INSTITUTO DE QUÍMICA

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

21407

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE SESQUITERPENOS BACANOS

TIAGO DE OLIVEIRA VIEIRA

Tese de Doutorado

Orientadora: Helena Maria Carvalho Ferraz

São Paulo – SP

2005

DEDALUS - Acervo - CQ

30100011247

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Vieira, Tiago de Oliveira
V658e Estudos visando à síntese de sesquiterpenos bacanos / Tiago
de Oliveira Vieira. -- São Paulo, 2005.
179p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Ferraz, Helena Maria Carvalho

1. Síntese : Química orgânica 2. Sesquiterpeno I. T.
II. Ferraz, Helena Maria Carvalho, orientador.

547.2 CDD

“Estudos visando à síntese de sesquiterpenos bacanos”

TIAGO DE OLIVEIRA VIEIRA

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química – Área: Química Orgânica.

Aprovado(a) por:

Profa. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ
IQ – USP
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ – USP

Profa. Dra. URSULA BROCKSOM
UFSCar

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO ROMERO
FFCLRP – USP

Prof. Dr. SILVIO DO DESTERRO CUNHA
UFBA

SÃO PAULO
30 DE SETEMBRO 2005

*Às vezes duvido se
uma vida calma e tranqüila
teria sido conveniente para mim – e no entanto
às vezes anseio por isso.*

Lord Byron

"Há muito tempo, abandonei a noção de uma vida sem tempestades, ou de um mundo sem estações secas e assassinas. A vida é por demais complicada, é constante demais nas suas mudanças para ser diferente do que realmente é. Eu sou, por natureza, instável demais para ter outra atitude a não ser a de uma profunda desconfiança diante da grave artificialidade inerente a qualquer tentativa de exercer um controle excessivo sobre forças essencialmente incontroláveis. Sempre haverá elementos perturbadores, propulsores; e eles estarão sempre presentes até o momento em que, nas palavras de Lowell, o relógio for retirado do pulso. No final das contas, são os momentos isolados de inquietude, de desolação, de fortes convicções e entusiasmos enlouquecidos, que caracterizam nossa vida, que mudam a natureza e a direção do trabalho e que dão colorido e significado final ao amor e às amizades."

Kay R. Jamison em Uma Mente Inquieta

"Sentia-se muito jovem; e, ao mesmo tempo, indizivelmente velha. Passava como uma navalha através de tudo; e ao mesmo tempo ficava de fora, olhando. Tinha a perpétua sensação, enquanto olhava os carros, de estar fora, longe e sozinha no meio do mar; sempre sentira que era muito, muito perigoso viver, por um só dia que fosse."

Virginia Woolf em Mrs.Dalloway

*Quem passou pela vida em branca nuvem,
E em plácido repouso adormeceu;
Quem não sentiu o frio da desgraça,
Quem passou pela vida e não sofreu;
Foi espectro de homem, não foi homem,
Só passou pela vida, não viveu.*

Ilusões da Vida - Francisco Otaviano

Sendo um pouco mais positivo e otimista...

*Cuando pierda todas las partidas
Cuando duerma con la soledad
Cuando se me cierren las salidas
Y la noche no me deje en paz.*

*Cuando sienta miedo del silencio
Cuando cueste mantenerse en pié
Cuando se rebelen los recuerdos
Y me pongan contra la pared.*

*Resistiré, erguido frente a todo
Me volveré de hierro para endurecer la piel
Y aunque los vientos de la vida soplen fuerte
Soy como el junco que se dobla
pero siempre sigue en pié.*

*Resistiré para seguir viviendo
Soportaré los golpes y jamas me rendiré
Y aunque los sueños se me rompan en pedazos
Resistiré, Resistiré...*

*Cuando el mundo pierda toda magia
Cuando mi enemigo sea yo
Cuando me apuñale la nostalgia
Y no reconozca ni mi voz*

*Cuando me amenace la locura
Cuando en mi moneda salga cruz
Cuando el diablo pase la factura
O si alguna vez me faltas tu.*

*Resistiré, erguido frente a todo
Me volveré de hierro para endurecer la piel
Y aunque los vientos de la vida soplen fuerte
soy como el junco que se dobla
pero siempre sigue en pié.*

*Resistiré, para seguir viviendo
Soportaré los golpes y jamas me rendiré
Y aunque los sueños se me rompan en pedazos
Resistiré, Resistiré...*

Resistiré - Carlos Toro e Manuel de la Calva

*Dedico esta tese à minha mãe, Sandra,
que não só me trouxe ao mundo,
mas também me educou,
sempre apoiou minhas decisões e fez
com que fosse possível dar mais esse passo.*

*À minha irmã, Júlia, e ao meu padrasto, Jô,
pelos agradáveis anos que convivemos,
pelo suporte financeiro e emocional,
por sempre torcerem por mim
e por terem tornado possível,
em diversos sentidos, a execução desta tese.*

Agradecimentos

"...As coisas estão tão esquisitas hoje em dia, que a gente, incrível, a gente anda resabiado de dizer que gosta das pessoas. Então a gente inventa coisas, entende? A gente inventa que é tímido e que não encontra jeito de dizer. A gente inventa que está ocupado e que um dia, sei lá, vai ter tempo de sentar e conversar. Ai, de repente, você se toca que não tem mais nada para ser feito, é tarde paca."

Elis Regina, Programa Ensaio 1973.

Gosto muito desta fala da Elis e decidi que iria agradecer – de coração aberto e sem vergonha de incorrer na pieguice – a todas as pessoas que foram importantes em minha vida ao longo destes anos de USP. Aí vai a longa lista...

À Prof. Helena Ferraz (Marilena) – a quem devo toda a minha formação em síntese orgânica e acadêmica –, pelos quase dez anos de convívio desde a iniciação científica, pela orientação cuidadosa, pela liberdade dada para eu expressar minhas idéias químicas, pelo incentivo sempre constante, pelas muitas cervejas bebidas juntos, pelos dias acolhedores que passei em sua casa, pelos papos filosóficos – quando eu estava deveras reticente em relação ao sentido de tudo e da vida –, pelas dicas de gramática – principalmente quanto às crases – e literatura, por sempre me incitar a viver outras coisas além da química, pela amizade, enfim.

Ao Prof. Luiz Fernando – meu co-orientador, em caráter informal, com quem também tive a oportunidade de ser supervisionado no laboratório quando eu era IC e ele aluno de doutorado –, por todas as sugestões referentes ao trabalho experimental e ao andamento do projeto.

Aos colegas de laboratório pelo convívio agradável. Os dividi em dois blocos, os antigos e os atuais, dispostos em ordem não alfabética – espero não ter esquecido de ninguém.

Antigos: Mônica, Elena, Myrian, Fernando Beleza, Ricardo, Luiz Sidney, Luiz Rogério, Alberto, Andréa Mané, Andréa Fofi, Eliseu, Elias, Rosana, Caio, Fátima, Patrícia, Walter, Cláudio, Karina e Raquel. *Atuais:* Graziela, Eliane, Fernanda, Marcus, Samir, Carla, Alexsandra, Ramón, Jaqueline, Mariza, Olga e Fabiana.

Aos meus estagiários Cláudia, Juliano e Pedro, por terem me dado a oportunidade de aprender a transmitir conhecimento teórico e experimental, por terem me ajudado, cada um a sua maneira, no desenvolvimento da parte experimental, e, por fim, por terem tido muita paciência.

À Dona Rosa, pelos inúmeros momentos de descontração – que às vezes provocavam risadas descontroladas logo no período da manhã –, pelo bom humor sempre constante e, sobretudo, pela lição de vida.

Aos “primos” do laboratório ao lado – em especial Priscila, Takeo e Juliano –, pelos empréstimos de reagentes, pelos desabafos e, óbvio, pelas festas.

Ao Peta, amigo desde o primeiro ano da graduação, pela confiança em mim como seu confidente, por todas as discussões teóricas de química – ele é realmente um excelente químico orgânico –, pela sua visão otimista perante a vida e a ciência.

Ao meu “afilhado” George, pela amizade, pelos bons tempos da faculdade, em que fizemos grupo de laboratório, e pela aquela prova de cálculo III.

Aos amigos do tempo de graduação – em especial, Sérgio, Bianca, Ladrão, Gustavo, Chandelle, Fabiana, Denise e Marcelo (*in memoriam*) – por terem tornado o curso mais ameno através das várias festas, jogos de truco e de sinuca no centro acadêmico.

Ao Prof. Teng, por todas as dicas cinematográficas, por todos os DVDs emprestados e por todas as discussões filosóficas acerca da ciência.

Ao Prof. Borin, pelos tempos de “naquela mesa”, em comprávamos livro na física e éramos mais felizes.

Ao Prof. Hélio Stefani e aos seus alunos (Diogo, Iguatemi, Cláudio e Rodrigo) pelos reagentes cedidos – em especial o cloreto de alumínio que salvou minha síntese.

Ao Prof. Leandro e ao Dr. André, do bloco zero, pelo trabalho em colaboração sobre as resoluções enzimáticas.

Aos funcionários da SPG, Central Analítica, Biblioteca e Xerox, em especial Cibele, Milton, Emiliano, Adriana, Fernando, Márcio, Luzia, Chico e Jailton, por todo o suporte – tão essencial – ao longo destes anos.

Ao pessoal da manutenção – em especial Dorian, Walter, Zé Tavoraro e Valério (*in memoriam*) –, por todos os favores e galhos quebrados e, também, por me aceitarem como convidado em suas festas.

Ao Joaquim, por todos os churrascos em que fui seu auxiliar, pelas discussões filosóficas (de botequim), pela enologia – ou será enolatria? –, por toda ajuda no laboratório, e até mesmo por aquele THF que ele disse que beberia se não ficasse azul, e não ficou.

À Bombom, por ter aprendido a ser mais paciente comigo e pelo tempo que passamos juntos no laboratório – inclusive nos sábados mais preguiçosos, quando o sol era um convite à piscina, e continuávamos acorrentados à bancada.

À Aguilar Fraude – minha amiga também neurótica quanto à organização do laboratório e tratamento de solventes e reagentes –, pelo convívio agradável, apesar das eventuais discussões, pelas lamentações de ambas as partes quando uma reação não funcionava – e foram muitas – por conseguir me entender e por ser tão parecida comigo.

À Pepi (Érika), minha confidente e cúmplice mais do que paciente, pelas crises que me ajudou a superar, pelas cervejas – muitas, por sinal –, por todos os presentes, pelo carinho constante, por tentar me entender e, por fim, por me mostrar como é importante ter amigos.

À Sônia Ula-Ula, pela amizade, pelos anos de Vai-Vai, pelo saudosismo, pelos incontáveis almoços de domingo e pela Aquela feijoada que finalmente saiu.

À “irmã” Bete, por todos os bons momentos vividos tanto no Brasil quanto na Alemanha, pelos dias de “penúria” no 3114 – que se tornaram mais amenos com aquelas cervejinhas –, pela confiança e amizade incondicional e pelos “contrabandos” de guloseimas, apetrechos de cozinha e especiarias trazidos diretamente do velho mundo.

À Martinha, pela amizade sempre fiel – que sempre soube tolerar meus momentos mais implicantes e chatos –, por estar sempre presente mesmo à distância, nos últimos tempos, para compartilharmos nossas vitórias e agruras. Nunca esquecerei daquele pedaço de picanha e das incontáveis garrafas de vinho que bebemos – imagino que ela também não.

Ao Alexandre – fanático por Almodóvar como eu –, pelos bons filmes que assistimos juntos, por sua cultura cinematográfica – mesmo com as falhas quanto aos clássicos –, por ter me disponibilizado um dos melhores filmes do Almodóvar (*Qué he hecho Yo para merecer esto?*), que eu ainda não havia visto.

À Morcega (Alessandra), pelos armários que montamos e desmontamos – um deles não conseguimos remontar –, pela paciência de aturar morar comigo por quase três anos, pelos empréstimos de carro, pelo incentivo nos meus momentos mais tristes e, por fim, pela minha nova vida.

À Carranca (Adriana), por sua contagiante alegria de viver, pelo companheirismo, pelos bolos que fizemos e comemos, por me ensinar que vale a pena viver, pelo um ano e meio que moramos juntos e, sobretudo, por aturar minhas manias e impicâncias.

À Valquíria, por compartilhar comigo a vida já há dez anos, por ser minha alma gêmea, ou melhor, minha versão feminina, pelas tortinhas de morango – acompanhadas sempre de capuccino **LIGHT** na Saint Etienne –, pelos sanduíches de tomate seco, pelas incontáveis calorias que ingerimos juntos, pela amizade incondicional – sempre nos apoiamos até mesmo nos momentos mais Beck Bloom – e por me chamar para a realidade nos momentos mais “surtados”.

Ao Babá Akitunde – meu babalorixá e amigo –, por ter cuidado de mim desde 1999, pelo carinho sempre presente, pelos conselhos mais que valiosos e, por fim, por ter me iniciado para Ogun.

À minha família de santo – Tatá, Ominlesi, Toloji, Oyatolu, Ekedí, Alamefá, Odetolá, Fagbenlé, Ominade, Oyadeji, Babátogun, Tomori, Bandele (e família) e Akinilé –, pelo suporte religioso e emocional, pela amizade incondicional e por me ajudarem a superar os momentos mais difíceis que vivi nos últimos tempos.

À minha família da Bahia nas figuras de vó Ziza (*in memoriam*), tia Nílbí, vó Núbí, tia Dedé, tia Gaua, tia Sônia, tia Vera, tio Fernando, César, Isa, Sheila e Adel, por todo carinho, mesmo à distância, e pela eterna torcida quanto ao meu futuro.

À FAPESP pela bolsa concedida.

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
1.Introdução	1
1.1.Sobre a (+)-Baquenolida-A	1
1.2.Sínteses da Baquenolida-A	3
1.2.1.Síntese de Evans	3
1.2.2.Síntese Biomimética de Hayashi	5
1.2.3.Síntese Formal de Silva	6
1.2.4.Síntese de Greene	7
1.2.5.Síntese de Back	9
1.2.6.Síntese Formal de Kozmin	10
1.2.7.Síntese de Reddy	12
1.2.8.Síntese da (-)-7- <i>Epi</i> -baquenolida-A	13
1.3.Reações Mediadas por Sais de Tálho(III)	16
1.3.1.Introdução	16
1.3.2.Reações de Ciclização	17
1.3.3.Reações de Contração de Anel	18
2.Objetivos	21
3.Planejamento Sintético	22
4. Resultados e Discussão	24
4.1.Estudos Visando à Síntese da <i>nor</i> -Baquenolida-A	24
4.1.1.Preparação do Material de Partida	24
4.1.2.Construção do Sistema <i>cis</i> -Hidrindânico	27
4.1.3.Construção do Centro Quaternário	29
4.1.4.Construção do Anel Espirolactônico	31
4.1.4.1.Primeira Abordagem	31
4.1.4.2.Segunda Abordagem	33
4.2.Outros Estudos Visando à Construção de <i>cis</i> -Hidrindanos	38
4.2.1.Introdução	38
4.2.2.Preparação do Aduto 67	39
4.2.3.Reação da Olefina 68 com TTN	39
4.2.4.Reação do 4-Alquenol 71 com TTN	40

4.2.5.Reação de Contração de Anel da Olefina 74 com TTN	44
4.3.Estudos Visando à Síntese da Baquenolida-A	46
4.3.1.Introdução	46
4.3.2.Definição da Relação <i>cis</i> entre as Metilas da Baquenolida-A	48
4.3.2.1.Primeira Abordagem	48
4.3.2.2.Segunda Abordagem	50
4.3.3.Outra Possível Rota Sintética para a Baquenolida-A	52
4.3.3.1.Introdução	52
4.3.3.2.Preparação da octalona 91	58
4.3.3.3.Reação de Contração de Anel da Octalona 91	64
4.3.3.4.Tentativas de Contração de Outras Cetonas	66
4.3.3.5.Tentativas de Contração do Dieno 105	67
4.4.Resolução Enzimática de <i>cis</i> -Octalinas	69
4.4.1.Introdução	69
4.4.2.Preparação dos Materiais de Partida	70
4.4.3.Resolução Cinética: O "Screening"	71
4.4.4.Resolução Cinética dos <i>cis</i> -Octalóis com Novozyme 435	72
5.Conclusão	77
6.Parte Experimental	79
<i>Considerações Gerais – Avis aux Lecteurs</i>	79
6.1. <i>nor</i> -Baquenolida-A	81
6.2.Outros <i>cis</i> -Hidrindanos	88
6.3.Baquenolida-A	93
6.4.Resolução Enzimática	104
7.Espectros de RMN	110
8.Referências	173
<i>Curriculum Vitae</i>	178

Resumo

Nesta tese, efetuamos estudos visando à síntese de sesquiterpenos bacanos, cuja etapa chave consistiu na construção do sistema *cis*-hidrindânico, através de reação de contração de anel de *cis*-octalinas e 2-octalonas mediada por trinitrato de tálio (TTN). Apenas as *cis*-octalinas como, por exemplo, o *cis*-4a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftaleno e o *cis*-4a,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftaleno, foram passíveis de reação de contração de anel em rendimentos satisfatórios; já a *cis*-5,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona levou ao produto de contração em baixo rendimento.

Tentamos utilizar a reação de *cis*-4a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftaleno com TTN na síntese da *nor*-baquenolida-A, porém não conseguimos completar a síntese desta, pois não foi possível efetuar a última etapa sintética, nas várias abordagens testadas.

Grandes esforços também foram empregados na preparação diastereosseletiva da *cis*-5,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona através de três abordagens diferentes que foram investigadas, sendo duas delas com êxito. Contudo, o baixo rendimento (38%) da etapa de contração de anel da *cis*-5,10-dimetil-1(9)-octal-2-ona não permitiu a continuação da rota sintética proposta para a baquenolida-A.

Também realizamos a resolução cinética de três diferentes *cis*-octalóis - que foram preparados através da reação de Diels-Alder seguida de redução diastereosseletiva - com a lipase Novozym 435, e os produtos resolvidos foram obtidos em excelentes rendimentos isolados ($\geq 40\%$ para cada enantiômero) e excelentes excessos enantioméricos ($\geq 98\%$).

Abstract

In this thesis, we have developed studies towards the synthesis of sesquiterpenes bakkanes, which key step consisted on the construction of the *cis*-hydrindanic system through a thallium(III) mediated ring contraction reaction of *cis*-decalins and 2-octalones. Only the *cis*-octalins, such as the 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a-methylnaphthalene and the 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a,7-dimethylnaphthalene, were able to be ring contracted in satisfactory yields; the 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4a,5-dimethylnaphthalen-2(3H)-one, however, furnished the ring contraction product in low yield.

We tried to use the reaction of 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-4a-methylnaphthalene with TTN in the synthesis of *nor*-bakkenolide-A, but we could not accomplish the synthesis because it was not possible to make the last step of the sequence, in all tested approaches.

Great efforts were made in the diastereoselective preparation of the 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4a,5-dimethylnaphthalen-2(3H)-one, through three different approaches that were investigated, being two of them with profit. However, the low yield (38%) of the ring contraction reaction of 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4a,5-dimethylnaphthalen-2(3H)-one, precluded the continuation of the synthetic rout proposed to the bakkenolide-A.

We have also performed the kinetic resolution of three different *cis*-octalols – that were prepared through Diels-Alder reaction followed by diastereoselective reduction – with the Novozym 435 lipase, and the resolved products were isolated in excellent yields ($\geq 40\%$ for each enantiomer) and excellent *ee*'s ($\geq 98\%$).

1.Introdução

1.1.Sobre a (+)-Baquenolida-A*

A (+)-baquenolida-A (**1**) (*Figura 1*) é uma β -metileno- γ -espirolactona sesquiterpênica – primeiro membro da família dos bacanos – que foi isolada em 1968, por dois grupos independentes,^{1,2} da planta japonesa *Petasites japonicus*. Foi batizada pelos autores como baquenolida ou fuquinanolida, em virtude do nome local da planta (Bakke ou Fuki) da qual foi isolada. Esta substância apresenta atividade citotóxica e antitumoral,^{3,4} além de impedir o crescimento larval e de ser um pesticida natural.⁵⁻¹¹

Figura 1

Embora não seja determinada a biossíntese dos bacanos – um esqueleto rearranjado em relação às unidades isoprênicas –, acredita-se que eles derivem dos eremofilanos,^{2,12} através de um rearranjo envolvendo uma contração de anel, que, por sua vez, derivam dos eudesmanos, através de uma migração 1,2 de metila, como sugerido no *Esquema 1*.

* Para efeito de melhor visualização e didatismo, optamos por adotar a representação da direita na *Figura 1* para a baquenolida-A, para todas as sínteses racêmicas, bem como para os nossos resultados apresentados ao longo dessa tese. Para as sínteses assimétricas, mostramos a representação que condiz com a configuração absoluta da baquenolida-A, ou seja, a da esquerda na *Figura 1*.

Foram isolados, até o momento, aproximadamente cinquenta bacanos, tendo sido a maioria em plantas do Japão e Taiwan. Também foram encontrados bacanos em plantas da China, República Tcheca, Suíça, França, Irã, Noruega, Escócia e Espanha, e em ortocorais do Oceano Índico.¹³

A relação *cis* entre as metilas, bem como a junção *cis* entre os anéis de cinco e seis membros, é uma característica estereoquímica marcante desta classe de compostos, além do fato de que a configuração relativa do centro quaternário do anel de cinco membros é aquela em que o grupo carboxílico está em *cis* com as metilas - só existe um bacano com a estereoquímica oposta: o palmosolídeo-C. Outros exemplos de bacanos, com diferentes oxidações, estão mostrados na *Figura 2*.

Figura 2

Até o momento foram publicadas quatro sínteses totais racêmicas,¹⁴⁻¹⁹ uma biomimética,²⁰ duas formais^{21,22} e uma total assimétrica²³ da baquenolida-A (**1**), sendo a primeira em 1973 e a última em 2004. Recentemente, foram publicados dois artigos versando sobre a síntese dos bacanos: o primeiro, um artigo de revisão escrito por Silva Jr.¹³ e o outro um artigo completo sobre as sínteses dos bacanos efetuadas no grupo de Greene.²⁴

Descreveremos, detalhadamente, nos itens que se seguem, as referidas sínteses da baquenolida-A em ordem cronológica. Mostraremos, também, um pouco da química de tálio(III) que vem sendo desenvolvida em nosso grupo de pesquisa, uma vez que utilizamos uma reação de contração de anel, mediada por estes sais, nos estudos visando à síntese de bacanos.

1.2.Sínteses da Baquenolida-A

1.2.1.Síntese de Evans

A primeira síntese de **1** (*Esquema 2*), concluída cinco anos após o seu isolamento, foi efetuada por Evans e col.,^{14,15} numa seqüência de treze etapas. Os autores partiram da 2,3-dimetilciclo-hexanona e, após quatro etapas - rota esta anteriormente descrita por Piers²⁵ -, obtiveram a cetona **3**, na forma de uma mistura diastereoisomérica 4:1. Após degradação oxidativa, separação das dicetonas isoméricas **4** e **5**, condensação aldólica e hidrogenação, a hidrindanona **6**, material de partida chave para a síntese de **1**, foi obtida.

A etapa chave da síntese de Evans consiste de um rearranjo [2,3]-sigmatrópico mediado por hidreto de sódio do intermediário **8** (sintetizado em três etapas), gerando o centro quaternário - que dará origem ao anel espirolactônico - em rendimento razoável e total estereosseletividade, o que indica que o rearranjo deve ocorrer através da face convexa da molécula. O mecanismo de tal transformação está mostrado no *Esquema 3*. **10** foi convertido em **1** via oxidação alílica, mediada por ácido selenioso, seguida de lactonização *in situ* do álcool formado, como mostrado no *Esquema 2*.

Os pontos fracos da síntese de Evans são: a baixa estereosseletividade (4:1) no estabelecimento da relação *cis* entre as metilas, na etapa de alquilação da cetona **2** - embora tenha sido possível a separação posterior das dicetonas isoméricas **4** e **5**; o baixo rendimento na última etapa sintética; e o grande número de etapas envolvidas. O que há de mais elegante nesta síntese é, de fato, o rearranjo [2,3]-sigmatrópico que ocorre com total estereosseletividade, embora em rendimento moderado.

Esquema 2

Esquema 3

1.2.2.Síntese Biomimética de Hayashi

Ainda em 1973, Hayashi e col.²⁰ publicaram uma síntese biomimética parcial de **1** (*Esquema 4*), numa seqüência de quatro etapas partindo da enona natural fuquinona, isolada da *Cacalia hastata*. Deve-se salientar que a biossíntese da baquenolida-A, bem como dos bacanos em geral, não foi determinada; entretanto, os autores acreditam que a fuquinona é o precursor biossintético de **1**.

Assim, “imitando” a natureza, a fuquinona foi epoxidada em rendimento razoável; o epóxido **11** foi submetido à reação de contração de anel, que ocorre através de rearranjo do tipo Favorskii, fornecendo uma mistura de três produtos, em que **13** é proveniente de **12**; o álcool terciário **14** foi desidratado na presença de cloreto de tionila levando à olefina **15**, que foi oxidada com dióxido de selênio formando uma mistura do produto natural desejado, a baquenolida-A, e do aldeído **16**. Este pôde ser convertido em **1** através de redução com boro-hidreto de sódio, em 47% de rendimento – melhorando assim o rendimento global da transformação -, como mostrado no *Esquema 4*.

Vale a pena ressaltar que Hayashi e col.²⁰ separaram os dois epóxidos diastereoisoméricos **11** e efetuaram, em separado, o rearranjo de Favorskii; ambos os isômeros levaram à mesma proporção de produtos (com a mesma configuração absoluta). Os autores não explicaram a distribuição dos produtos formados e, tampouco, a estereosseletividade da referida transformação.

O maior problema da síntese de Hayashi é a baixa regioseletividade na etapa de contração de anel via rearranjo de Favorskii, em que o produto **14** desejado é obtido como componente minoritário da mistura. Outro ponto fraco é o baixo rendimento da etapa de lactonização envolvendo dióxido de selênio como oxidante.

Esquema 4

1.2.3. Síntese Formal de Silva

Em 1984, Silva descreveu, em sua tese de doutorado²¹ orientada por Petragani, a síntese formal de **1**, como mostrado no *Esquema 5*, em que a etapa chave consistiu de uma reação de contração de anel via rearranjo fotoquímico de Wolff. Assim como Evans,^{14,15} os autores partiram da 2,3-dimetilciclo-hexanona e, após 4 etapas - anelação de Robinson, bloqueamento da posição α -carbonila e hidrogenação catalítica - a decalona **17** foi obtida e transformada na α -diazocetona **18** correspondente através de tratamento com nitreto de *p*-toluenossulfonila. Sem purificação prévia, **18** foi submetida à irradiação e forneceu o produto de contração de anel **19**, em 75% de rendimento, cujo enolato formado na presença de LDA foi adicionado ao formaldeído. Após adição de metil lítio, o

diol **20** foi obtido e o álcool primário foi oxidado e esterificado, levando ao hidróxi-éster **14**. Desidratação da hidroxila terciária com cloreto de tionila deu origem à olefina **15** que, segundo o procedimento de Hayashi²⁰ poderia ser convertida em duas etapas na baquenolida-A.

Esquema 5

O maior problema da síntese de Silva talvez seja a seqüência que leva de **19** a **15**, durante a definição do centro quaternário em C-7, em que cinco etapas sintéticas foram gastas. Não podemos deixar de mencionar também o baixo rendimento na primeira etapa da seqüência sintética, a anelação de Robinson.

1.2.4. Síntese de Greene

Em 1985, Greene e col.¹⁶ publicaram a síntese racêmica de **1** – primeiro bacano de uma série que foi sintetizado por este grupo – num trabalho em colaboração com Timothy J. Brocksom, da Universidade Federal de São Carlos-SP, em seis etapas. Já em 1988,²³ este mesmo grupo publicou a síntese assimétrica de **1**, numa rota idêntica porém

partindo-se do (*S*)-1,6-dimetil-1-ciclo-hexeno, cuja preparação custou cinco etapas sintéticas. Como as duas rotas só diferem na preparação do material de partida, mostraremos exclusivamente a rota assimétrica.

A 2-metil-2-ciclo-hexenona foi assimetricamente reduzida ao álcool correspondente que foi transformado na respectiva carbamida. Esta, através de acoplamento com o dimetilcuprato de Guillman, com total inversão de configuração, levou ao (*S*)-1,6-dimetil-1-ciclo-hexeno (**21**) em ótimo rendimento. A reação de cicloadição entre **21** e dicloroceteno, gerado *in situ* na presença de zinco, levou ao biciclo **22** em ótimo rendimento. Em três etapas, efetuadas "one-pot", **22** foi clivado oxidativamente e posteriormente transformado no respectivo diiodeto **23** que, então, foi submetido à reação de dupla adição com o intermediário **24**, levando a **25** como uma mistura diastereosomérica na proporção de 3:1. A mistura de **25** foi tratada com HF e levou a (+)-**1**, juntamente com o seu epímero em C-7, numa razão de 3:1, conforme mostrado no *Esquema 6*.

Esquema 6

O maior problema da síntese de Greene é a baixa estereosseletividade (3:1) na etapa de formação do centro quaternário do anel espirolactônico; entretanto, a abordagem é bastante convergente e insere todos os carbonos que faltavam de uma só vez.

1.2.5.Síntese de Back

Outra abordagem muito elegante e convergente visando à síntese de **1**, que também lançou mão de uma reação de cicloadição, foi recentemente publicada por Back e Payne.^{17,18} A etapa chave da síntese consistiu de uma reação de Diels-Alder intramolecular de um trieno altamente funcionalizado, levando à construção do esqueleto *cis*-hidrindânico numa única etapa.

Desta maneira, três fragmentos (**26**, **27** e **28**) foram preparados, através de transformações triviais, e foram acoplados, levando ao trieno **29**, que sofreu reação térmica de Diels-Alder, levando ao aduto **30** como uma mistura de isômeros em rendimento moderado. A hidrogenação catalítica de **30** não só reduziu a dupla ligação remanescente, mas também desprotegeu o grupamento benzila, levando a um álcool intermediário que, após tratamento ácido, prontamente sofreu reação de lactonização, em excelente rendimento. Após olefinação de Wittig, a baquenolida-A foi obtida como componente majoritário de uma mistura de quatro isômeros, como mostrado no *Esquema 7*.

Esta síntese, de modo geral, apresenta bons rendimentos para a maioria das etapas sintéticas. O único ponto fraco que deveria ser salientado é a baixa diastereosseletividade da etapa chave - a reação de Diels-Alder - em que há formação dos quatro possíveis diastereoisômeros, além de um rendimento apenas moderado.

Esquema 7

1.2.6. Síntese Formal de Kozmin

Recentemente, Reddy e Kozmin²² publicaram uma abordagem muito interessante, baseada numa reação de metátese de um enino, para a síntese de eremofilanos. Nesta publicação, os autores efetuaram a síntese da fuquinona, precursor biossintético da baquenolida-A, como mostrado por Hayashi,²⁰ podendo então ser considerada como uma síntese formal de **1**.

Na primeira etapa – que consiste da reação de Diels-Alder, catalisada por dicloreto de metilalumínio, entre o aldeído tíglico e o dieno **31** –, três dos quatro centros estereogênicos de **1** foram estabelecidos e o aduto **32** foi obtido em ótimo excesso diastereoisomérico e excelente rendimento. Após homologação do aldeído através de olefinação de Wittig, seguida por oxidação e esterificação, o éster **33** foi obtido em 74%

de rendimento. Este foi submetido à reação de hidrogenação - em que ocorreu redução da dupla ligação e desproteção do álcool benzílico -, oxidação de Swern e olefinação de Wittig levando, por fim, à olefina **34** em ótimo rendimento. Esta foi convertida no enino **35** que, por sua vez, foi tratado com catalisador de Grubbs de segunda geração - para promover a referida reação de metátese - e ácido fluorídrico para efetuar a desproteção do éter enólico de silício intermediário **36**, levando então à enona **37** em 85% de rendimento. A enona **37**, após quatro etapas - adição de metil lítio, hidroboração, oxidação com reagente de Jones e desidratação do álcool terciário com cloreto de tionila - pôde ser convertida na fuquinona em rendimento bastante satisfatório, como mostrado no *Esquema 8*.

Esquema 8

A abordagem de Kozmin, embora elegante e atual - haja vista a utilização de uma reação de "ring-closing metathesis" (RCM) entre um alcino e um alceno, em que não há

perda de carbonos -, conta com um número muito grande de etapas (leia-se quinze) para chegar à fuquinona que, para ser convertida em **1**, consumiria mais quatro etapas, segundo a abordagem de Hayashi.²⁰ Outro fato que dever ser mencionado é que o dieno **31**, utilizado na primeira etapa da síntese, não é comercial e são necessárias três etapas para prepará-lo, apesar dos autores não mencionarem tal fato.

Embora a reação de metátese olefínica seja de vasta aplicação em química sintética, assim como seus mecanismos sejam relativamente bem estabelecidos, julgamos por bem ilustrar simplificadaamente, no *Esquema 9*, o processo pelo qual ocorre a reação de metátese do alcenino **35**, levando ao éter enólico de silício **36**.

Esquema 9

1.2.7. Síntese de Reddy

A síntese mais recente da baquenolida-A foi publicada em 2004 por Reddy,¹⁹ colaborador de Kozmin na síntese da fuquinona²² (cf *Esquema 8*). A etapa chave consistiu, também, de uma reação de Diels-Alder – aliás, muito parecida com a descrita anteriormente por Kozmin²² – entre o aldeído tíglico e a dienona **39**, preparada em uma única etapa, a partir do divinil carbinol **38**, através de um rearranjo de Claisen. O aduto **40** sofreu condensação aldólica, levando à enona **41** que, por sua vez, foi hidrogenada sobre óxido de platina dando origem à hidrindenona **42**. Esta foi seletivamente carboxilada, fornecendo **43**, que sofreu olefinação de Wittig para instaurar o grupamento metileno. Por fim, a olefina **15** foi convertida em **1** através de oxidação alílica mediada por dióxido de selênio, seguida de redução com boroidreto de sódio, num procedimento muito similar ao utilizado por Hayashi,²⁰ como mostrado no *Esquema 10*.

Esquema 10

A síntese de Reddy conta com uma abordagem extremamente inteligente, envolvendo um número curto de etapas. Entretanto, os rendimentos, de modo geral, são moderados.

1.2.8. Síntese da (-)-7-Epi-baquenolida-A

Em 1998, numa tentativa de síntese assimétrica de **1**, através de uma abordagem de espiro-anelação radicalar, Srikrishna e col.²⁶ efetuaram a síntese da (-)-7-epi-baquenolida-A em doze etapas (*Esquema 11*). Para tal, os autores investiram na preparação da hidrindanona (+)-**6**, já preparada anteriormente por Evans, porém numa versão racêmica. Partindo-se da *R*-carvona, através de uma sequência de adição de Michael/interceptação do enolato intermediário com brometo de alila, oxidação de Wacker – em que foi possível isolar o isômero **44** desejado em 70% de rendimento - e rearranjo de Criegee seguido de tratamento com DBU, foi obtida a dicetona **45**. Após três etapas - hidrogenação catalítica, reação de condensação aldólica e, mais uma vez, hidrogenação catalítica -, a hidrindanona enantiomericamente pura (+)-**6** foi obtida em

rendimento global de 26%. Esta foi convertida em um éter enólico através de olefinação de Wittig e, após tratamento com NBS na presença de álcool propargílico, o bromo acetal **46** foi obtido em ótimo rendimento. Através de uma ciclização radicalar do tipo 5-*exo*-dig, mediada por hidreto de tributil estanho – gerando *in situ* pelo par cloreto de tributil estanho e ciano boro-hidreto de sódio - o espirociclo foi construído e, após hidrólise do acetal **47** com posterior oxidação do lactol **48**, mediada por clorocromato de piridínio (PCC) suportado em sílica, a (-)-7-*epi*-baquenolida-A foi obtida.

Esquema 11

Embora este protocolo de espirociclicização radicalar seja bastante eficiente, os autores desconsideraram os efeitos estéricos envolvidos em sistemas bicíclicos de junção *cis*, em que, assim como na síntese de Evans,^{14,15} a formação da ligação quaternária do espirociclo ocorre pela face convexa (menos impedida) da molécula, como mostrado no Esquema 12.

Esquema 12

Afora os aspectos estereoquímicos negativos da síntese de Srikrishna, devemos mencionar a perda de três átomos de carbono, que ocorre através do rearranjo de Criegee, durante a preparação da hidrindanona (+)-**6**; porém, esta isopropenila que é perdida é a responsável pela diastereosseletividade na etapa de adição de Michael. À parte isso, esta síntese, embora longa, conta com bons rendimentos ao longo da maioria das etapas.

Os mesmos autores²⁷ empregaram esta metodologia na síntese da *nor*-baquenolida-A (**49**), que foi realizada em doze etapas, como mostrado no Esquema 13. **49** foi obtida, juntamente com seu isômero em C-7 (**49'**), numa proporção de 5:1.

Esquema 13

1.3.Reações Mediadas por Sais de Tálíio(III)

*"(...) one thing always happens sooner or later:
the hair falls out. Thallium used to be used for
depilation at one time particularly for children with
ringworm. Then it was found to be dangerous. But it's
occasionally given internally, but with very careful
dosage going by the weight of the patient. It's mainly
used nowadays for rats, I believe. It's tasteless,
soluble, and easy to buy. There's only one thing:
poisoning mustn't be suspected."
Pale Horse – Agatha Christie*

1.3.1.Introdução

Nosso grupo de pesquisa vem se dedicando já há quase duas décadas à aplicação, em síntese orgânica, de sais de tálíio(III) - especificamente trinitrato e triacetato (TTN e TTA, respectivamente) -, versáteis reagentes capazes de promover uma vasta gama de rearranjos oxidativos, conforme mostrado em diversos artigos de revisão.²⁸⁻³³

Limitar-nos-emos a uma curta discussão e revisão a respeito da química do tálíio, uma vez que recentemente já publicamos dois artigos de revisão^{28,29} sobre o assunto, e também pelo fato deste não ser o foco de estudo dessa tese. Entretanto, julgamos ser conveniente e oportuno mostrar algumas das reações de contração de anel – reação da qual fizemos uso em nossos estudos visando à síntese de bacanos – e de ciclização, mediadas por sais de tálíio(III), que foram desenvolvidas no nosso grupo de pesquisa. Vale a pena ressaltar também que o desenvolvimento da química do tálíio teve início na década de 60, mas foi nos anos 70 que McKillop e Taylor – os quais informalmente apelidamos de “os pais do tálíio” - a exploraram amplamente.

Ao longo destes anos, foi efetuada uma série de estudos sistemáticos que culminaram na síntese total de alguns produtos naturais. A seguir mostraremos alguns exemplos ilustrativos.

1.3.2.Reações de Ciclização

Tudo começou em meados da década de oitenta, com o estudo de ciclização de álcoois monoterpênicos mediada por TTA, reações que foram feitas pelas mãos da própria Helena Ferraz.³⁴ Outros substratos foram investigados³⁵ e este protocolo foi aplicado, com êxito, na síntese da lactona monoterpênica (+)-mintlactona³⁶ e do feromônio *trans*-pitiol,³⁷ como mostrado resumidamente no *Esquema 14*.

Esquema 14

Deve-se mencionar que se trata, formalmente, de uma ciclização eletrofílica, porém, diferentemente de outros eletrófilos como, por exemplo, iodo, bromo, selênio, mercúrio e telúrio, o tálio não se incorpora ao produto final.

Recentemente, foi estudada a reação de 3-alquenóis derivados de ciclohexanonas.³⁸ Os produtos de ciclização correspondentes se mostraram excelentes precursores de lactonas de anel médio, através de clivagem oxidativa mediada por rutênio, como mostrado no *Esquema 15*.³⁹

Esquema 15

Ácidos carboxílicos insaturados também são passíveis de sofrer reação de ciclização, levando a δ -hidroxi- γ -lactonas, na presença de sais de tálio(III), porém em rendimentos moderados e baixa diastereosseletividade.⁴⁰ No *Esquema 16* está mostrado um exemplo ilustrativo.

1.3.3.Reações de Contração de Anel

Reações de contração de anel também foram alvo de estudo em nosso grupo de pesquisa, uma vez que anéis de cinco membros fazem parte de uma infinidade de produtos naturais e sintéticos de pronunciada atividade biológica. Diferentes protocolos podem ser empregados para obter tal unidade estrutural, e as reações de contração de anel são, sem sombra de dúvidas, uma excelente abordagem, como revisado recentemente por Silva Jr.⁴¹

O primeiro estudo consistiu na preparação de ácidos ciclo-pentanocarboxílicos a partir de ciclo-hexanonas, em que os aspectos mecanísticos foram amplamente discutidos com base na estereoquímica dos produtos formados. De modo geral, a referida transformação foi alcançada em excelentes rendimentos, contanto que não houvesse grupos alquila na posição α -carbonila.⁴²

Em relação a sistemas bicíclicos, foi estudada a reação de contração de anel de *trans* e de *cis*-decalonas.⁴³ No primeiro caso, *trans*-hidrindanos⁴⁴ foram obtidos em excelentes rendimentos e total diastereosseletividade, como exemplificado no *Esquema 17*.

Esquema 17

Porém, para as *cis*-decalonas os resultados não foram tão satisfatórios: os produtos de contração de anel foram obtidos com baixa diastereo- e regioseletividade, apesar do bom rendimento da transformação.⁴³ Não abordaremos, por enquanto, aspectos mecanísticos das reações de contração de anel mediadas por tálio(III), mas devemos lembrar que estas reações ocorrem, para as cetonas, via forma enólica. É, portanto, em virtude da mobilidade do sistema *cis*-decalínico - que possibilita então duas formas enólicas - que podemos explicar a baixa regioseletividade da reação, como mostrado no *Esquema 18*.

Esquema 18

Visando à obtenção de indanos funcionalizados, três protocolos foram por nós amplamente investigados: contração de anel de α -tetralonas, de 1,2-di-hidronaftalenos e de 3-alquenóis. As α -tetralonas não se mostraram bons candidatos a precursores de indanos, uma vez que os produtos de contração de anel foram obtidos em rendimentos apenas moderados, juntamente com produtos de α -oxidação (*Esquema 19*),⁴⁵ num protocolo em que se fez uso de TTN suportado em Montmorilonite K-10.

Esquema 19

Já os 1,2-di-hidronaftalenos, preparados em 2 etapas a partir de α -tetralonas comerciais, forneceram os respectivos indanos em ótimos rendimentos e total diastereosseletividade.⁴⁶ Este protocolo foi recentemente aplicado com êxito na síntese total do sesquiterpeno Mutisiantol,⁴⁷⁻⁴⁹ como mostrado no *Esquema 20*.

Esquema 20

3-Alquenóis derivados de 1,2-di-hidronaftalenos também levaram à formação de indanos funcionalizados em excelentes rendimentos,^{38,50-52} como ilustrado no *Esquema 21*.

Esquema 21

2.Objetivos

O objetivo geral desta tese foi realizar estudos que propiciassem o estabelecimento de uma abordagem eficaz para a síntese de bacanos. A metodologia proposta inclui como etapa-chave uma reação de contração de anel mediada por tálio(III), que forneceria a unidade *cis*-hidrindânica presente no esqueleto dos bacanos.

O alvo sintético escolhido foi a baquenolida-A - membro mais simples da família dos bacanos; contudo, nos pareceu importante investigar antes a síntese de um composto modelo, a *nor*-baquenolida-A. Portanto, o objetivo específico desta tese foi o de efetuar estudos visando à síntese destas duas moléculas.

3.Planejamento Sintético

Quando propusemos a síntese da baquenolida-A nos focamos em três aspectos estereoquímicos da molécula: a fusão *cis* entre os anéis de cinco e de seis membros, a relação *cis* entre as metilas, e a estereoquímica relativa do centro quaternário em C-7, em que o grupamento carboxílico está também em *cis* com as metilas.

Para alcançar o esqueleto *cis*-hidrindânico da baquenolida-A, imaginamos ser possível lançar mão de uma reação de contração de anel como etapa chave. Como já sabido, olefinas cíclicas são substratos passíveis de sofrer rearranjo oxidativo com sais de tálio(III),^{28,29,33} levando a produtos de contração de anel, sendo possível assim obter o esqueleto central da molécula.

Desta maneira, propusemos a seguinte retrossíntese (*Esquema 22*): o anel espirolactônico de **1** poderia ser alcançado através de reação de lactonização, seguida de olefinação, do ceto éster **43** – mas a seqüência poderia ser invertida; **43** seria fruto de uma reação de carboxilação de uma metil cetona preparada a partir de **49** que, por sua vez, seria proveniente de uma reação de contração de anel, mediada por Tl^{3+} , da olefina **50**, oriunda de uma reação de Diels-Alder, seguida de algumas transformações de grupos funcionais.

Esquema 22

Antes de iniciar a síntese de **1**, julgamos por bem testar a rota sintética proposta para **1** em um composto modelo, a *nor*-baquenolida-A (**49**), que difere de **1** apenas pela ausência da metila em C-15. Desta maneira, propusemos a rota descrita no *Esquema 23* para a síntese de **49**.

Esquema 23

Limitar-nos-emos, por enquanto, a esta proposta sintética para **49** e não mostraremos, portanto, a rota que inicialmente imaginamos para a baquenolida-A. Ao longo do capítulo intitulado "*Resultados e Discussão*", discutiremos mais detalhadamente as alterações efetuadas nas referidas rotas sintéticas, bem como as rotas alternativas que também foram investigadas.

Alea jacta est.

4. Resultados e Discussão

4.1. Estudos Visando à Síntese da *nor*-Baquenolida-A

4.1.1. Preparação do Material de Partida **53**

A abordagem óbvia para obtenção de anéis de seis membros fundidos com junção *cis* é a reação de Diels-Alder. Teoricamente, seria possível preparar a olefina **53** (cf *Esquema 23*) através da reação entre 1-metil-1-ciclo-hexeno e butadieno; todavia, tanto o dieno como o dienófilo são desativados e, portanto, tal protocolo deveria envolver condições drásticas como, por exemplo, alta pressão e temperatura. Desta maneira, decidimos por um dienófilo ativado (2-metilciclo-hexen-2-ona) e assim poderíamos efetuar uma reação de Diels-Alder catalisada por ácido de Lewis. Porém, tivemos que incluir mais uma etapa sintética para realizar a redução total da carbonila presente no aduto obtido.

Muito embora a 2-metilciclo-hexen-2-ona seja comercial, ela foi preparada a partir da 2-metilciclo-hexanona, através de uma sequência de α -bromação termodinâmica seguida de desidro-halogenação, em 68% de rendimento global (*Esquema 24*).⁵³

Esquema 24

Apesar da reação entre a 2-metilciclo-hexen-2-ona e o butadieno - catalisada por tricloreto de alumínio em 10% - ser descrita na literatura,^{54,55} encontramos dificuldades pouco usuais na repetição deste protocolo. Porém, aumentando a quantidade do ácido de Lewis para 50 mol% conseguimos obter o aduto **52** desejado, em escala de multigramas, em 76% de rendimento, como mostrado no *Esquema 25*.

Esquema 25

Devido à presença de uma ligação dupla no aduto **52**, descartamos a possibilidade de efetuar a redução da carbonila através de um protocolo que envolvesse condições ácidas como, por exemplo, a redução de Clemmensen e optamos então pela redução de Wolff-Kishner.

A redução de Wolff-Kishner - que parece ser muito simples e que consiste do tratamento do composto carbonílico com hidrazina, para formar a hidrazona, que é *in situ* decomposta pela ação de base, levando ao hidrocarboneto correspondente - ofereceu algumas dificuldades pouco usuais logo de início.

Segundo procedimento clássico, uma mistura do composto carbonílico, hidrazina (10 equivalentes) e KOH (12 equivalente) é refluxada em etilenoglicol ou trietilenoglicol até redução completa. Quando esta condição foi utilizada, o produto foi obtido em baixíssimo rendimento (13%). Outra possibilidade é formar primeiro a hidrazona, refluxar, em balão aberto, acima de 200 °C para eliminar o excesso de hidrazina, para então adicionar a base, que pode ser KOH ou Na₂CO₃.⁵⁶ Mais uma vez o rendimento foi baixo e houve formação de subprodutos cuja caracterização estrutural não foi possível.

Tentativas de mudança da hidrazina para a tosil-hidrazina,⁵⁷ o que implicou em uma etapa a mais de redução com boro-hidreto de sódio, também não levaram a resultados satisfatórios (Esquema 26).

Esquema 26

Paralelamente, tentamos efetuar um outro protocolo que não passasse pela formação de hidrazonas. Nesta abordagem, a cetona **52** foi seletivamente reduzida ao álcool **58** (comentaremos posteriormente – nos *Esquemas 52 e 53* – os aspectos estereoquímicos destas reduções para um substrato análogo a **52**), e este foi tratado com cianoboro-hidreto de sódio na presença brometo de zinco;⁵⁸ contudo, houve apenas recuperação do material de partida (*Esquema 27*).

Esquema 27

Por fim, decidimos retomar as condições clássicas e diminuir a quantidade dos reagentes pela metade, além da seguinte modificação: primeiro formou-se a hidrazona, depois adicionou-se KOH . Após otimização, foi possível obter o produto desejado em 80% de rendimento, como mostrado no *Esquema 28*.

Esquema 28

Desta maneira, foi possível obter a olefina **53** numa sequência de quatro etapas em bons rendimentos.

4.1.2. Construção do Sistema *cis*-Hidrindânico

Passamos então ao estudo da reação de contração de anel **53**, em condições já bem estabelecidas por nosso grupo de pesquisa.⁴⁶ Assim, quando a olefina **53** foi tratada com TTN em trimetilortoformiato (TMOF), o produto de contração de anel **59** foi obtido. Contudo, enfrentamos dificuldades na purificação do acetal formado, que se mostrou muito lábil e espontaneamente hidrolisou para o aldeído **54** durante a coluna cromatográfica.

Optamos então por efetuar a hidrólise do produto bruto da reação com ácido trifluoroacético,⁵⁹ para obter diretamente o aldeído **54**. Mais uma vez, o produto formado se mostrou pouco estável, impossibilitando uma caracterização espectroscópica completa. Decidimos dar continuidade à seqüência sintética, com a reação de adição de metil lítio à carbonila do aldeído, chegando, por fim, ao álcool **60**, que é estável. Esta seqüência de três etapas reacionais foi efetuada em 68% de rendimento global e está descrita no *Esquema 29*.

Esquema 29

O álcool **60** foi obtido como uma mistura de quatro diastereoisômeros, o que já era de se esperar, uma vez que nesta seqüência sintética 2 centros estereogênicos foram gerados.

A etapa seguinte - a oxidação do álcool **60** à cetona **55** - foi efetuada utilizando-se reagente de Jones,⁶⁰ em 94% de rendimento (*Esquema 30*).

Esquema 30

A cetona **55** foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 5:1, porém não nos preocupamos em determinar a estereoquímica relativa. Na realidade, esta estereoquímica é pouco relevante uma vez que na próxima etapa é que a estereoquímica correta deste centro será definida.

Em escala de 10 mmol, estas quatro etapas foram efetuadas consecutivamente, sem purificação do álcool **60**, e foi possível isolar a metil cetona **55** em 65% de rendimento global, de onde podemos inferir um rendimento médio por etapa de cerca de 80%.

O mecanismo proposto, e aceito, para a contração de olefinas, como mostrado em três dimensões no *Esquema 31* para **53**, é o seguinte: *i)* o primeiro passo é o ataque eletrofílico do tálio à ligação dupla, com perda de um dos ligantes, formando um complexo do tipo π , o íon talônio; *ii)* depois ocorre a abertura *trans*-diaxial do íon talônio por uma molécula de metanol, proveniente da hidrólise do TMOF; para ocorrer o rearranjo oxidativo tipo Wagner-Meerwein, há que haver inversão da conformação, de modo a alcançar a anti-periplanaridade necessária entre a ligação que vai migrar e a ligação carbono-tálio; *iii)* ocorre a migração formal com expulsão e concomitante redução do tálio(III) a tálio(I); *iv)* por fim, o íon oxônio é atacado por uma molécula de metanol, levando ao produto final de contração na forma de um acetal.

Com base no mecanismo da reação, podemos sugerir que o isômero formado em maior proporção seja o de configuração relativa *cis* entre a metila em C-14 e o grupo acetal. Para explicar a formação do isômero *trans*, temos que lançar mão de um mecanismo iônico, em que haja a formação de um carbocátion formal, através da quebra da ligação carbono-tálio, antes da migração ocorrer.

Esquema 31

4.1.3. Construção do Centro Quaternário

A próxima etapa consiste da formação do centro quaternário, que pode ser feita através da carboxilação de um enolato de lítio. Entretanto, há que se preparar o enolato termodinâmico, o que não pode ser feito, portanto, com LDA. Tendo isso em mente, o que parece óbvio, e foi utilizado na síntese da homoginolídeo-A por Mori,⁶¹ é preparar o éter enólico de silício termodinâmico, efetuar a troca silício-lítio com MeLi , para depois efetuar a etapa de carboxilação.

Na preparação de **61**, utilizamos um procedimento caro porém deveras eficiente: iodotrimetilsilano (TMSI) e hexametildisilazano (HMDS) como base. Não tivemos problema algum, e **61** foi obtido em 95% de rendimento como uma mistura 1:1 dos isômeros geométricos *E:Z*, como mostrado no Esquema 32.

Esquema 32

A etapa de carboxilação, também já descrita⁶¹ para um substrato análogo e que supostamente não apresentaria complicações experimentais, ofereceu dificuldades pouco usuais. Não foi possível efetuar a troca silício-lítio em **61** com MeLi nas condições descritas, isso é, utilizando-se 2 equivalentes do organolítio a -40 °C. Contudo, conseguimos efetuar a transformação desejada utilizando dois equivalentes de MeLi a 0 °C. Vale a pena ressaltar que o acompanhamento da reação foi efetuado através da verificação da formação da cetona **55**, que é o produto de hidrólise do enolato de lítio, que é mais sensível à água do que o éter enólico de silício.

Superada esta barreira, a carboxilação foi feita pela adição *in situ* de cianoformiato de metila ao enolato de lítio intermediário, e o ceto éster **56** foi obtido em apenas 20% rendimento. Porém, aumentando a quantidade de MeLi para três equivalentes e mantendo a temperatura a -40 °C, foi possível obter o ceto éster em 47% de rendimento, como mostrado no *Esquema 33*.

Esquema 33

Após otimização, foi possível obter **56** em 54% de rendimento, partindo-se da metil cetona **55**. Vale a pena ressaltar que Mori,⁶¹ na síntese do homoginolídeo-A, obteve rendimentos na faixa de 60% para a mesma etapa de carboxilação.

Acredita-se⁶¹ que a estereoquímica proposta para o centro quaternário é a descrita acima, com base na conformação do enolato formado, em que o ataque deve ocorrer pela face convexa e, portanto, menos impedida da molécula, como mostrado na *Figura 3*.

Figura 3

4.1.4. Construção do Anel Espirolactônico

4.1.4.1. Primeira Abordagem

Para a formação do espirociclo da *nor*-baquenolida-A planejamos efetuar a α -hidroxilação da metil cetona **56**, seguida de lactonização, através de catálise ácida.⁶² Para efetuar a α -hidroxilação preparamos o éter enólico de silício **62** – de maneira análoga à preparação de **61** (*Esquema 32*), uma vez que já estávamos habituados a este procedimento -, e o tratamos com tetróxido de ósmio, em condições catalíticas, utilizando N-óxido de morfolina (NMO) como co-oxidante. Após “work-up” e tratamento com HCl, a ceto lactona **57** foi obtida em 40% de rendimento, para as três etapas, após purificação. Foram recuperados também cerca de 20% do ceto éster **56**, proveniente da hidrólise do éter enólico de silício **62**. No *Esquema 34* está resumido este parágrafo.

Esquema 34

Em termos mecanísticos, a α -hidroxilação pode ser entendida da seguinte forma: o éter enólico de silício **62** é di-hidroxilado, formando uma espécie de hemiacetal sililado **64** que, após hidrólise, é convertido na α -hidróxi cetona **63** (*Esquema 35*).

Esquema 35

Tentativas de outras condições reacionais para a oxidação com tetróxido de ósmio foram pouco frutíferas, levando a resultados similares quando THF foi substituído por uma mistura acetona/*t*-butanol.⁶³

Embora o procedimento utilizado seja satisfatório, não é o ideal, pois a quantidade de tetróxido de ósmio é grande (13 mol%), e ele é manuseado na forma de um sólido que apresenta grande volatilidade e toxicidade. Em virtude disso decidimos tentar utilizar uma fonte de ósmio "estabilizada", AD-mix- α , embora seja um reagente utilizado para di-hidroxilação assimétrica.⁶⁴

Quando efetuamos a referida oxidação do éter enólico de silício **62** com AD-mix- α , obtivemos, para a nossa surpresa, exclusivamente o produto de hidrólise de **62**, isto é, o ceto éster **56**, como mostrado do *Esquema 36*.

Esquema 36

Uma vez que já tínhamos em mãos a ceto lactona **57** e só faltava uma etapa sintética para chegar à *nor*-baquenolida-A, demos continuidade à síntese proposta, ou seja, tentamos a olefinação de Wittig.

Utilizamos o procedimento descrito por Mori para a síntese do homoginolídeo-A,⁶¹ em que uma solução da ceto lactona foi tratada com quatro equivalentes de uma solução da fosforana apropriada ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$), gerada previamente em outro balão reacional. Neste protocolo, não foi possível obter a *nor*-baquenolida-A: houve apenas recuperação do material de partida e formação de produtos de decomposição (*Esquema 37*), cuja determinação estrutural não foi possível.

Esquema 37

4.1.4.2.Segunda Abordagem

Tendo em vista as dificuldades enfrentadas não só na etapa de α -hidroxilação do ceto éster, bem como na olefinação da ceto lactona **57**, imaginamos ser possível inverter a ordem da seqüência sintética e efetuar a reação de Wittig na porção cetônica de **56**, para então efetuar a lactonização – que poderia ser feita através de oxidação alílica –, chegando, por fim, à *nor*-baquenolida-A.

A olefinação de Wittig de **56** também apresentou dificuldades pouco usuais, tendo sido possível obter o produto desejado **65** em baixo rendimento (33%) mesmo utilizando quatro equivalentes da fosforana.¹⁹ Através de modificação do procedimento clássico,⁶¹ ou seja, realizando-se a adição da fosforana, gerada em um balão à parte, ao ceto éster **56**, foi possível obter **65**, após laboriosa otimização, em rendimento superior (60%) e bastante satisfatório para reações de Wittig com fosforanas não estabilizadas. As condições otimizadas para tal transformação estão mostradas no *Esquema 38*. Vale a pena ressaltar que foram recuperados cerca de 24% do material de partida e, portanto, se levarmos em consideração tal fato, podemos chegar a um rendimento de 79%.

Esquema 38

O aumento do tempo reacional, da temperatura, ou mesmo da quantidade de fosforana, não levou a resultados melhores; muito pelo contrário, houve diminuição no rendimento global e em alguns casos foi obtido o produto de descarboxilação, isto é, a metil cetona **55**.

Devemos lembrar que esta mesma abordagem foi utilizada em algumas sínteses da baquenolida-A e tais complicações não foram evidenciadas. Para explicar a baixa reatividade de **56**, recorreremos a um modelo molecular tridimensional comparativo. O ceto éster **43**, precursor da baquenolida-A, pode ser representado em duas conformações (**A** e **B**, Esquema 39). Em ambas as conformações os substituintes do anel de seis membros ocupam duas posições axiais e duas equatoriais e, portanto, **A** e **B** seriam de estabilidade comparável. Entretanto, acreditamos que o equilíbrio está deslocado em direção a **B**, uma vez que há alívio da tensão estérica entre a metil cetona e o anel de seis membros. Portanto, a carbonila estaria mais disponível a qualquer tipo de ataque nucleofílico.

Ao extrapolar este raciocínio para o ceto éster **56**, vemos que a conformação mais estável poderia muito bem ser aquela em que a metil cetona está voltada para a face côncava da molécula, já que dois dos três grupos substituintes ocupam posição equatorial (veja as conformações **A'** e **B'** no Esquema 39). Sendo assim, neste caso o ataque da fosforana à carbonila ficaria mais dificultado, conferindo uma menor reatividade ao sistema, como evidenciado experimentalmente. *Se non è vero, è ben trovato.*

Esquema 39

Tendo em mente os argumentos acima discutidos, julgamos desnecessário investigar outras reações de olefinação como, por exemplo, Petasis ou Paterson – ou mesmo protocolos mais recentes, utilizando catalisador de Wilkinson e TMSCHN_2 .⁶⁵

Para efetuar a etapa de lactonização, pareceu-nos interessante empregar as condições utilizadas por Hayashi,²⁰ e recentemente otimizadas por Reddy,¹⁹ na síntese da baquenolida-A. Neste protocolo, lançou-se mão de uma oxidação alílica mediada por dióxido de selênio em ácido acético aquoso, seguida de tratamento com boro-hidreto de sódio para reduzir o aldeído - proveniente de um processo de oxidação exaustiva - formando, assim, um hidróxi éster que lactonizou espontaneamente no meio reacional (*Esquema 4*).

Infelizmente não conseguimos adaptar as referidas condições experimentais para a lactonização de **65**. Recuperamos apenas o material de partida, parcialmente decomposto, após 24 horas de aquecimento a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, como mostrado no *Esquema 40*.

Esquema 40

Alternativamente, tentamos efetuar a lactonização através de um protocolo em que não estivesse envolvida uma oxidação alílica. Para tal, preparamos o epóxido **66**, em excelente rendimento, pelo tratamento da olefina **65** com Oxone[®],⁶⁶ como mostrado no *Esquema 41*.

Esquema 41

Tendo em mãos o epóxido **66**, imaginamos ser possível realizar sua abertura, seguida de lactonização *in situ*, através de um mecanismo iônico⁶⁷ – que pode ser visto no *Esquema 42* – ou radicalar.⁶⁸

Esquema 42

Na primeira tentativa, utilizamos como base não nucleofílica o amideto de lítio da isopropilciclo-hexilamina (LICA) e apenas ocorreu a recuperação do material de partida, como mostrado no *Esquema 43*.

Esquema 43

Na segunda tentativa, ou seja, a abordagem radicalar, lançamos mão de um protocolo bastante elegante que faz uso de um titanoceno.⁶⁸ Contudo, também não foi possível aplicar estas condições para o epóxido **66** (*Esquema 44*).

Esquema 44

Em virtude desta falta de reatividade, resolvemos interromper os estudos visando à síntese da *nor*-baquenolida-A, deixando esta última etapa em "standby"; todavia, não podemos deixar de salientar que estes estudos serão continuados em nosso grupo de pesquisa.

4.2. Outros Estudos Visando à Construção de *cis*-Hidrindanos

4.2.1. Introdução

Antes de discutir os esforços despendidos em relação à síntese da baquenolida-A, mostraremos alguns estudos que fizemos visando à construção de *cis*-hidrindanos.

Imaginando ser possível encurtar a síntese da *nor*-baquenolida-A, pensamos em estudar a reação de contração de anel de substratos que contivessem ligação dupla trissubstituída. O único exemplo estudado em nosso grupo de pesquisa foi a reação de 4-alkil-1,2-di-hidronaftalenos, sendo que estes substratos não se mostraram bons candidatos ao rearranjo oxidativo com sais de tálio; simplesmente foram obtidos produtos de adição, como exemplificado no *Esquema 45*.⁴⁶

Esquema 45

Entretanto, existem precedentes na literatura^{32,69} de reação de contração de olefinas cíclicas que contém duplas trissubstituídas com sais de tálio(III) (*Esquema 46*), por isso decidimos investigar outros substratos que não contivessem um anel aromático em sua estrutura.

Esquema 46

4.2.2.Preparação do Aduto 67

Preparamos então o aduto de Diels-Alder **67**, através da cicloadição entre a 2-metil-2-ciclo-hexenona e isopreno, catalisada por tricloreto de alumínio - de maneira análoga à preparação de **52**, material de partida da síntese da *nor*-baquenolida-A -, como descrito no *Esquema 47*. Não conseguimos reproduzir o rendimento de 88% descrito pelos autores que, inclusive, não relataram o método de purificação utilizado; e é de antemão sabido que há formação de material polimérico.

Esquema 47

4.2.3.Reação da Olefina 68 com TTN

Cetonas cíclicas reagem com tálio(III) fornecendo produtos de contração de anel ou de α -oxidação.^{42,44,45,70} Levando tal fato em consideração, a carbonila de **67** foi protegida na forma clássica de seu derivado dioxolano **68**, em 91% de rendimento (*Esquema 48*), para então iniciar os primeiros testes com TTN.

Esquema 47

O cetal **68** foi submetido então às condições clássicas de contração de olefinas com tálio(III), isto é, TTN em MeOH. Entretanto, ocorreu desproteção da carbonila, com

formação de dois produtos de adição à dupla ligação (**69** e **70**, *Esquema 49*). Mais uma vez foi possível comprovar a resistência à contração de anel de ligações duplas trissubstituídas em sistemas cíclicos.

Esquema 49

A presença do grupo nitrato em **69** pôde ser confirmada através das bandas características de absorção forte no infravermelho em 1607 e 1300 cm⁻¹ mas a estereoquímica relativa dos compostos **69** e **70** não foi determinada.

Como a desproteção da carbonila ocorreu espontaneamente - devemos lembrar que há liberação de ácido nítrico no meio reacional durante a reação com TTN - decidimos preparar outros substratos que não contêm a função carbonila, a partir de **67**.

4.2.4. Reação do 4-Alquenol **71** com TTN

3-Alquenóis contendo ligação dupla trissubstituída são passíveis de contração de anel ou reação de ciclização, dependendo da natureza do substrato, como já discutido na introdução desta tese.

Como se pode observar no exemplo mostrado no *Esquema 49*, o material de partida contém uma ligação dupla trissubstituída, e mesmo assim, só é observada a formação do produto de contração de anel. Acreditamos, portanto, que o grupo hidroxílico deve desempenhar um papel fundamental durante o rearranjo oxidativo, que certamente deve ser o de coordenação intramolecular com o tálio. No *Esquema 50* está descrito, simplificada e levando em conta a estereoquímica da reação, o mecanismo de contração com TTN.⁵¹

Esquema 50

Sendo assim, pensamos ser possível lançar mão desta complexação para alcançar a contração do sistema *cis*-octalínico. Desta maneira, precisávamos primeiro efetuar a redução estereosseletiva da carbonila de **67**. A redução de **67** com boro-hidreto de sódio em metanol, à temperatura ambiente, levou a uma mistura 5:1 dos álcoois *trans* e *cis* em 88% de rendimento. Quando a reação foi efetuada a -78°C, obteve-se uma mistura 12:1 dos referidos álcoois **71** e **71'** em 92% de rendimento, como mostrado no Esquema 51.

Esquema 51

Uma possível explicação para a estereosseletividade destas reações de redução é proposta a seguir. Em primeiro lugar, devemos lembrar que estamos lidando com sistemas *cis*-decalínicos, em que a mobilidade dos dois anéis é grande, pelo menos quando comparado com o sistema *trans*-decalínico. Fazendo o modelo molecular dos dois álcoois (Esquema 52), e levando em consideração as interações 1,3-diaxiais entre os grupos substituintes, intuitivamente atribuímos ao álcool *trans* a maior estabilidade. Com base nos resultados das reações efetuadas em diferentes temperaturas (t.a. e -78 °C) somos levados a acreditar que o álcool *trans* é não só o produto termodinâmico como também o cinético.

Esquema 52

Para a redução de ciclo-hexanonas, tanto o modelo de Felkin-Ahn, quanto o de Cram, falham na predição do produto favorecido; ambos os modelos indicam o álcool de configuração relativa *cis*, enquanto experimentalmente se observa o *trans* como majoritário, dependendo, é claro, da natureza do substrato. Posto isso, há que se levar em consideração fatores conformationais e não esquecer da angulação de aproximadamente 110° em que ocorre o ataque do hidreto (trajetória de Bürgi-Dunitz).⁷¹

Vendo a molécula pelo ângulo da carbonila, temos que a conformação mais estável é aquela em que a metila ocupa uma posição equatorial (*Esquema 53*), em que o impedimento estérico deste grupo é pouco pronunciado. Desta maneira, o hidreto atacará preferencialmente em axial, levando ao álcool equatorial – e mais estável –, portanto *trans*.

Esquema 53

Preparado o álcool **71** em ótima diastereosseletividade, efetuamos a sua reação com TTN em TMOF e, para a nossa surpresa, obtivemos o éter cíclico **72** em 63% de rendimento como único produto formado, conforme mostrado no *Esquema 54*.

Esquema 54

Vista em 3 dimensões talvez seja mais fácil de entender, em termos mecanísticos, esta reação de ciclização. Assim, em primeiro lugar ocorre o ataque nucleofílico da ligação dupla ao TTN, formando o íon talônio **I** (uma espécie de complexo π). Posteriormente, ocorre a abertura *trans*-diaxial de talônio – o que só pode ocorrer através da conformação menos estável: aquela em que a hidroxila está em axial – através do ataque intramolecular da hidroxila, levando ao aduto oxitaliado **II**, que sofre solvólise, originando finalmente o produto de ciclização **72** (*Esquema 55*). Cabe ressaltar que a estereoquímica do álcool é fundamental para que a ciclização ocorra, uma vez que a hidroxila se encontra bem perto da ligação dupla. O isômero **71'** (hidroxila em *cis* com a metila angular) não atingiria a conformação adequada para a reação ocorrer.

Esquema 55

Num primeiro momento, este resultado pode até parecer surpreendente, mas há precedentes na literatura de ciclização de 4-alquenóis com sais de mercúrio⁷² e de tálio.^{35,37,73} No *Esquema 56* está mostrada uma reação de ciclização de um substrato similar a **71** com acetato de mercúrio(II).⁷² Vale a pena ressaltar que estas reações de oxidação com sais de mercúrio se procedem por um mecanismo análogo ao dos sais de tálio(III).

Esquema 56

Apesar da natureza interessante do tríciclo **72**, não encontramos até o momento nenhuma classe de compostos com o mesmo esqueleto, para que pudéssemos propor uma possível aplicação sintética para tal reação.

4.2.5. Reação de Contração de Anel da Olefina **74** com TTN

Por fim, efetuamos a redução total da carbonila de **67** (Esquema 57) nas mesmas condições de Wolff-Kishner utilizadas para o aduto **52**, nos estudos visando à síntese da *nor*-baquenolida-A (Esquema 28).

Esquema 57

Realizamos a reação da olefina **73** com TTN e TTA em diversos solventes, a saber: metanol, TMOF, diclorometano, ácido acético e ácido acético-água (1:1). Para os três primeiros solventes, houve recuperação do material de partida, mesmo após longos tempos de reação (até 48 horas), parcialmente decomposto. Para os dois últimos, houve formação de uma mistura complexa de produtos. Resolvemos, então, efetuar a reação

em metanol e adicionar apenas algumas gotas de ácido acético e, para nossa surpresa, foi possível obter o produto de contração, embora em rendimento baixo, uma vez que houve a formação de uma gama bastante grande de produtos minoritários. A metil cetona **55** foi obtida na forma de uma mistura 1:1 dos isômeros *cis* e *trans*, como mostrado no *Esquema 58*.

Esquema 58

Para efeitos sintéticos, esta ausência de diastereosseletividade não é relevante, uma vez que na nossa proposta para a síntese de bacanos, a estereoquímica do centro quaternário em C-7 é determinada *a posteriori*. Por outro lado, o rendimento da reação não é satisfatório, embora tenha sido possível obter numa só etapa a metil cetona **55** - deve-se lembrar que na síntese da *nor*-baquenolida-A são necessárias quatro etapas para se chegar a **55** (*Esquemas 29 e 30*). De qualquer maneira, estes estudos devem ser continuados em nosso grupo de pesquisa, esperando obter resultados mais conclusivos.

4.3. Estudos Visando à Síntese da Baquenolida-A

4.3.1. Introdução

Tendo em vista os estudos descritos no item 4.1 – isto é, as tentativas de síntese da *nor*-baquenolida-A –, imaginamos ser possível aplicar a mesma seqüência para a síntese de **1**, em que se empregaria também uma reação de contração de anel, mediada por tálio(III), da olefina **50**, como mostrado na rota sintética descrita no *Esquema 59* (cf *Esquema 23* para melhor entendimento da rota sintética aqui proposta).

Esquema 59

O ponto crítico da preparação da olefina **51** é o estabelecimento da relação *cis* entre as metilas em C-14 e C-15. Seria natural pensar que poderíamos preparar, numa única etapa, um aduto de Diels-Alder que contivesse o sistema bibíclico e as duas metilas em relação *cis*. Assim, teríamos de partir do 1,6-dimetilciclo-hexeno e butadieno, ou seja, uma reação de Diels-Alder tipo ciclo-hexeno/butadieno, em que o dieno e o dienófilo são desativados, existindo um grande "gap" de energia entre HOMO e LUMO. Reações como estas só acontecem em fase gasosa e a altas pressões e temperaturas, e não encontramos nenhuma descrição na literatura para a referida reação. Além do mais, não teríamos controle algum sobre a relação entre as metilas.

Apenas a título de curiosidade, mostramos a seguir duas possíveis rotas sintéticas que levariam inequivocamente a esta relação estereoquímica. Na primeira (*Esquema 60*), valer-nos-íamos de uma adição conjugada de dimetilzinco⁷⁴ ou dimetilcuprato de lítio^{75,76} à enona **75**, prepara através da reação de cicloadição regioseletiva de **74** com o dieno de Danishefsky. Adição conjugada a **75** levaria à cetona **76**, com relação correta entre as

metilas, como previsto por nós com base em modelo molecular, levando em consideração o impedimento relativo entre as faces. Redução dos grupos éster e cetona aos álcoois correspondentes, seguida de redução com zinco em ácido acético, levaria, por fim, à olefina **51**.

Esquema 60

Na segunda abordagem (*Esquema 61*), prevalecer-nos-íamos da reação de Diels-Alder, descrita por Kozmin,²² para a preparação de **32**. Homologação de **32**, através de reação de Wittig seguida de hidrólise, levaria ao aldeído **77**. Após hidrogenação catalítica e oxidação seletiva, o di-aldeído **78** seria obtido e poderia ser facilmente transformado no dieno **79**, substrato adequado para reação de metátese, que daria origem então à olefina **51**.

Esquema 61

Embora estas rotas sintéticas se mostrem interessantes e promissoras, elas são um pouco longas e muito elaboradas, uma vez que se trata da preparação do material de partida numa versão racêmica. Assim, decidimos investir em uma rota mais simples, que será discutida e mostrada no próximo item.

De mais a mais, devemos comentar que durante nossos estudos visando à síntese de bacanos, Reddy¹⁹ publicou a síntese da baquenolida-A (*Esquema 10*) na qual a metil cetona **42** foi preparada; portanto, a síntese desta cetona, conforme a rota descrita no *Esquema 59*, poderia ser caracterizada como uma síntese formal de **1**.

4.3.2. Definição da Relação *cis* entre as Metilas da Baquenolida-A

4.3.2.1. Primeira Abordagem

Tendo sido possível a obtenção de álcool **71** - cuja hidroxila é *trans* em relação à metila - em excelentes rendimento e diastereosseletividade, imaginamos efetuar inversão do centro carbinólico, através de uma reação de acoplamento com um cuprato, o que levaria ao estabelecimento da relação *cis* entre as metilas da baquenolida-A. Assim, preparamos o tosilato **80**, em rendimento bastante satisfatório, segundo condições clássicas : cloreto de tosilato e piridina como base⁷⁷ (*Esquema 62*).

Esquema 62

Todas as tentativas de acoplamento do tosilato **80** com dimetilcuprato de lítio foram infrutíferas (*Esquema 63*) e atribuímos esta falta de reatividade ao fato do centro a ser invertido ser um carbono tipo neopentílico, portanto muito impedido. Poderíamos

tentar fazer o acoplamento com um reagente de Grignard, mas teríamos o mesmo efeito estérico. O mais surpreendente foi o fato de não ter sido obtido nem mesmo o produto de eliminação do grupo tosila.

Esquema 63

Mesmo assim, imaginamos que em condições mais drásticas talvez fosse possível efetuar a inversão do centro carbinólico. Deste modo, planejamos a reação do tosilato com cianeto, que ocorre exclusivamente via mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$. Através de transformações de grupo funcional, chegaríamos à olefina de interesse **81** (Esquema 64).

Esquema 64

Testamos a reação do tosilato **80** com cianeto de potássio e de sódio e, mesmo após aquecimento em DMSO por 48 horas, este se mostrou resistente à reação de substituição (Esquema 65).

Esquema 65

Em vista destes resultados, abandonamos esta abordagem e iniciamos uma outra, que será discutida no item subsequente.

4.3.2.2.Segunda Abordagem

Alternativamente, imaginamos ser possível adaptar um procedimento descrito por Paquette⁷⁸ para a definição da relação *cis* entre as metilas. Assim, a metila seria colocada de maneira indireta, envolvendo a homologação da carbonila através da seguinte seqüência: reação de Wittig e hidrólise do enol éter **82** (ou **83**), levando ao aldeído **84** (ou **85**). **84** (ou **85**) poderia ser submetido à reação de Wolff-Kishner, levando diretamente à olefina **81** (ou **51**). No *Esquema 66* está descrita a seqüência sintética proposta.

Esquema 66

Efetuamos então a reação de Wittig da cetona **67** com cloreto de (metóximetil)-trifenilfosfônio, utilizando hexametildissilazida de potássio (KHMDs) e tratamento com HCl no próprio meio reacional, como descrito na literatura.⁷⁸ Para nossa surpresa, não obtivemos o aldeído **84** e, sim, o derivado tricíclico **86** em 37% de rendimento, como mostrado no *Esquema 67*.

Esquema 67

A formação de **87** pode ter se dado através do mecanismo mostrado no *Esquema 68*, em que a etapa de ciclização supostamente ocorre durante a hidrólise do éter enólico intermediário **83**.

Esquema 68

O primeiro passo do mecanismo descrito trata-se da hidratação da ligação dupla do enol éter, dando origem ao hemi-acetal protonado **87**, que pode eliminar tanto água como metanol. No atual caso ocorreu a segunda possibilidade, valendo a pena ressaltar que estas reações são todas de equilíbrio. Assim, há formação do aldeído protonado **88**, que sofre ataque nucleofílico da ligação dupla, gerando o carbocátion terciário **89**, que leva ao triciclo **86**, através da perda de um próton.

Entretanto, quando a octalona **52**, que não contém dupla ligação trissubstituída, foi submetida às reações condicionais descritas acima,⁷⁸ o aldeído **85** foi obtido como uma mistura 5:1 dos dois possíveis isômeros (*Esquema 69*), cujas configurações relativas não foi possível determinar, embora acreditemos que o isômero majoritário seja *trans*. Tal suspeita é fruto da formação do triciclo **86** - obtido através da hidrólise do éter enólico **82**, que contém a dupla ligação substituída -, uma vez que o rearranjo do oxônio para um carbocátion terciário só seria possível se o grupo estiver em *trans* com a metila e em axial.

Esquema 69

Como a reação apresentou baixa diastereosseletividade, e não foi possível a determinação da estereoquímica relativa dos produtos formados, resolvemos abandonar esta rota sintética.

4.3.3.Outra Possível Rota Sintética para a Baquenolida-A

4.3.3.1.Introdução

Tendo em vista as dificuldades de estabelecer a relação *cis* entre as metilas do anel *cis*-octalínico que daria origem ao esqueleto central da baquenolida-A, propusemos uma rota alternativa em que partiríamos da 2-octalona **90** e, em quatro etapas, teríamos efetuado a síntese formal de **1**, já que **42** é intermediário da síntese de Reddy (*Esquema 10*),¹⁹ como mostrado no *Esquema 70*.

Esquema 70

Antes de descrevermos as três abordagens que utilizamos para a preparação da octalona **90**, faremos uma breve descrição das rotas descritas na literatura até o

momento. Mostraremos, nos itens que se seguem, tanto as sínteses racêmicas como as assimétricas de **90**, uma vez que também tencionávamos uma abordagem assimétrica para a baquenolida-A.

As sínteses racêmicas de **90**

O protocolo óbvio para a preparação de **90** é a anelação Robinson direta entre a 2,3-dimetilciclo-hexanona e a metil vinil cetona (MVK), catalisada por base. Neste procedimento,⁷⁹⁻⁸² a base utilizada foi metóxido de sódio e os resultados não foram muito satisfatórios, uma vez que **90** foi obtida em apenas 15% de rendimento e numa proporção 3:2 para com o seu diastereoisômero *trans* **90'**, como ilustrado no *Esquema 71*.

Esquema 71

Também num protocolo de anelação de Robinson, Zoretic e Golen⁸³ efetuaram a preparação de **90**, em duas etapas, através de uma adição de Michael catalisada por ácido, seguida de condensação aldólica, mediada por base, das dicetonas intermediárias. Segundo os autores, foi obtida uma mistura 9:1, em 33% de rendimento das octalonas diastereoisoméricas **90** e **90'**, como mostrado no *Esquema 72*

Esquema 72

Porém, Huffman e col.⁸⁴ não conseguiram reproduzir os resultados supramencionados e afirmaram que a maior diastereosseletividade alcançada entre **90** e **90'** foi de 3:1. Os autores propuseram uma outra abordagem para a preparação destas octalonas: adição de Michael do éter enólico de silício a um derivado dioxolano da MVK. Assim, após condensação aldólica, mediada por hidróxido de potássio, **90** foi obtida numa razão de 6:1 junto com seu diastereoisômero **90'**; entretanto, o rendimento da reação de adição de Michael apresentado é cromatográfico e o da etapa de ciclização não foi mencionado, como pode ser visto no *Esquema 73*.

Esquema 73

Em um protocolo muito parecido com o de Huffman⁸⁴ – utilizando um éter enólico de silício de TBDMS no lugar de TMS –, Duhamel e col.⁸⁵ prepararam **90**, em ótimo rendimento e excelente seletividade de 98:2, numa reação com MVK catalisada por ácido e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, seguida de condensação aldólica em solução diluída de metóxido de sódio (*Esquema 74*).

Esquema 74

Os principais problemas envolvidos nas adições do tipo Michael a vinil cetonas são polimerização da vinil cetona e perda da regioseletividade do enolato, em virtude da troca rápida de prótons. Com o intuito de superar tais complicações, Boeckman⁸⁶⁻⁸⁸ propôs uma rota alternativa para a preparação de **90**, valendo-se de um aceptor de Michael estabilizado por silício (laboriosamente preparado em quatro etapas⁸⁹) e de um

enolato de cobre preparado regioseletivamente através da alquilação da 2-metil-2-ciclohexenona (preparada em 2 etapas), como mostrado no *Esquema 75*.

Esquema 75

Piers e col.⁸⁰ prepararam **90**, diastereoisomericamente pura, através de uma rota longa, entretanto com alta seletividade na etapa de definição da relação *cis* entre as metilas, e envolvendo transformações com rendimentos médios muito superiores às rotas anteriores, conforme descrito no *Esquema 76*.

Esquema 76

Por fim, Bonjoch e col.⁹⁰ prepararam **90** numa sequência de 8 etapas e análoga à de Piers,⁸⁰ porém partindo-se da 3-metilciclohexanona e utilizando uma enamina como grupo bloqueador da posição α da carbonila, em rendimento total de 24%.

As sínteses assimétricas de **90**

(+)-**90** é o enantiômero que poderia ser usado na síntese da (+)-baquenolida-A e há apenas duas sínteses laboriosas publicadas até o momento.^{78,91} A primeira delas, de seis etapas, foi descrita por Paquette⁷⁸ (*Esquema 77*), partindo-se da (+)-cetona de Wieland-Miescher (**92**), cuja preparação assimétrica catalisada por S-(-)-prolina é bem estabelecida.⁹² Vale a pena ressaltar que Bui e Barbas III⁹³ recentemente mostraram a preparação "one-pot" de **92**, entretanto em rendimento moderado (49%) e baixo excesso enantiomérico (76%).

Esquema 77

Na rota descrita por Jenniskens e De Groot⁹¹ para a preparação de (+)-**90**, que envolve nove etapas (*Esquema 78*), parte-se de S-carvona e, é portanto, a isopropenila a responsável pela diastereosseletividade das transformações químicas. O material de partida é caro, pois não se trata do enantiômero abundante da carvona, e há perda de três carbonos durante o rearranjo de Criegee sendo, portanto, uma síntese de baixa economia de átomos.

Esquema 78

Na síntese descrita por Cuesta e col.,⁹⁴ parte-se da (*R*)-3-metilciclo-hexanona e, numa sequência de 8 etapas, muito semelhante à de Piers,⁸⁰ chega-se a (-)-90. Além do grande número de etapas, a maior desvantagem é o preço elevado do material de partida.

Tenius e col.⁹⁵ prepararam (-)-90 em seis etapas, partindo da (+)-*R*-pulegona e valendo-se de uma enamina quiral na etapa de adição de Michael, conforme mostrado no Esquema 76.

Esquema 79

Apesar de não estar mostrado no *Esquema 79*, a etapa de adição de Michael leva à formação de subprodutos, que são carregados até a última etapa, daí o motivo do baixo rendimento desta.

4.3.3.2.Preparação da Octalona 90

Procedimento de Zoretic

Dentre todos os métodos de preparação de **90** descritos no item anterior, julgamos melhor tentar repetir as condições descritas por Zoretic,⁸³ uma vez que era a rota mais simples e curta e com suposta alta seletividade.

O material de partida, a 2,3-dimetilciclo-hexanona, por não ser comercial, foi preparado em grande escala através da oxidação direta do 2,3-dimetilciclo-hexanol com reagente de Jones,⁶⁰ em ótimo rendimento (*Esquema 80*).

Esquema 80

A 2,3-dimetilciclo-hexanona foi submetida à reação de anelação de Robinson com MVK em meio de benzeno e ácido sulfúrico. Foi necessária etapa posterior de ciclização da dicetona **93** em metóxido de sódio. Em todas as tentativas, não foi possível conseguir rendimento superior a 23%, e mais, a diastereosseletividade, determinada por ^1H -RMN, foi de 4:1 e não de 9:1, como publicado pelos autores. Os resultados estão resumidos no *Esquema 81*.

A preparação mencionada acima apresenta alguns fatores complicadores, como, por exemplo, a extensa polimerização da MVK, que é utilizada em grande excesso, tornando-se necessária a utilização de agitação mecânica. Após extração, o material polimérico formado é destilado na trompa de vácuo, para retirar a 2,3-dimetilciclohexanona não consumida (ca. de 30 %) e depois à pressão reduzida, para fornecer a mistura de **90** e das dicetonas **93**. Outros subprodutos da reação são as cetonas bicíclicas (ca. 5% conforme descrito pelos autores) mostradas na *Figura 4*. Tendo em vista o baixo rendimento da transformação e, sobretudo, a baixa seletividade, decidimos testar outra rota de preparação da 2-octalona **90**.

Figura 4

Procedimento de Duhamel Adaptado

Em vista da baixa estereosseletividade do procedimento de Zoretic, decidimos preparar **90**, utilizando a segunda parte do protocolo descrito por Duhamel et al.⁸⁵ (*Esquema 74*). Como na época não tínhamos TBSTf em nosso laboratório, optamos por preparar o éter enólico de silício na forma de TMS, a partir da 2,3-dimetilciclohexanona, já preparada em grande escala.

Várias são as possibilidades de preparação de éteres enólicos de silício termodinâmicos, como descrito por Krafft e Holton⁹⁶. Seguindo um procedimento clássico,^{97,98} os éteres enólicos de silício termodinâmico **94** e cinético **95** foram obtidos na forma de uma mistura 1:1 (*Esquema 82*).

Esquema 82

Tendo em vista a baixa regioseletividade supramencionada, empregamos uma outra condição^{99,100} para a preparação de **94**; este foi obtido junto com *ca.* de 20%, determinado por CG, dos outros isômeros cinéticos **95** em 92% de rendimento (*Esquema 83*).

Esquema 83

Apesar da seletividade não ser das melhores, decidimos prosseguir usando esta mistura de éteres enólicos de silício. Vale a pena lembrar que Duhamel et al.⁸⁵ obtiveram os enóis éteres de silício de análogos a **94** e **95** (TBDS no lugar de TMS) em uma proporção de 97:3.

Sendo assim, a mistura de **94** e **95** em nitrometano foi tratada com MVK, ácido dibenzoiltartárico (DBAT) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a -20°C . Em todas as tentativas, houve principalmente desproteção do éter enólico de silício e apenas 20-30% de formação do produto de adição. Trata-se de uma reação extremamente sensível, de modo que vários fatores podem ter influenciado: controle da temperatura do banho criogênico, traços de

água no solvente e problemas de secagem do DBAT, que é relativamente higroscópico. Há uma grande desvantagem neste método, que, de certa forma, inviabiliza sua extensão a maiores escalas: a quantidade elevada de nitrometano utilizado, solvente caro, pelo menos no Brasil.

Em vista destes resultados desanimadores, adaptamos o procedimento descrito por Jenniskens,⁹¹ uma vez que o enol éter de silício empregado também era de TMS. As condições experimentais utilizadas estão resumidas no *Esquema 84*.

Esquema 84

Deve-se ressaltar que o rendimento das primeiras duas etapas (48%) pode ser perfeitamente aceitável, tendo em vista a pureza do silil enol éter intermediário (80%), e o fato de que sempre é recuperada 2,3-dimetilcicloexanona, proveniente da desproteção dos éteres enólicos de silício **94** e **95**. Então, **90** foi obtida junto com seu isômero **90'** numa proporção de 9:1. Portanto, acreditamos que este seja um bom método para a preparação de **90**, que foi feita em escala de multigramas.

A diastereosseletividade observada pode ser facilmente racionalizada com base na análise conformacional dos enolatos intermediários formados (*Esquema 85*). A reação via o confômero **B** permite alívio da interação do tipo A^(1,2), como discutido por Johnson,¹⁰¹ entre os grupos metila e favorece uma aproximação axial do agente alquilante, em virtude de fatores estereoeletrônicos, levando assim, à relação *cis* observada entre as metilas, ou seja, adição *trans*, quase que total, do eletrófilo.

Esquema 85

O procedimento descrito nos *Esquemas 83 e 84* para a preparação de **90** é bastante sucinto, entretanto envolve reagentes caros como, por exemplo, iodotrimetilsilano e nitrometano. Além disso, não só a seletividade na preparação do éter enólico de silício termodinâmico **94** é baixa (4:1), como também o próprio rendimento da etapa de adição de Michael não é tão satisfatório. Além do mais, a escala tem de ser limitada (máximo de 80 mmol) em virtude da manipulação de grandes volumes de solvente (Vide Parte Experimental). Estes já seriam motivos suficientes para a alteração da rota sintética.

Procedimento de Cuesta e Piers adaptado

Com base nos motivos supramencionados, decidimos efetuar a preparação de **90** adaptando o procedimento descrito por Cuesta *et al.*⁹⁴ para a síntese assimétrica de (-)-**90**, numa sequência muito parecida com a descrita por Piers *et al.*⁸⁰ (*Esquema 76*).

Partimos, mais uma vez, da 2,3-dimetilciclo-hexanona, e efetuamos o bloqueio da posição alfa através de reação de formilação, seguida de transformação na respectiva

enamina **96** em 73% de rendimento. Esta foi então alquilada com 3-bromoacetato de etila na única posição alfa disponível. O aduto foi então tratado com HCl, com intuito de hidrolisar a função enamina, e em seguida tratado com NaOH para hidrolisar o éster, fornecendo, assim, o ácido **97** em 78% de rendimento. Este foi transformado numa mistura epimérica (6:1) das enóis lactonas **98** e **98'** em 75%. As lactonas puderam ser separadas por recristalização em hexano, sendo possível obter **98** pura em 62% de rendimento. Reação de **98** com MeLi, seguida de tratamento com KOH metanólico, levou à octalona **91** em 60%. O resumo da rota sintética, em rendimento total de 16%, está mostrado no *Esquema 86*.

Esquema 86

A transformação da enol lactona **98** em **90** pode ser facilmente racionalizada como sendo a abertura de um éster cíclico para formar a dicetona **93** (*cf Esquema 84*), seguida de condensação aldólica intramolecular, como nas preparações descritas anteriormente, porém utilizando KOH como base. A vantagem do uso de KOH metanólico é a eliminação das condições anidras.

4.3.3.3. Reação de Contração de Anel da Octalona 90

Mincione *et al.*¹⁰² mostraram a contração de anel de 1-octalonas, 2-octalonas e enonas esteroidais em rendimentos bastante variáveis. Como mostrado no *Esquema 87*, a 2-octalona **99**, quando tratada com TTN em uma mistura de trimetilortoformiato (TMOF) e MeOH, forneceu o produto de contração **100** em 61% de rendimento.

Esquema 87

Aplicando as mesmas condições experimentais de Mincione para a octalona **90**, foi possível isolar, de uma mistura de produtos e em apenas 36% de rendimento, o produto de contração **91**, como mostrado no *Esquema 88*.

Esquema 88

Utilizando apenas TMOF como solvente, **91** foi obtido em 38% de rendimento, ou seja, não houve melhora no método. Outros solventes, como, por exemplo, CH₂Cl₂ e HClO₄ foram testados e houve recuperação do material de partida, no primeiro caso, e formação de mistura complexa de produtos, no segundo caso.

É curioso notar que a reação de contração de anel da octalona **101**, que também não contém uma metila em C-8, levou à formação do produto de contração **102** em apenas 36% de rendimento, como mostrado no *Esquema 89*.¹⁰²

Esquema 89

Embora não saibamos exatamente o porquê desta diferença de comportamento, nos parece claro que a metila em C-8 desempenha algum papel que favorece a contração de anel de **99**. Aventamos a proposta de que a ausência da metila em C-8 eventualmente possibilitasse a formação de uma outra forma enólica (*Figura 5*) que originaria outros produtos de adição à dupla ligação. De qualquer forma, não podemos ser categóricos em afirmar tal fato, uma vez que não foi possível o isolamento, e tampouco a caracterização, dos subprodutos; ademais, não houve formação de nenhum subproduto em proporções relevantes, como comprovado por análise por cromatografia gasosa.

Figura 5

Tendo em vista este resultado pouco satisfatório, decidimos procurar outras condições para a contração de anel de **90**. Como é bem conhecido na literatura,¹⁰³ compostos de iodo hipervalente promovem rearranjos oxidativos, como, por exemplo, contrações de anéis de cetonas cíclicas. Exemplos de contração de cetonas α,β -insaturadas com iodobenzeno diacetato (IBD) estão mostrados no *Esquema 90*.¹⁰⁴

Esquema 90

Nas mesmas condições referidas acima e também trocando trietilortoformiato (TEOF) por TMOF, **90** sofreu decomposição. Na ausência de ácido como catalisador, **90** não reagiu com IBD, mesmo após 24 horas de reação, em metanol, etanol, TMOF ou TEOF. Fizemos o “branco” da reação e, na ausência de IBD, o substrato também sofreu decomposição, em menos de cinco minutos, em meio de ácido perclórico ou sulfúrico. Assim, não foi possível contração de **90** em nenhuma das condições testadas.

Em virtude do baixo rendimento (38%) da etapa chave da síntese proposta para a baquenolida-A, isto é, a reação de contração de anel da octalona **90**, decidimos abandonar esta seqüência sintética.

4.3.3.4. Tentativas de Contração de Outras Cetonas

Pensamos também na possibilidade de utilizar a cetona de Wieland-Miescher (**92**), bem como seu respectivo álcool **103**, como possíveis materiais de partida para a síntese da baquenolida-A. Embora comercial, preparamos **92** em duas etapas, através de procedimentos clássicos, a partir da 1,3-ciclo-hexanodiona (*Esquema 91*).^{105,106}

Esquema 91

Por sua vez, **103** foi obtido através do protocolo clássico de redução seletiva de **92** com boro-hidreto de sódio em etanol¹⁰⁷ (*Esquema 92*).

Esquema 92

Muito embora a preparação dos materiais de partida **92** e **103** tenha sido trivial, as tentativas de contração deles com TTN levaram à formação de uma mistura complexa de produtos em todas os solventes testados (MeOH, TMOF e CH₂Cl₂).

4.3.3.5. Tentativas de Contração do Dieno **105**

A migração vinílica de dienos no rearranjo oxidativo com sais de tálio(III), geralmente ocorre em conjunto com a formação de produtos de adição 1,2 e 1,4.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Um exemplo de reação do 1,3-ciclo-hexadieno com TTN está mostrado no *Esquema 93*.¹¹⁰

Esquema 93

Rigby e Pigge¹¹¹ aplicaram, entretanto, a contração de um dieno na síntese da (+)-ferruginina, como mostrado no *Esquema 94*.

Esquema 94

Com base nos resultados de Rigby¹¹¹ e no baixo rendimento obtido para a contração de **90**, decidimos investigar a reação de TTN com o dieno conjugado **104**, que seria facilmente preparado em duas etapas a partir de **90**, como mostrado no *Esquema 95*.

Esquema 95

Como a preparação da octalona **90** é bastante laboriosa, decidimos preparar um substrato análogo, que difere apenas de uma metila em C-5 isto é, a o 2-octalona **101**, para então preparar o dieno **105**, análogo a **104**. **101** foi preparada segundo procedimento clássico de anelação de Robinson entre a 2-metilciclo-hexanona e metilvinil cetona,¹¹² em rendimento apenas moderado, como mostrado no *Esquema 96*.

Esquema 96

A seguir, o dieno **105** foi preparado, em ótimo rendimento, através da redução de **101** com boro-hidreto de sódio – sem necessidade de adição de tricloreto de cério –, seguida de desidratação, em meio de ácido fosfórico, do álcool alílico intermediário formado, como mostrado no *Esquema 97*.

Esquema 97

Na tentativa de contração de **105** mais uma vez nos deparamos com resultados nada satisfatórios; isto é, quando **105** foi tratado com TTN em MeOH, TMOF, MeOH/CH₂Cl₂, EtOH ou TEOF, em todos os casos houve formação de uma mistura complexa de produtos.

Em vista destes resultados pouco animadores, decidimos também abandonar esta rota para a síntese da baquenolida-A.

4.4. Resolução Enzimática de *cis*-Octalinas*

4.4.1. Introdução

O sistema *cis*-decalínico está presente numa vasta gama de classes de produtos naturais, como, por exemplo, *cis*-clerodanos, calirienos, telepoganos, cadinanos, eremofilanos e valerononanos.¹¹³ A síntese assimétrica de anéis decalínicos de junção *cis* ainda é restrita e poucos trabalhos nesta área, até o momento, foram realizados.¹¹³ Como exemplo representativo, podemos citar a abordagem que envolve a aplicação de ácidos de Lewis quirais como catalisadores de reações de Diels-Alder iônicas.¹¹⁴

É bem verdade que a biocatálise vem se mostrando uma boa ferramenta alternativa para a obtenção de moléculas quirais, através de reações enzimáticas mediadas por lipases, como, por exemplo, a dessimetrização de *cis*-octalinas.¹¹⁵

Durante os nossos estudos visando à síntese de bacanos, os álcoois **58** e **71** foram preparados em ótimos rendimentos e excelentes diastereosseletividades. Tendo em vista a importância do sistema *cis*-octalínico, imaginamos ser possível realizar a resolução enzimática dos referidos octalóis, com intuito de obter representantes desta classe de moléculas enantiomericamente enriquecidos.

Como a resolução enzimática não é o alvo central dos nossos estudos, limitar-nos-emos à discussão sucinta dos resultados obtidos, como descrito a seguir.

* Deve-se salientar que este trabalho foi efetuado em colaboração com o Dr. André Porto e o agora Prof. Dr. Leandro Andrade (outroora colaboradores do Prof. Dr. Comasseto no programa de Jovem Pesquisador da FAPESP).

4.4.2.Preparação dos Materiais de Partida

A preparação dos álcoois **58** e **71** já foi descrita em itens anteriores (*Esquema 27* e *50*). Além destes dois substratos, preparamos o álcool **107**, através da redução seletiva do aduto de Diels-Alder **106**, cuja preparação está mostrada no *Esquema 98*.

Esquema 98

A redução das cetonas **52**, **67** e **106** está sumarizada no *Esquema 99*.

Esquema 99

Os acetatos **108**, **109** e **110**, utilizados como padrões racêmicos, foram preparados através da clássica¹¹⁶ acetilação dos álcoois **58**, **71** e **107**, respectivamente, como mostrado no *Esquema 100*.

Esquema 100

4.4.3. Resolução Cinética: O “Screening”

Com o intuito de identificar a melhor lipase, dentre as disponíveis em nossos laboratórios, para efetuar a resolução cinética dos referidos octalóis, escolhemos aleatoriamente **71** para fazer o estudo de “screening” com nove diferentes enzimas.

As lipases utilizadas foram: CAL-B (Novozyme 435 – *Candida antarctica* tipo B imobilizada - 10,000 PLU/g); CAL-A (Novozyme 735, líquida); CAL-B L (Novozyme, líquida); Lipozyme TL 100L (Novozyme, líquida); Lipozyme 1M (Novo Nordisk – *Mucor miehei* imobilizada); Lipolase 100T (imobilizada); Lipase E.C. 3.1.1.3 (Sigma - *Candida rugosa* liofilizada); Lipase E.C. 3.1.1.3 (Sigma- *Mucor javanicus* liofilizada) e Lipase E.C. 3.1.1.3 (Sigma-Type II – pâncreas de porco).

Conforme pode ser visto na *Tabela 1*, apenas quatro das nove enzimas testadas se mostraram ativas para a resolução cinética do álcool **71** (*entradas 1, 2, 5 e 7*). Contudo, apenas CAL-B e CAL-A (*entradas 1 e 2*) mostraram resultados satisfatórios, em que foi possível obter o acetato **109b** em excelente excesso enantiomérico (98%). Porém, só com a CAL-B (*entrada 1*) foi possível obter o álcool **71a** em excesso enantiomérico razoável (82%).

Tabela 1. Resolução Cinética do octalol **71 com diferentes lipases.^a**

Entrada	Enzimas (Lipases)	c 71b	e.e. 71a	e.e. 109b	E
1	Novozyme 435 CAL-B	45	82	>98	510
2	Novozyme 735 CAL-A	14	16	>98	232
3	CAL-B L	-	-	-	-
4	Lipozyme TL 100L	-	-	-	-
5	Lipozyme IM	2	4	>98	Nc
6	Lipolase	-	-	-	-
7	Lipase E.C. 3.1.1.3 (<i>Candida rugosa</i>)	9	10	>98	Nc
8	Lipase E.C. 3.1.1.3 (<i>Mucor javanicus</i>)	-	-	-	-
9	Lipase E.C. 3.1.1.3 (Pâncreas de Porco)	-	-	-	-

^aA reação foi efetuada a 32°C, usando (±)-*cis*-octalol **71** (3 µL), acetato de vinila (60 µL), hexano (600 µL) e uma lipase (6 mg). c (%) - conversão calculada a partir da seguinte equação: $c = (ee_s)/(ee_p + ee_s)$; ee (%) - excesso enantiomérico; E - razão enantiomérica.

4.4.4. Resolução Cinética dos *cis*-Octalóis com Novozyme 435

Tendo sido encontrada a melhor enzima para a resolução cinética, efetuamos um acompanhamento periódico da resolução cinética dos álcoois **58**, **71** e **107** com Novozyme 435 em duas temperaturas diferentes (32 e 40 °C). Os resultados obtidos estão mostrados nas Tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Resolução cinética de 58 com Novozyme 435.

		Temperatura 32°C				Temperatura 40°C			
Entrada	Tempo	c	e.e.	e.e.	<i>E</i>	c	e.e.	e.e.	<i>E</i>
		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	
		58b	108b	58a		58b	108b	58a	
1	20	1	>98	1	Nc	2	>98	2	Nc
2	70	4	>98	4	Nc	8	>98	8	Nc
3	160	8	>98	9	Nc	16	>98	19	119
4	280	16	>98	18	118	26	>98	35	139
5	400	21	>98	26	127	36	>98	56	174
6	460	23	>98	30	132	42	>98	70	208
7	520	26	>98	35	139	44	>98	76	228
8	24h	45	>98	80	244	50	>98	>98	458
9	48h	50	>98	>98	458	50	>98	>98	458
10	48h*	-	-	-	-	50	>98	>98	458

t: minutos; c (%): conversão calculada do ee's do substrato (e.e._s) e do produto (e.e._p); c: e.e._s/(e.e._p + e.e._s); e.e.(%): excesso enantiomérico; *E*: Razão Enantiomérica; *Rendimento; Nc: não calculado.

Tabela 3. Resolução cinética de 71 com Novozyme 435.

		Temperatura 32°C				Temperatura 40°C			
Entrada	Tempo	c	e.e.	e.e.	E	c	e.e.	e.e.	E
		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	
		71b	109b	71a		71b	109b	71a	
1	20	4	>98	4	Nc	4	>98	4	Nc
2	70	8	>98	5	Nc	8	>98	8	Nc
3	160	8	>98	8	Nc	18	>98	21	121
4	280	14	>98	16	16	27	>98	36	140
5	400	18	>98	22	22	34	>98	51	164
6	460	22	>98	28	28	37	>98	58	178
7	520	23	>98	30	30	39	>98	63	189
8	24h	44	>98	78	78	50	>98	97	419
9	48h	50	>98	97	97	50	96	96	193
10	48h*	-	-	-	-	48	>98	92	327

t: minutos; c (%): conversão calculada do ee's do substrato (e.e._s) e do produto (e.e._p): c: e.e._s/(e.e._p + e.e._s); e.e.(%): excesso enantiomérico; E: Razão Enantiomérica; *rendimento; Nc: não calculado.

Tabela 4. Resolução cinética de 107 com Novozyme 435.

		Temperatura 32°C				Temperatura 40°C			
Entrada	Tempo	c (%) 107b	e.e. (%) 110b	e.e. (%) 107a	<i>E</i>	c (%) 107b	e.e. (%) 110b	e.e. (%) 107a	<i>E</i>
1	20	-	-	-	-	-	-	-	-
2	70	-	-	-	-	2	>98	1	Nc
3	160	-	-	-	-	2	>98	1	Nc
4	280	2	>98	2	Nc	4	>98	3	Nc
5	400	4	>98	3	Nc	4	>98	3	Nc
6	460	4	>98	3	Nc	10	>98	7	Nc
7	520	4	>98	3	Nc	10	>98	8	Nc
8	24h	10	>98	11	110	32	>98	46	156
9	48h	19	>98	23	123	32	>98	46	156
10	48h*	-	-	-	-	50	>98	>98	458

t: minutos; c (%): conversão calculada do ee's do substrato (e.e._s) e do produto (e.e._p): c: e.e._s/(e.e._p + e.e._s); e.e.(%): excesso enantiomérico; *E*: Razão Enantiomérica; *:rendimento; Nc: não calculado.

Uma vez otimizadas as condições experimentais - 48 horas de reação a 40 °C -, as reações foram repetidas sem a retirada de alíquotas, e os produtos foram separados cromatograficamente. Como pode ser visto no *Esquema 101*, os rendimentos dos produtos resolvidos isolados, bem como os respectivos excessos enantioméricos foram excelentes.

Esquema 101

Os valores de rotação específica encontrados foram: **58a** $[\alpha]_D^{25} = +6.6^\circ$ (c 8.6, $CHCl_3$); **108b** $[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ (c 3.25, $CHCl_3$); **71a** $[\alpha]_D^{25} = -1.6^\circ$ (c 3.02, $CHCl_3$); **109b** $[\alpha]_D^{25} = -8.5^\circ$ (c 2.95, $CHCl_3$); **107a** $[\alpha]_D^{25} = -8.0^\circ$ (c 1.35, $CHCl_3$); **110b** $[\alpha]_D^{25} = +13.5^\circ$ (c 2.73, $CHCl_3$).

A determinação da configuração absoluta de **107a** como sendo S,S,R foi efetuada através da comparação do valor da rotação específica obtido com o descrito na literatura (-9.7° , c 1.49, $CHCl_3$).¹¹⁴ A configuração absoluta dos demais compostos foi atribuída por extrapolação. Uma vez que usamos a mesma enzima para a resolução cinética dos três álcoois, que diferem entre si pela presença de grupos metilas na dupla ligação, acreditamos que tal extrapolação possa ser feita; e mais, o centro carbinólico a ser resolvido se encontra distante da ligação dupla.

5. Conclusão

Apesar dos longos esforços investidos na síntese tanto da *nor*-baquenolida-A (**49**) como da baquenolida-A (**1**), não conseguimos completar as referidas seqüências sintéticas propostas.

Durante a síntese de **49** enfrentamos algumas dificuldades pouco usuais que foram sanadas após muito empenho de bancada, com exceção da última etapa, que deverá ser re-estudada e completada, assim que possível, em nosso grupo de pesquisa.

Dentre as várias abordagens investigadas para a síntese da baquenolida-A, nenhuma delas mostrou resultados satisfatórios, uma vez que foi difícil efetuar a etapa chave de contração de anel dos vários substratos testados. A única reação de contração com TTN que ocorreu foi a da octalona **90** (*Esquema 88*), porém em baixo rendimento; o que de fato foi surpresa, pois, afinal, tal metodologia havia sido empregada para uma 2-octalona regio-isomérica de **90** (*Esquema 87*). Tal era nossa confiança no funcionamento desta reação, que dispendemos tempo relativamente longo de bancada na otimização de uma rota que levasse à obtenção da octalona **90** em bom rendimento e boa diastereosseletividade; e tal propósito foi alcançado (*cf item 4.3.3.2*).

Quanto à resolução cinética dos *cis*-octalóis, ótimos resultados foram alcançados, já que os produtos resolvidos com a lipase Novozyme 435 foram obtidos em excelentes rendimentos isolados e também excelentes excessos enantioméricos, através de um protocolo de grande praticidade laboratorial.

De certa maneira, os objetivos específicos aos quais nos propusemos não foram completamente alcançados; todavia, através dos estudos apresentados nesta tese, demonstramos, pela primeira vez, a possibilidade de preparar o sistema *cis*-hidrindânico – unidade estrutural central dos bacanos – através de uma reação de contração de anel mediada por tálio(III) de *cis*-octalinas; portanto, em parte alcançamos o objetivo geral a que esta tese se propunha.

Esta reação poderia muito bem ser aplicada na contração de anel da *cis*-octalina **51** (*Esquema 59*) - que já contém as metilas com a configuração relativa *cis* entre si - e assim seria possível completar pelo menos a síntese formal da baquenolida-A. Porém, por uma questão de tempo, as propostas sintéticas para **51**, descritas nos *Esquemas 60* e *61*, não foram efetuadas. Ademais, a publicação de Reddy¹⁹ versando sobre a síntese de **1** nesse ínterim, também nos tirou o incentivo de continuar com tal proposta.

*Two roads diverged in a yellow wood,
And sorry I could not travel both
And be one traveler, long I stood
And looked down one as far as I could
To where it bent in the undergrowth;*

*Then took the other, as just as fair,
And having perhaps the better claim,
Because it was grassy and wanted wear;
Though as for that the passing there
Had worn them really about the same.*

*And both that morning equally lay
In leaves no step had trodden black.
Oh, I kept the first for another day!
Yet knowing how way leads on to way,
I doubted if I should ever come back.*

*I shall be telling this with a sigh
Somewhere ages and ages hence:
Two roads diverged in a wood, and I—
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference.*

The Road not Taken - Robert Frost

*E agora José?
A festa acabou,
a luz apagou,
o povo sumiu,
a noite esfriou,
e agora José?
e agora você,
você que é sem nome,
que zomba dos outros,
você que faz versos,
que ama, protesta,
e agora, José?*

Carlos Drummond de Andrade

6. Parte Experimental

Considerações gerais – Avis aux lecteurs

As reações foram acompanhadas utilizando-se um cromatógrafo a gás modelo HP 6890 (coluna capilar HP-5 de natureza apolar, contendo 5% de difenil- e 95% de dimetilpolisiloxano). Também foi utilizada cromatografia em camada delgada, empregando-se placas de sílica gel do tipo 60-F₂₅₄ sobre alumínio, comercializadas pela Merck, as quais foram reveladas com iodo, com luz ultravioleta, com solução de vanilina ou com solução de para-anisaldeído.

As purificações em coluna cromatográfica e coluna cromatográfica flash foram realizadas utilizando-se sílica gel Acros 80-230 Mesh e 200-400 Mesh, respectivamente.

Os reagentes e solventes foram tratados e/ou secos antes do uso, quando necessário, conforme os métodos usuais.

Os pontos de fusão - determinados em um aparelho Buchi, modelo B-545 - não foram corrigidos.

Os espectros no infravermelho, os espectros de massas e as análises elementares foram realizados pelos técnicos da Central Analítica do Instituto de Química da USP, utilizando-se os seguintes aparelhos, respectivamente: Perkin-Elmer 1750-FT, Finigan-MAT INCOS 50B acoplado a um cromatógrafo a gás Varian 3400 e Perkin-Elmer 2400/CHN.

As análises de Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (EMAR) foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram realizados utilizando os aparelhos Varian INOVA 300, Bruker AC-200, Bruker DPX-300 e Bruker DPX-500. As amostras foram preparadas utilizando CDCl₃ como solvente e tetrametilsilano como padrão interno. Para fins de atribuição dos sinais dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, a numeração dos compostos foi feita arbitrariamente. Apenas para os compostos inéditos

foi efetuada a atribuição dos sinais e caracterização completa - leia-se ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, massa, IV e CHN. Os espectros de ^1H -RMN e de ^{13}C -RMN encontram-se em anexo, junto com os de intermediários sintéticos de relevância, cujos dados estão listados na parte experimental, mesmo que já previamente descritos na literatura.

Os compostos foram nomeados utilizando o programa CS ChemDraw Ultra® (versão 6.0), o qual utiliza o programa para nomenclatura de compostos orgânicos AutoNom (versão 2.1) sob licença da Beilstein Informationssysteme (Copyright® 1988-1998, Beilstein Institut fuer Literatur der Organischen Chemie).

6.1. *nor*-Baquenolida-A

6.1.1. Preparação da 2-metilciclo-hexen-2-ona⁵³

Uma solução da 2-metilciclo-hexanona (15,0 g; 0,134 mol) e NBS recém recristalizada (23,8 g; 0,134 mol) em tetracloreto de carbono (150 mL) foi agitada e refluxada sob atmosfera de nitrogênio por 13 h. A suspensão resultante foi filtrada sob Celite®, para a remoção da succinimida formada. O sólido foi lavado com éter (150 mL) e o filtrado foi evaporado à pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMF seco (300 mL) e foram adicionados Li_2CO_3 (29,7 g; 0,400 mol) e LiBr (34,9 g; 0,400 mol). A suspensão resultante foi refluxada por 3 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada, o sólido decantado, a fase líquida foi diluída com água (400 mL) e extraída com éter (300 + 2 x 200 mL). A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de NaCl, secada com MgSO_4 , e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi destilado à pressão atmosférica (PE: 172-176 °C), rendendo 9,92 g (90,0 mmol, 67%) da 2-metilciclo-hexen-2-ona, na forma de um líquido levemente amarelado.

6.1.2. Preparação da *cis*-8a-metil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-2H-naftalen-1-ona (52)⁵⁴

A uma suspensão de AlCl_3 (10,0 g; 75,0 mmol) em diclorometano seco (150 mL), em banho de gelo, foi adicionada a 2-metilciclo-hexen-2-ona (16,5 g; 0,150 mol). O AlCl_3 foi gradualmente dissolvido para formar uma solução de coloração amarela. Adicionou-se uma ponta de espátula de hidroquinona e 1,3-butadieno (30 g; 0,60 mol) recém condensado. O balão foi tampado, o banho de gelo foi retirado, e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre água e éter. A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de NaCl, secada com MgSO_4 , e o solvente foi

evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi destilado à pressão reduzida (PE: 66-69 °C a 0,5 mmHg) rendendo 18,9 g de **52** (0,114 mmol, 76%) na forma de um líquido levemente amarelado.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 1,05 (s, 3H); 1,59-2,70 (m, 11H); 5,55-5,69 (m, 2H).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 20,4; 25,1; 27,7; 28,0; 31,2; 37,1; 40,9; 47,6; 122,9; 127,1; 214,9.

6.1.3.Preparação do *cis*-4a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftaleno (**53**)

A uma solução da cetona **52** (3,27 g; 20,0 mmol) em trietilenoglicol (20 mL) foi adicionado $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,0 mL; 5,0 g; 0,10 mol) e a solução resultante foi refluxada a 130 °C por 1,5 horas. A mistura reacional foi resfriada para então se adicionar KOH em pastilhas (6,7 g; 0,12 mmol) e depois foi refluxada a 130 °C por mais 4,5 horas. A mistura reacional foi vertida em gelo e acidificada com HCl 6M. A fase aquosa foi extraída com pentano (3 X 150 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com MgSO_4 e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (80-230 mesh), eluindo-se com pentano, rendendo 2,41 g de **53** (16,0 mmol; 80%) como um líquido incolor.

^1H -RMN (200 MHz, ppm): 0,89 (s, 3H); 1,09-1,70 (m, 11H); 2,23-2,39 (m, 2H); 5,47-5,59 (m, 2H).

^{13}C -RMN (50 MHz, ppm): 22,6; 26,7; 28,7; 29,6; 30,1; 31,6; 31,9; 39,6; 40,3; 124,2; 124,7.

CAS: 21789-58-2

6.1.4.Preparação da 1-(3a-metil-octa-hidro-inden-2-il)-etanona (55)

Primeira Parte:

A uma solução da olefina **53** (1,50 g; 10,0 mmol) em trimetilortoformiato (50 mL) foi adicionado TTN.3H₂O (5,11 g; 11,5 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente por 3,5 horas. Observou-se uma precipitação abundante durante este período. O precipitado de TINO₃ formado foi filtrado, sob pressão, numa coluna curta de sílica, eluindo-se com diclorometano. O filtrado foi sucessivamente lavado com água e solução saturada de cloreto de sódio e secado com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em clorofórmio (30 mL). A esta solução adicionou-se uma mistura 1:1 de ácido trifluoroacético/água (10 mL) a 0 °C e agitou-se por 2 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi sucessivamente lavada com solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl, secada com MgSO₄, e o solvente foi evaporado a pressão reduzida.

Segunda Parte:

O produto bruto foi dissolvido em éter etílico anidro (40 mL) e então adicionou-se, a -78 °C, uma solução 1,6 M de MeLi em éter etílico (10,0 mL; 16,0 mmol). A solução foi agitada por 1,5 horas à temperatura ambiente e a mistura reacional foi vertida em gelo/NH₄Cl. A fase aquosa foi extraída com éter. A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de NaCl, secada com MgSO₄, e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Dissolveu-se o álcool em acetona (40 mL), resfriou-se a solução em banho de gelo e titulou-se lentamente, sob agitação, com a solução do reagente de Jones 8M (20 mL). Após a adição, a mistura foi agitada por 15 minutos e o excesso de oxidante foi destruído com isopropanol. A mistura foi particionada em H₂O e AcOEt e a fase orgânica lavada com água, solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash

(200-400 mesh), com eluição gradiente de uma mistura acetato/hexano (5-25%), rendendo 1,18 g de **55** (6,55 mol; 65%) como um óleo incolor. **55** foi obtida como uma mistura 5:1 de diastereoisômeros. Os dados espectroscópicos para o isômero majoritário estão listados a seguir.

^1H -RMN (300 MHz, δ): 0,98 (s, 3H); 1,16-2,00 (m, 13H); 2,99-3,12 (m, 1H); 2,15 (s, 3H).

^{13}C - RMN (75 MHz, δ): 21,5; 22,1; 25,2; 25,7; 28,6; 30,9; 33,3; 41,0; 42,2; 44,2; 48,5; 211,0.

IV_{filme} (ν , cm^{-1}): 1711.

M/Z : 180 (M^+ , 13%); 81 (100%).

CAS: 33020-76-7

6.1.5.Preparação do 2-acetil-3a-metil-octa-hidro-indeno-2-carboxilato de metila (**56**)⁶¹

A uma solução da cetona **55** (0,721 g; 4,00 mmol) em diclorometano anidro (40 mL) foram adicionados sob agitação, atmosfera de N_2 e a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, hexametildissilano (4,2 mL; 20 mmol) e iodotrimetilsilano (1,42 mL; 10,0 mmol). A solução levemente amarelada foi agitada por 10 minutos a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura reacional foi vertida em uma mistura pentano/solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com pentano (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em THF anidro (40 mL). A esta solução foi adicionada, a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e sob atmosfera de N_2 , uma solução 1,6 M de MeLi em éter etílico (7,5 mL; 12 mmol) e agitou-se por 30 minutos. Adicionou-se uma solução de cianoformiato de metila (1,39g; 12,0 mmol) em THF (5 mL) e a solução resultante foi agitada por 1 hora. A mistura reacional foi vertida em gelo e a fase aquosa foi extraída

com éter etílico. A fase etérea foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash (200-400 mesh), com eluição gradiente de uma mistura acetato/hexano (10-30%), fornecendo 0,515 g de **56** (2,16 mmol; 54%) como um sólido branco amorfo. *Todo o material utilizado após a etapa de carboxilação foi lavado com solução saturada de sulfato ferroso, com o intuito de promover a complexação dos íons cianeto gerados no meio reacional!*

^1H -RMN (300 MHz, δ): 1,03 (s, 3H, - HC_{10}); 1,1-1,6 (m, 8H - $\text{HC}_1 + \text{HC}_2 + \text{HC}_3 + \text{HC}_4$); 1,74-1,82 (m, 1H - HC_5); 1,92 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H - HC_8); 2,13 (s, 3H - HC_{13}); 2,22-2,27 (m, 2H - HC_6); 2,44 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H - $\text{H}'\text{C}_8$); 3,72 (s, 3H - OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 33,6 (C_1); 21,2 (C_2); 22,3 (C_3)*; 24,6 (C_4); 44,4 (C_5); 36,1 (C_6); 64,6 (C_7); 45,8 (C_8); 40,6 (C_9); 26,6 (C_{10})*; 174,7 (C_{11}); 203,6 (C_{12}); 25,6 (C_{13})*; 52,7 (OCH_3). *os sinais podem estar trocados entre si.

IV (ν , cm^{-1}): 1711; 1746.

CHN: calculado (C 70,46; H 9,30), obtido (C 70,03; H 9,12).

6.1.6.Preparação da ceto lactona **57**

A uma solução do ceto éster **56** (0,184 g; 0,773 mmol) em diclorometano anidro (8 mL) foram adicionados sob agitação, atmosfera de N_2 e a 0 °C, hexametildissilazano (0,82 mL; 0,62 g; 3,9 mmol) e iodotrimetilsilano (0,28 mL; 0,39 g, 1,9 mmol). A solução

levemente amarelada foi agitada por 10 minutos a 0 °C e 3 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida em uma mistura pentano/ NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com pentano e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto dissolvido em THF (9 mL). A esta solução foram sucessivamente adicionados água (3 mL), NMO (0,21 g; 1,5 mmol) e OsO_4 (19,6 mg; $7,73 \times 10^{-2}$ mmol).

A suspensão resultante foi agitada por 40 horas à temperatura ambiente e então se adicionou metabissulfito de sódio sólido. A suspensão preta obtida foi filtrada sobre celite e o sólido lavado com diclorometano. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida e particionado entre água e éter etílico. A fase etérea foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em éter etílico (10 mL) e adicionou-se HCl 10% (5 gotas). A solução resultante foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente, lavada com solução saturada de NaHCO_3 e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash (200-400 mesh), com eluição gradiente de uma mistura acetato de etila/hexano (5-30%), fornecendo 0,0668 g de **57** (0,300 mmol; 39%) como um sólido branco amorfo.

^1H -RMN (500 MHz, δ): 1,15 (s, 3H - HC_{10}); 1,20-1,60 (m, 8H - $\text{HC}_1 + \text{HC}_2 + \text{HC}_3 + \text{HC}_4$); 1,7-1,8 (m, 1H - HC_5); 1,87 (d, $J=13,4$ Hz, 1H - HC_8); 1,92 (d, $J=13,4$ Hz, 1H - $\text{H}'\text{C}_8$); 2,1-2,2 (m, 2H - HC_6); 4,62 (s, 2H - HC_{13}).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 32,8 (C_1); 22,3 (C_2)*; 20,7 (C_3)*; 24,0 (C_4)*; 45,3 (C_5); 40,1 (C_6); 51,7 (C_7); 49,2 (C_8); 42,2 (C_9); 25,0 (C_{10}); 210,5 (C_{11}); 72,3 (C_{12}); 179,0 (C_{13});. *os sinais podem estar trocados entre si.

IV (ν , cm^{-1}): 1747; 1794.

CHN: calculado (C 70,24; H 8,16), obtido (C 69,90; H 8,13).

6.1.7.Preparação do octaidro-3a-metil-2-(prop-1-en-2-il)-1H-indeno-2-carboxilato de metila (65)

Preparação da solução 0,1 mM da fosforana: A uma suspensão de cloreto de metil-trifenilfosfônio (0,79 g; 2,1 mmol) em éter (20mL) foi adicionado BuLi 2,25M (0,90 mL; 2,0 mmol) sob atmosfera de N_2 e a -20°C . A suspensão amarela foi agitada por 30 min e deixou-se decantar o sólido.

A uma solução do ceto éster **56** (0,153 g; 0,645 mmol) em éter anidro anidro (7 mL) foi adicionada sob agitação, atmosfera de N_2 e a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma solução de fosforana recém preparada (13 mL) e mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 8 horas, para então se adicionar água. A fase aquosa foi extraída com éter e a fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio e seca com $MgSO_4$. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash (200-400 mesh), com eluição gradiente de uma mistura acetato/hexano (5-10%), fornecendo 91,5 mg de **65** (0,387 mmol; 60%) como um líquido incolor. Se levarmos em consideração recuperação de 24% (36,8 mg, 0,154 mmol) do material de partida (**56**), o rendimento pode ser entendido como 79%.

^1H -RMN (300 MHz, δ): 1,03 (s, 3H - HC_{10}); 1,2-1,7 (m, 9H - $HC_1 + HC_2 + HC_3 + HC_4 + HC_5$); 1,72 (sl, 3H - HC_{13}); 1,83 (d, $J=13,9$ Hz, 1H - HC_8); 2,04 (t_{ap} , $J=12,8$ Hz, 1H - HC_6); 2,17 (d, $J=13,9$ Hz, 1H - $H'C_8$); 2,25 (dd, $J=12,8$ e $6,3$ Hz, 1H - $H'C_6$); 3,67 (s, 3H - OCH_3); 4,85 (quinteto $_{ap}$, $J=1,3$ Hz, 1H - HC_6); 4,96 (sl, 1H - HC_{14}).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 35,2 (C_1); 21,2 (C_2)*; 22,6 (C_3)*; 24,5 (C_4)*; 44,0 (C_5); 38,2 (C_6); 57,6 (C_7); 48,7 (C_8); 39,6 (C_9); 25,7 (C_{10}); 177,5 (C_{11}); 147,6 (C_{12}); 21,1 (C_{13}); 110,0 (C_{14}); 52,3 (OCH_3). *os sinais podem estar trocados entre si.

M/Z: 236 (M^+ , 28%); 95 (100%).

6.2.Outros *cis*-Hidrindanos

6.2.1.Preparação da 6,8a-dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-2*H*-naftalen-1-ona (**67**)⁵⁴

A uma suspensão de AlCl_3 (3,30 g; 25,0 mmol) em benzeno seco (120 mL) foi adicionada a 2-metilciclo-hexen-2-ona (11,0 g; 0,100 mol). O AlCl_3 formou uma pasta no fundo do balão e então se adicionou, em banho de gelo, isopreno (20 mL; 0,40 mol). O balão foi tampado e o

banho de gelo foi retirado, e a solução agitada a temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre água e éter. A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de NaCl , secada com MgSO_4 , e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi destilado em trompa de vácuo (PE: 135-140 °C) rendendo 9,54 g de **67** (53,5 mmol, 54%) na forma de um líquido levemente amarelado.

^1H -RMN (300 MHz, δ): 1,09 (s, 3H); 1,55-1,77 (m, 9H); 1,98-2,61 (m, 5H); 5,29-5,34 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 20,5; 23,7; 25,2; 28,0; 31,7; 33,1; 37,2; 41,7; 47,5; 116,9; 130,9; 215,5.

6.2.2.Preparação do 6,8a-dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-2*H*-naftalen-1-ona-dioxolano (**68**)

Uma solução da cetona **67** (1,78 g; 10,0 mmol), etilenoglicol (1,86g; 30,0 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico (0,019 g; 0,10 mmol) em benzeno seco (30 mL) foi refluxada por 2 horas em um aparelho de Dean-Stark. Após resfriamento, foi adicionada solução

saturada de NaHCO_3 e a fase aquosa foi extraída com AcOEt , lavada com água, solução

saturada de NaCl, secada com MgSO_4 , e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/AcOEt (75:25), rendendo 2,02g de **68** (9,09 mmol; 91%) na forma de um óleo incolor.

^1H -RMN (300 MHz, δ): 0,87 (s, 3H - HC_{11}); 1,2-1,8 (m, 9H - $\text{HC}_2 + \text{HC}_3 + \text{HC}_4 + \text{HC}_5 + \text{HC}_9$); 1,63 (sl, HC_{12}); 1,5-2,27 (m, 2H - HC_6); 3,9-4,0 (m, 4H - $\text{HC}_{13} + \text{HC}_{13}'$); 5,24-5,26 (m, 1H - HC_8).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 113,0 (C_1); 34,0 (C_2); 22,9 (C_3); 28,6 (C_4)*; 38,2 (C_5); 30,1 (C_6)*; 130,5 (C_7); 117,9 (C_8); 30,4 (C_9)*; 40,4 (C_{10}); 18,1 (C_{11}); 23,7 (C_{12}); 64,9 e 65,1 (C_{13} e C_{13}'). *os sinais podem estar trocados entre si.

6.2.3.Preparação da 6,7-dimetóxi-6,8a-dimetil-octa-hidronaftalen-1-ona (**70**) e da 7-metóxi-6,8a-dimetil-6-nitróxi-octa-hidronaftalen-1-ona (**69**)

A uma solução do cetal **68** (0,334 g; 1,50 mmol) em MeOH (7,5 mL) adicionou-se $\text{TTN} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,73 g; 1,65 mmol) e este foi prontamente dissolvido. Alguns minutos após a adição de TTN observou-se uma precipitação abundante e deixou-se reagir por 15 minutos. A suspensão foi filtrada, sob pressão, em uma pequena coluna de sílica (10 cm), eluindo-se com CH_2Cl_2 (100 mL). A solução foi lavada com água, solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . O

solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna gradiente de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com AcOEt/hexano (30-40%). Foram obtidas 0,0833 g de **70** (0,370 mmol; 25%) como um sólido amorfo e 0,108 g de **69** (0,450 mmol; 30%) na forma de um sólido branco.

70 - ^1H -RMN (200 MHz, δ): 0,87 (dd, $J = 13,2$ e $11,8$ Hz, 1H - $H_{ax}\text{C}_9$); 1,16 (s, 3H - HC_{11}); 1,26 (s, 3H - HC_{12}); 1,41-2,32 (m, 8H - $\text{HC}_3 + \text{HC}_4 + \text{HC}_5 + \text{HC}_6$); 2,48-2,66 (m,

2H) - HC_2); 3,24 (s, 3H - OCH_3); 3,33 (dd, $J = 10,7$ e $4,8$ Hz, 1H - HC_8); 3,46 (s, 3H - OCH_3).

RMN- 1H (50 MHz, δ): 214,0 (C_1); 37,8 (C_2)*; 22,0 (C_3); 25,5 (C_4); 41,8 (C_5); 37,4 (C_6)*; 77,8 (C_7); 80,3 (C_8); 36,1 (C_9)*; 49,4 (C_{10}); 15,2 (C_{11}); 26,6 (C_{12}); 49,1 e 57,3 (OCH_3).

*os sinais podem estar trocados entre si.

69 - 1H -RMN (200 MHz, δ): 0,98 (dd, $J = 13,6$ e $11,9$ Hz, 1H - $H_{ax}C_9$); 1,14-2,32 (m, 8H - $HC_3 + HC_4 + HC_5 + HC_6 + H_{eq}C_9$); 1,28 (s, 3H - HC_{11}); 1,59 (s, 3H - HC_{12}); 2,52-2,62 (m, 2H - HC_2); 3,42-3,54 (m, 1H - HC_8); 3,46 (s, 3H - OCH_3).

1H -RMN (50 MHz, δ): 213,4 (C_1); 37,3 (C_2)*; 21,9 (C_3); 25,3 (C_4); 41,8 (C_5); 36,3 (C_6)*; 95,8 (C_7); 78,3 (C_8); 36,4 (C_9)*; 49,0 (C_{10}); 15,4 (C_{11}); 26,3 (C_{12}); 58,4 (OCH_3). *os sinais podem estar trocados entre si.

IV (ν , cm^{-1}): 1696; 1607, 1300.

6.2.4. Preparação do *trans*-6,8a-Dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftalen-1-ol (**71**)

A uma solução da octalona **67** (1,79 g; 10,1 mmol) em MeOH (50 mL) mantida a $-78^\circ C$ foi adicionado $NaBH_4$ (0,38 g; 10,0 mmol) sólido, numa única porção. A suspensão foi agitada por uma hora para então se adicionar água (30 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x

30 mL), lavada com solução saturada de NaCl e secada com $MgSO_4$. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, para render 1,67 g de **71** (9,24 mmol; 92%) na forma de um óleo incolor.

1H -RMN (300 MHz, δ): 1,01 (s, 3H - HC_{11}); 1,2-1,7 (m, 10H - $HC_2 + HC_3 + HC_4 + HC_5 + HC_6 + OH$); 1,64 (sl, 3H - HC_{12}); 2,13-2,33 (m, 2H - HC_9); 3,32 (dd, $J = 11,1$ e $4,4$ Hz, 1H - HC_1); 5,27 (sl, 1H - HC_8).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 78,2 (C_1); 34,0 (C_2); 23,7 (C_3)*; 24,0 (C_4)*; 39,9 (C_5); 28,9 (C_6)**; 130,7 (C_7); 117,7 (C_8); 30,6 (C_9)**; 36,5 (C_{10}); 26,1 (C_{11})*; 23,4 (C_{12})*. *os sinais podem estar trocados entre si. **os sinais podem estar trocados entre si.

IV_{filme} (ν , cm^{-1}): 3388.

6.2.5.Preparação do 10-Metóxi-1,8-dimetil-2-oxa-triciclo[5.3.1.0^{3,8}] undecano (72)

A uma solução do álcool **71** (0,275 g; 1,53 mmol) em TMOF (7,5 mL) foi adicionado TTN.3H₂O (0,75 g; 1,68 mmol) e este foi prontamente dissolvido. Alguns minutos após a adição de TTN, uma precipitação abundante foi observada e deixou-se reagir por 30 minutos. A

suspensão foi filtrada em uma pequena coluna de sílica (10 cm), eluindo-se com CH₂Cl₂ (100 mL). A solução foi lavada com água, solução saturada de NaCl e seca sob MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna gradiente de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com hexano/AcOEt (7:3). Foram obtidas 0,202 g de **72** (0,961 mmol; 63%) como um líquido fluido incolor.

^1H -RMN (300 MHz, δ): 0,86 (s, 3H - HC₁₁); 1,15 (s, 3H - HC₁₃); 1,24-1,33 (m, 4H - HC₂ + HC₃ + H_{eq}C₆ + H_{eq}C₉); 1,45-1,77 (m, 4H - H'C₂ + HC₄ + HC₅); 1,79-1,95 (m, 1H - H'C₃); 1,87 (dd, J= 13,6 e 9,2Hz, 1H - H_{ax}C₉); 2,07 (dd, J= 14,0 e 11,5 Hz, 1H - H_{ax}C₆); 3,23 (ddd, J= 9,3; 4,8 e 1,9 Hz, 1H - HC₈); 3,33 (s, 3H - OCH₃); 3,55-3,57 (m, 1H - HC₁).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 76,0 (C_1); 26,7 (C_2); 14,2 (C_3); 27,2 (C_4); 33,8 (C_5); 32,5 (C_6); 70,2 (C_7); 80,7 (C_8); 42,4 (C_9); 33,8 (C_{10}); 22,0 (C_{11})*; 23,5 (C_{12})*. *os sinais podem estar trocados entre si.

IV_{filme} (ν , cm^{-1}): 1443, 1463.

M/Z: 210 (M⁺, 45%); 94 (100%).

CHN: calculado (C 74,24; H 10,54), obtido (C 74,03; H 10,72).

6.2.6.Preparação do *cis*-4a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftaleno (**73**)

A uma solução da cetona **67** (0,891 g; 5,00 mmol) em trietilenoglicol (5 mL) foi adicionado $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,25 mL; 25,0 mmol). A solução resultante foi refluxada a 130 °C por 1,5 horas. A mistura reacional foi resfriada para então se adicionar KOH em pastilhas (1,67 g; 30,0 mmol) e depois refluxada a 130 °C por 4,5 horas. A mistura reacional foi vertida em gelo e acidificada com HCl 6M. A fase aquosa foi extraída com pentano (3 X 50 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com MgSO_4 e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (80-230 mesh), eluindo-se com pentano, rendendo 0,696 g de **73** (4,24 mmol; 85%) como um líquido incolor.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 0,87 (s, 3H); 1,13-1,70 (m, 8H); 1,67 (s, 3H); 2,18-2,39 (m, 2H); 5,24 (sl, 1H).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 22,4; 23,7; 26,4; 28,5; 29,5; 31,3; 31,5; 34,8; 39,0; 40,5; 118,4; 130,5.

6.2.7.Preparação da 1-(3a-metil-octa-hidro-inden-2-il)-etanona (**55**)

A uma solução da olefina **74** em MeOH (3 mL) AcOH (10 gotas) adicionou-se $\text{TTN} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,25 g; 0,56 mmol) e este foi prontamente dissolvido. Deixou-se reagir por 2 horas e a suspensão foi filtrada, sobre pressão, em uma pequena coluna de sílica (10 cm), eluindo-se com CH_2Cl_2 (100 mL). A solução foi lavada com água, solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna gradiente de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com AcOEt/hexano (10-30%). Foram obtidas 40,4 mg de **55** (0,224 mmol; 40%), como uma mistura 1:1 (*cis:trans*), na forma de um líquido incolor.

6.3. Baquenolida-A

6.3.1. Preparação do éster 6,8a-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftalen-1-il tolueno sulfônico (**80**)

A uma solução do álcool **71** (0,754 g; 4,18 mmol) em piridina seca (13 mL) foi adicionado, sob agitação e atmosfera de nitrogênio, cloreto de tosila (1,19 g; 6,27 mmol). A solução foi agitada por 24 horas e a mistura diluída com água gelada. A fase aquosa foi extraída com éter e os extratos orgânicos

combinados foram lavados com solução saturada de CuSO_4 , água, solução saturada de cloreto de sódio, e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (4:1), rendendo 0,866 g de **80** (2,59 mmol, 62%) na forma de um sólido branco.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 0,82 (s, 3H - HC_{11}); 1,2-1,89 (m, 9H - HC_2 + HC_3 + HC_4 + HC_5 + HC_6); 1,60 (s, 3H - HC_{12}); 2,1-2,3 (m, 2H - HC_9); 2,43 (s, 3H - HCPH); 4,33 (dd, $J = 10,8$ e 5,5 Hz, 1H - HC_1); 5,21 (sl, 1H - HC_8); 7,3 e 7,8 (4H - grupo tosila).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 90,1 (C_1); 33,8 (C_2); 23,2 (C_3)*; 26,4 (C_4)**; 40,1 (C_5); 28,1 (C_6)**; 130,2 (C_7); 117,1 (C_8); 28,3 (C_9)*; 36,6 (C_{10}); 23,4 (C_{11})*; 23,7 (C_{12})*; 21,5/127,6/ 129,6/135,0/144,2 (grupo tosila). *os sinais podem estar trocados entre si. **os sinais podem estar trocados entre si.

6.3.2.Preparação do 6,8a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-ocata-hidro-1,7-metanonaftalen-9-ol (**86**)

A uma solução do cloreto de (metóximetil)-trifenilfosfônio (1,03 g; 3,00 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada, a -30 °C e sob nitrogênio, uma solução 0,5 M de KHMDS em tolueno (5,0 mL; 2,50 mmol). A solução de cor vermelho intenso foi agitada a 0 °C por 15 minutos, para então se adicionar uma solução da cetona **67** (0,178 g; 1,00 mmol) em THF (2,5 mL). A mistura reacional foi agitada por 19 horas à temperatura ambiente e para então se adicionar, a 0 °C, uma solução 1:1 de MeOH/THF (2,5 mL) e HCl 4N (2,5 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente por mais 24 horas e depois vertida em água (10 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter (4 x 30 mL). A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio, e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (4:1), rendendo 0,0708 g de **86** (0,368 mmol, 37%) na forma de um óleo incolor.

¹H-RMN (200 MHz, δ): 1,21 (s, 3H – HC₁₁); 1,2-2,1 (m, 12 H – HC₁ + HC₂ + HC₃ + HC₄ + HC₅ + HC₈ + HC₉ + OH); 1,73 (t, J=1,3 Hz, 3H – HC₁₂); 3,70 (sl, 1H – HC₁₃); 4,90 (sl, 1H – HC₆).

¹³C-RMN (50 MHz, δ): 49,9 (C₁); 22,8 (C₂)*; 16,7 (C₃); 26,2 (C₄)*; 42,0 (C₅); 124,7 (C₆); 139,1 (C₇); 55,9 (C₈); 43,7 (C₉); 40,3 (C₁₀); 22,3 (C₁₁)**; 24,5 (C₁₂)**. *os sinais podem estar trocados entre si. **os sinais podem estar trocados entre si.

6.3.3.Preparação do 8a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftaleno-1-carbaldeído (**85**)

A uma solução do cloreto de (metóximetil)-trifenilfosfônio (3,09 g; 9,00 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado, a -30 °C e sob nitrogênio, solução 0,5 M de KHMDS em tolueno (15,0 mL; 7,5 mmol). A solução de coloração vermelha intensa foi agitada a 0 °C por 15 minutos, para então se adicionar uma solução da cetona **52** (0,493 g; 3,00 mmol) em THF (2,5 mL). A mistura reacional foi agitada por 19 horas à temperatura ambiente e foi então adicionada, a 0 °C, uma solução 1:1 de MeOH/THF (7,5 mL) e HCl 4N (7,5 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e depois vertida em água (10 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter (4 x 50 mL). A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio, e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto purificado por destilação horizontal (0,40 mmHg; ~150 °C), rendendo 0,485 g de **85** (2,72 mmol, 91%) na forma de um óleo incolor.

¹H-RMN (200 MHz, δ): 1,14 (s, 3H); 1,33-3,48 (m, 13H); 5,47-5,61 (m, 2H); 9,81 (d, J= 3,8 Hz).

6.3.4.Preparação da 2,3-dimetilciclo-hexanona⁶⁰

Preparação do Reagente de Jones: a 25,0 g de CrO₃, mantidos em banho de gelo, foram adicionados vagarosamente e sob agitação 22 mL de H₂SO₄ concentrado. A solução obtida foi diluída a 200 mL com água destilada. O reagente é estável e pode ser estocado em vidro âmbar por tempo indeterminado.

Dissolveu-se 2,3-dimetilciclo-hexanol (40,1 g; 0,31 mol) em acetona (150 mL). Resfriou-se a solução em banho de gelo e titulou-se lentamente, sob agitação, com a solução do reagente de Jones (~80 mL). Após a adição, a mistura foi agitada por 15 minutos e o excesso de oxidante foi destruído com

isopropanol. A mistura foi particionada em H₂O e AcOEt e a fase orgânica lavada com água, solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto destilado em trompa de vácuo (PE: 79-80 °C), obtendo-se 31,15 g da 2,3-dimetilciclohexanona (0,25 mol; 80%) como um óleo incolor.

6.3.5.Preparação da (±)-*cis*-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (**90**): Método de Zoretic⁸³

A uma solução de 2,3-dimetilciclo-hexanona (19,0 g; 0,15 mol) e metilvinilcetona (0,15 mol; 12,1 mL) em benzeno (100 mL), resfriada a 0 °C, foram adicionados, sob agitação mecânica, H₂SO₄ concentrado (3 mL). Deixou-se sob agitação por 2 horas à mesma temperatura e adicionou-se então uma segunda porção de MVK (0,075 mol; 6,1 mL) e H₂SO₄ concentrado (1 mL). Agitou-se por mais 2 horas e adicionou-se uma porção final de MVK (0,075 mol; 6,1 mL). Agitou-se por mais 12 horas a 0°C. A mistura reacional foi diluída em éter (400 mL) e o material polimérico foi lavado com 2 porções de 200 mL de éter. A fase etérea foi lavada com NaOH 1N (200 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 200 mL). A fase aquosa foi re-extraída com éter (2 x 200 mL) e as fases etéreas foram secadas com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e a 2,3-dimetilciclohexanona que não reagiu foi recuperada (5,2 g) através de destilação em trompa de vácuo. O restante foi destilado à pressão reduzida (75-100 °C, 0,4 mmHg), fornecendo 6,75 g. Foi preparada uma solução de metóxido de sódio (1,1 g em 100 mL de MeOH anidro) e adicionou-se ao destilado. A solução foi refluxada por 1 hora entre 45-50 °C. Resfriou-se a solução, adicionou-se água e a fase orgânica foi extraída com éter, lavada com solução saturada de NaCl e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, e o produto bruto destilado à pressão reduzida (100-108°C, 1 mmHg), fornecendo 6,15 g de **90** (0,035 mol, 23%) como um óleo incolor.

6.3.6.Preparação da (±)-*cis*-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (90): Método de Duhamel adaptado⁸⁵

Primeira parte:

A uma solução contendo 2,3-dimetilciclo-hexanona (10,1 g; 0,08 mmol) e 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazano (19,8 g; 0,12 mol) em CH_2Cl_2 anidro (200 mL), resfriada à 0°C e sob nitrogênio, foi vagarosamente adicionado iodotrimetilsilano (24,2 g; 0,12 mol). A mistura foi agitada por 10 minutos a 0°C e 1,5 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída em hexano e filtrada sob Florisil (60-100 mesh). O solvente foi evaporado, rendendo 15,7 g de uma mistura de sililenoléteres. Esta massa bruta foi dissolvida em CH_2Cl_2 anidro (80 mL) e adicionou-se CH_3NO_2 (9,66 g; 0,16 mol), para então ser resfriada a -78°C. Adicionou-se então uma mistura de MVK (11,06 g; 0,16 mol) e isopropanol (9,50 g; 0,16 mol) e agitou-se por 30 minutos. A esta solução foi adicionado, vagarosamente, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (11,23 g; 0,079 mol). Elevou-se a temperatura para -65°C e agitou-se por mais 2 horas. Retirou-se o banho refrigerante e adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 (80 mL). A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), lavada com água, solução saturada de NaCl e saca sob MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto destilado a pressão reduzida (103-110°C, 0,8 mmHg), rendendo 7,51g de **93** (38,26 mmol; 48%) como um óleo incolor.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 0,92 (d $J=6,6\text{Hz}$, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,51-2,60 (m, 11H); 2,16 (s, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 15,4; 18,6; 24,5; 29,1; 29,4; 29,9; 38,3; 38,8; 51,4; 208,8; 215,5.

Segunda Parte:

Sódio metálico (0,98 g; 42,5 mmol) foi dissolvido em metanol anidro (140 mL). A esta solução foi adicionada a dicetona **93** (7,51 g; 38,3). A mistura foi refluxada por 1 hora a 45°C, para então se adicionar solução saturada de NaCl (140 mL). A fase orgânica foi extraída com éter etílico e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto destilado à pressão reduzida (108-112°C, 1,1 mmHg), fornecendo 4,35 g de **90** (24,4 mmol; 64%) como um óleo incolor.

¹H-RMN (200 MHz, δ): 0,92 (d J=5,7 Hz, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,31-2,47 (m, 11 H); 5,73 (s, 1H).

¹³C-RMN (50 MHz, δ): 15,2; 16,0; 26,6; 30,5; 33,4; 34,0; 35,6; 39,0; 43,2; 124,0; 171,2; 199,5.

6.3.7. Preparação da (±)-*cis*-5,10-Dimetil-1(9)-octal-2-ona (**90**): Método de Piers adaptado^{80,94}

Primeira Parte:

A uma suspensão de NaOMe - preparado a partir da evaporação de uma solução de sódio metálico (6,6 g; 0,28 mol) e MeOH (85 mL) - em benzeno seco (160 mL), foi adicionada, em banho de gelo, gota a gota e sob agitação mecânica, 2,3-dimetilmetilciclo-hexanona (14,1 g; 0,11 mol). Após 10 minutos foi adicionado, gota a gota, formiato de etila (14,1 g; 15,3 mL; 0,19 mol). A mistura reacional foi agita por 14 h a temperatura ambiente para então se adicionar água gelada (150 mL). A fase orgânica foi separada e foi lavada com NaOH a 10%. Os extratos aquosos foram neutralizados com HCl 6N e extraídos com éter etílico (3 X 150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, solução saturada de NaCl e secados com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em benzeno seco (190 mL) e a esta solução foi adicionada N-metilanilina (11,8

g; 12,0 mL, 0,11 mol), para então se refluxar por 3,5 h em um aparelho de Dean-Stark. O solvente foi evaporado e o produto bruto destilado à pressão reduzida (PE: 158-160 °C; 0,6 mmHg), rendendo 19,6 g de **96** (0,081 mol; 73%), na forma de um óleo alaranjado viscoso.

Segunda Parte:

A uma suspensão de t-ButOK (43,8 g; 0,39 mol) em t-ButOH (330 mL) foi adicionada a enamina **96** (32,2 g; 0,13 mol). A solução resultante foi agitada por 20 minutos para então se adicionar, gota a gota e sob atmosfera de N₂, 3-bromopropionato de etila (51,2 g; 36,0 mL; 0,28 mol). A *reação é bastante exotérmica!* A solução resultante foi agitada por 2 h a temperatura ambiente e depois concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi vertido em água/gelo e a fase aquosa foi extraída com éter, lavada com água, solução saturada de NaCl e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo refluxado por 30 minutos com HCl a 10% (150 mL). A fase aquosa foi extraída com éter. O solvente foi evaporado e o resíduo tratado com NaOH a 10% (150 mL) e a solução resultante refluxada por 5 h. A solução foi resfriada e acidificada com HCl 6N e extraída com éter. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaCl e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto destilado à pressão reduzida (PE: 160-165 °C; 1,0 mmHg) rendendo 20,1 g de **97** (0,10 mol; 78%), na forma de um óleo incolor viscoso.

Terceira Parte:

A uma solução do ácido **97** (20,1 g; 0,101 mol) em anidrido acético, recém destilado (100 mL), foi adicionado acetato de sódio (4,1 g; 0,030 mol). A solução resultante foi refluxada por 2 h e o anidrido acético destilado em trompa de vácuo. O resíduo foi particionado entre água e éter. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl, secada com MgSO₄, e o solvente foi rotoevaporado. O produto bruto foi destilado à pressão

reduzida (PE: 110-114 °C; 1,0 mmHg) rendendo 13,5 g de uma mistura 6:1 das enol lactonas epiméricas **98** e **98'** (75,0 mmol; 75%). A mistura foi recristalizada de hexano gelado, fornecendo 8,40 g de **98** (46,6 mmol, 62%), na forma de um sólido branco (PF: 47,0 - 47,1).

¹H-RMN (300 MHz, δ): 0,95 (d, J= 6,6 Hz, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,47-1,68 (m, 4H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,01-2,14 (m, 2H); 2,61-2,66 (m, 2H); 5,28 (t, J= 4,2 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, δ): 15,0; 17,2; 22,8; 26,2; 27,6; 30,7; 34,8; 39,1; 106,3; 154,5; 168,5.

Quarta Parte:

A uma solução da enol lactona **98** (1,04 g; 5,77 mmol) em éter seco (10 mL) à -20 °C foi rapidamente adicionado MeLi 1,6M (5,8 mL; 9,3 mmol).

A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h e então vertida em HCl 1N (5 mL). A fase aquosa foi extraída com éter e concentrada, para então se adicionar KOH aquoso 2,5N (6 mL) e MeOH (54 mL). A mistura foi refluxada por 2 h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo particionado entre água e éter. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaCl, secada com MgSO₄, e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh) eluindo-se com uma mistura hexano/acetato 7:3, rendendo 0,613 g de **90** (3,44 mmol; 60%) na forma de um óleo incolor.

6.3.8. Preparação do 7,7a-Dimetil-2,4,5,6,7,7a-1H-indeno-2-carboxilato de metila (**91**)¹⁰²

A uma solução de **90** (208,8 mg; 1,17 mmol) em TMOF/MeOH (4:3) (7 mL) adicionou-se TTN (0,62 g; 1,41 mmol) e este foi prontamente dissolvido. 2 minutos após a adição de TTN observou-se uma precipitação abundante e deixou-se reagir por 30 minutos. A suspensão foi

filtrada em uma pequena coluna de sílica (10 cm), eluindo-se com CH_2Cl_2 (100 ml). A solução foi lavada com água, solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto bruto purificado em coluna gradiente de sílica flash (230-400 mesh), eluindo-se com AcOEt/hexano (0-20%). Foram obtidas 88,8 mg de **91** (0,43 mmol; 36%) como um óleo incolor. Em um procedimento análogo, empregando apenas TMOF como solvente, **91** foi obtido em 38% de rendimento.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 0,84 (d $J=6,1\text{Hz}$, 3H); 0,91 (s, 3H); 1,12-1,46 (m, 4H); 1,71-2,10 (m, 4H); 2,27-2,33 (m, 1H); 3,51-3,55 (m, 1H); 3,67 (s, 3H).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 16,6; 17,0; 25,8; 26,7; 30,4; 42,9; 44,1; 47,6; 49,6; 51,7; 117,1; 153,7; 176,1.

6.3.9.Preparação da 2-metil-1,3-ciclo-hexanodiona¹⁰⁵

Uma mistura de KOH (30,0 g; 0,53 mol) e 1,3-ciclohexanodiona (60,0 g; 0,535 mol) em solução aquosa de metanol a 50% (180 mL) foi refluxada até dissolução total da cetona. Após resfriamento foi adicionado iodeto de metila (88,8 g; 0,62 mol) e a solução foi refluxada "overnight". A mistura reacional foi resfriada e o precipitado formado foi filtrado. O filtrado foi evaporado à pressão reduzida e os dois resíduos foram dissolvidos em solução aquosa de NaOH a 3% (540 mL). A solução resultante foi lavada com éter (2 x 15 mL) e acidulada com HCl 4N até pH 4. O precipitado foi filtrado e recristalizado de metanol a quente, e secado a vácuo, para render 33,7 g da 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (0,267 mol; 50%).

6.3.10.Preparação da cetona de Wieland-Miescher (**92**)¹⁰⁶

Uma mistura da 2-metil-1,3-ciclo-hexanodiona (9,00 g; 71,4 mmol), MVK (7,50 g; 0,107 mol) e KOH (uma pastilha) foi dissolvida em MeOH seco (30 mL) e refluxada por 3 horas. A solução foi resfriada e o metanol e o excesso de MVK foram evaporados à pressão reduzida e o resíduo dissolvido em benzeno seco (30 mL). A solução foi refluxada por 30 minutos em aparelho de Dean-Stark e depois resfriada à temperatura ambiente, para então se adicionar pirrolidina (1 mL) refluxar-se por mais 1 hora. Após resfriamento, a solução foi diluída em éter e foi lavada com HCl 0,15 M. A fase aquosa foi extraída com éter e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água, solução saturada de cloreto de sódio e secados com MgSO₄. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo filtrado sob sílica (60-230 mesh), eluindo-se com uma mistura 9:1 de hexano/acetato. O filtrado foi evaporado e o produto destilado a pressão reduzida (PE: 120-130 °C; 0,2 mmHg) e cristalizado de éter, para render 6,34 g de **92** (35,7 mmol; 50%), como um sólido branco.

6.3.11.Preparação da 5-β-hidróxi-4a-metil-4,4a,5,6,7,8-hexa-hidro-3H-naftalen-2-ona (**103**)¹⁰⁷

A uma solução de **92** (1,78 g; 10,0 mmol) em etanol seco (13 mL), foi adicionada gota a gota e a 0 °C, por um período de 45 minutos, uma solução de boro-hidreto de sódio em etanol (25 mL). A solução foi agitada por mais 15 minutos e a reação foi interrompida pela adição de algumas gotas de ácido acético. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com água, solução saturada de cloreto de sódio e secado com MgSO₄. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia

em coluna de sílica flash (200-400 mesh), com eluição gradiente de acetato/hexano (10-50%), para render 1,20 g de **103** (6,70 mmol; 67%).

6.3.12..Preparação da 10-Metil-1(9)-octal-2-ona (**101**)¹¹²

Refluxou-se suavemente uma mistura de 2-metilciclohexanona (29,0 g; 0,26 mol), metilvinilcetona recém destilada (23,3 g; 0,32 mol), H₂SO₄ concentrado (0,2 mL) e benzeno seco (70 mL) por 16 horas. A solução resultante foi resfriada, diluída com 100 mL de hexano, lavada com solução aquosa de KOH a 5%, solução saturada de NaCl, secada com MgSO₄ e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi destilado à pressão reduzida (80-95°C, 0,6 mmHg) fornecendo uma mistura de **101** e sua dicetona intermediária. Esta mistura de produtos foi refluxada por 6 horas em benzeno seco contendo 5 gotas de H₂SO₄ concentrado. Seguiu-se o mesmo work-up descrito acima e o produto foi destilado à pressão reduzida (77-80°C, 0,5 mmHg), fornecendo 17,0 g (0,10 mol, 40%) de **101** como um óleo incolor.

¹H-RMN (300 MHz, δ): 1,25 (s, 3H); 1,30-1,47 (m, 2H); 1,64-1,95 (m, 6H); 2,21-2,57 (m, 4H); 5,72 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, δ): 21,7; 22,0; 27,1; 32,7; 33,9; 35,9; 38,0; 41,5; 124,0; 170,4; 199,5.

6.3.13.Preparação do 4a-Metil-1,2,3,4,4a,5-hexa-hidronaftaleno (**105**)

A uma solução de 10-metil-1(9)-octal-2-ona (**106**) (3,29 g; 20,0 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,76 g; 20,0 mmol). A solução foi agitada por 1 hora e adicionaram-se 100 mL de água. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de NaCl e secada

com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo dissolvido em THF (30 mL). Adicionou-se H_3PO_4 85% (5 mL) e refluxou-se por 1 hora. Após resfriamento a mistura foi neutralizada com NaHCO_3 sólido e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida, fornecendo um óleo levemente amarelado que foi filtrado numa coluna curta de sílica (60-200 mesh), eluindo-se com hexano, fornecendo então 2,49 g de **105** (16,8 mmol; 84%) como um óleo incolor.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 1,01 (s, 3H); 1,26-2,15 (m, 10H); 5,37-5,41 (m, 1H); 5,57-5,61 (m, 1H); 5,91-5,96 (M, 1H).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 18,5; 23,1; 23,2; 25,7; 32,3; 37,0; 37,6; 123,3; 125,7; 128,8; 140,9.

6.4. Resolução Enzimática

6.4.1. Preparação do 8a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftalen-1-ol (**58**)

A uma solução da octalona **52** (1,00 g; 6,11 mmol) em MeOH (30 mL) mantida a -78°C foi adicionado NaBH_4 (0,23 g; 6,11 mmol) sólido. A suspensão foi agitada por uma hora para então se adicionar água (30 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL), lavada com

solução saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida, para render 0,962 g de **58** (5,79 mmol; 95%) na forma de um óleo incolor.

^1H -RMN (200 MHz, ppm): 1,05 (s, 3H); 1,22-1,77 (m, 10H); 2,13-2,39 (m, 2H); 3,31 (dd, $J = 10,7$ e $4,6$ Hz, 1H); 5,50-5,64 (m, 2H).

6.4.2.Preparação do éster 8a-metil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftalen-1-il acético (108)

A uma solução do álcool **58** (0,332 g; 2,02 mmol) e DMAP (0,049 g; 0,404 mmol) em trietilamina (2 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o anidrido acético (0,57 mL; 0,62g; 6,02 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente para então se adicionar metanol (2 mL). O solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sob MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (85%), rendendo 0,352 g de **108** (1,69 mmol; 84%) como um óleo incolor.

¹H-RMN (200 MHz, ppm): 0,93 (s, 3H); 1,24-1,82 (m, 9H); 2,27-2,39 (m, 2H); 4,56 (dd, J= 10,5 e 4,8 Hz); 5,50-5,62 (m, 2H)

6.4.3.Preparação do éster 6,8a-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidronaftalen-1-il acético (109)

A uma solução do álcool **71** (0,578 g; 3,21 mmol) e DMAP (0,078 g; 0,642 mmol) em trietilamina (3,5 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o anidrido acético (0,90 mL; 0,98 g; 9,63 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente para então se adicionar metanol (2 mL). O solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (85%), rendendo 0,595 g de **109** (2,68 mmol; 83%) como um óleo incolor.

^1H -RMN (300 MHz, δ): 0,89 (s, 3H - HC_{11}); 1,2-1,8 (m, 9H - $\text{HC}_2 + \text{HC}_3 + \text{HC}_4 + \text{HC}_5 + \text{HC}_6$); 2,04 (s, 3H - HC_{12}); 2,25-2,32 (m, 2H - HC_9); 4,58 (dd, $J = 11,2$ e $4,6$ Hz, 1H - HC_1); 5,22-5,27 (m, 1H - HC_8).

^{13}C -RMN (75 MHz, δ): 80,1 (C_1); 33,9 (C_2); 23,7 (C_3)*; 26,9 (C_4)**; 39,9 (C_5); 28,6 (C_6)**; 130,5 (C_7); 117,5 (C_8); 27,0 (C_9)**; 35,8 (C_{10}); 23,3 (C_{11})*; 23,6 (C_{12})*; 170,9 (C_{13}); 21,2 (C_{14}). *os sinais podem estar trocados entre si. **os sinais podem estar trocados entre si.

IV_{filme} (ν , cm^{-1}): 1736

6.4.4. Preparação da *cis*-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-6,7,8a-trimetilnaftalen-1-(2H)-ona (**106**)

A uma suspensão de AlCl_3 (0,40 g; 7,50 mmol) em benzeno seco (20 mL), em banho de gelo, foi adicionada a 2-metilciclo-hexen-2-ona (1,10 g; 10,0 mmol) e houve a formação de uma pasta no fundo do balão.

Adicionou-se uma ponta de espátula de hidroquinona e 2,3-dimetil-1,3-butadieno (3,28g; 40,0 mmol). O balão foi tampado, o banho de gelo foi retirado, e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre água e éter. A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de NaCl, secada com MgSO_4 , e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (85%), rendendo 0,649 g de **106** (3,64 mmol; 36%) como um óleo incolor.

^1H -RMN (200 MHz, δ): 1,09 (s, 3H); 1,47-2,63 (m, 11H); 1,62 (s, 6H).

^{13}C -RMN (50 MHz, δ): 18,9; 19,0; 20,6; 25,1; 27,7; 34,7; 37,2; 37,6; 41,6; 48,5; 121,3; 122,5; 215,6.

6.4.5.Preparação do 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-6,7,8a-trimetilnaftalen-1-ol (107)

A uma solução da octalona **106** (0,310 g; 1,74 mmol) em MeOH (9 mL) mantida a -78°C foi adicionado NaBH_4 (46,0 mg; 1,74 mmol) sólido. A suspensão foi agitada por uma hora para então se adicionar água (30 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL), lavada com solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 . O solvente foi evaporado à pressão reduzida, para render 0,292 g de **107** (1,62 mmol; 95%) na forma de um óleo incolor.

6.4.6.Preparação do éster 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-6,7,8a-trimetilnaftalen-1-il acético (110)

A uma solução do álcool **107** (0,121 g; 0,67 mmol) e DMAP (0,016 g; 0,135 mmol) em trietilamina (1 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o anidrido acético (0,19 mL; 0,21 g; 2,01 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente para então se adicionar metanol (1 mL). O solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com MgSO_4 e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (85%), rendendo 0,144 g de **110** (0,61 mmol; 91%) como um óleo incolor.

6.4.7. Procedimento Geral para a Resolução Enzimática

A um Erlenmeyer contendo hexano (20 mL, pureza de HPLC), acetato de vinila (1 mL) e Novozyme 435 (200 mg) foi adicionado o álcool apropriado (**58** – 0,195 g ou **71** – 0,280 g ou **107** – 0,280 g). A mistura reacional foi agitada por 48 h a 40 °C (160 rpm) para então ser filtrada e o solvente ser evaporado à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de sílica flash (200-400 mesh), eluindo-se com uma mistura hexano/acetato (85%). Os compostos foram analisados em uma coluna capilar quiral de β -ciclodextrina. Condições do CG: injetor - 200 °C; detector - 220 °C; pressão - 100 kPa

(1*S*,4*aS*,8*aR*)-8*a*-Metil-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octa-hidronaftalen-1-ol (58a**)**

Forno: 100-180°C, razão 1°C/min;

Tempo de retenção: *S* = 25.5 min, *R* = 26.3 min - e.e. = 98%;

Coluna: CHIRASIL DEX CB;

$[\alpha]_{25}^D = +6,6^\circ$ (*c* 8.6, CHCl₃).

(1*R*,4*aR*,8*aS*)-Éster 8*a*-metil-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octa-hidronaftalen-1-il acético (108b**)**

Forno: 100-180°C, razão 1°C/min;

Tempo de retenção: *S* = 20.9 min, *R* = 22.8 min - e.e. = 98%;

Coluna: CHIRASIL DEX CB;

$[\alpha]_{25}^D = -24,0^\circ$ (*c* 3.25 CHCl₃).

(1*S*,4*aS*,8*aR*)-6,8*a*-Dimetil-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octa-hidronaftalen-1-ol (71*a*)

Forno: 100-180°C, razão 1°C/min;

Tempo de retenção: *S*= 27.0 min, *R*= 28.8 min - e.e.= 98%;

Coluna: CHIRASIL DEX CB;

$[\alpha]_{25}^D = -1,6^\circ$ (c 3.02, CHCl₃).

(1*R*,4*aR*,8*aS*)-Éster 6,8*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octa-hidronaftalen-1-il acético (109*b*)

Forno: 100-180°C, razão 10°C/min;

Tempo de retenção: *S*= 64.4 min, *R*= 64.8 min - e.e.= 92%;

Coluna: GAMA DEX™ (Supelco);

$[\alpha]_{25}^D = -8,5^\circ$ (c 2.95, CHCl₃).

(1*S*,4*aS*,8*aR*)-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-Octa-hidro-6,7,8*a*-trimetilnaftalen-1-ol (107*a*)

Forno: 100-150°C, razão 2°C/min;

Tempo de retenção: *S*= 23.8 min, *R*= 25.1 min - e.e.= 98%;

Coluna: CHIRASIL DEX CB;

$[\alpha]_{25}^D = -8,0^\circ$ (c 1.35, CHCl₃).

(1*R*,4*aR*,8*aS*)-Éster 1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octa-hidro-6,7,8*a*-trimetilnaftalen-1-il acético (110*b*)

Forno: 100-180°C, razão 10°C/min;

Tempo de retenção: *S*= 66.8 min, *R*= 67.0 min - e.e.= 98%;

Coluna: GAMA DEX™ (Supelco);

$[\alpha]_{25}^D = +13,5^\circ$ (c 2.73, CHCl₃).

7.Espectros de RMN

2.3915
2.3213
2.3016
2.2467
2.2292
1.7070
1.6982
1.6719
1.6346
1.6148
1.5534
1.5227
1.5029
1.4854
1.4678
1.4547
1.4349
1.4174
1.3976
1.384
1.3252
1.2989
1.2660
1.2353
1.2177
1.1980
1.1585
1.1321
1.1146
1.0904
0.8974
0.0000

5.6431
5.6277
5.5926
5.5817
5.5400
5.5334
5.5246
5.4742

7.2535

214.9625

124.1459
122.9656

77.6393
77.0000
76.3607

47.6076

40.9193

37.1489

31.1819

28.0181

27.7230

25.1493

20.3626

0.9859
0.9928
1.3568
1.3718
1.3796
1.3906
1.3995
1.4036
1.4289
1.4320
1.5009
1.5047
1.5329
1.5475
1.5752
1.7411
1.7724
1.7835
1.8155
1.8155
2.1381
2.1518
2.0219
3.0321
3.0550
3.2832
3.3489
3.3552

7.2829

Current Data Parameters
NAME Tiago
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040916
Time 9.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 3378.378 Hz
FIDRES 0.051560 Hz
AQ 9.6993780 sec
RG 80.6
DM 148.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 9.50 usec
PL1 3.00 dB
SF01 300.1314218 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1299991 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 12.50 cm
F1P 10.000 ppm
F1 3001.30 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCH 0.45652 ppm/cm
HZCH 137.01587 Hz/cm

210.989
210.796

Current Data Parameters
NAME: 11agb
EXPNO: 2
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20040916
Time: 9.50
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm Dual 13C/
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NS: 1859
DS: 0
SWH: 21097.047 Hz
FIDRES: 0.321915 Hz
AQ: 1.5532532 sec
RG: 32768
DM: 23.700 usec
DE: 6.00 usec
TE: 300.0 K
O1: 1.00000000 sec
d11: 0.03000000 sec
d12: 0.00002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1: 13C
P1: 8.40 usec
PL1: 6.00 dB
SF01: 75.4760051 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2: waltz16
NUC2: 1H
PCPD2: 90.00 usec
PL2: 3.00 dB
PL12: 21.66 dB
PL13: 120.00 dB
SF02: 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 75.4677505 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 1.00 Hz
GB: 0
PC: 1.40

ID NMR plot parameters
CX: 23.00 cm
CY: 12.50 cm
FIP: 260.000 ppm
F1: 19621.62 Hz
F2P: -10.000 ppm
F2: -754.68 Hz
PPMCH: 11.73913 ppm/cm
HZCM: 885.92578 Hz/cm

52.6750
45.8144
44.3873
36.0791
33.5578
26.5635
25.6528
24.6229
22.3321
21.2353

Current Data Parameters
NAME 11ago
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040917
Time 14.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2070
DS 8
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 32788
DM 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
CHG12 145.000000
D1 0.50000000 sec
d2 0.00344828 sec
d12 0.00002000 sec
DELTA 0.00001070 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 8.40 usec
PL1 16.80 dB
PL2 6.00 dB
SF01 75.475263 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P2 10.50 usec
PL2 21.00 usec
PL3 90.00 usec
PL4 3.00 dB
PL5 21.66 dB
SF02 300.1312045 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677463 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D 1H/13C plot parameters
CX 23.00 cm
CY 6.00 cm
FIP 210.000 ppm
F1 15848.23 Hz
F2 -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPMCH 9.56522 ppm/cm
HZCH 721.86536 Hz/cm

Current Data Parameters
NAME T1ago
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040415
Time 8.52
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 13C 2
PULPROG zg30
TO 66536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 0
SMH 5307.855 Hz
FIDRES 0.080991 Hz
AQ 6.1735411 sec
RG 161.3
DM 94.200 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 11.00 usec
PL1 0.00 dB
SF01 500.1320442 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300104 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 12.50 cm
F1P 9.000 ppm
F1 4501.17 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -250.06 Hz
PPMCH 0.41304 ppm/cm
HZCH 206.57542 Hz/cm

Current Data Parameters
NAME Flag
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20041201
Time 13.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2048
DS 0
SWH 18939.395 Hz
FIDRES 0.288992 Hz
AQ 1.7302004 sec
RG 32768
DM 26.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

----- CHANNEL f1 -----

NUC1 13C
P1 8.40 usec
PL1 6.00 dB
SF01 75.4761042 MHz

----- CHANNEL f2 -----

CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 3.00 dB
PL12 21.66 dB
PL13 120.00 dB
SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4677494 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

ID NMR plot parameters

CX 23.00 cm
CY 12.50 cm
FIP 230.000 ppm
F1 17357.58 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPHM 10.4378 ppm/cm
HZCM 787.4856 Hz/cm

109.970
52.291
48.694
43.957
38.194
35.239
25.731
24.541
22.553
21.237
21.084

Current Data Parameters
NAME T1800
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20041130
Time 15.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1994
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8088436 sec
RG 16384
DM 27.600 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
CNS12 145.000000
D1 1.00000000 sec
d2 0.00344828 sec
d12 0.00002000 sec
DELTA 0.00001070 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 8.40 usec
PL1 16.80 usec
PL2 6.00 dB
SFO1 75.475258 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 10.50 usec
PL3 21.00 usec
PL4 90.00 usec
PL2 3.00 dB
PL12 21.66 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677493 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 7.00 cm
FIP 220.000 ppm
F1 16602.90 Hz
F2 -10.000 ppm
F2 -75.68 Hz
PPMCH 10.00000 ppm/cm
HZCH 754.67749 Hz/cm

DEPT-135 75 MHz, ppm, TMS

Current Data Parameters
NAME Tiago
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 2.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dui 13
PULPROG zg30
TO 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 0
SWH 3980.892 Hz
FIDRES 0.121487 Hz
AQ 4.1157107 sec
RG 64
DM 125.600 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
P1 8.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 300.1313486 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 300.1299997 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

10 NMR plot parameters

CX 22.50 cm
FIP 10.000 ppm
F1 3001.30 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCM 0.46667 ppm/cm
HZCM 140.06067 Hz/cm

7.2794

¹H-RMN 300 MHz, ppm, TMS

Current Data Parameters
 NAME: Tiago
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20050401
 Time: 15.55
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm Dual 13C/
 PULPROG: zg30
 TD: 32768
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 16
 DS: 0
 SMH: 3453.039 Hz
 FIDRES: 0.105378 Hz
 AQ: 4.7448564 sec
 RG: 128
 DW: 144.800 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.0 K
 D1: 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1: ¹H
 P1: 9.50 usec
 PL1: 3.00 dB
 SFO1: 300.1313823 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 16384
 SF: 300.1300012 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 0.10 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00

1D NMR plot parameters
 CX: 23.00 cm
 CY: 12.50 cm
 FIP: 10.000 ppm
 F1: 3001.30 Hz
 F2: -0.500 ppm
 F2: -150.07 Hz
 PPMCH: 0.45652 ppm/cm
 HZCM: 137.01587 Hz/cm

Current Data Parameters
 NAME Tiago
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20050401
 Time 15.57
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TO 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2054
 DS 4
 SMH 19607.844 Hz
 FIDRES 0.299192 Hz
 AQ 1.6713180 sec
 RG 32768
 DM 25.500 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 10.50 usec
 PL1 6.00 dB
 SF01 75.4760505 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 2.00 dB
 PL12 20.79 dB
 PL13 120.00 dB
 SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677452 MHz
 NDM 1
 SSB 0
 LB 3.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

10 MHz plot parameters
 CX 23.00 cm
 CY 14.50 cm
 FIP 230.000 ppm
 F1 17357.58 Hz
 F2 -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PPMCM 10.43478 ppm/cm
 HZCM 787.48950 Hz/cm

Current Data Parameters
 NAME Tiago
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
 Time 23.12

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm Dual 13

PULPROG zg30

TD 65536

SOLVENT CDCl3

NS 32

DS 0

SWH 3881.988 Hz

FIDRES 0.059234 Hz

AQ 8.4410668 sec

RG 57

DM 128.800 usec

DE 6.00 usec

TE 300.0 K

D1 1.00000000 sec

P1 8.00 usec

DE 6.00 usec

SFO1 300.1313532 MHz

MXC1 1H

PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters

SI 32768

SF 300.1299977 MHz

WDW EM

SSB 0

LB 0.30 Hz

GB 0

PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 22.50 cm

F1P 10.000 ppm

F1 3001.30 Hz

F2P -0.500 ppm

F2 -150.07 Hz

PPMCH 0.46667 ppm/cm

HZCM 140.06067 Hz/cm

7.2862

Current Data Parameters

NAME	Triago
EXPNO	4
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	500000
Time	23.40
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm QNP 13
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	823
DS	4
SWH	22675.736 Hz
FIDRES	0.346004 Hz
AQ	1.445188 sec
RG	32768
DM	22.050 usec
DE	6.00 usec
TE	300.0 K
D12	0.0002000 sec
PL13	22.00 dB
D1	1.5000000 sec
CPDPRG2	waltz16
PCPD2	105.00 usec
SFO2	300.1312005 MHz
NUC2	1H
PL2	0.00 dB
PL12	22.00 dB
P1	7.70 usec
DE	6.00 usec
SFO1	75.4767751 MHz
NUC1	13C
PL1	4.00 dB
D11	0.0300000 sec

F2 - Processing parameters

SI	32768
SF	75.4677497 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40

10 NMR plot parameters

CX	22.50 cm
F1P	240.000 ppm
F1	18112.26 Hz
F2P	-10.000 ppm
F2	-754.68 Hz
PPMCM	11.11111 ppm/cm
HZCM	838.53052 Hz/cm

Current Data Parameters
NAME Tiago
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 0.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1074
DS 8
SWH 21097.047 Hz
FIDRES 0.321915 Hz
AQ 1.5532532 sec
RG 32768
DM 23.700 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
P1 7.70 usec
DELTA 0.0000000 sec
D1 1.5000000 sec
D12 0.0002000 sec
PL2 0.00 dB
P3 8.60 usec
SF02 300.1312005 MHz
NUC2 1H
D2 0.00357143 sec
P4 17.20 usec
SF01 75.4780204 MHz
NUC1 13C
PL1 4.00 dB
P2 15.40 usec
PL12 22.00 dB
DE 6.00 usec
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 105.00 usec

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4677495 MHz
WOM EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

10 NMR plot parameters

CX 22.50 cm
F1P 240.000 ppm
F1 18112.26 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPM0 11.1111 ppm/cm
HZ00 838.53052 Hz/cm

14.2166
21.9888
23.4720
26.7413
27.2270
32.5411
33.8239
42.4392
56.4973
76.0334
80.6928

Current Data Parameters
NAME 11490
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 7.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 2048
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 16
SWH 2803.861 Hz
FIDRES 1.393497 Hz
AQ 0.3989586 sec
RG 30.5
DM 175.200 usec
DE 6.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.50000000 sec
R1 8.00 usec
D2 0.00000000 sec
DE 6.00 usec
SF01 300.131202 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB
TWO 0.00025040 sec

F1 - Acquisition Parameters
NDD 1
TD 128
SF01 300.131 MHz
FIDRES 22.280061 Hz
AQ 9.505 sec

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 300.1329603 MHz
WDW SINC
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
SF 300.1308362 MHz
WDW SINC
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0

2D test plot parameters
CX1 15.00 cm
CX2 15.00 cm
FAPL0 4.278 mm
ZC0 0.1718 mm
FZ01 213.18 Hz
FAPL1 4.281 mm
FAPL2 1.284 mm
FAPL3 0.657 mm
FAPL4 0.657 mm
FAPL5 0.23772 mm/cm
FAPL6 71.34703 Hz/cm
FAPL7 6.23896 mm/cm
FAPL8 71.71895 Hz/cm

HETCOR 300 x 75 MHz, ppm, TMS

40.4066
38.8588
34.7793
31.5341
31.3210
28.4526
28.5018
26.4204
23.6833
22.3557

77.6392
77.0000
76.3772

130.4970
118.9520

40.1324
36.6407
33.7720
28.2640
28.1000
26.4443
23.6576
23.4281
23.2477
21.4937

76.3771
77.0000
77.6393

90.0979

117.1134

134.9980
130.1949
129.5720
127.6540
127.5721

144.1617

^{13}C -RMN 50 MHz, ppm, TMS

Current Data Parameters
 NAME Tiago
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 1.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TO 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 0
 SMH 4562.044 Hz
 FIDRES 0.069611 Hz
 AQ 7.1827555 sec
 RG 64
 DM 109.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.5000000 sec
 P1 8.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 300.1319591 MHz
 NUC1 1H
 PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299967 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 22.50 cm
 F1P 14.139 ppm
 F1 4243.48 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -300.13 Hz
 PPMCM 0.67264 ppm/cm
 HZCM 201.93814 Hz/cm

215.486
179.691
179.246

Current Data Parameters
NAME Tiago
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 1.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CQC13
NS 1489
DS 4
SWH 21097.047 Hz
FIDRES 0.321915 Hz
AQ 1.5532532 sec
RG 32768
DM 23.700 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.0002000 sec
PL13 22.00 dB
D1 1.0000000 sec
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 105.00 usec
SF02 300.1312005 MHz
NUC2 1H
PL2 0.00 dB
PL12 22.00 dB
P1 7.70 usec
DE 6.00 usec
SF01 75.4763978 MHz
NUC1 13C
PL1 4.00 dB
D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677513 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 240.000 ppm
F1 18112.26 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PRACH 11.1111 ppm/cm
HZCH 838.53052 Hz/cm

Current Data Parameters
 NAME T1800
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 1.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TO 85536
 SOLVENT COCl3
 NS 1224
 DS 4
 SWH 22675.736 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.445198 sec
 RG 32768
 DM 22.050 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.0002000 sec
 PL13 22.00 dB
 D1 1.5000000 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 105.00 usec
 SF02 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 22.00 dB
 P1 7.70 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 75.4767751 MHz
 NUC1 13C
 PL1 4.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677573 MHz
 XDM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

10. NMR plot parameters
 CX 22.50 cm
 F1P 240.000 ppm
 F1 18112.26 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PPMCM 11.1111 ppm/cm
 HZCM 898.53058 Hz/cm

^{13}C -RMN 50 MHz, ppm, TMS

0.0000
1.2456
1.3514
1.4144
1.5498
1.6589
1.6720
1.6812
1.6845
1.6912
1.7760
1.7872
1.7963
1.8075
2.3100
2.3547
2.3635
2.3667
2.3704
2.3781
2.4443
2.4643
2.4896

5.7186
5.7232

7.3106

Current Data Parameters
NAME Proton41
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 5.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SMT 3306.878 Hz
FIDRES 0.050459 Hz
AQ 9.909029 sec
RG 64
DM 151.200 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec
P1 10.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 300.1313226 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1299905 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 9.000 pps
F1 2701.17 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCH 0.4222 ppm/cm
HZCM 126.72156 Hz/cm

2.6134
1.8175
2.4791
0.3573
1.0596
0.4241
1.0324
0.2109
0.2596
0.7035
0.5671
0.9987
0.1452
0.3254
0.4225
0.1488

0.8466

¹H-RMN 300 MHz, ppm, TMS

Current Data Parameters
 NAME 13C19
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 4.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2048
 DS 0
 SWH 21097.047 Hz
 FIDRES 0.649831 Hz
 AQ 0.7766516 sec
 RG 23170.5
 DM 23.700 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.0002000 sec
 PL13 22.00 dB
 D1 1.0000000 sec
 CPOPRG2 waltz16
 PCPD2 105.00 usec
 SF02 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 22.00 dB
 P1 8.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF04 75.4767751 MHz
 NUC1 13C
 PL1 4.00 dB
 D11 0.0300000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 75.4677553 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.10

1D NMR plot parameters
 CX 22.50 cm
 F1P 259.000 ppm
 F1 19546.15 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PPMCM 11.95556 ppm/cm
 HZCM 902.25897 Hz/cm

2.1546
2.1238
2.0361
1.8584
1.8386
1.8123
1.7947
1.7728
1.7487
1.7311
1.7092
1.6916
1.6806
1.6653
1.6477
1.6192
1.5753
1.5293
1.5139
1.4963
1.4656
1.4503
1.4239
1.3932
1.3691
1.3274
1.3055
1.2616
1.0137
0.9544
0.0000

5.9590
5.9108
5.6190
5.5685
5.4083
5.3908
5.3732

7.2557

¹H-RMN 200 MHz, ppm, TMS

5.6190
5.5685
5.5597
5.5531
5.5005
5.2240
4.7084
4.6931
4.6755
4.6053
4.5812
4.5527
4.5285

2.3981
2.3674
2.3498
2.3335
2.2972
2.2708
2.0822
2.0712
2.0624
2.0449
1.8255
1.8035
1.7552
1.7333
1.6938
1.6785
1.6521
1.6368
1.6192
1.6039
1.5973
1.5687
1.5468
1.5161
1.4985
1.4876
1.4656
1.4393
1.4261
1.4108
1.4042
1.3910
1.3844
1.3537
1.3098
1.2901
1.2396
0.9281

Current Data Parameters
 NAME Tiago
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 22.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 0
 SMH 4005.410 Hz
 FIDRES 0.061133 Hz
 AQ 8.1789427 sec
 RG 128
 DM 124.800 usec
 DE 5.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 8.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 300.1312771 MHz
 NUC1 1H
 PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300028 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 22.50 cm
 FIP 10.000 ppm
 F1 3001.30 Hz
 F2 -0.500 ppm
 F2 -150.07 Hz
 PPMCH 0.46667 ppm/cm
 HZCM 140.06067 Hz/cm

122.4823
121.2858

77.6392
77.0000
76.3808

48.4814
41.6467
37.5820
37.1722
34.6974

27.7316
25.1092
20.5836
18.9957
18.9302

8.Referências

- (1) Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369.
- (2) Naya, K.; Takagim, I.; Hayashi, M.; Nakamura, S.; Kobayashi, M.; Katsumura, S. *Chem. Ind.* **1968**, 318.
- (3) Jamieson, G. R.; Reid, E. H.; Turner, B. P.; Jamieson, A. T. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1713.
- (4) Kano, K.; Hayashi, K.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1198.
- (5) Nawrot, J.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Novotný, L. *J. Appl. Entomol.* **1984**, *98*, 394.
- (6) Nawrot, J.; Harmatha, J.; Novotný, L. *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, *12*, 99.
- (7) Nawrot, J.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Novotný, L.; Drozd, B. *Acta Entomol. Bohemoslov.* **1988**, *83*, 327.
- (8) Kreckova, J.; Krecek, J.; Harmatha, J. *Pr. Nauk. Ins. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw.* **1988**, *33*, 105.
- (9) Rosinski, R.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Knapik, A. *Pr. Nauk. Ins. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw.* **1988**, *33*, 91.
- (10) Nawrot, J.; Koul, O.; Isman, M. B.; Harmatha, J. *J. Appl. Entomol.* **1991**, *112*, 194.
- (11) Harmatha, J.; Nawrot, J. *J. Appl. Entomol.* **1984**, *12*, 95.
- (12) Novotný, L.; Kotva, K.; Toman, J.; Herout, V. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2795.
- (13) Silva Jr, L. F. *Synthesis* **2001**, 671.
- (14) Evans, D. A.; Sims, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4691.
- (15) Evans, D. A.; Sims, C. L.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5453.
- (16) Greene, A. E.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Brocksom, T. J. *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1985**, *57*, 521.
- (17) Back, T. G.; Payne, J. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 663.
- (18) Back, T. G.; Nava-Salgado, V. O.; Payne, J. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4361.
- (19) Reddy, D. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3345.
- (20) Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsuhashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2806.
- (21) Da Silva, G. V. J. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1984.
- (22) Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860.
- (23) Greene, A. E.; Coelho, F.; Deprés, J. P.; Brocksom, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5661.

-
- (24) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; E., G. A.; De Lima, M. E. F.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Yanyun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
- (25) Piers, E.; Britton, R. W.; de Waal, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 831.
- (26) Srikrishna, A.; Reddy, T. J.; Nagaraju, S.; Sattigeri, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7841.
- (27) Srikrishna, A.; Nagaraju, S.; Sharma, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 285.
- (28) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. d. O. *Synthesis* **1999**, 2001.
- (29) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 216.
- (30) McKillop, A.; Taylor, E. C. In *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*; Miss, W. J., De Jonge, Cornelis, R. H. I., Eds.; Plenum: New York, 1986, p 695.
- (31) McKillop, A.; Taylor, E. C.; Hunt, J. D.; Kienzle, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5275.
- (32) McKillop, A.; Hunt, J. D.; Kienzle, F.; Bigham, E.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3635.
- (33) Vieira, T. O. *Synlett* **2002**, 1017.
- (34) Ferraz, H. M. C.; Brocksom, T. J.; Pinto, A. C.; Abila, M. A.; Zocher, D. T. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 811.
- (35) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1497.
- (36) Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2606.
- (37) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Ribeiro, C. M. R. *Quim. Nova* **1993**, *16*, 548.
- (38) Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.
- (39) Ferraz, H. M. C.; Longo Jr., L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1337.
- (40) Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 399.
- (41) Silva Jr, L. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137.
- (42) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1899.
- (43) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 548.
- (44) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1716.
- (45) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Aguilar, A. M.; Vieira, T. O. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 680.
- (46) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
- (47) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr, L. F. *Synthesis* **2003**, 1031.
- (48) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr, L. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
- (49) Silva Jr, L. F.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.*, no prelo.
-

- (50) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 751.
- (51) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
- (52) Silva Jr, L. F.; Craveiro, M. V. *Molecules*, no prelo.
- (53) Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H.-S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J.-P.; Chiang, P. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6888.
- (54) Nagakura, I.; Ogata, H.; Ueno, M.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2995.
- (55) Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1224.
- (56) Schumuff, N. R.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1404.
- (57) Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1973**, *95*, 3662.
- (58) Volkman, R. A.; Andrews, G. C.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 477.
- (59) Ellison, R. A.; Lukenbach, E. R.; Chiu, C.-W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 499.
- (60) Kleinfelter, D. C.; R. Schleyer, P. R. *Org. Synth.* **1962**, *42*, 79.
- (61) Mori, K.; Matsushima, Y. *Synthesis* **1995**, 845.
- (62) Boeckman, R. K.; Starrett, J. E.; Nickell, D.; Sum, P.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5549.
- (63) McCormick, J. P.; Tomasik, W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 607.
- (64) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- (65) Paquete, V.; Lebel, H. *Synthesis* **2005**, 1901.
- (66) Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5021.
- (67) Ferraz, H. M. C. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 1973.
- (68) Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275.
- (69) Sekizaki, H.; Ito, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2439.
- (70) Wiberg, K. B.; Koch, W. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1779.
- (71) Smith, M. B. *Organic Synthesis*; First ed.; McGRAW-HILL International Editions, 1994.
- (72) Nagakura, I.; Maeda, S.; Ueno, M.; Funamizu, M.; Kitahara, Y. *Chem. Lett.* **1975**, 1143.
- (73) Kocovský, P.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580.
- (74) Díaz, S.; Cuesta, J.; González, A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7400.
- (75) Pennanen, S. *Acta Chem. Scand. B* **1980**, *34*, 261.
- (76) Marshall, J. A.; Cohen, G. M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 877.

- (77) Mori, K.; Ebata, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3471.
- (78) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Phillippo, C. M. G.; Wang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3367.
- (79) Berger, C.; Franck-Neumann, M.; Ourisson, G. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3451.
- (80) Piers, E.; Britton, R. W.; de Waal, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4307.
- (81) Pinder, A. R.; Torrence, A. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 3410.
- (82) Kelly, R. B.; Zamecnik, J.; Beckett, B. A. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3455.
- (83) Zoretic, P. A.; Golen, J. A.; Saltzman, M. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3554.
- (84) Huffman, J. W.; Potnis, S. M.; Satish, A. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4266.
- (85) Duhamel, P.; Dujardin, G.; Hennequin, L.; Poirier, J.-M. *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 387.
- (86) Boeckman Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6867.
- (87) Boeckman Jr., R. K.; Blum, D. M.; Ganem, B. *Org. Syn.* **1978**, *58*, 158.
- (88) Boeckman Jr., R. K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 925.
- (89) Boeckman Jr., R. K.; Blum, D. M.; Ganem, B.; Halvey, N. *Org. Syn.* **1978**, *58*, 152.
- (90) Bonjoch, J.; Cuesta, J.; Díaz, S.; González, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5669.
- (91) Jenniskens, L. H. D.; De Groot, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5617.
- (92) Buchschacher, P.; Fürst, A. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 37.
- (93) Bui, T.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
- (94) Cuesta, X.; González, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3365.
- (95) Schenato, R. A.; Santos, E. M.; Tenius, B. S. M.; Costa, P. R. R.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 579.
- (96) Krafft, M. E.; Holton, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1345.
- (97) Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O.; Duboudin, F. *J. Organometal. Chem.* **1980**, *201*, C9.
- (98) Taishi, T.; Takechi, S.; Mori, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4347.
- (99) Miller, R. D.; McKean, D. R. *Synthesis* **1979**, 730.
- (100) Dagneau, P.; Canone, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *7*, 2817.
- (101) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375.
- (102) Mincione, E.; Bovicelli, P.; Gil, J. B.; Forcelllese, M. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 37.
- (103) Prakash, O. *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 63.
- (104) Varma, R. S.; Kumar, D. *Synthesis* **1999**, 1288.
- (105) Stetter, H. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 769.
- (106) Ramachandran, S.; Newman, M. S. *Org. Synth. Coll. 5* **1973**, 486.
- (107) Boyce, C. B. C.; Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc. C* **1960**, 621.
- (108) Uemura, S.; Tabata, A.; Okano, M.; Ichikawa, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1630.

- (109) Uemura, S.; Miyoshi, H.; Tabata, A.; Okano, M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 291.
- (110) Murakami, M.; Nishida, S. *Chem. Lett.* **1981**, 997.
- (111) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7392.
- (112) Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4995.
- (113) Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9197.
- (114) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Graham, J. P.; Wilson, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2877.
- (115) Chênevert, R.; Courchesne, G.; Jacques, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3587.
- (116) Murry, J. E. M.; Musser, J. H.; Ahmad, M. S.; Blaszcak, L. C. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1829.