

19

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE SESTERTERPENO HIRTIOSANO
E SOBRE A SÍNTESE DE AÇÚCARES CLORADOS**

Tese de Doutorado

Antonio Bezerra de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Janeiro de 1994

Este exemplar corresponde a redação final da tese, defendida por
Antonio Bezerra de Carvalho, e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 17 de janeiro de 1994.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Paulo Mitsuo Imamura', enclosed within a large, loopy oval scribble.

Paulo Mitsuo Imamura

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE SESTERTERPENO HIRTIOSANO
E SOBRE A SÍNTESE DE AÇÚCARES CLORADOS

Tese de Doutorado

Antonio Bezerra de Carvalho ²⁵³

Orientador: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Janeiro de 1994

*Creio em Deus Pai
Todo Poderoso, que me
deu saúde, força e
coragem para superar
as dificuldades deste
desafio.*

*Aos meus queridos pais
Anderson e Antonia por tudo
que me deram.*

*A minha esposa Graça
e as minhas filhas
Rafaela, Izabela e Mariana
por terem suportado pacientemente
a minha ausência,
dedico este trabalho.*

Agradecimentos

- Ao Prof.Dr. Paulo Mitsuo Imamura pela orientação competente, pela paciência e amizade.
- À Profa.Dra. Lúcia Helena B. Baptistella pelo apoio e amizade.
- À Profa.Dra. Anita Joceline Marsaioli pelos espectros de RMN-¹³C e pelo apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.
- Ao Prof.Dr. Marcos Eberlin, pela discussão dos espectros de massas.
- A todos os professores que contribuíram com sugestões para este trabalho.
- Às Sras. Paula Pilli e Sonia Crisostomo pelos espectros de RMN-¹H e de ¹³C.
- A todos os funcionários do IQ/UNICAMP, particularmente Mara Medeiros, D. Nena, Maria, Eliete, Laurindo, Valda, Fontana, Manoela, Cidão, Pimpim, Helena...
- Ao Prof. Antonio do Vale M. Filho, diretor do CCEN/UFPb, pelo apoio durante a realização deste trabalho.
- Aos amigos Peppe, José Regis e Elizabete Lima pelo apoio e incentivo.
- Aos amigos Cesar de Rosso, Paulo Sergio e Fátima Trindade pela companhia e solidariedade.
- A todas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho.
- A todos amigos e colegas de laboratório meus mais sinceros agradecimentos, por tudo, particularmente ao Beto pelo trabalho de ilustração da tese.
- À direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas facilidades concedidas.
- Ao Programa CAPES/PICD pelo apoio financeiro.
- À Universidade Federal da Paraíba por ter concedido a oportunidade de fazer este curso.

RESUMO

Recentemente foi isolado a partir da alga marinha Hyrtios erectus, um sesterterpeno chamado hirtiosal, o qual possui um esqueleto carbônico inédito. Considerando que este produto natural ainda não foi sintetizado nem teve sua configuração absoluta determinada, resolveu-se fazer um estudo visando desenvolver rotas sintéticas enantiosseletivas para a síntese do hirtiosal e do seu esqueleto básico, representado pelo hidrocarboneto hirtiosano.

Além deste trabalho fez-se também um estudo sobre reações de cloração seletiva de açúcares visando preparar açúcares clorados a fim de investigar a atividade biológica destes compostos com respeito à atividade anti-concepcional masculina.

ABSTRACT

A sesterterpene called hyrtiosal has recently been isolated from the marine alga Hyrtios erectus, possessing an unstudied carbon skeleton. Since this natural product has not yet been synthesized nor has its absolute configuration been determined, a study was undertaken to develop enantioselective synthetic routes for preparing hyrtiosal and its basic skeleton, represented by the hydrocarbon hyrtiosane.

Another study investigated the selective chlorination of sugars with the aim of determining the possible biological activity as masculine anticonceptual agents of the resulting chlorinated sugars.

Abreviaturas e Símbolos

Ac - acetil
AcOEt - acetato de etila
Ac₂O - anidrido acético
ADGEN 464 - cloreto de [metiltrialquil](C₈-C₁₀)₆amônio
ARMOSOFT - cloreto de dimetildioctadecilamônio
AMCPB - ácido m-cloroperbenzóico
α - alfa, grupo abaixo do plano do anel
β - beta, grupo acima do plano do anel
Bz - Benzol
[] - bibliografia
TIC - cromatograma de corrente iônica total
c.c.d. - cromatografia de camada delgada
J - constante de acoplamento
() - compostos
MeSO₂Cl - (MsCl), cloreto de mesila
CI - concentração de inibição
DEPT - distortionless enhanced by polarization transfer
DB18C₆ - dibenzeno-18-crown-6
DMSO - dimetilsulfóxido
DAPDP - [p-(dimetilamino)fenil]difenilfosfina
DFL - desacoplamento em faixa larga
d - duplete
δ - deslocamento químico
dd - duplete de duplete
ddd - duplete de duplete de duplete
dt - duplete de triplete
dh - duplete de hepteto
E.M. - espectro de massas
ν_{ass} - estiramento assimétrico
/ / - espectros
FDFE - frequência de desacoplamento fora de faixa
Ø - fenil

Hz -Hertz
 ν - frequência
 γ - gama, efeito ou posição relativa a um grupo funcional
HMPA - hexametilfosforamida
HMPT - hexametilfosforotriamida
DIBAL - hidreto de diisobutilalumínio
HBu₃ⁿSn - hidreto de tributilestano
HP - Hewlett Packard
[M⁺] - íon molecular
IV - infravermelho
m - meta
min.- minutos
m - multiplete
mmol - milimol
o - orto
p - para
P.F. = ponto de fusão
Pi - piridina
PCC - cloro cromato de piridínio
ppm - partes por milhão
q - quadruplete
m/z - razão massa/carga
RMN-¹H - Ressonância Magnética Nuclear de próton
RMN-¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RDA - Retro Diels-Alder
[α]_D - rotação ótica
s - singleto
sl - singleto largo
t - tripleto
 α T - alfa trans, tipo de anel cetal
 α C - alfa cis, tipo de anel cetal
TMS - tetrametilsilano
Ts - tosil
THF - tetraidrofurano
TEBA - cloreto de trietilbenzilamonio

Índice Geral

Capítulo I - Estudo sobre a síntese de sesterterpeno hirtiosano	1
Introdução	2
Objetivo	8
Resultados e Discussão	9
Desenvolvimento da Rota A	21
Contração do anel C de (21)	23
Desenvolvimento da Rota B	27
Construção da cadeia lateral de (18)	37
Contração do anel C de (33)	50
Desenvolvimento da Rota C	54
Construção da cadeia lateral de (35)	57
Contração do anel C de (39)	70
Conclusão	83
Capítulo II - Estudo sobre a síntese de açúcares clorados	85
Introdução	86
Objetivo	88
Resultados e Discussão	89
Estudo sobre a síntese do 2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopiranosose (62)	89
Estudo sobre a síntese do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,5- anidro-D-manitol (66)	94
Estudo sobre a síntese do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D- glucitol (68)	98
Rota alternativa	101
Conclusão	119
Parte Experimental	121
Capítulo I	123
Capítulo II	151
Referências Bibliográficas	162
Apêndice	174

índice de Tabelas

Tabela I - Preparação da nitrila (27), usando catálise por transferência de fase	20
Tabela II - Deslocamento químico (δ)ppm de RMN- ¹³ C, para os compostos com esqueleto C ₂₀	81
Tabela III - Deslocamento químico (δ)ppm de RMN- ¹³ C, para os compostos com esqueleto C ₂₅	82

Índice de Figuras

Fig. 1 - Biossíntese do hirtiosal (4)	5
Fig. 2 - Preparação do 3-lítio-furano (12)	14
Fig. 3 - Formação de ponte de hidrogênio intramolecular em (24)	26
Fig. 4 - Síntese do (+)-tríciclohexaprenol (55)	27
Fig. 5 - Mecanismo de preparação da nitrila (28)	33
Fig. 6 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do álcool (30)	41
Fig. 7 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) da cetona (32)	46
Fig. 8 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) do ceto-epóxido (33)	49
Fig. 9 - Cromatograma de corrente iônica (TIC) (CG/EM), do ceto-aldeído (34)	51
Fig. 10 - Preparação do álcool (35)	58
Fig. 11 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do produto da redução do xantato (36)	65
Fig. 12 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do produto menos polar da reação de redução do ceto-aldeído (40) ...	75
Fig. 13 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), da cetona (48)	77
Fig. 14 - Mecanismo da reação de cloração com trifenilfosfina e tetracloreto de carbono	88
Fig. 15 - Possíveis mono-anidro-D-glucitol	107
Fig. 16 - Resumo das tentativas de cloração direta do D-glucitol (57)	108
Fig. 17 - 1,6-dibenzoil-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (74)	114
Fig. 18 - Mecanismo da reação de isopropilidenação em meio neutro	116

Índice de Espectros

/E-1/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (16a)	174
/E-2/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (19)	174
/E-3/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CCl ₄) - composto (19)	175
/E-4/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (21)	176
/E-5/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (21)	177
/E-6/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (23)	178
/E-7/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (23)	179
/E-8/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (24)	180
/E-9/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (24)	181
/E-10/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (24a)	182
/E-11/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (26)	182
/E-12/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (27)	183
/E-13/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (27)	184
/E-14/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (28)	185
/E-15/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CCl ₄) - composto (28)	186
/E-16/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (20)	187
/E-17/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (20)	187
/E-18/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (20)	188
/E-19/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (44)	189
/E-20/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (44)	190
/E-21/ - Espectro de I.V. (solução, CCl ₄) - composto (30)	191
/E-22/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (30)	191
/E-23/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (30)	192
/E-24/ - Espectro de I.V. (solução, CCl ₄) - composto (32)	193
/E-25/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (32)	193
/E-26/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CCl ₄) - composto (32)	194
/E-27/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (32)	195
/E-28/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (33)	196
/E-29/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CCl ₄) - composto (33)	197
/E-30/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (33)	199
/E-31/ - Espectro de I.V. (solução, CCl ₄) - composto (34)	198
/E-32/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (34)	198
/E-33/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (34)	199

/E-34/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (22)	200
/E-35/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (22)	200
/E-36/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (22)	201
/E-37/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (42)	202
/E-38/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (42)	203
/E-39/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (35)	204
/E-40/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (35)	204
/E-41/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (35)	205
/E-42/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (46)	206
/E-43/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (46)	206
/E-44/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (46)	207
/E-45/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (36)	208
/E-46/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (36)	208
/E-47/ - Espectro de massas do composto (36)	209
/E-48/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - mistura de (37) e (37a)	219
/E-49/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (37)	210
/E-50/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (37a)	210
/E-51/ - Espectro de I.V. (solução, CCl ₄) - composto (38)	211
/E-52/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (38)	211
/E-53/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (38)	212
/E-54/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (39)	213
/E-55/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (39)	213
/E-56/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (39)	214
/E-57/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (39)	215
/E-58/ - Espectro de I.V. (solução, CCl ₄) - composto (40)	216
/E-59/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (40)	216
/E-60/ - Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) - composto (40)	217
/E-61/ - Espectro de massas do composto (40)	218
/E-62/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (18)	219
/E-63/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (18)	219
/E-64/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (48)	220
/E-65/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (48)	220
/E-66/ - Espectro de I.V. (Nujol) - composto (58)	221
/E-67/ - Espectro de RMN- ¹ H (60 MHz, D ₂ O) - composto (59) alfa e beta	222
/E-68/ - Espectro de I.V. (KBr) - composto (60)	221

/E-69/ - Espectro de RMN- ¹ H (60 MHz, pid ₅) - composto (60)	223
/E-70/ - Espectro de RMN- ¹ H (60 MHz, CDCl ₃) - composto (61)	223
/E-71/ - Espectro de I.V. (Nujol) - composto (64)	227
/E-72/ - Espectro de RMN- ¹ H (60 MHz, CCl ₄) - composto (64a)	224
/E-73/ - Espectro de RMN- ¹ H (100 MHz, CDCl ₃) - composto (65)	224
/E-74/ - Espectro de RMN- ¹ H (100 MHz, CDCl ₃) - composto (66)	226
/E-75/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) - composto (67)	225
/E-76/ - Espectro de RMN- ¹³ C (100 MHz, pi) - composto (67)	225
/E-77/ - Espectro de massas do composto (67)	226
/E-78/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (67a)	227
/E-79/ - Espectro de RMN- ¹ H (80 MHz, CCl ₄) - composto (67a)	228
/E-80/ - Espectro de RMN- ¹³ C (100 MHz, CHCl ₃) - composto (67a)	228
/E-81/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (70a)	229
/E-82/ - Espectro de RMN- ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) - composto (70a)	230
/E-83/ - Espectro de massas do composto (70a)	230
/E-84/ - Espectro de I.V. (KBr) - composto (70b)	229
/E-85/ - Espectro de RMN- ¹³ C (100 MHz, DMSO) - composto (70a)	231
/E-86/ - Espectro de massas do composto (70b)	231
/E-87/ - Espectro de RMN- ¹ H (100 MHz, CCl ₄) - composto (70c)	233
/E-88/ - Espectro de I.V. (KBr) - composto (73)	232
/E-89/ - Espectro de massas do composto (73)	233
/E-90/ - Espectro de RMN- ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) - composto (73a)	234
/E-91/ - Espectro de massas do composto (73a)	234
/E-92/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (74)	235
/E-93/ - Espectro de massas do composto (74)	236
/E-94/ - Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CCl ₄) - composto (74)	236
/E-95/ - Espectro de RMN- ¹³ C (100 MHz, CCl ₄) - composto (74)	237
/E-96/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (75)	235
/E-97/ - Espectro de RMN- ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) - composto (75)	238
/E-98/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (76)	232
/E-99/ - Espectro de RMN- ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) - composto (76)	238
/E-100/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (77)	239
/E-101/ - Espectro de RMN- ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) - composto (77)	240
/E-102/ - Espectro de massas do composto (77)	240

CAPÍTULO I

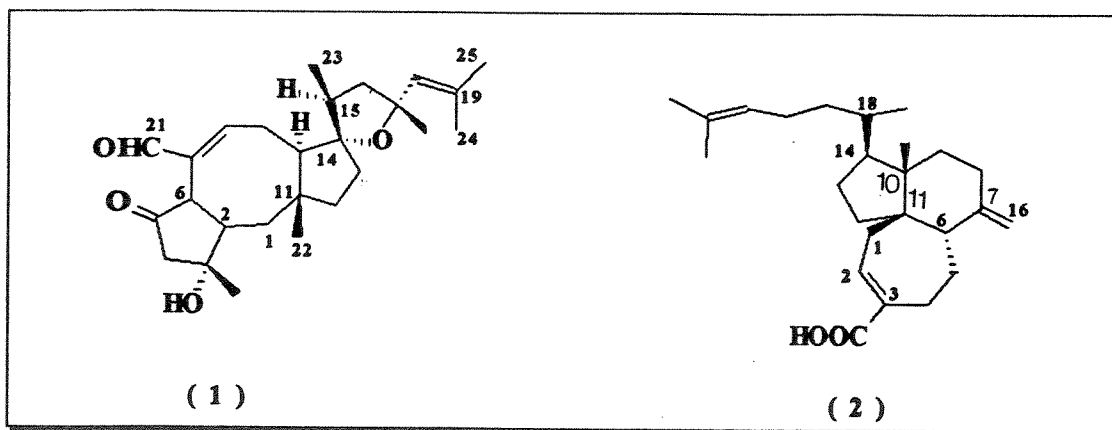
ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE SESTERTERPENO HIRTIOSANO

INTRODUÇÃO

Os sesterterpenos constituem um sub-grupo da classe dos terpenóides e se caracterizam, por possuírem vários esqueletos com vinte e cinco átomos de carbono, separáveis em cinco unidades de isopreno [1].

Quando os primeiros sesterterpenos de origem natural foram isolados, no final dos anos 50, foram considerados uma classe rara de produtos naturais.

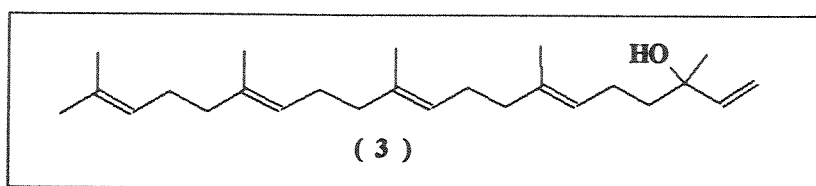
Os primeiros sesterterpenos isolados foram a ofiobolina A(1)[2] e o ácido gascárdico (2)[3], embora as estruturas destes compostos não tenham sido determinadas.



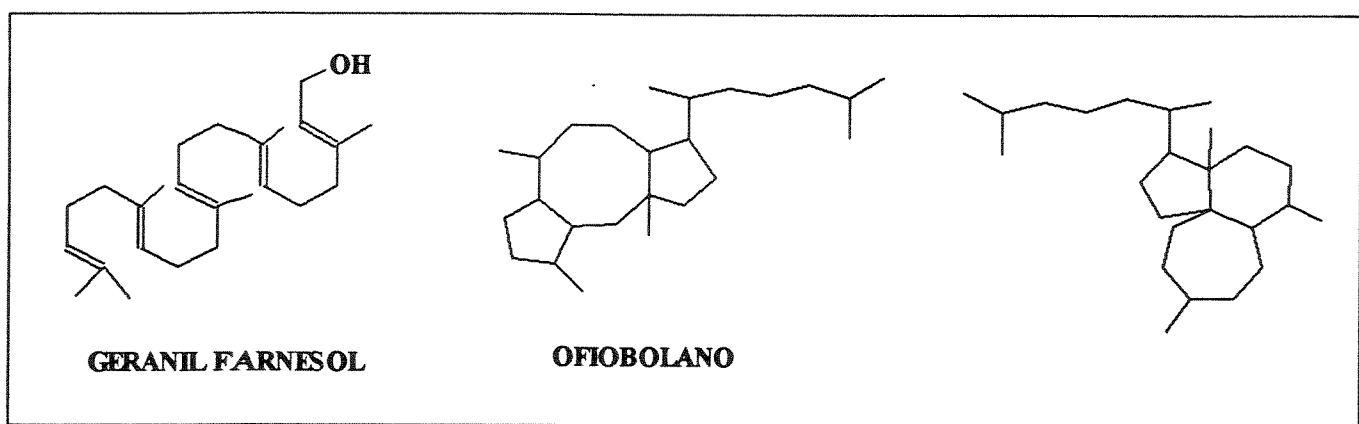
Somente em 1965, depois de um estudo de Raio-X realizado por Nozoe e colaboradores [4] é que a estrutura de (1) e a estereoquímica absoluta dos seus oito centros assimétricos, foram determinados. No mesmo ano o ácido gascárdico (2) teve também sua estrutura confirmada por Arigoni e Scartazzini [5,6]. Inicialmente, apenas os carbonos assimétricos C-10 e

C-11 do composto (2) tiveram sua configuração absoluta determinada. Os demais centros assimétricos em C-6, C-14 e C-18, tiveram sua configuração absoluta determinada somente em 1979 por Clardy e Boeckman [7], através de um estudo de cristalografia de Raio-X, do sal diciclohexilamônio do ácido gascárdico.

Foi em 1968 que Nozoe e colaboradores [8] descobriram e caracterizaram a estrutura do primeiro sesterterpeno acíclico, o geranilnerolidol (3).



Novos sesterterpenos foram sendo descobertos lentamente e em 1972, a literatura [9] registrava treze compostos representados por três tipos diferentes de esqueleto carbônico, sendo um acíclico e dois carbocíclicos.



Após três anos este número havia aumentado para trinta e um compostos distribuídos em nove classes estruturais. Atualmente é registrado na literatura mais de duzentos compostos distribuídos em vinte e um tipos de estruturas carbônicas e onze modificações [1]. Em virtude da grande variedade de compostos, os sesterterpenos não podem mais ser considerados como uma classe rara de produto natural [1,10].

Atualmente os sesterterpenos são encontrados em uma grande variedade de fontes naturais tais como: fungos terrestres, plantas, insetos, esponjas marinhas e nudibrânquios [1]. Embora o primeiro sesterterpeno de origem marinha tenha sido descoberto, mais de uma década depois do primeiro sesterterpeno de origem terrestre, atualmente os sesterterpenos de origem marinha constituem a maioria dos compostos conhecidos nesta classe de produtos naturais.

Recentemente [11], um novo sesterterpeno foi isolado a partir da esponja marinha *Hyrtios erectus*, também conhecida como *Heteronema erecta*, natural da Baía de Okinawa no Japão. Este sesterterpeno o hirtiosal (4), possui um esqueleto carbônico chamado de hirtiosano.

A estrutura do hirtiosal (4), foi elucidada com base em análises espectroscópicas, através de espectro NOESY bidimensional de ^1H e reações químicas, ficando estabelecido a junção dos anéis A/B e B/C como sendo trans-anti-trans.

De acordo com a literatura [11], um possível passo biossintético para este composto é representada na figura 1.

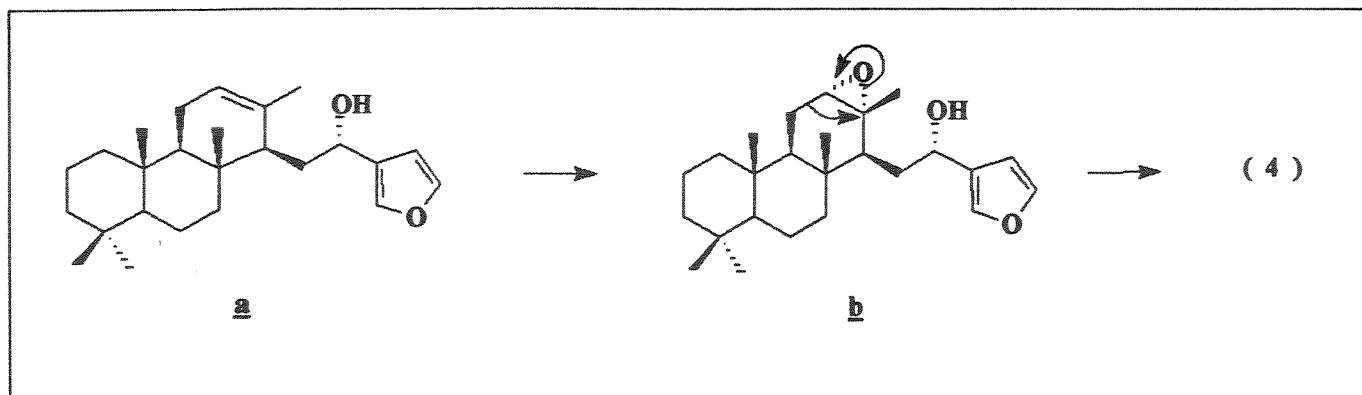
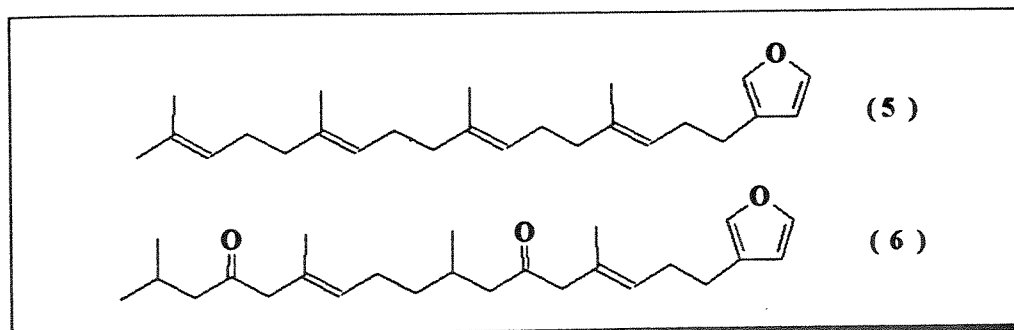


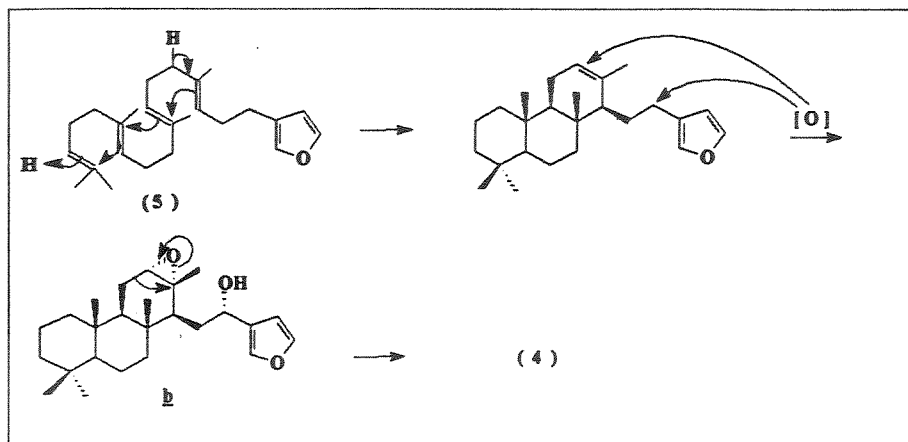
Fig. 1 - Biossíntese do hirtiosal (4)

Considerando que sesterterpenos furanosídicos lineares, como por exemplo o furospinulosin-1 (5) e a ideadiona (6), têm sido isolados juntamente com sesterterpenos pentacíclicos a partir da esponja marinha *Spongia idea* [10]



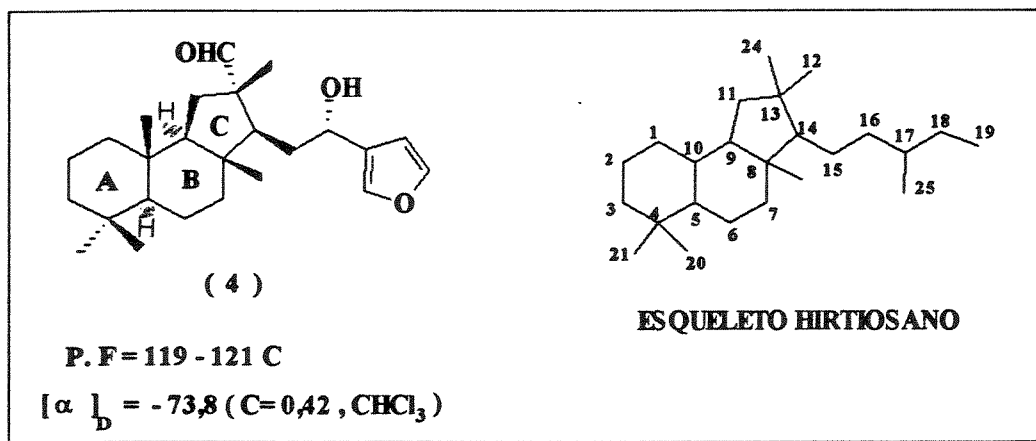
e uma vez que a maioria dos sesterterpenos carbocíclicos de origem marinha, possuem um fator biogénético comum que é a formação de um anel de seis

membros [1], pode-se propor que o composto (4) se forme por ciclização de (5) segundo o esquema I.



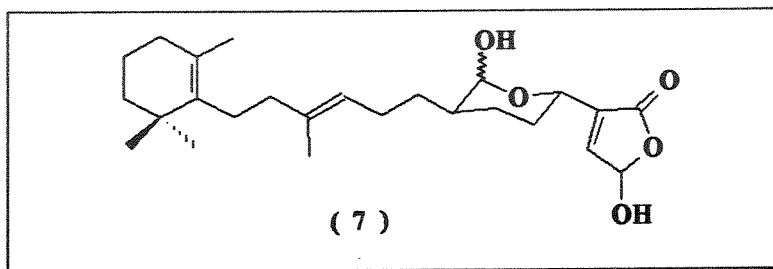
Esquema I - Sugestão de biossíntese para o hirtiosal (4).

Embora a estrutura relativa de (4) tenha sido determinada a sua configuração absoluta permanece desconhecida.

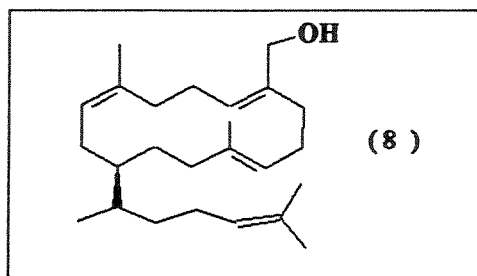


O composto (4) apresentou in vitro, atividade anti-proliferativa contra células do tipo KB, com uma concentração de inibição CI de 3 a 10 $\mu\text{g/ml}$ [11].

Muitos sesterterpenos possuem atividade biológica e a atividade antimicrobiana é a propriedade mais comumente registrada, embora a atividade anti-inflamatória e a inibição da divisão de células sejam também de grande interesse. A ofiobolina A (1) e o monoalide (7), o primeiro antibiótico e o segundo agente anti-inflamatório são exemplos de sesterterpenos que foram patenteados [1].

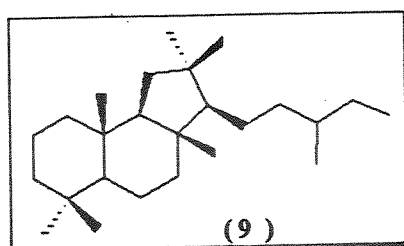


Apesar do grande interesse despertado por sesterterpeno, devido a inúmeras atividades biológicas, somente a síntese total do ácido gascárdico (2) [12] e do ceriferol (8) [13], foram publicadas até o momento.



Outros estudos sintéticos sobre sesterterpenos, permanecem em estágio embrionário e geralmente representam tentativas de obtenção de esqueletos carbônicos de uma classe estrutural em particular [1].

Com base nestas informações nos propusemos a desenvolver estudos relacionados a síntese do hirtiosal (4) e do esqueleto hirtiosano, representado pelo hidrocarboneto correspondente (9).



OBJETIVO

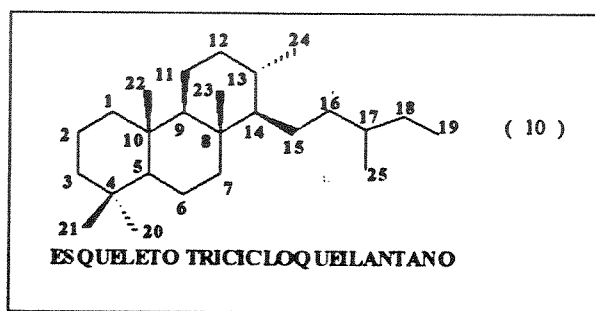
Como podemos ver, o esqueleto hirtiosano é considerado inédito entre os sesterterpenos.

Tendo em vista que a configuração do composto (4) permanece desconhecida e não existindo na literatura registro da sua síntese, nós nos propusemos a estudar rotas sintéticas enantiosseletiva, que possam levar à síntese do mesmo.

Embora a atividade biológica deste composto, por si só, seja um argumento forte para justificar a sua síntese, a obtenção por via sintética do esqueleto básico representado pelo hirtiosano (9), será também de grande utilidade como modelo para o estudo de RMN-¹³C desta classe de substâncias.

Este composto poderá também ser utilizado como um possível biomarcador, permitindo aos pesquisadores da área de Petroquímica, identificar no petróleo e em sedimentos, sesterterpenos que possuam o mesmo esqueleto. Este argumento sugere a possibilidade de uma aplicação prática e imediata para o hirtiosano (9).

Este ponto de vista é justificado, se considerarmos que outros sesterterpenos como por exemplo compostos com esqueleto do tipo queilantano (10), tem sido detectado no petróleo e em sedimento [14,15].

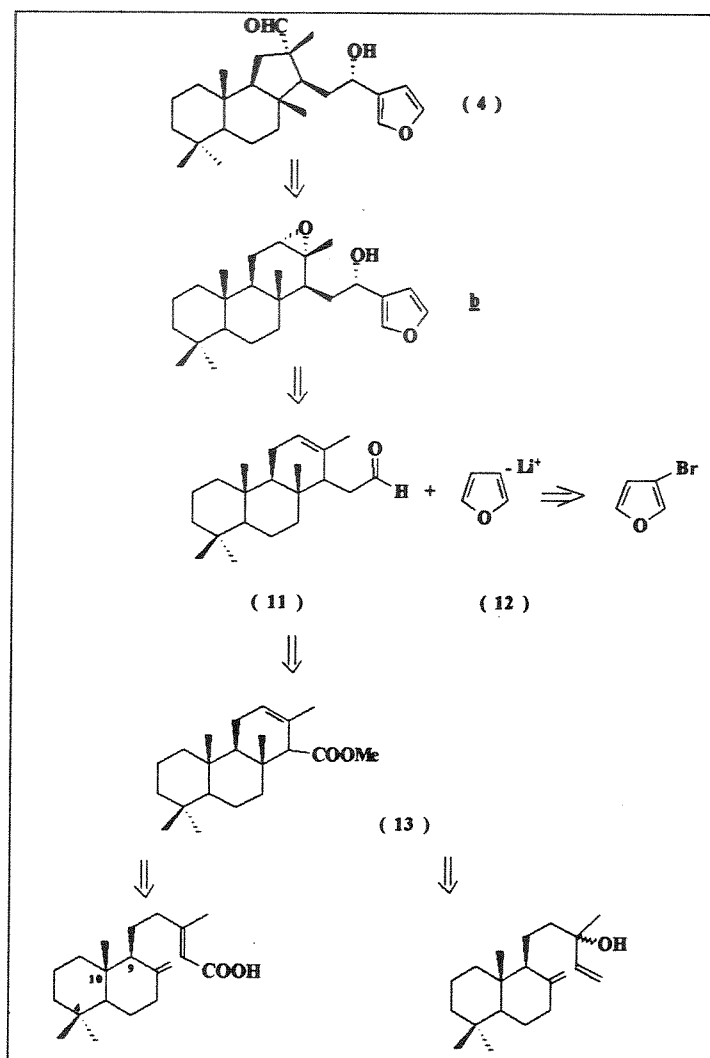


Uma vez obtido o hirtiosal sintético opticamente ativo, far-se-á a comparação da sua rotação ótica $[\alpha]_D$, com a descrita na literatura para o composto (4), a fim de determinar-se a configuração absoluta do produto natural.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito anteriormente, os nossos objetivos estão concentrados em estudos que levem à síntese do hirtiosal (4). Supondo que a

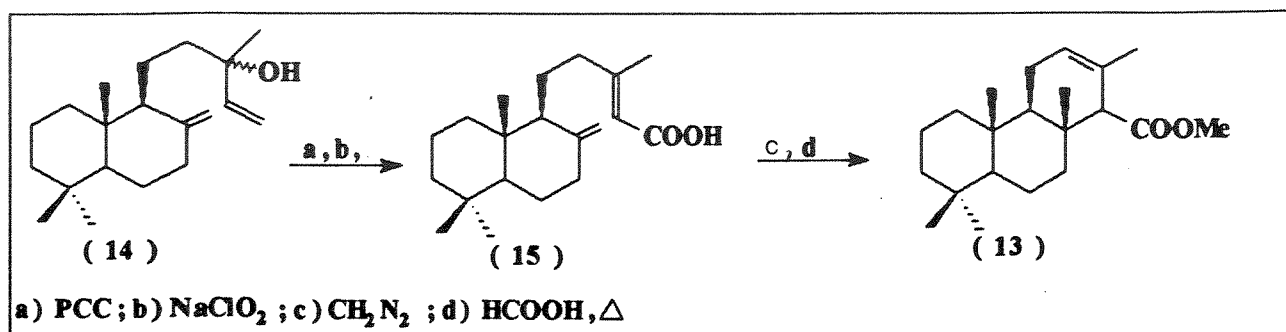
configuração dos centros assimétricos do produto natural é o que está representado na estrutura (4), o primeiro passo implicaria em fazer uma análise de desconexão da molécula deste composto, representada no Esquema II.



Esquema II - Desconexão do hirtiosal - Análise sintética

De acordo com o Esquema II, tanto o manool (14) como o ácido anti-copálico (15), podem ser usados como material de partida para a síntese do composto (4), pois a estereoquímica dos carbonos C-4, C-9 e C-10 destes compostos é igual a dos mesmos carbonos, na estrutura (4).

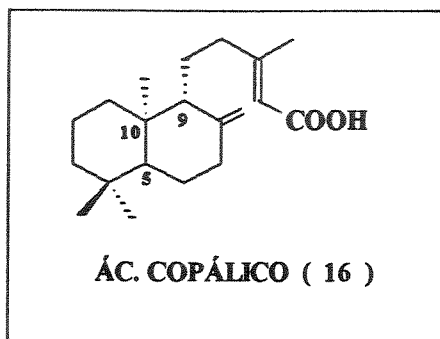
Nesta retrosíntese o intermediário chave seria o anti-isocopalato de metila (13), que é obtido a partir do manool (14) de acordo com a sequência abaixo [16], ou a partir do ácido anti-copálico (15) de acordo com a literatura [17,18].



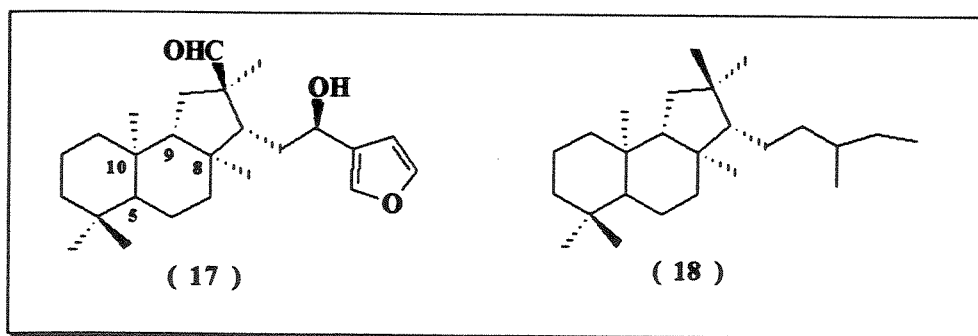
Redução do éster (13) seguida de homologação, levaria a uma nitrila C₂₁, que por redução produziria o aldeído correspondente (11) [19]. Alquilação de (11) usando-se 3-litiofurano (12), produziria o intermediário a que possui um esqueleto do tipo triciclo queilantano C₂₅.

Em vista da não disponibilidade dos compostos (14) e (15) e considerando-se que, a configuração absoluta do produto natural pode ser

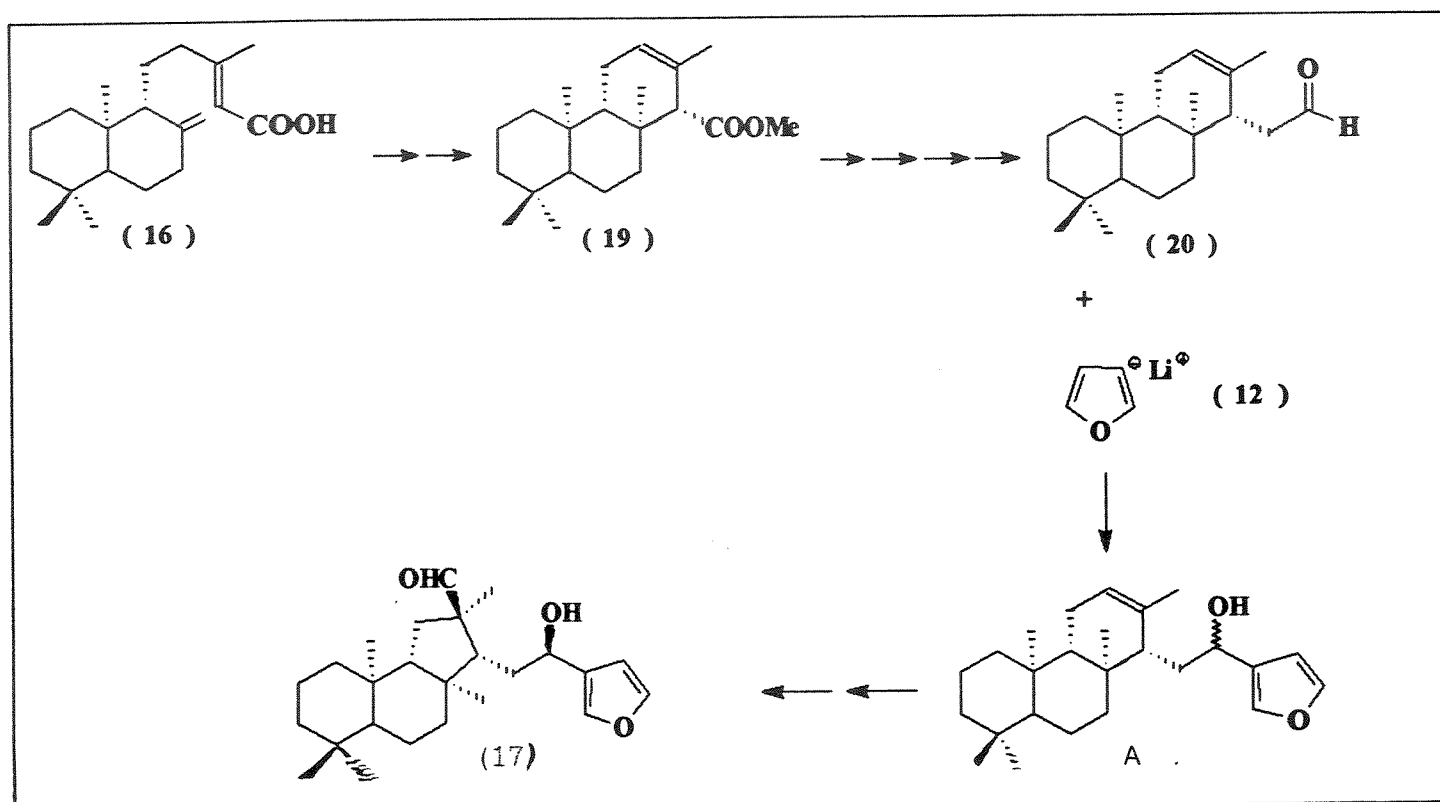
oposta à representada na estrutura (4), resolvemos utilizar o ácido copálico (16) como material de partida, para estudar a síntese de (17).



Considerando, que a estereoquímica relativa dos carbonos C-5, C-9 e C-10 do ácido copálico (16), é inversa em relação a dos carbonos C-5, C-9 e C-10 da molécula do hirtiosal (4), a utilização deste ácido como material de partida nos conduzirá à síntese do enantiômero de (4), ou seja (17) e a do "ent"-hirtiosano (18).



A síntese de (17) a partir do ácido copálico (16), teria como intermediário chave o isocopalato de metila (19), que após sucessivas transformações nos levaria ao aldeído (20), enantiômero de (11) [19]. Este aldeído (20), seria alquilado com 3-lítio furano (12), para produzir uma mistura epimérica de (A), que seria separada, epoxidada e submetida a um rearranjo para produzir o composto (17)*.



(*) para facilitar a "nomenclatura", o composto (17) será chamado ent-hirtiosal.

Embora o ácido copálico (16) seja um substrato quiral de fácil acesso e de baixo custo, o 3-bromo-furano precursor do 3-lítio-furano (12) é um reagente caro e não disponível até o momento no laboratório. A preparação do 3-bromo-furano é viável apesar da sua síntese ser bastante laboriosa exigindo condições bem controladas na etapa de decomposição térmica. O 3-lítio-furano (12) poderia ser assim preparado, conforme a figura 2, abaixo [20,21,22].

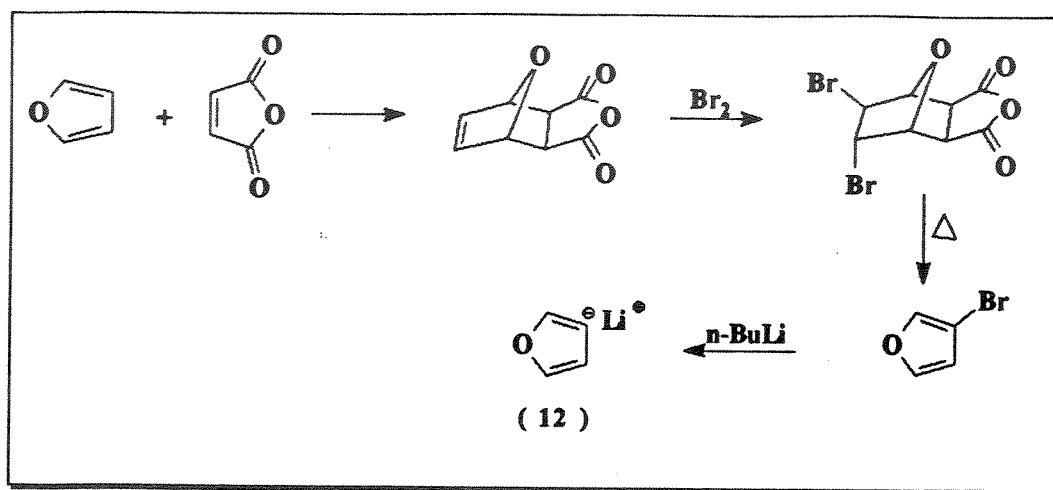


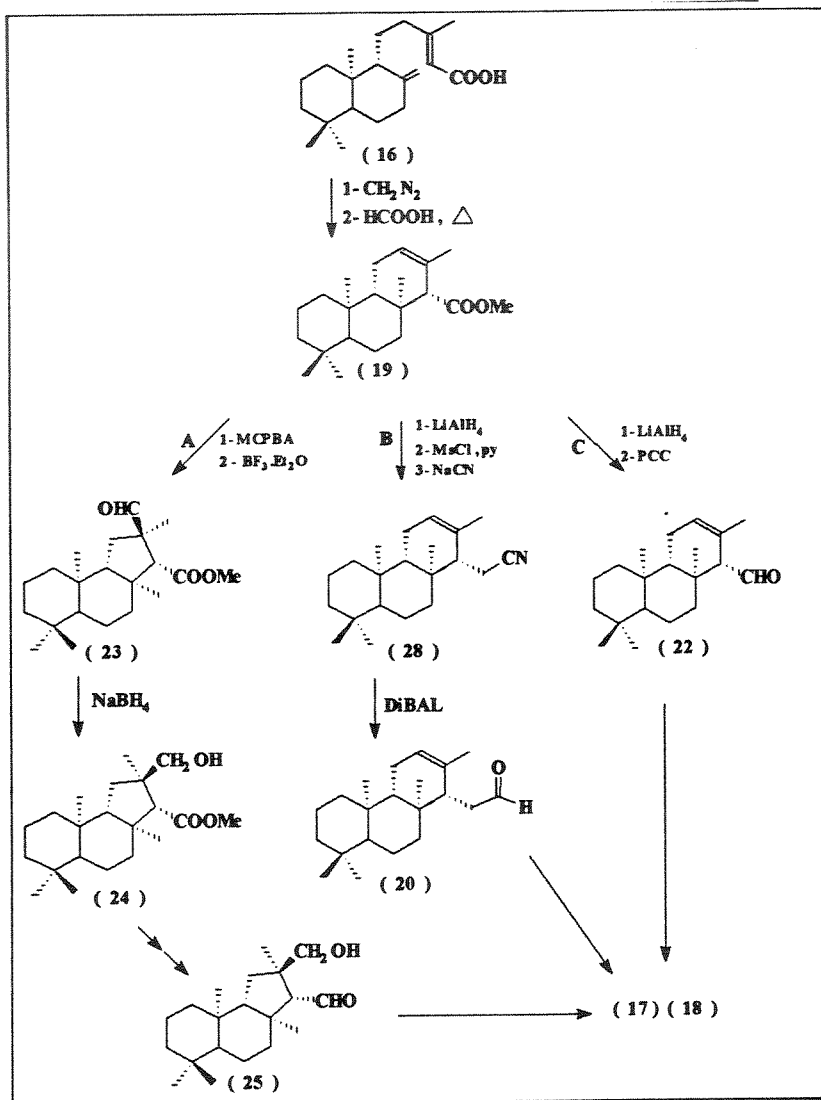
Fig. 2 - Preparação do 3-lítio-furano (12)

Em virtude da dificuldade citada acima, resolveu-se concentrar, inicialmente, todo o esforço numa investigação sobre a preparação do composto (18).

Alquilação do intermediário (20) com o reagente de Grignard preparado a partir de (41) produzirá o intermediário que levará ao ent-hirtiosano (18). Com o 3-lítio-furano (12) a alquilação do intermediário

furano (12) a alquilação do intermediário (20) permitirá a funcionalização do carbono C-16 (introdução do grupo -OH), levando à síntese de (17).

Neste sentido, o planejamento da síntese dos compostos (17) e (18), envolveu três estratégias possíveis, representadas no Esquema III, pelas rotas A, B e C.



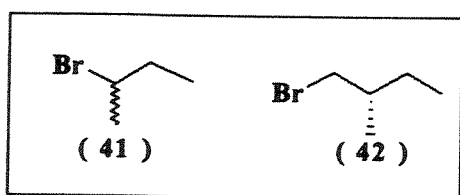
Esquema III - Planejamento da síntese dos compostos (17) e (18).

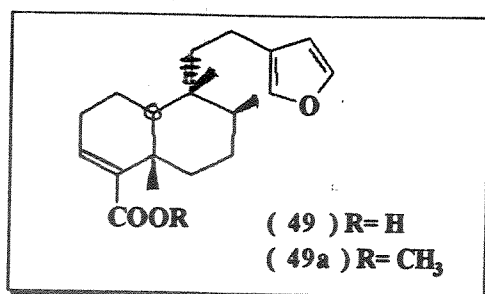
Na primeira estratégia representada pela rota A, temos em primeiro lugar a construção do anel C pentacíclico e em seguida a construção da cadeia lateral.

Na segunda e na terceira estratégia, representadas pelas rotas B e C, temos a síntese de (17) ou (18) seguindo-se a ordem inversa, ou seja, primeiro a construção da cadeia lateral e depois a construção do anel C pentacíclico.

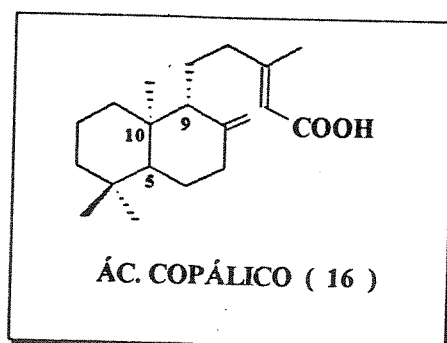
Na rota B o aldeído (20) possui vinte e um carbonos, de modo que para obtermos o composto (18), precisamos de um sinton que possua apenas quatro carbonos, que no caso seria o (\pm)-2-bromo-butano (41). Como este reagente se encontra na forma racêmica, na alquilação do aldeído (20) com o reagente de Grignard preparado a partir de (41), espera-se obter uma mistura de produtos diastereoisômeros em C-16 e C-17 e que, após desoxigenação levaria a uma mistura de epímeros em C-17.

Desta forma, as melhores estratégias traçadas para preparação de (18), estão representadas pelas rotas A e C, onde os aldeídos (25) e (22) possuem vinte carbonos e a introdução dos cinco átomos de carbono restantes seria feita utilizando-se o (S)-(-)-2-metil-1-bromo-butano (42). Considerando-se que o composto (42) possui a configuração absoluta determinada (S), sua utilização implicaria em uma síntese quiral de (18).



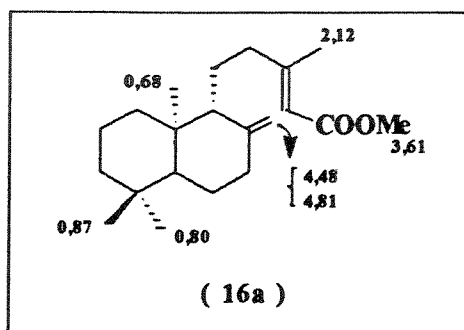


O ácido copálico (16) existe no óleo de copaíba, juntamente com outros ácidos resínicos, entre os quais o ácido hardwickico (49). Este, por sua vez, possui R_f coincidente ao do ácido copálico (16), mesmo quando usamos diversos sistemas de eluente como hexano-éter etílico, hexano-acetato de etila e éter de petróleo-éter etílico. Só conseguimos separá-los depois de esterificados. A presença do ácido hardwickico (49), em várias amostras analisadas de óleo de copaíba com as mais variadas procedências, explica a dificuldade de isolamento do ácido copálico (16).



Em virtude da dificuldade encontrada para se isolar o ácido copálico (16) a partir do óleo de copaiba*, como descrito na literatura [23], resina de copaiba em estado bruto** foi dissolvida em éter etílico e esterificada com uma solução etérea de diazometano, produzindo uma mistura de copalato de metila (16a) e hardwiickato de metila (49a).

Os ésteres (16a) e (49a) foram separados em coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se como eluente hexano puro, seguido de uma mistura de hexano - éter etílico 98:2. O copalato de metila (16a) foi identificado através do seu espectro de RMN-¹H /E-1/, que apresentou um singlete em δ 3,61 ppm, correspondente aos prótons metílicos do éster. Os demais sinais estão em concordância com a literatura [18].

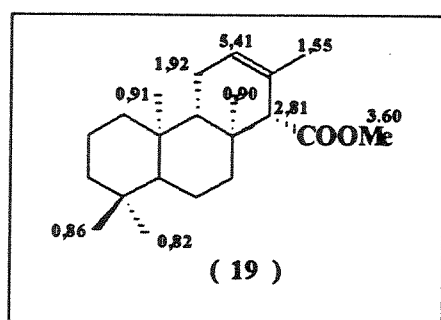


(*) O óleo de copaiba comercial é um óleo resina, rico em ácidos resínicos, que é extraído através de cortes feito no caule de árvores brasileiras, conhecidas vulgarmente como copaibeiras. Sob esta denominação genérica encontram-se diversas espécies da família cassalpinaceae, entre elas: Copaífera cariacea M., Copaífera elliptica M., Copaífera langedarfii Desf., Copaífera multijuga Hayne, Copaífera reticulata Ducke [24]. Estas espécies são naturais da região amazônica, planalto central e litoral do nordeste e sudeste do Brasil.

(**) resíduo da destilação de sesquiterpenos, cedido pela empresa Firmenich/SP.

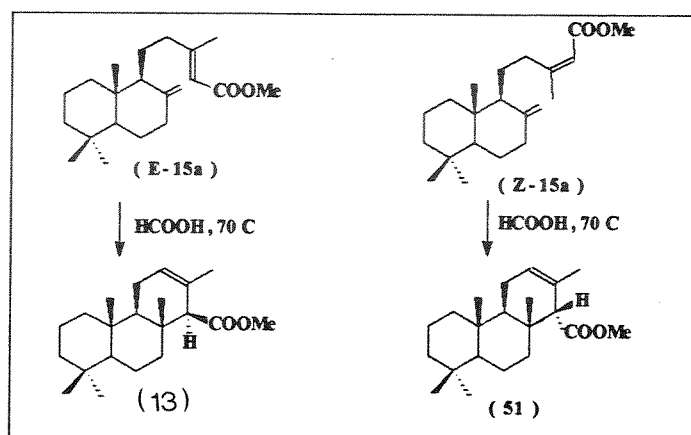
O copalato de metila (16a) foi ciclizado com ácido fórmico (98%) de acordo com a literatura [17,18], produzindo o isocopalato de metila (19) (73% de rendimento), que após recristalização em metanol apresentou ponto de fusão 107-109°C e rotação específica $[\alpha]_D^{27} = + 65,5^\circ$ (c.2,0; CHCl_3).

Análise do espectro de RMN- ^1H /E-2/, do isocopalato de metila (19), mostrou os seguintes sinais que são característicos do composto ciclizado e que foram atribuídos por comparação com a literatura [18]; um multiplete em δ 2,81 ppm atribuído ao próton H-14 em posição pseudo-axial, adjacente ao grupo carbometoxi, e um singlete em δ 1,55 ppm atribuído aos prótons do grupo metila em C-13. Uma vez que a ciclização de (16a) quebra a conjugação entre o grupo carbometoxi e a ligação dupla α, β , o grupo metila em C-13, que antes estava em posição β ao grupo carbometoxi, portanto, mais desprotegido, passa à condição de um grupo sobre dupla ligação não conjugada, portanto, mais protegido. Além destes sinais observa-se em δ 5,41 ppm um multiplete correspondente ao próton olefínico sobre o carbono C-12 e um multiplete (2H) em δ 1,92 ppm correspondente aos prótons alílicos H-11 alfa e beta. Observou-se também desproteção do grupo metila em C-20 passando de 0,68 ppm em (16a) para 0,91 ppm em (19).

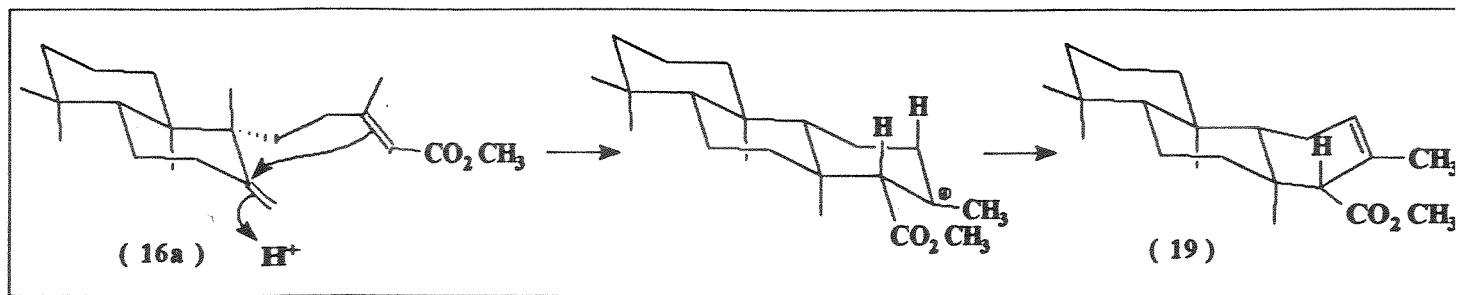


A estrutura de (19) foi confirmada pelo espectro de RMN- ^{13}C /E-3/, cujos dados se encontram na tabela II.

A reação de ciclização do éster (E-15a) enantiômero de (16a), usando ácido fórmico como catalisador, foi feita antes por Fetizon [17], que observou a estereosseletividade desta reação fornecendo o composto (13). Fetizon observou também que a ciclização do isômero (Z-15a), fornecia o composto (51).



Tendo em vista que os isômeros óticos apresentam comportamento químico semelhante, é de esperar que o composto (16a) se comporte da mesma forma no que diz respeito à ciclização. Assim, o mecanismo desta reação, como elucidado por Fetizon e colaboradores [25], pode ser representado da forma abaixo:

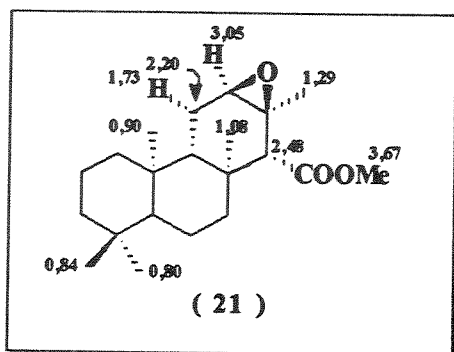


Com a obtenção do isocopalato de metila (19) deu-se início à preparação do aldeído (25).

Desenvolvimento da Rota A:

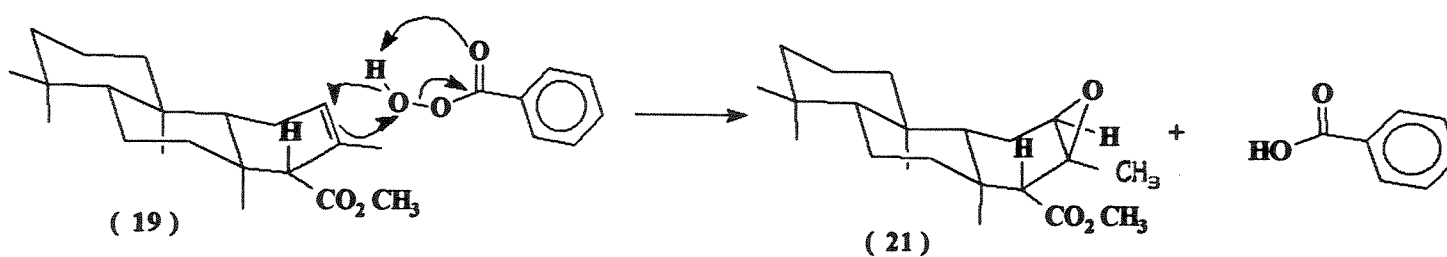
Com o objetivo de fazer-se a contração do anel C do isocopalato de metila (19), utilizou-se uma metodologia descrita anteriormente por Fetizon e colaboradores [25]. Seguindo esta metodologia, o composto (19) foi epoxidado com ácido m-cloro perbenzóico em cloro de metileno a 0°C, produzindo o β-epóxido (21) (92% de rendimento), que após recristalização em clorofórmio metanol apresentou ponto de fusão 152-154°C. O espectro de RMN-¹H /E-4/, indicou o desaparecimento do próton olefínico em C-12. A introdução do anel epóxido nos carbonos C-12 e C-13 como pode ser visto em (21), dá origem a um efeito de proteção que se faz sentir sobre os prótons

H-12, H-14 e sobre os prótons metílicos em C-13. Os prótons metílicos sobre o carbono C-8, sofreram desproteção em relação ao composto (19).



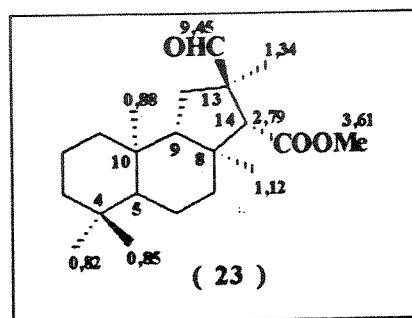
A estrutura do epóxido (21) foi confirmada também através do espectro de RMN-¹³C /E-5/ atribuído por comparação com a literatura [18].

A reação de epoxidação com ácido m-cloro perbenzóico é uma reação de adição de oxigênio, conhecida como Reação de Prilezhaev [26] e é estereosseletiva. No nosso caso, como isocopalato de metila (19) possui a face alfa impedida, a epoxidação ocorre pela face beta, levando à formação do β-epóxido (21), de acordo com o mecanismo abaixo [26a].



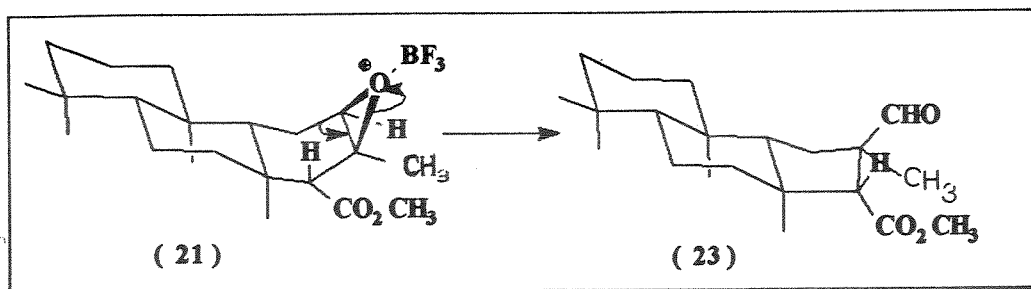
Contração do anel C de (21)

Tratamento do epóxido (21) com eterato de trifluoreto de boro, segundo a literatura [25], forneceu o intermediário rearranjado (23) (42% de rendimento), que foi identificado através do seu espectro de RMN-¹H /E-6/. Neste espectro foi observado um singlete de um próton em δ 9,45 ppm, indicativo da presença de uma função aldeído. A abertura do epóxido levando à contração do anel C de (21), produziu um efeito de desproteção, principalmente sobre o próton metínico em C-14 e sobre os prótons metílicos em C-8 e C-13.



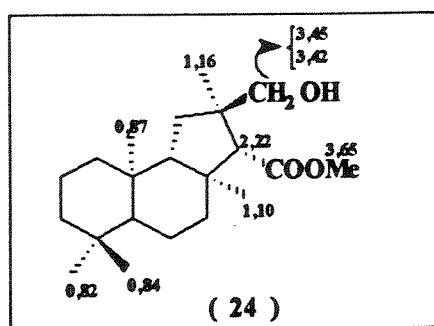
O intermediário (23) teve a sua estrutura confirmada por meio do espectro de RMN-¹³C /E-7/, que registrou a presença de dois carbonos carbonílicos em δ 171,5 ppm e δ 202,6 ppm, o primeiro relativo ao grupo carbonila da função éster e o segundo correspondente ao grupo carbonila da função aldeído

A reação de abertura do epóxido (21), segue o mecanismo abaixo [26b].



Uma vez obtido o intermediário (23), passou-se a redução seletiva do grupo aldeído em C-12, que foi feita usando-se como agente redutor boroidreto de sódio e metanol. Assim, a redução de (23) produziu o hidroxiléster (24) (70% de rendimento), que foi identificado através do seu espectro de RMN-¹H /E-8/. Neste espectro observou-se o desaparecimento do singlete em δ 9,45 ppm, correspondente ao próton do aldeído (23), e também o surgimento de dois dupletos em δ 3,42 ppm e δ 3,45 ppm, ambos com constante de acoplamento (J) de 10,3Hz, correspondentes aos prótons ligados ao carbono carbinólico.

A transformação de (23) em (24), deu origem a um pequeno efeito de proteção sobre o próton metínico em C-14 e sobre os prótons metílicos em C-16.



A estrutura de (24) foi também confirmada a partir da análise do seu espectro de RMN-¹³C /E-9/, cujos valores de δ se encontram na tabela II.

Com o rearranjo do epóxido (21), a primeira meta estabelecida no planejamento da rota A foi atingida, ou seja, contração do anel C para obter o intermediário (23). Para sintetizar o esqueleto sesterterpênico, C₂₅ do ent-hirtiosano (18), nosso primeiro alvo sintético, necessitamos fazer a desoxigenação em C-12 e a extensão da cadeia lateral, a partir do carbono C-15 do intermediário (25). Decidiu-se, assim, proceder a desoxigenação do carbono C-12 de (23), antes de fazer-se a extensão da cadeia lateral, razão pela qual o composto (23) foi reduzido seletivamente ao hidróxi-éster (24).

Tentativa de preparação dos ésteres metano sulfônico e p-tolueno sulfônico de (24), visando a posterior redução com iodeto de sódio e zinco [27], resultou em insucesso. Acredita-se que o insucesso desta tentativa de desoxigenação se deve, provavelmente, a fator estérico, pois os grupos hidroximetileno e carbometoxi, que se encontram localizados nos carbonos C-13 e C-14 do anel C pentacíclico, estão bem próximos e esta proximidade dificulta a aproximação do cloreto de tosila ou do cloreto de mesila.

Outra hipótese que poderia explicar o insucesso desta tentativa, seria a formação de ponte de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o grupo carbonila do éster, dificultando a reação, uma vez que a estereoquímica favorece a formação deste tipo de ligação, como pode ser visto na figura 3.

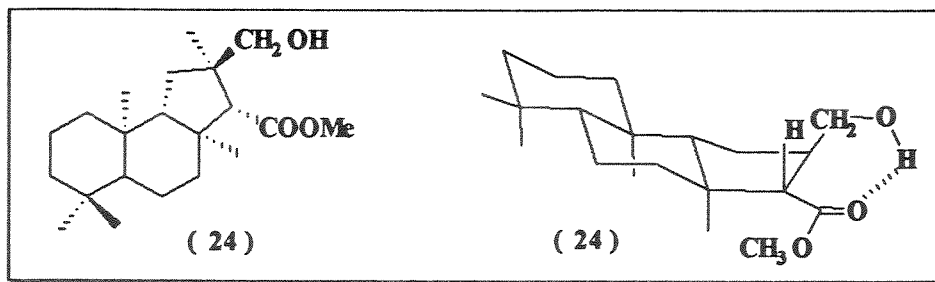
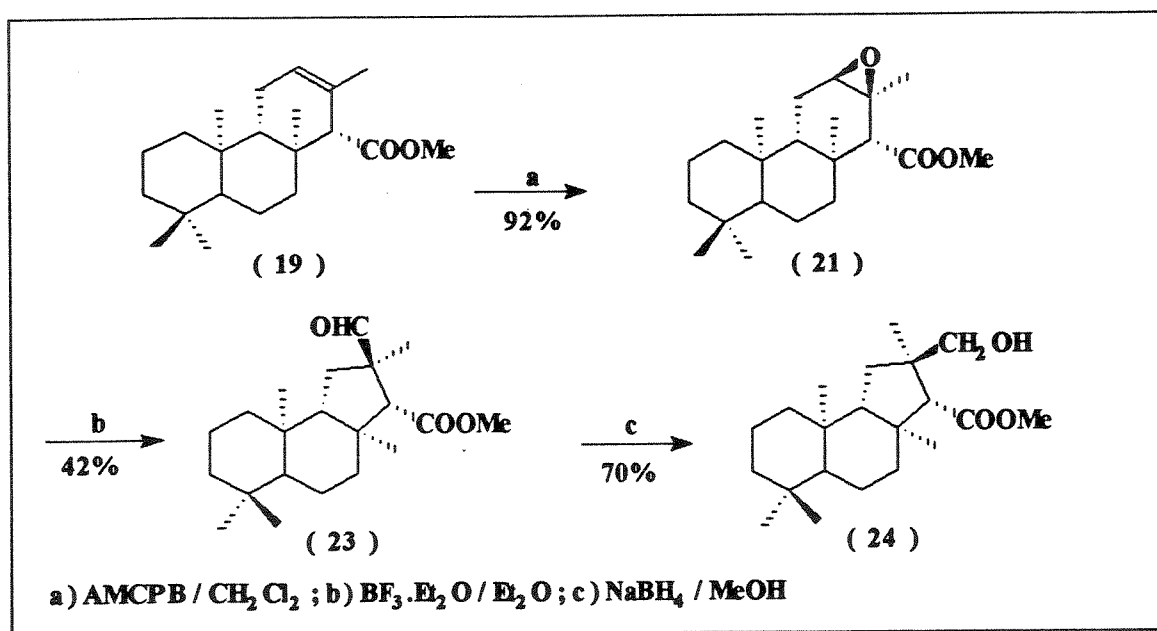


Fig. 3 - Formação de ponte de hidrogênio intramolecular em (24).

O desenvolvimento da rota A foi resumido no esquema IV.



Esquema IV - Desenvolvimento da Rota A.

Em virtude da dificuldade encontrada na desoxigenação do intermediário (24), resolveu-se por ora, abandonar esta rota e tentar obter o nosso alvo sintético, o composto (18), de acordo com a rota B.

Desenvolvimento da Rota B:

Dando continuidade a este trabalho com objetivo de encontrar uma rota sintética que nos permita obter o composto (18), uma pesquisa bibliográfica nos conduziu a um trabalho de Heissler e colaboradores [19], que teve como objetivo a síntese de (+)-Triciclohexaprenol (55), um possível precursor de geoterpenos tricíclicos encontrados em petróleo e sedimentos e que teve como material de partida, o isocopalato de metila (19).

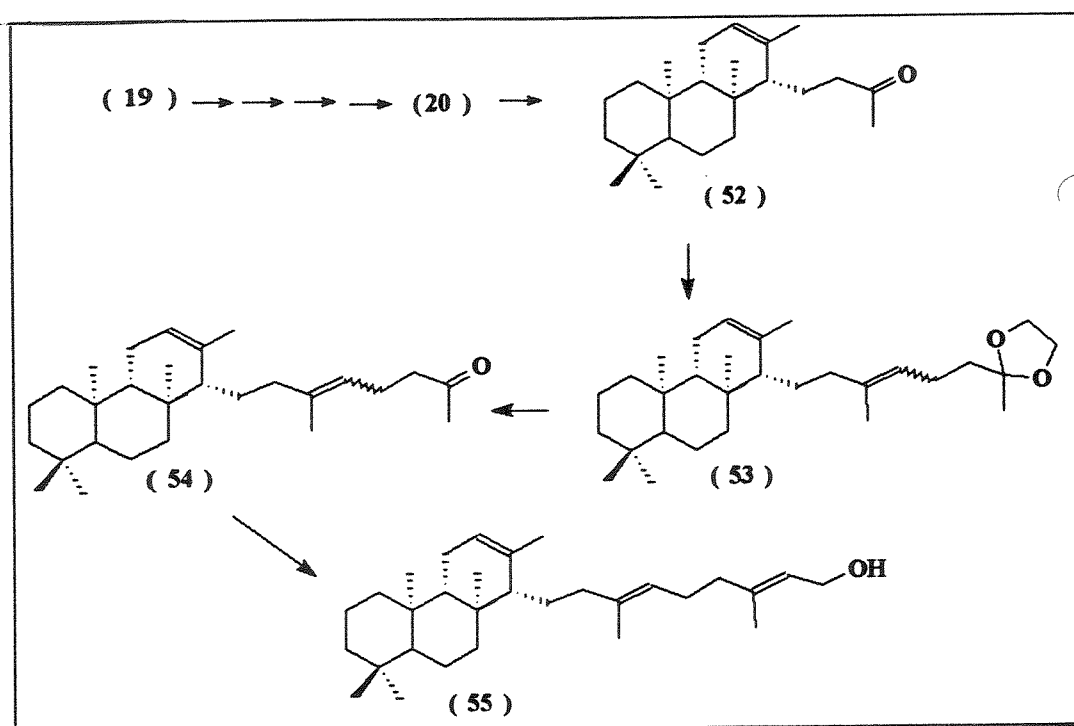
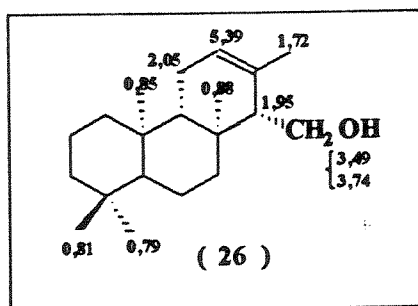


Fig. 4 - Síntese do (+)-triciclohexaprenol (55).

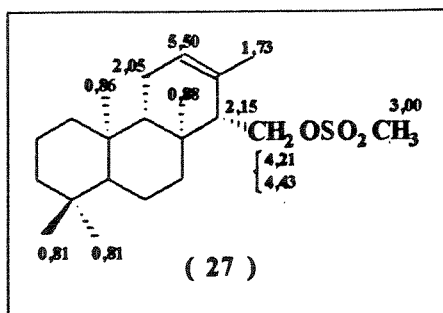
Tomando o trabalho de Heissler e colaboradores [19], como modelo, desenvolveu-se a rota B, usando a mesma metodologia para obter o aldeído (20) e, a partir dele, o composto (18). Neste sentido, isocopalato de metila (19) foi reduzido ao álcool isocopalanol (26), com 82% de rendimento, usando-se hidreto de lítio alumínio em éter etílico anidro. Após recristalização em metanol, o álcool (26) apresentou ponto de fusão 128-129°C e rotação ótica $[\alpha]_D^{28} = +8,36^\circ$ (c.2,0; CHCl_3). O isocopalanol (26) foi identificado através do seu espectro de RMN- ^1H /E-11/ e por comparação dos seus dados físicos e espectroscópicos com os da literatura [18,19].

No espectro de RMN- ^1H /E-11/, observou-se o desaparecimento do singlete em δ 3,60 ppm correspondente à metila do éster (19). Observou-se, também, em δ 1,95 ppm um multiplete de (1H) correspondente ao próton H-14, que sofreu desproteção e um duplo triplete de (1H) em δ 2,05 ppm, com uma constante de acoplamento (J) de 12,5 e 3,0 Hz, correspondente ao próton $\text{H}_{\beta-11}$.

Os prótons metilênicos H-15 constituem um sistema AB e aparecem como dois duplo duplete, um em δ 3,59 ppm com uma constante de acoplamento (J) de 11,0 e 5,5 Hz e o outro em δ 3,74 ppm com uma constante de acoplamento (J) de 11,0 e 3,5 Hz.



Posteriormente, o álcool (26) foi tratado com cloreto de metanolsulfonila em piridina, produzindo o éster metano sulfônico correspondente (27), com 87% de rendimento. O composto (27) foi identificado através do seu espectro de RMN-¹H /E-12/ e por comparação com a literatura [19,28]. No espectro /E-12/ observou-se o aparecimento do singlete em δ 3,00 ppm, correspondente à metila do grupo metano sulfonila. O próton H-14 apareceu como um multipeto em δ 2,15 ppm e os prótons metilênicos H-15 sofreram desproteção, aparecendo como dois duplo duplete. O primeiro aparece em δ 4,21 ppm com uma constante de acoplamento (J) de 10,0 e 6,4 Hz e o segundo em δ 4,43 ppm, com uma constante de acoplamento (J) de 10,0 e 3,0 Hz. Em δ 2,05 ppm, observou-se um multipeto de (1H) correspondente ao próton H _{β} -11.



O composto (27) teve também sua estrutura confirmada através do espectro de RMN-¹³C /E-13/, cuja atribuição se encontra na tabela II.

Com o objetivo de fazer a homologação de um átomo de carbono, o composto (27) foi submetido à reação de substituição nucleofílica por catálise de transferência de fase usando cianeto de sódio, a fim de preparar a nitrila (28).

Embora Heissler e colaboradores [19] tenham empregado ADOGEN 464 como catalisador, foram feitas várias tentativas com outros, em virtude de não dispormos do referido catalisador. Estes experimentos foram resumidos na tabela I.

Tabela I - Preparação da nitrila (28), usando catálise por transferência de fase.

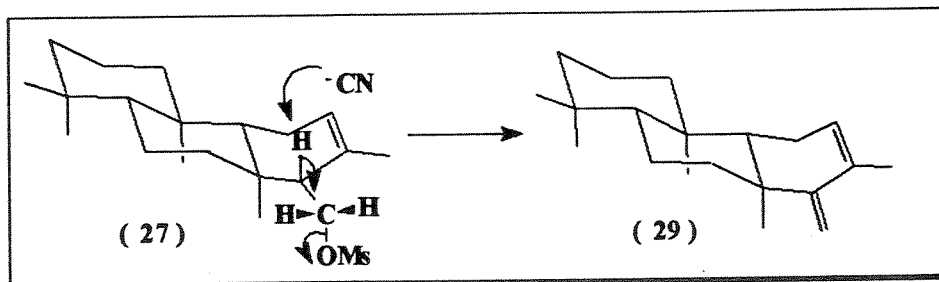
N° DE EXPERIMENTOS	CATALISADOR	(mg)	(27)	NaCN	% PRODUTO		
					(mg)	(27)*	(28)
1	TEBA	(1,0)	22	20	100	-	-
2	ÉTER DB18C6	(1,0)	23	20	100	-	-
3	Armosoft	(2,0)	42	30	21	52	27
4	Adogen 442	(6,5)	58	58	51	36	13
5	Brometo-hexadecil trimetil amônio	(5,1)	45	45	40	-	60

(*) quantidade recuperada do substrato

OBS.: Todas as reações foram deixadas por uma noite a 100°C, usando-se como solvente uma mistura de tolueno/H₂O 1:1 com exceção do experimento 2, cujo solvente foi tolueno.

Nos dois primeiros experimentos os resultados foram desanimadores, pois o metano sulfonato permaneceu inerte, sendo recuperado totalmente. Nos experimentos 3 e 4, parte do material de partida foi recuperado e, além da nitrila (28), foi também isolado o produto de eliminação, o isocopaladieno (29). Estes resultados estão de acordo com os resultados observados por Heissler e colaboradores [19].

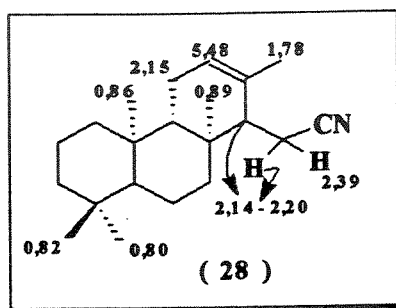
No experimento 5, em que o brometo de hexadeciltrimetilamônio foi usado como catalisador, 40% do material de partida foi recuperado e 60% foi transformado em isocopaladieno (29). De acordo com a literatura [19], a formação do produto de eliminação pode ser explicada considerando-se o arranjo antiperiplanar do próton H-14 e do grupo mesiloxi, além do fato do nucleófilo (CN^-) se comportar como uma base.



A partir dos resultados dos experimentos listados na tabela I, ficou evidente o melhor desempenho do ARMOSOFT (cloreto de dimetildioctadecilamônio) como catalisador, para a reação de preparação da nitrila (28). A nitrila (28) foi separada do isocopaladieno (29), por cromatografia em coluna e foi identificada através do seu espectro de infra-

vermelho, que registrou uma banda de absorção em 2243 cm^{-1} , correspondente a vibração de estiramento da ligação ($\text{C}\equiv\text{N}$), do grupo nitrila.

Comparando-se os espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ da nitrila (28) /E-14/, com o espectro do metanosulfonato (27) /E-12/, constatou-se o desaparecimento do singlete em δ 3,00 ppm, correspondente à metila do grupo metanosulfonil. O espectro /E-14/ registrou em δ 2,14-2,20 ppm um multipletto de (2H) correspondente ao próton H-14 e a um dos prótons H-15. Além deste sinal, observou-se um multipletto de (1H) em δ 2,15 ppm, atribuído ao próton $\text{H}_{\beta-11}$ e em δ 2,39 ppm um multipletto de (1H) atribuído ao próton H-15 remanescente. Os demais sinais também estão em concordância com a literatura [19].

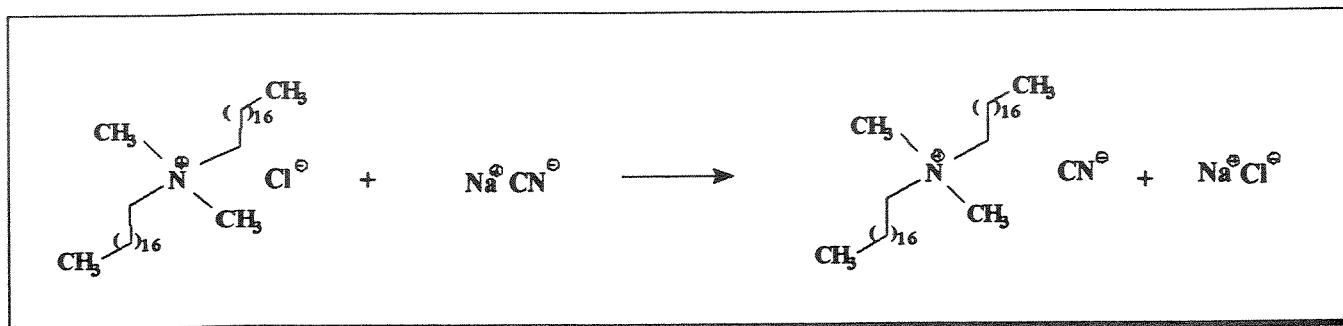


A estrutura de (28) foi confirmada também pelo seu espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ /E-15/, cuja atribuição se encontra na tabela II.

O isocopaladieno (29) isolado desta reação, foi identificado a partir do seu espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$, por comparação de seus dados de deslocamento químico δ , com os da literatura [19]. Os valores de δ para os prótons do composto (29) se encontram registrados na figura abaixo.

Este mecanismo envolve três equilíbrios, que em conjunto são muito mais rápidos que a reação de substituição propriamente dita, representada no mecanismo por 4. O ataque do nucleófilo (CN^-) sobre o substrato (27), constitui a etapa determinante da reação.

Considerando que o catalisador escolhido para a preparação de (28) foi o ARMOSOFT e uma vez que no mecanismo temos o cianeto de dimetildioctadecilamônio, não se pode esquecer que este segundo sal formou-se a partir da reação de dupla troca entre o ARMOSOFT e o cianeto de sódio.



No equilíbrio 3 do mecanismo, que é a etapa onde ocorre a troca dos ânions, existe na fase aquosa além de NaCN , NaCl . Desta forma o metano sulfonato de dimetildioctadecilamônio ao passar da fase orgânica para a fase aquosa, equilíbrio 2, pode trocar o ânion metano sulfonato diretamente por um ânion cianeto, ou trocar o ânion metano sulfonato por um ânion cloreto, reconstituindo o ARMOSOFT e este em seguida poderia trocar o ânion cloreto por ânion cianeto, dando continuidade a reação.

Além dos experimentos da tabela I, fizemos duas tentativas de preparação da nitrila (28), mudando-se o sistema de solvente. Na primeira substituímos a mistura de tolueno/água 1:1 por $\text{HMPA}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1, na segunda

usamos DMSO como solvente. Nestas duas reações o único produto isolado foi o isocopaladieno (29), além do material de partida que foi recuperado.

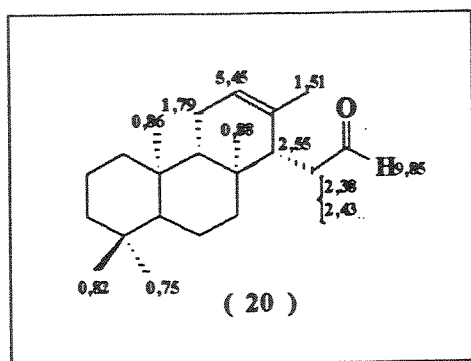
Uma vez obtida a nitrila (28), esta foi reduzida com DIBAL (hidreto de diisobutilalumínio), em tolueno, produzindo o aldeído (20) com 72% de rendimento. Após purificação por cromatografia em coluna, o composto (20) foi identificado e caracterizado através do seu espectro de infravermelho /E-16/ que apresentou duas bandas de absorção, uma em 2847cm^{-1} e outra em 2711cm^{-1} , ambas correspondentes a vibração de estiramento da ligação (C-H) do grupo (-CHO), além de uma banda de absorção em 1728cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento do grupo carbonila do aldeído.

Análise do espectro de RMN- ^1H /E-17/ do aldeído (20), revelou os seguintes sinais: em δ 9,85ppm observamos um tripleto com uma constante de acoplamento (J) de 2,0Hz, correspondente ao próton do aldeído. Em δ 1,51ppm foi registrado um singlete de três prótons, relativo ao grupo metila sobre o carbono C-13, o qual sofreu proteção em relação a (28). Este efeito de proteção também foi sentido pela metila alfa em C-4, que apareceu como um singlete em δ 0,75 ppm. Os prótons H-14 e H-15 que constituem o sistema ABX, sofreram desproteção. O próton metínico H-14 aparece como um multiplete em δ 2,55 ppm e os prótons metilênicos H-15 como um multiplete em δ 2,38-2,43ppm.

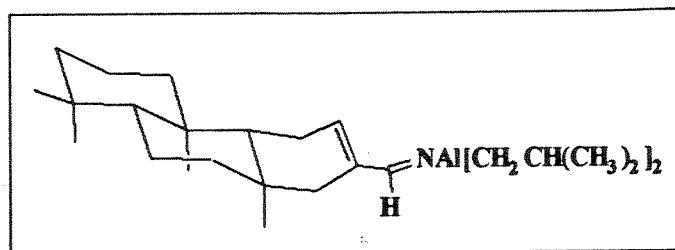
O deslocamento químico de $\text{H}_{\beta-11}$ é muito afetado pela presença de substituinte no carbono C-15. No espectro /E-17/, este próton aparece em δ

1,79 ppm como um duplo tripleto com constante de acoplamento (J) de 12,5 e 3,0 Hz. Esta atribuição está em concordância com a referência [19].

A estrutura do aldeído (20) foi também confirmada através do espectro de RMN-¹³C /E-18/, cuja atribuição se encontra na tabela II.

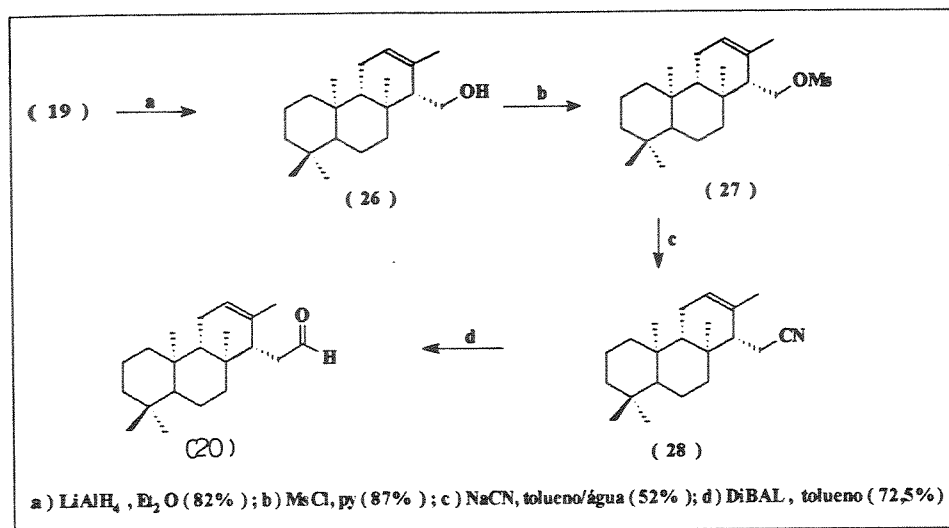


Redução parcial da nitrila (28) com hidreto de diisobutilalumínio, envolve a formação de um sal imino intermediário, que após hidrólise produz o aldeído (20) [30].



A sequência de reação para homologação de um carbono e preparação do aldeído (20) está representada no Esquema V.

Esquema V



Construção da cadeia lateral de (18)

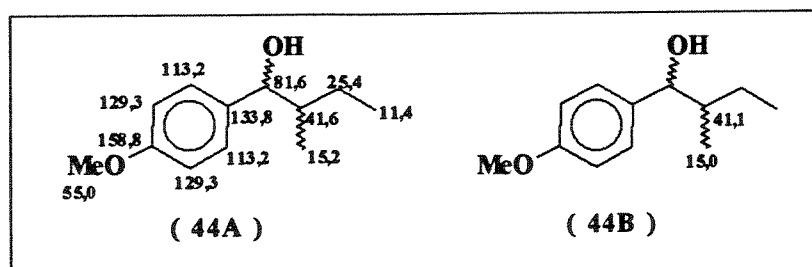
Com a preparação do aldeído (20), segundo sinton diterpênico, passamos para etapa de construção da cadeia lateral do ent-hirtiosano (18), que será obtida por alquilação do aldeído (20) com o reagente de Grignard preparado a partir do (\pm)2-bromobutano (41).

Antes de iniciar-se a alquilação do aldeído (20), foi feito um teste com modelo a fim de otimizar as condições da reação de alquilação. Com este objetivo, anisaldeído (43) foi adicionado a uma solução etérea do reagente de Grignard preparado a partir de (41), produzindo o álcool (44) com 76% de rendimento.

A análise do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ /E-19/ do álcool (44), indicou a presença de uma mistura diastereoisomérica. Um dos diastereoisômeros (44A), apresentou um singlete em δ 3,74 ppm correspondente ao próton sobre o carbono carbinólico, um duplete em δ 0,93 ppm (3H) com uma constante de

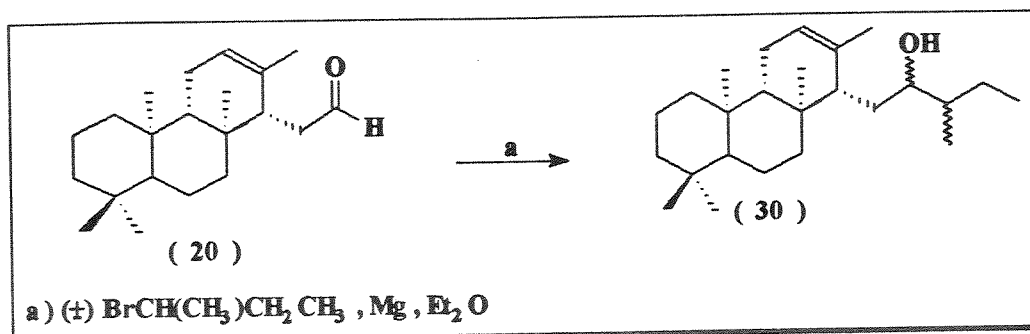
acoplamento de 6,6 Hz, correspondente ao grupo metila (-CH-CH₃) e um tripleto em δ 1,13 ppm (3H), com uma constante de acoplamento (J) de 7,0 Hz, correspondente ao grupo metila terminal. O diastereoisômero (44B), apresentou um singlete em δ 3,79 ppm correspondente ao próton sobre o carbono carbinólico, um duplete em δ 0,94 ppm (3H), com uma constante de acoplamento (J) de 6,7 Hz relativo ao grupo metila (-CHCH₃) e um tripleto em δ 1,14 ppm com uma constante de acoplamento (J) de 7,0 Hz, relativo ao grupo metila terminal. Os demais prótons apresentaram os mesmos valores de deslocamento químico (δ), para os dois diastereoisômeros. O espectro /E-19/, registrou um multipletto complexo em δ 3,66 ppm, correspondente ao próton metínico e um conjunto de sinais na região dos prótons aromáticos.

O espectro de RMN-¹³C /E-20/ confirmou a estrutura do composto (44) e a existência de uma mistura diastereoisomérica.



Os diastereoisômeros 44A e B estão numa proporção de aproximadamente 1:1. O deslocamento químico dos carbonos são semelhantes, com excessão da metila alfa ao grupo -OH, que aparece em 15,2 ppm em 44A e em 15,0 ppm em 44B, além do carbono metílico que aparece em 41,6 ppm em 44A e em 41,1 ppm em 44B.

Uma vez otimizadas as condições da reação de alquilação, procedeu-se a alquilação do aldeído (20) com o reagente de Grignard, preparado a partir de (41), obtendo-se uma mistura do álcool diastereoisomérico (30).



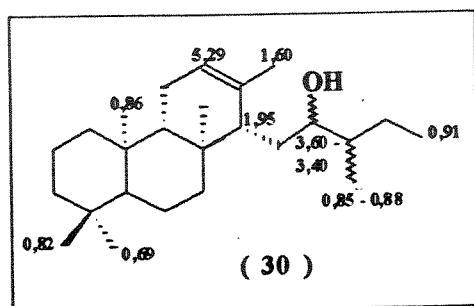
Como esperado a reação produziu uma mistura de quatro diastereoisômeros, que foram separados por cromatografia em coluna e caracterizados por ressonância magnética nuclear de ¹H. Como os espectros são muito semelhantes, apresentando praticamente os mesmos deslocamentos químicos, não foi possível tirar informações que nos permitisse identificar os diferentes álcoois. Por este motivo, resolveu-se caracterizar apenas o produto majoritário.

O produto majoritário (26%), foi caracterizado através dos espectros de infra-vermelho, RMN-¹H e massa.

No espectro de infra-vermelho /E-21/, observou-se a presença de duas bandas de absorção, uma em 3611 e outra em 3488 cm⁻¹, correspondentes à vibração de estiramento da ligação (O-H) livre e dimérico. Em 1124 cm⁻¹,

observou-se uma banda de absorção correspondente à vibração de estiramento da ligação (C-O), característica de um álcool secundário.

No espectro de RMN-¹H /E-22/, observou-se a presença de um multiplete de um próton em δ 3,40-3,60 ppm relativo ao próton ligado ao carbono carbinólico. O espectro registra também o aparecimento de um tripleto em δ 0,91 ppm (3H), com uma constante de acoplamento (J) de 7,3 Hz, correspondente ao grupo metila terminal e em δ 0,85-0,88 ppm, um multiplete (3H), relativo ao grupo metila C-25. O próton H-14 sofreu proteção, aparecendo como um singlete largo em δ 1,95 ppm. A atribuição dos demais prótons se encontra na figura abaixo.



Com o objetivo de confirmar a estrutura do álcool (30), uma pequena amostra deste material, que por cromatografia em camada delgada parecia ser um único composto, foi injetada no CG/EM. Obteve-se um cromatograma de corrente iônica total, que registrou a presença de dois compostos na proporção de 1:1, um com tempo de retenção 14,01 min. (30A) e outro com tempo de retenção 14,16 min. (30B). Estes dois compostos apresentaram no espectro de massa o mesmo padrão de fragmentação, diferindo apenas na intensidade relativa dos fragmentos.

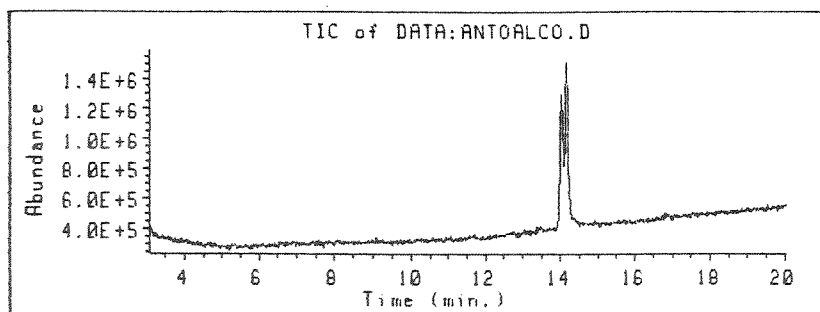
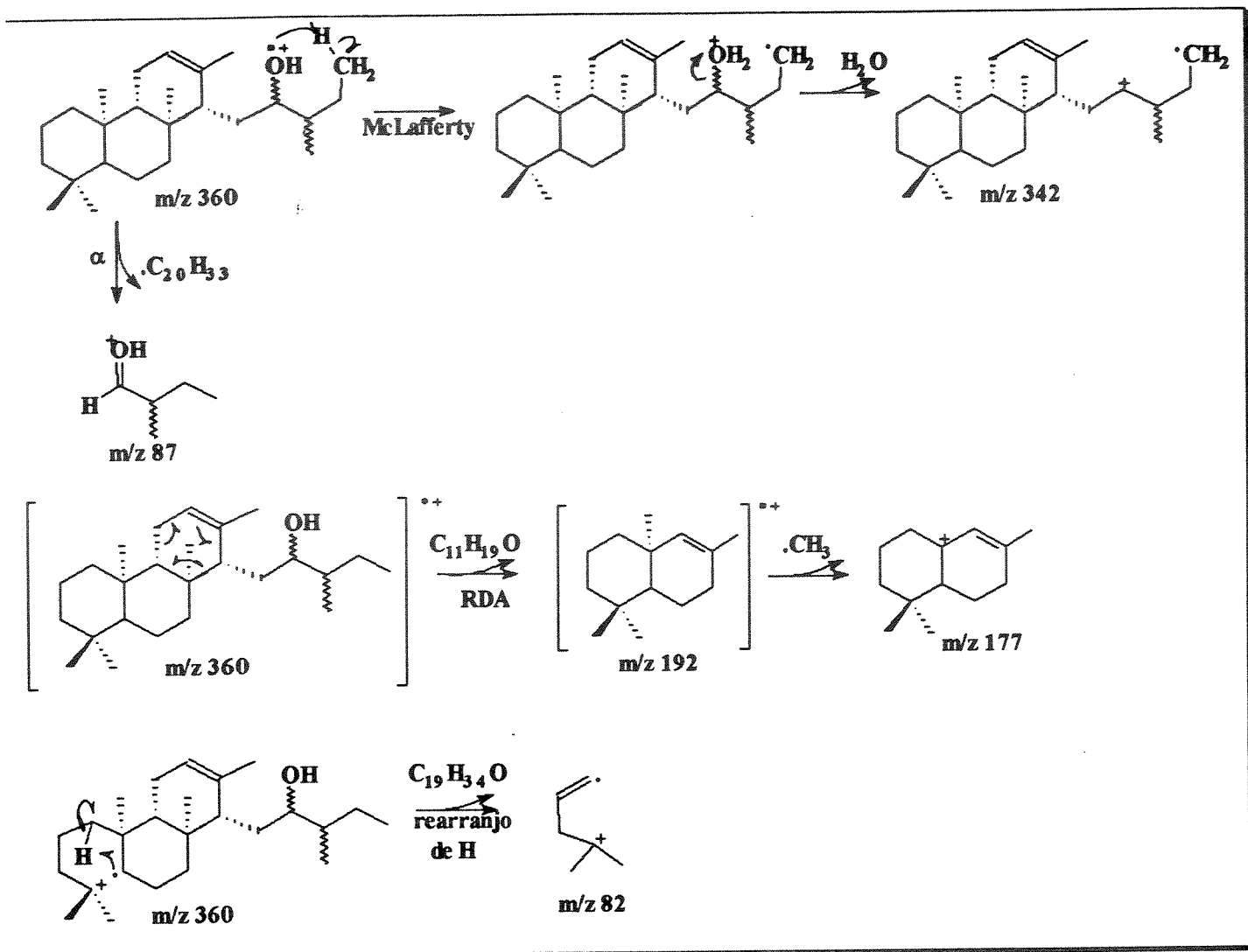


Fig. 6 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do álcool (30).

O espectro de massa /E-23/ registrou um íon com razão m/z 342, correspondente à perda de água a partir do íon molecular ($M^+ - H_2O$). Foi também observado um íon fragmento com razão m/z 192 resultante de um processo de fragmentação do tipo retro Diels-Alder característico dos terpenos tricíclicos contendo dupla ligação na posição Δ^{12} [31] e um íon fragmento com razão m/z 177. O pico base m/z 82, corresponde ao íon fragmento com elétron ímpar $C_6H_{10}^{\cdot+}$. Estes resultados confirmam a obtenção do álcool (30) e indicam que temos uma mistura diastereoisomérica.

A seguir, indica-se no Esquema VI os possíveis caminhos de fragmentação para o álcool (30).

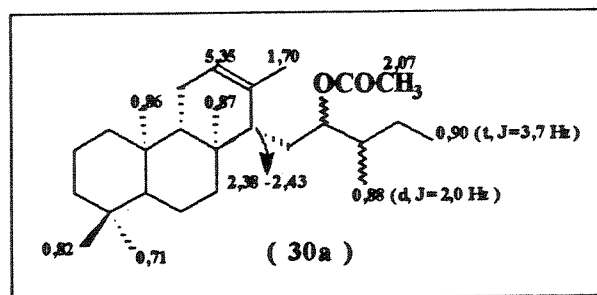


Esquema VI - Sugestão de fragmentação do álcool (30) para os íons m/z 82, 87, 177, 192, 342, a partir do álcool (30).

Ainda com o objetivo de confirmar a estrutura do álcool (30), este composto foi tratado com anidrido acético em piridina, produzindo o derivado acetilado (30a) com rendimento quantitativo.

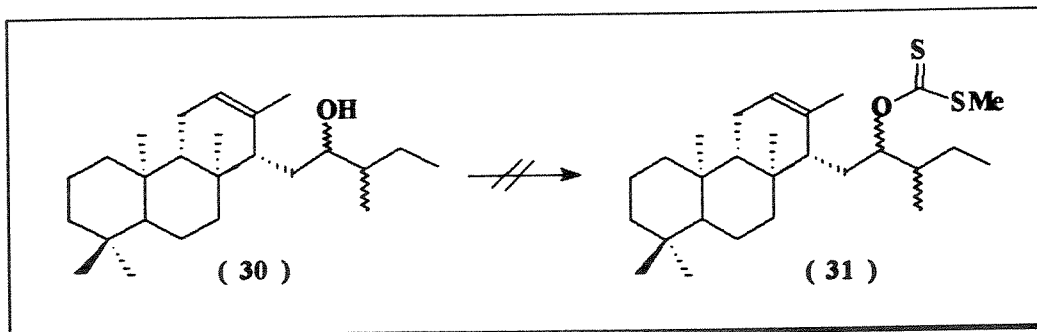
O acetato (30a) foi identificado através do seu espectro de RMN-¹H (p.196), que registrou o aparecimento de um singlete em δ 2,07 ppm, correspondente à metila do grupo acetil (-OCOCH₃). A introdução do grupo acetil, provocou um efeito de desproteção, afetando principalmente o deslocamento químico dos prótons sobre o anel C de (30a). O próton vinílico H-12, apareceu como um singlete largo em δ 5,35 ppm. O grupo metila em C-13 apareceu como um singlete (3H) em δ 1,70 ppm e o próton H-14 aparece como um multiplete (1H) em δ 2,38-2,43 ppm.

A informação obtida a partir do espectro de RMN-¹H de (30a), é a comprovação de que este composto se encontra na forma diastereoisomérica. O espectro de RMN-¹H registrou dois sinais, um em δ 5,35 ppm e o outro em δ 5,44 ppm, ambos correspondentes aos prótons H-12 dos diastereoisômeros. O sinal do próton H-16 (δ 5,10 ppm) tem a forma de um duplete de duplete de duplete (ddd, 8 linhas), com integração para um próton. A atribuição dos demais prótons se encontram na figura abaixo.



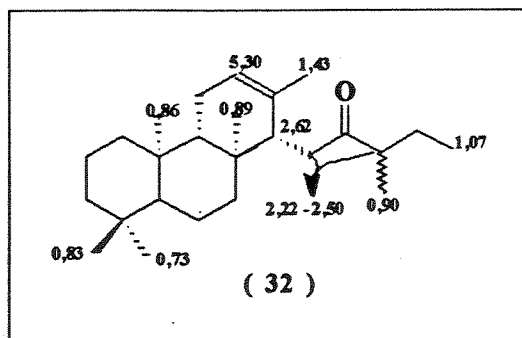
Com a obtenção do álcool (30), ficou concluída a primeira etapa da rota B que era a construção do esqueleto sesterterpênico C_{25} . Considerando como nosso primeiro alvo sintético o hidrocarboneto ent-hirtiosano (18), resolveu-se fazer a desoxigenação do álcool (30) antes de fazer-se a contração do anel C. Embora seja conhecido da literatura vários métodos para desoxigenação de álcoois, resolveu-se utilizar o método descrito por Barton [32], que consiste em transformar o álcool no xantato correspondente e reduzi-lo com hidreto de tributil estanho. Neste sentido o álcool (30) foi submetido a reação de preparação do xantato correspondente (31) de acordo com a literatura [32,33].

Infelizmente, o álcool (30) se mostrou pouco reativo, mesmo após setenta e duas horas de reação.



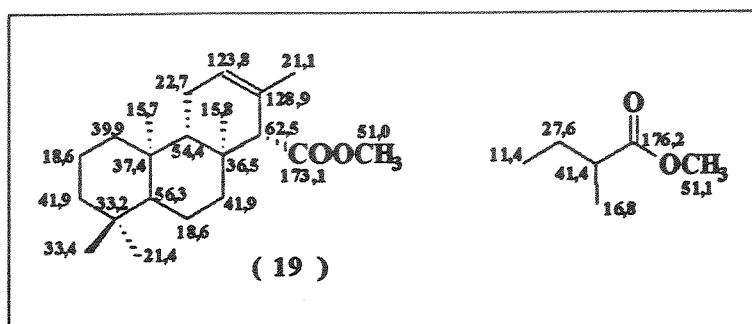
Desta forma resolveu-se oxidar o álcool (30) e em seguida fazer a contração do anel C. O ceto-aldeído assim obtido poderia ser simultaneamente desoxigenado, para dar o correspondente hidrocarboneto. Assim o álcool (30) foi oxidado usando-se clorocromato de piridínio (PCC), impregnado em celite [34], que produziu a cetona (32) com 61% de rendimento.

A cetona (32) foi identificada através do seu espectro de infravermelho /E-24/, que apresentou uma banda de absorção correspondente à vibração de estiramento da ligação (C=O) em 1715 cm^{-1} . O espectro de RMN- ^1H de (32) /E-25/, mostrou em δ 0,73 ppm, um singlete (3H) relativo aos prótons do grupo metil C-20. Observou-se em δ 0,83, 0,86 e 0,89 ppm, três singletos (9H) relativos aos prótons dos grupos metila em C-21, C-22 e C-23 respectivamente. Em δ 0,90 ppm observou-se um duplete (3H), com constante de acoplamento (J) de 7,3 Hz, correspondente aos prótons do grupo metila C-25. Em δ 1,07 ppm o espectro registrou um duplo duplete (3H) com constante de acoplamento (J) de 8,2 e 6,8 Hz, correspondente ao grupo metila C-19. O espectro registrou em δ 1,43 ppm um singlete (3H), correspondente aos prótons da metila C-24. Os prótons H-15 e H-17 apareceram como um multiplete (3H) em δ 2,22-2,50 ppm. Em δ 2,62 ppm o espectro registrou um multiplete (1H) correspondente ao próton H-14 e em δ 5,30 ppm um singlete largo, correspondente ao próton vinílico H-12.



A cetona (32) teve sua estrutura confirmada através do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-26/, cuja atribuição se encontra na Tabela III e foi

feita tomando-se como modelo o isocopalato de metila (19) [18] e o éster do ácido 2-metil-butanóico [35].



A análise da cetona (32) por CG/EM, indicou no cromatograma um único pico com tempo de retenção 12.85 min.

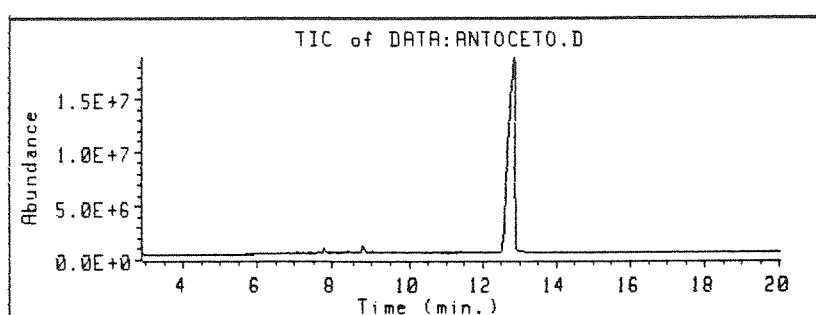
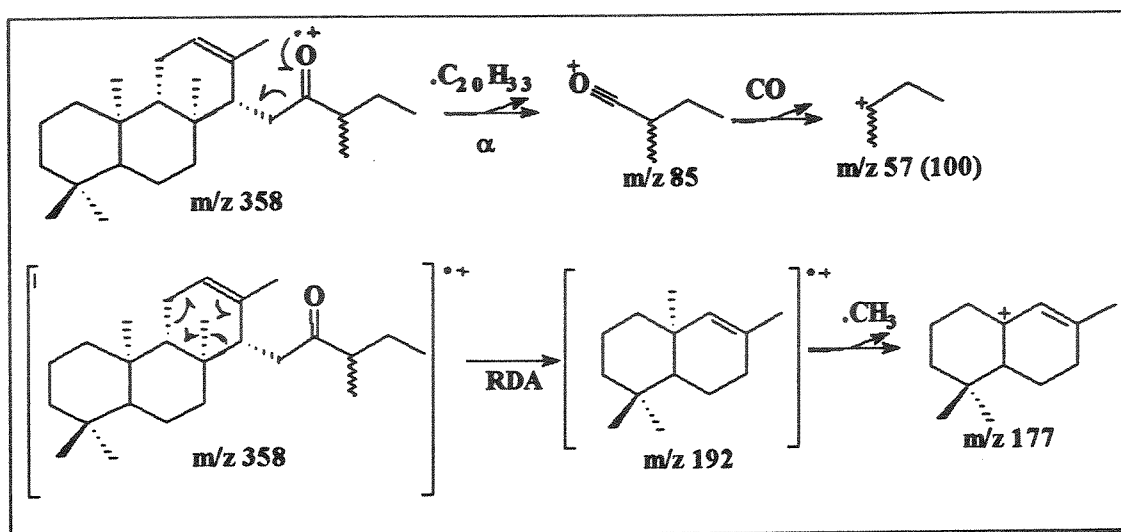


Fig. 7 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) da cetona (32).

O espectro de massa deste composto /E-27/ confirmou a estrutura de (32), uma vez que observa-se no espectro um íon com razão m/z 358, correspondente ao íon molecular $[M^+]$. Além deste, o espectro registrou a presença dos íons fragmento com razão m/z 192 e 177, característicos dos

terpenos tricíclicos contendo ligação dupla no anel C, na posição Δ^{12} [31]. Neste espectro o pico base é representado pelo ion fragmento com razão m/z 57, correspondente ao cátion $C_4H_9^+$. A seguir, indica-se no Esquema VII um provável modo de fragmentação para a cetona (32).

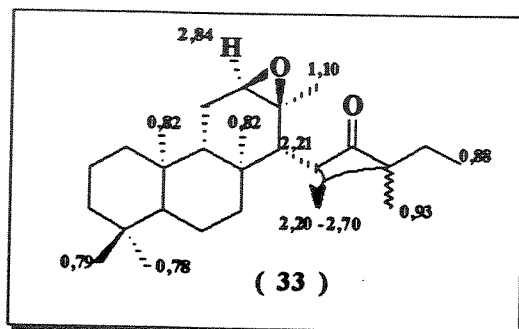


Esquema VII - Sugestão de fragmentação da cetona (52) para os íons m/a 57, 85, 177, 192 .

Uma vez preparado a cetona (32), este composto foi submetido à reação de epoxidação com ácido meta-cloroperbenzóico, visando a preparação do β -epóxido (33), nas mesmas condições de reação para preparação do β -epóxido (21), na rota A. O epóxido (33) assim obtido com rendimento de 90%, foi identificado através do seu espectro de RMN- 1H /E-28/ que registrou o desaparecimento do sinal do próton vinílico de (32) e o aparecimento de um

duplete de 1H em δ 2,84 ppm, com constante de acoplamento (J) de 5,8 Hz, correspondente ao próton H-12. Além deste sinal, o espectro registrou um duplete de 1H em δ 2,21 ppm com constante de acoplamento (J) de 5,9 Hz, correspondente ao próton H-14 e na região de δ 2,30-2,70 ppm o espectro apresentou um multiplete (3H), correspondente provavelmente aos prótons H-15 e H-17.

Os prótons do grupo metila C-24, sofreram proteção em virtude da introdução do anel epóxido, aparecendo como um singlete (3H) em δ 1,10 ppm. A atribuição dos demais prótons se encontra na figura abaixo.



O intermediário (33) teve sua estrutura confirmada, através do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-29/, cuja atribuição se encontra na tabela III. O espectro de RMN- ^{13}C indica que temos uma mistura de dois diastereoisômeros. Esta informação foi confirmada pelo espectro de massa /E-30/ obtido no CG/EM, que registrou a presença de dois compostos, um com tempo de retenção 35,189 min. (33A) e o outro com tempo de retenção 35,279 min. (33B). Estes dois diastereoisômeros apresentam basicamente o mesmo

padrão de fragmentação, diferindo apenas na abundância relativa dos fragmentos.

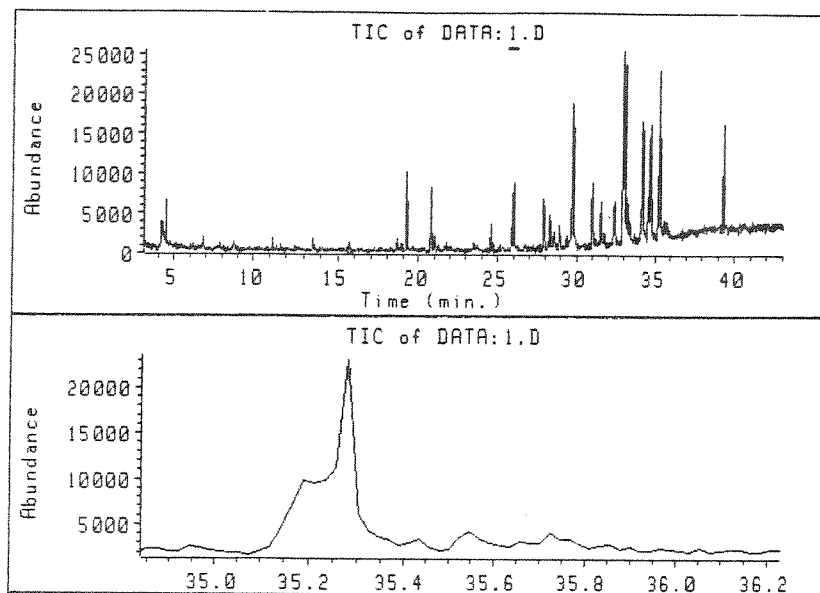
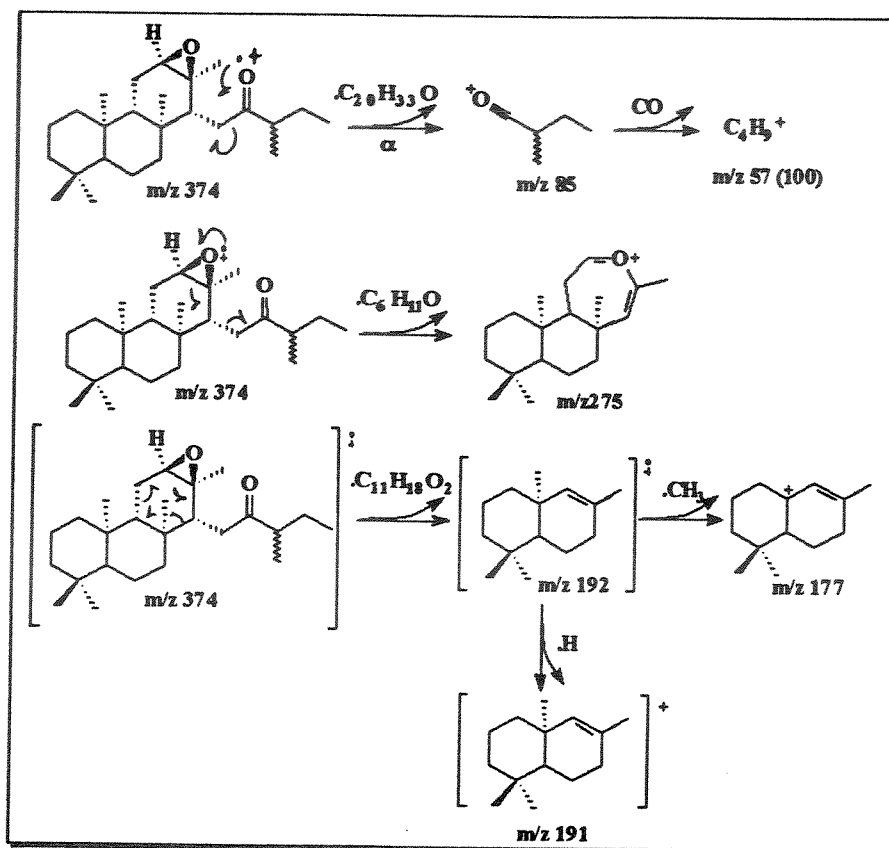


Fig. 8 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) do ceto-epóxido (33).

Observa-se, no espectro /E-30/, o pico com razão m/z 374, correspondente ao íon molecular. Neste espectro, o pico base corresponde ao íon fragmento com razão massa/carga 57 relativo ao cátion $C_4H_9^+$. O espectro também registrou a presença do fragmento com razão massa/carga 177 e 192, característicos desta série de compostos. A seguir, representa-se, no Esquema VIII, o provável modo de fragmentação do composto (33).



Esquema VIII - Sugestão de fragmentação do ceto-epóxido (33) para os íons 57, 85, 177, 191, 192, 275 .

Contração do Anel C de (33)

A partir do ceto-epóxido (33) passamos para a etapa de contração do anel C. Neste sentido o intermediário (33) foi tratado com eterato de trifluoreto de boro produzindo o ceto-aldeído (34) com 40% de rendimento. A

reação de abertura do epóxido segue o mecanismo apresentado na rota A, quando da preparação de (23). O composto (34) foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho /E-31/, que registrou uma banda de absorção em 2854 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação (C-H) do grupo aldeído e uma banda de absorção em 1725 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento da ligação (C=O) do grupo aldeído, além de uma banda de absorção em 1710 cm^{-1} , relativa a vibração de estiramento do grupo carbonila cetônico.

Análise do espectro de RMN- ^1H /E-32/, permitiu identificar um singlete em campo baixo δ 9,55 ppm, correspondente ao próton do aldeído. Os sinais dos demais prótons não puderam ser atribuídos com segurança.

A estrutura do composto (34) foi confirmada através de análise no CG/EM, cujo cromatograma registrou a presença de dois compostos, um com tempo de retenção 35,18 min. (34A) e o outro com tempo de retenção 35,27 min. (34B).

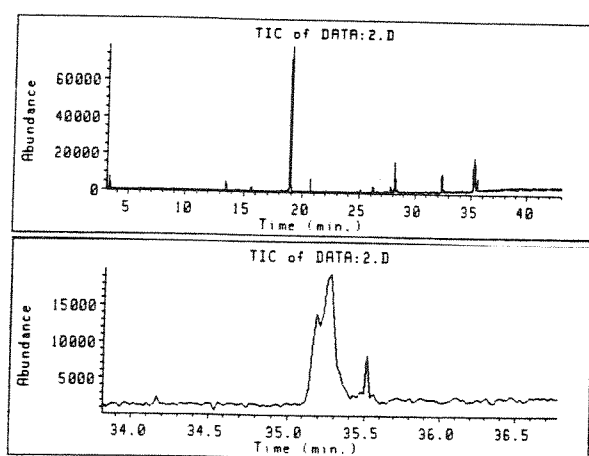
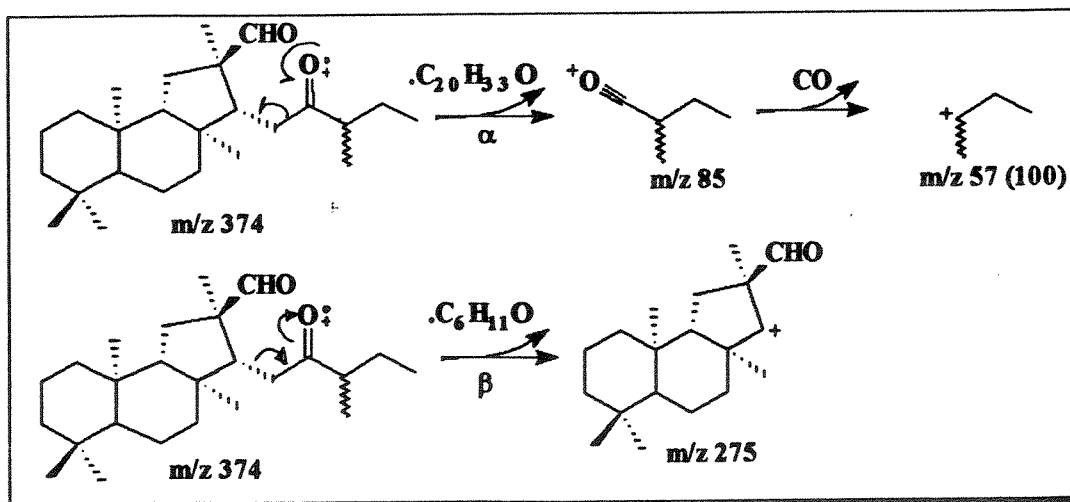


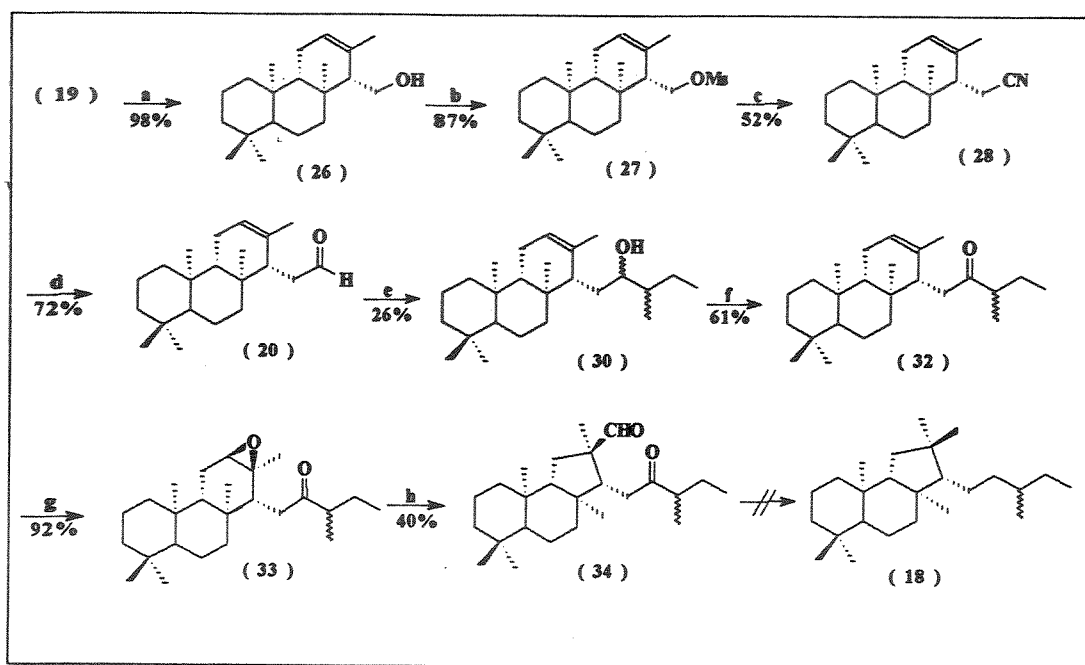
Fig. 9 - Cromatograma de corrente iônica (TIC) (CG/EM), do ceto-aldeído (34).

O espectro de massa /E-33/ dos compostos (34A) e (34B), registrou a presença do íon molecular com razão massa/carga 374. O padrão de fragmentação é basicamente o mesmo para os dois compostos. Vale salientar que o espectro de massa registrou a ausência dos íons fragmentos com razão massa/carga 177, 191 e 192, característicos da série dos terpenos tricicloqueilantano, observados anteriormente. Este fato reforça que houve a contração do anel C. O Esquema IX registra o padrão de fragmentação do composto (34).



Esquema IX - Sugestão de fragmentação do ceto-aldeído (34) para os íons 57, 85, 275.

A seguir apresentamos no Esquema X o desenvolvimento da Rota B.



a) $\text{LiAlH}_4 / \text{Et}_2\text{O}$; b) MsCl , pi ; c) NaCN , Tolueno/ H_2O ; d) DIBAL , Tolueno e) $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_2\text{CH}_3$, Mg , Et_2O f) PCC , CCl_4 ; g) AMCPB , CH_2Cl_2 h) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O .

Uma vez obtido o intermediário (34) estamos a um passo do nosso alvo sintético, o ent-hirtiosano (18), faltando fazer apenas a desoxigenação de (34).

Considerando que esta rota leva à formação de uma mistura de diastereoisômeros, inseparáveis (em C-17), elaboramos uma nova rota sintética. De qualquer forma, o desenvolvimento da rota B foi muito útil

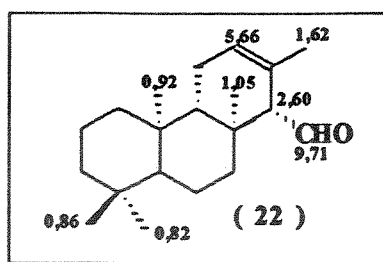
útil para uma futura síntese do ent-hirtiosal (17). Para isto, o aldeído (20) seria acoplado com 3-lítio-furano (12).

Desenvolvimento da Rota C

Oxidação branda do isocopaleno (26), utilizando-se como agente oxidante cloro cromato de piridínio (PCC) impregnado em celite, forneceu o aldeído isocopalenal (22) com 73% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna.

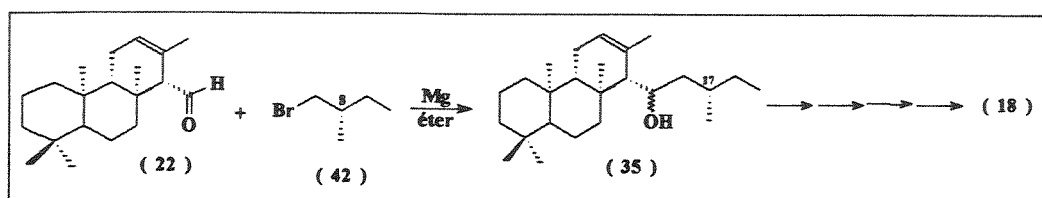
O aldeído (22) foi caracterizado através do seu espectro de infra-vermelho /E-34/ que registrou duas bandas de absorção uma em 2850 e outra em 2716 cm^{-1} , correspondentes à vibração de estiramento da ligação (C-H) do aldeído. O espectro registrou também uma banda de absorção em 1721 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação (C=O), da carbonila do aldeído.

Análise do espectro de RMN- ^1H /E-35/, do composto (22), indicou a presença de um duplete (1H) em δ 9,71 ppm, com constante de acoplamento (J) de 5,1 Hz, correspondente ao próton do aldeído. Em virtude da formação do aldeído (22), o próton H-14 que no espectro de RMN- ^1H /E-11/ de (26) aparecia em δ 2,05 ppm, sofreu desproteção devido a anisotropia do grupo carbonila, aparecendo agora como um singlete largo em δ 2,60 ppm. Além destes sinais, o espectro registrou a presença de um multiplete (1H) em δ 5,66 ppm, correspondente ao próton vinílico H-12.



A estrutura de (22) foi confirmada também através do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-36/, cuja atribuição se encontra na tabela II.

Segundo a Rota C, a próxima etapa seria a construção da cadeia lateral do intermediário (35), precursor de (18).



Para obter o composto (18) como um único estereoisômero, a cadeia lateral será construída através do acoplamento do aldeído (22) com o brometo (42). Este, por sua vez, será obtido a partir do álcool quiral correspondente.

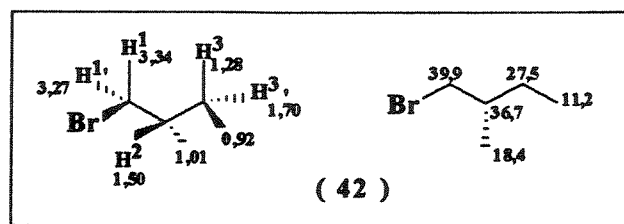
Assim, o álcool (S)-(-)-2-metil-1-butanol (95%) Aldrich, também chamado álcool amílico, foi devidamente caracterizado antes de ser usado na preparação do brometo (42).

Determinação da rotação específica, indicou que o álcool amílico possui $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -4,6^{\circ}$ (c. 16,0; CCl_4) em concordância com a literatura [36], $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5,8^{\circ}$, apesar do menor excesso enantiomérico (e.e).

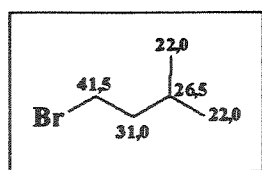
O álcool amílico foi tratado com tribrometo de fósforo (PBr_3) em hexano, mantendo-se o sistema a 0°C e sob atmosfera de nitrogênio, produzindo o (S)-(+)-1-bromo-2-metilbutano (42), com 97% de rendimento. Este composto foi caracterizado através do seu espectro de infra-vermelho, que indicou o desaparecimento da banda de absorção em 3482 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação O-H do álcool de partida. Observamos o aparecimento de uma banda de absorção em 650 cm^{-1} devido ao estiramento da ligação C-Br e uma em 1229 cm^{-1} referente à deformação angular do grupo CH_2 , localizado no grupamento CH_2Br .

Considerando que o grupo bromo metileno ($\text{CH}_2\text{-Br}$) de (42) está vizinho a um centro quiral, estes prótons são diastereotópicos e o espectro de RMN- ^1H /E-38/, de (42), registrou um duplo duplete em $\delta\ 3,34\text{ ppm}$ com constante de acoplamento (J) de 5,1 e 10,0 Hz relativo ao próton H_1 e outro duplo duplete em $\delta\ 3,27\text{ ppm}$ com constante de acoplamento (J) de 5,9 e 10,0 Hz relativo ao próton H_1' . Estes prótons como era de se esperar, sofreram proteção em relação aos prótons do grupo ($-\text{CH}_2\text{OH}$).

A estrutura de (42) foi confirmada também através do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-38/ cujos sinais apresentaram a seguinte atribuição:



De acordo com a literatura [36], o álcool (S)-(-)-2-metil-1-butanol (95%, Aldrich), possui 5% de 3-metil-1-butanol, de modo que o brometo (42) apresentou no seu espectro de RMN-¹³C /E-38/ sinais correspondentes ao 1-bromo-3-metil-butano, confirmando o que já era esperado, ou seja, que o álcool de partida estava mesmo contaminado, embora não tenha sido possível detectar esta impureza no espectro de RMN-¹³C do álcool amílico.



Uma vez obtido o haleto quiral (42) passamos à preparação do intermediário (35).

Construção da cadeia lateral de (35)

A preparação do álcool (35) foi realizada através da alquilação do aldeído (22) com o reagente de Grignard preparado a partir do (S)-(+)-1-bromo-2-metilbutano (42), nas mesmas condições em que foi preparado o álcool (30), na Rota B. A reação forneceu uma mistura diastereoisomérica em C-15, como esperado, de acordo a figura 10 abaixo.

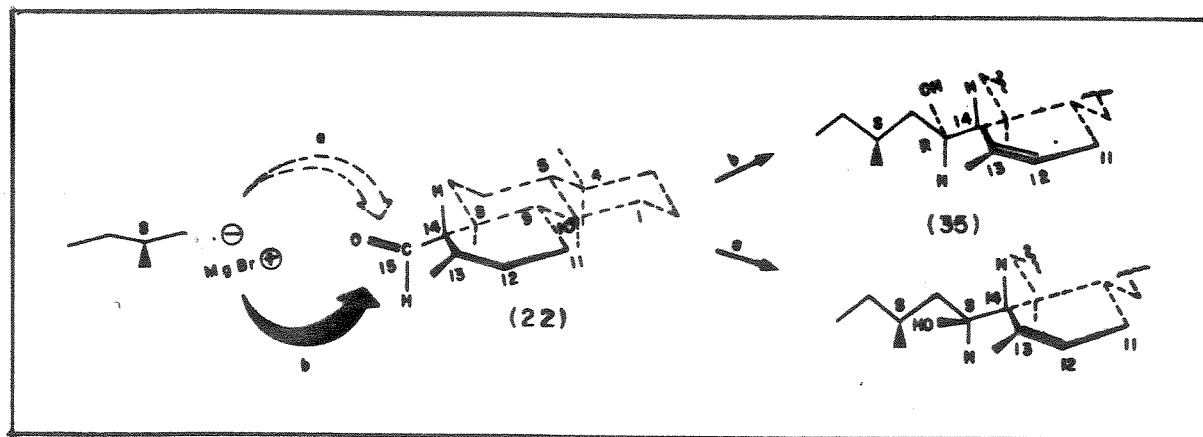
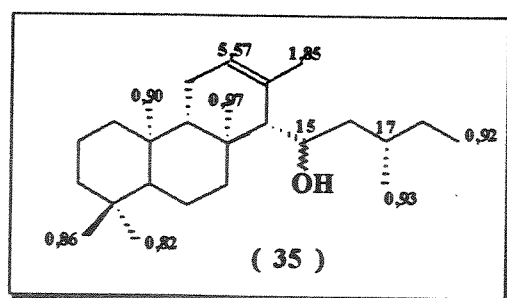


Fig. 10 - Preparação do álcool (35).

A mistura do álcool (35) foi isolado com 62% de rendimento. Considerando que o álcool será posteriormente desoxigenado, não se faz necessário separar os diastereoisômeros nem determinar a configuração do carbono C-15.

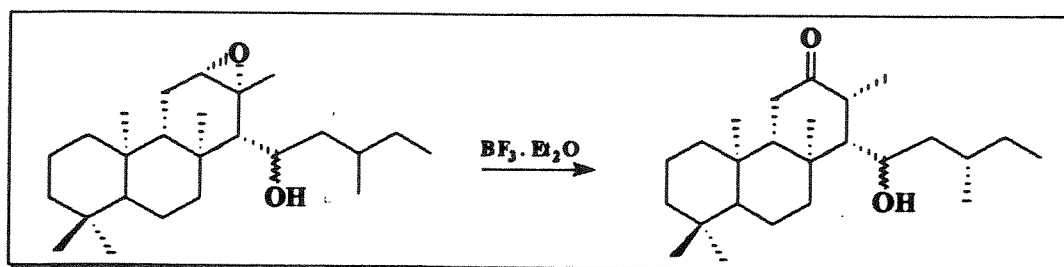
A mistura constituída pelo álcool (35) foi caracterizada através do seu espectro de infra-vermelho /E-39/, que registrou uma banda de absorção em 3615 cm^{-1} e outra em 3488 cm^{-1} , ambas correspondentes às vibrações de estiramento da ligação O-H do grupo hidroxila livre e dimérico.

Análise do espectro de RMN- ^1H /E-40/ confirmou que temos realmente uma mistura diastereoisomérica, onde foi observado um sinal em δ 4,02 ppm, correspondente a H-15, como um tripleto (1H) com constante de acoplamento (J) 6,9 Hz, para um dos diastereoisômeros e pela presença do sinal em δ 4,06 ppm, como um duplo duplete, correspondente ao próton H₁₅ do outro diastereoisômero. Os deslocamentos químicos dos demais prótons estão indicados na figura abaixo.



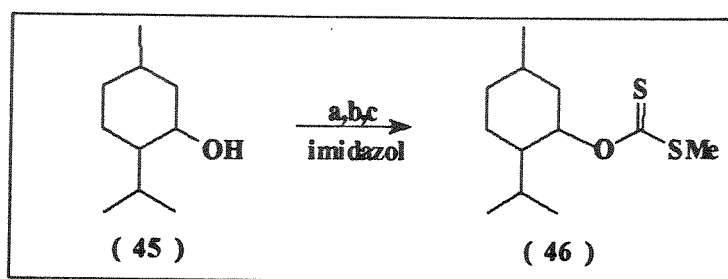
O álcool (35) teve sua estrutura confirmada a partir do espectro de RMN-¹³C /E-41/, cuja atribuição se encontra na tabela III. Com a preparação do álcool (35), a construção do esqueleto sesterterpênico C₂₅ foi atingida, faltando fazer a contração do anel C, para finalmente obter-se o esqueleto hirtiosano.

Considerando que a contração do anel C do álcool (35), será desenvolvida a partir do epóxido correspondente e, uma vez que é conhecido na literatura [18,26a] que álcoois homoalílicos podem dirigir a reação de epoxidação, resolveu-se fazer a desoxigenação do carbono C-15 de (35) a fim de evitar que a epoxidação da olefina Δ¹² ocorra pela face α. Isto se deve ao fato de que, ao submeter-se o epóxido α à reação de abertura em meio ácido, a reação poderá ocorrer com formação de produto de rearranjo, sem que ocorra contração do anel C, ou seja, com formação da cetona representada abaixo:



Com isto, para fazer a desoxigenação do álcool (35) resolveu-se utilizar o método descrito por Barton e colaboradores [32], isto é, redução do xantato correspondente com hidreto de tributilestano.

Decidiu-se, no entanto, verificar antes, as condições da reação de preparação do xantato e, para isto, usou-se o mentol (45) como composto modelo. Assim, uma solução de mentol (45) em tetraidrofurano anidro, foi tratada com NaI/CS₂/MeI de acordo com a literatura [32,33], fornecendo o O-mentoil-S-metil-ditiocarbonato (46), com 32% de rendimento.



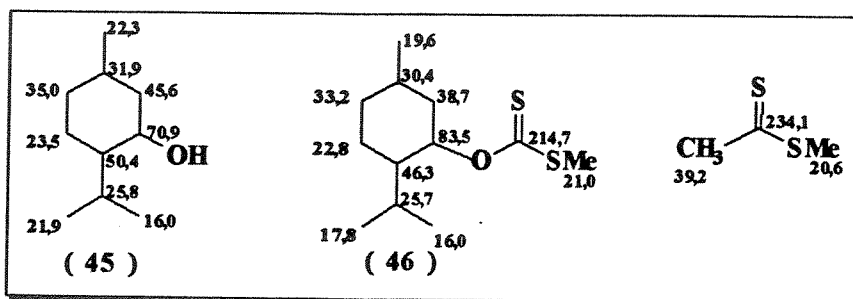
a) NaH; b) CS₂; c) IMe.

O xantato (46) foi caracterizado através do seu espectro de infra-vermelho /E-42/, que mostrou a ausência de absorção da ligação O-H, do mentol (45) e o aparecimento de absorções fortes em 1219 e 1052 cm⁻¹ correspondentes à vibração de estiramento da ligação C=S do xantato.

O espectro de RMN-¹H /E-43/ de (46), registrou a presença do singlete (3H) em δ 2,55 ppm correspondente à metila do grupo ditiocarbonato (-CS₂Me) e um duplete de tripleto em δ 5,51 ppm, com constante de acoplamento (J) de 10,7 e 4,4 Hz, correspondente ao próton ligado ao carbono

oxigenado do anel ciclohexano. Além destes sinais, observou-se um duplete em δ 0,80 ppm com constante de acoplamento (J) de 7,0 Hz, correspondente à metila no carbono C_1 do anel ciclohexano. Em δ 0,91 e 0,93 ppm observou-se dois dupletos com constante de acoplamento 7,0 e 6,5 Hz respectivamente, relativos aos prótons metílicos do grupo isopropílico em C_4 . Em δ 1,87 ppm foi registrado um duplete de hepteto, correspondente ao próton metínico do grupo isopropílico.

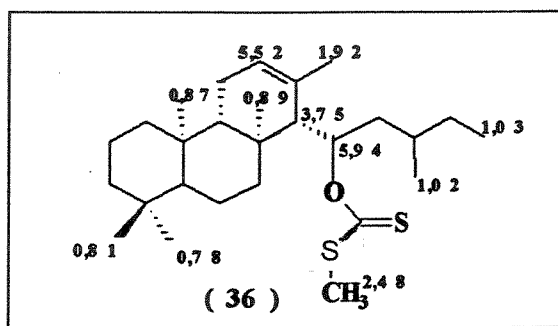
A estrutura do xantato (46) foi confirmada através do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-44/ e os valores de deslocamento químico (δ) foram atribuídos por comparação com o do mentol (45) e do éster metílico do ácido ditioacético, citados na literatura [37].



Conhecida a manipulação e as condições da reação de preparação do xantato (46), o álcool (35) foi transformado no xantato correspondente (36), o qual foi obtido com apenas 19% de rendimento após aquecimento do sistema a temperatura de refluxo.

O xantato (36) foi caracterizado através do seu espectro de absorção na região do infra-vermelho /E-45/, onde se observou o desaparecimento da banda de absorção da hidroxila e agora, a presença de

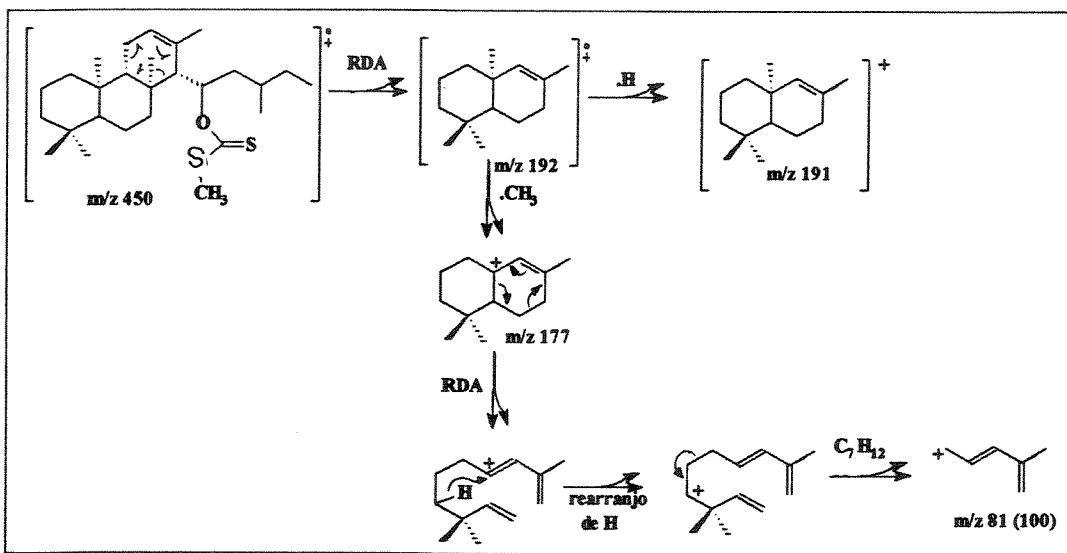
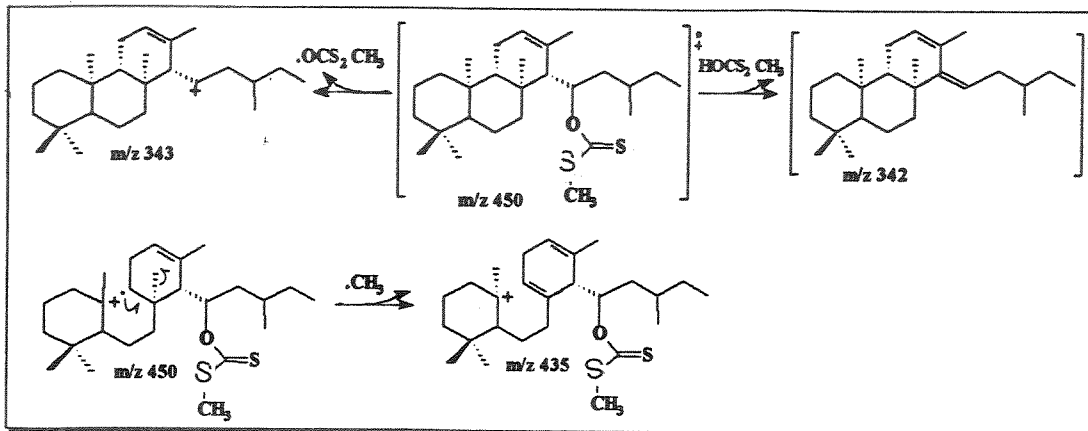
três bandas de absorção forte em 1224, 1057 e 1027 cm^{-1} , correspondentes às vibrações de estiramento das ligações C-S e C-S do grupo ditiocarbonato. Análise do espectro de RMN- ^1H /E-46/ indicou a presença de um singlete (3H) em δ 2,48ppm relativo à metila do grupo ditiocarbonato e um duplete de duplo duplete em δ 5,94 ppm, com constante de acoplamento (J) 12,8; 9,9 e 3,2 Hz, relativo ao próton H_{15} . A introdução do grupo ditiocarbonato produziu um efeito de proteção sobre os grupos metila angulares do sistema tricíclico, enquanto que os prótons metílicos em C-19, C-24 e C-25 sofreram desproteção. O espectro registrou também a presença de um multiplete de (1H) em δ 3,75 ppm relativo ao próton H-14 e um multiplete (1H) em δ 5,52 ppm correspondente ao próton vinílico H-12.



A estrutura do xantato (36) foi confirmada através do seu espectro de massa /E-47/ que registrou a presença do íon fragmento com razão massa/carga 435, correspondente à perda de um radical metila a partir do íon molecular. Outro íon, é o íon fragmento, com razão massa/carga 342, resultante da eliminação de uma molécula neutra de HOCS_2CH_3 .

Outro fragmento importante é o íon com razão massa/carga 191, característico da série dos terpenos do tipo queilantano. Os demais

fragmentos são representados no Esquema XII, que indica o possível modo de fragmentação do xantato (36).



Esquema XII - Sugestão de fragmentação do xantato (36) para os íons 81, 177, 191, 192, 342, 243, 435.

Uma vez obtido o xantato (36), este foi dissolvido em tolueno e refluxado com hidreto de tributilestano de acordo com a literatura [32,33], produzindo um composto que por cromatografia em camada delgada em vários sistemas de solvente, mostrou, apenas uma mancha. No espectro de RMN-¹H /E-48/ deste produto, foi registrado a presença de um singlete largo em δ 5,52 ppm e dois duplo dupletos em δ 5,92 e 5,96 ppm indicativos da presença de prótons vinílicos. O espectro de RMN-¹³C registrou a presença de sinais indicativos da presença de vários átomos de carbono olefínicos (sp^2). Estes espectros não forneceram informações conclusivas sobre a estrutura deste produto, apenas sugeriram que o produto deve ser uma mistura isomérica de olefinas.

Análise por CG/EM mostrou cinco picos com tempo de retenção 11,43; 11,49; 11,85; 11,94 e 13,58 min. O composto com tempo de retenção 11,85 min. apresentou no seu espectro de massa /E-49/ o íon molecular com razão massa/carga 344 e como pico base o íon fragmento com razão massa/carga 95. Este composto está numa proporção muito pequena em relação aos demais e deve corresponder ao produto da redução do xantato, ou seja, ent-queilanteno (38).

Os outros compostos /E-50/ apresentam o íon molecular 342 e, entre estes, apenas o composto com tempo de retenção 13,58 min. apresentou os íons fragmento com razão massa/carga 177, 191 e 192, característicos desta série de compostos. Os demais fogem a este padrão de fragmentação. Estes resultados indicaram que o produto desta reação é uma mistura

hidrocarbonetos e, provavelmente, os compostos com íon molecular 342 correspondem ao produto de eliminação do xantato.

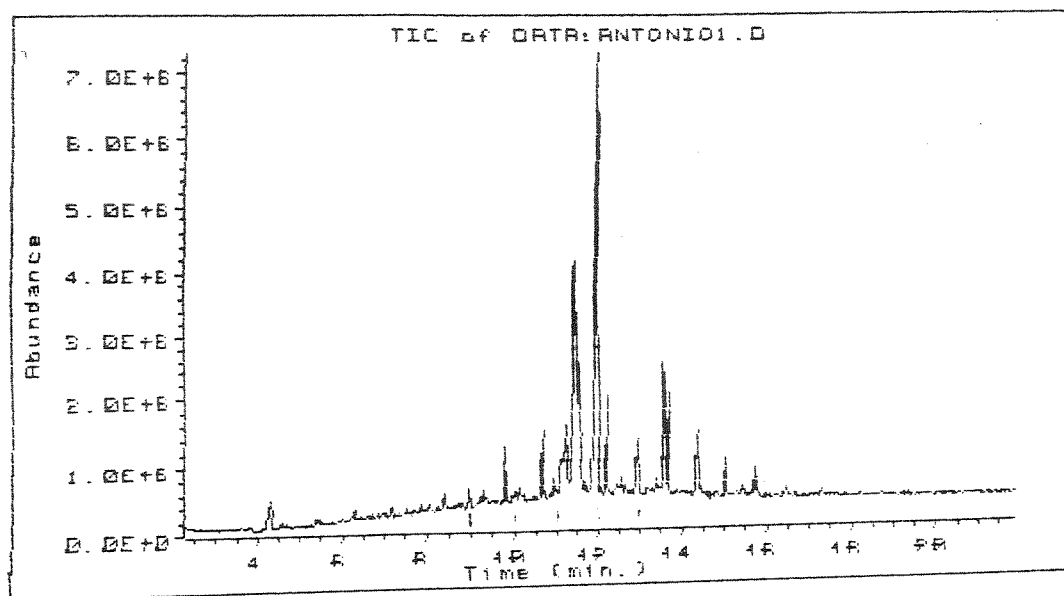
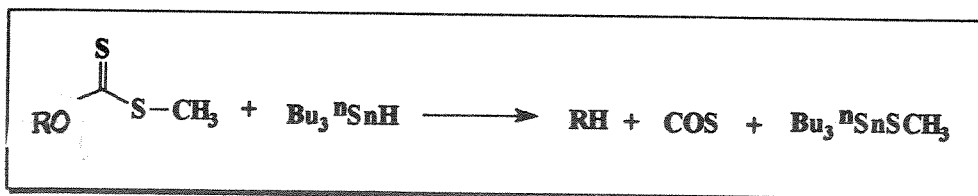
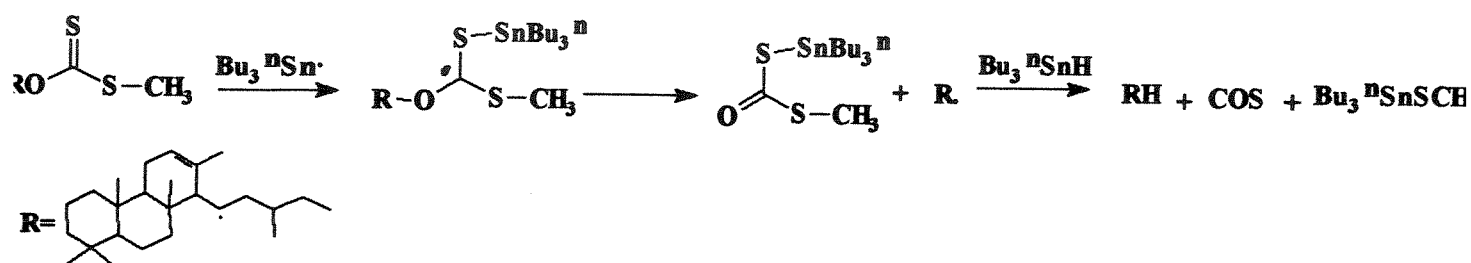


Fig. 11 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do produto da redução do xantato (36).

De acordo com Barton e colaboradores [32], a reação de redução do ditiocarbonato (36) é um processo radicalar, em que o hidreto de tributilestanho libera radicais tributilestanano capazes de formar ligação forte do tipo S-Sn e ao mesmo tempo, se comporta como reagente doador de átomos de hidrogênio. A reação ocorre com liberação de sulfeto de carbonila, de acordo com a equação abaixo:



Para favorecer a formação do hidrocarboneto, é recomendável adicionar o ditiocarbonato à solução do hidreto de tributilestanho lentamente, de modo que a mistura reacional se mantenha com alta diluição [32]. Representou-se abaixo o mecanismo da reação de redução por via radicalar.

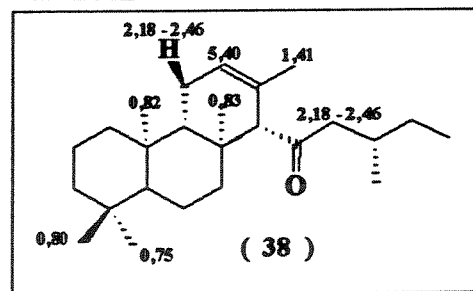
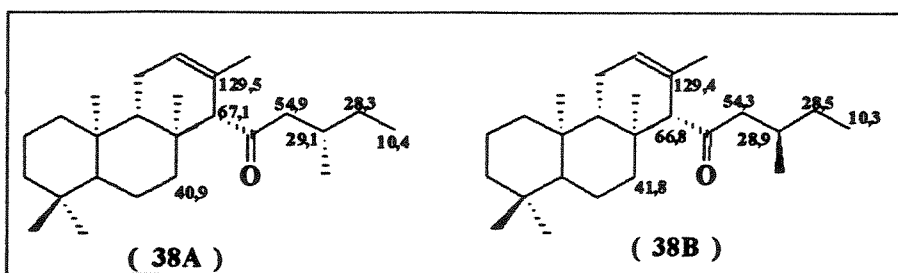


Considerando o baixo rendimento da reação de preparação do xantato (36), resolveu-se proceder a oxidação do álcool (35) à cetona (38), visando obter o hidrocarboneto *ent*-hirtiosano (18), usando a mesma seqüência da rota B, ou seja, oxidação para cetona (38), epoxidação do anel C

produzindo o ceto-epóxido (39), rearranjo de (39) produzindo o ceto-aldeído (40) e finalmente redução de (40) dando o produto final (18).

Desta forma, o álcool (35) foi oxidado usando-se como agente oxidante clorocromato de piridínio (PCC) impregnado em celite, fornecendo a cetona (38) com 84% de rendimento. A cetona foi purificada por cromatografia em coluna e caracterizada através dos seus dados espectroscópicos. O espectro de infra-vermelho /E-51/, registrou uma banda de absorção em 1708 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação C=O. Análise do espectro de RMN- ^1H /E-52/ indicou a presença de um multipletto (3H) em δ 2,18-2,46 ppm, correspondente aos prótons metilênicos H-16 e ao próton metilênico H-11, β . No espectro /E-52/ não se observa o sinal em δ 4,02 ppm correspondente ao próton H-15 de (35). Em δ 3,11 ppm observou-se um singletto largo (1H) atribuído ao próton H-14 e em δ 5,40 ppm observou-se um singletto largo (1H), atribuído ao próton vinílico H-12.

O espectro de RMN- ^{13}C /E-53/ da cetona (38), indicou que temos uma mistura de dois isômeros, que acreditamos sejam epímeros em C-17, representados a seguir com a seguinte atribuição.



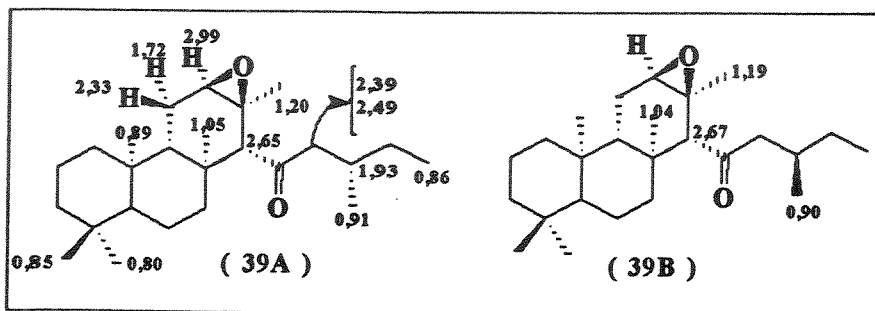
Como pode-se ver, os isômeros 38A e 38B diferem basicamente no que diz respeito ao deslocamento químico dos carbonos da cadeia lateral os quais possuem valores de δ muito próximos.

Considerando que o álcool (35) precursor de (38) teve sua cadeia lateral construída pela alquilação do aldeído (22) com o haleto (42) e uma vez que este haleto foi preparado a partir do álcool (S)-(-)-2-metil-1-butanol ($[\alpha]_D^{27} = -4,6^\circ$) é possível que este álcool quiral, contivesse o seu enantiômero como impureza, o que justificaria o fato do composto (38), ser uma mistura de epímeros em C-17.

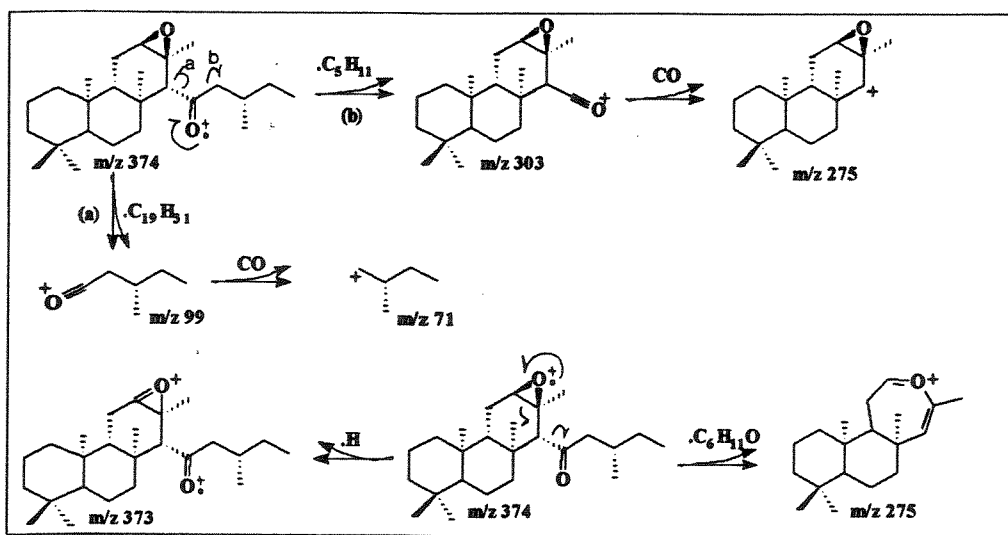
A cetona (38) foi submetida a reação de epoxidação usando-se ácido meta-cloroperbenzóico, produzindo o ceto-epóxido (39) com 89% de rendimento. Este composto foi isolado de acordo com o procedimento discutido na obtenção do composto (21) e foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C e espectro de massa.

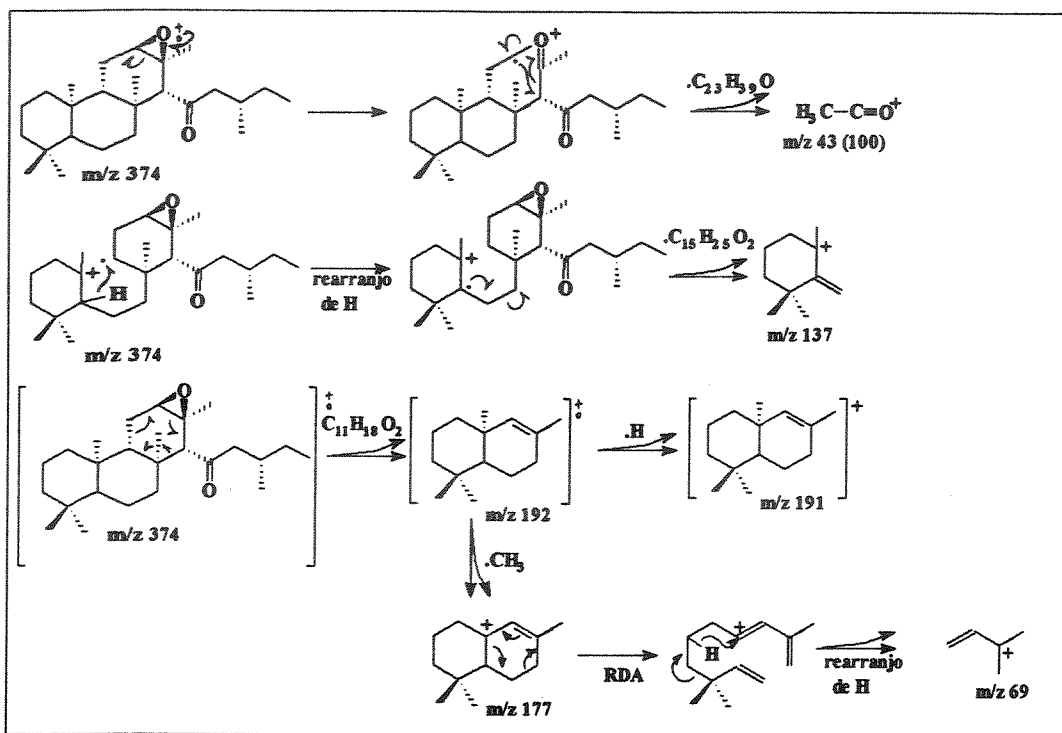
O espectro de infra-vermelho /E-54/, registrou uma banda de absorção em 1712 cm^{-1} , relativa a vibração de estiramento do grupo carbonila. Análise do espectro de RMN- ^1H /E-55/ do ceto-epóxido (39), sugere que temos uma mistura de dois isômeros e a atribuição dos seus sinais de carbono foi feita por comparação com os dados de RMN- ^{13}C para os compostos (21) e (33).

Os espectros de RMN- ^1H /E-55/ e ^{13}C /E-56/, cuja atribuição se encontra na tabela III, sugerem que temos uma mistura de dois compostos isoméricos, fato este observado anteriormente para o composto (38).



A estrutura do ceto-epóxido (39) foi confirmada a partir do seu espectro de massa /E-57/ que registrou a presença do íon molecular com razão massa/carga 374 e dos íons fragmento com razão massa/carga 191 e 177 característicos da série de terpenos queilantano. O Esquema XIII sugere o modo de fragmentação do ceto-epóxido (39).





Esquema XIII - Sugestão de fragmentação do ceto-epóxido (39) para os íons 71, 99, 275, 303, 373.

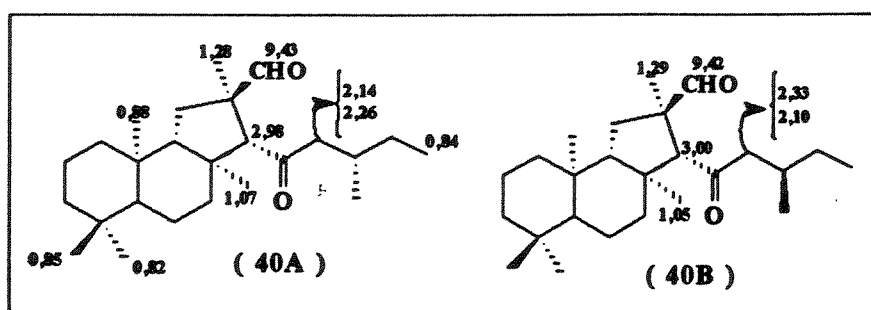
Contração do Anel C de (39)

Uma vez obtido o ceto-epóxido (39), passou-se à etapa de rearranjo do epóxido para contração do anel C e obtenção do esqueleto hirtiosano. Assim, o intermediário (39) foi tratado com eterato de trifluoreto de boro em benzeno anidro, produzindo o ceto-aldeído (40) com

95% de rendimento. A reação ocorreu rapidamente e o produto foi isolado, seguindo-se o procedimento discutido para o isolamento do composto (23).

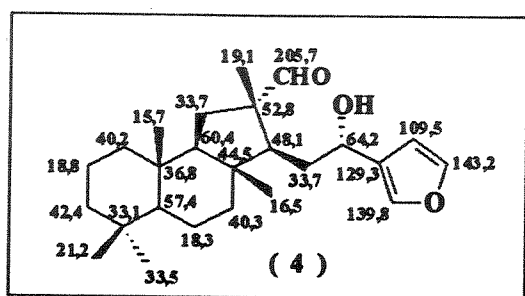
O ceto-aldeído (40) foi caracterizado através do seu espectro de infra-vermelho /E-58/, que registrou duas bandas de absorção, uma em 2.809 cm^{-1} e outra em 2.690 cm^{-1} , correspondentes à vibração de estiramento da ligação C-H do grupo aldeído. O espectro registrou também uma banda de absorção em 1726 cm^{-1} , relativa à vibração de estiramento da ligação C=O do aldeído e outra em 1709 cm^{-1} , relativa à vibração de estiramento da ligação C=O da cetona.

O espectro de RMN- ^1H /E-59/ do ceto-aldeído (40) registrou dois singletos em campo baixo correspondentes a prótons aldeídicos, um em δ 9,43 ppm e outro em δ 9,42 ppm, provavelmente devido à presença de dois diastereoisômeros, como foi observado anteriormente. O próton H-14, alfa ao grupo carbonila aparece como um singlete (1H) em δ 3,00 ppm e em δ 2,98 ppm respectivamente, para cada isômero. O deslocamento químico (δ) para os demais prótons foi atribuído e se encontra representado abaixo para os dois diastereoisômeros.

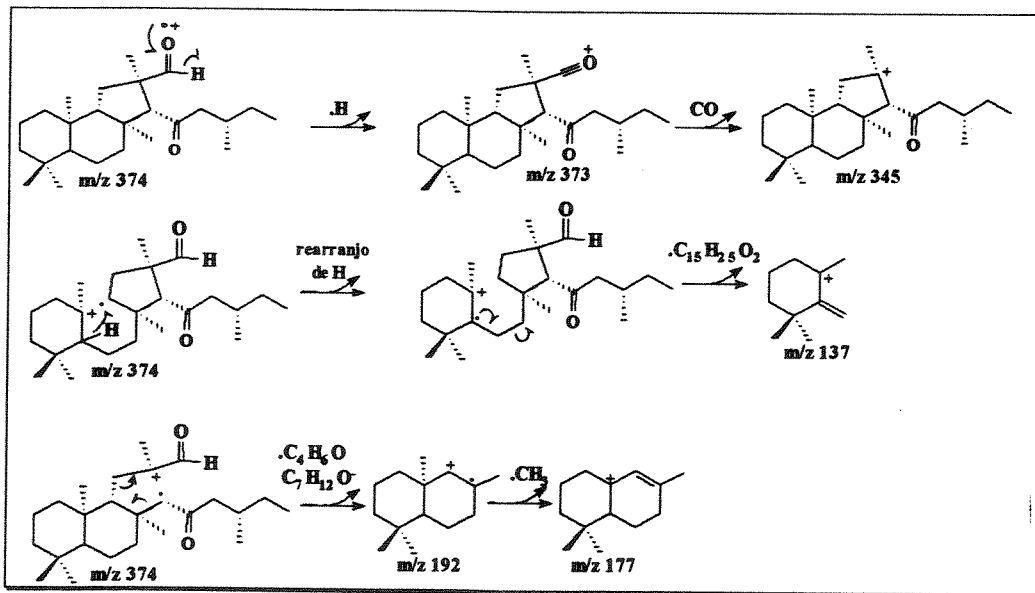
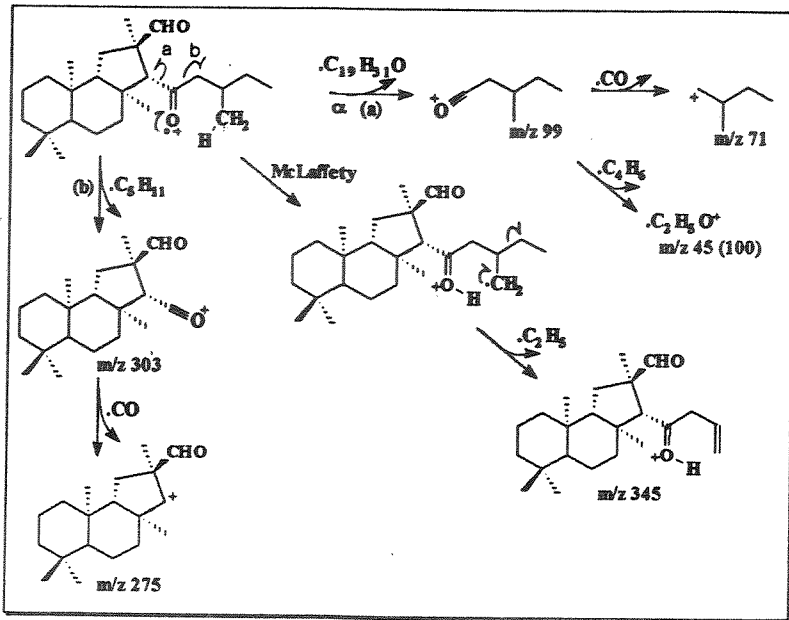


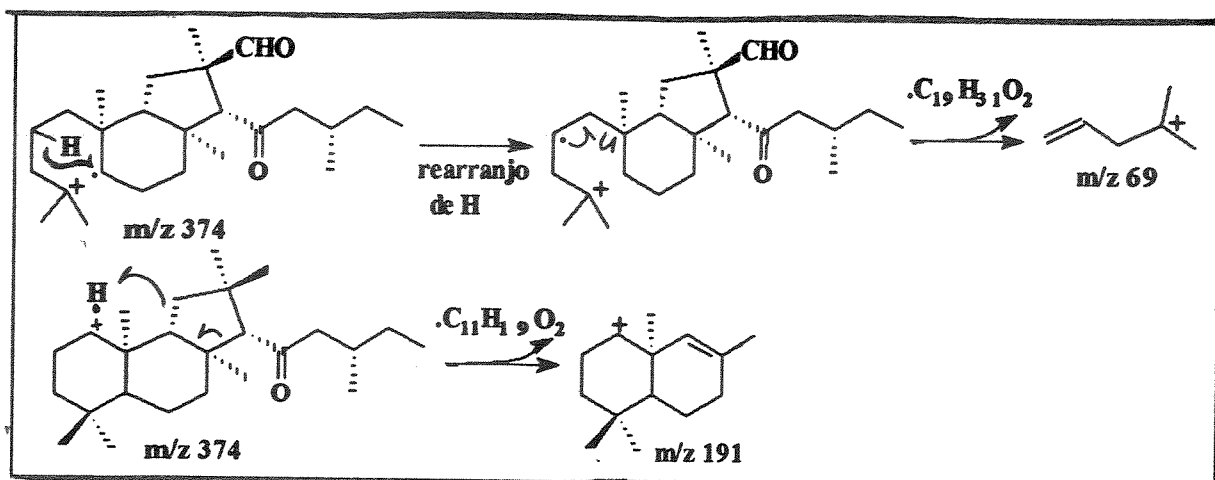
Pode-se constatar que a contração do anel C do ceto-epóxido (39) provocou um efeito de desproteção sobre o próton H-14 e sobre as metilas angulares do anel pentacíclico de (40).

O ceto-aldeído (40) teve sua estrutura confirmada também através do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-60/, onde os seus sinais foram atribuídos por comparação com os dados de deslocamento químico de ^{13}C obtidos para a molécula do produto natural, hirtiosal (4) [11]. A atribuição dos dados de RMN- ^{13}C de (40) se encontra na tabela III.



O ceto-aldeído (40) teve a confirmação de sua estrutura reforçada, pela análise do espectro de massa /E-61/ que registrou a presença do íon molecular com razão massa/carga 374 e dos íons fragmento com razão massa/carga 191 e 177. A seguir, apresenta-se no Esquema XIV, um possível modo de fragmentação para o composto (40).





Esquema XIV - Sugestão de fragmentação do ceto-aldeído (40) para os íons 45, 71, 99, 275, 303 e 345.

Com a preparação do ceto-aldeído (40), foram atingidas as primeiras metas estabelecidas no planejamento da síntese de (18), que era a construção do esqueleto sesterterpênico C_{25} ent-hirtiosano.

O ceto-aldeído (40) foi em seguida submetido a uma reação de redução pelo método de Wolff-Kishner [38], fornecendo dois produtos menos polares que o material de partida os quais foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente hexano.

O espectro de RMN- ^1H /E-62/ do composto menos polar indicou o desaparecimento do singlete correspondente ao próton aldeídico de (40).

Embora o espectro não permita tirar maiores informações, pode-se observar um multipletto em δ 4,70-5,00 ppm, indicativo da presença de um próton olefínico. Visando obter maiores informações sobre a estrutura deste composto, fez-se uma análise desta amostra por cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massa (CG/EM). O cromatograma nos mostrou que o produto, que a princípio parecia puro por c.c.d., na verdade era uma mistura de vários produtos.

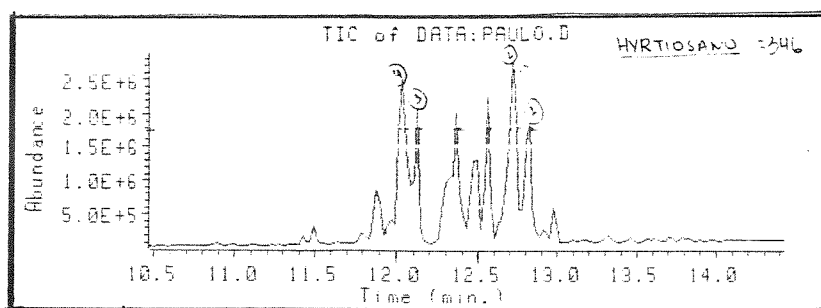
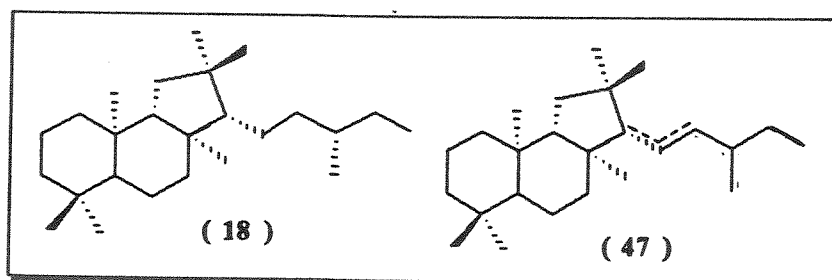


Fig. 12 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do produto menos polar da reação de redução do ceto-aldeído (40).

Analisando-se os espectros de massa /E-63/ destes compostos, verificou-se que dois deles com tempo de retenção 12,7 min. e 12,12 min., apresentaram ion molecular com razão massa/carga 346, correspondente a massa esperada para o ent-hirtiosano (18). O composto com tempo de retenção 12,7 min. apresentou o ion fragmento com razão massa/carga 191 e o pico base tem razão massa/carga 69, enquanto que o composto com tempo de retenção 12,12 min. não apresentou o ion com razão massa/carga 191 e o seu pico base tem razão massa/carga 137.

O terceiro composto com tempo de retenção 12,8 min., apresentou o íon fragmento com razão massa/carga 344, que sugere a perda de dois átomos de hidrogênio a partir do ent-hirtiosano (18), o que nos leva a crer que deve ser um derivado insaturado de (18).



O composto com tempo de retenção 12,03 min. apresentou o íon fragmento com razão m/z 330, que pode ser atribuído à perda de 16 unidades de massa a partir do composto (18) ou 14 unidades de massa a partir de (47). Apresentou também os íons com razão m/z 177 e 191 e o pico base é o íon com razão m/z 69.

O composto mais polar separado por cromatografia em coluna foi também analisado por RMN- ^1H . O espectro de RMN- ^1H /E-64/ deste composto, mostrou a ausência do singlete correspondente ao próton aldeídico de (40). Embora o espectro não nos forneça informações conclusivas sobre a estrutura deste composto, o sinal observado como um multiplete em δ 2,00-2,50 ppm, sugere que temos um próton alfa a um grupo carbonila, provavelmente o cetoaldeído (40) deve ter sofrido redução parcial, com redução apenas do grupo aldeído.

Uma amostra deste produto foi analisada por CG/EM e o cromatograma obtido registrou a presença de três produtos majoritários, com tempos de retenção 12,87; 11,7 e 11,3 min.

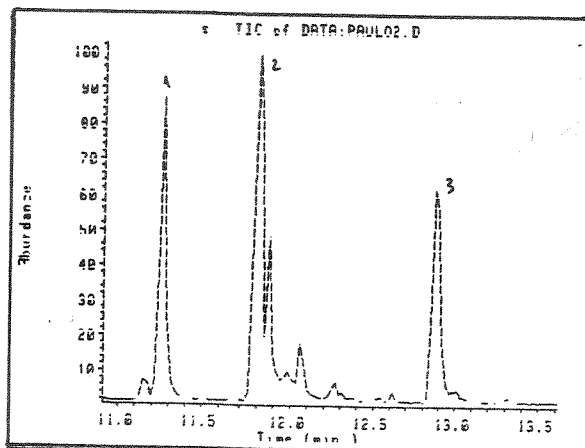
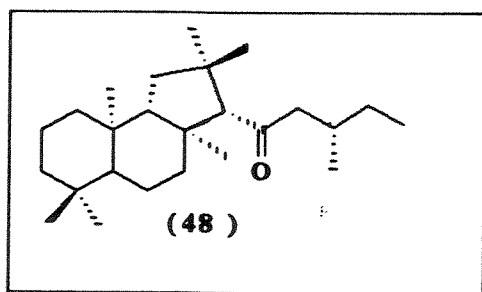


Fig.13 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM). da cetona (48)

Os espectros de massa /E-65/ dos dois primeiros compostos, apresentaram ion molecular com razão massa/carga 360, correspondente à massa esperada para a cetona (48).

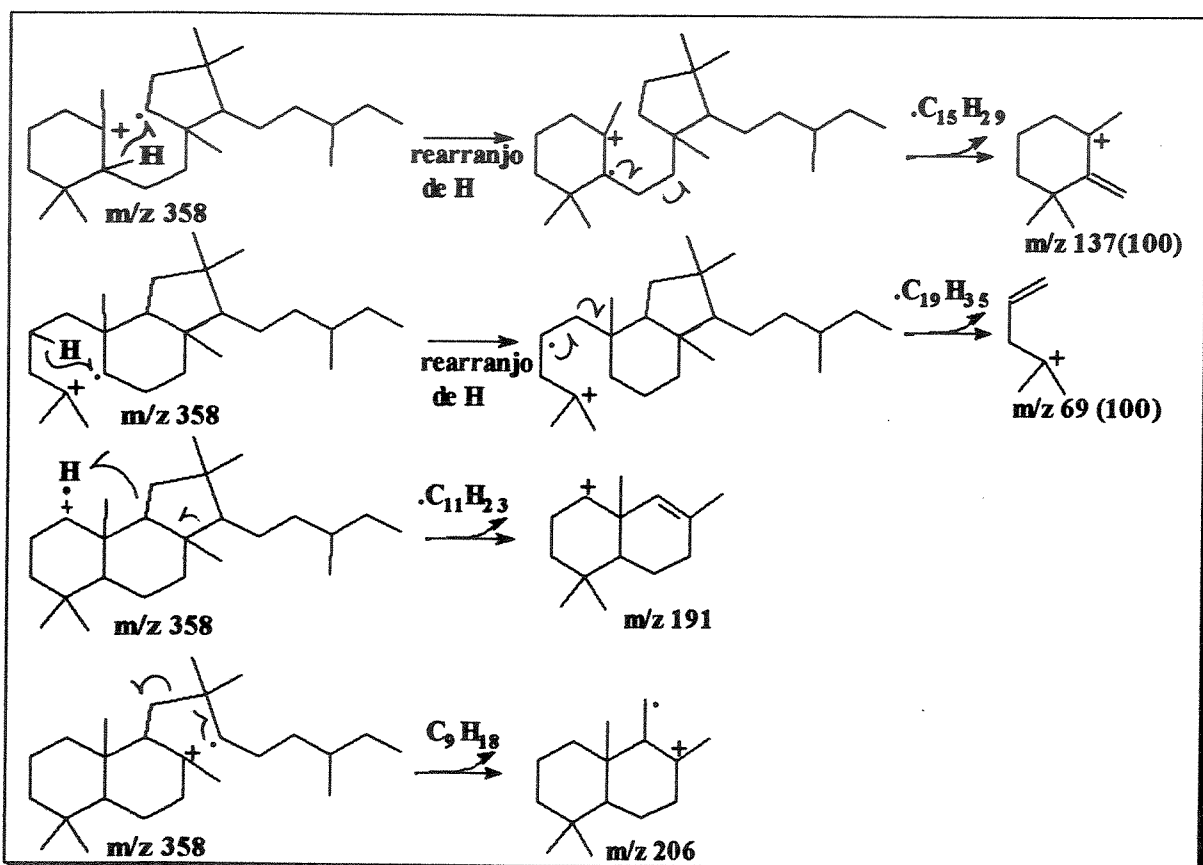


Os dois compostos apresentam o ion fragmento com razão massa/carga 191. No espectro do composto com tempo de retenção 12,87 min, o ion fragmento com razão m/z 191 é o pico base. No espectro do outro

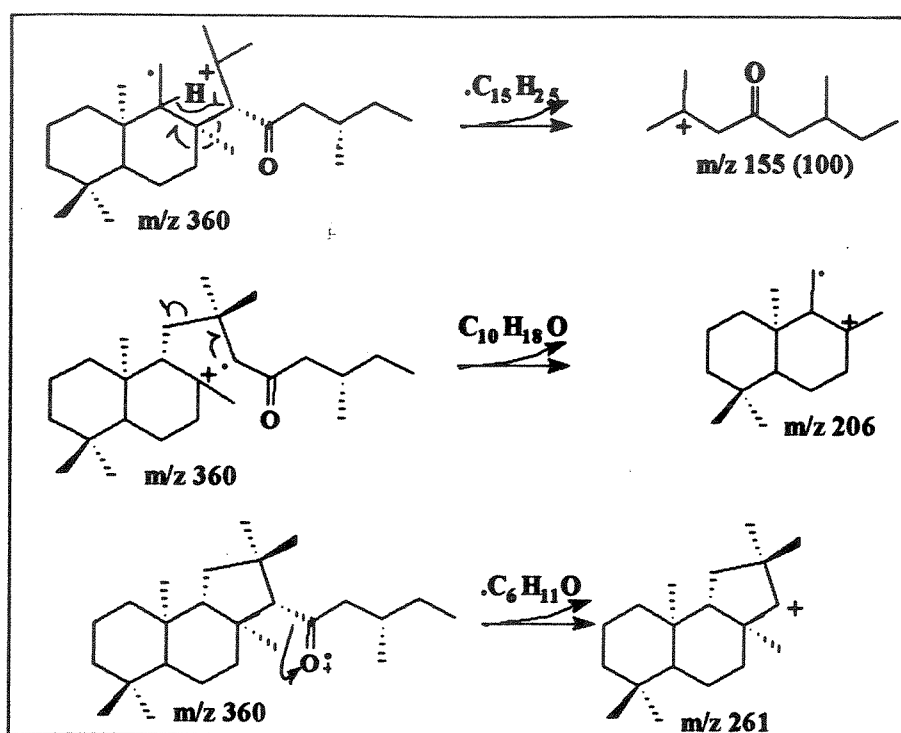
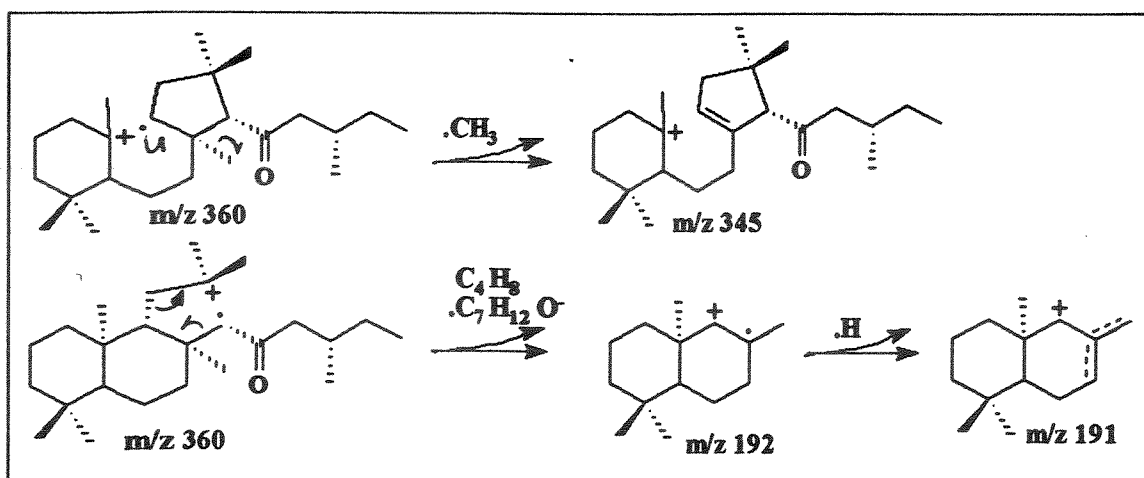
composto com tempo de retenção 13,9 min, observamos o pico base correspondente ao ion fragmento com razão m/z 155.

O composto com tempo de retenção 11,3 min. apresentou um ion fragmento com razão m/z 345 resultante provavelmente da perda de um grupo metila a partir da cetona (48).

Nos Esquemas XV e XVI, apresenta-se uma sugestão de fragmentação para os compostos (18) e (48).

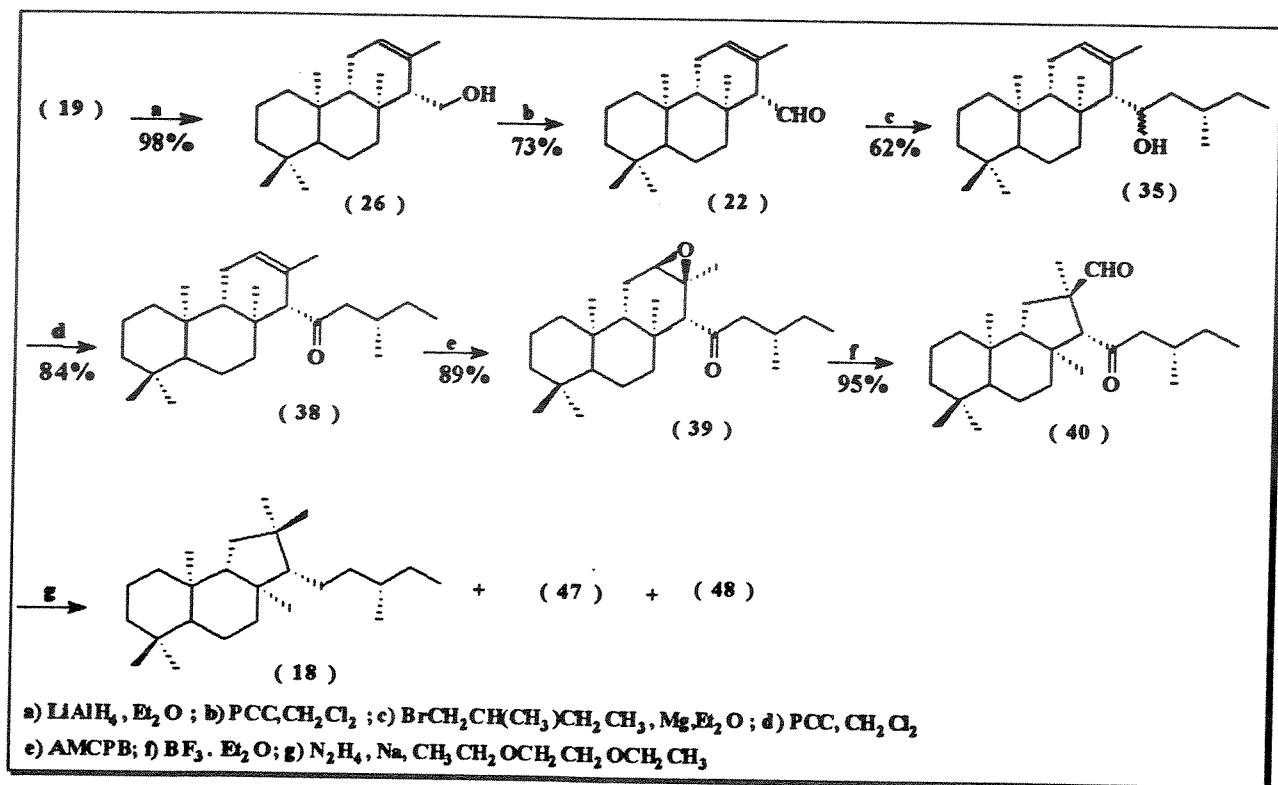


Esquema XV - Sugestão de fragmentação do composto (18) para os íons 69, 137, 191, 206 .



Esquema XVI - Sugestão de fragmentação da cetona (48) para os íons 155, 191, 192, 206, 261, 345.

Com a redução do ceto-aldeído (40) conclui-se a rota C representada no esquema XVII.



Esquema XVII - Desenvolvimento da Rota C.

Tabela II - Deslocamento químico (δ)ppm de RMN- ^{13}C , para os compostos com esqueleto C_{20} .

N° DE ATOMO DE CARBONO	N° DO COMPOSTO									
	(19)	(20)	(21)	(23)	(24)	(27)	(28)	(29)	(22)	
1	39,7	39,8	39,4	40,0	40,2	39,9	39,7	39,7	39,9	
2	18,3	18,7	18,3	18,7	18,5	18,7	18,7	19,0	18,3	
3	41,5	41,8	41,8	42,3	42,4	41,9	41,7	41,8	41,9	
4	33,1	33,1	33,1	33,0	33,0	33,2	33,0	33,1	33,2	
5	56,4	56,1	56,4	57,1	57,3	56,2	56,0	56,2	56,5	
6	18,5	18,4	18,5	18,1	18,2	18,5	18,2	18,5	18,4	
7	41,8	41,1	40,3	40,6	40,8	41,2	41,0	39,4	41,9	
8	36,3	36,0	36,0	45,1	45,4	36,3	36,4	37,9	36,6	
9	54,2	54,8	50,2	59,9	60,2	54,4	54,5	53,4	54,1	
10	37,2	37,1	37,3	36,8	36,7	37,0	37,1	37,6	37,4	
11	22,5	22,6	21,8	33,4	33,4	22,5	22,3	23,1	22,7	
12	123,0	123,3	60,4	202,6	73,5	124,6	124,1	126,5	125,4	
13	129,1	132,7	56,9	52,6	50,9	131,2	131,3	130,9	127,8	
14	61,9	49,1	62,0	57,7	62,2	54,7	52,0	158,5	68,1	
15	171,5	42,2	172,8	171,5	173,5	68,6	14,5	103,8	207,0	
16	21,1	22,2	22,4	20,6	23,0	21,7	21,3	20,5	21,5	
17	15,6	14,9	15,1	16,7	16,4	15,7	14,4	22,4	16,6	
18	33,4	33,3	33,5	33,4	33,5	33,4	33,3	33,4	33,4	
19	21,6	21,6	21,7	21,2	21,2	21,6	21,5	21,7	21,7	
20	15,2	15,4	15,8	15,7	15,7	15,6	15,6	16,0	15,9	
-OMe	50,2		51,1	50,9	50,9					
-OSO ₂ Me						37,5				
-C≡N							119,0			
-CHO		203,6								

Tabela III - Deslocamento químico (δ)ppm de RMN- ^{13}C , para os compostos com esqueleto C_{25} .

N° DE ATOMO DE CARBONO	N° DO COMPOSTO											
	(32A)	(32B)	(33A)	(33B)	(35A)	(35B)	(38A)	(38B)	(39a)	(39b)	(40a)	(40b)
1	39,6	39,6	39,8	39,8	39,9	39,9	39,0	39,0	39,8	39,8	40,2	40,2
2	18,5	18,5	18,4	18,4	18,6	18,6	17,7	17,7	17,3	17,3	18,9	18,9
3	41,8	41,8	41,8	41,8	41,9	41,9	40,9	40,9	40,8	40,8	42,2	42,2
4	33,3	33,0	33,1	33,1	33,1	33,0	32,2	32,2	32,1	32,1	32,9	32,9
5	55,8	55,8	56,1	56,1	56,2	56,2	55,6	55,6	55,5	55,5	57,1	57,1
6	18,3	18,3	17,8	17,8	18,5	18,4	17,4	17,4	17,3	17,3	18,2	18,1
7	40,3	40,3	41,2	41,2	41,7	41,8	41,9	42,0	39,9	39,9	41,2	41,0
8	35,7	35,6	36,2	36,0	36,8	37,1	36,4	36,4	36,2	36,5	46,7	46,6
9	54,4	54,4	54,3	54,3	54,9	54,9	53,6	53,6	49,6	49,5	60,0	59,9
10	37,0	37,0	36,9	36,9	37,1	37,1	36,6	36,6	36,4	36,4	36,8	36,8
11	22,5	22,5	20,9	20,9	22,2	22,2	21,8	21,8	20,7	20,7	33,3	33,2
12	121,7	121,7	60,6	60,5	126,5	126,5	123,4	123,4	59,8	59,8	203,3	203,2
13	133,6	133,6	59,1	59,0	132,4	132,4	129,5	129,4	56,5	56,4	53,7	53,7
14	47,8	47,8	46,2	46,2	61,1	60,1	67,1	66,8	65,9	65,8	62,9	62,9
15	38,8	38,8	39,5	38,7	67,1	67,6	211,8	211,8	211,0	210,0	210,6	210,6
16	211,2	211,1	210,8	210,7	46,5	46,2	54,6	54,3	55,2	55,2	53,5	53,5
17	47,9	47,7	47,9	47,8	31,5	31,6	29,1	28,9	28,7	28,7	30,2	30,2
18	26,1	25,7	26,0	25,8	30,1	29,1	28,3	28,5	28,4	28,4	29,3	29,3
19	11,7	11,6	11,8	11,6	11,2	11,0	10,4	10,3	10,3	10,3	11,2	11,2
20	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	32,5	32,5	32,5	32,5	33,3	33,3
21	21,7	21,7	21,6	21,6	21,6	21,6	20,7	20,7	20,7	20,7	21,1	21,1
22	15,0	15,0	15,5	15,5	16,0	16,0	14,1	14,1	14,0	14,0	15,8	15,8
23	15,4	15,4	16,6	16,6	15,3	15,4	14,7	14,7	14,7	14,7	16,9	16,8
24	21,6	21,4	22,2	22,1	18,8	19,7	20,4	20,4	21,8	21,8	20,8	20,9
25	16,6	16,2	16,4	16,3	24,6	24,7	18,5	18,5	18,3	18,3	19,3	19,2

CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste trabalho pode-se concluir que: no que diz respeito a Rota A, a estratégia proposta envolvendo primeiro a contração do anel C do isocopalato de metila (19) e posteriormente a construção da cadeia lateral, não é o melhor caminho para se construir o esqueleto hirtiosano, em virtude da dificuldade encontrada para fazer-se a desoxigenação do hidróxi-éster (24).

Quanto a Rota B, esta mostrou-se viável porém tem como inconveniência, a formação de uma mistura epimérica de produtos em C-17. A obtenção e separação da mistura de álcoois sesterterpênicos, é o grande inconveniente desta rota, além da desoxigenação dos mesmos.

Não foi possível fazer a desoxigenação dos álcoois via o xantato correspondente, devido à dificuldade encontrada na preparação do referido xantato.

Apesar destas dificuldades, a homologação de um carbono produziu o aldeído (20) e tornou a rota B uma alternativa de síntese para o ent-hirtiosal (17). A síntese deste composto poderá ser feita a partir da alquilação do aldeído (20) com o 3-lítio-furano (12), levando à funcionalização do carbono C-16.

A rota C foi o melhor caminho encontrado, para construir-se o esqueleto hirtiosano. Enquanto a rota B possui dez etapas, na rota C esta

seqüência de reações foi reduzida em duas etapas. Assim, o álcool sesterterpênico (35) foi obtido com sucesso, através da alquilação do aldeído (22) com o reagente de Grignard quirál, preparado a partir do (S)-(+)-1-bromo-2-metil-butano (42). Embora tenha-se obtido o álcool (35) como uma mistura de epímeros em C-17, devido ao fato do haleto (42) ter sido preparado a partir do álcool (S)-(-)-2-metil-1-butanol de menor pureza, isto poderá ser resolvido utilizando-se o mesmo álcool com uma pureza maior, isto é 99% $[\alpha]_D^{25} = -5,8^\circ$, comercializado pela Aldrich.

Apesar da etapa de desoxigenação precisar ser melhorada, o cetoaldeído (47), possuindo o esqueleto hirtiosano, foi obtido com um rendimento total de 23%.

CAPÍTULO II

ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DE AÇÚCARES CLORADOS

INTRODUÇÃO

A substituição de certos grupos hidroxila por átomos de cloro em moléculas de glicose e sacarose, bem como em outros mono e oligo sacarídeos sintéticos ou de origem natural foi, inicialmente, desenvolvida com o objetivo de produzir adoçantes artificiais novos e mais poderosos e, também, utilizar estes compostos como intermediários sintéticos.

A avaliação toxicológica destes açúcares clorados, realizada em cobaias (ratos e camundongos), revelou que alguns compostos inibem fortemente a fertilidade masculina, por suprimir a motilidade do espermatozóide. Este efeito colateral é reversível, e a fertilidade pode ser restaurada após o término do tratamento.

Em virtude destas observações, o interesse pelo estudo dos carboidratos foi desviado da simples aplicação como adoçante artificial para a sua utilização como agente anti-fertilidade em potencial, o que pode representar, no futuro, uma alternativa de método anti-concepcional masculino [39].

Metodologia da halogenação

A preparação de desoxialoaçúcares pode acontecer de duas formas: pela substituição de um grupo hidroxila, por um íon haleto, através de um ataque nucleofílico do tipo S_N1 ou S_N2 , ou no caso de açúcares insaturados pela adição de um átomo de halogênio a uma ligação insaturada, tendo como intermediário um íon halônio. Neste caso, a reação é particularmente útil para a formação de 2-desoxi-2-halo-açúcares.

Açúcares halogenados em posição terminal são mais rapidamente preparados, pelo ataque de haletos metálicos, a açúcares contendo um bom grupo abandonador, de preferência os ésteres metanossulfônicos e p-toluenossulfônicos. Em alguns casos, a substituição de haletos também pode ser considerada [40].

A substituição seletiva de grupos hidroxila em carboidratos, por halogênios, tem sido obtida, principalmente pelo uso de cloreto de sulfurila, reagentes derivados de compostos de fósforo e reagentes do tipo N,N-dimetil-(clorometanimínio) [41].

Os primeiros reagentes de fósforos, utilizados na halogenação de carboidratos e álcoois relacionados, foram os reagentes de Rydon (1950), por exemplo, iodeto de metil-trifenoxifosfônio [42]. A seguir, estes reagentes foram substituídos por trifenilfosfina em combinação com uma fonte de halogênio, tal como tetrabrometo de carbono [43,44], n-bromosuccinimida ou n-iodosuccinimida [45]. A maior dificuldade experimental com estes sistemas de reagentes diz respeito ao fato de que trifenilfosfina e seus óxidos são difíceis de serem removidos da mistura de reação, por outros meios que não precipitação e/ou cromatografia, o que resulta em baixo rendimento.

Este fato tem motivado a procura de outros reagentes para halogenação, onde os reagentes de fósforo e os produtos possam ser removidos da fase orgânica por extração. Dois novos sistemas de reagentes satisfazem esta exigência, são eles: clorodifenilfosfina (CDP) e [p-(dimetilamino)fenil]difenilfosfina (DAPDP) [46].

Outros reagentes de fósforo utilizados são: alquildifenilfosfina [47], haletos de trifenilfosfito [40] e trisdimetilamida de fósforo [48].

OBJETIVO

Considerando que o objetivo deste trabalho é sintetizar açúcares clorados com possibilidade de fazer testes farmacológicos como contraceptivo masculino, escolhemos como método de cloração, as reações com trifetilfosfina e tetracloreto de carbono. Esta escolha foi motivada pela disponibilidade do reagente de fósforo. A reação de cloração nestas condições, segue um mecanismo que envolve a formação de um intermediário do tipo íon fosfônico. As reações com os demais reagentes de fósforo, basicamente seguem o mesmo mecanismo [44,47].

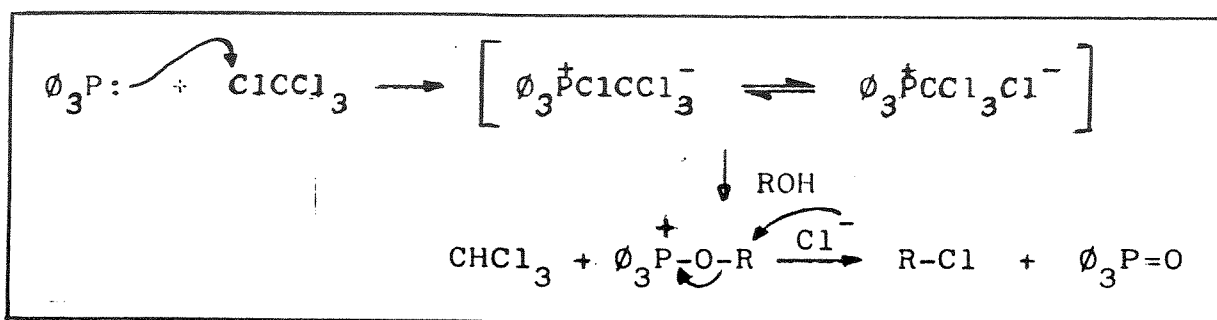
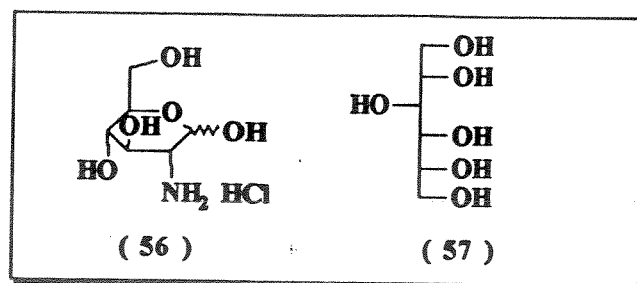


Fig. 14 - Mecanismo da reação de cloração com trifetilfosfina e tetracloreto de carbono.

Uma vez escolhida a metodologia a ser seguida durante as reações de cloração, passamos à escolha dos carboidratos, que serão usados como substrato na síntese dos seguintes desoxihaloaçúcares: 2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α - β -D-glucopiranosose (62), 2,5-anidro-1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-manitol (66) e 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68). A escolha foi baseada na disponibilidade dos reagentes recaindo sobre o cloridrato de D-glucosamina (56) e o D-glucitol (57).

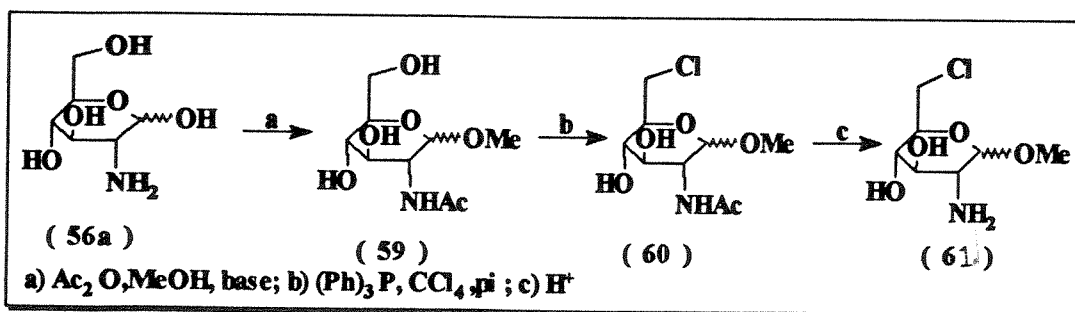


RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo sobre a síntese do 2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopiranosose

(62)

Considerando que D-glucosamina (56a) pode ser obtida a partir do seu sal por tratamento com base forte [49], resolveu-se iniciar a síntese de (62) usando o cloridrato de D-glucosamina (56), como material de partida. Para alcançar o nosso objetivo, a síntese foi planejada segundo o Esquema XIX.



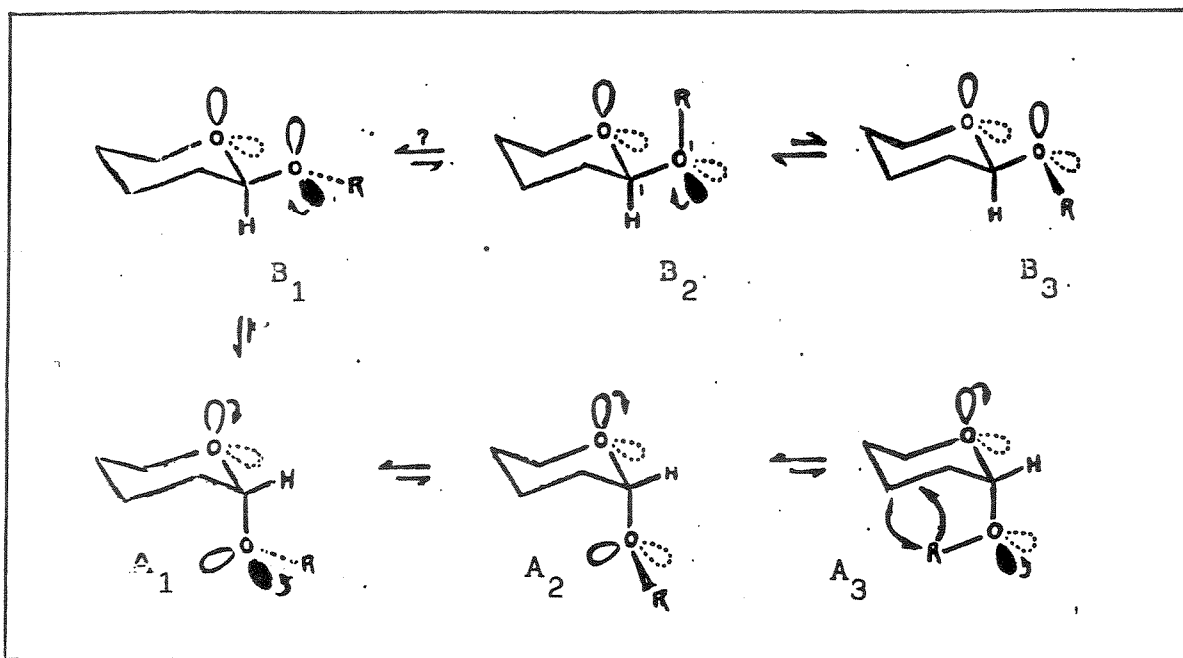
Esquema XVIII Planejamento da síntese do composto (61).

Tratando-se uma solução metanólica supersaturada de D-glucosamina (56a), com anidrido acético em excesso, obteve-se a 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosose (58) com rendimento quantitativo [49].

2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranoze (58) foi caracterizada através do seu espectro de infra-vermelho /E-66/, que registrou a presença de duas bandas de absorção, uma em 1635 cm^{-1} relativa à vibração de estiramento do grupo carbonila, e outra em 3340 cm^{-1} correspondente à vibração e estiramento da ligação N-H, indicativas da presença de um grupo N-acetil. Em 1555 cm^{-1} observa-se a presença de uma banda de absorção correspondente à deformação da ligação N-H.

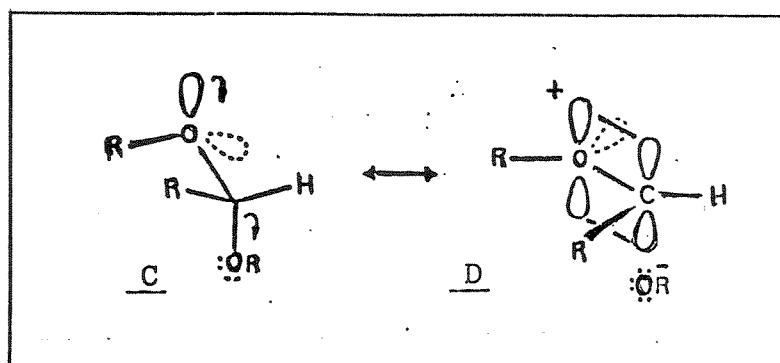
Uma vez obtida a N-acetil-D-glucosamina (58), fez-se a proteção do seu carbono anomérico através de uma reação de glicosilação [50] na qual usou-se metanol e resina de troca catiônica (forma ácida), produzindo metil-2-acetamido-2-desoxi- α,β -D-glucopiranoze (59), com 82% de rendimento. Desta forma, uma pequena amostra do metil-2-acetamido-2-desoxi- α,β -D-glucopiranoze (59), foi purificada por cromatografia em camada delgada e os anômeros alfa e beta foram separados e identificados através dos espectros de RMN- ^1H /E-67/. Comparando-se os espectros, observa-se que no anômero alfa, o próton anomérico sofre desproteção, aparecendo como um duplete em δ 4,85 ppm, enquanto no anômero beta, o mesmo próton aparece como um duplete em δ 4,3 ppm. Esta desproteção, segundo Gil e colaboradores [51], resulta do efeito de anisotropia magnética das ligações C-C e C-O.

Alfa e beta glicosídeos podem adotar as seguintes conformações:



A proporção relativa dos vários conformêros é influenciada pelas interações estéricas e pelos efeitos estereoeletrônicos. O isômero alfa existe principalmente como o conformêro A_1 , enquanto o isômero beta seria uma mistura de B_1 e B_2 , com predomínio de B_1 [52].

O efeito anomérico, em termos de um efeito estabilizante, pode ser ilustrado pelo conceito de "ressonância de dupla ligação - não ligação", mostrado pelas estruturas de ressonância C e D.



No caso da função acetal, quando um átomo de oxigênio tem um de seus pares de elétrons orientados antiperiplanar à ligação C-OR como em C, a estrutura de ressonância D pode ser escrita e a situação real corresponderia

a um híbrido destas duas estruturas de ressonância. O átomo de oxigênio, que é doador de elétron, forma uma ligação dupla parcial com o átomo de carbono, sendo portanto hibridizado como sp^2 [52].

A reação de acetalização serve para proteger o carbono anomérico (C_1), contra o ataque nucleofílico de um íon cloreto durante a etapa de cloração.

Em um trabalho publicado recentemente por Fréchou e colaboradores [53], foi registrado que N-acetil-D-glucosamina (58), contendo a hidroxila anomérica livre, ao ser submetida à reação de cloração usando trifenilfosfina, tetracloreto de carbono e piridina à 50-55°C, produz o derivado clorado no carbono C-6 com (49%) de rendimento. Acetilação do bruto da reação permitiu separar dois compostos, um mono clorado no carbono C-6 (58%) e um diclorado nos carbonos C-6 e C-1 (10%).

Uma vez identificado os anômeros alfa e beta, o composto (59) restante foi submetido à reação de cloração nas condições indicadas no esquema XVIII. Nestas condições, a reação segue um mecanismo que envolve a formação de um intermediário do tipo íon fosfônico, no carbono C_6 , o qual posteriormente sofre deslocamento nucleofílico, produzindo o metil-2-acetamido-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopiranosose (60), de acordo com o mecanismo apresentado anteriormente.

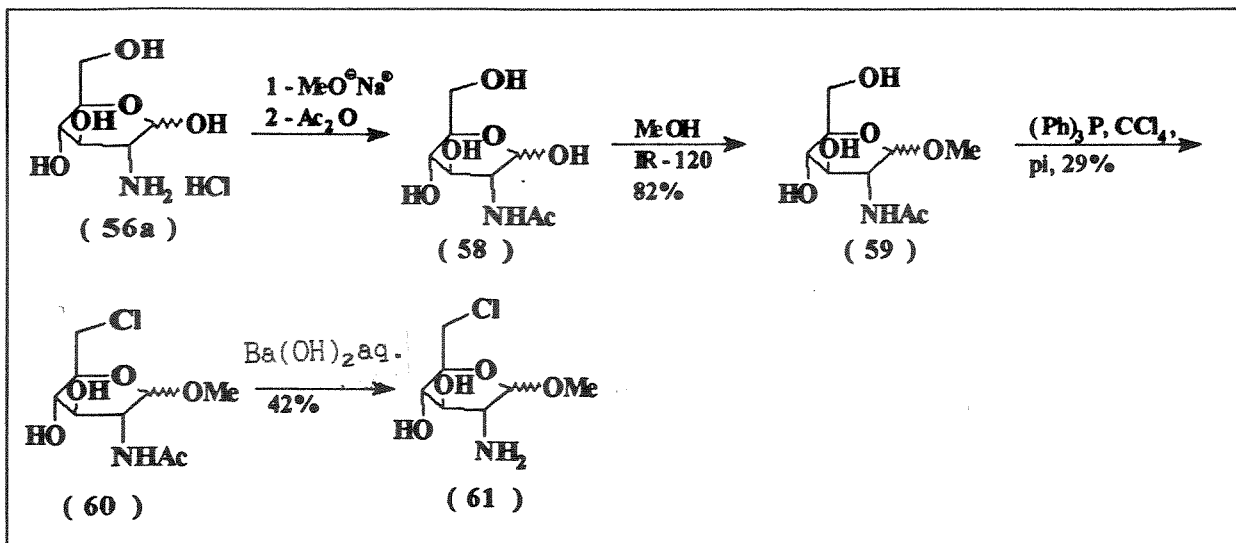
O composto (60) foi obtido com 29% de rendimento e, após recristalização em etanol, apresentou ponto de fusão 183-186°C e rotação específica $[\alpha]_D^{27} = +169,6^\circ$ (c.34.0; MeOH). Análise do espectro de infravermelho de (60) /E-68/, revelou duas bandas de absorção em 715 e 675 cm^{-1} indicativas da presença de uma ligação C-Cl. A formação do derivado clorado foi reforçada pelo espectro de RMN- 1H /E-69/, que registrou um multipletto de

(6H) em δ 3,90-4,60 ppm, correspondente aos prótons H_1 , H_2 , H_3 , H_4 e aos prótons H_6 e H'_6 .

Considerando a formação do derivado clorado, passou-se à desproteção do grupo amino. Neste sentido, o composto (60) foi submetido à hidrólise ácida usando-se ácido clorídrico concentrado, sem que a reação tivesse sucesso. Em seguida, o composto (60) foi submetido à hidrólise alcalina, usando-se hidróxido de potássio e, mais uma vez, a hidrólise não se concretizou. Finalmente, o composto (60) foi submetido à hidrólise alcalina usando-se hidróxido de bário aquoso e refluxo. Após vinte e quatro horas, a reação forneceu o produto metil-2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopiranosose (61) [54], que após purificação por cromatografia em coluna, foi isolado com 42% de rendimento. O composto (61) foi identificado através do seu espectro de RMN- 1H /E-70/, que registrou o desaparecimento do singlete de (3H) em δ 2,20 ppm relativo à metila do grupo N-acetil e à presença de um dubleto de (2H) em δ 4,95 ppm com constante de acoplamento (J) de 4,0 Hz, relativo aos prótons do grupo amino.

Considerando que o objetivo deste trabalho é a obtenção do composto (62) a partir de (56a), isto é, a halogenação seletiva do carbono C_6 da D-glucosamina, resta fazer a desproteção do carbono anomérico de (61).

Em virtude da pequena quantidade do composto (61) obtido, a seqüência foi interrompida nesta etapa. O esquema XIX representa a síntese de (61).

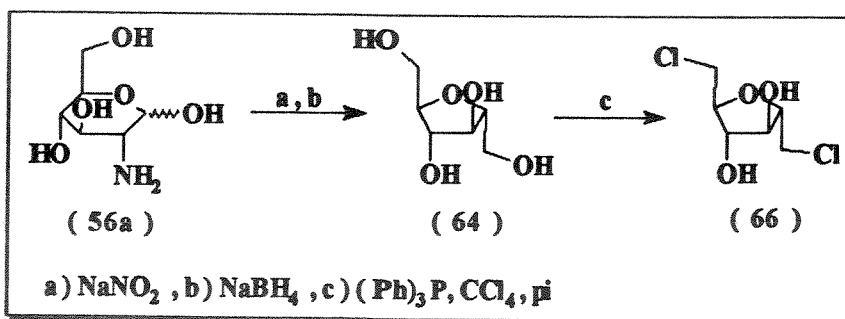


Esquema XIX - Desenvolvimento da síntese do composto (61).

Estudo sobre a síntese do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,5-anidro-D-manitol (66)

2,5-anidro-D-hexitóis e seus derivados, tem recentemente atraído considerável interesse, tanto como intermediário sintético como também por apresentar algumas características bioquímicas interessantes, como o fato do 2,5-anidro-D-manitol (64) e os seus derivados 1,6-bifosfato inibirem a frutose-1,6-bifosfatase e a glicogenólise no fígado de coelhos e bovinos. Esta observação tem estimulado o estudo dos efeitos de compostos análogos a (64) e a sua potencial aplicação no tratamento da diabetes [55].

Considerando que, o composto (64) pode ser facilmente preparado a partir do cloridrado de D-glucosamina (56) e que a preparação do seu derivado clorado pode levar a um composto que tenha efeito biológico semelhante ao de outros açúcares [39,56], resolveu-se proceder à síntese do 2,5-anidro-1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-manitol (66), de acordo com o esquema abaixo.



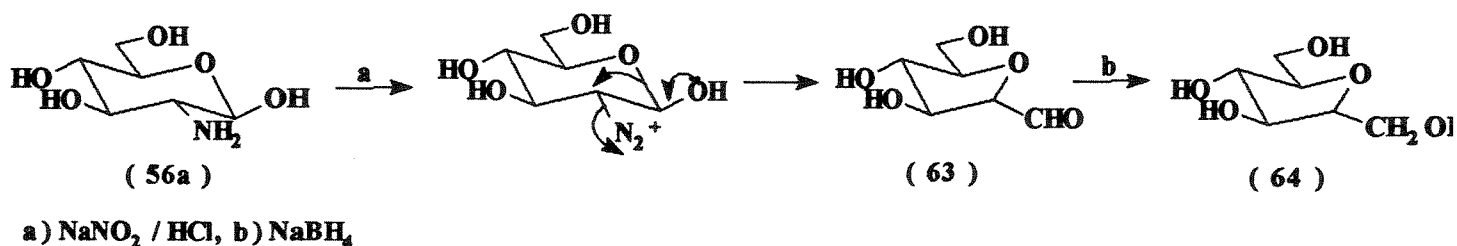
Esquema XX - Planejamento da síntese do composto (66).

Desaminação do cloridrato de D-glucosamina (56), com nitrito de sódio e ácido clorídrico, produz principalmente 2,5-anidro-D-manose (63), vulgarmente chamada QUITOSE.

A reação de desaminação foi seguida polarimetricamente e a quitose (63) produzida não foi isolada, sendo reduzida em seguida com boroidreto de sódio [56]. Redução da quitose produz, além de outros compostos, 2,5-anidro-D-manitol (64), com 26% de rendimento.

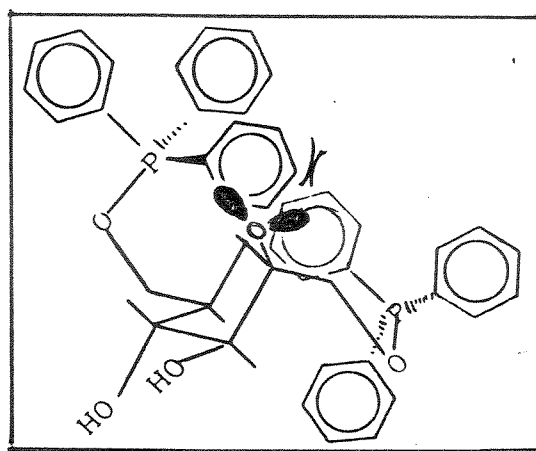
O composto (64) foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho /E-71/ e confirmado através do espectro de RMN^{-1}H do derivado tetra-o-acetil-2,5-anidro-D-manitol (64a) /E-72/, atribuído por comparação com a literatura [57].

Esta seqüência de reações segue o mecanismo abaixo [58].



Uma vez obtido o 2,5-anidro-D-manitol (64), tentou-se realizar a sua cloração usando trifenilfosfina e tetracloreto de carbono em piridina.

Nestas condições, a reação não ocorreu, provavelmente, o insucesso se deve ao fato de haver a formação de um intermediário do tipo íon fosfônio nos carbonos C_1 e C_6 da hexofuranose. O intermediário tem uma estrutura altamente instável, devido à repulsão eletrônica existente entre os pares de elétrons não ligantes do átomo de oxigênio do anel furânico e os elétrons π dos anéis aromáticos.

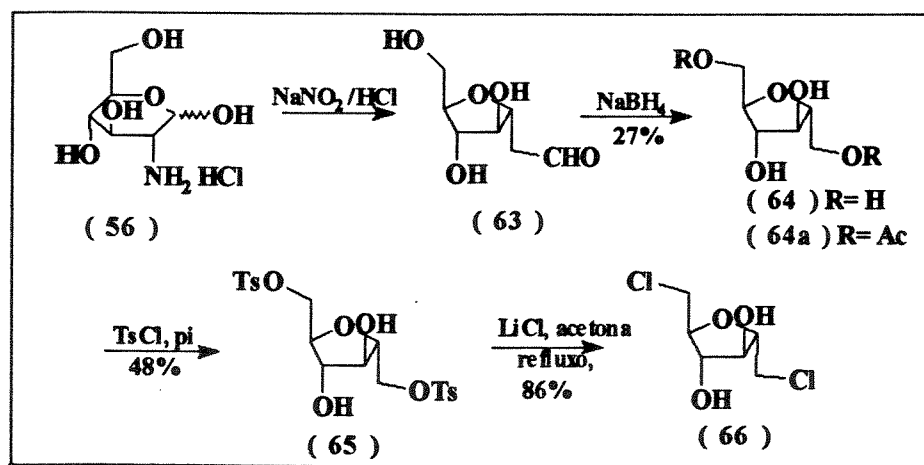


Considerando o insucesso da tentativa de cloração direta do 2,5-anidro-D-manitol (64), procedeu-se à introdução de grupos abandonadores nos carbonos C_1 e C_6 deste composto.

Para tanto, o composto (64) foi deixado reagir com cloreto de p-toluenossulfonila em piridina, produzindo o 2,5-anidro-1,6-ditosil-1,6-didesoxi-D-manitol (65), com 48% de rendimento. O derivado ditosilado (65) foi identificado através do seu espectro de RMN- 1H /E-73/, que registrou a presença de um duplete de (4H) em δ 7,40 ppm e outro, também com (4H), em δ 7,85 ppm, ambos com constante de acoplamento (J) 8,0 Hz, correspondentes aos prótons aromáticos dos grupos o-tosil.

Posteriormente, o composto (65) foi tratado com cloreto de lítio em acetona e refluxo [59], produzindo o 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,5-anidro-D-manitol (66), com 86% de rendimento. Análise do espectro de RMN-¹H do composto (66) /E-74/, feita por comparação com a literatura [60], indicou o desaparecimento dos sinais correspondentes aos prótons aromáticos do grupo o-tosil e o aparecimento de um dubleto de (4H) com constante de acoplamento (J) de 6,0 Hz, atribuído aos prótons metilênicos H₁, H₁', H₆ e H₆', em δ 3,75 ppm, compatível com o deslocamento químico de prótons metilênicos ligados a átomo de cloro.

Embora a confirmação da estrutura de (66) careça de mais informações, pode-se concluir que esta rota é viável e o produto obtido (66), provavelmente, é o derivado clorado que se deseja.



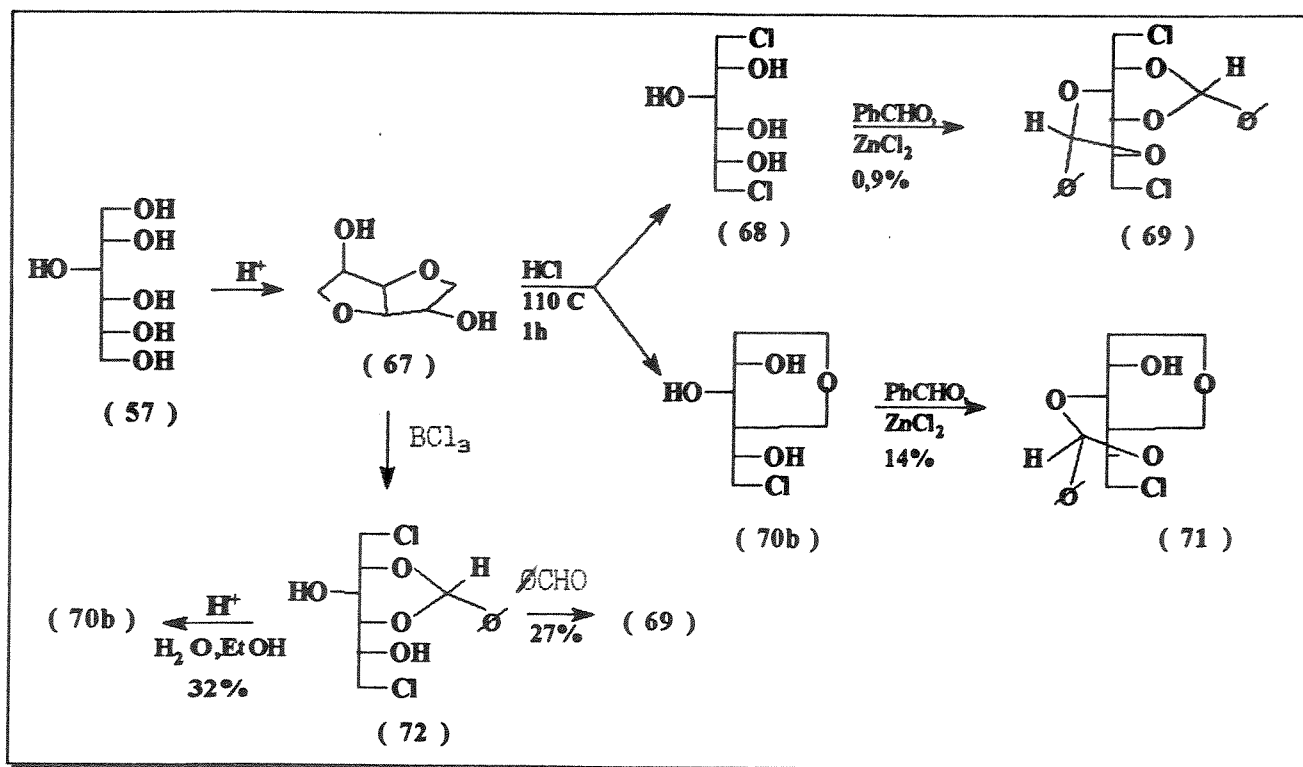
Esquema XXI - Desenvolvimento da síntese do composto (66).

Estudo sobre a síntese do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68)

Quando D-glucitol (57), também chamado SORBITOL, é aquecido em meio ácido, rapidamente sofre desidratação para formar compostos anidros. Freudenberg e colaboradores [60] observaram que se a reação for deixada por um tempo curto, um mono-anidro-D-glucitol é produzido. Montgomery e colaboradores [61] observaram que altos rendimentos de um dianidro-D-glucitol é obtido quando o composto (57) é aquecido com ácido sulfúrico, clorídrico ou p-toluenossulfônico, até obtenção do composto dianidro (67).

Em 1948, Montgomery e colaboradores [61] sintetizaram, pela primeira vez, a partir do 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol (67), os compostos 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68) e o 1,4-anidro-6-cloro-6-desoxi-D-glucitol (70b), os quais foram isolados como os respectivos benzilidenos derivados (69) e (71).

Em 1966, Bukhari e colaboradores [62] sintetizaram o composto (72) a partir do composto (67), usando excesso de tricloreto de boro, num processo envolvendo duas etapas de acordo com o esquema abaixo.



Esquema XXII - Resumo dos trabalhos de Montgomery e de Bukhari.

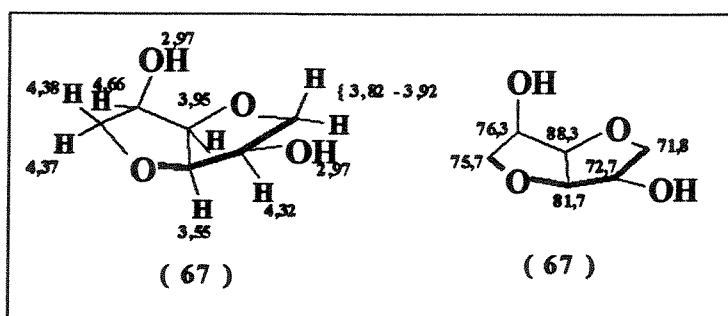
Comparando-se os trabalhos de Montgomery [61] com o trabalho de Bukhari [62], pode-se observar que tratamento do composto (67) com ácido clorídrico fumegante a $110^\circ C$ por uma hora, seguido de benzilidenação do produto, produz principalmente (71), junto com uma pequena proporção de (69). O composto (72), aparentemente não foi encontrado e quantidade significativa, aproximadamente 42%, do composto (67) foi recuperada sem reagir. Assim, sob condições drásticas, o anel 3,6-anidro é seletivamente quebrado, mas o anel 1,4-anidro é relativamente estável, enquanto na reação com tricloreto de boro, ambos os anéis são extensivamente abertos, sob

condições muito brandas, enfatizando assim, a importância do tricloreto de boro para a abertura de anéis do tipo tetraidrofurano [62].

Na tentativa de obter 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68), a hidrólise ácida do composto (72) foi examinada [62]. Tratamento de (72) com ácido clorídrico diluído a quente, produziu uma mistura de produtos a partir da qual o composto (70b) foi isolado diretamente com 32% de rendimento. Tratamento de (72) com mais um equivalente de benzaldeído produziu (69). A sensibilidade de diclorodidesoxiexitol a ácido e a base, impede o isolamento de uma amostra pura do composto (68) [62].

Com o objetivo de preparar o 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68), iniciou-se este trabalho tentando repetir o trabalho de Montgomery [61]. Neste sentido, D-glucitol (57) foi desidratado por ação do ácido sulfúrico a quente, produzindo 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol (67), com 41% de rendimento. Após recristalização em acetato de etila, o composto (67) apresentou ponto de fusão 57-61°C e rotação específica $[\alpha]_D^{28} = +43,8^\circ$ (c.3,9; H₂O), em concordância com os valores da literatura [63] (P.F. = 61,9-64,0° e $[\alpha]_D^{20} = +45,2^\circ$ (c.3,6; H₂O)).

1,4:3,6-dianidro-D-glucitol (67) foi identificado através de seu espectro de RMN-¹H /E-75/, que apresentou a seguinte atribuição:



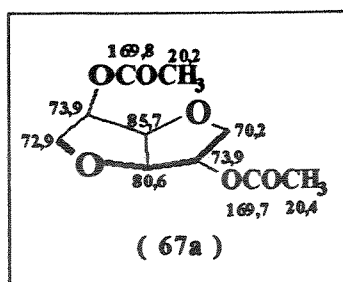
A estrutura do composto (67) foi confirmada a partir do seu espectro de RMN-¹³C /E-76/, atribuído por comparação com a literatura [57]

e, também, através do seu espectro de massa /E-77/, cuja fragmentação representada no esquema XXIII foi proposta com base na literatura [64].



Esquema XXIII - Sugestão de fragmentação do composto (67) para os íons 43, 68, 86 e 128.

Ainda com o objetivo de confirmar a estrutura do composto (67), este foi acetilado com rendimento quantitativo, usando-se anidrido acético e piridina, produzindo o derivado diacetilado (67a), que foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho /E-78/, que registrou uma banda de absorção em 1745 cm^{-1} , relativa à vibração da ligação C=O. Análise do espectro de RMN- 1H /E-79/, registrou a presença de dois singletos de (3H) em δ 2,0 ppm e 2,05 ppm, correspondentes às metilas dos grupos O-acetil. O espectro registrou, também, a presença de um dubleto de dubleto de dubleto em δ 3,75 ppm, correspondente ao próton H_5 e um triplete em δ 4,70 ppm, relativo ao próton H_2 . Análise do espectro de RMN- ^{13}C /E-80/ apresentou a seguinte atribuição:

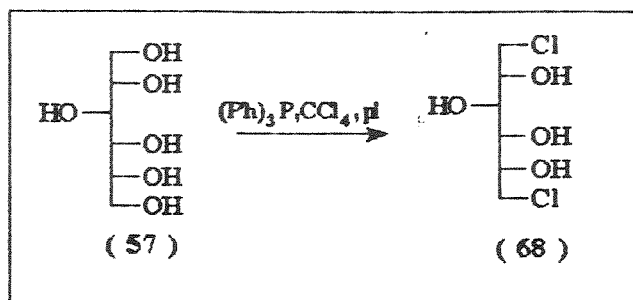


Uma vez obtido o composto (67), também chamado ISOSORBIDA, passou-se à etapa de cloração. 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol (69), juntamente com ácido clorídrico, foram colocados em uma ampola que foi selada e aquecida por uma hora a 110°C. Após uma hora de aquecimento, deixou-se a mistura de reação esfriar e fez-se uma placa cromatográfica. Observou-se a formação de uma mistura de vários produtos, além de material de partida que não reagiu. Ao contrário do que fez Montgomery [61], não foi feita a etapa de benzilidenação e tentou-se isolar, imediatamente, por cromatografia os constituintes da mistura de reação, o que não foi possível.

Repetiu-se o experimento, dessa vez deixou-se o sistema a 140°C por 24, 48 e 72 horas. Após esse tempo, usando-se cromatografia em camada delgada, observou-se que houve a formação de uma mistura intratável nas três ampolas. Resolveu-se, então, mudar de método e obter o composto (72) pelo método de Bukhari [62].

Considerando que tricloreto de boro e tricloreto de alumínio são classificados como ácido duros, resolveu-se substituir o tricloreto de boro pelo tricloreto de alumínio, disponível no laboratório. Desta forma, o composto (67) foi submetido à cloração usando-se AlCl₃. Depois de algum tempo, observou-se por ccd que o material de partida permanecia inalterado e

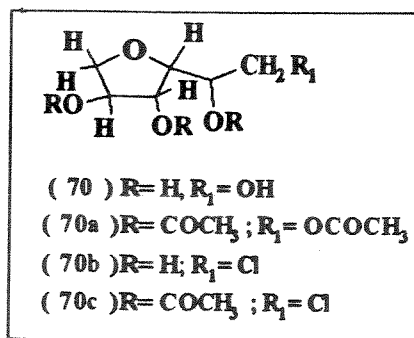
a reação não ocorreu. Por este motivo, decidiu-se preparar o 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (66) por cloração direta do D-glucitol (57), segundo equação abaixo.



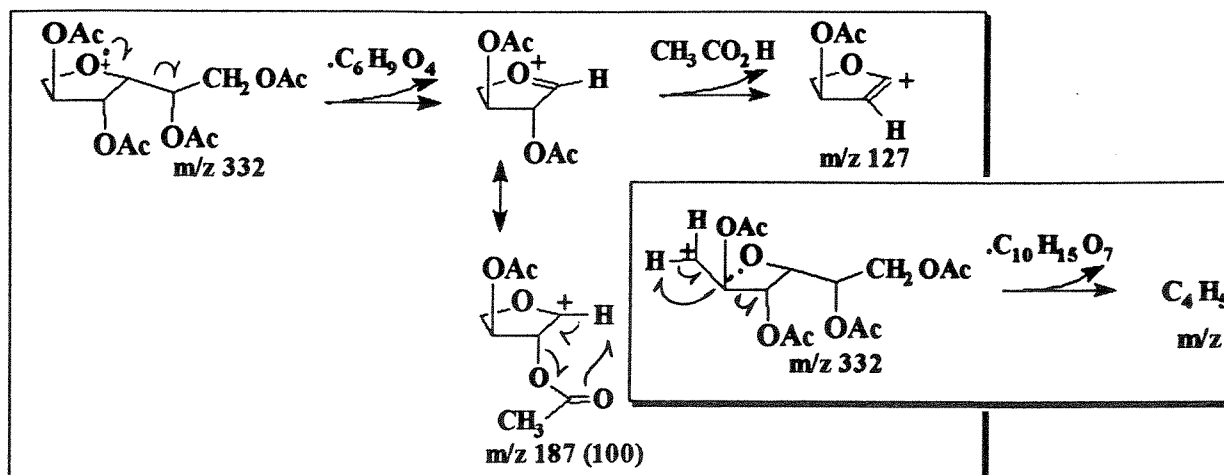
Segundo o método de Moffati [44], D-glucitol foi dissolvido em piridina e, em seguida, trifetilfosfina e tetracloreto de carbono foram adicionados. O sistema foi deixado sob refluxo. O material de partida foi consumido, embora não tenha sido possível isolar o produto devido à grande quantidade de óxido de trifetilfosfina formada durante a reação.

Uma segunda tentativa foi feita, desta vez, substituindo o solvente piridina por N,N-dimetilformamida, para que a reação pudesse ser feita em condições brandas, ou seja, à temperatura ambiente.

Concluída a reação, dois produtos foram isolados e purificados por cromatografia em coluna. O produto mais polar (10% de rendimento), correspondente ao 1,4-anidro-D-glucitol (70) e o menos polar (56% de rendimento), correspondente ao 1,4-anidro-6-cloro-6-desoxi-D-glucitol (70b), que foram acetilados com anidrido acético e piridina, produzindo os derivados (70a) e (70c), respectivamente.



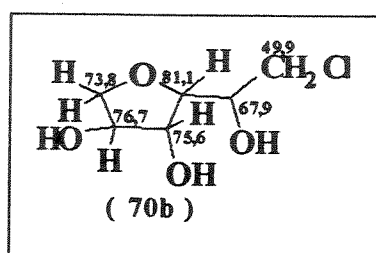
O composto (70) foi identificado através dos espectros de infra-vermelho /E-81/, RMN-¹H /E-82/ e espectro de massa /E-83/ do derivado acetilado (70a). O espectro de infra-vermelho de (70a) apresentou uma banda de absorção em 1750 cm⁻¹, correspondente à vibração de estiramento do grupo (C=O). Análise do espectro de RMN-¹H /E-82/, revelou um singlete em δ 2,00 ppm (12 H), relativo aos prótons metílicos de quatro grupos (-COCH₃). O espectro de massa /E-83/ foi atribuído por comparação com a literatura [65] e apresentando a fragmentação indicada no Esquema XXIV.



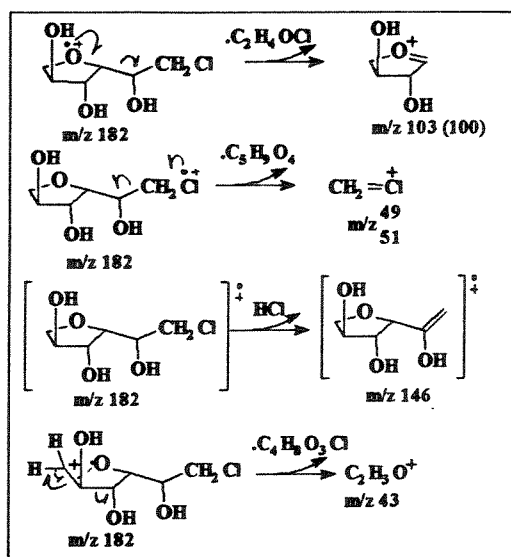
Esquema XXIV - Sugestão de fragmentação do composto (70a) para os íons 85, 127, 187.

O composto (70b) foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho /E-84/, que registrou uma banda de absorção em 3420 cm⁻¹,

referente à vibração de estiramento das ligações O-H e uma banda de absorção em 740 cm^{-1} , referente à vibração de estiramento da ligação C-Cl. A estrutura de (70b) foi reforçada pelo espectro de RMN- ^{13}C /E-85/ que foi atribuído por comparação com a literatura [57], apresentando a seguinte atribuição:



A análise do espectro de massas /E-86/ confirmou a estrutura de (70b) através da presença do íon molecular m/z 182, do íon $(M^+ + 2)$ m/z 184 e dos íons fragmento com massa/carga 49(4) e 51(2), indicativos da presença do átomo de cloro e seu isótopo Cl^{37} . O esquema XXV representa o modo de fragmentação de (70b).



Esquema XXV - Sugestão de fragmentação para os íons 43, 49,51, 103, 146, 182 a partir do composto (70b).

O derivado (70c), foi identificado a partir do seu espectro de RMN-¹H /E-87/, atribuído como segue: irradiação em δ 3,90 (H₆, H₆' e H₁') simplificou o sinal correspondente a H₅ (ddd) em δ 5,30, transformando-o em duplete e simplificou o sinal de H₂ (q) em δ 5,15, transformando-o também em um duplete. Irradiação em δ 5,50 (H₃) simplificou o sinal correspondente a H₄ (dd) em δ 4,35, transformando-o em duplete e simplificou também o sinal de H₁ (dd) em δ 4,25, transformando-o em um duplete. Irradiação em δ 4,30 (H₄ e H₁) simplificou os sinais correspondentes a H₃ (t) em δ 5,50, transformando-o em um singlete e o sinal de H₂ (q) em δ 5,15, transformando-o também em um singlete. O espectro /E-87/ também registrou a presença de três singletos de (3H) em δ 2,06; 2,08 e 2,12 ppm, correspondentes aos prótons metílicos dos grupos o-acetil nos carbonos C-2, C-3 e C-5.

De acordo com Montgomery e colaboradores [61], monoclóro anidro D-glucitol resulta da cisão quer do anel 1,4-anidro, quer do anel 3,6-anidro do dianidro D-glucitol (67), com adição do íon cloreto no átomo de carbono primário. No nosso caso, em que o composto (57) foi tratado com trifenilfosfina e tetracloreto de carbono, a obtenção do mono-cloro-anidro-D-glucitol envolve a formação de um intermediário em que um íon fosfônico é formado simultaneamente nos carbonos C-1 e C-6.

Após a substituição de um dos íons fosfônio por um íon cloreto, passa a haver competição entre o ataque nucleofílico de um segundo íon cloreto e o ataque nucleofílico intra-molecular ao fosfonato remanescente, exercido ora pelo grupo hidroxila do carbono C-3, ora pelo grupo hidroxila do carbono C-4. A possibilidade de um ataque nucleofílico intramolecular dá margem à formação de dois mono-cloro-anidro-D-glucitol possíveis, que são:

possíveis, que são: 1,4-anidro-6-cloro-6-desoxi-D-glucitol (70b) e 3,6-anidro-1-cloro-1-desoxi-D-glucitol (78). Ver figura abaixo.

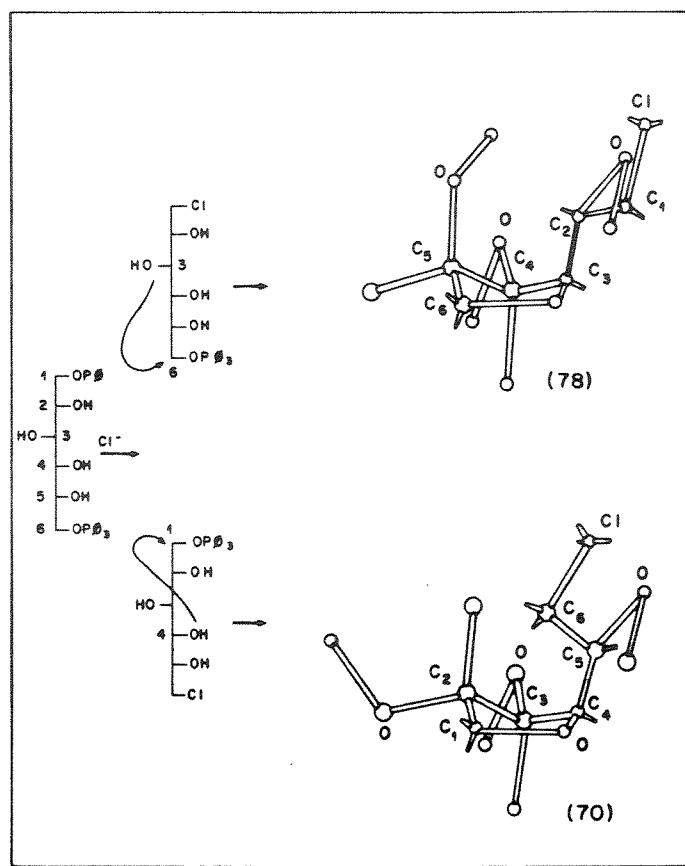


Fig. 15 - Possíveis mono-anidro-D-glucitol.

Sabe-se, entretanto [61], que 1,4-anidro-D-glucitol (70) pode ser obtido em rendimento razoável a partir do D-glucitol (57) e, portanto, o anel 1,4-anidro é, provavelmente, mais estável que o anel 3,6-anidro, de modo que a estrutura proposta para (70b) é a mais adequada para representar o monoclora anidro-D-glucitol. Outro argumento a favor da estrutura proposta para o monoclora anidro-D-glucitol, é o fato de que a desidratação do D-glucitol (57) entre C_1 e C_4 ocorre mais rapidamente que entre C_3 e C_6 [61].

Baseado no trabalho de Camps e colaboradores [66], deu-se continuidade à tentativa de obtenção do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol. Camps e colaboradores [66] obtiveram seletivamente 1,3-dibromo-2-propanol, a partir de 1,2,3-propanotriol com 70% de rendimento, usando anidrido trifluoroacético em tetrahidrofurano e brometo de lítio numa mistura 1:1 de THF/HMPT.

Considerando que D-glucitol (57) se assemelha a um álcool poliidroxilado de cadeia aberta, portanto, análogo a 1,2,3-propanotriol, resolveu-se usar as condições estabelecidas em [66] para tentar preparar o composto (68). Assim sendo, D-glucitol (57) foi colocado para reagir com oito equivalentes de anidrido trifluoroacético e cloreto de lítio, em uma mistura 1:1 de THF/HMPT.

Para facilitar o isolamento dos produtos, tomou-se a mistura de reação e acetilou-se, usando-se anidrido acético-piridina. Em seguida, a mistura de reação foi lavada com ácido clorídrico 0,1N, tendo sido eliminado de uma só vez a piridina e o HMPT. Após este tratamento, os compostos (70a) e (70c) foram isolados com 45% e 5% de rendimento e identificados pelos espectros de infra-vermelho e RMN-¹H.

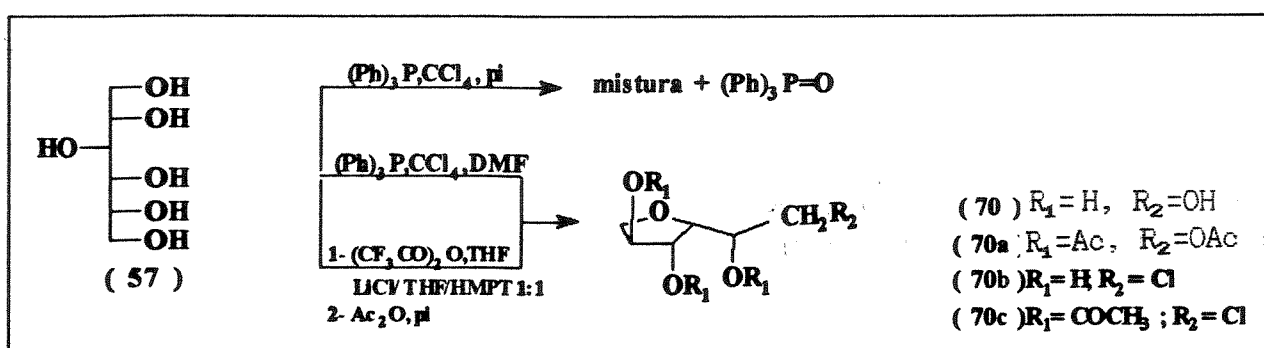


Fig. 16 - Resumo das tentativas de cloração direta do D-glucitol (57).

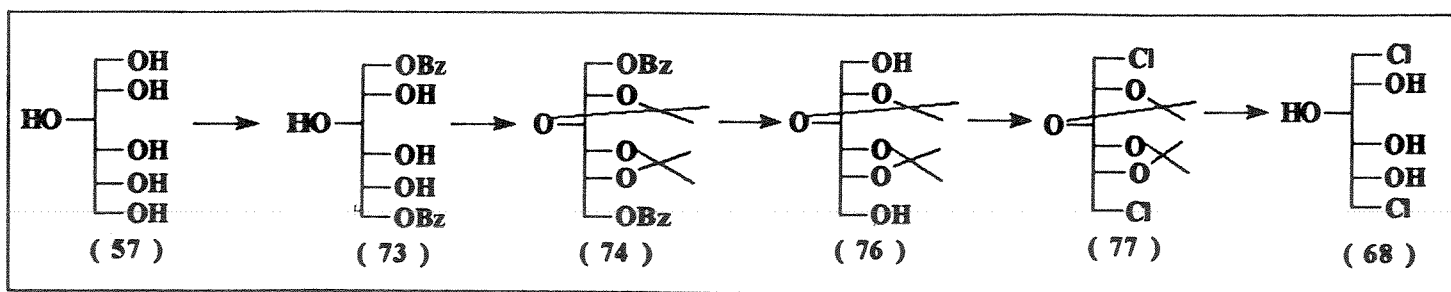
Considerando que a cloração direta do D-glucitol (57) leva à formação de produtos de ciclização, procurou-se evitar este problema, desenvolvendo-se uma rota sintética alternativa, que utiliza etapas de proteção e desproteção.

Rota Alternativa

Para evitar ciclização intramolecular, durante a etapa de halogenação, fez-se necessário bloquear as hidroxilas secundárias, usando-se para isto um grupo protetor volumoso que por razões estéricas force a molécula a assumir uma conformação estendida. Uma maneira de se atingir este objetivo, seria proteger as hidroxilas na forma de cetal. Como a cetalização de D-glucitol (57) leva à formação de uma mistura de vários isômeros [67,68], e uma vez que precisa-se das hidroxilas primárias livres, para serem substituídas por íons cloreto, numa etapa posterior, a cetalização precisaria ser feita de modo que a formação dos cetais envolvesse apenas as hidroxilas secundárias.

Neste sentido, encontrou-se na literatura [69], referência à existência de um dibenzoil dimetileno-D-glucitol, onde a introdução dos grupos benzoil nos carbonos C_1 e C_6 do D-glucitol (57), restringe o número de cetais isômeros e permite que as hidroxilas primárias sejam recuperadas após a cetalização.

Baseado no trabalho de Haworth e colaboradores [69], planejou-se a rota alternativa, segundo o esquema abaixo.



Esquema XXIV - Planejamento da rota alternativa para síntese do composto (68).

Inicialmente D-glucitol (57) foi benzoilado segundo o método de Müller [70], dando como produto o 1,6- dibenzoil-D-glucitol (73), que foi obtido com 57% de rendimento. O composto (73) foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho /E-88/, que registrou a presença de uma banda de absorção em 3480 e 3420 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento da ligação O-H e uma banda de absorção em 1290 cm^{-1} relativa à deformação da ligação O-H, no plano. O espectro registrou também uma banda forte em 1700 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação C=O e uma banda em 1180 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação C-O do éster. O espectro mostrou duas bandas de absorção em 710 e 690 cm^{-1} , relativas à deformação da ligação C-H do anel aromático, fora do plano, que são indicativas do tipo de substituição do anel aromático.

O espectro de massas de (73) /E-89/ não apresenta íon molecular e o pico base é o íon fragmento com razão m/z 105, correspondente à perda do íon fenil carbonil a partir do íon molecular. O espectro também mostrou que o íon molecular perde o íon C_6H_5^+ com razão m/z 77.

A estrutura de (73) foi confirmada a partir da análise do espectro de RMN- ^1H do derivado acetilado (73a).

O espectro de RMN-¹H do composto (73a) /E-90/ registrou a presença de três singletos em δ 2,00; 2,18 e 2,20 ppm, correspondentes aos prótons metílicos de quatro grupos o-acetil, ou seja, doze prótons. O espectro registrou também, em campo baixo, a presença de um multiplete em δ 7,40 ppm (6H) e um duplo duplete em δ 8,00 ppm (4H), atribuídos aos prótons aromáticos. O espectro de massa /E-91/ de (73a) registrou a presença do íon molecular com intensidade relativa muito baixa (<1%), registrou a presença dos íons fragmento com razão m/z 105, que continua sendo o pico base e a presença do íon com m/z 77, relativa à perda do íon C₆H₅⁺. O espectro registrou, também, a presença do íon fragmento com razão m/z 438 (24), correspondente à perda de duas moléculas de ácido acético, a partir do íon molecular.

Uma vez protegidas as hidroxilas primárias, passou-se à proteção das secundárias. Várias tentativas de isopropilidenação do composto (73) foram testadas, até que se encontrasse o melhor método.

1,6-dibenzoil-D-glucitol (73) foi primeiro tratado com acetona e cloreto de zinco [71], dando como produto uma mistura de dez compostos, detectados por c.c.d. Em seguida, a reação foi repetida usando-se acetona e sulfato de cobre [72], o que resultou, mais uma vez, na formação de uma mistura de vários cetais. Numa terceira tentativa, usou-se ácido sulfúrico e acetona [68], obtendo-se uma mistura 1:1 de dois produtos, um mais polar, que seria o monocetal e um menos polar, que seria o dicetal.

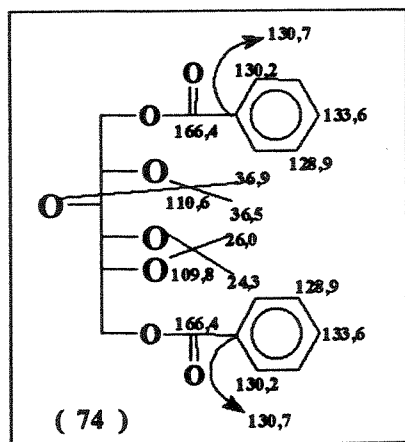
Finalmente, fez-se mais um experimento, desta vez usando-se 2,2-dimetoxipropano em 1,2-dimetoxietano, de modo que a reação foi feita em meio neutro [73]. A reação produziu dois compostos que foram identificados por

c.c.d., sendo o produto menos polar isolado com 75% de rendimento e o mais polar isolado com 15% de rendimento.

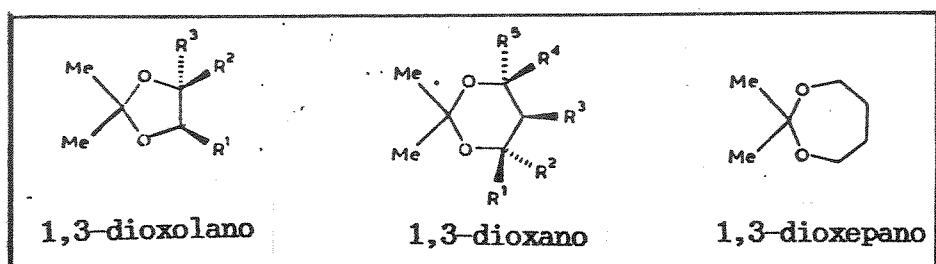
O composto menos polar foi identificado como sendo o dicetal (74). Análise do espectro de infra-vermelho /E-92/ revelou a ausência de bandas de absorção de O-H e a presença de uma banda de absorção forte em 1725 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação C=O. Revelou, também, a presença de um conjunto de bandas de absorção em 1180, 1170, 1110, 1100 e 1070, características da vibração de estiramento da ligação C-O do cetal.

O espectro de massas /E-93/ de (74) não registrou o íon molecular, observando-se apenas o pico base com razão massa/carga 105, correspondente ao íon fenil-carbonil e o íon com carga/massa 77, resultante da perda de C=O a partir do pico base.

A partir do espectro de RMN- ^{13}C /E-95/ foi possível fazer a seguinte atribuição:



Com base no espectro de RMN-¹³C, pode-se afirmar que os anéis isopropilideno cetal são do tipo 1,3-dioxolano, uma vez que os valores de deslocamento químico observados para os carbonos (C₀) dos cetais, estão em concordância com os valores de (δ), encontrados na literatura [74].



Tipo de anéis laterais em isopropilideno cetal.

Valores de deslocamento químico (δ) em ppm, para o carbono (C₀) do cetal, de diferentes anéis.

Anel lateral Carbono do cetal

5	108,1 a 111,4-monocíclico ou cis-fundido a um ciclohexano ou anel pirano
	111,8 a 112,3-Trans-fundido a ciclo hexano ou anel piranóide
	111,3 a 115,7-fundido a um anel furanóide
6	97,1 a 99,9-forma de cadeira do anel 1,3-dioxano
	100,6 a 101,1-forma torcida do anel 1,3-dioxano
7	100,8 a 102,3

De acordo com a literatura [74], os grupos metila do cetal encontram-se na faixa de 23,3 a 28,2 ppm. É difícil atribuir o deslocamento

químido de grupos metila no espectro de RMN-¹³C de diisopropilideno cetal de açúcares de molécula complexa.

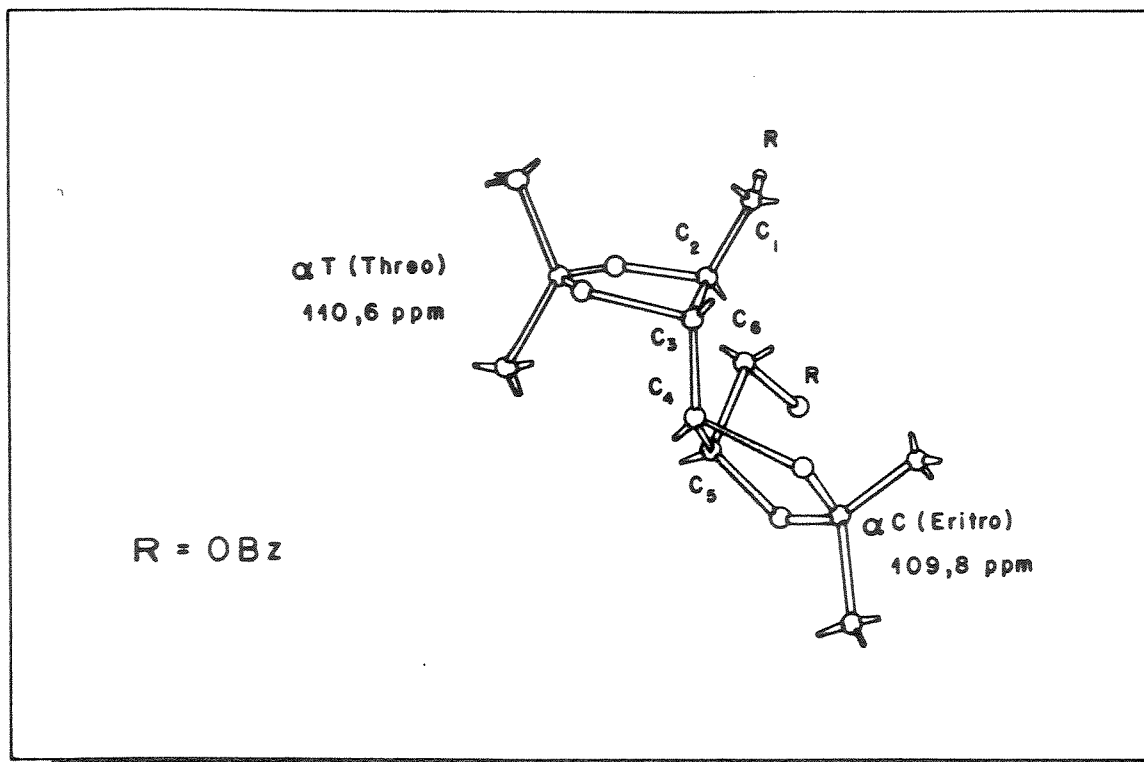
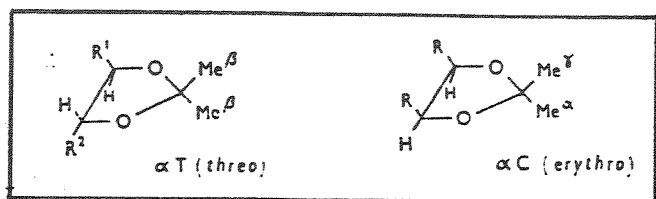


Fig. 17. 1,6-dibenzoil-2,3:4,5-di-O-isopropilideno-D-glucitol (74)

No composto (74), os dois anéis 1,3-dioxalano são diferentes, um é do tipo αC (α eritro) e o outro αT (α treo) [76]. O anel αT resulta de uma rotação sobre a ligação C_2-C_3 , para que as respectivas hidroxilas se coloquem numa posição favorável à formação do cetal.

O espectro de RMN-¹H [E-94/ de (74) apresentou quatro singletos de (3H) em δ 1,34; 1,37; 1,44 e 1,50 ppm, relativos aos grupos metila dos anéis 1,3-dioxolano. De acordo com Baggett e colaboradores [77] e, considerando que os grupos metila do anel αT são equivalentes, pode-se atribuir os sinais em δ 1,34 e 1,37 ppm, como correspondentes às metilas (β) deste anel. Os sinais em δ 1,50 e 1,44 ppm devem corresponder às metilas γ

e α do anel α C, sendo a metila γ a mais desprotegida, em virtude da proximidade em relação aos grupos substituintes em C₄ e C₅ do anel 1,3-dioxalano.



O composto mais polar obtido na reação de isopropilidenação, foi identificado como sendo 1,6-dibenzoil-mono-isopropilideno-D-glucitol (75). Análise do seu espectro de infra-vermelho /E-96/, permitiu a identificação de uma banda de absorção em 3460 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento da ligação O-H. Registrou, também, em 1720 cm^{-1} , uma banda de absorção forte, relativa à vibração de estiramento da ligação C=O, além de um conjunto de bandas de absorção em 1170, 1160, 1110, 1090 e 1065 cm^{-1} , correspondentes à vibração de estiramento da ligação C-O do cetal.

O espectro de RMN-¹H /E-97/ de (75) registrou a presença de dois singletos de (3H) em δ 1,40 e 1,45 ppm, correspondentes aos prótons metílicos do cetal. Infelizmente, não pode-se afirmar qual a posição exata do mono cetal, entretanto, com base na literatura [77], o mono cetal (75) não deve ser o 3,4-isoprolideno, pois se assim fosse, dever-se-ia esperar que o espectro de RMN-¹H apresentasse apenas um singlete com (6H).

A reação de isopropilidenação em meio neutro exige a presença de um éter bifuncionalizado, com geometria adequada. Nesta reação, o 1,2-dimetoxietano forma, inicialmente, um complexo de coordenação com um grupo

diol, que então entra em um estado de transição multicentrado com o 2,2-dimetoxipropano. Simultaneamente, ocorre o ataque do oxigênio ligeiramente básico do diol sobre o átomo de carbono central, resultando na eliminação de duas moléculas de metanol, com formação imediata do cetal cíclico, como mostrado abaixo. O produto não rearranja posteriormente, sob condições neutras [75].

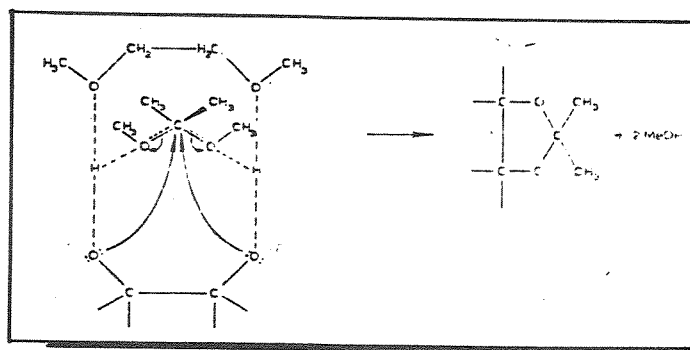


Fig. 18 - Mecanismo da reação de isopropilidação em meio neutro.

Tendo em vista que nosso objetivo é produzir o composto 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68) e, uma vez que as hidroxilas secundárias foram protegidas, passou-se à desproteção das hidroxilas primárias. A reação de desproteção foi feita usando-se uma solução de metóxido de sódio em metanol a 4%, dando como produto o 2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (76), isolado com 88% de rendimento e com aspecto semelhante a um xarope.

O 2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (76) foi identificado através do seu espectro de infra-vermelho /E-98/, que registrou uma banda de

absorção em 3480 cm^{-1} , correspondente à vibração de estiramento do grupo O-H dimérico. Comparando-se o espectro de RMN- ^1H /E-94/ de (74) com o espectro de RMN- ^1H /E-99/ de (76), observa-se no espectro /E-99/ que houve desaparecimento dos sinais em campo baixo, relativos aos prótons aromáticos do grupo o-benzoil.

O espectro /E-99/ registrou, também, dois sinais, um em δ 2,50 ppm e outro em δ 3,00 ppm, correspondentes aos prótons carbinólicos em C₁ e C₆. Além disto, o espectro registrou, também, três singletos (12H) com intensidade relativa 1:2:1, em δ 1,35; 1,40 e 1,50 ppm, correspondente aos prótons metílicos dos cetais.

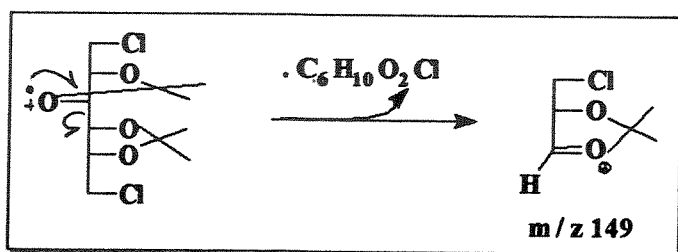
Uma vez obtido o intermediário (76), fez-se a cloração do mesmo, com o objetivo de obter-se o derivado diclorado (77), ou seja, o 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol. Duas tentativas foram realizadas e resultaram em uma mistura intratável. Na primeira, o composto (76) foi tratado com cloreto de sulfurila em piridina e clorofórmio, na segunda (76) foi tratado com trifenilfosfina, tetracloreto de carbono e piridina. Tentou-se encontrar um método de halogenação que fosse mais adequado; desta forma, substituiu-se o cloreto de sulfurila por cloreto de tionila e usou-se piridina como solvente. A reação produziu o composto (77) com rendimento muito baixo. Resolveu-se, então, repetir o experimento com trifenilfosfina em tetracloreto de carbono, substituindo a piridina por N,N-dimetilformamida. A reação ocorreu e o composto (77) foi isolado com 16% de rendimento. Após recristalização em clorofórmio/éter etílico, o composto (77) apresentou ponto de fusão $110-112^\circ\text{C}$.

Comparando-se o espectro de infra-vermelho /E-100/ de (77) com o espectro /E-98/ de (76), pode-se observar o desaparecimento da banda de

absorção da ligação O-H e a presença de uma banda de absorção em 715 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação C-Cl.

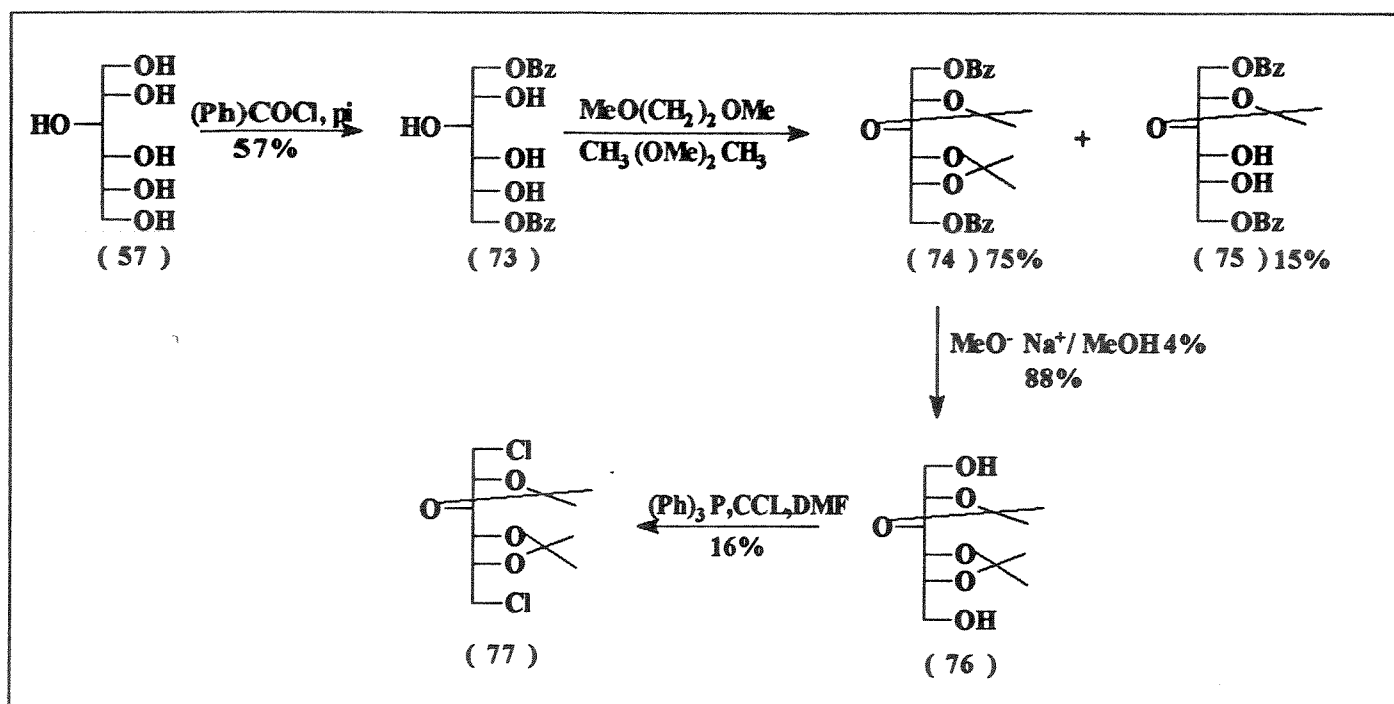
Analisando-se o espectro de RMN- ^1H /E-101/, pode-se observar em δ 3,65 e 3,70 ppm, dois dupletos (2H) com constante de acoplamento (J) de 12,0 Hz, compatíveis com o deslocamento químico de prótons metilênicos ligados a átomo de cloro.

O espectro de massa de (77) /E-102/, embora não registre o pico do íon molecular, o que não é de estranhar, vem confirmar a estrutura de (77), graças ao pico base, com razão massa/carga 149, que corresponde ao íon abaixo.



A formação do pico base m/z 149, resultou da perda do radical $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Cl}$ e foi proposta com base na literatura [64].

Considerando que o composto (77) é o precursor imediato do nosso alvo sintético, 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68) e, uma vez que, este composto normalmente não existe nesta forma, pois sofre ciclização, dando como produto o derivado clorado do mono-anidro-D-glucitol, como foi mostrado anteriormente, resolveu-se parar esta seqüência neste ponto, sem que o composto (77) fosse desprotegido. O composto 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (77) foi produzido segundo o esquema abaixo, com um rendimento total de 6%.



Esquema XXV - Desenvolvimento da síntese do composto (77).

CONCLUSÃO

Com relação à síntese dos açúcares clorados, a grande dificuldade encontrada foi com respeito ao sistema de reagentes utilizados para cloração ($\phi_3P/CCl_4/pi$ e/ou DMF), pois, o óxido de trifenilfosfina formado como produto da reação é difícil de ser isolado, uma vez que é solúvel na maioria dos solventes orgânicos. Em virtude desta dificuldade, os compostos (61), (66) e (77) foram sintetizados com 10%, 11% e 6% de rendimento, respectivamente.

No que diz respeito à síntese do composto 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (68), não há registro anterior sobre a preparação de 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (77). A

literatura registra a síntese dos análogos 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,4:3,5-di-o-benzilideno-D-glucitol [61,62] e 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-metileno-D-glucitol [70], preparados por cetalização em meio ácido, em condições de equilíbrio.

Os análogos dibenzilideno e dimetileno-D-glucitol, citados acima, foram submetidos à reação de cloração, usando como fonte de cloro, ácido clorídrico, tricloreto de boro e cloreto de tionila, enquanto o derivado (77) foi obtido, utilizando-se o sistema de reagente citado anteriormente.

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 Perrin e colaboradores [79] e por Fieser e Fieser [80].

Os espectros de absorção na região do infra-vermelho (I.V.), foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 399B e em um espectrofotômetro dispersivo Perkin-Elmer modelo 1430, em pastilha de KBr (1-2% de amostra), em filme sobre cela de KBr e em solução, usando tetracloreto de carbono (CCl_4) como solvente. Como referência foi usada a absorção em 1601cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton ($\text{RMN-}^1\text{H}$) foram registrados em espectrômetros Varian T-60 (60MHz), Brucker WP-80 (80MHz) e Varian Gemini 300 (300MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3), piridina deuterada (pid_5) 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).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 ($\text{RMN-}^{13}\text{C}$) foram obtidos no aparelho Varian XL-100 (25,2MHz) e no aparelho Varian Gemini 300 (75,46MHz), usando como solventes tetracloreto de carbono (CCl_4) e clorofórmio deuterado (CDCl_3).

Os espectros de massa (E.M.) por impacto de elétrons, foram obtidos em um espectrômetro Varian Mat Bremen, modelo MAT 311-A, à 70 eV.

Os pontos de fusão foram determinados com uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não sofreram correção.

Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$), foram medidos em um polarímetro Perkin-Elmer 141 MC, com lâmpada de mercúrio, usando como solvente clorofórmio. Os valores de rotação ótica obtidos (α_{Hg}), foram convertidos para os valores de rotação ótica na raia D do sódio (α_{Na}), através da expressão: $\alpha_{Hg} = 1,17543 \times \alpha_{Na}$.

As análises por cromatografia gasosa-espectrometria de massa foram realizadas usando um aparelho HP 5970-MSD acoplado a um cromatógrafo gasoso HP-5890 equipado com uma coluna capilar (30m x 0,25mm) do tipo ultra 2 (5% fenil metil silicone). Hélio foi usado como gás de arraste, com energia de ionização de 70 eV. As análises foram feitas em SCAN com massas variando de 50-550.

As análises cromatográficas em camada delgada (c.c.d) analítica, foram efetuadas em sílica gel GF₂₅₄ da Merck, sobre suporte de vidro (espessura de 0,25mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254nm), vapores de iodo e/ou pulverização com revelador para terpenos (AcOH, H₂SO₄, anisaldeído, 50,0: 1,0: 0,5), seguido de carbonização numa placa de aquecimento. As cromatografias em escala preparativa foram realizadas em sílica gel PF₂₅₄ ou GF₂₅₄ (espessura de 1mm) da Merck. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254nm.

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 do produto bruto a ser purificado.

As reações sensíveis à umidade foram realizadas em atmosfera de nitrogênio seco. O processo de secagem do nitrogênio foi realizado, passando-se o gás através de um sistema constituído de um frasco lavador contendo ácido sulfúrico concentrado, 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.

Capítulo I

I.1. Estudo sobre a síntese do Hirtiosal (4)

I.1.1. Isocopalato de Metila (19)

Considerando-se a dificuldade de isolamento do ácido copálico (16) puro, a partir do óleo de copaíba comercial, pelo método habitual [23], a resina de copaíba em estado bruto foi inicialmente dissolvida em éter etílico e em seguida foi esterificada, usando-se excesso de uma solução etérea de diazometano. Os ésteres foram isolados e purificados por cromatografia em coluna, usando-se sílica gel como adsorvente e como eluente uma mistura de hexano-éter, com gradiente de polaridade crescente. O copalato de metila (16a) foi identificado através do espectro de RMN-¹H (300MHz), que apresentou os seguintes sinais:

/E-01/ RMN-¹H (300MHz, CCl₄): ppm, 0,68 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,80 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,87 (s, 3H, -CH₃, C-18); 2,12 (d, J = 1,14Hz, 3H, CH₃, C-16); 3,61 (s, 3H, -COOMe); 4,48 (sl, 1H, H-17); 4,81 (sl, 1H, H-17); 5,54 (s, 1H, H-14).

O copalato de metila (16a) (1,8g, 5,66mmol), foi tratado com ácido fórmico (98%) de acordo com a literatura [17,18] produzindo o isocopalato de metila (19) (1,3g, 73%).

O composto (19) depois de purificado por cromatografia em coluna, apresentou ponto de fusão 107-109°C (lit. [20] 109-110°C) e rotação ótica $[\alpha]_D^{28} + 65,5^\circ$ (c. 2,0 CHCl₃), (lit. [18] $[\alpha]_D + 50,9^\circ$, (c. 1,6 CHCl₃), sendo identificado através dos seus dados espectroscópicos.

I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1730 ($\nu >C=O$); 1197 e 1168 ($\nu C-O$); 1654 e 1636 ($\nu C=C$).

/E-02/ RMN-¹H (300MHz, CCl₄): ppm, 0,82 (s, 3H, -CH₃, C-18); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,90 (s, 3H, -CH₃, C-17); 0,91 (s, 3H, -CH₃, C-20); 1,55 (s, 3H, -CH₃, C-16); 2,81 (m, 1H, H-14); 3,60 (s, 3H, -COOMe); 5,41 (m, 1H, H-12).

/E-03/ RMN-¹³C (75MHz, CCl₄): ppm, 39,7 C₁; 18,3 C₂; 41,5 C₃; 33,1 C₄; 56,4 C₅; 18,5 C₆; 41,8 C₇; 36,3 C₈; 54,2 C₉; 37,2 C₁₀; 22,5 C₁₁; 123,0 C₁₂; 129,1 C₁₃; 61,9 C₁₄; 171,5 C₁₅; 21,1 C₁₆; 15,6 C₁₇; 33,4 C₁₈; 21,6 C₁₉; 15,2 C₂₀; 50,2 -CO₂CH₃.

I.1.2. Desenvolvimento da Rota A

12 β -epoxiisocopalano-15-oato de metila (21)[18]

Ácido meta-cloroperbenzóico (85%, 61mg) foi adicionado com agitação, a uma solução fria do composto (19) (69,5mg; 0,22mmol) em diclorometano seco (2,0ml) e a mistura foi deixada a 0°C por uma noite. A mistura de reação foi lavada sucessivamente com solução de NaOH 0,1N (3 x 1,0mL) e em seguida com solução saturada de NaCl, até pH 7,0. A mistura de reação foi tratada com Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida, produzindo 67mg (92%) do composto (21), que apresentou ponto de fusão 152-154°C (Lit. [18] P.F. = 152-154°C), após recristalização em CHCl₃/MeOH.

/E-04/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 0,80 (s, 3H, -CH₃, C-18); 0,84 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,90 (s, 3H, -CH₃, C-20); 1,08 (s, 3H, -CH₃, C-17); 1,29 (s, 3H, -CH₃, C-16); 1,73 (ddd, 1H, H α -11, J=3,0; 12,0; 16,0Hz); 2,20 (dd, 1H, H β -11, J=4,0; 16,0Hz); 2,48 (s, 1H, H-14); 3,05 (dd, 1H, J₁ = 1,2Hz, J₂ = 3,5Hz, H-12); 3,67(s, 3H, -CO₂CH₃).

/E-05/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): ppm, 39,4 C₁; 18,3 C₂; 41,8 C₃; 33,1 C₄; 56,4 C₅; 18,5 C₆; 40,3 C₇; 36,0 C₈; 50,2 C₉; 37,3 C₁₀; 21,8 C₁₁; 60,4 C₁₂; 56,9 C₁₃; 62,0 C₁₄; 172,8 C₁₅; 22,4 C₁₆; 15,1 C₁₇; 33,5 C₁₈; 21,7 C₁₉; 15,8 C₂₀; 51,1 -CO₂CH₃.

Rearranjo do epóxido (21)

Síntese de (23)

Uma solução de 67mg (0,2mmol) do epóxido (21), em 6,5mL de benzeno anidro, foi tratado com 0,06mL de eterato de trifluoreto de boro (BF_3 .eterato). A mistura foi deixada com agitação, à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida adicionou-se água à mistura de reação e extraiu-se com éter etílico (3 x 5,0mL). A fase etérea foi reunida, lavada com solução aquosa de NaHCO_3 10% (3 x 5,0mL) e com solução saturada de NaCl até pH neutro, seca com Na_2SO_4 e evaporada à pressão reduzida, produzindo um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 30:5. Obteve-se 28mg (42%) do composto (23).

/E-06/ RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3): ppm, 0,82 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-18); 0,85 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-19); 0,88 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-20); 1,12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-17); 1,34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-16); 2,79 (s, 1H, H-14); 3,61 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 9,45 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

/E-07/ RMN- ^{13}C (75MHz, CDCl_3): ppm, 40,0 C_1 ; 18,7 C_2 ; 42,3 C_3 ; 33,0 C_4 ; 57,1 C_5 ; 18,1 C_6 ; 40,6 C_7 ; 45,1 C_8 ; 59,9 C_9 ; 36,8 C_{10} ; 33,4 C_{11} ; 202,6 C_{12} ; 52,6 C_{13} ; 57,7 C_{14} ; 171,5 C_{15} ; 20,6 C_{16} ; 16,7 C_{17} ; 33,4 C_{18} ; 21,2 C_{19} ; 15,7 C_{20} ; 50,9- CO_2CH_3 .

Redução do aldeído (23)

Síntese de (24)

A uma solução do composto (23) 26mg (0,08mmol) em metanol, à temperatura ambiente, foi adicionado boroidreto de sódio 30mg (0,8mmol), em pequenas porções. A reação foi deixada sob agitação por duas horas e em seguida, o excesso de boroidreto de sódio foi destruído pela adição de ácido acético.

O solvente foi evaporado à vácuo e em seguida adicionou-se água ao resíduo, que foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi reunida, lavada com solução de bicarbonato de sódio, com água, seca com Na_2SO_4 , evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 30:2,5. O hidroxiléster (24) (18,5mg) foi obtido com 70 % de rendimento.

/E-08/ RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3): ppm, 0,82 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-18); 0,84 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-19); 0,87 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-20); 1,10 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-17); 1,16 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-16); 2,22 (s, 1H, H-14); 3,42 (d, 1H, $J_{12-12}=10,3\text{Hz}$, H-12); 3,45 (d, 1H, $J_{12-12}=10,3\text{Hz}$, H-12); 3,65 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

/E-09/ RMN- ^{13}C (75MHz, CDCl_3): ppm, 40,2 C_1 ; 18,5 C_2 ; 42,4 C_3 ; 33,0 C_4 ; 57,3 C_5 ; 18,2 C_6 ; 40,8 C_7 ; 45,4 C_8 ; 60,2 C_9 ; 36,7 C_{10} ; 33,4 C_{11} ; 73,5 C_{12} ; 50,9 C_{13} ; 62,2 C_{14} ; 173,5 C_{15} ; 23,0 C_{16} ; 16,4 C_{17} ; 33,5 C_{18} ; 21,2 C_{19} ; 15,7 C_{20} ; 50,9- CO_2CH_3 .

Acetilação de (24)

Síntese do derivado (24a)

Uma solução do composto (24) 10mg (0,03mmol) dissolvido em piridina tratada (1,0mL) e anidrido acético (1,0mL) foi agitado durante uma noite à temperatura ambiente. Concluída a reação, adicionou-se éter etílico à mistura e em seguida lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de CuSO_4 , até que toda piridina foi eliminada. Separou-se a fase orgânica, secou-se com Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente à vácuo, obtendo-se um resíduo oleoso (11,0mg), correspondente ao derivado (24a).

/E-10/ RMN-¹H (300MHz, CDCl_3): ppm, 0,83 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-18); 0,85 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-19); 0,87 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-20); 1,09 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-17); 1,18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-16); 2,07 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3,63 (s, 3H, $-\text{COOMe}$); 3,84(d, 1H, $J_{12-12}=10,5\text{Hz}$, H-12); 4,00 (d, 1H, $J_{12-12}=10,5\text{Hz}$, H-12).

I.1.3. Desenvolvimento da Rota B

Isocopal-12-en-15-ol (26).

A uma suspensão de LiAlH_4 (119mg; 3,3mmol) em éter etílico anidro (5,0mL), a 0°C, foi adicionado gota-à-gota uma solução do composto (19) (327mg; 1,03mmol) em éter anidro. Após duas horas sob agitação, adicionou-se éter etílico destilado (10mL) e solução de NaOH 10%, cuidadosamente, até destruição total do excesso de LiAlH_4 . Após filtração do precipitado sobre celite, forneceu a fração orgânica que foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 20mL), seca com Na_2SO_4 e evaporada a vácuo, fornecendo (26) 244mg

(82% de rendimento), que apresentou ponto de fusão 128-129°C após recristalização em metanol e $[\alpha]_D^{28} = +8,36^\circ$ (c.2,0 CHCl₃), (Lit. [20] P.F = 127-128°C e $[\alpha]_D = +13,5^\circ$).

/E-11/ RMN-¹H (300MHz, CCl₄): ppm, 0,79 (s, 3H, -CH₃, C-18); 0,81 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,85 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,88 (s, 3H, -CH₃, C-17); 1,72 (s, 3H, -CH₃, C-16); 2,05 (dt, 1H, J=12,5Hz e J=3,0Hz, H-14); 3,59 (dd, 1H, J=11,0Hz e J=5,5Hz, H-15); 3,73 (dd, 1H, J=11,0Hz e 3,5Hz, H-15); 5,39 (sl, 1H, H-12); 1,95 (m, 1H, H-14).

Metanossulfonato do isocopal-12-en-15-ol (27)

A uma solução do álcool (26) 82,0mg (0,28mmol) em piridina seca (5mL), resfriada a 0°C, adicionou-se cloreto de mesila (0,03mL; 0,34mmol). Após a adição do cloreto de mesila, a reação foi deixada à temperatura ambiente, sob agitação, durante uma noite. O bruto reacional foi dissolvido em éter etílico, lavado com solução de CuSO₄ até que toda a piridina foi eliminada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada a vácuo, produzindo o éster metanossulfônico (27) 90,5mg (87% de rendimento).

/E-12/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 0,81 (s, 6H, 2-CH₃, C-18 e C-19); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,88 (s, 3H, -CH₃, C-17); 1,73 (s, 3H, -CH₃, C-16); 2,05 (m, 1H, H_β-11); 2,15 (m, 1H, H-14); 3,00 (s, 3H, OMs); 4,21 (dd, 1H, J=10,0Hz e 6,4Hz, H-15); 4,43 (dd, 1H, J=10,0Hz e 3,0Hz, H-15); 5,50 (sl, 1H, H-12).

/E-13/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): ppm, 39,9 C₁; 18,7 C₂; 41,9 C₃; 33,2 C₄; 56,2 C₅; 18,5 C₆; 41,2 C₇; 36,3 C₈; 54,4 C₉; 37,0 C₁₀; 22,5 C₁₁; 124,6 C₁₂; 131,2 C₁₃; 54,7 C₁₄; 68,6 C₁₅; 21,7 C₁₆; 15,7 C₁₇; 33,4 C₁₈; 21,6 C₁₉; 15,6 C₂₀; 37,5 CH₃OSO₂⁻.

Isocopal-12-en-15-carbonitrila (28)

Uma solução aquosa de cianeto de sódio 113,0mg (2,3mmol), foi adicionada a uma solução do metanossulfonato (27) 169,0mg (0,46mmol) em tolueno (5mL). A esta mistura, adicionou-se 2,0mg do catalisador ARMOSOFT (cloreto de dimetildioctadecil amônio) e a reação foi deixada sob refluxo a 100°C por uma noite. Concluída a reação a mistura foi deixada esfriar à temperatura ambiente, em seguida a camada orgânica foi separada da camada aquosa. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20mL) e a fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com MgSO₄ e evaporada à vácuo. Após cromatografia em coluna de sílica gel do bruto reacional, usando como eluente hexano-éter etílico 9:1, obteve-se a nitrila (28) (71,5mg; 0,24mmol) com 52% de rendimento).

I.V. $\nu_{\text{filme max}}$ (cm⁻¹): 2926-2855 (ν C-H), 2243 (ν C \equiv N); 1646 (ν C=C) máx

/E-14/ RMN-¹H (300MHz, CCl₄): ppm, 0,80 (s, 3H, -CH₃, c-18); 0,82 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,89 (s, 3H, -CH₃, C-17); 1,78 (sl, 3H, -CH₃, C-16); 2,15 (m, 1H, H β -11); 2,14-2,20 (m, 2H, H-14 e H-15); 2,39 (m, 1H, H-15); 5,48 (sl, 1H, H-12).

/E-15/ RMN-¹³C (75,0MHz, CCl₄): ppm, 39,7 C₁; 18,7 C₂; 41,7 C₃; 33,0 C₄; 56,0 C₅; 18,2 C₆; 41,0 C₇; 36,4 C₈; 54,5 C₉; 37,1 C₁₀; 22,3 C₁₁; 124,1 C₁₂; 131,3 C₁₃; 52,0 C₁₄; 14,5 C₁₅; 21,3 C₁₆; 14,4 C₁₇; 33,3 C₁₈; 21,5 C₁₉; 15,6 C₂₀; 119,0 (C≡N).

Isocopal-12-en-15-carbaldeído (20)

A uma solução da nitrila (28) 71,5mg (0,24mmol) em tolueno seco (4mL) a 0°C, adicionou-se gota-à-gota, uma solução 0,5M de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (0,6mL; 0,3mmol). Depois da adição o banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada por uma hora a temperatura ambiente. Solução aquosa de cloreto de amônio (1mL) e ácido clorídrico 1N (1 gota), foram sucessivamente adicionados e a mistura foi vigorosamente agitada por 45 min.. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio até pH neutro, seca com MgSO₄, evaporada e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel, com uma mistura de hexano-éter etílico (95:5), como eluente, para fornecer o aldeído (20) 52,0mg (0,17mmol) com 72% de rendimento.

/E-16/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ cm⁻¹: 2926 (ν C-H alifático), 2847 e 2711 (ν -CHO); 1728 (ν C=O).

/E-17/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 0,75 (s, 3H, -CH₃, C-18); 0,82 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,88 (s, 3H, -CH₃, C-17); 1,51 (sl, 3H, -CH₃, C-16); 1,79 (dt, 1H, J=12,5Hz e J=3,0Hz, H_β-11); 2,38-

2,43 (m, 2H, H-15); 2,55 (m, 1H, H-14); 5,45 (m, 1H, H-12); 9,85 (t, J=2,0Hz, -CHO).

/E-18/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): ppm, 39,8 C₁; 18,7 C₂; 41,8 C₃; 33,1 C₄; 56,1 C₅; 18,4 C₆; 41,1 C₇; 36,0 C₈; 54,8 C₉; 37,1 C₁₀; 22,6 C₁₁; 123,3 C₁₂; 132,7 C₁₃; 49,1 C₁₄; 42,2 C₁₅; 22,2 C₁₆; 14,9 C₁₇; 33,3 C₁₈; 21,6 C₁₉; 15,4 C₂₀; 203,6 (-CHO).

1-p-metoxifenil-2-metil-butano-1-ol (44)

Em um balão de fundo redondo, com três bocas, acoplado a um condensador de refluxo, devidamente seco e purgado com um fluxo de N₂, adicionou-se magnésio metálico 891,0mg (36,7mmol) previamente tratado, um cristal de iodo ressublimado (catalisador) e éter etílico seco (5mL). Em seguida adicionou-se (±)2-bromo-butano (41) 5,0g (36,7mmol) e a mistura foi agitada sob atmosfera de N₂. Após cinco minutos, a reação de preparação do reagente de Grignard começou, o magnésio foi sendo consumido e a mistura de reação adquiriu aspecto branco leitoso. Quando todo o magnésio foi consumido, deixou-se a mistura de reação sob agitação por mais meia hora, depois deste tempo a mistura foi resfriada a 0°C com um banho de gelo e adicionou-se gota-à-gota, anisaldeído (43) 499,0mg (3,67mmol) dissolvido em éter etílico seco (5mL). A reação continuou sob agitação por mais uma hora à temperatura ambiente, o aspecto leitoso desapareceu e a mistura de reação tornou-se límpida. Concluída a reação, esfriou-se o sistema com um banho de gelo e adicionou-se solução aquosa de cloreto de amônio. A mistura foi agitada por mais quinze minutos. Em seguida a mistura foi extraída com éter

etílico (3 x 20mL), lavada com solução aquosa de NaCl e seca com Na₂SO₄. Remoção do solvente à pressão reduzida, produziu um óleo que foi cromatografado sobre sílica gel. Eluição com hexano-éter etílico (6:1), produziu os dois diastereoisômeros (44) 536,0mg (2,77mmol) com 76% de rendimento.

/E-19/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃):

(44A) ppm, 0,93 (d, 3H, J=6,6Hz, -CHCH₃); 1,13 (t, 3H, J=7,0Hz, -CH₂CH₃); 1,54-1,82 (m, 2H, -CH₂-); 3,66 (m, 1H, CH metínico); 3,74 (s, 1H, -CH carbinólico); 3,80 (s, 3H, -OCH₃); 6,85 (d, 2H, J=8,7Hz, H_{bb'}); 7,08 (d, 2H, J=7,7Hz, H_{aa'}).

(44B) ppm, 0,94 (d, 3H, J=6,7Hz, -CHCH₃); 1,35 (t, 3H, J=6,2Hz, -CH₂-CH₃); 1,54-1,82 (m, 2H, -CH₂-); 3,66 (m, 1H, -CH metínico); 3,79 (s, 1H, -CH carbinólico); 3,80 (s, 3H, -OCH₃); 6,85 (d, 2H, J=8,7Hz, H_{bb'}); 7,08 (d, 2H, J=7,7Hz, H_{aa'}).

/E-20/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃):

(44A) ppm, 81,6 C₁; 41,6 C₂; 25,4 C₃; 11,4 C₄; 15,2 C₅; 133,8 C_O; 113,2 C_{a,a'}; 129,3 C_{bb'}; 158,8 C_{O'}; 55,0 -OCH₃.

(44B) ppm, idem com excessão de C₂ e C₅. 41,1 C₂; 15,0 C₅.

ent-queilant-12-en-16-ol(ent-queilantenol) (30)

Em um balão de fundo redondo, com três bocas, acoplado a um condensador de refluxo, devidamente seco e purgado com um fluxo de N₂, adicionou-se magnésio metálico (43,2mg; 1,78mmol) previamente tratado, um

crystal de iodo ressublimado (catalisador) e éter etílico seco (5mL). Em seguida adicionou-se o (\pm)2-bromobutano (41) (244mg; 1,78mmol) e a mistura foi agitada sob atmosfera de N_2 . Quando todo o magnésio foi consumido, deixou-se a mistura sob agitação por mais meia hora, em seguida a mistura foi resfriada a $0^\circ C$ com um banho de gelo e adicionou-se gota-à-gota uma solução do aldeído (20) (54mg; 0,178mmol) em éter etílico seco (5mL). A reação continuou sob agitação por mais meia hora à temperatura ambiente. Concluída a reação, esta foi manipulada segundo a técnica para isolamento do composto (44). Como era de se esperar, a reação produziu uma mistura de quatro diastereoisômeros, os quais foram separados por cromatografia em coluna, usando-se sílica gel e hexano como eluente. O produto principal 16mg (26%), foi isolado e caracterizado.

/E-21/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{CCl_4} \text{ cm}^{-1}$: 3611 (ν O-H livre), 3488 (ν O-H dimérico), 1124 (ν C-O álcool secundário), 1668 (ν C=C).

/E-22/ RMN- 1H (300MHz, CCl_4): ppm, 0,69 (s, 3H, $-CH_3$, C-20); 0,82 (s, 3H, $-CH_3$, C-21); 0,86 (s, 3H, $-CH_3$, C-22); 0,87 (s, 3H, $-CH_3$, C-23); 0,85-0,88 (m, 3H, $-CH_3$, C-25); 0,91 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$, $-CH_3$, C-19); 1,60 (s, 3H, $-CH_3$, C-24); 3,40-3,60 (m, 1H, $H_{\text{carbinólico}}$); 1,95 (sl, 1H, H-14); 5,29 (sl, 1H, H-12).

/E-23/ E.M (70 eV, m/z)(int. rel. %):

(30A): 342(M^+ -18); (5); 272(2); 257(2); 192(16); 177(27); 121(21); 87(7); 82(100); 41(49).

(30B): 342(M⁺-18); (5); 272(2); 257(2); 192(21); 177(28); 87(6); 82(100);
41(38).

ent-queilant-12-en-16-ona (32)

Cloro cromato de piridínio em excesso, impregnado em celite, foi adicionado a uma solução constituída de mistura do álcool (30) (21,2mg; 0,059mmol) em dicloro metano (20mL) e foi agitado à temperatura ambiente, por uma noite. Concluída a reação, a mistura foi filtrada sobre celite e o solvente foi removido por evaporação a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se hexano puro como eluente. Obteve-se 17mg (80% de rendimento) da mistura de cetona (32).

/E-24/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4} \text{ cm}^{-1}$: 1715 (ν C=O).

/E-25/ RMN-¹H (300MHz, CCl₄): ppm, 0,73 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,83 (s, 3H, -CH₃, C-21); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-22); 0,89 (s, 3H, -CH₃, C-23); 0,90 (d, 3H, J=7,3Hz, -CH₃, C-25); 1,07 (dd, 3H, J=8,2Hz e 6,8Hz, -CH₃, C-19); 1,43 (s, 3H, -CH₃, C-24); 2,22-2,50(m, 3H, H-15 e H-17); 2,62 (m, 1H, H-14); 5,3 (sl, 1H, H-12).

/E-26/ RMN-¹³C (75MHz, CCl₄):

(32A): ppm, 39,6 C₁; 18,5 C₂; 41,8 C₃; 33,3 C₄; 55,8 C₅; 18,3 C₆; 40,3 C₇; 35,7 C₈; 54,4 C₉; 37,0 C₁₀; 22,5 C₁₁; 121,7 C₁₂; 133,6 C₁₃; 47,8 C₁₄; 38,8 C₁₅; 211,2 C₁₆; 47,9 C₁₇; 26,1 C₁₈; 11,7 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,7 C₂₁; 15,0 C₂₂; 15,4 C₂₃; 21,6 C₂₄; 16,6 C₂₅.

(32B): ppm, 39,6 C₁; 18,5 C₂; 41,8 C₃; 33,0 C₄; 55,8 C₅; 18,3 C₆; 40,3 C₇;
35,6 C₈; 54,4 C₉; 37,0 C₁₀; 22,5 C₁₁; 121,7 C₁₂; 133,6 C₁₃; 47,8 C₁₄;
38,8 C₁₅; 211,1 C₁₆; 47,7 C₁₇; 25,7 C₁₈; 11,6 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,7
C₂₁; 15,0 C₂₂; 15,4 C₂₃; 21,4 C₂₄; 16,2 C₂₅.

/E-27/ E.M. (70 eV, m/z)(int. rel.%)

358[M⁺], (2); 283(1); 258(22); 231(2); 192(20); 177(42); 120(67);
85(74); 57(100); 192(20); 69(23); 41(46).

12 β -epoxi-ent-queilantan-16-ona (33)

A uma solução fria da cetona (32) 27mg (0,075mmol), em diclorometano seco (3mL), adicionou-se ácido meta-cloro perbenzóico (85%, 21mg) sob agitação. A mistura foi deixada a 0°C por uma noite. Em seguida a reação foi manipulada de acordo com o procedimento para isolar o composto (21), produzindo 18mg (90%) do composto (33).

/E-28/ RMN-¹H (300MHz, CCl₄): ppm, 0,78 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,79 (s, 3H, -CH₃, C-21); 0,82 (s, 6H, 2-CH₃, C-22 e C-23); 0,88 (t, 3H, J=6,3Hz, -CH₃, C-19); 0,93 (d, 3H, J=3,2Hz, -CH₃, C-25); 1,10 (s, 3H, -CH₃, C-24); 2,21 (d, 1H, J=5,9Hz, H-14); 2,30-2,70 (m, 3H, H-15 e H-17); 2,84 (d, 1H, J=5,8Hz, H-12).

/E-29/ RMN-¹³C (75MHz, CCl₄):

(33A): ppm, 39,8 C₁; 18,4 C₂; 41,8 C₃; 33,1 C₄; 56,1 C₅; 17,8 C₆; 41,2 C₇;
36,2 C₈; 54,3 C₉; 36,9 C₁₀; 20,9 C₁₁; 60,6 C₁₂; 59,1 C₁₃; 46,2 C₁₄;

39,5 C₁₅; 210,8 C₁₆; 47,9 C₁₇; 26,0 C₁₈; 11,8 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,6 C₂₁; 15,5 C₂₂; 16,6 C₂₃; 22,2 C₂₄; 16,4 C₂₅.

(33B): ppm, 39,8 C₁; 18,4 C₂; 41,8 C₃; 33,1 C₄; 56,1 C₅; 17,8 C₆; 41,2 C₇; 36,0 C₈; 54,3 C₉; 36,9 C₁₀; 20,9 C₁₁; 60,5 C₁₂; 59,0 C₁₃; 46,2 C₁₄; 38,7 C₁₅; 210,7 C₁₆; 47,8 C₁₇; 25,8 C₁₈; 11,6 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,6 C₂₁; 15,5 C₂₂; 16,6 C₂₃; 22,1 C₂₄; 16,3 C₂₅.

/E-30/ E.M. (70 eV m/z)(int. rel.%).

(33A): ppm, 374(M⁺), (2); 281(16); 275(37); 207(70); 191(39); 177(26); 135(44); 125(39); 85(63); 57(100).

(33B): ppm, 374(M⁺), (4); 281(23); 275(42); 207(84); 192(30); 191(42); 177(39); 135(51); 125(64); 85(86); 57(100).

12 β -al-24 α -metil-hirtiosan-16-ona (34)

Uma solução de 21,5mg (0,0575mmol) do epóxido (33), em 2mL de benzeno anidro, foi tratado com 0,05mL de BF₃.eterato. A mistura foi deixada com agitação, à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida a mistura de reação foi manipulada segundo o procedimento para isolamento do composto (23). Obteve-se 8,6mg (40% de rendimento) do intermediário (34).

/E-31/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4}$ cm⁻¹: 1710 (ν C=O) ~1725 (ν C=O, -CHO), 2854 (ν C-H, -CHO)

/E-32/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 9,55 (s, 1H, -CHO).

/E-33/ E.M. (70 eV, m/z)(int.rel.%).

(34A): 374(M⁺), (22); 275(3); 208(17); 207(52); 125(43); 85(74); 57(100)

(34B): 374(M⁺), (28); 299(9); 275(43); 207(39); 125(43); 85(74); 57(100)

I.1.4. Desenvolvimento da Rota C

Isocopal-12-en-15-al (22) [34]

A uma solução de isocopalenol (26) (710mg, 2,45mmol) em diclorometano (30mL) adicionou-se cloro cromato de piridínio (PCC) em excesso. A mistura foi deixada à temperatura ambiente, com agitação constante por duas horas e a reação foi acompanhada por c.c.d. Concluída a reação, a mistura foi filtrada à vácuo, usando-se um funil de placa, empacotado com celite. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna de sílica gel (coluna filtrante), usando-se como eluente hexano. Obteve-se 515,0mg (73% de rendimento) do aldeído (22).

/E-34/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$: 2850 e 2716 (ν C-H, -CHO); 1721 (ν C=O); 1675 (ν C=C); 1000 e 975 (δ C-H vinílico fora do plano).

/E-35/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 0,82 (s, 3H, -CH₃, C-18); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-19); 0,92 (s, 3H, -CH₃, C-20); 1,05 (s, 3H, -CH₃, C-17); 1,62 (s, 3H, -CH₃, C-16); 2,60 (sl, 1H, -CH, H-14); 5,66 (m, 1H, H-12); 9,71 (d, 1H, J=5,1Hz, -CH, -CHO).

/E-36/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): ppm, 39,9 C₁; 18,3 C₂; 41,9 C₃; 33,2 C₄; 56,5 C₅; 18,4 C₆; 41,9 C₇; 36,6 C₈; 54,1 C₉; 37,4 C₁₀; 22,7 C₁₁; 125,4 C₁₂; 127,8 C₁₃; 68,1 C₁₄; 207,0 C₁₅; 21,5 C₁₆; 16,6 C₁₇; 33,4 C₁₈; 21,7 C₁₉; 15,9 C₂₀.

(S)-(+)-1-bromo-2-metilbutano (42)

A uma solução de (S)-(-)-2-metil-1-butanol 95% (3,7mL; 34,0mmol), em hexano anidro (25,0mL), mantida a 0°C, foi adicionado gota-à-gota durante 15 min., PBr₃ (1,92mL, 20,2mmol), sob atmosfera de N₂. A reação foi deixada sob agitação a 0°C durante 15 min. adicionais, seguido da adição cuidadosa de metanol (10,0mL). A mistura de reação foi diluída com éter de petróleo (20,0mL), lavada com solução de NaHCO₃ 5% (20,0mL), em seguida com solução de NaCl (3 x 20mL), seca com Na₂SO₄ e após evaporação do solvente à pressão reduzida, forneceu 4,98g (97% de rendimento) do brometo (42).

I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ cm⁻¹: 1229 (δ CH₂-Br), 650 (ν C-Br).

/E-37/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 0,92 (t, 3H, J=7,4Hz, -CH₂CH₃); 1,01 (d, 3H, J=6,6Hz, -CHCH₃); 1,28 (m, 1H, H-3); 1,50 (m, 1H, H-2); 1,70 (m, 1H, H-3'); 3,34 (dd, 1H, J=5,1 e 10,0Hz, H-1); 3,27 (dd, 1H, J=5,9 e 10,0Hz, H-1').

/E-38/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): ppm, 39,9 C₁; 36,7 C₂; 27,5 C₃; 11,2 C₄; 18,5 C₅.

ent-queilant-12-en-15-ol (35).

Em um balão de duas bocas de 100mL, acoplado a um condensador de refluxo, devidamente seco e purgado com um fluxo de N₂, adicionou-se magnésio metálico (179,0mg; 7,37mmol), previamente tratado, um cristal de iodo ressublimado e éter etílico seco (5,0mL). Em seguida adicionou-se (S)-(+)-1-bromo-2-metilbutano (42) (0,9mL; 7,37mmol) e a mistura foi agitada sob atmosfera de N₂. Quando todo o magnésio foi consumido, deixou-se a mistura sob agitação por mais meia hora, a seguir resfriou-se o sistema a 0°C com um banho de gelo e adicionou-se gota-à-gota uma solução do aldeído (22), (515,0mg; 1,70mmol) em éter etílico seco (5,0mL). A reação continuou sob agitação por mais meia hora à temperatura ambiente, sendo acompanhada por c.c.d. Concluída a reação, a mistura foi manipulada seguindo-se a técnica para isolamento do composto (44). A reação produziu uma mistura diastereoisomérica, que foi separada do bruto reacional por cromatografia em coluna, usando-se sílica gel e como eluente, hexano. Isolou-se 398,0mg (62%) do álcool (35).

/E-39/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ cm⁻¹: 3615 (ν O-H livre); 3488 (ν O-H dimérico); 1134 (ν C-O).

/E-40/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 0,82 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,86 (s, 3H, -CH₃, C-21); 0,90 (s, 3H, -CH₃, C-22); 0,92 (t, 3H, -CH₃, C-19); 0,93 (d, 3H, -CH₃, J=6,4Hz, C-25); 0,97 (s, 3H, -CH₃, C-23); 1,85 (s, 3H, -CH₃, C-24); 4,02 (t, 1H, J=6,9Hz, H-15 (35A)); 4,06 (dd, 1H, J≈4,6 e 10,0Hz, H-15 (35B)); 5,57 (m, 1H, H₁₂).

/E-41/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃):

(35A): ppm, 39,9 C₁; 18,6 C₂; 41,9 C₃; 33,1 C₄; 56,2 C₅; 18,5 C₆; 41,7 C₇;
36,8 C₈; 54,9 C₉; 37,1 C₁₀; 22,2 C₁₁; 126,5 C₁₂; 132,4 C₁₃; 61,1 C₁₄;
67,1 C₁₅; 46,5 C₁₆; 31,5 C₁₇; 30,1 C₁₈; 11,2 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,6 C₂₁;
16,0 C₂₂; 15,3 C₂₃; 18,8 C₂₄; 24,6 C₂₅.

(35B): ppm, 39,9 C₁; 18,6 C₂; 41,9 C₃; 33,0 C₄; 56,2 C₅; 18,4 C₆; 41,8 C₇;
37,1 C₈; 54,9 C₉; 37,1 C₁₀; 22,2 C₁₁; 126,5 C₁₂; 132,4 C₁₃; 60,1 C₁₄;
67,6 C₁₅; 46,2 C₁₆; 31,6 C₁₇; 29,1 C₁₈; 11,0 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,6 C₂₁;
16,0 C₂₂; 15,4 C₂₃; 19,7 C₂₄; 24,7 C₂₅.

O-mentoil-S-metil-ditiocarbonato (46) [32, 33].

Em um balão de três bocas de 100mL, equipado com uma barra de agitação magnética, um sistema de injeção de N₂ e um funil de adição, introduziu-se mentol (45) (466,0mg; 2,98mmol), imidazol em quantidade catalítica e tetrahydrofurano anidro (20,0mL). O sistema de reação foi purgado com nitrogênio e uma atmosfera de nitrogênio foi mantida durante as etapas seguintes. Por um período de 5 min., adicionou-se hidreto de sódio (143,0mg; 5,97mmol) previamente tratado (dispersão de NaH 80% em óleo mineral). Observou-se o desprendimento de gás. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 20 min., dissulfeto de carbono (11,1mL; 185,1mmol) foi adicionado de uma só vez. A agitação continuou por 30 min., depois do que iodometano (3,7mL; 59,7mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por mais 15 min. e 1,0mL de ácido acético glacial foi adicionado gota-à-gota para destruir o excesso de hidreto de sódio.

A mistura de reação foi filtrada, o resíduo foi lavado com álcool isopropílico, para garantir a eliminação de todo o hidreto de sódio e o filtrado foi concentrado no evaporador rotatório.

O resíduo semi-sólido foi extraído com éter etílico (3 x 10,0mL) e o extrato etéreo combinado foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10,0mL) e água (2 x 10,0mL).

A solução etérea foi seca com sulfato de magnésio anidro, em seguida foi filtrada e o solvente foi removido por evaporação. O produto seco à vácuo, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano/éter 45:5. Obteve-se 234,0mg (32%) do composto (46), que foi devidamente caracterizado.

/E-42/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 1219 e 1052 (ν C=S).

/E-43/ RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3): ppm, 0,80 (d, 3H, $J=7,0\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$); 0,91 (d, 3H, $J=7,0\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,93 (d, 3H, $J=6,5\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,87 (dh, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,55 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CS}_2\text{Me}$); 5,51 (dt, 1H, $J=10,7\text{Hz}$ e $4,4\text{Hz}$, H-3).

/E-44/ RMN- ^{13}C (75MHz, CDCl_3): ppm, 30,4 C_1 ; 38,7 C_2 ; 83,5 C_3 ; 46,3 C_4 ; 22,8 C_5 ; 33,2 C_6 ; 19,6 C_7 ; 25,7 C_8 ; 17,8 C_9 ; 16,0 C_{10} ; 214,7 C_{11} ; 21,0 C_{12} .

O-ent-queilantenoil-S-metil-ditiocarbonato (36) [32,33].

Em um balão de três bocas de 100mL, equipado com uma barra de agitação magnética, um sistema de injeção de N₂ e um funil de adição, introduziu-se o álcool (35) (87,4mg; 0,24mmol), imidazol em quantidade catalítica e tetrahidrofurano anidro (5,0mL). O sistema de reação foi purgado com nitrogênio e uma atmosfera de N₂ foi mantida até o final da reação. Hidreto de sódio (25,0mg; 1,04mmol), previamente tratado, foi adicionado em pequenas porções. Observou-se desprendimento de gás. Depois da mistura de reação ter sido agitada por 20 min., dissulfeto de carbono (0,06mL; 1,01mmol) foi adicionado de um só vez. A agitação continuou por 30 min., depois do que iodometano (0,04mL; 0,59mmol), foi adicionado. A mistura de reação foi agitada e foi acompanhada por placa. Como o material de partida persistiu mesmo após 48 horas, resolvemos aquecer o sistema à temperatura de refluxo. Depois de algumas horas de refluxo, verificou-se por placa, a formação de um composto menos polar que julgou-se tratar-se do xantato (36).

Deixou-se que a reação ficasse sob refluxo a fim de verificar se o material de partida seria consumido completamente. Na verdade, parte do álcool (35) foi consumido, mas uma parte significativa permaneceu sem reagir. Após 72 horas, adicionou-se uma gota de ácido acético glacial para destruir o excesso de hidreto de sódio. Em seguida a reação foi manipulada seguindo-se o procedimento para isolamento do composto (46). O material de partida que não reagiu foi recuperado e o xantato (36) 21,0mg (19% de rendimento) foi isolado e caracterizado.

/E-45/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ cm^{-1} : 1224, 1057 e 1027.

/E-46/ RMN- ^1H (300MHZ, CDCl_3): ppm, 0,78 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-20); 0,81 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-21); 0,87 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-22); 0,89 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-23); 1,02 (d, 3H, $J=6,2\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$, C-25); 1,03 (t, 1H, $J=5,9\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$, C-19); 1,92 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-24); 2,48 (s, 3H, CH_3 , $-\text{CS}_2\text{Me}$); 3,75 (m, 1H, H-14); 5,52 (m, 1H, H-12); 5,94 (ddd, 1H, $J=12,8$; 9,9 e 32Hz, H-15).

/E-47/ E.M. (70 eV, m/z)(int. rel.%).

435(M^+-15), (23); 434(24); 416(20); 343(51); 342(46); 192(15);
191(37); 177(15); 137(31); 109(42); 95(68); 81(100); 69(97); 57(82);
55(82); 43(82); 41(52).

ent-queilanteno (37) e ent-queilantadieno (37a) [32].

Em um balão de fundo redondo de 25mL de capacidade, devidamente seco, equipado com uma barra de agitação magnética e um condensador de refluxo no qual se adaptou um sistema de injeção de N_2 , adicionou-se 5,0mL de tolueno seco, (45,4mg; 0,16mmol) de hidreto de tributilestanho e (46,0mg; 0,10mmol) do xantato (36). A mistura de reação foi refluxada, sob atmosfera de nitrogênio e a reação foi acompanhada por c.c.d., até o desaparecimento total do material de partida, o que ocorreu depois de 6 horas. Concluída a reação, o tolueno foi removido em um evaporador rotativo, produzindo um resíduo oleoso, que foi fracionado, usando-se porções de 2,0mL de éter de petróleo e acetonitrila.

A camada de acetonitrila foi separada e lavada com (3 x 2,0mL) de éter de petróleo. As frações de éter de petróleo foram reunidas e concentradas num evaporador rotativo, produzindo (20,0mg; 57%) uma mistura dos compostos (37) e (37a).

/E-48/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ppm, 5,52 (sl, 1H, H vinílico); 5,92 (dd, 1H, -CH vinílico); 5,96 (dd, 1H, -CH vinílico).

/E-49/ E.M. (70 eV, int. rel%) de (37) TR 13,577min.. 344(M⁺), (23); 342(M⁺-2), (82), 327(84), 281(12), 192(84), 191(6); 177(100); 95(32), 55(38).

/E-50/ E.M. (70eV; int. rel%) de (37a) TR = 11,486min., (M⁺) 342(100); 285(25); 257(23); 190(71); 133(35); 119(59); 41(55).

ent-queilant-12-en-15-ona (38) [34].

Em um balão de fundo redondo de 100mL, introduziu-se o álcool (35) (100,0mg; 0,28mmol), dissolvido em 5,0mL de diclorometano, em seguida adicionou-se cloro cromato de piridínio em excesso, impregnado em celite. A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por duas horas e a reação foi acompanhada por c.c.d. Concluída a reação, a mistura foi filtrada à vácuo, usando-se um funil de placa, empacotado com celite e o resíduo foi lavado com clorofórmio. A fase orgânica foi reunida e evaporada à vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (filtrante) de sílica gel, usando-se como eluente hexano produzindo 83,0mg (84%) da cetona (38).

/E-51/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4} \text{ cm}^{-1}$: 1708 (ν C=O).

/E-52/ RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3): ppm, 0,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-20); 0,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-21); 0,82 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-22); 0,83 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-23); 1,41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, C-13); 2,18-2,46 (m, 3H, H_β -11 e H-16); 3,11 (sl, 1H, H-14); 5,40 (sl, 1H, H-12).

/E-53 RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).

(38A): ppm, 39,0 C_1 ; 17,7 C_2 ; 40,9 C_3 ; 32,2 C_4 ; 55,6 C_5 ; 17,4 C_6 ; 41,9 C_7 ; 36,4 C_8 ; 53,6 C_9 ; 36,6 C_{10} ; 21,8 C_{11} ; 123,4 C_{12} ; 129,5 C_{13} ; 67,1 C_{14} ; 211,8 C_{15} ; 54,6 C_{16} ; 29,1 C_{17} ; 28,3 C_{18} ; 10,4 C_{19} ; 32,5 C_{20} ; 20,7 C_{21} ; 14,1 C_{22} ; 14,7 C_{23} ; 20,4 C_{24} ; 18,5 C_{25} .

(38B): ppm, 39,0 C_1 ; 17,7 C_2 ; 40,9 C_3 ; 32,2 C_4 ; 55,6 C_5 ; 17,4 C_6 ; 42,0 C_7 ; 36,4 C_8 ; 53,6 C_9 ; 36,6 C_{10} ; 21,8 C_{11} ; 123,4 C_{12} ; 129,4 C_{13} ; 66,8 C_{14} ; 211,8 C_{15} ; 54,3 C_{16} ; 28,9 C_{17} ; 28,5 C_{18} ; 10,3 C_{19} ; 32,5 C_{20} ; 20,7 C_{21} ; 14,1 C_{22} ; 14,7 C_{23} ; 20,4 C_{24} ; 18,5 C_{25} .

ent-queilant-12 β -epoxi-15-ona (39)

A uma solução da cetona (38) (83,4mg; 0,23mmol), em diclorometano seco (10,0mL) a 0°C, adicionou-se ácido meta-cloro perbenzóico (85%, 66,3mg) sob agitação. A mistura foi deixada a 0°C por uma noite. Em seguida a reação foi manipulada de acordo com o procedimento para isolar o composto (21), produzindo o intermediário (39) (78,0mg; 89%).

/E-54/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$: 1712 (ν C=O).

/E-55/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃):

(39A): ppm, 0,80 (s, 3H, -CH₃, C-20); 0,85 (s, 3H, CH₃, C-21); 0,86(t, 3H, J=12,4Hz, CH₃, C-19); 0,89 (s, 3H, -CH₃, C-22); 0,91 (d, 3H, J=6,7Hz, CH₃, C-25); 1,05 (s, 3H, CH₃, C-23); 1,20 (s, 3H, CH₃, C-24); 1,72 (ddd, 1H, J=3,0; 15,0; 18,0Hz; H_α-11); 1,93 (m, 1H, H₁₇); 2,02 (dd, 1H, H₉, J=5,0 e 16,0Hz); 2,33 (dd, 1H, J = 7,4 e 20,9Hz; H_β-11); 2,39 (dd, 1H, J=7,6 e 20,3Hz, H₁₆); 2,49 (dd, 1H, J=5,3 e 19,8Hz, H-16); 2,99 (d, 1H, J=2,0Hz, H-12).

(39B): ppm, 1,04 (s, 3H, CH₃, C-23); 1,19 (s, 3H, CH₃, C-24); 0,90 (d, 3H, CH₃, C-25), idem para os demais prótons.

/E-56/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃):

(39A): ppm, 39,8 C₁; 17,3 C₂; 40,8 C₃; 32,1 C₄; 55,5 C₅; 17,3 C₆; 39,9 C₇; 36,2 C₈; 49,6 C₉; 36,4 C₁₀; 20,7 C₁₁; 59,8 C₁₂; 56,5 C₁₃; 65,9 C₁₄; 211,0 C₁₅; 55,2 C₁₆; 28,7 C₁₇; 28,4 C₁₈; 10,3 C₁₉; 32,5 C₂₀; 20,7 C₂₁; 14,0 C₂₂; 14,7 C₂₃; 21,8 C₂₄; 18,3 C₂₅.

(39B): ppm, 39,8 C₁; 17,3 C₂; 40,8 C₃; 32,1 C₄; 55,5 C₅; 17,3 C₆; 39,9 C₇; 36,5 C₈; 49,5 C₉; 36,4 C₁₀; 20,7 C₁₁; 59,8 C₁₂; 56,4 C₁₃; 65,8 C₁₄; 210,0 C₁₅; 55,2 C₁₆; 28,7 C₁₇; 28,4 C₁₈; 10,3 C₁₉; 32,5 C₂₀; 20,7 C₂₁; 14,0 C₂₂; 14,7 C₂₃; 21,8 C₂₄; 18,3 C₂₅.

/E-57/ (70 eV; int. rel.%): ppm 374(M⁺;6,0); 373(M⁺-1)(20); 356(13); 303(19); 275(13); 257(20); 217(13); 205(30); 192(9); 191(34); 183(30); 177(15); 137(22); 123(25); 109(25); 99(34); 95(30); 81(38); 71(44); 69(52); 55(49); 43(100); 40(52).

12 β -al--24 α -metil-hyrtiosan-15-ona (40).

Uma solução do composto (39) (63,0mg; 0,168mmol), em benzeno anidro (2,0mL), foi tratada com eterato de trifluoreto de boro (0,05mL). A mistura foi deixada com agitação à temperatura ambiente por duas horas. Em seguida, a mistura de reação foi manipulada segundo o procedimento para isolamento do composto (23). Obteve-se 60,7mg (95%) do intermediário (40).

/E-58/ I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4}$ cm⁻¹: 2809 e 2690 (ν C-H, -CHO); 1726 (ν C=O, -CHO); 1709 (ν C=O, $>$ C=O).

/E-59/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃):

(40A): ppm, 0,82 (s, 3H, CH₃, C-20); 0,85 (s, 3H, CH₃, C-21); 0,88 (s, 3H, CH₃, C-23); 0,84 (t, 3H, CH₃, C-19, J=1,4Hz); 1,07 (s, 3H, CH₃, C-23); 1,28 (s, 3H, CH₃, C-24); 2,14 (dd, 1H, J=7,2 e 14,4Hz, H-16); 2,26 (dd, 1H, J=6,2 e 18,6Hz, H-16); 2,98 (s, 1H, H-14); 9,43 (s, 1H, -CHO).

(40B): ppm, 1,05 (s, 3H, CH₃, C-23); 1,29 (s, 3H, -CH₃, C-24); 2,10 (d, 1H, J=7,2 e 14,4Hz, H-16); 2,33 (d, 1H, J=5,0 e 15Hz, H-16); 3,00 (s, 1H, H-14); 9,42 (s, 1H, -CHO); idem para os demais prótons.

/E-60/ RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃):

(40A): ppm, 40,2 C₁; 18,9 C₂; 42,2 C₃; 32,9 C₄; 57,1 C₅; 18,2 C₆; 41,2 C₇; 46,7 C₈; 60,0 C₉; 36,8 C₁₀; 33,3 C₁₁; 203,3 C₁₂; 53,7 C₁₃; 62,9 C₁₄; 210,6 C₁₅; 53,5 C₁₆; 30,2 C₁₇; 29,3 C₁₈; 11,2 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,1 C₂₁; 15,8 C₂₂; 16,9 C₂₃; 20,8 C₂₄; 19,3 C₂₅.

(40B): ppm, 40,2 C₁; 18,9 C₂; 42,2 C₃; 32,9 C₄; 57,1 C₅; 18,1 C₆; 41,0 C₇;
46,6 C₈; 59,9 C₉; 36,8 C₁₀; 33,2 C₁₁; 203,2 C₁₂; 53,7 C₁₃; 62,9 C₁₄;
210,6 C₁₅; 53,5 C₁₆; 30,2 C₁₇; 29,3 C₁₈; 11,2 C₁₉; 33,3 C₂₀; 21,1
C₂₁; 15,8 C₂₂; 16,8 C₂₃; 20,9 C₂₄; 19,2 C₂₅.

/E-61/ (70 eV, int. rel.%): 372(M⁺-2)(23), 345(15), 344(19), 303(23),
275(8), 241(11), 191(15), 187(50), 177(8), 156(15), 154(31), 142(19),
137(23), 130(23), 123(23), (109(23), 99(46), 95(35), 81(38), 71(54),
69(58), 57(58), 55(54), 45(100), 43(92), 41(54).

ent-hirtiosano (18) e ent-hirtiosan-15-ona (48) [40].

Dietileno glicol (0,5mL), sódio metálico (12,4mg) e hidrazina anidra (0,25mL) (preparada por refluxo do hidrato de hidrazina sobre NaOH, durante 3 horas, com posterior destilação), foram aquecidos até que a temperatura se estabilizasse em 180°C, controlado pela destilação da hidrazina. Com a estabilização da temperatura o aquecimento foi desligado e à temperatura ambiente, o composto (40) (60,0mg; 0,16mmol) foi cuidadosamente adicionado. Após uma noite em refluxo a 180°C, o excesso de hidrazina foi destilado até que a temperatura atingisse 210°C e foi refluxado por mais 24 horas. Todas as operações foram realizadas em atmosfera de N₂ anidro, livre de O₂. O bruto reacional foi extraído com éter etílico, após diluição com água. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel/hexano), fornecendo dois compostos; um menos polar identificado

como sendo o ent-hirtiosano (18) (4,5mg, 8,1% rendimento) e um mais polar (9,5mg, 16,5% rendimento) que é provavelmente a cetona (48).

/E-62/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ent-hirtiosano (18) ppm, 4,70 - 5,00 (m, 1H, Hvinílico).

/E-63/ E.M. (70 eV; int. rel.%) ent-hirtiosano (18):

Tempo de retenção 12,7 min.: 346(M⁺)(<10); 291(<10), 260(<10), 206(<10), 191(20), 137(62,5), 69(100).

Tempo de retenção 12,12 min.: 346(M⁺), (10), 277(<10), 245(<10), 194(<10), 137(100), 69(70).

E.M. (70 eV, int. rel.%) ent-hirtioseno (47):

Tempo de retenção 12,02 min.: 344(M⁺-2, <10), 329(10), 281(<10), 281(<10), 206(72), 191(38), 137(65), 81(100,0).

/E-64/ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): ent-hirtiosonona (48) ppm, 2,00-2,50 (m, Hα a >C=O).

/E-65/ E.M. (70 eV, int. rel.%) (48):

Tempo de retenção 13,9 min.: 360(M⁺, 30), 261(90), 191(30), 155(100), 49(100).

Tempo de retenção 12,87 min.: 360(M⁺, 20), 261(20), 191(100), 123(40), 49(50).

Capítulo II

Estudo sobre a síntese do 2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopiranosose (62)

2-acetamido-2-desoxi- α,β -D-glucopiranosose (58) [49]

Cloridrato de D-glucosamina (56) (1,0g; 4,6mmol) foi adicionado a uma solução alcoólica de metóxido de sódio em metanol (sódio 107mg; 4,6mmol/metanol 10,0ml). Após agitação lenta, o cloreto de sódio formado foi removido para filtração, sendo lavado com um pequeno volume de metanol. Anidrido acético (0,65ml; 6,9mmol) foi adicionado lentamente, com agitação, à solução super-saturada de D-glucosamina e o sistema foi mantido à temperatura ambiente. A agitação continuou por mais meia hora, depois a mistura de reação foi deixada em repouso à temperatura ambiente. A cristalização aconteceu imediatamente, sendo completada deixando-se o material na geladeira durante toda a noite.

O produto (58) foi removido por filtração, lavado com metanol frio e repetidas vezes com éter para remover ácidos graxos. Em seguida, o material foi colocado em um dessecador contendo sílica com indicador de umidade e um frasco com ácido sulfúrico, sendo seco à vácuo e à temperatura ambiente. O composto (58) foi recristalizado em etanol, contendo algumas gotas de água e éter etílico foi adicionado até que a solução ficou turva. 2-acetamido-2-desoxi- α,β -D-glucopiranosose (58) foi isolado com rendimento quantitativo, apresentando ponto de fusão 199 a 201°C e rotação ótica $[\alpha]_D^{27} = +20,1^\circ$ (c. 0,98, MeOH), (lit. [49] $[\alpha]_D^{20} = +40,5^\circ$ (H₂O)).

/E-66/ I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1635 (ν C=O); 3480 (ν O-H); 3340 (ν N-H, amida secundária); 1555 (δ N-H).

Metil-2-acetamido-2-desoxi- α,β -D-glucopiranosose (59) [50]

Resina de troca iônica (Amberlite, IR 120 (H^+), 58,0 g) e metanol anidro (100ml) foram colocados em um balão de fundo redondo de 250 ml equipado com uma barra para agitação magnética. O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio. 2-acetamida-2-desoxi- α,β -D-glucopiranosose (58) (7,2g; 32,6mmol) foi dissolvida em (20,0ml) metanol e foi adicionada ao balão de reação. A mistura foi refluxada por uma noite a 100°C, mantendo-se o sistema sob agitação constante. Concluída a reação a mistura foi filtrada e a resina foi lavada com metanol. O filtrado foi neutralizado com solução saturada de carbonato de potássio, precipitando KCl que foi separado por filtração. O filtrado foi evaporado à vácuo, produzindo 6,2 g (82% de rendimento) do composto (59), isolado como uma mistura dos anômeros α e β . Uma pequena amostra de (59) foi purificada por cromatografia em camada delgada preparativa, usando-se placas de sílica gel e como eluente uma mistura de clorofórmio/metanol/água (25:5:5 gotas). As placas foram eluídas várias vezes. Os anômeros α e β foram separados e identificados através dos seus espectros de RMN- ^1H , estando em concordância com a literatura [50].

/E-67/ RMN- ^1H (60 MHz, D_2O)

anômero α : 2,20 (s, 3H, -COCH₃); 3,55 (s, 3H, -OMe); 4,90 (d, 1H, J=3,5 Hz, H-1).

anômero β :2,20 (s, 3H, -COCH₃); 3,70 (s, 3H, -OMe); 4,30 (d, 1H, J=8,5 Hz, H-1).

Metil-2-acetamido-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopiranosose (60)

Em um balão de fundo redondo de 125,0ml, dissolveu-se o composto (59) (3,86g; 16,4mmol) em piridina anidra (100,0ml) e em seguida adicionou-se trifetilfosfina (21,6g; 82,4mmol). O sistema foi resfriado com um banho de gelo e foi mantido sob agitação constante. Em seguida adicionou-se tetracloreto de carbono (21,6ml; 223,8 mmol) gota-à-gota. Após a adição de tetracloreto de carbono o banho de gelo foi retirado e o sistema foi aquecido a 60-70°C por meia hora. A seguir metanol (20,0ml) foi adicionado ao sistema que foi deixado sob aquecimento (50°C) por vinte e quatro horas. Durante todo o processo, a reação foi acompanhada por c.c.d. usando-se sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila/etanol/água (54:5:3). Concluída a reação, a mistura foi evaporada e o resíduo foi separado usando-se clorofórmio/água. A fase aquosa foi lavada com clorofórmio (3 x 20,0ml), em seguida evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/metanol (30:1). A reação produziu o composto clorado (60) (1,2g) com 29% de rendimento. Este composto apresentou ponto de fusão 183-186°C e rotação específica $[\alpha]_D^{27} = +169,6^\circ$ (c. 34,0, MeOH).

/E-68/ I.V. ν_{\max}^{KBr} : 3420 (ν O-H), 3280 (ν N-H amida secundária), 1560 (δ N-H), 1680 (ν C=O), 715 e 675 (ν C-Cl)

/E-69/ RMN-¹H (60MHz, δ pyd₅): 2,20 (s, 3H, -COCH₃), 3,45 (s, 3H, -)Me);
3,90-4,60 (m, 6H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₆ e H₆'),; 4,88 (ddd, 1H, J=2,0;
4,0 e 6,0Hz), H₅); 5,22 (d, 1H, J=2Hz, NHAc).

Metil-2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopirranose (61) [56]

A uma solução aquosa do desoxihaloaçúcar (60) (697mg; 2,7mmol) adicionou-se 3,3g de hidróxido de bário. A mistura foi refluxada a 100°C por vinte e quatro horas. Após o refluxo, a mistura foi diluída com 150ml de água, neutralizada com dióxido de carbono (CO₂, gelo seco) e filtrada. O filtrado foi agitado rapidamente com Amberlite IRA-400 (OH⁻), filtrada e concentrada. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 20 ml) e o extrato clorofórmico foi seco com sulfato de sódio e concentrado à vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/etanol/água (54:5:3). Obteve-se 231mg (40% de rendimento) do metil-2-amino-6-cloro-2,6-didesoxi- α,β -D-glucopirranose (61).

/E-70/ RMN-¹H (60,0MHz, δ CDCl₃): 3,60 (s, 3H, -)Me, anômero α); 3,65 (s, 3H, -OMe, anômero β); 3,9-4,4 (m, 9H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₆' e 2 OH); 4,95 (d, 2H, -NH₂, J=4,0Hz).

Estudo sobre a síntese do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,5-anidro-D-manitol (66)

2,5-anidro-D-manitol (64) [58]

Uma solução de cloridrato de D-glucosamina (56) (5,4g; 25mmol) em água (500ml) ácido clorídrico (11,0ml) foi deixada à temperatura ambiente por seis horas. Após este tempo, a mistura de reação foi tratada com nitrito de sódio aquoso, à temperatura ambiente e a deaminação foi seguida polarimetricamente, até que a rotação específica se manteve constante.

A mistura de reação foi aerada por duas horas, sob pressão reduzida e em seguida foi passada através de uma coluna de resina catiônica. A fase aquosa foi imediatamente lavada várias vezes com solução 5% de metil-di-n-octilamina em clorofórmio, ficando livre de ácido. Excesso da amina foi removido por extração com clorofórmio e finalmente com éter. O volume da mistura de reação foi reduzido por concentração à vácuo mantendo-se a temperatura do banho abaixo de 30°C.

A solução de quitase (63) descrita acima, foi reduzida usando-se uma solução aquosa de boroidreto de sódio. A solução dá uma reação fortemente alcalina. A reação de redução é considerada concluída quando a mistura dá Teste de Benedict negativo. O excesso de boroidreto de sódio foi eliminado com dióxido de carbono e a solução foi evaporada completamente à pressão reduzida, mantendo-se a temperatura a 40°C. O resíduo foi extraído com etanol e o extrato combinado foi evaporado dando um xarope amarelo que cristalizou produzindo 2,5-anidro-D-manitol (64) com 26% de rendimento. O composto (64) apresentou ponto de fusão 95-97°C e rotação específica $[\alpha]_D^{28} =$

+57° (c. 1,2, H₂O) (lit. [58] P.F. - 100-101°C; $[\alpha]_D^{20} = +58,2$ (c. 1,37, H₂O)).

A estrutura do composto (64) foi identificada através do seu espectro de infra-vermelho e confirmada através do espectro de RMN-¹H do derivado tetra-o-acetil-2,5-anidro-D-manitol (64a) atribuído por comparação com os dados da literatura [57].

/E-71/ I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 3440 (ν O-H); 1160 ($\nu_{\text{ass.}}$ C-O); 1045 ($\nu_{\text{sim.}}$ (C-O)).

/E-72/ RMN-¹H (60MHz, δ CCl₄): 2,10 (s, 12H, -COCH₃); 4,10 (s, 6H, H₁, H₁', H₂, H₅, H₆ e H₆'); 5,05 (sl, 2H, H₃ e H₄).

1,6-ditosil-1,6-didesoxi-2,5-anidro-D-manitol (65)

2,5-anidro-D-manitol (64) (170mg; 1,0mmol) foi tosilado com cloreto de p-tolueno sulfonila (567mg; 2,3 mmol) em piridina (5,0ml), produzindo o derivado ditosilado (65) com 48% de rendimento. Este composto apresentou ponto de fusão 125-128°C e sua estrutura foi atribuída com base no espectro de RMN-¹H.

/E-73/ RMN-¹H (100MHz, γ CDCl₃): 2,20 (s, 6H, @CH₃); 3,85-4,10 (m complexo, 2H, H₃, H₄); 4,1-4,3 (m complexo, 6H, H₁, H₁', H₂, H₅, H₆, H₆'); 7,40 (d, 4H, J=8,0Hz, -oTs); 7,85 (d, 4H, J=8,0Hz, -oTs).

1,6-anidro-1,6-didesoxi-2,5-dicloro-D-manitol (66) [59]

Uma solução do derivado ditosilado (65) 89,6mg (190 μ mol) em acetona anidra (150ml), foi tratada com cloreto de lítio em excesso (2,2 equivalentes). A mistura foi refluxada por vinte e quatro horas sob atmosfera de nitrogênio. Concluída a reação, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi cuidadosamente evaporado à vácuo, o resíduo foi dissolvido em éter e lavado com água para eliminar os sais inorgânicos.

O produto halogenado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano-éter etílico (1:1). O 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,5-anidro-D-glucitol (66) (33,0mg) foi obtido com 86% de rendimento sendo caracterizado através do seu espectro de RMN-¹H por comparação com a literatura [60].

/E-74/ RMN-¹H (100MHz, δ CDCl₃): 3,75 (d, 4H, J=6Hz, -CH₂Cl); 3,95-4,40 (m complexo, 4H, H₂, H₃, H₄, H₅).

Estudo sobre a síntese do composto 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-glucitol (58)

1,6-dibenzoil-D-glucitol (73) [71]

Em um balão de três bocas, com capacidade para 1l, adicionou-se 300ml de piridina seca e 15g (82,4 μ mol) de sorbitol. A mistura foi agitada e o sistema foi aquecido com um banho de óleo. Quando o sorbitol dissolveu completamente, o sistema foi resfriado e 18,0ml de cloreto de benzoila (2 eq.) foi adicionado gota-à-gota, através de um funil de adição durante o

intervalo de uma hora. Concluída a adição do cloreto de benzoila, o sistema foi deixado com agitação à temperatura ambiente por duas horas e meia, sendo em seguida aquecido até 50°C. A mistura de reação foi evaporada à pressão reduzida, até que o volume de piridina foi reduzido à terça parte do volume original. Em seguida a mistura de reação foi vertida em um bécker contendo 500ml de água gelada. O 1,6-dibenzoil-D-glucitol (76), precipitou imediatamente na forma de cristais amorfos de cor branca. O material foi filtrado, seco por exposição ao ar e em seguida recristalizado em etanol a quente, produzindo cristais brancos com ponto de fusão 143-145°C (lit. [71], P.F. = 140°C). 1,6-dibenzoil-D-glucitol (73) foi isolado com 57% de rendimento (18,4g).

/E-88/ I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3480, 3420 (ν O-H); 1700 (ν C=O)

/E-89/ E.M. (m/e, int. rel.%):

123(14); 122(4); 105(100); 77(20).

1,6-dibenzoil-2,3,4,5-tetra-*o*-acetil-D-glucitol (73a)

/E-90/ RMN-¹H (80,0MHz, δ CDCl₃) (73a): 2,00 (s, 3H, -CH₃, -OAc); 2,18 (s, 3H, -CH₃, OAc); 2,20 (s, 6H, 2-CH₃, 2-OAc); 4,60 (dd, 2H, =CH₂OBz); 5,60 (dd, 2H, -CH₂OBz); 4,30 (m, 2H, 2CH); 5,30 (m, 2H, 2CH); 7,40 (m, 6H, H aromático); 8,00 (dd, 4H, H aromático).

/E-91/ E.M. (m/e, int. rel %)

438 (M⁺-2x60)(<1%); 207(12); 105(100); 77(8); 43(56).

1,6-dibenzoil-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (74) [76]

Em um balão de fundo redondo com 100ml de capacidade, acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 13,0ml de 1,2-dimetoxietano, 8,5ml de 2,2-dimetoxipropano e 2,1g (5,4mmol) de 1,6-dibenzoil-D-glucitol (73). A mistura foi aquecida sob refluxo com agitação constante, até que uma solução clara foi obtida, depois de trinta horas. A solução foi resfriada, concentrada à vácuo e o resíduo parcialmente cristalino foi extraído com éter quente (30ml). A fase etérea foi evaporada e o resíduo foi purificado por coluna, usando-se tolueno-acetato de etila a 20% como eluente. Após purificação obteve-se 1,9g (75%) do dicetal (74) e 0,38g (15%) do mono-cetal (75). O dicetal (74) apresentou ponto de fusão 85-88°C.

/E-92/ I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$: 1725 (ν C=O); 1180, 1170, 1110, 1100, 1070 (ν C-O cetal);
1220 (ν C-(CH₃)₂).

/E-93/ E.M. (m/e; int.rel. %) 123(16); 122(6), 105(100), 77(30)

/E-94/ RMN-¹H (300MHz, δ CCl₄): 1,34 (s, 3H, -CH₃); 1,37 (s, 3H, -CH₃); 1,44 (s, 3H, -CH₃); 3,95 (d, 1H, J=8,3Hz, H₄); 4,24 (d, 1H, J=6,6Hz, H₃); 4,30-4,62 (m, 6H, H₁, H₂, H₅, H₆); 7,28-7,48 (m, 6H, H aromático); 7,98 (t, 4H, J=8,0Hz, H aromático).

/E-95/ RMN-¹³C (100MHz, δ CCl₄): 110,6(C₀ α T); 109,8(C₀ α E); 243(CH₃); 36,5(CH₃); 166,4(C₀,C=O); 130,7(C₁); 130,6(C₁); 130,2(C₂C₂); 128,9(C₃,C₃); 133,6(C₄,C₄).

/E-96/ (75) I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$: 34360 (ν O-H); 1720 (ν C=O); 1170, 1160, 1110, 1090, 1065 (ν C-O cetal), 1210 (ν C-(CH₃)₂).

/E-97/ (75) RMN-¹H (80MHz, δ CDCl₃): 1,40 (s, 3H, CH₃); 1,45 (s, 3H, CH₃); 3,00 (sl, 1H, H carbinólico); 3,30 (sl, 1H, H carbinólico),; 3,85-4,80 (m, 8H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆); 7,30-7,50 (m, 6H, H aromático); 7,90-8,10 (dd, 4H, H aromático).

2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (76) [70]

A uma solução do composto (74) 1,9g (4,1mmol) em metanol anidro (350ml) adicionou-se 119ml de uma solução de metóxido de sódio em metanol a 4% (476mg de sódio). A mistura foi agitada por uma hora à temperatura ambiente e a reação foi acompanhada por c.c.d., usando-se tolueno/acetato de etila 20%. Concluída a reação, adicionou-se resina catiônica IR-120 (forma H⁺) 23,8g, para neutralizar a mistura de reação, que em seguida foi filtrada e evaporada à vácuo. A reação produziu o composto (76) (0,97mg) com 88% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando CHCl₃/MeOH 1:1 como eluente.

/E-98/ - I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$: 3480 (ν O-H).

/E-99/ RMN-¹H (80MHz, δ CDCl₃): 1,35 (s, 3H, -CH₃); 1,40 (s, 6H, 2CH₃); 1,50 (s, 3H, -CH₃); 2,50 (sl, 1H, H carbinólico); 3,00 (sl, 1H, H carbinólico); 3,60-3,90 (m, 4H); 4,10 (d, 2H, J=8,0Hz, CH₂); 4,20 (m, 2H).

1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (77) [44]

Em um balão de 250ml foi colocado N,N-dimetilformamida 30ml, em seguida adicionou-se sob agitação o composto 2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (76) 1,95g (7,4mmol) e trifenilfosfina 9,8g (30,5mmol), até total dissolução. O sistema foi resfriado em banho de gelo e tetracloreto de carbono 4,3ml foi adicionado gota-à-gota. Após adição do tetracloreto de carbono, o sistema foi deixado com agitação à temperatura ambiente e a mistura de reação mudou de cor, tornando-se castanho-avermelhada. A reação foi seguida por c.c.d., usando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/etanol/água (54:5:3). Concluída a reação, adicionou-se metanol e a mistura de reação foi evaporada à vácuo, o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se como eluente acetato de etila/etanol/água (54:2,5:1,5). Isolou-se 352mg (16% de rendimento) do 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-D-glucitol (77), que apresentou ponto de fusão 110-112°C.

/E-100/ I.V. $\nu_{\max}^{\text{filme}}$: 715 (ν C-Cl)

/E-101/ RMN-¹H (80MHz, δ CFCl₃): 1,35 (s, 3H, -CH₃); 1,40 (s, 6H, 2CH₃); 1,50 (s, 3H, CH₃); 3,65 (d, 2H, J=12,0Hz, -CH₃); 3,70 (d, 2H, J=12Hz, CH₂); 3,80-4,70 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H₅).

/E-102/ E.M. (m/e, int. rel.%) 149(100); 151(31)

BIBLIOGRAFIA

01. P. Crews, S. Naylor - **Sesterterpenes: An Emerging Group of the Metabolites from Marine and Terrestrial Organisms.** Progress in the Chemistry of Natural Products **48**, 203 (1985).
02. M. Orsenigo - **Toxin Production by *Helminthosporium oryzae*. II. Influence of Nutrition, pH, Temperature, and Age of Culture.** Ann. Sperr. Agrar. (Roma), **10**, 1089 (1965); Chem. Abstr. **51**, 6791d (1957).
03. G. Brochere-Ferreol, J. Polansky - **Sur la Structure d'un nouvel acide alicyclique: L'acide gascardique isolé de la gomme laque de la Cochenille *Gascardia madagascariensis*** - Bull. Soc. Chim. Fr., 993 (1960).
04. S. Nozoe, M. Morisak, K. Tsuda, Y. Titaka, N. Takahashi, S. Tamura, K. Ishibaski, M. Shirasaka - **The Structure of Ophiobolin, a C₂₅ Terpenoid Having a Novel Skeleton.** J. Am. Chem. Soc. **87**, 4968 (1965).
05. D. Arigoni - **In Chemical Society Autumn Meeting, Nottingham, (1965).**
06. R. Scartazzini - **Ph.D. Dissertation, Nr 3889, ETH, Zurich, (1966).**

07. R.K. Boeckman Jr., D.W. Blum, E.V. Arnold, J. Clardy - The Structure of Gascardic Acid from X-Ray Diffraction Study, Tetrahedron Lett. 48, 4609 (1979).
08. S. Nozoe, M. Morisaki, K. Fukushima, S. Okuda - The Isolation of an Acyclic C₂₅ Isoprenoid Alcohol, Geranilnerolidol, and a New Ophiobolin. Tetrahedron Lett., 4457 (1968).
- 09 T.K. Devon, A.I. Scott - "Handbook of Naturally Occuring Compounds", Vol II, New York, Academic Press (1972).
10. R.P. Walker, J.E. Thompson, D.J. Faulkner - Sesterterpenes from Spongia idea. J. Org. Chem. 45, 4976 (1980).
11. K. Iguchi, Y. Shimada, Y. Yamada - Hyrtiosal a New Sesterterpenoid with a Novel Carbon Skeleton from the Okinawam Marine Sponge Hirtios erectus. J. Org. Chem. 57, 522 (1992).
12. R.K. Boeckman Jr., D.M. Blum, S.D. Arthur - A Total Synthesis of Gascardic Acid. J. Am. Chem. Soc. 101, 5060 (1979).
13. S. Fujiwara, M. Aoki, T. Uyehara, T. Kato - Confirmation of the Structure of Ceriferol and Its Related Sesterterpenes by the Total Synthesis. Tetrahedron Lett. 25, 3003 (1984).

14. F.R. Aquino Neto, A. Restle, J. Conman, P. Albrecht, G. Ourisson - Novel Tricyclic Terpanes (C₁₉C₂₀) in Sediments and Petroleum. Tetrahedron Lett. 23, 2027 (1982).
15. L.M.C. Rebouças - Ácidos Naftênicos de Petróleos do Campo Albacora, Bacia de Campos e Síntese de Biomarcador. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, (1992).
16. P. Sundararaman, W. Herz - Oxidative Rearrangements of Tertiary and Some Secondary Allylic Alcohols with Chromium(VI) Reagents. A New Method for 1,3-Functional Group Transposition and Forming Mixed Aldol Products. J. Org. Chem. 42, 813 (1977).
17. S. Bory, D.D. Khac Manh, M. Fétizan, M. Kone, N. Trong Anh - Stéréochimie des produits de cyclisation de l'anticopalat et du Z anticopalate de méthyle. Bull. Soc. Chim. Fr., 2347 (1975).
18. P.M. Imamura, E.A. Rúveda - The C-13 Configuration of the Bromine - Containing Diterpene Isoaplysin-20. Synthesis of Dibromoisoplysin-20 and its C-13 Epimer. J. Org. Chem. 45, 510 (1980).
19. D. Heissler, C. Landenburger - Synthesis of (+) Tricyclohexaprenol, a Possible Precursor of a Family of Tricyclic Geoterpanes, and Synthesis of an Isomer. Tetrahedron 44, 2513 (1988).

20. R.B. Woodward, H. Baer - The Reaction of Furan with Maleic Anhydride. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1161 (1948).
21. J. Srogl, M. Janda, L. Stibor - Experiments in the Furan Series XII. Preparation of 3-Furil Ketones. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 35, 3478 (1970).
22. Y. Fukuyama, Y. Kawashima, T. Miwa, T. Tokaroyama - Preparation of 3-Lithiofuran. An Efficient Synthesis of 3-Furoic Acid. *Synthesis*, 443 (1974)
23. G. Hugel, A.C. Oehlschlager, G. Ourisson - The Structure and Stereochemistry of Diterpenes from *Trachylobium verrucosum* Oliv.-V, *Tetrahedron*, Suppl. 8, Part 1, 203 (1966).
24. M.P. Correia - Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. Rio de Janeiro, Ministério da Agricultura, 370, (1931).
25. S. Bory, M. Fétizon, P. Laszlo - Stéréochimie dans la série de l'acide agathique - *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2310, (1963).
26. a) H.O. House - "Modern Synthetic Reactions", 2a. Edição, W.A. Benjamin Inc., California, 305, (1972).
- b) H.O. House - "Modern Synthetic Reactions", 2a. Edição, W.A. Benjamin Inc., California, 320, (1972).

27. Y. Fujimoto, T. Tatsumo - A Novel method for reductive removal of Tosyloxy and mesyloxy group. Tetrahedron Lett., 37, 3325, (1976).
28. T.S. Kaufman, M. Gonzalez-Sierra, E.A. Rúveda - Synthesis of an Alberta oil Sand Bitumen C₂₀ Tricyclic Carboxylic Acid Bearing a Novel Terpenoid Skeleton - J. Chem. Soc. Perkin I, 2323, (1988).
29. J. March - "Advanced Organic Chemistry", 3a. Edição, Wiley Interscience Publication, USA, 320, (1985).
30. H.O. House - "Modern Synthetic Reactions", 2a. Edição, W.A. Benjamin Inc., 82, (1972).
31. H.E. Audier, S. Bory, M. Fétizon, Nguyen-Trong Anh - Spectres de masse de Terpenes. Influence des Liaisons éthyliéniques sur la fragmentazion des diterpénes - Bull. Soc. Chim. Fr., 4002, (1966).
32. D.H.R. Barton, S.W. McCombie - A new method for the deoxygenation of Secondary Alcohols. J. Chem. Soc., Perkin I, 5, 1574, (1975).
33. S. Tacono, J.R. Rasmussen - Deoxygenation of Secondary Alcohols-3-deoxy-1,2:5,6-di-o-isopropilidene- α -D-ribohexofuranose. Org. Synthesis, 64, 57, (1986).

34. E.J. Corey, W. Surrgs - Pyridinium chlorochromate, an efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. Tetrahedron Lett., 31, 2647, (1975).
35. A.B. Terentev, V.L. Dastovalova, R. Kh. Freidlina - Carbon-13 NMR Spectra of Branched Carboxylic Acids and their Derivatives. Org. Mag. Res., 9, 301, (1977).
36. Aldrich - Catalog Handbook of Fine Chemicals, 828, (1992-93).
37. E. Breitmaier, W. Voelter - Carbon-13 NMR Spectroscopy - 3th ed. VCH Verlagsgesellschaft, Federal Republic of Germany, 328pp e 235,pp, (1987).
38. D.H.R. Barton, D.A. J. Ives, B.R. Thomas - A Wolff-Kishner Reduction Procedure for Sterically Hindered Carbonyl Groups. J. Org. Chem., 20, 2056, (1955).
39. H. Koch - Chlorinated Sugars: The "male pill" of the future? - Pharmacy International, 4, 37, (1983).
40. J.E.G. Barnett - Halogenated Carbohydrates - Adv. Carbohydr. Chem., 22, 177, (1967).
41. A.H. Haines - Selective Halogenation - Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 33, 11, (1975).

42. S.R. Landauer, H.N. Rydon - The Organic Chemistry of Phosphorus. Part I. Some new Methods for the Preparation of Alkyl Halides., J. Chem. Soc., 2224 (1953).
43. T.J. Nolan, J.B. Lee - Sugars esters: New Reagent for Deoxyhalo Sugar Preparation - Can. J. Chem., 44, 1331, (1966).
44. J.G. Moffati, J.P.H. Verheyden - Halo Sugar Nucleosides. Reactions for the Chlorination and Bromination of Nucleoside Hydroxyl Groups. J. Org. Chem., 37, 2289, (1972).
45. S. Hanessian, M.M. Ponpipom, P. Lavalley - Procedures for Direct Replacement of Primary Hydroxyl Groups in Carbohydrates by Halogen., Carbohydr. Res., 24, 45 (1972).
46. B. Classon, Z. Liu, B. Samuelsson - New Halogenation Reagent Systems Useful for the Mild One-Step Conversion of Alcohols into Iodides or Bromides. - J. Org. Chem., 53, 6126, (1988).
47. J.T. Doi, S.D. Toto - A Functionalized Alkyldiphenyl- phosphine as an Efficient and Mild Reagent in CCl_4 - Promoted Substitution Reactions: Kinetics and Mechanism of the Reaction in CHCl_3 . J. Org. Chem., 52, 4999, (1987).

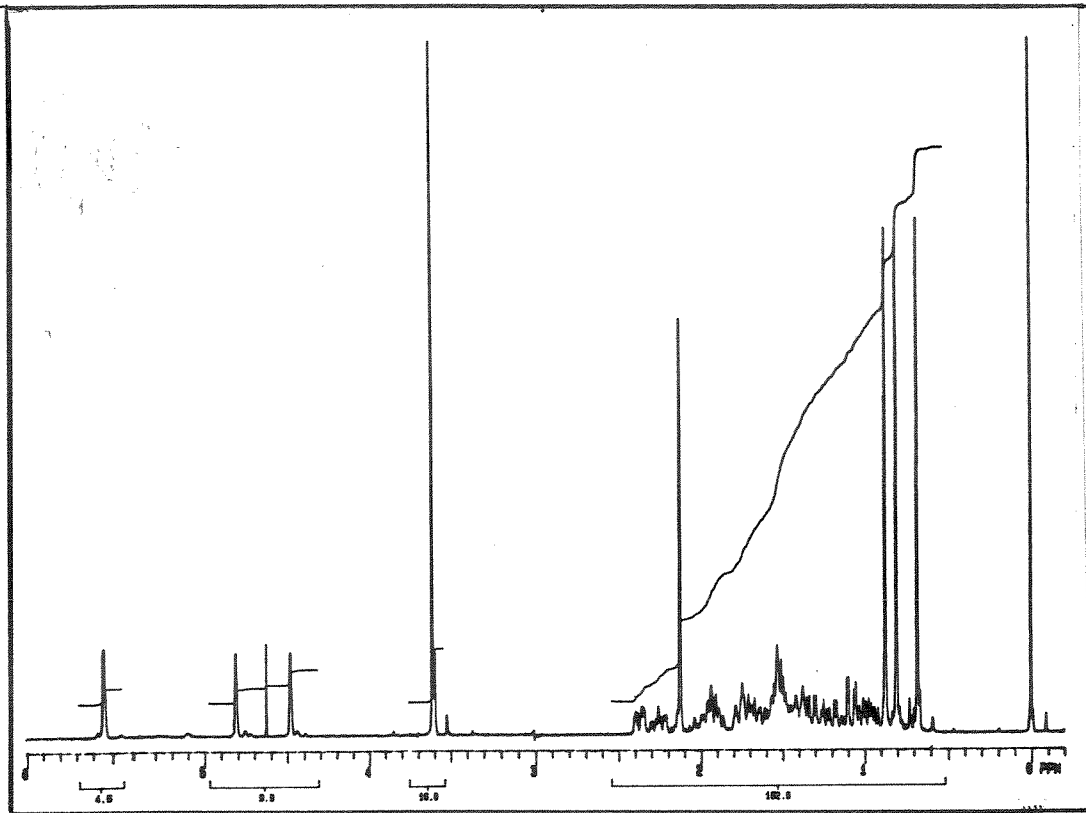
48. I.M. Downie, J.B. Lee, M.F.S. Mataugh - The Reactions of Alcohols with Carbon Tetrachloride and Phosphorus Trisdimethylamide - J. Chem. Soc. D, 1350, (1968).
49. Y. Ynouye, K. Onodera, S. Kitaoka, S. Hirano - Some Fatyy Acid Derivatives of D-Glucosamine. J. Am. Chem. Soc., 78, 4722, (1956).
50. T. Tsuchiya, T. Usui, T. Kamiya, S. Umezawa - Facile Syntheses of methyl-2-amino-2-desoxyglucopyranosides. Carbohydr. Res., 77, 267, (1979).
51. V.M.S. Gil, C.F.G.C. Geraldes - Ressonância Magnética Nuclear. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 814, (1987).
52. P. Deslongchamps - "Stereoelctronic Effects in Organic Chemistry." Vol. I, Pergamon Press, Canadá, 18, (1986).
53. N. Belkhonya, C. Fréchou, M. Benazza, D. Beaupère, R. Uzan, G. Demailly - Halogenation Selective en C-6 de 2-amino-2-desoxy-D-glycopyranoses. Tetrahedron Lett., 32, 3977, (1991).
54. H.I. Ahmad, J.S. Brimacombe, A.S. Mengech, L.C.N. Tucker - The Synthesis of some derivatives of L-Voucosamine (3-amino-2,3,6-Trideoxy-3-C- methyl-L-lyxo-hexose). - Carbohydr. Res., 93, 288, (1981).

55. D.A. Otero, R. Simpson - 2,5-Anhydro-D-Hexitols: Synthesis of 2,5-Anhydro-D-Altritol and 2,5-Anhydro-D-Iditol. Carbohydr. Res., 128, 79, (1984).
56. B.C. Bera, A.B. Foster, M. Stacey - Amino-sugars and Related Compounds. part I. The Deamination of D-glucosamine Hydrochloride. - J. Chem. Soc., 4531, (1956).
57. K. Bock, C. Pedersen, H. Thøgersen - Acid Catalyzed Dehydration of Alditols. Part I. D-Glucitol and D-Mannitol. Acta. Chem. Scand. B, 35, 441, (1981).
58. R.U. Lemieux, R. Fraser-Reid- The Brominolysis of Carbohydrate Iodides- Canadian Journal of Chemistry, 42, (1964).
59. P.R. Bird, J.S. Chadha - The Synthesis of Diacyl-L-1-Glycerol Bromohydrins (Intermediates in the Synthesis of Phosphatidic Acids). Tetrahedron Lett., 38, 4541, (1966).
60. P. Köll, M. Oelting - Mono und Dioxetane Von 2,5-Anhydroalditolen, Synthesen und Reaktionen. Liebigs Ann. Chem., 205, (1987).

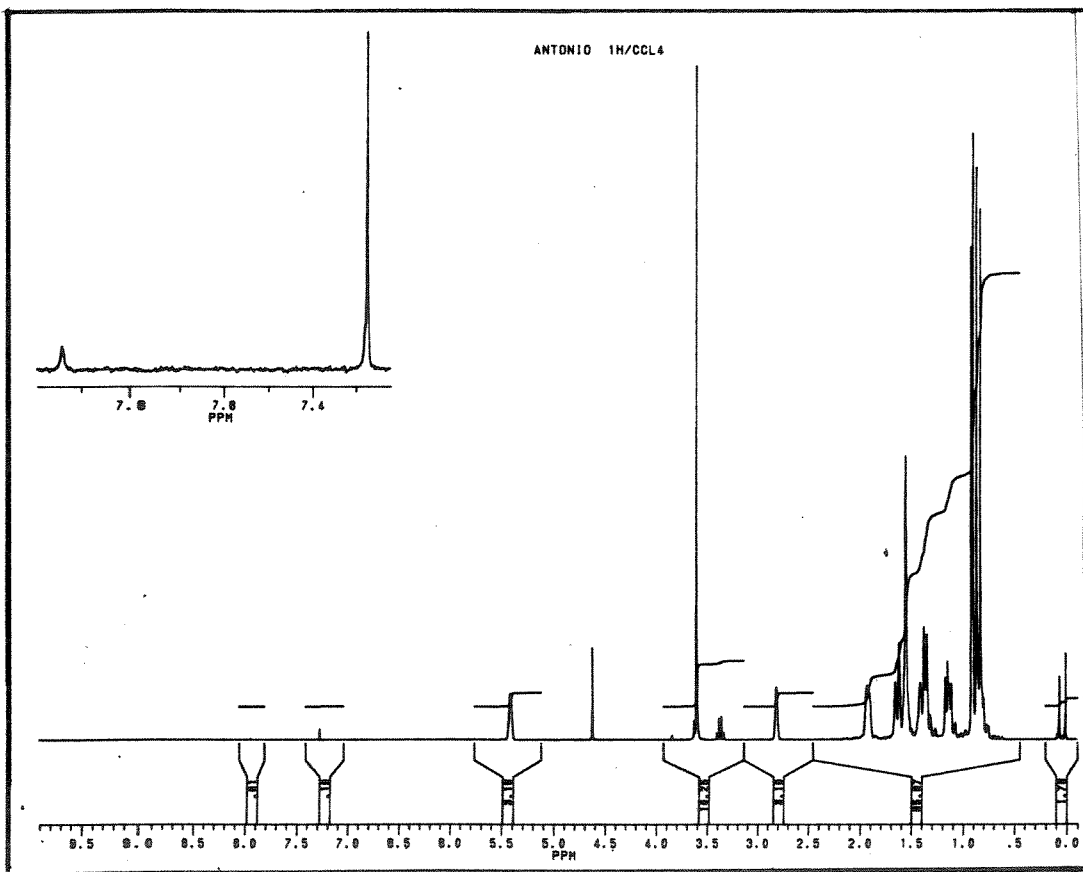
61. R. Montgomery, L.F. Wiggins - Anhydrides of Polyhydric Alcohols. Part IX. Derivatives of 1:4-Anhydrosorbitol from 1:4-3:6 Dianhydrosorbitol. *J. Chem. Soc.*, 237, (1948).
62. M.A. Bukhari, A.B. Foster, J.M. Webber - Action of Boron Trichloride on 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol. *Carbohydr. Res.*, 1, 474, (1966).
63. R.C. Hockett, H.G. Fletcher Jr., E.L. Sheffield, R.M. Goepf Jr. - Hexitol Anhydrides. The Structure of Isosorbide, a Crystalline Dianhydrosorbitol. *J. Am. Chem. Soc.*, 927, 68 (1946).
64. H. Parolis - The Synthesis of Chlorodeoxyhexofuranoid Derivatives - Elsevier Science Publishers, B.V., 21 (1983).
65. K. Biemann, D.C. De Jonah, H.K. Sehnoes - Applications of Mass Spectrometry to Structure Problems. XIII. Acetates of Pentoses and Hexoses - *J. Am. Chem. Soc.* 1765 (1963).
66. F. Camps, V. Gasol, A. Guerrero - A New and Efficient One-Pot Preparation of Alkyl Halides from Alcohols. *Synthesis*, 511, (1987).
67. E.J. Bourne, G.P. Mcsweeney, M. Stacey, L.F. Wiggins - The isopropilidene Derivatives of Hexahydric Alcohols. Part II. Isopropilidene Derivatives of Sorbitol. *J. Chem. Soc.*, 1408, (1952).

68. T.G. Bonner, E.J. Bourne, R.F. Cole, D. Lewis - A Detailed Investigation of the Acid Catalysed Formation of Acetals from Acetone and D-Glucitol. Carbohydr. Res., 21, 29, (1972).
69. W.N. Haworth, L.F. Wiggins - The Dibenzates of Sorbitol and Mannitol and their Methylene Derivatives. J. Chem. Soc., 58, (1944).
70. A. Müller - Untersuchungen an Partiell acylierten Zucker-alkoholen. II. Mitteil: Über den Dibenzoyl-mannit von Einhorn und Hollandt. Ber., 65, 1055, (1932).
71. J. Kuszmann, P. Schár - Acetalation of D-Glucitol:2,3:5,6-Di-o-Isopropylidene-D-Glucitol., Carbohydr. Res., 74, 187 (1979).
72. P.A.J. Gorin - Acetonation of Aldols Diethyl Thioacetals. - Cand. J. Chem. 43, 2078 (1965).
73. G.J.F. Chittenden - Some Aspects of the Isopropylideneation of D-Glucitol Under Neutral Conditions. Carbohydr. Res., 108, 81, (1982).
74. J.G. Buchaman, A.R. Edgar, D.I. Rawson, P. Shahidi, R.H. Wightman - Assignment of ring Size in Isopropylidene Acetals by Carbon-13 NMR Spectroscopy. Carbohydr. Res., 100, 75, (1982).

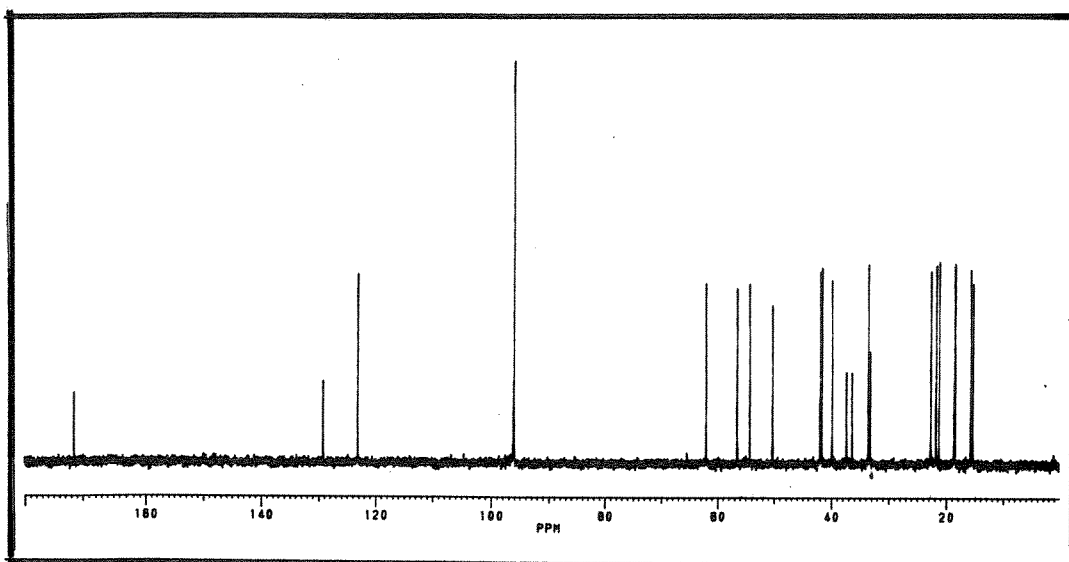
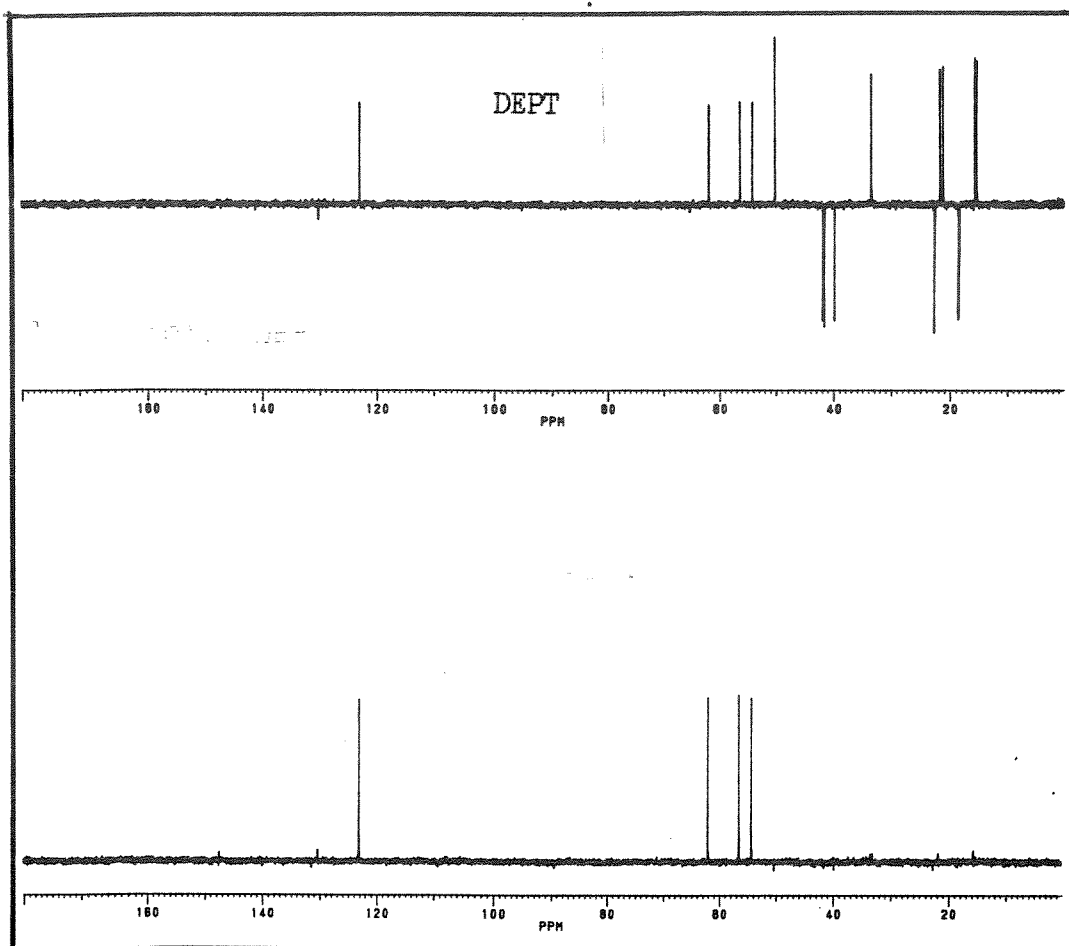
75. G.J.F. Chittenden - Isopropilidenation of D-Mannitol Under Neutral Conditions. Carbohydr. Res., 87, 219, (1980).
76. S.A. Barker, E.J. Bourne - Favoured Ring Forms in Acetals of the Polyhydric Alcohols., J. Chem. Soc., 905 (1952).
77. N. Baggett, K.W. Buck, A.B. Foster, E. Jefferis, B.H. Rees, J.M. Webber - Aspects of Stereochemistry. part XIX. Isopropilidene Derivatives of Some polyhydric Alcohols. Observations on the Hydrolytic Behaviour and Migrations of Cyclic Ketals. J. Chem. Soc., 3382 (1965).
78. D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, D.R. Perrin - Purification of Laboratory Chemical. Pergamon Press, Oxford, (1986).
79. M. Fieser, L.F. Fieser - Reagents for Organic Synthesis, Vol. I, John Wiley & Sons, 1179, (1967).



/E-1/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (16a)

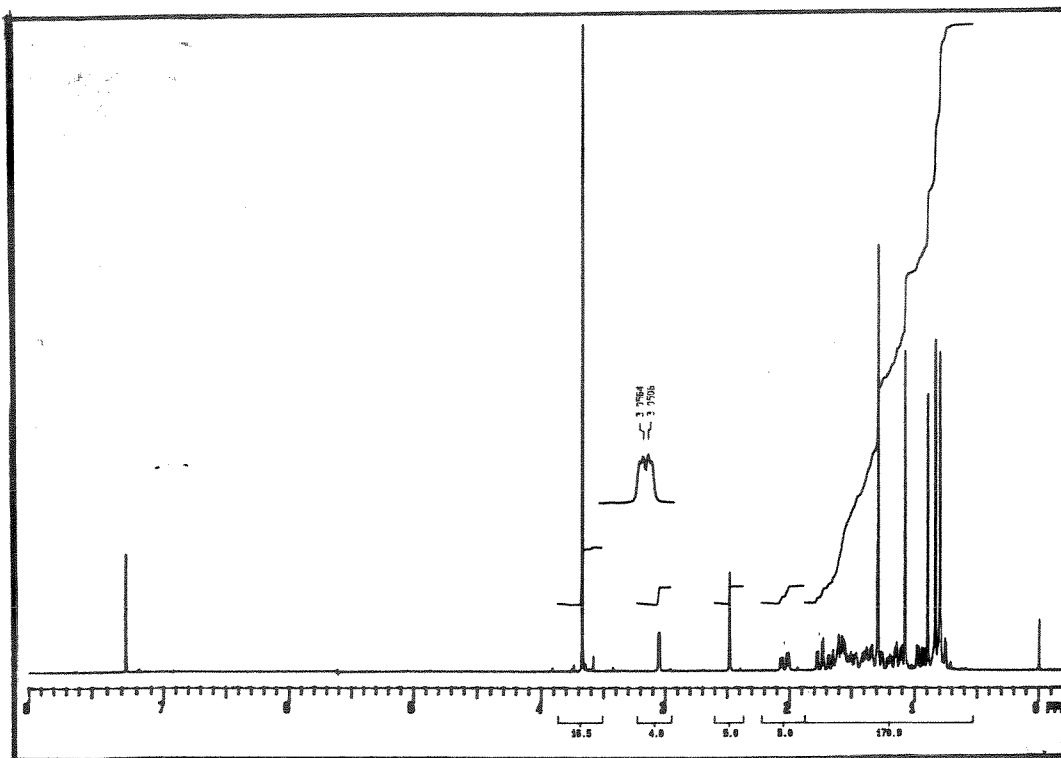


/E-2/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (19)

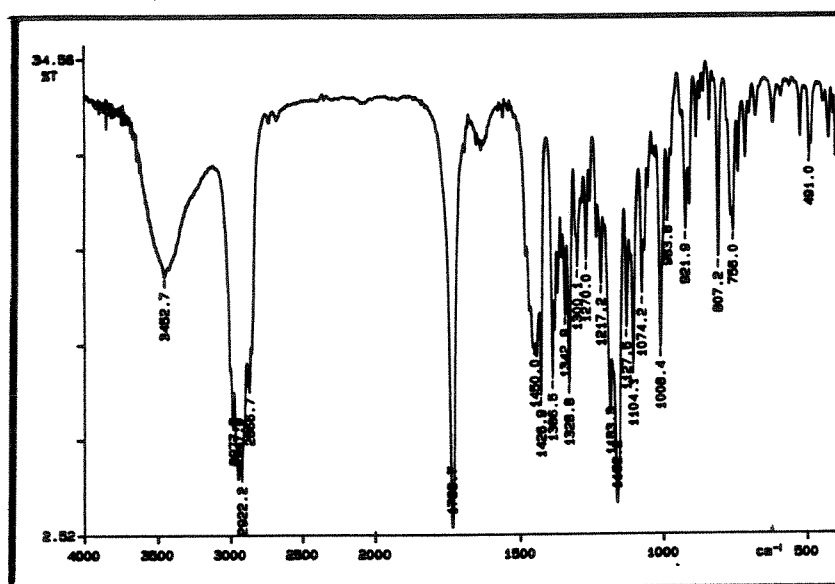


/E-3/ - Espectro de RMN-¹³C

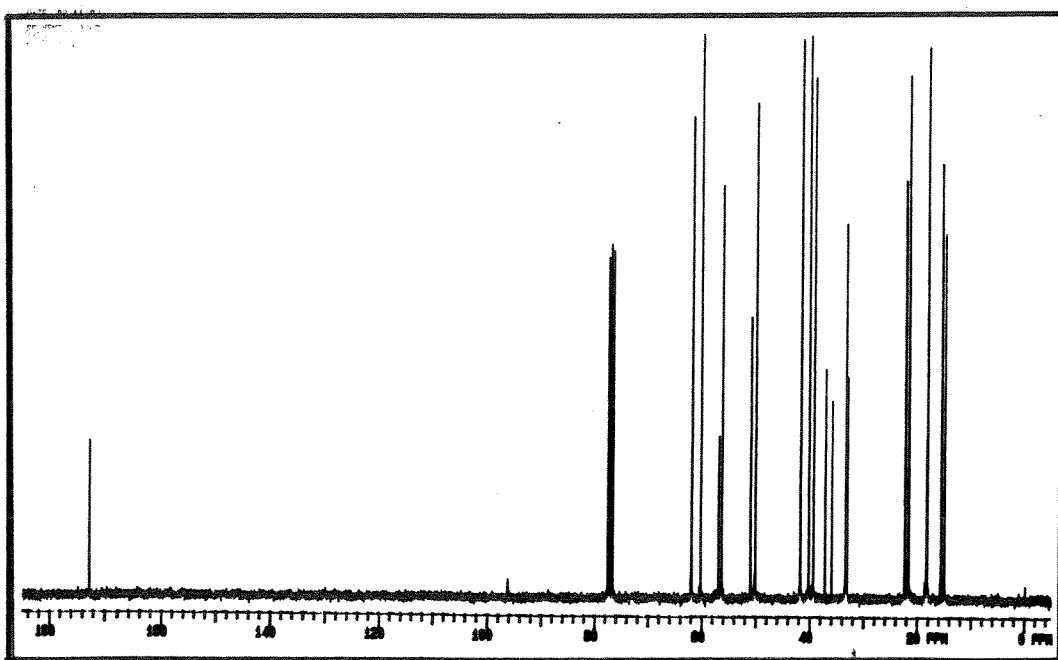
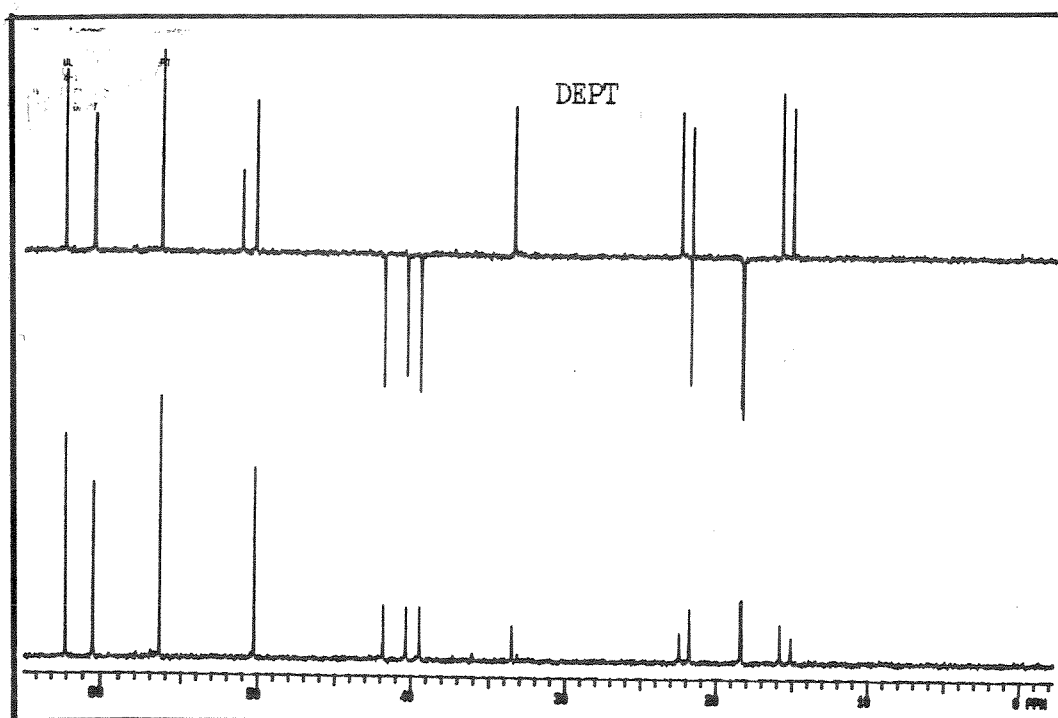
(75 MHz, CCl₄) - composto (19)



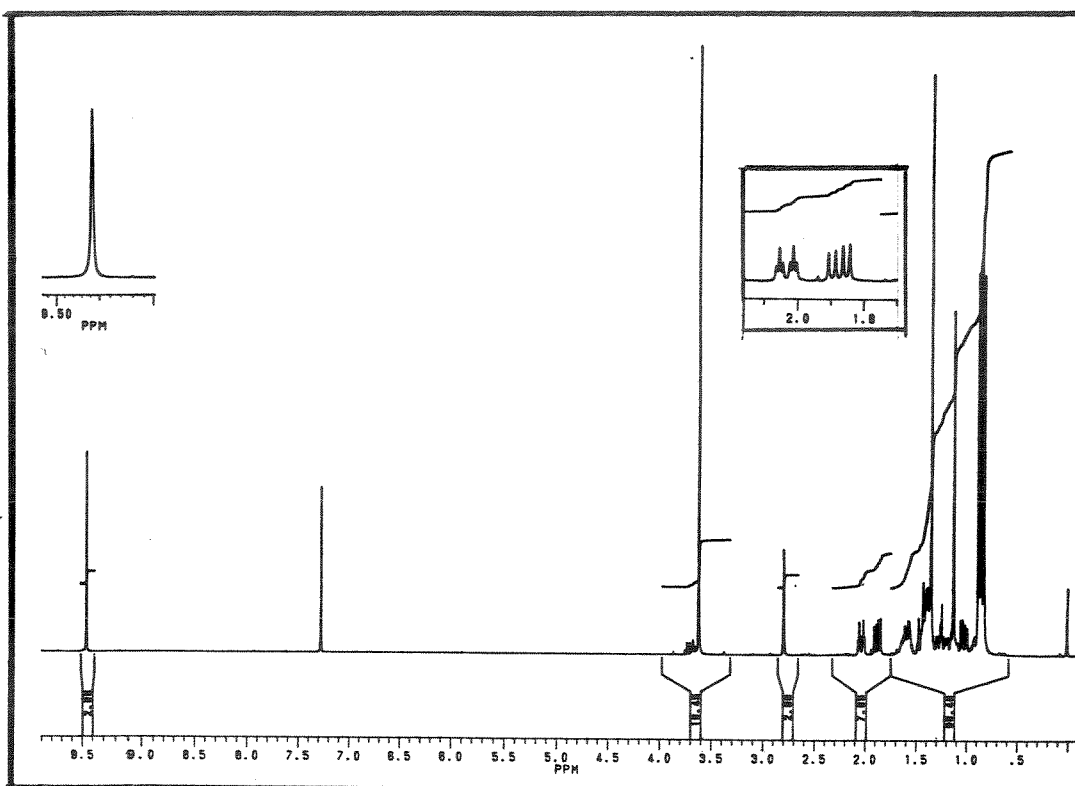
/E-4/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (21)



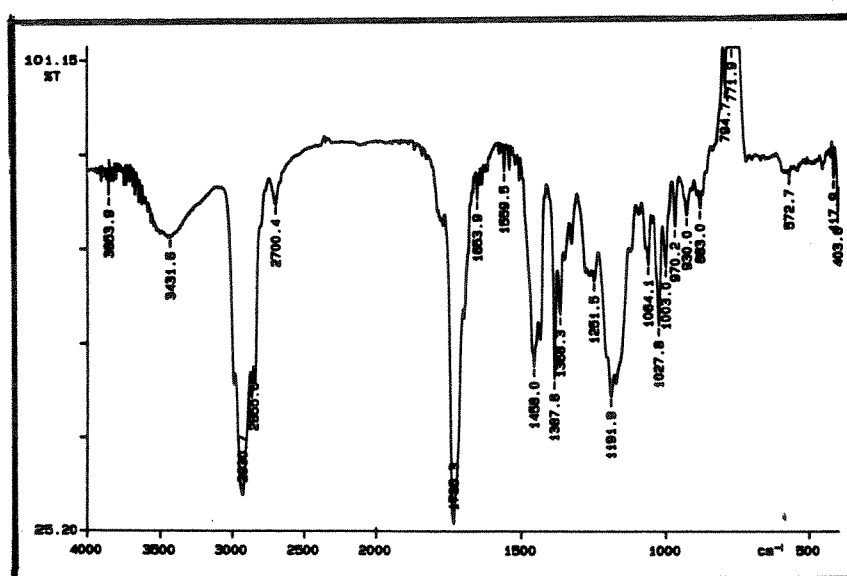
Espectro de I.V. (KBr) - composto (21)



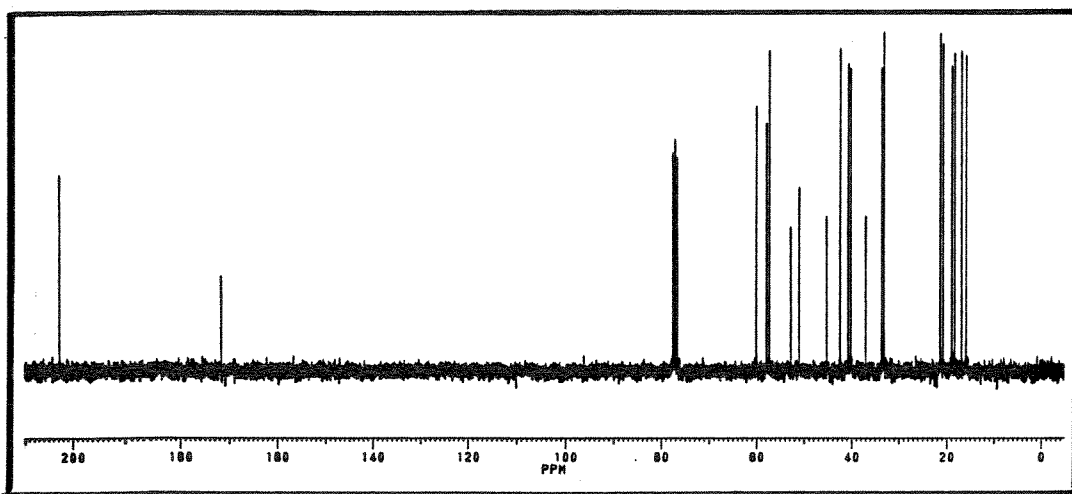
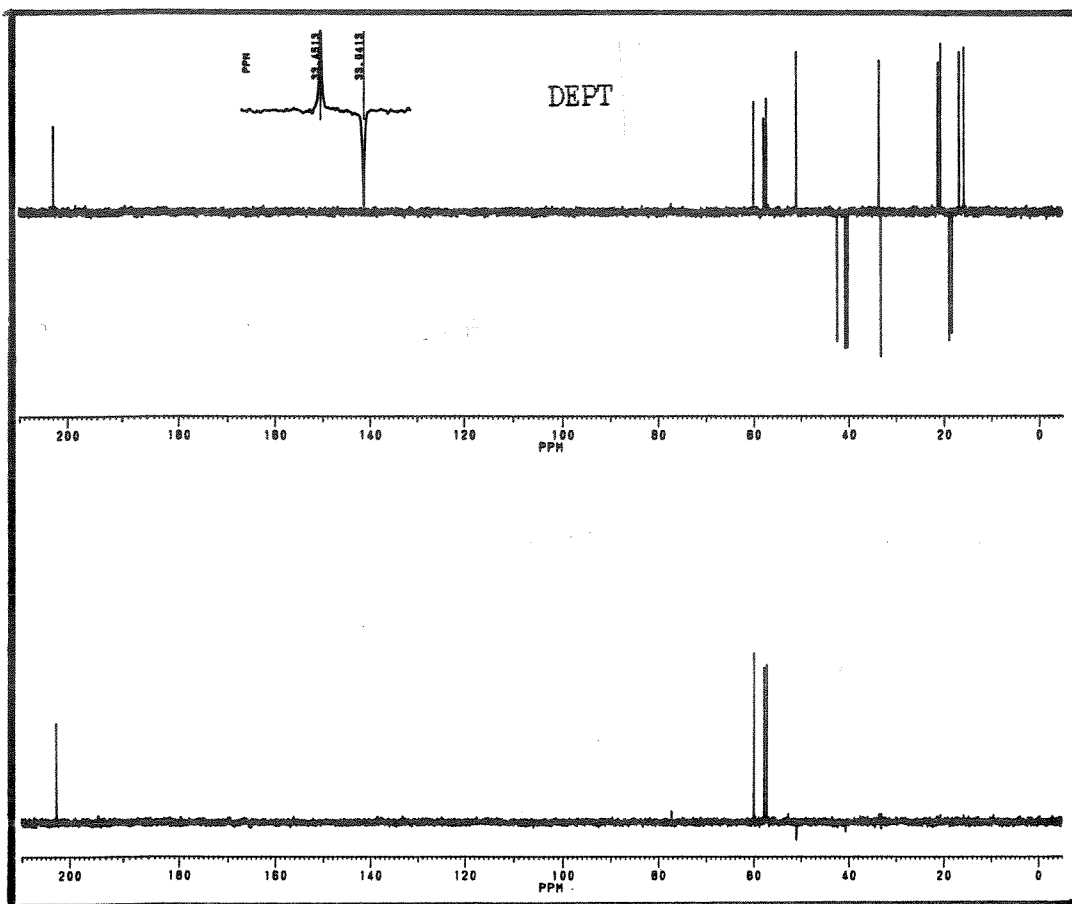
/E-5/ - Espectro de RMN-¹³C , (75 MHz, CDCl₃) - composto (21)



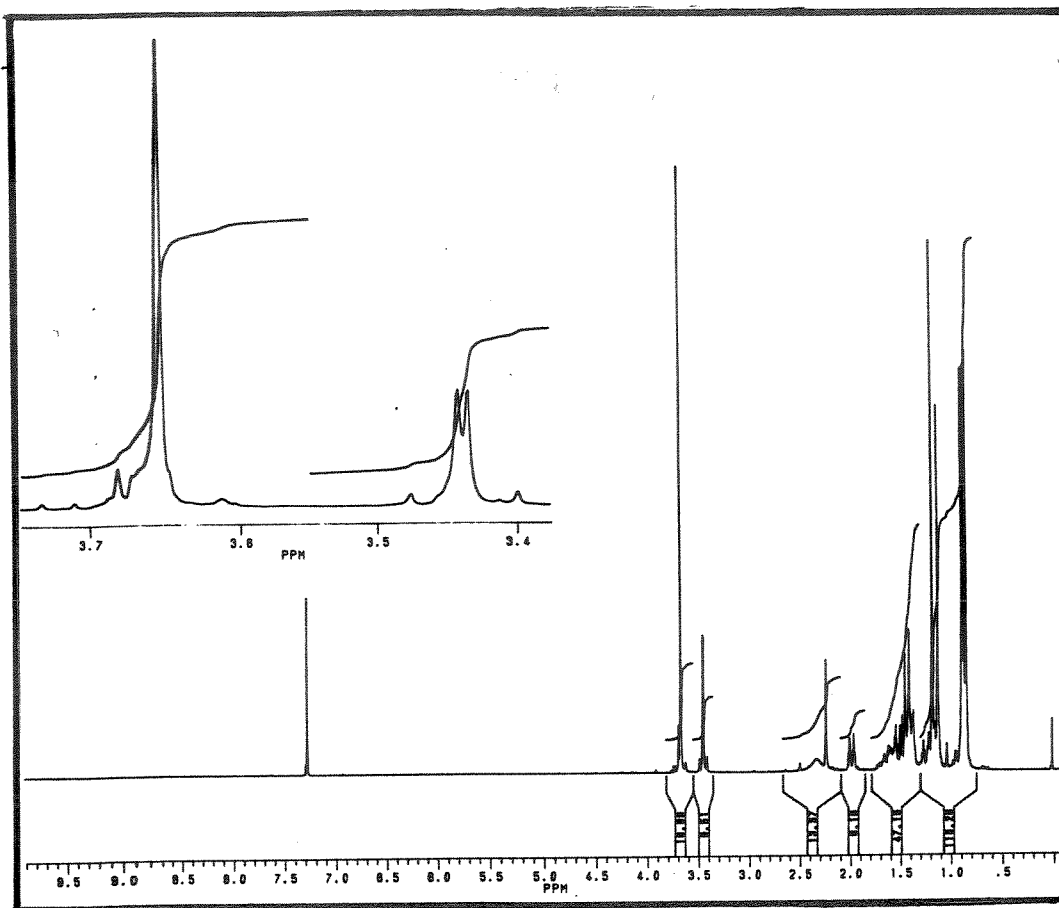
/E-6/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (23)



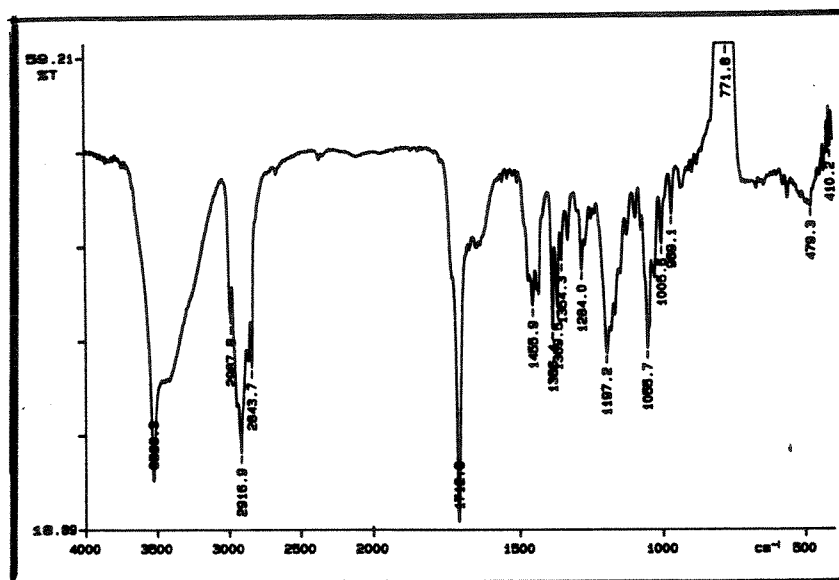
Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (23)



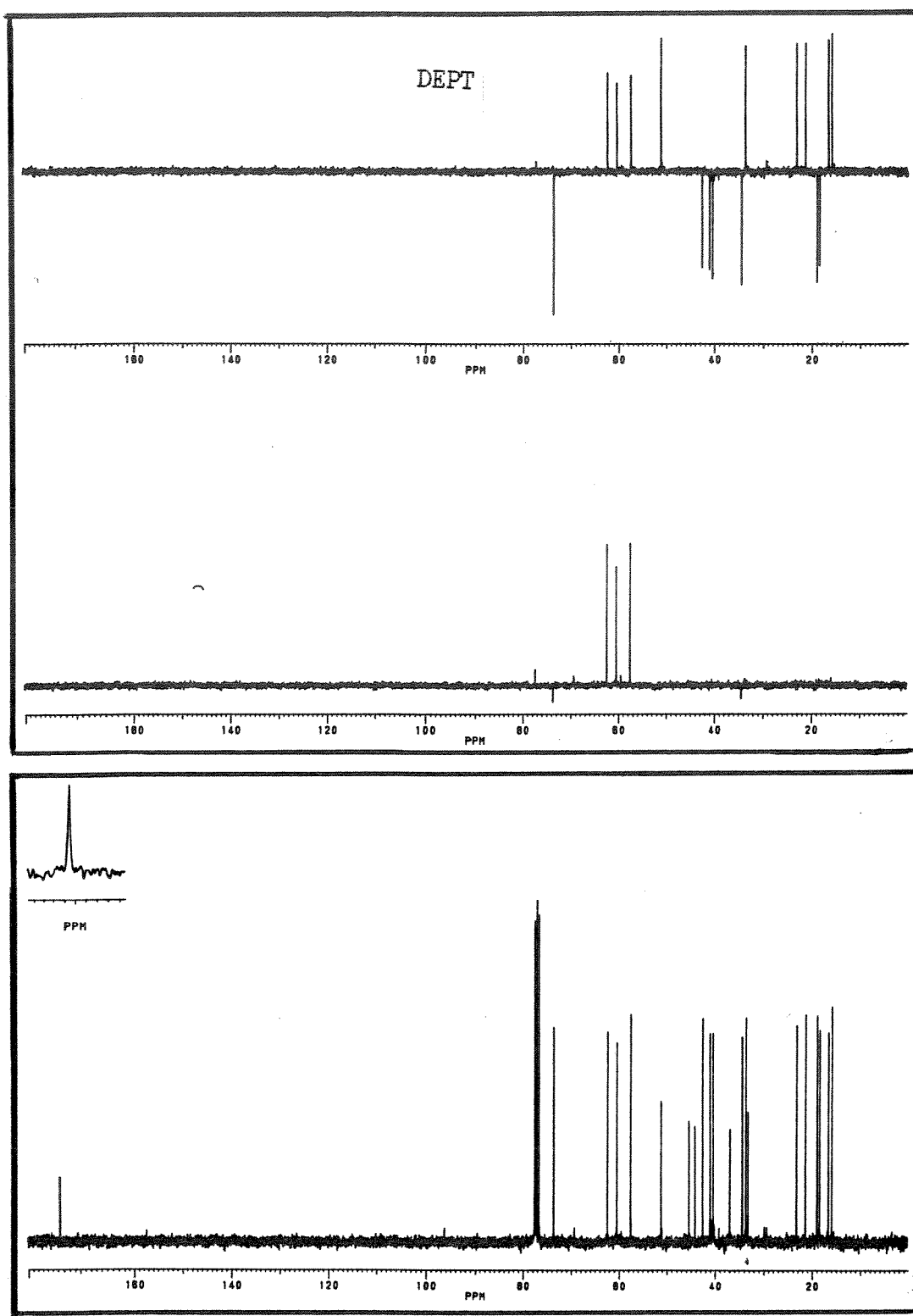
/E-7/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - composto (23)



/E-8/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (24)

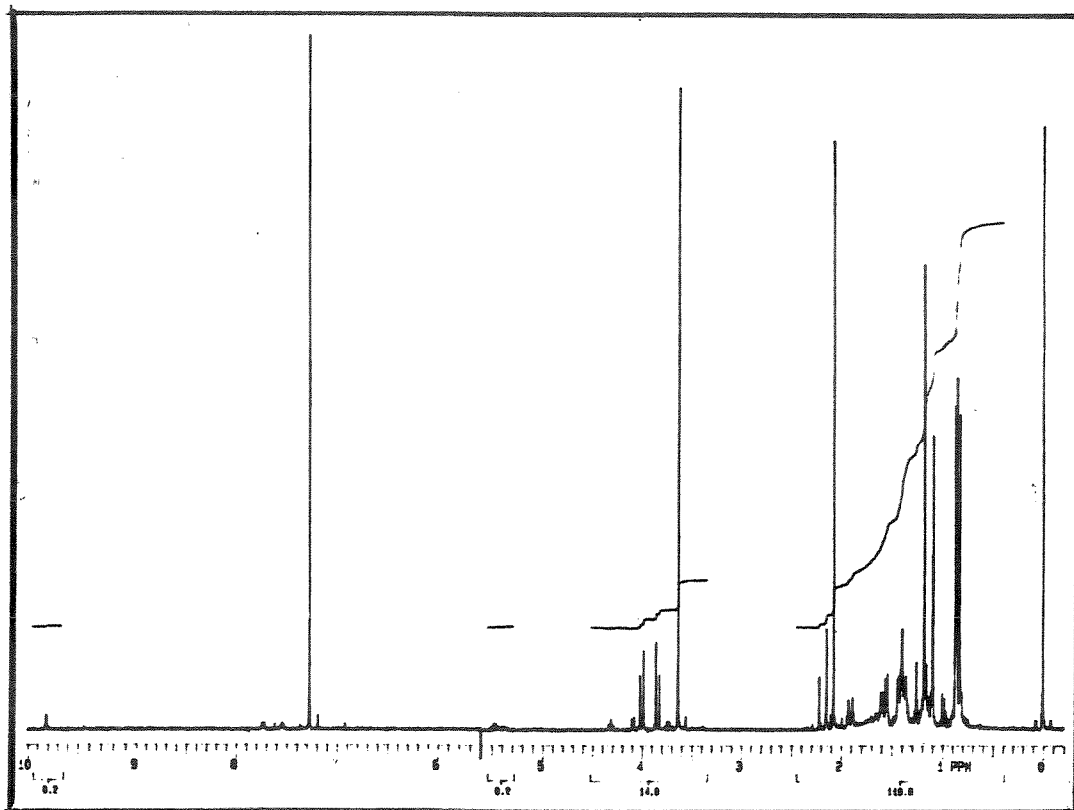


Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (24)

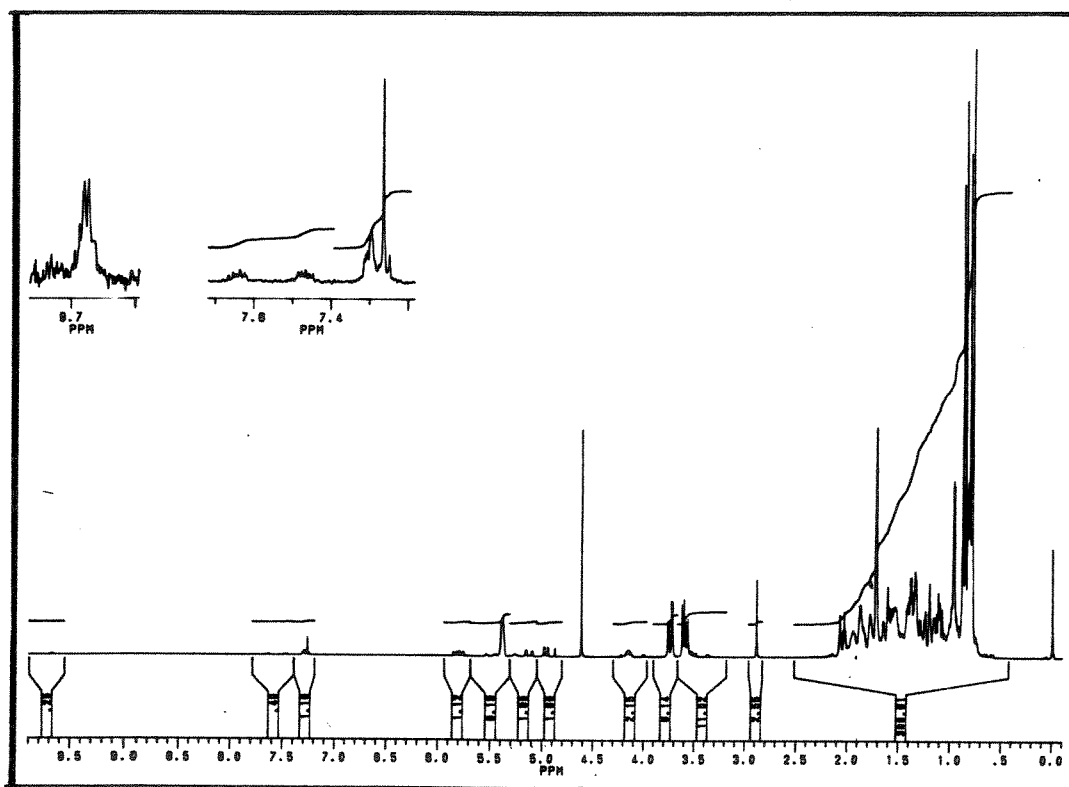


/E-9/ - Espectro de RMN- ^{13}C

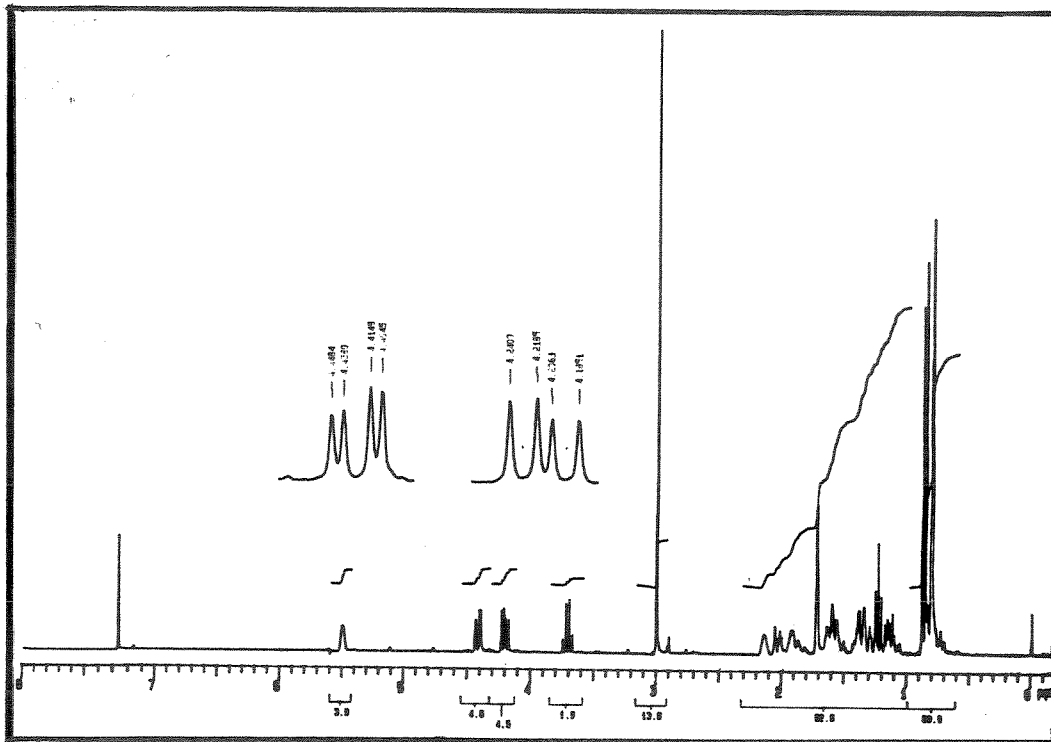
(75 MHz, CDCl_3) - composto (24)



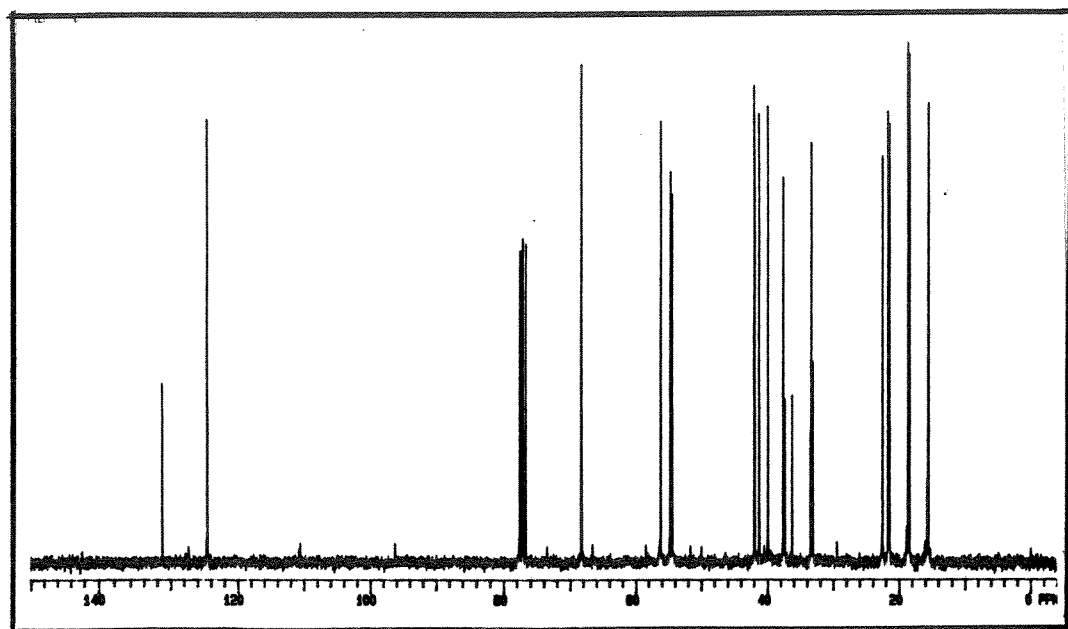
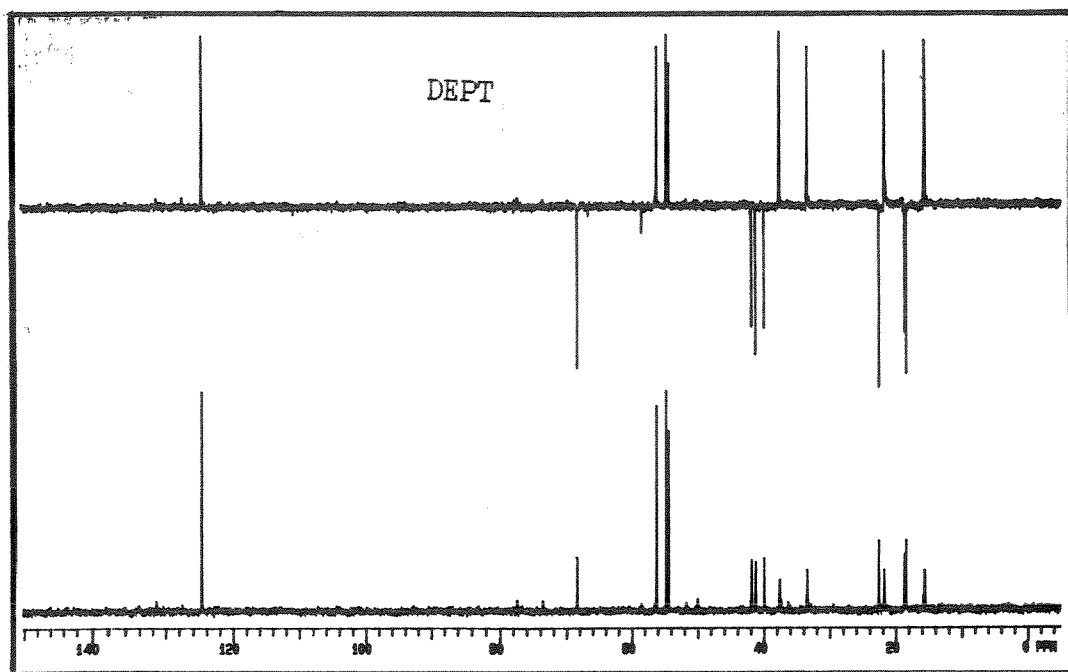
/E-10/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (24a)



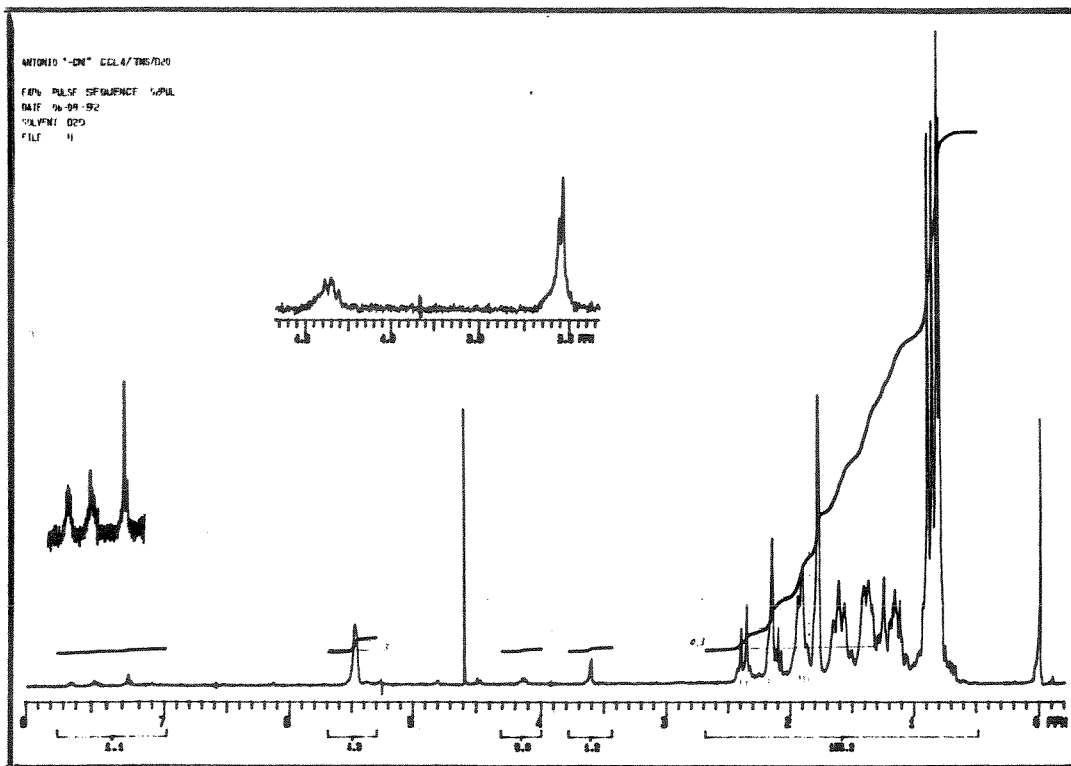
/E-11/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (26)



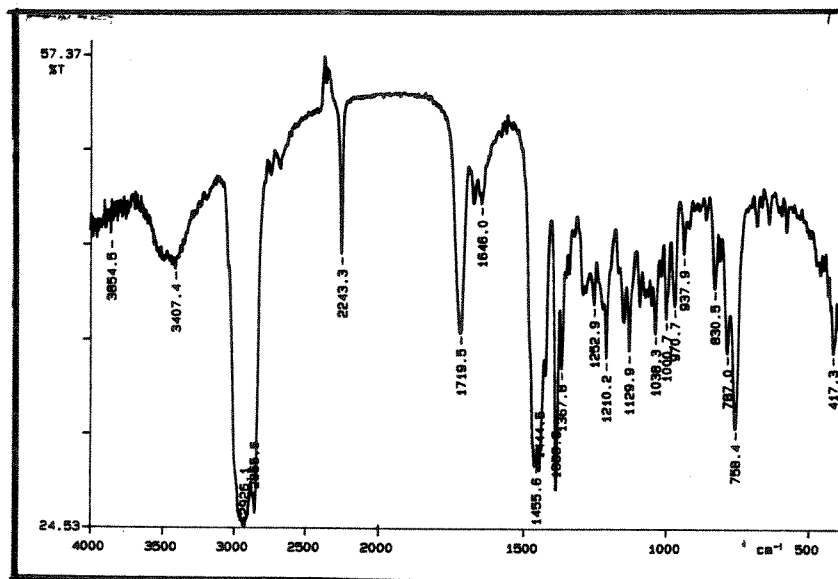
/E-12/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (27)



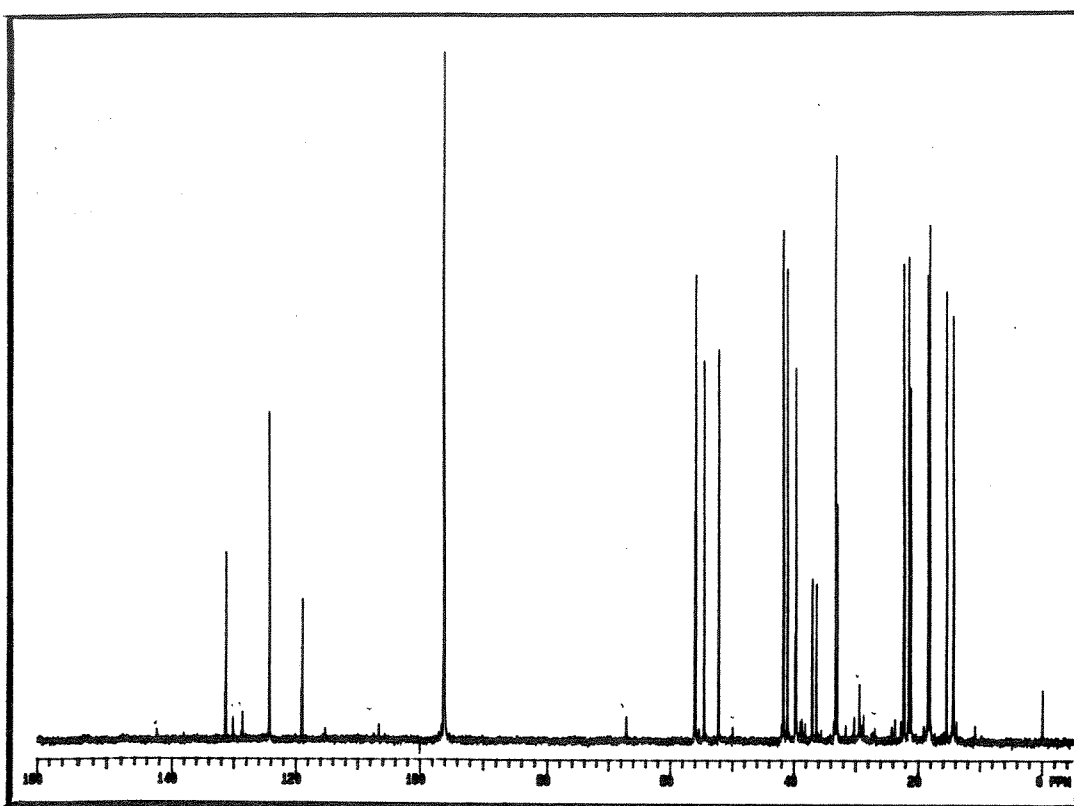
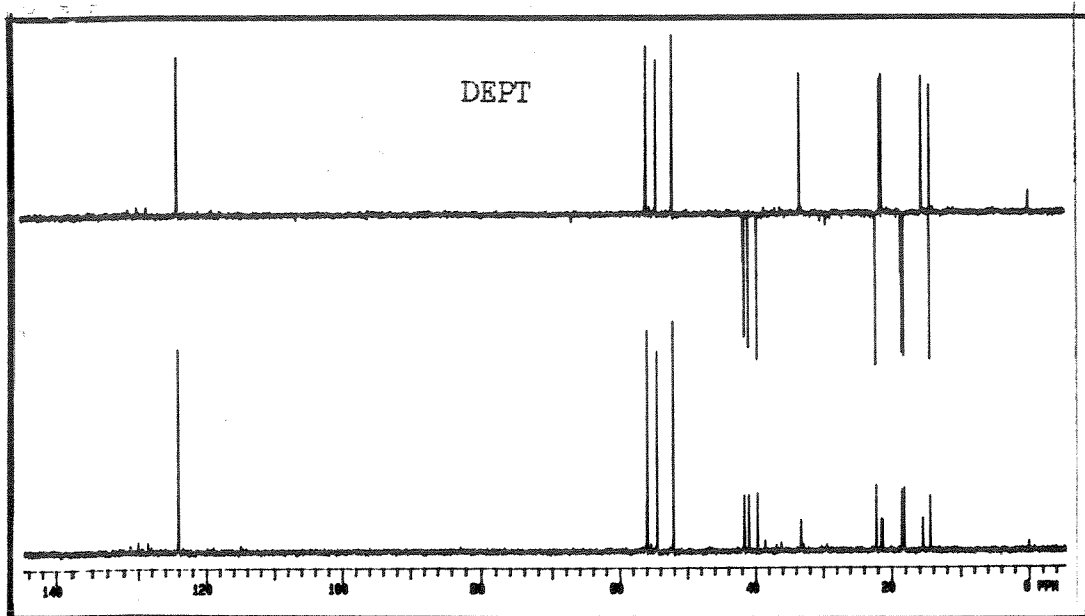
/E-13/ - Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) - composto (27)



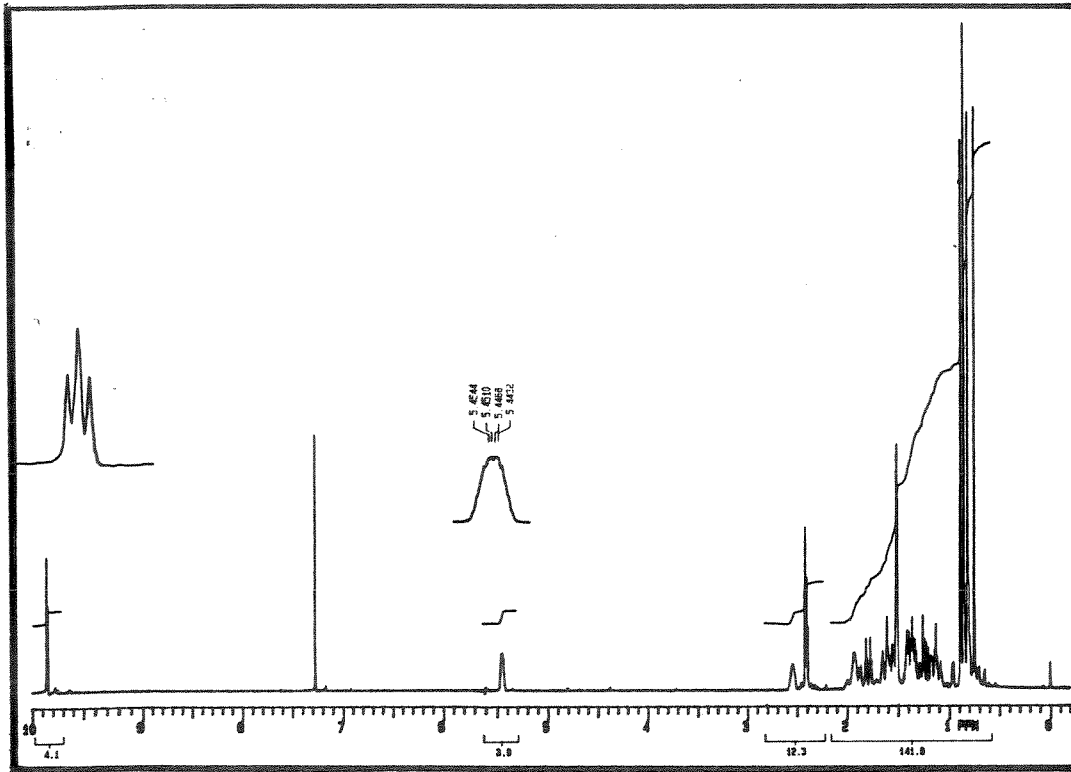
/E-14/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (28)



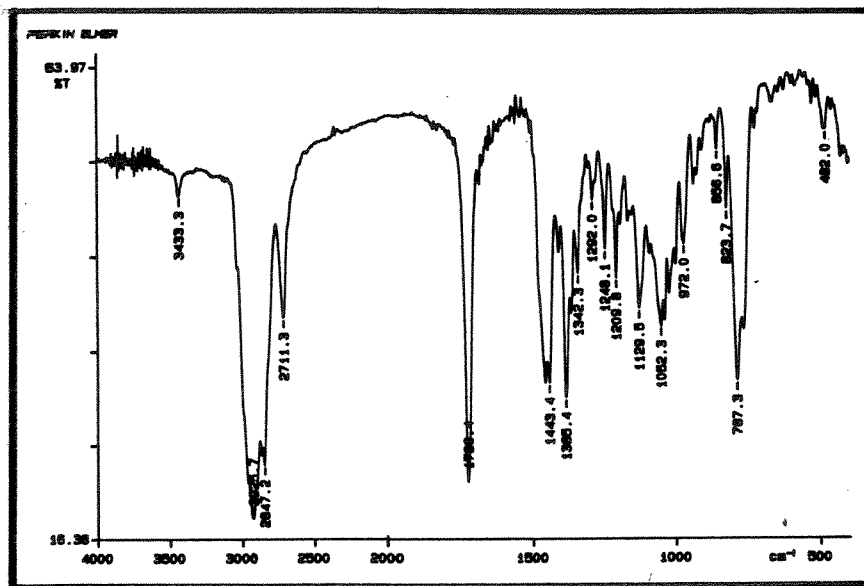
Espectro de I.V. (filme) - composto (28)



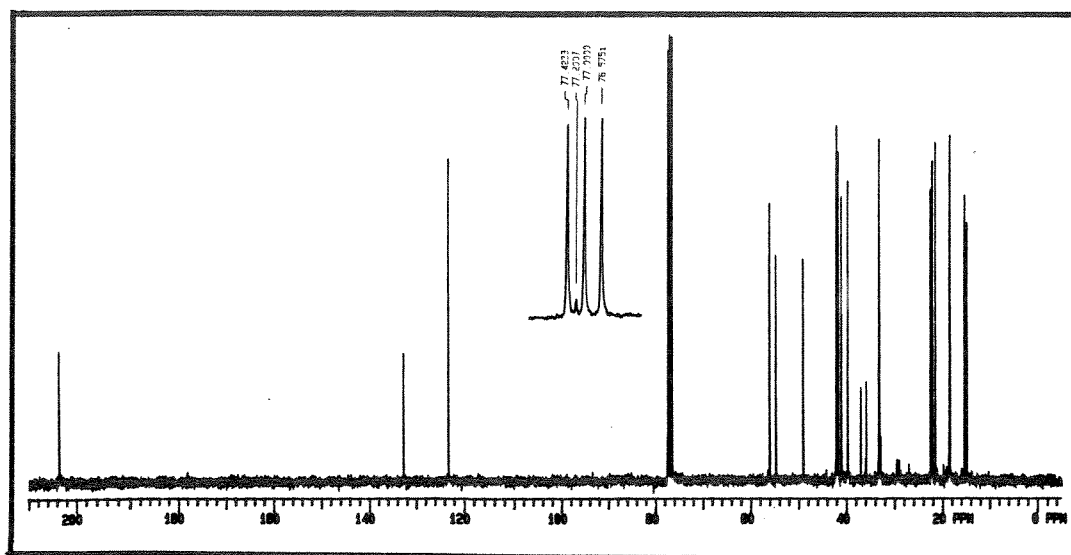
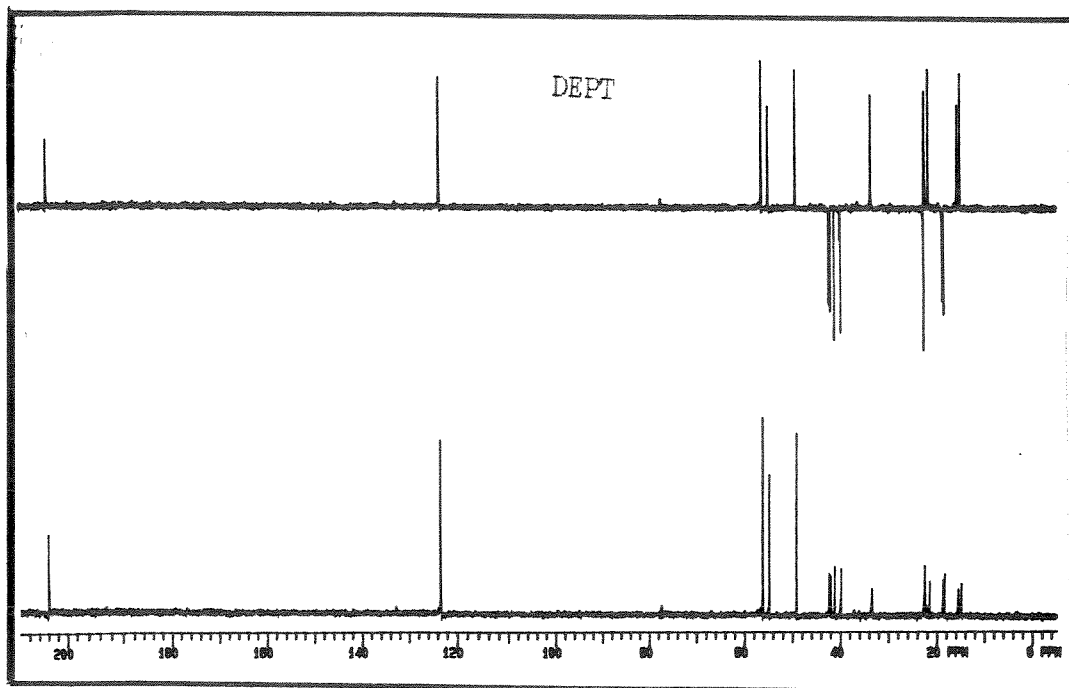
/E-15/ - Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CCl₄) - composto (28)



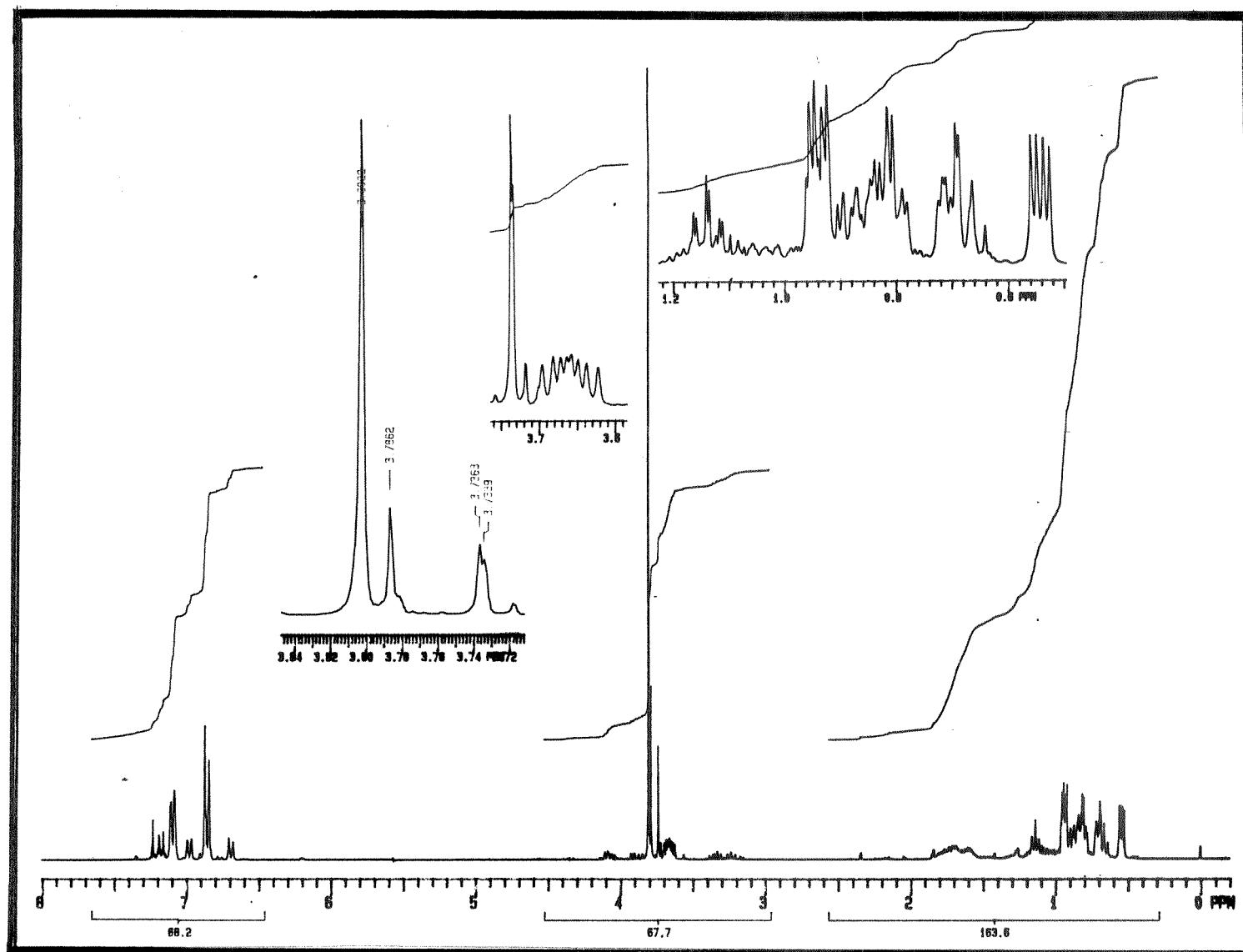
/E-17/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (20)



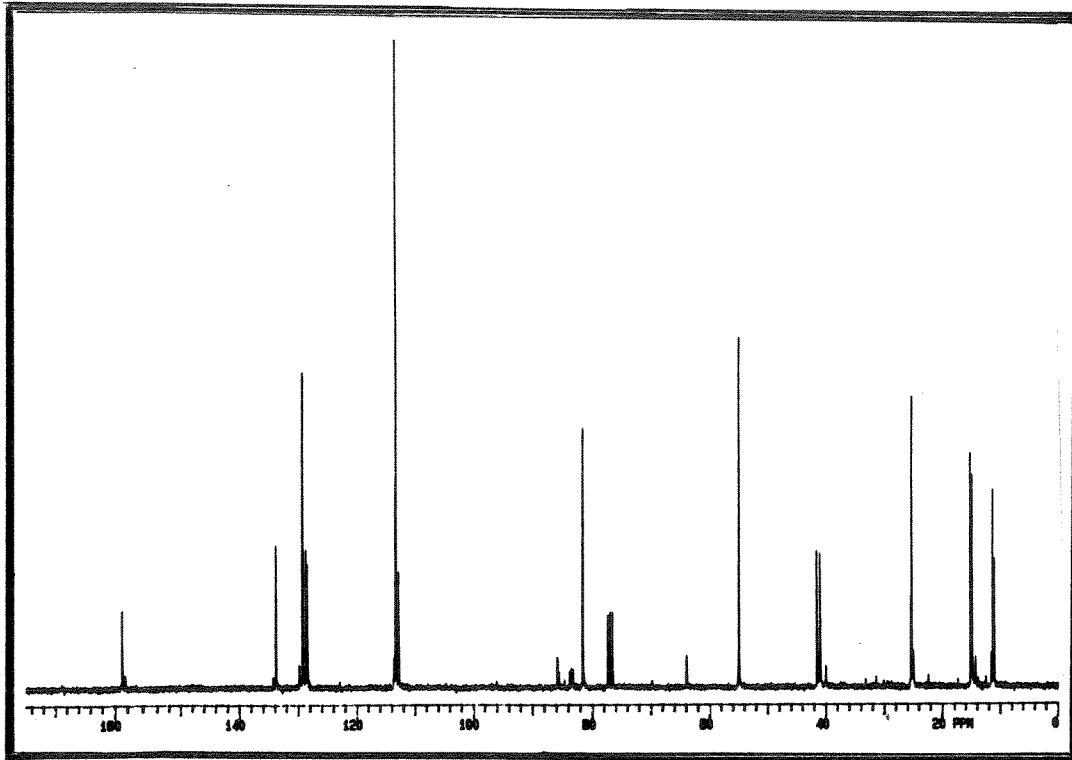
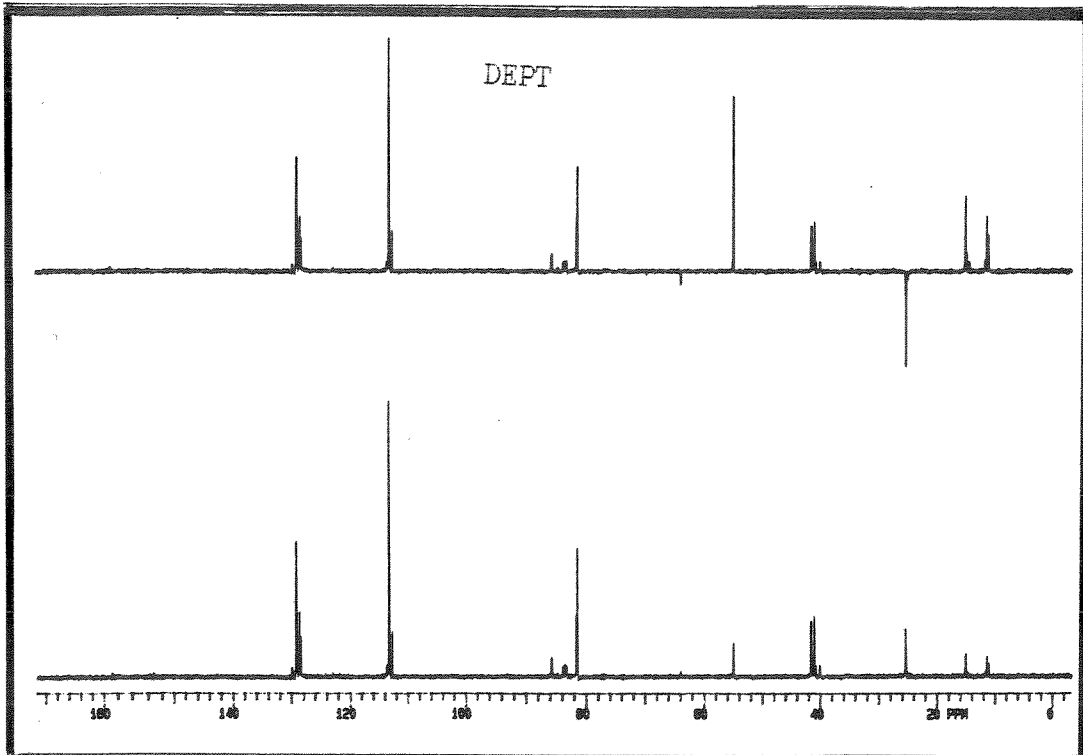
/E-16/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (20)



/E-18/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - composto (20)

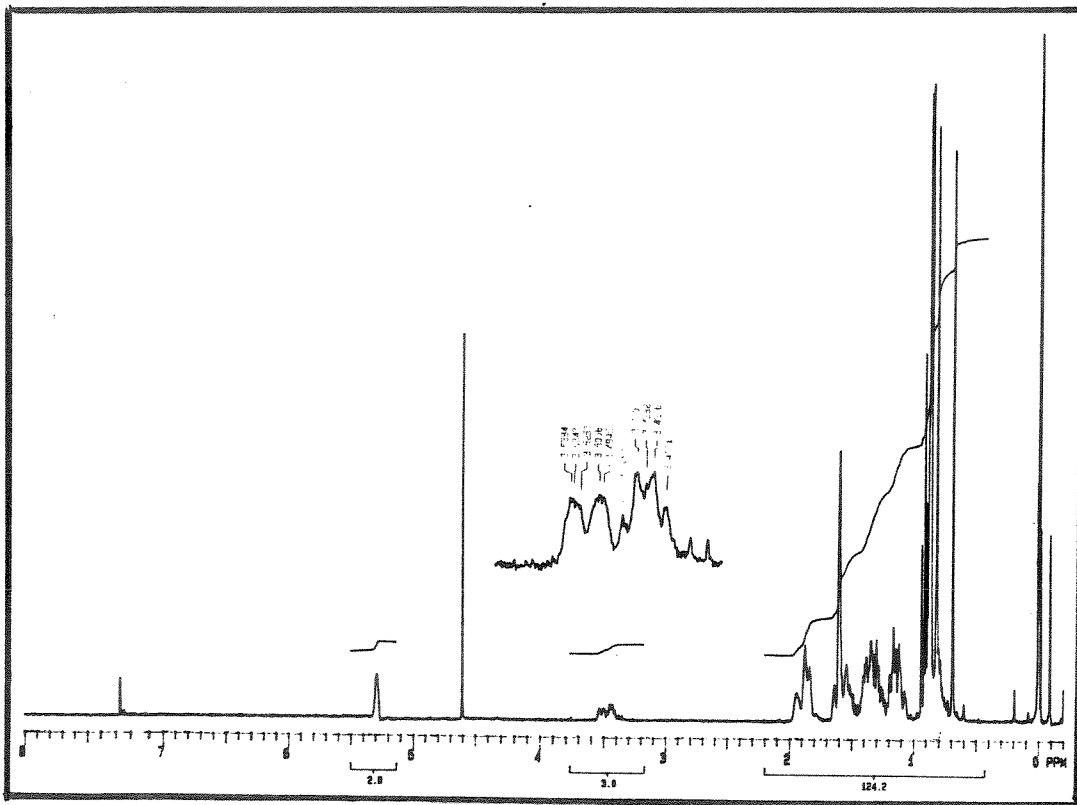


/E-19/ - Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) - composto (44)

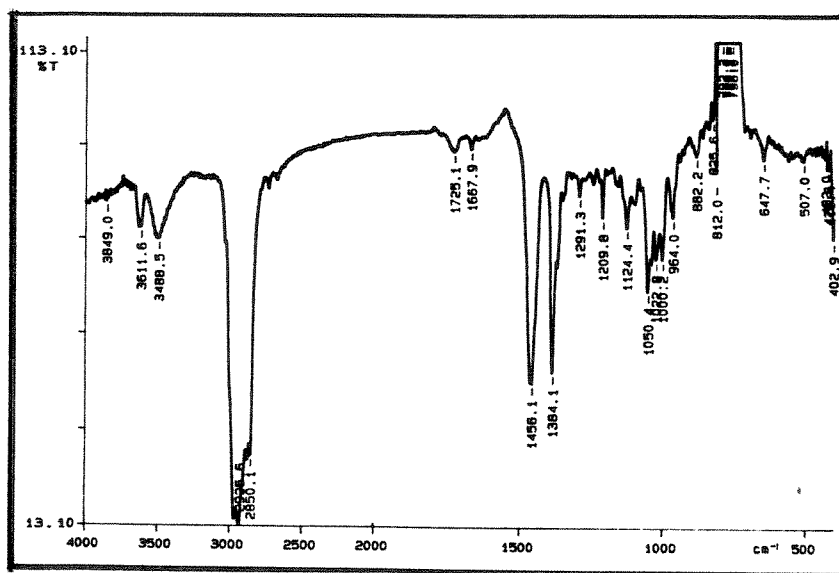


/E-20/ - Espectro de RMN- ^{13}C

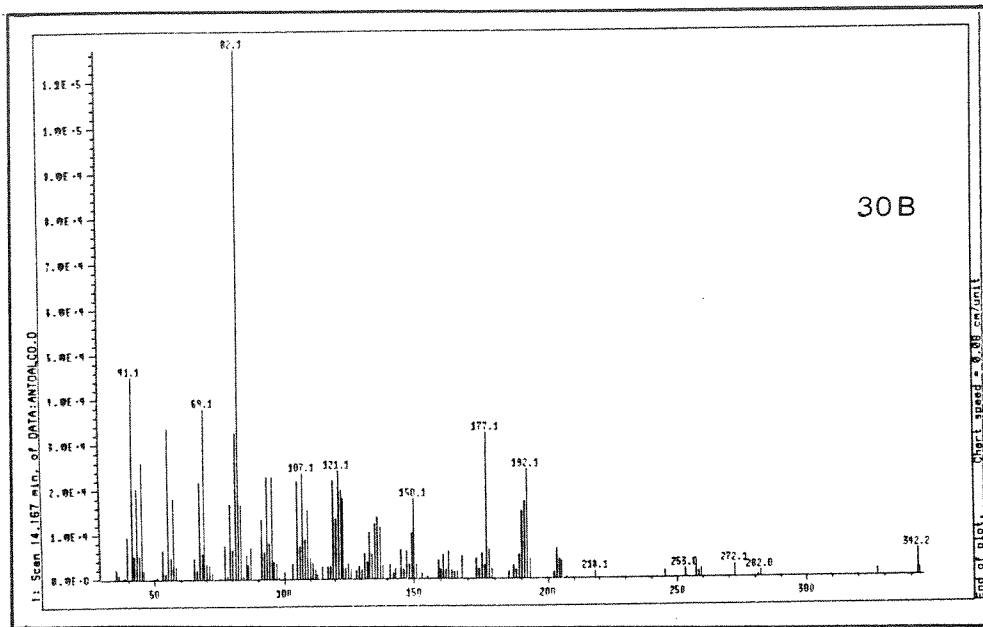
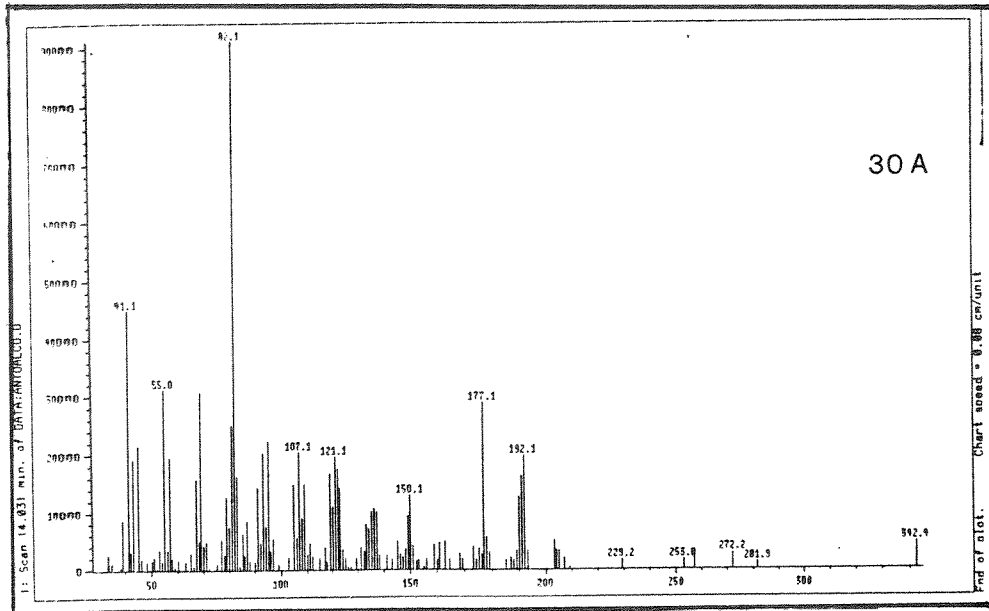
(75 MHz, CDCl_3) - composto (44)



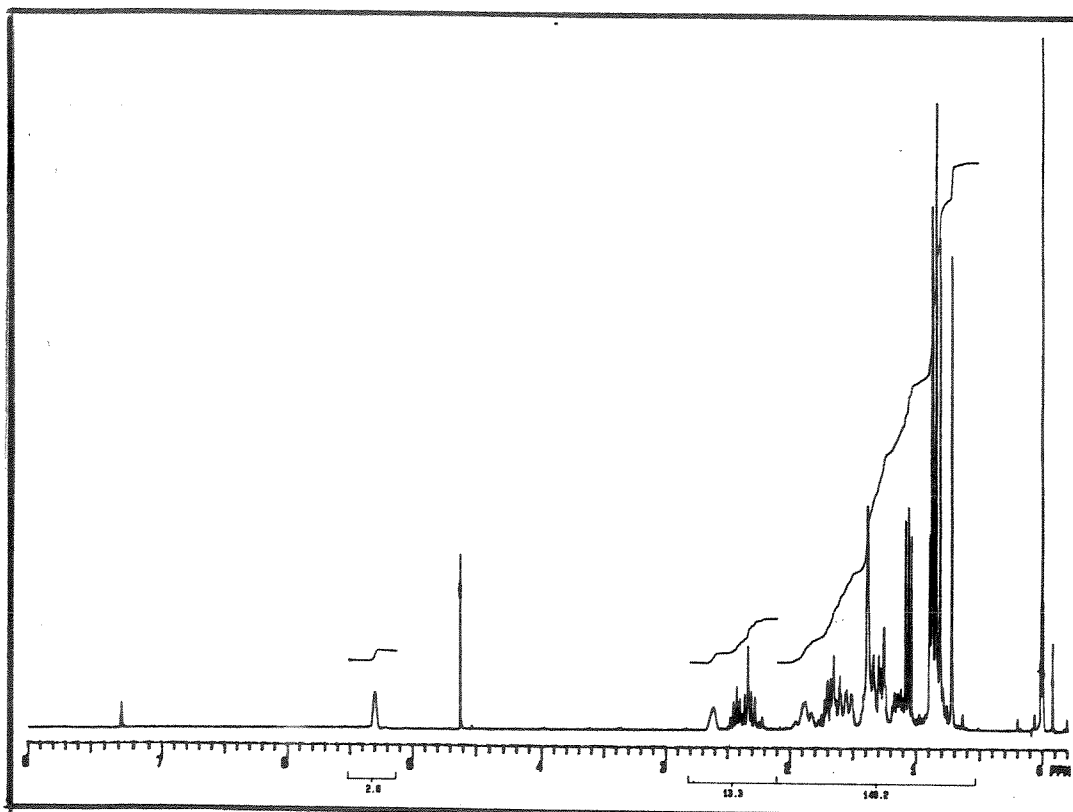
/E-22/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (30)



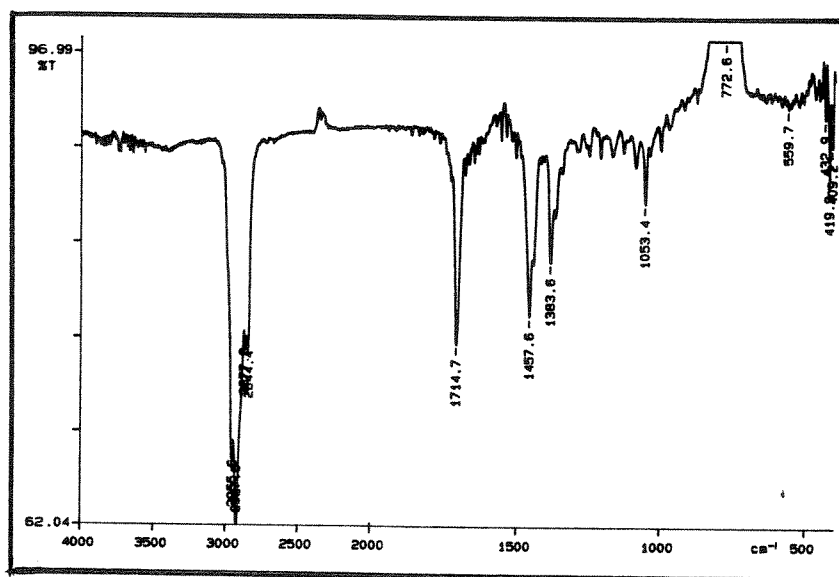
/E-21/ - Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (30)



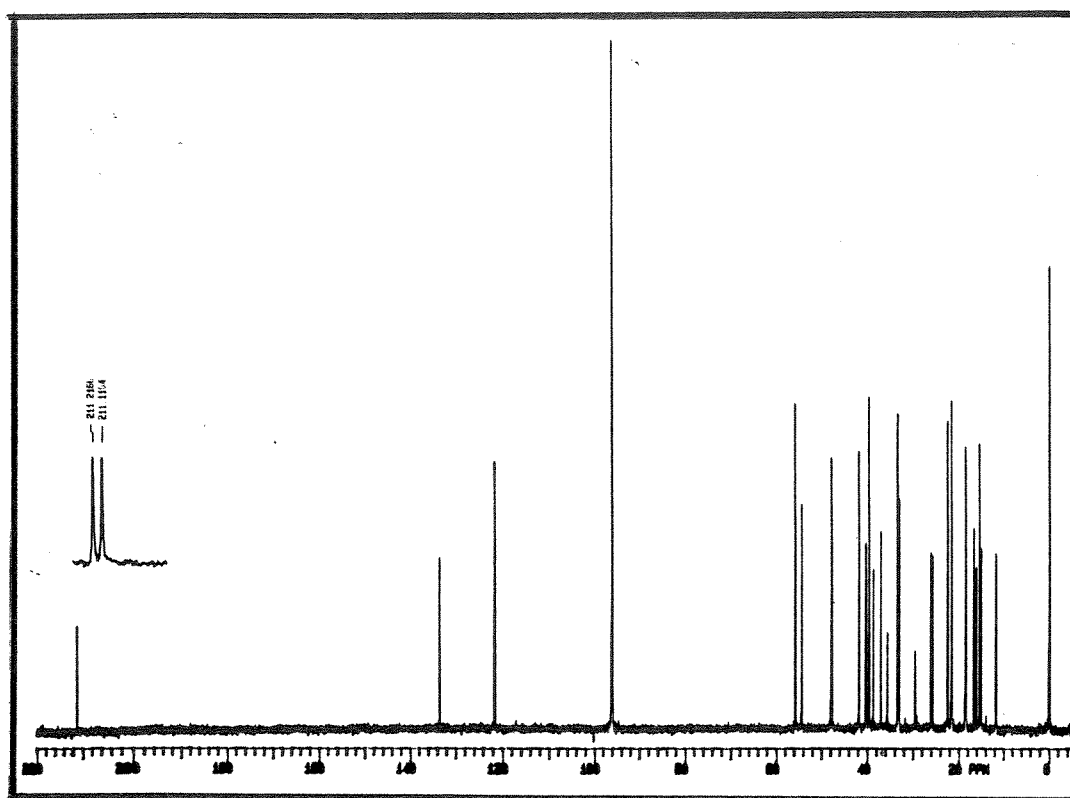
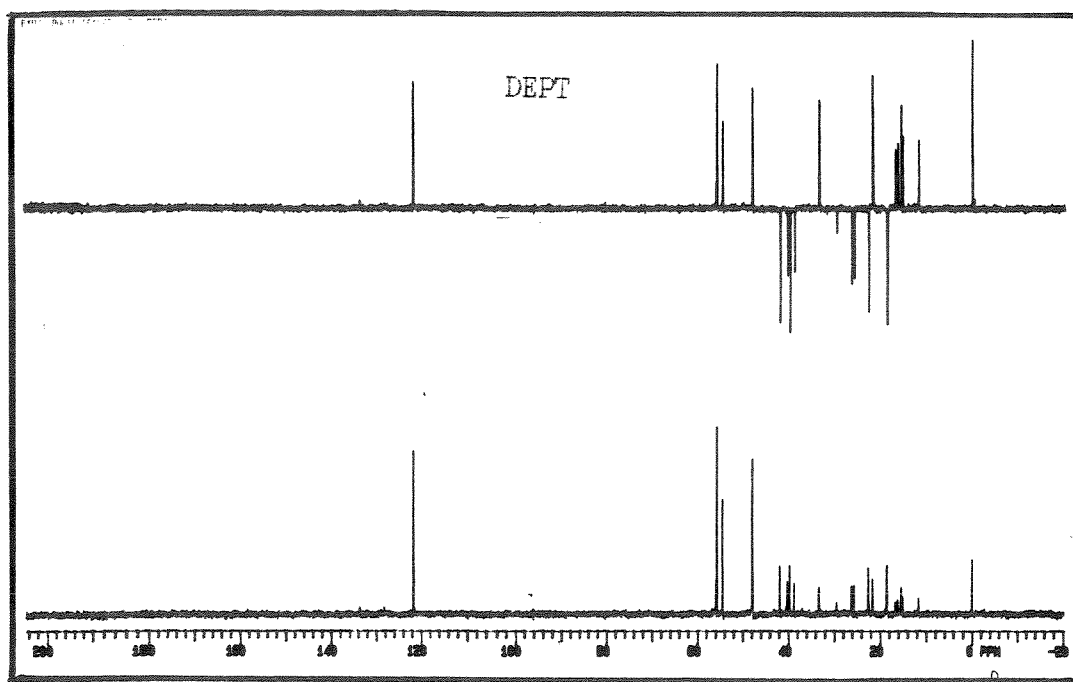
/E-23/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (30)



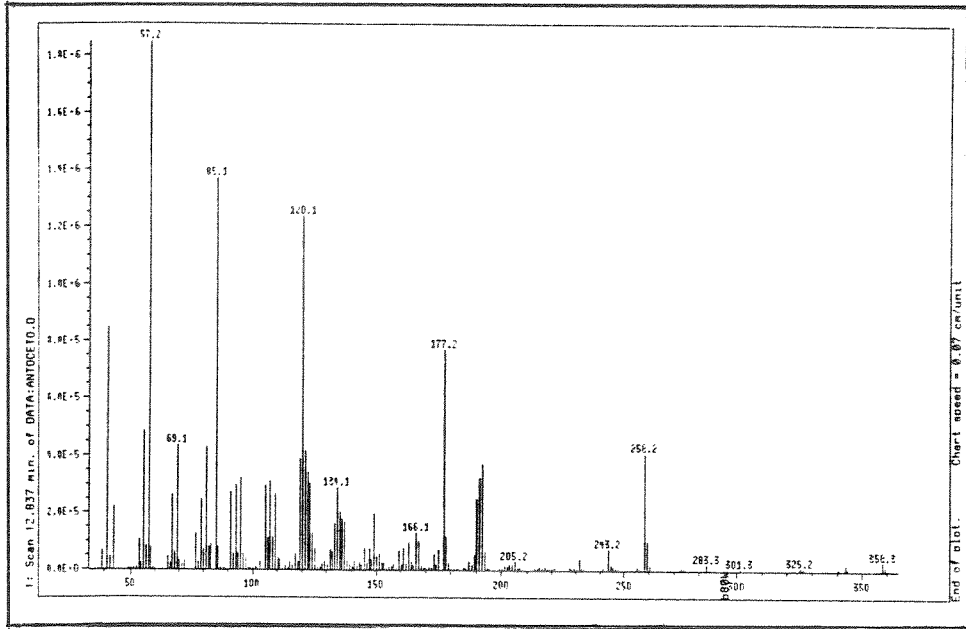
/E-25/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (32)



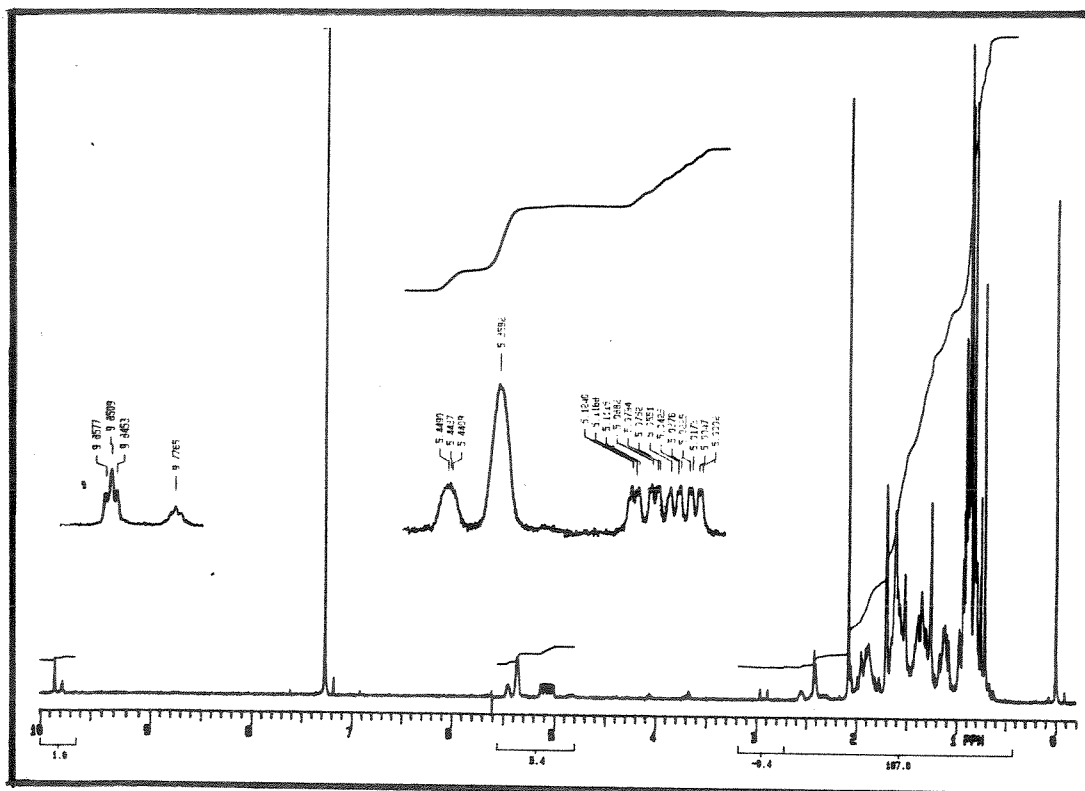
/E-24/ - Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (32)



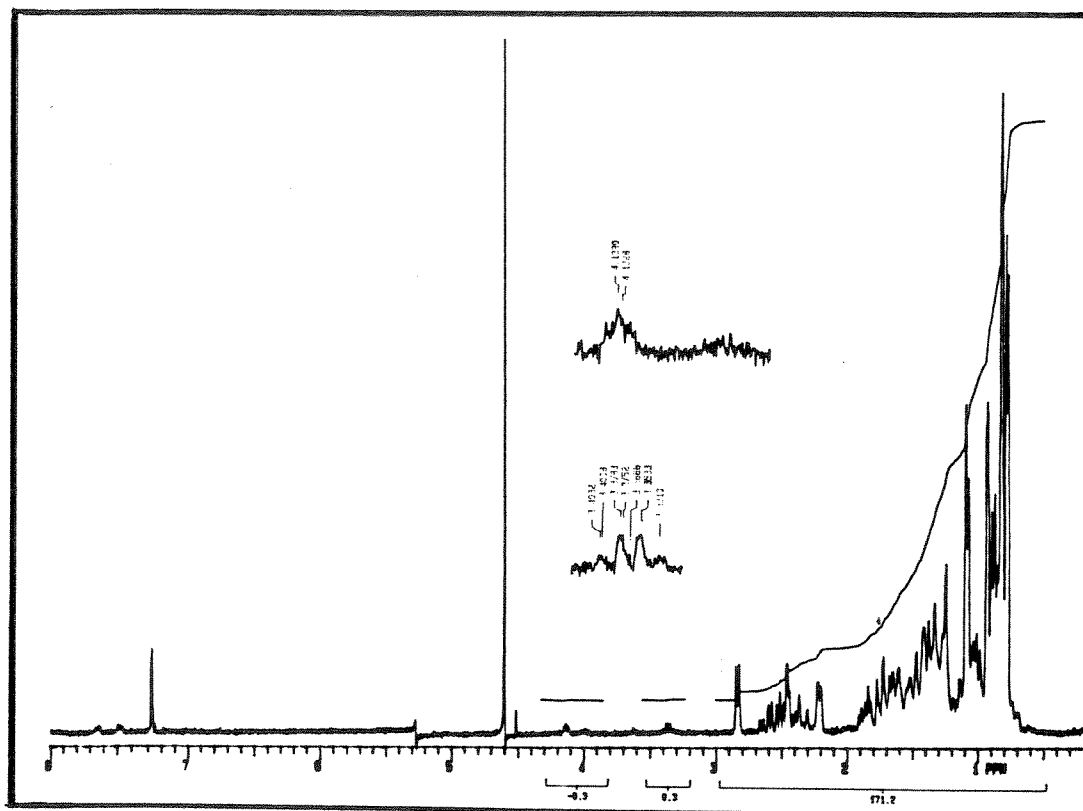
/E-26/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CCl_4) - composto (32)



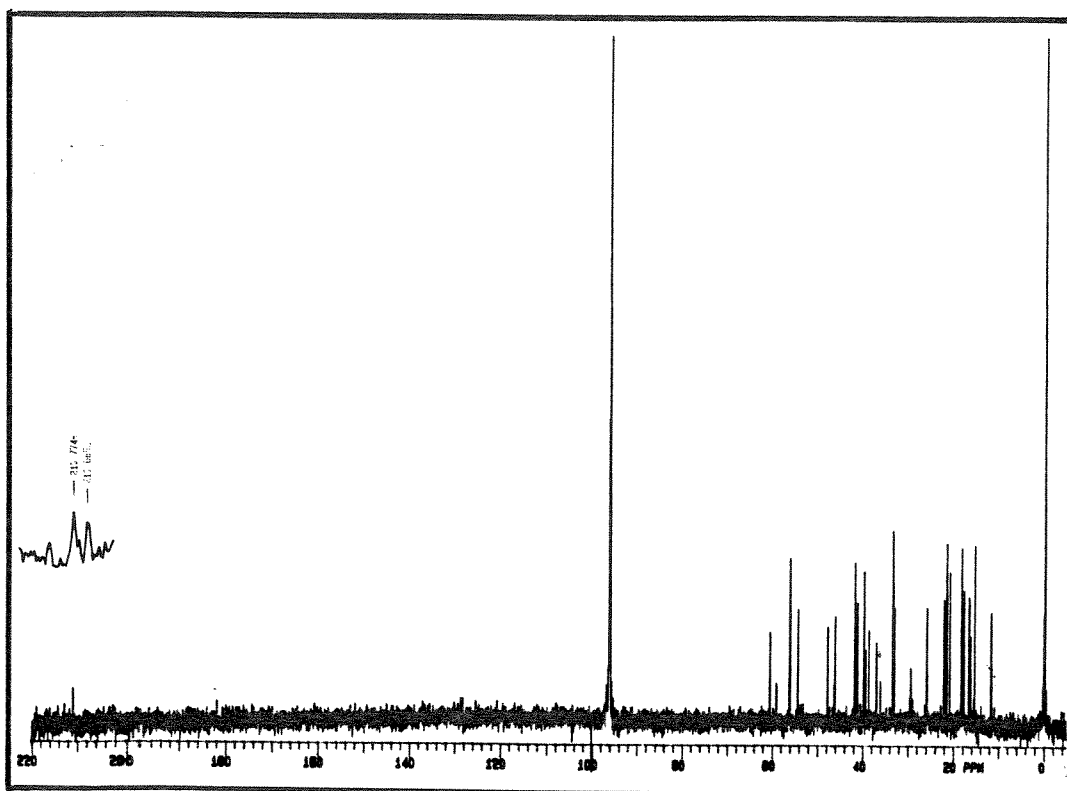
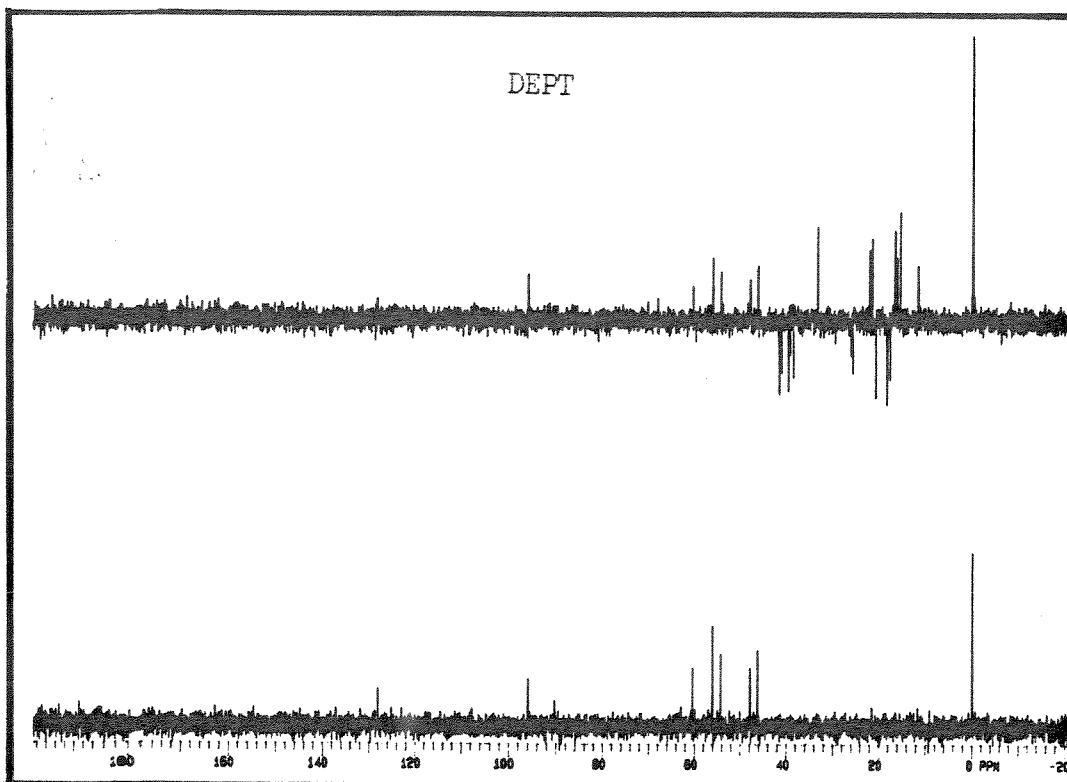
/E-27/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (32)



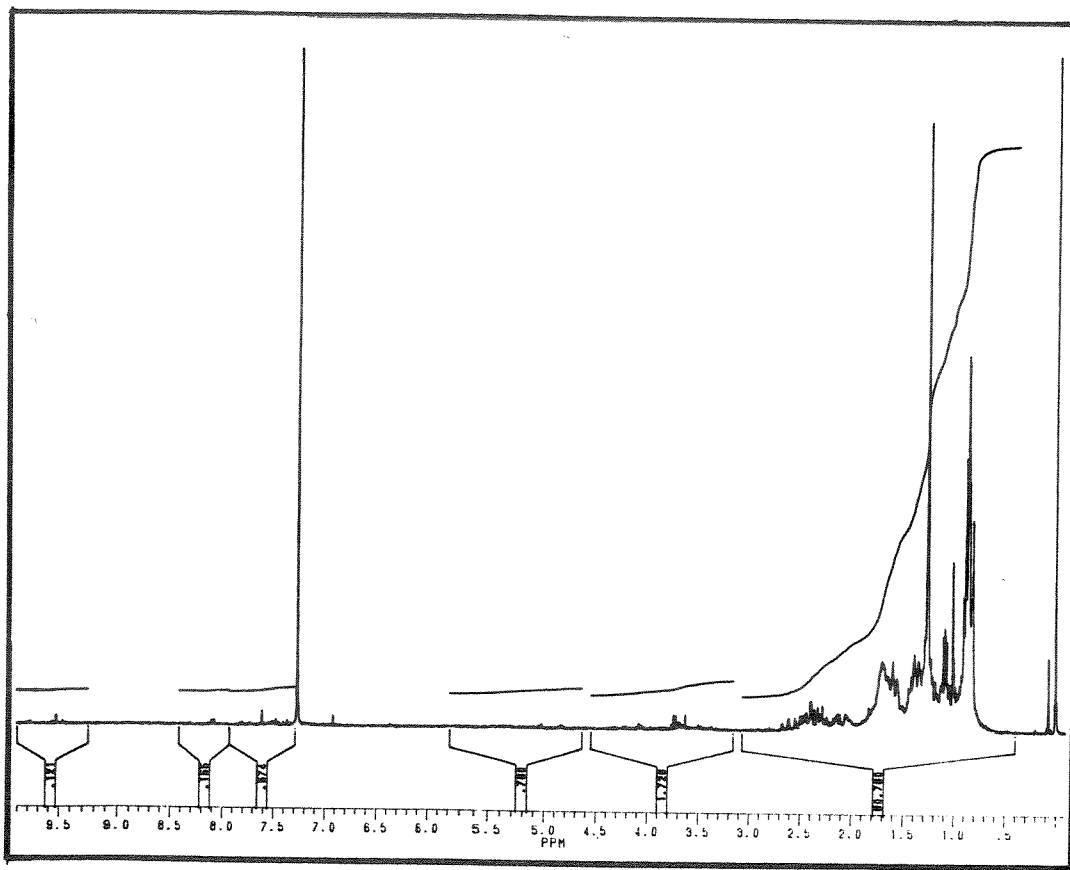
Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) - composto (30a)



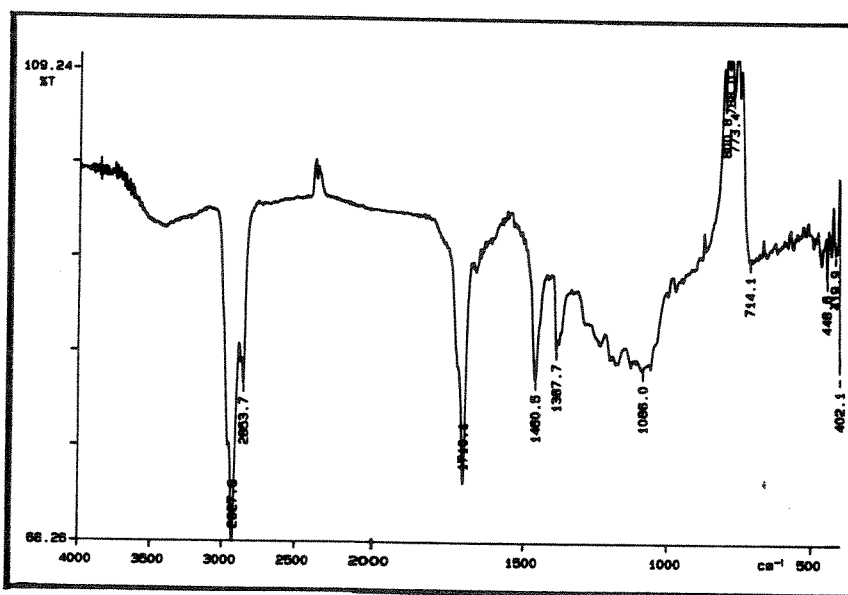
/E-28/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (33)



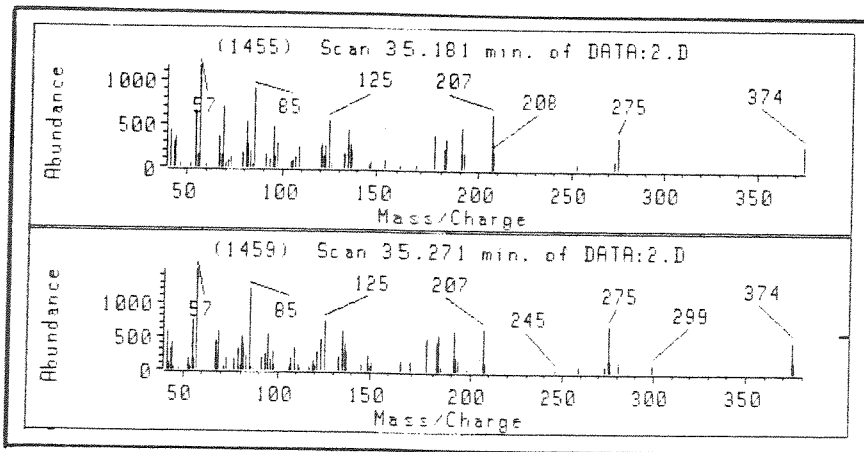
/E-29/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CCl_4) - composto (33)



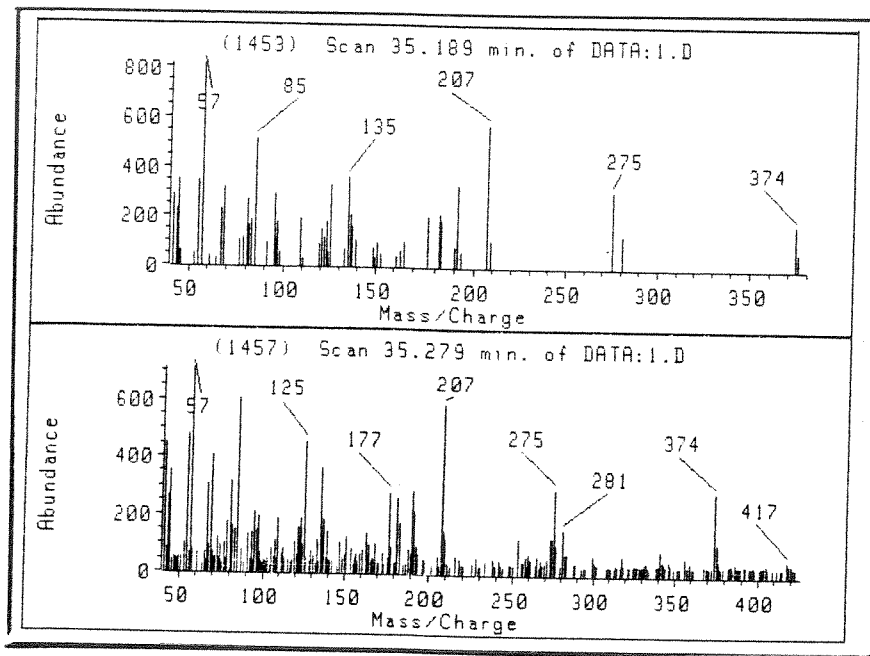
/E-32/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (34)



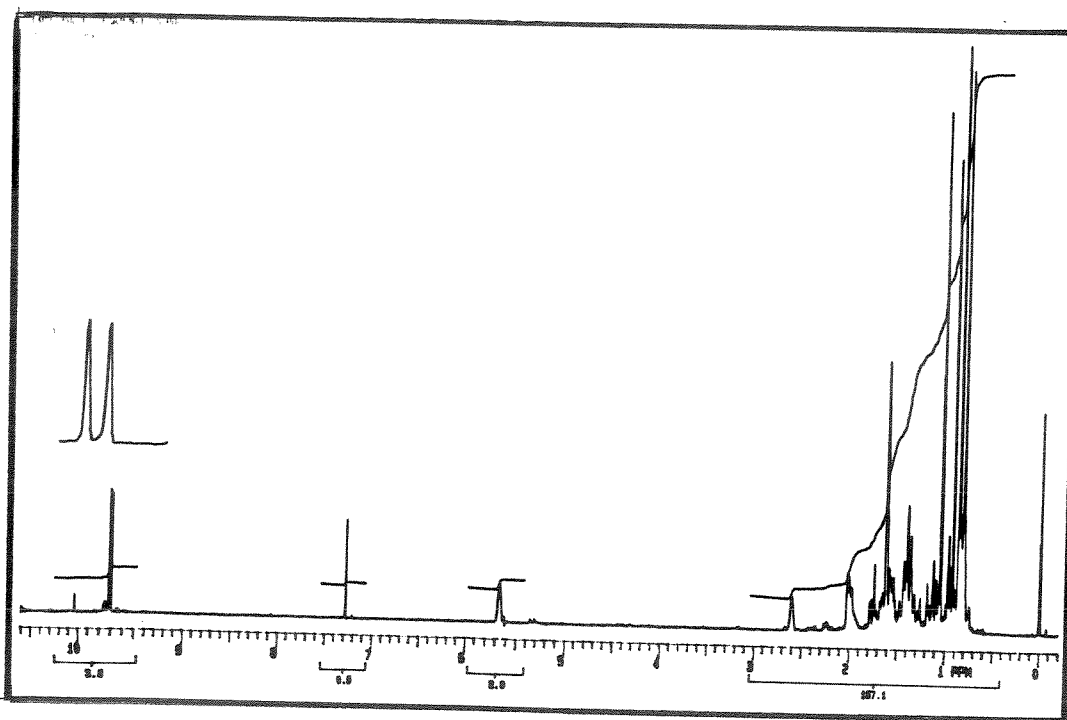
/E-31/ - Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (34)



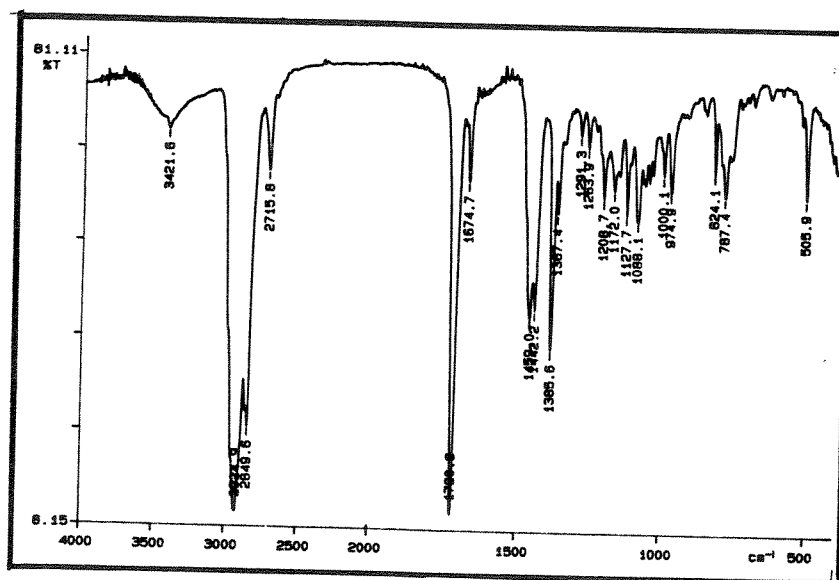
/E-33/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (34)



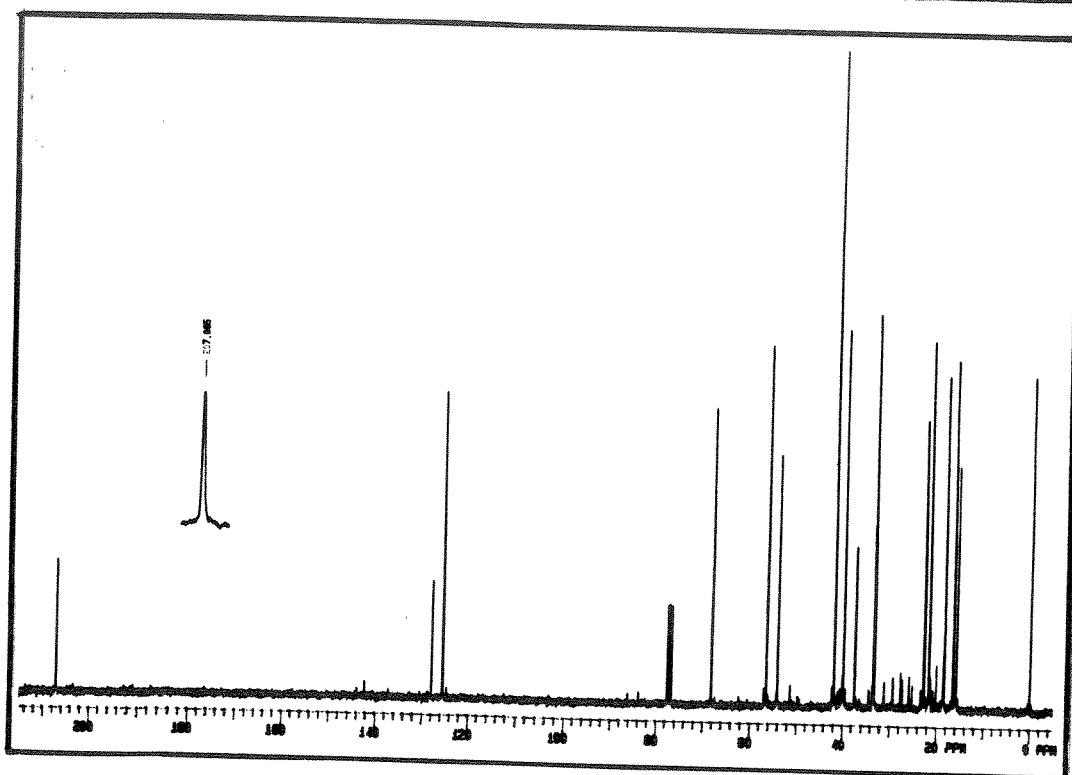
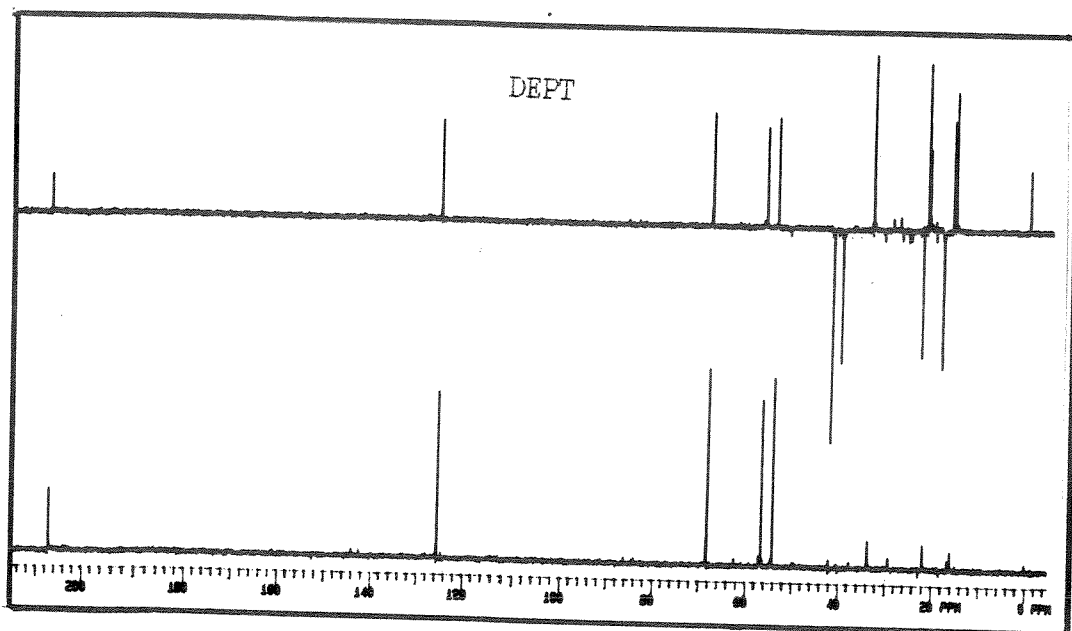
/E-30/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (33)



/E-35/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (22)

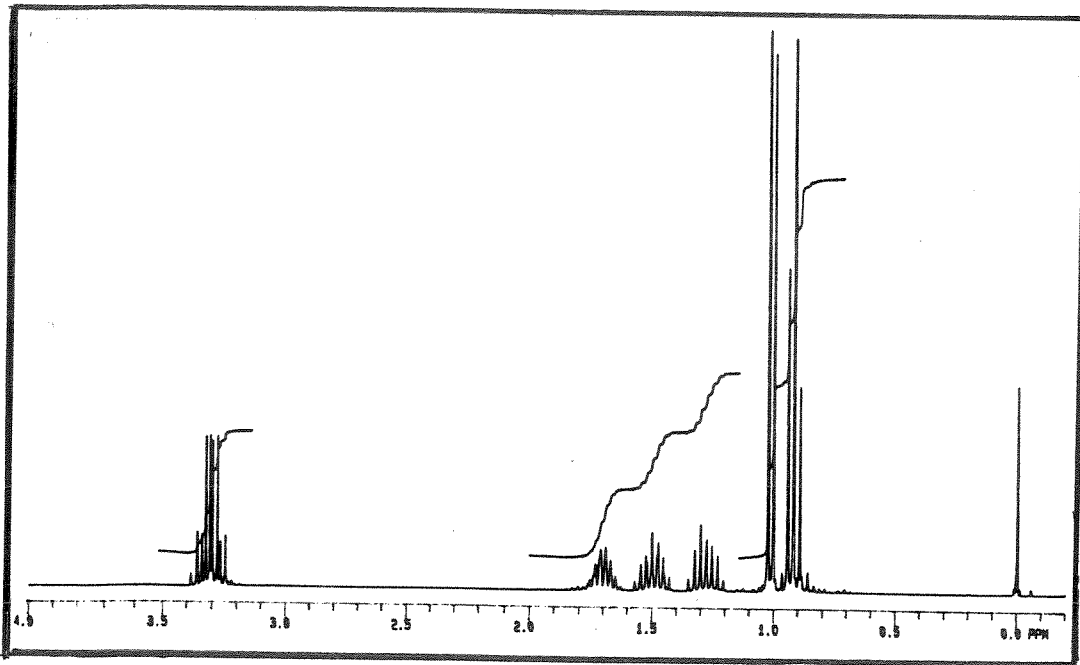


/E-34/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (22)

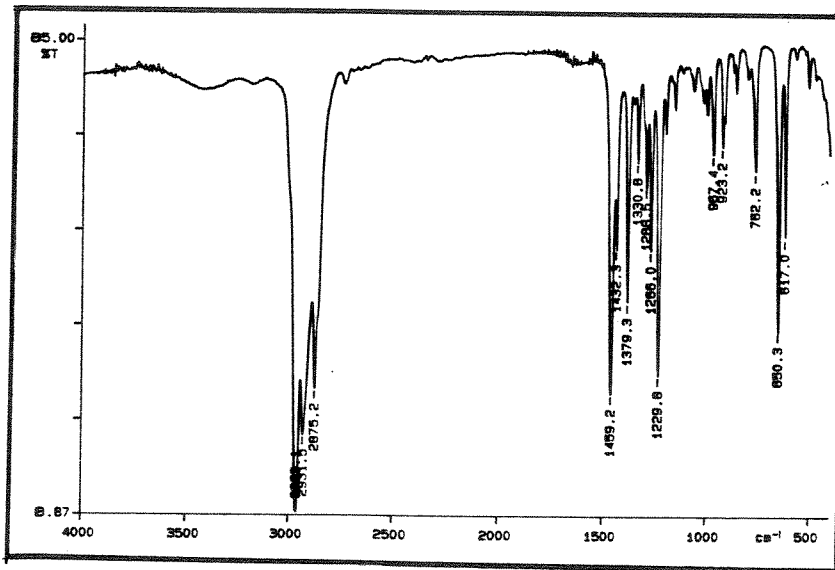


/E-36/ - Espectro de RMN-¹³C

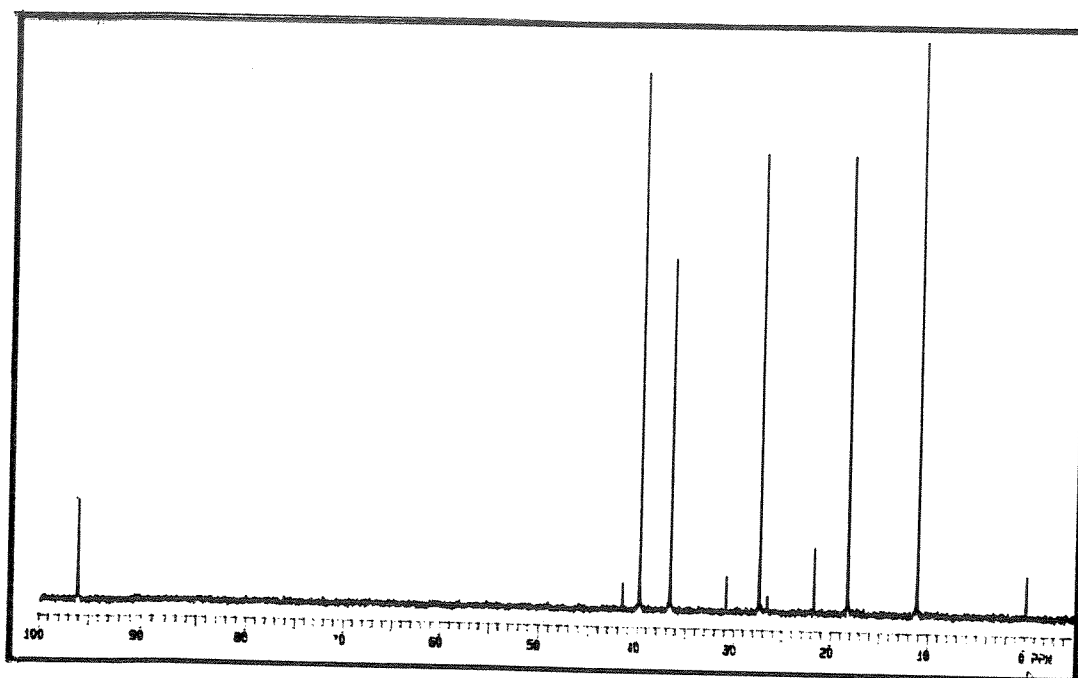
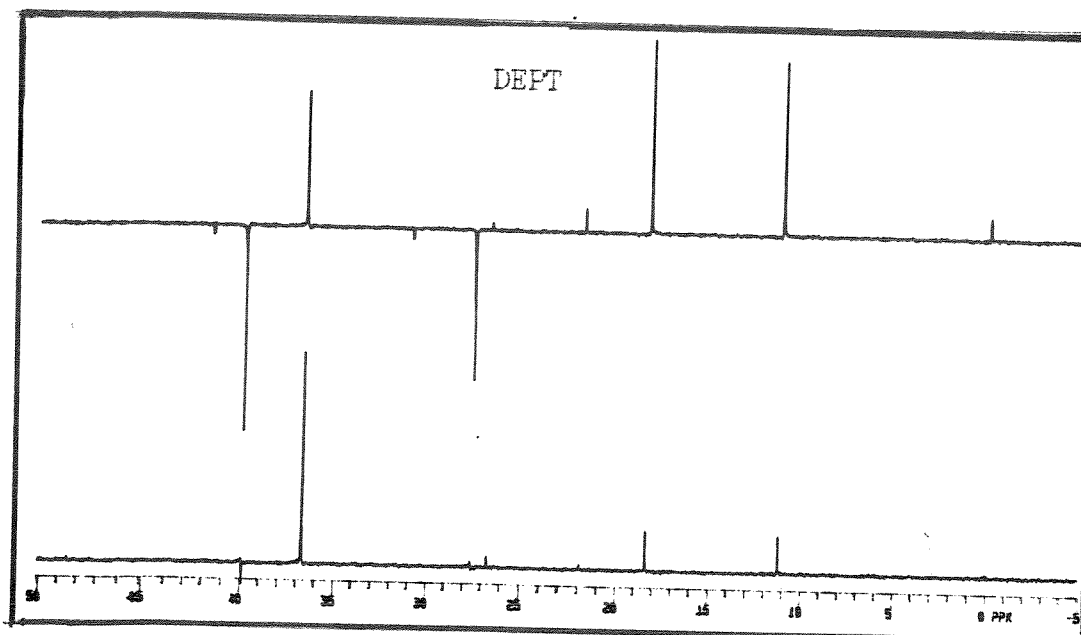
(75 MHz, CDCl₃) - composto (22)



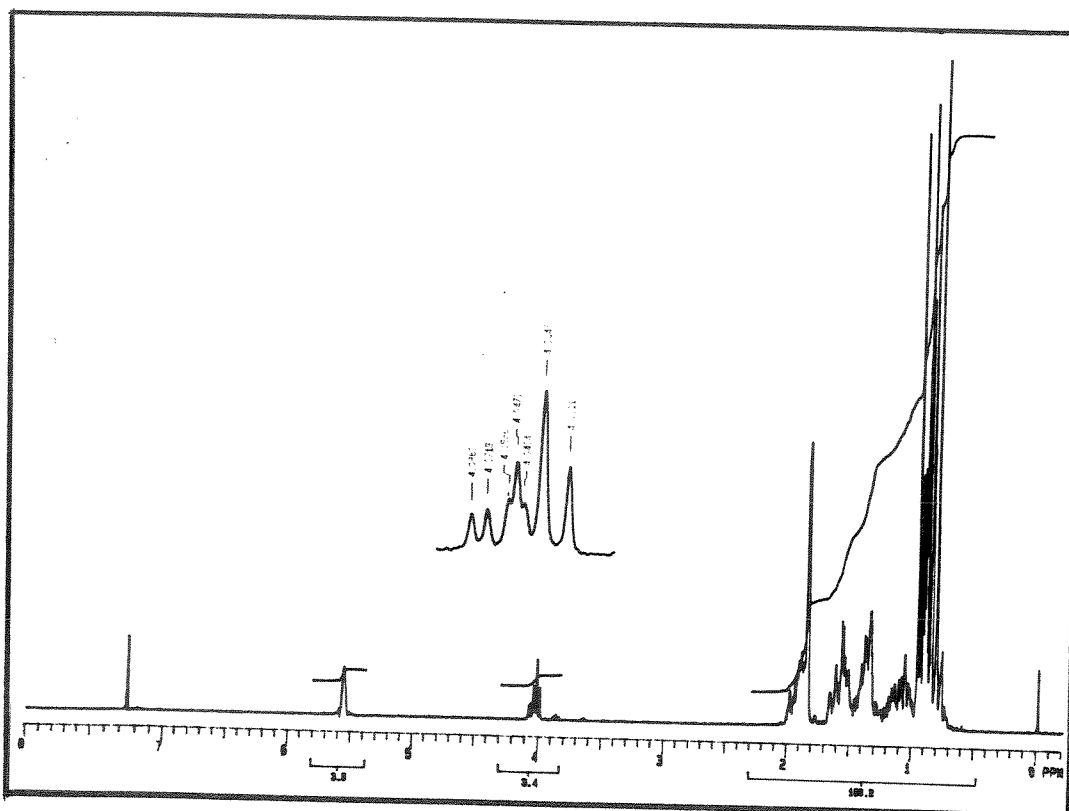
/E-37/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (42)



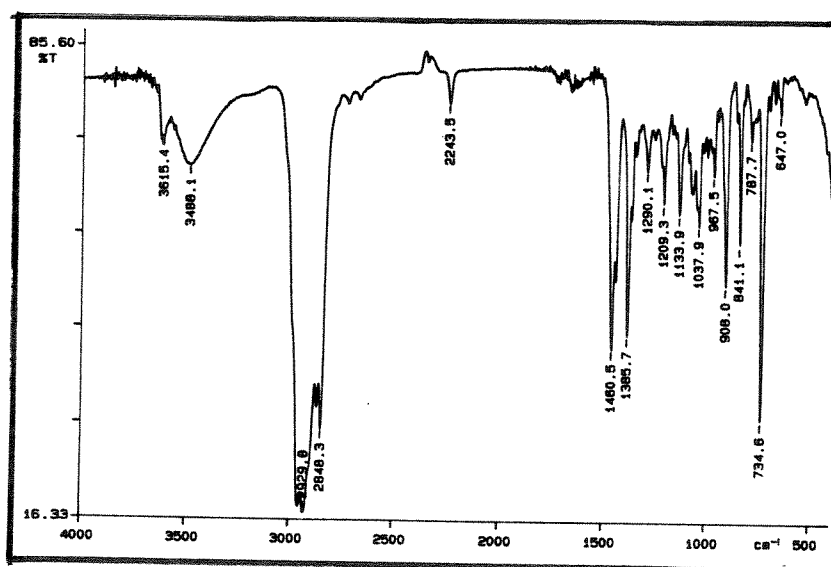
Espectro de I.V. (filme) - composto (42)



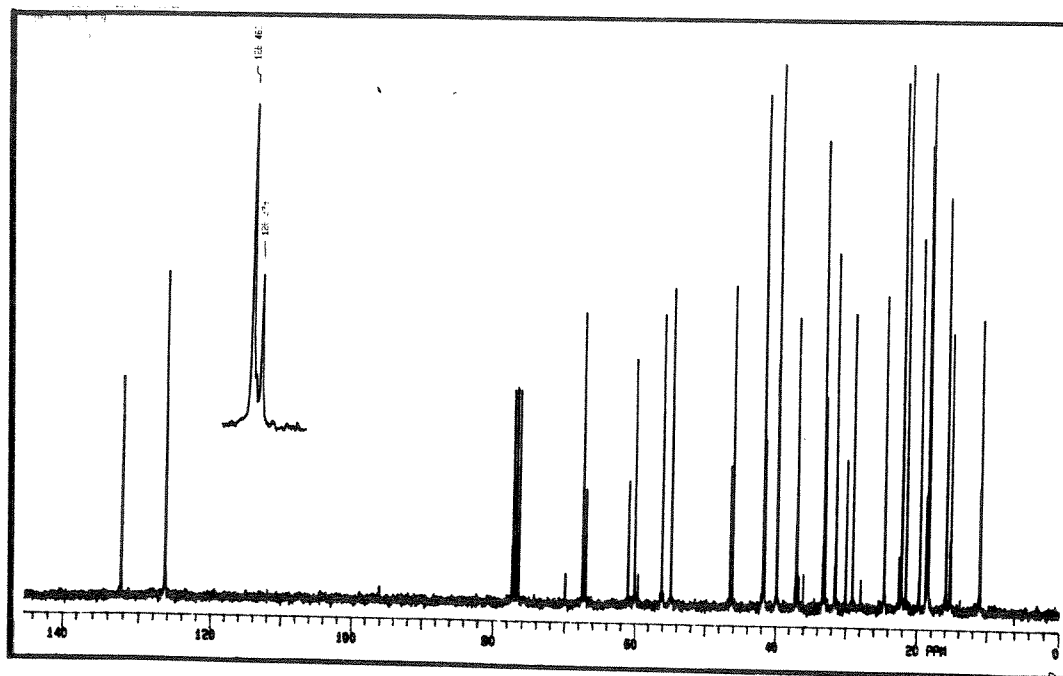
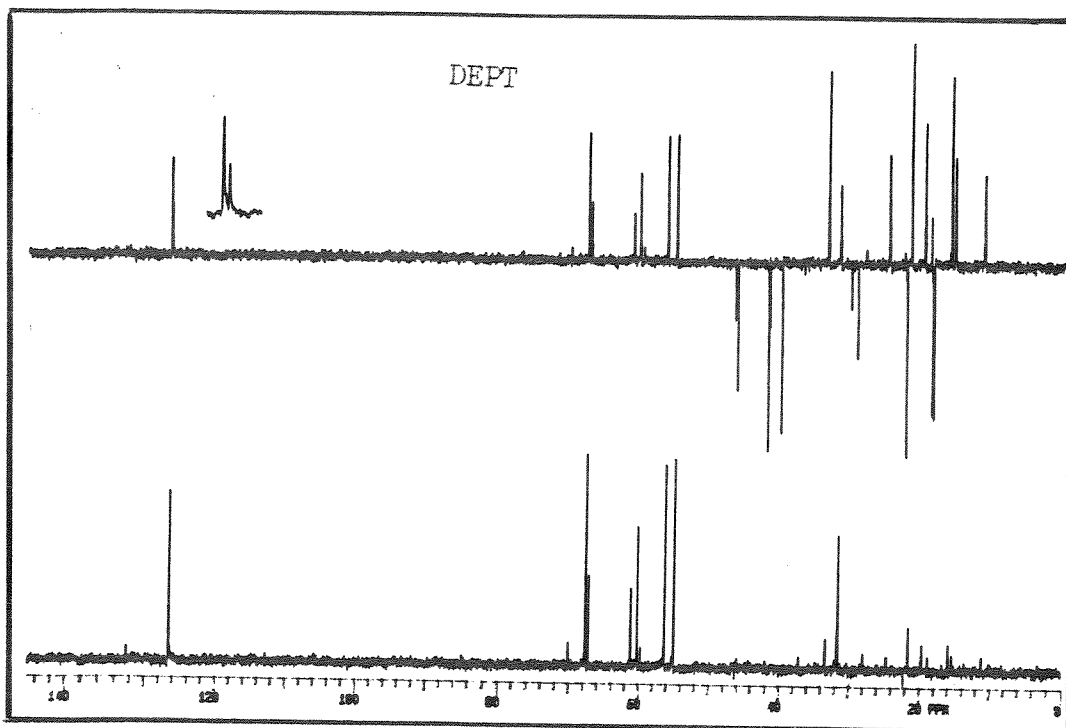
/E-38/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - composto (42)



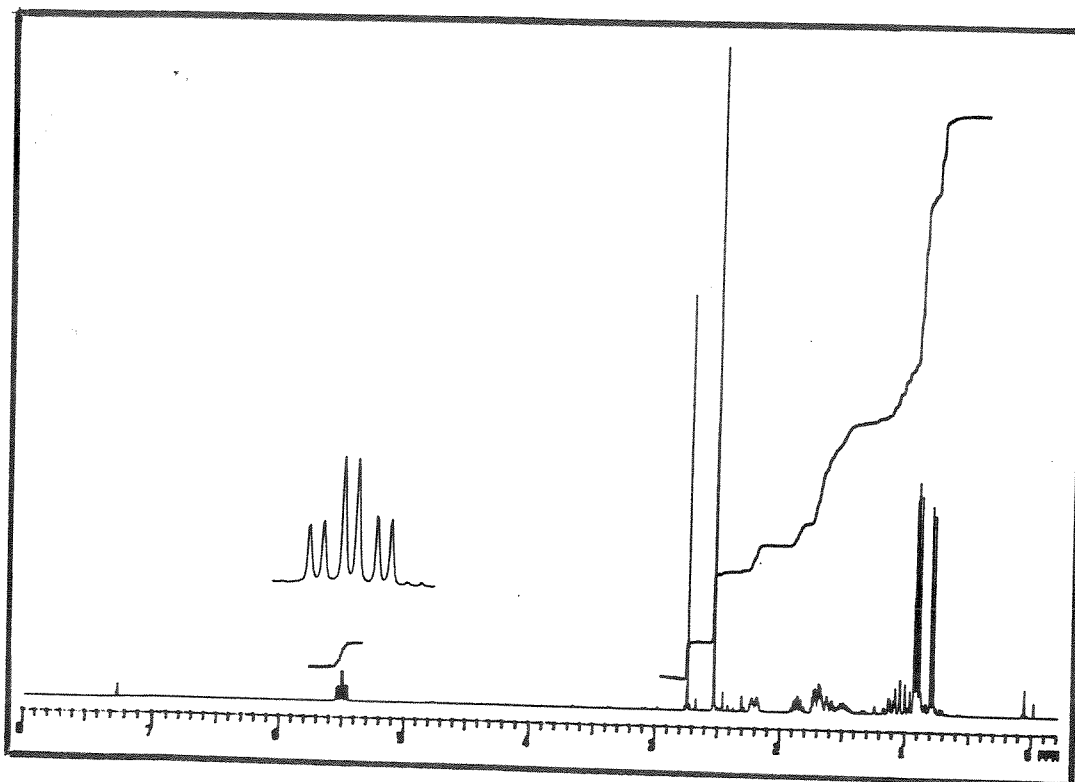
/E-40/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (35)



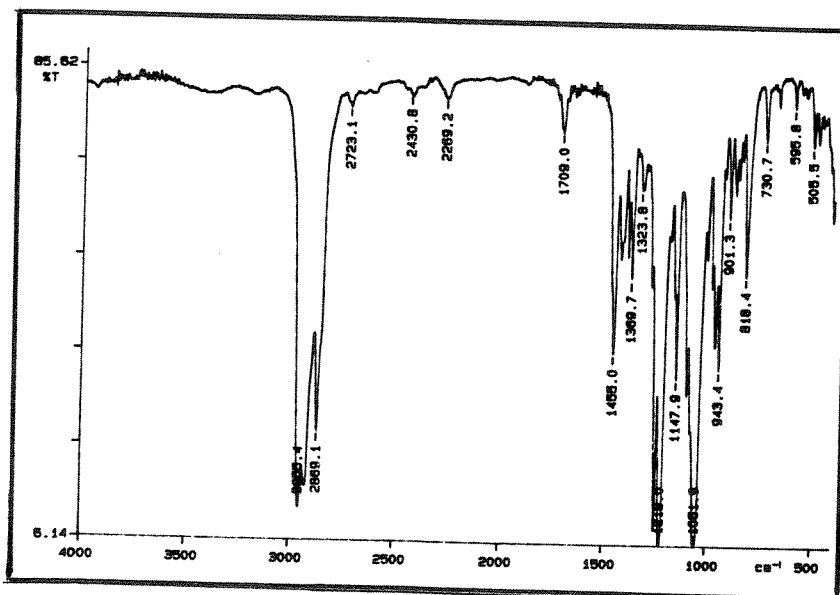
/E-39/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (35)



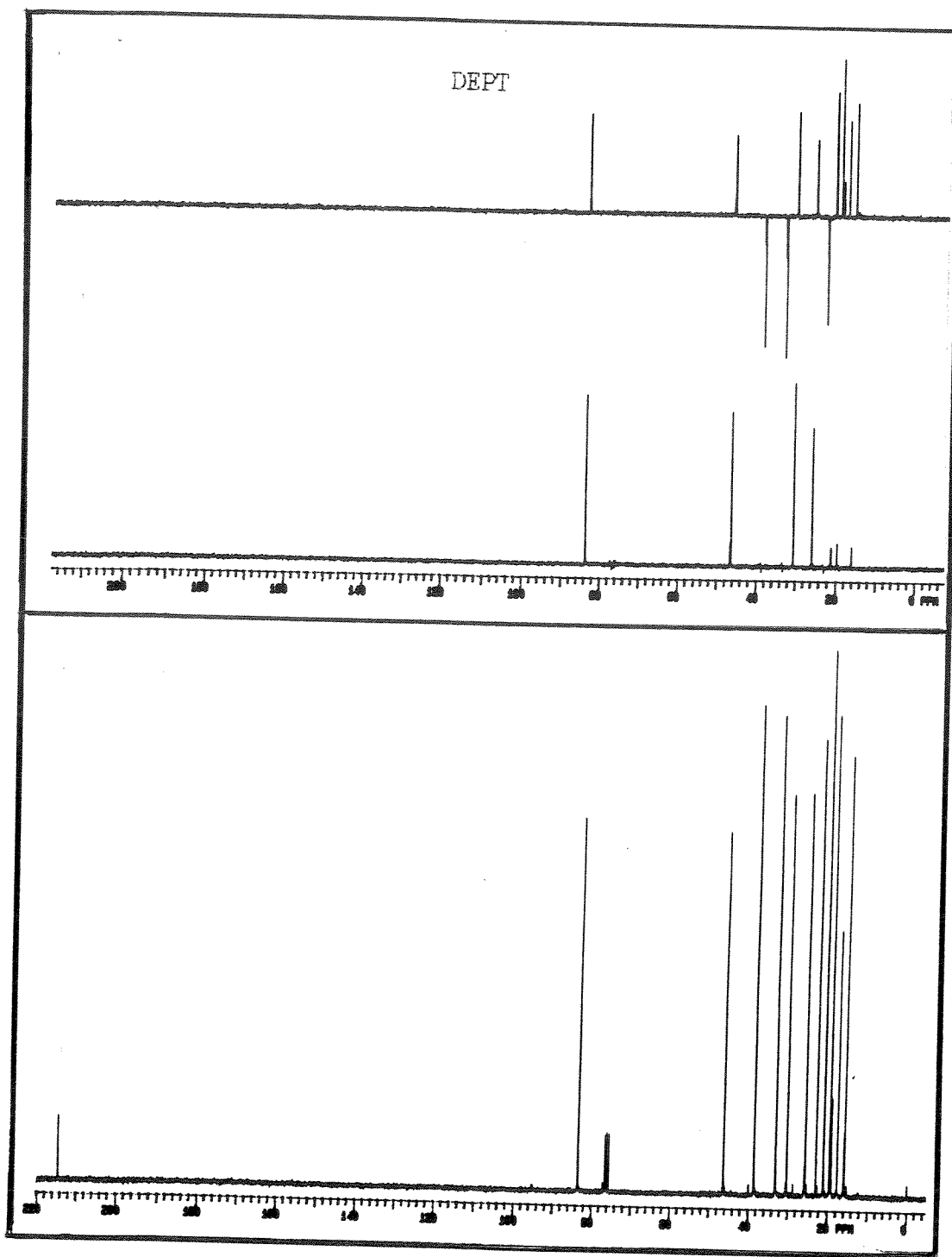
/E-41/ - Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) - composto (35)



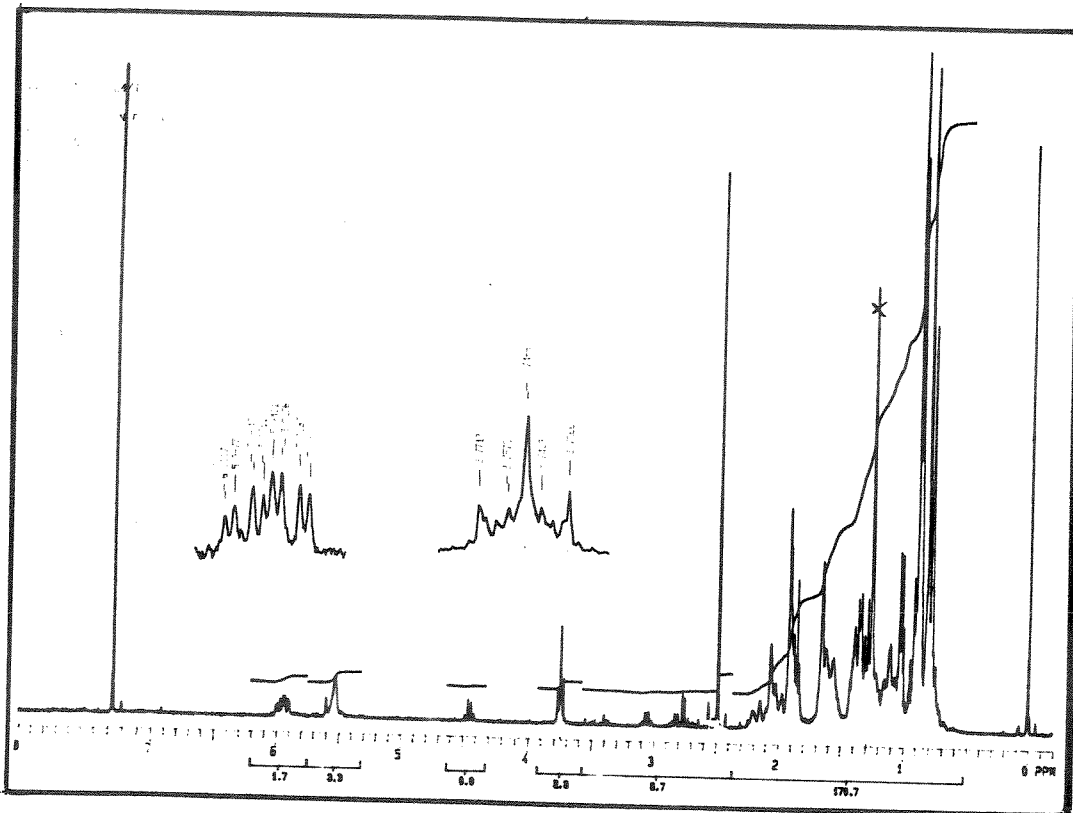
/E-43/ - Espectro de RMN-1H (300 MHz, CDCl₃) - composto (46)



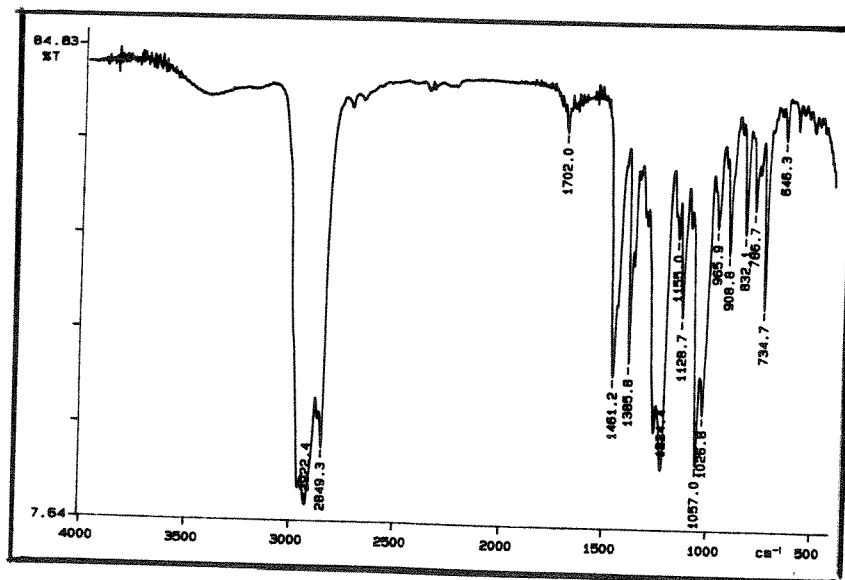
/E-42/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (46)



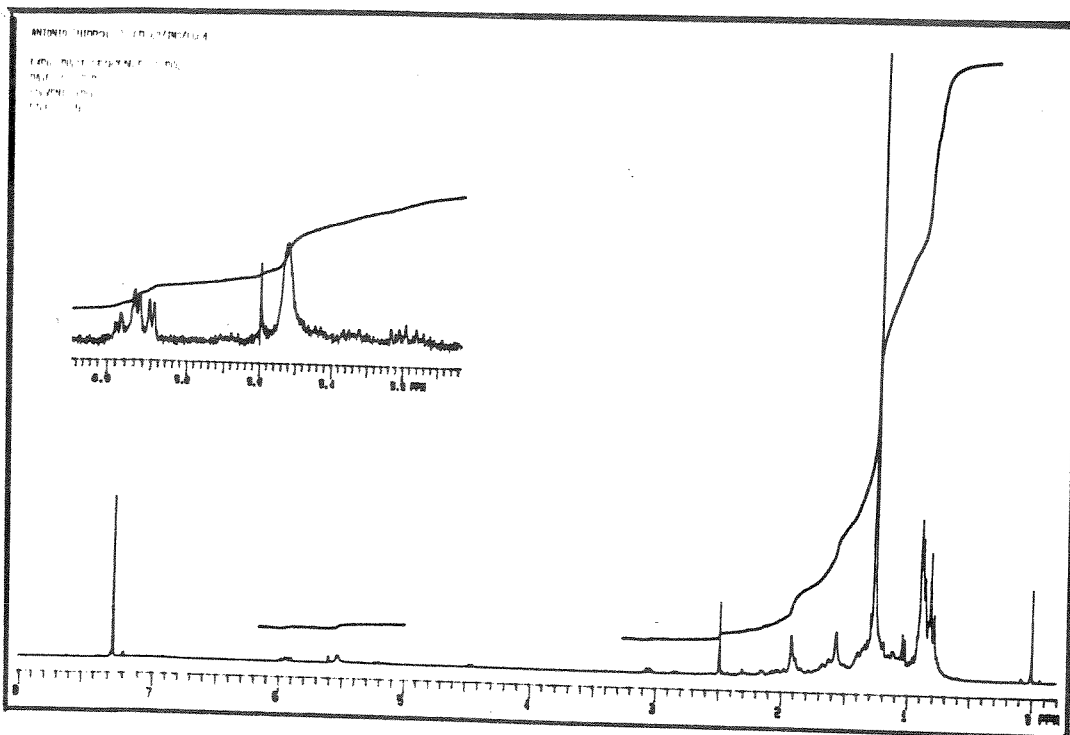
/E-44/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - composto (46)



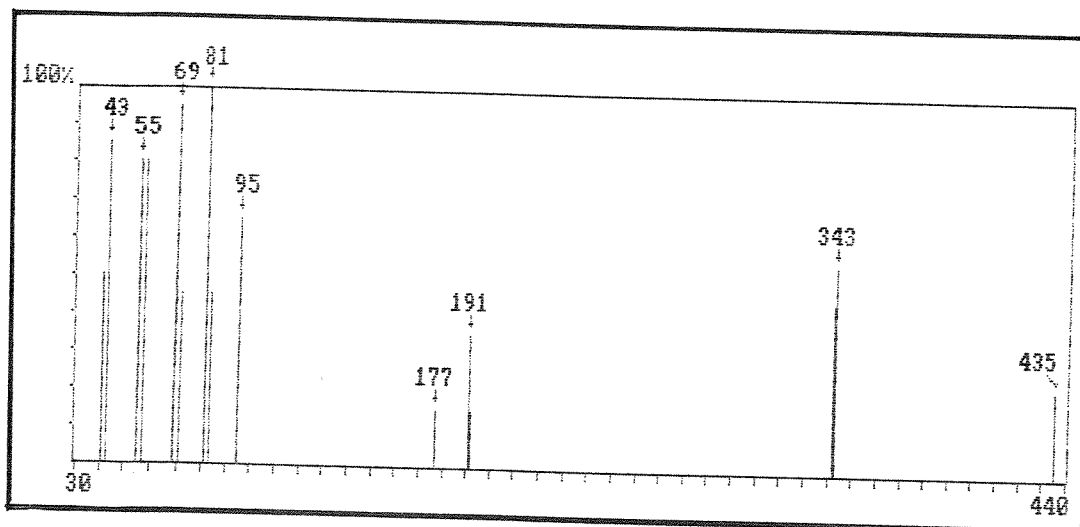
/E-46/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (36)



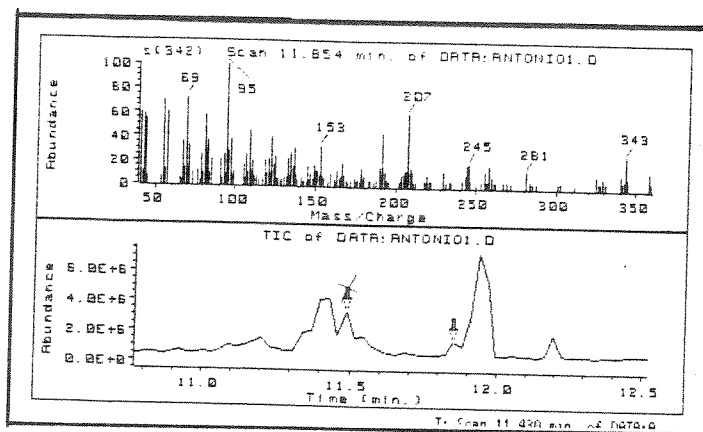
/E-45/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (36)



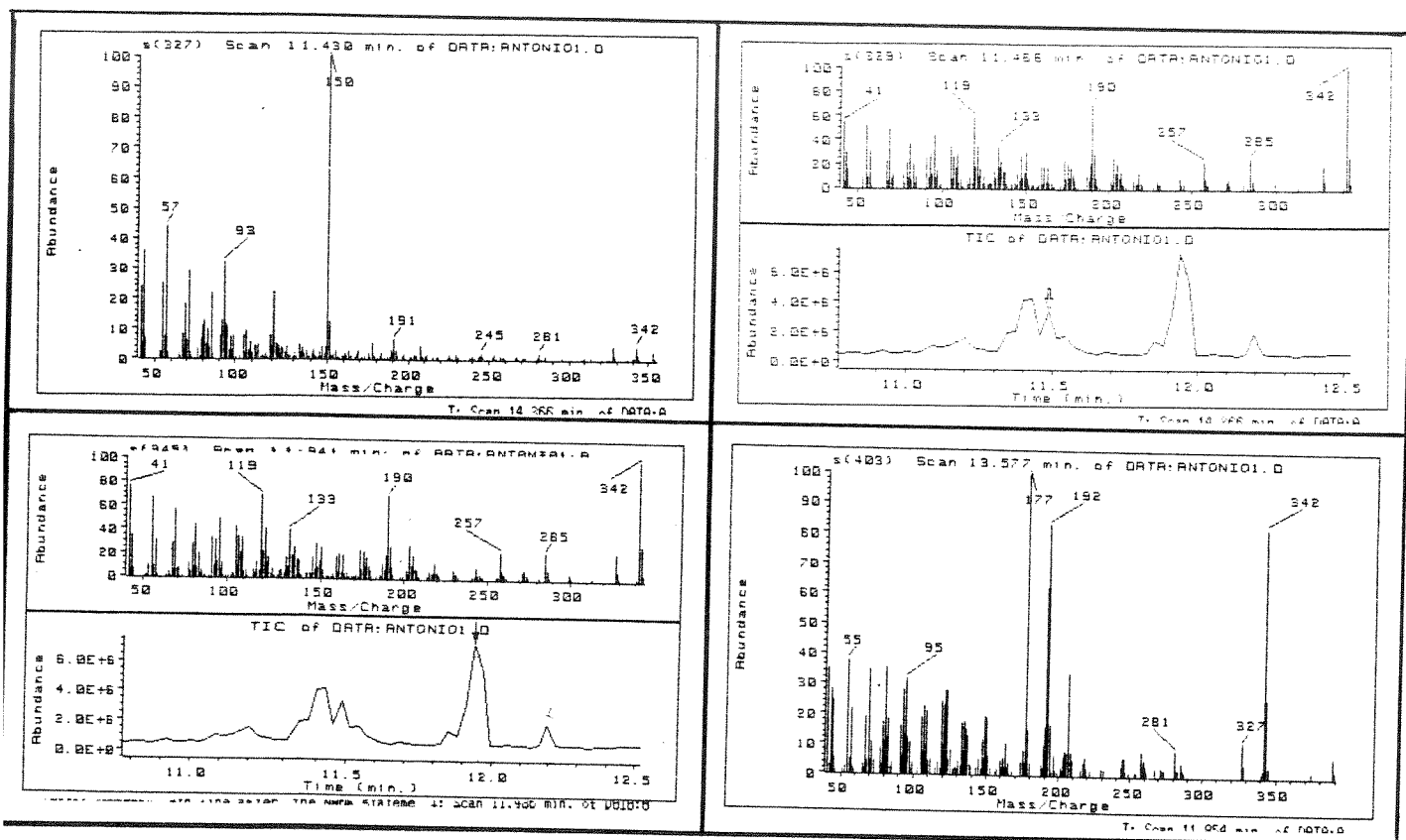
/E-48/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - mistura de (37) e (37a)



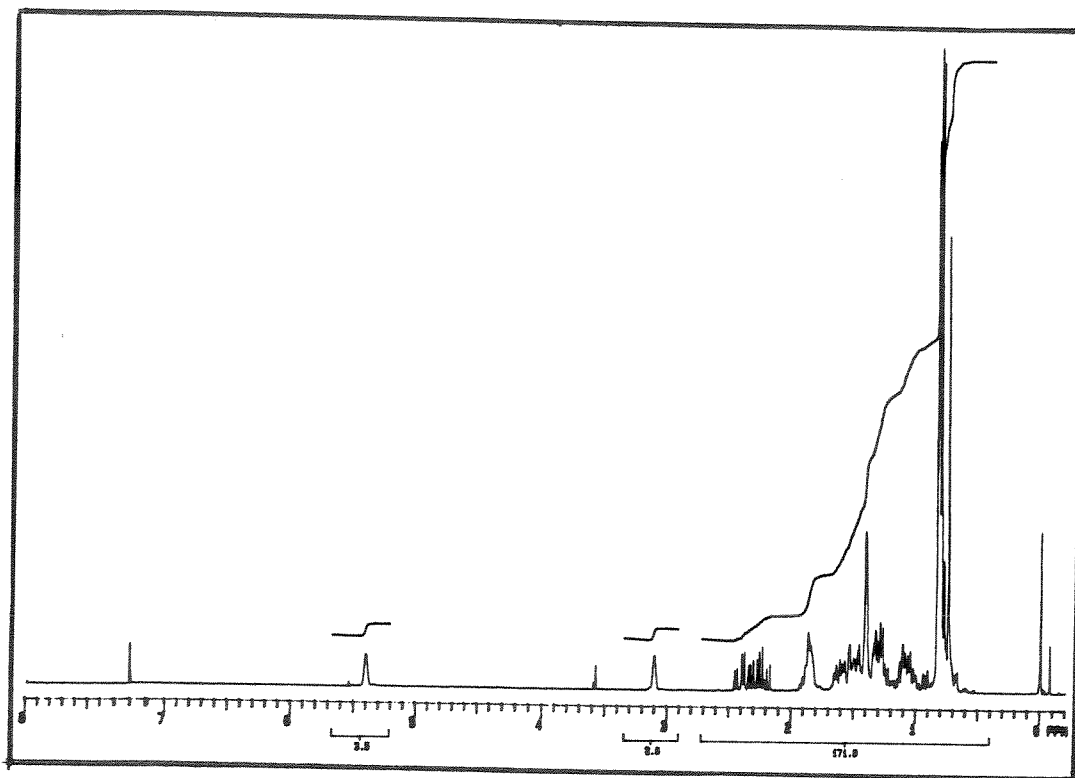
/E-47/ - Espectro de massas do composto (36)



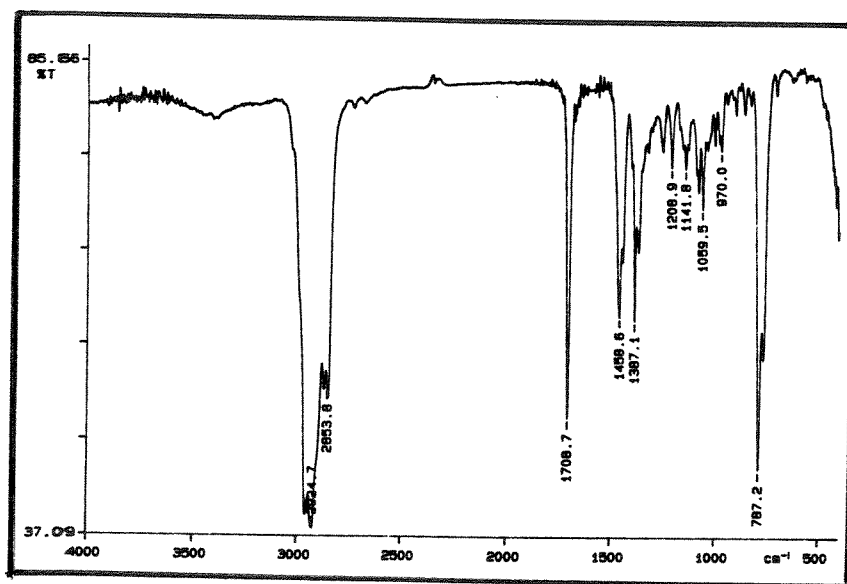
/E-49/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (37)



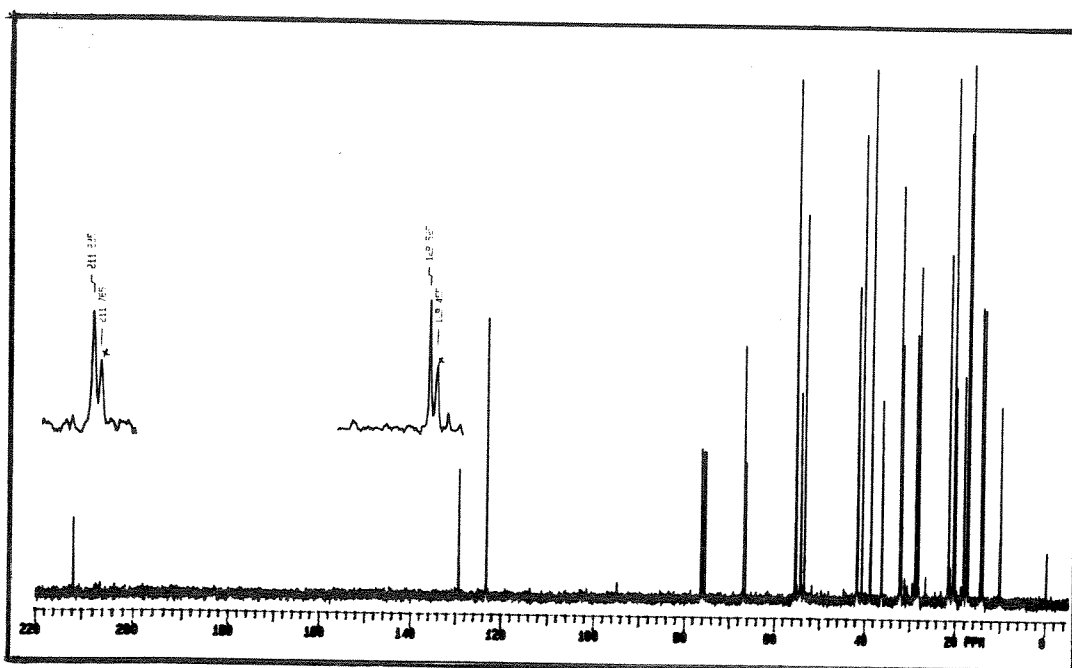
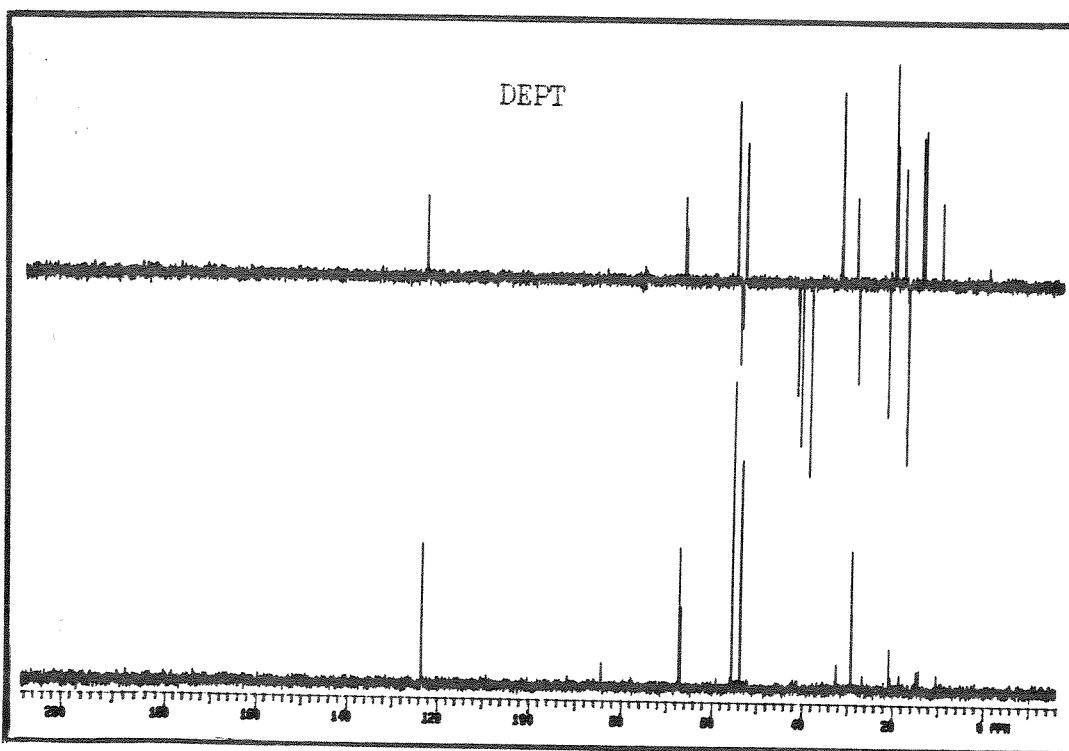
/E-50/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (37a)



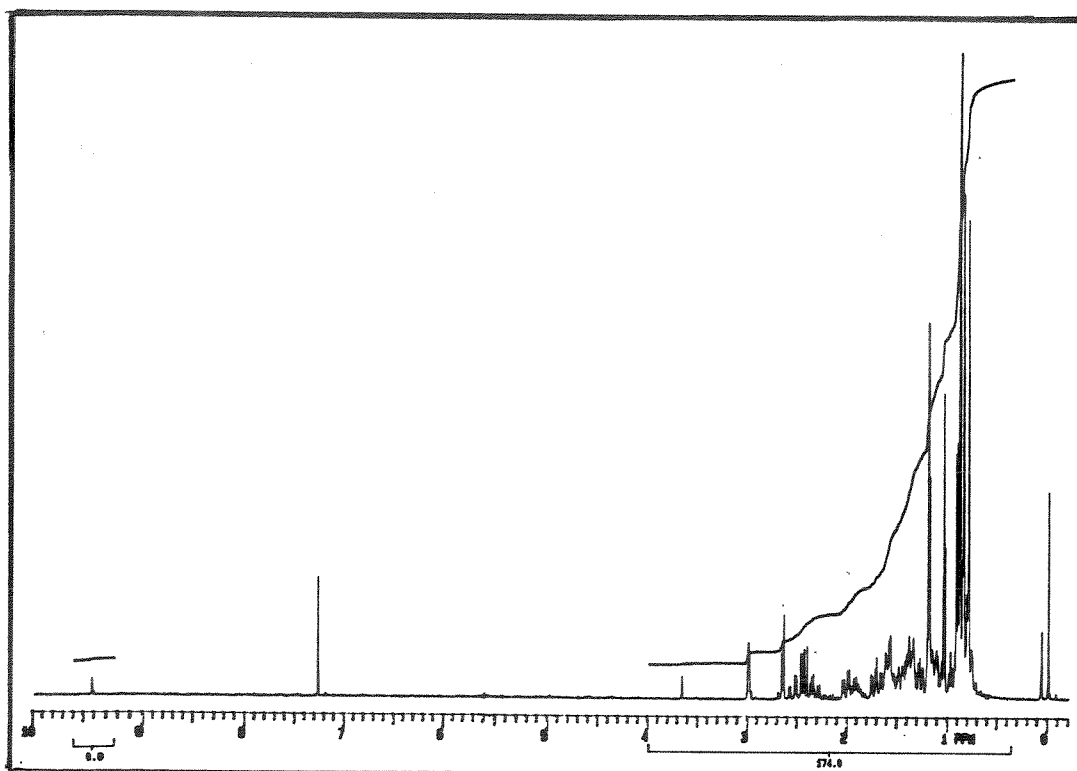
/E-52/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (38)



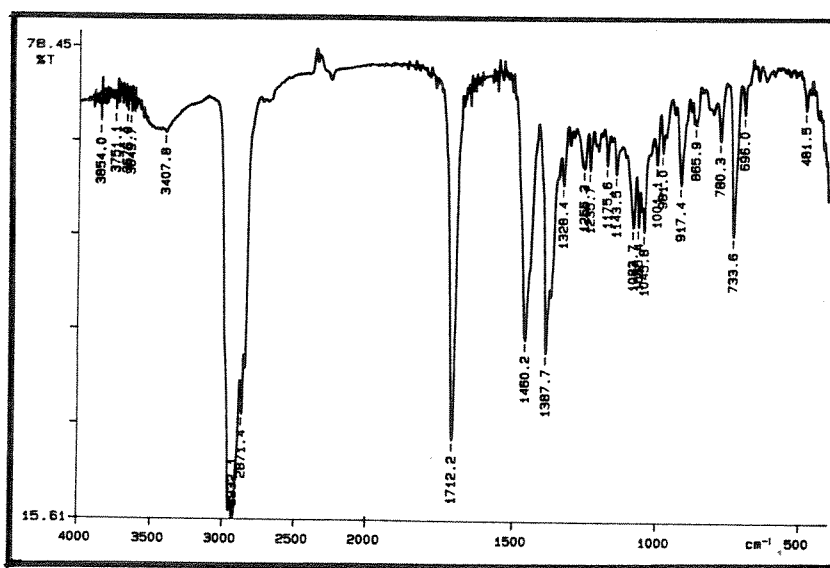
/E-51/ - Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (38)



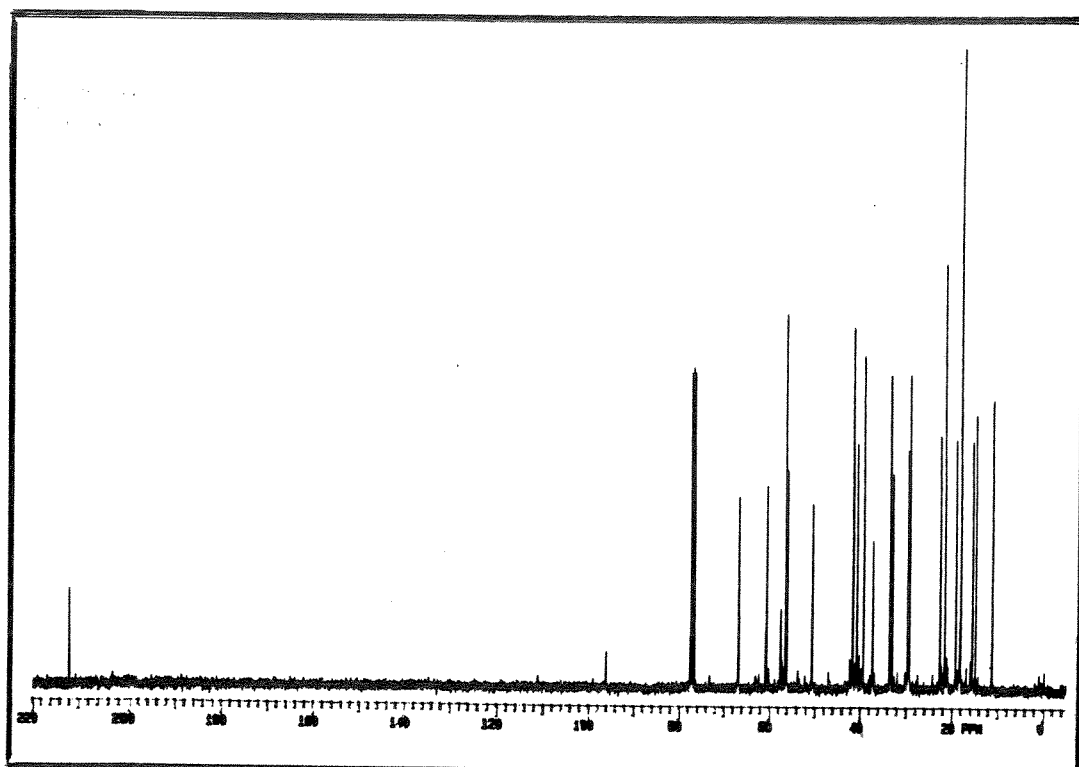
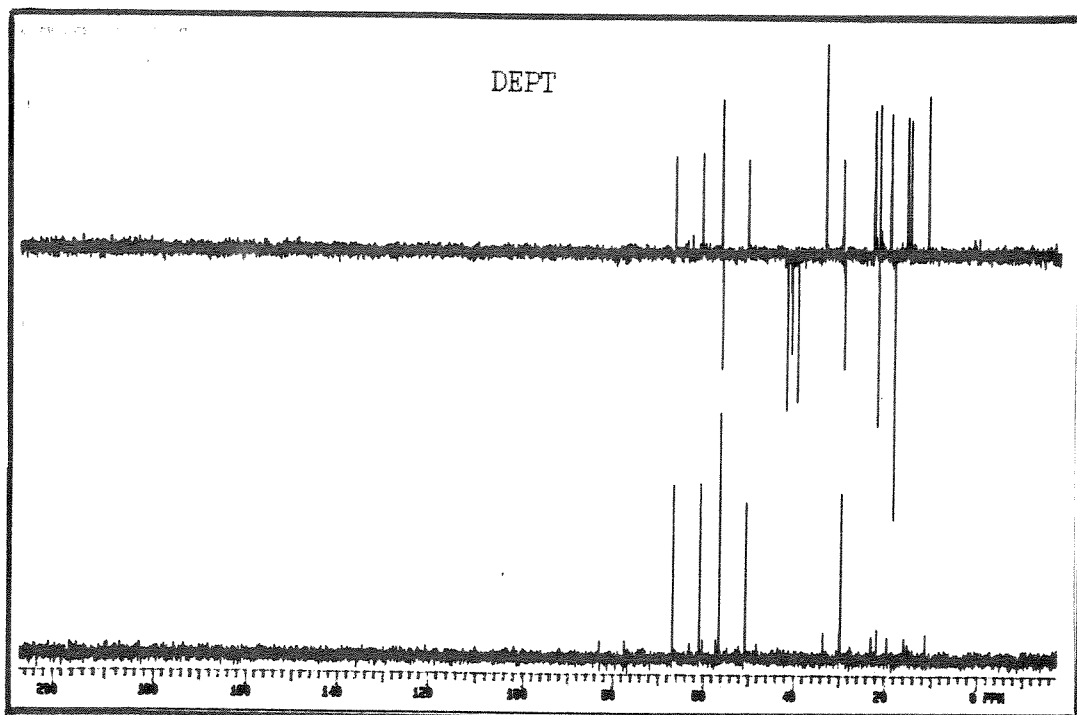
/E-53/ - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - composto (38)



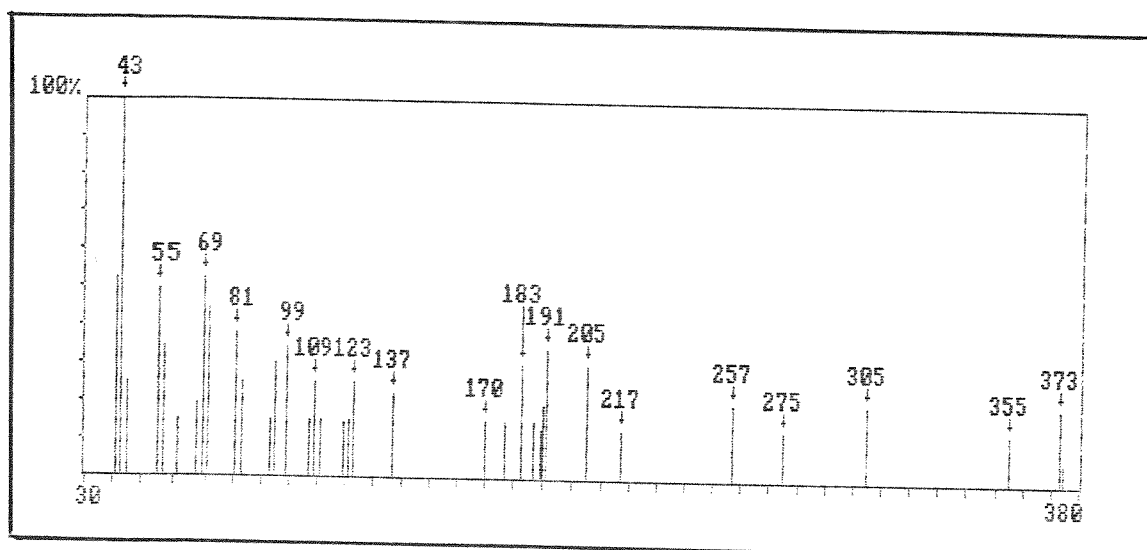
/E-55/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (39)



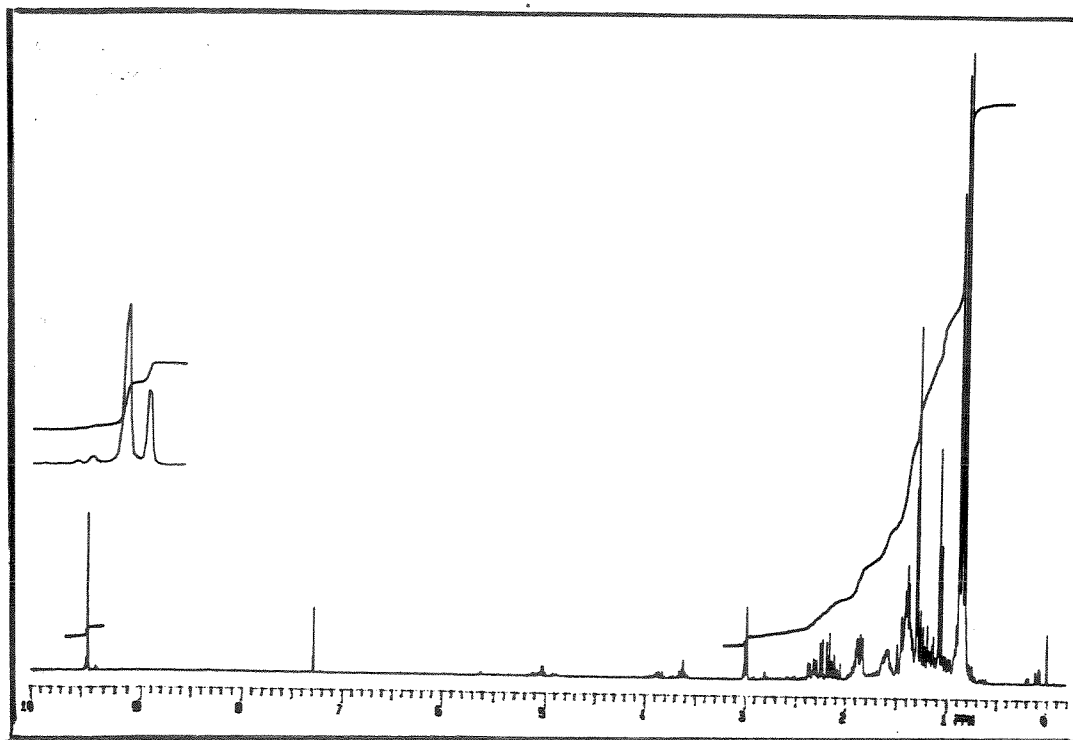
/E-54/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (39)



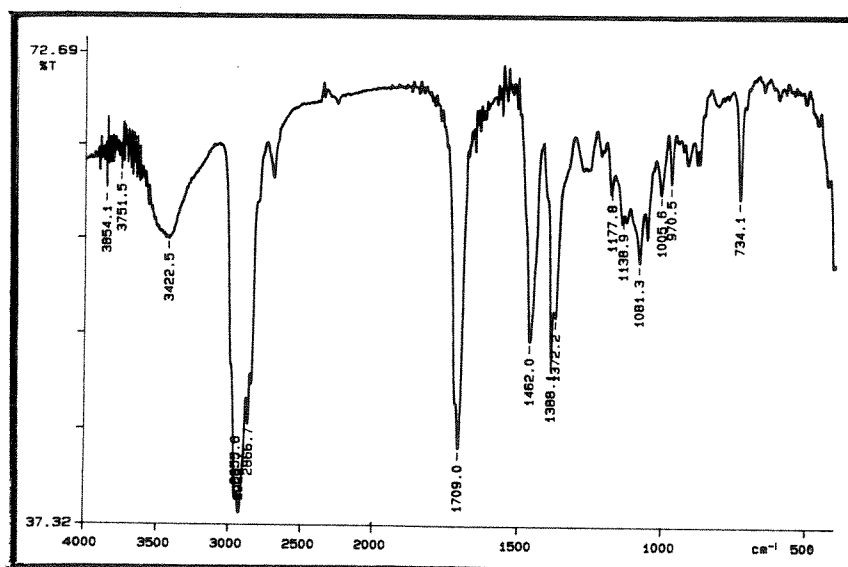
/E-56/ - Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) - composto (39)



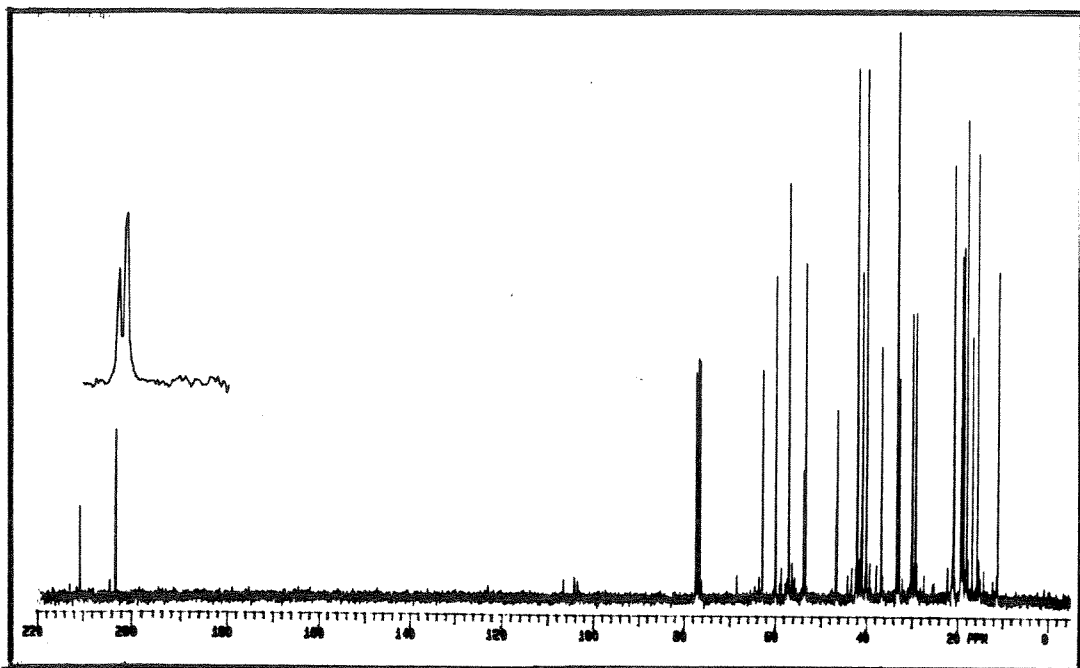
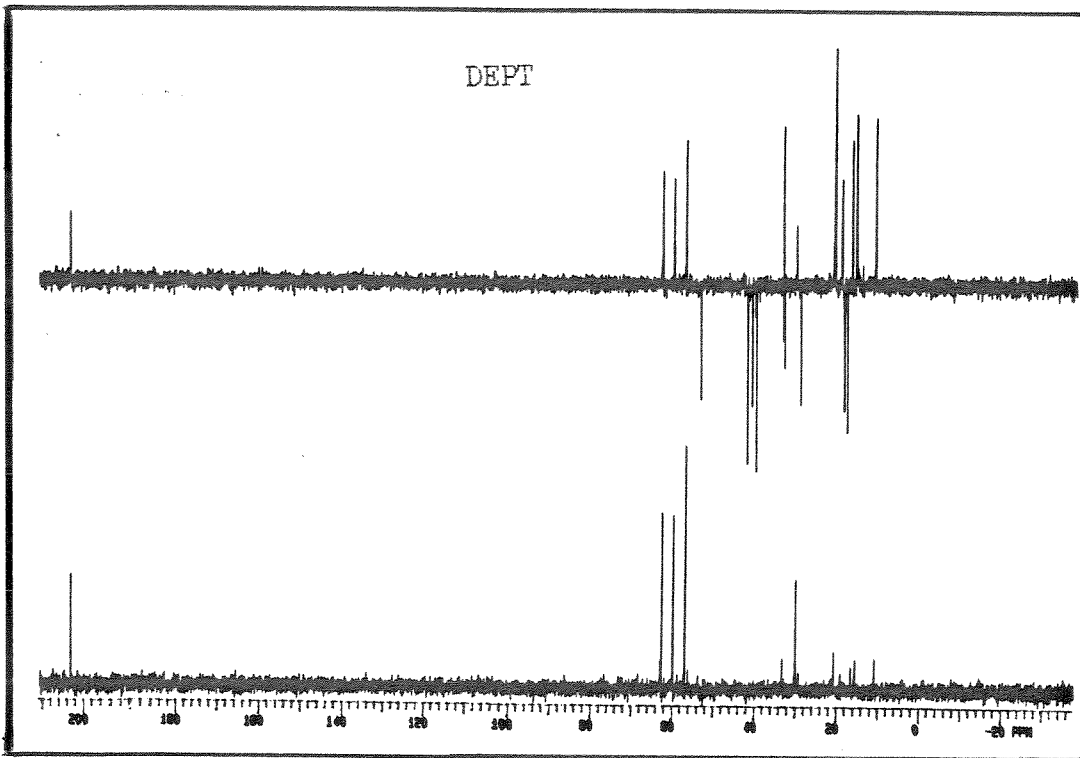
/E-57/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (39)



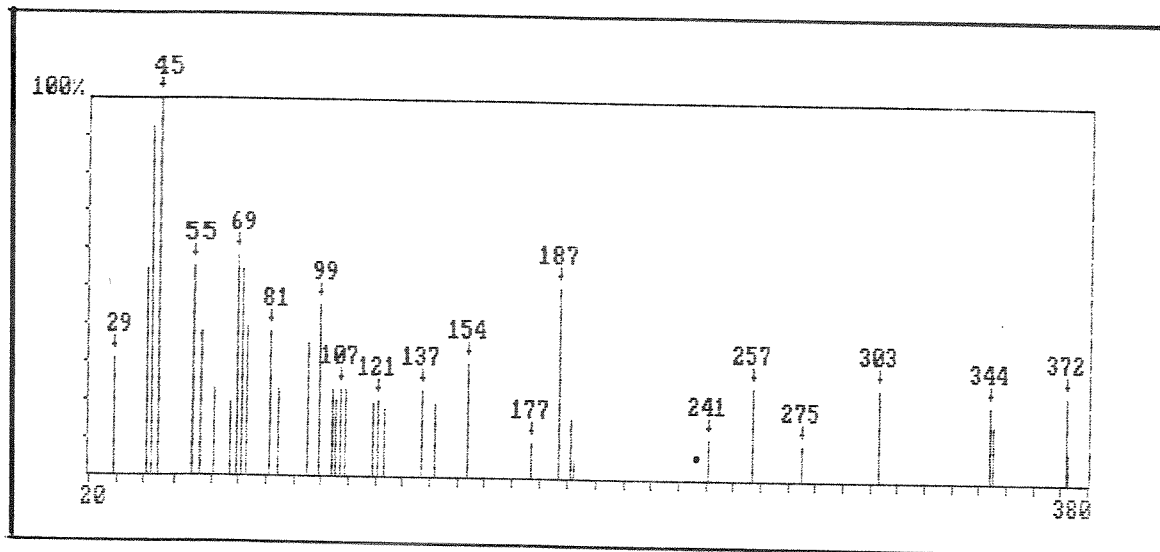
/E-59/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (40)



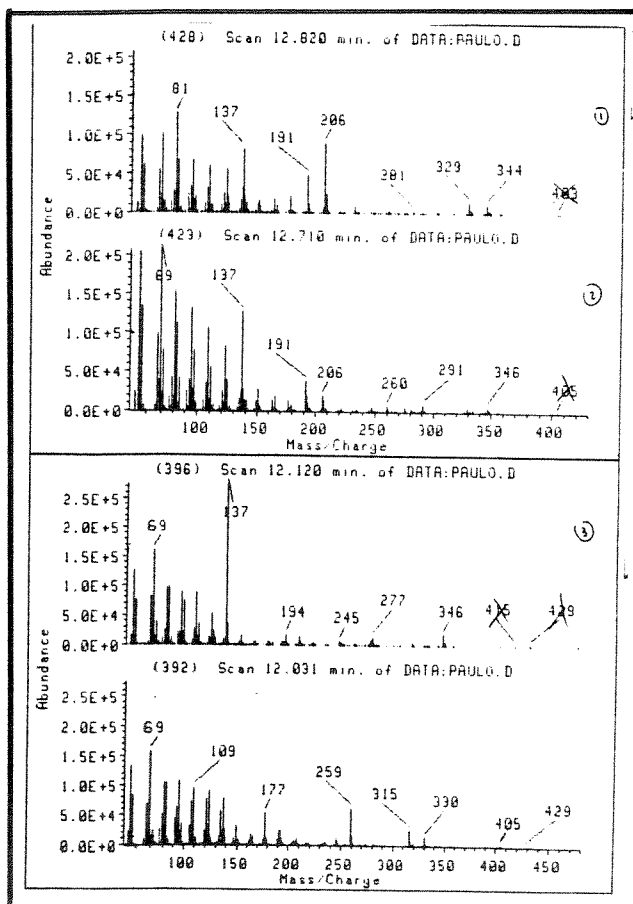
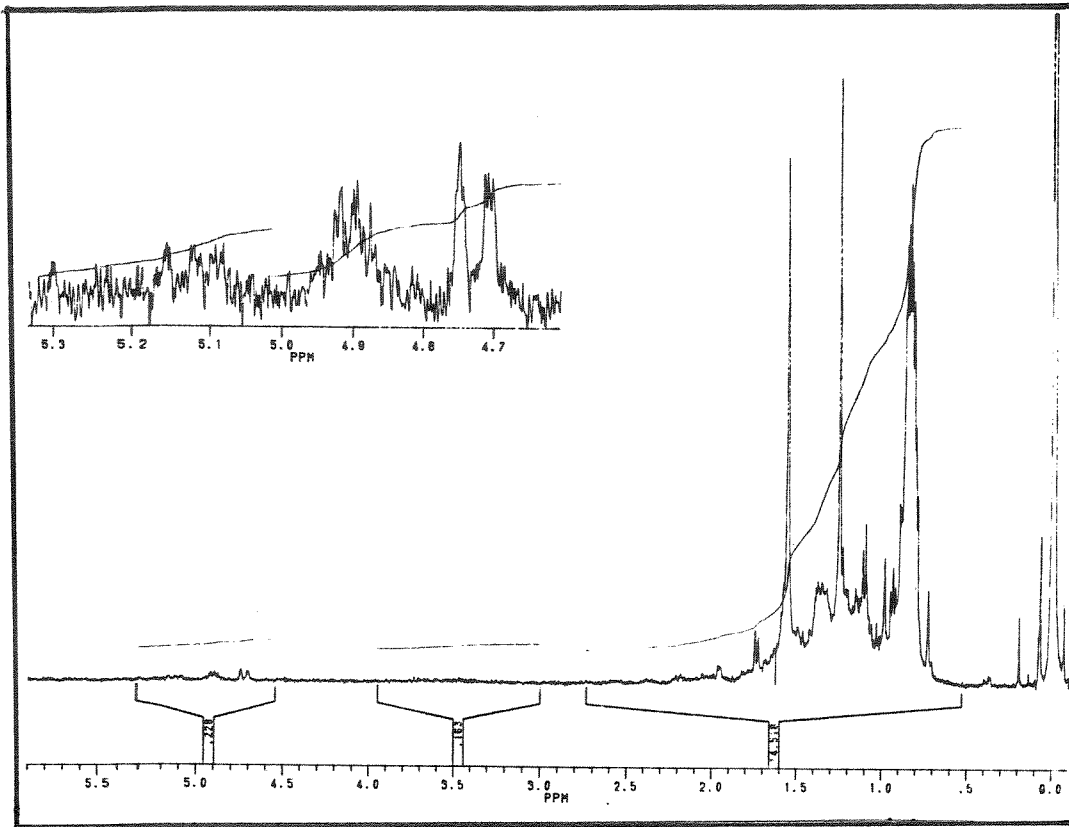
/E-58/ - Espectro de I.V. (solução, CCl₄) - composto (40)



/E-60/ - Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) - composto (40)

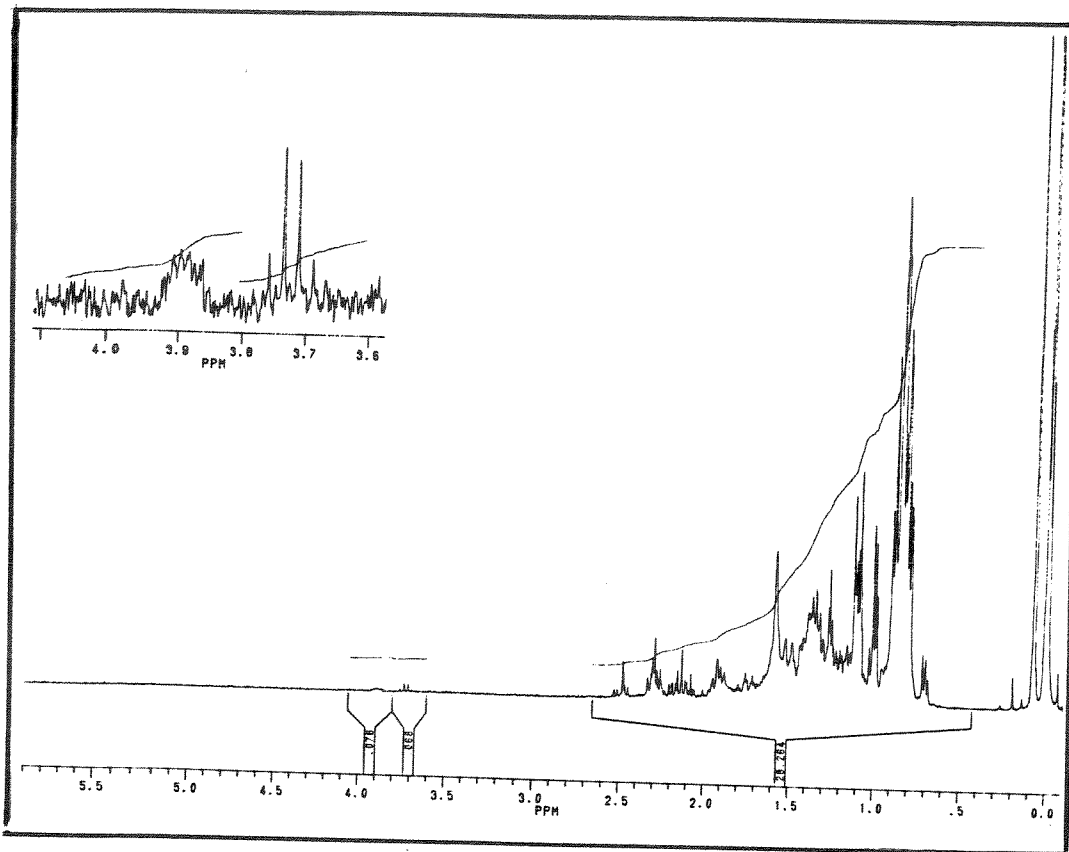


/E-61/ - Espectro de massas do composto (40)

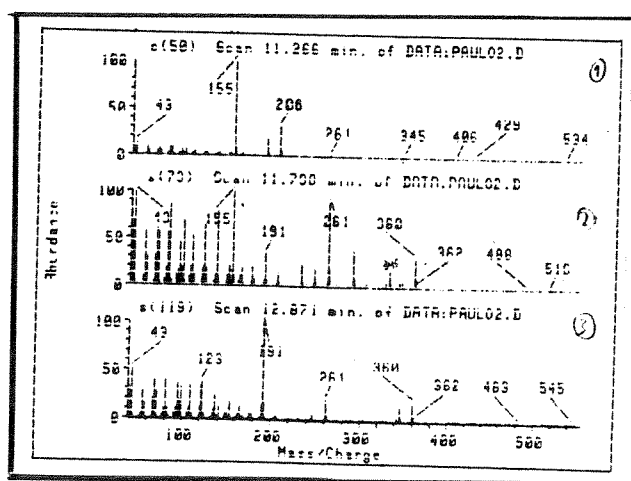


/E-62/ -Espectro de RMN-¹H
(300 MHz, CDCl₃) -
composto (18)

/E-63/ -Espectro de massas
(CG/EM) - composto
(18)



/E-64/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (48)

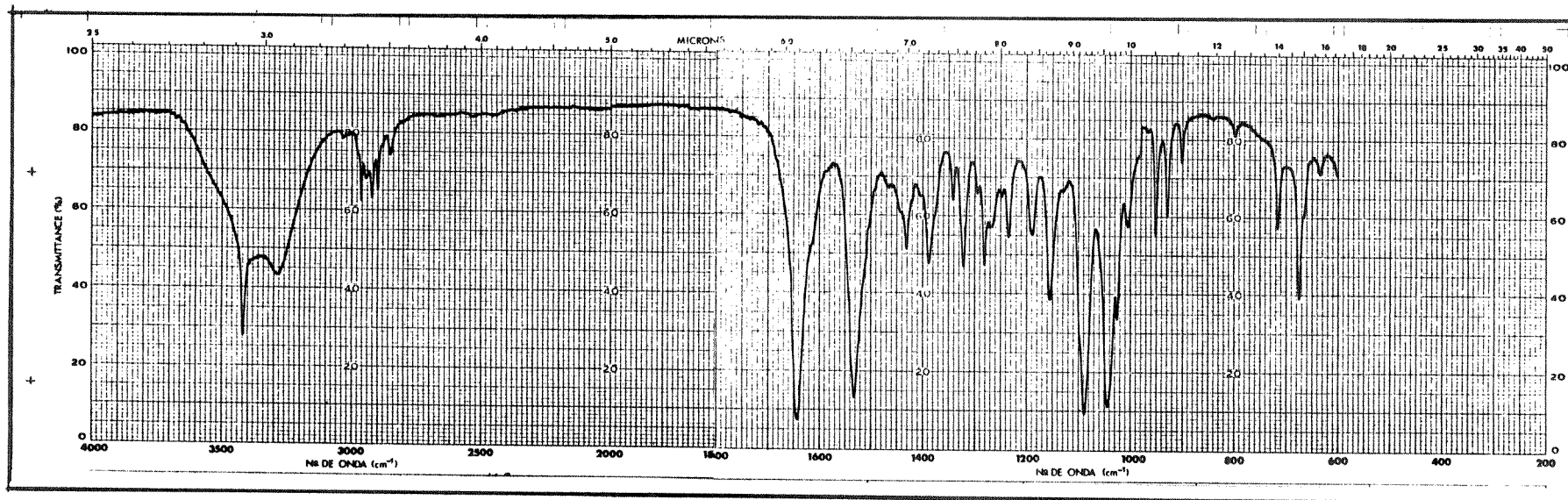


/E-65/ - Espectro de massas (CG/EM) - composto (48)

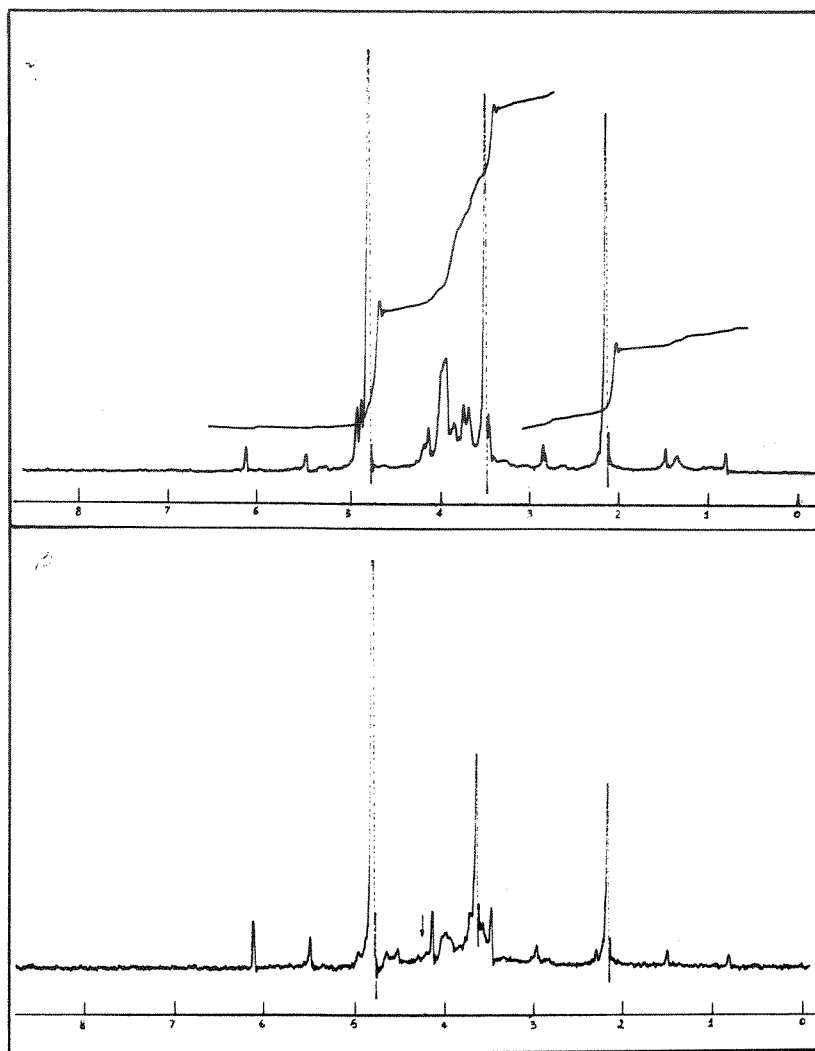


/E-66/ - Espectro de I.V. (Nujol) - composto (58)

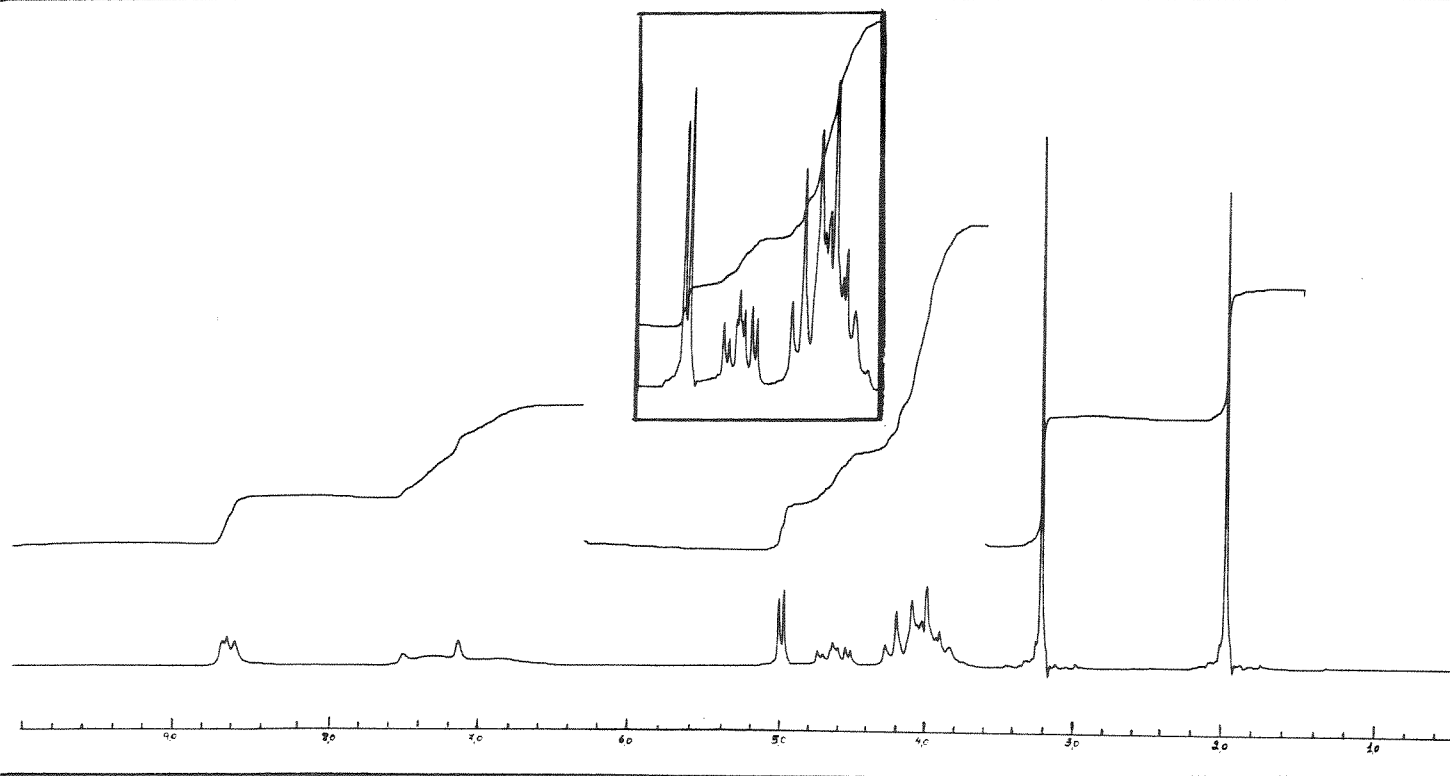
221



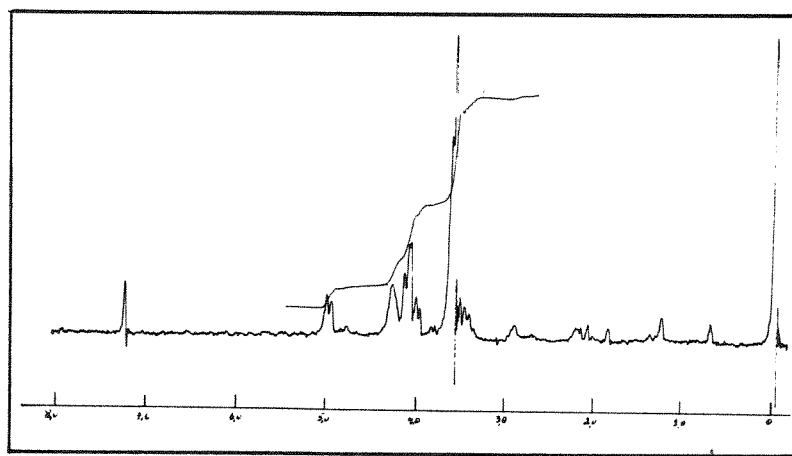
/E-68/ - Espectro de I.V. (KBr) - composto (60)



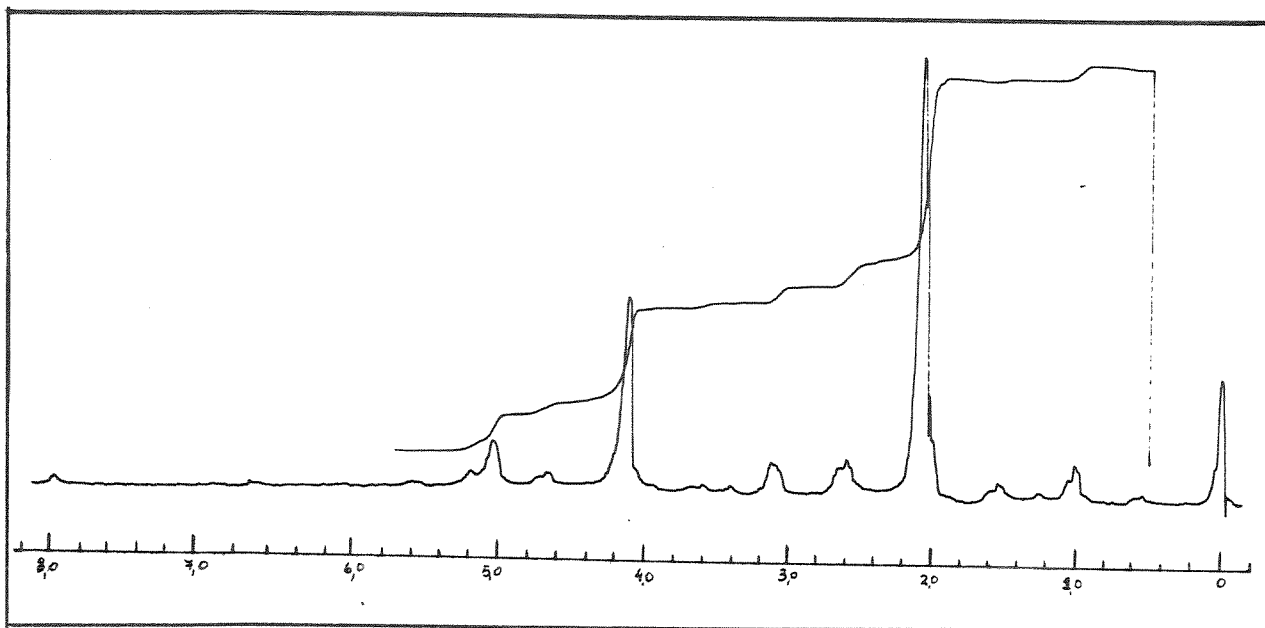
/E-67/ - Espectro de RMN-¹H (60 MHz, D₂O) - composto (59) alfa e beta



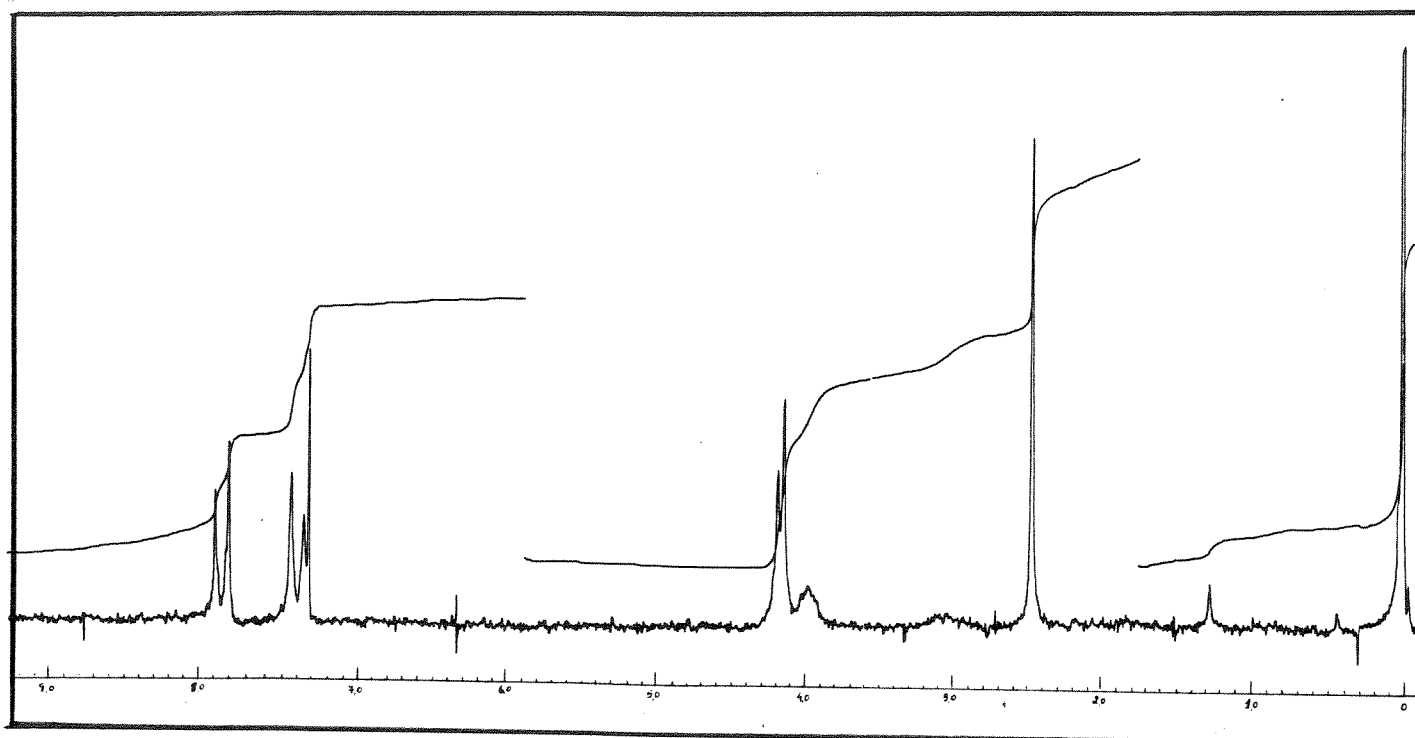
/E-69/ - Espectro de RMN-¹H (60 MHz, pid_5) - composto (60)



/E-70/ - Espectro de RMN-¹H (60 MHz, CDCl_3) - composto (61)

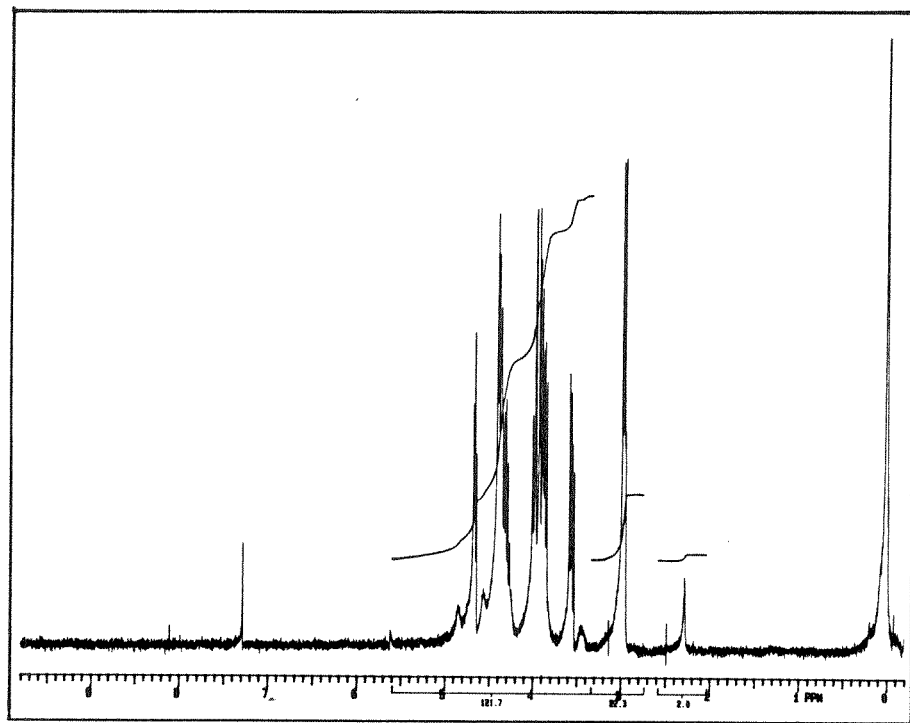


/E-72/ - Espectro de RMN-¹H (60 MHz, CCl₄) - composto (64a)

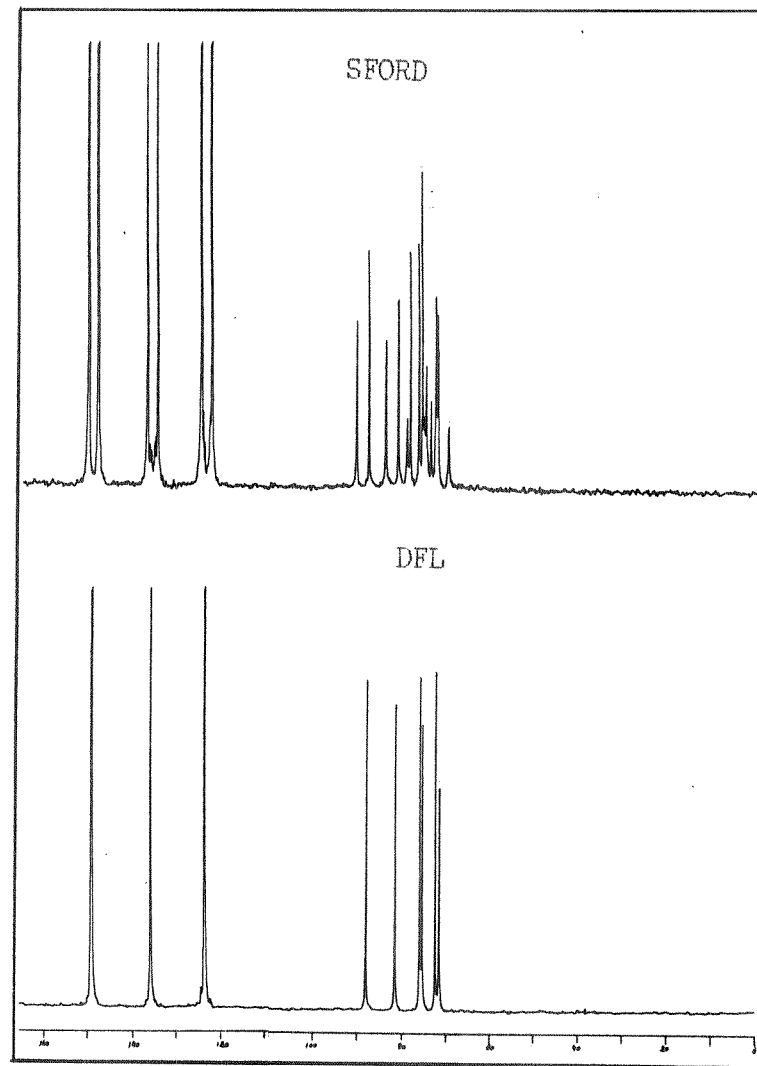


/E-73/ - Espectro de RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃) - composto (65)

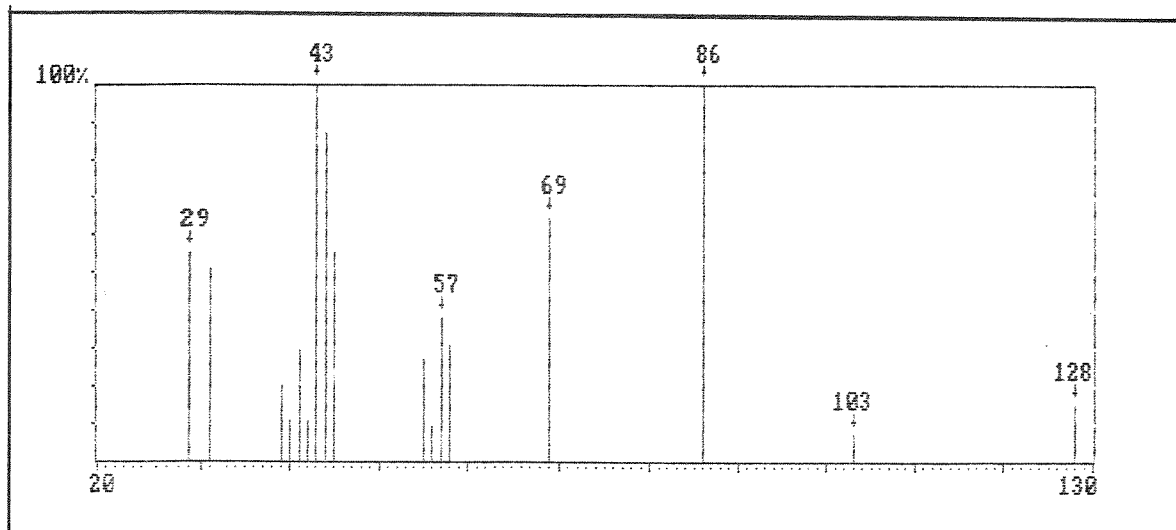
225



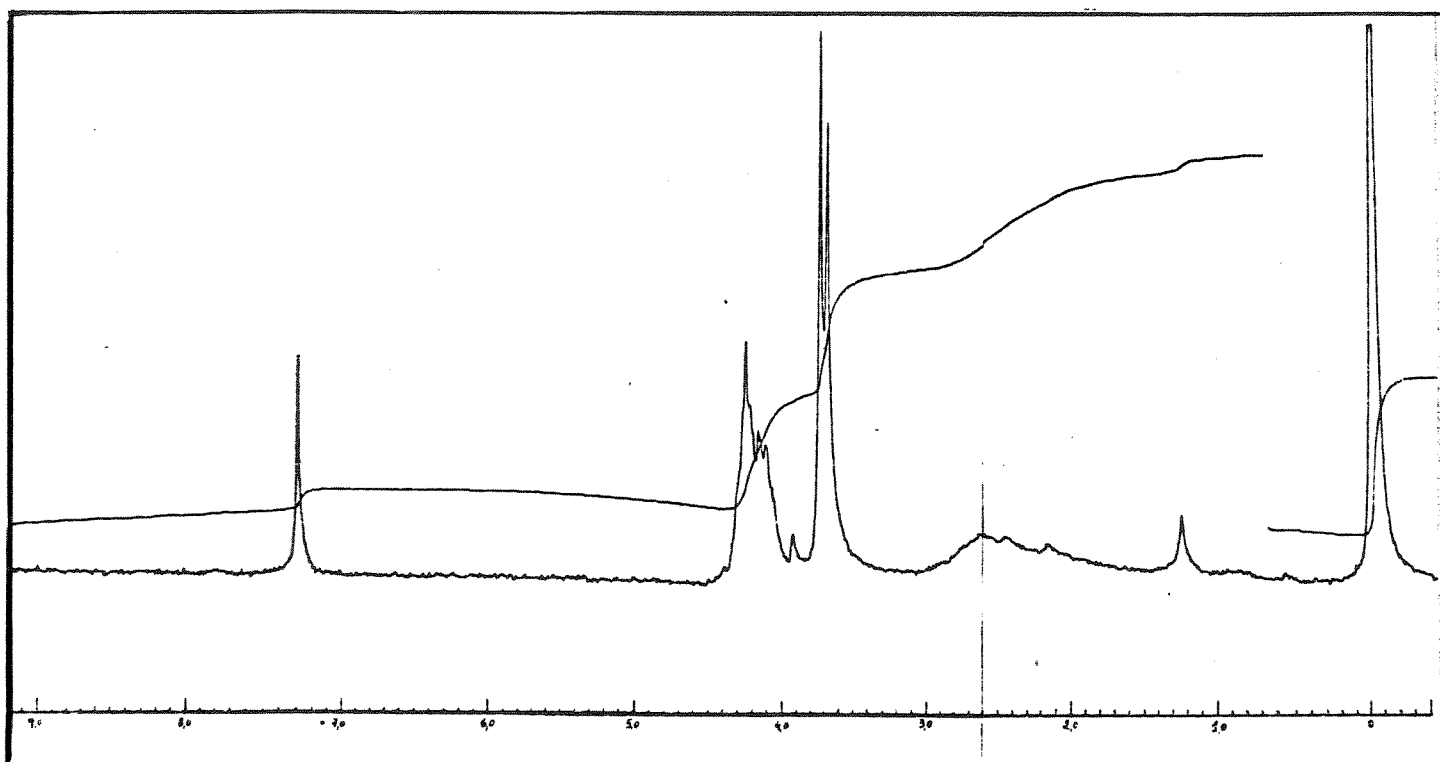
/E-75/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) - composto (67)



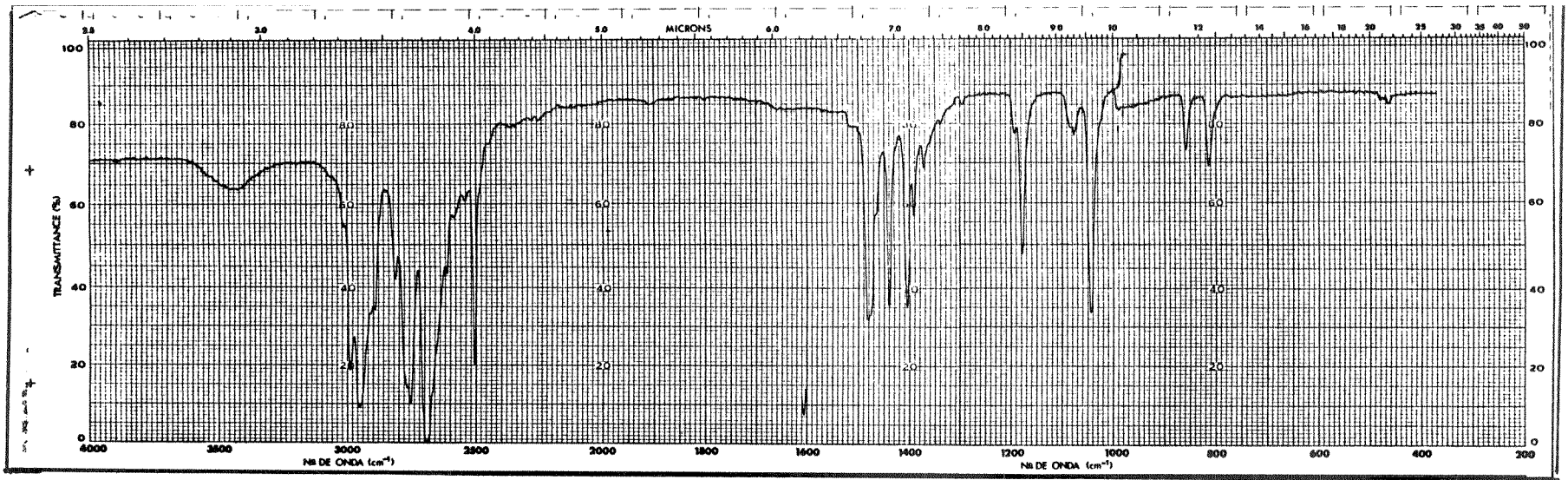
/E-76/ - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, pi) - composto (67)



/E-77/ - Espectro de massas do composto (67)

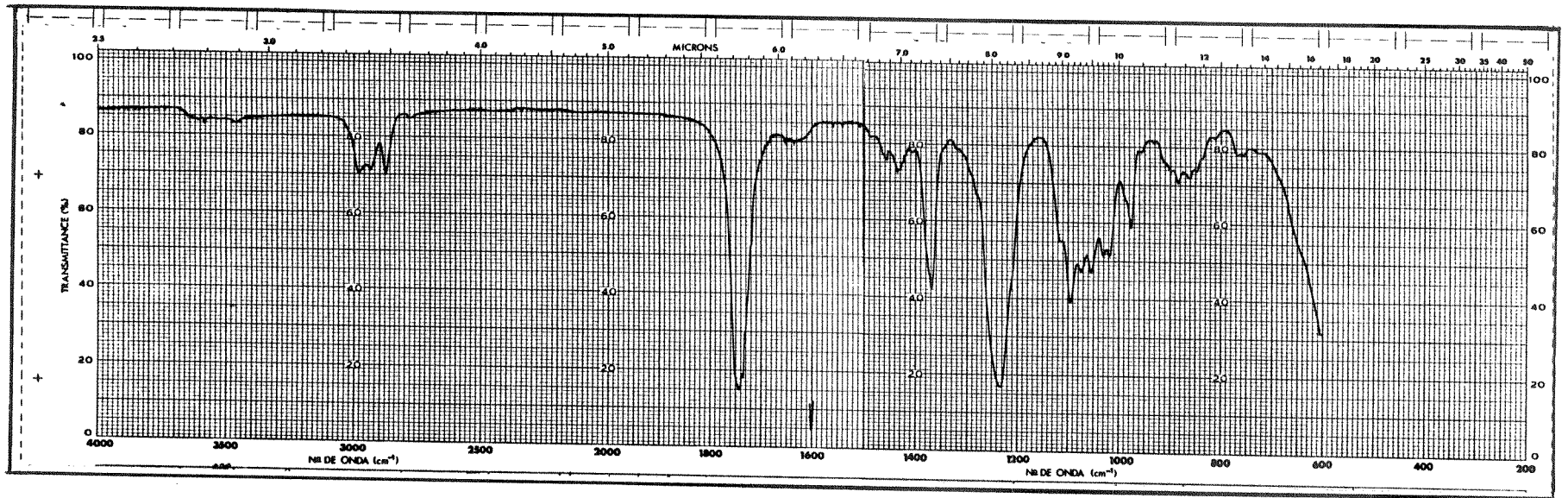


/E-74/ - Espectro de RMN- ^1H (100 MHz, CDCl_3) - composto (66)

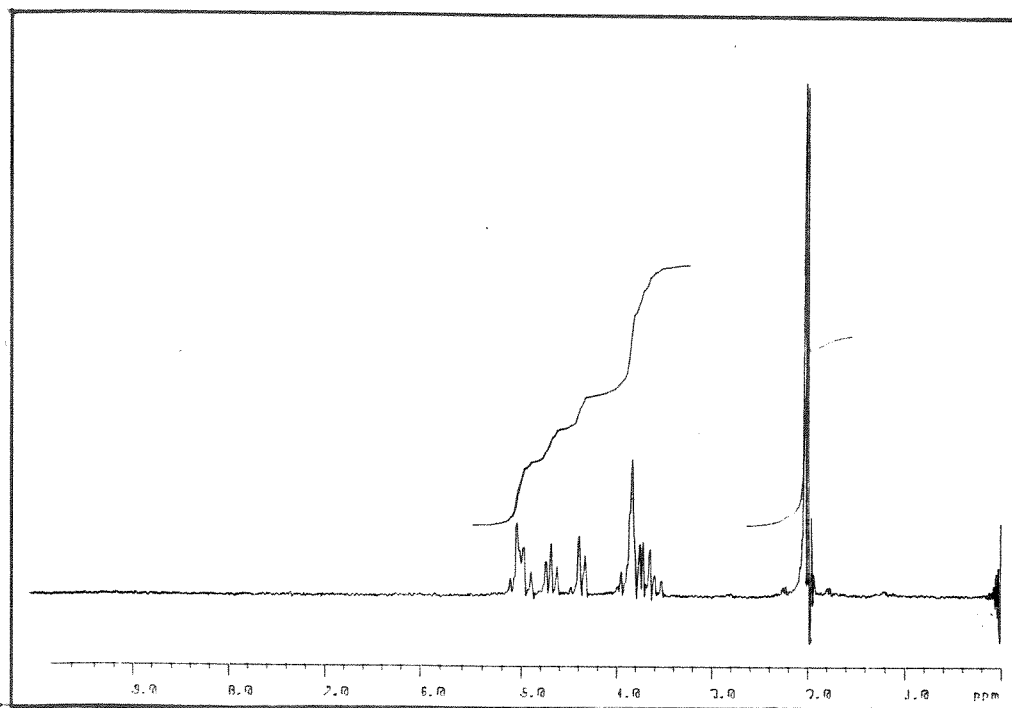


227

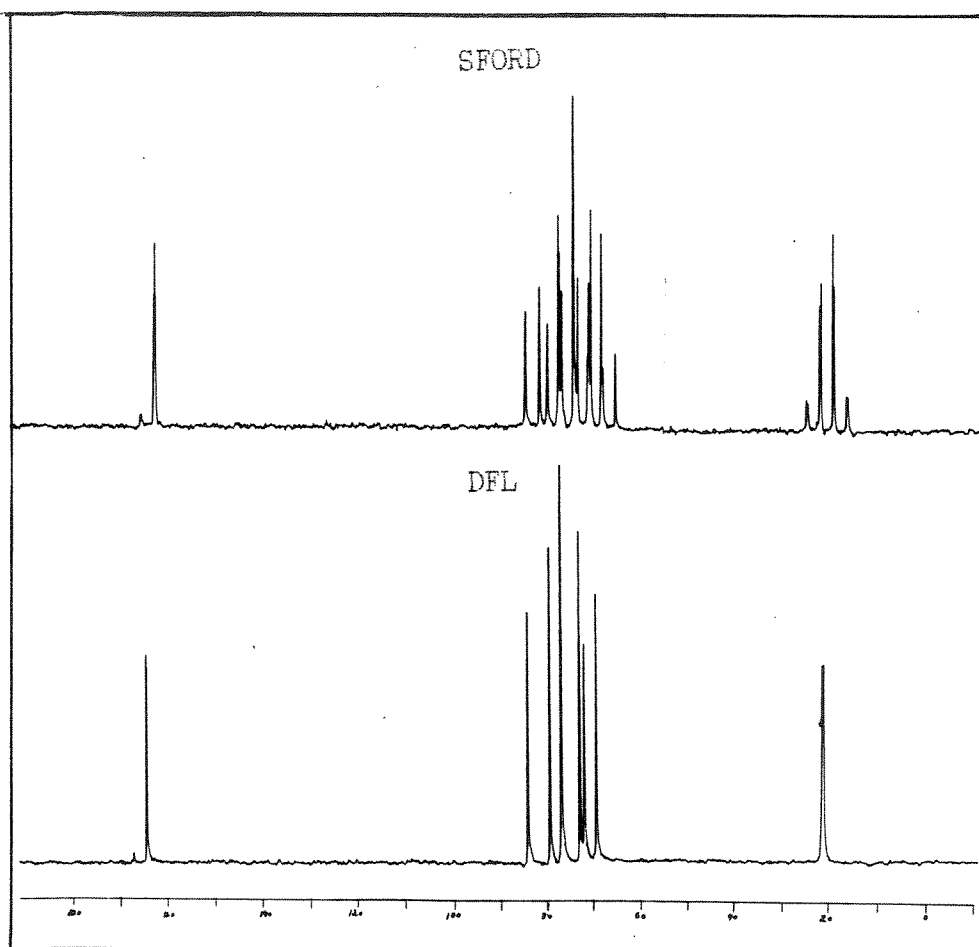
/E-71/ - Espectro de I.V. (Nujol) - composto (64)



/E-78/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (67a)



/E-79/ - Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CCl₄) - composto (67a)

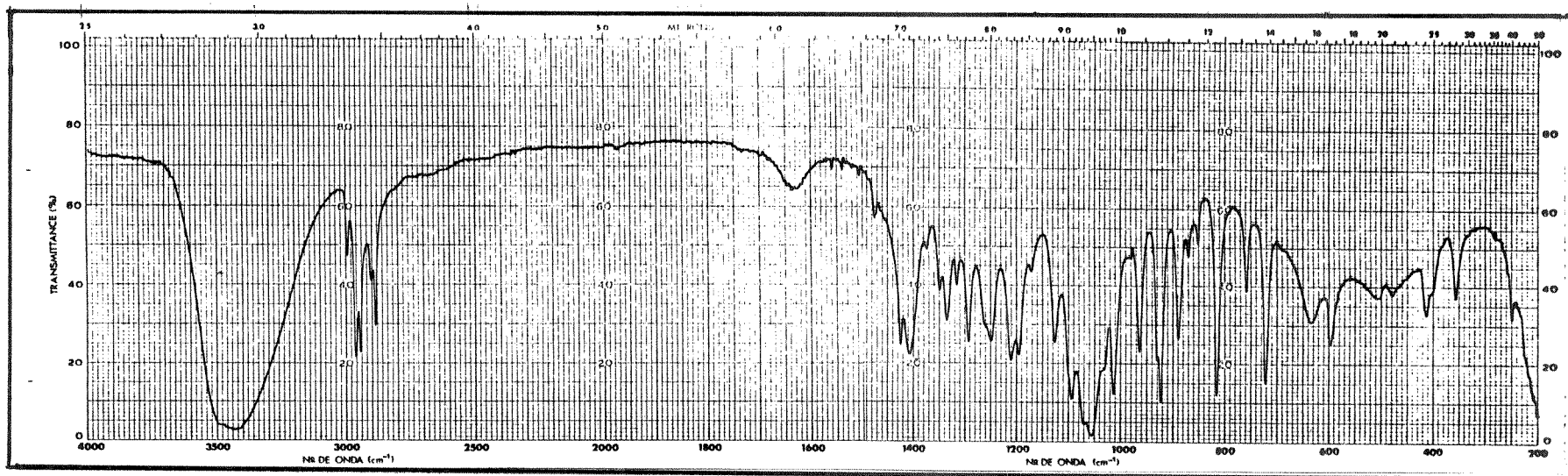


/E-80/ - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CHCl₃) - composto (67a)

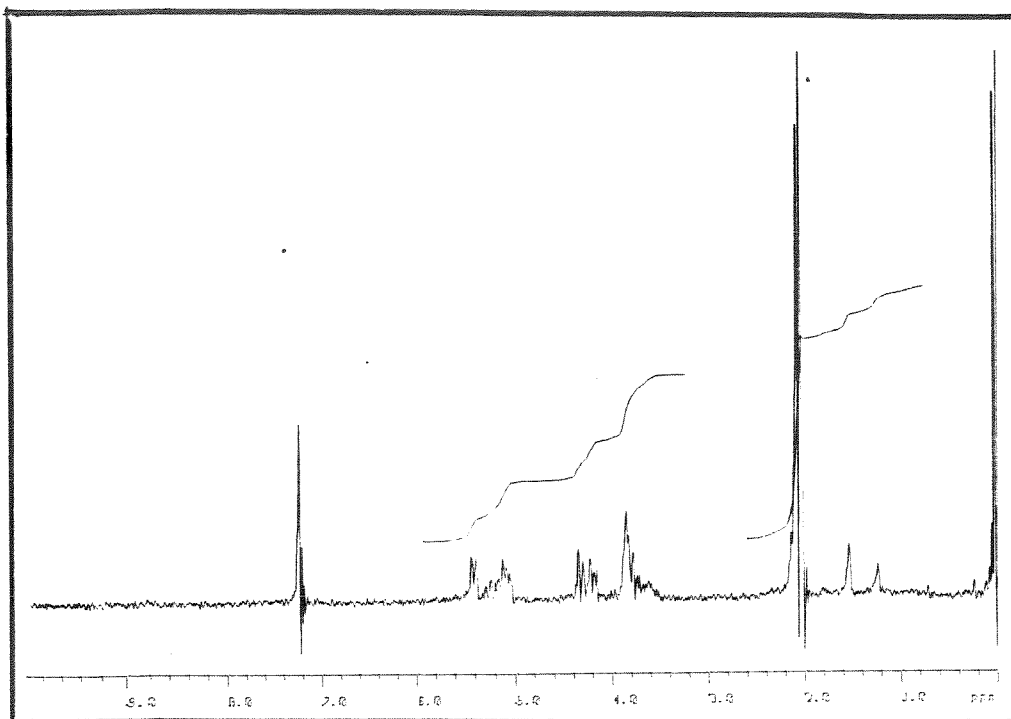


/E-81/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (70a)

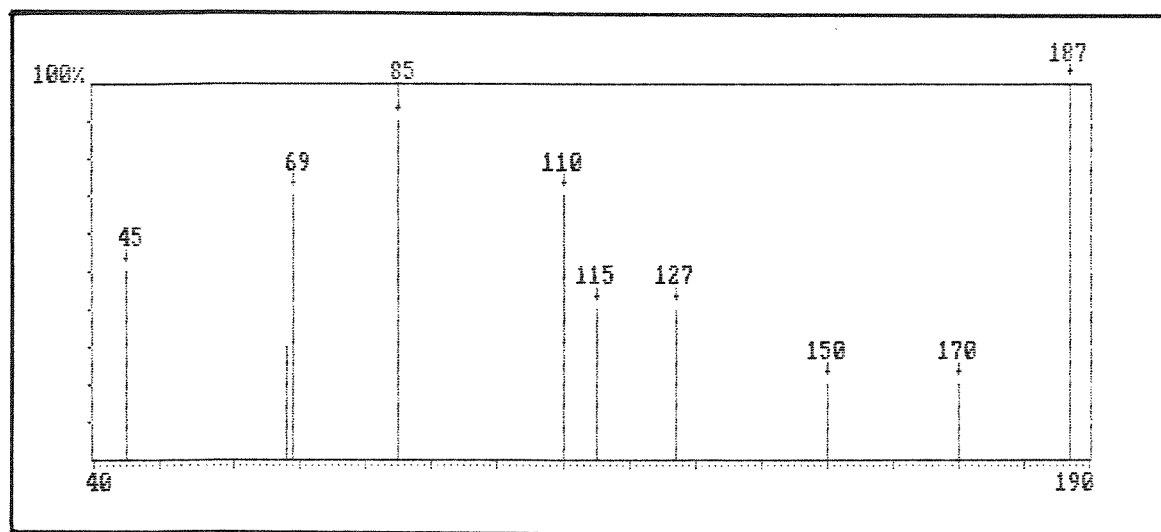
229



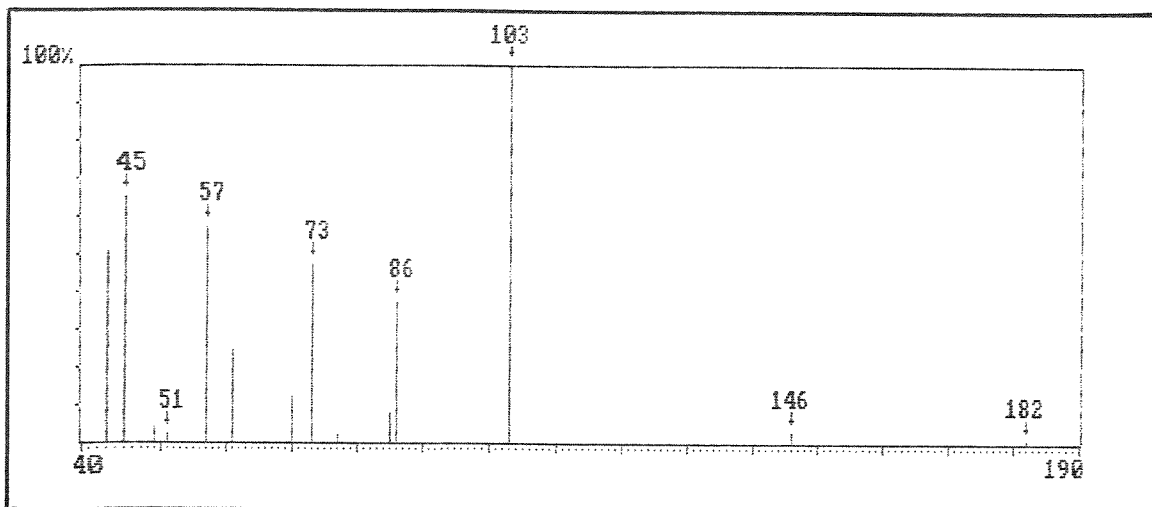
/E-84/ - Espectro de I.V. (KBr) - composto (70b)



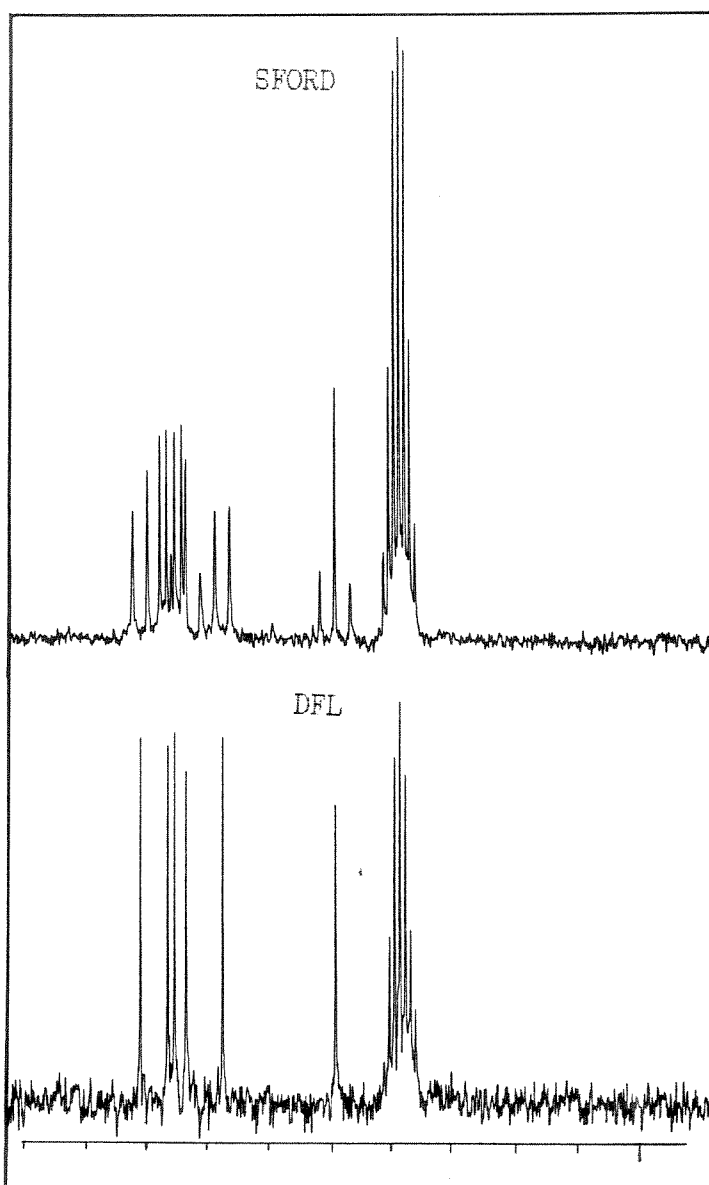
/E-82/ - Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃) - composto (70a)



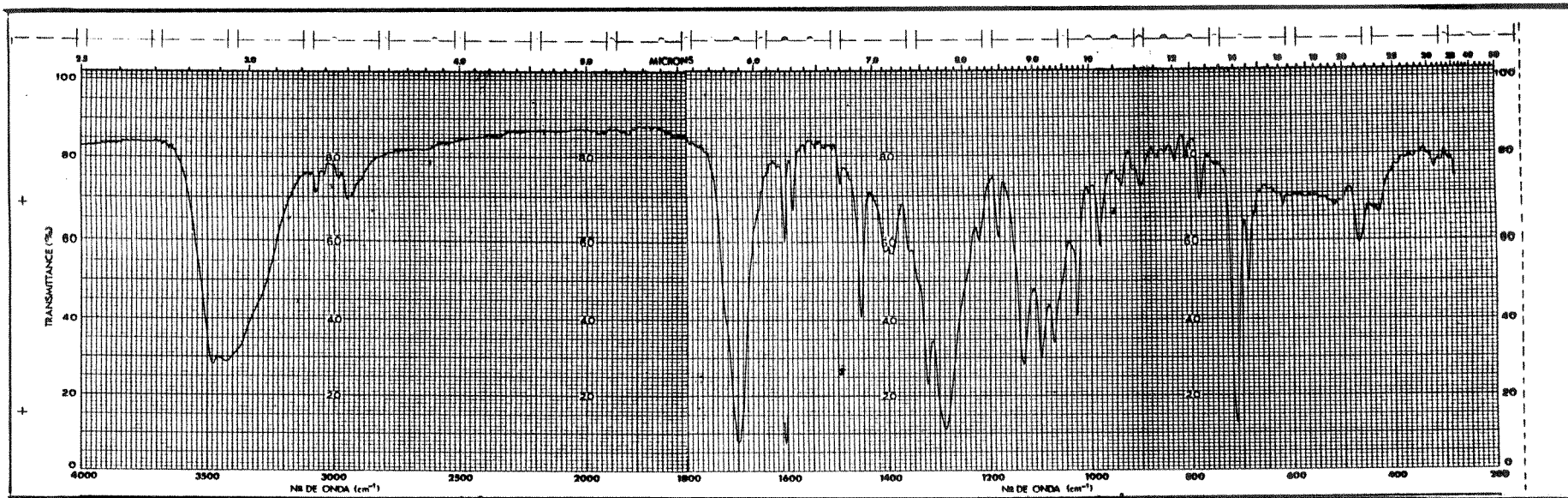
/E-83/ - Espectro de massas do composto (70a)



/E-86/ - Espectro de massas
do composto (70b)

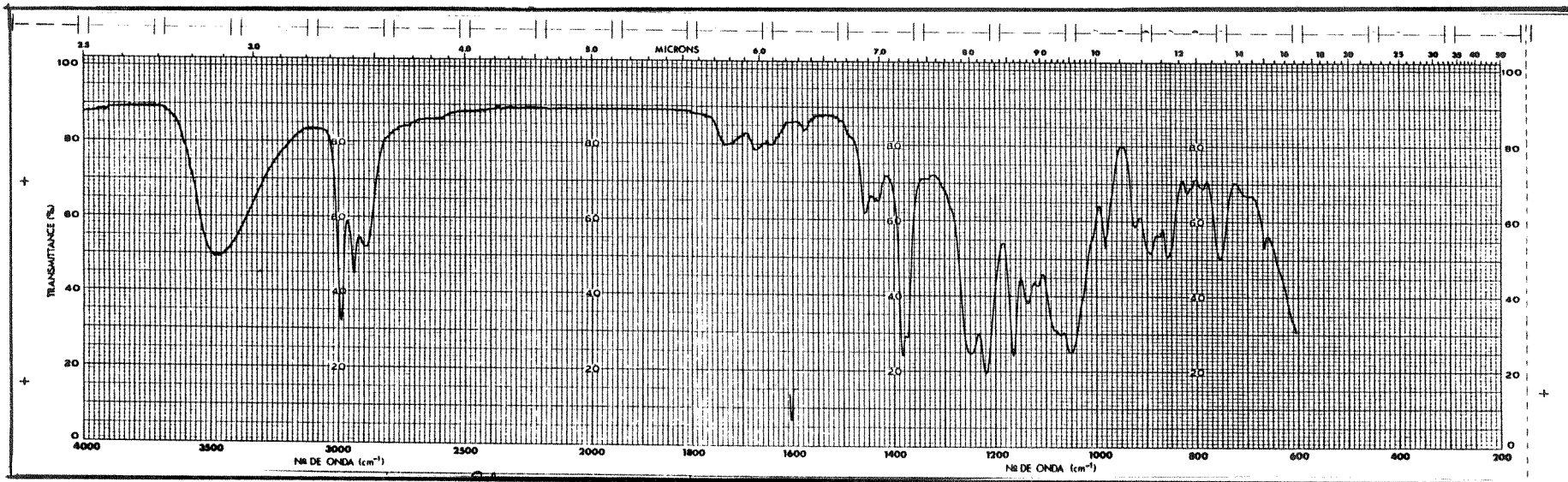


/E-85/ - Espectro de RMN-¹³C
(100 MHz, DMSO) -
composto (70a)

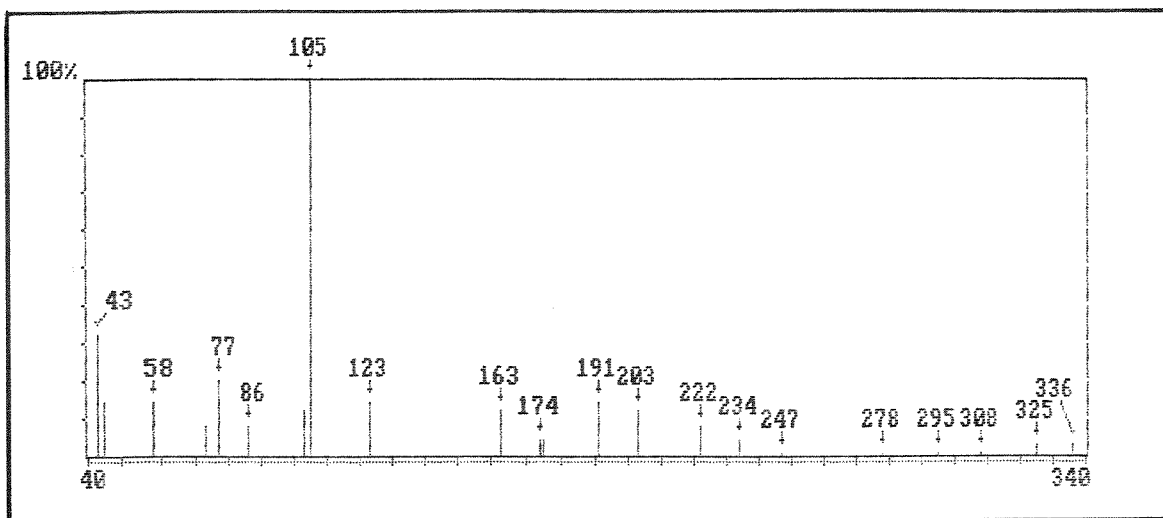


232

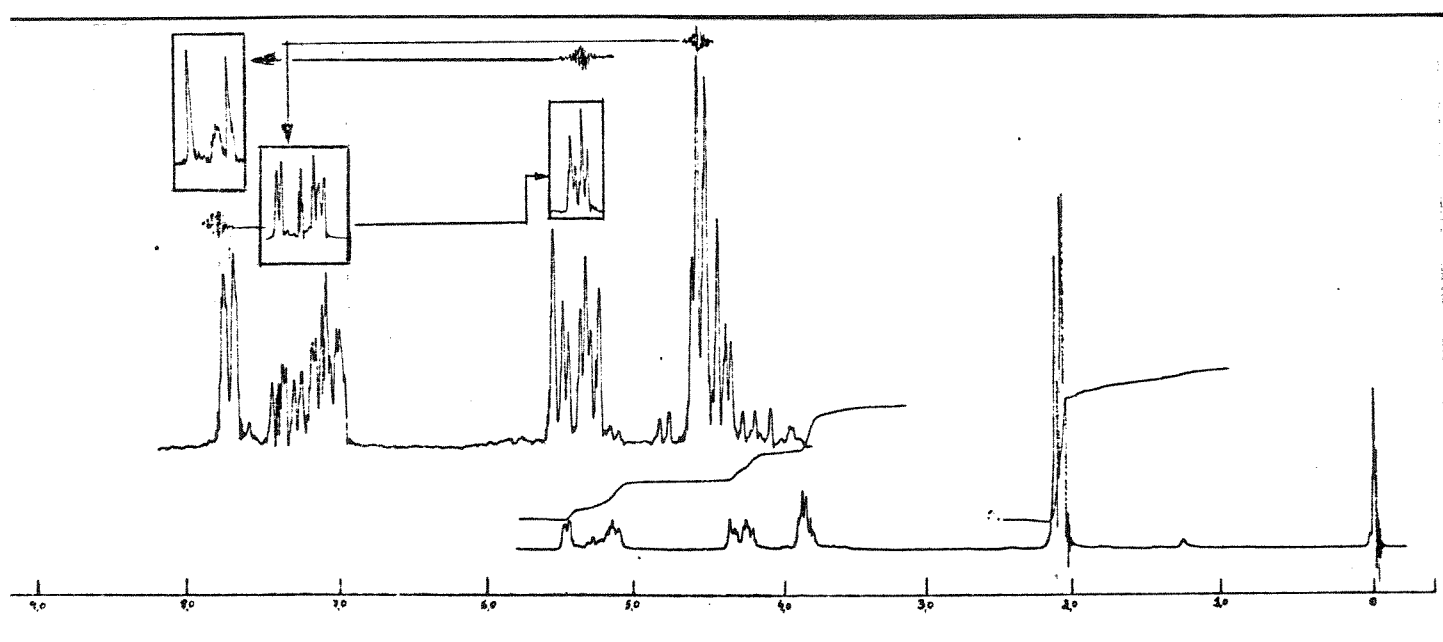
/E-88/ - Espectro de I.V. (KBr) - composto (73)



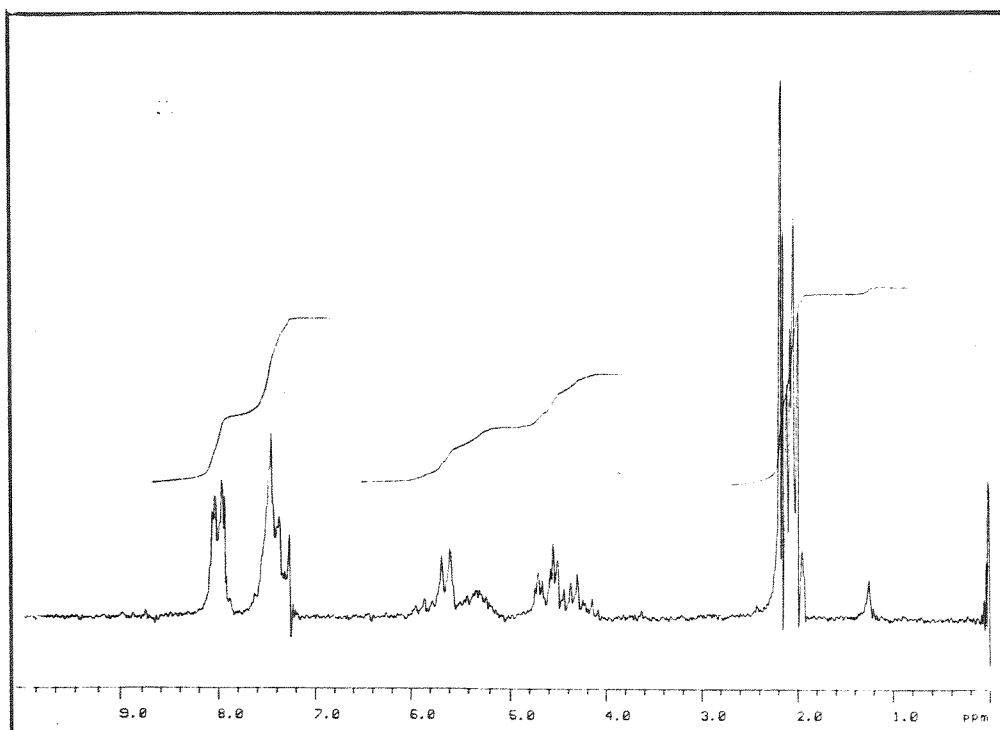
/E-98/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (76)



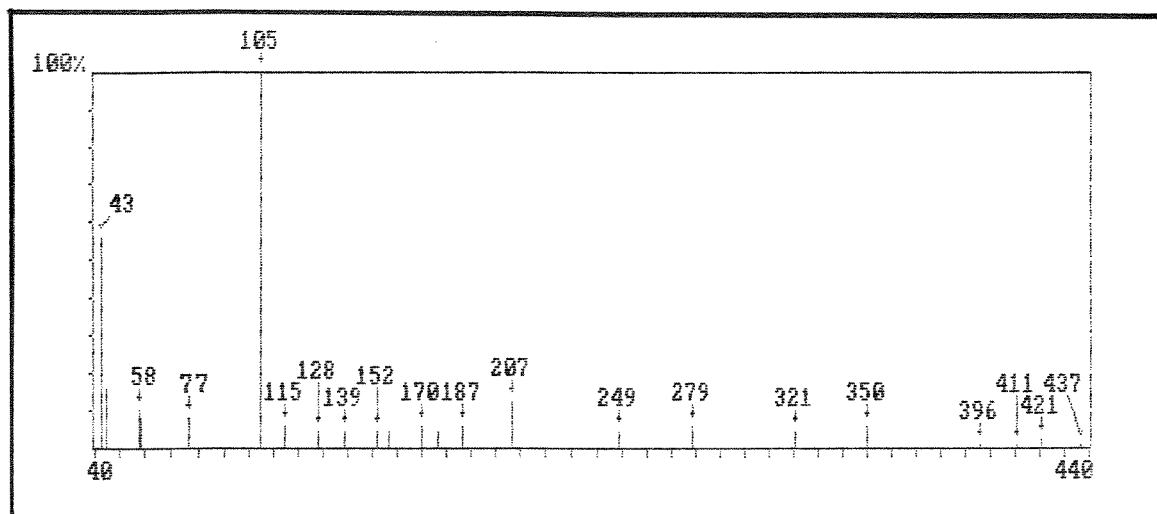
/E-89/ - Espectro de massas do composto (73)



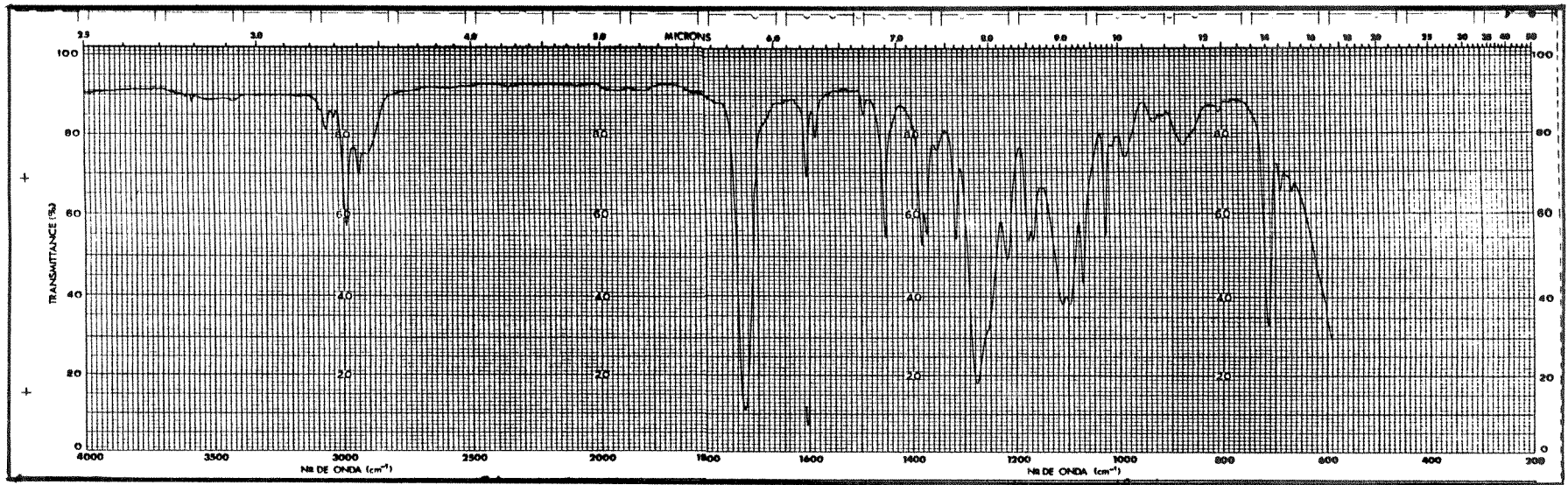
/E-87/ - Espectro de RMN- ^1H (100 MHz, CCl_4) - composto (70c)



/E-90/ - Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃) - composto (73a)

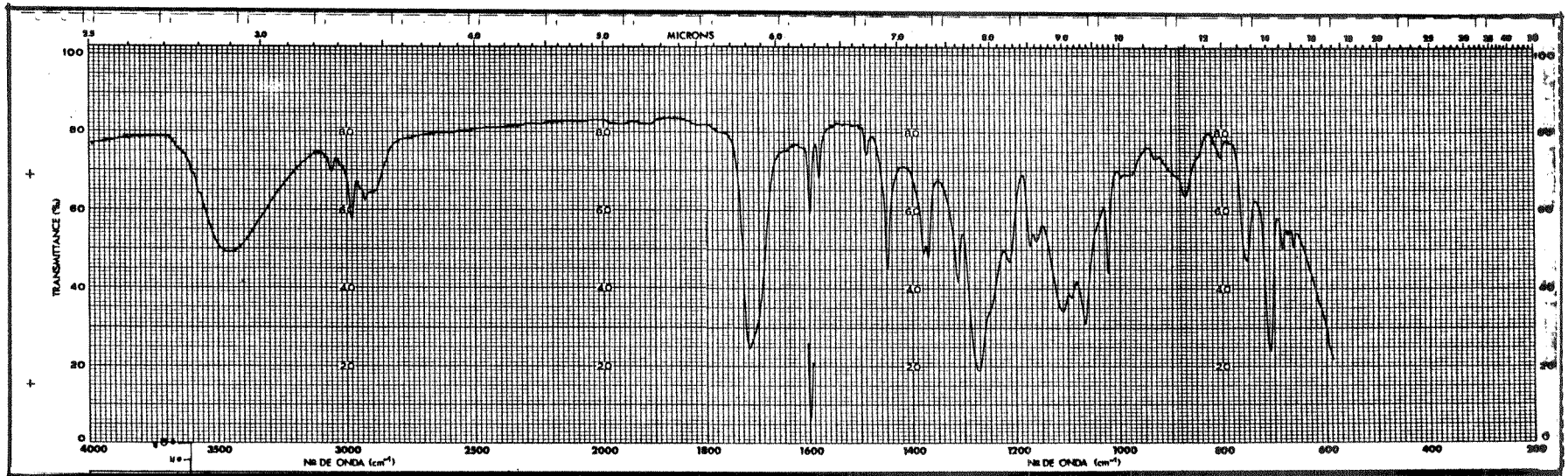


/E-91/ - Espectro de massas do composto (73a)

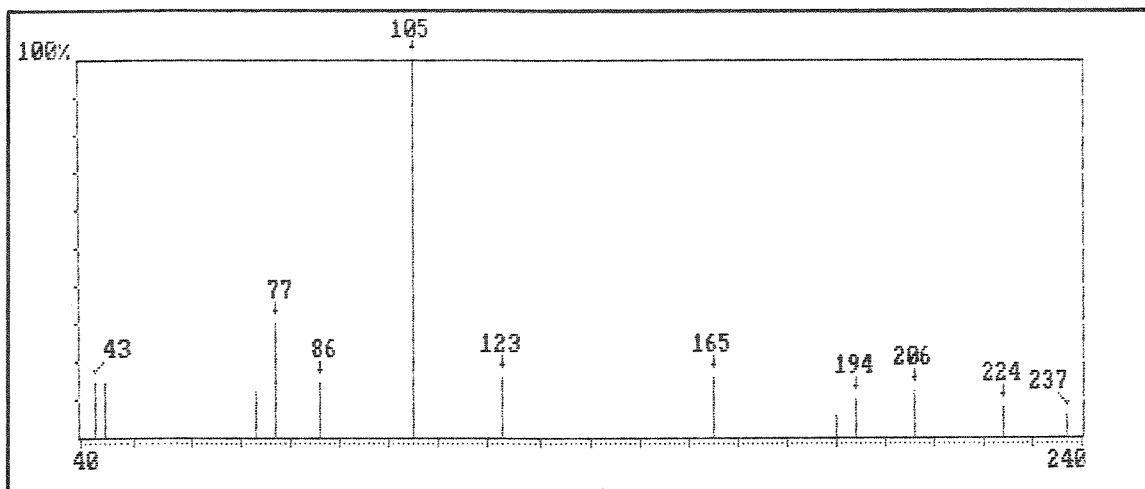


/E-92/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (74)

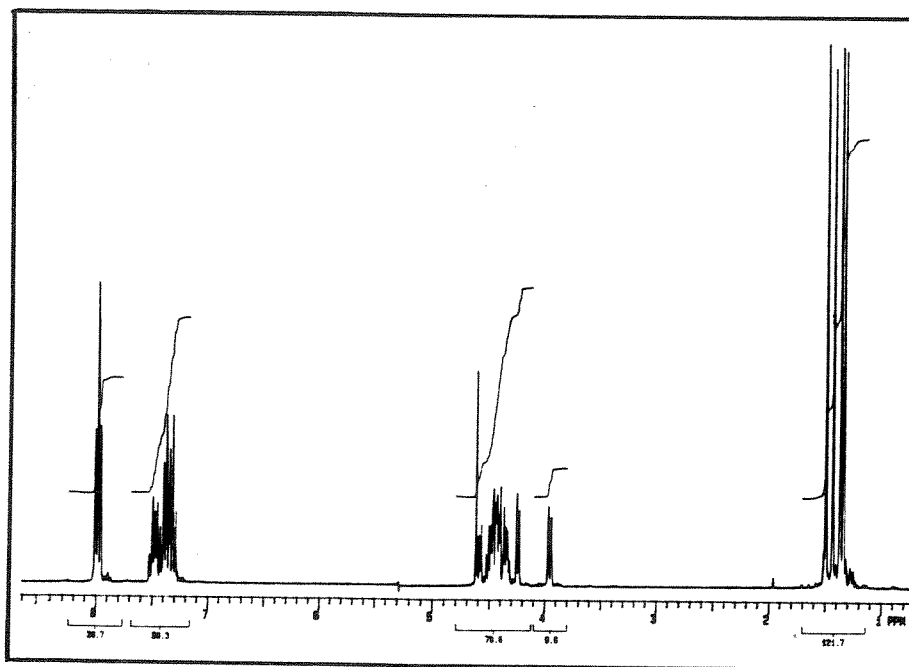
235



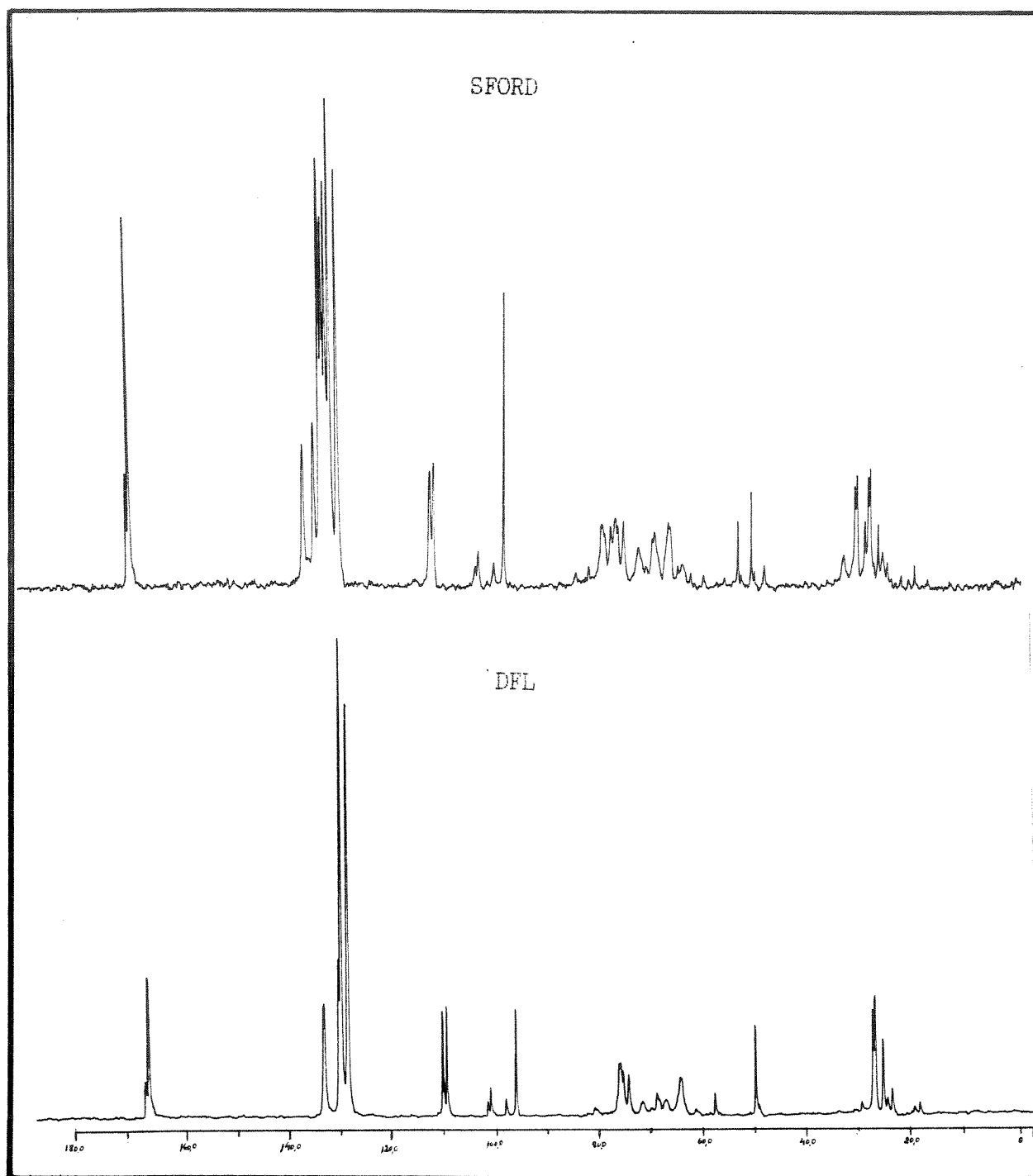
/E-96/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (75)



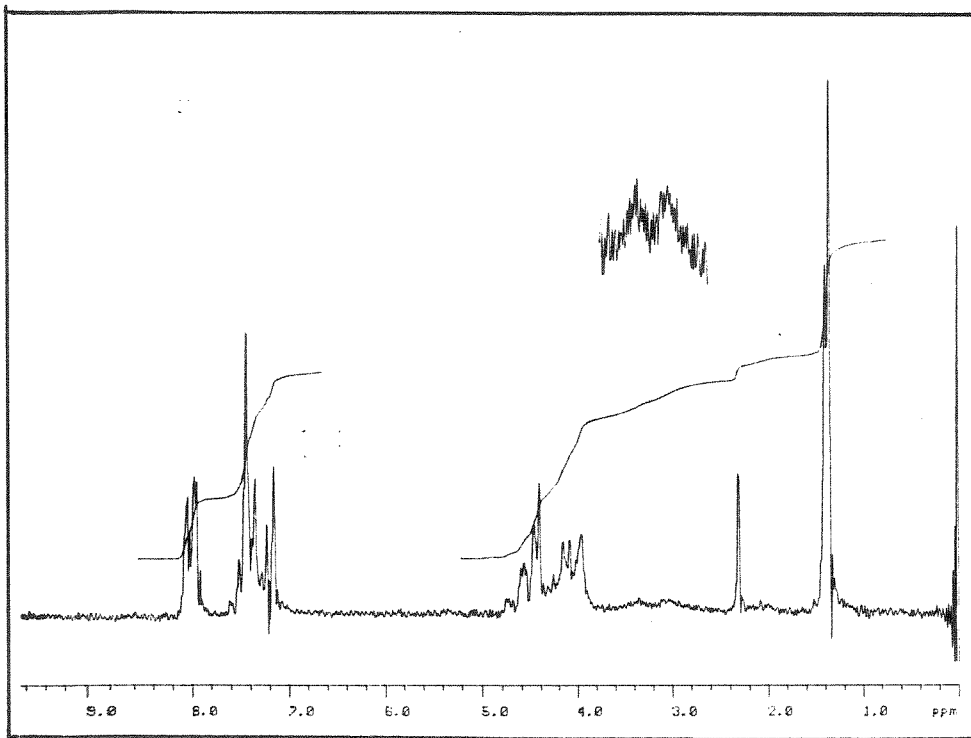
/E-93/ - Espectro de massas do composto (74)



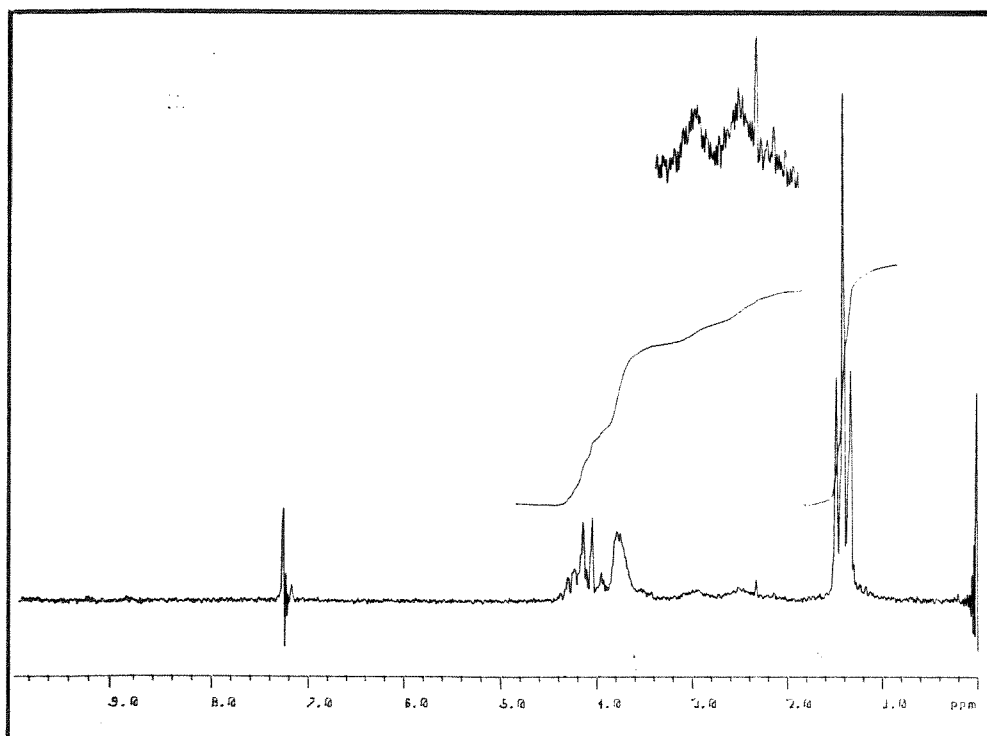
/E-94/ - Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CCl₄) - composto (74)



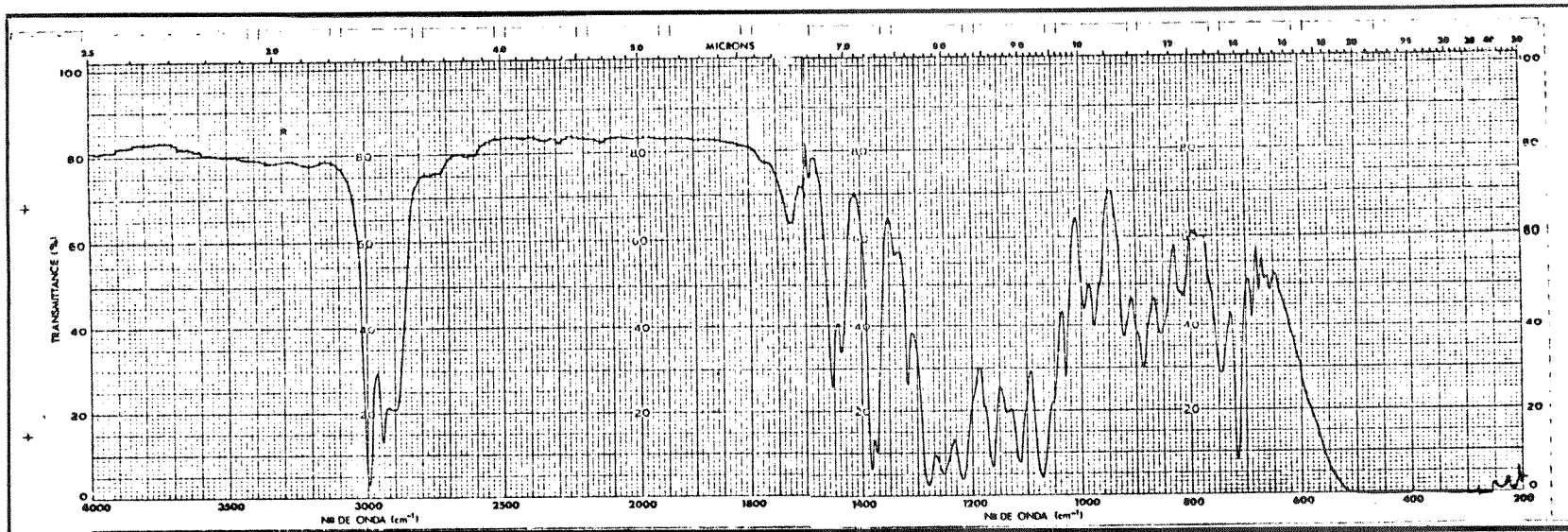
/E-95/ - Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CCl₄) - composto (74)



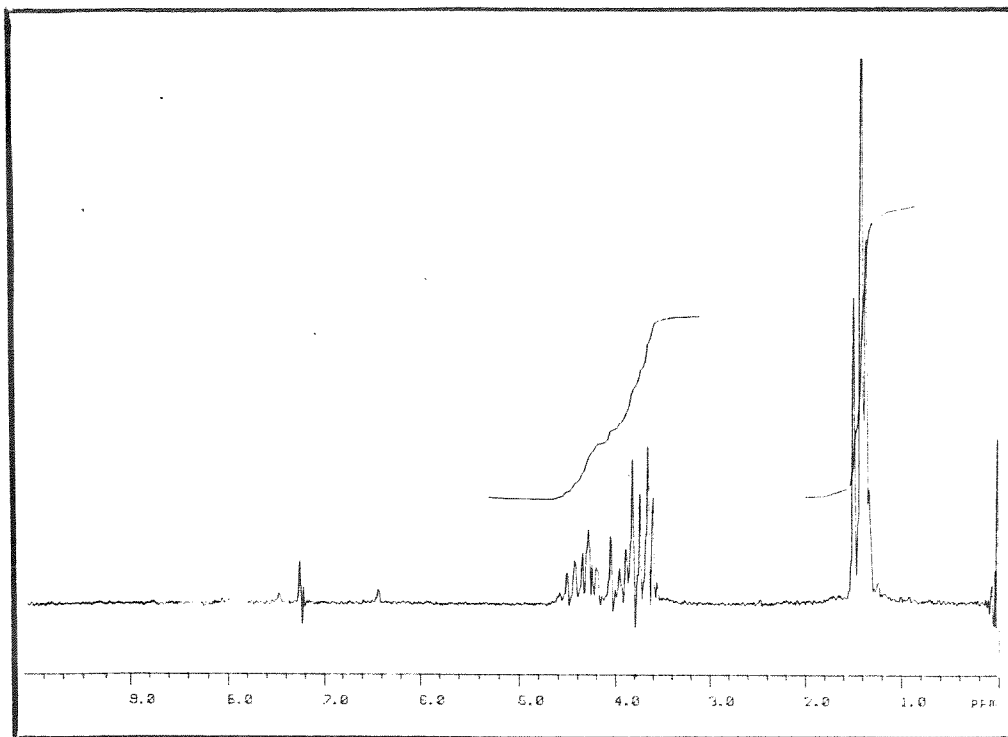
/E-97/ - Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃) - composto (75)



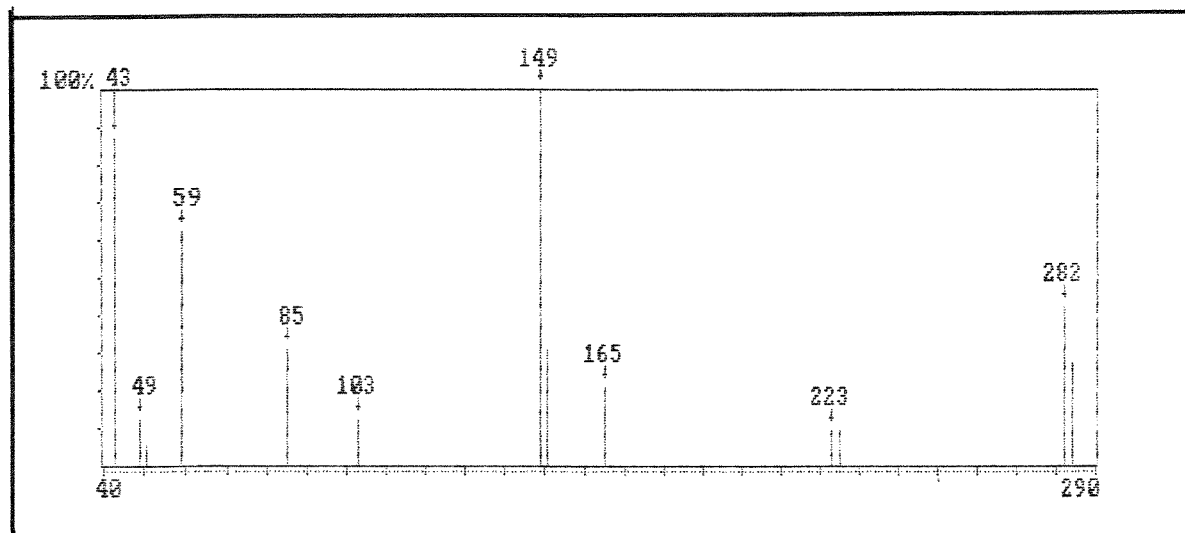
/E-99/ - Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃) - composto (76)



/E-100/ - Espectro de I.V. (filme) - composto (77)



/E-101/ - Espectro de RMN-¹H (80 MHz, CDCl₃) - composto (77)



/E-102/ - Espectro de massas do composto (77)

240

1
1
50