



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

CAMILA BERNARDES DO NASCIMENTO

**CONSTRUÇÃO DE CENTRO QUATERNÁRIO BENZÍLICO
VIA ABERTURA REGIOSSELETIVA DA 2-(4-METIL-2,5-
DIMETOXIFENIL)-2-METILOXIRANA SOB CATÁLISE
ÁCIDA:
UMA ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DA ENOQUIPODINA A**

CAMILA BERNARDES DO NASCIMENTO

**CONSTRUÇÃO DE CENTRO QUATERNÁRIO BENZÍLICO
VIA ABERTURA REGIOSSELETIVA DA 2-(4-METIL-2,5-
DIMETOXIFENIL)-2-METILOXIRANA SOB CATÁLISE
ÁCIDA:
UMA ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DA ENOQUIPODINA A**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Fernando César de Macedo Júnior

Londrina
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

N244c Nascimento, Camila Bernardes do.
Construção de centro quartenário benzílico via abertura regrosselativa da 2-(4-metil-2,5 dixemetoxifenil)-2-metiloxirana sob catálise ácida: uma estratégia para s síntese da enoquipodina A / Camila Bernardes do Nascimento. – Londrina, 2013.
79 f. : il.

Orientador: Fernando César de Macedo Júnior.
Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2013.
Inclui bibliografia.

1. Enoquipodinas – Teses. 2. Epoxidação por dioxiranas – Teses. 3. Abertura regiosselativa de opóxidos – Centro quartenário benzílico – Teses. 4. Teses. I. Macedo Júnior, Fernando César de. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU 547

CAMILA BERNARDES DO NASCIMENTO

**CONSTRUÇÃO DE CENTRO QUATERNÁRIO BENZÍLICO VIA
ABERTURA REGIOSSELETIVA DA 2-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-
2-METILOXIRANA SOB CATÁLISE ÁCIDA:
UMA ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DA ENOQUIPODINA A**

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Química da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando César de Macedo Júnior
UEL – Londrina - PR

Prof. Dr. César Cornélio Andre
UEL – Londrina - PR

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha
UFBA – Salvador - Bahia

Londrina, 6 de fevereiro de 2013.

AGRADECIMENTOS

A minha família pelo carinho, compreensão, apoio e estímulo, que deixaram os momentos difíceis mais fáceis de lidar e tornaram possível o cumprimento desta etapa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Macedo por depositar sua confiança em meu trabalho, por compartilhar sua sabedoria, pela dedicação e amizade, imprescindíveis para o meu amadurecimento profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. César Andrei pela imensa contribuição neste trabalho e pelas admiráveis aulas de química orgânica, responsáveis pela minha paixão pela área.

À Profa. Dra. Anna Paola Butera pela ajuda com todo seu conhecimento e experiência.

Ao Prof. Dr. Silvio Cunha pela gratificante, honrosa e nobre participação na avaliação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. César Tarley e seus orientandos Talita Fogaça, Eduardo Duarte e Kris Diniz pela colaboração e disponibilidade.

Ao Me. Jurandir, a Profa. Dra. Maria Cristina Solci e aos integrantes do LACA pelo grande auxílio prestado.

A todos os integrantes do LPMBA em especial Tiago Brito, Marcio Oliveira e Henrique Esteves pela ajuda e aos alunos de iniciação científica Bárbara Nogueira e Guilherme Silva pela dedicação.

Aos amigos Pri Brugin, Tati Short, Jéseka, Luiz César, Flavia Marquezini e Sandy, pelo apoio e amizade que fizeram esses 2 anos mais alegres.

Aos amigos Camila Maler, Alexandre Macarini e Alisson Paulino pela amizade essencial e eterna.

Aos amigos Eloisa Pessoa e Bruno Dias por todos esses anos de amizade, alegrias e amadurecimento.

As amigas Patty, Dóris, Roberta, Myung, Fran e Giselle pela presença em minhas conquistas e nos momentos especiais.

À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado.

A Deus, por ter me dado fé e forças para chegar até final desta etapa e início de uma próxima...

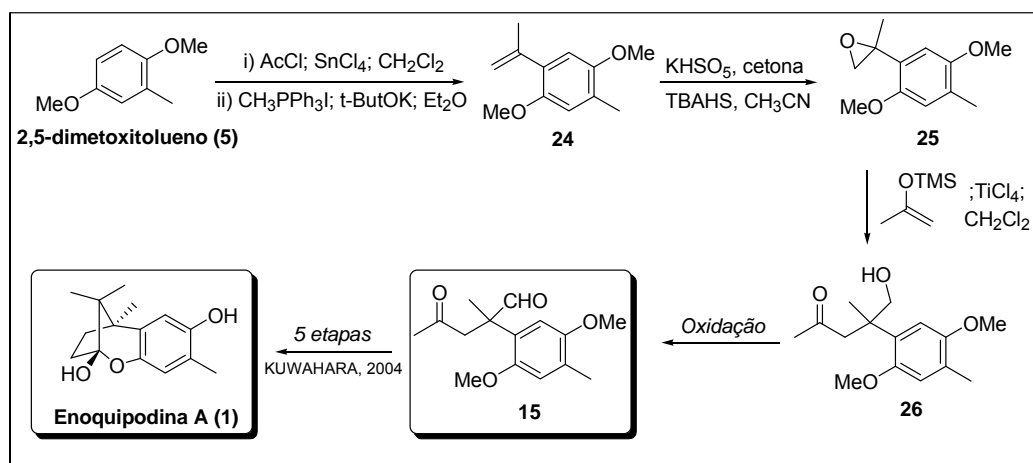
*“Só quem toma um sonho como sua
forma de viver pode desvendar o
segredo de ser feliz.”*

(Ricardo Feghali / Nando)

NASCIMENTO, Camila Bernardes. **Construção de centro quaternário benzílico via abertura regioseletiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana sob catálise ácida:** uma estratégia para a síntese da enoquipodina A. 2013. 79f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

As enoquipodinas são sesquiterpenos do tipo α -cupareno isoladas de *Flammulina velutipes*, um cogumelo comestível conhecido no Japão como enokitake. Estas substâncias apresentaram resultados promissores quanto à capacidade de inibição de bactérias gram-positivas patogênicas para seres humanos. Com o interesse em uma avaliação mais abrangente do potencial farmacológico da enoquipodina A, propõe-se neste trabalho estabelecer uma nova rota sintética para as enoquipodinas A e B de maneira a viabilizar sua preparação eficiente e em bons rendimentos. A abordagem sintética idealizada envolve a reação de epoxidação e a investigação da abertura regioseletiva do epóxido correspondente pelo silil enol éter da acetona catalisada por tetracloreto de titânio como estratégia para a construção do centro quaternário benzílico do alvo sintético. A olefina substrato da reação de epoxidação foi obtida a partir do 2,5-dimetoxitolueno em 2 etapas e 72% de rendimento global. A otimização da reação de epoxidação desta olefina pela dioxirana da acetona gerada *in situ* foi bem sucedida e permitiu a obtenção do epóxido correspondente de forma reproduzível e em bons rendimentos (72%). Após extensivos estudos, o experimento de abertura do epóxido utilizando 1,5 equivalentes do ácido do Lewis e 1,0 equivalente do silil enol éter da acetona sob temperatura de -78 a 0°C resultou na obtenção do intermediário **26** com a regioquímica adequada indicando a viabilidade da abordagem sintética.

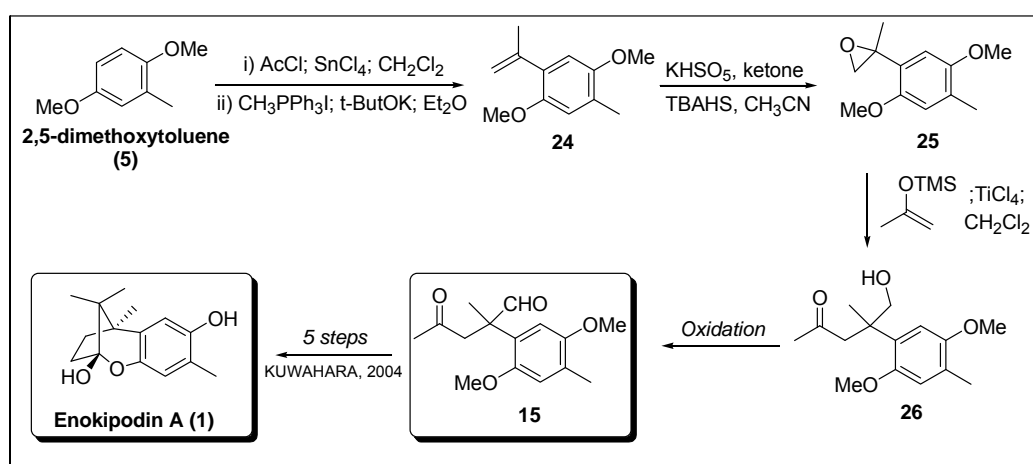


Palavras-chave: Enoquipodinas. Epoxidação por dioxiranas. Abertura regioseletiva de epóxidos. Centro quaternário benzílico.

NASCIMENTO, Camila Bernardes. **Construction of benzyl quaternary center by regioselective opening of 2-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-methyloxirane under acid catalysis:** a strategy for the synthesis of enokipodin A. 2013. 79p. Dissertation (Master's degree in Chemistry) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

ABSTRACT

Enokipodin are sesquiterpenes α -cuparene type from *Flammulina velutipes*, a mushroom known in Japan as enokitake. These substances showed promising results against gram-positive bacteria that cause diseases to humans. With the interest in a wide evaluation of the pharmacological potential of enokipodins A and B, this study aims the establishment of a new synthetic route to these natural products in such a way that allows their preparation efficiently and in good yields. The synthetic approach envisaged involves the epoxidation reaction and the investigation of the regioselective ring opening of the corresponding epoxide by the acetone silyl enol ether catalyzed by titanium tetrachloride as a strategy for the construction of the benzylic quaternary center of the target molecule. The olefin substrate of the epoxidation reaction was obtained from 2,5-dimethoxytoluene in 2 steps and 72% global yield. The optimization of the olefin epoxidation by acetone dioxirane generated in situ was successful and allowed the reproductive preparation of the corresponding epoxide in good yields (72%). After extensive experimentation of the epoxide opening, the use of 1,5 equivalents of the Lewis acid and 1,0 equivalent of acetone silylenol ether under temperature of -78 a 0°C resulted in the achievement of the intermediary product **26** with the correct regiochemistry suggesting the viability of the synthetic approach.



Keywords: Enokipodin. Epoxidation by dioxiranes. Regioselective ring opening of epoxides. Benzylic quaternary center.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética resumida para a (+/-)-enoquipodina A (1) proposta por Srikrishna e Srinivasa (2004)	13
Esquema 2 - Rota sintética resumida para a (+/-)-enoquipodina A (1) proposta por Secci <i>et al.</i> (2006)	14
Esquema 3 - Rota sintética resumida para as enoquipodinas A (1) e B (2) proposta por Kuwahara e Saito (2004)	15
Esquema 4 - Rota sintética resumida para a enoquipodina A (1) proposta por Yoshida <i>et al.</i> (2009).....	15
Esquema 5 - Rota sintética resumida para a (+/-)-enoquipodina A (1) proposta por Luján-Montelongo e Ávila-Zágarra (2010).....	16
Esquema 6 - Nova proposta para a obtenção do intermediário 15 e síntese da enoquipodina A (1).....	17
Esquema 7 - Formação dos ésteres 27 e 28 e da cetona 29 (AVELAR, 2010).....	18
Esquema 8 - Reação de epoxidação de olefinas através dioxiranas	19
Esquema 9 - Exemplo de mecanismo de abertura de epóxido catalisada por ácido	20
Esquema 10 -Metanólise do óxido de (<i>R</i>)-estireno catalisada por SnCl ₄ (Moberg <i>et al.</i> , 1992).....	21
Esquema 11 -Reação de abertura de epóxidos proposta por Lalic <i>et al.</i> (2001).....	21
Esquema 12 -Síntese do 2,5-dimetoxitolueno (5)	30
Esquema 13 -Síntese da 2,5-dimetoxi-4-metilacetofenona (23).....	31
Esquema 14 -Síntese do 4-metil-2,5-dimetoxi-1-isopropenilbenzeno (24).....	31
Esquema 15 -Reação de epoxidação da olefina 24	32
Esquema 16 -Síntese do 2-(trimetilsiloxi)propeno (30)	34
Esquema 17 -Reação de abertura do epóxido 25	35
Esquema 18 -Equilíbrio químico da hidroxiketona 26 e do hemiacetal 26'	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas químicas das enoquipodinas (núcleo cuparênico em destaque na estrutura 2)	12
Figura 2 - Espectro no IV do 2,5-dimetoxitolueno (5)	45
Figura 3 - Espectro de massas do 2,5-dimetoxitolueno (5)	46
Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) do 2,5-dimetoxitolueno (5).....	47
Figura 5 - Espectro de massas da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (23)	48
Figura 6 - Espectro no IV da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (23)	49
Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (23).....	50
Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (23).....	51
Figura 9 - Espectro de massas do 1-isopropenil-2,5-dimetoxitolueno (24).....	52
Figura 10 - Espectro no IV do 1-isopropenil-4-metil-2,5-dimetoxitolueno (24).....	53
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do 1-isopropenil-4-metil-2,5-dimetoxitolueno (24).....	54
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135° do 1-isopropenil-4-metil-2,5-dimetoxitolueno (24).....	55
Figura 13 - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 1)	57
Figura 14 - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 2)	58
Figura 15 - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 3)	59
Figura 16 - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 4)	60
Figura 17 - Espectro de massas da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (25)	61
Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (25)	Erro! Indicador não definido.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135° da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (25)	Erro! Indicador não definido.
Figura 20 - Espectro no IV do 2-(trimetilsiloxi)propeno (30)	65
Figura 21 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 1)	66
Figura 22 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 2)	67
Figura 23 - Espectro de massas do produto com m/e 248 de t_{ret} 14,3 s	68
Figura 24 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 3)	69
Figura 25 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 4)	70
Figura 26 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 5)	71
Figura 27 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 6)	72
Figura 28 - Espectros de massas dos isômeros de m/e 306 de t_{ret} 16,8 s e 17,0 s (Tabela 2, Entrada 6).....	73
Figura 29 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 7)	74
Figura 30 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 8)	75
Figura 31 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido 25 (Tabela 2, Entrada 9)	76
Figura 32 - Espectro no IV de 26'	77
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H de 26'	78
Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT 135° e DEPT 90° de 26'	79

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	12
1.2	SÍNTESES DAS ENOQUIPODINAS.....	13
1.3	PROPOSTA DE UMA NOVA ROTA DE SÍNTESE DA ENOQUIPODINA A.....	16
1.4	EPOXIDAÇÃO DE OLEFINAS.....	18
1.5	REGIOSSELETIVIDADE NA ABERTURA DE EPÓXIDOS.....	19
2	OBJETIVOS	22
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
3	PARTE EXPERIMENTAL	23
3.1	MÉTODOS DE SEPARAÇÃO.....	23
3.2	MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	23
3.3	MÉTODOS DE SECAGEM E PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES.....	24
3.4	OBTENÇÃO DO 2,5-DIMETÓXITOLUENO (5).....	24
3.5	OBTENÇÃO DA 4-METIL-2,5-DIMETOXIACETOFENONA (23).....	25
3.6	OBTENÇÃO DO IODETO DE TRIFENILMETILFOSFÔNIO.....	25
3.7	OBTENÇÃO DO 1-ISOPROPENIL-2,5-DIMETOXITOLUENO (24).....	26
3.8	OBTENÇÃO DA 2-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-2-METILOXIRANA (25).....	27
3.9	OBTENÇÃO DO 2-(TRIMETILSILOXI)PROPENO (30).....	28
3.10	OBTENÇÃO DA 4-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-5-HIDROXI-4-METIL-PENTAN-2- ONA (26).....	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1	SÍNTESE DO 2,5-DIMETÓXITOLUENO (5).....	30
4.2	SÍNTESE DA 4-METIL-2,5-DIMETOXIACETOFENONA (23).....	30
4.3	SÍNTESE DO 1-ISOPROPENIL-2,5-DIMETOXITOLUENO (24).....	31
4.4	REAÇÕES DE EPOXIDAÇÃO: SÍNTESE DA 2-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-2- METILOXIRANA (25).....	32
4.5	REAÇÕES DE ABERTURA REGIOSSELETIVA DO EPÓXIDO 25: SÍNTESE DA 4-(4- METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-5-HIDROXI-4-METIL-PENTAN-2-ONA (26).....	34

5 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41
ANEXOS	44

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

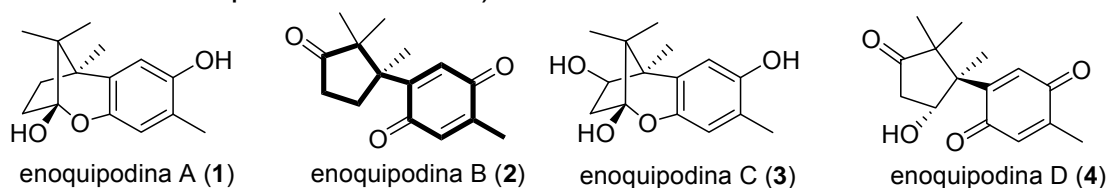
Dentre os diversos organismos vivos, os fungos destacam-se por sua versatilidade em produzir compostos naturais complexos, muito dos quais, apresentam reconhecida importância farmacológica.

Flammulina velutipes é um fungo comestível da família Tricolomataceae (Hymenomycetes, Basidiomycota), comumente consumido no Japão, onde é popularmente conhecido como enokitake.

Os estudos de compostos do seu corpo frutífero resultaram no isolamento de substâncias com ação antitumoral e imunomodulatória. A maioria destes compostos são proteínas, polissacarídeos e glicoproteínas (WASSER e WEIS, 1999). Também foram isolados deste fungo substâncias como lectinas (WANG *et al.*, 1999), esteróis (YAOITA *et al.*, 1998) e monoterpentrióis (HIRAI *et al.*, 1998).

Outras pesquisas demonstraram propriedade antimicrobiana do seu extrato, do qual foram isolados sesquiterpenos oxidados do tipo α -cupareno denominados enoquipodina A (1), B (2) C (3) e D (4) (ISHIKAWA *et al.*, 2001; ISHIKAWA *et al.*, 2000).

Figura 1 – Estruturas químicas das enoquipodinas (núcleo cuparênico em destaque na estrutura 2)



Estas substâncias apresentaram resultados promissores quanto à capacidade de inibição de cepas de bactérias Gram-positivas de conhecida patogenicidade para seres humanos, como a *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (ISHIKAWA *et al.*, 2005; MELO *et al.*, 2009).

Para viabilizar uma triagem mais abrangente do potencial farmacológico da enoquipodina A, propomos neste trabalho estabelecer uma nova

rota sintética para esta substância, que permita sua preparação eficiente e em bons rendimentos.

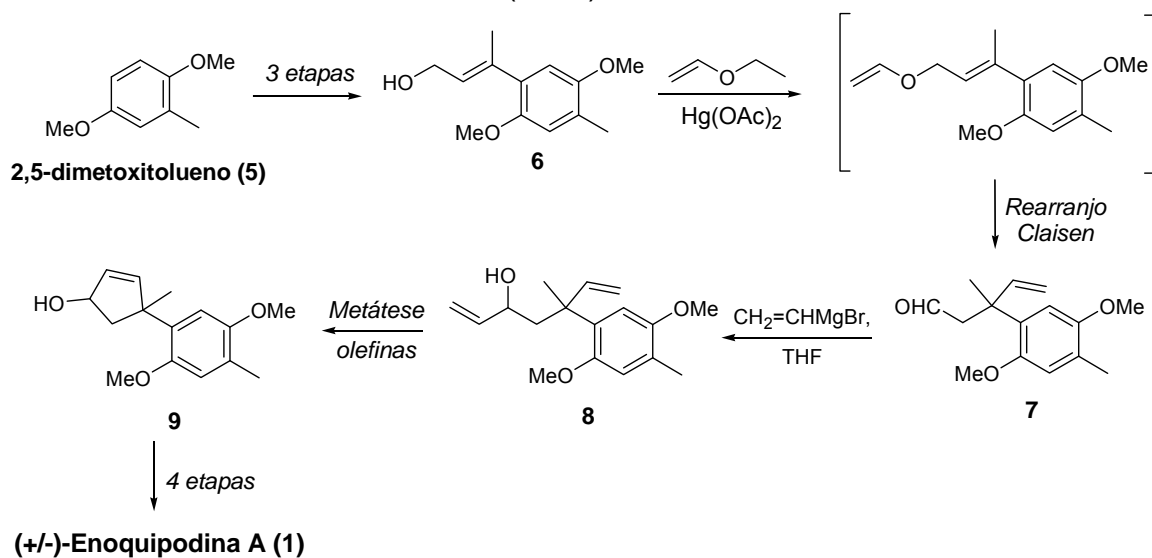
1.2 SÍNTESES DAS ENOQUIPODINAS

Estruturalmente, as enoquipodinas consistem em interessantes desafios de síntese orgânica, particularmente devido a possibilidade de desenvolvimento de estudos de metodologias que permitam construir sistemas ciclopentânicos com centros estereogênicos quaternários benzílicos.

As peculiaridades estruturais e o potencial biológico associadas as enoquipodinas levaram Srikrishna e Srinivasa (2004) a desenvolver uma proposta para a primeira síntese total destes sesquiterpenos.

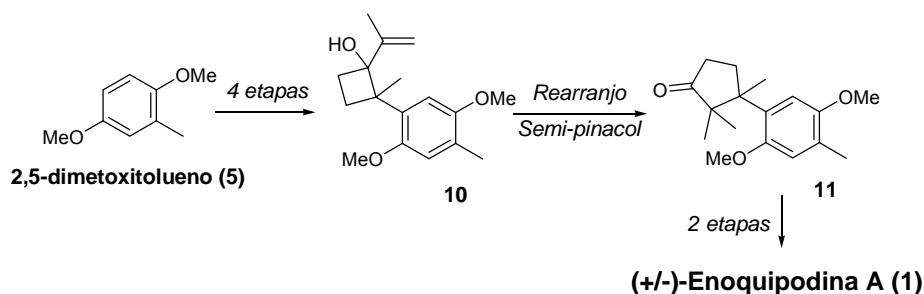
Estes autores descreveram a obtenção da enoquipodina A racêmica partindo do 2,5-dimetoxitolueno (**5**) em 10 etapas com 20% de rendimento global. Entre as etapas sintéticas destacam-se a construção do centro benzílico quaternário no intermediário **7** através de um rearranjo de Claisen e o fechamento do anel de cinco membros por metátese de olefinas para a obtenção do intermediário **9** (Esquema 1).

Esquema 1 – Rota sintética resumida para a (+/-)-enoquipodina A (**1**) proposta por Srikrishna e Srinivasa (2004)



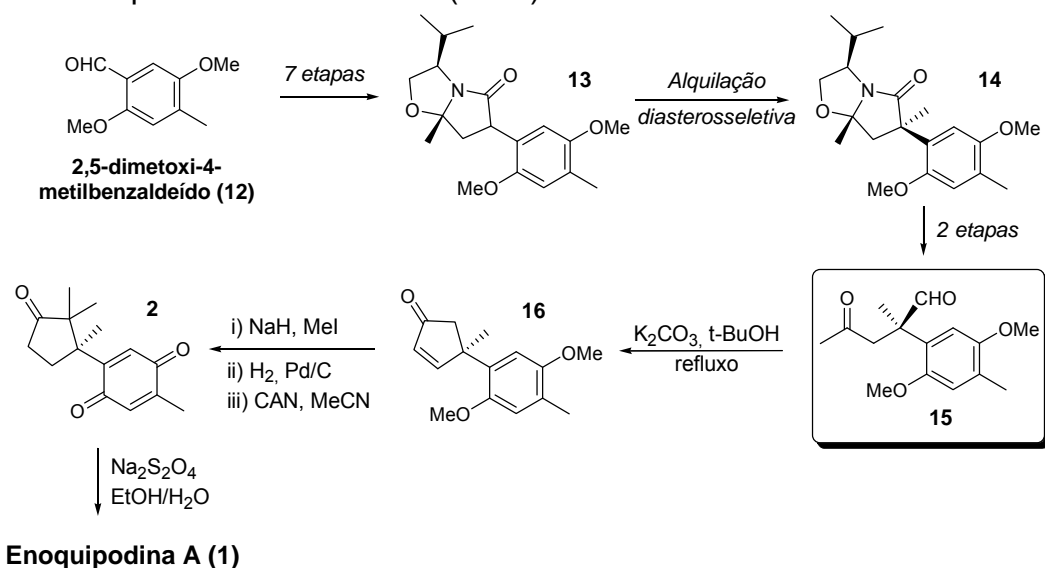
Em estudos sobre a síntese de cuparenos através de reações de derivados de ciclobutanóis com ácidos de Lewis, Secci e colaboradores (2006) propuseram uma nova rota sintética para a (+/-)-enoquipodina A (**1**). Esta abordagem tem como etapa principal um rearranjo semi-pinacol do ciclobutanol **10** conduzido na presença de ácido p-toluenossulfônico para a obtenção do intermediário ciclopentanona **11**. O produto final é obtido em 7 etapas com 7% de rendimento global a partir do 2,5-dimetoxitolueno (**5**) (Esquema 2).

Esquema 2 - Rota sintética resumida para a (+/-)-enoquipodina A (**1**) proposta por Secci *et al.* (2006)



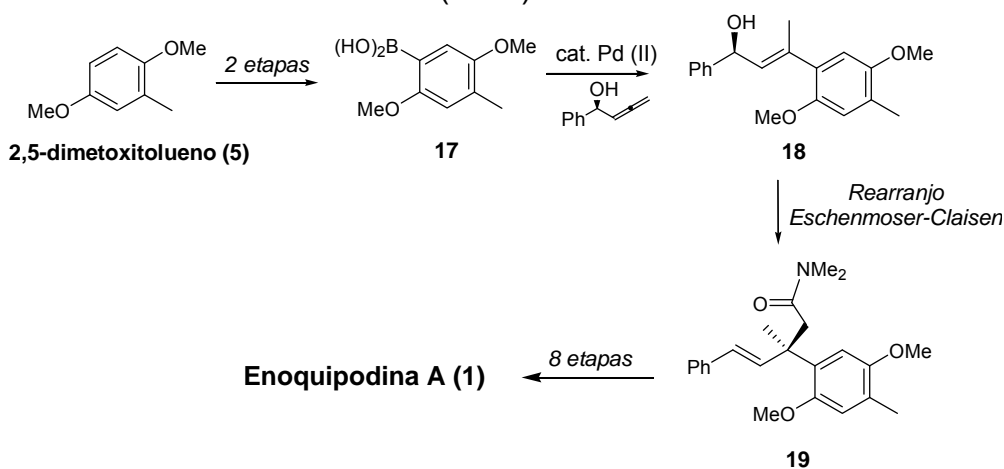
Em 2004, Kuwahara e Saito propuseram a primeira rota de síntese total enantiosseletiva para as enoquipodinas A e B. A rota parte do 4-metil-2,5-dimetoxibenzaldeído (**12**) que através de 7 etapas é transformado no intermediário **13** possuindo o auxiliar quiral derivado do (*S*)-valinol. Este, por sua vez, é submetido a uma alquilação diasterosseletiva seguida pela remoção do auxiliar quiral para a formação de **15**. Posteriormente, o intermediário **15** é convertido na ciclopentenona **16** através de uma condensação aldólica intramolecular. Após 3 etapas adicionais, a enoquipodina B (**2**) é obtida a partir de **16**. Finalmente, após a redução de **2**, a enoquipodina A é obtida com rendimento global de 15% (Esquema 3).

Esquema 3 – Rota sintética resumida para as enoquipodinas A (**1**) e B (**2**) proposta por Kuwahara e Saito (2004)



Recentemente, Yoshida e colaboradores (2009) estabeleceram uma nova rota enantiosseletiva para a obtenção da enoquipodina A. Esta abordagem sintética tem como etapa chave a construção de um centro estereogênico formado através da adição do ácido arilborônico **17** a um ceteno quiral catalisada por paládio para a obtenção de **18**. Após um rearranjo de Enchenmoser-Claisen, o álcool alílico **18** é convertido na amida **19**. O alvo final de síntese é obtido em 12 etapas com 7% de rendimento global (Esquema 4).

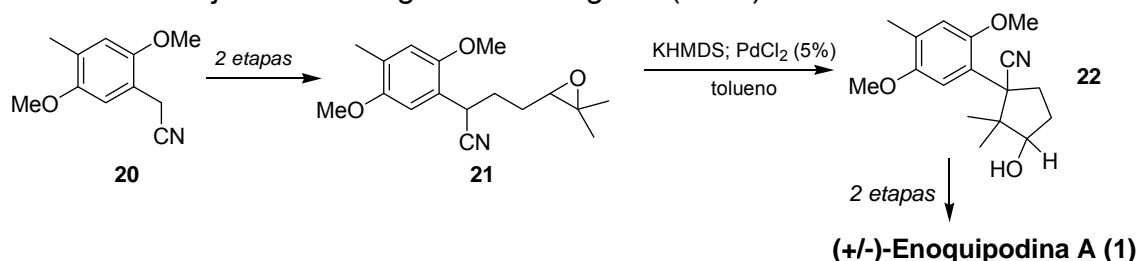
Esquema 4 – Rota sintética resumida para a enoquipodina A (**1**) proposta por Yoshida *et al.* (2009)



A partir de estudos de reações de carbociclicização nucleofílica intramolecular regio e estereosseletivas de α -aril- δ -epoxinitrilas, Luján-Montelongo e Ávila-Zágarra (2010) descreveram a obtenção da (+/-)-enoquipodina A em 5 etapas com 58% de rendimento global.

A síntese parte da 4-metil-2,5-dimetoxifenil acetonitrila (**20**) que é convertida a α -aril- δ -epoxinitrila **21** em 2 etapas. O álcool cianociclopentílico **22** é formado através da abertura regioseletiva de **21** catalisada por paládio. A (+/-)-enoquipodina A é obtida a partir de **22** através de 3 etapas subsequentes (Esquema 5).

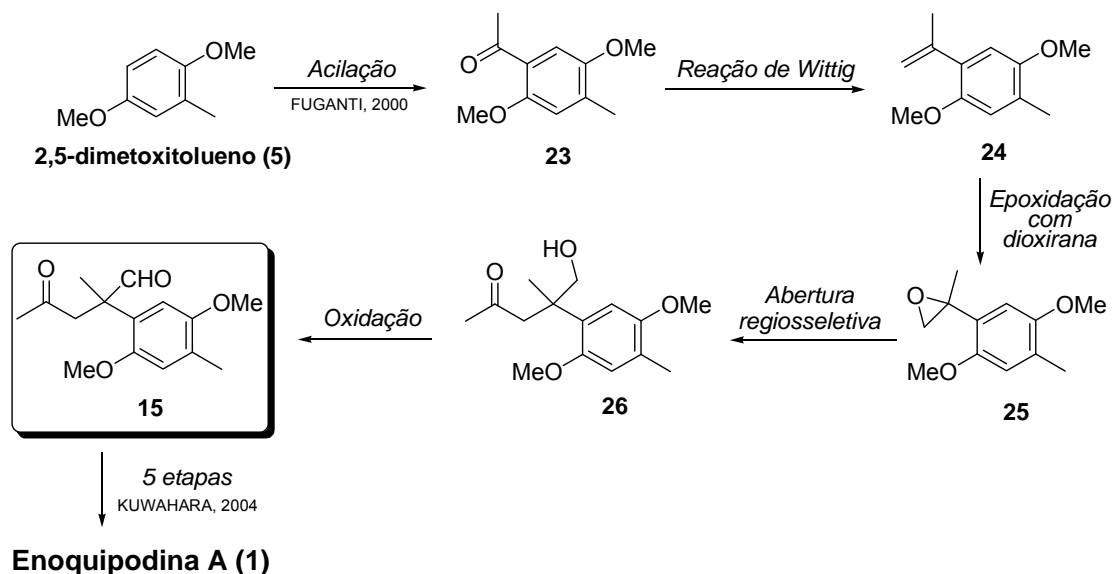
Esquema 5 - Rota sintética resumida para a (+/-)-enoquipodina A (**1**) proposta por Luján-Montelongo e Ávila-Zágarra (2010)



1.3 PROPOSTA DE UMA NOVA ROTA DE SÍNTESE DA ENOQUIPODINA A

Baseando-nos nos estudos descritos por Kuwahara e Saito (2004) para a enoquipodina A (**1**), idealizamos uma rota sintética alternativa para preparação do intermediário chave **15** partindo do 2,5-dimetoxitolueno (**5**) (Esquema 6).

Esquema 6 – Nova proposta para a obtenção do intermediário **15** e síntese da enoquipodina A (**1**)



Nesta proposta, a preparação da cetona **23** a partir de do 2,5-dimetoxitolueno (**5**) é realizada através de uma acilação regioseletiva, conforme metodologia descrita na literatura (FUGANTI e SERRA, 2000; MACEDO *et al.*, 2011). Em seguida a cetona **23** é submetida às condições de olefinação de Wittig na presença de iodeto de trifenilmetilfosfônio em meio básico para a obtenção da olefina **24**.

Resultados prévios não publicados obtidos em nosso grupo de pesquisa indicaram a utilização de dioxiranas (MURRAY, 1989) como a melhor alternativa de epoxidação para a obtenção de **25** a partir de **24**. Além disso, esta metodologia é promissora para a obtenção do epóxido enantiomericamente puro ou enriquecido, neste caso, através da utilização de dioxiranas quirais (SHI *et al.*, 2004).

A abertura regioseletiva de **25** pelo silil enol éter da acetona sob catálise ácida, consiste em outra etapa chave da rota proposta e sua viabilidade é determinante para o sucesso desta abordagem sintética. Nossa estratégia reacional proposta para esta transformação é apoiada por um estudo prévio da literatura envolvendo a abertura regioseletiva de epóxidos alifáticos (LALIC *et al.*, 2001) conduzida nas condições da reação de aldol descrita por Mukaiyama e colaboradores (1974).

Finalmente, com a oxidação da hidroxicetona **26**, o aldeído esperado **15** é obtido.

1.4 EPOXIDAÇÃO DE OLEFINAS

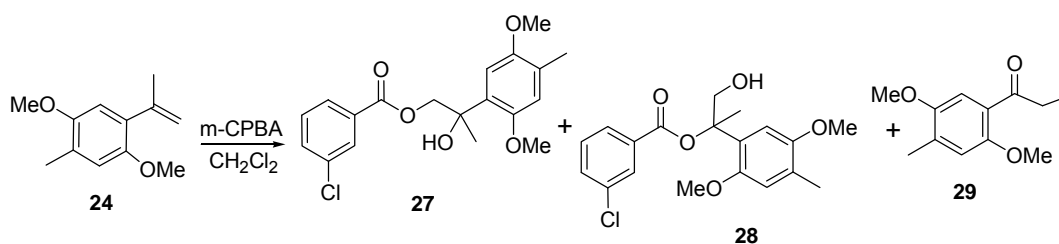
A reação de epoxidação de olefinas consiste na formação de um anel de três membros através da adição de um átomo de oxigênio a uma ligação dupla carbono-carbono, resultando em compostos conhecidos como epóxidos ou oxiranas. Nestas substâncias, a tensão e polaridade do anel do epóxido torna-o susceptível a diversas reações.

Para obtenção de epóxidos através de olefinas, são necessários agentes epoxidantes, substâncias reativas muitas vezes formadas *in situ*, que introduzem o átomo de oxigênio a insaturação. Os compostos mais utilizados como agentes epoxidantes são dioxiranas, perácidos orgânicos, peróxido de hidrogênio ativado por catalisadores metálicos e alguns intermediários reativos derivados de isocianatos, cianatos e carbodiimidas (HOLLEBEN e SCHUCH, 1996).

Os perácidos aromáticos, entre eles o ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e monoperftalato de magnésio são os mais utilizados como agentes epoxidantes de olefinas, pois podem ser isolados e são relativamente estáveis. Entre estes dois perácidos, embora não haja diferença significativa de reatividade, o *m*-CPBA é o mais utilizado, em virtude da sua maior disponibilidade comercial e do menor custo (FRINGUELLI *et al*, 1992).

A epoxidação de derivados de metilestirenos com o *m*-CPBA foi descrita por Lecornué *et al*. (2005) em bons rendimentos. Entretanto, em nosso grupo de pesquisa, a utilização desta metodologia para a epoxidação do substrato **24** não resultou na formação do epóxido **25**, mas sim de três produtos laterais: os ésteres isoméricos (**27/28**) gerados pela abertura do epóxido formado e condensação do diol correspondente com o ácido *m*-clorobenzóico, além do aduto do rearranjo pinacol **29** (Esquema 7) (AVELAR, 2010).

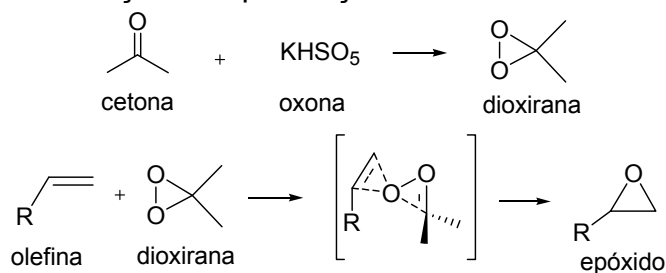
Esquema 7 – Formação dos ésteres **27** e **28** e da cetona **29**



Fonte: Avelar (2010)

Desta forma decidimos investigar a utilização de uma abordagem de epoxidação conceitualmente diferente. O uso de dioxirana gerada *in situ* a partir da reação de cetonas com monopersulfato de potássio (oxona) (Esquema 8) em uma metodologia envolvendo bissulfato de tetrabutilamônio (TBAHS) como catalisador de transferência de fase (CURCI *et al.*, 1984).

Esquema 8 – Reação de epoxidação de olefinas através dioxiranas



O pH é um fator importante para o sucesso na epoxidação com dioxiranas geradas *in situ*. Shi *et al.* (1997) relata maiores rendimentos para esta metodologia quando realizada em valores elevados de pH (> 10) através da adição de uma solução de carbonato de potássio. Nestes valores de pH, a nucleofilicidade da oxona é maior, aumentando assim a reatividade para a reação com a cetona. Além disso, epóxidos são geralmente mais estáveis sob estas condições.

Esta abordagem é particularmente conveniente para o nosso caso por que sugere a viabilidade da síntese enantiosseletiva de **25** tendo em vista a existência da versão assimétrica da reação de epoxidação com dioxiranas quirais desenvolvida por Shi e colaboradores (2004).

1.5 REGIOSSELETIVIDADE NA ABERTURA DE EPÓXIDOS

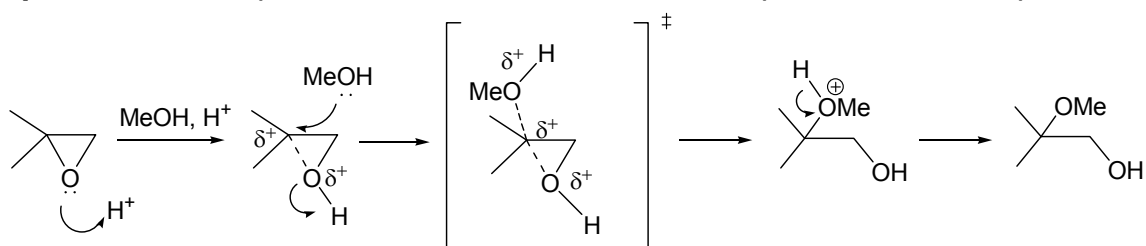
As reações de abertura de epóxidos são particularmente úteis considerando sua versatilidade para estabelecer novas ligações covalentes com diversas espécies nucleofílicas. A abertura do anel epóxido é geralmente regio e estereoespecífica (CAREY e SUNDBERG, 2007).

A regioquímica da entrada de nucleófilos nas reações de abertura de epóxidos depende das condições reacionais em que estes são submetidos. Os epóxidos tendem a reagir com nucleófilos aniônicos no carbono menos impedido do

anel devido a considerações estéricas. Todavia, sob condições ácidas, o carbono atacado preferencialmente tende a ser o mais substituído por questões eletrônicas.

O estado de transição para a abertura do anel sob condições de catálise ácida apresenta caráter de um pseudo-carbocátion. Devido ao caráter carbocatiônico desenvolvido no estado de transição, a substituição é favorecida no carbono que melhor suportar o desenvolvimento da carga parcial positiva, tal como mostrado no Esquema 9.

Esquema 9 – Exemplo de mecanismo de abertura de epóxido catalisada por ácido

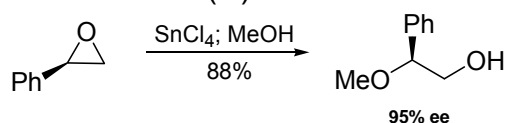


Assim, em contraste as reações de epóxidos com nucleófilos relativamente básicos, nas quais o ataque tipo S_N2 é mais rápido no carbono menos impedido, a catálise ácida promove a substituição no carbono que carrega um maior número de grupos doadores de elétrons.

Moberg e colaboradores (1992) observaram que na metanólise do óxido de estireno que a presença do substituinte arila favorece a clivagem da ligação C-O benzílica, na qual, sob condições ácidas, a quebra de ligação para este substrato é exclusivamente na posição benzílica. Além disso, a reação acontece estereoespecificamente, com inversão da configuração, conforme a escolha apropriada de um catalisador ácido e das condições de reacionais.

Assim, a reação óxido de (*R*)-estireno na presença de uma quantidade catalítica de SnCl_4 em metanol originou o (*S*)-2-fenil-2-metoxietanol com 88% de rendimento bruto e com 95% de excesso enantiomérico (Esquema 10). Bons resultados também foram obtidos utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis (90% e.e.).

Esquema 10 - Metanólise do óxido de (*R*)-estireno catalisada por SnCl₄

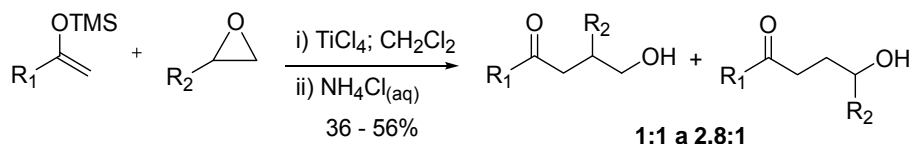


Fonte: Moberg *et al.* (1992)

As reações de abertura de epóxidos por nucleófilos organometálicos e por enolatos em meio básico são um método sintético conhecido na formação de ligações carbono-carbono (KLUNDER e POSNER, 1991; KNIGHT, 1991; GARRATT, 1991; TAYLOR, 2000). No entanto, a reação análoga de abertura de epóxidos por enóis sob catálise ácida para a síntese de adutos do tipo homoaldol representa uma estratégia praticamente inexplorada.

Utilizando as condições da reação aldol descritas por Mukaiyama (1974), Lalic e colaboradores (2001) obtiveram resultados interessantes para a abertura de epóxidos alifáticos por silil enol éteres. Estes autores confirmaram modestas regioseletividades em favor do carbono mais substituído quando o tetracloreto de titânio é utilizado como ácido de Lewis na reação (Esquema 11).

Esquema 11 - Reação de abertura de epóxidos proposta por Lalic *et al.* (2001)



Esta abordagem oferece assim um método promissor para a abertura regioseletiva do epóxido **25** pelo silil enol éter da acetona formando a hidroxicetona **26**.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Investigar uma rota sintética inédita para a enoquipodina A.

Obtenção da enoquipodina A, visando a realização de bioensaios para avaliação do seu potencial farmacológico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obter a olefina aromática *gem*-dissubstituída **24** a partir do 2,5-dimetoxitolueno (**5**) em bons rendimentos.

Determinar as melhores condições para a epoxidação racêmica da olefina **24** através da utilização de dioxirana.

Determinar as melhores condições de abertura regioseletiva do epóxido **25** para a obtenção do álcool **26**.

Realizar a oxidação do álcool **26** para a preparação do aldeído **15**.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MÉTODOS DE SEPARAÇÃO

Os procedimentos de purificação por cromatografia de adsorção em coluna (CC) foram realizados utilizando-se gel de sílica como fase estacionária. O diâmetro e o comprimento das colunas variaram em função da massa de sílica que, por sua vez, foi calculada com base nas massas das amostras a serem purificadas (20 a 100 vezes a massa da amostra).

As placas de cromatografia de adsorção em camada delgada (CCD) de sílica foram reveladas por luz ultravioleta e solução de vanilina sulfúrica ou de ácido fosfomolibdico.

3.2 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

Os pontos de fusão (P.f.) dos compostos foram determinados em aparelho digital da Microquímica Ltda. mod. MQAPF-302.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Shimadzu modelo FTIR-8300. Os números de onda das absorções foram expressos em cm^{-1} .

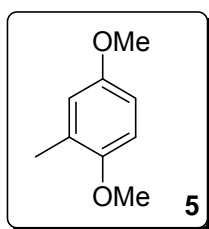
Os espectros de massas foram obtidos no cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) Shimadzu modelo GCMS-QP5000, 99604 do Laboratório de Pesquisa em Moléculas Bioativas (LPMBA) e no CG-EM Thermo Scientific modelo GC Focus acoplado a DSQ II com Software X_{calibur}TM do Laboratório de Análise de Componentes do Ar (LACA).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram adquiridos no laboratório de RMN do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá (UEM) em espectrômetro de RMN VARIAN MOD. GEMINI MULTINUCLEAR 300 MHz, Magneton NMR 300-OXFORD e no laboratório de espectroscopia (SPEC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) em espectrômetro BRUKER AVANCE III operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , equipado com sondas multinucleares de 5 mm.

3.3 MÉTODOS DE SECAGEM E PURIFICAÇÃO DE SOLVENTES

Os solventes utilizados foram purificados e secos (quando necessário) conforme metodologias descritas por Armarego e Chai (2003).

3.4 OBTENÇÃO DO 2,5-DIMETÓXITOLUENO (5)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados carbonato de potássio pulverizado (112,2 g; 806,0 mmol) e acetona (160,0 mL) previamente seca. A suspensão formada foi mantida sob agitação vigorosa em atmosfera de argônio por 2 horas. Subsequentemente, foram adicionados a 2-metilidroquinona (10,0 g; 80,6 mmol) e o iodeto de metila (15,2 mL; 242,0 mmol). Um condensador foi acoplado ao balão e a mistura foi mantida sob agitação e refluxo a 79-84°C por 24 horas.

A mistura obtida foi filtrada a vácuo e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida em rota-evaporador. O resíduo obtido foi diluído com éter etílico e lavado com NaOH 2 mol.L⁻¹ até a fase aquosa permanecer incolor. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e evaporada.

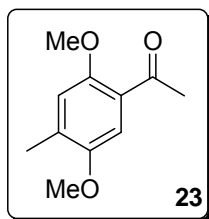
Após a purificação do produto por cromatografia em coluna de sílica eluída com hexano/acetato de etila (1:1), obteve-se 8,8 g (72%) de um líquido viscoso castanho.

IV [filme] (ν_{\max} /cm⁻¹): 2998, 2944, 2825, 1508, 1459, 1288, 1226, 1056, 804, 708.

EM (m/e): 152 (93%), 137 (100%), 121 (6%), 109 (42%), 79 (34%), 65 (36%), 53 (34%), 51 (37%).

RMN de ¹H (CDCl₃; 300 MHz) δ (ppm): 2,26 (3H; s); 3,36 (3H; s); 3,39 (3H; s); 6,50 (1H; d, *J* 8,8 Hz); 6,67 (1H; dd; *J* 3,1, 8,8 Hz); 6,80 (1H; d; *J* 3,1 Hz).

3.5 OBTENÇÃO DA 4-METIL-2,5-DIMETOXIACETOFENONA (**23**)



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de 2,5-dimetoxitolueno (**5**, 6,8 g; 44,4 mmol) em diclorometano (100,0 mL), adicionou-se cloreto de acetila destilado (3,9 mL; 54,1 mmol). Em seguida, o balão foi colocado banho de gelo e o tetracloreto de estanho (5,1 mL; 44,4 mmol) foi adicionado gota-a-gota a mistura. Após agitação a temperatura ambiente por duas horas, a mistura reacional foi transferida para um béquer contendo água destilada e gelo.

A mistura foi extraída com éter etílico (2 x 60,0 mL) e a fase orgânica lavada com solução de NaHCO₃ (5%; 2 x 45,0 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

Após a purificação do produto por cromatografia em coluna eluída com hexano/acetato de etila (1:1) obteve-se 7,2 g (84%) de sólido amarelado.

P.f.: 73 – 76 °C

IV [KBr] ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2996, 1660, 1469, 1397, 1213, 1036, 885.

EM (m/e): 194 (49%), 179 (100%), 164 (8%), 151(8%), 136 (12%), 121 (11%), 108 (4%), 91 (18%), 77 (15%), 65 (12%), 53 (13%).

RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ (ppm): 2,27 (3H; s); 2,63 (3H; s); 3,83 (3H; s); 3,89 (3H; s); 6,80 (1H; s); 7,30 (1H; s).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 400 MHz) δ (ppm): 16,73; 32,00; 55,75; 55,96; 110,92; 114,74; 125,29; 133,69; 151,58; 153,59; 198,74.

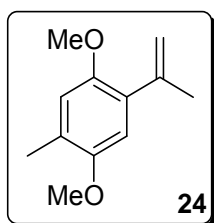
3.6 OBTENÇÃO DO IODETO DE TRIFENILMETILFOSFÔNIO (BENERS, 1995)

Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, a trifetilfosfina (18,0 g; 68,7 mmol) de foi solubilizada em benzeno seco (68,0 mL). Em

seguida, o sistema foi resfriado a 0°C com banho de gelo, para então a adição lenta do iodeto de metila (5,7 mL, 40,1 mmol). Foi observada a formação de um sólido branco imediatamente após a adição. A reação foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante uma noite. Após o término da reação, o sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com tolueno, resultando em 23,5 g (85%) de um sólido branco.

P.f.: 183 – 187°C

3.7 OBTENÇÃO DO 1-ISOPROPENIL-2,5-DIMETOXITOLUENO (**24**)



Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, o terc-butóxido de potássio (6,5 g; 58,2 mmol) foi adicionado juntamente ao iodeto de trifenilmetilfosfônio (23,5 g; 58,2 mmol). A mistura foi solubilizada em THF seco (150 mL), formando uma mistura amarelada e a mesma foi deixada em agitação por 6 horas. Após este período, o sistema foi resfriado em banho de gelo para a adição lenta da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (**23**; 7,3 g; 37,4 mmol). Após a adição, a reação foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante uma noite.

A finalização da reação foi realizada através da adição de acetona (18,0 mL). A mistura foi evaporada até cerca de um volume final de aproximadamente 10 mL. Ao concentrado, foram adicionados éter de petróleo (200 mL) e após 30 minutos sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo. O sólido restante foi macerado com éter de petróleo/éter etílico (85:15; 300 mL). A mistura foi novamente filtrada a vácuo e as fases orgânicas foram reunidas e concentradas.

O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica, utilizando hexano/acetato de etila (4:1) como eluente, resultando em 6,1 g (85%) de um líquido transparente levemente amarelado.

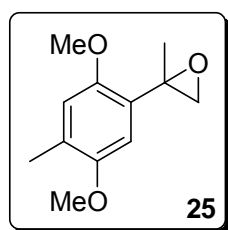
IV [filme] ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3080, 2019, 1633, 1505, 1463, 1393, 1209, 1046, 900, 868, 805.

EM (m/e): 192 (100%), 177 (98%), 162 (42%). 149 (78%), 134 (18%), 119 (36%), 105 (16%), 91 (59%), 77(33%), 65 (25%), 51 (23%).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) δ (ppm): 2,13 (3H; dd; J 1,4, 0,9 Hz); 2,23 (3H; s); 3,79 (3H; s); 3,81 (3H; s); 5,07 (1H; dq; J 2,3, 0,9 Hz); 5,14 (1H; dq; J 2,3, 1,4 Hz); 6,70 (1H; s); 6,71 (1H; s).

RMN de ^{13}C e DEPT 135 $^\circ$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ (ppm): 16,15 (+); 23,27 (+); 56,00 (+); 56,34 (+); 112,00 (+); 114,62 (+); 114,78 (-); 126,18; 130,55; 144,36; 150,24; 151,32.

3.8 OBTENÇÃO DA 2-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-2-METILOXIRANA (**25**)



Em um balão de fundo redondo, o 1-isopropenil-2,5-dimetoxitolueno (**24**; 1,0 g; 5,2 mmol) foi adicionado sob agitação a uma solução de borato de sódio (3,36 g; 8,8 mmol) em $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$ (176 mL). Em seguida, foram adicionados acetonitrila (260 mL), hidrogeno sulfato de tetrabutilamônio (0,22 g; 0,66 mmol) e acetona (1,3 mL; 15,6 mmol). O sistema foi resfriado em banho de gelo para adição simultânea (com o auxílio de uma bomba peristáltica de 2 canais) por 2 horas de uma solução de oxona (120 mL; $1,95 \text{ mol.L}^{-1}$) em $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$ e uma solução de carbonato de potássio (120 mL; $0,845 \text{ mol.L}^{-1}$) em água destilada.

Através do monitoramento da reação por CG-EM e cromatografia em camada delgada, a reação foi finalizada com adição água destilada (100 mL) gelada. Imediatamente, a fase orgânica foi extraída com hexano (4 x 40 mL) e lavada com NaHCO_3 saturado (1 x 40 mL) e evaporada, resultando em 0,98 g (91%).

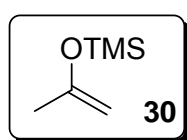
O produto obtido foi submetido a recristalização com éter de petróleo, obtendo-se 0,71 g (72%) de um sólido branco.

EM (*m/e*): 208 (48%), 179 (100%), 164 (68%), 149 (28%), 134 (9%) 117 (15%), 103 (12), 91 (53%), 77 (40%), 65 (18%), 53 (24%).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ (ppm): δ 1,63 (3H; s); 2,22 (3H; s); 2,75 (1H; d; *J* 5,4 Hz); 2,94 (1H; d; *J* 5,4 Hz); 3,81 (3H; s); 3,82 (3H; s); 6,70 (1H; s); 6,89 (1H; s).

RMN de ^{13}C e DEPT 135° (CDCl_3 ; 400 MHz) δ (ppm): 16,25 (+); 23,00 (+); 55,49 (-); 55,92 (+); 55,96 (+); 56,71; 109,57 (+); 113,76 (+); 126,44; 127,84; 150,34; 151,50.

3.9 OBTENÇÃO DO 2-(TRIMETILSILOXI)PROPENO (**30**) (WANG, 2008)



Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera inerte, foram adicionados trietilamina (10,31 mL; 74,4 mmol) e acetona (4,41 mL; 60 mmol). A mistura foi agitada e aquecida a 30-35°C e o clorotrimetilsilano (9,4 g; 74,4 mmol) foi adicionado gota-a-gota por 15 minutos com o auxílio de um funil de adição. Após isso, o sistema foi agitado a mesma temperatura por mais 30 minutos.

Posteriormente, através de um funil de adição, uma solução de iodeto de sódio (11,1 g; 74,4 mmol) em acetonitrila (70 mL) foi adicionada ao sistema por 30 minutos. A mistura foi agitada por mais uma hora.

Em seguida, o sistema foi aquecido a 40-45°C e continuou sob agitação por mais 2 horas. Por fim, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e o hexano (30 mL) foi adicionado. Após isso, a mistura foi lavada com água gelada (60 mL) e extraída com hexano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador.

O produto obtido foi destilado, obtendo-se cerca de 1,2 mL (52%) de um líquido incolor.

IV [filme] ($v_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3113, 2961, 1652, 1634, 1443, 1374, 1279, 1253, 1046, 989, 899, 849, 756, 685.

3.10 OBTENÇÃO DA 4-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-5-HIDROXI-4-METIL-PENTAN-2-ONA (26)

Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, o epóxido **25** (1 g; 4,8 mmol) foi diluído em diclorometano seco. A solução foi deixada sob agitação e atmosfera inerte e o 2-(trimetilsiloxi)propeno (**30**; 0,8 mL; 4,8 mmol) foi adicionado lentamente. Posteriormente, a mistura foi colocada em banho de gelo seco em etanol (-78°C) e, após alguns minutos, a solução de tetracloreto de titânio 1 mol/L (7,2 mL; 7,2 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura.

Após 2 horas em banho de gelo seco em etanol, o banho de gelo seco foi substituído por banho de gelo. Após a estabilização da temperatura a aproximadamente 0°C, foi adicionada água destilada ao balão reacional (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram evaporadas e ao balão foi adicionada uma solução diluída de ácido fluorídrico em acetonitrila. A solução resultante permaneceu sob agitação por duas horas. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado, seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente hexano/acetato de etila (1:1).

IV [filme] (v_{\max}/cm^{-1}): 3420, 2977, 2934, 1502, 1462, 1391, 1211, 1043.

EM (m/e): 248 (23%), 233 (100%), 218 (10%), 205 (8%), 191 (7%) 175 (15%), 117 (18%), 91 (25%), 77 (25%), 65 (18%), 51 (13%).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ (ppm): δ 1,41 (3H, s); 1,62 (3H, s); 2,22 (3H, s); 2,24 (1H, d, J 13,6 Hz); 2,49 (1H, d, J 13,6 Hz); 3,77 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,99 (1H, d, J 8,5 Hz); 4,25 (1H, d, J 8,5 Hz); 6,63 (1H, s); 6,71 (1H, s).

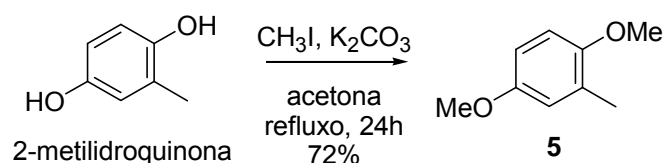
RMN de ^{13}C , DEPT 135° e DEPT 90° (CDCl_3 ; 400 MHz) δ (ppm): 15,95 (+); 27,57 (+); 28,63 (+); 46,53; 52,17 (-); 55,85 (+); 56,23 (+); 76,58 (-); 105,32; 110,61 (+)(+); 114,70 (+)(+); 125,53; 132,23; 150,79; 151,59.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DO 2,5-DIMETÓXITOLUENO (5)

A utilização do iodeto de metila em meio básico, forneceu o produto **5** em bons rendimentos a partir da 2-metilidroquinona (Esquema 12), conforme metodologia descrita por Paduraro e colaboradores (2008).

Esquema 12 – Síntese do 2,5-dimetoxitolueno (5)

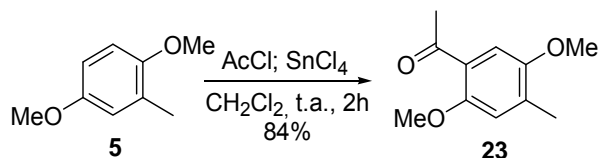


O espectro no IV (Figura 2) do produto purificado evidenciou o desaparecimento das bandas de OH fenólicas em 3250 cm^{-1} . O espectro de massas (Figura 3) apresentou o pico do íon molecular (m/e 152) e pico base em m/e 137 indicando a perda de CH_3 da metoxila. A estrutura do produto foi confirmada com o espectro de RMN de ^1H (Figura 4), que evidenciou a presença dos hidrogênios das metoxilas cujos sinais ocorreram em δ 3,36 (s, 3H) e 3,39 (s, 3H).

4.2 SÍNTESE DA 4-METIL-2,5-DIMETOXIACETOFENONA (23)

Utilizando a metodologia descrita por Fuganti e Serra (2000) para para acilação do 2,5-dimetoxitolueno e estudos sobre o controle do curso regioquímico dessa reação através de cálculos *ab initio* e experimentos de NOE (MACEDO Jr. *et al*, 2011), a utilização de cloreto de acetila e tetracloreto de estanho como catalisador sobre o substrato **5** levou a formação da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (**23**) em altos rendimentos (84%) (Esquema 13).

Esquema 13 - Síntese da 2,5-dimetoxi-4-metilacetofenona (**23**)



O ponto de fusão do produto purificado foi concordante com o descrito em literatura (FUGANTI e SERRA, 2000). Além disso, a formação de um único isômero foi confirmada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, espectroscopia no IV e de RMN.

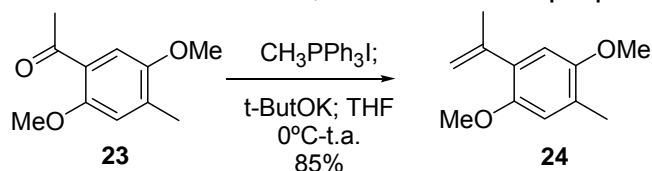
O espectro de massas (Figura 5) revelou o pico de íon molecular (m/e 194). A presença da carbonila foi confirmada pelo espectro no IV (Figura 6) que apresentou um banda intensa em 1660 cm⁻¹ e pelo espectro de RMN de ¹³C (Figura 7) onde o sinal em δ 198,74 .

Finalmente, pelo espectro de RMN de ¹H (Figura 8) foi possível observar dois sinais de dois hidrôgenios aromáticos em δ 6.80 e δ 7.30. Além disso metila α -carbonila através do sinal em δ 2,63 (s, 3H) no espectro de RMN de ¹H e em δ 32,00.

4.3 SÍNTESE DO 1-ISOPROPENIL-2,5-DIMETOXITOLUENO (**24**)

A olefinação de Wittig aplicada ao produto **23** utilizando iodeto de trifenilmetilfosfônio na presença de *tert*-butóxido de potássio, que resultou na formação da olefina **24** em bons rendimentos (85%) (Esquema 14).

Esquema 14 - Síntese do 4-metil-2,5-dimetoxi-1-isopropenilbenzeno (**24**)



O espectro de massas (Figura 9) revelou a presença do pico do íon molecular m/e 192, correspondente a massa molar do produto **24**. Na caracterização do produto por espectroscopia no infravermelho (Figura 10) observou-se a presença

em de uma banda de absorção em 1633 cm^{-1} , característica de estiramentos da ligação C=C olefínica conjugada com anel aromático.

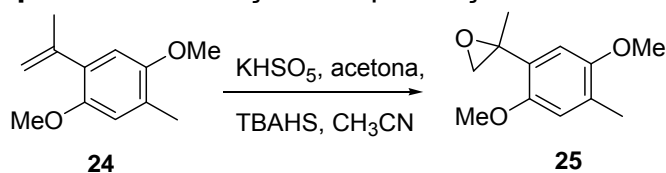
Os sinais em δ 5,07 (1H; dq; J 2,3, 0,9 Hz) e 5,14 (1H; dq; J 2,3, 1,4 Hz) ppm no espectro de RMN de ^1H (Figura 11) e a presença de uma banda forte de absorção no espectro de IV em 742 cm^{-1} , proveniente da deformação angular de um grupo =CH₂, evidencia a presença de dois hidrogênios olefínicos terminais. A presença deste grupo foi confirmada pelo experimento RMN de ^{13}C DEPT 135° (Figura 12), no qual mostra um sinal negativo em δ 114,78.

Finalmente, ainda por RMN de ^1H através o sinal em δ 2,13 (3H; dd; J 1,4, 0,9 Hz); foi possível confirmar a presença da metila ligada a um dos carbonos da olefina vinílica

4.4 REAÇÕES DE EPOXIDAÇÃO: SÍNTESE DA 2-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-2-METILOXIRANA (**25**)

Neste trabalho, decidimos estudar a obtenção do epóxido **25** empregando a metodologia de epoxidação por dioxiranas descrita por Shi (1997) através da adição simultânea de uma solução de oxona e uma solução carbonato de potássio a mistura da olefina **24** com TBAHS, acetona, acetonitrila e tampão borato durante 2 horas (Esquema 15).

Esquema 15 – Reação de epoxidação da olefina **24**



A adição simultânea das soluções de oxona e carbonato de potássio foi realizada, sem sucesso, com o auxílio de funis de adição. Após extensivas tentativas seguidas pela dificuldade de adição concomitante das duas substâncias, decidimos utilizar uma bomba peristáltica de dois canais (Ismatec – IPC – 200 V), através da qual foi possível controlar a velocidade de adição de forma precisa e assim manter o pH dentro da faixa desejada.

Este procedimento levou a obtenção reprodutível do produto desejado **25** (Tabela 1, Entrada 1). O produto bruto foi analisado por CG-EM (Figura 13) no qual se observou a presença de um pico correspondente ao material de partida **24** ($t_{ret} = 11,1s$; m/e 192) e de outro pico, correspondente ao epóxido ($t_{ret} = 12,9 s$; m/e 208) e com 44% de rendimento estimado.

Os rendimentos descritos na Tabela 1 para o aduto de epoxidação, foram calculados através da relação entre a área do pico do epóxido dos resíduos das misturas reacionais e a área do pico correspondente resultante da análise de uma mistura padrão com massa de epóxido conhecida.

Com o objetivo de otimizar os rendimentos desta reação, foram realizados testes para avaliar o efeito do número de equivalentes de acetona e oxona conforme mostrado na Tabela 1. As reações foram acompanhadas continuamente (durante a reação e após o tratamento) por CG-EM monitorando assim a conversão do material de partida **24** no epóxido **25**.

Tabela 1 - Condições reacionais para epoxidação da olefina **24**

	T (°C)	nº eq. acetona	nº eq. oxona	Rendimento Bruto (%)	Olefina restante* (%)	Epóxido* (%)
1	Zero	1,0	1,4	91	47	44
2	Zero	3,0	1,4	91	12	64
3	T.a.	3,0	1,4	67	-	10
4	Zero	3,0	4,5	91	-	84

*Valores estimados através das áreas dos picos do cromatograma (CG-EM)

O aumento de equivalentes de acetona resultou em uma melhora significativa na eficiência do processo (Tabela 1, Entrada 2) verificada no cromatograma (Figura 14) como um aumento considerável da área do pico correspondente ao epóxido **25**.

O efeito da temperatura foi avaliado em um experimento realizado em temperatura ambiente e com três equivalentes de acetona, o que levou a uma diminuição do rendimento da reação (Tabela 1, Entrada 3). Foi possível observar, através da análise pelo cromatograma, (Figura 15) a formação de outros subprodutos.

Finalmente, a utilização de 3 equivalentes molares de acetona e 4,5 de oxona, forneceu o epóxido **25** em bons rendimentos (Tabela 1, Entrada 4).

Tentativas de purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica utilizando como foram realizadas sob diversas condições, porém o epóxido mostrou sinais de hidrólise e decomposição durante o processo.

O produto esperado foi, entretanto, obtido com teor de pureza adequada através de recristalização de éter de petróleo a frio. O seu espectro de RMN de ^1H (Figura 18) mostrou a presença de singlete referente à metila aromática (δ 2,22, 3H) e outro em δ 1,63 (3H), evidenciando a presença da outra metila ligada ao carbono quaternário. Além disso, foi possível observar dois dupletos (δ 2,76, 1H, J 5,4 Hz; δ 2,94, 1H, J 5,4 Hz) que foram atribuídos aos dois hidrogênios diastereotópicos do $-\text{CH}_2$ do epóxido desejado. A presença do CH_2 em δ 55,49 foi confirmada pelo experimento de DEPT 135° (Figura 19).

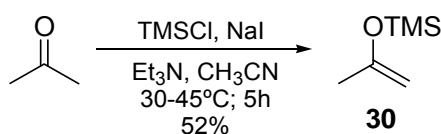
O sinal em δ 56,71 no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) foi atribuído ao carbono carbinólico ligado ao oxigênio do epóxido, confirmando a estrutura do produto desejado.

4.5 REAÇÕES DE ABERTURA REGIOSSELETIVA DO EPÓXIDO **25**: SÍNTESE DA 4-(4-METIL-2,5-DIMETOXIFENIL)-5-HIDROXI-4-METIL-PENTAN-2-ONA (**26**)

As condições reacionais escolhidas inicialmente para obtenção de **26** baseiam-se nos estudos de abertura regiosseletiva de epóxidos alifáticos (LALIC *et al.*, 2001) conduzida na presença de um silil enol éter e catalisada por tetracloreto de titânio.

Em virtude dos altos custos do produto comercial 2-(trimetilsiloxi)propeno (**30**), utilizamos a metodologia proposta por Wang (2008) para sintetizá-lo. O procedimento reacional é simples, os reagentes utilizados são de fácil acesso e foi possível obter o produto reacional com 52% de rendimento (Esquema 16).

Esquema 16 - Síntese do 2-(trimetilsiloxi)propeno (**30**)

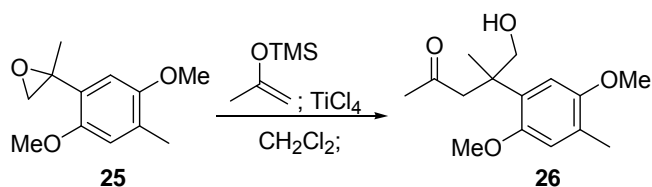


O espectro do produto **30** na região do infravermelho (Figura 20) apresentou uma banda fraca em 3113 cm^{-1} característica da ligação $\text{sp}^2\text{ C-H}$. A

presença da olefina também pode ser confirmada com a presença de uma intensa banda em 899 cm^{-1} . A ligação Si-CH₃ é facilmente caracterizada pelas bandas fortes em 1253 cm^{-1} , 849 cm^{-1} e 756 cm^{-1} . A comparação destes dados com o espectro de IV descrito na literatura (BERG, 2010) confirmou com sucesso a obtenção do produto desejado.

O 2-(trimetilsiloxi)propeno obtido foi então empregado nos testes de abertura regioseletiva de **25** sob catálise com TiCl₄, tendo em mente a expectativa de se obter a hidroxicetona aromática **26** (Esquema 17).

Esquema 17 - Reação de abertura do epóxido **25**



A primeira condição reacional de abertura testada consistiu na adição lenta de uma solução com 3,0 equivalentes molares de TiCl₄ 1 mol.L^{-1} em uma solução de 2,0 equivalentes molares do epóxido **25** e 1,0 de silil enol éter **30** em diclorometano, a -78°C (Tabela 2, Entrada 1). A mistura permaneceu sob agitação a -78°C por mais 2 horas para então ser tratada com água destilada e em seguida, extraída com diclorometano.

A análise por CG-EM do produto bruto (Figura 21), revelou no cromatograma, a presença principal pico correspondente material de partida **25** ($t_{\text{ret.}} = 12,9\text{ s}$; m/e 208) e a ausência de qualquer pico cujo espectro de massas apresentasse o pico do íon molecular do produto **26**. Além disso, a presença de vários picos no tempo de retenção entre 20,0 e 21,7 s (m/e 416) podem indicar a presença de produtos resultantes da dimerização do material de partida.

A fim de obter condições favoráveis para a formação do produto desejado e ausência da formação subprodutos, diminuições no número de equivalentes de TiCl₄ e aumento da proporção do silil enol éter foram realizadas. As reações foram, da mesma forma, analisadas por CG-EM e CCD (Tabela 2).

Tabela 2 - Condições reacionais para a abertura do epóxido **25**

	nº eq. TiCl ₄	nº eq. Epóxido	nº eq. Silil enol	Temperatura (°C)	Rendimento Bruto (%)	Epóxido restante (%)*	Produto de abertura <i>m/e</i> 248 (%)*
1	3,0	2,0	1,0	- 78	57	17	-
2	2,0	1,0	1,0	- 78	78	8	6
3	1,5	1,0	1,0	- 78	91	9	21
4	1,0	1,0	1,0	- 78	62	11	15
5	1,5	1,0	1,0	- 78 a T.a.	85	10	-
6	1,5	1,0	1,0	- 78 a zero	98	8	74
7	1,5	1,0	1,0	Zero	78	11	9
8	1,5	1,0	3,0	- 78 a - 20	99	4	15
9	1,5	1,0	3,0	- 78 a zero	98	3	17

*Valores estimados através das áreas dos picos do cromatograma (CG-EM)

Com utilização de 2,0 equivalentes molares de TiCl₄, 1,0 de epóxido **25** e 1,0 de silil enol éter (Tabela 2, Entrada 2) foi possível observar no cromatograma do produto bruto (Figura 22), a presença de um pico de pequena área no tempo de retenção de 14,3 s que apresentou *m/e* 248 (22%) no espectro de massas (Figura 23). Este pico foi consistente ao fragmento iônico M⁺ – 18 do álcool esperado **26** (MM 266), referente a perda de uma molécula de água.

Também foi observada a presença do epóxido **25** (*m/e* 208) e dos seus possíveis produtos de dimerização (*m/e* 416).

Na reação onde houve a diminuição para 1,5 equivalentes de TiCl₄ (Tabela 2, Entrada 3) foi possível observar no cromatograma (Figura 24) um aumento da conversão do epóxido no produto **26** acompanhado dos picos dos produtos com *m/e* 416, tal como nas reações anteriores.

Para maior investigação no efeito da diminuição da quantidade do ácido de Lewis, um teste utilizando 1,0 equivalente de TiCl₄ foi realizado (Tabela 2, Entrada 4). A análise do produto bruto por CG-EM, o cromatograma (Figura 25) revelou a presença do material de partida do produto esperado **26** e dos produtos de dimerização de **25**.

Alguns testes foram executados em diferentes temperaturas na tentativa de suprimir a formação de subprodutos. O efeito da temperatura foi avaliado em experimentos onde foram empregados 1,5 equivalentes de TiCl₄, 1,0 equivalente de silil enol éter e 1,0 equivalente de material de partida em diclorometano (Entradas 5 a 7).

As condições da Entrada 5 (Tabela 2) foram executadas com a adição lenta de uma solução com de TiCl_4 1 mol.L^{-1} a uma solução do epóxido **25** e do silil enol éter **30** em diclorometano a -78°C . Após 2 horas de agitação a -78°C , o banho de gelo seco foi retirado e a mistura permaneceu em agitação até alcançar a temperatura ambiente quando foi então imediatamente tratada. Pela análise do cromatograma do produto bruto (Figura 26) não foi observada a presença do pico referente ao produto **26**.

Outro teste foi realizado utilizando as mesmas condições da reação anterior, mas após 2 horas de agitação a -78°C o banho de gelo seco foi substituído por um banho de gelo e a mistura permaneceu sob agitação até chegar a aproximadamente 0°C para adição de água após cerca de 10 minutos. (Tabela 2, Entrada 6).

A reação foi analisada por CG-EM (Figura 27) que mostrou como componente principal (com rendimento estimado de 74%) o produto com pico em m/e 248. A presença de material de partida **25** também foi observada.

Diferentemente dos outros testes, o cromatograma mostrou a presença de dois isômeros com m/e 306 ($t_{\text{ret}} = 16,8$ e $17,0$ s) observados no espectro de massas (Figura 28). Através do espectro de massas, acreditamos que estes compostos sejam isômeros de uma reação aldol dos produtos carbonilados de abertura com um segundo equivalente do silil enol éter da acetona.

O emprego de temperaturas mais altas mantendo a reação a 0°C em todo o período reacional (Tabela 2, Entrada 7) resultou em um cromatograma (Figura 29) em que o pico do produto com m/e 248 foi acompanhado dos picos do material de partida **25**, dos picos dos isômeros com m/e 306 e dos possíveis dímeros com m/e 416, dentre outros subprodutos.

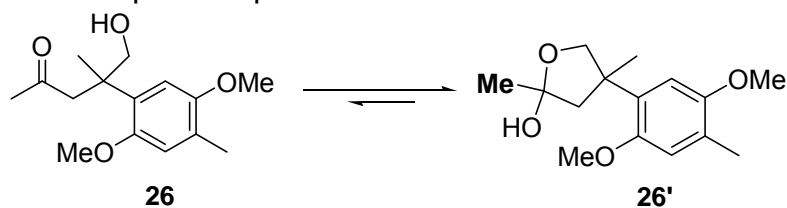
Como previsto, os cromatogramas das reações empregando de 3,0 equivalentes de silil enol éter (Figura 30 e 31) variando-se a temperatura de -78°C a -20°C (Tabela 2, Entrada 8) e de 78°C a zero (Tabela 2, Entrada 9) resultaram na formação de maiores proporções relativas dos isômeros com m/e 306 e menor proporção produto de abertura que nos testes anteriores.

Finalmente, testes da reação de abertura catalisada por SnCl_4 e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foram realizados, porém, tanto em um caso como no outro, não houve a formação do produto de abertura.

A purificação do produto de abertura obtido com as condições da Entrada 6 (Tabela 2) por cromatografia em coluna de sílica se mostrou complexa e resultou em apenas uma fração (18 mg) de pureza razoável do produto com m/e 248. Tentativas de purificação do produto bruto por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em colunas de sílica funcionalizada C_{18} também foram realizadas, mas sem sucesso.

A amostra do produto de abertura parcialmente purificada por cromatografia em coluna foi submetida a análise por espectroscopia no IV (Figura 32), de RMN de 1H (Figura 33) e RMN de ^{13}C (Figura 34). Os espectros obtidos permitiram confirmar a formação do regioisômero de abertura desejado que foi obtido na forma do hemiacetal correspondente (**26'**) como mostrado no Esquema 18.

Esquema 18 - Equilíbrio químico da hidroxicetona **26** e do hemiacetal **26'**



Dentre as evidências da formação de **26'** destacam-se a ausência de picos referentes a carbonila no espectro de IV e de RMN de ^{13}C , além da presença do sinal de um carbono quaternário em 105,32 ppm no espectro de RMN de ^{13}C .

Além disso, o valor da constante de acoplamento geminal do metileno carbinólico ($^2J = 8,5$ Hz) e do deslocamento químico da metila em destaque (δ 1,41 ou δ 1,62) é inconsistente com estrutura **26**.

Outros dois dupletos atribuídos a hidrogênios metilênicos diastereotópicos com constante de acoplamento 13,6 Hz foram observados em δ_H 2,24 e 2,49 e o sinal carbono correspondente em δ_C 52,17.

A presença de um carbono sp^3 quaternário foi confirmada através do sinal em δ_C 46,53 presente no espectro de RMN de ^{13}C e ausente no DEPT 135°. Além disso, um singlete em δ_H 1,41 (3H) foi atribuído a metila ligada ao centro estereogênico quaternário da estrutura **26'**.

As metoxilas foram caracterizadas pelos singletos com integração 3H em δ 3,77 e 3,78 no espectro de RMN de ^1H e pelos sinais em δ 55,85 e 56,23 no espectro de RMN de ^{13}C .

Um sinal em δ 1,62 (3H) no espectro de RMN de ^1H foi atribuído a metila ligada ao carbono carbinólico. A metila aromática foi caracterizada a partir do singlete em δ_{H} 2,22 (3H). A presença de um grupo hidroxila foi confirmada pela banda em 3420 cm^{-1} .

Os sinais dos dois hidrogênios aromáticos foram observados como singletos em δ 6,63 e 6,71. Os experimentos de RMN de ^{13}C e DEPT 90° apresentaram os sinais dos carbonos correspondentes em δ 110,61 e 114,70.

Estes dados permitiram assim a caracterização inequívoca de 26' como produto de abertura do epóxido **25**.

5 CONCLUSÃO

A olefina **24** substrato da reação de epoxidação pode ser obtida de forma regioseletiva a partir do 2-metilidroquinona envolvendo apenas 3 etapas com 52% de rendimento global.

Extensivos estudos permitiram a otimização da reação de epoxidação da olefina **24** por dioxirana da acetona gerada *in situ* resultando na obtenção do epóxido (+/-)-**25** reproduzivelmente em bons rendimentos (72%).

O sucesso do emprego de dioxirana na epoxidação em questão, além de um bom método para a obtenção de (+/-)-**25**, estabelece uma perspectiva positiva quanto à viabilidade da síntese enantiosseletiva deste epóxido através da utilização de dioxiranas quirais.

A abertura do epóxido **25** utilizando 1,5 equivalentes do TiCl_4 e 1,0 equivalente de silil enol éter com variação de temperatura de -78 a 0°C permitiu a obtenção reproduzível do produto desejado na forma do seu hemiacetal (**26'**) com a regioquímica adequada indicando a viabilidade da abordagem sintética.

REFERÊNCIAS

- ANELLI, P. L.; MONTANARI, F.; QUICI, S. A general synthetic method for the oxidation of primary alcohols to aldehydes. **Organic Syntheses, Coll.**, v. 8, p. 367, 1993.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C.L.L. **Purification of laboratory chemicals**. 5. ed. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2003.
- AVELAR, L. A.; **Estudos visando a síntese da enoquipodina A**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
- BERENS, U.; SCHARF, H. The First Stereoselective Synthesis of Racemic β -Multistriatin: A Pheromone Component of the European Elm Bark Beetle *Scolytus multistriatus*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 16, p. 5127, 1995.
- BORG, T.; DANIELSSOM, J.; SOMFAI, P. Mukaiyama aldol addition to α -chloro-substituted aldehydes. Origin of the unexpected syn selectivity. **Chemical Communications**, v. 46, p. 1281, 2010.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Polar Addition and Elimination Reactions. In: _____. **Advanced Organic Chemistry**. 5. ed. New York: Springer, 2007. v. 1, p. 511-514.
- CURCI, R.; FIORENTINO, M.; SERIO, M. R. Asymmetric epoxidation of unfunctionalized alkenes by dioxirane intermediates generated from potassium peroxomonosulphate and chiral ketones. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**. p. 155, 1984.
- FANG, J.; REN, J.; WANG, Z. Sc(OTf)₃-catalyzed smooth tandem [3+2] cycloaddition/ring opening of donor acceptor cyclopropane 1,1-diesters with enol silyl ethers. **Tetrahedron Letters**, v. 49, p. 6659, 2008.
- FRINGUELLI, F. *et al.* Regioselective Epoxidation of Allylic Alcohols with Monoperoxyphthalic Acid in Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, p. 1198, 1992.
- FUGANTI, C., SERRA, S. Baker's enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes (+)-curcuphenol, (+)-xanthorrhizol, (-)-curcuquinone and (+)-curcuhydroquinone. **Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1**, p. 3758, 2000.
- GARRATT, P. J. Alkylations of alkynyl carbanions. In: TROST, B. M., FLEMING, I. **Comprehensive Organic Synthesis**. 1. ed. Oxford: Pergamon, 1991. v. 3, p. 262-266.
- HIRAI, Y.; *et al.* New monoterpenetriols from fruiting body of *Flammulina velutipes*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 62, p. 1364, 1998.

HOLLEBEN, M. L. A.; SCHUCH, C. M. Ativação do peróxido de hidrogênio para a epoxidação de olefinas não-funcionalizadas. **Química Nova**, v. 20, p. 58, 1997.

ISHIKAWA, N. K. *et al.* Antimicrobial cuparene-type Sesquiterpenes, Enokipodins C and D, from a mycelial Culture of *Flammulina velutipes*, **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 932, 2001.

ISHIKAWA, N. K. *et al.* Highly oxidized cuparene-type sesquiterpenes from a mycelial culture of *Flammulina velutipes*. **Phytochemistry**, v. 54, p. 777, 2000.

ISHIKAWA, N. K. *et al.* Production of Enokipodins A, B, C and D: a new group of antimicrobial metabolites from mycelial culture of *Flammulina velutipes*. **Mucoscience**, v. 46, p. 39, 2005.

KLUNDER, J. M.; POSNER, G. H. Alkylations of nonstabilized carbanions. In: TROST, B. M., FLEMING, I. **Comprehensive Organic Synthesis**. 1. ed. Oxford: Pergamon, 1991. v. 3, p. 223-226.

KNIGHT, D. W. Alkylations of vinyl carbanions. In: TROST, B. M., FLEMING, I. **Comprehensive Organic Synthesis**. 1. ed. Oxford: Pergamon, 1991. v. 3, p. 277-280.

KUWAHARA, S.; SAITO, M. Enantioselective total synthesis of enokipodins A-D. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 5047-5049, 2004.

LALIC, G. *et al.* Alkylation of carbonyl compounds in the TiCl_4 -promoted reaction of trimethylsilyl enol ethers with epoxides. **Tetrahedron**, v. 57, p. 583, 2001.

LECORNÚÉ, F., PAUGAM, R., OLLIVER, J. Strategies for the Total Asymmetric Synthesis of Helianurols K and L, Scope Limitations. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2589, 2005.

LUJÁN-MONTELONGO, J. A.; ÁVILA-ZÁRRAGA, J. G.; Palladium (II) catalyzed 5-*endo* epoxynitrile cyclizations: total syntheses of enokipodins A and B. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 2232, 2010

MACEDO Jr, F. C. *et al.* Regioselectivity in the acylation of methylhydroquinone dimethyl ether: an unprecedented case of indirect steric hindrance. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 1612, 2011.

MELO, M. R.; PACCOLA-MEIRELLES, L. D.; FARIA, T. J. ISHIKAWA, N. K.; Influence of *Flammulina velutipes* mycelia culture conditions on antimicrobial metabolites production. **Mucoscience**, v. 50, p. 78, 2009.

MOBERG, C.; RAIKOS, L.; TOTTIE, L. Stereospecific Lewis Acid Catalyzed Methanolysis of Styrene Oxide. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p. 2191, 1992

MUKAIYAMA, T.; NARASAKA, K.; BANNO, K. New Cross-Aldol Reactions. Reactions of Silyl Enol Ethers with Carbonyl Compounds Activated by Titanium Tetrachloride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, p. 7503, 1974.

MURRAY, W. R. Dioxiranes. **Chemical Reviews**, v. 89, p. 1187, 1989.

PADURARU, P. M. *et al.* Synthesis of Substituted Alkoxy Benzene Minilibraries, for the Discovery of New Insect Olfaction or Gustation Inhibitors. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 10, n 1, p. 123, 2008.

PARKER, R. E.; ISAACS, N. S. C. Mechanisms of epoxide reactions. **Chemical Reviews**, v. 59, p. 737, 1959.

SAITO, M.; KUWAHARA, S. Enantioselective total synthesis of enokipodins A-D, antimicrobial sesquiterpenes produced by the mushroom, *Flammulina vellutipes*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 69, p. 374-381, 2005.

SECCI, F. *et al.* Convenient Formal Synthesis of (\pm)-Cuparene, (\pm)-Enokipodins A and B, and (\pm)-Cuparene-1,4-Quinone. **Synthesis**, n. 7, p. 999, 2007.

SHI, Y. *et al.* A dramatic pH effect leads to a catalytic asymmetric epoxidation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 2328, 1997.

SHI, Y. *et al.* Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones; **Accounts of Chemical Research**, v. 37, p. 488, 2004.

SRIKRISHNA, A.; RAO, M. S. The First Total Synthesis of the Antimicrobial Sesquiterpenes (\pm)-Enokipodins A and B. **Synlett**, n. 2, p. 374, 2004.

SRIKRISHNA, A.; VASANTHA L.; RAVIKUMAR P. C.; The first total synthesis of (+/-)-lagopodin A. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 1277, 2006.

SRIKRISHNA, A.; RAO, M. S. Total synthesis of Enokipodins A-D and cuparene-1,4-diol. **Indian Journal of Chemistry**, v. 49B, p. 1363, 2010.

TAYLOR, S. K. Reactions of Epoxides with Ester, Ketone and Amide Enolates. **Tetrahedron**, v. 56, p. 1149, 2000.

WALSHE, N. D. A. *et al.* Acetone trimethylsilylenol ether. **Organic Syntheses**. v. 8, p.1, 1993.

WANG, H.; NG, T. B.; OOI, V. E. C. Lectins from mushrooms. **Mycological Research**, v. 102, p. 897, 1998.

WASSER, S. P.; WEIS A. L. Therapeutic effects of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. **Critical Review in Immunology**, v. 19, p. 65, 1999.

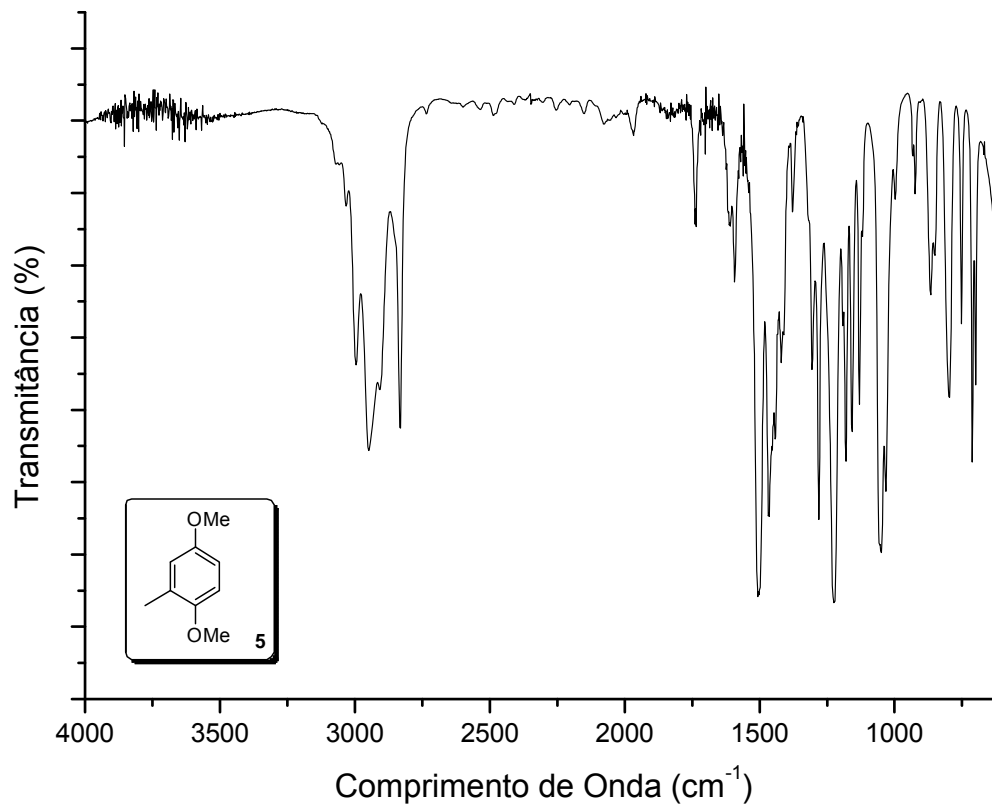
YAOITA, Y. *et al.* Sterol constituents from edible mushrooms. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 46, p. 944, 1998.

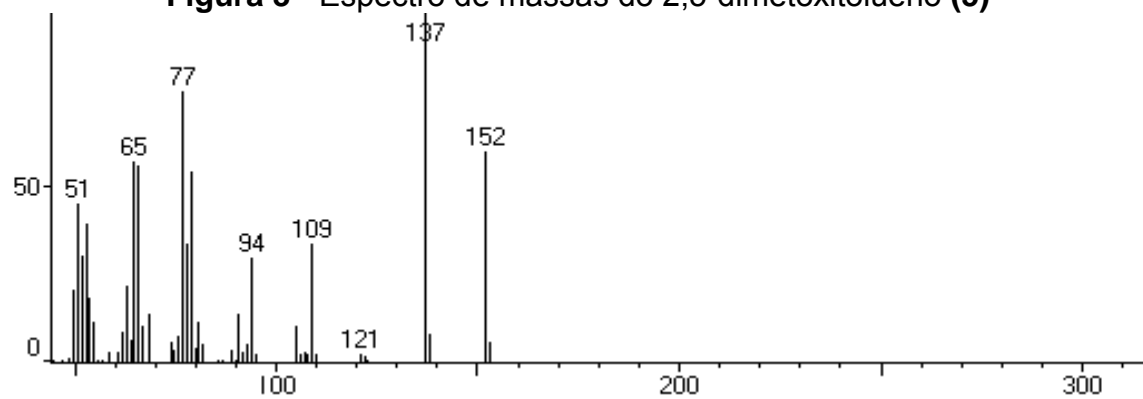
YOSHIDA, M.; SHOJI, Y.; SHISHIDO, K.; Total Syntheses of Enokipodins A and B Utilizing Palladium-Catalyzed Addition of An Arylboronic Acid to An Allene. **Organic Letters**, v. 11, n. 6, p. 1441, 2009.

ANEXOS

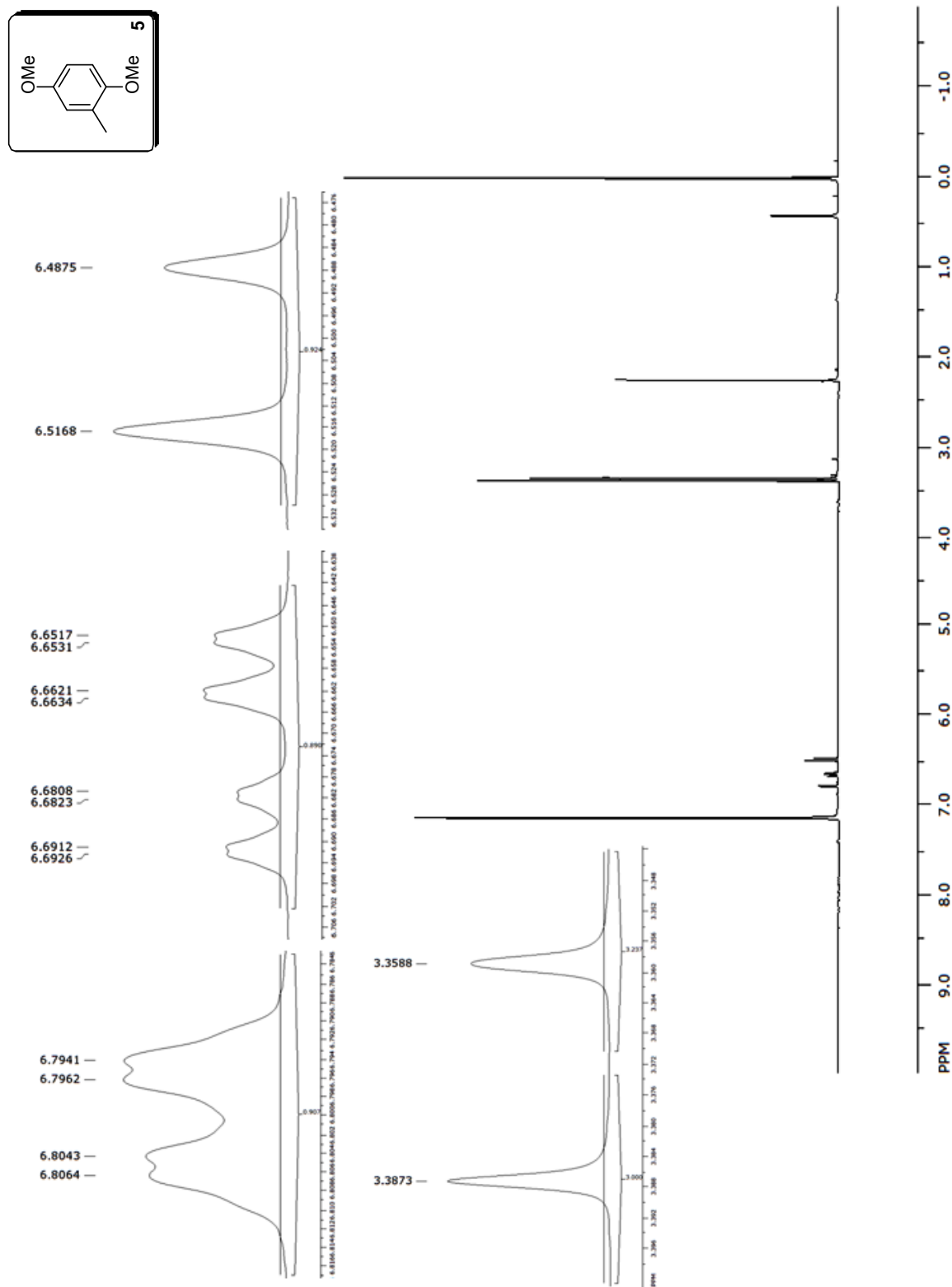
ANEXO A

Figura 2 - Espectro no IV do 2.5-dimetoxitolueno (5)

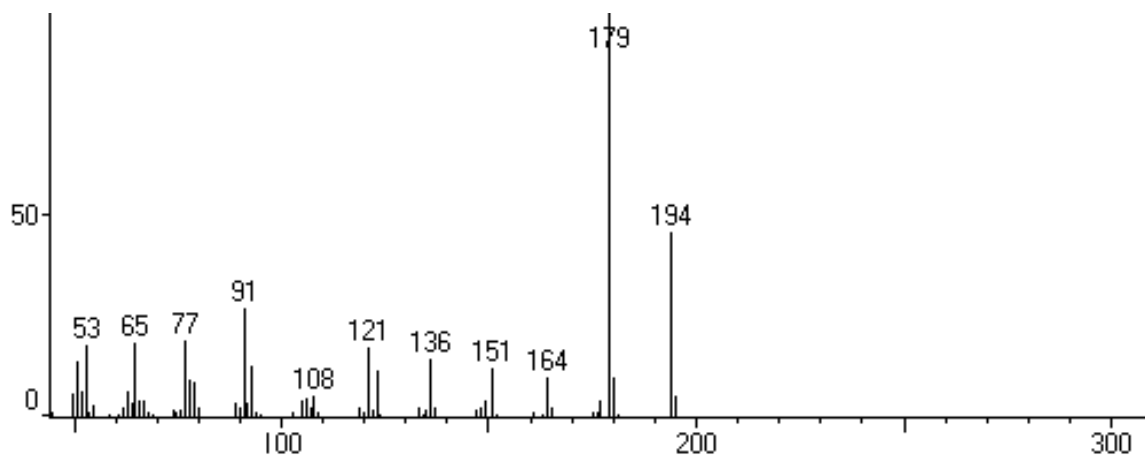


ANEXO B**Figura 3 - Espectro de massas do 2,5-dimetoxitolueno (5)**

ANEXO C

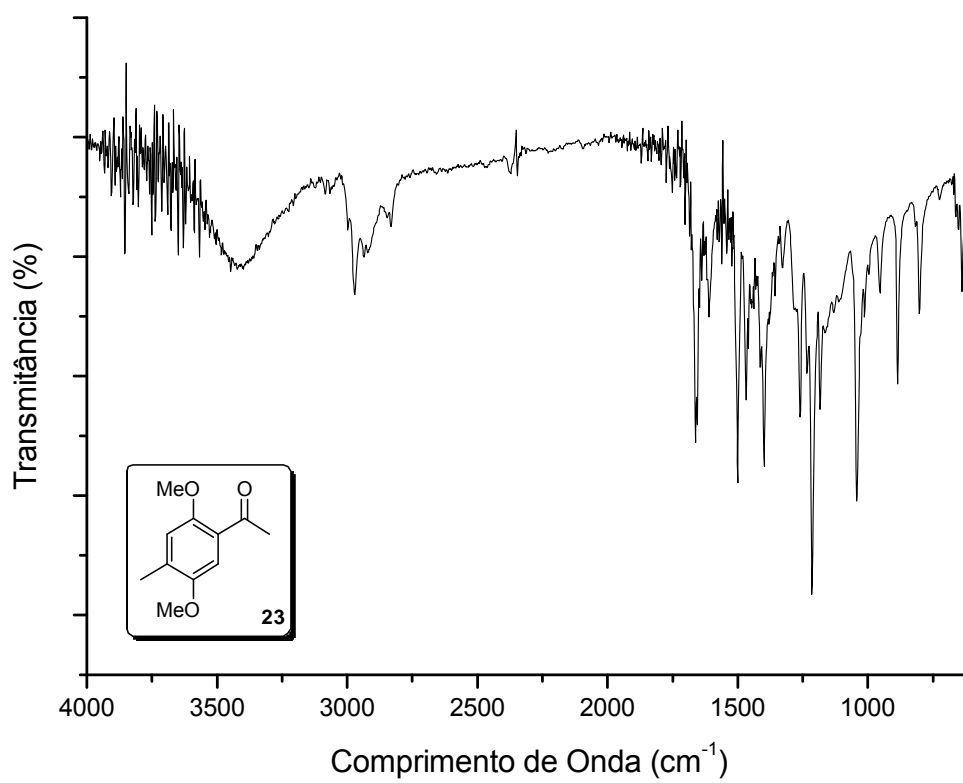
Figura 4 - Espectro de RMN de 1H (CDCl₃; 300 MHz) do 2,5-dimetoxitolueno (5)

ANEXO D

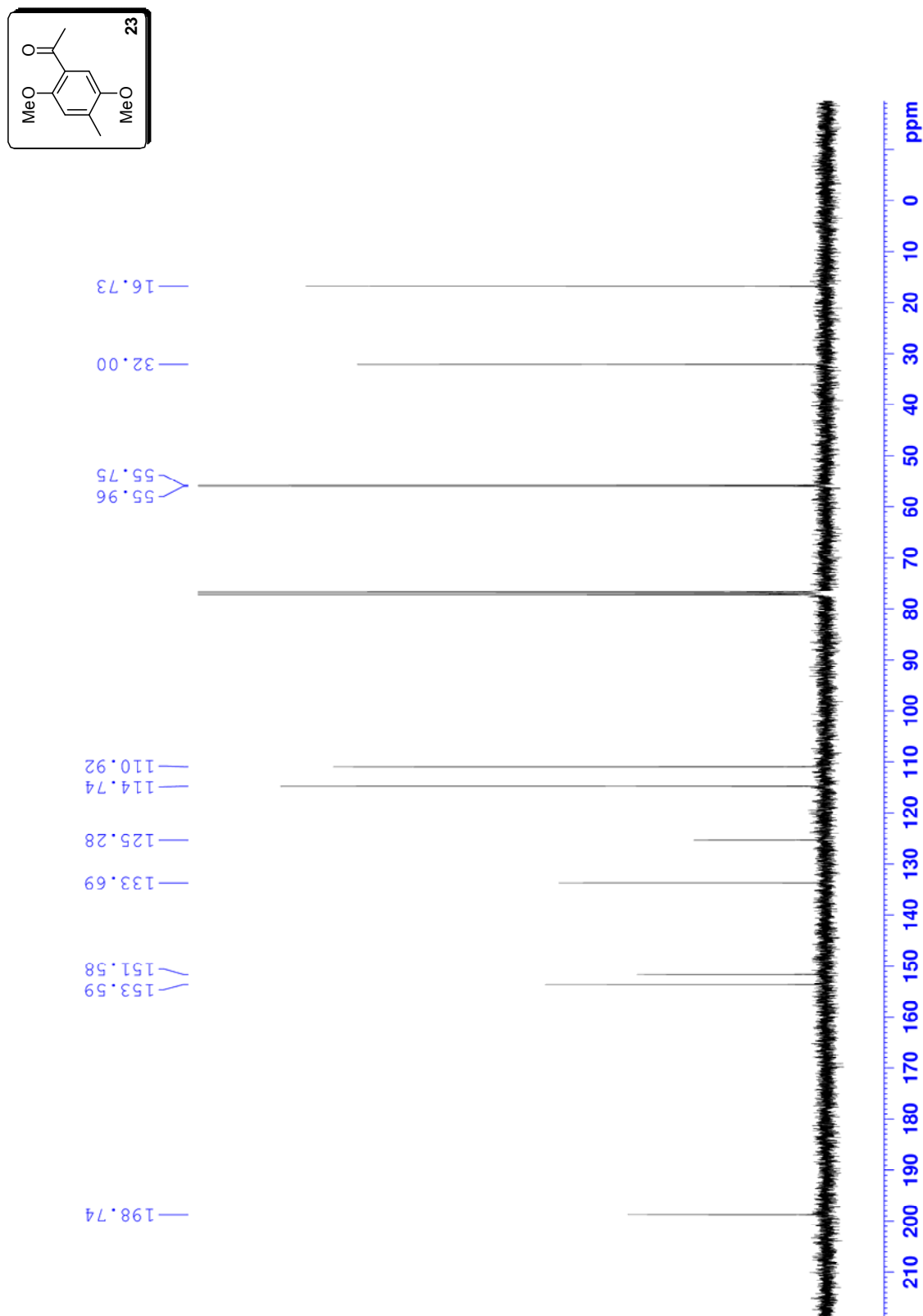
Figura 5 – Espectro de massas da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (**23**)

ANEXO E

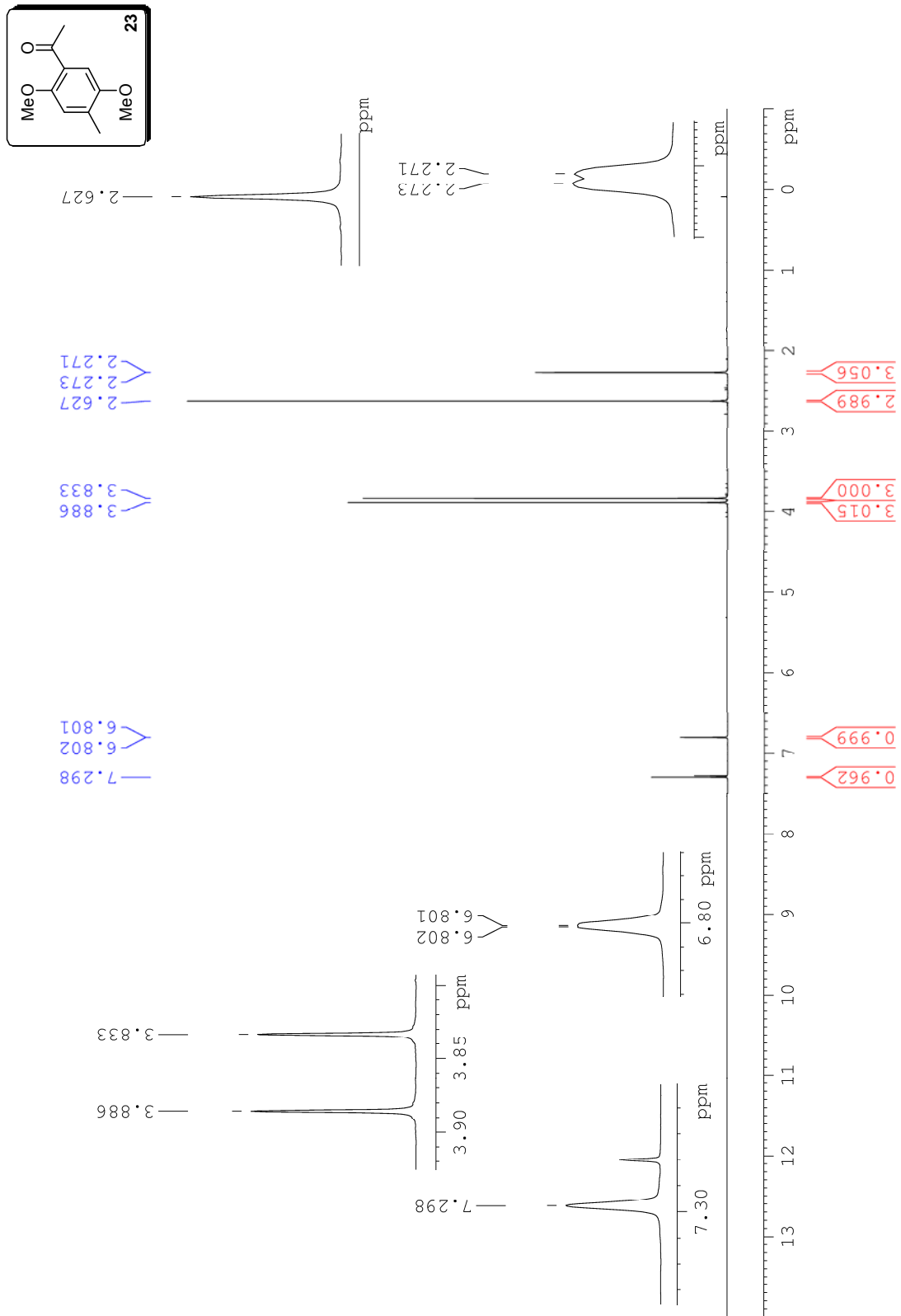
Figura 6 - Espectro no IV da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (23)



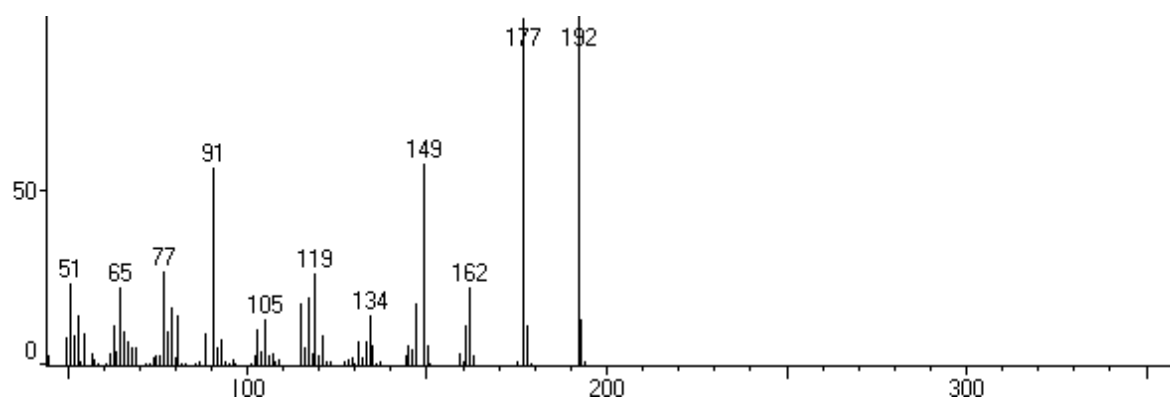
ANEXO F

Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 400 MHz) da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (23)

ANEXO G

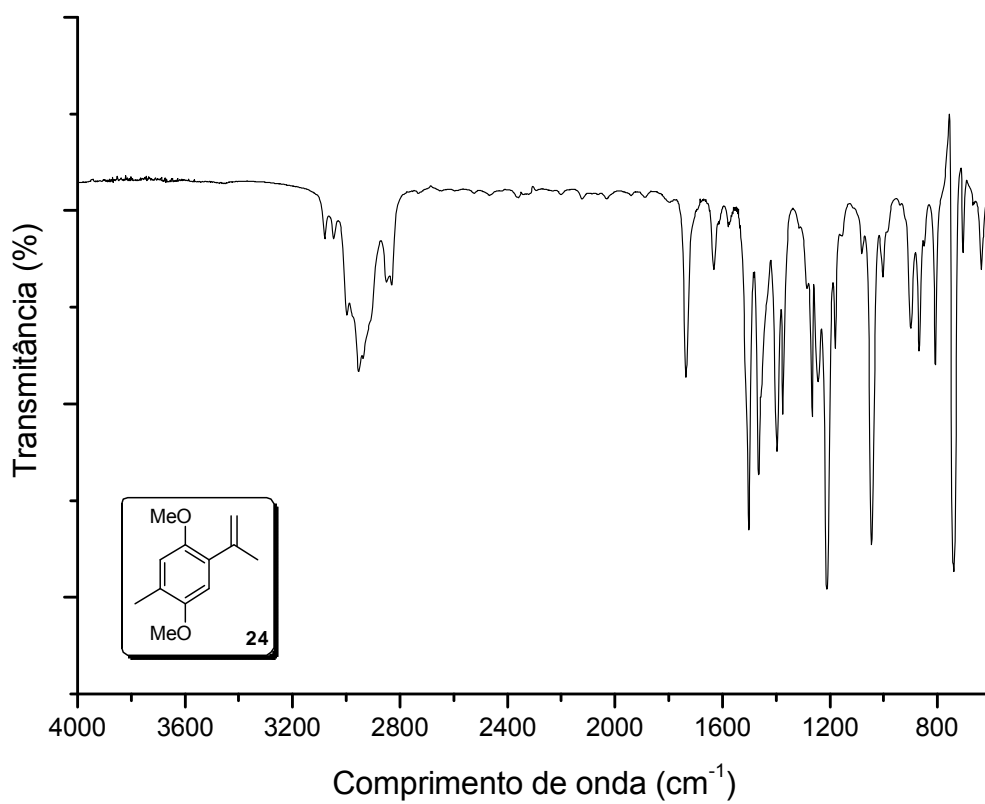
Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (**23**)

ANEXO H

Figura 9 - Espectro de massas do 1-isopropenil-2,5-dimetoxitolueno (**24**)

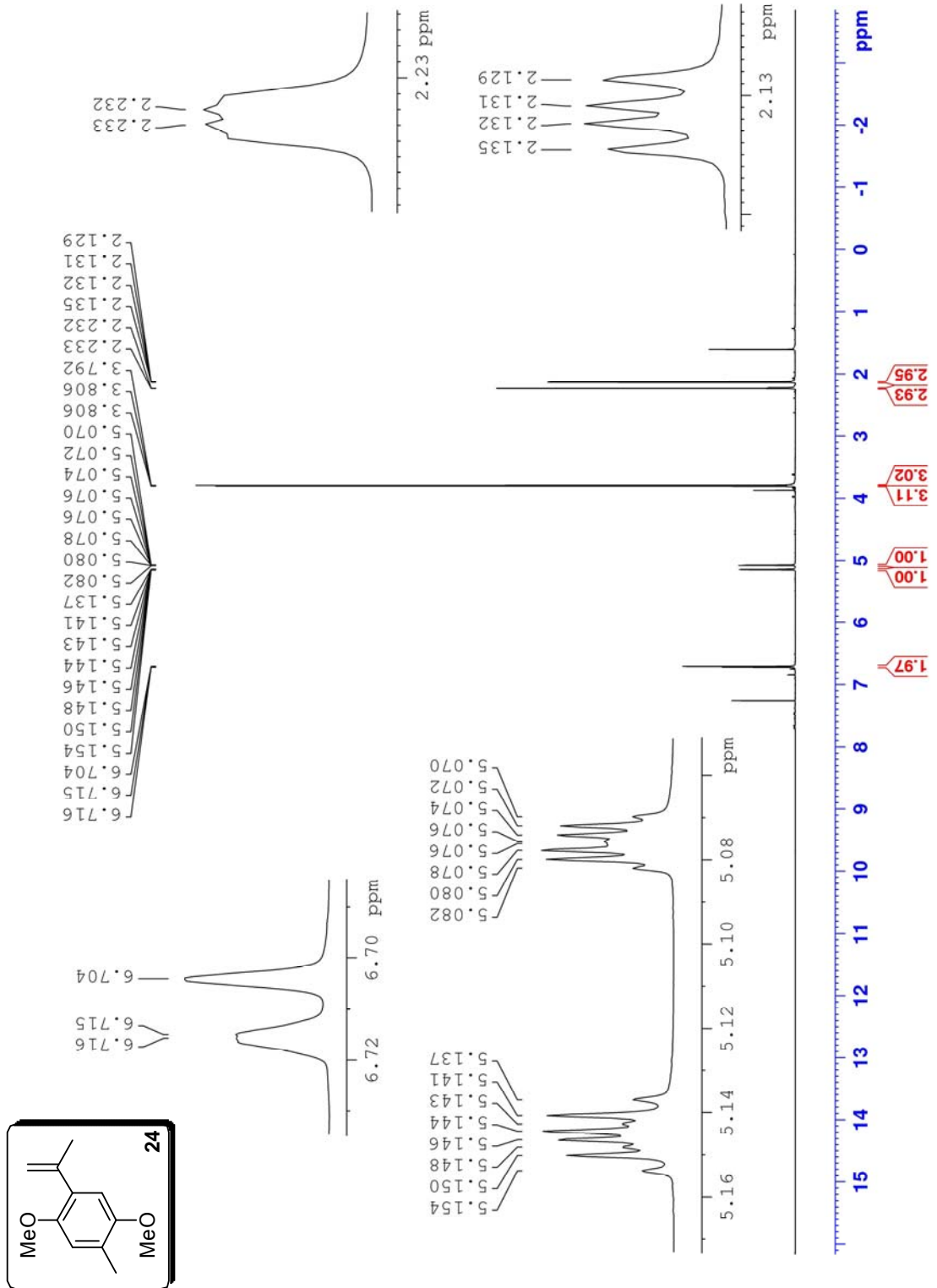
ANEXO I

Figura 10 - Espectro no IV do 1-isopropenil-4-metil-2,5-dimetoxitolueno (24)



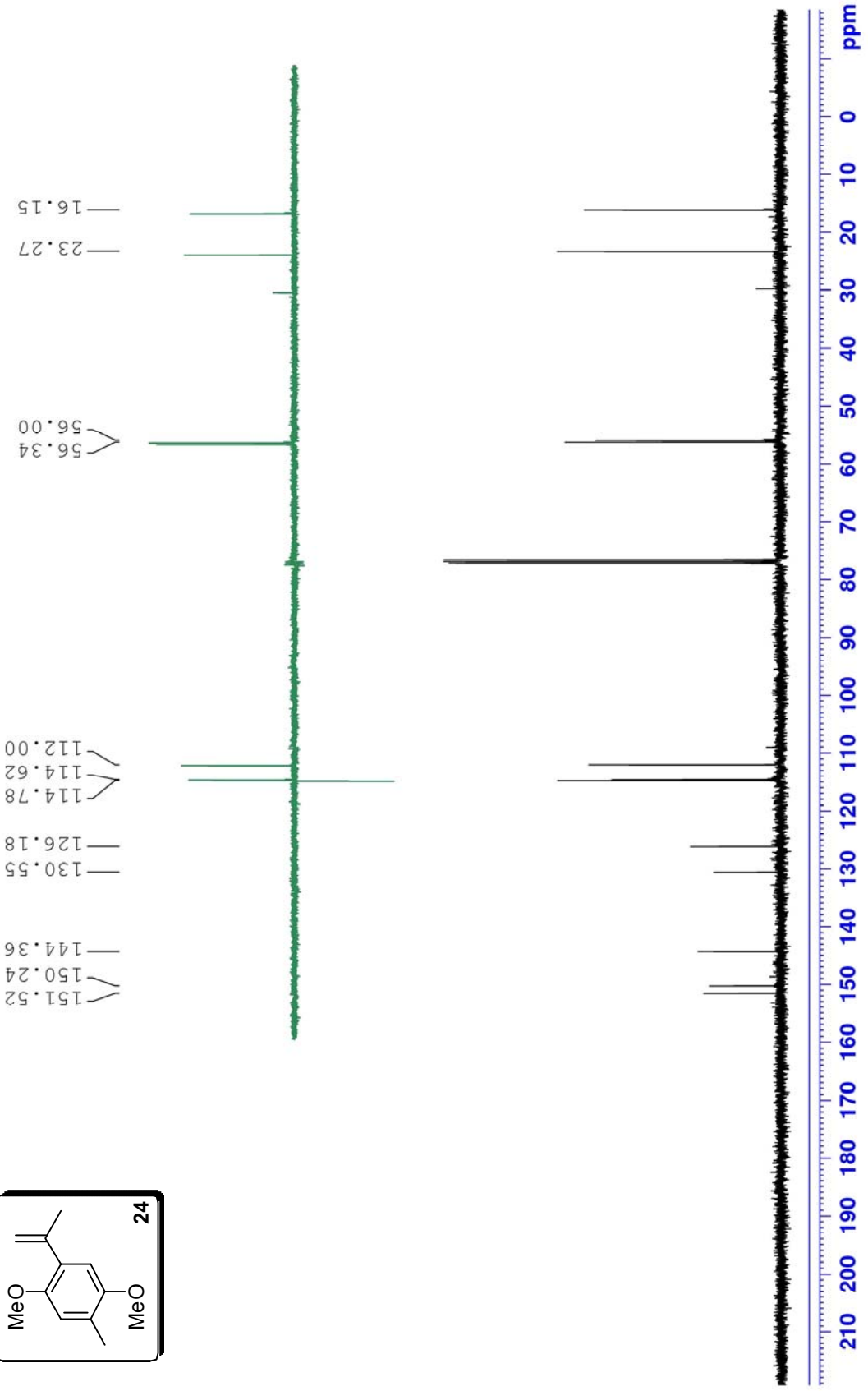
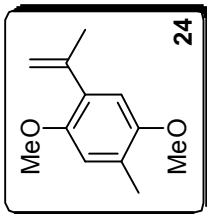
ANEXO J

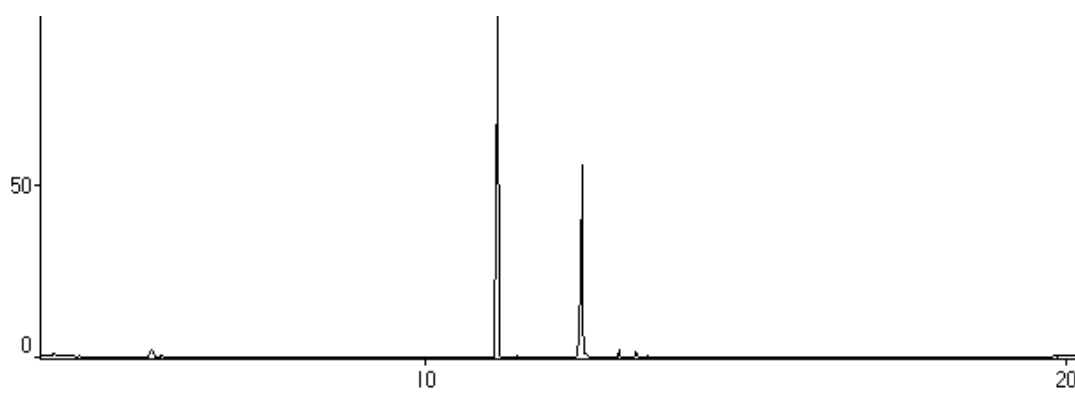
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) do 1-isopropenil-4-metil-2,5-dimetoxitolueno (**24**)

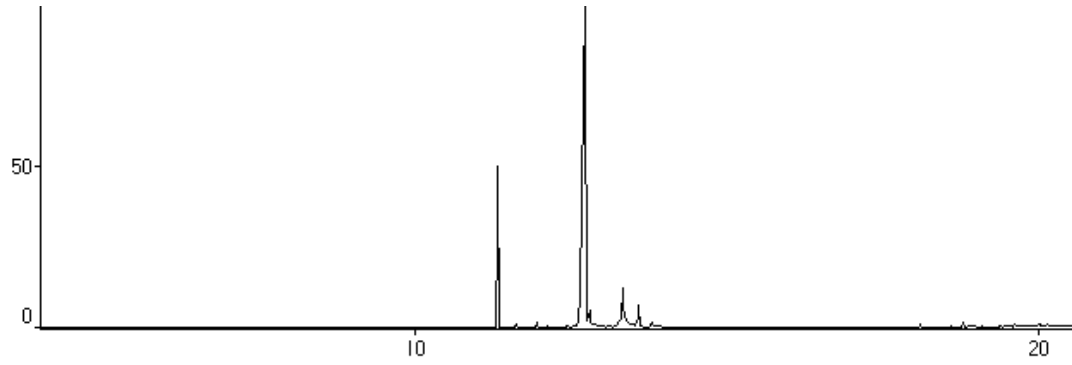


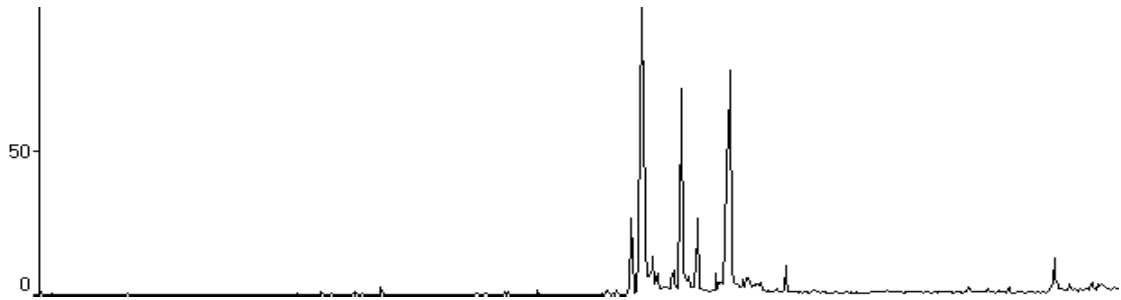
ANEXO K

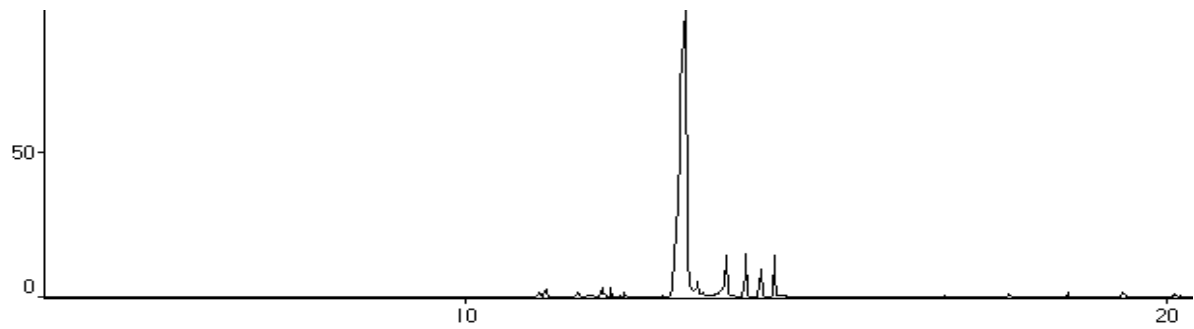
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 400 MHz) e DEPT 135° do 1-isopropenil-4-metil-2,5-dimetoxitolueno (**24**)

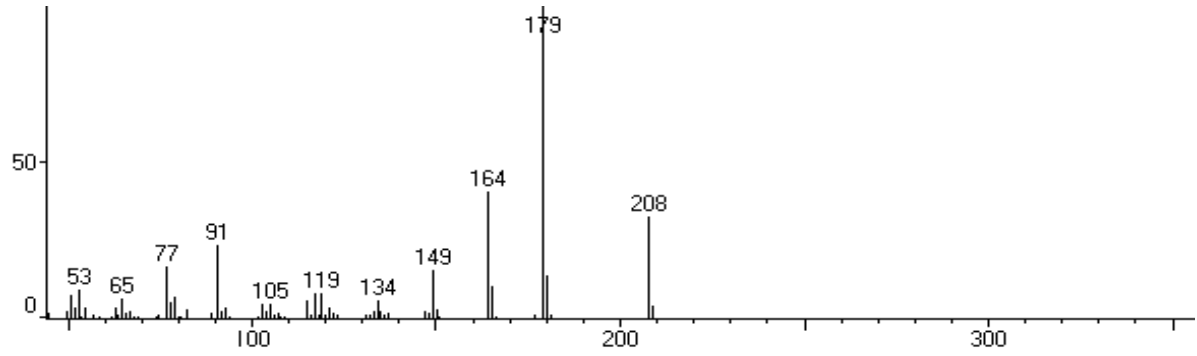


ANEXO L**Figura 13 - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 1)**

ANEXO M**Figura 14 - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 2)**

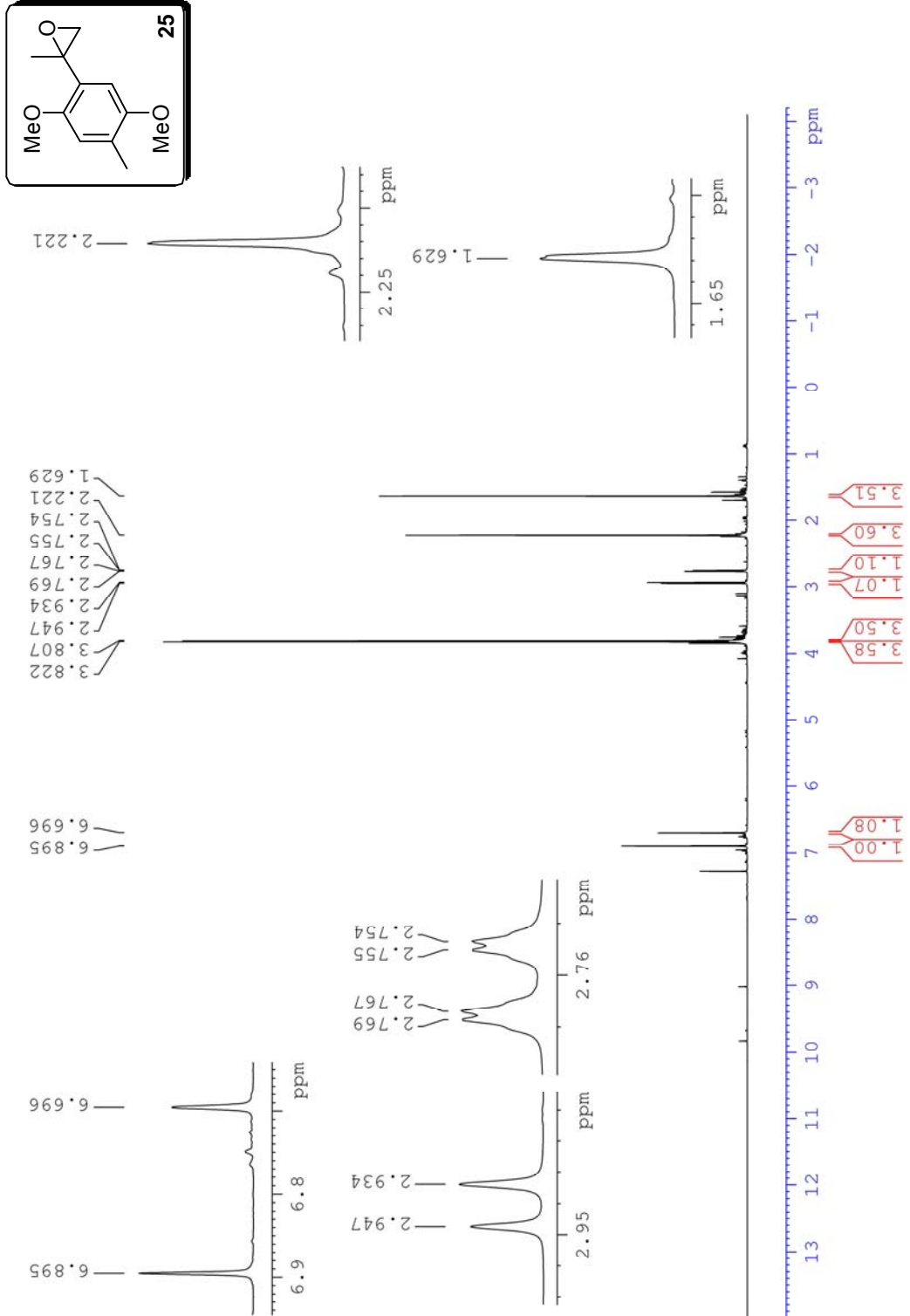
ANEXO N**Figura 15** - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 3)

ANEXO O**Figura 16** - Cromatograma (CG) da reação de epoxidação (Tabela 1, Entrada 4)

ANEXO P**Figura 17 - Espectro de massas da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (25)**

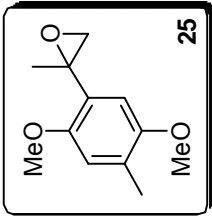
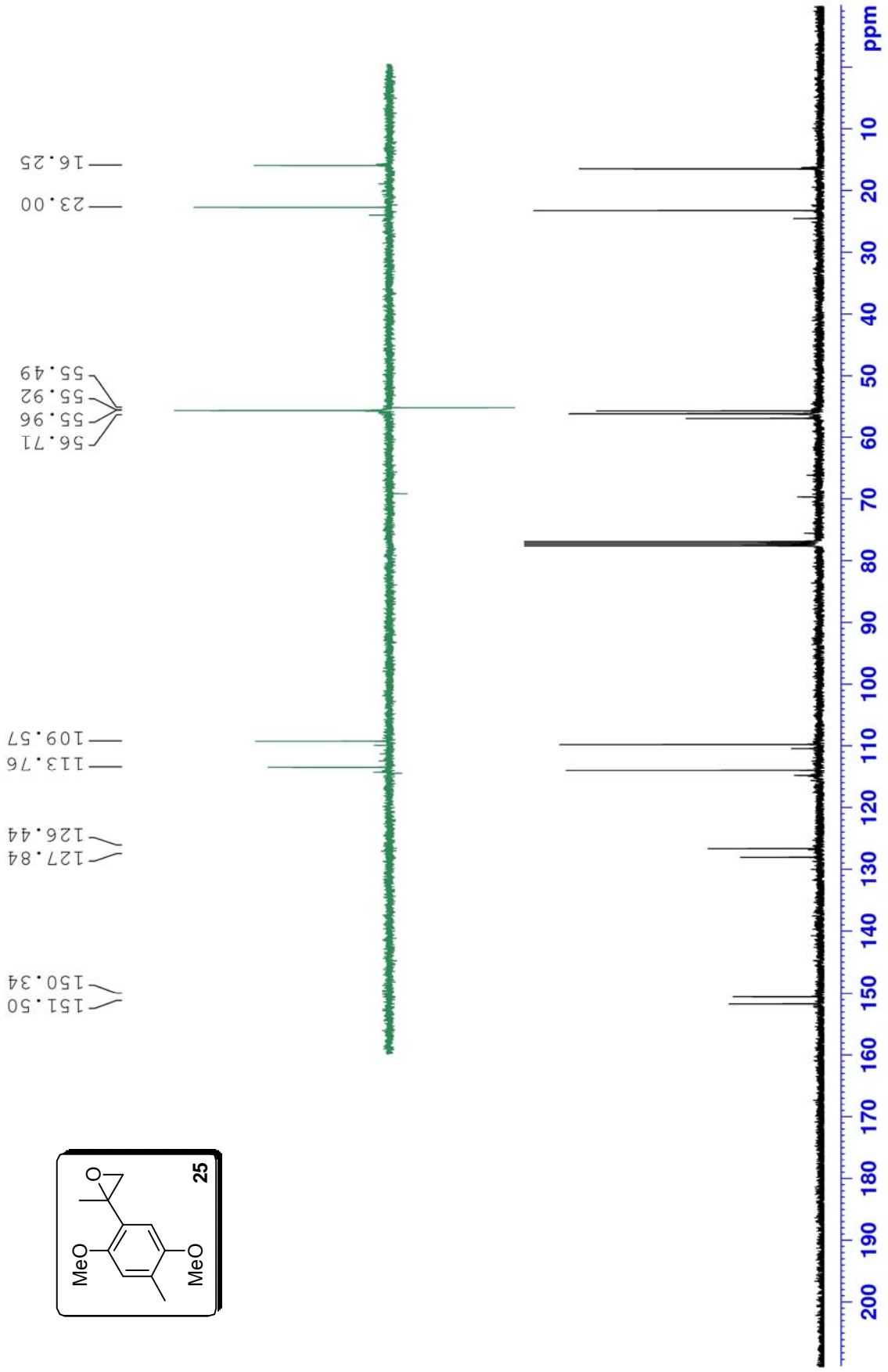
ANEXO Q

Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (**25**)

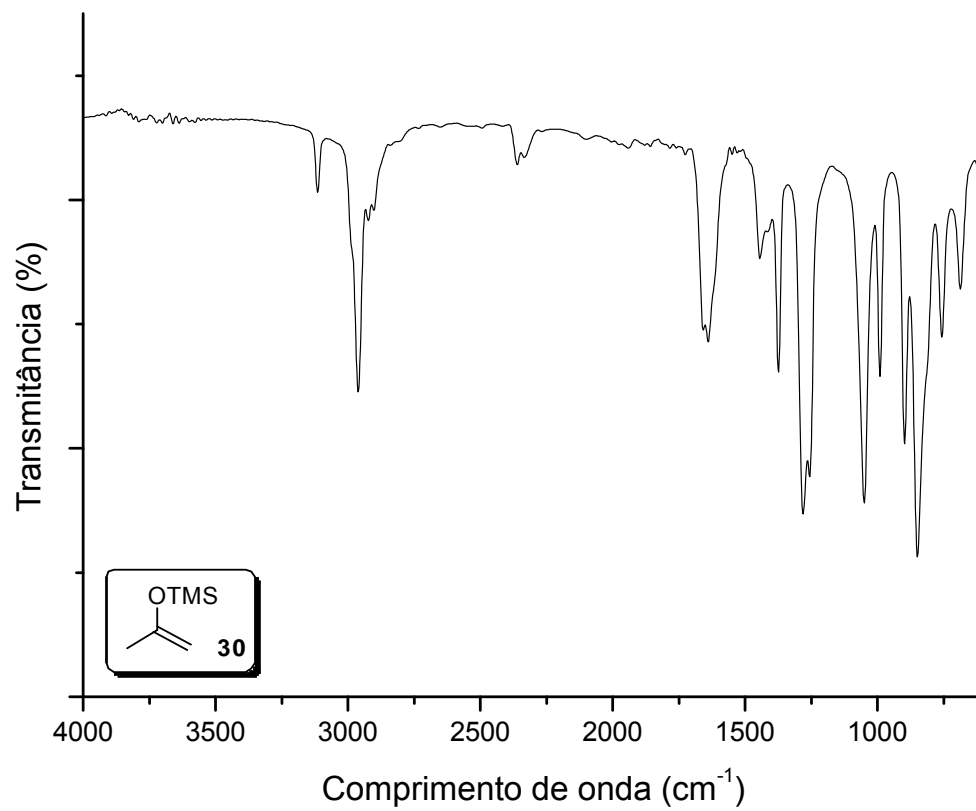


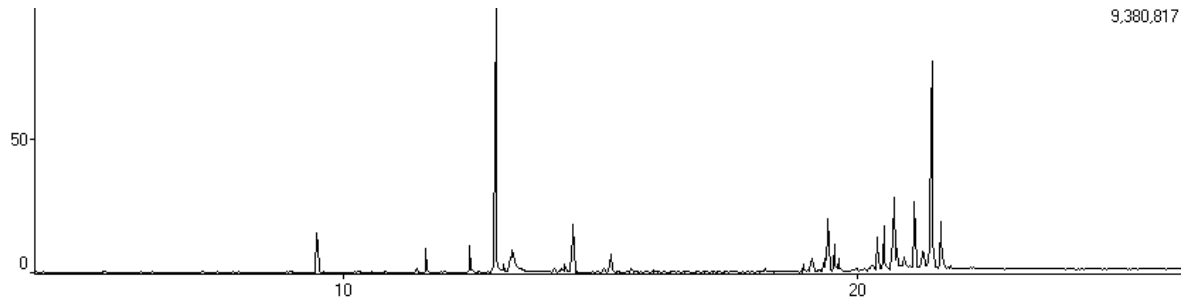
ANEXO R

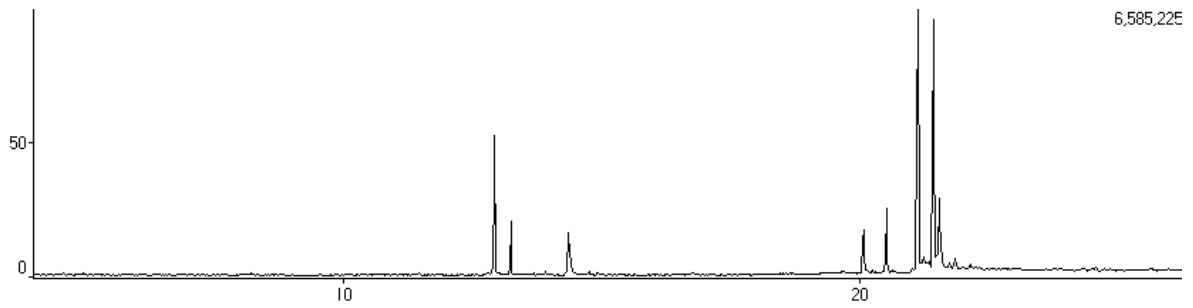
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 400 MHz) e DEPT 135° da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (**25**)



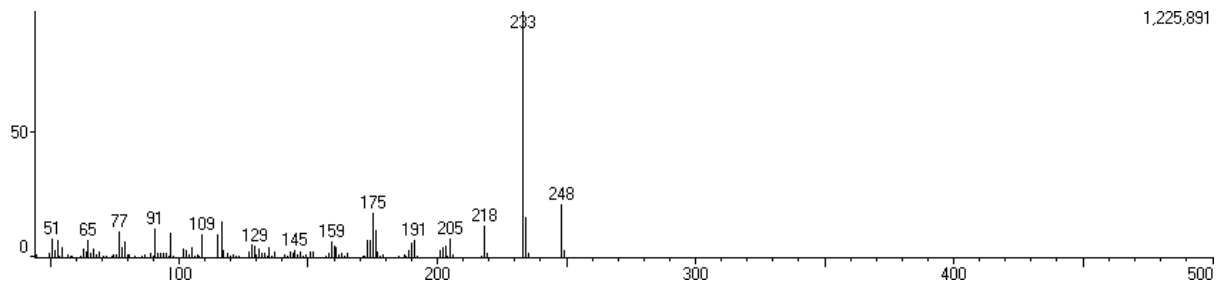
ANEXO S

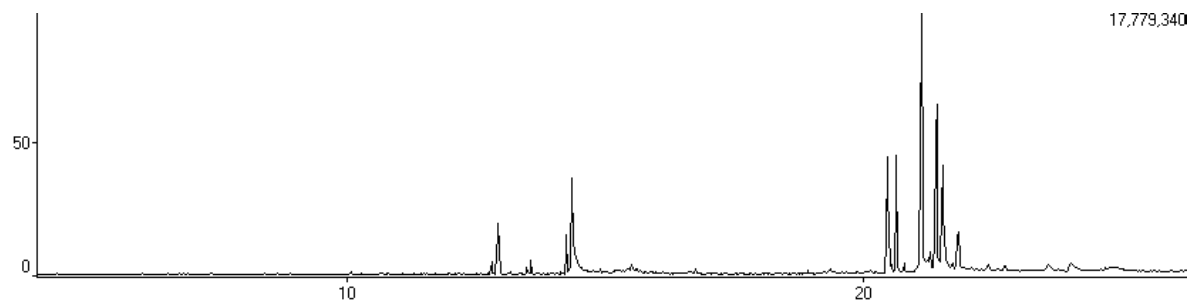
Figura 20 - Espectro no IV do 2-(trimetilsiloxi)propeno (**30**)

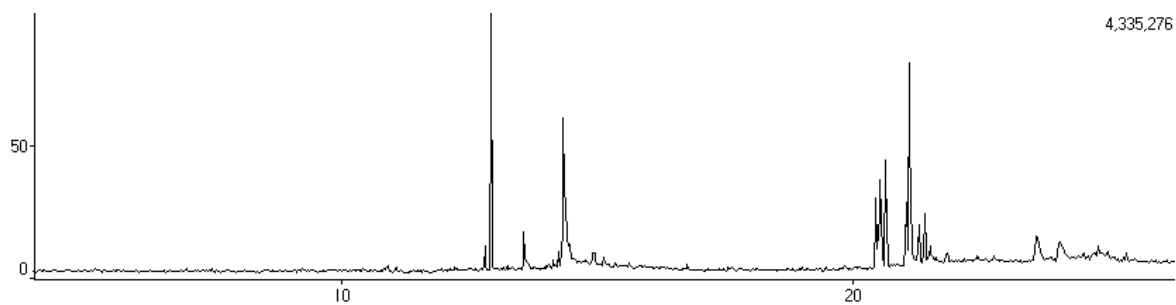
ANEXO T**Figura 21** - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 1)

ANEXO U**Figura 22** - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 2)

ANEXO V

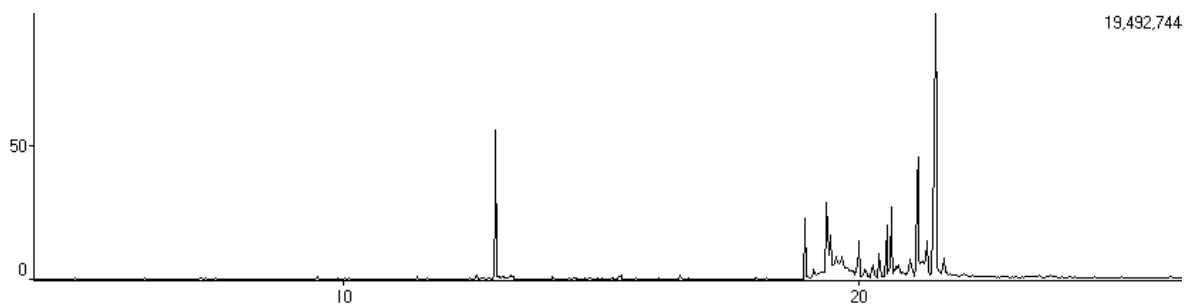
Figura 23 - Espectro de massas do produto com m/e 248 de t_{ret} 14,3 s

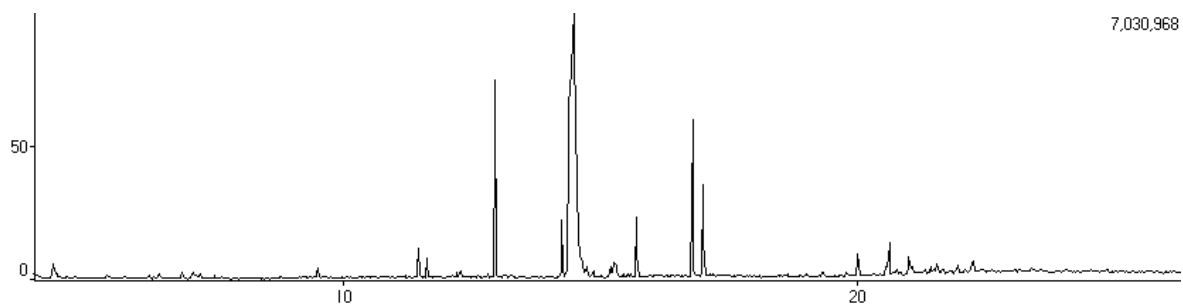
ANEXO W**Figura 24** - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 3)

ANEXO X**Figura 25** - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 4)

ANEXO Y

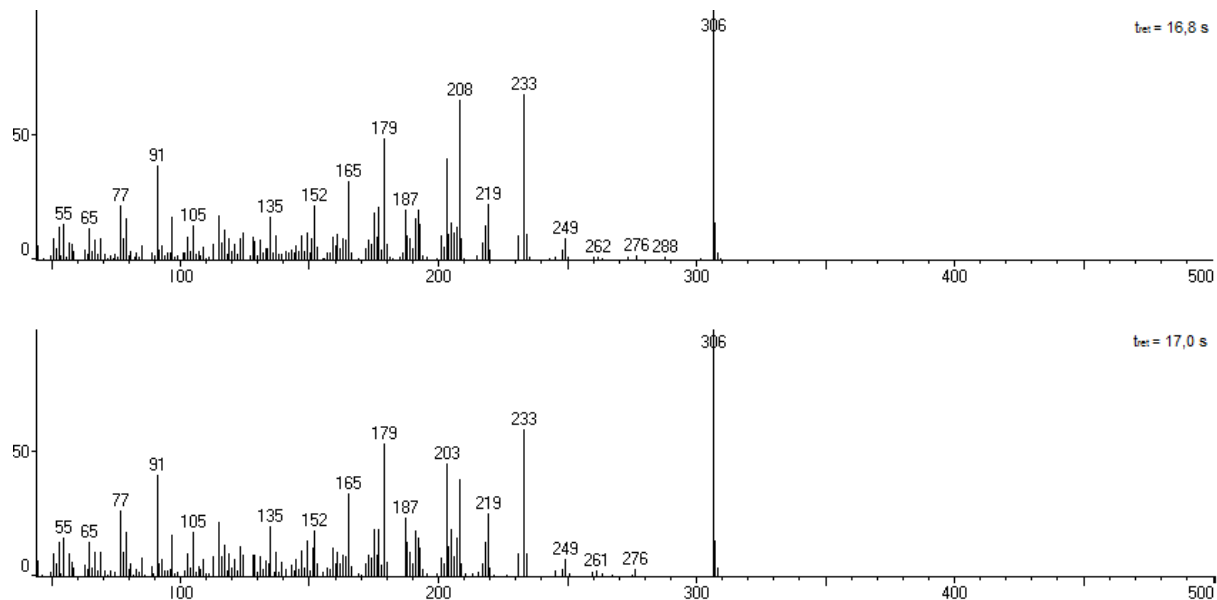
Figura 26 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 5)

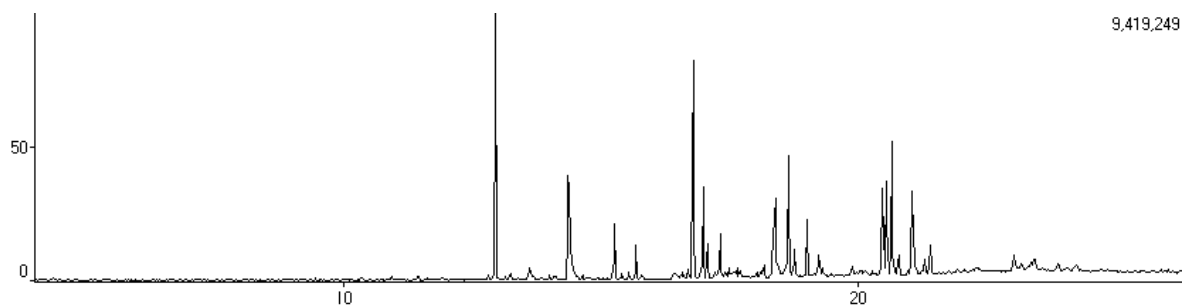


ANEXO Z**Figura 27** - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 6)

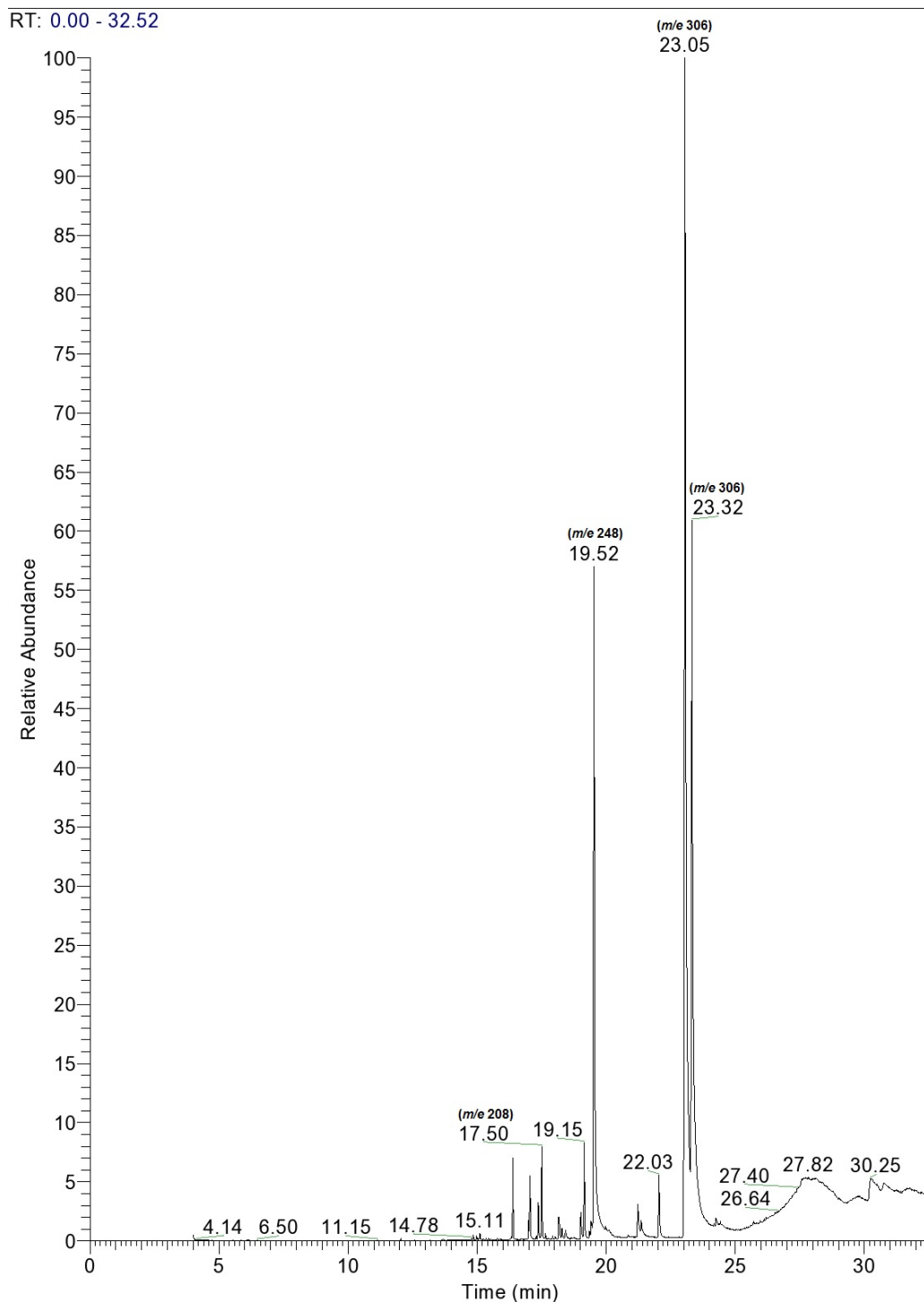
ANEXO AA

Figura 28 - Espectros de massas dos isômeros de m/e 306 de t_{ret} 16,8 s e 17,0 s (Tabela 2, Entrada 6)

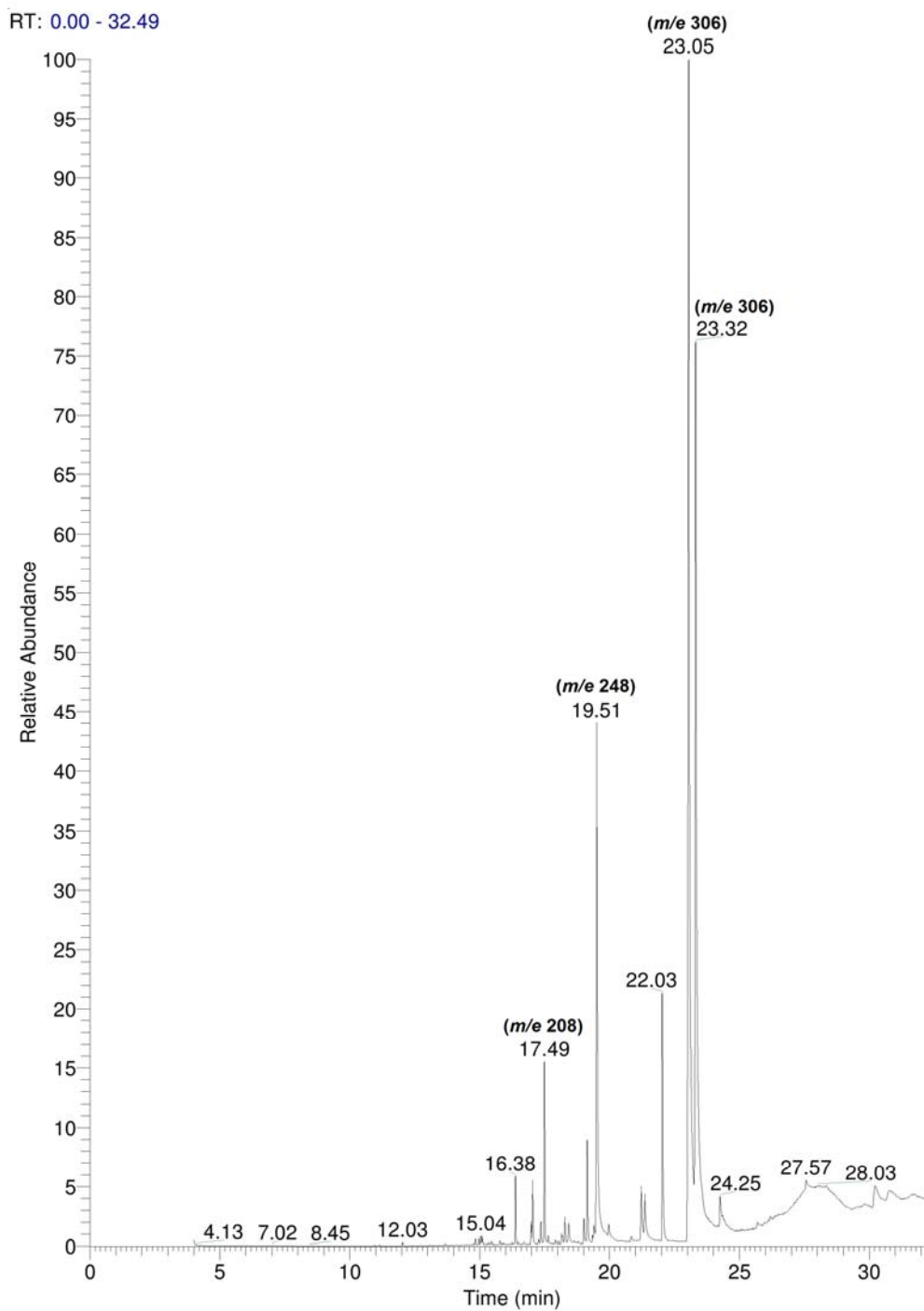


ANEXO AB**Figura 29** - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 7)

ANEXO AC

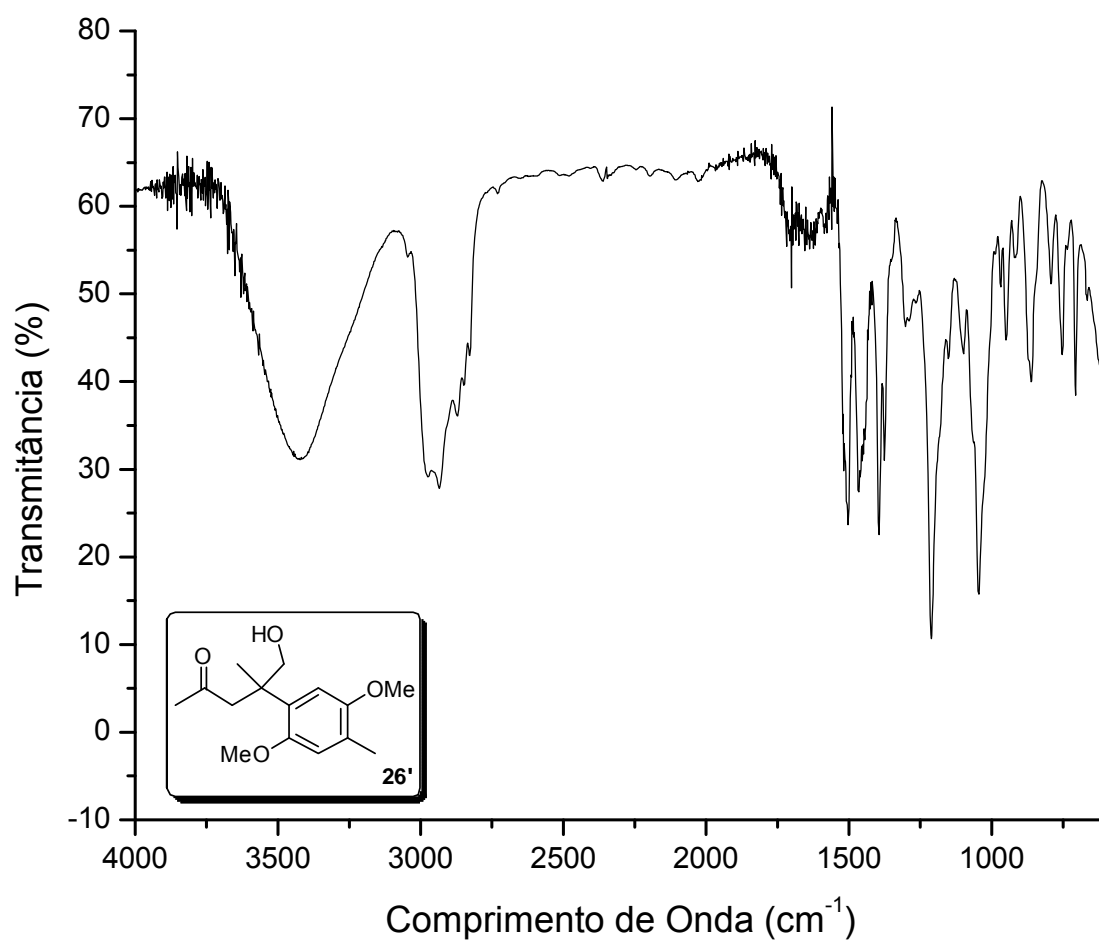
Figura 30 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2 Entrada 8),

ANEXO AD

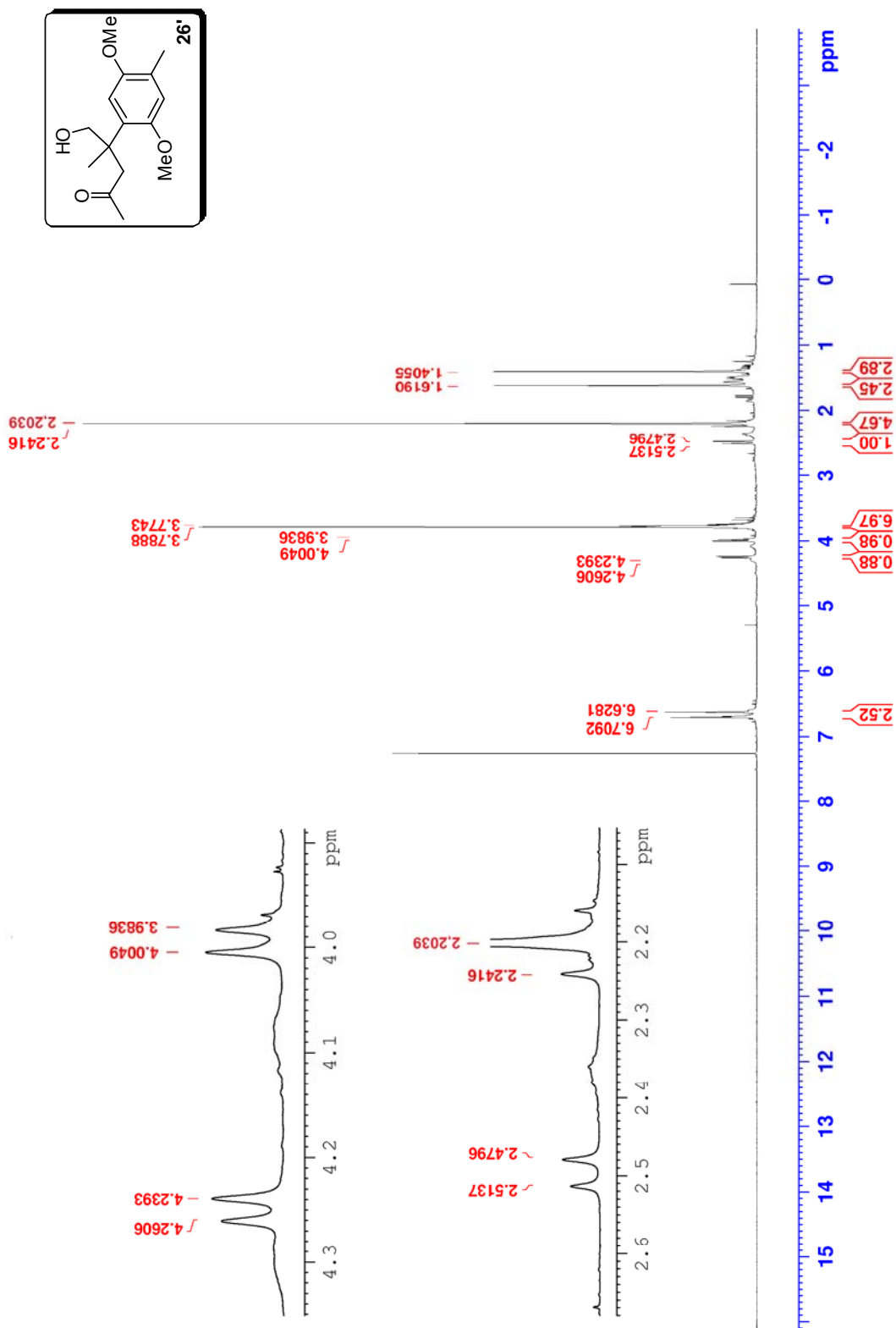
Figura 31 - Cromatograma (CG) da reação de abertura do epóxido **25** (Tabela 2, Entrada 9)

ANEXO AE

Figura 32 - Espectro no IV de 26'



ANEXO AF

Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **26'**

ANEXO AG

Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 400 MHz), DEPT 135° e DEPT 90° de 26'