

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE TERPENOS COM ESQUELETO $\Delta^{5(10)}$ -OCTALINA E DE
DITERPENOS HIDROXIBUTENOLIDOS E ESTUDO DE RMN ^{13}C DE
CLERODANOS**

MARTA COSTA
TESE DE DOUTORADO

Orientador : Paulo Mitsuo Imamura
Campinas 1997





UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	7/UNICAMP
	C823s
V.	Ex.
TOMBO BC/	32003
PROC.	395/98
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	10/03/98
N.º CPD	

CM-00106688-7

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

C823s Costa, Marta
Síntese de terpenos com esqueleto $\Delta^{5(10)}$ -Octalina, de
diterpenos hidroxibutenolidos e estudo de RMN ^{13}C de
clerodanos. / Marta Costa. -- Campinas, [SP : s.n.], 1997.

Orientador: Paulo Mitsuo Imamura.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química.

1.*Ácido hardwickico. 2.*Desidroambliol-B.
3.*Isocaridieno. 4.*Ácido crolechínico. I. Imamura, Paulo
Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
Química. III. Título.

À Carlos Souto

Aos meus pais e irmãos

Agradecimentos

Ao prof. Paulo Imamura pela orientação e boa convivência

À Adriana, Alana, Beto, Cáritas, Clécio, Marcelo, Sandra, Soninha, Silvio, Raquel, Rodolfo pela amizade e bons momentos.

Aos colegas de laboratório Antônio, Cesar, Elaine, Fabíola, Gil, Hélder, Henrique, Lisanne, Sônia, Trigo e a todos os colegas da UNICAMP.

Aos amigos Socorro e Zé Roberto, minha segunda casa em Campinas.

À Paula Pilli pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

À UFMS e a todos os amigos do Departamento de Química pelo incentivo.

À CAPES/PICD e FAPESP.

ÍNDICE GERAL

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	ii.
RESUMO.....	iv.
ABSTRACT.....	v.
1. INTRODUÇÃO GERAL.....	1.
2. OBJETIVOS.....	3.
3. DITERPENOS DERIVADOS DO ÁCIDO (+)-HARDWICKICO.....	6.
3.1. SÍNTESE DO DESIDROAMBLIOL-B.....	6.
3.1.a. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8.
3.2. SÍNTESE DE DERIVADOS HIDROXIBUTENOLIDOS.....	21.
3.2.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23.
3.3. ESTUDO DE RMN ¹³ C DE CLERODANOS FURÂNICOS.....	34.
3.3.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37.
3.4. REVISÃO ESTRUTURAL DO ÁCIDO CROLECHINICO.....	53.
3.4.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54.
4. ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO CARIDIENO.....	58.
4.1. INTRODUÇÃO.....	57.
4.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	61.
5. CONCLUSÃO.....	69.
6. REFERÊNCIAS.....	71.
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	81.
MATERIAIS E MÉTODOS.....	81.

7.1. DERIVADOS DO ÁCIDO (+)-HARDWICKIIICO.....	81.
7.2. ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO CARIDIENO.....	105.
8. ESPECTROS.....	112.

Símbolos e Abreviaturas

Ac	acetila
Ac₂O	anidrido acético
ccd	cromatografia em camada delgada
COSY	próton-próton correlação espectroscópica
d	dubleto
DBU	1,8-diazobiciclo-[5,4,0]-undec-7-eno
DEPT	Aumento por transferência de polarização sem distorção
DIBAL	hidreto de diisobutil alumínio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
E	espectro
EM	espectro de massas
Hz	Hertz
HETCOR	correlação heteronuclear $^1J_{H,C}$
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
m	múltiplo
[M⁺]	íon molecular
Me	metila
meq	miliequivalentes
RMN ¹³C	ressonância magnética de C-13
RMN ¹H	ressonância magnética de hidrogênio
mmol	milimol
Ms	mesila
MsCl	cloreto de metanosulfonila

m/z	relação massa/carga
NOE	efeito nuclear Overhauser
$^1\text{O}_2$	oxigênio singlete
PCC	clorocromato de piridínio
pi	piridina
ppm	partes por milhão
s	singleto
sl	sinal largo
$\text{S}_{\text{N}}2'$	substituição nucleofílica bimolecular com rearranjo alílico
t	triplete
TEA	triethylamina
Ts	tosila
TsCl	cloreto de <i>p</i> -toluenosulfonila
TMS	tetrametilsilano
δ	deslocamento químico em ppm
ν	estiramento

RESUMO

Nos últimos anos, a literatura tem reportado o isolamento e síntese de vários diterpenos bioativos. Nosso trabalho foi desenvolvido com o objetivo de explorar a potencialidade sintética do ácido (+)-hardwickico (**7**), diterpeno isolado da resina do óleo de copaíba comercial, como sinton quiral na síntese desses compostos.

O hardwickato de metila (**8**) foi convertido em vários derivados, dentre eles podemos destacar a síntese do desidroambliol-B (**14**) em quatro etapas e com 51% de rendimento, e de alguns derivados hidroxibutenolidos (**36**, **37**, **38**, **41**) enantiômeros de produtos naturais isolados recentemente a partir da *Polyalthia longifolia*¹⁴. Além desses compostos, outros derivados preparados por nós, forneceram informações para um estudo de RMN ¹³C de compostos do tipo 3-alkil furano o que resultou inclusive, na revisão da estrutura do produto natural ácido crolechinico (**55**) que havia sido erroneamente atribuído na literatura.

Descrevemos também, neste trabalho, a exploração de uma rota sintética para a construção do esqueleto bicíclico $\Delta^{5(10)}$ -octalina do sesquiterpeno caridieno, que tem como etapa chave a reação de cicloadição de Diels-Alder entre mirceno e metilvinilcetona. A síntese do isocaridieno (**82**) foi realizada em quatro etapas com rendimento total de 37%.

ABSTRACT

In the past few years it has been reported, in the literature, the isolation and the synthesis of many bioactive diterpenes. Here, we report the development of the synthesis of some of these compounds which was done having in mind the objective to explore the synthetic potentiality of the diterpene (+)-hardwiickic acid (**7**), isolated from commercial copaiba oil, as a chiral starting material.

The methyl (+)-hardwiickiate (**8**) was converted into many derivatives and among them we can mention the synthesis of dehydroambriol-B (**14**) which was carried out in 4 steps in 51% overall yield. The syntheses of some hydroxybutenolide (as **36**, **37**, **38** and **41**), all of them enantiomers of the natural product recently isolated from *Polyalthia longifolia*,¹⁴ were also succeeded in a good yields. Besides these compounds many other derivatives were prepared during our investigation and gave us an important support for the study of ¹³C NMR data for the 3-alkyl-furan type diterpene. This study allowed us to make a structural revision of the natural product crolechinic acid (**55**) which was erroneously attributed in the literature.

We also described in the present work, the results of the synthetic route developed for the construction of the bicycle $\Delta^{5(10)}$ -octalin moiety of the sesquiterpene caridiene skeleton. The Diels-Alder cycloaddition of methylvinylketone to myrcene was the key step in the synthesis. Isocaridiene (**82**) synthesis which was carried out in 4 steps 37% overall yield.

1. INTRODUÇÃO GERAL

Os animais e flora marinhos, assim como a terrestre, são fontes ricas de compostos biologicamente ativos. Um grande número de classes de compostos foram isolados das mais diferentes fontes. Os terpenos constituem uma importante classe de produtos naturais isolados a partir de organismos marinhos e terrestres, e o grande interesse nesses compostos reside no fato deles apresentarem importantes propriedades biológicas tais como antibacteriana, antimicrobiana, antineoplástica¹⁻⁶.

Nos últimos anos, o estudo de várias espécies levaram ao isolamento de um grande número de terpenos que possuem novas e conhecidas propriedades farmacológicas. Como, às vezes, não é viável extrair e purificar compostos a partir de espécies que teriam de ser coletadas em grandes quantidades a partir dos mais longínquos cantos do mundo, o desenvolvimento de drogas úteis a partir dessas espécies tem sido limitado. Desta forma, a química sintética é uma via alternativa para obtenção desses compostos a partir de materiais mais simples, baratos e abundantes.

Os terpenos estão classificados de acordo com o número de unidades de isopreno e seu esqueleto carbônico. Pela grande diversidade no arranjo estrutural, no padrão de funcionalidade e na estereoquímica, os compostos terpênicos oferecem uma enorme variedade de moléculas alvo para os químicos sintéticos. As características estruturais tanto quanto as propriedades biológicas tem estimulado, por décadas, ativa pesquisa nesta área. Como resultado, tem havido um enorme fluxo de publicações descrevendo sínteses de vários terpenos pertencentes às diferentes classes⁷.

Dentre os diferentes esqueletos bicíclicos encontrados nos terpenos está o sistema decalina, com diferentes substituintes presente em várias classes de terpenos: [sesquiterpenos (C_{15} , **sq**), diterpenos (C_{20} , **di**), sesterterpenos (C_{25} , **st**)

e triterpenos (C_{30} , tr)]. Na Figura I alguns destes sistemas decalinicos estão listados com os nomes das classes de compostos ou nomes das substâncias isoladas mais recentemente.

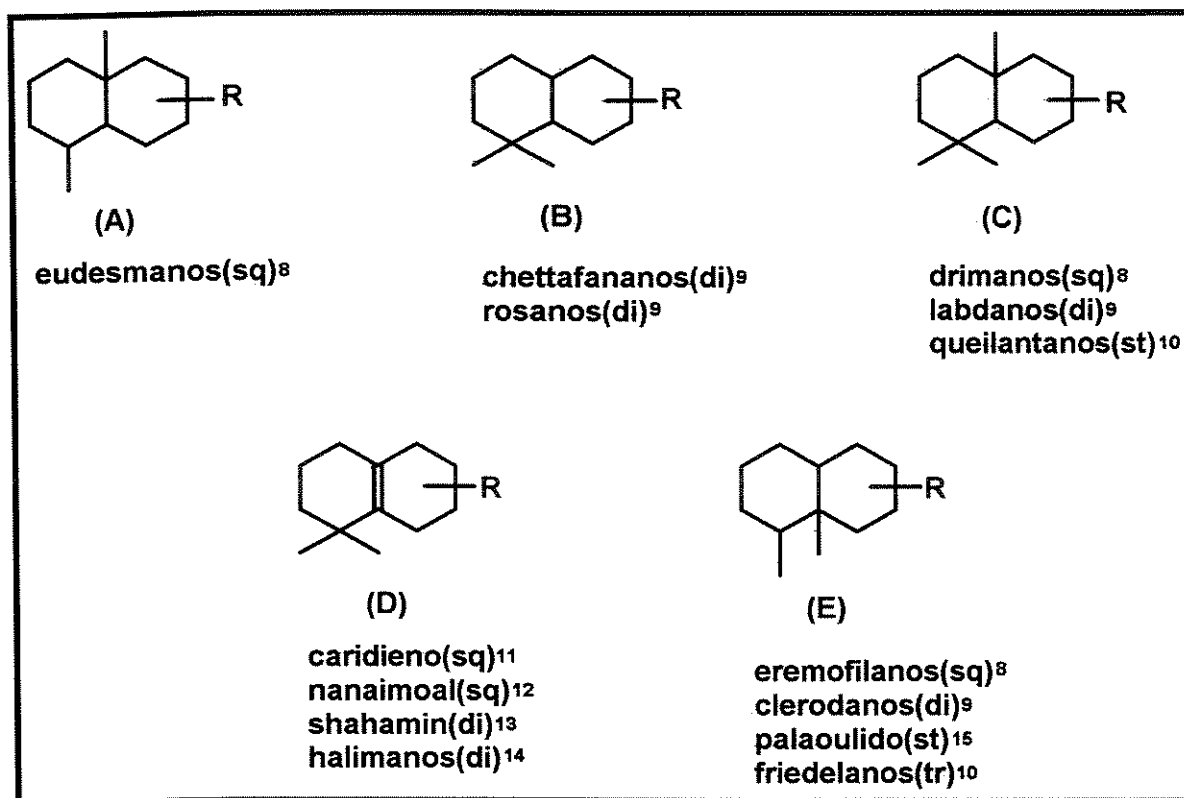


FIGURA I

Nos últimos anos, a literatura tem reportado alguns compostos isolados de animais marinhos, com estrutura básica 1,1-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidronaftaleno ou $\Delta^{5,(10)}$ -octalina (esqueleto D) encontrados com pouca frequência na classe de terpenos, fato este que despertou nossa atenção e o interesse pela síntese destes compostos. Dentre eles, estão o sesterterpeno **1** isolado a partir da esponja marinha *Halichondriidae*; os compostos diterpênicos **2** isolado da *Polyalthia longifolia*¹⁴ e shahamin F (**3**) isolado de esponjas vermelhas *Dysidea*¹³. O nanaimoal (**4**) é um aldeído sesquiterpenóide isolado como constituinte majoritário de um nudibrânquio *Acanthodoris nanaimoensis*¹².

Este sesquiterpeno já foi sintetizado pelo nosso grupo na forma racêmica¹⁶. Recentemente, foi descrito o isolamento do sesquiterpeno caridieno (5), outro sesquiterpeno com esqueleto carbônico raro, da *Pseudoterogorgia americana*¹¹, (ver Figura II).

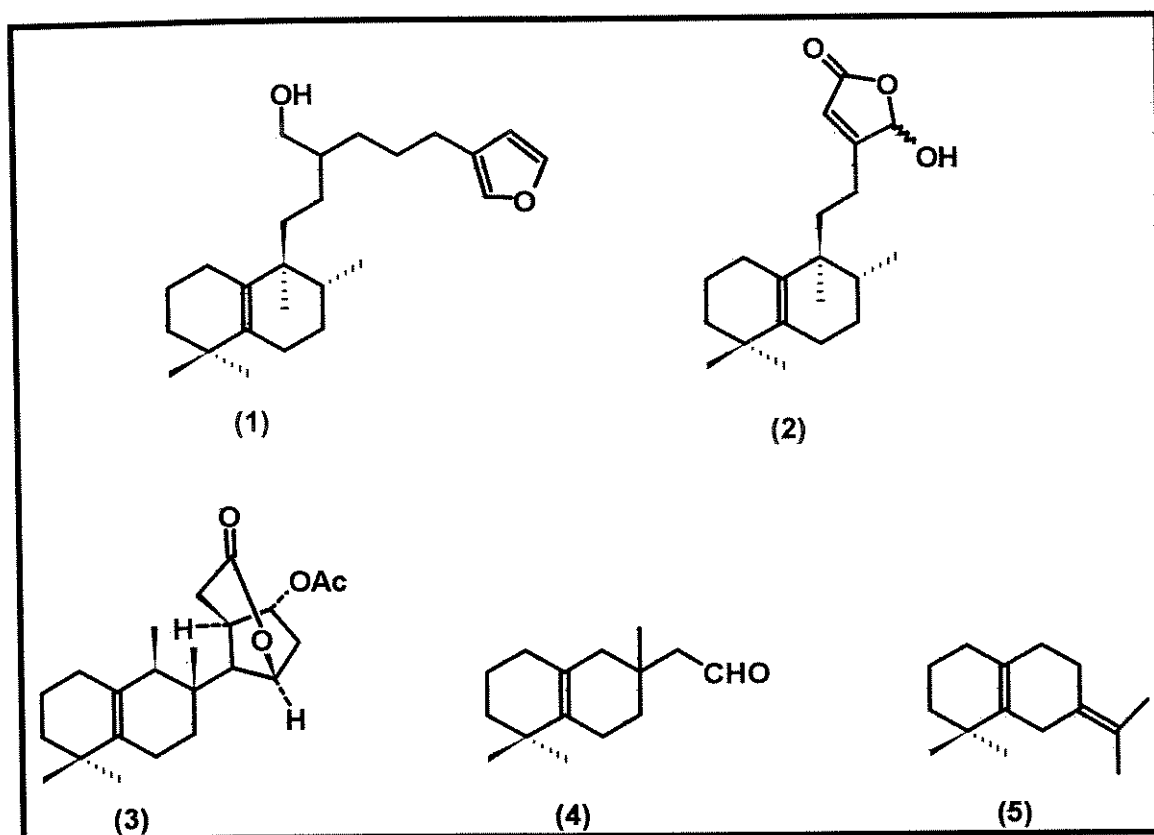


FIGURA II

2. OBJETIVOS

O nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo há vários anos, projetos de síntese orgânica envolvendo a utilização de ácidos resínicos abundantes naturais como sinton quiral. O óleo de copaiba comercial tem sido uma destas fontes de ácidos resínicos, onde o ácido copálico (6) (utilizado anteriormente pelo grupo) e o ácido (+)-hardwickico (7) foram isolados como os principais constituintes.

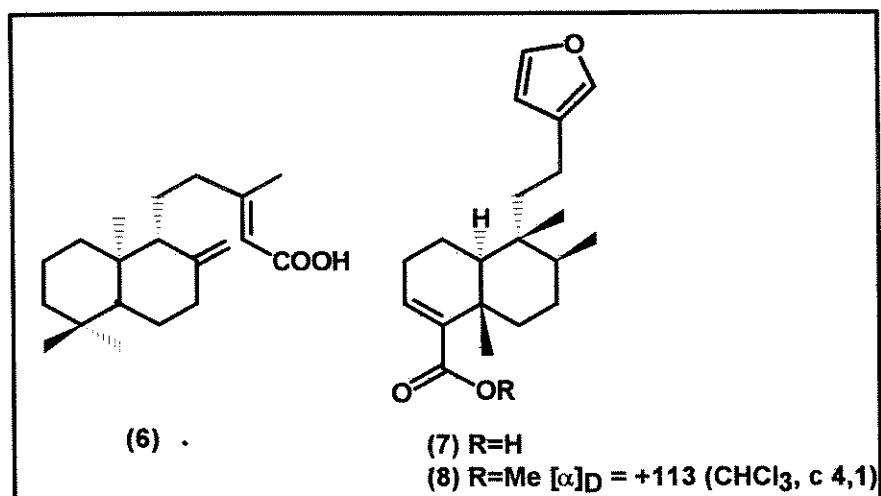


FIGURA III

Dando continuidade a esta linha de pesquisa, nosso trabalho teve como objetivos:

2.1) a utilização do ácido (+)-hardwickico (7), ainda inexplorado pelo grupo, para obtenção de alguns diterpenos recentemente descritos na literatura.

a) síntese do diterpeno desidroambliol-B (estrutura 14, p. 8, item 3.1),

b) síntese de derivados hidroxibutenolidos (item 3.2, p. 21)

c) estudo de RMN ¹³C de derivados clerodanos (item 3.3, p. 34)

d) revisão estrutural do ácido crolechinico (item 3.4, p. 53).

2.2) e aproveitando a experiência adquirida pelo grupo na síntese do nanaimoal (4), a exploração de uma rota sintética para obtenção de derivados $\Delta^{5,10}$ - octalina utilizando a reação de Diels-Alder como etapa chave (item 4, p. 57, estrutura 5).

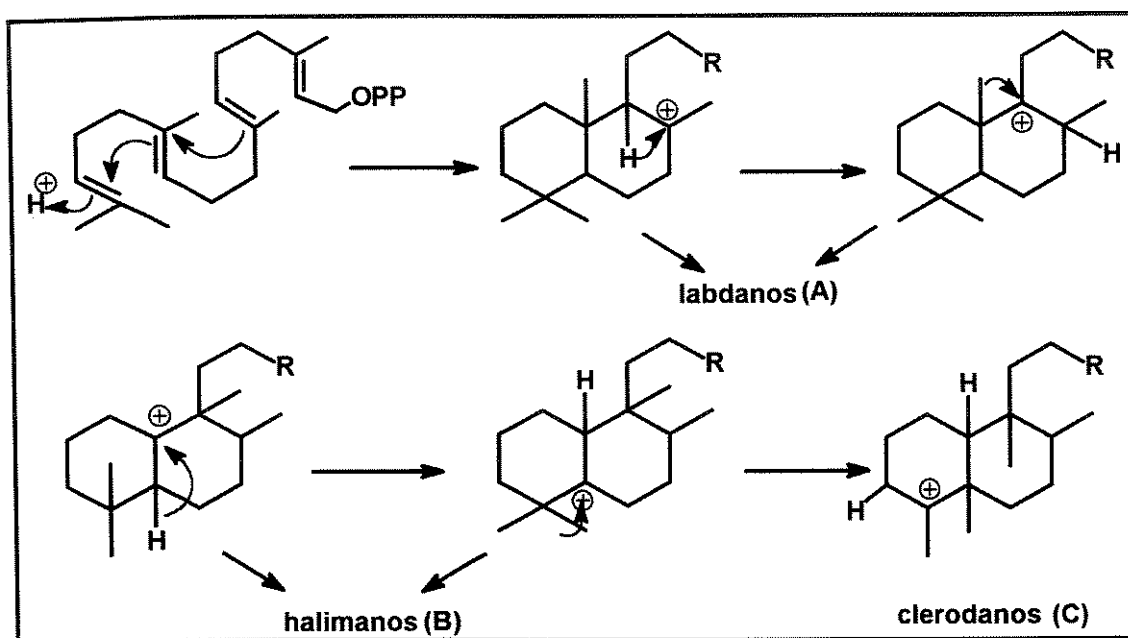
3. DITERPENOS DERIVADOS DO ÁCIDO (+)-HARDWICKICO (7)

Este capítulo, conforme descrito anteriormente nos nossos objetivos, trata-se da utilização do ácido (+)-hardwickico (7) como material de partida na transformação do grupo funcional em outros diterpenos. Inicialmente, pensávamos em concentrar nossos esforços apenas na obtenção do desidroambliol-B (com esqueleto $\Delta^{5,10}$ - octalina) [item 3.1]; contudo, consultando a literatura, percebemos que nossa matéria-prima poderia ser usada também para obtenção de outros compostos de interesse, surgindo assim a idéia da síntese dos derivados hidroxibutenolidos [item 3.2]. Durante o desenvolvimento do trabalho, ao consultar a literatura para atribuições dos dados de RMN ^{13}C , percebemos várias discrepâncias na atribuição de dados de ^{13}C , o que deu origem aos tópicos [3.3 e 3.4].

3.1. SÍNTESE DO DESIDROAMBLIOL-B (14)

O ácido (+)-hardwickico (7), pertence à classe de diterpenos clerodânicos e foi isolado pela primeira vez por Cocker e colaboradores¹⁷ a partir da *Copaifera officinalis*. Em termos estruturais, os diterpenos clerodânicos (C) são comumente aceitos como derivados dos labdanos¹⁸ via uma série de deslocamentos de hidreto e/ou metila. O esqueleto labdano (esqueleto do tipo A) é derivado a partir do pirofosfato de geranil-geranila (ver esquema I, p. 7) o qual, por sua vez, sofre através da biossíntese uma série de rearranjos do tipo 1,2 via formação de carbocátion.

O ácido (+)-hardwickico (7), utilizado por nós, foi isolado a partir do óleo de copaíba comercial que é um produto natural extraído de várias espécies de copaiberas, árvores nativas do Brasil, sendo portanto uma matéria-prima barata e de fácil acesso.



ESQUEMA I : Biossíntese de clerodanos

A ocorrência de compostos terpenóides em esponjas marinhas é bastante difundida; e em particular os terpenos furânicos lineares, (sesqui , sesterterpenos e diterpenos) são os encontrados com maior frequência. Muitos desses compostos apresentam algum tipo de atividade biológica⁶.

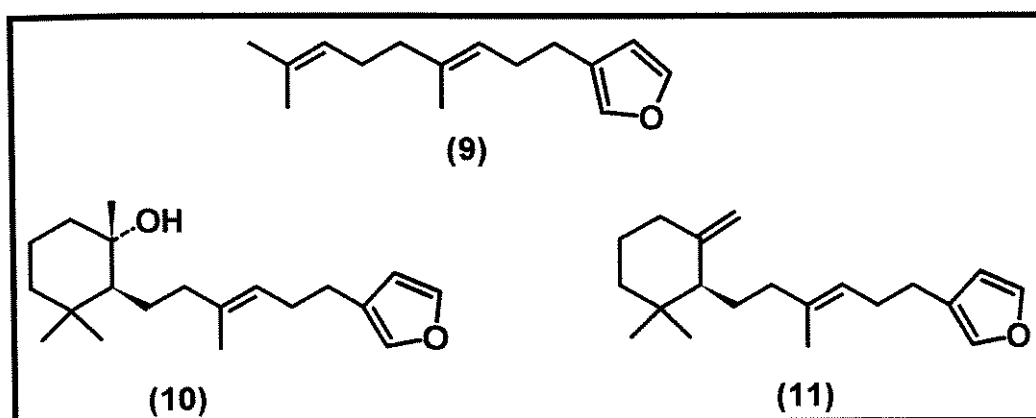
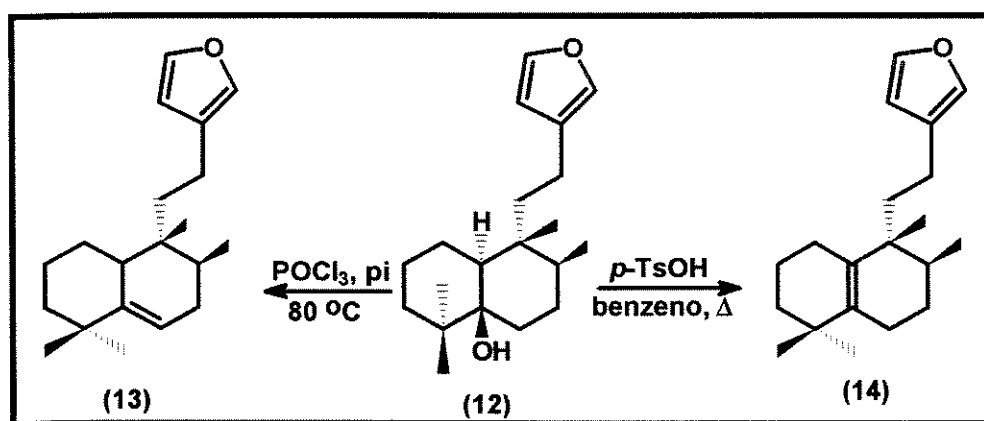


FIGURA IV

Muitos diterpenos isolados da esponja marinha *Dysidea ambliia*¹⁹ contêm

anéis furânicos e dentre eles podemos destacar o ambliolfurano (**9**), o ambliol-A (**10**), isolado como constituinte majoritário dessa esponja, e o desidroambliol-A (**11**).

O ambliol-B (**12**) é um outro constituinte majoritário isolado da esponja marinha *Dysidea ambli*^{20,21}. Ele foi inicialmente reportado como possuindo um sistema decalínico *cis*-fundido, mas posteriormente um estudo de raio-X mostrou que se trata de uma decalina *trans*-fundida como mostrado na estrutura **12**. A desidratação do ambliol-B (**12**) com oxicloreto de fósforo em piridina tem levado à formação do desidroambliol-C (**13**) e na presença de ácido *p*-toluenossulfônico, o desidroambliol-B (**14**) tem sido o principal produto.



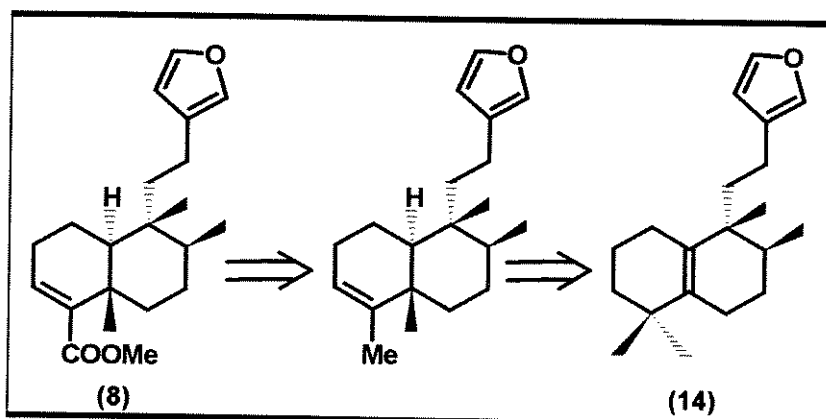
ESQUEMA II: Produto de desidratação do ambliol-B (**12**)

3. 1. 1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como foi observado no esquema I, p 7, os clerodanos são derivados dos labdanos através da rota biossintética indicada. Surpreendentemente, existe apenas um pequeno número de diterpenóides^{9,10,21} que possuem o esqueleto halimano (**B**), os quais em termos de rearranjo biogenético, se apresentam entre os esqueletos labdanos (**A**) e clerodanos (**C**). Tendo em vista a similaridade estrutural entre o

desidroambliol-B (**14**) e o ácido (+)-hardwickico (**7**), passamos a utilizar este ácido como material de partida para a síntese do desidroambliol-B (**14**)

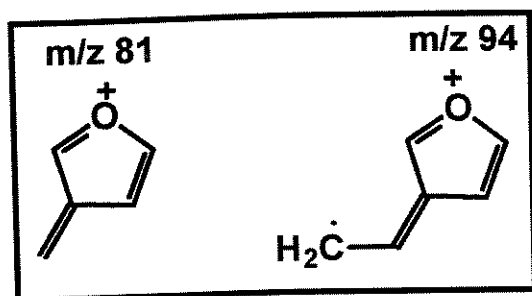
A análise da rota sintética para a preparação do desidroambliol-B (**14**), a partir do hardwickato de metila (**8**), pode ser visualizada pela desoxigenação do grupo carboxilato seguido de migração 1,2 do grupo metila C-19 (C5→C4) (ver esquema III, p. 9).



ESQUEMA III: Análise da rota sintética do desidroambliol-B (**14**)

A resina de copaíba em estado bruto foi tratada primeiramente com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% permanecendo sob agitação durante 10 minutos. Em seguida, a solução foi extraída com éter etílico, onde foi separada a fração neutra; a fase aquosa foi então acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH~1 e extraída repetidas vezes com éter etílico (fração ácida). Devido ao fato do ácido hardwickico (**7**) possuir R_f muito próximo ao do ácido copálico (**6**), o que torna muito difícil seu isolamento por cromatografia em coluna de sílica gel na forma ácida, a fração ácida foi esterificada com sulfato de dimetila. Os ésteres metílicos foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna usando-se sílica gel como adsorvente e como eluente, inicialmente, hexano puro. Após separação dos constituintes menos polares, foi usada uma mistura de hexano-éter etílico (99:1); onde as frações coletadas nesta fase eram constituídas basicamente de hardwickato

de metila (**8**). O valor de rotação ótica $[\alpha]_D + 113^\circ$ (CHCl_3 , c 4,1) obtido para o composto está em concordância com aquele descrito na literatura²² (que é de $-113,5^\circ$ para o seu enantiômero) isolado a partir de *Hardwickia pinnata*. A análise elementar encontrada para o composto $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ foi 76,51% C, 9,10 % H. (valores calculados 76,33 % C e 9,15% H).

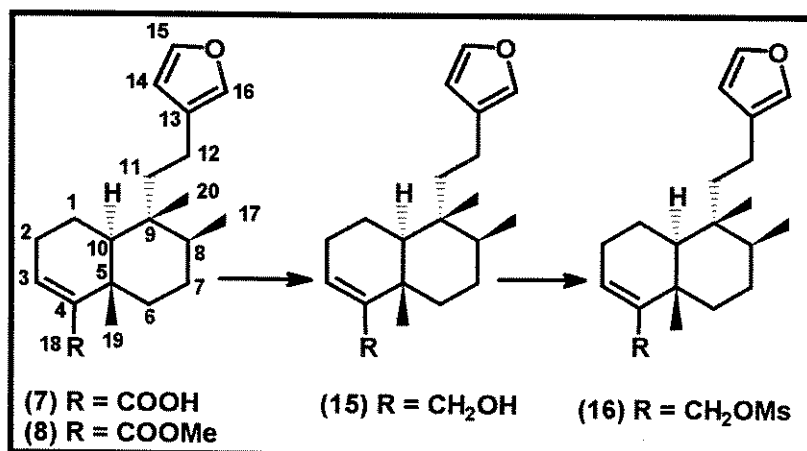


O espectro de massa apresentou o pico do íon molecular, de intensidade bastante baixa, $[\text{M}^+]$ em m/z 330 e os fragmentos em 81 (100%), 94, 139. As fragmentações no espectro de massa em m/z 81 e m/z 94 são, geralmente, características de 3-alkil furanos e aparecem em

todos os compostos que contêm o anel furano na sua estrutura e em alguns casos correspondem ao pico base tendo as fragmentações mostradas ao lado.

O espectro de IV apresentou uma absorção em 1714 cm^{-1} , característico de ésteres α,β -insaturados (carbonilas de ésteres comuns absorvem em $\sim 1735\text{ cm}^{-1}$). As absorções observadas no espectro de IV em 1501 e 873 cm^{-1} foram atribuídas ao anel furano. O hardwickato de metila (**8**) foi também identificado através dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN ^1H , os hidrogênios do furano foram observados em δ 6,25 (dd, $J_1 \cong J_2 = 0,91\text{ Hz}$); 7,19 e 7,34 relacionados respectivamente com os hidrogênios **H-14**, **H-16** e **H-15**, um singleto em 3,69 ppm correspondente aos prótons metílicos do éster, e um tripleto em 6,60 ppm ($J = 3,66\text{ Hz}$) que corresponde ao próton **H-3**. No espectro de RMN ^{13}C , os sinais de carbonos para o anel furano foram observados em δ 125,6, 110,9, 142,7, 138,4 (**C-13**, **C-14**, **C-15** e **C-16**, respectivamente). Estes valores são praticamente constantes em todos compostos do tipo 3-alkil-furano, e em δ 51,5 observamos o sinal do grupo carbometoxila. A atribuição para os demais carbonos estão listadas na tabela VIII, p. 53. Experimentos de 2D (HETCOR, COSY) também foram efetuados para o hardwickato de metila (**8**) e serão posteriormente discutidos no item 3.3.

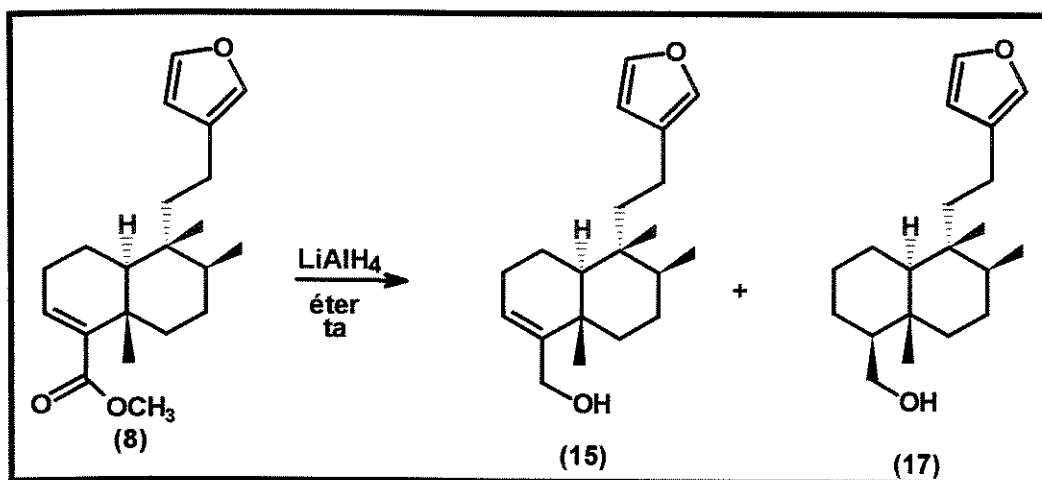
A nossa estratégia inicial visualizada para obtenção do desidroambliol-B (**14**), passava pela redução do hardwickato de metila (**8**) e, posteriormente, a preparação dos correspondentes ésteres (mesilato ou tosilato) sulfônicos (**16**) seguido da eliminação redutiva de acordo com a esquema IV.



ESQUEMA IV: Rota sintética proposta para a obtenção do desidroambliol-B (rota A)

Esta sequência, contudo, mostrou-se problemática. A redução do hardwickato de metila (**8**) com hidreto de lítio alumínio (LiAlH₄) em éter etílico ou THF, foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (ccd) onde mostrou como esperado a formação de um produto mais polar. Após manipulação da reação e purificação deste composto, o espectro de IV deste material apresentou uma absorção em 3300 cm⁻¹ (ν O-H) indicando a presença do álcool. O espectro de RMN ¹H revelou, contudo, tratar-se de uma mistura de álcoois onde o principal constituinte foi identificado como sendo o álcool alílico desejado **15**, pois a integração do sinal do próton em 5,57 ppm (H-3) mostrou ter área bem menor que dos prótons do anel furânico. No espectro de RMN ¹³C também foi observado que se tratava de uma mistura de compostos. Uma análise mais detalhada dos espectros

nos levou a concluir que o produto da reação com LiAlH_4 se tratava de uma mistura do álcool **15** e do álcool saturado **17**.

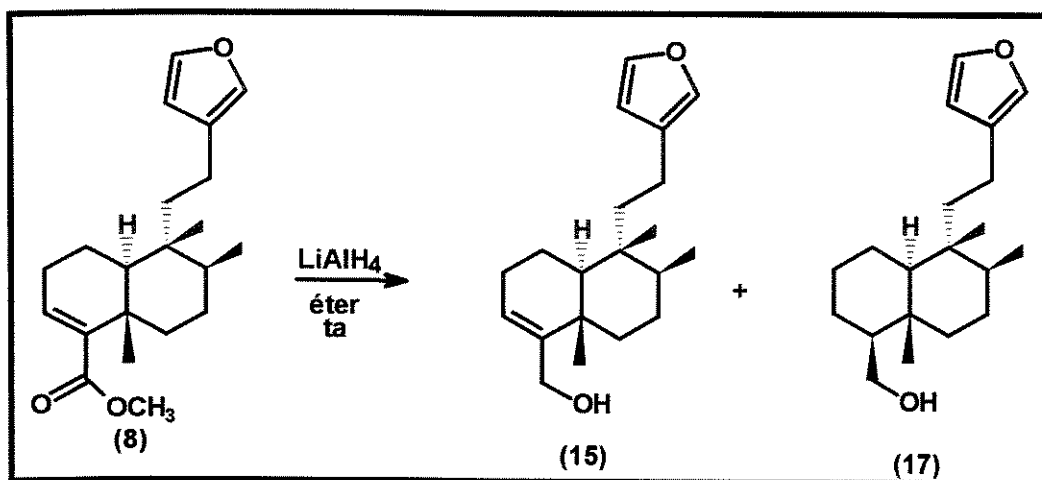


ESQUEMA V: Produtos da redução do hardwickato de metila com LiAlH_4

A mistura de álcoois **15** e **17** obtida na reação acima mostrou-se de difícil separação. Na tentativa de melhorar a obtenção do álcool **15**, passamos a estudar as condições de redução com o controle rigoroso do número de equivalentes do reagente redutor em relação ao do éster (2 : 1). Mesmo assim obtivemos sempre uma mistura dos dois álcoois e recuperação, em parte, do substrato de partida. A realização da redução à baixa temperatura assim como a inversão na ordem de adição dos reagentes, além da troca do solvente, não resultaram em melhoria significativa.

Resolvemos então mudar o nosso reagente redutor. A utilização de hidreto de diisobutil-alumínio (DIBAL) nos pareceu uma alternativa razoável e, neste caso, após otimização das condições de reação, obtivemos exclusivamente o álcool alílico **15**, em 98% de rendimento. A presença do anel furano foi confirmada pelo espectro de massa onde foi observado um pico intenso em m/z 81 devido ao íon furfurila deslocalizado. O espectro de IV deste composto mostrou as absorções em 3422 cm^{-1}

nos levou a concluir que o produto da reação com LiAlH_4 se tratava de uma mistura do álcool **15** e do álcool saturado **17**.



ESQUEMA V: Produtos da redução do hardwickato de metila com LiAlH_4

A mistura de álcoois **15** e **17** obtida na reação acima mostrou-se de difícil separação. Na tentativa de melhorar a obtenção do álcool **15**, passamos a estudar as condições de redução com o controle rigoroso do número de equivalentes do reagente redutor em relação ao do éster (2 : 1). Mesmo assim obtivemos sempre uma mistura dos dois álcoois e recuperação, em parte, do substrato de partida. A realização da redução à baixa temperatura assim como a inversão na ordem de adição dos reagentes, além da troca do solvente, não resultaram em melhoria significativa.

Resolvemos então mudar o nosso reagente redutor. A utilização de hidreto de diisobutil-alumínio (DIBAL) nos pareceu uma alternativa razoável e, neste caso, após otimização das condições de reação, obtivemos exclusivamente o álcool alílico **15**, em 98% de rendimento. A presença do anel furano foi confirmada pelo espectro de massa onde foi observado um pico intenso em m/z 81 devido ao íon furfurila deslocalizado. O espectro de IV deste composto mostrou as absorções em 3422 cm^{-1}

material. A análise do produto bruto da reação por RMN ^1H mostrou vários sinais na região entre 3,2- 3,8 ppm indicando a possível presença do éster sulfônico **16**, do cloreto correspondente **18** e possivelmente do composto rearranjado **19** devido aos sinais observados na região entre 4,6-4,8 ppm característicos de prótons metilênicos terminais obtido através da reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$ (ver figura V).

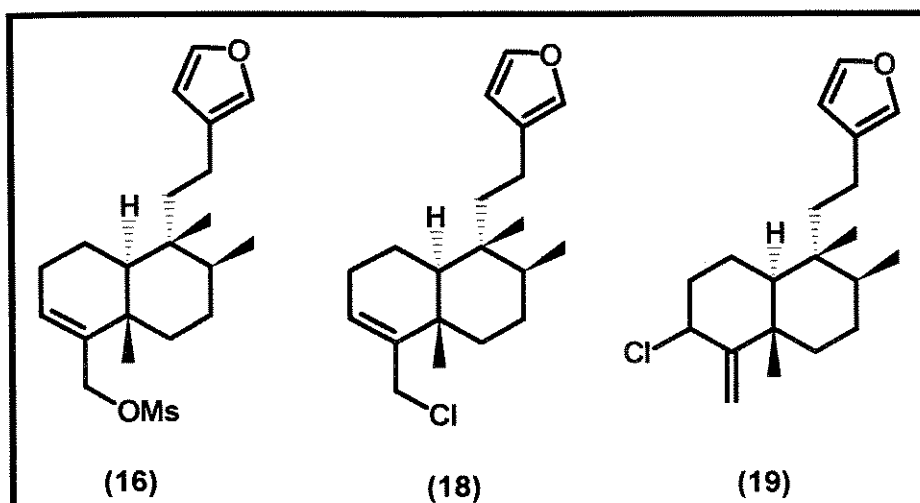


FIGURA V

Diante das dificuldades encontradas na formação do éster sulfônico alílico **16** e da formação do álcool saturado na posição Δ^3 **17** a partir do éster correspondente **8**, visualizamos como alternativa a sequência mostrada no esquema VI. Nesta rota sintética, o álcool **17** poderia ser obtido via éster **20** seguido da formação do éster sulfônico **21** (mesilato ou tosilato). A eliminação do éster sulfônico **21** produziria o composto **22** que após rearranjo em meio ácido levaria também ao desidroambliol-B (**14**).

(estiramento **O-H**) e em 1024 cm^{-1} , (estiramento **C-OH**), características para álcoois alílicos primários.

O espectro de RMN ^1H do álcool **15** mostrou sinais característicos de um furano substituído em δ 7,20 ; 7,35 e em 6,26. Os outros sinais em campo baixo foram em 4,13 ppm (2H) referentes a **H-18** e em 5,57 ppm (1H) referente **H-3**. Os sinais em δ 0,75 (3H, s), 0,83 (3H, d, $J = 6,43\text{ Hz}$) e 1,08 (3H, s) foram atribuídos respectivamente as metilas **Me-20**, **Me-17** e **Me-19**.

A próxima etapa, a preparação do éster sulfônico **16** a partir do composto **15**, também apresentou diversos problemas. Na Tabela I estão listadas algumas das condições utilizadas na preparação do éster sulfonato.

TABELA I: Preparação do éster sulfônico 16

composto	condições
15	MsCl, pi, 0°C , 30 min
15	MsCl, pi, ta
15	MsCl, TEA, CH_2Cl_2 , ta, 40 min
15	MsCl, TEA, CH_2Cl_2 , -60°C , 2,3 h
15	MsCl, TEA, DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 6h
15	TsCl, 2,6-lutidina, 1h (0°C)
15	TsCl, pi, 0°C , 6h
15	TsCl, TEA, CH_2Cl_2 , DMAP, ta

Dentre as várias tentativas feitas para obtenção dos correspondentes mesilato ou tosilato do álcool **15**, nenhuma ocorreu satisfatoriamente. Obtivemos sempre uma mistura complexa de produtos que escurecia rapidamente, logo após a manipulação da reação. Todas as tentativas feitas para o isolamento e caracterização dos produtos da reação foram inúteis, ocorrendo perda total do

material. A análise do produto bruto da reação por RMN ^1H mostrou vários sinais na região entre 3,2- 3,8 ppm indicando a possível presença do éster sulfônico **16**, do cloreto correspondente **18** e possivelmente do composto rearranjado **19** devido aos sinais observados na região entre 4,6-4,8 ppm característicos de prótons metilênicos terminais obtido através da reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$ (ver figura V).

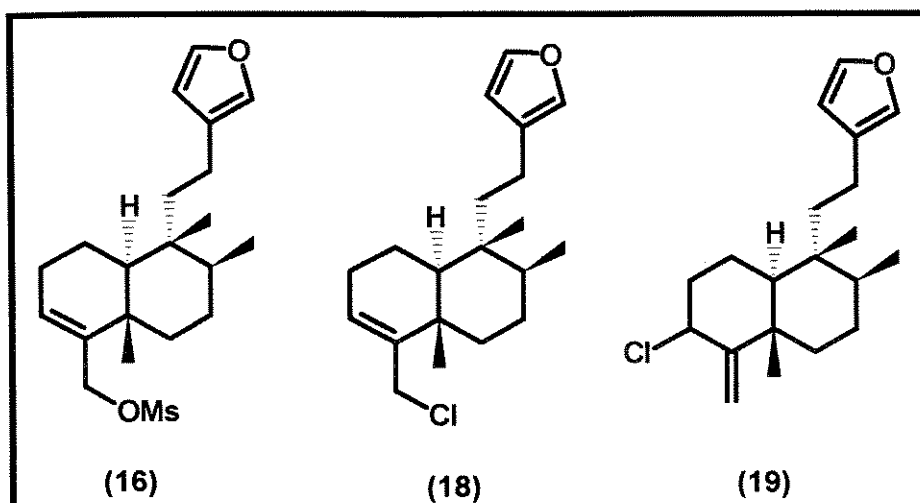
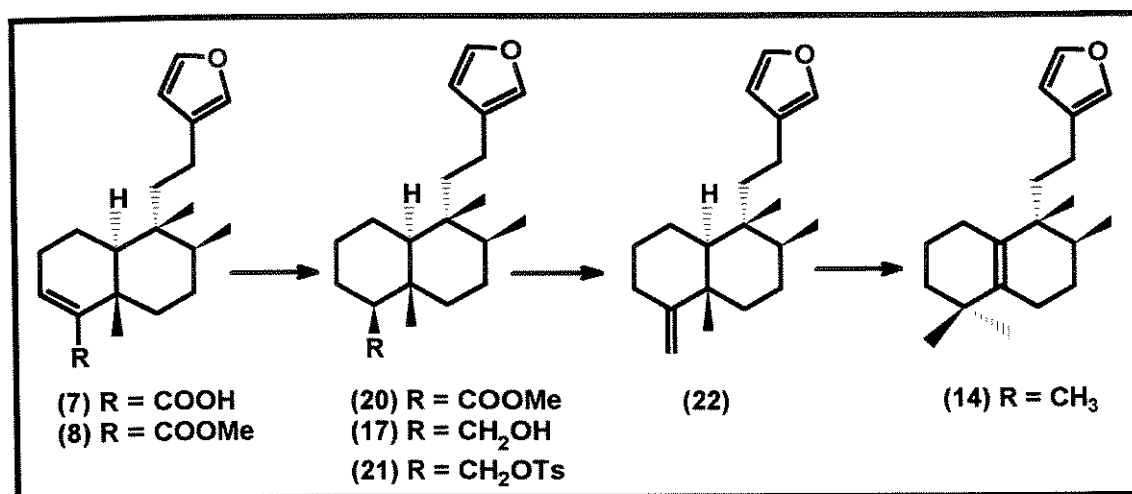


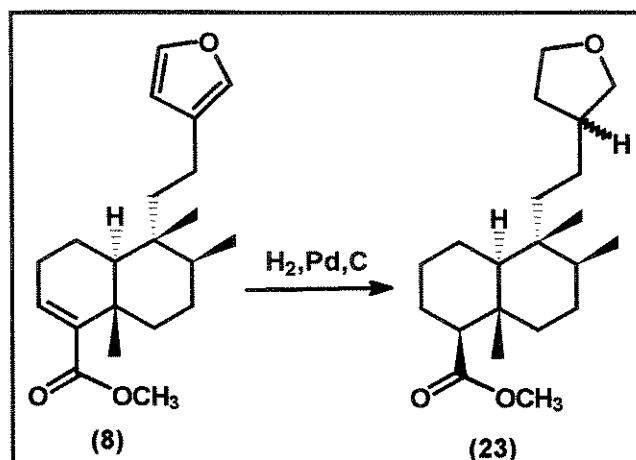
FIGURA V

Diante das dificuldades encontradas na formação do éster sulfônico alílico **16** e da formação do álcool saturado na posição Δ^3 **17** a partir do éster correspondente **8**, visualizamos como alternativa a sequência mostrada no esquema VI. Nesta rota sintética, o álcool **17** poderia ser obtido via éster **20** seguido da formação do éster sulfônico **21** (mesilato ou tosilato). A eliminação do éster sulfônico **21** produziria o composto **22** que após rearranjo em meio ácido levaria também ao desidroambliol-B (**14**).



ESQUEMA VI: rota proposta para a síntese do desidroambliol-B (rota B)

Várias tentativas da reação de hidrogenação seletiva da dupla ligação (C-3/C-4) do hardwickato de metila (**8**), (ver tabela II) foram feitas tendo como objetivo a formação do álcool **17**. Mesmo quando baixa pressão de hidrogênio foi utilizada em presença de BaSO₄ e PtO₂ ou na ausência de catalisador, ocorreu sempre a hidrogenação do anel aromático e uma mistura de epímeros em **C-13** foi obtida. O espectro de RMN ¹H do composto **23** mostrou os sinais em δ 0,69 (s, 3H), 0,76-0,79 (d, 3H_{total}), 1,00 (s, 3H) e 3,60 (s, 3H). A mistura epimérica em **C-13** mostrou somente uma pequena diferença ($\Delta\delta = 0,1$) para os dados de RMN ¹³C de **C-6**, **C-8** e **C-10**. Os dados de RMN ¹³C para o composto estão listados na tabela VIII, p. 53).



ESQUEMA VII : produto da hidrogenação do hardwickato de metila (8)

Apesar de encontrarmos vários métodos descritos na literatura para efetuar tal transformação²³⁻²⁵, não obtivemos sucesso na obtenção do álcool **17**. Dentre as várias tentativas feitas para obtenção do composto **20**, algumas estão listadas na tabela II

TABELA II : Produtos da redução da Δ^3 do hardwickato de metila (8)

substrato	condições	produto
8	H ₂ , Pd/C, BaSO ₄ , MeOH, 12h	8+23
8	Pd/C, H ₂ , MeOH, ta, 3h	8+23
8	H ₂ , PtO ₂ , MeOH, ta, 4h	23
8	H ₂ , Pd/C, HCO ₂ NH ₄ , MeOH, ta	8
8	Zn/NiCl ₂ , metoxi-metanol/água, 2,5h	8
8	Zn/NiCl ₂ , metoxi-metanol/água, ultrassom, 1,5h	8
8	NiCl ₂ .6H ₂ O/NaBH ₄ , MeOH, ta	8

O composto **20** foi obtido, como iremos discutir posteriormente, somente através da redução com sódio/n-propanol (ver item 3.4).

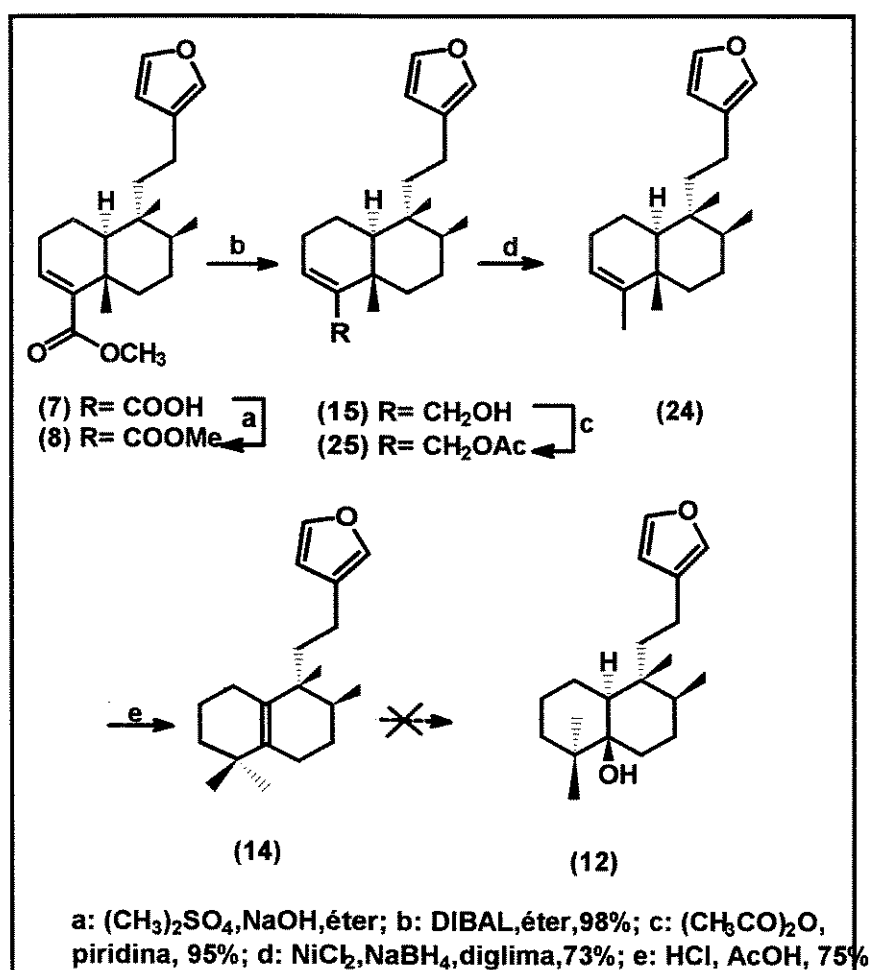
Procurando na literatura métodos alternativos de redução, encontramos o trabalho descrito por Sharma²⁶ para remoção redutiva de grupos funcionais oxigenados alílicos. Neste trabalho foi reportado a clivagem de vários grupos alílicos, com borato de níquel gerado *in situ* pela reação entre NiCl_2 e NaBH_4 , mostrando também que a remoção do grupo alílico ocorre mais facilmente quanto melhor for o grupo abandonador. Passamos então a testar este procedimento.

A reação de desoxigenação do composto **15** foi realizada, em diglima anidra, preparando-se o borato de níquel no meio de reação pela adição de cloreto de níquel (NiCl_2 , previamente desidratado) seguido pela adição de boroidreto de sódio (NaBH_4), o qual resultou na formação imediata de um precipitado preto. A mistura reagente foi mantida, sob agitação, a temperatura ambiente. Após 4 horas, a mistura reagente foi filtrada sob celite para remoção do sólido em suspensão e cromatografada em coluna de sílica gel usando hexano puro como solvente. Obteve-se o composto **24** em 73% de rendimento com recuperação parcial do álcool de partida. O composto **24** foi identificado através de seus dados espectrométricos e a análise do seu espectro de RMN ^1H mostrou a presença de quatro metilas, onde uma delas se apresentou como um dubleto em δ 1,56 ($J = 1,55$ Hz) indicando assim, a presença de uma metila sobre um carbono sp^2 . Todos os dados deste composto estão de acordo com aqueles descritos para o seu enantiômero^{27,28}.

De acordo com Sharma²⁶, a desoxigenação dos derivados acetilados correspondentes deveria ocorrer em melhores rendimentos e em menor tempo de reação. Assim resolvemos preparar o acetato **25**, a partir do álcool **15**, para posteriormente submetê-lo à desoxigenação com borato de níquel. A acetilação foi feita com anidrido acético em piridina a temperatura ambiente. A mistura reagente permaneceu sob agitação durante uma noite, elaborada, e em seguida purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se o produto **25** em 95% de rendimento. O espectro de IV deste composto mostrou uma absorção em 1740 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) e outra absorção em 1240 cm^{-1} que é característica do estiramento $\text{CH}_3\text{-CO-OR}$. O seu espectro de RMN ^1H apresentou quatro metilas em δ 0,75 (s, **Me-20**), 0,83 (d, $J = 6,51$ Hz, **Me-17**), 1,08 (s, **Me-19**) e 2,07 (s, **COCH}_3**). Observamos

também um outro sinal em δ 4,53 (2H, d, $J = 2,74$ Hz) que foram atribuídos aos prótons carbinólicos H-18. Os dados de RMN ^{13}C para o composto **25** estão listados na tabela VIII, p. 52.

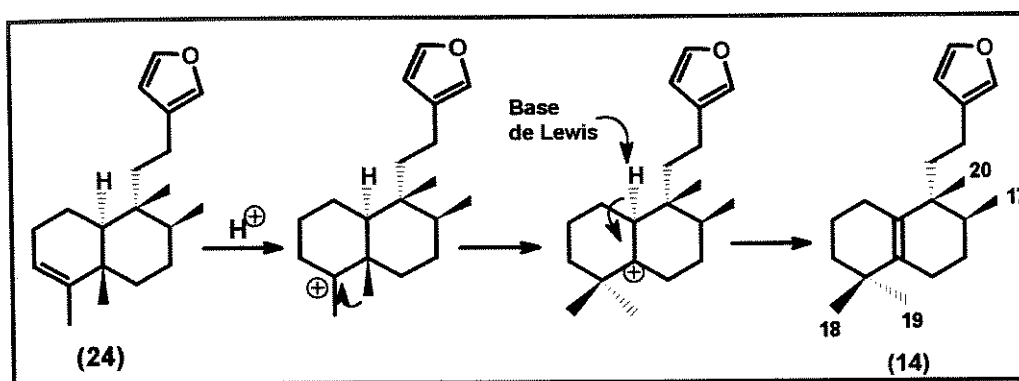
No nosso caso, contudo, não houve melhoria no rendimento da reação de desoxigenação com o derivado acetilado **25** e assim, optamos então por realizar sempre que necessário, a reação de desoxigenação com o composto **15** eliminando uma etapa da sequência de reação.



ESQUEMA VIII: Rota sintética para obtenção do desidroambliol-B (14)

Finalmente, a etapa de rearranjo do grupo metila do carbono **5** para o carbono **4** foi realizada pelo tratamento do composto **24** com HCl em ácido acético,

sob aquecimento, por um período de uma noite (ver mecanismo, esquema IX). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada onde foi observado a formação de um único produto. Após manipulação e purificação da reação foi obtido o desidroambliol-B (**14**) em 75% de rendimento. O espectro de RMN ^1H do produto **14** mostrou a ausência do sinal do hidrogênio olefinico (em 5,11 ppm) observado para o H-3 do composto **24** e da metila ligada ao C- sp^2 (C-4) (1,56 ppm). A presença de quatro metilas: um singlete em 0,83 ppm (Me-20), um dubleto em 0,87 ppm (Me-17, $J = 6,9 \text{ Hz}$) e de dois singletos em 0,98 e 0,99 ppm, indicou a formação do produto desejado. No espectro de RMN ^{13}C podemos observar a presença de dois sinais em campo baixo, correspondentes aos novos carbonos quaternários C-5 (137,7 ppm) e C-10 (132,8 ppm).

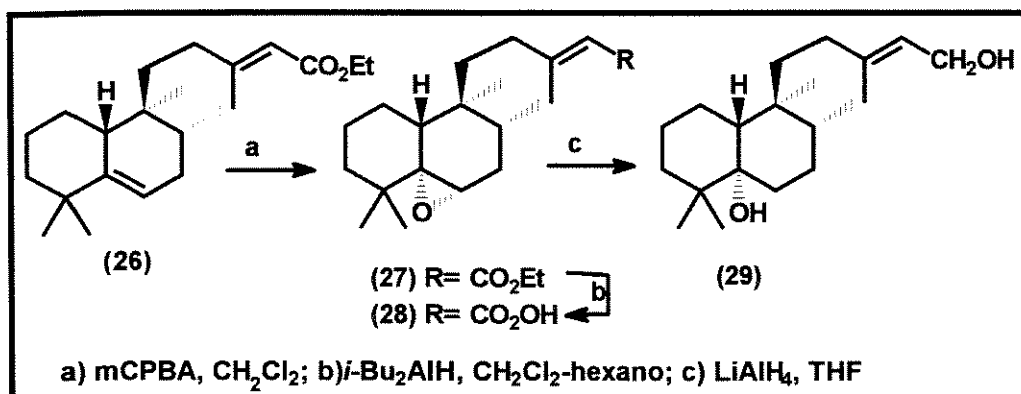


ESQUEMA IX: Mecanismo de rearranjo do composto 24 para o desidroambliol-B (14)

Todos os dados espectroscópicos deste composto mostraram-se idênticos aos reportados para desidroambliol-B (**14**)²¹. A confirmação adicional da estrutura do desidroambliol-B (**14**) poderia ser feita através da sua conversão no ambliol-B (**12**)^{20,21} e, posterior comparação dos seus dados incluindo o valor de rotação ótica com o do produto natural.

Algumas tentativas foram feitas para converter o desidroambliol-B (**14**) em ambliol-B (**12**), via um intermediário epóxido. A epoxidação do composto **14** com

monoperftalato de magnésio (MMPP)²⁹ levou à formação de uma mistura complexa de produtos. A tentativa de obtenção do ambliol-B (**12**) via oximercuração-desmercuração também não levou à resultado desejado. Várias tentativas foram feitas para epoxidação do desidroambliol-B (**14**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico (mCPBA) e mesmo quando a reação foi efetuada a baixa temperatura (-40 °C), não conseguimos efetuar tal transformação³⁰.



ESQUEMA X: Produto da epoxidação com mCPBA do composto 26

Recentemente, um trabalho descrito por Ohba³¹ e colaboradores mostrou (ver esquema X) a epoxidação do diterpeno **26** com mCPBA, seguido de clivagem com LiAlH₄ levando à formação do composto **29**. Este resultado nos fez concluir que a posição da nossa ligação dupla é, provavelmente, de acesso mais difícil.

Consequentemente, para a síntese do ambliol-B (**12**), deveremos pensar em converter o desidroambliol-B (**14**) no desidroambliol-C (**13**) que submetido às mesmas condições descritas por Ohba, levaria ao produto natural.

3.2. SÍNTESE DE DERIVADOS HIDROXIBUTENOLIDOS (CLERODANO E HALIMANO)

O esqueleto hidroxibutenolido γ -lactônico aparece em diversas classes de produtos naturais e sintéticos biologicamente ativos, como: compostos citotóxicos³², antiinflamatórios, agentes antibacteriano, inibidores de enzima³³, etc. A ampla esfera de atividade de compostos butenolidos tem estimulado, nos últimos anos, um aumento considerável de pesquisa sobre a síntese desses compostos³⁴.

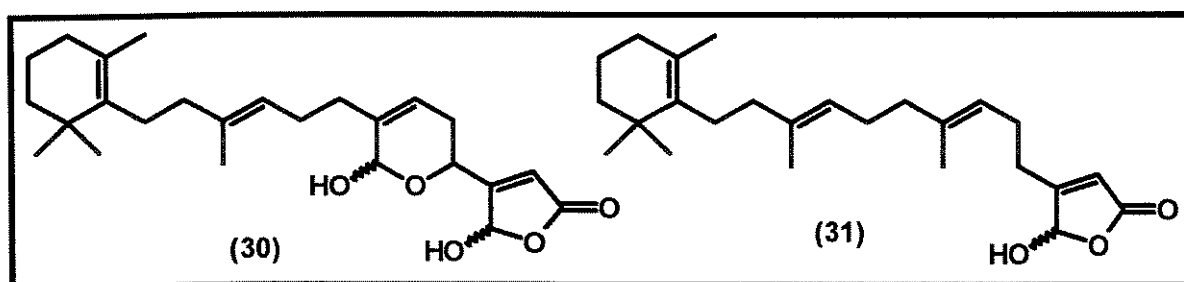
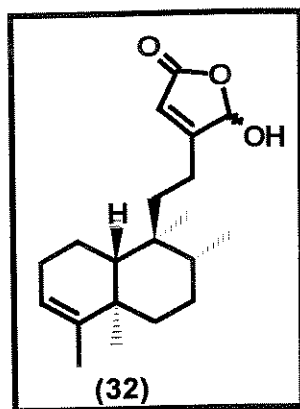


FIGURA VI

Como exemplo podemos citar o manoalido (**30**) e lufariolido (**31**) que pertencem a classe de compostos sesterterpênicos (C_{25}), de origem marinha, biologicamente ativos e foram isolados a partir de esponjas³⁵. Devido às suas propriedades antiinflamatórias, tornaram-se alvos sintéticos promissores juntamente com outros compostos análogos.

O aspecto comum desses agentes antiinflamatórios é a presença da porção 4-hidroxibutenolido na molécula e que tem sido encontrada também, em vários outros produtos naturais marinhos. Apesar do esforço feito pelos químicos no isolamento e caracterização destas substâncias, ainda é relativamente pequeno, o número de compostos que foram testados quanto às suas atividades biológicas.



O composto 16-hidroxi-cleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-olido (**32**) é um diterpeno (C_{20}) e foi isolado a partir de várias fontes: *Acritopappus longifolius*³⁶, *Polyalthia longifolia*³⁷, *Polyalthia viridis*³⁸, e *Premma oligotricha*³⁹. Este composto mostrou várias atividades como: forte bioatividade quando submetido a ensaios com *Artemia salina*; inibiu fortemente o crescimento de tumores em discos de batata e, apresentou citotoxicidade em três diferentes linhas de células tumorais humana⁴⁰. Este mesmo composto apresentou também atividade antibacteriana, comparável com a da estreptomicina, contra bactérias Gram-positiva.

A primeira síntese total do composto **32** na sua forma opticamente ativa foi publicada em 1995 por Hagiwara e colaboradores⁴¹. Posteriormente, outros trabalhos descrevendo o isolamento de vários diterpenos possuindo a mesma porção 3-alkil-4-hidroxibutenolido, apareceram na literatura⁴²⁻⁴⁴.

Recentemente, durante a realização do nosso trabalho, foi publicado na literatura por Gupta e colaboradores¹⁴ o isolamento de novas substâncias e dentre elas um diterpeno clerodânico **33** e dois *ent*-halimanos **34** e **35**. Estes compostos possuem a unidade γ -butenolido e não há qualquer menção sobre suas bioatividades descritas (ver figura VII).

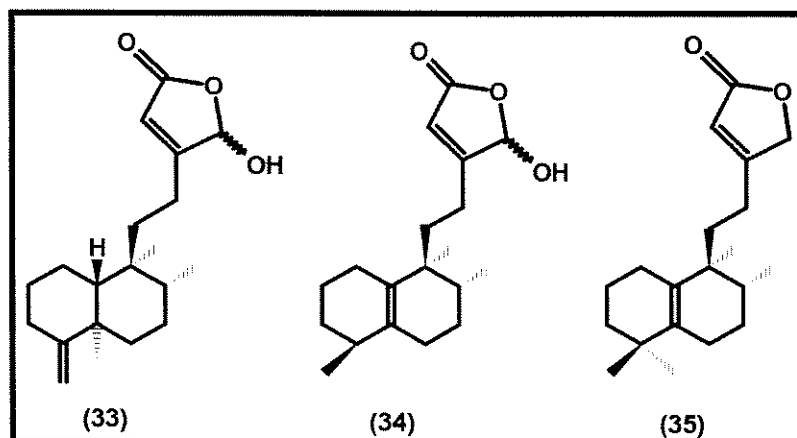


FIGURA VII

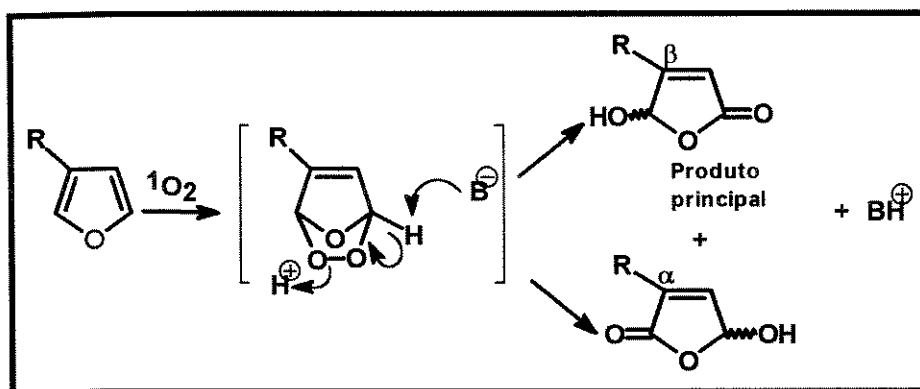
Com base nestas informações, observamos que alguns derivados preparados por nós durante a síntese do desidroambliol-B (**14**), a partir (+)-ácido hardwickico (**7**), seriam precursores enantioméricos em potencial para a síntese destes produtos naturais **33**, **34**, e **35**. Visualizamos assim a possibilidade de preparar alguns desses derivados e, posteriormente, submetê-los a ensaios de citotoxicidade.

3.2.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Compostos furânicos substituídos em **C-3** podem ser convertidos nos correspondentes butenolidos quando tratados com NBS (N-bromosuccinimida), em excesso, seguido pela redução da mistura com zinco e ácido acético; embora esta reação ocorra em rendimento baixo⁴⁵. A oxidação de compostos furânicos com ácido *meta*-cloroperbenzóico (mCPBA) também é descrita na literatura e, os testes feitos por nós na tentativa de epoxidar o desidroambliol-B (ver tópico 3.1) nos mostrou que o nosso substrato era bastante sensível a presença desse reagente. Todas as tentativas feitas resultaram na perda do material de partida ocorrendo, provavelmente, a destruição do anel furânico e sem conseguirmos identificar o(s) produto(s) formado(s). Esta dificuldade para se fazer a oxidação pôde ser confirmada posteriormente num artigo publicado por Faulkner⁴⁶, onde o autor menciona a tentativa de oxidação feita com o ambliol-A (**10**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico (mCPBA).

Compostos furânicos são altamente susceptíveis a fotooxigenação e as reações são usualmente feitas a temperaturas baixas. O oxigênio singlete gerado por sensibilização com agentes tais como rosa bengala ou azul de metileno, se adiciona ao dieno de maneira 1,4 gerando peróxidos bicíclicos (ver esquema XI). Esses endoperóxidos se decompõem com facilidade e são, em geral, instáveis a temperaturas acima de -20°C levando à formação de vários produtos.

Alguns derivados 3-alkil-4-hidroxibutenolidos foram sintetizados por Faulkner e Kernan⁴⁶, por fotooxigenação de 3-alkilfurano usando rosa bengala como catalisador em solução de CH_2Cl_2 , e na presença de uma base impedida tal como 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ou diisopropiletilamina (DIPEA) para decomposição do endoperóxido formado (ver esquema XI). O uso de uma base impedida é aconselhável para aumentar a regioselectividade da reação, uma vez que a decomposição do intermediário endoperóxido formado pode também levar a formação de α -butenolidos.



ESQUEMA XI: Prováveis produtos da reação de 3-alkil furano com oxigênio singlete

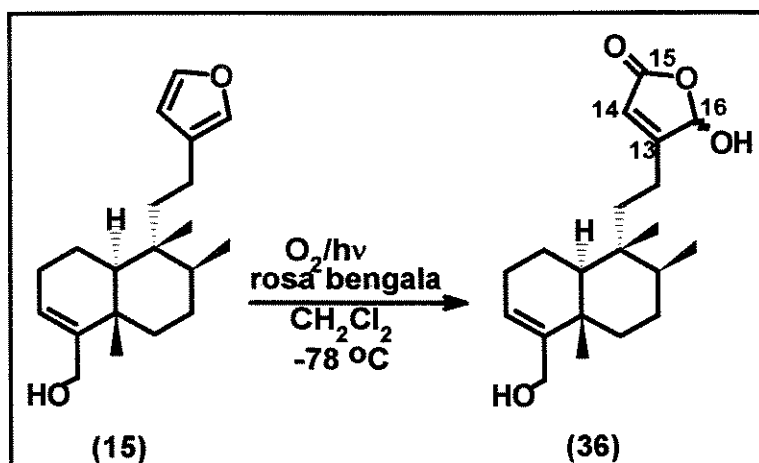
No espectro de RMN ^1H para de butenolidos β -substituídos como o composto **32**, os sinais em H-14 e H-16 são observados em aproximadamente em δ 5,9 e 6,0, respectivamente, enquanto que nos α -butenolidos os hidrogênios, agora H-14 e H-15 aparecem em δ 6,8 e 6,0. No espectro de RMN ^{13}C os sinais dos C-13 e C-14 dos butenolidos β -substituídos aparecem nas regiões entre 173-176 ppm e 112-114 ppm enquanto que em um derivado butenolido α -substituído o sinal do C-13 aparece em δ 132-143 e o C-14 em 143-147, respectivamente. Através da análise desses espectros podemos, portanto, identificar facilmente o(s) produto(s) formado(s) na reação. No nosso caso, obtivemos quase que exclusivamente o β -butenolido, e apenas uma única

vez conseguimos detectar a presença do α -butenolido (como será mencionado posteriormente).

Após montarmos e adaptarmos o nosso sistema de fotooxigenação, passamos a testar e otimizar as condições reacionais. Como primeiro substrato, utilizamos o álcool **15** obtido a partir da redução do hardwickato de metila (**8**). À uma solução do composto **15** em diclorometano, resfriada a -78°C , contendo diisopropilamina e rosa bengala, foi borbulhado diretamente oxigênio sob fluxo contínuo. Uma pequena quantidade do metanol também foi adicionada para facilitar a solubilidade do catalisador. A reação permaneceu sob agitação por um período de quatro horas e seu desenvolvimento foi acompanhado por cromatografia gasosa. O cromatograma indicou que se tratava de uma mistura complexa e ausência do produto desejado. A mistura foi cromatografada em coluna de sílica gel usando uma mistura com polaridade crescente de hexano : acetato de etila e, posteriormente clorofôrmio : metanol. Não conseguimos caracterizar os produtos formados nem detectar a presença do produto desejado por CG/EM.

Passamos então a efetuar a reação sem a adição de metanol e a temperatura reacional foi rigorosamente controlada a -78°C . O fluxo de oxigênio e a exposição à luz não mais foram interrompidos para acompanhar o desenvolvimento a reação por ccd, e o tempo de reação foi aumentado para 6,5 horas. Finalmente, nestas condições, a reação ocorreu de forma limpa onde foi constatada a presença de um produto majoritário, mais polar, juntamente com um pouco do material de partida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de clorofôrmio : metanol (99 : 01) como eluente, obtendo-se o produto **36** com 75% de rendimento. O espectro de IV do composto mostrou uma absorção larga em $3600\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (ν O-H) e uma outra em 1756 cm^{-1} (ν C=O). Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostraram que o produto se trata na verdade, de uma mistura epimérica de hidroxila em **C-16**. O espectro de RMN ^1H apresentou um singlete em 0,78 ppm correspondente a **Me-20**, um dubleto em 0,82 ppm ($J = 6,0\text{ Hz}$, **Me-17**), um dubleto em 0,81 ppm

($J = 6,0$ Hz, **Me-17**, correspondente ao outro epímero), um singlete em 1,08 ppm que corresponde a **Me-19**, um singlete em 4,10 ppm (2H, **H-18**); em 5,57 ppm temos a presença de um outro singlete que corresponde ao próton **H-3**, além dos singletos em 5,84 e 6,00 ppm correspondentes aos prótons **H-14** e **H-16**, respectivamente. No espectro de RMN ^{13}C , observamos vinte e quatro (24) sinais de carbonos onde quatro (4) deles correspondem ao segundo isômero i.é., do epímero em **C-16**. A presença de dois sinais correspondentes a singletos em δ 171,1 (**C=O**), 170,2 (**C-13**), 117,1 (**C-14**) confirmaram a formação do β -butenolido. Todos os outros dados de RMN ^{13}C para o composto **36** estão listados na tabela III, p. 29.

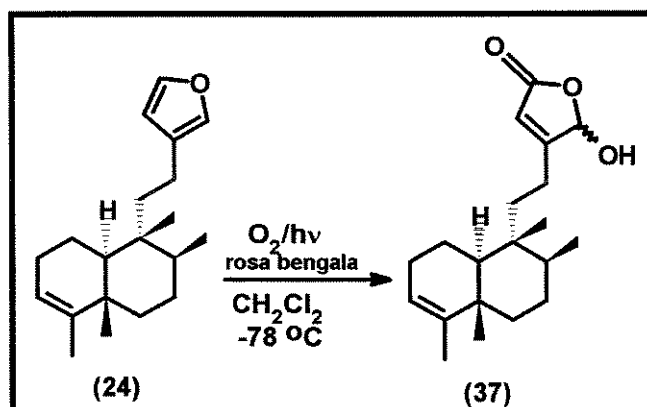


ESQUEMA XII: Produto da fotooxigenação do álcool 15

Os dados espectroscópicos do composto **36** mostraram-se idênticos ao do produto enantiomérico descrito por Faulkner e colaboradores¹⁴.

Utilizando as mesmas condições de fotooxigenação do álcool **15**, o composto **37** foi obtido, com 72% de rendimento a partir do composto **24** (ver esquema XIII). Este precursor **24** já havia sido sintetizado por nós na síntese (esquema VI) do desidroambliol-B (**14**). O espectro de IV de **37** mostrou uma absorção larga em 3336 cm^{-1} (ν O-H) em 1758 cm^{-1} (ν C=O) e 1648 cm^{-1} (ν C=C). O

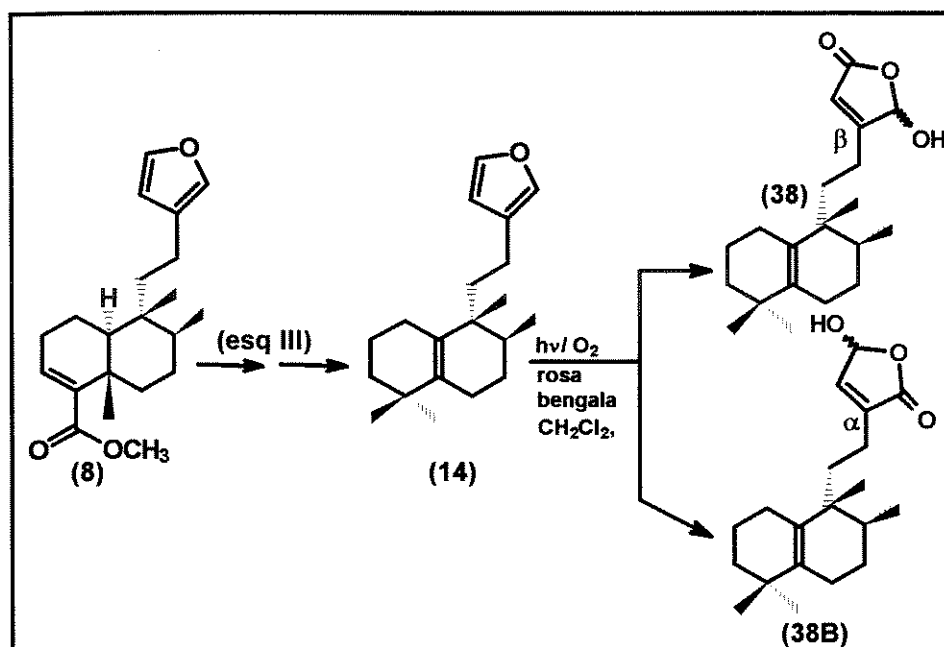
espectro de RMN ^1H apresentou sinais em 0,78 ppm (3H, s, **Me-20**), 0,81 e *0,82 ppm (3H_{total}, d, $J = 6,0$ Hz, **Me-17**), 1,01 ppm (3H, s, **Me-19**), 1,60 ppm (3H, d, $J = 1,5$ Hz, **Me-18**), 5,19 (H-3) além dos prótons em 4,75 (1H, brs, -OH); 5,19; 5,83 e 6,01 ppm presentes no butenolido β -substituído. Os dados de RMN ^{13}C se encontram na tabela III, p.29. Os demais dados espectroscópicos deste composto estão de acordo com os dados descritos para o seu enantiômero, produto natural **32** isolado de várias fontes¹⁴.



ESQUEMA XIII: Produto da fotooxigenação do composto 24

O *ent*-halimano **38**, enantiômero do composto **34**, foi também obtido numa sequência de reações mostrada no esquema XIV a partir do hardwickato de metila (**8**). O desidroambliol-B (**14**), precursor do composto **38**, havia sido anteriormente preparado por nós de acordo com a rota indicada no esquema VII). A fotooxigenação do desidroambliol-B (**14**) nas mesmas condições descritas anteriormente, levou à obtenção de uma mistura epimérica do hidroxibutenolído **38** em **C-16**. O espectro de RMN ^1H para o composto **38** mostrou sinais para quatro metilas : três singletos em δ 0,87 (**Me-20**), 0,97 (**Me-18**) e 0,99 (**Me-19**) e um dubleto em δ 0,86 (d, $J = 6,6$ Hz, **Me-17**). O espectro de RMN ^{13}C indicou claramente a presença de uma mistura de epímeros,

através dos sinais de carbonos de dupla tetra-substituída (δ 138,3/138,4 e 131,3/131,4). Os demais dados de RMN ^{13}C , para o sistema decalínico, estão de acordo com aqueles obtidos para o desidroambliol-B (**14**), e com os dados descritos para o seu enantiômero **34**, isolado por Gupta¹⁴. O enantiômero do halimano **35** poderia ser, por sua vez, obtido a partir da redução do halimano **38** com NaBH_4 .



ESQUEMA XIV: Produtos da fotooxigenação do desidroambliol-B (**14**)

Como mencionamos anteriormente, a decomposição do intermediário endoperóxido pode levar a formação de α -butenolido. Na reação de fotooxigenação do halimano **14**, pudemos constatar a presença desse produto apenas como traço. O espectro de RMN ^1H para o composto mostrou a presença dos sinais correspondentes a quatro metila em δ 0,85 (s, **H-20**), 0,85 (d, $J = 5,5$ Hz, **H-17**), 0,97 (s, **H-18**) e 0,98 (s, **H-19**). A presença do α -butenolido pode ser constatado através dos prótons em δ 6,83 e 6,10 correspondentes a **H-14** e **H-16**, respectivamente.

TABELA III: Dados de RMN ^{13}C dos derivados hidroxibutenolidos 36→38, em ppm

Carbonos	36	37	38
C-1	17,4	18,2	25,,3
C-2	27,0	26,5	19,9
C-3	136,9/*136,8	122,4/*122,3	39,8
C-4	142,3	144,4	34,6
C-5	37,5	38,7	138,4/ *138,5
C-6	35,7	38,2	25,7
C-7	27,1	27,4	27,1
C-8	36,3	36,7	33,7
C-9	38,7	38,7	40,7
C-10	46,5	46,5	131,3
C-11	34,8	34,8	32,8
C-12	21,2/ *21,3	21,3/*21,4	22,7
C-13	170,3/ *170,4	170,4/*170,6	170,5/ *170,6
C-14	116,9/ *117,0	117,0	117,0
C-15	171,5	171,6	171,2
C-16	99,03/ *99,09	99,1	99,9
C-17	15,9	18,2	16,2
C-18	168,0	18,0	27,6
C-19	20,6	19,9	29,2
C-20	18,1	16,0	20,9

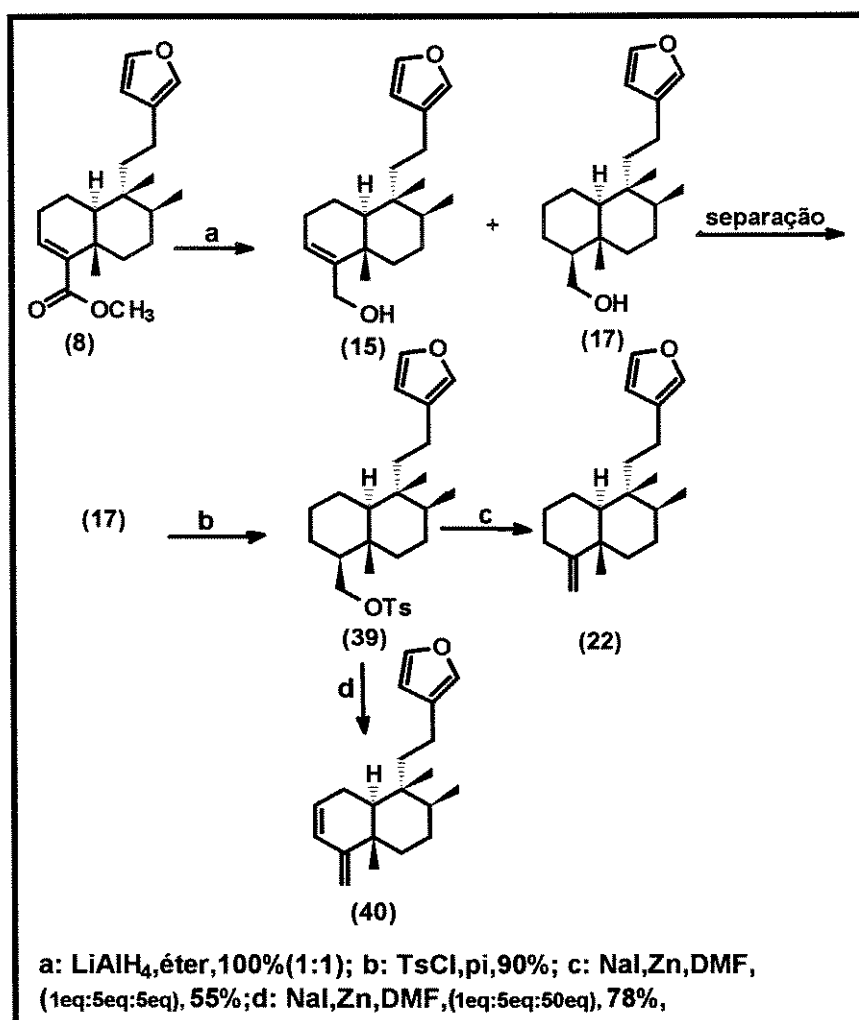
Considerando que o enantiômero do composto **33** poderia ser sintetizado também a partir do hardwickato de metila (**8**), sintetizamos o seu precursor **22**

como descrito no esquema XV, p 31. Como até o presente momento ainda não havíamos conseguido sintetizar o composto **20**, optamos por fazer a reação de redução do hardwickato de metila (**8**) usando um grande excesso de LiAlH_4 (1 : 10), respectivamente, com o objetivo de favorecer a formação do álcool **15**. A redução foi feita em éter anidro à temperatura ambiente e uma mistura equimolecular dos álcoois **15** e **17** foi obtida. A separação do álcool desejado **17** foi efetuada em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo : acetato de etila (09 : 01). O espectro de massa para o composto mostrou o pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ em m/z 304 correspondendo à fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$, além dos fragmentos em m/z 209, 191, 95 e 81 (íon furfurila). A análise elementar obtida para o composto $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ foi 78,88 %C, 10,45 %H e está de acordo com os valores calculados 78,90 %C, 10,59 %H.

O espectro de RMN ^1H para o composto **17** mostrou a presença dos sinais correspondentes as metilas em δ 0,71 (3H, s, **Me-20**), 0,81 (3H, δ , $J = 6,6$ Hz, **Me-17**), 0,83 (3H, s, **Me-19**). Os prótons metilênicos em **C-18** é a parte AB de um sistema **AMX** (δ_{A} 3,84, δ_{B} 3,27, $J_{\text{AB}} = 10,3$, $J_{\text{AX}} = 2,4$ Hz, $J_{\text{BX}} = 8,0$ Hz), onde em 3,27 ppm temos 1H (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 10,3$ Hz) e em 3,84 ppm 1H (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 10,3$ Hz). Os sinais em δ 6,26 (1H, dd, **H-14**), 7,20 (1H, sl, **H-16**) e 7,34 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,57$ Hz, **H-15**) correspondem aos prótons do anel furano. No espectro de RMN ^{13}C (espectro E-25, p.129) observamos a presença de um carbono **CH₂** carbinólico em δ 63,5 (**C-18**) e um **CH** em δ 54,4 (**C-4**), confirmando assim a estrutura do álcool **17**. Os dados de RMN ^{13}C para o restante da molécula estão listados na tabela VIII, p.52 e serão discutidos no capítulo referente ao estudo de carbono-13 para os compostos furânicos.

A reação de tosilação do álcool **17**, ao contrário do que ocorreu com o álcool alílico **15**, ocorreu sem maiores problemas. O álcool **17** foi tratado com cloreto de tosila (TsCl) e trietilamina (TEA) em diclorometano, à temperatura ambiente, por um período de 6 horas. Após manipulação da reação e cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de

hexano : éter etílico (98 : 02), levou a formação do tosilato **39** com 95% de rendimento. O espectro de RMN ^1H do composto **39** mostrou a presença dos sinais δ 0,68 (3H, s, **Me-20**), 0,78 (3H, s, **Me-19**), 0,79 (3H, d, $J = 7,24$ Hz) e 2,46 (3H, s, **Ar-CH₃**), 3,66 (1H, t, $J = 9,15$ Hz), 6,25 (1H, s, H-14_{furano}), 7,19 (1H, s, H-15_{furano}). A presença do grupo tosil foi confirmada pelos sinais em δ 7,34 (3H, 1H_{furano} + 2H_{benzeno}) e 7,78 (2H, d, $J = 7,6$ Hz) que correspondem ao conjunto de hidrogênios do anel benzênico *p*-substituído.



ESQUEMA XV: Rota sintética para obtenção do composto **22**

A eliminação do grupo tosilato do composto **39** com 1,8-diazobiciclo-[5,4,0]-undec-7-eno (DBU), não ocorreu satisfatoriamente e mesmo após um longo período reacional, recuperamos praticamente todo material de partida. Na tentativa de eliminação do tosilato com ^tBuOK/^t-butanol e alumina neutra (ou básica), recuperamos sempre o material de partida. Após várias tentativas e condições de reação quando fizemos o tratamento do tosilato **39** com Zn/Nal em DMF⁴⁷, em refluxo durante 4 horas, foi observado a eliminação do grupo tosilato via eliminação 1,4, levando a formação do composto **40** com 78 % de rendimento^{47b}.

O espectro de RMN ¹H para o composto **40** mostrou a presença dos sinais em δ 0,83 (3H, s, **Me-20**) , 0,85 (3H, d, $J = 6,1$ Hz, **Me-17**), 1,02 (3H, s, **Me-19**), 1,20 -1,96 (8H, m), 2,06-2,36 (4H, m), 4,66 (1H, s, **H-18**), 4,80 (1H, s, **H-18**), 5,78 (1H, dt, $J = 10,8$ Hz, $J = 4,76$ Hz), 6,04 (1H, d, $J = 9,80$ Hz) além dos prótons do anel aromático em δ 6,28 (1H, dd, **H-14**), 7,18 (1H, sl, **H-16**) e 7,33 (1H, dd, $J = 1,82$ Hz). No espectro do RMN ¹³C pudemos constatar a presença, em campo baixo, de cinco sinais correspondentes a =CH: em δ 142,6, 138,3, 111,1 , referentes aos hidrogênios do furano, além dos carbonos em 128,8 e 128,3 ppm que correspondem a **C-2** e **C-3**. Em 107,0 ppm temos um carbono metínico (**CH**) e em 157,1 ppm temos um carbono quaternário (**Co**) que corroboram com a estrutura proposta. O composto **40** obtido foi também objeto de estudo de RMN ¹³C (item 3.3).

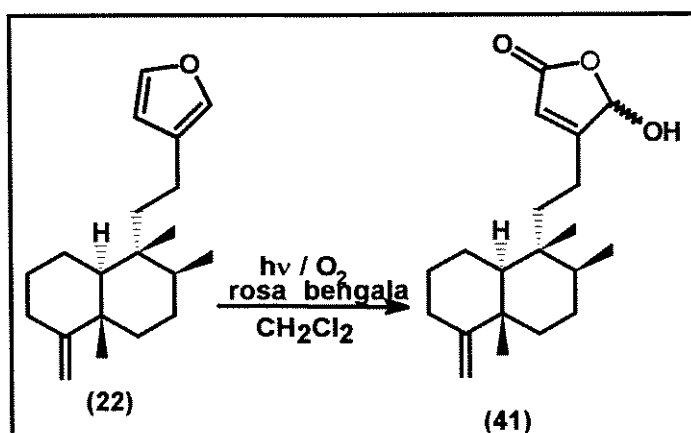
Quando o composto **39** foi tratado com Nal/Zn, à temperatura ambiente, usando uma menor proporção substrato : Nal : Zn (**1** : **6** : **6**), o composto **22** foi finalmente obtido com 55 % de rendimento. Esta reação de eliminação do grupo tosilato não é muito reprodutível e, algumas vezes, o grupo tosilato sofre eliminação redutiva sendo convertido em um grupo metila.

O espectro de RMN ¹H do composto **22** mostrou um sinal correspondente a dois hidrogênios metilênicos terminal em 4,51 ppm. Isto sugere que obtivemos uma estrutura bicíclica do tipo 4(18)-clerodano (estrutura exo-metileno). Os dados de RMN ¹³C confirmaram esta estrutura pelo sinal de um carbono

quaternário (**C-4**) e sinal de um carbono metilênico (**C-18**) respectivamente em 160,6 e 102,5 ppm.

A reação de fotooxigenação do composto **22** para obtenção do derivado hidroxibutenolido **41** correspondente, foi efetuada de maneira análoga à aquela feita para obtenção dos compostos **36**, **37**, **38**. Contudo, devido a pouca quantidade do derivado **22** obtido, pudemos identificar o composto **41** apenas através do espectro de RMN ^1H e não sendo possível caracterizar totalmente o produto.

Os dados de ressonância de RMN C^{13} para os compostos **22**, **39** e **40** serão analisados juntamente com os outros derivados no estudo de RMN ^{13}C no item 3.3.



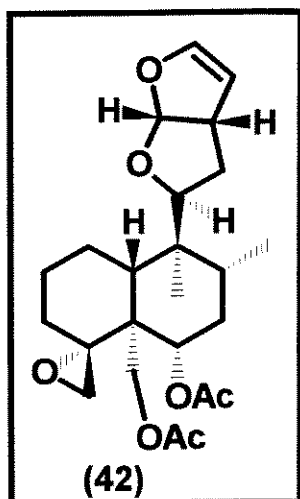
ESQUEMA XVI: Produto da fotooxigenação do composto **22**

Amostras dos compostos **36**, **37** e **38** foram enviadas para ensaios contra tuberculose e outros ensaios de toxicidade para estes compostos estão sendo viabilizados.

3.3. ESTUDO DE RMN ^{13}C DE CLERODANOS FURÂNICOS

Diterpenóides neo-clerodanos tem sido isolados de plantas de várias famílias tais como Compositae (*Baccharis*, *Olearia*, *Conyza*), Euphorbiaceae (*Croton*), Sapindaceae (*Dodonea*) e Verbenaceae (*Clerodendron*, *Caryopteris*) entre outras⁴⁸.

Clerodin (**42**), o primeiro membro da série dos clerodanos, foi isolado a partir do *Clerodendron infortunatum* (Verbenaceae). Suas estruturas e estereoquímica relativas foram estabelecidas como a descrita em **42**⁴⁹. Rogers e colaboradores sugeriram que o nome *neo-clerodano* para todos os clerodanos do tipo $5\alpha,10\beta$ -*trans*-fundidos com Me-20 α -axial e Me-17 α -equatorial, como o clerodin, enquanto que o nome *ent-neoclerodano* foi dado as substâncias cujos centros quirais são opostos ao clerodin (**42**).



Na sua maioria, os clerodanos isolados das fontes naturais mencionadas anteriormente possuem a estereoquímica absoluta mostrada na estrutura **43A**, algumas exceções com configuração oposta em C-8 e C-10 provavelmente surgiram da epimerização produzida por funções apropriadas em C-1 e/ou C-7. Existe também alguma controvérsia com respeito a numeração do esqueleto clerodano, o sistema de numeração mais freqüentemente adotado foi sugerido por McCrindle e

Overton⁵⁰ e está indicado nas estruturas **43A** e **43B**.

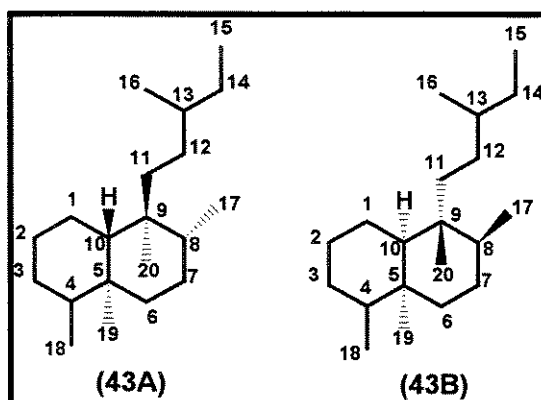


FIGURA VIII

Estruturalmente, os clerodanos podem ainda ser divididos em dois subgrupos, dependendo se o esqueleto bicíclico [4,4,0] decano é *trans* ou *cis* fundido. Muitos dos *trans*-clerodanos exibem a configuração relativa mostrada em **43A**, enquanto que a maioria dos *cis*-clerodanos apresentam configurações em **C-8**, **C-9**, **C-10** que são epiméricas aquelas dos *trans*-clerodanos (ver estrutura **43B**⁵¹).

Durante o desenvolvimento da síntese do desidroambliol-B (**14**) preparamos vários intermediários, derivados clerodânicos, a partir do ácido (+)-hardwickiico (**7**). Procurando na literatura modelos de compostos para fazer a atribuição dos dados de RMN ^{13}C , observamos que existem várias atribuições discrepantes^{40,52-56}. Nos modelos mostrados nas estruturas (**44**→ **49**) da figura IX, estão destacadas (em vermelho), algumas das atribuições que acreditamos estarem equivocadas.

A atribuição correta dos deslocamentos de RMN ^{13}C para os diterpenos clerodanos é freqüentemente uma tarefa difícil, especialmente aquelas referentes aos carbonos metilênicos (**C-2** e **C-7**, **C-6** e **C-11**). Adicionalmente, o uso de experimentos de desacoplamento seletivo de prótons com o objetivo de simplificar a atribuição das ressonâncias dos carbonos metilênicos é bastante complicado, uma vez que todos os prótons metilênicos ressonam aproximadamente na mesma região (1,2 -2,4 ppm). Estes fatos contribuem para

a utilização freqüente do uso, pelo químico, de modelos comparativos e de regras empíricas na elucidação estrutural destes compostos.

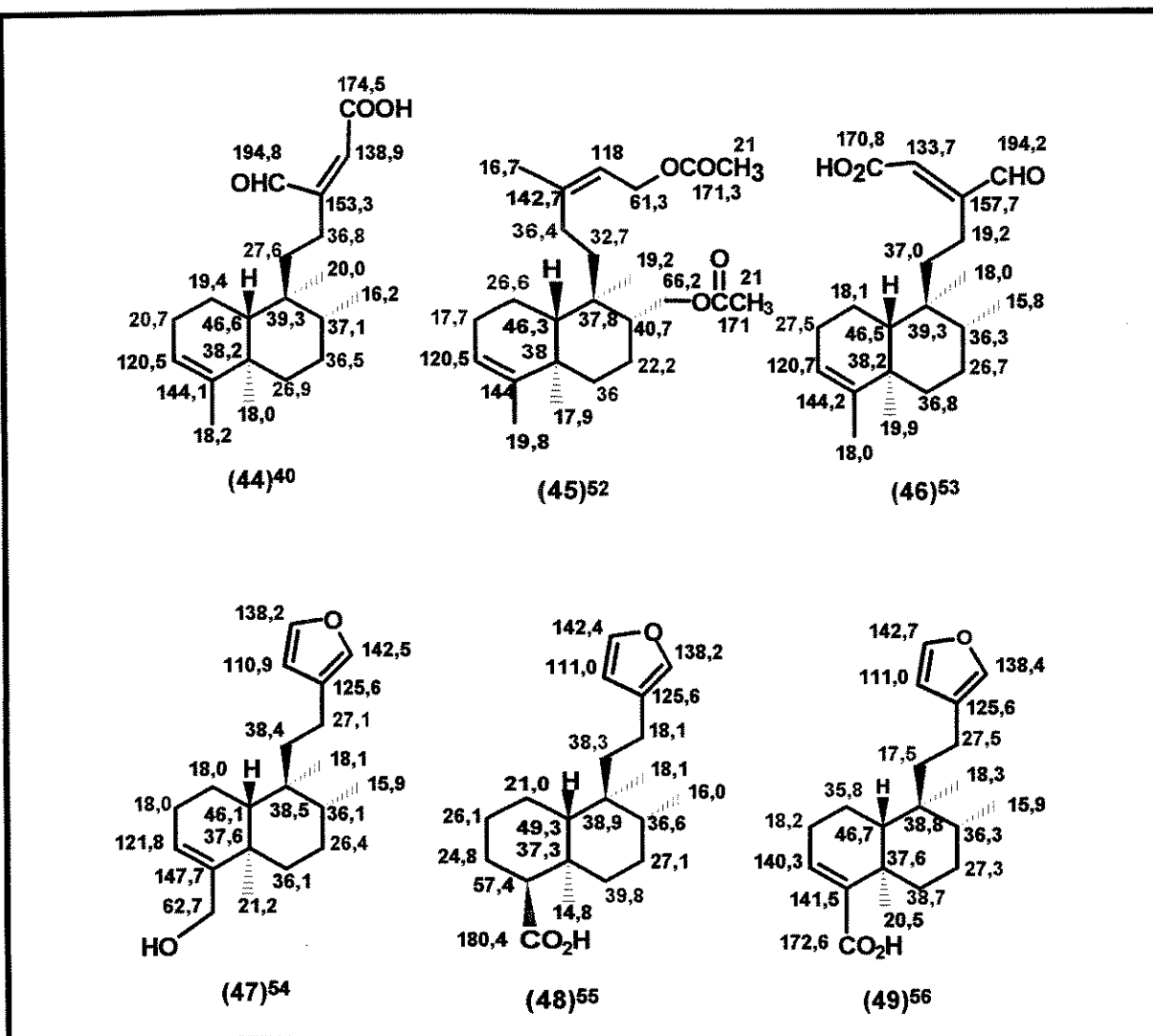


FIGURA IX

Baseado nos dados mostrados nas estruturas anteriores e nos resultados encontrados por nós, resolvemos estender o nosso trabalho com o objetivo de fazer um estudo mais detalhado de RMN ^{13}C de derivados clerodânicos furânicos.

3.3.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos itens anteriores [3.1 e 3.2] descrevemos a preparação de vários derivados clerodânicos a partir do ácido (+)-hardwickiico (**7**), com diferente padrão de substituição no anel **A** do sistema bicíclico: com dupla ligação em **C-3** (tipo **A**); com substituinte em **C-4** na posição equatorial (tipo **B**) e compostos com dupla ligação entre **C-4**(**18**). Além dessas substâncias decidimos preparar outros derivados de modo que tivéssemos o maior número possível de compostos que servissem de modelos. A preparação de derivados com substituinte em **C-4** na posição axial (do tipo **C**) está descrita no item [3.4] e no presente item analisaremos apenas os dados espectroscópicos de carbono-13 para esses compostos.

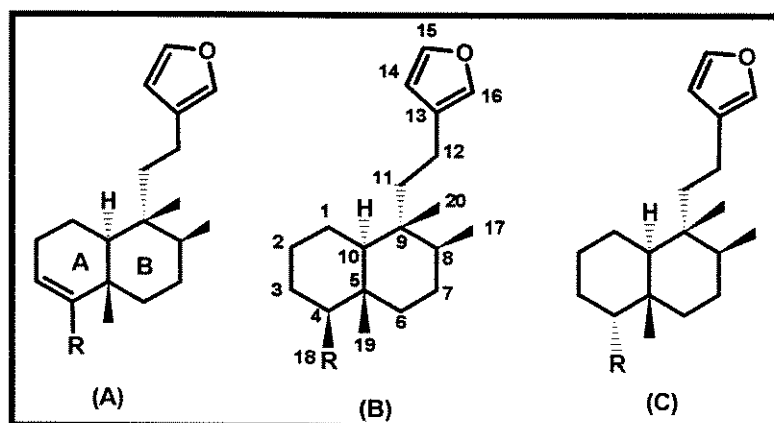
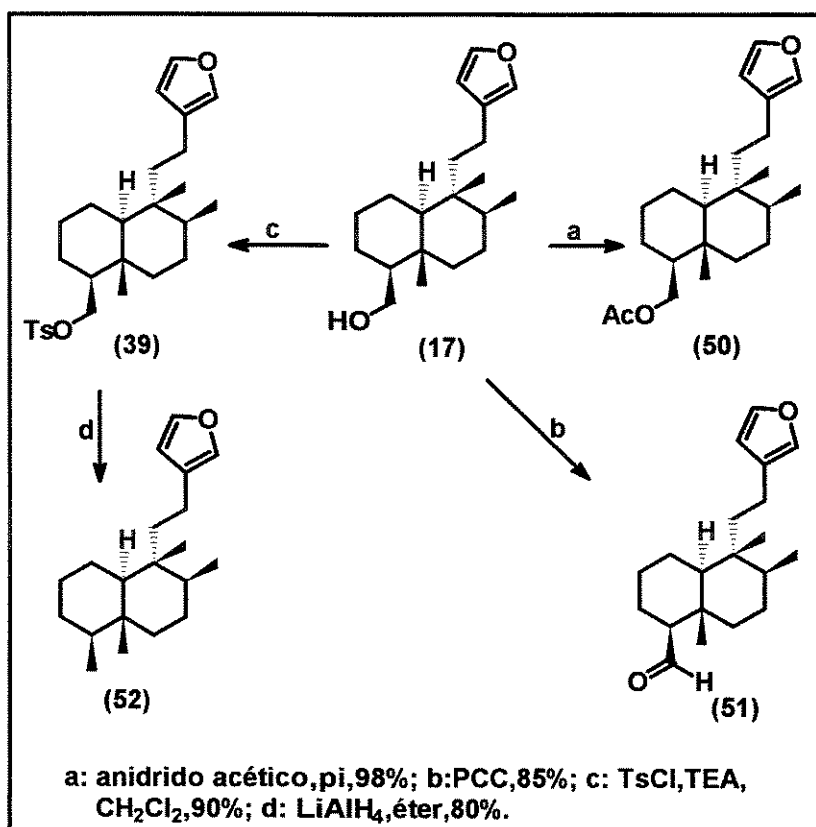


FIGURA X

O composto **50** foi obtido a partir do respectivo álcool **17**, Esquema XVII, pelo tratamento com anidrido acético e piridina, em rendimento quantitativo. O composto **51** por sua vez foi obtido pela oxidação do álcool **17** com PCC em

85% de rendimento. O composto **52** foi obtido pela eliminação redutiva com hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4) do tosilato **39** (ver esquema XVII).



ESQUEMA XVI: Obtenção dos produtos 50, 51 e 52.

Iremos discutir a seguir as atribuições dos sinais de RMN ^{13}C , feitas por nós, para o hardwickato de metila (**8**) e justificar os dados apresentados na tabela VIII, p. 52. Através do experimento de DEPT 90° e 135° identificamos os seguintes tipos de carbono.

TABELA IV: Dados dos espectros de RMN ^{13}C , DEPT 90° e 135° para o hardwickato de metila (8)

Co	CH	CH₂	CH₃
167,9	142,7	38,6	51,1
142,5	138,4	35,9	20,7
125,6	136,8	27,3	18,3
38,8	111,0	27,2	16,0
37,6	46,5	18,2	
	36,3	17,5	

A atribuição dos sinais de carbonos presentes no anel furano é bastante simples, uma vez que poucos sinais estão localizados em campo baixo e estes valores se repetem para quase todos os compostos. Os sinais em δ 142,7 (**CH**); 138,6 (**CH**) ; 125,6 (**Co**) e 111,0 (**CH**) estão presentes em todos os compostos do tipo 3-alkil-furano e foram atribuídos respectivamente aos carbonos **C-15**, **C-16**, **C-13** e **C-14**.

Através do espectro de HETCOR para o hardwickato de metila (8), conseguimos correlacionar os seguinte sinais para os carbonos metínicos **CH**. O sinal em 36,3 ppm foi atribuído ao **C-8** que está correlacionado com o **H-8** que aparece em 1,55 ppm. Este sinal por sua vez está correlacionado com a metila **C-17**, no espectro de próton, que aparece como dubleto em 0,81 ppm (COSY). Consequentemente o sinal em δ 46,5 foi atribuído ao carbono **C-10**. O sinal em 136,8 ppm foi atribuído ao **C-3** pois este está correlacionado com **H-3** que aparece em δ 6,60 como um tripleto.

TABELA V: Dados do espectro de HETCOR para o composto (8) para os metínicos localizados em campo baixo

δ	C-15	C-16	C-3	C-14	C-10	C-8
H	7,34	7,19	6,60	6,25	1,36	1,55
C	142,7	138,4	136,8	111,0	46,5	36,3

Outros sinais que puderam ser facilmente relacionados pelo HETCOR foram aqueles correspondentes as metilas (ver tabela abaixo).

TABELA VI : Dados do espectro de HETCOR para os sinais correspondentes às metilas do hardwickato de metila (8)

δ	O-CH₃	C-19	C-20	C-17
H	3,7; (s)	1,27; (s)	0,76; (s)	0,81; (d)
C	51,1	20,7	18,3	16,0

Podemos correlacionar facilmente os sinais em δ : 51,1 com a **MeO**, 16,0 com a **Me-17**, 20,7 com **Me-19** e 18,3 com **Me-20**. Da tabela VI, podemos perceber que o carbono **C-17** está mais protegido que as demais metilas e o seu deslocamento permanece praticamente inalterado em todos os demais compostos. Comportamento análogo é observado para **C-20**. O sinal em 20,7 ppm foi atribuído ao **C-19** pois este sofre variações significativas em função do tipo de substituinte presente em **C-4**.

As outras atribuições estão relacionadas com os carbonos metilênicos e carbonos quaternários (exceto C-sp²) localizados em campo alto.

TABELA VII: Dados de (δ) do espectro de HETCOR para os carbonos metilênicos do hardwickato de metila (8)

δ	C-9	C-11	C-5	C-6	C-7	C-2	C-12	C-1
H	-	1,60	-	1,7; 2,1-2,3	1,43	2,1-2,3	2,1-2,3	1,4-1,7
C	38,8	38,6	37,6	35,9	27,3	27,2	18,2	17,5

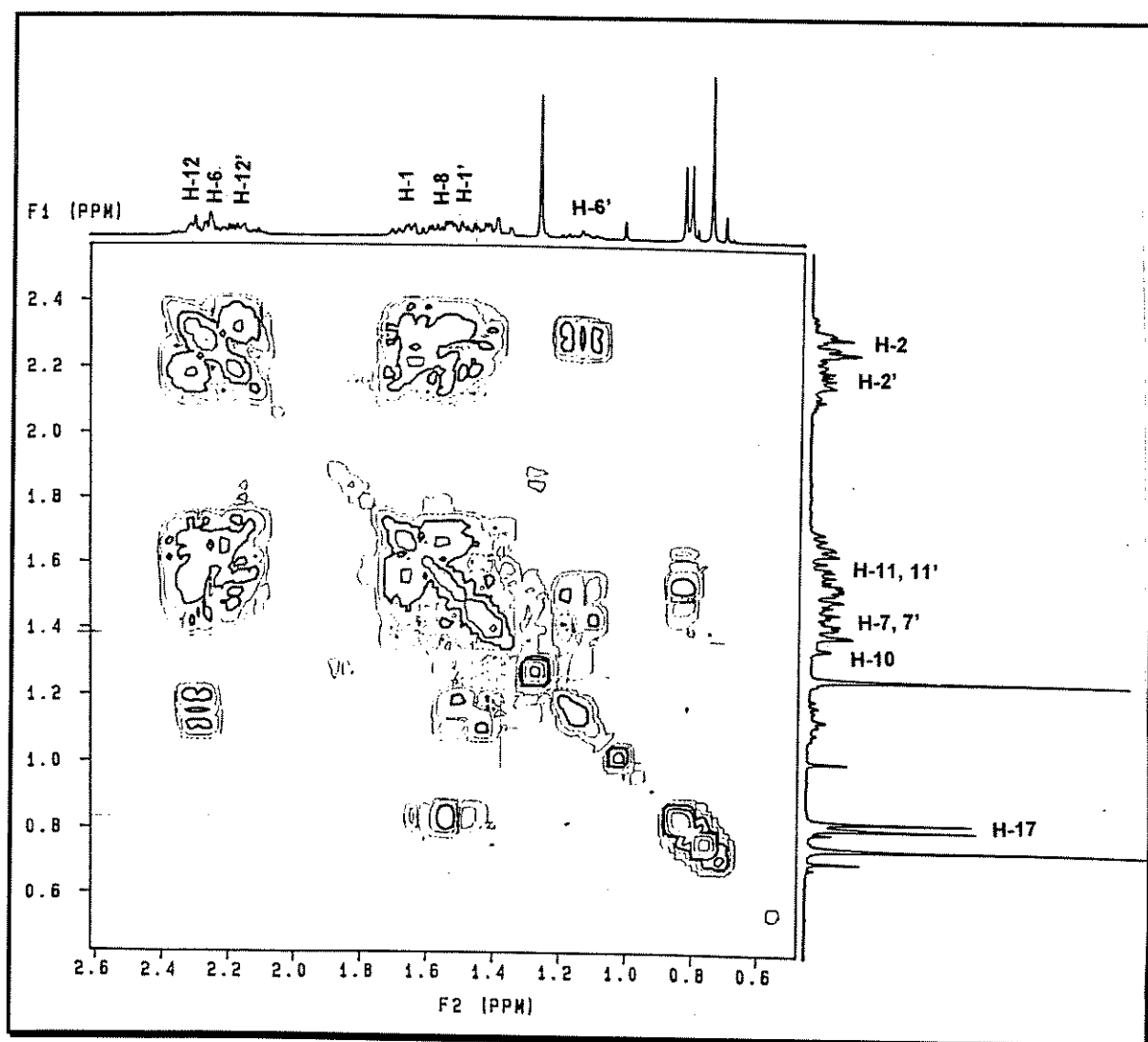


FIGURA XI : Espectro de COSY do hardwickato de metila (8)

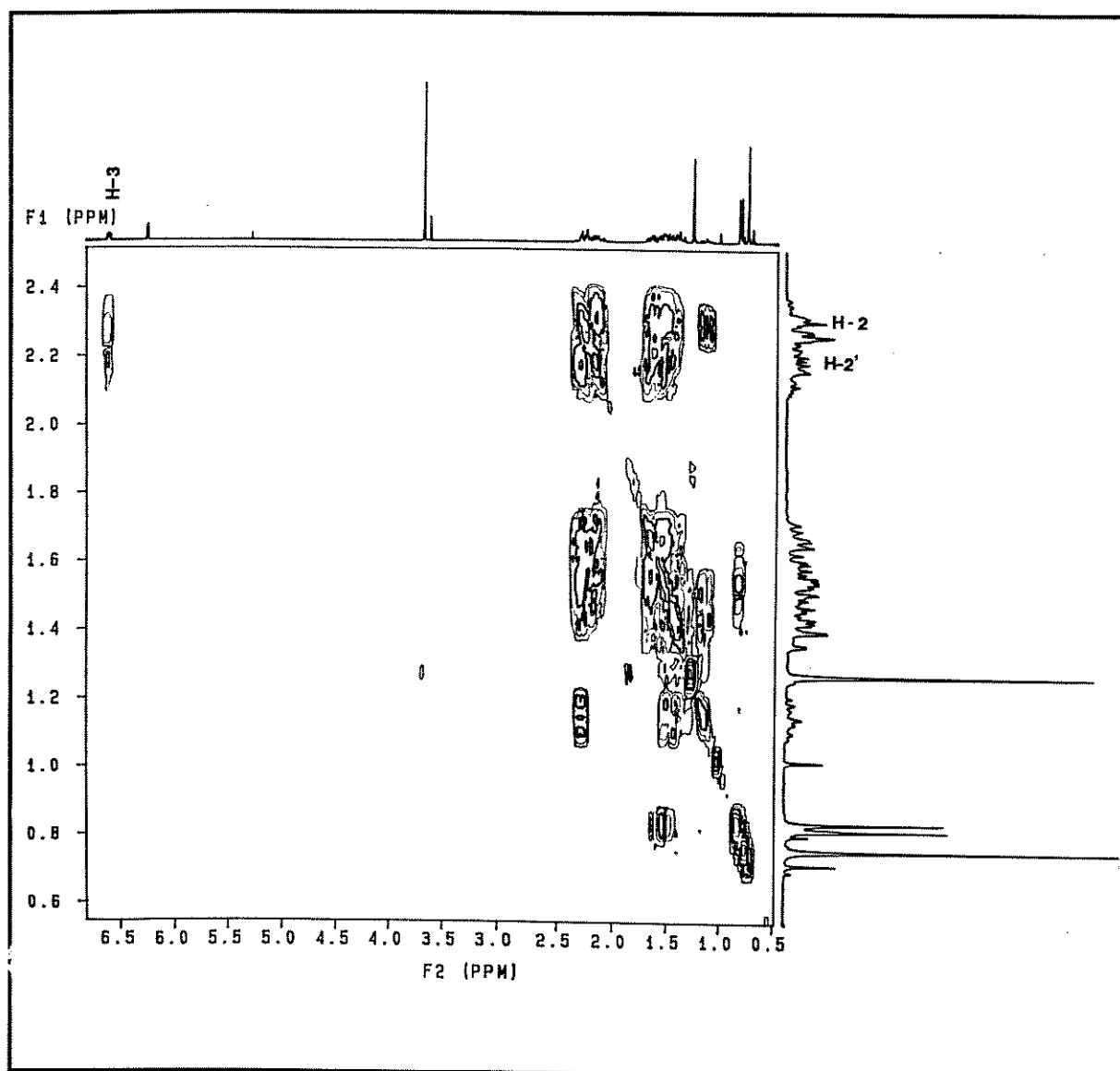


FIGURA XII : Espectro de COSY do hardwickato de metila (8)

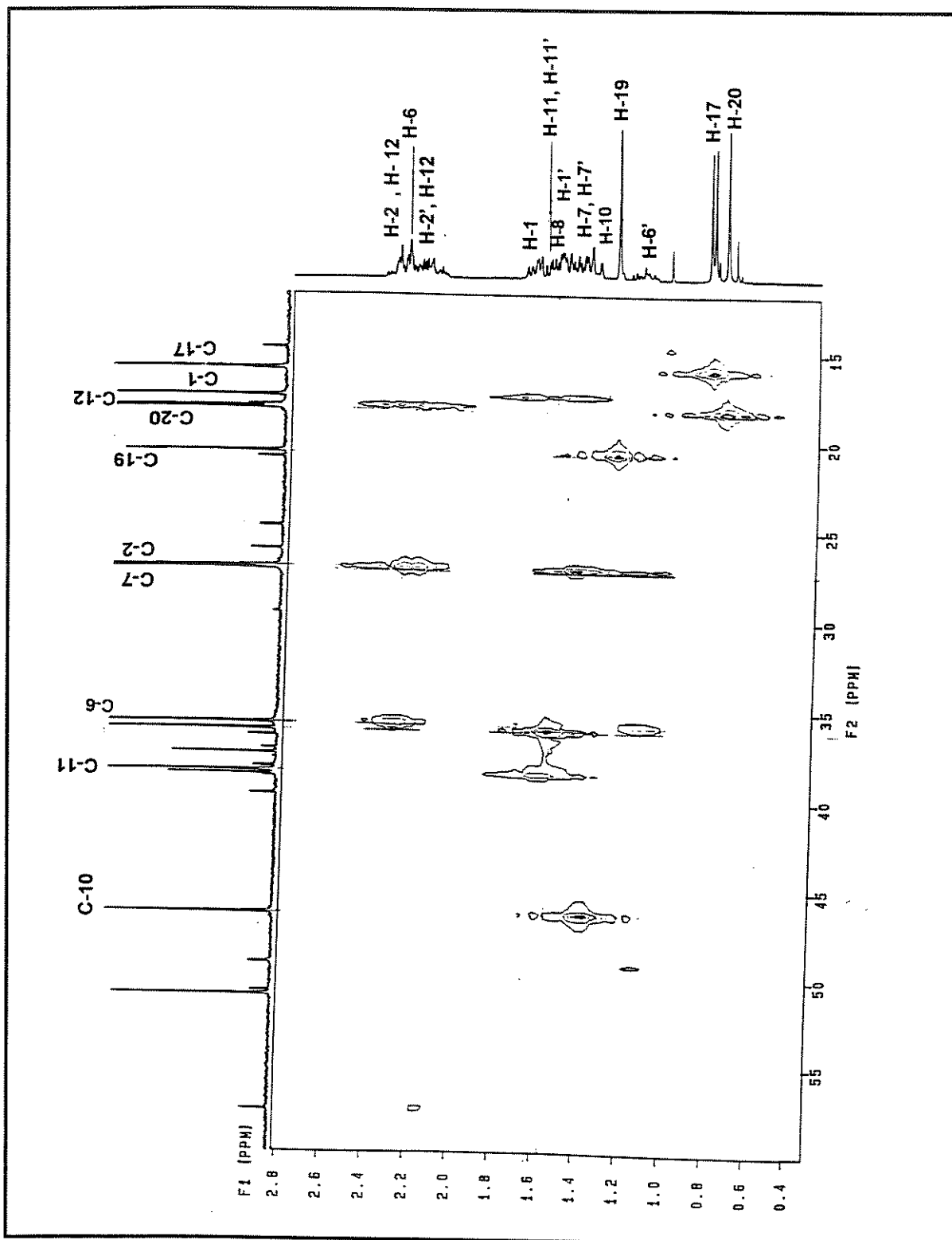


FIGURA XIII : Espectro de HETCOR do hardwickato de metila (8)

Inicialmente vamos analisar os carbonos quaternários, o sinal em 38,8 ppm foi atribuído a **C-9** e o valor em 37,6 ppm foi atribuído a **C-5**. Esta atribuição se deve ao fato da presença de um sinal, correspondente a um carbono quaternário, em aproximadamente 38,8 ppm, em todos os compostos sintetizados por nós. O outro carbono quaternário localizado em campo alto sofre pequenas variações em função do substituinte em **C-4** (ver tabela VIII, p.52).

Através do espectro de COSY podemos verificar a correlação que existe entre o **H-3** (6,60 ppm) e os dois hidrogênios **H-2** na região de 2,1- 2,3 ppm. Estes dois hidrogênios por sua vez estão correlacionados com o carbono que aparece em 27,2 ppm (HETCOR). Portanto atribuímos este sinal de carbono ao **C-2**. Na realidade os sinais que aparecem na região entre 1,0-2,3 ppm no espectro de COSY são bastante complexos. Existem dois outros carbonos que estão correlacionados com os sinais de hidrogênios na região de 2,1-2,3 ppm (figura do HETCOR). O sinal em 18,2 ppm foi atribuído ao **C-12** pois os hidrogênios (**H-12**) correlacionados sendo alílicos seriam normalmente os mais desprotegidos. O outro carbono que possui correlação com o hidrogênio nesta região de 2,1-2,3 ppm é o que aparece em 35,9 ppm. Este está também correlacionado com o sinal do hidrogênio em δ 1,7 e foi, portanto, atribuído ao **C-6**.

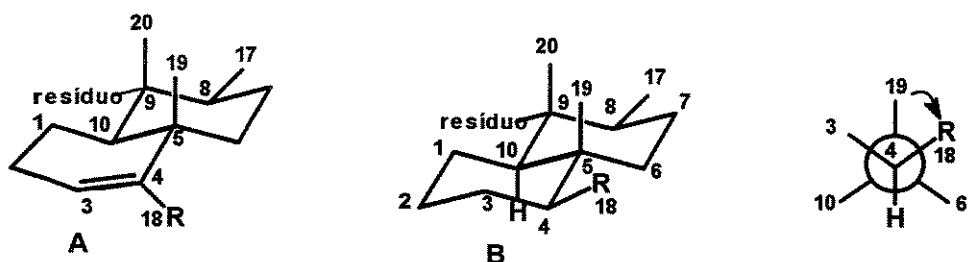
O sinal em 27,3 ppm foi atribuído ao **C-7** que está correlacionado com o hidrogênio **H-7** em ~1,43 ppm. No espectro de COSY podemos verificar que este sinal está correlacionado também com **H-8** (1,55 ppm) e **H-6** e **H-6'** (em 1,7 e 2,1-2,3 ppm). O sinal em 38,7 ppm foi atribuído ao **C-11** que está correlacionado com o hidrogênio em 1,58 ppm. No espectro de COSY podemos ver este sinal está correlacionado com **H-12** e **H-12'** (2,1-2,3 ppm). Finalmente o sinal em 17,5 ppm foi atribuído ao **C-1**. No espectro de HETCOR podemos observar que este está correlacionado com o sinal de hidrogênio na região de 1,4-1,8 ppm e que este, por sua vez, está correlacionado (COSY) com os sinais dos hidrogênios (1,38 ppm) e **H-2** e **H-2'**.

Analisando a tabela VIII, P 52, podemos observar que quando comparamos os deslocamentos químicos, para a porção decalina, entre os compostos do tipo **A** e **B**, podemos observar claramente o efeito da dupla ligação nos sinais dos carbonos metilênicos (**C-1**, **C-2**) e no carbono metínico (**C-10**). A incorporação de uma dupla ligação em Δ^3 no anel **A**, resulta na proteção dos carbonos metilênicos homoalílicos, (efeito endocíclico homoalílico observado em **C-1** e **C-10**) aproximadamente de 3,3 ppm em todos os compostos do tipo **A**. Para o carbono metilênico alílico em **C-2**, podemos observar apenas uma pequena desproteção (para os compostos do tipo **A** em relação ao tipo **B**) já que este efeito de desproteção não é observado quando se trata de um carbono alílico quaternário (**C-5**).

A mudança de uma ligação olefinica endocíclica (Δ^3) para a posição exocíclica ($\Delta^{4(18)}$) introduz uma considerável modificação na conformação do anel **A** causando mudanças nos deslocamentos dos carbonos da decalina. O efeito de proteção no carbono homoalílico observado para todos os composto do tipo **A** já não é tão evidente nos carbonos **C-2** e **C-10** no composto **22**. Comparando **22** e **52** (onde **C-2** e **C-10** ficam na forma transóide enquanto que o carbono **C-6** fica na forma cisóide) se observa uma proteção da ordem de 1,9 ppm para o **C-6**. Para os carbonos alílicos **C-3** e **C-5** do composto **22**, podemos observar o efeito de desproteção esperado em relação aos mesmos carbonos do composto **52** da ordem de 2,5 ppm.

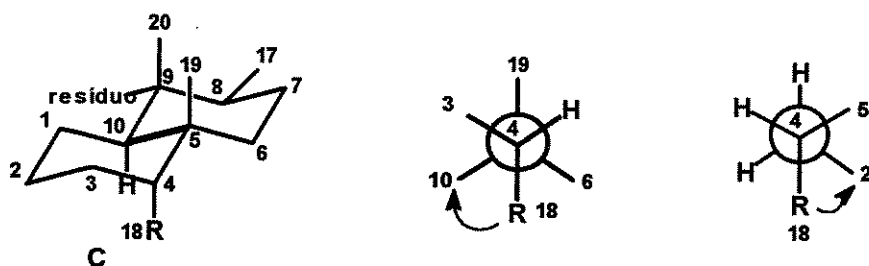
A orientação do substituinte no anel **A** em **C-4**, afeta sensivelmente o deslocamento químico dos carbonos na porção decalina. O efeito de proteção e desproteção sobre os carbonos (α , β , γ e δ), particularmente o efeito gama (γ), foram observados. Isto é o que iremos discutir a seguir.

O efeito gama (γ) pode ser interpretado como um efeito estérico e, neste caso, a maioria dos carbonos (metila e/ou metileno) que experimentam uma interação γ -gauche são protegidos (para campo mais alto) quando comparados com os casos correspondentes, sem tais interações.



Analisando os modelos acima para a porção decalina, podemos observar efeito γ -gauche na metila **C-19** que se encontra mais protegida em todos os compostos do tipo **B** (substituinte em **C-4** na posição equatorial). Através da projeção de Newman esta interação pode ser perfeitamente mostrada.

Quando comparamos os compostos do tipo **B** com os compostos do tipo **C** podemos observar a proteção devido ao efeito γ -gauche nos carbonos **C-2**, **C-10**, **C-6** em todos os compostos nos quais o substituinte em **C-4** se encontra na posição axial. Isto pode ser claramente mostrado para o **C-10**, no qual o efeito de proteção é mais pronunciado, através da projeção de Newman mostrada abaixo. De maneira contrária, a **Me-19** se encontra mais desprotegida nos compostos do tipo **C** justamente devido a ausência do efeito γ -gauche entre o substituinte e **Me-19**.



As atribuições para os carbonos metilênicos foram feitas com base nos resultados obtidos nos respectivos espectros de RMN ^{13}C e também por comparação com os dados de deslocamento químico, para estruturas relacionadas, descritos na literatura [ver estruturas **53**⁵⁷, **54**⁵⁸, fig. XIV, p. 47].

Como podemos ver por estes dois modelos, em particular, o carbono-2 aparece mais protegido (25,8 ppm) para o composto **53** que o carbono metilênico C-7 (27,1 ppm) para o composto **54**. De fato se observamos os deslocamentos químicos dos carbonos metilenos C-2 e C-7 do éster hardwickato de metila (**8**) podemos notar que os mesmos são muito próximos.

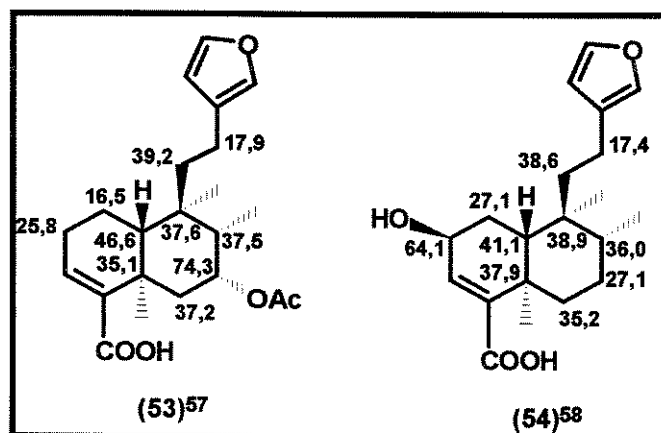


FIGURA XIV

A diferença de deslocamento químico entre estes dois carbonos metilenos (C-2 e C-7) são melhores observadas para no composto **24**. Para comprovar a atribuição feita acima foi feito o espectro de HETCOR para o composto **24**. Neste espectro podemos ver claramente a correlação que existe entre o deslocamento químico do carbono em 26,7 ppm com o hidrogênios alílicos de C-2 em $\delta \sim 2,0$ ppm. Desta forma este sinal foi atribuído ao C-2 e o carbono metileno em 27,4 ppm correlacionado com o H-7 em $\sim 1,43$ ppm. (C-7).

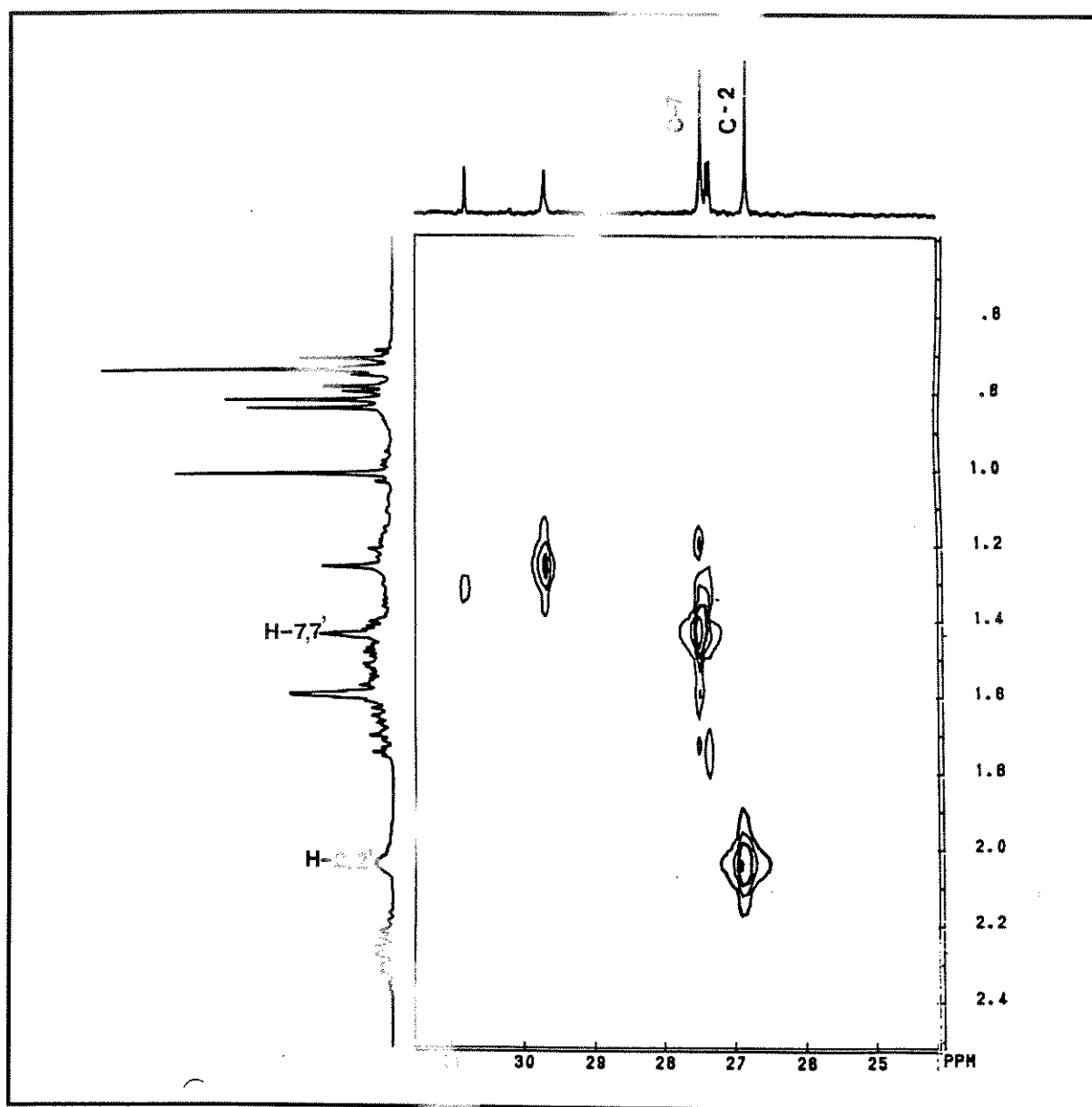


FIGURA XV : Espectro de HETCOR do composto 24

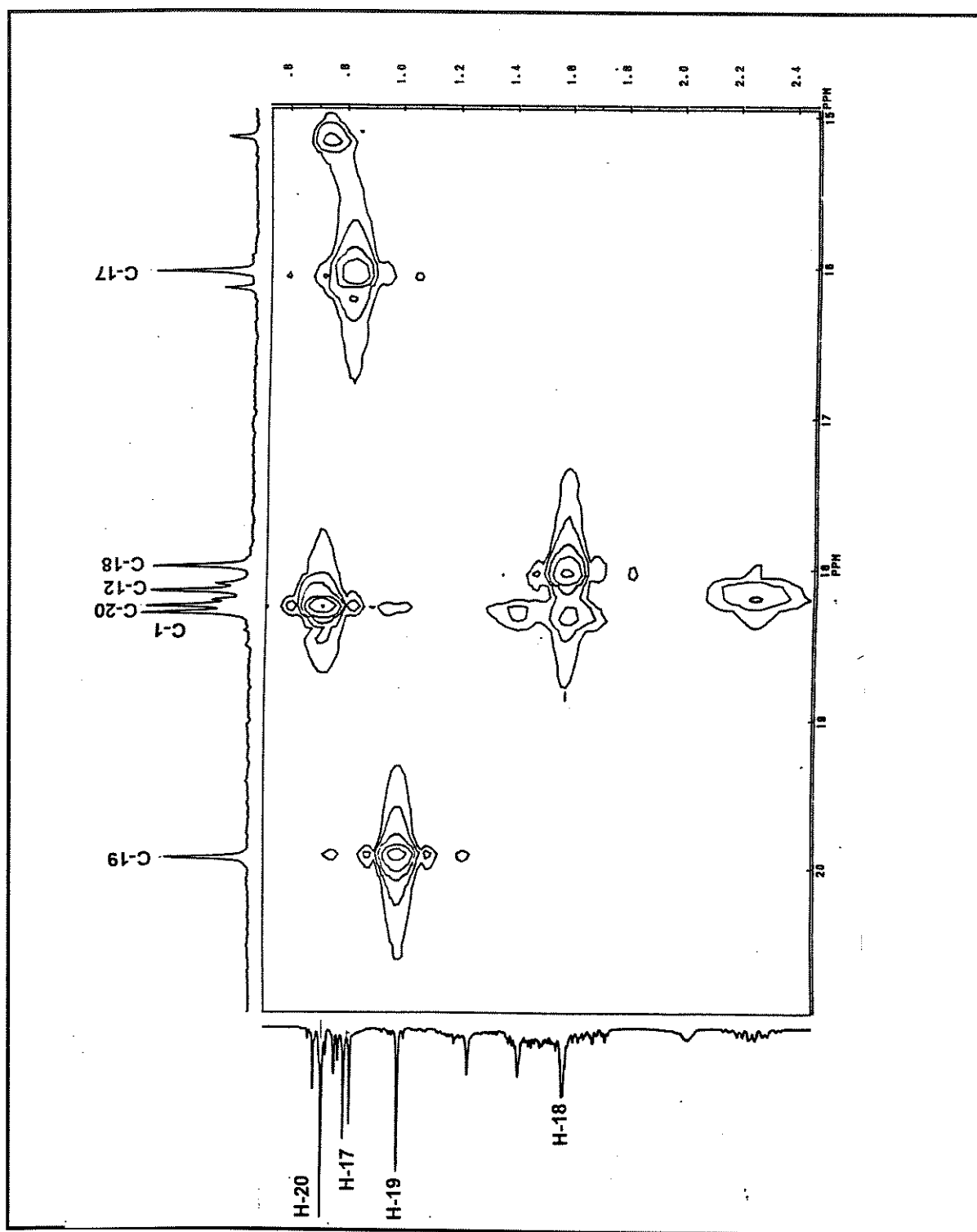


FIGURA XVI : Espectro de HETCOR do composto 24.

De um modo geral, a análise dos dados dos espectros de RMN ^{13}C desacoplados e dos espectros de DEPT 90° e 135° , através dos quais as

multiplicidades dos carbonos foram determinadas, juntamente com os diferentes derivados preparados por nós, permitiu fazer a atribuição dos dados de carbono para os vários compostos. Experimentos de RMN 2D também foram efetuados para os compostos **20**, **24**, **52**, **57**. Através do espectro de deslocamento correlacionado ^{13}C - ^1H (**HETCOR**) feitos para os compostos **8**, **20**, **23** estabelecemos os deslocamentos dos carbonos metilênicos **C-2**, **C-7**, **C-6**, e **C-11**. Experimento de NOE (*Nuclear Overhauser Effect*) foi feito somente para o composto **57**. Os experimentos de COSY (Próton-Próton Correlation Spectroscopy) foram feitos para os derivados **8**, **20**, **57** de maneira que pudéssemos fazer atribuições dos sinais de prótons que foram utilizados para analisar os espectros de HETCOR, confirmando as nossas atribuições dos dados de RMN ^{13}C .

Para facilitar a visualização das atribuições feitas por nós, listamos os deslocamentos na tabela VIII de acordo com a numeração do esqueleto clerodano adotada por McCrindle e Overton, como indicada nas estruturas **43A** e **43B**.

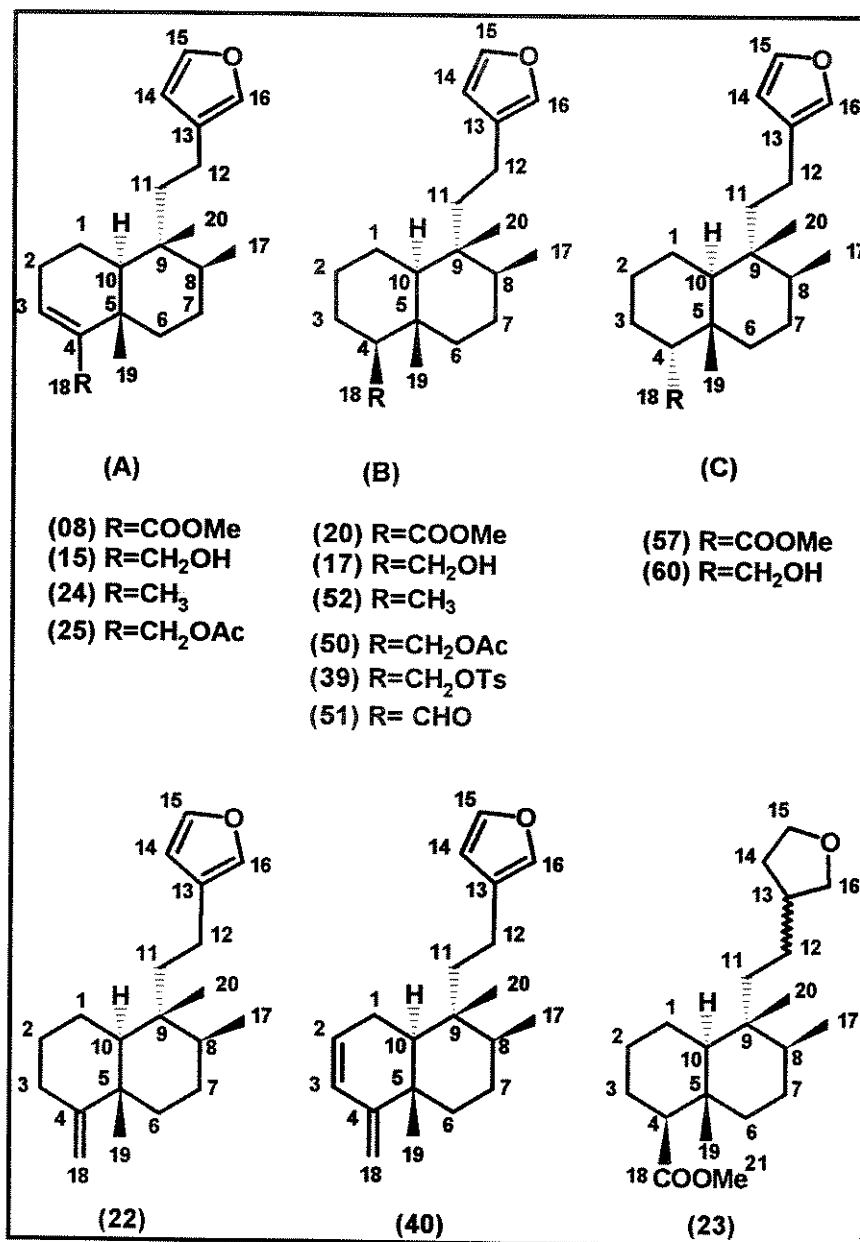


FIGURA XVII

TABELA VIII: Dados de RMN ¹³C de derivados clerodanos

	8	15	24	25	20	17	52	50	29	51	57	60	22	40	23
C-1	17,5	18,0	18,0	18,2	21,0	21,5	21,5	21,4	21,3	21,1	21,0	21,5	21,8	23,6	21,5
C-2	27,2	26,6	26,7	26,7	26,2	25,4	27,4	25,7	26,5	26,0	22,6	22,4	28,7	128,3	25,0
C-3	136,8	122,3	120,2	126,2	24,9	26,9	30,8	26,7	25,3	21,9	24,3	23,6	33,1	128,8	26,5
C-4	142,5	148,2	143,7	142,9	57,6	54,4	46,1	50,5	50,6	64,0	53,9	51,3	160,6	157,1	57,6
C-5	37,6	37,5	37,9	37,9	37,3	37,0	37,2	36,9	36,9	39,0	36,7	36,9	40,1	37,7	37,4
C-6	35,9	36,4	36,6	36,2	38,5	39,5	39,3	39,3	39,2	38,5	38,3	37,0	37,4	37,2	37,1
C-7	27,3	27,3	27,4	27,2	27,1	27,3	27,4	27,3	27,1	26,9	27,2	27,3	27,4	27,3	27,2
C-8	36,3	37,9	36,2	36,3	36,6	36,5	36,6	36,5	36,3	36,6	36,5	37,0	36,7	36,7	36,6
C-9	38,8	38,8	38,4	38,8	38,9	38,9	38,5	38,8	38,8	38,1	38,6	38,8	38,8	38,9	38,8
C-10	46,5	46,4	46,1	46,3	49,3	49,7	49,8	49,6	49,6	49,4	39,9	42,2	48,7	43,5	49,3
C-11	38,6	38,6	38,5	38,6	38,9	38,5	38,8	38,5	38,4	39,9	38,3	38,2	38,4	38,2	39,9
C-12	18,2	18,2	18,2	18,2	18,1	18,1	18,1	18,1	18,0	18,1	18,2	18,2	18,1	18,0	26,2
C-13	125,6	125,9	125,2	125,9	125,6	125,9	125,9	125,9	125,8	125,8	125,9	125,7	125,7	125,6	40,1
C-14	111,0	111,2	110,7	111,2	111,0	111,2	111,1	111,2	111,2	111,2	111,1	111,0	111,0	111,0	32,8
C-15	142,7	142,9	142,3	142,9	142,7	142,9	142,6	142,9	142,9	143,0	142,5	142,7	142,6	142,6	68,1
C-16	138,4	138,6	138,0	138,6	138,4	138,6	138,4	138,6	138,6	138,7	138,5	138,4	138,4	138,3	73,8
C-17	16,0	16,0	16,1	16,2	16,0	16,1	16,2	16,1	16,0	16,0	16,0	16,0	16,6	15,9	16,0
C-18	167,9	63,1	17,9	65,1	175,0	63,6	13,2	65,8	72,1	206,7	175,8	62,1	102,5	107,0	175,3
C-19	20,7	18,2	19,8	21,3	14,8	15,2	15,2	15,0	15,0	16,3	21,6	23,0	20,9	22,0	14,8
C-20	18,3	18,3	18,0	18,1	18,1	18,1	18,2	18,2	18,1	18,1	18,1	18,2	18,1	18,1	18,2
C-21	51,1 ^{Me}			171,3 ^{C=O}	50,93 ^{Me}			171,7 ^{C=O}	144,8 ^l		50,8 ^{Me}				51,0 ^{Me}
C-22				21,2 ^{Me}				21,1 ^{Me}	130,0 ^o						
C-23									128,1 ^m						
C-24									133,5 ^p						
C-25									21,7 ^{Me}						

3.4. REVISÃO DA ESTRUTURA DO ÁCIDO CROLECHINICO (55)

O ácido crolechínico é um diterpeno *trans*-clerodano saturado na posição Δ^3 e foi isolado a partir da *Croton Lechleri*⁵⁵, usada na medicina popular na América do Sul. A estrutura deste ácido foi determinada como sendo a descrita em **55** baseada nas análises dos dados de RMN ^1H e ^{13}C , incluindo experimentos de COSY e NOE, e também por comparação com os dados espectroscópicos do crolechínol (**56**), isolado da mesma planta.

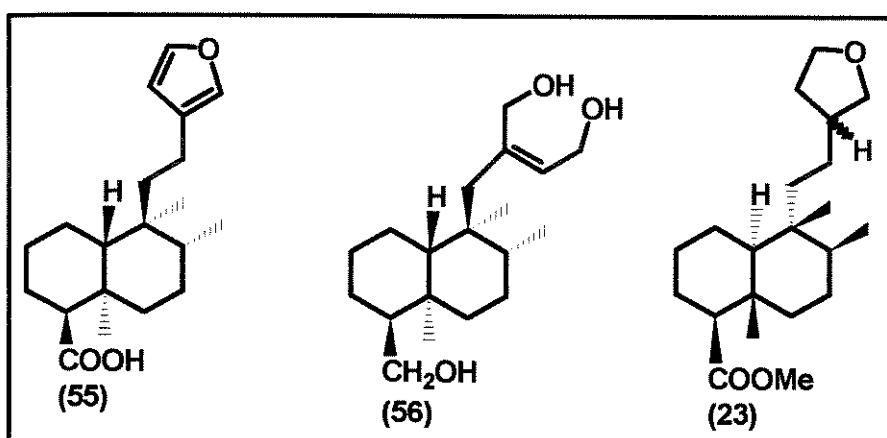


FIGURA XVIII

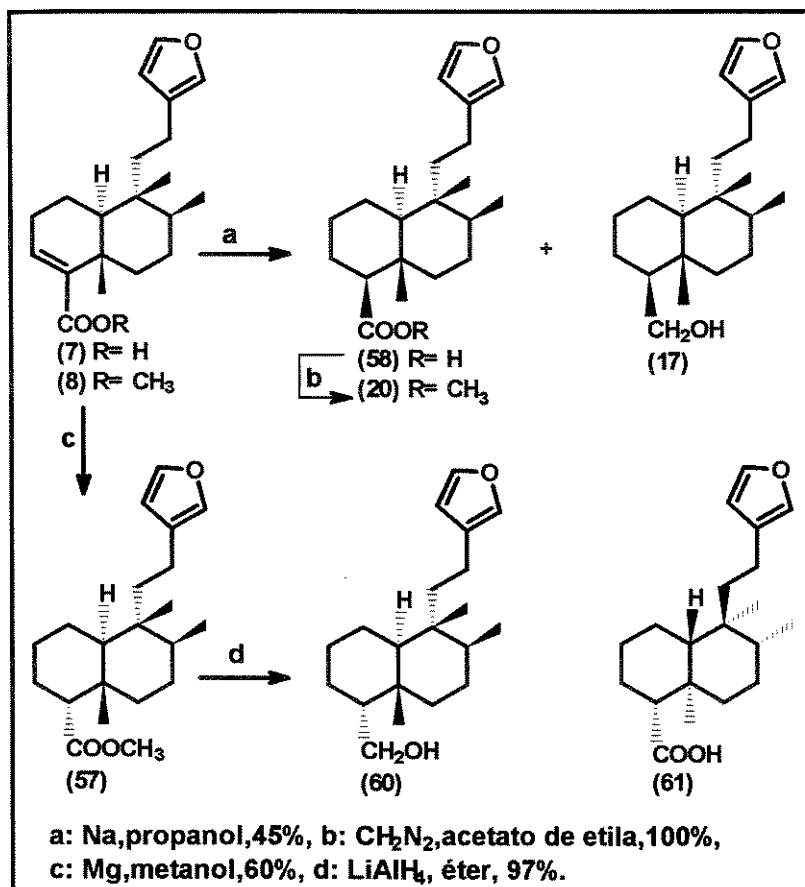
Analisando, no entanto, os dados de RMN ^{13}C do composto **23** obtido por nós como uma mistura epimérica em **C-13**, por hidrogenação do hardwickato de metila (**8**) com H_2 / Pd / C em metanol à temperatura ambiente, e comparando os seus dados com o do composto **55**, observamos que ambos apresentam deslocamentos químicos muito próximos inclusive para os carbonos **C-2**, **C-10** e **C-19** [26,2, 49,5 e 14,8 ppm para **23** e 26,1; 49,3 e 14,8 ppm para o composto **55**, respectivamente]. Não observamos assim, um efeito esperado de proteção γ -gauche nos carbonos **C-2**, **C-10** de **55** em relação ao composto **23** devido a

interação com o grupo carboxílico axial em **C-4** e a desproteção em **C-19** do ácido **55** em relação ao éster **23** devido a eliminação da interação γ -gauche.

Devido ao surgimento da dúvida com relação a estereoquímica em **C-4**, nos propusemos, então, a preparar os enantiômeros do produto natural, o éster metílico **20** e seu epímero **57** a partir do hardwickato de metila (**8**) para confirmarmos a estereoquímica do **C-4**.

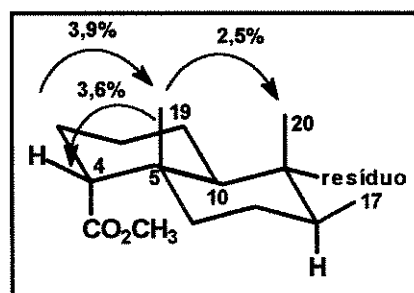
3.4.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Várias tentativas para a redução seletiva da olefina α,β -insaturada já haviam sido feitas, sem sucesso, usando métodos descritos na literatura tais como Zn/NiCl_2 ²³, $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ ²⁴, $\text{HCO}_2\text{NH}_4/\text{Pd/C}$ ²⁵, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ e $\text{H}_2/\text{Pd/C/BaSO}_4$ (ver item 3.1). No entanto, a redução do composto **8** com sódio em n-propanol forneceu com sucesso o produto **17** em 50% de rendimento juntamente com o ácido **58** que foi esterificado com diazometano para fornecer o éster **20** com 45% de rendimento. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto **20** mostraram-se idênticos àqueles reportado para o produto natural⁵⁵. A redução de hardwickato de metila (**8**) com magnésio em metanol, de acordo com o procedimento descrito por Hudlick⁵⁹, forneceu por sua vez o composto **57** com o grupo carbometoxila em **C-4** com orientação axial, com 60 % de rendimento. Os dados de RMN ^{13}C do composto **57** mostraram, como esperado, maior proteção para **C-2** (22,6 ppm, $\Delta\delta = -3,5$) e para **C-10** (39,9 ppm, $\Delta\delta = -9,4$) devido ao efeito γ -gauche, que àqueles registrado para o éster **20**, e desproteção para **C-19** (21,6 ppm, $\Delta\delta = 6,8$).



ESQUEMA XVII : Obtenção do ácido crolechínico

A orientação axial do grupo carbometoxila em **C-4** do composto **57** foi confirmada também por experimento de NOE. Por irradiação do **H-4** (em 2,22 ppm) observamos um aumento de intensidade do sinal em (3,9%) para o grupo metila **C-19** (em 1,04 ppm). Irradiando agora o grupo metila **C-19**, observamos um aumento no sinal de (3,6%) para **H-4** e 2,5% para o grupo metila **C-20** (em 0,69 ppm). Concluímos desta forma que a estrutura do produto natural deve ser representada como descrito na estrutura **61**. Para confirmar a nossa proposição, o composto **57** foi reduzido de com hidreto de alumínio e lítio para fornecer o álcool **60** em 97% de



rendimento. Uma comparação entre os deslocamentos químicos obtidos para **C-2** (22,4), **C-10** (42,2 ppm) e **C-19** (23,0 ppm) do composto **60** e **C-2** (26,9 ppm), **C-10** (49,7 ppm) e **C-19** (15,1 ppm) do composto **17** com aqueles reportados por Phillipson⁵⁵, para os mesmos carbonos, no crolechínol (**56**) [(27,2 ppm para **C-2**; 49,6 ppm para **C-10** e 15,0 ppm para **C-19**)], levou nos a concluir que a orientação do grupo hidroximetileno em **C-4** do crolechínol (**56**) também deve ser equatorial.

4. ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO CARIDIENO (5)

4.1. INTRODUÇÃO

Os sesquiterpenos (C_{15}) compõem mais de 200 diferentes esqueletos carbônicos isolados a partir de animais marinhos e terrestres, assim como de fungos e outros microrganismos. Compõem de um modo geral, os principais constituintes de óleos essenciais e alguns deles são de considerável valor econômico nas indústrias de perfumaria e flavorizantes, assim como em algumas aplicações farmacêuticas⁶¹.

Os nudibrânquios são as principais fontes de sesquiterpenóides possuindo esqueletos drimanos e também de outros sesquiterpenos de raro esqueleto carbônico. A maioria destes compostos atuam como dissuasor alimentar em peixes, isto é, são substâncias de defesa química de animais isentos de proteção física (concha). Do extrato do nudibrânquio *Acanthodoris nanaimoenses*⁶² que mostrou também atividade antibacteriana e antifungo, foram isolados três sesquiterpenóides raros: nanaimoal (**4**) como constituinte majoritário, juntamente com acanthodoral (**62**) e isoacanthodoral (**63**). Recentemente Graziani e Andersen publicaram⁶³ um estudo da biossíntese destes compostos.

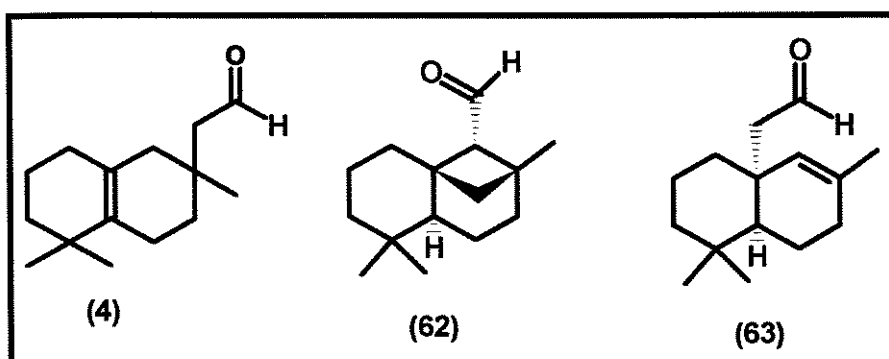


FIGURA XIX

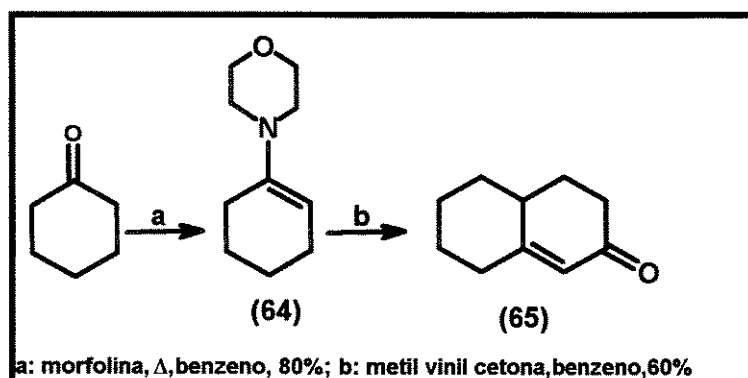
Em continuação ao trabalho que vinha sendo desenvolvido pelo grupo¹⁶, o nosso projeto inicial tinha como um dos objetivos a síntese do nanaimoal enantiomericamente puro contendo esqueleto bicíclico $\Delta^{5(10)}$ -octalina, a fim de estabelecermos a configuração absoluta do produto natural. Entretanto, durante o desenvolvimento do nosso projeto de tese, foi publicado na literatura a síntese do (+/-)-nanaimoal⁶⁴ em uma seqüência bastante semelhante à aquela visualizada por nós e também um segundo trabalho⁶⁵ no qual a configuração absoluta para este composto foi atribuída. Estes fatos, juntamente com o pouco tempo disponível para a conclusão do nosso trabalho, fizeram com que modificássemos parte do projeto e, como alternativa, passamos à síntese do caridieno, um sesquiterpeno de esqueleto raro possuindo também o esqueleto bicíclico $\Delta^{5(10)}$ -ocatalina¹¹.

O caridieno é um hidrocarboneto isolado, pela primeira vez, por Rivero e colaboradores como constituinte majoritário no extrato hexânico da gorgoniana *Pseudoterogorgia americana*¹¹, que cresce na costa de Havana, Cuba. A sua estrutura (**5**) foi determinada através de estudos detalhados de dados espectroscópicos de IV, RMN ¹H e ¹³C e também por massa, onde mostrou, intenso íon molecular (67%) em m/z 204 cuja fórmula molecular corresponde a C₁₅H₂₄.

Antes de iniciarmos a nossa síntese do caridieno, procuramos saber na literatura, os vários métodos descritos para a construção (síntese) do anel bicíclico. Encontramos várias estratégias, descritas na literatura^{8,66} para a síntese de terpenos bicíclicos que podem ser classificadas basicamente em quatro grupos distintos:

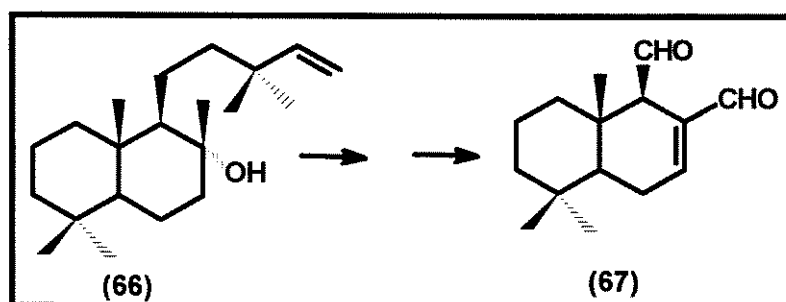
a) Métodos de anelação: metodologias reconhecidas pela formação de duas ligações carbono-carbono envolvendo processos reacionais similares. Estes podem ser simultâneos, consecutivos ou separados por somente poucas etapas para a ciclização, por exemplo anelação de Robinson. Dentre esses

podemos destacar a adição de Michael (esquema XIX) da enamina **64** reagindo com metilvinilcetona na formação da octalona **65**¹⁶.



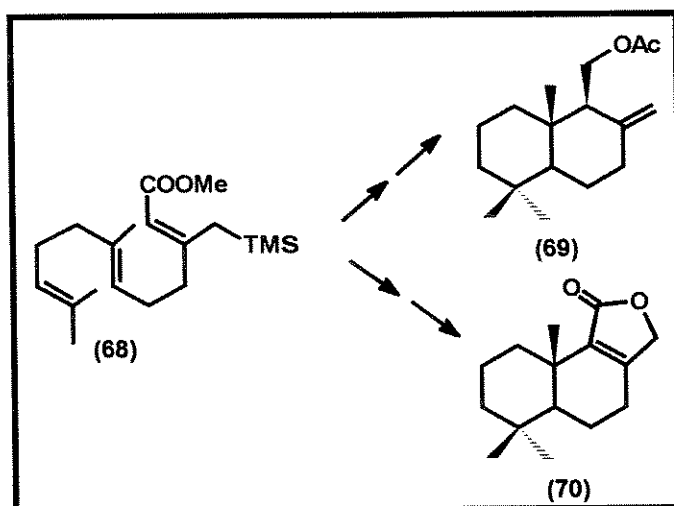
ESQUEMA XVIII

b) Métodos que envolvem modificações de um diferente esqueleto carbocíclico pré-formado⁶⁷. Por exemplo, a síntese do sesquiterpeno drimano poligodial (**67**) a partir do (-)-esclareol (**66**).



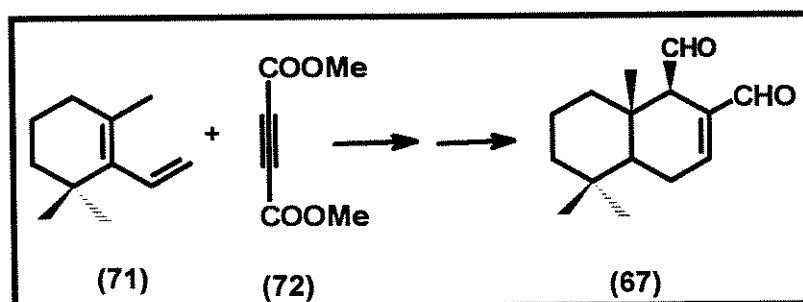
ESQUEMA XIX

c) Ciclização de um composto linear, mimetizando a biossíntese. Por exemplo, os sesquiterpenos albicanil acetato (**69**) e isodrimenino (**70**) foram obtidos, respectivamente a partir do alilsilano **68** em presença de ácido de Lewis e triflouracetato de mercúrio⁶⁸.



ESQUEMA XX

d) Várias abordagens sintéticas estão descritas para a obtenção de sesquiterpenos drimanos. Dentre elas, a aplicação da reação de Diels-Alder para a construção da decalina funcionalizada é especialmente atrativa. Neste caso, poligodial (67) foi obtido a partir do derivado ciclohexênico 71 e do diéster 72 utilizando esta estratégia.

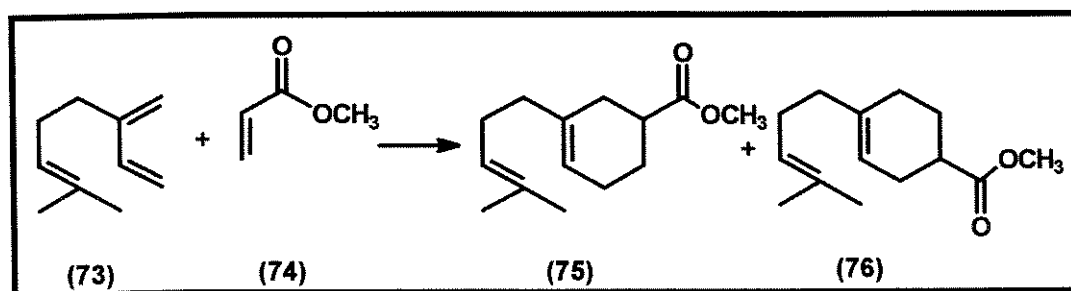


ESQUEMA XXI

Baseado nestes fatos, o nosso estudo visou a exploração de uma rota sintética para a obtenção de sesquiterpenos com o esqueleto básico do caridieno, aqui chamado esqueleto *caridano*. A estratégia proposta por nós, para a construção do esqueleto carbônico do caridieno (5), tem como etapa chave a reação de cicloadição de Diels-Alder como veremos a seguir.

4.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, a reação de cicloadição entre mirceno (**73**) e acrilato de metila (**74**), previamente destilados levou, como esperado, à formação de uma mistura de compostos diastereoisôméricos⁷⁰. A análise dos espectros de RMN ¹H e ¹³C do produto bruto, indicou a presença dos regioisômeros *meta* **75** e *para*

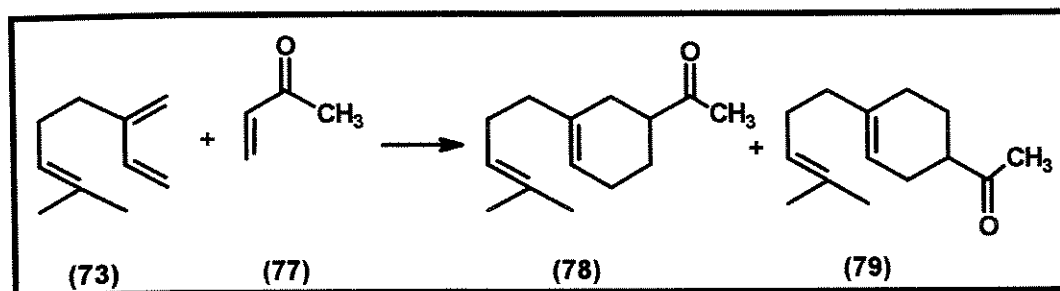


ESQUEMA XXII

76, na proporção de 1:3, respectivamente, em rendimentos que variaram de 65 - 75%. Este rendimento químico moderado se deve provavelmente a formação de produtos poliméricos, mesmo quando a reação foi processada a temperatura ambiente. Além disso, a baixa seletividade da reação juntamente com a dificuldade na separação dos regioisômeros, fez com que procurássemos outra alternativa.

Moiseenkov e colaboradores⁷¹ relataram trabalho onde vários cicloadutos de Diels-Alder foram obtidos com bons rendimentos e excelentes seletividade, quando apenas adsorventes cromatográficos tais como sílica gel foram usados, na ausência de quaisquer solventes. Neste trabalho, os autores descreveram que a reação de condensação entre mirceno (**73**) e metilvinilcetona (**77**) levou à formação quase que exclusiva (~ 97:3) do regioisômero *para* **79** em relação ao regioisômero *meta* **78** em 73% de rendimento. Passamos assim a utilizar esse

mesmo procedimento, descrito na literatura usando metilvinilcetona (**77**) como dienófilo.



ESQUEMA XXIII

A primeira etapa neste procedimento foi a ativação da sílica gel. Inúmeros ensaios foram feitos para uma ativação efetiva da sílica gel a ser utilizada como suporte sólido:

- a sílica gel foi ativada, em mufla, a 200-250 °C, por um período que variou de 2-7 horas, sendo em seguida resfriada em dessecador;
- a sílica gel foi ativada em banho de óleo (ou banho de areia), sob vácuo, sob vigorosa agitação, e em atmosfera inerte, por um período que variou de 5-24 horas.

Em ambos os casos, após ativação e resfriamento, uma mistura equimolecular dos substratos foi adsorvida na sílica gel, na razão de 1 : 10 até 1 : 20 (peso/peso), respectivamente, permanecendo sob agitação a temperatura ambiente.

O acompanhamento do desenvolvimento da reação por cromatografia em camada delgada, foi dificultado devido a dois fatores: **a)** a ausência de solvente reacional e, **b)** os produtos reacionais eram de difícil revelação. Dada nossa dificuldade em acompanhar o desenvolvimento reacional, otimizamos após vários ensaios o tempo da reação em aproximadamente 2 horas. Observamos que a taxa de conversão em produtos não estava sendo alterada quando tempo reacional mais longo era utilizado. Nestas condições, excelente

regiosseletividade foi obtida, contudo, o rendimento químico foi muito baixo (< 10%). Observamos também à medida que o tempo reacional era aumentado, melhor rendimento químico (40- 50%) era obtido, mas a seletividade diminuía. Mesmo após exaustivas tentativas, não conseguimos reproduzir os resultados descritos na literatura.

Procurando na literatura encontramos um procedimento descrito por Mayoral⁷² e colaboradores onde sílica gel e alumina modificada por ácidos de Lewis foram utilizados nas reações de Diels-Alder com dienófilos contendo grupos carbonílicos. Quando a reação de cicloadição foi efetuada nestas condições houve um acréscimo substancial no rendimento químico da reação sem haver, contudo, perda na seletividade obtida quando apenas sílica gel ativada foi utilizada como catalisador. Neste caso, sílica gel 60 (Merck, 63-200 nm) foi ativada, por um período de aproximadamente 12 horas, sob atmosfera inerte; e o aquecimento foi aumentado de maneira gradativa até atingir 200 °C. Após o aquecimento, a temperatura foi diminuída até atingir a temperatura ambiente.

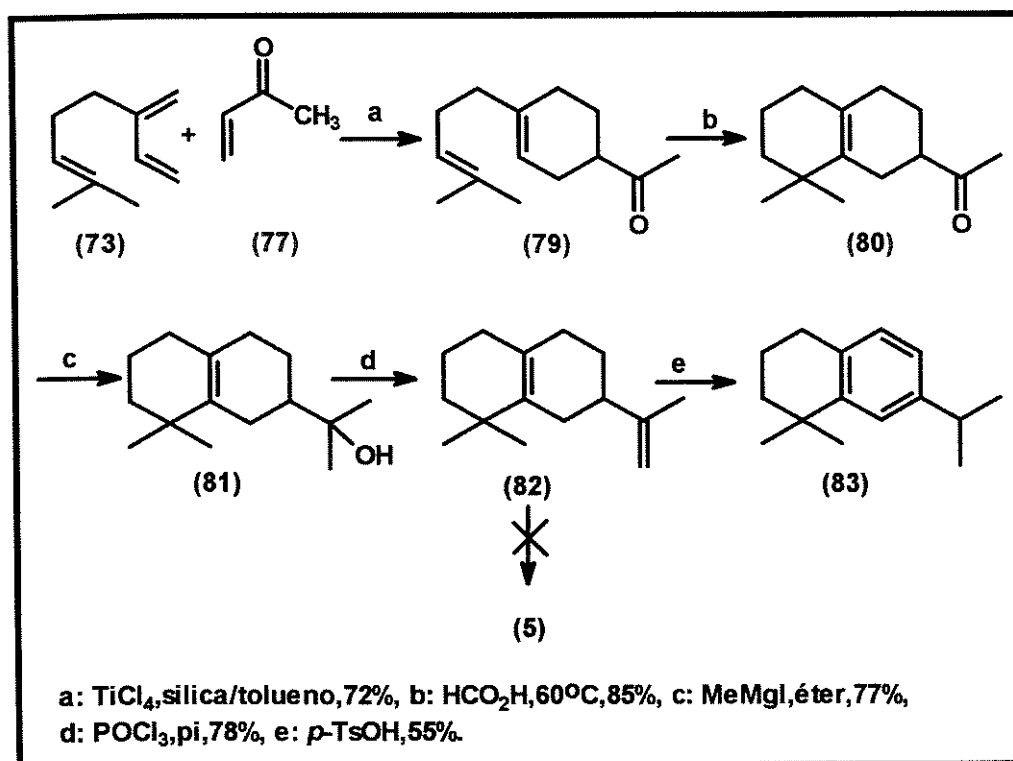
Após ativação, a sílica foi refluxada com TiCl_4 ou Me_2AlCl em tolueno anidro, sob atmosfera de argônio por um período de aproximadamente 4 horas. Em seguida, o excesso de ácido de Lewis foi removido por repetidas lavagens com tolueno anidro. A este catalisador foram adicionados as soluções, em tolueno, de mirceno (**73**) e metilvinilcetona (**77**) e a reação foi deixada sob agitação, por um período de aproximadamente 2,5 horas, à temperatura ambiente. Após esse período, a suspensão sólida resultante foi lavada, sob sucção, os extratos foram concentrados em evaporador rotatório e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer a cetona (**79**) em 72% de rendimento.

O espectro de IV para o composto **79** mostrou uma absorção em 1711 cm^{-1} (ν -C=O) de alta intensidade, característico da carbonilas de cetonas simples, além das absorções em 1372 e 1166 cm^{-1} que correspondem a

deformação axial simétrica de metilcetona [CH_3CO] e a deformação do grupo $\text{C}-\text{C}(\text{=O})-\text{C}$, respectivamente. O espectro de RMN ^1H da cetona **79** apresentou três singletos, com integração para três prótons cada um, em δ 1,60, 1,68 (metilas ligadas ao carbono sp^2) e 2,17 correspondendo a metilcetona. Neste espectro, podemos observar também a presença de prótons vinílicos: um singleto largo em 5,41 ppm (1H) e um tripleto em 5,09 (1H, com $J = 1,32$ Hz). O espectro de RMN ^{13}C para o composto apresentou 14 sinais onde através do DEPT pudemos comprovar a presença de 3 CH_3 , 5 CH_2 , 3 CH e 3 C=O . No espectro de massa, observamos a presença do íon molecular $[\text{M}^+]$ em m/z 206 além da presença do pico base em m/z 43. Este material foi em seguida ciclizado com ácido fórmico a 60°C levando a formação do bicyclo **80**. A ausência dos prótons vínílicos presentes no espectro de RMN ^1H do material de partida e o aparecimento dos singletos em 0,98 (3H) e 0,99 (3H) ppm e um outro singleto em 2,18 ppm (correspondendo a metilcetona) indicou a formação da cetona cíclica **80**. O espectro de RMN ^{13}C mostrou a presença de 14 sinais, três deles estão situados em campo baixo em δ 212, 7 (C=O), 133,6 (C-5) e 127,2 (C-10). A atribuição para os outros carbonos estão listadas na tabela IX, p.66.

Na etapa seguinte, a cetona **80** foi utilizada para obtenção do álcool **81**. A reação foi feita com iodeto de metila e magnésio em éter anidro. Após purificação do produto em coluna de sílica gel usando uma mistura de hexano : éter etílico (98 : 02) como eluente, o composto **81** foi isolado em 70% de rendimento. O espectro de IV deste material mostrou a presença de uma absorção larga e de grande intensidade em 3384 cm^{-1} , ($\nu\text{ O-H}$), o que nos indicou a formação do álcool. A formação do produto **81** pode ser comprovada através da análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN ^1H , observamos a presença de singletos em δ 0,97 (3H), 0,99 (3H) e 1,20 (6H) além de vários multipletos mal resolvidos na região entre 1,3 a 2,2 ppm com integração para aproximadamente 24 hidrogênios. No espectro de RMN ^{13}C para o composto observamos quinze sinais, somente dois desses sinais estão

O espectro de massa para este composto **81** apresenta o pico do íon molecular em m/z em 222 de pequena intensidade ~10%, o pico base em m/z 189 (100%) além dos picos em 204 (78%), 161, 133, 119, 91.



A tabela IX apresenta os dados de RMN ^{13}C para todos os derivados obtidos no estudo da síntese do caridieno. Todos os carbonos estão listados de acordo com a numeração mostrada abaixo. No caso da cetona acíclica (79), o C-14 corresponde a metila *trans* e o C-15 corresponde a metila *cis*,

conforme indicado na tabela IX, p.66. Para efeitos comparativos, nessa tabela estão listados os valores dos deslocamentos obtidos experimentalmente e também os valores dos deslocamentos obtidos através do programa ACD/RMN ^{13}C versão 1.0. Como podemos observar através da tabela esses valores são bastante próximos. Para o composto **5**, na 1ª coluna estão listados os valores reportados na literatura para o caridieno¹¹ e na 2ª os valores obtidos através do referido programa.

TABELA IX: Dados de δ RMN ^{13}C de sesquiterpenos caridanos

	79		80		81		82		5	
C - 1	37,6	37,6	26,3	26,1	31,9	26,1	28,0	26,1	39,8	26,4
C - 2	28,0	23,6	19,3	19,1	19,4	19,1	19,4	19,1	19,3	19,1
C - 3	124,4	123,9	39,7	39,5	39,8	39,5	39,8	39,5	43,2	39,8
C - 4	131,7	130,8	33,9	33,6	33,9	33,4	33,8	35,4	37,4	35,1
C - 5	119,2	118,7	133,6	133,2	134,5	135,5	134,6	135,5	138,2	134,5
C - 6	27,1	37,2	31,1	30,9	25,8	31,3	31,5	31,3	32,2	27,7
C - 7	47,6	47,0	48,7	48,3	46,1	43,2	42,3	43,2	125,7	130,9
C - 8	25,0	26,1	30,5	30,0	24,2	24,3	30,1	24,3	23,8	24,9
C - 9	26,5	37,6	22,5	25,0	31,1	25,3	28,0	25,9	31,9	31,1
C - 10	137,8	137,0	127,2	126,7	127,2	126,8	126,9	126,9	132,0	126,4
C - 11	212,1	210,3	212,7	211,5	73,1	72,8	151,1	72,8	124,0	119,8
C - 12	25,7	26,2	27,2	28,1	26,8	26,8	108,4	28,1	19,2	16,7
C - 13	-	-	28,1	28,1	27,1	26,8	28,4	28,1	20,6	16,7
C - 14	17,7 ^Z	17,7 ^Z	28,2	27,8	28,5	28,1	26,2	26,8	24,4	27,9
C - 15	28,0 ^E	27,5 ^E	-	-	27,4	28,1	27,1	26,8	21,7	27,9

A etapa de desidratação do álcool **81** na tentativa de obter o caridieno (**5**) através de vários métodos descritos na literatura, como por exemplo $\text{POCl}_3/\text{pi}^{73}$ e $\text{SOCl}_2/\text{pi}^{74}$ levou à formação do composto isomérico **82** com a dupla menos

substituída. O espectro de IV para o composto **82** apresentou uma absorção larga em 2926 cm^{-1} ; uma banda de intensidade pequena em 1642 cm^{-1} ($\nu\text{ C}=\text{C}$), 1458 , 1358 além de uma banda de intensidade média em 886 cm^{-1} que é característica de dupla ligações terminais. O espectro de RMN ^1H mostrou a presença dos sinais em δ 0,97 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,02 (3H, s) e em 4,72 (2H, d, $J = 1,06\text{ Hz}$). No espectro de RMN ^{13}C para o composto foram observados os sinais em δ 151,1 (**C-11**), 134,6 (**C-5**) e 126,9 (**C-10**). Em 108,4 ppm foi observado o sinal do carbono metilênico **C-12** e em δ 26,2 (**C-14**), 27,1 (**C-15**) e 28,4 (**C-15**) os sinais correspondentes às metilas.

Diante das dificuldades encontradas na obtenção do caridieno (**5**) a partir do álcool **81**, passamos a estudar a reação de isomerização da dupla terminal do isocaridieno **82** para o caridieno (**5**). O composto **82** passou a ser preparado diretamente a partir da cetona **80** através de uma reação de Wittig, usando brometo de trifenilfosfônio e *n*-butilítio em éter anidro para produzir o isocaridieno (**82**) em 70 % de rendimento.

A isomerização do composto **82** utilizando diferentes condições descritas na literatura tais como meio ácido⁷⁵ (ácido fórmico) e meio básico⁷⁶ (KOH/dietileno glicol) não levou à formação do caridieno (**5**). A isomerização catalisada com $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ descrita na literatura⁷⁷ (como método brando para migração de duplas ligações, levando sempre à olefina mais substituída), não funcionou para o composto **82**.

A tentativa de isomerização da dupla com ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica em benzeno seco à temperatura ambiente, levou à formação do composto aromático **83**. O espectro de IV deste material apresentou as seguintes absorções: 2958 , 2927 , 2867 cm^{-1} além das bandas de intensidade pequena em 1459 e 1264 cm^{-1} . Uma banda de absorção de grande intensidade e bastante aguda apareceu contudo em 739 cm^{-1} indicando a presença de anel aromático, além de duas absorções de intensidade aproximadamente iguais em 1684 e 1604 cm^{-1} , característica de aromáticos 1,2,4 trissubstituído. O espectro de massa mostrou um pico de íon molecular

$[M]^+$ m/z em 202 de intensidade pequena (20%), um pico em m/z 187 (100%) característico da eliminação de uma metila e um pico em m/z 145 $[M^+ - 57]$ (95%) obtido a partir da eliminação do radical estável t-butila. Além disso, a presença de um pico a m/z 91 $[C_6H_5CH_2]^+$ é indicativo de um anel benzênico com cadeia lateral alquila. Ramificações no carbono α da cadeia lateral conduzem a massas maiores do que 91 por incrementos de 14 unidades, onde podemos detectar a presença de um pico em m/z 105 e outro em m/z 117 correspondente a eliminação do radical C_6H_{13} . O espectro de RMN 1H para este composto mostrou a presença de quatro metilas em δ 1,23, 1,25, 1,26 e 1,29 bem como dois sinais em δ 6,97 e 7,18 na região de hidrogênios aromáticos. Devido a pouca estabilidade do composto, não foi possível adquirir o espectro de RMN ^{13}C .

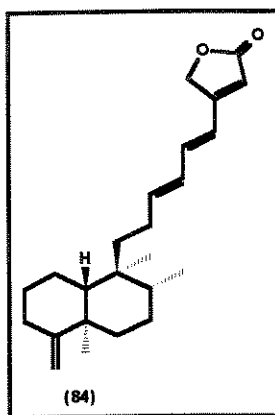
5. CONCLUSÃO

Os terpenos são compostos geralmente, isolados de fontes naturais e a utilização dos mesmos como sinton quiral em síntese orgânica é uma prática (metodologia) já explorada com bastante sucesso. Neste trabalho, nós exploramos as potencialidades sintéticas do ácido (+)-hardwickico (**7**), diterpeno isolado da resina comercial do óleo de copaiba na obtenção de outros derivados diterpenos.

O ácido (+)-hardwickico (**7**) foi convertido no halimano desidrombliol-B (**14**), produto de desidratação do ambliol-B (**12**), numa seqüência de 4 etapas e em 51% de rendimentos.

A análise dos dados de RMN ^{13}C dos vários clerodanos furânicos preparados, permitiu-nos fazer uma total atribuição dos sinais para esta classe de compostos uma vez que, constatamos algumas discrepâncias para os dados de RMN ^{13}C em vários modelos que estão reportados na literatura. Estes dados foram compilados na forma de tabela e podem ser usados como fonte de consulta. A redução do hardwickato de metila (**8**) usando diferentes metais, nos levou à obtenção do éster metílico enantiomérico do ácido crolechínico (**20**) (Na, *n*-propanol) e do éster metílico do ácido 4-epi-crolechínico **60** (Mg/MeOH). Um estudo pormenorizado dos dados de RMN ^{13}C nos levou a propor uma nova estrutura para o produto natural ácido crolechínico, onde o grupo carboxila teria orientação equatorial (**61**).

A reação de fotooxigenação dos compostos **17**, **24**, e **14** forneceram, respectivamente, os derivados hidroxibutenolidos **36**, **37** e **38** que são enantiômeros de compostos naturais isolados de várias fontes. O interesse na síntese desses compostos, obtidos mesmo como uma mistura epimérica em **C-16**, reside na potencial bioatividade desta classe de compostos.



Dada a sua disponibilidade e manipulação relativamente fáceis, o ácido (+)-hardwickico (**7**) pode eventualmente, servir ainda como sinton quiral para síntese de outros compostos que incorporam o esqueleto bicíclico clerodano. Como exemplos destes compostos temos o sesterterpeno palaoulido (**84**), que possui atividade antimicrobiana¹⁵, e o avarol e avarona que possuem comprovada atividade anticâncer, antiviral e

antibiótica.

O isocaridieno foi sintetizado a partir da metilvinilcetona (**77**) e mirceno (**73**) em três etapas com rendimento global de 43 %. Na rota sintética adotada por nós para obtenção do caridieno, tanto a reação de desidratação do intermediário **81** como a isomerização do composto **82** não levou à obtenção do produto desejado **5** necessitando, portanto, de estudo pormenorizado para sua obtenção.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Hanson, **Diterpenoids**, *Nat. Prod. Rep.*, **1993**, 159-174.
2. J. Hanson, **Diterpenoids**, *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 265-277.
3. B. M. Fraga, **Natural sesquiterpenoids**, *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 533-554.
4. A. D. Rodríguez, **The natural products chemistry of west Indian gorgonian octocorals**, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4571-4618.
5. D. J. Faulkner, **Marine natural products**, *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 223-269.
6. J. R. Hanson, **The sesterterpenoids**, *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 481-489.
7. C. R. Heathcock, **The total synthesis of natural products**, vol 5, **1983**, ApSimon, Interscience, New York
8. M. Vandewalle, P. De Clercq, **Total synthesis of polycarbocyclic sesquiterpenes**, *Tetrahedron*, **1985**, 184, 1767.
9. S. Dev, R. Misra, **CRC Handbook of Terpenoids, Diterpenoids**, Vol II, CRC Press Inc., Florida, **1985**, USA.
10. A. T. Merritt, S. V. Ley. **Clerodane Diterpenoids**. *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, 9, 243-287.
11. R. B. Rivero, A. R. Pérez, H. V. Castro, **Caridiene: A new sesquiterpene from *Pseudoterogorgia americana***, *Z. Naturforsch.*, **1990**, 45b, 1571.
12. S. W. Ayer, J. Hellou, M. Tischler, R. J. Andersen, **Nanaioamol, a sesquiterpenoid aldehyde from the dorid nudibranch *Acanthodoris nanaimoenses***, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 141.

13. S. Carmely, M. Cojocaru, Y. Loya, Y. Kashman, **Ten new rearranged spongian diterpenes from two *Dysidea* species**, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4801-4807.
14. N. Hara, H. Asaki, Y. Fujimoto, Y. K. Gupta, A. K. Singh, M. Sahai, **Clerodane and ent-halimane from *Polyalthia longifolia***, *Phytochemistry*, **1995**, 38, 189.
15. E. Piers, J. S. M. Way, **Stereoselective total synthesis of the marine sesterterpenoid (\pm)-palauolide**, *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 146-157.
16. Angela R. Araújo, **Síntese do sesquiterpeno (\pm)-nanaimoal e estudo sobre a síntese do sesquiterpeno (+) ou (-)-queilantanodiol**, *Tese de doutorado*, **1990**, UNICAMP, Brasil.
17. W. Cocker, A. L. Moore, A. C. Pratt, **Dextrorotatory Hardwickic acid. An extractive of *copaifera officinalis***, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 24, 1985.
18. P. M. Dewick, **The biosynthesis of C_5 - C_{20} terpenoids compounds**, *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 507-534.
19. H. C. Krebs, **Recent developments in the field of marine natural products with emphasis on biologically active compounds**, *Progress in the chemistry of organic natural products*, **1994**, 49, 171.
20. R. P. Walker, D. J. Faulkner, **Diterpenes from the sponge *Dysidea amblia***, *J. Org. Chem.*; **1981**, 46, 1098-1102

21. R. P. Walker, R. M. Rosser, D. J. Faulkner, L. S. Bass, H. Cun-Heng, J. Clardy, **Two new metabolites of the sponge *Dysidea amblia* and Revision of the structure of ambliol-B**, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 5160-5163.
22. R. Misra, R. C. Pandey, S. Dev, **The chemistry of the oleo resin from *hardwickia pinnata*: A serie of new diterpenoids**, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 49, 3751.
23. A. Srikrishna, R. Viswajanani, J. A. Sattigeri, C. V. Yelamaggad, **Chemoselective reductive desoxygenation of α,β -unsaturated ketones and allyl alchools**, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2347-2350.
24. C. Petrier, J. L. Luche, **Ultrasonically improved reductive proprieties of an aqueous Zn-NiCl₂ system-2 selective reduction of α,β -unsaturated carbonyls compounds**, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2347.
25. S. Ram, L. D. Spicer, **Catalyst type and concentration dependence in catalytic transfer hydrogenolysis of α,β -unsaturated carbonyls and nitriles via ammonium formate**, *Synthetic Commum.*, **1992**, 22, 2683.
26. D. N. Sarma, R. P. Sharma, **Reductive removal of allylic funcional groups by nickel boride**, *Tetrahedron Lett.*; **1985**, 26, 2581.
27. S. R. Rojatkar, B. A. Nagasampagi, **Diterpenes from *Cipadessa fruticosa***, *Phytochemistry*, **1994**, 37, 505.
28. S. Takahasi, T. Kusumi, H. Kakisawa, **Total synthesis of (\pm)-annonene, a *trans*-clerodane diterpene**, *Chemistry Lett.*, **1979**, 515.

29. P. Brougham, M. S. Cooper, David A. Cummmerson, H. Heaney, N. Thompson, **Oxidation reactions using magnesium monoperphthalate: A comparision with *m*-chloroperoxybenzoic acid**, *Synthesis*, **1987**, 1015.
30. A. F. Mateos, A. López Barba, G. P. Coca, R. González, C. Tapia Hernandez, **A new route to model insect antifeedants related to azdiradione via cationic eletrocyclization**, *Synlett*, **1995**, 409.
31. M. Ohba, N. Kawase, T. Fujii, **Total synthesis of (C)-agelasimine-A, (±)-agelasimine-B, and (±)-purino diterpene and the structure of diacetyl agelasimine-A**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8250.
32. Wahlberg, I.; Eklund, A. M. Fortschr, **Cembranoids, pseudopteranolids, and cubitanoids of natural occurrence**, *Chem. Org. Naturst.*, **1993**, 59, 141.
33. Z. Gu, X. Fang, M. J. Rieser, Y. Hui, L. R. Miesbauer, D. L. Smith, K. Wood, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 747.
34. M. Rosaria Iesce, Flavio Cermola, M. Liliana Graziano, Rachele Scarpati, **Photosensitized oxidation of furans, part 17, A simple method for the synthesis of 5-hidroperoxy furans-2(5H)ones**, *Synthesis*, **1994**, 944.
35. E. Lattmannn, J. Coombs, H. M. R. Hoffmann, **Pyranofuranones via Lewis acid mediated Hetero-Diels-Alder reactions of 4-furan-2(5H)-ones: A convergent route to the manoalide substructure**, *Synthesis*, **1996**, 171.

36. H. Hagiwara, K. Inome, H. Uda, **A total synthesis of antibacterial clerodane 16-hydroxycleroda-3,13(14)Z-diene-15,16-olide**, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8189.
37. A. P. Phadnis, S. A. Patwardhan, N. N. Dhaneshwar, S. S. Tavale, Tayur N. G. Row, **Clerodane Diterpenoids from *Polyalthia Longifolia***, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 2899-2901.
38. A. Keijoa, M. M. M. Pinto, P. M. M. Pinho, W. Herz, **Clerodanes from *Polyalthia viridis***, *Phytochemistry*, **1993**, 34, 457.
39. S. Habtemarian, A. I. Gray, P. G. Waterman, *Planta Med.*, **1992**, 58, 109.
40. G. Zhao, J. H. Jung, D. L. Smith, K. V. Wood, J. L. McLaughlin, **Cytotoxic diterpenes from *Polyalthia longifolia***, *Planta Med.*, **1991**, 57, 380.
41. H. Hagiwara, K. Inome, H. Uda. **A total synthesis of an antibacterial clerodane, 16-hydroxycleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-olide**, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1995**, 757.
42. X.-Jiang Hao, X.-Sheng Yang, Z. Zhang, L.-J.,Shang, **Clerodane diterpenes from the *Polyalthia chelienses***, *Phytochemistry*, **1995**, 39, 447-448.
43. E. M. K. Wijerathne, L. B. de Silva, Y. Tesuka, T. Kikuchi, **Clerodane diterpenoids from *Cyathocalyx zeylanica***, *Phytochemistry*, **1995**, 39, 443-445.
44. X. Ma, I.-S Lee, H.-B Chai, K. Zaw, N. R. Farnsworthj, D. D. Soerjato, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, **Cytotoxic clerodane diterpenes from *Polyalthia barnesii***, *Phytochemistry*, **1994**, 37, 1659.

45. Yvon Lefebvre, Clara Revesz, **Oxidation of furans. 3.¹ Estrogenic proprieties of lactones and anhydrides derived from the oxidation 17 α -[3-furyl]estradiol derivates**, *J. of Med. Chem.*, **1975**, 18, 581.
46. M. R. Kernan, D. J. Faulkner, **Regioselective oxidation of 3-Alkyfurans to 3-Alkyl-4-hydroxybutenolides**, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2773.
47. Y. Fujimoto, T. Tatsuno, K. Kenkyusho, **A novel method for reductive removal of tosyloxy and mesiloxy groups**, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 37, 3325-3326. **47b.** A obtenção do composto **40** a partir do álcool **17** pelo tratamento com um grande excesso de Zn, NaI é um resultado inesperado e que não foi reportado pelos autores em nenhum dos exemplos citados. Há, contudo, necessidade de uma investigação adicional desta reação na tentativa de esclarecer a formação do produto **40**.
48. L. Rodríguez-Hahn, B. Esquivel, J. Cárdenas, **Clerodanes diterpenes in Labiatae**, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **1994**, 63, 107, Springer-Verlag, New York.
49. D. Rogers, G. G. Unal, D. J. Williams, S. V. Ley, G. A. Sim, B. S. Joshi, K. R. Ravindranath, **The cristal structure of 3-epicaryoptin end the reverse of the currently accepted absolute configuration of clerodin**, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1979**, 97.
50. R. McCrindle, K. H. Overton, **The chemistry of cyclic diterpenoids in : Advances in organic chemistry. Methods and Results**, vol 5, p 47, New York, Interscience, **1965**.

51. E. Piers, M. Livain Breau, Yong Han, Guy L. Plourde, W.-L. Yeh, **Total synthesis of cis-clerodane diterpenoids: (-)-agelasine A and (+)-(3r, 4S, 5R, 8S, 9R, 10S)-3,4-epoxyclerod-13-en-15,16-olide**, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1995**, 963.
52. J. Hoffmann, B. M. Fraga, **Microbial transformation of diterpenes hydroxylation of 17-acetoxi-kolavenol acetate by *Mucor plumbeus***, *Phytochemistry*, **1993**, 33, 827.
53. A. Keijoa, M. M. M. Pinto, P. M. M. Pinho, W. Herz, **Clerodanes from *Polyalthia viridis***, *Phytochemistry*, **1993**, 34, 457.
54. S. C. Sharma, J. S. Tandon, B. Porter, M. S. Raju, E. Wenkert, **The structure of sagittariol**, *Phytochemistry*, **1984**, 23, 1194.
55. Y. Cay, Z. P. Chen, J. D. Phillipson, **Diterpenes from *Croton lechleri***, *Phytochemistry*, **1993**, 32, 755.
56. T. Lu, D. Vargas, S. G. Franzblau, N. H. Fischer, **Diterpenes from *Solidago rugosa***, *Phytochemistry*, **1995**, 38, 451.
57. R. A. Spanevello, A. J. Vila, **7- α -Acetoxyhardwickiic acid: A furanois clerodane**, *Phytochemistry*, **1994**, 35, 537.
58. S. D. Jolad, B. N. Timmermann, J. J. Hoffmann, R. B. Bates, F. A. Camou, **Diterpenoids of *Conyza coulteri***, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1211.
59. T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, M. G. Natchus, **Selective reduction of α,β -unsaturated esters in the presence of olefins**, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5287-5290.

60. M. Ferrari, F. Pelizzoni, G. Ferrari, **New diterpenoids with clerodane skeleton**, *Phytochemistry*, **1971**, *10*, 3267.
61. V. Lamare, R. Furstoss, **Bioconversion of sesquiterpenes**, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4109.
62. H.-Jang Liu, Gerardo Ulibarri and Lloyd A. K. Nelson, **The total synthesis of racemic isoacanthodoral**, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1990**, 1419-1421.
63. E. I. Grazianai, R. J. Andersen, **Investigation of Byosynthesis of sesquiterpenoids by nudibranch dorid**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4701-4702.
64. T. Yamada, K. Takabe, **Synthesis of (±)-nanaimoal and (±)-nanaimool from N,N-diethylgeranylamine**, *Chemistry Lett.*, **1993**, 29-30.
65. T. Omodani, K. Shishido, **Total enantioselective synthesis of the marine sesquiterpene nanaimoal**, *J. C. S., Chem. Commun.*, **1994**, 2781-2782.
66. J. D. Martin, **Total synthesis of polycarbocyclic marine terpenoids- Stereoselective synthesis (parte D)**, vol 6, **1988**, p. 12, Elsevier Science, New York, USA.
67. A. F. Barrero, Enrique A.-Manzaneda, J. Alteredjos, S. Salido, J. M. Ramos, **Synthesis of biologically active drimanes from (-)-sclareol**, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4853.

68. R. J. Armstrong, F. L. Harris, L. Weiler, **Synthesis of (\pm)-albicanyl acetate and (\pm)-isodrimenin by the electrophilic cyclization of olefinic allylsilanes**, *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 1002.
69. S. P. Tanis, K. Nakanishi, **Stereospecific total synthesis of (\pm)-warburganal and related compounds**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4398.
70. M. M.-Canet, M. Mousseron, **Sur quelques condensations diéniques du myrcène**, *Bull. Soc. Chim. France*, **1956**, *23*, 391.
71. V. V. Veselovsky, A. S. Gybin, A. S. Lozanova, A. M. Moiseenkov, W. A. Smit, R. Caple, **Dramatic acceleration of Diels-Alder reaction by adsorption on chromatography adsorbents**, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 175.
72. C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, E. Pires, A. J. Royo, F. Figueras, L. C. de Ménorval, **Silica and alumina modified by Lewis acid as catalyst in Diels-Alder reactions of carbonyl containing dienophiles**, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 4073.
73. J.-L. Giner, C. Margot, C. Djerassi, **Stereospecificity and regioespecificity of the Phosphorus oxychloride dehydration of sterol side chain alcohols**, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 369.
74. E. Piers, R. D. Smillie, **Stereoselective total synthesis of (\pm)-fukinone**, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3997.

75. Y Ohta, N. H. Andersen, C.-B. Liu, **Sesquiterpenes constituents of two liverworts of genus diplophyllum**, *Tetrahedron*, **1976**, 33, 617.
76. H. J. Swarts, A. A. Haaksma, B. J. M. Jansen, A. de Groot., **The synthesis of chiral decalones (-)-1,1,4a-trimethyl-2-decalol and (+)-geosmin from S-(+)-carvone**, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5497.
77. P. A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic, **Remote double bond migration via rhodium catalyst: a novel enone transposition**, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7102.
78. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, **Purification of laboratory Chemicals**, **1980**, Pergamon Press, New York.
79. M. Fieser, **Reagents for Organic Synthesis**, John Wiley, **1984**, USA.
80. R. Ikan, **Natural Products - A Laboratory Guide**, Jerusalém, Israel Universities Press, **1969**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Materiais e Métodos

Utilizou-se reagentes e solventes das marcas Aldrich, BDH, Carlo Erba, Fischer, Fluka, Merck, e Reagen, todos reagentes para análise (PA). Outros reagentes com maior grau de pureza foram obtidos através de métodos gerais de purificação, segundo as técnicas descritas por Perrin⁷⁸ e por Fieser e Fieser⁷⁹.

Os espectros na região do infravermelho (I.V.) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-séries FTIR, ou em um espectrofotômetro dispersivo Perkin-Elmer modelo 1430, em pastilha de KBr (1-2% de amostra) ou em filme sobre cela de KBr, usando diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN - ^1H) foram registrados em um espectrômetro Varian Gemini 300 (300 MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3), benzeno deuterado (C_6D_6) ou tetracloreto de carbono (CCl_4), tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As análises CG/EM foram realizadas usando um aparelho HP 5970-MSD acoplado a um cromatógrafo gasoso HP-5890 equipado com coluna capilar. Foi usado hélio como gás de arraste.

As análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin-Elmer 2400 CHN.

Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram medidos em um polarímetro Perkin-Elmer 141 MC, com lâmpada de mercúrio, e em um POLAMAT, com lâmpada de sódio, usando clorofórmio como solvente. No primeiro caso, os valores de rotação ótica obtidos (α Hg) foram convertidos para os valores de

rotação ótica na raia D de sódio (α Na), através da expressão $\alpha_{\text{Hg}} = 1,17543 \cdot \alpha_{\text{Na}}$.

As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,06-0,20mm) da Merck. A proporção de sílica utilizada foi de aproximadamente 40 vezes o peso bruto a ser purificado.

As análises cromatográficas em camada delgada (ccd) analíticas foram efetuadas em sílica gel GF₂₅₄ da Merck sobre suporte de vidro. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultravioleta (254nm) ou pulverização com revelador para terpenos seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

As reações sensíveis à umidade foram realizadas em atmosfera de argônio ou nitrogênio seco. O processo de secagem foi realizado passando-se o gás através de um sistema constituído de um frasco lavador contendo ácido sulfúrico concentrado e, em seguida, através de uma coluna de vidro recheada com camadas de pastilhas de hidróxido de potássio (KOH) e de sílica com indicador de umidade, sendo posteriormente introduzido no vaso de reação.

Todos os compostos obtidos foram nomeados pela nomenclatura IUPAC seguido da numeração mencionada no texto.

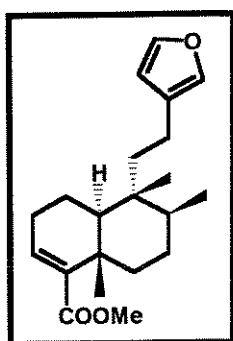
7.1. Parte Experimental dos compostos derivados do ácido hardwickico (7)

Considerando-se a dificuldade de isolamento do ácido hardwickico (7) puro a partir do óleo de copaíba comercial pelo método habitual⁸⁰, isto é, cromatografia por coluna de sílica gel, a resina de copaíba em estado bruto foi inicialmente dissolvida em éter etílico e em seguida foi esterificada, usando-se sulfato de dimetila em condições básica. Os ésteres foram isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando, inicialmente, hexano puro e, posteriormente, uma mistura de hexano : éter etílico (99 : 01) como eluentes. A porcentagem de hardwickato de metila (8) isolado a partir do

óleo de copaíba comercial é de aproximadamente 3% podendo sofrer pequenas variações em função do óleo tratado. O hardwickato de metila (**8**) foi identificado pelos seus dados espectrométricos fornecidos a seguir:

1) (1S,6S,8S,7R)-1,7,8-trimetil-7-[2'-(3"-oxolil)etil]biciclo[4,4,0]dec-2-en-2-carboxilato de metila (8**)**

O composto **8** obtido pela esterificação do ácido hardwickico (**7**) isolado do óleo de copaíba comercial. A fração ácida da resina do óleo de copaíba contendo os ácidos diterpênicos foi esterificada com sulfato de dimetila na presença de carbonato de sódio e hidróxido de sódio.



Fórmula molecular : $C_{21}H_{30}O_3$ **PM = 330,5**

Análise elementar

calculada : 9,15% H; 76,33% C.

encontrada : 9,10% H; 76,51% C.

Rotação ótica $[\alpha]_D = + 113$ ($CHCl_3$, c 4,1)

Dados espectroscópicos do composto 8:

E - 01 \Rightarrow E. M. m/z 330 $[M]^+(8)$; 235 (35); 203 (40); 139 (98); 94 (75); 81 (100); 41 (50).

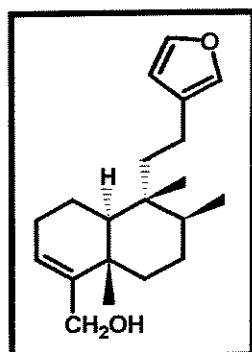
E - 02 \Rightarrow IV (filme) : 2953; 2871; 1714, 1496; 1439; 1250; 1196; 1063; 1024; 873; 786 cm^{-1} .

E - 03 \Rightarrow RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ : 0,76 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, J

= 6,39 Hz, Me-17); **1,27** (3H, s, Me-19); **1,00-1,80** (8H, m); **2,00-2,40** (6H, m); **3,69** (3H, s, -OCH₃); **6,25** (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,08$ Hz); **6,60** (1H, t, $J = 3,66$ Hz, H-3); **7,19** ppm (1H, d, $J = 1,26$ Hz, H-16); **7,34** (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,64$ Hz, H-15).

E - 04 \Rightarrow RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ : **167,86** Co; **142,72** CH; **142,51** Co; **138,40** CH; **136,82** CH; **125,61** Co; **110,99** CH; **51,15** CH₃; **46,55** CH; **38,80** Co; **38,62** CH₂; **37,62** Co; **36,27** CH; **35,91** CH₂; **27,29** CH₂; **27,19** CH₂; **20,72** CH₃; **18,27** CH₃; **18,18** CH₂; **17,54** CH₂; **15,98** CH₃.

2) (1S,6S,8S,7R)-1,7,8-trimetil-7-[2'-(3''-oxolil)etil]biciclo[4,4,0]- dec-2-en-2il] metanol (15)



Fórmula molecular C₂₀H₃₀O₂; **PM** = 302,5

Análise elementar

calculada : 79,42 % C; 9,99 % H

encontrada : 79,29 % C; 9,74 5 H

Rotação ótica [α]_D = + 18,3° (CHCl₃, c 1,49)

Procedimento: A uma solução do éster **8** 557,49 mg (1,69 mmol) em tolueno anidro (20 mL) a -78 °C, adicionou-se gota-à-gota 536,01 mg de uma solução 1,0 mol/L de hidreto de diisobutil alumínio 3,72 mL (3,72 mmol) em 30 mL de tolueno anidro. Depois da adição, o banho de resfriamento foi removido e a mistura reagente foi agitada por 2 horas em banho de gelo. Solução aquosa de cloreto de amônio saturada (8 mL) e ácido clorídrico diluído (1%) foram sucessivamente adicionados e a mistura foi vigorosamente agitada por 25 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 30 mL) . A camada orgânica combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio até pH neutro, secada com sulfato de magnésio

anidro, filtrada e evaporada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com mistura de éter de petróleo : acetato de etila (90 :10) forneceu 499,80 mg (1,655 mmol) do álcool **15** em 98% de rendimento. O composto **15** foi identificado pelos seus dados espectrométricos fornecidos a seguir:

Dados espectroscópicos do composto 15:

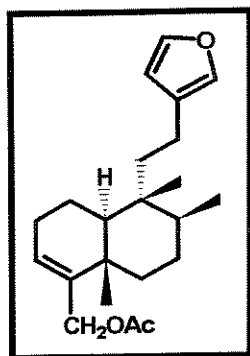
E - 05 \Rightarrow E. M. m/z 302 $[M]^+$ (16); 271 (16); 189 (50); 94 (58); 81 (100); 41(70).

E - 06 \Rightarrow IV (filme) : 3422; 2926; 2867; 1654; 1639;1458; 1383; 1264; 1024; 873; 739 cm^{-1} .

E - 07 \Rightarrow RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ : 0,75 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, J = 6,43 Hz, Me-17); 1,08 (3H, s, Me-19); 1,20 - 1,80 (11H, m); 2,00-2,40 (4H, m); 4,10 (2H,d, J = 1,5 Hz, H-18); 5,57 (1H, t, J = 2,89 Hz, H-3); 6,26 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 0,96 Hz, H-14); 7,20 (1H, sl, H-16); 7,35 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 1,67 Hz).

E - 08 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 148,19 Co; 142,93 CH; 138,63 CH; 125,95 Co, 122,27 CH; 111,22 CH; 63,07 CH_2 ; 46,36 CH; 38,77 Co; 38,62 CH_2 ; 37,86 Co; 36,38 CH_2 ; 36,35 CH; 27,29 CH_2 ; 26,62 CH_2 ; 21,38 CH_3 ; 18,29 CH_3 ; 18,23 CH_2 ; 18,02 CH_2 , 16,03 CH_3 .

3) (1S,6S,8S,7R)-1,7,8-trimetil-7-[2'-(3''-oxolil)etil]biciclo[4,4,0]dec-2-en-2-il]oxometileno acetato (25)



Fórmula molecular $C_{22}H_{32}O_3$ **PM** = 344,5

Rotação ótica $[\alpha]_D = + 26,3$ ($CHCl_3$, c 1,94)

Procedimento Geral para acetilação dos compostos 15 e

17: Uma mistura de 75,30 mg (0,249 mmol) do álcool **15**, 0,1 mL (0,65 mmol) de anidrido acético e 6,48 mmol de piridina foram agitados a temperatura ambiente por uma noite. Após

esse período, a mistura reagente foi colocada em água gelada, e então, a camada aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de HCl 5%, $NaHCO_3$ 10%, água e, em seguida, com solução saturada de cloreto de sódio. O material foi cromatografado em coluna de sílica gel com hexano como eluente, fornecendo 72,90 mg (0,212 mmol) do acetato **25** correspondente com 85% de rendimento. O acetato **25** foi identificado pelos dados espectrométricos de IV, RMN 1H e RMN ^{13}C que estão listados abaixo:

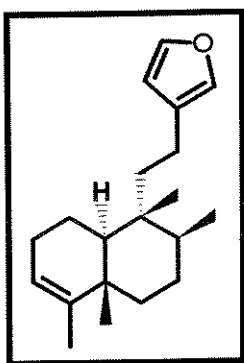
Dados espectroscópicos do composto 25:

E - 09 \Rightarrow IV (filme) : 2925; 2856; 1740; 1450;1384; 1239; 1026; 873; 780; 600 cm^{-1} .

E - 10 \Rightarrow RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ : 0,75 (3H, s, Me-20); 0,83 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me-17); 1,08 (3H, s, Me-19); 1,30-1,80 (10H, m); 2,07 (3H, s, $COCH_3$); 1,98-2,40 (4H, m); 4,53 (2H, dd, $J_1 = J_2 = 2,74$ Hz); 5,60 (1H, t, J = 3,5 Hz); 6,26 (1H, d, J = 1,79 Hz, H-16); 7,20 (1H, sl, H-14); 7,35 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,64$ Hz).

E - 11 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 171,26 Co; 142,95 CH ; 138,63 CH; 126,20 CH; 125,92 Co; 111,21 CH; 65,09 CH_2 ; 46,27 CH; 38,79 Co; 38,59 CH_2 ; 37,90 Co; 36,40 CH; 36,25 CH_2 ; 27,23 CH_2 ; 26,69 CH_2 ; 21,26 CH_3 ; 21,22 CH_3 ; 18,25 CH_3 , e CH_2 ; 18,06 CH_2 ; 16,01 CH_3 .

4) 1-(3'-oxolil)-2-[(1''S,3''S,6''S,2''R)-2'',3'',6'',7''-tetrametilbicyclo[4,4,0]dec-7''-en-2''-il]-etano (24)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ **PM** = 286,5

Rotação ótica $[\alpha]_{\text{D}} = + 21,3$ (CHCl_3 , c 2,64)

Análise elementar

calculada : 83,86% C; 10,56% H;

encontrada : 83,39% C; 10,55% H

Procedimento: 104,30 mg (0,35 mmol) do álcool **15** foram dissolvidos em 15 mL de diglima anidra e resfriados a 03°C . Em seguida, 622,01 mg (4,80 mmol) de cloreto de níquel anidro foram adicionados, seguido então pela adição de 363,00 mg (9,60 mmol) de boroidreto de sódio, ocorrendo a formação imediata de um precipitado preto de borato de níquel. A mistura reagente permaneceu sob agitação por um período de 6 horas. A mistura foi então diluída com diclorometano, filtrada sob celite e cromatografada em coluna de sílica gel com uma mistura de hexano : éter etílico (95 : 05) como eluente fornecendo 72,10 mg (0,250 mmol) de hidrocarboneto **23** em 73% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 24:

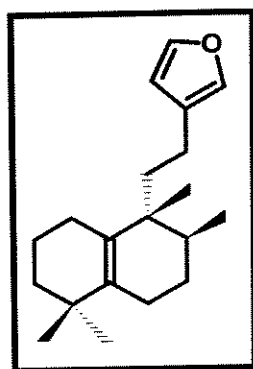
E - 12 \Rightarrow E. M. m/z 286 $[\text{M}]^+$ (30); 271 (35); 191 (60); 107 (62); 95 (100); 81 (80); 41 (70).

E - 13 \Rightarrow IV (filme) : 2925; 2866; 1458; 1382; 1160; 1025; 872; 778; 599 cm^{-1} .

E - 14 \Rightarrow RMN ^1H (300MHz, CCl_4/TMS): δ : **0,73** (3H, s, Me-20); **0,83** (3H, d, J = 6,33 Hz); **0,99** (3H, s, Me-19); **1,56** (3H, d, J = 1,55 Hz, Me-18); **1,10-1,90** (10H, m); **1,90-2,40** (4H, m); **5,11** (1H, sl, H-3); **6,14** (1H, s, H-16); **7,10** (1H, sl, H-14); **7,24** (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,5$ Hz, H-15).

E - 15 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4/TMS) δ : **143,75** Co; **142,29** CH; **137,98** CH; **125,24** Co; **120,58** CH; **110,74** CH; **49,68** Co; **46,12** CH; **38,53** CH_2 ; **38,43** Co; **37,91** Co; **36,64** CH_2 ; **36,15** CH; **27,37** CH_2 ; **26,65** CH_2 ; **19,81** CH_3 ; **18,15** CH_2 ; **18,01** CH_2 ; **17,90** CH_3 ; **16,00** CH_3 .

5) 1-(3'-oxolil)-2-[(3''S,2''R)-2'',3'',7'',7''-tetrametilbiciclo[4,4,0]dec-1''(6'')-en-2''-il]etano (14)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ **PM** = 286,5

Rotação ótica $[\alpha]_D = -26,0$ (CHCl_3 , c 1,47)

Procedimento: 34,80 mg (0,122 mmol) do composto **23** foi tratado com uma solução de ácido acético 0,4 mL (0,58 mmol) 0,1 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura reagente permaneceu sob agitação à 60°C durante 12 horas. Após

esse período, o material de partida havia sido completamente consumido, quando então a mistura foi colocada em 5 mL de água gelada e extraída com acetato de etila (3 X 30 mL). O material foi cromatografado em coluna de sílica gel usando hexano como eluente para fornecer 29,58 mg (0,103 mmol) do composto **14** em 85% de rendimento. Os dados espectrométricos obtidos para **14** estão listados abaixo:

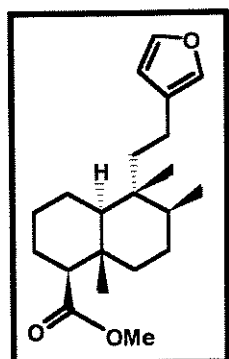
Dados espectroscópicos do composto 14:

E - 16 \Rightarrow IV (filme) : 2956; 2925; 2854; 1495; 1452; 1363; 1028; 730; 597 cm^{-1} .

E - 17 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) δ : **0,83** (3H, s, Me-20); **0,87** (3H, d, $J = 6,89$ Hz); **0,98** (3H, s); **0,99** (3H, s); **6,13** (1H, sl); **7,09** (1H, sl); **7,23** (1H, sl).

E - 18 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$) δ : **142, 94** CH; **138,76** CH; **137,48** Co; **132,84** Co; **126,07** Co; **111,30** CH; **40,93** Co; **40,26** CH_2 ; **36,80** CH_2 ; **34,67** Co; **33,81** CH; **29,40** CH_3 ; **27,82** CH_3 ; **27,51** CH_2 ; **26,16** CH_2 ; **25,58** CH_2 ; **21,23** CH_3 ; **20,33** CH_2 ; **19,89** CH_2 ; **16,31** CH_3 .

6) (4aS,6S,8aS,1S,5R)-5,6,8a-trimetil-5-[2'-(3''oxolil)etil]peridro-1-naftalenil carboxilato de metila (20)



Fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ **PM** = 332,5

Rotação ótica $[\alpha]_{\text{D}} = +52^{\circ}$ (CHCl_3 , c 2,37)

Análise elementar

calculada : 75,86 % C; 9,70 % H.

encontrada : 75,70 % C; 9,88 % H.

Procedimento: Uma mistura de 68,15 mg (0,207 mmol) de

hardwickato de metila (8) foi dissolvida em 15 mL de propanol. Em seguida, 23,58 mg (1,025 mmol) de sódio metálico em pequenos pedaços foi adicionado. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 6 horas. Após esse período, éter etílico hidratado foi adicionado lentamente até a total destruição do excesso de sódio. A mistura foi tratada com solução diluída de HCl até ser neutralizada. Foi extraída com éter etílico, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada e cromatografada em coluna de sílica

gel usando uma mistura de hexano : éter etílico (98 : 02) como eluente para fornecer 31,39 mg (0,103 mmol) do álcool **17** juntamente com o ácido **58** que após esterificação com diazometano, forneceu 30,85 mg (0,093 mmol) do éster **20** em 45 % de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 20:

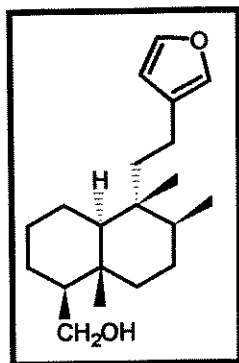
E - 19 \Rightarrow E. M. m/z 332 $[M]^+(10)$, 237 (100), 205 (78), 177 (75), 81 (95), 55 (40).

E - 20 \Rightarrow **IV (filme)**: 2947; 2870; 1731; 1447; 1384; 1320; 1191; 1144; 1026; 873; 777; 600 cm^{-1} .

E - 21 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 0,72 (s, 3H), 0,81 (d, 3H, $J = 6,55$ Hz), 1,02 (s, 3H), 1,10-1,90 (m, 14H), 2,10-2,40 (m, 3H), 3,63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6,25 (sl, 1H), 7,20 (sl, 1H), 7,34 (dd, 1H, $J = 1,64$ Hz).

E - 22 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 174,98 Co; 142,71; 138,41 CH; 125,61 Co; 111,00 CH; 57,58 CH; 50,93 CH_3 ; 49,29 Co; 38,88 CH_2 ; 38,89 CH_2 ; 38,35 Co; 37,3 Co; 36,60 CH; 27,14 CH_2 ; 26,20 CH_2 ; 24,92 CH_2 ; 21,04 CH_2 ; 18,10 CH_3 ; 18,08 CH_2 ; 16,05 CH_3 ; 14,83 CH_3 .

7) (1S,4aS,6S,8aS,5R)-5,6,8a-trimetil-5-[2'-(3''-oxolil)etil]peridro-1-naftalenil metanol (17**)**



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ PM = 304,5

Análise elementar

calculada : 78,90% C ; 10,59% H.

encontrada : 78,88% C; 10,45% H.

Rotação ótica $[\alpha]_D = + 21,7$ (CHCl_3 , c 5,87)

Procedimento: 800,20 mg (2,425 mmol) de hardwickato de metila (**8**) foram dissolvidos 80 mL de éter etílico anidro. À esta solução foram adicionados, lentamente e à 0°C, 2,655 g (72,75 mmol) de hidreto de lítio alumínio. O banho de gelo foi retirado e a mistura reagente permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse período, a reação foi tratada com éter etílico hidratado, solução diluída de NaOH 1% até a total destruição do excesso de hidreto. Em seguida a solução foi filtrada sobre algodão, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. A mistura foi cromatografada em coluna de sílica gel usando éter de petróleo : acetato de etila (90 : 10) como eluente para fornecer 366,10 mg (1,20 mmol) do álcool **17** em 50 % de rendimento e 350,20 mg (1,16 mmol) do álcool **15** em 48% de rendimento. O composto **17** foi caracterizado pelos dados espectrométricos fornecidos a seguir:

Dados espectroscópicos do composto 17:

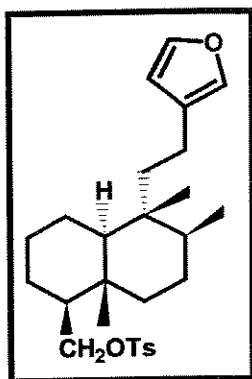
E - 23 \Rightarrow **E. M. m/z 304 [M]⁺ (6); 209 (50); 191 (98); 95 (100); 81 (98), 41 (64).**

E - 24 \Rightarrow **IV (filme) : 3346; 2925; 2868; 1446; 1161; 1026; 874; 779 cm⁻¹.**

E - 25 \Rightarrow **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 0,71 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz, Me-17); 0,83 (3H, s, Me-19); 1,00-1,90 (16H, m), 2,10-2,40 (2H, m); 3,27 (1H, dd, J = 8,0 Hz; J = 10,3 Hz); 3,84 (1H, dd, J = 2,4 Hz; J = 10,4 Hz); 6,23 (sl, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,32 (s, 1H) .**

E - 26 \Rightarrow **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 142,64 CH; 138,38 CH; 125,74 Co; 111,03 CH; 63,53 CH₂; 54,37 CH; 49,66 CH; 39,38 CH₂; 38,80 Co; 38,51 CH₂; 36,94 Co; 36,44 CH; 27,25 CH₂; 26,91 CH₂; 25,43 CH₂; 21,47 CH₂; 18,22 CH₃; 18,09 CH₂; 16,10 CH₃; 15,13 CH₃.**

8) (4aS,6S,8aS,1S,5R)-5,6,8a-trimetil-1-(4-metilfenilsulfoniloximetil) -5-[2'-(3''-oxolil)etil]peridronaftaleno (39)



Fórmula molecular $C_{27}H_{36}O_4S$; **PM** = 458,7

Procedimento: 59,70 mg (0,20 mmol) do álcool **17** foram dissolvidos em 2,00 mL de piridina a 0 °C. À esta solução, foram adicionado 226,10 mg (1,19 mmol) de cloreto de tosilato (cloreto de *p*-tolueno sulfonila). A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por um período 24 horas.

Em seguida, éter etílico foi adicionado e a mistura reagente lavada com solução saturada de sulfato de cobre ($CuSO_4$) até remoção total da piridina. A fase etérea foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada, evaporada e cromatografada em coluna de sílica gel e eluída com mistura de hexano : éter (98 : 02) para fornecer assim 80,95 mg (0,176 mmol) do tosilato **39** em 90% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 39 :

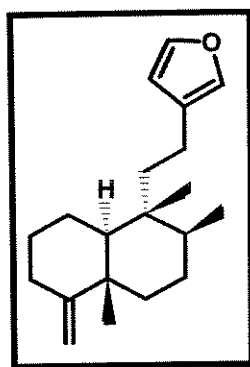
E - 27 \Rightarrow IV (filme) : 3446; 2926; 2856; 1656; 1598; 1448; 1360; 1265; 1189; 1176; 1098; 1024; 958; 873; 814; 738; 668; 555 cm^{-1} .

E - 28 \Rightarrow RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ : **0,68** (3H, s, Me-20); **0,78** (3H, s, Me-19); **0,79** (3H, d, $J = 7,24$ Hz); **2,46** (3H, s, CH_3 -Ar); **3,66** (1H, t, $J = 9,15$ Hz); **6,25** (1H, s, H-14_{furano}); **7,19** (1H, s, H-15_{furano}); **7,34** (3H, s, 1H_{furano} + 2H_{benzeno}); **7,78** (2H, d, $J = 7,6$ Hz).

E - 29 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ : **144,85** Co; **142,95** CH; **138,65** CH;

133,52 CH; 130,03 CH; 128,10 CH; 125,82 Co; 111,19 CH; 72,05 CH₂; 50,63 CH; 49,58 CH; 39,21 CH₂; 38,87 Co; 38,50 CH₂; 36,95 Co; 36,40 CH; 27,07 CH₂; 26,47 CH₂; 25,28 CH₂; 21,69 CH₂; 21,26 CH₂; 18,18 CH₃; 18,09 CH₂; 16,06 CH₃; 15,11 CH₃.

9) 1-[(2S,4aS,8aS,1R)-1,2,4a-trimetil-5-metilenoperidro-1-naftalenil]-2'-(3''-oxolil)etano (22)



Fórmula molecular C₂₀H₃₀O; **PM** = 286,5

Rotação ótica [α]_D = -39,7° (CHCl₃, c 3,43)

Procedimento: Uma mistura de tosilato **39** 46,1 mg, (0,101 mmol), iodeto de sódio 75,70 mg (0,505 mmol) e zinco em pó 33,02 mg (0,627 mmol) em 10 mL de DMF foi refluxada por 4 horas, sob agitação. A mistura reagente foi filtrada para remoção do excesso de iodeto de sódio e zinco em pó. Em seguida, o filtrado foi vertido sobre água e extraído (3 X 20 mL) com hexano e, depois com éter (2 X 20 mL). A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sob sulfato de sódio e concentrada. Após cromatografia em coluna de sílica gel com hexano como eluente, obtivemos 20,30 mg (0,071 mmol) do composto **22** em 55 % de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 22:

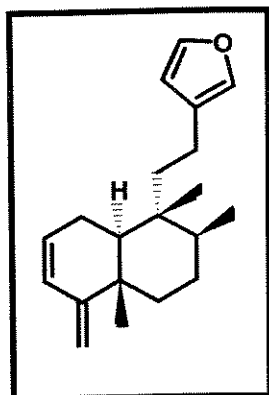
E - 30 ⇒ IV (filme) : 2924, 2854, 1458, 1264, 742 cm⁻¹.

E - 31 ⇒ RMN ¹H (75 MHz, CDCl₃) δ : 0,75 (s, 3H); 0,82 (d, 3H, J = 5,86 Hz); 1,05 (s, 3H); 4,52 (s, 1H); 4,51 (s, 1H); 6,23 (sl, 1H); 7,18 (sl, 1H); 7,32 (dd, 1H,

$J_1 = J_2 = 1,64 \text{ Hz}$).

E - 32 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 160,67 Co; 142,63 CH; 138,34 CH; 125,76 Co; 111,02 CH; 102,50 CH_2 ; 48,69 CH; 40,08 Co; 38,2 Co; 38,54 CH_2 ; 37,35 CH_2 ; 36,73 CH; 33,10 CH_2 ; 28,70 CH_2 ; 27,50 CH_2 ; 21,74 CH_2 ; 20,89 CH_3 ; 18,15 CH_2 ; 18,10 CH_3 ; 16,01 CH_3 .

10) 1-(3'-oxolil)-2-[(1''S,3''S,6''S,2''R)-2'',3'',6''-trimetil-7''-metilenobiciclo [4,4,0] dec-8''-en-2''-il]etano (40)^{47b}



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ PM = 284,4

Rotação ótica $[\alpha]_D = -39,7^\circ$ (CHCl_3 , c 3,43)

Procedimento: Uma mistura de tosilato **39** 53,90 mg (0,118 mmol) de iodeto de sódio 146,2 mg (0,95 mmol) e 619,7mg; (9,48 mmol) de zinco em pó (previamente tratado) em 8 mL de DMF anidro foi refluxado por 4 horas sob agitação. Em

seguida, a mistura foi filtrada para remover o excesso de iodeto de sódio e zinco em pó. O filtrado foi, então, colocado em água e extraído com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e secada sob sulfato de sódio, evaporada e cromatografada em coluna de sílica gel com hexano como eluente, fornecendo 27,2 mg (0.096 mmol) em 78 % de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 40:

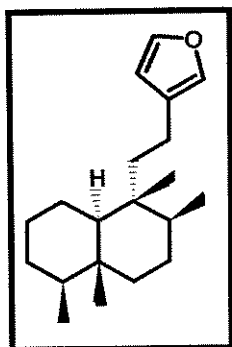
E - 33 \Rightarrow E. M. m/z : 284 $[\text{M}]^+(2)$; 270 (2); 189 (20); 133 (10); 105 (98); 81 (100); 41 (58).

E - 34 \Rightarrow IV (filme) : 3088; 3022; 2922; 1640;1466; 1384; 1160; 1026; 874; 778 cm^{-1} .

E - 35 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 / TMS) δ : **0,83** (3H, s, Me-20); **0,85** (3H, d, J = 6,14 Hz; Me-17); **1,02** (3H, s, Me-19); **1,20-1,96** (8H, m); **2,06-2,36** (4H, m); **4,67** (1H, s, H-18); **4,80** (1H, s, H-18); **5,78** (1H, dt, J = 10,8 Hz, J = 4,76 Hz); **6,04** (1H, d, J = 9,80 Hz); **6,23** (1H, sl, H-14), **7,18** (1H, sl, H-16); **7,33** (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 1,62 Hz).

E - 36 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : **157,13** Co; **142,63** CH; **138,35** CH; **128,83** CH; **128,31** CH; **125,60** Co; **110,97** CH; **107,01** CH_2 ; **43,53** CH; **38,91** Co; **38,19** CH_2 ; **37,64** Co; **37,16** CH_2 ; **36,70** CH; **27,26** CH_2 ; **23,63** CH_2 ; **21,96** CH_3 ; **18,11** CH_3 ; **17,96** CH_2 ; **15,89** CH_3 .

11) 1-[(2'S,5'S,1'R,4a'R,8a'R)-1',2',4a',5'-tetrametilperidro-1'-naftalenil]-2-(3''-oxolil)etano (52)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}$ PM = 288,5

Rotação ótica $[\alpha]_D = + 8,49$ (CHCl_3 , c 4,01)

Análise elementar

calculada : 83,27 % C; 11,18 % H.

encontrada : 83,24 % C; 11,35 % H.

Procedimento: 40,62 mg (0,089 mmol) do composto **39** foram dissolvidos em 15 mL de éter etílico anidro. À esta solução resfriada em banho de gelo foram adicionados 324,85 mg (8,90 mmol) de hidreto de lítio alumínio (LiAlH_4). O banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação durante 3,5 horas. O excesso de hidreto foi destruído com éter etílico hidratado,

água (0,4 mL), solução de NaOH 10% (0,4 mL) e água (1,2 mL). Em seguida a mistura foi extraída com éter etílico, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto foi cromatografado em coluna de sílica gel usando hexano como eluente para fornecer 20,43 mg (0,071 mmol) do composto (**52**) com 80 % de rendimento.

Dados espectrocópicos do composto 52:

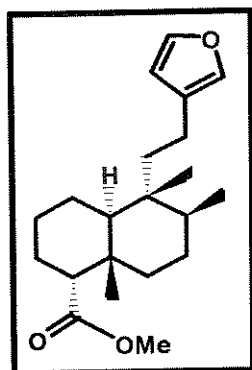
E - 37 \Rightarrow E. M. m/z 288 $[M]^+$ (2); 193 (80); 137(30); 123 (50); 81 (100); 41(62).

E - 38 \Rightarrow IV (filme): 2925, 2856, 1458, 1383, 1026, 873, 777 cm^{-1} .

E - 39 \Rightarrow RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ : 0,71 (3H, s, Me-20), 0,74 (3H, d, J = 6,4 Hz, Me-18), 0,78 (3H, s, Me-19), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me-18), 0,90-1,80 (15H, m), 6,26 (1H, d, J = 1,83 Hz, H-14), 7,20 (1H, sl, H-16), 7,34 (1H, dd, J_1 = J_2 = 1,63 Hz, H-15).

E - 40 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ : 142,62 CH; 138,37 CH; 125,90 CH; 111,11 CH; 49,78 CH; 46,14 CH; 39,34 CH_2 ; 38,76 Co; 38,48 CH_2 ; 37,19 Co; 36,62 CH; 30,80 CH_2 ; 27,42 CH_2 ; 27,39 CH_2 ; 21,54 CH_2 ; 18,24 CH_3 ; 18,12 CH_2 ; 16,17 CH_3 ; 15,16 CH_3 ; 13,23 CH_3 .

12) (4aS,6S,8aS,1R,5R)-5,6,8a-trimetil-5-[2'-(3''-oxolil)etil]peridro-1-naftelenil] carboxilato de metila (57)



Fórmula molecular $C_{21}H_{32}O_3$ **PM** = 332,5

Rotação ótica $[\alpha]_D = -12^\circ$ ($CHCl_3$, c 1,74 g)

Análise elementar

calculada : 75,86% C; 9,70% H.

encontrada : 75,72 % C; 9,64 % H.

Procedimento: A uma solução de (55,40 mg, 0,168 mmol) de hardwickato metila (**8**) em 10 mL de metanol anidro, foi adicionado (40,82 mg, 1,68 mmol) de aparas de magnésio, previamente tratado. A mistura reagente, sob refluxo, foi agitada durante aproximadamente 10 horas . Após esse período, obtivemos uma mistura gelatinosa onde foi observado que parte do magnésio, adicionado em excesso, permaneceu sem reagir. Essa mistura foi cuidadosamente tratada com solução de ácido clorídrico 3 mol/L até a total destruição do magnésio, sendo então extraída com éter (4 X 5 mL). A camada etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada, e o solvente evaporado. Após cromatografia em coluna de sílica gel usando uma mistura de hexano : éter etílico (99 : 01) como eluente, obtivemos (33,40 mg, 0,10 mmol) do composto **57** em 60% de rendimento, com recuperação parcial do material de partida.

Dados espectroscópicos do composto 57:

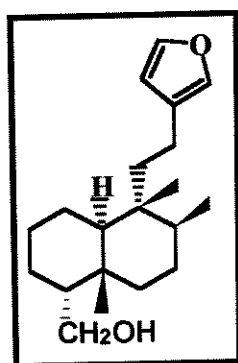
E - 41 \Rightarrow **E. M. m/z** : 237 (20); 205 (20); 177 (32); 96 (8); 81 (100); 41 (60).

E - 42 \Rightarrow **IV (filme)** : 2921, 2867, 1732, 1446, 1377, 1150, 1026, 874, 777 cm^{-1} .

E - 43 \Rightarrow RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 0,69 (3H, s, Me-20); 0,80 (3H, d, J = 6,51 Hz, Me-17); 1,04 (3H, s, Me-19); 1,20-2,40 (17H, m); 3,64 (3H, s, OCH_3); 6,27 (1H, sl); 7,21 (1H, s); 7,33 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,65$ Hz).

E - 44 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 175,79 Co; 142,52 CH; 138,46 CH; 125,93 Co, 111,14 CH, 53,89 CH, 50,92 CH_3 , 39,95 CH, 38,65 Co, 38,35 CH_2 , 38,26 CH_2 , 36,72 Co, 36,50 CH, 27,19 CH_2 , 24,33 CH_2 , 22,55 CH_2 , 21,62 CH_3 , 21,05 CH_2 , 18,2 CH_2 , 18,11 CH_3 , 15,98 CH_3 .

13) (4aS,6S,8aS,1R,5R)-5,6,8a-trimetil-5-[2'-(3''-oxolil)etil]peridro-1-naftalenilmetanol (**60**)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ PM = 304,2

Rotação ótica $[\alpha]_D = -28,0$ (CHCl_3 , c 1,4)

Análise elementar

calculada : 78,90% C; 10,60% H.

encontrada : 78,89% C; 10,40% H.

Procedimento: Uma solução de 25,2 mg (0,076 mmol) do crolechinato de metila (**57**) em éter etílico anidro, resfriada a 0 °C, foi tratada com 27,74 mg (0,76 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em atmosfera inerte. A mistura reagente permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente, por um período de 6 horas. Após esse período, a solução foi tratada com éter etílico hidratado e com solução diluída de NaOH 1%, até total destruição do excesso de hidreto. A mistura foi filtrada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio para fornecer o álcool **60** em 97% de rendimento.

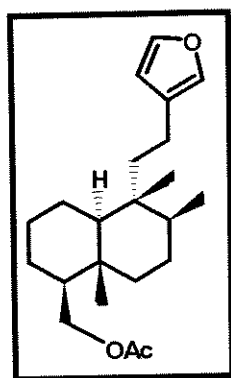
Dados espectroscópicos do composto 60:

E - 45 \Rightarrow IV (filme) : 3356; 2931; 2868; 1448; 1026; 874; 779 cm^{-1} .

E - 46 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 0,70 (3H, s, Me-20); 0,81 (3H, d, J = 6,19 Hz, Me-17); 1,07 (3H, s, Me-19); 3,66 (1H, dd, J = 7,64 Hz, J = 10,6 Hz); 3,97 (1H, dd, J = 5,37, Hz J = 10,7 Hz); 1,20-1,80 (16H, m); 1,90-2,40 (2H, m); 6,26 (1H, d, J = 0,81 Hz, H-14); 7,20 (1H, sl, H-16); 7,34 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 1,64$ Hz).

E - 47 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 142,69 CH; 138,40 CH; 125,71 Co; 111,02 CH; 62,16 CH_2 ; 51,31 CH; 42,22 CH; 38,86 Co; 38,18 CH_2 ; 37,03 CH_2 ; 36,95 Co; 27,26 CH_2 ; 23,62 CH_2 ; 23,00 CH_3 ; 22,36 CH_2 ; 21,62 CH_2 ; 18,23 CH_3 ; 18,18 CH_2 ; 16,03 CH_3 .

14) (1S,4aS,6S,8aS,5R)-5,6,8a-trimetil-5-[2'-(3''-oxolil)etil]peridro-1-naftalenil oxometileno acetato (50)



Fórmula molecular PM = 346,51

Rotação ótica $[\alpha]_D = +23$ (CHCl_3 , c 1,85)

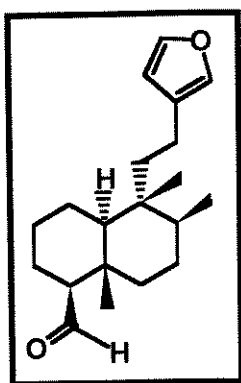
Procedimento: obtido a partir do álcool (17) em 98 % de rendimento de acordo com o procedimento indicado na obtenção do composto 25

Dados espectroscópicos do composto 50:

E - 48 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : **0,64** (s, 3H, Me-20); **0,74** (d, 3H, J = 6,47 Hz, Me-17); **0,81 -1,90** (m, 15 H); **1,97** (s, 3H, COCH_3); **2,10-2,30** (m, 2H); **3,66** (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 10,7 Hz); **4,17** (dd, 1H, J = 3,7, J = 10,7 Hz); **6,18** (sl, 1H); **7,13** (sl, 1H); **7,27** (dd, 1H, $J_1 = J_2 = 1,65$ Hz).

E - 49 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : **170,70** Co; **141,87** CH; **137,58** CH; **124,89** CH; **110,17** CH; **64,78**; **49,50** CH; **48,64** CH; **38,27** , **37,85** CH; **37,51** CH_2 ; **35,94** CH; **35,45** CH_3 ; **28,72**; **26,18** CH_2 ; **25,73** CH_2 ; **24,69** CH_2 ; **20,37** CH_2 ; **20,12** CH; **17,18** CH; **17,09** CH_2 ; **15,07** CH_3 ; **13,96** CH_3 .

15) (1S,4aS,6S,8aS,5R)-5,6,8a-trimetil-5-[2'-(3''-oxolil)etil]peridro-1-naftaleno carbaldeído (**51**)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ PM = 302,5

Procedimento: À uma solução contendo 75,2 mg (0,247 mmol) do álcool **17** em 15 mL de diclorometano adicionou-se uma mistura contendo 108,34 mg (0,495 mmol) de PCC, 108,34 mg de celite e 108,23 mg de sulfato de magnésio. Após 4 horas, a reação foi filtrada e evaporada. O produto foi cromatografado em coluna de sílica gel usando uma mistura de hexano : acetato de etila (98 : 02) como eluente para fornecer 63,50 mg (0,210 mmol) do composto **51** em 85% de rendimento.

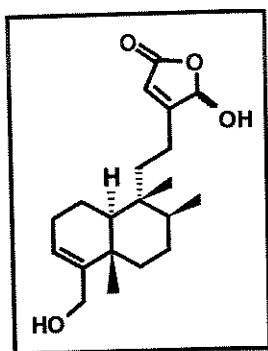
Dados espectroscópicos do composto 51:

E - 50 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : **0,73** (s, 3H); **0,83** (d, 3H, J = 6,55 Hz); **1,02** (s, 3H); **6,26** (1H, sl); **7,21** (1H, sl); **7,35** (dd, 1H, $J_1 = J_2 = 1,60$ Hz);

9,24 (d, 1H, $J = 2,28$ Hz).

E - 51 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 206,70 CH; 143,00 CH; 138,68 CH; 125,76 Co; 111,19 CH; 63,97 CH; 49,39 CH; 39,92 CH_2 ; 39,02 Co; 38,45 CH_2 ; 38,07 Co; 36,62 CH; 26,90 CH_2 ; 25,97 CH_2 ; 21,91 CH_2 ; 21,09 CH_2 ; 18,15 CH_2 ; 18,10 CH_3 ; 16,26 CH_3 ; 16,02 CH_3 .

16) 5-hidroxi-4-{2'-[(1''S,3''S,6''S,2''R)-7''-hidroximetil-2'',3'',6''-trimetilbicyclo[4,4,0] dec-7'-en-2''-il]etil}-2,5-diidro-2-oxolona (**36**)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$; PM = 334,5

Procedimento: Uma solução de 79,80 mg (0,264 mmol) do composto **17** em diclorometano (20 mL) contendo di-isopropil etil amina (0,4 mL) e 3 mg do catalisador rosa de bengala (suportado em poliestireno) foi irradiada com lâmpada de halogênio de 250 W à -78°C sob fluxo contínuo de oxigênio.

A mistura reagente permaneceu sob agitação durante 6 horas e, em seguida, seu resfriamento foi retirado até atingir a temperatura ambiente, sendo filtrada sob celite. O resíduo foi lavado repetidas vezes com uma mistura de hexano : acetato de etila (70 : 30). O filtrado foi concentrado e o produto cromatografado em coluna de sílica gel, usando uma mistura de clorofórmio : metanol (99 : 01) como eluente, para produzir 66,19 mg (0,198 mmol) do composto **36** em 75% de rendimento. O composto **36** foi identificado como uma mistura de epímeros e seus dados espectrométricos fornecidos a seguir:

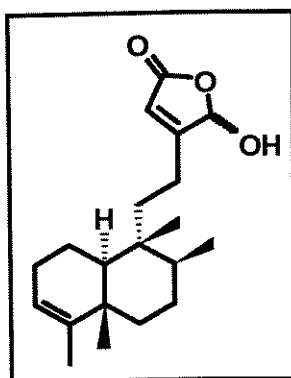
Dados espectroscópicos do composto 36:

E - 52 \Rightarrow IV (filme): 3372; 2926; 1756; 1648; 1458; 1129; 737 cm^{-1} .

E - 53 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 0,78 (s, 3H); 0,81-0,82 (d, 3H_{total}, $J = 6,0$ Hz); 1,08 (s, 3H); 1,20-2,50 (m, 15H); 4,10 (s, 2H); 4,55 (sl, 1H, -OH); 5,57 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,00 (s, 1H).

E - 54 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 171,18 Co; 170,24 Co (170,14 Co *); 147,62 Co; 122,36 CH (122,27 CH *); 117,13 CH; 98,89 CH (98,42 CH *); 62,92 CH₂; 46,29 CH; 38,67 Co; 37,79 Co; 36,36 CH (36,32 CH *); 21,30 CH₃; 18,17 CH₃; 18,14 CH₂; 15,93 CH₃.

17) 5-hidroxi-4-{2'-[(1''S,3''S,6''S,2''R)-2'',3'',6'',7''-tetrametil biciclo [4,4,0]dec-7''-en-2''il)etil}-2,5-diidro-2-oxolona (37)



Fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$, **PM** = 318

Rotação ótica $[\alpha]_D = + 30,0$ (CHCl_3 , c 1,70)

Procedimento: Uma solução de 30,00 mg (0,105 mmol) do composto **24** em diclorometano (15mL) contendo diisopropil-etil-amina (0,159 mL) e 1,60 mg do catalisador rosa de bengala (suportado em poliestireno) foi irradiada,

com lâmpada de halogênio (tungstênio) de 250 W, à -78°C sob fluxo constante de oxigênio e agitação durante 5 horas. O banho de resfriamento foi retirado e após a temperatura ambiente, a solução foi filtrada sob celite e o resíduo lavado repetidas vezes com uma mistura de hexano : acetato de etila (70 : 30). O filtrado foi concentrado e o produto cromatografado em coluna de sílica gel, usando uma mistura de hexano : acetato de etila (90 : 10) como eluente, para fornecer 24,01 mg (0,084 mmol) do composto **37** em 72% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 37:

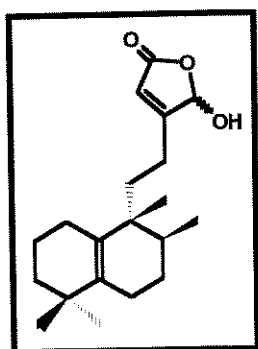
E - 55 \Rightarrow E. M. m/z 318 $[M]^+$ (25); 275 (70); 191 (80); 149 (70); 123 (100); 107 (98); 41 (96).

E - 56 \Rightarrow IV (filme): 3336; 2956; 1759; 1737; 1647; 1448; 1130; 953; 738 cm^{-1} .

E - 57 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 / TMS) δ : 0,77 (3H, s, Me-20); 0,81 (d, 3H, J = 5,98 Hz, Me-17); 1,01 (s, 3H, Me-19); 1,58 (d, 3H, J = 1,5 Hz); 5,19 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,01 (s, 1H).

E - 58 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 171,64 Co; 170,35 Co (170,63 Co^*); 144,38 Co; 120,42 CH (120,35 CH^*); 117,00 CH; 99,09 CH; 46,49 CH; 38,70 Co (38,67 Co); 38,18 CH_2 ; 36,70.CH; 34,78 CH_2 ; 27,35 CH_2 ; 26,79 CH_2 ; 21,36 CH_2 (21,33 CH_2^*); 19,89 CH_3 ; 18,27 CH_2 ; 18,18 CH_3 ; 18,00 CH_3 ; 16,00 CH_3 .

18) 5-hidroxi-4-{2'-[(3''S,2''R)-2'',3'',7'',7''-tetrametilbicyclo[4,4,0]dec-1''(6'')-en-2''-il]etil}2,5-diidro-2-oxolona (38)



Fórmula molecular $\text{C}_{20} \text{H}_{30} \text{O}_3$, PM = 318,

Rotação ótica $[\alpha]_D = -35,4^\circ$ (CHCl_3 , c 0,24)

Procedimento: obtido a partir do desidroambliol-B (14) em 90 % de rendimento. (análogo ao item anterior)

E - 59 \Rightarrow IV (filme): 3386; 2944; 2925; 1753; 1648; 1256; 1128; 738 cm^{-1} .

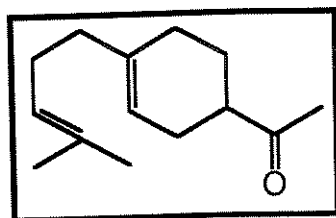
E - 60 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (d, 3H, $J = 6,60$ Hz); 0,87 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,10-2,50 (m, 15H); 4,25 (sl, 3H, -OH); 5,84 (s, 1H); 6,00 (sl, 1H).

E - 61 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 171,25 Co; 170,58 Co (170,53 Co^*); 138,49 Co (138,41 Co^*); 131,31 Co; 117,01 CH; 98,86 CH; 40,67 Co; 39,83 CH_2 ; 34,58 Co; 33,67 CH; 32,81 CH_2 ; 29,22 CH_3 ; 27,60 CH_3 ; 27,07 CH_2 ; 25,71 CH_2 ; 25,26 CH_2 ; 22,70 CH_2 ; 20,94 CH_3 ; 19,90 CH_2 ; 16,16 CH_3 .

7.2. ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO CARIDIENO.

Parte Experimental dos sesquiterpenos

19) 4-[(4''-metil-3''-pentene-1''-il)-3-ciclohex-3''-eni-1-etanona (79)



Fórmula molecular $C_{14}H_{22}O$ PM = 206,3

Procedimento: Uma mistura de 0,125 mg do catalisador previamente preparado [sílica ativada durante 12 horas e tratada com o ácido de Lewis Me_2AlCl em tolueno anidro sob refluxo durante 4 horas (2,5 meq do ácido de Lewis: 1g de sílica)] e 56,62 mg (0,944 mmol) de metil vinil cetona (**70**) destilada em 10 mL de tolueno anidro sob atmosfera argônio a 0 °C foi agitada por 20 min. Em seguida 382,57 mg (2,813 mmol) de mirceno (**66**) foram adicionados e a reação permaneceu sob agitação por 2,5 horas. O produto foi filtrado e lavado repetidas vezes com tolueno e, em seguida, o solvente foi evaporado para fornecer 139.96 mg (0,679 mmol) da cetona **79** em 72 % de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto **79**:

E - 62 \Rightarrow E. M. m/z 206 $[M]^+$ (20); 163 (30); 93 (40); 69 (46); 43 (100).

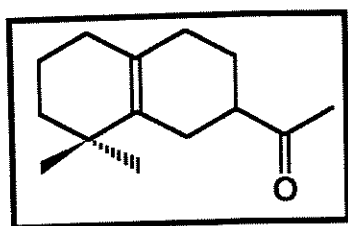
E - 63 \Rightarrow IV (filme): 2967; 2922; 1711; 1438; 1372; 1353; 1165 cm^{-1}

E - 64 \Rightarrow RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ : 1,60 (3H, s); 1,68 (3H, s); 1,70-2,08 (9H, m); 2,17 (3H, s); 2,30-2,70 (2H, m); 5,41 (1H, sl); 5,09 (1H, t, J =

1,32Hz).

E - 65 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 212,15 Co; 137,8 Co; 131,78 Co; 124,41 CH; 119,17 CH; 47,56 CH; 37,59 CH_2 ; 28,04 CH_3 ; 27,97 CH_2 ; 27,13 CH_2 ; 26,45 CH_2 ; 25,74 CH_3 ; 25,04 CH_2 ; 17,70 CH_3 .

20) 1-[10',10'-dimetil-biciclo[4,4,0]dec-1'(6')-en-3'-il-1-etanona (80)



Fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ PM = 206,3

Procedimento: Uma mistura de 52,75 mg (0,2561 mmol) da cetona **79** e ácido fórmico (5 mL) foram aquecidos a 60°C durante 8 horas. Após esse período, foi adicionada água destilada (20 mL) à mistura reagente, sendo a mesma extraída com éter etílico (3 X 15 mL). A fase orgânica foi lavada com as soluções saturadas de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e cloreto de sódio (NaCl) e secada com sulfato de sódio. Após remoção do solvente e purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano como eluente, obtivemos 44,84 mg (0,218 mmol) da cetona cíclica **80** em 85% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 80:

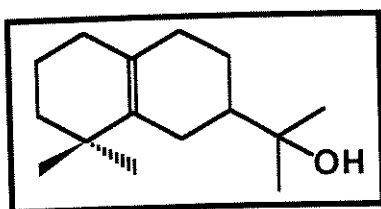
E - 66 \Rightarrow E. M. m/z 206 $[\text{M}]^+$ (70); 163 (80); 105 (50), 91 (100); 43 (90).

E - 67 \Rightarrow IV (filme): 2927, 2867, 1709, 1438, 1359, 1169 cm^{-1} .

E - 68 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 0,98 (3H, s); 0,99 (3H, s); 1,05-1,70 (6H, m); 1,80-2,17 (6H, m); 2,18 (3H, s); 2,40-2,60 (1H, m).

E - 69 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 212,66 Co; 133,59 Co; 127,18 Co; 48,66 CH; 39,70 CH_2 ; 33,86 Co; 31,14 CH_2 ; 30,53 CH_2 ; 28,25 CH_3 ; 28,09 CH_3 ; 27,19 CH_3 ; 26,33 CH_2 ; 25,20 CH_2 ; 19,28 CH_2 .

21) 1,1-dimetil-7-propan-2-ol-2-il, 1,2,3,4,5,6,7,8-octaidronaftaleno (81)



Fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ **PM** = 222,4

Análise elementar

calculada : 81,02% C, 11,79% H.

encontrada : 80,89 % C, 11,37 % H.

Procedimento: Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo sob atmosfera inerte e contendo 141,90 mg (5,839 mmol) de magnésio metálico em 25 mL de éter anidro, foram adicionados 82,87 mg (5,839 mmol) de iodeto de metila. Após a formação do reagente de Grignard, o sistema foi resfriado a 0°C e, em seguida, 120,3 mg (0,5839 mmol) da cetona **80** dissolvida em 5 mL de éter anidro foram adicionados, permanecendo sob agitação por 4 horas. Após esse período, 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl) foi adicionado. A mistura reagente foi extraída com éter, secada sob sulfato de sódio (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado. Purificação do produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel usando uma mistura de hexano : éter (95 : 05) como eluente forneceu 99,35 mg (0,448 mmol) do álcool **81** em 77% de rendimento.

Dados espectroscópicos do composto 81:

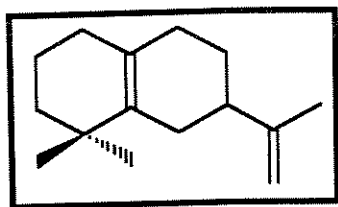
E - 70 \Rightarrow E. M. m/z 222 $[\text{M}]^+$ (10); 170 (10); 133 (10); 121(30); 109 (40); 69 (50);

E - 71 \Rightarrow IV (filme) : 3384; 2967; 2928; 2867; 1459; 1380; 1138 cm^{-1} .

E - 72 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 / TMS) δ : **0,97** (3H, s); **0,99** (3H, s); **1,20** (6H, s); **1,30-2,20** (14H, m).

E - 73 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ : **134,52** Co; **127,25** Co; **73,07** Co; **46,15** CH; **39,81** CH_2 ; **33,90** Co; **31,94** CH_2 ; **33,11** CH_2 ; **28,51** CH_3 ; **27,15** CH_3 ; **27,12** CH_3 ; **26,78** CH_3 ; **25,76** CH_2 ; **24,18** CH_2 ; **19,36** CH_2 .

22) 1,1-dimetil-7-isopropenil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidronaftaleno (**82**)



Fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ **PM** = 204,2

Procedimento A: À uma solução de 41,48 mg (0,187 mmol) do álcool **81** em piridina (1,0 mL), resfriada a 0°C , foi adicionado 0,1 mL de oxiclreto de fósforo (POCl_3). A mistura permaneceu sob agitação por um período de 4 horas, a temperatura ambiente, quando então foi adicionada solução diluída de ácido clorídrico 0,1 mol/L (HCl). A mistura foi extraída com éter etílico, secada sob sulfato de sódio, e cromatografada em coluna de sílica gel usando hexano como eluente para produzir 28,93 mg (0,142 mmol) de isocaridieno (**82**) em 78 % de rendimento.

Procedimento B: Uma solução de 0,213 mL (0,533 mmol) de *n*-butillítio em 25 mL de éter anidro foi adicionado à 190,4 mg (0,533 mmol) de brometo de trifenilmetilfosfônio $[(\text{Ph})_3\text{CH}_2\text{Br}]$. A mistura foi agitada, sob atmosfera de nitrogênio, durante 30 minutos, quando 54,90 mg (0,267 mmol) da cetona **80** foi adicionado. Após 2 horas a temperatura ambiente, a mistura reagente foi filtrada, o resíduo lavado repetidas vezes com éter. O produto foi cromatografado em

coluna de sílica gel usando hexano como eluente para produzir 38,06 mg (0,187 mmol) do composto **82** em 70% de rendimento.

Dados espectrocópicos do composto 82:

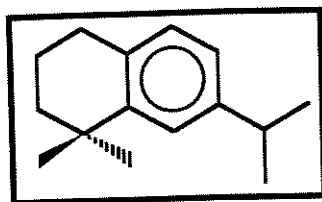
E - 74 \Rightarrow E. M. m/z 204 $[M]^+$ (62); 161 (100); 133 (60); 105 (90); 91 (78); 79 (80); 41 (70).

E - 75 \Rightarrow IV (filme): 2926, 2854, 1642, 1458, 1358, 886 cm^{-1} .

E - 76 \Rightarrow RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 0,97 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,30-2,10 (m, 10H); 2,70 (s, 1H); 2,24 (d, 2H, $J = 6,23$ Hz); 4,71 (s, 1H); 4,72 (s, 1H).

E - 77 \Rightarrow RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 151,09 Co; 134,62 Co; 126,95 Co; 108,42 CH_2 ; 42,27 CH; 39,76 CH_2 ; 33,81 Co; 31,46 CH_2 ; 31,16 CH_2 ; 30,09 CH_2 ; 28,03 CH_2 ; 27,11 CH_3 ; 26,17 CH_3 ; 20,98 CH_3 ; 19,40 CH_2 .

23) 1,1-dimetil- 7-isopropil-1,2,3,4-tetraidronaftaleno (83)



Fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$, PM = 202,3

Procedimento: 28,65 mg (0,140 mmol) de isocaridieno (**82**) foram dissolvidos em 20,00 mL de benzeno seco. À esta solução foi adicionado ~3,50 mg de ácido *p*-toluenossulfônico. A mistura reagente permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Em seguida, a solução foi lavada com uma solução diluída de bicarbonato de sódio, água, secada sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o

solvente evaporado. O produto foi cromatografado em coluna de sílica gel usando uma mistura de hexano : éter etílico (99 : 01) como eluente para fornecer 15,60 mg (0,077 mmol) do composto **83** em 55% de rendimento.

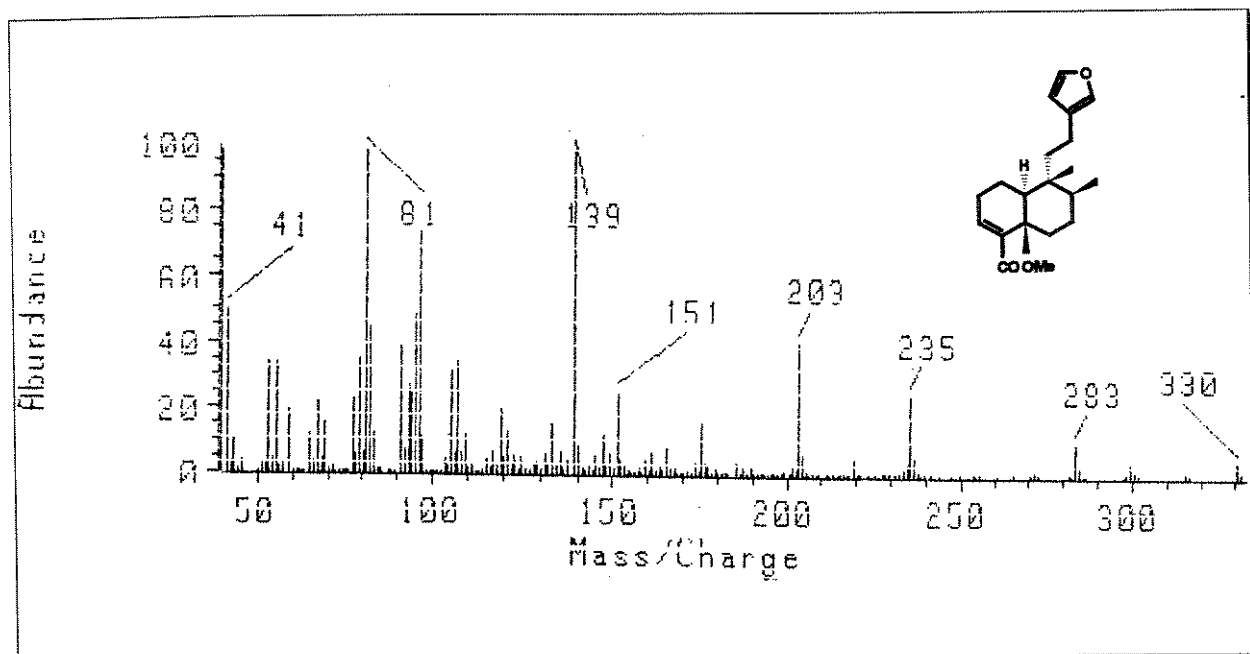
Dados espectroscópicos do composto 83:

E - 78 \Rightarrow **m/z 202** **[M]⁺** (10); 187(10); 145, 128, 117, 77, 91, 43.?

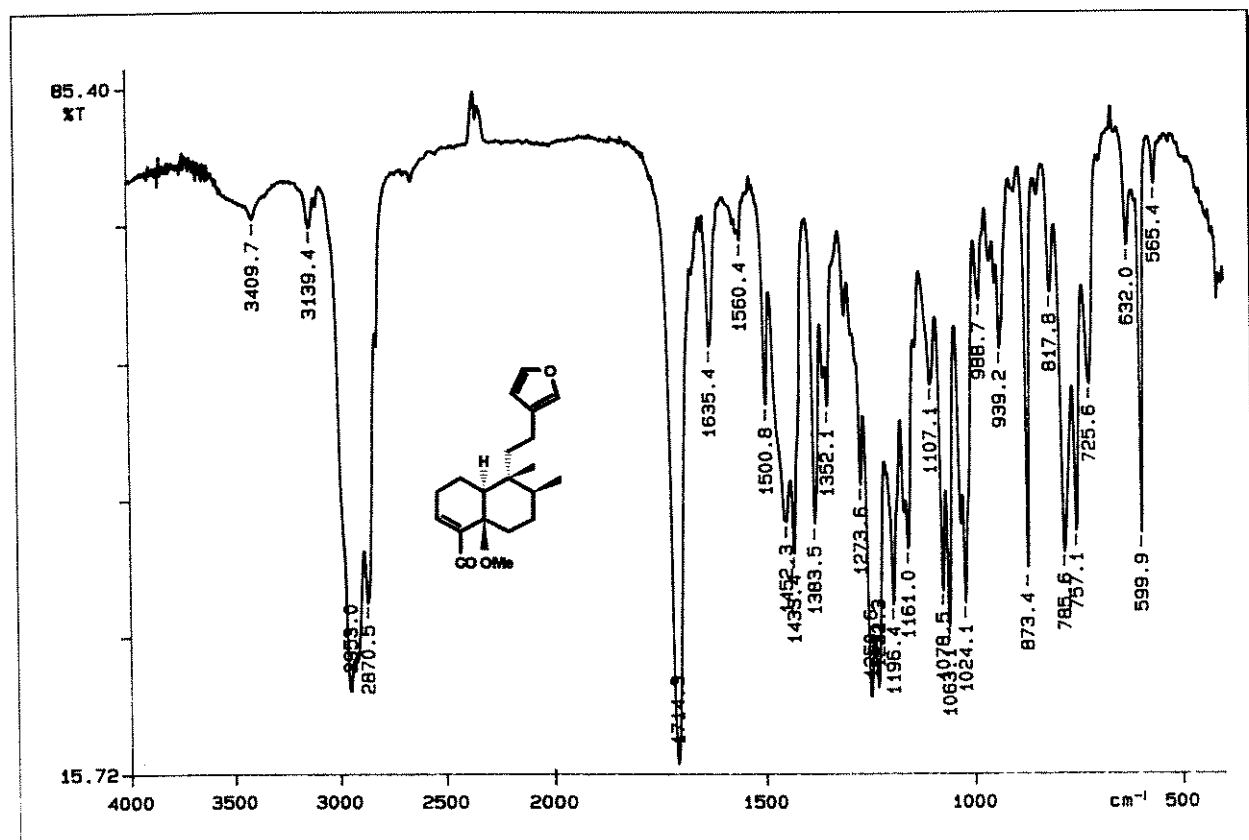
E - 79 \Rightarrow **IV (filme)** : 3386; 3008; 2958; 2867; 1609; 1459; 1264; 739 cm⁻¹.

E - 80 \Rightarrow **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/ TMS)** δ : **1,23** (3H, s); **1,25** (3H, s); **1,26** (3H, s); **1,29** (3H, s); **2,73** (2H, t, $J = 6,59$ Hz); **2,86** (1H, septeto, $J = 6,00$ Hz); **6,97** (2H, dd, $J_1 = J_2 = 1,93$ Hz), **7,18** (1H, s).

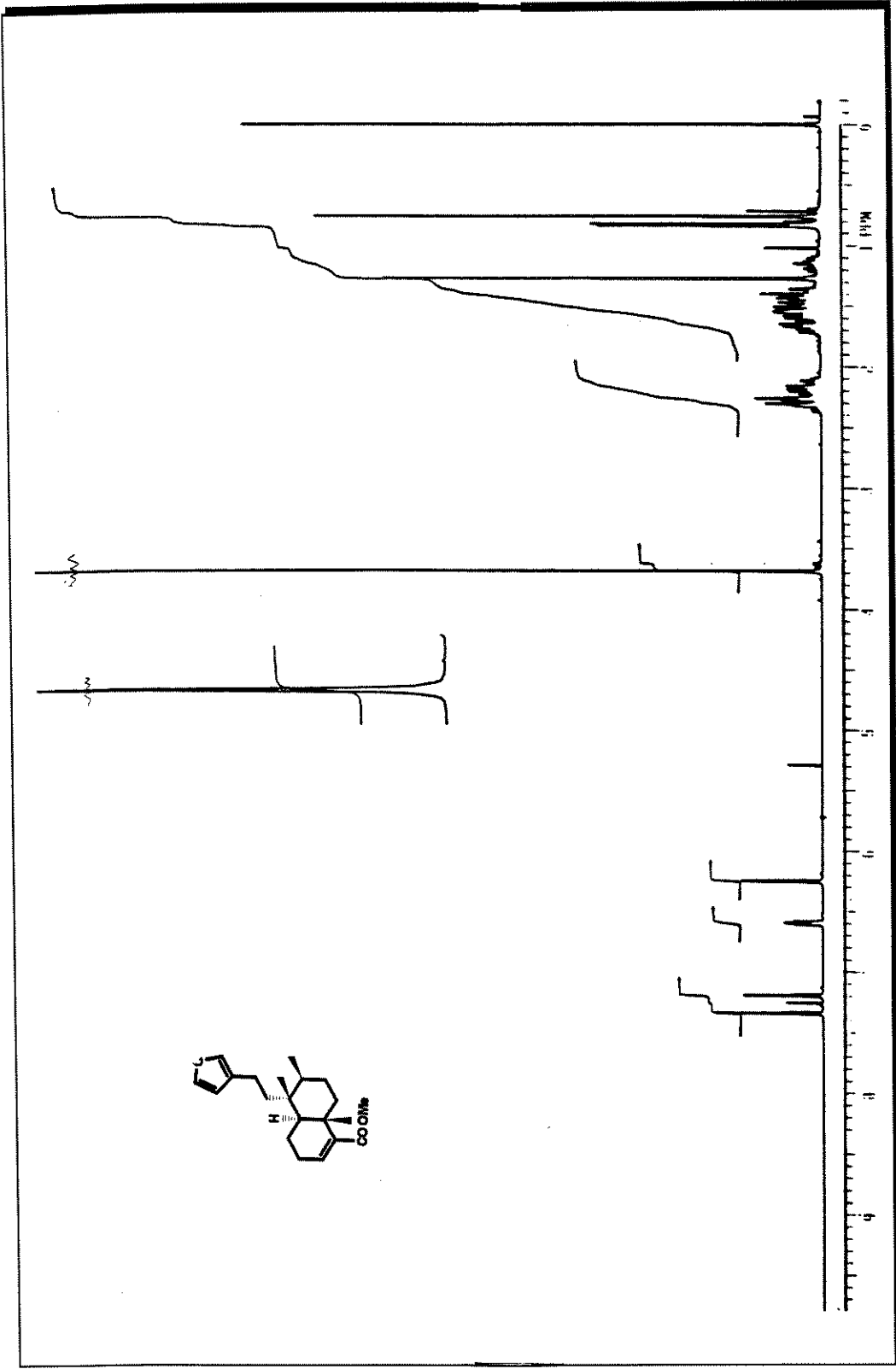
Espectros



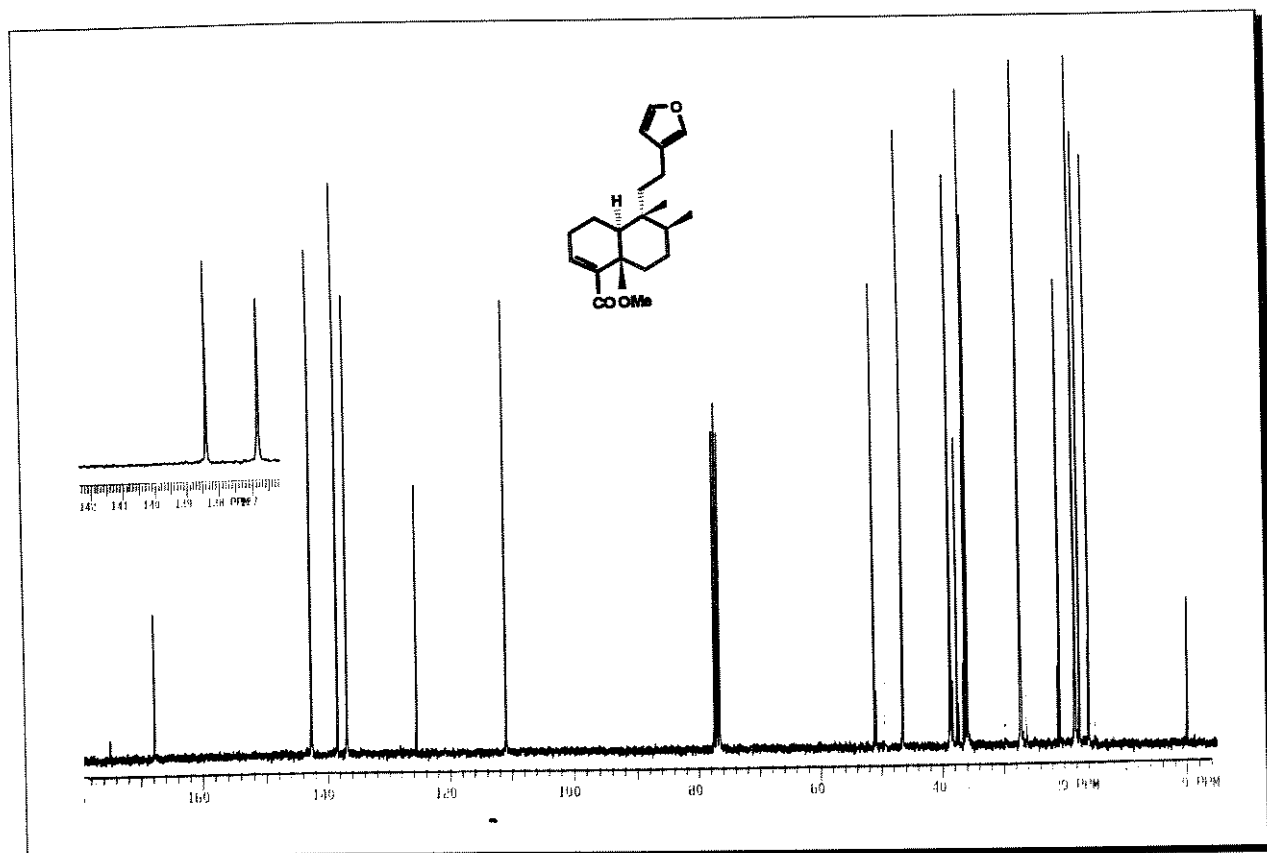
E - 01 ⇒ espectro de massa do hardwickato de metila (8)



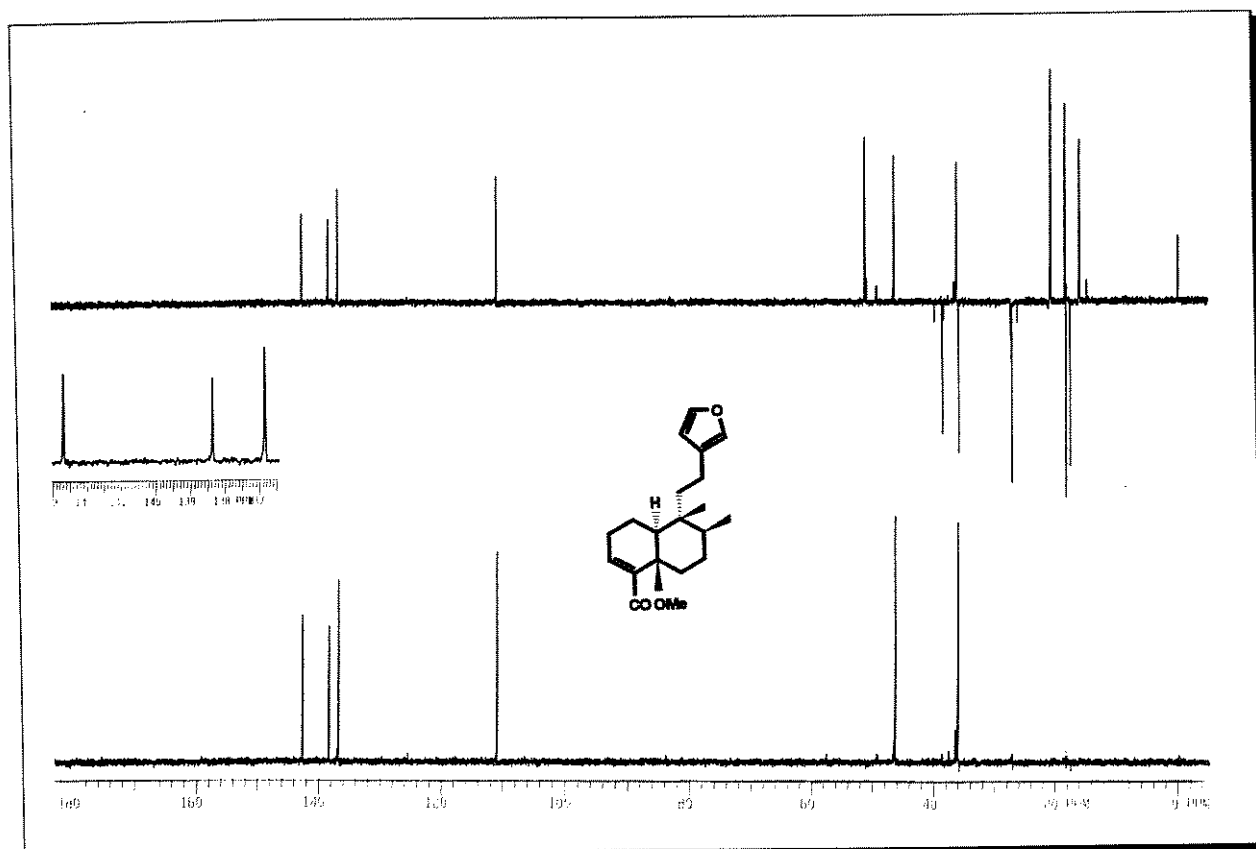
E - 02 ⇒ espectro na região do IV do hardwickato de metila (8)



E - 03 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do hardwickato de metila (8)

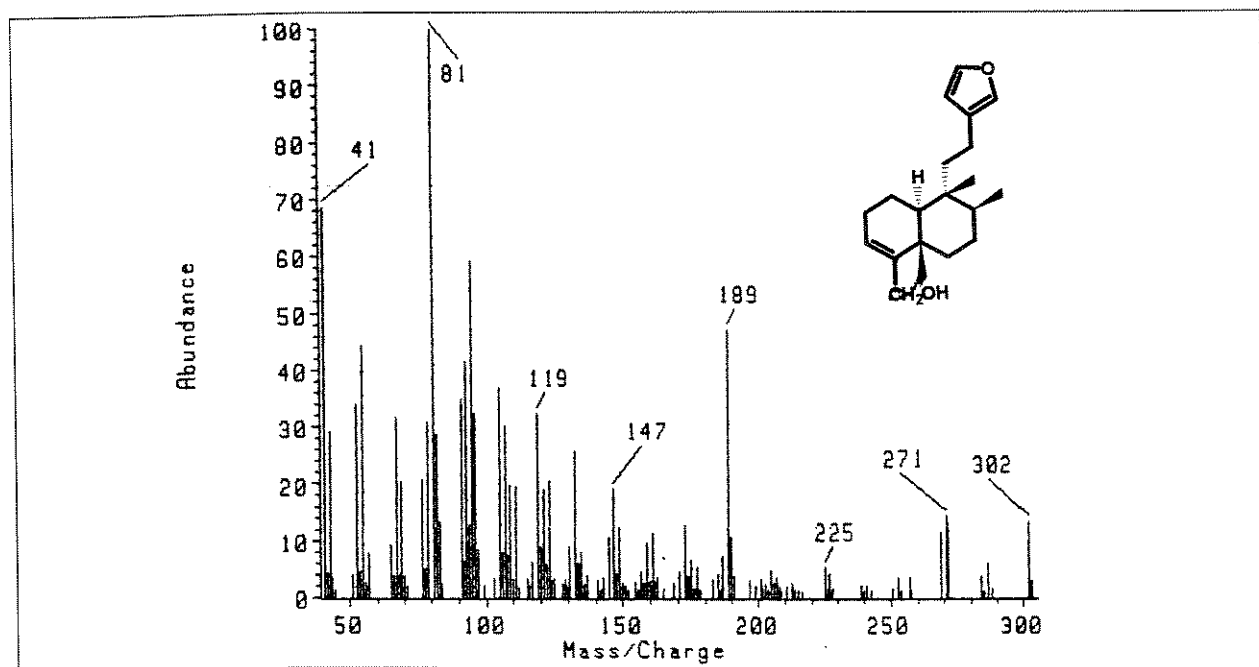


E - 04 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do hardwickato de metila (8)

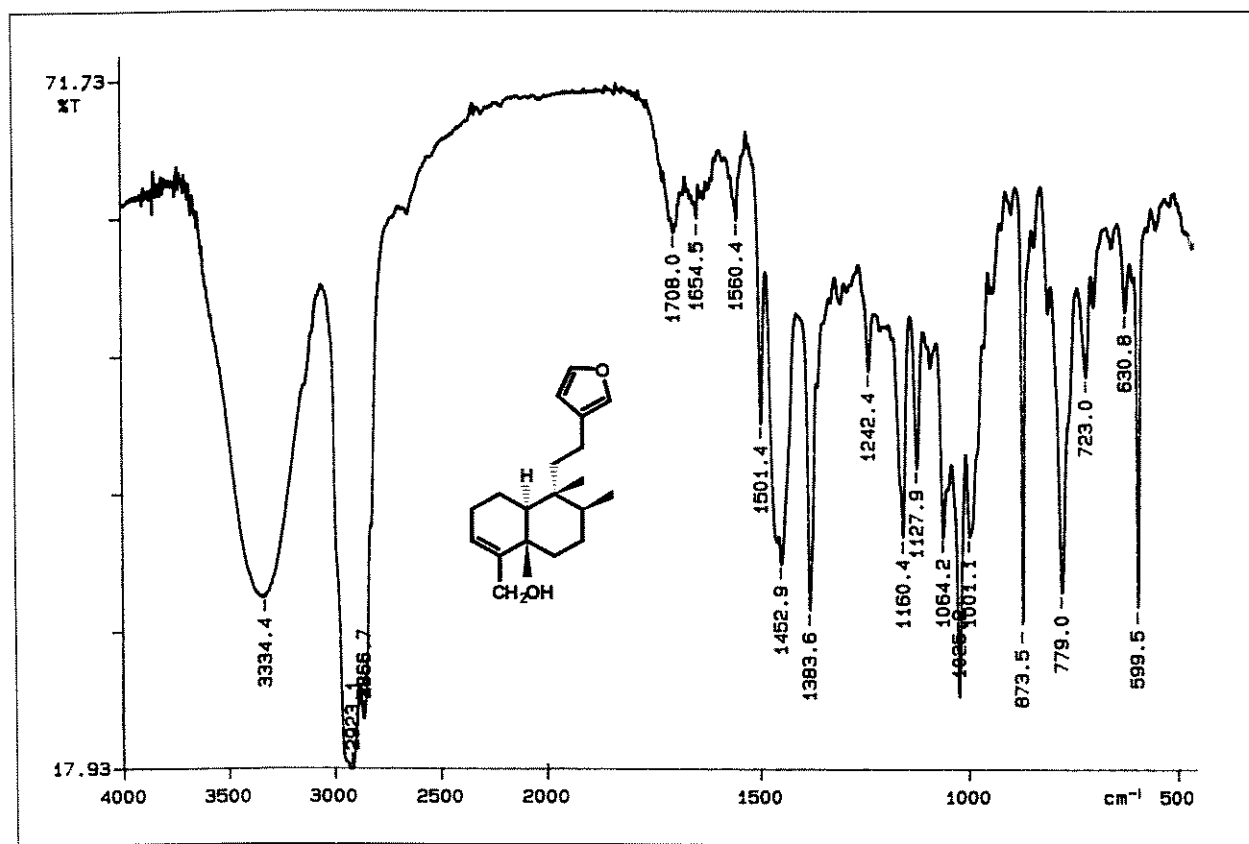


E - 04 \Rightarrow espectro de DEPT de 90° e 135° do hardwickato de metila (8)

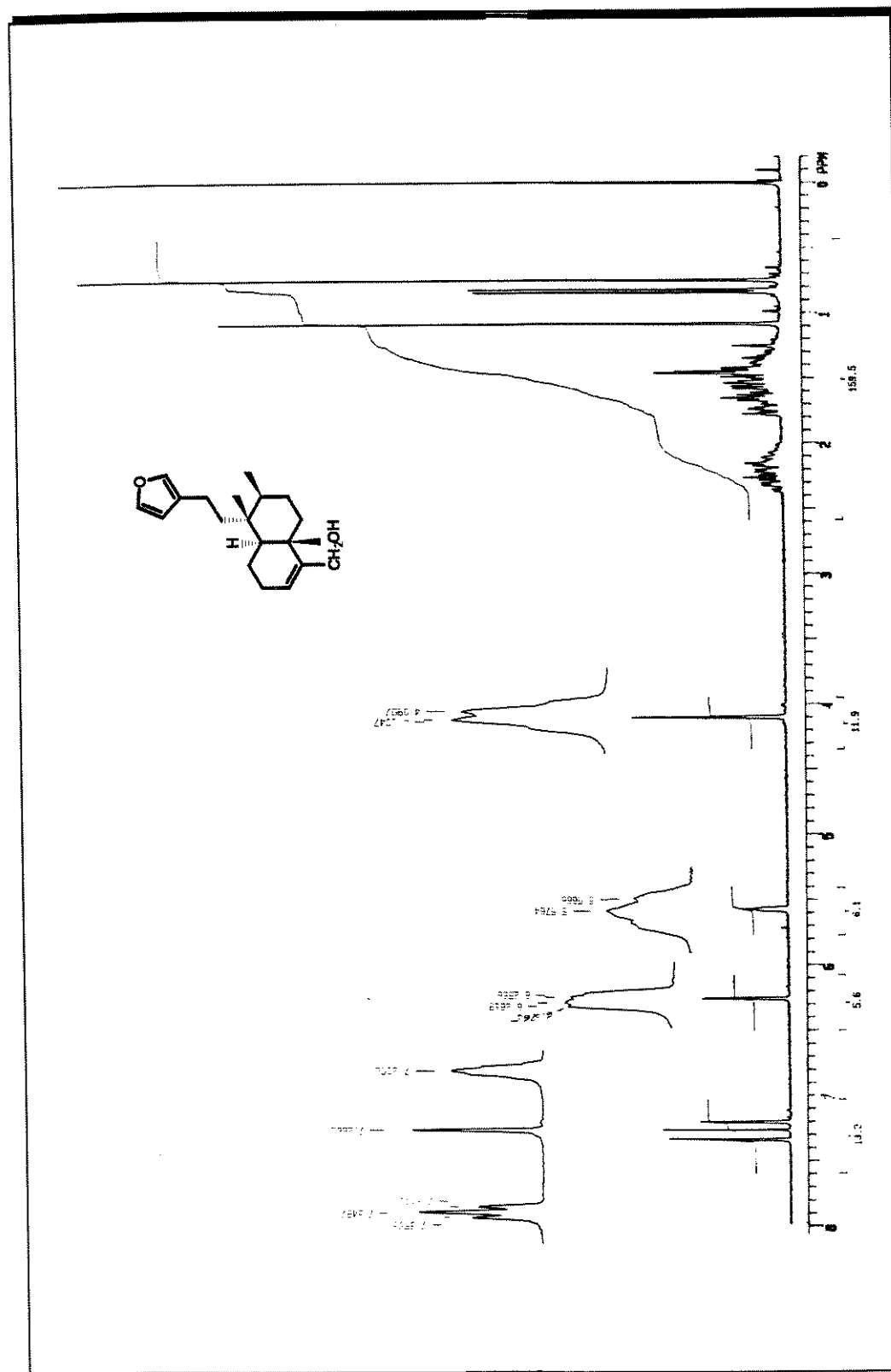
Espectros



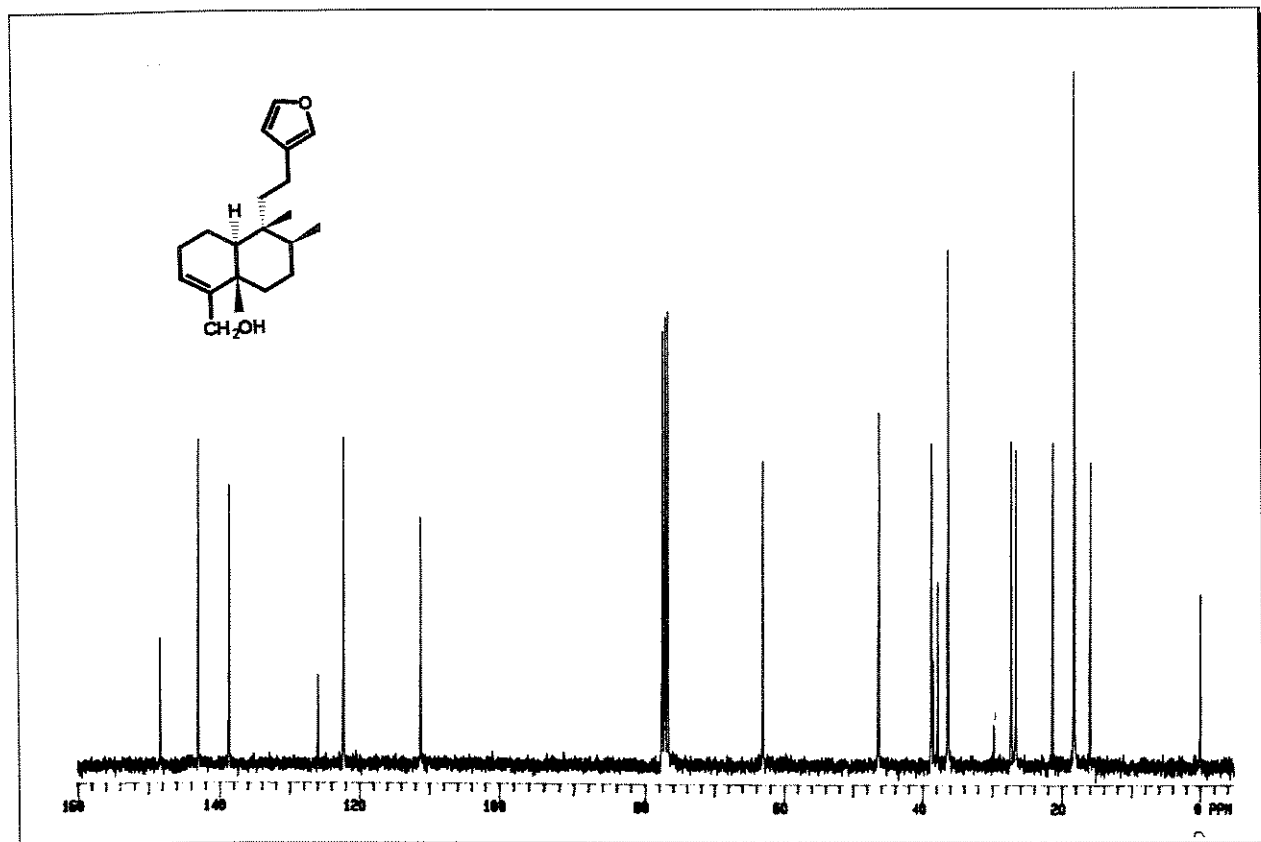
E - 05 ⇒ espectro de massa do composto (15)



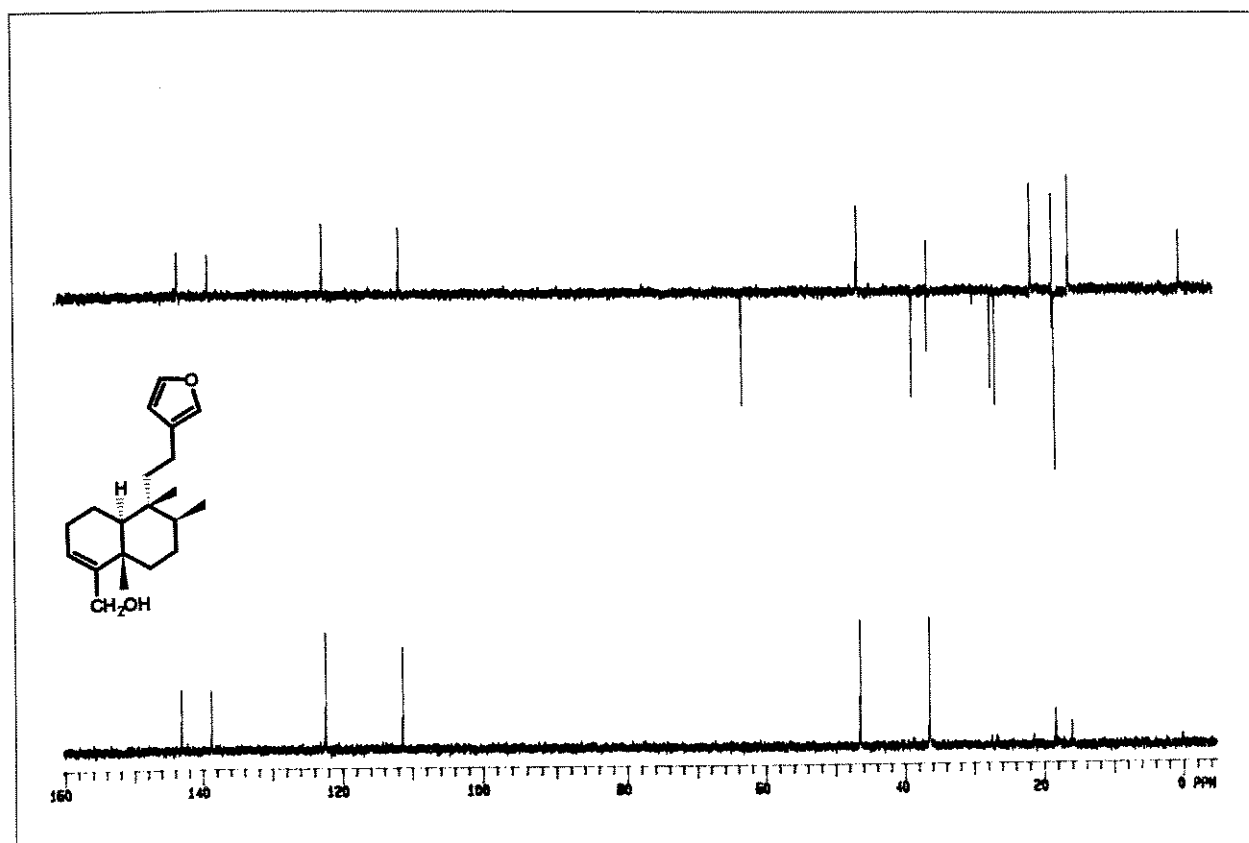
E - 06 ⇒ espectro na região do IV composto (15)



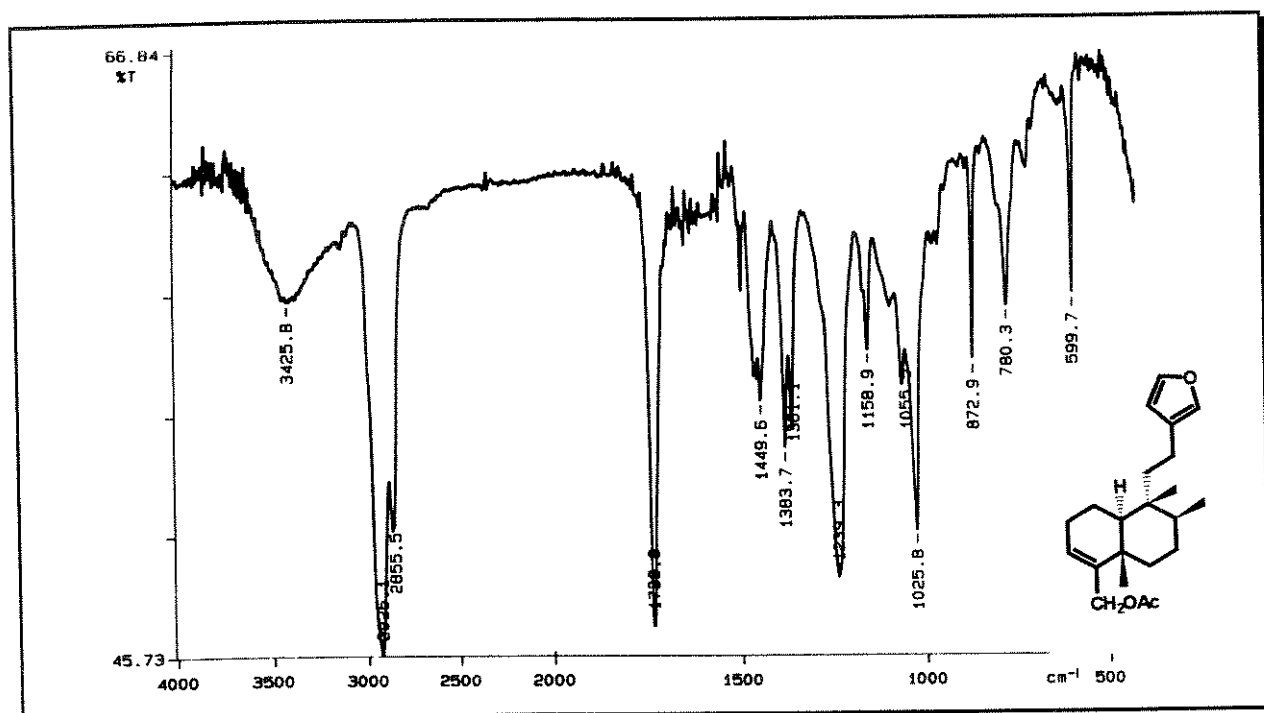
E - 07 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (15)



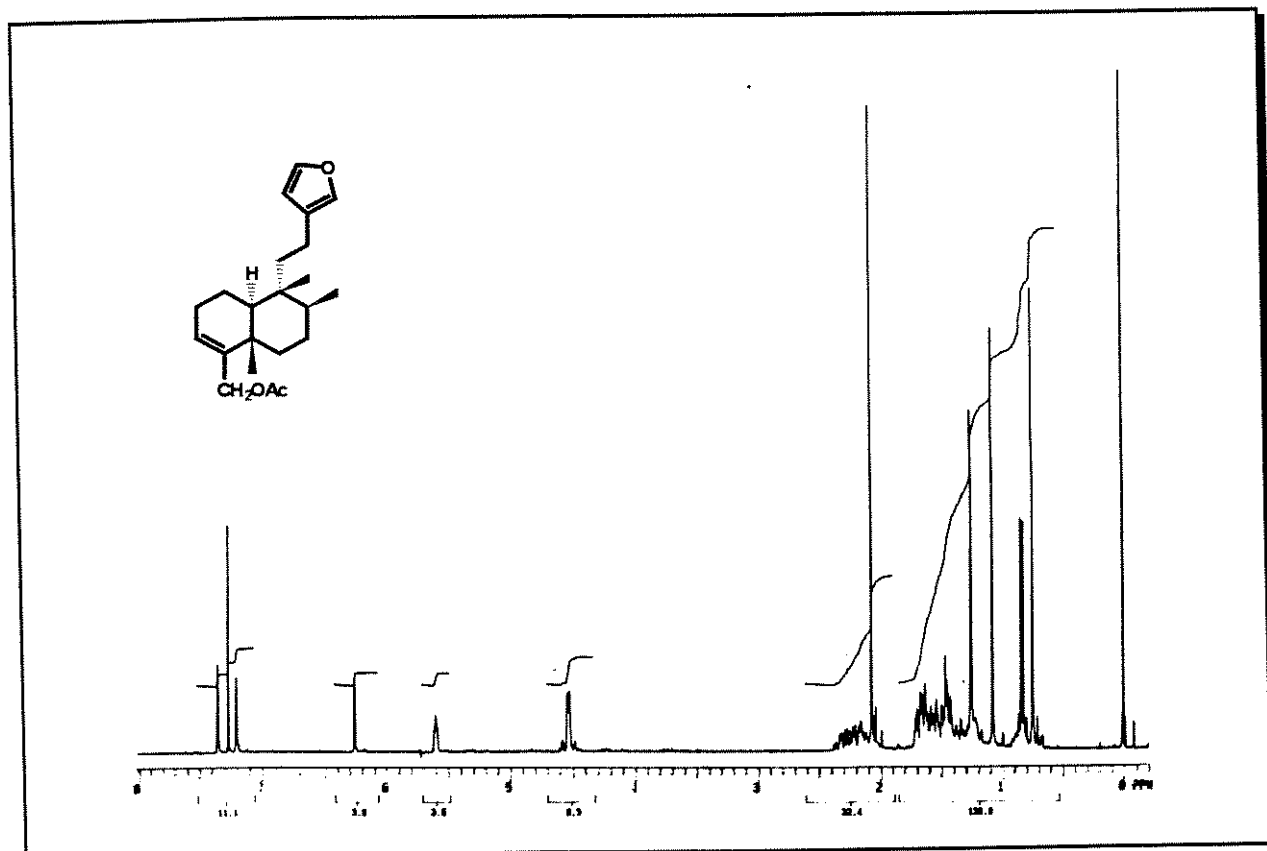
E - 08 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (15)



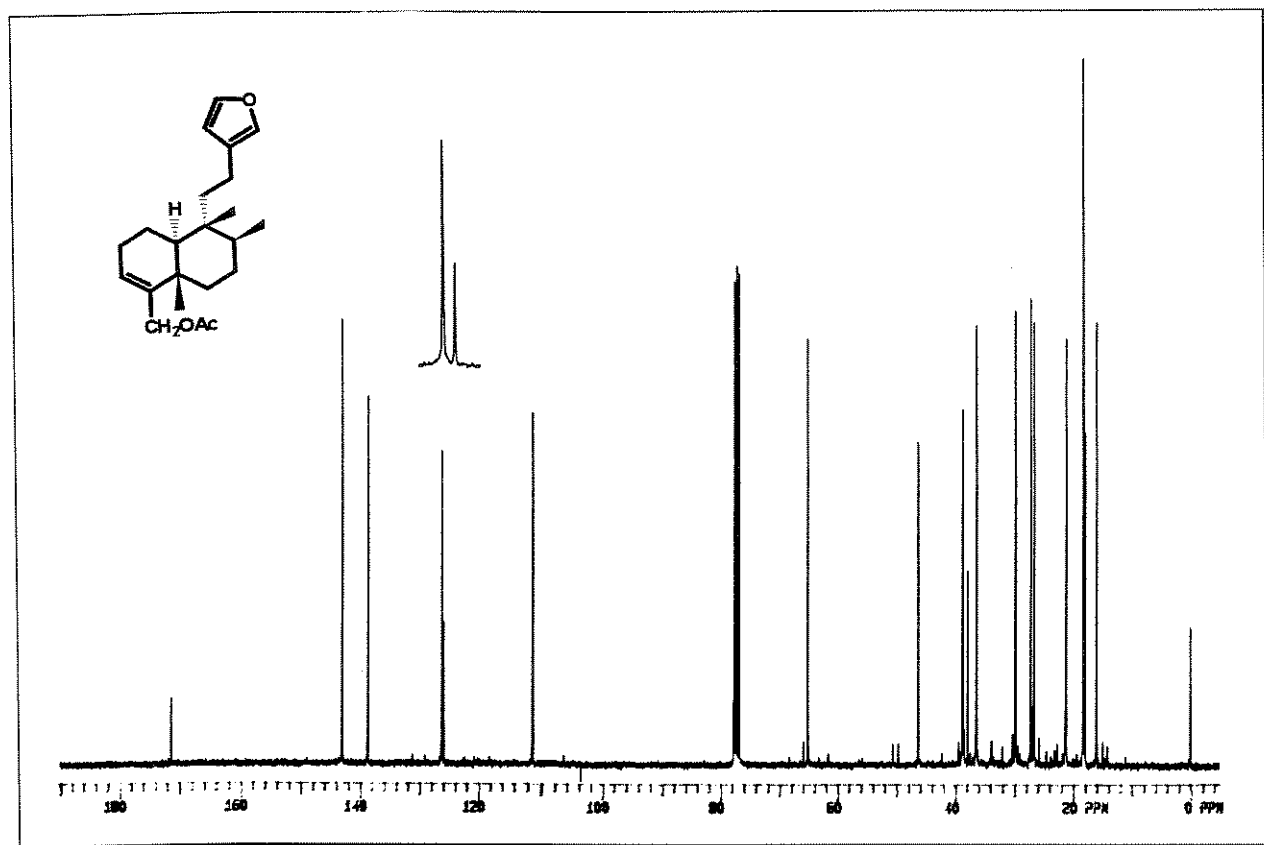
E - 08 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (15)



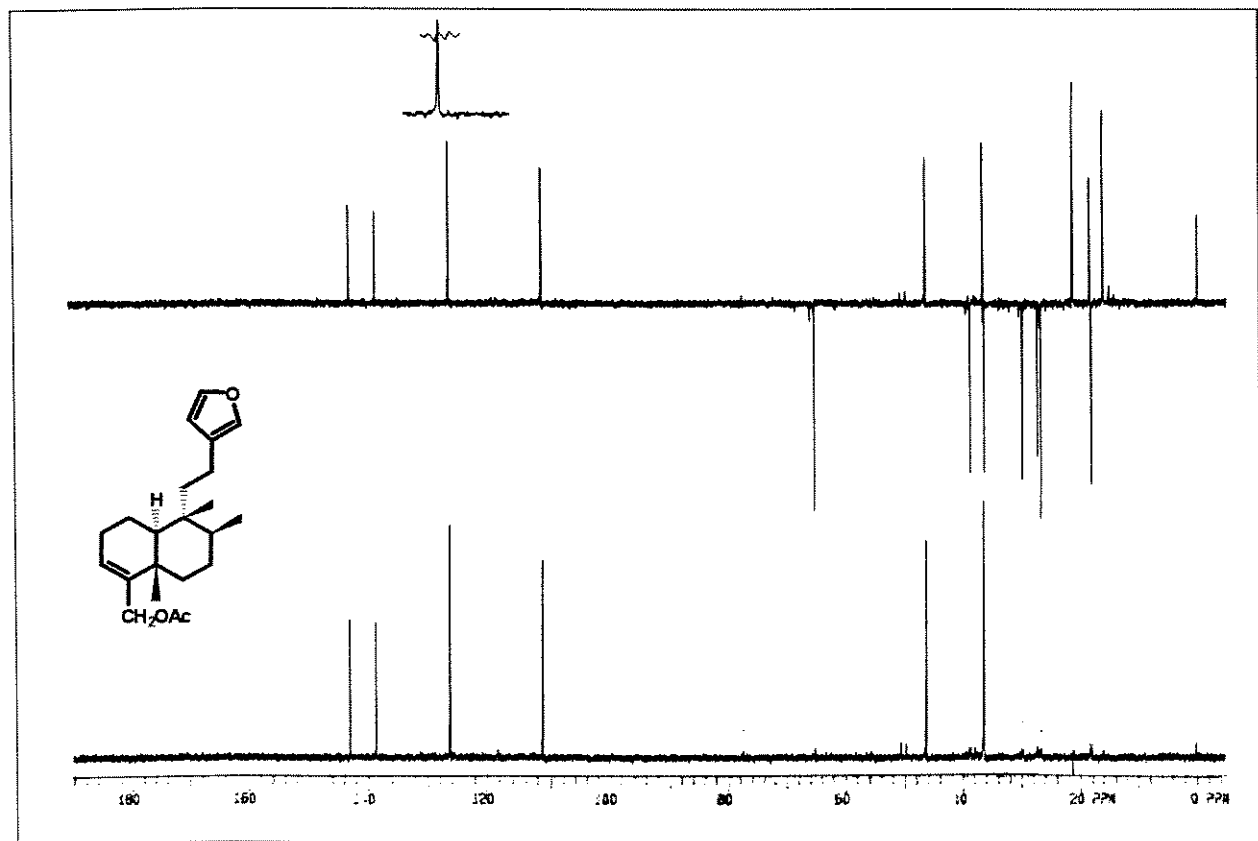
E - 09 ⇒ espectro na região do IV do composto (25)



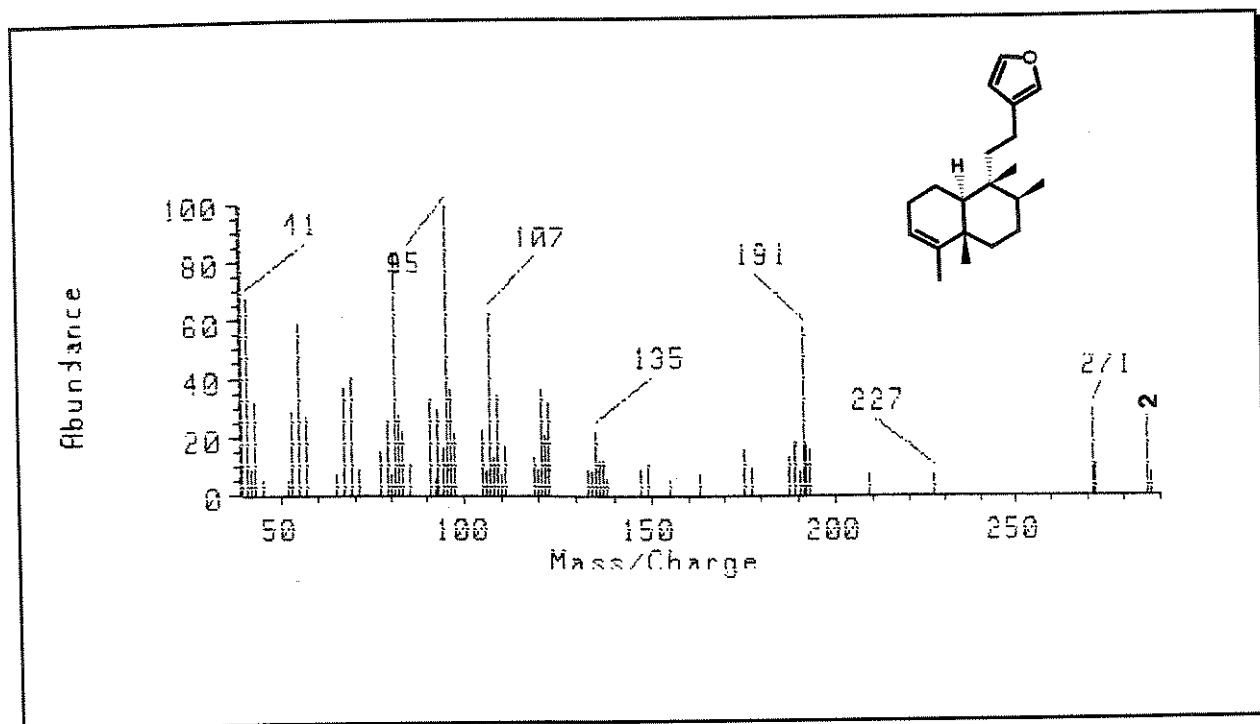
E - 10 ⇒ espectro de RMN ¹H do composto (25)



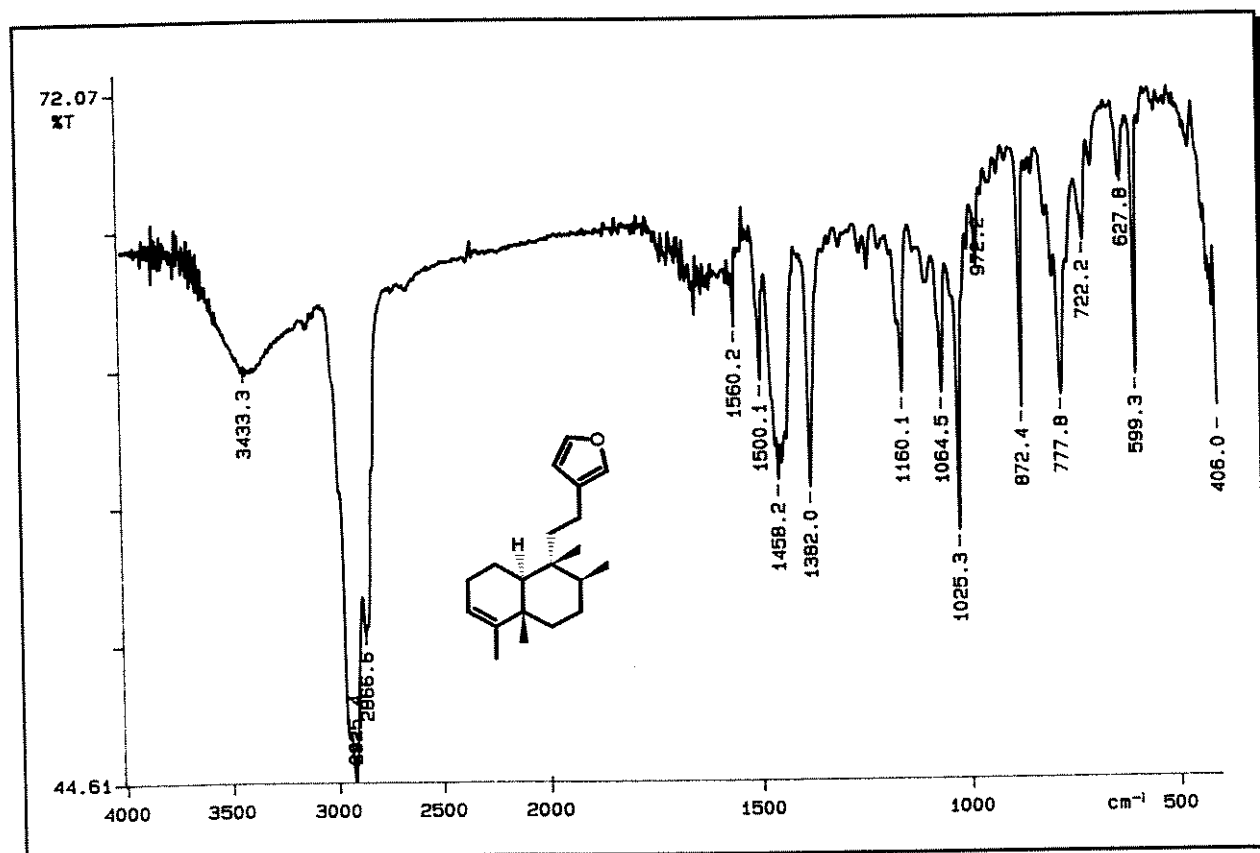
E - 11 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (25)



E - 11 \Rightarrow espectro de DEPT de 90° e 135° do composto (25)

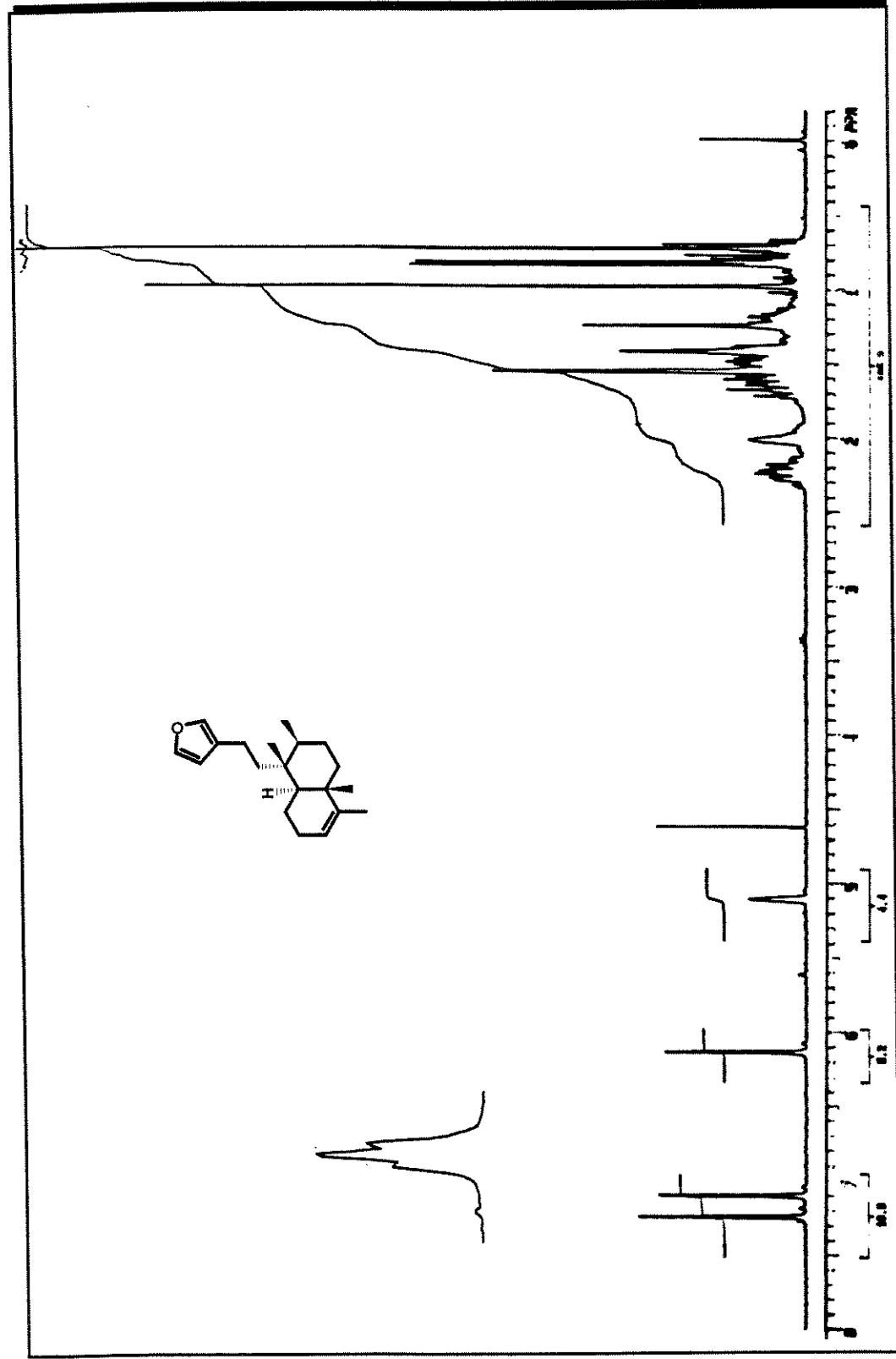


E - 12 \Rightarrow espectro de massas do composto (24)



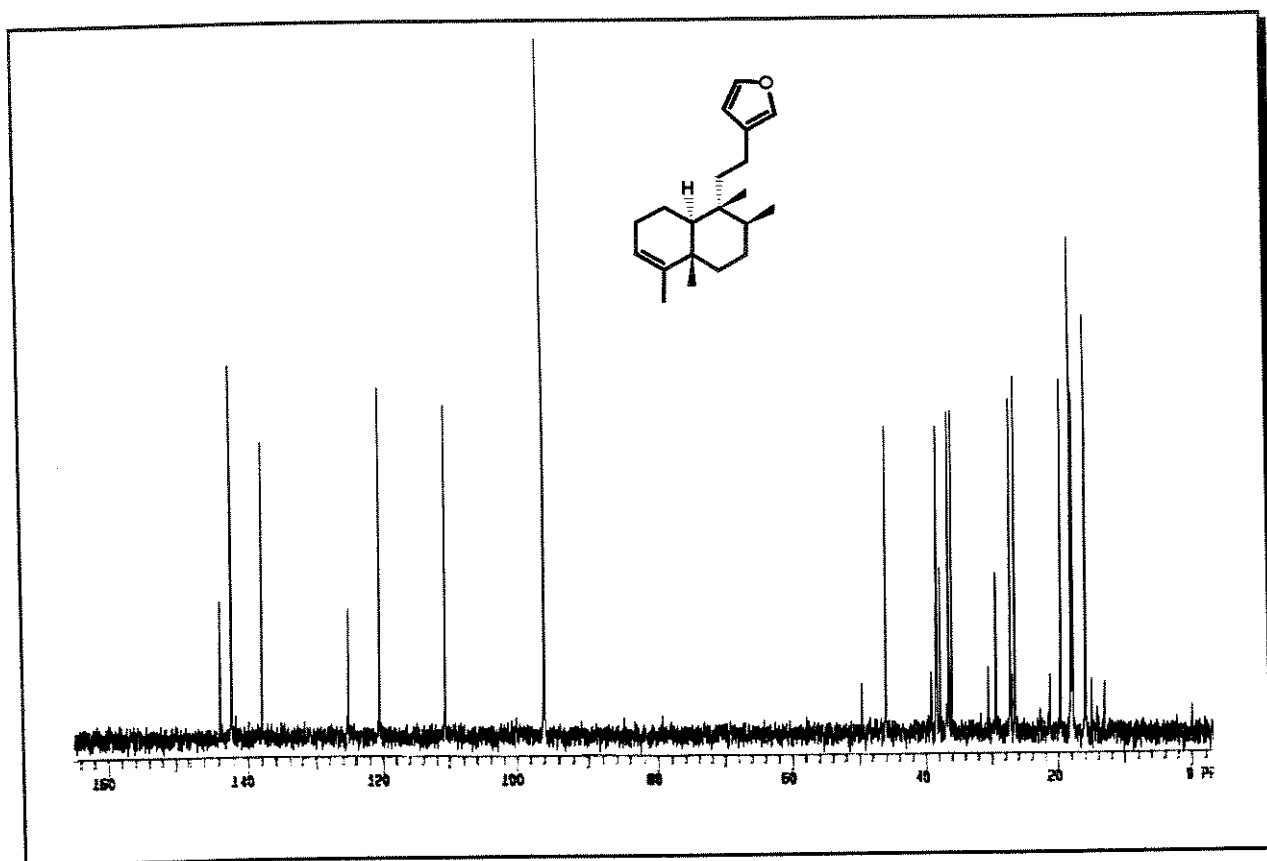
E - 13 \Rightarrow espectro na região do IV do composto (24)

Espectros

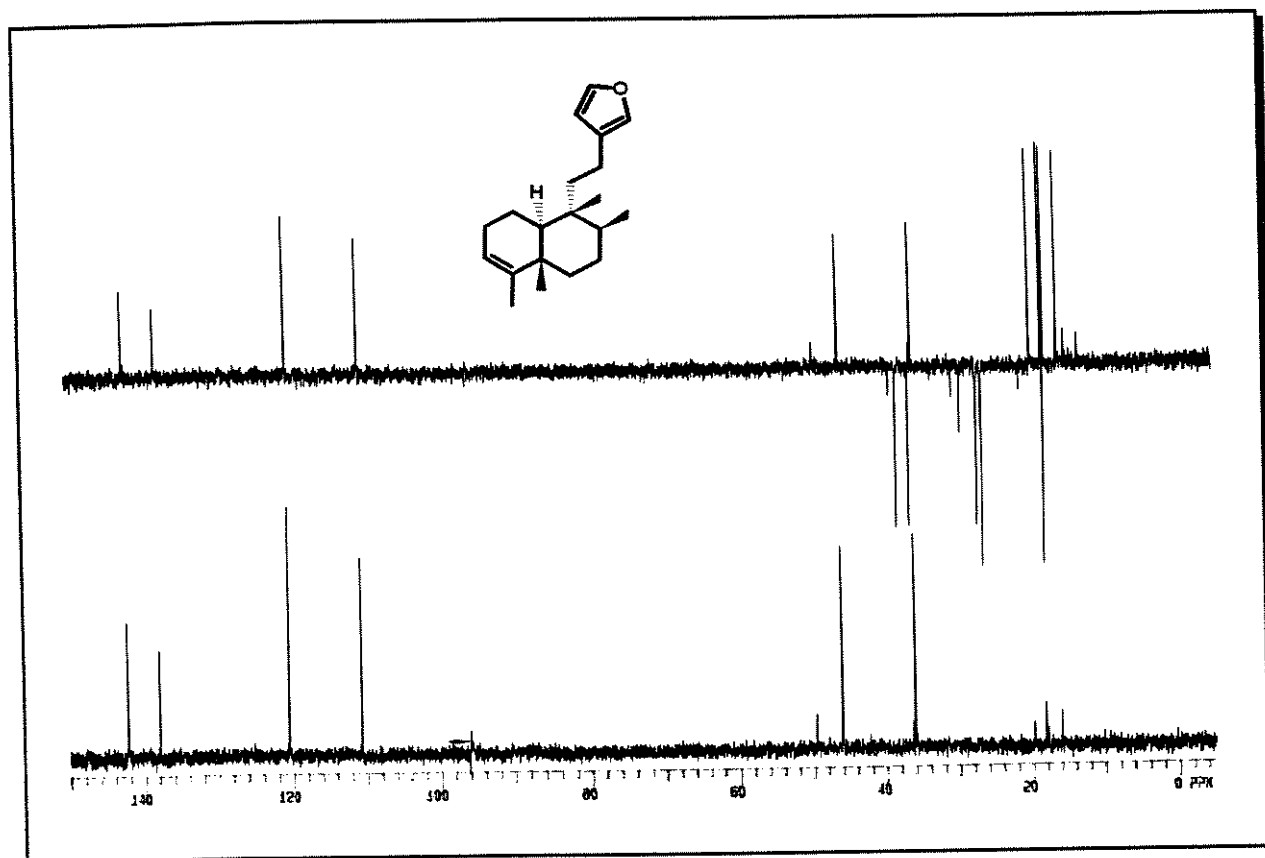


E - 14 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (24)

Espectros

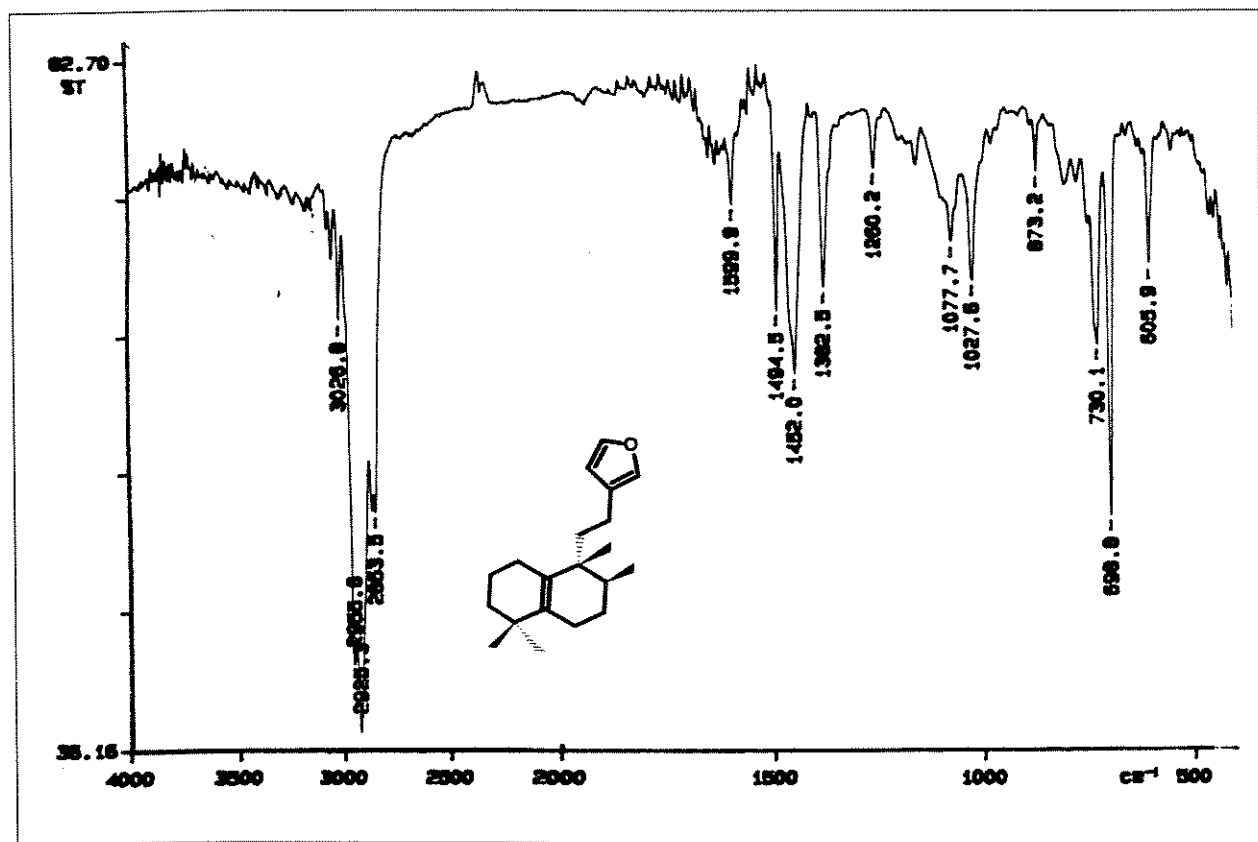


E - 15 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (24)

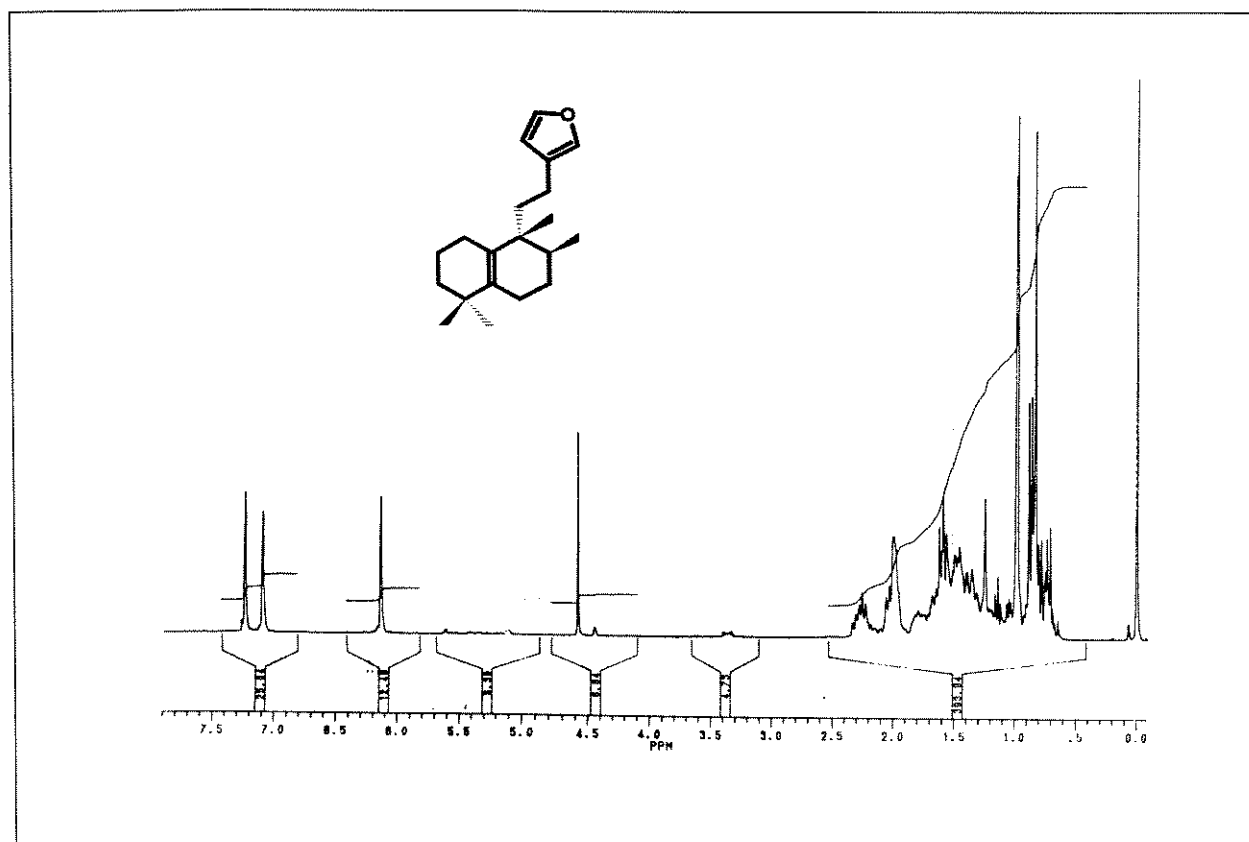


E - 15 \Rightarrow espectro de DEPT de 90° e 135° do composto (24)

Espectros

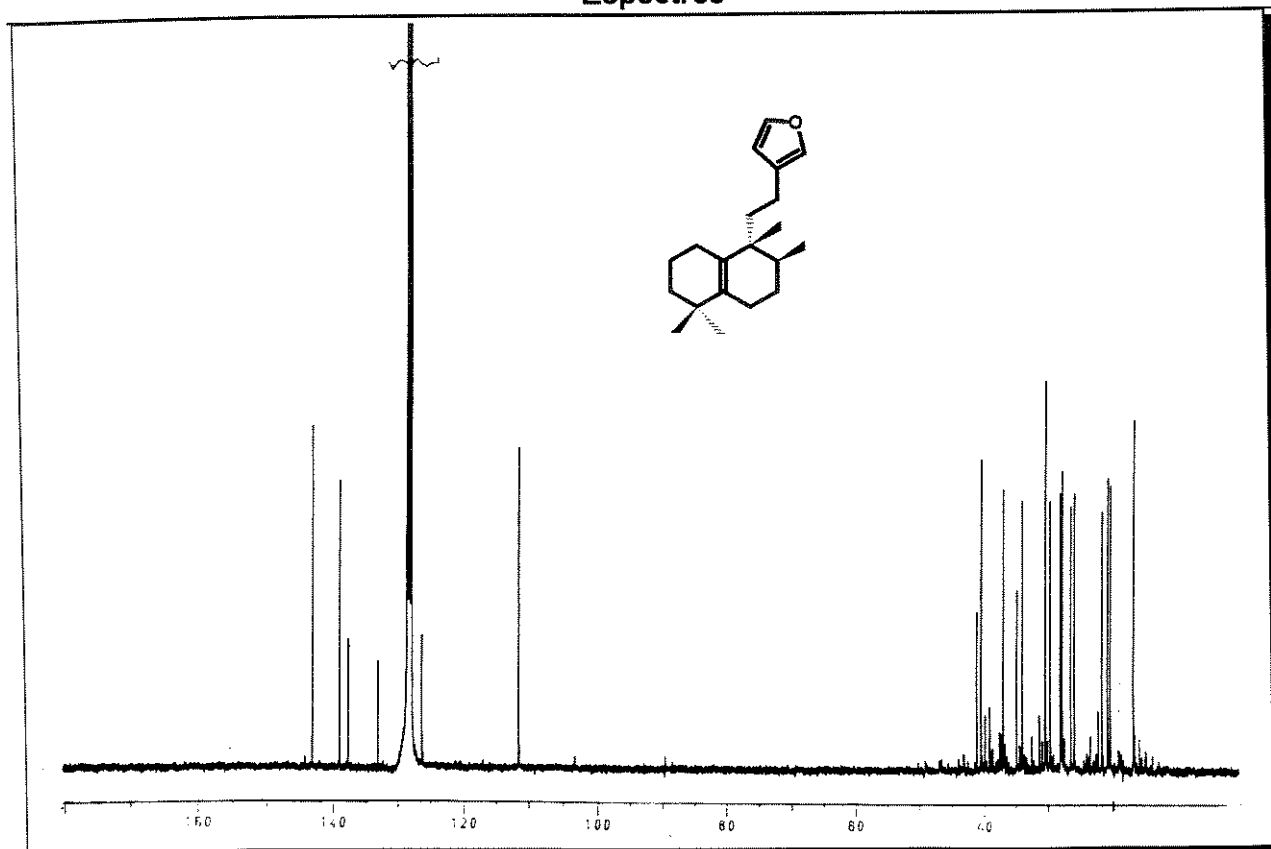


E - 16 ⇒ espectro na região do IV do composto (14)

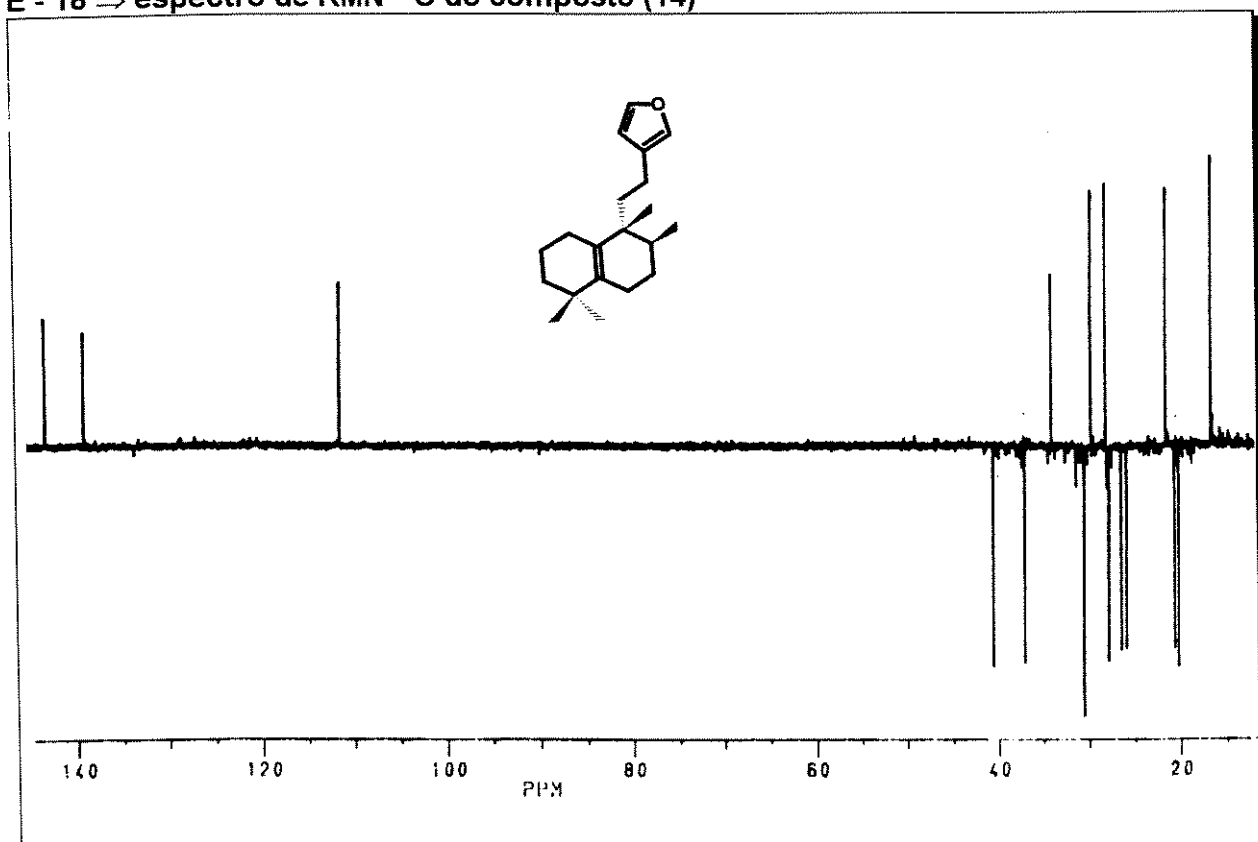


E - 17 ⇒ espectro de RMN ^1H do composto (14)

Espectros

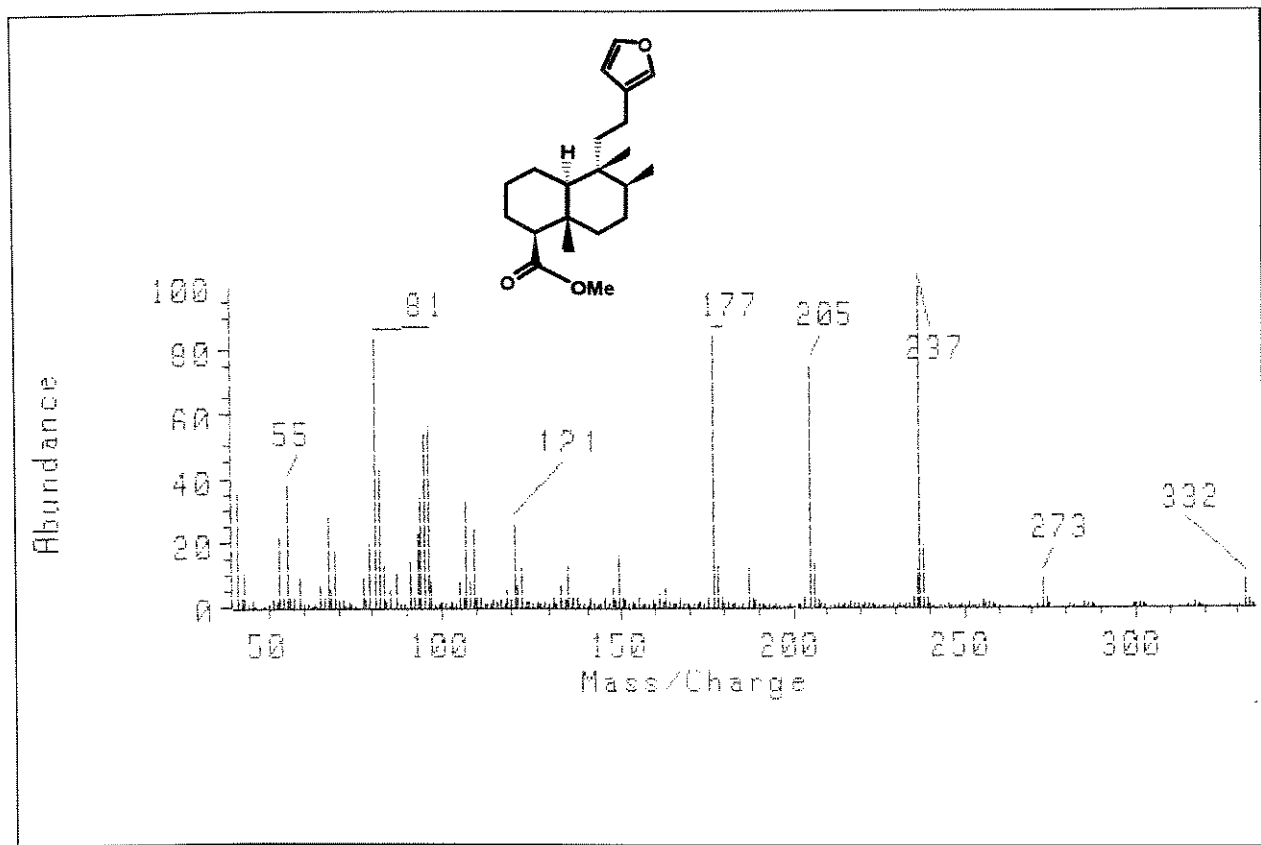


E - 18 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (14)

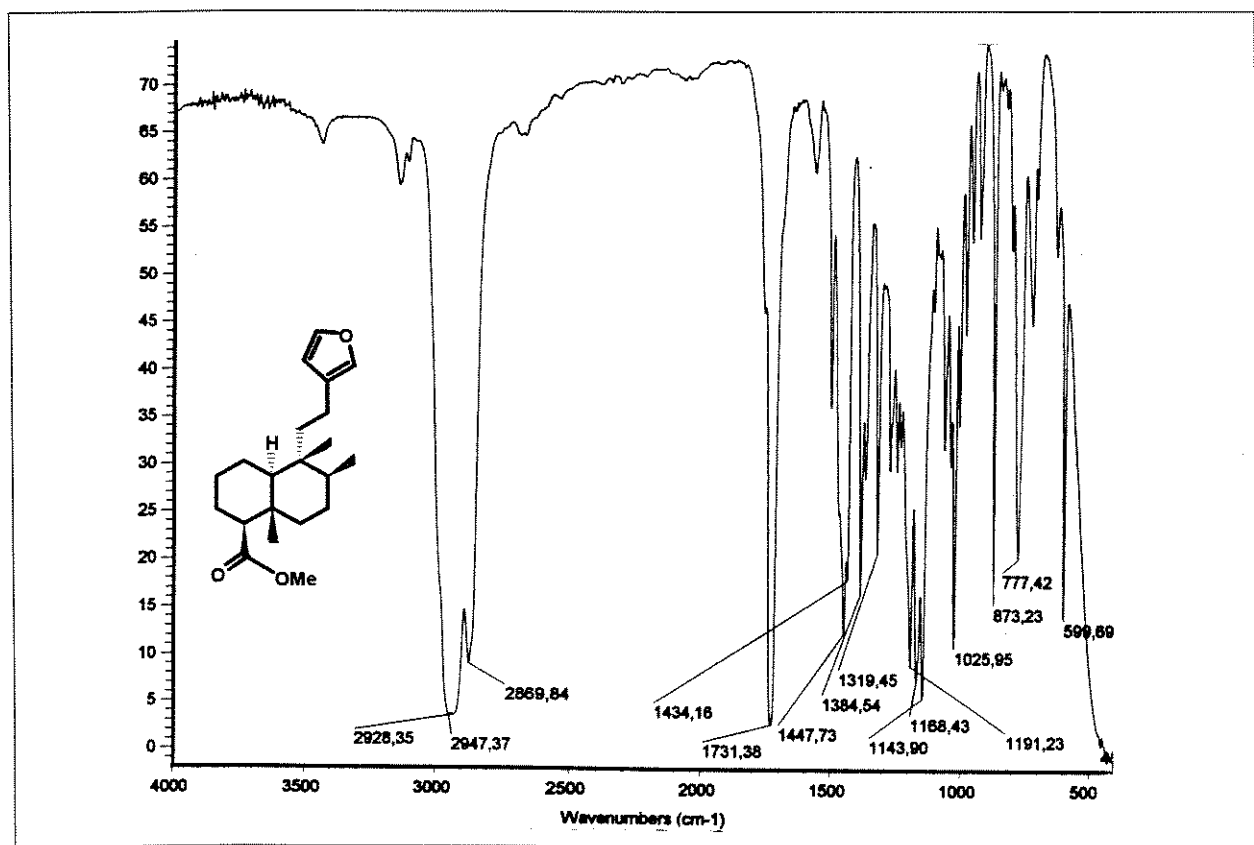


E - 18 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (14)

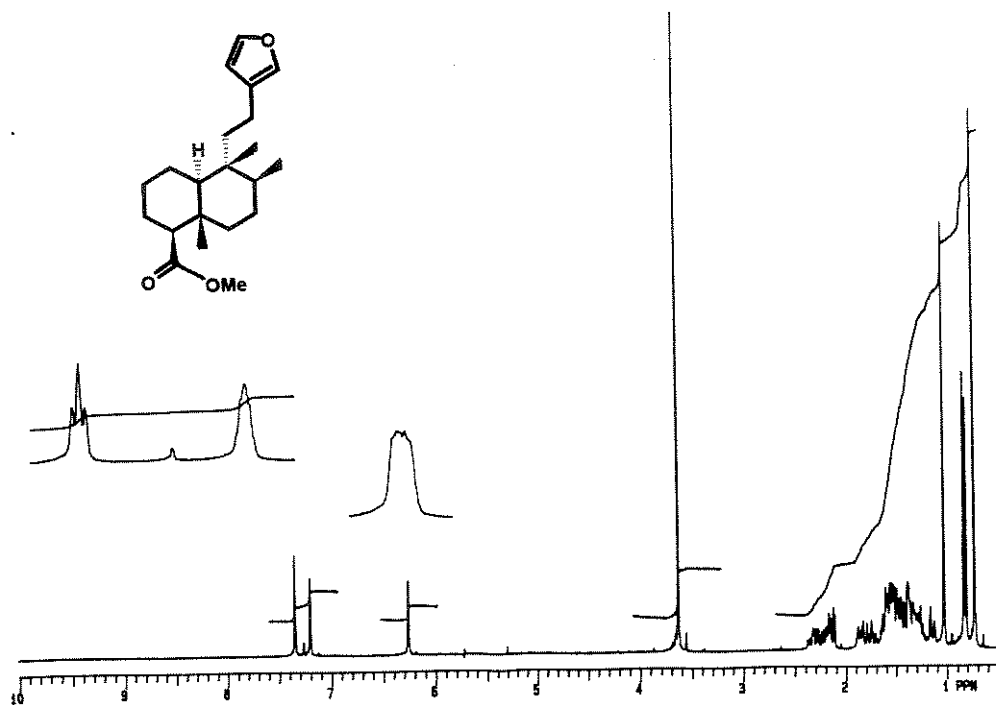
Espectros



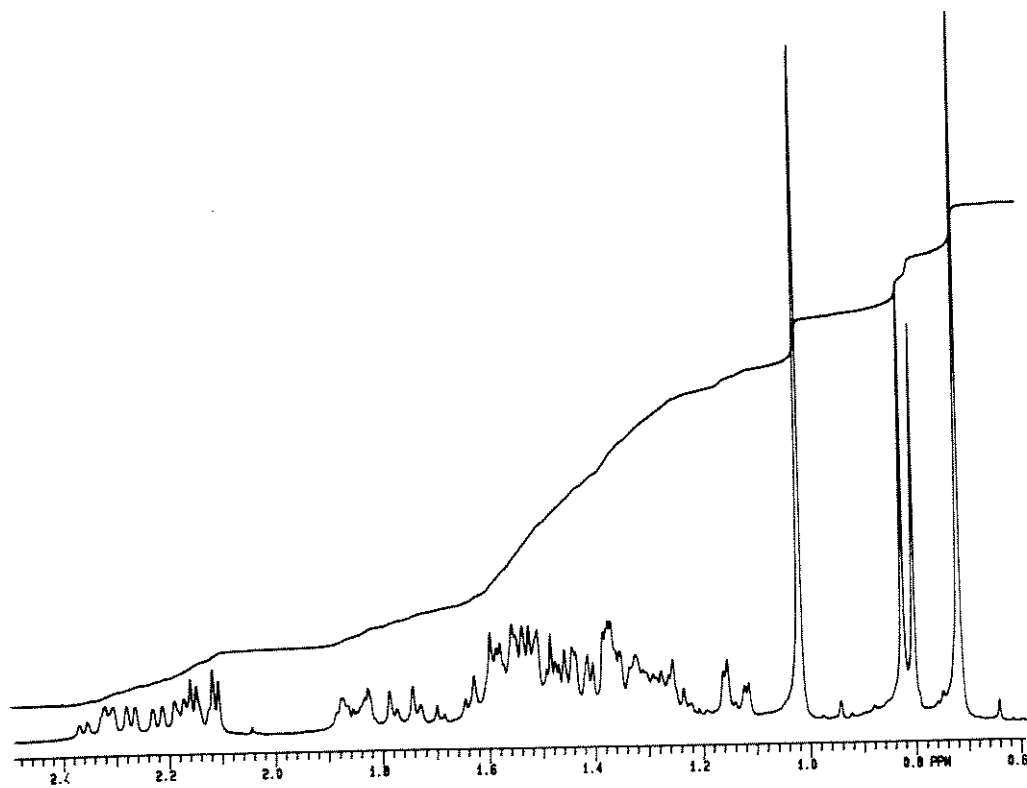
E - 19 ⇒ espectro de massa do composto (20)



E - 20 ⇒ espectro na região do IV do composto (20)

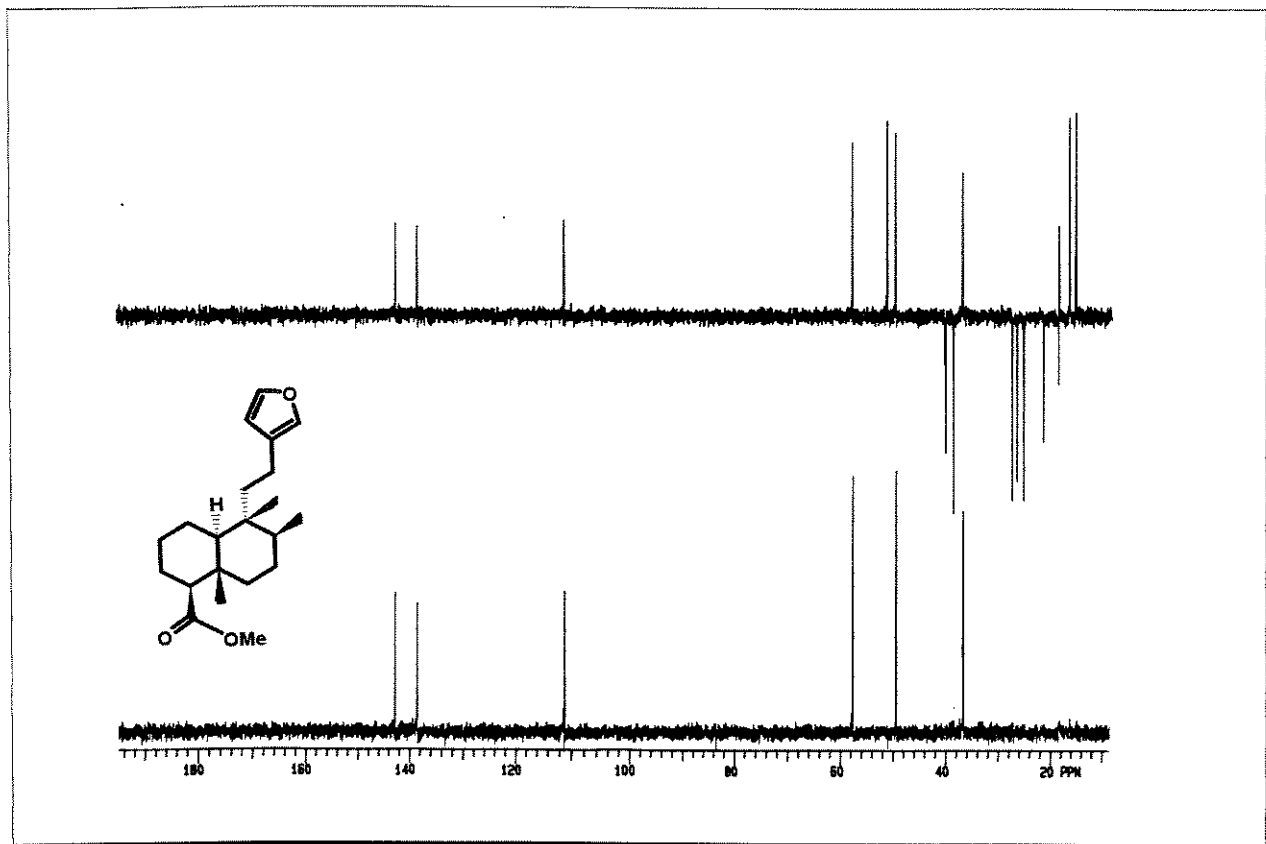


E - 21 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (20)

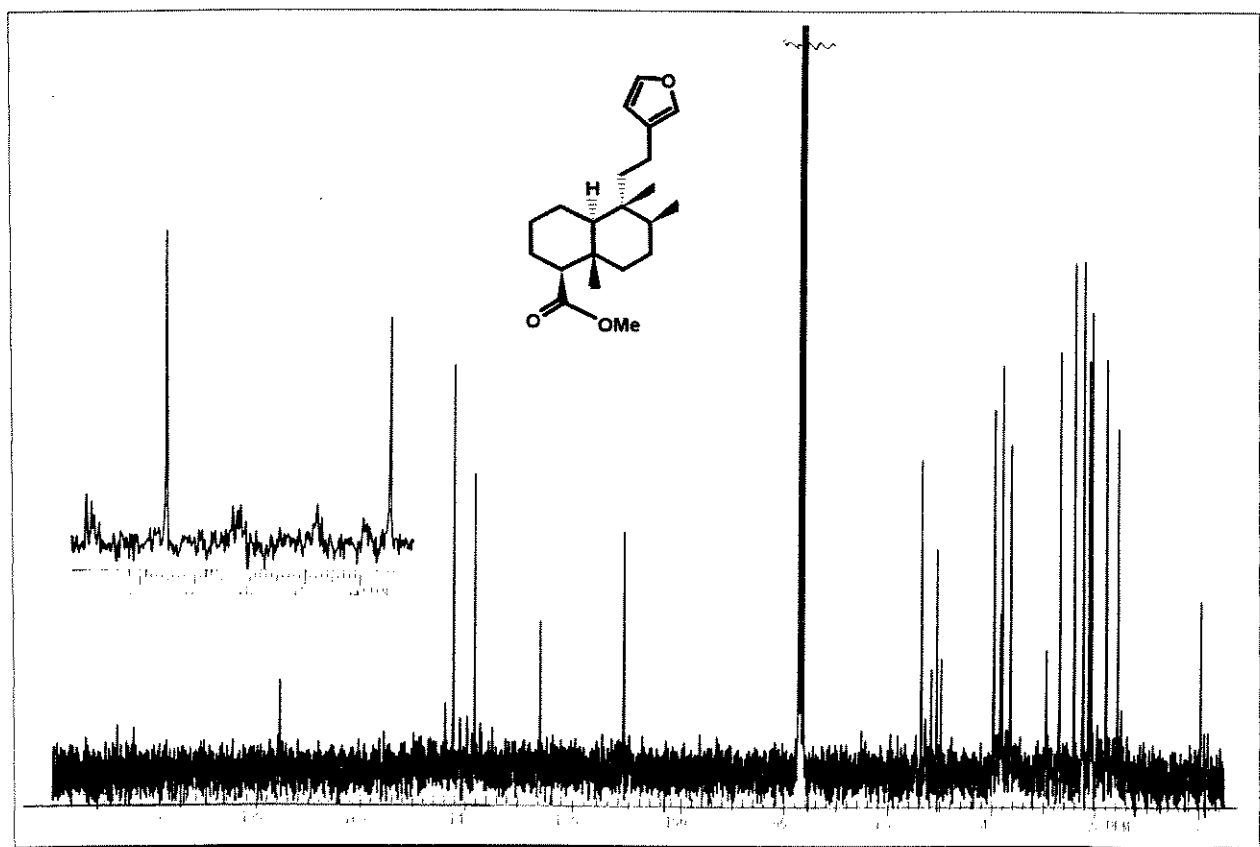


expansão do espectro E - 21 de RMN ^1H do composto (20)

Espectros

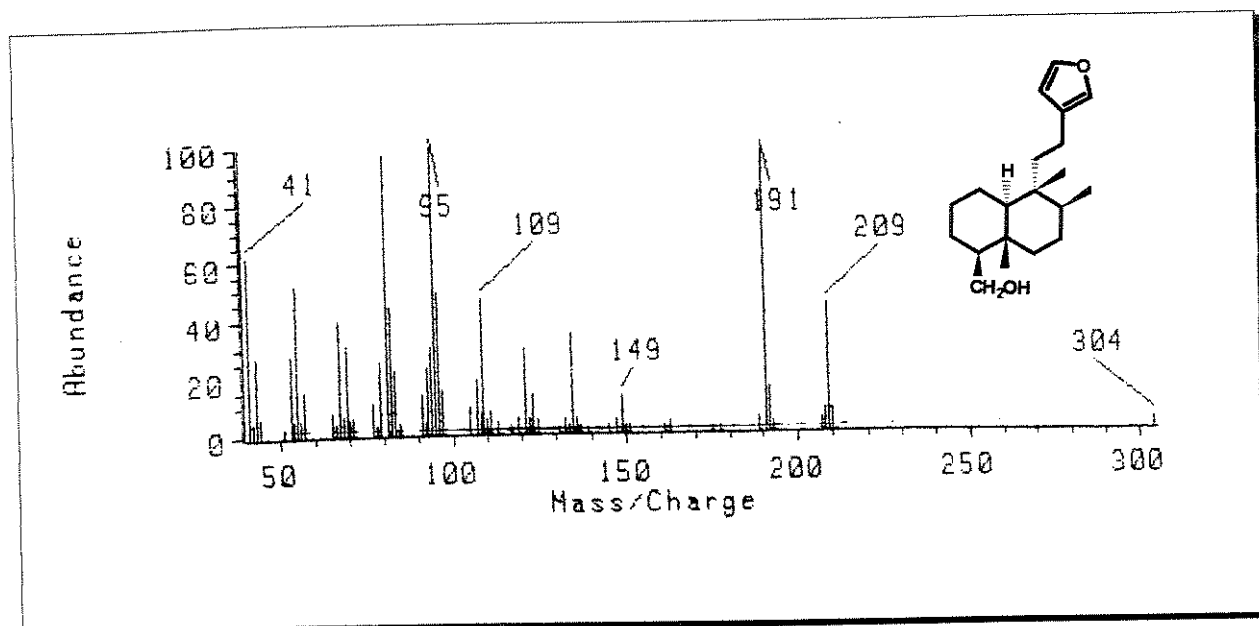


E - 22 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (20)

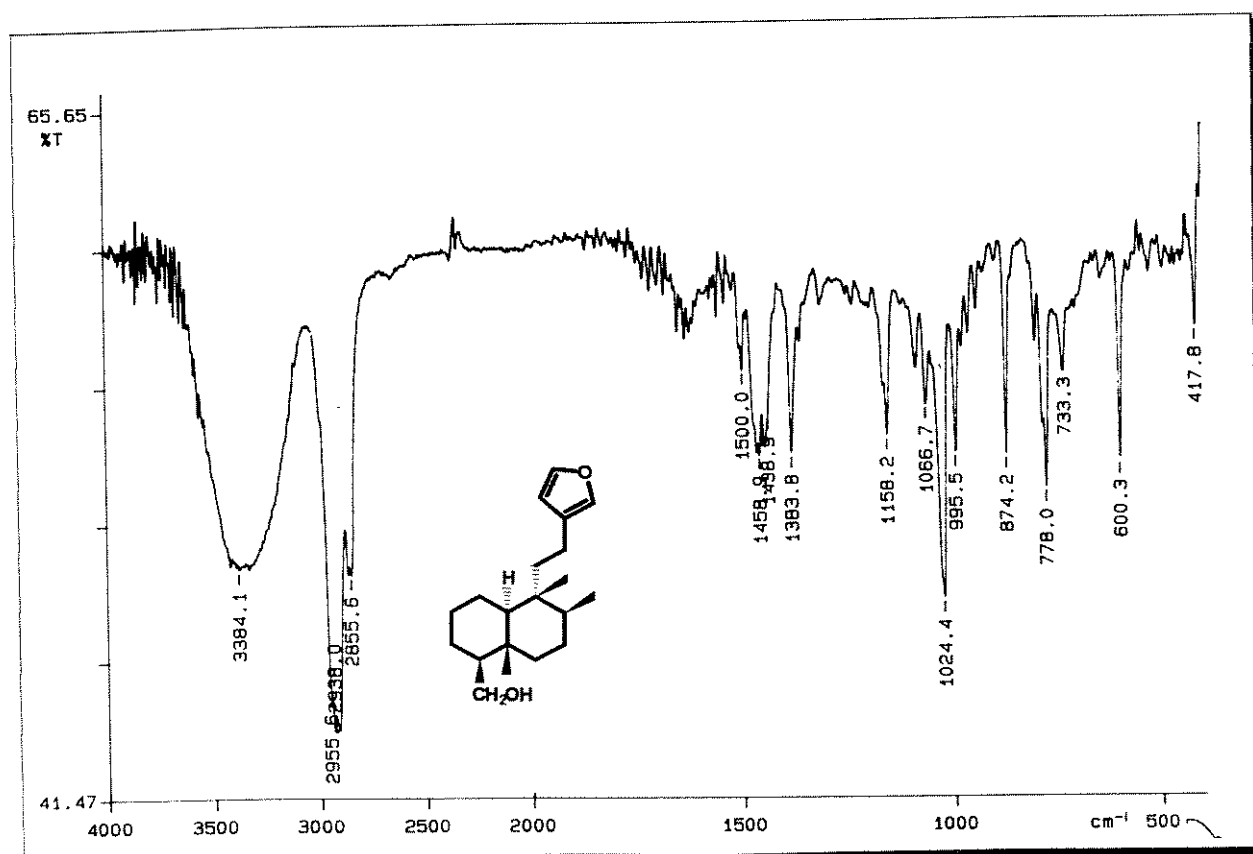


E - 22 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (20)

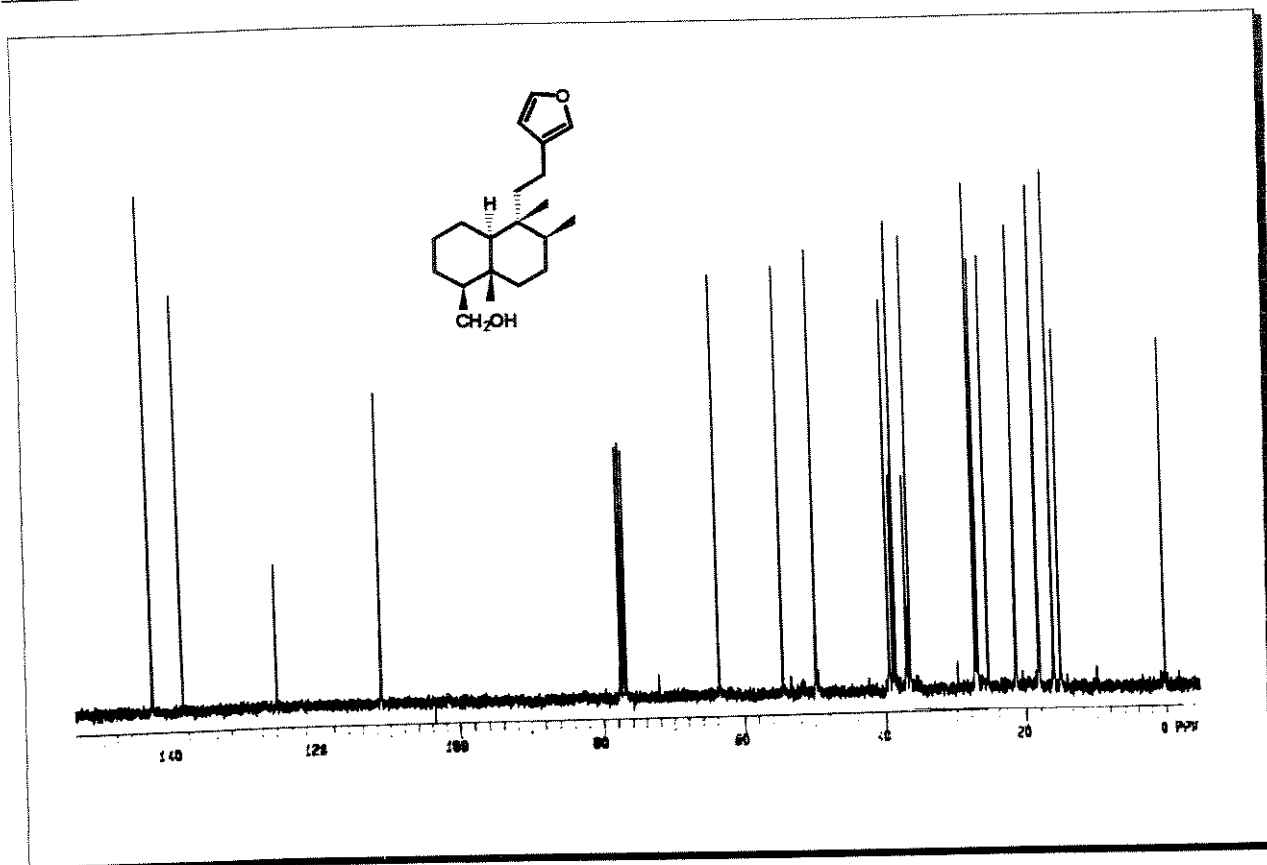
Espectros



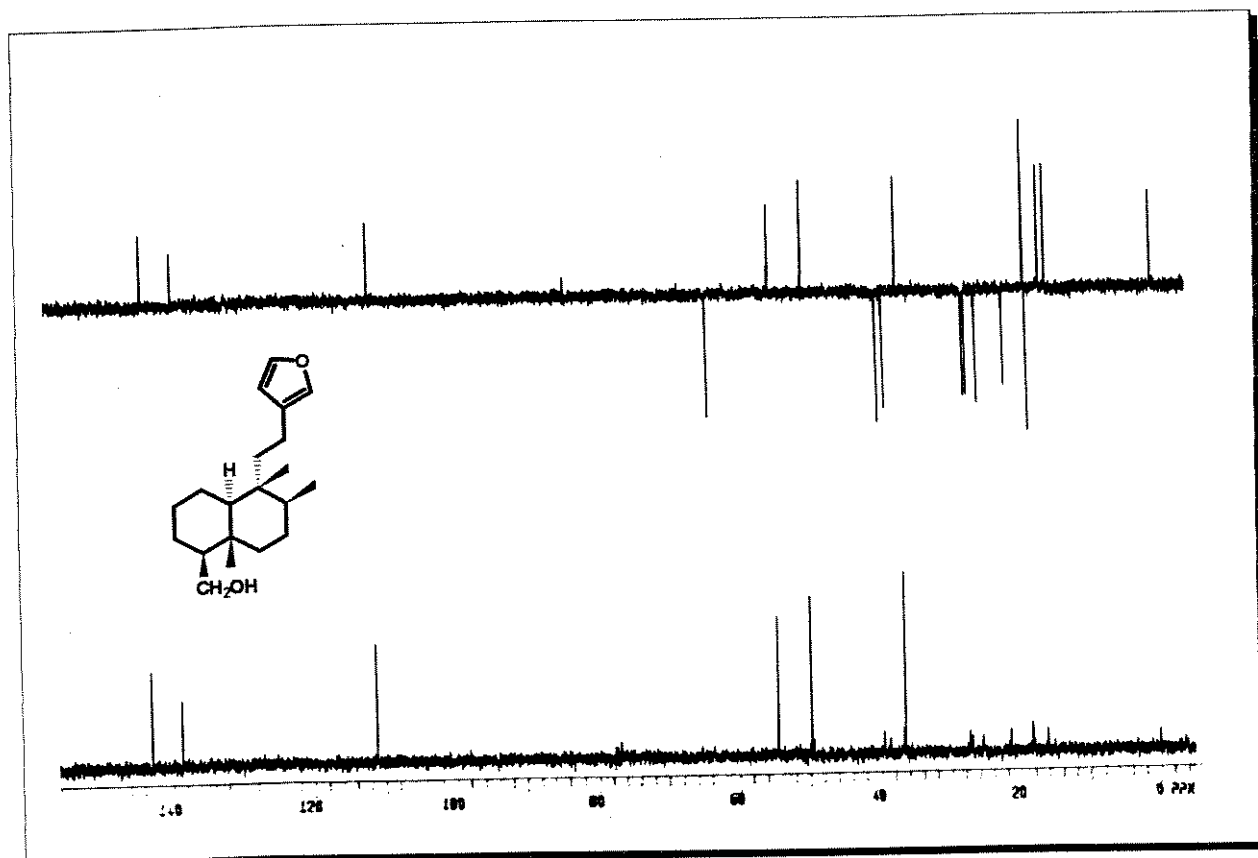
E -23 ⇒ espectro de massa do composto (17)



E - 24 ⇒ espectro na região do IV do composto (17)

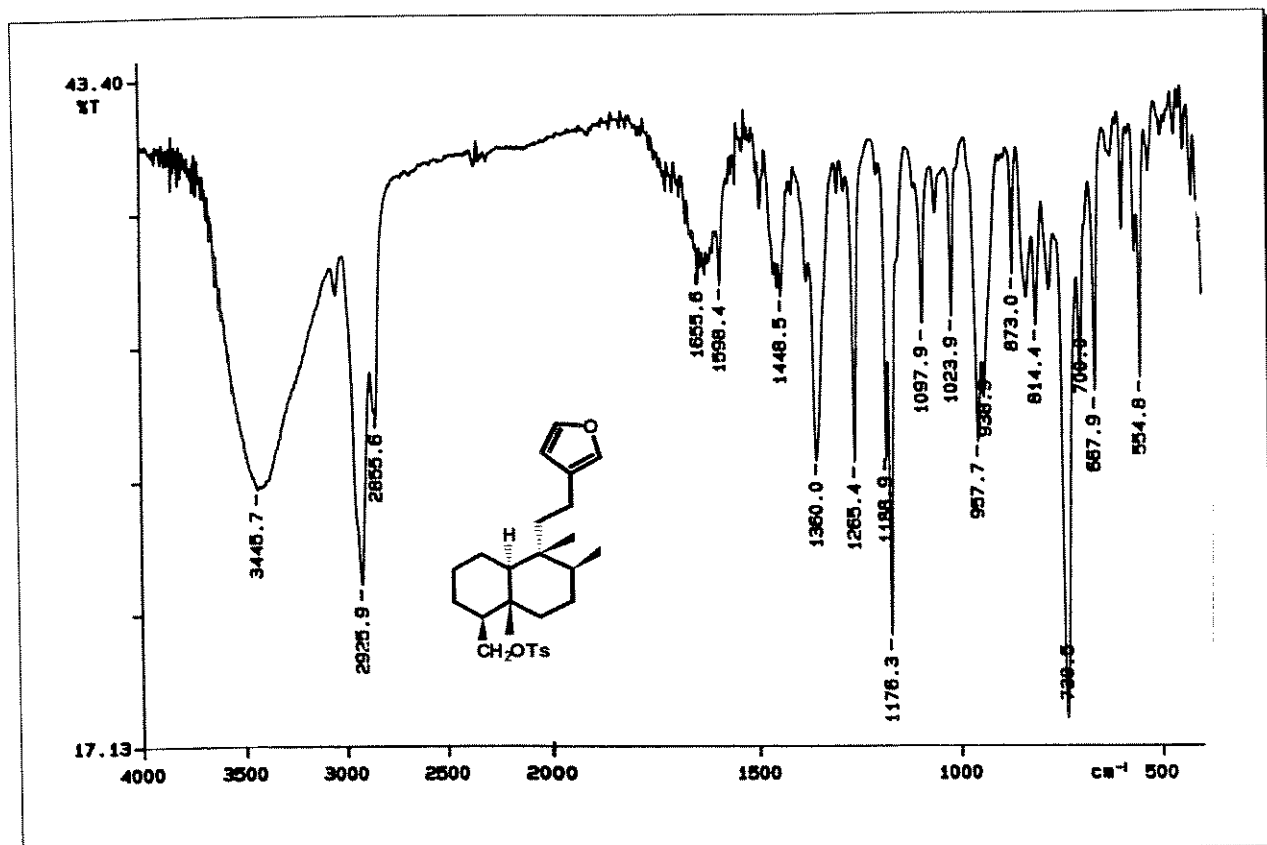


E - 26 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (17)

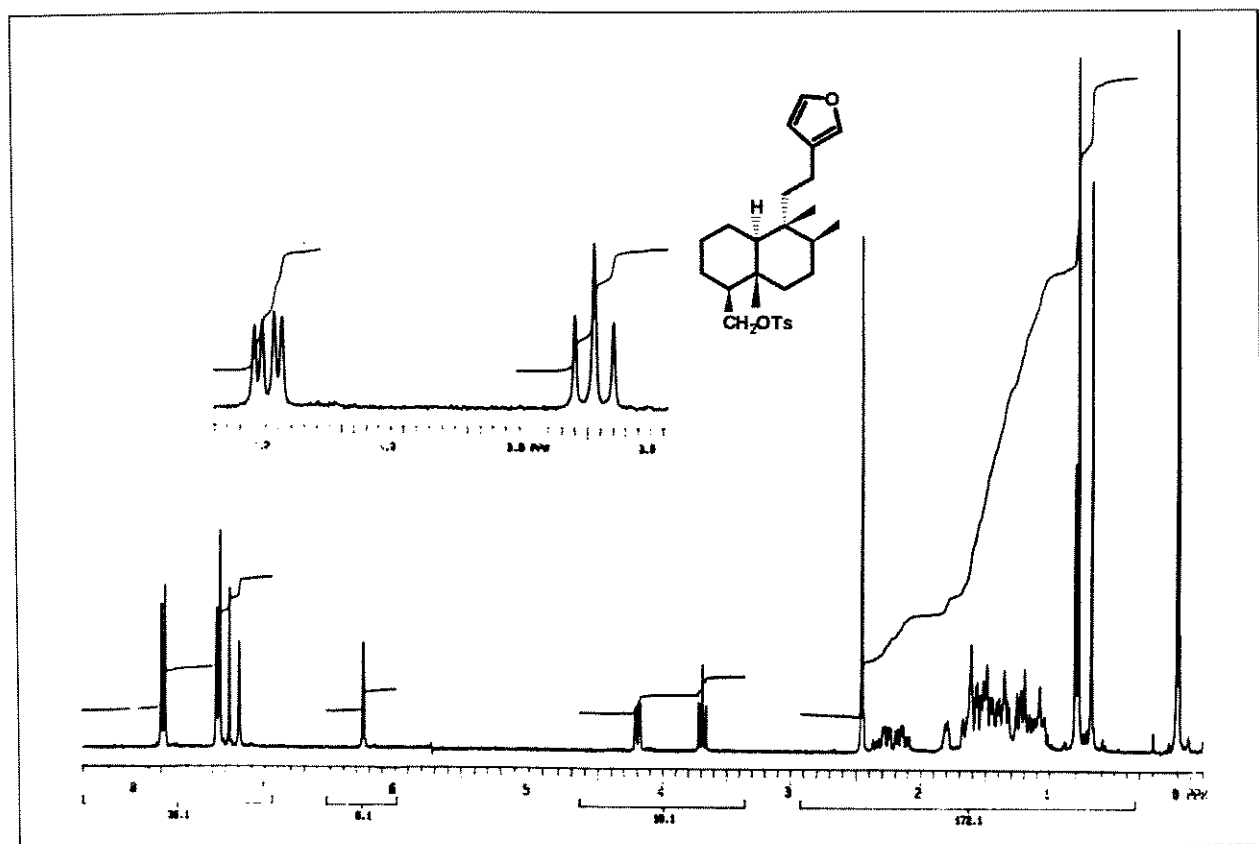


E - 26 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (17)

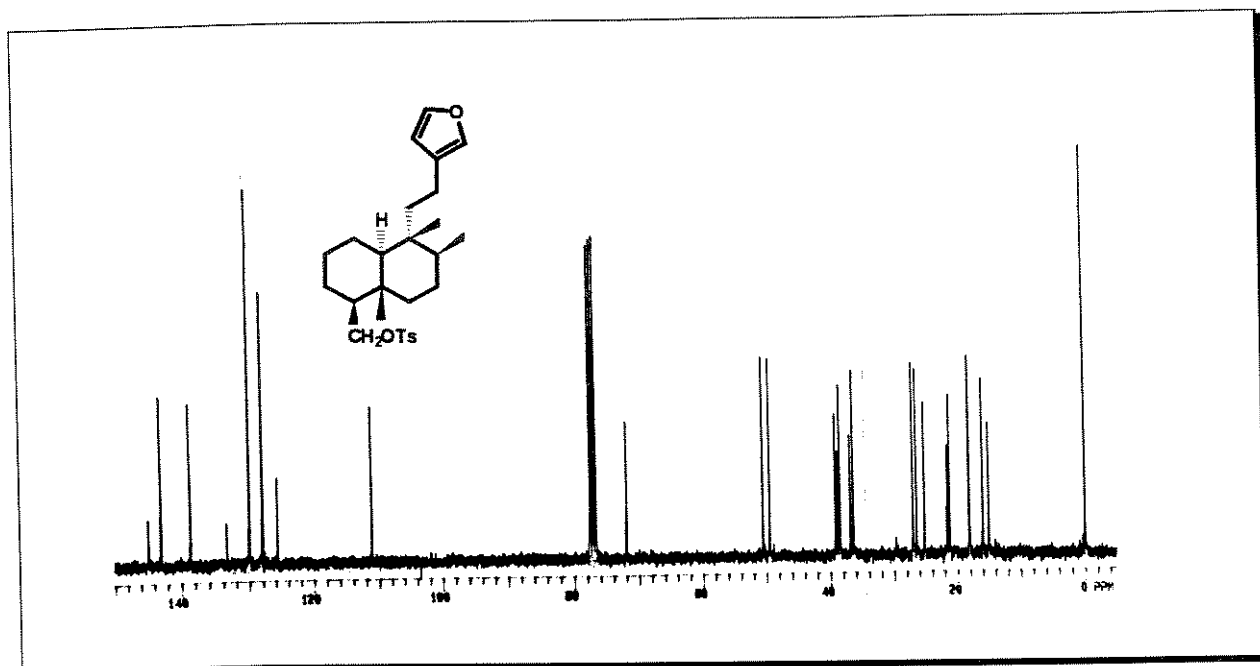
Espectros



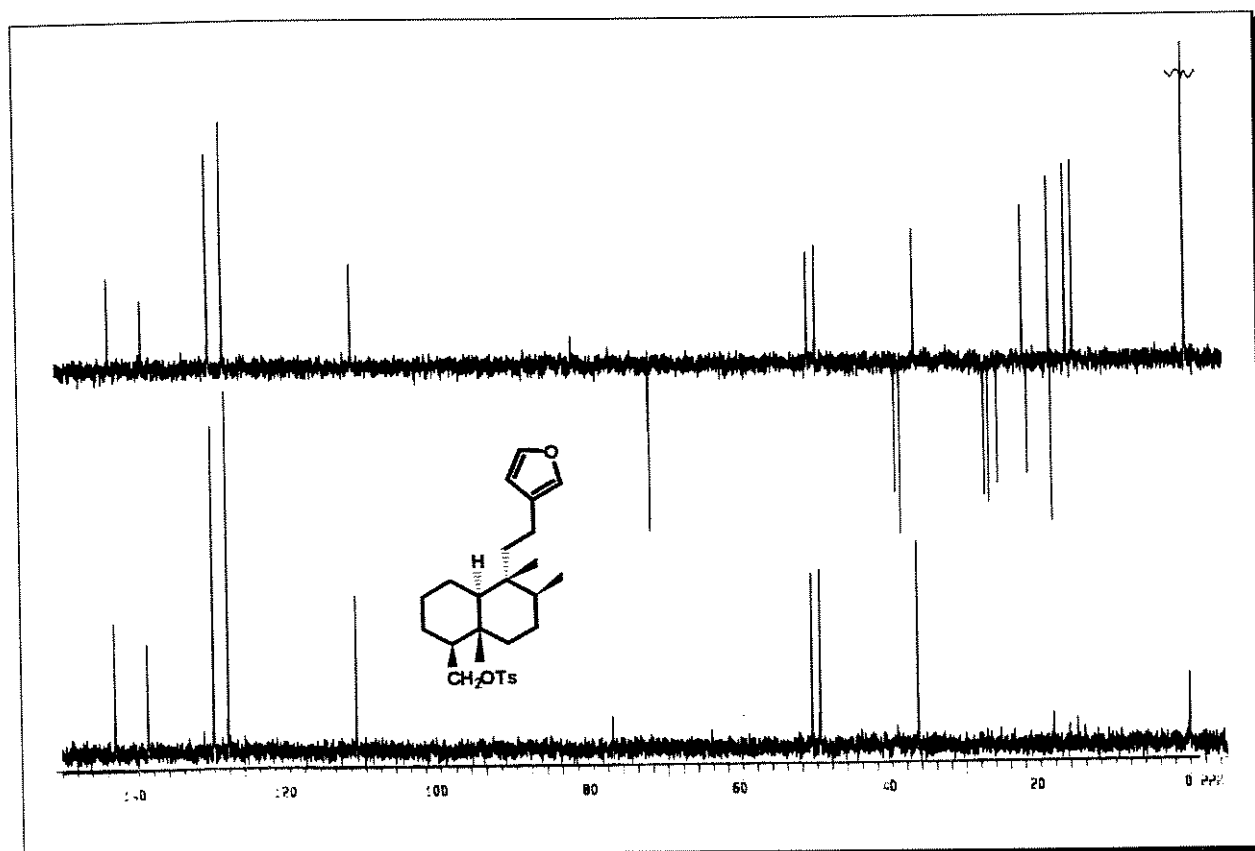
E - 27 ⇒ espectro na região do IV do composto (39)



E - 28 ⇒ espectro de RMN ^1H do composto (39)

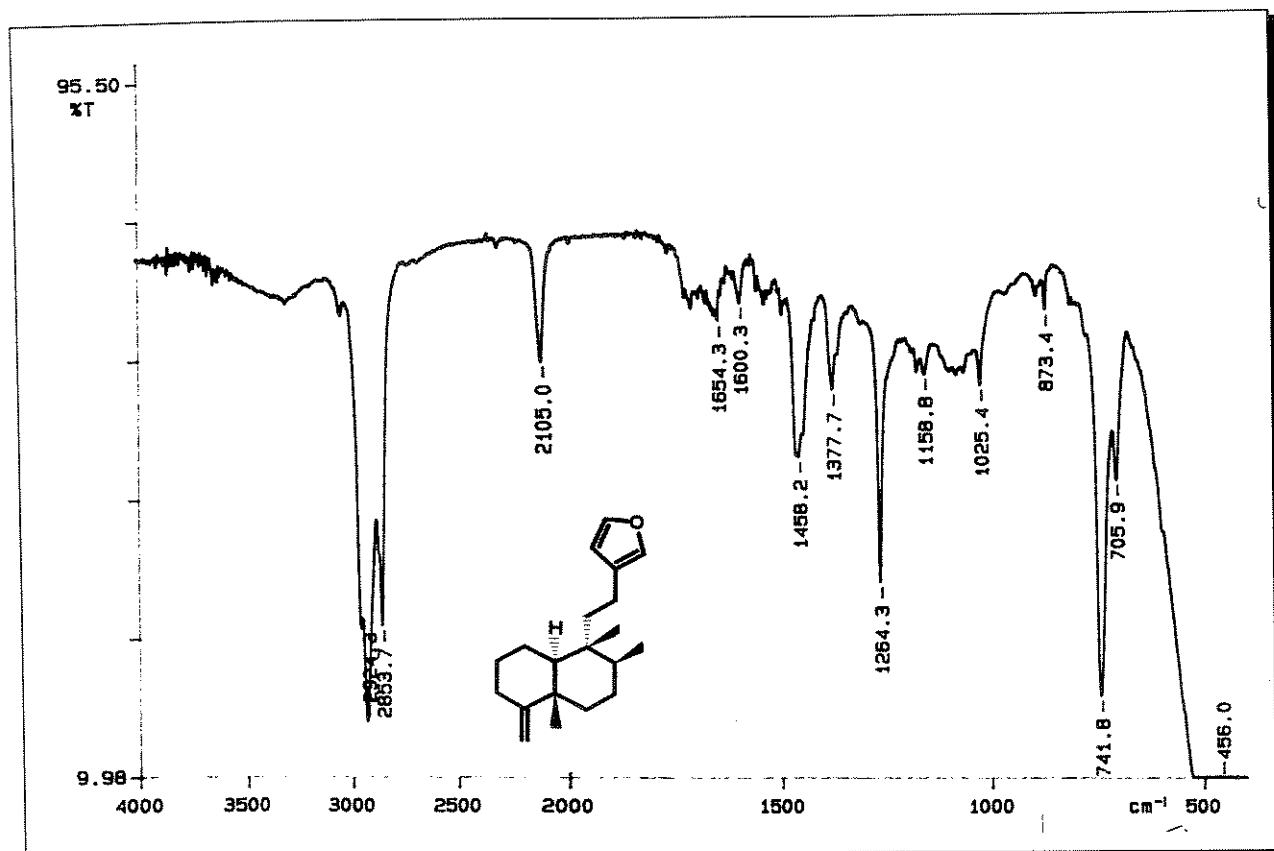


E - 29 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (39)

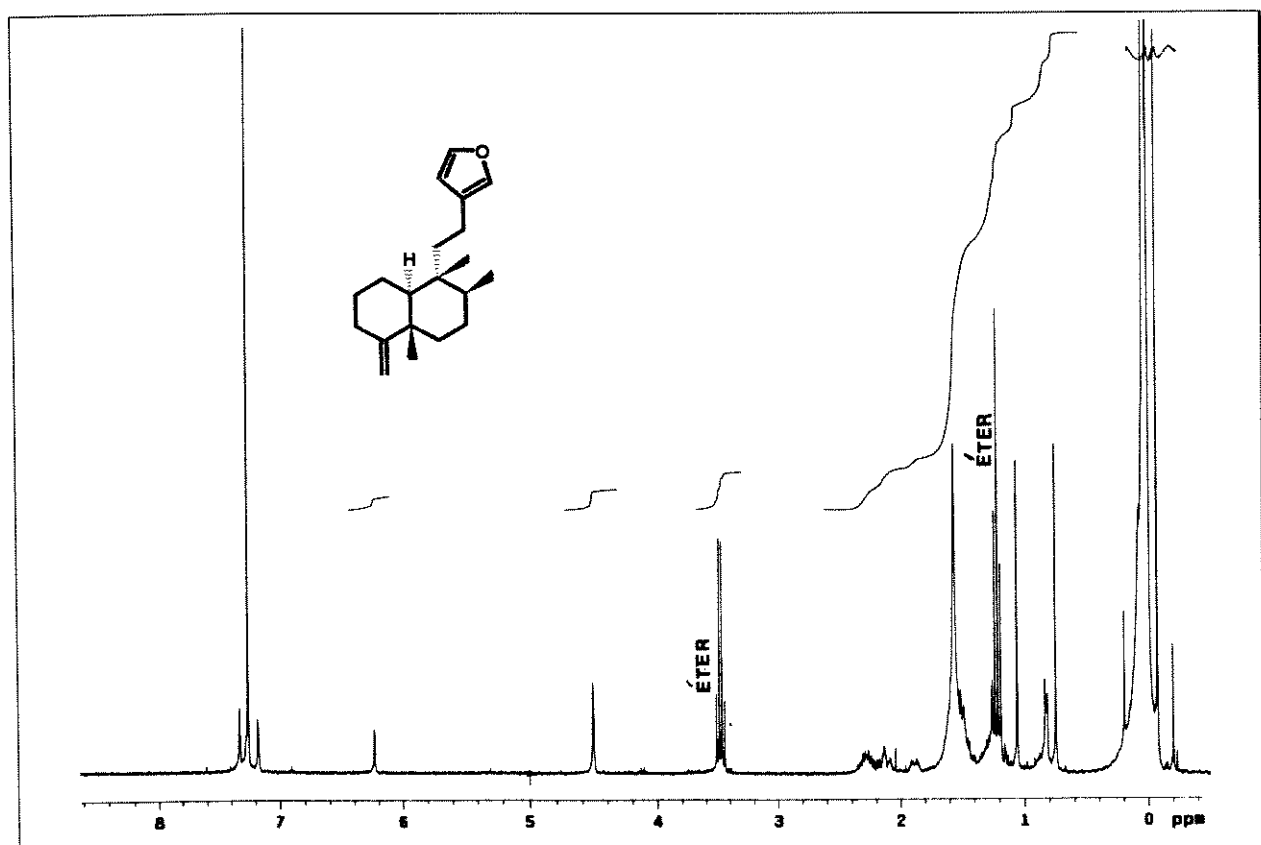


E - 29 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (39)

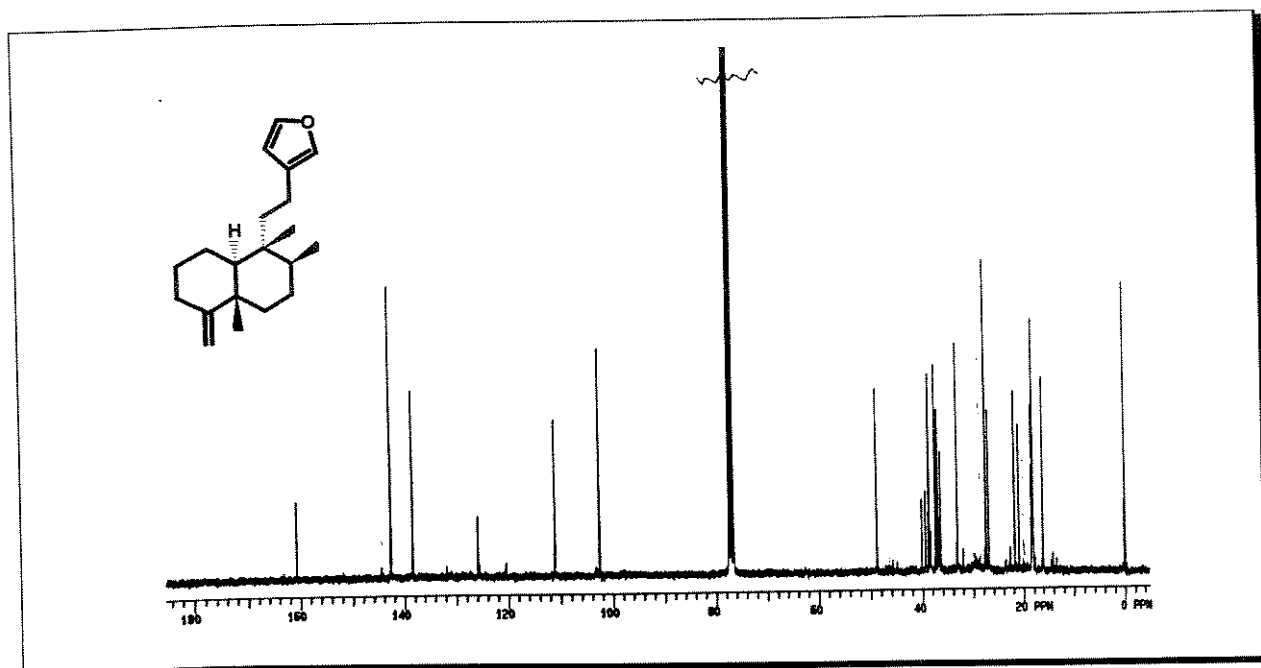
Espectros



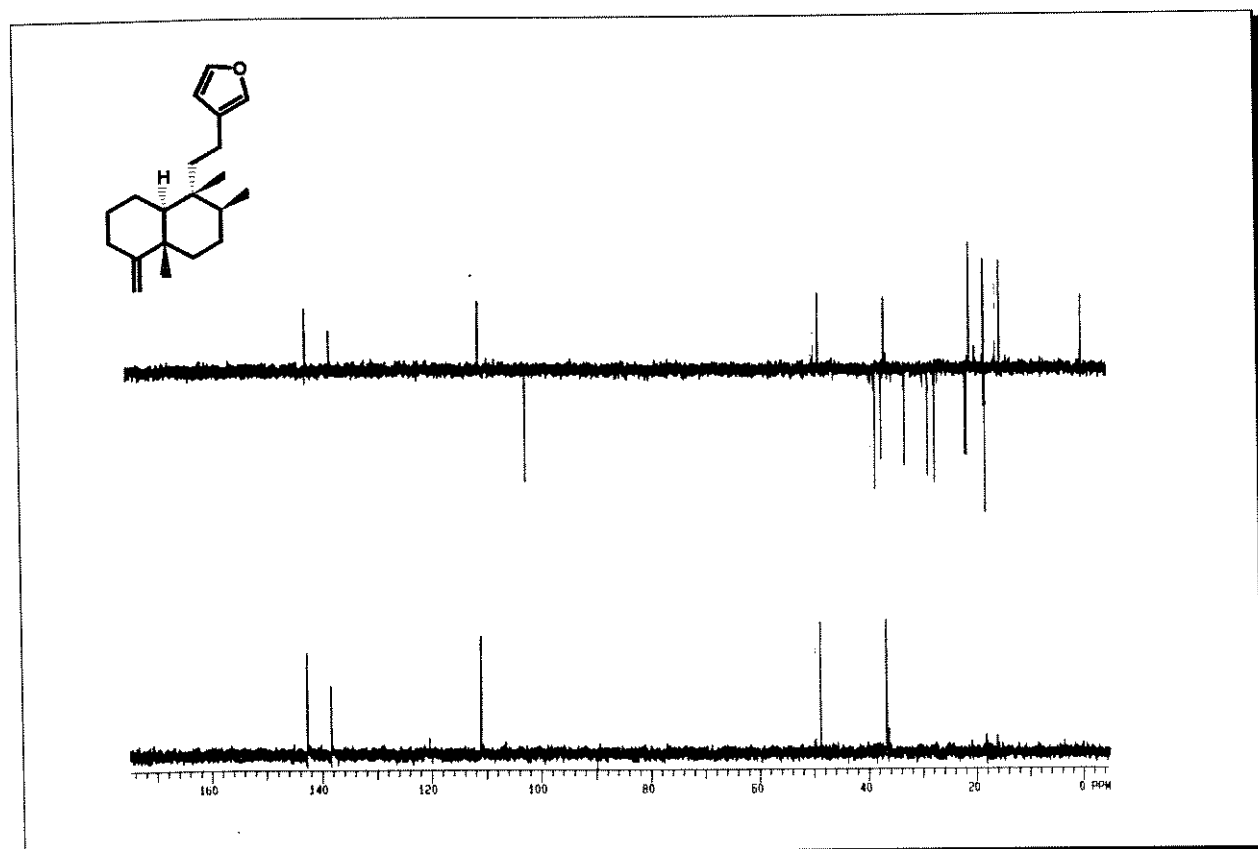
E - 30 ⇒ espectro na região do IV do composto (22)



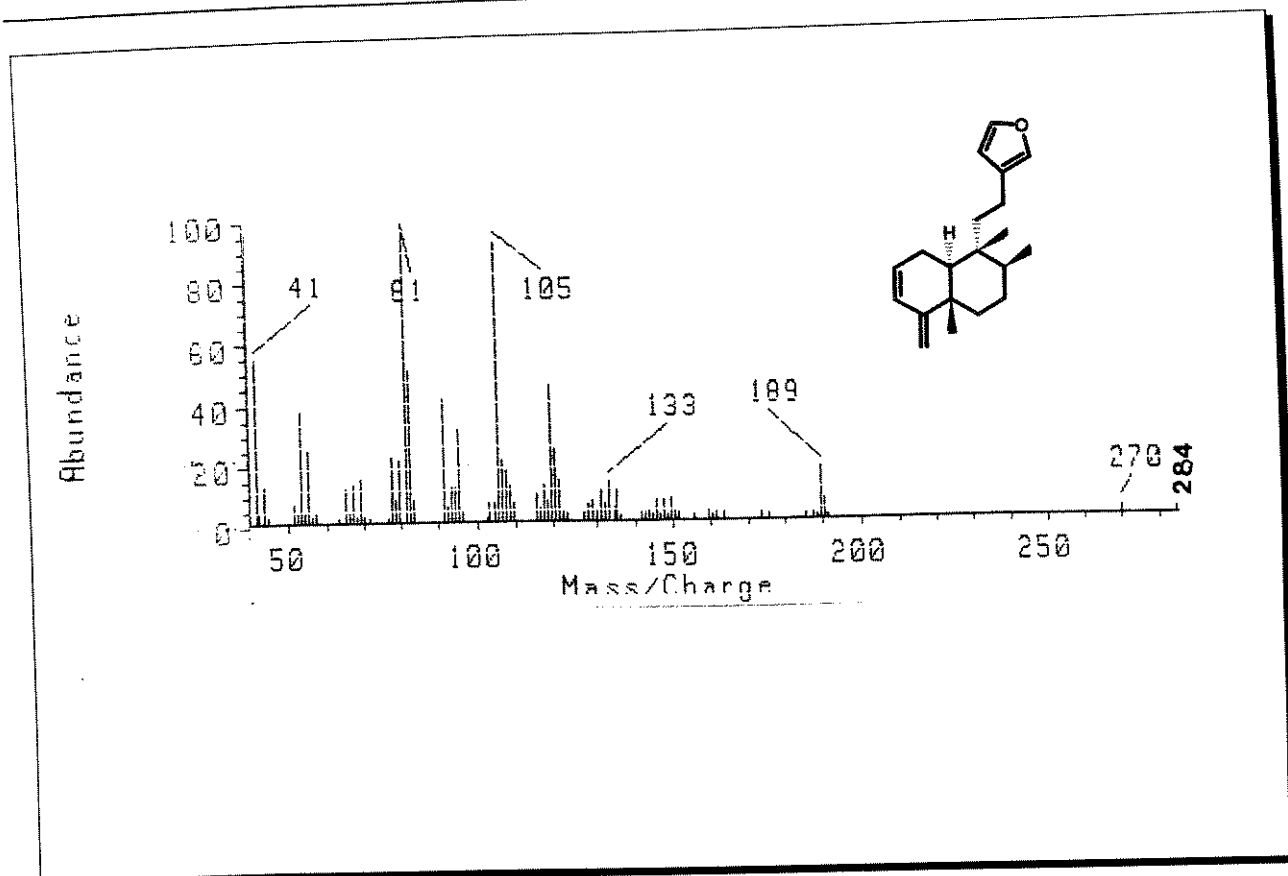
E - 31 ⇒ espectro de RMN ¹H do composto (22)



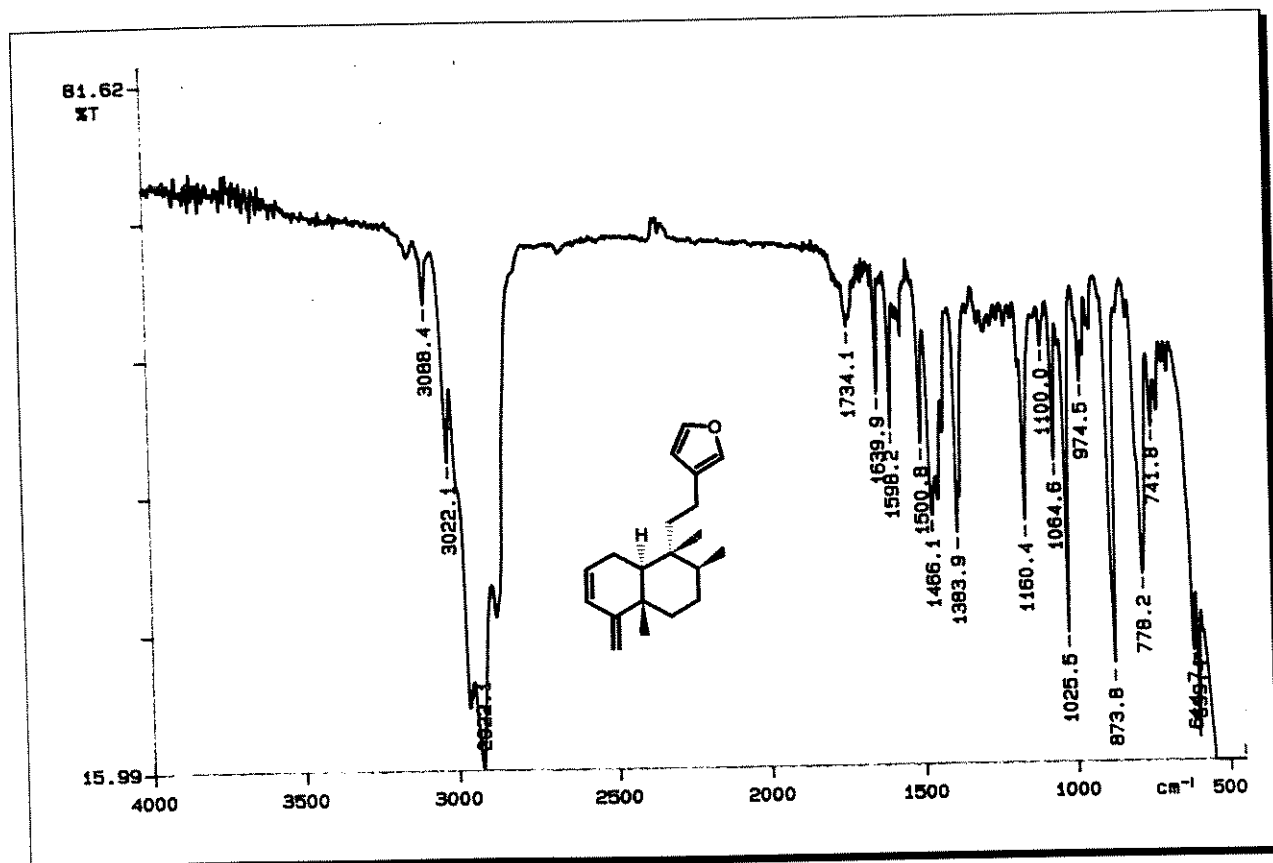
E - 32 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (22)



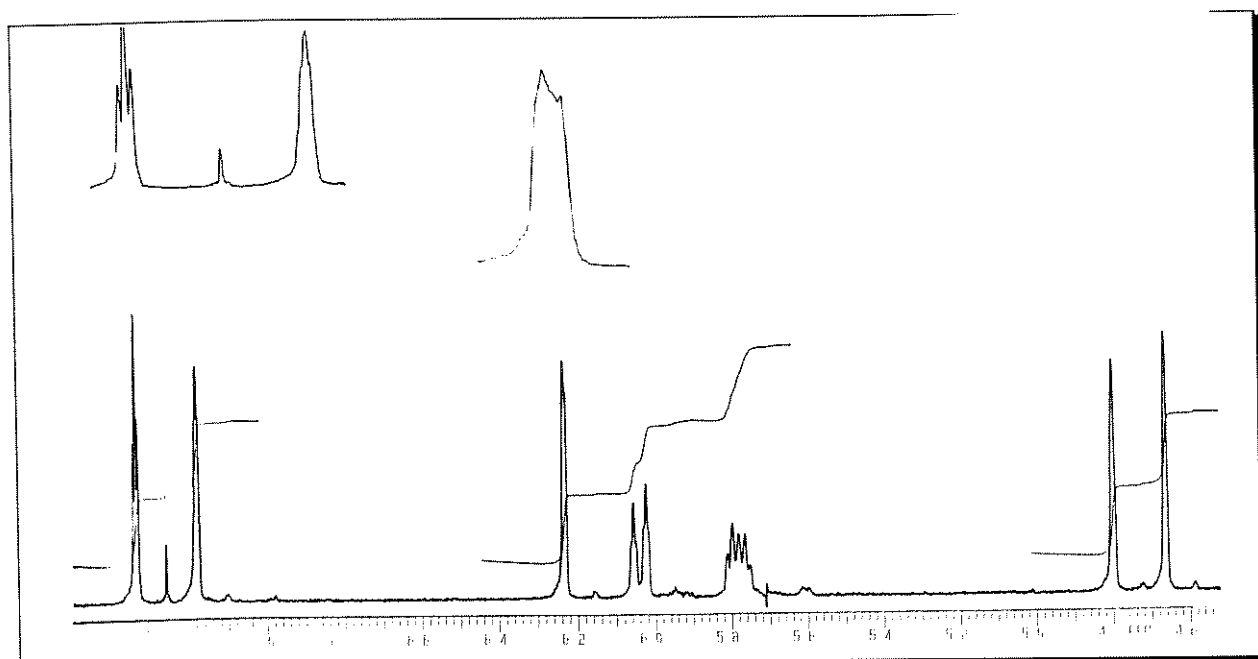
E - 32 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (22)



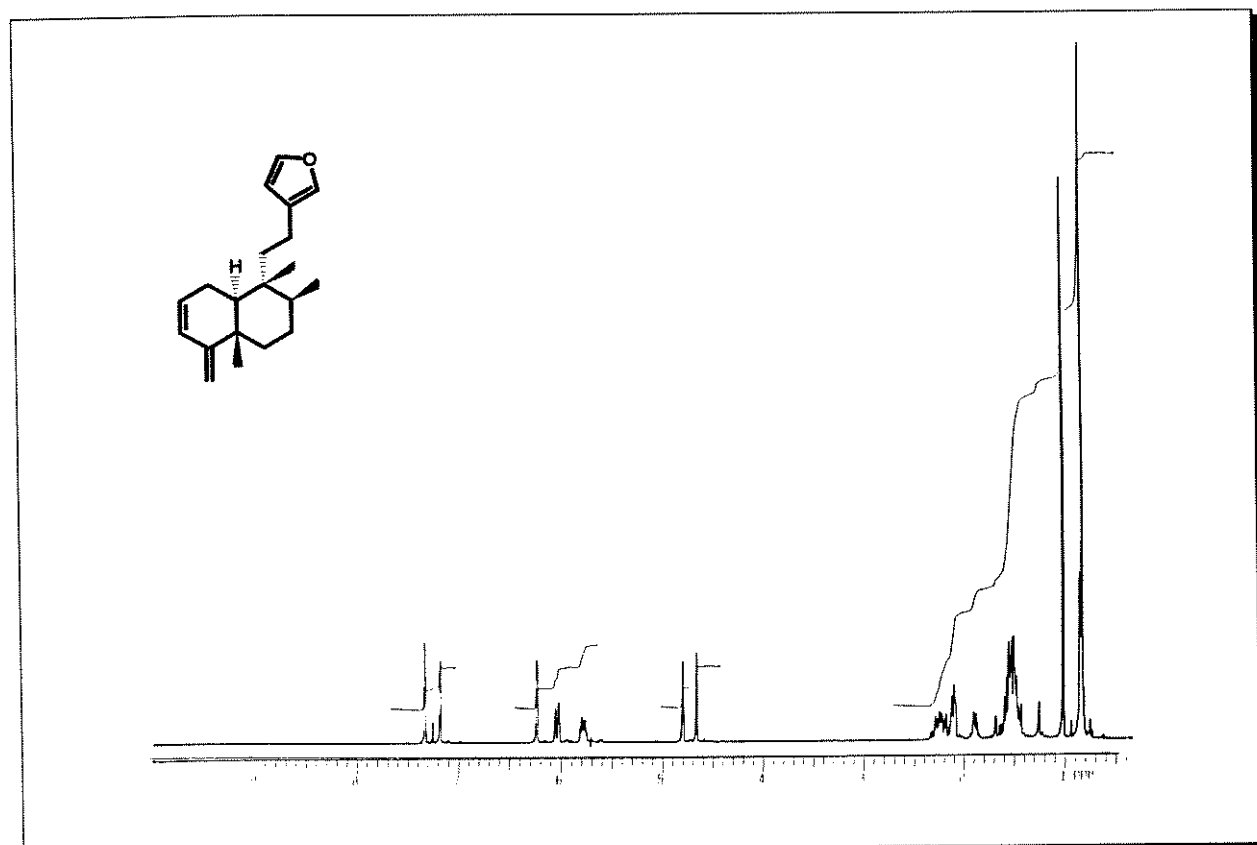
E -33 \Rightarrow espectro de massa do composto (40)



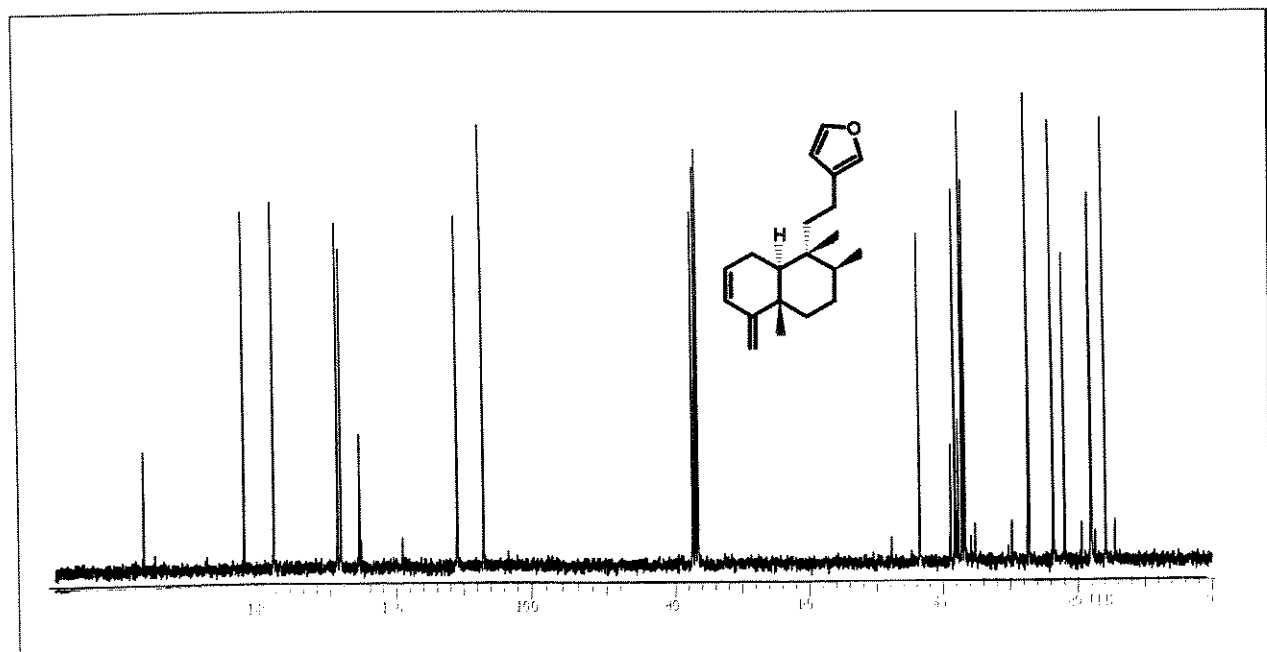
E - 34 \Rightarrow espectro na região do IV do composto (40)



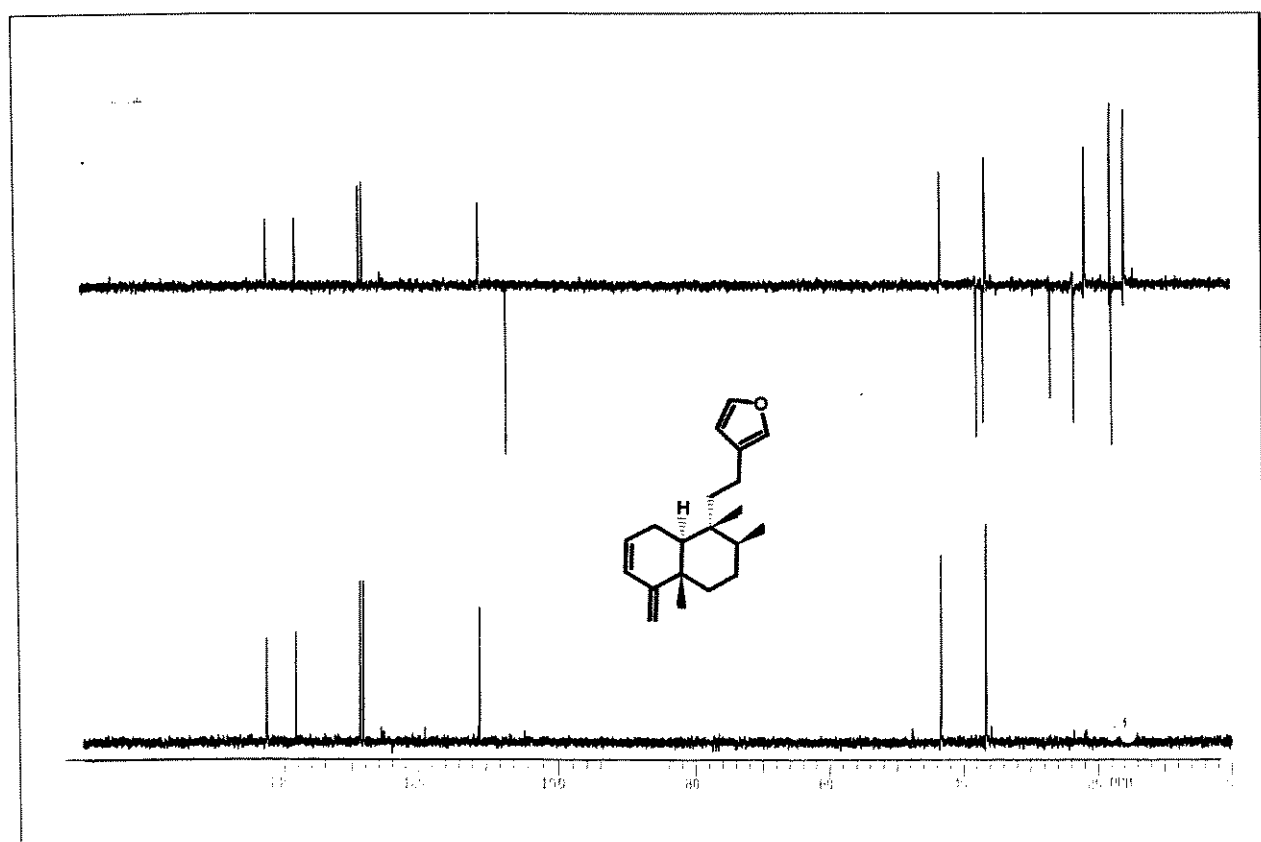
E - 35 \Rightarrow expansão do espectro de RMN ^1H do composto (40)



E - 35 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (40)

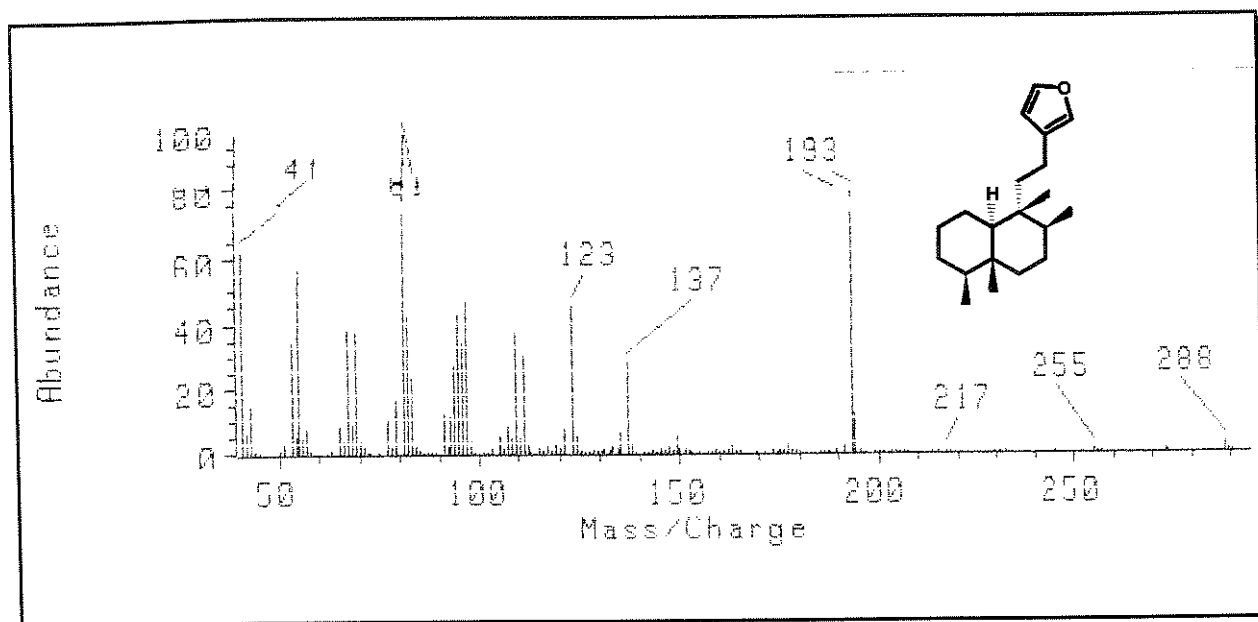


E - 36 \Rightarrow expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto (40)

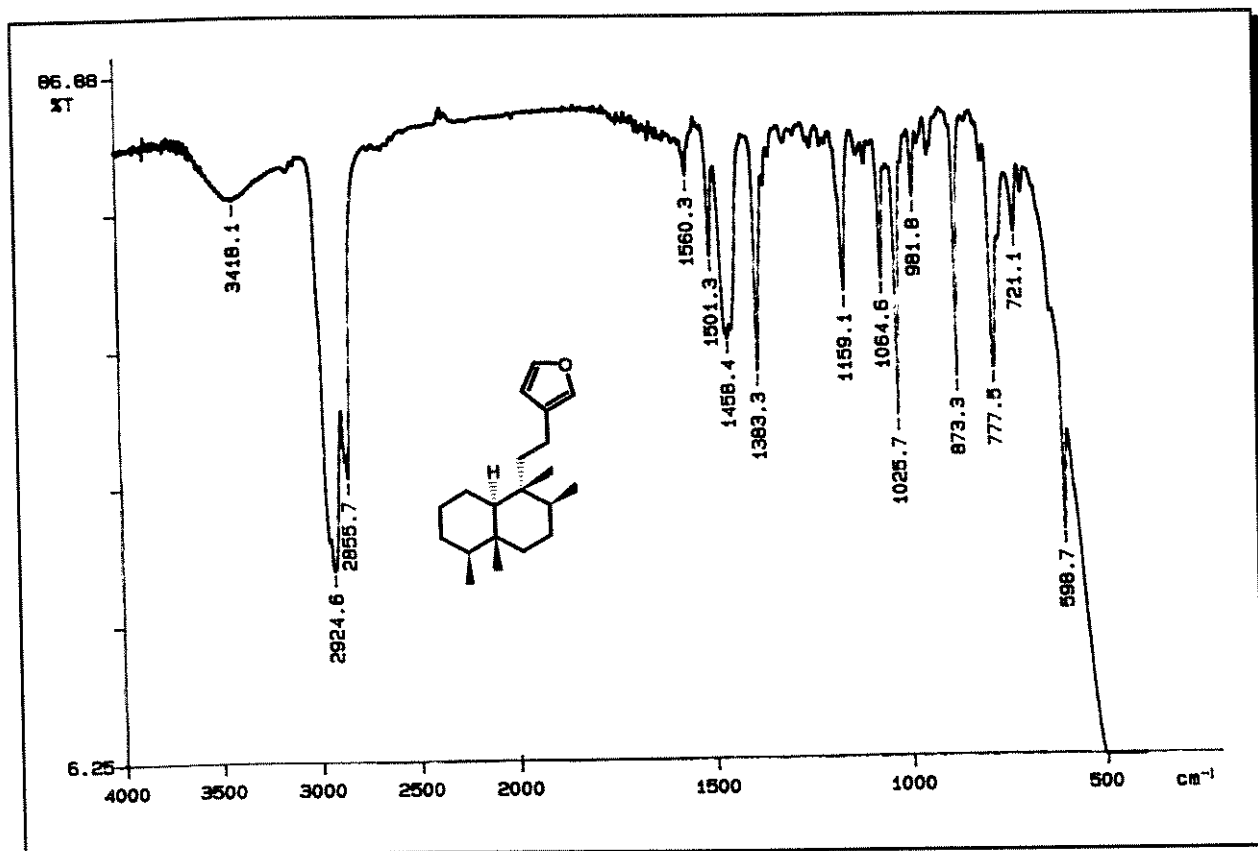


E - 36 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (40)

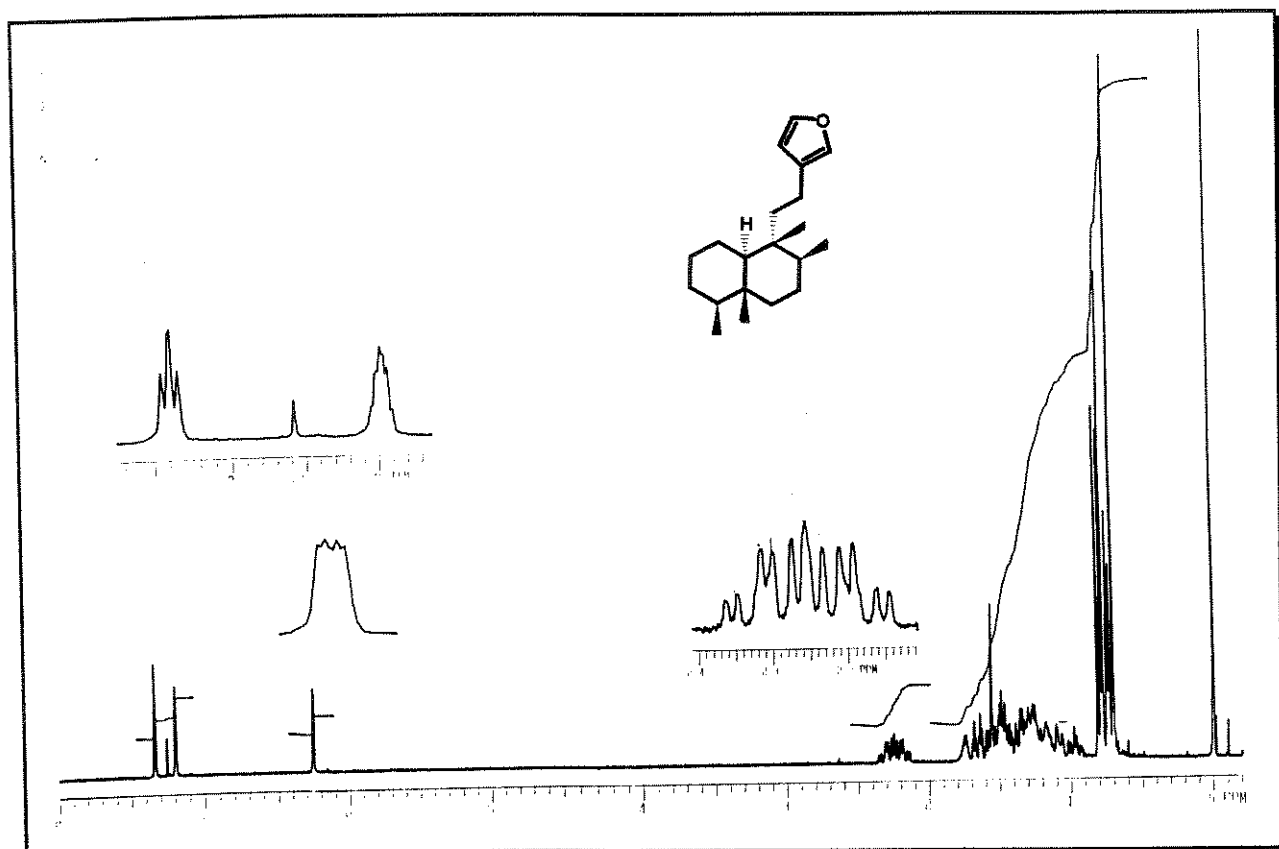
Espectros



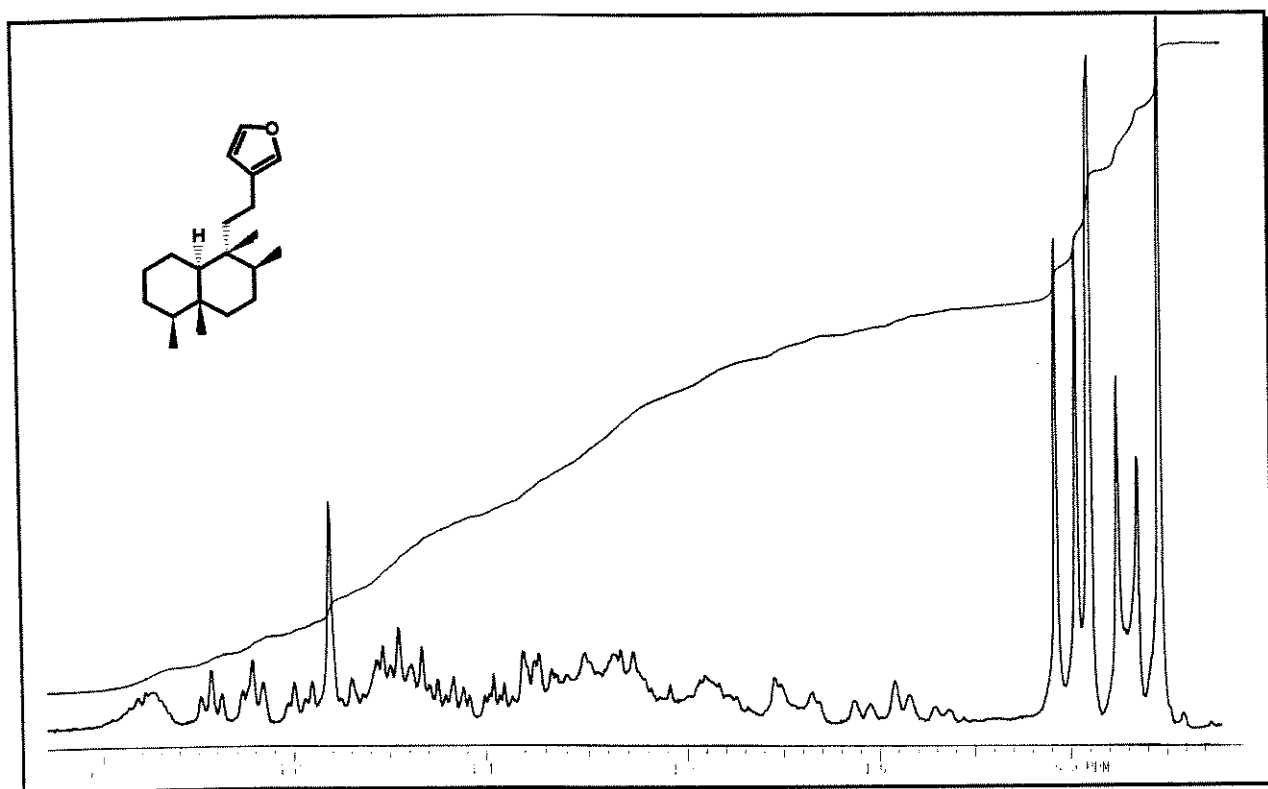
E - 37 \Rightarrow espectro de massas do composto (52)



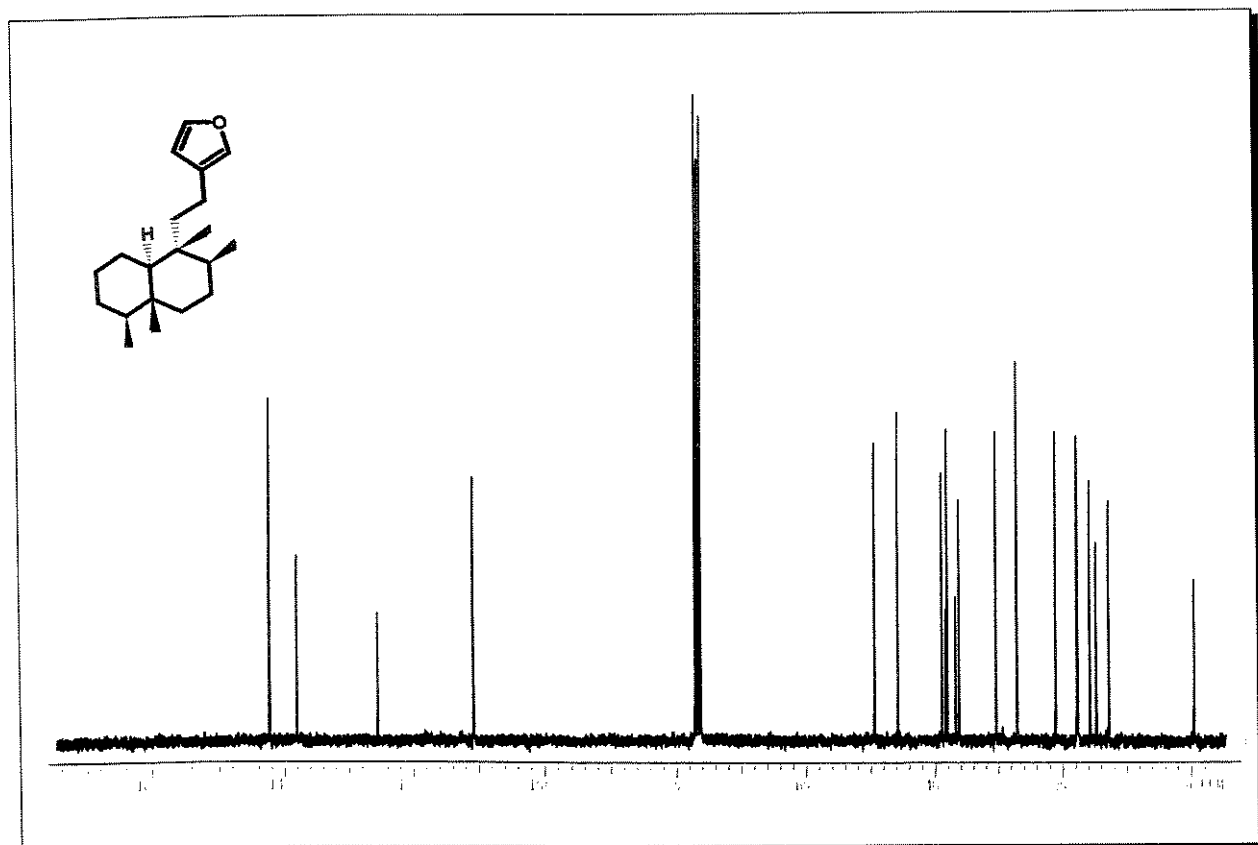
E - 38 \Rightarrow espectro na região do IV do composto (52)



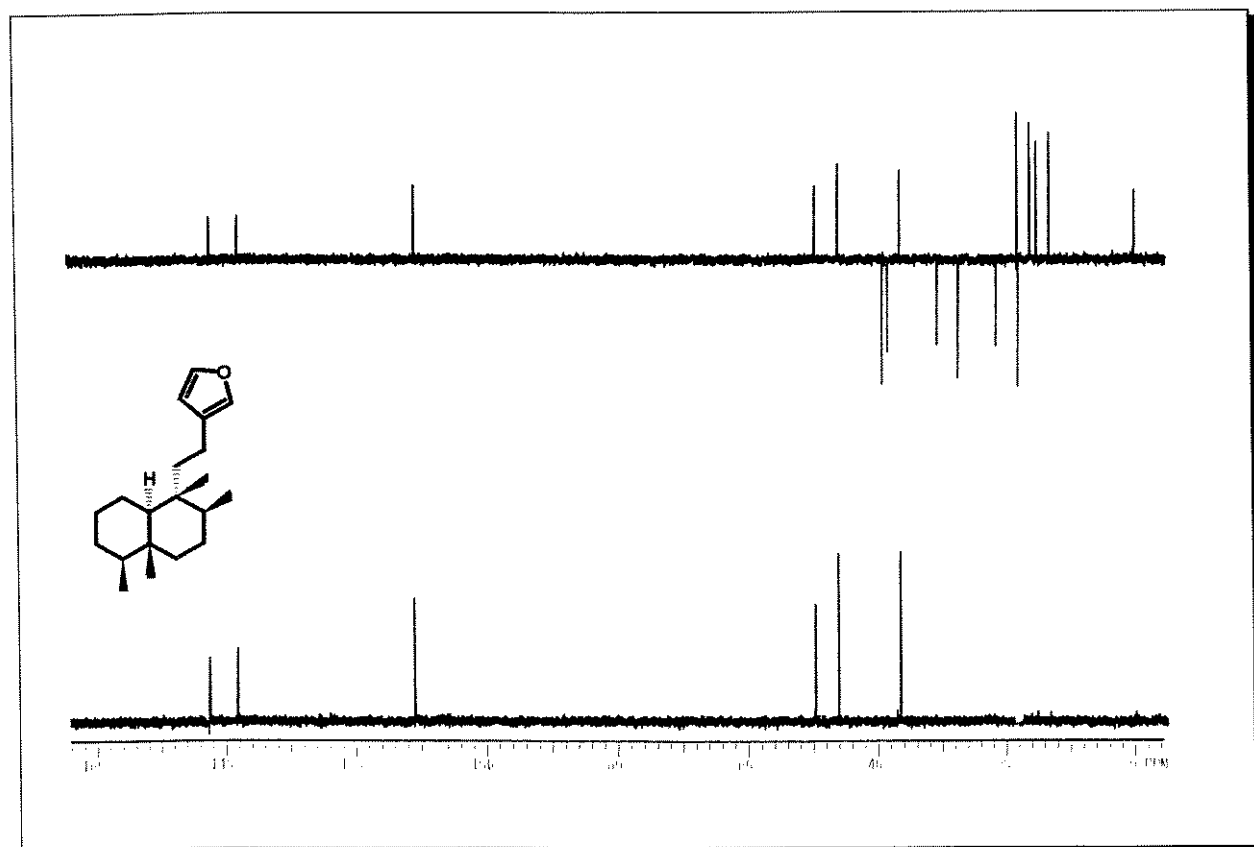
E - 39 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (52)



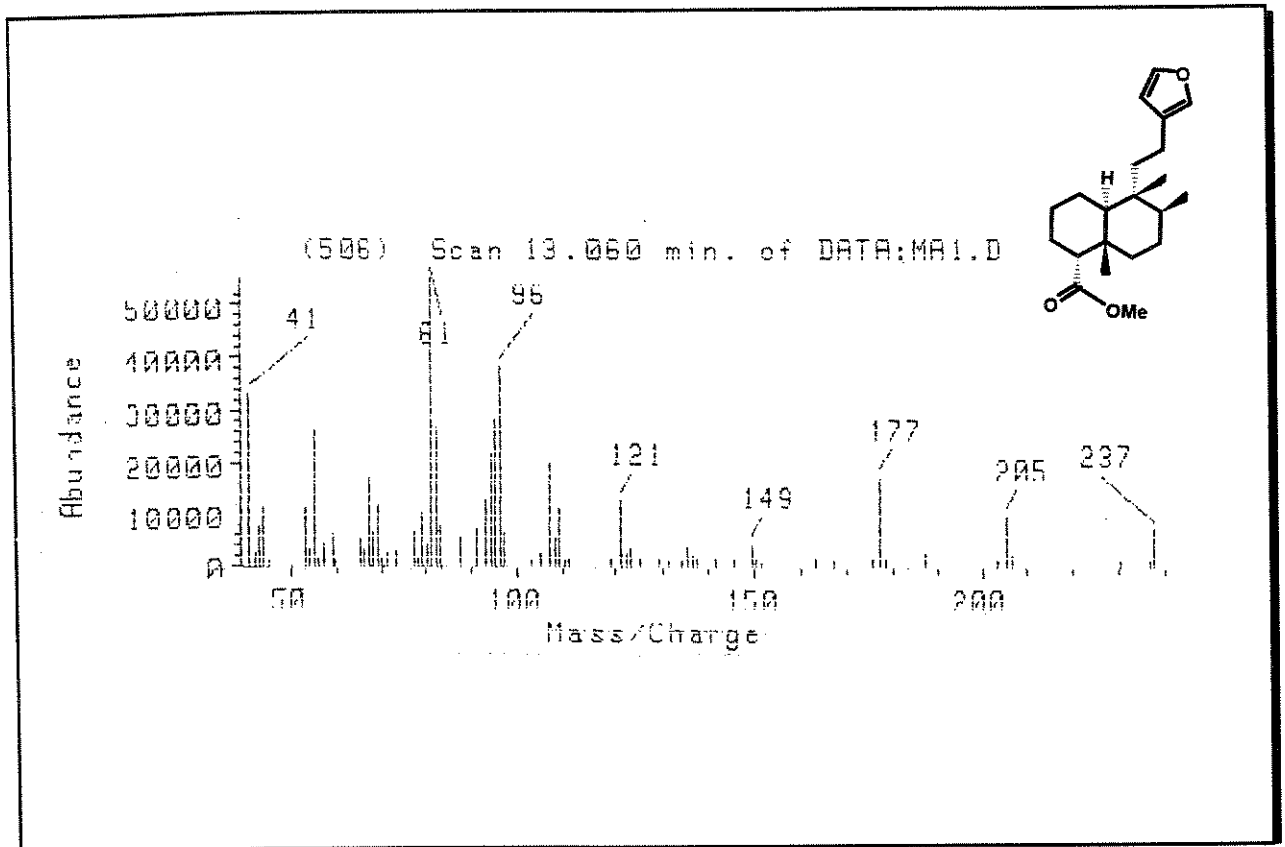
E - 39 \Rightarrow expansão do espectro de RMN ^1H do composto (52)



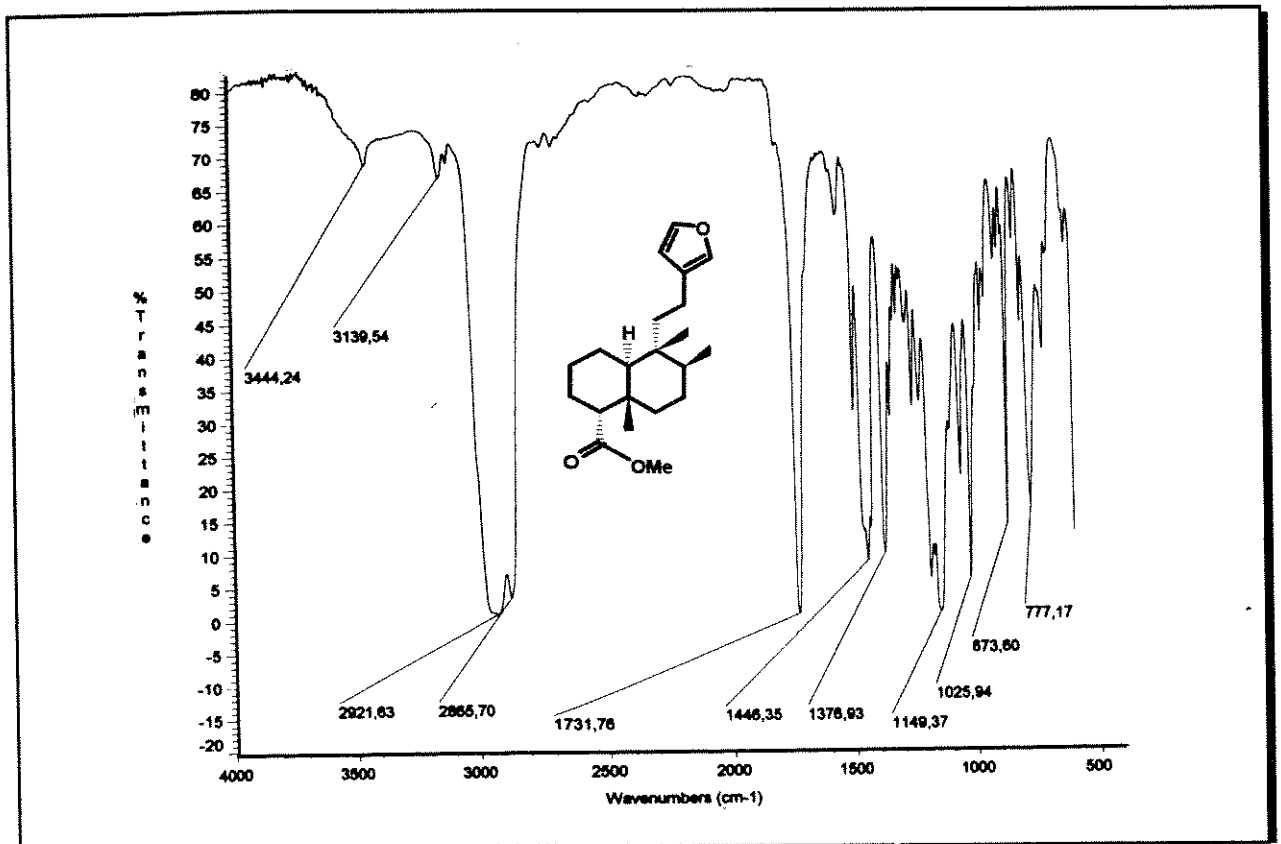
E -40 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (52)



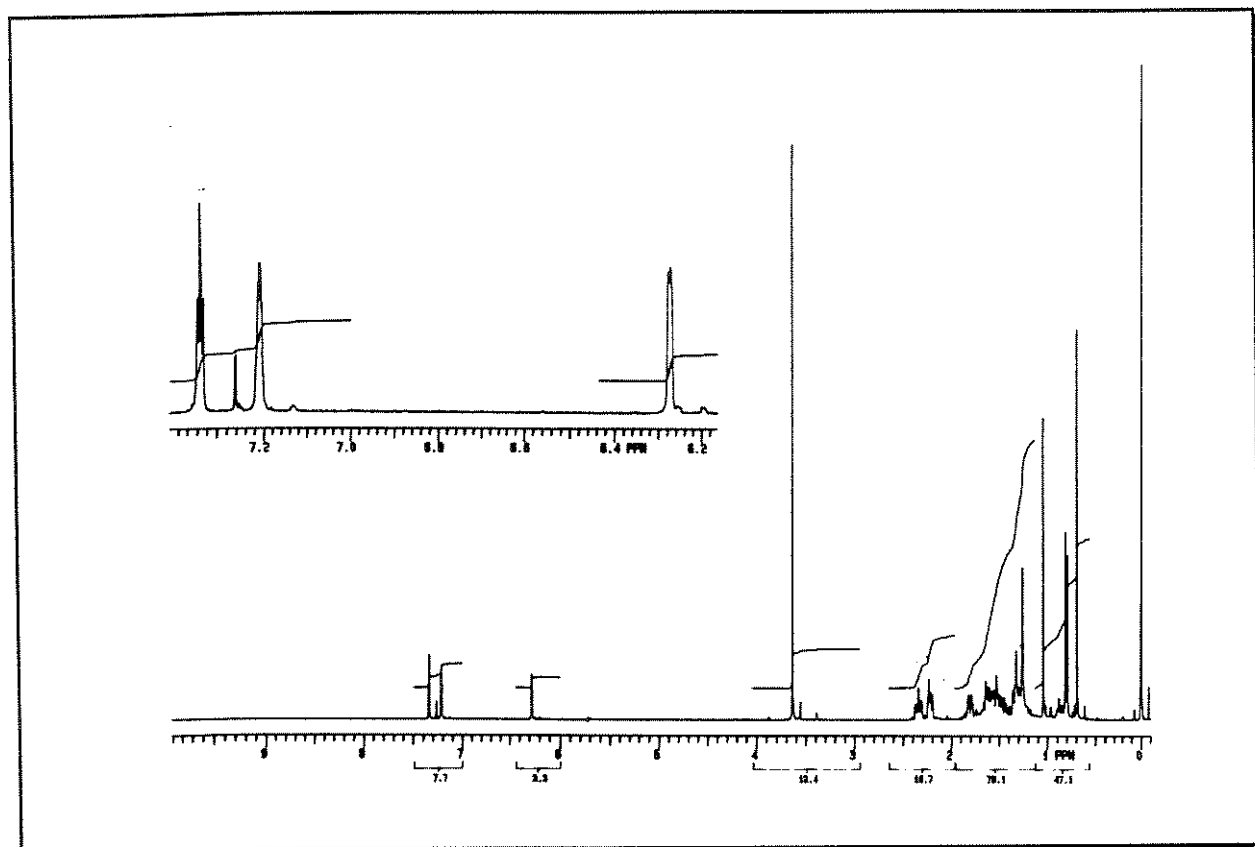
E -40 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (52)



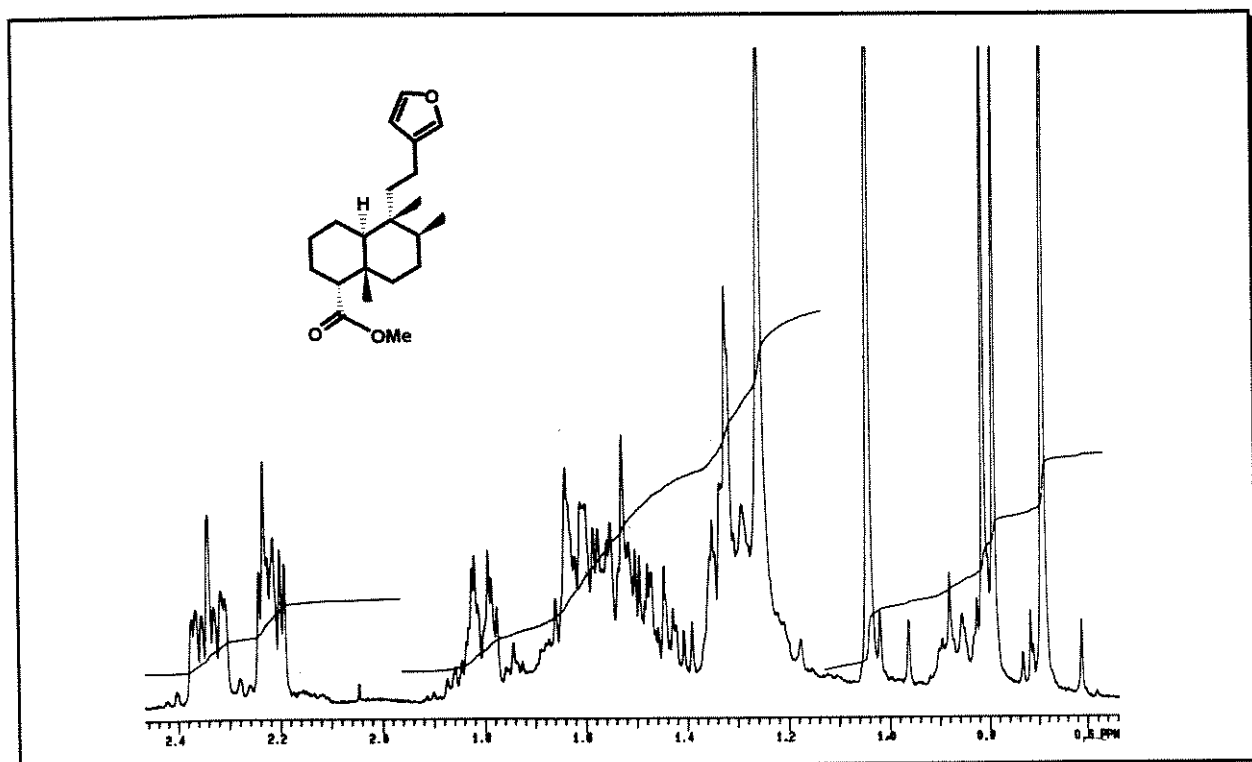
E - 41 ⇒ espectro de massas do composto (57)



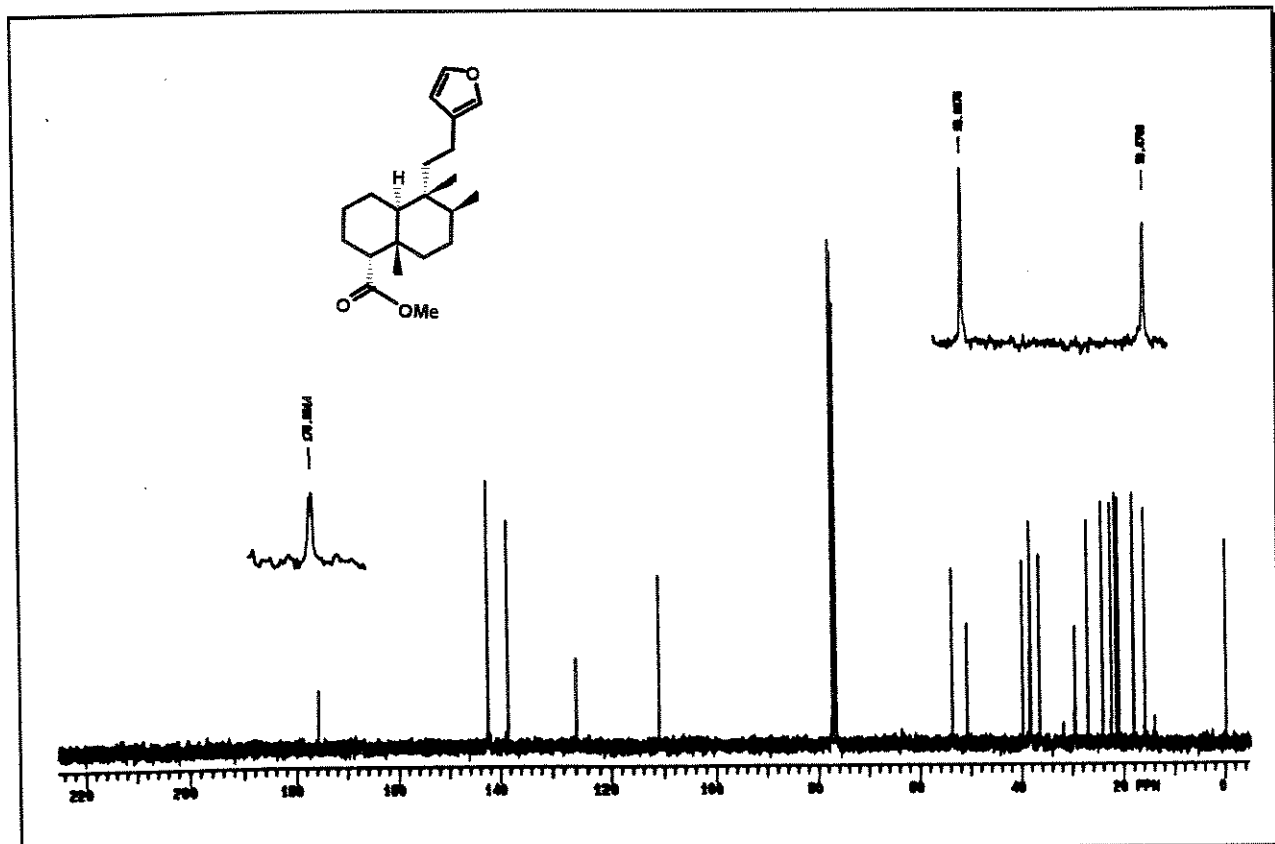
E - 42 ⇒ espectro na região do composto (57)



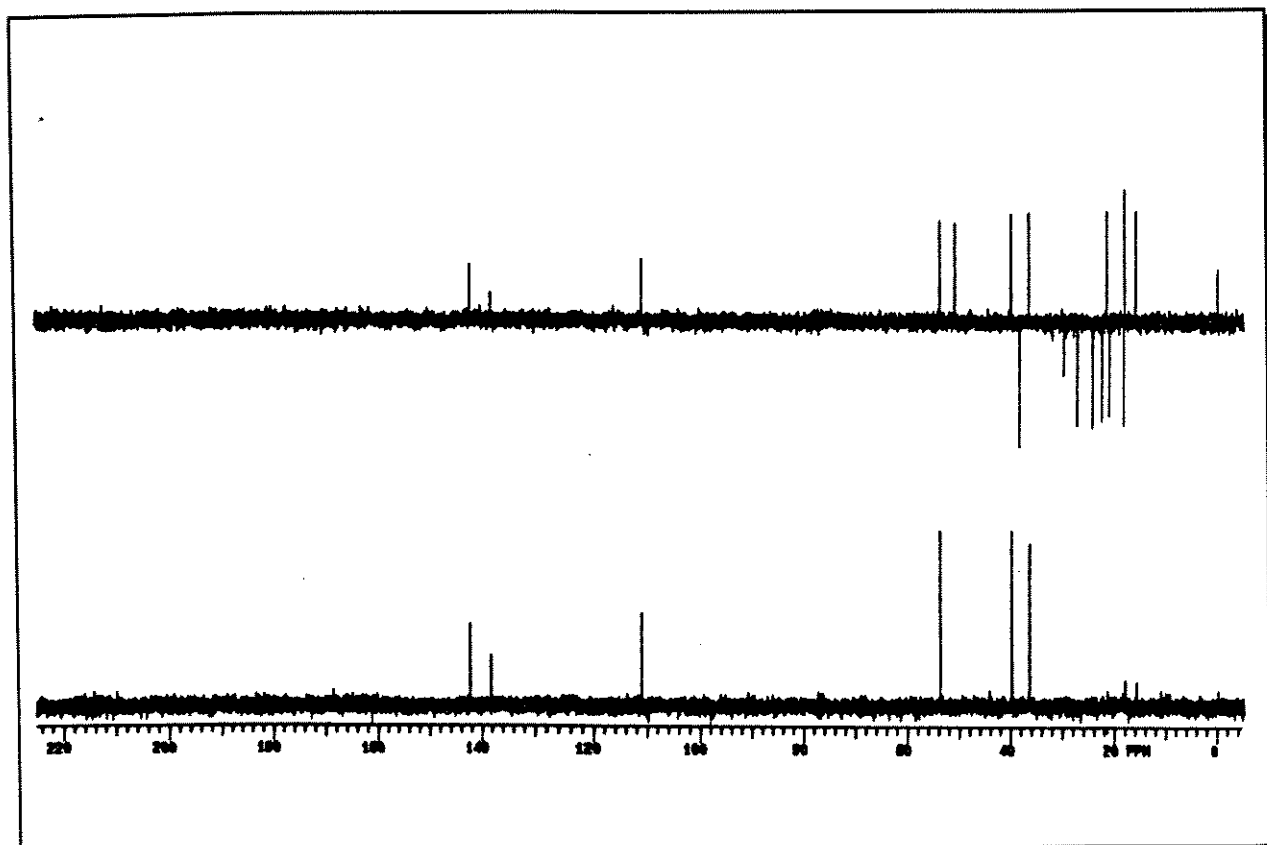
E - 43 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (57)



\Rightarrow expansão do espectro E - 43 de RMN ^1H do composto (57)

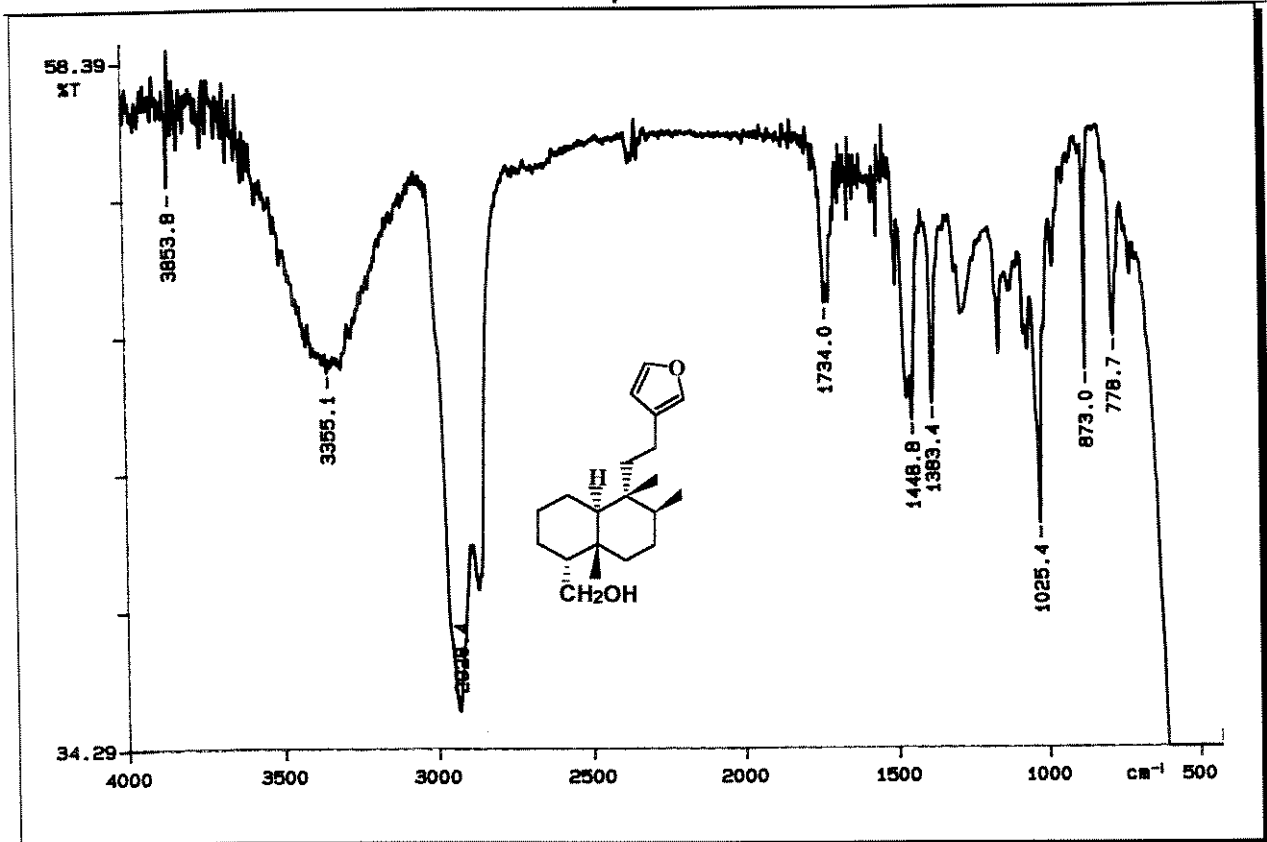


E - 44 \Rightarrow espectro de RMN C^{13} do composto (57)

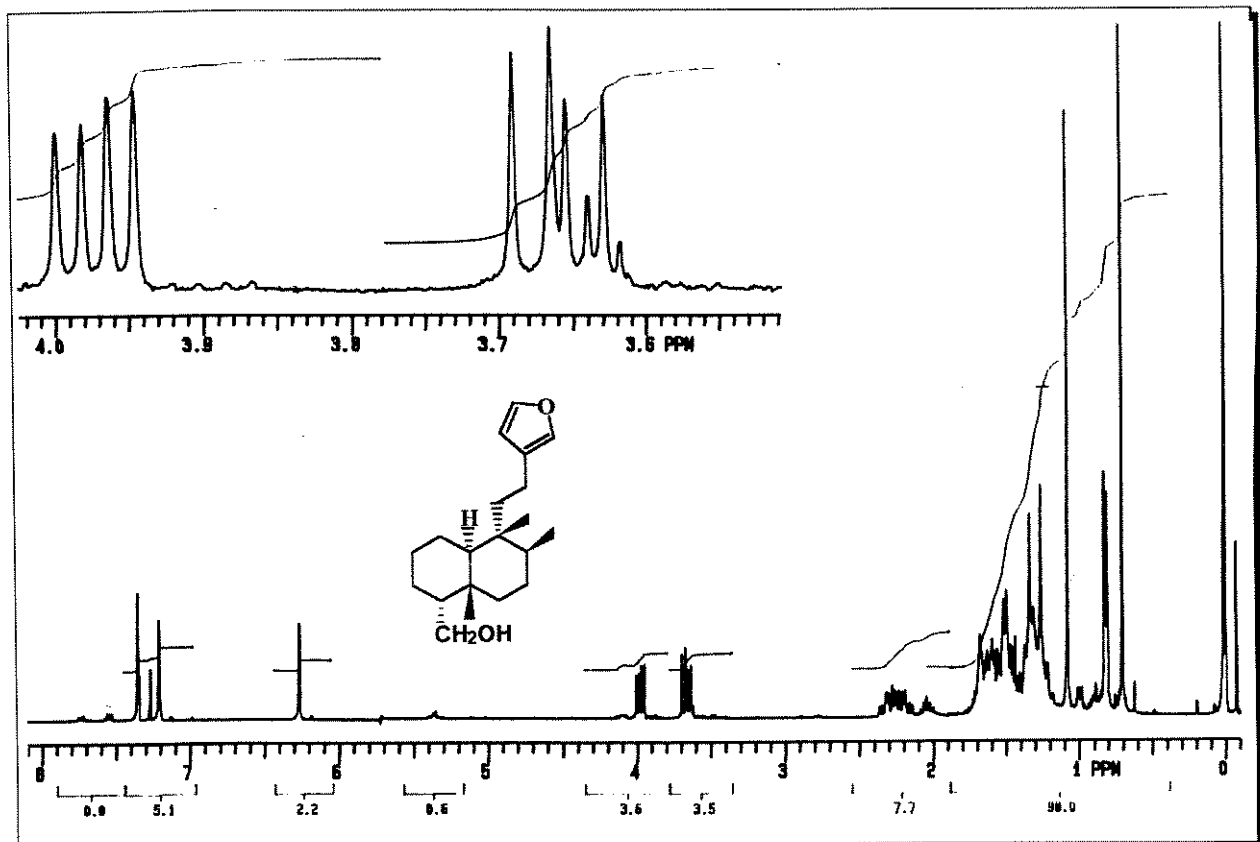


E - 44 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (57)

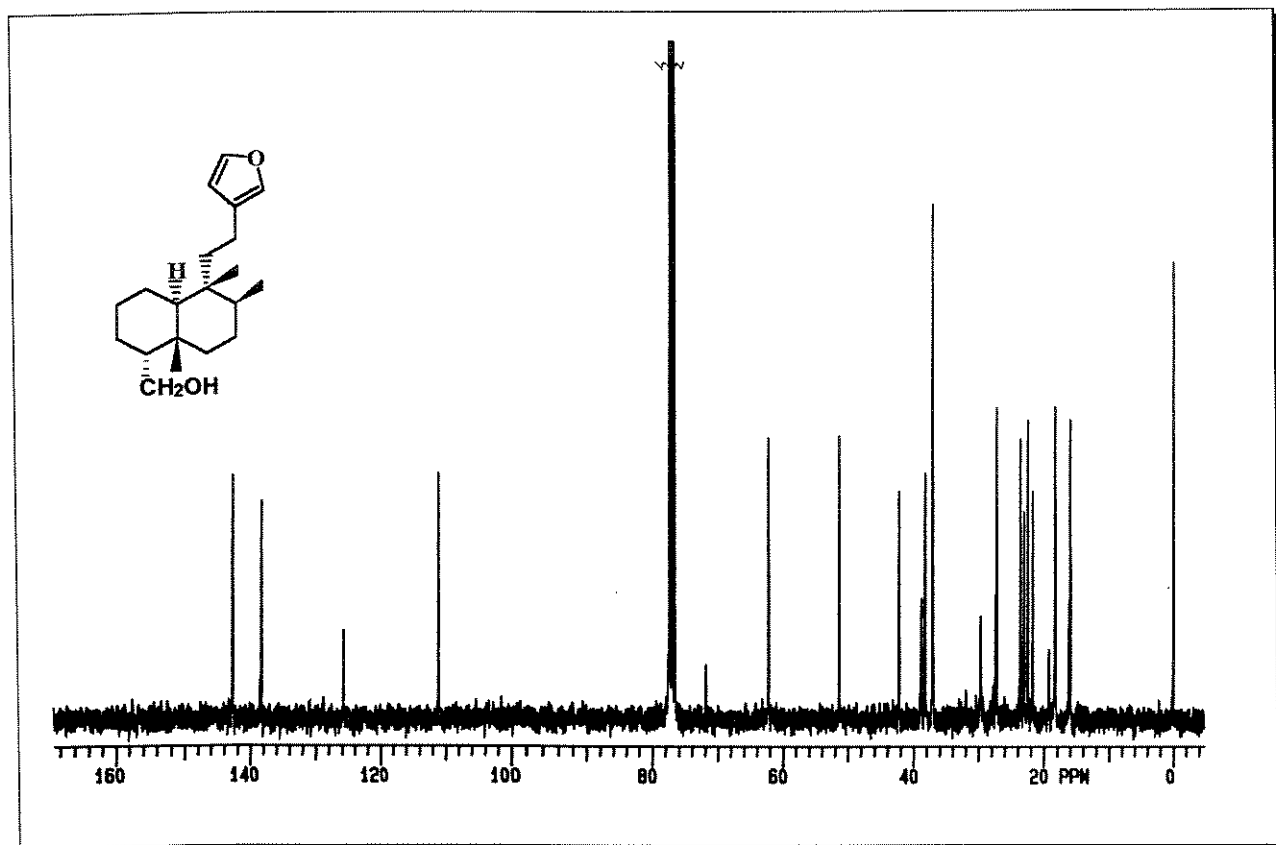
Espectros



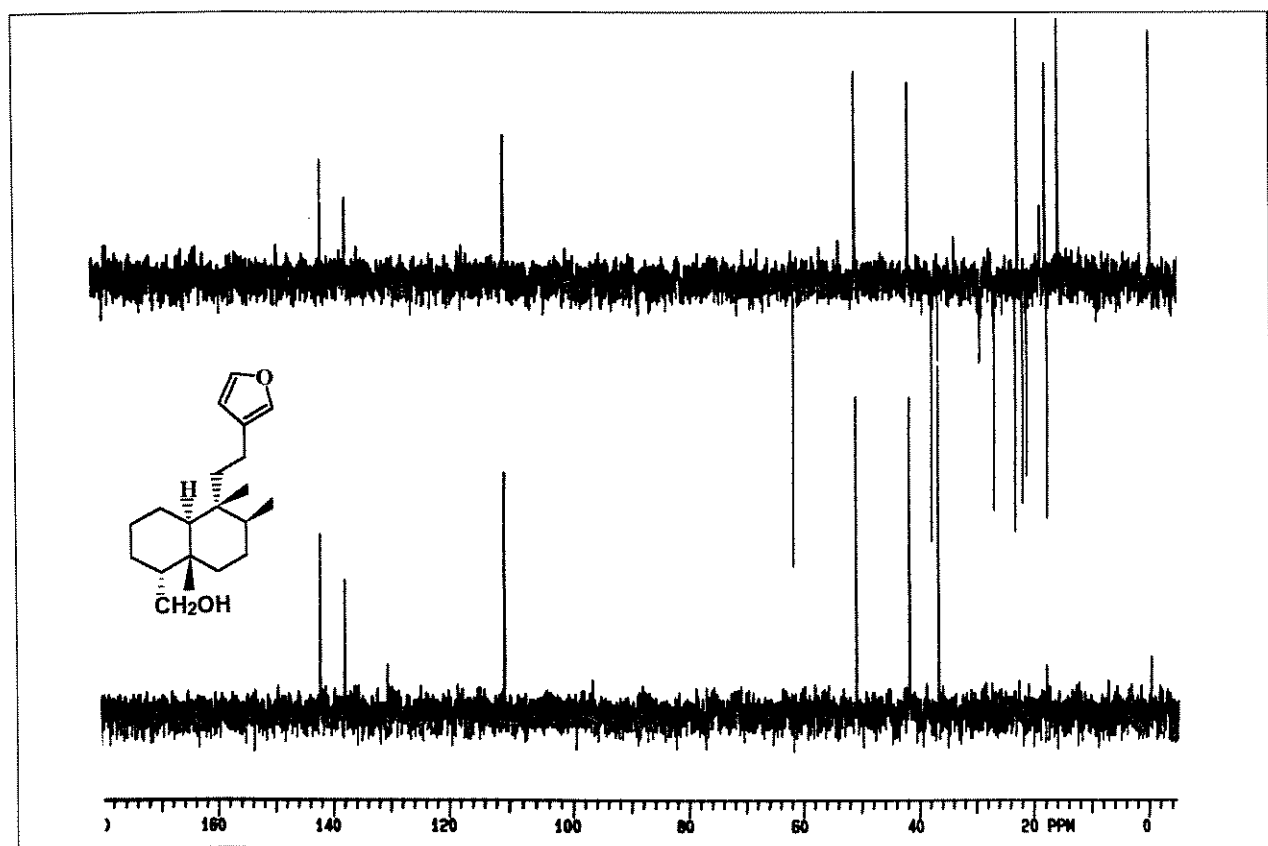
E - 45 ⇒ espectro na região do IV do composto (60)



E - 46 ⇒ espectro de RMN ^1H do composto (60)

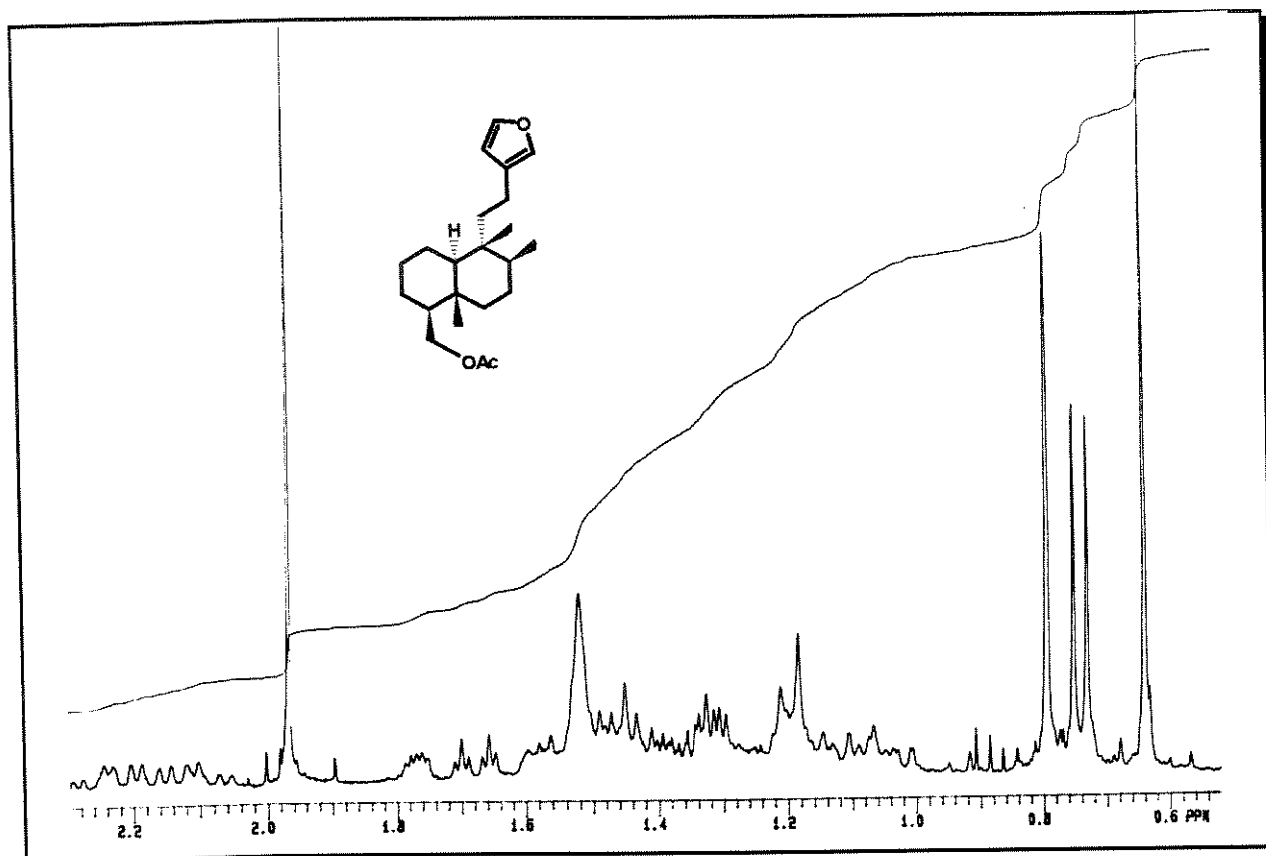


E - 47 \Rightarrow espectro de RMN 13 do composto (60)

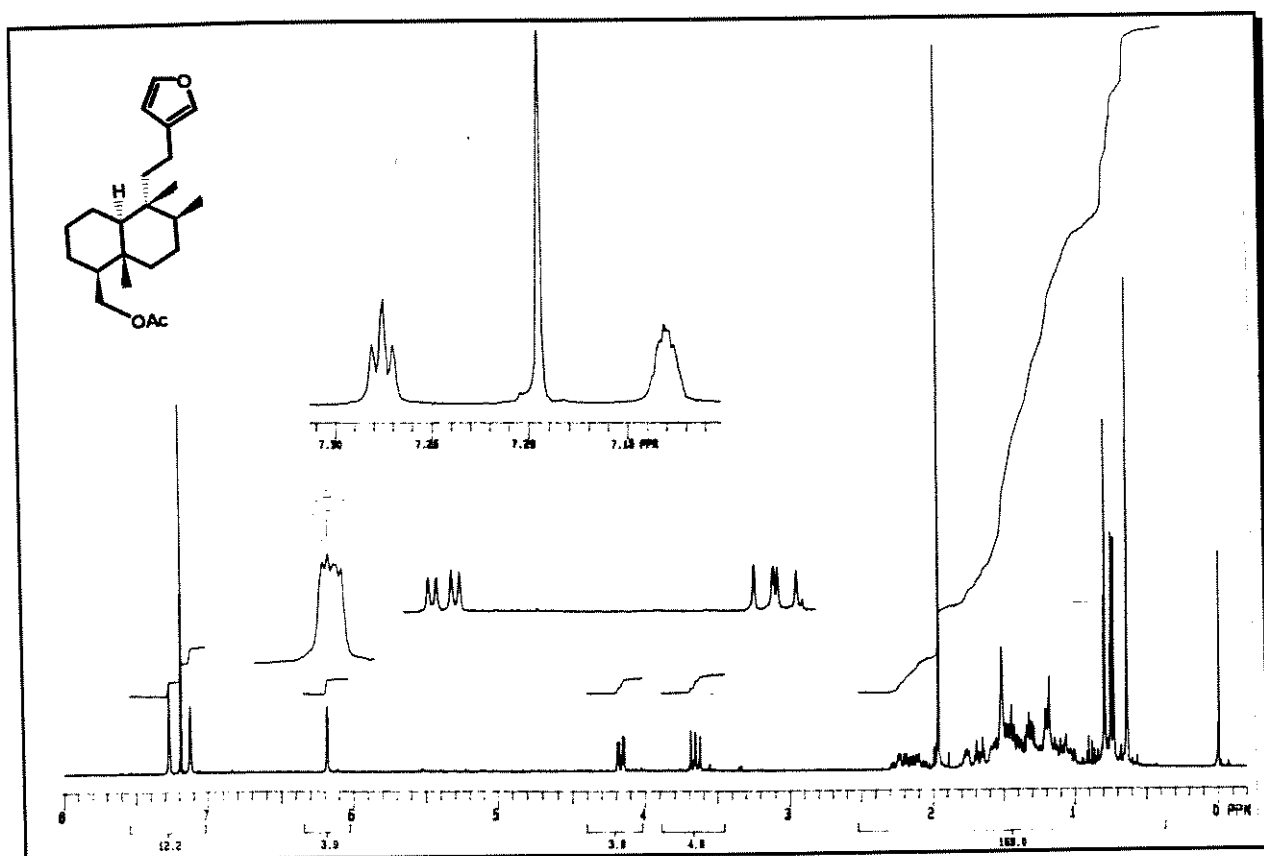


E - 47 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (60)

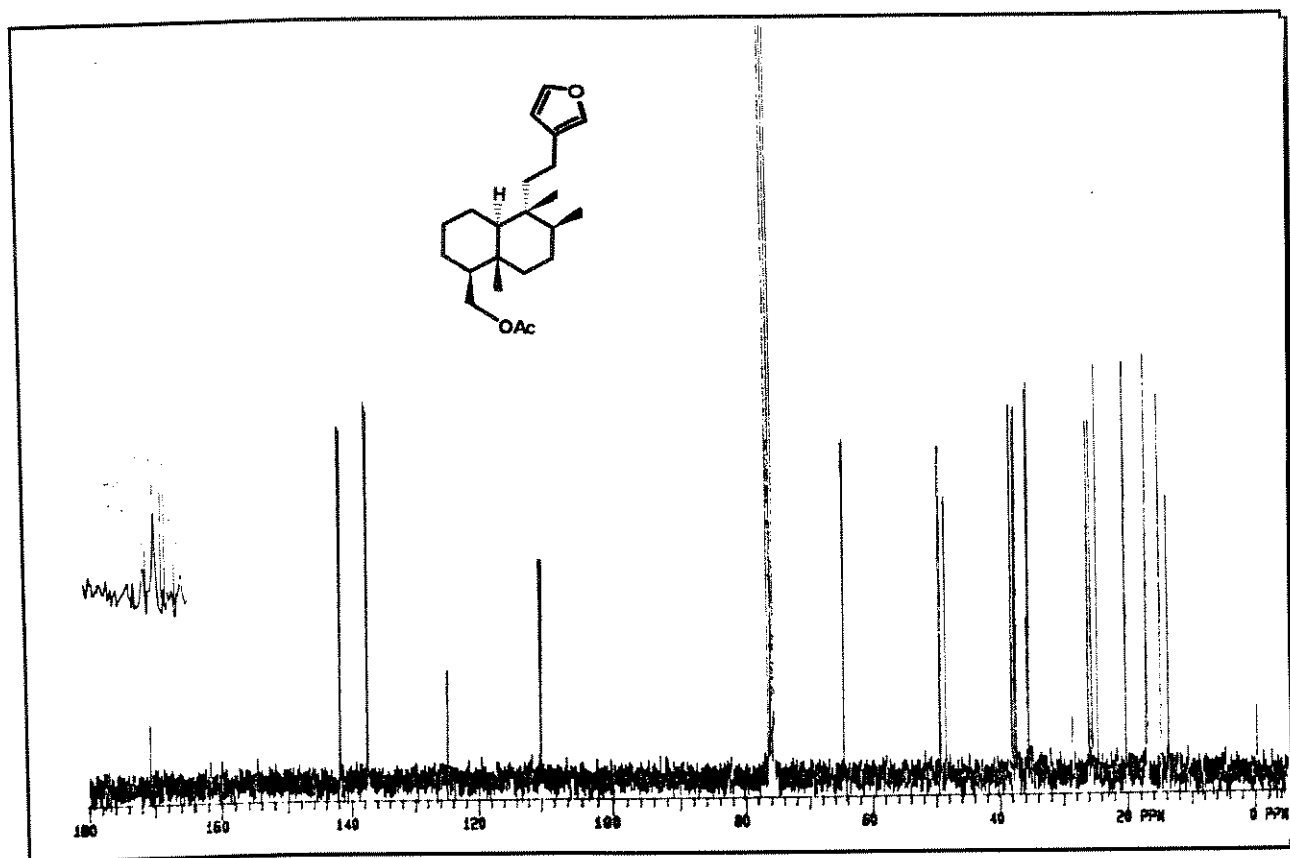
Espectros



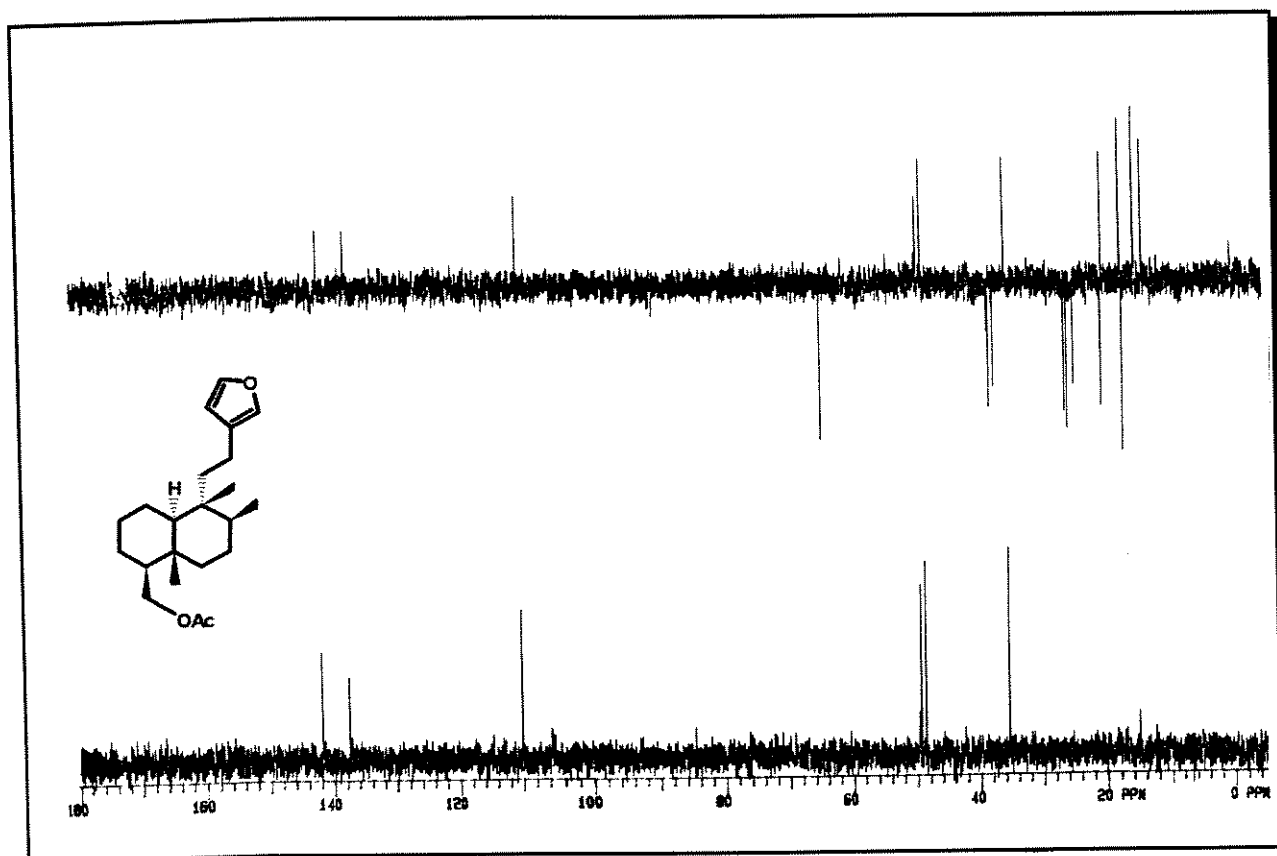
⇒ expansão do espectro E - 48 do composto (50)



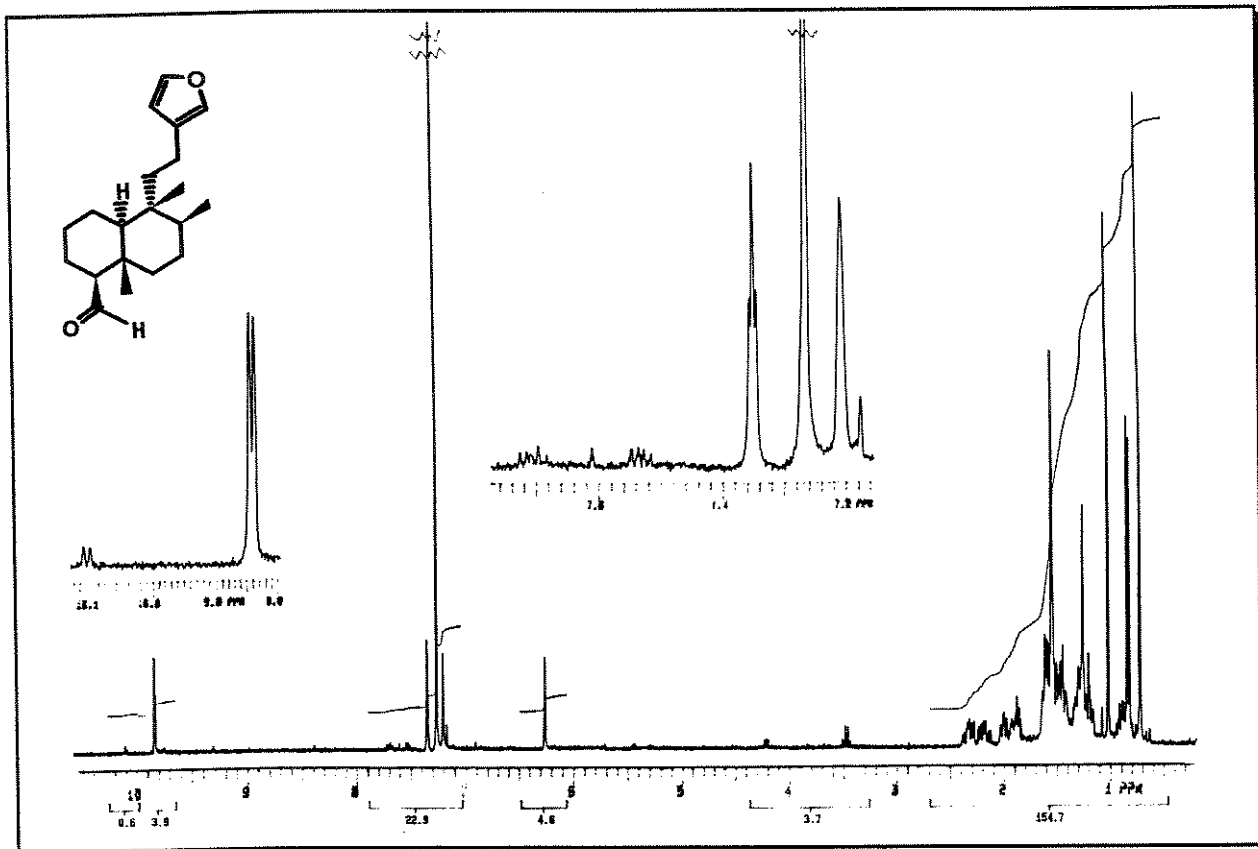
E - 48 ⇒ espectro de RMN ^1H do composto (50)



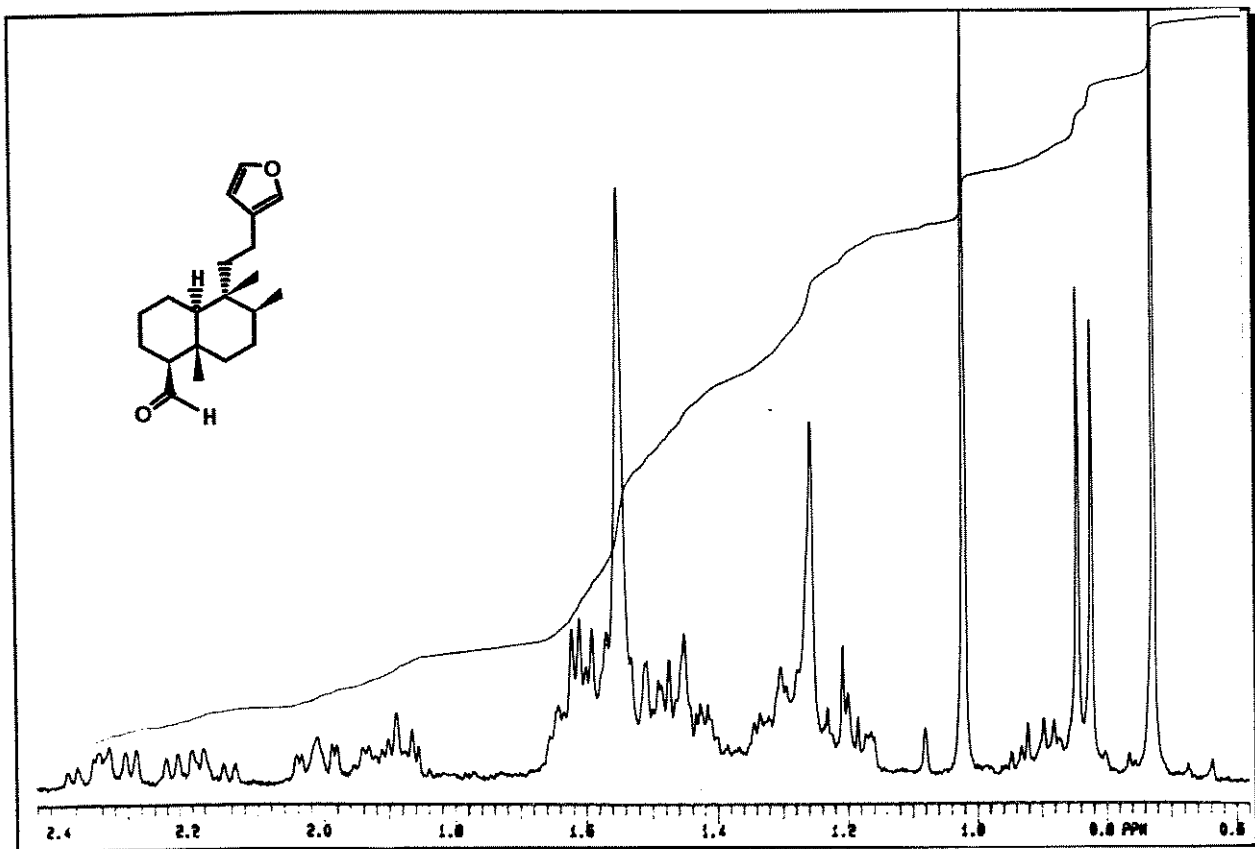
E - 49 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (50)



E - 49 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (50)

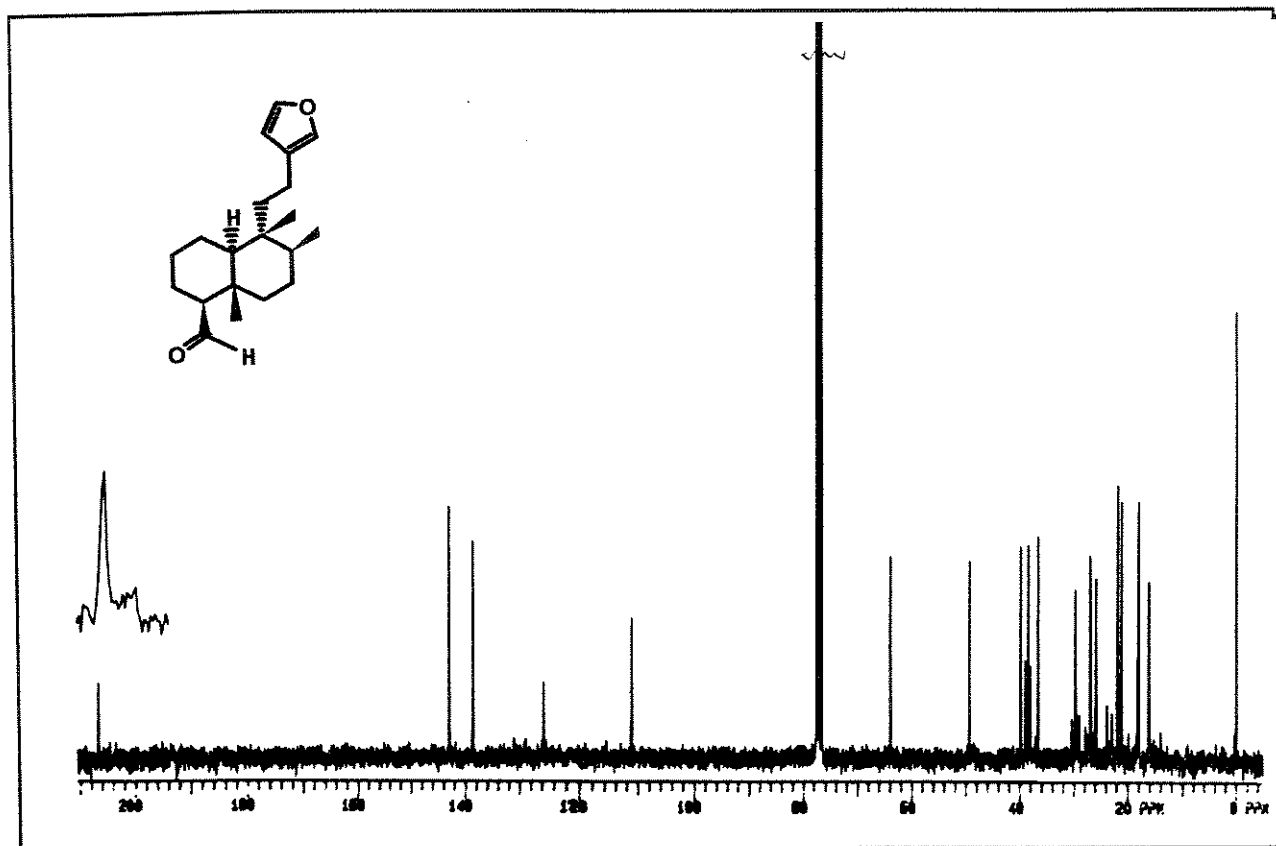


E - 50 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (51)

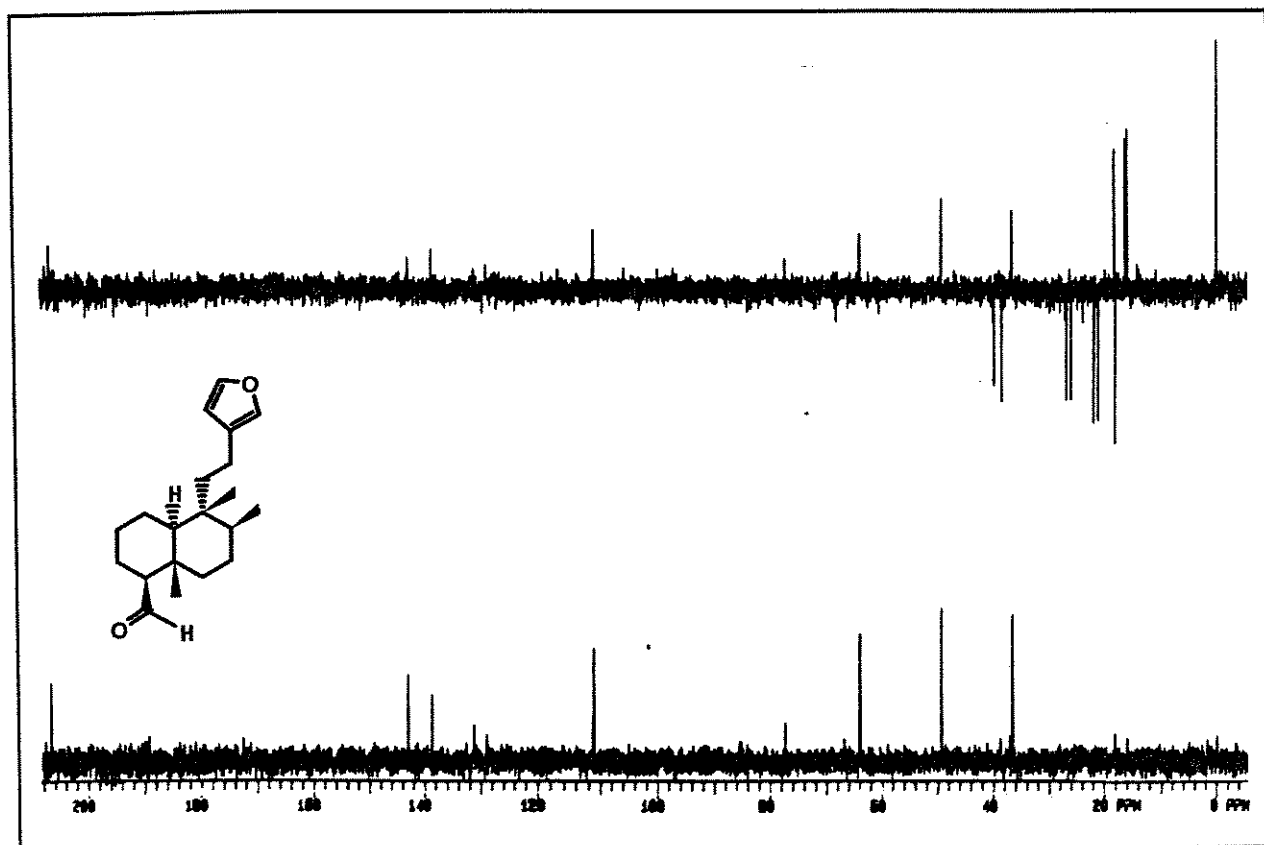


⇒ expansão do espectro E - 50 de RMN ^1H do composto (51)

Espectros

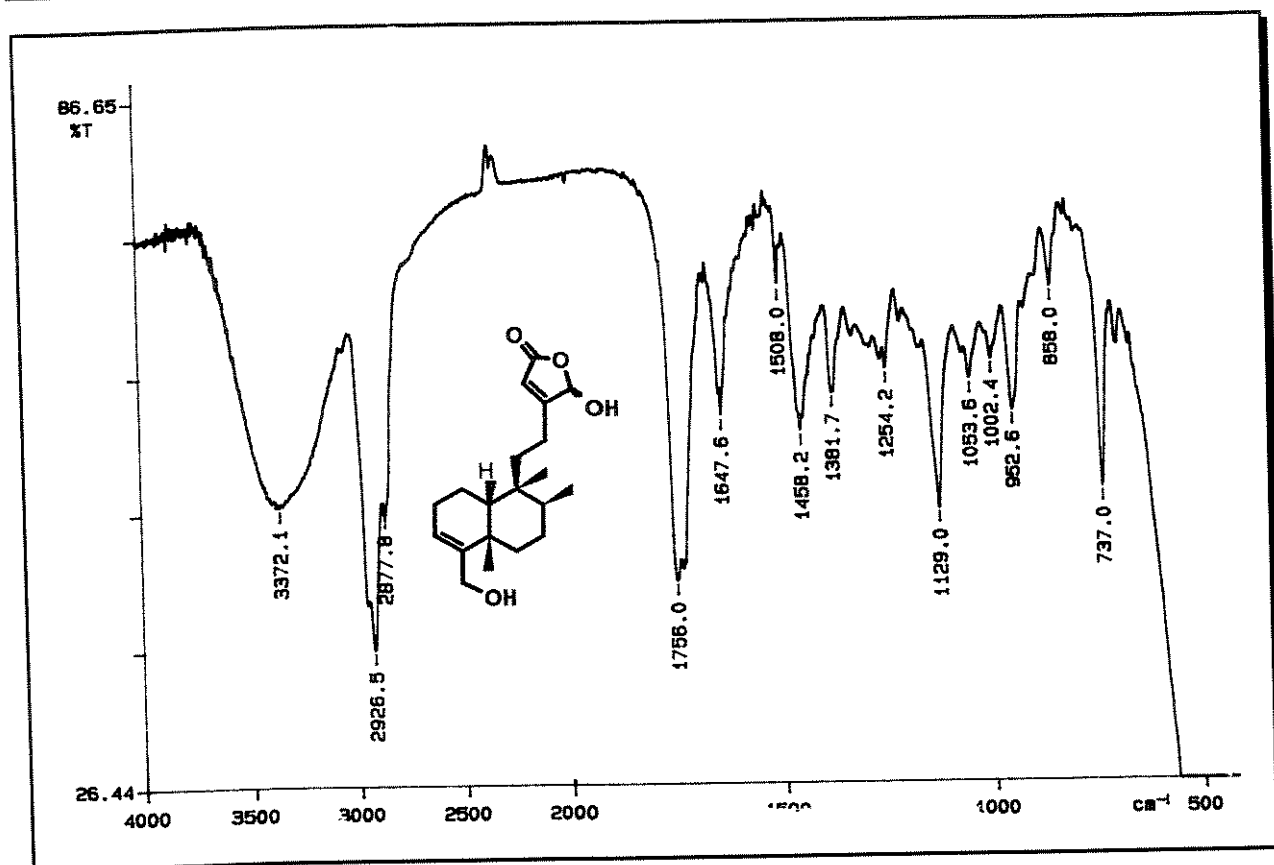


E - 51 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (51)

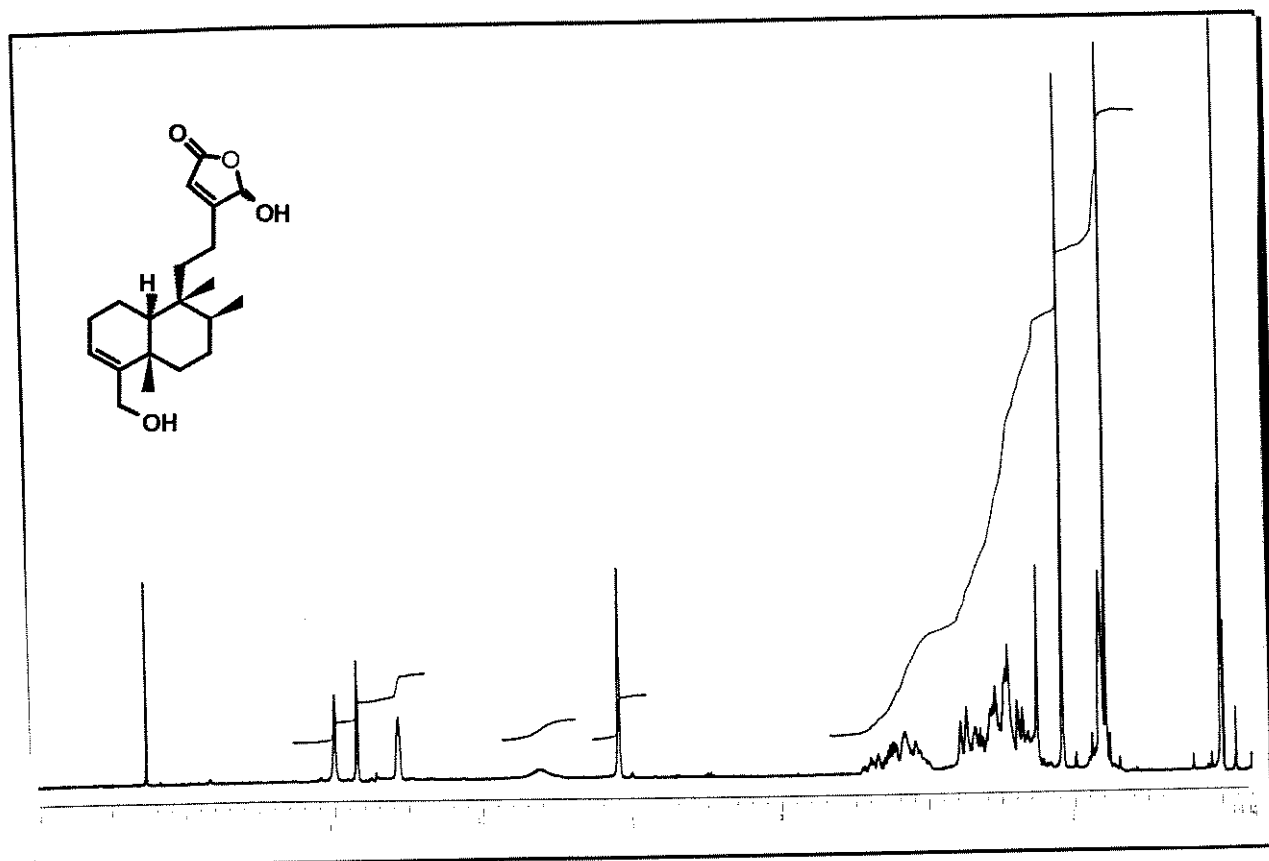


E - 51 \Rightarrow espectro de DEPT de 90° e 135° do composto (51)

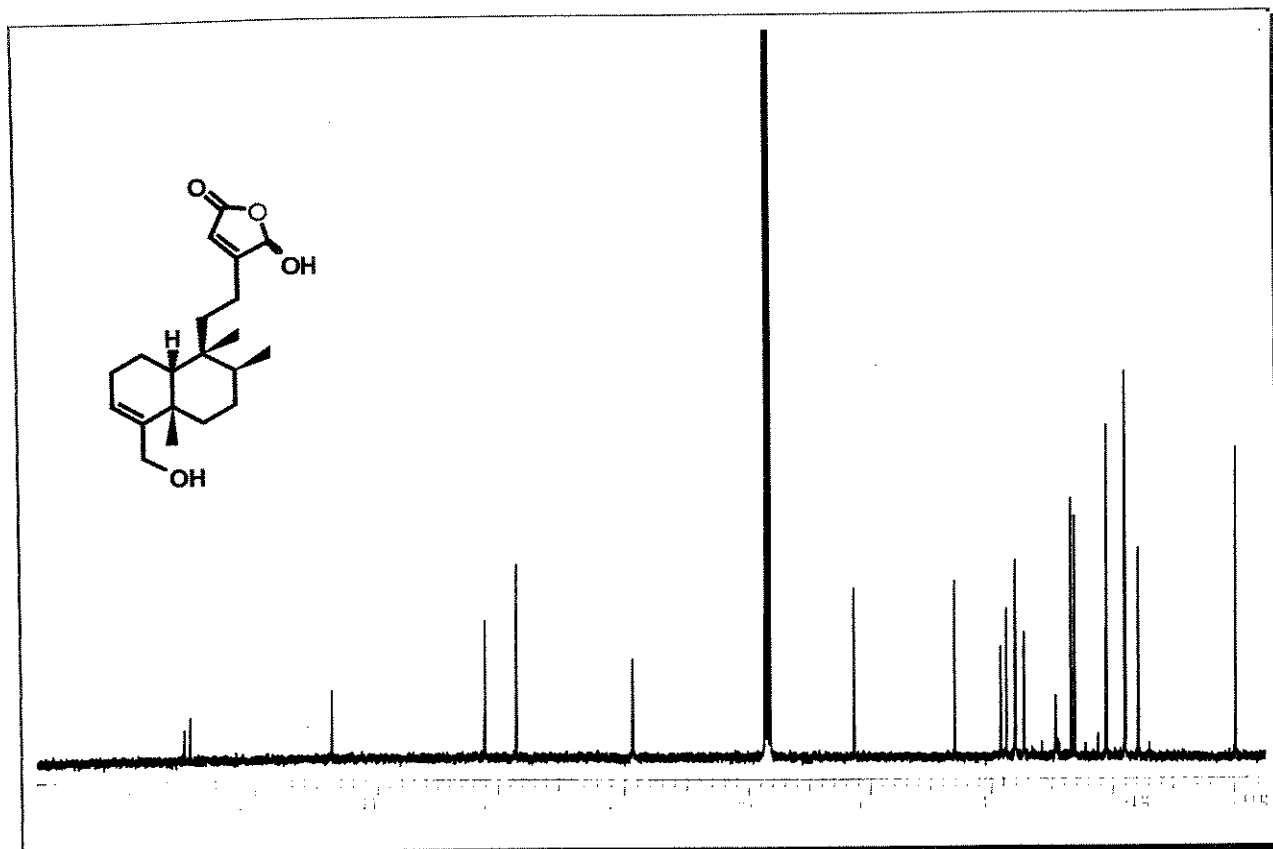
Espectros



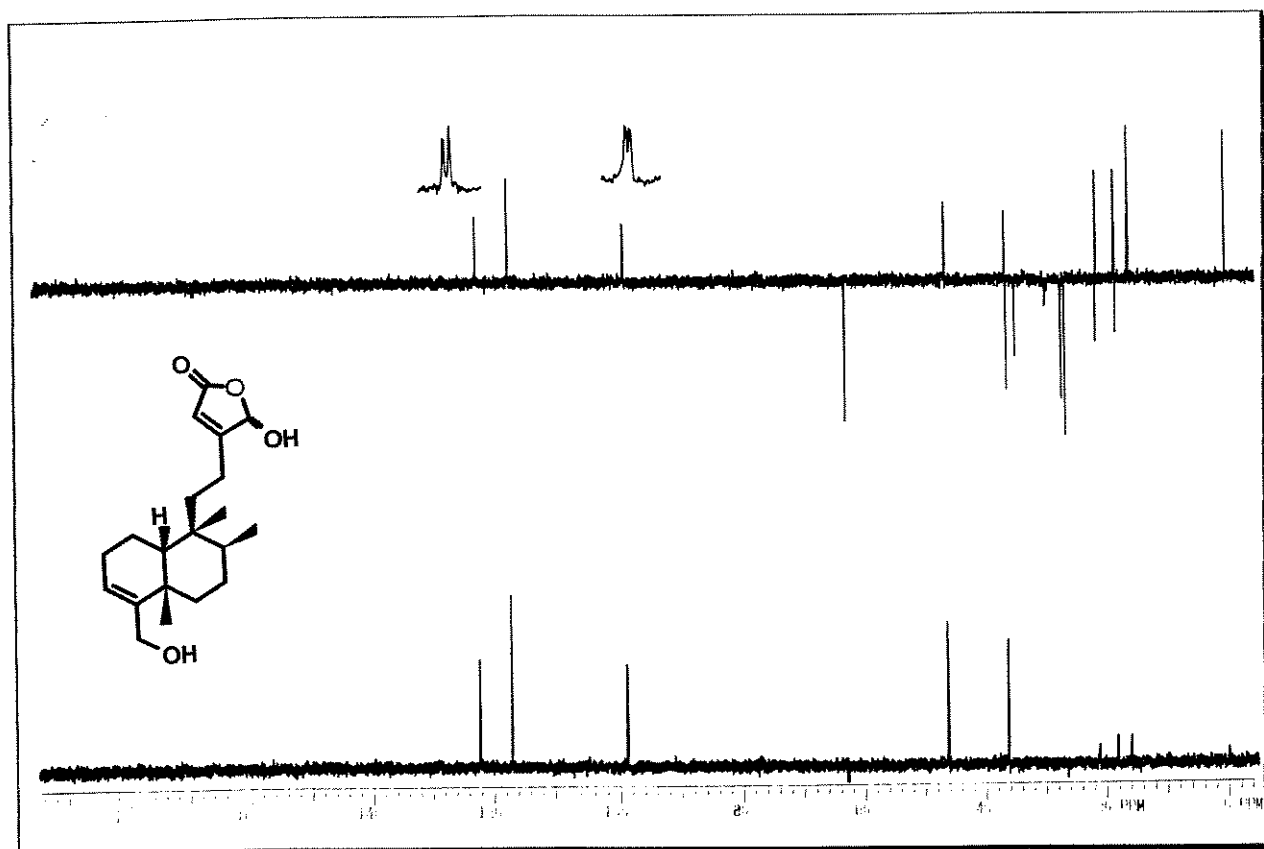
E - 52 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (36)



E - 53 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (36)

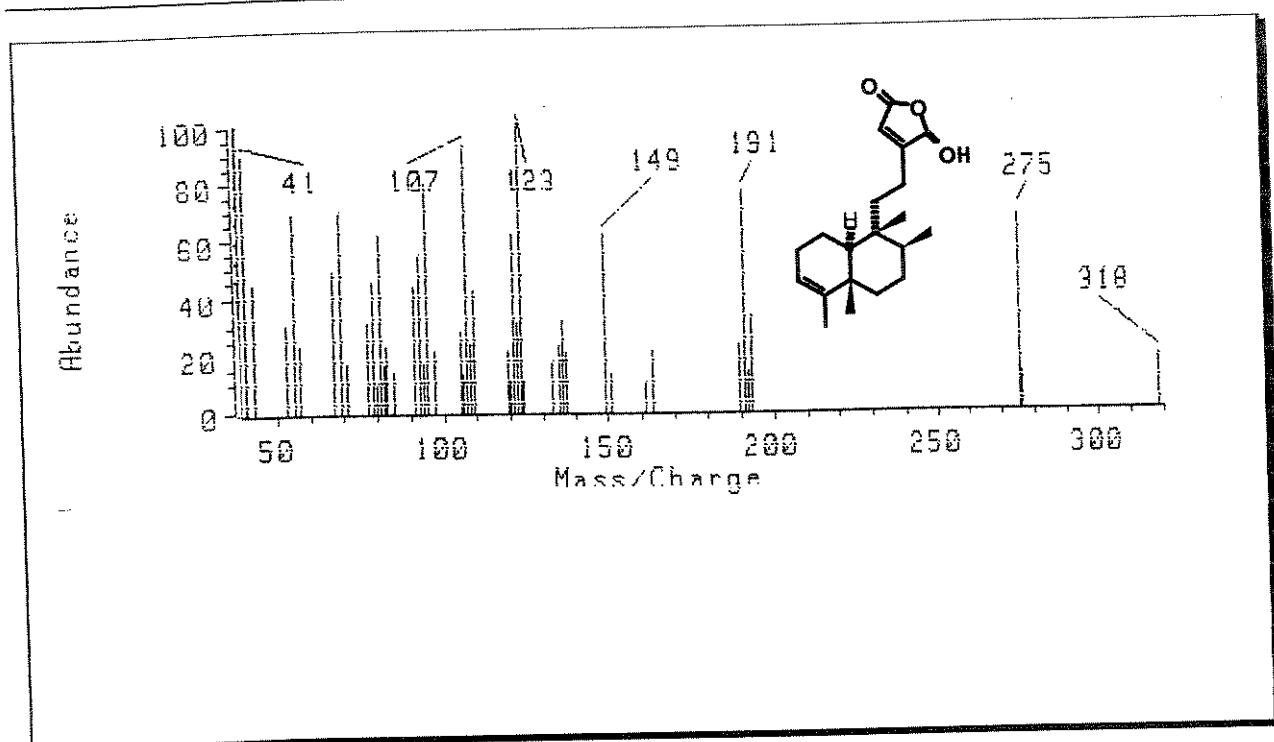


E - 54 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (36)

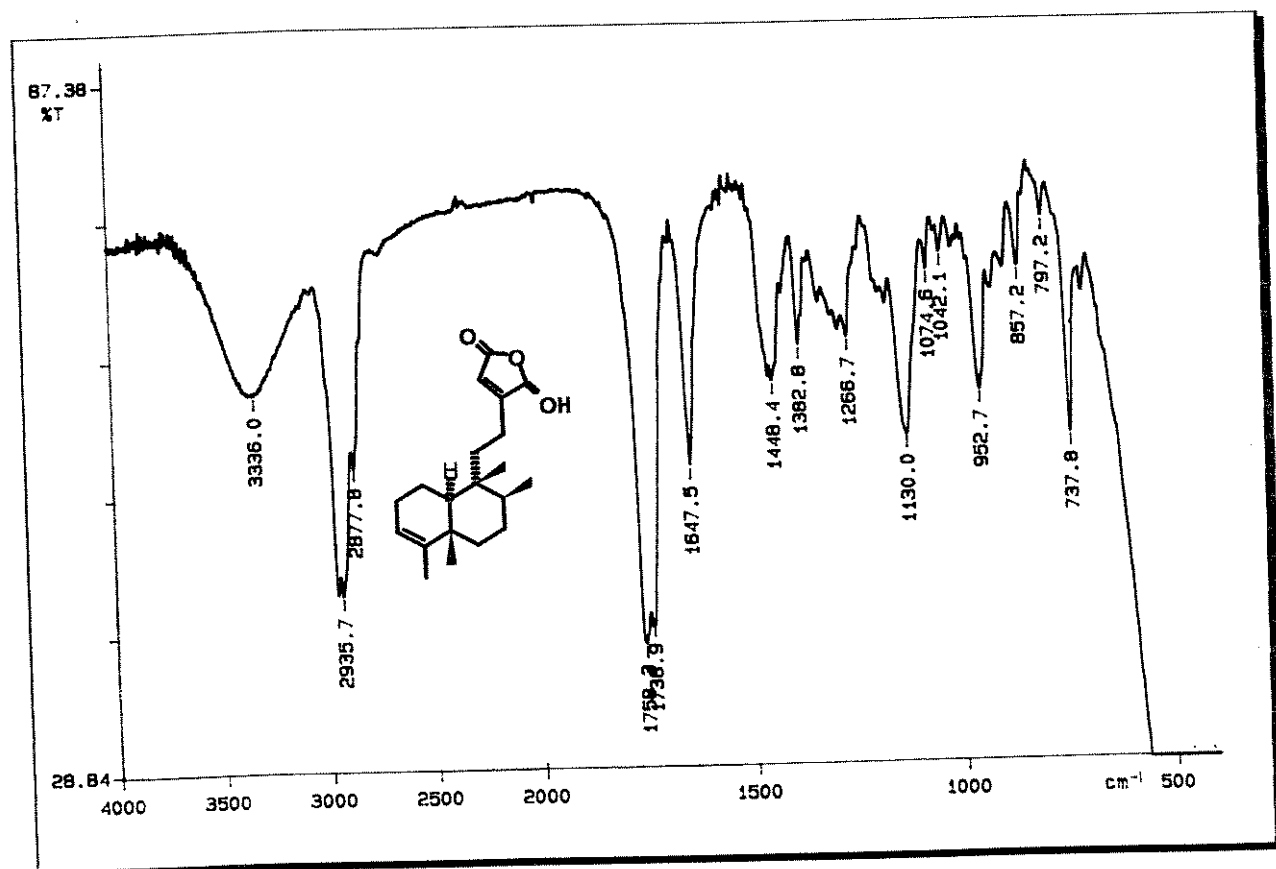


E - 54 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (36)

Espectros

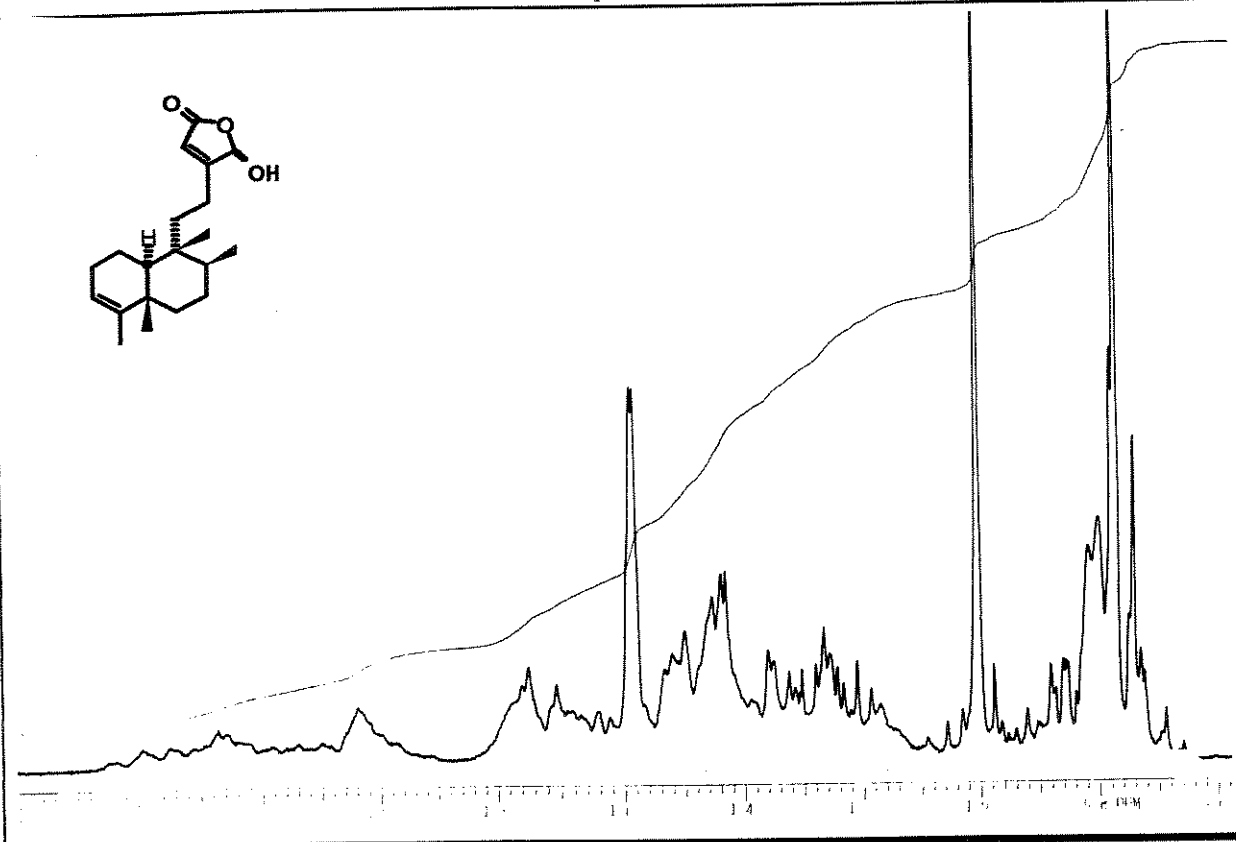


E - 55 \Rightarrow espectro de massa do composto (37)

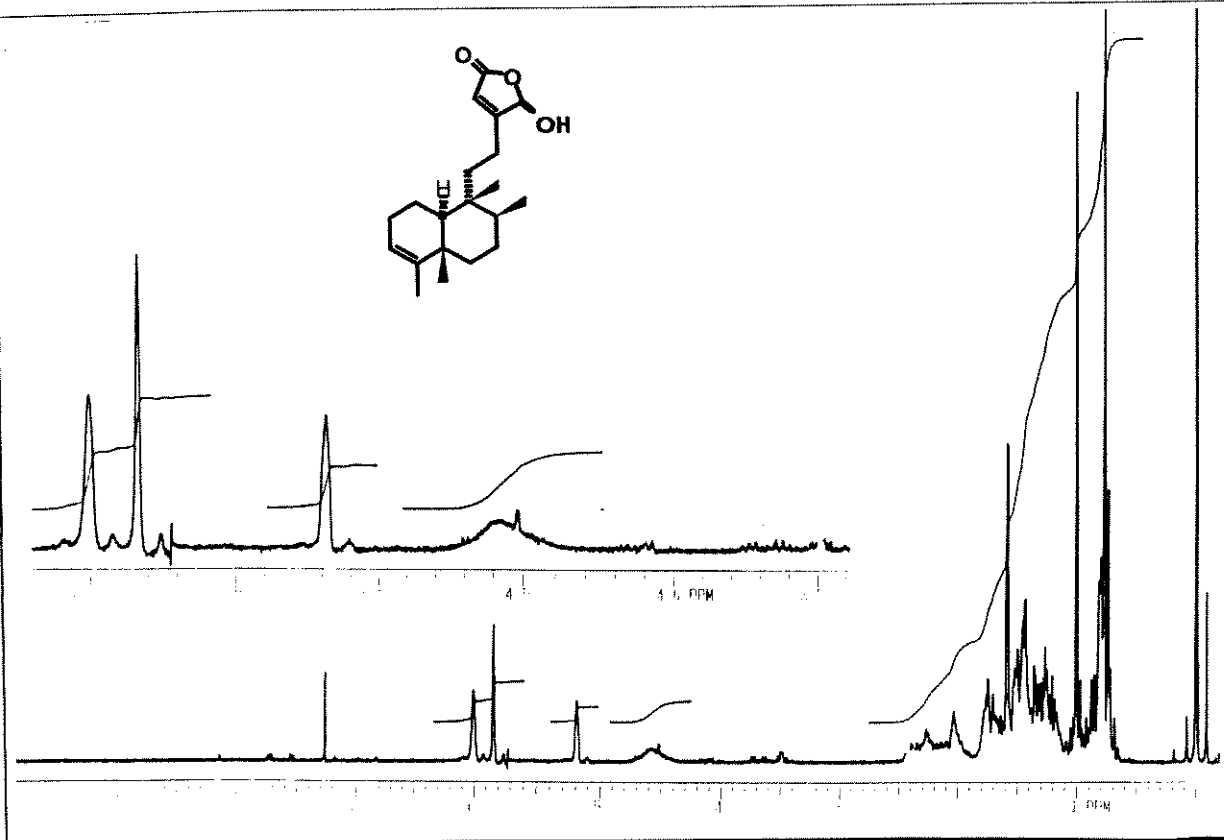


E - 56 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (37)

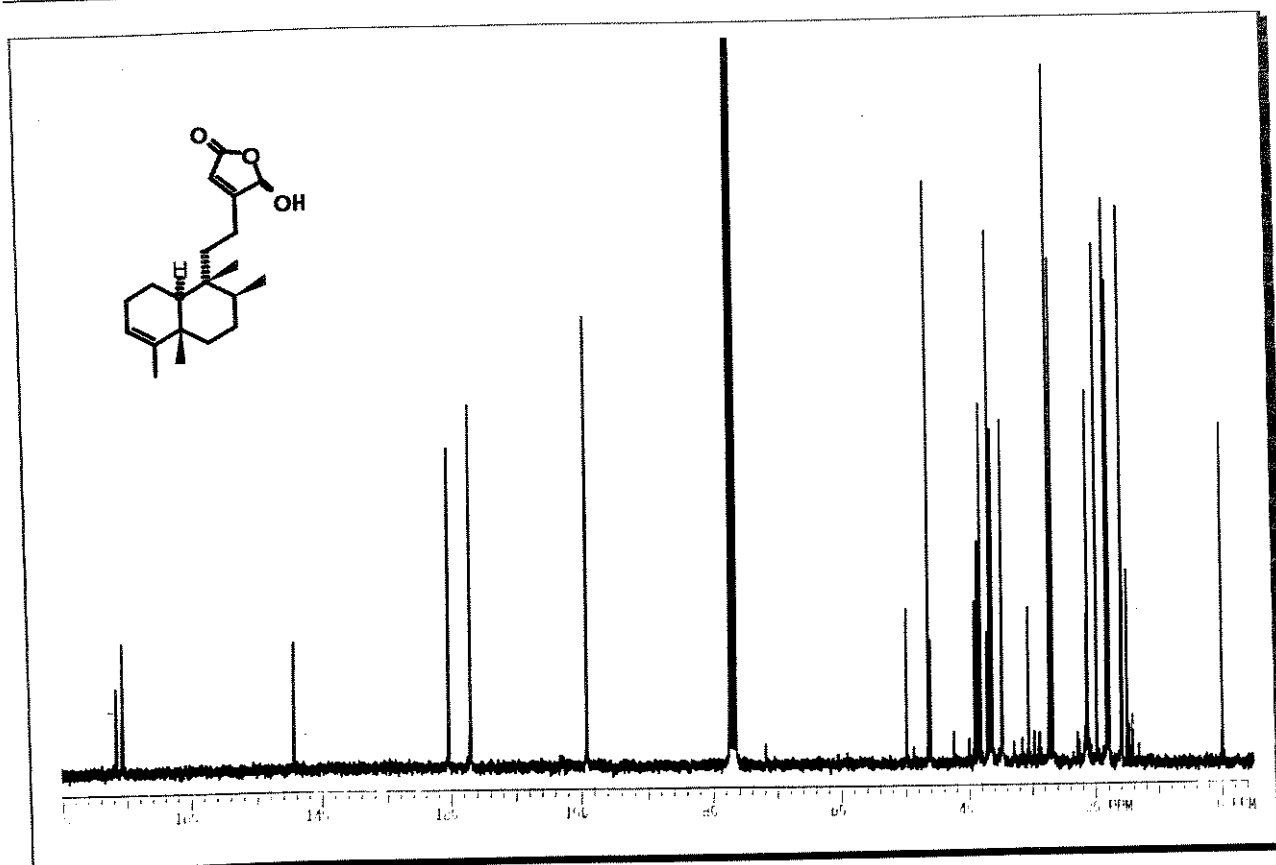
Espectros



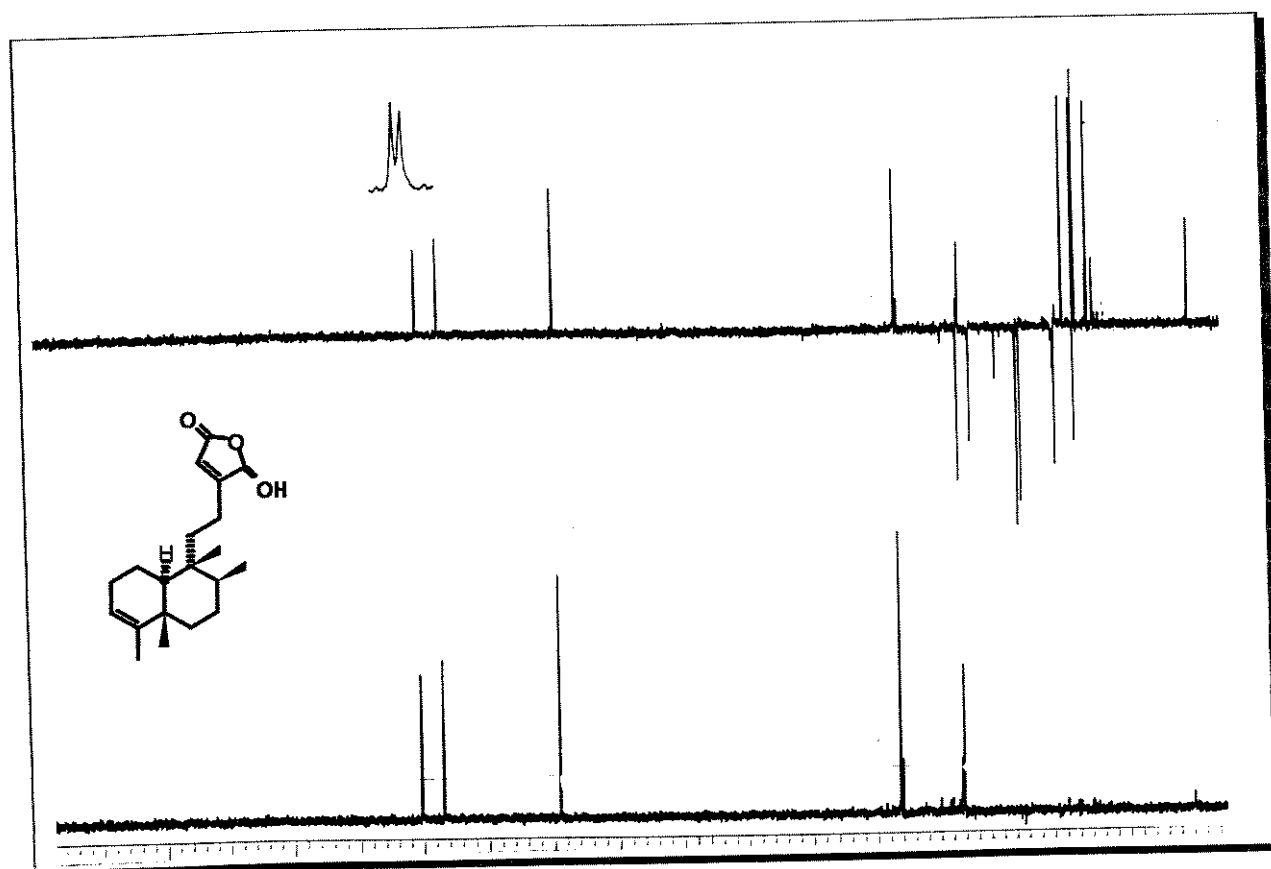
E - 57 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (37)



E - 57 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (37)

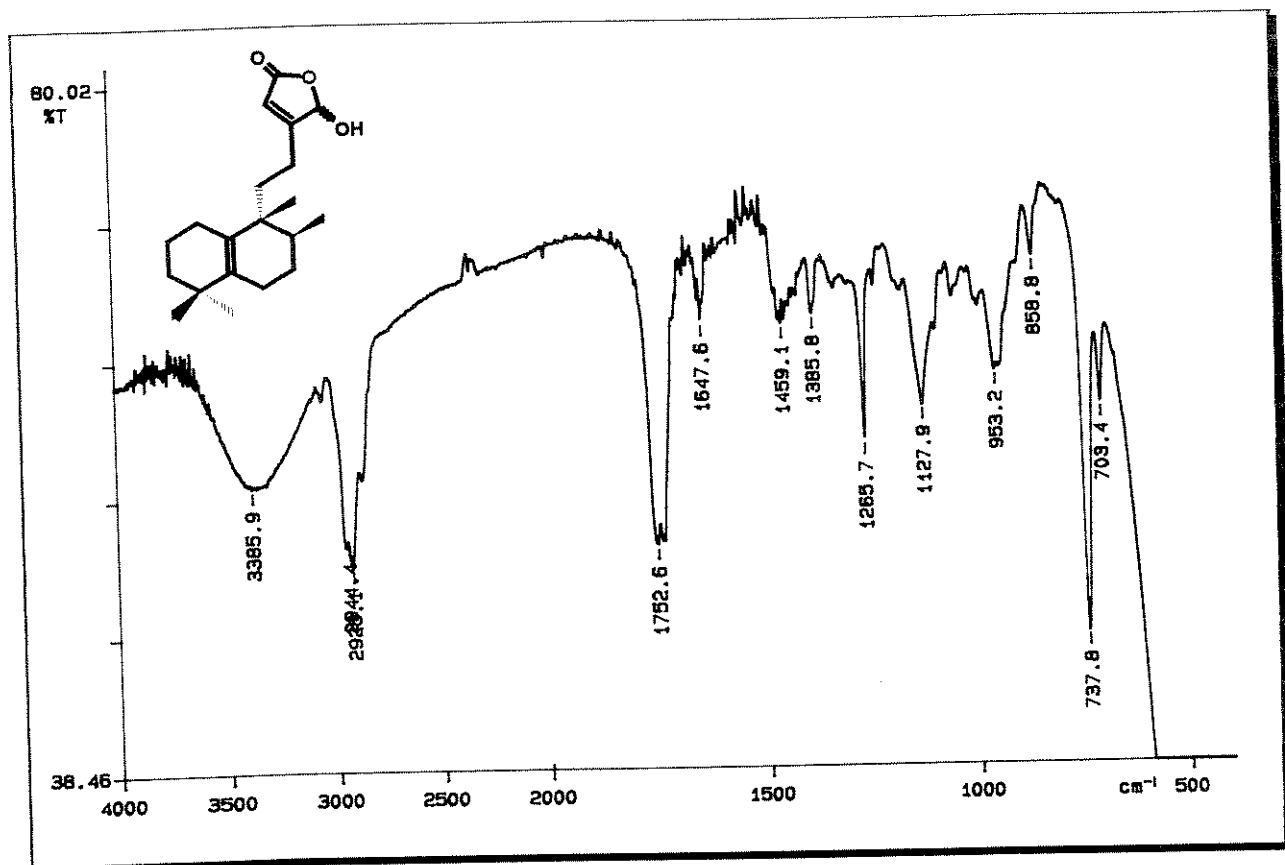


E - 58 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (37)

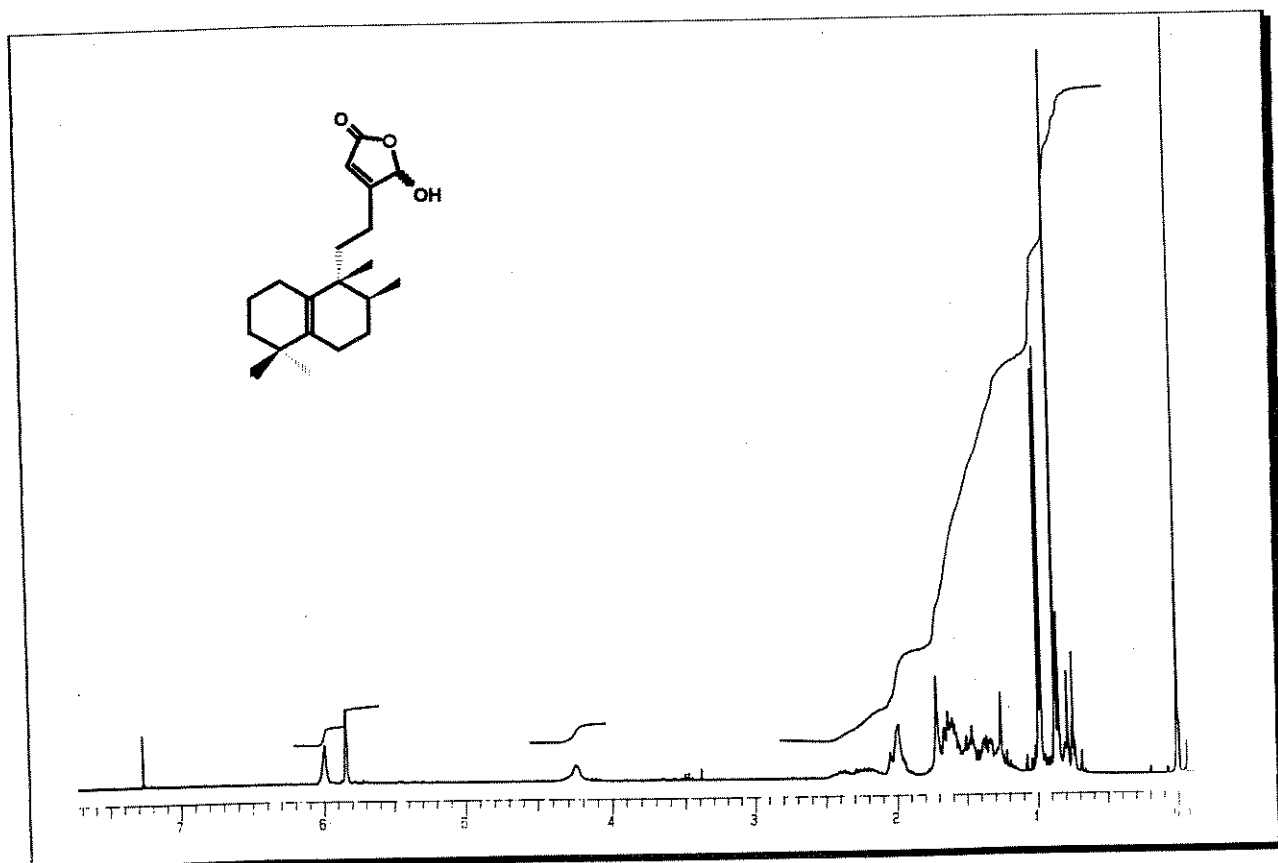


E - 58 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (37)

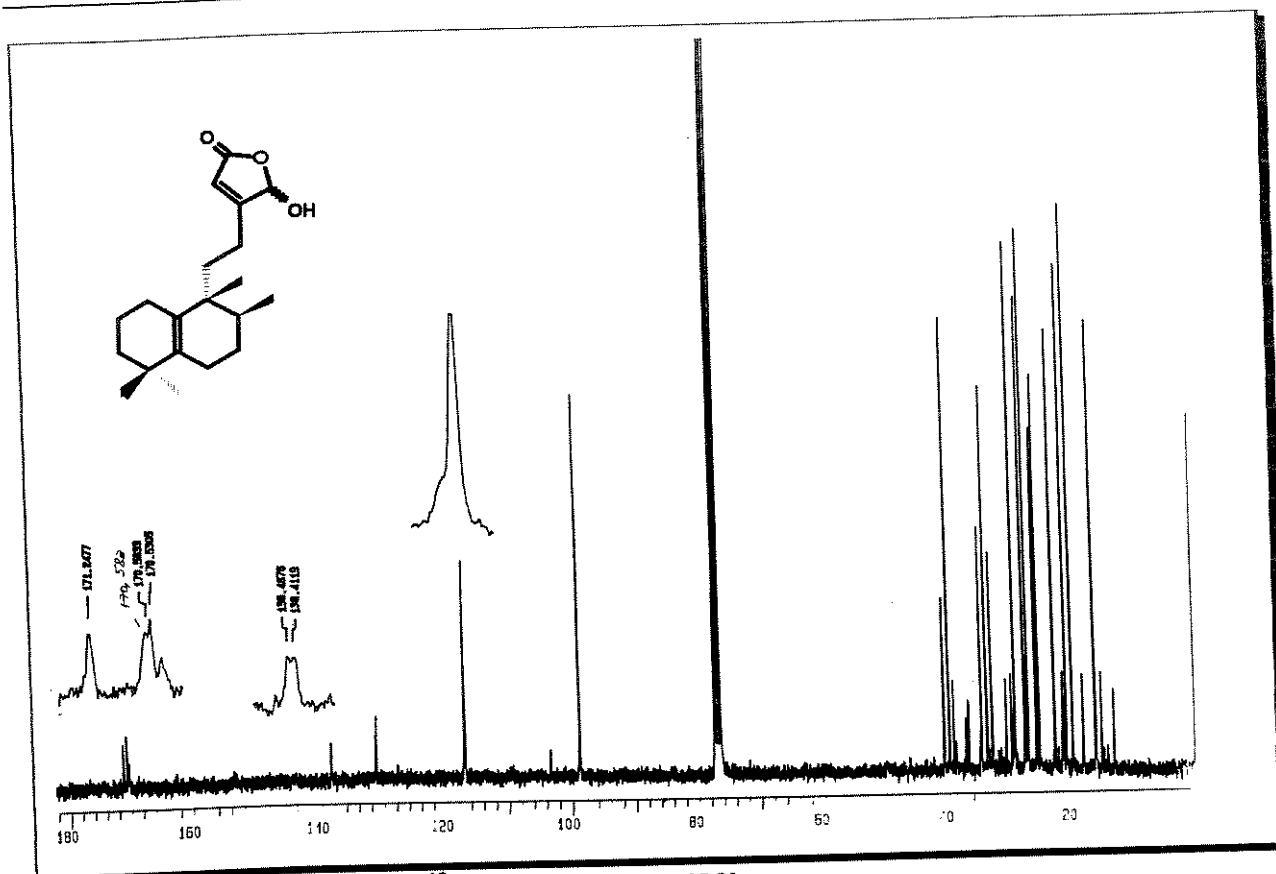
Espectros



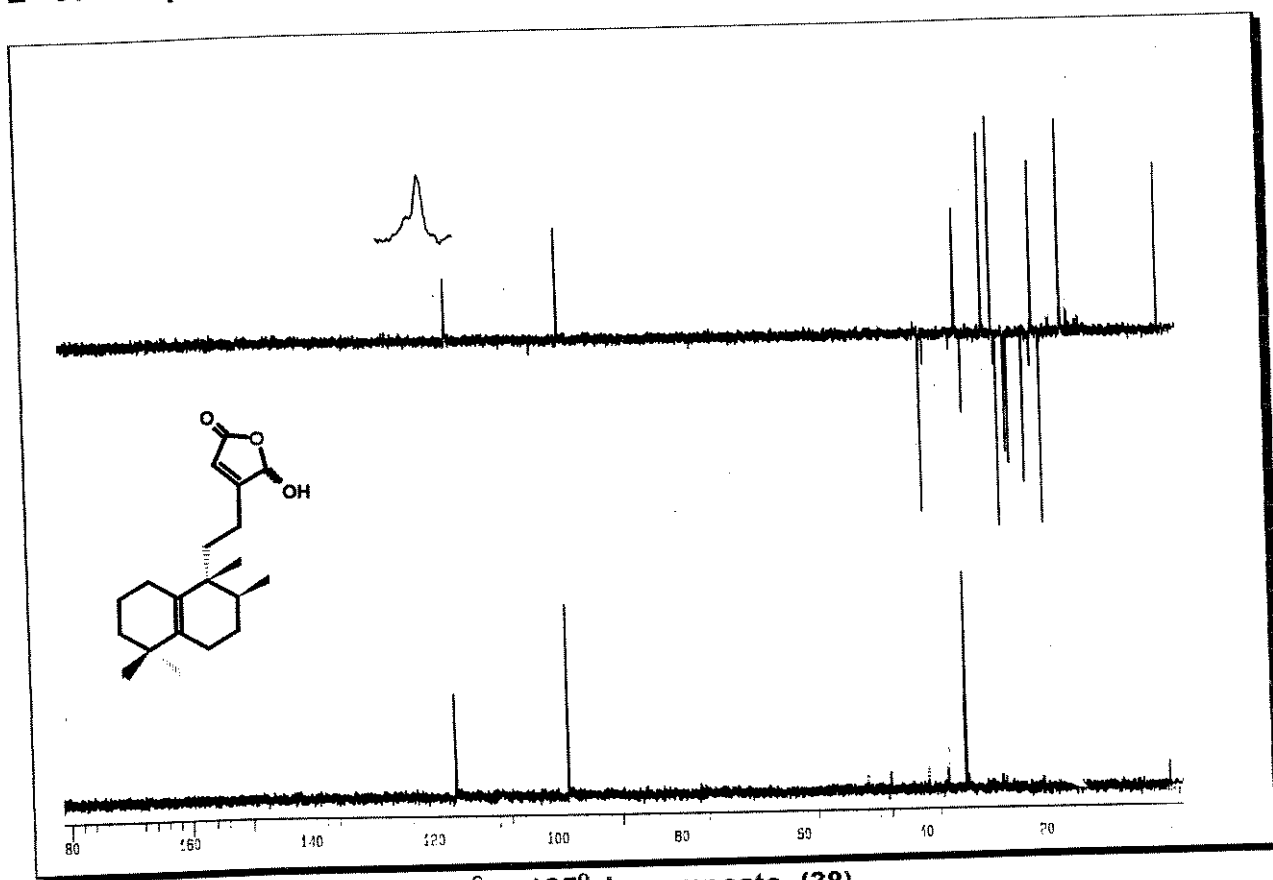
E - 59 ⇒ espectro na região de IV do composto (38)



E - 60 ⇒ espectro de RMN ¹H do composto (38)

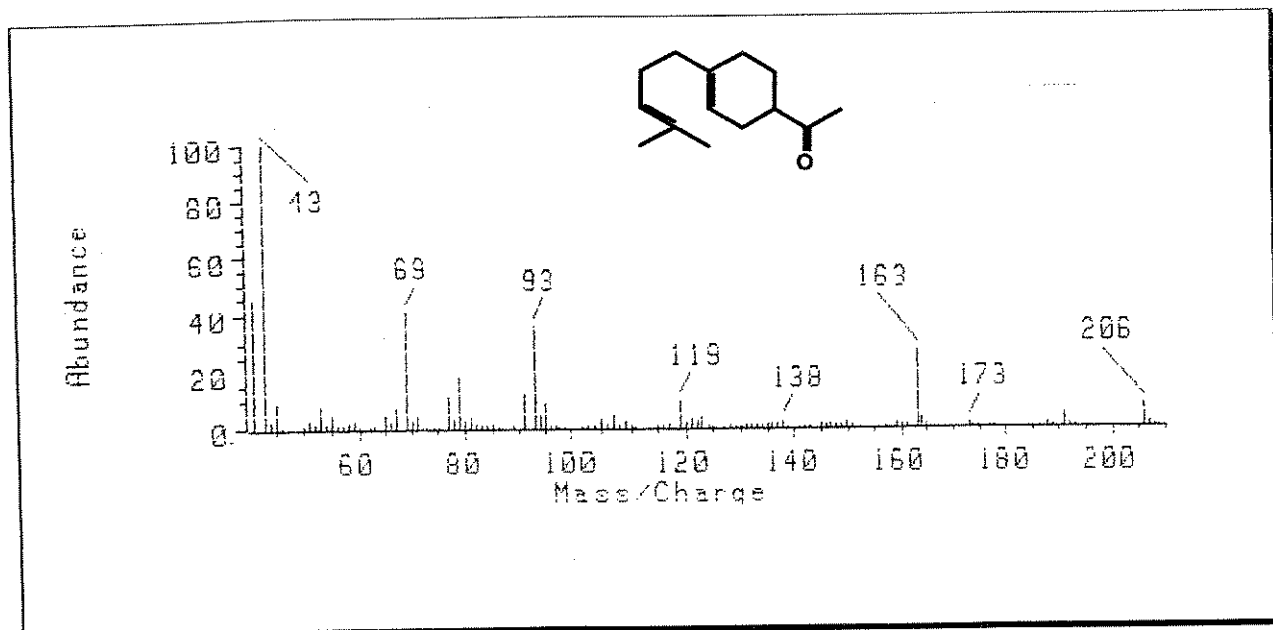


E - 61 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (38)

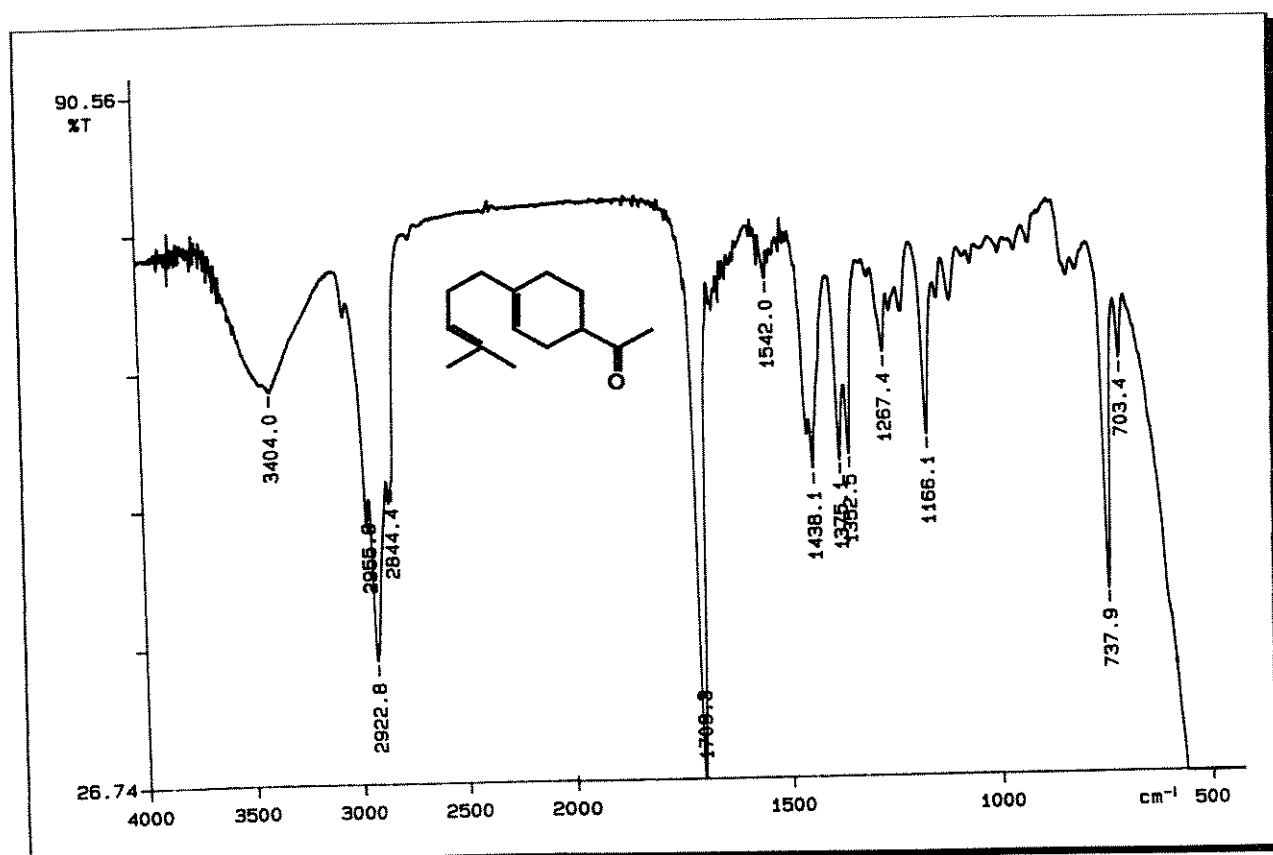


E - 61 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (38)

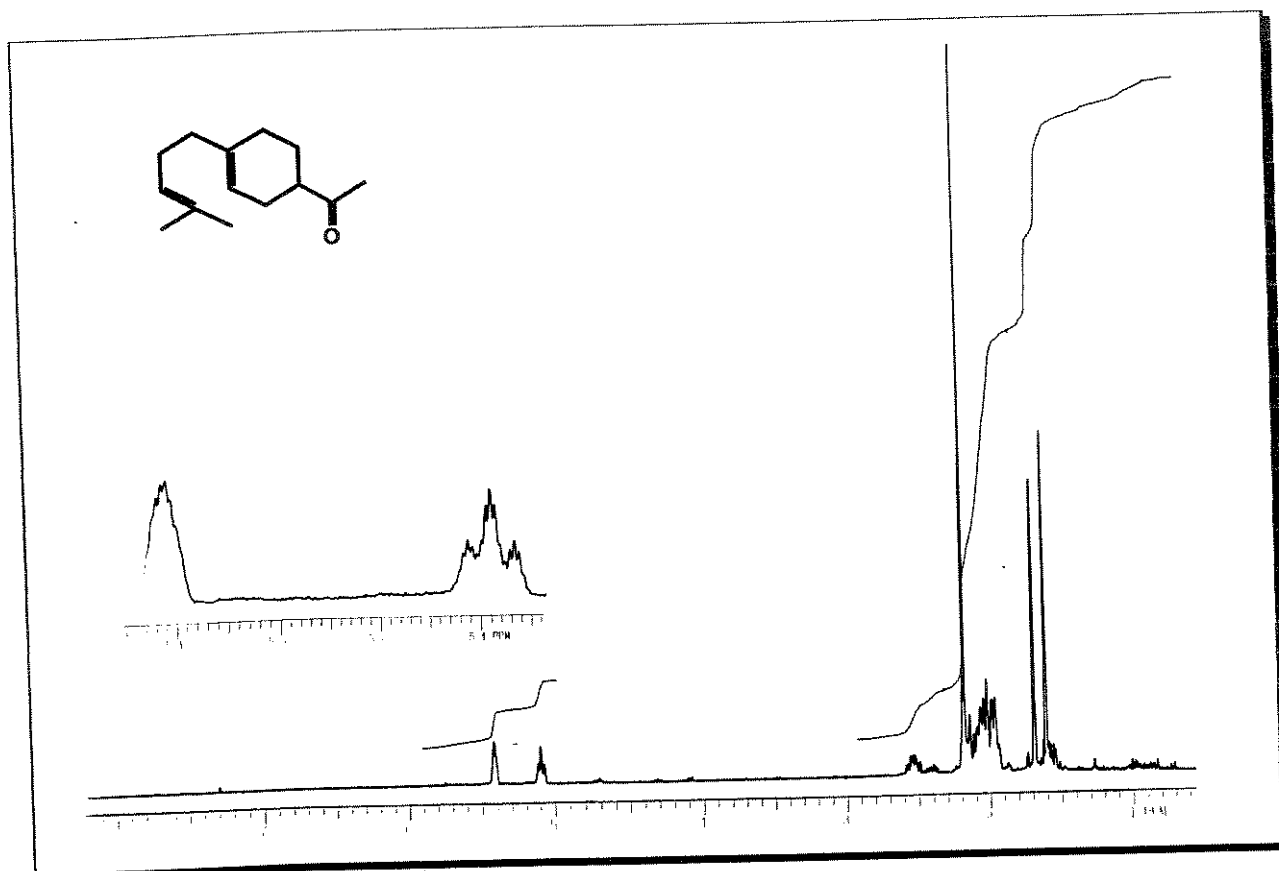
Espectros
Parte B: Sesquiterpenos



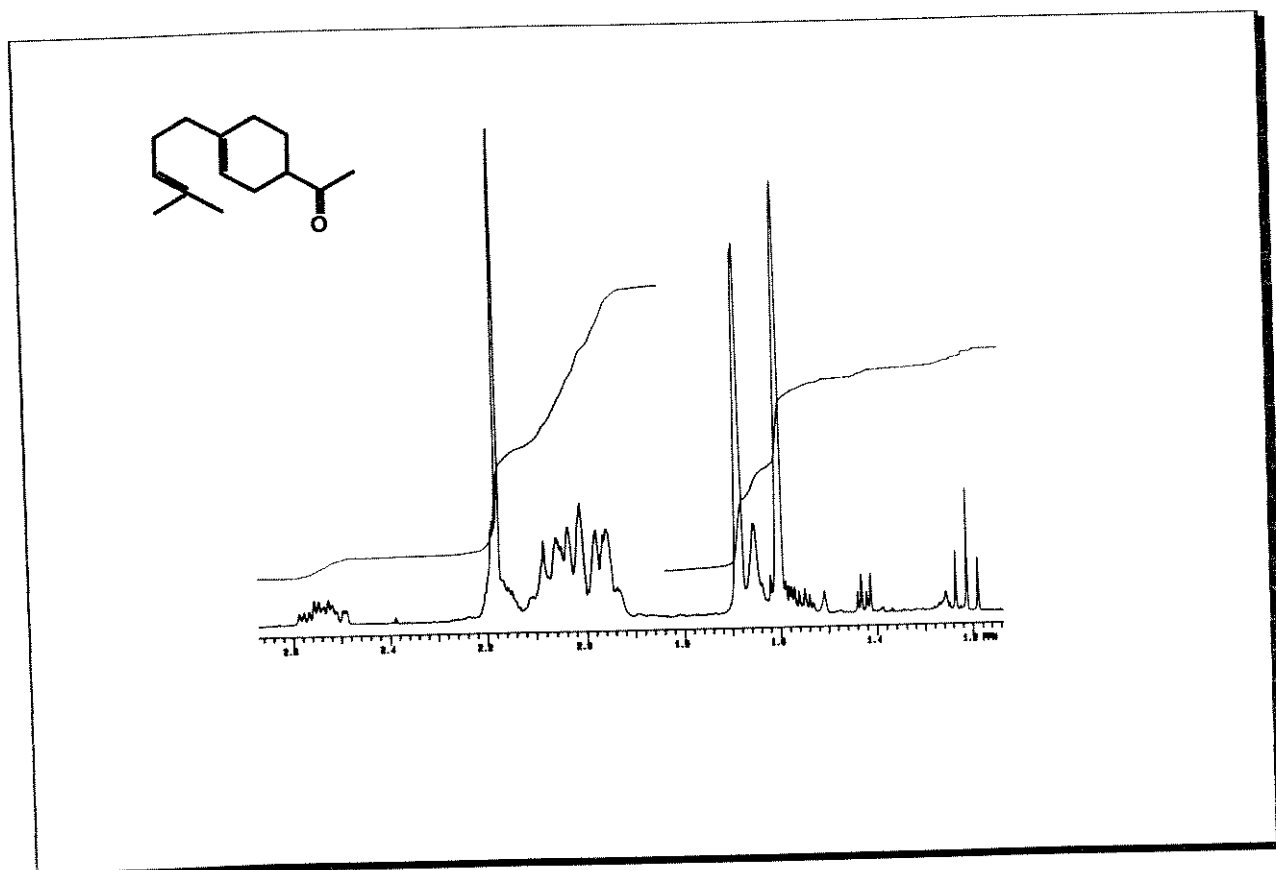
E - 62 \Rightarrow espectro de massa do composto (79)



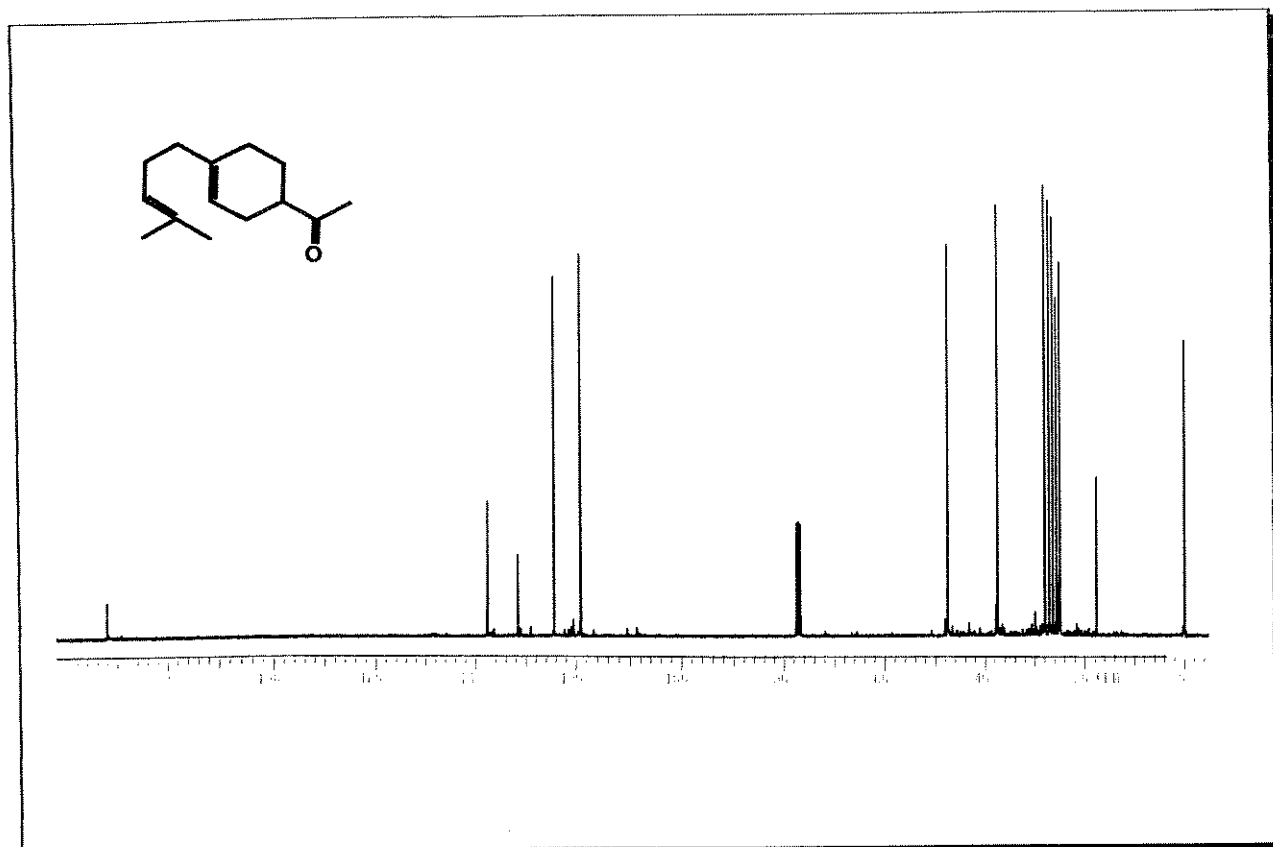
E - 63 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (79)



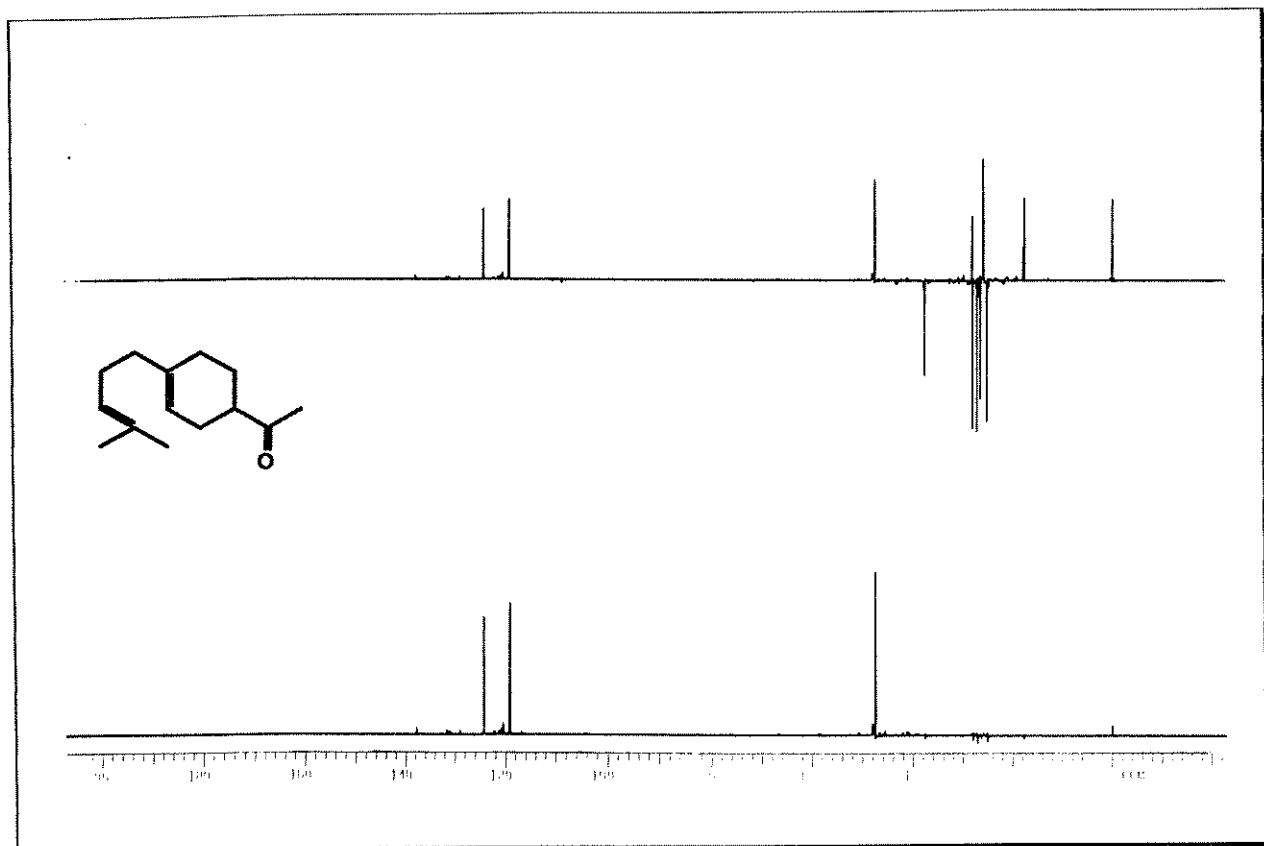
E - 64 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (79)



E - 64 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (79)

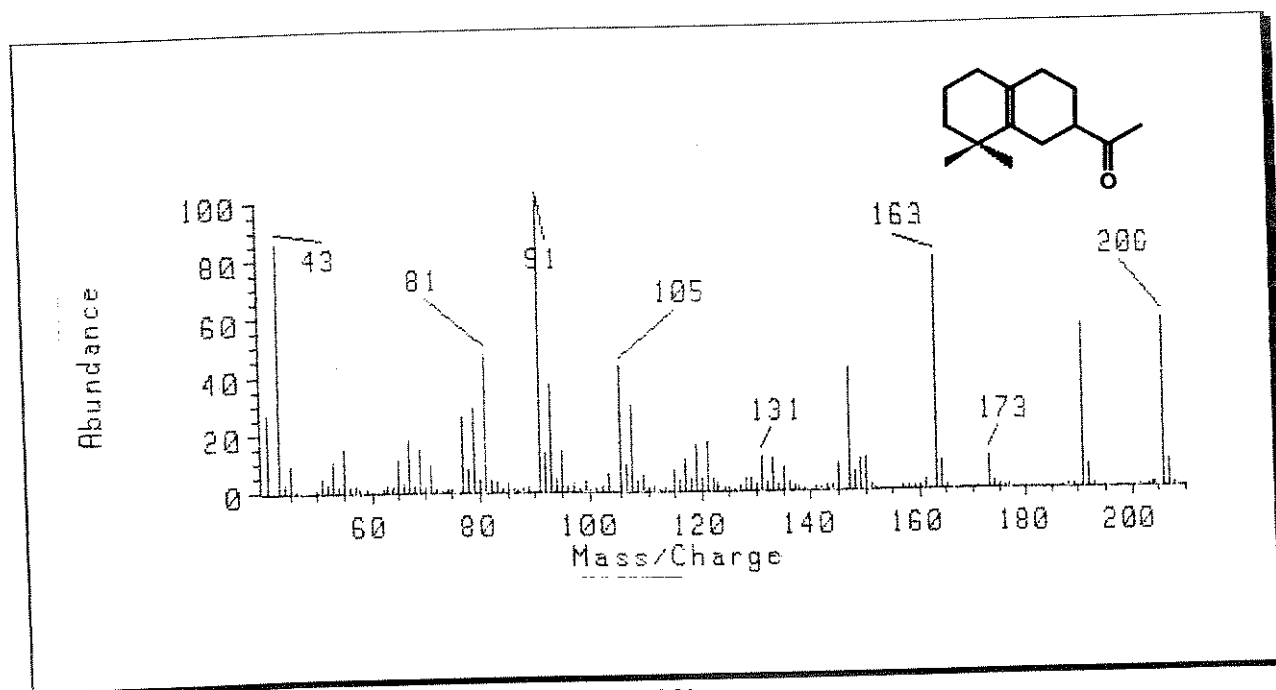


E - 65 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (79)

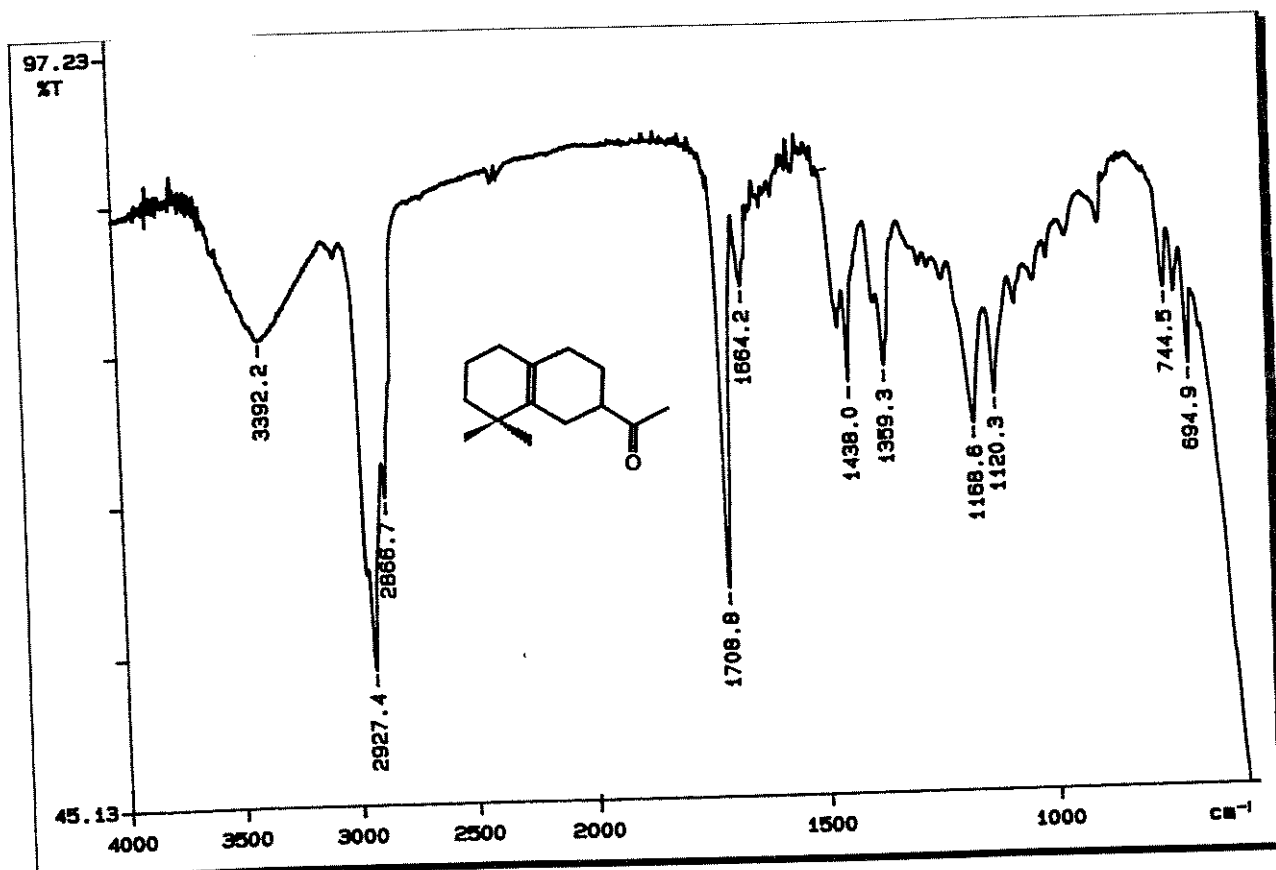


E - 65 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (79)

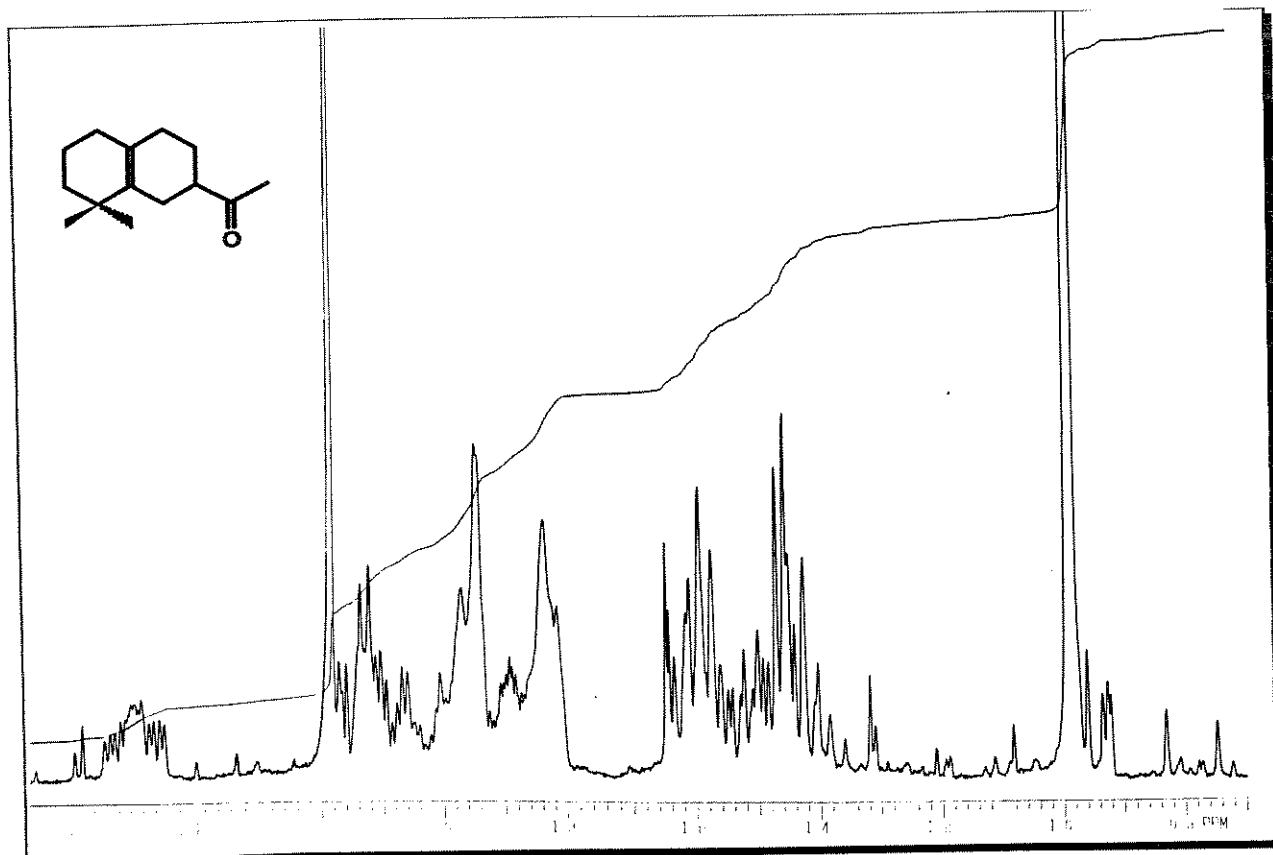
Espectros



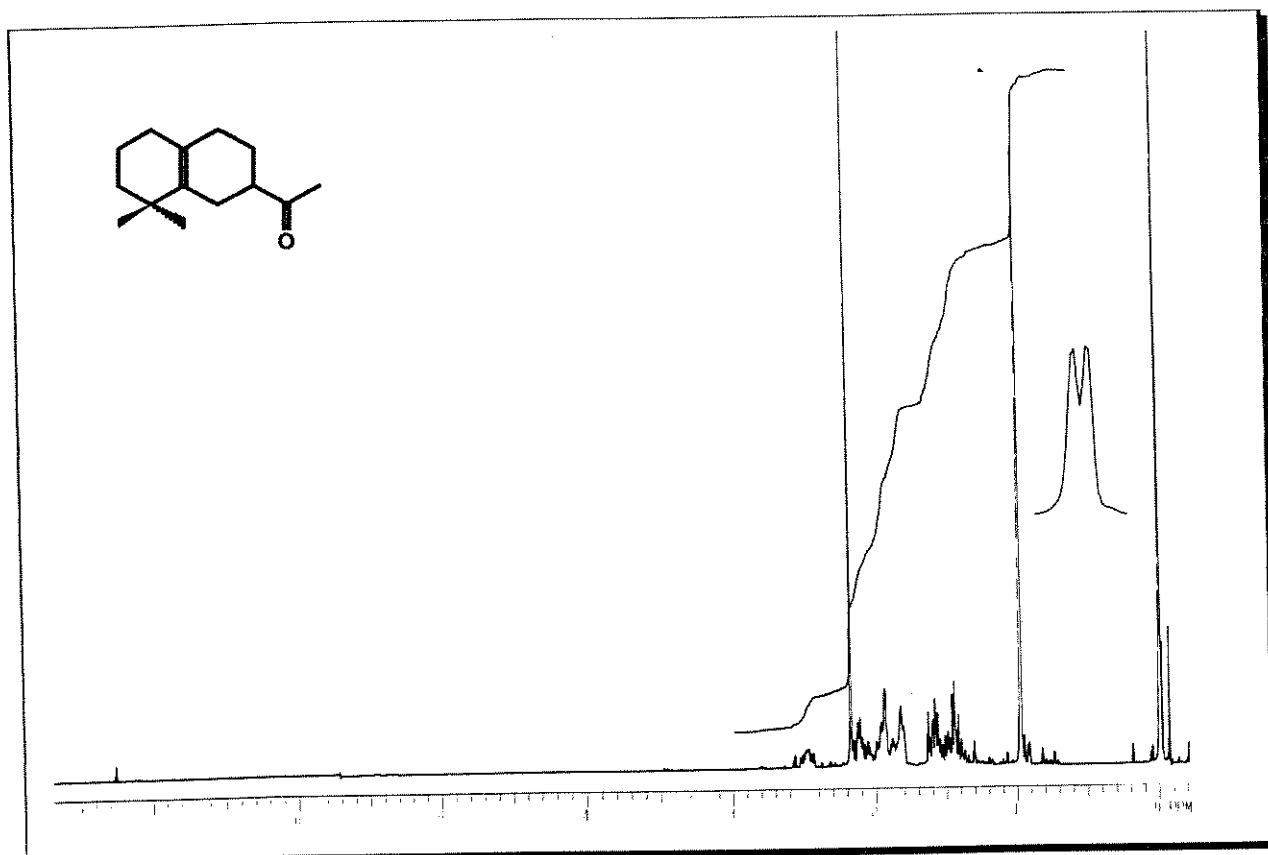
E - 66 ⇒ espectro de massa do composto (80)



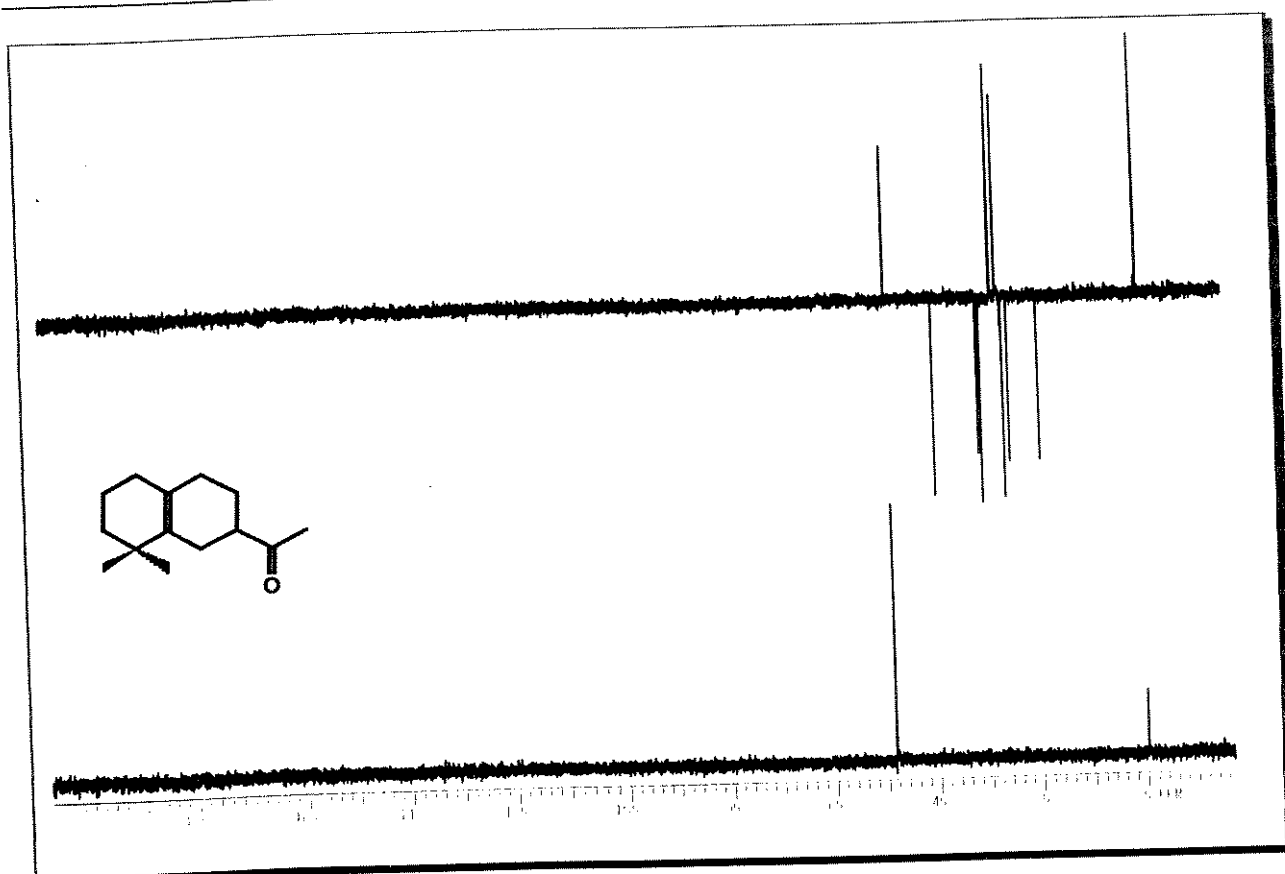
E - 67 ⇒ espectro na região de IV do composto (80)



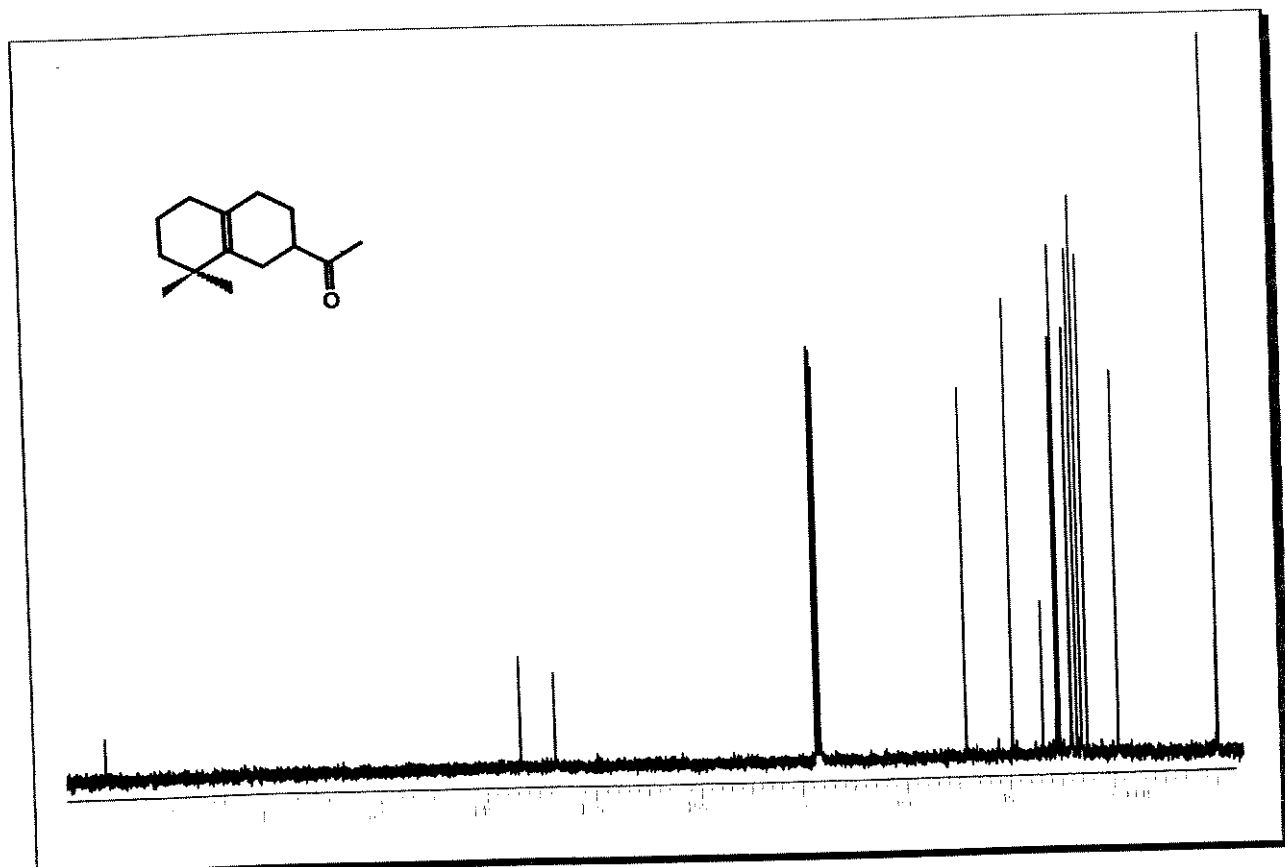
E - 68 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (80)



E - 68 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (80)

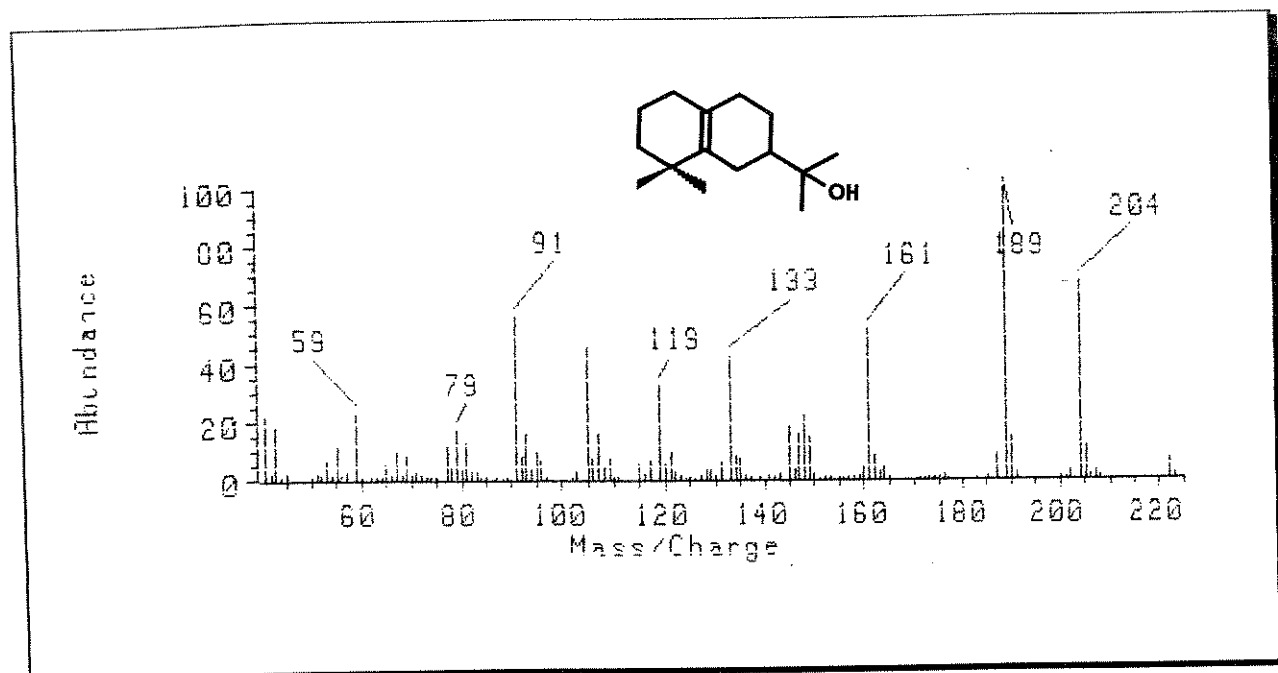


E - 69 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (80)

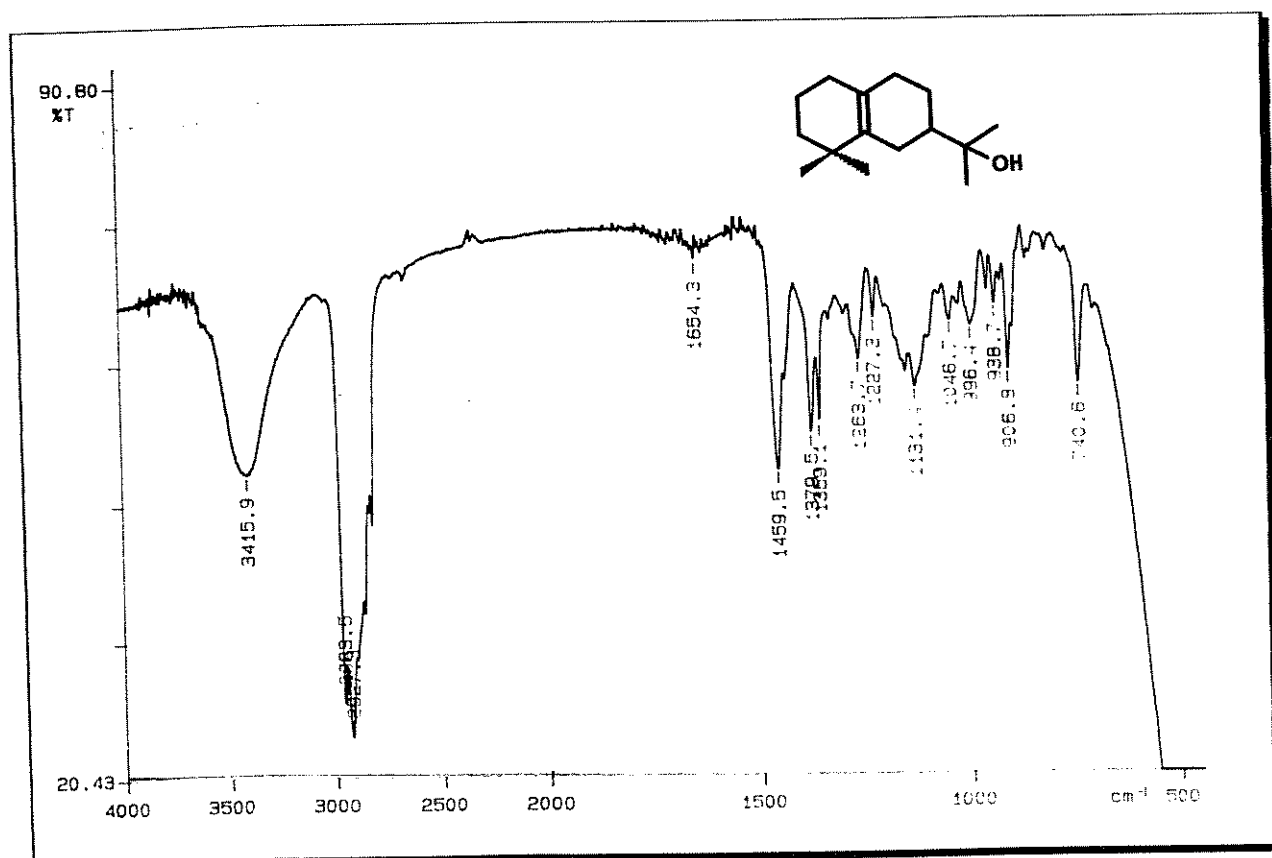


E - 69 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (80)

Espectros

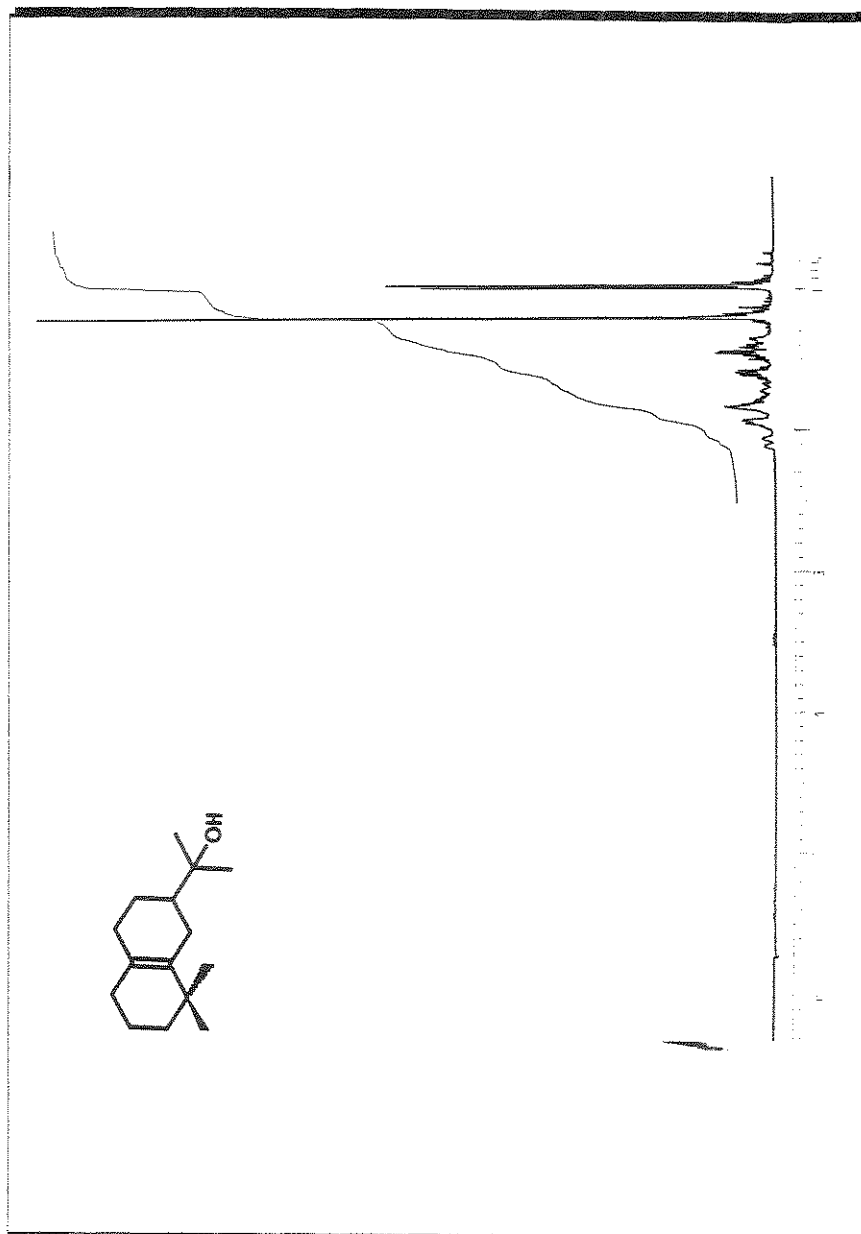


E - 70 \Rightarrow espectro de massa do composto (81)

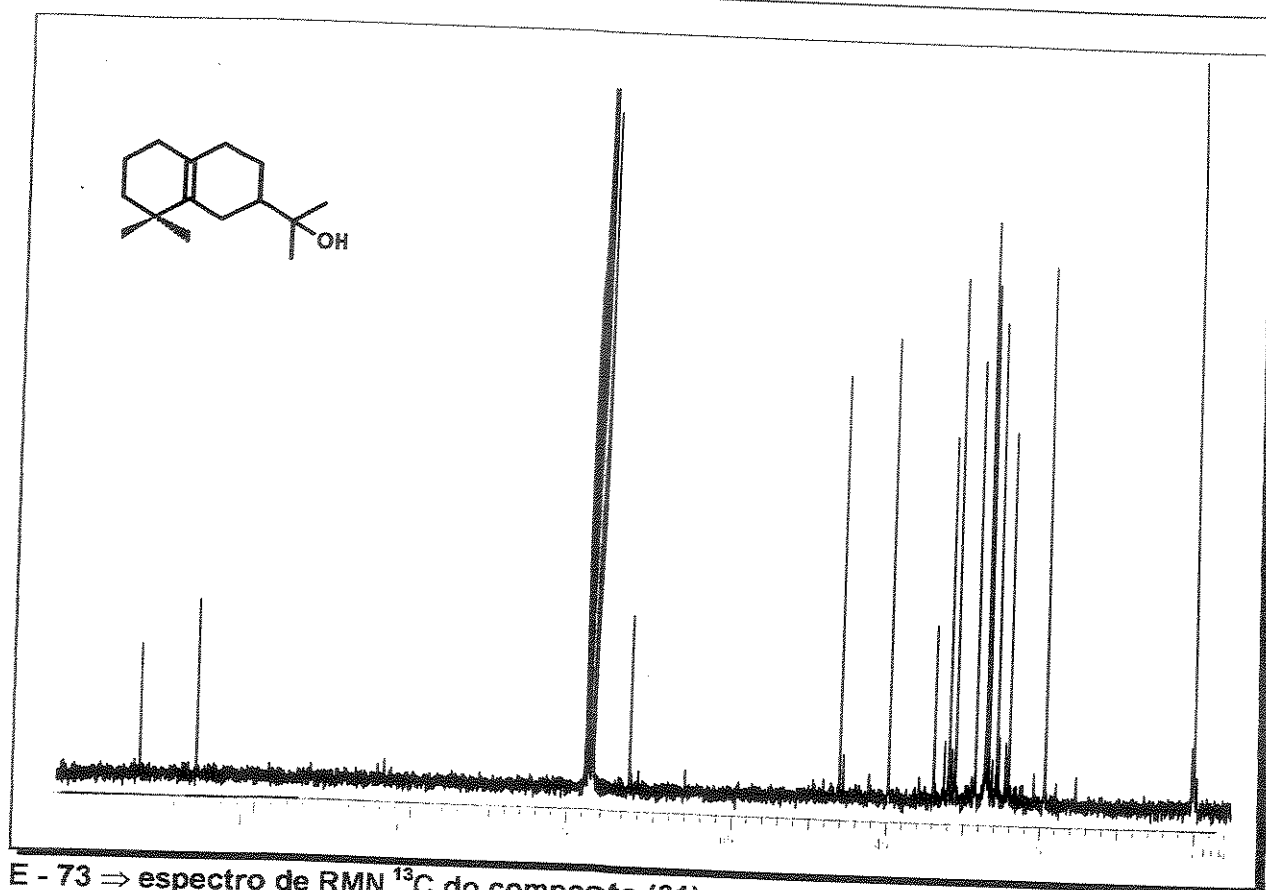


E - 71 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (81)

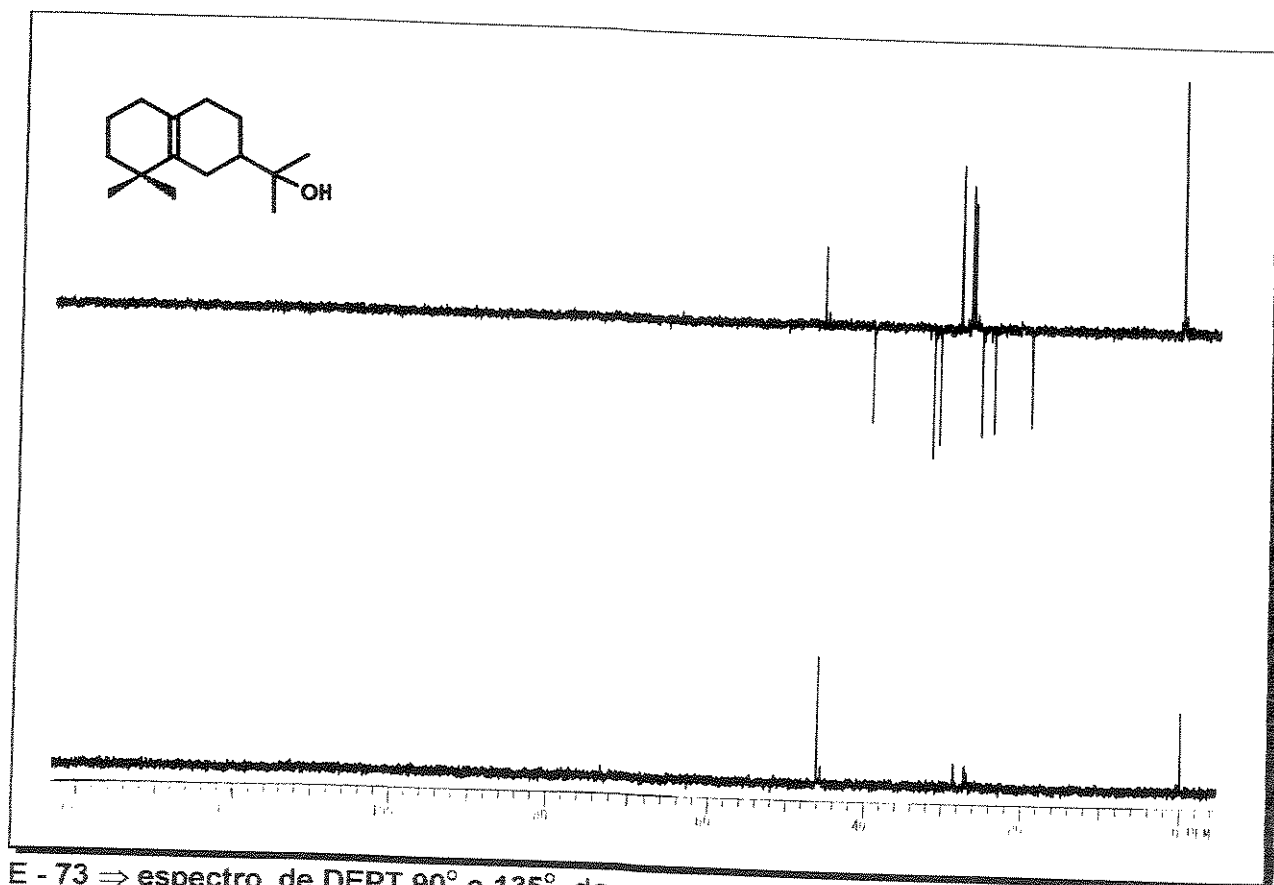
Espectros



E - 72 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (81)

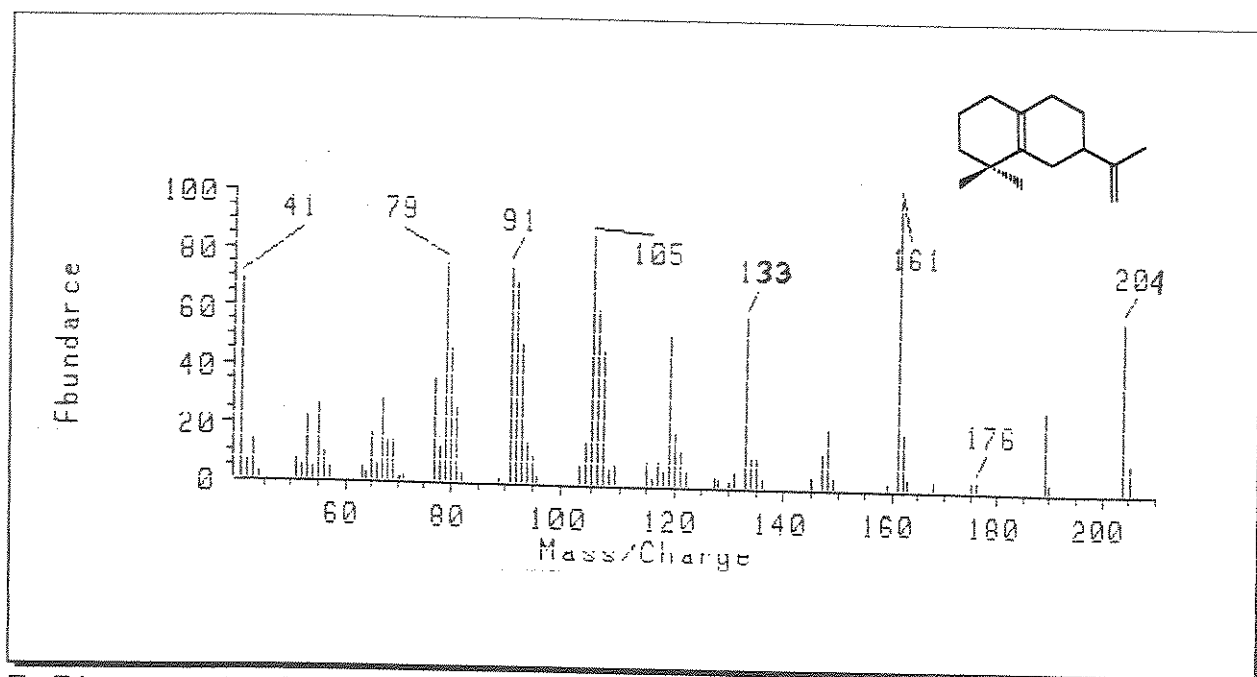


E - 73 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (81)

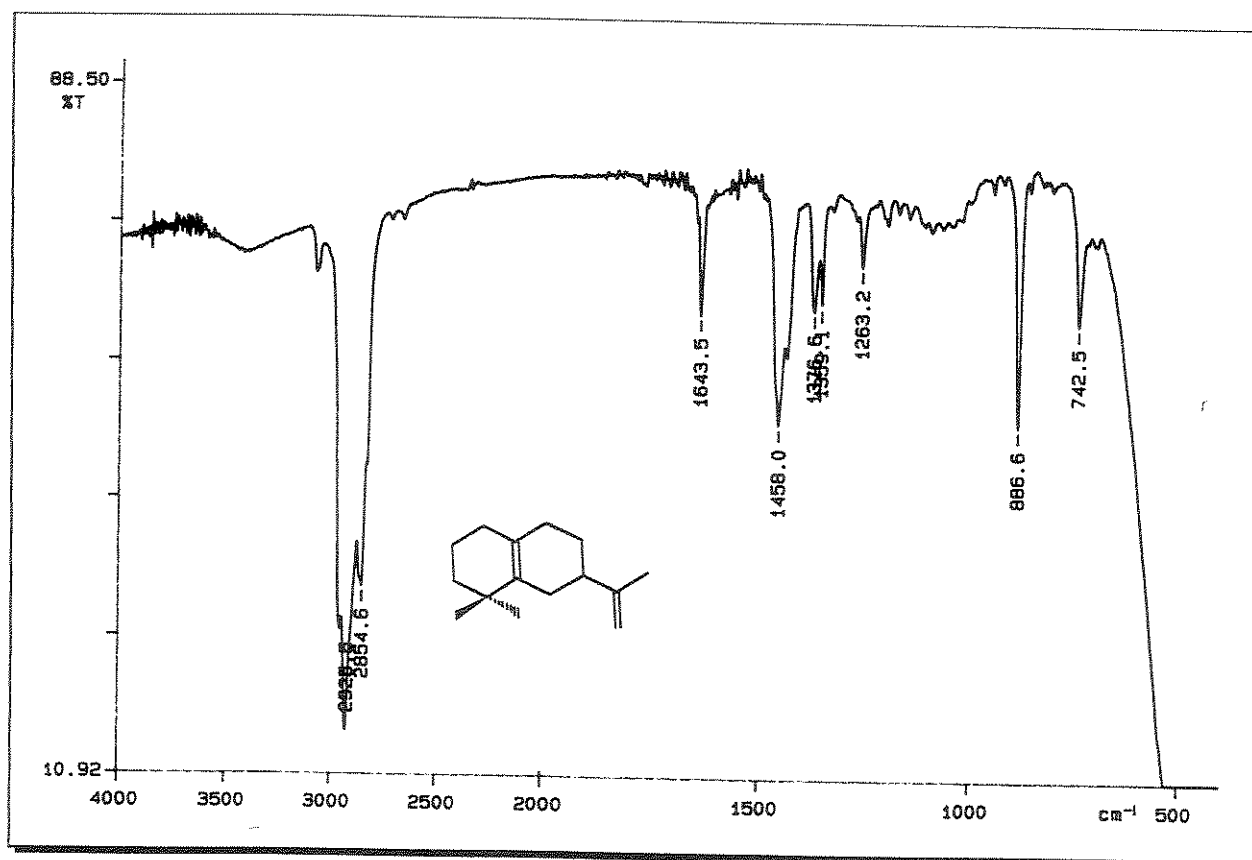


E - 73 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (81)

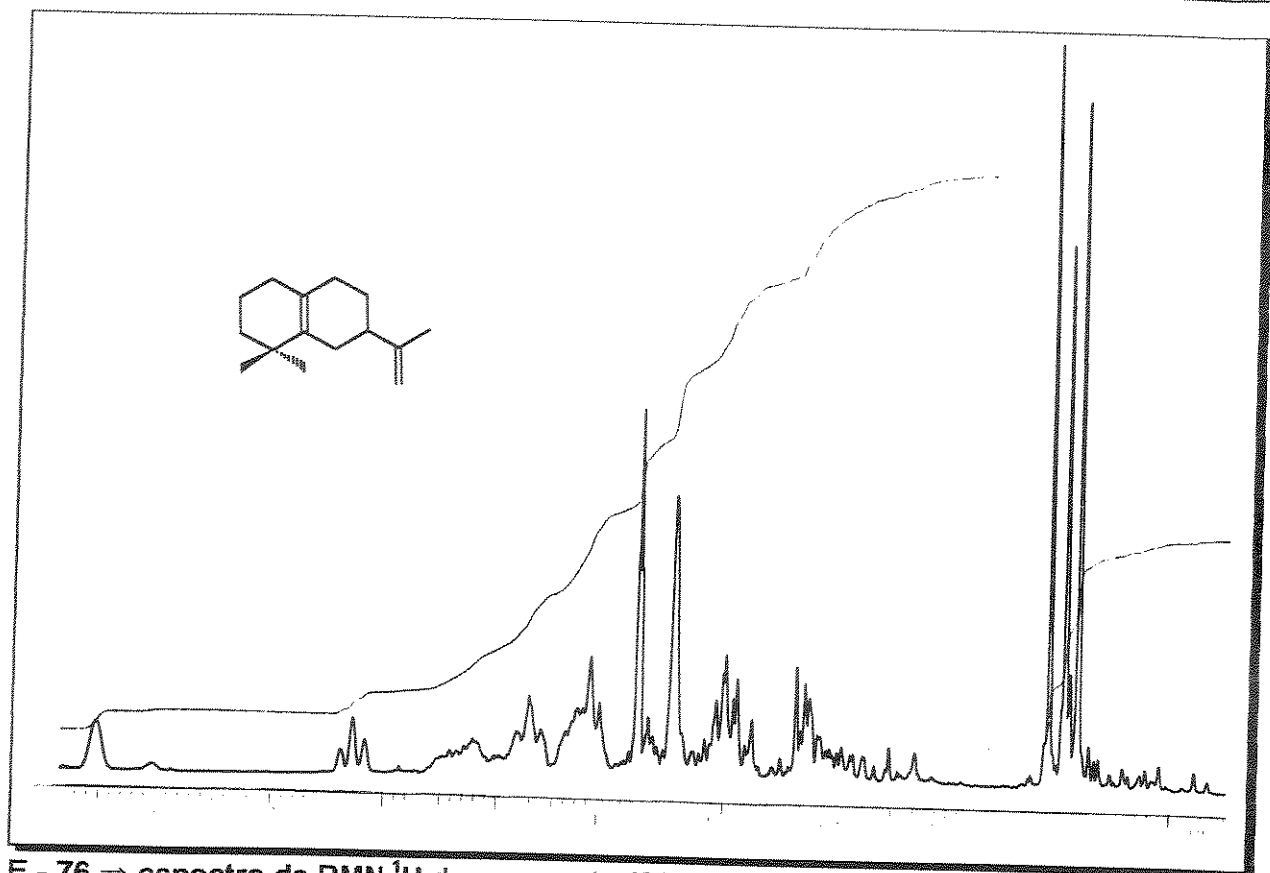
Espectros



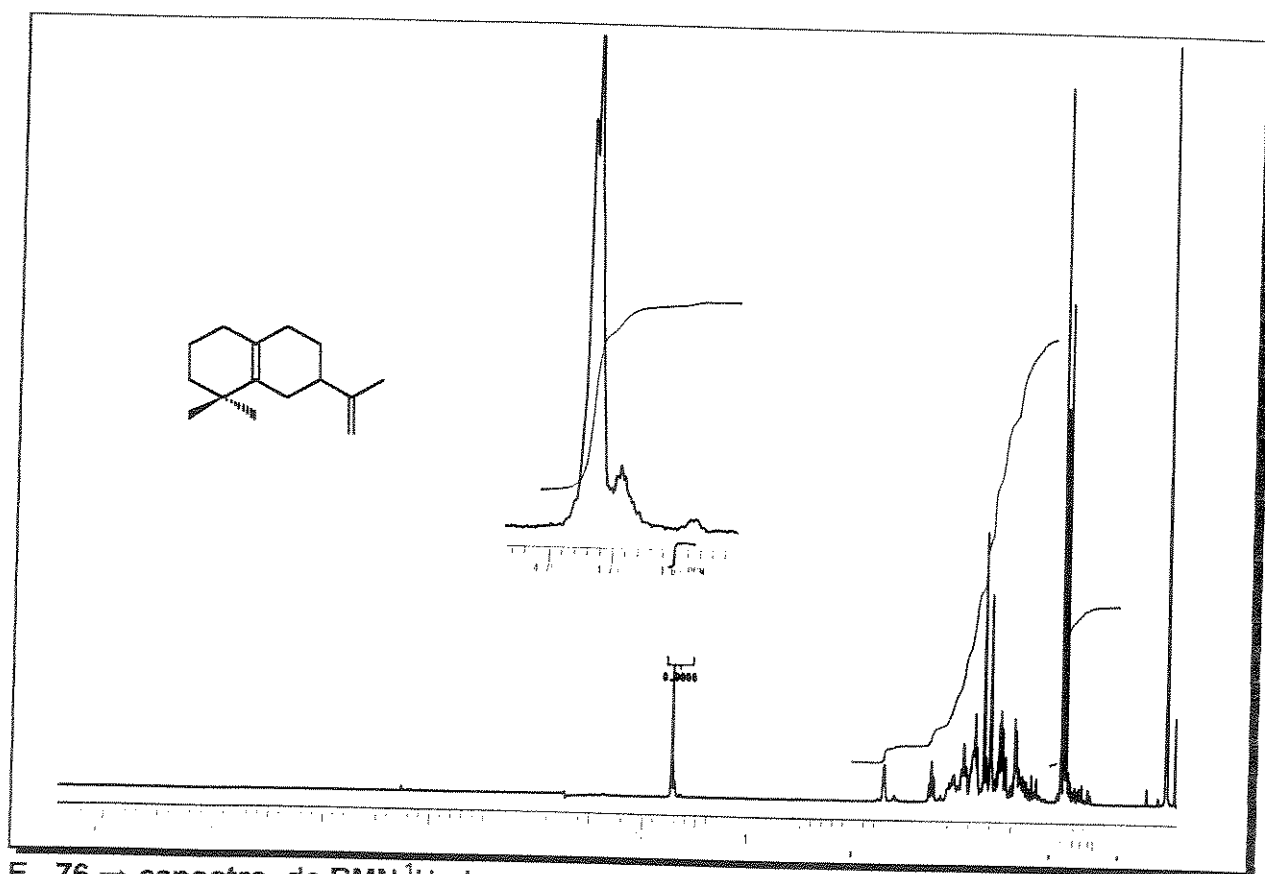
E - 74 \Rightarrow espectro de massa do composto (82)



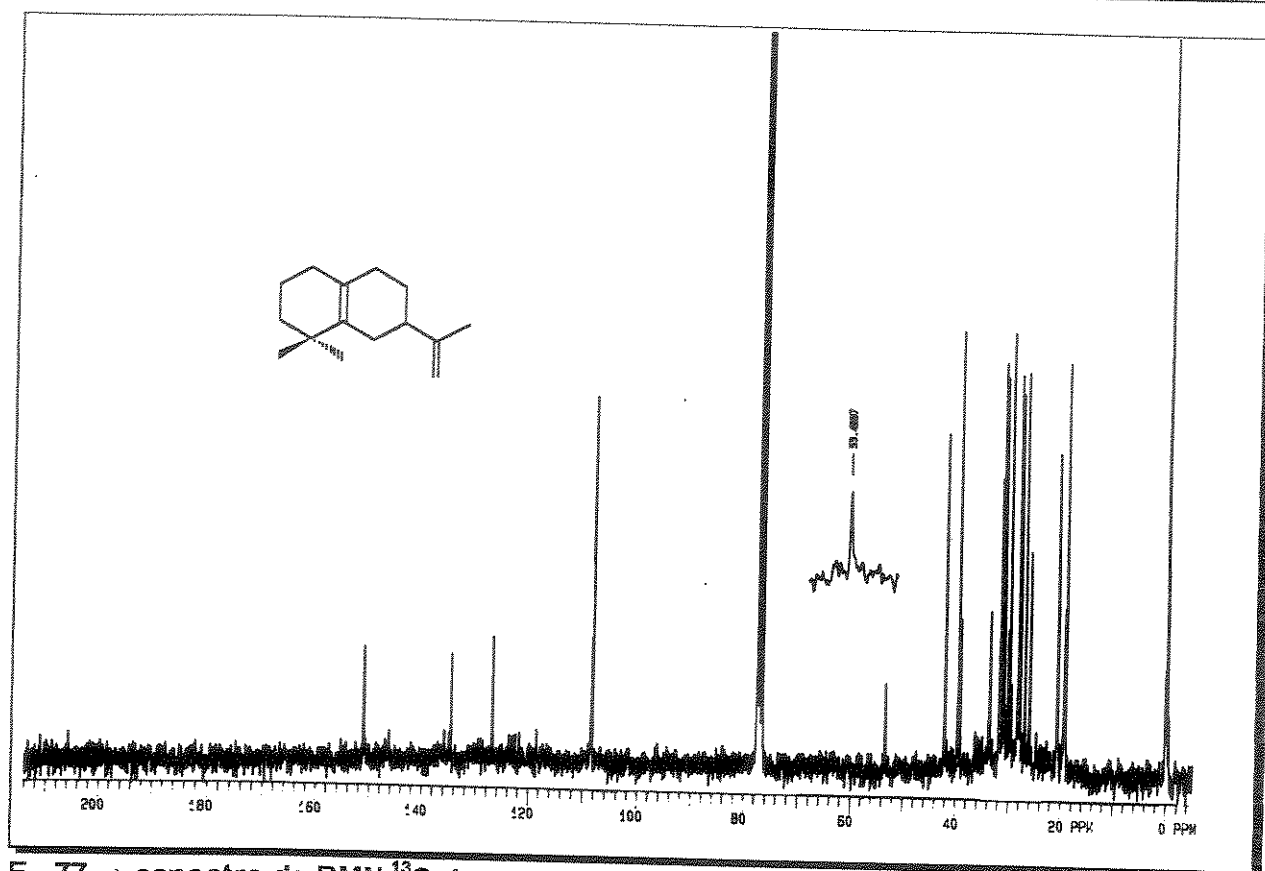
E - 75 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (82)



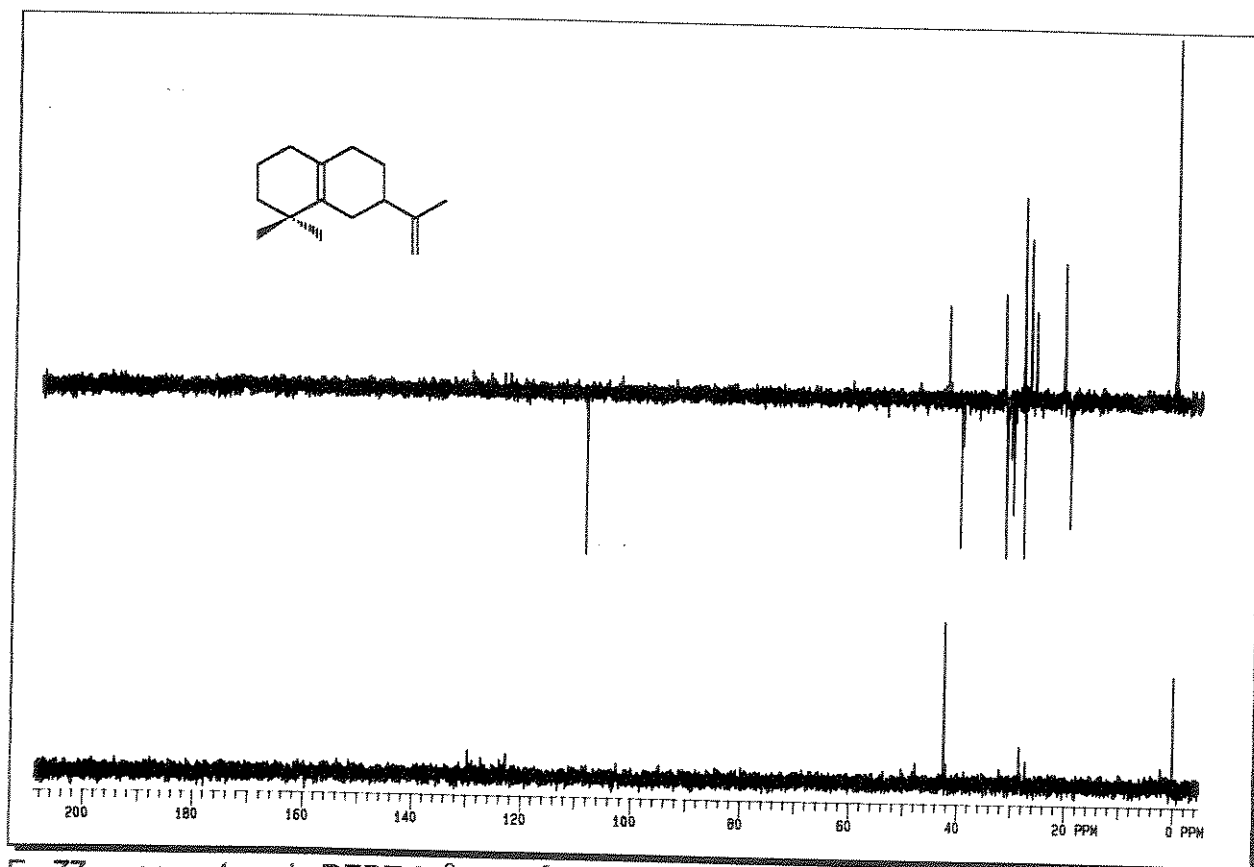
E - 76 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (82)



E - 76 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (82)

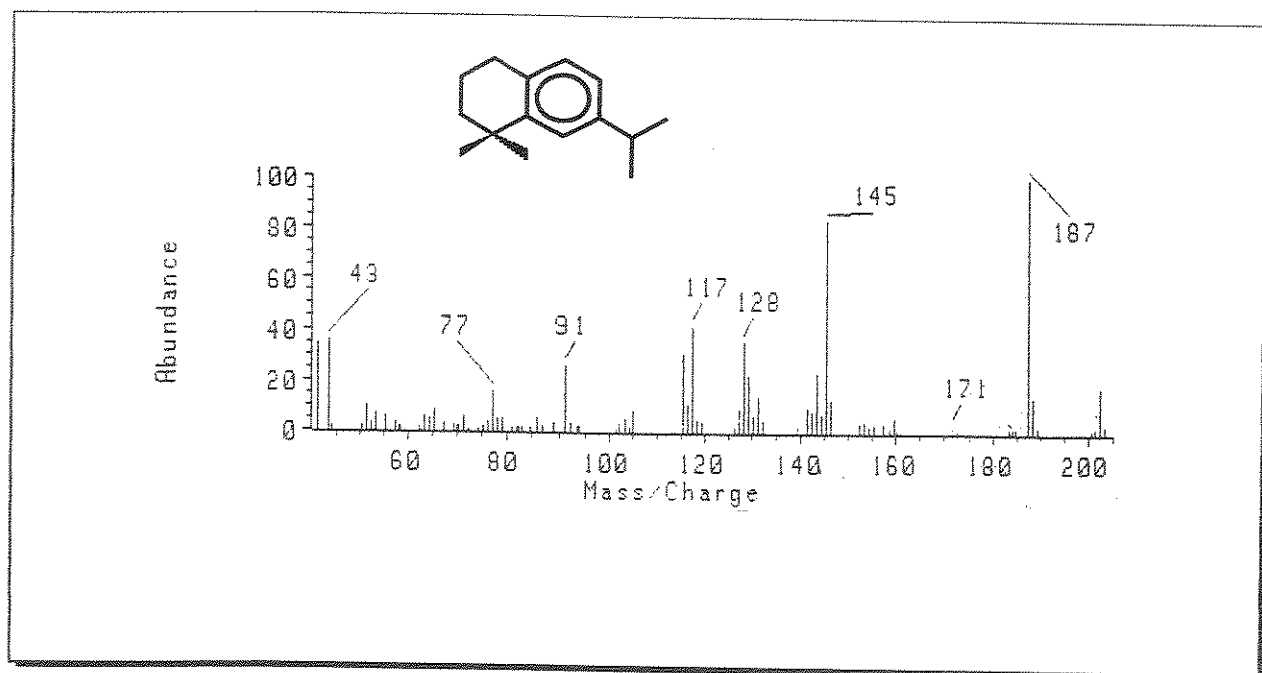


E - 77 \Rightarrow espectro de RMN ^{13}C do composto (82)

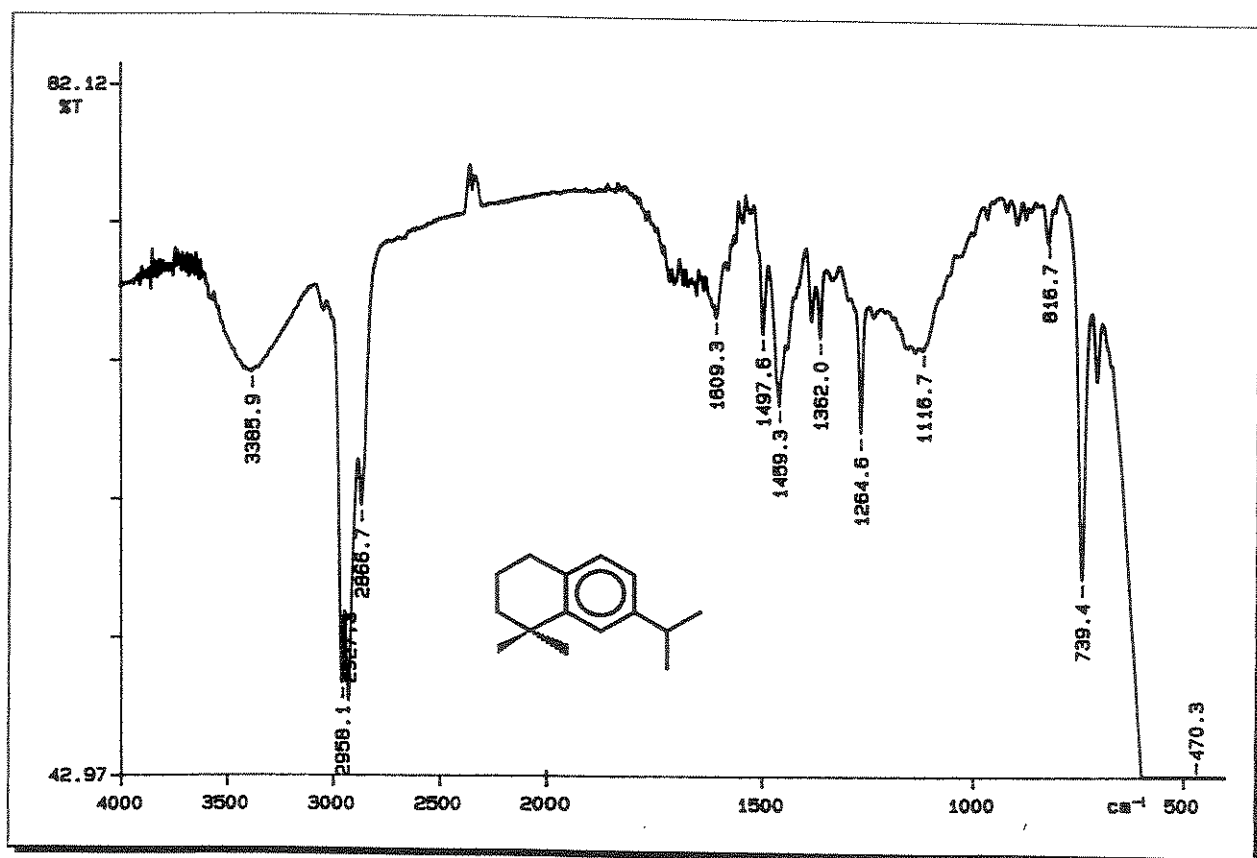


E - 77 \Rightarrow espectro de DEPT 90° e 135° do composto (82)

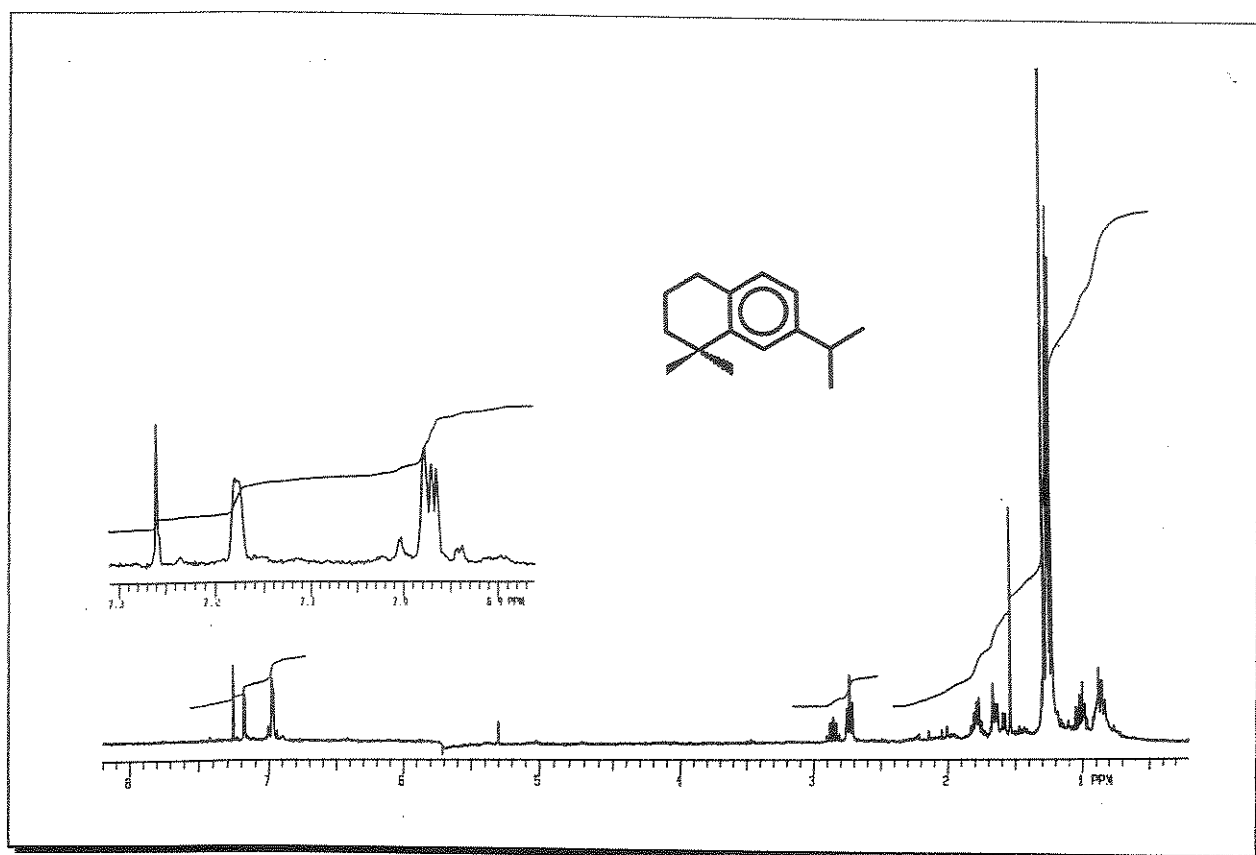
Espectros



E - 78 \Rightarrow espectro de massa do composto (83)



E - 79 \Rightarrow espectro na região de IV do composto (83)



E - 80 \Rightarrow espectro de RMN ^1H do composto (83)