



Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química

DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA  
DE C-13 E TENTATIVA DA SÍNTESE  
DE DITERPENO BROMADO ISOAPLISINA-20

PAULO MITSUO IMAMURA  
Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. EDMUNDO ALFREDO RÚVEDA

Campinas

1981

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

O trabalho descrito nesta Tese foi  
realizado sob a orientação do Prof.  
Dr. Edmundo Alfredo Rúveda.

Aos meus pais e irmãos  
pelo apoio e incentivo.

The creative possibilities of synthesis are manifold and embrace not only conceptual and strategic information but also methodological discovery in the form of new chemistry and new techniques for experimental execution.

do prefácio escrito por E.J. Corey  
do livro "Creative in Organic Synthesis",  
J.B. Bindra e R. Bindra.

## AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu reconhecimento:

- Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda, pela dedicada orientação, amizade e segurança transmitida, com todos os rigores científicos necessários na realização deste trabalho.
- À Direção do Instituto de Química da UNICAMP, pelas facilidades proporcionadas para que este trabalho pudesse ser realizado.
- À Profa. Dra. Anita J. Marsaioli e ao Prof. Dr. Sebastião F. Fonseca, pela disponibilidade na obtenção dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ .
- Ao Prof. Lawrence Nielsen, pelo espectro de massa de alta resolução, ao Prof. Roberto S. Camargo e Eduardo Moreno, pela obtenção dos espectros de massa (Finnigan 1015 S/L).
- Ao Prof. Dr. Fred Y. Fujiwara, pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$  em 100 MHz.
- Ao amigo Nelson Frighetto, pelas análises elementares obtidas na Rhodia.
- Ao Prof. Dr. Walter B. Mors, pelo óleo de Pterodon pubescens que nos foi gentilmente cedido.
- Ao Prof. Walter Martins e ao Prof. Newton Teófilo Gonçalves, pela valiosa colaboração na elaboração e apresentação deste trabalho.
- Aos colegas de laboratório: Barata, Carmen, Gian e Domingos, pelo estímulo e colaboração.
- Ao Sr. William Kalaf, pelo esmêro na datilografia.
- E a todos os colegas e funcionários, que direta ou indiretamente contribuíram na realização do presente trabalho.

ÍNDICE GERAL

	<u>Página</u>
ÍNDICE NUMÉRICO DE ESQUEMAS, TABELAS E ESPECTROS	iii
SÍMBOLOS E ABREVIACÕES .....	vi
RESUMO .....	vii
ABSTRACT .....	viii
I. INTRODUÇÃO .....	1
II. ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DA 13-EPIDEBROMOISOAPLISINA-20 E DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA DE C-13 DA APLISINA-20 .....	11
- Síntese do isocopalato de metila <u>36</u> - Intermediário comum na síntese da debromoisoaplisina-20 <u>34a</u> e/ou <u>34b</u> .....	13
- Hidratação regioespecífica de $\Delta^{12}$ de isocopalato de metila <u>36</u> . Tentativa por oximercuração-demercuração .....	15
- Hidratação por abertura redutiva de epóxidos. Epoxidação estereoespecífica de isocopalato de metila <u>36</u> . Epóxido $\beta$ .....	16
Epóxido $\alpha$ .....	24
- Determinação da configuração absoluta de C-13 da isoaplisina-20 .....	27
ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DA DEBROMOISOAPLISINA-20	34
- Hidroxilação. Etapa chave na síntese da debromoisoaplisina-20 .....	34
- Oxidação do álcool <u>57</u> . A estratégia e a realidade .....	38
- Oxidação alternativa de <u>57</u> .....	43
- Tiocetalização e desulfurização de <u>61b</u> .....	45
- Debromoisoaplisina-20 e confirmação da estereoquímica de C-13 da isoaplisina-20 .....	47

III. TENTATIVA DA SÍNTESE BIOMIMÉTICA DA APLISINA-20 E ISOAPLISINA-20 .....	52
III.1. Introdução .....	52
III.2. Resultados e Discussões .....	62
IV. PARTE EXPERIMENTAL .....	65
PARTE I. ISOLAMENTOS .....	68
A. Óleo de <u>COPAIBA</u> .....	68
A.1. Fracionamento do Óleo .....	68
A.2. Isolamento dos constituintes da Fração Ácida .....	68
A.3. Constantes Físicas de Compostos Isola- dos e seus Derivados Esteres Metálicos. ....	69
B. Óleo de <u>PTERODON PUBESCENS</u> .....	73
B.1. Isolamento dos Constituintes do Óleo de <u>Pterodon pubescens</u> .....	73
B.2. Constantes Físicas e Dados Espectroscô- picos dos Compostos Isolados .....	74
PARTE II. SÍNTESES .....	77
A. Síntese da 13-epidebromoisoaplisina-20 <u>34a</u> .	77
B. Síntese da debromoisoaplisina-20 <u>34b</u> .....	84
C. Reações Biomiméticas .....	91
V. CONCLUSÕES .....	94
VI. ESPECTROS .....	95
VII. BIBLIOGRAFIA .....	121

ÍNDICE NUMÉRICO DE ESQUEMAS, TABELAS E ESPECTROSPágina

## ESQUEMAS

Esquema I .....	11
Esquema II .....	35

## TABELAS

Tabela 1 .....	33
Tabela 2 .....	51
Tabela 3 .....	73

ESPECTROS - RMN <sup>1</sup>H

E-1 (copalato de metila - <u>37-Me</u> ) .....	95
E-2 ( <u>enantio</u> -3-aceto-labd-8(20),13-dien-15-oato de metila - <u>38-Me</u> ) .....	95
E-3 ( <u>enantio</u> -agatato de dimetila - <u>39-diMe</u> ) ...	96
E-4 ( <u>enantio</u> -3-hidroxi-labd-8(20),13-dien-15-oato de metila - <u>40-Me</u> ) .....	96
E-5a (geranilgeraniol - <u>94</u> ) .....	97
E-5b (acetato de geranilgeraniol - <u>94-Ac</u> ) .....	97
E-6 (6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxivouacapan-14 $\beta$ -al - <u>95</u> ) ....	98
E-7 (6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxivouacapan-14 $\beta$ -oato de metila - <u>96</u> ) .....	99
E-8 (13,14-epoxigeranilgeraniol - <u>97</u> ) .....	99
E-9 (isocopalato de metila - <u>36</u> ) .....	100
E-10 (isocopalol - <u>44</u> ) .....	100
E-11 (12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-oato de metila - <u>45</u> )	101
E-12 (12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-ol - <u>48</u> ) .....	101
E-13 (13-epiisocopalano-12 $\beta$ ,15-diol - <u>49</u> ) .....	102
E-14 (12 $\beta$ ,15-diacetato de 13-epiisocopalano - <u>49-diAc</u> ) .....	102
E-15 (mistura de epóxidos <u>48</u> + <u>51</u> ) .....	103
E-16 (12 $\alpha$ -epoxiisocopalano-15-ol - <u>51</u> ) .....	103
E-17 (13-epidebromoisoaplisina-20 - <u>34a</u> ) .....	104
E-18a (monoacetato de 13-epidebromoisoaplisina-20 - <u>34a-Ac</u> ) .....	104



Página

E-18b	(monoacetato de 13-epidebromoisoaplisina-20 - <u>34a-Ac</u> ) .....	105
E-19	(12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -diol-isocopalano-15-oato de metila - <u>57</u> ) .....	106
E-20	(diidroisocopalato de metila <u>60</u> ) .....	106
E-21	( <u>64a</u> ) .....	107
E-22	( <u>64b</u> ) .....	107
E-23	( <u>61b</u> ) .....	108
E-24	( <u>66a</u> + <u>66b</u> ) .....	108
E-25	(12-tiocetal de isocopalano-13 $\beta$ -ol-15 oato de metila - <u>66b</u> ) .....	109
E-26	(isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila - <u>58</u> ) .....	109
E-27	(debromoisoaplisina-20 - <u>34b</u> ) .....	110
E-28a	(monoacetato da debromoisoaplisina-20 - <u>34b-Ac</u> ) .....	110
E-28b	(monoacetato da debromoisoaplisina-20 - <u>34b-Ac</u> ) .....	111
E-29	(acetato de geraniol - <u>72</u> ) .....	112
E-30	(5-bromo-1-acetoximetil-2,6,6-trimetil-2-hidroxiciclohexano - <u>73</u> ) .....	112
E-31	(5-bromo-1-acetoximetil-2,6,6-trimetil-2-hidroxiciclohexano - <u>73</u> ) .....	113
E-32	(produto da reação biomimética de geraniolgeraniol) .....	114
RMN <sup>13</sup> C		
E-33	(isocopalato de metila - <u>36</u> ) .....	115
E-34	(isocopalol - <u>44</u> ) .....	115
E-35	(12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-oato de metila - <u>45</u> ) .....	116
E-36	(13-epiisocopalano-12 $\beta$ ,15-diol - <u>49</u> ) .....	116
E-37	(12 $\alpha$ -epoxiisocopalano-15-ol - <u>51</u> ) .....	117
E-38	(13-epidebromoisoaplisina-20 - <u>34a</u> ) .....	117
E-39	(12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -diol-isocopalano-15-oato de metila - <u>57</u> ) .....	118
E-40	(diidroisocopalato de metila - <u>60</u> ) .....	118
E-41	( <u>64a</u> ) .....	119

	<u>Página</u>
E-42 (isocopalano-13 -ol-15-oato de metila - <u>58</u> )	119
E-43 (debromoisoaplisina-20 - <u>34b</u> ) .....	120

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

-Ac	.....	Acetato
CCD	.....	Cromatografia em Camada Delgada
C.G.	.....	Cromatografia em fase Gasosa
DFL	.....	Desacoplamento em Faixa Larga
E-	.....	Espectro
E.M.	.....	Espectro de Massa
FDF	.....	Frequência de Desacoplamento Fora de Faixa
I.V.	.....	Infravermelho
J	.....	Constante de acoplamento
M <sup>+</sup>	.....	Íon molecular
máx	.....	máximo
-Me	.....	Metila
m/e	.....	relação massa/carga
p.f.	.....	ponto de fusão
ppm	.....	parte por milhão
RMN	.....	Ressonância Magnética Nuclear
RPTF	.....	Relaxação Parcial com Transformada de Fourier
$\alpha, \beta$	.....	efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional
$\gamma$	.....	efeito ou posição relativa a um grupo funcional
$\delta$	.....	deslocamento químico em ppm
$\Delta\delta$	.....	variação de deslocamento químico
$\phi_i$	.....	diâmetro interno
s	.....	singleto
d	.....	dubleto
dd	.....	duplo dubleto
l	.....	largo
m	.....	multiplete
W <sub>1/2</sub>	.....	largura do sinal a meia altura

RESUMO

Nesta tese está descrito a síntese de diterpeno tricíclico 13-epidebromoisoaplisina-20 34a e debromoisoaplisina-20 34b, a partir do ácido copálico 37.

Isocopalato de metila 36 foi preparado a partir do copalato de metila 37-Me e este convertido ao álcool correspondente 44. Por epoxidação de 44, foi obtido uma mistura isomérica (1:1) de epóxidos que, numa abertura redutiva do epóxido- $\alpha$  51 forneceu a 13-epidebromoisoaplisina-20 34a.

Diol éster 57 foi obtido por hidroxilação de 37-Me que, oxidado com dimetilsulfóxido-anidrido acético, produziu 61b. A transformação de 61b em etileno-tiocetais 66a e 66b e desulfurização desta mistura com Níquel de Raney, levou ao composto 58 que, por redução do carbometoxi com hidreto de lítio e alumínio, forneceu debromoisoaplisina-20 34b.

A estereoquímica dos epóxidos 45 e 51, diol 57 assim como as estereoquímicas de C-13 de 34a e 34b, foram determinadas pelas análises cuidadosas de seus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ .

Baseado na comparação dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  de grupos metilas de 34a e 34b, e prótons metilênicos que leva o grupo acetoxi de monoacetatos de 34a-Ac e 34b-Ac com os publicados para o diterpeno bromado isoaplisina-20 32 e seu monoacetato 32-Ac, a estereoquímica do produto natural foi estabelecida.

Foi feita também a tentativa da síntese biomimética da isoaplisina-20 32, a partir do acetato de geranilgeraniol 94-Ac.

O resultado juntamente com o de composto modelo estão descritos.

ABSTRACT

Syntheses of the tricyclic diterpenes 13-epidebromo-isoaplysin-20 34a and debromoisoaplysin-20 34b from copalic acid 37 are described. Methyl isocopalate 36 prepared from 37-Me was converted into the corresponding alcohol 44. By epoxidation of 44 a 1:1 mixture of isomeric epoxides was obtained; the reductive opening of the  $\alpha$ -epoxide 51 afforded 34a.

Hydroxylation of 37-Me gave the diol ester 57, which on oxidation with dimethyl sulfoxide-acetic anhydride yielded 61b. Transformation of 61b into the ethylene thioketals 66a and 66b, followed by desulfuration of the mixture to the hydroxy ester 58, and subsequent lithium aluminium hydride reduction afforded 34b.

The stereochemical features of the epoxides 45 and 51 and diol 57 as well as those at C-13 of 34a and 34b were determined by analysis of their  $^{13}\text{C}$  NMR spectra.

On the basis of the comparison of the  $^1\text{H}$  NMR signals of the methyl groups of 34a and 34b and the ones of the acetoxymethylene groups of their monoacetates 34a-Ac and 34b-Ac with those reported for the methyls of the bromine-containing diterpene isoaplysin-20 32 and the acetoxymethylene of its monoacetate 32-Ac, the stereochemistry of the natural product was established.

Attempts have also been made to synthesize isoaplysin-20 32 starting from geranylgeraniol acetate 94-Ac by a biomimetic cyclization.

The results together with the cyclization of model compounds are also described.

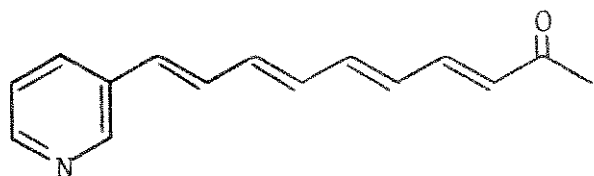
## INTRODUÇÃO

Os oceanos cobrem 70% da superfície da Terra e constituem uma fonte rica de produtos naturais, representados por cerca de 500.000 espécies vegetais e animais, incluindo 20.000 de algas e 80.000 de moluscos /1/.

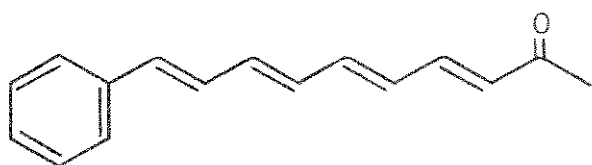
A descoberta de vários compostos halogenados em animais marinhos /2/ despertou atenção para a pesquisa nesse campo; pois, a maioria desses compostos tem correlação com os encontrados nas plantas marinhas e são às vezes, utilizados como agentes repelentes, de defesa, por animais desprovidos de órgãos de proteção externa, eficazes.

Fenical e colaboradores /3,4/ concluíram que estes compostos orgânicos utilizados como repelentes podem ser: produzidos em tecidos glandulares especializados ou subprodutos de alimentos armazenados nas glândulas digestivas.

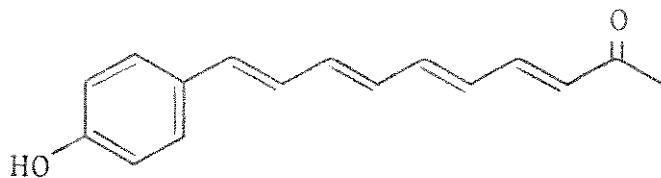
Como exemplo de compostos produzidos nos tecidos glandulares especializados, podemos citar as navenonas A, B e C (1, 2, 3) isoladas de uma secreção amarela da Novanax, que aparentemente serve para alertar outros membros da espécie con



1 - navenona A



2 - navenona B



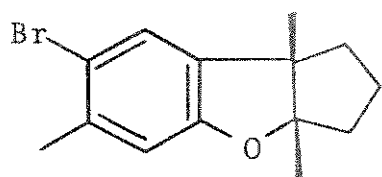
3 - navenona C

tra a aproximação de qualquer perigo.

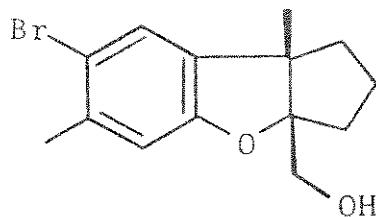
Sem dúvida, é mais interessante sob o ponto de vista químico e ecológico, o caso em que os animais marinhos acumulam subprodutos de alimentos, principalmente das algas.

A preferência dada por certos gastrópodes (lesmas) marinhos pela alimentação com algumas espécies de plantas marinhas é bem conhecida /2-4/.

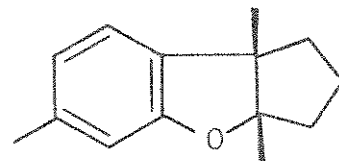
Yamamura e Hirata /5/, por exemplo, analisando os constituintes da *Aplysia kurodai* /6,7/ isolaram três compostos, dos quais dois bromados, a aplisina 4, aplisinol 5 e debromoapli-



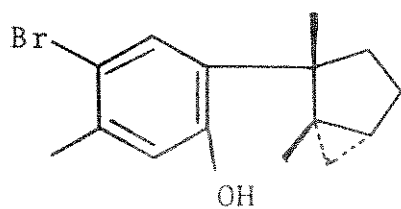
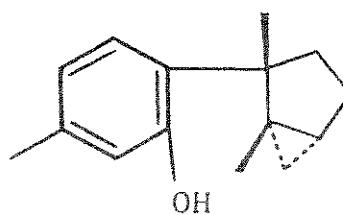
4



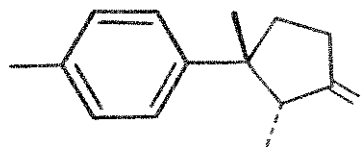
5



6

78

sina 6, posteriormente isolados por Irie e colab. /8/ da alga Laurencia okamurai Yamada, espécie preferida pela Aplysia kurodai, e mais dois outros compostos laurinterol 7 e debromolaurinterol 8, anteriormente isolados da Laurencia intermedia /9/.

9

Na realidade, o laureno 9 foi o primeiro composto isolado da alga (Laurencia glandulifera) e os pesquisadores /10/ pensaram na época, ser o laureno, precursor da aplisina 4 e seus derivados.

Isto pode ser aceito levando-se em conta a facilidade do laurinterol 7 /11/ ser transformado em aplisina 4, in vitro, quando catalisado por ácido p-toluenosulfônico /9,12,13/.

A transformação, in vivo, de laurinterol 7 em aplisina 4 foi obtida por Stallard e Faulkner /14/ utilizando o com

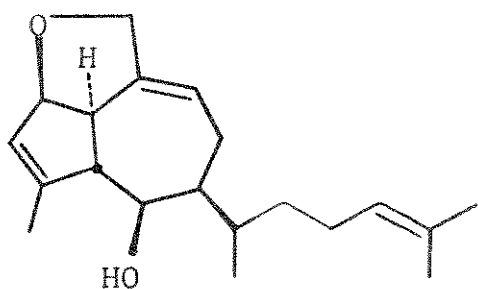
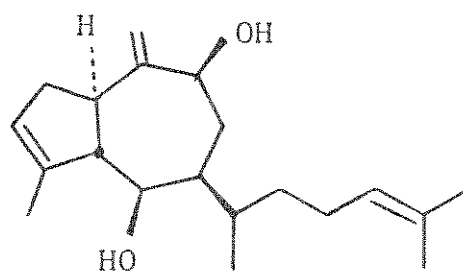
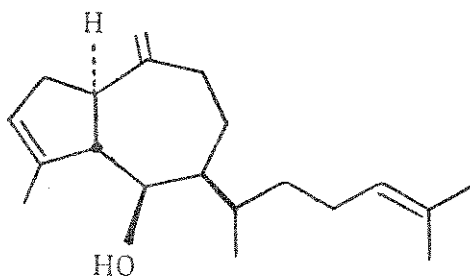


posto  $^3\text{H}$ -laurinterol - 7 tratado previamente com água tritiada, e aplicada sobre alga comestível conhecida no Japão, por Nori.

A mistura foi usada como alimento de uma Aplysia brasileira, isolada num recipiente, durante três dias.

Após dissecação das glândulas digestivas da lesma, foi constatado, pela contagem de radioatividade, a transformação de 9% de  $^3\text{H}$ -laurinterol em  $^3\text{H}$ -aplisina.

Outro exemplo da presença dos mesmos compostos em animais que se alimentam de vegetais marinhos é o referido por dois grupos de pesquisadores, que trabalhando independentemente - um com Aplysia depilans /15/ e outro com Dictyota dichotoma /16/ -, isolaram compostos idênticos que foram denominados dictiol A 10 e dictiol B 11, cujas estruturas foram também correlacionadas com o paquidictiol A 12 /17/ isolado da alga Pachydictyon coriaceum e que também foi encontrado na Aplysia vaccaria /3/.

101112

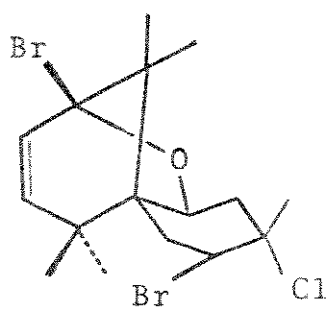
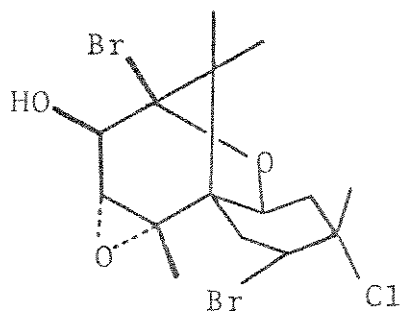
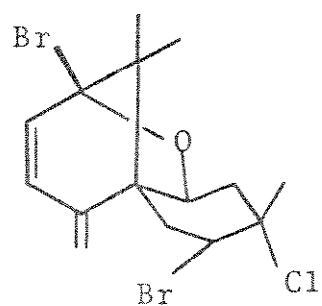
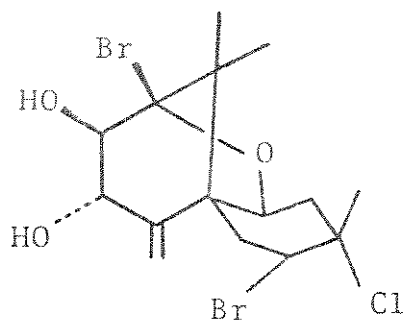
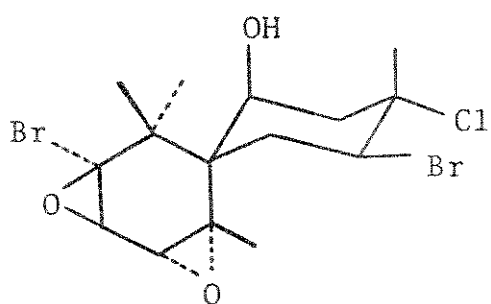
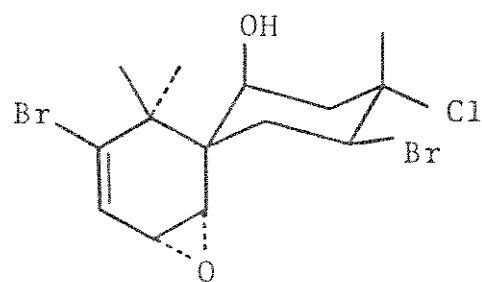
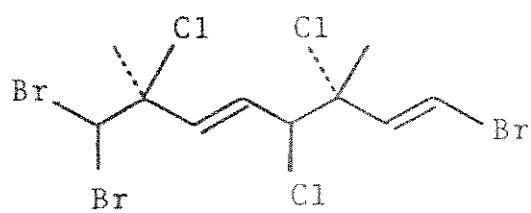
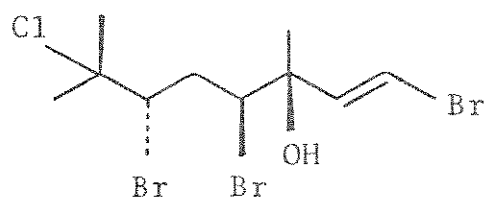
A composição da Aplysia californica foi muito bem estudada pelo grupo de Faulkner /18-22/. Dela foram isolados vários compostos halogenados, tais como: pacifenol 13, johnstonol 14, pacificidieno 15, diol 16, aplisina 4, debromoaplisina 6, laurinterol 7, debromolaurinterol 8, epóxido prepacifenol 17 (relacionado com prepacifenol 18, isolado da Laurencia filiformes /23/) e mais dois monoterpenos lineares halogenados 19 e 20.

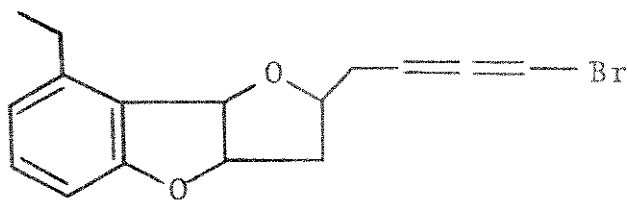
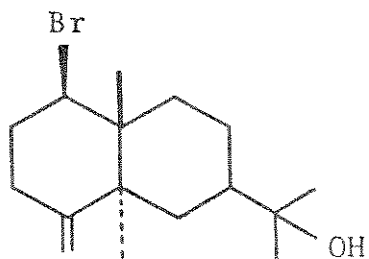
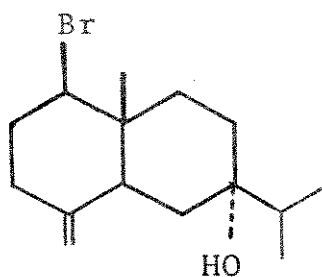
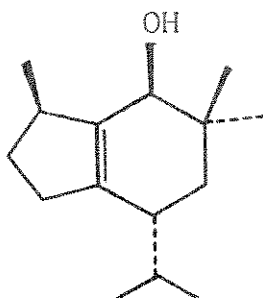
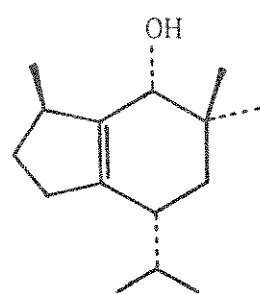
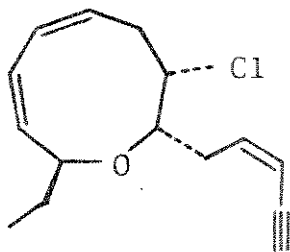
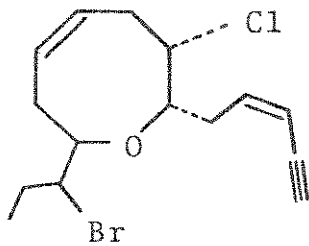
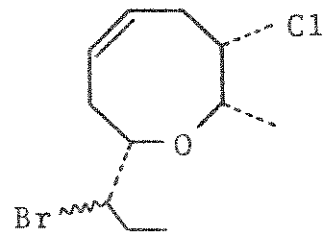
Muitos destes compostos já haviam sido encontrados em algas, como o johnstonol 14 da Laurencia johnstonii /24/, pacifenol 13 da Laurencia pacífica /25/ e os compostos 4, 6, 8 e 9 da Laurencia intermediata e da Laurencia okamurai, já mencionados.

A espécie Aplysia brasiliana foi, sem dúvida, a melhor estudada quanto ao seu comportamento em relação ao meio, demonstrando-se que é um alimento potencialmente repelente para predadores.

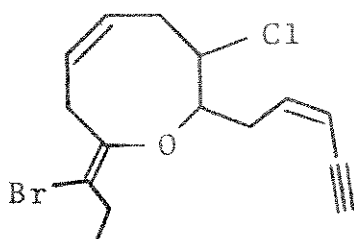
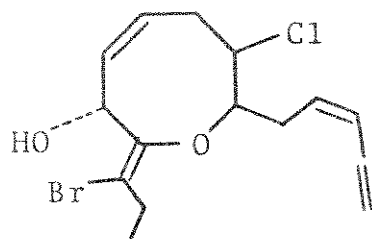
Fenical e colab. /4/ fizeram várias experiências usando carne de peixe misturada com diferentes partes da Aplysia brasiliana, na alimentação de uma espécie de peixe Xiphophorus helleri, verificaram que a mistura contendo glândulas digestivas da Aplysia eram sempre rejeitadas.

Investigando então a composição química das glândulas digestivas da Aplysia brasiliana, isolaram vários sesquiterpenos rearranjados, tais como: panaceno 21 /26/, brasudol 22, isobrasudol 23 /27/, brasilenol 24, epibrasilenol 25, brasilenina 26 /3/, cis-diidrorodofitina 27 e cis-isodiidrorodofitina 28 /4/.

1314151617181920

2122232425262728

Os três últimos são compostos relacionados com a rodofitina 29 /28/ e com o condriol 30 /29/, ambos isolados de algas do gênero Laurencia e do gênero Chondria.

2930

Os compostos brasilenina 26 e cis-diidrorodofitina 27 isolados em maior quantidade, apresentaram propriedades repelentes quando submetidos a testes biológicos.

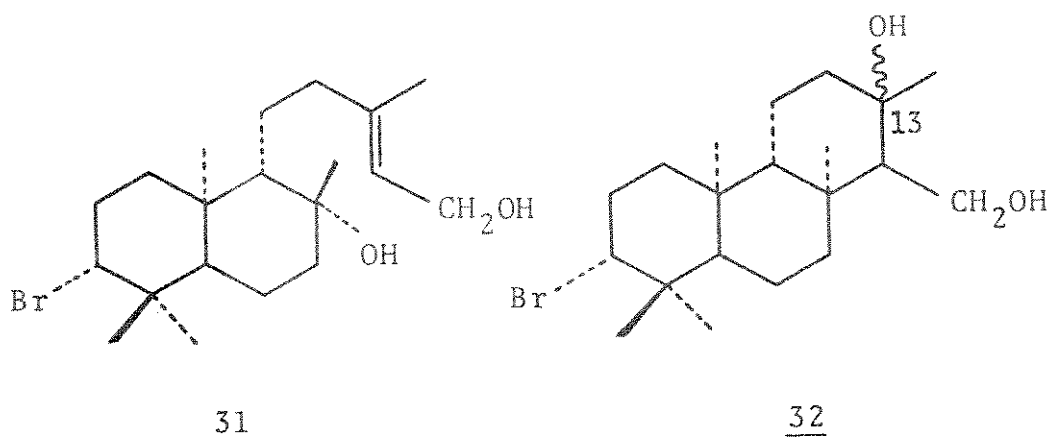
A potência repulsiva, isto é, o efeito provocado no predador após 1 a 2 segundos, é de 0,1 µg para o brasilenina e de 0,3 µg para o cis-diidrorodofitina.

Estas propriedades repelentes, não podem, todavia, ser atribuídas somente a esses dois compostos, e sim ao conjunto de compostos halogenados na Aplysia brasiliana e também noutras espécies.

Da Aplysia kurodai, de onde foram isolados os primeiros compostos halogenados, neste campo, também o foram outros dois compostos diterpênicos bromados, a aplisina-20 31 /30,31/

e a isoaplisina-20 32 /32/.

A isoaplisina-20 foi obtida em quantidade muito pequena e a configuração de C-13 não pôde ser determinada\*. Hipoteticamente, contudo, a sua estrutura foi proposta por meio de considerações biogenéticas como 32.

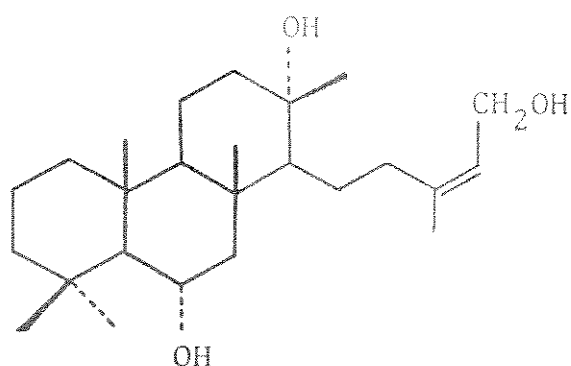
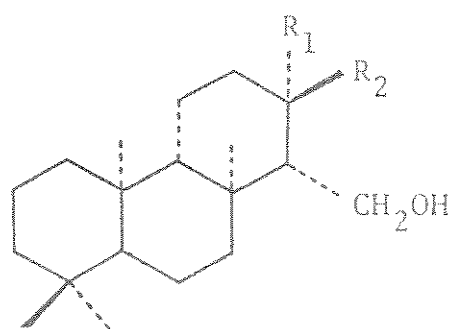


Yamamura e colab. /30-32/ acreditam que em futuro próximo esses dois compostos deverão também ser encontrados nas algas de que se alimentam a Aplysia kurodai.

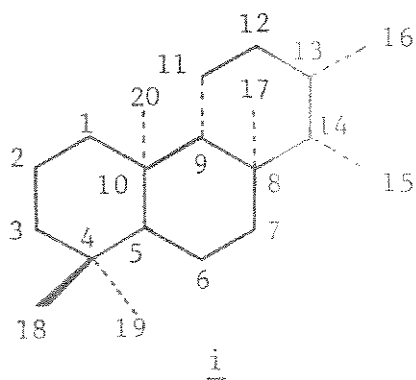
A configuração absoluta de C-13 de 32 poderá, todavia, ser facilmente determinada por espectroscopia de RMN  $^{13}\text{C}$ , tal como foi feita para queilantatriol 33 /33/, se sintetizarmos o derivado debromoisoaplisina-20 e/ou seu epímero em C-13 34a e/ou 34b.

O composto 34 sintetizado, seria investigado minuciosamente por RMN  $^{13}\text{C}$  para determinar a configuração absoluta de C-13, segundo Luckacs /33/, e de acordo com a experiência que

adquirimos durante o Curso de Mestrado /34,35/, para depois comparar os dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  do(s) produto(s) sintéticos com os dados publicados para isoaplisina-20 32, na tentativa de elucidar a configuração correta do produto natural.

3334a  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ 34b  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ 

Uma vez conhecida a estereoquímica total da isoaplisina-20 tentaremos sintetizar o produto natural, usando reações biomiméticas.

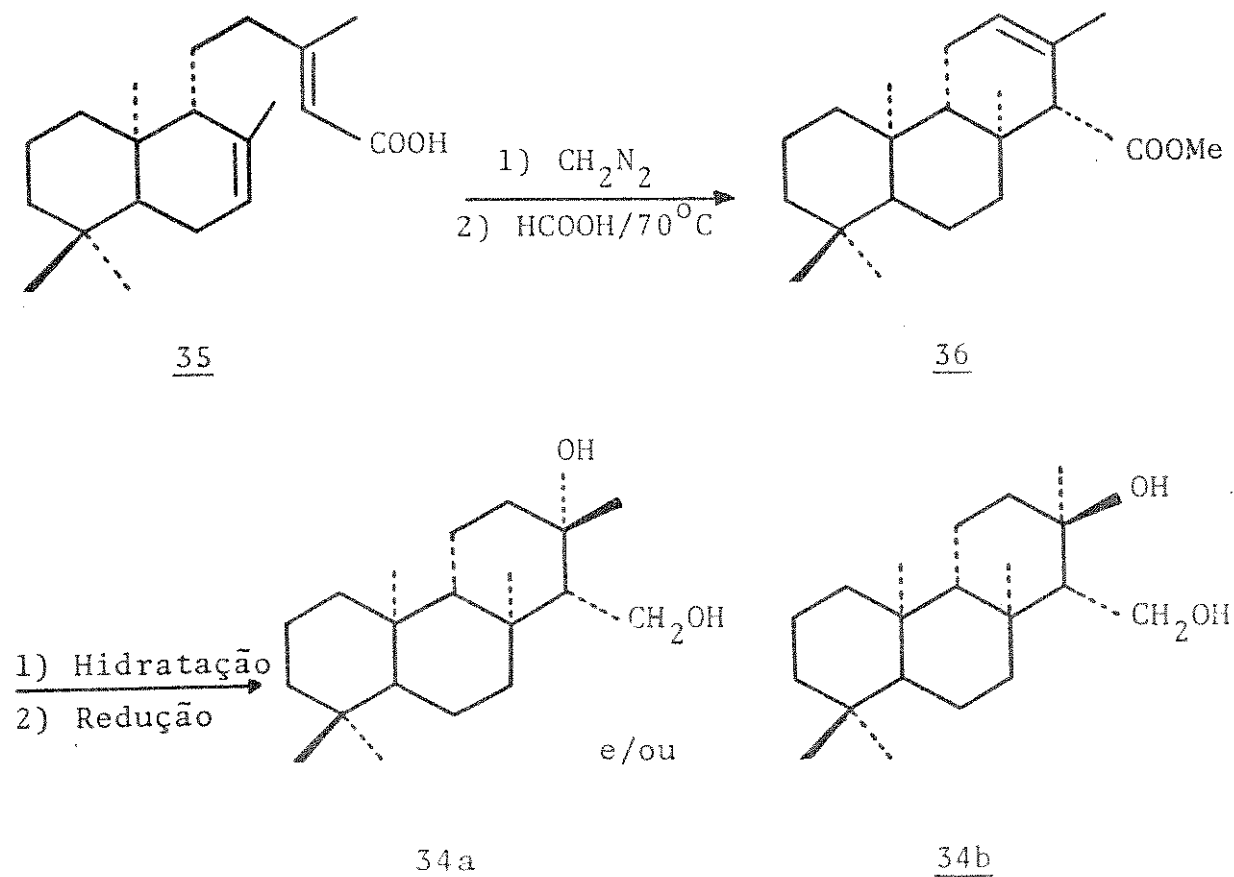
i

\* Sugerimos que o esqueleto de hidrocarboneto saturado i comum a isoaplisina-20 32 e debromoisoaplisina-20 34, seja chamado de isocopalano /42/.

II. ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DA DEBROMOISOAPLISINA-20  
E DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA DE C-13 DA ISO-  
APLISINA-20

A possibilidade de sintetizar a debromoisoaplisina-20 34 a partir do ácido eperua-7,13-dien-15-oico 35, pareceu-nos um caminho sintético viável (Esquema I), já que este pode ser isolado a partir de Hymenaea coubaril /36/, popularmente conhecida como jatobá.

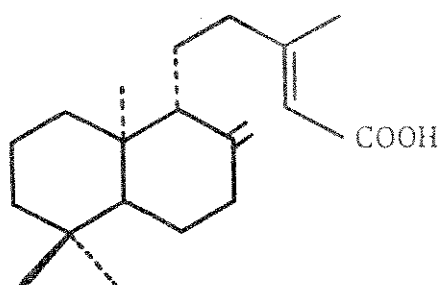
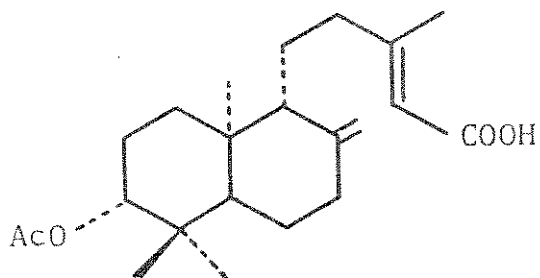
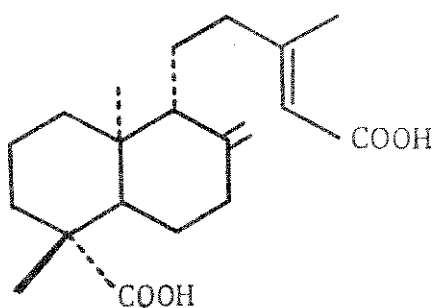
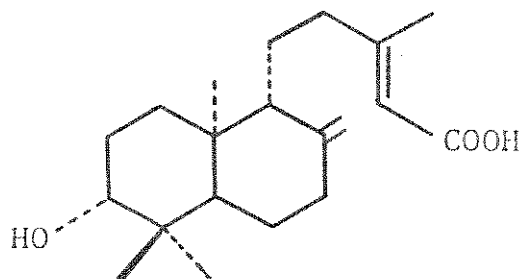
ESQUEMA I





No entanto, considerando o tempo a ser gasto em sua obtenção em certa quantidade (~10g), isto é, desde a sua coleta do material até o seu isolamento, procuramos uma fonte alternativa que nos fornecesse o composto 35 ou equivalente de uma maneira mais imediata.

Após uma revisão bibliográfica sobre diterpenos - ácidos resínicos -, verificamos que uma boa alternativa para os nossos propósitos era o ácido copálico 37 /37,38/, facilmente obtido a partir do óleo de copaíba comercial.

37383940

Efetivamente, por cromatografia da fração ácida do óleo de copaiba, isolamos o ácido copálico 37 e mais três compostos diterpênicos ent-labdanólicos, os compostos 38, 39 e 40 (ver parte experimental).

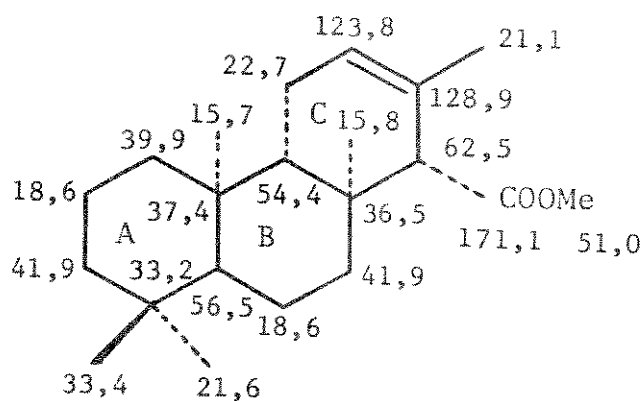
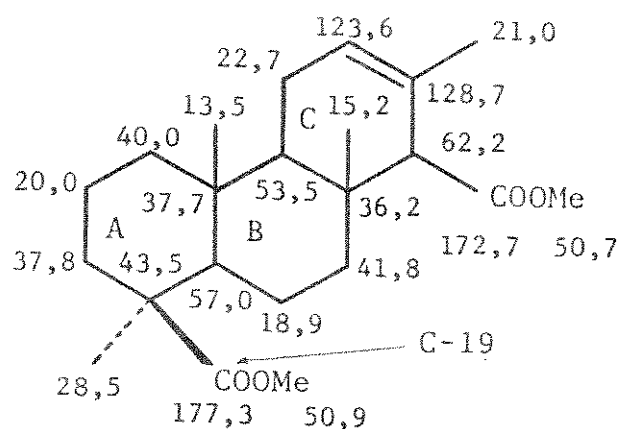
De posse do ácido copálico 37, prosseguimos com a síntese da debromoisoaplisina-20 utilizando a mesma estratégia descrita no esquema I, que consiste em transformar o ácido copálico 37 num composto intermediário tricíclico isocopalato de metila 36 e, posteriormente hidratação regioseletiva da ligação olefínica do anel C de 36 para transformá-lo em um dos derivados da debromoisoaplisina-20 34a e/ou 34b.

SÍNTESE DO ISOCOPALATO DE METILA 36 - INTERMEDIÁRIO  
COMUM NA SÍNTESE DA DEBROMOISOAPLISINA-20 34a e/ou  
34b.

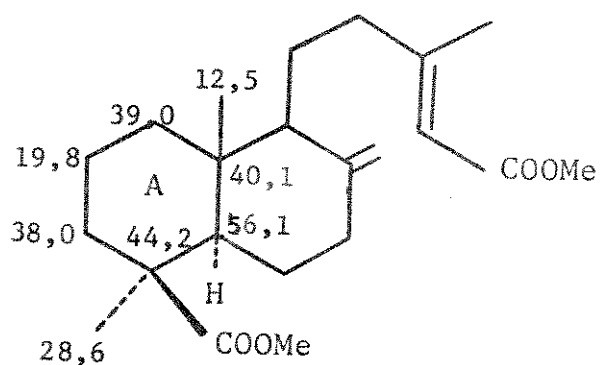
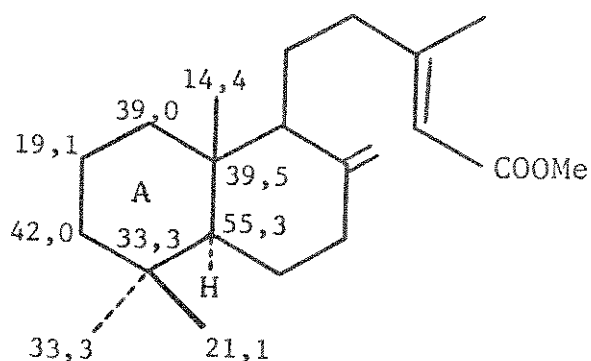
O ácido copálico 37 foi esterificado com diazometano e em seguida refluxado em ácido fórmico (98%), para transformá-lo em isocopalato de metila 36 de maneira similar à reação de ciclização de ácido agático em isoagático /39/ e na ciclização de ácido eperua-7,13-dien-15-oico 35 em isocopalato de metila 36 /35/ (RMN <sup>1</sup>H, E-9).

Para facilitar a análise dos derivados posteriores, o isocopalato de metila 36 foi exaustivamente analisado por RMN <sup>13</sup>C /35/, que envolveu, além dos espectros de DFL e FDFE, um estudo por RPTF. As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos de 36 foram confirmados por comparação com os dados de isoagatato de dimetila 41, isto porque, se considerar-

mos o sistema tricíclico de 36 e 41 enantiômeros, todos os carbonos teriam que apresentar os mesmos deslocamentos químicos, com exceção daqueles que seriam afetados pelo grupo carbometoxi C-19 de 41.

3641

A diferença nos valores de  $\Delta\delta$  (ppm) observados para os carbonos de anel A de 36 e 41, afetados pelo grupo carbometo-

4243

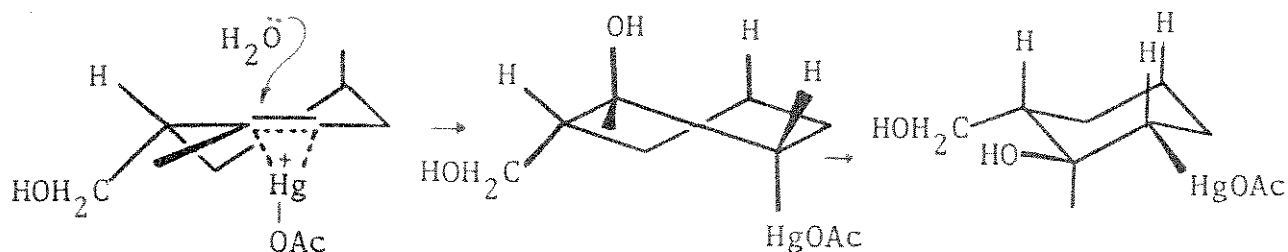
xi C-19 de 41, são de mesma grandeza que as observadas entre os compostos agatato de dimetila 42 e copaiferato de metila 43 /40/.

HIDRATAÇÃO REGIOESPECÍFICA DE  $\Delta^{12}$  DE ISOCOPALATO DE METILA 36. TENTATIVA POR OXIMERCURAÇÃO-DEMERCURAÇÃO.

A primeira tentativa para hidratar a ligação olefínica de isocopalato de metila 36, foi feita utilizando a reação de oximercuração-demercuração, que seria suficientemente suave e regioseletiva.

No entanto, fazendo a reação nas condições padrões, isto é, acetato de mercúrio, tetrahidrofurano, água e posterior tratamento com uma solução de hidróxido de sódio contendo boro-hidreto de sódio, somente o composto 36 de partida foi recuperado, mesmo após 7 dias de agitação /35/. Embora fosse observado no início, a formação de uma solução de cor amarelada, que persistiu durante todo este período, indicando que houve a formação do íon intermediário mercurínio, esta cor deveria desaparecer quando ocorresse o ataque do nucleófilo água pelo lado menos impedido da molécula.

A falta total de reatividade, do sistema olefínico de 36 a esta reação, se deve provavelmente ao fato de que o sistema tricíclico rígido tem de passar de uma conformação "semi-cadeira" a "cadeira", através de um intermediário "barco" ou "barco torcido" de elevado conteúdo energético, quando se dá o ataque do nucleófilo, tornando-o desfavorável em todo o processo.

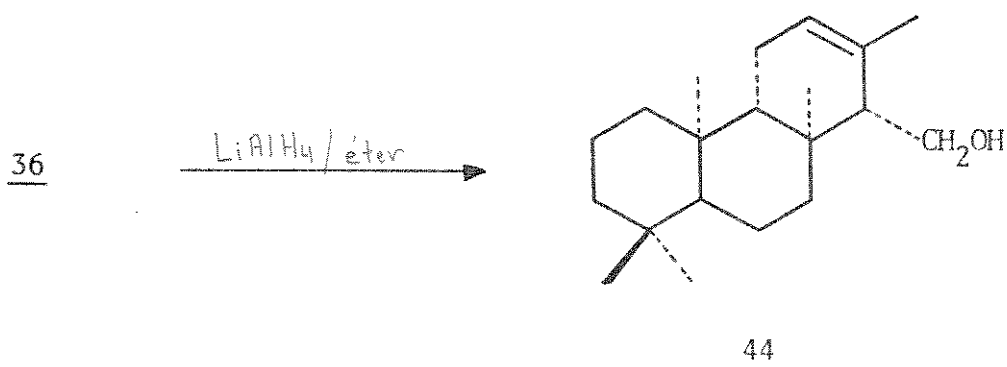


HIDRATAÇÃO POR ABERTURA REDUTIVA DE EPÓXIDOS. EPOXIDAÇÃO ESTEREOESPECÍFICO DE ISOCOPALATO DE METILA 36.

Epóxido- $\beta$

Outra alternativa para hidratar a ligação olefínica regioespecificamente, foi considerar a reação de abertura redu-  
tiva do epóxido correspondente de isocopalato de metila 36, ou  
do isocopalol 44 obtido por redução de 36 com hidreto de lí-  
tio e alumínio.

Aceitando que a abertura do epóxido vá transcorrer de  
maneira normal, isto é, abertura trans-diaxial tendo como um  
intermediário a formação de conformação semi-cadeira, seria ne  
cessário, para obter o álcool terciário desejado em C-13, o e  
póxido de configuração  $\alpha$ .

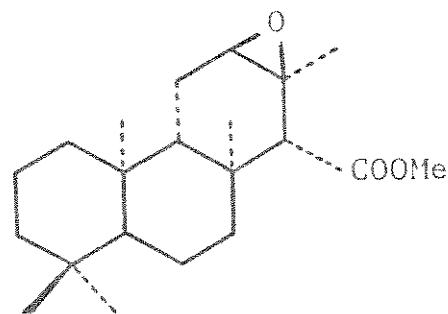


Examinando agora como seria a reação de epoxidação com modelo molecular, verificamos que o ataque preferencial do eletrófilo perácido, dar-se-ia pelo lado  $\beta$  menos impedido da molécula. Entretanto, a influência de álcool homoalílico na epoxidação de sistema olefínico pelo lado menos impedido, que foi estudado por Mac Millan e colab. /41/, nos sugeriu a possibilidade de prosseguir a rota sintética proposta inicialmente, mas de maneira mais atrativa, a partir do isocopalol 44 (RMN  $^1\text{H}$ , E-10).

Fazendo-se primeiramente a epoxidação do isocopalato de metila 36 com ácido m-cloroperbenzônico em diclorometano a  $0^\circ\text{C}$ , obteve-se um composto isomericamente puro, o éster 12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-oato de metila 45 /42/, configurado pelos dados de análise elementar, espectroscopia de massa ( $M^+$  em m/e 334) e espectroscopia de I.V., onde se observaram bandas em  $1100$  e  $1000\text{ cm}^{-1}$ , devido ao estiramento do grupo epóxi /43/.

36

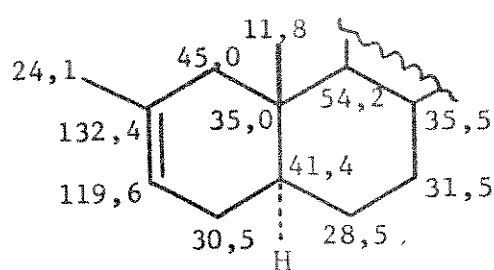
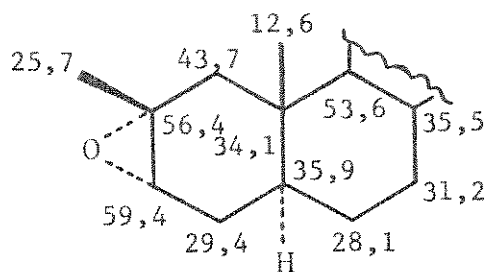
ác. m-cloroperbenzôico  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C

45

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (E-11), foram observadas as seguintes modificações em relação ao espectro do correspondente de 36: o próton olefínico H<sub>12</sub> que aparecia como um multiplete em 5,53 ppm, sofreu uma proteção aparecendo agora em 2,87 ppm como um singlete largo; o sinal largo em 2,93 ppm de H<sub>14</sub> simplificou aparecendo em 2,37 ppm como um singlete e o sinal do grupo metila de C-16 que antes aparecia em 1,61 ppm, sofreu uma proteção passando para 1,22 ppm. Aos prótons metílicos de C-8, que antes apareciam em campo mais alto do que 1,00 ppm (pois só é possível atribuir os sinais de metilas quaternários de C-4, C-8 e C-10 de maneira ambígua), foi possível atribuir agora o deslocamento químico de 1,07 ppm devido ao efeito de desproteção causado pela interação 1,3-diaxial com o grupo metila de C-13 /44/.

Com o objetivo de atribuir inequivocamente a estereo-

química deste epóxido, foi feita uma cuidadosa análise do seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Nos estudos realizados com derivados de esteróides do esqueleto androstano por Luckacs e colab. /45/, eles observaram que é possível estabelecer a estereoquímica de um epóxido tendo por base o efeito de proteção que o carbono homoalílico sofre (em relação à ligação olefínica do produto não saturado), principalmente nos casos onde estes carbonos possuem um átomo de hidrogênio axial e cis em relação à função oxigenada como nas estruturas 46 e 47 /45/.

4647

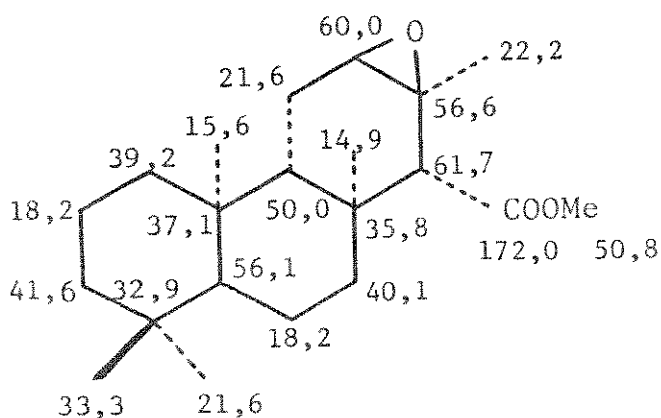
No caso do epóxido 45, baseado no valor do deslocamento químico de carbono homoalílico C-9 de 36 que possui um hidrogênio axial, foi observado um nítido efeito de proteção de  $\Delta\delta = 4,4$  ppm, indicando claramente que a configuração do epóxido de 45 é  $\beta$ . Simultaneamente a estas observações, Delmond e colab. /46/ publicaram um estudo similar usando diterpenos da série pimarano.



Para o carbono homoalílico C-8, que leva um grupo metila, e os carbonos alílicos C-11 e C-14, foi observada apenas uma pequena proteção, sendo atribuídos os valores de 35,8, 21,6 e 61,7 ppm respectivamente.

Os carbonos oxigenados C-12 e C-13, foram assinalados com os sinais em 60,0 e 56,6 ppm por comparação com os dados de epóxidos de esteróides /45/, e o deslocamento químico de C-16 foi assinalado com o sinal em 22,2 ppm, sofrendo uma ligeira proteção em relação ao mesmo carbono de 36 análogo ao grupo metila observado no epóxido 47.

Para os carbonos de anel A e B, os seus deslocamentos químicos foram assinalados por comparação com os de 36.

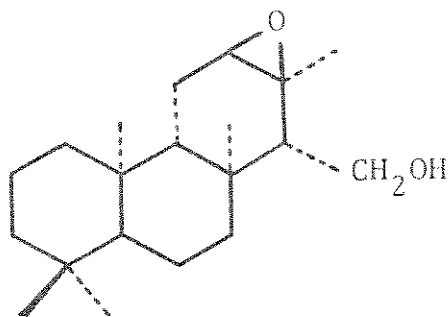


Submetendo o epóxido 45 a uma redução com hidreto de lítio e alumínio sob refluxo em éter etílico anidro, obteve-se somente o composto 12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-ol 48. Este composto foi caracterizado pelo espectro de I.V. onde foi obser-

vada a presença da absorção de hidroxila em 3500 e 1035  $\text{cm}^{-1}$ , absorção do epóxido em 990  $\text{cm}^{-1}$  e o desaparecimento da absorção da carbonila do éster em 1730  $\text{cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-12) foram observadas também, algumas modificações como o desaparecimento do sinal de metoxila do éster em 3,63 ppm e aparecimento de sinais de prótons metilênicos de  $-\text{CH}_2\text{OH}$  na região entre 3,60 - 3,90 ppm. O deslocamento químico do próton  $\text{H}_{12}$  permaneceu praticamente inalterado conservando o mesmo formato do sinal em 2,97 ppm, enquanto que o sinal do grupo metila de C-13 sofreu apenas uma desproteção passando de 1,22 ppm para 1,47 ppm.

O epóxido 48 foi confirmado também por espectroscopia de massa que apresentou íon molecular  $\text{M}^+$  em m/e 306 e alta resolução em m/e 306,2548.



48

Submetendo o epóxido 48 a uma redução em condições mais rigorosas (refluxo em tetrahydrofurano-hidreto de lítio

e alumínio durante 40 horas), obtiveram-se vários produtos, analisados por CCD e que após cromatografados em coluna contendo sílica gel do tipo H e eluído com clorofórmio, forneceu um composto principal, o álcool <sup>13-epi-</sup>isocopalano-12β,15-diol 49.

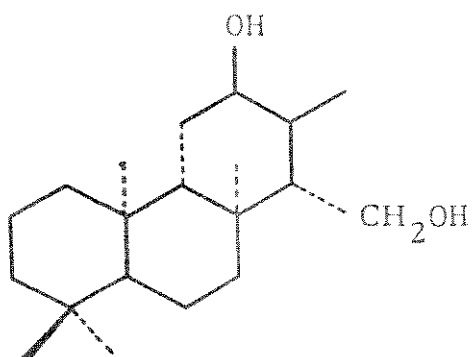
Pela abertura trans diaxial do epóxido 48, esperávamos que a orientação do grupo hidroxila fosse axial e a orientação do grupo metila de C-13 equatorial, o que foi comprovado medindo-se a largura a meia altura do sinal do próton  $H_{12}$  ( $W_{1/2} = 10\text{Hz}$ ).

Assim pudemos estabelecer que o grupo hidroxila era axial e, além do mais, por comparação das constantes físicas de 49 e seu acetato, foi possível estabelecer que este produto, e 50 e seu acetato, previamente preparado por Fétizon e colab. /42/, não são enantiômeros, indicando que em 49 o grupo metila deva ser equatorial.

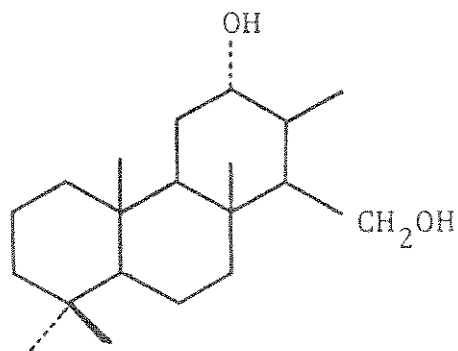
Os dados físicos de 49 e seu acetato, diferem dos dados publicados por Fétizon para o produto de hidroboração do isoanticopalol . como podemos ver na página seguinte.

Esta diferença foi atribuída ao fato de ambos não serem enantiômeros, diferindo na orientação do grupo metila de C-13, previsto através do mecanismo da reação.

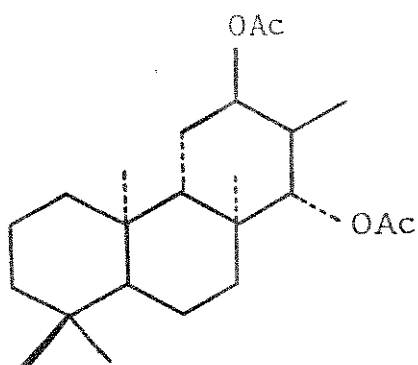
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  deste composto mostrou os deslocamentos químicos de carbonos de anéis A e B muito semelhantes ao do epóxido 45. O carbono C-11 foi assinalado prontamente com o sinal em 28,5 ppm, por aparecer mais desprotegido em relação ao mesmo carbono de 44 (que será visto a seguir) e de 45 devido ao efeito  $\beta$  do grupo hidroxila em C-12, e o si-

49

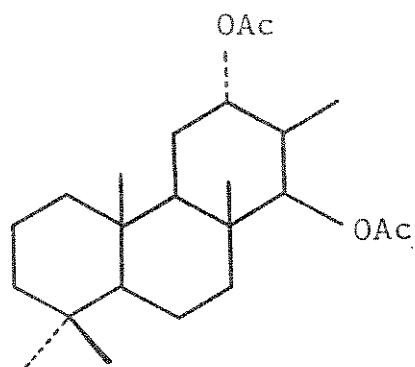
P.f. 201-203<sup>o</sup> (MeOH),  $[\alpha]_D -14,7^o$  (c 1,05 dioxano) I.V. 3500, 1035 e 990  $\text{cm}^{-1}$   
 RMN <sup>1</sup>H(E-13): 0,80(s,3H), 0,83(s,3H), 0,90(s,6H), 1,47(s,3H), 2,97(m,1H) e 3,6-3,9 (m,2H).

50

P.f. 187-192<sup>o</sup>C (éter)  
 $[\alpha]_D - 3,5^o$  (c 0,3 dioxano)  
 I.V. 3630  $\text{cm}^{-1}$

49-Ac

P.f. 162-163<sup>o</sup>C (CHCl<sub>3</sub>-MeOH)  
 $[\alpha]_D - 48,78^o$  (c 1,3 CHCl<sub>3</sub>)  
 I.V. 1700,1690,1240,1220,1025 e 1015  $\text{cm}^{-1}$   
 RMN <sup>1</sup>H (E-14): 0,80(s,6H), 0,85(s,3H), 0,88(s,3H), 0,92(parte do dubleto), 2,00(s,3H), 2,05(s,3H), 4,07(dd, 2H,  $W_{1/2} = 8\text{Hz}$ ), 5,00 (m,1H,  $W_{1/2} = 8\text{Hz}$ ).

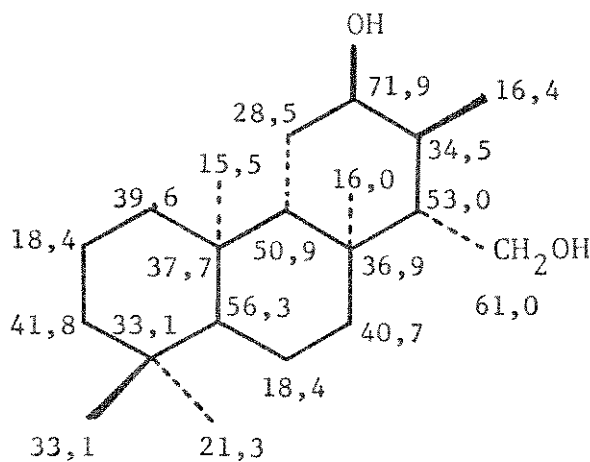
50-Ac

P.f. 70-72<sup>o</sup>C (éter)  
 $[\alpha]_D - 10^o$  (c 0,6 CHCl<sub>3</sub>)  
 I.V. 1740 e 1245  $\text{cm}^{-1}$   
 RMN <sup>1</sup>H: 4,80 (sl,1H,  $W_{1/2} = 8,5\text{Hz}$ )  
 4,40 (m,2H), 2,00 (s,3H) e 2,05 (s,3H).

nal em 34,5 ppm, auxiliado pelo espectro de FDFF, foi atribuído para o carbono C-13 sem maiores dificuldades.

Os carbonos oxigenados C-12 e C-15 foram assinalados respectivamente com os sinais em 71,9 e 61,0 ppm facilmente diferenciados pelo espectro de FDFF e o carbono C-14 com o sinal em 53,0 ppm.

O deslocamento químico do grupo metila equatorial em C-13 (16,4 ppm) não fornece uma maneira apropriada para determinar a sua orientação como nos grupos metilas de C-4. A razão disto é que ele está ligado a um carbono disubstituído e em geral estes tipos de metilas se mostram pouco diferenciáveis em relação aos grupos metilas em axial.



49

### Epóxido- $\alpha$

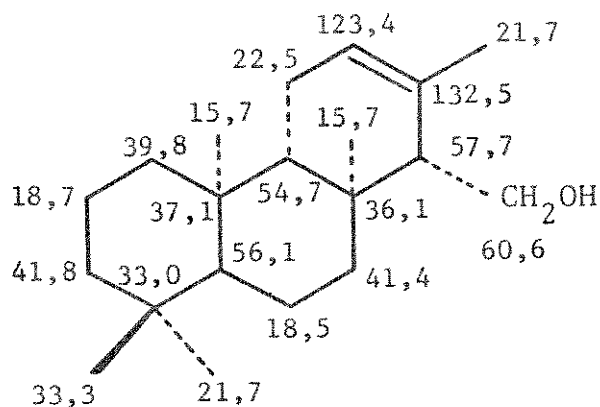
Para obter o álcool terciário desejado, precisamos, portanto, de epóxido de configuração  $\alpha$ , como havíamos previs-

to anteriormente.

O epóxido  $\alpha$  foi conseguido fazendo-se a epoxidação de isocopalol 44 auxiliado pelo efeito do álcool homoalílico /41/.

O isocopalol 44, por sua vez, foi obtido por redução do carbometoxi de isocopalato de metila 36 com hidreto de lítio e alumínio refluxado em éter etílico anidro.

A sua estrutura foi confirmada sem maiores problemas por espectroscopia de I.V., de massa, de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos de carbonos de 44 foram assinalados por comparação com os deslocamentos químicos atribuídos para 36.



44

O produto bruto da epoxidação de 44 mostrou nítidamente no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , a presença de dois singletos em 1,38 e 1,50 ppm, correspondentes a dois grupos metilas ligados a um carbono oxigenado. Comparando os espectros de RMN  $^1\text{H}$  deste produto (E-15) com o de 48, verificou-se que o sinal em

1,50 ppm corresponde ao grupo metila de C-13 de 48, consequentemente o outro sinal em 1,38 ppm foi atribuído para o grupo metila de C-13 de 12 $\alpha$ -epoxiisocopalano-15-ol 51.

Na região de 3,60-3,90 ppm onde apareciam os prótons de -CH<sub>2</sub>OH do epóxido 48, foi observada a presença de mais dois sinais simples de maior intensidade que os demais, provavelmente sinais de dois prótons do grupo -CH<sub>2</sub>OH do outro isômero 51. De fato isto foi comprovado posteriormente, após a separação dos dois produtos isoméricos, por cromatografia em coluna contendo sílica gel eluída com clorofórmio-metanol (99,5:0,5).

O espectro de RMN <sup>1</sup>H (E-16) de 51, mostrou três singletos correspondentes aos grupos metilas de C-4, C-8, C-10 e C-13 em 0,84 (9H), 0,88 (3H) e em 1,37 (3H) ppm, este último atribuído ao grupo metila de C-13; o sinal de H<sub>12</sub> apareceu em 2,92 ppm e o dubleto que aparece em 3,83 ppm foi atribuído aos prótons metilênicos -CH<sub>2</sub>OH. Estes sinais foram exatamente os que apareceram a mais no espectro da mistura de epóxidos.

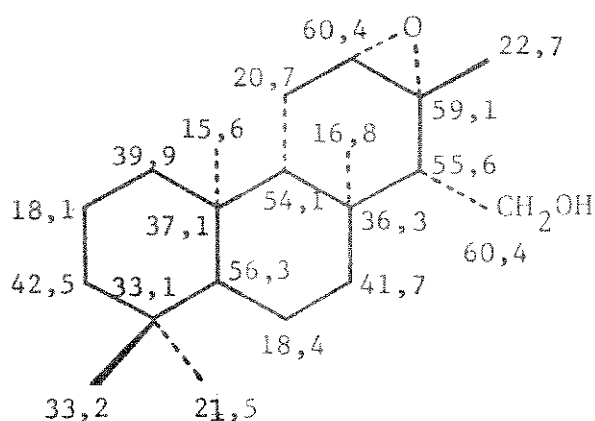
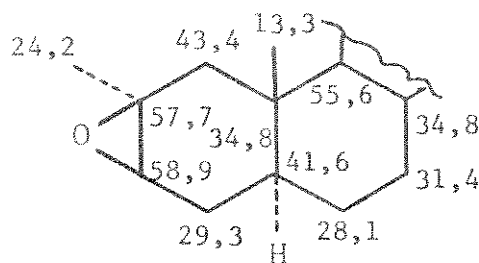
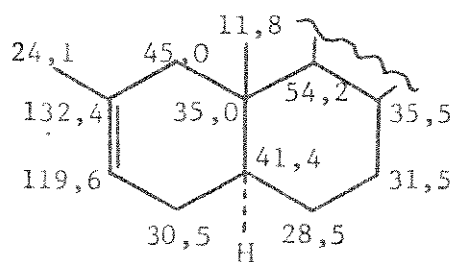
Finalmente, a estereoquímica  $\alpha$  do grupo epóxi foi determinada por análise do seu espectro de RMN <sup>13</sup>C.

Os deslocamentos químicos dos carbonos de anéis A e B de 51 foram assinalados por comparação com os deslocamentos químicos de 44.

Com a introdução do epóxido em  $\alpha$ , os carbonos homoalílicos de 51 praticamente não sofreram efeitos nos seus deslocamentos químicos, mesmo aquele com o hidrogênio axial, pois agora ele mantém uma relação trans com a função oxigenada. Já

os deslocamentos químicos de carbonos alílicos sofreram uma ligeira proteção, como foi observado para alguns derivados de esteróides androstanos, como 46 e 52 /45/ e diterpenos da série pimarano /46/.

Os deslocamentos químicos dos carbonos C-12, C-13, C-15 e C-16 foram assinalados com os sinais em 60,4, 59,1, 60,4 e 22,7 ppm, respectivamente, auxiliado pelo espectro de PDFF.

515246

DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA  
DE C-13 DA ISOAPLISINA-20

A abertura redutiva do epóxido 51 com hidreto de lí-



tio e alumínio refluxado em éter etílico anidro, forneceu um dos derivados da isoaplisina-20, a 13-epidebromoisoaplisina-20 34a. A configuração de 34a foi estudada exaustivamente por RMN  $^{13}\text{C}$  para assegurar a configuração correta de C-13 e para podermos comparar os seus dados de RMN  $^1\text{H}$  com os dados publicados para a isoaplisina-20.

Os deslocamentos químicos dos carbonos de anel A e B, como nos anteriores, foram assinalados por comparação com os deslocamentos químicos de compostos anteriormente estudados, com exceção dos carbonos C-8 e C-9.

Comparando os deslocamentos químicos de carbonos C-8 e C-9 de 44 com os de 34a, foi observado para este último maior proteção em relação ao primeiro, devido à perda do efeito endocíclico homoalílico de proteção, aparecendo agora os carbonos C-8 e C-9, em 37,3 e 58,1 ppm respectivamente e assemelhando-se muito com os deslocamentos químicos de 60, que será discutido mais adiante.

Para os carbonos C-11 e C-12 de 34a, os seus deslocamentos químicos foram assinalados com os sinais em 17,7 e 41,9 ppm por comparação com os deslocamentos químicos dos mesmos carbonos de queilantatriol 33 /33/. Devido à diferença na orientação do grupo hidroxila em C-13 de 34a e 33, o efeito  $\gamma$  de proteção observado para C-11 é mais acentuado para 34a e o efeito  $\beta$  de desproteção menos acentuado para o mesmo. Este resultado está de acordo com o esperado pois a orientação do grupo hidroxila em 34a é axial e equatorial em 33.

O carbono C-13 foi assinalado com o sinal em 73,6 ppm,

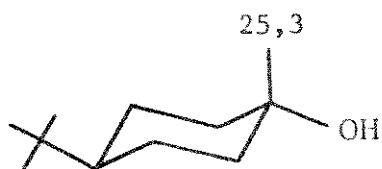
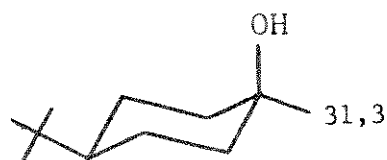
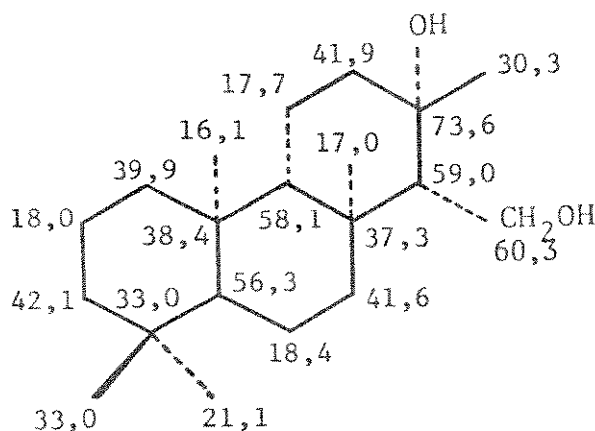
que corresponde a um carbono oxigenado, diferenciado de 60,3 ppm para C-15 pelo espectro de FDFF. O sinal em 59,0 ppm foi atribuído para carbono C-14, único carbono metínico que restou.

Sem dúvida, o que nos confirmou a configuração absoluta de C-13 foi o deslocamento químico do carbono C-16, que apresentou sinal em 30,3 ppm, uma evidência nítida quanto a sua orientação equatorial /33-35/; conseqüentemente a orientação do grupo hidroxila será axial o que já era previsto pela seqüência de reação adotada.

Este mesmo tipo de análise foi empregado por Luckacs e colab. /33/ para determinar a configuração de C-13 de queilantatriol 33, onde utilizaram os deslocamentos químicos do grupo metila dos modelos 53 e 54.

Uma vez estabelecida a configuração absoluta da estrutura de 34a, passamos a analisar os dados de RMN  $^1\text{H}$  (E-17) e compará-los com os dados da isoaplisina-20 32 publicado por Yamamura e Terada /32/. Esta etapa, que consiste em comparar os dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$ , é o ponto chave de toda a questão numa tentativa de elucidar a configuração de C-13 do produto natural.

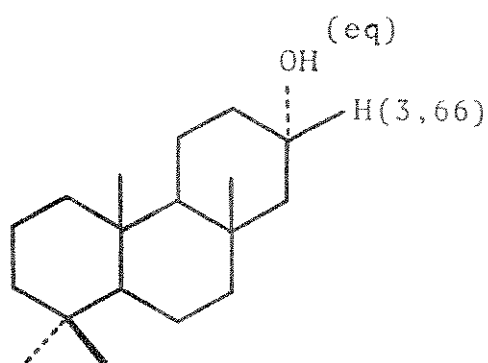
O composto 34a apresentou cinco singletos correspondentes a metilas quaternários em 0,87, 0,89, 0,92, 1,27 e 1,37 ppm. Os três primeiros sinais foram atribuídos ambigüamente para metilas de C-4 e C-10. O sinal mais desprotegido em 1,37 ppm foi atribuído para o grupo metila de C-13, por estar ligado a um grupo hidroxila, e o sinal em 1,27 ppm foi atribuído

535434a

para o grupo metila de C-8, que sofre um efeito de desproteção devido à interação 1,3-diaxial com hidroxila de C-13. Este tipo de desproteção já havia sido observado anteriormente, em sistemas decalinas substituídos, por Orloff e colab. /47/, e nos diterpenos labdanólicos por Ourisson e colab. /44/ e nos compostos 55 e 56 por Herz e colab. /48/.

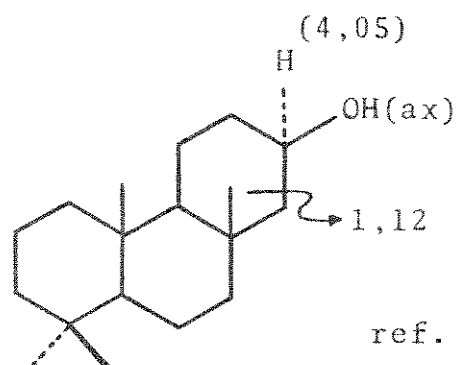
Analisando os deslocamentos químicos de metilas quaternárias publicados para isoaplisina-20 32, e se atribuirmos o sinal em 1,32 ppm para metila de C-13, nenhum dos demais sinais em 0,93, 0,95, 0,98 e 1,04 ppm nos pareceu mostrar uma

desproteção significativa induzida pelo grupo hidroxila de C-13.



55

$\delta(\text{Me})$ : 0,79, 0,80, 0,83, 0,93



56

ref. /48/

$\delta(\text{Me})$ : 0,80, 0,82, 0,84

Isto foi uma indicação para nós de que no produto natural a orientação dos grupos hidroxila e metila em C-13 devem ser equatorial e axial, respectivamente.

Acetilando o composto 34a com anidrido acético em piridina, os deslocamentos químicos dos grupos metilas de C-8 e C-13 sofreram um efeito de proteção, passando respectivamente para 1,02 e 1,22 ppm.

Os deslocamentos químicos de metilas de C-4 e C-10 apareceram agora em 0,83 (3H) e 0,87 (6H) ppm, e o grupo metila de acetato em 2,07 ppm. RMN  $^1\text{H}$  (E-18a).

Para o acetato da isoaplisina-20, temos os seguintes deslocamentos químicos publicados: 0,92 (3H), 0,97 (3H) e 1,03 (6H) ppm, atribuídos ambigualmente para metilas de C-4, C-8 e C-10; o sinal em 1,20 ppm foi atribuído para o grupo metila de

C-13 e o sinal em 2,01 ppm atribuído para o grupo metila de a cetato.

Comparando agora os deslocamentos químicos dos prótons metilênicos de C-15 do acetato da isoaplisina-20 — o qual não deve ser afetado apreciavelmente pelo bromo de C-3 — com os mesmos prótons metilênicos do acetato de 34a, foram observados efeitos bastante interessantes.

Com a acetilação da isoaplisina-20, os prótons metilênicos de C-15 sofreram desproteção, passando de 3,74-4,01 (3H, -CHBr e -CH<sub>2</sub>OH) ppm para 4,26 ppm, e aparecendo, segundo os autores japoneses /32/, como um par de dubletos. Para serem estes dois prótons do tipo AB (de sistema ABX), e tendo os valores de  $\Delta\delta \ll J_{AB}$ , não seria possível medir as constantes de acoplamento, embora os autores tenham medido os valores de  $J = 4$  e  $8$  Hz (Espectro registrado em 100 MHz).

Agora, para o acetato de 34a, os prótons metilênicos de C-15 que apareciam como um multipletto em 4,13 ppm, sofreram desproteção análoga ao efeito observado para o acetato da isoaplisina-20, passando para 4,38 ppm e aparecendo como um dubleto bem nítido com separação entre os sinais de 4 Hz no espectro em 60 MHz.

Para fazer uma comparação mais rigorosa, foi registrado também o espectro em 100 MHz (E-18b) onde, mesmo em tais condições, foi observado apenas um dubleto assimétrico com separação de 4 Hz, sendo que o sinal registrado em campo mais baixo apareceu com um desdobramento de aproximadamente 1 Hz.

Este resultado pode ser interpretado em termos da di-

ferença em preferência conformacional do grupo metileno que leva o grupo acetóxi, induzida pela diferente orientação do grupo hidroxila em C-13, o que vem reforçar a conclusão tirada de que na isoaplisina-20, a configuração de C-13 é epímera de 34a.

TABELA 1.

Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  de isocopalato de metila 36, 13-epidebromoisoaplisina-20 34a e compostos relacionados.

C	<u>36</u>	<u>41</u>	<u>44</u>	<u>45</u>	<u>49</u>	<u>51</u>	<u>34a</u> <sup>a</sup>
1	39,9	40,0	39,8	39,2	39,6	39,9	39,9
2	18,6	20,0	18,7 <sup>b</sup>	18,2	18,4	18,1 <sup>b</sup>	18,0 <sup>c</sup>
3	41,9	37,8	41,8 <sup>c</sup>	41,6	41,8	42,5 <sup>c</sup>	42,1 <sup>b</sup>
4	33,2	43,5	33,0	32,9	33,1	33,1	33,0
5	56,5	57,0	56,1	56,1	56,3	56,3	56,3
6	18,6	18,9	18,5 <sup>b</sup>	18,2	18,4	18,4 <sup>b</sup>	18,4 <sup>c</sup>
7	41,9	41,8	41,4 <sup>c</sup>	40,1	40,7	41,7 <sup>c</sup>	41,6 <sup>b</sup>
8	36,5	36,2	36,1	35,8	36,9	36,3	37,3
9	54,4	53,5	54,7	50,0	50,9	54,1	58,1
10	37,4	37,7	37,1	37,1	37,7	37,1	38,4
11	22,7	22,7	22,5	21,6	28,5	20,7	17,7
12	123,8	123,6	123,4	60,0 <sup>b</sup>	71,9	60,4	41,9 <sup>b</sup>
13	128,9	128,7	132,5	56,6	34,5	59,1	73,6
14	62,5	62,2	57,7	61,7 <sup>b</sup>	53,0	55,6	59,0
15	173,1	172,7	60,6	172,0	61,0	60,4	60,3
16	21,1	21,0	21,7	22,2	16,4	22,7	30,3
17	15,8 <sup>b</sup>	15,2	15,7	14,9	16,0	16,8	17,0
18	33,4	177,3	33,3	33,3	33,1	33,2	33,0
19	21,4	28,5	21,7	21,6	21,3	21,5	21,1
20	15,7 <sup>b</sup>	13,5	15,7	15,6	15,5	15,6	16,1
OMe	51,0	50,7-50,9		50,8			

a) Foi necessária a adição de certa quantidade de metanol para dissolução da amostra. b,c) Os valores podem ser permutados na mesma coluna.

ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DA DEBROMOISOAPLISINA-20

Para se ter uma evidência mais rigorosa, quanto à estereoquímica do produto natural, foi planejado a síntese da própria debromoisoaplisina-20 34b (Esquema II).

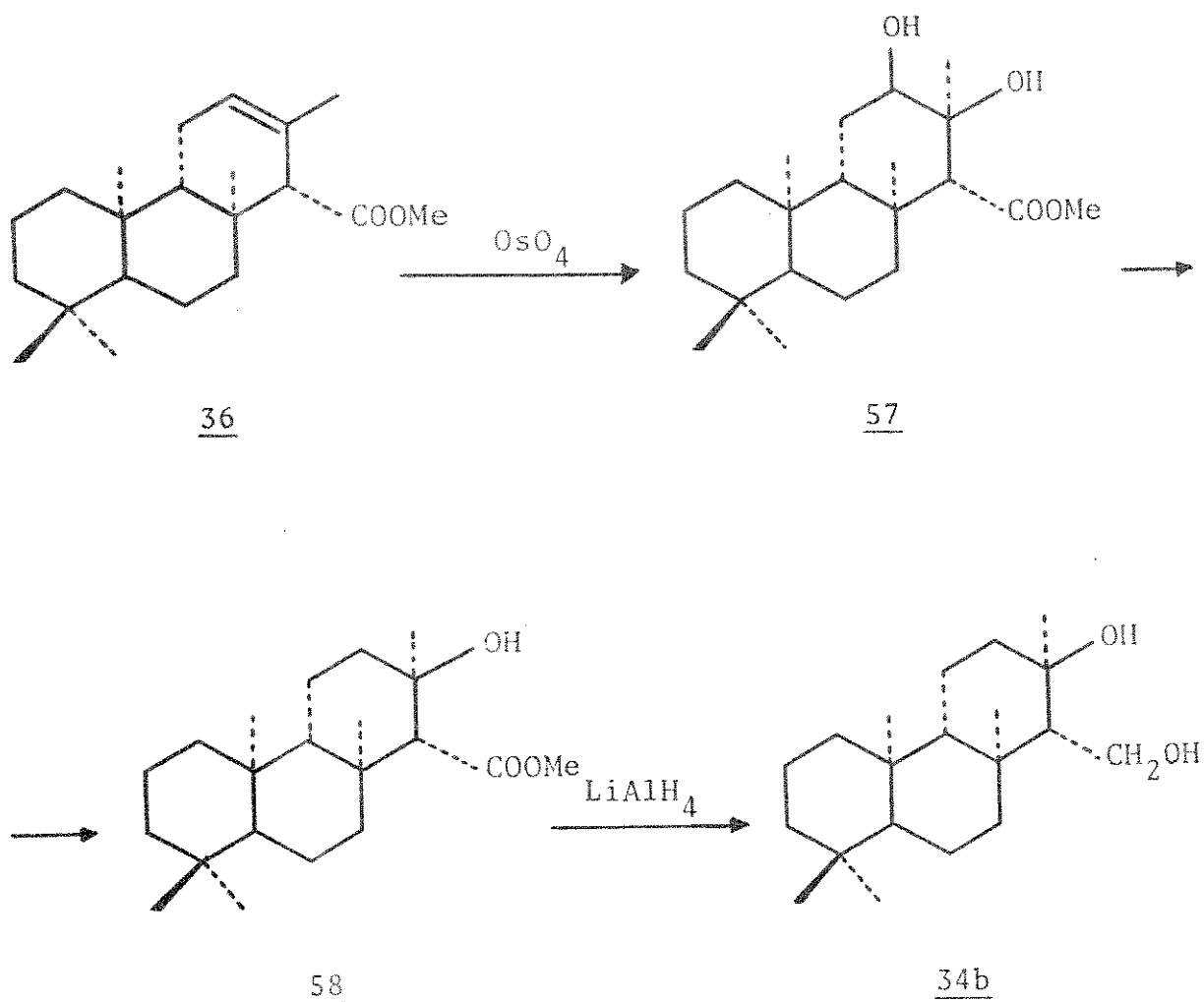
Isocopalato de metila 36 foi novamente tomado como composto de partida, porque as configurações dos anéis A, B e C são as mesmas da isoaplisina-20 32, e também devido à ligação olefínica  $\Delta^{12}$  poder ser hidroxilada estereoespecificamente a diol 57, com estereoquímica desejada em C-13 /42/. A etapa seguinte seria transformar a função álcool secundário em um grupo metileno 58 e finalmente a redução do grupo carbometóxi a álcool, para obter a debromoisoaplisina-20 34b.

HIDROXILAÇÃO - ETAPA CHAVE NA SÍNTESE  
DA DEBROMOISOAPLISINA-20

A hidroxilação de 36 com tetraóxido de ósmio em piridina foi feita segundo a técnica utilizada por Fétizon para o enantiômero de 36 /42/.

Obteve-se o 12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -diol-isocopalano-15-oato de metila 57, com bom rendimento, o qual, após recristalização em metanol-clorofórmio, apresentou temperatura de sublimação entre 242-245°C, enquanto que para o enantiômero referido por Fétizon e colab. /42/, essa temperatura foi de 270°C. Os demais dados físicos e espectroscópicos de 57 mostraram ser coerentes com os dados do seu enantiômero. (RMN  $^1\text{H}$ , E-19).

## ESQUEMA II



Apesar da evidência quanto a sua configuração, sabendo-se que a hidroxilação vai ocorrer pelo lado  $\beta$  menos impedido, a confirmação foi feita por análise dos dados espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos dos carbonos de anéis A e B de 57, com exceção para C-9, foram assinalados por comparação com os dados dos compostos até o momento estudados.



Comparando-se o deslocamento químico de C-9 de 57 com o de diidroisocopalato de metila 60 — que será discutido em seguida —, foi observada claramente uma proteção devido ao efeito  $\gamma$  ( $\Delta\delta = 9,6$  ppm) induzido pelo grupo hidroxila axial de C-12. Já o carbono C-11 sofreu efeito de desproteção não só devido ao efeito  $\beta$  do grupo hidroxila em C-12, mas também devido ao efeito  $\gamma$  anti do grupo hidroxila equatorial em C-13 /49/.

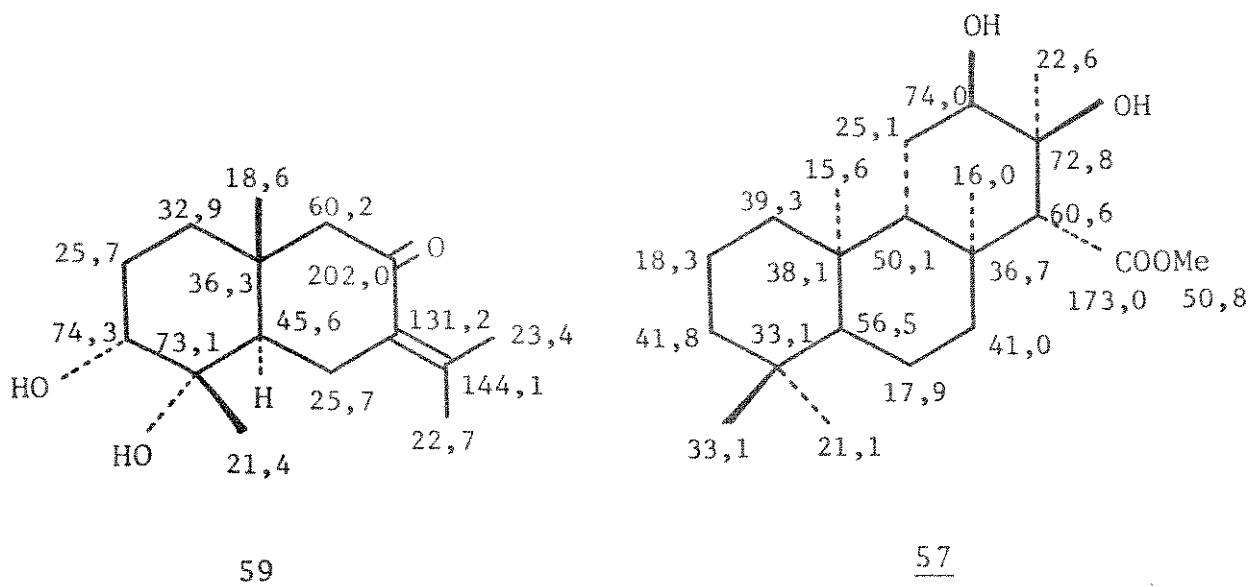
Este efeito  $\gamma$  anti de desproteção foi melhor observado para composto 58 que será discutido posteriormente.

Os deslocamentos químicos dos carbonos oxigenados C-12 e C-13 foram facilmente diferenciados pelo espectro de FDFP, onde foram atribuídos respectivamente os valores de 74,0 e 72,8 ppm.

O deslocamento químico de C-14 permaneceu praticamente inalterado, não sofrendo aparentemente os efeitos dos grupos hidroxila de C-12 e C-13. O que aconteceu na realidade é que o efeito  $\beta$  de desproteção, causado pelo grupo hidroxila de C-13, é compensado pelo efeito  $\gamma$  de proteção do grupo hidroxila de C-12.

Para o carbono C-16, este aparece mais protegido — em relação a grupos metilas axiais de álcoois terciários como o queilantatriol 33 (23,5 ppm), o 1-metil-4-t-butilciclohexanol 53 (25,3 ppm) e ainda o diterpeno ácido labdan-8 $\alpha$ -ol-15-oico, estudado por González e colab. /50/ (23,1 ppm) — devido ao efeito  $\gamma$  de proteção do grupo hidroxila axial em C-12 /51/. Este mesmo tipo de efeito  $\gamma$  foi observado também para cuautemo-

na 59 onde o grupo metila aparece em 21,4 ppm /52/.



Diidroisocopalato de metila 60 foi obtido por hidrogenação catalítica de isocopalato de metila 36 com óxido de platina e hidrogênio em metanol-acetato de etila (5:1), de maneira análoga à obtenção, por Fétizon e colab. /42/, para o seu enantiômero diidroisoanticopalato de metila.

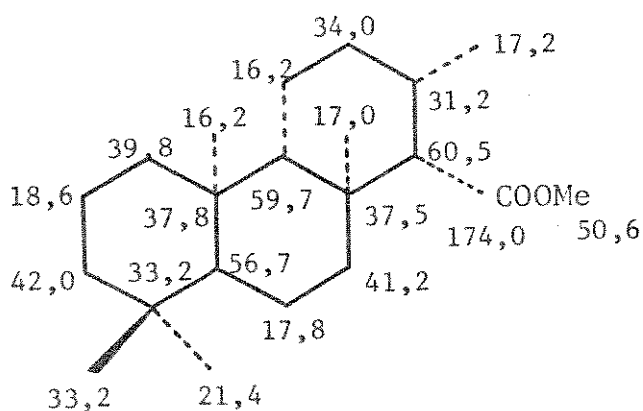
Apesar do composto 60 ser enantiômero do citado na literatura, os dados físicos, como o ponto de fusão e a rotação óptica, não são compatíveis. Para 60 temos ponto de fusão 146-148°C (MeOH) e  $|\alpha|_D + 9,77^\circ$  (c 1,59 CHCl<sub>3</sub>) e para o seu enantiômero /42/ temos ponto de fusão 120-121°C (MeOH) e  $|\alpha|_D - 42^\circ$  (c 0,5 CHCl<sub>3</sub>). Já os dados espectroscópicos de I.V. e de RMN <sup>1</sup>H e a análise elementar, mostraram-se coerentes na indicação de enantiômeros. (RMN <sup>1</sup>H, E-20).

A hidrogenação catalítica de 36, nas condições acima, produziu um único composto comprovado por análise de cromatografia em fase gasosa, indicando que a hidrogenação ocorreu

pelo lado  $\beta$  menos impedido.

A obtenção da mistura de produtos hidrogenados, epímero em C-13, seria possível se a hidrogenação fosse feita em ácido acético, como foi feito por Fétizon e colab. /42/. Na hidrogenação catalítica de isoanticopalato de metila, feita em ácido acético, óxido de platina e hidrogênio por Fétizon, foi obtido 70% de produto hidrogenado pelo lado menos impedido e 30% de outro produto hidrogenado pelo lado mais impedido.

As atribuições dos deslocamentos químicos de carbonos do diidroisocopalato de metila 60, foram feitas por comparação com os deslocamentos químicos de 36 e auxiliado também pelo espectro de FDFF.

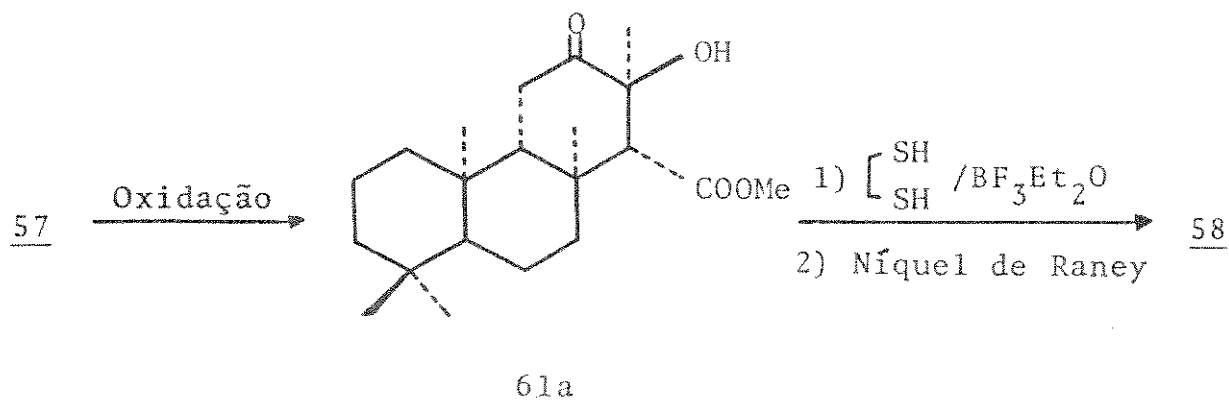


60

### OXIDAÇÃO DO ÁLCOOL 57 - A ESTRATÉGIA E A REALIDADE

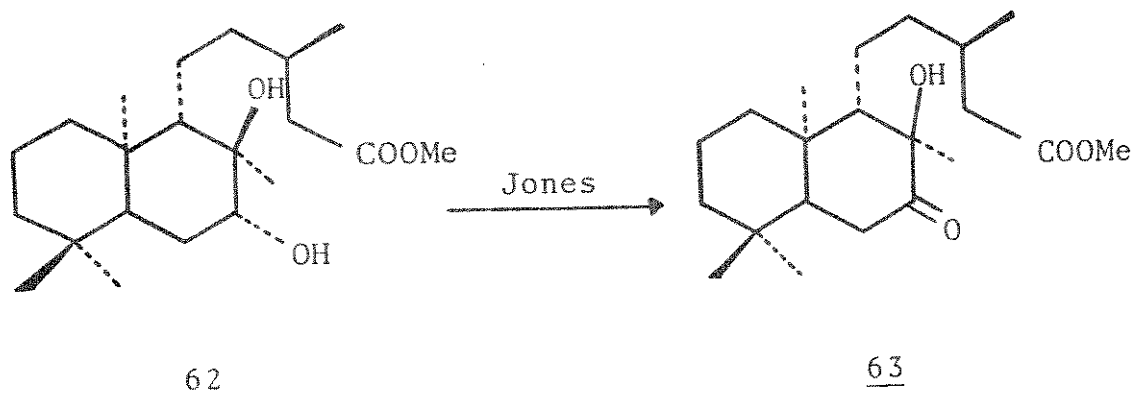
Seguindo a estratégia traçada no esquema II para trans

formar o grupo funcional álcool secundário num grupo metileno, o composto 57 foi submetido a oxidação com reagente de Jones para obter o  $\alpha$ -hidroxicetona correspondente a 61a, que por tio cetalização e desulfurização forneceria o composto 58.



Devido à grande similaridade do sistema diol de 57 com o de diterpeno 62, que foi oxidado a 63 /53/, o composto 57 foi submetido a uma oxidação com reagente de Jones nas mesmas condições descritas na literatura. Para um período de oxidação curto (10 minutos), foi observado em CCD uma mancha principal correspondente ao composto de partida, que foi separado por cristalização. Na água-mãe foi constatada a presença de dois produtos principais, revelados por CCD, para os quais as várias tentativas de separações por cromatografia em sílica gel foram frustrantes mesmo nos mais variados sistemas de solventes.

As frações cromatográficas da coluna da água-mãe de cristalização foram então coletadas conjuntamente e submeti-



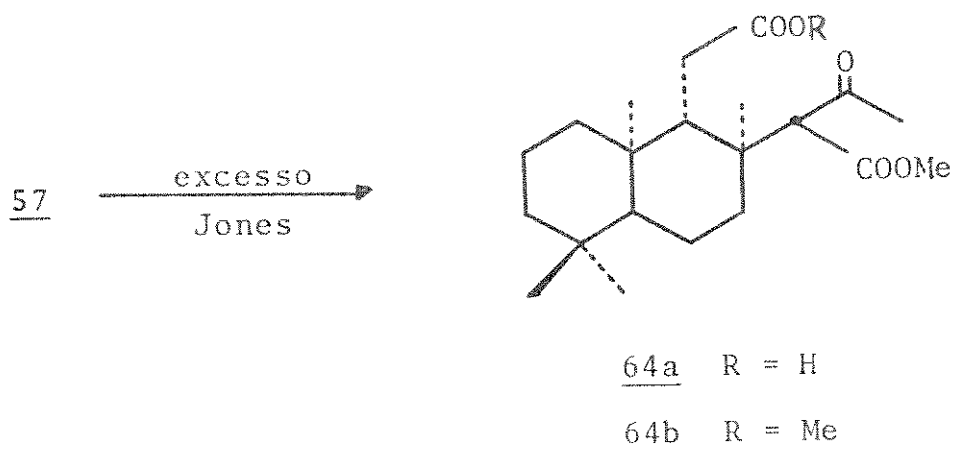
das a uma nova oxidação com excesso de reagente de Jones por um período de 30 minutos. Extraído da maneira anterior, o produto bruto (480 mg) mostrou em CCD um produto principal que, após cromatografado em coluna contendo sílica gel do tipo H, forneceu um composto oleoso que foi identificado por espectroscopia de I.V., de RMN  $^1\text{H}$ , de massa e de RMN  $^{13}\text{C}$ , como 64a.

Este tipo de clivagem de diol-1,2, particularmente se um deles é terciário, já havia sido observado anteriormente por Herz e colab. /48/ e Walker /54/.

O espectro de I.V. mostrou uma absorção larga, característico de grupo carboxílico, entre  $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ , e três absorções característicos de grupo carbonila, em  $1740$ ,  $1720$  e  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

A absorção em  $1720\text{ cm}^{-1}$  foi atribuído ao estiramento da carbonila do éster metílico,  $1700\text{ cm}^{-1}$  para carbonila do

carboxílico, o que confirma a absorção larga entre 3500-2500  $\text{cm}^{-1}$ , e a absorção da carbonila de uma cetona em 1740  $\text{cm}^{-1}$ .



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-21) mostrou três singletos correspondentes a quatro metilas quaternárias em 0,80 (3H), 0,90 (6H) e 1,02 (3H) ppm; um singlete do grupo metoxila em 3,67 (3H) ppm; um singlete em 2,25 (3H) ppm bem característico de um grupo metilcetona e mais um singlete em 3,50 (1H) ppm, atribuído ao próton de C-14.

Esterificando 64a com diazometano, a absorção característica do grupo carboxílico desapareceu no espectro de I.V., mostrando no entanto três absorções carbonílicas de cetona e ésteres, em 1750, 1740 e 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-22) mostrou deslocamentos químicos de quatro grupos metilas quaternárias em 0,80, 0,88, 0,92 e 0,97 ppm; um singlete em 2,13 (3H) ppm, outro singlete em 3,30 (1H) ppm e mais dois sinais de metoxilas em 3,60 e 3,65 ppm.

No espectro de massa foi acusado o íon molecular  $M^+$  em  $m/e$  380 que corresponde 28 unidades de massa a mais do que para o diol 57, 14 unidades de massa correspondentes à esterificação com diazometano e outras 14 unidades correspondentes à oxidação (inclusão de um átomo de oxigênio menos 2 unidades de hidrogênio).

A dedução da estrutura do composto 64a foi assegurada por RMN  $^{13}C$  onde pôde ser observada a presença de três diferentes grupos carbonílicos.

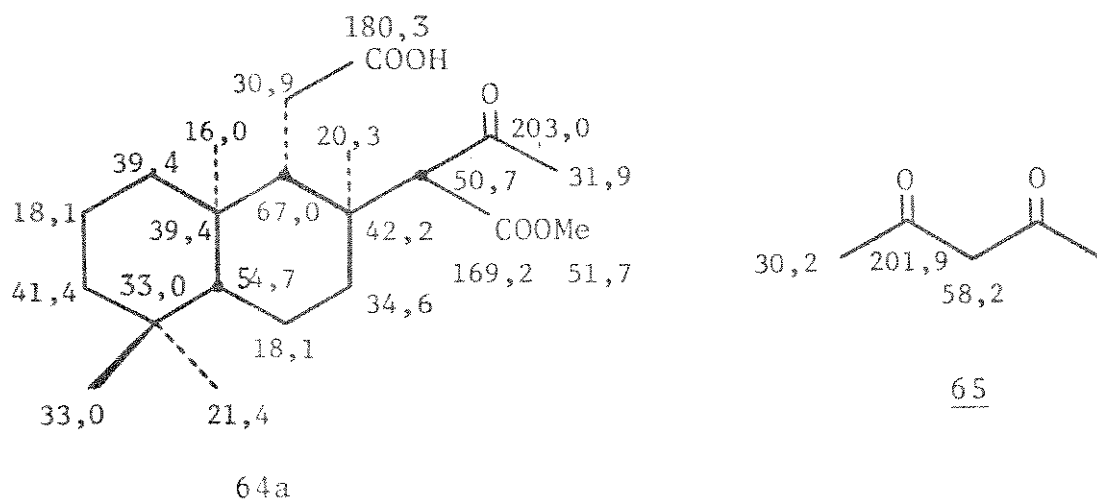
O sinal em 169,2 ppm foi atribuído à carbonila do éster metílico C-15, o deslocamento químico em 180,3 ppm mostrou ser característico de um grupo carboxílico e o sinal em 203,0 ppm, característico de uma cetona /55/.

Os deslocamentos químicos dos carbonos de anel A e dos grupos metílicos de C-4 e C-10, foram assinalados por comparação com os deslocamentos químicos dos mesmos carbonos de compostos anteriormente estudados.

O sinal em 18,1 ppm foi atribuído a C-6, como nos outros compostos, e o deslocamento químico de 42,2 ppm, que apareceu como um singlete no espectro de FDFF, foi atribuído a C-8. Os dubletos, no espectro de FDFF em 67,0 e 50,7 ppm, foram atribuídos, respectivamente, para os carbonos C-9 e C-14. Particularmente para os carbonos C-13 e C-16, os seus deslocamentos químicos se assemelham muito com os da acetilacetona 65 /56/, de modo que o sinal de metila em 31,9 ppm foi atribuído para C-16 e conseqüentemente o sinal de metila em 20,3 ppm foi atribuído para o carbono C-17.

O deslocamento químico que apareceu em 30,9 ppm como um tripleto no espectro de FDFP, foi assinalado para o carbono C-11 e o sinal em 34,6 ppm para C-7.

Este mesmo tipo de clivagem foi também observando quando se fez a oxidação de 57 com reagente de Collins, de maneira análoga ao observado por Herz e colab. /48/.



#### OXIDAÇÃO ALTERNATIVA DE 57

Procurou-se então um método de oxidação mais suave, como a oxidação com dimetil sulfóxido-anidrido acético, embora o álcool terciário pudesse ser convertido ao mesmo tempo em éter tiometila (MTM) /57/.

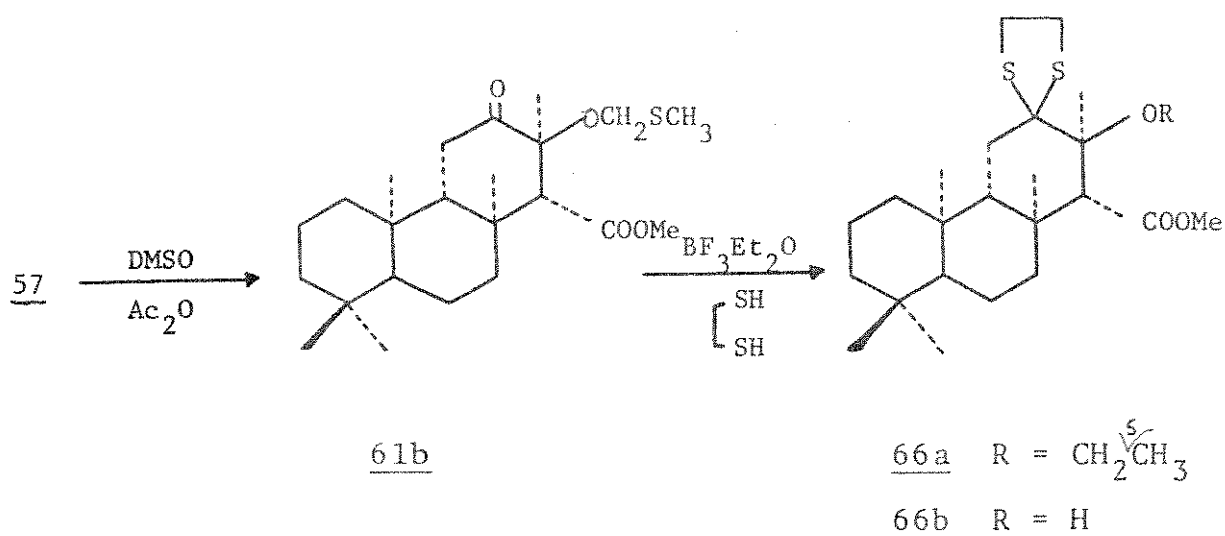
Isto não seria um problema sério pois após transformar a carbonila em tiocetal, estes dois grupos sulfurados poderiam ser eliminados com Níquel de Raney /57,58/.



De fato, oxidando 57 com dimetil sulfóxido e anidrido acético, foi obtido o composto 61b, evidenciado pelos dados espectrais de I.V., de RMN  $^1\text{H}$  e principalmente de massa, que registrou íon molecular  $\text{M}^+$  em m/e 410, correspondente ao peso molecular de 61b.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-23) os deslocamentos químicos dos grupos metilas de C-4 e C-10 apareceram como singletos em 0,83 (3H) e em 0,90 (6H) ppm; metila de C-8 como um singlete em 1,35 ppm e o singlete em 1,61 (3H) ppm para o grupo metila de C-13.

Para o deslocamento químico do grupo metila de MTM, foi atribuído o sinal em 2,20 ppm e para os prótons metilênicos, o singlete em 4,71 ppm.



TIOCETALIZAÇÃO E DESULFURIZAÇÃO DE 61b

O composto 61b foi submetido a tiocetalização, sem purificação prévia, com 1,2-etanoditiol catalizado por aduto trifluoreto de boro-éter. A cromatografia em camada delgada do produto bruto, eluída em clorofórmio-metanol (98:2), revelou duas manchas principais, em aproximadamente iguais proporções, e que analisadas por RMN  $^1\text{H}$  foram tentativamente propostas como as estruturas 66a e 66b.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-24) os singletos em 3,73 e 2,23 ppm foram atribuídos para prótons metilênicos e metilas do éter MTM de 66a e os singletos em 1,20 e 1,67 ppm atribuídos, respectivamente, para metilas quaternários de C-8 e C-13 de 66b.

O sinal singleto largo em 3,33 ppm foi atribuído para os prótons de metilenos de tiocetal de ambos os compostos.

A mistura de 66a e 66b foi submetida a reação de desulfurização com Níquel de Raney sob refluxo em etanol absoluto. Após 8 horas de reação, a mistura foi filtrada sob vácuo e o solvente evaporado, obtendo-se o composto cristalino 66b que foi identificado pela análise de seus dados espectroscópicos. (RMN  $^1\text{H}$ , E-25).

De fato os sinais de metilas em 1,20 e 1,67 ppm, atribuídos para o composto 66b no produto bruto anterior, estavam corretos, pois os mesmos sinais foram agora constatados para 66b puro.

O composto 66b foi novamente submetido a desulfuriza-

ção com excesso de Níquel de Raney por um período de 30 horas. O produto bruto da reação foi cromatografado em coluna contendo sílica gel e eluída com hexano, e forneceu o composto isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila 58.

No espectro de I.V. foi observado absorções características de grupo hidroxila em 3420 e 3390  $\text{cm}^{-1}$ , e absorção de carbonila em 1740 e 1720  $\text{cm}^{-1}$ . Estas absorções duplicadas devem-se, provavelmente, à forma livre e outra com ligação de ponte de hidrogênio entre a hidroxila de C-13 e a carbonila de C-15 /43/.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-26) o sinal registrado em 0,85 (9H) ppm foi atribuído para metilas de C-4 e C-10, o sinal em 1,10 (3H) ppm para metila de C-8; o sinal em 1,47 (3H) ppm para metila de C-13 e o sinal em 2,35 (1H) ppm para o próton  $\text{H}_{14}$ . O sinal em 3,68 (3H) ppm foi atribuído para o grupo metoxila.

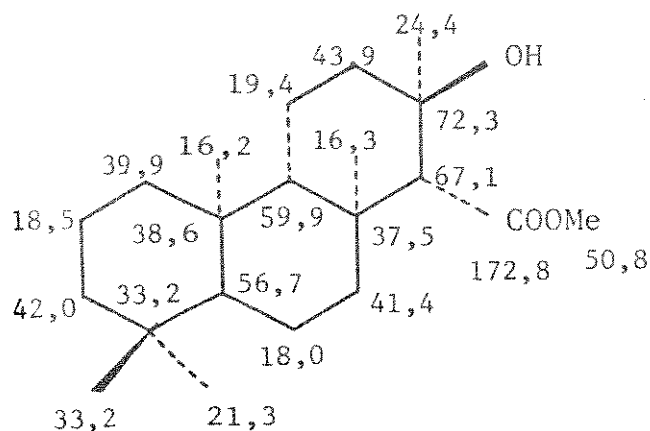
Maior evidência da estrutura de 58, sem dúvida, foi dada pela análise espectroscópica de RMN  $^{13}\text{C}$ .

Os deslocamentos químicos dos carbonos de anéis A e B de 58 foram assinalados por comparação com os deslocamentos químicos, dos compostos 60 e 34a, onde mostraram muita semelhança, de modo que não houve dificuldade em assinalá-los.

Para o carbono C-11 de 58, foi atribuído o sinal em 19,4 ppm, aparecendo mais desprotegidos ( $\Delta\delta = 3,2$  ppm) em relação ao mesmo carbono de 60 (16,2 ppm), devido ao efeito  $\gamma$  anti do grupo hidroxila de C-13. Este efeito  $\gamma$  anti de desproteção ficou bem evidenciado entre os compostos 60 e 58.

Os carbonos metileno C-12, metino C-14 e quaternário C-13, foram facilmente diferenciados dos demais carbonos pelo espectro de FDFP, sendo assinalados com os sinais em 43,9, 67,1 e 72,3 ppm, respectivamente.

O grupo metila axial em C-13 de 58 apareceu em 24,4 ppm, concordando com o deslocamento químico do grupo metila axial em C-13 de queilantatriol 33, que apareceu em 23,5 ppm. Este valor está coerente também com o deslocamento químico do modelo 53.

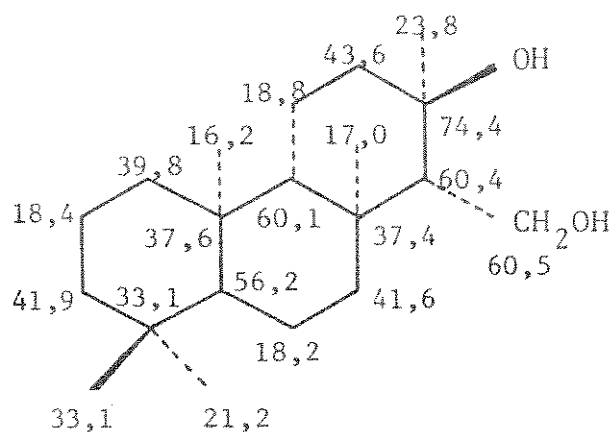


58

DEBROMOISOAPLISINA-20 E CONFIRMAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA DE C-13 DA ISOAPLISINA-20

A redução do carbometóxi de 58 com hidreto de lítio e alumínio, refluxado em tetrahydrofurano, levou ao composto desejado, debromoisoaplisina-20 34b.

A análise dos dados espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$  de 34b foi feita por comparação com os dados de 58, que foram prontamente assinalados, auxiliado pelo espectro de FDFP.



34b

O espectro de I.V. de 34b mostrou absorção bastante intensa de grupo hidroxila em  $3320\text{ cm}^{-1}$  e absorções de deformações de álcoois primários e secundários em  $1030$  e  $1140\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-27) foram observados dois singletos em  $0,82$  (9H) e  $0,85$  (3H) ppm, que foram atribuídos para grupos metilas de C-4, C-8 e C-10 e o deslocamento químico em  $1,33$  (3H) ppm, atribuído para metila de C-13. Os sinais correspondentes ao grupo metileno de C-15 apareceu como um duplete mal resolvido em  $3,93$  ppm.

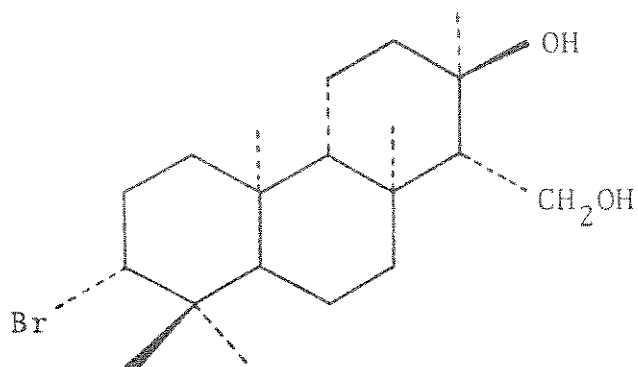
Devido a grande similaridade dos deslocamentos químicos dos grupos metila de 34b, com os publicados para isoapli-sina-20 32 /32/, ficou novamente evidenciado que a configuração de C-13 de 32 é a mesma de 34b, isto é, o grupo hidroxila com orientação equatorial e metila com orientação axial.

Esta afirmação foi reforçada após comparação dos dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  dos acetatos de 34b (E-28a) e da isoaplisina-20. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 60 MHz de 34b, os singletos observados em 0,83 (6H) e 0,87 (6H) ppm foram atribuídos para metilas quaternários de C-4, C-8 e C-10; em 1,20 (3H) ppm para metila de C-13 e em 2,05 ppm para o grupo acetato. O dubleto em 4,35 (2H) ppm com separação de 5Hz, foi atribuído para prótons metilênicos de C-15. O deslocamento químico do grupo metila de C-8 aparece mais protegido quando comparado com o mesmo grupo de 34a, por não estar numa relação 1,3-trans-diaxial com o grupo hidroxila de C-13, como foi observado anteriormente para 34a /44,48/.

Para podermos comparar melhor os dados de RMN  $^1\text{H}$  de 34b com os da isoaplisina-20, foi registrado um espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 100 MHz (E-28b). Neste espectro foi observado claramente a melhor resolução do sinal de prótons metilênicos que está unido ao grupo acetóxi (C-15), aparecendo agora como um par de dubletos em 4,35 ppm com separação de 7,5 e 3,5 Hz.

Para os mesmos prótons metilênicos da isoaplisina-20 foi registrado um par de dubletos em 4,26 ppm, com constante de acoplamento de  $J = 8$  e  $4$  Hz.

Com esta sequência de sínteses, onde cada produto foi analisado rigorosamente, principalmente por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ , de I.V., de RMN  $^{13}\text{C}$ , de massa e análise elementar, pudemos determinar a configuração absoluta de C-13 do produto natural isoaplisina-20 32, isolado por Yamamura e Terada /32/.



isoaplisina-20

TABELA 2.

Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  da debromoisoaplisina-20 34b e compostos relacionados.

C	<u>57</u> <sup>a</sup>	<u>60</u>	<u>64a</u> <sup>b</sup>	<u>58</u>	<u>34b</u> <sup>a</sup>
1	39,3	39,8	39,4	39,9	39,8
2	18,3	18,6	18,1	18,5	18,4 <sup>c</sup>
3	41,8	42,0	41,4	42,0	41,9
4	33,1	33,2	33,0	33,2	33,1
5	56,5	56,7	54,7	56,7	56,2
6	17,9	17,8	18,1	18,0	18,2 <sup>c</sup>
7	41,0	41,2	34,6	41,4	41,6
8	36,7	37,5	42,2	37,5	37,4 <sup>d</sup>
9	50,1	59,7 <sup>c</sup>	67,0	59,9	60,1 <sup>e</sup>
10	38,1	37,8	39,4	38,6	37,6 <sup>d</sup>
11	25,1	16,2	30,9	19,4	18,8
12	74,0	34,0	180,3	43,9	43,6
13	72,8	31,2	203,0	72,3	74,4
14	60,6	60,5 <sup>c</sup>	50,7	67,1	60,4 <sup>e</sup>
15	173,0	174,0	169,2	172,8	60,5
16	22,6	17,2	31,9	24,4	23,8
17	16,0	17,0	20,3	16,3 <sup>c</sup>	17,0
18	33,1	33,2	33,0	33,2	33,1
19	21,1	21,4	21,4	21,3	21,2
20	15,6	16,2	16,0	16,2 <sup>c</sup>	16,2
OMe	50,8	50,6	517	50,8	

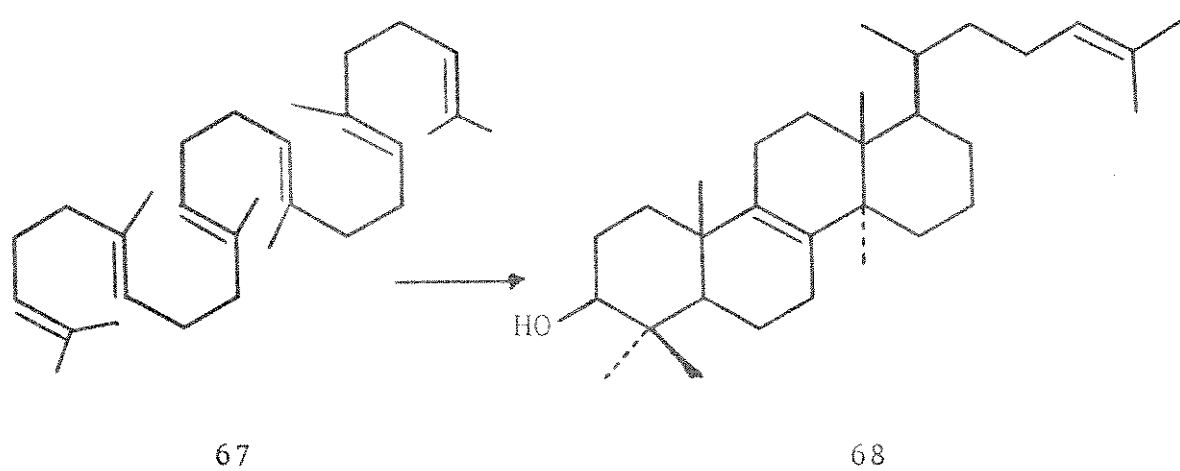
a) Foi necessária a adição de certa quantidade de metanol para dissolução da amostra. b) A numeração de 64a foi a mesma utilizada para os compostos tricíclicos. c-e) Os valores podem ser permutados na mesma coluna.



III. TENTATIVA DA SÍNTESE BIOMIMÉTICA DA  
APLISINA-20 E ISOAPLISINA-20

III.1. INTRODUÇÃO

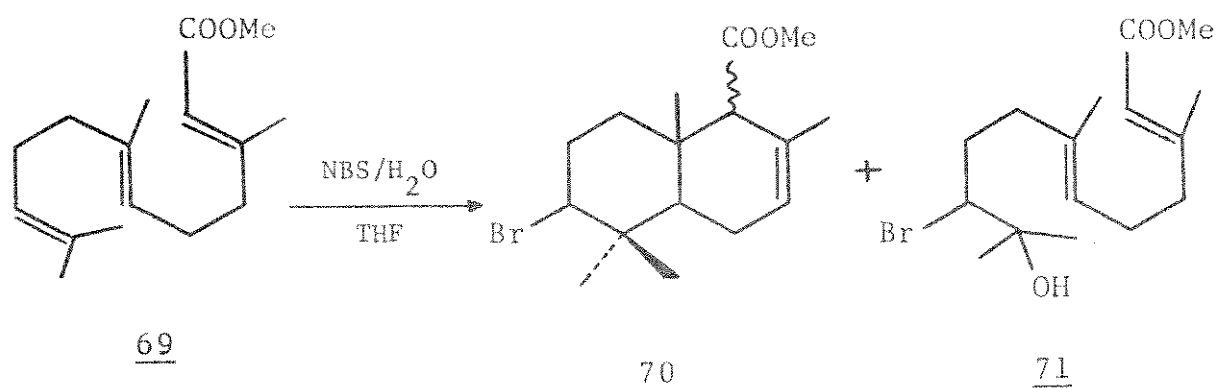
A conversão biogenética de poliolefinas alifáticas, como o esqualeno 67 em lanosterol 68 e outros esteróides rearranjados, é bem conhecida /59/.



Tendo em vista a sua grande importância, vários pesquisadores /60,61/ se empenharam em desenvolver um método de ciclização do tipo biogenético não enzimático, denominado "biomimético", termo este introduzido pela primeira vez por Breslow /62/. A vantagem deste processo é que em uma única e tapa se formam vários anéis, estereoisoméricos.

Compostos halogenados podem também ser sintetizados desta maneira, onde a introdução do halogênio é feita simultaneamente com a ciclização. Este evento foi observado pe

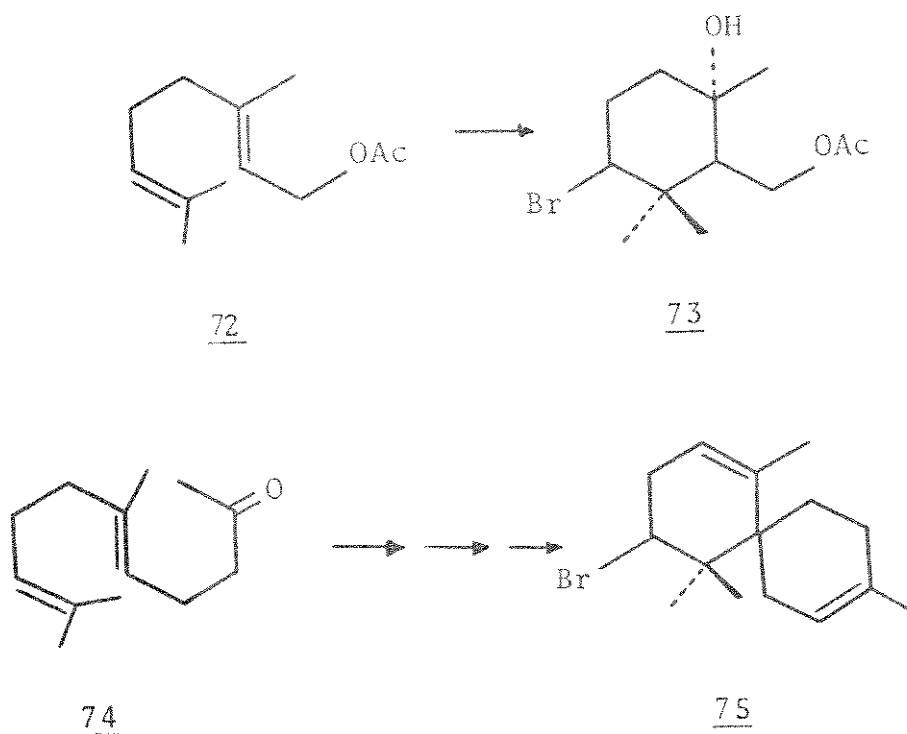
la primeira vez por van Tamelen e colab. /63/, onde, a partir de farnesoato de metila 69 tratado com N-bromosuccinamida, água e tetrahydrofurano, foram obtidos os compostos bromados 70 e 71.



A síntese biomimética tem sido, até o momento, a alternativa, ou melhor a estratégia, mais adequada utilizada para síntese de produtos naturais bromados. Neste caso a reação não é catalizada por ácido, como trifluoreto de boro, tetracloreto de estanho, etc., mas a ciclização é iniciada pelo íon bromônio, onde a sua inclusão é feita exatamente na posição e estereoquímica desejada.

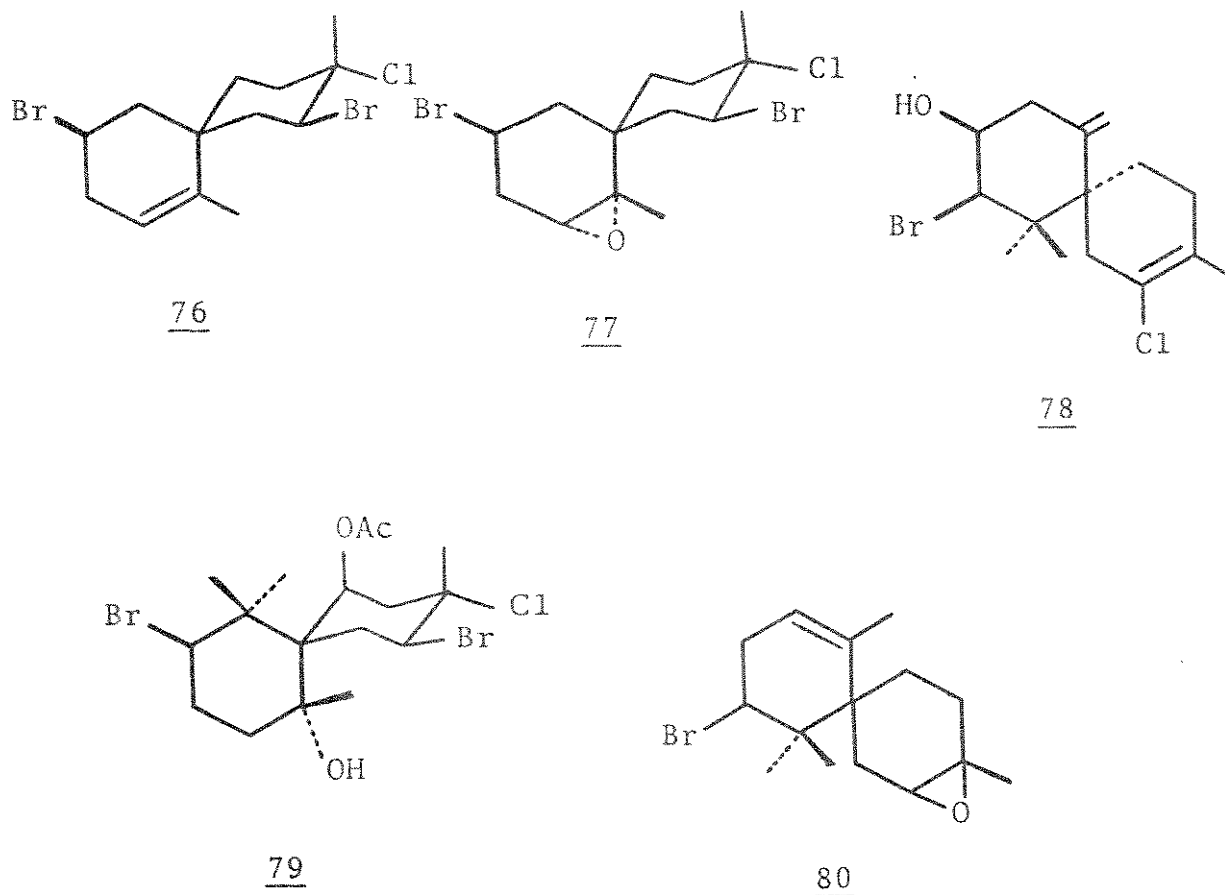
Wolinsky e Faulkner /64/ estudando a ciclização biomimética do acetato de geraniol 72, como modelo, catalisada por tetrabrometo de prata e tetrafluorborato de prata em ni

trometano, acabaram por sintetizar o 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno 75, produto natural isolado das algas do gênero Laurencia pelo mesmo caminho sintético a partir de geranilacetona 74.



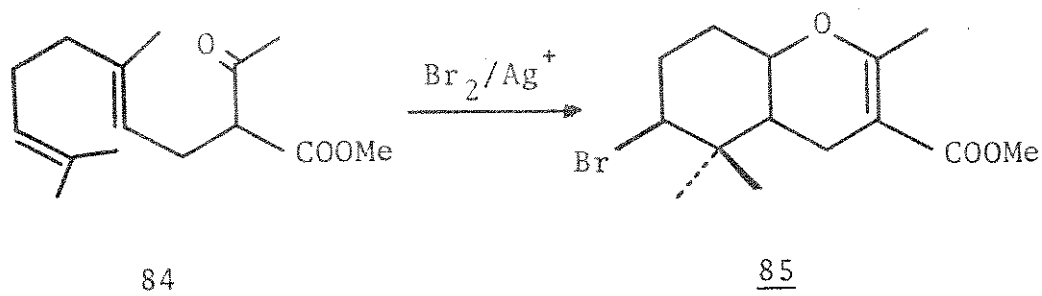
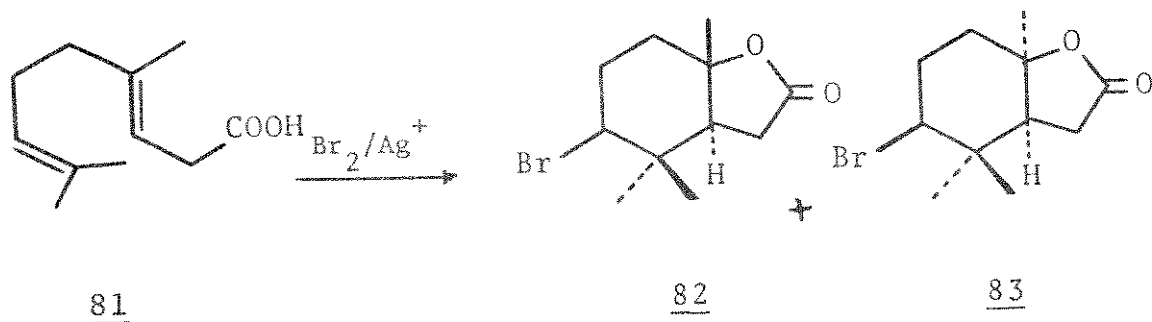
O composto 75 parece ser um intermediário na biogênese de vários derivados de chamigreno, como 76 e 77, isolados da alga Laurencia /65/ e dos compostos anteriormente mencionados como: pacifenol 13, johnstonol 14, epóxido prepacifenol 17, prepacifenol 18, elatol 78 /66/, acetoxiintricatol 79 /67/ e 4-bromo- $\alpha$ -chamigren-8,9-epóxido 80 /68/.

Uma síntese, muito semelhante à de Faulkner e Wolinsky /64/, foi feita por Hoye e Kurth /69/ a partir do ácido homogêrico 81. Eles fizeram um estudo muito bem detalhado quanto ao uso do catalisador (como tetracloreto de estanho, tetrabrometo de estanho, tetrafluorborato de prata, aduto tri



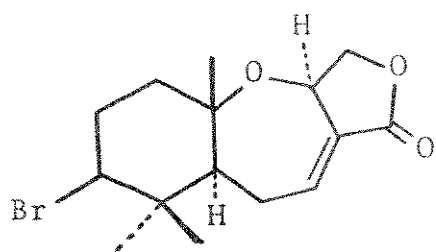
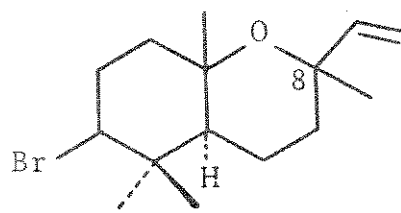
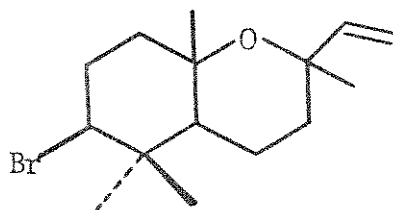
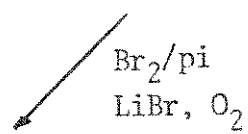
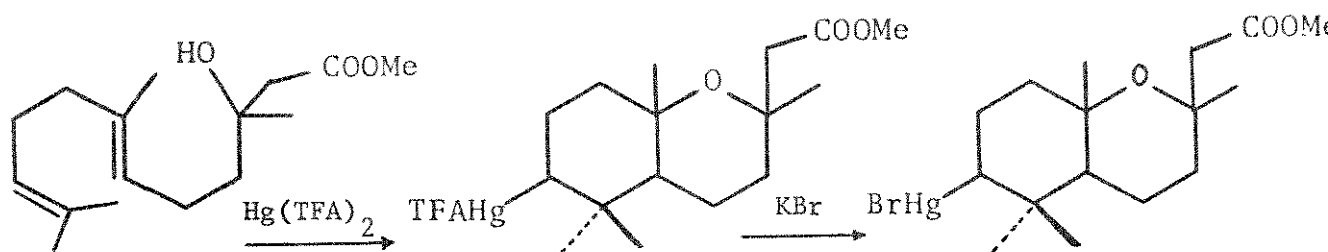
fluoreto de boro-éter, etc.), pelo qual a partir de 81 sintetizaram compostos como 82 e 83 e, a partir de  $\beta$ -ceto éster 84, o composto 85.

Uma variação na síntese biomimética para introduzir o bromo, foi feita pelos mesmos autores do trabalho anterior, Hoye e Kurth /70/, na síntese de aplisistatin 86, produto natural isolado da Aplysia angasi /71/, e óxido de  $d\ell$ -3 $\beta$ -bromo-8-epicaparrapi 87 e seu epímero em C-8 /72/ isolado da alga Laurencia obtusa /73/.

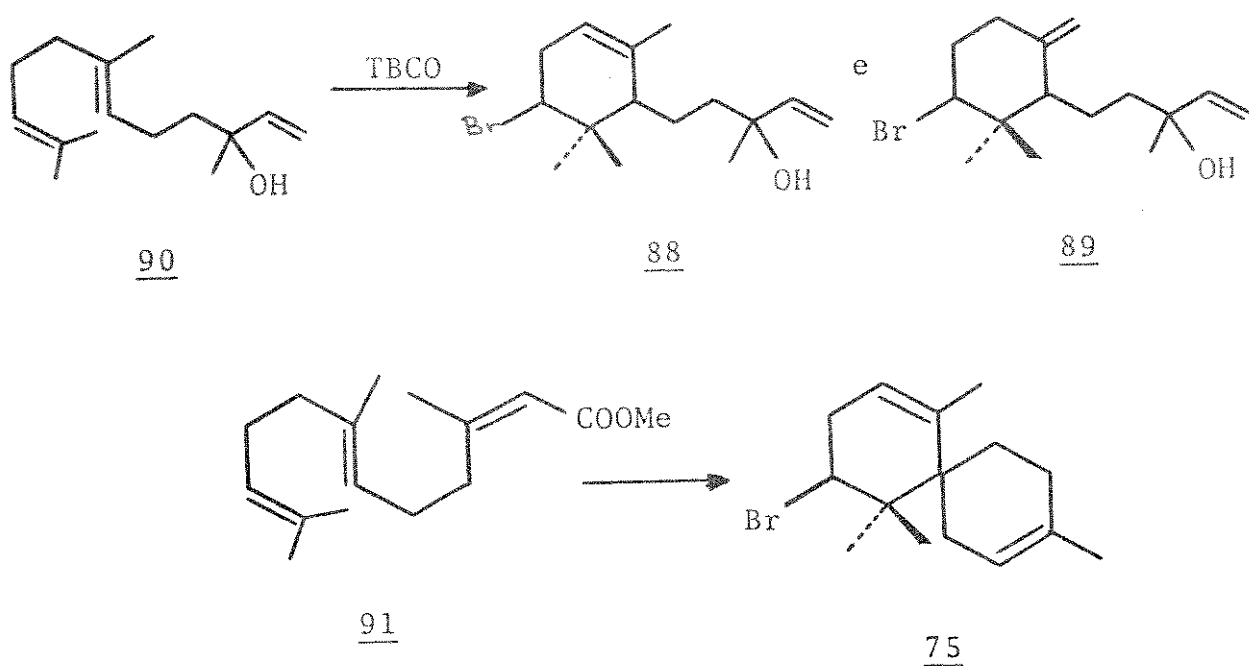


Nas modificações feitas pelos autores acima, a inclusão do bromo não é feita simultaneamente com a ciclização. Primeiramente faz-se a ciclização biomimética catalisada por trifluoreto de mercúrio, para obter o organomercúrio-trifluoroacetato, e este é convertido em um brometo organomercúrico, que finalmente é transformado no composto bromado desejado, como podemos ver na sequência da página seguinte.

Outras sínteses biomiméticas de compostos bromados foram feitas por Kato e colab. /74,75/, que utilizaram o 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dienona (TBCO) como agente ca

868787

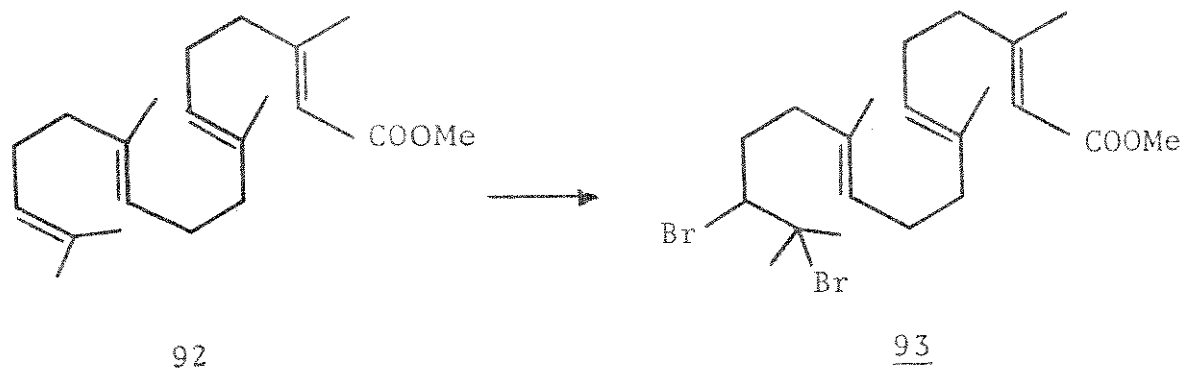
talisador de bromação. Com este reagente, eles sintetizaram:  $\alpha$ -snyderol 88 e  $\beta$ -snyderol 89, que haviam sido isolados da alga do gênero Laurencia por Fenical e colab. /76/, a partir de nerolidol 90; e 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno 75 a partir de 2,3-cis-farnesoato de metila 91.



O mesmo grupo acima, fazendo um estudo de bromação de poliolefinas com um equivalente de TBCO e um equivalente de CTAB (brometo de cetil trimetilamonio) /77/, obteve como resultado compostos dibromados, ao invés de compostos ciclizados como nos casos anteriores.

Um dos compostos poliolefínicos submetido à bromação

ção, foi o geranilgeranato de metila 92, de onde obtiveram 62 % de composto dibromado 93 e nenhum indício de produto bromado e ciclizado.

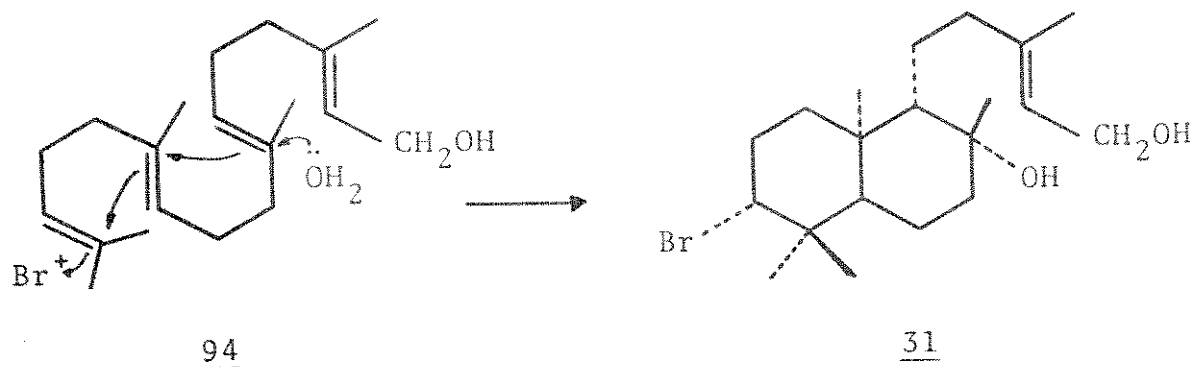


D.J. Faulkner, que já isolou e sintetizou vários produtos marinhos bromados, propôs recentemente que na síntese de aplisina-20 31, o caminho mais adequado seja através da síntese biomimética, a partir de geranilgeraniol 94, como indica o esquema abaixo /78/.

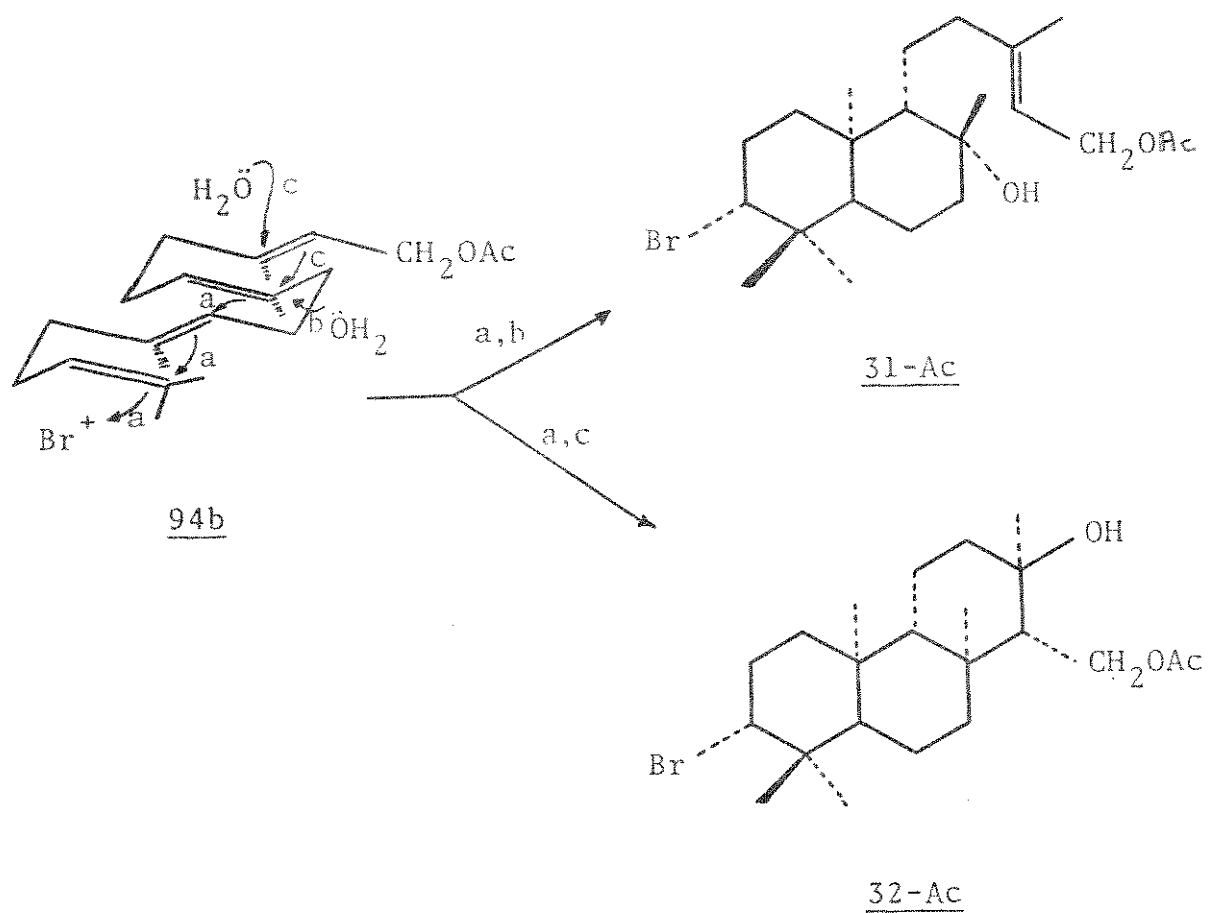
Desta forma, pelo que vimos até o momento, a síntese biomimética de aplisina-20 e/ou isoaplisina-20 não está fora da realidade e dos nossos propósitos, principalmente a deste último, pois não descartamos a possibilidade de obter produto(s) tricíclico(s) durante a reação, em vista a ciclicização do acetato de 14,15-epóxigeranilgeraniol, feita por van Tamelen e Nadeau /61a/.

Com este objetivo decidimos tentar a ciclicização de





acetato de geranylgeraniol 94b nas condições descritas na literatura, com o que esperávamos isolar, da mistura reacional, compostos como aplisina-20 31 e isoaplisina-20 32, para comprovar o esquema biossintético proposto por Yamamura e Hirata /32/, e ao mesmo tempo confirmar nossos resultados com relação à estereoquímica de 32.



## III.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O geranilgeraniol 94, que é o composto a ser ciclizado biomimeticamente, pode ser sintetizado a partir de geraniol ou farnesol como está descrito na literatura /79,80/.

No entanto, a não disponibilidade de certos reagentes e devido à sequência da reação ser relativamente longa, procuramos uma alternativa para solucionar tal problema. Como o geranilgeraniol 94 havia sido isolado de Pterodon pubescens por Mors e colab. /81/, achamos mais viável isolá-lo do que sintetizá-lo. Desta forma, a partir do óleo do fruto de Pterodon pubescens, vulgarmente conhecido como sucupira branca, isolamos o geranilgeraniol 94 e mais três compostos diterpênicos, o  $6\alpha,7\beta$ -diacetoxivouacapan-14 $\beta$ -al 95, o  $6\alpha$ -7 $\beta$ -diacetoxivouacapan-14 $\beta$ -oato de metila 96 e 14,15-epoxigeranilgeraniol 97 (ver parte experimental) /82,83/.

Antes de submetermos o acetato de geranilgeraniol 94b à reação biomimética, resolvemos fazer um teste das condições do procedimento descrito na literatura /64/.

O modelo escolhido foi acetato de geraniol 72, o mesmo que foi utilizado por Faulkner e colab. Escolhemos o método A descrito, isto é, ciclização catalisada por tetrabrometo de estanho na presença do bromo em nitrometano, já que o tetrabrometo de estanho pode ser facilmente preparado a partir do bromo e estanho /84/.

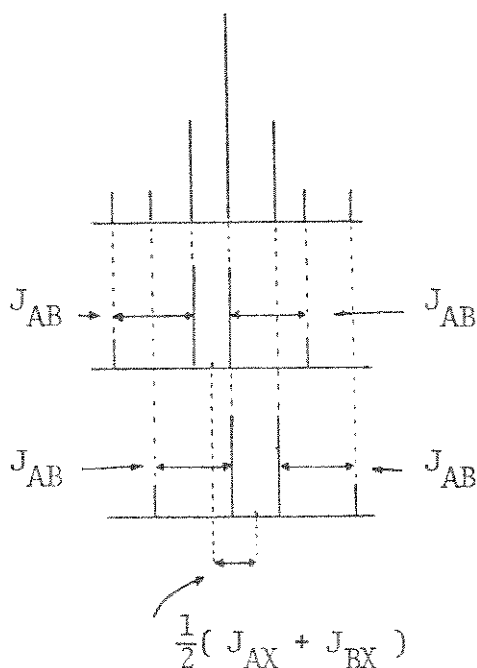
Tratando o acetato de geraniol 72 com um equivalente de bromo e um equivalente de tetrabrometo de estanho, em nitrometano nas mesmas condições descritas na literatura

/64/, foi obtido um composto sólido com -3% de rendimento.

O composto, recristalizado de hexano-éter etílico, apresentou ponto de fusão 75-76°C, coerente com o da literatura.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 60 MHz (E-30), foram observados três singletos em 1,02, 1,18 e 1,27 ppm correspondentes a grupos metilas e um singlete em 2,08 ppm ao grupo acetato. O sinal duplo dubleto que apareceu em 4,02 ppm foi atribuído ao próton -  $\text{CHBr}$ , confirmado a sua orientação axial pelo  $J = 16$  e 6 Hz e o duplo dubleto em 4,41 ppm aos prótons metilênicos que leva o grupo acetato. Para poder comparar melhor os dados de RMN  $^1\text{H}$  de 73, obtido por nós, com os dados descrito na literatura /64/ (em 220 MHz), foi realizada uma análise cuidadosa do espectro em 100 MHz (E-31). Neste espectro pôde ser observada uma diferença enorme na forma dos sinais dos prótons de  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  em 4,42 ppm. Estes prótons, que apareciam antes como duplo dubleto, aparecem agora como um septeto. Na realidade, o sinal central que aparece mais intenso se deve à sobreposição de dois sinais, que dariam, portanto, um total de oito linhas correspondentes a dois quartetos, coerente para prótons AB de um sistema ABX. Neste espectro foi possível medir somente a constante de acoplamento  $J_{\text{AB}} = 12$  Hz e a soma de  $(J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}) = 10$  Hz da maneira descrita na página seguinte.

No espectro de massa foram registrados dois picos em  $m/e$  232 e 234 correspondentes a  $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CCOOH}$ , indicando a presença do bromo no composto obtido.



O produto da reação biomimética do acetato de geraniogeraniol, indicou a presença de vários grupos metilas quaternários no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , mas as várias tentativas de purificação da mistura reacional, não levou ao isolamento de composto puro (ver parte experimental).

Talvez, um melhor resultado para síntese biomimética da aplisina-20 e/ou isoaplisina-20, possa ser obtido, se utilizarmos outros tipos de catalisadores e agente de bromação.

De qualquer maneira, deixamos no momento, o problema em aberto, mas é ainda o nosso objetivo, sintetizar a aplisina-20 e/ou isoaplisina-20, no futuro próximo.

#### IV. PARTE EXPERIMENTAL

A. ISOLAMENTO: Óleo de Copaiba

Óleo de Pterodon pubescens

B. SÍNTESES: 13-epidebromoisoaplisina-20 34a

debromoisoaplisina-20 34b

C. REAÇÕES BIOMIMÉTICAS

## PARTE EXPERIMENTAL

1. Os critérios de pureza adotados foram: nitidez no ponto de fusão (variação no máximo de 2°C), única mancha em CCD em diversos sistemas de desenvolvimento e/ou um único pico na cromatografia em fase gasosa.
2. Para as cromatografias em coluna, utilizamos sílica gel (0,063-0,20 mm), sílica gel do tipo H com pressão de N<sub>2</sub> e florisil. As dimensões das colunas assim como a quantidade de adsorvente utilizados, variavam de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado.
3. A separação de compostos por cromatografia em coluna foram acompanhadas por CCD, utilizando placas de vidro de dimensões 5 x 20, 10 x 20 ou 20 x 20 cm. A sílica utilizada para preparar estas placas foram GF<sub>254</sub>, G ou mistura de ambas em iguais proporções, suspensa em água destilada e distribuída em camadas de 0,25 mm utilizando um aparelho Quick fit. As placas foram reveladas utilizando uma lâmpada ultravioleta em 254 e 350 nm e iodo ressublimado.
4. Os pontos de fusão foram determinados em placas de aquecimento segundo Kofler instalada com microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werk A.G.) os quais não sofreram correção.
5. As rotações ópticas foram determinadas no polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss de precisão 0,005° em clorofórmio ou em outro solvente indicado.

6. Os espectros de infravermelho (I.V.,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) foram feitos em pastilhas de KBr, nujol ou filme no instrumento Perkin Elmer modelo 337.
7. Os pesos moleculares e espectro de massa de baixa resolução foram determinados no aparelho 1015/SL Finnigan e os espectros de alta resolução no instrumento Massenspektrometer MAT 311A - Varian Mat Bremen.
8. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  em 60 MHz foram obtidos no instrumento da Varian Associates modelo T-60 utilizando  $\text{CCl}_4$  ou  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS como referência interna e os espectros em 100 MHz foram obtidos no instrumento da Varian Associates modelo XL-100. Os deslocamentos químicos foram medidos em  $\delta(\text{ppm})$  e a constante de acoplamento em Hertz (Hz).
9. Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos no instrumento da Varian Associates modelo XL-100 (25,2 MHz) com transformada de Fourier utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos foram medidos em  $\delta(\text{ppm})$ .
10. O cromatógrafo utilizado foi da Varian Aerograf série 1800.
11. As análises elementares foram feitas no laboratório de pesquisa da Rhodia (Divisão Paulínia).



## PARTE I: ISOLAMENTOS

### A. ÓLEO DE COPAÍBA

#### A.1. Fracionamento do Óleo

400 g de Óleo de Copaíba comercial foram dissolvidos em 1 litro de éter etílico e em seguida extraída com 4 x 500 ml de uma solução de KOH 5%. A fase etérea foi lavada várias vezes com água saturada de NaCl até que a água de lavagem mostrasse pH neutro em uma tira de papel indicador universal, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada num evaporador rotativo à pressão reduzida fornecendo 315 g (78,7%) de um óleo denominado Fração Neutra.

A solução alcalina foi acidificada com HCl concentrada até que a solução apresentasse pH-3 e em seguida extraída com 4 x 600 ml de éter etílico. A fase aquosa foi abandonada. A fase etérea foi lavada várias vezes com água até que esta apresentasse pH 7, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada num evaporador rotativo à pressão reduzida fornecendo 68 g (17,0%) de uma resina denominada Fração Ácida.

#### A.2. Isolamento dos Constituintes da Fração Ácida

68,0 g da Fração Ácida foram cromatografados em coluna de vidro ( $\phi_1 = 5,7$  cm) contendo 800 g de sílica gel (0,063-0,200 mm) e eluídas com os seguintes solventes: hexano, gradiente de hexano-éter etílico, éter-etílico, gradiente de éter etílico-acetato de etila e finalmente acetato de etila. Foram coletadas no total de 179 frações, cada uma delas com um

volume de aproximadamente 300 ml.

As frações de 47 a 54 (15,6 g, hexano-éter 8:2) foram juntadas e recristalizadas várias vezes de metanol, que forneceu 5,4 g de um composto cristalino denominado OC-1.

As frações de 105 a 117 (6,8 g, hexano-éter 1:1), foram juntadas e recristalizadas várias vezes de metanol, que forneceu 4,6 g de um composto cristalino denominado OC-2.

As frações de 122 a 135 (3,3 g, hexano-éter 1:1/éter) foram juntadas e recristalizadas várias vezes de metanol, que forneceu 0,5 g de um composto cristalino denominado OC-3.

As frações de 142 a 145 (1,0 g, éter), foram juntadas e recristalizadas várias vezes de metanol, que forneceu 0,8 g de um composto cristalino denominado OC-4.

As demais frações não levaram à obtenção de compostos puros.

### A.3. Constantes Físicas de Compostos Isolados e seus Derivados Ésteres Metálicos

#### OC-1 (ácido copálico) 37

Ponto de fusão: 104-106°C (MeOH); rotação óptica  $[\alpha]_D^{25}$  - 10,0° (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); espectros de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ : 3300-2500, 1700, 1650, 1260, 1165, 890 e 885 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,68 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,16 (d, J = 1Hz, 3H), 4,50 (s1, 1H), 4,83 (s1, 1H), 5,66 (s1, 1H) e 11,20 (1, 1H);

espectro de massa:  $M^+$  em m/e 304, 137 (100%).

OC-1 Me (copalato de metila) 37-Me

Obtido por metilação de OC-1 com diazometano. Composito líquido oleoso com rotação óptica  $|\alpha|_D^{25} - 5,7^\circ$  (c 1,5,  $\text{CHCl}_3$ ); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 3075, 1725, 1220, 1150 e  $985 \text{ cm}^{-1}$ ; espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (E-1)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,70 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,15 (d,  $J = 1\text{Hz}$ , 3H), 3,61 (s, 3H), 4,50 (s1, 1H), 4,83 (s1, 1H) e 5,53(1, 1H); espectro de massa:  $M^+$  em m/e 318, 113 (100%).

OC-2 (ácido enântio 3-aceto-labd-8(20),  
13-dien-15-oico) 38

Ponto de fusão:  $160-161^\circ\text{C}$  (MeOH); rotação óptica  $|\alpha|_D^{25} - 67,0^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3400-2500, 1740, 1700, 1650, 1245, 1170, 1030 e  $890 \text{ cm}^{-1}$ ; espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$   $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,73 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,53 (s1, 1H), 4,85 (s1, 1H), 5,60 (1, 1H) e 11,35 (1, 1H); espectro de massa:  $M^+$  em m/e 362, 135 (100%).

OC-2 Me (enântio 3-aceto-labd-8(20),13-  
-dien-15-oato de metila) 38-Me

Obtido por metilação de OC-2 com diazometano. Composito líquido oleoso com rotação óptica  $|\alpha|_D^{25} - 56,6^\circ$  (c 1,6,  $\text{CHCl}_3$ ); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 3070,

1730 (largo), 1650, 1240, 1150 e 1030  $\text{cm}^{-1}$ ; espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (E-2)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,73 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,13 (d, J = 1Hz, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,53 (s1, 1H), 4,83 (s1, 1H) e 5,53 (1, 1H), espectro de massa:  $\text{M}^+$  em m/e 376, 133 (100%).

OC-3 (ácido enântio agático) 39

Ponto de fusão: 196-198 $^{\circ}\text{C}$  (MeOH); rotação óptica  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  - 49,0 $^{\circ}$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ : 3300-2500, 1690 (largo), 1645, 1250, 1165 e 895  $\text{cm}^{-1}$ ; espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$   $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,63 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 2,18 (s1, 3H), 4,53 (s1, 1H), 4,90 (s1, 1H), 5,66 (1, 1H) e 11,00 (1, 2H); espectro de massa:  $\text{M}^+$  em m/e 334, 82 (100%).

OC-3 diMe (enântio agatato de dimetila) 39-diMe

Obtido por metilação de OC-3 com diazometano. Composto líquido oleoso com rotação óptica  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  - 62,6 $^{\circ}$  (c 1,5,  $\text{CHCl}_3$ ); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 3070, 1730, 1720, 1650, 1220, 1150 e 890  $\text{cm}^{-1}$ ; espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (E-3)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,48 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,12 (d, J = 1Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,47 (1, 1H), 4,83 (1, 1H) e 5,53 (1, 1H); espectro de massa:  $\text{M}^+$  em m/e 348, 85 (100%).

OC-4 (ácido enântio 3-hidroxi-labd-8(20),  
13-dien-15-oico) 40

Ponto de fusão: 153-155<sup>o</sup> (MeOH); rotação óptica  $[\alpha]_D^{25}$  - 38,3<sup>o</sup> (c 0,8, CHCl<sub>3</sub>); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3500-2500, 3380, 1700, 1660, 1240, 1150, 1015 e 875 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,70 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 2,16 (d, J = 1 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 4,50 (1, 1H), 4,87 (1, 1H), 5,63 (1, 1H) e 5,93 (1, 1H); espectro de massa: M<sup>+</sup> em m/e 320, 107 (100%).

OC-4 Me (enântio 3-hidroxi-1abd-8(20),  
13-dien-15-oato de metila) 40-Me

Obtido por metilação de OC-4 com diazometano. Compos to líquido oleoso com rotação óptica  $[\alpha]_D^{25}$  - 33,9<sup>o</sup> (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 3400, 1720, 1650, 1225, 1150, 1030 e 890 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (E-4)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,70 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 2,15 (d, J = 1Hz, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,50 (1, 1H), 4,83 (1, 1H) e 5,50 (1, 1H); espectro de massa: M<sup>+</sup> em m/e 334, 133 (100%).

## B. ÓLEO DE PTERODON PUBESCENS

### B.1. Isolamento dos Constituintes do Óleo de Pterodon pubescens (Sucupira Branca)

80 g de óleo do fruto de Pterodon pubescens<sup>\*</sup>, foram cromatografados em uma coluna de vidro ( $\phi_i = 5,7$  cm) contendo 800 g de sílica gel (0,063-0,200 mm) e eluidos sucessivamente com hexano, gradiente de hexano-acetato de etila, acetato de etila e finalmente acetato de etila-metanol (99:1).

Foram coletadas no total de 105 frações de aproximadamente 300 ml, do qual foram isolados e caracterizados vários compostos conforme a tabela 3 abaixo.

TABELA 3.

Frações	Solvente	Peso (g)	Composto isolado
51-65	hexano-acetato de etila (8:2)	6,61	OS-1 <u>94</u>
66-69	hexano-acetato de etila (8:2)	2,58	OS-2 <u>95</u>
77	hexano-acetato de etila (1:1)	1,94	OS-3 <u>96</u>
78-80	hexano-acetato de etila (1:1)	12,43	OS-4 <u>97</u>

\* O óleo de Pterodon pubescens foi gentilmente cedido pelo Prof. Walter Mors /81/ para ser isolado o geranilgeraniol.

B.2. Constantes Físicas e Dados Espectroscópicos dos  
Compostos Isolados de *Pterodon pubescens*

OS-1 (geranilgeraniol) 94

Nas várias tentativas de purificação do óleo denominado OS-1 por cromatografia em coluna, sempre esteve presente uma pequena impureza detectada por CCD de difícil separação.

6,61 g de OS-1 foram então acetilados com 5 ml de anidrido acético e 5 ml de piridina sob agitação durante uma noite. A mistura foi acidificada com solução de HCl 6N até pH 3-4 e extraída com 3 x 50 ml de éter etílico. A fase etérea foi lavada com água até pH neutro, secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada fornecendo um produto bruto oleoso que após cromatografado em coluna contendo 100 g de sílica e eluída com hexano, forneceu 5,7 g de acetado de geranilgeraniol 94-Ac

94: Espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (E-5a) δ(CCl<sub>4</sub>): 1,63 (s, 9H), 1,70 (s, 6H), 2,00-2,07 (dl, 12H metilênicos) , 4,17 (d, J = 7Hz, 2H -CH<sub>2</sub>OH) e 5,00-5,50 (l, 4H olefínicos).

94-Ac: Espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 1740, 1660, 1230 e 1020 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (E-5b) δ(CCl<sub>4</sub>): 1,63 (s, 9H), 1,73 (sl, 6H), 2,00 (s, 3H acetato), 2,01-2,07 (dl, 12H metilênicos), 4,53 (d, J = 7Hz, 2H -CH<sub>2</sub>OAc) e 5,00-5,40 (l, 4H olefínicos); espectro de massa: M<sup>+</sup> - H<sub>3</sub>CCOOH em m/e 272, 81 (100%).

OS-2 (6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxivouacapan-14 $\beta$ -al) 95

Ponto de fusão: 220-222<sup>o</sup>C (MeOH); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3130, 3080, 2790, 2690, 1730 (largo), 1240 (largo), 1040, 1020, 900 e 730 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H em 100 MHz (E-6)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,94 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,45 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,22 (1, 1H), 5,02 (dd, J = 9,0 e 10 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 9 e 12 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (parte de dubleto, 1H) e 9,20 (d, J = 5 Hz, 1H); espectro de massa: M<sup>+</sup> em m/e 416, 131 (100%).

OS-3 (6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxivouacapan-14 $\beta$ -oato de metila) 96

Ponto de fusão: 197-199<sup>o</sup>C (MeOH); espectro de absorção no infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3140, 1740 (largo), 1240 (largo), 1030 (largo), 910 e 740 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H em 100 MHz (E-7)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,96 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,45 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,40 (dl, J = 9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,00 (dd, J = 9 Hz e 10 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 10 Hz e 12 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2 Hz, 1H) e 7,26 (d, J = 2 Hz, 1H); espectro de massa: M<sup>+</sup> em m/e 446, 229 (100%).

OS-4 (14,15-epoxigeraniolgeraniol) 97

Líquido oleoso, apresentou absorção no espectro de infravermelho  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 3400, 1670, 1250, 1120 e 1020 cm<sup>-1</sup>; espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (E-8)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 1,23 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,63 (sl, 9H), 2,03 (sl, 12H), 2,57 (t,



J = 6Hz, 1H), 4,09 (d, J = 6,5 Hz, 2H) e 5,00-5,40 (m, 3H) ;  
espectro de massa: M<sup>+</sup> em m/e 306, 121 (100%).

PARTE II: SÍNTESES

A. SÍNTESE DA 13-EPIDEBROMOISOAPLISINA-20

Isocopalato de metila (36)

5,39 g (19,4 mmoles) de ácido copálico foram metilados com excesso de diazometano. O copalato de metila assim obtido, foi tratado com 100 ml de ácido fórmico (98%) e deixado sob refluxo a 70°C durante 2 horas /35,39/. O ácido fórmico foi então removido à pressão reduzida num evaporador rotativo e em seguida refluxado novamente com uma solução de hidróxido de potássio (6g) em 50 ml de água e 50 ml de metanol, durante 3 horas. Após este período, o metanol foi evaporado e a solução aquosa restante extraída com 4 x 50 ml de éter etílico. A fase etérea foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada, resultando 5,56 g de isocopalato de metila 36 impuro que recristalizado de metanol forneceu cristais com ponto de fusão 109-110°C e  $|\alpha|_D^{25} + 50,85^\circ$  (c 1,6, CHCl<sub>3</sub>). Para enantiômero temos: p.f. 103-105°C,  $|\alpha|_D - 50,4^\circ$  /85/; p.f. 104-105°C,  $|\alpha|_D - 58^\circ$  /86/; p.f. 108-110°C /61a/; p.f. 110-111°C,  $|\alpha|_D - 55^\circ$  /87/. I.V.  $\frac{KBr}{m\acute{a}x}$ : 1730, 1250, 1185 e 1165 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-9)  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,68 (s, 3H) e 5,53 (m, 1H); E.M. m/e (intensidade relativa) 318 (M<sup>+</sup>, 22), 303 (7), 192 (95), 191 (58), 177 (100), 123 (63), 122 (61) e 95 (31). Análise calculada para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>: C 79,19; H 10,76. Encontrada: C 79,14; H 11,06. RMN <sup>13</sup>C (E-33).

Isocopalol (44)

730 mg (20 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  foram adicionados a uma solução contendo 2,0 g (6,6 mmoles) de isocopalato de metila 36 em 100 ml de éter etílico sêco. Após 4 horas de refluxo, o excesso de hidreto foi destruído com éter etílico hidratado. A fase etérea foi separada, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporada. O produto bruto recristalizado de metanol forneceu 1,75 g de isocopalol 44 com ponto de fusão  $127-128^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} + 13,5^\circ$  (c, 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ). Para enantiômero temos: p.f.  $125-126^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D - 9^\circ / 85/$ ; p.f.  $125-126^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D - 10,5^\circ / 42/$ . I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3640, 1040, 995 e  $840 \text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-10)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,83 (s, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,78 (m, 1H) e 5,52 (m, 1H);  $\delta(\text{piridina-d}_5)$  0,83 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,03 (m, 1H) e 5,53 (m, 1H); E.M. m/e (intensidade relativa) 290 ( $\text{M}^+$ , 26), 192 (100), 191 (66), 177 (100), 136 (34), 123 (46), 122 (72) e 95 (48). Análise calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$ : C 82,69; H 11,80. Encontrada: C 82,79; H 12,22. RMN  $^{13}\text{C}$  (E-34).

12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-oato-de metila (45)

700 mg de ácido m-cloroperbenzóico (85%) foram adicionados a uma solução contendo 800 mg (2,5 mmoles) de isocopalato de metila 36 em 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sêco e deixado a  $0^\circ\text{C}$  durante uma noite. A solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi lavada sucessivamente com solução de NaOH 0,1 N (3 x 30 ml) e água saturada de NaCl até pH 7, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporada fornecendo 816 mg de um sólido. Este foi recristalizado de  $\text{CHCl}_3$ -MeOH

que forneceu 435 mg de 45 puro com ponto de fusão 152-154°C;  $[\alpha]_D^{25} + 27,13^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 1750, 1160, 1100 e 1000 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-11)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,83 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,87 (sl,  $W_{1/2} = 6\text{Hz}$ , 2H) e 3,63 (s, 3H); E.M. m/e (intensidade relativa 334 (M<sup>+</sup>, 3), 319 (14), 177 (84), 149 (32), 142 (80), 140 (59), 123 (67), 109 (66), 95 (91), 81 (100). Análise calculada para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C 75,41; H 10,25. Encontrada: C 75,31; H 10,73. RMN <sup>13</sup>C (E-35).

#### 12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-ol (48)

500 mg (13 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> foram adicionados gradualmente a uma solução contendo 435 mg (1,3 mmol) de 45 em 60 ml de éter etílico sêco. Após 6 horas de refluxo e fazendo um tratamento usual foi obtido 400 mg de 12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-ol 48 que recristalizado de metanol forneceu cristais com ponto de fusão 201-203°C; I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3500, 1035 e 990 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-12)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,80 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,90 (s, 6H), 1,47 (s, 3H), 2,97 (m, 1H) e 3,6-3,9 (m, 2H); E.M. m/e intensidade relativa 306 (M<sup>+</sup>, 3), 192 (57), 191 (82), 177 (66), 123 (72), 109 (66) e 95 (100). Alta resolução requer para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> m/e 306,2587. Encontrado: M<sup>+</sup> em m/e 306,2548.

#### 13-epiisocopalano-12 $\beta$ ,15-diol (49)

400 mg (10 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> foram adicionados a uma solução contendo 400 mg (1,3 mmoles) de 48 dissolvidos em 60 ml de THF sêco. Após 40 horas de refluxo e tratando de maneir

ra usual, obteve-se um produto cristalino que revelou uma mancha principal por CCD e várias outras manchas em pequena quantidade. O produto bruto foi então cromatografado em coluna contendo sílica gel do tipo H (15 g) e eluida com  $\text{CHCl}_3$  sob pressão de  $\text{N}_2$ . Foram isolados 230 mg de diol 49 puro que mostrou somente um pico em C.G. (OV-17 3%,  $250^\circ\text{C}$ ). Ponto de fusão:  $174\text{-}175^\circ\text{C}$  (MeOH);  $[\alpha]_D^{25} - 50,32^\circ$  (c 1,1,  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_D^{25} - 14,7^\circ$  (c 1,05, dioxano); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3600, 3450, 1090 e  $990\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-13)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,85 (s, 6H), 0,88 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,08 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 3H), 3,70 (m,  $W_{1/2} = 6\text{Hz}$ , 2H) e 3,90 (m,  $W_{1/2} = 10\text{Hz}$ , 1H); E.M. m/e (intensidade relativa) 308 ( $\text{M}^+$ , 4), 191 (100), 137 (36), 123 (74), 121 (66), 109 (87) e 95 (88). Alta resolução requer para  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$  m/e 308,27152. Encontrado:  $\text{M}^+$  em m/e 308,2708. RMN  $^{13}\text{C}$  (E-36).

12 $\beta$ -15-diacetato de 13-epiisocopalano (49-diAc)

20 mg de diol 49 foram tratados com 0,5 ml de piridina e 0,5 ml de anidrido acético sob agitação a temperatura ambiente durante uma noite. A mistura foi então cuidadosamente acidificada com HCl 6N a  $0^\circ\text{C}$  até pH-3 e extraída com  $3 \times 10$  ml de  $\text{CHCl}_3$ . As frações de  $\text{CHCl}_3$  foram juntadas e lavadas com água até pH = 7, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporada. O resíduo foi recristalizado de  $\text{CHCl}_3$ :MeOH fornecendo 20 mg de diacetato 49-diAc puro com ponto de fusão  $162\text{-}163^\circ\text{C}$ :  $[\alpha]_D^{25} - 48,78^\circ$  (c 1,3,  $\text{CHCl}_3$ ); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 1700, 1690, 1240, 1220, 1025 e  $1015\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-14)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,80 (s, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,92 (parte de dubleto, 3H), 2,00 (s, 3H),

2,05 (s, 3H), 4,07 (dd,  $W_{1/2} = 8\text{Hz}$ , 2H) e 5,00 (m,  $W_{1/2} = 8\text{Hz}$ , 1H); E.M. m/e (intensidade relativa) 332 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$ , 4), 273 (39), 207 (55), 191 (100), 190 (63) e 135 (38). Alta resolução requer para  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$  m/e 332,27152. Encontrado:  $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$  em m/e 332,2711.

12 $\alpha$ -epoxiisocopalano-15-ol (51)

950 mg de ácido m-cloroperbenzóico (85%) foram adicionados a uma solução contendo 1,0 g (3,5 mmoles) de isocopalol 44 em 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sêco e deixado a  $0^\circ\text{C}$  por uma noite. A solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi então lavada sucessivamente com uma solução de NaOH 0,1 N (2 x 30 ml) e água saturada de NaCl até pH 7, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporada. O resíduo oleoso (1,15 g) mostrou no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-15) ser mistura isomérica de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  na proporção de 1:1. O produto bruto foi então cromatografado em coluna contendo sílica gel (0,063-0,2 mm) e eluido com  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (99,5:0,5), que forneceu 374,5 mg de epóxido 51 puro com ponto de fusão  $122$ - $124^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} + 22,42^\circ$  (c 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3350, 1120, 1040 e  $990\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-16)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,84 (s, 9H), 0,88 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,92 (m, 1H) e 3,86 (d,  $J = 5\text{Hz}$ , 2H); E.M. m/e (intensidade relativa) 306 ( $M^+$ , 11), 192 (53), 191 (71), 177 (74), 136 (50), 123 (80), 109 (68), 95 (100) e 81 (82). Alta resolução requer para  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$  m/e 306,25587. Encontrado:  $M^+$ , m/e 306,2548. RMN  $^{13}\text{C}$  (E-37). Eluindo com  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (99:1) foram obtidos 314,5 mg de epóxido 48.

13-epidebromoisoaplisina-20 (34a)

300 mg (7,9 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  foram adicionados gradualmente a uma solução contendo 320 mg (1 mmol) de epóxido 51 em 60 ml de éter etílico anidro. Após 6 horas de refluxo e fazendo um tratamento usual, foram obtidos 320 mg de produto que em seguida foi cromatografado em coluna contendo sílica gel do tipo H com pressão de  $\text{N}_2$ . A eluição feita com  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (99:1) forneceu 210 mg de 13-epidebromoisoaplisina-20 34a puro, que apresentou ponto de fusão  $203\text{-}205^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} + 14,58^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 1:1); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3330, 1250, 1090, 1030 e  $810\text{ cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-17)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,87 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,53 (m,  $W_{1/2} = 8\text{Hz}$ , 1H) e 4,13 (m,  $W_{1/2} = 6\text{Hz}$ , 2H); E.M. m/e (intensidade relativa) 290 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 73), 191 (35), 123 (55), 109 (64), 95 (100), 82 (58), 81 (89), 69 (100) e 55 (68). Alta resolução requer para  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$  m/e 290,26095. Encontrado:  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , m/e 290, 2608. Análise calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$ : C 77,87; H 11,76. Encontrada: C 77,79; H 11,45. RMN  $^{13}\text{C}$  (E-38).

Monoacetato de 13-epidebromoisoaplisina-20 (34a-Ac)

30 mg de diol 34a foram tratados com 0,5 ml de piridina e 0,5 ml de anidrido acético sob agitação a temperatura ambiente durante uma noite. A mistura foi então cuidadosamente acidificada com HCl 6N até pH-3 a  $0^\circ\text{C}$  e extraída com 3 x 10 ml de  $\text{CHCl}_3$ . A fase de  $\text{CHCl}_3$  foi lavada várias vezes com água até pH 7, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporada. O resíduo (25 mg) foi recristalizado de MeOH que forneceu o monoacetato de

34a com ponto de fusão 179-180°C;  $[\alpha]_D^{25} + 25,4^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>);  
I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3490, 1730, 1290, 1240, 1190 e 1030 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H  
(E-18)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,83 (s, 3H), 0,87 (s, 6H), 1,02 (s, 3H), 1,22  
(s, 3H), 2,07 (s, 3H), 4,38 (d, separação de 4Hz, 2H); E.M. m/e  
(intensidade relativa) 350 (M<sup>+</sup>, 2), 290 (90), 191 (42), 123  
(54), 121 (37), 109 (65), 107 (38) e 95 (100). Análise calcu  
lada para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>: C 75,38; H 10,93. Encontrada: C 75,42; H  
10,79.



## B. SÍNTESE DA DEBROMOISOAPLISINA-20

12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -diol-isocopalano-15-oato de metila (57)

1,025 g (4,03 mmoles) de tetraóxido de ósmio foram adicionados a uma solução contendo 1,2 g (3,77 mmoles) de isocopalato de metila 36 em 15 ml de piridina sêca. O progresso da reação foi acompanhado por CCD que após 65 horas de agitação a temperatura ambiente no escuro, não mostrou mais o composto de partida. Adicionou-se então a esta mistura reacional, uma solução de 9,0 g (47,36 mmoles) de metabisulfito de sódio em 20 ml de piridina-água (1:1) e deixado sob agitação por mais 2,5 horas. Após este período, a mistura foi extraída com 5 x 25 ml de acetato de etila e a fase orgânica lavada com água saturada de NaCl, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada. O produto recristalizado de CHCl<sub>3</sub>-MeOH forneceu 1,09 g de diol éster 57 puro que apresentou ponto de fusão 242-245°C com sublimação;  $[\alpha]_D^{25} + 12,69^\circ$  (c 1,16, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{25} + 6,76^\circ$  (c 1,0, dioxano). Para enantiômero: p.f. 270°C com sublimação  $[\alpha]_D - 17,4^\circ$  (dioxano) /42/. I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  3500, 3410, 1730 e 1190 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-19)  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,47 (m, W<sub>1/2</sub> = 12Hz, 2H), 2,67 (s, 1H) e 3,73 (s, 3H);  $\delta$ (piridina-d<sub>5</sub>): 0,82 (s, 3H), 0,86 (s, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (m, W<sub>1/2</sub> = 7Hz, 1H), 5,43 (sl, 1H, troca com D<sub>2</sub>O) e 6,23 (sl, 1H, troca com D<sub>2</sub>O); E.M. m/e (intensidade relativa) 352 (M<sup>+</sup>, 53), 334 (3), 279 (27), 278 (100), 191 (27), 123 (28), 117 (44) e 95 (59). Análise calculada para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>: C 71,55; H 10,29. Encontrada: C 71,12; H 10,15. RMN <sup>13</sup>C (E-39).

Diidroisocopalato demetila (60)

250 mg (0,79 mmoles) de isocopalato de metila 36 foram dissolvidos em 30 ml de metanol-acetato de etila (5:1) e hidrogenado na presença de 200 mg de óxido de platina por 6 horas a temperatura ambiente com pressão de 2 atm no hidrogenador da Parr. Após filtrada sob celite e evaporada, forneceu 246 mg de produto sólido que recristalizado de metanol forneceu 212 mg de diidroisocopalato de metila 60 puro com ponto de fusão 146-148°C;  $[\alpha]_D^{25} + 9,77^\circ$  (c 1,59, CHCl<sub>3</sub>). Para enantiômero: p.f. 120-121°C,  $[\alpha]_D - 42,0^\circ$  /42/. I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 1730, 1390, 1160, 1115, 1005 e 760 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-20)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,80 (s, 3H), 0,83 (s, 6H), 1,03 (d, J = 7Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 2,17 (sl, 2H) e 3,58 (s, 3H); E.M. m/e (intensidade relativa) 320 (M<sup>+</sup>, 51), 305 (42), 192 (70), 191 (100), 137 (47), 123 (93), 109 (77), 107 (32), 101 (46), 95 (75), 82 (49) e 81 (69). Análise calculada para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>: C 78,20; H 11,32. Encontrada C 78,67; H 11,16. RMN <sup>13</sup>C (E-40).

Oxidação de diol (57)

Método A

680 mg (1,93 mmoles) de diol éster 57, foram dissolvidos em 15 ml de acetona destilada sob KMnO<sub>4</sub> e mantido a 10°C num banho de gelo-água. A esta solução foi adicionado gota a gota, reagente de Jones /53/ até que a solução apresentasse uma coloração marrom permanente (0,4 ml).

Após 10 minutos de agitação, foi adicionado 30 ml de gelo-água e extraída com éter etílico (3 x 50 ml) e CHCl<sub>3</sub> (3 x

50 ml). As fases orgânicas foram lavadas separadamente com água até pH 7, secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, juntadas e evaporadas. O produto bruto oleoso (733 mg) mostrou em CCD (MeOH- $\text{CHCl}_3$ , 2:98) uma mancha principal correspondente ao produto de partida e mais duas manchas com  $R_f$  0,5 e 0,6. Por cristalização em MeOH foram recuperados 255 mg de composto de partida. Os 478 mg de resíduo obtido como óleo, foram cromatografados em coluna contendo sílica gel do tipo H e eluída com  $\text{CHCl}_3$ . A separação não foi bem sucedida mesmo usando outro sistema de solvente como combinação de hexano-acetato de etila. As frações das colunas foram juntadas e submetidas novamente a oxidação com excesso de reagente de Jones por um período de 30 minutos. Após um tratamento análogo ao caso anterior, o produto bruto revelou em CCD um composto principal, que após uma rápida cromatografia em coluna contendo sílica gel do tipo H, sob pressão de  $\text{N}_2$  e eluída com  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (98:2), forneceu o composto 64a como um óleo. I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 3500-2500, 1740, 1720, 1700, 1300, 1190, 1130 e 755  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-21)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,80 (s, 3H), 0,90 (s, 6H), 1,02 (s, 3H), 2,20 (m,  $W_{1/2} = 16\text{Hz}$ , 2H), 2,25 (s, 3H), 3,50 (s, 1H) e 3,67 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (E-41).

50 mg de 64a foram tratados com excesso de diazometano, fornecendo o composto 64b como um óleo que solidificou após ter deixado em repouso.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 17,70^\circ$  (c 2,05,  $\text{CHCl}_3$ ); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 1750, 1740, 1710, 1190, 1165 e 1130  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-22)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 0,80 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 2,07 (m,  $W_{1/2} = 12\text{Hz}$ , 2H), 2,13 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,60 (s, 3H) e 3,65 (s, 3H); E.M. m/e (intensidade relativa) 380 ( $\text{M}^+$ , 2), 265 (54), 264 (100), 191 (53), 190 (81),

137 (75), 136 (94), 124 (94), 123 (81), 121 (55), 117 (52), 109 (81) e 95 (55). Análise calculada para  $C_{22}H_{36}O_5$ : C 69,44; H 9,54. Encontrada: C 68,81; H 9,26.

### Método B

1,088 g (3,09 mmoles) de diol éster 57 foram tratados com 10 ml de  $Me_2SO$  sêco obtido por destilação prévia do azeótropo com benzeno e 10 ml de anidrido acético recém destilado. Após 27 horas de agitação, o solvente foi destilado à pressão reduzida (-1 mmHg) e o óleo residual assim obtido foi dissolvido em 50 ml de éter etílico e lavada com água saturada de NaCl (3 x 50 ml), secada com  $Na_2SO_4$  anidro e evaporada, onde foram obtidos 1,267 g de produto bruto cristalino 61b. I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ : 1730 (largo), 1195, 1170, 1045 e 780  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (E-23)  $\delta(CDCl_3)$ : 0,83 (s, 3H), 0,90 (s, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,57 (d, J = 3Hz, 1H), 2,83 (s, 1H), 3,73 (s, 3H) e 4,71 (s, 2H); E.M. m/e (intensidade relativa) 410 ( $M^+$ , 2) 363 (63), 334 (97), 275 (63), 192 (63), 191 (100), 137 (63) e 95 (48).

### Tiocetalização (66a + 66b)

1,0 ml de  $BF_3 \cdot Et_2O$  recém destilado foi adicionado lentamente a uma solução contendo 500 mg (1,22 mmoles) de 61b dissolvidos em 10 ml de ácido acético e 0,6 ml de 1,2-etanodiol.

Após 20 minutos de agitação a temperatura ambiente foi

observado a formação de um precipitado branco o qual foi deixado por mais 40 minutos. Após este período não se observou mais a presença do produto de partida por CCD desenvolvida em  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (99:1).

Adicionou-se então cerca de 150 ml de água-gêlo sobre a mistura reacional e a solução resultante extraída com 4 x 100 ml de éter etílico. A fase etérea foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e evaporada.

O produto bruto (760 mg) cristalino apresentou em CCD duas manchas com Rf 0,30 e 0,70, diferente de 61b (Rf. 0,40) em  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (99:1). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (E-24) mostrou ser bastante complexo mas pode ser observado a presença da mistura de 66a e 66b.

#### Desulfurização com Níquel de Raney

##### Isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila (58)

O produto bruto da reação acima (760 mg) foi submetido a desulfurização com Níquel de Raney W-7 recém preparada (~6 g) conforme a referência /88/, sob refluxo em 75 ml de etanol absoluto e agitação por 8 horas.

A solução foi filtrada sob celite e evaporada fornecendo cristais que sem maior purificação foi constatado ser o composto 66b. Uma pequena amostra recristalizada de MeOH forneceu cristais com ponto de fusão 213-215°C, I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ : 3450, 1740, 1720, 1195 e 750  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-25)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,83 (s, 3H), 0,88 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,20 (d, J = 6

Hz, 1H), 2,20 (d, J = 8Hz, 1H), 2,70 (s1, 1H), 3,30 (s1, 4H) e 3,67 (s, 3H); E.M. m/e (intensidade relativa) 426 ( $M^+$ , 73), 398 (100), 280 (53), 171 (60), 132 (72), 131 (72), 119 (61), 118 (72), 105 (57) e 95 (49).

Para obter o composto desulfurado, o produto bruto acima foi novamente tratado com excesso de Níquel de Raney por um período de 30 horas sob refluxo. Após um tratamento similar à reação anterior, foram obtidos 498 mg de produto bruto que numa rápida cromatografia em coluna contendo sílica gel e eluída com hexano, forneceu 303 mg de isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila 58. O composto 58 recristalizado de metanol apresentou ponto de fusão 167-169°C,  $[\alpha]_D^{25} + 31,32^\circ$  (c 1,13, CHCl<sub>3</sub>); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3420, 3390, 1740, 1720, 1215, 1195, 1145, 1130, 1005 e 915 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-26)  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,35 (s, 1H) e 3,68 (s, 3H); E.M. m/e (intensidade relativa) 336 ( $M^+$ , 13), 318 (6), 191 (45), 109 (46), 95 (100) e 81 (42). Análise calculada para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>: C 74,95; H 10,78. Encontrada: C 74,95; H 10,69. RMN <sup>13</sup>C (E-42).

#### Debromoisoaplisina-20 (34b)

130 mg (3,4 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> foram adicionados a uma solução contendo 130 mg (0,39 mmoles) de 58 em 20 ml de THF sêco. Após 14 horas de refluxo, o excesso de hidreto foi destruído com éter etílico hidratado e adicionado água. A fase etérea foi então separada, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada. O resíduo recristalizado de metanol forneceu 103 mg de de

bromoisoaplisina-20 34b, que apresentou ponto de fusão 191-193 °C;  $[\alpha]_D^{25} + 5,12^\circ$  (c 1,11, CHCl<sub>3</sub>); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3320, 1380, 1140 e 1030 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-27)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,82 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,00 (sl, 1H), e 3,93 (d, mal resolvido, separação de -7Hz, 2H); E.M. m/e (intensidade relativa) 308 (M<sup>+</sup>, 2), 290 (79), 275 (22), 191 (44), 137 (53), 123 (60), 121 (41), 109 (65), 95 (100), 82 (62) e 81 (78). Análise calculada para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>: C 77,87; H 11,76. Encontrada: C 77,79; H 11,45. RMN <sup>13</sup>C (E-43).

Monoacetato da dibromoisoaplisina-20 (34b-Ac)

40 mg de diol 34b foram tratados com 0,5 ml de piridina e 0,5 ml de anidrido acético sob agitação a temperatura ambiente durante uma noite. A mistura foi então cuidadosamente acidificada com HCl 6N até pH-3 a 0°C e extraída com 3 x 15 ml de CHCl<sub>3</sub>. A fase de clorofórmio foi lavada com água até pH 7, secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada que forneceu 35 mg de produto bruto. O monoacetato 34b-Ac recristalizado de metanol apresentou ponto de fusão 159-161°C;  $[\alpha]_D^{25} + 3,32^\circ$  (c 1,40, CHCl<sub>3</sub>); I.V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3470, 1700, 1280, 1130 e 1030 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-28)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0,83 (s, 6H), 0,87 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) e 4,35 (d, separação de 5Hz, 2H); E.M. m/e (intensidade relativa) 350 (M<sup>+</sup>, 2), 290 (74), 123 (55), 121 (38), 109 (63), 107 (40) e 95 (100). Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>: C 75,38; H 10,93. Encontrada: C 75,53; H 10,70.

## C. REAÇÕES BIOMIMÉTICAS

### Acetato de geraniol (72)

4 g (26,0 mmoles) de geraniol padrão /89/ foram acetilados com 4 ml de piridina-anidrido acético (1:1) sob agitação durante uma noite. Após o tratamento da mistura reacional, de maneira usual, foram obtidos 3,65 g de acetato de geraniol 72 que mostrou somente um pico em C.G. (OV-17 3%, 155°C). I.V.  $v_{\text{máx}}^{\text{filme}}$ : 1740, 1230, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (E-29)  $\delta(\text{CCl}_4)$ : 1,02 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,05 (dd,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H) e 4,41 (dd,  $J = 6$  e  $2\text{ Hz}$ , 1H); E.M. m/e (intensidade relativa) 196 ( $\text{M}^+$ , 7), 136 (42) e 93 (100).

### 5-bromo-1-acetoximetil-2,6,6-trimetil-2-hidroxíciclohexano (73)

3,65 g (18,7 mmoles) de acetato de geraniol 72 foram dissolvidos em 15 ml de nitrometano anidro num balão de 50 ml com 2 bocas, adaptados com um funil de adição, atmosfera de  $\text{N}_2$  e mantido a  $-12^\circ\text{C}$  num banho de gelo-sal. Foram adicionados então, gota a gota, uma solução de 5,39g (12,3 mmoles) de tetrabrometo de estanho /84/ e 3 g (18,8 mmoles) de  $\text{Br}_2$  em 20 ml de nitrometano anidro.

A temperatura do banho foi mantida abaixo de  $-10^\circ\text{C}$  durante a adição (-20 minutos) e abaixo de  $0^\circ\text{C}$  por um período adicional de 30 minutos. A mistura foi vertida em 100 ml de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com 3 x 50 ml de éter etílico. A solução etérea foi lavada várias vezes com solução de



NaHCO<sub>3</sub> e água até que esta água de lavagem ficasse neutra, se cada e evaporada.

Foram obtidos 5,01 g de produto marrom oleoso que no espectro de RMN <sup>1</sup>H, mostrou vários sinais em torno de 1 ppm. O produto bruto foi então filtrado rapidamente numa coluna contendo florisil (20 g) e eluída com éter etílico para remover os derivados de estanho. A mistura de compostos assim obtidos foi cromatografada em uma coluna contendo 15 g de sílica gel do tipo H e eluída em hexano, gradiente de hexano-éter etílico e éter etílico, sob pressão de N<sub>2</sub>.

As frações de 13 a 18 (206 mg - hexano-éter etílico, 1:1) foram juntadas e após ter deixado em repouso, foi obtido um sólido que recristalizado de hexano-éter etílico, forneceu 41 mg de 5-bromo-1-acetoximetil-2,6,6-trimetil-2-hidroxiciclohexano 73. Ponto de fusão 75-76<sup>o</sup>C (literatura /64/, 73<sup>o</sup>C); I. V.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ : 3340, 1730, 1700 e 1250 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (E-30)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,02 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,43 (1, 1H), 4,02 (dd, J = 16 e 6Hz, 1H) e 4,41 (dd, 2H); RMN <sup>1</sup>H em 100 MHz (E-31)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,00 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,02 (dd, J= 16 e 6 Hz, 1H) e 4,42 (septeto, 2H); E.M. m/e (intensidade relativa) 234 (M<sup>+</sup> - H<sub>3</sub>CCOOH, 1) 232 (1), 219 (2), 217 (2), 212 (2), 165 (3), 163 (3), 153 (17), 135 (9), 109 (13), 95 (26) e 69 (100).

Reação Biomimética do Acetato de Geranilgeraniol 94-Ac.

Tentativa de Obtenção do Acetato de (±)isoaplisina-20.

1,18 g (3,55 mmoles) do acetato de geranilgeraniol 94-Ac

foram dissolvidos em 5 ml de nitrometano anidro, e, tratado de maneira análoga para o acetato de geraniol 72, com 570 mg (3,56 mmoles) de bromo e 1,56 g (3,56 mmoles) de tetrabrometo de estanho.

Após extração do produto, filtração em uma coluna de florisil eluida em éter etílico, obteve-se 1,57 g de um produto marrom escuro após a evaporação do solvente.

O produto bruto mostrou no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , vários sinais em torno de  $\delta = 1,00$  ppm, provavelmente devido aos grupos metilas quaternários de produtos ciclizados.

A cromatografia deste produto em uma coluna contendo sílica gel (0,063-0,20 mm) e eluida em hexano, gradiente de hexano-acetato de etila e acetato de etila, não levou ao isolamento de composto puro. As tentativas de purificações das frações desta coluna, também não levaram ao isolamento de composto puro. No entanto, em uma das frações pôde ser observada por RMN  $^1\text{H}$  (E-32) na região de 1,00 ppm, a presença de sinais provavelmente de metilas quaternários.

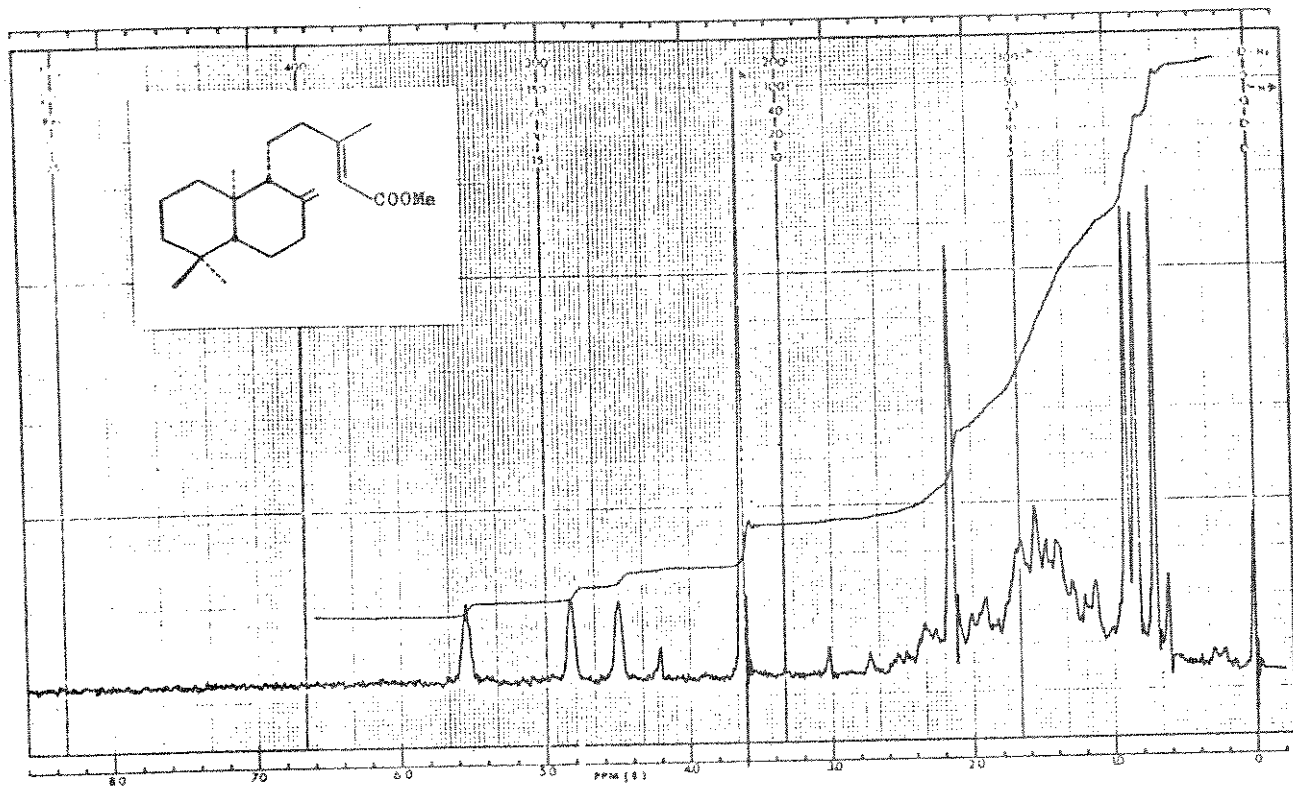
## CONCLUSÕES

A determinação da configuração do carbono C-13 do produto natural bromado isoaplisina-20 32, foi feita por comparação dos deslocamentos químicos de seus grupos metilas em RMN  $^1\text{H}$  obtido da literatura, com os valores correspondentes dos produtos sintéticos debromoisoaplisina-20 34b e 13-epidebromoisoaplisina-20 34a.

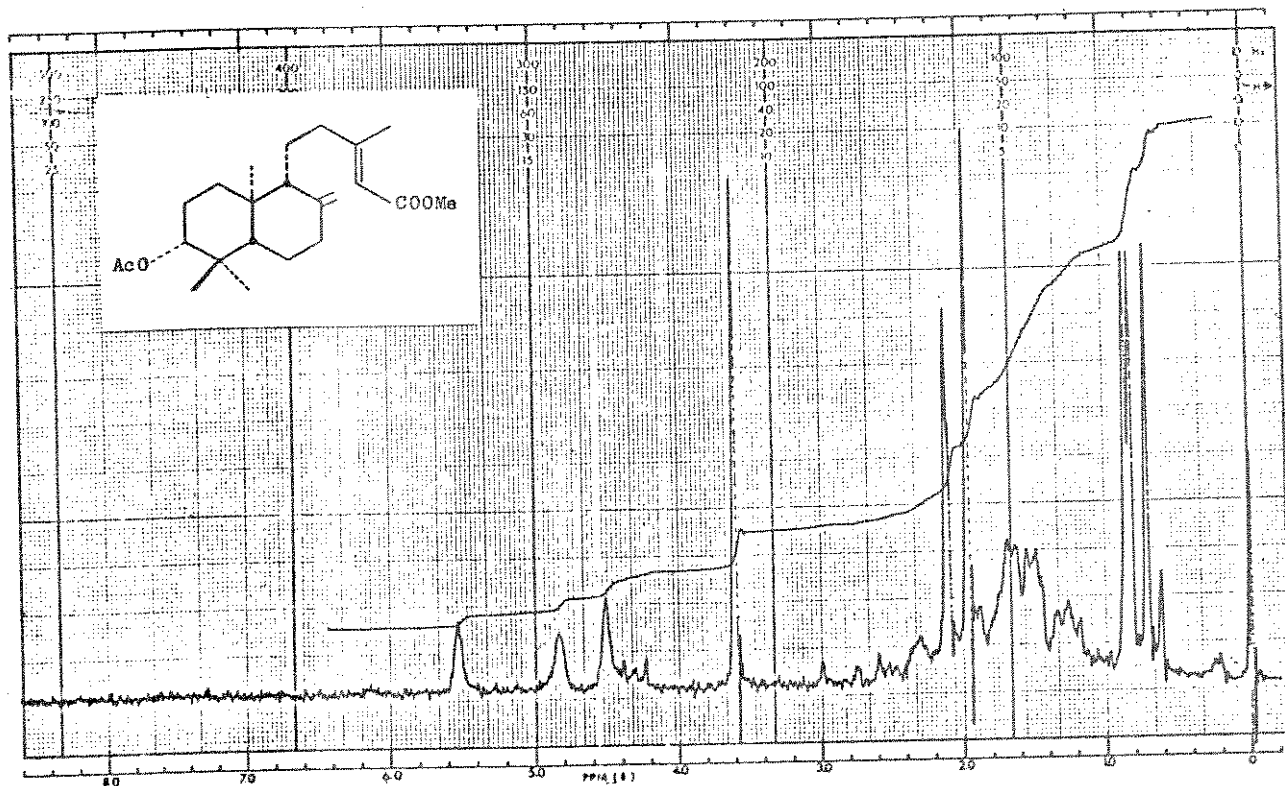
As configurações do carbono C-13, dos produtos diastereoisoméricos 34a e 34b foram estabelecidas inequivocamente pela análise de seus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , servindo uma vez mais como exemplo da potencialidade deste método espectroscópico.

Os intentos da ciclização biomimética do acetato de geranilgeraniol 94-Ac, na síntese da isoaplisina-20 32, mostrou que este tipo de estratégia de síntese, apesar de ser em uma única etapa, produzem uma mistura muito complexa de substâncias, limitando sua aplicação na síntese de produtos naturais.

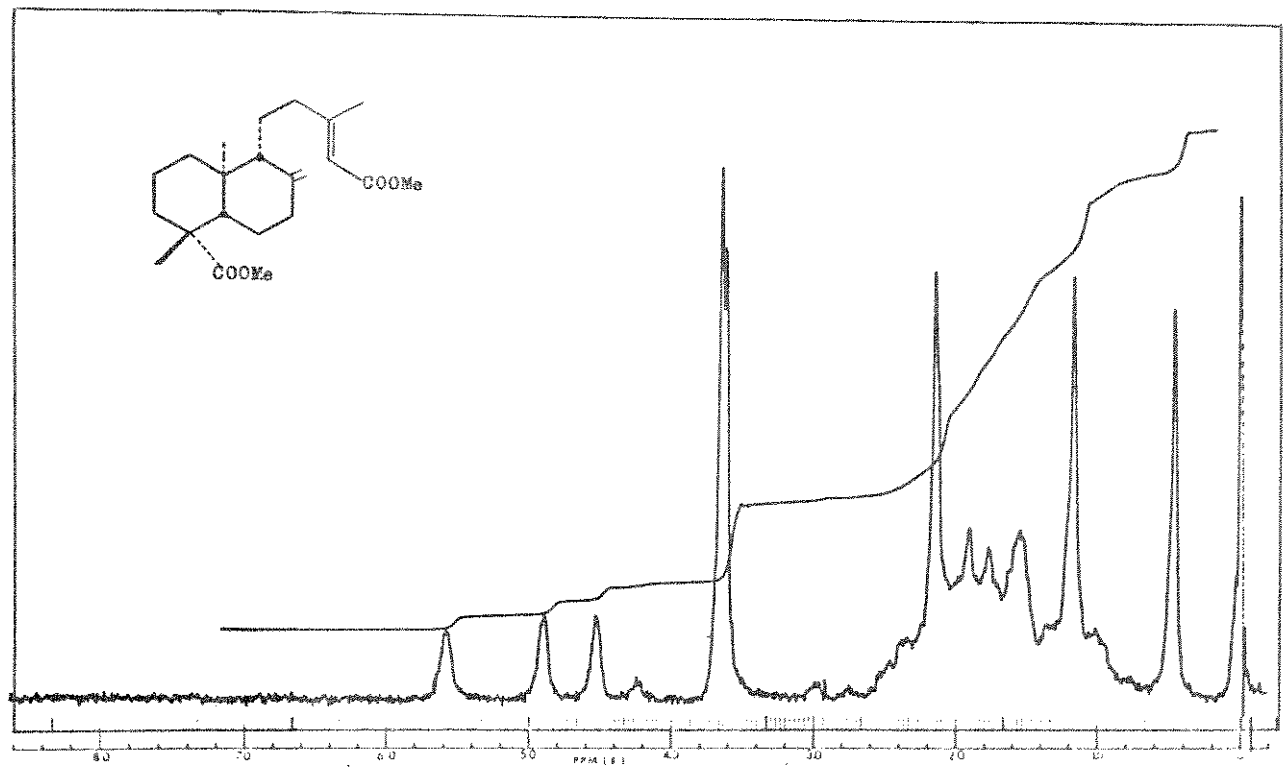
ESPECTROS DE RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$



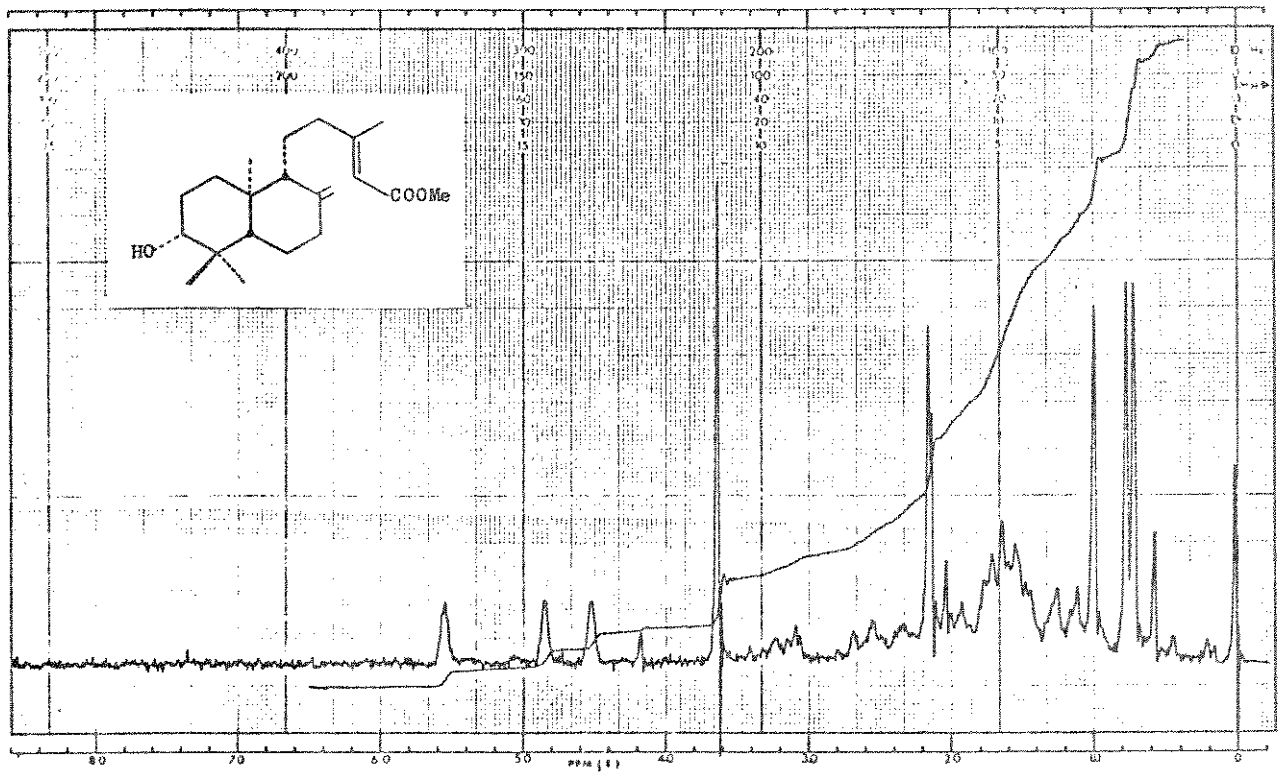
E-1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 37-Me  
(copalato de metila)



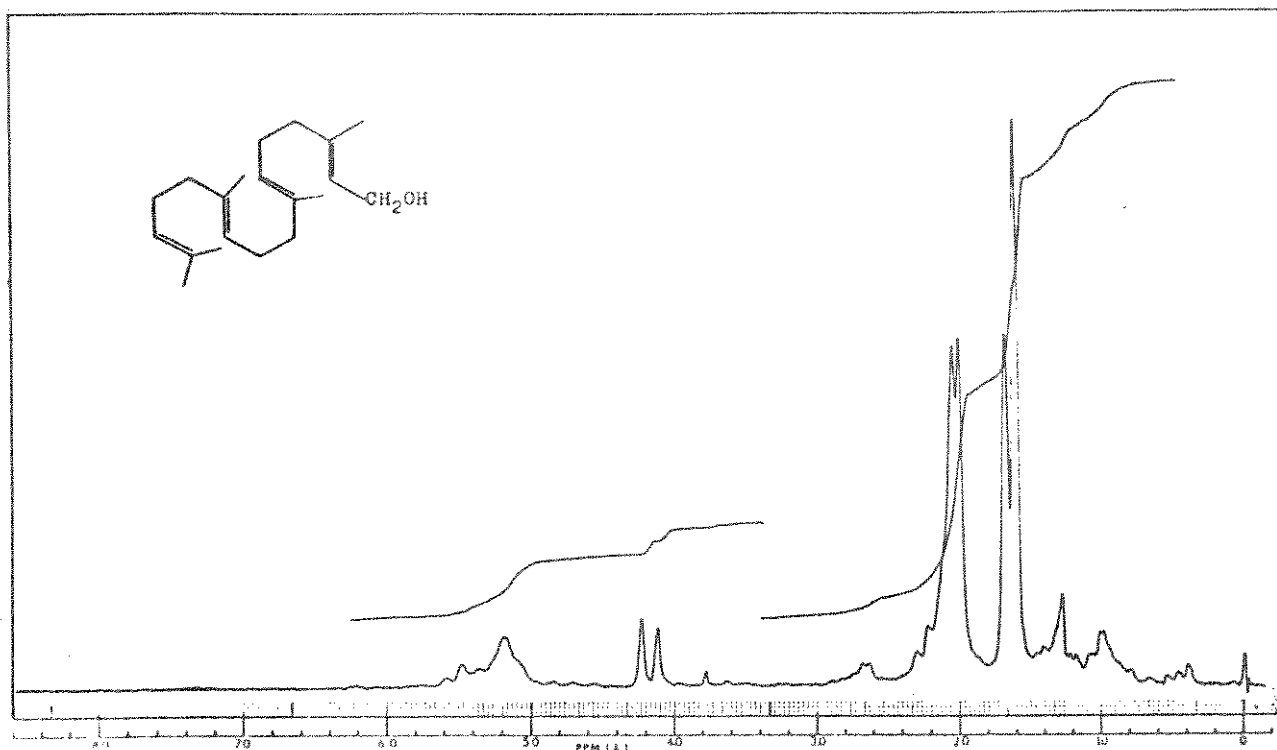
E-2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 38-Me  
(enantio-3-aceto-labd-8(20),13-dien-15-oato de metila)



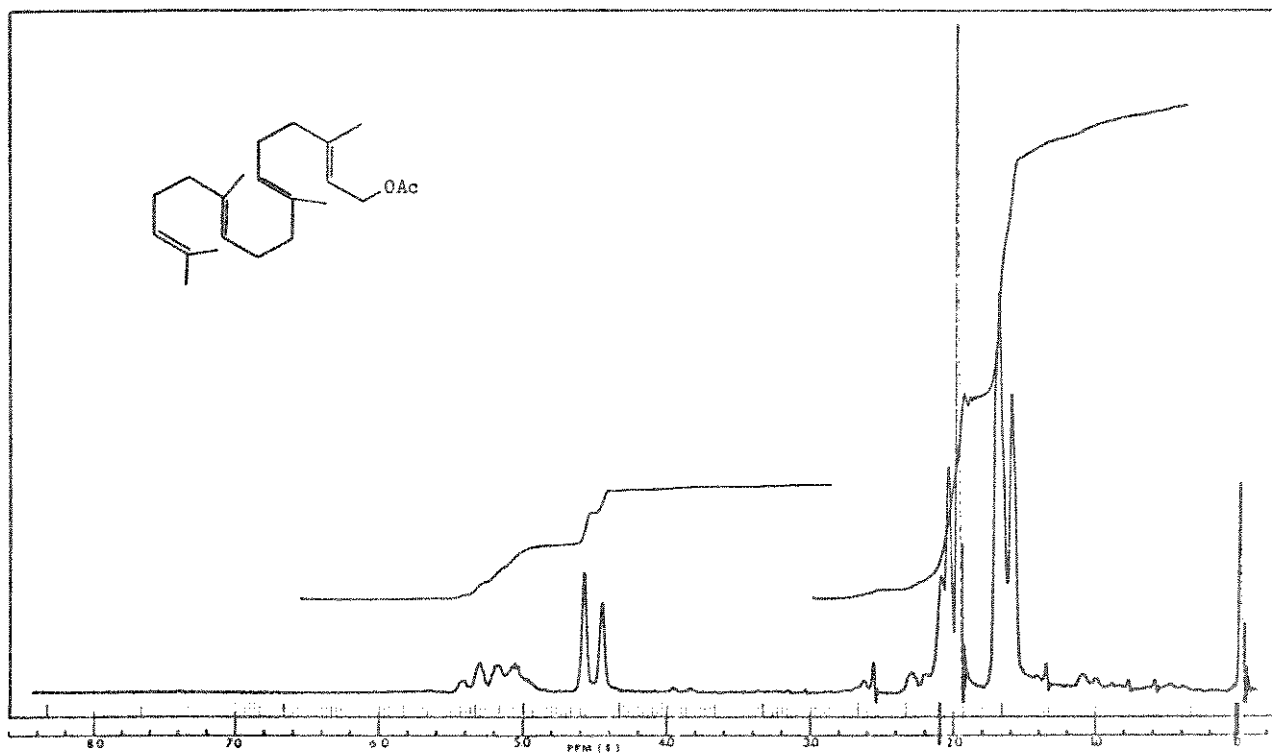
E-3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) de 39-dim  
(enantio agatato de dimetila)



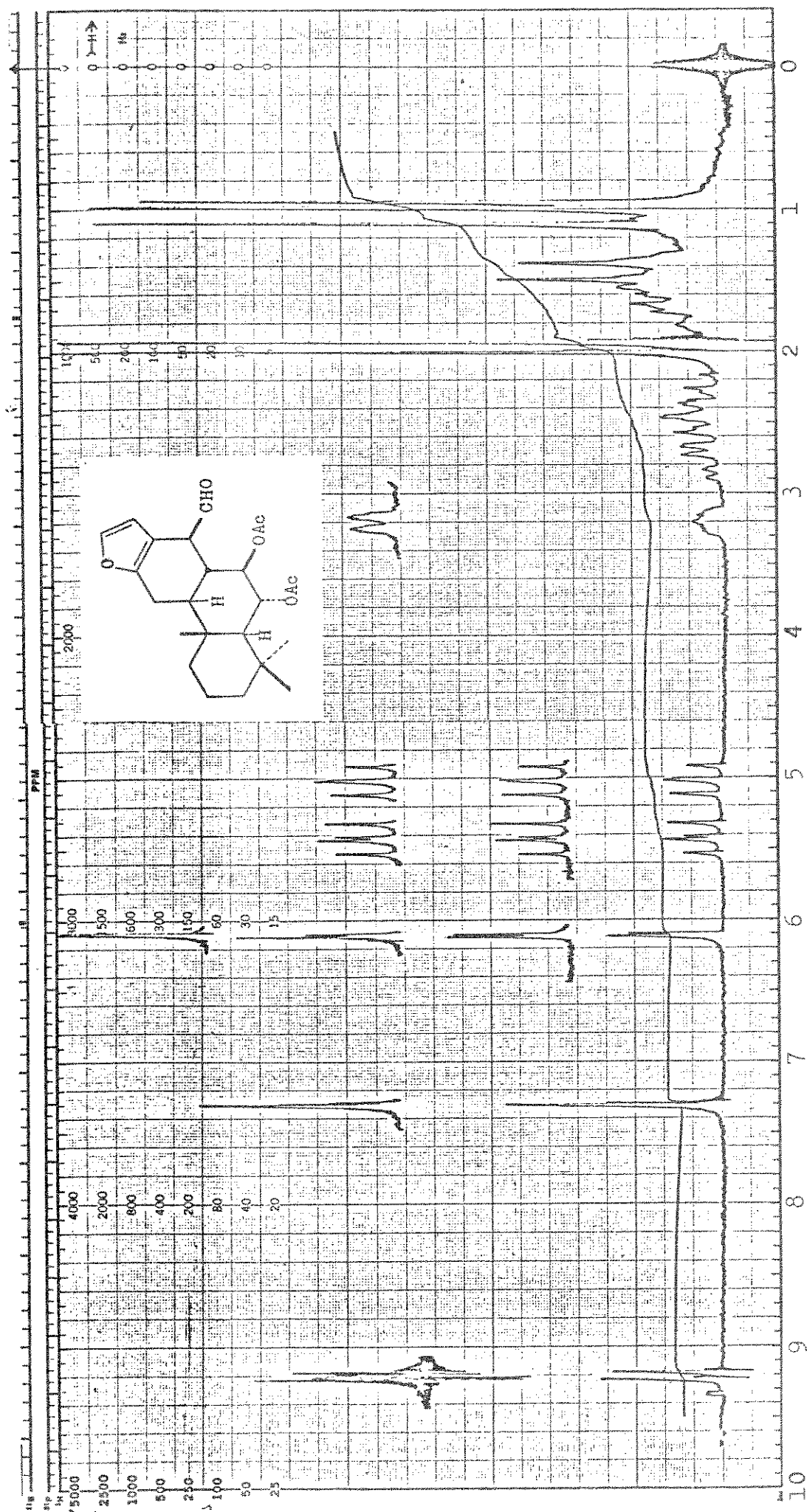
E-4. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) de 40-Me  
(enantio 3-hidroxi-labd-8(20),13-dien-15-oato de metila)



E-5a. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 94  
(geranylgeraniol)

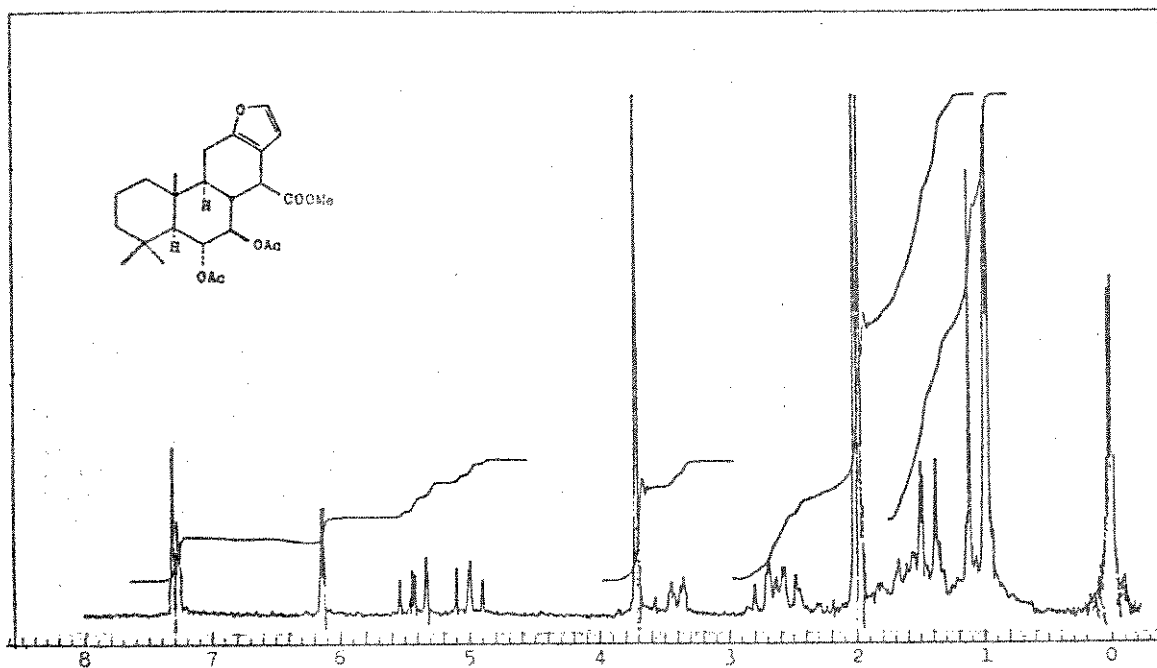


E-5b. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 94-Ac  
(acetato de geranylgeraniol)

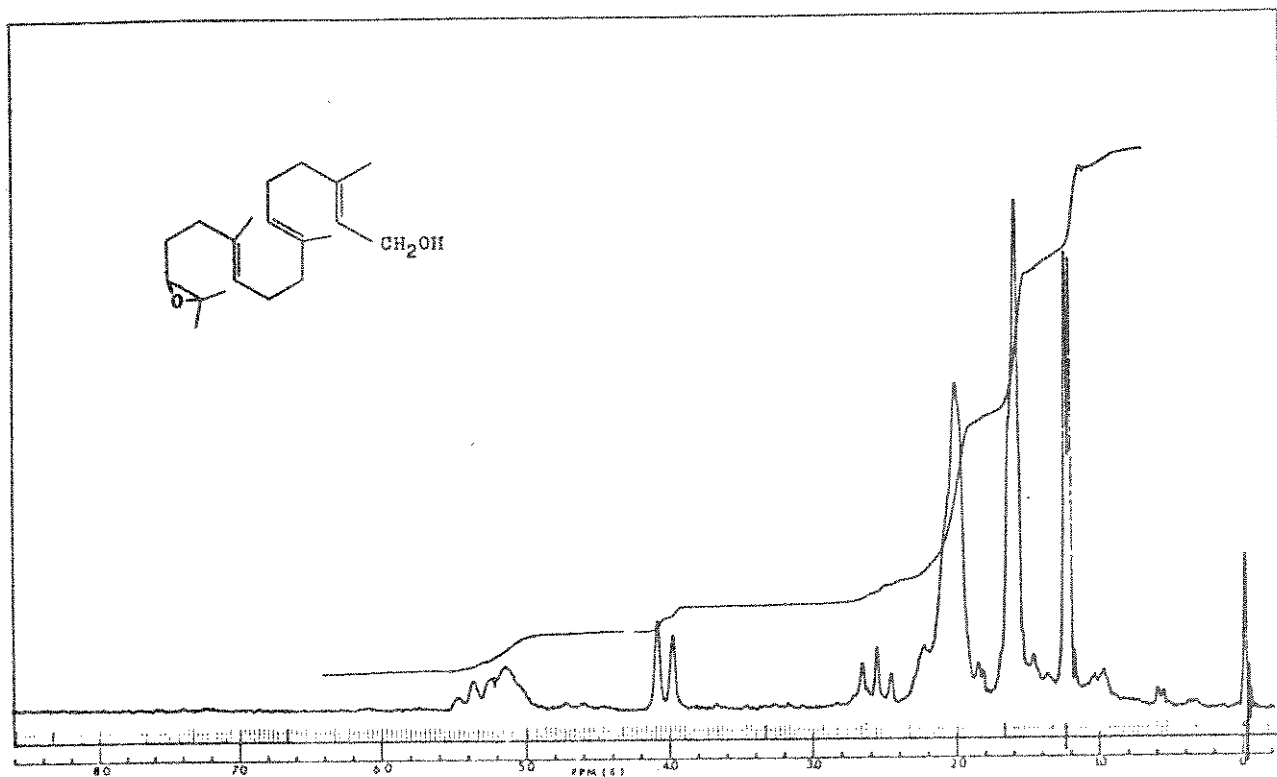


E-6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ -100 MHz) de 95  
(6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxi-vouacapan-14 $\beta$ -ol)

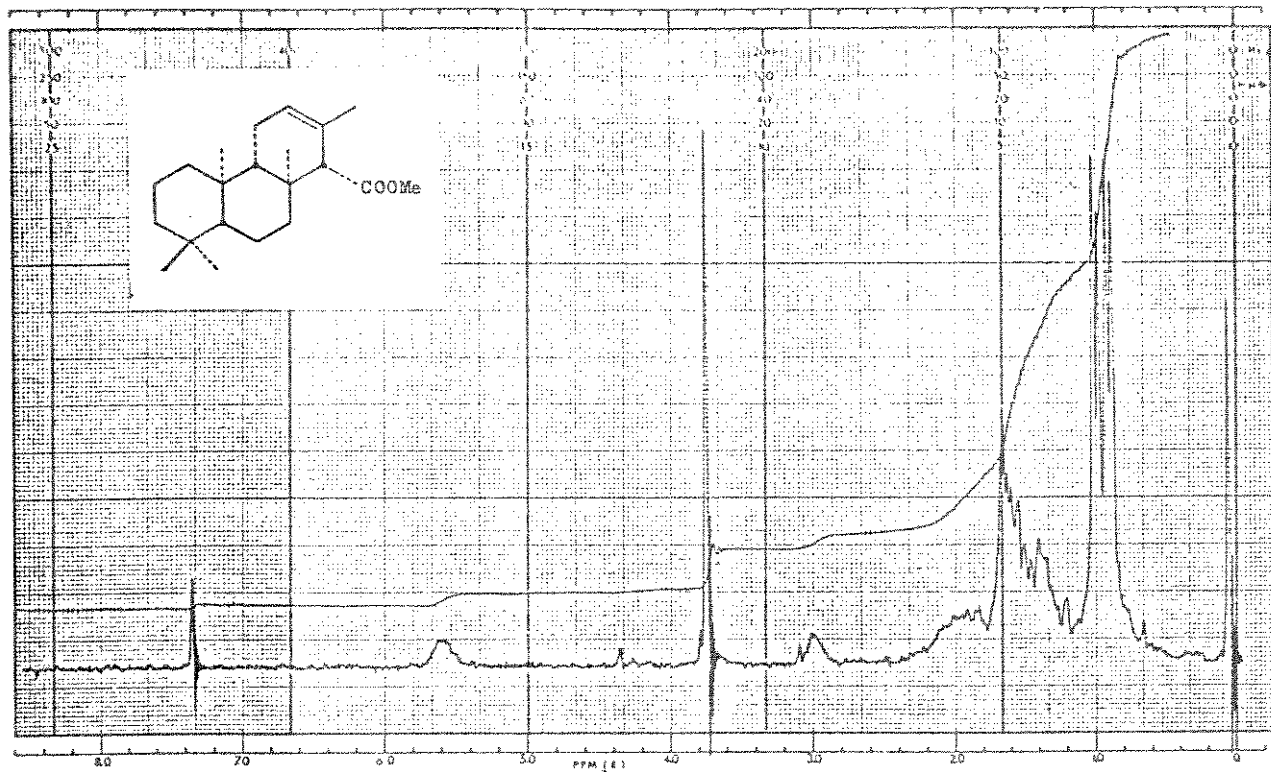




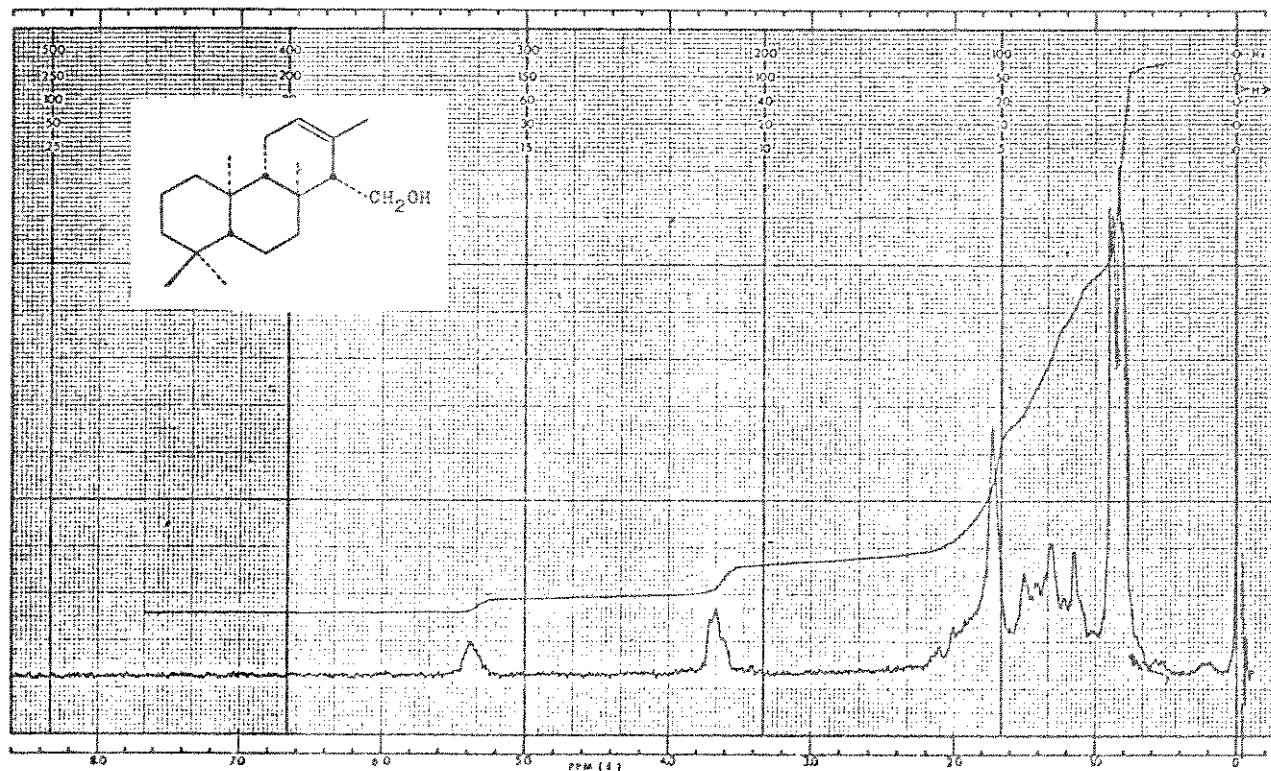
E-7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ -100 MHz) de 96  
(6 $\alpha$ -7 $\beta$ -diacetoxi-vouacapan-14 $\beta$ -oato de metila)



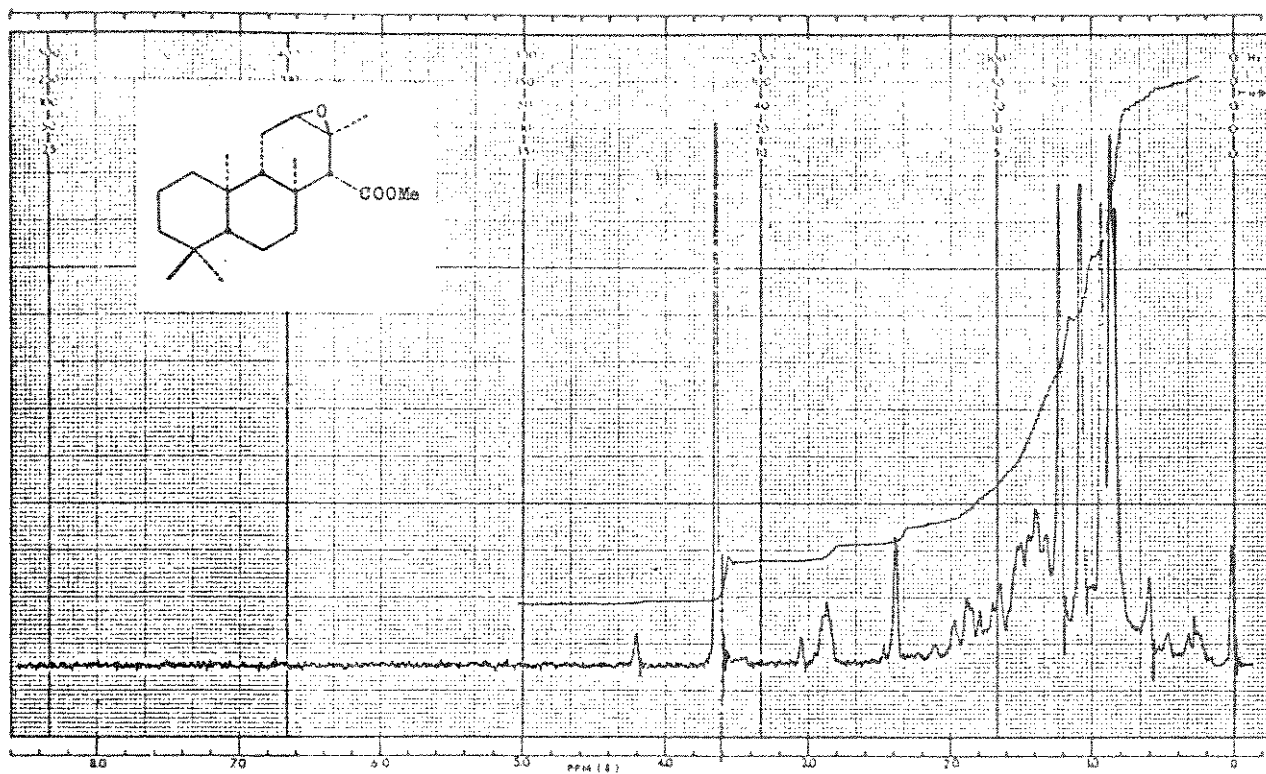
E-8. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 97  
(14,15-epoxigeranilgeraniol)



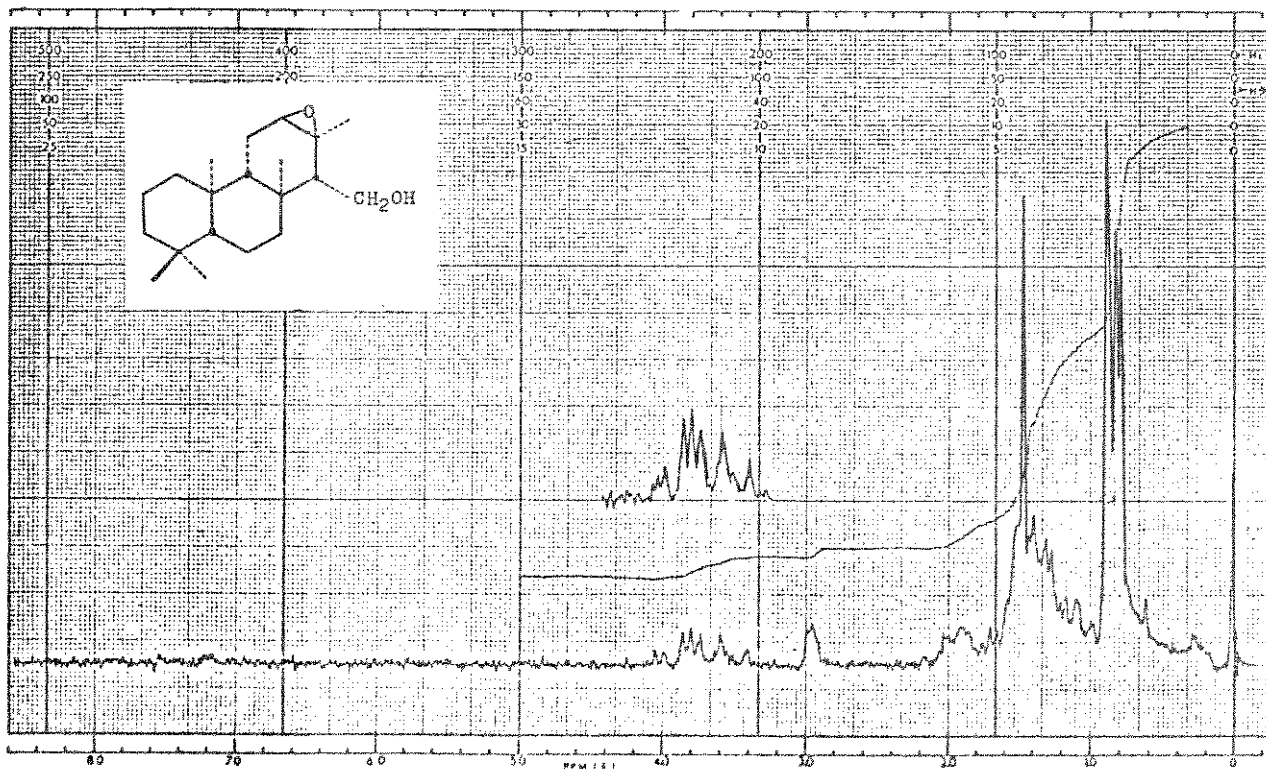
E-9. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 36  
(isocopalato de metila)



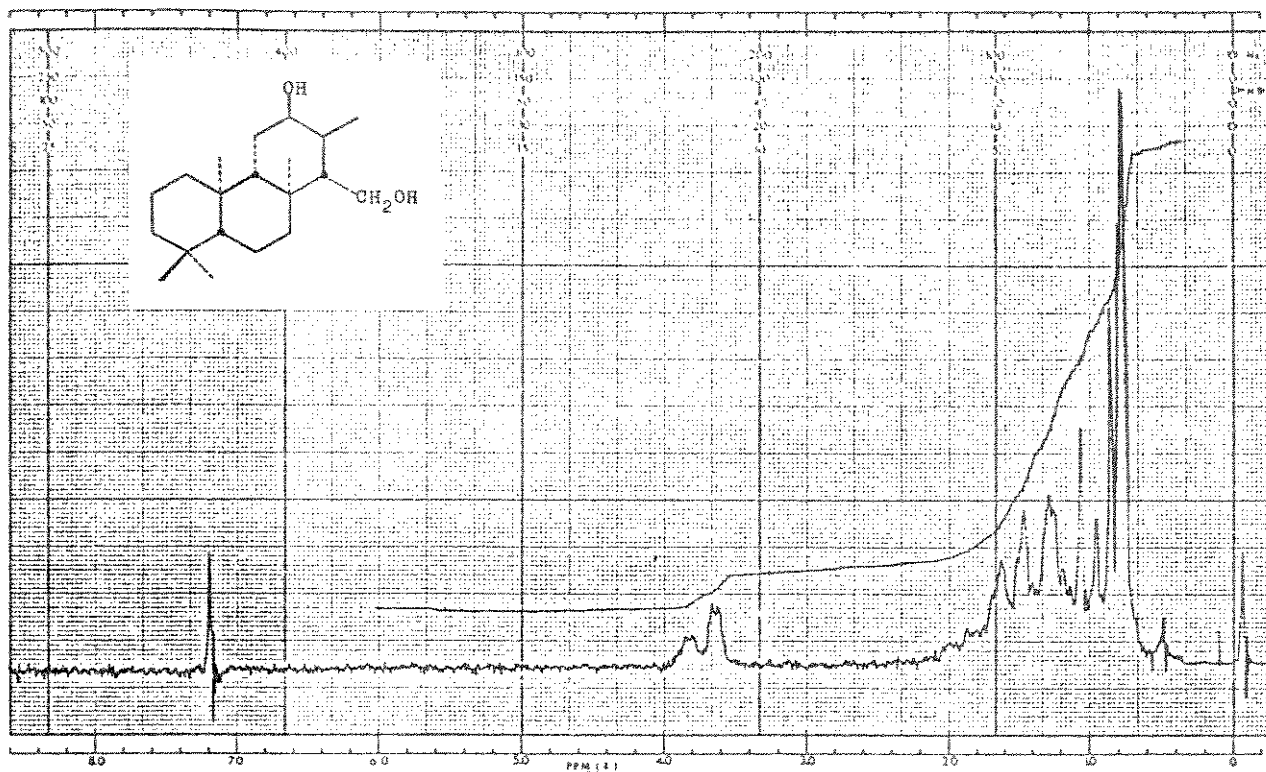
E-10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 44  
(isocopalol)



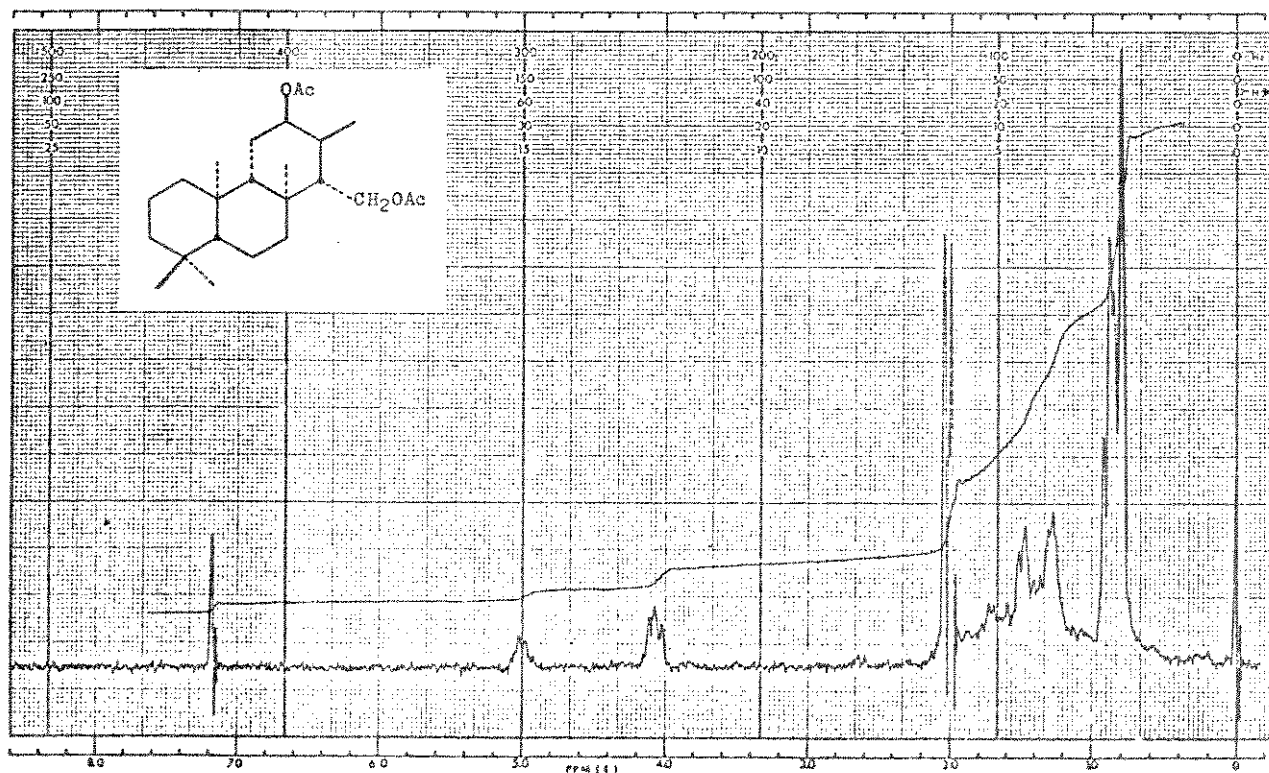
E-11. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 45  
(12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-oato de metila)



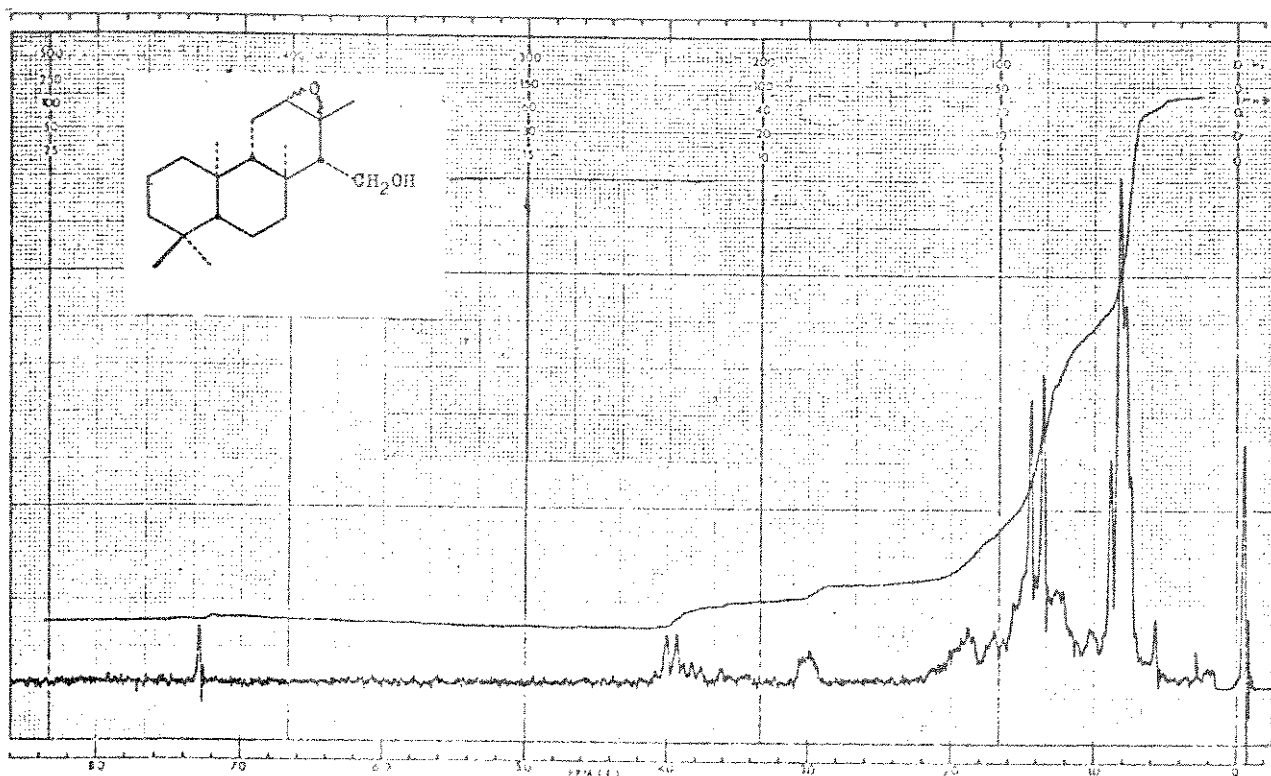
E-12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 48  
(12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-ol)



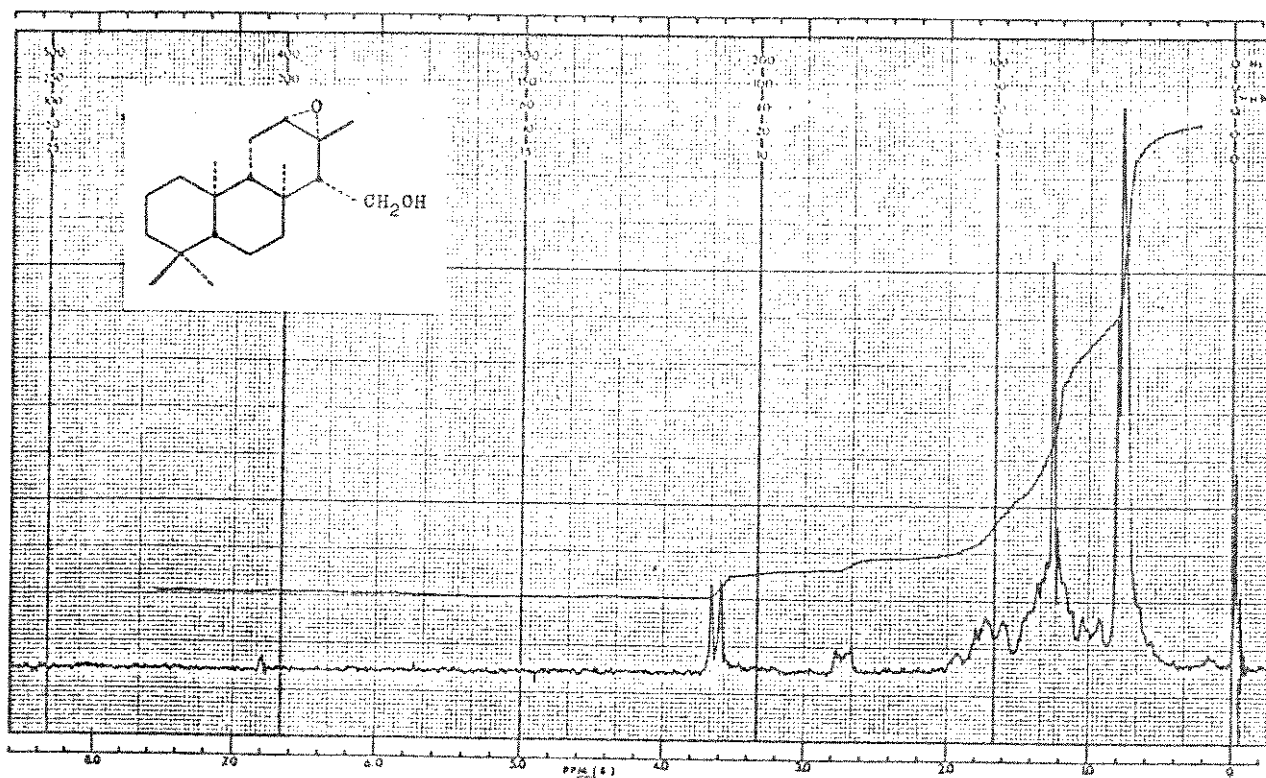
E-13. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 49  
(13-epiisocopalano-12 $\beta$ ,15-diol)



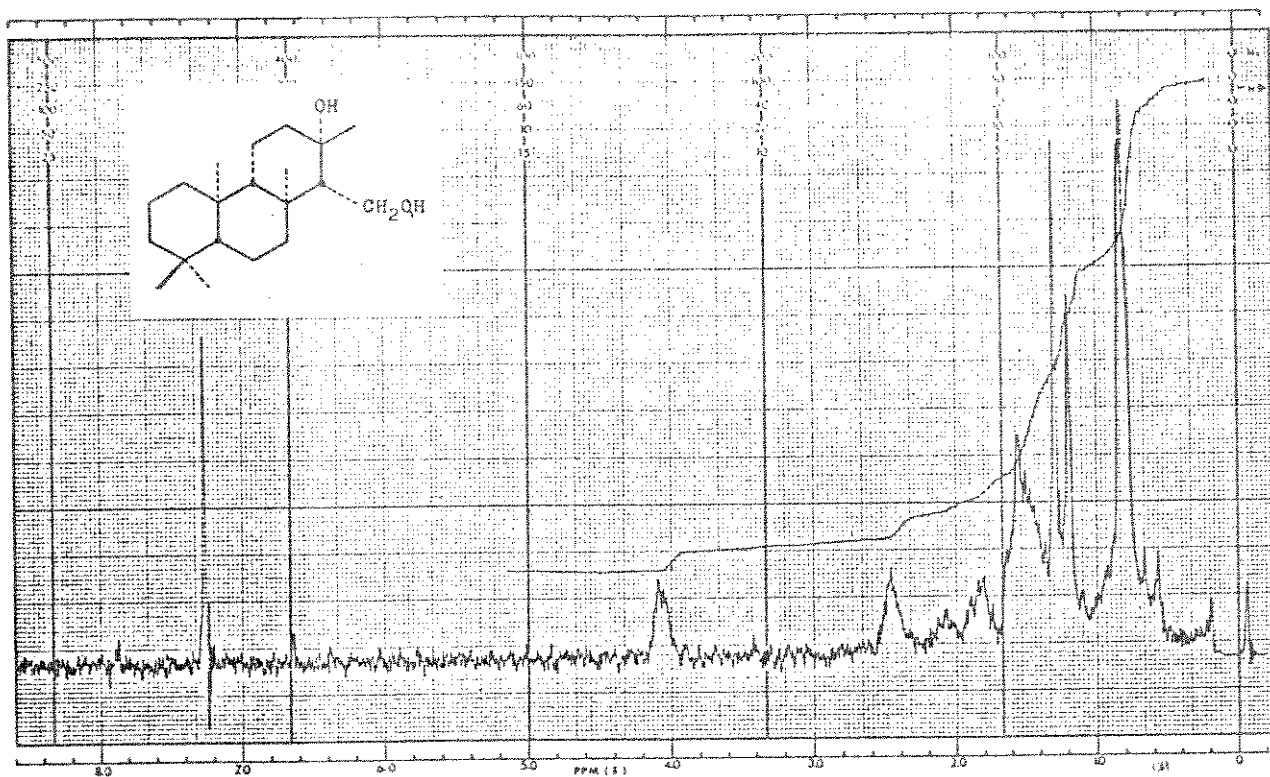
E-14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 49-diAc  
(12 $\beta$ ,15-diacetato de 13-epiisocopalano)



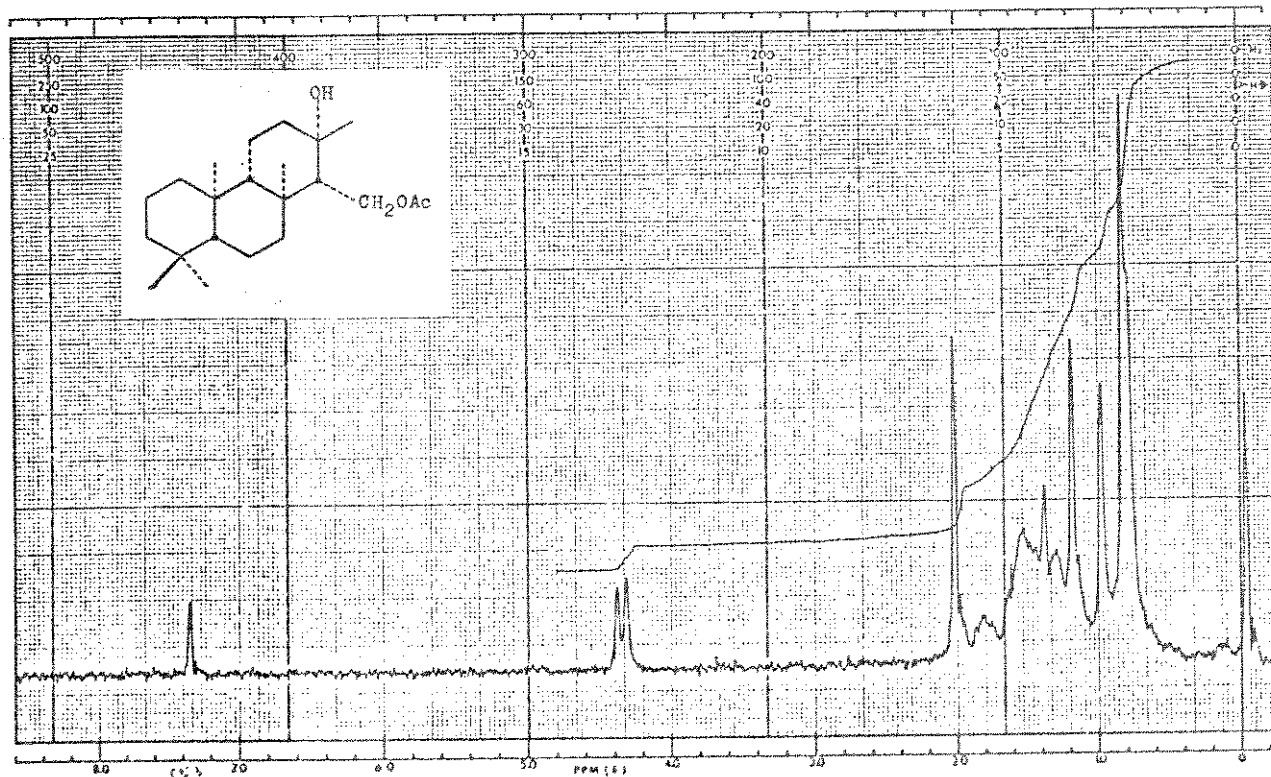
E-15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 48 e 51  
(mistura de epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$ )



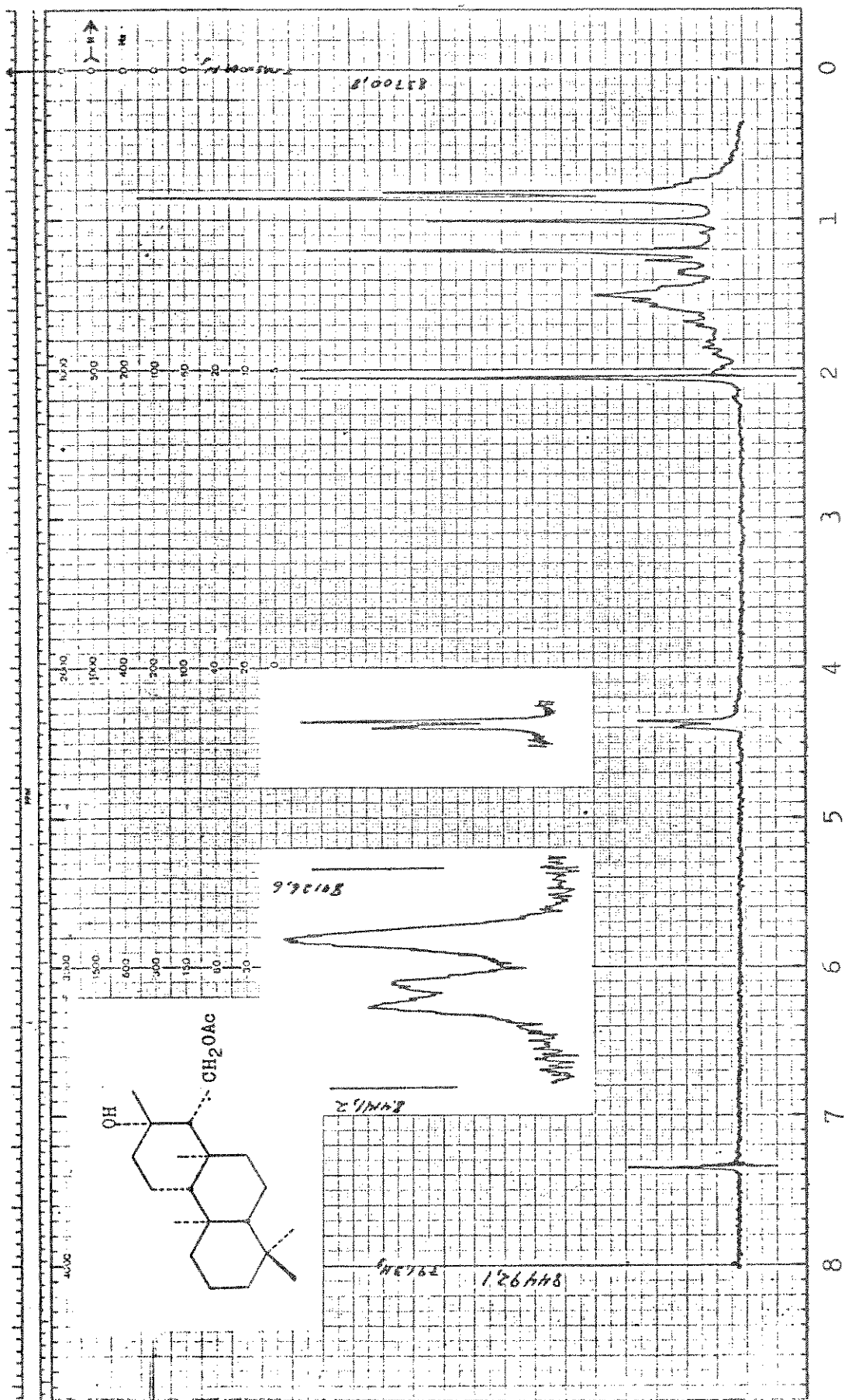
E-16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 51  
(12 $\alpha$ -epoxiisocopalano-15-ol)



E-17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 34a  
(13-epidebromoisoaplisina-20)

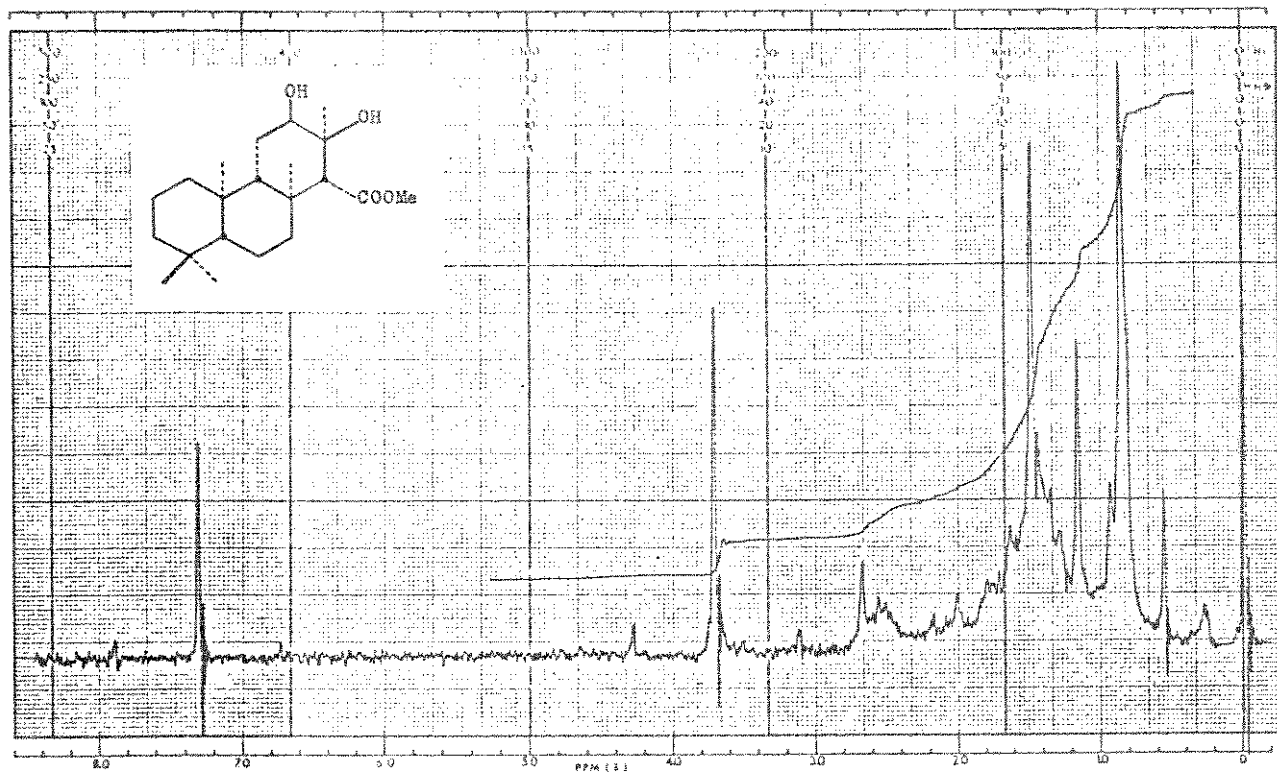


E-18a. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 34a-Ac  
(monoacetato de 13-epidebromoisoaplisina-20)

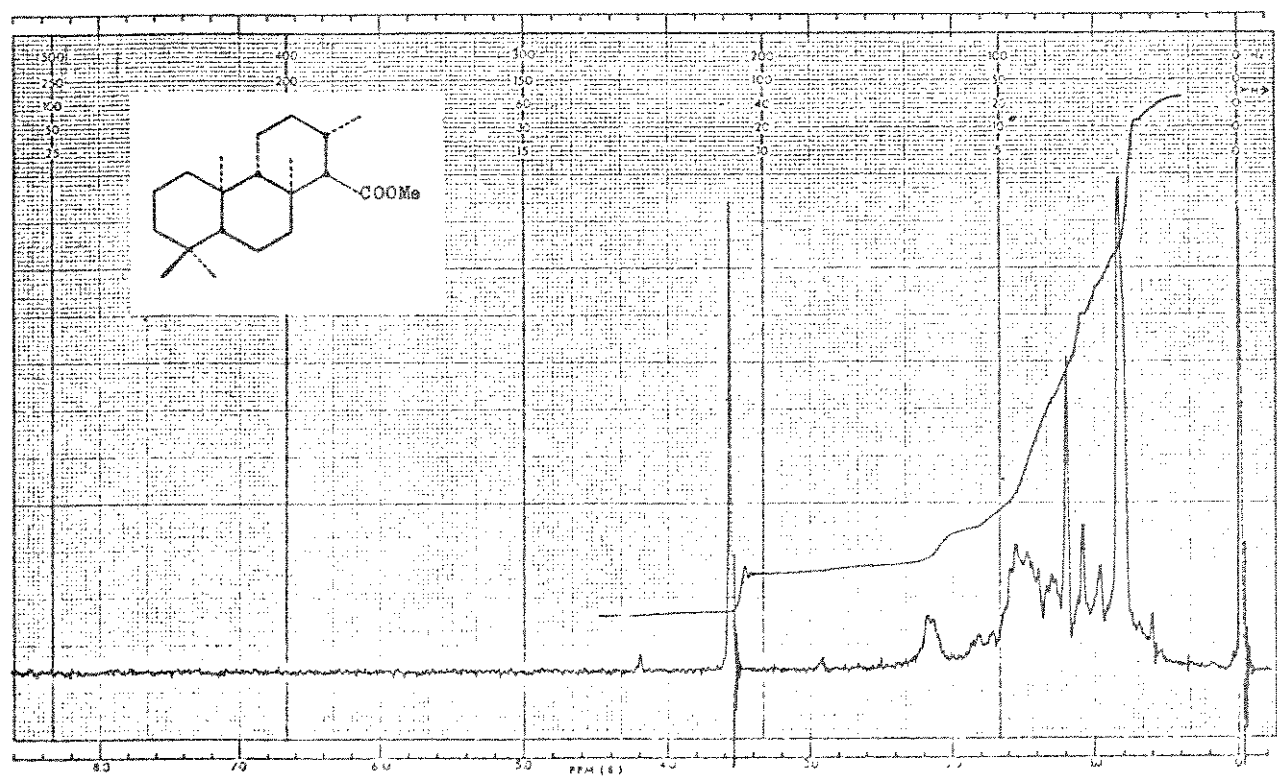


E-18b. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ -100 MHz) de 34a-Ac  
 (monoacetato de 13-epibromoisoaplisina-20)



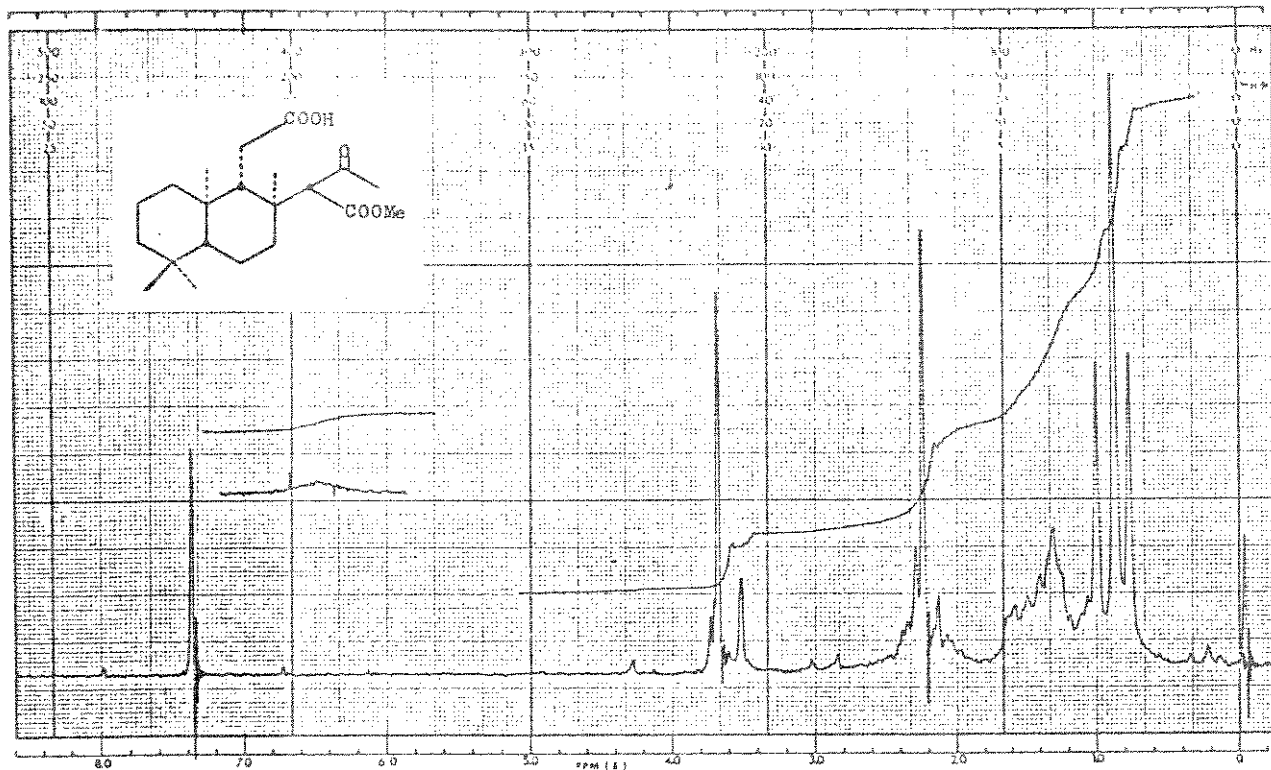


E-19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 57  
(12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -diol-isocopalano-15-oato de metila)

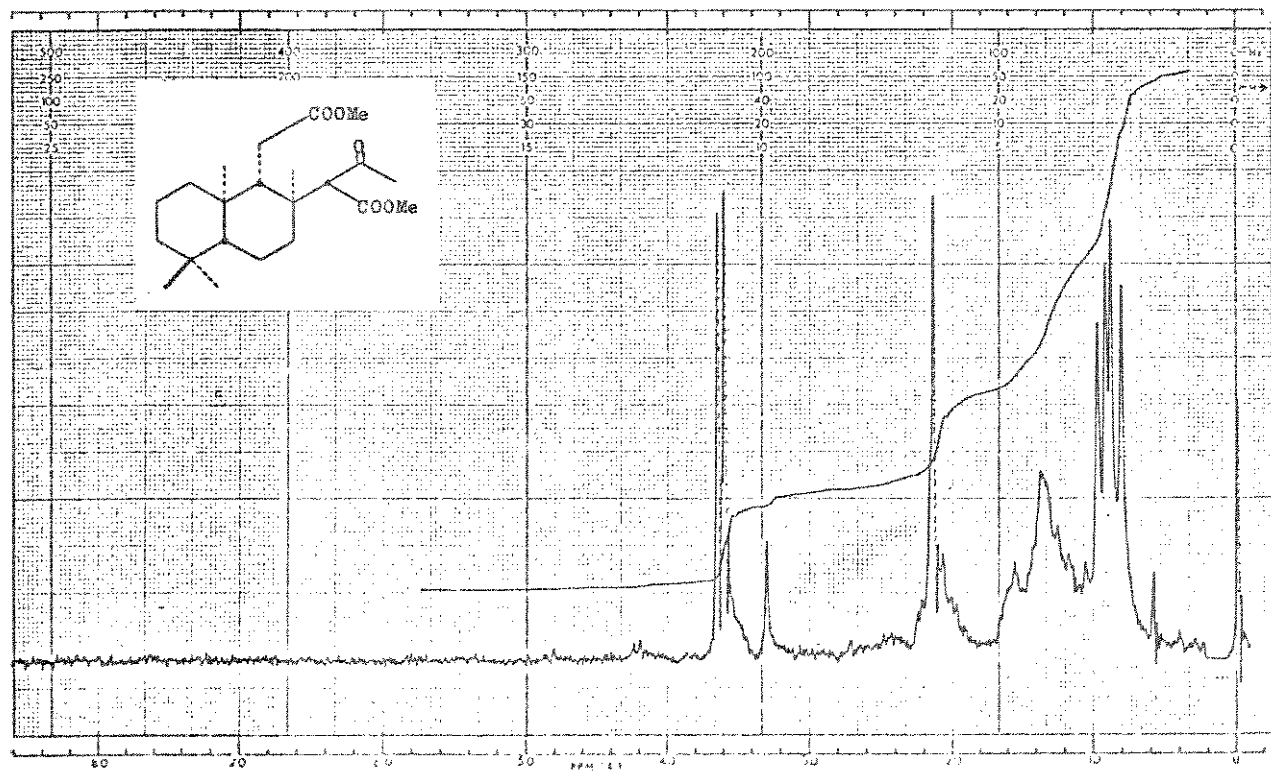


E-20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 60  
(diidroisocopalato de metila)

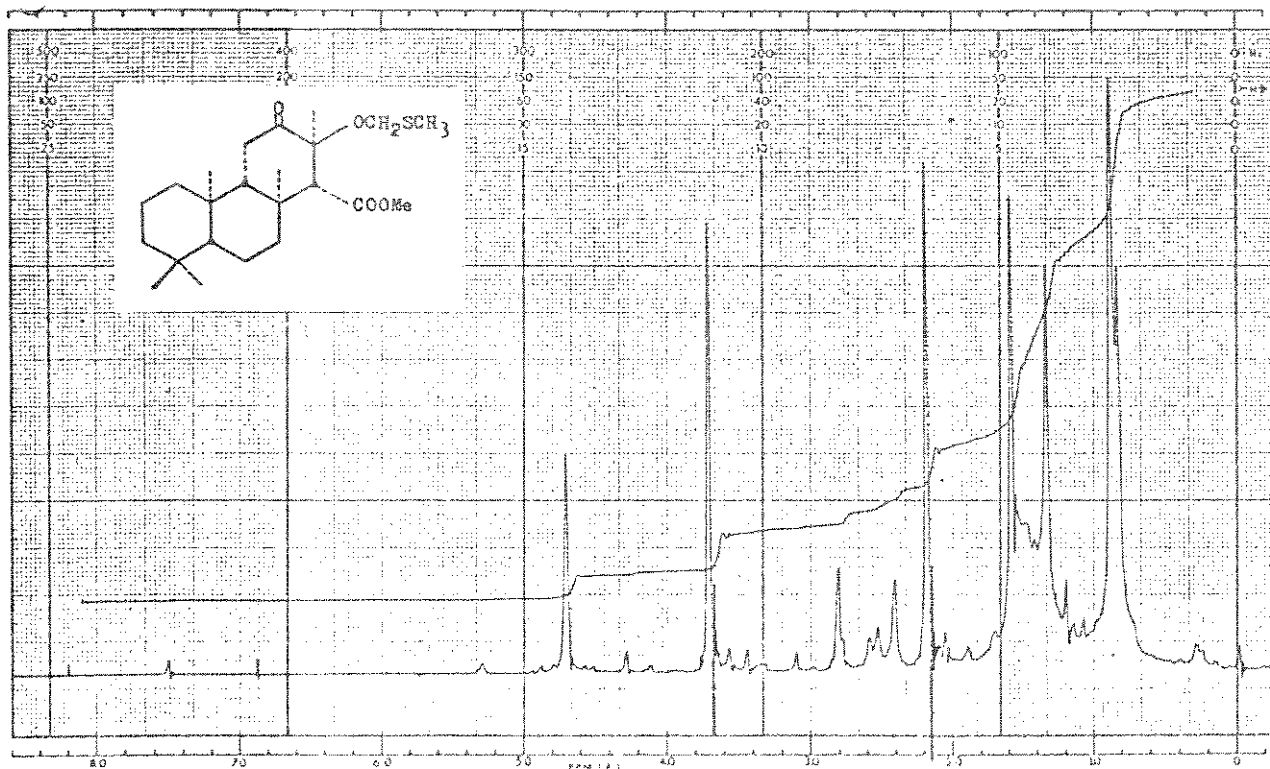




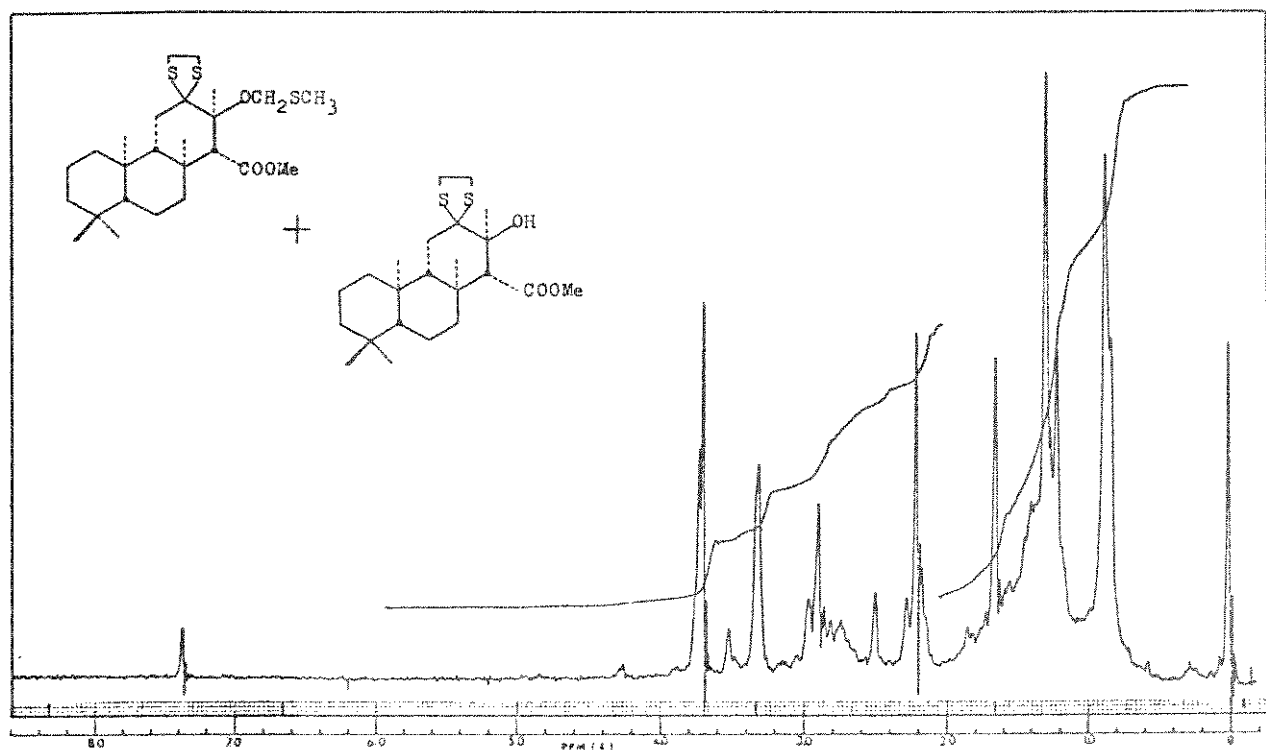
E-21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 64a



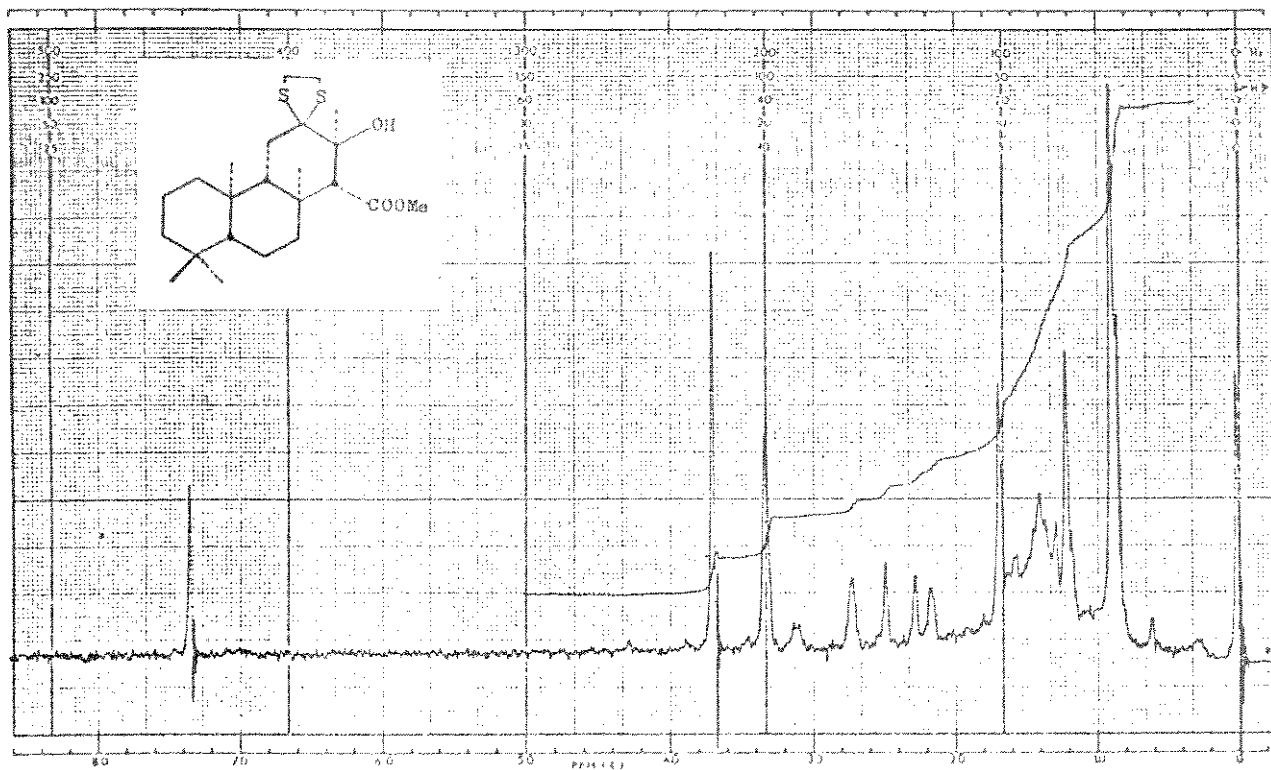
E-22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 64b



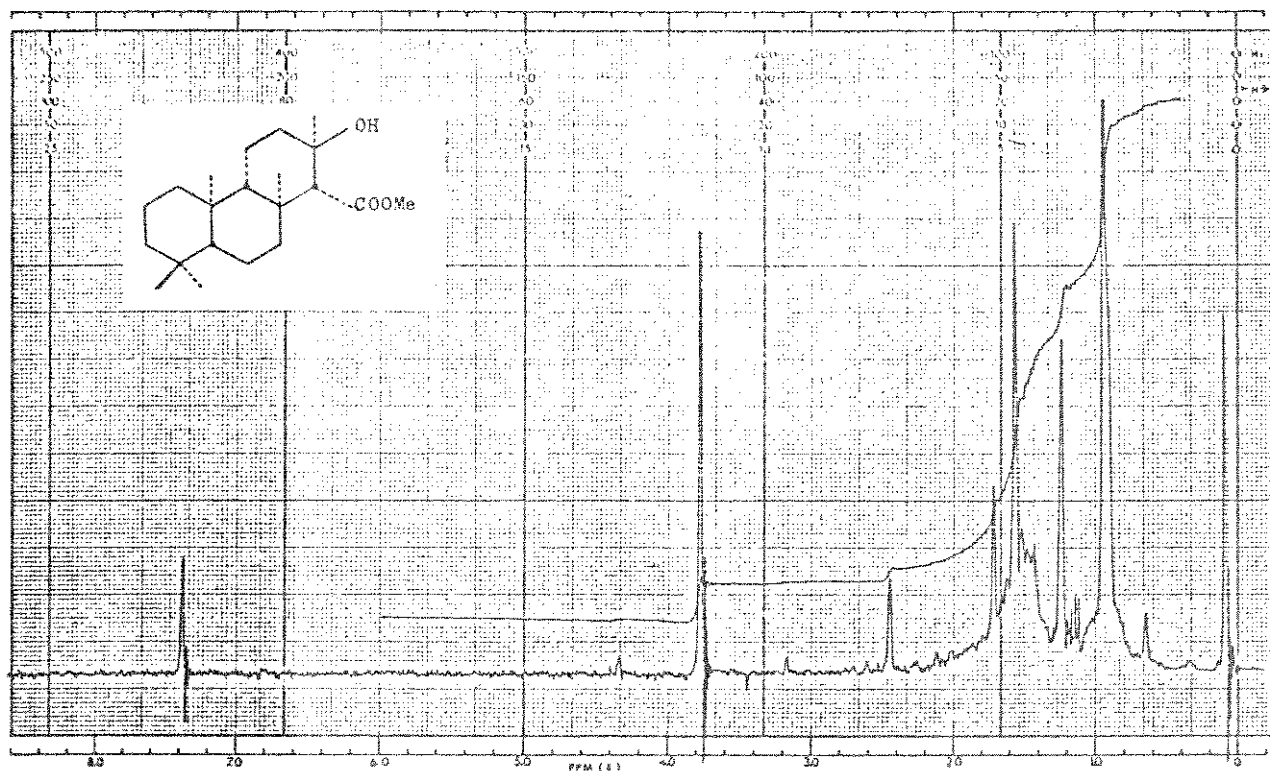
E-23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **61b**



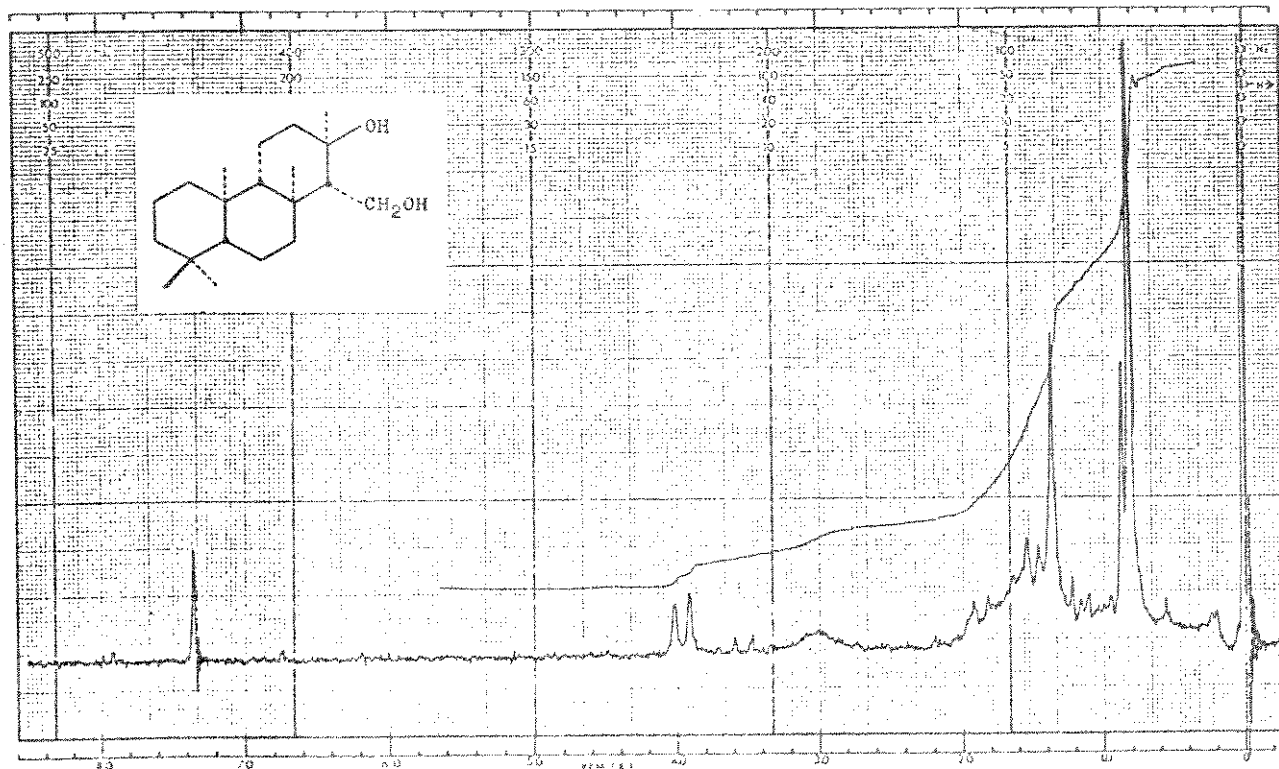
E-24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **66a** e **66b**  
(mistura de dois compostos da reação de tiocetalização)



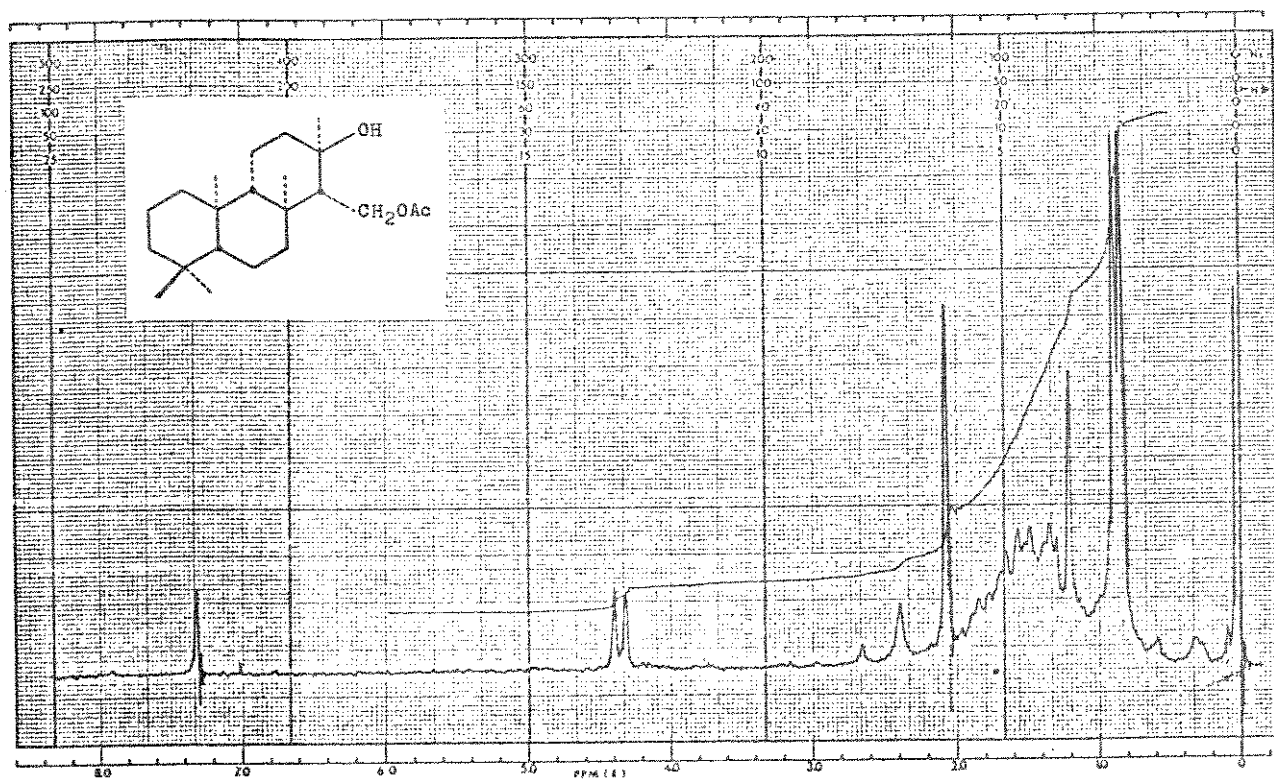
E-25. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 66b  
(12-tiocetal de isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila)



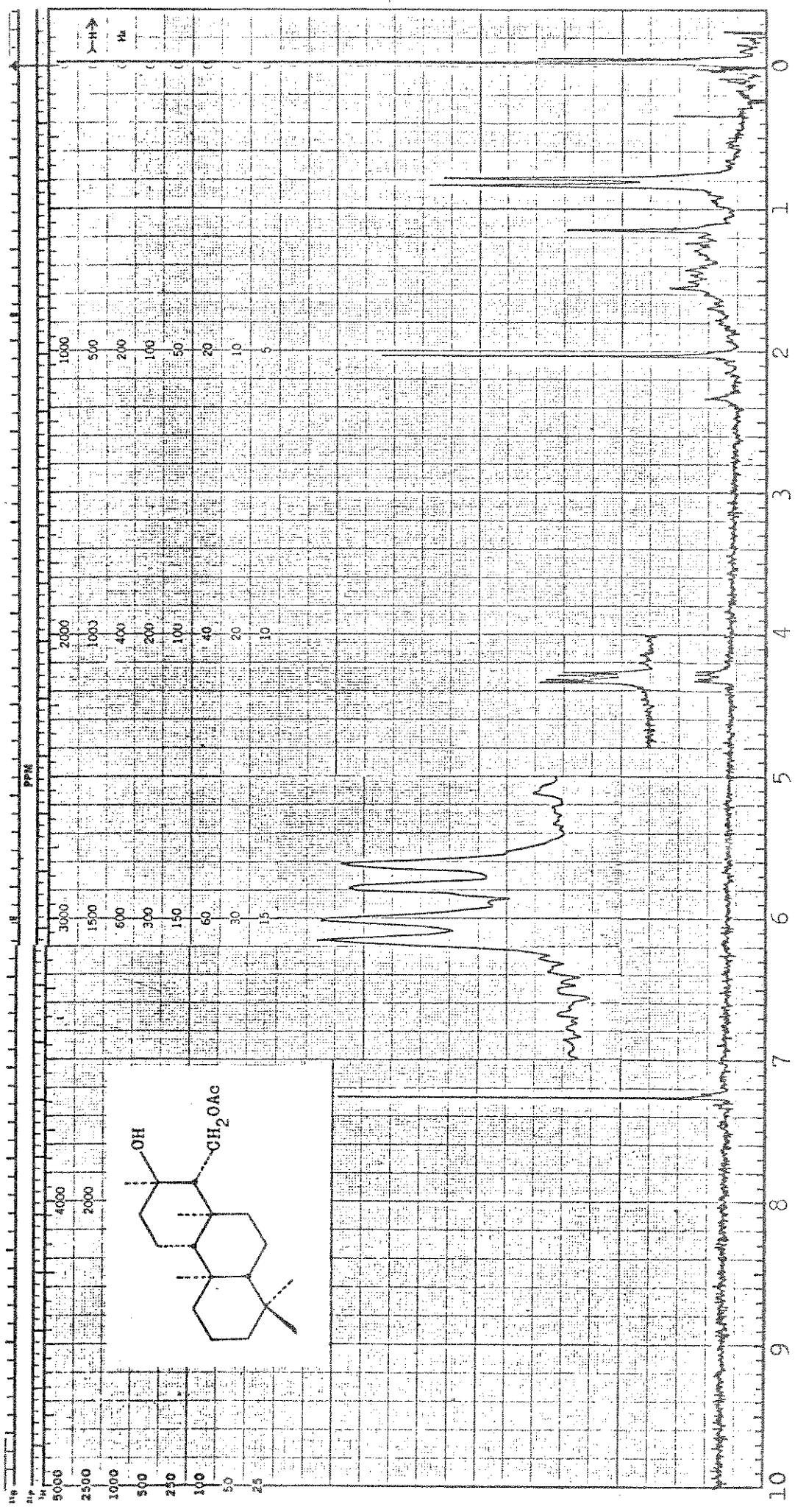
E-26. Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de 58  
(isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila)



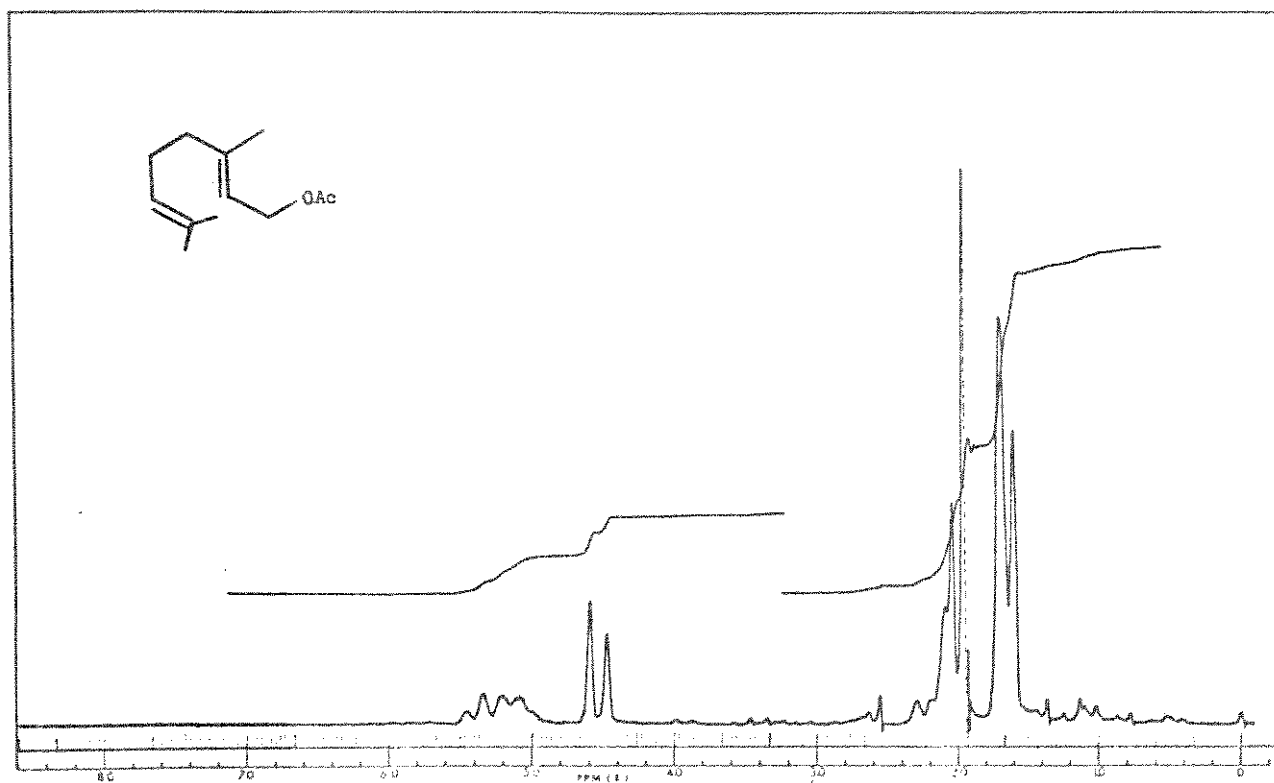
E-27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **34b**  
(debromoisopalisina-20)



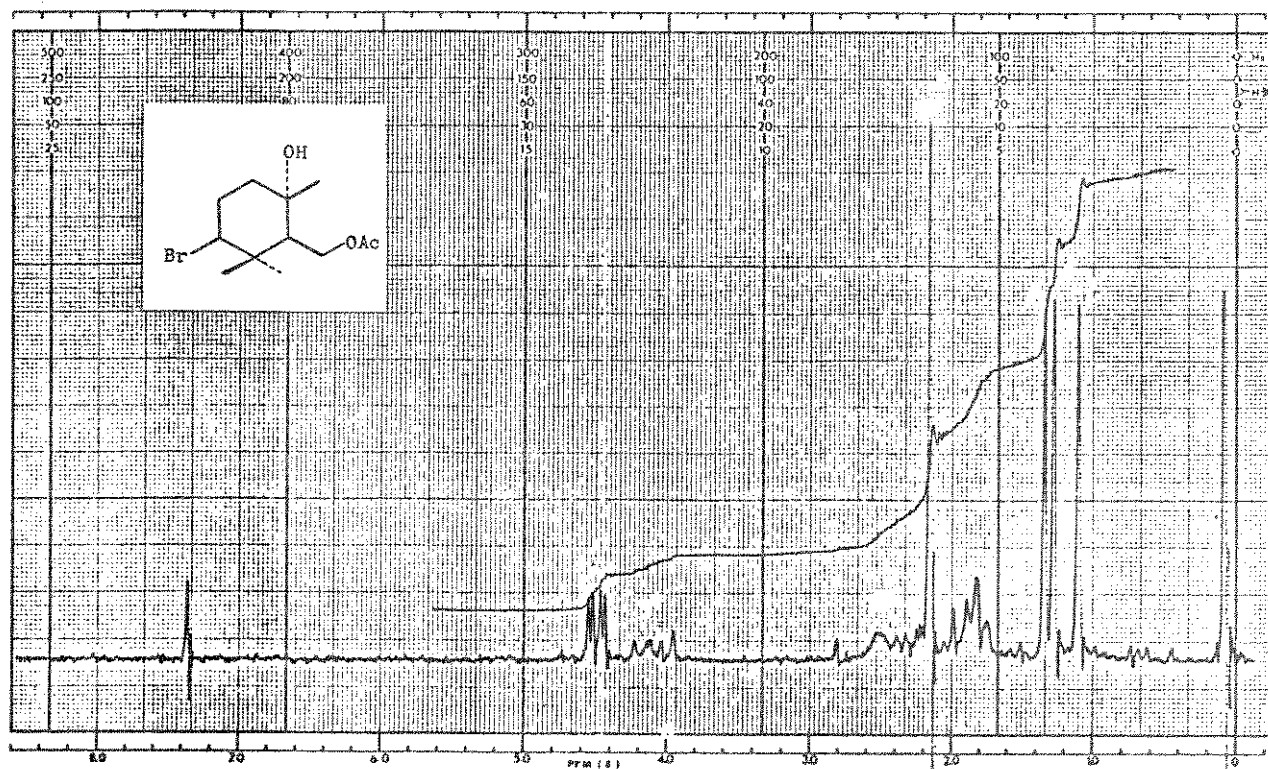
E-28a. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **34b-Ac**  
(monoacetato da debromoisopalisina-20)



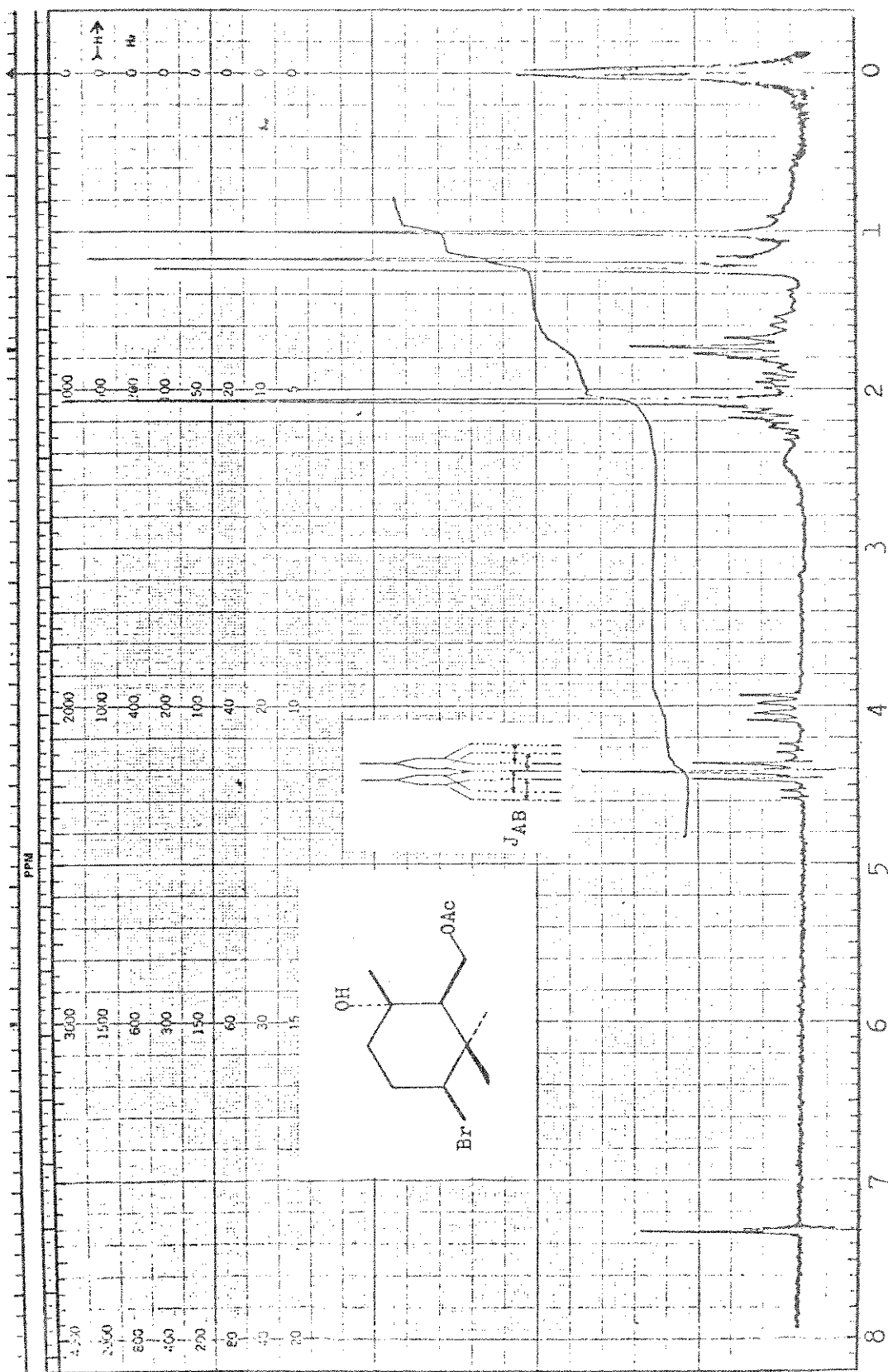
E-28b. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-100 MHz) de 34b-Ac  
(monacetato de debromisoaplina-20)



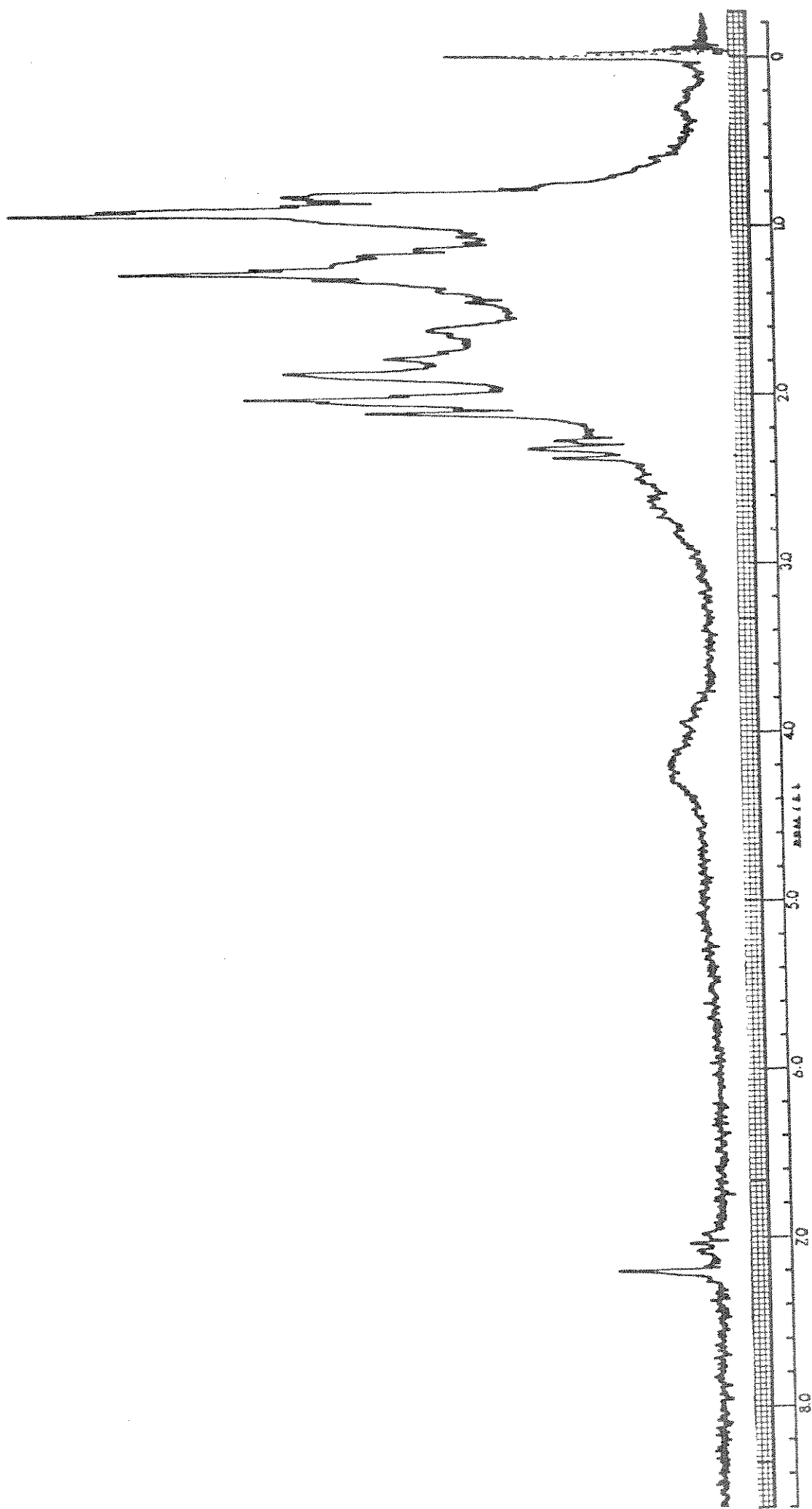
E-29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) de 72  
(acetato de geraniol)



E-30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 73  
(5-bromo-1-acetoximetil-2,6,6-trimetil-2-hidroxi-ciclohexano)

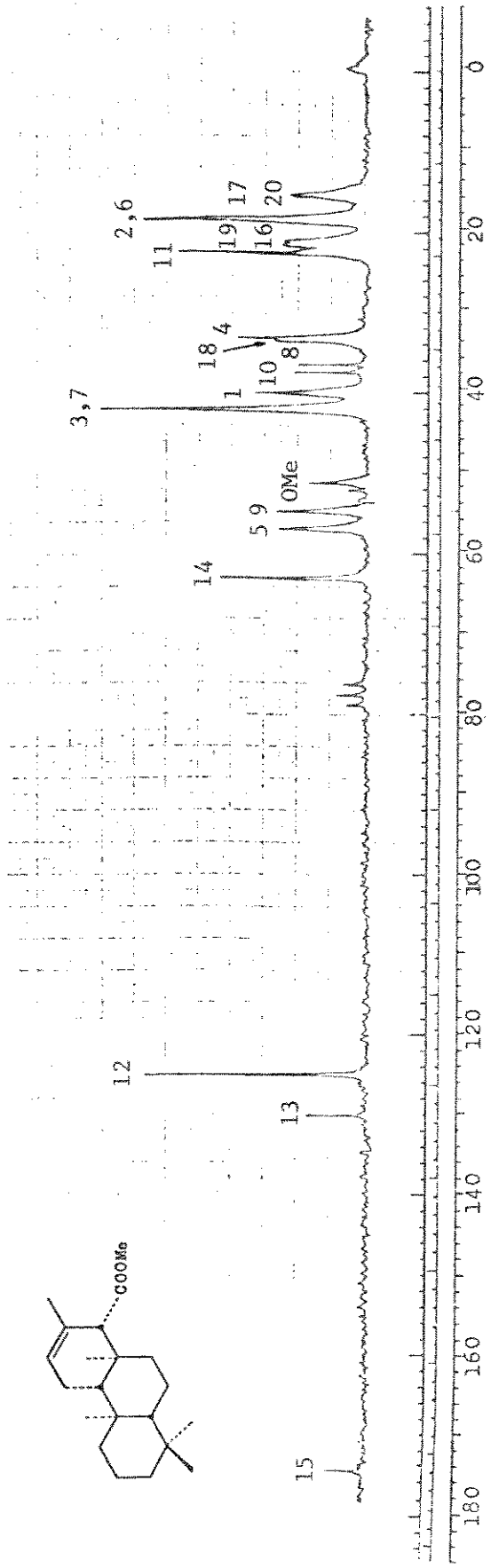


E-31. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ -100 MHz) de 73  
 (5-bromo-1-acetoximetil-2,6,6-trimetil-2-hidroxiciclohexano)

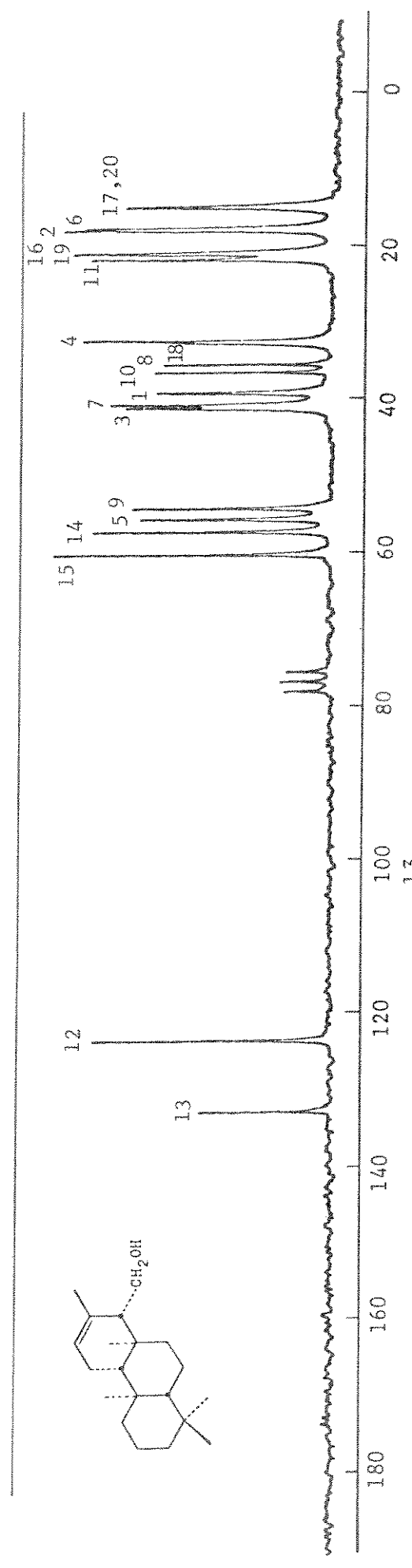


E-52. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) do produto da reação biomimética do Acetato de Geraniilgeraniol.

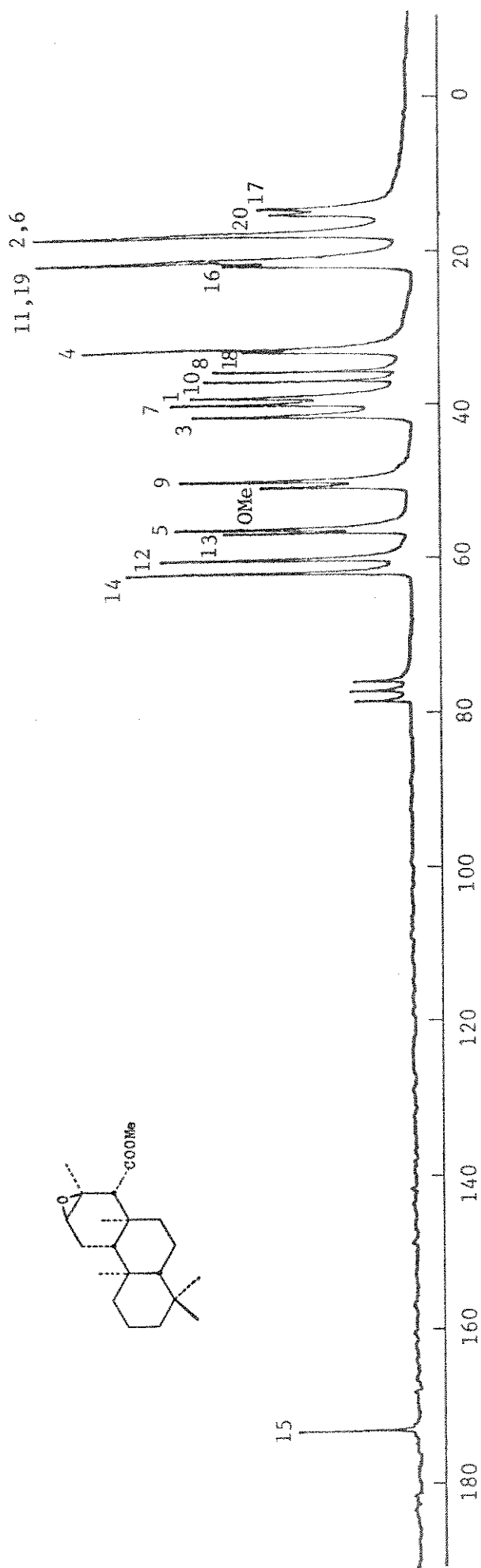
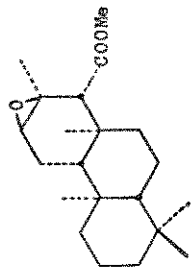




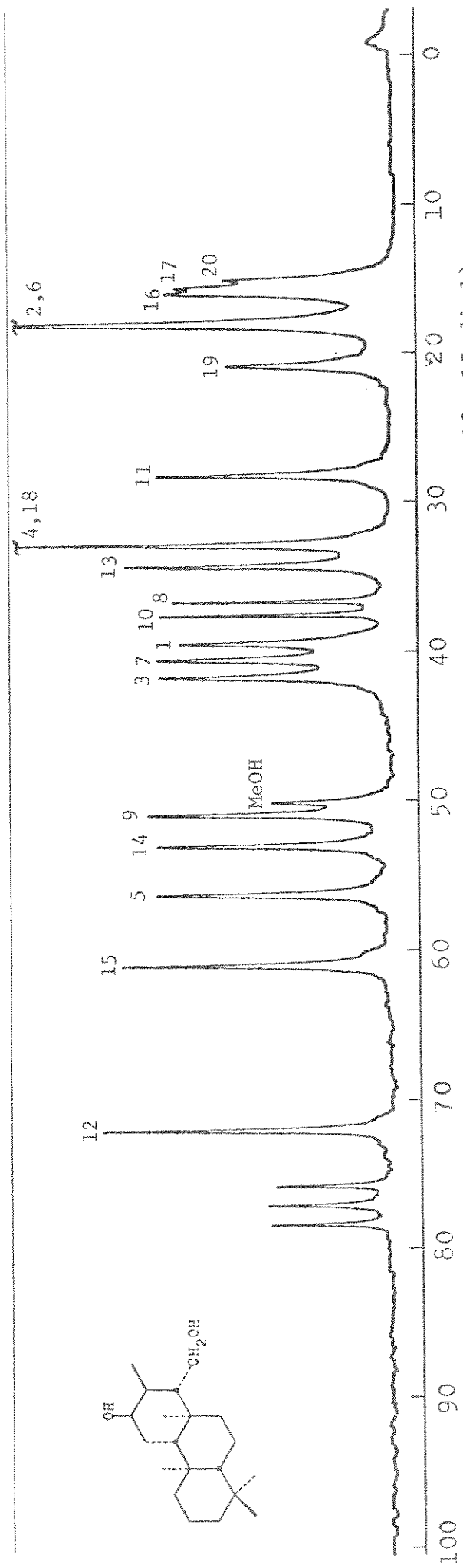
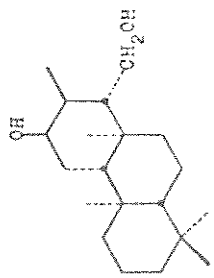
E-33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **36** (isocopalato de metila).



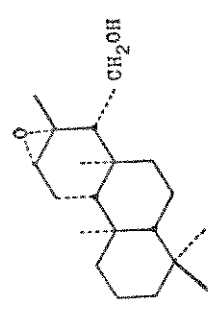
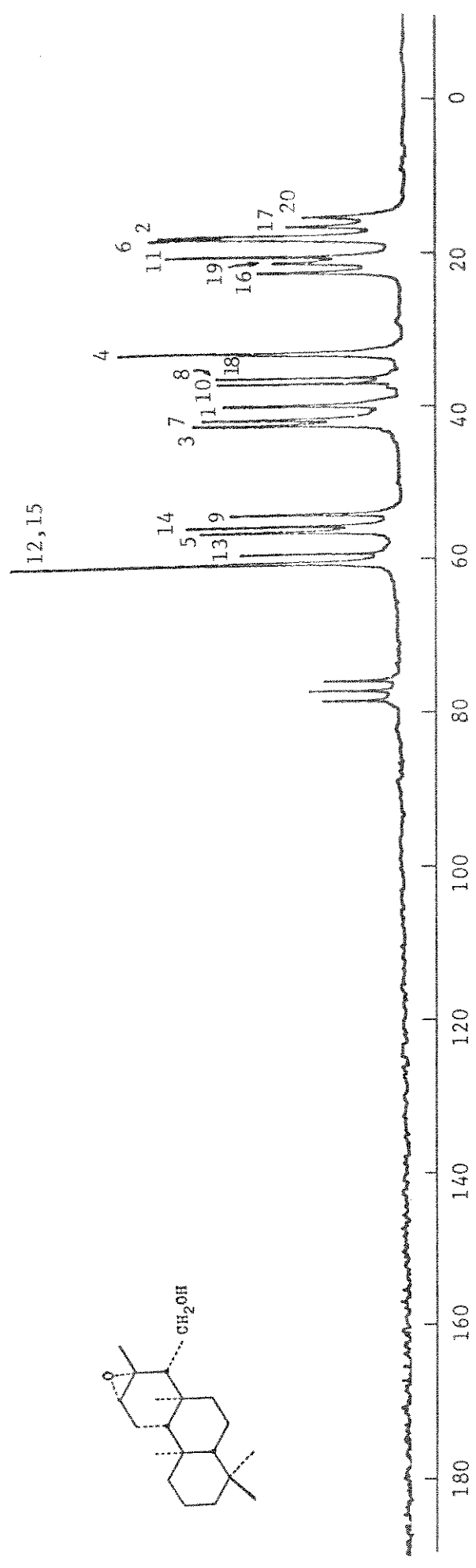
E-34. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **44** (isocopalol).



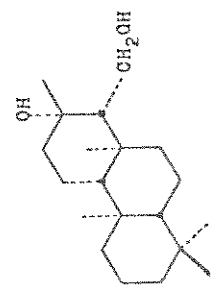
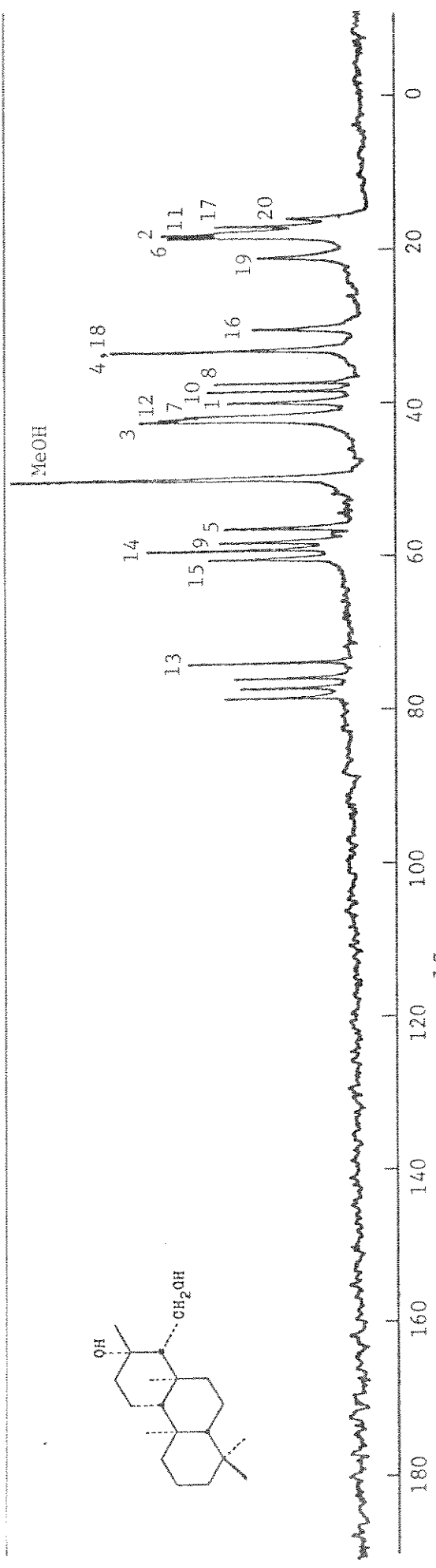
E-35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 45 (12 $\beta$ -epoxiisocopalano-15-oato de metila).



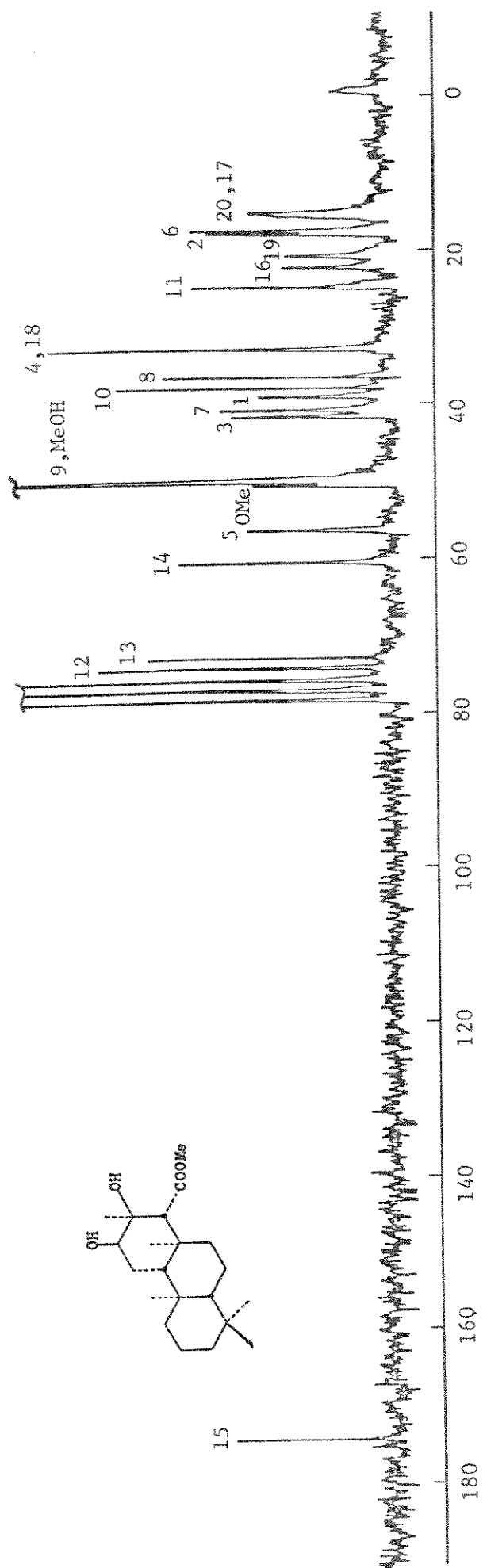
E-36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 49 (13-epiisocopalano-12 $\beta$ ,15-diol).



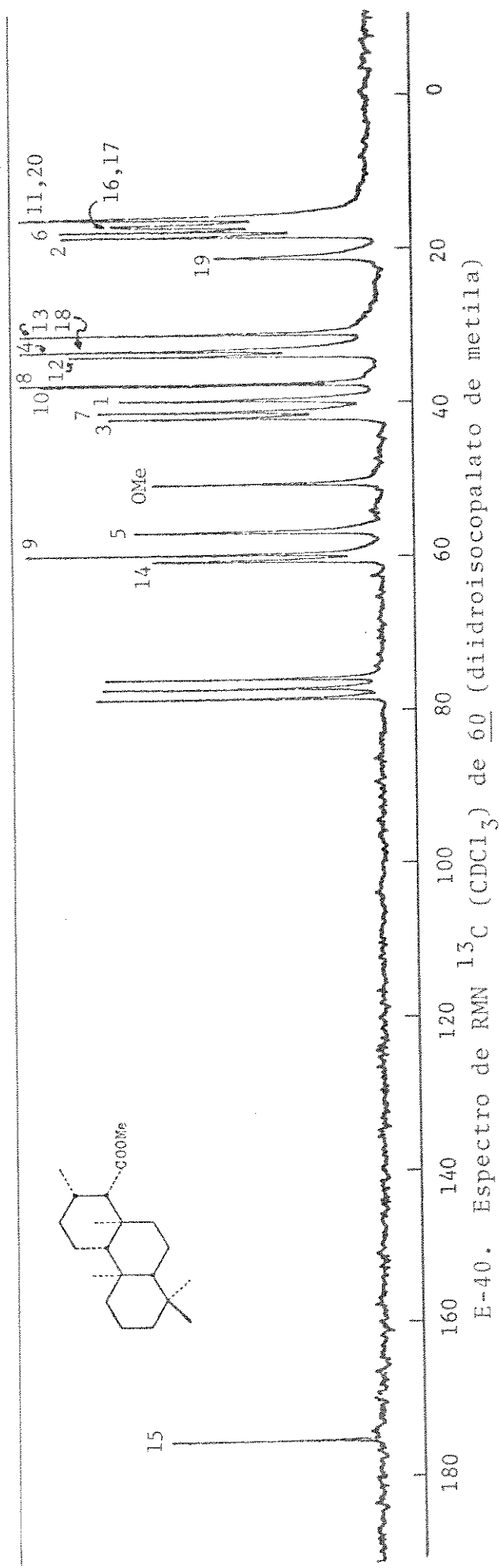
E-37. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) de 51 (12α-epoxiisocopalano-15-ol).



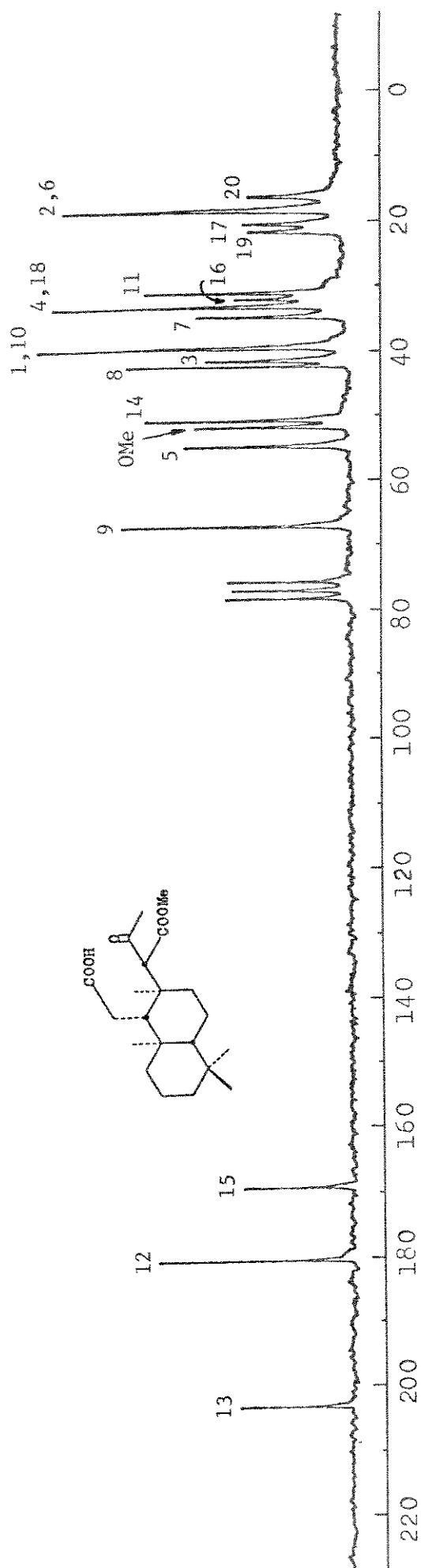
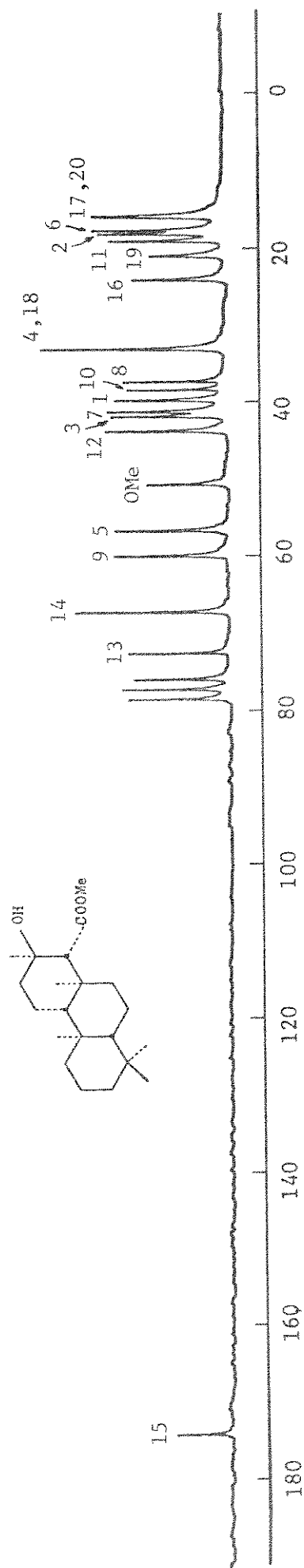
E-38. Espectro de RMN <sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>) de 34a (13-epibromoisopalisina-20).

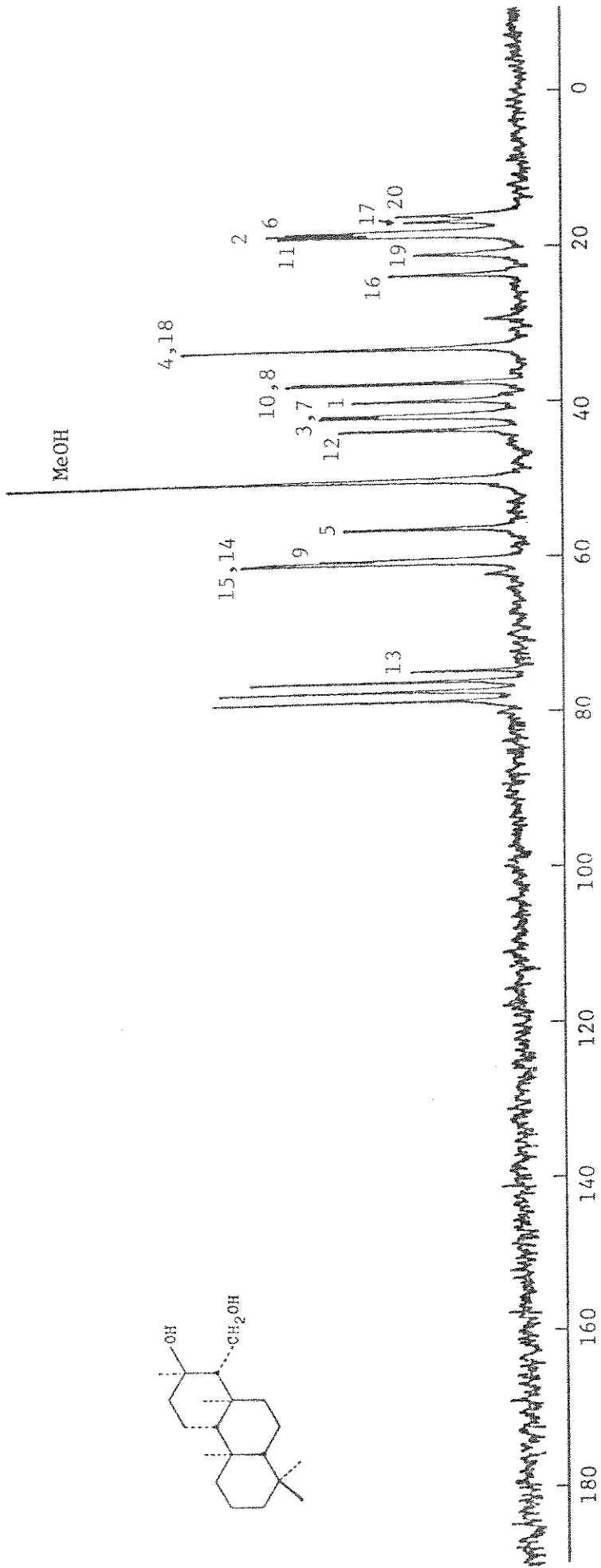


E-39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 57 ( $12\alpha, 13\alpha$ -diol- $15$ -oato de metila).



E-40. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 60 (diidroisocopolato de metila)

E-41. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 64a.E-42. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 58 (isocopalano-13 $\beta$ -ol-15-oato de metila).



E-43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de 34b (debromoisopiplisina-20).

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Piatelli, M. - A farmacopéia do Mar. "O Correio da UNESCO", ano 7, Nº 9, 29-32 (1979).
2. Scheuer, P.J. "Chemistry of Marine Natural Products". New York, Academic Press, 1973, p. 9-20.
3. Fenical, W.; Sleeper, H.L.; Paul, V.J.; Stallard, M.O. e Sun, H.H. - Defensive Chemistry of Novanax and Related Opisthobranch Molluscs. Pure and Appl. Chem., 51, 1865-1874 (1979).
4. Kinnel, R.B., Dieter, R.K., Meinwald, J., van Engen, D., Clardy, J., Eisner, T., Stallard, M.O. e Fenical, W. - Brasilenyne and cis-dihydrorhodophytin: Antifeedand medium-ring haloethers from a sea hare (Aplysia brasiliana). Proc. Natl. Acad. Sci., 76, 3576-3579 (1979).
5. Yamamura, S. e Hirata, Y. - Structures of Aplysin and Aplysinol, Naturally Occuring bromo-compounds. Tetrahedron, 19, 1485-1496 (1963).
6. Aplysias são lesmas marinhas do filo Mollusca opisthobranchs da ordem Anaspidea, conhecidas no litoral paulista como Chora Vinagre pela tinta roxa que soltam. Rosa, C.N., "Os animais de nossas praias". São Paulo, EDART, 1973, p. 137.
7. Tanaka, T. e Toyama, Y., - Unsaponifiable Components Other than Sterol in the Fatty Oil of the Sea Hare. Chem. Abst. 55, 19036h (1961).



8. Irie, T., Suzuki, M., Kurozawa, E. e Masamune, T. - Laurinterol, Debromolaurinterol and Isolaurinterol, Constituents of Laurencia intermedia Yamada. Tetrahedron, 26, 3271-3277 (1970).
9. Irie, T., Suzuki, M., Kurozawa, E. e Masamune, T. - Laurinterol and Debromolaurinterol, Constituents from Laurencia intermedia. Tetrahedron Lett., 1837-1840. (1966).
10. Irie, T., Yasunori, Y., Suzuki, M., Imai, N., Kurozawa, E. e Masamune, T. - A New Sesquiterpene Hydrocarbon from Laurencia glandulifera. Tetrahedron Lett., 3619-3624 (1965).
11. a) Cameron, A.F., Ferguson, G. e Robertson, J.M. - The Crystal Structure and Absolute Stereochemistry of Laurinterol. The absolute Stereochemistry of Aplysin. Chem. Comm., 271-272 (1967). b) Cameron, A.F., Ferguson, G. e Robertson, J.M. - Laurencia Natural Products, Part II. Crystal Structure and Absolute Stereochemistry of Laurinterol Acetate, A Bicyclo|3,1,0|hexane Derivative. J. Chem. Soc. B. 692-697 (1969).
12. Irie, T., Suzuki, M. e Hayakawa, Y. - Isolation of Aplysin, Debromoaplysin and Aplysinol from Laurencia okamurai Yamada. Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 843-844 (1969).
13. Suzuki, M., Hayakawa, Y. e Irie, T. - The Acid-catalysed Rearrangement of Laurinterol Derivatives. Bull. Chim. Soc. Japan, 42, 3342-3344 (1969).

14. Stallard, M.O. e Faulkner, D.J. - Chemical Constituents of the Digestive Gland of the Sea Hare Aplysia californica-II. Chemical Transformations. Comp. Biochem. Physiol. 49B, 37-41 (1974).
15. Minale, L. e Riccio, R. - Constituents of the Digestive Gland of the Molluscs of the Genus Aplysia - I. Novel Diterpenes from Aplysia depilans |Eu-H-NMR and  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectroscopy|. Tetrahedron Lett., 2711-2714 (1976).
16. Fatonesso, E., Magno, S., Mayol, L., Santacroce, S., Sica, D., Amico, V., Oriente, G., Piatelli, M. e Triangali, C. - Dictyol A and B, Two Novel Diterpene Alcohols from the Brown Alga Dictyota dichotoma. Chem. Comm., 575-576 (1976).
17. Hirschfeld, D.R., Fenical, W., Lin, G.H.Y., Wing, R.M., Radlick, P. e Sims, J.J. - Marine Natural Products. III. Pachydictyol A, and Exceptional Diterpene Alcohol from the Brown Alga, Pachydictyon coriaceum. J. Am. Chem. Soc., 95, 4049-4050 (1973).
18. Faulkner, D.J. e Stallard, M.O. - 7-chloro-3,7-dimethyl-1,4,6-tribromo-1-octen-3-ol, A Novel Monoterpene Alcohol from Aplysia californica. Tetrahedron Lett., 1171-1174 (1973).
19. Faulkner, D.J., Stallard, M.O. e Ireland, C. - Prepaci-fenol epoxide, A Halogenated Sesquiterpene Diepoxide. Tetrahedron Lett., 3571-3574 (1974).
20. Stallard, M.O. e Faulkner, D.J. - Chemical Constituents of the Digestive Gland of the Sea Hare Aplysia californica

- nica-I. Importance of Diet. Comp. Biochem. Physiol. 49B, 25-35 (1974).
21. Faulkner, D.J., Stallard, M.O., Fayos, J. e Clardy, J. - (3R,4S,7S)-trans,trans-3,7-Dimethyl-1,8,8-tribromo-3,4,7-tricloro-1,5-octadiene, a Novel Monoterpene from the Sea Hare. J. Am. Chem. Soc., 95, 3413-3414 (1973).
22. Ireland, C., Stallard, M.O. e Faulkner, D.J. - Some Chemical Constituents of the Digestive Gland of the Sea Hare Aplysia californica. J. Org. Chem., 41, 2461-2465 (1976).
23. Sims, J.J., Fenical, W., Wing, R.M. e Radlick, P. - Marine Natural Products. IV. Prepacifenol, a Halogenated Epoxy Sesquiterpene and Precursor to Pacifenol from the Red Alga, Laurencia filiformes. J. Am. Chem. Soc., 95, 972 (1973).
24. Sims, J.J., Fenical, W., Wing, R.M. e Radlick, P. - Marine Natural Products. III. Johnstonol, an Unusual Halogenated Epoxide from the Red Alga Laurencia johnstonii. Tetrahedron Lett., 195-198 (1972).
25. Sims, J.J., Fenical, W., Wing, R.M. e Radlick, P. - Marine Natural Products. I. Pacifenol, a Rare Sesquiterpene Containing Bromine and Chlorine from the Red Alga Laurencia pacifica. J. Am. Chem. Soc., 93, 3774-3775 (1971).
26. Kinnel, R.B., Duggan, A.J., Eisner, T. e Meiwald, J. - Panacene: An Aromatic Bromoallene from a Sea Hare (Aplysia brasiliana). Tetrahedron Lett., 3913-3916 (1977).

27. Dieter, R.K., Kinnel, R.B., Meinwald, J. e Eisner, T. - Brasudol and Isobrasudol: Two Bromo Sesquiterpenes from a Sea Hare (*Aplysia brasiliana*). Tetrahedron Lett., 1645-1648 (1979).
28. Fenical, W. - Rhodophytin, a Halogenated Vinyl Peroxide of Marine Origin. J. Am. Chem. Soc., 96, 5580-5581 (1974).
29. Fenical, W., Gifkins, K.B. e Clardy, J. - X-Ray Determination of Chondriol: A Re-Assignment of Structure. Tetrahedron Lett., 1507-1510 (1974).
30. Matsuda, H., Tomie, Y., Yamamura, S. e Hirata, Y. - The Structure of Aplysin-20. Chem. Comm., 898-899 (1967).
31. Yamamura, S. e Hirata, Y. - A Naturally Occuring Bromo-Compound, Aplysin-20 from *Aplysia kurodai*. Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 2560-2562 (1971).
32. Yamamura, S. e Terada, Y. - Isoaplysin-20, A Natural Bromine-Containing Diterpene, from *Aplysia kurodai*. Tetrahedron Lett., 2171-2172 (1977).
33. Gupta, A.S., Dev, S., Sangarē, M., Septe, B. e Luckacs, G. - Sur la Structure du Cheilanthatriol. Une Étude par la RMN du  $^{13}\text{C}$ . Bull. Soc. Chim. Fr., 1879-1880 (1976).
34. Imamura, P.M., Marsaioli, A.J., Barata, L.E.S. e Rūveda, E.A. -  $^{13}\text{C}$  NMR Spectral Analysis of Eperuane Diterpenes. Phytochemistry, 16, 1842-1844 (1977).
35. Imamura, P.M. - Isolamento, Reações e Ressonância Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$  de Diterpenos de *Hymenaea*. Campinas, 1978 (Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP).

36. Marsaioli, A.J., Filho, H.F.L. e Campello, J.P. - Diterpenes in the Bark of Hymenaea coubaril. Phytochemistry, 14, 1882-1883 (1975).
37. Nakano, T. e Djerassi, C. - Terpenoids. XLVI. Copalic Acid. J. Org. Chem., 26, 167-173 (1961).
38. Mahajan, J.R. e Ferreira, G.A.L. - New Diterpenoids from Copaiba Oil. An. Acad. Brasil. Ciências, 43, 611-613 (1971).
39. Bory, S., Fétizon, M. e Lazlo, P. - Stéréochimie dans la Série de l'acid agathique. Bull. Soc. Chim. Fr., 2310-2322 (1963).
40. Buckwalter, B.L., Burfitt, I.R., Nagel, A.A., Wenkert, E. e Näf, F. -  $^{13}\text{C}$  NMR. Spectroscopy of Naturally Occuring Substances. XXXV. Labdane Diterpenes. Helv. Chem. Acta, 58, 1567-1573 (1975).
41. Lunnon, M.W. e MacMillan, J. - Terpenoids. Part 7. Diequatorial Opening of 2,3-Epoxides of ent-Kaurenes and ent-Gibberellanes. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 2317-2324 (1977).
42. Isocopalano - composto hipotético que está sendo sintetizado em nosso laboratório por D.S. Miranda. A sequência de numeração utilizada foi de J.W. Rowe, "The Common and Systematic Nomenclature of Cyclic Diterpenes", Forest Products Laboratory, USDA, Madison, Wis., 1968, mencionado por Manh Duc, D.K., Fétizon, M. e Kone, M. - Stéréochimie des additions sur l'isoanticopalate et l'epi-14-isoanticopalate de méthyle. Bull. Soc. Chim. Fr., 2351-

2357 (1975).

43. Nakanishi, K. - "Infrared Absorption Spectroscopy - Practical". San Francisco, Holden-Day Inc., 1962.
44. Hugel, G., Oehlschlager, A.C. e Ourisson, G. - The Structure and Stereochemistry of Diterpenes from Trachylobium verrucosum Oliv.-V. Tetrahedron. Suppl. 8, Part I, 203-216 (1967).
45. Tori, K., Komeno, T., Sangaré, M., Septe, B., Delpech, B., Ahond, A. e Luckacs, G. - Carbon-13 NMR Spectra of Steroidal Epoxides. Configurational Assignment of an Epoxy Group on six-membered ring by Carbon-13 NMR Spectroscopy. Tetrahedron Lett., 1157-1160 (1974).
46. Delmond, B., Papilland, B., Valade, J., Petraude, M. e Barbe, B. - Étude par RMN du  $^{13}\text{C}$  d'Epoxides en Série Diterpenique. Org. Magn. Resonance, 12, 209-211 (1979).
47. Ohloff, G., Näf, F., Decorzant, R., Thommen, W. e Sundt, E. - Synthesis of Potential Ambra Odorants: 5,5,9-trimethyldecalyl Derivatives. Helv. Chim. Acta, 56, 1414-1448 (1973).
48. Sundararaman, P. e Herz, W. - Cationic Cyclizations of Labda-8(17),12- and Labda-8(17),13(16)-dien-14-ol: J. Org. Chem., 42, 806-813 (1977).
49. Wiseman, J.R. e Krabbenhoft, H.O. - Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Bridgehead Substituted Bicyclo|3,3,1|nonanes. J. Org. Chem., 42, 2240-2244 (1977).

50. González, A.G., Francisco, C.G., Freire, R., Hernandez, R., Salazar, J.A. e Suarez, E. - C<sub>12</sub> Stereochemistry of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Levantenolide, Carbon-13 NMR Spectra of Labdanolic Diterpenes. Tetrahedron Lett., 22, 1897-1898 (1976).
51. Forrest, T.P. e Webb, J.G.K. - Carbon-13 Magnetic Resonance:  $\gamma$  anti Substituted Effects. Org. Magn. Reson., 12, 371-375 (1979).
52. Nakanishi, K., Crouch, R., Miura, I., Dominguez, X., Zamudio, A. e Villareal, R. - Structure of a Sesquiterpene, Cuauhtemone, and its Derivative. Application of Partially Relaxed Fourier Transform <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance. J. Am. Chem. Soc., 96, 609-611 (1974).
53. Dawson, R.M., Jarvis, M.W., Jefferies, P.R., Payne, T.G. e Rosich, R.S. - Acid Constituents of Dodonaea lobulata. Aust. J. Chem., 19, 2133-2142 (1966).
54. Walker, B.H. - The Effect of Manganese on the Chromic Acid Oxidation of Secondary-Tertiary Vicinal Glycols. J. Org. Chem., 32, 1098-1103 (1967).
55. Levy, G.C. e Nelson, G.L. - "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists". New York, Wiley-Interscience, 1972.
56. Johnson, L.R.F. e Jankowski, W.C. - "Carbon-13 NMR Spectra - A Collection of Assigned, Coded and Indexed Spectra". New York, Wiley-Interscience Publication, 1972.
57. Pojer, P.M. e Angyal, S.J. - Methylthiomethyl Ethers: Their Use in the Protection and Methylation of Hydroxyl Groups. Aust. J. Chem., 31, 1031-1040 (1978).

58. Pettit, G.R. e van Tamelen, E.E. - Desulfurization with Raney Nickel. Org. Reaction, 12, 356-529 (1962).
59. Newman, A.A. - "Chemistry of Terpenes and Terpenoids". London, Academic Press (1972).
60. a) Johnson, W.S. - Nonenzymic Biogenetic-like olefinic cyclizations. Acc. Chem. Res., 1, 1-8 (1968). b) Johnson, W.S. - Biomimetic Polyene Cyclizations. Ang. Chem. Int. Ed. Engl., 15, 9-17 (1976). c) Sharpless, K.B. - d,δ-Malabaricanediol. The First Cyclic Natural Product Derivative From Squalene in a Nonenzymic Process. J. Am. Chem. Soc., 92, 6999-7001 (1970).
61. a) van Tamelen, E.E. e Nadeau, R.G. - Laboratory Cyclization of Geranylgeraniol Acetate Terminal Epoxide. J. Am. Chem. Soc., 89, 176-177 (1967). b) van Tamelen, E.E., Willet, J., Schwartz, M. e Nadeau, R.G. - Nonenzymatic Laboratory Cyclization of Squalene 2,3-Oxide. J. Am. Chem. Soc. 88, 5937-5938 (1966). c) van Tamelen, E.E. - Bioorganic Chemistry: Total Synthesis of Tetra and Pentacyclic Triterpenoids. Acc. Chem. Res., 8, 152-158 (1975).
62. Breslow, R. - Biomimetic Chemistry. Chem. Soc. Rev. 1, 553-580 (1972). Breslow, R. - Biomimetic Control of Chemical Selectivity. Acc. Chem. Res., 13, 170-177 (1980).
63. van Tamelen, E.E. e Hessler, E.J. - The Direct Brominative Cyclization of Methyl Farnesate. Chem. Comm., 411-412 (1966).
64. Wolinsky, L.E. e Faulkner, D.J. - A Biomimetic Approach to the Synthesis of Laurencia Metabolites. Synthesis of



- 10-Bromo- $\alpha$ -chamigrene. J. Org. Chem., 41, 597-600 (1976).
65. Howard, B.M. e Fenical, W. - Structure and Chemistry of Two New Halogen- Containing Chamigrene Derivatives from Laurencia. Tetrahedron Lett., 1687-1690 (1975).
66. Sims, J.J., Lin, G.H.Y. e Wing, R.M. - Marine Natural Products. X. Elatol, A Halogenated Sesquiterpene Alcohol from the Red Alga Laurencia elata. Tetrahedron Lett., 3487-3490 (1974).
67. McMillan, J.A., Paul, I.C., White, R.H. e Hager, L.P. - Molecular Structure of Acetoxynintricatol: A New Bromo Compound from Laurencia intricata. Tetrahedron Lett., 2039-2042 (1974).
68. Suzuki, M., Kurozawa, E. e Irie, T. - Three New Sesquiterpenoids Containing Bromine, Minor Constituents of Laurencia glandulifera Kützing. Tetrahedron Lett., 821-824 (1974).
69. Hoye, T.R. e Kurth, M.J. - Brominative Cyclizations of Geranyl Derivatives. J. Org. Chem., 43, 3693-3697 (1978).
70. Hoye, T.R. e Kurth, M.J. - Total Synthesis of d $\Delta$ -Aplysistatin. J. Am. Chem. Soc., 101, 5065-5067 (1979).
71. Pettit, G.R., Herald, C.L., Allen, M.S., von Dreele, R.B., Vanell, L.D., Kao, J.P.Y. e Blake, W. - The Isolation and Structure of Aplysistatin. J. Am. Chem. Soc., 99, 262-263 (1977).
72. Hoye, T.R. e Kurth, M.J. - Mercuric Trifluoroacetate Mediated Brominative Cyclizations of Dienes. Total Synthesis of d $\Delta$ -3 $\beta$ -Bromo-8-epicaparrapi Oxide. J. Org. Chem., 44,

- 3461-3467 (1979).
73. Faulkner, D.J. -  $3\beta$ -Bromo-8-epicaparrapi Oxide, The Major Metabolite of Laurencia obtusa. Phytochemistry, 15, 1992-1993 (1976).
74. Kato, T., Ichinose, I., Kamoshida, A. e Kitahara, Y. - Cyclization of Polyenes. Biogenetic-type Synthesis of Snyderols. Chem. Comm., 518-519 (1976).
75. Ichinose, I. e Kato, T. - Biogenetic Type Synthesis of 10-bromo- $\alpha$ -chamigrene. Chem. Lett., 61-62 (1979).
76. Howard, B.M. e Fenical, W. -  $\alpha$ - and  $\beta$ -Snyderols: New Bromo-Monocyclic Sesquiterpenes from the Sea Weed Laurencia. Tetrahedron Lett., 41-44 (1976).
77. Kato, T. e Ichinose, I. - Selective Bromination of Polyenes by 2,4,6,6-Tetrabromo-cyclohexa-2,5-dienone. J. Chem. Soc. Perkin 1, 1051-1056 (1980).
78. Faulkner, D.J. - Biomimetic Synthesis of Marine Natural Products. Pure and Appl. Chem., 48, 25-28 (1976).
79. Altman, L.J., Ash, I. e Marson, S. - A New, Highly Stereoselective Synthesis of all trans-geranilgeraniol. Synthesis, 129-131 (1974).
80. Coates, R.M., Ley, D.A. e Cavender, P.L. - Synthesis and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of all-trans-geranilgeraniol and its Nor Analogues. J. Org. Chem., 43, 4915-4922 (1978).
81. Mors, W.B., dos Santos, M.F., Monteiro, H.J., Gilbert, B. e Pellegrino, J. - Chemoprophylactic Agent in Schistosomiasis.

sis: 14,15-Epoxigeraniogeraniol. Science, 157, 950-951 (1967).

82. Fascio, M., Gilbert, B., Mors, W.B. e Nishida, T. - Two New Diterpenes from Pterodon pubescens Benth. An. Acad. Brasil. Ciências, 42 (Suppl), 97-101 (1970).
83. Fascio, M., Mors, W.B., Gilbert, B., Mahajan, J.R., Monteiro, M.B., Filho, D. dos S. e Vichnewski, W. - Diterpenoid Furans from Pterodon Species. Phytochemistry, 15, 201-203 (1976).
84. Brauer, G. - "Handbook of Preparative Inorganic Chemistry" New York, Academic Press, Vol. I, 2a. ed., 1963, p. 733.
85. Cimino, G., de Rosa, D., de Stefano, S. e Minale, L. - Isoagatholactone, A Diterpene of a New Structural Type from the Sponge Spongia officinallis. Tetrahedron, 30, 645-649 (1974).
86. Asselineau, C., Bory, S., Fétizon, M. e Lazlo, P. - Sur la Stéréochimie de la Chaîne Latérale de Quelques Esters Diterpeniques. Bull. Soc. Chim. Fr., 1429-1431 (1961).
87. Bory, S., Manh Duc, D.K., Fétizon, M., Kone, M. e Anh, N. T. - Stéréochimie des Produits de Cyclisation de l'anticopalate et du Z anticopalate de méthyle. Bull. Soc. Chim. Fr., 2347-2350 (1975).
88. Spencer, T.A., Weaver, T.D., Villarica, R.M., Friary, R.J., Posler, J. e Schwartz, M.A. - Synthesis of Methyl Deisopropyldehydroabietate. Diterpenoid Synthesis by the AB → ABC Approach. J. Org. Chem., 33, 712-719 (1968).

O Niquel de Raney preparado segundo A.I. Vogel. "A text-book of Practical Organic Chemistry", London, Longman, 3a. ed. 1970, p. 870; não mostrou atividade suficiente para eliminar o tiocetal de dl-mentona usado como modêlo.

89. Geraniol de alta pureza foi gentilmente cedida pela ind<sup>u</sup>s<sup>tr</sup>ia Gessy-Lever - Divisãõ PPL - Valinhos.