

- ⁹ Dressler, K.; *Can. J. Phys.* (1969) 47, 547.
¹⁰ Carter, U.L.; *J. Chem. Phys.* (1972) 56, 4195.
¹¹ Guntler, P.; Saile, V.; Koch, E.E.; *J. Chem. Phys. Lett.* (1977) 48, 245.
¹² Zipf, E.C.; Gorman, M.R.; *J. Chem. Phys.* (1980) 73, 813.
¹³ Hazi, A.U.; *Phys. Rev. A* (1981) 23, 2232.
¹⁴ Dunning, T.H.; *J. Chem. Phys.* (1971) 55, 716.
¹⁵ Hunt, W.J.; Goddard III, W.A.; *Chem. Phys. Lett* (1969) 3, 414.
¹⁶ Bielschowsky, C.E.; Souza, G.G.B.; Lucas, C.A.; Rober-ty, H.M.B.; *Phys. Rev. A* (1988) 38, 3405.
¹⁷ Bielschowsky, C.E.; Nascimento, M.A.C.; Hollauer, E.; resultados não publicados.

ARTIGO

SÍNTESE TOTAL DE UM SESQUITERPENO NATURAL ISOLADO DE *Aplysia brasiliana*. SÍNTESE ENANTIOESPECÍFICA DO (+) -BRASILENOL.

Eliezer J. Barreiro,^{a,*} Fernando A.S. Coelho,^a Paulo R.R. Costa,^c
Andrew E. Greene^b e Antonio A. Serra^b

^a Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia;
Universidade Federal do Rio de Janeiro;

^b LEDSS-3, Université Joseph Fourier de Grenoble, França;

^c Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ)

Recebido em 22/02/89

ABSTRACT

Brasilenol, a metabolite isolated from both *Aplysia brasiliana* and *Laurentia obtusa*, has been synthesized in natural and racemic form. The racemic synthesis confirms the structure and relative stereochemistry of the natural compound. The enantiospecific synthesis confirms the absolute configuration of the natural sesquiterpene.

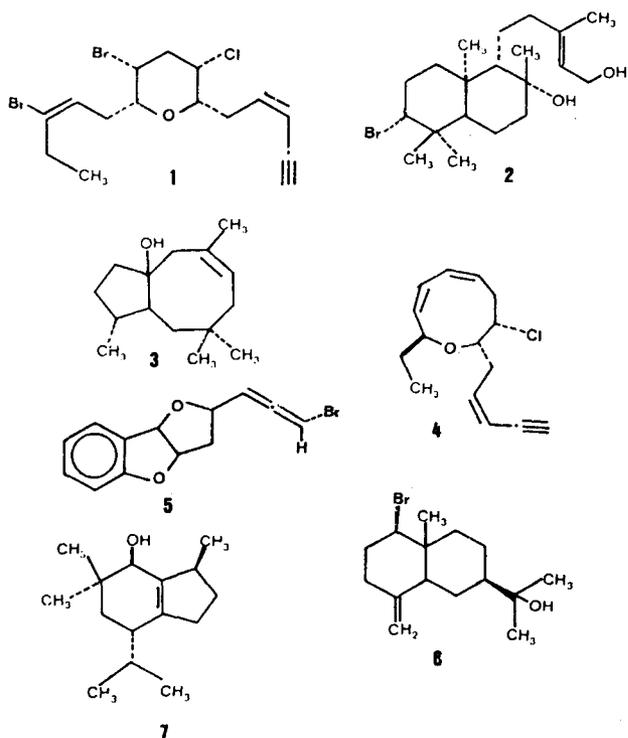
INTRODUÇÃO

As substâncias naturais isoladas de diversos organismos marinhos são numericamente inferiores àquelas de origem terrestre. Apresentam características estruturais particulares, atraindo o interesse de diversos grupos de químicos orgânicos sintéticos, seja por suas propriedades biológicas, seja pelo próprio desafio acadêmico que algumas representam².

Os moluscos têm fornecido inúmeras substâncias atraentes, sendo que da lesma-marinha do gen. *Aplysia* foram isolados: o derivado trihalogenado acetilênico (1)³, ativo ao nível do sistema nervoso central; a aplisina-20 (2)^{4,5}, um diterpeno; o dactilol (3)⁶, um álcool insaturado sesquiterpênico com um esqueleto do tipo bicíclico [6.3.0] undecano, representando a classe dos poitanos. A espécie *A. brasiliana*, uma lesma-do-mar que habita o Caribe e as águas temperadas do Atlântico Sul, tem fornecido substâncias

como brasileína (4)⁷, um éter-acetilênico clorado que tem sido responsabilizado como uma substância de defesa contra predadores. Nesta mesma espécie foram encontrados os derivados (5)⁸ e (6)⁹, um alenobromado denominado panaceno¹⁰ e um terpeno bromado com esqueleto eudesmano, respectivamente, tendo sido atribuídas a ambos as mesmas propriedades de (4). Fenical e colaboradores isolaram desta espécie um álcool sesquiterpênico com novo esqueleto não-isoprenóide, denominando-o brasilenol (7).¹¹ Esta substância ocorre nas glândulas digestivas do animal junto com diversos outros metabólitos secundários, aos quais tem sido atribuídas propriedades protetoras, fazendo efetivamente parte do sistema de proteção do molusco contra predadores⁷. A conhecida simbiose existente entre lesmas-marinhas deste gênero e algas vermelhas ou verdes tem permitido antecipar-se a possibilidade do brasilenol (7) ser biossintetizado pelas algas simbióticas de *Aplysia*¹².

A estrutura química de (7) foi determinada através de reações de transformação/interconversão de grupos funcionais e análise das propriedades espectroscópicas de (7) e de seus derivados¹¹. A confirmação por síntese do esqueleto do brasilano presente em (7) foi pela primeira vez relatada em 1984¹³. Neste trabalho descreve-se a metodologia sintética desenvolvida para o brasilenol natural, o que permitiu confirmar inequivocamente a estrutura proposta por Fenical e colaboradores¹¹, além de definir sua configuração absoluta.



SÍNTESE DO (±) BRASILENOL: ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Uma possível análise retrossintética do (±) brasilenol está mostrada na Fig. 1.

A análise da estrutura deste terpeno natural com modelos moleculares sugere que fatores estéricos podem governar a interconversão de um grupamento cetônico em C-4* no álcool alílico desejado, utilizando-se hidretos de metal volumosos¹⁴. Estes fatores permitiram considerar como última etapa de qualquer rota sintética planejada, a redução da carbonila cetônica (8), precursora do álcool final (7) (etapa *a* da Fig. 1, que compreende uma interconversão de grupamento funcional C=O → CH-OH).

Desconexão das ligações C-C que compõem a subunidade ciclopentânica do sistema bicíclico|4.3.0|nonano presente em (8) (ligações c, d) define como intermediário-chave a α, α -dimetil- γ -isopropilciclohexenona (9a)¹⁵. A presença de uma função cetona α, β -insaturada em (8), além do grupamento isopropila no C- γ torna atraente a possibilidade de introduzir-se a subunidade em 4C, necessária para integrar o sistema bicíclico, através de reações de adição nucleofílica, onde antecipar-se-ia um certo grau de estereosseletividade¹⁶. Nesta seqüência seria inicialmente formada a ligação C-C-c e subsequentemente efetuar-se-ia a ciclização, explorando, novamente, aspectos conformacionais do sistema monocíclico obtido, de maneira a induzir a estereoquímica ao nível de C-3, quando da formação da ligação C-C-d.

* Numeração do esqueleto do brasilenol.

Alternativamente, conclui-se, pela análise da Fig. 1, que a partir da desconexão das ligações C-C-b e c, em (8), este precursor do brasilenol pode ser preparado através do derivado aromático funcionalizado (14). O reconhecimento da cadeia 3-buten-1-ila, em *orto* ao grupo fenol, como precursora de uma unidade hidrindênica deve-se ao fato de podermos antecipar diversas metodologias como úteis, para converter a ligação dupla terminal numa função carboxila, necessária à construção da unidade bicíclica. Por sua vez, a cadeia em 4C funcionalizada origina-se do alil-fenil-éter correspondente através de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico que indica o iso-propilbenzeno (11) como matéria-prima.

Pela análise descrita determinaram-se como matérias-primas adequadas para a síntese de (7), através da enona (8), intermediário-chave da metodologia proposta, o monoterpene natural β -pineno (10) e o isopropilbenzeno (11). Ambos os compostos são extremamente acessíveis, diferindo entre si, a rigor, pela estratégia sintética de acesso ao intermediário-chave, o que permite alternativas sintéticas diversas, o que é extremamente desejável num estudo de síntese multi-etapas.

ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

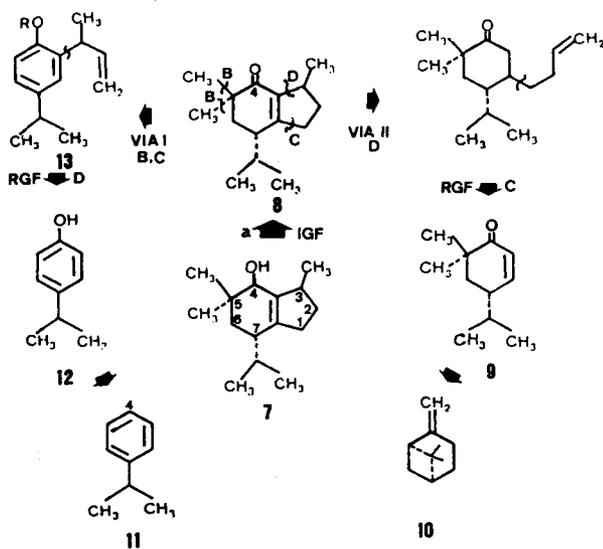


FIGURA 1

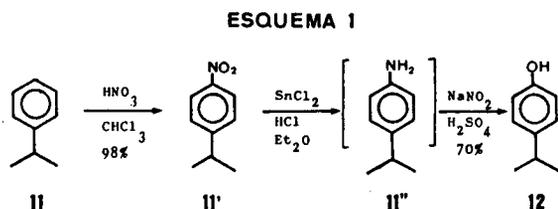
SÍNTESE DO (±) -BRASILENOL: ROTA DO CUMENO (via I, Fig. 1)

O estudo de um método de síntese do brasilenol (7) foi iniciado simultaneamente a partir do cumeno (11) e do β -pineno (10).

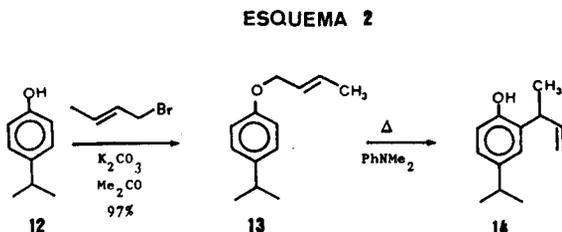
A rota sintética iniciando-se no p-cumeno (11) fundamentava-se na possibilidade de formar-se a ligação C-C-d com um grupamento 3-butil-1-ila em *orto*- ao grupamento hidroxila do p-hidroxicumeno (12), através de um rearranjo de Claisen do éter crofílico correspondente¹⁷. Funcionalização regioseletiva da ligação dupla terminal deste

derivado, seguida de ciclização, forneceria um derivado indanônico precursor da brasilenona (8)¹⁸.

A partir do p-cumeno a hidroxilação regioselectiva em C-4, para fornecer 4-isopropilfenol (12), foi realizada em 67% de rendimento global utilizando-se a metodologia de Woodward e colaboradores¹⁹ (Esquema 1).



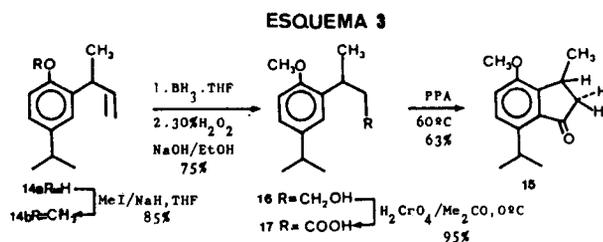
Tratamento de (12) com o brometo de *trans*-crotila em acetona, na presença de carbonato de potássio, forneceu em 97% o éter butenílico correspondente (13). Após cuidadoso estudo das condições experimentais adequadas para efetuar-se o rearranjo de Claisen sobre (13), determinou-se que o tratamento de (13) em dimetilaminila a refluxo fornecia como único produto a olefina (14a), em 93% de rendimento, sem que produtos de rearranjo alílico fossem detectados (Esquema 2)²⁰



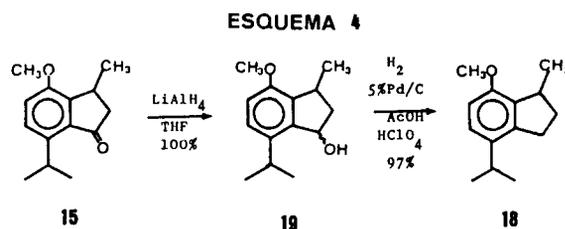
À síntese do intermediário indanônico (15) foi efetuada com um rendimento global de 35% a partir do 4-isopropilfenol (12), segundo ilustra o esquema 3.

Tratamento do éter metílico (14b), preparado em 85% por metilação de (14a) com iodeto de metila e hidreto de sódio em tetraidrofurano²¹, por uma solução molar de borano em tetraidrofurano, seguindo-se de oxidação do alquil-borano intermediário por ação de uma solução alcalina de peróxido de hidrogênio, forneceu em 75% o álcool primário (16). Oxidação deste pelo oxidante de Jones²², de maneira clássica, forneceu como único produto o derivado de ácido butanóico funcionalizado (17), sob forma de cristais amarelados (pf: 115-70°C)²³. Finalmente, tratando-se o ácido (17) com ácido polifosfórico sob agitação mecânica rigorosa a 60°C durante 12 horas obteve-se como produto a indanona cristalina (15) (pf: 86-70°C)^{24a}. A análise do espectro de RMP a 80 MHz deste derivado evidencia um nítido sistema ABX, típico para os hidrogênios do anel ciclopentanônico.^{24b}

Tendo em mãos um método adequado para preparar-se a indanona (15), prosseguiu-se a síntese do brasilenol racê-



mico estudando a possibilidade de efetuar-se a transformação de (15) em (8) (Esquemas 4 e 5). Numa primeira análise poder-se-ia supor que (8) pudesse ser obtido diretamente a partir da indanona (15), através de condições de Birch²⁵. Entretanto, a redução de sistemas aromáticos tetrassubstituídos nas condições de Birch é uma reação considerada difícil²⁶, e em função deste fato descartou-se a possibilidade de efetuar-se a síntese de (8) diretamente a partir de (15).



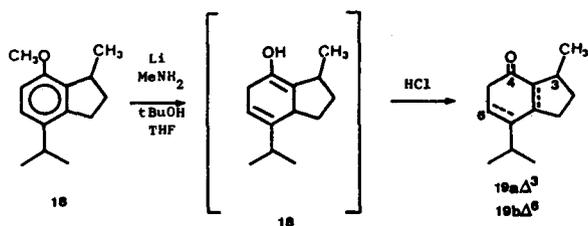
Considerando-se que catalisadores de Pd são capazes de efetuar, em condições de hidrogenação, a cisão de ligação C-O benzílica²⁷, e que a redução catalítica de carbonilas benzílicas por transferência de hidrogênio, em fase heterogênea, catalisada por Pd/C, é um método descrito que exige a presença de um alceno como doador de hidrogênio e de um ácido de Lewis²⁸, antecipamos como desejável a preparação do indano (18), como sendo o substrato ideal a ser submetido às condições de Birch, capaz de permitir a construção do sistema bicíclico de (8).

Entretanto, inúmeros ensaios da aplicação desta metodologia mostraram-se inferiores, em termos de rendimento, à obtenção de (18) através do álcool benzílico (18a), preparado por redução inicial clássica da carbonila de (15) com hidreto de lítio e alumínio em THF. Este último processo, embora envolva duas etapas, permitiu a preparação do derivado indânico (18) em rendimentos *quasi*-quantitativos, visto que a etapa de hidrogenólise da ligação C-O de (18a) se processa em 97% de rendimento quando se utiliza como catalisador uma suspensão de 10% Pd/C em ácido acético com a presença de quantidades catalíticas de ácido perclórico²⁹.

Dispondo de um método de acesso ao derivado indânico (18), onde o sistema bicíclico de (7) está formalmente construído, a enona (19), precursora da brasilenona, foi sintetizada conforme ilustra o Esquema 5.

Inicialmente verificou-se a reatividade do sistema indânico (18) nas condições da reação de Birch. Após inúmeras experiências utilizando-se condições clássicas (Na/NH₃)²⁵

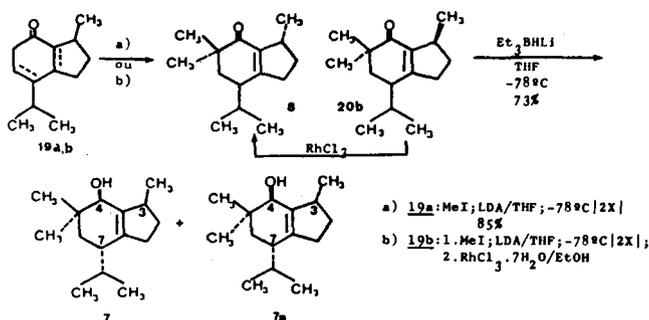
ESQUEMA 5



observou-se que o derivado (18), conforme antecipado, resistia às condições de redução³⁰. As tentativas subsequentes objetivaram utilizar um metal de maior potencial de oxi-redução em condições reacionais capazes de maximizarem seu poder redutor²⁹. Desta forma, verificaram-se as condições descritas por Hendrickson e Decapite³¹, utilizando a metilamina, o álcool t-butilico e THF como solventes e, como metal, o lítio em largo excesso (ca. 87 eq.) e tratando-se os éteres de enol intermediários com HCl 5%. Através desta metodologia obteve-se em ca. de 45% de rendimento uma mistura 1:1 das olefinas isoméricas (19a, 19b) (Esquema 5).

A síntese da brasilenona (8), precursora do (±)-brasilenol (7), pôde ser concluída partindo-se de (19a,b), conforme ilustra o Esquema 6. Dimetilação geminal de (19a), separada cromatograficamente de (19b)³², utilizando-se o di-isopropilamido de lítio (LDA) em THF à baixa temperatura e tratamento do enolato com o iodeto de metila, por duas vezes consecutivas, forneceu uma mistura 1:1,7 de estereoisômeros *trans-cis* (8 e 20) em 85% de rendimento³³. A mesma mistura pôde ser obtida agora numa relação 1:1, a partir de (19b) por bimetilação seguindo-se de isomerização de (20) com tricloreto de ródio em etanol a quente³⁴. É digno de nota que a inversão destas etapas, ou seja, o tratamento inicial de (19b) com RhCl₃, seguido de alquilação, forneceu como produto uma mistura de enonas (8, 20), o que indica que o processo de bisalquilação seguido de isomerização ofereceu uma alternativa sintética para (8) com rendimento mais adequado.

ESQUEMA 6



A mistura de cetonas (8, 20) pôde ser separada cromatograficamente a despeito da pequena diferença em valores de R_f (~ 0,05)³⁵ que apresentaram. A enona menos polar foi caracterizada como sendo (±)-brasilenona (8) por análise comparativa dos espectros de RMP a alto campo

(300 MHz)³⁶, enquanto que (20) foi identificada como sendo a 3-epi-brasilenona.

A partir da (±)-brasilenona (8) a síntese do (±)-brasilenol pôde ser concluída, confirmando os argumentos estéricos anteriormente antecipados, que previam uma efetiva seleção, por um redutor volumoso, da face α da função carbonila em (8)³⁷. Tratamento da brasilenona (8) com o trietilboroidreto de lítio³⁸ em THF a baixa temperatura forneceu como único produto o (±)-brasilenol (7) em 73% de rendimento, na forma de um sólido (Pf 63-40°C). A estereoespecificidade desta redução foi confirmada pela redução de (±)-3-epi-brasilenona (20), nas mesmas condições experimentais, para fornecer como único produto o 3-epi-brasilenol (7a)¹¹.

Tendo em mãos os dois álcoois (7) e (7a), confirmou-se a estereoquímica relativa ao nível de C-3 utilizando-se reagentes indutores de deslocamento químico³⁹. Os dados ilustrados na Tabela 1 permitiram determinar a relação epimérica ao nível de C-3 entre os dois álcoois (7) e (7a), obtidos por redução das enonas correspondentes (8) e (20), confirmando a configuração relativa dos centros quirais do (±)-brasilenol (7) como sendo *cis*-Me_{C-3}/OH_{C-4} e *trans*-OH_{C-4}/iPr_{C-7} e Me_{C-3}/iPr_{C-7}.

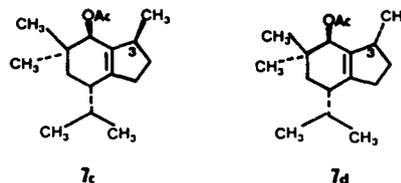
Tabela 1⁴⁰ Deslocamento induzido nos sinais dos hidrogênios de C-3 no espectro de RMN dos álcoois epiméricos 7 e 7a*

| Composto | Hidrogênio | Δδ (ppm) ^{a)} |
|-----------------------|-----------------|------------------------|
| Brasilenol (7) | CH ₃ | 4,04 |
| | H | 4,31 |
| 3-epi-brasilenol (7a) | CH ₃ | 1,46 |
| | H | 7,08 |

* Na presença de sal de európio (Eu(fod)₃) em concentração inferior a 1,05 equivalentes.

a) Espectro a 400 MHz (Bruker AM 300) em solução clorofórmica (CDCl₃) na presença de TMS como referência interna.

A análise dos espectros de RMP dos acetatos (7c) e (7d), obtidos por tratamento dos álcoois (7) e (7a) com anidrido acético em piridina a 40°C por 12 horas, evidenciou um efeito anisotrópico típico para os sinais dos hidrogênios do grupamento Me em C-3 no acetato do brasilenol (7c) em relação a (7d)⁴¹, que apresentou um efeito inverso envolvendo agora o hidrogênio em C-3^{42,43}.

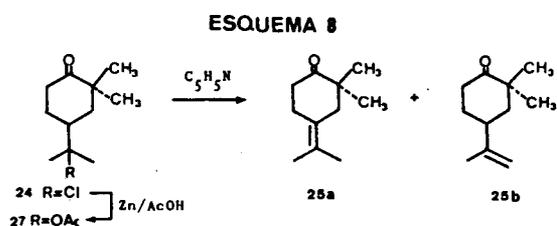
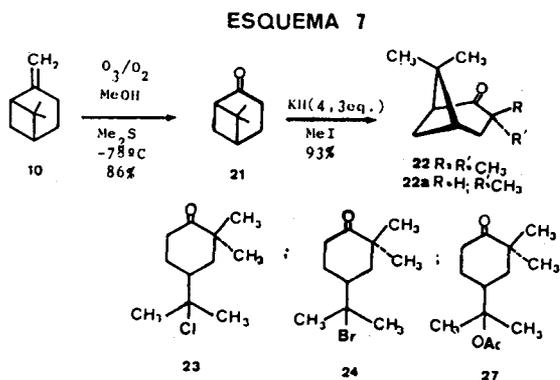


SÍNTESE DO (±)-BRASILENOL: ROTA DO β-PINENO (via II, Fig. 1)

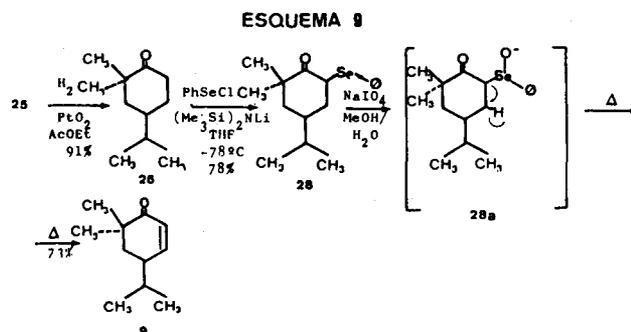
A rota sintética desenvolvida para o brasilenol (7) a partir do β-pineno (10) fundamentou-se na possibilidade de

se obter a enona (9) oticamente ativa, numa etapa posterior, explorando a abertura radicalar regioselectiva da parte dimetilica geminal do sistema biciclo[3.1.1]heptano do produto natural, este disponível oticamente puro⁴⁴.

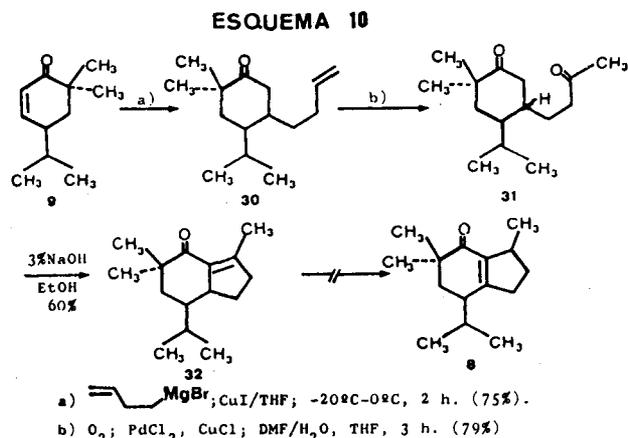
O Esquema 7 descreve os resultados da rota inicialmente estudada¹³, baseada em trabalho de Djerassi e colaboradores⁴⁵ para a preparação da nopinona (21), por ozonólise do monoterpreno natural com 86% de rendimento. Tratamento posterior de (21) com hidreto de potássio (4,3 eq.) em THF, seguido de tratamento com iodeto de metila em excesso, produziu a dimetilnopinona (22) em 93% de rendimento⁴⁶. Cabe ressaltar que utilizando-se hidreto de sódio e iodeto de metila estequiometricamente foi possível obter-se estereosseletivamente o derivado *endo*-monometilado (22a), evidenciando o controle estérico que o sistema bicíclico do β -pineno (10) permite. Abertura da parte dimetilica de (22) foi feita em diversas condições⁴⁶. Tratamento de (22) com tribrometo de boro em diclorometano à baixa temperatura produziu o brometo terciário (24) com rendimento de 45%, não otimizado⁴⁷. A pouca estabilidade deste brometo (24) inviabilizava seu armazenamento, sendo portanto verificada as condições de eliminação no cloreto (23) correspondente, preparado por solvólise ácida de (22).⁴⁸ Este derivado halogenado cristalino produziu uma mistura de olefinas (25a) e (25b) em proporções variáveis, em função de ser o tratamento ácido ou básico (Esquema 8)⁴⁹. Tentativas no sentido de introduzir-se um controle regioselectivo na etapa de eliminação utilizando DBU, em diferentes solventes, a diferentes temperaturas, com o brometo (24), somente produziram a mesma mistura de olefinas (25), de difícil separação, em rendimentos medíocres. Tentativas de eliminar-se reductivamente o halogênio terciário em (23) por tratamento com zinco em meio de ácido acético, forneceram unicamente o acetato correspondente (27) (Esquema 7).



Iniciou-se, simultaneamente, um estudo preliminar para a síntese da enona (9), partindo-se da dimetilnopinona (22), visto que através do cloreto terciário (23), estável, dispunha-se de um método para a preparação das olefinas (25a) e (25b).⁵⁰ Aplicação do método de isomerização de Grieco³⁴ sobre a mistura (25) com tricloreto de ródio não forneceu os resultados esperados, *i.e.*, a obtenção de (9). Desta forma optou-se por uma metodologia etapa/etapa, que consistia numa primeira etapa na hidrogenação catalítica por Pd/C da insaturação da mistura (25), seguindo-se tratamento do derivado dihidrogenado (26) com o amideto de lítio da bis-trimetilsilazida e posterior adição do cloreto de fenilselenila em tetraidrofurano, para fornecer o fenilseleneto (28) em 78% de rendimento.⁵¹ Oxidação de (28) com *meta*-periodato de sódio em metanol aquoso, seguida de *syn*-eliminação térmica do selenóxido (28a), produziu a enona desejada (9) (Esquema 9).



A próxima etapa da rota sintética a ser examinada consistia da reação de adição nucleofílica da subunidade estrutural de 4C, funcionalizada de maneira a permitir a subsequente etapa de ciclopentanelação (Fig. 1). Para tal foi eleita como metodologia a incorporação da unidade 4-butenila em 9c através de uma reação de Michael com o organocuprato formado a partir do derivado de Grignard correspondente, preparado por tratamento do 4-bromobuteno-1 com magnésio, seguido da adição do complexo dimetilsulfeto-iodeto de cobre em THF a baixa temperatura (Esquema 10)⁵³.

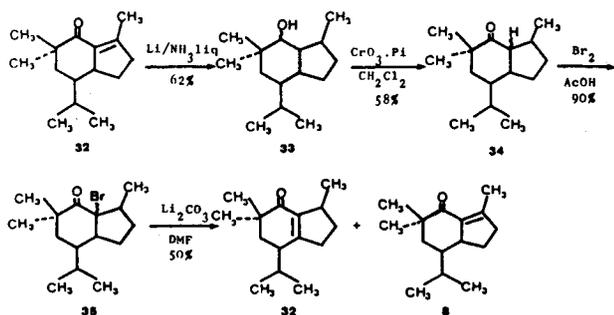


O produto de adição 1,4 obtido (30) foi identificado como uma mistura de isômeros *cis/trans*, em virtude do efeito estérico competitivo entre o grupamento metila axial e o grupamento isopropila⁵⁴.

A etapa de ciclopentelação exigia a transformação do grupamento vinila terminal em uma metilcetona. Esta transformação foi conseguida nas condições de reação de oxidação de Wacker, que produziu a diona (31) em 79% de rendimento⁵⁵. O tratamento básico de (31) forneceu como único produto de condensação a cetona insaturada (32). Inúmeras tentativas de isomerização da dupla ligação [(32) → (8)] foram efetuadas, sendo que não se logrou sucesso em nenhuma oportunidade (Esquema 10).

Uma tentativa de ultrapassar esta etapa crítica foi realizada conforme ilustra o Esquema 11. Submetendo-se (32) ao tratamento com Li/NH₃ em THF obteve-se o álcool saturado (33) que foi então oxidado pelo reagente de Collins⁵⁶ fornecendo a cetona (34) que produziu, por sua vez, o brometo terciário (35), quando tratada com bromo em meio de ácido acético. Eliminação do brometo (35) por ação do carbonato de lítio em dimetilformamida a refluxo produziu novamente (32), agora na presença da brasilenona (8)⁸. Infelizmente a reação da mistura de enonas obtidas neste processo foi detectada como sendo 7:3 em favor de (32)¹³ (Esquema 11).

ESQUEMA 11



A metodologia sintética então disponível para se ter acesso à brasilenona (8), a partir da enona (9), apresentava dois pontos críticos. Em primeiro lugar a reação de adição de Michael do organometálico funcionalizado fornecia uma mistura de isômeros. Em segundo lugar, a impossibilidade de isomerizar-se a ligação dupla *exo-cíclica* de (32) de forma adequada¹³. Estes resultados pareciam sugerir que a presença do grupamento *gem*-dimetila em (9) poderia ser responsável pela falta de estereosseletividade adequada na reação de adição nucleofílica de Michael, o que motivou uma inversão na ordem das reações utilizadas, deixando-se para uma etapa ulterior a introdução do grupamento *gem*-dimetila. Assim, a criptonona (29) deveria ser inicialmente tratada pelo organo-magnésiano mediado pelo cobre⁵³, seguindo-se à oxidação de Wacker⁵⁵, a etapa de ciclização catalisada por base, de maneira a produzir a nova enona bicíclica (39), conforme ilustrado no Esquema 12.

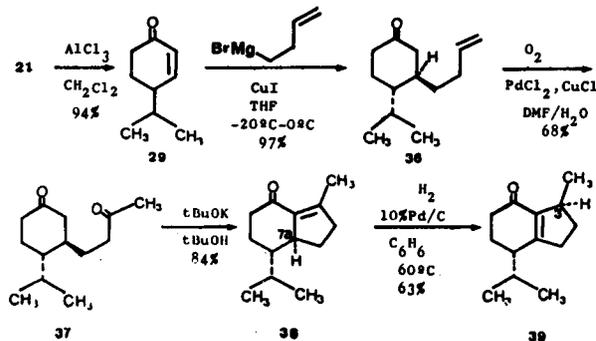
Conforme indicado, a criptonona (29)⁵⁷ pôde ser preparada em 85% a partir da nopinona (21) por tratamento com 2.0 eq. de cloreto de alumínio em cloreto de metileno a 0°C⁵⁸. Conforme antecipado a reação de adição nucleofílica, nas mesmas condições utilizadas para o composto (9), forneceu a olefina (36) estereosseletivamente, sendo o isômero *trans*- (36) obtido em *ca.* 97% numa relação 95:5^{43a}. Tratamento de (36) segundo as condições da oxidação de Wacker⁵⁵ produziu a dicetona (37) em 68%. Esta substância, por sua vez, quando submetida às condições de uma reação de condensação aldólica com *tert*-butóxido de potássio em álcool *t*-butílico por 15 minutos a temperatura ambiente, produziu em 84% de rendimento, como único produto a enona *exo-cíclica* (38). Estes resultados representam um método adequado para a construção do sistema bicíclico [4.3.0] nonano, presente no brasilenol (7), a partir do β -pineno (10).

Restava então desenvolver uma metodologia capaz de efetuar, em rendimentos adequados, a isomerização da ligação dupla pela tetrassubstituída de (38), a hidrindenona (39), seguindo-se a etapa de bis-metilação para fornecer brasilenona (8), previamente obtida pela *via* do cumeno (11)⁴³.

A etapa crítica desta metodologia sintética foi efetuada fazendo-se apelo a um processo de transferência intramolecular de hidrogênio induzido por paládio⁵⁹. Esta migração ocorre com transferência do hidrogênio de C-7a de configuração α -orientada em 38 para o C-3, pela mesma face- α da molécula, assegurando uma configuração relativa *trans* entre os substituintes em C-3 e C-7 no produto 39, idêntica àquela presente no produto natural. Tratando-se (38) com 10% Pd/C em benzeno a 60°C, em atmosfera de hidrogênio, obteve-se, após filtração e purificação por cromatografia de camada fina preparativa (3% éter: pentano), em 63% de rendimento a *trans*-enona (39), que evidenciou no espectro de RMP (300 MHz), um sinal duplo de intensidade para 3H com J = 6,9 Hz a δ 1,26 ppm, ausente em (38).

Tendo finalmente em mãos um procedimento sintético adequado para efetuar a isomerização da ligação dupla tetrassubstituída de Δ^3 - (38), Δ^3 a (7a) (39), iniciou-se o estudo de síntese do (+)-brasilenol natural.

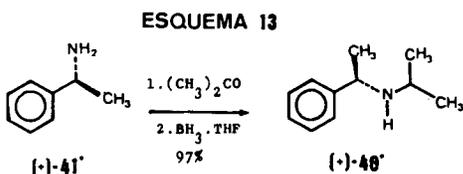
ESQUEMA 12



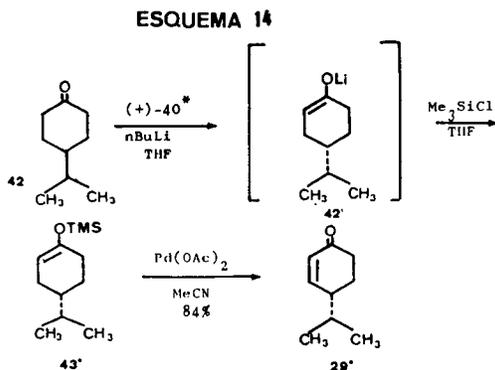
SÍNTESE DO (+)-BRASILENOL: OBTENÇÃO DA (-)-CRIPTONA (29*)

A síntese do (+)-brasilenol (7*) foi iniciada com a obtenção da (R)-(-)-criptona (29*). Esta enona pôde ser obtida com um excesso enantiomérico (e.e.) de 65% a partir da nopinona (21)⁵⁶, aplicando-se o elegante método de Koga⁶⁰. Este método de resolução cinética de cetonas consiste numa seqüência deprotonação-oxidação, utilizando-se na primeira etapa uma base quiral capaz de abstrair enantiosseletivamente um hidrogênio ácido em α à carbonila, e em seguida capturando-se o enolato enantioespecífico como sililoxi-derivado, efetua-se a etapa oxidativa por tratamento com acetato de paládio.

Após inúmeros ensaios preliminares observou-se que a amina quiral adequada era (+)-(1R)-N-isopropil-feniletilamina (40), preparada segundo o Esquema 13, em 97% de rendimento, a partir da (+)-(R)- α -metilbenzilamina (41) por tratamento com acetona em THF seguido de redução da base de Schiff intermediária por uma solução de borano em THF a 0°C⁶¹.



Tratando-se a 4-isopropil-ciclohexanona (42)⁶² com o (+)-N-isopropilfenil-l-etilamido de lítio, formado por tratamento da amina (40) com n-butil lítio em THF, obtém-se enantiospecificamente o enolato de lítio 42*, que fornece o éter de enol 43* por tratamento da solução reacional com um excesso de cloreto de trimetilsilano, seguindo-se purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica contendo 3% de trietilamina. O (4S)-(-)-isopropil-4-(trimetilsiloxi)-1-ciclohexeno (43*) foi obtido com 83% de rendimento. A etapa de oxidação foi realizada fazendo-se reagir (43*) com acetato de paládio em acetoni-trila, obtendo-se, após purificação cromatográfica, a (R)-(-)-criptona (29*) [α]_D²⁰ - 78° (c. 3.6 EtOH) com 84% de rendimento⁸³. Análise da pureza ótica de (28*) por RMP, em presença de sal indutor de deslocamento químico quiral indicou um e.e. de 65%⁶⁴ (Esquema 14).



Utilizando-se desta feita a mesma seqüência sintética mostrada nos Esquemas 6 e 12, agora partindo-se de (29*), obteve-se o (+)-brasilenol (7*) ($[\alpha]_D^{26} + 44^\circ$ (c.1,2 CHCl₃)).^{65,66}

CONCLUSÃO

Neste trabalho a síntese desenvolvida para o (+)-brasilenol (7*), utilizando o β -pineno como matéria-prima, precursora da 4-isopropilciclohexenona (29), permitiu a determinação da configuração absoluta deste sesquiterpeno não isoprenóide, de origem marinha, como sendo 3R, 4S, 7R, série enantiomérica a que pertencem ainda o (+)-4-epi-brasilenol e o acetato de (7), todos isolados de *Aplysia brasiliana*^{11,67}.

AGRADECIMENTOS

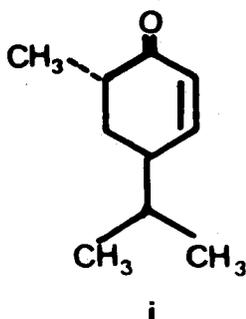
Cumpre-nos manifestar nossos agradecimentos à Assessoria de Cooperação Internacional do CNPq e ao CNRS pelo apoio dado ao projeto, permitindo o intercâmbio de pesquisadores das instituições envolvidas. Registramos nosso agradecimento ainda ao CNPq por bolsas concedidas (P.R.R.C., pós-doutorado; F.A.S.C. e A.A.S., doutoramento; E.J.B., pesquisador 30.1519/78), ao CEPG-UFRJ e ao CNRS pelo auxílio financeiro. Manifestamos nossos agradecimentos a Uvacy Melo pela paciência demonstrada durante a cuidada datilografia do manuscrito.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Este trabalho constitui uma versão detalhada da estratégia de síntese total desenvolvida para o brasilenol (7), no âmbito de um programa de Cooperação Internacional CNPq/CNRS envolvendo os laboratórios citados; vide referências: 13, 24, 43, 46, 50 e 56.
- Kelecom, A.; *Rev. brasil. Farm.* (1986) 67, 77.
- McDonald, F.J.; Campbell, D.C.; Vanderah, D.J.; Schmitz, F.J.; Washechkek, D.M.; Burks, J.E.; van der Helm, D.; *J. Org. Chem.* (1975) 40, 665.
- Yamamura, S.; Hirata, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1971) 44, 2560.
- Imamura, P.; Ruveda, E.A.; *J. Org. Chem.* (1980) 45, 510.
- Schmitz, F.J.; Hollenbeak, K.H.; Vanderah, D.J.; *Tetrahedron* (1978) 34, 2719.
- Fenical, W.; Sleeper, H.L.; Paul, V.J.; Stallard, M.O.; Sun, H.H.; *Pure Appl. Chem.* (1979) 57, 1865.
- Kinnel, R.; Duggan, A.J.; Eisner, T.; Meinwald, J.; *Tetrahedron Lett.* (1977) 3913.
- Dieter, R.K.; Kinnel, R.; Meinwald, J.; Eisner, T.; *Tetrahedron Lett.* (1979) 1645.
- Feldman, K.S.; *Tetrahedron Lett.* (1982) 23, 3031.
- Stallard, M.O.; Fenical, W.; Kittredge, J.S.; *Tetrahedron* (1978) 34, 2077.
- Stallard, M.O.; Faulkner, D.J.; *Comp. Biochem. Physiol.* (1974) 49B, 25.

- ¹³ Costa, P.R.R.; Greene, A.E.; Boechat, N.; Barreiro, E.J.; *Resumo do XVI Congresso Latinoamericano de Química* (1984) 366.
- ¹⁴ a) Qalker, E.R.H.; *Chem. Soc. Rev.* (1976) 23; b) Brown, H.C.; Krishnamurthy, S.; *Tetrahedron* (1979) 35, 567.
- ¹⁵ Este intermediário é a dimetilcriptona: CMR (CDCl₃, 25,2 MHz): 203,02 (1C), 127,73 (1C), 151,09 (1C), 40,85 (1C), 39,37 (1C), 38,92 (1C), 31,17 (1C), 25,09 (1C), 23,60 (1C) e 19,14 (2C) ppm. Para dados de assinalamento do deslocamento químico de C nesta série, veja: Grover, S.H.; Matt, D.H.; Stothers, J.B.; Tan, C.T.; *Can. J. Chem.* (1975) 53, 1351.
- ¹⁶ a) Posner, G.H.; "An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents", Wiley, N.Y. (1980) p. 29-54; b) Mattin, A.R.; Agosta, W.C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1987) 365; c) Piers, E.; Gavai, A.V.; *Tetrahedron Lett.* (1986) 27, 313; d) Larson, G.L.; Klesse, R.J.; *J. Org. Chem.* (1985) 50, 3627; e) Erdik, E.; *Tetrahedron* (1984) 40, 641.
- ¹⁷ Rhoads, S.J.; Raulins, N.R.; *Org. React.* (1975) 22, 1.
- ¹⁸ Esta cetona foi obtida por Fenical e col. a partir do brasilenol (7)¹¹.
- ¹⁹ Woodward, R. et al.; *Org. Synth.* (1962) 3, 453.
- ²⁰ Tarbell, D.S.; *Org. React.* (1944) 2, 1.
- ²¹ Barco, A. et al.; *Synthesis* (1975) 318.
- ²² Barreiro E.J.; Costa, P.R.R.; Coelho, F.A.S.; de Farias, F.M. C.; *J. Chem. Res. (S)* (1985) 220; (M) (1985) 2301.
- ²³ Esta seqüência foi utilizada com sucesso para a síntese de outros ácidos carboxílicos derivados do safrol, isolado do óleo de Sassafráz, veja: a) de Farias, F.M.C.; Barreiro, E.J.; Coelho, F.A.S.; Costa, P.R.R.; *Quím. Nova* (1984) 7, 111; b) de Farias, Costa, P.R.R.; Barreiro, E.J.; *Quím. Nova* (1987) 10, 154.
- ²⁴ a) A etapa de ciclização com PPA fornece a indanona 15 em rendimentos médios de 60%; cf. Barreiro, E.J.; Greene, A.E.; Boechat, N.; Costa, P.R.R.; *Ciência e Cultura (Supl.)* (1983) 35, 412; b) RMP: δ 2,20 ppm, duplo d, J = 18Hz, H _{α} ; 2,85 ppm, duplo d, J = 18Hz, H _{β} ; 3,40 ppm, m, H γ .
- ²⁵ Hook, J.M.; Mander, L.M.; *Nat. Prod. Rept.* (1986) 3, 35.
- ²⁶ Hall, S.S.; Lipsky, S.; McEnroe, F.J.; Bartels, A.P.; *J. Org. Chem.* (1971) 36, 2588.
- ²⁷ Bieger, G.; Fu, T.H.; *J.C.S. Chem. Commun.* (1976) 757.
- ²⁸ Mitchell, G.H.; Lai, Y.H.; *Tetrahedron Lett.* (1980) 2637.
- ²⁹ Coelho, F.A.S.; Tese de Docteur ès-Sciences, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França (1987) p. 165.
- ³⁰ Entre as inúmeras modificações feitas durante o estudo desta etapa²⁹, observou-se que a presença do grupamento p-isopropila, assim como dos substituintes que compõem a subunidade ciclopentânica em (18), comprometem a reprodutibilidade do processo, quando apenas pequeno excesso de metanol é utilizado.
- ³¹ Hendrickson, J.B.; Decapite, P.M.; *J. Org. Chem.* (1985) 50, 2112.
- ³² Simultaneamente à síntese de 19, foi estudada, a partir da ciclopentanona e utilizando-se um dieno funcionalizado, uma estratégia de construção do sistema bicíclico [4.3.0] nonano, presente no produto natural, inversa àquela descrita aqui (cf. Costa, P.R.R.; Barreiro, E.J.; Greene, A.E.; *Resumos do XVI Congresso Latinoamericano de Química* (1984) 371).
- ³³ Rubottom, G.M.; Juve Jr, H.D.; *J. Org. Chem.* (1983) 48, 422.
- ³⁴ Grieco, P.A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.; Ehmman, W.H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1976) 98, 7102.
- ³⁵ O isômero *trans*-(20a), identificado como a brasilenona, apresentou uma menor polaridade cromatográfica, tendo um valor de R_f de 0,72 em um sistema de eluição formado por n-pentano: 5% éter etílico, desenvolvida a placa por 3 vezes, enquanto a cetona 20b, mais polar, apresentou um valor de R_f de 0,67.
- ³⁶ A comparação dos dados de RMN de (8) a 300 MHz foi feita graças à disponibilidade de uma amostra autêntica da brasilenona, gentilmente cedida pelo Prof. Fenical.
- ³⁷ Cf. Lane, C.F.; *Aldrichimica Acta* (1977) 10, 41.
- ³⁸ a) Brown, H.C.; Krishnamurthy, S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 1669; b) Brown, H.C.; Kim, S.C.; Krishnamurthy, S.; *J. Org. Chem.* (1980) 45, 1.
- ³⁹ Cockrill, A.F.; Davies, G.L.O.; Hardem, R.C.; Rackham, O.M.; *Chem. Rev.* (1973) 73, 553.
- ⁴⁰ As experiências com LIS utilizando Eu(fod)₃ permitiram assinalar que o grupamento metila em C-3, eclipsado, observa um deslocamento de 4,04 ppm, o que está de acordo para a relação *cis*- com o sítio de complexação, logo uma relação C-3, C-4 de configuração relativa *cis*. O pequeno deslocamento induzido nos grupamentos metila do substituinte isopropila em C-7, em ambos os álcoois 7 e 7a, evidencia uma relação *trans* entre os substituintes em C-4 e C-7, podendo ser afirmado, portanto, que 7a é o 3-epi-brasilenol.
- ⁴¹ A análise do efeito de proteção anisotrópico⁴² observado nos espectros de RMN de hidrogênio, a alto campo, dos acetatos correspondentes (7c e 7d) confirmam os resultados obtidos com o emprego de reagentes LIS sobre os álcoois 7 e 7a. O sinal do metino em C-3 no acetato de 7a apresenta um deslocamento de δ 0,24 ppm, enquanto que no acetato de 7 o deslocamento observado para estes hidrogênios foi de δ 0,19 ppm, indicando que há uma relação *cis* entre este hidrogênio C-3 e o grupamento -OAc em C-4 no 3-epi-brasilenol (7a).
- ⁴² Estes dados confirmam que a redução da função carbonila em 8 e 8a com trietil boroidreto de lítio é um processo estereoespecífico governado pelo grupamento metila axial em C-5.
- ⁴³ Para a versão original desta síntese, veja: a) Greene, A.E.; Coelho, F.; Barreiro, E.J.; Costa, P.R.R.; *J. Org. Chem.* (1986) 51, 4250; b) Barreiro, E.J.; Costa, P.R.R.; Coelho, F.A.S.; Greene, A.E.; *Ciência e Cultura (Supl.)* (1986) 38, 520.
- ⁴⁴ Pode ser obtido junto a Aldrich Co., Milwaukee, E.U.A.
- ⁴⁵ Konopelski, J.P.; Djerassi, C.; *J. Org. Chem.* (1980) 45, 2297.

- ⁴⁶ Barreiro, E.J.; Greene, A.E.; *Resumos do IV Congresso Regional de Química, SBQ-S.Carlos, Araraquara, Ribeirão Preto* (1982) 65.
- ⁴⁷ Barreiro, E.J.; Greene, A.E.; resultados não publicados.
- ⁴⁸ Cf. Greene, F.D.; Savitz, M.L.; Osterholtz, F.D.; Lan, H.H.; Smith, W.N.; Zanet, P.M.; *J. Org. Chem.* (1963) 28, 55. Esta conversão ocorre com racemização parcial: cf. van der Gen. A.; van der Linde, L.M.; Witteveen, J.G.; Boelens, H.; *Recueil* (1971) 90, 1034.
- ⁴⁹ A eliminação de HX neste processo pode produzir seletivamente a olefina exocíclica ou o grupamento isopropilideno, em função das condições empregadas, veja: a) Wellach, Q.; *Ann.* (1908) 360, 26; b) von Rudlof, E.; *Can. J. Chem.* (1963) 41.
- ⁵⁰ Boechat, N.; Costa, P.R.R.; Sa, I.M.; Barreiro, E.J.; Greene, A.E.; *Ciência e Cultura (Supl.)* (1984) 36, 478.
- ⁵¹ Comasseto, J.V.; Ferreira, J.T.B.; do Canto, M.M.; *Quim. Nova* (1979) 2, 58.
- ⁵² a) Barreiro, E.J.; Gomes, L.N.L.F.; *J. Chem. Res. (S)* (1983) 312; (M) (1983) 2701; b) Barreiro, E.J.; Gomes, L.N.L.F.; *Quim. Nova* (1984) 7, 127.
- ⁵³ Paquette, L.A.; Galemno, Jr., R.A.; Caille, J.C.; Valpey, R.S.; *J. Org. Chem.* (1986) 57, 686, e referências aí citadas.
- ⁵⁴ A mistura de isômeros pode ser detectada em cromatografia de camada fina do produto bruto de reação. Este resultado indica que há um efeito preponderante do grupamento metila de configuração axial em 9a, responsável



- pela perda da estereosseletividade do processo. Esta interpretação está subsidiada pela constatação de que a enona monometilada (i), preparada a partir de 22a, apresenta um controle estérico superior a 9a, e comparável ao observado com 29: cf. Taber, D.F.; Korsmeyer, R.W.; *J. Org. Chem.* (1978) 43, 4925.
- ⁵⁵ Tsuji, J.; Shimizu, I.; Yamamoto, K.; *Tetrahedron Lett.* (1976) 2975.
- ⁵⁶ Costa, P.R.R.; Greene, A.E.; Barreiro, E.J.; *Ciência e Cultura (Supl.)* (1985) 37, 416.
- ⁵⁷ Soffer, M.D.; Jeunik, M.A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1955) 77, 1003.
- ⁵⁸ Esta reação mostrou ser sensível à natureza do cloreto de alumínio utilizado, variando quanto à reprodutibilidade, em função da origem do reagente: Barreiro, E.J.; Boechat, N.; resultados não publicados.
- ⁵⁹ Dana, G.; Weisbuch, F.; Dreancourt, J.M.; *Tetrahedron* (1985) 41, 1233.
- ⁶⁰ Shizai, K.; Tanaka, M.; Koga, K.; *J. Am. Chem. Soc.* (1986) 108, 543.
- ⁶¹ Serra, A.A.; Tese de Docteur ès-Sciences, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França (1987) p. 141.
- ⁶² Esta ciclohexanona foi preparada por hidrogenação do produto de rearranjo de (21) com cloreto de alumínio⁵⁸.
- ⁶³ Klyne, W.; Buckingham, J.; "Atlas of Stereochemistry", Chapman & Hall, Londres (1974) p. 78.
- ⁶⁴ A pureza ótica deste composto foi determinada por análise do efeito do sal de európio (Eu (hfc)₃) no espectro de RMN protônico a 300 MHz de uma amostra cristalina (n-pentano) de 29⁶¹.
- ⁶⁵ Fenical e col.¹¹ relatam para o brasilenol: $[\alpha]_D^{26} = + 33,4$ (c. 1,58 CHCl₃).
- ⁶⁶ Greene, A.E.; Serra, A.A.; Barreiro, E.J.; Costa, P.R.R.; *J. Org. Chem.* (1987) 52, 1170.
- ⁶⁷ A síntese total do brasilenol foi parte de um projeto de Cooperação Internacional mantido entre o LEDSS-3, Université Scientifique et Médicale de Grenoble (A.E.G.) e o Departamento de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRJ (E.J.B.), no âmbito de um acordo entre o CNPq (Br.)/CNRS (Fr.).