



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE 7-HIDROXI-6,11-
CICLOFARNES-3(15)-EN-2-ONA

JULIANA ALVES VALE

Recife, março de 2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE 7-HIDROXI-6,11-
CICLOFARNES-3(15)-EN-2-ONA

JULIANA ALVES VALE

Dissertação de mestrado apresentada
ao Departamento de Química Fundamental
para obtenção do título de mestre em Química

ORIENTADOR: FRIEDRICH WILHERLM JOACHIM DEMNITZ

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

Prof. Friedrich Wilhelm Joachim Demnitz
(Orientador)

Departamento de Química Fundamental - UFPE

Profa. Rosa Maria Souto Maior
Departamento de Química Fundamental - UFPE

Prof. Dalcil José Brondani
Departamento de Farmácia - UFPE

Estudos Visando a Síntese de 7-hidroxi-6, 11-ciclofarnes-3(15)-en-2-one

por

Juliana Alves Vale

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Recife - PE - Brasil
08 de Março de 2002

Dedico este trabalho ao meu querido Iohan Lucas

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo.

Ao professor Joaquim Demnitz, pela dedicação, incentivo, paciência e principalmente pelos valiosos ensinamentos transmitidos.

A todos os professores do DQF, especialmente professor Lothar, Mohan, Oscar e Simas, pelos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

A todos os meus amigos de laboratório (ELS-BSTR), Rosanne, Tânia, Ronaldo, Emerson, Edvan, Expedito, Junior, Cláudia, Suzana, Mônica e Kelly.

A todos os meus amigos do DQF: Ana Paula, Antenor, Ayron, Clécio, Cristiana, Eduardo, Elisângela, Expedito, Gilmara, Glória, Idália, Israel, Jayme, Joselice, Maryene, Patrícia Lima, Paula Tereza, Ricardo Lima, Rodrigo, Ronaldo, Sidney, Virgínia, Wallace e a todos os outros que não foram citados aqui.

A professora Rosa e o Professor Dalci, pelas correções e sugestões nesta dissertação

Aos funcionários da central analítica, Ricardo, Eliete, Erida e Juliana.

A todos os funcionários do departamento, Deyse, Marta, Dyrse e Maurílio.

A Wagner, pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

A CAPES, pelo suporte financeiro

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ESPECTROS	iii
LISTA DE ABREVIACÕES	v

CAPÍTULO I:	1
-------------------	---

INTRODUÇÃO

I.1- O gênero <i>Premna</i>	2
I.1.1- Premnosídeos.....	3
I.1.2- Premnaodorosídeos.....	5
I.1.3- Premcoriosídeos e premnetanosídeos.....	6
I.1.4- Iridoides glicosídicos 10- <i>O</i> -acetilados.....	8
I.1.5- Outros compostos glicosídicos.....	9
I.1.6- Diterpenos.....	11
I.1.7- Sesquiterpenos.....	14
I.1.8- Triterpenos.....	14
I.2- A espécie <i>Premna oligotricha</i>	15

CAPÍTULO II	20
-------------------	----

ESTRATÉGIA SINTÉTICA

II.1- Reação de Baeyer-Villiger e a construção do esqueleto monociclofarnesolico.....	21
II.2- Estratégia de preparação da decalona (51a).....	24
II.3- Estratégia de síntese de 7-hidroxi-6,11-ciclofarnes-3(15)-en-2-ona (40).....	26

CAPÍTULO III	27
---------------------------	----

EXECUÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

III.1- Oxidação de Baeyer-Villiger da decalona 51a	28
III.2- Alquilação da lactona 52a	28
III.3- Alquilação da decalona 52a	31

CAPÍTULO IV	36
--------------------------	----

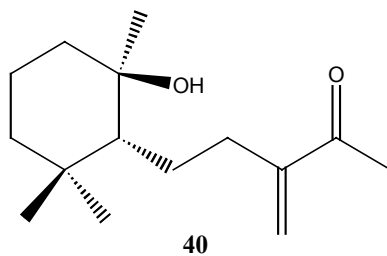
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS	37
---	----

CAPÍTULO V	38
-------------------------	----

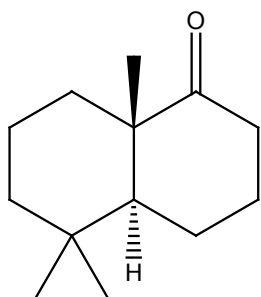
SEÇÃO EXPERIMENTAL

V.1- Generalidades.....	39
V.2- Análise cromatográfica	39
V.3- Análise espectroscópica.....	40

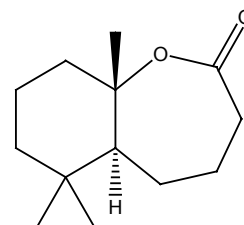
V.4- Reações.....	41
V.4.1- Preparação de <i>trans</i> - 4,4,10- β -trimetil-decalona (51a).....	41
V.4.2 –Reação de baeyer-Villiger com a decalona (51a) originando a decahidro- 6,6,9 $\alpha\beta$ - trimetil-2-oxo-1-benzoxepina(52a).....	45
V.4.3- Reação de formação de 2 β -(3'-carbometoxipropil-1 β ,3,3- trimetilciclohexanol (70a).....	49
V.4.4- Reação de formação de 2 β -(3'-carboetoxipropil-1 β ,3,3-trimetilciclohexanol (70b).....	52
V.4.5- Reação de formação de 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalona (79).....	54
V.4.6- Reação de formação de 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalona (81).....	57
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 61



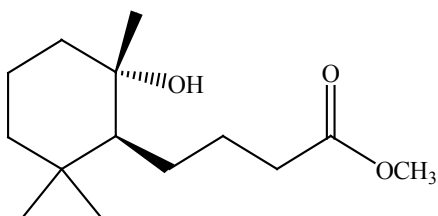
7-hidroxi-6,11-ciclofarnes-3(15)-en-2-ona (**40**)



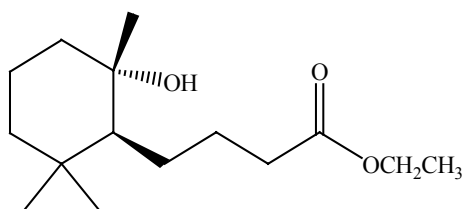
trans - 4,4,10-β-trimetil-decalona (**51a**)



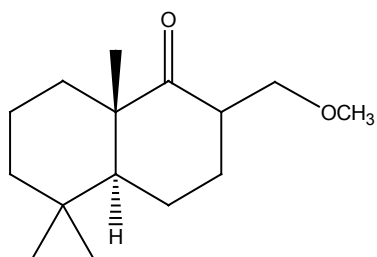
decahidro-6,6,9 α ,β-trimetil-2-oxo-1-benzoxepina (**52a**)



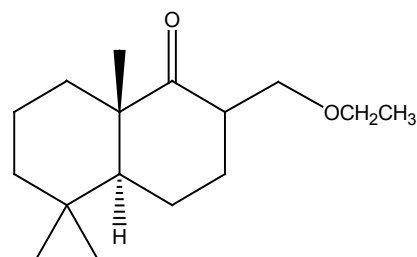
2β-(3'-carbometoxipropil)-1β,3,3-trimetilciclohexanol (**70a**)



2β-(3'-carboetoxipropil)-1β,3,3-trimetilciclohexanol (**70b**)



8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (**79**)



8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (**81**)

RESUMO

Neste trabalho descrevemos rotas sintéticas alternativas para a preparação de um novo sesquiterpeno α,β -insaturado isolado da espécie *Premna oligotricha* e que apresenta atividade de antibacteriana. Oxidação de *Baeyer-Villiger* de trimetildecalone (**51a**) levou a formação do intermediário chave, a lactona (**52a**) que foi submetido a sulfofenil - e hidroximetilação sob diversas condições, neste caso ocorreu em apenas uma das tentativas a hidrólise básica (não desejada) formando os derivados carboxílicos (**70a**) e (**70b**). Uma nova rota sintética foi projetada, na qual a hidroxil - ou alcóximetilação da decalone (**51a**) seria feita antes da oxidação de *Baeyer-Villiger*. Esta metodologia levou a dois novos compostos α -alcóximetilados (**79**) e (**81**), a partir dos quais, acreditamos ser possível sintetizar o produto natural.

ABSTRACT

In this work we describe alternative synthetic routes toward the preparation of a new α,β -unsaturated sesquiterpene with antibacterial activity isolated from *Premna oligotricha*.

Baeyer-Villiger oxidation of trimethyldecalone (**51a**) yielded the corresponding lactone intermediate (**52a**) which was submitted to several sulfophenyl- and hydroxymethylation conditions. In one case, the undesired carboxylic derivatives (**70a**) and (**70b**) were obtained. The hydroxymethylation of these compounds gave unsatisfactory results.

In this way, a new route based on the hydroxy- or alcoxymethylation of decalone (**51a**) were performed using several reaction conditions before the Baeyer-Villiger oxidation. This methodology yielded two new α -alcoxymethylated compounds (**79**) and (**81**) which are advanced intermediates on the synthesis of the desired natural product.

LISTA DE ESPECTROS

Figura V.1 – Espectro de RMN ¹ H do composto <i>trans</i> - 4,4,10-β-trimetil-decalona (51a).....	42
Figura V.2 – Espectro de RMN ¹³ C do composto <i>trans</i> - 4,4,10-β-trimetil-decalona (51a).....	43
Figura V.3 – Espectro de massa do composto <i>trans</i> - 4,4,10-β-trimetil-decalona (51a).....	44
Figura V.4 – Espectro de IV do composto <i>trans</i> - 4,4,10-β-trimetil-decalona (51a).....	44
Figura V.5 - Espectro de RMN ¹ H do composto decahidro- 6, 6, 9 α, β- trimetil- 2-oxo-1-benzoxepina(52a).....	46
Figura V.6 - Espectro de RMN ¹³ C do composto decahidro- 6, 6, 9 α, β- trimetil- 2-oxo-1-benzoxepina(52a).....	47
Figura V.7 - Espectro de massa do composto decahidro- 6, 6, 9 α, β- trimetil- 2-oxo-1-benzoxepina(52a).....	48
Figura V.8 - Espectro de IV do composto decahidro- 6, 6, 9 α, β- trimetil- 2-oxo-1-benzoxepina(52a).....	48
Figura V.9 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2β-(3'-carbometoxipropil-1β,3,3-Trimetilciclohexanol (70a).....	50

Figura V.10 - Espectro de massa do composto 2 β -(3'-carbometoxipropil-1 β ,3,3-Trimetilciclohexanol (70a).....	51
Figura V.11 - Espectro de IV do composto 2 β -(3'-carbometoxipropil-1 β ,3,3-Trimetilciclohexanol (70a).....	51
Figura V.12 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2 β -(3'-carboetoxipropil-1 β ,3,3-Trimetilciclohexanol (70b).....	53
Figura V.13 - Espectro de RMN ¹ H do composto 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79).....	55
Figura V.14 - Espectro de massa do composto 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79).....	56
Figura V.15 - Espectro de IV do composto 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79).....	56
Figura V.16 - Espectro de RMN ¹ H do composto 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81).....	58
Figura V.17 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81).....	59
Figura V.18 - Espectro de IV do composto 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81).....	60

LISTA DE ABREVIACÕES

AcOH	Ácido acético
n-BuLi	n-butil lítio
DIPA	Diisopropil amina
DME	Dimetoxietano
EtOH	Etanol
EtOAC	Acetato de etila
Et ₂ O	Éter etílico
i-PrOH	Isopropanol
KO ^t Am	t-amilato de potássio
^t AmOH	t-amil álcool
m-CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
MeOH	Metanol
<i>p</i> -TsOH	Ácido p-toluenosulfônico
THF	Tetrahidrofurano

Capítulo I

INTRODUÇÃO

I.1 - O GENERO *PREMNA*

O genero *Premna* da família *verbenacea* é constituído por cerca de 14 espécies de plantas. Estas espécies concentram-se principalmente no Japão e nas Filipinas, mas ainda pode-se encontrar algumas no sul da China e na África.

Algumas espécies são cultivadas para uso na medicina popular, como por exemplo a *Premna odorata*^{1a} que serve para o tratamento de diversas doenças. Na China, por exemplo, a *Premna japonica*² é usada como antipirético e como antídoto a veneno de cobra. Algumas espécies apresentam ação antibacteriana e antiinflamatória, outras são tóxicas para animais e podem até inibir o crescimento de plantas.

Estudos químicos dessas espécies de plantas, foram iniciados no final da década de 40 com a investigação dos constituintes químicos da *Premna integrifolia* Linn, feito por Basu²² e ampliadas com o extensivo estudo feito na espécie *Premna latifolia* (Roxb), por Rao.^{13-18,20} Ele descobriu um grande número de diterpenos nessa espécie.

Atualmente os constituintes químicos mais estudados dessas espécies são os iridóides glicosídicos. Esses estudos começaram com a descoberta do primeiro iridóide em 1989 da *Premna odorata*.^{1a} Desde então, a busca por novos constituintes dessa natureza é bastante acentuada.

Existem diversos tipos de iridóides glicosídicos isolados dessas espécies de planta, os quais podemos classificar da seguinte maneira:

I.1.1 - Premnosídeos

I.1.2 - Premnaodorosídeos

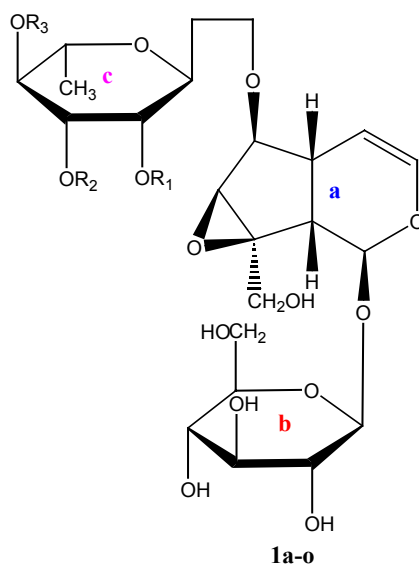
I.1.3 - Premcoriosídeos e Premnetanosídeos

I.1.4 - Iridóides glicosídicos 10-*O*-acetilados

I.1.1- Premnosídeos

Os premnosídeos (**1**) são rhamnopiranosilcatalpols, que são sistemas constituídos de um iridóide do tipo catalpol (**a**) ligado a um glicosídeo, tipo β -glicose (**b**) e um sistema rhamnopiranosil (**c**) mono ou diacilado (R_1 , R_2 , R_3). Os principais grupos acil estão mostrados na **Figura 1**. São eles: caféico (**CAF**), *p*-coumárico (**COU**), ferúlico (**FER**) e isoferúlico (**IFE**), *p*-metoxicinâmico (**MCA**), acético (**AC**) e cinâmico (**CIN**).

Na **Tabela 1**, estão mostrados, os principais premnosídeos isolados de duas espécies de plantas do gênero *Premna*.



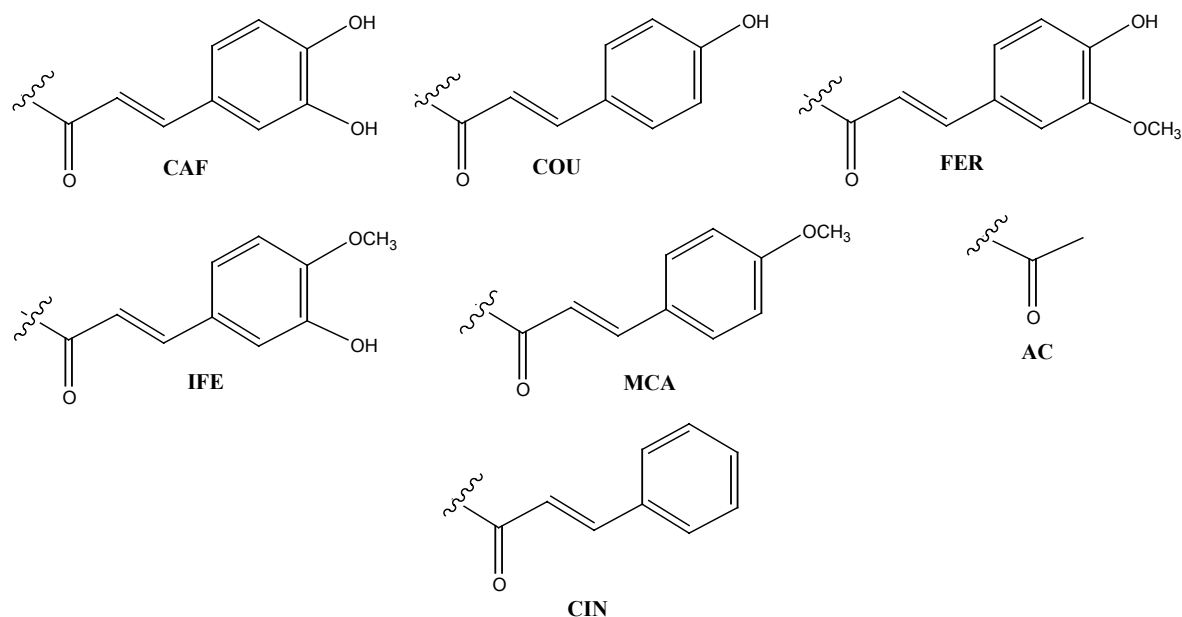


Figura 1: Principais fragmentos acíclicos que aparecem em sistemas iridóides glicosídicos nas posições R₁, R₂ e/ ou R₃.

Tabela 1: Premnosídeos isolados da *Premna odorata* e *Premna japonica*

1	R₁	R₂	R₃	Espécie	Referência
a	CAF	CAF	H	<i>Premna odorata</i>	1b
b	CAF	COU	H	<i>Premna odorata</i>	1b
c	CAF	FER	H	<i>Premna odorata</i>	1b
d	FER	COU	H	<i>Premna odorata</i>	1b
e	IFE	H	H	<i>Premna japonica</i>	2
f	H	IFE	H	<i>Premna japonica</i>	2
g	IFE	H	AC	<i>Premna japonica</i>	3
h	H	IFE	AC	<i>Premna japonica</i>	3
i	FER	H	H	<i>Premna japonica</i>	4
j	H	FER	H	<i>Premna japonica</i>	4
K	H	H	FER	<i>Premna japonica</i>	4
L	E-MCA	H	H	<i>Premna japonica</i>	5
M	H	E-MCA	H	<i>Premna japonica</i>	5
N	E,Z-MCA	H	AC	<i>Premna japonica</i>	5
O	H	E,Z-MCA	AC	<i>Premna japonica</i>	5

I.1.2 - Premnaodorosídeos

Uma outra classe de iridóides isolados dessas espécies de plantas, são os preмнаodorosídeos, que são monoterpênos acíclicos (**2a-i** e **3a-b**) ligados em R₁ e/ou R₂ aos derivados iridóides glicosídicos (**A**, **B** e/ou **C**) por uma ligação éster (figura 2). Esses sistemas são raros e só são encontrados em espécies *Premna*.

Na **Tabela 2**, estão mostrados, os principais preмнаodorosídeos isolados de duas espécies de plantas do gênero *Premna*.

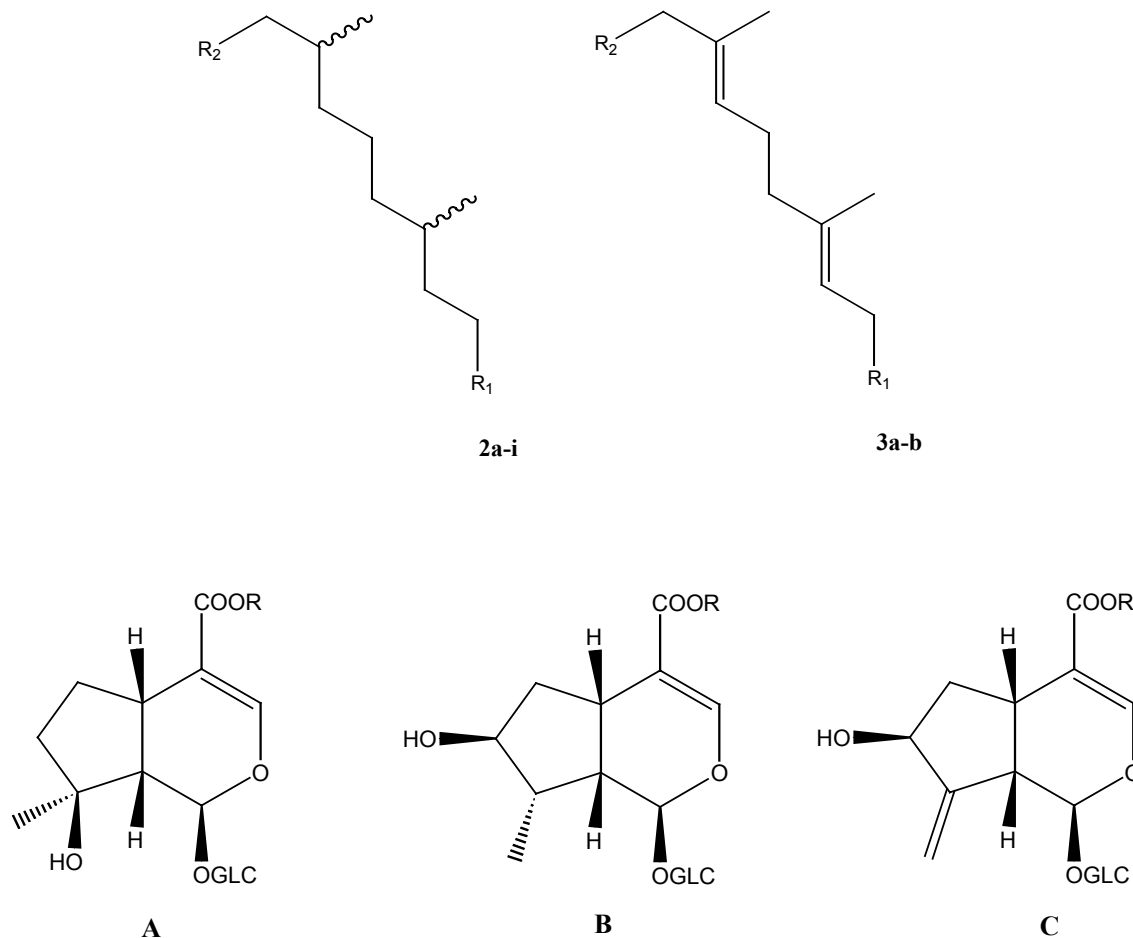


Figura 2: Alguns tipos de iridóides conjugados a monoterpênos encontrados na espécie *Premna*. R = **2 a-i** / **3 a-b**, GLC = β-glicose.

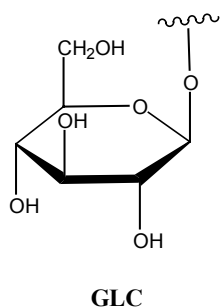


Tabela 2: Premnaodorosídeos isolados da *Premna odorata* e *Premna subscandens*

Número	R ₁	R ₂	Espécie	Referência
2a	A	A	<i>Premna odorata</i>	5
2b	A	B	<i>Premna odorata</i>	5
2c	B	A	<i>Premna odorata</i>	5
2d	A	C	<i>Premna odorata</i>	5
2e	C	A	<i>Premna odorata</i>	5
2f	B	B	<i>Premna subscandens</i>	6
2g	C	C	<i>Premna subscandens</i>	6
2h	B	C	<i>Premna subscandens</i>	6
2i	C	B	<i>Premna subscandens</i>	6
3^a	A	C	<i>Premna subscandens</i>	6
3b	C	A	<i>Premna subscandens</i>	6

I.1.3 - Premcoriosídeos e Premnetanosídeos

Estes compostos são derivados de acteosídeos (**4**). Estes acteosídeos apresentam na sua estrutura uma unidade fenólica (**d**) ligada a uma unidade glicopiranosil (**b**), neste caso β -glicose, que por sua vez pode estar ligada a um átomo de H, ou a um grupo acil em C6 (R₄) e outros grupos acilos em C4 (R₃). Esta unidade glicosídica, diferentemente do composto (**1**), está ligada a um anel rhamnopiranosil (**c**) em C3-O. Quando a unidade (R₄) é um iridóide glicosídico (**4a**), esta classe de composto é chamada de premcoriosídeos.

Outros acteosídeos mais simples também foram isolados nessas espécies de plantas (**4b-f**). Quando o grupo R₁ ligado ao sistema rhamnosil é a β-glicose (GLC), esses sistemas acteosídeos são chamados de premnetanosídeos (**4g-h**).

Na **Tabela 3**, estão mostrados alguns premcoriosídeos, premnetanosídeos e acteosídeos isolados de duas espécies de plantas do gênero *Premna*.

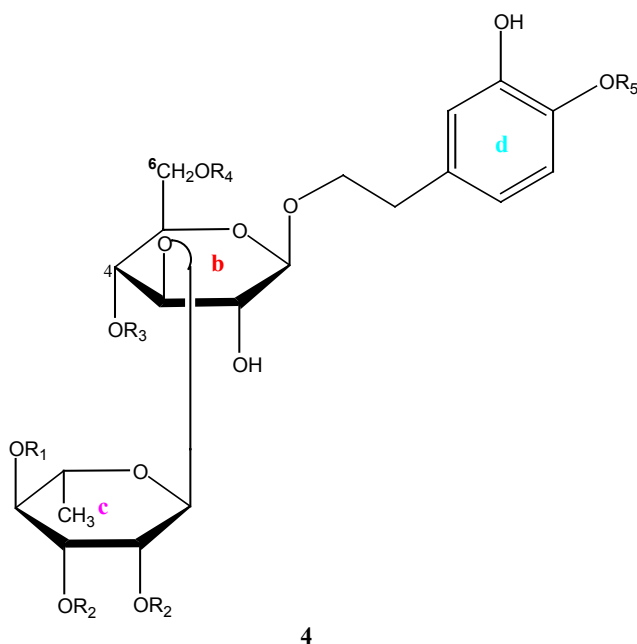


Tabela 3: Premcoriosídeos, premnetanosídeos e acteosídeos isolados da *Premna corymbosa* e *Premna subscandens*.

4	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Espécie	Referência
A	H	H	CAF	A (fig 2)	H	<i>Premna corymbosa</i>	7
B	H	H	CAF	H	H	<i>Premna subscandens</i>	8b
C	H	H	H	H	H	<i>Premna subscandens</i>	8a
D	H	H	E-FER	H	CH ₃	<i>Premna subscandens</i>	8b
E	H	H	GLC	FER	CH ₃	<i>Premna corymbosa</i>	8b
F	H	H	FER	GLC	CH ₃	<i>Premna corymbosa</i>	8b
G	GLC	AC	E-FER	H	CH ₃	<i>Premna subscandens</i>	8a
H	GLC	AC	Z-FER	H	CH ₃	<i>Premna subscandens</i>	8a

Para as estruturas dos fragmentos R₃, veja Figura 1, pag. 3

Novos iridóides glicosídicos 10-*O*-acetilados (**5-8**), foram isolados da *Premna subscandens* e os compostos (**9**) e (**10**), foram isolados da *Premna latifolia*.¹¹ Estes constituem os mais simples iridóides glicosídeos já encontrados. Os principais grupos acilos (R) ligados aos iridóides estão mostrados na **Figura 1** (pág 3.).

Chemical structures of compounds 5 through 10 are shown. The structures are:

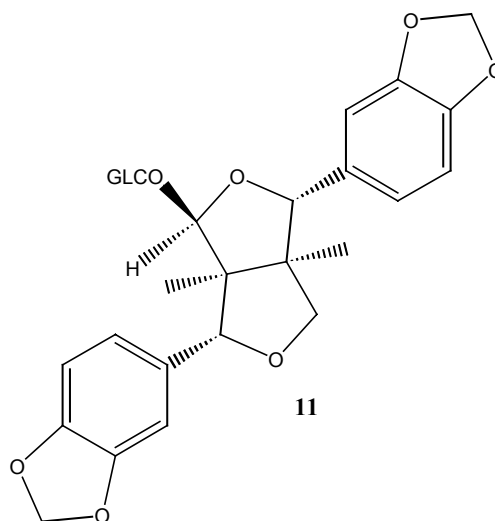
- 5: Catalpol
- 6: Asistasiosídeo-E
- 7: Globularinin
- 8: Globularimin
- 9: Ácido deoxilogânico
- 10: Ácido geniposídico

Tabela 4: Iridóides glicosídicos isolados *Premna subscandens*.

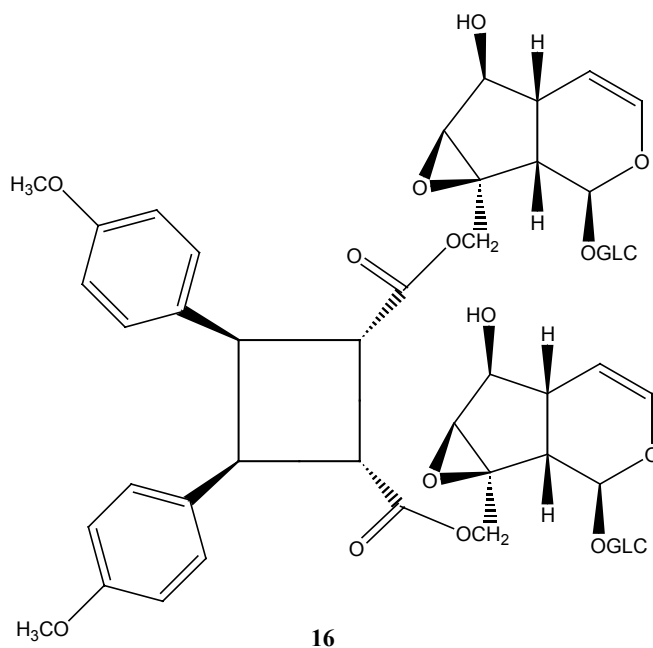
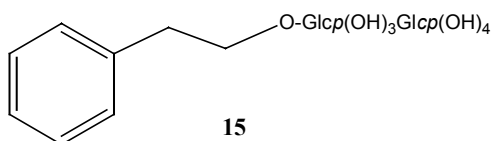
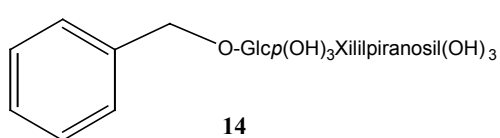
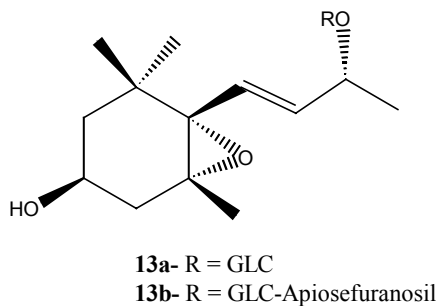
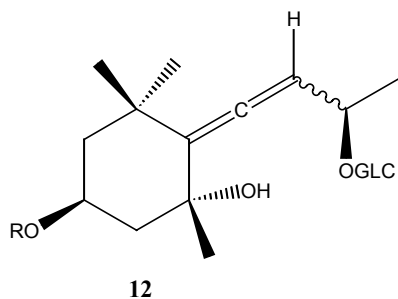
	R	Referência		R	Referência
5a	E-COU	9a	6e	H	9a
5b	Z-COU	9a	7a	E-MCA	10a
5c	E-MCA	9a	7b	Z-MCA	10a
5d	Z-MCA	9a	7c	E-COU	10a
5e	E-CAF	9a	7d	E-CIN	10a, b
5f	E-IFE	9a	7e	H	10a, b
6a	E-MCA	9a	8a	E-MCA	10a
6b	Z-MCA	9a	8b	Z-MCA	10a
6c	E-COU	9a	8c	E-CIN	10a, b
6d	Z-PCA	9a, b			

I.1.5 - Outros compostos glicosídicos

Um novo composto glicopiranosil , o gummadiol (**11**), foi isolado da *Premna corymbosa*,^{8b} juntamente com outros premnafoliosídeos (**3**, pag 4).



Outros compostos como megastigmane glicosídeos (**12**, **13a**, **13b**), fenil - (**14**) e fenetil (**15**) glicosídeos e um iridóide glicosídico com esqueleto truxínico (**16**) foram encontrados na espécie *Premna subscandens*¹². O composto (**16**) apresenta dois sistemas catalpol, ligados a um anel ciclobutano. Este tipo de estrutura é bastante raro na natureza.

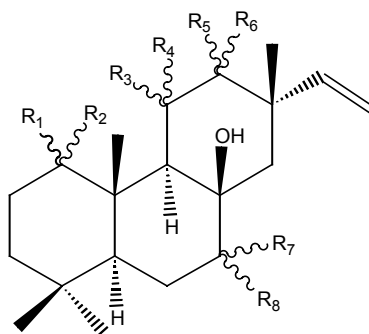


Os iridóidos glicosídicos, atualmente são os compostos mais estudados nessa espécie de planta, porém os primeiros compostos isolados dela foram os terpenóides.

I.1.6 - Diterpenos

Os primeiros compostos a serem isolados da espécie *Premna*, foram os hidroxiditerpenos tricíclicos e os diterpenos aromáticos.

Os hidroxiditerpenos mostrados abaixo são conhecidos como hidroxisandaracopimar-15-enes. Os compostos **(17a-d)**,^{13a} **(17e)**^{13b} e **(17f-g)**^{13c} foram isolados da *Premna latifolia*.



17a $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$

17b $R_1=R_2=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $R_3/R_4=O$

17c $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $R_2=\beta-OH$

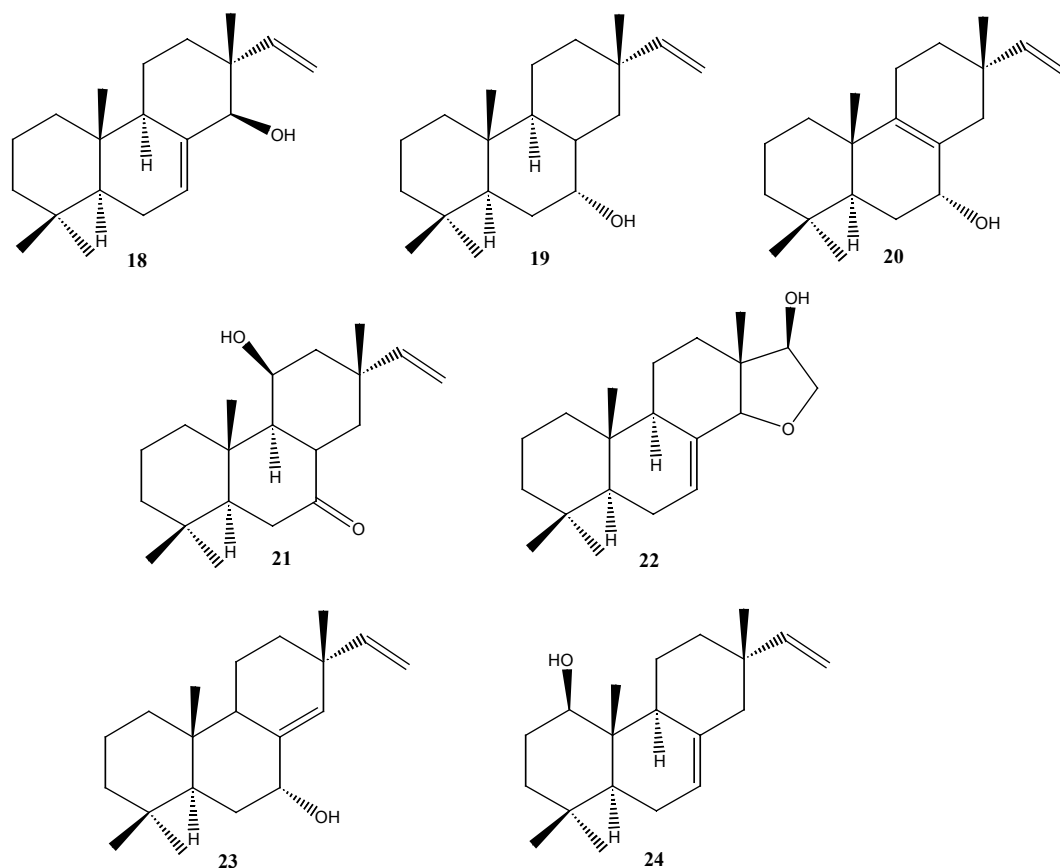
17d $R_1=R_3=R_4=R_6=R_7=R_8=H$, $R_2=R_5=\beta-OH$

17e $R_1=R_3=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $R_2=R_4=\alpha-OH$

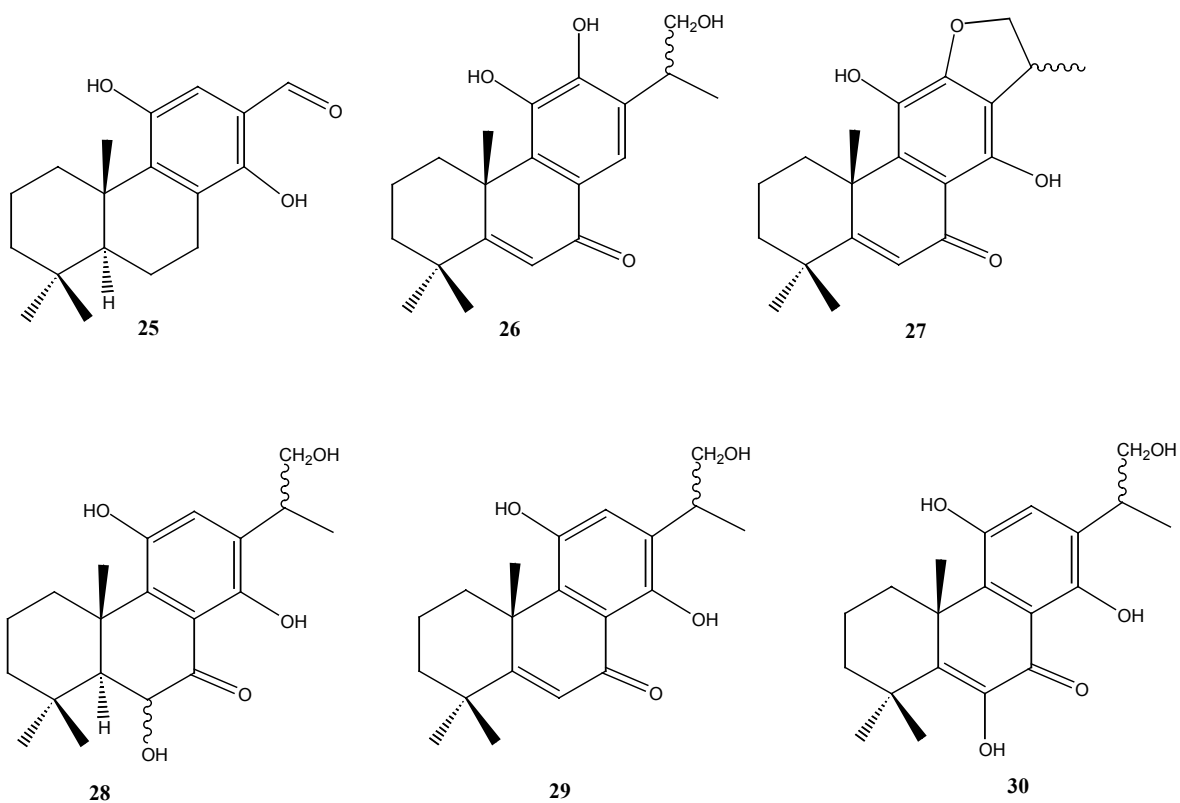
17f $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=H$, $R_2=\beta-OH$, $R_8=\alpha-OH$

17g $R_1=R_2=R_3=R_5=R_6=R_7=H$, $R_4=R_8=\alpha-OH$

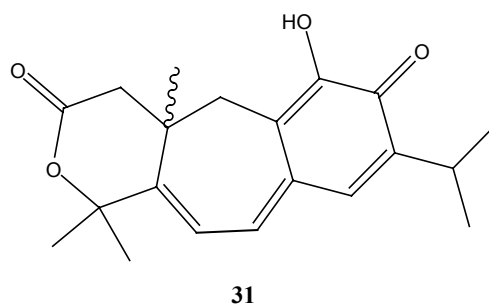
Outros hidroxisandaracopimar-15-enes foram isolados. Os compostos **(18)**, **(19)** e **(20)** foram isolados da espécie *Premna latifolia* var *mollissima*.¹⁴ Os compostos **(21)**, **(22)** e **(23)** foram isolados da espécie *Premna integrifolia* (Linn)¹⁵ e o composto **(24)** isolado da espécie *Premna latifolia* var *mollissima*.¹⁵



Os compostos diterpenóides aromáticos da espécie *Premna*, são compostos tricíclicos fenólicos e são conhecidos como premnolais. O composto (25) foi isolado da espécie *Premna latifolia* (Robx).¹⁶ Os compostos (26) e (27) foram isolado da espécie *Premna Integrifolia* (Linn).¹⁷ Os compostos (28), (29) e (30) também foram isolados da espécie *Premna latifolia* (Robx).¹⁸

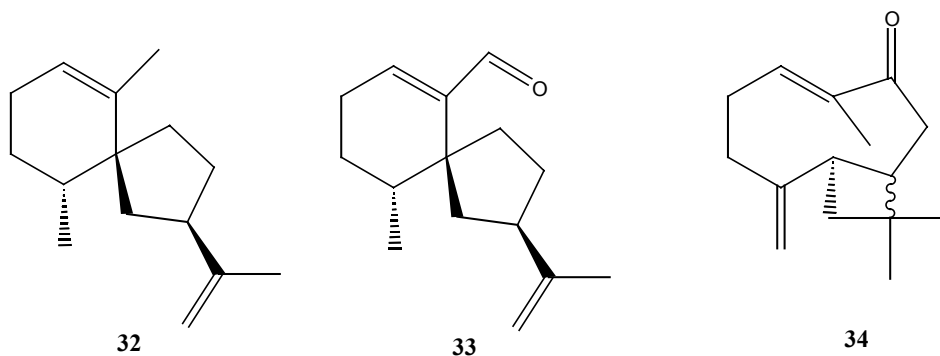


Um novo terpeno isolado da *Premna Herbácea*,¹⁹ é uma quinona diterpênica (**31**), com um novo esqueleto, chamado de sirutekkone.



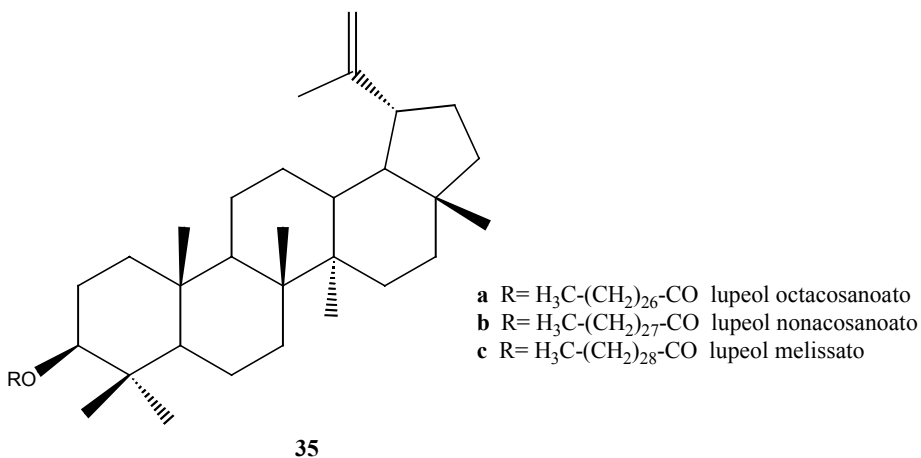
I.1.7- Sesquiterpenos

Dois spirosesquiterpenos foram isolados da espécie *Premna latifolia* (Roxb) e Var. *cuneata*.²⁰ O composto **(32)** foi designado como premnaspirodieno e o composto **(33)**, designado por premnaspiral. Um outro sesquiterpeno premnaspirodieno **(34)** foi isolado da espécie *Premna integrifolia*.¹⁵



I.1.8-Triterpenos

Três novos compostos foram isolados da *Premna fulva*.^{21, 22} São ésteres triterpênicos **(35a-c)**.

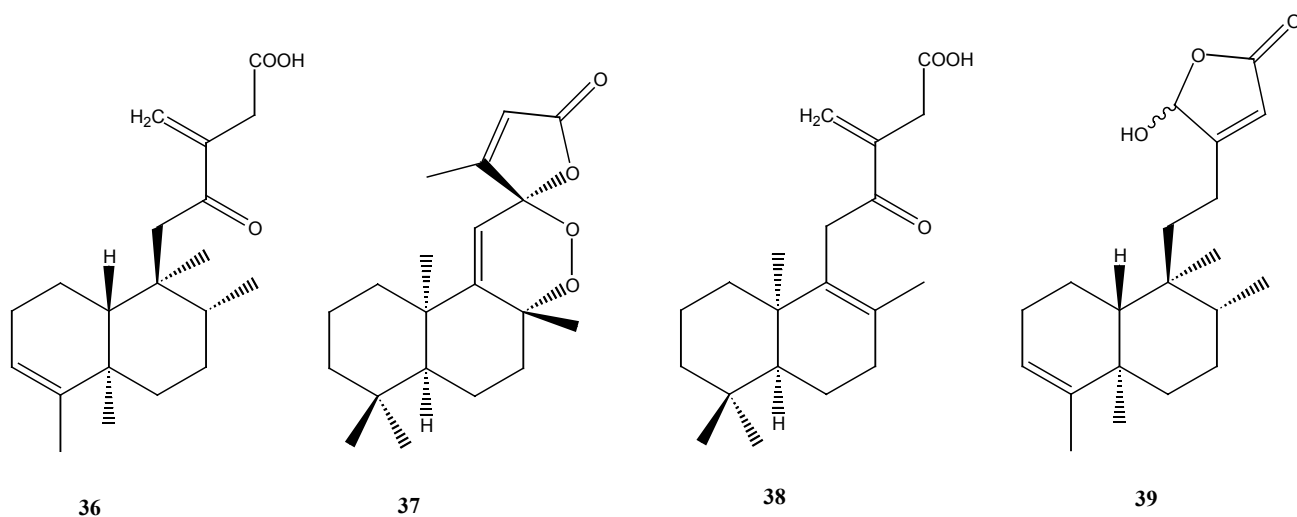


I.2 - A espécie *Premna oligotricha*

O produto natural 7-hidroxi-6,11-ciclofarnes-3(15)-en-2-ona (40) foco principal deste trabalho, foi isolado da espécie *Premna oligotricha* (Baker) da família Verbanaceae. Esta espécie foi descoberta num estudo abrangente da flora na região do Kitui no semi-árido do Kenya, feito por Hayashi ²³ ao longo de cinco anos.

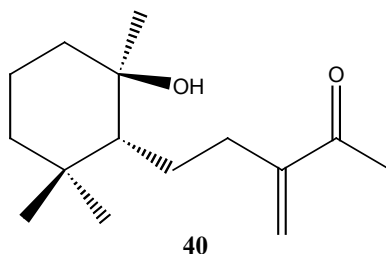
Waterman e colaboradores observaram que no sudeste da Etiópia, as pessoas usavam a fumaça de seus galhos finos para esterelizar leite e mantê-lo apropriado para consumo por um longo período de tempo. Este fato sugeriu uma provável presença de compostos antibacterianos, uma hipótese apoiada pela descoberta de um novo diterpeno clerodano antibacteriano (**36**) da *Premna schimperi*.²⁴

Como resultado desta observação, Waterman e colaboradores resolveram estudar os metabólitos secundários da *Premna oligotricha*. Este estudo resultou no isolamento e na identificação de flavonóides,²⁵ de dois novos diterpenos labdano²⁶ (**37**) e (**38**) e o diterpeno clerodano (**39**), que já havia sido isolado da *Polyalthia longifolia* (Annonaceae).²⁷



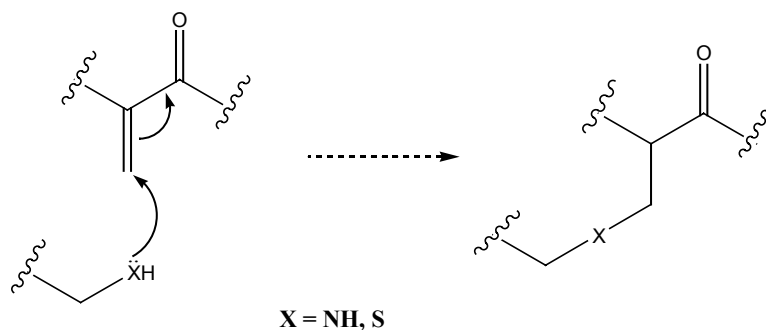
O extrato etanólico bruto da *Premna oligotricha* mostrou atividade antimicrobiana frente a bactérias Gram-positivas. Esta atividade aumentou durante várias etapas da purificação. Os compostos **(38)** e **(39)** mostram-se ativos frente a algumas bactérias da espécie *lactobacillus*, que provocam espontaneamente a fermentação do leite. O composto **(37)**, mostrou-se inativo frente a esta espécie de bactéria.

Uma nova investigação da fração antibiótica do extrato etanólico das partes aéreas desta planta resultou no isolamento de um novo constituinte²⁸ **(40)**, um sesquiterpeno monociclofarnesólico que também apresentou atividade antibacteriana frente a bactérias *lactobacillus*.



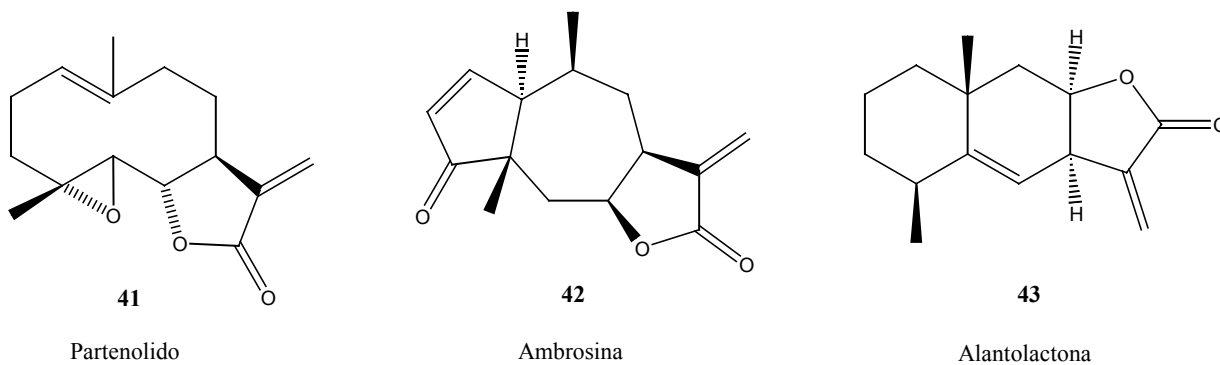
O composto 7-hidroxi-6,11-ciclofarnes-3(15)-en-2-ona **(40)** foi o constituinte isolado em menor quantidade, cerca de 0.00075%, dessa espécie e sua estrutura foi elucidada por técnicas avançadas de RMN por Waterman e colaboradores.²⁸

Assim como os compostos **(36 - 39)**, **40** também apresenta na sua estrutura um sistema α,β -insaturado. Esses tipos de compostos são bastante importantes, pois eles podem reagir com nucleófilos biológicos, tais como os grupos NH_2 e SH de aminoácidos, através de uma adição do tipo Michael, (**Esquema 1**), resultando em compostos (ou derivados) com diversas atividades biológicas.



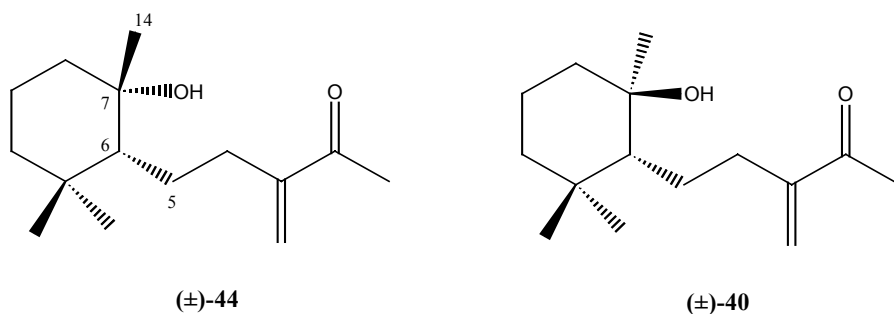
Esquema 1: Equação geral da reação de Michael entre uma cetona α,β -insaturados e um nucléofilo NH_2 e SH .

A classe de compostos mais importantes contendo esses sistemas α,β -insaturados, são os sesquiterpenos α -metileno lactonas. Esses compostos em sua maioria apresentam atividades citotóxicas, e por isso são testados e aplicados em células cancerígenas. Além dos efeitos antitumorais, as lactonas apresentam outras atividades biológicas, tais como antimicrobianas e antiinflamatórias.

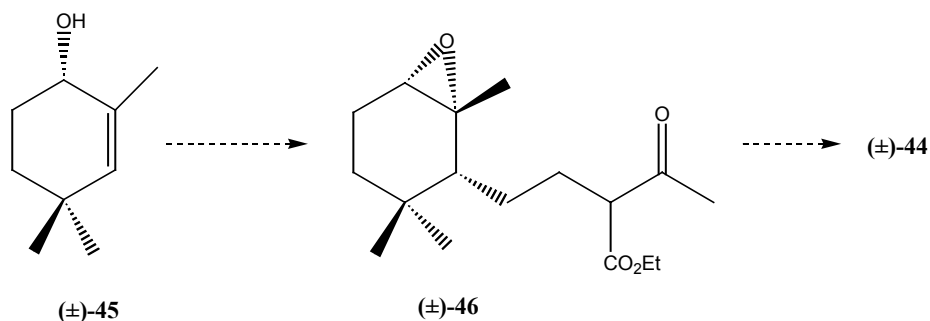


O partenolido²⁹ (**41**), um constituinte da matricária, é uma lactona sesquiterpênica do tipo germacranolídeo e tem poder terapêutico antipirético e febrífugo. A ambrosina³⁰ (**42**) é uma lactona sesquiterpênica do tipo pseudoguaianolídeo e é bastante estudada devido a sua ação anti-leucêmica. A alantolactona³¹ (**43**), é um tipo pseudoeudesmanolídeo e apresenta ação terapêutica antitumoral.

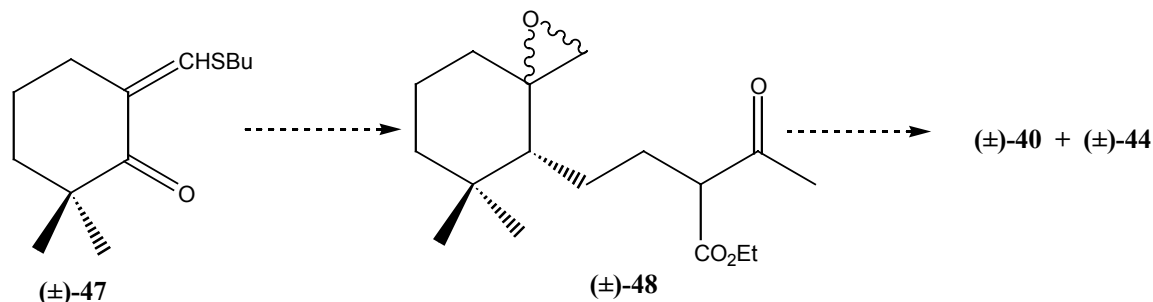
Waterman²⁸ e colaboradores, quando isolaram o sesquiterpenóide natural, propuseram a estereoquímica relativa nos carbonos 6 e 7 como sendo *trans* com respeito a metila-14 em C-7 e a cadeia lateral em C-6 ((±)-**44**). Mais tarde, Mori³² e colaboradores sintetizaram este composto, entretanto ele apresentou um espectro de RMN diferente do produto natural isolado por Waterman. Com a síntese estereoseletiva de ((±)-**40**), Mori³² comprovou a configuração relativa nos carbonos C6 e C7, como sendo *cis* e mostrou que a atribuição feita por Waterman tinha sido errada.



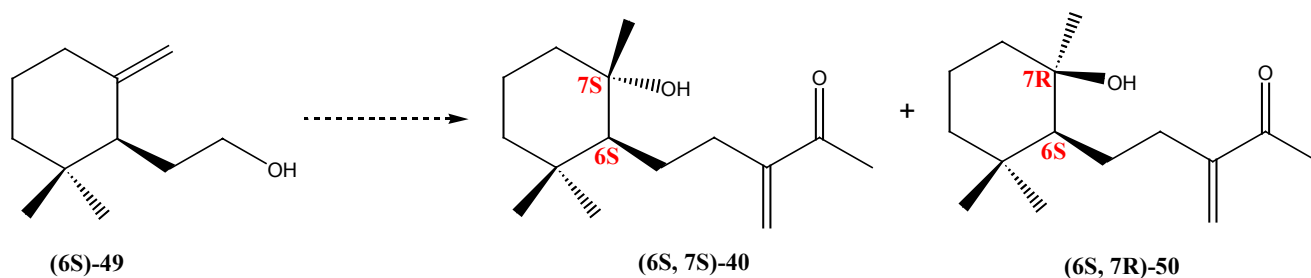
Na síntese de ((±)-**44**), Mori e colaboradores, partiram do composto ((±)-**45**), já usado para a síntese de outros produtos naturais. Em quatro etapas chegaram ao intermediário chave, o epóxido ((±)-**46**), e em mais cinco etapas sintetizaram o produto final de forma racêmica:



Na síntese de ((±)-40), o produto de partida foi a cetona ((±)-47), que em nove etapas foi elaborada a uma mistura diastereomérica ((±)-48). Desta, chegou-se aos produtos, ((±)-44) já sintetizado, e seu isômero, o produto natural desejado ((±)-40).



Dois anos mais tarde, Mori³³ e colaboradores estabeleceram a configuração absoluta do produto natural, através da síntese do seu enantiômero ((6S,7S)-40), este com a rotação oposta ao produto natural. Nesta síntese Mori utilizou como material de partida o composto quiral ((6S)-49) e obteve como subproduto o estereoisômero ((6S,7R)-50).



Usou-se a mesma estratégia sintética empregada anteriormente para o composto ((±)-40), pois a forma racêmica do composto de partida ((6S)-49) para esta síntese quiral de ((6S,7S)-40) também tinha sido um intermediário na síntese de ((±)-40).

OBJETIVOS

Diferentemente de Mori e colaboradores, que sintetizaram o produto natural usando uma metodologia em dez etapas, pretendemos sintetizar o produto natural ((±)-40) em apenas três etapas, usando uma metodologia nova e bastante eficaz. Usaremos a *trans*-4,4,10-trimetil-9-decalona (**51a**, pag 23), como reagente de partida e através da oxidação de *Baeyer-Villiger* transformaremos na lactona (**52a**), que será utilizada como intermediário chave para a síntese desejada.

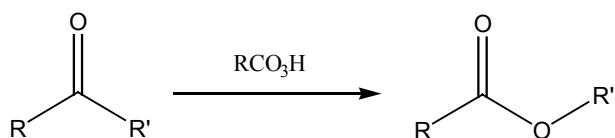
Capítulo II

ESTRATÉGIA SINTÉTICA

ESTRATÉGIA SINTÉTICA

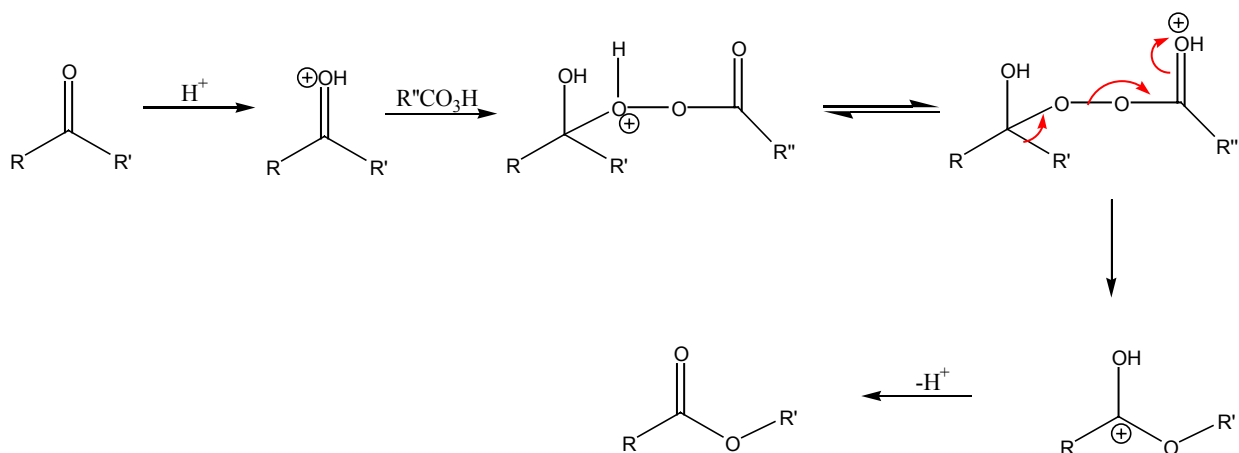
II.1-REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER E A CONSTRUÇÃO DO ESQUELETO MONOCICLOFARNESÓLICOS

A reação de Baeyer-Villiger tem sido consideravelmente estudada em síntese orgânica. Através dela cetonas e aldeídos podem ser transformados em ésteres ou lactonas na presença de perácidos,^{34a} conforme mostra o **Esquema 2**:



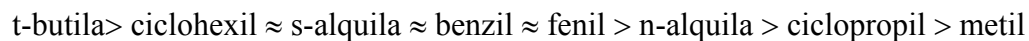
Esquema 2: Equação geral da oxidação de Baeyer-Villiger

Mecanicamente a reação ocorre via ataque do perácido ao carbono carbonílico protonado, formando assim um intermediário tetraédrico do qual em seguida ocorre a migração de um dos dois grupos (R, R'). O grupo que melhor consegue estabilizar uma carga positiva, migra preferencialmente e o faz com retenção de configuração.^{34b} O mecanismo do rearranjo da reação de Baeyer-Villiger está mostrado no **Esquema 3**:

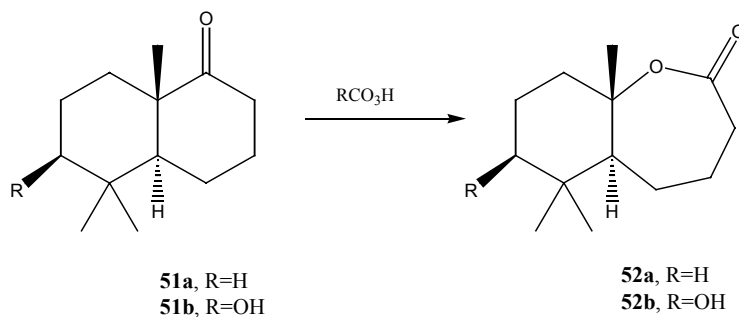


Esquema 3: Mecanismo da reação de oxidação de Baeyer-Villiger.

Com cetonas assimétricas a ordem de preferência de migração (**R'**) que tem sido observada é:

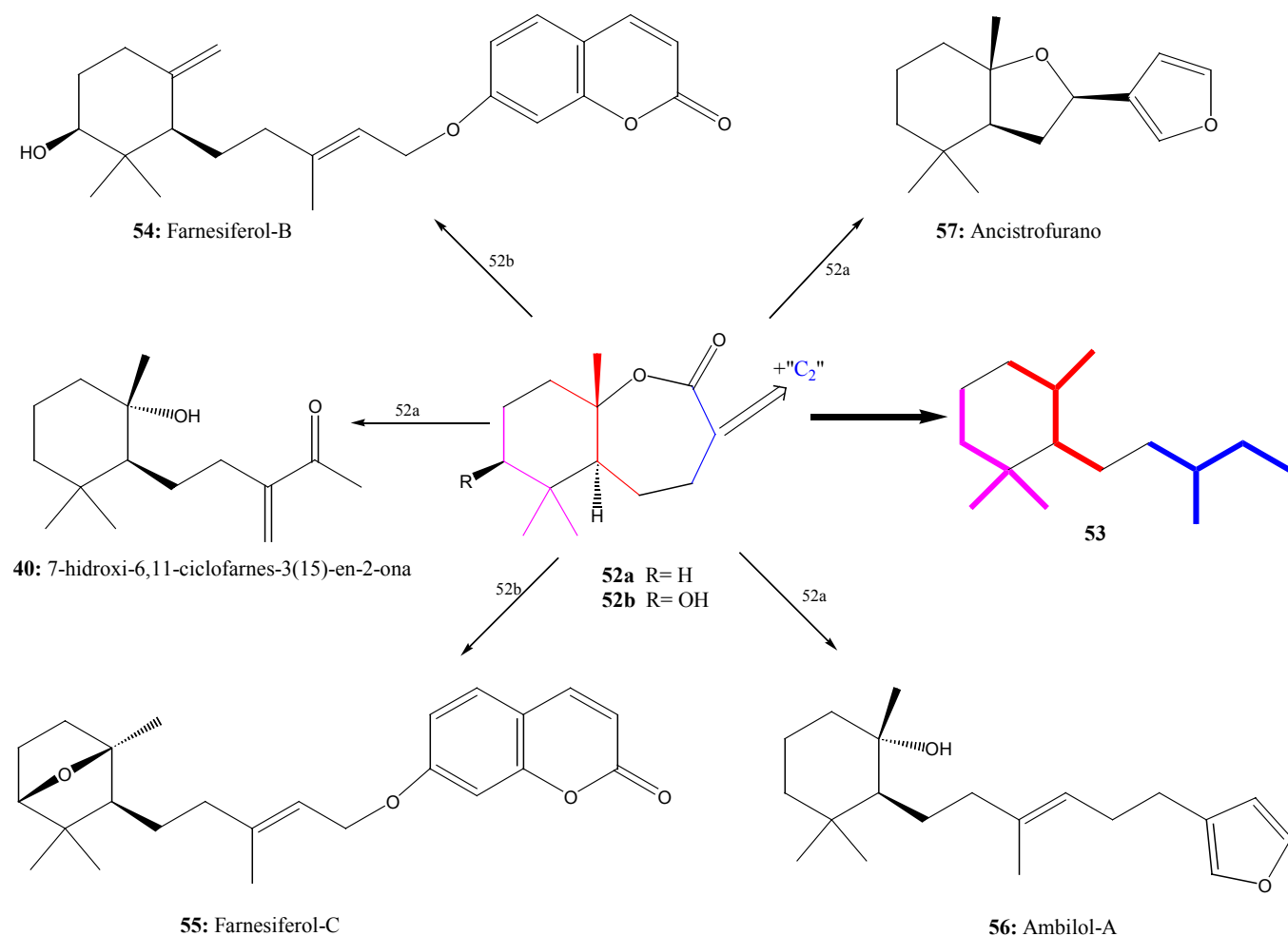


A cetona em estudo para a oxidação de Bayer-Villiger, aqui em discussão é a *trans*-decalona (4,4,10 β -trimetil-9-decalona (**51a**)).



A lactona gerada (**52a**), assim como o seu derivado (**52b**) pode ser usada como intermediário chave na síntese total de produtos naturais sesquiterpênicos de esqueleto monociclofarnesólico (**53**) (**Esquema 4**), tais como o 7-hidroxi-6,11-ciclofarnes-3(15)-en-2-ona²⁸ (**40**), os farnesiferóis-B^{35a} (**54**) e -C^{35b} (**55**), o ambilol-A³⁶ (um diterpeno de “sub-

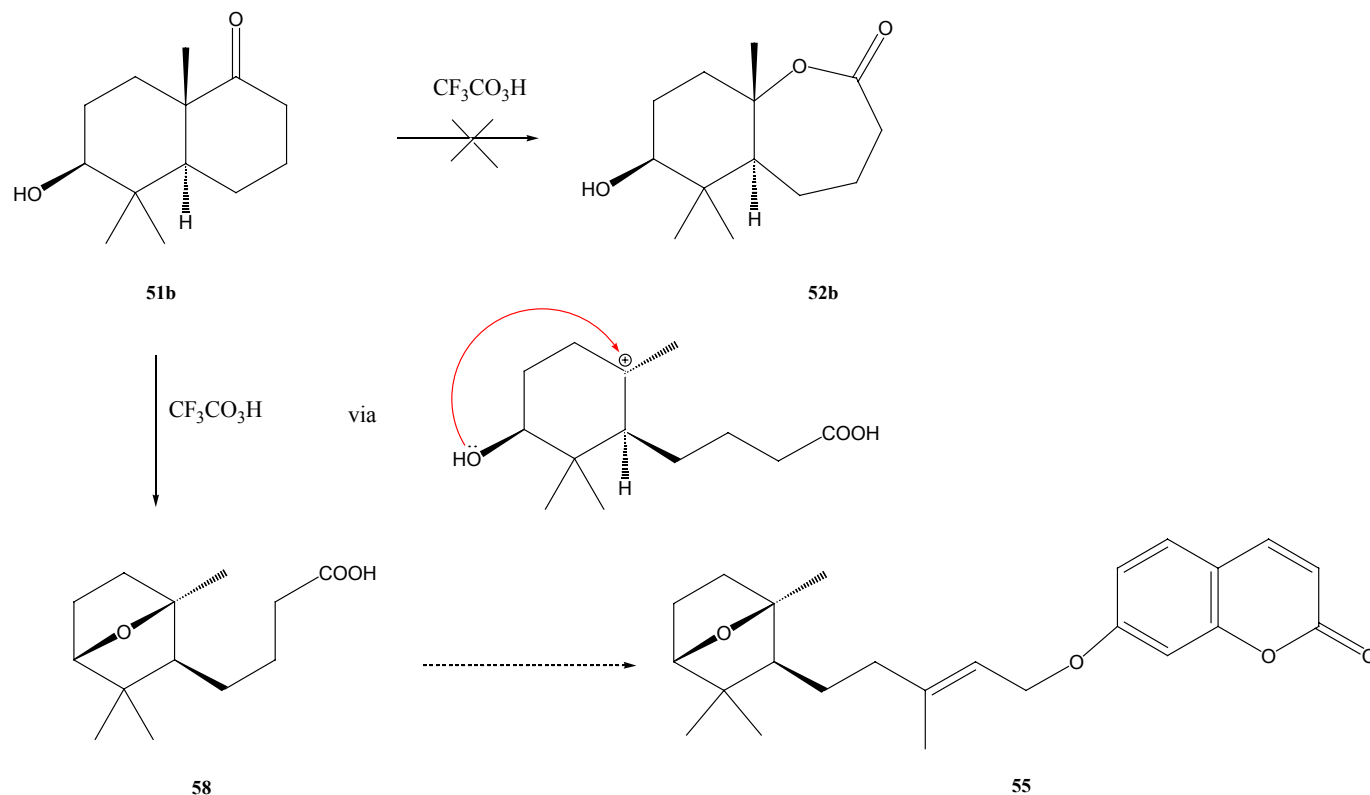
esqueleto” monociclofarnesólico) (**56**) e o ancistrofurano³⁷ (**57**). A construção desse esqueleto monociclofarnesólico se dá através da homologação de dois átomos de carbono α à carbonila (**Esquema 4**):



Esquema 4: Produtos naturais de esqueleto monociclofarnesólico, cujas sínteses podem usar as lactonas (**52a** ou **52b**) como intermediário chave.

Demnitz³⁸ em sua tese de doutorado, estudou amplamente a oxidação de Bayer-Villiger em sistemas decalonas e observou que, submetendo-se a hidroxi-decalona (**51b**) às condições de oxidação de Bayer-Villiger não se obtém o produto esperado, a hidroxi-lactona (**52b**), mas o éter-ácido (**58**). Este foi formado através de um novo e interessante

rearranjo, como pode ser visto no **Esquema 5**. **58** foi usado como intermediário chave na síntese total do produto natural ($\pm$)-farnesiferol-C³⁹ (**55**).



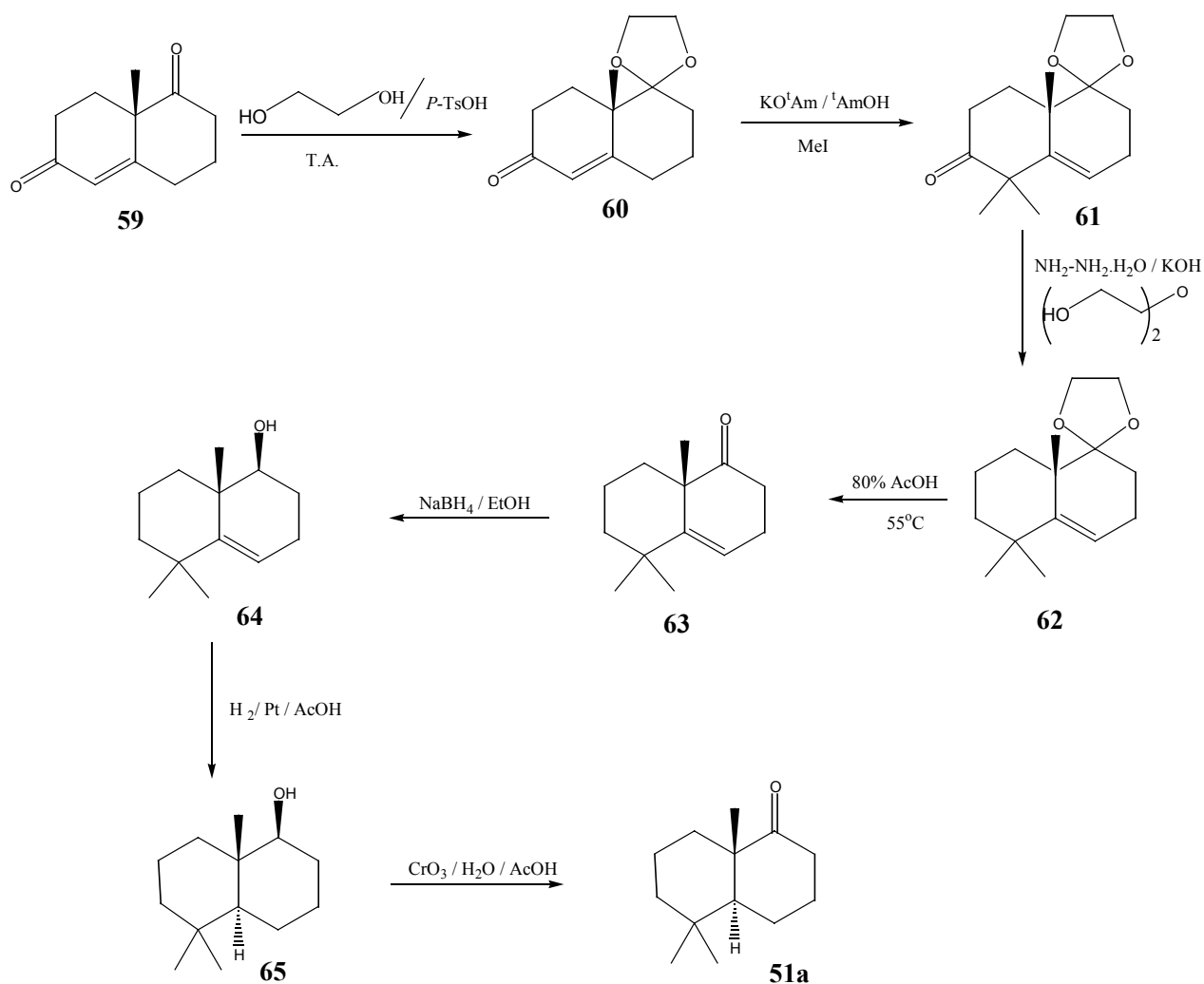
Esquema 5: Estratégia sintética rumo a farnesiferol-C (**55**).

II.2- Estratégia de preparação da decalona (*trans*-4,4,10- β -trimetil-9-decalona-**51a**)

A *trans* decalona (**51a**), assim como o seu análogo, a *trans* 3 α -hidroxi-decalona (**51b**), já serviram como intermediários chave em sínteses de vários terpenóides. Para se obter (**51a**), composto de partida para esta síntese, seguiu-se a rota sintética bastante documentada na literatura⁴⁰ (**Esquema 6**). Partiu-se da cetona de Wieland-Miescher (**59**),⁴¹ que é facilmente sintetizada⁴² ou até disponível comercialmente.

Esta dicetona foi monoprottegida empregando-se o método desenvolvido por Demnitz⁴³ o qual garante a seletividade de monoproteção (92%), gerando o cetona-cetal (**60**). Em seguida foi feita uma bis-alquilação deconjugativa, utilizando o procedimento

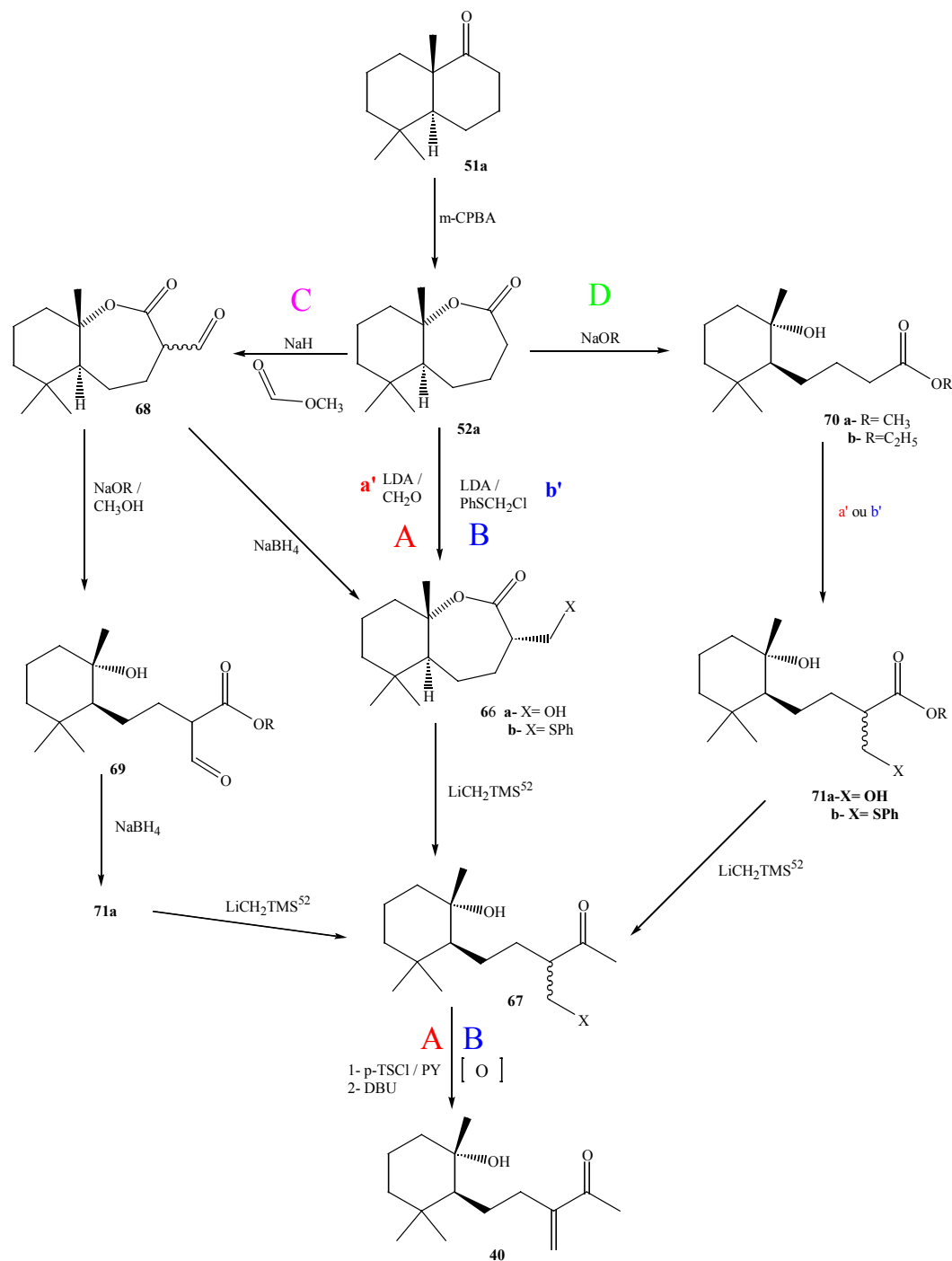
desenvolvido por Kalvoda e Loeffel,⁴⁴ levando a formação da bis-metil-cetona-cetal (**61**). Redução da carbonila livre, através da redução de Wolff-Kishner⁴⁴ levou a formação do cetal (**62**). Hidrólise ácida do grupo cetal levou a formação da cetona (**63**). Para obter o produto com junção de anéis *trans*, utilizou-se o método desenvolvido por Cocker e Halsall⁴⁵ que consiste na redução da cetona (**63**) a hidroxila (**64**), hidrogenação catalítica e reoxidação do álcool saturado (**65**) levando a formação da *trans*-decalona desejada (**51a**).



Esquema 6: Estratégia de síntese usada para a *trans*-decalona

II.3-Estratégia de síntese de 7-hidroxi-6,11-ciclofarnes-3(15)-en-2-ona (40)

A decalona (**51a**) foi usada como material de partida para nossos estudos sintéticos rumo ao monociclofarnesol. Para tal projetamos originalmente várias rotas sintéticas. Estas estão delineadas no **Esquema 7**.



Esquema 7: Rotas sintéticas para o composto **40**.

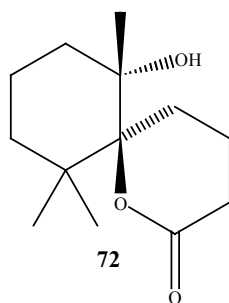
Capítulo III

EXECUÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

EXECUÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

III.1-Oxidação de Baeyer-Villiger da *trans*-decalona (**51a**)

A etapa chave da síntese consiste na oxidação de Baeyer-Villiger da *trans*-decalona (**51a**), utilizando-se *m*-CPBA como perácido e NaHCO_3 como base para remover o ácido *m*-clorobenzóico formado durante a oxidação. Usando somente como perácido, o ácido trifluoroperacético, Demnitz⁵³ observou principalmente a formação do produto indesejado, a hidroxispirolactona (**72**). Quando apresentava a base NaHPO_3 a oxidação se dava normalmente formando o produto desejado, a lactona (**52a**).



Para a reação de oxidação de **51a**, usamos como solvente o 1,2-dicloroetano e refluxo durante a noite. O produto principal foi a lactona **52a** em rendimentos em torno de 80%.

III.2- Alquilação da lactona (**52a**)

Estudamos inicialmente a hidroximetilação da lactona (**52a**), por abrir a princípio uma rota com menor número de etapas para a síntese do composto (**40**).

ROTA B

Para tal preparamos o enolato de (**52a**) usando LDA/ THF/ -78°C e reagimos com o alquilante PhSCH_2Cl ,⁴⁶ a uma temperatura em torno de -20°C na expectativa de obter o composto desejado (**66b**). Porém, a análise de $\text{RMN}^1\text{-H}$ da reação apontou apenas o material de partida, sem que qualquer reação tivesse ocorrido. Repetimos a reação nas mesmas condições, usando LiBr ⁴⁷ para estabilizar melhor o enolato formado, porém nenhum produto foi observado. Tentou-se ainda fazer a reação usando DME como solvente, com o intuito de melhor estabilizar o enolato formado, na presença e ausência de LiBr , mas a reação novamente não procedeu.

ROTA A₁

Tentamos hidroximetilar a lactona litiada, nas mesmas condições da rota B, desta vez usando como eletrófilo o formaldeído gasoso, procedimento bastante usado na literatura⁴⁸ para preparar α -metileno-lactonas. Na primeira tentativa, a análise de RMN^1H , mostrou que a reação não forneceu o produto desejado (**66a**), mas o produto de metanólise básica, o composto (**70a**), através da confirmação dos picos no espectro de RMN, obtivemos um tripleto em δ 2,36ppm, referente ao grupo CH_2 ($-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) e do singlete δ 3,68ppm referente ao grupo CH_3 ($-\text{COOCH}_3$). Sugerimos então que o paraformaldeído usado estava impuro e tinha como contaminante o metanol. Purificamos o paraformaldeído e repetimos a reação na presença e ausência de LiBr e/ou usando como solvente o DME. Porém a reação não progrediu em nenhuma das condições.

ROTA C / D

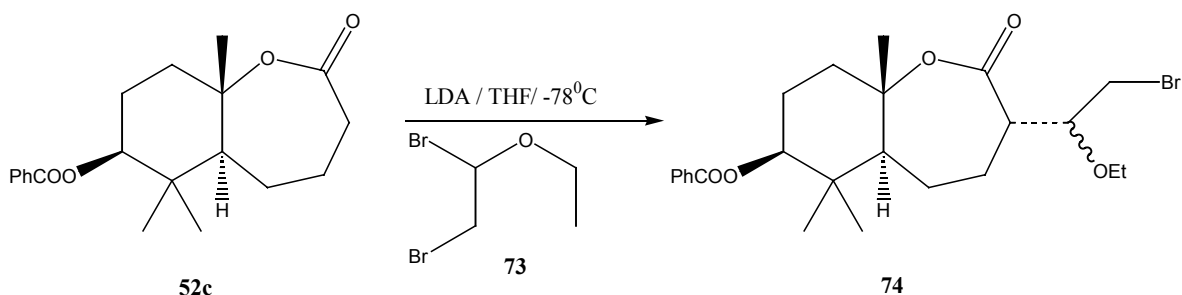
Alternativamente às reações com LDA, resolvemos fazer a alquilação da lactona com o formiato de metila e etila⁴⁹ sob diversas condições. Os resultados estão mostrados na tabela abaixo:

ALQUILANTE	BASE	SOLVENTE	RESULTADO
a) HCO ₂ CH ₃	NaH	Benzeno	_____
b) HCO ₂ C ₂ H ₅			
HCO ₂ CH ₃	CH ₃ ONa	Éter etílico	70a
HCO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅ ONa	Éter etílico	70b

Mesmo os compostos (**70a**) e (**70b**) sendo formados, resolvemos dar continuidade à rota surgerida, através da adição de mais um equivalente do formiato e um equivalente da base, no intuito de gerar o composto (**69**) a partir do composto (**70**), porém o produto esperado não foi obtido.

Não existe uma explicação plausível para o fato destas reações de alquilação da lactona (**52a**) não terem funcionado. A princípio podemos dizer que o uso, sempre de pequenas quantidades de material de partida atrapalhou o andamento da reação, já que a umidade relativa do local onde trabalhamos é muito alta.

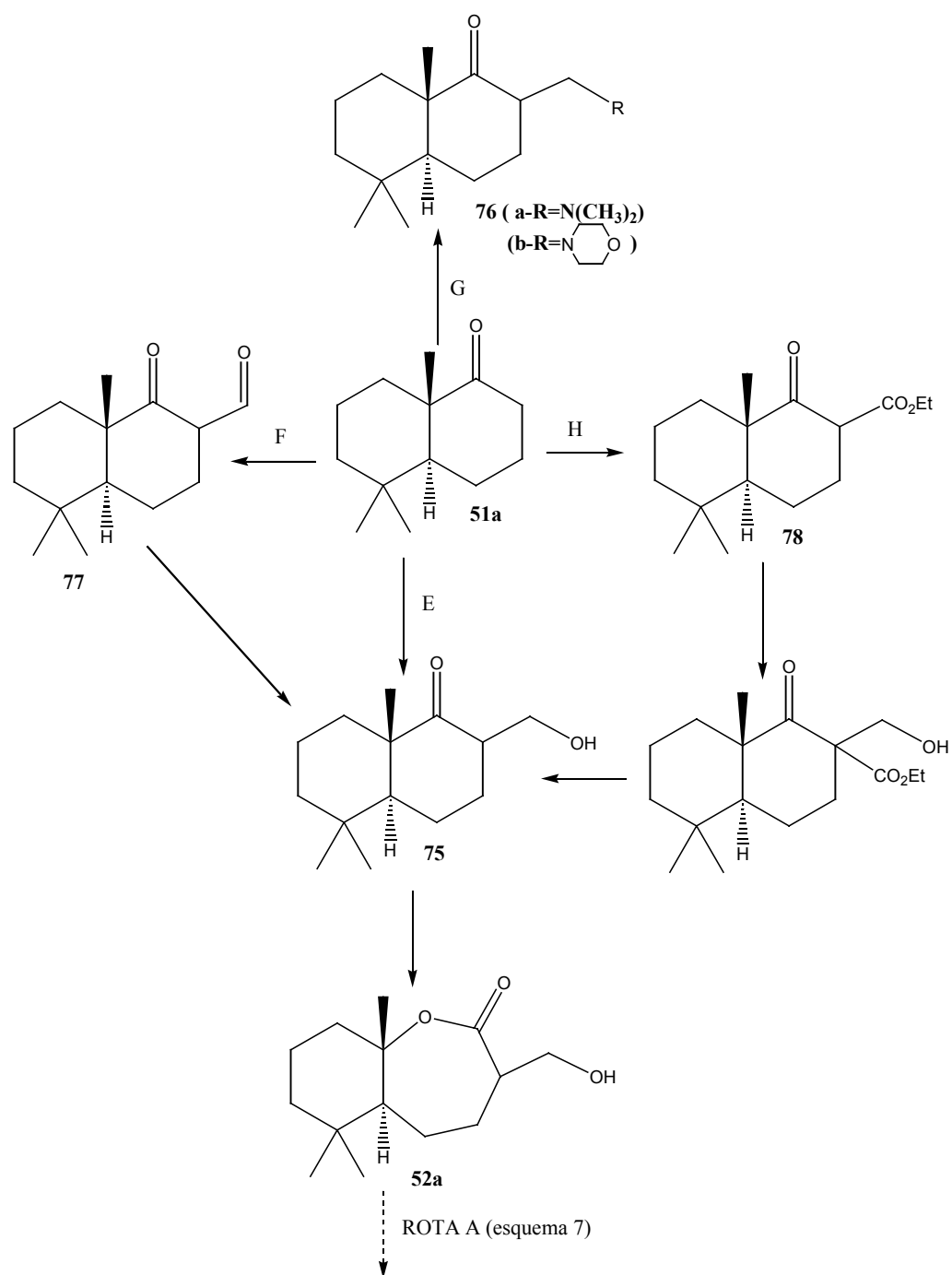
Demnitz³⁸ em sua tese de doutorado, conseguiu fazer a alquilação da ϵ -lactona (**52c**), usando como alquilante 1,2-dibromoetiléter (**73**) e gerando a lactona alquilada (**74**), com alto rendimento.



Entretanto, existem pouquíssimos exemplos na literatura de alquilações de ϵ -lactonas,⁵⁰ dos quais a maioria usa iodeto de metila e derivados halogenados como agente alquilante. Esse tipo de lactona é bastante susceptível a hidrólise.

III.3-Alquilação da decalona (**51a**)

Alternativamente ao uso da lactona, que mostrou-se sem reatividade frente as reações de alquilação, resolvemos mudar a estratégia de síntese e usar a decalona (**51a**) como material de partida para a alquilação e posterior oxidação de Baeyer-Villiger. Mudamos a estratégia de síntese considerando o fato de que enolatos derivados de cetonas normalmente são mais estáveis que aqueles derivados de ésteres e lactonas.⁵¹ Para isso delineamos uma nova estratégia sintética, mostrada no **Esquema 8**.



Esquema 8: Estratégia alternativas sintéticas para o composto **40**.

Iniciamos por tentar a hidroximetilação da decalona litiada (rota E), usando o formaldeído como agente alquilante, da mesma forma que tentamos para a lactona (rota A-**Esquema 7**). O composto desejado, a α -hidroximetilcetona (**75**), seria submetido a oxidação de Baeyer-Villiger, (com a função álcool protegido caso fosse necessário). Porém a reação não progrediu, e o único composto obtido foi o material de partida.

Tentamos também preparar a base de Mannich da decalona, visando obter **76a-b**. A reação foi feita sob diversas condições, tais como: usando as aminas: cloreto de dimetilamina e morfolina, com o formaldeído em forma de paraformaldeído ou formalina, na presença de HCl. Com a combinação desses reagentes foram feitas as reações em etanol e butanol. Todas as reações foram feitas sob refluxo. A combinação que forneceu um melhor resultado foi morfolina/ formalina/ EtOH / HCl dando (**76b**) (caracterizado apenas por EM) porém, quando a reação foi feita numa escala maior, nenhum produto foi observado.

Tentamos outras alternativas para a alquilação da decalona, no intuito de obtermos o composto hidroximetilado:

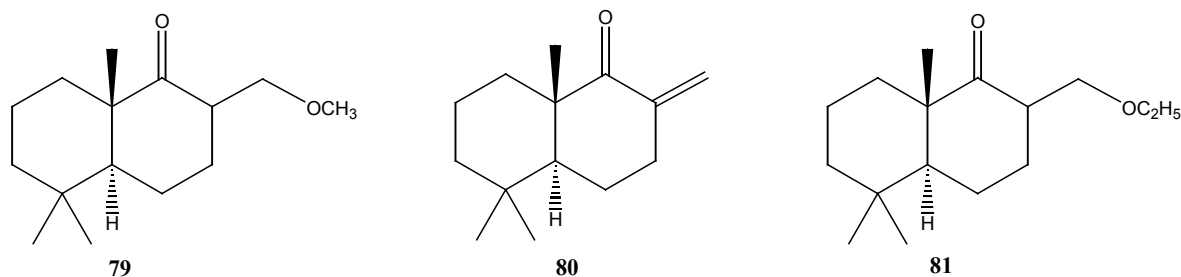
Na rota F, usamos diversas condições de reação para preparar o β -ceto aldeído (**77**), entre elas as mesmas usadas na rota C (**Esquema 6**) e ainda THF e dioxano como solventes. Porém nenhum produto de reação foi observado.

Outra alternativa foi a ativação da posição α da decalona, pela introdução de um grupo éster (**78**). Esta estratégia visa a estabilidade maior do enolato formado de um β -ceto ester, para a alquilação com o formaldeído. Para isto usou-se o dimetilcarbonato como

agente de carbometoxilação e NaH como base em DME. Porém nenhum produto desejado foi formado.

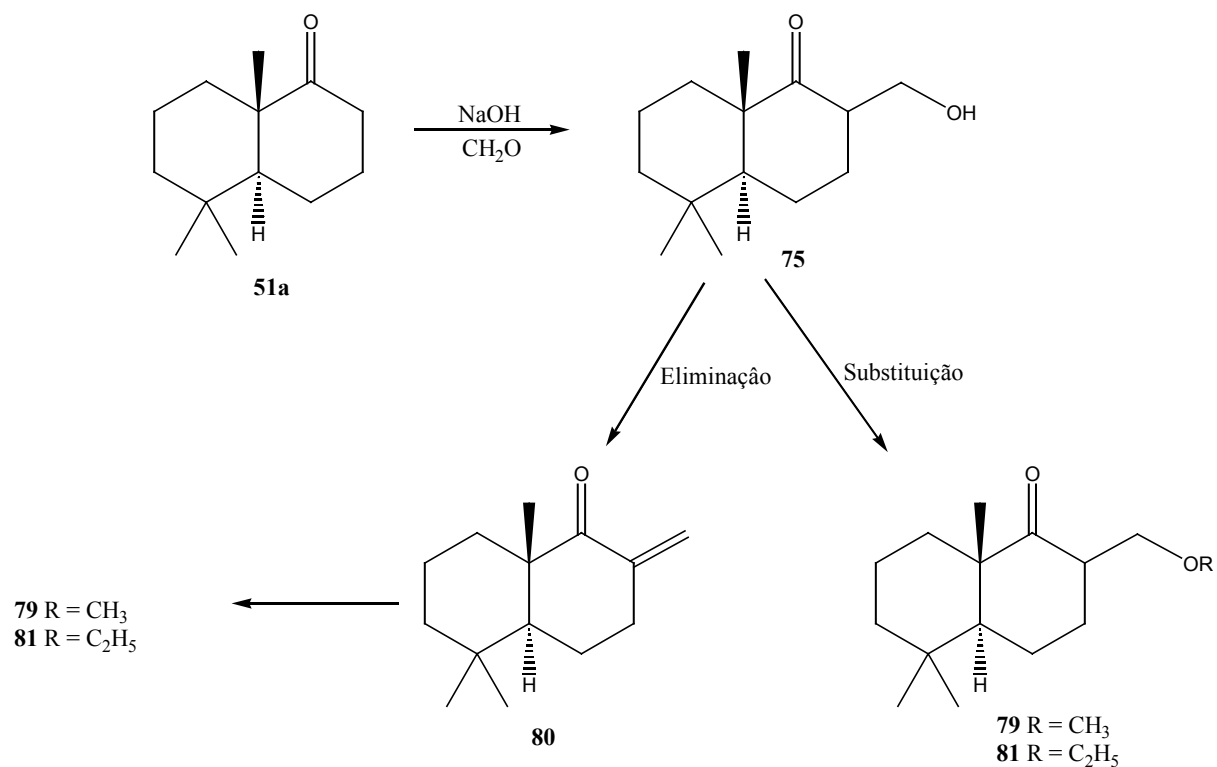
Já que em muitos casos a alquilação da decalona (**51a**) não foi bem sucedida, atribuímos a falta da reatividade da decalona a traços de umidade e achamos apropriado realizar novas tentativas de alquilação usando uma base em meio aquoso.

Uma nova tentativa, foi a reação da decalona com o paraformaldeído, usando uma solução aquosa de NaOH. A reação foi feita em diferentes solventes, tais como MeOH, EtOH e i-PrOH. A reação em metanol, nos forneceu a decalona α -metoximetilada (**79**), que foi amplamente caracterizado por RMN¹H (singlete δ 3,35ppm do grupo CH₃ (OCH₃) IV e análise de GC/MS ($M^+ + 1 = 239$, 100%). Em etanol, o produto encontrado foi uma mistura de traços de α -metilileno cetona (**80**) e o etil éter (**81**). Já em isopropanol, a reação não deu nenhum produto desejado, mesmo depois de semanas de reação sob refluxo.



Uma explicação para este resultado inesperado, está resumido no **Esquema 9**. Acreditamos que o produto desejado, a decalona hidroximetilada (**75**), seja formado no decorrer da reação. Porém a hidroxila possa ser substituída por um grupo alcoxi, levando aos produtos (**79**) e (**81**). Mecanicamente achamos isto pouco provável, pois o grupo hidroxila não é bom grupo de saída. Uma explicação mais provável é que a decalona hidroximetilada (**75**) sofre eliminação, levando a formação do produto **80** e com este, MeOH ou EtOH reagem através de uma adição de Michael levando aos produtos (**79**) e (**81**).

Os compostos **(79)** e **(81)** foram submetidos a oxidação, sob as mesmas condições da reação de Baeyer-Villiger, porém nenhum dos produtos desejados foi observado.



Esquema 9: Mecanismo proposto para explicar a formação dos compostos **(79)** e **(81)**

Capítulo IV

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS

CONCLUSÕES E PESPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS

De acordo com os resultados obtidos podemos concluir que:

As reações de alquilação da lactona (**52a**), nas condições às quais foram submetidas, não funcionaram. Pretendemos executar essas reações em escalas maiores, assim como investigar novas reações, como por exemplo usar novos agentes alquilantes, como o bromometoximetilbenzeno, ou ainda preparar o derivado enol silil éter da lactona, usando um clorotrialkilsilano para posterior alquilação.

Pretendemos ainda investigar a rota D (figura 7), da estratégia sintética do produto natural (**40**), reproduzindo a reação de hidrólise básica da lactona e tentar hidroximetilar o derivado formado. Este caminho mostra-se bastante promissor e rápido para se chegar ao produto natural (**40**).

A hidroximetilação da decalona (**51a**) não funcionou, porém forneceu produtos inesperados como as metoxi- e etoximetildecalonas (**79**) e (**81**). A formação destes produtos foi explicada através da prévia formação do intermediário α -metileno-decalona e posterior adição de Michael a esta do anion metoxi ou etoxi. Para trabalhos futuros pretendemos investigar essas reações para comprovar o mecanismo por nós cogitado. Mas principalmente, este caminho mostrou uma boa alternativa para a síntese do produto natural (**40**), haja visto que apenas reação de *Baeyer-Villiger* seguido por introdução da metil cetona acompanhada de β -eliminação completaria a síntese desejada.

Capítulo V

SEÇÃO EXPERIMENTAL

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

V.1-Generalidades

Os solventes como THF, DME e Éter etílico, foram previamente seco com sódio metálico em atmosfera de N₂. DMF, Etanol e metanol foram purificados, destilados e guardados sob peneiras moleculares, como descrito na literatura. Os reagentes foram purificados conforme necessário. Outros reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial P.A. Fornecedores : Aldrich, Merck, Vetec, Nuclear, Grupo Química e Carlo Erba.

Para concentrar as soluções ou eliminar solventes, utilizou-se um rotoevaporador Büchi Rotavapor R-114 conectado a uma bomba de vácuo KNF Neuberger.

Temperaturas a -78°C , foram obtidas através de uma mistura de gelo seco e acetona comercial

V.2- Análise cromatográfica

As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada fina (CCD) com placas comercialmente disponíveis de Polygram silica-gel sobre suporte de plástico UV₂₅₂ 40 x 80 mm, e folhas de alumínio 20 x 20 cm de silica-gel 60 F₂₅₄ Merck. Para revelação das placas, usou-se uma lâmpada de UV, solução preparada de vanilina, solução preparada de ácido molibdenofosfórico ou vapor de iodo

Colunas cromatograficas foram preparadas com silica-gel 60 Aldrich

Cromatografia gasosa (GC) foi feita num cromatografo a gás Hewlett Packard 5890, serie 2, em colunas capilares tipo HP5, com 25 cm de comprimento, revestida com 5% de fenilmetilsilicone e 95% de metilsilicone.

V.3- Análises espectroscópicas

Os espectros de RMN foram determinados num espectrômetro *Varian Unity Plus* (300 MHz) em CDCl_3 . Os espectros de absorção na região do infravermelho foram realizados num espectrômetro *Brucker IFS66 FT-IR* em pastilhas de KBr. Os espectros de massa de impacto de elétrons (70 eV) foram obtidos usando um espectrômetro *Finnigan Mat CG-MS*, modelo *CGQ* e coluna *DB-5MS*.

V.4- Reações

V.4.1- Preparação de *trans* - 4,4,10- β -trimetil-decalona (51a):

A *trans* decalona foi preparada, como descrito no **Esquema 5**. O procedimento experimental foi feito de acordo com a literatura.⁴⁰

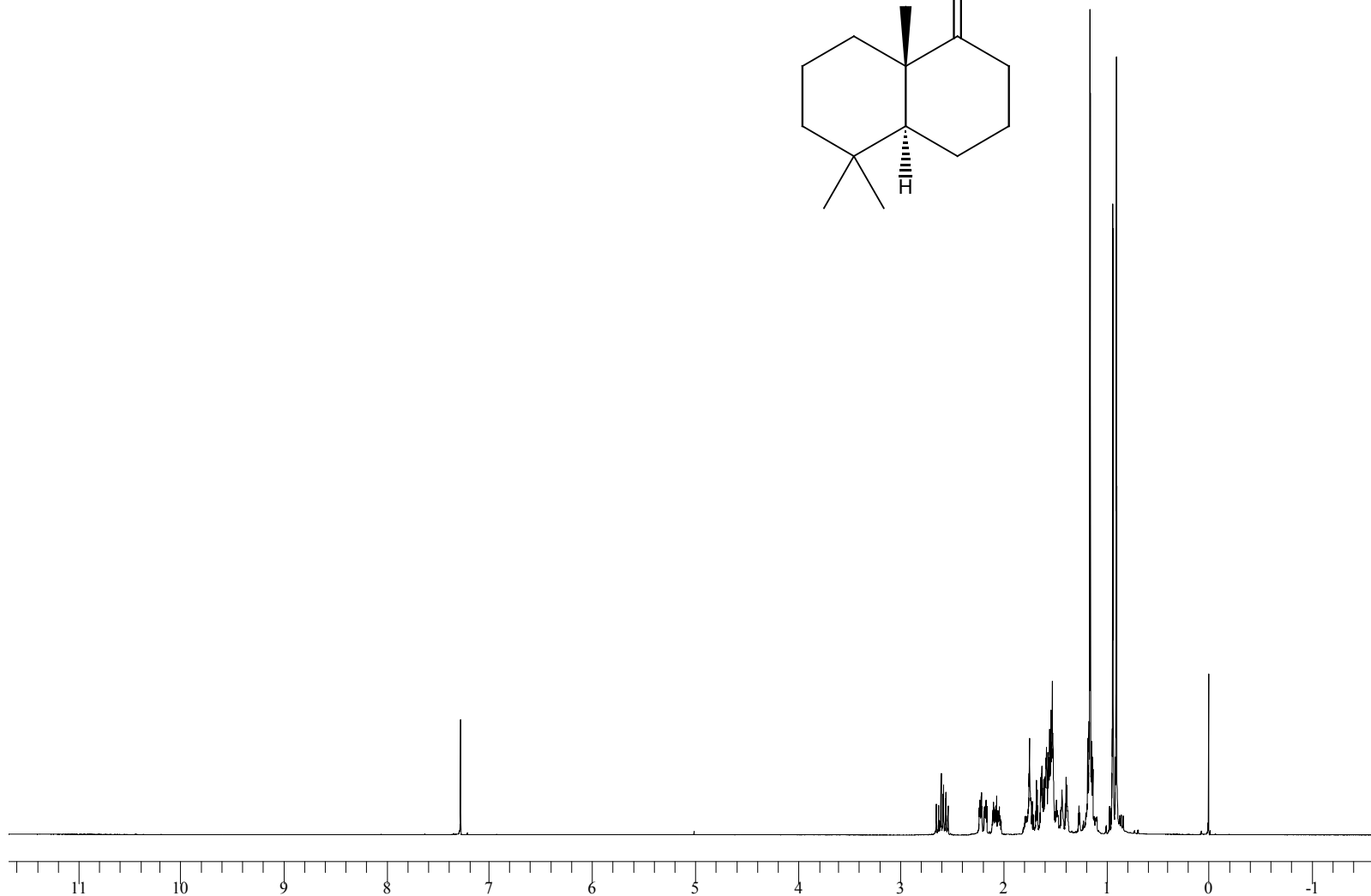
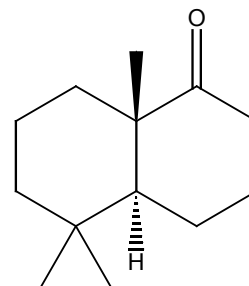
Dados espectroscópicos:

RMN ^1H : (300MHz) δ 2.6 (ddd, J=13,2; 6,9; 6,6 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.35 (m, 7H), 1.30-1.02 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

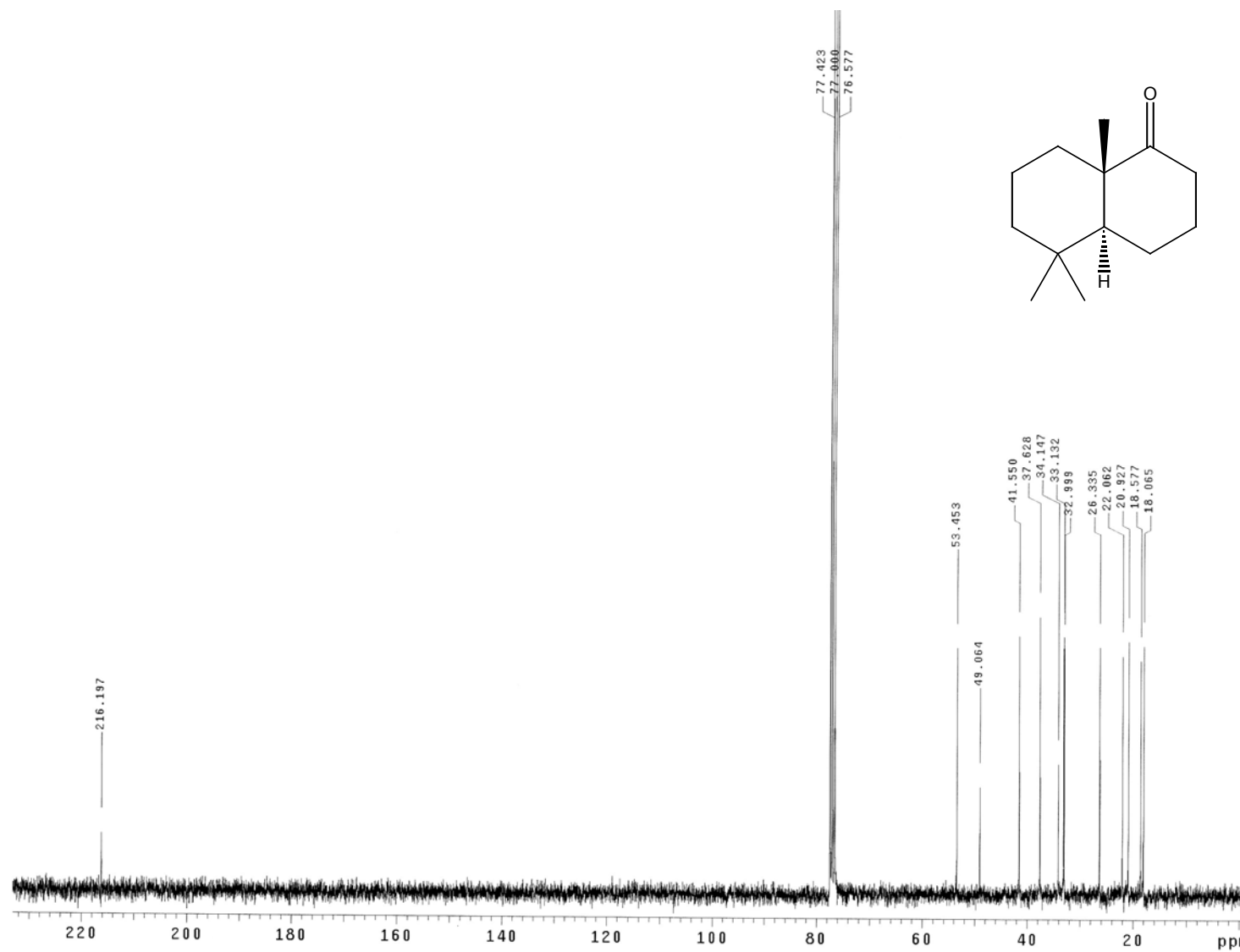
RMN ^{13}C (300MHz) δ 216.2; 53.45; 49.06; 41.55; 37.63; 34.15; 33.13; 33; 26.33; 22.06; 20.93; 18.58; 18.06.

EM: m/e (intensidade relativa) 194(M^+ , 21%), 179 (19%), 161 (33%), 124 (100%)

IV: 1707, 1461, 1371, 1040 cm^{-1}

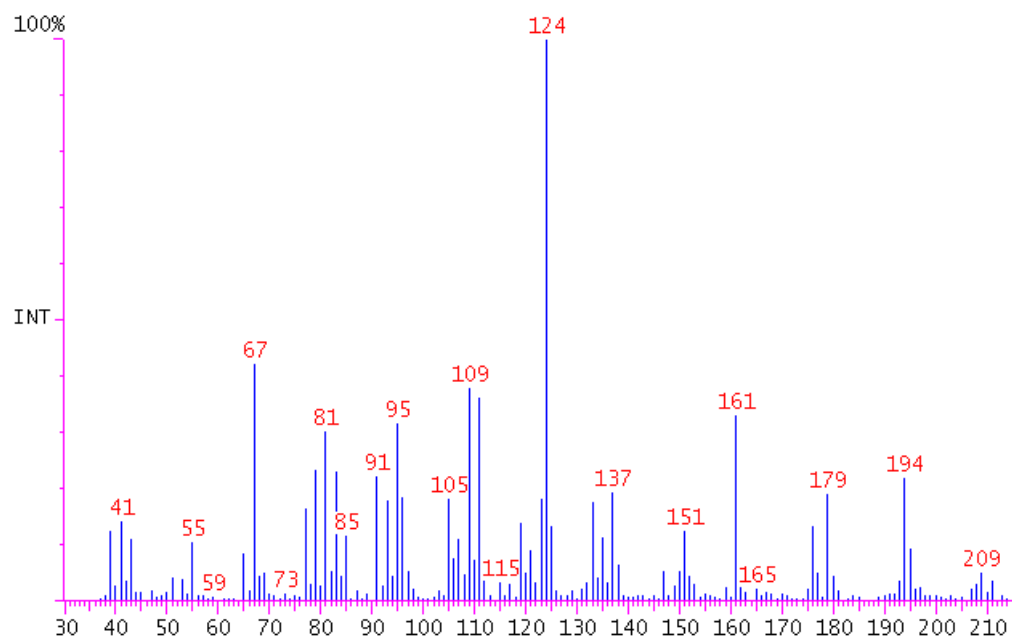


V.1- Espectro de RMN¹H do composto *trans* - 4,4,10-β-trimetil-decalona (51a)

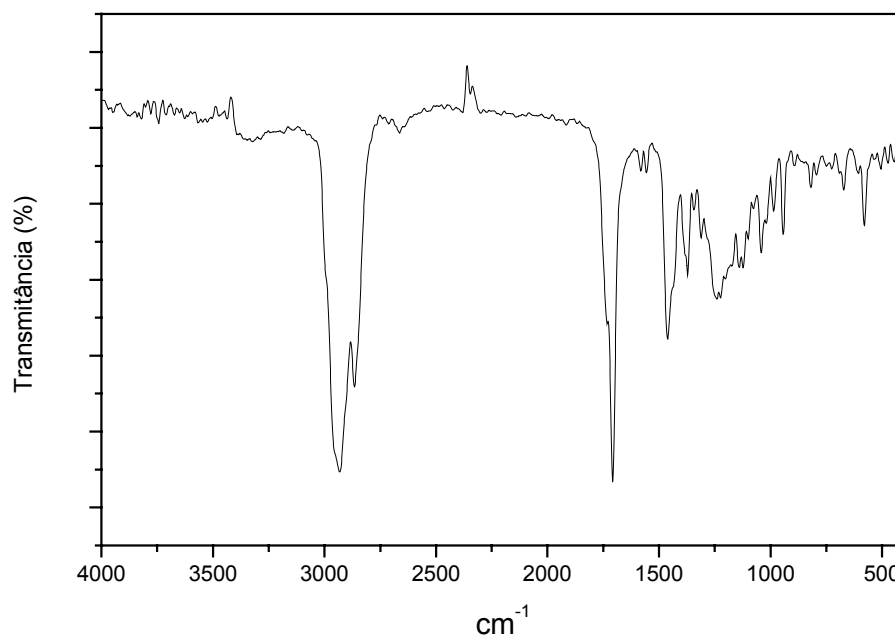


V.2- Espectro de RMN ^{13}C do composto *trans* - 4,4,10- β -trimetil-decalona (51a)

Spectrum Plot C:\...\ESPECTROSMAS\R24 10/05/00 14:49:12
 Comment: Amostra R24 Juliana Alves
 Scan No: 473 Retention Time: 10:56 RIC: 75576 Mass Range: 30 - 215
 # Peaks: 403 Base Pk: 124 Ioniz: 22829 us Int: 7176 100.00% = 7176



V.3- Espectro de massa do composto **trans** - 4,4,10- β -trimetil-decalona (51a)



V.4- Espectro de infravermelho do composto **trans** - 4,4,10- β -trimetil-decalona (51a)

V.4.2 –Reação de baeyer-Villiger com a decalona (**51a**) originando a decahidro-6,6,9 α , β - trimetil-2-oxo-1-benzoxepina(**52a**)

À uma solução da decalona (**51a**) (200mg, 1,03mmol) em dicloroetano (40 mL) foi adicionado NaHCO_3 (866mg, 10,31 mmol, 10eq) e m-CPBA (712mg, 4,12mmol, 4eq) lentamente e sob agitação.A mistura ficou sob refluxo por 8 horas. Adicionou-se solução aquosa de NaHCO_3 . Extraiu-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ e AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com $\text{NaCl}(\text{sat})$. Secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação em vácuo forneceu a lactona bruta como um óleo amarelo .

O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia relâmpago (eluente Hex: AcOEt 4:1) e forneceu lactona (130mg , 60%) e decalona (80mg, 0,41mmol, 40%).

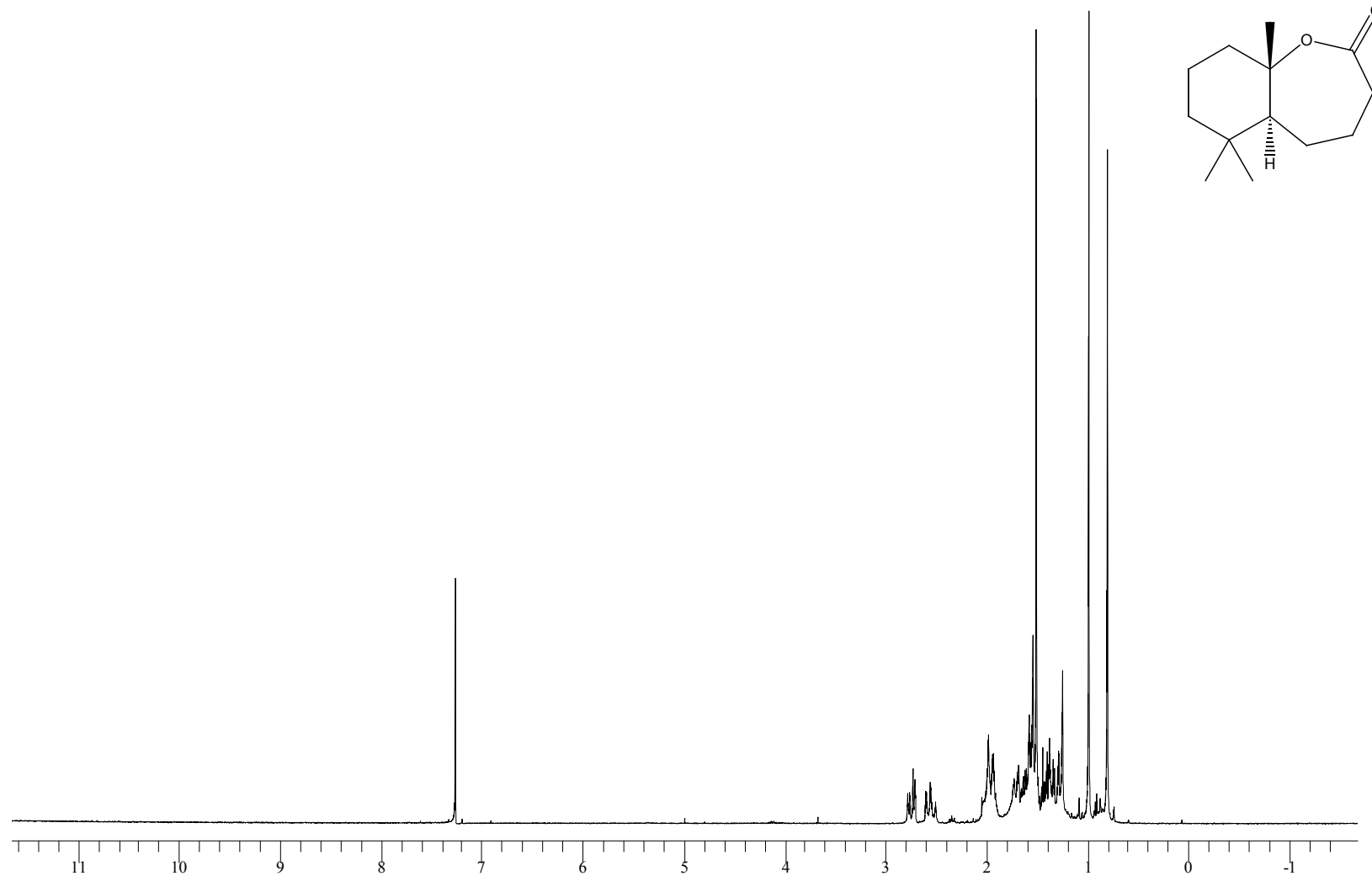
Dados espectroscópicos:

RMN ^1H (300MHz)	δ	2.75 (m, 1H), 2.55 (m,1H), 1.98-1.2 (m,10H), 1.5 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).
---	----------	---

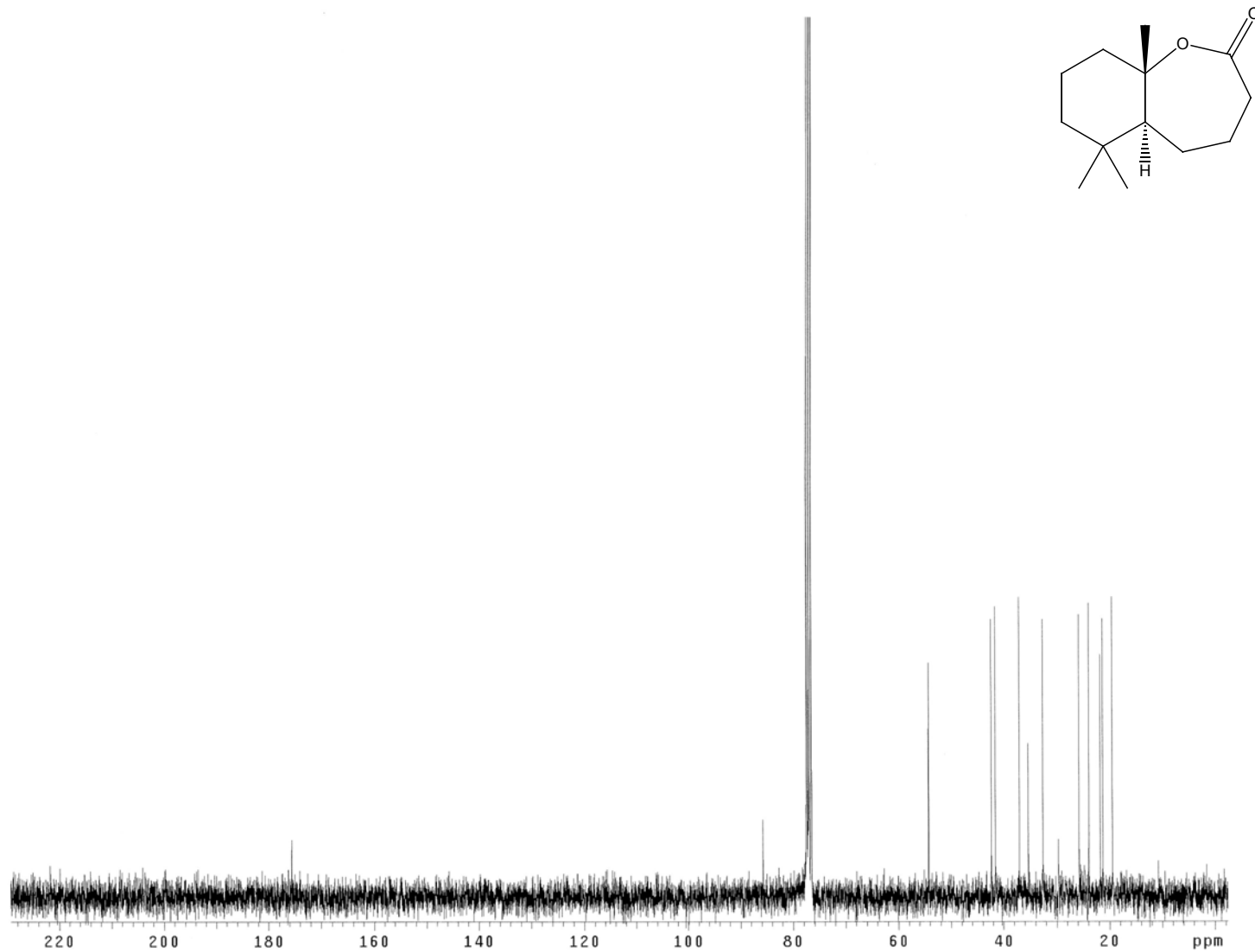
RMN ^{13}C (300MHz)	δ	175.6; 85.73; 54.53; 42.34; 41.56; 37; 35.32; 32.59; 25.74; 23.89; 21.75; 21.29; 19.46.
--	----------	---

EM: 210 (38,6%), 195 (100%), 177 (47%), 135 (63%).

IV: 1717, 1385, 1287, 1209, 1039 cm^{-1}

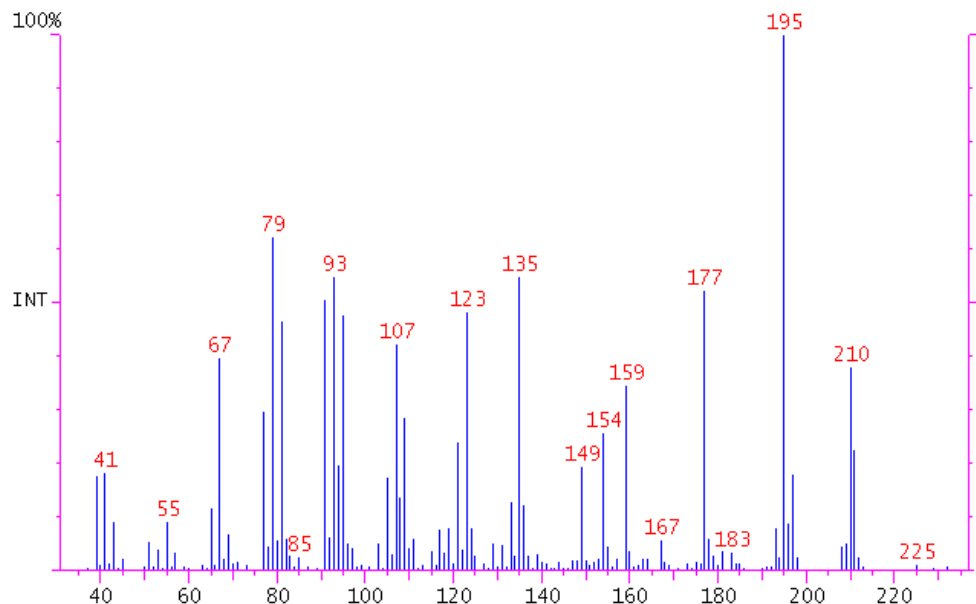


V.5- Espectro de RMN¹ H do composto decahidro-6,6,9 α, β - trimetil-2-oxo-1-benzoxepina(52a)

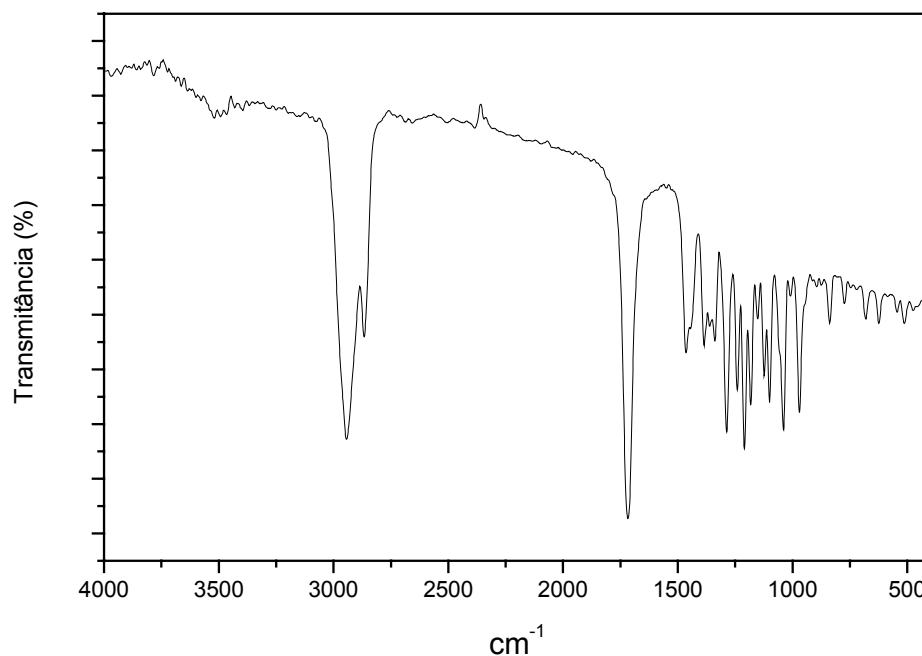


V.6- Espectro de RMN^{13}C do composto decahidro-6,6,9 α,β - trimetil-2-oxo-1-benzoxepina(52a)

Spectrum Plot C:\...\ESPECTROSMAS\F26 11/06/00 15:01:54
 Comment: Amostra F26 Juliana Alves
 Scan No: 613 Retention Time: 13:16 RIC: 2675112 Mass Range: 31 - 236
 # Peaks: 401 Base Pk: 195 Ioniz: 1349 us Int: 209072 100.00% = 209072



V.7- Espectro de massa do composto decahidro-6,6,9 α , β - trimetil-2-oxo-1-benzoxepina(52a)



V.8- Espectro de infravermelho do composto decahidro-6,6,9 α , β - trimetil-2-oxo-1-benzoxepina(52a).

V.4.3- Reação de formação de 2β-(3'-carbometoxipropil-1β,3,3-trimetilciclohexanol (70a)

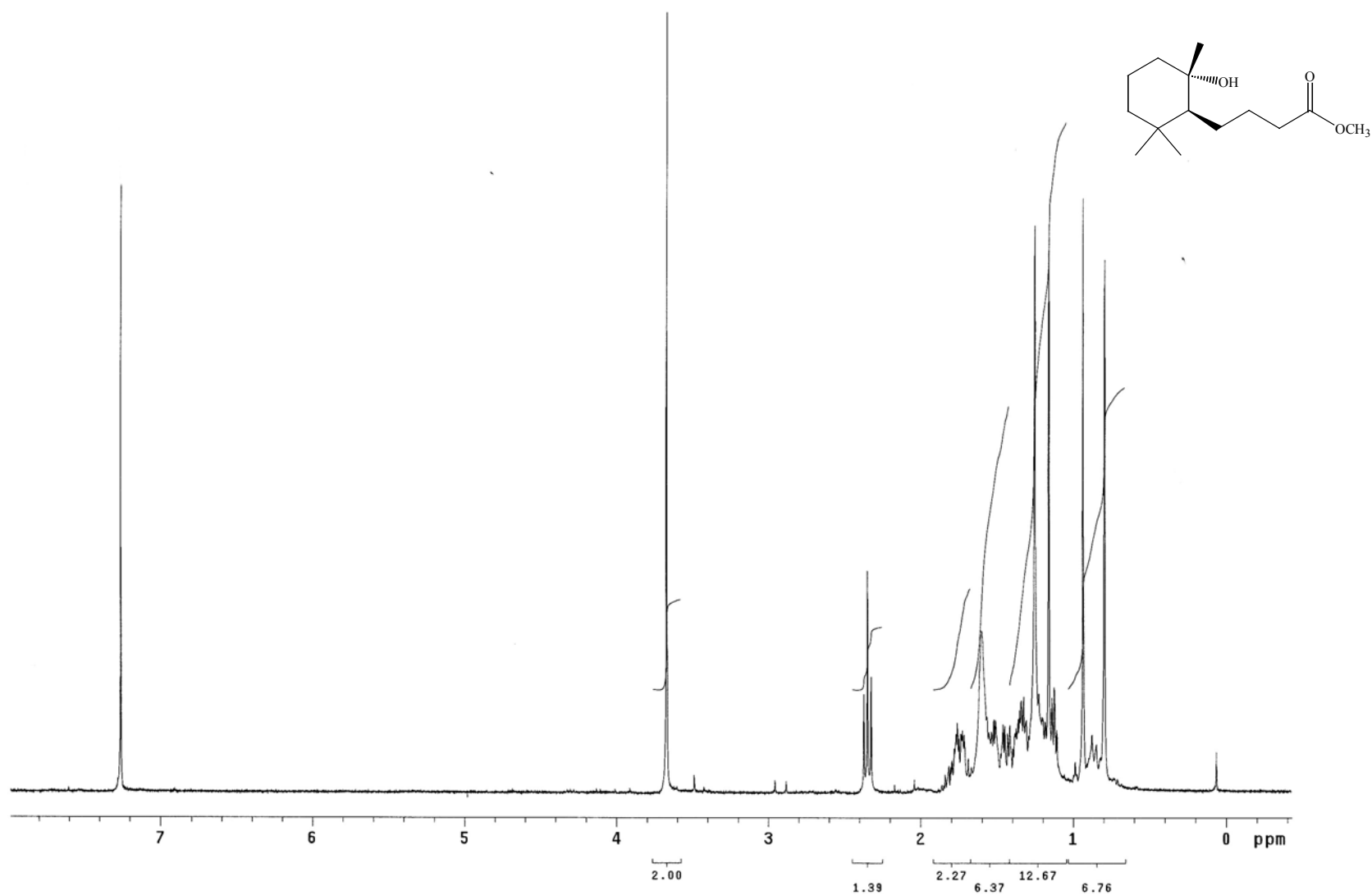
A uma solução da lactona (**52a**) (30mg, 0,14mmol) em THF (3 mL) seco e DME (3 mL) seco à -78°C , foi adicionado DIPA (31μL, 0,21 mmol, 1,5eq) e em seguida lentamente adicionou-se uma solução 1,6 M de n-BuLi em THF (160μL, 0,24mmol, 1,5eq). A mistura permaneceu sob agitação a -78°C por 30 minutos. Em seguida, elevou-se a temperatura da solução para -20°C e borbulhou-se o gás CH_2O no sistema cuidadosamente fechado. A mistura permaneceu por vigorosa agitação por mais 3 horas. Neste ponto adicionou-se uma pequena quantidade de uma solução saturada de NH_4Cl . Extraiu-se a mistura reacional com NaHCO_3 (sat) e AcOEt . As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaCl (sat). Secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação em vácuo forneceu um óleo amarelo. O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia relâmpago (eluente Hex: AcOEt 4,25:0,75) e forneceu composto **70a** (8mg, 23%) e lactona (10mg, 0,05mmol, 27%), .

Dados espectroscópicos:

RMN ^1H (300MHz)	δ	3,68 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 1,90-1,05 (m, 8H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).
---------------------------	----------	--

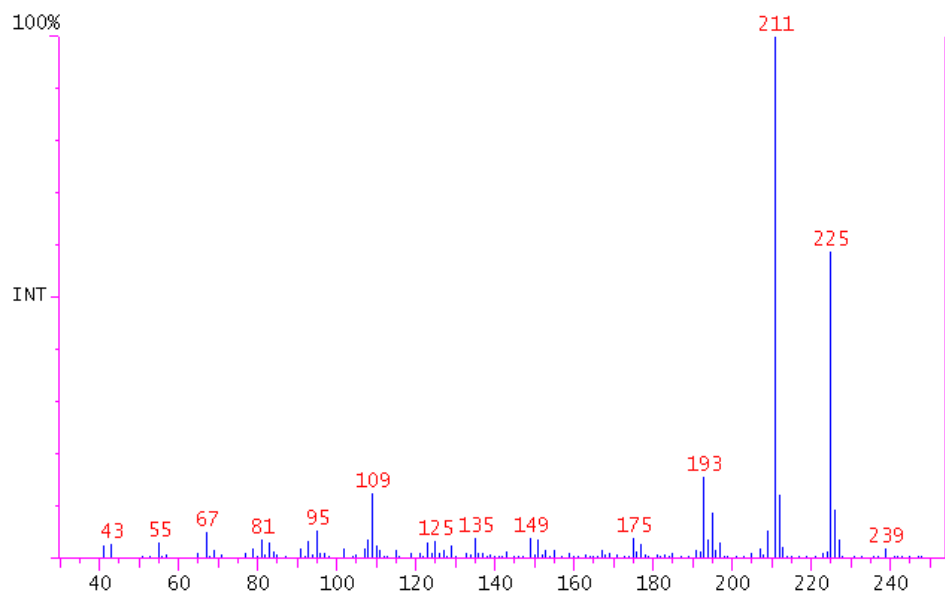
EM: : m/e (intensidade relativa) 225 (58%), 211 (100 %), 193 (15%)

IV: 3502, 1738, 1459, 1370 cm^{-1}

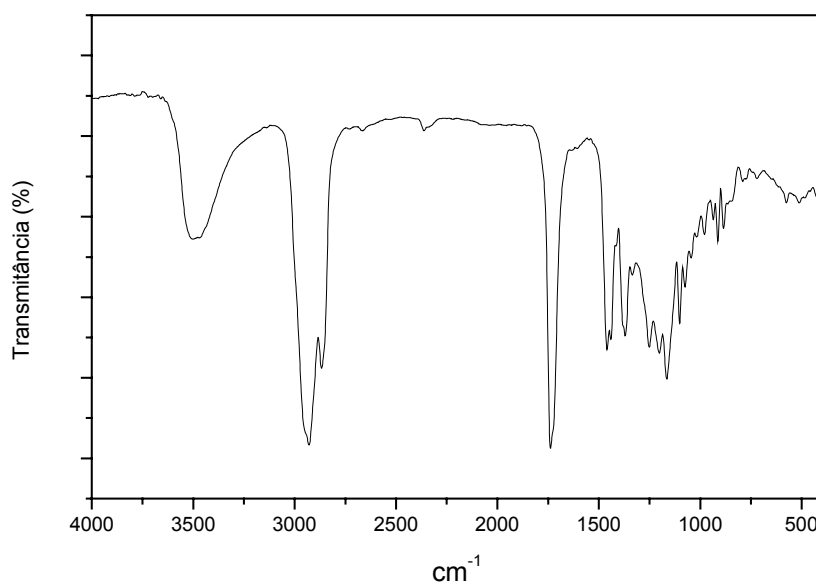


V.9- Espectro de RMN¹ H do composto 2β-(3'-carbomethoxypropil)-1β,3,3-trimetilciclohexanol (70a)

Spectrum Plot C:\...\ESPECTROSMAS\JDR34 01/22/01 09:01:18
 Comment: Amostra R34 Joachim
 Scan No: 47 Retention Time: 0:50 RIC: 88641063 Mass Range: 30 - 253
 # Peaks: 557 Base Pk: 211 Ioniz: 59 us Int: 17903872 100.00% = 17903872



V.10- Espectro de massa do composto 2 β -(3'-carbometoxipropil-1 β ,3,3-trimetilciclohexanol (70a)



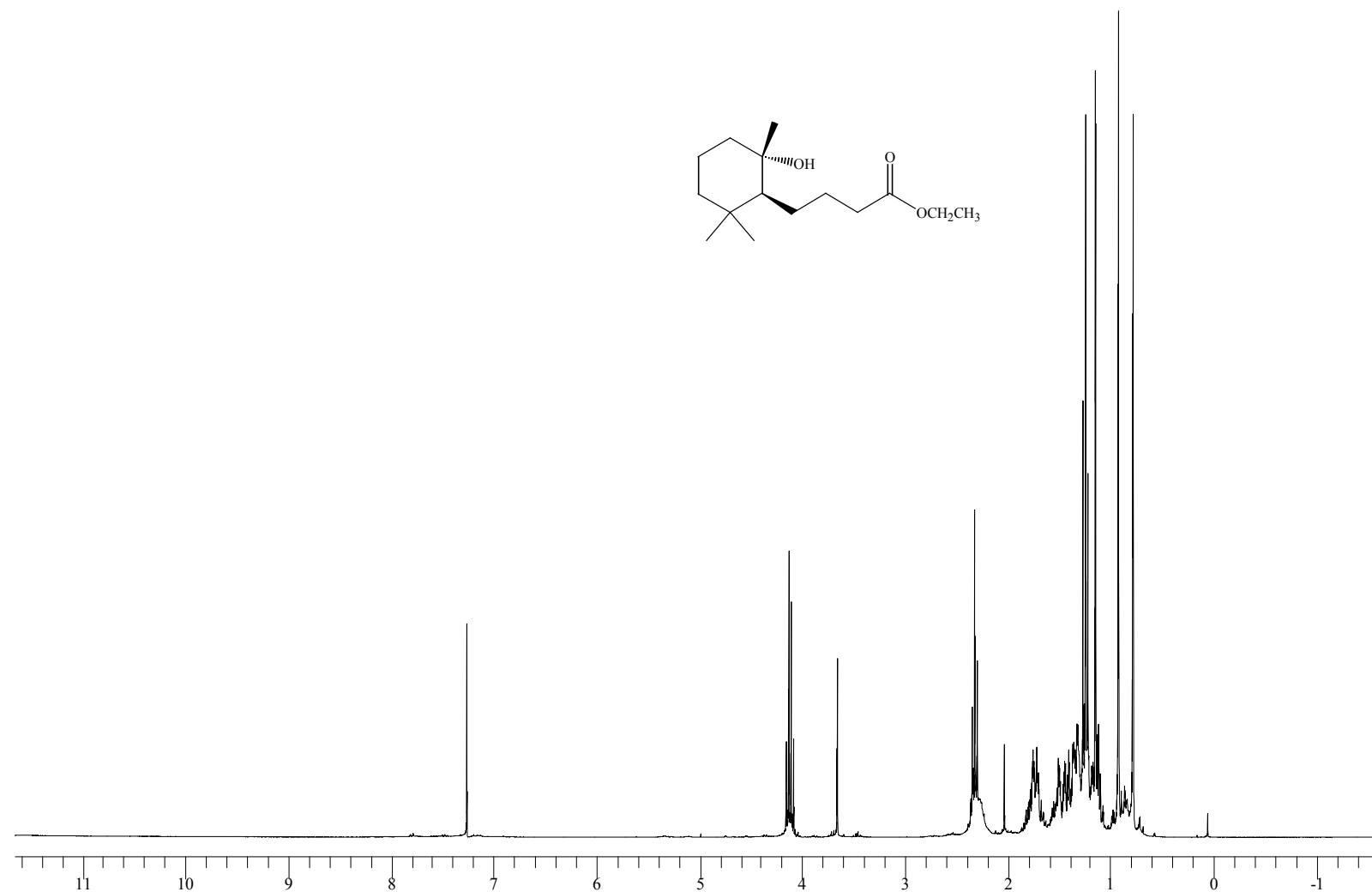
V.11- Espectro de infravermelho do composto 2 β -(3'-carbometoxipropil-1 β ,3,3-trimetilciclohexanol (70a)

V.4.4- Reação de formação de 2β-(3'-carboetoxipropil-1β,3,3-trimetilciclohexanol (70b)

À solução da lactona (**52a**) (20mg, 0,095mmol) em 5 mL de éter etílico seco à -5°C, foi adicionado uma solução de NaOEt (0,19mL, 0,19 mmol, 2 eq) e em seguida lentamente adicionou-se HCO₂CH₃ (12μL, 0,19mmol, 2eq). A mistura permaneceu sob agitação a -5°C por 1 hora e temperatura ambiente durante a noite. Neste ponto adicionou-se uma pequena quantidade de uma solução saturada de NH₄Cl. Extraíu-se a mistura reacional com NaHCO₃(sat) e AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaCl(sat). Secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação em vácuo forneceu um óleo amarelo . O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia relâmpago (eluente Hex: AcOEt 4,0:1,0) e forneceu composto **70b** (14mg , 70%).

Dados espectroscópicos:

RMN ¹ H (300MHz)	δ	4.12 (q, J= 12Hz , 2H), 2.32 (t, 2H), 1.85 - 1.10 (m, 9H), 1.24 (t, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).
-----------------------------	---	---



V.12- Espectro de RMN¹ H do composto 2β-(3'-carboetoxipropil-1β,3,3-trimetilciclohexanol (70b)

V.4.5- Reação de formação de 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79)

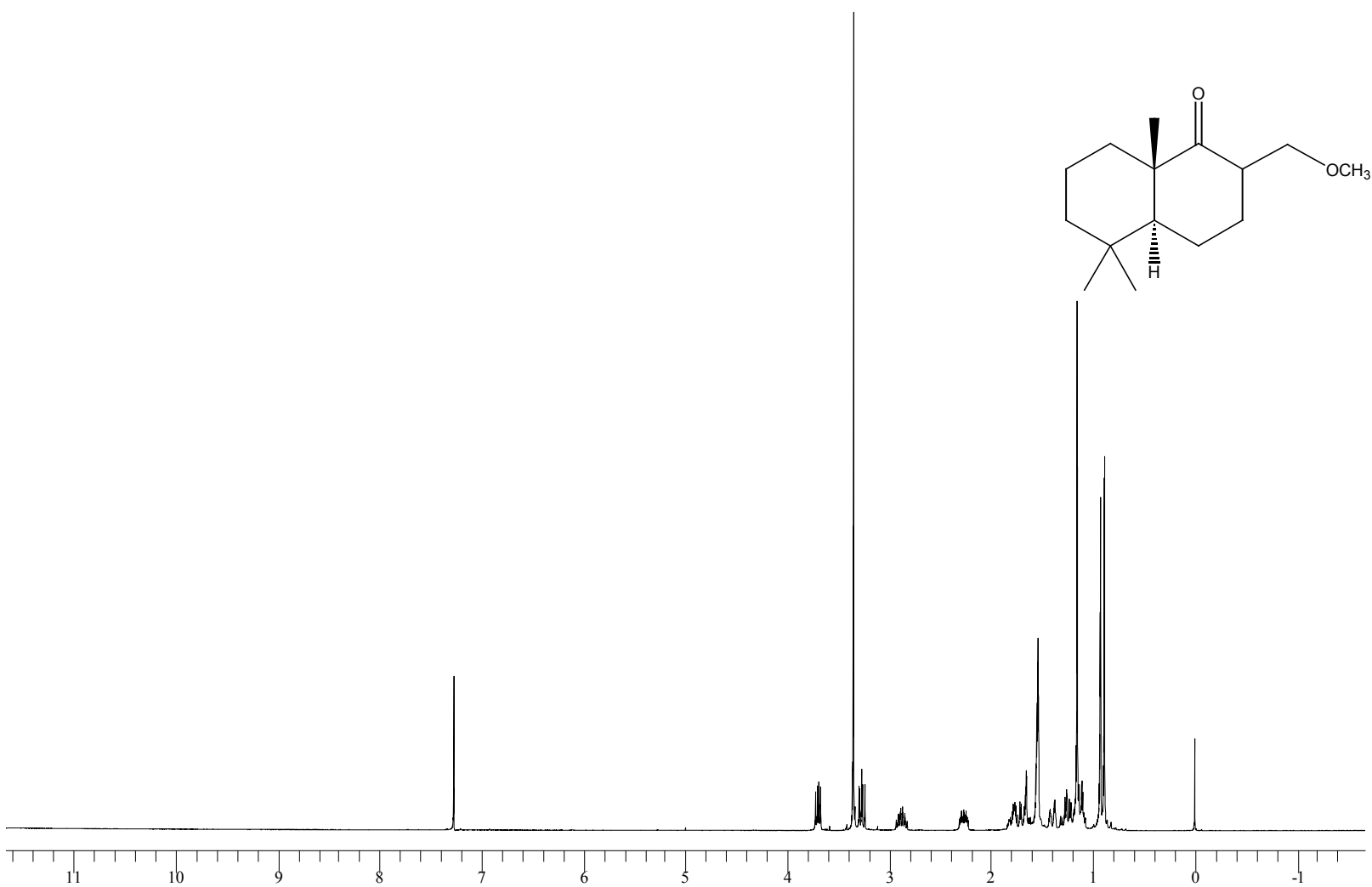
À solução da decalone (**52a**) (109mg, 0,56mmol) em 8 mL de metanol seco, foi adicionado uma solução de 0,25M NaOH (2,3mL, 0,574 mmol, 1,03 eq) e em seguida adicionou-se paraformaldeído (17,5mg, 0,58mmol, 1,04eq). A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente 13 horas e refluxo por mais 5 horas. Neste ponto adicionou-se uma pequena quantidade de uma solução saturada de NH₄OH e concentrou-se a mistura reacional no vácuo, fornecendo um óleo amarelado. Extraíu-se as fases com solução saturada de Na₂CO₃ e AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaCl(sat). Secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação em vácuo forneceu um óleo amarelo . O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia relâmpago (eluente Hex: AcOEt 9,0:1,0) e forneceu composto **79** (56mg , 42%).

Dados espectroscópicos

RMN ¹ H (300MHz)	δ	3,7 (dd, J =9,6; 5, 1H), 3,35 (s,3H),
		3,27 (q, J =9,6; 7,1H), 2,87 (ddd,J = 13; 7; 5, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,80-1,20 (m,10H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

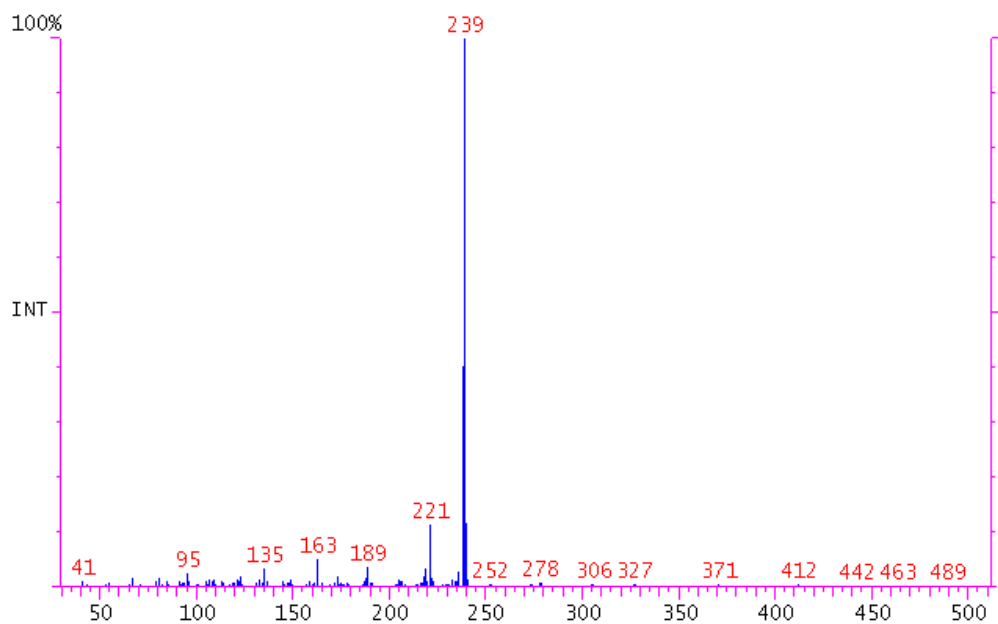
EM:m/e (intensidade relativa) 239(M⁺+ 1, 100 %), 238 (M⁺, 40%), 221 (11%),

IV: 2933, 2870, 1705, 1462, 1388, 1121 cm⁻¹.

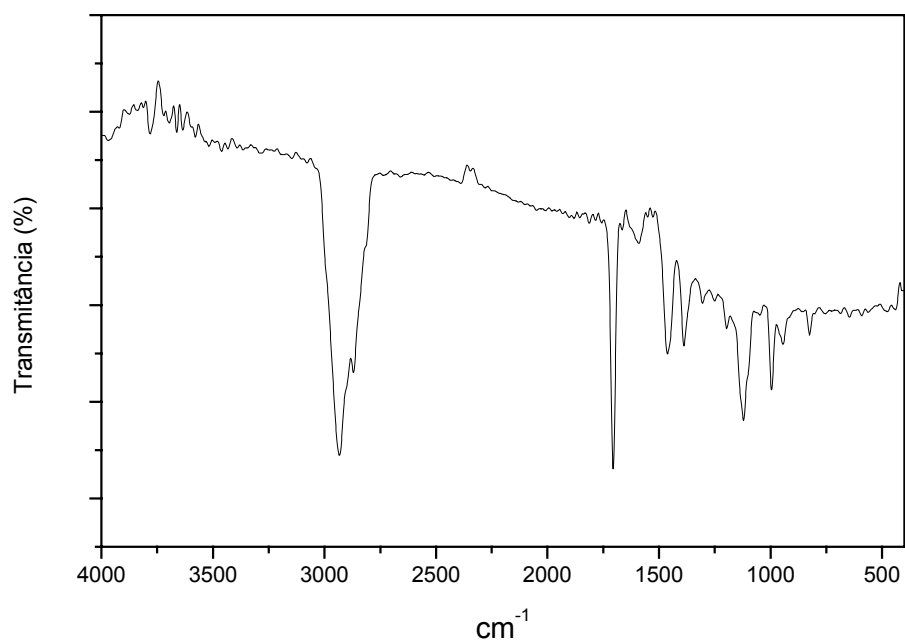


V.13- Espectro de RMN¹ H do composto 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79)

Spectrum Plot C:\...\ESPECTROSMAS\FR-38 10/08/01 14:15:35
 Comment: AMOSTRA FR-38 JOACHIM
 Scan No: 46 Retention Time: 0:49 RIC: 59345303 Mass Range: 40 - 500
 # Peaks: 435 Base Pk: 239 Ioniz: 59 us Int: 20884480 100.00% = 20884480



V.14- Espectro de massa do composto 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79)



V.15- Espectro de infravermelho do composto 8-metoximetil-4,4,10 trimetildecalone (79)

V.4.5- Reação de formação de 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81)

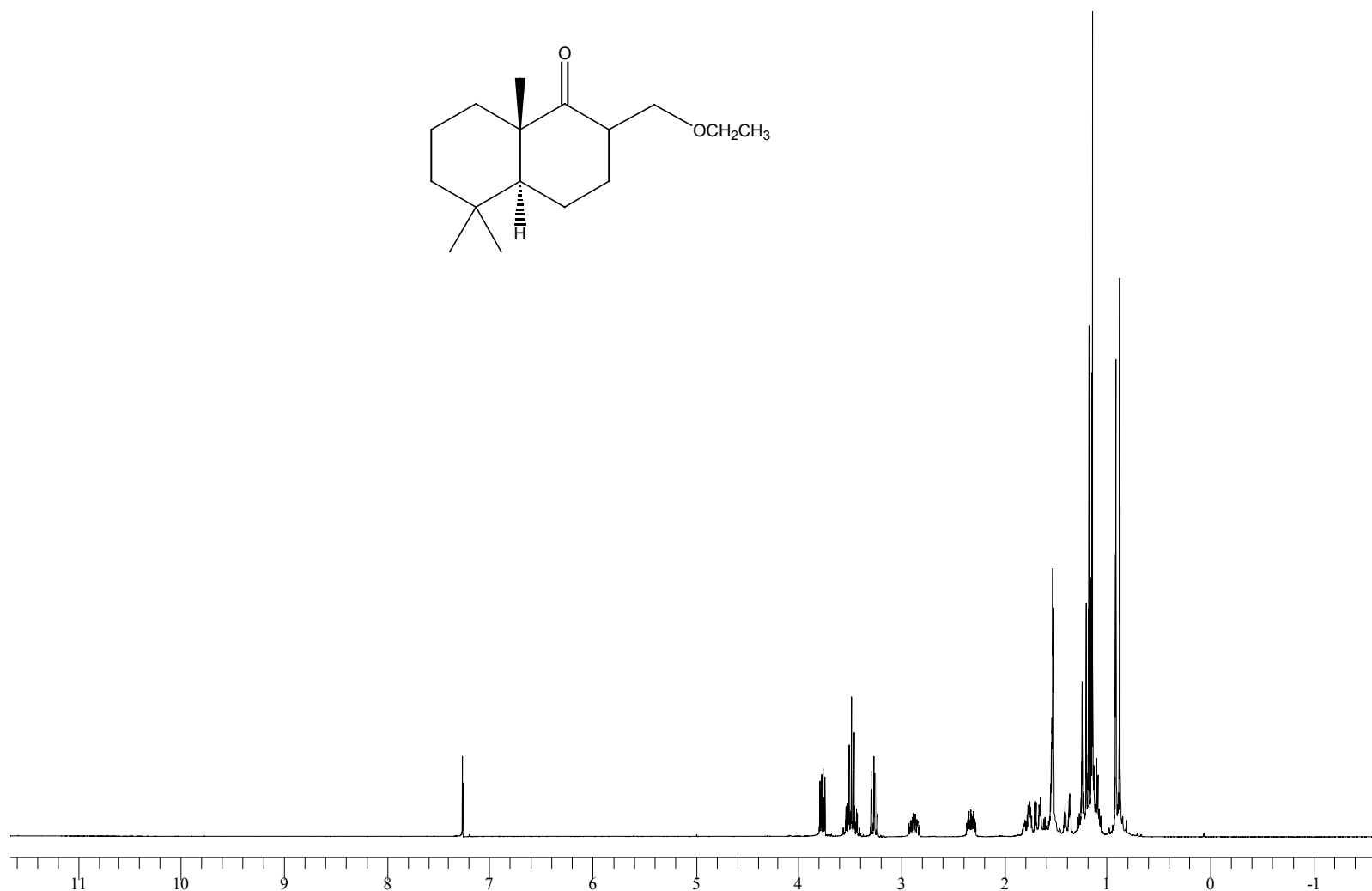
À solução da decalone (**52a**) (40mg, 0,206mmol) 1 mL de etanol seco, foi adicionado uma solução de 0,25M NaOH (0,82mL, 0,206 mmol, 1,0 eq) e em seguida adicionou-se paraformaldeído (6,18mg, 0,206mmol, 1,eq). A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente 1 horas. Neste ponto adicionou-se uma pequena quantidade de uma solução saturada de NH_4OH e concentrou-se a mistura reacional no vácuo, fornecendo um óleo amarelado. Extraiu-se as fases com solução saturada de Na_2CO_3 e AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaCl(sat). Secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação em vácuo forneceu um óleo amarelo . O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia relâmpago (eluente Hex: AcOEt) e forneceu composto **76** (35%).

Dados espectroscópicos

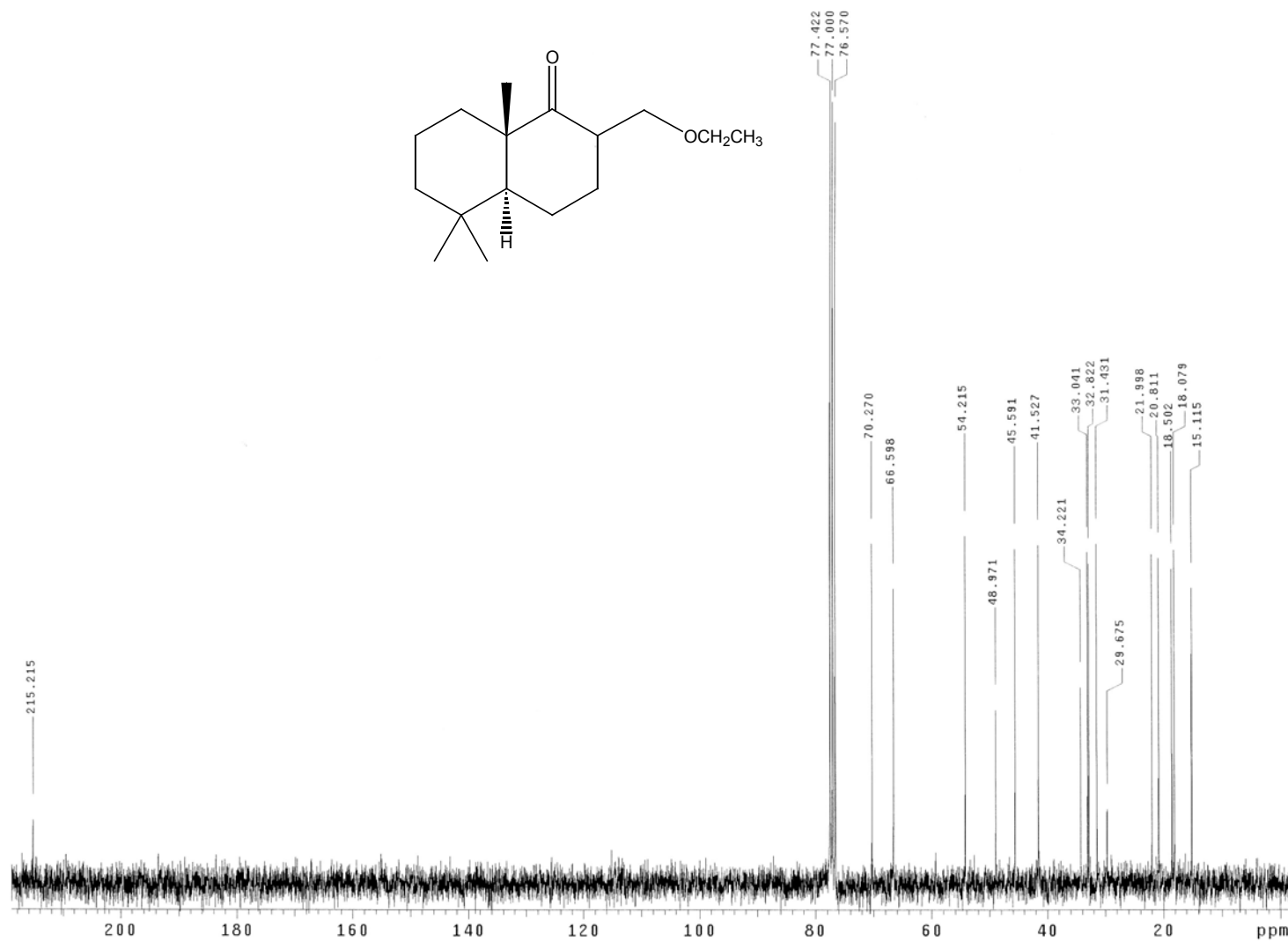
RMN ^1H (300MHz)	δ	3,75 (dd, J =9,6; 4,5, 1H), 3,5 (m,2H), 3,25 (dd, J =9,6; 7,5, 1H), 2,85 (dd ,J = 13;2; 7; 7, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,80-1,15 (m,10H), 1,43 (t, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0.88 (s,3H).
---------------------------	----------	--

RMN ^{13}C (300MHz)	δ :	215.2; 54.21; 48.97; 45.59; 41.53; 34.22; 33.04; 32.82; 31.43; 22; 20.81; 18.50; 18.08; 15.15.
------------------------------	------------	--

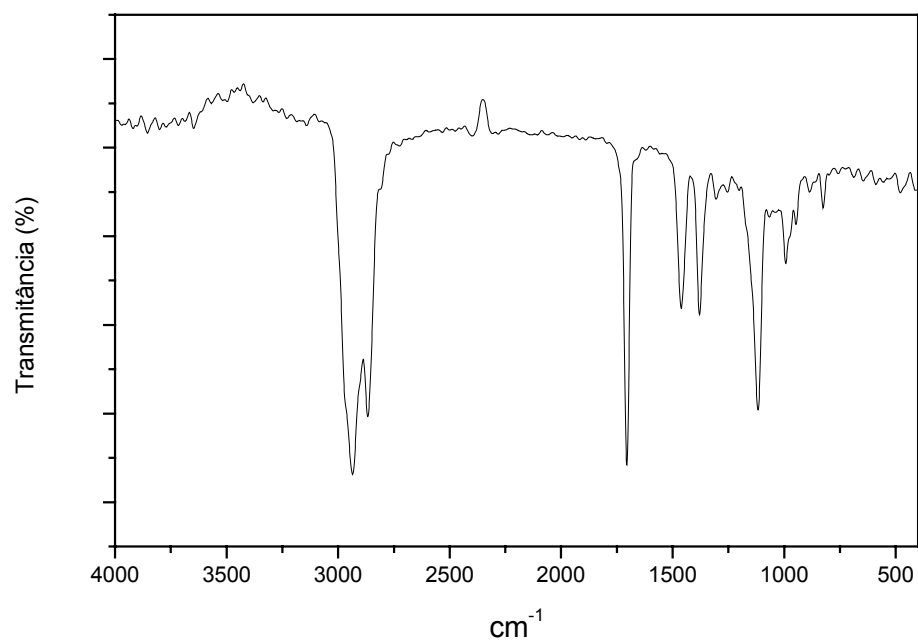
IV: 2935, 2867, 1705, 1461, 1379, 1117 cm^{-1} .



V.16- Espectro de RMN¹ H do composto 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81)



V.17- Espectro de RMN¹³ C do composto 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81)



V.18- Espectro de infravermelho do composto 8-etoximetil-4,4,10 trimetildecalone (81)

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 a) H. Otsuka, N. Kubo, K. Yamasaki e W. G. Padolina; **Phytochemistry**, 1989, **28**, 513;
b) H. Otsuka, N. Kubo, K. Yamasaki e W. G. Padolina; **Phytochemistry**, 1989, **28**, 3063.
- 2 H. Otsuka, Y. Sasaki, K. Yamasaki, Y. Takeda e T. Seki; **Phytochemistry**, 1989, **28**, 3069.
- 3 H. Otsuka, Y. Sasaki, K. Yamasaki, Y. Takeda e T. Seki; **Chem. Pharm. Bull.**, 1990, **38**, 426.
- 4 H. Otsuka, N. Kubo, Y. Sasaki, K. Yamasaki, Y. Takeda e T. Seki; **Phytochemistry**, 1991, **30**, 1917.
- 5 H. Otsuka, N. Kashima, T. Hayashi, N. Kubo, K. Yamasaki e W. G. Padolina; **Phytochemistry**, 1992, **31**, 3129.
- 6 H. Sudo, A. Takushi, E. Hirata, T. Ide, H. Otsuka e Y. Takeda; **Phytochemistry**, 1999, **52**, 1495.
- 7 H. Otsuka, E. Watanabe, K. Yuasa, C. Ogimi, A. Takushi e Y. Takeda; **Phytochemistry**, 1993, **32**, 983.
- 8 a) H. Sudo, A. Takushi, T. Ide, H. Otsuka, E. Hirata e Y. Takeda; **Phytochemistry**, 1997, **46**, 1147; b) K. Yuasa, T. Ide, H. Otsuka e Y. Takeda; **J. Nat. Prod.**, 1993, **56**, 1695.

- 9 a) H. Sudo, T. Ide, H. Otsuka, E. Hirata, A. Takushi e Y. Takeda; **Phytochemistry**, 1997, **46**, 1231; b) K. Weinges, K. Kunstler, G. Shilling e H. Jaggy; **Liebigs Ann.**, 1975, 2190.
- 10 a) H. Sudo, T. Ide, H. Otsuka, E. Hirata, A. Takushi e Y. Takeda; **Phytochemistry**, 1998, **49**, 783; b) R. K. Chaudhuri e O. Sticher; **Helv. Chim. Acta**, 1981, **64**, 3.
- 11 C. B. Rao, E. K. S. Vijayakumar e K. V. Vijayalakshmi; **Planta Medica**, 1981, **41**, 80.
- 12 H. Sudo, T. Ide, H. Otsuka, E. Hirata, A. Takushi, T. Shinzato e Y. Takeda; **Chem. Pharm. Bull.**, 2000, **48**, 542.
- 13 a) C. B. Rao e T. N. Rao; **Curr. Sci. India**, 1978, **47**, 577; b) C. B. Rao, K. Suseela e E. K. S. Vijayakumar; **Indian J. Chem.**, 1981, **20B**, 175; c) C. B. Rao, G. V. S. Raju, P. G. Krishna e V. M. Chari; **Indian J. Chem.**, 1982, **21B**, 294.
- 14 C. B. Rao, K. Suseela e G. V. S. Raju; **Indian J. Chem.**, 1984, **23B**, 177.
- 15 C. B. Rao, P. G. Krishna e K. Suseela; **Indian J. Chem.**, 1985, **24B**, 403.
- 16 C. B. Rao e T. N. Rao; **Curr. Sci. India**, 1978, **47**, 498.
- 17 C. B. Rao, G. D. Aruna, G. V. S. Raju, G. Trimurtulu e B. Rao; **Indian J. Chem.**, 1987, **26B**, 191.
- 18 C. B. Rao, T. N. Rao e E. K. S. Vijayakumar; **Curr. Sci. India**, 1978, **47**, 455.

- 19 G. Sandhya, K. Rajagopalian e N. Chandrakumar, **Phytochemistry**, 1988, **27**, 2249.
- 20 C. B. Rao, G. V. S. Raju e P. G. Krishna; **Indian J. Chem.**, 1982, **21B**, 267.
- 21 W. Song, S. Siuling, X. Xuejian, P. Quan-long, L. K. Pannell e R. J. Highet; **Planta Med.**, 1991, **57**, 93.
- 22 N. K. Basu e P.C. Dandiya; **J. Am. Pharm. Assoc. Sci.**, 1947, **36**, 389
- 23 I. Hayashi, **J. Arid Environments**, 1996, **34**, 351.
- 24 S.Habtemariam, A. I. Gray, G. W. Halbert e P. G. Waterman, **Planta Medica**, 1990, **56**, 187.
- 25 S.Habtemariam, A. I. Gray e P. G. Waterman, **Z. Naturforsch**, 1992, **47b**, 144.
- 26 S. Habtemariam, A. I. Gray, C. Lavaud, G. Massiot, B. W. Skelton, P. G. Waterman, e A. H. White, **J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I**, 1991, 893
- 27 S.Habtemariam, A. I. Gray e P. G. Waterman, **Planta Medica**, 1992, **58**, 109.
- 28 S.Habtemariam, A. I. Gray e P. G. Waterman, **J. Nat. Prod.**, 1993, **56**, 140
- 29- E. Abdel-Sttar e A.T. McPhail, **J. Nat. Prod.**, 2000, **63**, 1587.
- 30 S. J. Torrance, R. M. Wiedhopf e J. R. Cole, **J. Pharm. Sci.**, 1975, **64**, 887.
- 31 N. J. Lawrence, A. T. McGrown, J. Nduka, J. A. Hadfield e R. G. Pritchard, **Bioorg. and Med. Chem. Lett.**, 2001, **11**, 429.

- 32 A. Yajima, H. Takikawa e K. Mori, **Liebigs Ann**, 1996, 891.
- 33 S. Horiuchi, H. Takikawa e K. Mori, **Eur. J. Org. Chem**, 1998, 2851.
- 34 a) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2^a ed., W. A. Benjamin, Inc, New York, 1972, p.321-329; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^a ed. John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 990-991.
- 35 a) L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni e O. Jeger, **Helv. Chim. Acta**, 1958, **41**, 2278.
b) L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni e O. Jeger, **Helv. Chim. Acta**, 1959, **42**, 2557.
- 36 R. Baker e P. H. Evans, **J. Chem Soc. Chem. Commun.**, 1978, 410.
- 37 P. R. Walker e D.J. Faulkner, **J. Org. Chem.**, 1981, 46, 1198.
- 38 F. W. J. Demnitz, **PhD Thesis**, Cambridge University, 1983.
- 39 F. W. J. Demnitz, C. Philippini e R. A. Raphael, **J. Org. Chem.**, 1995, **60**, 5114.
- 40-a) F. Sondheimer e D. Elad, **J. Am. Chem. Soc.**, 1958, **80**, 1967; b) D. L. Snitman, M. -Y. Tsai, D. S. Watt, C. L. Edwards e P. L. Stotter, **J. Org. Chem.**, 1979, **44**, 2838; c) R. E. Ireland, *Organic Synthesis*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1969, p. 40-44 e 50-52; d) F. E. King, C. F. Ritchie e C. J. Simmon, **Chem. and Ind.**, 1956, 1230.
- 41 P. Wieland e K. Miescher, **Helv. Chim. Acta**, 1995, **33**, 2215.
- 42 J. A. Marshall, D. E. Seitz, W. R. Snyder e B. Goldberg, **Synth. Commun.**, 1974, 79.

- 43 P. Ciceri e F. W. J. Demnitz, **Tetrahedron Lett.**, 1997, **38**, 389.
- 44 J. Kalvoda e H. Loeffel, **Helv. Chim. Acta**, 1957, **40**, 2340.
- 45 J. D. Cocker e T. G. Halsall, **J. Chem. Soc.**, 1957, 3441.
- 46 B. M. Trost e S. A. King; **J. Am. Chem. Soc.**, 1990, **112**, 408; R. Guevel e L. A. Paquette; **Tetrahedron Assymetry**, 1993, **5**, 947.
- 47 J-I. Matsuo, S. Kobayashi e K. Koga; **Tetrahedron Lett.**, 1998, **39**, 9723.
- 48 R. C. Andrews, J. A. Marshall e B. S. DeHoff, **Synth. Commun.**, 1986, **16**,1593; D. P. Richardson, T. E. Smith, W. W. Lin, C. N. Kiser e B. R. Mahon, **Tetrahedron Lett.**, 1990, **31**, 5973.
- 49 Org. Syn. Coll. Vol. 3, **1965**, 300.
- 50 M. I-Ouali, J-L. Parrain e M. Santelli; **Org. Prep. Proc. Int.**, 1999, **31**, 467.
- 51 J. C. Stowel, *Carbanions in Organic Synthesis*, New York, John Wiley & Sons, 1979, p.144.
- 52 M. Demuth, **Helv. Chim. Acta**, 1978, **61**, 299.
- 53 F. W. J. Demnitz, S. Freiberg e H.-P. Weber, **Helv. Chim. Acta**, 1995, **78**, 887.