperada, uma vez que os espectros de RMN ^1H indicam uma boa conversão de cetona em imina. Problemas como o lento equilíbrio imina-enamina, assim como polimerização das alquilvinilcetonas podem ser responsáveis por este baixo rendimento. Porém, a adição de mais alquilvinilcetona durante a reação e aumento no tempo de reação não resultaram em melhoras significativas. A presença de ácido p-toluenossulfônico no meio reacional (mesmo em quantidade catalítica) pode ter interferido nos resultados, mas a destilação da imina formada não foi possível em função da escala utilizada.

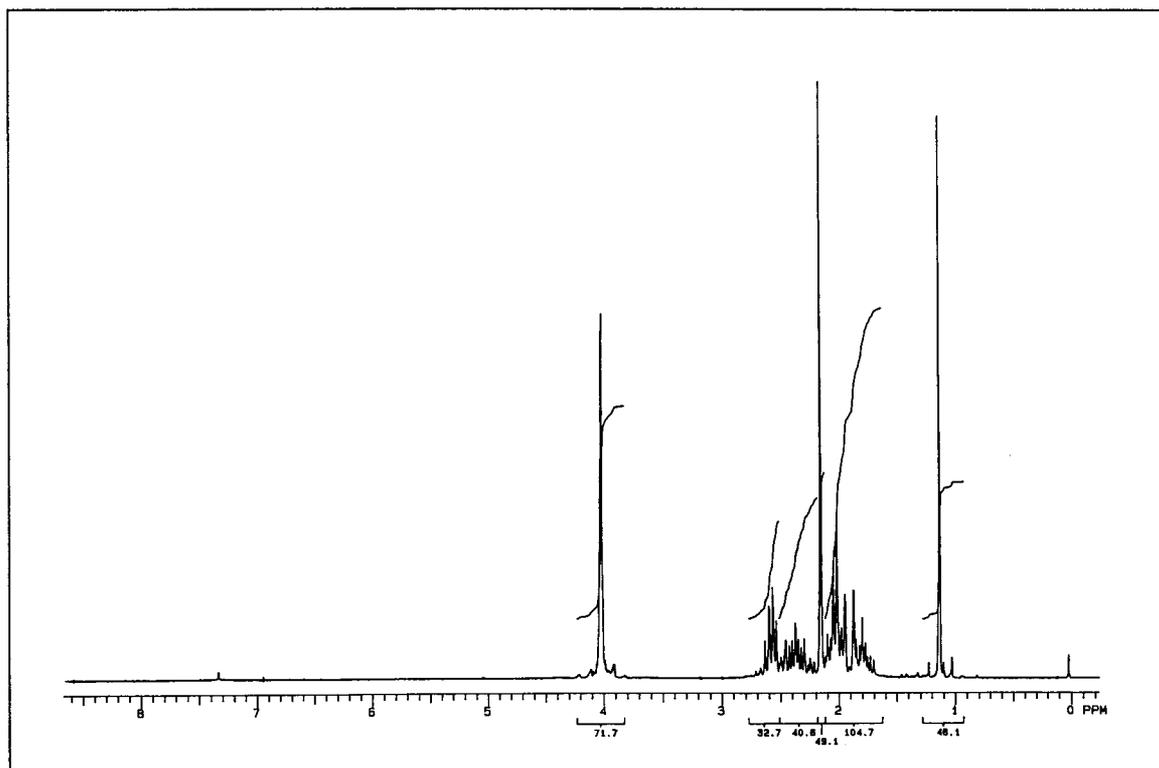
Enquanto várias iminas análogas são estáveis, podendo até serem guardadas em freezer, Sequeira⁷⁶ observou que a imina enantiômera (formada pela reação de **147** com (*S*)-**174**) é muito instável. Esta instabilidade talvez explique o baixo rendimento na obtenção do aduto de Michael desejado.

Os adutos de Michael **185** e **184** foram identificados por seus espectros de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C uni e bidimensionais, e por comparação com os dados de literatura⁷⁶.

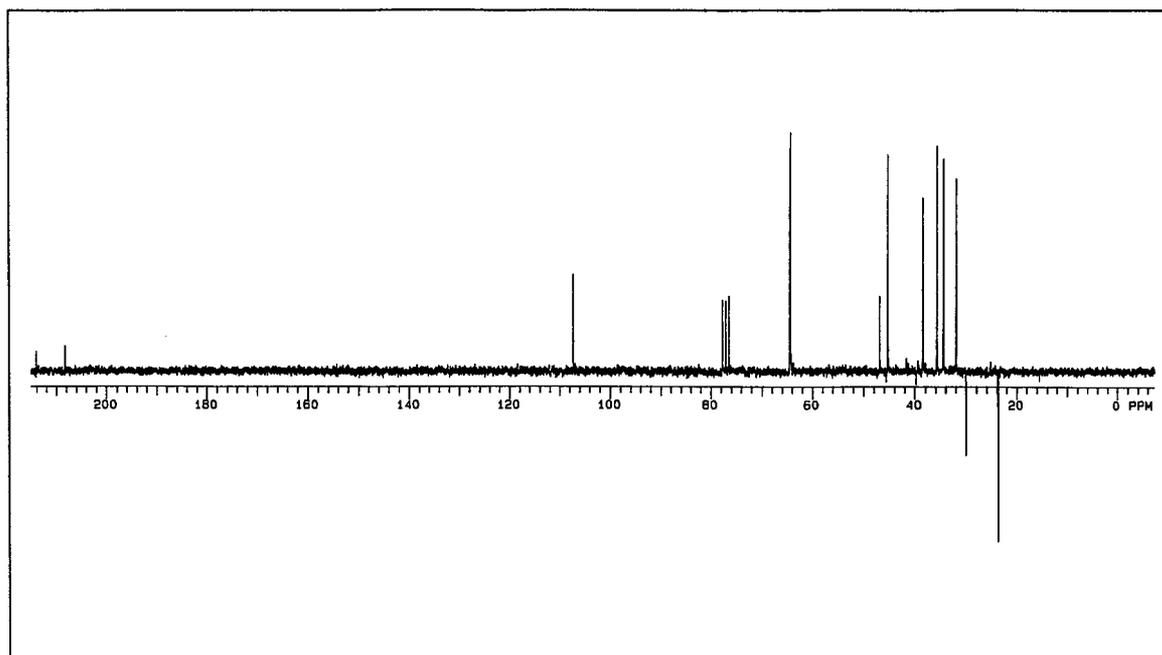




Espectro 27: IV da dicetona **185**.



Espectro 28: RMN ^1H da dicetona **185**.

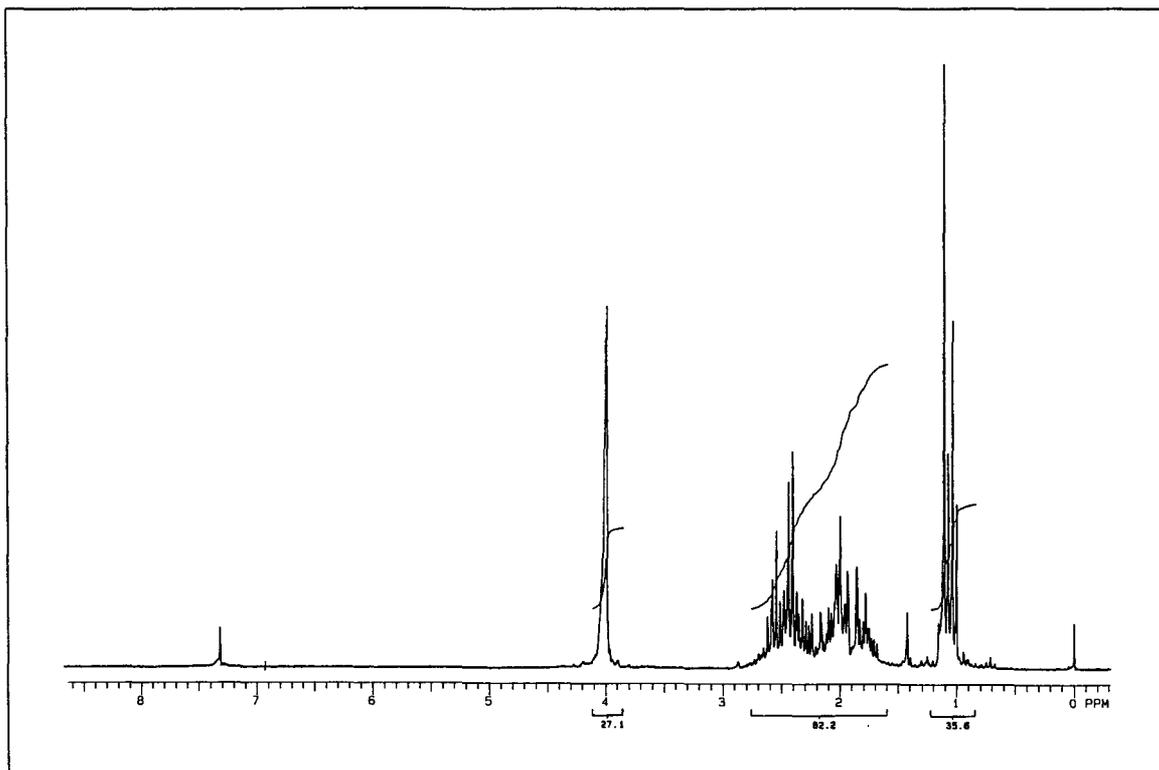


Espectro 29: APT da dicetona **185**.

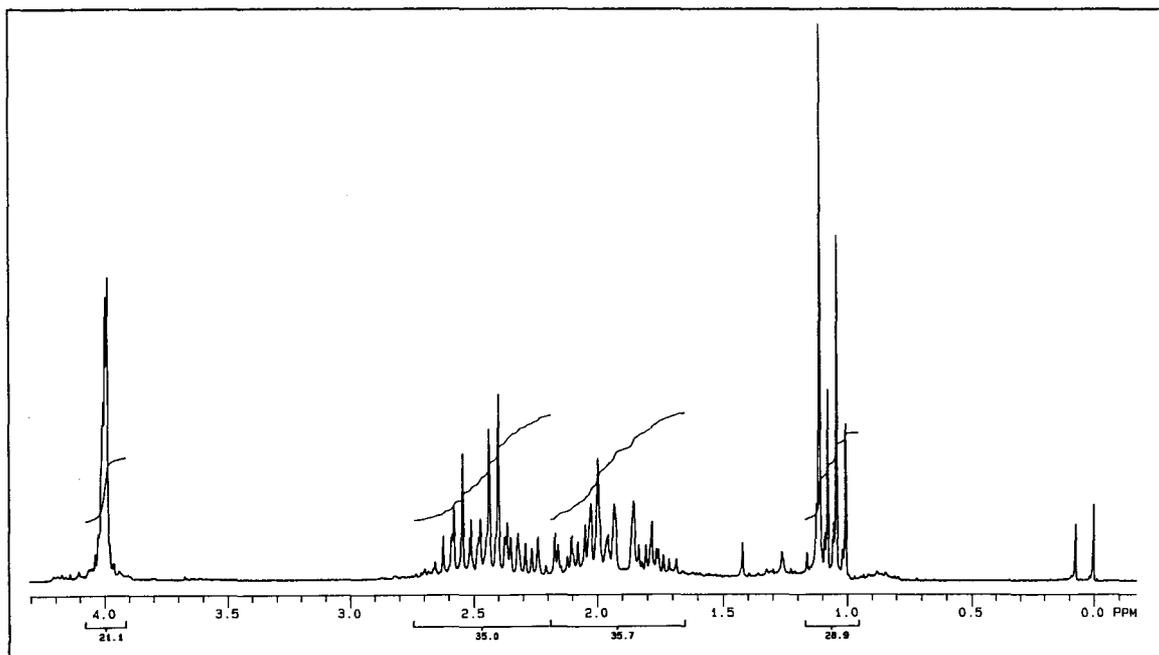
No espectro de IV de ambas dicetonas, observa-se a aproximadamente 1710 cm^{-1} a banda de estiramento da carbonila.

O espectro de RMN ^1H de **185** mostra singlete em δ 1,14ppm relativo aos hidrogênios metílicos H-9 e o singlete em δ 2,16 ppm da dos hidrogênios da metila α - carbonila, além do sinal dos hidrogênios do cetel em δ 4,0 ppm.

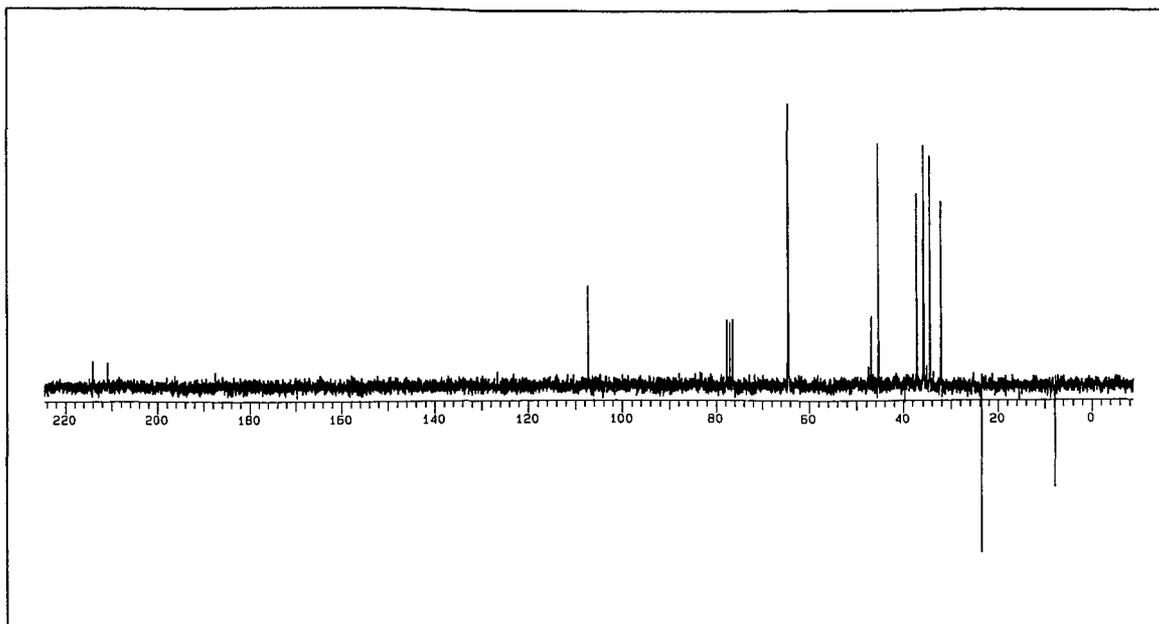
Pelo APT de **185**, atribui-se facilmente à δ 214,0 o sinal da carbonila cíclica e a δ 208,2 da carbonila acíclica. O carbono C-4 do cetel a δ 107,3 e C-2 quaternário a 46,9 ppm. Os sinais em δ 64,5 e 63,3 ppm correspondem aos C-7 e C-8 do etilenodioxí. Os sinais a δ 30,0 e 23,7 ppm correspondem, respectivamente aos carbonos metílicos C-13 e C-9. Os demais sinais correspondem aos carbonos metilênicos da molécula.



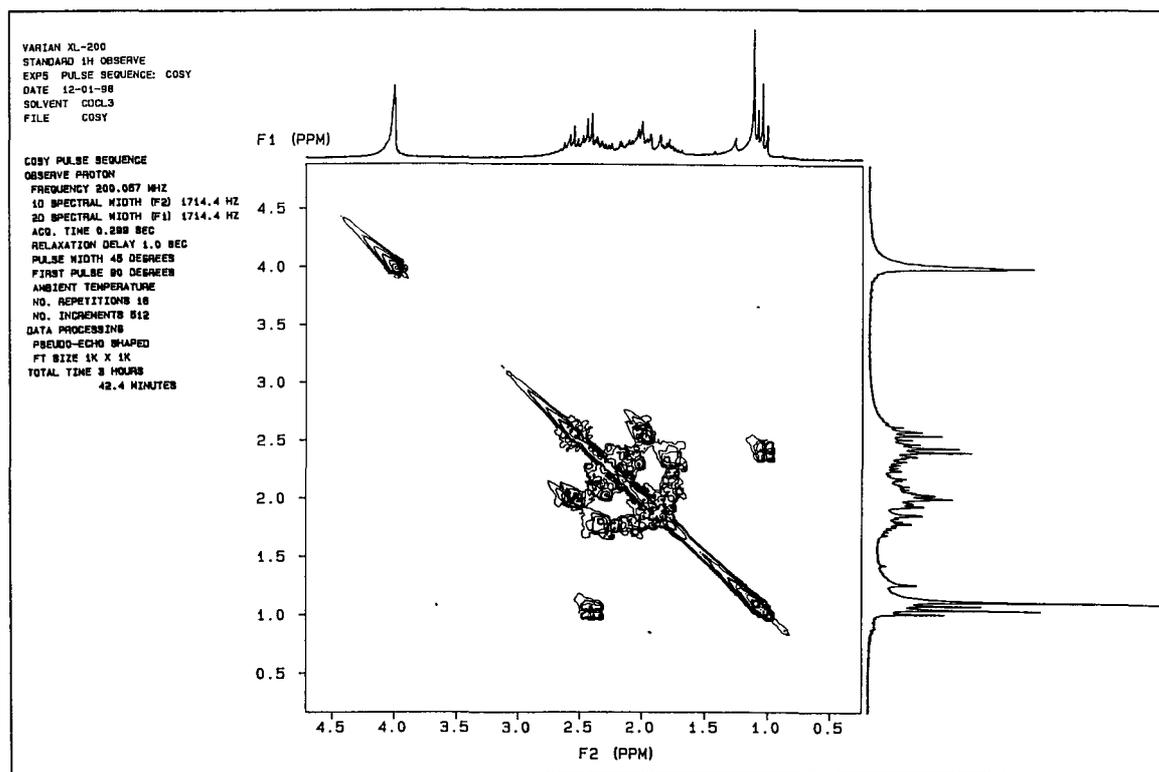
Espectro 30: RMN¹H da dicetona **184**.



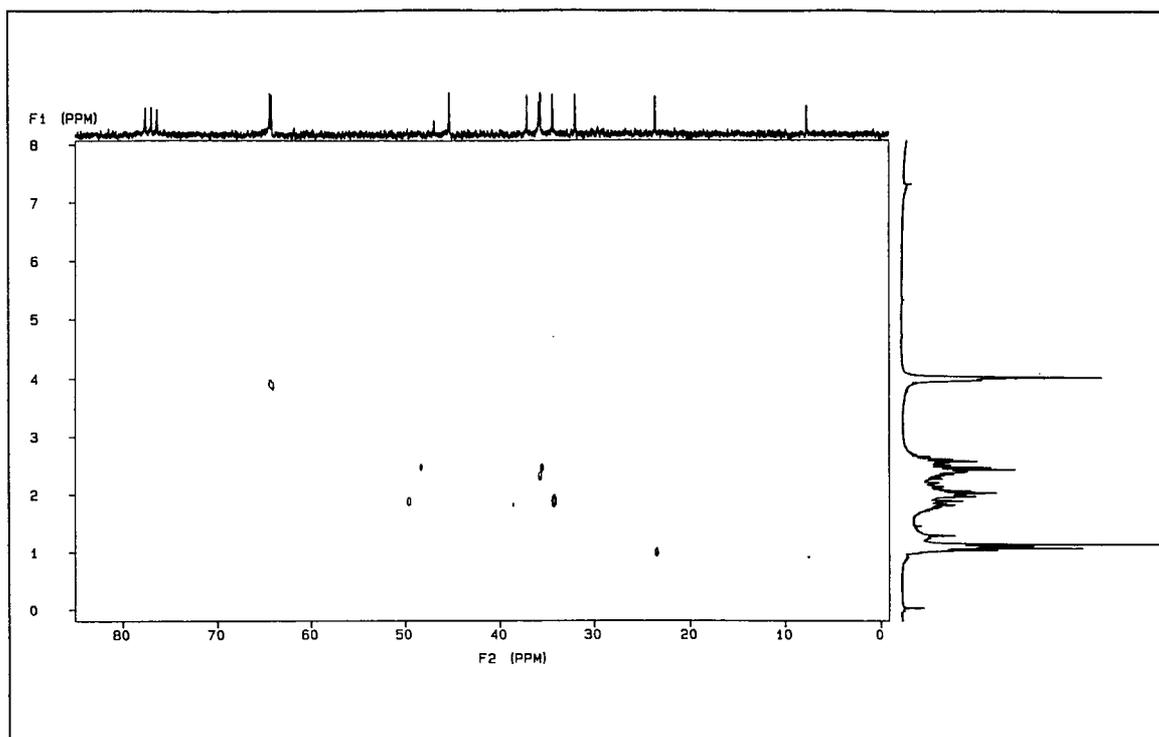
Espectro 31: Expansão da região δ 0-4,5 ppm do RMN ¹H da dicetona **184**.



Espectro 32: APT da dicetona 184.



Espectro 33: COSY da dicetona 184.



Espectro 34: HETCOR da dicetona **184**.

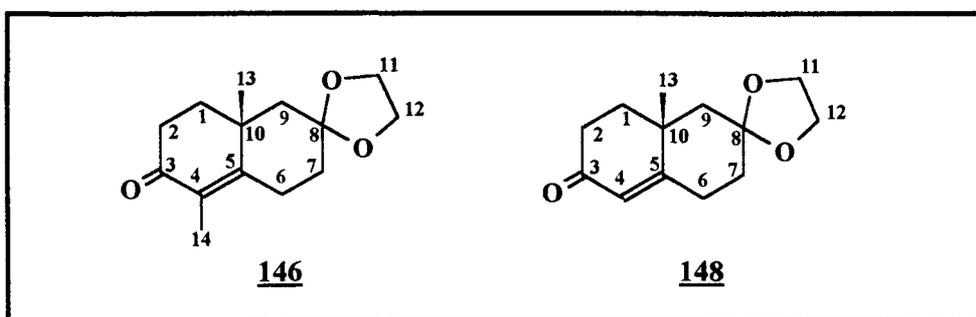
No aduto **184**, os hidrogênios metílicos em C-9 apresentam deslocamento químico de 1,11ppm (singlete). Os hidrogênios metílicos H-14, um tripleto, com deslocamento químico de 1,04 ppm ($J = 7,3$ Hz) acoplam com o CH_2 -13, um quarteto a δ 2,42 ppm. (expansão e COSY - espectros 31 e 33).

Da mesma forma que em **185**, as carbonilas do aduto **184** encontram-se a δ 214,0 ppm (C=O cíclica) e δ 210,8 (C=O acíclica). O C-4 do cetal encontra-se a δ 107,3 ppm, os C-7 e C-8 do etilenodióxi a δ 64,4 e δ 64,2 ppm e o C-2 quaternário a δ 46,9 ppm. A metila C-9 continua a δ 23,7 e a metila C-14 apresenta-se a δ 7,8 ppm.

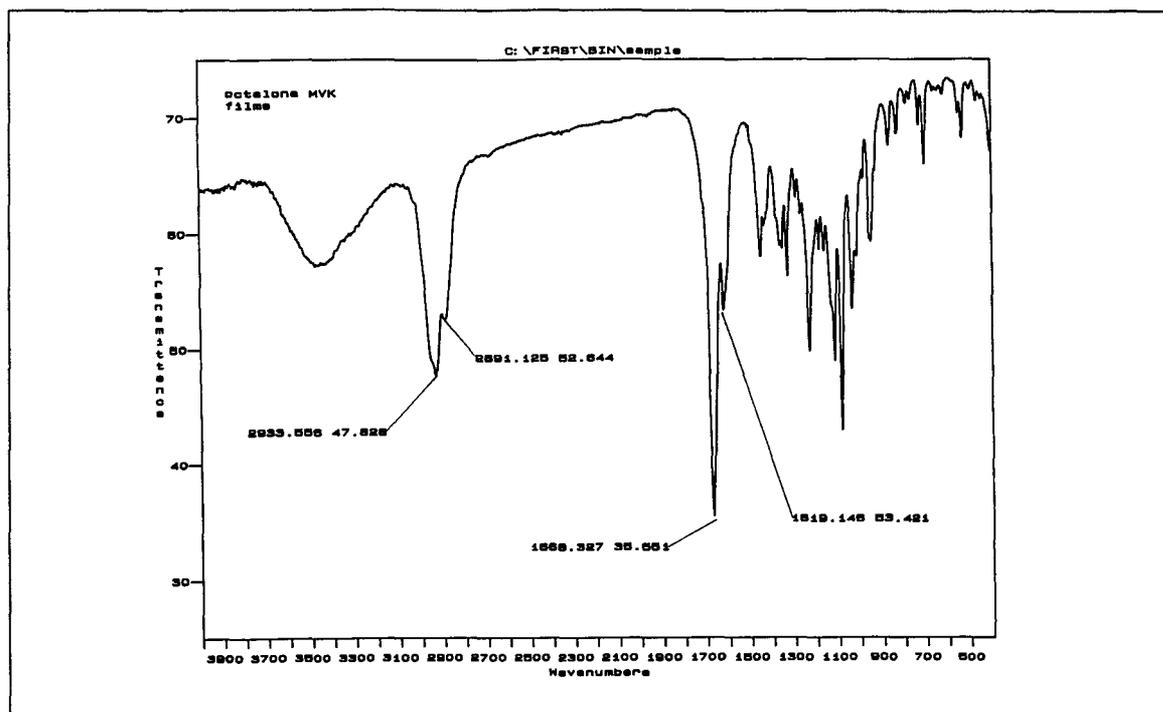
Pelo HETCOR atribuiu-se o sinal em δ 35,9 ppm ao carbono C-13.

As octalonas **148** e **146** foram preparadas pelo tratamento dos respectivos adutos quirais **185** e **184** com MeONa em MeOH e rendimento de 86%. As respectivas octalonas foram obtidas como únicos produtos isolados das reações. A determinação do excesso enantiométrico da octalona **148** foi realizado por dispersão de luz polarizada $[\alpha]_D$ e comparação com os valores da literatura^{76,122}. A octalona **148** foi sintetizada com 84% ee ($[\alpha]_D^{20} = + 167$ (C 2 ; EtOH)) e a octalona **146** apresentou $[\alpha]_D^{20} = + 135$ (C 0,8 ; CH₂Cl₂).

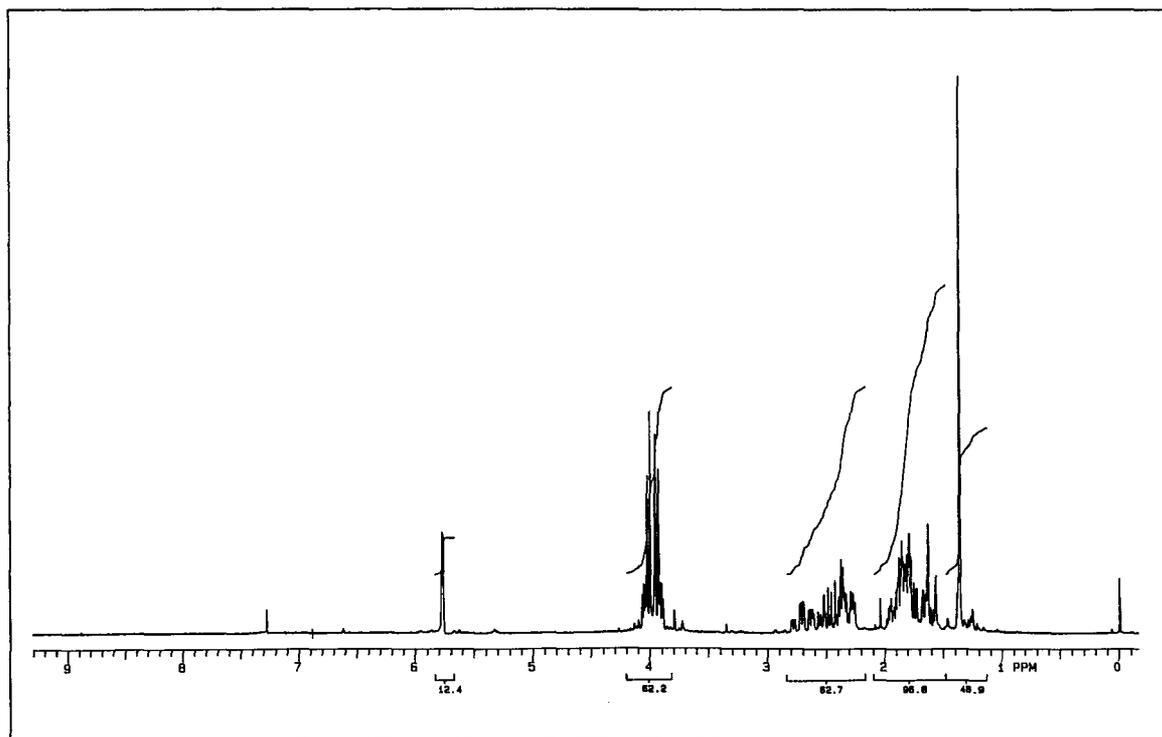
A identificação das octalonas foram feitas pela comparação dos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C com os dados de literatura.



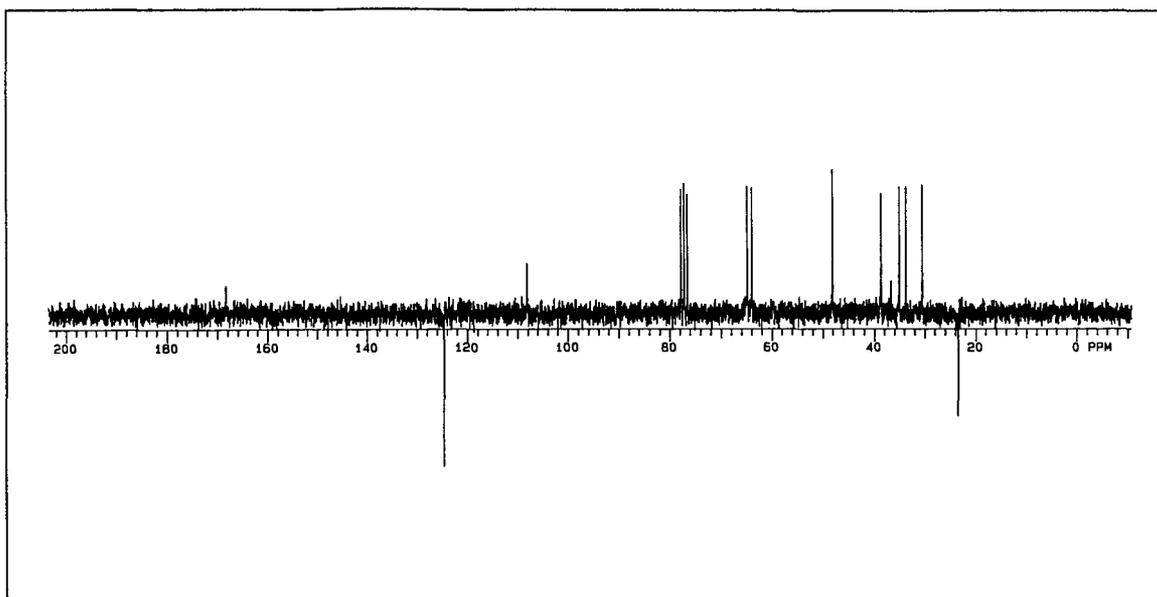
Os espectros de IR das octalonas apresentam a banda do estiramento C=O de carbonila conjugada na região de 1668 cm⁻¹, e em 1619 cm⁻¹ (ou 1613 cm⁻¹) o estiramento C=C.



Espectro 35: IV da octalona **148**.



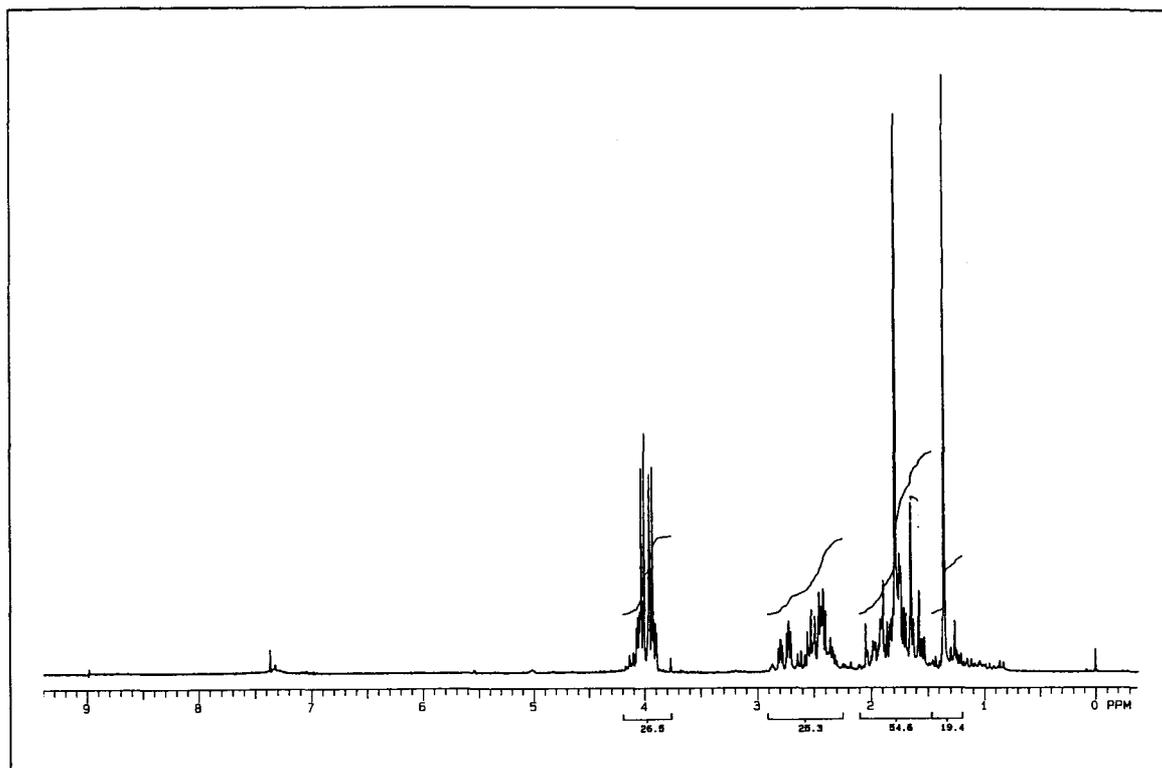
Espectro 36: RMN ^1H da octalona **148**.



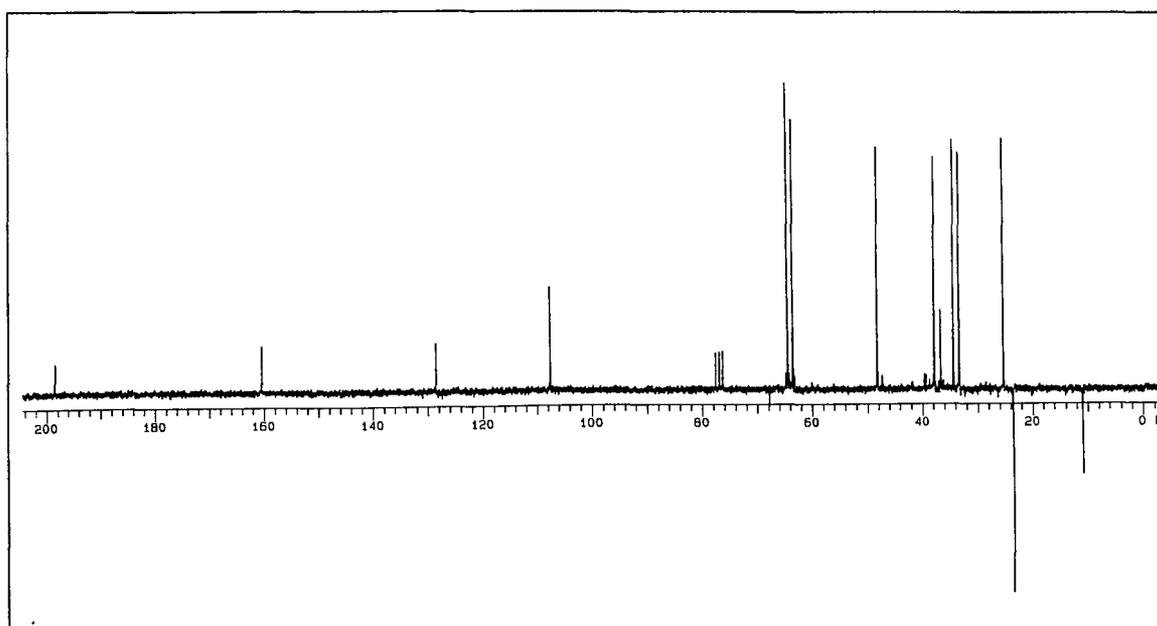
Espectro 37: APT da octalona **148**.

No espectro RMN ^1H da octalona **148**, o singlete em δ 5,76 refere-se ao sinal do hidrogênio vinílico H-4, o multiplete na região de δ 4,10 - 3,88 ppm aos hidrogênios metilênicos do grupo etilenodioxí e o singlete em δ 1,36 ppm aos hidrogênios da metila angular (H-13).

No espectro de APT deste mesmo produto, observa-se a δ 199,4 o sinal referente ao carbono carbonílico conjugado, a δ 168,2 o carbono sp^2 olefínico C-5, a δ 124,5 ppm o carbono olefínico C-4, e a δ 108,0 ppm o C-8 do cetal. Os carbonos do grupo etilenodioxí (C-11 e C-12) apresentam-se com deslocamento químico de 64,8 e 63,8 ppm, o carbono da metila angular C-13 com δ 23,4 e o carbono quaternário C-10 com δ 36,6 ppm, região característica de carbono em cabeça de ponte destes compostos.



Espectro 38: RMN ^1H da octalona **146**.



Espectro 39: APT da octalona **146**.

Comparativamente, a identificação da octalona **146** deu-se principalmente pela observação dos singletos a δ 1,4 ppm e a δ 1,8 ppm, correspondentes aos H-13 da metila angular e aos H-14 da metila vinílica, respectivamente.

Os hidrogênios metilênicos do etilenodioxo absorvem na mesma região da octalona **148**, isto é, entre δ 4,20 - 3,90 ppm.

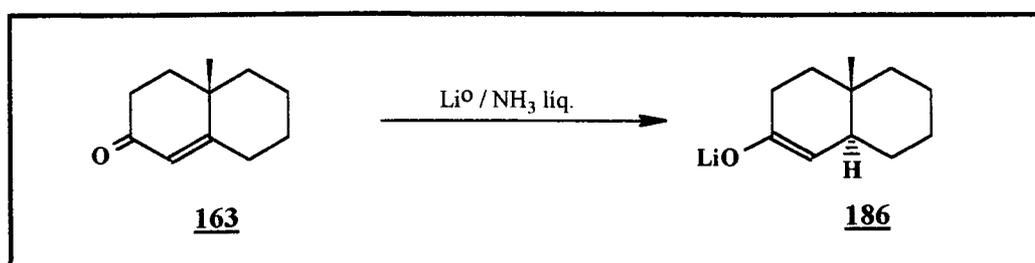
O sinal em δ 198,8 ppm no APT refere-se ao carbono carbonílico conjugado C-3. Os deslocamentos químicos de 160,5 ppm, 128,6 ppm e 107,6 ppm correspondem, respectivamente, aos carbonos C-5 (vinílico em cabeça de ponte), C-4 (vinílico α -carbonila) e C-8 (cetal).

Aos carbonos C-11 e C-12 do grupo etilenodioxo, correspondem os sinais em δ 64,6 ppm e δ 63,5 ppm. O sinal a δ 36,8 ppm foi atribuído ao carbono quaternário C-10 na cabeça de ponte, e os sinais em δ 23,5 e δ 10,9 ppm aos carbonos metílicos C-13 e C-14, respectivamente.

3.3 - Alquilação redutiva das octalonas:

A junção de anel trans no sistema decalínico do (-)-ambrox é indispensável para que suas características odoríferas sejam garantidas (**Regra Triaxial**)¹¹. Por isso, a reação de redução das octalonas **146** e **148** deve levar a uma decalona com esta estereoquímica.

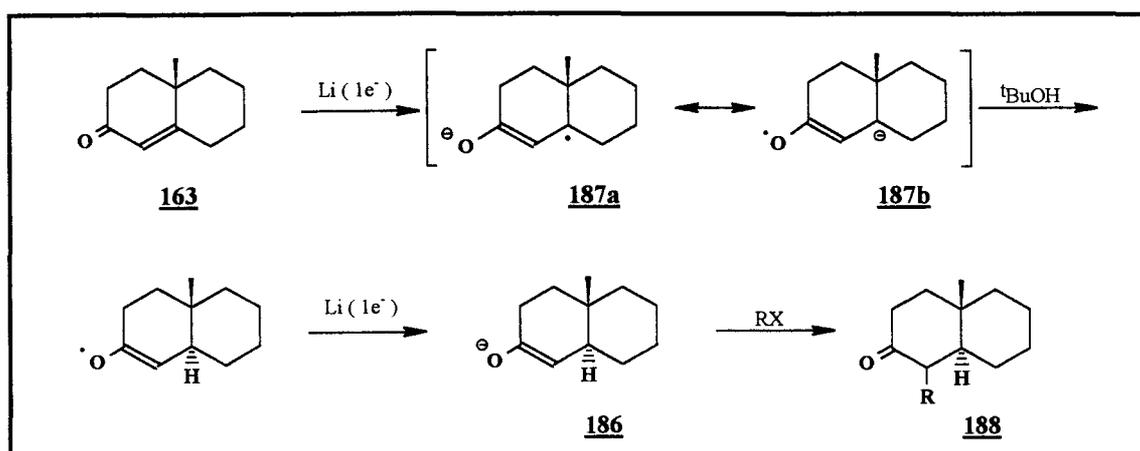
A alquilação na posição α de cetonas insaturadas, assim como a junção trans de anel podem ser obtidas a partir da reação de alquilação redutiva de octalonas com metal em solução. Esta alquilação redutiva de enonas tem sido muito utilizada para a alquilação regioespecífica de vários tipos de cetonas assimétricas^{123,124,125,126}. Compostos carbonílicos α,β -insaturados, em tratamento com Li em amônia líquida, são facilmente reduzidos aos enolatos da cetona saturada correspondente¹²⁷ (esquema 66).



Esquema 66: Enolato regioespecífico obtido pela redução com Li/NH₃ líq.

A reação do enolato **186** com um excesso de agente alquilante, tanto em amônia líquida quanto em algum outro solvente, leva à cetona α -alquilada **188**.

A estereoquímica da redução conjugada é estabelecida pela transferência de próton para o carbono β . Os resultados estereoquímicos refletem dois requerimentos básicos: existe uma preferência estereoeletrônica pela protonação perpendicular ao sistema enolato, e, uma vez que isto é alcançado, a estereoquímica do produto final corresponde à protonação da conformação mais estável do diânion intermediário, pelo seu lado mais desimpedido.



Esquema 67: Mecanismo da alquilação redutiva em Li/NH_3 liq¹²⁸.

Considera-se que o β -carbânion **187b** pode chegar a uma configuração tetraédrica definida, na qual o par isolado ocupa um orbital de tamanho aproximadamente igual ao orbital de uma ligação C-H. O produto é formado pela protonação deste carbânion na sua configuração mais estável.

Na redução de octalonas do tipo **163**, somente dois dos três possíveis estados de transição para a protonação (envolvendo a conformação semi-cadeira do anel A) são estereoeletronicamente permitidos^{129,130}.

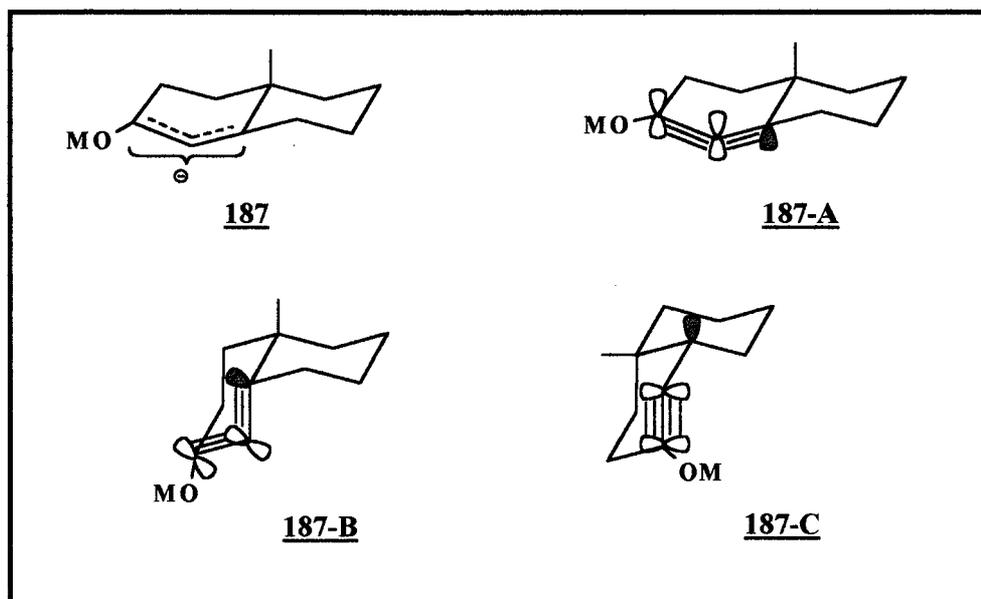


Figura 30: Conformações e arranjos dos orbitais no estado de transição para a protonação.

Nas conformações **187-A** e **187-B**, há a sobreposição do orbital da futura ligação C-H com o sistema π do enolato. O confômero *cis* **187-C** não é permitido porque não preenche o requerimento básico, a sobreposição dos orbitais. Para haver esta sobreposição entre os orbitais da ligação dupla e o do β -carbânion, este último deve estar perpendicular ao plano da dupla do enolato. Assim, a aproximação do H ocorre de forma axial ao anel A. O produto formado será aquele mais estável dos dois isômeros (*cis* ou *trans*), desde que a adição do H se dê de forma axial ao anel da cetona. A conformação da forma *cis* **187-C** da decalona, não permitida no estado de transição, normalmente é mais estável do que o isômero *trans*, pois é a conformação que apresenta menos problemas de interações 1,3-diaxiais. Entretanto, a forma *cis* permitida **187-B** é menos estável do que a *trans* **187-A**, uma vez que esta última é a que garante menos interações daquele tipo. Por isso, o produto da redução de octalonas do tipo **187** é exclusivamente uma decalona com junção de anel *trans*¹³¹.

Em 1961 foi que se observou que podiam ser obtidos produtos de C-alquilação do enolato de lítio (gerado nestas condições) se um agente alquilante fosse adicionado à mistura reacional no final da reação, ao invés do doador de prótons¹²³. O procedimento normalmente empregado envolve: 1) A geração de um enolato de Li de uma cetona não simétrica, pela redução da correspondente cetona α,β -insaturada com 2 equivalentes de Li em NH_3 líq., contendo um ou nenhum equivalente de doador de prótons. 2) Reação deste enolato com um excesso de agente alquilante, tanto em amônia líquida quanto em algum outro solvente. Co-solventes como THF ou éter também são muito empregados.

A presença de doadores de prótons no meio reacional pode levar à conversão da cetona α,β -insaturada a seu álcool secundário saturado. Se um excesso de doador está presente ou é adicionado ao final da reação enquanto o metal ainda está livre na mistura reacional, a redução da cetona saturada ocorre facilmente^{131,132}.

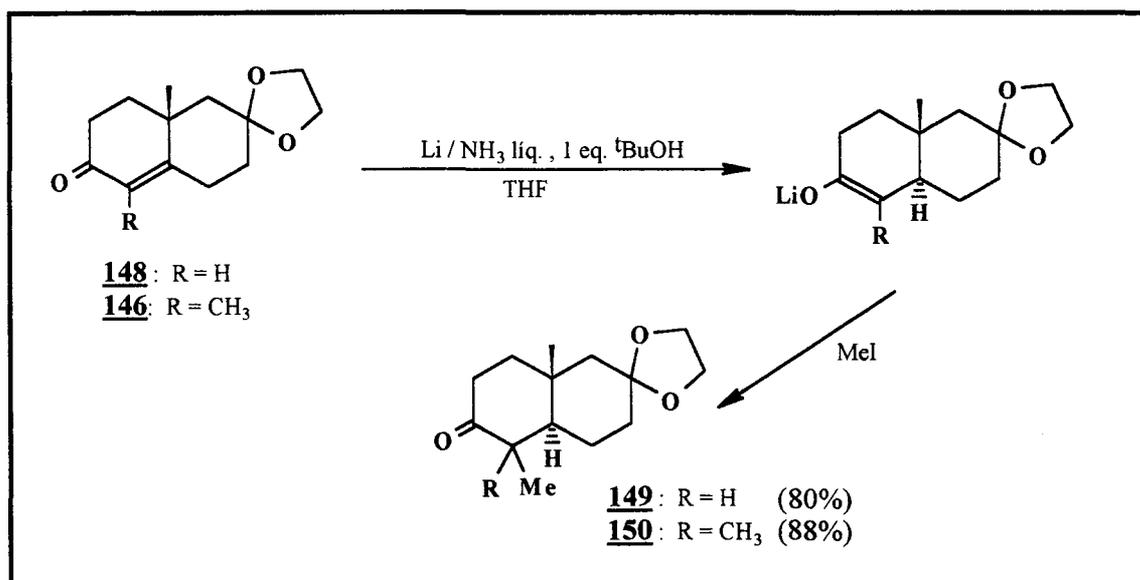
Por isso, optou-se inicialmente por realizar esta reação sem a presença de fontes de externas de prótons, conforme literatura. Heathcock¹³³, assim com Uda¹³⁴ e Andersen¹³⁵, relata a alquilação redutiva de uma dimetiloctalona em Li/ NH_3 líq. com MeI. Testou-se esta metodologia em uma molécula modelo, mas obteve-se a redução da dupla ligação (sem a alquilação), e até a redução da carbonila à álcool.

Entretanto, Stork¹²⁷ observou que na reação de alquilação redutiva da 4,10-dimetil- $\Delta^{4(5)}$ -3-octalona obtinha-se quase todo o produto com a dupla reduzida, sem alquilação. A formação de enolatos de lítio insolúveis em amônia líquida pode ser responsável pelo fracasso destas reações. Por isso, um procedimento alternativo é proposto. Ele envolve a substituição da amônia líquida por THF seco, antes da alquilação. Este procedimento foi aplicado para a alquilação redutiva das octalonas **146** e **148**, mas somente as cetonas saturadas foram isoladas. Este resultado sugere que não houve formação do enolato de

Li intermediário, provavelmente porque a amônia não é capaz de doar um próton para a redução do carbono β .

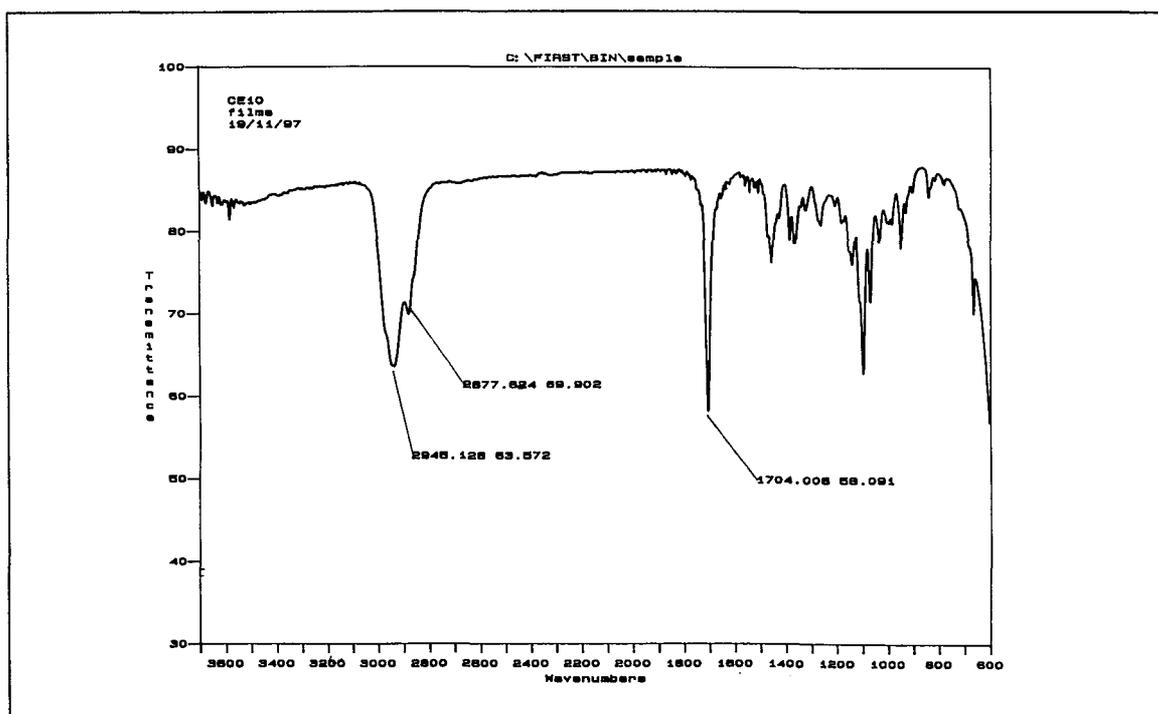
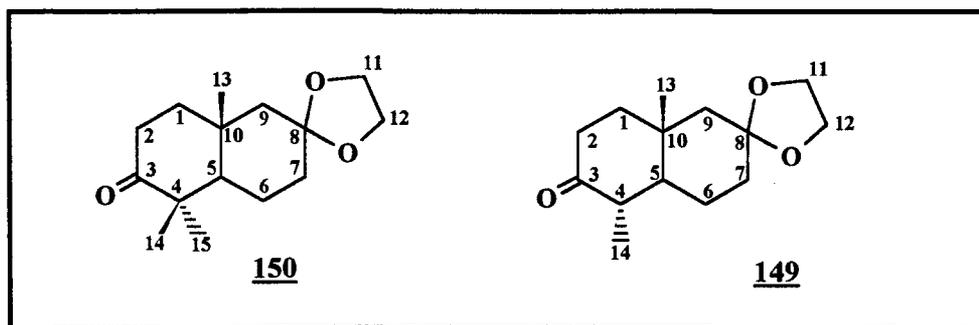
Como pareceu ser necessária a presença de um doador de prótons na primeira etapa de reação, a alquilação redutiva das octalonas foi realizada com a adição de 1 equivalente de $t\text{BuOH}$, conforme Watt¹³⁶. Se somente 1 eq. de doador de próton é empregado, forma-se apenas o enolato, que então pode ser alquilado.

O material de partida em THF e o equivalente de $t\text{BuOH}$ seco são colocados na amônia líquida, destilada sob sódio. Só então, 1,2 eq. de Li° são adicionados. A mistura reacional perde a cor azul após 15 min sob agitação, indicando o consumo do Li (isto é, dos elétrons dados pelo Li). À solução incolor do enolato adiciona-se o MeI. Nestas condições, os produtos alquilados **149** e **150** foram obtidos com 88 e 80% de rendimentos, respectivamente.

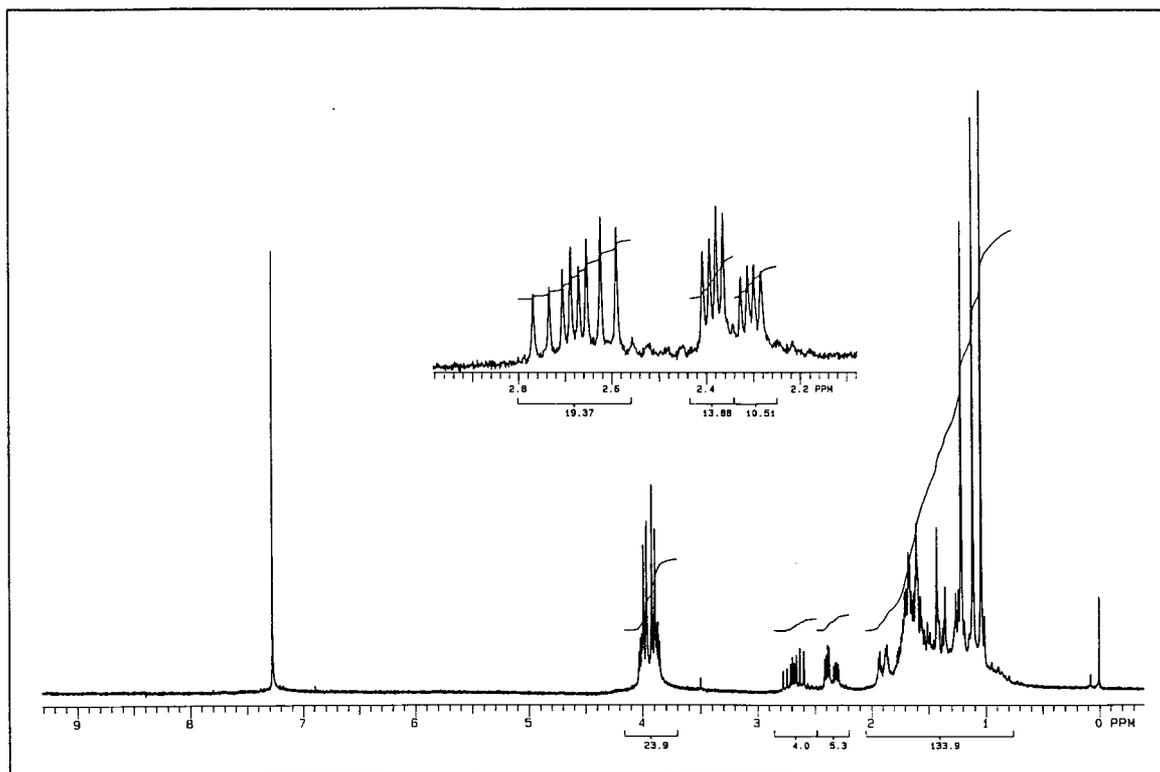


Esquema 68: Alquilação redutiva das octalonas **146** e **148**.

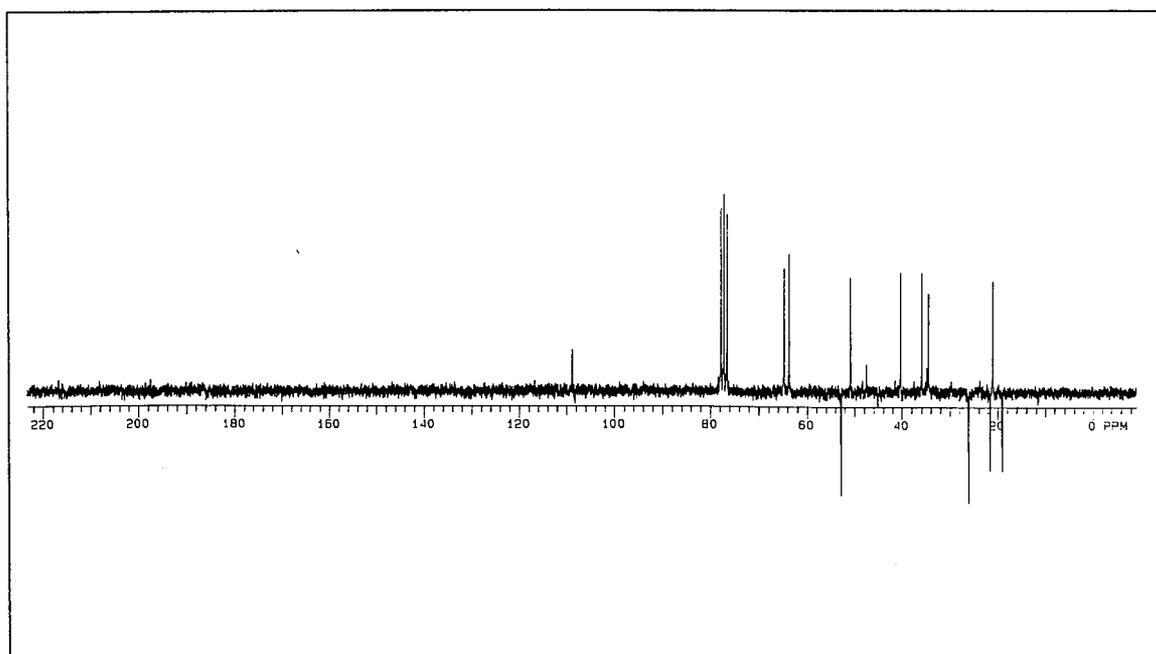
As decalonas **149** e **150** foram identificadas por seus espectros de IV, RMN ^1H (uni e bidimensionais) e APT.



Espectro 40: IV do composto 150.



Espectro 41: RMN ^1H do composto **150**.



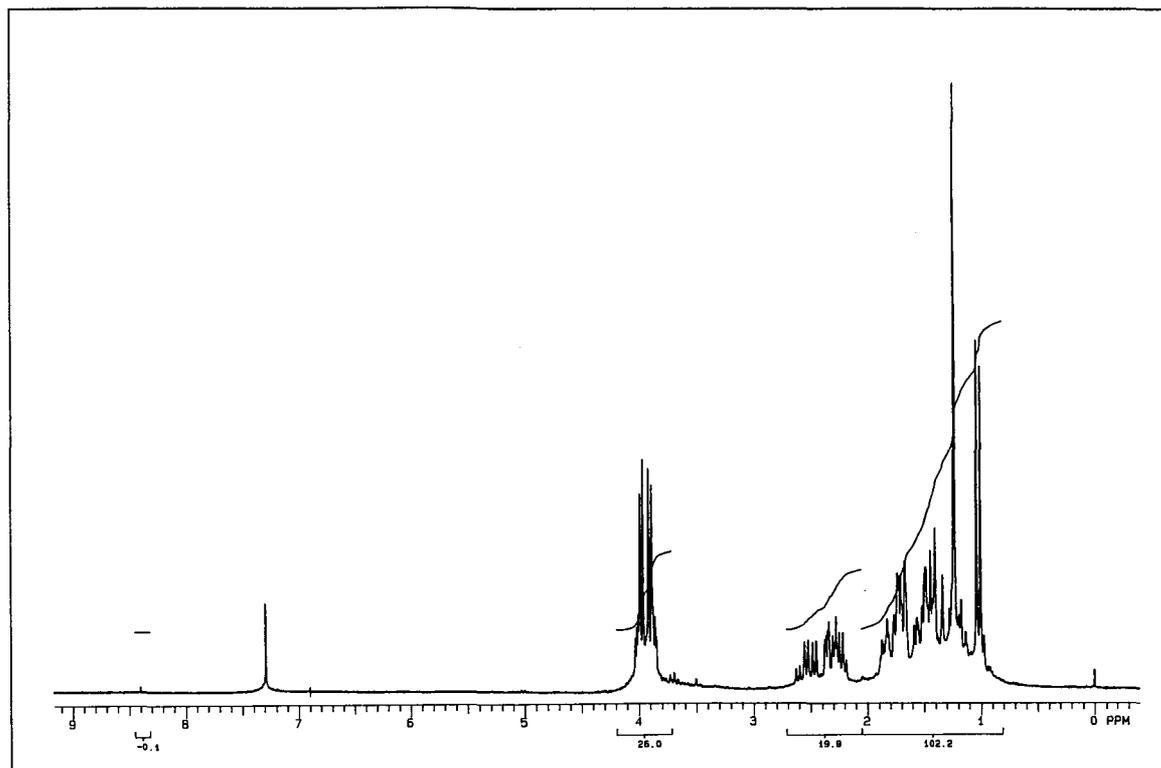
Espectro 42: APT do composto **150**.

Nos espectros de IV observa-se as carbonilas das respectivas decalonas **149** e **150** em 1707 cm^{-1} e 1704 cm^{-1} .

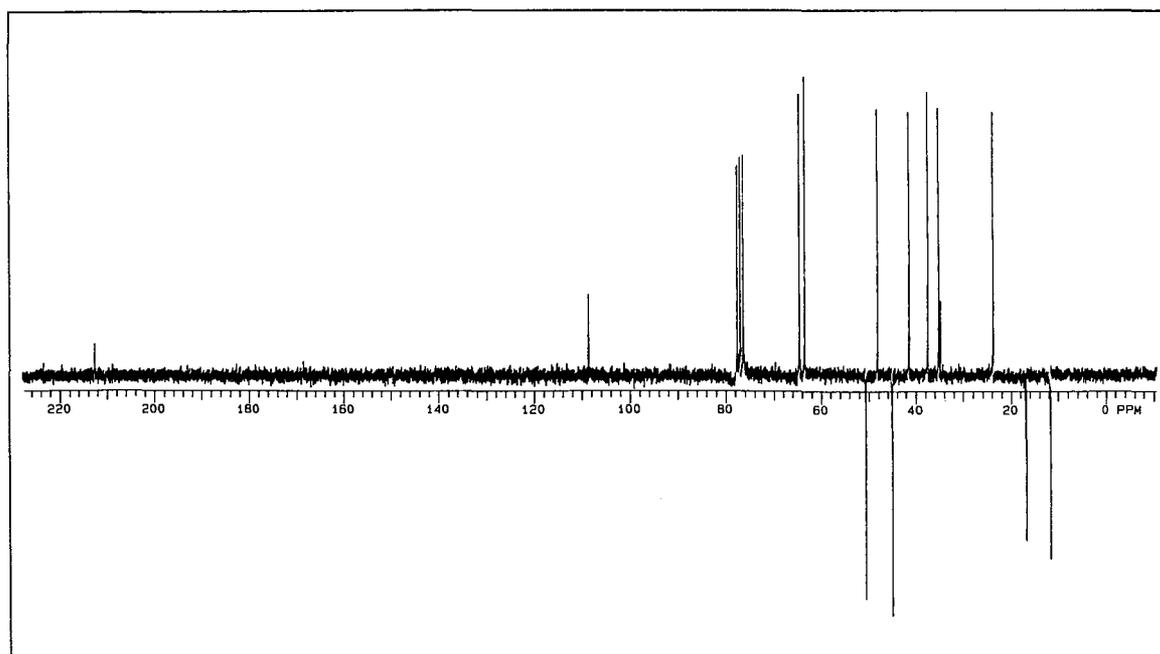
No espectro de RMN ^1H da decalona **150**, observam-se três singletos em campo alto. Dois deles, em $\delta\ 1,04\text{ ppm}$ e $\delta\ 1,11\text{ ppm}$, correspondem aos hidrogênios das metilas α -carbonila C-14 e C-15, respectivamente. O singlete em $\delta\ 1,21\text{ ppm}$ é referente aos hidrogênios da metila angular C-13. Os hidrogênios metilênicos do grupo etilenodioxí apresentam-se na região $\delta\ 4,10 - 3,80\text{ ppm}$. Os sinais centrados em $\delta\ 2,68\text{ ppm}$ e $\delta\ 2,36\text{ ppm}$ com integração para 1H cada, acoplam entre si e correspondem aos hidrogênios H-2 axial e equatorial, com acoplamento geminal ($J=16,2\text{ Hz}$).

O duplo duplo dubleto a $\delta\ 2,68\text{ ppm}$ foi atribuído ao H-2 ax, pois além do acoplamento geminal, apresenta um acoplamento com $J=12,5\text{ Hz}$ característico de acoplamento ax-ax, e $J_{\text{H}2\text{ax-H}1\text{eq}}=6,5\text{ Hz}$. Logo, o sinal em $\delta\ 2,36\text{ ppm}$ deve corresponder ao H-2 eq. ($J_{\text{gem}}=16,2\text{ Hz}$, $J_{\text{ax- eq}}=6,5\text{ Hz}$ e $J_{\text{eq- eq}}=3\text{ Hz}$). O H-5 e os demais hidrogênios encontram-se na região de $\delta\ 2,00 - 1,00\text{ ppm}$.

O espectro de APT apresenta a $\delta\ 108,7\text{ ppm}$ o C-8 do cetál e a $\delta\ 64,6\text{ ppm}$ e $\delta\ 63,7\text{ ppm}$ os CH_2 's do etilenodioxí. O sinal para baixo em $\delta\ 52,7\text{ ppm}$ refere-se ao C-5 da cabeça de ponte, e os carbonos metílicos C-15, C-14 e C-13 em $\delta\ 26,1\text{ ppm}$, $\delta\ 21,5\text{ ppm}$ e $\delta\ 19,0\text{ ppm}$, respectivamente. O carbono C-4 encontra-se a $\delta\ 34,85\text{ ppm}$ e o C-10 a $\delta\ 47,5\text{ ppm}$. Os demais sinais correspondem aos carbonos metilênicos. A carbonila (com tempo de relaxação muito alto) aparece discretamente na região de $\delta\ 215\text{ ppm}$.



Espectro 43: RMN ^1H do composto **149**.



Espectro 44: APT do composto **149**.

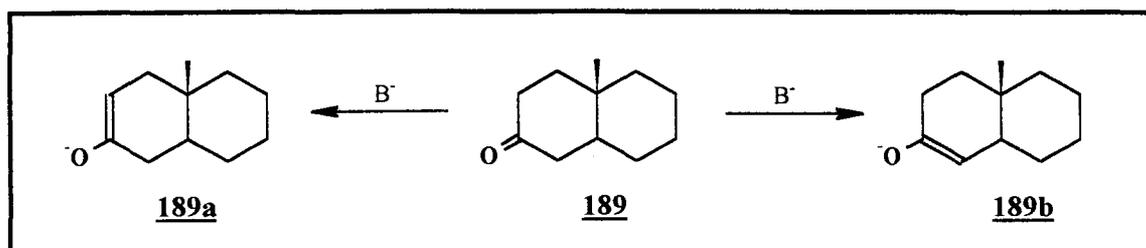
O RMN ^1H da decalona **149** apresenta um singleto em δ 1,23 ppm dos hidrogênios da metila angular (H-13), o multiplete do grupo etilenodioxí na região característica (δ 4,10-3,80), e um dubleto com integração para 3H em δ 1,04 ppm dos hidrogênios da metila (H-14) introduzida nesta reação. O conjunto de sinais entre δ 2,65 - 2,10 ppm integra para 3H, provavelmente os hidrogênios dos carbonos α -carbonila.

No APT desta decalona, além dos sinais característicos do cetál, observa-se a carbonila em δ 212,6 ppm, o CH C-5 cabeça de ponte com sinal negativo em δ 50,6 ppm, o CH C-4 α -carbonila em δ 45,0 ppm, o carbono da metila angular C-13 em δ 16,8 ppm e o carbono da metila C-14 em δ 11,6 ppm. O carbono quaternário C-10 encontra-se a δ 34,8 ppm.

A metila angular em sistemas decalínicos com junção *cis* de anel apresenta deslocamento químico na ordem de 27 ppm, enquanto que em sistemas com junção *trans*, este deslocamento fica na faixa de 15 ppm¹³⁷. Assim, pela observação dos deslocamentos químicos dos carbonos das metilas angulares dos dois compostos, pode-se afirmar que as decalonas obtidas apresentam a junção de anel *trans* desejada.

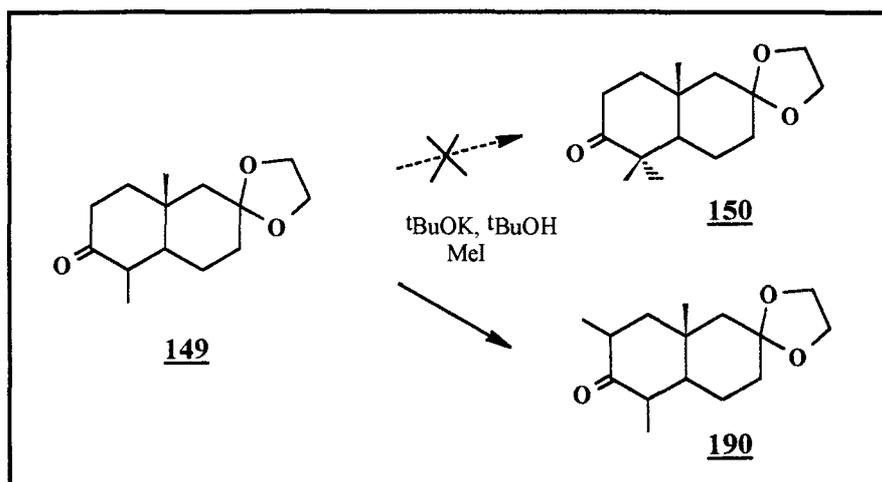
3.3.1 - Obtenção da decalona 150 a partir da decalona 149:

A alquilação de decalonas do tipo **189** em presença de base leva ao produto alquilado em C-2, resultado da alquilação do enolato termodinâmico **189a**. Entretanto, Kutney⁴⁵ relata a alquilação do C-4 com ^tBuOK quando este carbono já possui um substituinte alquila, sugerindo, então, que o enolato **189b** seria o termodinamicamente mais estável se C-4 for substituído.



Esquema 69: Formação dos enolatos regioisoméricos.

A decalona **149** foi submetida às mesmas condições de reação sugeridas por Kutney⁴⁵ (5 eq. ^tBuOK em ^tBuOH e 5 eq. MeI), mas somente o produto de alquilação do enolato análogo a **189a** foi obtido (esquema 70). O aumento da temperatura e do tempo de reação (condições para equilíbrio) não resultou na obtenção do produto desejado.

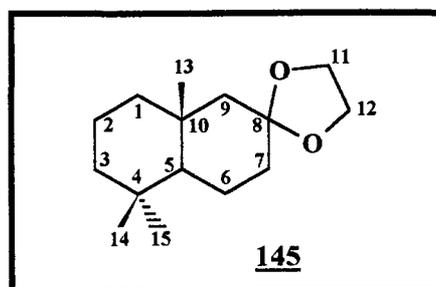


Esquema 70: Alquilação da decalona **149** com MeI e ^tBuOK.

Os resultados sugerem que, apesar de mais substituído, o enolato análogo a **189b** não é formado preferencialmente nestas condições. Ou, caso seja formado, a alquilação axial (preferencial em enolatos cíclicos) pode ser dificultada por interações estéricas com a metila angular ou H-2ax.

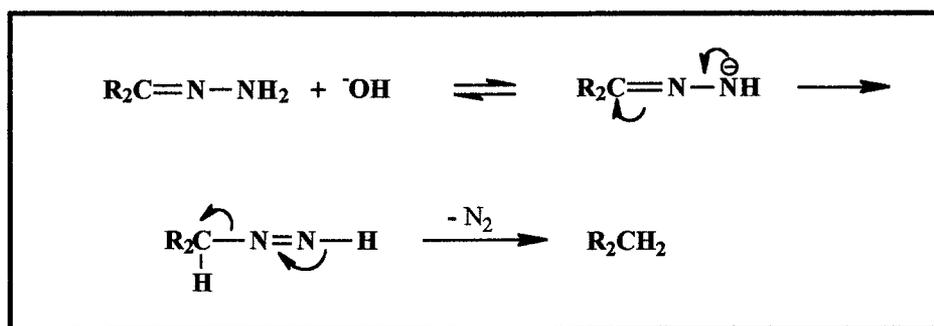
O produto **190** formado apresenta dois dubletos, um em δ 1,01 ppm e outro em δ 1,11 ppm, com integração para 3H cada, além do singlete da metila angular em δ 1,30 ppm.

Outras alternativas para alquilação do C-4 não foram testadas.

3.4 - [10R,5S]-8,8-etilenodioxi-4,4,10-trimetildecalina:

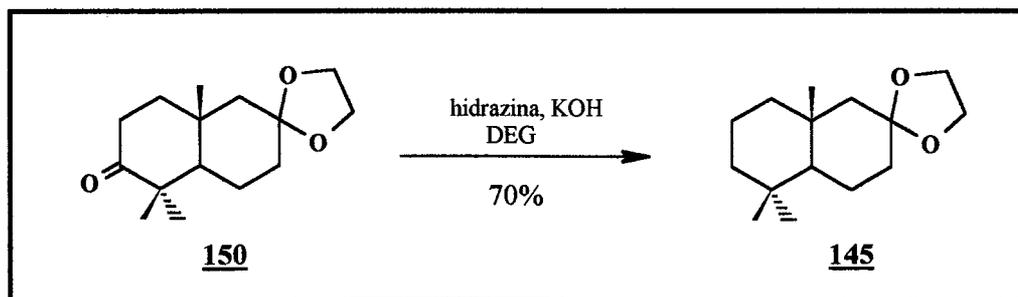
A redução da carbonila à CH_2 é a última etapa para a preparação do anel A do (-)-ambrox.

Existem vários métodos de redução de grupos $\text{C}=\text{O}$ de aldeídos e cetonas à CH_2 . Mas os dois mais antigos (e ainda muito utilizados) são a redução de Clemmensen (amálgama de Zn e HCl) e a reação de Wolff-Kishner (hidrazina, KOH). Outros métodos ainda são descritos em literatura, como redução de $\text{C}=\text{O}$ via dessulfurização do tiocetal com Ni/Raney¹³⁸ ou hidreto de tri-*n*-butil estanho¹³⁹, ou redução via tosildrazona (reação de Shapiro)^{140,141}. O método mais apropriado, e também mais utilizado, para a redução de $\text{C}=\text{O}$ em compostos com funções sensíveis ao meio ácido (como é o caso de cetais) é a redução de Wolff-Kishner¹⁴². Esta reação envolve a redução do grupo carbonila à metileno pela decomposição base-catalisada da hidrazona formada pela reação da cetona com hidrazina, em dietilenoglicol (modificação de Huang-Minlon)^{143,144}. Acredita-se que há a formação da alquilimida correspondente, que então colapsa com a perda de N_2 (esquema abaixo).

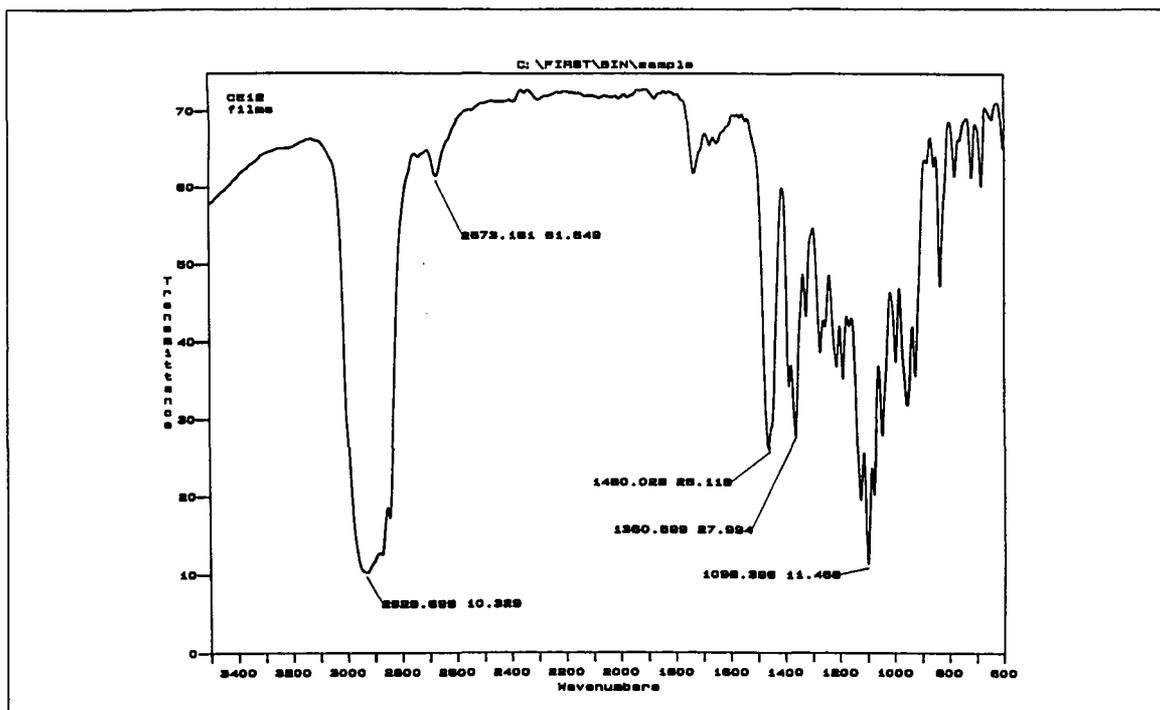


Esquema 71: Mecanismo da redução de Wolff-Kishner¹⁴⁵.

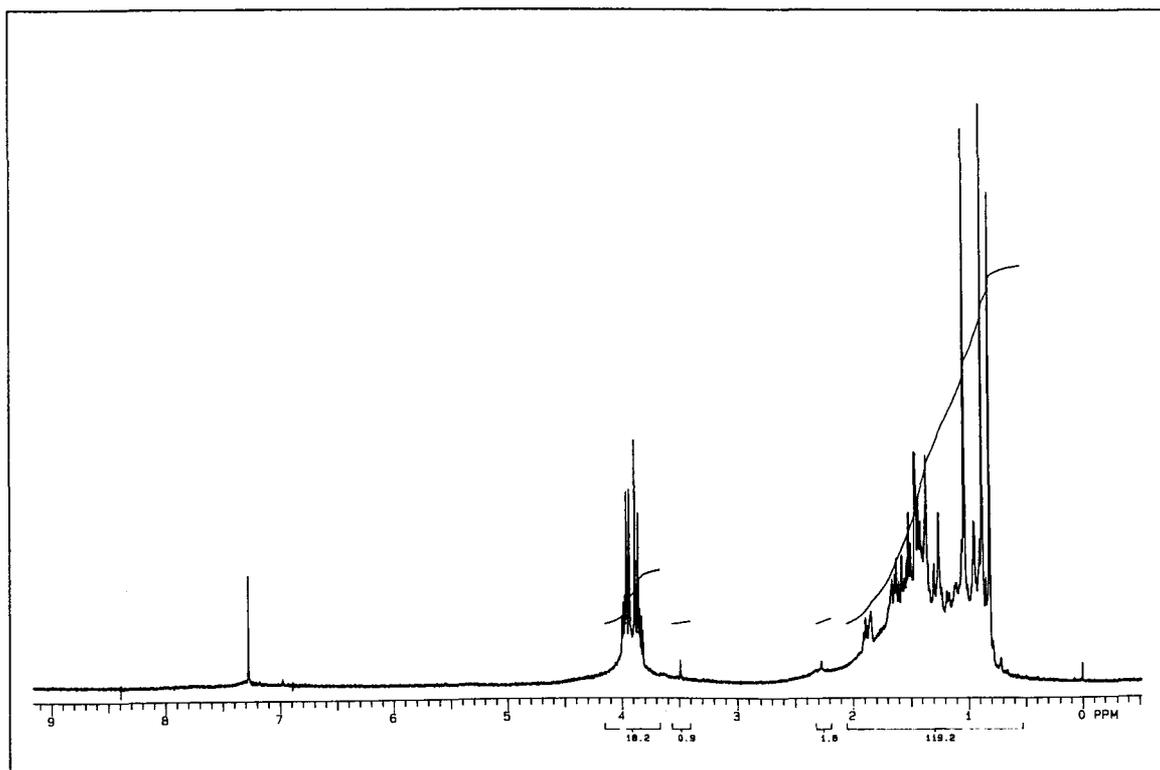
A decalona **150** em dietilenoglicol foi tratada com hidróxido de potássio e hidrato de hidrazina a 110°C por 3 horas. Finalmente a temperatura é aumentada até 210°C por 4 horas. A decalina **145** é obtida com 70% de rendimento ($[\alpha]_D^{25} = -64$ (C 0,05; CH_2Cl_2)).



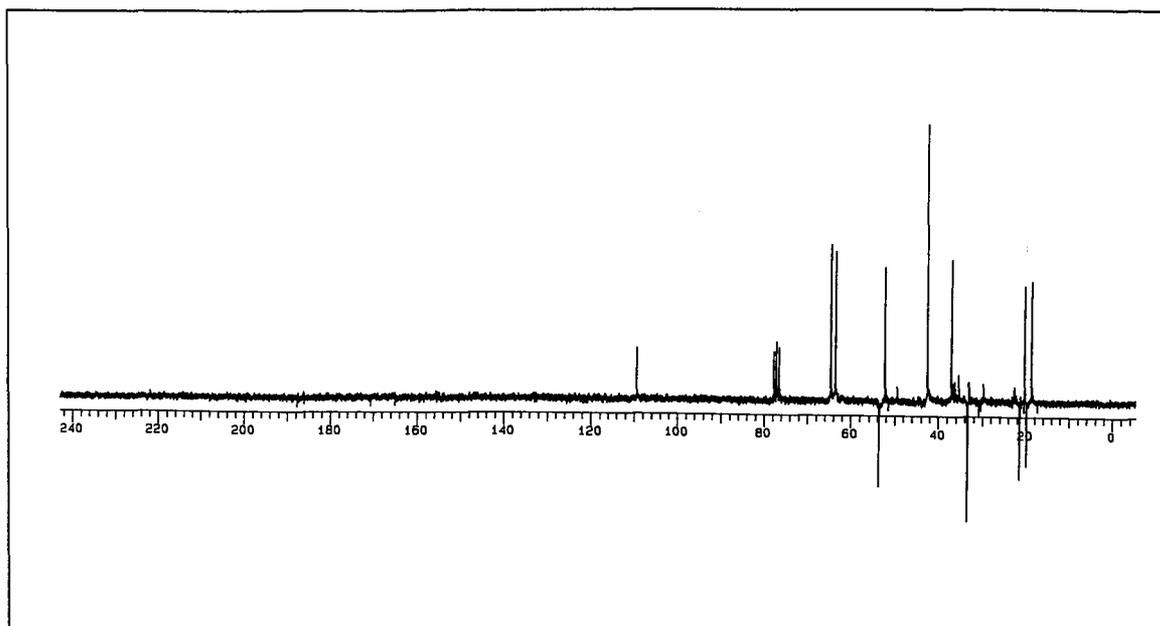
O composto **145** foi identificado por seus espectros de IV, RMN 1H e RMN ^{13}C uni e bidimensionais.



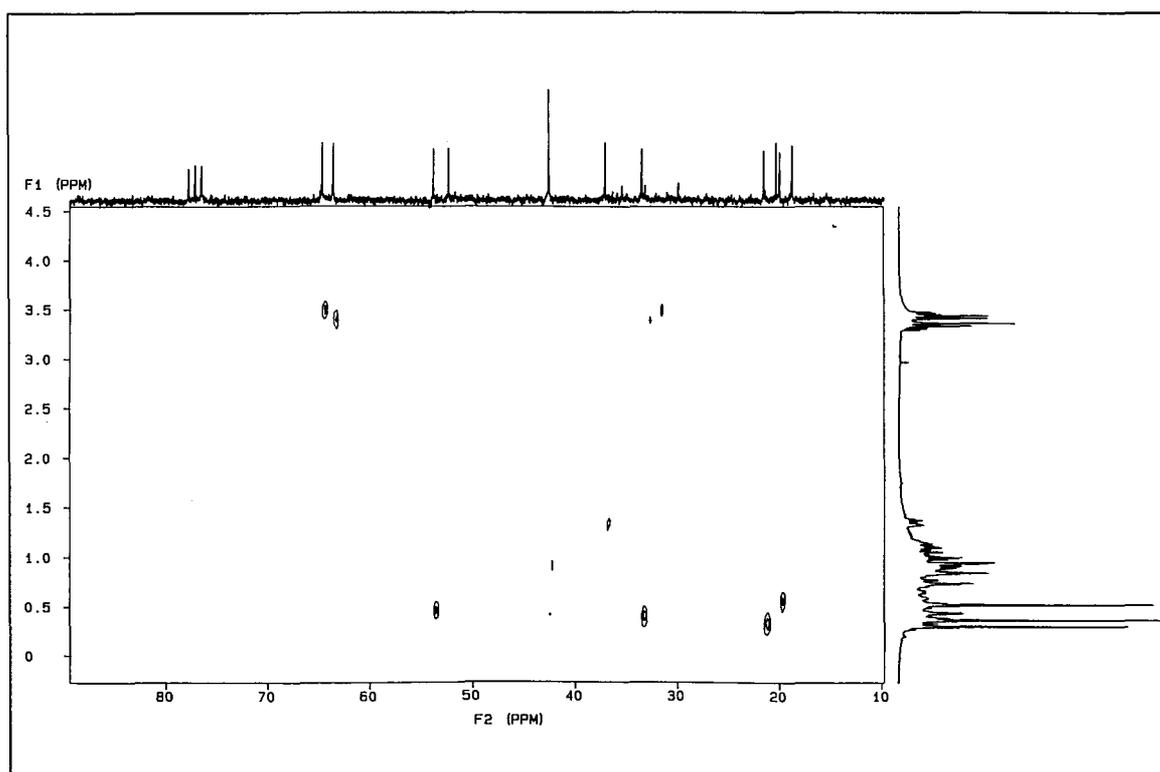
Espectro 45: IV do composto 145.



Espectro 46: RMN ¹H do composto 145.



Espectro 47: APT do composto 145.



Espectro 48: HETCOR do composto 145.

A ausência da banda por volta de 1704 cm^{-1} no IV do composto **145** confirma a redução da carbonila.

No RMN ^1H de **145** não se observam mais os sinais na região entre $\delta\ 2,0\text{-}3,0$ ppm, região de hidrogênios em carbono α -carbonila. Todos os hidrogênios, exceto os do grupo etilenodioxo ($\delta\ 4,0 - 3,75$ ppm) estão em campo alto, indicando a presença de uma cadeia carbônica saturada. Pela correlação entre os espectros de ^1H e ^{13}C (HETCOR) os singletos a $\delta\ 0,81$ ppm, $\delta\ 0,88$ ppm e $\delta\ 1,03$ ppm são atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila em axial (H-14), metila em equatorial (H-15) e metila angular (H-13), respectivamente. No APT identifica-se o C-8 do cetala a $\delta\ 109,0$, os carbonos metilênicos do grupo etilenodioxo a $\delta\ 64,5$ e $63,4$ ppm, e o CH C-5, como um sinal negativo a $\delta\ 53,6$ ppm. Os carbonos metílicos C-15 (equatorial) a $\delta\ 33,3$ ppm, C-14 (axial) a $\delta\ 21,4$ ppm e C-13 a $\delta\ 19,8$ ppm são identificadas com base em tabela de deslocamentos químicos de C de diterpenos do tipo labdanos¹⁴⁶.

Assim, o composto **145** foi obtido em 4 etapas com rendimento de 23% a partir da 2-metilcicloalcanona **147** com $[\alpha]_{\text{D}} = -64$ (C 0,05; CH_2Cl_2). Este composto constitui, então, um intermediário avançado na síntese do (-)-ambrox, visto que o ciclo A foi preparado enantiosseletivamente. De acordo com o esquema retrosintético proposto, resta então a elaboração do ciclo B.

CONCLUSÃO

4 - Conclusão:

O emprego da metodologia de alquilação desracemizante proposta por d'Angelo na reação de anelação de Robinson da 2-metilcicloalcanona **147** com as vinil cetonas MVC ou EVC, permitiu a preparação enantiosseletiva das octalona **148** e **146**, respectivamente. Estas octalona são importantes *building-blocks* para a preparação de uma série de produtos naturais, entre eles o (-)-ambrox.

Pelo curso estereoquímico da reação, a alquilação redutiva com metal em amônia líquida e um equivalente de fonte de prótons, além de adicionar uma metila, fornece a junção de anel trans no sistema decalínico, o que é indispensável para a garantia das características odoríferas do (-)-ambrox.

Uma vez resolvida a etapa da condensação de Dieckmann do γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila (**157**), a preparação da 2-metilcicloalcanona **147** a partir do furfural e do ácido malônico, apesar de representar uma rota longa, ainda é um dos métodos mais fáceis de obtenção do material de partida para a síntese proposta.

A preparação do composto **145** através da octalona **146** parece, até então, mais apropriado, uma vez que menos etapas são necessárias para a construção do anel A do sistema decalínico. Entretanto, a octalona **148** é preparada com uma vinilcetona mais barata, e se o problema da alquilação de **149** for resolvido, talvez esta rota se torne mais acessível.

O composto **145** foi obtido em 4 etapas com um rendimento de 23% a partir da cicloalcanona **147**. A síntese deste composto representa

a preparação enantiosseletiva do anel A e atesta a viabilidade desta abordagem sintética para a preparação enantiosseletiva do (-)-ambrox. Resta então, dentro de um projeto de síntese total, a elaboração do ciclo B.

PARTE EXPERIMENTAL

5 - Parte Experimental:

O trabalho experimental foi realizado no laboratório K-210 do Instituto de Química da UFRGS.

Os solventes utilizados nas sínteses foram tratados quando necessário, seguindo-se procedimentos descritos em literatura específica¹⁴⁷:

Tetraidrofurano (THF), benzeno e tolueno foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso.

Metanol, etanol e terc-butanol foram secos com seus respectivos alcoóxidos de magnésio e destilados.

A acetona foi seca por refluxo com carbonato de potássio para posterior destilação. Hexano e acetato de etila foram apenas destilados.

Iodeto de metila, metilvinilcetona e etilvinilcetona foram destilados imediatamente antes do uso.

Os demais reagentes são comerciais e foram usados sem purificação prévia.

As reações foram acompanhadas por CCD. Quando necessário, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel¹⁴⁸ e eluídas com misturas de hexano e acetato de etila. Utilizou-se sílica gel Aldrich 230-400 mesh.

As análises dos produtos obtidos foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS.

Todos os compostos foram identificados por RMN de ¹H e de ¹³C e IV. As análises de Ressonância Magnética Nuclear foram realizadas em aparelho VARIAN VXR200 com campo de 4,7T. Os espectros de RMN de ¹H foram adquiridos a 200MHz e os de ¹³C a 50MHz, utilizando-se os

programas padrão do equipamento. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo o tetrametilssilano (RMN ^1H) e o clorofórmio deuterado (RMN ^{13}C) como referência interna. As constantes de acoplamento foram expressas em hertz (Hz), indicando-se as multiplicidades como: s (singlete), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete), ddd (duplo duplo dubleto), m (multiplete) e sl (sinal largo).

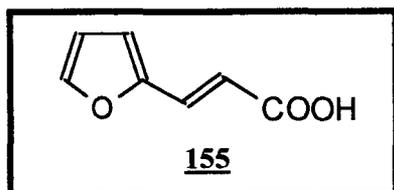
Os espectros de infravermelho foram registrados em equipamento Mattson Galaxy Series FT-IR3000, modelo 3020, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl.

Os valores de rotação ótica foram medidos à 20°C em um polarímetro Perkin Elmer - Polarimeter 145 à 589nm (raia D do sódio), utilizando-se como solvente CH_2Cl_2 ou EtOH.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital Eletrothermal, modelo 9100.

5.1 - Preparação do material de partida:

5.1.1 - Preparação do ácido furilacrílico :

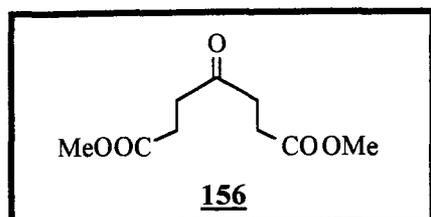


Uma mistura de 12,54g (120,5mmol) de ácido malônico em 10,1mL (11,72g; 122,0mmol) de furfural recém destilado e 5,86 mL (5,73g; 72,4mmol) de piridina é refluxada por 4 horas. Após resfriamento à t.a., dissolve-se o produto, solidificado, pela adição de 10mL de NH₄OH (teor máx. 33%). Filtra-se e acidifica-se a solução com HCl_{aq.} (1:1). Forma-se um precipitado amarelo que é filtrado em funil de Büchner e lavado com H₂O destilada a frio. Seca-se o produto em estufa à 90°C durante 2 horas. Obtém-se 14,64g (106,0mmol; 87,5%) de ácido furilacrílico (p.f.= 139 - 140°C).

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100-2500; 1700; 1620

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 7,52 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,47 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 172,2 (C=O); 150,7 (C); 145,2 (CH); 133,0 (CH); 115,7 (CH); 114,8 (CH); 112,4 (CH).

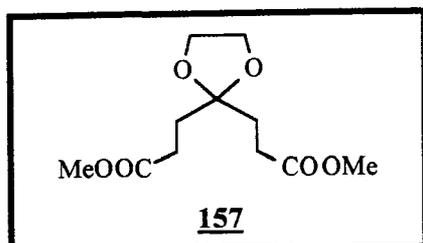
5.1.2 - Preparação do γ -oxopimelato de dimetila :

À 7,03g (50,9mmol) de ácido furilacrílico em um balão tritubulado de 250mL, dotado de condensador de refluxo com saída de gás, tampa de vidro e borbulhador de HCl gasoso, adiciona-se 80mL de metanol destilado e inicia-se imediatamente o borbulhamento intenso de HCl gasoso (gerado com H₂SO₄ sobre NaCl). O sistema é mantido em refluxo, com agitação magnética e borbulhamento de HCl, durante 8 horas. Transfere-se a M.R. para um balão monotubulado de 250mL e, então, retira-se o metanol no evaporador rotatório até 1/4 de seu volume. Adiciona-se 80mL de benzeno e adapta-se ao balão um Dean-Stark e condensador de refluxo. O Benzeno é retirado com destilação azeotrópica de benzeno/H₂O/metanol, até 1/3 do volume. Após resfriamento da M.R., adiciona-se 80mL de metanol e 3 gotas de H₂SO₄ concentrado. A M.R. é deixada em refluxo por 18 horas. Concentra-se no evaporador rotatório e extrai-se com acetato de etila. Lava-se a fase orgânica com sol. Na₂CO₃ 1N até neutralização, seguida de H₂O destilada. Seca-se o extrato orgânico com MgSO₄, filtra-se e evapora-se o solvente. Obtém-se 8,27g (40,9mmol; 81%) de γ -oxopimelato de dimetila, um sólido branco (p.f.= 49 - 50°C).

IV (Kbr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1710; 1747; 1210

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 3,62 (s, 6H); 2,74 (t, 4H); 2,54 (t, 4H).

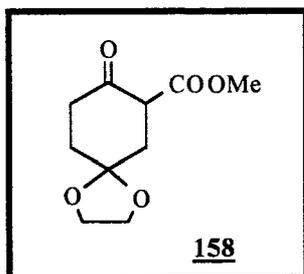
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 206,6 (C=O); 172,7 (C=O); 51,4 (CH₃); 36,7 (CH₂); 27,3 (CH₂).

5.1.3 - Preparação do γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila :

Uma mistura de 6,92g (34,2mmol) de γ -oxopimelato de dimetila e 4,83mL (5,37g; 86,6mmol) de etilenoglicol destilado em 200mL de benzeno e quantidade catalítica de ácido p-toluenosulfônico (~ 100mg) é refluxada durante 18 horas com separação azeotrópica de água em Dean-Stark. Concentra-se a M.R. em evaporador rotatório e retoma-se o resíduo em acetato de etila e sol. sat. de NaHCO₃, deixando-se sob agitação magnética durante 1 hora. Separam-se as fases. Lava-se a fase orgânica com H₂O destilada e sol. sat. de NaCl, seca-se com MgSO₄, filtra-se e evapora-se o solvente. Obtém-se 7,35g (29,9mmol; 93%) de γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila, um óleo amarelo escuro.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,92 (s, 4H); 3,62 (s, 6H); 2,36 (t, 4H); 1,96 (t, 4H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,8 (C=O₂R); 109,8 (C); 65,1 (CH₂); 51,6 (CH₃); 32,1 (CH₂); 28,6 (CH₂).

5.1.4 - Preparação da 2-carbometoxi-4,4-etilenodioxicloexanona :

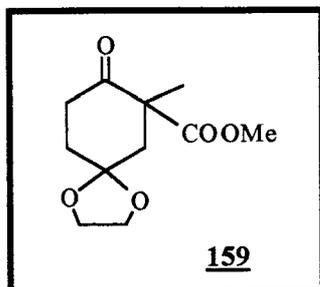
Em uma mistura de 3,60g (14,6mmol) de γ,γ -etilenodioxipimelato de dimetila em 25mL de benzeno seco, mantida sob atmosfera inerte, adiciona-se 0,68g (29,6mmol) de sódio metálico cortado em finas tiras, e, a seguir, 0,185mL (0,15g, 4,6mmol) de metanol seco. A mistura reacional é aquecida lentamente, num gradiente de temperatura de 10°C/30min, sob atmosfera inerte. Deixa-se em refluxo por 16 horas. Adiciona-se, então, aproximadamente 3mL de metanol seco para destruir o excesso de sódio metálico. Concentra-se a mistura no evaporador rotatório e retoma-se o resíduo em acetato de etila. Lava-se a fase orgânica com H₂O destilada, seca-se com MgSO₄, filtra-se e evapora-se o solvente. Obtém-se um óleo amarelado que solidifica após resfriamento. Foram obtidos 2,21g (10,3mmol; 70,6%) do β -cetoéster, um sólido branco (p.f.= 54-56 °C).

IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3450; 2960; 2860; 1735; 1710; 1650.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 12,15 (OH); 4,01 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 2,47 (s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 171,1 (CO₂R); 107,2 (C); 95,2 (C); 64,6 (OCH₂CH₂O); 51,5 (CH₃); 32,6 (CH₂); 30,3 (CH₂); 27,9 (CH₂).

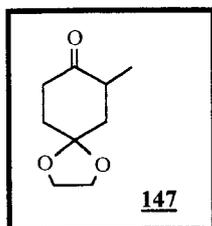
5.1.5- Preparação da 2-carbometoxi-4,4-etilenodioxi-2-metil-cicloexanona



Uma mistura de 2,11g (9,8mmol) do β -cetoéster, 3,40mL (54,6mmol) de iodeto de metila, 3,12g (22,6mmol) de K_2CO_3 anidro em 67mL de acetona seca é refluxada por 20 horas. Retira-se o solvente no evaporador rotatório e retoma-se o resíduo em 40mL de hexano. Filtra-se para separar o KI (formado na reação) e o K_2CO_3 , e evapora-se o solvente. Obtém-se 2,14g (9,4mmol; 95,3%) de 2-carbometóxi-4,4-etilenodióxi-2-metilcicloexanona, um óleo amarelado.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4,01-3,90 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 2,98 (ddd, 1H); 2,64 (dt, 1H); 2,47 (dt, 1H); 1,97 (m, 2H); 1,67 (d, 1H); 1,24 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 207,0 (C=O); 173,6 ($\underline{C}O_2R$); 106,3 (C); 64,7 e 64,1 ($O\underline{C}H_2\underline{C}H_2O$); 54,4(C); 52,3 (CH); 43,4 (CH_2); 37,2 (CH_2); 35,0 (CH_2); 21,5 (CH_3).

5.1.6 - Preparação da 4,4-etilenodióxi-2-metilcicloexanona :

Uma mistura de 1,11g (4,9mmol) de 2-carbometoxi-4,4-etilenodioxo-2-metilcicloexanona em 15mL de etanol absoluto e 15mL de sol. KOH_{aq.} 10% é refluxada, com agitação magnética e um pouco de vidro triturado em gral, durante 17 horas. Após resfriamento à t.a., satura-se a M.R. com NH₄Cl sólido e extrai-se com acetato de etila. Lava-se a fase orgânica com sol. sat. de NaCl, seca-se com MgSO₄. Evaporado o solvente, obtém-se um óleo amarelo que, purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente hexano/acetato de etila 10/1), fornece 0,62g (3,6mmol; 75%) de 4,4-etilenodióxi-2-metilcicloexanona, um sólido branco (p.f.=45-47 °C).

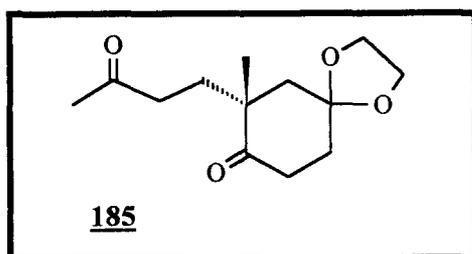
IV (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2969; 2886; 1708

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 4,05-3,99 (m, 4H); 2,81-2,57 (m, 2H); 2,37 (ddd, 1H); 2,14-1,90 (m, 3H); 1,73 (t, 1H); 1,03 (d, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 212,0 (C=O); 107,4 (C); 64,8 e 64,7 (OCH₂CH₂O); 42,8 (CH₂); 41,3 (CH); 38,1 (CH₂); 34,7 (CH₂); 14,4 (CH₃).

5.2 - Preparação enantiosseletiva da octalona 146 e 148:

5.2.1 - Preparação da [2R]-4,4-etilenodióxi-2-metil-2-(3-oxobutil)-cicloexanona:



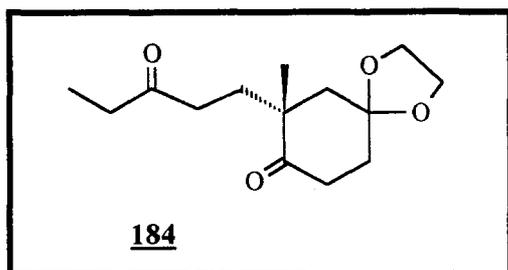
Uma mistura de 0,45g (2,7mmol) de 4,4-etilenodioxo-2-metilcicloexanona com 0,86mL (0,81g; 6,7mmol) de (R)-(+)-feniletilamina em ~ 9mL de benzeno seco e alguns cristais de ácido p-toluenosulfônico é refluxada por 5 horas com remoção azeotrópica de água em Dean-Stark, sob atmosfera de argônio. Remove-se o benzeno via Dean-Stark. Sobre o resíduo adiciona-se 9 mL de THF seco e 0,34mL (0,40g; 5,8mmol) de metilvinilcetona. A reação é mantida sob agitação magnética à t.a. e atmosfera inerte por 3 dias. A esta mistura, adiciona-se 5 mL de sol HOAc 20% e deixa-se agitar por mais 3 horas. Concentra-se em evaporador rotatório. O resíduo é retomado em acetato de etila e lavado com H₂O destilada, seguido de sol. sat. de NaCl. Seca-se com MgSO₄ e evapora-se o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 10/1 como eluente. Obtém-se 0,28g (1,2mmol; 44%) da dicetona, um óleo amarelado.

IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2969; 1710; 1456; 1363.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 4,03-3,97 (m, 4H); 2,65-1,60 (m, 10H); 2,16 (s, 3H); 1,14 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 214,0 (C=O); 208,2 (C=O); 107,3 (C); 64,5 e 64,3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46,9 (C); 45,3 (CH_2); 38,5 (CH_2); 35,7 (CH_2); 34,4 (CH_2); 31,9 (CH_2); 30,0 (CH); 21,5 (CH_3).

5.2.2 - Preparação da [2R]-4,4-etilenodióxi-2-metil-2-(3-oxopentil)-cicloexanona :



Uma mistura de 0,45g (2,7mmol) de 4,4-etilenodióxi-2-metilcicloexanona com 0,86mL (0,81g; 6,7mmol) de (*R*)-(+)-feniletilamina em ~ 9mL de benzeno seco e alguns cristais de ácido *p*-toluenosulfônico é refluxada por 5 horas com remoção azeotrópica de água em Dean-Stark, sob atmosfera de argônio. Remove-se o benzeno via Dean-Stark. Sobre o resíduo adiciona-se 9 mL de THF seco e 0,41mL (0,48g; 5,8mmol) de etilvinilcetona. A reação é mantida sob agitação magnética à t.a. e atmosfera inerte por 3 dias. A esta mistura, adiciona-se 5 mL de sol HOAc 20% e deixa-se agitar por mais 3 horas. Concentra-se em evaporador rotatório. O resíduo é retomado em acetato de etila e lavado com H_2O destilada, seguido de

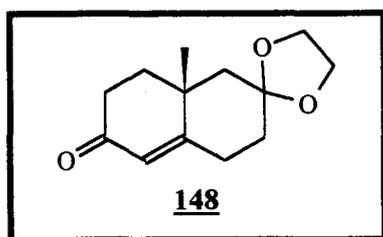
sol. sat. de NaCl. Seca-se com MgSO₄ e evapora-se o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 10/1 como eluente. Obtém-se 0,28g (1,2mmol; 44%) da dicetona, um óleo amarelado.

IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2969; 1710; 1456; 1363.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 4,02-3,98 (m, 4H); 2,70-1,65 (m, 12H); 1,11 (s, 3H); 1,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 214,0 (C=O); 210,8 (C=O); 107,3(C); 64,4 e 64,2(OCH₂CH₂O); 46,9 (C); 45,3 (CH₂); 37,1 (CH₂); 35,9 (CH₂); 35,7 (CH₂); 34,4 (CH₂); 32,0 (CH₂); 23,7 (CH₃); 7,8 (CH₃).

5.2.3 - Preparação da [10R]-8,8-etilenodióxi-10-metil- Δ^4 -octal-3-ona :



Sob atmosfera de argônio, adiciona-se 0,17g (0,7mmol) da 4,4-etilenodióxi-2-metil-2-(3-oxobutil)-cicloexanona à uma solução de metóxido de sódio em metanol, preparada na hora com 0,042g (1,8mmol) de sódio metálico em 5mL de metanol seco. Reage-se por 5 horas à 55°C, então evapora-se o solvente e o resíduo, retomado em acetato de etila, é lavado com H₂O destilada e sol. sat. de NaCl. Seca-se a fase orgânica com MgSO₄, filtra-

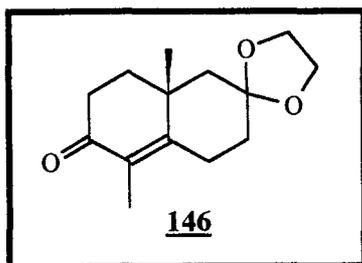
se e evapora-se o solvente. Obtém-se 0,135g (0,6mmol; 86%) da octalona, um sólido claro. ($[\alpha]_D^{20} = + 167$ (c 2; EtOH))

IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2933; 2891; 1668; 1619

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 5,76 (sl, 1H); 4,10-3,88 (m, 4H);
2,72 (m, 1H); 2,60-2,20 (m, 3H);
2,10-1,5 (m, 6H); 1,36 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 199,4 (C=O); 168,2 (C); 124,5 (CH);
108,0 (C); 64,8 e 63,8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$);
47,9 (CH_2); 38,6 (CH_2); 36,6 (CH_2);
34,9 (CH_2); 33,6 (CH_2); 30,5 (CH_2);
23,4 (CH_3).

5.2.4 - Preparação da [10R]-8,8-etilenodióxi-4,10-dimetil- Δ^4 -octal-3-ona :



Sob atmosfera de argônio, adiciona-se 0,18g (0,7mmol) da 4,4-etilenodióxi-2-metil-2-(3-oxopentil)-ciclohexanona à uma solução de metóxido de sódio em metanol, preparada na hora com 0,042g (1,8mmol) de sódio metálico em 5mL de metanol seco. Reage-se por 5 horas à 55°C, então evapora-se

o solvente e o resíduo, retomado em acetato de etila, é lavado com H₂O destilada e sol. sat. de NaCl. Seca-se a fase orgânica com MgSO₄, filtra-se e evapora-se o solvente. Obtém-se 0,140g (0,6mmol; 86%) da dimetil octalona. ($[\alpha]_D^{20} = + 135$ (c 0,8; CH₂Cl₂))

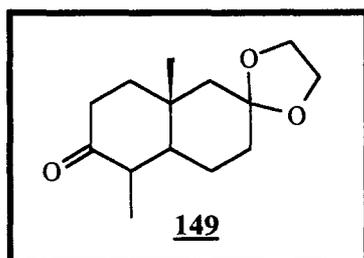
IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2931; 2870; 1666; 1613.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 4,20-3,90 (m, 4H); 2,90-2,25 (m, 4H); 1,79 (s, 3H); 1,61 (d, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 198,8 (C=O); 160,5 (C); 128,6 (C); 107,6 (C); 64,5 e 63,6 (OCH₂CH₂O); 48,3 (CH₂); 37,8 (CH₂); 36,8 (C); 34,4 (CH₂); 33,3 (CH₂); 25,4 (CH₂); 23,5 (CH₃); 10,9 (CH₃).

5.3 - Alquilação redutiva das octalonas 146 e 148:

5.3.1 - Preparação da [10R,5S]-8,8-etilenodióxi-4,10-dimetil-3-decalona :



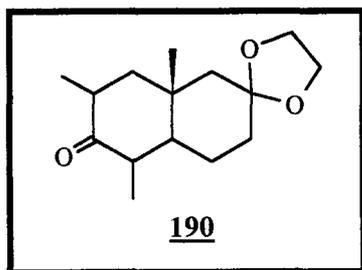
À uma solução de 0,384g (1,7mmol) da 8,8-etilenodióxi-10-metil- Δ^4 -octal-3-ona, 1,7mmol (1 eq.) de t-BuOH seco, 6mL de THF seco e 60mL de NH_3 líq. destilada sob sódio, adiciona-se 0,04g (1,2 eq.) de Li metálico. Agita-se a solução sob atmosfera inerte até que a cor azul desapareça. À solução incolor do enolato, adiciona-se 1,2mL de MeI recém destilado. A mistura reacional é agitada durante 1 hora em banho de gelo seco/etanol. Após este tempo, evapora-se a amônia com o leve aquecimento do balão e ajuda de um fluxo intenso de argônio. Adiciona-se um pouco de água e extrai-se com éter etílico. Lava-se a fase orgânica com sol. sat. de NaCl, seca-se sob MgSO_4 , filtra-se e evapora-se o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando-se como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila 20/1. Obtém-se 0,238g (1,0mmol; 80%) do produto alquilado.

IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2946, 2877, 1707.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 4,10-3,80 (m, 4H); 2,54 (dt, 1H);
2,40-2,10 (m, 2H); 2,00-1,20 (m, H);
1,23 (s, 3H); 1,04 (d, 3H).

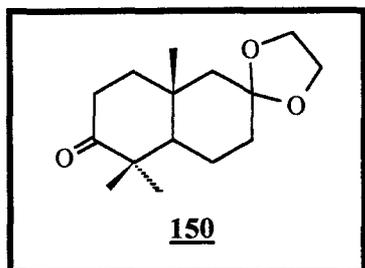
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 212,6 (C=O); 108,7 (C); 64,6 e 63,5 (OCH₂CH₂O); 50,6 (CH); 48,2 (CH₂); 45,0 (CH); 41,4 (CH₂); 37,5 (CH₂); 35,1 (CH₂); 34,8 (C); 23,8 (CH₂); 16,8 (CH₃); 11,6 (CH₃).

5.3.2 - Tentativa de preparação da [10R,5S]-8,8-etilenodióxi-4,4,10-trimetil-3-decalona (190):



À uma solução de 0,091g (0,4mmol) da 8,8-etilenodióxi-4,10-dimetil-3-decalona, 0,4mmol (1 eq.) de t-BuOH seco, 1,6mL de THF seco e 12mL de NH_3 líq. destilada sob sódio, adiciona-se 0,007g (1,2 eq.) de Li metálico. Agita-se a solução sob atmosfera inerte até que a cor azul desapareça. À solução incolor do enolato, adiciona-se 0,25mL de MeI recém destilado. A mistura reacional é agitada durante 1 hora em banho de gelo seco/etanol. Após este tempo, evapora-se a amônia com o leve aquecimento do balão e ajuda de um fluxo intenso de argônio. Dilui-se o produto em água, extrai-se com éter etílico. Lava-se a fase orgânica com sol. sat. de NaCl, seca-se sob MgSO_4 , filtra-se e evapora-se o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando-se como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila 20/1. Obtém-se 0,087g (0,4mmol; 88%) da trimetil decalona **190**.

5.3.3 - Preparação da [10R,5S]-8,8-etilenodióxi-4,4,10-trimetil-3-decalona:



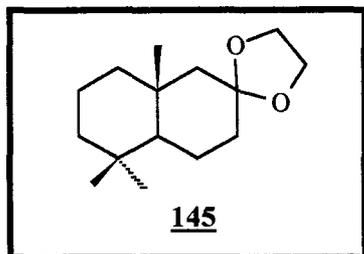
À uma solução de 0,091g (0,4mmol) da 8,8-etilenodióxi-4,10-dimetil- Δ^4 -octal-3-ona, 0,4mmol (1 eq.) de t-BuOH seco, 1,6mL de THF seco e 12mL de NH_3 liq. destilada sob sódio, adiciona-se 0,007g (1,2 eq.) de Li metálico.

Agita-se a solução sob atmosfera inerte até que a cor azul desapareça. À solução incolor do enolato, adiciona-se 0,25mL de MeI recém destilado. A mistura reacional é agitada durante 1 hora em banho de gelo seco/etanol. Após este tempo, evapora-se a amônia com o leve aquecimento do balão e ajuda de um fluxo intenso de argônio. Dilui-se o produto em água, extrai-se com éter etílico. Lava-se a fase orgânica com sol. sat. de NaCl, seca-se sob MgSO_4 , filtra-se e evapora-se o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (flash), usando-se como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila 20/1. Obtém-se 0,087g (0,35mmol; 88%) da trimetil decalona.

IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2945; 2877; 1704

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 4,10-3,80 (m, 4H); 2,68 (ddd, 1H); 2,00-1,00 (m, 18H); 1,21 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,04 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 108,7 (C); 64,6 e 63,7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 52,7 (CH); 50,7 (CH_2); 47,5 (C); 40,1 (CH_2); 35,9 (CH_2); 34,9 (C); 34,4 (CH_2); 26,1 (CH); 21,5 (CH_3); 20,9 (CH_2); 19,0 (CH_3).

5.4 - Preparação da [10R,5S]-8,8-etilenodióxi-4,4,10-trimetildecalina :

À uma solução de 0,072g (0,3mmol) de 8,8-etilenodióxi-4,4,10-trimetil-3-decalona em 2 mL de DEG, adiciona-se 0,05g de KOH e 0,1 mL de hidrato de hidrazina. A mistura reacional é mantida à 110 °C, com agitação magnética e fluxo de N₂, durante 2 horas e 30 min. Eleva-se, então, a temperatura para 220°C e retira-se o excesso de hidrazina e a água formada. A mistura reacional é mantida à 220°C por mais 3 horas e 30 min. Após este tempo, dilui-se o produto em água, extrai-se com éter etílico. Lava-se a fase orgânica com sol. sat. de NaCl, seca-se sob MgSO₄, filtra-se e evapora-se o solvente. Obtém-se 0,047g (0,2mmol; 70%) do produto descarbonilado. ($[\alpha]_D^{20} = -64$ (c 0,05; CH₂Cl₂))

IV (filme) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2925; 1098.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 4,10-3,70 (m, 4H); 2,00-0,75 (m, H); 1,03 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,81 (s, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 109,3 (C); 64,5 e 63,4 (OCH₂CH₂O); 53,6 (CH); 52,2 (CH₂); 42,4 (2 CH₂); 36,9 (CH₂); 35,3 (C); 33,3 (CH₃); 21,4 (CH₃); 20,2 (CH₂); 19,8 (CH₃).

BIBLIOGRAFIA

6 - Bibliografia:

- 1- Anonis, D.P.; *Perfumer & Flavorist*, **1995**, 20, 7.
- 2- Ohloff, G.; "The Fragrance of Ambergris" in "*Fragrance Chemistry - The Science of the Sense of Smell*"; Theimer E.T., Ed.; Academic Press: New York, **1982**, 535.
- 3- Sell, C.; *Chemistry & Industry*, **1990**, 516.
- 4- Ohloff, G.; Schulte-Elte, K.H.; Müller, B.L.; *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 2763.
- 5- Rossiter, K.J.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3201.
- 6- Dias, S.M.; Silva, R.R.; *Química Nova na Escola*, **1996**, 4, 03.
- 7- Anonis, D.P.; *Perfumer & Flavorist*, **1996**, 21, 03.
- 8- Gautier, A.; Vial, C.; Morel, C.; Lander, M.; Näf, F.; *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 2039.
- 9- Crossley, R.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8155.
- 10- Ohloff, G.; Giersch, W.; Pickenhagen, W.; Furrer, A.; Frei, B.; *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 2022.
- 11- Ohloff, G.; in "*Gustation and Olfaction*"; Ohloff, G. and Thomas, A.F., Eds.; Academic Press: London, **1971**, pp 178.
- 12- Ohloff, G.; Vial, C.; Wolf, H.R.; Job, K.; Jégou, E.; Polonsky, J.; Lederer, E.; *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 1932.
- 13- Näf, F.; Vial, C.; Thommen, W.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 1989.
- 14- Vlad, P.F.; Bersuker, I.B.; Dimoglo, A.S.; Gorobachov, M.Y.; Koltsa, M.N.; *Nouv. J. Chim.*, **1985**, 9, 211.

- 15- Vlad, P.F.; Dimoglo, A.S.; Shvets, N.M.; Coltsa, M.N.; Güzel, Y.; Saraçoglu, M.; Saripinar, E.; Patat, S.; *New J. Chem.*, **1995**, *19*, 1217.
- 16- Winter, B.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 1278.
- 17- Winter, B.; *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1377.
- 18- Ohloff, G.; Näf, F.; Decorzant, R.; Thommen, W.; Sundt, E.; *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 1414.
- 19- Ohloff, G.; Giersch, W.; Schulte-Elte, K.; Vial, C.; *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 1140.
- 20- Ohloff, G.; Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardinelli, G.; *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 1935.
- 21- Stoll, M.; Hinder, M.; *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, 1251.
- 22- Stoll, M.; Hinder, M.; *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, 1309.
- 23- Stoll, M.; Hinder, M.; *Helv. Chim. Acta*, **1953**, *36*, 1995.
- 24- Näf, F.; Decorzant, R.; Vial, C.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1871.
- 25- Christenson, P.A.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1925.
- 26- Coste-Manière, I.C.; Zahra, J.P.; Waegell, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1017.
- 27- Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B.; Giraudi, E.; Petrzilka, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 629.
- 28- Barrero, a.F.; Manzaneda, E.J.A.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J.M.; *Tetrahedron*, **1993**, *45*, 10405.
- 29- Barton, D.H.R.; Parekh, S.I.; Taylor, D.K.; Tse, C.I.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5801.
- 30- Barton, D.H.R.; Taylor, D.K.; Tse, C.I.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9505.
- 31- Cambie, R.C.; Joblin, K.N.; Preston, A.F.; *Aust. J. Chem.*, **1971**, *24*, 583.
- 32- Cambie, R.C.; Joblin, K.N.; Preston, A.F.; *Aust. J. Chem.*, **1971**, *24*, 2365.

- 33- Urones, J.G.; Basabe, P.; Marcos, I.S.; Gonzáles, J.L.; Jiménez, V.; Lithgow, A.M.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9991.
- 34- Urones, J.G.; Pedrero, A.M.; Teresa, J.P.; Barcala, P.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5717.
- 35- Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Manzaneda, E.J.A.; Ramos, J.M.; Salido, S.; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6251.
- 36- Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Manzaneda, E.J.A.; Ramos, J.M.; Salido, S.; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9525.
- 37- Ohno, M.; Koyama, H.; Kaku, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2863.
- 38- Cortés, M.J.; Sierra, M.G.; Rúveda, E.A.; López, J.T.; *Heterocycles*, **1987**, 26, 2801.
- 39- Cortés, M.; Armstrong, V.; Reyes, M.E.; López, J.; Madariaga, E.; *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1995.
- 40- de Groot, A.; Haaksma, A.V.; Swarts, H.J.; Jansen, B.J.M.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10073.
- 41- de Groot, A.; Jansen, B.J.M.; Kreuger, J.A.; *Tetrahedron*, **1989**, 45, 1447.
- 42- de Groot, A.; Haaksma, A.V.; Swarts, H.J.; Jansen, B.J.M.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5497.
- 43- de Groot, A.; Haaksma, A.V.; Swarts, H.J.; Jansen, B.J.M.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10095.
- 44- Kutney, J.P.; Chen, Y.H.; Rettig, S.J.; *Can. J. Chem.*, **1996**, 74, 666.
- 45- Kutney, J.P.; Chen, Y.H.; *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 1570.
- 46- Snowden, R.L.; Eichenberger, J.C; Linder, S.M.; Sonnay, P.; Vial, C.; Schulte-Elte, K.H; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 955.
- 47- Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Manzaneda, E.J.A.; Ramos, J.M.; Salido, S.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2215.
- 48- Snowden, R.L.; Eichenberger, J.C; Giersh, W.; Thommen, W.; Schulte-Elte, K.H; *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1608.
- 49- Büchi, G.; Wüest, H.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 996.
- 50- Snowden, R.L.; Linder, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4119.

- 51- Barco, A.; Benetti, S.; Bianchi, A.; Casolari, A.; Guarneri, M.; Pollini, G.P.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8333.
- 52- Saito, A.; Matsushita, H.; Kaneko, H.; *Chem. Lett.*, **1983**, 729.
- 53- Saito, A.; Matsushita, H.; Tsijino, Y.; Kaneko, H.; *Chem. Lett.*, **1981**, 757.
- 54- Matsui, M.; Kawanobe, T.; Kogami, K.; *Agric. Biol. Chem.*, **1986**, *50*, 1475.
- 55- Mori, K.; Tamura, H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 361.
- 56- Oritani, T.; Tanimoto, H.; *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, *7*, 1695.
- 57- Mathur, R.K.; Rao, A.S.; *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1259.
- 58- Barnier, J.P.; Loupy, A.; Pigeon, P.; Ramdani, M.; Jacquault, P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 397.
- 59- Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 207.
- 60- Goldsmith, D.J.; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2095.
- 61- Hyatt, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 129.
- 62- Lukes, R.M.; Poos, G.I.; Sarett, L.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1401.
- 63- Narang, S.A.; Dutta, P.C.; *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2842.
- 64- Costa, P.R.R.; Sequeira, L.C.; Neves, A.; Esteves, P.; *Tetrahedron: Asymm.*, **1994**, *5*, 1433.
- 65- Raman, P.V.A.; Rajagopalan, S.; *Organic Syntheses Coll.*, **1955**, *3*, 425.
- 66- Hurd, C.; Thomas, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 1646.
- 67- Gardner, P.D.; Rand, L.; Haynes, G.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 3425.
- 68- Corey, E.J.; Fraenkel, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1168.
- 69- Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Chemistry", Part B, 3rd edition, Plenum Press, New York, **1990**, pg. 84.
- 70- Marckwald, W., *Ber.*, **1897**, *20*, 2811.

- 71- Dunlop, A.P.; Peters, F.N., *"The Furans"*, Reinhold Publishing Co., New York, **1953**, p 644-658.
- 72- Eskola, P.; Hirsch, J.A., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5732.
- 73- Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 9509.
- 74- de Groot, A.; Wynberg, J.B.P.A; Orru, R.V.A., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4233.
- 75- de Groot, A.; Wynberg, J.B.P.A; Kasselmanns, R.P.W., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 7232.
- 76- Sequeira, L., *Tese de Doutorado*, **1995**, NPPN, Rio de Janeiro.
- 77- Maryanoff, B.E.; Greco, M.N.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5012.
- 78- Johnson, W.S.; Jones, A.R.; Schneider, W.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2395;
- 79- Leonard, N.J.; Sents, R.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1702.
- 80- House, H.O.; *"Modern Synthetic Reactions"*, 2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc., Georgia, EUA, **1972**, 740-743.
- 81- Benetti, S.; Romagnoli, R.; Risi, C.D.; Spalluto, G.; Zanirato; V., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1065.
- 82- Brown, C.A.; *Synthesis*, **1975**, 326.
- 83- Luche, J.L.; Petrier, C.; Dupuy, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 753.
- 84- Tanabe, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 1917.
- 85- Tamai, S.; Ushirogouchi, H.; Sano, S.; Nagao, Y.; *Chem. Lett.*, **1995**, 295.
- 86- Barreiro, E.J.; Peçanha, E.P.; Fraga, C.A.; *Química Nova*, **1997**, 20, 435.
- 87- Costa, P.R.R.; Mafra, J.C.M.; Antunes, O.A.C.; *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 4361.
- 88- Pinkney, P.S., *Organic Syntheses Coll.*, **1962**, II, 116.
- 89- Weiler, L.; Huckin, S.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1082.
- 90- Ranu, B.C.; Bhar, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 365.
- 91- Bram, G.; Loupy, A.; Majdoub, M.; *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 125.

- 92- Price, R.; Jonhson, A.W.; Markham, E.; *Organic Syntheses Coll.*, **19**, V, 785.
- 93- Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Chemistry", Part A, 3rd edition, Plenum Press, New York, **1990**, pg. 130-140.
- 94- Bruxton, S.R.; Roberts, S.M.; *Guide to Organic Stereochemistry: from methane to macromolecules*, Longman, England, **1996**, pg. 14.
- 95- Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley and sons, New York, **1994**, pg. 696.
- 96- ref. 69, pg. 15.
- 97- Jung, M.E.; *Tetrahedron*, **1976**, 32, 3.
- 98- Gurowitz, W.D.; Joseph, M.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3289.
- 99- Marshall, J.A.; Fanta, W.I.; *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2501.
- 100- Spencer, T.A.; Neel, H.S.; Ward, D.C.; *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 434.
- 101- Stork, G.; Djerassi, C.; Burakevich, J.; Chamberlin, J.W.; Elad, D, Toda, T.; ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 465.
- 102- Marshall, J.A.; Schaeffer, D.J.; *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 3642.
- 103- Stork, G.; Ganem, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6152. (b)
Boeckman Jr., R.K.; *Tetrahedron*, **1983**, 39, 925.
- 104- Miller, R.B.; Behare, E.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 8102.
- 105- Goldsmith, D.J.; Sakano, J; *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 2095.
- 106- Cayne, D.; Hasenhuettl, G.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3278.
- 107- Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.S. Sita, L.R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1985**, 24, 01.
- 108- Caine, D.; Gupton, J.T.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2654.
- 109- Hajos, Z.G.; Parrisch, D.R.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615.
- 110- Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1031.
- 111- Fürst, A.; Gutzwiller, J.; Buchschacher, P.; *Synthesis*, **1977**, 167.
- 112- Hagiwara, H.; Uda, H.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2308.
- 113- Danishefsky, S.J. et alli; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2843.

- 114- Arsényiadis, S.; Rodriguez, R.; Cabrera, E.; Thompson, A.;
Ourisson, G.; *Tetrahedron*, **1991**, 47, 7045.
- 115- Wynberg, H.; Hermann, K.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2238.
- 116- Stork, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5128.
- 117- d'Angelo, J.; Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; *J. Am. Chem. Soc.*,
1985, 107, 273.
- 118- d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmæle, D.; Dumas, F.; Guingant, A.;
Tetrahedron: Asymm., **1992**, 3, 459.
- 119- d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmæle, D.; Dumas, F.; *Trends in Org.*
Chem., **1993**, 4, 555.
- 120- Sevin, A.; Tortajada, J.; Pfau, M.; *J. Org. Chem.*; **1986**, 51, 2671.
- 121- Pommier, J.C.; De Jeso, B.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1977**,
565.
- 122- Pfau, M.; Jabin, I.; Revial, G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**,
1935.
- 123- Hagiwara, H.; Uda, H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 1803.
- 124- Spencer, T.A.; Weaver, T.D.; Villarica, R.M.; Friary, R.J.; Posler, J.;
Schwartz, M.A.; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 712.
- 125- Stork, G.; Uyeo, S.; Wakamatsu, T.; Grieco, P.; Laborvitz, J.; *J. Am.*
Chem. Soc., **1971**, 93, 4945.
- 126- Kende, A.S.; Roth, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1751.
- 127- Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83,
2965.
- 128- Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.L.; Coombs, R.V.; *J. Am. Chem.*
Soc., **1965**, 87, 275.
- 129- Stork, G.; Darling, S.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 1512.
- 130- Stork, G.; Tsuji, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2783.
- 131- Caine, D.; *Organic Reactions*, **1976**, 23, 01.
- 132- House, H.O.; *"Modern Synthetic Reactions"*, 2nd Ed., W.A.
Benjamin, Inc., California, **1972**.

- 133- Heathcock, C.H.; Dutcher, J.S.; Macmillan, J.G., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2663.
- 134- Hagiwara, H.; Uda, H., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2318.
- 135- Andersen, N.H.; Hadley, S.W.; Kelly, J.D.; Bacon, E.R., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4144.
- 136- Watt, d.S.; Sniman, D.L.; Tsai, M.Y.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2838.
- 137- Whitesell, J.K.; Minton, M.A.; "Stereochemical analysis of Alicyclic Compounds by C-13 NMR Spectroscopy", Chapman and Hall, New York, **1987**, pg. 205-224.
- 138- Georgian, V.; Harrison, R.; Gubisch, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5834.
- 139- Gutierrez, C.G.; Stringham, R.A.; Nitasaka, T.; Glasscock, K.G.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3393.
- 140- Shapiro, R.H.; Heath, M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5734.
- 141- Adlington, R.M.; Barrett, A.G.M.; *Acc. Chem. Rres.*, **1983**, *16*, 55.
- 142- Ireland, R.E. et alli; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5743.
- 143- Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2487.
- 144- Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3301.
- 145- ref 69, pg. 265.
- 146- Barrero, A.F.; Altarejos, J.; *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 299.
- 147- Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd ed., Pergamon Press, Oxford, Great Britain, **1988**.
- 148- Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.