



SÍNTESE DA ENT-ISOAGATOLACTONA

Gianfranco Brendolan

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. EDMUNDO ALFREDO RÚVEDA

CAMPINAS

1981

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

O trabalho desta tese foi elaborado
sob orientação do Prof. Dr. Edmundo
Alfredo Rúveda.

Aos meus pais e irmãos
pelo apoio e incentivo
fazendo com que pudes-
se terminar esta tese,
e à Silvia, pelo apoio
e paciência.

Quando tiverdes iniciando um trabalho e este não corresponder à vossas expectativas, não pareis pois uma obra truncada longe à de ser útil ao progresso da ciência.

Gravei em vossos espíritos todos os fenômenos que se passam sob vossos olhos.

GEBER (Sec. VII)

Í N D I C E A N A L Í T I C O

	Página
Índice Analítico	I
Agradecimentos	IX
Símbolos e Abreviações	XI
Resumo	XII
Abstract	XIII
- Introdução	1
A - Sesquiterpenos	3
B - Diterpenos	8
C - C-21. Furanoterpenos	9
D - Sesterpenos	14
I. A síntese da <u>ent</u> - isoagatolactona (66) partindo do isocopalato de metila (67)	19
II. A síntese do isocopalato de metila (67), a substân- cia de partida	19
III. A funcionalização da metila alílica da teoria a rea- lidade	22
III.1. A funcionalização da metila alílica C-16 do isocopa- lato de metila e derivados usando dióxido de se- lênio	22

III.2. Fotooxigenação: uma reação onde a luz tem papel primordial	32
Parte experimental	53
A - Isolamento	55
I. Obtenção da fração ácida do óleo de copaiba	56
II. Isolamento da fração ácida	57
III. Descrição dos compostos isolados da fração ácida do óleo de copaiba	58
Espectros dos compostos isolados do óleo de copaiba	60
RMN ¹ H do ácido copálico	60
EM do ácido copálico	60
IV do ácido copálico	61
RMN ¹ H do ent-3-acetato -labd-8(20),13-dien-15-oico(3-acetato).	62
EM do 3-acetato	62
IV do 3-acetato	63
RMN ¹ H do ácido ent-agático	64
EM do ácido ent-agático	64
IV do ácido ent-agático	65
RMN ¹ H do ent-3-hidroxi-labd-8(20),13-dien-15-oico (3-hidroxi)	66
EM do 3-hidroxi	66
IV do 3-hidroxi	67

B.I. Síntese do isocopalato de metila	69
1 - Reação do ác. compálico com M_2SO_4 e MeOH	69
2 - Reação de esterificação do ác. copálico com $BF_3 \cdot OEt_2$	69
3 - Reação de ciclização do produto da reação ante- rior	70
4 - Reação de redução de <u>67</u> com $LiAlH_4$	71
5 - Reação de acetilação do isocopalol	72
 Espectros dos compostos da síntese do isocopalato de metila	 73
RMN^1H do bruto da reação de <u>68</u> com H_2SO_4 e MeOH. . .	73
RMN^1H do bruto da reação de <u>68</u> com $BF_3 \cdot OEt_2$	74
RMN^1H do isocopalato de metila	74
RMN^1H do isocopalol.	75
EM do isocopalol	75
IV do isocopalol	76
RMN^1H do Acetato do isocopalol	77
EM do Acetato do isocopalol	77
IV do Acetato do isocopalol	78
 B.II.1. Via dióxido de selênio	 79
M.1. Reação de oxidação da metila alílica do α -pineno com dióxido de selênio	 79

1. Reação do isocopalato de metila com dióxido de selênio	79
2. Reação do isocopalato com dióxido de selênio. . .	80
M.2. Preparação do clorocromato de piridina. . . .	80
M.2.a. Reação de oxidação do mentol com CDD.	81
3. Reação de oxidação do hemi-cetal (<u>87</u>) com clorocromato de piridina	81
4. Reação do acetato do isocopalol com dióxido de selênio	82
5. Reação de oxidação com MnO_2 do produto da reação anterior	82
Espectros dos compostos da reação com dióxido de selenio	83
RMN ¹ H do mirtenol (<u>77</u>)	83
IV do composto <u>77</u>	84
RMN ¹ H do bruto da reação de <u>67</u> com SeO_2	85
RMN ¹ H do bruto da reação de <u>85</u> com MnO_2	85
IV do bruto da reação de <u>85</u> com MnO_2	86
RMN ¹ H do hemi-cetal (<u>87</u>)	87
IV do composto <u>87</u>	87
RMN ¹ H da ent-isoagatolactona obtida por oxidação com CCP	88

EM do composto <u>87</u>	88
IV de <u>66</u> obtido por oxidação com CCP	89
B.II.2. Via fotooxigenação	90
B.II. Síntese da enântio-isoagatolactona	90
1. Fotooxigenação do isocopalato de metila em piri dina	90
2. Reação de redução dos hidroperóxidos	90
3. Fotooxigenação do isocopalato de metila em aceta to de etila e etanol	92
4. Redução dos hidroperóxidos com trifenilfosfina	92
5. Reação de hidrólise e lactonização do composto <u>97</u>	93
6. Reação de redução do anel lactônico	94
M.3. Reação de oxidação do álcool cinâmico a aldeído cinâmico com MuO_2	94
7. Reação de oxidação do álcool alílico	95
Espectros dos compostos da fotooxigenação e síntese do composto <u>66</u>	96
RMN^1H do bruto da fotooxigenação	96
RMN^1H do 12 β -ol-13-en-isocopalano-15-oato de metila (102).	97

EM do composto (<u>102</u>)	97
IV do composto <u>102</u>	98
RMN ¹³ C da mistura de hidroperoxido	99
RMN ¹³ C do composto <u>102</u>	100
RMN ¹ H da 12-ona-13-en-isocopalano-15-oato de metila (<u>98</u>)	101
EM do composto (<u>98</u>)	101
IV do composto <u>98</u>	102
RMN ¹³ C do composto <u>98</u>	103
RMN ¹ H do 12β-ol-13(16)-en-isocopalano-15-oato de me- tila (<u>97</u>)	104
EM do composto <u>97</u>	104
IV do composto <u>97</u>	105
RMN ¹³ C do composto <u>97</u>	106
RMN ¹ H do composto <u>105</u>	107
EM do composto <u>105</u>	107
IV do composto <u>105</u>	108
RMN ¹³ C do composto <u>105</u>	109
RMN ¹ H 10 OMH ₂ do 15,16-diol-12-en-isocopalano (<u>106</u>) . .	110
RMN ¹ H do composto <u>106</u>	111
EM do composto <u>106</u>	111

IV do composto <u>106</u>	112
RMN ¹³ C do composto <u>106</u>	113
RMN ¹ H da ent-isoagatolactona (<u>66</u>)	114
EM do composto <u>66</u>	114
IV do composto <u>66</u>	115
RMN ¹³ C do composto <u>66</u>	116
 B.II.3. Via cloreto de Paládio	 117
1. Reação do isocopalol com cloreto de paládio. . . .	117
RMN ¹ H do bruto da reação de <u>83</u> com PdCl ₂	118
C.G. do bruto da reação de <u>83</u> com PdCl ₂	119
C.G. Isocopaladieno (<u>109</u>)	120
C.G. Isocopalol (<u>83</u>)	121
C.G. Mistura, bruto da reação de <u>83</u> com PdCl ₂ mais isocopaladieno (<u>109</u>)	122
C.G. Mistura, bruto da reação de <u>83</u> com PdCl ₂ mais composto <u>83</u>	123
C.G. Fração menos polar da placa preparativa da rea- ção de <u>83</u> com PdCl ₂	124
C.G. Mistura da fração apolar com <u>109</u>	125
C.G. Ent-isoagatolactona (<u>66</u>)	126
RMN ¹ H do composto <u>109</u>	127

EM do composto <u>109</u>	127
IV do composto <u>109</u>	128

B.III. Outras reações

1. Redução da cetona (<u>98</u>) com NaBH_4 (<u>104</u>)	129
2. Reação de hidrogenólise	130
RMN ¹ H do 12 -ol-13-en -isocopalano-15-oato de metila (<u>104</u>)	131
IV do composto <u>104</u>	132
RMN ¹³ C do composto <u>104</u>	133
RMN ¹ H do bruto da hidrogenólise da mistura dos compos tos <u>102</u> e <u>104</u>	134
C.G. isocopalano-15-oato de metila	135
C.G. da Fr.5 da coluna de hidrogenólise	136
C.G. da mistura da Fr. 5 mais padrão	137
C.G. da mistura da Fr. 6 mais padrão	138
C.G. da Fr. 6 da coluna de hidrogenólise	139
Bibliografia	140

AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu agradecimento:

- Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Ruveda, pela dedicada orientação, segurança e formação científica transmitida, com todos os rigores necessários na elaboração de um trabalho científico.
- Ao CNPq pela ajuda financeira e ao Instituto de Química da UNICAMP pela possibilidade de trabalho para que esta tese pudesse ser elaborada.
- A Profa. Dra. Anita Morsaioli, Prof. Luzia Koike, pela paciência na obtenção dos espectros de RMN¹³C e ao Prof. Dr. Fred Y. Fujiwara pelos RMN¹H 100 MHz.
- Ao Prof. Lawrence Nilsen, Prof. Connie Kascheres, Prof. Roberto S. Camargo e Eduardo Moreno pela obtenção dos espectros de massa (Finirigan 1015 S/L e Mat. 311A).
- Ao Prof. e amigo Nelson Frighetto, pelas análises elementares efetuadas na Rhodia.
- Ao Prof. Francisco Reis pelo apoio na conclusão da tese.

- Ao Prof.Dr. Aderbal de Farias Magalhães pela correção e valiosos comentários e também por ser assumido a presidência da banca de tese por motivos de viagem do Prof. Dr. Edmundo Alfredo Ruveda.
- Ao Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura, em especial por todo apoio desde quando comecei até a conclusão da tese e também pelas valiosas sugestões.
- Ao Prof. Dr. Lauro Barato pela leitura de parte da tese e sugestões.
- Aos colegas Carmem, Domingos, Angela, Maria Helena, Lúcia, Marçal e Rosa pelo estímulo e colaboração.
- E a todos aqueles que direta e indiretamente colaboraram, na realização deste trabalho.

SIMBOLOS E ABREVIACÖES

Ac	- Acetato
CCD	- Cromatografia em Camada Delgada
CCP	- Clorocromato de Piridina
C.G.	- Cromatografia Gasosa
E.	- Espectro
E.M.	- Espectro de Massa
I.V.	- Infravermelho
J	- constante de acoplamento
M ⁺	- ion molecular
max	- máximo
m/e	- relação massa/carga
p.f.	- ponto de fusão
ppm	- parte por milhões
RMN	- Ressonância Magnética Nuclear
α, β	- efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional
γ	- efeito ou posição relativa a um grupo funcional
δ	- deslocamento químico em ppm
b	- largo
s	- singleto
dd	- duplo dubleto
m	- multipletto
oc	- octeto
$W_{\frac{1}{2}}$	- largura do sinal a meio altura.
t	- triplete.

RESUMO

A isoagatolactona (24), um diterpeno natural com estrutura singular, foi isolado por Minale et al¹¹ da esponja Spongia officinalis.

Partindo do isocopalato de metila, obtido do ácido copálico, efetuamos a síntese de seu anantiomero (66) por meio da funcionalização do carbono-16.

Para isto foi usado como meio de funcionalização o dióxido de selênio, a fotooxigenação e a reação com cloreto de paládio II, sendo que dos três métodos o que melhores resultados apresentou foi o da fotooxigenação.

A ent-isoagatolactona apresentou os dados espectrocópicas semelhantes ao composto natural divergindo apenas no valor da rotação óptica que apresentou sinal invertido.

ABSTRACT

The syntheses of the enantiomer of isoagatholactona(24) , a very interesting natural diterpen from marine invertebrate Spongia of-ficinallis, was carried out using the methyl isocopalate (67) with belongs to the copalic acid (68) by functionalization of carbon-16.

In view, many different methods were used like selenium dioxide, palladium chloride and photooxygenation, but the best results were formed with the photooxygenation.

We obtained ent-isoagatholactona (66) which presented all the spectrosopic data similar to the isoagatholactona, except the optical activity which is the opposite of the natural product originally isolated by Minale et al¹¹ .

INTRODUÇÃO

O mar ocupa três quartos da superfície do planeta terra e, nele encontra-se a maior variedade de animais e vegetais. Mesmo assim, a química de produtos naturais negligenciou durante muito tempo o estudo de algas, esponjas, moluscos, etc., e tem se dedicado ao estudo dos organismos terrestres como plantas, fungos e bactérias.

Nas últimas décadas o estudo dos produtos marinhos tem aumentado de uma maneira vertiginosa, na procura de substâncias que tenham atividade biológica. Isto fez com que a química dos produtos marinhos tivesse um grande avanço com a dedicação de vários grupos de pesquisa, que passaram a analisar além da composição química dos seres, a ecologia marinha.

Dentre os seres marinhos existem as esponjas que são os animais multicelulares mais primitivos, pertencem ao filo Porífera, e por isto tem despertado um grande interesse. Quanto à sua classificação as esponjas se dividem em 3 classes¹ que são: Calcárea, Hexactinellida e Demospongiae.

CALCÁREA: esta classe compreende esponjas com esqueletos feitos basicamente de espículas de carbonato de cálcio. São poucas, exclusivamente marinhas, e vivem da região da linha média da maré até uma profundidade de 200 m., sendo que algumas podem chegar a profundidade de 800 m.

Exemplos: Leucosolemia, Sycon, Grantia, Clathroneia, Leucettas.

HEXACTINELLIDA: esta classe compreende as esponjas que apresentam esqueletos feitos de espículas siliciosas (hexactinal) e

cârecem de espongina, vivem no mar a uma profundidade que varia de 25 m até 8500 m.

Exemplos: Hexactinella, Aphrocalistes, Farrea, Dactylocalyx , Pheronema, Hyalonema.

DEMOSPONGIDAE: Esta classe compreende esponjas que apresentam espículas de silício com um a quatro raios, ou fibras de espongina podendo apresentar também ambos. Estas esponjas vivem na região da linha média da maré até uma profundidade de 5500 m.

Exemplos: Oscarella, Plakina, Geodia, Aplysilla, Spongia, Haliclona, Spongilla (esponja de água doce).

I - OS TERPENOS ISOLADOS DE ESPONJAS

Os terpenos encontram-se entre os compostos mais difundidos na natureza. São encontrados em plantas, fungos, insetos e animais marinhos.

Nos animais marinhos eles podem ser encontrados nas algas, celenteratos, moluscos e esponjas.

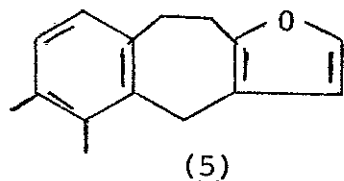
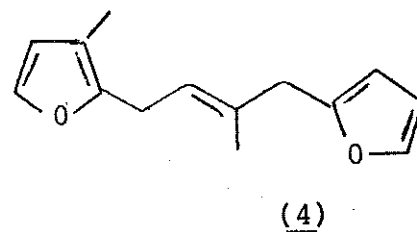
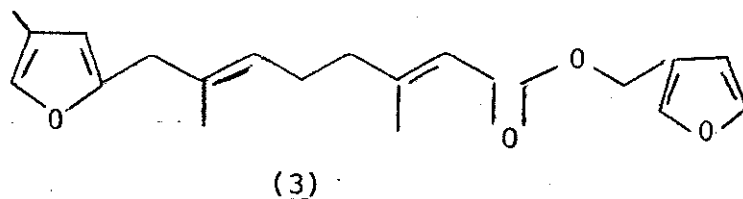
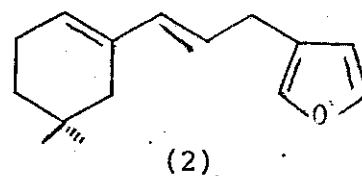
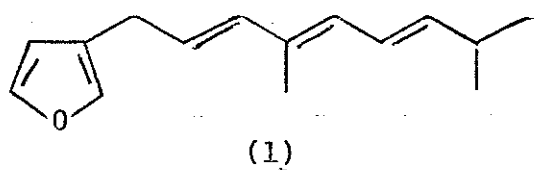
Os terpenos encontrados nas esponjas raramente encontram paralelo em estrutura daqueles isolados das plantas.

Nos terpenos isolados de esponja é muito comum que apresentem anéis furânicos, coisa que não é muito comum quando se trabalha com plantas principalmente. Nos compostos isolados de esponjas o anel furânico pode aparecer nos sesquiterpenos, nos diterpenos e também em compostos com 21 átomos de carbono que levam o nome de furanoterpenos-C-21 e apresentam cadeia linear.

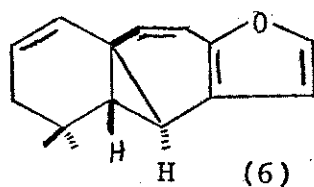
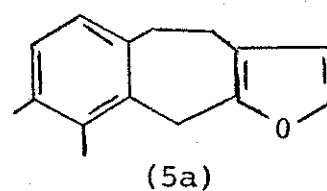
I.A. SESQUITERPENOS

Sesquiterpenos são substâncias naturais que apresentam 3 unidades de isopreno.

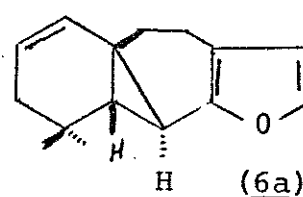
Um estudo químico da esponja Pleraplysilla spinifera^{2,3,4} permitiu o isolamento de seis novos furanosesquiterpenos, que foram isolados da fração benzeno-éter de petróleo, o dehidrodendrolasin (1), pleraplisillin-1 (2), o pleraplisillin-2 (3), o longifolin (4), o spiniferin-2 (5) e o spiniferin-1 (6).



ou



ou



Destes furanosesquiterpenos isolados da Pleraplysilla spini-fera o composto (1) é encontrado em maior proporção (5% da esponja seca) enquanto que o 3 aparece em uma pequena porcentagem (0,5% da esponja seca).

Para o spiniferin-2 e -1 tanto as estruturas 5 e 5a quanto a 6 e 6a respectivamente são compatíveis tanto do ponto de vista espectroscópico como biogenético² (fig. 1) partindo do cis-farnesil como precursor. A formação do anel dimetilciclohexano em 7 através da ciclização C-C envolvendo o grupo metila lateral da cadeia de polisopreno, também ocorre no pleraplisillin-1 (2).

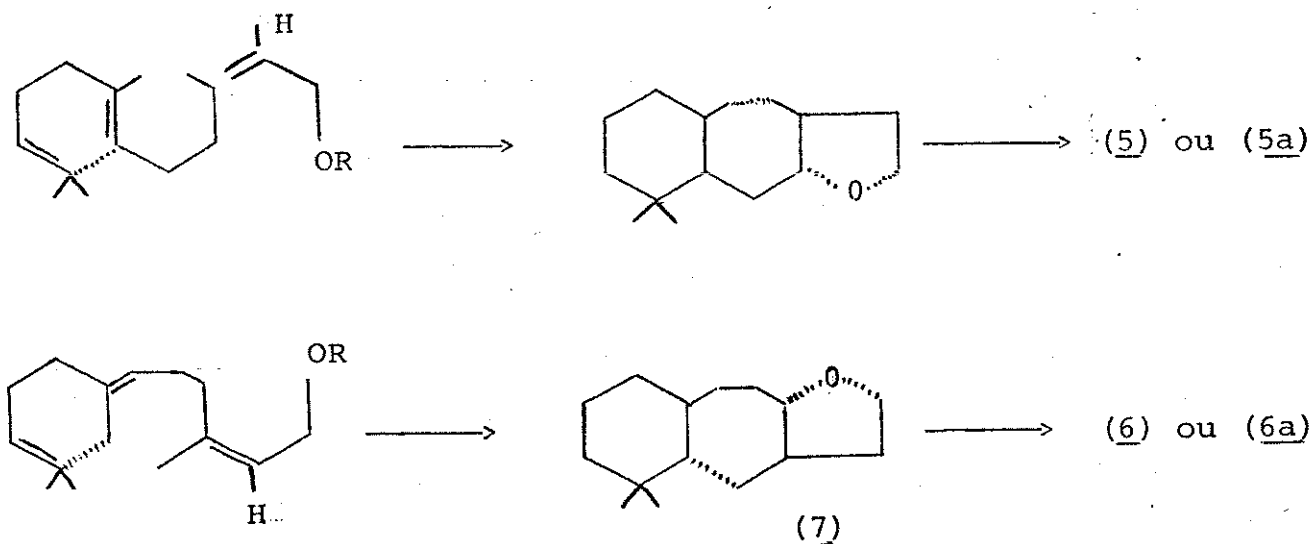
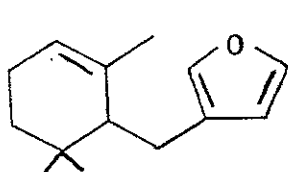
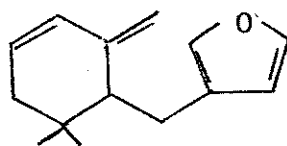
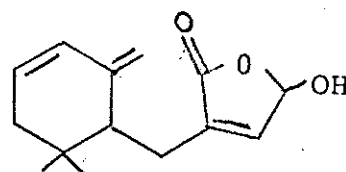
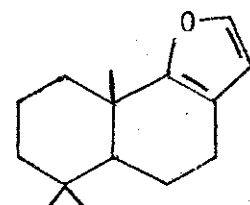
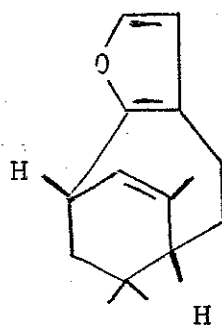
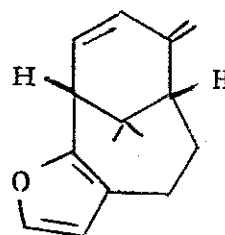
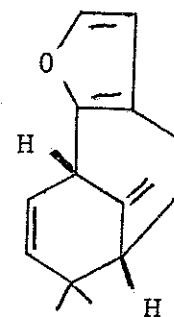
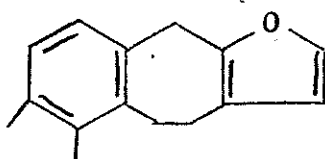
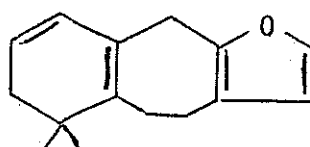
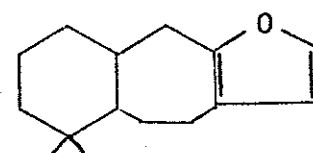


Fig. 1: Possível esquema biogenético para a formação de spiniferin-1 e -2.

O mesmo grupo que efetuou o estudo da Pleraplysilla Spinifera analisando o estrato cetônico da Disidea Pallescens^{5,6,7} (família Aplysillidae) isolou dez novos furanosesquiterpenos, tres do tipo monociclofarnesano, e os outros sete, fechados apresentando o anel furânico 2-3- dissustituído, que foram denominados de pallescensin-1 (8), pallescensin-2 (9), pallescensin-3 (10), pallescensin-A (11), pallescensin-B (12), pallescensin-C (13), pallescensin-D (14), pallescensin-E (15), pallescensin-F (16) e pallescensin-G (17).

(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)

Do ponto de vista biogenético, G. Cimino⁸ afirma que a formação dos pallescensins A-G teriam um precursor comum, o monociclofarnesil furano (18). A formação da ligação entre os carbonos C-15 e C-7, -8, -9, -10 e 14 leva a formação dos pallescensins A-G (fig. 2). A presença do monociclofarnesil nos compostos pallescensins-1 a -3 (8), (9) e (10) dá um certo suporte a esta hipótese.

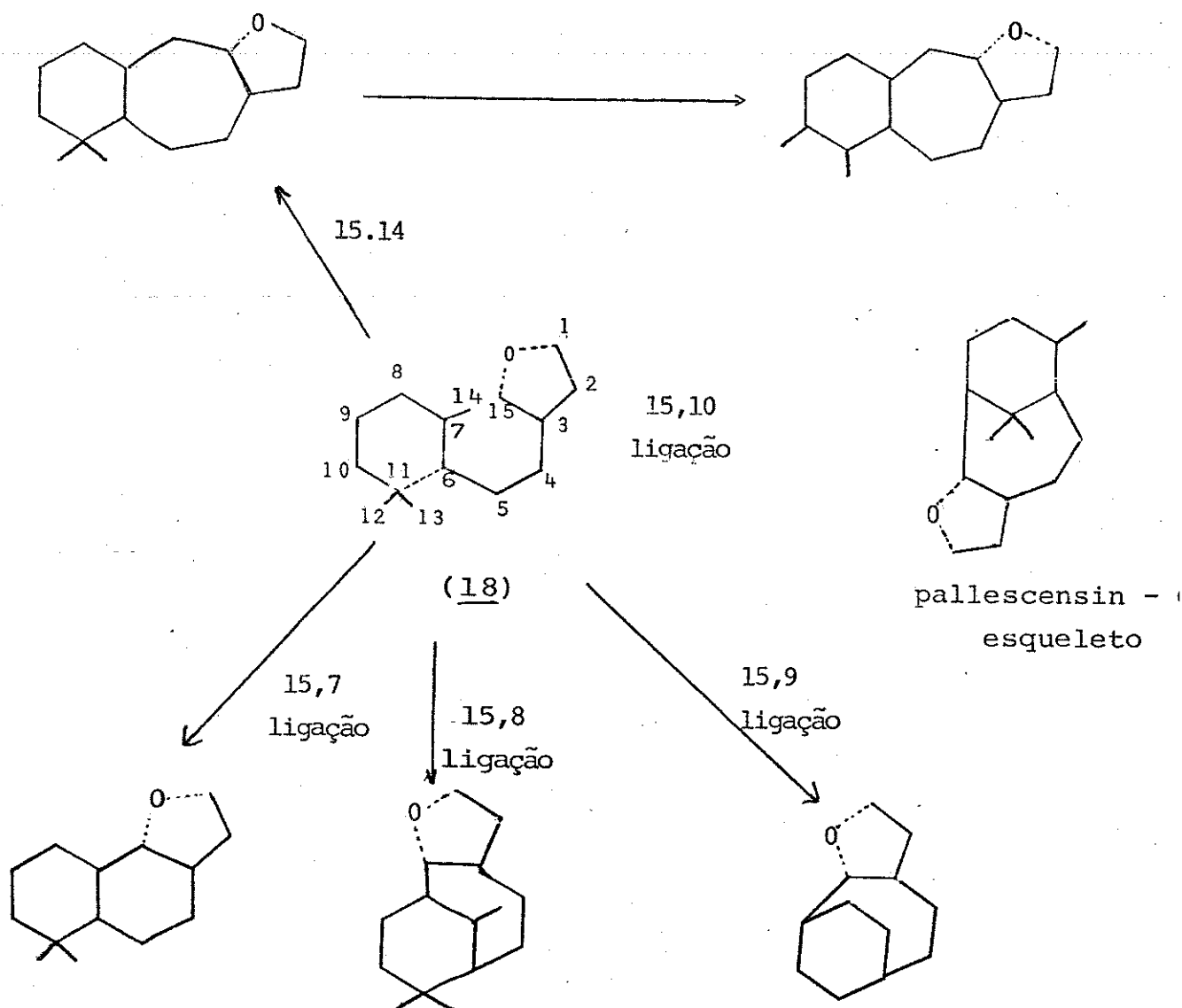
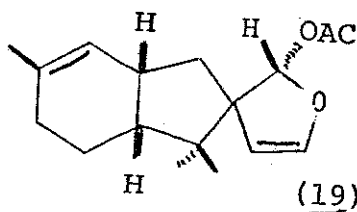
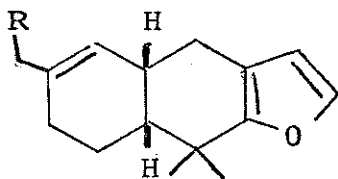


Fig. 2: Possível esquema biogenético para a formação dos pallescensins A-G.

Ainda estudando o gênero Disídea o grupo de Well⁹ isolou da esponja Disidea herbácea um novo sesquiterpeno do tipo spiro, o spirodisin (19) (0,3% isolado do extrato diclorometano).

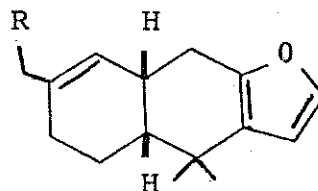


Um estudo mais minucioso sobre o gênero Disidea feito por Well et all¹⁰ (espécie coletada na Austrália) permitiu o isolamento de quatro novos sesquiterpenos furânicos, o furodisin (20) 0,3%, o furodisinin (21) 0,9%, o tiofurodisin acetato (22) 0,1% e o tiofurodisinin acetato (23) 2%. Sendo que os dois primeiros na fração diclorometano e os dois últimos na fração mais polar.



(20) R = H

(22) R = AcS



(21) R = H

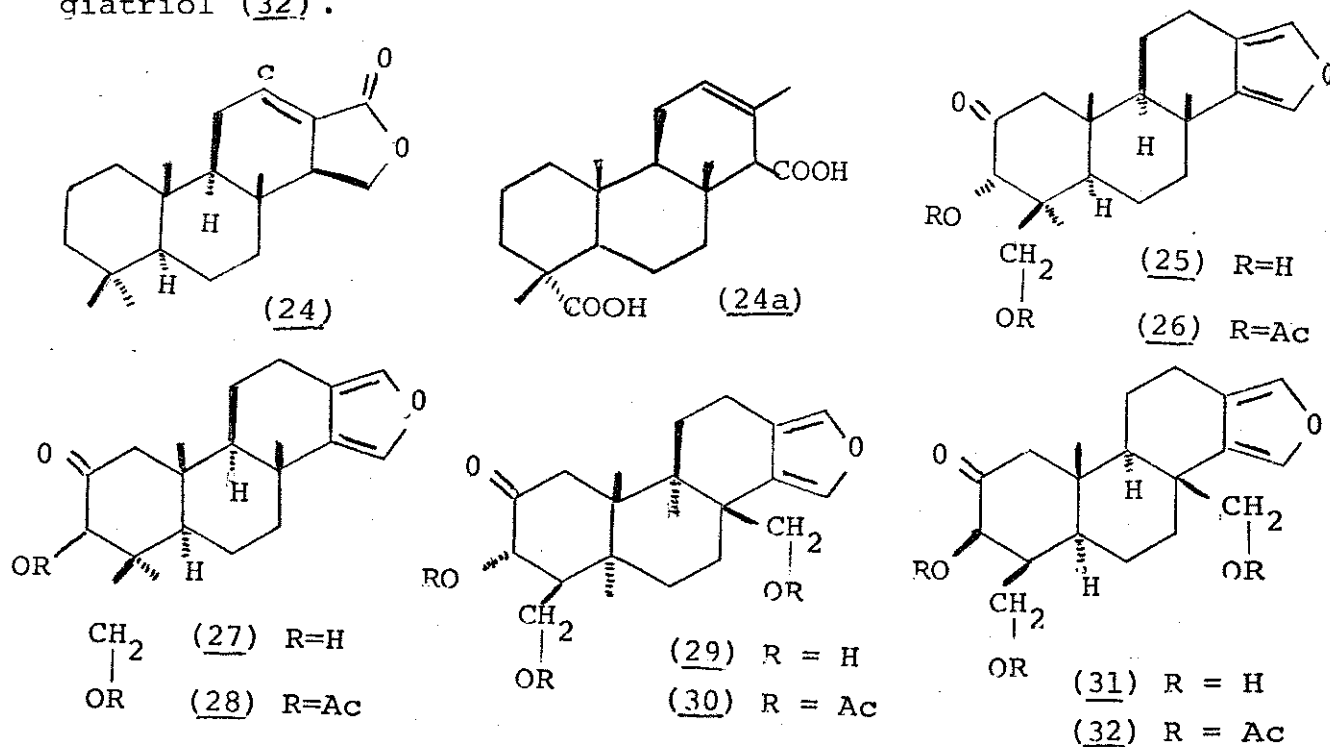
(23) R = AcS

I.B. DITERPENOS

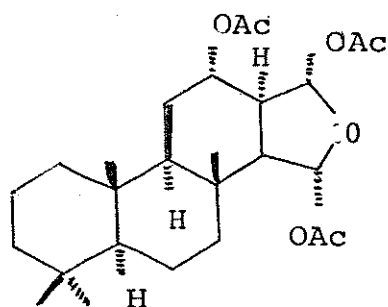
De todos os compostos encontrados em esponjas os diterpenos são os mais raros sendo constituídos de 4 unidades isoprênicas.

O primeiro diterpeno tricíclico de esponja foi a isoagatolactona (24) isolada por Minale et al¹¹ da Spongia officinalis coletada no Mediterrâneo, na Baía de Nápoles. A isoagatolactona foi o primeiro diterpeno que apresentou o esqueleto carbônico do ácido isoagático (24a).

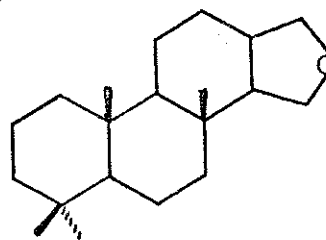
Posteriormente Well et al¹² analisando o gênero Spongia (espécies coletadas na Great Barrier Reef, Australia) isolou do extrato de diclorometano, mais oito diterpenos furânicos, o espongadiol (25), o diacetato do espongadiol (26), o epiespongadiol (27), o diacetato do epiespongadiol (28), o espongatriol (29), o triacetato do espongatriol (30), o epispongatriol (31), e o triacetato do epispongatriol (32).



Well et al¹³ estudando agora o extrato metanol/éter etílico de uma outra esponja a Aplysilla rósea (coletada na Nova Zelândia) isolou um novo diterpeno triacetilado o aplisilin (33), todos derivados do hidrocarboneto hipotético spongiano.



(33)



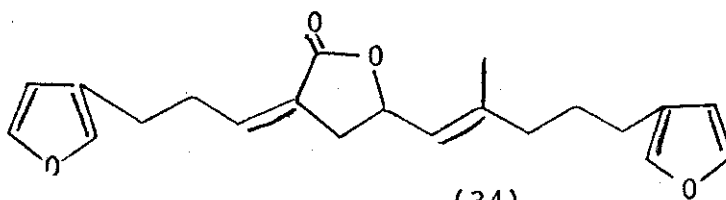
Spongiano

Acredito que com o atual interesse sobre os produtos marinhos novos diterpenos venham a ser isolados.

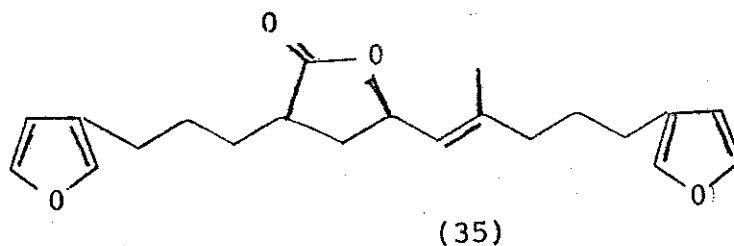
I.C. C-21 FURANOTERPENOS

Os furanoterpenos C-21 são compostos lineares que apresentam nas extremidades da cadeia anéis furânicos, são por isto considerados compostos com estruturas raras. Foram isolados pela primeira vez da esponja spongia nitens.

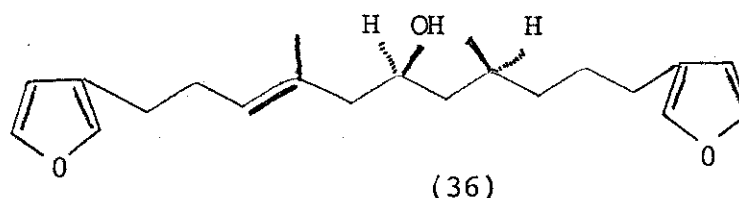
Desta espécie Minale et al¹⁴ isolaram o nitenin (34) e o dihidronitenin (35) como o menor constituinte.



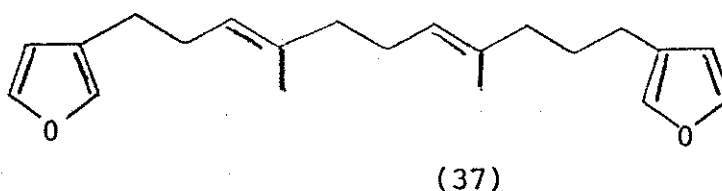
(34)

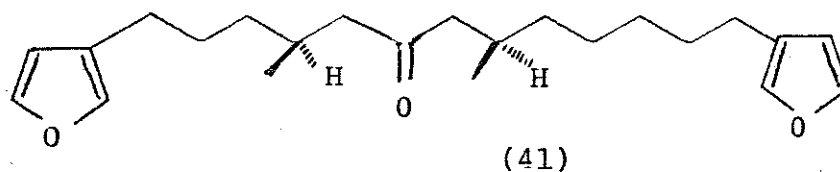
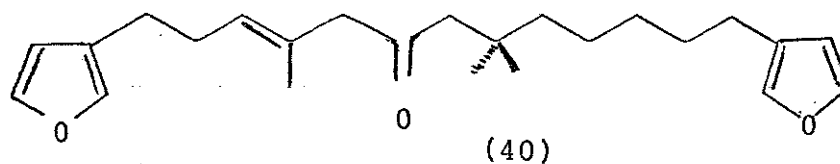
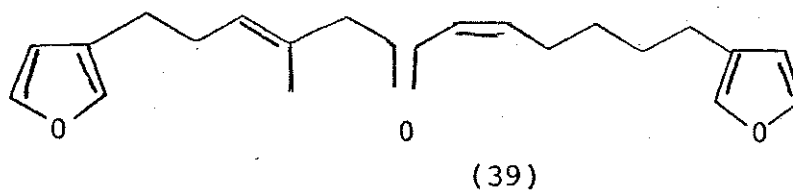
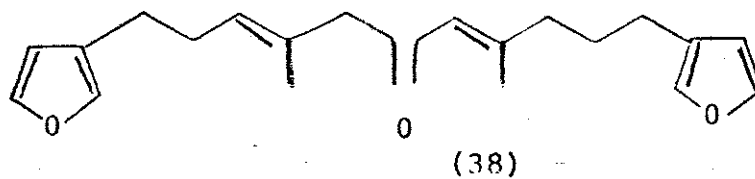


A investigação de outras duas espécies a Spongia officinallis a Hippospongia communis, ambas coletadas no Mediterrâneo, levou ao isolamento no extrato etanólico de um novo composto, o furospongín-1 (36)¹⁵ que apresenta uma estrutura semelhante a dos compostos (34) e (35).

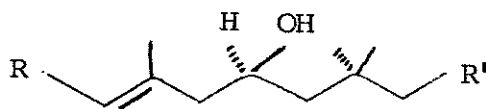
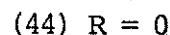
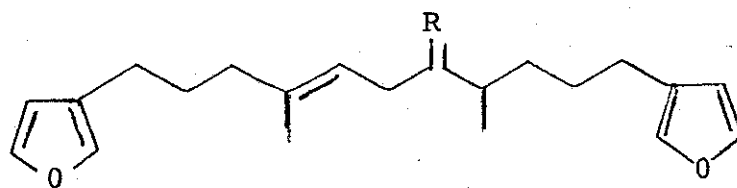
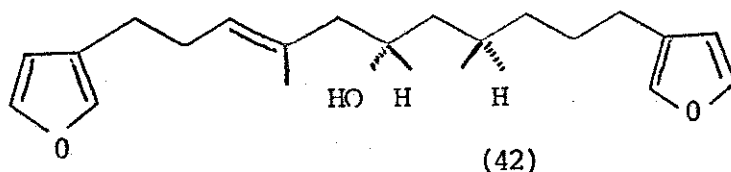


Uma análise mais detalhada do extrato da Spongia officinallis e da Hippospongia communis¹⁶ revelou a presença de mais cinco compostos furanoterpenos C-21 em menor quantidade quando comparados ao furospongín-1 (36), são eles, o anidrofurospongín-1 (37), furospongín-2 (38), o isofurospongín-2 (39), o dihidrofurospongín-2 (40) e o tetrahidrofurospongín-2 (41)

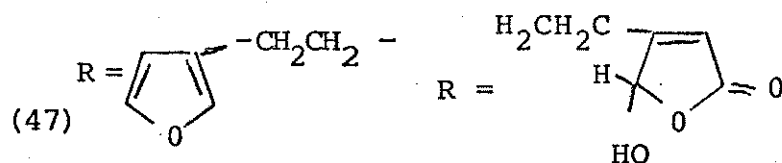
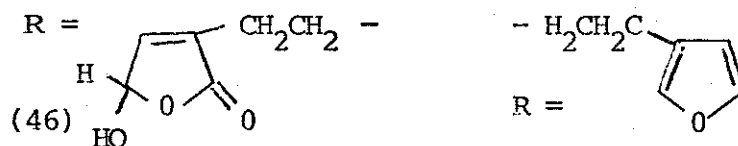
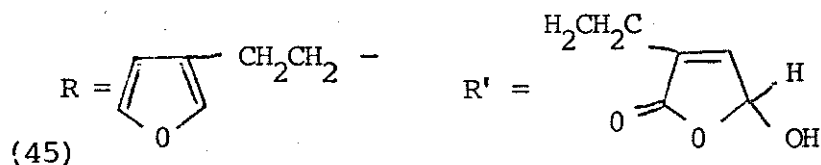


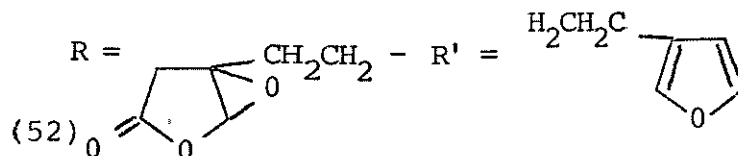
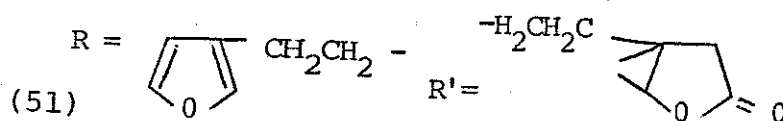
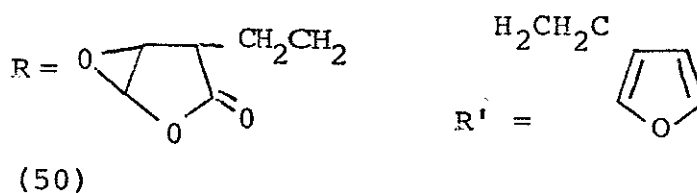
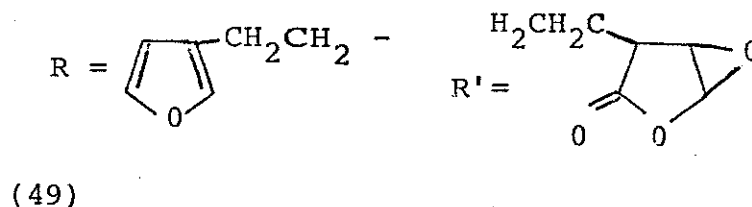
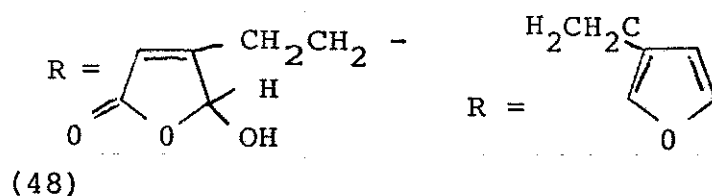


Well et al^{17,18} estudando o extrato éter de petróleo de uma espécie de Spongia Australiana, isolaram três novos furanoterpenos C-21 que foram denominados tetrahidrofuranospongia-1 (42), furo-spongenol (43) e a furospongenona (44), sendo que o composto 42 apresenta uma sensibilidade bem elevada quando exposto à luz ou ao ar.



Do extrato metanólico da Spongia officialis, Minale et al¹⁹ isolaram 4 monofuranoterpenos C-21, de estrutura correlacionada ao furospongina-1 (36)¹⁵, maior componente da esponja, apresentando um anel furânico modificado como um γ -hidroxi- α,β butanolide (45-48). Obteve também uma mistura de quatro outros mais polares, β,γ -epoxi butanolides.





Observando-se os compostos 45-48 e os 49-52 pode-se supor que os γ -hidroxi- α,β butanolides, provêm da decomposição dos γ - β -epoxi butanolides como mostra a fig. 3¹⁹.

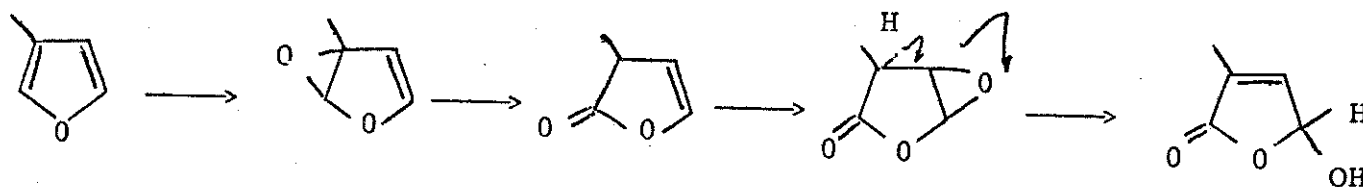
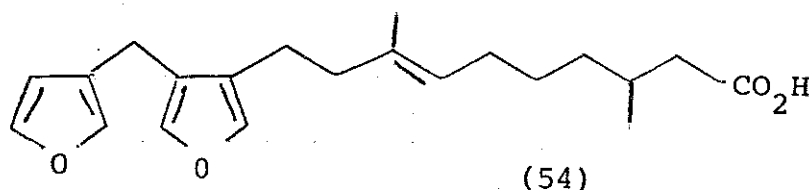
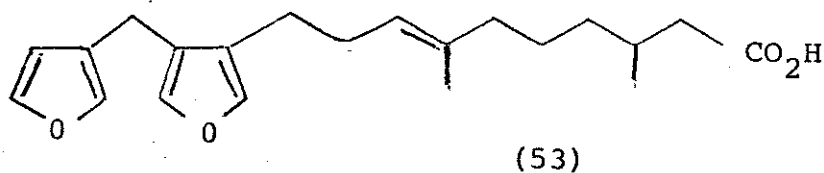


Fig. 3: Possível caminho biogenético dos γ -hidroxi- α,β butanolides

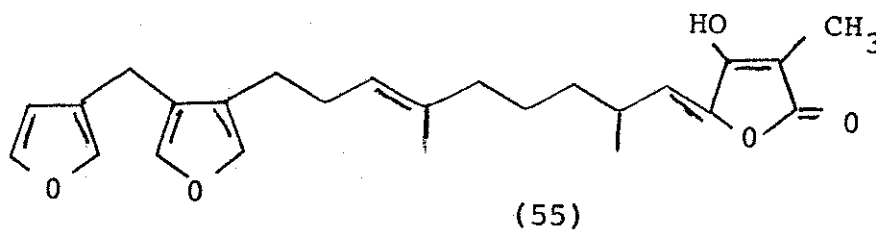
Um estudo detalhado da esponja Ircinia Oros²⁰ permitiu o isolamento de dois furanoterpenoides C-21 isoméricos o ircinin-3 (53) e o ircinin-4 (54) que apresentam estrutura estreitamente correlacionados com os ircinin-1 e -2 que são sesterterpenos.

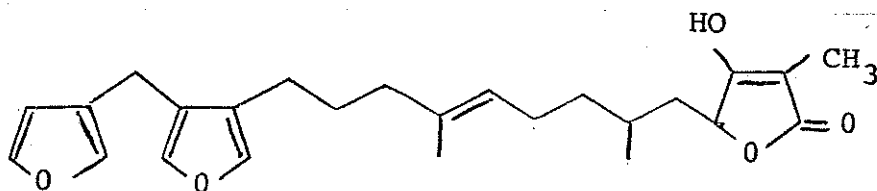


I.D. SESTERTERPENOS

Os sesterterpenos²¹ são compostos que apresentam um total de 25 átomos de carbono, ainda são pouco conhecidos hoje, devido sua raridade na natureza.

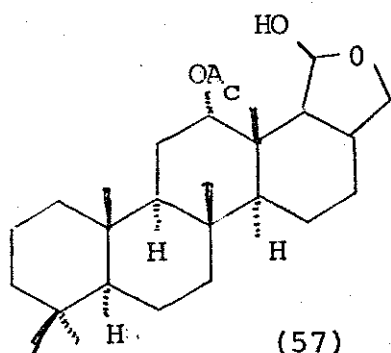
Embora sejam pouco conhecidos foram isolados das esponjas alguns exemplares como o ircinin -1 (55) e o ircinin -2 (56) da Ircinia Oros²² no extrato metanólico.



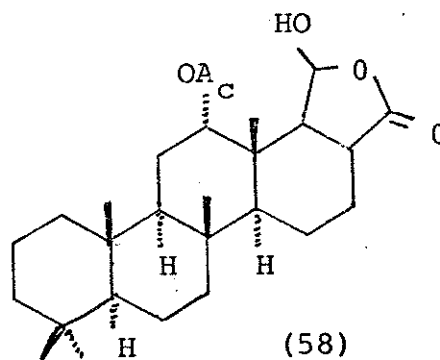


(56)

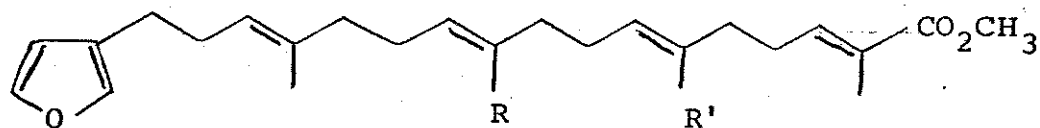
Da Spongia officinalis além da isoagatolactona (24) e dos furaoterpenos C-21 foram isolados três sesterterpenos²³⁻²⁴ que são: o desoxoscalarin (57) com estrutura estreitamente relacionada ao scalarin²⁵ (58), que foi isolado da Cacospongia scalaris, que é um sesterterpeno com esqueleto carbônico tetracíclico não usual, e os furospongín-3 (59) e -4 (60).



(57)



(58)



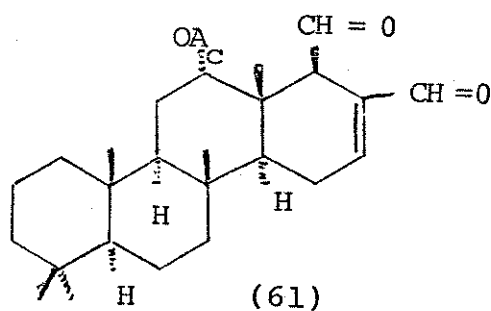
(59) $R = \text{COOH}$

$R' = \text{CH}_3$

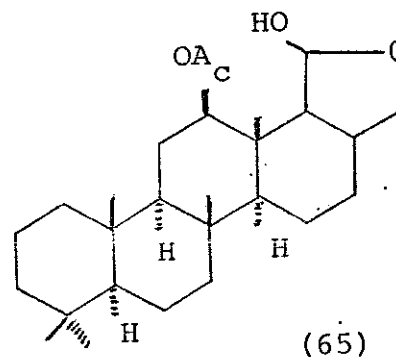
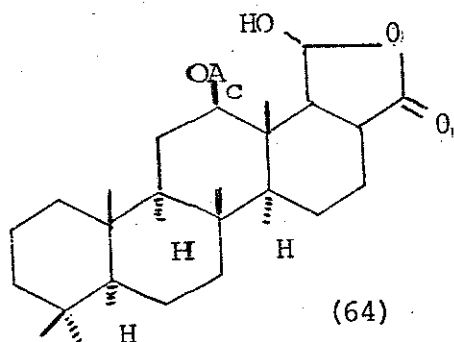
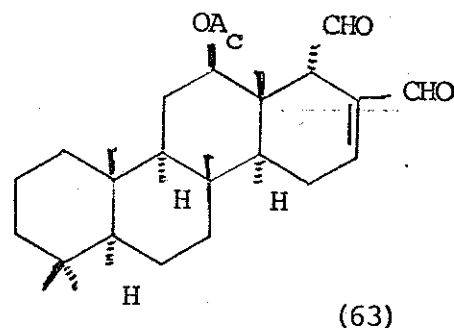
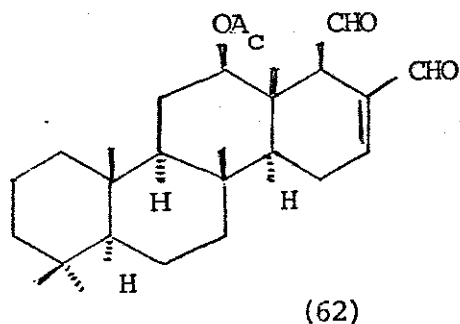
(60) $R = \text{CH}_3$

$R' = \text{COOH}$.

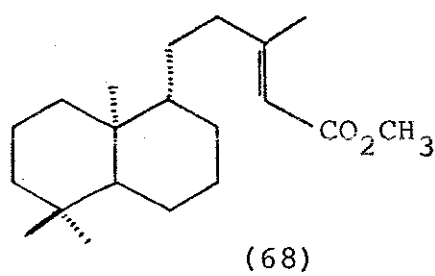
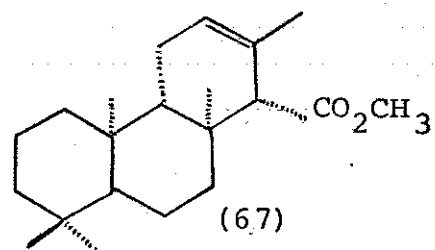
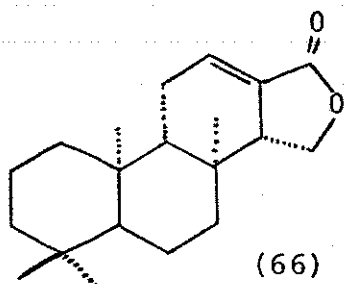
Um estudo da Cacospongia mollor²⁶ permitiu o isolamento de um terceiro sesterterpeno com estrutura similar ao scalarin que foi por isto denominado scalaradiol (61).



A análise bem detalhada da Spongia nitens permitiu o isolamento de quatro novos sesterterpenos^{27,28} com estrutura também relacionada ao scalarin, são eles: 12-epi-scalaradial (62), 12,18-diepi-scalaradial (63), 12-epi-scalarin (64) e o 12-epi-dioxoscalarin (65).

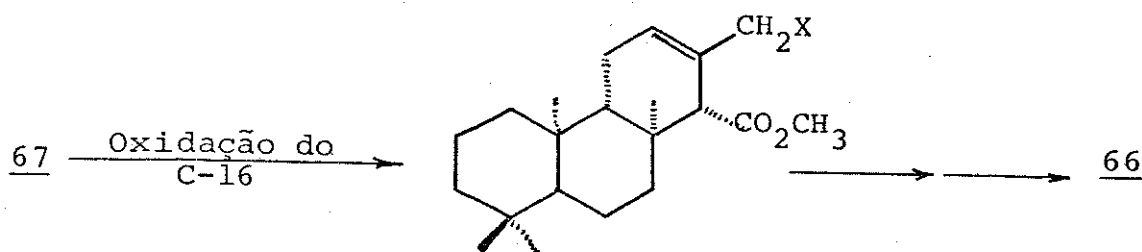


Devido à semelhança existente entre isoagatolactona (24), isolada por Minale et al¹¹ e o isocopalato de metila²⁹ (67), facilmente obtido do ác. copálico (68), contido em abundância no óleo de copaiba comercial^{30,31,32} resolvemos efetuar a síntese da ent. isoagatolactona (66).



I. A SÍNTESE DA ENT-ISOAGATOLACTONA (66) PARTINDO DO ISOCOPALATO DE METILA (67)

A ent-isoagatolactona (66) pode ser obtida efetuando-se a funcionalização da metila alílica C-16 do composto 67.



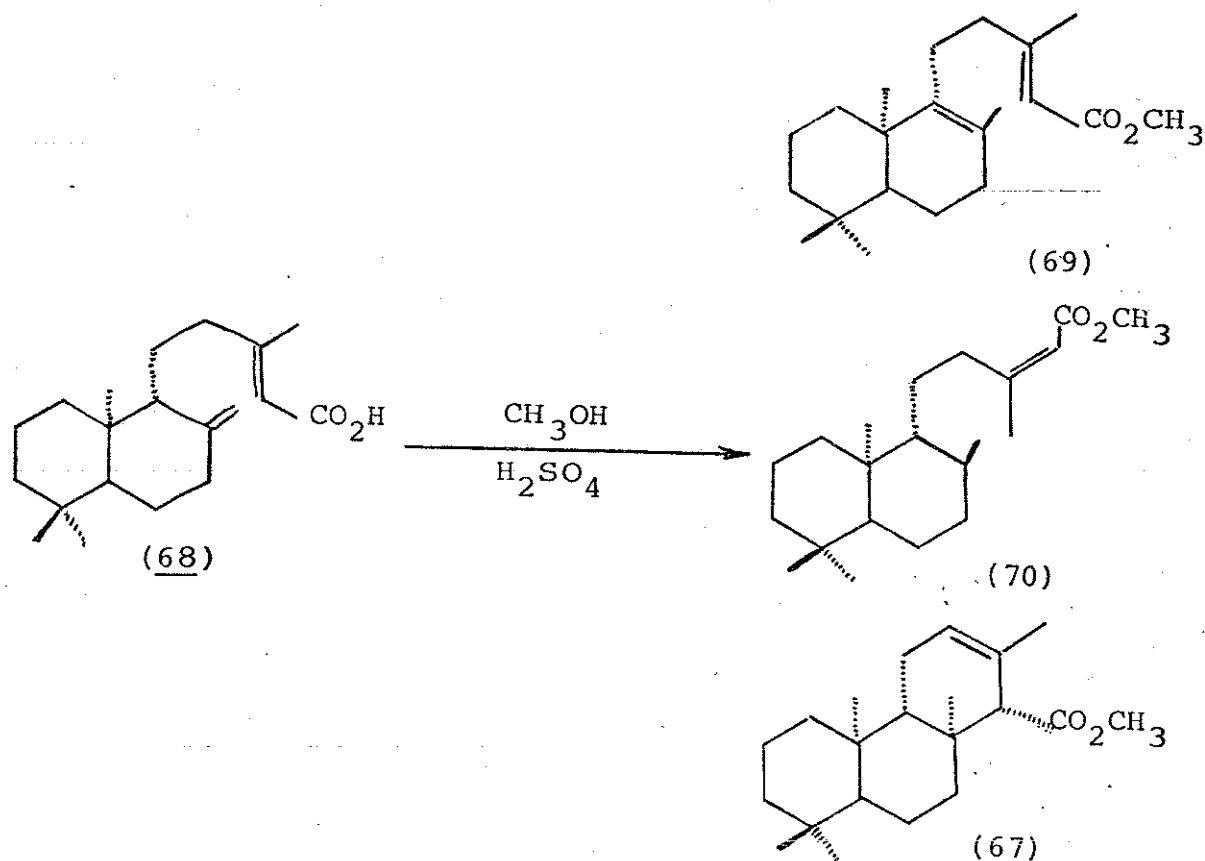
Objetivamente a funcionalização da metila alílica em C-16 pode ser feita de três maneiras distintas:

- 1) Com o uso do dióxido de selênio (SeO_2).
- 2) Através da fotooxigenação.
- 3) Utilizando o cloreto de paládio (PdCl_2).

II. A SÍNTESE DO ISOCOPALATO DE METILA (67), A SUBSTÂNCIA DE PARTIDA.

Efetuada uma revisão da literatura³³, vimos que o composto 67 poderia ser obtido via uma única etapa. Visto que a ciclização³⁴ do ácido copálico (68) ocorre em ácido fórmico, pensou-se em efetuar a reação do mesmo em metanol/ácido sulfúrico³³ sob refluxo, o que permitiria a esterificação e ciclização do mesmo numa única etapa.

Porém em meio ácido que ocorre na realidade e também uma isomerização da ligação dupla Δ^{13} , confirmando o trabalho da literatura³³.

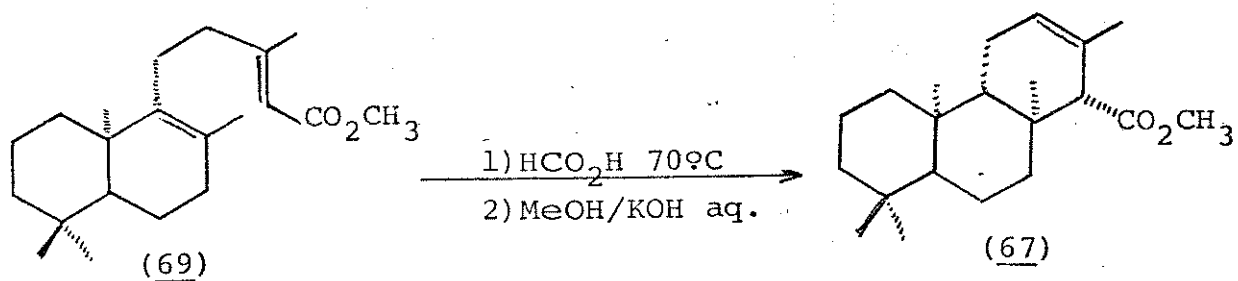


A obtenção destes três produtos **67**, **69** e **70** foram confirmados por RMN¹H do produto bruto da reação (E. 13) pois o ester metílico trans (**69**) apresenta um sinal em 2,15 ppm correspondente à metila C-16, enquanto seu isomero cis (**70**) apresenta para a mesma metila um sinal em 1,96 ppm. Já a presença de **67** foi verificada pelo deslocamento químico do proton vinílico H-12 em 5,33 ppm. A mistura foi realmente confirmada por análise em CG apresentando 3 picos.

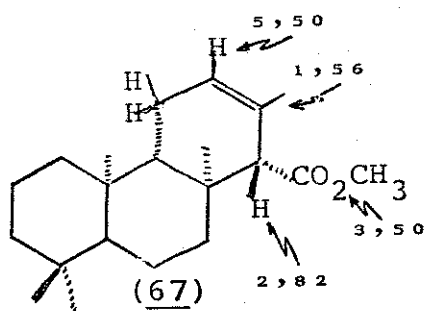
Uma análise mais detalhada da literatura^{35,36}, mostrou-nos a possibilidade de efetuarmos a esterificação do composto **68** usando o aduto de trifluoreto de boro em éter sem o inconveniente da isomerização da ligação dupla (Δ^{13}), e tendo-se ao mesmo tempo um rendimento ótimo (E.14).



A ciclização de 69 foi feita de acordo com Fetizon et al³⁷.



nos forneceu o isocopolato de metila (67) (E.15).



III. A FUNCIONALIZAÇÃO DA METILA ALÍLICA - DA TEORIA À REALIDADE

Talvez o estudo da funcionalização de uma metila alílica seja um dos campos sintéticos mais interessante que existe, pois os meios encontrados são bem variados.

Devido a esterequímica do nosso sistema escolhemos os métodos realacionados abaixo

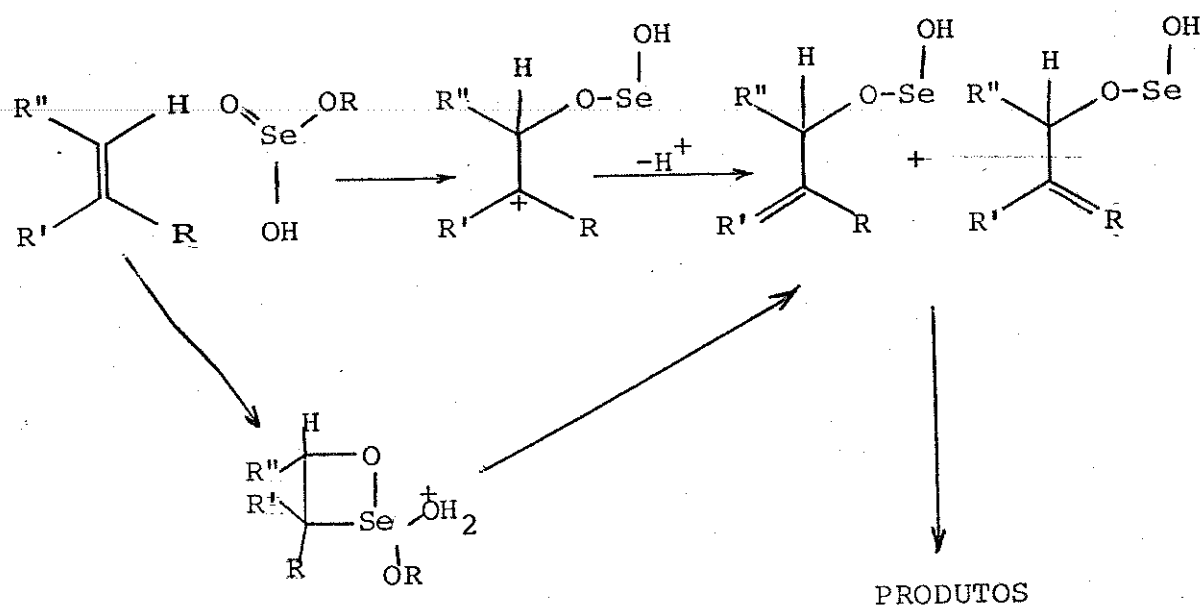
- a) Dióxido de Selênio
- b) Fotooxigenação
- c) Cloreto de paládio

III.1. A FUNCIONALIZAÇÃO DA METILA ALÍLICA C-16 DO ISOCOPALATO DE METILA E DERIVADOS USANDO DIÓXIDO DE SELÊNIO

Uma das primeiras pessoas que trataram da oxidação usando dióxido de selênio⁴¹ foi Guillemont (1930), na qual afirma formarem-se tetralquil e dialquil selenoides durante a reação.

Mecanicamente os carbonos a serem oxidados⁴² apresentam uma certa ordem de preferência $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$, isto porque a oxidação ocorre no carbono alfa à ligação dupla e no final mais substituído.

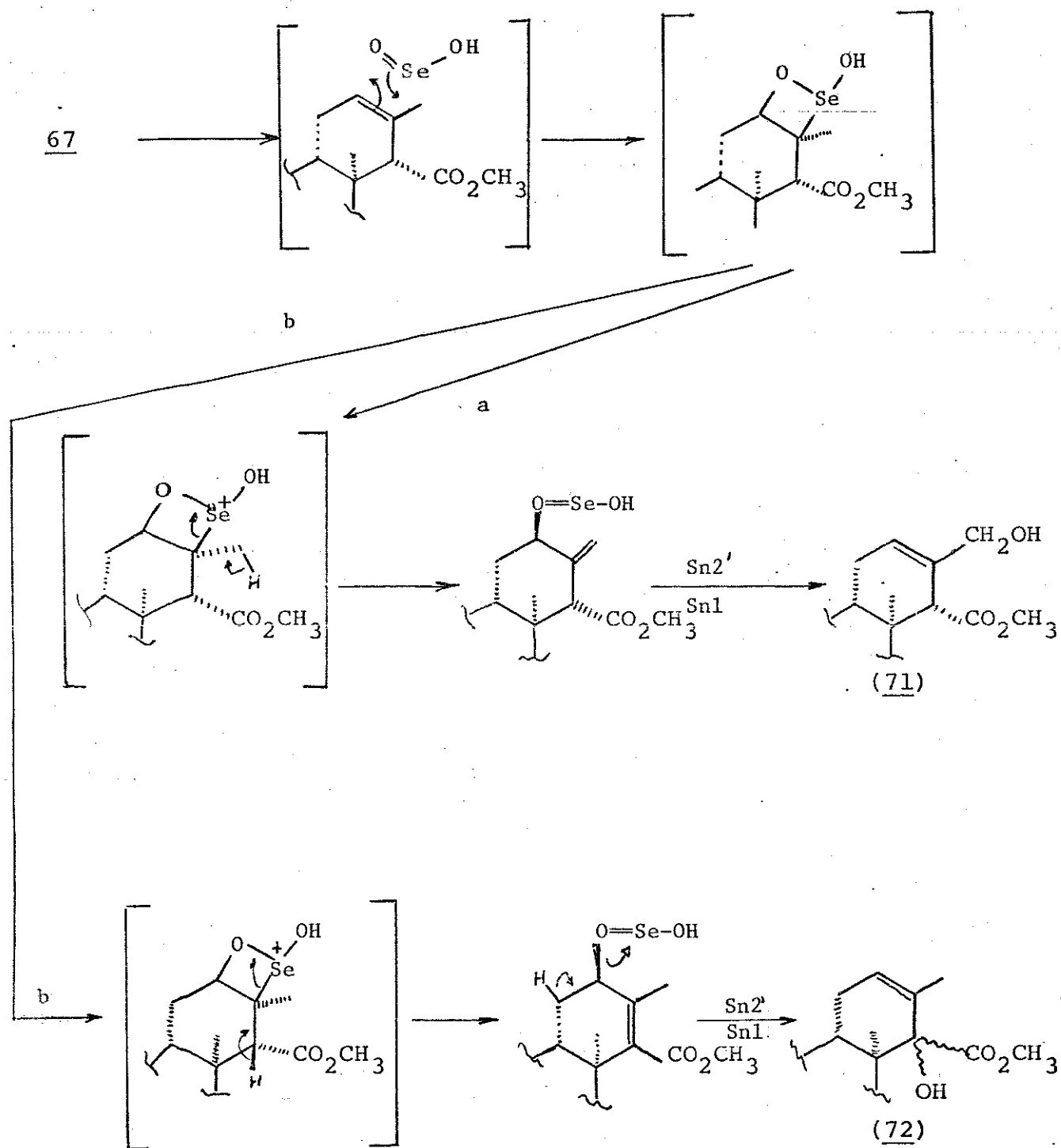
Segundo Bhalerao et al⁴³, temos o ataque do selênio formando o éter selênio alílico, sendo que esta formação pode ocorrer por inúmeros caminhos.



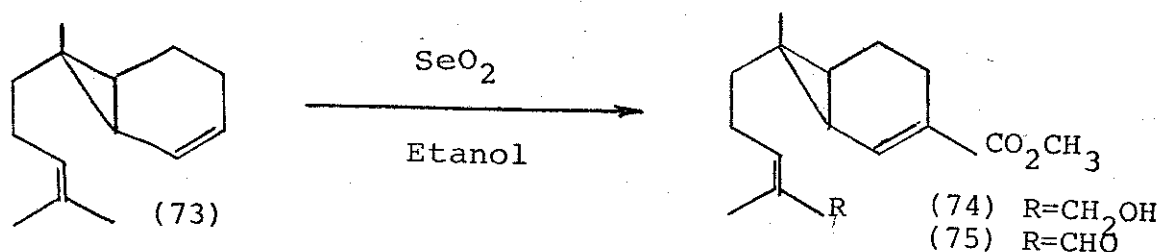
Em seguida, numa segunda etapa temos a solvolise do éter selênio alílico, originando assim os produtos finais.

Além da dificuldade que se tem quanto ao manuseio na etapa de purificação as reações são de certo modo complexas sendo sensíveis aos impedimentos espaciais e deixando sempre em dúvida as análises teóricas efetuadas, baseando-se nos mecanismos conhecidos hoje. Desta maneira não permite efetuar uma análise segura sobre o produto da mesma.

Extrapolando então este mecanismo proposto por Rapoport et al e Trachtenberg et al⁴⁴ para o nosso composto de partida, o isocopalato de metila (67), podemos ter teoricamente:



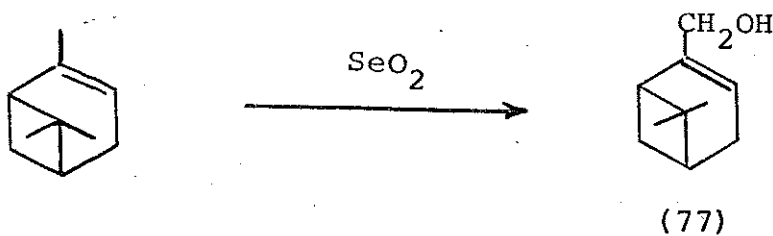
Na realidade o que nos incentivou a tentar a funcionalização do C-16 no composto 67 com SeO_2 , a parte os problemas de previsão, foi a síntese do Δ^1 -siremis e Δ^1 -isosiremis⁴⁵.



Nesta síntese Rapoport et al^{45a} usou o dióxido de selênio numa das etapas, efetuando a oxidação da metila alílica de 73 obtendo os compostos 74 e 75 uma mistura de álcool e aldeído.

Isto fez com que passemos a estudar melhor a reação, fazendo teste com modelo.

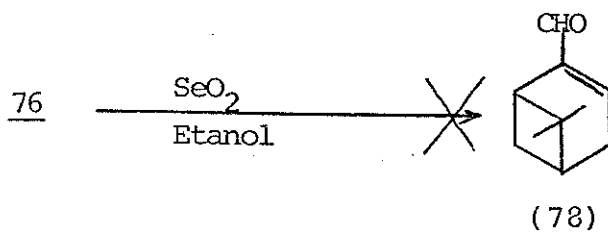
O modelo escolhido foi o α -pineno (76) que além da dupla tris-substituída e uma metila alílica, a sua reação já é conhecida^{45b}.



Extraída a solução, foi montada uma coluna filtrante para reter o selênio metálico que se forma, porém na realidade isto não foi possível.

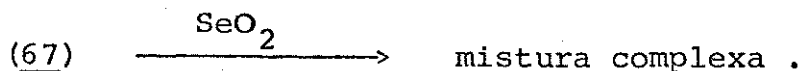
O mesmo na presença do selênio metálico, por RMN¹H, conseguimos determinar a formação do mirtenol (77) pelo deslocamento químico do CH_2OH que se apresenta no espectro, como um dualto ($J=2,0 \text{ Hz}$) em 3,93 ppm, e também pelo desaparecimento do sinal correspondente metila alílica (E.22). Através do espectro no IV também confirmamos a formação do composto 77 por meio da banda 3400 cm^{-1} referente ao álcool (E.23).

Segundo Bahterao et al⁴³ é possível oxidar a metila alílica a aldeído usando uma proporção 2:1 de dióxido de selênio. Baseando - nos neste dado tentamos efetuar a oxidação do α -pineno a miternal (78) porém conseguimos somente o mirtenol (77)



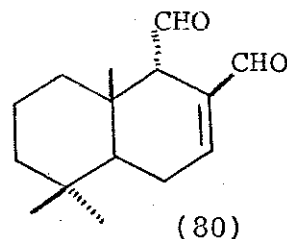
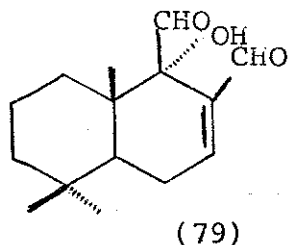
Desta maneira, visto que é possível oxidar uma metila alílica trisubstituída a álcool, tentamos efetuar a reação usando o isocopalato de metila (67), na proporção 1:1 e deixamos em refluxo durante 10 horas, porém nada aconteceu, obtendo-se somente o produto de partida.

Aumentamos então a quantidade de SeO_2 (2:1) e obtivemos como resultado uma mistura demais complexa para nos permitir a identificação dos produtos (E.24).

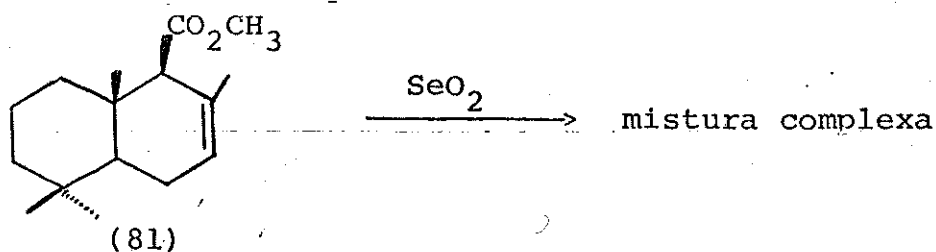


A formação desta mistura complexa pode ser atribuída a estereoquímica do carbometoxi que torna a metila muito impedida espacialmente.

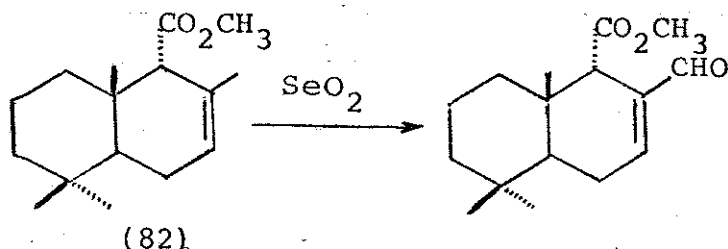
Este pensamento estaria de acordo com o trabalho de Ohsuka *et al*⁴⁶ em que fizeram a síntese do (+)-warburganal (79) e (+)-isota-deonal (80).



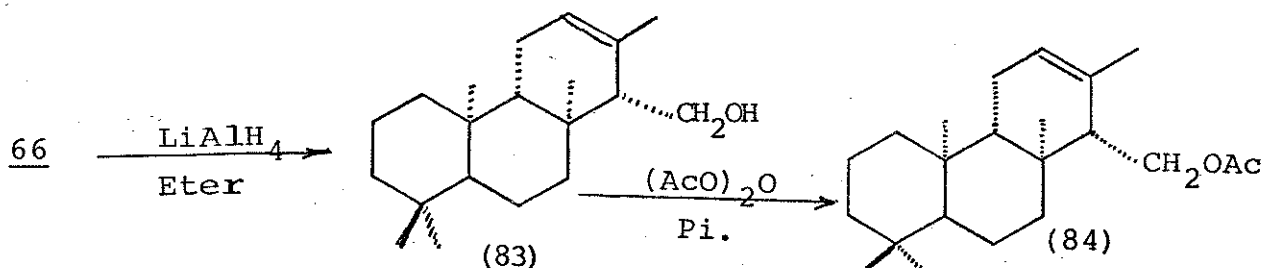
Uma vez que a síntese tinha como substância de partida o drime nato de metila (81), eles tentaram efetuar a oxidação da metila alílica com dióxido de selênio, porém o produto bruto da reação resultou em uma mistura complexa.



Usaram então o epímero do drimenato de metila (82) obtendo assim a oxidação da metila a aldeído com um rendimento de 61%.

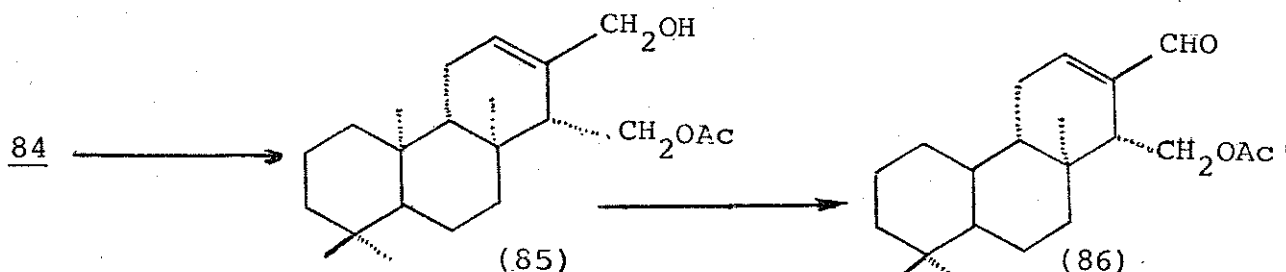


Baseando-nos nos resultados dos referidos autores resolvemos diminuir o impedimento espacial substituindo o carbometoxi pelo acetato. Para isto reduzimos o carbometoxi de 67, com LiAlH_4 , ao isocopalol²⁹ (83) (E.16) que foi, em seguida, acetilado com anidrido acético em piridina, obtendo-se assim o acetato do isocopalol (84) que foi confirmado por RMN^1H pelo aparecimento no espectro de um singlete e, 2,00 ppm referente ao acetato (E.19) e pelo espectro no IV pelo desaparecimento da banda referente ao álcool e o aparecimento de uma banda em 1740 cm^{-1} referente a carbonila do acetato (E.21).



O composto acetilado (84) foi então submetido a reação com dióxido de selênio em condições iguais a do isocopalato de metila (ver pag.26) o produto bruto da reação foi oxidado, com dióxido de

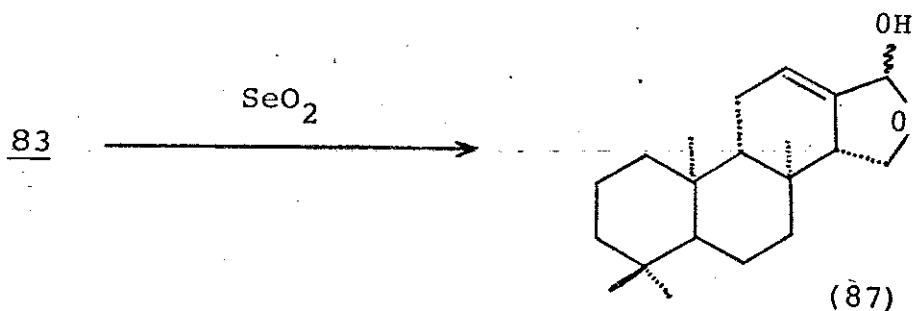
manganes de acordo com a literatura⁴⁷ sem a prévia purificação. O produto final foi uma mistura complexa que por RMN¹H nos deu indicações da existência do aldeído (86) (E. 25), que corresponde a oxidação do álcool (85) na posição C-16.



Pelo espectro de RMN¹H temos um sinal em 6,86 ppm que poderia ser atribuído ao próton vinílico, devido a desproteção que o mesmo sofre com a presença do aldeído, e um sinal em 9,37 ppm que poderia ser atribuído ao próton do aldeído, (E. 25) pelo espectro no IV temos dentre outras duas bandas, uma em 1670 cm^{-1} que se refere a dupla trissubstituída e uma banda em 1739 cm^{-1} com um ombro que indica o grupo acetato, enquanto o ombro poderia ser o aldeído (E. 26).

Embora a reação tenha apresentado resultado que poderia ser considerado satisfatório, decidimos esgotar a última possibilidade: a oxidação do isocopalol (83).

A oxidação foi efetuada usando-se uma relação 2:1 oxidante/reagente, dissolvendo-se o composto em etanol 95% e adicionando-se o SeO_2 a temperatura ambiente, e em seguida refluxando durante 15 horas.

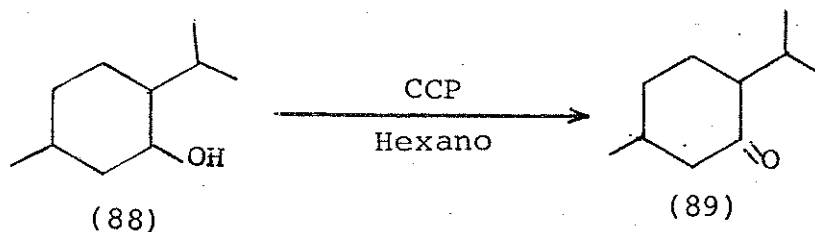


O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica e obtivemos o composto 87 que apresentou teste positivo com 2.4. dinitrofenilhidrazina e por RMN¹H apresentou um sinal em 5,89 ppm, correspondente ao proton vinílico e um multiplete em 4,10 ppm correspondente ao CH₂O cíclico. (E. 27).

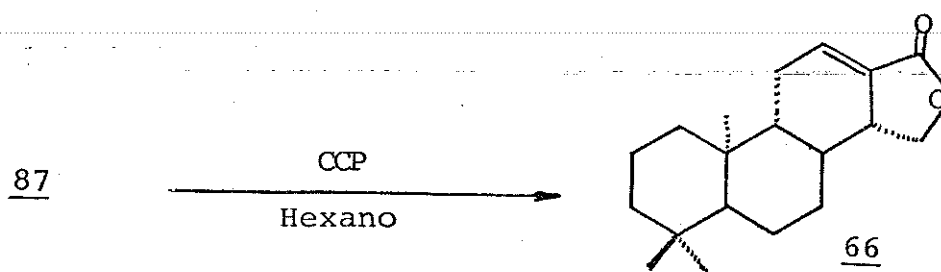
A banda interessa em 3350 cm⁻¹ e outra em 1640 cm⁻¹ no espectro no IV, indicando as existências de hidroxila e ligação dupla respectivamente (E. 28).

Por E.M. tivemos um pico M⁺ 304, o qual confirmou-nos a existência do hemi-cetal. (E. 30).

Para confirmarmos definitivamente o composto 86 decidiu-se efetuar a oxidação⁴⁸ do mesmo com clorocromato de piridina sobre alumina⁴⁹. Antes porém de efetuarmos a oxidação com o hemi-cetal resolvemos testar o reagente fazendo a reação de oxidação com mentol (88) a qual forneceu-nos mentona (89) com rendimento quantitativo.



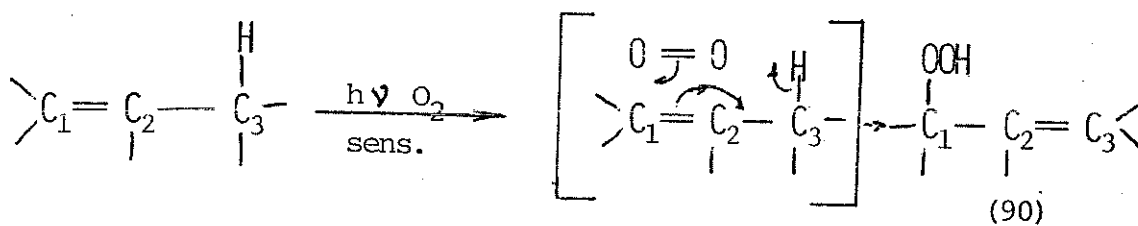
Em seguida de posse do resultado da reação com o modelo efetuamos a reação com o hemi-cetal que nos deveria fornecer a ent-isogatolactona (66), confirmando assim a formação do hemi-cetal.



A reação foi realizada a temperatura ambiente durante 18 horas. O produto final, por RMN¹H e IV, confirmou ser a ent-isoagatolactona (66) (E. 29) (ver também pag. 48).

III.2. FOTOOXIGENAÇÃO: UMA REAÇÃO ONDE A LUZ TEM PAPEL PRIMORDIAL

Para o objetivo inicialmente proposto, encontramos um meio mais eficiente, a fotooxigenação. Poderíamos dizer que esta reação é uma das mais interessantes no estudo da funcionalização de posições alílicas. Um dos que mais se preocupou em estudar a reação de fotooxigenação foi Schenck⁵⁰, onde faz estudo com os mais variados sistemas. Um exemplo desta reação é a formação de hidroperoxidos, de acordo com esquema abaixo



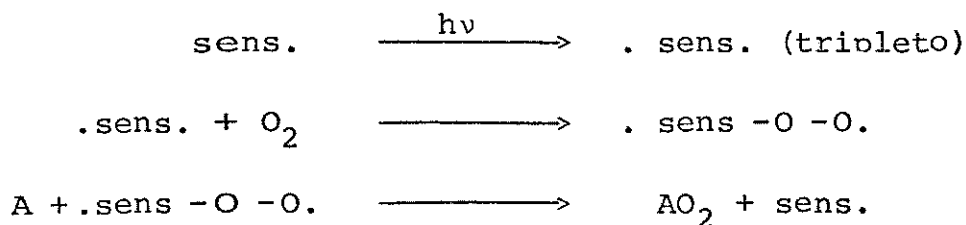
Neste caso podemos ver que a formação do hidroperoxido 90 ocorre através de reação simultânea com o deslocamento da dupla ligação.

Como podemos ver pelos exemplos dados temos a inclusão de oxigênio, que é feita por meio de um sensibilizador, substância que transfere a energia da luz ao oxigênio excitando-o.

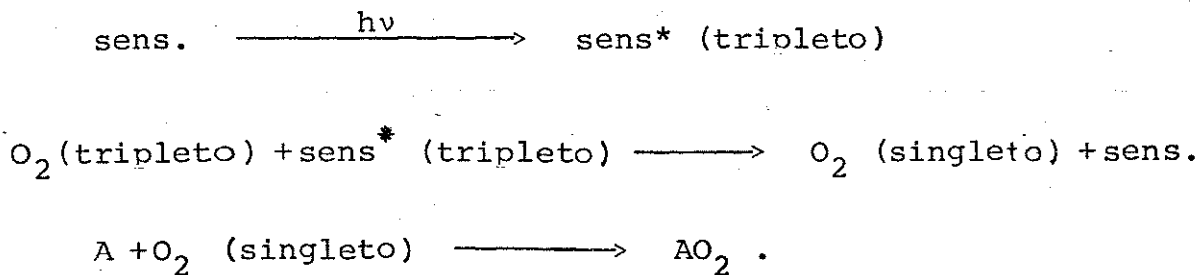
Por este motivo a reação é também conhecida como "Reação de transferência de oxigênio fotosensibilizado".

Para esta transferência existem duas propostas⁵¹ quanto ao estado do oxigênio envolvido. Na primeira Schenck⁵⁰ é favorável a uma etapa de transferência de oxigênio na qual o sensibilizador (triplete) forma um aduto com o oxigênio (triplete). Na segunda Foote⁵² é favorável a idéia de que o oxigênio singlete é o único agente na etapa de transferência.

Schenck



Foote



Independente de qual seja o mecanismo envolvido há a necessidade de oxigênio excitado para que a reação possa ocorrer.

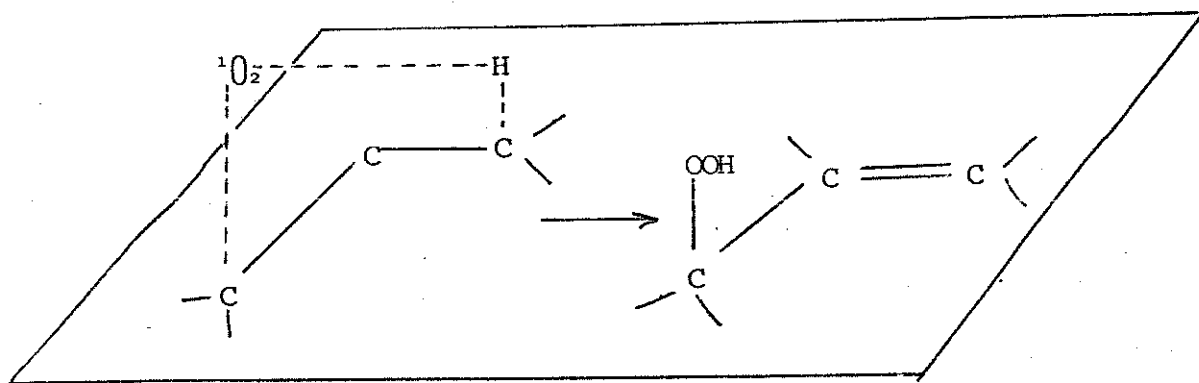
A reação fotoquímica do tipo "transferência de oxigênio sensibilizado" na qual o sensibilizador é um corante se presta muito bem na oxidação de dienos, furanos e olefinos.

A formação do hidroperóxido na reação de transferência de

oxigênio fotosensibilizado segundo Schenck⁵³ é um tipo de mecanismo que ocorre somente quando temos presente hidrogênio na posição alílica. A reação apresenta além disso alguns requerimentos espaciais e eletrônicos.

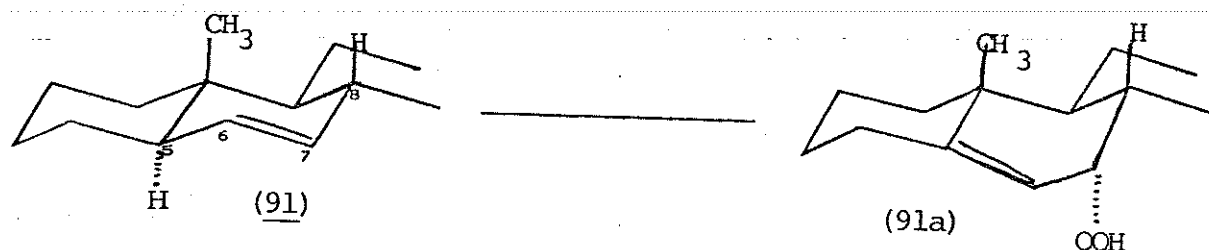
Na formação do hidroperoxido é retirado o hidrogênio que se encontra do mesmo lado em que se une o oxigênio ao carbono.

O oxigênio se aproxima do orbital π mais ou menos de um modo perpendicular do plano da dupla, sendo que o mecanismo mais favorável é aquele em que o hidrogênio alílico situa-se em posição ortogonal ao plano dos eletrons π .

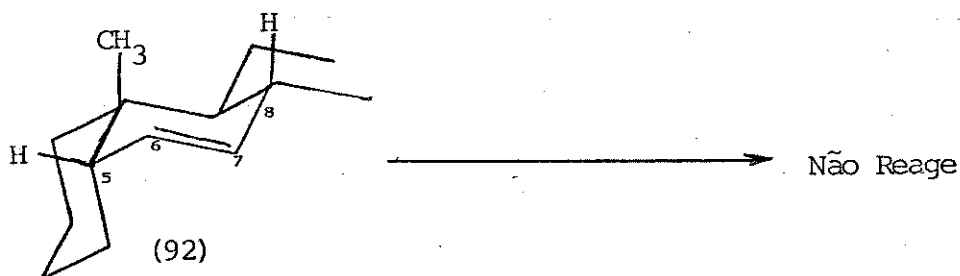


Para o ciclohexenoide com conformação em semi-cadeira os átomos de hidrogênio alílico quase-axial são mais convenientemente orientados que os átomos de hidrogênio encontrados na posição quase equatorial.

Tomando como exemplo⁵⁴ a reação com as estruturas 91 e 92 vemos claramente como a estereoquímica influe no curso da reação.



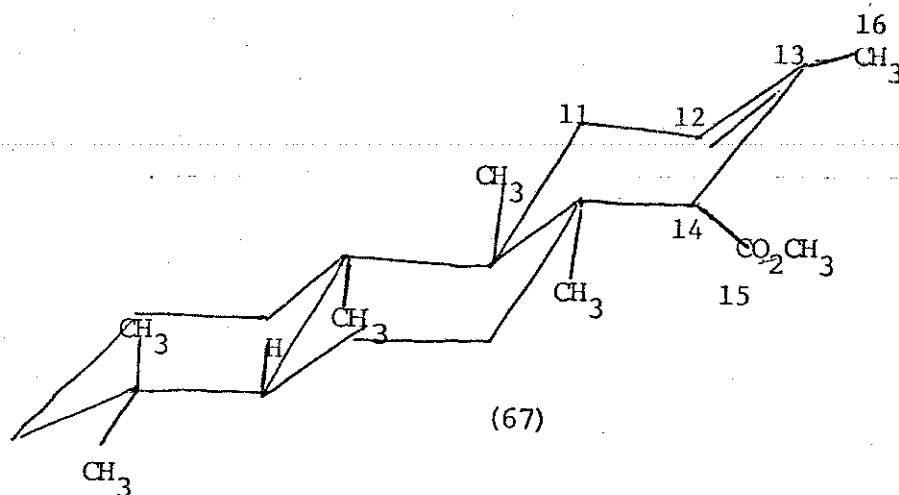
Neste caso vemos que a formação do hidroperoxido tem uma preferência pelo C-7 retirando o hidrogênio quase-axial no C-5, o mesmo não se forma no C-6 pois a entrada deveria ser pelo lado β encontrando um impedimento causado pela metila. Isto implicaria na retirada do proton em C-8.



Neste caso não podendo retirar o proton em C-5 que se encontra na posição quase-equatorial, e não podendo retirar o proton C-8 por impedimento espacial a reação não ocorre.

Baseando-nos nos dados acima expostos é possível efetuar uma previsão sobre o produto do composto 67 reagindo com o oxigênio

singlete.



Analisando a estrutura acima vemos claramente que temos somente dois protons a serem retirados que são os protons dos carbonos C-14 e C-16 sendo que os do C-11 não são possíveis devido ao impedimento causado pela metila em C-8.

Assim podemos ter:

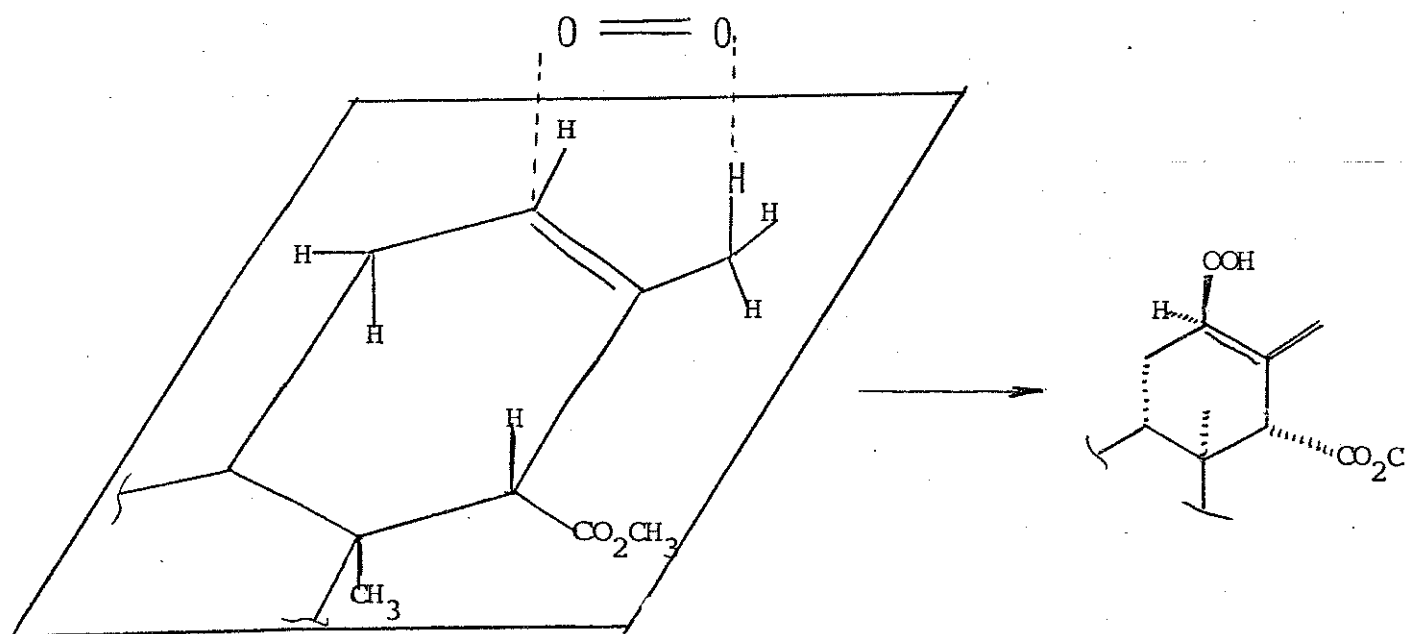


Fig. 3: Abstração do proton da metila vinilica.

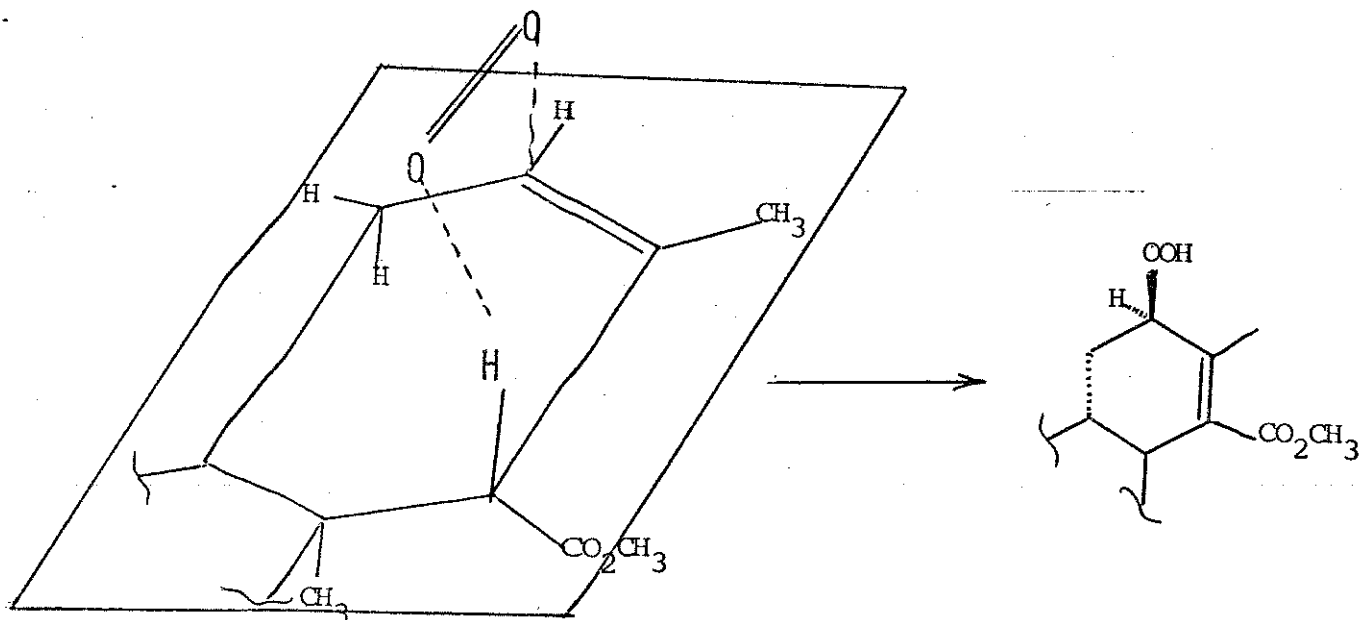
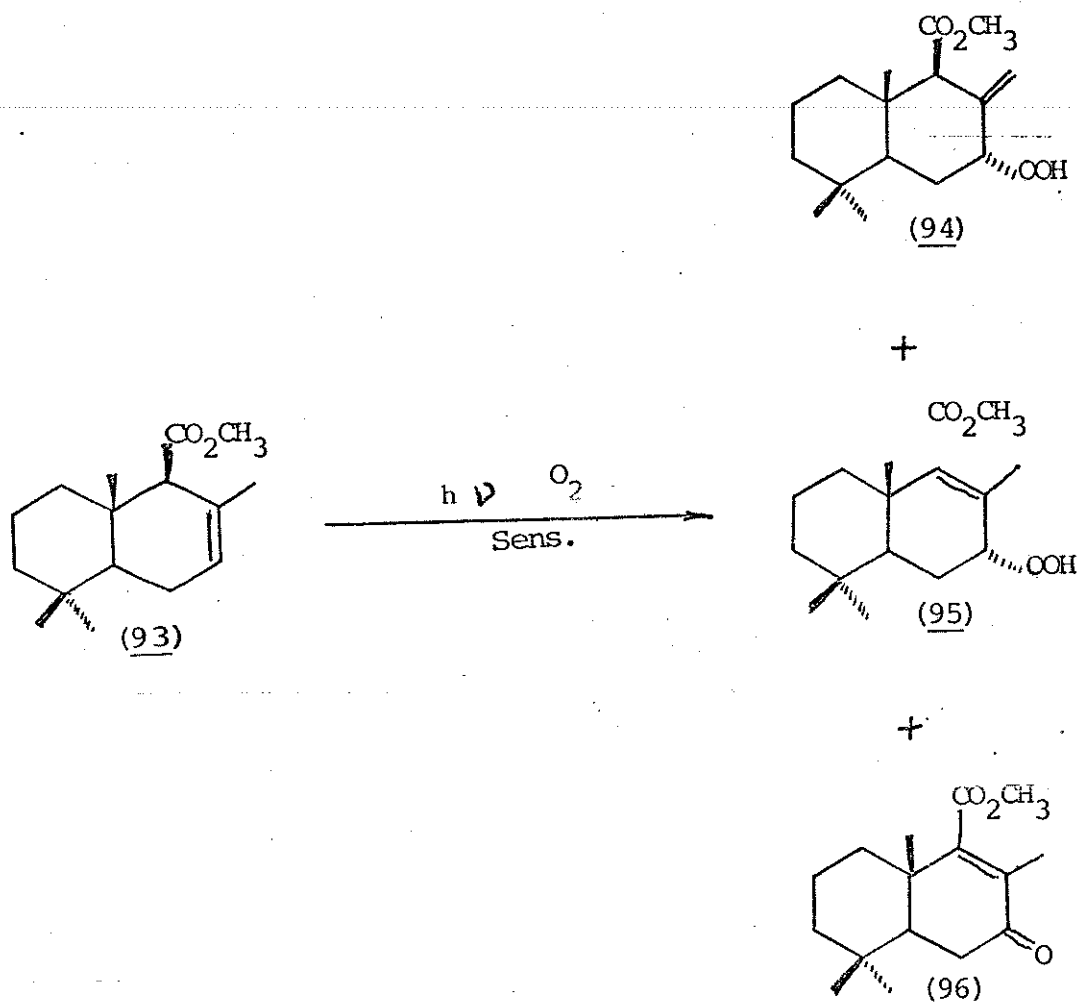


Fig. 4: Abstração do proton do C-14.

Na realidade o que nos incentivou a utilizar esta reação como um meio de obtermos a funcionalização da metila alílica C-16 foi o trabalho de Kitahara et al⁵⁵, no qual o mesmo sintetiza o (±)-Drimenin; pois o composto de partida por ele usado tem grande semelhança com o isocopalato de metila (67).

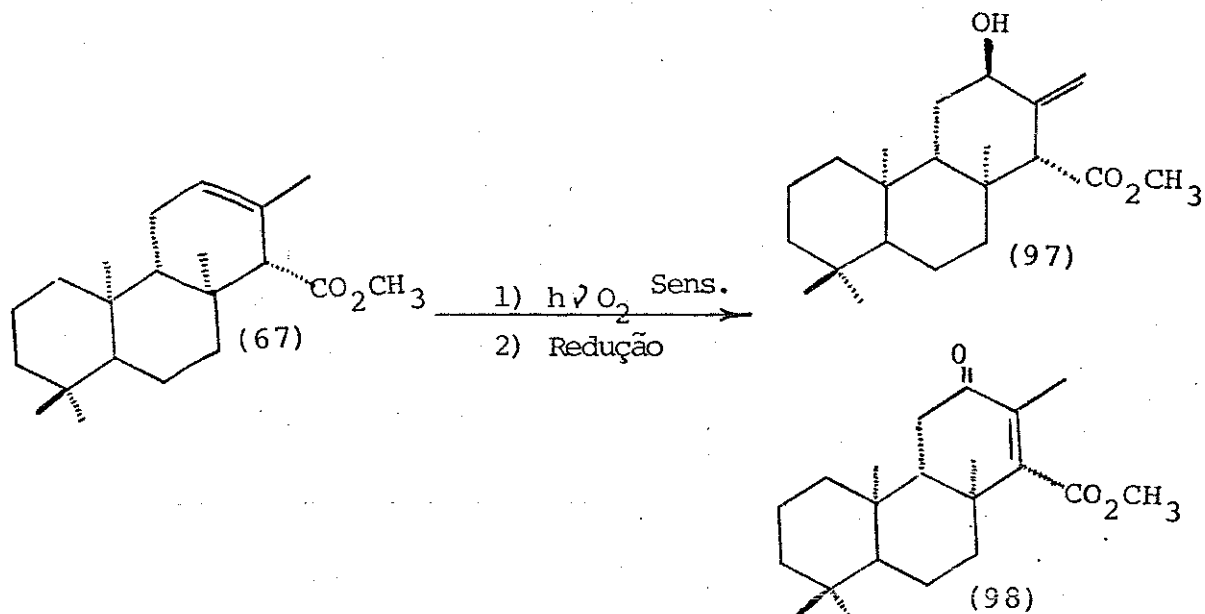
Para poder utilizar o (±)-Drimenin, Kitahara et al⁵⁵ usou como composto de partida o drimenato de metila (93) que foi submetido a reação de fotooxigenação, usando como solvente a piridina.



Baseando-se nos mecanismos mostrados nas figs. 3 e 4 vemos claramente que as estruturas dos compostos **94** e **95** estão de acordo em quanto que o composto **96** não provém da fotooxigenação mas sim como um subproduto proveniente do composto **95** devido o meio básico em que a reação se processa.

Em função dos resultados de Kitahara *et al*^{55a} decidimos efetuar a reação nas mesmas condições, usando uma lâmpada de mercúrio 125 W, 220V, como sensibilizador rosa de bengala.

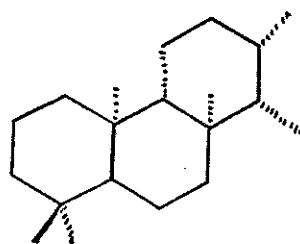
Após a redução dos hidroperóxidos obtivemos dois compostos , além do produto, o 12 β -ol -13 (16) en-isocopalano -15 -oato de metila (97)* 10% e 12 -ona -13 -en -isocopalano -15 -oato de metila (98) 20%. (E. 32) (dados espectroscópicos : 98 pag. 40 e 97, pag. 43).



A reação foi refeita mais três vezes procurando as condições ideais, segundo quadro abaixo:

Reação	1	2	3
Temp.	10° - 15°	20° - 25°	15°
Solvente	Acetato de etila piridina	piridina	Acetato de etila etanol
Tempo	8 horas	26 horas	16 horas
Lamp. usada	3HC / DYS 600W - 120 V Halogenio-Tuagstenio	Vapor mercurio 125 W 220 V	BHC/DYS 600W-120 V Silvanin Halogenio-Tungstenio
Sensibilizador.	Hematoporfina	Hematoporfina	azul de metileno
% compostos	(97) 17,00 % (98) 24,66 % (102) 30,80	(97) 5,16% (98) 47,04% (102) 4,00%	(97) 41,20 % (102) 58,80 %

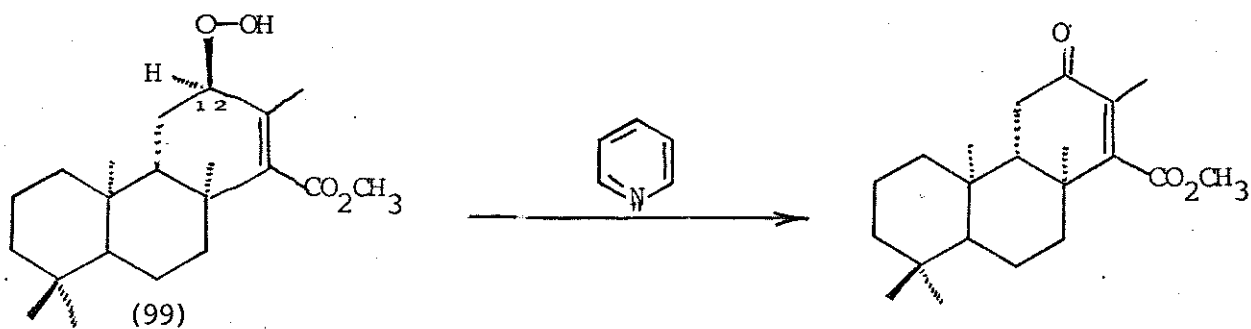
*A nomenclatura dos compostos está baseada no isocopalano que foi sintetizado pelo Domingos S. Miranda, cujo trabalho de síntese encontra-se em sua Tese de Mestrado "UNICAMP".



Isocopalano

Um dos fatos interessantes observados foi a formação do composto 98, sendo que sua formação só foi verificada quando a reação foi efetuada em piridina.

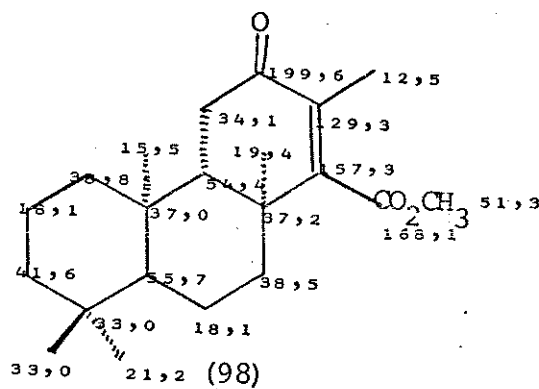
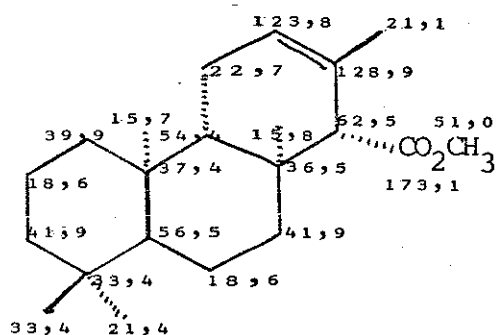
Com isto concluímos que sua formação se deve a um rearranjo do hidroperóxido 99 no meio básico devido a acidez apresentada pelo próton ligado ao carbono-12 ^{55b}.



O composto 98 teve sua estrutura confirmada sem problemas pois em RMN¹H temos o desaparecimento do sinal referente ao próton vinílico, enquanto passamos a ter um sinal em 1,33 ppm referente a metila C-17 pois a mesma sofre uma desproteção causada pela dupla ligação e um sinal em 1,57 ppm referente a metila C-16. A presença da cetona em C-12 faz com que os prótons de C-11 tornem-se visíveis

em 2,46 e 2,31 ppm (E. 37). No espectro no IV temos uma confirmação com a presença de três bandas em 1640, 1670 e 1740 cm^{-1} referentes a ligação dupla, ao grupo cetona e ao ester metílico respectivamente. (E. 39).

A estrutura do composto 98 foi realmente confirmada por RMN¹³C (E. 40), em comparação com os dados do isocopalato de metila (67)²⁹.

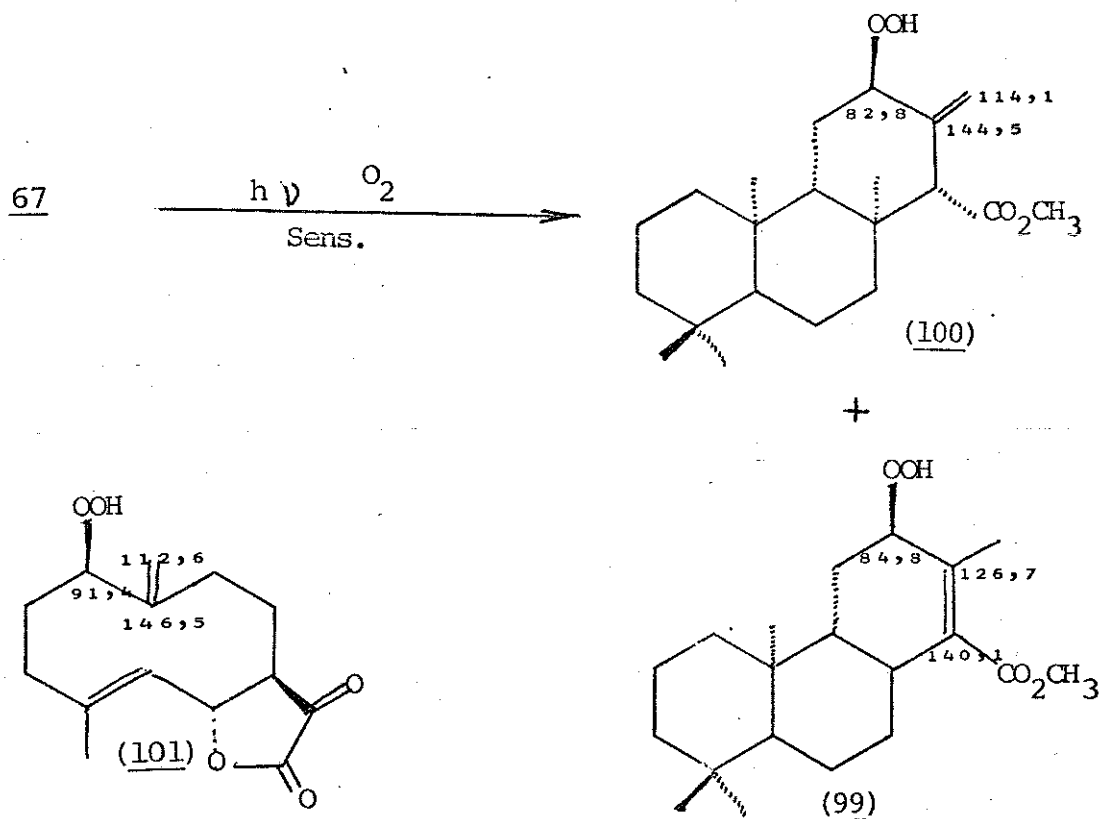


Pela análise dos dados de RMN¹³C podemos observar que a presença do grupo cetônico no C-12 causa uma proteção de 8,6 ppm na metila C-16 por um efeito γ e uma desproteção de 11,4 ppm por efeito β no C-11, enquanto ligação dupla Δ^{13} provoca um efeito de desproteção de 3,6 ppm na metila C-17.

Com a intenção de evitar o rearranjo do hidroperoxido 99 e como consequência a formação de 98, a reação de fotooxigenação foi

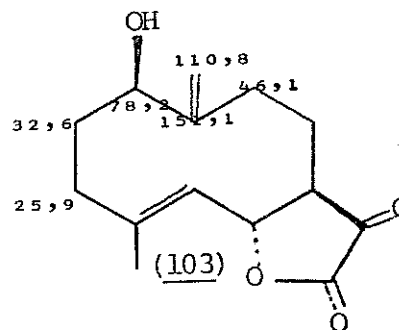
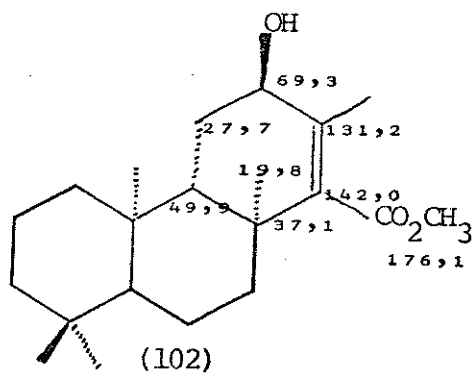
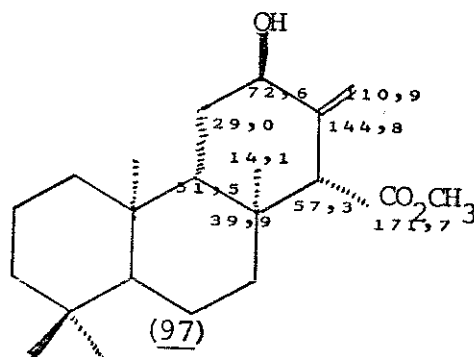
feita em acetato de etila/etanol como solvente e azul de metileno como sensibilizador e baixa temperatura.

Depois da eliminação do azul de metileno e do composto de partida obtivemos somente dois hidroperóxidos 100 e 99. As estruturas dos hidroperóxidos foram estabelecidos por RMN¹³C em comparação com os dados obtidos por El-Faraly *et al*⁵⁶, na qual faz a determinação da estrutura de um sesquiterpeno hidroperoxi lactônico natural, o peroxicostunolide (verlotorni) (101), que apresenta uma parte de sua estrutura semelhante ao hidroperóxido 100.



Desta maneira efetuando-se uma comparação entre os valores de RMN^{13}C dos compostos 100, 99 e 101 podemos confirmar que o hidroperóxido forma-se em axial, tendo-se assim o ataque do oxigênio pelo lado menos impedido da molécula, isto é, o lado β .

A mistura dos hidroperóxidos 100 e 99, foi então decomposta com trifenilfosfina e em seguida o produto bruto da reação foi cromatografado em coluna de sílica obtendo-se assim os dois alcoóis correspondentes: o 12 β -ol-13-en-isocopalano-15-oato de metila (97) e o 12 β -ol-13-en-isocopalano -15 -oato de metila (102)



Uma análise exaustiva de ambos os alcoóis por RMN^1H como por RMN^{13}C , comparando com o composto 103⁵⁶, permitiu-nos determinar as estruturas sem margem de dúvidas.

Comparando os espectros de RMN^1H de 67 e 97, mostrou o desaparecimento do próton vinílico e o aparecimento de dois singletos

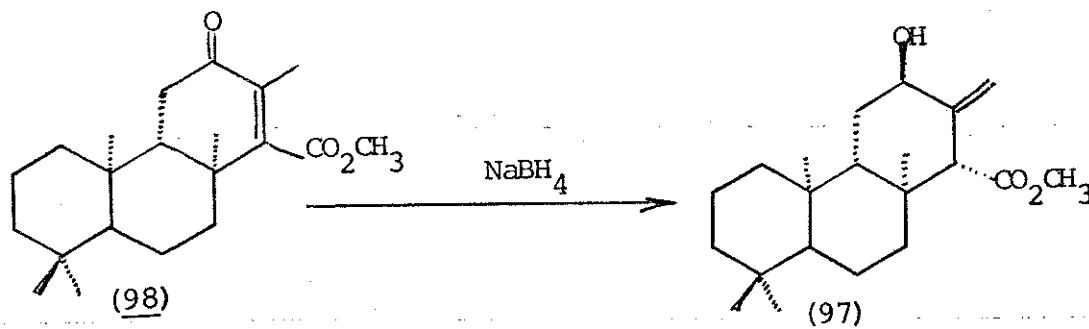
largos, um em 5.07 ppm e outro em 4,88 ppm confirmando assim a presença do metileno terminal e um sinal em 4,26 ppm com $W_{\frac{1}{2}} = 8H_z$ que corresponde ao proton carbinólico (E.41).

A comparação dos dados de RMN¹³C de 97 com 67 nos mostra que em 97 o C-9 sofre uma proteção de 2,90 ppm por apresentar-se em uma relação 1,3 diaxial com o álcool enquanto o C-11, apresenta um efeito β de desproteção causado pelo álcool, confirmando assim a posição pseudo-axial do mesmo. (E.44).

Quanto ao composto 102 por RMN¹H temos o desaparecimento do proton vinílico e o aparecimento de um multiplete em 4,02 ppm que foi atribuído sendo como o proton H-12 com $W_{\frac{1}{2}} = 8H_z$ indicando que o álcool encontra-se em posição pseudo-axial, (E.33). A análise por RMN¹³C permitiu confirmar a estrutura de 103 (E.36b)

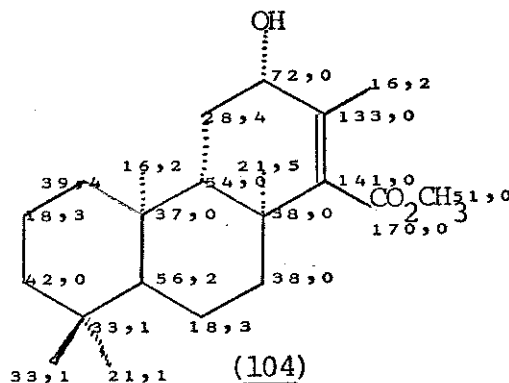
Assim com estes dados podemos confirmar o mecanismo sugerido na pág. .

A confirmação definitiva da estereoquímica do 12 β -ol-13 en-iso copalano -15-oato de metila (102) foi confirmada preparando-se seu epimero no C-12 (104) tendo como composto de partida a 12-ona-13-en-isocoplano -15-oato de metila (98), por redução com NaBH₄ ⁵⁷.



O 12 α -ol-13-en-isocopalano -15-oato de metila (104) foi analisado por RMN¹H o qual apresentou um sinal em 4,03 ppm com $W_{\frac{1}{2}} = 12H_z$ que se refere ao proton H-12 indicando que o alcool se encontra na posição equatorial. (E.63)

Sua estrutura foi confirmada por RMN¹³C por comparação com 101.



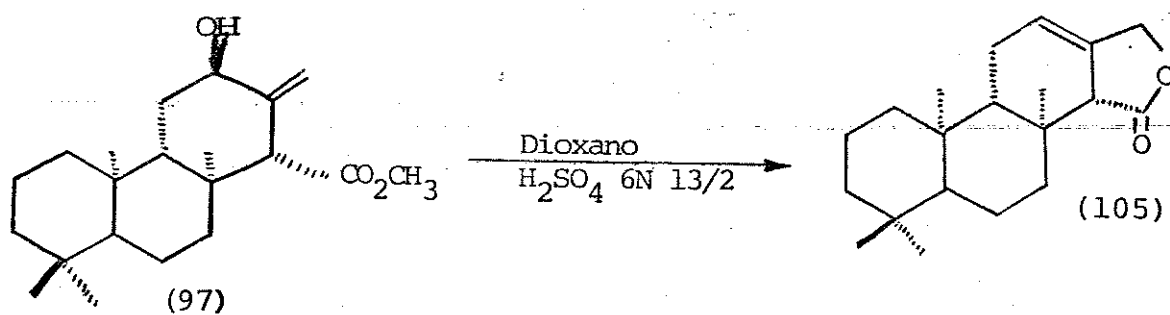
Uma comparação entre os dados de RMN¹³C dos dois alcoois verificamos que o C-9 no composto 104 encontra-se mais desprotegido por não apresentar uma interação 1,3.

Também o carbono 17 apresenta-se mais desprotegido, mostrando nos com isto que o alcool apresenta uma estereoquímica epimérica com relação ao alcool 102 (E. 65).

III.3. A SÍNTESE DA ENT-ISOAGATOLACTONA

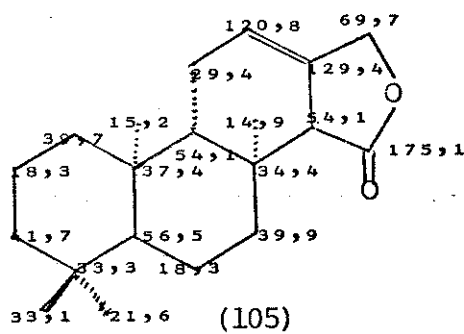
Utilizando o composto 97 como precursor na síntese da ent-isoa gatolactona (66), resolvemos prosseguir com o nosso intento original.

A primeira etapa consiste em obter-se a 12 -en -15 -ona -espon giano (105) por meio de uma hidrolise e lactonização simultânea⁵⁵.

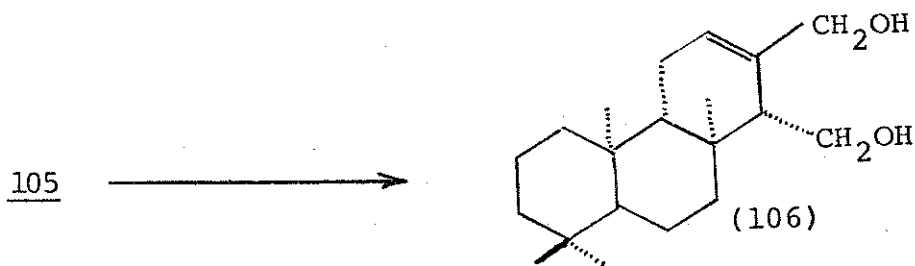


O composto 97 foi deixado a 90°C em dioxano ácido sulfúrico 6N durante 20 horas, obtendo-se assim o composto 105. A confirmação do mesmo foi feita por RMN^1H pois temos o desaparecimento dos dois sinais em 5,07 e 4,88 ppm referente ao metileno terminal. Temos o aparecimento de um sinal em 5,70 ppm referente ao proton vinílico e também um multiplete em 4,57 ppm que foi atribuído ao $\text{CH}_2\text{-O}$ cíclico da lactona, (E. 45) por espectro no IV temos uma banda em 1740cm^{-1} referente a carbonica de um γ -lactona e uma banda em 1720cm^{-1} referente a dupla ligação.

A confirmação definitiva do composto 105 foi conseguida através do RMN^{13}C . (E. 48).



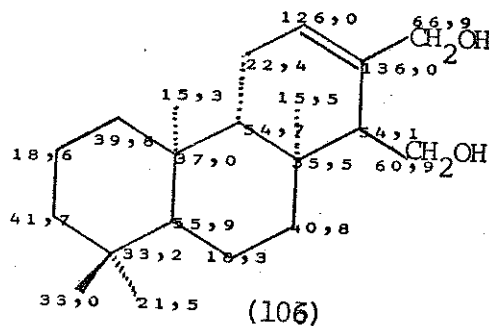
De posse do composto 105 efetuamos a abertura¹¹ do anel lactonico com LiAlH_4 em refluxo, obtendo-se assim o 15, 16 diol -12-en-isocopalano. (106).



O diol (106) assim obtido apresentou dados espectroscopicos idênticos ao obtido por Minale et al¹¹, por degradação da isoagalactona. (E. 49).

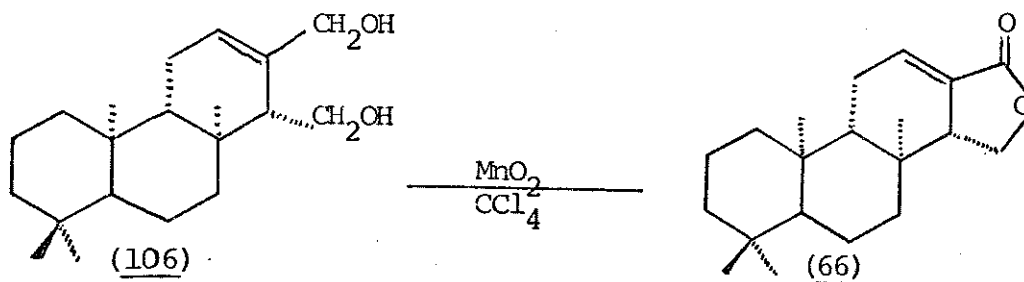
Por RMN^1H o composto 105 apresentou um sinal em 5,80 ppm referente ao proton vinilico, já o CH_2 carbinolico alilico está representado por um sinal em 4,16, pertencente a um sistema AB, sob a forma de um quarteto com $J = 12\text{H}_z$, enquanto que o outro CH_2 -carbinolico apresenta-se como um sistema ABX de 8 linhas representado por duas absorções centradas em 3,94 ($J=10$ e 4H_z) e 3,68 ($J=12$ e 8H_z). O espectro no IV nos mostrou uma banda intensa em 3420 cm^{-1} referente as hidróxilos e uma outra em 1690 cm^{-1} referente a ligação dupla. O espectro de massa apresentou com pico molecular com valor $M^+=306\text{ m/e}$.

A confirmação definitiva foi conseguida através do RMN^{13}C em comparação com o composto 67 e também em relação ao composto de partida 104 (E. 53).



Baseando-nos no trabalho de Kitahara et al⁴⁹ na qual a oxidação do álcool alílico de 106 levaria a formação do hemi-cetal, pensamos em efetuar a mesma, e o composto assim obtido seria oxidado com CCP obtendo-se assim a ent-isoagatolactona.

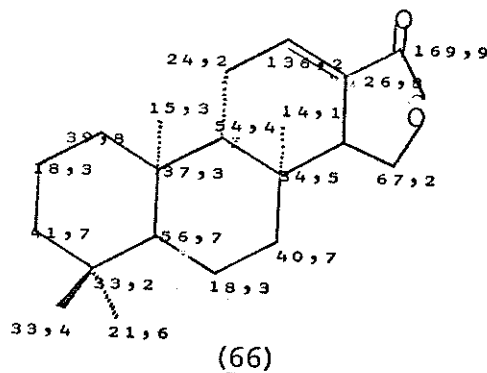
Seguindo então este pensamento o composto 106 foi oxidado⁴⁷ com excesso de dióxido de manganês em tetracloreto de carbono durante 5 horas após isto o produto bruto da reação foi cromatografado em coluna de sílica. Para nossa surpresa o produto apresentou dados espectroscópicos semelhantes a isoagatolactona (24).



No RMN¹H temos um quarteto em 6,70 ppm referente ao proton vinilico com um $J = 3H_z$, causado pelo acoplamento com os protons de C-11, estando desprotegido devido a presença da carbonila conjugada, enquanto que o $-CH_2-$ homoalilico passa a apresentar seus protons como um duplo triplete, com um sinal em 4,32 ppm e $J = 10 H_z$ e outro em 3,97 ppm e $J = 10H_z$, devido a presença do proton C-14. (E. 54).

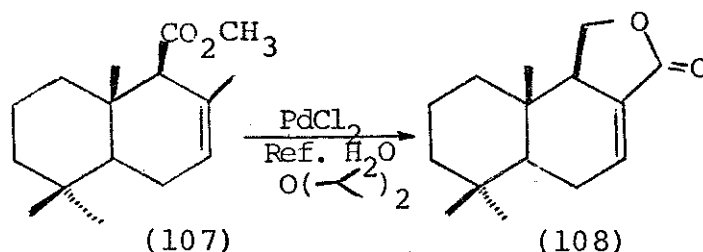
O espectro no IV nos assegura a formação do composto 66 com a presença de uma banda em 1760 cm^{-1} referente a carbonila da lactona (lactona γ, α, β insaturada) e uma banda em 1690 cm^{-1} referente a ligação dupla.

A estrutura de 66 foi confirmado por RMN¹³C (E. 58).

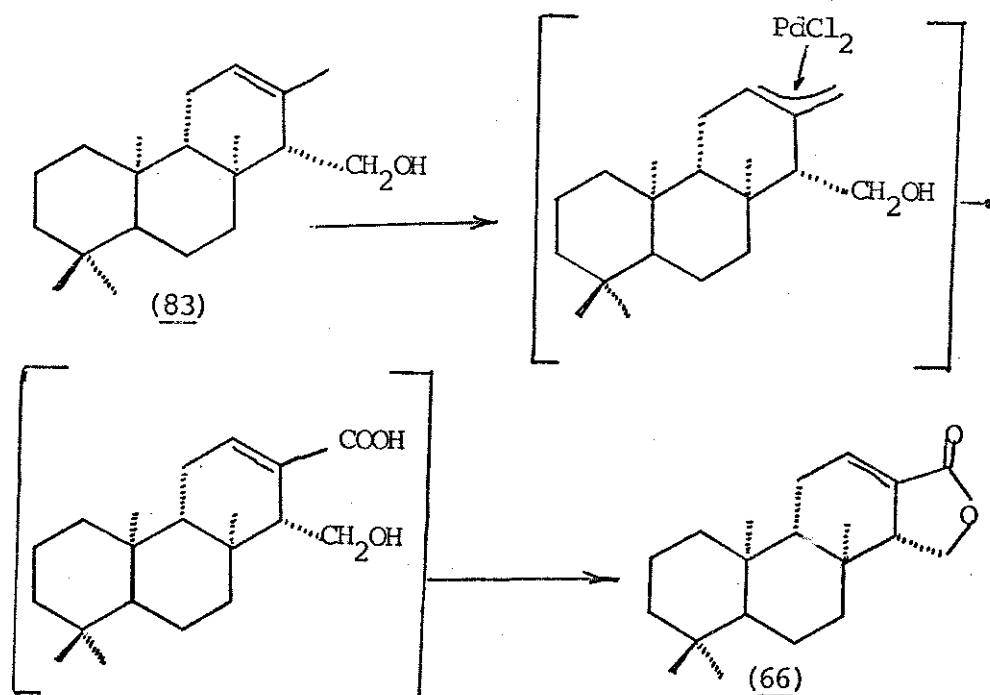


A TENTATIVA DE OBTER O COMPOSTO (66) POR MEIO DE UMA ÚNICA ETAPA

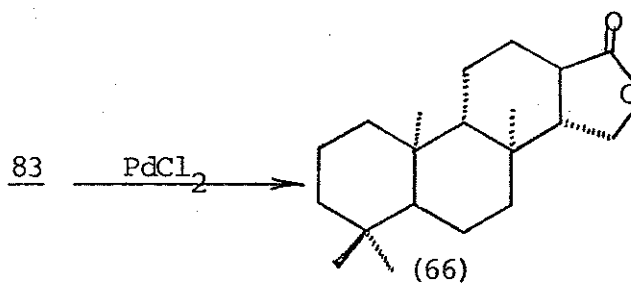
Analizando o trabalho de Kitahara *et al*⁵⁸ sobre a síntese do cinamolide 107 numa única etapa através de uma reação de oxidação com cloreto de paládio, sugeriu-nos que esta reação poderia também ser feita para o isocopalol 83 devido a semelhança de estruturas.



Mecanicamente⁵⁹ a reação ainda não se encontra definida, sabendo-se que o cloreto de paládio, forma um complexo com a ligação dupla, e a presença de água no meio reacional o destrói dando assim origem ao produto oxidado, na posição alílica.

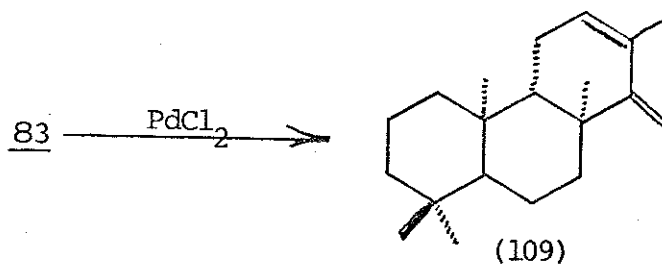


A reação foi feita do mesmo modo que Kitahara et al¹, tomando-se o composto (83) e dissolvendo-se em éter isopropílico, em seguida adicionou-se cloreto de paládio II e água a reação permaneceu sob refluxo durante 20 horas.

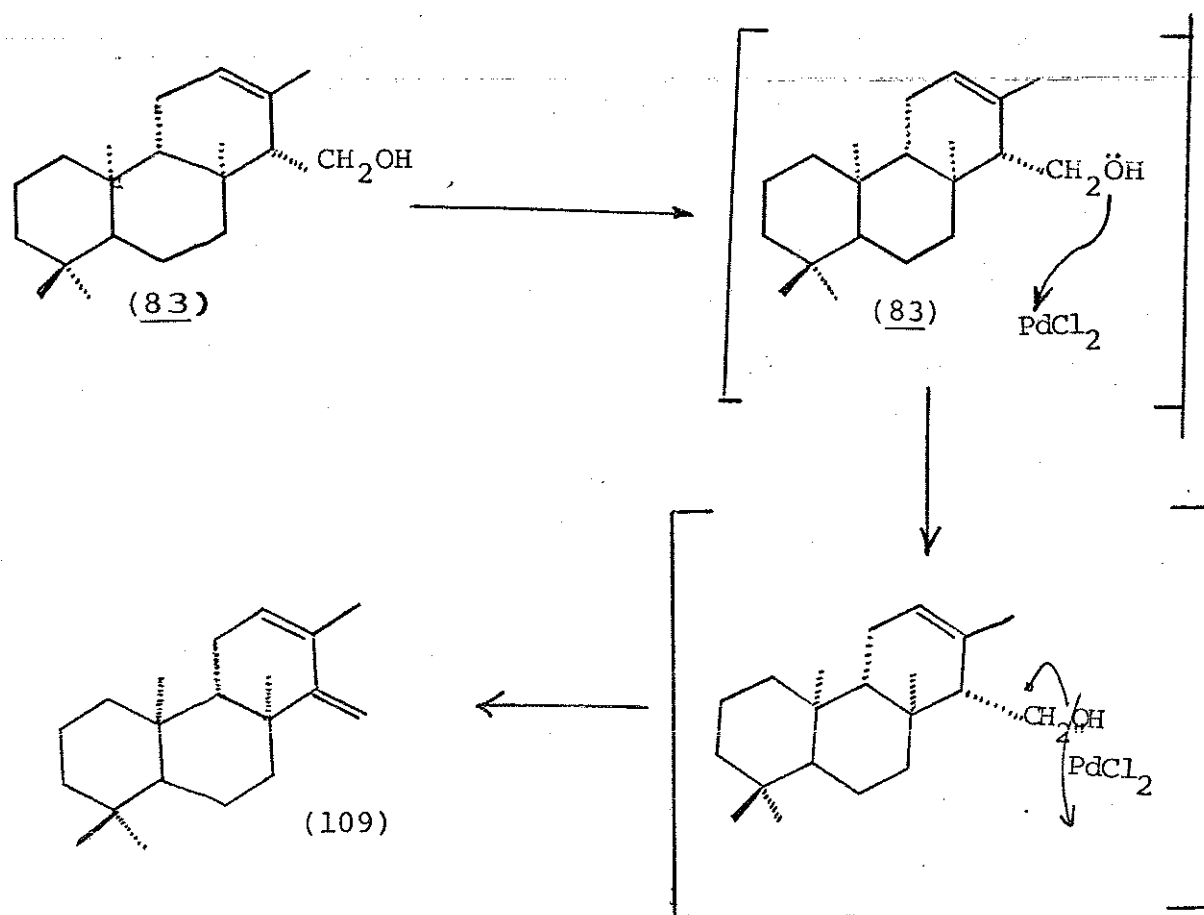


O produto bruto da reação (E. 59) apresentou por CCD duas manchas em maior proporção, sendo que o mesmo analisado por CG com uso de padrões apresentou dois picos em maior intensidade (CG.1-8).

Para nossa surpresa, não obtivemos o composto desejado, a ent-isoagatolactona (66), mas sim um composto proveniente da eliminação da hidroxila (83), e mais o composto de partida. (E. 60).



Mesmo por CG o composto 66 não foi detectado. Quanto a formação do composto 108 possivelmente deveu-se a formação do complexo não com a metila mas sim com o álcool.



PARTE EXPERIMENTAL

1. Os critérios de pureza adotados foram: nitidez no ponto de fusão (variação no máximo de 2°C), única mancha em CCD em diversos sistemas de desenvolvimento e/ou um único pico na cromatografia em fase gasosa.
2. Para as cromatografias em coluna, utilizamos sílica gel (0,063-0,20 mm), sílica gel do tipo H com pressão de N_2 e florisil. As dimensões das colunas assim como a quantidade de adsorvente utilizados, variavam de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado.
3. A separação de compostos por cromatografia em coluna foram acompanhadas por CCD, utilizando placas de vidro de dimensões 5 x 20, 10 x 20 ou 20 x 20 cm. A sílica utilizada para preparar estas placas foram GF_{254} , G ou mistura de ambas em iguais proporções, suspensa em água destilada e distribuída em camadas de 0,25 mm utilizando um aparelho Quickfit. As placas foram reveladas utilizando uma lâmpada ultravioleta em 254 e 350 nm e iodo ressublimado.
4. Os pontos de fusão foram determinados em placas de aquecimento segundo Kofler instalada com microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werk A.G.) os quais não sofreram correção.

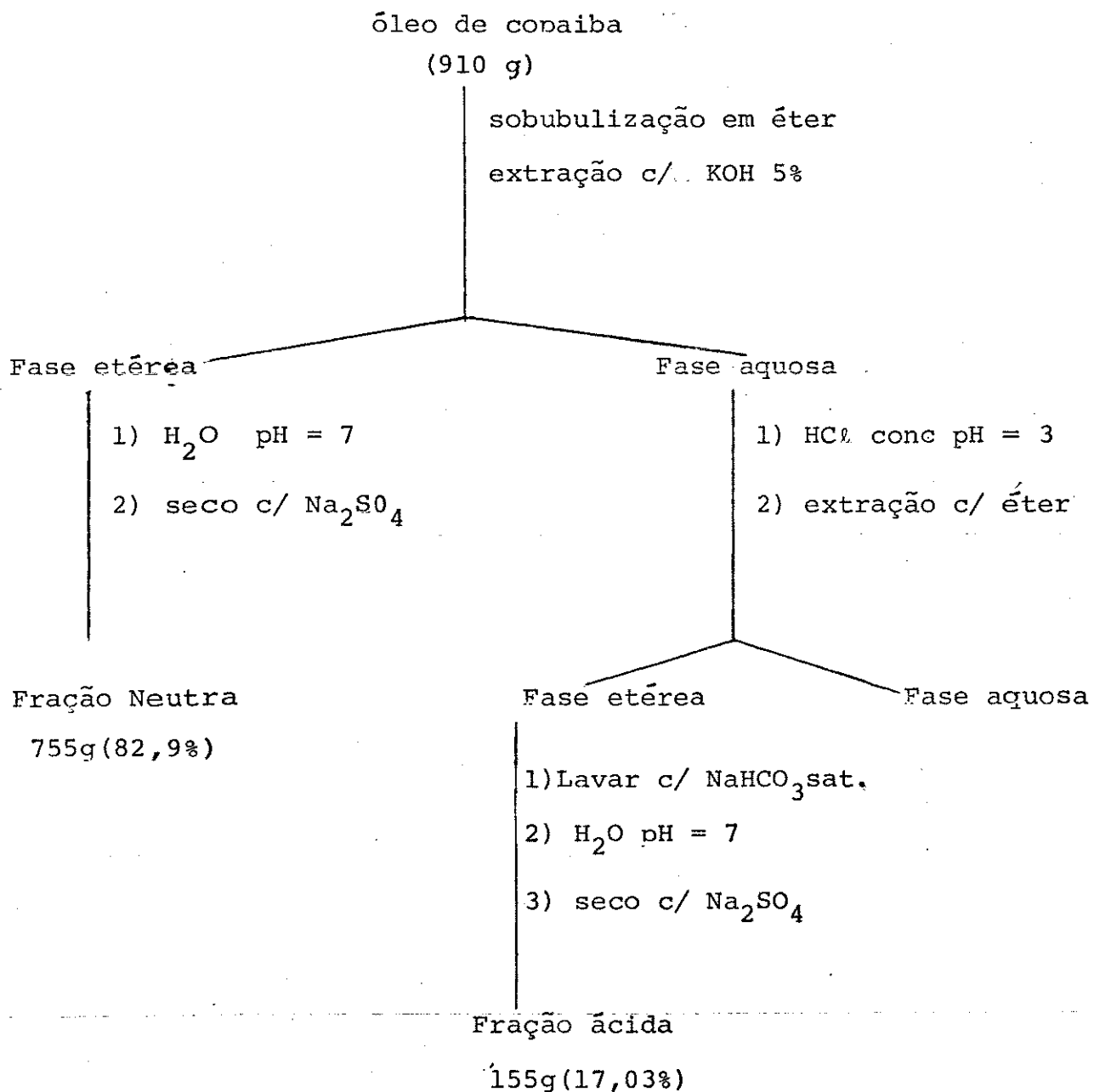
5. As rotações ópticas foram determinadas no polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss de precisão $0,005^{\circ}$ em clorofórmio ou em outro solvente indicado.
6. Os espectros de infravermelho (I.V., ν cm^{-1}) foram feitos em pastilhas de KBr, nujol ou filme no instrumento Perkin Elmer modelo 337.
7. Os pesos moleculares e espectro de massa de baixa resolução foram determinados no aparelho 1015/SL Finnigan e os espectros de alta resolução no instrumento Massenspektrometer MAT 311A-Varian Mat Bremen.
8. Os espectros de RMN¹H em 60 MHz foram obtidos no instrumento da Varian Associates modelo T-60 utilizando CCl_4 ou CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna e os espectros em 100 MHz foram obtidos no instrumento da Varian Associates modelo XL-100. Os deslocamentos químicos foram medidos em δ (ppm) e a constante de acoplamento em Hertz (Hz).
9. Os espectros de RMN¹³C foram obtidos no instrumento da Varian Associates modelo XL-100 (25,2 MHz) com transformada de Fourier utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos foram medidos em δ (ppm).
10. O cromatógrafo utilizado foi da Varian Aerograf série 1800.
11. As análises elementares foram feitas no laboratório de pesquisa da Rhodia (Divisão Paulinia).

A - I S O L A M E N T O

A - ISOLAMENTO

I - OBTENÇÃO DA FRAÇÃO ÁCIDA DO ÓLEO DE COPAÍBA

Partindo-se de um litro (910 g) de óleo de copaiba (procedência comercial) fez-se a extração da fração ácida segundo o esquema que segue:



II - ISOLAMENTO DA FRACÇÃO ÁCIDA

Os componentes da fracção ácida foram separadas através de coluna cromatográfica, sendo que para esta usou-se 1,000 kg de sílica 0,063-0,200, montada em uma coluna de 5,5 cm de diâmetro interno, com uma altura de sílica de 90 cm. A mesma foi eluída inicialmente com hexano seguido de hexano: éter etílico em concentração variadas, por fim éter etílico: acetato de etila 30% finalizando com acetato de etila puro.

Sendo que a mesma foi uma coluna rápida tirou-se um total de 80 frações que foram reunidas de acordo com Rf apresentado em CCD.

Desta maneira obtivemos um total de 4 frações principais.

A primeira obtida com a reunião das frações 25-30 (35,1g), deu após purificação (20g) de um produto cristalino que foi denominado "I".

A segunda foi obtida com a reunião das frações 49-53 (16,3g) e deu após purificação (7,4g) de um produto cristalino que chamou-se "II".

A terceira foi obtida com a reunião das frações 55-57 (7,7g) e deu após purificação (2,3g) de um produto cristalino que foi denominado "III".

A quarta foi obtida com a reunião das frações 65-75 (11,9g) e deu após purificação um produto cristalino que foi denominado "IV".

TABELA DOS COMPOSTOS ISOLADOS

FRAÇÃO	ELUENTE	PESO (g)	%	COMPOSTO
25-30	Hexano: éter 8:2	35,1	22,64	I
49-53	Hexano: éter 1:1	16,3	10,51	II
55-57	Hexano: éter 1:1	7,7	4,96	III
65-75	Acetato de etila	11,9	7,67	IV
		<u>71,0</u>	<u>45,78</u>	

III - DESCRIÇÃO DOS COMPOSTOS ISOLADOS DA FRAÇÃO ÁCIDA DO
ÓLEO DE COPAIBA.

I. (enântio - labd 8(20)-13-dien-15-oico) ác. copâlico

P.f. 104-106°C (MeOH), $[\alpha]_D^{25} - 10,0^\circ$ (C 1,0, CHCl₃),

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3.300-2500, 1700, 1650, 1260, 1165, 890, 885 cm⁻¹ RMN¹H

δ (CDCl₃) 11,20 (b, 1H-COOH), 5,66 (bs, 1H C = CHCOOH),

4,83 (bs, 1H C = CH₂), 4,50 (bs, 1H, C = CH₂), 2,16 (d, 3H, CH₃, J = 1H_z),

0,86 (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 0,68 (s, 3H, CH₃). EM.: (m/e) M⁺ 304 ,

137(100%).

II. (enântio-3-aceto- labd-(8)20-13-dien-15 - oico)

P.f. 160-161°C (MeOH), $[\alpha]_D^{25} - 67,0^\circ$ (C 1,0, CHCl₃) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$:

3400-2500, 1740, 1700, 1650, 1245, 1170, 1030, 890 cm⁻¹;

RMN¹H δ (CCl₄) 11,35 (b, 1H, COOH) 5,60 (b, 1H C = CHCOOH), 4,85 (bs ,

1H C = CH₂) 4,53 (bs, 1H C = CH₂) 4,40 (bs, 1H HC-3) 2,16 (s, 3H CH₃ -

- COO) 2,00 (s, 3H CH₃) 0,86 (s, 3H CH₃), 0,83 (s, 3H CH₃)

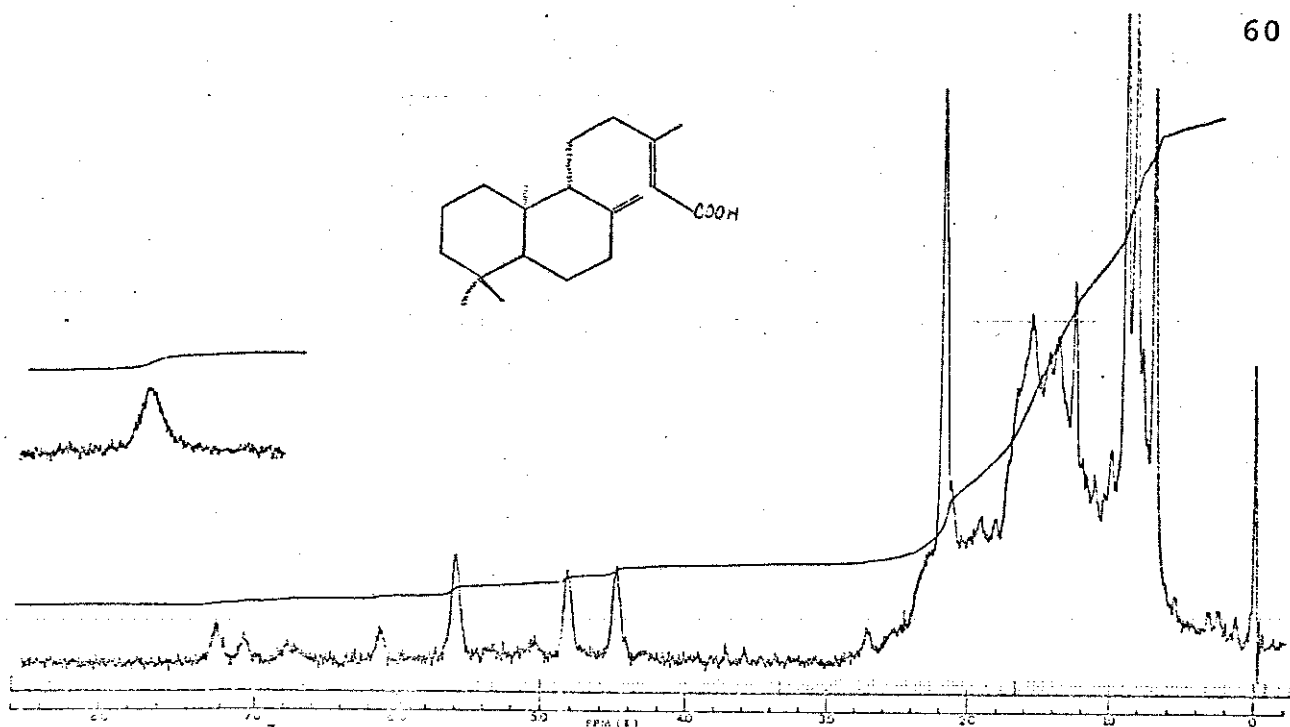
0,73 (s, 3H CH₃) EM. (m/e) M⁺ 362, 135 (100%).

III. (ácido enântio-agático)

P.f. 196-198 (MeOH) $[\alpha]_D^{25} -49,0^\circ$ (C 1,0 CHCl₃) IV. ν_{\max}^{KBr} :
 3300-2500, 1690 (largo), 1645, 1250, 1165, 895 cm⁻¹ RMN¹H δ (CDCl₃),
 11,00 (b, 2H COOH) 5,66 (b, 1H C = CHCOOH) 4,90 (bs, 1H C = CH₂) ,
 4,53 (bs, 1H C = CH₂) 2,18 (bs, 3H CH₃) 1,26 (s, 3H CH₃) 0,63 (s, 3H CH₃)
 E.M. (m/e) M⁺ 334, 82 (100%).

IV. (enântio - 3- hidroxi - labd - 8(20)-13- dien - 15 - oico

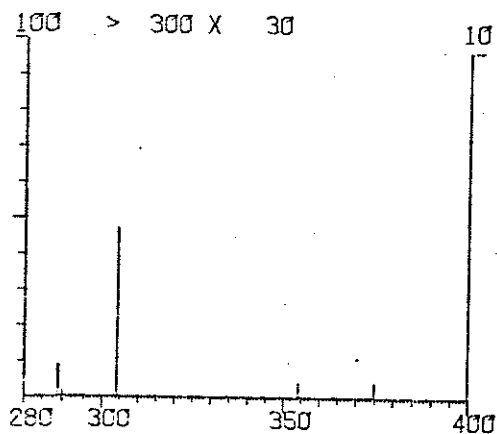
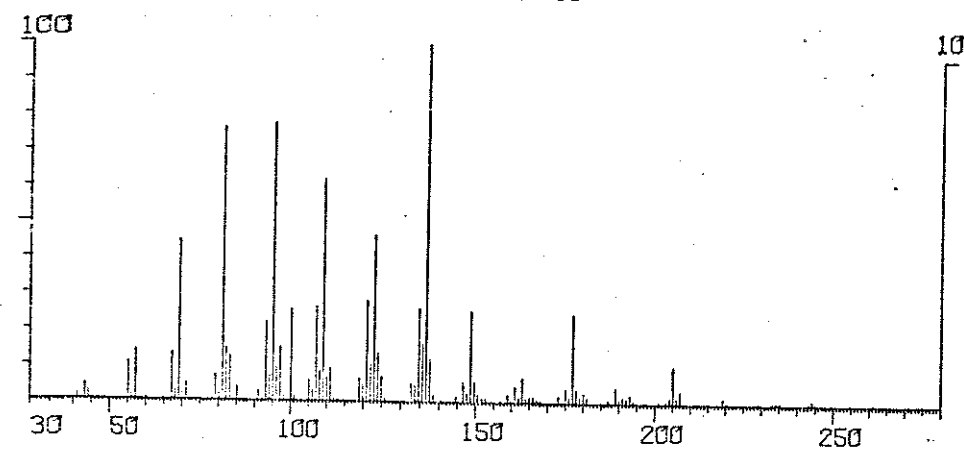
P.f. 153-155° (MeOH) $[\alpha]_D^{25} - 38,3^\circ$ (C 0,8 CHCl₃) IV. ν_{\max}^{KBr} :
 3500-2500, 3380, 1700, 1600, 1240, 1150, 1015, 875 cm⁻¹
 RMN¹H 5,93 (b, 1H, COOH) 5,63 (b, 1H C = CHCOOH) 4,87 (b, 1H C=CH₂),
 4,50 (b, 1H C = CH₂) 3,26 (m, 1H HC.3) 2,16 (d, 1H J = 1H₂ CH₃) ,
 1,00 (s, 3H CH₃) 0,78 (s, 3H CH₃) 0,70 (s, 3H CH₃) EM(m/e): M⁺ 320,
 107(100%).



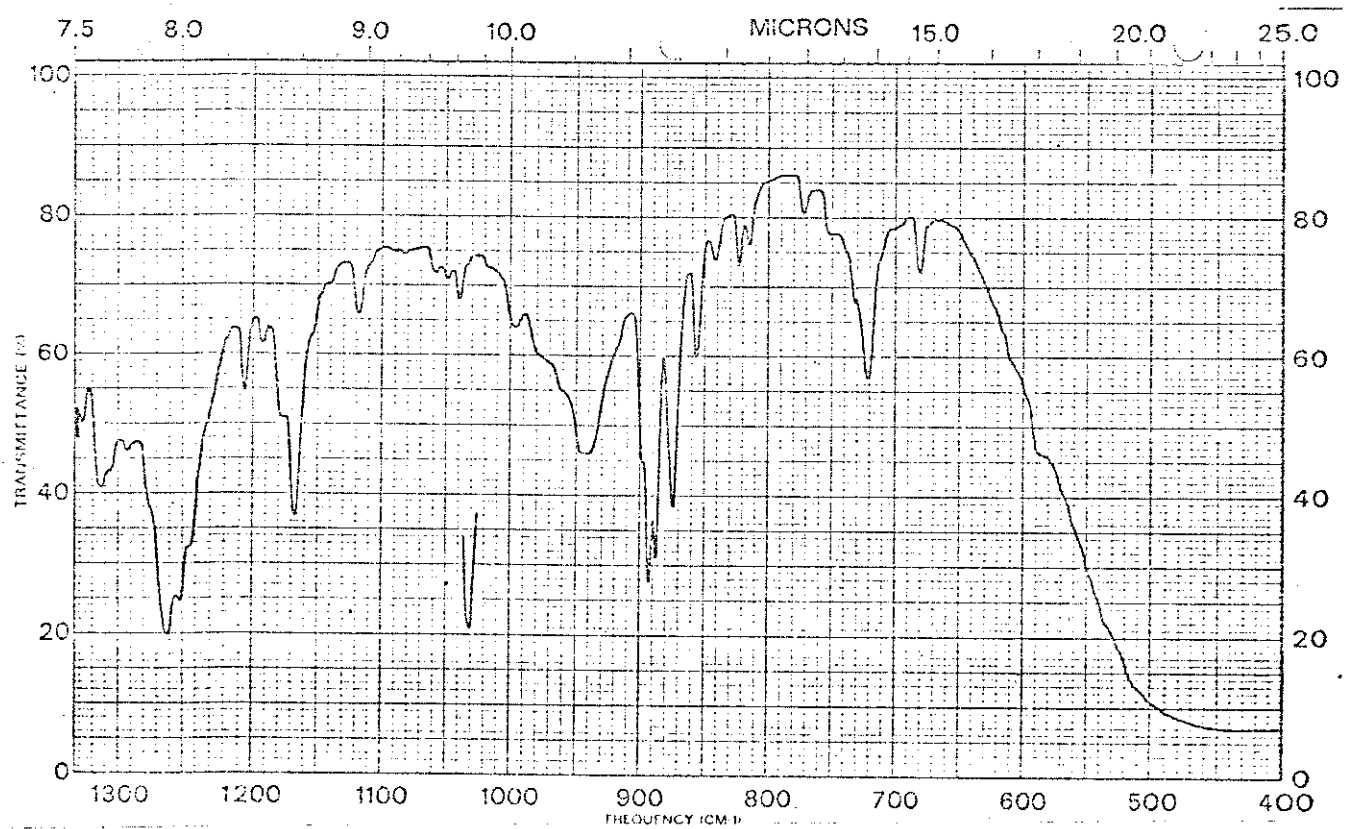
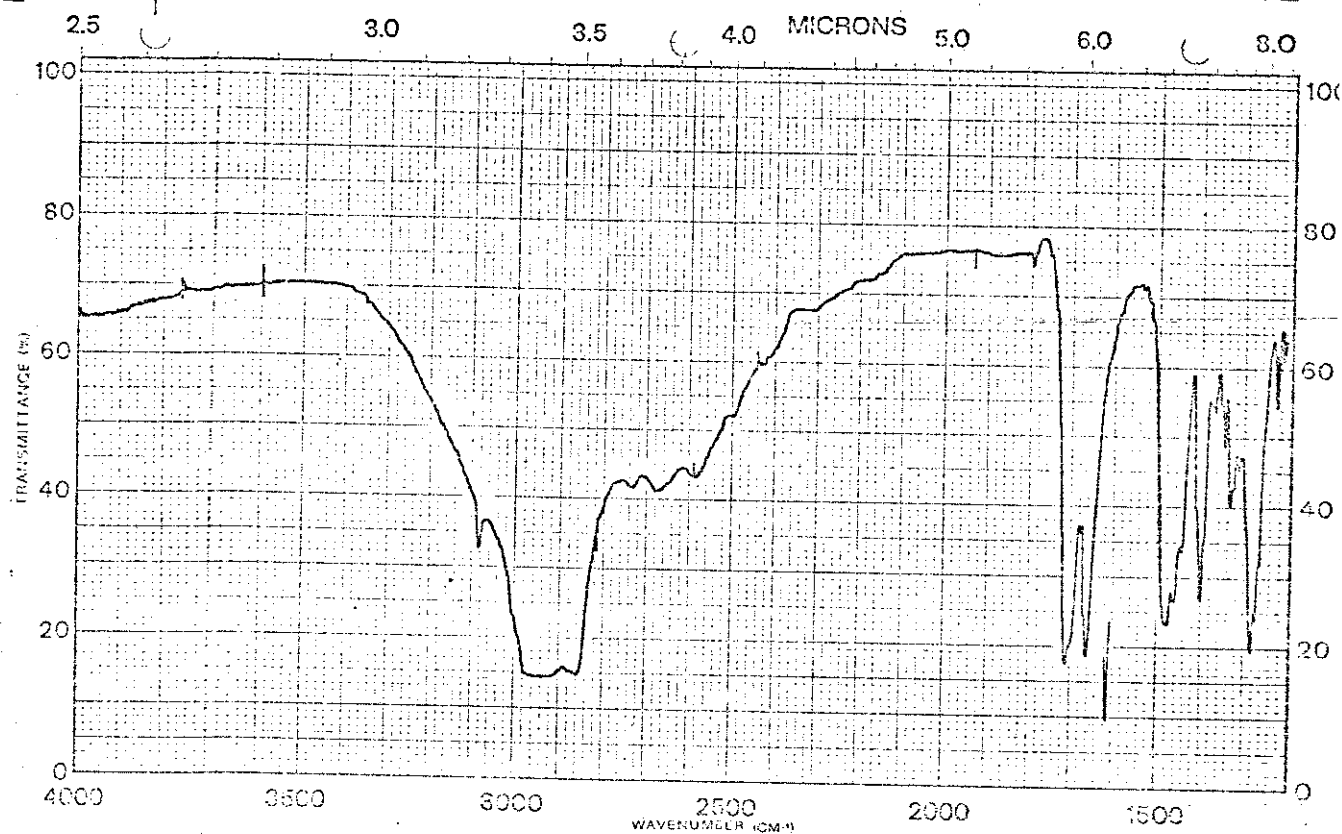
E.1 - RMN ^1H do Ent-labd-8(20),13-dien-15-oico (ácido copálico)

190503/OC-54

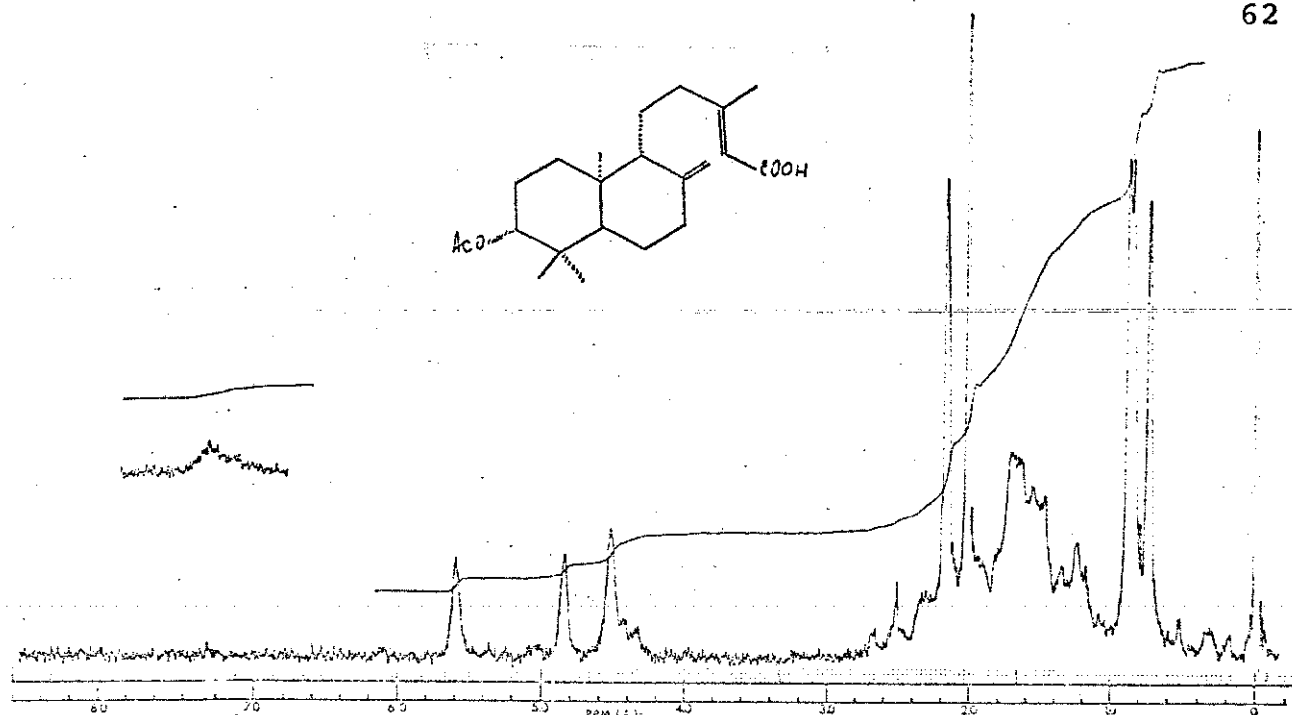
4 TEMPERATURA DA AMOSTRA=40C



E.2 - E.M. do ácido copálico



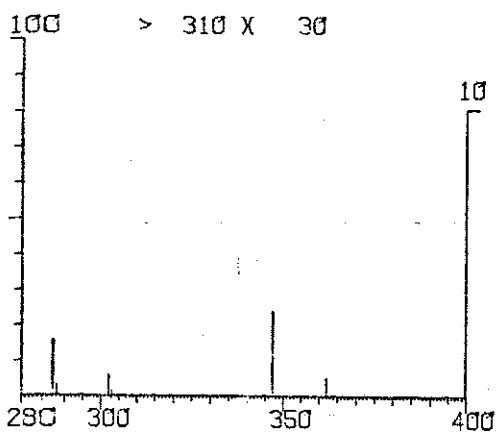
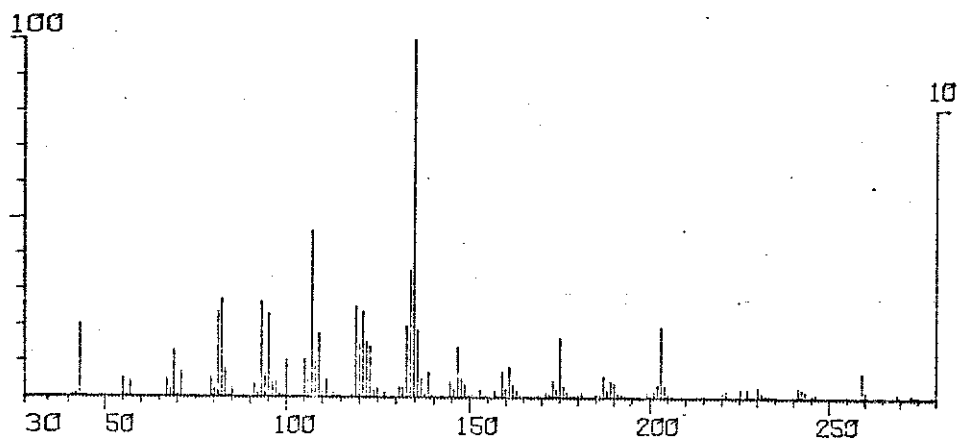
E.3 - I.V. do ácido copálico



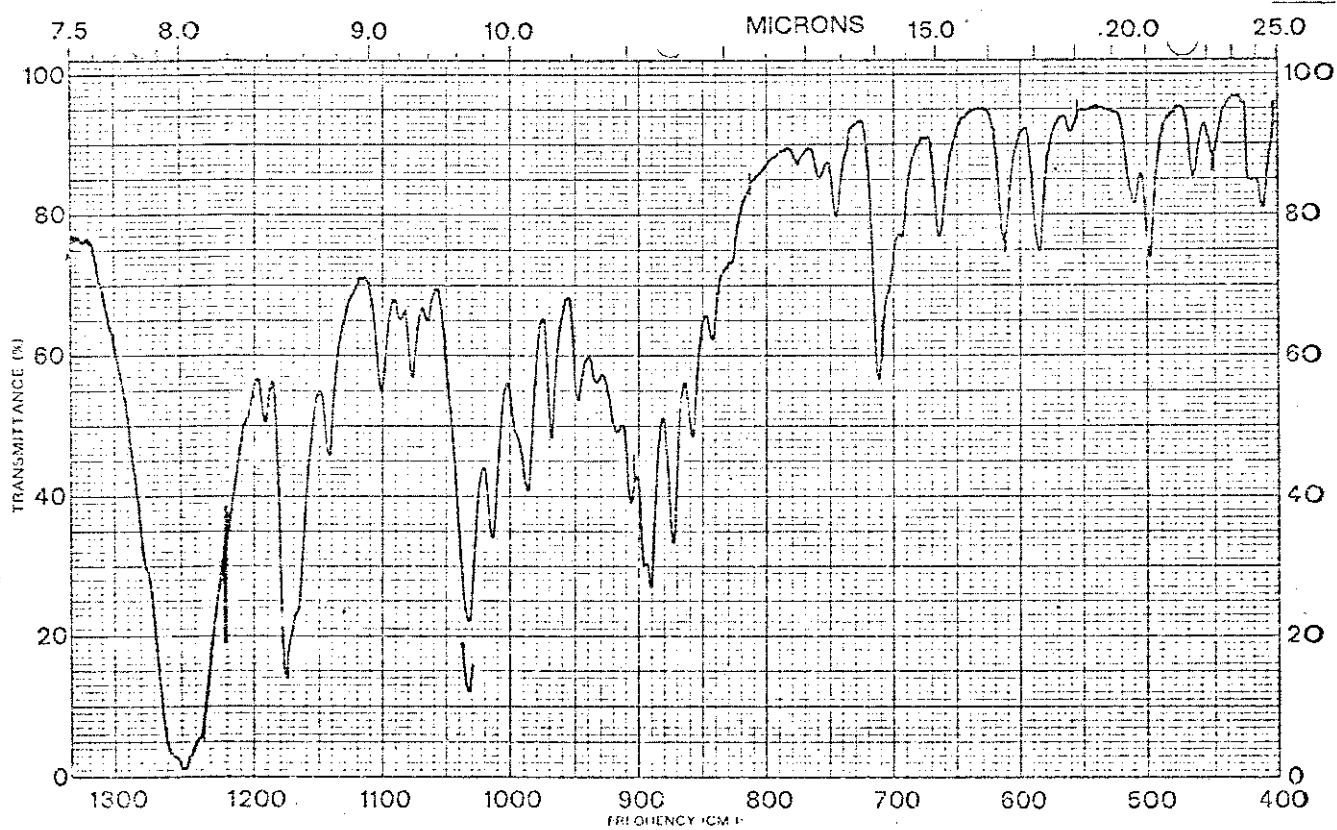
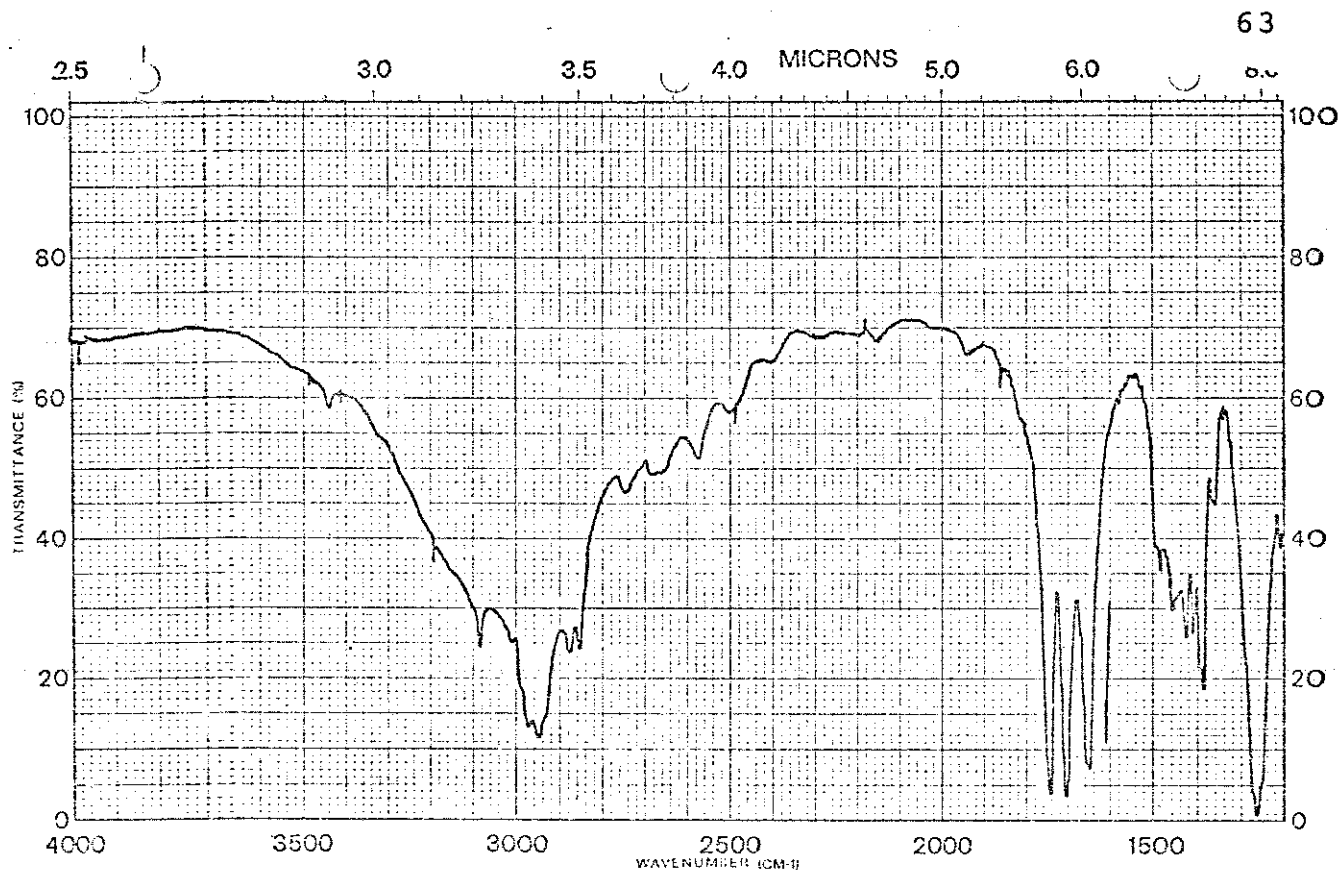
E.4 - RMN¹H do Ent-3-acetato-labd-8(20),13-dien-15-oico (3-acetato)

190502/OC-105

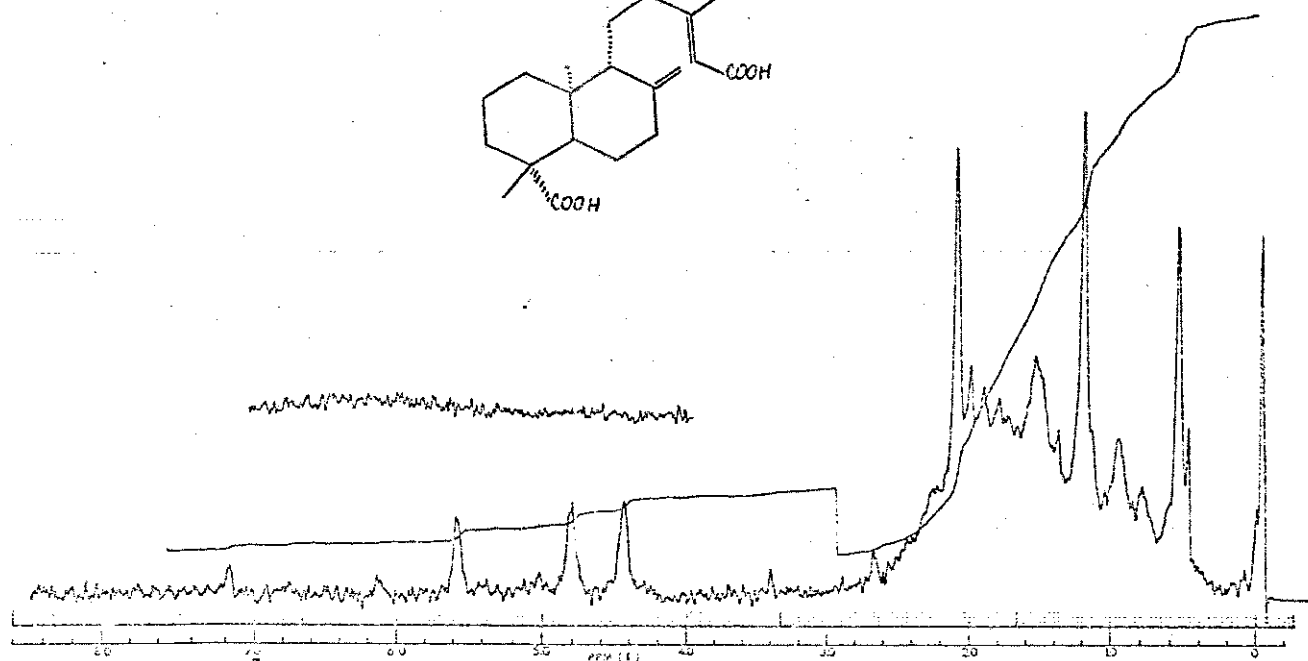
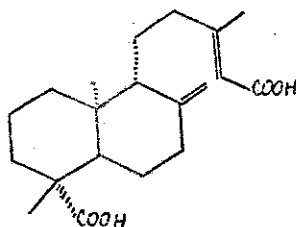
2 TEMPERATURA DA AMOSTRA=40C



E.5 - E.M. do 3-acetato

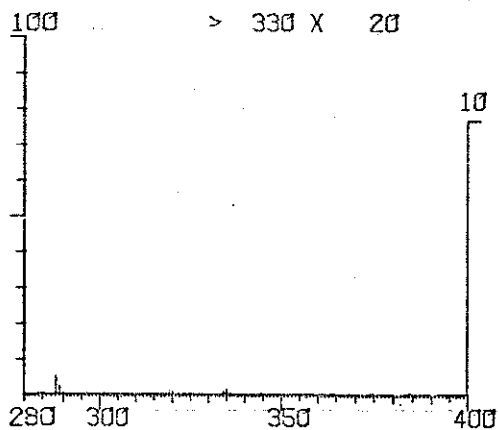
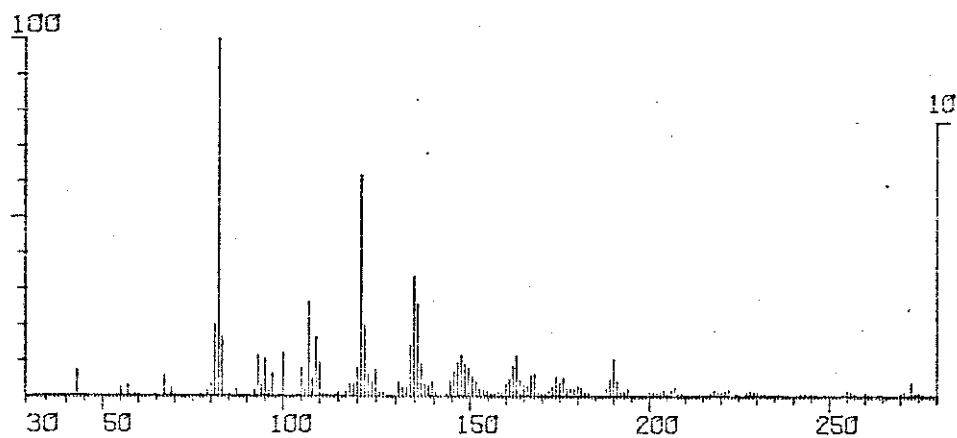


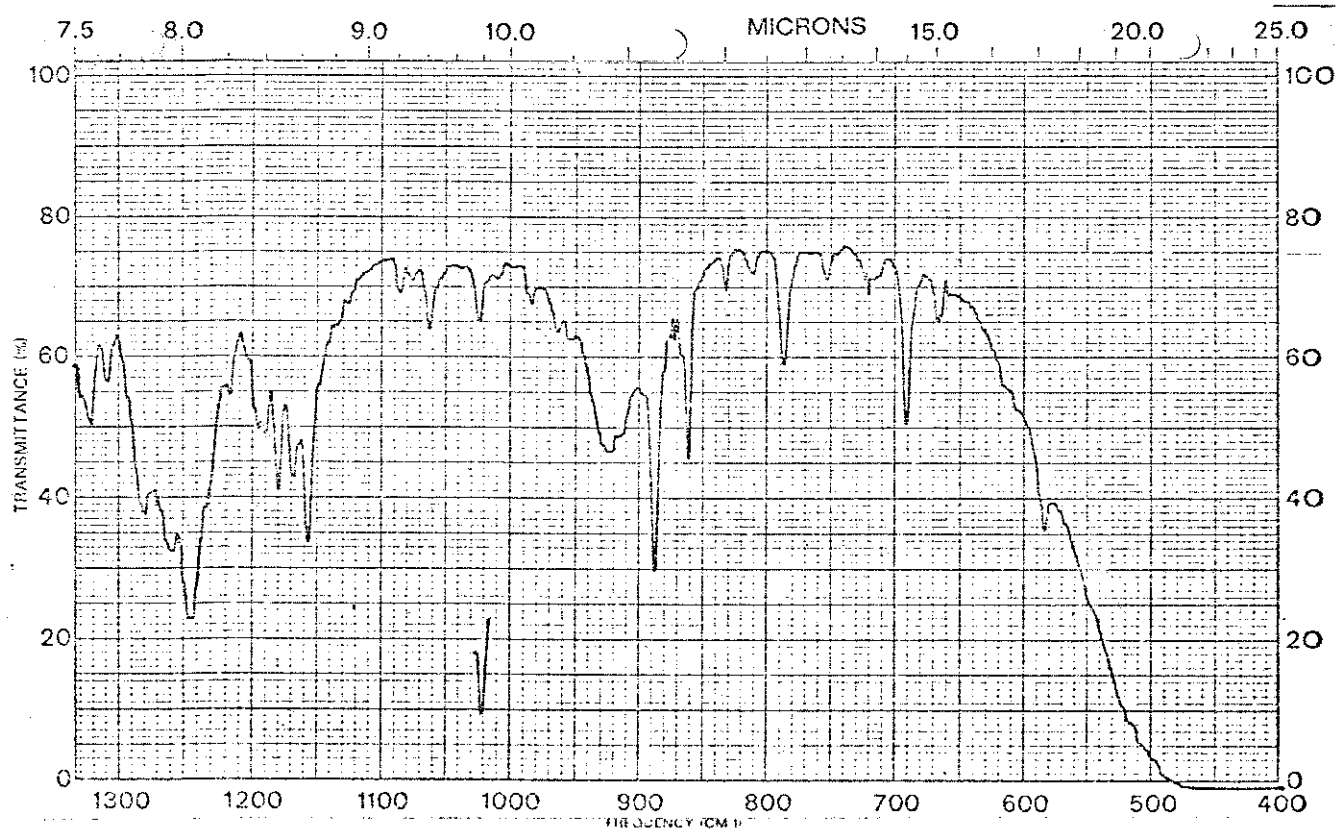
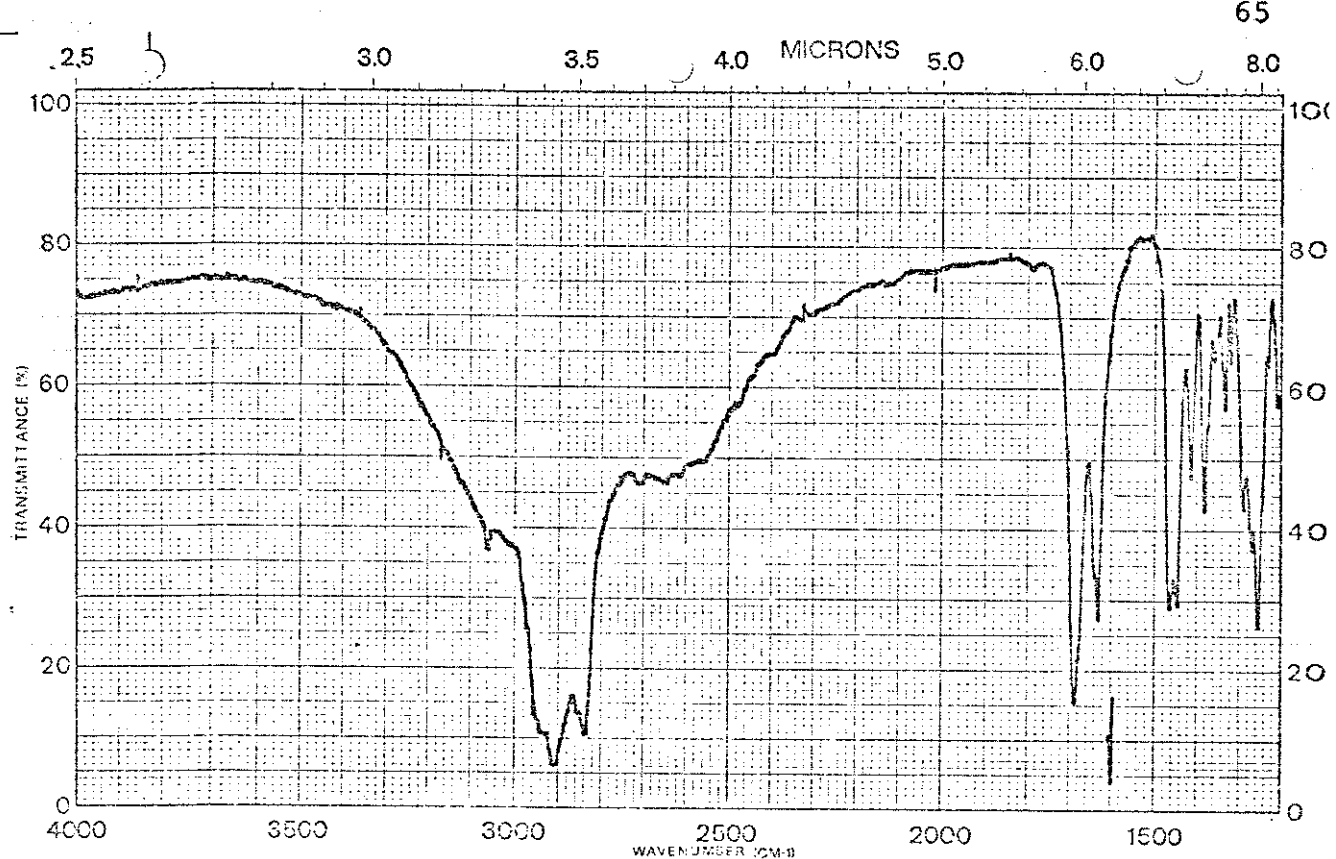
E.5 - I.V. do 3-acetato

E.7 - RMN¹H do ácido Ent-agático

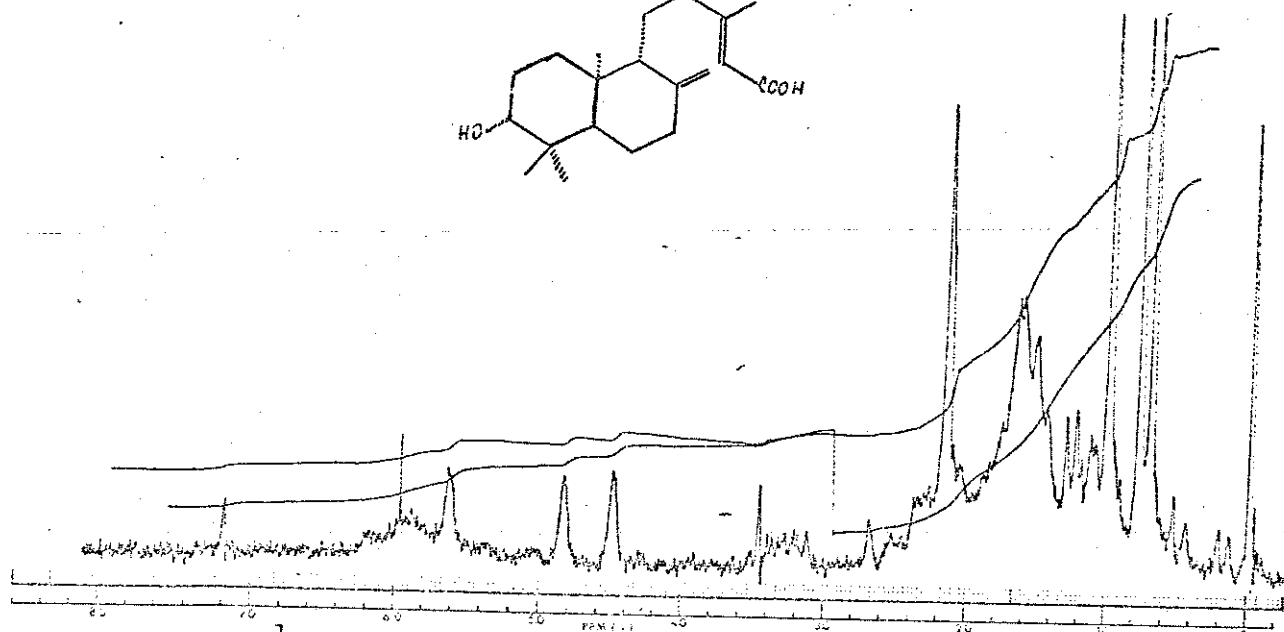
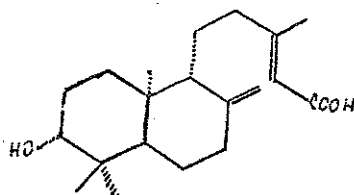
150607/00-123

4 TEMPERATURA DA AMOSTRA=130C

E.8 - E.M. do ácido Ent-agático



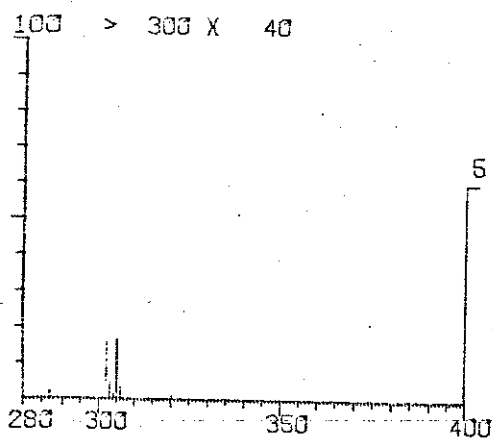
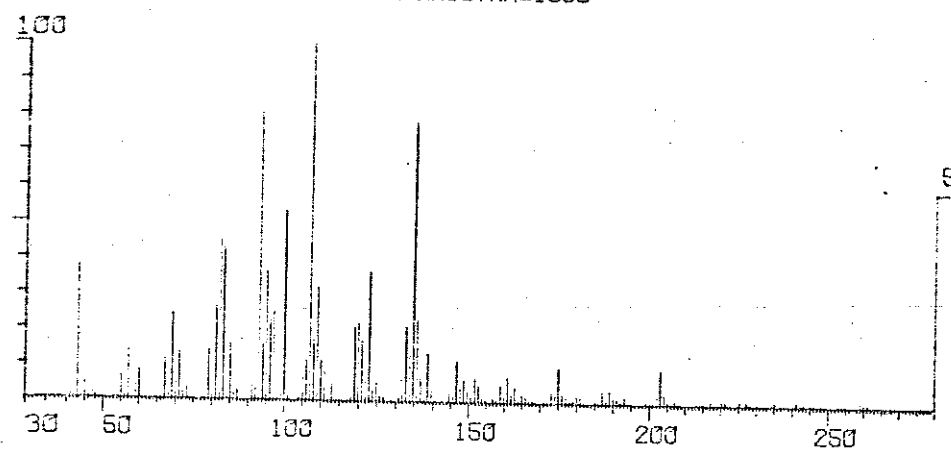
E.9 - I.V. do ácido Ent-agático



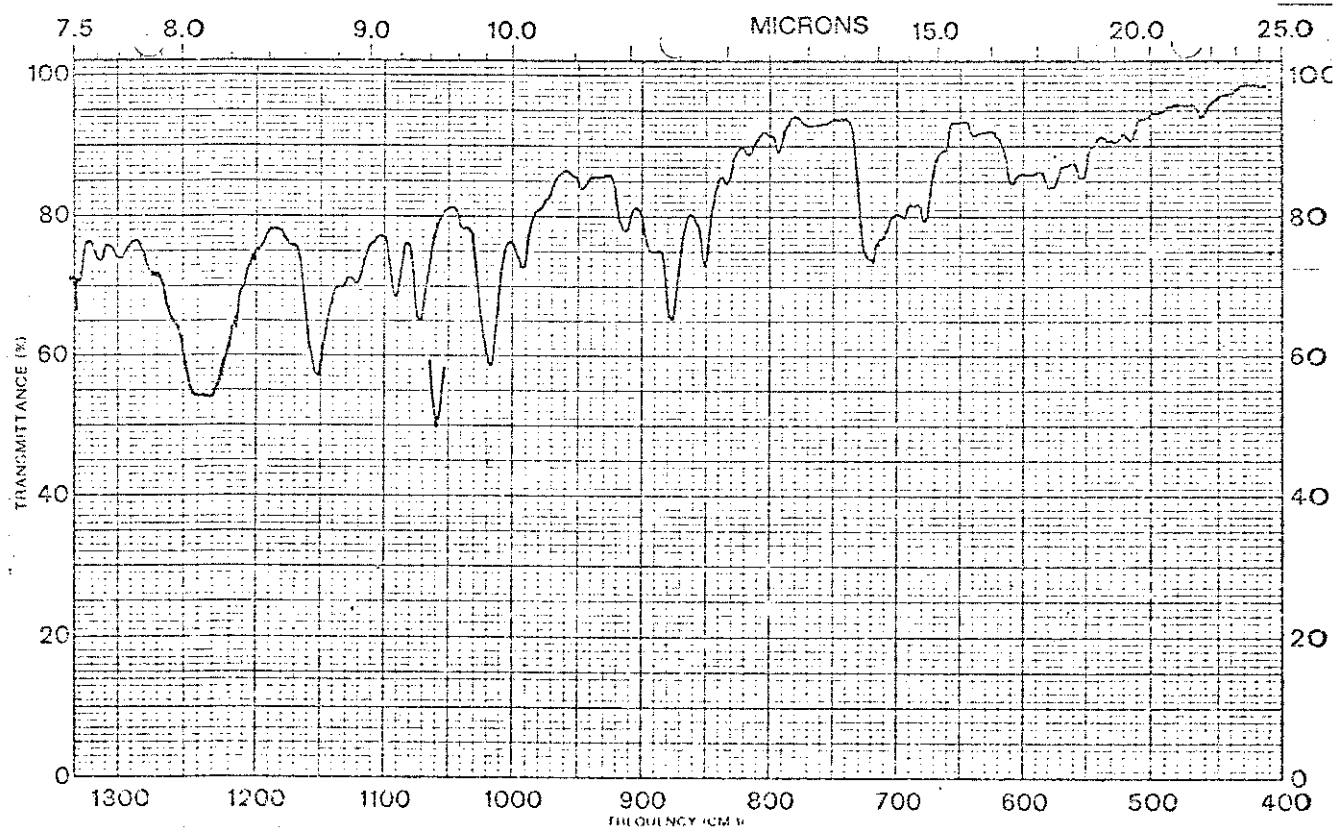
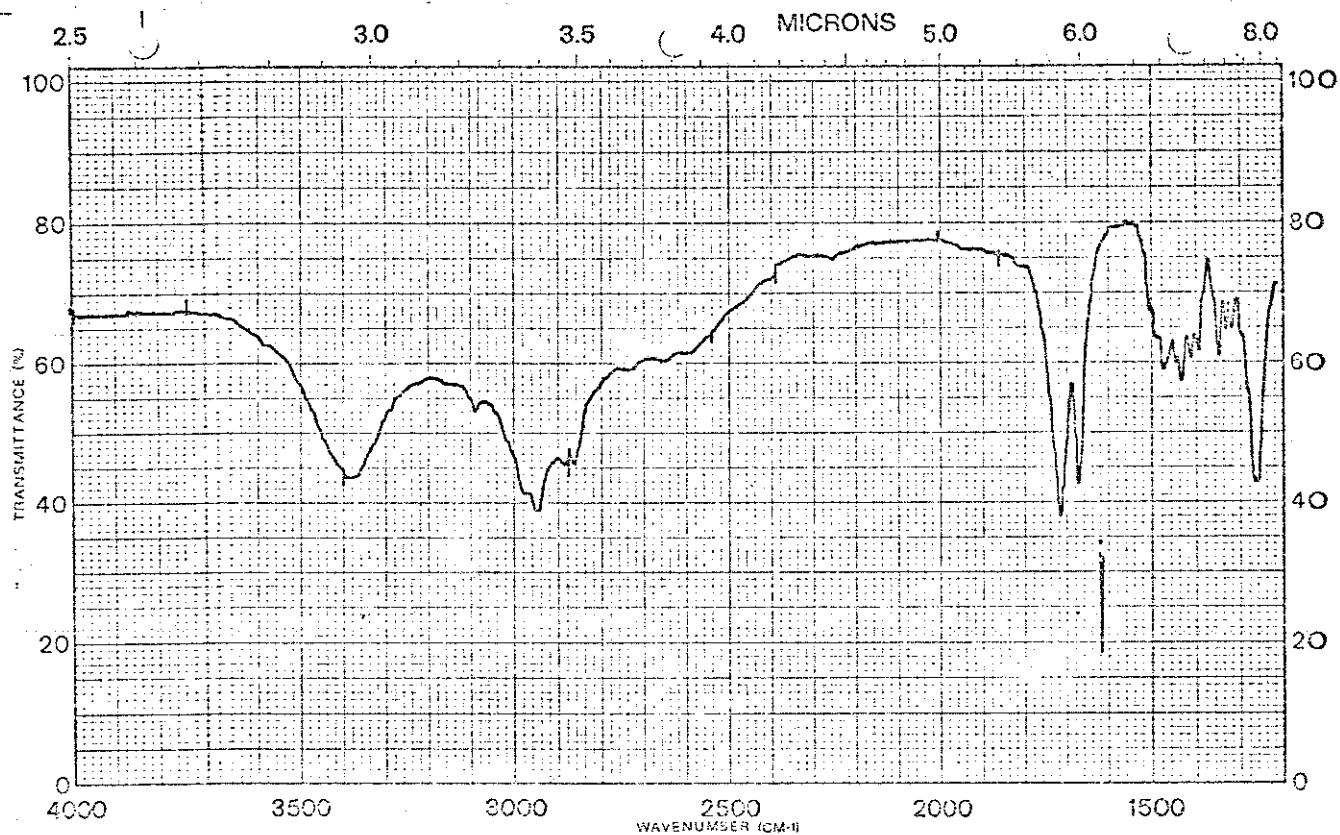
E.10 - ^1H RMN do Ent-3-hidroxi-labd-8(20),13-dien-15-oico (3-hidroxi)

260604/142-AC

= 5 TEMPERATURA DA AMOSTRA=130C



E.11 - E.M. do 3-hidroxi



E.12 - I.V. do 3-hidroxi

B - S Í N T E S E S

B.I - SÍNTese DO ISOCOPALATO DE METILA

B.II - SÍNTese DA ENÂNTIO - ISOAGATOLACTONA

B.II.1 - Via Dióxido de Selênio

B.II.2 - Via Fotooxigenação

B.II.3 - Via Cloreto de Paládio

B.III - OUTRAS REAÇÕES

B.I - SÍNTESE DO ISOCOPALATO DE METILA

1 - REAÇÃO DO ÁCIDO COPÁLICO COM H_2SO_4 e MeOH.

Tomou-se 1,0792 g de ácido copálico (67) (3,55 mmol), em seguida adicionou-se 20 ml de MeOH anidro e adicionou-se 0,5 ml de H_2SO_4 conc. Deixou-se em refluxo durante 15 horas. Em seguida evaporou-se o metanol, adicionou-se água gelada e extraiu-se com éter, lavou-se com solução de $NaHCO_3$ 10% e água até pH 7 e seco com Na_2SO_4 , em seguida o éter foi evaporado a pressão reduzida em evaporador rotativo, obtendo-se 1,0108 g (89,54%) de um óleo que por RMN^1H mostrou ser uma mistura, fundamentalmente dois compostos:

(69) RMN^1H δ (CCl_4): 1,56 (s, 3H $CH_3-C=C$) 2,15 (s, 3H $CH_3-C=C-CO_2Me$), 3,63 (s, 3H OCH_3) 5,63 (s, 1H $CH=C$)

(70) RMN^1H δ (CCl_4): 1,96 (s, 3H $CH_3-C=C-CO_2Me$), 1,66 (s, 3H $CH_3-C=C$).

2 - REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO DO ÁCIDO COPÁLICO COM $BF_3(OEt_2)$

Dissolveu-se 1,000 g (3,3 mmol) de ácido copálico em 5 ml de metanol anidro, adicionou-se 0,4 ml (0,46 mmol) de aduto trifluoreto de boro-éter e a mistura ficou em refluxo durante 24 horas. Deixou-se a mistura resfriar e adicionou-se 100 ml de água e extraiu-se com éter. Combinou-se as fases etéreas, lavou-se com $NaHCO_3$ 10% e água até pH 7, secou-se a solução com Na_2SO_4 e evaporou-se o éter a pressão reduzida em evaporador rotativo, obteve-se assim 946,3 mg (90,46%) de um óleo que por ressonância indicou ser uma mistura dos compostos 67 e 69 confirmados por cromatografia gasosa,

(67) $\text{RMN}^1\text{H } \delta (\text{CCl}_4)$: 1,55 (s, 3H $\text{CH}_3 - \text{C} = \text{C}$) 3,61 (s, 3H OCH_3)
5,33 (m, 1 H $\text{CH} = \text{C}$).

(69) $\text{RMN}^1\text{H } \delta (\text{CCl}_4)$: 1,66 (s, 3H $\text{CH}_3 - \text{C} = \text{C}$) 2,13 (s, 3H $\text{CH}_3 - \text{C} = \text{C} - \text{CO}_2\text{Me}$) 3,61 (s, 3H OCH_3) 5,60 (bs, 1H $\text{CH} = \text{C}$)

3 - REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DO PRODUTO DA REAÇÃO ANTERIOR

Tomou-se as 946,3 mg do produto da reação anterior e foram solubilizados em 16,90 ml de ácido fórmico 99%, esta ficou em agitação a 70°C durante duas horas. Em seguida evaporou-se o ácido a pressão reduzida em rotavapor, o produto foi solubilizado em 8,4ml de metanol e mais 8,4 ml de uma solução de KOH (1 g/8,4 ml H_2O), e deixou-se em refluxo durante 3 horas.

Evaporou-se o solvente e extraiu-se com eter, lavou-se a fase orgânica com solução de NaHCO_3 10% e H_2O até pH 7, secou-se com Na_2SO_4 e evaporou-se o eter a pressão reduzida em evaporador rotativo, obteve-se 808,0 mg (85,53%) de cristais impuras que após recristalização forneceu o composto 67 que apresentou p.f. $110-111^\circ\text{C}$
 $\text{MeOH } |\alpha|_D^{25} +54,20 (\text{C } 2,0 \text{ CHCl}_3) \quad \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1730, 1250, 1185, 1165$
 $\text{RMN}^1\text{H } (\text{CCl}_4) \quad 5,50 \text{ (m, 1H } \text{CH} = \text{C}, W_{\frac{1}{2}} = 12\text{H}_Z); 3,50 \text{ (s, 3H, } \text{OCH}_3) ,$
 $2,85 \text{ (m, 1H, H-14, } W_{\frac{1}{2}} = 10\text{H}_Z) \quad 1,56 \text{ (bs, 3H } \text{CH}_3 - \text{C} = \text{C})$
 $0,91 \text{ (s, 6H } 2\text{-CH}_3) \quad 0,86 \text{ (s, 3H } \text{CH}_3) \quad 0,85 \text{ (s, 3H } \text{CH}_3)$
 E.M. (m/e) M^+ 318, 177 (100%).

4 - REAÇÃO DE REDUÇÃO de (67) COM LiAlH_4 .

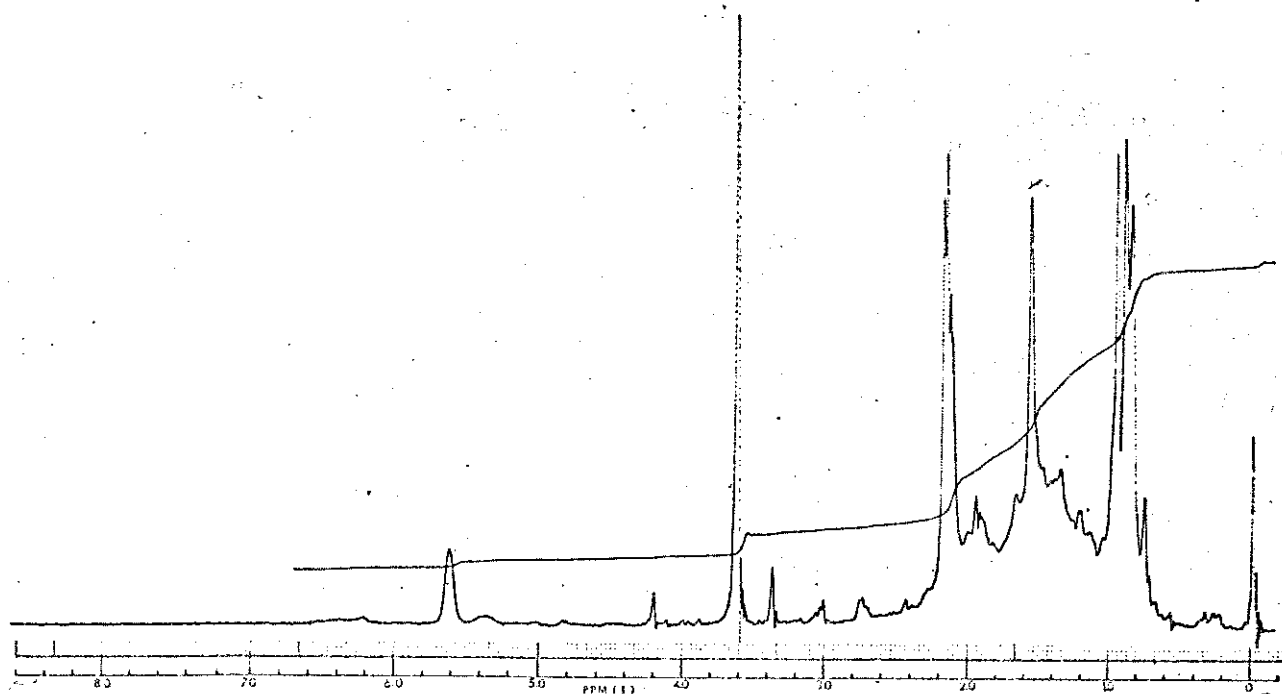
Tomou-se 1,000 g de isocopalato de metila e dissolveu-se em 50 ml de éter anidro, adicionou-se cuidadosamente 365 mg de LiAlH_4 e deixou-se em refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi extraída de maneira usual, lavou-se com solução de NaCl conc. e secou-se com Na_2SO_4 , o solvente foi evaporado em evaporador rotativo a pressão reduzida, obtendo-se assim um resíduo cristalino que após recristalização deu o composto (83) com p.f. 128-129°C (MeOH)

$[\alpha]_D^{25} + 13,5^\circ$ (C = 1.0 CHCl_3) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3640, 1040, 995, 840 cm^{-1} ,
 RMN^1H δ (CDCl_3) 5,52 (m, 1H $\text{CH} = \text{C}$) 3,78 (m, 1H CH_2OH) 1,80 (s, 3H, $\text{CH}_3 - \text{C} = \text{C}$) 0,88 (s, 3H CH_3) 0,85 (s, 3H, CH_3) 0,83 (s, 6H, 2 CH_3).
 ME: (m/e) M^+ 290, 177 (100%).

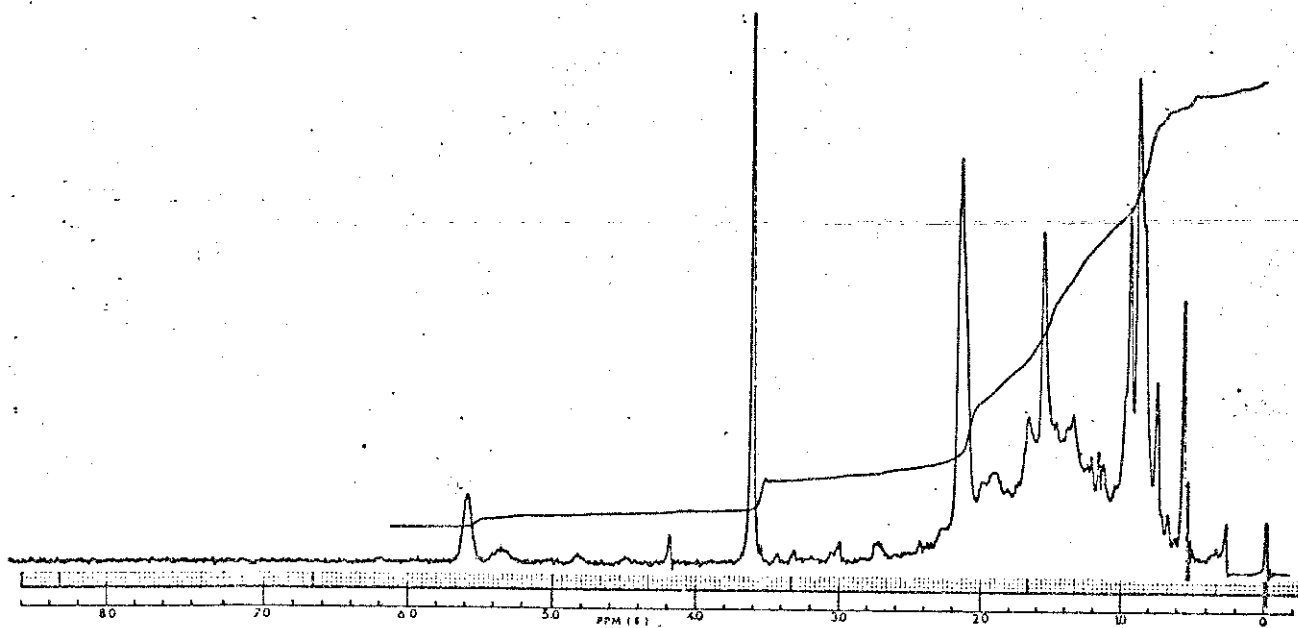
5. REAÇÃO DE ACETILAÇÃO DO ISOCOPALOL (84)

Tomou-se 300 mg (1,03 mmol) de isocopalol e fez-se reagir a temperatura ambiente durante 48 hs. com ml de piridina anidra e 4 ml de anidrido acético, sob agitação.

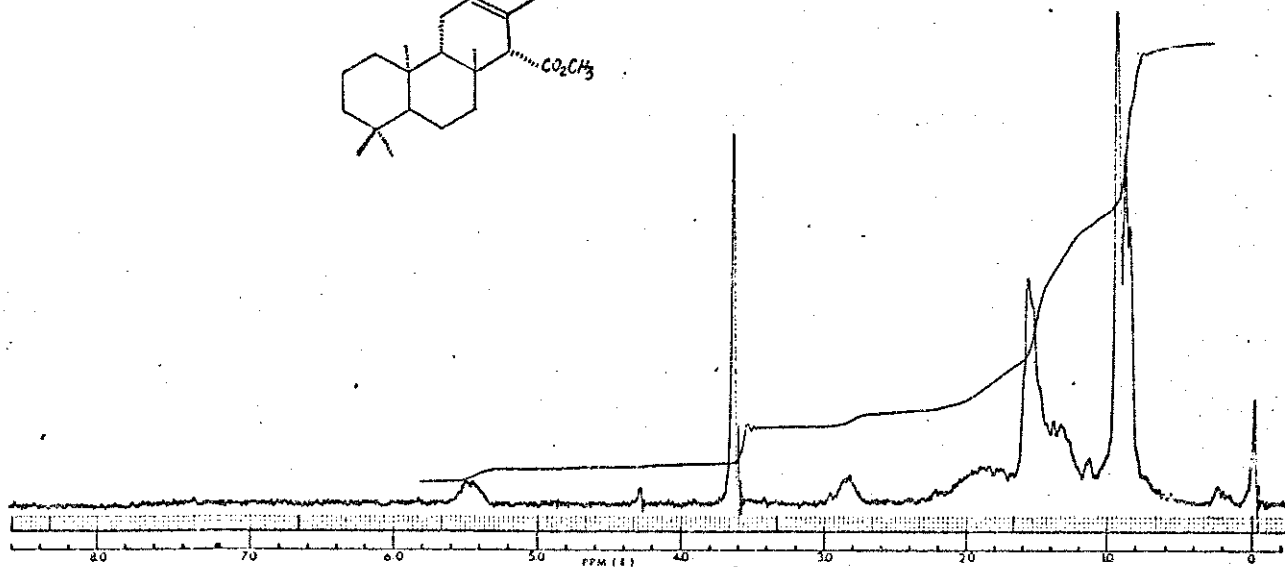
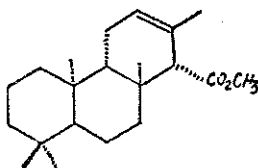
Em seguida eliminou-se a piridina adicionando HCl 2N (até pH 2 ~ 3) e extraiu-se com clorofórmio, em seguida lavou-se com H₂O até pH = 7, em seguida secou-se com NaSO₄ e evaporou-se a pressão reduzida obtendo-se assim cristais impuras com rendimento quantitativo. Após recristalização com MeOH deram cristais com p.f. 59-60°C (MeOH); $[\alpha]_D^{25} + 34,98$ (Cl₂1,9 CHCl₃); IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2910, 2840, 1740, 1230, 1030 e 795 cm⁻¹ RMN¹H δ (CCl₄) 5,50 (m, 1H, C=C); 4,17 (t, 2H, -CH₂-OAc); 2,0 (s, 3H, OAc); 0,92; 0,88; 0,85 e 0,83 (s, 3H cada CH₃); EM(m/e): (M⁺ - H₃CCOOH) 272, 190 (100) análise elementar calculada para C₂₂H₃₆O₂: C: 79,46%; H: 10,91 obtido C: 79,16%, H: 11,08% .



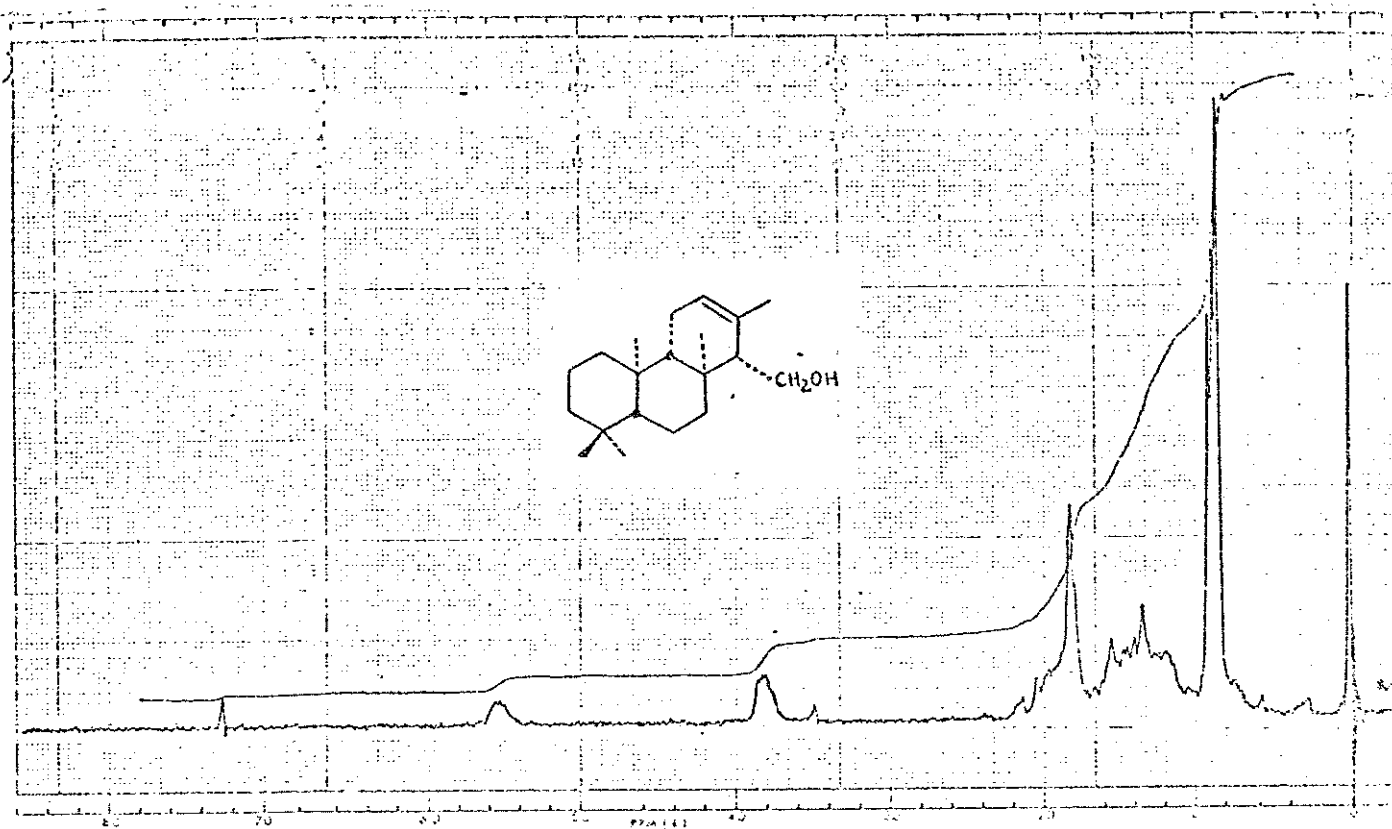
E.13 - RMN^1H do bruto da reação de 68 com ácido sulfúrico/metanol



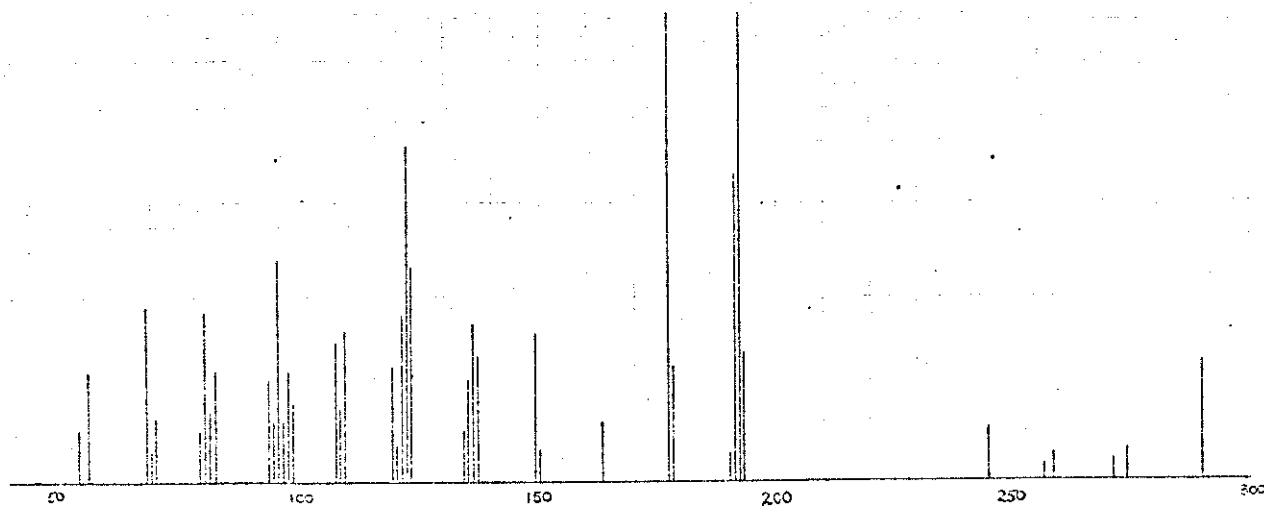
E.14 - ${}^1\text{H}$ RMN do bruto da reação de 68 com $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$



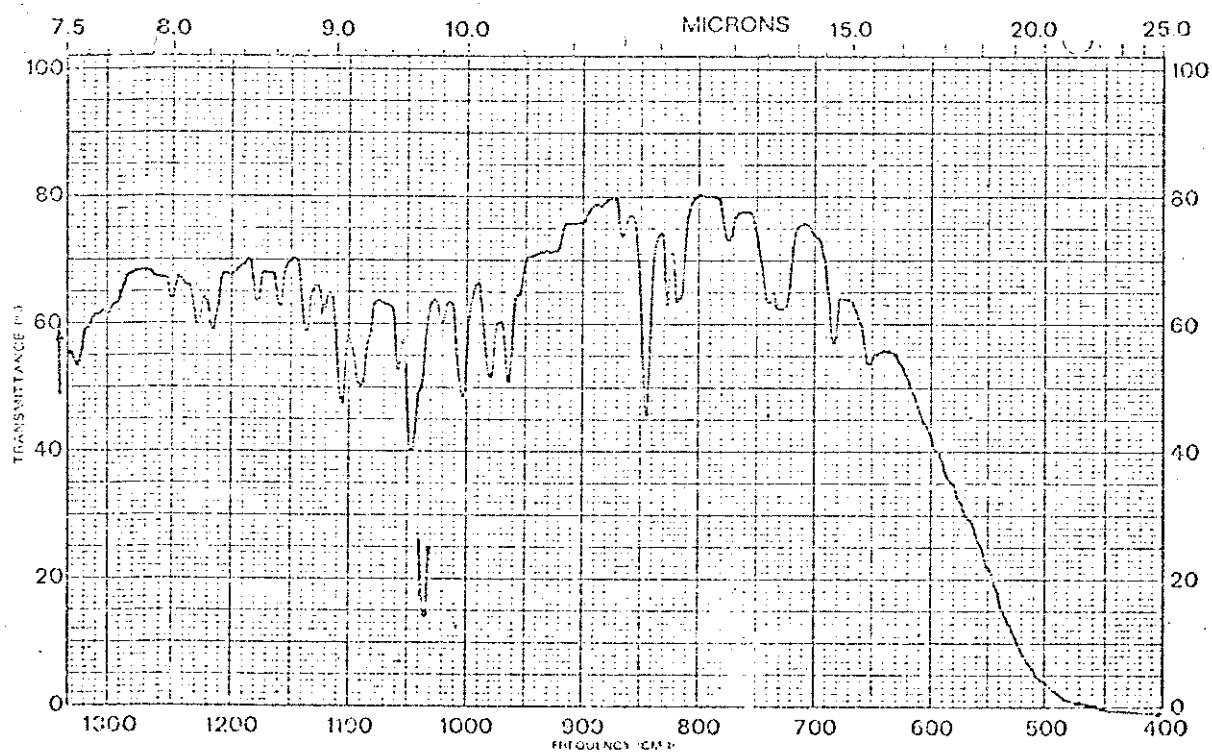
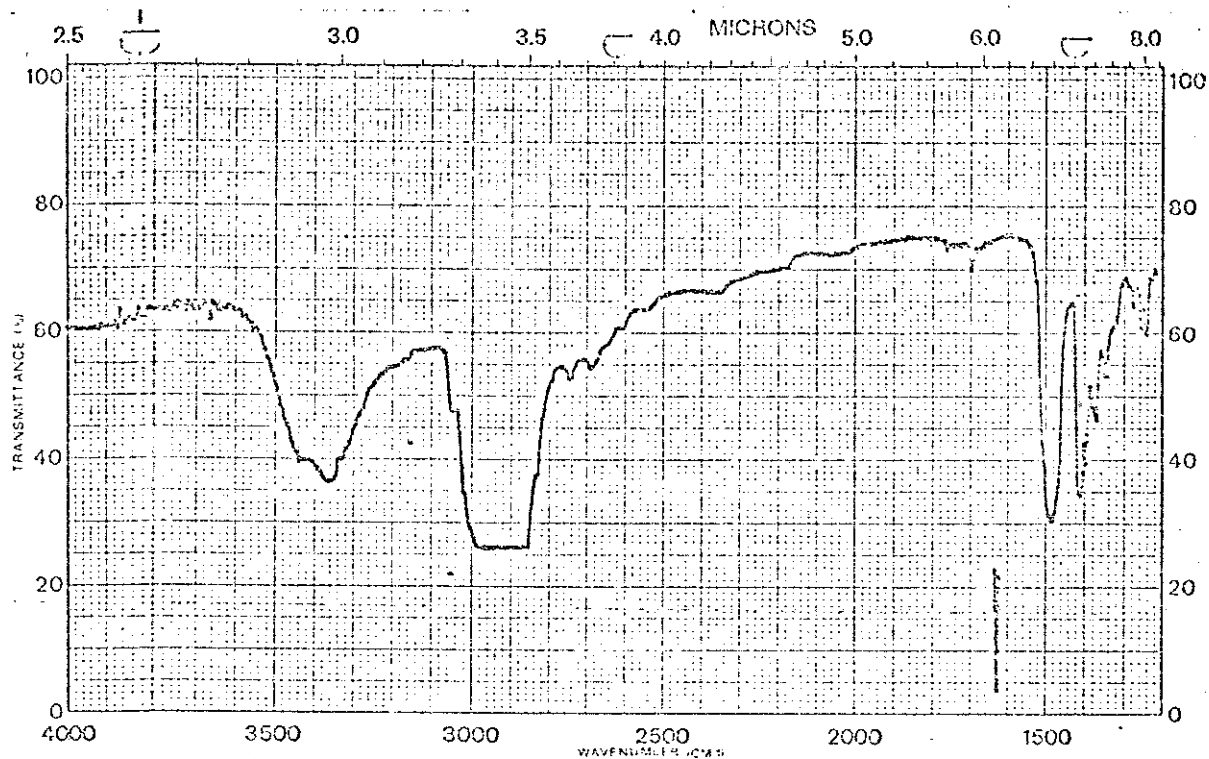
E.15 - ${}^1\text{H}$ RMN do isocopalato de metila (67)



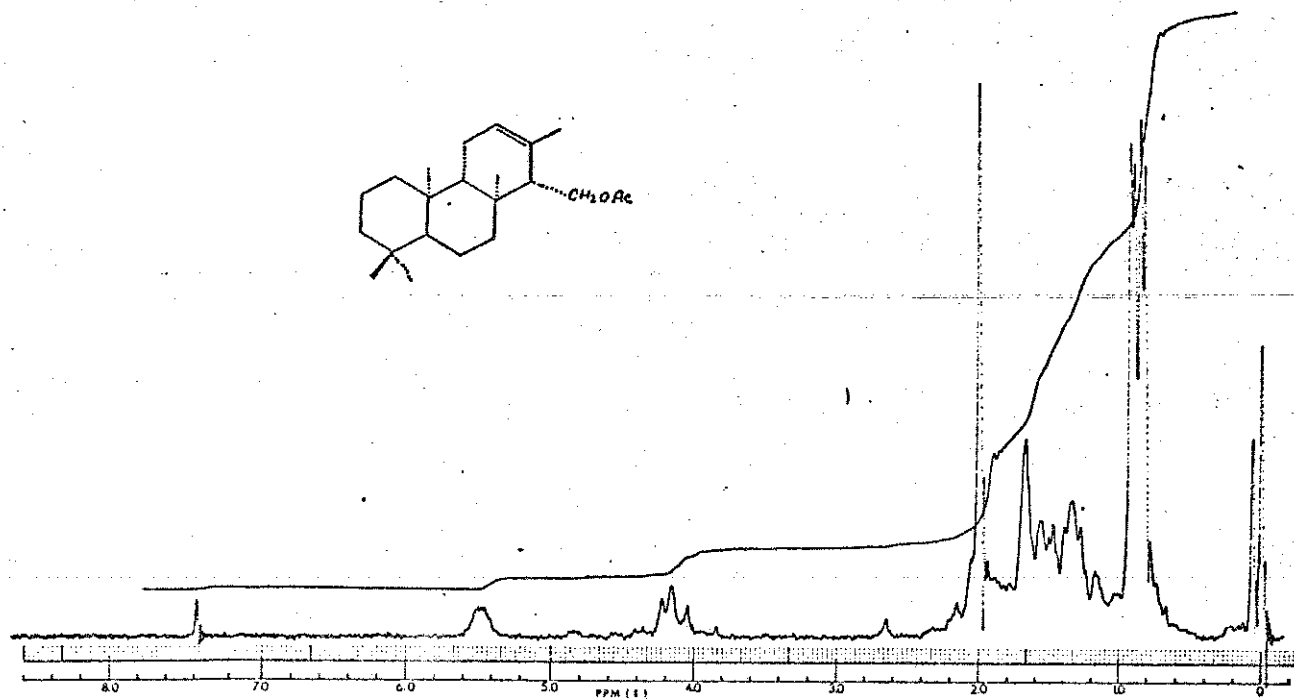
E.16 - RMN^1H do isocopalol (83)



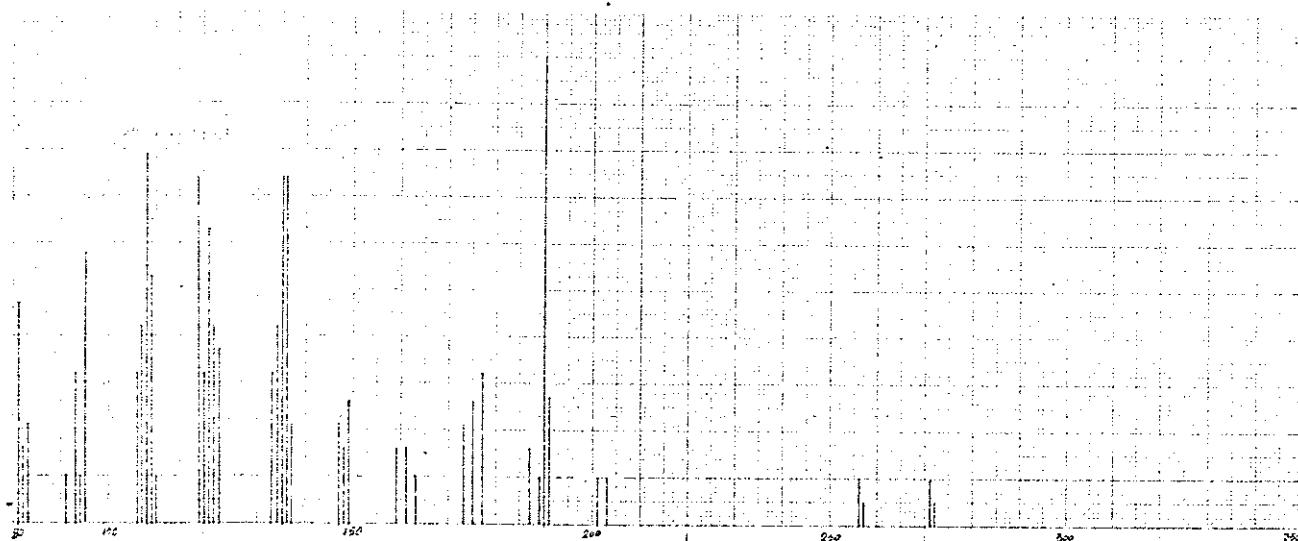
E.17 - E.M. do composto 83



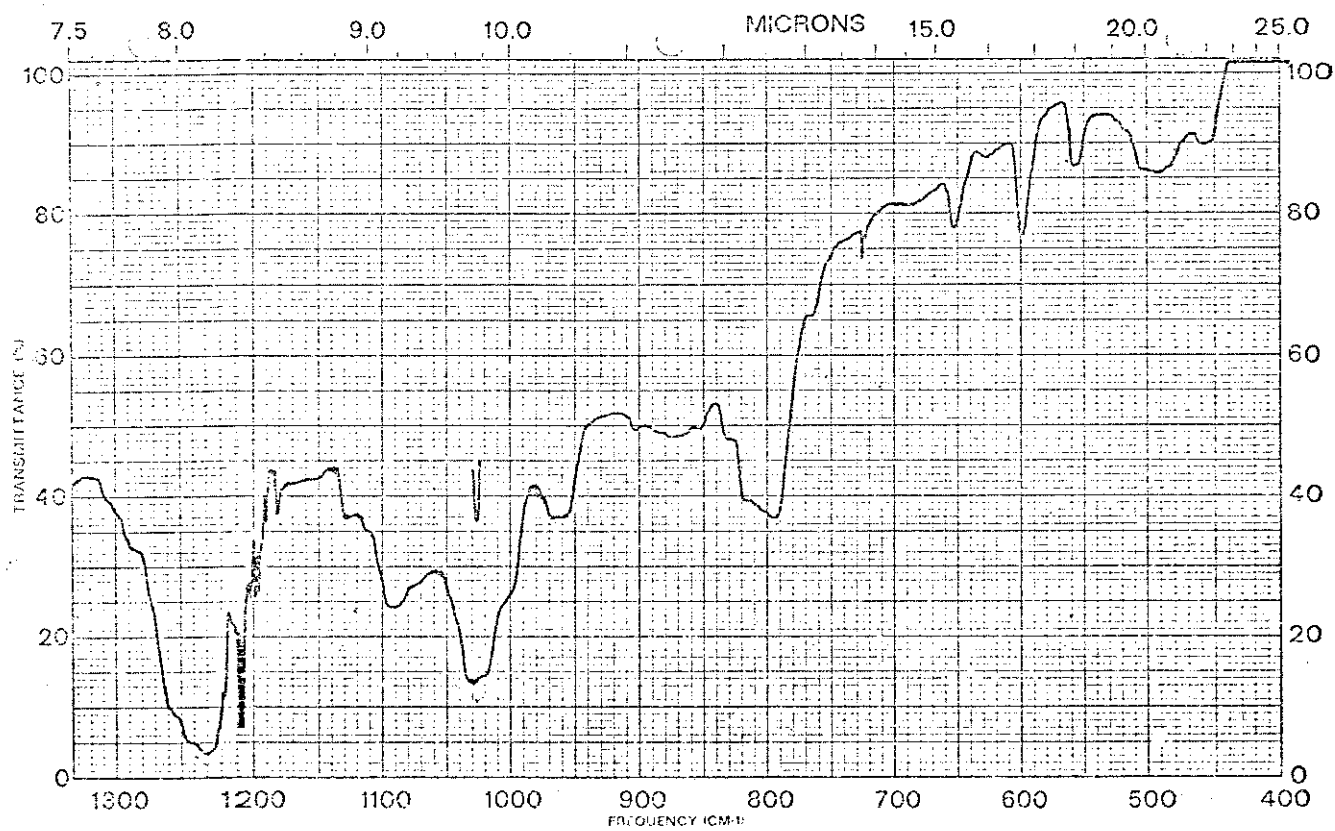
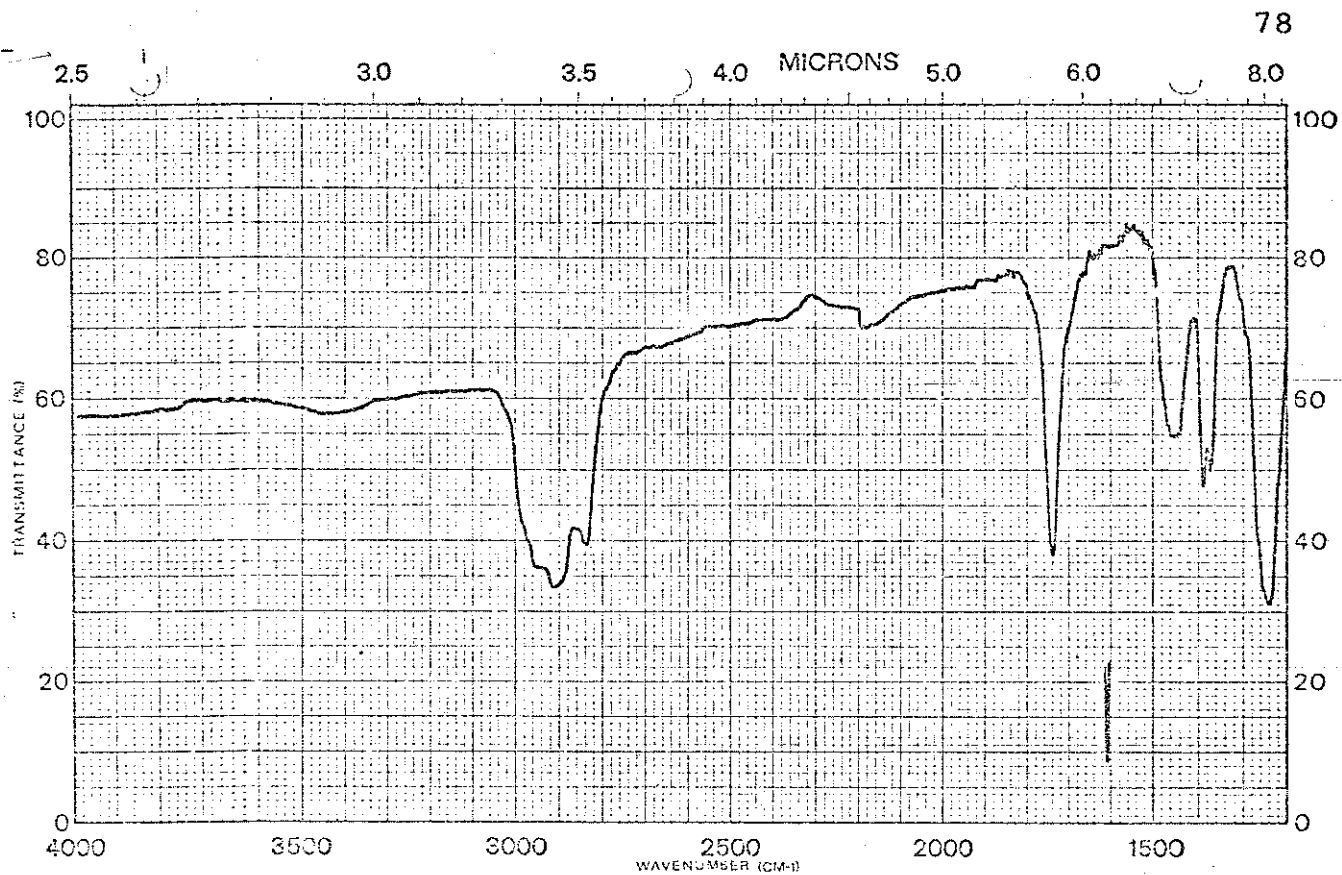
E.18 - I.V. do composto 83



E.19 - RMN^1H do Acetato do isocopalol (84)



E.20 - E.M. do composto 84



E.21 - do composto 84

B.II.1 - VIA DIÓXIDO DE SELÊNIO

M.1 - REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DA METILA ALÍLICA DO α -PINENO COM DIÓXIDO DE SELÊNIO (77)

Tomou-se 100 mg (0,73 mmoles) de α -pineno e dissolvendo-se em 1,6 ml de etanol a 95% e em seguida aqueceu-se a solução a 55°C, em seguida adicionou-se gota a gota solução de 80 mg (0,73 mmoles) de SeO_2 em 30 ml de etanol a 95% e deixou-se um reflexo, durante 3 horas. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se em éter e filtrou-se sobre celite. O bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica obtendo-se 15 mg (13,42%) do mirtenol (77) o qual apresentou os seguintes dados:

RMN^1H δ (CCl_4) 5,28(m, 1H C = CH); 3,91(d, 2H CH_2OH J = 2H_Z)
1,38(s, 3H CH_3); 0,85(s, 3H CH_3) IV $\nu_{\text{filme max}}$ 3500-3400; 2980-2820 ;
1710, 1660, 1060 cm^{-1} .

1 - REAÇÃO DO ISOCOPALATO DE METILA COM DIÓXIDO DE SELÊNIO

100 mg (0,31 mmoles) de isocopalato de metila foram dissolvidas em 2 ml de etanol 95% em seguida aqueceu-se a 55°C e adicionou-se gota a gota uma solução de SeO_2 68,2 mg (0,62 mmoles) em 40 ml de etanol a 95%, deixou-se em refluxo durante 10 horas, após fria a solução foi filtrada sobre celite, evaporou-se o solvente, refiltrou-se sobre celite, e evaporou-se o solvente. Em seguida cromatografou-se em alumina neutra. O bruto da reação apresentou um RMN^1H complexo, sendo que não foi possível identificar os compostos.

2 - REAÇÃO DO ISOCOPALOL COM DIÓXIDO DE SELÊNIO

Dissolveu-se 100 mg (0,34 mmoles) de isocopalol em 20 ml de etanol 95% com aquecimento, em seguida adicionou-se 75,9 mg (0,68 mmoles) de dióxido de selênio e mais 10 ml de etanol 95% e deixou-se em refluxo durante 15 horas. Esfriou-se a mistura, filtrou-se sobre celite, lavou-se com eter, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo a pressão reduzida obtendo-se assim 95 mg (90,6%) de rendimento. O bruto foi cromatografado em coluna de sílica (clorofórmio/metanol 2%) obtendo-se 30 mg de composto (87) que foi confirmado com 2,4 dinitrofenilhidrazina e que apresentou os seguintes dados:

RMN¹H δ (CDC₂3) 5,89 (m, 1H C = CH) 4,10 (m, 2H CH - CH₂O)
 2,09 (m, 2H HC-11) 0,88 (s, 6H CH₃) 0,85 (s, 3H CH₃)
 0,75 (s, 3H CH₃) IV $v_{\text{filme max}}$ 3350, 2920, 1640
 EM (m/e) M⁺ 304, 243 (100%)

M.2 - PREPARAÇÃO DO CLOROCROMATO DE PIRIDINA

Toma-se 11 ml de ácido clorídrico 6N e a esta adiciona-se 6 g de trióxido de cromo, a solução é aquecida a 40°C e em seguida adiciona-se 4,5 ml de piridina em 10 minutos. A mistura foi resfriada a 10°C e forma-se um sólido amarelo-laranja. Reaquecido a 40°C dá uma solução. 50g de alumina são adicionados com agitação a 40°C. Após evaporação em evaporador rotativo, o sólido é seco em vácuo por 2 horas a temperatura ambiente. O reagente pode ser guardado por semanas no escuro sob vácuo. A capacidade média do

reagente seco é de 1 mmol/g de alumina.

O álcool a ser oxidado é solubilizado em n-hexano ou benzeno dependendo da solubilidade do mesmo.

M.2a - REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DO MENTOL COM CCP (89)

Adicionou-se 15,7g (12,8 mmoles) de clorocromato de piridina a uma solução de 1 g (6,4 mmoles) de mentol em 20 ml de n-hexano. Após 2 horas de agitação a temperatura ambiente o sólido é filtrado em funil de placa porosa e o resíduo lavado 3 vezes com eter.

Uniu-se as fases orgânicas e foram evaporadas em evaporador rotativo a pressão reduzida, obtendo-se desta maneira um rendimento quantitativo de mentona pura por RMN¹H e IV que foi idêntico a da literatura lit./ (catálogo Sadtler 6784M, 1972).

3 - REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DO HEMI-CETAL (87) COM CLOROCROMATO DE PIRIDINA

Solubilizaram-se 24,5 mg (0,08 mmoles) do hemi-cetal em 10 ml de benzeno, adicionou-se em seguida, 314 mg de clorocromato de piridina/alumina. Deixou-se em agitação a temperatura ambiente durante 18 horas, filtrou-se sobre uma pequena camada de celite e lavou-se com eter. Em seguida evaporou-se o solvente a pressão reduzida em evaporador rotativo obtendo-se assim 15,3 mg (62,86%) de um composto que por IV e RMN¹H indicou ser a enântio-isoagotolactona (66).

4 - REAÇÃO DO ACETATO DO ISOCOPALOL COM DIOXIDO DE SELÊNIO

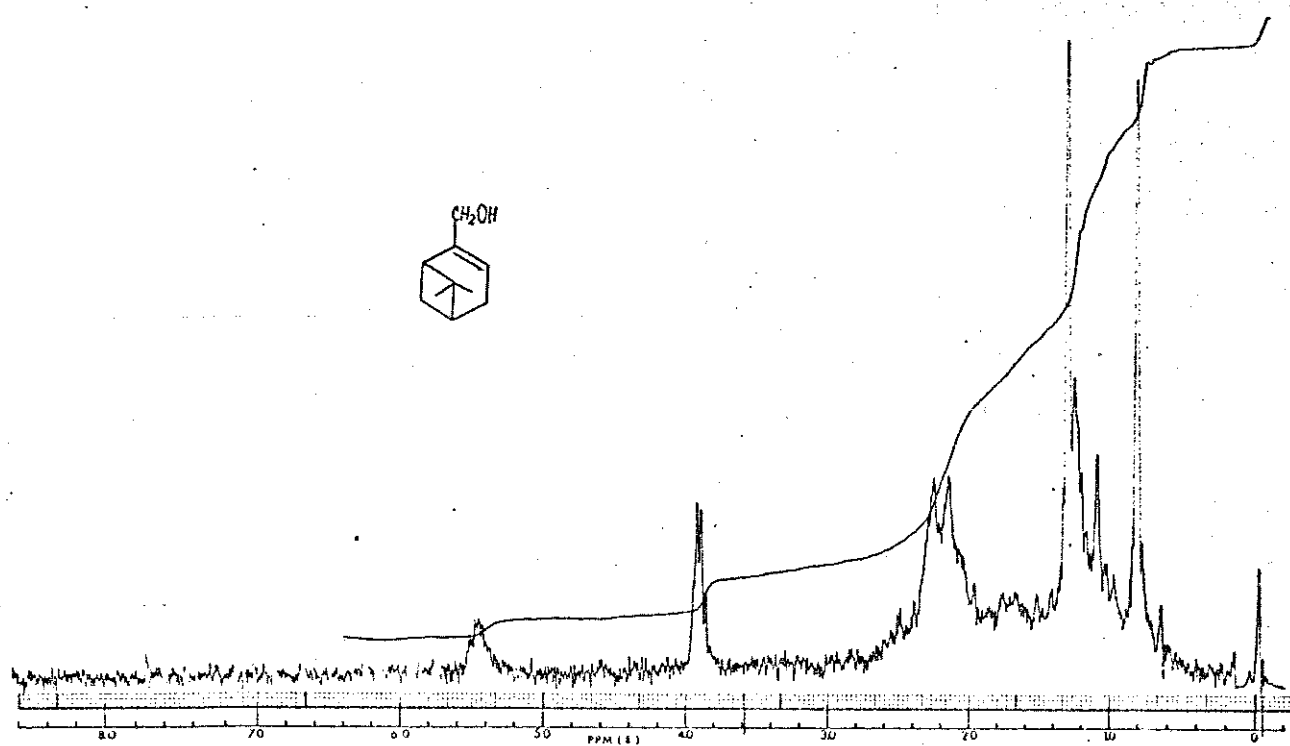
Tomou-se 100 mg (0,30 mmoles) do acetato do isocopalol e dissolveu-se em 30 ml de etanol 95%, em seguida adicionou-se 66 mg (0,60 mmoles) de dióxido de selênio e deixou-se a mistura em refluxo durante 36 horas.

Findo o tempo evaporou-se o etanol em evaporador rotativo a pressão reduzida e dissolveu-se em eter e filtrou-se sobre celite, evaporou-se o eter e obteve-se um óleo amarelo.

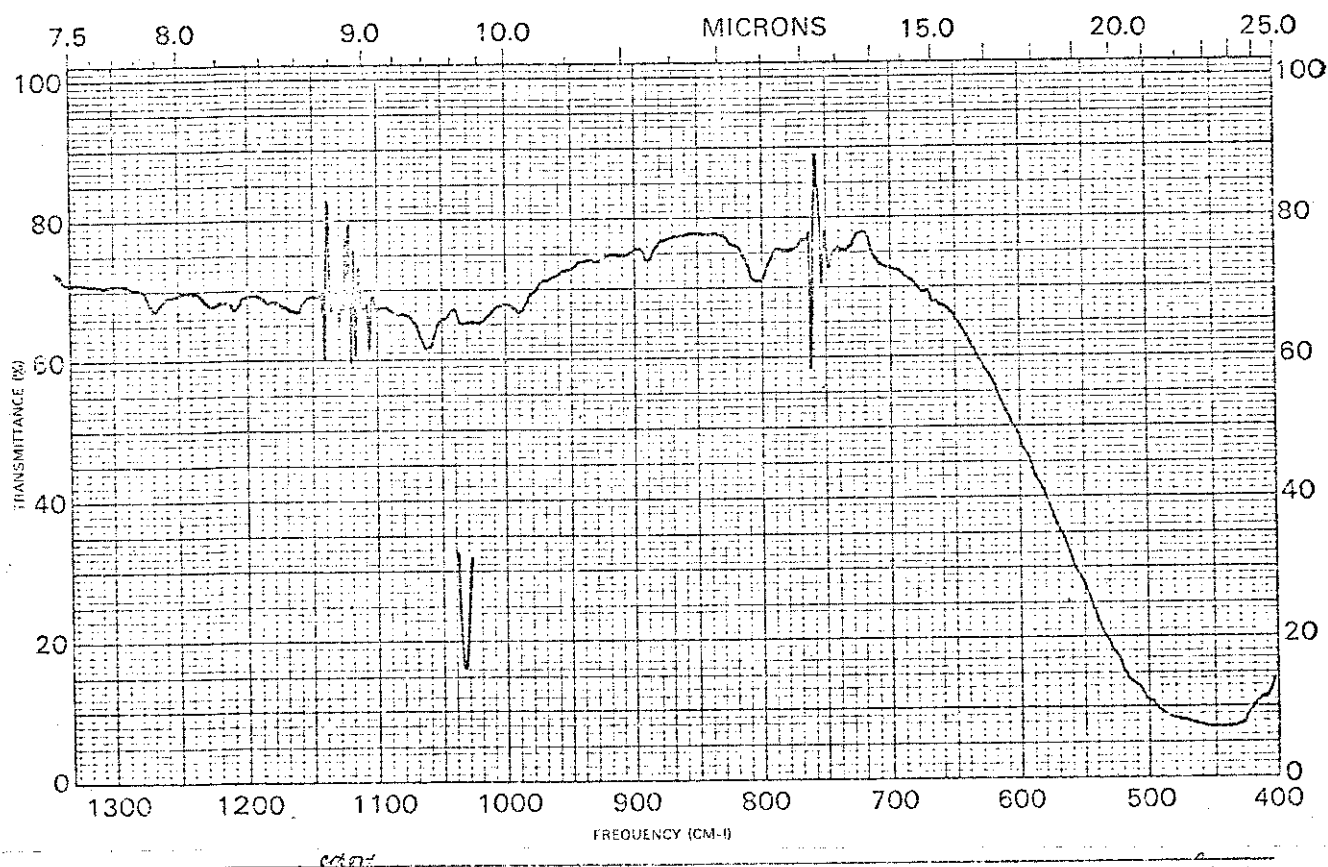
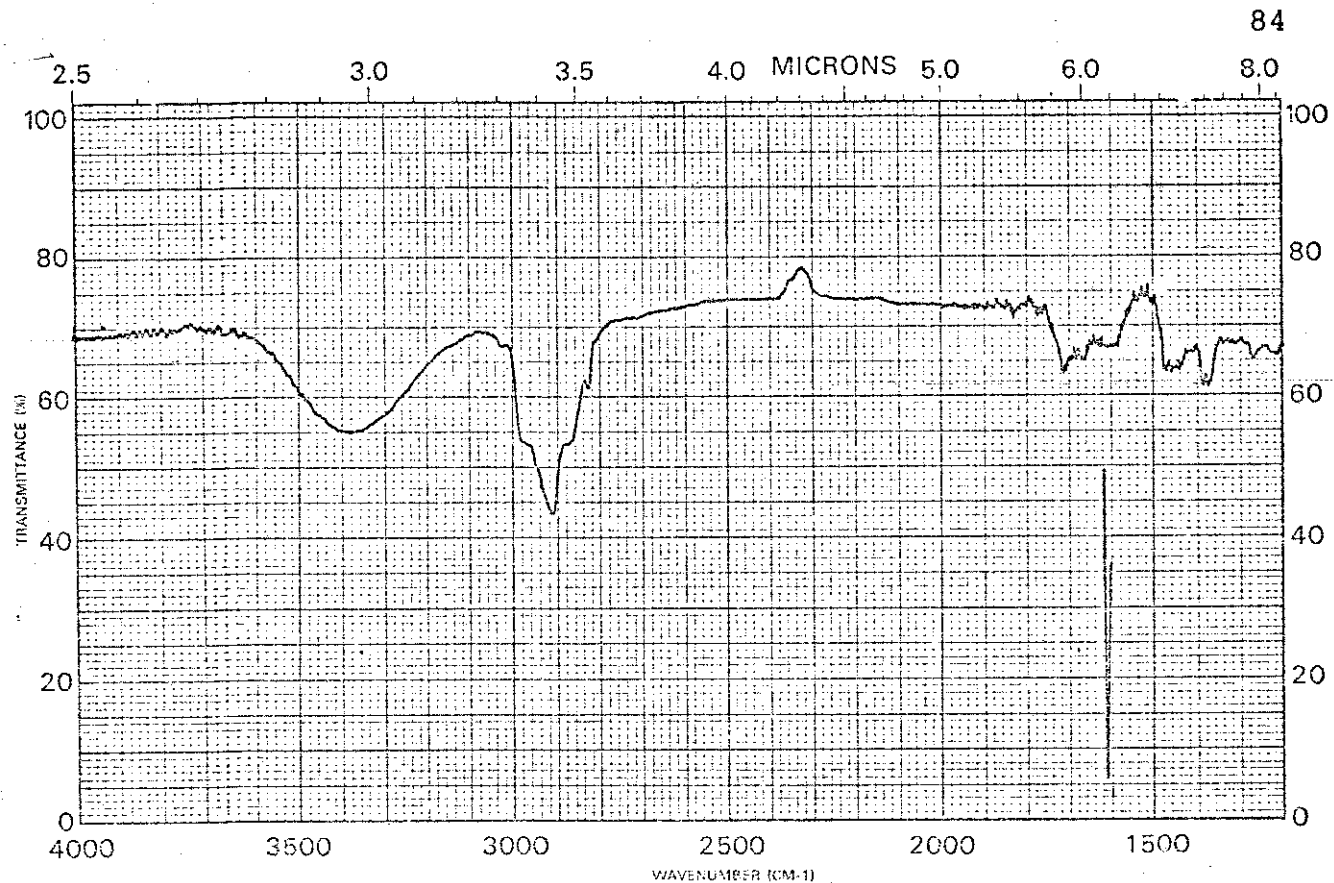
5 - REAÇÃO DE OXIDAÇÃO COM MnO_2 DO PRODUTO DA REAÇÃO ANTERIOR

Tomou-se o produto da reação anterior e sem separação prévia dissolveu-se em 5 ml de CCl_4 e adicionou-se 374,1 mg (4,3 mmoles) de MnO_2 ativado (4 horas em estufa a 100°C) e deixou-se a mistura em agitação durante 24 horas a temperatura ambiente. Em seguida filtrou-se sobre celite com eter e evaporou-se o solvente a pressão reduzida em evaporador rotativo.

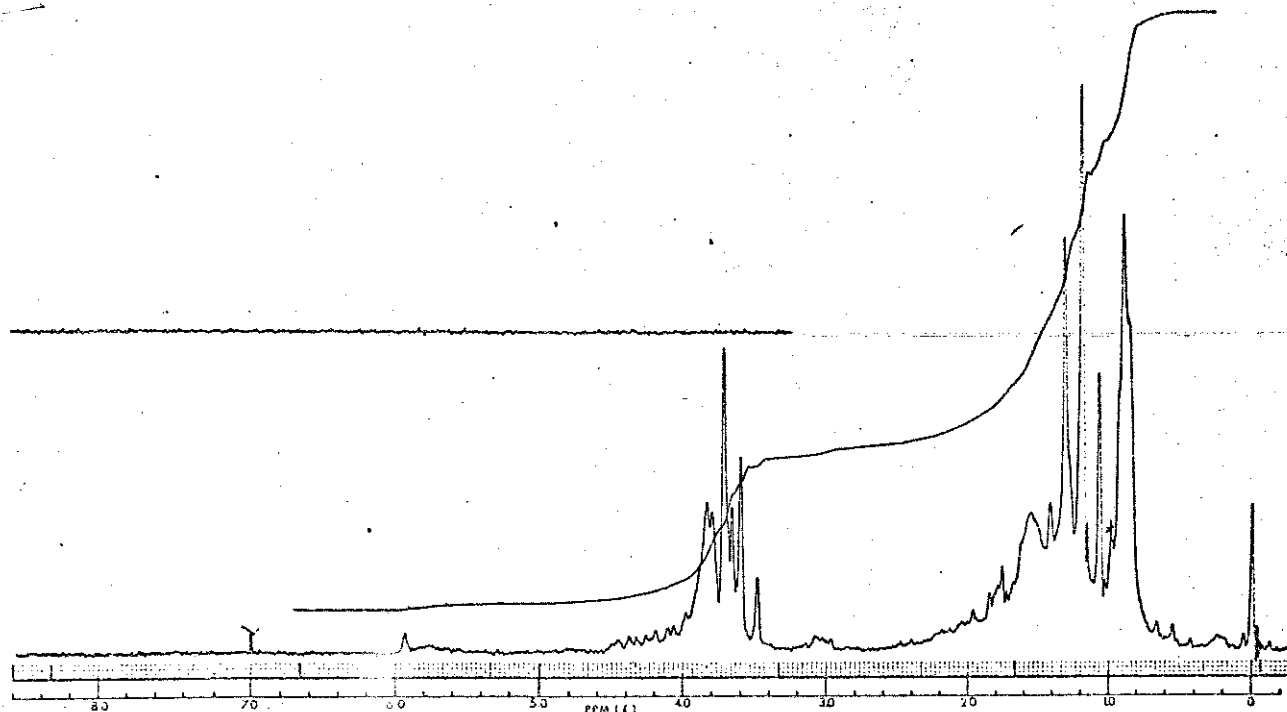
Com o bruto assim obtido (63 mg) foi feita uma placa preparativa, porém apresentou-se com uma mistura muito complexa que não permitiu uma análise detalhada. (ver texto, pag.28).



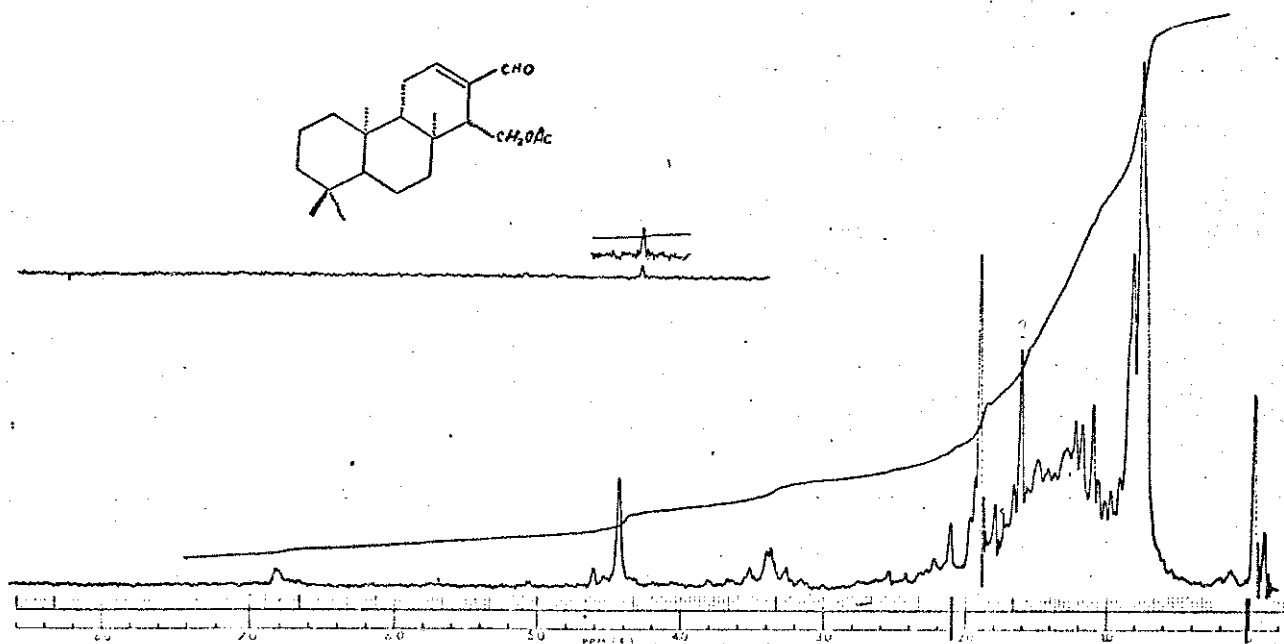
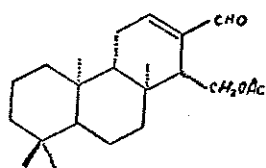
E.22 - RMN^1H do mirtenol (77)



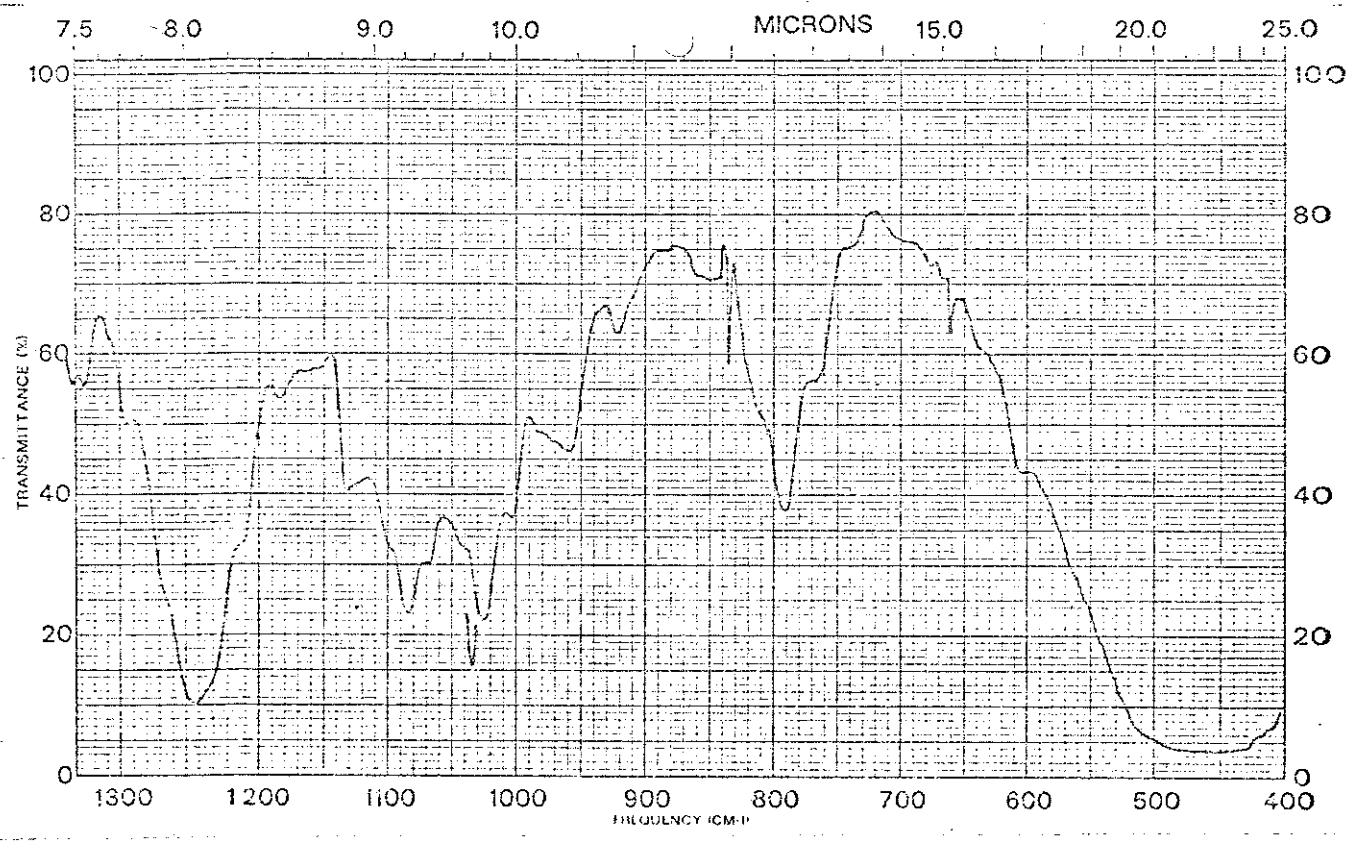
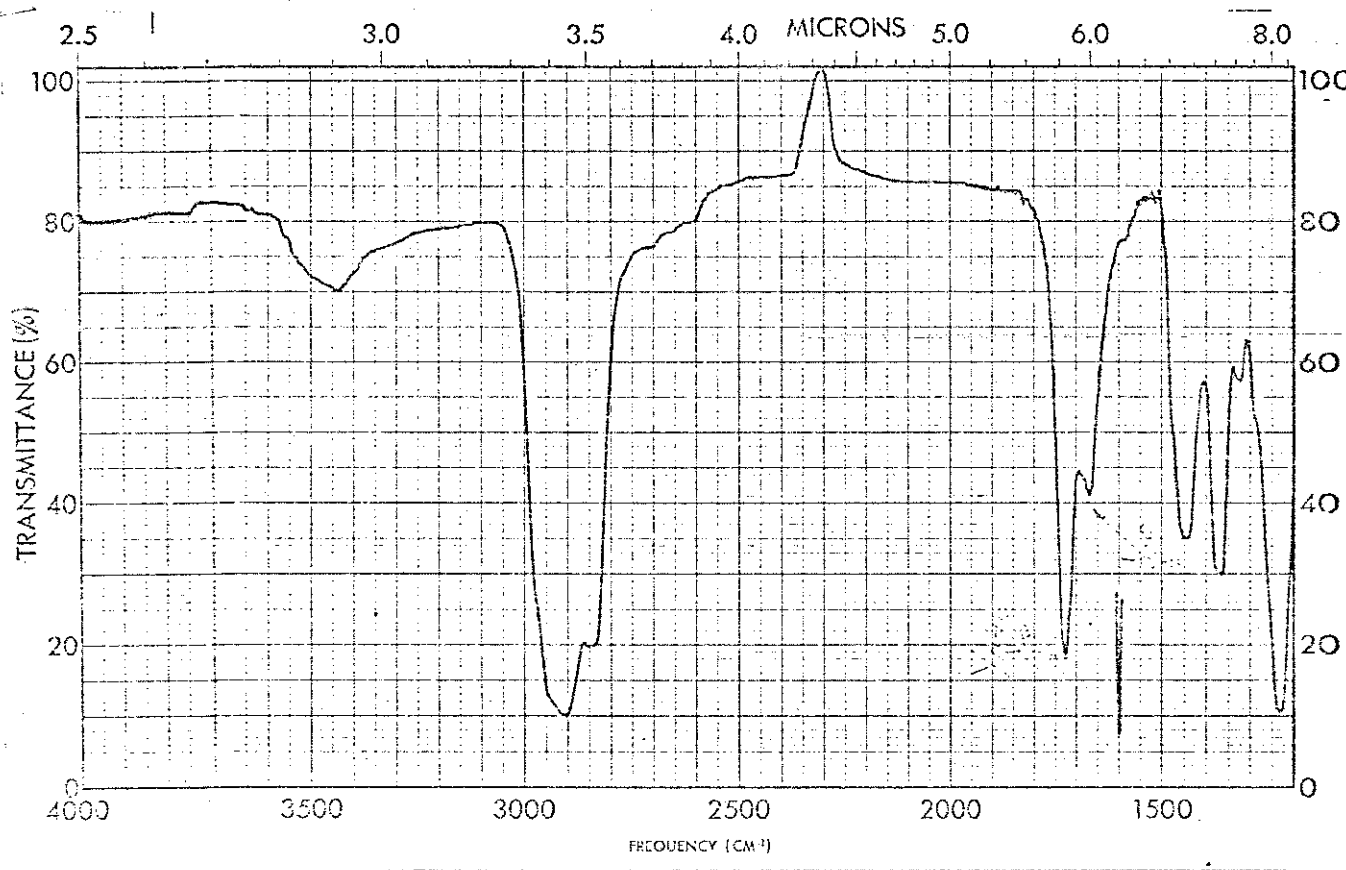
E.23 - I.V. do composto 77



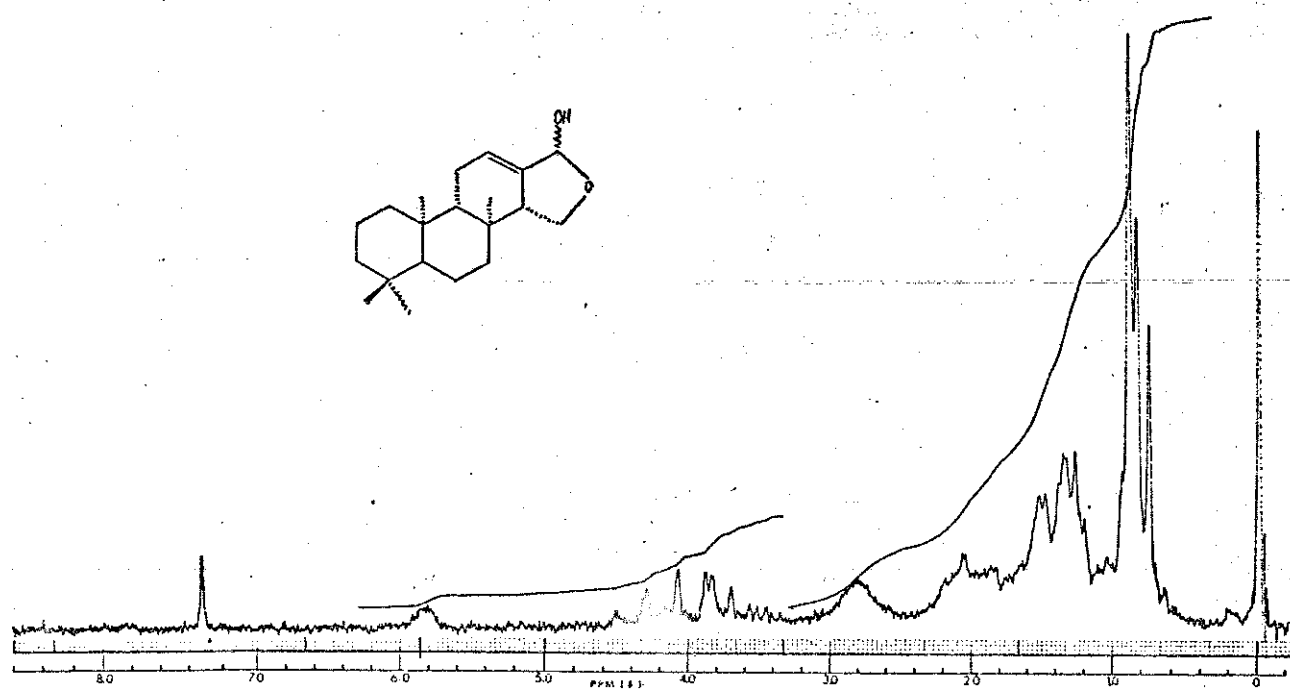
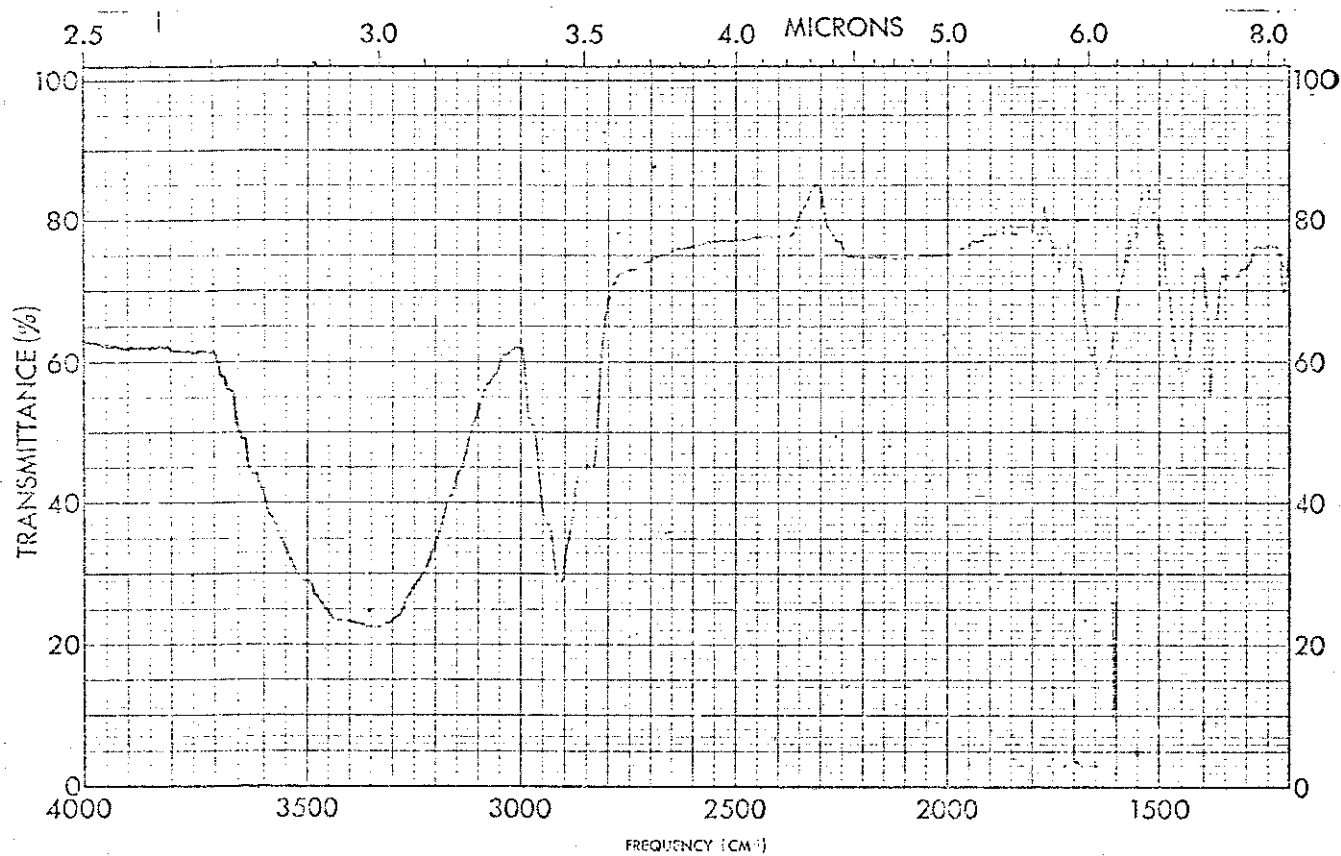
E.24 - RMN¹H do bruto da reação de 67 com SeO₂



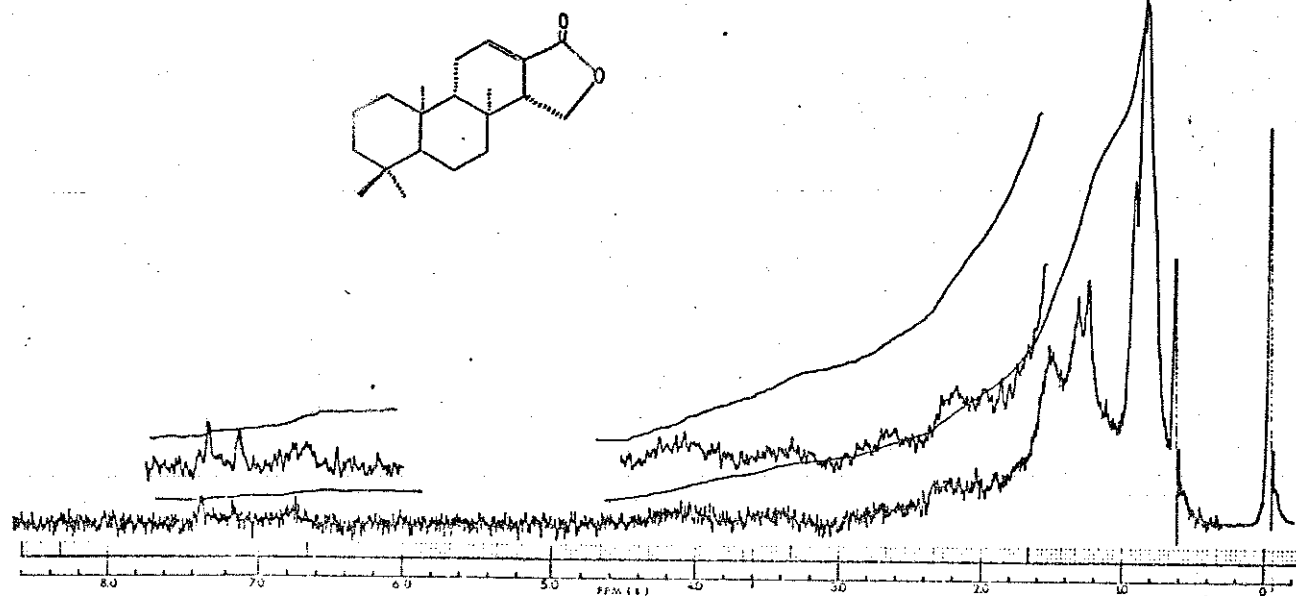
E.25 - RMN¹H do bruto da reação do composto 85 com MnO₂



E.26 - I.V. do bruto da reação do composto 85 com MnO_2

E.27 - RMN¹H do hemi-acetal (87)

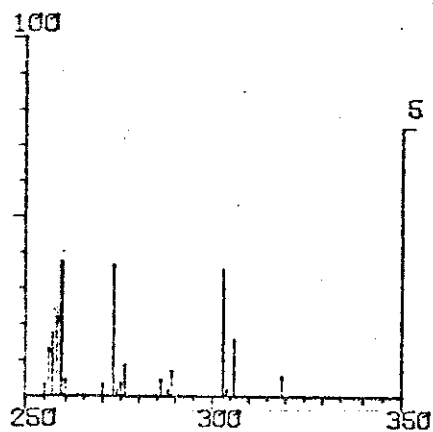
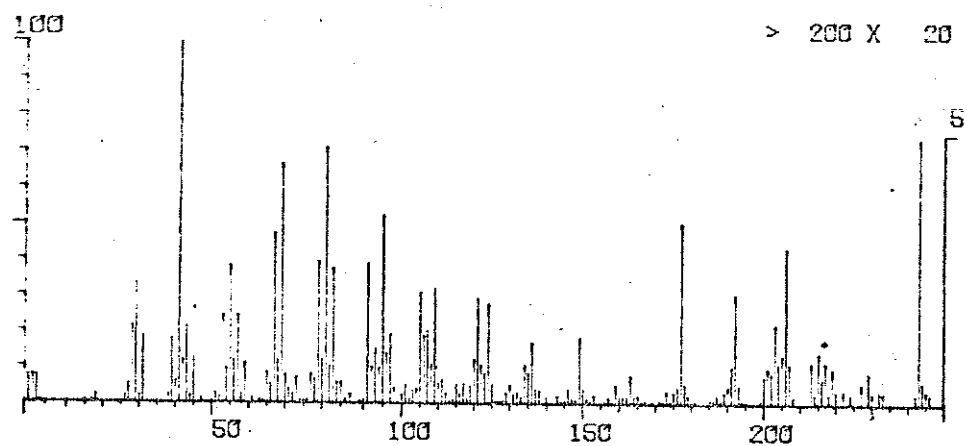
E.28 - I.V. do composto 87



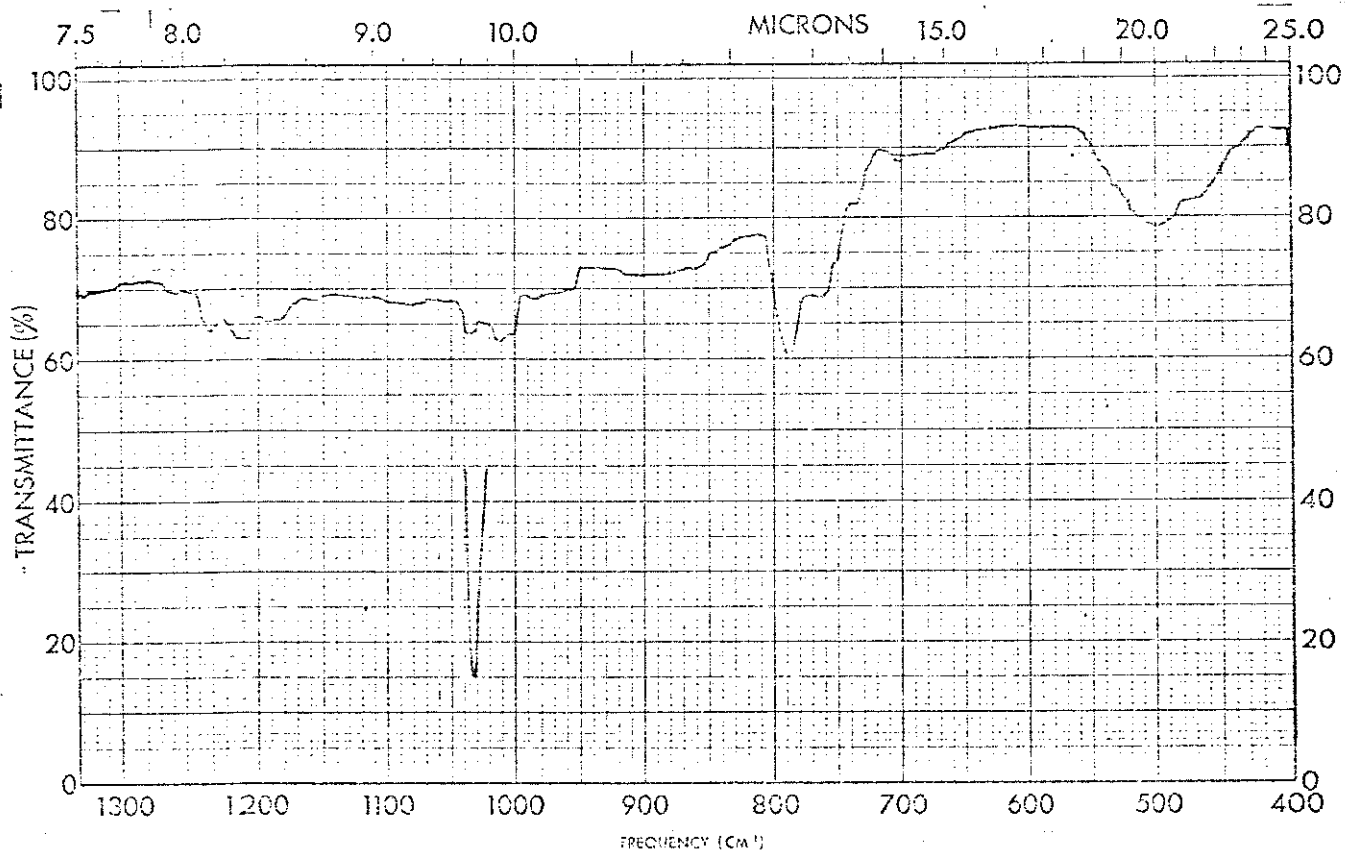
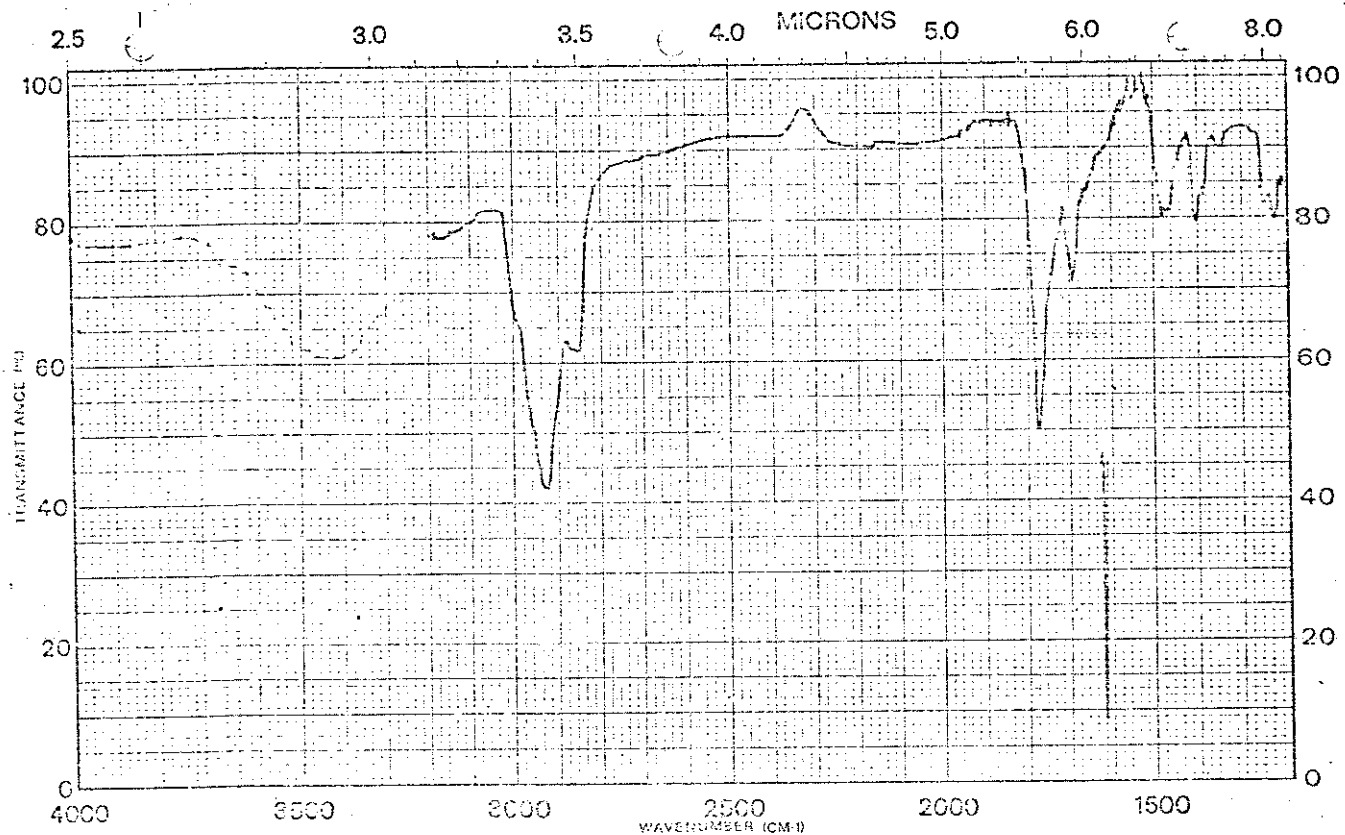
E.29 - RMN^1H da ent-isoagatolactona obtida por oxidação com CCP

FB-64

6



E.30 - E.M. do composto 87



E.31 - I.V. do composto 66 obtido por oxidação com CCP

B.II.2. VIA OXIGENAÇÃO

B.II. SÍNTESE DA ENÂNTIO-ISOAGATOLACTONA.

1 - FOTOOXIGENAÇÃO DO ISOCOPALATO DE METILA EM PIRIDINA

500 mg de isocopalato de metila foram dissolvidas em 30 ml de acetato de etila em um tubo para a reação de fotooxigenação, em seguida adicionou-se 29 mg de hematoporfirina (sensitizador) solubilizados em 15 ml de peridina anidra.

Irradiou-se o sistema durante 8 horas com uma lâmpada para projetor Sylvania DYV 120 V 600 W, sob um fluxo constante de oxigênio, após o término da reação o solvente foi evaporado a pressão reduzida em evaporador rotativo a temperatura de no máximo 40°C (para não decompor os hidroperóxidos).

O bruto da reação foi analisado por CCD e RMN¹H o qual indicou o aparecimento de três compostas.

2 - REAÇÃO DE REDUÇÃO DOS HIDROPERÓXIDOS

Tomou-se as 570 mg de produto obtido na reação de fotooxigenação e solubilizou-se em 5,4 ml de éter etílico e 6,6 ml de metanol e em seguida adicionou-se em solução de 1,04 g de KI em 6,7 ml de ácido acético e 2,5 ml de água e deixou-se em agitação a temperatura ambiente durante 4 horas.

Em seguida a solução foi neutralizada com uma solução de NaHCO₃ e extraída com éter 3 x 50 ml, as fases etereas foram reunidos e lavados com uma solução de tiossulfato de sódio 1M para remover o iodo livre formado, em seguida lavou-se com solução saturada de NaCl

e secou-se com Na_2SO_4 .

Após a evaporação do solvente a pressão reduzida em evaporador rotativo obteve-se 450 mg de um produto cristalino que foi cromatografado em coluna de vidro com hexano, hexano: acetato de etila em conc. variada e acetato de etila.

Desta coluna retiramos três substâncias cristalinas o (98) com Hexano/Acetato de etila 10% 123,3 mg (24,66%) com pf. 108-110°C (MeOH) $[\alpha]_D^{25} + 13,01$ (C 1,0 CHCl_3), IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3000-2850, 1740, 1690 1640, 1240, 1050 e 1020 cm^{-1} , RMN^1H δ (CCl_4): 3,81 (s, 3H, OCH_3) 2,46 (s, 1H H-11) 2,31 (d, 1H H-11 $J = 2\text{H}_Z$), 1,63 (s, 3H $\text{C} = \text{C} - \text{CH}_3$) 1,33 (s, 3H, CH_3) 0,96; 0,90; 0,86 (s, 3H cada CH_3) E.M(m/e) M^+ 332, 123 (100%) RMN^{13}C : vide espectro E.40 e análise elementar calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$: C. 75,86% H. 9,70% obtido C. 75, 59%; H. 10,10% .

O (97) com hexano/acetato de etila 20% 85,0 mg (17,00%) com pf. 155-156°C (Hexano) $[\alpha]_D^{25} : - 38,85^\circ$ (C 1,5 CHCl_3) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3550 , 2990, 1710, 1650 e 1170 cm^{-1} , RMN^1H δ (CDCl_3): 5,07 (bs, 1H $\text{C} = \text{CH}_2$) 4,88 (bs, 1H $\text{C} = \text{CH}_2$) 4,38 (m, 1H CHOH H-12 $\text{W}_1 = 7\text{H}_Z$), 3,66 (s, 3H OCH_3) 3,33 (bs, 1H H-14) 1,01 (s, 3H CH_3) $\frac{1}{2}$ 0,86 (s, 9H 3 CH_3) EM : (m/e) M^+ 334, 81 (100%) RMN^{13}C vide esp. E.44 e análise elementar calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C. 75,41%; H. 10,25% obtido C. 75,13% H. 10,02%

e o (102) Hexano: acetato de etila 20% 154,6 mg (30,80%) com pf. 107-109°C (Hexano) $[\alpha]_D^{25} + 95,58^\circ$ (C 1,2 CHCl_3) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3500 - 3400, 2990-2840, 1720, 1660 e 1040 , RMN^1H δ (CDCl_3): 4,81 (m, 1H, H-12 , $\text{W}_1 = 8\text{H}_Z$) 3,51 (s, 3H, OCH_3) 1,51 (s, 3H, $\text{C} = \text{C} - \text{CH}_3$) $\frac{1}{2}$

1,20 (s, 3H CH₃) 0,93; 0,90; 0,86 (bs, 9H 3CH₃)

E.M: (m/e) M⁺ 334, 141 (100%) RMN¹³C vide esp. E.36a e análise elementar calculado para C₂₁H₃₄O₃: C. 75, 41%; H. 10,25% obtido C. 75,43%; H. 10,42%.

3 - FOTOOXIGENAÇÃO DO ISOCOPALTO DE METILA EM ACETATO DE ETILA E ETANOL.

2,000 g de isocopalato de metila dissolvidas em 30 ml de acetato de etila foram colocadas em um tubo de fotooxigenação, em seguida adicionou-se 24,8 mg de azul de metileno (sensitizador) em 10 ml de etanol. Irradiou-se o sistema durante 13 horas, com uma lâmpada de projetor Sylvania DYV 120V 600W, sob um fluxo constante de oxigênio mantendo-se a reação a 16°C.

Evaporou-se o solvente a 40°C a pressão reduzida em evaporador rotativo, e filtrou-se o produto da reação através de uma coluna de sílica (eluida com Hexano: Acetato de etila 30%) para retirar o sensitizador (azul de metileno).

Oito frações foram obtidas e reunidas segundo R_f em CCD obtendo-se assim 1,800 g de hidroperóxidos e recuperando também 200 mg de produto de partida.

4 - REDUÇÃO DOS HIDROPERÓXIDOS COM TRIFENILFOSFINA

1,800 g de hidroperóxidos foram solubilizados em 20 ml de éter, a adição é feita em banho de gelo, em seguida deixou-se em agitação durante 1 hora a temperatura ambiente, evaporou-se o éter e adicionou-se 2,0 g de trifenilfosfina em 20 ml de éter e separou-se

os produtos por coluna heluida com hexano, hexano: acetato de etila em concentrações variadas e acetado de etila.

Retirou-se dois compostos 286,3 mg (14,50%) do 97 e 648,4 mg (32,50%) do 102 e mais 800 mg de composto de partida.

5. REAÇÃO DE HIDROLISE E LACTONIZAÇÃO DO COMPOSTO (97)

286,3 mg (,087 mmoles) de 97 foram solubilizados em 13 ml de dioxano e em seguida adicionou-se 2 ml de H_2SO_4 6N. Deixou-se a reação em agitação a $90^\circ C$ durante 14 horas, adicionou-se 40 ml de água e extraiu-se com éter 3 x 50, reuniram-se as fases orgânicas que foram lavadas com $NaHCO_3$ até pH 7, com solução saturada de $NaCl$, secou-se com Na_2SO_4 , evaporou-se o éter a pressão reduzida e obteve-se 250 mg (95%), que por CCD apresentou 2 manchas.

A purificação foi feita por coluna (eluida com hexano: acetato de etila (10%)) retirando assim 152,5 mg (55,5%) de isoagatolactona invertida pura por CCD e mais 40 mg de um composto puro por CCD nas misturas de ressonância.

O composto 105 apresentou p.f. $153-156^\circ C$ (MeOH), $[\alpha]_D^{25} = -7,06$ (C 1,0 $CHCl_3$), $IV \nu_{max}^{KBr}$; 2980-2820, 1760, 1700, 1140 e 980 cm^{-1} ; RMN^1H δ (CCl_4) 5,71(m, 1H H-12); 4,61 (m, 2H H-16); 2,66(m, 1H H-14); 2,05 (m, 2H H-11); 0,66; 0,65; 0,60; 0,56(s, 3H cada CH_3). E.M:(m/e) M^+ 302 (100%) 192 (84%) $RMN^{13}C$ vide esp.E. 48 e análise elementar calculado para $C_{20}H_{30}O_2$: C. 79,42%; H. 10,00% obtido C. 79,09%; H. 10,01%.

6. REAÇÃO DE REDUÇÃO DO ANEL LACTONICO (106)

141,5 (0,47 mmoles) do composto 105 foram refluxados em 5 ml de éter anidro com 100 mg (2,64 mmoles) de LiAlH_4 durante 2 horas. Extraiu-se de maneira convencional e obteve-se 121,5 mg do composto 106 que foi purificado por coluna (eluida com CHCl_3 : MeOH, 5%) obtendo-se 115,7 mg do composto 106, que após recristalização com hexano apresentou p.f. 163-165°C (MeOH) $[\alpha]_D^{25} = +16,03^\circ$ (C=1,0 CHCl_3), $\text{IV } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3120, 3000-2850, 1680, 1440, 1215, 1100, 995, 840 cm^{-1} ; $\text{RMN}^1\text{H } \delta$ (CDCl_3) 5,80(m, 1H $\underline{\text{CH}} = \text{C}$ $\text{W}_{\frac{1}{2}} = 10\text{H}_z$); 4,16(ABq, 2H $=\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{J}_{\text{AB}} = 12\text{H}_z$); 3,84 (AB_{oc}, 2H CH_2OH $\text{J}_{\text{AB}} = 12\text{H}_z$), 3,15(m, 1H, H-14) 0,86 (s, 6H CH_3); 0,82 e 0,74 (s, 3H cada CH_3) E.M(m/e); M^+ 306 e 192 (100%) RMN^{13}C vide espectro E.56 análise elementar calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$, C. 78,38%; H. 11,18 obtido C. 78,41%; H. 11,13%.

M.3. REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DO ALCÓOL CINAMICO A ALDEIDO CINAMICO

COM MnO_2 .

A 50 mg (0,37 mmoles) de álcool cinamico em 20 ml de tetracloreto de carbono adicionou-se 500 mg (5,7 mmoles) de MnO_2 ativado (4 horas a 100°C). A mistura ficou em agitação a temperatura ambiente durante 2 horas, filtrou-se sobre celite e lavou-se com resíduo com éter, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo a pressão reduzida.

Desta maneira obteve-se 40 mg (82,0%) de um óleo, o cujo RMN^1H mostrou-se idêntico a da literatura (catálogo Sadttler 101M, 1972).

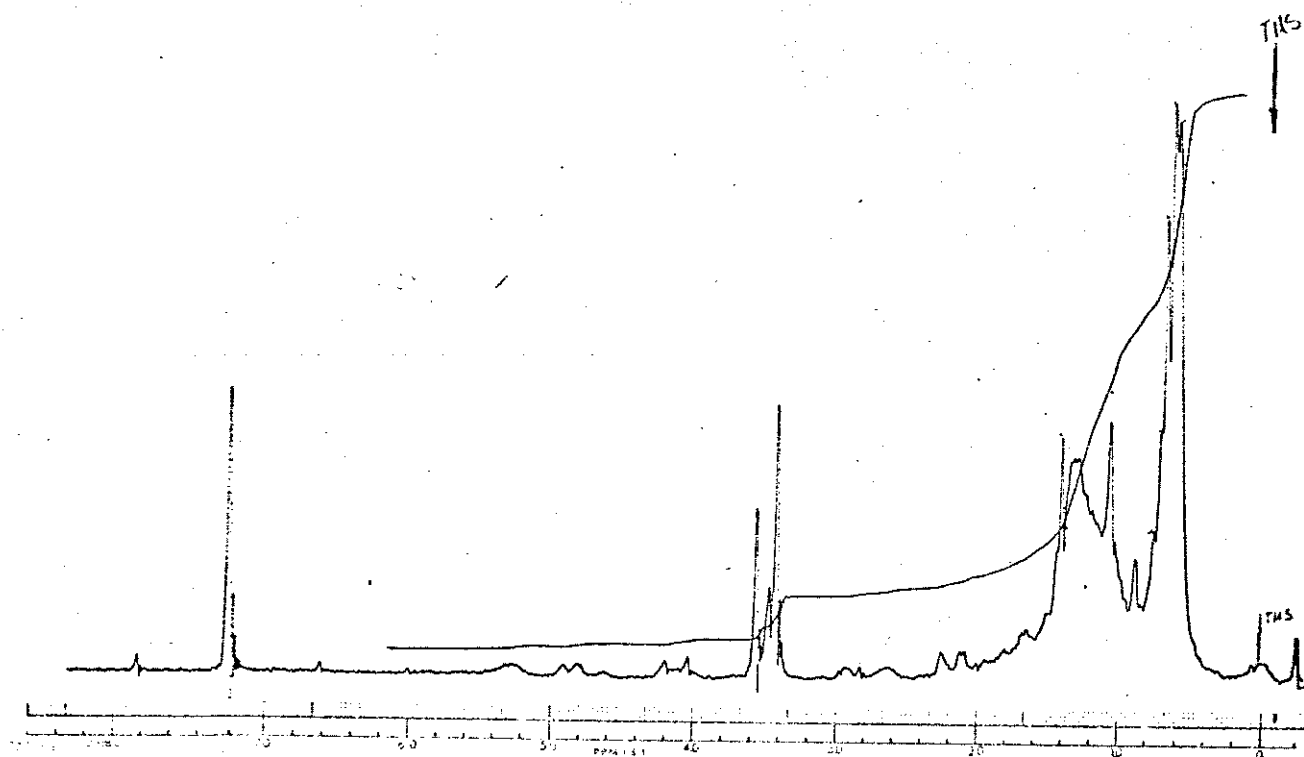
7. REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DO ALCÓOL ALÍLICO (66)

Dissolveu-se 94,3 mg (0,30 mmoles) do composto nº 105 em 30 ml de tetracloreto de carbono, a esta solução adicionou-se 402 mg (4,62 mmoles) de dióxido de manganês ativado (a 4 horas a 100°C). Deixou-se a mistura em agitação durante 5 horas a temperatura ambiente, em seguida filtrou-se sobre celite e lavou-se a mesma com éter, evaporou-se o solvente a pressão reduzida em evaporador rotativo, obtendo-se assim 92,9 mg (99,8%) que foram purificadas por coluna (hexano-acetato 80:20) obteve-se 62,6 mg (67,0%) do composto 66 que após recristalização apresentou p.f. 150-152°C

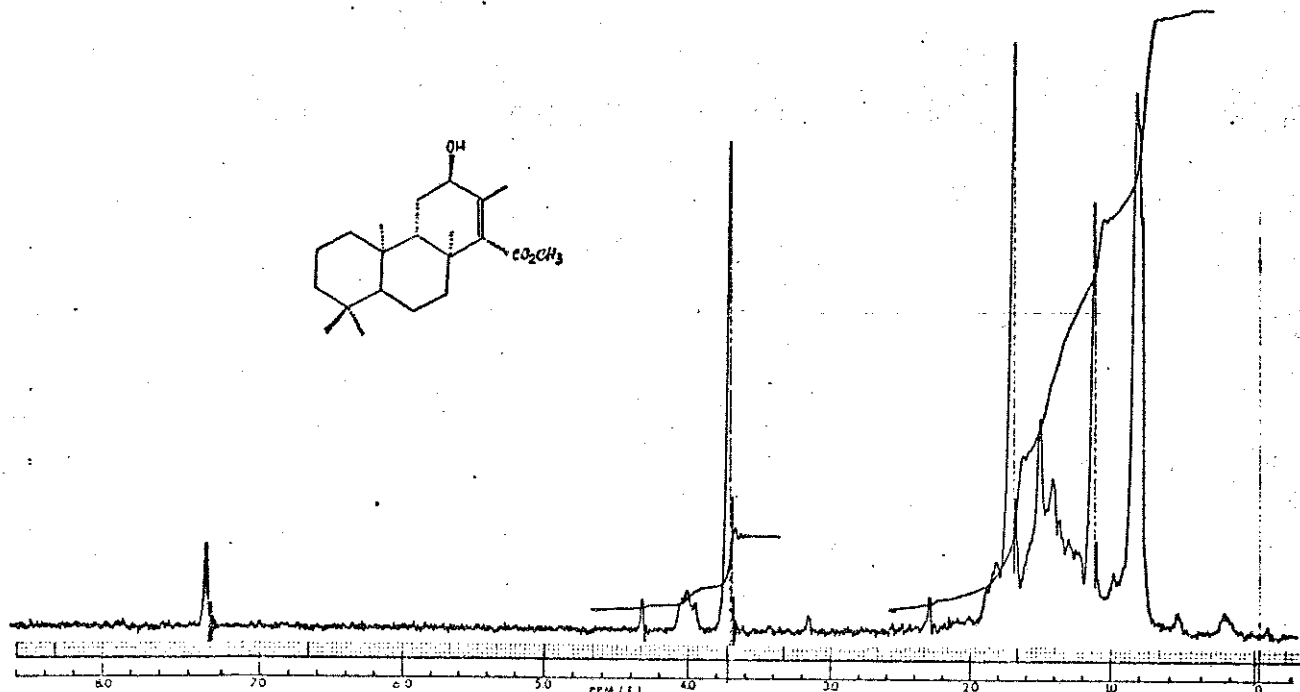
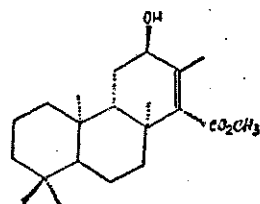
$[\alpha]_D^{25} = -11,4^\circ$ (c 0,6 CHCl₃) IV ν_{\max}^{KBr} 2920-2850, 1760, 1690, 1235, 1215, 1015 e 900 cm⁻¹ RMN¹H δ (CCl₄) 6,70 (q, 1H C = CH J = 3H_Z) 4,32 (t, 1H HCH - O - C = O) H-15 J = 10H_Z) 3,97 (t, 1H HCH - O - C = O H-15 J = 10H_Z) 2,93-2,50 (bm, 1H H-11) 0,95(s, 3H CH₃) 0,88(s, 3H CH₃) 0,85(s, 3H CH₃), 0,78(s, 3H CH₃).

E.M. (m/e) M⁺ 302 e 191 (100%) RMN¹³C vide espectro E. 57.

análise elementar calculado para C₂₀H₃₀O₂, C. 79,42%; H. 9,99% obtido C. 79,42% ; H. 9,79%.



E.32 - RMN^1H do bruto da reação de fotooxigenação

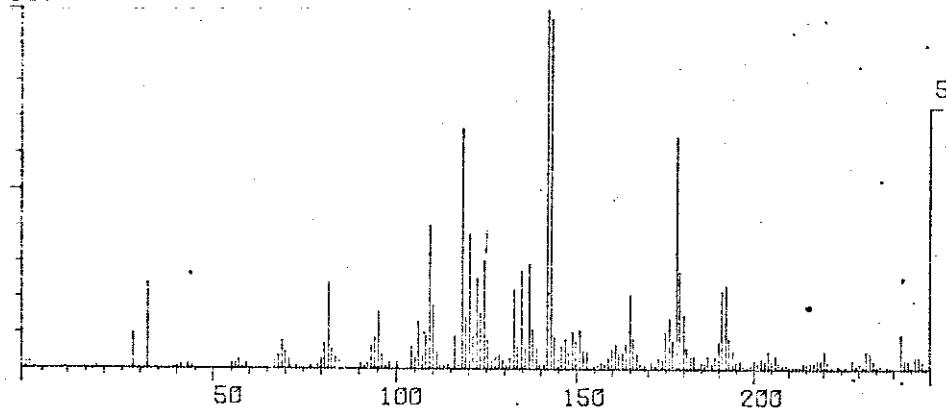


E.33- RMN¹H do 12β-ol-13 - en-isocopalano-15oato de metila (102)

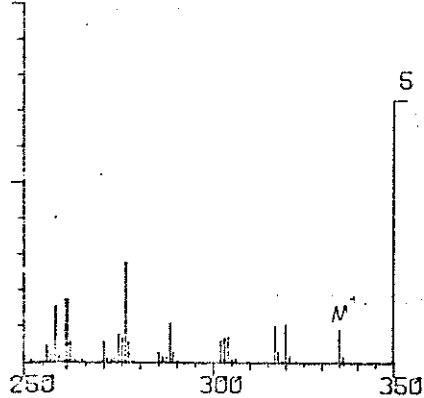
SIGLA: 14031-FR11

11

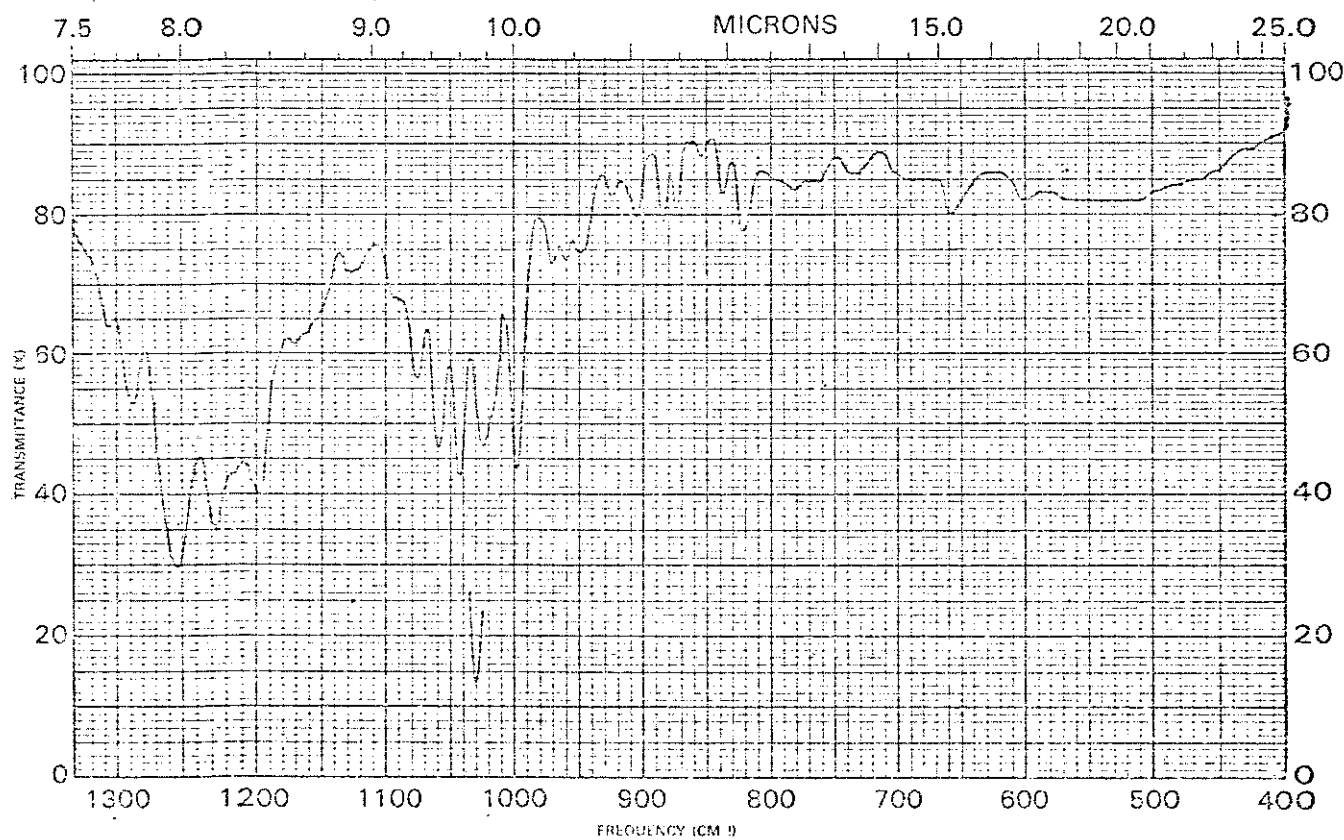
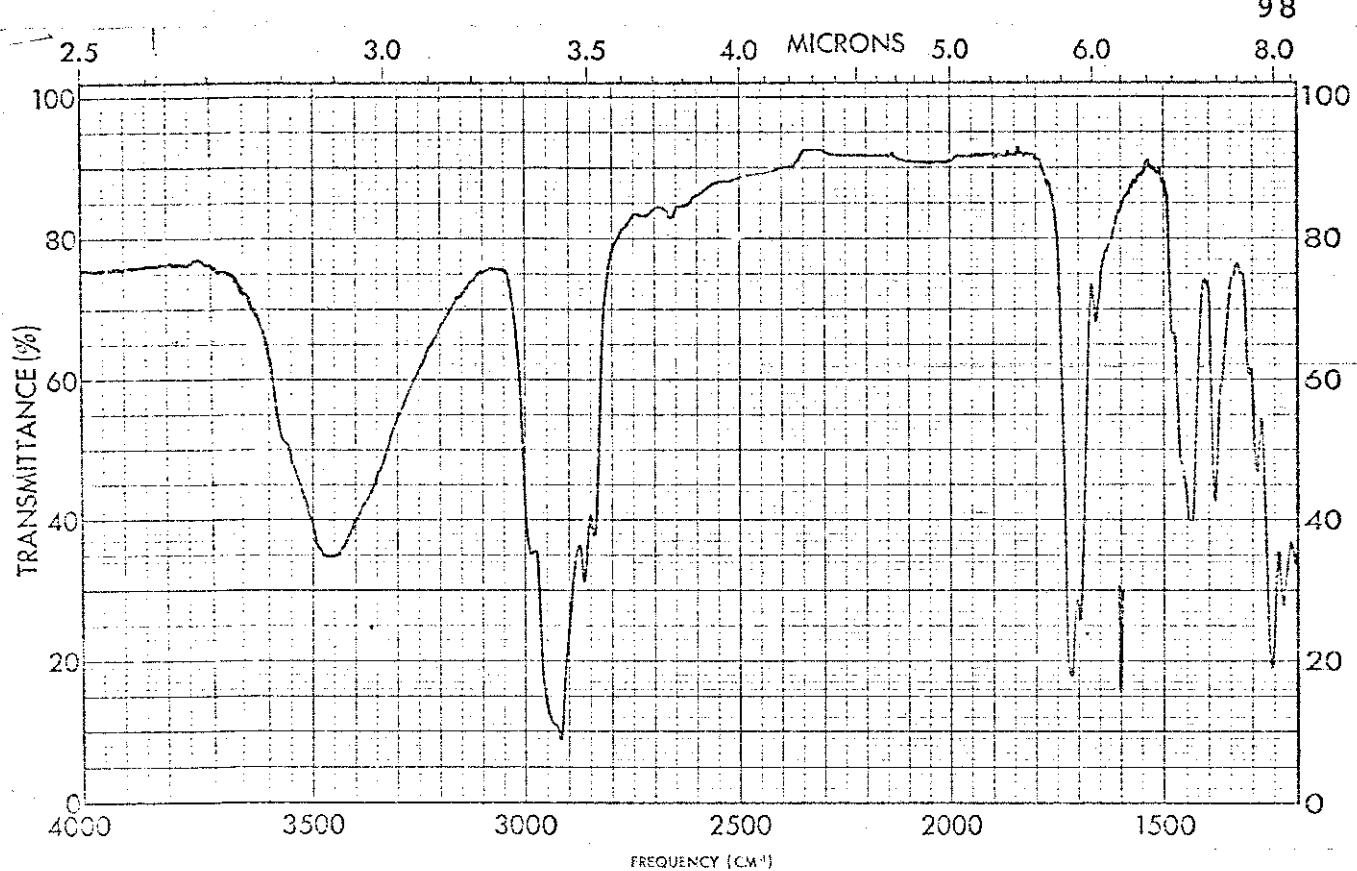
100



100

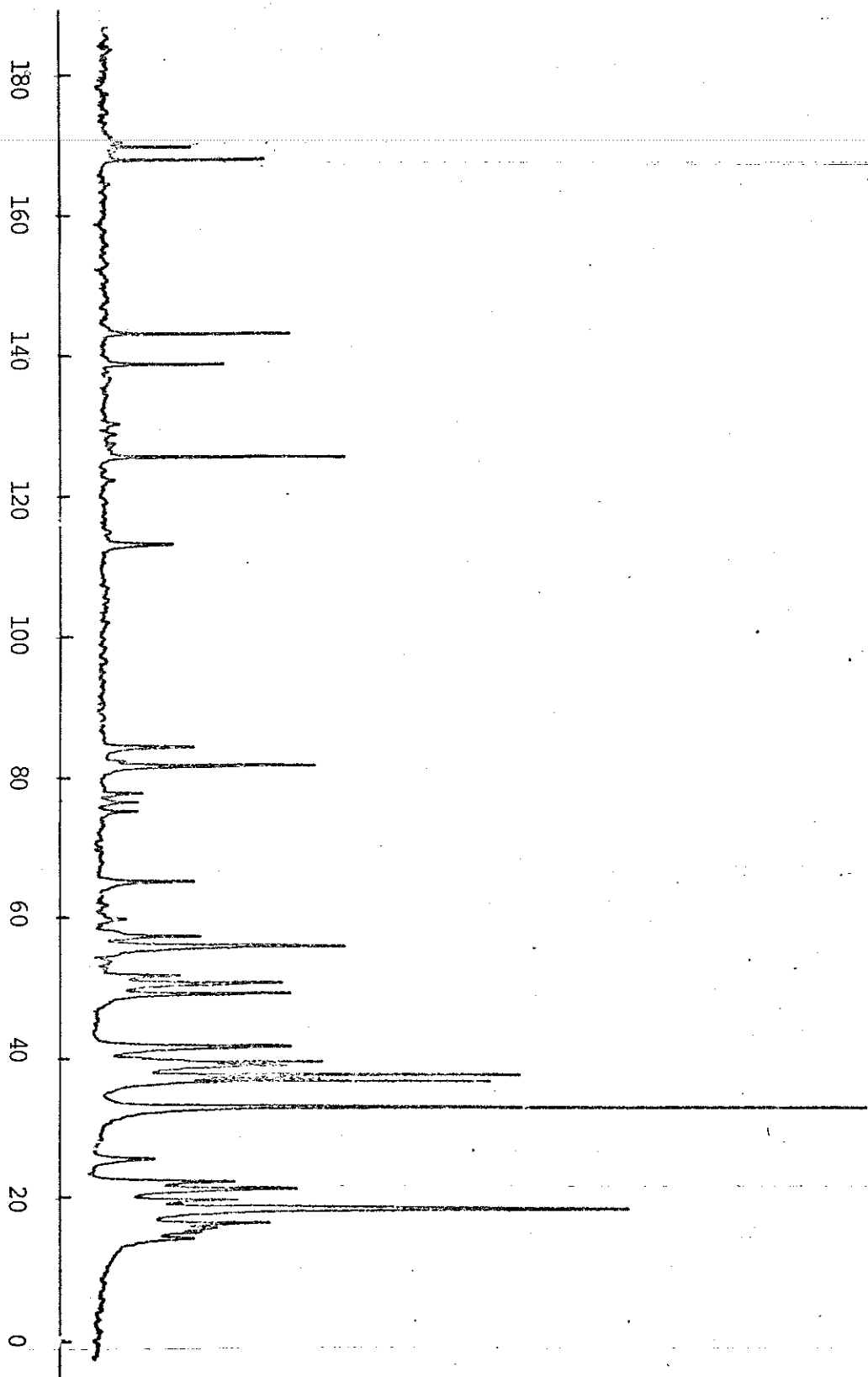


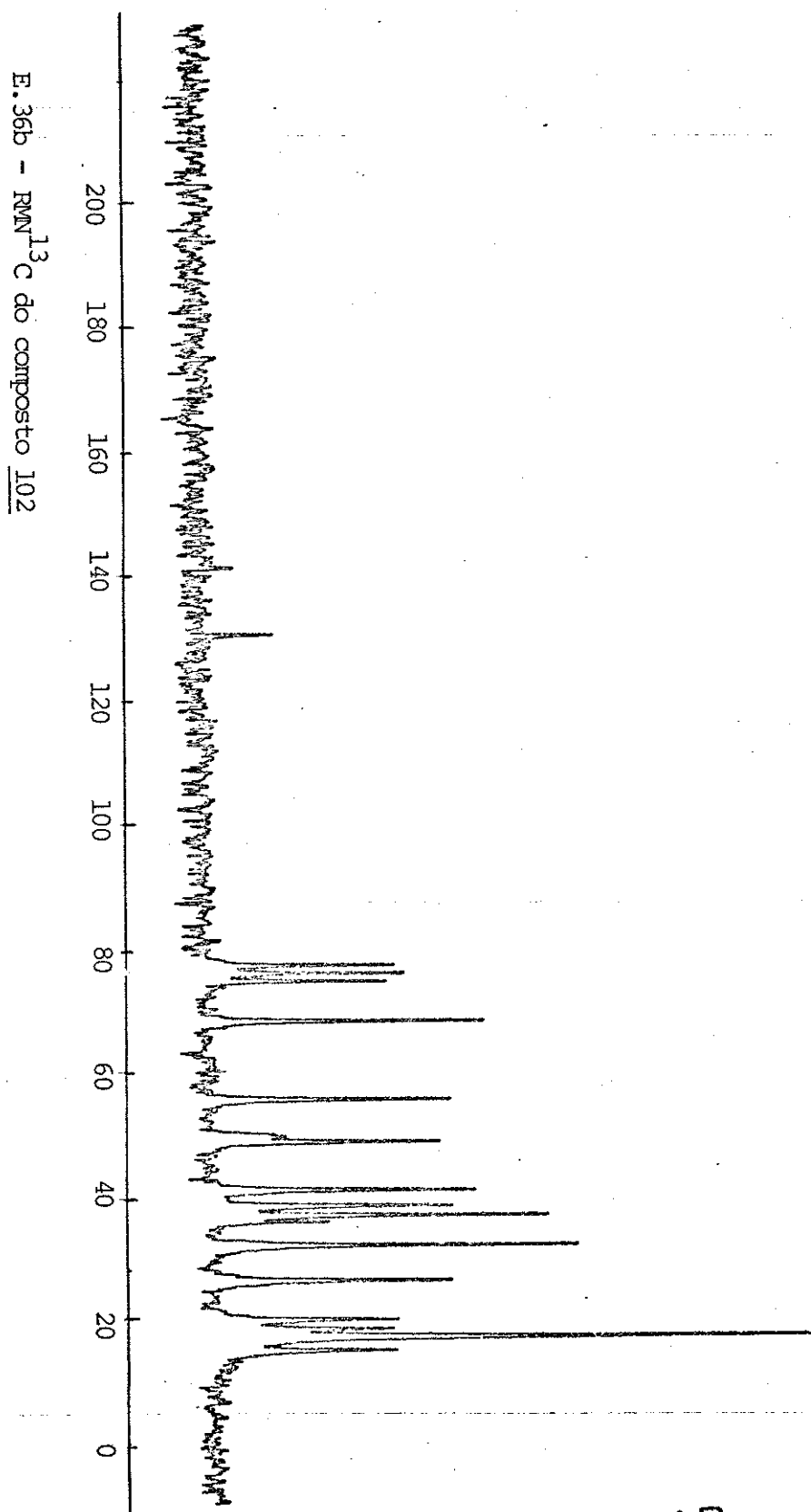
E.34- E.M. do composto 102

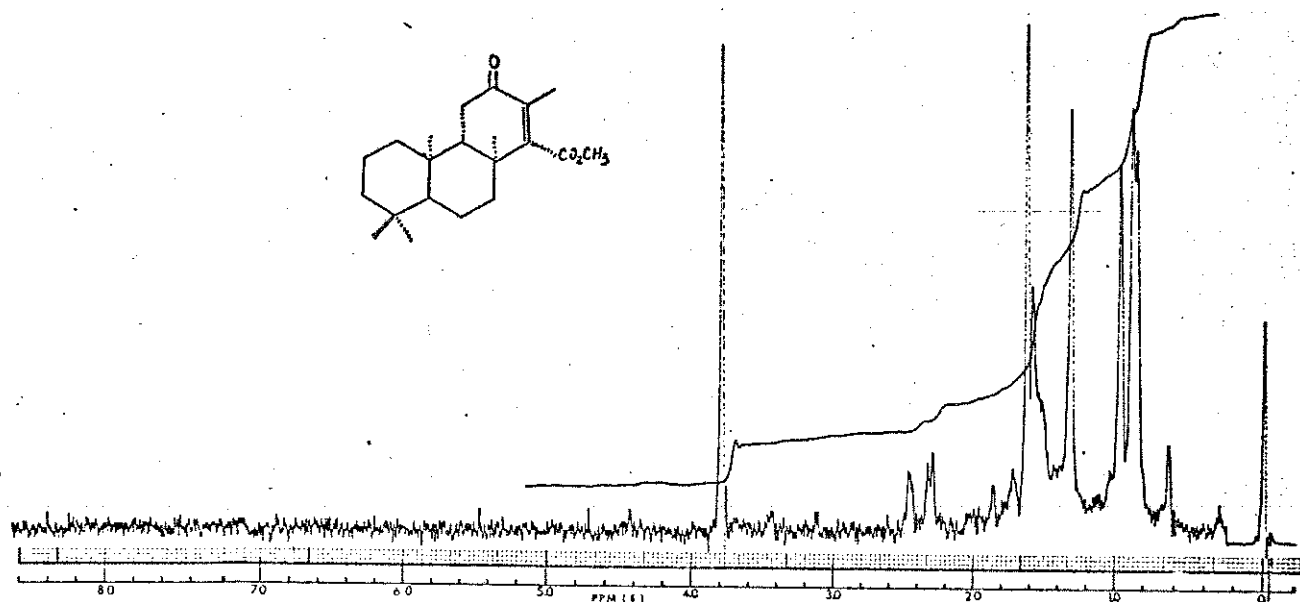


E.35 - I.V. do composto 102

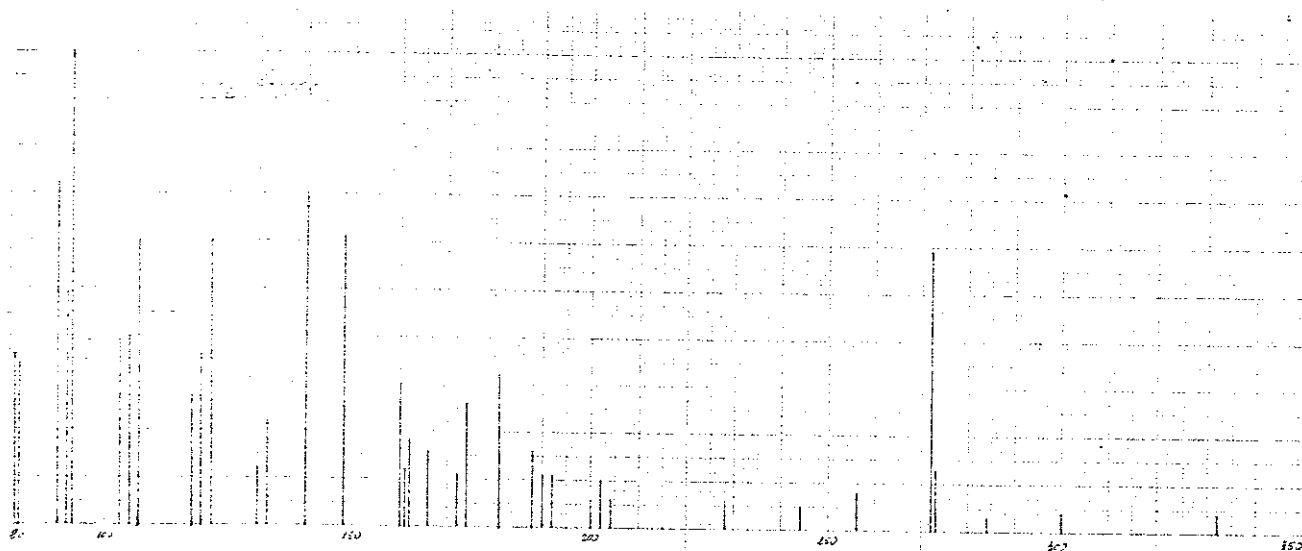
E. 36a - RMN¹³C da mistura de hidroperoxidos



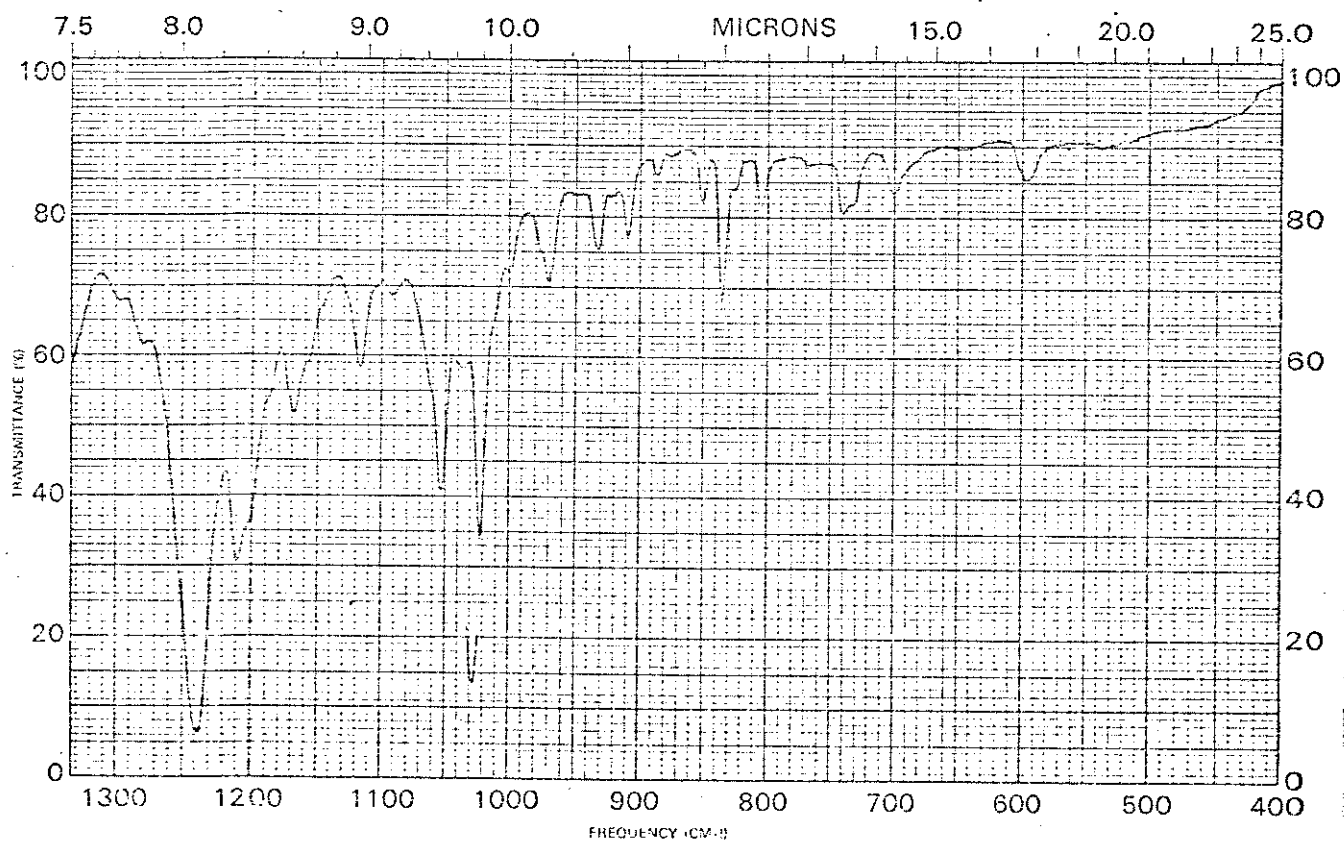
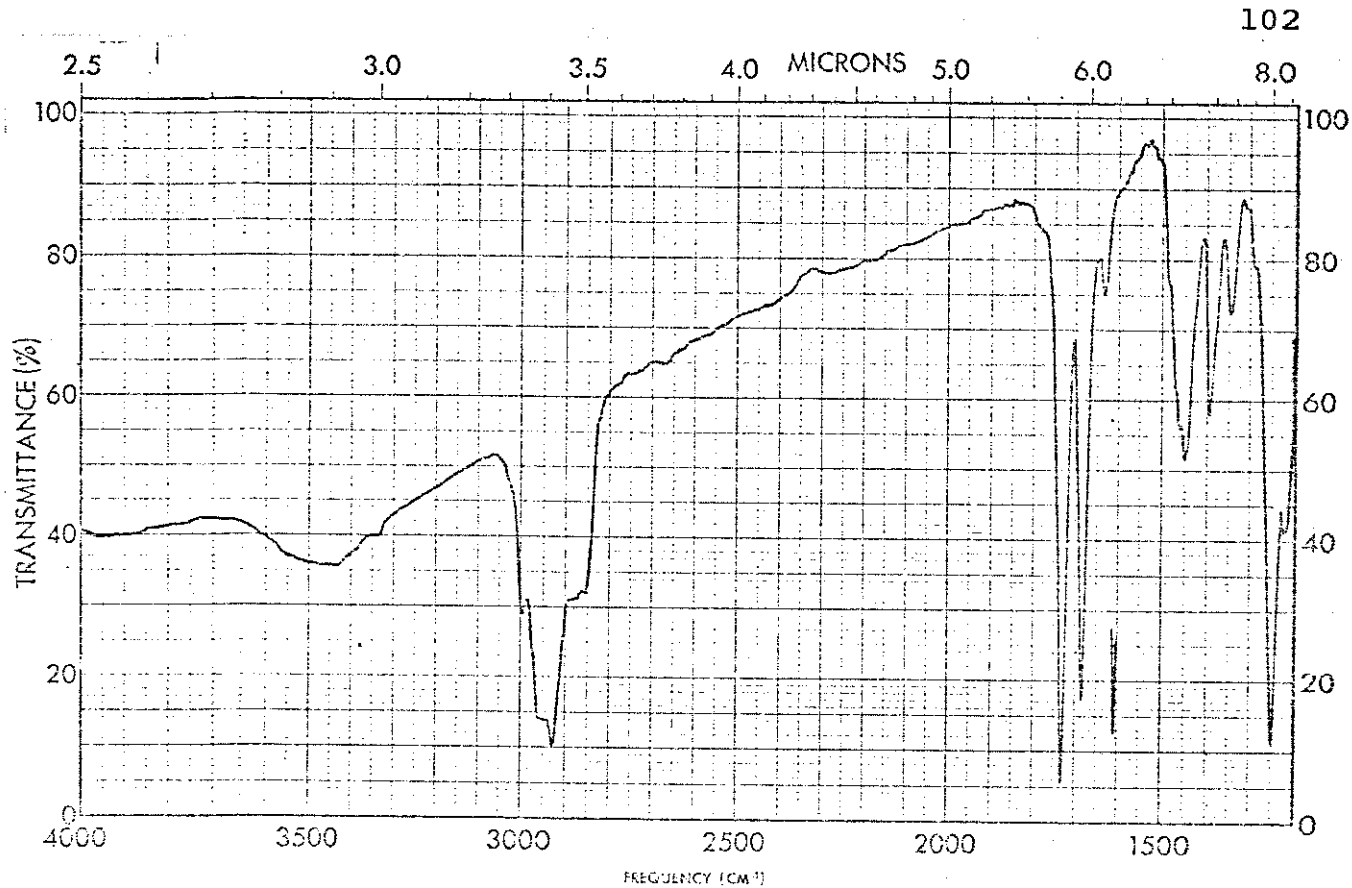




E.37 - RMN¹H da 12-ona-13-en-isocopalano-15-oato de metila (98)

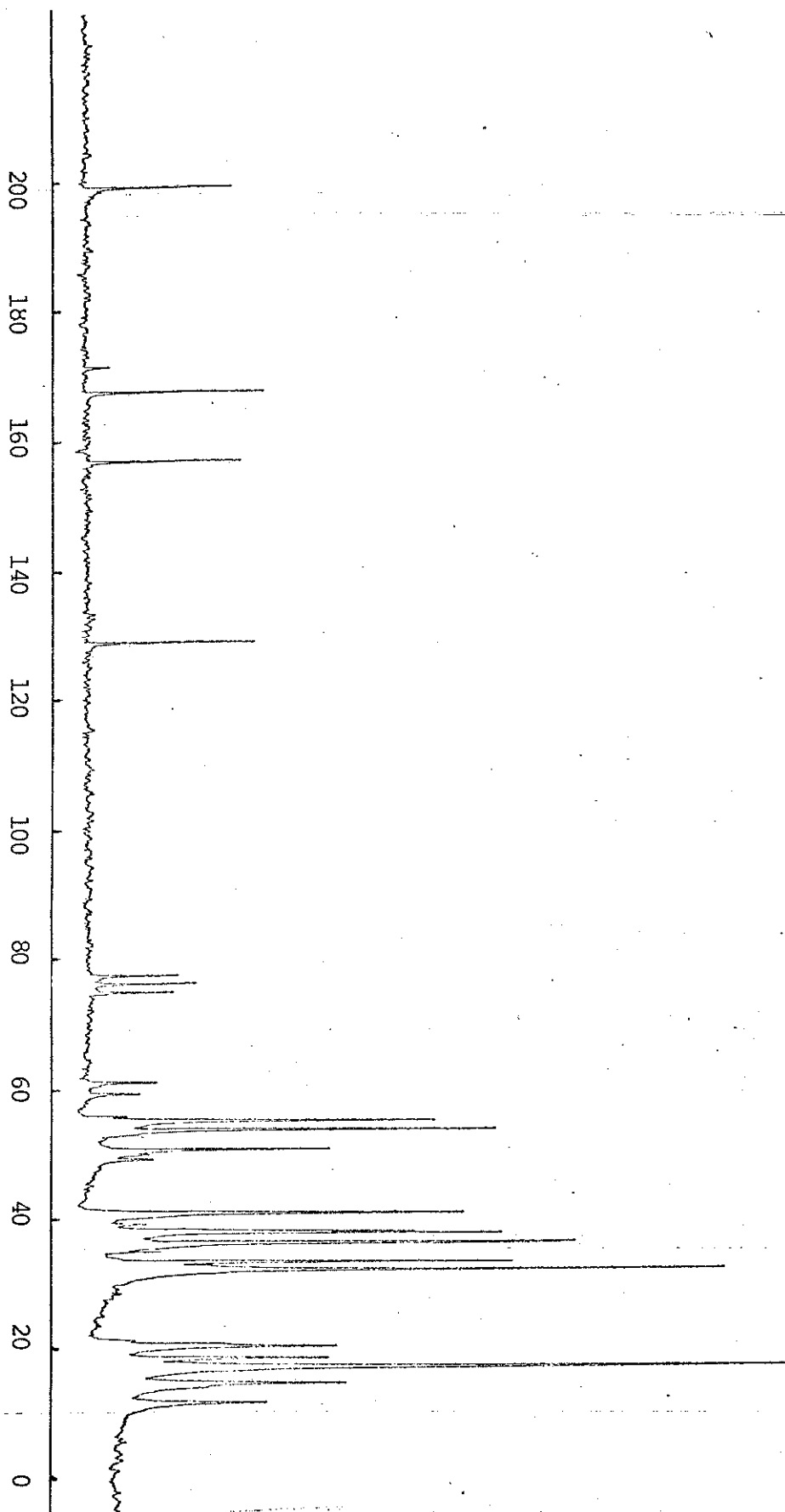


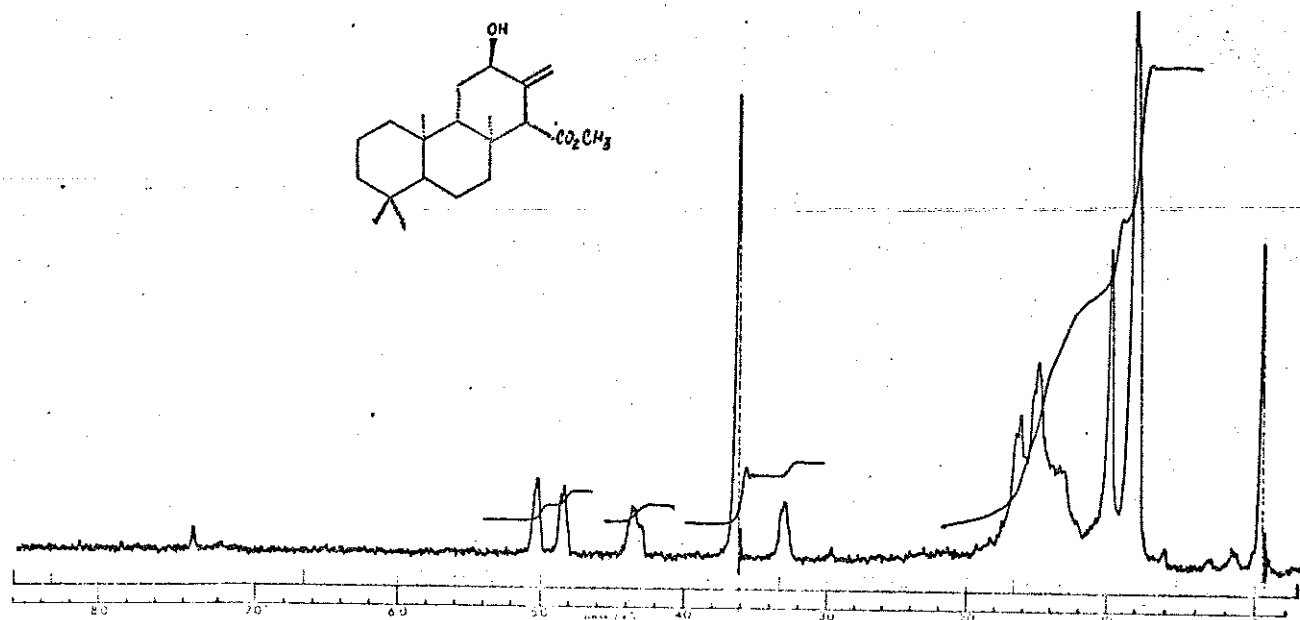
E.38 - E.M. do composto 98



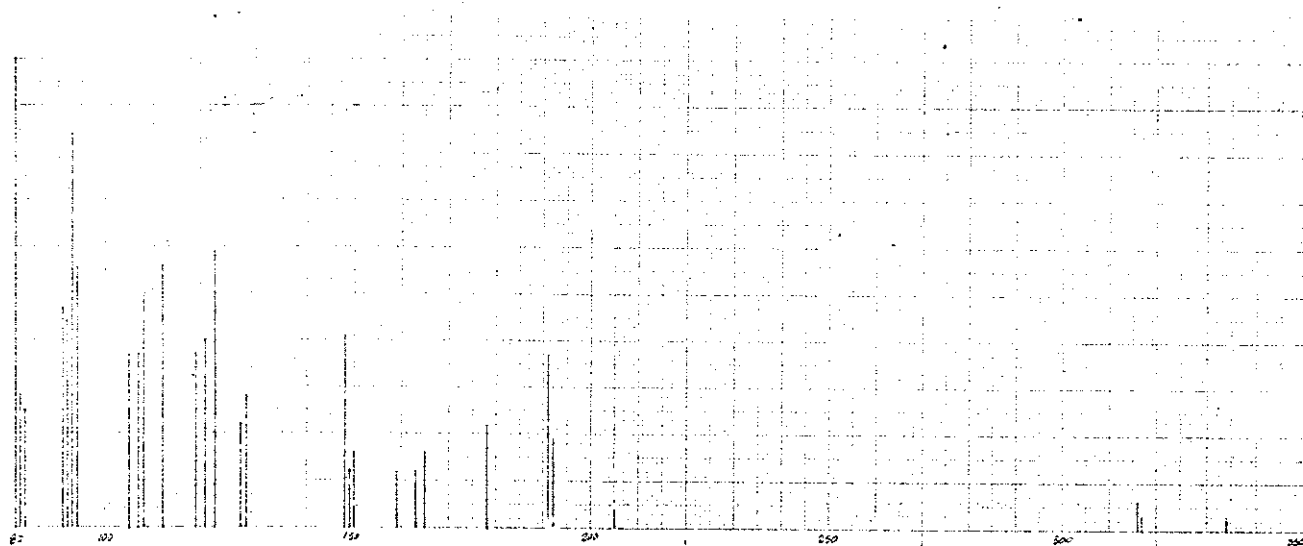
E.39 - I.V. do composto 98

E.40 - RMN¹³C do composto 98

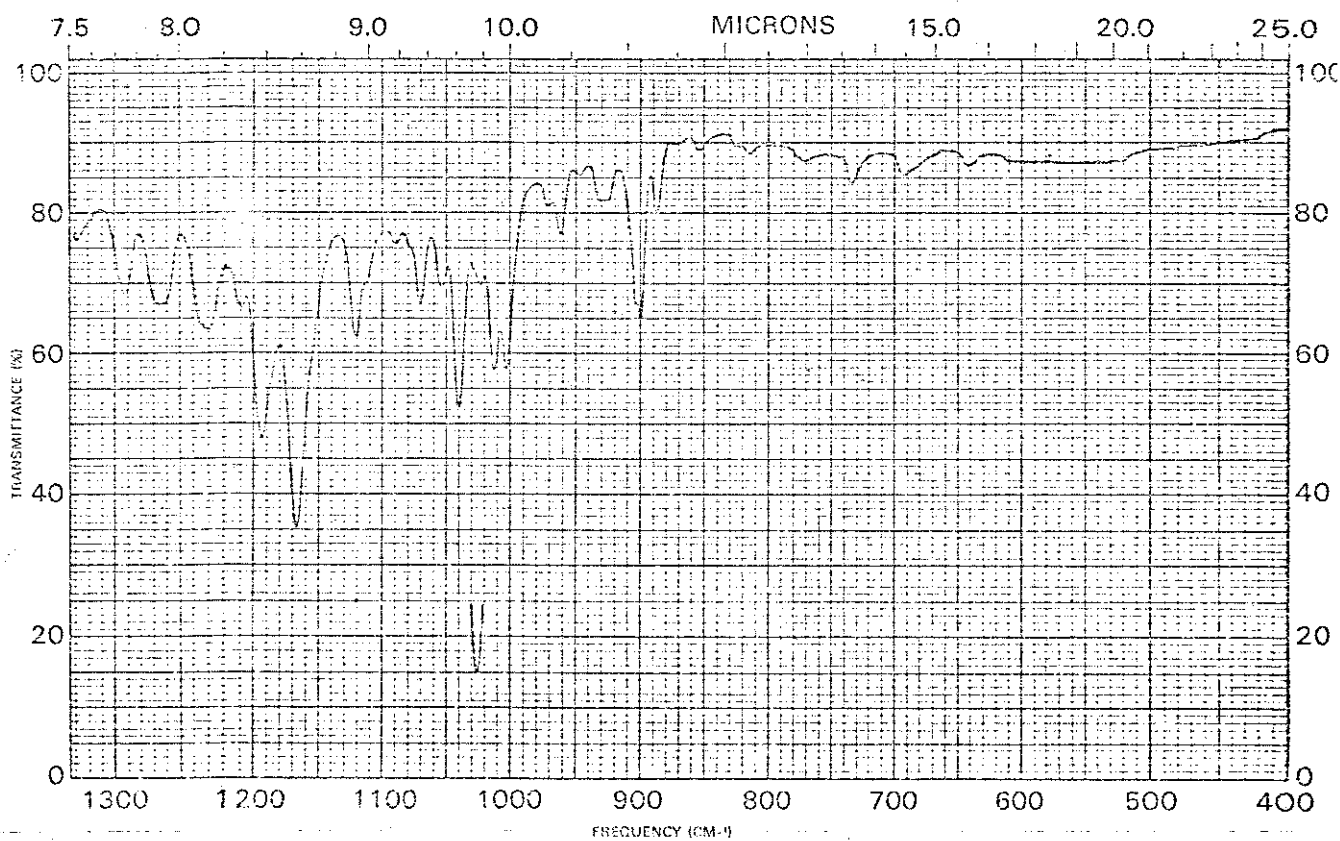
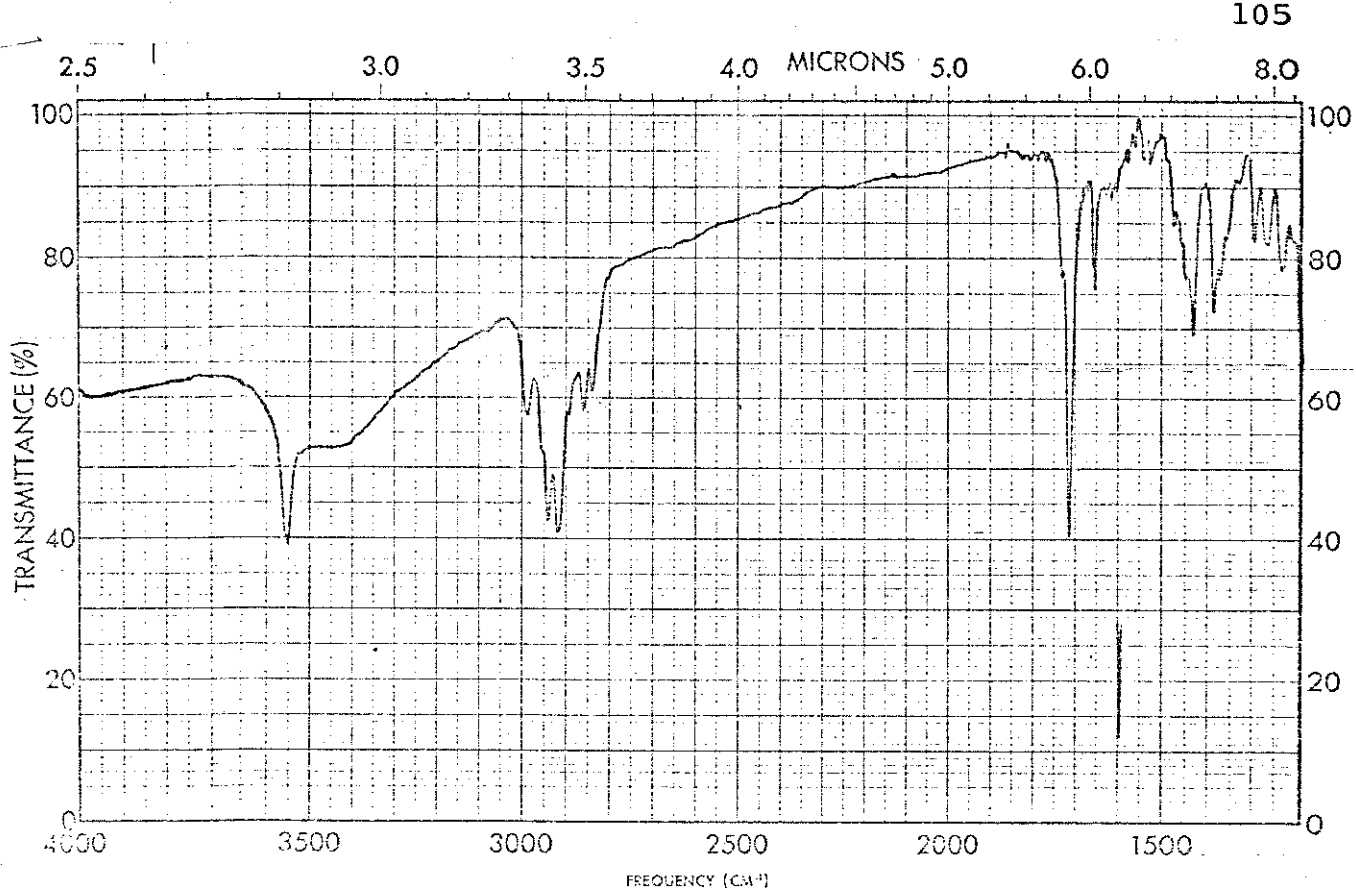




E.41 - RMN^1H do 12 β -ol-13(16)-en-isocopalano-15-oato de metila (97)

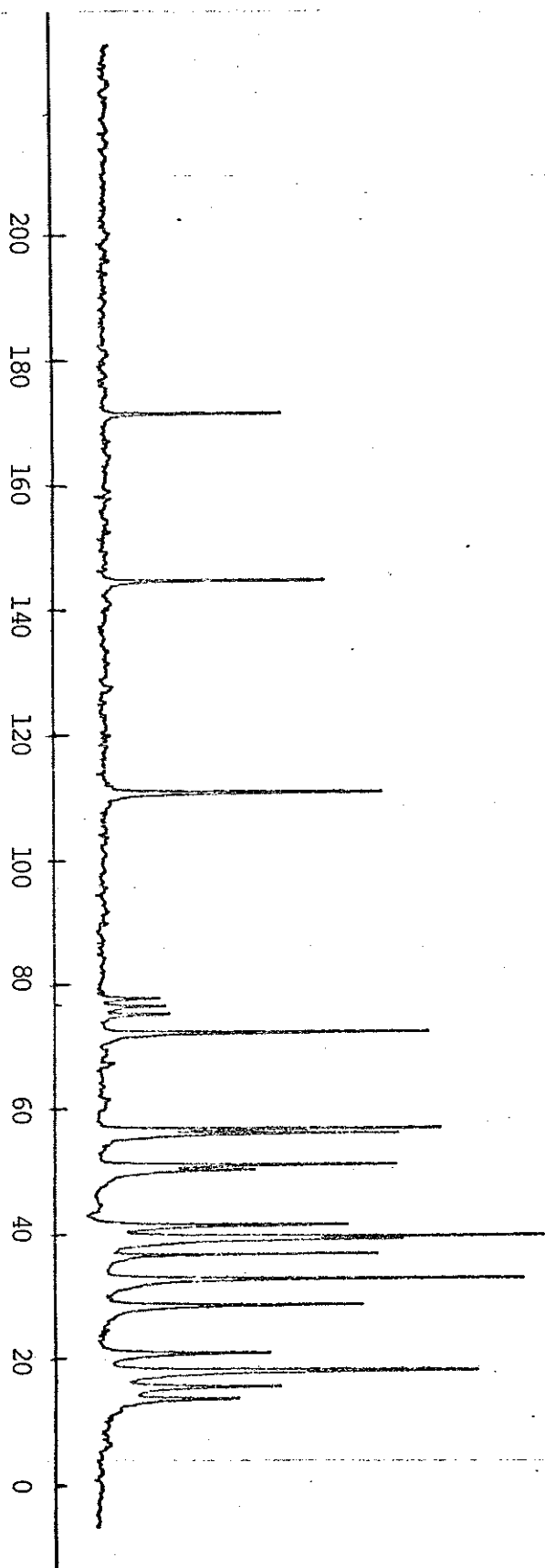


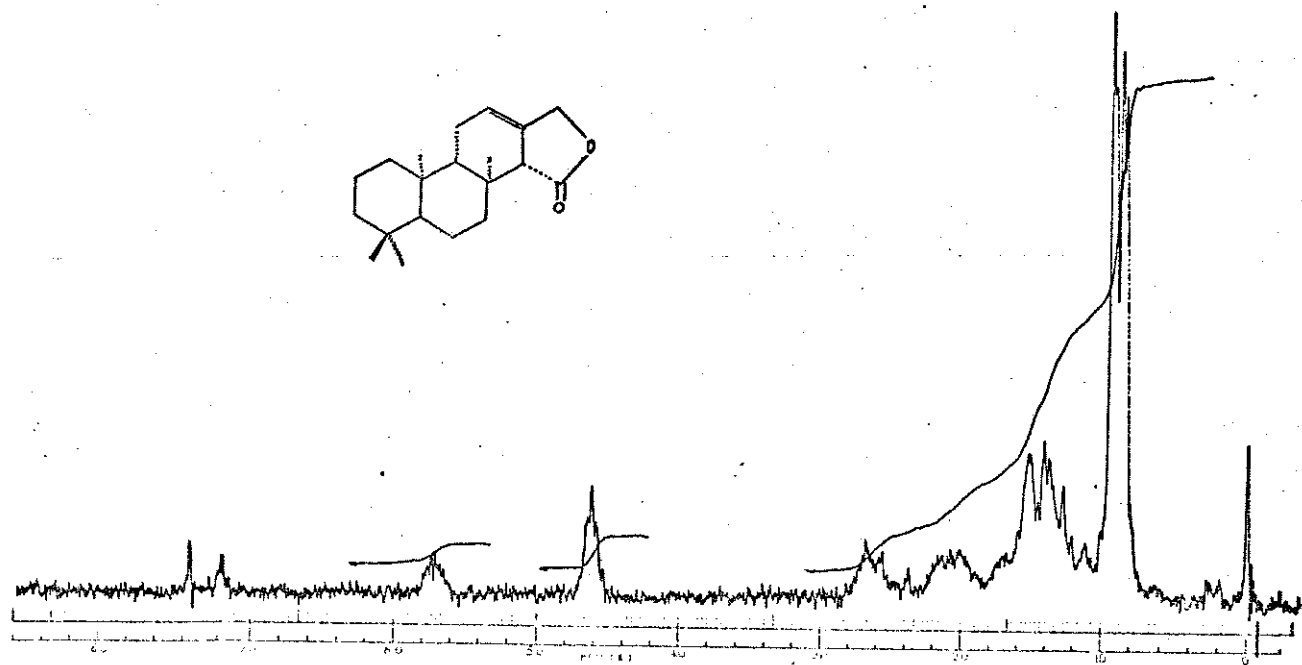
E.42 - E.M. do composto 97



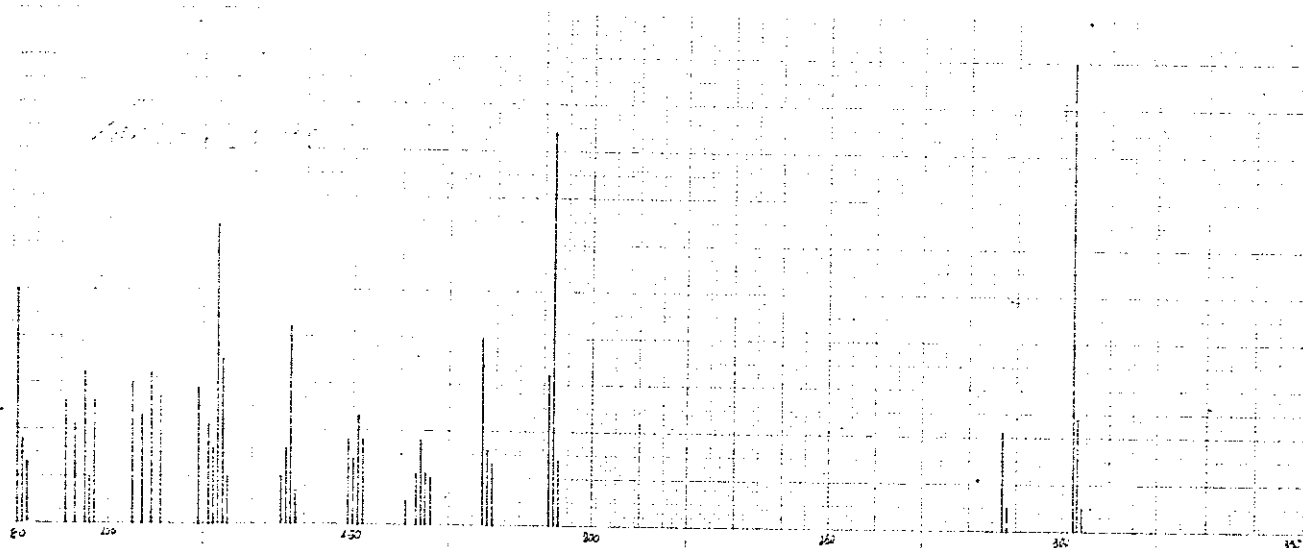
E.43 - I.V. do composto 97

E.44 - RMN¹³C do composto 97

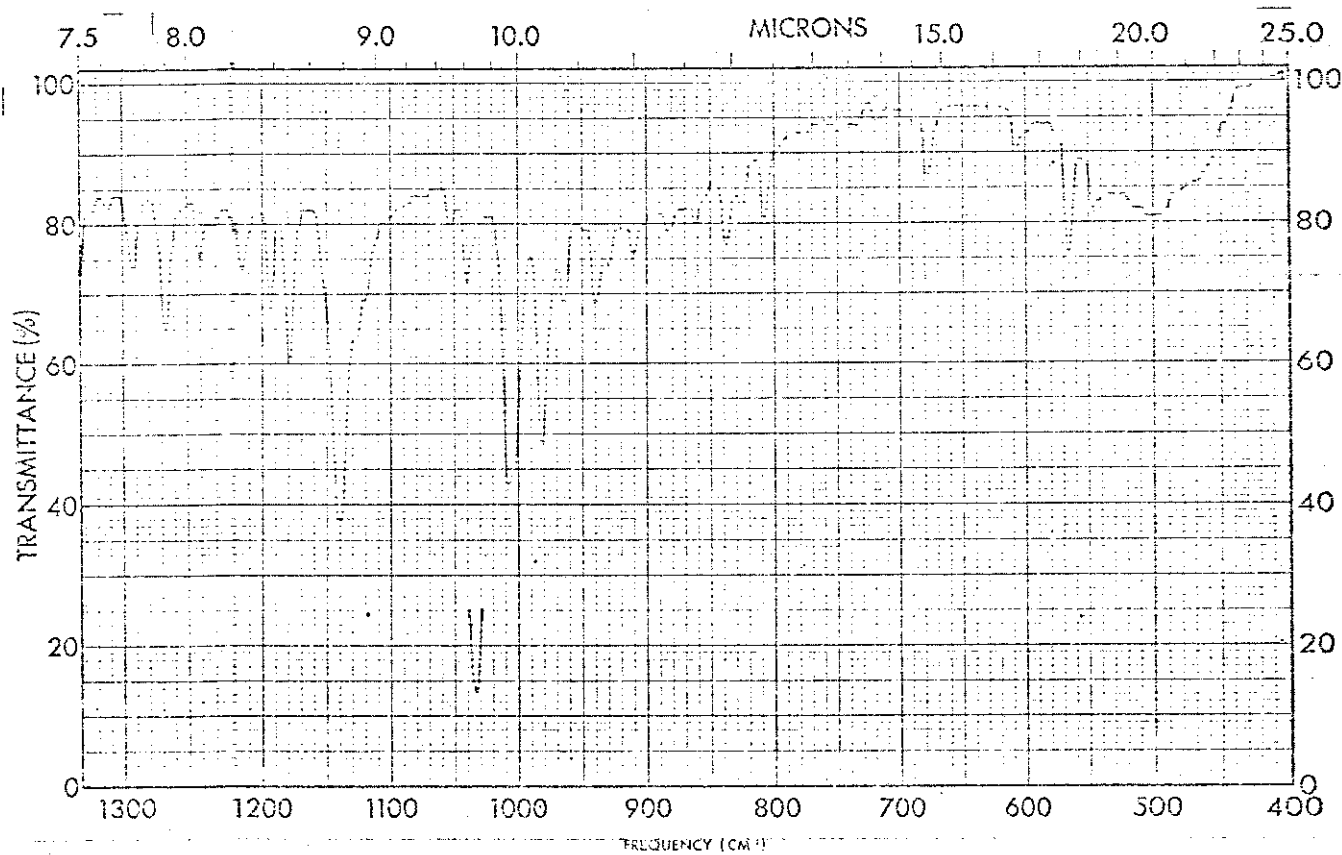
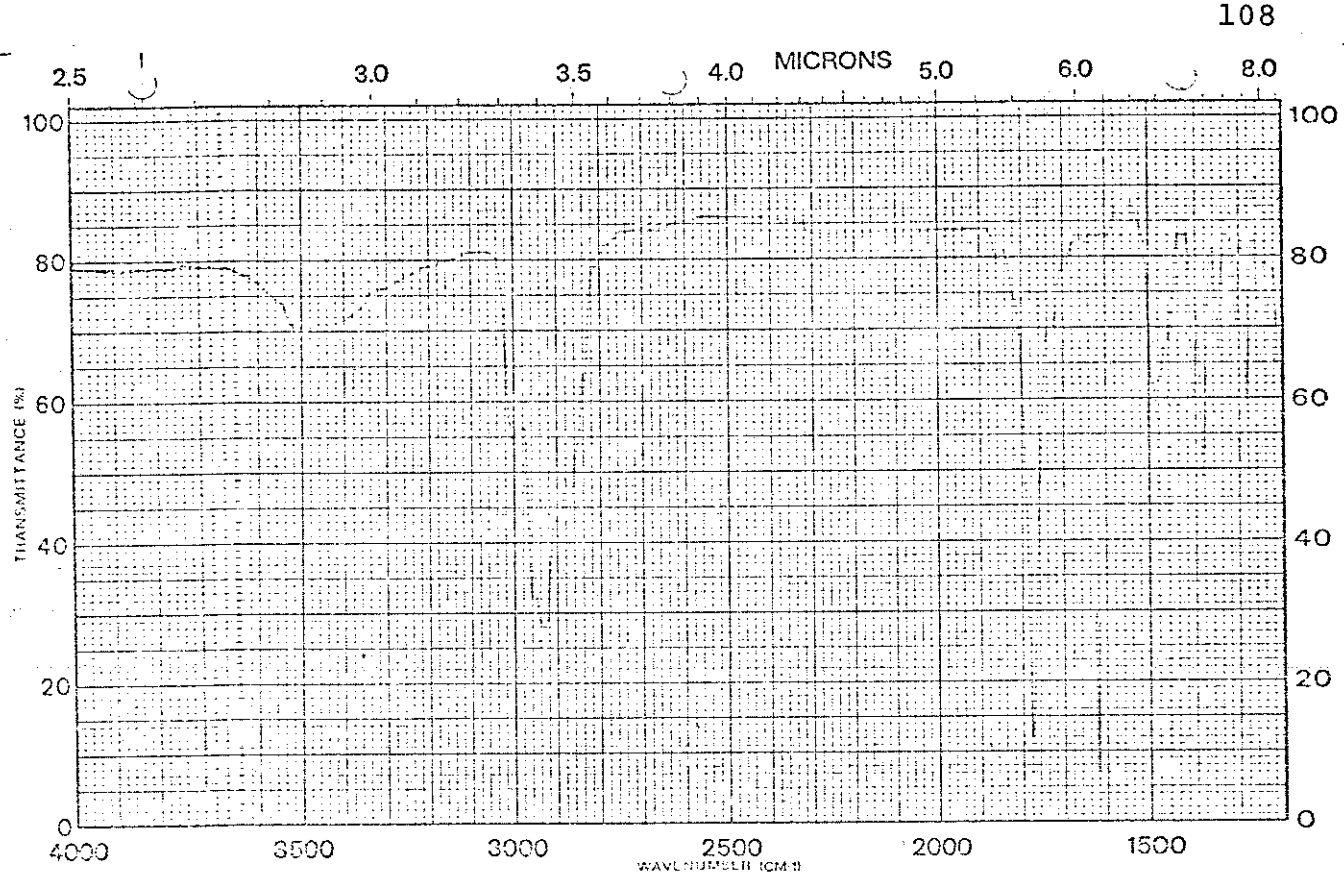




E.45 - RMN^1H do composto 105

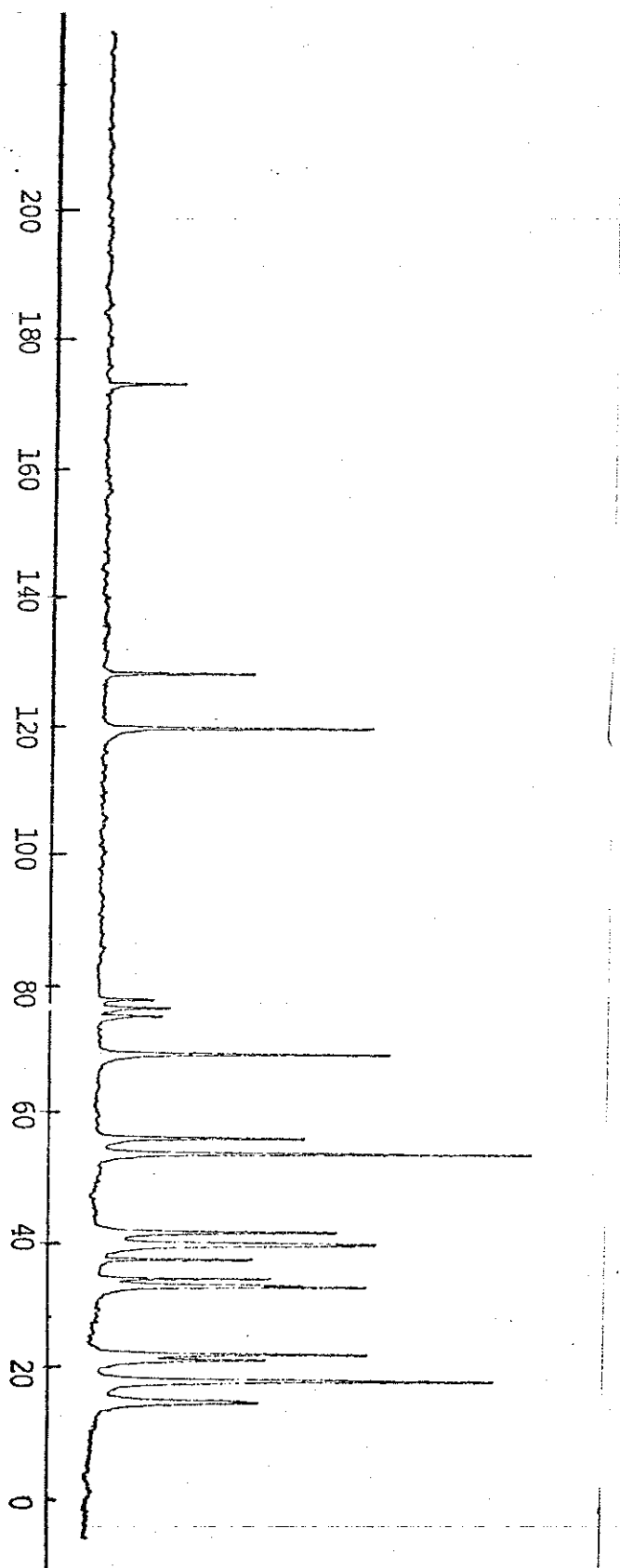


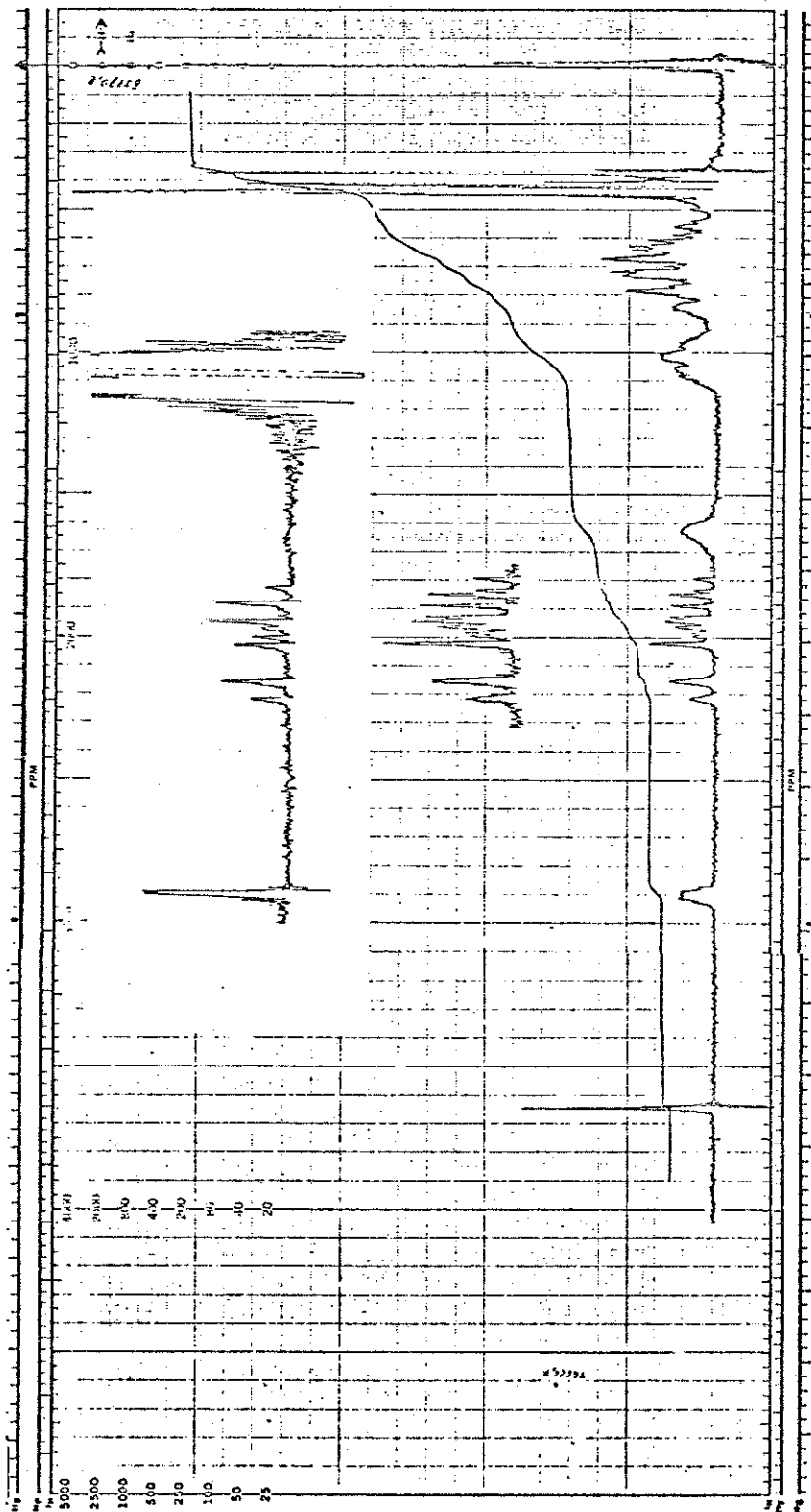
E.46 - E.M. do composto 105



E.47 - I.V. do composto 105

E.48 - RMN¹³C do composto 105





KL100 SPECTRUM NO. _____

OBSERVE ☐ 1H - 100.1 MHz ☐ LOCK ☐ 1H - 13.4 MHz ☐ NOVO ☐

1H - 94.1 MHz ☐ 1H - 40.3 MHz ☐ 1H - 32.1 MHz ☐ 1H - 25.2 MHz ☐

SWT ☐ DWT ☐

SAMPLE _____

Chemical structure: CC1(C)CCC2C(C1)C=CC(C2)O

LOCK ☐ SIGNAL ☐ RF FIELD ☐ DB

SOLVENT _____ TEMP _____ SEC _____

TUBE O.D. _____ mm SW RATE _____ rpm

OBSERVE _____

SWEEP WIDTH _____ Hz TIME _____ sec

SWEEP OFFSET _____ Hz from _____

FILTER _____ Hz RF FIELD _____ dB

SPECTRA AMPL. _____ NO. of SCANS _____

SPIN DECOUPLER _____ GYROCODE _____

NUCLEUS _____

OFFSET _____ Hz RF POWER _____ dB

NOISE BANDWIDTH _____ Hz

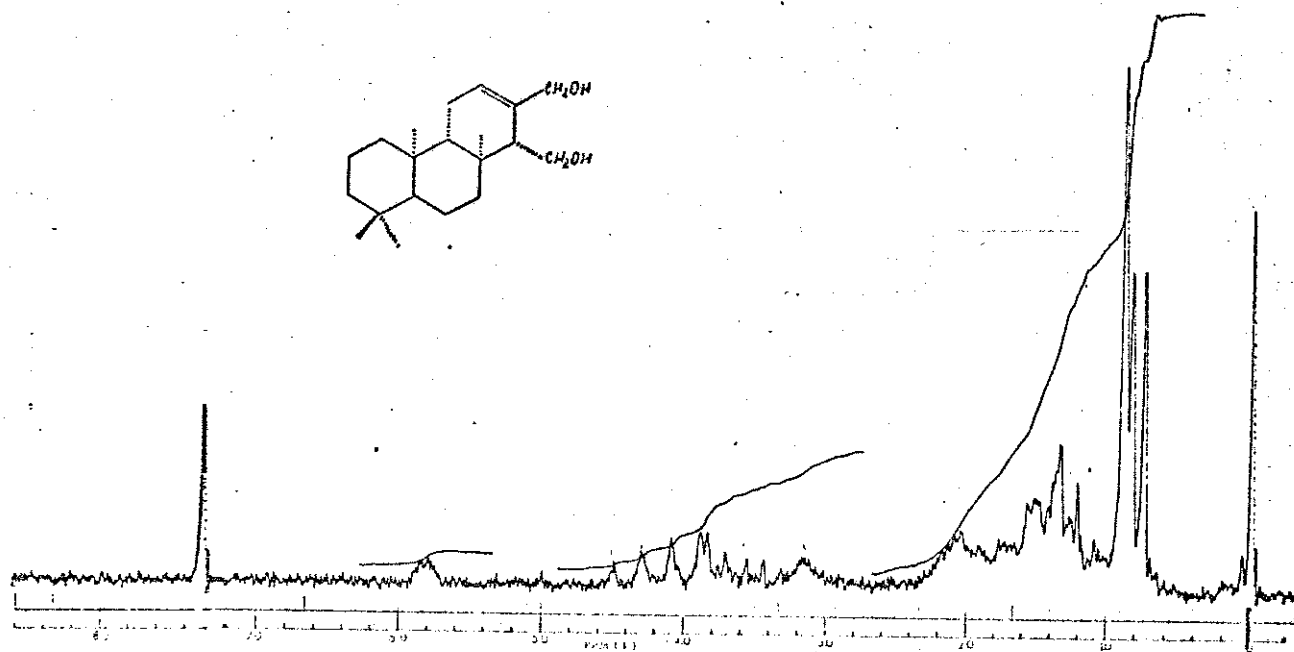
INDIC SWEEP WIDTH _____ Hz

OPERATOR _____ DATE _____

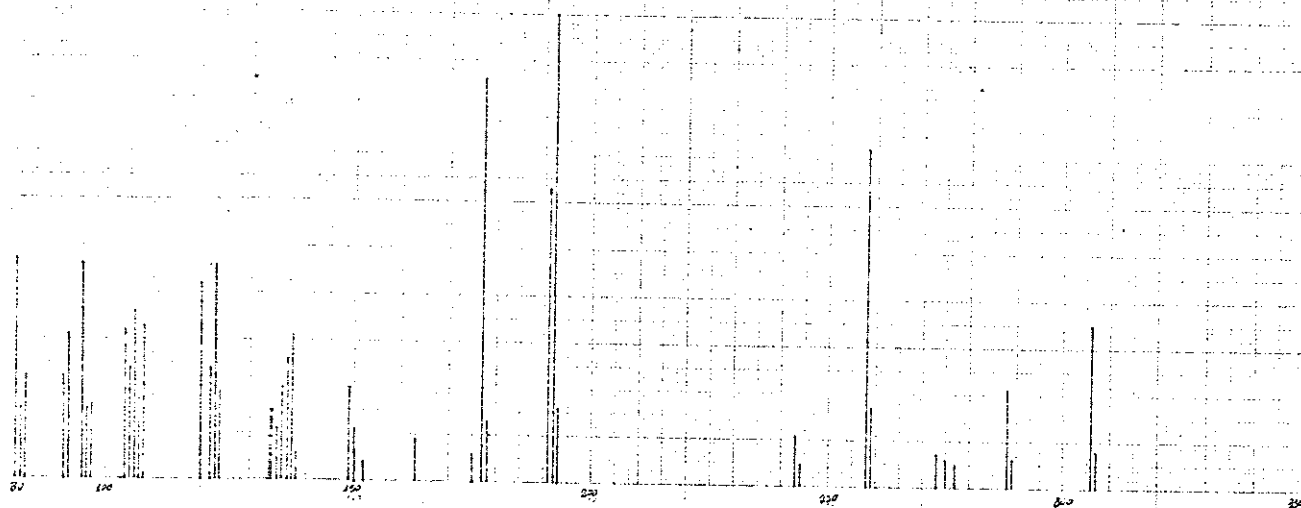
CHART 3 LEVEL _____

100 voltan

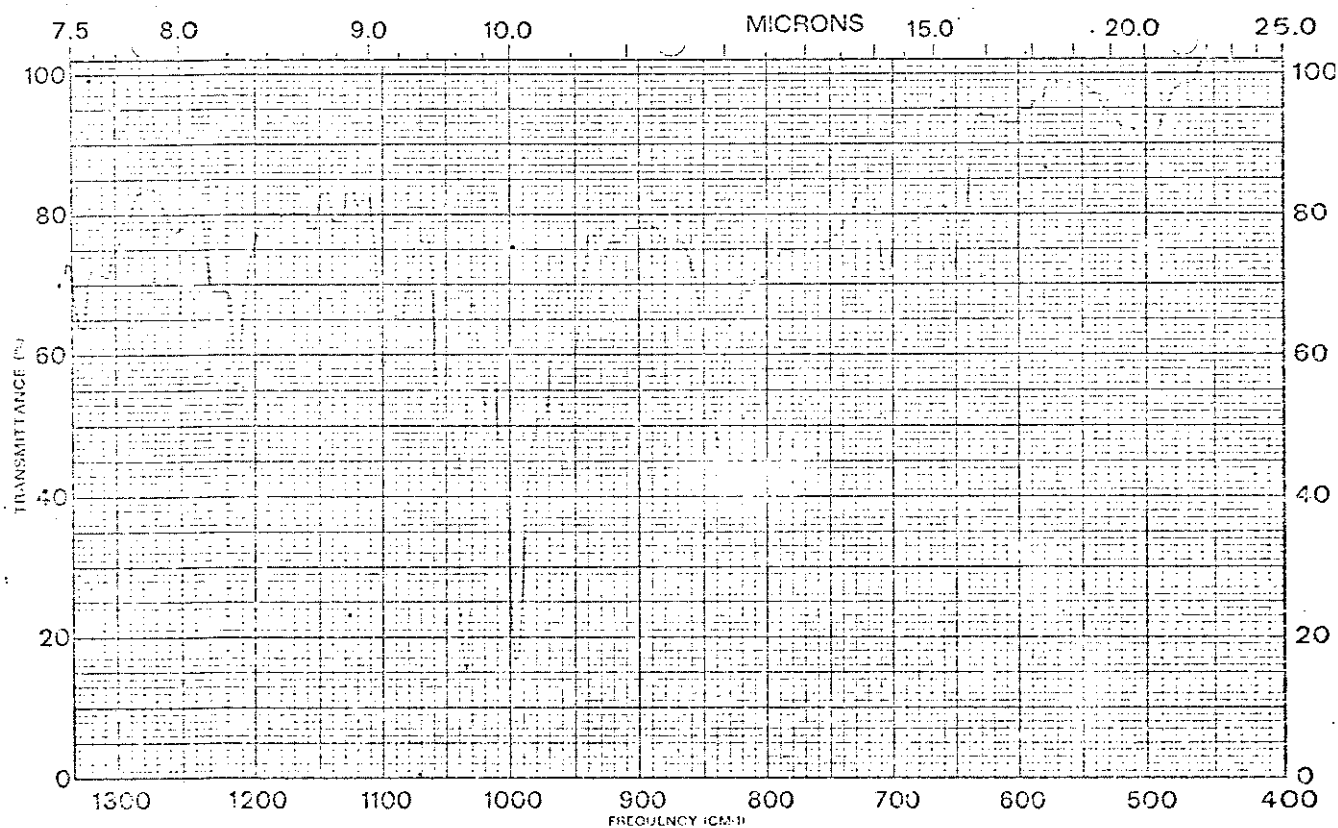
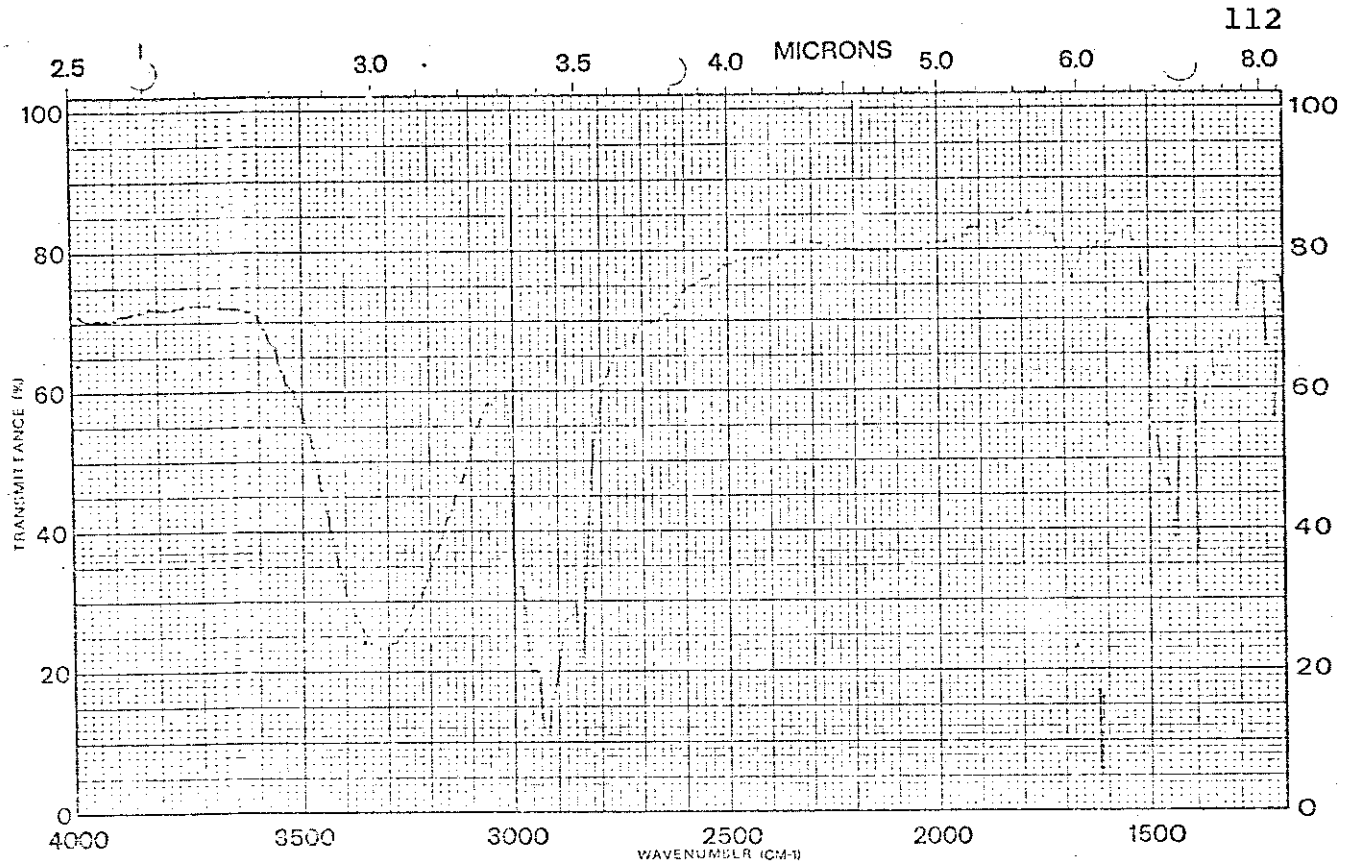
E.49 - 100 MHz ^1H NMR of 15,16-diol-12-en-isocopalano (106)



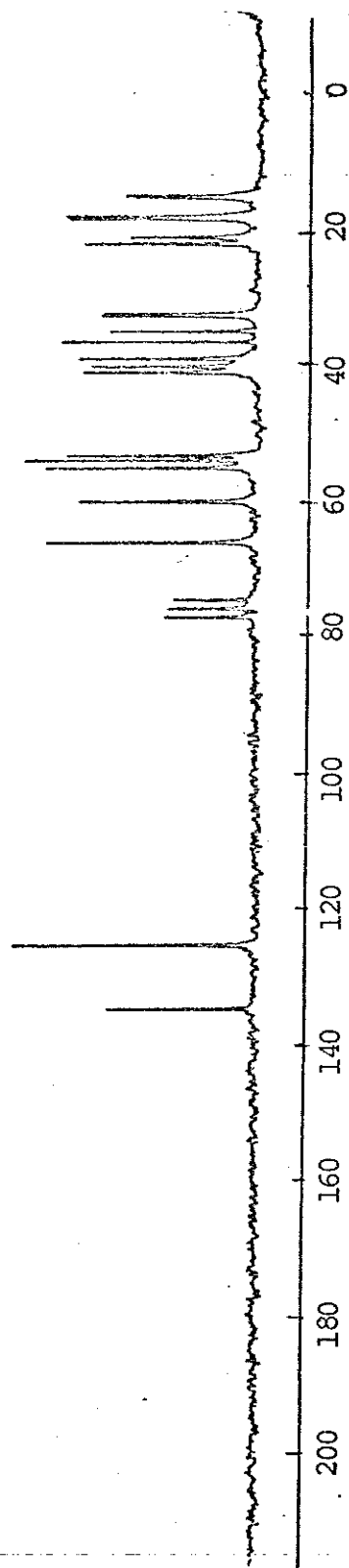
E.50 - ^1H NMR do composto 106



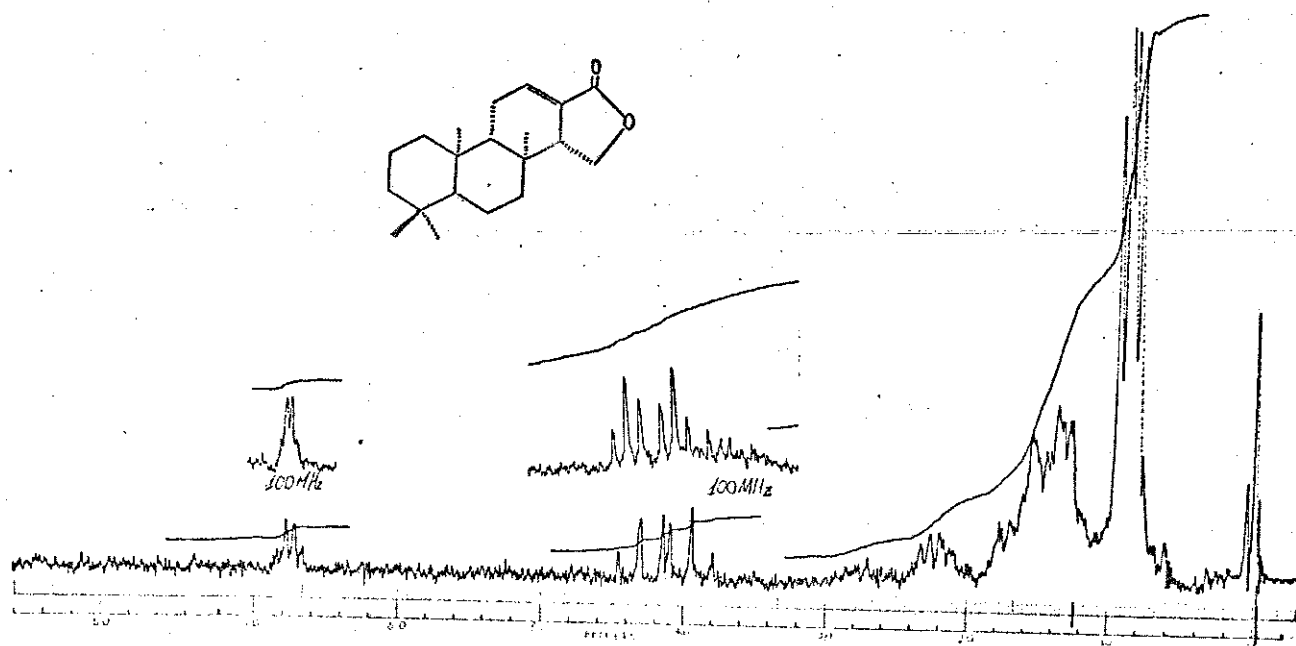
E.51 - E.M. do composto 106



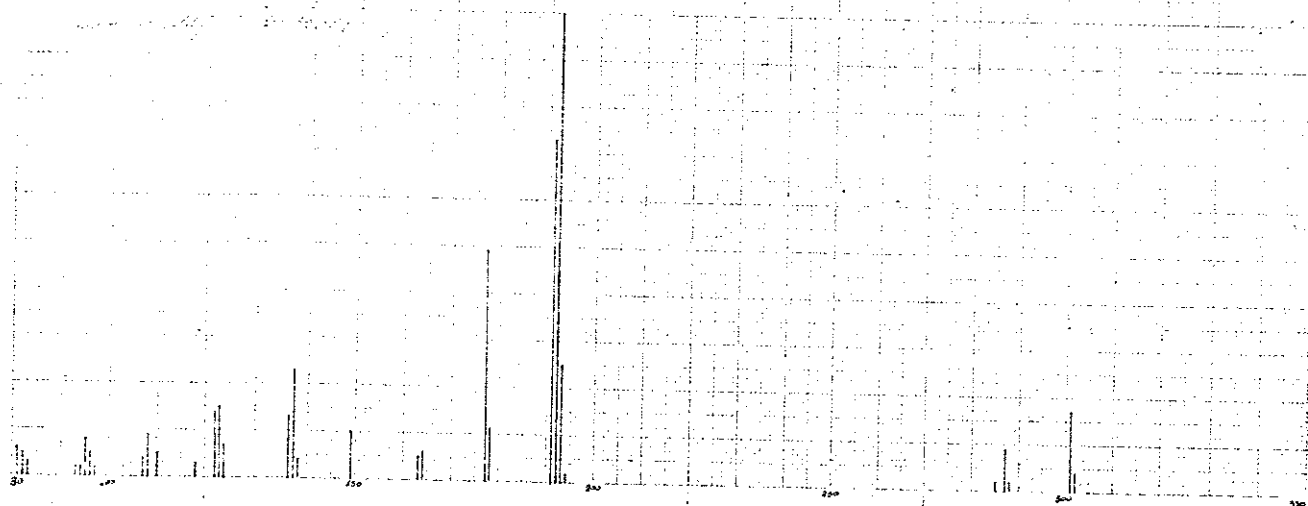
E.52 - I.V. do composto 106



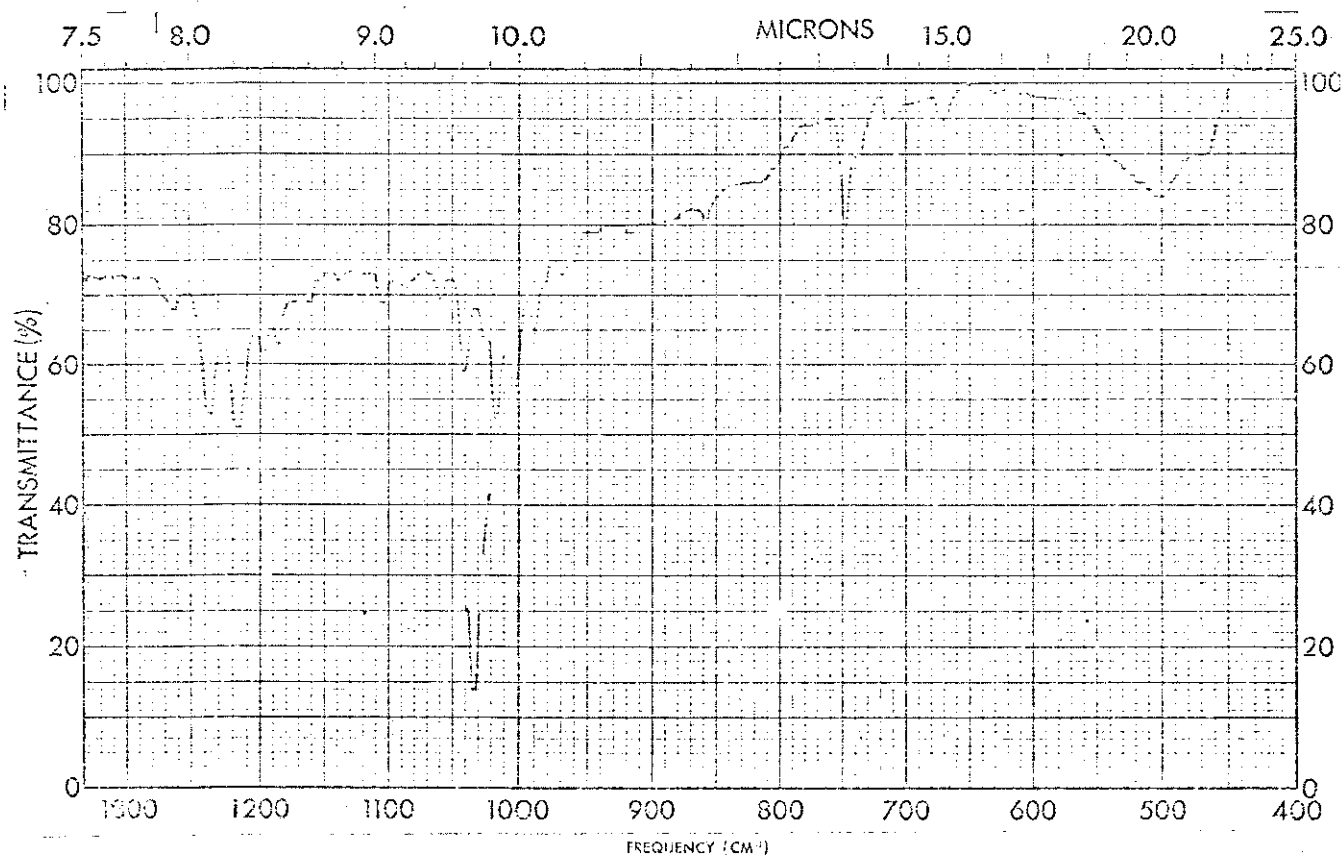
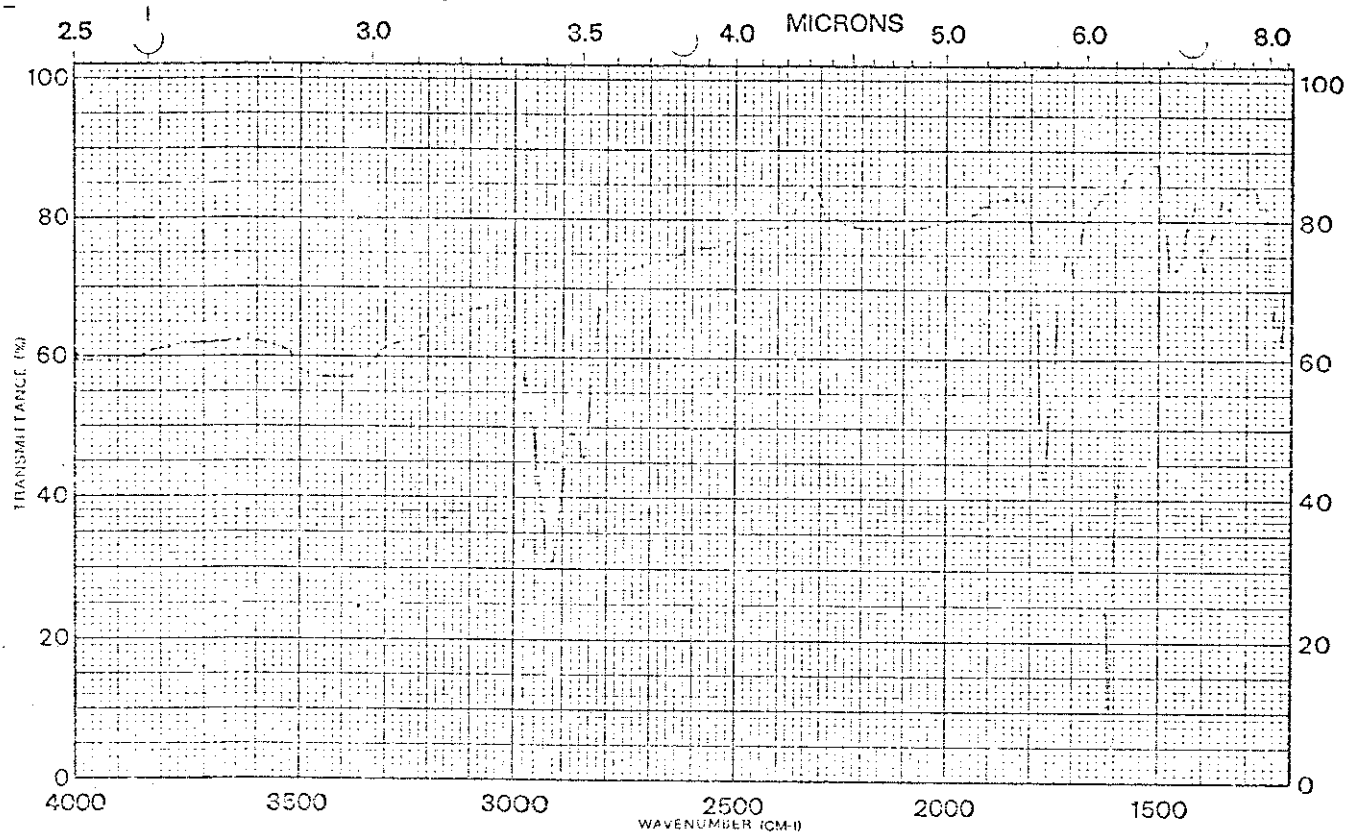
E.53 - RMN ^{13}C do composto 106



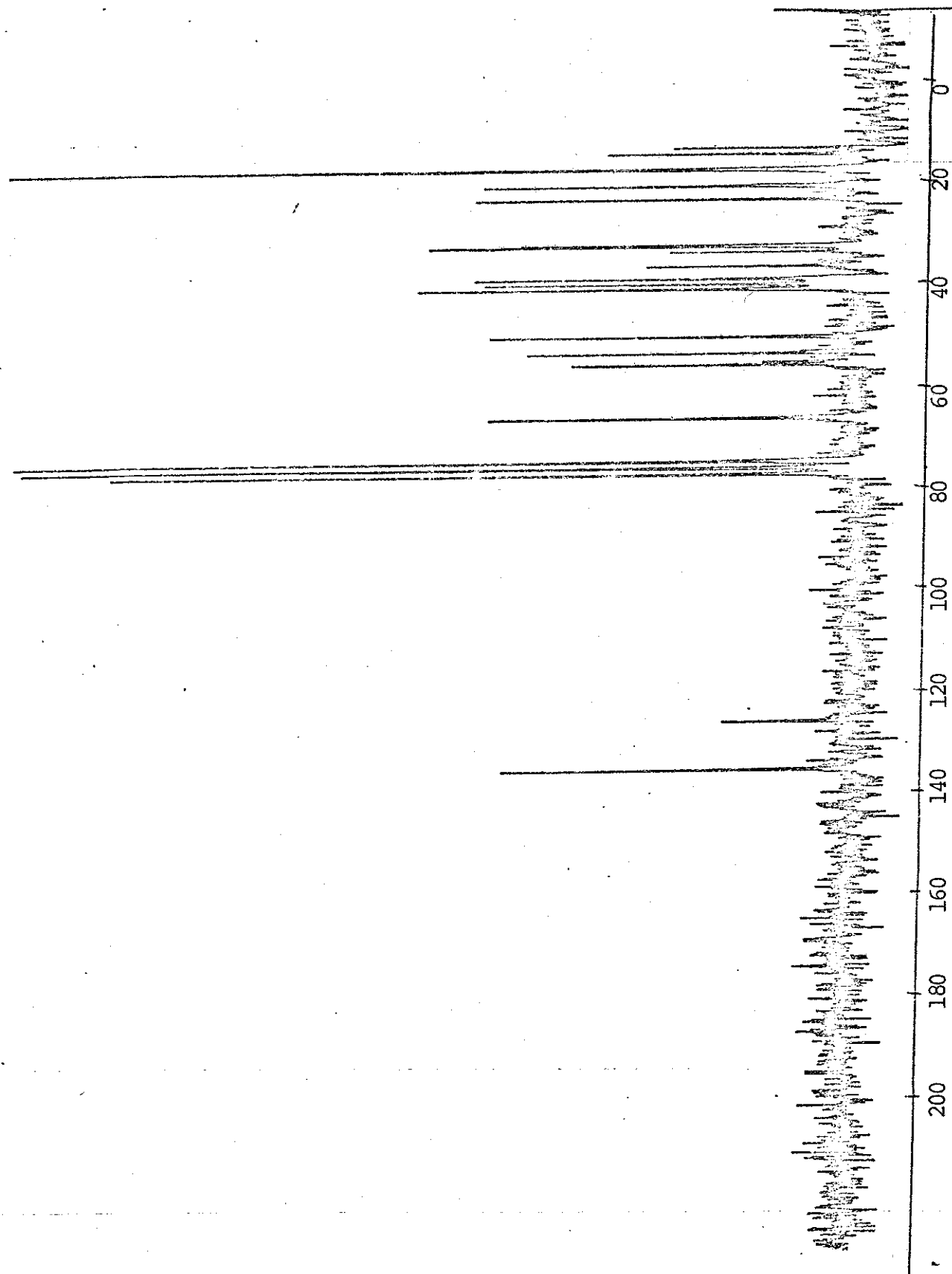
E.54 - RMN^1H da Ent-isoagatolactona (66)



E.55 - E.M. do composto 66



E.56 - I.V. do composto 66

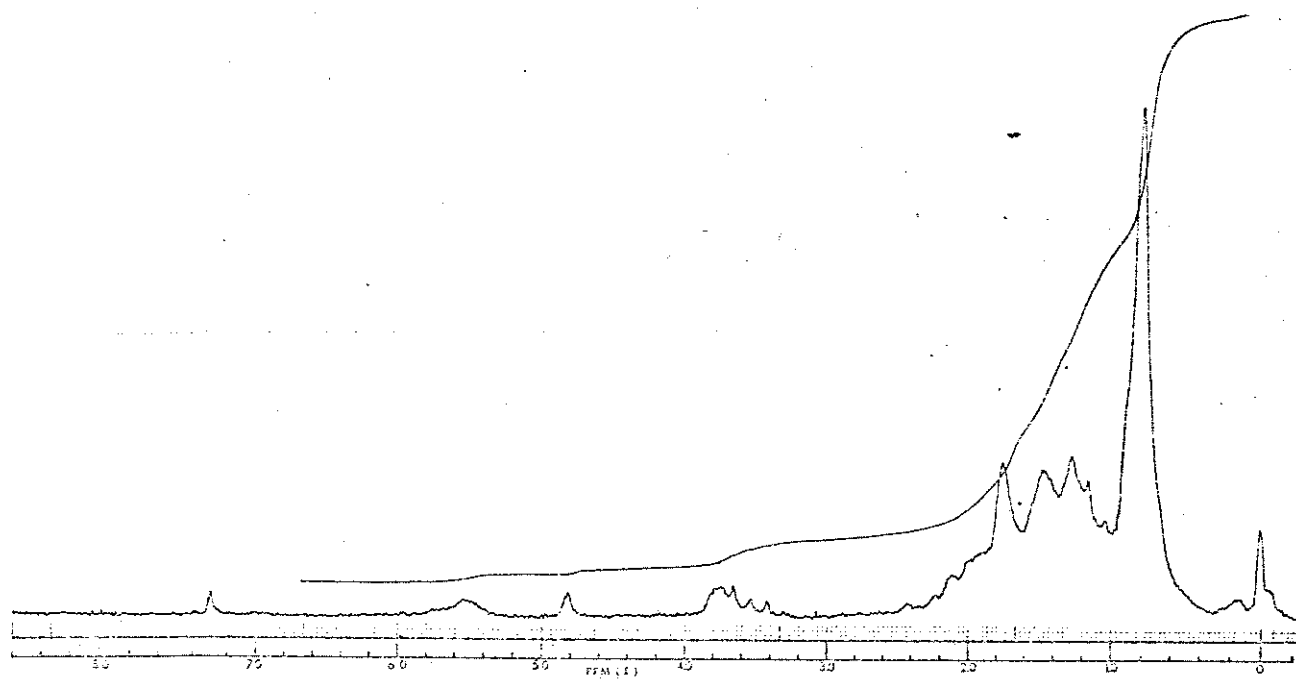


B.II.3 - VIA CLORETO DE PALÁDIO

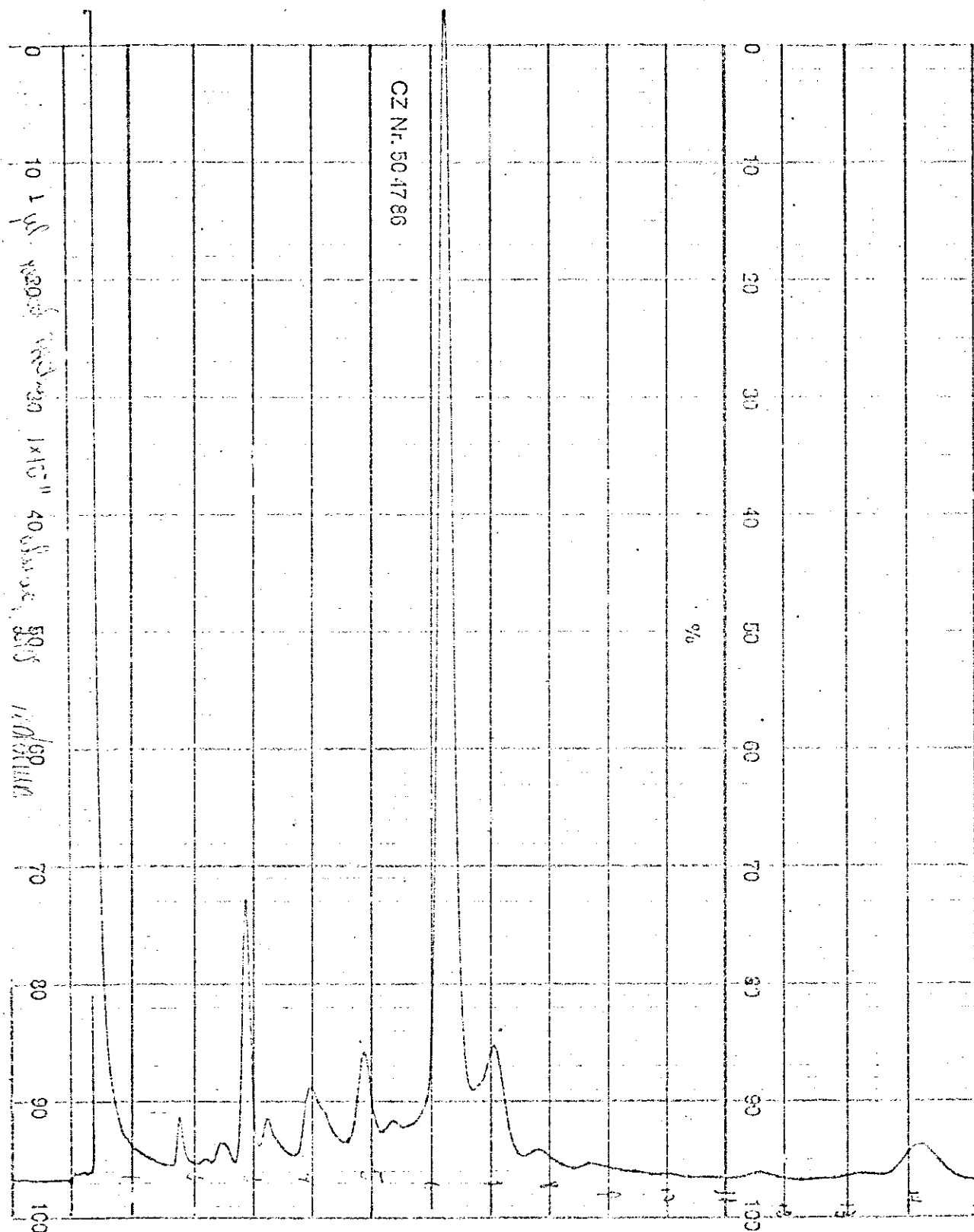
1 - REACÃO DO ISOCOPALOL COM CLORETO DE PALÁDIO

Tomou-se 100 mg (0,344 mmoles) de isocopalol e 50 mg (0,28 mmoles) de cloreto de paládio e colocou-se em 1 ml de éter isopropílico e 5 ml de água, deixou-se a mistura em refluxo durante 48 horas.

Findo o tempo, extraiu-se com éter, em seguida lavou-se a fase orgânica com uma solução de hidróxido de sódio 10% e em seguida água até pH 7, secou-se com Mg SO_4 e evaporou-se o solvente a pressão reduzida em evaporador rotativo. O bruto obtido 90 mg foi analisado por GC com uso de padrões tendo-se assim identificado 2 compostos que são: o produto de partida e o composto (Nº 108).

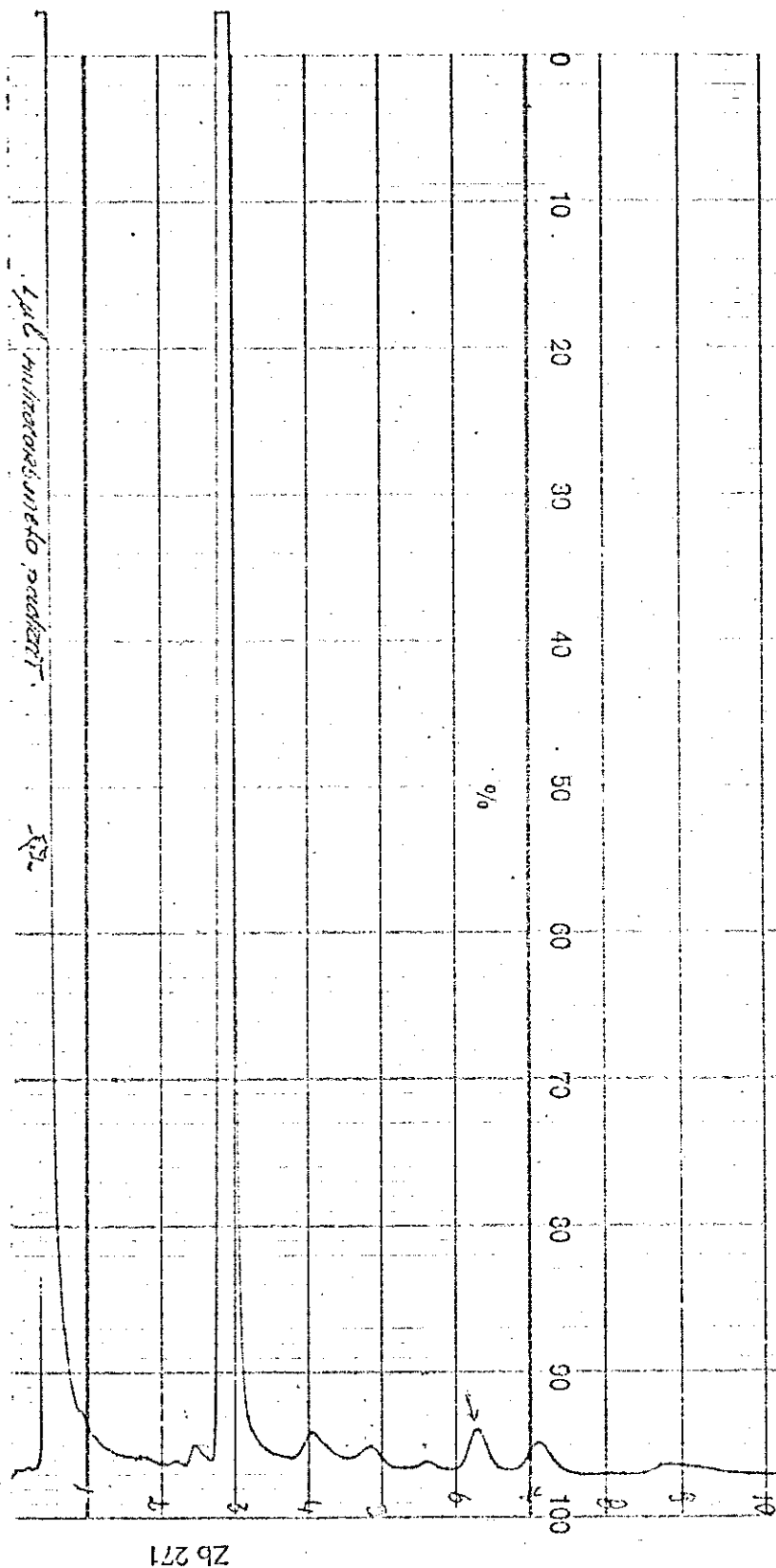


E.58 - RMN^1H do bruto da reação de 83 com PdCl_2

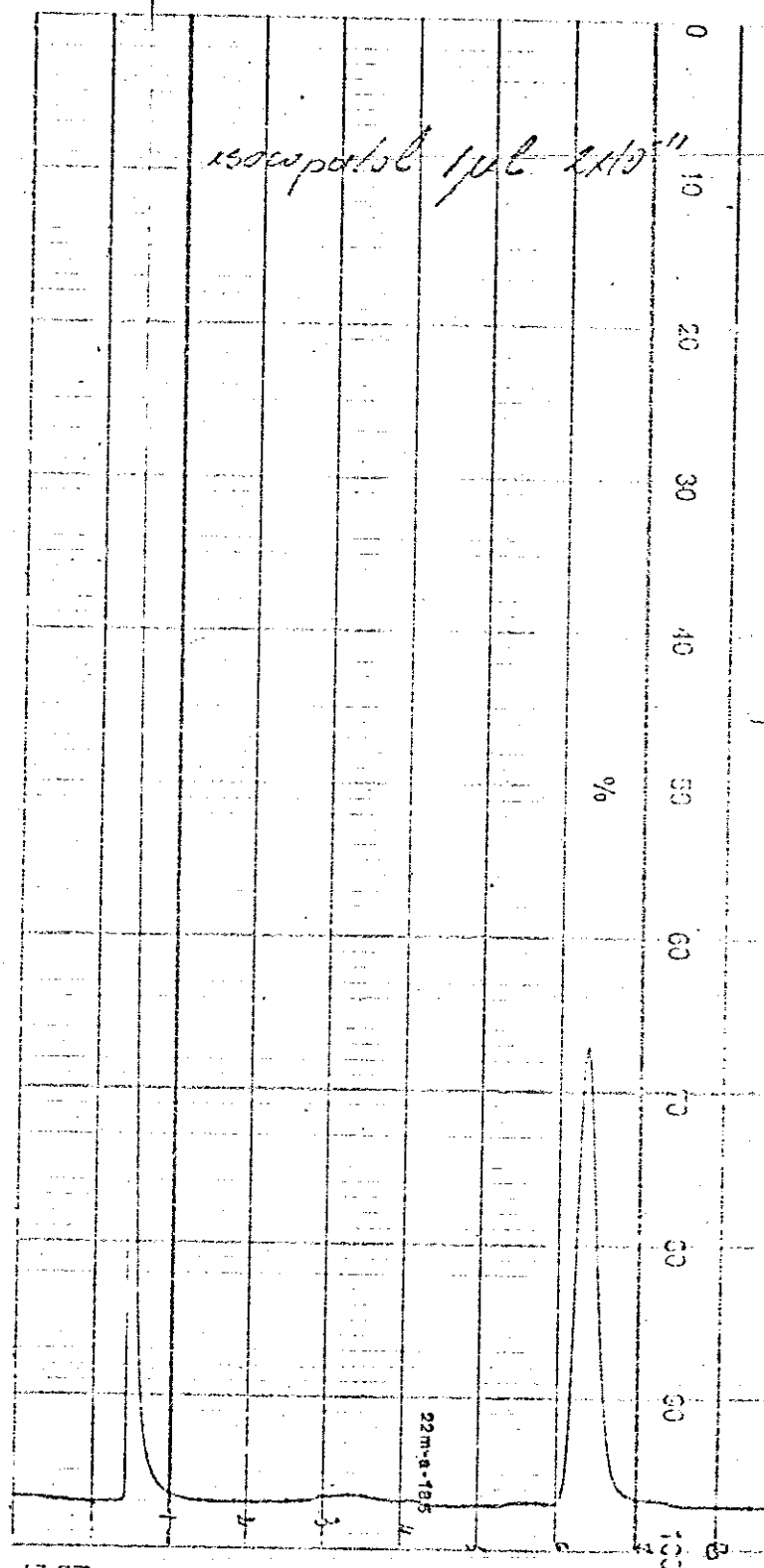


C.G.1 - Bruto da reação de 83 com PdCl_2

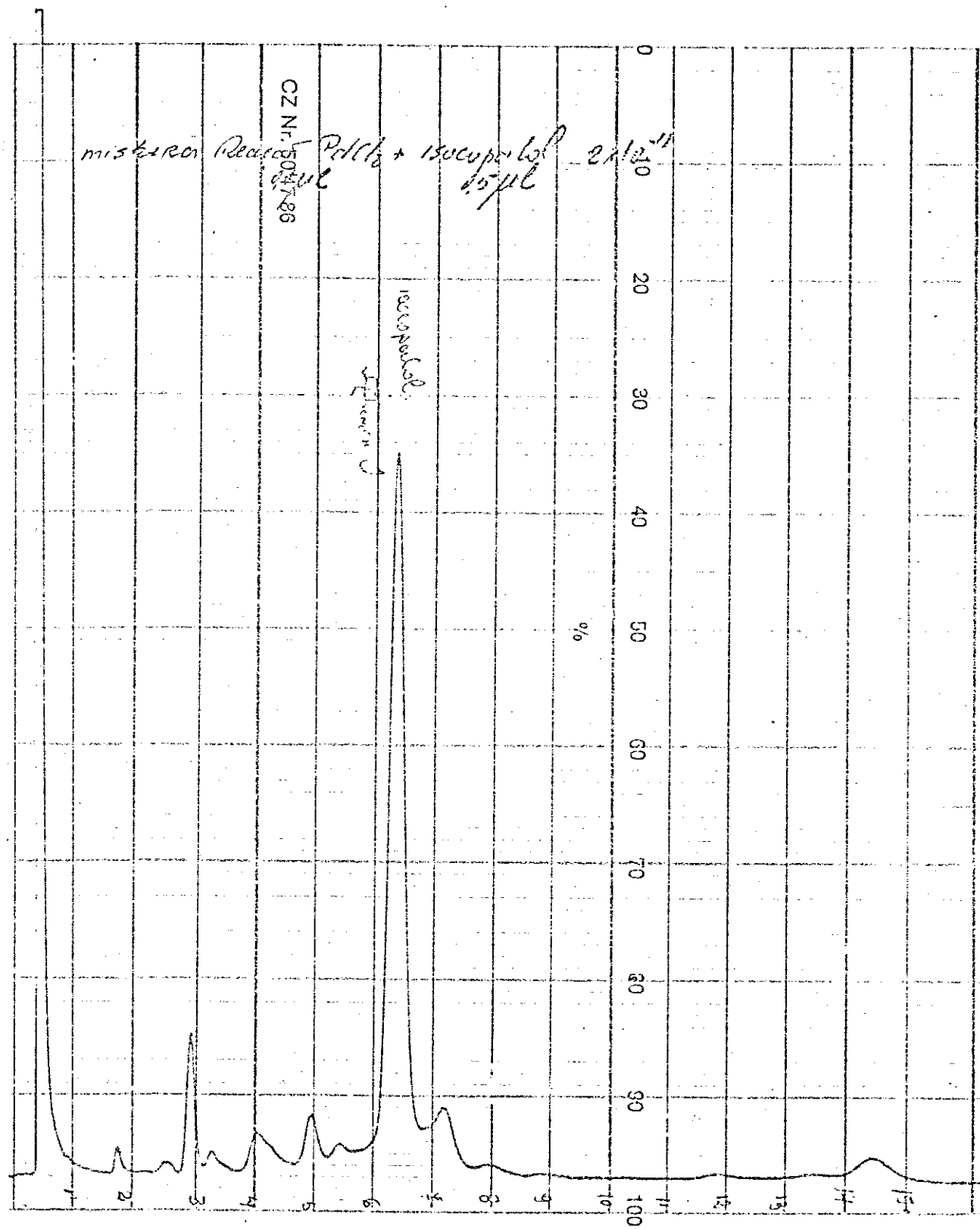
C.G.2 - Isocopaladieno
(109)



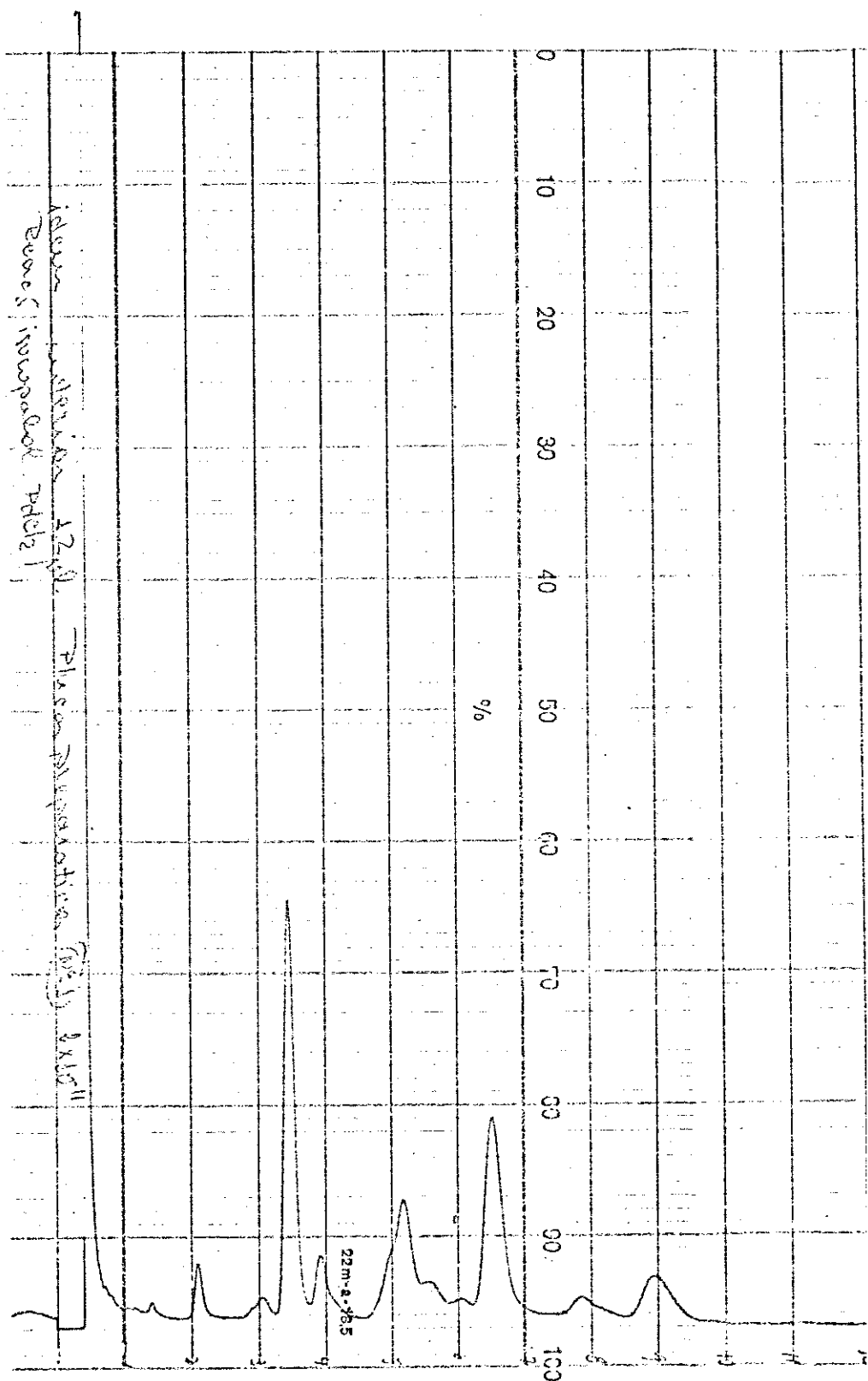
C.G.3 - Isocopalol (83)



0806-NS0-27087-9.73 Zb 27



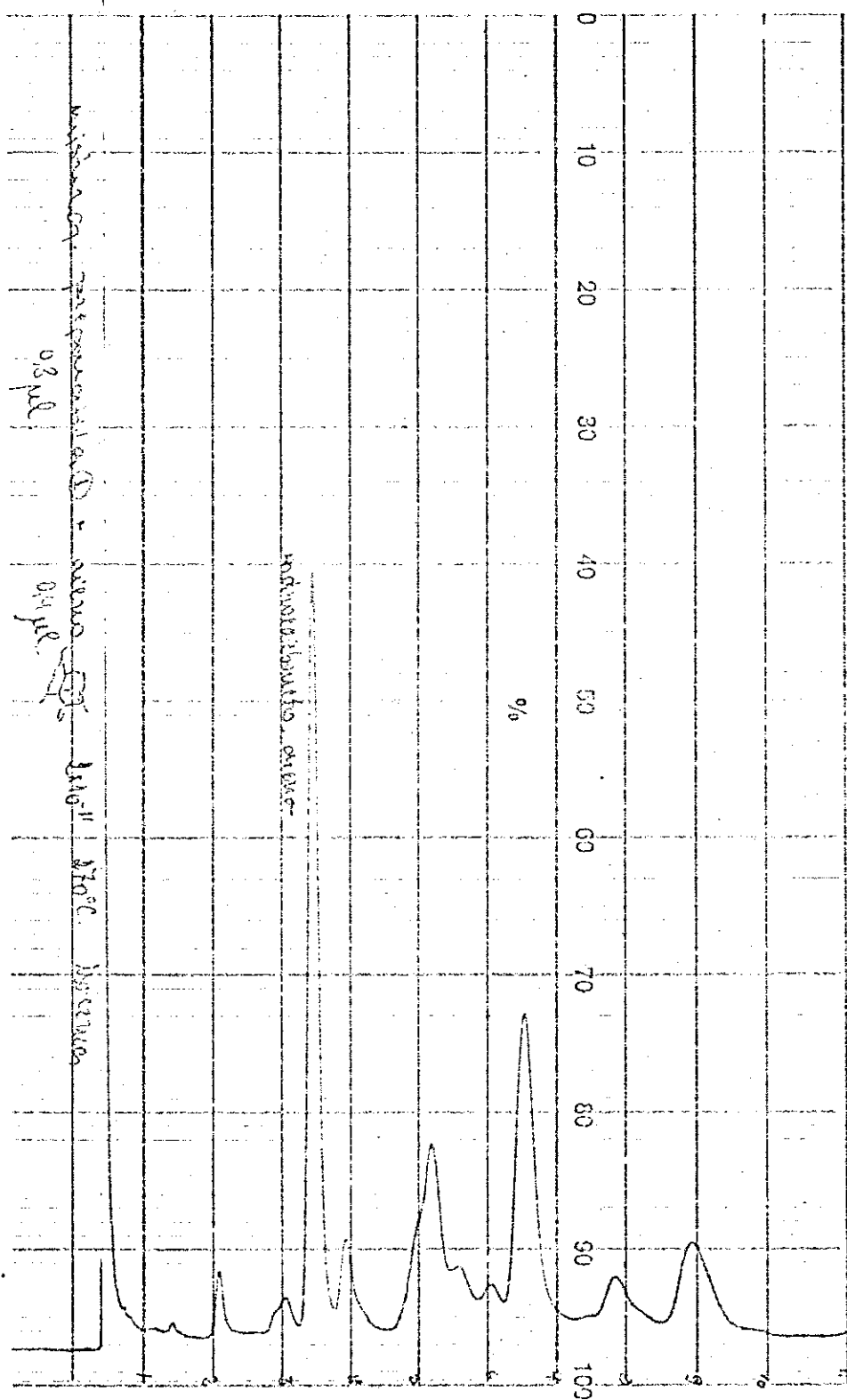
C.G.5 - Mistura, bruto da reação de 83 com PdCl_2 mais composto 83



0806-N50-27007-9.73

Zb 2

C.G.6 - Fração menos polar da placa preparativa da reação.
83 com PdCl₂



C.G.7 - Mistura da fração apolar com composto 109

CZ Nr. 50 47 06

компонента са еванто-маселно

Укупно са маселно-определено 27 мин. 01.
270°C изотермично

%

%

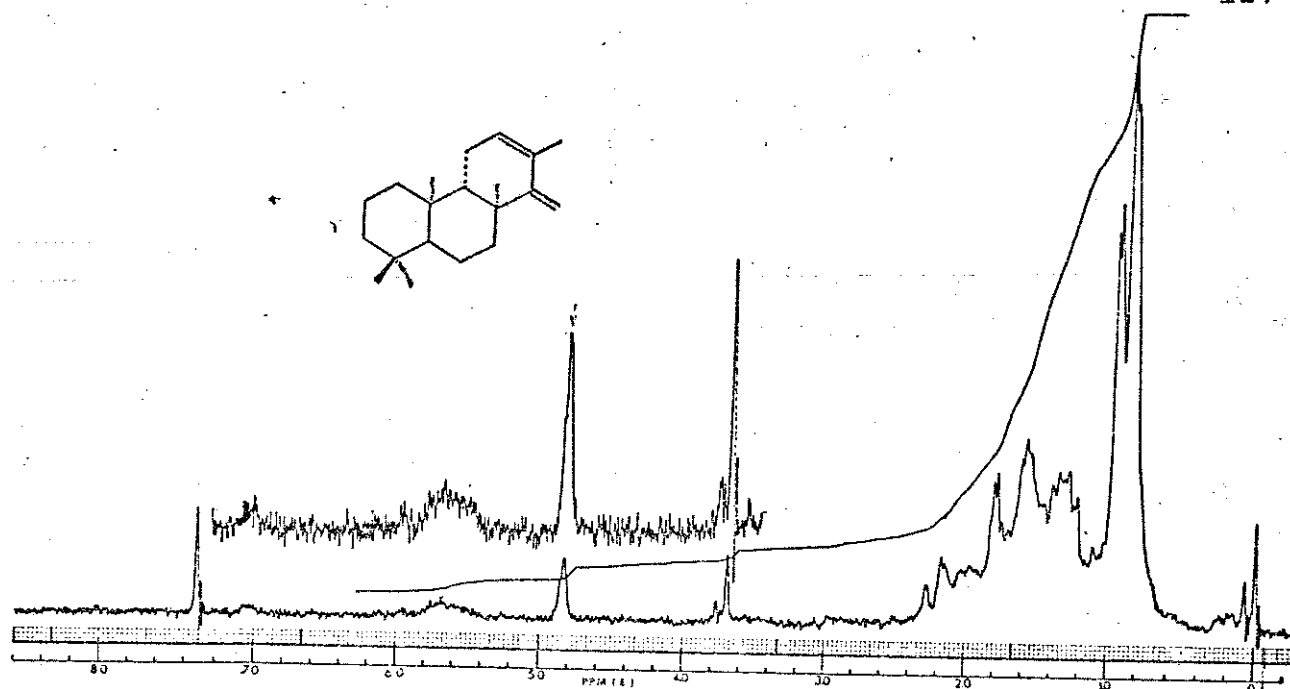
%

22 m - 8.185

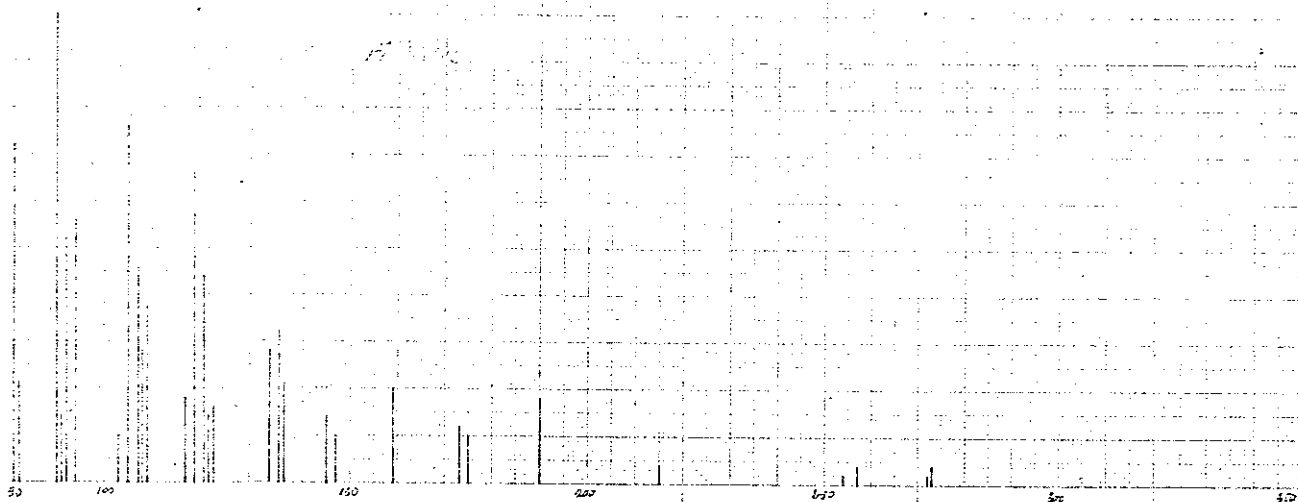
C.G.8 - Ent-isoagatolactona (66)

Zb 271

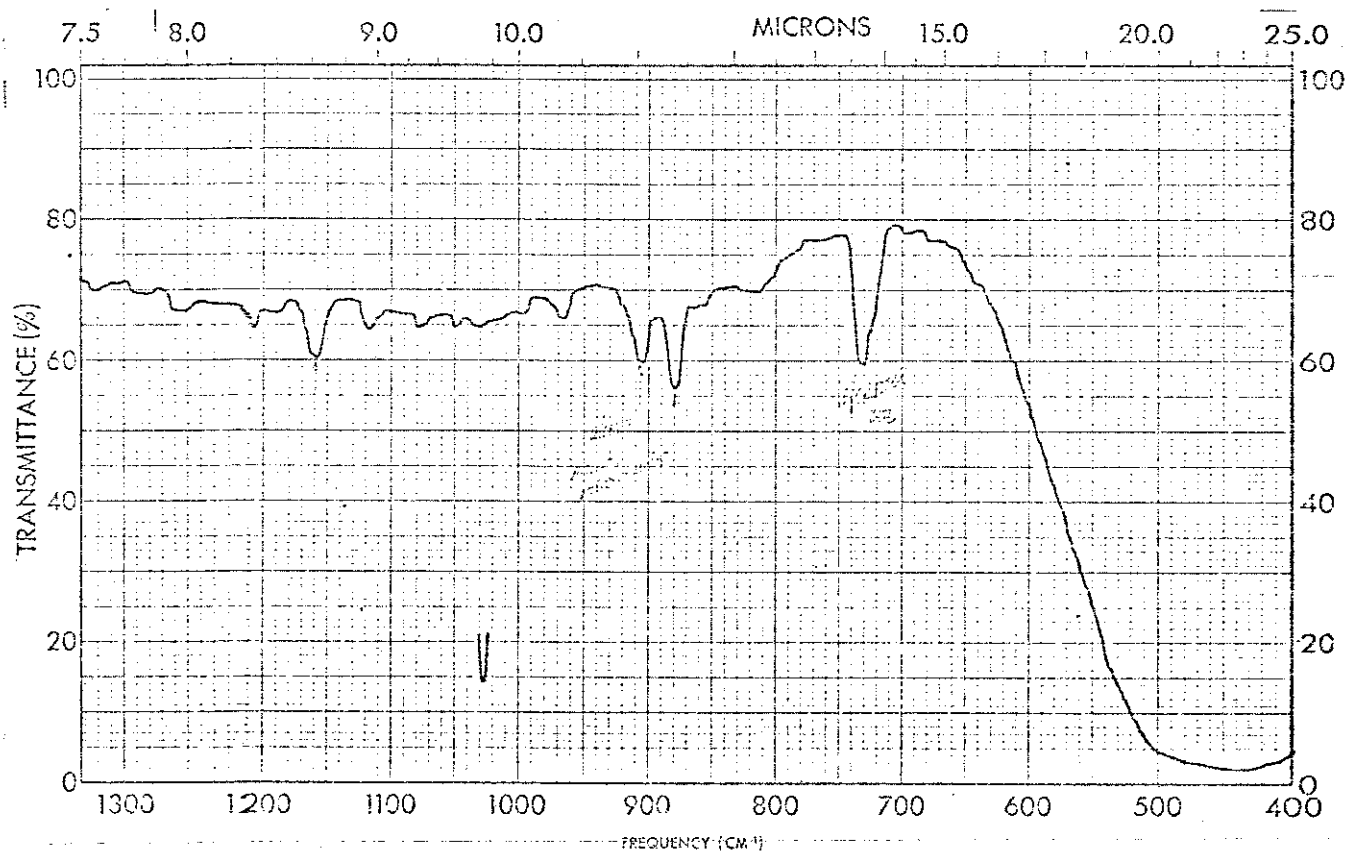
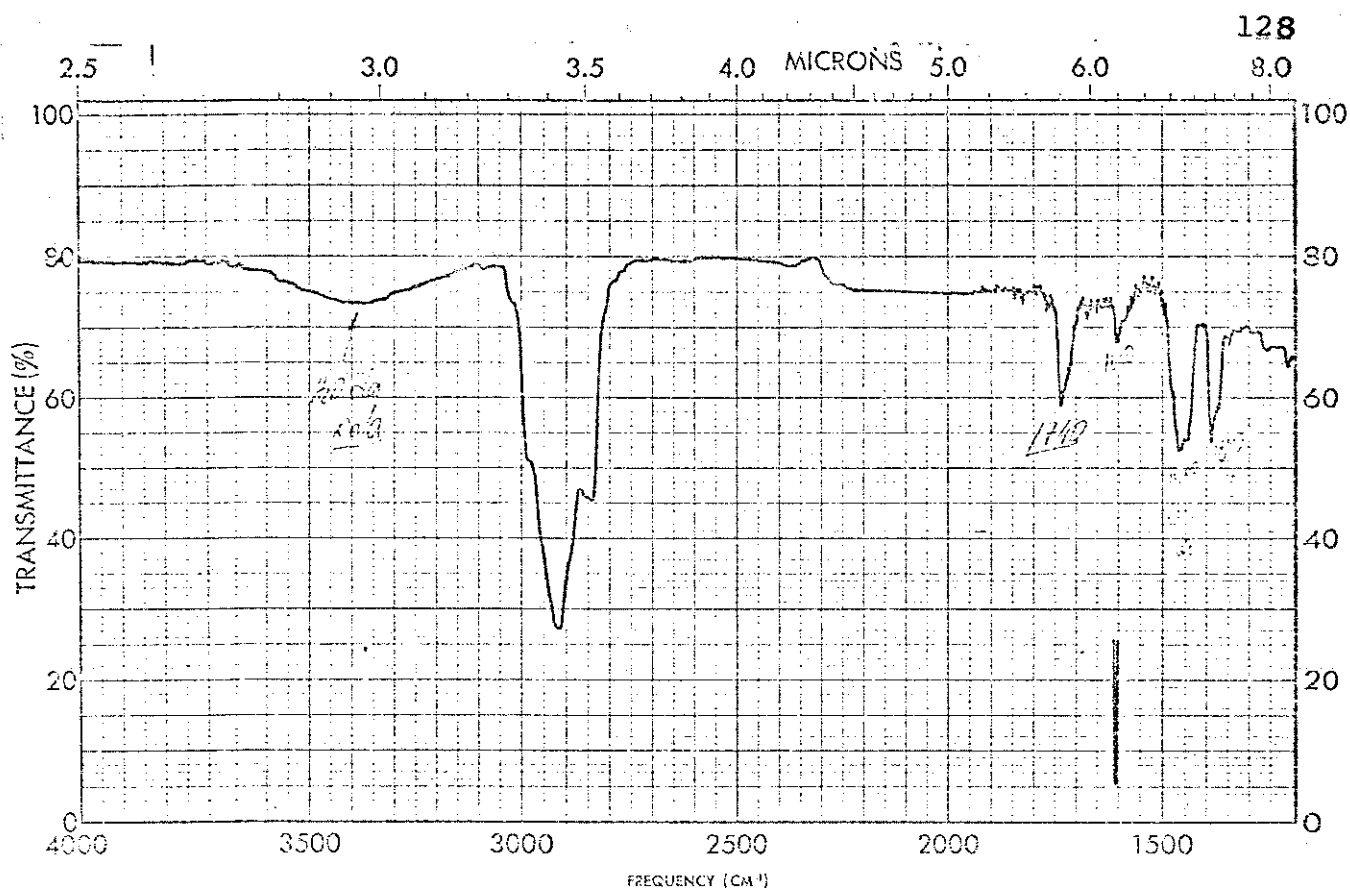
Zb 271



E.59 - RMN^1H do isocopaladieno (109)



E.60 - E.M. do composto 109



E.61- I.V. do composto 109

B.III - OUTRAS REAÇÕES

1 - REDUÇÃO DA CETONA (98) COM NaBH_4 (104)

500 mg (1,51 mmoles) do composto nº 98 foram dissolvidas em 14 ml de metanol, resfriou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se 160 mg (4,25 mmoles) de NaBH_4 , deixou-se em agitação durante 30 min. no banho, em seguida retirou-se e o mesmo permaneceu por mais 4 horas agitando a temperatura ambiente.

A extração foi feita adicionando-se ácido acético glacial (para destruir o excesso de NaBH_4), evaporou-se o solvente a pressão reduzida, adicionou-se 90 ml de H_2O e extraiu-se com éter 3×50 ml, uniu-se as fases orgânicas, lavou-se com solução de NaHCO_3 10% e água até pH 7, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente a pressão reduzida em evaporador rotativo obtendo-se assim 492,9 mg (98%) de produto que por CCD indicou a presença de dois álcoois.

Após recristalização em hexano obtivemos 277,0 mg do álcool α 105, sendo que o outro foi confirmado como sendo o nº por comparação de Rf. em CCD com amostra autêntica.

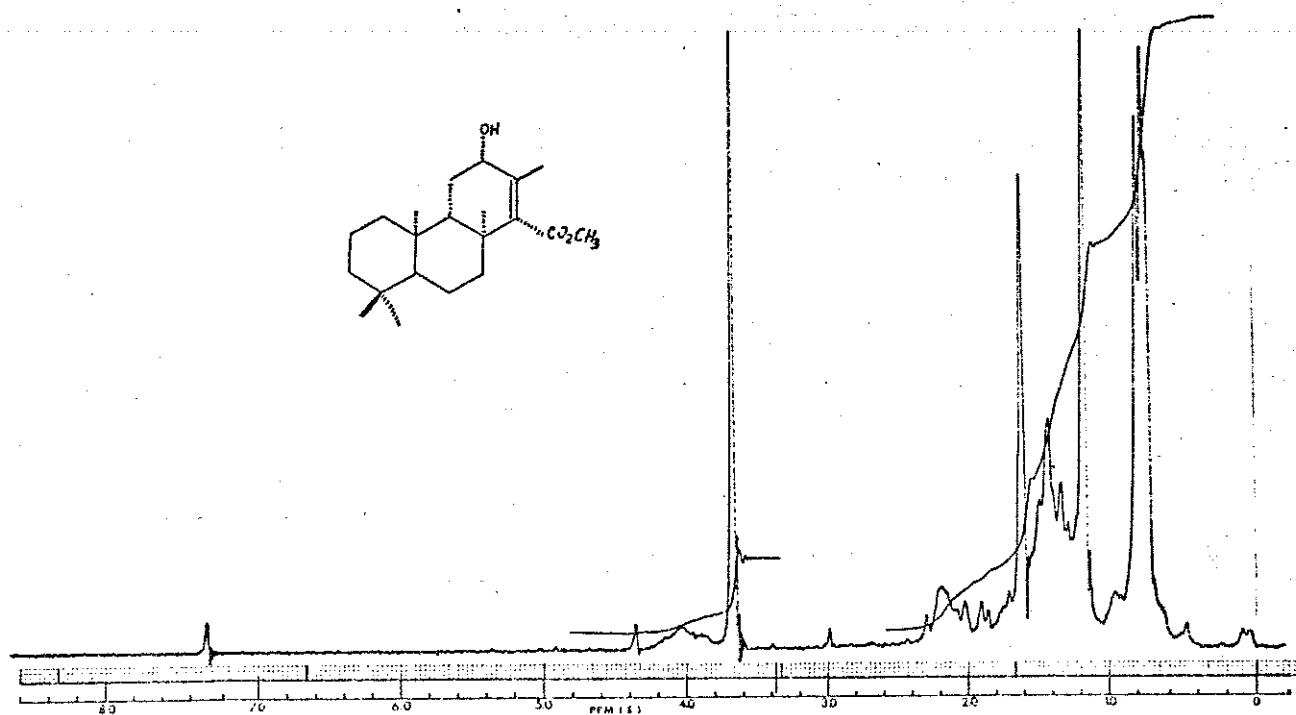
O composto 105 apresentou pf. 142-143°C (Hexano)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$; 3300-3160, 2960-2820, 1720, 1660, 1190 e 755cm^{-1} ; RMN^1H δ (CDCl₃) 4,01 (m, 1H, H-12 W_1 20H₂); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 1,58 (s, 3H, C = C - CH₃), 1,15 (s, 3H $\frac{1}{2}$ CH₃); 0,76; 0,73; 0,71 (s, 3H cada CH₃), EM: (m/e) M^+ 332 e 93 (100%) RMN^{13}C vide esp. E. 64 e análise elemental calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ C. 75,41%; H. 10,25% obtido C. 75,06% H. 10,22% .

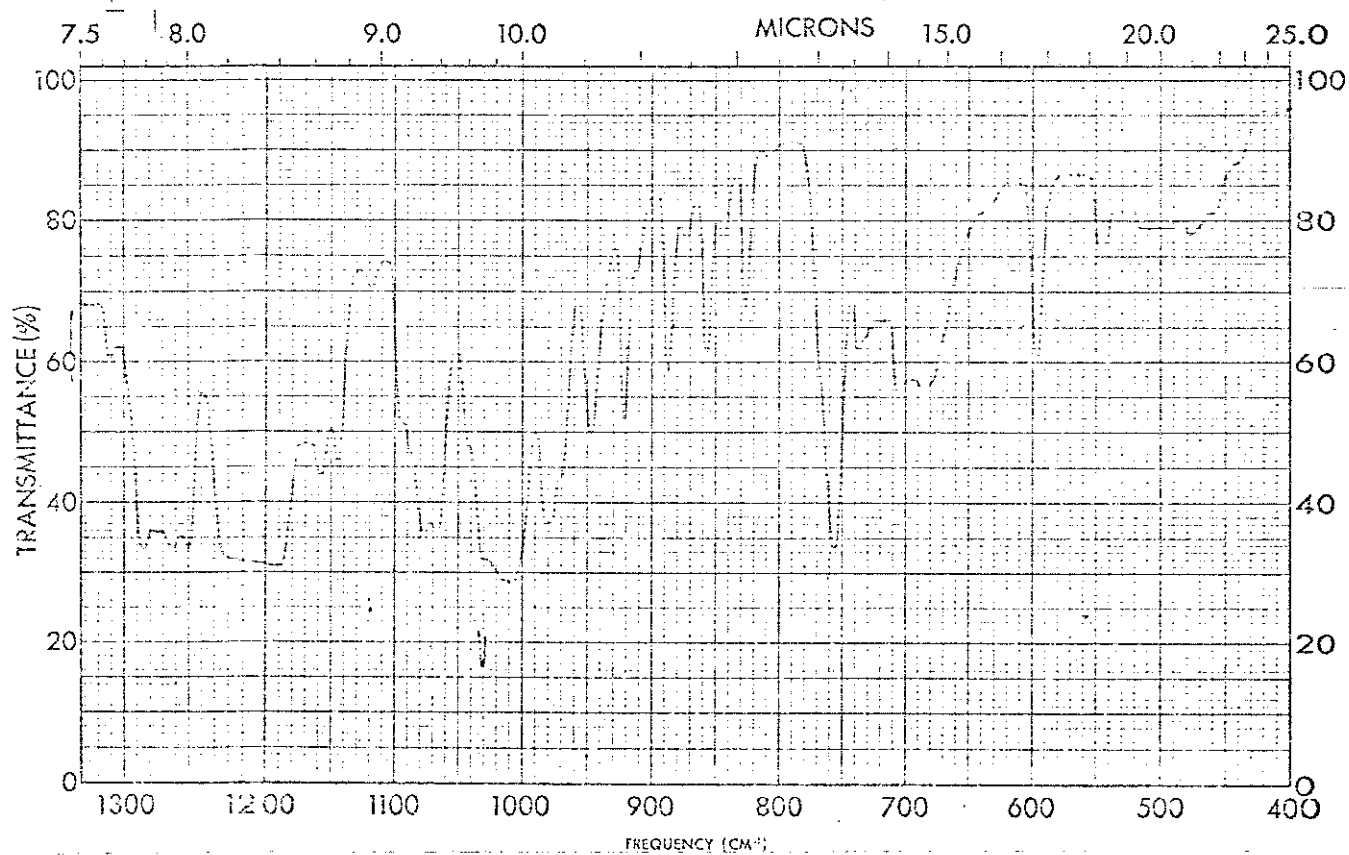
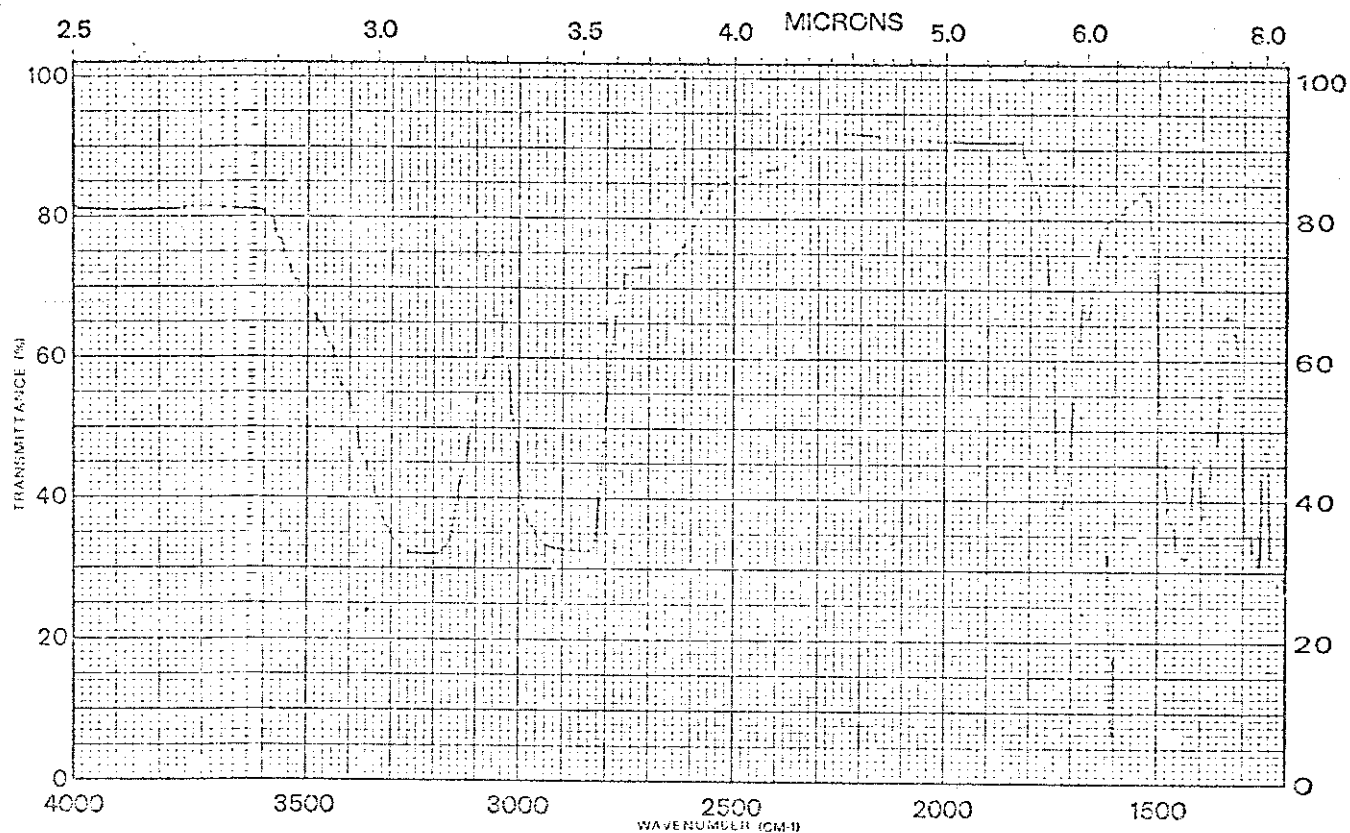
2 - REAÇÃO DE HIDROGENOLISE

Tomou-se as águas mães da reação anterior que identificou-se como sendo uma mistura de alcoois α e β 200 mg (0,598 mmoles) e dissolveu-se em 20 ml de acetato de etila e colocou-se no hidrogenador a 10 psi com 10 mg de Pd/C 10% durante 2 horas.

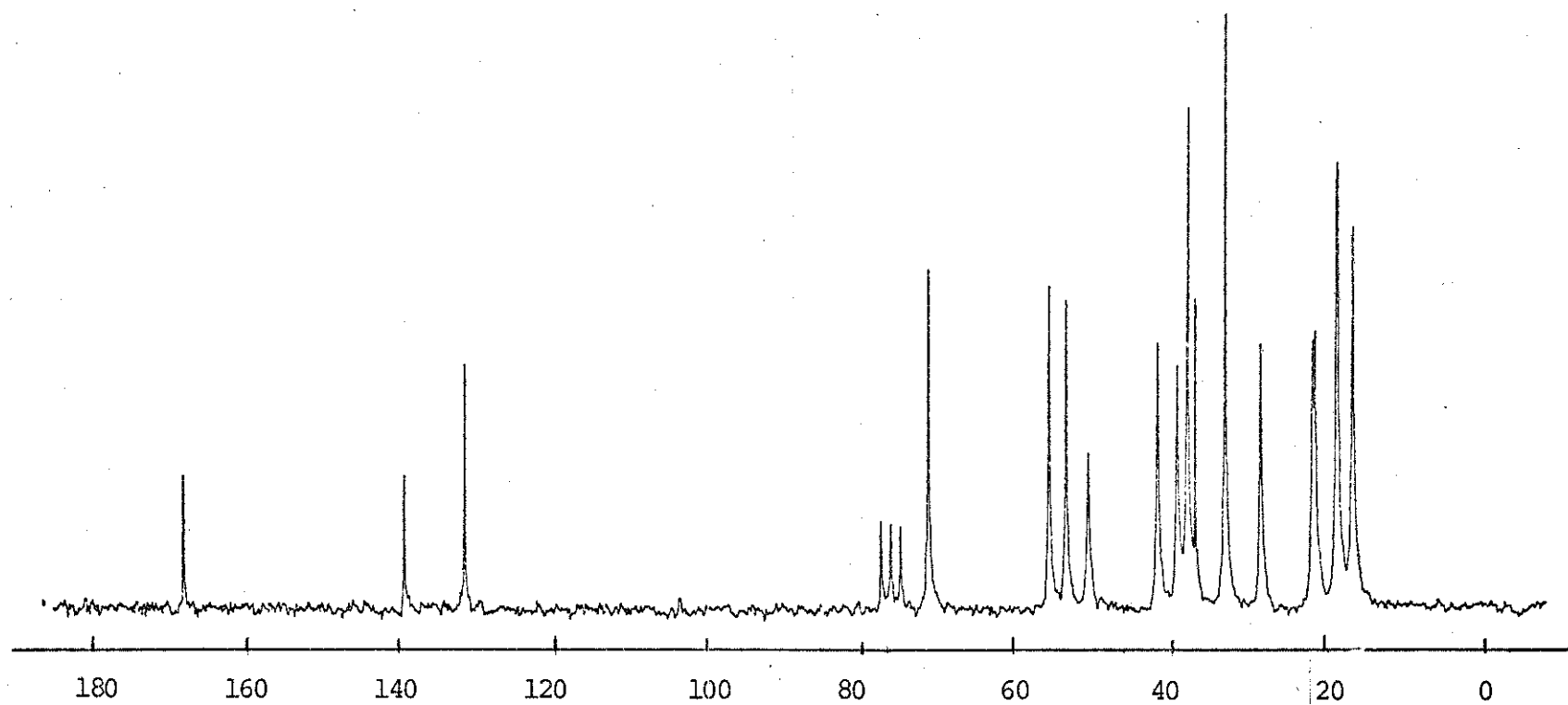
Em seguida filtrou-se sobre celite e lavou-se com eter, evapo-rou-se um evaporador rotativo a pressão reduzida, obtendo-se 188,2 mg que por RMN¹H indicou ser uma mistura. Fez-se uma coluna cromatográfica. As principais frações foram analisadas por GC com uso de um padrão o dihidroisocopalato de metila, encontrando-se o mesmo em maior proporção.



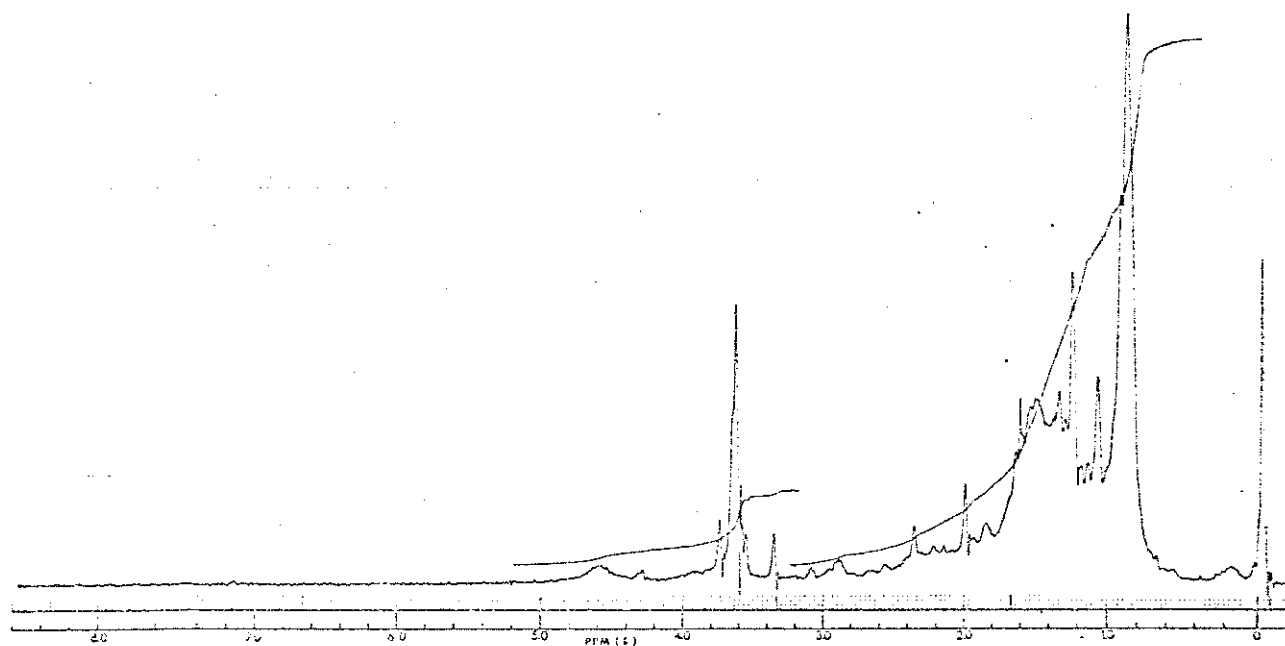
E.62 - ^1H RMN do 12 α -ol-13-en-isocopalano-15-oato de metila (104)



E.63 - I.V. do composto 104

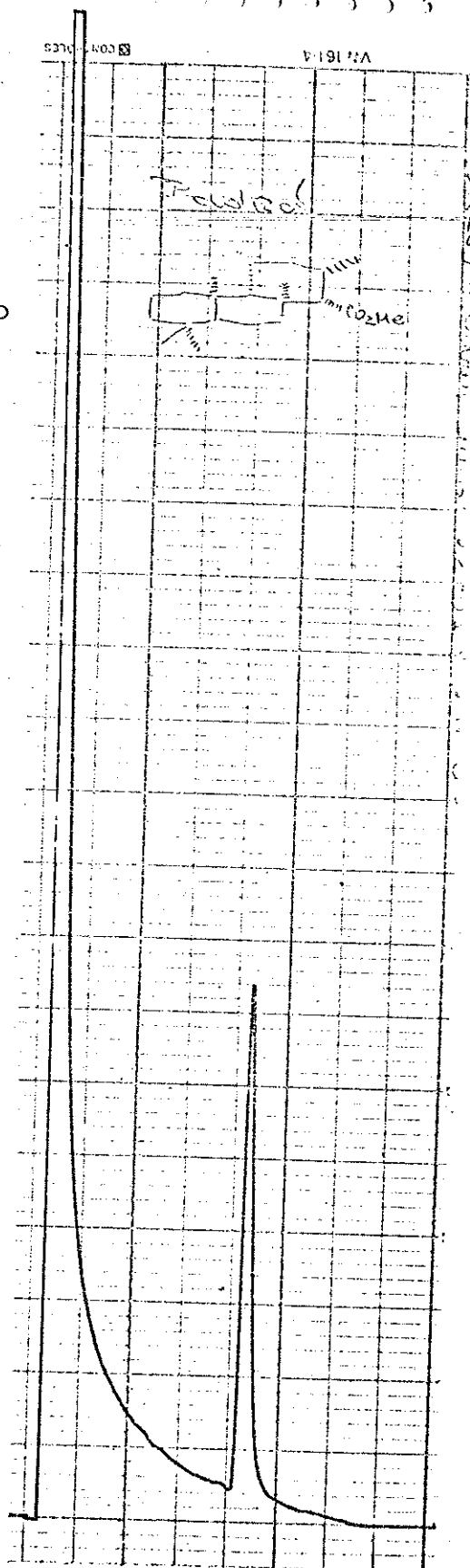


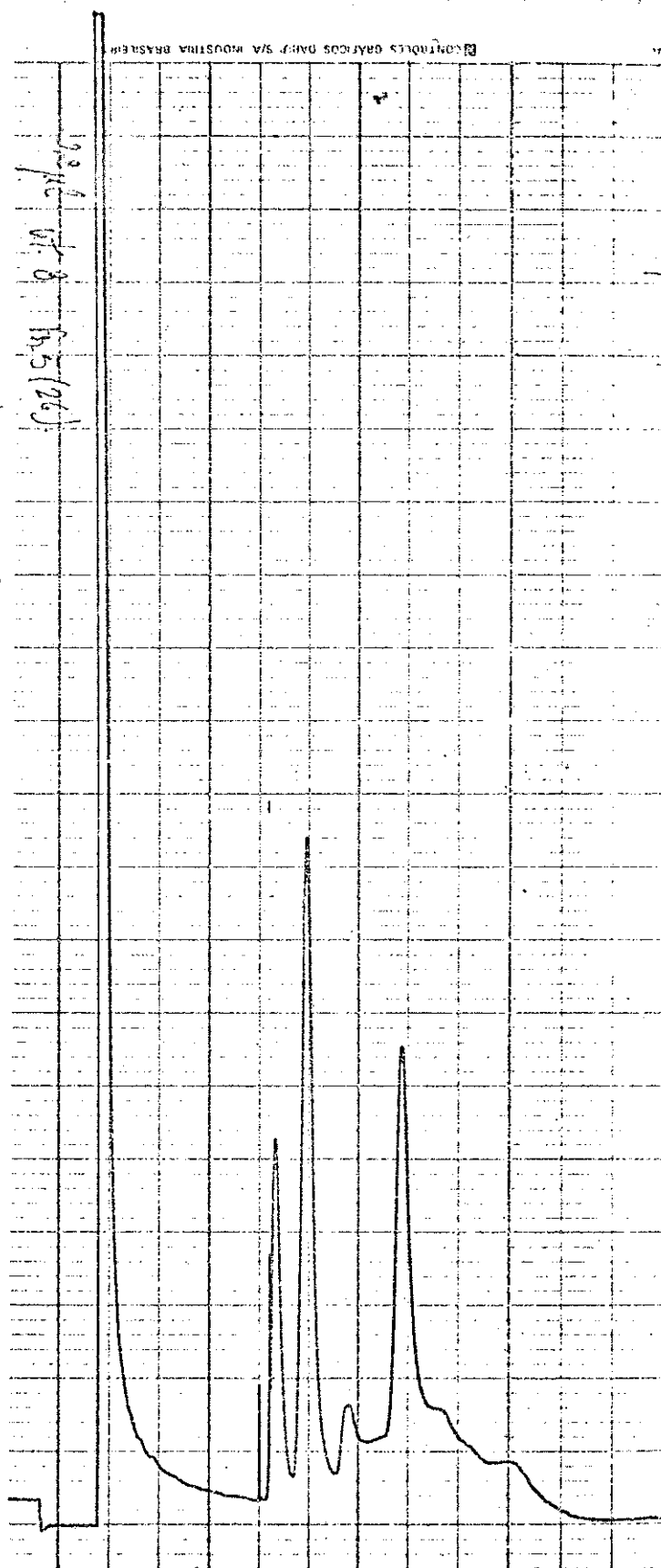
E.64 - RMN ^{13}C do composto 104



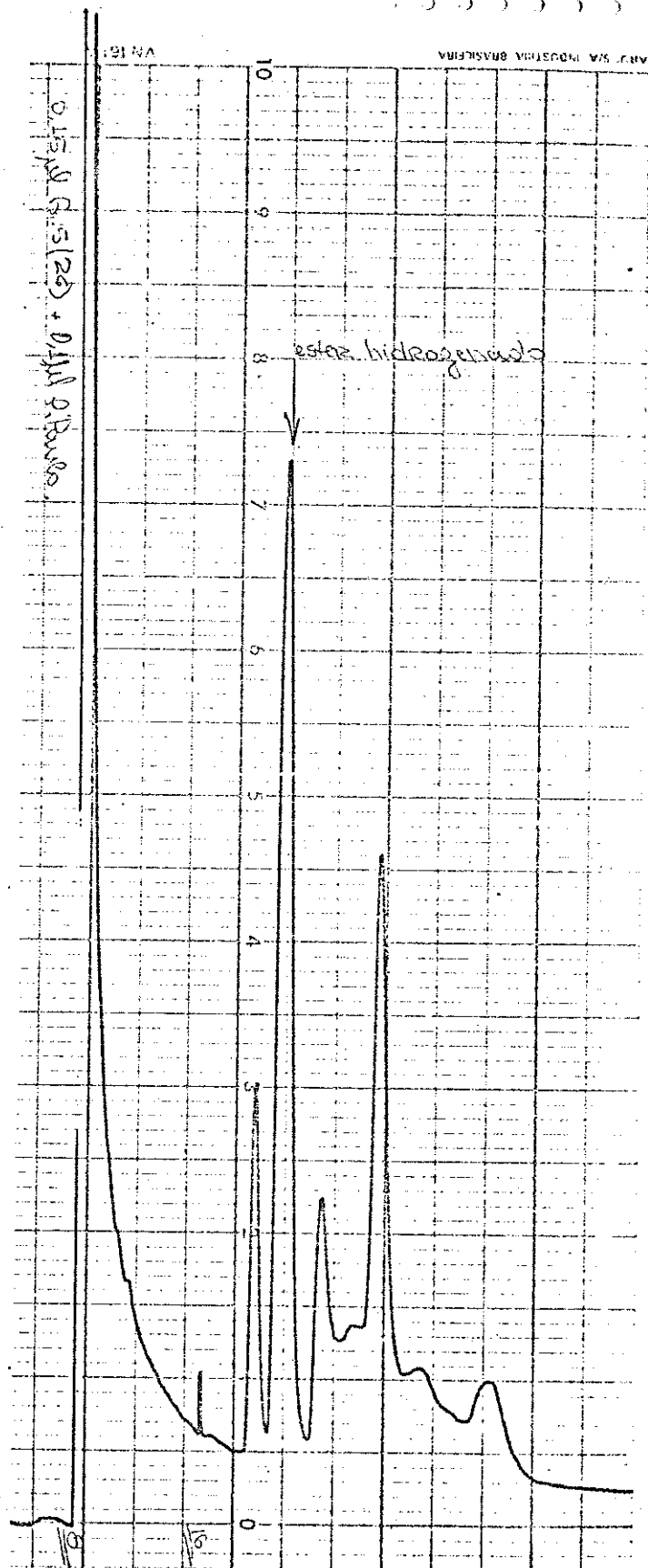
E.65 - ${}^1\text{H}$ RMN bruto da reação de hidrogenolise da mistura dos compostos
102 e 104

C.G.9 - Isocopalano-15-oato
de metila

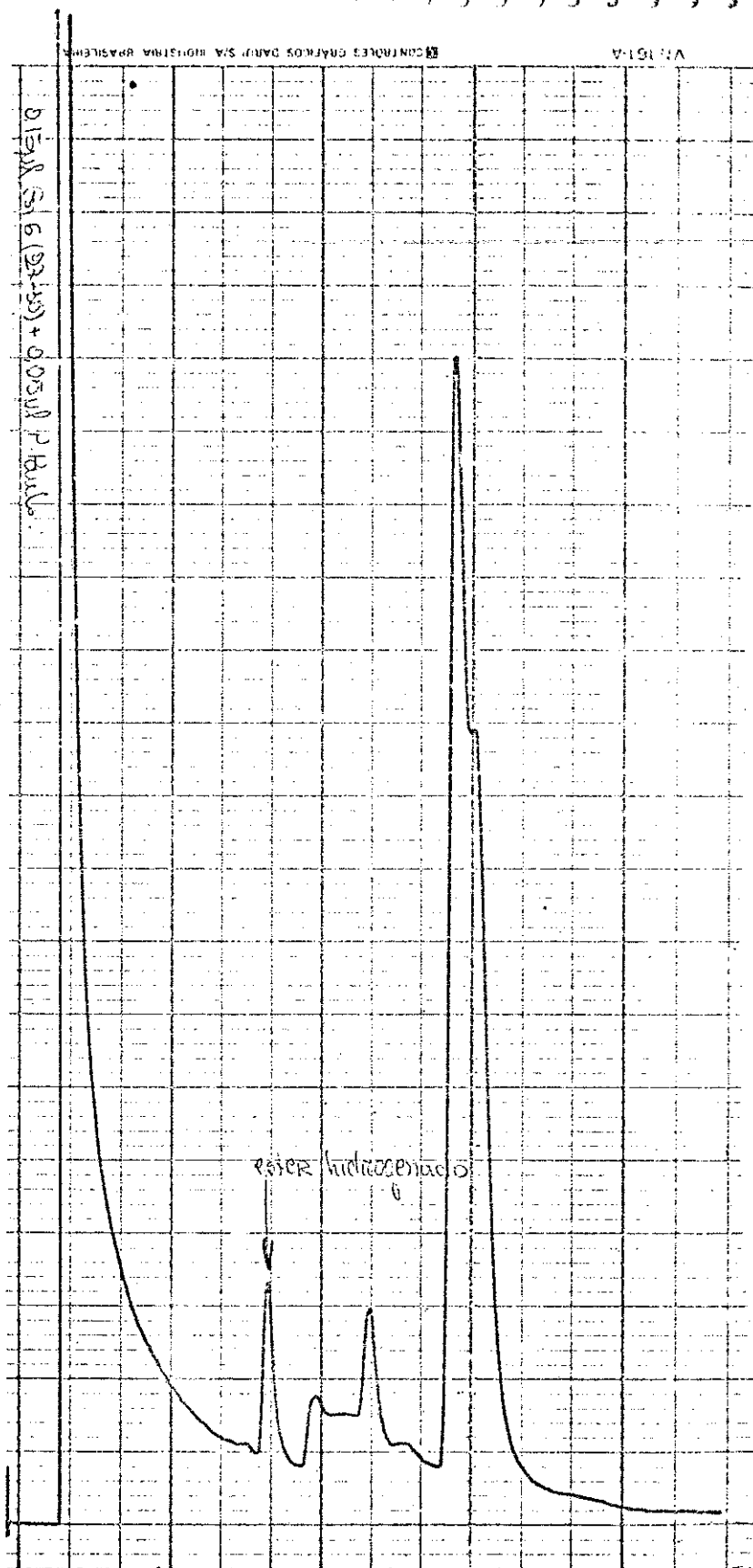




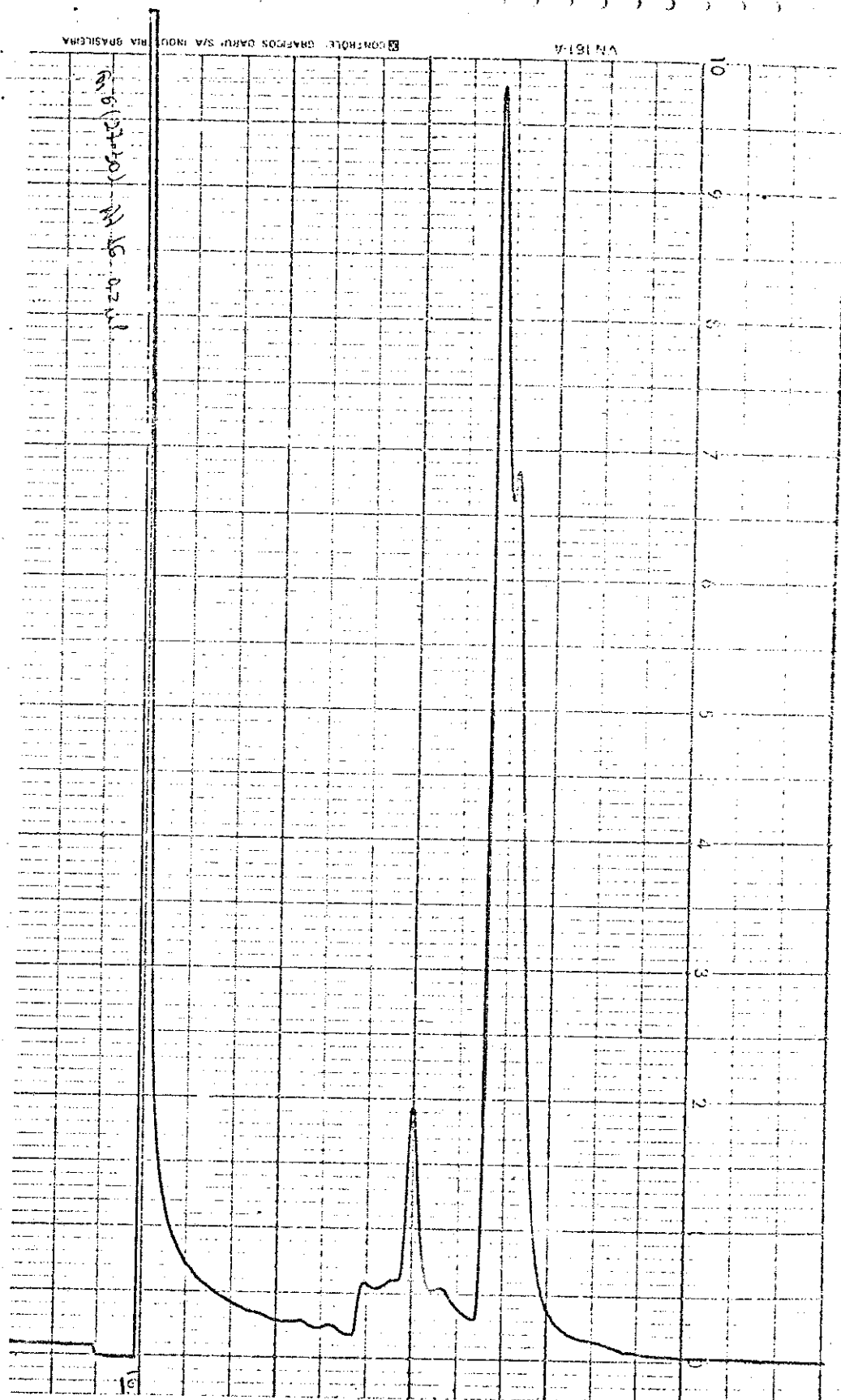
C.G.10 - Fr.5 da coluna de hidrogenolise



C.G.11 - Mistura da Fr.5 mais padrão



C.G.12 - Mistura da Fr.6 mais padrão



C.G.13 - Fr.6 da coluna de hidrogenolise

BIBLIOGRAFIA

- 1 - "Encyclopaedia Britanica", vol. 21, 54 (1972).
- 2 - MINALE, L. - "Natural product chemistry of the marine sponge" Pure e Appl. Chem. 48, 7-23 (1973) e suas referências.
- 3 - MINALE, L.; CIMINO, G.; DE STEFANO, S. E SOCLONO, G.- "Natural product from Porifera", Progress in the Chemistry of organic natural products 33, 1-72 (1976) e suas referências.
- 4 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Pleraplysillin -2, a further furanosesquiterpenoid from the Sponge Pleraplysilla spinifera" Experientia 30, 846 (1974).
- 5 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S.; GUERRIERO, A. e MINALE, L. - Furanosesquiterpenoids in sponge-I; Pallescensin -1, -2 and -3 from Dysidea pallescens" Tetrahedron Lett. 17, 1417-1420 (1975).
- 6 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S.; GUERRIERO, A. e MINALE, L. - "Furanosesquiterpenoids in sponges-II, Pallescensin E-G from Dysidea pallescens: A new skeletal type" Tetrahedron Lett. 17, 1421-1424 (1975).
- 7 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S.; GUERRIERO, A. e MINALE, L. - "Furanosesquiterpenoids in sponges-III: Pallescensin A-D from Dysidea pallescens: New skeletal type" Tetrahedron Lett. 17, 1425-1428 (1975).

- 8 - CIMINO, G. - " Survey of sesquiterpenoids from marine "sponges"
"Marine natural products chemistry", NATO CONFERENCE SERIES
IV (1), 61-86 (1977).
- 9 - KAZLANSKAS, R.; MURPHY, P.T. e WELL, R.J. "A new sesquiterpene
from the sponge Dysidea herbacea" Tetrahedron Lett 49, 4949 -
4950 (1978).
- 10 - KAZLANSKAS, R; MURPHY, P.T. e WELL, R.J. "Two sesquiterpene
furans with new carbocyclic ring systems and related thiol
acetates from a species of the sponges genus Dysidea" Tetra-
hedron Lett. 49, 4951-4954 (1978).
- 11 - CIMONO, G.; DE ROSA, D.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Isoa-
gatholactone , a diterpene of a new structural type from the
sponge Spongia Officinalis" Tetrahedron 30, 645-649 (1974).
- 12 - KASLANKAS, R.; MURPHY, P.T.; WELLS, R.J.; NOACK, K.;
OBERHÄUSLI, W.E. e SCHÖNHOLZER, P. - "A new series of diter-
penes from Australian Spongia species", Aust. J. Chem 32, 867
880, (1979).
- 13 - KASLANSKAS, R.; MURPHY, P.T.; DALY, J.J. e WELLS, R.J. "A new
diterpene from the sponge Aplysilla rosea" Tetrahedron Lett.
10, 903-906 (1979).

- 14 - FATTORUSSO, E.; MINALE, L.; SODANO, G. e TRIVELLONE, E. -
"Isolation and structure of nitenin and dihydronitenin, new
furanoterpenes from Spongia nitens", Tetrahedron 27, 3909-
(1971).
- 15 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Furospingin-1, a
new C-21 furanoterpene from the Spongia officinalis and Hip-
pospongia comemnins" Tetrahedron 27, 4673-4679 (1971).
- 16 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S.; MINALE, L. e FATTORUSSO, E. - "Mi-
nor C-21 furanoterpenes from the sponge Spongia officinalis e
Hippospongia comemnins", Tetrahedron 28, 267-273 (1972).
- 17 - KASLANKAS, R.; MURPHY, P.T.; Quinn, R.J. e WELLS, R.J. - "Tetra-
hydrofurospingin-1, a new C-21 furanoterpene from a sponge"
Tetrahedron Lett. 16, 1331-1332 (1976).
- 18 - KASLANSKA, R.; MURPHY, P.T.; Quinn, R.J. e WELLS, R.J. -
"Two new unsymmetrically originated C-21 furanoterpene from a
sponge", Tetrahedron Lett. 16, 1333-1334 (1976)
- 19 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Oxidized furano-
terpene from the sponge Spongia Officinalis". Experientia 30
18-20 (1974).

- 20 - CINIMO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. "Further linear furanoterpenes from marine sponges" Tetrahedron 28, 5983-5991(1972).
- 21 - CORDELL, G.A. - "The occurrence, structure, elucidation and biosynthesis of the sesterpenes" Phytochemistry 13, 2343-2364 (1974).
- 22 - CINIMO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Ircinin-1 and -2 linear sesterpenes from the marine sponge Ircinia oros" Tetrahedron 28, 333-341 (1972).
- 23 - CINIMO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Deoxoscalarin, a further sesterpene with the insual tetracyclic carbon skeletal of scalarin, from Spongia officinalis" Experientia 29, 934-936 (1973).
- 24 - CINIMO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Further linear furanoterpenes from marine sponges" Tetrahedron 28, 5983-5991(1972).
- 25 - FATTORUSSO, E.; MAGNO, S. SANTACROCE, C. e MINALE, L. - "Scalarin a new pentacyclic terpenoid from the sponge Cascopegia scalaris" Tetrahedron 28, 5993-5997 (1972)
- 26 - CINIMO, G.; DE STEFANO, S. e MINALE, L. - "Scalaradial a third sesterpene with the tetracarboyclic Aketen of scalarin, from the sponge Cascopegia mollior" Experientia 30, 846-847 (1974) .

- 27 - CINIMO, G.; DE STEFANO, S. e DIHUCCIA, A. - "Further sesterpenes from the Spongia nitens: 12-epi-scalaradial and 12,18 - diepi-scalaradial" Experientia 35(10), 1277-1278 (1979).
- 28 - CIMINO, G.; DE STEFANO, S. MINALE, L. E TRIVELLONE, E. - "12-epi-sclararin and 12-epi-deoxosclararin sesterpenes from the sponge Spongia nitens" J.Chem. Soc. Perkin I, 1587-1593(1977).
- 29 - IMAMURA, M.P. e RÚVEDA, E.A. - "The C-13 configuration of the Bromine - Contaning Diterpenes Isoaplysin-20. Synthesis of Debromoisaplysin-20 and its C-13 Epimer." J. Org. Chem. 45 510-515 (1980).
- 30 - NAKANO, T. e DEFERSSI, C. - "Terpenoids XLVI, Copalic acid" J. Org. Chem. 26, 167-173 (1961).
- 31 - MAHAGAN, J.R. e FERREIRA, G.A.H. - "New diterpenoids from copaiba oil", An. Acad. Brasil. Ciencia 43, 611-613 (1971).
- 32 - IMAMERA, M.P. - "Determinação da estereoquímica de C-13 e tentativa da síntese de deterpeno bromado isoaplisinea-20" Tese de Doutorado na UNICAMP, 1981.
- 33 - BEVAN, C.W.L.; EKONG, D.E.U. e OKOGUN, J.L. - "West African Timbers. Part XXII. The deterpenes of OXYSTIGMA OXYPHYLLUM Harms" J.Chem, Soc. (C), 1067-1070 (1968).

- 34 - ASSELINEAU, C.; BORY, S.; FETIZON, M. e LASZIO, P. - "Sur la stéréochimie de la chaîne latérale de quelques esters diterpéniques" Bull. Soc. Chim. France, 1429-1431 (1961).
- 35 - KODABA, P.K. - "Boron trifluoride etherate-alcohol a versatile reagent of the esterification reaction" Synthetic Comm 4(3), 167-181 (1974).
- 36 - MARSHALL, U.A.; ERICKSON, K.C. e FELSON, T.K. - "The esterification of carboxylic acids using a boron-trifluoride-etherate alcohol reagent" Tetrahedron Lett. 46, 4011-4012 (1970)
- 37 - BORY, S.; MANH, D.S.K.; FETIZON, M.; KONE, M. e ANH, N.T. - "Stéréochimie des produits de cyclization de l'anticopalate et du Z anticopalate de méthyle", Bull. Soc. Chim. France 9-10 2347-2350 (1975)
- 38 - TRACHTEMBER, E.N. - "Selenium Dioxide Oxidation". In: Augustine, R.L. ed Oxidation, New York, Marcel Dekker, INC.; Vol. I 119 (1971).
- 39 - ADAMS, W.R. - "Photosensitized Oxygenation". In: Augustine, R. L. e Trecker, D.J. ed. Oxidation, New York, Marcel Dekker Inc. Vol II, 65-112 (1971).

- 40 - MAITLIS, P.M. - "The organic chemistry of Palladium". New York, Academic Press, Vol. I e II (1971).
- 41 - a) STEPHENSON, L. M. e SPETH, D.R. - "Mechanism of allylic Hydroxilation by Selenium Dioxide", J. Org. Chem. 44, 4683- (1979).
- b) WIBERG, K.B. e NIELSEN, S.D. - "Some observations on Allylic Oxidation", J. Org. Chem. 29, 3353-3361 (1964).
- 42 - JERUSSI, R.A. - "Selective Organic Transformation" , Editor B.S. Thyagarajan, Vol. I , 307 (1970).
- 43 - BHALERAO, V.T. e RAPOPORT, H. - "Stereochemistry of Allylic Oxidation with selenium dioxide. Stereospecific Oxidation of gem-dimethyl olefins", J. Am. Chem. Soc. 93, 4835-4840 (1971).
- 44 - TRACHTENBERG, E.N.; NELSON, C.H. e CARVER, J.R. - "Mechanism of Selenium dioxide oxidation of olefins", J. Org. Chem. 35, 1653-1658 (1970).
- 45 - a) BHALERAO, V.T.; PLATTER, J.J. e RAPOPORT, H. - "Synthesis of dl-sirenin and dl-isosirenin", J. Am. Chem. Soc. 92, 3429-3433 (1970).
- b) in - WIBERG, K.B. e NIELSEN, S.D. - "Some Observations on Allylic Oxidation - J. Org. Chem. 29, 3353-3361 (1964).

- 46 - OHSUKA, A. e MATSUKAWA, A. - "Synthesis of (+)-warburganal and (+)-isotadeonal", Chemistry Lett. 635-636 (1979).
- 47 - AHEMBURRO-V, J., CAMERON, A.F.B., CHAPMAN, J.H., EVANS, R.M. , HENS, B.A., JANSEN, A.B.A. e WALKER, T. - A synthesis of vitamin A trone Ciclodioxanona, J.Chem. Soc. 1094-1111 (1952).
- 48 - CHENG, YU-SHIA; LUE, WHEN-LIANG e CHEN, SHU-HSIA - "Pyridimim Chlorochromate absorbed an alumina as a selective oxidant for primary and secondary alcohols", Synthesis, 223-224(1980).
- 49 - SUZUKI, T.; TANEMIRA, M.; KATO, T. e KITAHARA, Y., "Synthesis of Cinamoxide
- 50 - GOLLUICK, K. e SCHENCK, G.O. - "Mechanism and Stereoselectivity of photosensitized oxygen transfer reaction", Pure Appl . Chem. 9, 507-525 (1964)
- 51 - KAN, R.O. - - "Organic Photochemistry", Mc Graw Hill Book Company, pag. 212 (1966) e suas referências.
- 52 - FOOTE, C-S. e WEXTER, S. - Singlet Oxygen. Approbable intermediate in Photosensitized Autoxidations. J. Am. Chem. Soc. 86, 3880-3881 (1964).

53 - KAN, R.O. -

Organic Photochemistry, pág. 212 (1966), Mc Graw Hill
Book Company

54 - A. NICKON, N. SCHWARTZ, J.B. DI CIORGIO; D.A. WIDDOWSON -

"Reactivity and Geometry in Allylic Systems. IV. Stereochemical. Factors in the Photosensitized Oxygenation of 5 α - and 5 β -Cholest-3-enes. J. Org. Chem., 30, 1711-1717 (1965).

55 - a) KITAHARA, Y.; KATO, T.; SUZUKI, T., KANNOS, S. e TANEMURA,

M. - "Biogenetic-Type synthesis of (+) Dricenin", Chem. Comms. 342-343 (1969).

b) DENNY, R.W. e NICKON, A. - Sensitized Photooxygenation of
defins. in. Organic Reaction 20, 133-336 (1973)

56 - EL-FERALLY, S.F.; CHAN, Y.M., CAPITON, G.A.; DOSKOTCH, R. W.

e FAIRCHILD; E.H. - "Isolation and characterization of Peroxycostunolides (Verlotorm) and Peroxyparthenolide from Magnolia Grandiflora. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of costunolide and Related Compounds". J. Org. Chem. 44, 3953-3955 (1979).

57 - ERMAN, W.F. e FLANTT, J.J. - Stereospecific Synthesis of

p-Bornyl - and p-Isobornylphenol. J. Org. Chem. 27, 1526-1535
(1962)

- 58 - YANAGAWA, H; KATO, T. e KITAHARA, Y. - "One-Step Synthesis of Drimenin and Cuidimolide", Synthesis 5, 257-258 (1970).
- 59 - MAITILS, P.M. - "The oxidation of alcohol in: The Organic Chemistry of palladium, New York, Academic Press, Vol. II , 119-120 (1971).