UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Estudos visando à síntese do tripanossomicida (±)-komaroviquinona

Rafael Fonseca Pereira

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Mestrado em Ciências (Físico-Química).

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

São Carlos

2011

Este exemplar foi revisado e alterado em relação à versão original, sob exclusiva responsabilidade do autor.

São Carlos, 05 / 09 / 2011

Rafael Fonseca Pereira

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Pereira, Rafael Fonseca

Estudos visando à síntese do tripanossomicida ($\pm$)-Komaroviquinona. /
Rafael Fonseca Pereira. -- São Carlos, 2011.
113 p.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos /
Universidade de São Paulo, 2011.
Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. I. Título.

*Referências Bibliográficas
conferidas pelo SBI/IQSC*

Dedicatória

Dedico esta dissertação a
minha esposa Cyntia, pela
atenção e carinho e por sempre
estar ao meu lado nos
momentos mais difíceis.

Agradecimentos

- ✓ Agradeço primeiramente a Deus, por iluminar meu caminho e me auxiliar nos momentos de dúvida e fraqueza.
- ✓ À minha esposa Cyntia Tomasso, por não me deixar desistir, por sempre estar ao meu lado oferecendo apoio e carinho.
- ✓ Ao Prof. Dr. Antonio C. B. Burtoloso, pela orientação, pela paciência e pelo aprendizado.
- ✓ Às minhas famílias, por todo o apoio e compreensão.
- ✓ Aos meus grandes amigos, em especial a Cíntia, Erik (Emo), Guilherme (Morcego), Júnia, Marília, Paulo (Tortuguita), Scarlet e Tamires.
- ✓ À aluna de IC Meire Kawamura e à atual Bel. Adriana Caritá pela colaboração na preparação dos compostos aromáticos.
- ✓ Aos técnicos da CAQI, em especial à Silvana e ao Tiago e demais funcionários do IQSC, em especial à Bernadete, Lia, Eliana, Jeferson, Renata, Cidinha, Glauco, João, Marília, Andréia e Silvia.
- ✓ Aos professores do IQSC, pelos conhecimentos transmitidos.
- ✓ À FAPESP, pela bolsa concedida.

*“O que eu não posso criar,
eu não consigo entender.”*

Richard Feynman – Prêmio Nobel
em Física

Resumo

A doença de Chagas é uma doença endêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* que assola cerca de 15 milhões de pessoas na América Latina. Na busca de uma alternativa mais econômica e eficiente para o tratamento desta doença, Kiushi e colaboradores isolaram da planta *Darcocephalum komarovi*, a komaroviquinona. Após estudos “*in vitro*” de células humanas contaminadas com tripomastigotos do *Trypanosoma cruzi*, a komaroviquinona mostrou ser 15 a 300 vezes mais eficiente que os tratamentos atualmente disponíveis. Mesmo com este resultado animador, pouco se tem relatado sobre a síntese da komaroviquinona, existindo apenas 4 rotas sintéticas descritas na literatura, sendo duas delas enantiosseletivas. Baseado neste fato, o presente trabalho visa estudar uma forma de se obter a komaroviquinona de forma rápida e eficaz, utilizando, para tal fim, a estratégia de abertura de epóxidos por um aril-magnésio ou aril-lítio, como etapa chave. Pretende-se com esta estratégia sintetizar a komaroviquinona em 9 etapas, partindo de reagentes disponíveis comercialmente. Cabe ressaltar que esta estratégia possibilita a síntese de outros produtos naturais como o brissonol, que apresentou citotoxicidade moderada em células de ovários do inseto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) e células de ovário do mamífero hamster chinês (CHO), além de atividade citotóxica às células P388 leucêmicas de camundongo. Alguns resultados promissores foram obtidos como a preparação “*one pote*” da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona com rendimento na faixa entre 54-65 % e a preparação do respectivo epóxido com rendimento de 89 %. Além destes resultados, a reação de abertura de epóxido se mostrou eficiente quando utilizados organometálicos modelo (disponíveis comercialmente), sendo que os rendimentos foram de 53 % e 62%, dependendo do reagente de Grignard utilizado. Entretanto ainda se faz necessário otimizar as condições reacionais para aplicação dos organometálicos reais, precursores da komaroviquinona e do brissonol.

Abstract

Chagas's disease is an endemic infection caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, affecting near 15 million of people in Latin America. In a search of an economical and efficient alternative for the treatment of this disease, Kiushi and colleagues isolated Komaroviquinone from the plant *Darcocephalum komarovi*. After *in vitro* studies of human cells (infected with trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*), komaroviquinone proved to be 15 to 300 times more efficient than the currently available prescriptions. Even with this encouraging result, little has been reported on the synthesis of komaroviquinone, and only four synthetic routes are described in the literature (two being enantioselective). Based on this fact, the present work deals with the study of a new strategy to synthesize komaroviquinone quickly and effectively, employing an epoxide ring-opening approach with aryl-magnesium and aryl-lithium compounds as the key step. Using this strategy, komaroviquinone may be synthesized in 9 steps, starting from commercially starting materials. It should be noted that this strategy enables the synthesis of other natural products such as brussonol, which showed moderate cytotoxicity on insect-derived *Spodoptera frugiperda* pupal ovarian cells (Sf9), mammalian Chinese hamster ovary cell (CHO), and P388 murine leukemia cells. Some promising results were already obtained as the preparation of ketone with yield in range of 54-65 % and the preparation of the corresponding epoxide with 89 % yield. Besides this, the epoxide ring-opening approach could be applied with some aromatic model compounds (commercially available) with 53 % and 62 % yield, depending on the Grignard reagents employed. However, in order to prepare komaroviquinone, it is still necessary to optimize the reaction conditions so that the real aromatic derivatives (precursors of komaroviquinone and brussonol) may be used.

Lista de Figuras

Figura 1: Estruturas moleculares dos nitroderivados benznidazol e nifurtimox utilizados no tratamento da doença de Chagas.	17
Figura 2: Estrutura do esqueleto icetexano.	18
Figura 3: Alguns produtos naturais com esqueleto icetexano de interesse biológico.	19
Figura 4: Ilustração das posições “cabeça” e “cauda” no resíduo de 2-metil-butano.	21
Figura 5: Fórmula estrutural da molécula komaroviquinona.	24
Figura 6: Fórmula estrutural da molécula brissonol.	38
Figura 7: Expansões do espectro de RMN ¹ H da cetona 2 evidenciando a presença dos hidrogênios de olefina e dos hidrogênios dos dois grupos metilas.	48
Figura 8: Expansão do espectro de RMN ¹ H do epóxido 77 evidenciando os hidrogênios metilênicos do anel.	50
Figura 9: Expansões do espectro de RMN ¹ H do aromático 48 evidenciando a presença dos hidrogênios aromáticos e de hidrogênio ligado a carbono terciário. ...	54
Figura 10: Expansões do espectro de RMN ¹ H do aromático 6 evidenciando a presença dos hidrogênios aromáticos de hidrogênio ligado a carbono terciário.	55
Figura 11: Expansão do espectro de RMN ¹ H do aduto 84 , evidenciando os dois dubletos em 3,1 ppm e 2,4 ppm.	58
Figura 12: Expansão do espectro de RMN ¹ H do aduto 86 , evidenciando os dois dubletos em 3,1 ppm e 2,3 ppm.	60
Figura 13: Expansão do espectro de RMN ¹ H do aromático 88 evidenciando a presença dos hidrogênios aromáticos.	62
Figura 14: Expansão do espectro de RMN ¹ H do aduto 89 , evidenciando o multipletto na região entre 7,2-6,4 ppm referentes a 3 hidrogênios aromáticos.	64
Figura 15: Expansão do espectro de RMN ¹ H do aduto 91 , evidenciando os dois dubletos em 3,0 ppm e 2,7 ppm.	67

Lista de Esquemas

Esquema 1	22
Esquema 2	23
Esquema 3	23
Esquema 4	26
Esquema 5	28
Esquema 6	30
Esquema 7	32
Esquema 8	33
Esquema 9	35
Esquema 10	36
Esquema 11	37
Esquema 12	37
Esquema 13	40
Esquema 14	41
Esquema 15	42
Esquema 16	44
Esquema 17	45
Esquema 18	48
Esquema 19	50
Esquema 20	51
Esquema 21	52
Esquema 22	52
Esquema 23	54

Esquema 2456

Esquema 2557

Esquema 2659

Esquema 2761

Esquema 2861

Esquema 2962

Esquema 3063

Esquema 3164

Esquema 3266

Lista de Tabelas

TABELA 1.....46

TABELA 2.....49

TABELA 3.....56

TABELA 4.....59

TABELA 5.....65

TABELA 6.....66

Lista de abreviaturas e siglas

Ac = ácido

AcOH = ácido acético

AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrila

Ar = aril

ATP = adenosina trifosfato

cat. = catalítico

CCD = cromatografia de camada delgada

CBS = Corey-Bakshi-Shibata

d = dubleto

dd = duplo dubleto

DEAD = dietilazodicarboxilato

DIBAL-H = hidreto de diisobutilalumínio

DMF = dimetilformamida

DMPU = 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona

DMSO = dimetilsulfóxido

DMAPP = dimetilalil pirofosfato

Equiv. = equivalentes

Et = etil

gem = geminal

HMG-SCoA = hidroximetilglutaril-SCoA

HMPA = hexametilfosforamida

IC₅₀ = concentração inibitória

*i*Bu = isobutil

i Pr = isopropil

IPP = isopentenildifosfato

J = constante de acoplamento

IV = infravermelho

LAH = hidreto de alumínio e lítio

LiTMP = tetrametilpiperidideo de lítio

m = multipeto

m -CPBA = ácido *meta*-cloro-perbenzóico

Me = metil

MVA = ácido mevalônico

NADPH = Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

NBS = *N*-bromo-succinimida

NIS = *N*-iodo-succinimida

OAc = acetato

Ph = fenil

Rend. = rendimento

R_f = fator de retenção

RMN 1 H = ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN 13 C = ressonância magnética nuclear carbono

s = singleto

t = tripleto

T. cruzi = *Trypanosoma cruzi*

TcOYE = enzima *old yellow* do *Trypanosoma cruzi*

Temp. = temperatura

THF = tetraidrofurano

TMEDA = tetrametiletilenodiamina

TMS = trimetilsilano

TsOH = ácido *p*-toluenossulfônico

UV = ultravioleta

δ = deslocamento químico

Sumário

1 – INTRODUÇÃO	16
1.1 – A doença de Chagas.....	16
1.2 – Diterpenóides Icetexanos	18
1.3 – Biossíntese de esqueletos terpenóicos	19
1.4 – O diterpeno icetexano komaroviquinona.....	24
1.4.1 – Atividade tripanossomicida da komaroviquinona	24
1.4.2 – Sínteses totais da komaroviquinona	27
2 – OBJETIVO E ESTRATÉGIA SINTÉTICA	35
2.1 – Objetivo	35
2.2 – Estratégia sintética	35
2.3 – O diterpeno icetexano brissonol	37
2.3.1 – Sínteses totais e síntese formal do brissonol	39
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
3.1 – Preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (2) e do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (77)	44
3.1.1 – Preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (2)	44
3.1.2 – Preparação do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (77)	48
3.2 – Preparação dos aromáticos 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (48) e 1,2,4-trimetóxi-3-isopropil-benzeno (6).....	51
3.2.1 – Preparação do 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (48).....	51
3.2.2 – Preparação do 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi -benzeno (6)	54
3.3 – Estudos de abertura do epóxido 77	55
3.3.1- Estudos de abertura do epóxido 77 com aril-magnésios	57
3.3.2 – Estudos de adição à cetona por organozincos	66
3.4 – Considerações finais.....	68
4 – CONCLUSÕES	69
5 – PARTE EXPERIMENTAL	70
5.1 – Purificação e determinação de produtos.....	70
5.2 – Preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (2).....	71
5.3 – Preparação do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (77) .	72
5.4 – Preparação do ácido 2,3-dimetóxi- benzóico (79)	73
5.5 – Preparação do éster 2,3-dimetóxi-benzoato de metila (80).....	74

5.6 – Preparação do álcool 2-(2,3-dimetóxfenil)propan-2-ol (9) (73)	74
5.7 – Preparação do aromático 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (48)	75
5.8 – Síntese do aromático 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi-benzeno (6)	75
5.9 – Preparação do aduto 2-alil-1-benzil-3,3-dimetil-ciclohexanol (84)	77
5.10 – Preparação do aduto 2-alil-1-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-ciclohexanol (86)	78
5.11 – Preparação do 3-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (88)	79
5.12 – Preparação de brometo de 2,3-dimetóxfenilmagnésio (89)	79
5.13 – Preparação do aduto 2-alil-1-benzil-ciclohexanol (91)	80
5.13.1 – Preparação da solução de $\text{ZnCl}_2/\text{LiCl}$ (1,1/1,5 mol L^{-1})	80
5.13.2 – Preparação de 91 por adição de organozinco do tipo $\text{Bz}_2\text{ZnCl.MgCl}_2.\text{LiCl}$ à carbonila	80
5.13.3 – Preparação de 91 por adição de organozinco do tipo $\text{BzZnCl.MgCl}_2.\text{LiCl}$ à carbonila	81
6 – REFERÊNCIAS	83
Anexos	88

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – A doença de Chagas

A doença de Chagas é uma infecção endêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e é um dos maiores problemas de saúde pública da América Latina, afetando aproximadamente 15 milhões de pessoas.^[1-4] Foi descrita pela primeira vez no ano de 1909 por Carlos Chagas, pesquisador do Instituto Osvaldo Cruz.^[5]

O transmissor do mal de Chagas é um inseto conhecido popularmente como barbeiro, de hábitos noturnos que se alimenta exclusivamente de sangue de animais vertebrados. Por viver em locais próximos à sua fonte de alimentação, é comumente encontrado em frestas de casas de pau a pique, camas, colchões, ninho de aves, troncos de árvores, entre outros.^[5]

O barbeiro contrai o parasita por via de sangue contaminado de seus hospedeiros naturais (como por exemplo, bovinos), ou mesmo de sangue humano contaminado. A transmissão aos seres humanos ocorre quando este inseto portador pica uma pessoa sadia, deixando no local as fezes contendo o protozoário, que penetra na pele após o indivíduo coçar o local, facilitando a entrada do parasita na corrente sanguínea do hospedeiro final.^[6] A infecção não é transmitida apenas pela picada do inseto vetor, mas também por transfusões de sangue de uma pessoa infectada para outra sadia, ou de uma mãe para seus filhos.^[7]

O tratamento da doença de Chagas é baseado na administração dos nitroderivados benznidazol (Rochagan, Rodaniz) e nifurtimox (Lampit) (Figura 1),^[8-10] porém esse tratamento é limitado à fase aguda da doença, período de 6-8 semanas

(raramente fatal), após o qual 30-40 % dos infectados apresentam alterações clínicas como manifestações cardíacas e/ou digestivas características da fase crônica e de tempo indefinido.^[1,3,4]

Figura 1: Estruturas moleculares dos nitroderivados benznidazol e nifurtimox utilizados no tratamento da doença de Chagas.

Uma desvantagem dos fármacos benznidazol e nifurtimox é o preço elevado desses medicamentos, que são ministrados por um intervalo de tempo relativamente alto, acarretando em um tratamento incompleto em muitos casos, devido a desistências. Por exemplo, a posologia de nifurtimox é de 10 mg por quilograma de massa corpórea de três a quatro vezes por dia, durante 60 a 120 dias.^[4,8] A dose diária do benznidazol é de 5-7 mg por quilograma corpóreo, devendo ser dividida em duas doses diárias por um período de 30-60 dias.^[10,11] Outro problema é o aparecimento de efeitos colaterais após longos períodos de tratamento, como reações dermatológicas suaves. O efeito adverso mais severo, mas também reversível, é a depressão da medula óssea, evidenciado como neutropenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica idiopática.^[8] Pacientes imunodeficientes infectados podem apresentar manifestações clínicas incomuns, como lesão cutânea, complicação do sistema nervoso central e/ou lesões cardíacas sérias, relativo à reativação da infecção.^[12]

Devido à situação atual, há a necessidade de se desenvolver novos compostos com atividade tripanossomicida. Uma classe que merece atenção é a dos diterpenos icetexanos, compostos isolados de fontes naturais e que apresentam atividades biológicas diversas.

1.2 – Diterpenos Icetexanos

Os icetexanos são uma família de produtos naturais diterpenóicos isolados de uma variedade de plantas terrestres. Esses compostos apresentam um conjunto de atividades biológicas interessantes que, combinados com suas características estruturais, geram interesse significativo à comunidade sintética. Biossinteticamente, acredita-se que o esqueleto icetexano é formado a partir do esqueleto abietano, mais comum, dando origem a um sistema tricíclico 6-7-6 que tem o nome sistemático 9(10→20)-abeo-abietano. A Figura 2 apresenta o esqueleto icetexano.^[13]

Figura 2: Estrutura do esqueleto icetexano.

Os produtos naturais icetexanos que foram isolados até o momento variam muito no grau de oxigenação e oxidação em cada anel, levando a um leque diverso de estruturas e atividades biológicas. Embora não exista um esquema de classificação formal para icetexanos, eles podem ser divididos logicamente em

várias subclasses baseado na presença ou ausência de oxigênio nas posições C₃, C₁₁, C₁₄ e C₁₉. (vide Figura 2). A Figura 3 ilustra alguns produtos naturais com esqueleto icetexano com potencial biológico: o pisiferanol apresenta atividade bactericida, o barbatusol apresenta atividade hipotensiva, o brussanol mostrou ser citotóxico a células Sf9 de inseto e a células cancerígenas P388 de camundongos (assim como a grandiona) e a komaroviquinona apresenta atividade tripanossomicida.^[13]

Figura 3: Alguns produtos naturais com esqueleto icetexano de interesse biológico.

1.3 – Biossíntese de esqueletos terpenóicos

Existem duas classes de produtos naturais, os metabólitos primários e os metabólitos secundários. Os metabólitos secundários são específicos a espécies

particulares ou de ocorrência limitada. Também se pode dizer que metabólitos secundários, em geral, não apresentam efeito aos organismos que os produzem, embora eles possam ter efeito dissuasor em predadores ou competidores.^[14]

Metabólitos secundários, como os terpenóides, são todos produzidos a partir de um número relativamente pequeno de intermediários chave, que advêm de vias metabólicas primárias.^[14] Cerca de 30.000 terpenóides são conhecidos atualmente, sendo que sua estrutura básica segue um princípio geral, baseado na união consecutiva de resíduos 2-metilbutano (menos preciso, mas comumente referido como unidades isopreno), fornecendo o esqueleto de carbono dos terpenóides. Esta é a regra do isopreno, elaborada por Ruzicka e Wallach^[15] e, por esta razão, os terpenóides são também denominados de isoprenóides. Na natureza, os terpenóides ocorrem predominantemente como hidrocarbonetos, alcoóis e seus glicosídeos, éteres, aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e ésteres. Dependendo do número de subunidades isopreno, pode-se classificar os terpenóides como hemiterpenos (5 carbonos, 1 resíduo isopreno), (mono)terpenos (10 carbonos, 2 resíduos isopreno), sesquiterpenos (15 carbonos, 3 resíduos isopreno), diterpenos (20 carbonos, 4 resíduos isopreno), sesterterpenos (25 carbonos, 5 resíduos isopreno), triterpenos (30 carbonos, 6 resíduos isopreno), tetraterpenos (40 carbonos, 8 resíduos isopreno) e politerpenos com esqueleto de $(C_5)_n$ carbonos, onde $n > 8$.^[15]

A parte isopropil do 2-metil-butano é definida como “cabeça” e o resíduo etil é definido como “cauda” (Figura 4). Nos *mono*-, *sesqui*-, *di*- e sesterterpenos, as unidades são conectadas umas as outras por ligação do tipo “cabeça-cauda”, enquanto que os *tri*- e tetraterpenos contêm uma conexão “cauda-cauda” no centro de seus esqueletos de carbono.^[15]

Figura 4: Ilustração das posições “cabeça” e “cauda” no resíduo de 2-metil-butano.

Existem muitos blocos de construção para a biossíntese de metabólitos secundários: acetato, mevalonato, shikimato e aminoácidos. Dentre estes, os mevalonatos (derivados do acetil-tiocoenzima A) são os progenitores dos terpenóides e esteróides.^[14]

A biossíntese do ácido mevalônico (MVA) é iniciada com uma condensação de Claisen entre duas moléculas de acetil-SCoA, catalisada pela enzima acetoacetilSCoA tiolase. O segundo passo, catalisado pela enzima hidroximetilglutaril-SCoA (HMG-SCoA) sintase, é formalmente uma reação aldólica e a subsequente redução enzimática com NADPH + H⁺ na presença de água e da HMG-SCoA forma o ácido mevalônico, que é subsequentelemente fosforilado por ATP para produzir o MVA-5-pirofosfato e essa sulfodescarboxilação fornece o isopentenildifosfato (IPP), a primeira das unidades isoprenos biogénicas. A isomerização estereoespecífica na presença de uma isomerase contendo grupos SH, então, gera outra unidade de cinco carbonos, o dimetilalil pirofosfato (DMAPP) (Esquema 1). O grupo alílico eletrofílico CH₂ do DMAPP e o grupo metileno nucleofílico do IPP se unem, fornecendo um terpeno. A adição de outra unidade de IPP a um terpeno, fornece um sesquiterpeno.^[14,15]

Esquema 1: Biossíntese de unidades de cinco membros de carbono IPP e DMAPP.

Os diterpenos são produzidos através da condensação do farnesil pirofosfato (i) com IPP (Esquema 2) formando o intermediário pirofosfato genérico (ii) e, a seguir, o carbocátion (iii), que é o progenitor da maioria dos diterpenos.^[14]

Esquema 2: Biossíntese de diterpenos a partir de unidades de cinco carbonos.

Uma vez formado o esqueleto diterpenóico tricíclico (Esquema 2), acredita-se que a obtenção biossintética de um esqueleto icetexano é possível através da passagem por um intermediário constituído de carbocátion primário (formado pela perda de um grupo hidreto ou um grupo hidróxido, Esquema 3), o que possibilita a migração da ligação C9-C20, fornecendo o carbocátion terciário, precursor do esqueleto diterpenóico icetexano.^[13]

Esquema 3: Ilustração da obtenção do esqueleto icetexano.

1.4 – O diterpeno icetexano komaroviquinona

A busca de Kiuchi e colaboradores^[16] por novos compostos tripanossomicidas a partir de plantas medicinais usadas no Uzbequistão levou ao isolamento de quatro diterpenos da planta *Darcocephalum komarovi*, dentre os quais o diterpeno icetexano komaroviquinona (Figura 5). Este composto apresentou a maior atividade tripanossomicida contra epimastigotos, a forma replicativa do inseto vetor do *T. cruzi*, com concentração letal mínima de 0,4 μM ($\text{IC}_{50} = 1,0 \mu\text{M}$), sendo um valor 30 vezes menor que o obtido com o benznidazol. Estudos mais profundos, realizados pelo grupo de Urade,^[17] com células humanas HeLa infectadas com a forma tripomastigota apresentaram uma eficácia muito maior, com valor de IC_{50} igual a 9 nM.

Figura 5: Fórmula estrutural da molécula komaroviquinona.

1.4.1 – Atividade tripanossomicida da komaroviquinona

A atividade tripanossomicida de quinonas, como a komaroviquinona, tem sido parcialmente atribuída à formação de espécies de oxigênio reativas (radicais) no interior celular do parasita. Neste processo, a formação dos radicais se dá através de uma reação redox, onde as quinonas são enzimaticamente reduzidas a ânions

radicais. Em condições aeróbicas, estes ânions radicais reduzem o oxigênio molecular a íons superóxido que, por sua vez, causam estresse oxidativo e morte celular. Ao fim deste processo, as quinonas são regeneradas e o ciclo se inicia novamente.^[18]

A enzima *T. cruzi* old yellow (TcOYE), presente no parasita, está envolvida no processo de formação destas espécies reativas de oxigênio. Esta enzima catalisa a mono-redução das quinonas β -lapachona e menadiona (fármacos com atividade tripanossomicida) nos seus respectivos radicais, com concomitante formação de íon superóxido. A precipitação desta enzima (TcOYE) com anticorpos anti-TcOYE aboliu a maior parte da redução destas quinonas, o que identifica a enzima *T. cruzi* old yellow como a principal enzima responsável pelo mecanismo de ação destas quinonas.^[18]

Recentemente, Urade e colaboradores realizaram estes mesmos estudos diretamente com a komaroviquinona, obtendo-se os mesmos resultados descritos anteriormente. O Esquema 4 ilustra o ciclo de redução da komaroviquinona após sua incubação com a enzima *T. cruzi* old yellow na presença de NADPH em condições aeróbicas. Cabe ressaltar que a formação do radical semiquinônico é também observada em condições anaeróbicas.^[17]

Esquema 4: Ciclo redox da komaroviquinona na presença de TcOYE.

A enzima *Trypanosoma cruzi* old yellow (TcOYE) carece de muitos estudos. O conhecimento da estrutura tridimensional da enzima *T. cruzi* old yellow (TcOYE), bem como de que forma esta enzima interage com determinadas quinonas com atividade tripanossomicida, seria de suma importância para o entendimento do seu mecanismo de ação e para o desenvolvimento de novas drogas para o combate da doença de Chagas. Neste caso, a química orgânica sintética se mostra como a principal ferramenta para se alcançar novos ligantes a serem utilizados neste tipo de estudo.

É, portanto, de grande importância, estudar rotas de síntese para obtenção da molécula komaroviquinona, visto sua eficiência no combate ao protozoário causadora da doença de Chagas. Porém, poucos grupos de pesquisa estão estudando rotas sintéticas para a obtenção da komaroviquinona. Padwa e colaboradores realizaram estudos da síntese do esqueleto da komaroviquinona^[19,20] e apenas três grupos realizaram a síntese total desta molécula,^[21-24] sendo duas delas enantiosseletivas.^[23]

1.4.2 – Sínteses totais da komaroviquinona

Banerjee e colaboradores elaboraram a primeira rota sintética para a obtenção da (±)-komaroviquinona,^[21] ilustrada no Esquema 5.

O grupo de Banerjee partiu do cloreto **1**, que foi preparado a partir do 1,2,4-trimetóxi-benzeno **3** via seqüências conhecidas. A primeira delas foi a metalação *orto*-dirigida utilizando *n*-BuLi e TMEDA, seguida de adição nucleofílica de CO₂, fornecendo o ácido **4**, que foi esterificado com LiOH e Me₂SO₄, fornecendo o éster **5**. Em seguida, o éster **5** foi tratado com iodeto de metilmagnésio, seguido de tratamento com ácido acético glacial e posteriormente foi realizada uma hidrogenação catalisada por Pd/C, fornecendo o composto **6**, após três etapas. O aromático **6** sofreu uma segunda metalação *orto*-dirigida após o tratamento com *n*-BuLi e com subsequente adição do eletrófilo DMF foi possível obter o aldeído **7**, que posteriormente foi reduzido com NaBH₄, fornecendo o álcool **8** e a partir deste, foi obtido o cloreto **1**, após tratamento com PPh₃ e CCl₄.

A *gem*-dimetilcicloexanona **2** foi preparada a partir de uma adição conjugada de um grupo metila a alil-cicloexanona **10**, obtido por sua vez da enona **9**, um éster metílico análogo ao do éster de Hagemman. O acoplamento de **1** e **2** foi realizada através de uma reação de Barbier, fornecendo o álcool **11**, que após bromação com NBS, forneceu o correspondente bromometilfurano instável **12**, via formação do intermediário bromônio **11a** seguido por uma participação intramolecular do grupo hidroxila. O posterior tratamento de **12** com excesso de NBS forneceu o anel aromático bromado **13**. A seguir, foi realizada uma fragmentação de **13** com ácido acético e zinco ativado, fornecendo o composto **14**. A obtenção de **15** através de uma reação de Heck foi a etapa chave desta proposta.

Esquema 5: Rota sintética elaborada por Banerjee e colaboradores para a obtenção da (±)-komaroviquinona.

Banerjee observou que para substratos mais simples esta conversão foi realizada com bons rendimentos, porém o cicloexanol bromobenzílico substituído **14** sob as mesmas condições dos testes realizados forneceu **15** cristalizado em pequena quantidade, com a maior parte de **14** não reagido. Entretanto, em condições um pouco mais severas (120 horas de refluxo em acetonitrila e substituição de carbonato de potássio por diisopropiletilamina) forneceu **15** com bom rendimento. Finalmente, a clivagem oxidativa de **15** com OsO₄ e NaIO₄ forneceu a hidroxiketona **16**, que se apresentou em equilíbrio com **17**. Em seguida, a oxidação desta mistura com AgO e HNO₃ diluído forneceu a komaroviquinona (**18**) em 14 etapas (pela rota mais longa) com rendimento global de 2 %.

Após a divulgação do trabalho do grupo de Banerjee, Majetich e colaboradores propuseram uma nova rota sintética para a obtenção da (±)-komaroviquinona,^[22] e também apresentaram a primeira síntese total da (+)-komaroviquinona.^[23]

O Esquema 6 apresenta a proposta de síntese racêmica elaborada pelo grupo de Majetich.

A síntese da (±)-komaroviquinona teve início com o ácido benzóico substituído **19**, que foi convertido ao éster **20** em três etapas, após o tratamento deste com cloreto de tionila, etanol e posteriormente com cloreto de isopropilmagnésio. O éster **20** foi transesterificado ao metil-éster **21**, que posteriormente foi bromado com NBS, fornecendo o éster bromado **22**. A seguir, **22** foi convertido ao aril-metil-éter **23** pelo tratamento com metóxido de sódio na presença de cloreto de cobre (I), possibilitando a conversão ao brometo **24** em duas etapas, após tratamento de hidreto de alumínio e lítio e tribrometo de fósforo.

Esquema 6: Rota sintética elaborada por Majetich e colaboradores para a obtenção da (±)-komaroviquinona.

A β -ceto-cetona **25** foi alquilada com o brometo **24** em duas etapas, utilizando hidreto de sódio e sulfato de dimetila, fornecendo a cetona α,β -insaturada **26**. A adição de brometo de vinilmagnésio à **26**, seguida de hidrólise ácida branda completou a preparação do precursor **27**. Esta reação de Grignard requereu ativação da carbolina C(5) por cloreto de cério, provavelmente devido ao impedimento estérico imposto pelos substituintes *gem*-dimetilas em C(4). O intermediário chave **28** desta rota sintética foi obtido pela ciclização de **27** na presença de TiCl_4 , que atuou como catalisador.^[25] A hidrogenação de **28** e posterior tratamento com etóxido de potássio levou à formação da cetona **29**, termodinamicamente favorável e a redução desta com L-selectrida forneceu o respectivo álcool que foi diretamente acetilado, fornecendo o acetato **30**. O aquecimento de **30** com persulfato de potássio, sulfato de cobre hidratado e reagente de Jones forneceu a cetona **31**, que foi saponificada com hidróxido de potássio, fornecendo o álcool **32**. Este, por sua vez, foi tratado com excesso de cloreto de tionila, levando à formação do alceno **33**, que tratado com NBS na presença de acetona e água, fornecendo a bromohidrina **34**. O posterior tratamento de **34** com hidreto de tri-*n*-butilestanho e AIBN (azobisisobutironitrila) reduziu o brometo, formando o álcool **16**, que tratado com AgO e HNO_3 7 N, forneceu, finalmente, a komarokinona (**18**) em 21 etapas com rendimento total de 8 %.

Uma vez realizada a síntese da ($\pm$)-komaroviquinona, o grupo de Majetich realizou a síntese da (+)-komaroviquinona (Esquema 7), utilizando o intermediário **26** de sua síntese racêmica.

32

forneendo o intermediário chave desta rota sintética. Quando a dienona **38** foi tratada com NBS em ácido acético glacial, *trans*-bromo acetato **39** foi produzido como uma mistura racêmica. A remoção de um átomo de bromo de **39** usando condições de radical forneceu o acetato racêmico **40**, que sofreu redução assimétrica através do procedimento de Corey (redução CBS), fornecendo a mistura diastereoisomérica **41**, que foi convertida à mistura isomérica do alceno **42**, utilizando o protocolo de transposição alílica de Myers. A remoção da mistura de acetato pela redução com hidreto de alumínio e lítio, seguida pela oxidação dos alcoóis benzílicos resultantes com reagente de Jones, forneceu a cetona (*S*)-**33**. O tratamento de **33** com NBS na presença de água forneceu a bromohidrina **34**, que após tratada com hidreto de tri-*n*-butil estanho e AIBN levou a cetona (*S*)-**16**. Esta, após tratamento com AgO e HNO₃ 7 N forneceu a komaroviquinona (**18**), em 13 etapas com rendimento global menor que 14 %, partindo do intermediário **26**.

O último trabalho que reportou a síntese total da komaroviquinona até o presente momento foi o de Suto e colaboradores^[24], ilustrado no Esquema 8.

Esquema 8: Rota sintética elaborada por Suto e colaboradores para a obtenção da (±)-komaroviquinona.

Esta rota sintética tem início com o brometo **24**, que, após ter sido tratado com zinco formando **43**, foi adicionado ao alceno **44** através de uma reação de acoplamento de Negishi sob condições brandas na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, fornecendo o éster **45**. A hidrólise do éster **45** seguida da reação de ciclização forneceu a lactona **46**. Esta foi iodada com NIS em presença de quantidade catalítica de ácido, fornecendo o iodeto **47**. A obtenção do intermediário chave **16**, que se apresentou em equilíbrio com sua forma cetol **17** em solução, foi realizada após o tratamento de **47** com cloreto de isopropilmagnésio, com subsequente ciclização nucleofílica intramolecular. A oxidação direta dessa mistura com AgO em HNO_3 diluído, forneceu a komaroviquinona, obtida em 12 etapas com rendimento de 44 %, para as últimas 5 etapas.

2 – OBJETIVO E ESTRATÉGIA SINTÉTICA

2.1 – Objetivo

Tendo em vista os interessantes dados descritos anteriormente acerca da komaroviquinona, constitui-se como objetivo deste projeto a avaliação de uma rota sintética para a síntese deste tripanossomicida, em sua forma racêmica, utilizando uma estratégia de abertura de epóxidos com derivados de aril-lítio ou aril-magnésio, sendo esta a etapa chave desta proposta (Esquema 9).

Esquema 9: Ilustração da abertura de epóxido (etapa chave) para a obtenção da komaroviquinona.

2.2 – Estratégia sintética

Devido à grande importância dos produtos naturais da classe dos diterpenos icetexanos, o presente trabalho constitui-se em estudos visando a obtenção da (±)-komaroviquinona por uma rota sintética mais curta (9 etapas) em comparação com as descritas na literatura (Esquema 10). Nesta proposta, a etapa chave é a reação de abertura de epóxidos por aril-lítios ou aril-magnésios. Com esta estratégia pretende-se contornar os pontos críticos apresentados nas estratégias de síntese já relatadas na literatura,^[21-24] como o baixo rendimento nas etapas principais.

Esquema 10: Análise retrossintética proposta para a síntese da (±)-komaroviquinona.

Esta rota sintética tem início com a enona comercial **69**, que pode ser convertida ao epóxido **77** em duas etapas. Em um primeiro momento realizar-se-á uma adição de Michael para fornecer a respectiva cetona. Posteriormente, através de uma reação de epoxidação de Corey-Chaykovsky, pode-se obter o epóxido **77**. O aromático **6a** pode ser preparado em 3 etapas com rendimento global de 80 %. A reação de adição procederá por uma reação entre (**77**) e (**6a**). Partindo do aduto, seguida de oxidação da olefina terminal, é possível realizar uma reação de acilação de Friedel-Crafts que fornecerá uma cetona tricíclica. Com mais duas etapas, pode-se preparar a (±)- komaroviquinona.

Estudos anteriores realizados no grupo do professor Burtoloso,^[26] utilizando uma oxirana e um organometálico similares ao do presente trabalho, porém mais

simples, apontaram que é possível realizar esta etapa de abertura de anel (Esquema 11).

Esquema 11: Reação de abertura de epóxido realizado pelo prof. Burtoloso e colaboradores.

Cabe ressaltar, que esta estratégia permite também a síntese de outros diterpenos icetexanos. Por exemplo, o mesmo trabalho do prof. Burtoloso e colaboradores^[26] apresentou um estudo modelo para a obtenção de um análogo do diterpeno brussanol, sendo este obtido em apenas três etapas a contar da etapa de abertura de epóxido (Esquema 12).

Esquema 12: Ilustração da obtenção do análogo do brussanol em 3 etapas.

2.3 – O diterpeno icetexano brussanol

O gênero *Salvia* tem sido utilizado em todo o mundo desde tempos remotos na medicina popular devido ao seu espectro amplo de atividade como agente bactericida, cardioativador, antidiabético, antiinflamatório, analgésico, fungicida,

antioxidante, entre outros. Esse gênero é representado, entre outras, pela espécie *Salvia broussonetii*, espécie em extinção que cresce em solos antigos da ilha do Tenerife e, por esta razão, é impossível coletar a quantidade suficiente de material para estudos.^[27]

O interesse de Fraga e colaboradores nas raízes dessas plantas, fez com que o grupo obtivesse uma cultura volumosa dessa raiz e através de estudos fitoquímicos descobriram dois novos diterpenos, entre eles o brussonol (Figura 6).^[27]

Figura 6: Fórmula estrutural da molécula brussonol.

Estudos citotoxicológicos realizados pelo grupo de Fraga apontaram que o brussonol apresentou citotoxicidade moderada em células de ovários do inseto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) e células de ovário do mamífero hamster chinês (CHO).^[27] Posteriormente, Takeya e colaboradores demonstraram a atividade citotoxicológica do brussonol às células P388 leucêmicas de camundongo, cujo valor de IC₅₀ foi de 1,9 µg/mL.^[28]

Atualmente apenas dois grupos realizaram a síntese total do brussonol,^[29-30] enquanto um grupo realizou a síntese formal deste.^[31]

2.3.1 – Sínteses totais e síntese formal do brussanol

A primeira síntese total foi realizada por Sarpong e colaboradores.^[29] A rota sintética elaborada pelo grupo é ilustrada no Esquema 13.

A rota sintética começou na formilação do isopropil veratrol **48**, seguida da reação de Wittig do aldeído resultante com o ilídeo estabilizado carbetoximetilideno trifenilfosforana, que forneceu o enoato **49**. A hidrogenação com catalisador de Adam seguida por saponificação do etil-éster **49** forneceu o ácido **50** em duas etapas. A acilação de Friedel-Crafts do correspondente cloreto de ácido forneceu a indanona **51**, que após alquilação direta com o iodeto **52**, formou prontamente o álcool correspondente. A polialquilação de **51** foi evitada por uma reação de Claisen com reagente de Mander, que adicionou um grupo carbometoxila, sendo seguida de alquilação, fornecendo o β -ceto-éster **53**. A saponificação de **53** foi realizada com subsequente descarboxilação ao término da reação. A redução da carbonila resultante seguida por uma desidratação forneceu o alquinil-indeno **54**. A reação de ciclização de **54** constituiu a etapa chave desta rota.^[29] Uma vez que **54** apresentou baixa reatividade, atribuída à presença das *gem*-metilas adjacentes ao alcino, Sarpong e colaboradores realizaram estudos a fim de encontrar as melhores condições reacionais, uma vez que para substratos mais simples, essa ciclização na presença de GaCl_3 ocorreu com bons rendimentos. A condição ótima mostrou ser aquela onde **54** reagiu com GaCl_3 na presença de peneira molecular, fornecendo o triciclo **55** com bom rendimento.^[32] Foi realizada uma epoxidação em **55**, fornecendo o epóxido **56**, que foi tratado com ácido trifluoracético, fornecendo o alceno **57**, que posteriormente foi oxidado à cetona **58** em duas etapas.

Esquema 13: Rota sintética elaborada por Sarpong e colaboradores para a obtenção da (±)-brussonol.

O tratamento de **58** com base levou à formação do álcool **59** e este foi submetido às condições de oxidação de Barton, fornecendo o hemicetal **60**. A clivagem das metoxilas forneceu o brussanol (**61**) em 17 etapas com rendimento total de 8 %, partindo do isopropil veratrol.^[29]

No ano seguinte, o grupo de Majetich apresentou uma rota de síntese assimétrica para obtenção do brussanol (Esquema 14).^[30]

Esquema 14: Rota sintética elaborada por Majetich e colaboradores para a obtenção do (-)-brussanol.

A síntese foi iniciada com a enona **62**, intermediário chave desta proposta. A redução assimétrica da carbonila pelo procedimento de Corey (redução de CBS) produziu o álcool alílico **63**. Foi utilizado o procedimento de transposição alílica do tipo Mitsunobu-Myers em **63** para fornecer o alceno (5S)-**64**. A epoxidação de **64**

com *m*-CPBA forneceu o epóxido **65** que posteriormente foi aberto com hidreto de alumínio e lítio, fornecendo o álcool **66**. O tratamento de **66** com excesso de etanotiolato de sódio quente clivou as metoxilas, formando o álcool **67**, que foi tratado com Ag₂CO₃, fornecendo o álcool **68**. Quando **68** foi aquecido no escuro em éter dietílico, houve o favorecimento da forma enólica do equilíbrio tautomérico, o que possibilitou a formação do brussanol (**61**) em 8 etapas com rendimento total de 18 %, a partir da enona **62**.

A última rota sintética proposta até o presente momento foi a elaborada por Jennings e colaboradores (Esquema 15).^[31]

Esquema 15: Rota sintética elaborada por Jennings e colaboradores para a síntese formal do (±)-brussanol.

Sob as condições descritas por Reetz, a adição conjugada de cloreto de metilmagnésio à enona **69**, catalizada por CuI.2LiCl, na presença de TMSCl, formou o silil enol éter **70**. O tratamento de **70** com *n*-BuLi e iodeto de alila forneceu a cetona **2**.

Veratrol **72** foi tratado com *n*-BuLi e acetona, fornecendo o álcool benzílico **73**. O tratamento de **73** com ácido prótico promoveu a desidratação do álcool, formando **74** e a hidrogenação deste formou o isopropil veratrol **48**. Uma segunda metalação *orto*-dirigida em **48** com adição eletrofílica de iodeto de metila forneceu o aromático **72**. A litiação benzílica direta de **71** com adição eletrofílica de **2** forneceu o álcool terciário **75**. A oxidação da olefina terminal de **75** via ozonólise, em presença de metanol, permitiu a ciclização, formando o cetal **76**, que foi tratado com BF₃.Et₂O, fornecendo o triciclo **60**, sendo que em mais uma etapa, descrita na literatura,^[29] é possível obter o brussonol (**61**). A síntese formal do brussonol foi realizada em 6 etapas (rota mais longa), com rendimento total de 10 %, até o intermediário **60**.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 – Preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (**2**) e do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (**77**)

A primeira etapa do estudo visando às sínteses da (±)-komaroviquinona e do (±)-brussonol consistiu na formação do anel A (vide Esquema 10). Com esta finalidade, um estudo foi realizado para se obter a cetona **2** a partir da enona comercial 3-metil-2-cicloexen-1-ona (**69**), através de uma reação “*one pote*”. Uma vez sintetizada a cetona **2**, foi possível produzir o epóxido **77**, empregando-se uma reação de Corey-Chaykovsky, sendo este epóxido o precursor do anel A da komaroviquinona e do brussonol (Esquema 16).

Esquema 16: Ilustração da obtenção do epóxido **77** a partir da enona **69**.

3.1.1 – Preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (**2**)

Com a finalidade de se obter a cetona **2** em uma única etapa, testes baseados em modificações da literatura^[33-35] foram realizados para preparar **2** a partir da enona comercialmente disponível **69**, segundo o Esquema 17.

Esquema 17: Ilustração da obtenção da cetona **2** em uma etapa a partir de **69**.

O primeiro passo dessa etapa consistiu em uma reação de adição de Michael, cujos compostos de organocobre formados (utilizados para favorecer a adição 1,4) foram derivados do brometo de metilmagnésio ou metil-lítio, dependendo do experimento realizado, além de diversos sais de cobre. Os eletrófilos empregados no aprisionamento do enolato foram o brometo e o iodeto de alila. Neste estudo, foram avaliados também dois co-solventes diferentes (HMPA e DMPU).

Vários testes foram realizados com o objetivo de se determinar as melhores condições reacionais para a obtenção de rendimentos aceitáveis. Essas condições compreendem o excesso de haleto de alila a ser utilizado, em qual solvente deveria ser feita a solução deste haleto, qual o tempo necessário à conversão da cetona **2** e qual o melhor sal de cobre (I) a ser utilizado. Foi testada a eficiência de se utilizar o reagente de Gilman ou um organocuprato derivado do reagente de Grignard. A Tabela 1 apresenta os rendimentos obtidos e os detalhes experimentais utilizados para cada síntese realizada.

Tabela 1: Reagentes utilizados para os testes de síntese da cetona **2**

Entrada	Organo-metálico ^a	Sal de cobre ^a	Co-solvente ^a	Eletrófilo ^a	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
01 ^[33,34]	MeLi (2,5)	CuBr (1,4)	-	brometo de alila (1,9)	25	20	23
02 ^[33,34]	MeLi (2,8)	CuBr (1,4)	DMPU (10)	brometo de alila (2,0)	25	18	16
03 ^[33,34]	MeLi (2,6)	CuCN (1,9)	DMPU (5,4)	brometo de alila (2,0)	25	2,0	27
04 ^[33,34]	MeLi (2,3)	CuI (1,2)	HMPA (11)	brometo de alila (5,3)	25	18	-
05 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,0)	CuBr (0,05)	DMPU (5,1)	brometo de alila (2,0)	25	18	10
06 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,0)	CuBr (0,05)	DMPU (5,4)	brometo de alila (1,9)	25	14,5	22
07 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,0)	CuBr (0,05)	HMPA (3,7)	brometo de alila (1,9)	25	19,5	6
08 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,0)	CuBr (0,4)	HMPA (3,7)	brometo de alila (1,9)	25	18,5	16
09 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,5)	CuCN (0,07)	HMPA (3,7)	brometo de alila (2,8)	25	15	50
10 ^[34,35]	H ₃ CMgBr (1,2)	CuI (0,05)	DMPU (5,4)	brometo de alila (2,6)	25	6,0	22
11 ^[34]	H₃CMgBr (1,7)	CuBr.SMe₂ (0,04)	DMPU (6,3)	brometo de alila (3,5)	25	4,5	65
12 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,7)	CuBr.SMe ₂ (0,04)	DMPU (4,7)	iodeto de alila (3,3)	25	2,5	56
13 ^[34]	H ₃ CMgBr (1,7)	CuBr.SMe ₂ (0,04)	HMPA (4,3)	brometo de alila (3,5)	25	4,0	43

^(a) as grandezas entre parênteses referem-se ao número de equivalentes em mols adicionados em relação ao número de mols de enona **69** utilizada

^(b) neste experimento foi utilizado 0,1 equivalentes de LiCl em relação ao número de mols de **69**

O protocolo experimental mais eficaz foi o referente à entrada 11, devido ao rendimento de 65 %, resultado obtido quando utilizado a enona **69**, o DMPU, o brometo de alila (recém destilados) e o CuBr.SMe₂. Foi observado que quando a síntese era realizada alguns dias após o tratamento dos reagentes, o rendimento da reação diminuía e, por esta razão, a síntese passou a ser realizada no máximo algumas horas após os reagentes terem sido destilados. Nestas condições observou-se que o organocuprato derivado do brometo de metilmagnésio foi mais eficiente na adição 1,4 e para a formação deste organocuprato foi necessário 30 a 40 minutos e não 2 horas, como descrito na literatura.^[34] O tempo de reação também foi menor que o descrito na literatura consultada, sendo necessário apenas 4 horas de agitação a temperatura ambiente.^[34]

Deve-se ressaltar que um rendimento de 65 % na conversão da enona **69** à cetona **2** é aceitável, por se tratar de uma reação “*one pote*”. Na literatura^[21,31] são encontrados dois trabalhos envolvendo a preparação da cetona **2**. Os rendimentos são similares ao apresentado (57 %), entretanto estas sínteses foram realizadas em três^[21] e duas^[31] etapas (vide Esquemas 5 e 16, respectivamente), o que evidencia a vantagem do presente protocolo. Os rendimentos desta conversão, após determinada as melhores condições reacionais, ficaram na faixa entre 54-65%.

Através de uma análise de RMN¹H, pôde-se confirmar a síntese do produto **2** devido ao aparecimento de um singlete na região de 1 ppm, referente a adição de um grupo metila. O aprisionamento com o haleto de alquila foi confirmado pela presença de sinais de hidrogênio olefínicos nas regiões entre 5,8 e 5,0 ppm. A análise de RMN¹³C corrobora esses dados devido a presença de dois sinais em 137,8 ppm e 115,1 ppm referentes a carbonos de olefina. A Figura 7 apresenta as expansões do espectro de RMN¹H referentes aos dados citados anteriormente.

Figura 7: Expansões do espectro de RMN¹H da cetona **2** evidenciando a presença dos hidrogênios de olefina e dos hidrogênios dos dois grupos metilas.

3.1.2 – Preparação do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (**77**)

Com a cetona **2** preparada, pôde-se preparar a oxirana **77**, de acordo com o Esquema 18.

Esquema 18: Ilustração da obtenção do epóxido **77** a partir da cetona **2**.

O epóxido **77** foi produto da reação de epoxidação de Corey-Chaykovsky, onde dois íldeos de enxofre foram avaliados (obtidos pelo tratamento dos respectivos iodetos de trimetilsulfônio e sulfoxônio com hidreto de sódio ou *terc*-butoxido de potássio). A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 2: Reagentes utilizados para os testes de síntese da oxirana **77**

Entrada	Sal de enxofre ^a	Base ^a	Temp. (°C)	Tempo(h)	Rend. (%)
14 ^[26]	(CH ₃) ₃ S ⁺ (O)I ⁻ (1,5)	<i>t</i> -ButO ⁻ K ⁺ (1,5)	25	28	13
15 ^[31]	(CH ₃) ₃ S ⁺ I ⁻ (1,8)	NaH (1,8)	0	2,5	69
16 ^[31]	(CH ₃) ₃ S ⁺ I ⁻ (2,0)	NaH (2,0)	25	7,5	53
17 ^[31]	(CH ₃) ₃ S ⁺ (O)I ⁻ (2,0)	NaH (2,0)	25	22	32
18 ^[31]	(CH ₃) ₃ S ⁺ I ⁻ (2,0)	NaH (2,0)	25	22	41
19 ^[31]	(CH ₃) ₃ S ⁺ I ⁻ (2,0)	NaH (2,0)	65	4,5	28
20^[26]	(CH₃)₃S⁺I⁻ (1,7)	<i>t</i>-ButO⁻K⁺ (1,7)	25	1,5	89
21 ^[26]	(CH ₃) ₃ S ⁺ (O)I ⁻ (1,6)	<i>t</i> -ButO ⁻ K ⁺ (1,6)	65	21	-

^(a) as grandezas entre parênteses referem-se ao número de equivalentes em mols de sal de enxofre e base adicionados em relação ao número de mols da cetona **2**. O solvente utilizado em todos os testes foi DMSO

O procedimento^[26] inicialmente estudado foi baseado na formação do metilídeo dimetilsulfoxônio por tratamento do iodeto de trimetilsulfoxônio com *tert*-butóxido de potássio. Outro protocolo^[31] estudado foi baseado no tratamento do iodeto de trimetilsulfônio com hidreto de sódio, formando o metilídeo de dimetilsulfônio. Permutou-se também as bases para a obtenção dos respectivos ilídeos. Como se pôde observar na Tabela 2, o melhor resultado foi alcançado quando o iodeto de trimetilsulfônio foi tratado com *tert*-butóxido de potássio (Entrada 20), devido ao rendimento obtido e ao tempo de reação. Uma vez que o metilídeo dimetilsulfônio é menos estabilizado (portanto, mais reativo) que o metilídeo dimetilsulfoxônio, os rendimentos referentes às Entradas 14, 17 e 21 foram baixos.

Através de uma análise de RMN¹H, pôde-se confirmar a síntese do produto **77** devido ao aparecimento de dois dubletos, um na região de 2,7 ppm ($J = 4,0$ Hz) e outro na região de 2,5 ppm, ($J = 4,0$ Hz) referente aos hidrogênios do grupo metileno do anel de oxirana. Cabe mencionar que a constante de acoplamento de 4,0 Hz observado no espectro para os dubletos em 2,7 ppm e 2,5 ppm é característica de acoplamento geminal em oxiranas. A análise de RMN¹³C apontou a ausência do

sinal com deslocamento químico em 212,4 ppm, característico do carbono da carbonila de **2**, fato corroborado pela análise por espectroscopia na região do infravermelho, que apresentou a ausência da banda de absorção na região de 1705 cm^{-1} , característica do estiramento axial da ligação C=O. A Figura 8 apresenta a expansão do espectro de RMN¹H referentes aos dados citados anteriormente.

Figura 8: Expansão do espectro de RMN¹H do epóxido **77** evidenciando os hidrogênios metilênicos do anel.

De acordo com estudos realizados no grupo do professor Burtoloso^[26] (Esquema 19) o epóxido **77** obtido apresentaria estereoquímica relativa *cis*. Esta estereoquímica seria proveniente de um ataque equatorial (menor impedimento estérico) do ílideo de enxofre à carbonila de **2**.

Esquema 19: Ilustração do estudo estereoquímico da abertura do epóxido **77a**.

3.2 – Preparação dos aromáticos 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (**48**) e 1,2,4-trimetóxi-3-isopropil-benzeno (**6**)

Uma vez preparado o epóxido **77**, concentrou-se esforços para a obtenção dos aromáticos **48** e **6** (Esquemas 20), que são os anéis B das moléculas do brussonol e komaroviquinona, respectivamente (vide Esquema 10).

Esquema 20: Ilustração da obtenção dos aromáticos **48** (a) e **6** (b).

3.2.1 – Preparação do 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (**48**)

O aromático **48** pode ser preparado a partir do reagente comercialmente disponível 1,2-dimetóxi-benzeno (**72**), como ilustrado no Esquema 21.

Esquema 21: Ilustração da obtenção do aromático **48** em duas etapas.

A síntese do aromático **48** seguiu um procedimento já descrito na literatura^[31] e teve início com o tratamento do veratrol (**72**) com $n\text{-BuLi}$ e posteriormente com acetona seca, formando o álcool terciário **74**. A desidratação seguida de hidrogenação foi realizada a partir do álcool bruto, obtendo-se 28 % de rendimento global.

A fim de se obter um rendimento mais elevado, testou-se outro procedimento para a obtenção de **48** a partir do aldeído comercialmente disponível 2,3-dimetóxi-benzaldeído, como ilustrado no Esquema 22.^[19,36,37]

Esquema 22: Ilustração da obtenção do aromático **48** em 4 etapas.

A primeira etapa desta nova metodologia consistiu em uma reação de oxidação de Pinnick, que converteu o aldeído **78** ao respectivo ácido **79**. Em duas etapas foi possível obter o álcool terciário **73**, após tratamento de **79** com cloreto de tionila em metanol, originando o respectivo éster metílico **80**. Este, por sua vez, foi convertido à **73** pela adição nucleofílica de brometo de metilmagnésio à carbonila do éster. Finalmente pôde-se obter o aromático **48** após desidratação de **73** seguida de hidrogenação ao longo de 4 etapas totais com rendimento global de 51 %. Apesar do aumento do número de etapas necessárias para a obtenção do produto alvo **48**, o rendimento global deste procedimento foi superior ao da proposta inicial, sendo este caminho o escolhido para a síntese do aromático **48**.

A análise de RMN¹H confirmou a obtenção de **48** devido à presença de um tripleto referente a 1 hidrogênio aromático com deslocamento químico de 7,0 ppm ($J = 8,0$ Hz, característico de acoplamento *orto*), dois duplo dubletos em 6,8 ppm e 6,7 ppm ($J = 8,0$ Hz, característico de acoplamento *orto* e $J = 2,0$ Hz, característico de acoplamento *meta*) referentes a outros 2 hidrogênios aromáticos. Também foi observado um multiplete na região entre 3,5-3,2 ppm, característico de hidrogênio ligado ao carbono terciário do grupo isopropil e um dubleto na região de 1,2 ppm referentes a 6 hidrogênios dos dois grupos metilas. A análise de RMN¹³C apresentou um sinal em 23,4 ppm, característico das duas metilas, confirmando a obtenção do aromático **48**. A Figura 9 apresenta as expansões do espectro de RMN¹H referentes aos dados citados anteriormente.

Figura 9: Expansões do espectro de RMN¹H do aromático **48** evidenciando a presença dos hidrogênios aromáticos e de hidrogênio ligado a carbono terciário.

3.2.2 – Preparação do 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi -benzeno (**6**)

O aromático **6** pôde ser preparado a partir do reagente comercialmente disponível 1,2,4-trimetóxi-benzeno (**3**), como ilustrado no Esquema 23.

Esquema 23: Ilustração da obtenção do aromático **6** em duas etapas.

Ao contrário do aromático **48**, a preparação de **6** foi mais simples, sendo possível obtê-lo em duas etapas, a partir do aromático comercial **3**^[36] (este procedimento não se mostrou eficiente na preparação do aromático **48**). Inicialmente a metalação *orto*-dirigida de **3**, seguida de adição do eletrófilo cloroformato de benzila e posterior tratamento com brometo de metilmagnésio forneceu o álcool terciário **81**. Após o término da reação e extração de **81**, sem a necessidade de

purificação prévia, seguiu-se a desidratação do álcool seguida de hidrogenação, fornecendo o aromático **6**.

A análise do espectro de RMN¹H confirmou a síntese de **6** devido a presença de dois dubletos com deslocamentos químicos 6,7 ppm ($J = 10,0$ Hz, característico de acoplamento *orto*) e 6,6 ppm ($J = 10,0$ Hz, característico de acoplamento *orto*) referentes a 1 hidrogênio cada. Um multiplete com deslocamento químico 3,5 ppm, característico de hidrogênio ligado ao carbono terciário do grupo isopropil e a um dublete com deslocamento químico de 1,31 ppm referentes a 6 hidrogênios, característicos dos hidrogênios dos dois grupos metilas. A Figura 10 apresenta as expansões do espectro de RMN¹H referentes aos dados citados anteriormente.

Figura 10: Expansões do espectro de RMN¹H do aromático **6** evidenciando a presença dos hidrogênios aromáticos e de hidrogênio ligado a carbono terciário.

3.3 – Estudos de abertura do epóxido **77**

Uma vez preparados os aromáticos **48** e **6**, seguiu-se para a execução da etapa chave da rota sintética proposta, a abertura de epóxido por aril-lítio, segundo o Esquema 24.

Esquema 24: Ilustração do estudo de abertura do epóxido **77** com os aromáticos **4** (a) e **6** (b).

Inicialmente, testou-se as condições estudadas no Grupo do professor Burtoloso,^[26] de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3: Condições experimentais para os testes da síntese de **75** e **8**)

Entrada	Aromático (a)	Base (a)	Solvente	Agente complexante	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
22	48 (3,0)	<i>n</i> -BuLi (3,0)	THF	TMEDA	refluxo	2	-
23	6 (3,0)	<i>n</i> -BuLi (3,0)	THF	TMEDA	refluxo	2	-

^a número de equivalentes em relação ao número de mols do epóxido **77**

O estudo modelo realizado pelo professor Burtoloso^[26] e colaboradores mostrou-se eficiente, mas, como observado na Tabela 3, quando esta metodologia foi aplicada às moléculas reais de interesse, não foram obtidos resultados positivos. Acredita-se que a presença dos dois grupos metilas em **77**, bem como a maior complexidade dos compostos aromáticos, dificultaram a aproximação do ânion de lítio ao grupo metilênico da oxirana e, por esta razão, a abertura de anel não ocorreu. Neste sentido, optou-se por iniciar um novo estudo empregando aril-

magnésios na reação de abertura do epóxido **77**. Em geral, aril-magnésios são mais reativos frente à reação de abertura de epóxidos quando comparados aos aril-lítios, embora sejam de preparação mais complexa.

3.3.1- Estudos de abertura do epóxido **77** com aril-magnésios

Inicialmente, para a avaliação da reação de abertura de epóxidos com aril-magnésios, utilizou-se compostos aromáticos mais simples e disponíveis comercialmente. Neste sentido, o primeiro teste realizado consistiu na abertura de **77** com brometo de fenilmagnésio, de acordo com o Esquema 25.

Esquema 25: Ilustração da reação para obtenção do aduto **84**.

Esta adição foi baseada na formação de organocuprato, similar ao procedimento utilizado na adição de Michael realizado para a obtenção da cetona **2**. Utilizou-se $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ catalítico e 1,5 equivalentes, em número de mols, do reagente de Grignard **83**, em relação ao epóxido **77**. Após 11 h de agitação à temperatura ambiente obteve-se o produto de abertura do epóxido **77** com rendimento de 53 %.

A análise de RMN^1H confirmou a obtenção do aduto **84** pela presença de dois dubletos com deslocamentos químicos de 3,1 ppm ($J = 14,0$ Hz, característico de

acoplamento geminal entre hidrogênios alifáticos) e 2,4 ppm ($J = 14,0$ Hz, característico de acoplamento geminal entre hidrogênios alifáticos) referentes a 1 hidrogênio cada, característicos do grupo metileno do aduto **84** (destacados na Figura 11). Foi observado também a presença de um multiplete na região de 7,2 ppm referente a 5 hidrogênios aromáticos, confirmando a incorporação do anel aromático.

Figura 11: Expansão do espectro de RMN¹H do aduto **84**, evidenciando os dois dubletos em 3,1 ppm e 2,4 ppm.

Com o resultado positivo obtido, testou-se o brometo de 4-metóxfenilmagnésio (**85**), outro reagente de Grignard disponível comercialmente, porém um pouco mais complexo (Esquema 26).

Esquema 26: Ilustração da obtenção do aduto **86** a partir da abertura do epóxido **77**.

Entretanto, para este caso, um estudo para se determinar as melhores condições experimentais foi realizado. Cabe mencionar que este estudo fez-se necessário, pois as condições descritas no esquema 25 não forneceram bons resultados quando se empregou o reagente de Grignard **85**. Os resultados obtidos neste estudo estão listados na Tabela 4, assim como os detalhes experimentais.

Tabela 4: Condições experimentais para os testes da síntese de **86**

Entrada	Aromático (a)	Base (a)	Sal de cobre (a)	Ác. de Lewis	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. ^b (%)
24	(1,6)	-	CuBr.SMe ₂ (0,2)	-	25	20	-
25	(3,1)	-	CuBr.SMe ₂ (0,3)	-	25	17	-
26	(2,0)	-	CuBr.SMe₂ (0,2)	-	55	2,5	62
27	(1,0)	-	CuBr.SMe ₂ (0,1)	BF ₃ .Et ₂ O (1,1)	-78	20	39
28	(2,7)	-	-	CeCl ₃ (2,5)	25	5	19

^a número de equivalentes em relação ao número de mols do epóxido **77**

^b obtido como mistura de produtos na proporção 4:1 (aduto:subproduto)

^c o solvente utilizado em todos os experimentos foi THF

Pôde-se observar na Tabela 4, que as condições das Entradas 26-28 forneceram o aduto **86**, sendo que as melhores condições foram aquelas da Entrada 26. A formação do aduto **86** foi confirmada por RMN¹H, onde foi possível observar (como no caso do aduto **84**) a presença de dois dubletos com deslocamentos

químicos de 3,1 ppm ($J = 14,0$ Hz, característico de acoplamento geminal entre hidrogênios alifáticos) e 2,3 ppm ($J = 14,0$ Hz, característico de acoplamento geminal entre hidrogênios alifáticos), referentes a 1 hidrogênio cada, característicos do grupo metileno do aduto **86** (destacados na Figura 12). Observou-se também dois dubletos um em 7,1 ppm ($J = 10,0$ Hz) e outro em 6,8 ppm ($J = 8,0$ Hz), referentes à 2 hidrogênios cada (anel aromático).

Figura 12: Expansão do espectro de RMN^1H do aduto **86**, evidenciando os dois dubletos em 3,1 ppm e 2,3 ppm.

Entretanto, pela análise de RMN^1H , foi detectada a presença de uma mistura de produtos na proporção aproximada de 4:1, sendo o aduto **86** o produto majoritário e o produto minoritário foi o 4-4'-dimetóxi-bifenila (**87**), resultado de reação de acoplamento entre duas moléculas de **85** (Esquema 27).

Esquema 27: Ilustração da obtenção do aromático **87**.

Acredita-se que a formação desse produto minoritário **87** foi favorecida pelo excesso do reagente **85** utilizado, necessário à reação de adição. Sua presença foi confirmada pela análise por RMN¹³C por comparação de valores encontrados na literatura.^[38]

Com mais este resultado positivo, partiu-se para o estudo de abertura de **77** com um reagente de Grignard ainda mais complexo, derivado do reagente disponível comercialmente veratrol (**72**).

3.3.1.1 – Preparação do 3-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (**88**)

Com a finalidade de estudar reações de abertura da oxirana **77**, inicialmente teve de ser preparado o aromático bromado **88**,^[39] para posterior preparação do respectivo reagente de Grignard (Esquema 28). Optou-se por realizar esse estudo com o aril-magnésio **89** devido a sua fácil preparação e por ser o veratrol (precursor do aromático bromado **88**) disponível comercialmente.

Esquema 28: Ilustração da obtenção do reagente de Grignard **89**.

Primeiramente, obteve-se o aromático bromado (Esquema 29) de acordo com o protocolo descrito na literatura.^[39]

Esquema 29: Ilustração da obtenção do aromático bromado **88**.

A metalação *orto*-dirigida de **72** com *n*-BuLi seguida por bromação com Br₂ possibilitou a formação do aromático bromado **88** com rendimento de 56 %. A obtenção de **88** foi confirmada por RMN¹H devido a presença de dois duplo dubletos com deslocamentos químicos 7,1 ppm (*J* = 8,0 Hz, característico de acoplamento *orto* e 2,0 Hz, característico de acoplamento *meta*) e 6,8 ppm (*J* = 8,0 Hz, característico de acoplamento *orto* e 2,0 Hz, característico de acoplamento *meta*), referente a 1 hidrogênio cada e a um triplete com deslocamento químico 6,9 ppm (*J* = 8,0 Hz, característico de acoplamento *orto*). A Figura 13 apresenta a expansão do espectro que ilustra os dados anteriores.

Figura 13: Expansão do espectro de RMN¹H do aromático **88** evidenciando a presença dos hidrogênios aromáticos.

Com o aromático bromado **88** preparado, foi possível preparar o respectivo reagente de Grignard, para posterior teste de abertura de epóxido.

3.1.1.2- Preparação do aduto **90**

O reagente de Grignard **89**, derivado do aromático bromado **88**, foi obtido com auxílio de LiCl, de acordo com o procedimento de Knochel^[40] e colaboradores (Esquema 30).

Esquema 30: Procedimento de Knochel e colaboradores para a obtenção do reagente de Grignard **89**.

Utilizou-se $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ em quantidade catalítica para ativar o magnésio (2,5 equivalentes) e o cloreto de lítio (1,2 equivalentes) foi adicionado para catalisar a reação de troca metal-halogênio, uma vez que, sem a presença de um sal de lítio, essa troca é muito lenta.^[40] Além disso a presença de LiCl como ácido de Lewis poderia auxiliar na reação de abertura de epóxido. Após 2 horas de agitação a 0 °C observou-se a formação de coloração amarela, característica de alguns reagentes de Grignard. Para confirmar a preparação de **89**, adicionou-se óxido de deutério a uma quantidade deste reagente de Grignard e o produto foi analisado por RMN¹H. Esta análise confirmou a formação de **89** pela presença de um multipeto na região entre 7,2-6,4 ppm referentes a 3 hidrogênios aromáticos. (Figura 14).

Figura 14: Expansão do espectro de RMN¹H do aduto **89**, evidenciando o multiplete na região entre 7,2-6,4 ppm referentes a 3 hidrogênios aromáticos.

Uma vez confirmada a formação de **89**, realizou-se um novo estudo para a utilização deste na abertura do epóxido **77**, de acordo com a Esquema 31.

Esquema 31: Ilustração da obtenção do aduto **90**.

Os resultados obtidos estão listados na Tabela 5, assim como os detalhes experimentais.

Tabela 5: Condições experimentais para os testes da síntese de **90** a partir do aril-magnésio **89**

Entrada	Aromático (a)	Sal de cobre ^a (%)	Ác. de Lewis	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
39	3,5	CuBr.SMe ₂ (0,2)	LiCl	55	23	-
40	1,4	CuCN (0,2)	LiCl	40-55	37	-
41	3,5	CuBr.SMe ₂ (0,2)	LiCl	refluxo	13	-
42	1,4	CuCN (0,2)	LiCl	refluxo	13	-

^a número de equivalentes em relação ao número de mols do epóxido (**77**)^b o solvente utilizado em todos os experimentos foi o THF

Como se pôde observar na Tabela 5, não foi possível obter o produto de abertura de epóxidos. Uma causa provável desse insucesso pode estar relacionado à instabilidade do reagente de Grignard **89**, que ao invés de reagir com a oxirana **77**, degradou-se com o aquecimento (ou simplesmente devido ao impedimento estérico causado, agora, pela maior complexidade dos reagentes utilizados).

Tendo em vista os resultados não satisfatórios para a reação de abertura de epóxidos, iniciou-se outra abordagem (estratégia de adição à carbonila da cetona **2** com organometálicos benzílicos). Esta estratégia é a comumente utilizada na literatura para a junção dos anéis A e B da komaroviquinona e do brussonol, empregando benzil-lítios (vide esquemas 5 e 16). Neste estudo, optou-se pelo protocolo de adição de organozincos à cetona **2**, uma vez que as condições descritas na literatura com benzil-lítios apresentaram um rendimento de 52 % ou 42%.

3.3.2 – Estudos de adição à cetona por organozincos

Como não se obteve êxito na estratégia de abertura de epóxidos, partiu-se para a abordagem de adição à cetona **2** por adição de organozincos, de acordo com o Esquema 32.

Esquema 32: Ilustração da obtenção do aduto **91** a partir de adição de organozincos à cetona **2a**.

Para estes estudos iniciais, optou-se pela cetona modelo **2a**. Utilizou-se o cloreto de benzila como aromático modelo, sendo este o precursor dos reagentes *mono* e diorganozinco. Neste caso, também foi utilizado um procedimento descrito por Knochel^[41] e colaboradores, que utiliza o ácido de Lewis MgCl_2 como catalisador da reação de adição à cetona. Utilizou-se também LiCl , que auxilia na formação do organozinco. A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos, assim como os detalhes experimentais.

Tabela 6: Condições experimentais para adição de organozinco na cetona **2a**

Entrada	Aromático (a)	Organozinco, n	Ác. de Lewis	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
43	3,0	1	MgCl_2 / LiCl	THF	25	24	60
44	3,0	2	MgCl_2 / LiCl	THF	25	24	64

^a número de equivalentes em relação ao número de mols da cetona **2a**

Pôde-se observar na Tabela 6, que ocorreu a adição na cetona **2a** com bom rendimento. Apesar de a utilização de diorganozincos serem mais indicados para adição à cetonas,^[41] observou-se que para a cetona modelo **2a**, qualquer um dos protocolos foram satisfatórios à realização do experimento.

A análise de RMN¹H confirma a obtenção de **91** devido a presença de dois dubletos com deslocamentos químicos 3,0 ppm ($J = 12,0$ Hz, característico de acoplamento geminal em hidrogênios alifáticos) e 2,7 ppm ($J = 12,0$ Hz, característico de acoplamento geminal em hidrogênios alifáticos) referentes a 1 hidrogênio cada característicos do grupo metileno do aduto **91** (destacados na Figura 15).

Figura 15: Expansão do espectro de RMN¹H do aduto **91**, evidenciando os dois dubletos em 3,0 ppm e 2,7 ppm.

3.4 – Considerações finais

Ao longo deste trabalho, pôde-se verificar que a estratégia de adição de organozincos à cetona **2a** apresentou-se como procedimento promissor para aplicação nas sínteses da komaroviquinona e do brussonol, uma vez que a estratégia de abertura de epóxido com aril-magnésio ou aril-lítio não forneceu resultados positivos. Cabe ressaltar que mesmo a estratégia com os organozincos poderá fornecer resultados insatisfatórios quando os substratos reais forem utilizados e muitos estudos ainda se farão necessários. Entretanto, tanto o protocolo de abertura de epóxidos e de adição à carbonila poderão ser aplicados na síntese de análogos da komaroviquina (como apresentado nos estudos modelo).

4 – CONCLUSÕES

Depois de vários estudos, foi possível obter procedimentos eficientes para a preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona, obtida em uma reação “*one pote*”. Este procedimento mostrou-se ser mais viável que os apresentados na literatura. A preparação do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) através de uma reação de Corey-Chaykovsky também se mostrou eficiente. Os estudos para a abertura de epóxidos não se mostraram eficientes no caso das moléculas reais, porém mostrou-se eficaz no caso de substratos mais simples, possibilitando a preparação de análogos da komarivoquinona. A estratégia alternativa de adição de organozincos à cetonas mostrou-se promissora para aplicação nas sínteses da komaroviquinona e do brussanol. Entretanto estudos para otimização das condições experimentais ainda são necessários.

5 – PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – Purificação e determinação de produtos

A purificação dos produtos foi realizada utilizando cromatografia *flash* (sílica gel 0,035-0,070 mm; 60 Å; Acros Organics), com sílica e eluentes de grau analítico preparados no momento de sua utilização. O acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia de camada delgada, CCD (matriz de sílica gel com suporte de alumínio com dimensões de 20 cm x 20 cm com indicador para UV fluorescente em 254 nm, Aldrich). A visualização dos compostos foi realizada através dos reveladores vapor de iodo adsorvido em sílica, ácido fosfomolibdico 7 % em etanol, lâmpada de UV 254 nm e solução aquosa de permanganato de potássio em meio básico.

As determinações por ressonância magnética nuclear foram realizadas em equipamento Bruker AC 200. Foi empregado clorofórmio deuterado como solvente e TMS como padrão interno.

Na obtenção dos espectros de infravermelho, foi usado um espectrofotômetro Nicolet, 5SXC com transformada de Fourier na faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} , sendo utilizado pastilhas de silício.

Os reagentes aromático **72** e aromático **3** foram secos com hidreto de cálcio com posterior destilação a pressão reduzida. Os reagentes brometo de alila, iodeto de alila e TMEDA foram secos com hidreto de cálcio seguida por destilação. A enona **69** foi seca com sulfato de magnésio anidro com posterior destilação a pressão reduzida. A acetona foi seca com carbonato de cálcio anidro e destilada. Os sais CuCN, CuI, CuBr, CuBr $\cdot$ SMe₂, iodeto de trimetilsulfônio, iodeto de

trimetilsulfoxônio, ZnCl_2 e LiCl foram secos a sob aquecimento a pressão reduzida. O magnésio foi ativado por tratamento com HCl 10 % e posterior lavagem com água destilada e THF seco. Os solventes HMPA, DMPU e DMSO foram secos com CaH_2 seguido por destilação a pressão reduzida. O solvente THF foi seco por tratamento prévio com CaH_2 seguida de destilação e posterior tratamento com sódio metálico.

Todos os reagentes utilizados foram da Aldrich, exceto a enona **69** (Safc), o iodeto de trimetilsulfônio (Fluka) e o bromo (Quimibrás).

5.2 – Preparação da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (2)

Em uma solução de CuBr.SMe_2 (42,9 mg; 0,21 mmol; 0,04 equiv.) em THF seco (6,0 mL) e atmosfera de argônio foi adicionado brometo metilmagnésio (3,0 mL de solução $3,0 \text{ mol L}^{-1}$ em dietil éter; 9,0 mmol; 1,7 equiv.) lentamente à 0 °C. Depois de agitar a 0 °C por 30 min, enona **69** (0,6 mL; 5,29 mmol; 1,0 equiv.) foi adicionada lentamente. Deixou-se a mistura agitando à 0 °C por mais 35 min, antes de uma solução de brometo de alila (1,6 mL; 18,5 mmol; 3,5 equiv.) em DMPU (4,0 mL; 33,2 mmol; 6,3 equiv.) ser adicionada lentamente. A agitação continuou à 0 °C por 40 min, em seguida, deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e a agitação continuou por mais 4,5 h. Terminou-se a reação com adição de solução saturada de NH_4Cl (15 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 15 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NH_4Cl (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 3 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 3 % de acetato

de etila em hexano) obteve-se a cetona **2** como um óleo incolor (568 mg; 65 % de rendimento). R_f (5 % de acetato de etila em hexano): 0,24.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5,7 (m, 1 H); 5,0 (m, 2 H); 2,0 (m, 9 H); 1,1 (s, 3 H); 0,8 (s, 3 H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 212,5; 137,8; 115,1; 60,9; 41,2; 39,6; 39,1; 29,4; 28,5; δ 23,0; δ 22,0.

IV (cm^{-1}): 2692, 2872, 1705, 908, 742, 729.

5.3 – Preparação do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (**77**)

Adicionou-se solução de iodeto de trimetilsulfônio (4,819 g; 23,6 mmol; 1,7 equiv.) em DMSO seco (50,0 mL) à cetona **2** (2,371 g; 14,3 mmol; 1,0 equiv), mantendo-se a solução em agitação e a temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. A essa mistura, adicionou-se, lentamente, uma solução de *terc*-butóxido de potássio (2,659 g; 23,7 mmol; 1,7) em DMSO seco (34,0 mL), deixando-se a mistura sob agitação por 1,5 h. Terminou-se a reação com adição de H_2O (5,0 mL). A fase orgânica foi extraída com dietil-éter (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se o epóxido **77** como um óleo incolor (2,286 g; 89 % de rendimento). R_f (5 % de acetato de etila em hexano): 0,34.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5,9 (m, 1 H); 5,0 (m, 2 H); 2,7 (d, 1 H; J = 4,0 Hz); 2,5 (d, 1 H; J = 4,0 Hz); 2,1 (m, 2 H); 1,5 (m, 7 H); 1,0 (s, 3 H); 0,9 (s, 3 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 140,0; 114,2; 59,4; 53,5; 49,8; 36,6; 36,0; 31,7; 30,2; 28,7; 25,8; 20,8.

IV (cm⁻¹): 3076, 2935, 2869, 1637, 1467, 1454, 906.

5.4 – Preparação do ácido 2,3-dimetóxi- benzóico (79)

Uma solução de NaClO₂ (2,400 g; 21,0 mmol, 1,4 equivalentes) em água (21,0 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura, sob agitação, contendo 2,3-dimetoxi-benzaldeído (2,500 g; 15,0 mmol; 1,0 equivalente), NaH₂PO₄ (0,480 g; 4,0 mmol; 0,27 equivalentes), acetonitrila (15,0 mL), água (6,0 mL) e H₂O₂ (35%) (1,5 mL; 15,6 mmol, 1,04 equivalentes) a -10 °C. Conectou-se um bolhometro no aparato da reação para observar a saída de oxigênio. Após 2 horas, uma pequena quantidade (~0,15 g) de Na₂SO₃ foi adicionado para destruir o peróxido de hidrogênio remanescente. Em seguida, a solução foi acidificada com HCl 10% e o sólido obtido filtrado e seco a pressão reduzida. Obteve-se o ácido **79** como um sólido branco (2,200 g; 81 % de rendimento). **R_f** (10 % de acetato de etila em hexano): 0,32.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,7 (dd, 1 H, J= 2,8 e 6,8 Hz); 7,3-7,1 (m, 2 H); 4,1 (s, 3 H); 4,0 (s, 3 H).

5.5 – Preparação do éster 2,3-dimetóxi-benzoato de metila (**80**)

Em uma solução de **79** (10,4 g; 57,0 mmol; 1,0 equivalente) em metanol (114 mL) à 0°C foi adicionado lentamente SOCl₂ (4,1 mL; 57,0 mmol; 1,0 equivalente). Em seguida, a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o éster **80** como um sólido amarelo (11,2 g; 100 % de rendimento). *R_f* (10 % de acetato de etila em hexano): 0,15.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,4-7,3 (m, 1 H); 7,2-7,0 (m, 2 H); 4,1 (s, 6 H); 4,0 (s, 3 H).

5.6 – Preparação do álcool 2-(2,3-dimetóxfenil)propan-2-ol (**9**) (**73**)

Em uma solução de **80** (4,97 g; 25,4 mmol; 1,0 equivalente) em THF (53,6 mL) seco, à 0°C e atmosfera de argônio, foi adicionado MeMgBr 3,0 mol L⁻¹ em éter etílico (27,0 mL; 81,0 mmol; 3,2 equivalentes). A reação permaneceu sob agitação por 4 horas e em seguida foi resfriada à 0°C para a adição cautelosa de 33,4 mL de uma solução 1,0 mol L⁻¹ de HCl. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 100 mL), lavada com solução saturada de NaCl (30 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se o álcool **73** como um óleo amarelo (4,360 g; 87 % de rendimento). *R_f* (10 % de acetato de etila em hexano): 0,12.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,0 (t, 1 H, J = 7,6 Hz); 6,9 (dd, 1 H, J = 2,0 e 7,6 Hz); 6,9 (dd, 1 H, J = 2,0 e 7,6 Hz); 4,3 (s, 1 H); 4,0 (s, 3 H); 3,9 (s, 3 H); 1,6 (s, 6 H).

5.7 – Preparação do aromático 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (48)

Uma mistura de **73** (4,170 g; 21,3 mmol; 1,0 equivalente), Pd/C 10% (0,480 g) e 1,2 mL de H₂SO₄ em acetato de etila (60,0 mL) foi hidrogenada à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi filtrada com celite e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter etílico, lavado com solução saturada de NaHCO₃ (30 mL), seca com MgSO₄ e concentrada a pressão reduzida. Obteve-se o aromático **48** como um óleo amarelo (3,19g; 87% de rendimento). R_f (10 % de acetato de etila em hexano): 0,42.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,0 (t, 1 H, J = 8,0 Hz); 6,9 (dd, 1 H, J = 1,6 e 8,0 Hz); 6,8 (dd, 1 H, J = 1,6 e 8,0 Hz); 3,8 (s, 6 H); 3,4 (m, 1 H); 1,2 (s, 6 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152,6; 146,3; 142,5; 123,9; 118,2; 109,6; 60,8; 55,6; 26,6; 23,5.

IV (cm⁻¹): 2960, 2869, 1583, 1477, 1269, 1064, 912, 746.

5.8 – Síntese do aromático 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi-benzeno (6)

A uma solução de 1,2,4-trimetóxi-benzeno (3,7 mL; 25,0 mmol; 1,0 equiv.) em THF seco (30,0 mL), adicionou-se *n*-butil-lítio 1,54 mol L⁻¹ (19,0 mL; 30,0

mmol; 1,2 equivalentes) à 0 °C sob atmosfera de argônio e agitação. Deixou a mistura atingir a temperatura ambiente e a agitação prosseguiu por 1 h. Após esse tempo, baixou-se a temperatura à 0 °C e adicionou-se cloroformato de benzila (4,6 mL; 32,5 mmol; 1,3 equivalentes). Deixou a mistura atingir a temperatura ambiente e a agitação prosseguiu por 2 h. Após esse tempo, baixou-se a temperatura à 0 °C e adicionou-se brometo de metilmagnésio 3,0 mol L⁻¹ em dietil éter (25,0 mL; 75,0 mmol; 3,0 equivalentes). Deixou a mistura atingir a temperatura ambiente e a agitação prosseguiu por 2 h. Adicionou-se, então, solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A essa mistura, adicionou-se acetato de etila (70,6 mL), Pd/C 10% (565 mg) e H₂SO₄ concentrado (1,4 mL). Colocou-se atmosfera de H₂ (1 atm) e deixou-se a mistura agitando por 24 h. Após esse tempo, a mistura foi filtrada em celite. Ao filtrado, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída com 3 x 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 5 % acetato de etila em hexanos) obteve-se o aromático **6** como um óleo incolor (2,630 g; 50 % de rendimento). *R_f* (5 % de acetato de etila em hexano): 0,21.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6,7 (d, 1 H, *J* = 4,0 Hz); 6,6 (d, 1 H, *J* = 4 Hz); 3,8-3,7 (m, 9 H); 3,6-3,5 (m, 1 H); 1,3 (m, 6 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 130,8; 109,4; 106,3; 60,7; 56,0; 55,8; 25,1; 21,1.

IV (cm⁻¹): 2954, 2833, 1485, 1253, 1118, 1066, 912 , 742.

5.9 – Preparação do aduto 2-alil-1-benzil-3,3-dimetil-ciclohexanol (**84**)

A uma solução de $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (8,40 mg; 0,04 mmol; 0,2 equivalentes) em THF seco (0,3 mL) à 0 °C, adicionou-se lentamente PhMgBr 2,8 mol L^{-1} em dietil éter (0,11 mL; 0,31 mmol; 1,1 equivalente). Deixou-se a mistura agitando a essa temperatura por 30 min. Após esse tempo, adicionou-se solução de **77** (48,0 mg; 0,27 mmol; 1,0 equivalente) em THF seco (0,1 mL). Deixou-se a mistura agitando até atingir a temperatura ambiente e a seguir por mais 12,5 h. Terminou-ser a reação com adição de 2 mL de solução saturada de NH_4Cl . A extração foi feita com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada a pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 3 % acetato de etila em hexano) obteve-se o aduto **84** como um sólido branco (36,4 mg; 53 % de rendimento). R_f (10 % de acetato de etila em hexano): 0,42.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,5-7,1 (m, 5 H); 6,1-5,8 (m, 1 H) ; 5,2-4,9 (m, 2 H); 3,1 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz) ; 2,6-2,4 (m, 1 H); 2,4 (d, 1 H, $J = 12,0$ Hz); 2,4-2,2 (m, 1 H); 1,7-1,1 (m, 7 H); 1,0 (s, 3 H); 0,9 (s, 3 H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142,1; 137,2; 130,8; 128,2; 126,4; 113,9; 74,6; 53,2; 48,1; 42,0; 38,01; 35,2; 32,3; 30,2; 21,7; 17,8.

IV (cm^{-1}): 3575, 2927, 1637, 1461, 1365, 908, 703.

5.10 – Preparação do aduto 2-alil-1-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-cliclohexanol (86)

A uma solução de CuBr.SMe₂ (18,1 mg; 0,088 mmol; 0,21 equivalentes) em THF seco (1,7 mL) à 0 °C, adicionou-se lentamente brometo de 4-metóxfenil magnésio 1,0 mol L⁻¹ em THF (0,83 mL; 0,83 mmol; 2,0 equivalente). A mistura foi mantida sob agitação a essa temperatura por 40 min. Após esse tempo, adicionou-se solução de **77** (75,0 mg; 0,42 mmol; 1,0 equivalente) em THF seco (0,2 mL). Deixou-se a mistura agitando até atingir a temperatura ambiente e a seguir aqueceu-se a mistura a 55 °C. Após 2,5 h, terminou-ser a reação com adição de 2 mL de solução saturada de NH₄Cl. A extração foi feita com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 10 % acetato de etila em hexano) obteve-se o aduto **86** como uma mistura sólida branca (73,9 mg; 62 % de rendimento). R_f (10 % de acetato de etila em hexano): 0,28.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,1 (d, 2 H, *J* = 10,0 Hz); 6,83 (d, 2 H, *J* = 10,0 Hz); 6,1-5,8 (m, 1 H); 5,2-4,9 (m, 2 H); 3,9-3,7 (s, 6 H); 3,1-3,0 (d, 1 H, *J* = 14,0 Hz), 2,7-2,2 (d, 2 H, *J* = 14,0 Hz), 1,8-0,8 (m, 18 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142,1; 131,61, 130,11; 129,01; 113,81; 113,5; 74,5; 55,1; 53,0; 47,0; 41,9; 38,0; 35,1; 32,2; 30,1; 21,6; 17,7.

IV (cm⁻¹): 2929, 2864, 1608, 1512, 1247, 912 , 740.

5.11 – Preparação do 3-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (88)

A uma solução de **72** (1,4 mL; 11,0 mmol; 1,0 equivalente) em THF seco (18,0 mL) adicionou-se TMEDA (2,5 mL; 16,8 mmol; 1,5 equivalentes). Baixou-se a temperatura do sistema para 0 °C e a essa temperatura, adicionou-se lentamente *n*-BuLi 1,2 mol L⁻¹ (14,0 mL; 16,8 mmol; 1,5 equivalentes). Deixou-se a mistura agitando até atingir a temperatura ambiente e depois por mais 2 h. A seguir, baixou-se a temperatura do sistema para -78 °C e a essa temperatura adicionou-se Br₂ gota-a-gota (0,8 mL, 15,5 mmol; 1,4 equivalentes). Deixou a mistura agitando até atingir a temperatura ambiente e a seguir por mais 3 h. Terminou-se a reação com adição de 25 mL de água. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 10 % acetato de etila em hexano) obteve-se o aromático **88** como um óleo amarelo (1,320 g; 56 % de rendimento). *R_f* (10 % de acetato de etila em hexano): 0,42.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,2-6,8 (m, 3 H); 3,8 (s, 6 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153,8; 146,4; 124,9; 124,7; 117,7; 111,6; 60,4; 56,0.

IV (cm⁻¹): 2937, 2835, 1583, 1571, 1479, 1263, 837.

5.12 – Preparação do brometo de 2,3-dimetóxfenilmagnésio (89)

Em um balão com atmosfera de argônio contendo magnésio ativado (244 mg; 10,0 mmol; 2,6 equivalentes) adicionou-se solução de LiCl (212 mg; 5,0 mmol; 1,3

equivalentes) em THF seco (10mL) e hidreto de diisobutilaluminio (40,0 μ L, solução 1,0 mol L⁻¹). Após agitação de 30 min à temperatura ambiente, adicionou-se solução de **88** (852 mg, 3,9 mmol, 1,0 equivalente) à 0 °C. Após agitação por 2,5 h a essa temperatura foi observado coloração amarela. Para o teste de confirmação de preparação de **89**, foi adicionado D₂O (1,0 mL) à 0,6 mL da solução de Grignard.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,0-6,8 (m, 3 H); 4,0-3,8 (s, 6 H).

5.13 – Preparação do aduto 2-alil-1-benzil-ciclohexanol (91)

5.13.1 – Preparação da solução de ZnCl₂/LiCl (1,1/1,5 mol L⁻¹)

Após ZnCl₂ (549 mg; 4,0 mmol) e LiCl (238 mg; 5,6 mmol) terem sido secados sob aquecimento à pressão reduzida por 1,5 h, adicionou-se THF (3,6 mL) e a mistura ficou sob agitação até total solubilização dos sais.

5.13.2 – Preparação de 91 por adição de organozinco do tipo Bz₂ZnCl.MgCl₂.LiCl à carbonila

Em um balão contendo magnésio ativado (160 mg; 6,6 mmol; 11,0 equivalentes) foi adicionado 1,2 mL de solução ZnCl₂/LiCl (1,1/1,5 mol L⁻¹). Baixou-se a temperatura para 0 °C e a essa temperatura adicionou-se cloreto de benzila (0,28 mL; 2,4 mmol; 4,0 equivalentes). Deixou-se a mistura agitando até atingir a temperatura ambiente e a seguir por mais 3,5 h, sem deixar a temperatura do

sistema ultrapassar 30 °C. Após esse tempo, a solução de organozinco foi adicionada à solução de **2a** (82,7 mg; 0,6 mmol, 1,0 equivalente) em THF seco (0,3 mL). Após 24 h, terminou-se a reação com adição de 5 mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 10 % acetato de etila em hexano) obteve-se o aduto **91** como um óleo incolor (87,9 mg; 64 % de rendimento). R_f (10 % de acetato de etila em hexano): 0,13.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,5-7,0 (m, 5 H); 6,0-5,7 (m, 1 H); 5,2-4,9 (m, 2 H); 3,0 (d, 1 H, J = 12,0 Hz); 2,7 (d, 1 H, J = 12,0 Hz); 2,7-2,5 (m, 1 H); 2,2-1,9 (m, 1 H); 1,8-1,0 (m, 10 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138,2; 137,5; 130,6; 128,1; 126,3; 115,8; 73,3; 46,4; 43,5; 36,5; 34,1; 27,2; 25,0; 21,7.

IV (cm⁻¹): 2929, 2856, 1639, 1494, 1452, 910, 702.

5.13.3 – Preparação de **91** por adição de organozinco do tipo BzZnCl.MgCl₂.LiCl à carbonila

Em um balão contendo magnésio ativado (146 mg; 6,0 mmol; 10,0 equivalentes) foi acionado 2,4 mL de solução ZnCl₂/LiCl (1,1/1,5 mol L⁻¹). Baixou-se a temperatura para 0 °C e a essa temperatura adicionou-se cloreto de benzila (0,28 mL; 2,4 mmol; 4,0 equivalentes). Deixou-se a mistura agitando até atingir a temperatura ambiente e a seguir por mais 3,5 h, sem deixar a temperatura do sistema ultrapassar 30 °C. Após esse tempo, a solução de organozinco foi

adicionada à solução de **2a** (82,7 mg; 0,6 mmol, 1,0 equivalente) em THF seco (0,3 mL). Após 24 h, terminou-se a reação com adição de 10 mL de solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (sílica, 10 % acetato de etila em hexano) obteve-se o aduto **91** como um óleo incolor (75,0 mg; 60 % de rendimento).

6 – REFERÊNCIAS

- [1] FERNÁNDEZ, M.C.; CAPPA, S. M. G.; SOLANA, M. E. *Trypanosoma cruzi*: immunological predictors of benznidazole efficacy during experimental infection. **Experimental Parasitology**, v. 124, n. 2, p. 172-180, 2010.
- [2] CAETANO, L. C.; PRADO JUNIOR, J. C.; TOLDO, M. P. A.; ABRAHÃO, A. A. C. *Trypanosoma cruzi*: do different sylvatic strains distinct immune responses?. **Experimental Parasitology**, v. 124, n. 2, p. 219-224, 2010.
- [3] OLIVIERI, B. P.; MOLINA, J. T.; DE CASTRO, S. L.; PEREIRA, M. C. CALVET, C. M.; URBINA, J. A.; ARAÚJO-JORGE, T. C. A comparative study of posaconazole and benznidazole in the prevention of heart damage and promotion of trypanocidal immune response in a murine modelo of Chagas disease. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, n. 1, p. 79-83, 2010.
- [4] WILKINSON, S. R.; TAYLOR, M. C.; HORN, D.; KELLY, J. M.; CHEESEMAN, I. A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 105, n. 13, p. 5022-5027, 2008.
- [5] BRASIL Escola. Disponível em: <<http://www.brasile scola.com/doencas/doenca-chagas.htm>>. Acesso em: 09 jun. 2011.
- [6] ABC da Saúde. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?151>>. Acesso em: 09 jun. 2011.
- [7] CHIPPAUX, J.; CLAVIJO, A. N. S.; SANTALLA, J. A.; POSTIGO, J. R., SCHNEIDER, D. BRUTUS, L. Antibody drop in newborns congenitally infected by *Trypanosoma cruzi* treated with benznidazol. **Tropical Medicine and International Health**, v. 15, n. 1, p. 87-93, 2010.
- [8] PASCUTTI, M. F.; CAMPODONICO, G.; GARCÍA, F.; MANARIN, R.; BOTASSO, O.; REVELLI, S.; SERRA, E. Novel cytostatic activity of the trypanocidal drug benznidazole. **International Immunopharmacology**, v. 9, n. 6, p. 739-745, 2009.
- [9] COURA, J. R.; DE CASTRO, S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002.

[10] PORTAL São Francisco. Disponível em: <<http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/doenca-de-chagas/>>. Acesso em: 09 jun. 2011.

[11] SAGGIA, M. G.; SANTOS, E. A. V.; DIETZE, R. **Custo-efetividade de benzonidazol para a doença de Chagas no Brasil**. Disponível em: <<http://www.abresbrasil.org.br/pdf/13.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2010.

[12] SANTOS, D. M.; MARTINS, T. A. F.; CALDAS, I. S.; DINIZ, L. F.; MACHADO-COELHO, G. L. L.; CARNEIRO, C. M.; OLIVEIRA, R. P.; TALVANI, A.; LANA, M.; BAHIA, M. T. Benznidazole alters the pattern of cyclophosphamide-induced reactivation in experimental *Trypanosoma cruzi*-dependent lineage infection. **Acta Tropica**, v. 113, n. 2, p. 134-138, 2010.

[13] SIMMONS, E. M.; SARPONG, R. Structure, biosynthetic relationships and chemical synthesis of the icetexane diterpenoids. **Natural Product Reports**, v. 26, n. 9, p. 1195-217, 2009.

[14] MANN, J. **Chemical aspects of biosynthesis**. Oxford: Oxford University, 2007. 92 p.

[15] BREITMAIER, E. **Terpenes**: flavors, fragrances, pharmaca, pheromones. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. 214 p.

[16] UCHIYAMA, N.; KIUCHI, F.; ITO, M.; HONDA, G.; TAKEDA, Y. KHODZHIMATOV, O. K.; ASHURMETOV, O. A. New icetexane and 20-norabetane diterpenes with trypanocidal activity from *Dracocephalum komarovi*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 1, p. 128-131, 2003.

[17] UCHIYAMA, N.; KABUTUTU, Z.; KUBATA, B. K.; KIUCHI, F.; ITO, M.; SHIMADA, J. N.; AOKI, T.; OHKUBO, K.; FUKUZUMI, S.; MARTIN, S. M.; HONDA, G.; URADE, Y. Antichagasic activity of komaroviquinone is due to generation of reactive oxygen species catalyzed by *Trypanosoma cruzi* Old Yellow Enzyme. **Antimicrobial and Chemotherapy**, v. 49, n. 12, p. 5123-5126, 2005.

[18] KUBATA, B. K.; KABUTUTU, Z.; NOZAKI, T.; MUNDAY, C. J.; FUKUZUMI, S.; OHKUBO, K.; LAZARUS, M.; MARUYAMA, T.; MARTIN, S. K.; DUSZENKO, M.; URADE, Y. A key role for old yellow enzyme in the metabolism of drugs by *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Experimental Medicine**, v. 196, n. 9, p. 1241-1251, 2002.

[19] PADWA, A.; CHUGHTAI, M. J.; BOONSOMBAT, J.; RASHATASAKHON, P. A Rh(II)-catalyzed cycloaddition approach toward the synthesis of komaroviquinone. **Tetrahedron**, v. 64, n. 21, p. 4758-4767, 2008.

[20] PADWA, A.; BOONSOMBAT, J.; RASHATASAKHON, P.; WILLIS, J. Efficient construction of the oxatricyclo[6.3.1.0^{0,0}]dodecane core of komaroviquinone using a cyclization/cycloaddition cascade of a rhodium carbenoid intermediate. **Organic Letters**, v. 7, n. 17, p. 3725-3727, 2005.

[21] SENGUPTA, S.; BREW, M. G B.; MUKHOPADHYAY, R.; ACHARI, B; BANERJEE, K. R. Stereoselective syntheses of (±)-komaroviquinone and (±)-faveline methyl ether through intramolecular Heck reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 19, p. 7694-7700, 2005.

[22] MAJETICH, G.; YU, J.; LI, Y. Total synthesis of (±)-komaroviquinone. **Heterocycles**, v. 73, n. 1, p. 217-225, 2007.

[23] MAJETICH, G.; LI, Y.; ZOU, G. Total synthesis of (+)-komaroviquinone. **Heterocycles**, v. 73, n. 1, p. 227-235, 2007.

[24] SUTO, Y.; KANEBO, K.; YAMAGIWA, N.; IWASAKI, G. A short and efficient asymmetric synthesis of komaroviquinone. **Tetrahedron letters**, v. 51, n. 48, p. 6329-6330, 2010.

[25] MAJETICH, G.; ZHANG, Y. Concise synthesis of (±)-perovskone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 11, p. 4979-4980, 1994.

[26] CARITÁ, A; BURTOLOSO, A. C. B. An epoxide ring-opening approach for a short and stereoselective synthesis of icetexane diterpenoids. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 4, p. 686-688, 2010.

[27] FRAGA, B. M.; DÍAZ, C. E.; GUADAÑO, A.; GONZALES-COLOMA, A. Diterpenes from *Salvia broussonetti* transformed roots and their insecticidal activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 13, p. 5200-5206, 2005.

[28] AOYAGI, Y.; TAKAHASHI, Y.; FUKAYA, H.; TAKEYA, K.; AIYAMA, R.; MATSUZAKI, T.; HASHIMOTO, S.; KURIHARA, T. Semisynthesis of isetexane diterpenoid analogues and their cytotoxic activity. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, n. 11, p. 1602-1604, 2006.

[29] SIMMONS, E. M.; YEN, J. R.; SARPONG, R. Reconciling icetexane biosynthetic connections with their chemical synthesis: total synthesis of $(\pm)$ -5,6-dihydro-6 α -hydroxysalviasperanol, $(\pm)$ -brussonol, and $(\pm)$ -abrotanone. **Organic Letters**, v. 9, n. 14, p. 2705-2708, 2007.

[30] MAJETICH, G.; ZOU, G. Total synthesis of (-)-bartatusol, (+)-demetilsalvicanol, (-)-brussonol, and (+)-gradione. **Organic Letters**, v. 10, n. 1, p. 81-83, 2008.

[31] MARTINEZ-SOLORIO, D.; JENNINGS, M. P. Convergent formal total synthesis of $(\pm)$ -brussonol and $(\pm)$ -abrotanone via an intramolecular Marson-type cyclization. **Organic Letters**, v. 11, n. 1, p. 189-192, 2009.

[32] SIMMONS, E. M.; SARPONG, R. Ga(III)-catalyzed cycloisomerization strategy for the synthesis of icetexane diterpenoids: total synthesis of $(\pm)$ -salviasperanol. **Organic Letters**, v. 8, n. 13, p. 2883-2886, 2006.

[33] CHENERA, B.; CHUANG, C. P.; HART, D. J.; LAI, C. S. Synthetic approaches to the axane family of sesquiterpenoids. Total synthesis of dl-axamide-4, dl-axisonitrile-4, and dl-axisothiocyanate-4. **Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2018-2029, 1992.

[34] MAIER, M. E.; BAYER, A. A formal total synthesis of salvadione. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2006, n. 17, p. 4034-4043, 2006.

[35] ZHANG, L.; KOREEDA, M. Total synthesis of $(\pm)$ -acanthodoral by the use of a Pd-catalyzed metal-ene reaction and a nonreductive 5-exo-acyl radical cyclization. **Organic Letters**, v. 6, n. 4, p. 537-540, 2004.

[36] CARREÑO, C. M.; RUANO, R. L. J.; TOLEDO, A. M.; URBANO, A. *Ortho*-directed metallation in the regiocontrolled synthesis of enantiopure 2- and/or 3-substituted (S)S-(p-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinones. **Tetrahedron**, v. 8, n. 9, p. 913-921, 1997.

[37] DALCANALE, E.; MONTANARI, F. Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 4, p. 567-569, 1986.

[38] NISING, C. F.; SCHMID, U. K.; NIEGER, M.; BRAESE, S. A new protocol for the one-pot synthesis of symmetrical biaryls. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 20, p. 6830-6833, 2004.

[39] STEVENS, R. V.; BISACCHI, G. S. Benzocyclobutenones as synthons for the synthesis of C-11 oxygenated diterpenoids. Application to the total synthesis of (±)-taxodione. **Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 12, p. 2396-2399, 1982.

[40] PILLER, F. ,M.; METZGER, A.; SCHADE, M. A.; HAAG, B. A.; GAVRYUSHIN, A.; KNOCHER, P. Preparation of polyfunctional arylmagnesium, arylzinc, and benzilic zinc reagents by using magnesium in presence of LiCl. **Chemistry A European Journal**, v.15, n. 29, p. 7192-7202, 2009.

[41] METZGER, A.; BERNHARDT, S.; MANOLIKAKES, G.; KNOCHER, P. MgCl₂-accelerated addition of functionalized organozinc reagents to aldehydes, ketones, and carbon dioxide. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 27, p. 4665-4668, 2010.

Anexos

Espectro de RMN¹H da cetona 2-alil-3,3-dimetil-ciclohexanona (2)

Espectro de RMN¹³C da cetona 2-alil-3,3-dimetil-ciclohexanona (**2**)

Espectro de IV da cetona 2-alil-3,3-dimetil-cicloexanona (2)

Espectro de RMN¹H do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (**77**)

Espectro de RMN¹³C do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (**77**)

Espectro de IV do epóxido 1-oxaspiro[2.5]octano-5,5-dimetil-4-(2-propen-1-il) (77)

Espectro de RMN¹H do aromático 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (**48**)

Espectro de RMN¹³C do aromático 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (**48**)

Espectro de IV do aromático 1,2-dimetóxi-3-isopropil-benzeno (**48**)

Espectro de RMN¹H do aromático 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi-benzeno (**6**)

Espectro de RMN¹³C do aromático 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi-benzeno (6)

Espectro de IV do aromático 3-isopropil-1,2,4-trimetóxi-benzeno (**6**)

Espectro de RMN¹H do aduto 2-alil-1-benzil-3,3-dimetil-ciclohexanol (**84**)

Espectro de RMN¹³C do aduto 2-alil-1-benzil-3,3-dimetil-ciclohexanol (**84**)

Espectro de IV do aduto 2-alil-1-benzil-3,3-dimetil-ciclohexanol (**84**)

Espectro de RMN¹H do aduto 2-alil-1-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-ciclohexanol (**86**)

Espectro de RMN¹³C adu do aduto 2-alil-1-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-ciclohexanol to (86)

Espectro de IV do aduto 2-alil-1-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-ciclohexanol (**86**)

Espectro de RMN¹H do 3-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (**88**)

Espectro de RMN¹³C do 3-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (**88**)

Espectro de IV do 3-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (**88**)

Espectro de RMN¹H do 1,2-dimetóxico-benzeno deuterado

Espectro de RMN¹H do aduto 2-alil-1-benzil-ciclohexanol (**91**)

Espectro de RMN¹³C do aduto 2-alil-1-benzil-ciclohexanol (**91**)

Espectro de IV do aduto 2-alil-1-benzil-ciclohexanol (**91**)