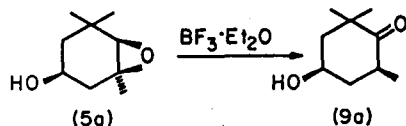


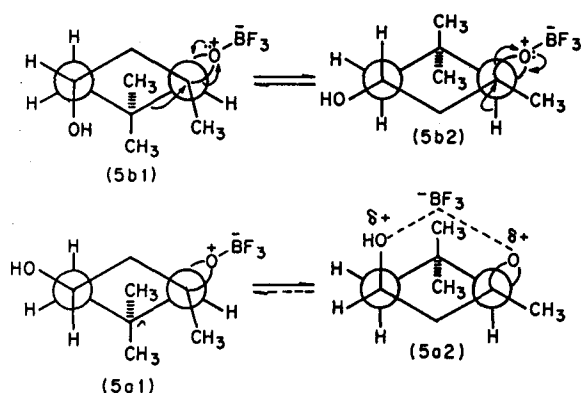


Este isômero puro, quando tratado com  $\text{BF}_3$  eterato, forneceu exclusivamente o ceto-álcool **9a**, e nenhum aldeído:

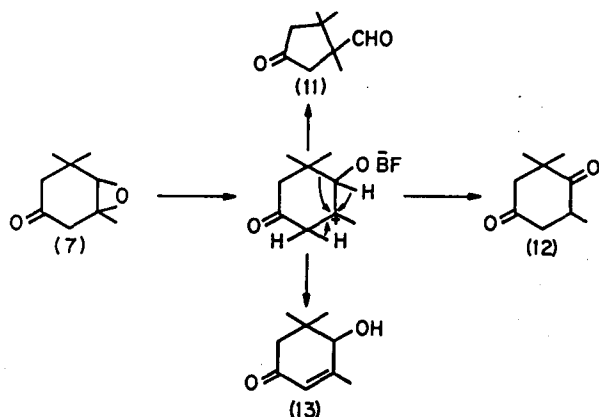


A estereoquímica bem definida de **9a** sugere que o rearranjo do epóxido ocorre através de migração de hidrogênio, e não através de formação de enol.

A conclusão mais importante desse experimento, porém, é que apenas o isômero **5b** fornece aldeído quando rearranjado. Uma possível explicação para esses resultados pode ser visualizada no esquema abaixo: apenas as conformações **5b1** e **5a1** poderiam fornecer os aldeídos, por terem o grupo alquílico terciário em posição apropriada para migrar; a conformação **5a1**, porém, seria suprimida pela formação da ponte com  $\text{BF}_3$  indicada em **5a2**, impedindo que **5a** forme aldeído:

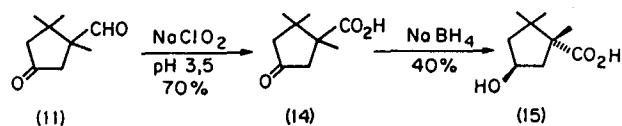


Estamos presentemente realizando estudos que complementarão esses resultados e poderão levar a conclusões mais bem estabelecidas e soluções apropriadas. Relataremos esses resultados em momento oportuno. No entanto, a solução mais simples para o problema de se obter o aldeído, já que o obstáculo é a estereoquímica, pareceu-nos ser a supressão da estereoquímica no substrato, substituindo o grupo  $-\text{OH}$  por cetona. Utilizando-se como substrato o ceto-epóxido **7**, na reação com  $\text{BF}_3$  eterato obtêm-se três produtos principais:



As condições de reação alteram sensivelmente a proporção desses produtos; de algumas condições experimentadas, obteve-se maior quantidade de aldeído **11** com benzeno a refluxo e tempo de reação de 5 minutos. Obtêm-se assim 32% de rendimento do aldeído **11** isolado, com pureza (cgl) 85%.

O aldeído **11** pode ser transformado em nosso objetivo sintético, o composto **15**, em duas etapas: oxidação de aldeído a ácido e redução da cetona.



A oxidação de **11** a **14** foi também experimentada com  $\text{AgNO}_3/\text{OH}^-$  e com reagente de Jones. Os melhores resultados foram obtidos com clorito de sódio em  $\text{H}_2\text{O}/\text{Bu}^t\text{OH}$ , tampão fosfato pH 3,5 e, para suprimir  $\text{Cl}_2$ , 2-metil-2-buteno.

Na redução de **14** não ocorreu a esperada estereo-seletividade, obtendo-se os dois isômeros de **15** em partes aproximadamente iguais. Foi necessário recorrer ao expediente de lactonizar a forma *cis* para então separá-la da *trans* desejada.

O composto **15** já havia sido transformado por Weedon na metil-cetona<sup>2</sup> por tratamento com metil-lítio, de forma que completa-se assim a síntese formal de capsorubina.

## PARTE EXPERIMENTAL

Espectros de ressonância magnética nuclear de próton ( $\text{RMN}^1$ ) foram registrados a 60 ou 80 MHz. Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{RMN}^{13}\text{C}$ ) foram registrados a 20MHz. Separações cromatográficas analíticas em fase gasosa foram feitas em uma coluna de silicone OV-17 a 3% em Chromosorb W, medindo 1,8m x 3mm, operando a temperaturas na faixa de 80-230°C.

### 1. Preparação do composto **6**<sup>8</sup>

Borbulhou-se brometo de metila<sup>9</sup> em uma mistura de éter anidro (15 ml) e aparas de magnésio (2,0 g, 83 mmol), controlando a velocidade de forma a manter um refluxo suave, até que todo o magnésio foi consumido. Completou-se o volume com éter anidro (40 ml), resfriou-se com banho de gelo e adicionou-se  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,27 g, 1,0 mmol). Após a dissolução, adicionou-se uma solução de isoforona (**4**) (9,0 g, 65 mmol) em éter anidro (15 ml), mantendo a temperatura da mistura reacional abaixo de 10°.

Aqueceu-se então a refluxo por 1 hora, resfriou-se com banho de gelo e adicionou-se gelo picado (50 g) e ácido glacial (5 ml). Separou-se a camada etérea e extraiu-se a camada aquosa novamente com éter, combinando os extratos etéreos e lavando-se com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , água e solução saturada de  $\text{NaCl}$ . Secou-se com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo foi destilado com coluna de Vigreux sob pressão reduzida (~4 mm), em atmosfera de nitrogênio, colentando-se a fração 58-59°C.

Rendimento: 6,12 g (68%).

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  = 5,40 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,22 (s largo, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,03 (s, 6H).

### 2. Preparação do composto **7**<sup>10</sup>

A uma solução de composto **6** (2,5 g, 18,1 mmol) em diclorometano (28 ml) foi adicionada uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico a 85% (5,0 g, 29 mmol) em diclorometano

no (70 ml), vagarosamente (tempo de adição 50 min), mantendo-se a temperatura da mistura de reação a  $\sim 5^{\circ}\text{C}$  (banho de gelo). Deixou-se agitando à temperatura ambiente por 1,5 hora sob atmosfera de nitrogênio. O excesso de peróxido foi então destruído adicionando-se solução aquosa a 10% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (140 ml) e agitando-se por 1h. A fase aquosa foi extraída com diclorometano, reuniram-se as fases orgânicas e lavou-se com solução de  $\text{NaHCO}_3$  a 5% e solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. O resíduo foi destilado (horizontalmente) a  $50^{\circ}\text{C}$  (3 mm).

Rendimento: 2,31 g (83%)

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,83$ (s, 1H), 2,68 (d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ ), 2,47 (d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ ), 2,27 (d, 1H,  $J = 15\text{Hz}$ ), 1,87 (d, 1H,  $J = 15\text{Hz}$ ), 1,37 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

IV:  $\nu_{\text{max}} = 1725, 1270, 920, 820 \text{ cm}^{-1}$ .

### 3. Preparação do composto 8

A uma mistura de  $\text{LiAlH}_4$  (0,93 g, 24,5 mmol) e éter anidro (28 ml), mantida sob atmosfera de nitrogênio com agitação magnética e resfriada com banho de gelo, adicionou-se lentamente uma solução do composto 6 (3,9 g, 28,0 mmol) em éter anidro (14 ml). Terminada a adição agitou-se por 30 minutos à temperatura ambiente e então aqueceu-se por 3 horas a refluxo. Resfriou-se o balão à temperatura ambiente e adicionou-se água (0,85 ml), solução de  $\text{NaOH}$  a 15% (0,85 ml) e novamente água (2,55 ml). Filtrou-se, lavou-se o precipitado 3 vezes com éter, secou-se o filtrado com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente.

O resíduo foi destilado com coluna de Vigreux, sob pressão reduzida, coletando-se a fração destilada entre  $72-74^{\circ}\text{C}$  (4 mm).

Rendimento: 2,8 g (71%)

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 5,00$  (s largo, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,63 (s largo, 1H), 1,1-2,1 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 1,00 (s, 6H).

IV:  $\nu_{\text{max}} = 3300, 1645, 1020, 880 \text{ cm}^{-1}$ .

### 4. Preparação do composto 5

**4.1. Método A:** A uma solução do composto 7 (2,03 g, 13 mmol) em THF anidro (21 ml), resfriada com banho de gelo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se lentamente uma solução de diborano em THF a 0,62M (13 ml, 8 mmol). Após agitar por 3 horas a  $\sim 5^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se água (10 ml) e solução de  $\text{NaOH}$  a 20% (10 ml), agitando-se por 15 minutos. A fase aquosa foi extraída com éter, juntaram-se as fases orgânicas e lavou-se com água e com solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente.

O produto foi purificado por cromatografia através de uma coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de hexano e acetato de etila 80:20, aumentando-se a polaridade do eluente no decorrer da cromatografia.

Os espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  e IV mostram tratar-se de uma mistura de isômeros (ca. 1:1).

Rendimento: 1,56 g (76%).

**4.2. Método B:** A uma solução do composto 8 (402 mg, 2,87 mmol) em diclorometano (4,4 ml) foi adicionada uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (85%) (806 mg, 4,7 mmol) em diclorometano (10,8 ml), vagarosamente, mantendo-se a

temperatura entre  $-25$  e  $-30^{\circ}\text{C}$  (banho de acetona e gelo seco). Deixou-se agitando durante 6 horas e em seguida 1 hora à temperatura ambiente. Após esse tempo o excesso de perácido foi destruído agitando-se por 15 minutos com solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  a 10% (20 ml). A fase aquosa foi extraída com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução de  $\text{NaHCO}_3$  a 5% e solução saturada de  $\text{NaCl}$ ; secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente foi evaporado.

Rendimento: 338 mg (75,5%).

Os espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$  e IV indicam uma mistura de isômeros de proporções semelhantes à obtida em 4.1.

**4.3. Método C:** A uma solução de VO (acac) $_2$  (13,6 mg, 0,05 mmol) em benzeno seco (10 ml) adicionou-se uma solução do composto 8 (1,40 g, 10 mmol) em benzeno seco (5 ml). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de nitrogênio.

Vagarosamente adicionou-se hidroperóxido de *t*-butila (1,17 g, 12 mmol). A mistura de reação foi aquecida a  $40^{\circ}\text{C}$  por 48 horas. Passado esse tempo o solvente foi evaporado, dissolveu-se o resíduo em uma mistura de hexano e éter a 50% e passou-se através de uma coluna de florissil.

Rendimento: 1,45 g (93%) do composto 5a.

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 3,67$  (m, 1H), 3,03 (s largo, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,90 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 1,67 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

$\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 68,0; 64,7; 59,2; 41,0; 37,2; 31,1; 27,6; 26,2; 23,8$ .

IV:  $\nu_{\text{max}} = 3350, 1040, 910, 800 \text{ cm}^{-1}$ .

### 5. Preparação do composto 11

A uma solução do composto 7 (2,56 g, 17 mmol) em benzeno seco (25 ml), aquecida a refluxo, adicionou-se  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  recém-destilado (1,3 ml) e continuou-se agitando e aquecendo a refluxo por 5 minutos. Adicionou-se então solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e deixou-se agitando durante alguns minutos. Separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa duas vezes com éter juntando-se as fases orgânicas, lavou-se com solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente.

O produto foi cromatografado em sílica-gel eluindo-se com uma mistura de hexano e acetato de etila 4:1. A fração recolhida foi destilada horizontalmente a  $70^{\circ}\text{C}$  (7 mm). Obteve-se um sólido branco higroscópico com pureza (cgl) 85%.

Rendimento: 0,82 g (32%).

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,73$  (s, 1H), 2,83 (d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ ), 2,06 (d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ ), 2,27 (s, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,15 (s, 6H).

IV:  $\nu_{\text{max}} = 2810, 2700, 1740, 1710, 1200, 1185 \text{ cm}^{-1}$ .

### 6. Preparação do composto 14

Dissolveu-se  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,38 g, 10 mmol) em água (10 ml), pH 3,5, e adicionou-se uma solução de  $\text{NaClO}_2$  a 30% (4,0 ml)<sup>11</sup>. Gotejou-se essa mistura em um balão contendo uma solução do composto 11 (0,201 g, 1,3 mmol) em *t*-butanol (5 ml) e 2-metil-buteno-2 (1,6 ml). A mistura de reação foi mantida sob forte agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse tempo ajustou-se o pH da mistura reacional em 11 por adição de solução de  $\text{NaOH}$  e lavou-se

duas vezes com hexano. A fase aquosa foi então acidulada com HCl concentrado até pH 3,5 e extraída duas vezes com éter. A solução etérea foi secada com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O resíduo foi destilado horizontalmente a 140°C (7 mm). O produto é sólido e tem pf 220-223°C, apresentando a 115-160°C transformações que indicam mudança na forma de cristalização.

Rendimento: 153 mg (70%); pureza (cgl): 99%.

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 11,27(s largo, 1H), 3,01 (d, 1H, J = 18Hz), 2,37 (s, 2H), 2,24 (d, 1H, J = 18Hz), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

IV: ν<sub>max</sub> = 3080, 1740, 1690, 1220 cm<sup>-1</sup>.

## 7. Preparação do composto 15

A uma solução do composto 14 (200 mg, 1,18 mmol) em NaOH (78 mg, 1,95 mmol) e água (3 ml) adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (62,6 mg, 1,64 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 14 horas. Ao final desse período adicionou-se solução de ácido sulfúrico (0,33 ml) em água (1,5 ml) e manteve-se o aquecimento por mais 1 hora.

Resfriou-se e extraiu-se a fase aquosa com éter. Essa solução etérea contém o hidróxi-ácido *trans* e a lactona correspondente ao isômero *cis*. Retira-se o produto desejado *trans* da fase etérea extraído-se com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Da fase etérea, após secar e evaporar o solvente, obtém-se a lactona (53,0 mg, 0,34 mmol).

A fase aquosa foi acidulada com HCl 2N, extraiu-se com éter, secou-se a fase etérea com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado.

Rendimento em *trans*-hidróxi-ácido 15: 80,2 mg (40%).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,85 (s largo, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 11 Hz), 2,10 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5,5 Hz, J<sub>2</sub> = 11 Hz), 1,73 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4Hz, J<sub>2</sub> = 7Hz), 1,30 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ = 181,9 (-COOH), 70,3 (-CHOH),

54,5 (C quat), 49,9 (-CH<sub>2</sub>-), 45,2 (-CH<sub>2</sub>-), 43,8 (C quat), 25,7 (-CH<sub>3</sub>), 24,4 (-CH<sub>3</sub>), 21,2 (-CH<sub>3</sub>).

IV: ν<sub>max</sub> = 3300, 1690, 930, 720 cm<sup>-1</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Alexander von Humboldt pelo apoio financeiro. Agradecem também à Profa. Dra. Helena M. C. Ferraz (IQUSP) por discussões muito frutíferas.

## REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Isler, O.; *Pure & Appl. Chem.* (1979), **51**, 447.
2. Mayer, H.; *Pure & Appl. Chem.* (1979), **51**, 535.
3. V., por exemplo, Weedon, B.C.L.; *Pure & Appl. Chem.* (1973), **35**, 113.
4. Constantino, M.C.; Donate, P.M.; Petragani, N.; *J. Org. Chem.* (1986), **51**, 253.
5. Constantino, M.G.; Losco, P.; *J. Org. Chem.* (1989), **54**, 681.
6. Constantino, M.G.; Donate, P.M.; Petragani, N.; *J. Org. Chem.* (1986), **51**, 387.
7. Os compostos 9 (dois isômeros) foram identificados por comparação com amostras autênticas<sup>12</sup>; o aldeído 10 não foi, porém, caracterizado completamente.
8. Kharasch, M.S.; Tawney, P.O.; *J. Amer. Chem. Soc.* (1941), **63**, 2308.
9. Foi utilizado um frasco de Bromex, formicida que contém 98% de brometo de metila e 2% de cloropicrina.
10. Marx, J.N.; Sondheimer, F.; *Tetrahedron Suppl.* 8 (1966), part. I, p. 1.
11. Haines, A.H.; "Methods for the oxidation of Organic Compounds", Academic Press, London (1988).
12. Dados espectroscópicos de 9, 12 e 13, bem como métodos de preparar amostras autênticas desses compostos, podem ser encontrados na referência 13.
13. Donate, P.M.; "Síntese de Ácido Abscísico e Substâncias Correlatas", Tese de Doutorado, IQUSP, São Paulo, 1984, e referências citadas.