

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

TESE DE DOUTORADO

**“SÍNTESE DO SESTERTERPENÓ HYRTIOSAL A
PARTIR DO ÁCIDO COPÁLICO. DETERMINAÇÃO
DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DO PRODUTO
NATURAL”**

ALUNA: INÊS LUNARDI

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO MITSUO IMAMURA

Dezembro/2002

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE	BE
Nº CHAMADA	Tamucamp
	L971s
V	EX
TOMBO BC/	54468
PROC.	124103
C ☐	D ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	29/06/03
Nº CPD	

CM00186731-6

BIBID 295342

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

L971s

Lunardi, Inês.

Síntese do sesterterpeno hyrtiosal a partir do ácido copálico. Determinação da configuração absoluta do produto natural / Inês Lunardi. -- Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Paulo Mitsuo Imamura.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Sesterpeno. 2. Hyrtiosal. 3. Agente antiproliferativo. 4. Ácido copálico. I. Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

Ao ilimitado

Deus,

Ao meu esposo Ronei e ao nosso filho

Pedro com todo amor e carinho

Venha, meu coração está com pressa
Quando a esperança está dispersa
Só a verdade me liberta
Chega de maldade e ilusão.

Venha, o amor tem sempre a porta aberta
E vem chegando a primavera
Nosso futuro recomeça:
Venha, que o que vem é perfeição.

(Renato Russo)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo M. Imamura pela orientação, amizade, paciência, compreensão e colaboração nos trabalhos.

A Universidade Estadual de Campinas e ao Instituto de Química, pela oportunidade e pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

Aos amigos e colegas do laboratório, Rosana, Maria del Pilar, Raquel, Regina, Catarina, Elaine, Carol, Flávio e Marinaldo pela constante ajuda, pela harmoniosa convivência, descontração e companheirismo.

Aos vizinhos Beatriz, Ana Lúcia, Valéria, Luís Antonio, Gélson, Samísia, Sérgio e Marisa pela agradável convivência todos esses anos.

A equipe de apoio técnico Soninha, Sônia Crisóstomo, Sônia (HPLC), Paula, Zelinda, Cláudia, Cidão, Márcia, Fontana, Marcos e Cláudio pelo trabalho eficiente e competente.

Aos funcionários Néelson, Toninho, Neuza, Paula, Samuel, Mariazinha, Bel e André pela presteza e serviços.

Aos amigos em especial Crê, Eduardo, Cláudia, Ivânia, Silvana e Buba pela grande amizade, carinho, companheirismo e constante apoio no decorrer do meu curso.

A todos os meus familiares pelo carinho e incentivo.

À FAPESP pela concessão de bolsa de estudo.

A todos aqueles que, direta e indiretamente, contribuíram de forma positiva para realização deste trabalho.

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a síntese dos sesterterpenos (-)-hyrtiosal, (+)-*ent*-hyrtiosal e de seus epímeros em C-16, a partir do ácido copálico isolado do óleo de copaíba comercial e que apresentou uma pureza ótica de 32% ee.

Nosso interesse na síntese do (-)-hyrtiosal e seu enantiômero surgiu devido a atividade citotóxica apresentada *in vitro* contra células do tipo KB pelo produto natural e também devido ao fato da configuração absoluta do mesmo não ter sido determinada quando foi feito o seu isolamento.

Durante o desenvolvimento da síntese, foi possível fazer a resolução da mistura de enantiômeros através dos seus correspondentes ésteres (S)-O-metilmandelatos dos álcoois em C-16 e também dos seus álcoois epiméricos para a obtenção de quatro estereoisômeros. A determinação da configuração absoluta do carbono C-16, nos quatro estereoisômeros, foi realizada de acordo com o modelo proposto por Trost, através da análise dos dados espectroscópicos de RMN de ^1H dos correspondentes ésteres (S)-O-metilmandelatos..

Por comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C e principalmente dos valores observados de rotação ótica para os quatro produtos finais, com os reportados para o produto natural, foi possível confirmar a configuração absoluta do (-)-hyrtiosal.

Foram realizados testes de bioautografia para avaliar atividade antibacteriana e antifúngica e também ensaios para verificar atividade citotóxica contra larvas de camarão marinho *Artemia salina* para a maioria dos compostos sintetizados. Nenhum dos testes mostraram resultados satisfatórios.

Os quatro produtos finais da síntese (-)-hyrtiosal, (+)-*ent*-hyrtiosal, (-)-*epi*-hyrtiosal e (+)-*epi-ent*-hyrtiosal foram submetidos a testes de atividade antiproliferativa (anticâncer) *in vitro* com nove tipos de linhagens celulares, realizados no CPQBA/UNICAMP. Todos os produtos apresentaram atividade significativa (0,1-25 $\mu\text{g/mL}$) para todas as linhagens testadas, com exceção da linhagem HT29 (cólon). Foram observados para os quatro produtos maior seletividade para a linhagem de UACC (melanoma), sendo o (-)-hyrtiosal mais ativo. Também foram observados para os compostos (-)-hyrtiosal e (-)-*epi*-hyrtiosal seletividade para o câncer de leucemia.

Com intuito de utilizar o isocopaladieno obtido em quantidade razoável no início da rota sintética do (–)-hyrtiosal como matéria prima em síntese orgânica, realizou-se algumas reações químicas como as de ozonólise e oxidação com OsO_4 para obtenção de um intermediário que deverá ser utilizado para a síntese de alguns norditerpenóides de origem marinha.

ABSTRACT

In this work we reported the synthesis of sesterterpenes (–)-hyrtiosal, (+)-*ent*-hyrtiosal and their C-16 epimers, starting from 32% ee copalic acid isolated from commercial copaiba oil.

Our interest for the synthesis of (–)-hyrtiosal and its enantiomer began due to its cytotoxic activity exhibited against KB cell *in vitro* and due to the absolute configuration was not established when the isolation was reported.

During the course of synthesis, it was possible to make a resolution of mixture containing both enantiomeric alcohols at C-16, through (S)-O-methylmandelate esters, and also a mixture of C-16 epimeric alcohols. The determination of absolute configuration at C-16 of four stereoisomers was accomplished according to the model proposed by Trost using ^1H NMR spectroscopy. The comparison of ^1H and ^{13}C NMR data and mainly the value of optical rotation observed for four final products with those reported in the literature for (–)-hyrtiosal, it was possible to confirm the absolute configuration of natural product.

It was also accomplished a bioautography assays to evaluate antibacterial and antifungal activity and a cytotoxicity activity against larvae of brine shrimp *Artemia salina* with majority of synthesized compounds. None of assays exhibited significant bioactivities.

The synthesized products (–)-hyrtiosal, (+)-*ent*-hyrtiosal, (–)-*epi*-hyrtiosal and (+)-*epi-ent*-hyrtiosal were also submitted for *in vitro* screening against nine lineage of cancerous cell at CPQBA/UNICAMP. Except for HT29, all compounds showed significant activity (0,1-25 $\mu\text{g/mL}$) against 8 lines of cancer cells. Major selectivity was observed for UACC (melanoma) cells and (–)-hyrtiosal showed to be the most active compound. (–)-Hyrtiosal and (–)-*epi*-hyrtiosal also showed best selectivity against leukemia cells.

For the purpose of use isocopaladiene obtained in reasonable amount at the beginning of the synthesis of (–)-hyrtiosal as raw material in organic synthesis, it was performed several chemical reactions such ozonolysis and oxidation with OsO_4 , in order to obtain an useful intermediary for the synthesis of some marine norditerpenoids.

CURRICULUM VITAE

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Graduação

Curso: Química

Instituição: Universidade Estadual de Maringá - PR

Grau: Licenciatura

Obtenção: 02/03/96

Pós-Graduação

Curso: Mestrado em Química

Instituição: Universidade Estadual de Maringá - PR

Orientador: Prof. Dr. Gentil José Vidotti

Dissertação: “Estudo Químico e Avaliação de Atividade Antibacteriana e Anticancerígena da espécie vegetal *Eugenia moraviana* Berg. (Myrtaceae)”.

Defesa: 27/03/98

TRABALHOS EM CONGRESSOS CIENTÍFICOS

Lunardi, I., Silva, C.C., Vidotti, G.J., “Estudo químico da espécie vegetal *Eugenia moraviana* Berg. (Myrtaceae)”, V Encontro de Química da Região Sul, SBQ Regional, 16-17/10/97, Porto Alegre, RS.

Lunardi, I., Vidotti, G.J., Stevaux, M.C.S., Martinez, M., Nakamura, T. U., Nakamura, C.V., “Antibacterial activity of extract from *Eugenia moraviana* Berg.”, II World Congress on Medicinal and Aromatic Plant for Human Welfare, 10-15/11/97, Mendoza, Argentina.

Lunardi, I., Peixoto, J.L.B., Vidotti, G.J., “Constituintes químicos das partes aéreas da espécie vegetal *Eugenia moraviana* Berg. (Myrtaceae)”, 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 25-28/05/98, Poços de Caldas, MG, PN-124.

- Lunardi, I., Schuquel, I.T.A., Basso, E.A., Vidotti, G.J., “Atribuição completa dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos ácido betulínico e ácido platânico isolados da *Eugenia moraviana*”, XXXVIII Congresso Brasileiro de Química (ABQ), 21-24/09/98, São Luiz do Maranhão, MA.
- Lunardi, I., Imamura, P.M., “Preparação dos ésteres (S)-O-metilmandelatos diastereoisoméricos como intermediários na síntese do hyrtiosal e *ent*-hyrtiosal”, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 25-28/05/99, Poços de Caldas, MG, QO-72.
- Lunardi, I., Santiago, G.M.P., Imamura, P.M., “Study toward synthesis do hyrtiosal”, 22nd. IUPAC - International Symposium on the Chemistry of Natural Products, 3-8/09/00, São Carlos, SP, PSA-46.
- Lunardi, I., Santiago, G.M.P., Imamura, P.M., “Resolução de álcoois enantioméricos através dos seus ésteres (S)-O-metilmandelatos, na síntese do hyrtiosal”, 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 28-31/05/01, Poços de Caldas, MG, QO-130.
- Lunardi, I., Santiago, G.M.P., Imamura, P.M., “Total Synthesis of (+)- and (-)-hyrtiosal”, 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 9th BMOS, 20-24/08/01, Curitiba, PR, PS-050.
- Lunardi, I., Santiago, G.M.P., Imamura, P.M., “Síntese de 16-*epi*-hyrtiosal e de 16-*epi-ent*-hyrtiosal”, 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 20-23/05/01, Poços de Caldas, MG, QO-106.

ARTIGOS PUBLICADOS

- Lunardi, I., Peixoto, J.L.B., Silva, C.C, Shuquel, T.A., Basso, E.A., Vidotti, G.J., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12(2), 180-183.
- Lunardi, I., Santiago G.M.P., Imamura, P.M., *Tetrahedron Lett*, **2002**, 43, 3609.

PATENTE

- Lunardi, I., Santiago G.M.P., Imamura, P.M., Patente requerida no. 202.903-0 requerida junto ao INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)

ÍNDICE

	Página
Abreviações e símbolos.....	xix
Lista de espectros.....	xxi
1. Introdução.....	01
1.2. Sesterterpenóide de origem marinha.....	05
2. Objetivos.....	12
3. Retrossíntese.....	13
4. Resultados e discussão: CAPÍTULO I.....	15
4.1. Introdução.....	17
4.2. Isolamento do material de partida para a síntese (-) e (+)- <i>ent</i> -hyrtiosal (29).....	18
4.3. Investigação da formação dos sub produtos 66, 67, 69 e 71.....	70
5. Uma análise geral sobre a síntese total do (-)-hyrtiosal realizada por Urones.....	76
6. Resultados e discussão: CAPÍTULO II.....	83
6.1. Introdução.....	85
6.2. Resultados e discussão.....	86
7. Ensaio biológicos: CAPÍTULO III.....	93
7.1. Introdução.....	95
7.2. Materiais e métodos.....	96
7.2.1. Letalidade contra <i>Artemia salina</i>	96
7.2.2. Testes de bioautografia.....	99
7.2.3. Testes de atividade antiproliferativa <i>in vitro</i>	100
7.3. Resultados e discussão.....	102
8. Conclusão.....	107
9. Parte Experimental.....	111

9.1.	Materiais e métodos.....	113
9.1.1.	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono: RMN de ^1H e ^{13}C	113
9.1.2.	Espectroscopia no infravermelho – IV.....	114
9.1.3.	Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas: CG-EM.....	114
9.1.4.	Ponto de fusão e Rotação Óptica.....	115
9.1.5.	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE.....	115
9.1.6.	Métodos Cromatográficos.....	116
9.2.	Experimental referente ao capítulo I.....	117
9.3.	Experimental referente ao capítulo II.....	149
10.	Referências bibliográficas.....	157
11.	Espectros.....	165
12.	Anexos: Tabelas com dados de RMN de ^{13}C	265

ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$: rotação ótica específica

δ : deslocamento químico

$v_{\max}$: estiramento máximo

AcO: acetato

CCD: Cromatografia em camada delgada

CG/EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

COSY: “correlated spectroscopy”

CTF: catálise de transferência de fase

DEPT: “distortionless enhancement by polarization transfer”

DMAP: 4-N,N-dimetilaminopiridina

DMSO: dimetilsulfóxido

ee: excesso enantiomérico

EM: espectrometria de massas

eV: elétron volts

gCOSY: “gradient correlated spectroscopy”

HETCOR: “heteronuclear correlated spectroscopy”

HSQC: “heteronuclear single quantum correlation”

IC₅₀: concentração inibitória de 50% de uma dada população-teste

IV: Infravermelho

J: constante de acoplamento escalar

LAH: hidreto de lítio e alumínio

M⁺: Íon molecular

Mand: (S)-O-metilmandelato

m-CPBA: ácido *meta*-cloroperbenzóico

Me: grupo metil

Ms: metanossulfonila

MHz: megahertz

m/z: razão entre a massa do fragmento e sua respectiva carga elétrica

NOE: “nuclear Overhauser effect spectroscopy”

NOESY: “nuclear Overhauser effect spectroscopy”

[O]: oxidação

Ph: fenil

P.F.: ponto de fusão

Py: piridina

RMN de ^1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1

RMN de ^{13}C : ressonância magnética nuclear de carbono-13

S_N2: Substituição nucleofílica bimolecular

t.a.: temperatura ambiente

THF: tetraidrofurano

LISTA DE ESPECTROS

	página
Copalato de metila (30a)	
E 01. Espectro de massas (IE, 70 eV).....	167
E 02. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	167
E 03. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	168
E 04. Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	168
 Isocopalato de metila (33)	
E 05. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	169
 Éster 52b	
E 06. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	169
E 07. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	170
E 08. Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	170
 Isocopalenol (34)	
E 09. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	171
 Ésteres diastereoisoméricos 53a e 53b	
E 10. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3).....	171
E 11. Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3).....	172
E 12. Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3).....	172
 Éster metanossulfonato (35)	
E 13. Espectro no Infravermelho (filme).....	173
E 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	173
E 15. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	174
E 16. Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	174

Nitrila 36

E 17.	Espectro no Infravermelho (KBr).....	175
E 18.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3).....	175
E 19.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3).....	176
E 20.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3).....	176
E 21.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	177

Isocopaladieno (54)

E 22.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	177
E 23.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	178
E 24.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	178

Aldeído 32

E 25.	Espectro no Infravermelho (KBr).....	179
E 26.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	179
E 27.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	180
E 28.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	180

Álcool furânico 37a

E 29.	Espectro no Infravermelho (filme).....	181
E 30.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	181
E 31.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	182
E 32.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	182

Álcool furânico 37b

E 33.	Espectro no Infravermelho (filme).....	183
E 34.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3).....	183
E 35.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	184
E 36.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	184

Álcool 37c

E 37.	Espectro no Infravermelho (filme).....	185
E 38.	Espectro de massas (IE, 70 eV).....	185
E 39.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	186

Álcool 37d

E 40.	Espectro no Infravermelho (filme).....	186
E 41.	Espectro de massas (IE, 70 eV).....	187
E 42.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3).....	187
E 43.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3).....	188
E 44.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3).....	188
E 45.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HMQC).....	189
E 46.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	189

Éster (S)-O-metilmandelato 38a

E 47.	Espectro no Infravermelho (filme).....	190
E 48.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	190
E 49.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	191
E 50.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	191
E 51.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	192
E 52.	Expansão do espectro E 51, na região entre δ 10-60.....	193
E 53.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	194

Éster (S)-O-metilmandelato 38b

E 54.	Espectro no Infravermelho (filme).....	194
E 55.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	195
E 56.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	195
E 57.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	196
E 58.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	196
E 59.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR).....	197

E 60.	Expansão do espectro E 59, na região entre δ 10-60.....	198
-------	--	-----

Mistura dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b

E 61.	Espectro no Infravermelho (filme).....	199
E 62.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	199
E 63.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3).....	200
E 64.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3).....	200
E 65.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	201
E 66.	Expansão do espectro E 65, na região entre δ 10-60.....	202

Éster (S)-O-metilmandelato 55a

E 67.	Espectro no Infravermelho (filme).....	203
E 68.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	203
E 69.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	204
E 70.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	204
E 71.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	205
E 72.	Expansão do espectro E 71, na região entre δ 10-60.....	206
E 73.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	207

Éster (S)-O-metilmandelato 55b

E 74.	Espectro no Infravermelho (filme).....	207
E 75.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	208
E 76.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	208
E 77.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	209
E 78.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	209
E 79.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	210
E 80.	Expansão do espectro E 79, na região entre δ 10-60.....	211

Epóxido 56a

E 81.	Espectro no Infravermelho (KBr).....	212
-------	--------------------------------------	-----

E 82.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	212
E 83.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	213
E 84.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	213
E 85.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	214
E 86.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	214

Epóxido 56b

E 87.	Espectro no Infravermelho (filme).....	215
E 88.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	215
E 89.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	216
E 90.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	216

Epóxido 58a

E 91.	Espectro no Infravermelho (KBr).....	217
E 92.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	217
E 93.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	218
E 94.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	218
E 95.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	219
E 96.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	219

Epóxido 58b

E 97.	Espectro no Infravermelho (filme).....	220
E 98.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	220

Mistura dos epóxidos 59a e 59b

E 99.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	221
E 100.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	221
E 101.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	222

Aldeído 60

E 102.	Espectro no Infravermelho (filme).....	222
E 103.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	223
E 104.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	223
E 105.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	224
E 106.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR).....	224
E 107.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	225

Aldeído 63

E 108.	Espectro no Infravermelho (filme).....	225
E 109.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	226
E 110.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	226
E 111.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	227
E 112.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	227
E 113.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	228

Mistura dos aldeídos 64a e 64b

E 114.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	228
--------	---	-----

Aldeído 64a

E 115.	Espectro no Infravermelho (filme).....	229
E 116.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	229
E 117.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	230
E 118.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	230
E 119.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	231
E 120.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	231

Aldeído 64b

E 121.	Espectro no Infravermelho (filme).....	232
E 122.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	232

E 123.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	233
E 124.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	233
E 125.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR).....	234
E 126.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	234

(-)-hyrtiosal (65)

E 127.	Espectro no Infravermelho (filme).....	235
E 128.	Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV).....	235
E 129.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	236
E 130.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	236
E 131.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	237
E 132.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	237
E 133.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	238

Álcool 66

E 134.	Espectro no Infravermelho (filme).....	238
E 135.	Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV).....	239
E 136.	Espectro de massas (baixa resolução, IE, 70 eV).....	239
E 137.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	240
E 138.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	240
E 139.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	241
E 140.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR).....	241
E 141.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	242

(+)-ent-hyrtiosal (29)

E 142.	Espectro no Infravermelho (filme).....	242
E 143.	Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV).....	243
E 144.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	243
E 145.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	244
E 146.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	244

E 147.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	245
E 148.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	245

Álcool 67

E 149.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	246
--------	---	-----

(-)-*epi-hyrtiosal* (68)

E 150.	Espectro no Infravermelho (filme).....	246
E 151.	Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV).....	247
E 152.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	247
E 153.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	248
E 154.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	248
E 155.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR).....	249
E 156.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	249

Álcool 69

E 157.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	250
--------	---	-----

(+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70)

E 158.	Espectro no Infravermelho (filme).....	250
E 159.	Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV).....	251
E 160.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	251
E 161.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	252
E 162.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	252
E 163.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	253
E 164.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	253

Álcool 71

E 165.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	254
E 166.	Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV).....	254

Mistura dos epóxidos diastereoisoméricos 72a e 72b

E 167.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	255
--------	---	-----

Mistura dos aldeídos diastereoisoméricos 73a e 73b

E 168.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	255
--------	---	-----

Aldeído 74

E 169.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	256
--------	---	-----

Ceto-epóxido 78

E 170.	Espectro no Infravermelho (filme).....	256
E 171.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	257

Epóxido de alila 79

E 172.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS).....	257
E 173.	Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	258
E 174.	Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	258
E 175.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC).....	259
E 176.	Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY).....	259

Diol 80

E 177.	Espectro no Infravermelho (filme).....	260
E 178.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	260
E 179.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	261
E 180.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS).....	261

Diol 81

E 181.	Espectro no Infravermelho (filme).....	262
E 182.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).....	262
E 183.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3).....	263

E 184.	Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	263
--------	---	-----

Diol 82

E 185.	Espectro no Infravermelho (filme).....	264
--------	--	-----

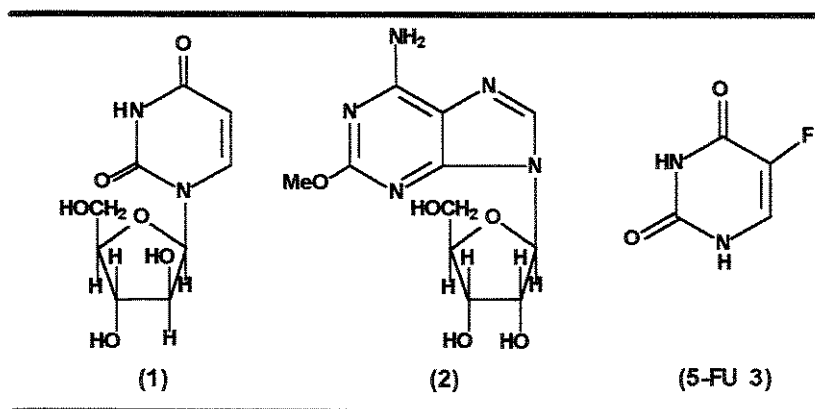
E 186.	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS).....	264
--------	---	-----

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Produtos naturais marinhos, nas últimas quatro décadas, têm atraído considerável atenção de muitos químicos e biólogos como uma rica fonte de novos produtos naturais com fascinantes propriedades biológicas ¹.

Até o início do século passado, as investigações para a descoberta de novos produtos naturais como fonte de novas drogas bioativas eram realizadas somente a partir de organismos terrestres. O interesse pela química marinha começou nos anos 50 com o trabalho publicado por Bergmann ^{2, 3}, com o isolamento das substâncias nucleosídicas espongouridina (1) e espongosina (2) da esponja marinha caribenha *Cryptotethya crypta* Laubenfels. Como neste período havia um grande interesse em estudar compostos que possuíam unidade nucleosídica, devido à atividade anticâncer apresentada pelo composto 5-fluorouracila (5-FU, 3)*, as propriedades biológicas destas substâncias foram amplamente investigadas ⁴.

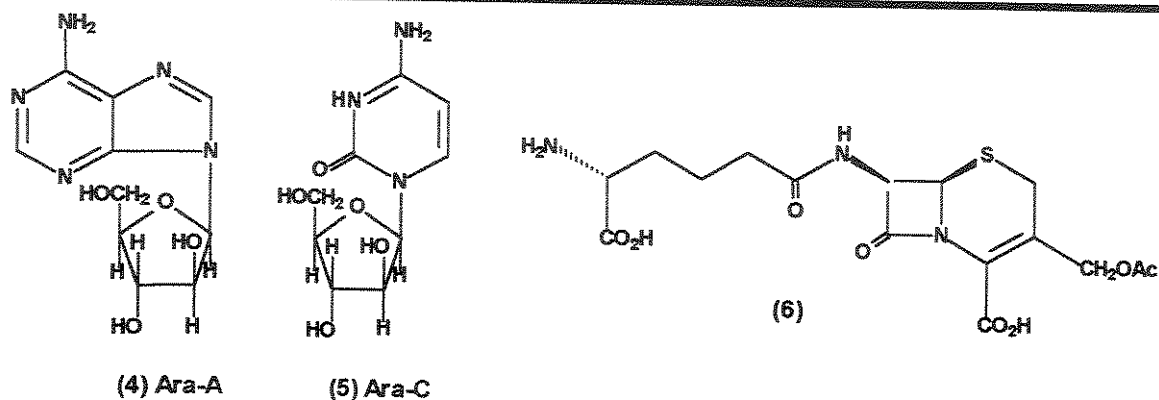


As propriedades antivirais destes nucleosídeos foram demonstradas por Privat de Guarilhe ⁵ o qual deu início à síntese de análogos que culminaram com o primeiro composto antiviral, Ara-A (Vidarabina) (4) ativo contra o vírus da herpes, e para um composto antitumoral, Ara-C (Citarabina) (5) que se mostrou efetivo contra leucemia ^{4, 6}.

Atualmente estes são os únicos derivados marinhos sintéticos relatados para uso clínico como antileucêmico e antiviral, juntamente com vários derivados de cefalosporinas.

* Fluorouracila, um análogo da pirimidina, é um agente antineoplásico, que atua como um antimetabólito para uracila. Esta droga interfere na síntese de DNA e também de RNA.

A primeira cefalosporina isolada foi a cefalosporina C (6) do fungo marinho *Cephalosporium acremonium* Corda por Newton *et al* em 1955 ⁷.



A partir desse trabalho pioneiro, um grande número de novos compostos biologicamente ativos tem sido descobertos de organismos marinhos, especialmente de invertebrados como esponjas, anêmonas do mar, medusas, corais, moluscos, equinodermas, tunicados e crustáceos.

Os invertebrados marinhos, nas últimas décadas, têm fornecido diversos compostos bioativos de diferentes classes como: esteróides, alcalóides estereoidais, terpenóides, isoprenóides, nucleosídeos, quinonas, compostos halogenados, heterocíclicos nitrogenados e os heterocíclicos nitrogenados sulfurados ¹.

Atualmente a maior parte dos compostos marinhos isolados para uso farmacológico foi extraído de esponjas devido a grande diversidade de metabólitos secundários encontrados, muitos dos quais têm estruturas originais apresentando grande interesse para a farmacologia e a pesquisa biomédica ⁸.

Estes compostos representam um importante recurso natural, pois podem levar a produção de medicamentos mais eficazes contra o câncer e outras doenças graves como as causadas por vírus, bactérias ou fungos. As esponjas são um dos grupos de organismos com maior percentagem de espécies produtoras de compostos com atividade antibióticas, antitumorais e antivirais.

Atualmente a origem destas substâncias biologicamente ativas é considerada como sendo produzidas por microorganismos associados com as esponjas⁹. As esponjas são bons refúgios não somente para macroorganismos tal como caranguejos, camarões, estrelas do mar, peixes e etc, mas também por uma grande variedade de microorganismos, tais como bactérias, fungos e microalgas, que vivem nos canais entre a matriz extracelular e até mesmo dentro das células⁹.

Além de compostos com interesse farmacológico, as esponjas também produzem uma gama de substâncias tóxicas, algumas bastante potentes. Algumas espécies do gênero *Tedania* podem causar dermatites dolorosas quando tocadas pelos humanos¹⁰. Além de defesa antipredação e contra infecções microbianas, as toxinas de esponjas servem também para a competição por espaço com outros invertebrados⁷.

Uma das mais importantes contribuições realizadas atualmente em produtos naturais marinhos tem sido o isolamento e identificação de toxinas marinhas responsáveis pelo envenenamento de muitas fontes comestíveis como peixes e frutos do mar e que podem ser consumidos pelo homem⁷.

1.2 - Sesterterpenóides de origem marinha

Dentre as várias classes de substâncias isoladas a partir de organismos marinhos, destacam-se os sesterterpenóides que têm mostrado um perfil biológico como sendo de grande potencial para uso farmacológico, atividades tais como antibacterianas, citotóxicas, anti-tumoral, anti-inflamatória, anti-fungicida, ictiotóxica e anti-alimentar são descritas na literatura.

Embora a maioria dos sesterterpenos tenha origem marinha, principalmente de esponjas e nudibrânquios, eles também ocorrem em fungos terrestres, plantas e insetos¹¹. Alguns sesterterpenos são também considerados marcadores biológicos em rochas sedimentares¹².

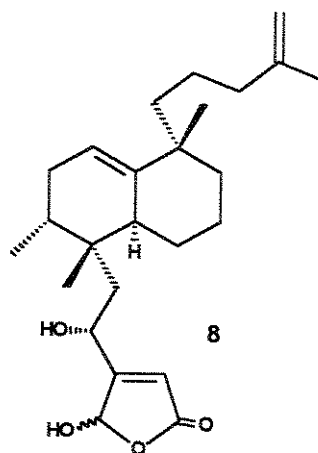
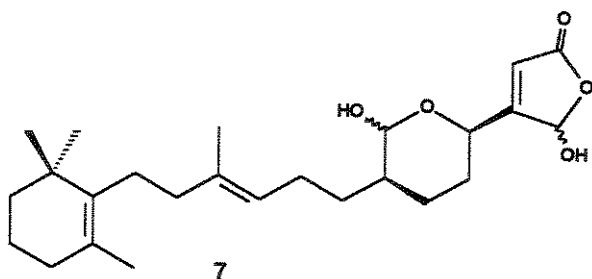
Estas interessantes propriedades biológicas têm frequentemente estimulado o interesse de muitos químicos orgânicos sintéticos. Além disso, a maioria dos sesterterpenos

possuem esqueletos relativamente complexos com múltiplos centros assimétricos e diversas ligações duplas substituídas, dificultando assim a elucidação estrutural completa destes compostos. Por isso muitos sesterterpenos tornaram-se “alvos” de muitas sínteses orgânicas, inclusive para solucionar problemas de elucidação estrutural e de determinação da configuração absoluta ¹¹.

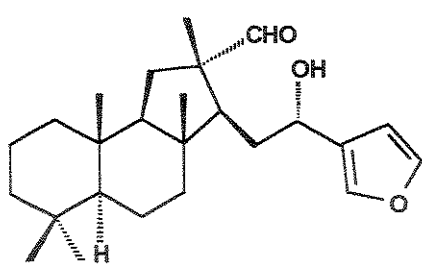
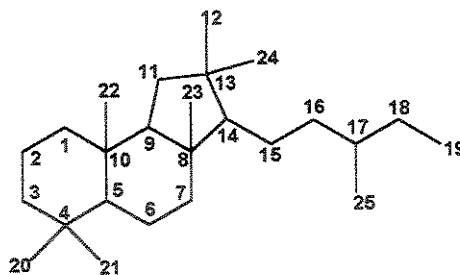
Entretanto encontram-se descritos na literatura, poucos relatos de sínteses totais e de apenas alguns intermediários importantes.

Como um dos exemplos podemos citar o manoalido (7) isolado da esponja marinha *Luffariella variabilis* ¹³. Este metabólito apresentou uma potente atividade antiinflamatória, pois se trata de um inibidor irreversível das várias formas de fosfolipase A₂ ¹⁴. Devido a esta importante propriedade biológica, este produto natural estimulou muitos grupos de pesquisa a desenvolver a sua síntese ^{15, 16}.

Outro exemplo importante desta classe de compostos é o sesterterpeno disidiolídio (8) que foi isolado da esponja marinha caribenha *Disydea etheria* de Laubenfels ¹⁷. Este metabólito tem se tornado um atraente alvo para os químicos sintéticos, pois é único inibidor natural da fosfatase humana cdc25A (IC₅₀= 9,4 µM), uma das três isoformas (cdc25A, B e C) de uma enzima envolvida no sistema de sinalização da divisão celular (atividade antimitótica). Devido ao grande potencial farmacológico demonstrado para o tratamento de doenças proliferativas, tais como câncer, leucemia e psoríases, encontram-se descritas na literatura dez sínteses totais para este composto ¹⁸.

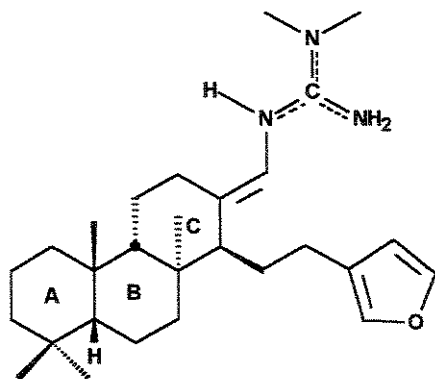
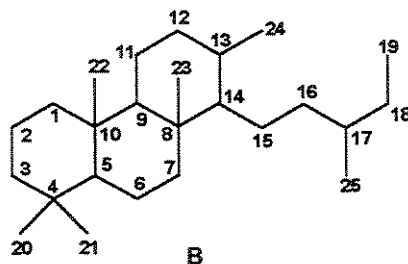


Outro metabólito promissor é o hyrtiosal (**9**) que foi isolado da esponja *Hyrtios erectus* por Yamada e colaboradores¹⁹ e, posteriormente da esponja *Hyrtios sp* pelos grupos de pesquisa de Kobayashi²⁰ e Davis²¹. Este produto natural foi o primeiro representante de uma nova classe de sesterterpenos tríciclicos rearranjados chamado hirtiosano (**A**), e apresentou atividade citotóxica *in vitro* contra células KB de carcinoma epidemóide humana com um índice quimioterápico de 3-10 $\mu\text{g/mL}$.^{19,20}

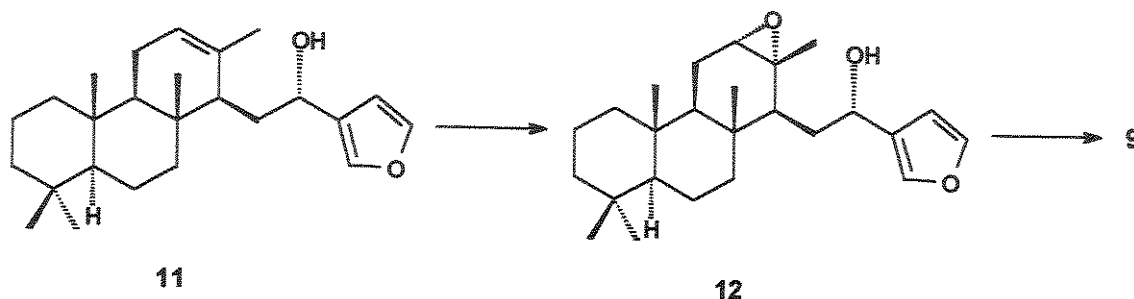
**(9)****A**

Sua estrutura foi determinada através da análise de seus dados espectroscópicos e dos dados de alguns derivados obtidos como produtos de reações. A sua estereoquímica relativa foi determinada baseada em dados de espectros bidimensionais de NOESY faltando, no entanto, a determinação de sua configuração absoluta.

Neste trabalho, Yamada *et al* postulou a biossíntese do hyrtiosal (**9**) a partir de um derivado possuindo esqueleto queilantano (**B**) em analogia a biossíntese da suvanina (**10**) isolada da esponja marinha *Ircinia sp*²².

**(10)****B**

Assim, de acordo com o esquema 1, a ligação olefinica do precursor tricíclico **11** contendo um esqueleto queilantano seria oxidada para fornecer o intermediário epóxido **12**, e o subsequente rearranjo com contração de anel levaria ao hyrtiosal (**9**).

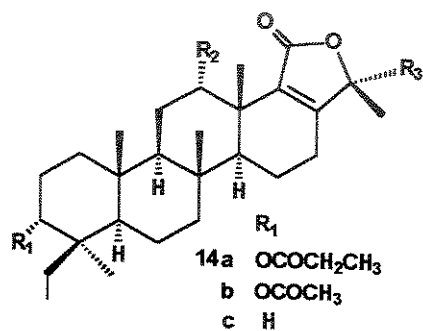
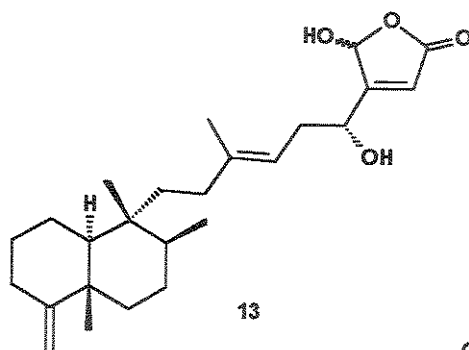


Esquema 1 – Possível biossíntese para hyrtiosal (**9**).

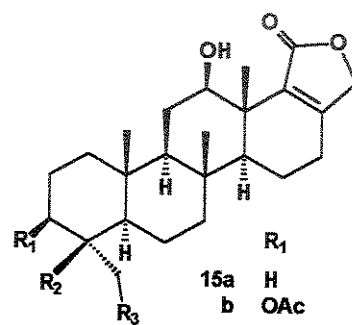
Atualmente, além destes compostos, muitos outros sesterterpenos de origem marinha vêm sendo isolados possuindo interessantes esqueletos carbônicos e apresentando diversas propriedades biológicas. A tabela I mostra alguns sesterterpenos isolados a partir de esponjas marinhas com suas respectivas atividades biológicas.

TABELA I - Sesterterpenos isolados de esponjas marinhas.

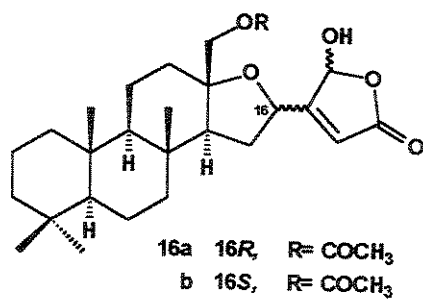
Sesterterpenos	Atividades	Ref.
Palauolol (13),	Citotóxica, anti-bacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Bacillus subtilis</i>	23, 24
Filolactonas (14a-c)	Inibição de HIV-1	25
Sesterstatina (15c)	Anti-bacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> , inibição de células leucêmicas	26
Sesterstatinas (15d e 15e)	Inibição de células leucêmicas	26
Lintenolídeo (16a e 16b)	Ictiotóxica e anti-alimentar, citotóxicas	27, 28, 29
Spongianolídeo (28a e 28b)	Citotóxicas	29
Salmahyrtisol A (18),	Citotóxica	30
Queilantanos (17, 25, 26, 27)	Inibição da proteína quinase	31
3-acetilsesterstatina 1 (15a) e 19-acetil sesterstatina (15b), 12-deacetilhyrtial (24b)	Citotóxica	30, 32
16-O-deacetil-16-epi-scalarolbutenolídeo (19a), 12-O-acetil-16-O-deacetil-16-epi-scalarolbutenolídeo (19b), Spongistatina (20a) e 12-deacetoxi-21-acetoxiscalarina (20b)	Inibição de células leucêmicas	26, 33
Scaralanos (21a e 21b)	Anti-bacteriano contra <i>Bacillus subtilis</i> , citotóxica	34
Petrosaspongiolídeos (22a, 22b, 23a e 23b)	Inibição seletiva da fosfolipase A ₂	35
Scalarenedial (24a)	Anti-inflamatória, anti-alimentar, antitumoral, inibição da fosfolipase A ₂	36, 37



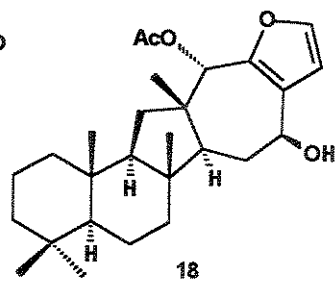
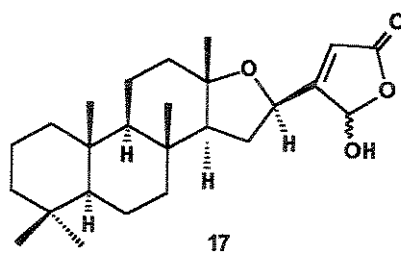
	R ₁	R ₂	R ₃
14a	OCOCH ₂ CH ₃	OH	H
b	OCOCH ₃	OH	H
c	H	OH	OH

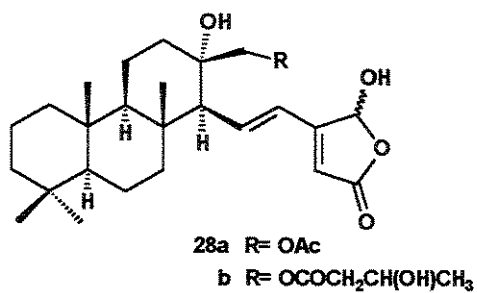
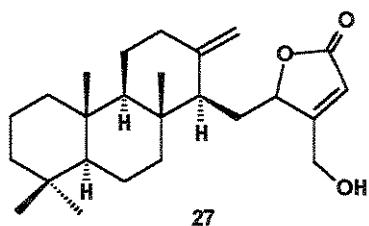
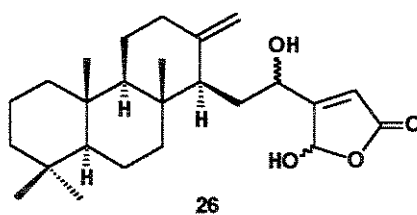
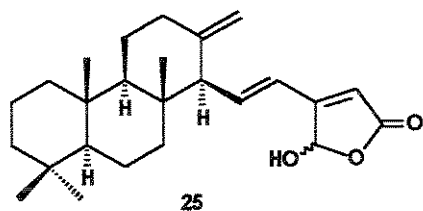
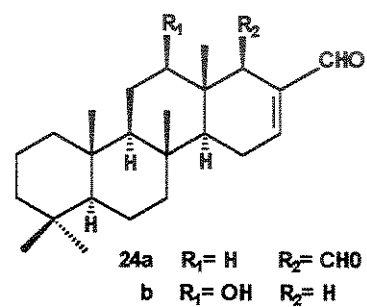
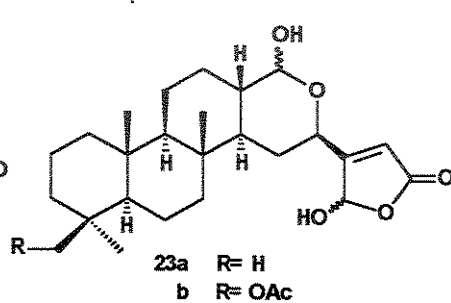
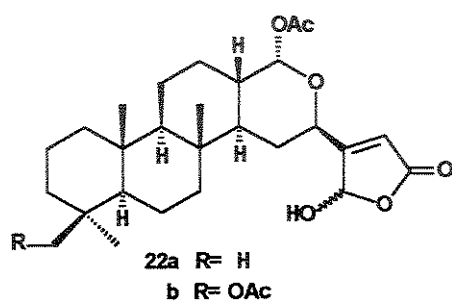
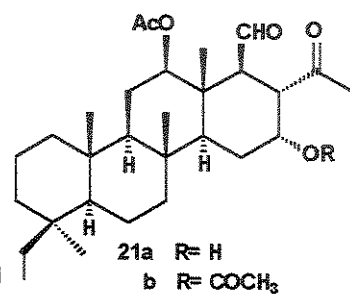
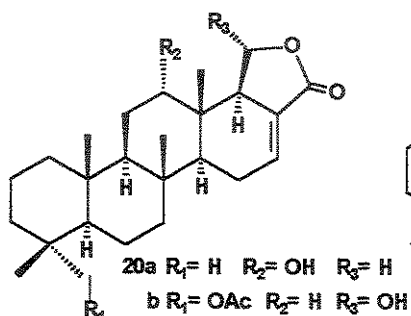
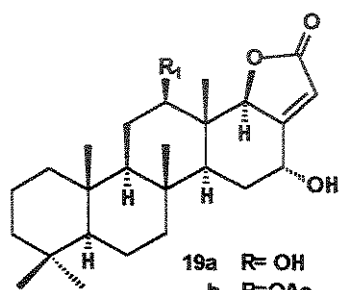


	R ₁	R ₂	R ₃
15a	H	H	OAc
b	OAc	H	H
c	OH	CH ₃	H
d	H	CH ₂ OH	H
e	H	CH ₃	CH ₂ OH



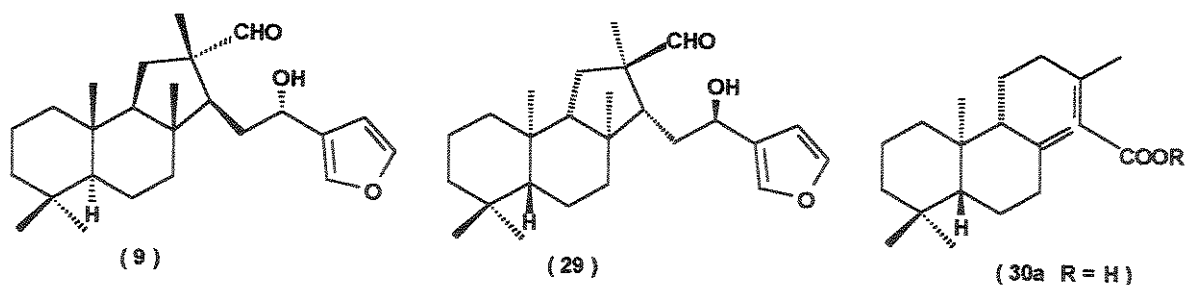
	16R	R =
16a	16R	COCH ₃
b	16S	COCH ₃





2 – OBJETIVOS

Com o objetivo de utilizar matérias primas encontradas em nossa flora que possam servir como síntons quirais para a síntese de produtos naturais, propusemos a síntese do (-)-hyrtiosal (**9**) e do (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**) a partir do ácido copálico (**30a**). Este diterpeno é encontrado no óleo de copaíba comercial com aproximadamente 32% de ee, e é o principal constituinte químico da fração ácida.



O interesse em sintetizar o sesterterpeno (-)-hyrtiosal (**9**) e seu enantiômero foi devido à atividade citotóxica apresentada *in vitro* contra as células KB de carcinoma epidemóide humana e também devido ao fato da configuração absoluta⁵ do mesmo ainda não ter sido determinada.

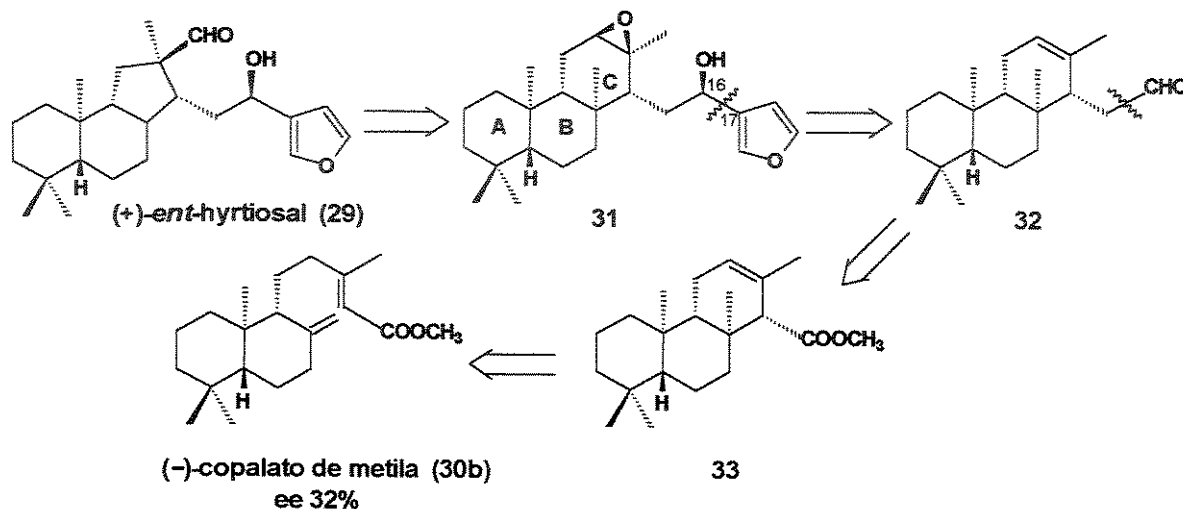
A partir dos produtos finais sintetizados será feita uma comparação de suas rotações ópticas com a do produto natural (-)-hyrtiosal (**9**)¹⁹ para estabelecer a configuração absoluta.

Paralelamente ao desenvolvimento da síntese do (-)-hyrtiosal (**9**) e do (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**) será realizado um estudo das atividades citotóxica e inseticida através do “*pré-screening*” com larvas de *Artemia salina*³⁸ e testes de bioautografia para avaliar as atividades bactericidas e fungicidas para a maioria dos compostos sintetizados. Os produtos finais da síntese serão submetidos a testes de atividade antiproliferativa *in vitro* utilizando algumas linhagens celulares de câncer humanos.

⁵ O fato da configuração absoluta do hyrtiosal não ter sido determinada na época, adotamos a estrutura do produto natural como sendo da série normal e os nossos compostos da série enantiomérica, por ser o ácido copálico produto majoritário.

3 – Retrossíntese

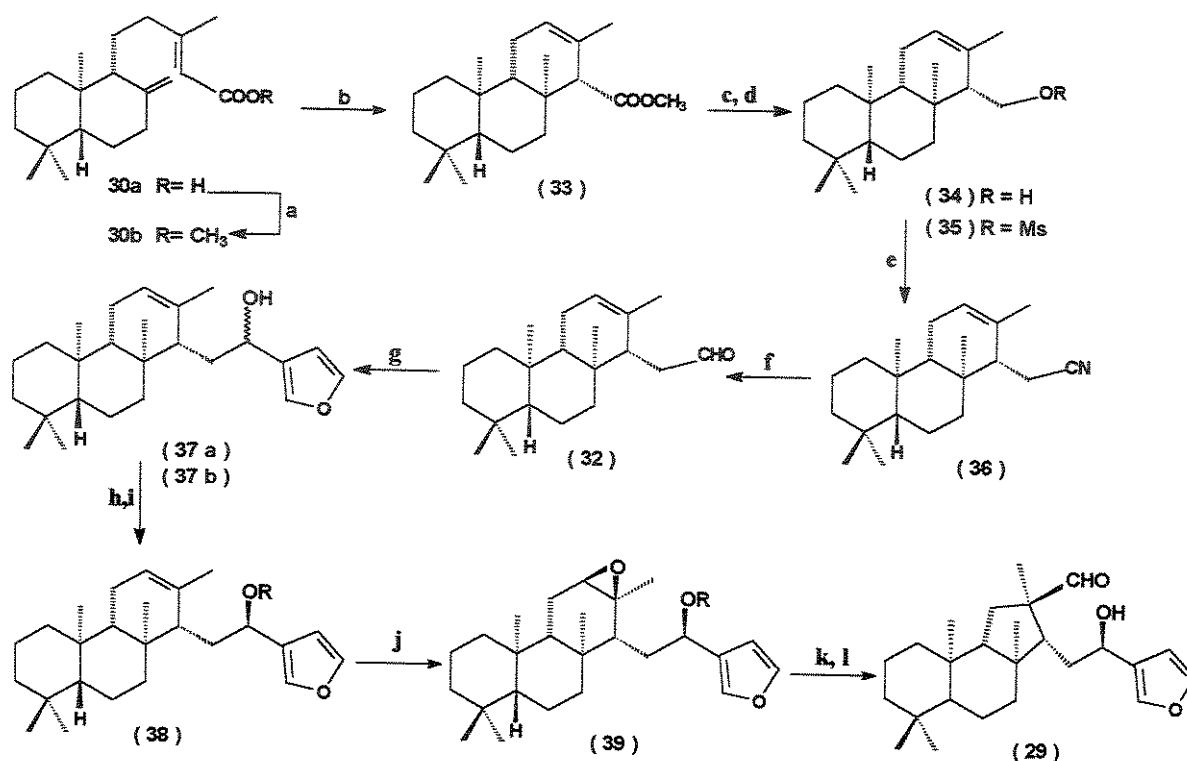
Tendo como objetivo a síntese do (-)- e do (+)-*ent*-hyrtiosal a partir do ácido copálico (**30a**) ($\cong 32\%$ ee), visualizamos a obtenção do (+)-*ent*-hyrtiosal através da análise retrossintética ilustrada no esquema 2³⁹. Como o material de partida contém as duas formas enantioméricas (-) e (+), os compostos estão representados com a estereoquímica do enantiômero majoritário como mostrado abaixo.



Esquema 2 - Análise retrossintética para o (+)-*ent*-hyrtiosal (29**).**

A análise retrossintética sugeriu que o sesterterpeno (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**) poderia ser preparado a partir de um rearranjo do epóxido **31**, através de contração do anel C de 6 para 5 membros. Com a possível desconexão da ligação C-16 e C-17 no epóxido **31**, esta etapa poderia ser realizada através da adição nucleofílica do 3-litiofurano ao aldeído **32** permitindo assim a funcionalização de C-16. Por sua vez, o aldeído **32** poderia ser obtido a partir da homologação da cadeia lateral do isocopalato de metila (**33**)^{40, 41}. O isocopalato de metila (**33**) seria, por sua vez, obtido através da ciclização eletrofílica estereosseletiva do copalato de metila (**30b**)^{42, 43} que possui centros definidos nos carbonos em C-5, C-9 e C-10. Desta forma o planejamento da síntese do composto **29** envolveu a sequência representada no esquema 3 abaixo.

Um estudo preliminar sobre a síntese do (-)- e do (+)-*ent*-hyrtiosal já havia sido iniciada anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa onde o intermediário **38** foi preparado, a partir do copalato de metila (**30b**), em 7 etapas. O projeto foi retomado repetindo todas as etapas já realizadas e a partir de **38** foi dado prosseguimento para síntese do produto natural.



Reagentes : a. CH₂N₂; b. HCOOH; c. LiAlH₄; d. MsCl, C₅H₅N; CH₂Cl₂; e. NaCN; f. DIBAL; g. 3-lítiofurano; h. separação; i. resolução; j. ácido *m*-cloroperbenzóico, CH₂Cl₂; k. BF₃.Et₂O; l. hidrólise.

Esquema 3 – Planejamento da síntese do (+)-*ent*-hyrtiosal (29).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAPÍTULO I

4 – Resultados e Discussão

4.1 - Introdução

O ácido copálico (**30a**), nosso material de partida na síntese do (-)- e do (+)-*ent*-hyrtiosal, pertence à classe de diterpenos labdânicos e foi isolado pela primeira vez com uma mistura de isômeros por Djerassi e Nakano,⁴⁴ a partir da fração ácida de uma resina de copaíba comercial.

O óleo de copaíba também conhecido erroneamente como bálsamo de copaíba, é extraído do tronco de diversas espécies de árvores do gênero *Copaifera* (Leguminosae). Estas árvores são nativas da região tropical da América Latina e também da África Ocidental. Na América Latina são encontradas várias espécies desde a região do México até o norte da Argentina. No Brasil, popularmente conhecidas como copaíberas ou pau d'óleo, as copaíbas são encontradas facilmente nas regiões Amazônica e Centro-oeste⁴⁵.

O óleo de copaíba, desde o início da colonização do Brasil continua sendo amplamente utilizado na medicina popular devido a grande variedade de propriedades farmacológicas tais como: antiinflamatórias, cicatrizantes, antitéticas, adstringentes, expectorantes e etc⁴⁶.

Este óleo é constituído predominantemente por misturas de sesquiterpenos e de diterpenos e, encontram diversas aplicações nas indústrias brasileira e européia de cosméticos, perfumes, tintas e vernizes⁴⁵.

Estudos realizados sobre a composição química de diversas espécies do gênero *Copaifera*, provenientes de várias regiões do Brasil, mostraram que o ácido copálico foi o único constituinte detectado em todos os óleos estudados indicando que este ácido pode ser utilizado como biomarcador do gênero *Copaifera*⁴⁶.

4.2 – Isolamento do material de partida ácido copálico (30a) para a síntese do (-)- e do (+)-*ent*-hyrtiosal (29)

Dando início a síntese, o óleo de copaíba comercial foi submetido a uma extração ácido/base e a fração ácida obtida foi esterificada com excesso de diazometano. Uma alíquota desta fração foi analisada por CG/EM.

Analisando o cromatograma de corrente iônica total obtido (fig. 1), pode-se observar duas regiões de eluição. A primeira região com menor tempo de retenção (10 a 19 min.) corresponde à região de sesquiterpenos e a segunda região (20 a 26 min.) corresponde a região dos ésteres metílicos de ácidos diterpênicos. Podemos observar também que o composto majoritário da fração esterificada é o copalato de metila (30b), em 21,1% de abundância.

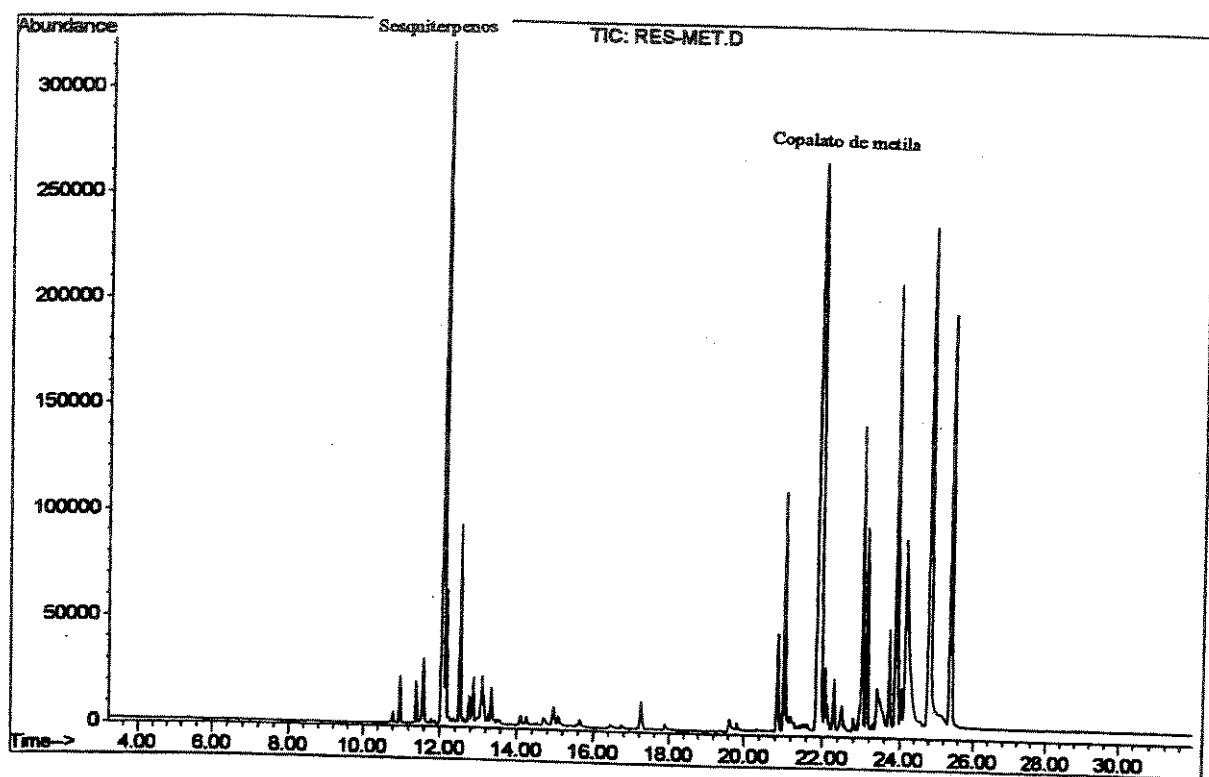


Figura 1 – Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) da fração ácida metilada do óleo de copaíba.

Após a purificação da fração esterificada, por sucessivas colunas cromatográficas de sílica gel utilizando como eluente *n*-hexano, obteve-se o copalato de metila (**30b**) no qual uma pequena alíquota foi submetida a um estudo por CG/EM.

O cromatograma desta fração (figura 2) que contém apenas uma mancha, quando analisada por cromatografia em camada delgada (CCD), mostrou a presença de dois compostos, com um percentual de 86% para o copalato de metila (**30b**) e 13,9% para o outro composto que foi identificado como sendo o eperuato de metila (**40a**) (figura 3).

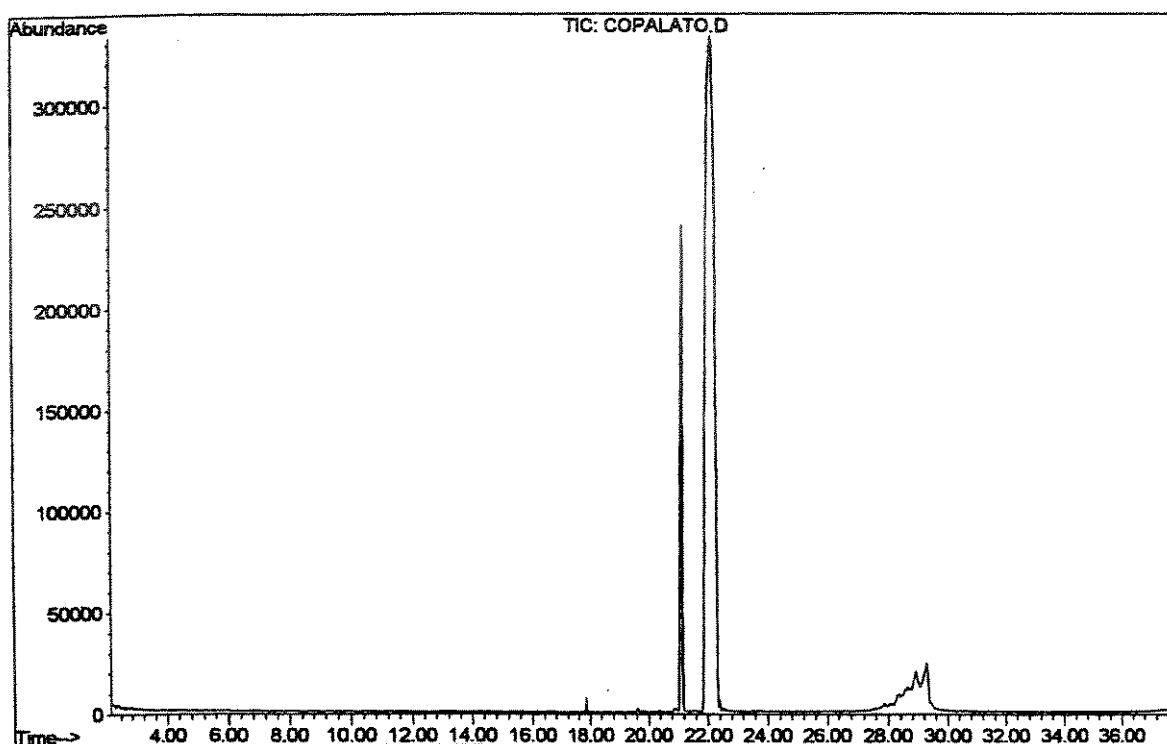


Figura 2 – Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) do copalato de metila (**30b**).

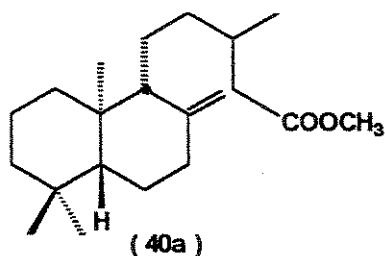


Figura 3: Eperuato de metila (**40a**).

A obtenção do copalato de metila (**30b**) foi confirmada através da análise de seu espectro de RMN de ^1H que apresentou sinais idênticos aos reportados na literatura⁴².

Com o objetivo de obter o ácido copálico (**30a**) e/ou copalato de metila (**30b**) puros para análise de dados como ponto de fusão e rotação ótica, a fração ácida foi cromatografada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente hexano/éter 5%. Uma pequena fração obtida da coluna foi esterificada com excesso de diazometano. Esta fração quando analisada por cromatografia em camada delgada CCD apresentou apenas uma mancha com o mesmo R_f do copalato de metila (**30b**) e então foi submetida a um estudo por CG/EM. Pelo cromatograma (figura 4) pode-se observar a presença de um único composto, que foi identificado a partir da análise do espectro de CG/EM como sendo o composto desejado o copalato de metila (**30b**).

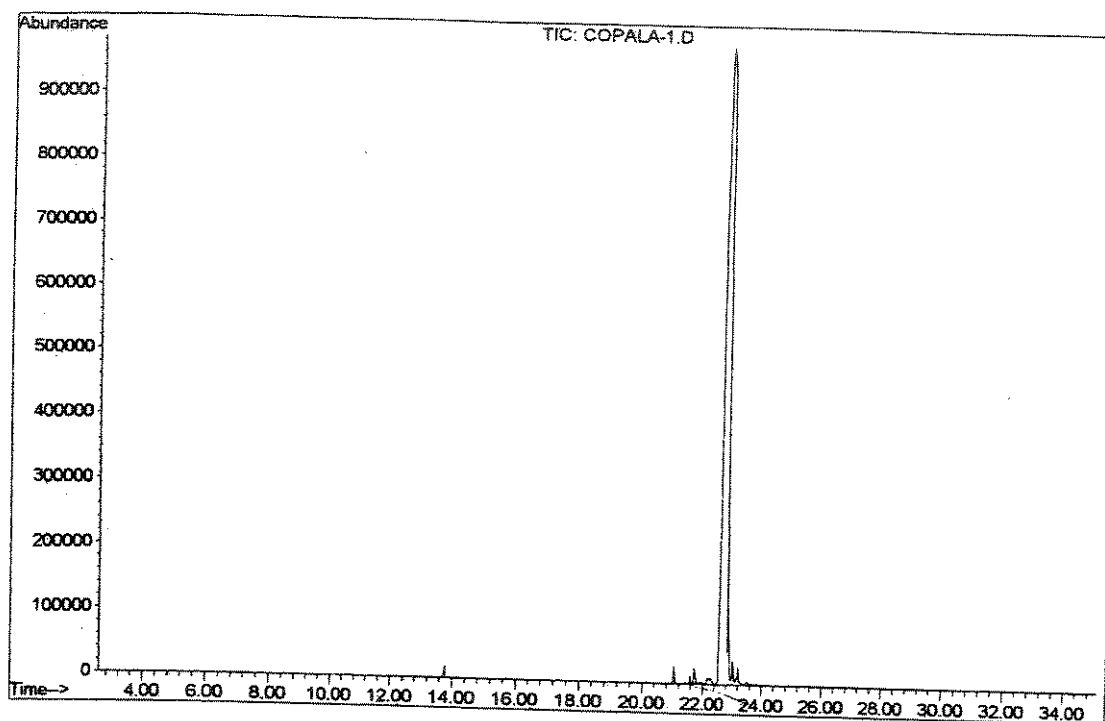


Figura 4 – Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) do copalato de metila (**30b**).

As frações que continha o ácido copálico (**30a**) foram reunidas e apresentaram-se como cristais com ponto de fusão 89,0- 94,0°C e rotação ótica $[\alpha]_D^{20} = - 6,8$ (c 2,93;

CHCl_3). Já o mesmo composto quando esterificado com diazometano apresentou-se como um óleo incolor com $[\alpha]_D^{20} = -14,2$ (c 2,1; CHCl_3).

Ao comparar o último valor de rotação óptica com os valores de rotação óptica descritos na literatura ^{47, 48} para o *ent*-copalato de metila (**41**) ($[\alpha]_D^{20} = +25$ (c 2,1)) e copalato de metila (**30b**) ($[\alpha]_D^{20} = -45$ (c 1,3)), concluímos que nosso éster copalato de metila (**30b**) era constituído de uma mistura das duas séries enantioméricas (–) e (+), com um excesso enantiomérico de 32%.

Como produtos naturais são geralmente encontrados como compostos enantiomericamente puros, poucos exemplos são descritos na literatura sobre a ocorrência, na mesma planta, de compostos com esqueletos carbônicos pertencentes a ambas séries, i.e. normal e enantiomérica.

O primeiro exemplo da co-ocorrência de diterpenos contendo ambos enantiômeros, foi relatada por Ekong e Okogun ⁴⁹, que isolaram do tronco da espécie *Oxytigma oxyphyllum*, os ácidos labda-8(17),13-dien-15-óico (**41a**), eperu-7,13-dien-15-óico (**42**), ácido eperúico (**40b**) e eperu-7-en-15-óico (**43**) (figura 5). Os três compostos isolados com esqueletos eperuanos **42**, **40b** e **43** apresentaram a estereoquímica da série enantiomérica como produto principal. Já o composto **41a** mostrou conter como produto principal a estereoquímica da série normal.

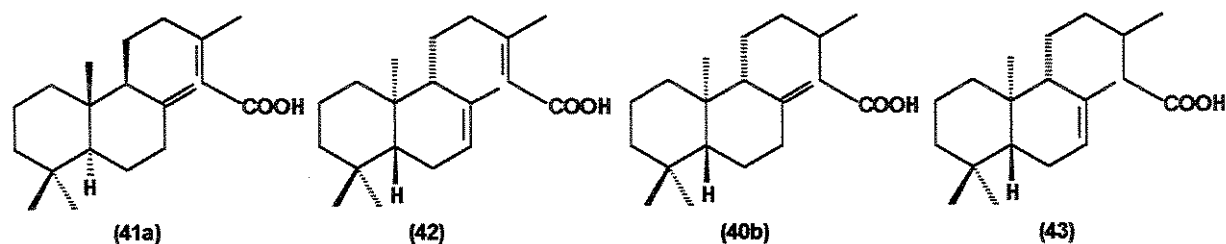


Figura 5: Compostos isolados da espécie *Oxytigma oxyphyllum*.

O segundo exemplo foi descrito por Caputo e Mangoni ⁵⁰ que isolaram oito compostos diterpênicos **30b**, **44**, **45**, **46** e **47a-d** com esqueletos labdânicos e clerodânicos a partir da fração ácida metilada com diazometano, da resina da espécie *Araucaria bidwilli* (figura 6).

Este foi o primeiro artigo a descrever a co-ocorrência na mesma planta de diterpenos com esqueletos clerodano e labdano, e o segundo a descrever a co-ocorrência de compostos labdânicos contendo a estereoquímica da série normal e da série enantiomérica. Aparentemente, a partir dos valores de rotação óptica obtidos, todos os compostos isolados mostraram ser enantioméricamente puros.

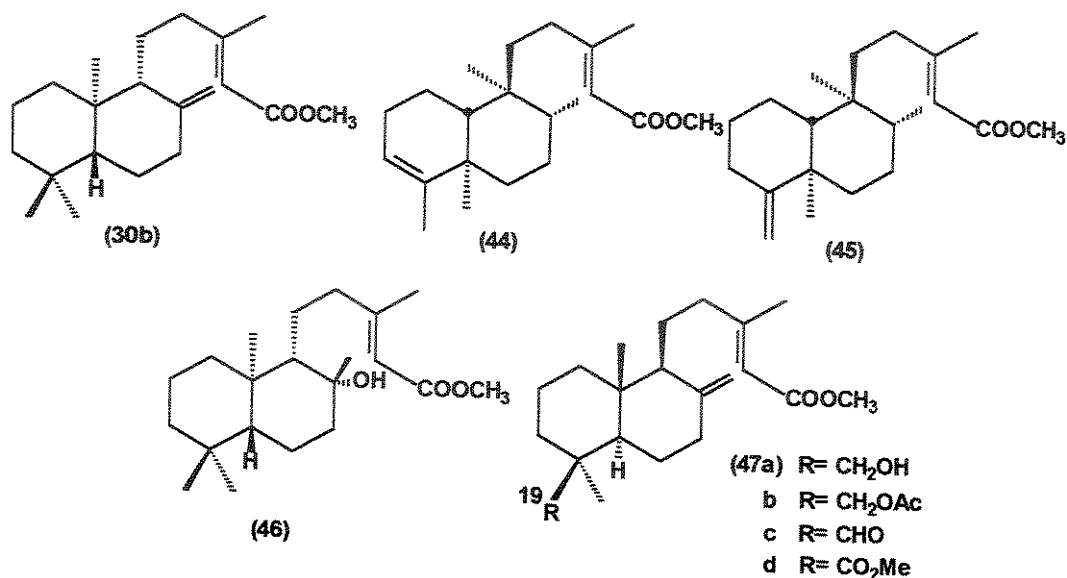


Figura 6: Compostos isolados da espécie *Araucaria bidwilli*.

Os autores fizeram ainda uma observação de que compostos possuindo uma função oxigenada no carbono C-19 (compostos **47a-d**) tem a estereoquímica labdânica normal enquanto que compostos com um grupo metila em C-19 possuem a estereoquímica da série enantiomérica (compostos **30b** e **46**). Esta observação os levou a sugerir a existência na planta, de duas enzimas diferentes que agem alternativamente na ciclização dos compostos de acordo com a substituição em C-19.

Esta observação foi contestada posteriormente por Santis e Medina ⁵¹ que isolaram da resina do tronco da espécie *Eperua purpurea* Benth. o ácido copálico na forma racêmica.

Stipanovic e seus colaboradores ⁵² isolaram pela primeira vez da espécie de girassol silvestre *Helianthus occidentalis* os diterpenos ácidos (–)-*cis* (**48a**) e (–)-*trans* (**48b**) ózico

contendo, cada ácido, uma mistura das duas formas enantioméricas (–) e (+), com um excesso enantiomérico para a forma (–) antípoda (figura 7).

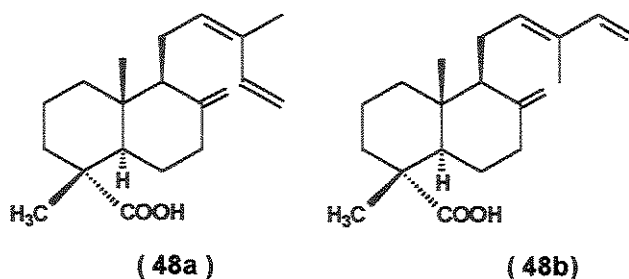


Figura 7: Compostos isolados da espécie *Helianthus occidentalis*.

Os mecanismos biossintéticos que levam a planta a produzir as duas séries, seja na forma de mistura racêmica e/ou com um excesso enantiomérico, ainda é desconhecido.

Na sequência o copalato de metila (**30b**) foi então submetido à reação de ciclização estereosseletiva utilizando ácido fórmico 98%⁴³. Após purificação do produto por coluna de sílica gel obteve-se o isocopalato de metila (**33**) em 61% de rendimento apresentando ponto de fusão 83-84°C.

A análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C do isocopalato de metila (**33**) mostrou sinais característicos do composto ciclizado os quais foram atribuídos através de comparação com dados da literatura.⁴¹

Observaram-se, no espectro de RMN ¹H, um singlete largo em δ 2,92 atribuído ao hidrogênio que se encontra na posição pseudo-axial H-14 adjacente ao grupo carbometoxi e um singlete em δ 1,59 referente aos hidrogênios da metila H-16 que sofrem uma proteção quando comparado aos correspondentes hidrogênios do copalato de metila (**30b**) em δ 2,15. Observaram-se também um singlete largo em δ 5,51 correspondente ao hidrogênio metilênico H-12 e quatro singletos em δ 0,82, 0,86, 0,91 e 0,94 referentes, respectivamente, as demais metilas H-19, H-18, H-20 e H-17. O sinal em δ 0,91 referente aos hidrogênios da metila H-20 apresentou-se mais desprotegido, quando comparado aos correspondentes hidrogênios H-20, do copalato de metila (**30b**) que aparecem em δ 0,68 devido à interação 1,3 diaxial com a metila H-17.

A estereosseletividade desta reação, utilizando ácido fórmico como catalisador, foi observada por Fetizon e colaboradores^{53, 54} com o éster **41b-E**, enantiômero do copalato de metila (**30b**), onde obteve como produto apenas o estereoisômero **50** em 90% de rendimento. Observou também que o isômero **49-Z**, quando submetido às mesmas condições de reação, resultou exclusivamente na formação do produto **51** com mesmo rendimento (figura 8).

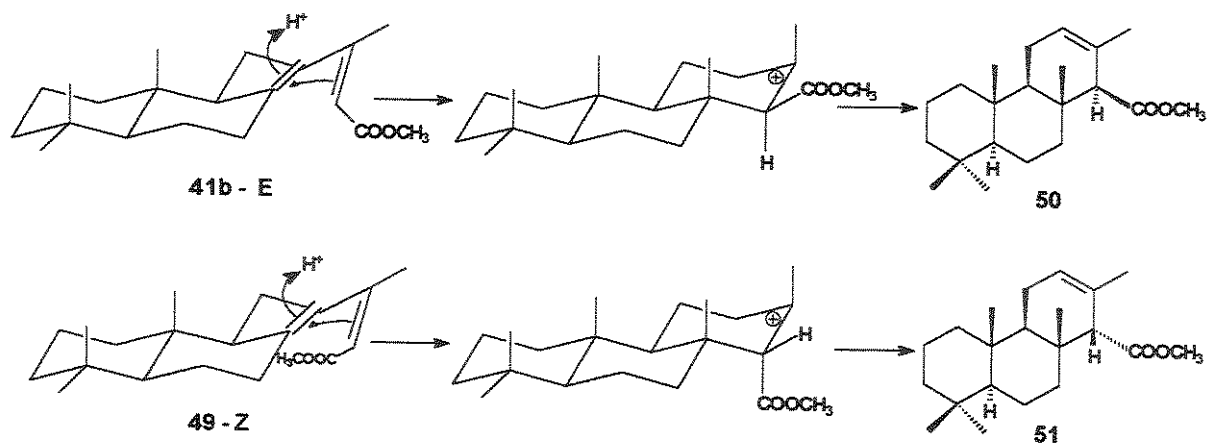
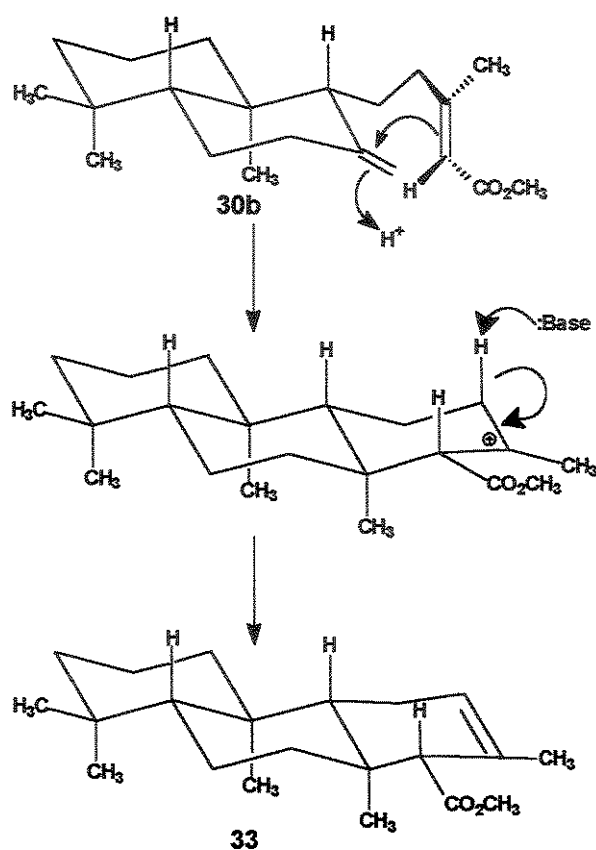


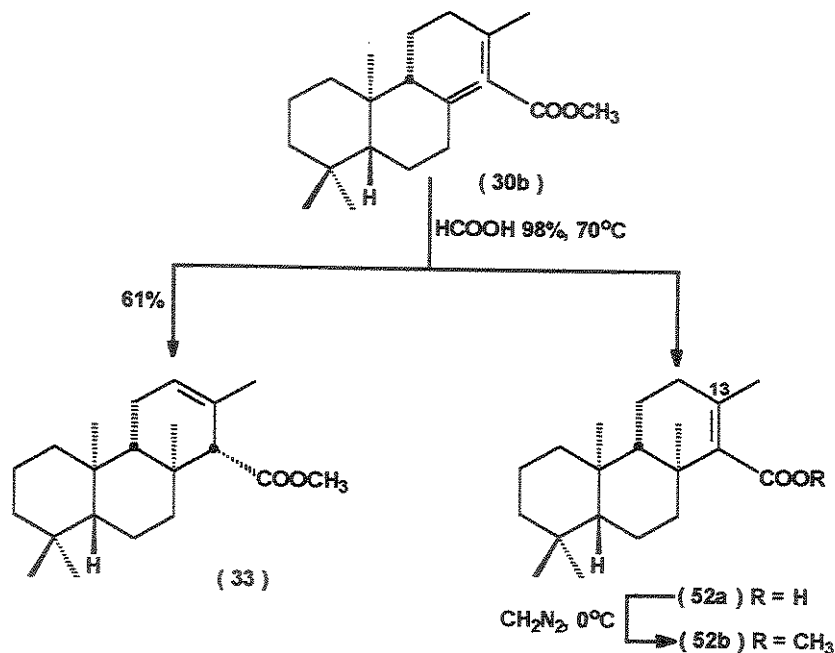
Figura 8: Produtos obtidos por Fetizon a partir da reação de ciclização com ácido fórmico.

Como isômeros óticos possuem comportamento químico semelhante e, baseado no mecanismo proposto por Fetizon, pode-se então propor o mecanismo da reação de ciclização do copalato de metila (**30b**) como representado no esquema 4.



Esquema 4: Proposta mecanística da reação de ciclização do copalato de metila (30b) para obtenção do isocopalato de metila 33.

Nesta reação obteve-se, além do produto desejado (33), um ácido que foi identificado posteriormente como **52a**, um produto de hidrólise com rendimentos variáveis de acordo com a fonte de obtenção do óleo de copaíba (esquema 5). Parte deste ácido foi metilado com diazometano que forneceu o éster correspondente **52b** como um sólido com ponto de fusão 98-99°C.

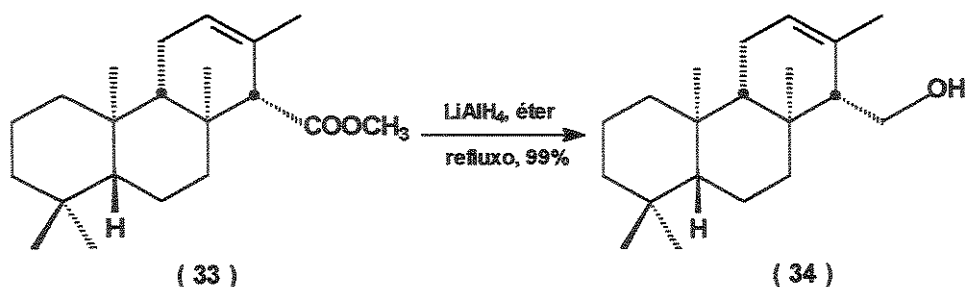


Esquema 5: Produtos obtidos a partir da reação de ciclização.

A priori pensou-se que o composto isolado seria o ácido isocopálico e, assim, o ácido foi esterificado com diazometano. No entanto, comparando o espectro de RMN de ¹H do produto esterificado com o do **33**, observou-se que se tratava de compostos distintos e que provavelmente seriam isômeros. Assim, analisando melhor os dados de RMN de ¹H e com a ajuda dos dados de RMN de ¹³C, chegou-se à conclusão de que o composto se tratava do isômero da dupla ligação, agora em C-13 **52b**. A formação deste ácido se deve provavelmente a maior facilidade de hidrólise do éster metílico conjugado.

Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN ¹H para o éster **52b** foram confirmados após comparação com os dados de RMN de ¹H para o enantiômero Δ¹³-isoanticopalato descrito na literatura.⁵³ Os valores de deslocamentos químicos de RMN ¹³C do composto **52b** encontram-se na tabela 1 (pag. 267).

A seguir, o composto **33** foi submetido à reação de redução do grupo carbometoxi, utilizando LiAlH₄ em Et₂O sob leve refluxo, para obter o isocopalenol (**34**) com 99% de rendimento, apresentando ponto de fusão 109-110,5°C, esquema 6.



Esquema 6: Redução do isocopalato de metila (33) com LiAlH_4 .

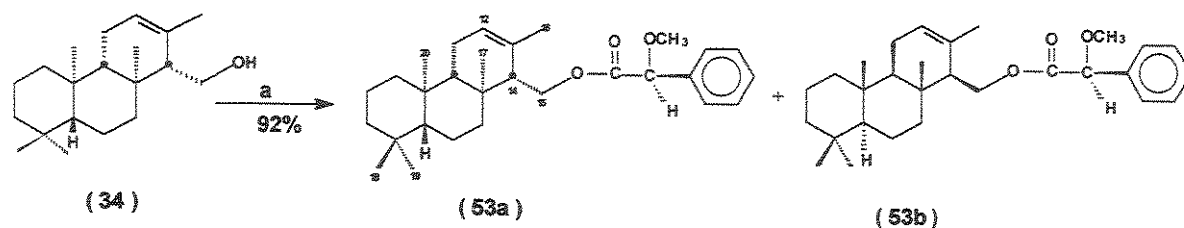
O espectro de RMN ^1H do álcool **34** foi comparado com o espectro de RMN ^1H do éster **33** e observou-se o desaparecimento do singlete em δ 3,64 correspondente aos hidrogênios da metoxila do éster **33**. Observou-se no espectro de RMN de ^1H do álcool **34** o aparecimento de dois duplos dubletos correspondentes aos dois hidrogênios carbinólicos H-15, um em δ 3,72 ($J = 11,3$ e $5,0$ Hz) e outro em δ 3,85 ($J = 11,3$ e $3,3$ Hz).

Antes de darmos sequência a etapa seguinte que seria a homologação da cadeia carbônica para obtenção do aldeído **32**,⁴⁰ tentou-se primeiramente fazer uma resolução do álcool **34** através da preparação dos ésteres (S)-O-metilmandelatos conforme procedimento descrito por Trost e colaboradores.⁵⁵ O álcool **34** foi então submetido à reação com ácido (S)-O-metilmandélico, 4-N,N-dimetilamino-piridina (DMAP) e dicicloexilcarbodiimida (DCC) em diclorometano (esquema 7).

Após purificação em coluna de sílica gel o composto **53** foi obtido com 92% de rendimento mostrando apenas uma mancha em CCD em diferentes sistemas de solventes.

O (S)-O-metilmandelato (**53**) se apresentou como um óleo e a análise do seu espectro no IV mostrou o aparecimento de uma banda de absorção correspondente ao estiramento de carbonila de éster em $1745,2\text{ cm}^{-1}$ e o desaparecimento das bandas de absorção correspondente ao estiramento de hidroxila.

Analisando os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C deste óleo, foi observado que o mesmo continha dois compostos diastereoisoméricos (**53a**) e (**53b**) devido a duplicidade de alguns sinais.



a) DCC, DMAP, ácido (S)-metoxifenilacético, t.a., 2 horas.

Esquema 7: Obtenção da mistura dos ésteres diastereoisoméricos 53a e 53b.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se que a maioria dos sinais aparecem duplicados e outros aparecem como um só sinal mas com intensidade maior. Os deslocamentos químicos (δ) de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ C-1 a C-20 dos compostos **53a** e **53b** foram comparados com dados de RMN de ^{13}C existentes na literatura para o álcool **34**.⁴² A partir desta comparação verificou-se uma boa concordância exceto para os deslocamentos dos carbonos C-14 e C-15 devido ao efeito causado pelo grupo O-metilmandelato ligado no C-15.

Os demais sinais de carbonos foram atribuídos ao grupo O-metilmandelato, pois o espectro apresentou um sinal δ 170,2 correspondente ao carbono carbonílico e sinais duplicados na região de δ 127,1-136,1 referentes aos carbonos do anel aromático.

O espectro apresentou ainda dois sinais em δ 57,3 e 57,4 referentes aos carbonos da metoxila e apenas um sinal em δ 82,6, com maior intensidade, atribuído ao carbono CH α à carbonila do O-metilmandelato.

No espectro de RMN de ^1H também se observaram alguns sinais duplicados, e alguns mais intensos referentes à mistura de dois ésteres diastereoisoméricos. Observou-se neste espectro um singlete largo em δ 5,40 com integração para dois hidrogênios atribuídos aos hidrogênios olefínicos H-12 de **53a** e **53b** e também dois multipletos na região de δ 7,31-7,43 com integração para dez hidrogênios e que foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático dos ésteres.

Os hidrogênios metilênicos H-15 dos dois diastereoisômeros aparecem como duplos dubletos em δ 4,12 (1 H) e 4,04 (1 H) com $J = 11,5$ e $6,5$ Hz e outros dois hidrogênios como um multipeto em δ 4,32. Observaram-se ainda dois singletos em δ 3,42 e 3,41 cada um com integração para três hidrogênios referentes as duas metoxilas do éster e um singlete em δ 4,73 com integração para dois hidrogênios atribuídos aos hidrogênios α a carbonila dos grupos O-metilmandelatos. Os singletos referentes as metilas H-16, H-17, H-18, H-19 e H-20 dos diastereoisômeros **53a** e **53b** aparecem sobrepostos na região entre δ 0,60 a 1,45.

Pela análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **53a** e **53b** conclui-se que se trata de diastereoisômeros e que não houve resolução da mistura de enantiômeros.

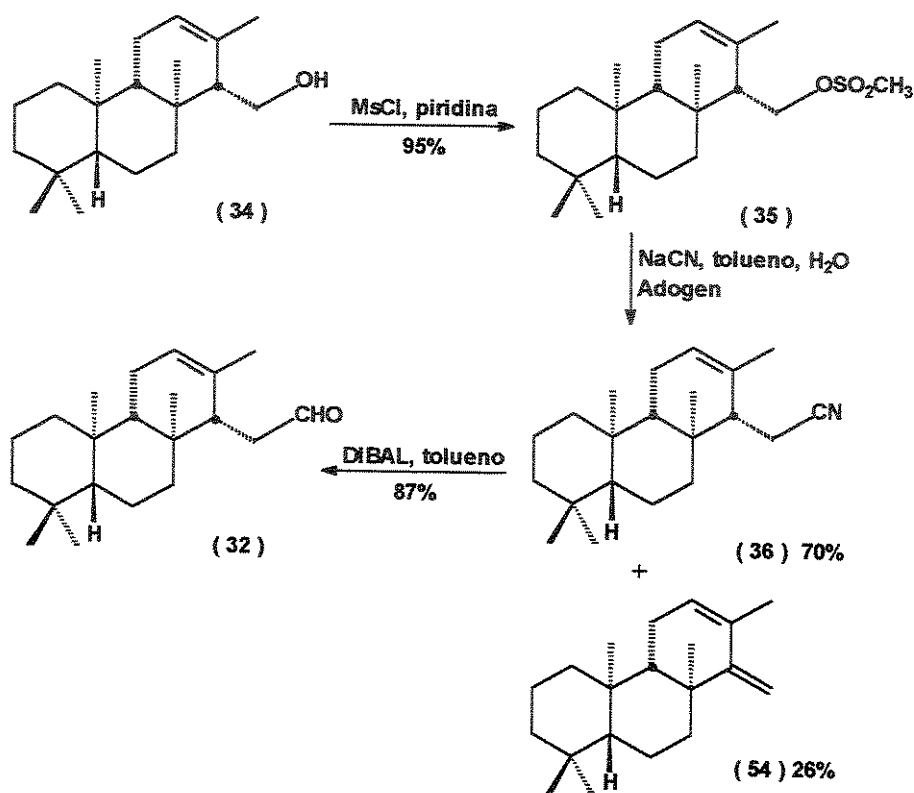
Como não foi possível fazer a separação dos distereoisômeros por coluna de sílica gel, estes foram submetidos a um minucioso estudo para separação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Mesmo após diversos ensaios realizados, variando tanto a fase móvel quanto a estacionária, não foi possível fazer a separação dos mesmos (tabela 2).

TABELA 2 – Tentativas de separação dos diastereoisômeros **53a** e **53b** por CLAE (vazão: 2 a 4 ml/min.; λ : 205, 254 e 195 nm, equipamento HP modelo 1090 série II/M ou Varian modelo 9010 e 9050).

No de ensaios	Fase estacionária	Fase Móvel
7	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	CH_3CN , CH_3CN : H_2O 5, 10, 15, 20, 25 e 30%
3	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	CH_3CN : H_2O 10, 20 e 30% (MeOH 10%)
3	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	CH_3CN : H_2O 10, 20 e 30% (MeOH 20%)
7	Sílica-CN, Waters, μ -bondapack CN, 125 Å, 10 μm , 7,8 x 300 mm	CH_3CN , CH_3CN : H_2O 10, 20, 30, 40, 50, 60%
5	Sílica-NH ₂ , Waters, μ -bondapack NH ₂ , 125 Å, 10 μm , 7,8 x 300 mm	CH_3CN , CH_3CN : H_2O 10, 20, 30 e 40%

Desta maneira foi dado sequência à etapa seguinte com a mistura, a homologação do álcool isocopalenol (**34**) para obtenção do aldeído **32** utilizando a metodologia descrita por Heissler e colaboradores (esquema 8).⁴⁰ O álcool isocopalenol (**34**) foi transformado, após

tratamento com cloreto de metanossulfonila em piridina, no correspondente éster metanossulfônico (**35**) em 95% de rendimento. O composto **35** após purificação por coluna de sílica gel foi obtido como sólido com ponto de fusão 117,0-120,3°C. O mesmo foi identificado através da análise de seus espectros de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT e por comparação com dados existentes na literatura^{39, 40, 41}.



Esquema 8: Produtos obtidos a partir do isocopalanol (**34**).

No espectro de RMN de ^1H do éster **35**, observaram-se o aparecimento de um singlete em δ 3,00, correspondente aos hidrogênios da metila do grupo metanossulfonila e dois duplos dubletos que sofreram desproteção, um em δ 4,21 com constantes de acoplamento $J = 10,0$ e $6,6$ Hz e o outro em δ 4,43 com constantes de acoplamento $J = 10,0$ e $3,1$ Hz, referentes aos hidrogênios metilênicos do C-15, quando comparado com o do álcool de partida.

No espectro de RMN ^{13}C observou-se um sinal a mais em δ 37,5, correspondente ao carbono metílico do grupo metanossulfonila. Os demais sinais foram atribuídos conforme apresentados na tabela 1 (pag. 267).

Com o objetivo de fazer a homologação de um átomo de carbono, o composto **35** foi submetido à reação de substituição nucleofílica, por catálise de transferência de fase (CTF), usando cianeto de sódio para a obtenção da nitrila **36**. Nesta reação foram testados dois catalisadores, a Adogen 464 (cloreto de trialquil ($\text{C}_8\text{-C}_{10}$) amônio)⁴⁰ e Armossoft (cloreto de dimetildioctadecil amônio)³⁹. Obteve-se além do produto esperado de substituição a nitrila **36**, também o produto de eliminação isocopaladieno (**54**) em ambos os casos. A formação do isocopaladieno se deve a reação de eliminação E2 do grupo mesiloxi onde o nucleófilo (CN^-) se comporta também como uma base⁴⁰.

Utilizando Armossoft como CTF, obteve-se 50% de rendimento para a nitrila **36** e 21% para o dieno **54**, além de recuperação do material de partida (14%). Quando foi utilizado Adogen 464, obteve-se 70% de rendimento para a nitrila **36** e 26% para o dieno **54** (esquema 8).

A nitrila apresentou ponto de fusão 81,0-84,5°C e no seu espectro de IV foi observado uma banda de absorção em 2239 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação CN.

Comparando-se os espectros de RMN ^1H da nitrila **36** com o espectro do éster metanossulfônico (**35**), observou-se o desaparecimento do singlete em δ 3,00 correspondente a metila do grupo metanossulfonila. Observou-se em δ 2,21- 2,28 um multiplete referente a 2 hidrogênios correspondente ao hidrogênio H-14 e um dos hidrogênios H-15. O outro multiplete em δ 2,47 foi atribuído ao hidrogênio H-15 remanescente. A estrutura da nitrila **36** também pode ser confirmada através da análise dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT, cuja atribuição encontra-se na tabela 1 (pag. 267).

O isocopaladieno (**54**) foi identificado a partir da análise dos dados obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e por comparação com dados espectroscópicos descritos na literatura^{40, 41}. Os valores de deslocamento de RMN ^{13}C encontram-se na tabela 1 (pag. 267).

Uma vez obtida a nitrila **36**, esta foi submetida à redução com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) em tolueno, fornecendo o aldeído **32** em 87% de rendimento, como um sólido incolor apresentando ponto de fusão 86- 89°C.

Analisando seu espectro no IV observaram-se duas bandas de absorção, uma em 2845 cm⁻¹ e outra em 2717 cm⁻¹ correspondentes ao estiramento da ligação C-H do aldeído. Observou-se ainda uma banda de absorção em 1729 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação carbonila do aldeído.

No espectro de RMN de ¹H observou-se um tripleto em δ 9,85 com constante de acoplamento $J = 2,1$ Hz, correspondente ao hidrogênio do aldeído, e no espectro de RMN de ¹³C observou-se um sinal em δ 203,5 confirmando o carbono carbonílico do aldeído. Os demais valores de deslocamentos químicos de RMN ¹³C encontram-se relacionados na tabela 1 (pag. 267).

Dando continuidade, conforme mostrado no esquema 3, a próxima etapa consistiu na adição nucleofílica ao aldeído **32** com a introdução da unidade 3-furil, permitindo assim a funcionalização de C-16.

A reação de adição foi realizada através do tratamento do aldeído **32** com 3-lítio furano que foi gerado *in situ* a partir de 3-bromofurano e *n*-butillítio, em tetraidro furano anidro (THF) ³⁹. Nesta reação esperava-se a formação de dois compostos majoritários, correspondentes aos dois álcoois diastereoisoméricos. Para nossa surpresa observamos, por cromatografia em camada delgada, a formação de quatro manchas referentes a quatro compostos, apresentando R_fs = 0,35; 0,30; 0,27 e 0,12 (eluente hexano/éter etílico 80/20). Após separação e purificação destes compostos por cromatografia em coluna de sílica gel, os mesmos foram submetidos às análises de RMN ¹H e ¹³C e IV para identificação. Dois destes compostos foram identificados como sendo os álcoois diastereoisoméricos esperados, um com R_f = 0,27 que foi denominado **37a** e o outro de R_f = 0,12 denominado de **37b**. Obteve-se um rendimento de 50% para os dois álcoois na proporção 1,8; 1, respectivamente. Os outros dois compostos foram denominados de **37c** e **37d**.

No espectro no IV do álcool **37a** observou-se uma banda de absorção em 3421 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação OH.

O espectro de RMN ^1H apresentou um multiplete em δ 4,74 relativo ao hidrogênio do carbono carbinólico. Observaram-se ainda um tripleto em δ 6,42 com constante de acoplamento $J = 1,5$ Hz correspondente ao hidrogênio furânico ligado a C-18 e um multiplete em δ 7,39-7,41 correspondente aos dois outros hidrogênio furânicos H-19 e H-25.

O espectro de RMN de ^{13}C apresentou sinal em δ 67,5 referente ao carbono carbinólico C-16. Os carbonos do anel furânico foram confirmados pela presença de quatro sinais em δ 130,0, 108,4, 143,3 e 138,4 atribuídos para C-17, C-18, C-19 e C-25, respectivamente. Os deslocamentos químicos para os demais carbonos da estrutura do composto se encontram relacionados na tabela 3 (pag. 268).

O espectro de IV para o álcool mais polar **37b**, apresentou uma banda de absorção em 3375 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação OH.

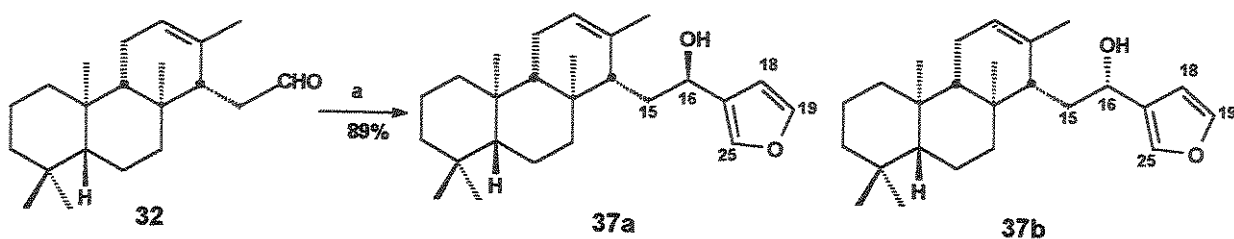
No espectro de RMN ^1H observou-se um duplo dubleto em δ 4,79 com constantes de acoplamento $J = 9,2$ e $5,5$ Hz referente ao hidrogênio carbinólico. Em δ 6,46 aparece outro duplo dubleto com constantes de acoplamento $J = 1,5$ e $0,5$ Hz correspondente ao hidrogênio furânico H-18, um tripleto em δ 7,42 com constante de acoplamento $J = 1,7$ Hz correspondente ao hidrogênio ligado ao C-19 e um singleto largo em δ 7,40 referente ao hidrogênio furânico H-25.

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C o álcool **37b** teve sua estrutura confirmada, pois apresentou os sinais do álcool “furânico” em δ 67,8, 128,3, 108,6, 143,5 e 139,7 correspondentes a C-16, C-17, C-18, C-19 e C-25, respectivamente. Os demais deslocamentos químicos (δ) para este álcool encontra-se na tabela 3 (pag. 268).

Não foi possível, neste momento, tirar informações que permitissem determinar a configuração de C-16 devido à similaridade dos deslocamentos químicos observados nos dois espectros de RMN ^1H e ^{13}C para os dois álcoois **37a** e **37b**.

Considerando baixo o rendimento da reação para obtenção dos álcoois epímeros **37a** e **37b**, devido à formação de subprodutos não desejados **37c** e **37d**, o reagente (3-bromofurano) foi redistilado várias vezes antes de ser submetido à nova reação. Mesmo assim os rendimentos das reações foram sempre em torno de 50% para os álcoois desejados e os subprodutos continuavam ainda sendo obtidos em rendimentos consideráveis.

Entretanto utilizando reagentes (3-bromofurano e *n*-butillítio) novos, recém abertos, obteve-se apenas os dois álcoois **37a** e **37b** com rendimento de 89% numa proporção 1,2:1 (esquema 9).



a) 3 - bromofurano, THF anidro, *n*-BuLi, -78°C , 1,5 h, NH_4Cl , **37a**: **37b** (1,2: 1)

Esquema 9: Obtenção dos álcoois epiméricos a partir de **32**.

Os compostos denominados **37c** de $R_f = 0,35$ e **37d** $R_f = 0,30$ foram obtidos em 3,6% e 15,0% de rendimento, respectivamente. O espectro no IV para o composto **37d** apresentou uma banda de absorção em 3419 cm^{-1} , referente ao estiramento de OH.

A elucidação da estrutura do composto **37d** foi realizada através da análise dos dados obtidos do espectro de RMN ^1H quando comparado aos dos álcoois diastereoisoméricos **37a** e **37b**. Comparando os espectros de RMN ^1H observou-se uma certa semelhança, exceto quanto aos números de hidrogênios na região de hidrogênios olefinicos. A integração mostrou apenas dois hidrogênios furânicos para o composto **37d** e não três como observado para os álcoois **37a** e **37b**. Pode-se observar no espectro de RMN ^1H de **37d** dois dubletos, um em $\delta 6,39$ com constante de acoplamento $J = 2,1\text{ Hz}$ e o outro em $\delta 7,35$ com $J = 2,1\text{ Hz}$, cuja integração mostrou um hidrogênio para cada sinal. Com estes dados, pode-se prever uma substituição adicional na posição 2 do anel furânico, e os sinais observados podem ser atribuídos ao acoplamento vinílico entre H-19 e H-20. Baseado nisto sugere-se a estrutura mostrada na figura 9 como sendo a do composto **37d**, com algumas atribuições de deslocamentos químicos (δ) de hidrogênios. Observaram-se, ainda no espectro de RMN de ^1H , um singlete largo em $\delta 5,41$ atribuído ao hidrogênio H-12 e um duplo duplo dubleto em $\delta 4,90$ com $J = 10,2; 6,5$ e $3,5\text{ Hz}$, referente ao hidrogênio

carbinólico e que foi atribuído ao H-16. Na região de δ 2,00- 0,50 pode-se observar os sinais como singletos referentes às metilas H-21, H-22, H-23, H-24 e H-25.

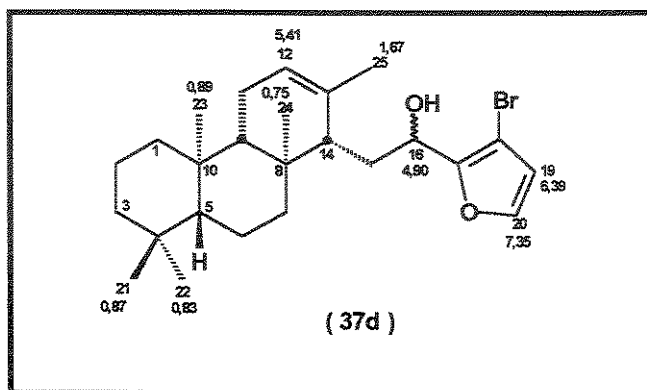


Figura 9: Estrutura proposta para o sub-produto obtido da reação de alquilação com 3-litiofurano e alguns deslocamentos observados de RMN de ^1H .

Comparando-se os deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C e DEPT do composto **37d** com os dos álcoois **37a** e **37b** (tabela 3 – pag. 268) pode-se observar concordância quanto aos carbonos C-1 a C-16 e os carbonos das metilas. Para os demais carbonos da unidade furil, observou-se para o composto **37d** dois carbonos quaternários (C_0) e dois carbonos metínicos CH enquanto que, para os álcoois **37a** e **37b** observou-se um carbono C_0 e três metínicos CH. Desta maneira pode-se então confirmar dois carbonos com substituição na posição 2 e 3 do anel furânico. Em δ 96,3 observou-se um sinal referente a um dos carbonos C_0 cujo deslocamento químico, segundo a literatura,⁵⁶ é característico de carbono olefínico ligado ao átomo de bromo e que foi atribuído ao C-18. O outro carbono quaternário aparece em δ 153,0 e foi atribuído ao C-17. Os sinais em δ 113,8 e 142,0 correspondem aos carbonos metínicos C-18 e C-19 do anel furânico.

As atribuições dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o álcool **37d** foram confirmadas pelas correlações apresentadas nos espectros de RMN bidimensional COSY e HSQC.

Ainda com o objetivo de confirmar a estrutura do álcool **37d**, o mesmo foi submetido à análise por CG/EM. O cromatograma de corrente iônica total apresentou um único pico com tempo de retenção 17,30 min (figura 10).

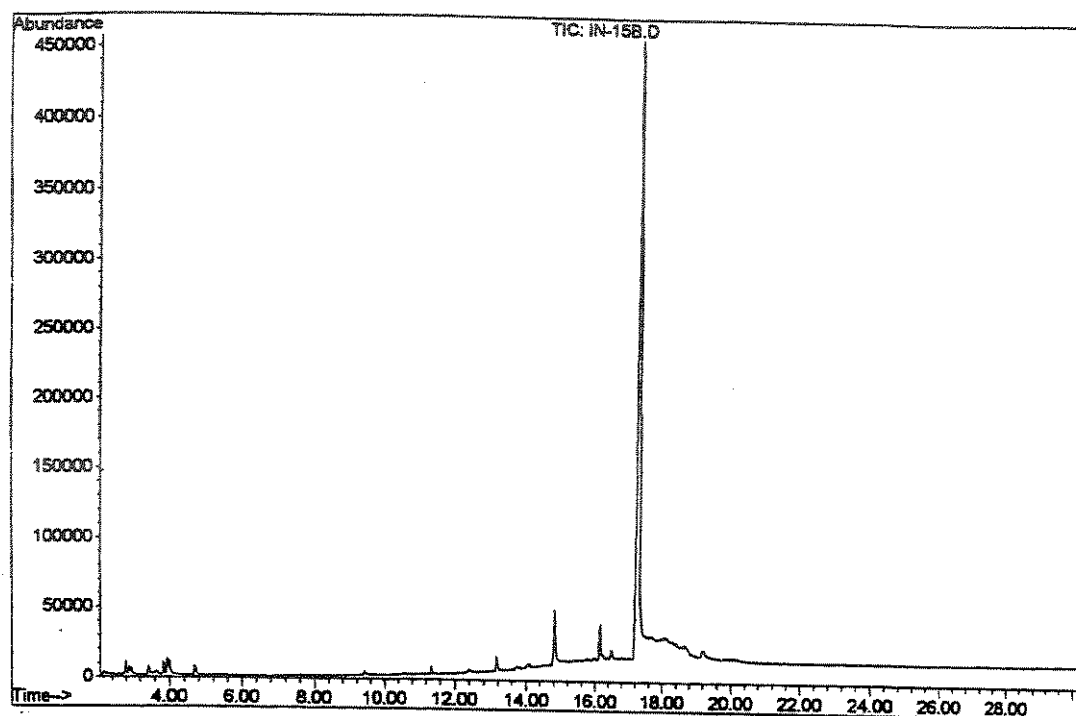
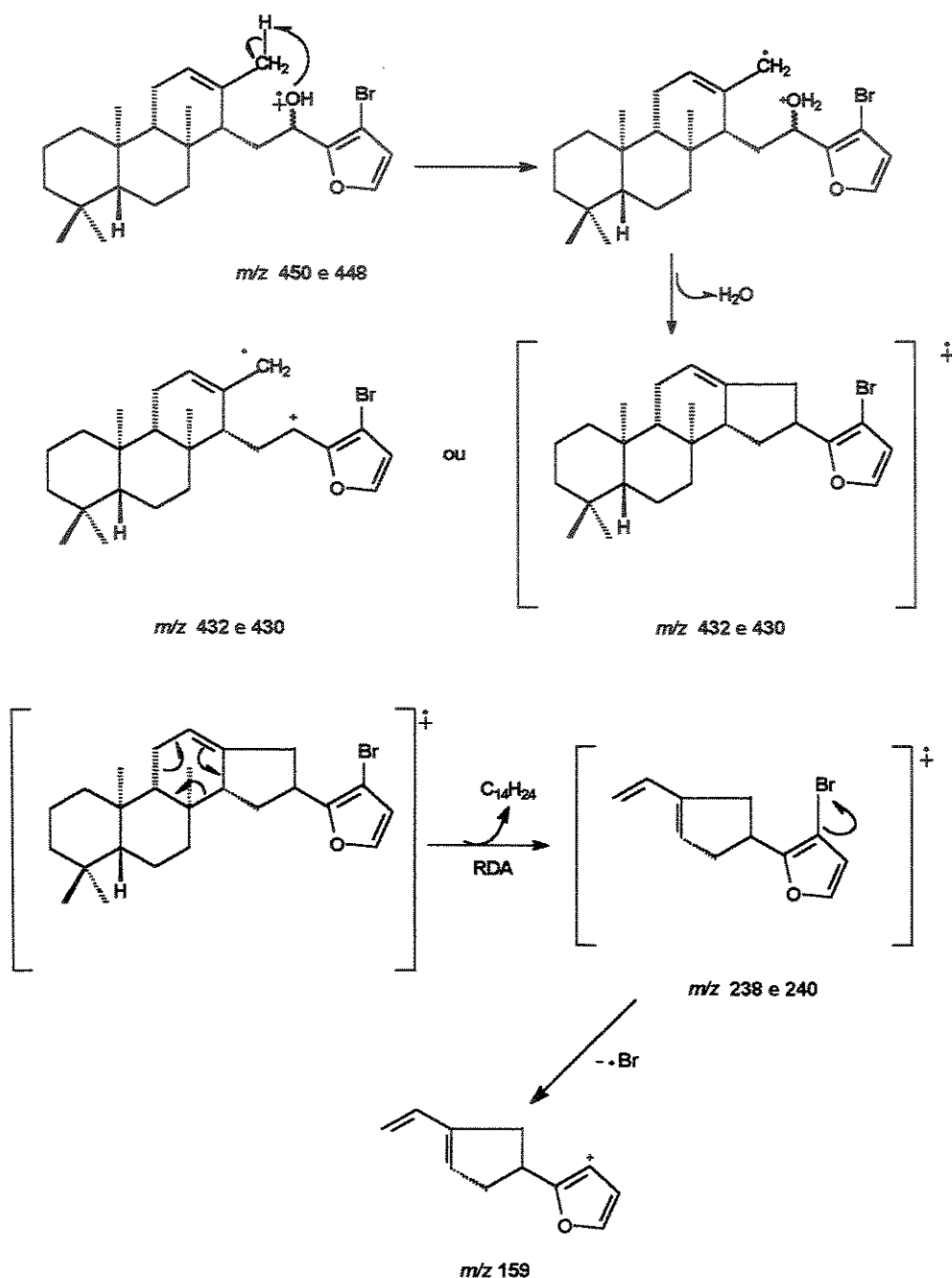


Figura 10 - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM), do álcool **37d**.

Através do espectro de massas do composto **37d** observou-se que o mesmo contém um átomo de bromo, devido a presença dos picos bases em m/z 238 e 240 referentes aos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br respectivamente, com intensidade aproximadamente de 1:1. Estes picos são resultantes de um processo de fragmentação do tipo retro Diels-Alder 57 (RDA), característico dos terpenos tricíclicos contendo dupla ligação na posição Δ^{12} .

O espectro de massas também apresentou picos em m/z 432 e 430 correspondente à perda de água a partir do íon molecular ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$). Observou-se ainda um pico em m/z 159 correspondente a perda de bromo. Estas principais fragmentações estão mostradas no esquema 10.



Esquema 10 – Sugestão para algumas fragmentações do álcool **37d**.

A elucidação da estrutura do composto **37c** foi realizada através da análise dos dados obtidos nos espectros de IV, RMN de ^1H e CG/EM e comparados com os dados do

álcool 37d. Assim de forma semelhante, o espectro no IV para o composto 37c apresentou uma banda de absorção em $3412,1\text{ cm}^{-1}$ correspondente ao estiramento de OH.

No espectro de RMN de ^1H observaram-se também dois dubletos, um em δ 6,31 com constante de acoplamento $J = 0,6\text{ Hz}$ e o outro em δ 7,38 com constante de acoplamento $J = 1,2\text{ Hz}$, também com integração de um hidrogênio para cada sinal, atribuídos ao acoplamento vinílico entre H-19 e H-20. Em δ 5,42 observaram-se um singlete largo atribuído a H-12 e um duplo duplo dubleto em δ 4,72 com $J = 10,0; 6,0$ e $3,3\text{ Hz}$, atribuído ao H-16 carbinólico. Observaram-se também em δ 0,75; 0,83; 0,87; 0,89 e 1,67 os singletos referentes as metilas C-24, C-21, C-22, C-23 e C-25, respectivamente.

O cromatograma de corrente iônica total (TIC) (figura 11) também mostrou apenas um único pico com tempo de retenção 17,88 min. O espectro de massas apresentou os mesmos fragmentos observados para o álcool 37d. Baseado na semelhança destes dados pode-se concluir que o composto 37c seria o epímero do álcool 37d em C-16.

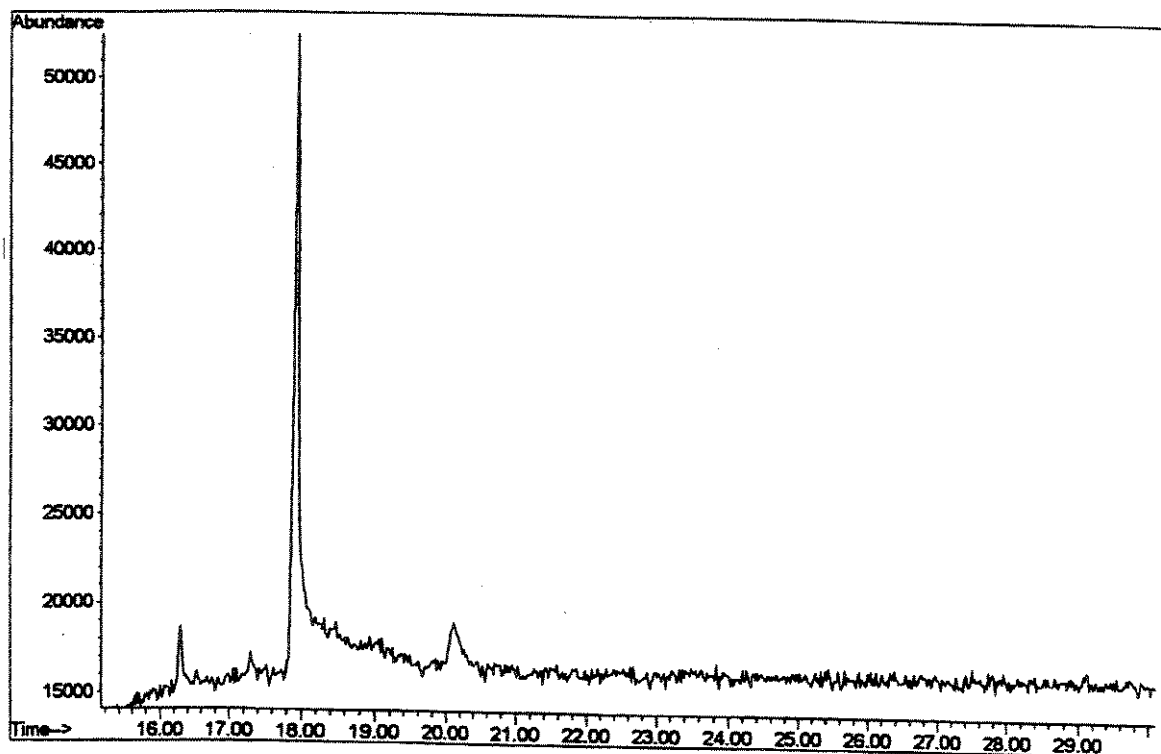


Figura 11 – Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) do álcool 37c.

De acordo com a literatura a configuração absoluta de álcoois secundários pode ser determinada por espectroscopia de RMN de ^1H , utilizando reagentes auxiliares quirais ^{58,59}. Diversos reagentes quirais são descritos para este propósito como MPA (ácido metoxifenilacético)⁵⁵ e MTPA (ácido metoxitri fluorometilfenilacético)⁵⁹.

O procedimento geral consiste na derivação do substrato de configuração desconhecida com dois enantiômeros (R e S) do reagente quiral e os espectros de RMN de ^1H dos dois derivados diastereoisoméricos resultantes são comparados e são medidas as diferenças nos deslocamentos químicos para resultar em um valor $\Delta\delta^{RS}$. Estes valores devem ser positivos numa face do centro estereogênico (i.e. L_1) e negativos na outra face (i.e. L_2). O método baseia-se na proteção ou desproteção dos grupos L_1 ou L_2 , substituintes do carbono estereogênico com configuração desconhecida, causada pela posição relativa do anel benzênico do reagente quiral ^{58,59}.

De acordo com a metodologia descrita por Trost *et al* ⁵⁵, Mosher *et al* ⁵⁹ e Riguera *et al* ⁶⁰, os ésteres (S) e (R) do O-metilmandelatos de álcoois secundários existem em duas conformações predominantes a *syn*-periplanar (*sp*) e *anti*-periplanar (*ap*), sendo que no espectro de RMN de ^1H dos derivados diastereoisoméricos, a conformação mais estável para os ésteres é aquela onde o hidrogênio metínico do éster formado com o álcool secundário, juntamente com a carbonila e o grupo metoxi estão todos *syn* e coplanares (figura 12).

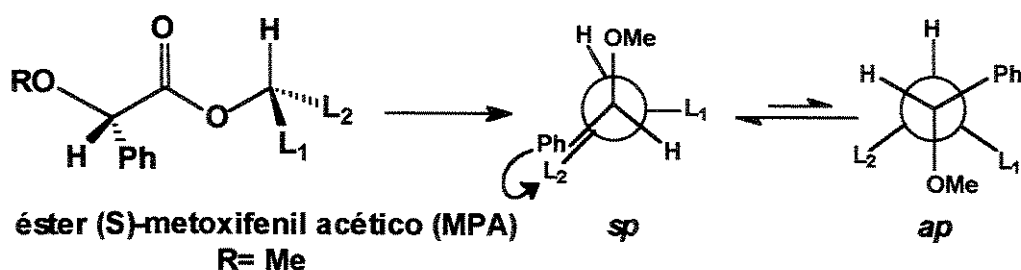


Figura 12 - Modelo proposto para explicar os espectros de RMN de ^1H dos ésteres de O-metilmandélico.

Desta maneira, resolveu-se utilizar o método descrito por Trost e colaboradores⁵⁵ utilizando o reagente quiral MPA (ácido metoxifenilacético ou O-metilmandélico) para determinar a configuração de C-16 nos álcoois **37a** e **37b**. Este método consiste em transformar o álcool no correspondente (S)-O-metilmandelato e fazer um estudo dos deslocamentos químicos relativos aos prótons ligados aos grupos que estão próximos ao carbono carbinólico, dos ésteres diastereoisoméricos. De acordo com Trost *et al*⁵⁵, os prótons do substituinte que eclipsam com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato na correspondente projeção de Newman estendida, aparecem no espectro de RMN ^1H mais protegidos que no outro estereoisômero onde o grupo que os contém não está eclipsado em relação ao mesmo grupo fenila (figura 13).

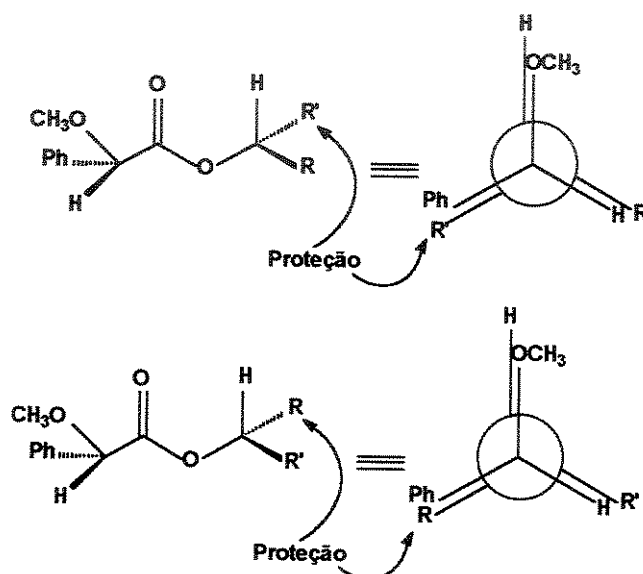
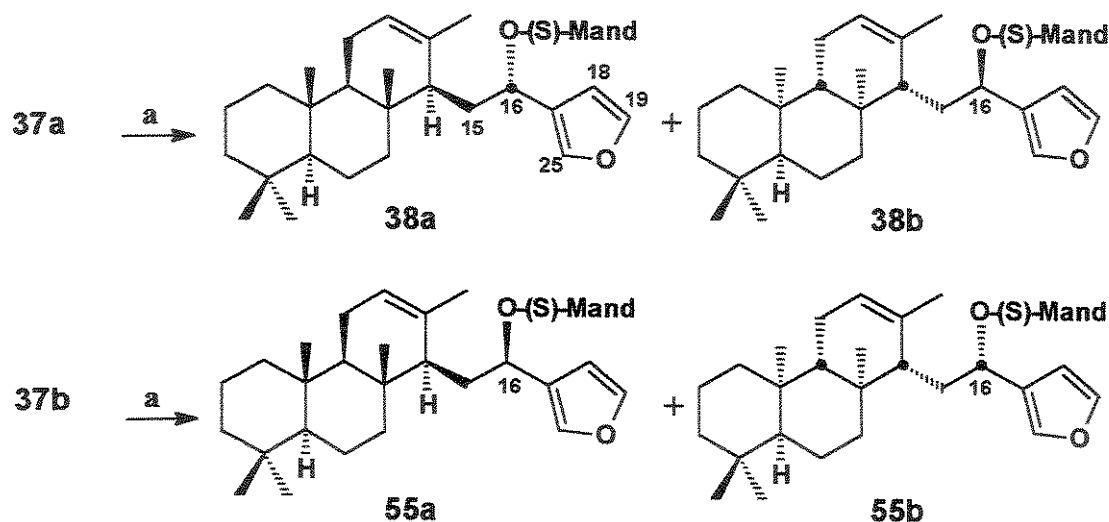


Figura 13: Modelo proposto por Trost para determinação da configuração absoluta de álcoois utilizando espectroscopia de RMN de ^1H .

Assim o álcool **37a** foi submetido à reação de preparação do correspondente (S)-O-metilmandelato utilizando DMAP e DCC em diclorometano. Após purificação em coluna de sílica gel foram obtidos dois compostos de R_f diferentes **38a** e **38b** em 28 e 52% de rendimento, respectivamente. O (S)-O-metilmandelato **38a** apresentou $R_f = 0,28$ (eluente: hexano/éter etílico (80:20), ponto de fusão igual a 88,4–91,2°C e $[\alpha]_D^{20} = -32,8$ (c 3,20;

CHCl_3). O outro diastereoisômero denominado como **38b** apresentou $R_f = 0,12$ (mesmo eluente), ponto de fusão: $90,0\text{--}92,3^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +66,1$ (c 2,27; CHCl_3) (esquema 11).



a) DCC, DMAP, ácido (S)-O-metoxifenilacético, t.a., 2 horas, **38a** (28%), **38b** (52%),
55a e **55b** (80%), 1:1,85.

Esquema 11: Obtenção dos ésteres (S)-O-metilmandelatos a partir dos álcoois epiméricos.

A análise dos espectros no IV dos dois ésteres **38a** e **38b** mostrou o desaparecimento das bandas de absorção correspondente ao estiramento da hidroxila, e o aparecimento de bandas de absorção correspondentes ao estiramento de carbonila em 1749 e 1747 cm^{-1} , respectivamente.

O espectro de RMN ^1H do éster **38a** apresentou um duplo dubleto em $\delta 5,99$ com constante de acoplamento $J = 10,75$ e $1,75\text{ Hz}$ correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico H-16 e um singlete em $\delta 3,42$ que foi atribuído aos hidrogênios da metoxila. O singlete em $\delta 4,79$ foi atribuído ao hidrogênio α a carbonila do O-metilmandelato e o multiplete em $\delta 7,35\text{--}7,42$ referente aos cinco hidrogênios aromáticos do O-metilmandelato.

A análise do espectro de RMN ^1H do éster **38b** apresentou um sinal em δ 3,37 atribuído ao hidrogênio da metoxila, um singlete em δ 4,71 correspondente ao hidrogênio α a carbonila e um duplo dubleto em δ 6,02 com constante de acoplamento $J = 11,4$ e $2,1$ Hz atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico C-16. Observaram-se ainda um multiplete em δ 6,39 correspondente ao hidrogênio furânico H-18 e um multiplete em δ 7,36-7,45 correspondentes aos cinco hidrogênios benzênicos e aos outros dois hidrogênios remanescentes H-19 e H-25 do anel furânico.

Pela análise dos espectros de RMN ^1H dos compostos **38a** e **38b** pode-se concluir que se trata de diastereoisômeros e que houve a resolução da mistura de enantiômeros, pois como descrito anteriormente, o ácido copálico (**30a**) utilizado como material de partida não era enantiomericamente puro. Assim, o produto majoritário **38b** teria a configuração da série *enantio*-labdanólica e o minoritário **38a** configuração da série normal. A estrutura dos diastereoisômeros **38a** e **38b** foram confirmadas através da análise dos seus respectivos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT.

O espectro de RMN ^{13}C do O-metilmandelato **38a** apresentou um sinal em δ 70,2 atribuído a C-16, um sinal em δ 170,3 correspondente ao carbono carbonílico; enquanto que o outro diastereoisômero **38b** apresentou os correspondentes sinais em δ 69,5 e 170,4. Os demais deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para os ésteres **38a** e **38b** encontram-se na tabela 4 (pag. 269).

Como descrito anteriormente, o álcool **37b** também foi submetido à reação de preparação do correspondente (S)-O-metilmandelato. Após purificação por coluna de sílica gel, obteve-se apenas um composto quando analisado por CCD, em 80% de rendimento (esquema 11). O espectro no IV deste composto apresentou uma banda de absorção em 1748 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila.

A análise dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C revelou duplicidade de sinais mostrando que se trata de dois compostos diastereoisoméricos e que foram denominados **55a** e **55b**. Observou-se no espectro de RMN ^{13}C que a maioria dos sinais aparecem duplicados e alguns aparecem como um só sinal, mas com intensidade maior.

A integração relativa dos sinais correspondentes aos hidrogênios da metoxila, H-12, H-18 mostraram uma proporção de 1:1,85 entre **55a** e **55b**. A partir destes valores de

integração obtidos para os dois diastereoisômeros, calculou-se um excesso enantiomérico como sendo de 30% para **55b**. Isto vem confirmar aproximadamente o valor calculado anteriormente a partir da rotação ótica do copalato de metila. Neste caso, o produto majoritário **55b** tem a estereoquímica da série enantiomérica e o minoritário **55a** estereoquímica da série normal.

No espectro de RMN ^1H , o diastereoisômero majoritário **55b** apresentou sinais em δ 3,39, 5,41 e 6,14, correspondentes aos hidrogênios da metoxila (OCH_3), H-12 e H-18 respectivamente. Para o outro isômero minoritário **55a** estes mesmos hidrogênios apareceram respectivamente em δ 3,38, 5,33 e 6,39.

Infelizmente, através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C destes compostos **55a** e **55b**, observou-se que não foi possível fazer a resolução da mistura de enantiômeros.

Como não foi possível obter separadamente os dois diastereoisômeros **55a** e **55b** por cromatografia em coluna, estes foram submetidos a separação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Após testar alguns ensaios variando o sistema de solventes utilizando uma coluna de fase reversa (tabela 5) com uma vazão de 3 mL/min. e $\lambda = 220$ nm, a melhor separação obtida para os ésteres mandelatos diastereoisoméricos foi com MeOH/ H_2O 85:15 (v/v). O cromatograma obtido para a separação dos compostos pode ser observado na figura 14.

TABELA 5 – Sistema de solventes para separação dos diastereoisômeros **55a** e **55b** por CLAE, (equipamento Varian modelo 9050).

Ensaio	Fase estacionária	Fase Móvel	Separação
1	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	MeOH (100%)	pouco
2	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	MeOH: H_2O 10%	média
3	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	MeOH: H_2O 15%	ótima
4	C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI	MeOH: H_2O 20%	ótima

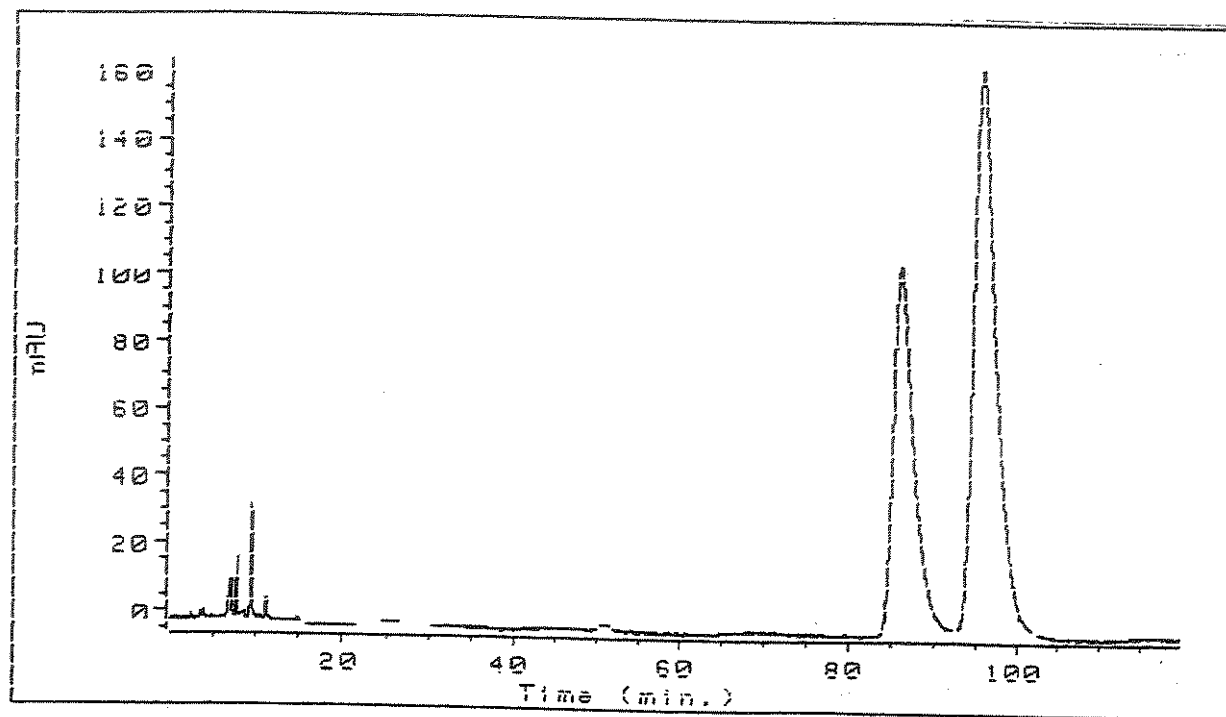


Figura 14 - Cromatograma obtido para a separação dos ésteres diastereoisoméricos **55a** e **55b** por CLAE.

Após separação por CLAE, os ésteres **55a** e **55b** foram obtidos na forma de óleos e apresentaram rotação ótica $[\alpha]_D^{20} = +29,5$ (c 1,01; CHCl_3) e $[\alpha]_D^{20} = +16,5$ (c 1,55; CHCl_3), respectivamente. Estes compostos foram então caracterizados através de RMN de ^1H e ^{13}C e IV. Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para os dois ésteres encontram-se na tabela 4 (pag. 269).

Com o objetivo proposto de determinar a configuração absoluta dos correspondentes ésteres (S)-O-metilmandelatos **38a**, **38b**, **55a** e **55b**, a partir dos álcoois **37a** e **37b**, foram realizados os experimentos de RMN bidimensional HSQC/HETCOR e COSY para os quatro compostos obtidos.

Analisando o espectro de correlação heteronuclear HSQC para o éster **38a**, observaram-se que os sinais em δ 108,4, 143,0 e 139,3 correspondentes aos carbonos olefinicos do anel furânico C-18, C-19 e C-25 apresentaram correlações com os sinais de hidrogênios em δ 6,12, 7,26 e 7,08, respectivamente. Observou-se também a correlação do carbono metilênico em δ 33,2 atribuído ao carbono C-15 com os hidrogênios diastereotópicos Ha e Hb em δ 1,57 e 1,97 e que a metila C-24 em δ 22,0 correlaciona-se com o sinal de hidrogênio em δ 1,71. Observou-se ainda que o carbono C-14 em δ 50,6 apresentou uma correlação com o hidrogênio em δ 1,72. No espectro de correlação homonuclear COSY deste derivado observou-se que o hidrogênio H-14 (δ 1,72) correlaciona-se com os hidrogênios Ha-15 e Hb-15 (δ 1,57 e 1,97).

Para o éster **38b** (majoritário), o espectro de correlação heteronuclear HSQC mostrou que os sinais de carbonos C-18, C-19 e C-25 em δ 125,4, 143,1 e 140,0 apresentaram correlações com os sinais de hidrogênios olefinicos H-18, H-19 e H-25 em δ 6,39, 7,38 e 7,42, respectivamente. O sinal referente ao carbono metilênico C-15 em δ 32,6 correlaciona-se com os hidrogênios Ha e Hb em δ 1,50 e 1,95 e o sinal em δ 49,5 referente ao carbono C-14 correlaciona-se com o sinal de hidrogênio em δ 1,35. A partir da análise do espectro COSY para este composto também observou-se a correlação entre H-14 e os hidrogênios Ha e Hb-15.

Por outro lado, o espectro de correlação heteronuclear HSQC para o éster minoritário **55a** mostrou a correlação do carbono C-15 (δ 31,6) com os sinais de hidrogênios H-15 em δ 1,74 e 1,75 e a correlação de carbono C-18 (δ 109,0) com o hidrogênio furânico H-18 correspondente em δ 6,38. Os demais carbonos C-19 (δ 143,2), C-25 (δ 141,0), C-24 (δ 22,5) e C-14 (δ 50,1) apresentaram correlações com os sinais em δ 7,37, 7,41, 1,63 e 1,43 respectivamente.

No espectro de correlação heteronuclear HSQC do éster majoritário **55b** observaram-se que os sinais referentes aos carbonos C-14 (δ 50,5), C-18 (δ 108,7), C-19 (δ 143,0) e C-25 (δ 140,5) correlacionaram com os sinais de hidrogênios em δ 1,62, 6,13, 7,25 e 7,17, respectivamente, e o sinal referente ao carbono C-15 (δ 32,1) apresentou uma correlação com os hidrogênios em δ 1,85 e 1,78.

As principais correlações observadas nos espectros de RMN 2D HSQC para os quatro diastereoisômeros estão apresentadas nas tabelas 6 e 7 a seguir. Também estão apresentados os valores de $\Delta\delta^{SR}$ calculados para os hidrogênios vizinhos da face direita e esquerda do centro estereogênico C-16.

Tabela 6 – Principais correlações observadas entre $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ no espectro bidimensional HSQC para os diastereoisômeros **38a** e **38b** e valores de $\Delta\delta^{SR}$ calculados para os hidrogênios vizinhos da face direita e esquerda do centro estereogênico C-16.

H	38a		38b		$\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	
12	123,0 (CH)	5,39 (sl, 1H)	122,9 (CH)	5,32 (sl, 1H)	+ 0,07
14	50,6 (CH)	1,72 (m, 1H)	49,5 (CH)	1,35 (m, 1H)	+ 0,37
15	33,2 (CH ₂)	1,57; 1,97	32,6 (CH ₂)	1,50; 1,95	+ 0,07
		(m, 2H)		(m, 2H)	+ 0,02
18	108,4 (CH)	6,12 (m, 1 H)	108,7 (CH)	6,39 (m, 1H)	– 0,27
19	143,0 (CH)	7,26 (m, 1 H)	143,1 (CH)	7,38 (m, 1H)	– 0,12
24	22,0 (CH ₃)	1,71 (sl, 3H)	22,2 (CH ₃)	1,67 (sl, 3H)	+ 0,04
25	139,3 (CH)	7,08 (t, 1H, $J = 0,75 \text{ Hz}$)	140,0 (CH)	7,42 (m, 1H)	– 0,34

Tabela 7 – Principais correlações observadas entre $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ no espectro bidimensional HSQC para os diastereoisômeros **55a** e **55b** e valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ calculados para os hidrogênios vizinhos do lado direito e esquerdo do centro estereogênico C-16.

H	55a		55b		$\Delta\delta = \delta_{\text{R}} - \delta_{\text{S}}$
	$\delta ^{13}\text{C}$	$\delta ^1\text{H}$	$\delta ^{13}\text{C}$	$\delta ^1\text{H}$	
12	122,7 (CH)	5,32 (sl, 1H)	122,9 (CH)	5,40 (sl, 1H)	- 0,08
14	50,1 (CH)	1,43 (m, 1H)	50,5 (CH)	1,62 (m, 1H)	- 0,19
15	31,6 (CH ₂)	1,65; 1,74 (m, 2H)	32,2 (CH ₂)	1,78; 1,85 (m, 2H)	- 0,13 - 0,11
18	109,0 (CH)	6,38 (d, J= 2,0 Hz)	108,7 (CH)	6,13 (m, 1H)	+ 0,25
19	143,2 (CH)	7,37 (t, J= 1,5 Hz)	143,0 (CH)	7,25 (m, 1H)	+ 0,12
24	22,5 (CH ₃)	1,63 (s, 3H)	22,6 (CH ₃)	1,76 (s, 3H)	- 0,13
25	141,0 (CH)	7,41 (m, 1H)	140,5 (CH)	7,17 (m, 1H)	+ 0,24

Analisando os compostos **38a** e **38b** de acordo com o modelo de projeção de Newman estendido proposto por Trost⁵⁵, observou-se que os hidrogênios furânicos H-18, H-19 e H-25 do éster **38a** (minoritário) sofrem o efeito de proteção em relação aos mesmos hidrogênios do outro estereoisômero **38b** (majoritário) (figura 15). Esta blindagem se deu devido o efeito diamagnético causado pelo anel benzênico do grupo (S)-O-metilmandelato sobre os hidrogênios do anel furânico quando se encontram eclipsados. Já para o composto **38b** (majoritário), pode-se observar que são os hidrogênios H-15 e H-14 que se encontram eclipsados com o grupo fenila e por isso aparecem mais blindados (menor δ) no espectro de RMN ^1H que os mesmos hidrogênios H-15 e H-14 do estereoisômero **38a**. Observou-se

ainda que os hidrogênios H-24 e H-12 do éster **38b** também sofrem blindagem em relação aos correspondentes hidrogênios do diastereoisômero **38a**.

De acordo com estes resultados foi possível, então, determinar a configuração C-16(S) para o diastereoisômero **38a** e C-16(R) para o diastereoisômero **38b** (figura 15).

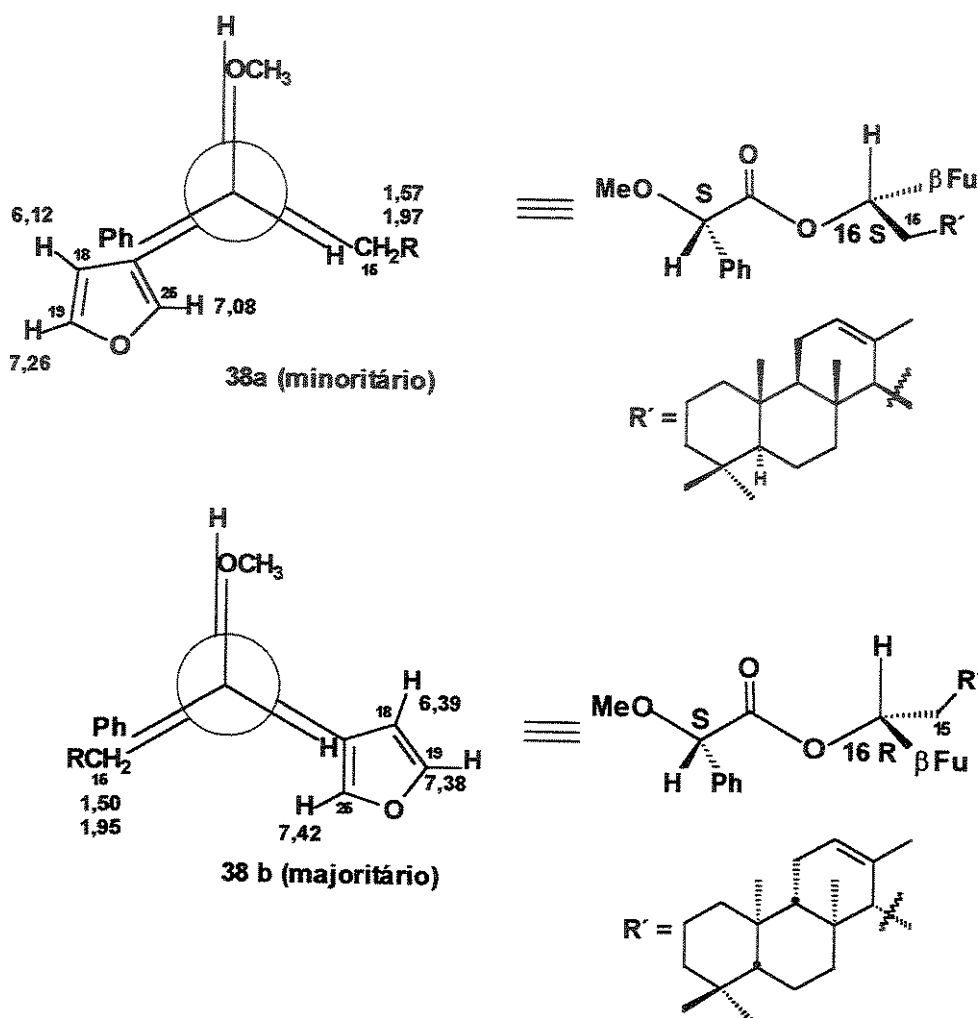


Figura 15: Projeções de Newman para os ésteres (S)-O-metilmandelatos **38a** e **38b**.

Fazendo a mesma análise para os diastereoisômeros **55a** (minoritário) e **55b** (majoritário), observou-se que os hidrogênios H-18, H-19, e H-25 para o composto **55b** estariam eclipsados com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato e assim sofrendo efeito de blindagem (menor δ) em relação aos mesmos hidrogênios furânicos do éster **55a** (figura 16). Para o estereoisômero **55a** são os hidrogênios H-15 e H-14 que sofrem blindagem.

Desta forma a configuração destes centros foram determinadas como sendo C-16(R) para o éster **55a** e C-16(S) para o éster **55b**.

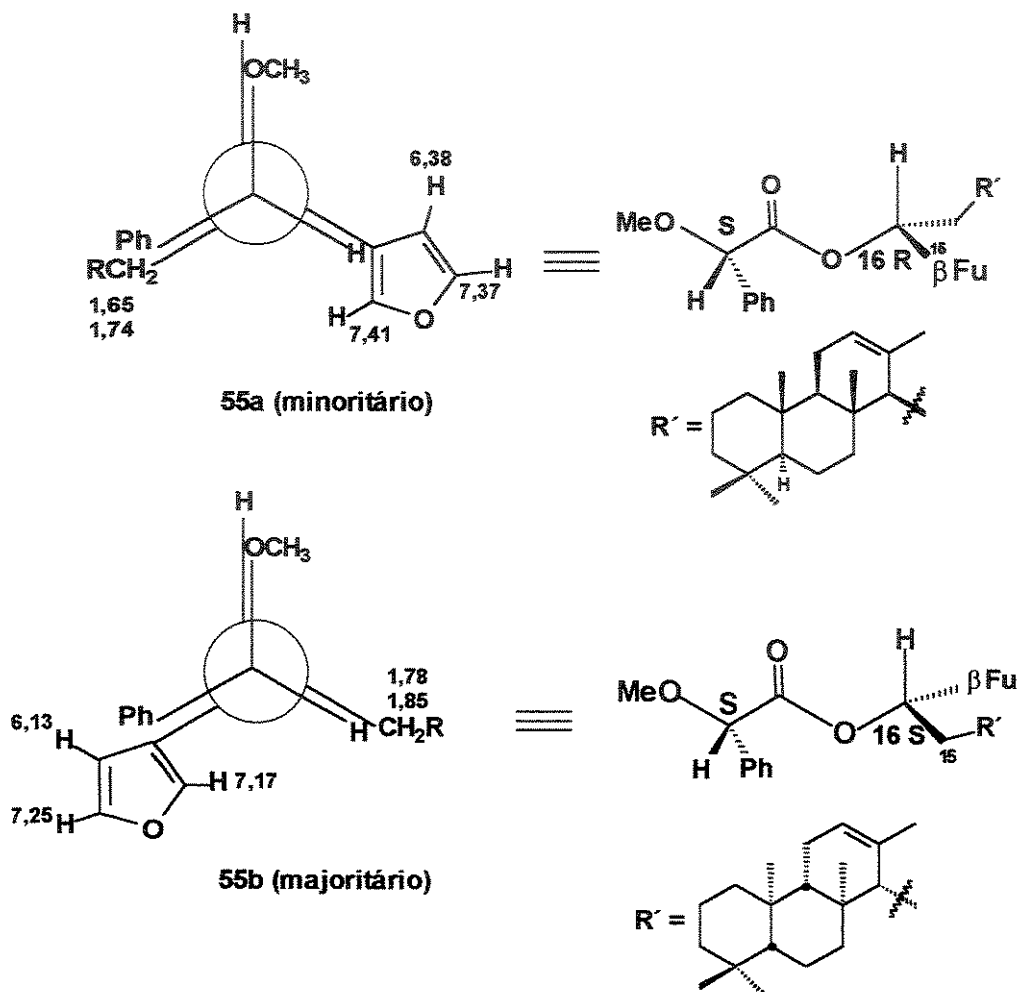


Figura 16: Projeções de Newman para os ésteres (S)-O-metilmandelatos **55a** e **55b**.

Assim as configurações absolutas dos quatro estereoisômeros obtidos a partir da esterificação dos álcoois **37a** e **37b** com ácido (S)-O-metilmandélico, foram determinadas conforme mostrado nas estruturas **38a**, **38b**, **55a** e **55b** (figura 17). De acordo com as configurações estabelecidas nas estruturas mostradas na figura 17 o éster **38a** apresenta a configuração desejada para síntese do (–)-hyrtiosal (**9**) conforme proposto por Yamada, e o éster **38b** possui a configuração para o seu enantiômero **29**.

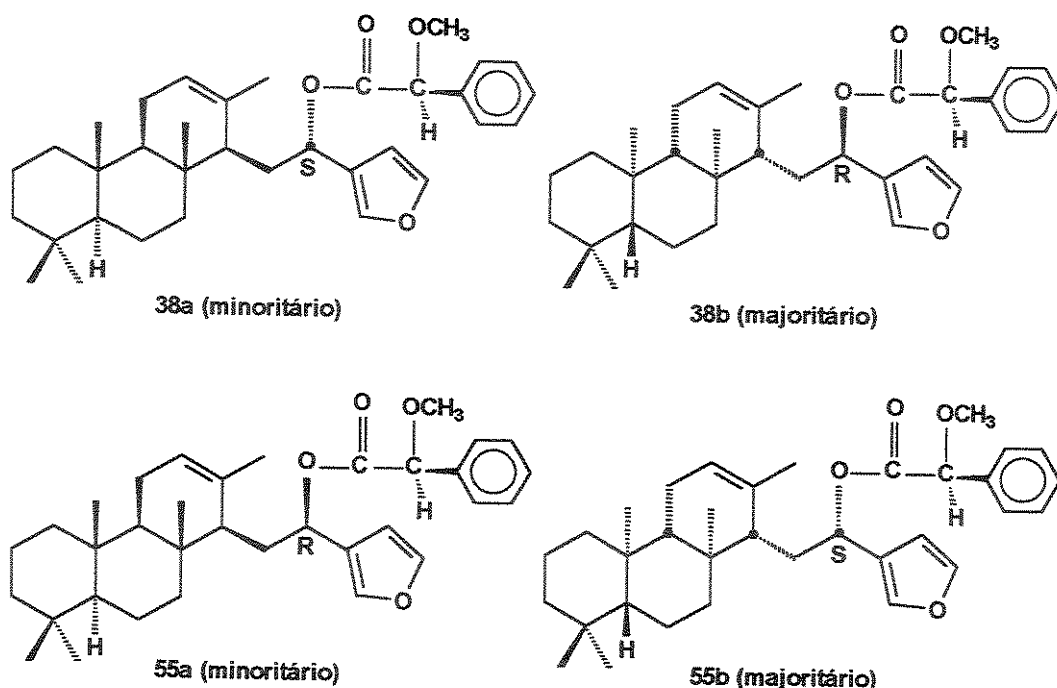


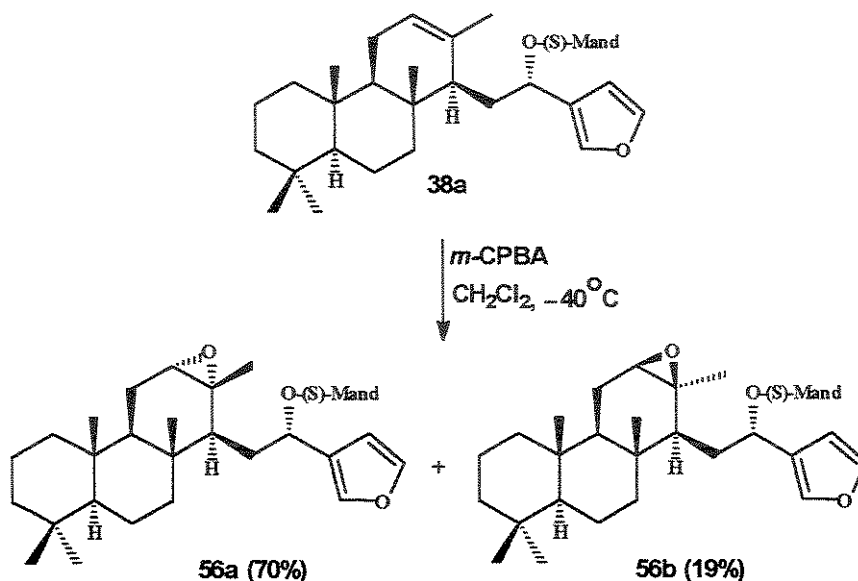
Figura 17: Configuração absoluta determinada para os quatro ésteres (S)-O-metilmandelatos através do método de Trost.

Dando continuidade a síntese com o objetivo de fazer a contração do anel C dos intermediários **38a**, **38b**, **55a** e **55b**, utilizou-se uma sequência que consiste na epoxidação estereosseletiva da olefina Δ^{12} seguida do rearranjo dos correspondentes epóxidos em meio ácido.

A estereosseletividade da epoxidação com ácidos peroxicarboxílicos são bem conhecidas na literatura e a adição do oxigênio ocorre preferencialmente pela face menos impedida da molécula. Para o éster **38a** (configuração normal) a face menos impedida é a face α enquanto que para o éster **38b** (configuração *enatio*-labdanólica) a adição seria pela face β .

Assim a epoxidação foi realizada a baixa temperatura (-40°C) para evitar qualquer reação lateral com o anel furânico. A reação de epoxidação com o éster **38a** foi realizada utilizando ácido *m*-cloroperbenzóico⁶¹, que após purificação por coluna de sílica gel,

resultou em dois produtos, o α -époxido **56a** como um sólido incolor em 70% de rendimento e o β -époxido **56b** como um óleo em 19% de rendimento (esquema 12). O α -époxido **56a** apresentou ponto de fusão entre 156,0–161,0 °C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = -35,5$ (c 1,97; CHCl₃).



Esquema 12: Obtenção dos epóxidos α e β a partir do éster **38a**.

Os epóxidos foram caracterizados através da análise de seus espectros de RMN de ¹H e ¹³C e comparação com os espectros do éster **38a**. Comparando-se os dois espectros de RMN ¹H (α -époxido **56a** e do éster **38a**), pudemos observar que no éster **38a** onde o hidrogênio H-12 olefínico que aparecia em δ 5,39 como um singlete largo, sofreu blindagem aparecendo, no espectro do α -époxido **56a**, como um dubleto em δ 2,94 com constante de acoplamento $J = 2,0$ Hz, característico de hidrogênio ligado ao carbono do epóxido. Observou-se ainda que o sinal referente a metila H-24 que antes aparecia em δ 1,71 sofreu também blindagem aparecendo agora em δ 1,27.

Para o β -époxido **56b** também se observaram, no espectro de RMN de ¹H, um dubleto em δ 2,98 com $J = 6,0$ Hz referente ao hidrogênio H-12 e um singlete em δ 1,28 referente aos hidrogênios da metila H-24.

Os epóxidos **56a** e **56b** tiveram também suas estruturas confirmadas através da comparação dos dados obtidos de RMN de ^{13}C com os dados existentes na literatura ⁴² para o 12 β -epoxiiscopalan-15-oato de metila (**57**) (figura 18).

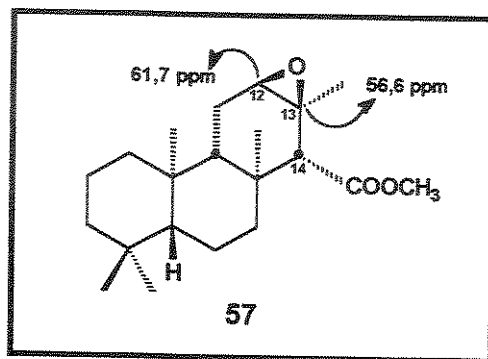
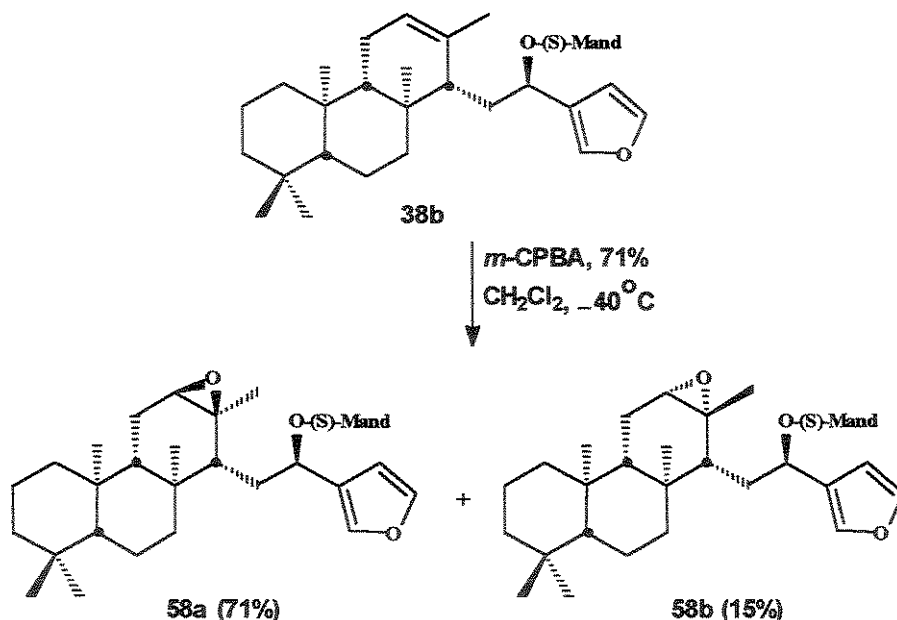


Figura 18: Dados de RMN de ^{13}C do composto **57** para comparação de dados dos epóxidos **56a** e **56b**.

Para o composto **56a** os sinais em δ 60,9, referente a um carbono metínico, e em δ 57,9, referente a um carbono quaternário, foram atribuídos aos carbonos oxigenados C-12 e C-13. Para o composto **56b**, os sinais em δ 62,3 e em δ 60,1 foram atribuídos para os carbonos C-12 e C-13, respectivamente. As atribuições dos demais deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o α -époxido **56a** foram confirmadas pelas correlações apresentadas nos espectros de RMN bidimensional COSY e HSQC.

O intermediário **38b** (configuração *enatio*-labdanólica) quando submetido às mesmas condições de reação de epoxidação ⁶¹ (esquema 13) que o éster **38a**, forneceu dois produtos: o β -époxido **58a** em 71% e o α -époxido **58b** em 15% de rendimento.



Esquema 13: Obtenção dos epóxidos α e β a partir do éster **38b.**

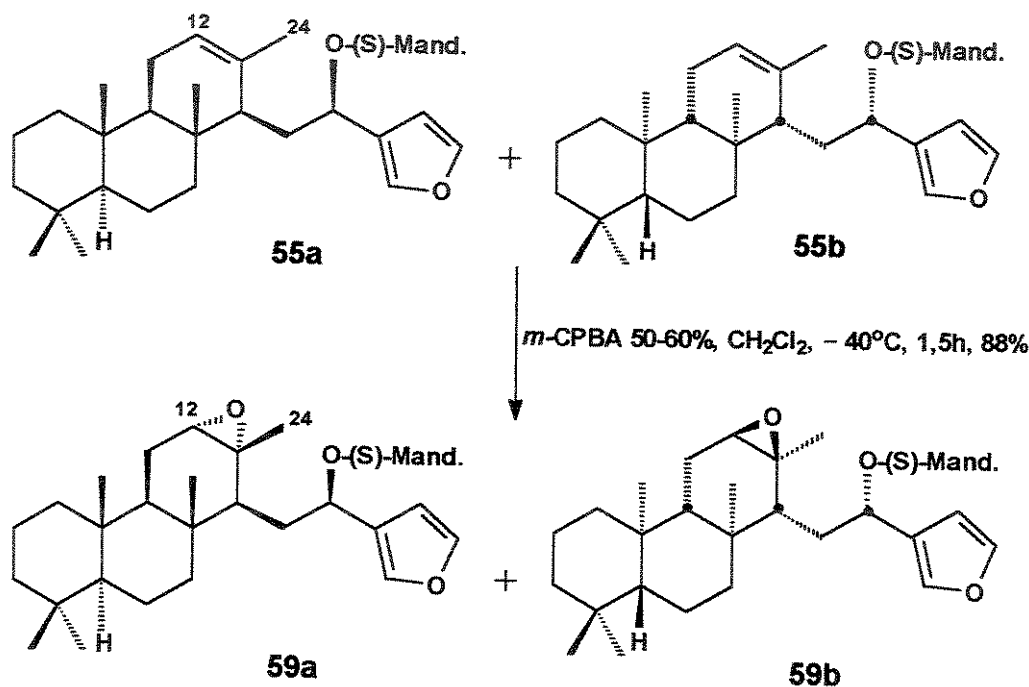
O β -epóxido **58a** apresentou ponto de fusão entre 165,0–170,0°C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +74,0$ (c 2,43; CHCl₃). Também se observou no espectro de RMN de ¹H um efeito de blindagem sobre os sinais referentes a H-12 e H-24 que (apareciam no espectro de hidrogênio do éster **38b** em δ 5,32 e δ 1,67) aparecem agora como um dubleto em δ 2,87 com $J = 2,0$ Hz e como um singlete em δ 1,23, respectivamente. O α -epóxido **58b** obtido como produto minoritário teve sua estrutura confirmada também através da análise de seu espectro de RMN de ¹H. Foi feito também experimentos de RMN bidimensional HSQC e COSY para confirmar as atribuições dos demais carbonos da molécula com os deslocamentos químicos de seus respectivos hidrogênios.

Embora a mistura de **55a** e **55b** tenha sido resolvida por CLAE, devido a necessidade de separação de uma quantidade maior dos mesmos e considerando que ainda faltavam 3 etapas para finalizar a rota sintética (epoxidação, rearranjo e hidrólise), resolveu-se dar sequência com a mistura dos ésteres **55a** e **55b** e tentar separá-los somente na penúltima etapa. Desta forma a mistura foi submetida à reação de epoxidação utilizando as mesmas condições que os compostos anteriores e após purificação por coluna de sílica

gel, obteve-se uma fração contendo apenas uma mancha quando analisado por CCD, com 88% de rendimento.

A análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT confirmou, no entanto, a formação de dois epóxidos diastereoisoméricos denominados **59a** e **59b**, devido à duplicidade de sinais apresentados (esquema 14).

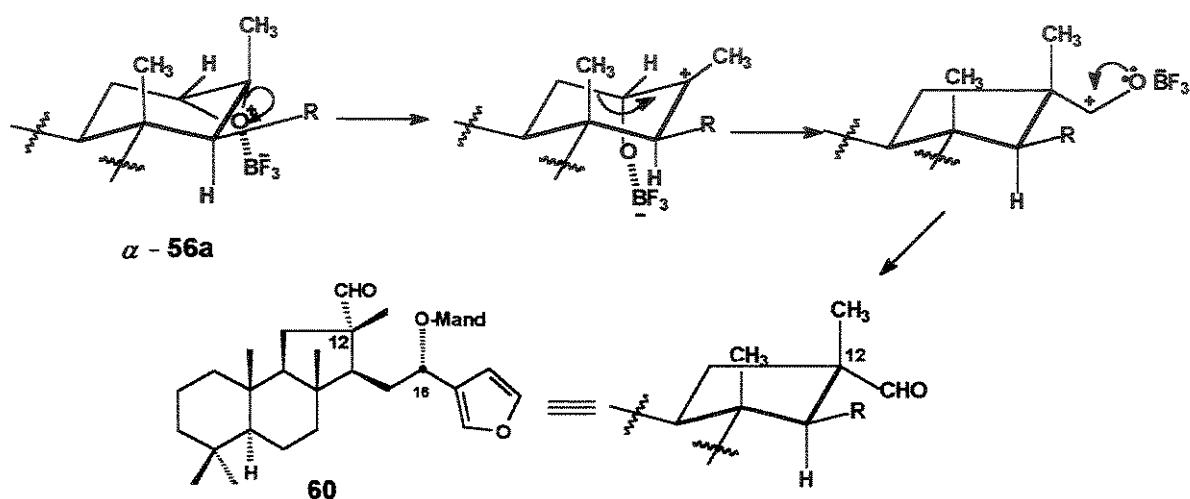
No espectro de RMN de ^1H observou-se o mesmo efeito de blindagem visto para os ésteres **55a** e **55b**, sobre os sinais referentes a H-12 e H-24. Os sinais que apareciam no espectro de ^1H como singletos em δ 5,33 e 5,41 (H-12) e δ 1,64 e 1,77 (H-24) aparecem agora, cada um, como um dubleto em δ 2,92 ($J=2,1$ Hz) e δ 2,98 ($J=2,4$ Hz) e como singletos em δ 1,31 e 1,37, respectivamente. Os dados de RMN de ^{13}C para os quatro epóxidos **56a**, **58a**, **59a** e **59b** encontram-se na tabela 8 (pag. 270).



Esquema 14: Obtenção da mistura de epóxidos a partir da mistura dos ésteres **55a** e **55b**.

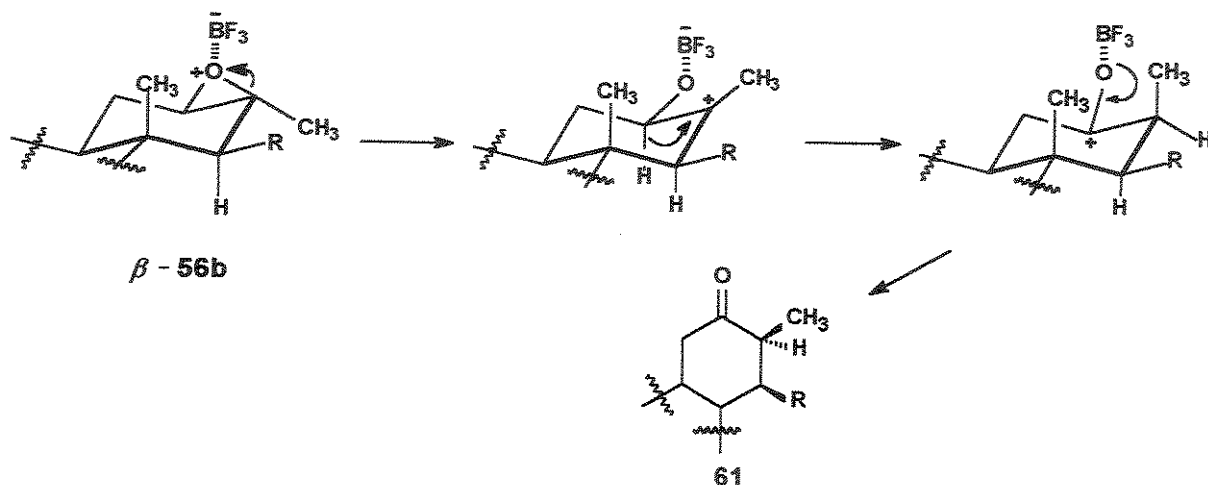
Tendo a mistura dos epóxidos **59a** e **59b** e os epóxidos **56a** e **58a** em mãos, passamos para a etapa de contração do anel C. Estes quando tratados com eterato de

trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) sofreram rearranjo contraindo o anel de 6 para 5 membros, formando seus respectivos aldeídos. Este rearranjo com contração do anel só ocorre com os epóxidos α -56a, β -58a (esquemas 15 e 18) e com a mistura α -59a e β -59b que possuem estereoquímica adequada. O ácido de Lewis quando coordena-se ao átomo de oxigênio do epóxido, gera um centro deficiente em elétrons que evolui para a formação do produto por um mecanismo que pode ser via formação de carbocátion ou por um processo concertado⁶². A literatura mais antiga^{63, 64} tem sugerido com base na estereoquímica dos produtos, a formação de um intermediário carbocátion mais estável com subsequente migração 1,2 dos substituintes tal como hidreto, alquila ou arila. Desta forma, foi proposto o mecanismo mostrado no esquema 15.

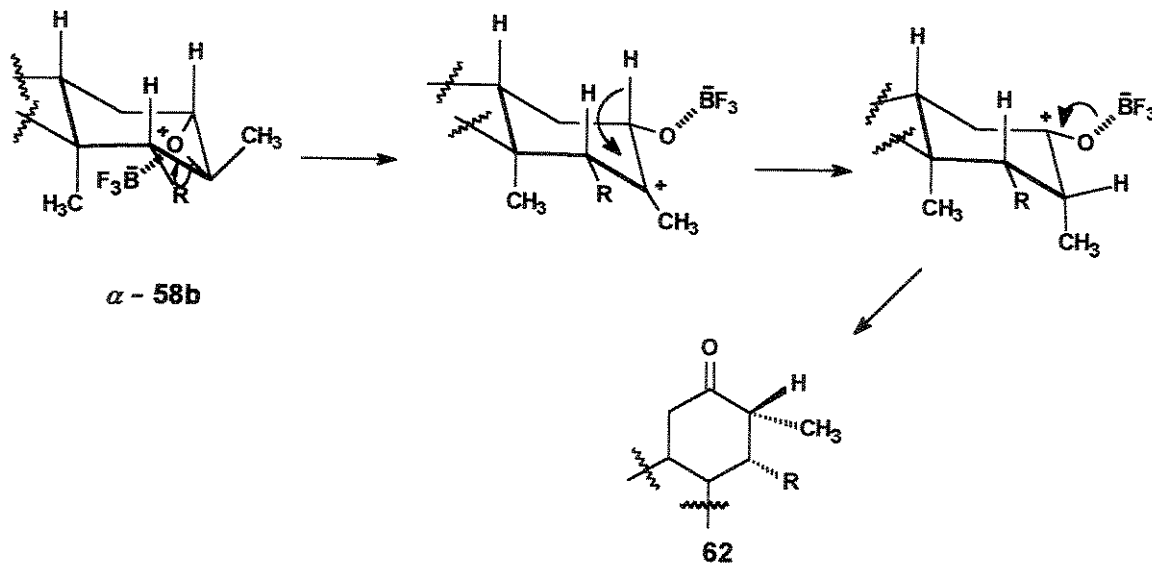


Esquema 15: Mecanismo proposto envolvendo a formação de carbocátion na reação de rearranjo com contração de anel do epóxido α -56a utilizando BF_3 eterato.

Como dito anteriormente, a estereoquímica do epóxido é de fundamental importância pois os epóxidos β -56b e α -58b obtidos como produtos minoritários, quando submetidos às mesmas condições de reação em meio ácido, formariam as cetonas **61** e **62** como produtos de rearranjo sem que ocorresse a contração de anel, como mostrado no esquema 16 e 17.



Esquema 16: Mecanismo proposto via formação de carbocátion na reação de rearranjo do epóxido β -56b utilizando BF_3 . eterato.



Esquema 17: Mecanismo proposto via formação de carbocátion na reação de rearranjo do epóxido β -58b utilizando BF_3 . eterato.

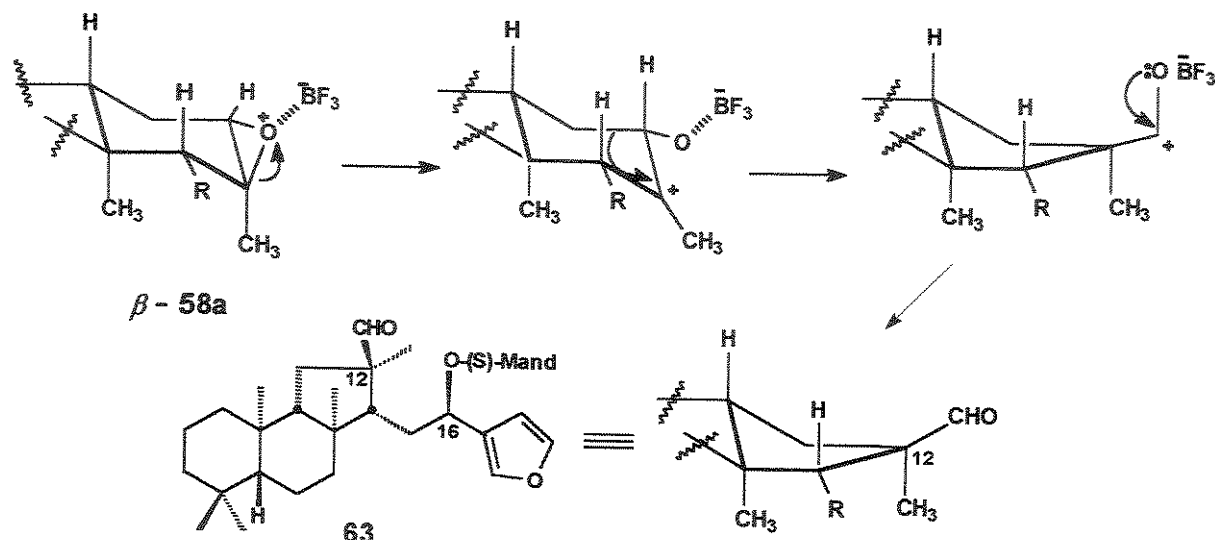
Assim o epóxido α -56a foi tratado com eterato de trifluoreto de boro em nitrometano a -23°C ⁶⁵ para fornecer o aldeído 60 em 78% de rendimento (esquema 15). O composto apresentou ponto de fusão $115,7\text{--}119,0^{\circ}\text{C}$ e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = -22,7$ (c 1,32; CHCl_3).

O mesmo foi identificado a partir da análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ e experimentos HSQC e COSY.

No espectro de RMN ^1H foram observados um singlete largo em δ 9,12 correspondente ao hidrogênio do aldeído e um singlete em δ 1,10 correspondente aos hidrogênios metílicos de C-24. O hidrogênio do aldeído 60 sofreu um pequeno efeito de blindagem ($\Delta\delta = 0,33$) quando comparado com o deslocamento químico de hidrogênio em δ 9,45, dado na literatura¹⁹ para o produto natural hyrtiosal (9), e que pode ser explicado devido a presença do grupo fenila do (S)-metilmandelato.

A presença do aldeído pode ser confirmada também através de seu espectro de RMN de ^{13}C . Foi observado a presença de dois carbonos carbonílicos, um em δ 203,5 e o outro em δ 169,7 correspondentes aos carbonos da função aldeído e da função éster do (S)-metilmandelato, respectivamente. Os demais sinais de carbonos encontram-se relacionados na tabela 9 (pag. 271).

Da mesma forma o epóxido β -58a foi submetido às mesmas condições de reação e obteve-se apenas um produto em 78% de rendimento (esquema 18). Este produto foi identificado após purificação por coluna de sílica gel, sendo como aldeído 63 e apresentou ponto de fusão $114,0\text{--}118,0^{\circ}\text{C}$ e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +72,9$ (c 0,7; CHCl_3).



Esquema 18: Obtenção do aldeído **63** a partir do epóxido **58a**.

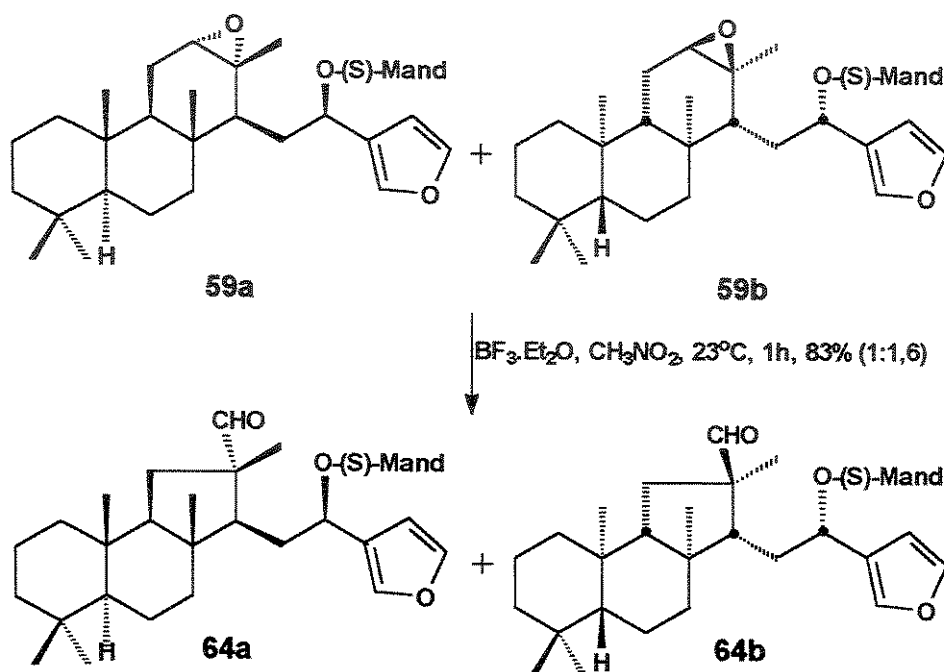
No espectro IV foi observada a presença de duas bandas de absorção uma em $1719,2\text{ cm}^{-1}$ e a outra em $1751,2\text{ cm}^{-1}$ referentes aos estiramentos das ligações carbonila do aldeído e do éster, respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H observaram-se um singlete $\delta\ 8,88$ referente ao hidrogênio do aldeído e um singlete em $\delta\ 0,98$ referente aos hidrogênios metílicos do C-24. Ambos sinais sofreram uma blindagem maior ($\Delta\delta = 0,57$ e $\Delta\delta = 0,2$) do que as observadas para os correspondentes hidrogênios do aldeído **63**, quando comparados com os dados da literatura¹⁶ para o produto natural hyrtiosal (**9**) ($\delta\ 9,45$ (CHO) e $\delta\ 1,18$ (H-24), respectivamente).

Assim como no aldeído **60**, o espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ do aldeído **63** apresentou dois sinais de carbonos carbonílicos, um em $\delta\ 203,5$ referente ao carbono da função aldeído e o outro em $\delta\ 169,7$ referente ao carbono da função éster. As atribuições dos demais carbonos do aldeído **63** encontram-se na tabela 9 (pag. 271).

A mistura dos epóxidos **59a** e **59b** também foi tratada com eterato de trifluoreto de boro em nitrometano a -23°C fornecendo apenas um composto quando analisado por CCD, em 83% de rendimento (esquema 19). A formação dos aldeídos denominados **64a** e **64b** foi

confirmada através da análise do seu espectro de RMN de ^1H que revelou ser uma mistura de dois compostos diastereoisoméricos, devido à duplicidade de alguns sinais característicos. O espectro de RMN de ^1H mostrou a partir da integração relativa dos sinais correspondentes aos hidrogênios da metoxila H-12 e H-18, a proporção diastereoisomérica entre **64a** e **64b** de 1:1,6.

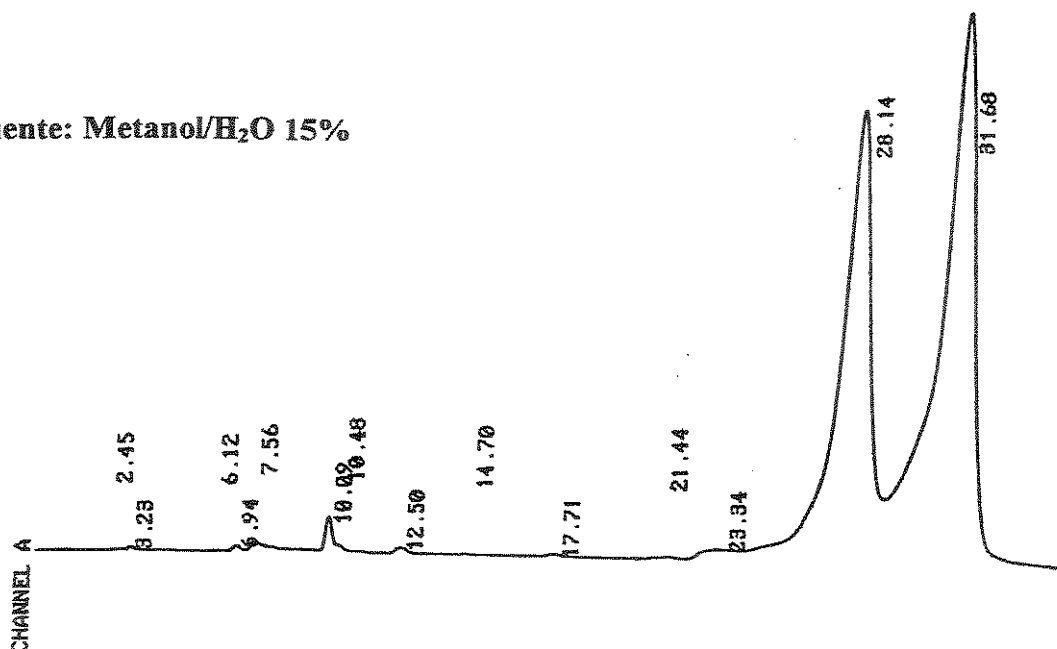


Esquema 19: Obtenção dos aldeídos diastereoisoméricos **64a** e **64b** a partir da reação de rearranjo da mistura dos epóxidos α -**59a** e β -**59b**.

Conforme comentado anteriormente, restando apenas a etapa de hidrólise para finalizar a rota sintética dos epímeros do hyrtiosal (**9**), a mistura dos aldeídos **64a** e **64b** foi submetida a separação por CLAE.

Após testar várias condições utilizando uma coluna C-18, Regis (5 μm , 10 x 250 mm) ODSI de fase reversa com eluição isocrática $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 100; 90:10; 85:15 e 80:20 (v/v) e comprimento de onda $\lambda = 220$ nm, a melhor condição encontrada para a separação foi quando se utilizou $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 20%. Os cromatogramas obtidos utilizando $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 15 e 20% podem ser observados na figura 19.

Eluente: Metanol/H₂O 15%



Eluente: Metanol/H₂O 20%

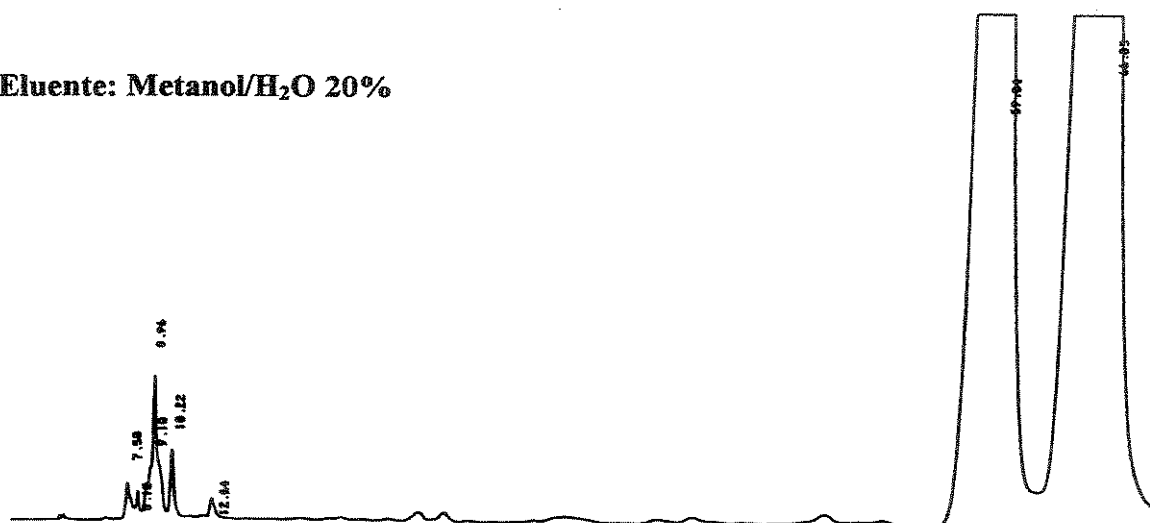


Figura 19 - Cromatogramas obtidos para a separação dos aldeídos diastereoisoméricos **64a** e **64b** por CLAE.

A partir da separação dos aldeídos, os mesmos foram submetidos às análises de IV, RMN de ¹H e de ¹³C e em 2D, HSQC e COSY. O aldeído **64a** (minoritário) foi obtido como cristais brancos apresentando ponto de fusão de 132,0-136,0°C e rotação óptica

$[\alpha]_D^{20} = + 42,9$ (c 1,98; CHCl_3). Já o outro aldeído **64b** (majoritário) foi obtido como óleo com rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = + 16,2$ (c 2,63; CHCl_3).

Nos espectros IV dos aldeídos **64a** e **64b** foram observadas, para cada composto, duas bandas de absorção referentes aos estiramentos das ligações carbonila de aldeído e de éster. Para o aldeído **64a** foram observadas em 1719,1 e em 1746,7 cm^{-1} e para o aldeído **64b** foram observadas em 1720,7 cm^{-1} e 1748,6 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H do aldeído **64a** mostrou um singlete em δ 9,19 referente ao hidrogênio do aldeído e um singlete em δ 1,08 referente aos hidrogênios metílicos do C-24. O hidrogênio do aldeído também sofreu um pequeno efeito de blindagem ($\Delta\delta = 0,26$) quando comparado com o deslocamento químico do respectivo hidrogênio do produto natural.

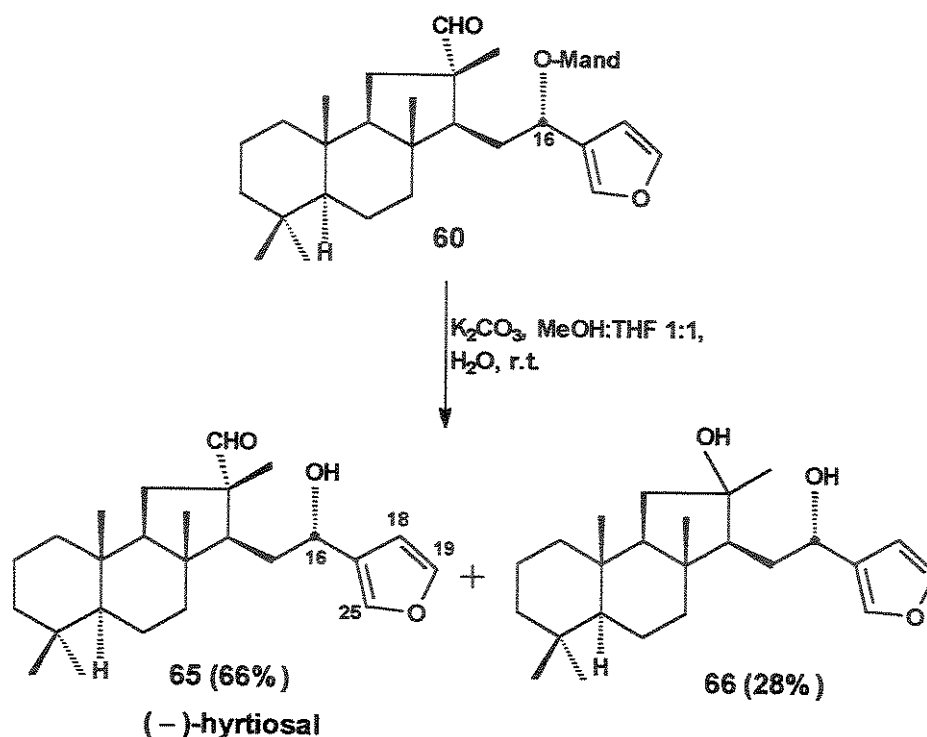
Mais uma vez a estrutura do mesmo pode ser confirmada através de seu espectro de RMN de ^{13}C , pois observou-se dois carbonos carbonílicos um em δ 203,5 e o outro em δ 169,6 correspondentes aos carbonos da função aldeído e da função éster, respectivamente.

Para o aldeído **64b** observaram-se também, no espectro de ^1H , um singlete em δ 9,32 referente ao hidrogênio do aldeído e um singlete em δ 1,19 referente aos hidrogênios metílicos do C-24.

No espectro de RMN de ^{13}C observaram-se os sinais dos carbonos carbonílicos da função aldeído e da função éster em δ 203,6 e em δ 169,6, respectivamente. A atribuição dos carbonos remanescentes para os aldeídos **64a** e **64b** encontram-se relacionados na tabela 9 (pág. 271).

Obtidos separadamente os quatro aldeídos **60**, **63**, **64a** e **64b**, foi possível finalizar a rota sintética através da reação de hidrólise do grupo (S)-O-metilmandelato em meio básico.

O aldeído **60** foi submetido à reação com $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ em MeOH/THF 1:1 a temperatura ambiente e, após purificação em coluna de sílica gel resultou em dois produtos denominados **65** e **66** (esquema 20)⁶⁶.



Esquema 20: Obtenção do produto natural sintético (-)-hyrtiosal (65).

Os compostos **65** e **66** foram identificados através da análise de seus espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C , HSQC, COSY, EMAR e por comparação com os espectros do aldeído **60** e com os dados da literatura¹⁶ para o produto natural (-)-hyrtiosal (**9**).

O composto **65** foi obtido como cristais brancos em 66% de rendimento, apresentando ponto de fusão de 134,0-139,0°C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = -72,1$ (c 0,59; CHCl_3). O composto **66** também se apresentou como cristais brancos em 28% de rendimento com ponto de fusão de 147,0-152,5°C.

Pode-se afirmar que o composto **65** se trata do produto esperado, pois comparando o seu espectro de RMN de ^1H com o do composto **60**, observaram-se o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios da metoxila em δ 3,41, do sinal em δ 4,78 referente ao hidrogênio α a carbonila do éster e ainda de sinais de hidrogênios do anel benzênico do grupo (S)-O-metilmandelato em δ 7,10-7,45. Pode-se observar um singlete em δ 9,47

referente ao hidrogênio da função aldeído, um multipeto em δ 7,37 com integração para dois hidrogênios atribuídos a H-19 e H-25 e ainda um singeto em δ 6,38 referente ao outro hidrogênio H-18 do anel furânico.

Também observaram-se um multipeto em δ 4,43 referente ao hidrogênio carbinólico H-16 e um dubeto em δ 2,54 com $J = 4,5$ Hz que foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila acoplado com H-16. Os sinais referentes as metilas H-20, H-21, H-22, H-23 e H-24 apareceram em δ 0,84, 0,83, 0,85, 0,86 e 1,19, respectivamente.

A partir do espectro de RMN de ^{13}C do composto **65** pode-se mais uma vez confirmar o produto de hidrólise, pois observaram-se sinais apenas para 25 carbonos enquanto que o aldeído **60** mostrou 32 sinais de carbonos.

O espectro de RMN de ^{13}C apresentou um único sinal de carbono carbonílico referente ao carbono da função aldeído em δ 205,8 e quatro sinais na região de insaturação sendo um em δ 129,2 referente a um carbono quaternário atribuído ao carbono C-17 e três em δ 108,5, 138,8 e 143,2 referentes a carbonos metínicos e que foram atribuídos aos carbonos do anel furânico C-18, C-25 e C-19, respectivamente. Observou-se ainda um sinal em δ 64,2 referente ao carbono carbinólico C-16.

Para a atribuição dos demais sinais de carbonos e hidrogênios do composto **65**, foram realizados experimentos em 2D HSQC e COSY.

A análise do espectro de massas de alta resolução apresentou o pico do íon molecular em M^+ 386,28529 confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (calculado 386,28210).

Comparando os dados de RMN de ^1H (tabela 10, pag. 272) e de ^{13}C (tabela 11, pag. 273), EMAR e principalmente o valor de rotação óptica do composto **65** $[\alpha]_D^{20} = -72,1$ (c 0,59; CHCl_3) com os dados reportados na literatura ¹⁹ para o produto natural (–)-hyrtiosal (**9**), isolado da esponja marinha *Hyrtius erectus*, $[\alpha]_D^{20} = -73,8$ (c 0,42; CHCl_3), observou-se uma grande similaridade mostrando que o produto sintético **65** tem a mesma estrutura e configuração absoluta do produto natural.

No momento em que estávamos prestes a concluir a síntese dos 4 estereoisômeros, Urones e colaboradores ⁶⁷ publicaram a síntese do (-)-hyrtiosal, confirmando configuração do produto natural proposto por Yamada ¹⁹.

Quanto ao composto **66**, observaram-se no espectro de RMN de ¹H um tripleto em δ 7,38 com $J=1,8$ Hz referente ao hidrogênio H-18, dois multipletos um em δ 7,36 referente ao hidrogênio H-24 e outro em δ 6,28 referente ao H-17. Observou-se também um singlete largo em δ 4,96 referente ao hidrogênio carbinólico H-15. Comparando este espectro com o do produto **65**, observou-se o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio da função aldeído. O espectro indica ainda que o composto possui duas hidroxilas em sua estrutura pois pode ser observado dois sinais largos em δ 3,25 e 2,23 característico de hidrogênio de hidroxila.

A análise do espectro no IV deste composto também mostrou a ausência de banda de absorção correspondente ao estiramento de carbonila e a presença de duas bandas de absorção uma em 3303,6 e a outra em 3418,7 cm^{-1} referentes ao estiramento de hidroxila.

O espectro de RMN de ¹³C apresentou 24 sinais de carbonos, sendo observados quatro na região de insaturação, três carbonos metínicos em δ 108,5, 139,1 e 143,1 atribuídos aos carbonos C-17, C-24 e C-18, respectivamente. Observou-se ainda um carbono quaternário em δ 129,2 atribuído ao carbono C-16. O espectro de RMN de ¹³C mostrou também a ausência de sinais na região de carbono carbonílico.

O sinal em δ 64,2 foi atribuído ao carbono carbinólico C-15 e um outro sinal em δ 79,5 atribuído a um carbono quaternário característico de carbono ligado a heteroátomo ou seja o oxigênio. Na região de carbonos saturados entre δ 14,0 a 60,0 pudemos observar os 17 sinais restantes da estrutura do composto.

Baseado na análise destes dados sugeriu-se a estrutura mostrada na figura 20 como sendo a do composto **66**, a qual foi confirmada através do espectro de massas de baixa resolução. Este espectro apresentou o pico do íon molecular em m/z 374.

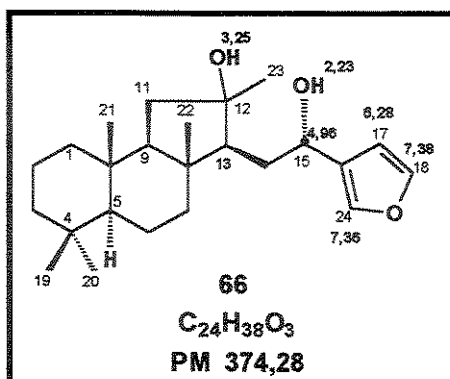
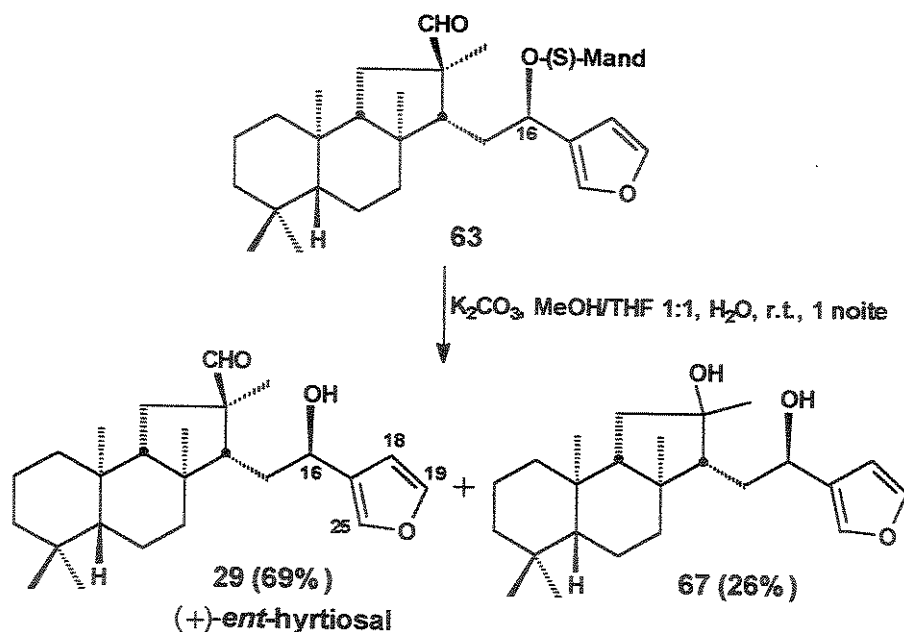


Figura 20: Estrutura proposta para o sub-produto 66 a partir da reação de hidrólise do aldeído diastereoisomérico 60.

Este diól denominado **66**, já havia sido obtido anteriormente como o único produto em 33% de rendimento resultante de uma reação de hidrólise do aldeído **60** para remoção do éster (S)-O-metilmandelato. A condição experimental testada foi uma solução de LiOH 2M, MeOH:THF 1:1, a temperatura ambiente durante dois dias.

Da mesma forma o aldeído **63** foi submetido às mesmas condições de reação⁶⁶ com K_2CO_3/H_2O em MeOH/THF 1:1 e, após purificação em coluna de sílica gel resultou também em dois produtos **29** e **67** (esquema 21).



Esquema 21: Obtenção do produto (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**) a partir do aldeído **63**.

O composto **29** foi obtido como cristais brancos em 69% de rendimento, apresentando ponto de fusão de 139,0-141,0°C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +64,2$ (c 0,53; $CHCl_3$). O composto **67** se apresentou também como cristais brancos em 26% de rendimento, com ponto de fusão de 149,0-153,5°C. A partir dos valores de rotação óptica do composto **29** $[\alpha]_D^{20} = +64,2$ (c 0,53; $CHCl_3$) e do composto **65** $[\alpha]_D^{20} = -72,1$ (c 0,59; $CHCl_3$) pode se concluir que o composto **29** é o enantiômero de **65**.

Os espectros de RMN de 1H e ^{13}C dos compostos **29** e **65** mostraram-se muito semelhantes, como era de se esperar. Observaram-se no espectro de RMN 1H do aldeído **29** um singlete em δ 9,40 referente ao hidrogênio da função aldeído, um multipeto em δ 7,31 também com integração para dois hidrogênios atribuídos aos hidrogênios H-19 e H-25 e ainda um singlete em δ 6,31 referente ao outro hidrogênio H-18 do anel furânico.

Também observaram-se um multipeto em δ 4,35 referente ao hidrogênio carbinólico H-16 e um dubleto em δ 2,48 com $J = 4,5$ Hz referente ao hidrogênio da hidroxila.

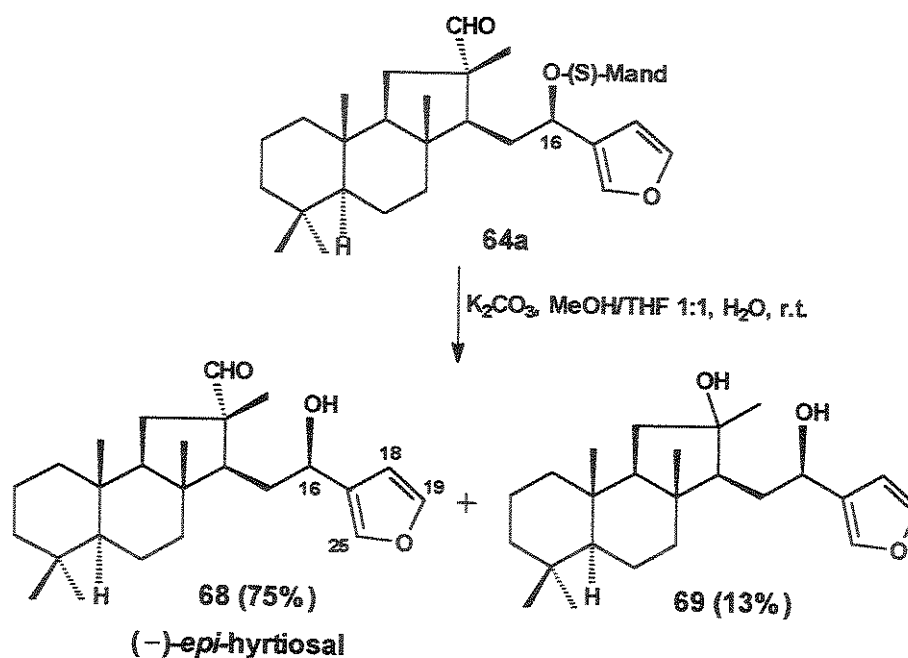
O espectro de RMN de ^{13}C do composto **29** também apresentou 25 sinais de carbonos. Em δ 205,8 observou-se o sinal referente ao carbono carbonílico da função aldeído e em δ 129,2, 108,5, 138,8 e 143,2 os sinais referentes aos carbonos do anel furânico C-17, C-18, C-25 e C-19, respectivamente. O sinal do carbono carbinólico C-16 pode ser observado em δ 64,2. Todos os sinais de carbonos atribuídos para o aldeído **29** encontram-se relacionados nas tabelas 12 (pag. 274).

O espectro de massas de alta resolução também apresentou o pico do íon molecular em M^+ 386,28582 correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (calculado 386,28210).

O sub-produto **67** obtido nesta reação teve sua estrutura confirmada através da comparação de seu espectro de RMN ^1H com o do composto **66**.

O aldeído **64a** quando submetido às mesmas condições de reação descritas anteriormente, forneceu o composto **68** em 75% de rendimento. Como nos casos anteriores, o diol **69** também foi obtido em 13% de rendimento (esquema 22). O composto **69** foi identificado a partir da análise do seu espectro de RMN de ^1H .

O composto **68** apresentou ponto de fusão 102,0-105,2°C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = -21,3$ (c 0,94; CHCl_3).



Esquema 22: Obtenção do produto **(-)-epi-hyrtiosal (68)** a partir do aldeído **64a**.

O espectro no IV do composto **68** apresentou uma banda de absorção em $3390,2\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento de hidroxila e uma banda em $1719,3\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento da carbonila do aldeído.

O espectro de RMN de 1H apresentou em $\delta 9,31$ um singlete referente ao hidrogênio da função aldeído, um singlete largo em $\delta 7,32$ atribuído ao hidrogênio H-25, um triplete em $\delta 7,39$ com $J = 1,65\text{ Hz}$ referente ao hidrogênio H-19, um singlete em $\delta 6,39$ referente ao hidrogênio do anel furânico H-18 e ainda um triplete em $\delta 4,48$ com $J = 7,2\text{ Hz}$ referente ao hidrogênio carbinólico H-16.

Os sinais referentes as metilas H-20, H-21, H-22, H-23 e H-24 apareceram como singletos em $\delta 0,83, 0,82, 0,85, 0,84$ e $1,21$, respectivamente.

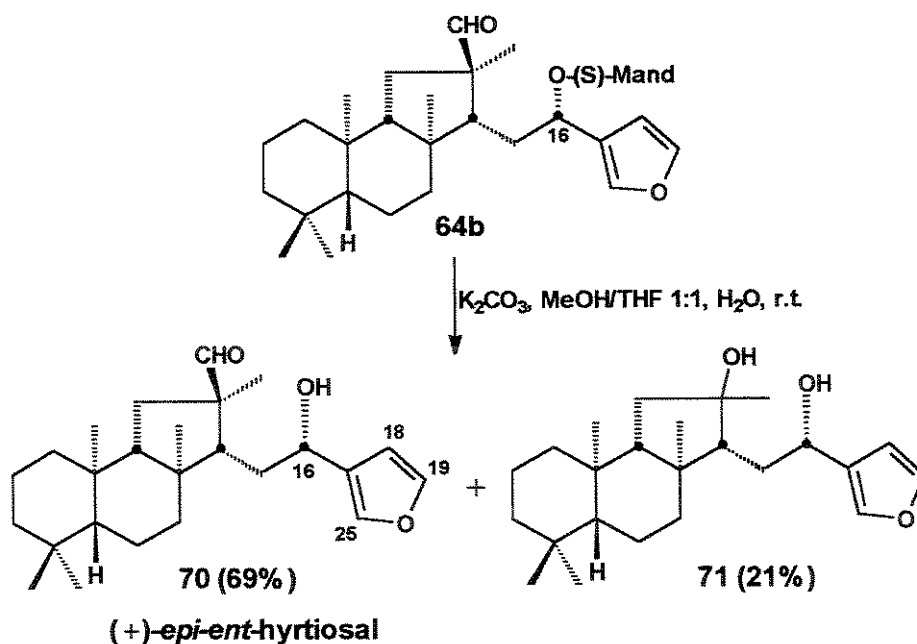
Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C o composto **68** teve sua estrutura confirmada onde apresentou o sinal de carbono carbonílico da função aldeído em $\delta 204,7$ e do carbono carbinólico H-16 em $\delta 65,5$. Também observaram-se quatro sinais referentes

aos carbonos C-17, C-18, C-19 e C-25 do anel furânico em δ 128,1, 107,9, 143,4 e 139,9, respectivamente. Os demais valores de deslocamentos químicos de carbonos foram atribuídos por comparação com os do compostos **29** e **65** obtidos anteriormente e se encontram relacionados na tabela 12 (pag. 274).

O espectro de massas de alta resolução deste composto também apresentou o pico do íon molecular em M^+ 386,28195 confirmando mais uma vez a fórmula molecular $C_{25}H_{38}O_3$ (calculado 386,28210).

Para finalizar, o aldeído **64b** foi também submetido à reação de hidrólise⁶⁶ utilizando $K_2CO_3/MeOH$ e após purificação em coluna de sílica gel obtiveram-se dois compostos denominados **70** e **71**, em 69% e 21% de rendimento, respectivamente (esquema 23). O composto **71** foi identificado através da análise de seu espectro de RMN de 1H .

O composto **70** apresentou ponto de fusão 107,0-112,8°C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +22,4$ (c 0,89; $CHCl_3$). A partir da comparação dos valores de rotação ótica dos compostos **70** e **68** pode se concluir que os dois são pares de enantiômeros.



Esquema 23: Obtenção do produto (+)-*epi-ent*-hyrtiosal (**70**) a partir do aldeído **64b**.

No espectro de IV do composto **70** observaram-se uma banda de absorção em $3332,6\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento de hidroxila e uma banda em $1715,7\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento da carbonila do aldeído.

Assim como para o composto **68**, o espectro de RMN de ^1H do composto **70** também apresentou um singleto em δ 9,31 referente ao hidrogênio da função aldeído, um singleto em δ 7,33 atribuído ao hidrogênio H-25, um tripleto em δ 7,38 com $J = 1,65\text{ Hz}$ referente ao hidrogênio H-19, um singleto em δ 6,39 referente ao hidrogênio do anel furânico H-18 e um multiplete em δ 4,48 referente ao hidrogênio carbinólico H-16. Os sinais em δ 0,83, 0,82, 0,85, 0,84 e 1,21 foram atribuídos as metilas H-20, H-21, H-22, H-23 e H-24, respectivamente.

O espectro de RMN de ^{13}C também apresentou o sinal de carbono carbonílico da função aldeído em δ 204,7 e do carbono carbinólico H-16 em δ 65,5. Observou-se os quatro sinais referentes aos carbonos C-17, C-18, C-19 e C-25 do anel furânico em δ 128,1, 107,9, 143,4 e 139,9, respectivamente. Os demais valores de deslocamentos químicos de carbonos encontram relacionados na tabela 12 (pag. 274).

A análise do espectro de massas de alta resolução de **70** apresentou o pico do íon molecular em M^+ 386,28252 correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (calculado 386,28210).

4.3 - Investigação da formação dos sub-produtos **66**, **67**, **69** e **71**.

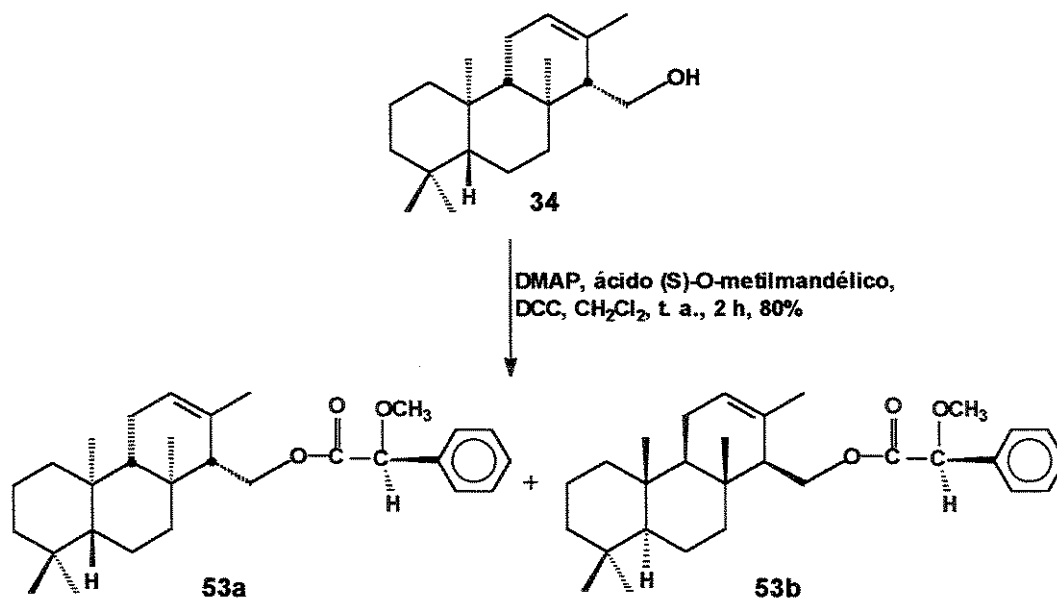
Na última etapa da rota sintética, os quatro aldeídos **60**, **63**, **64a** e **64b** foram submetidos à reação de hidrólise, separadamente, em meio básico para remoção do grupo (S)-O-metilmandelato. Além dos produtos desejados, também foram obtidos quatro sub-produtos os dióis denominados **66**, **67**, **69** e **71** com rendimentos que variaram de 13 a 28%.

Vale salientar que antes de efetuarmos a reação de hidrólise com K_2CO_3 , foi testado uma outra condição utilizando uma solução de LiOH 2M, $\text{MeOH}:\text{THF}$ 1:1. Nesta reação, a

partir do aldeído **60**, foi obtido apenas um único produto em 33% de rendimento que foi identificado após análise dos dados de RMN de ^1H como sendo o diol **66**.

Como não foi possível propor um mecanismo para a formação destes sub-produtos dentro das condições de reação testadas, resolvemos então fazer uma investigação um pouco mais detalhada. Como o sub-produto foi o único composto obtido quando se fez a hidrólise utilizando LiOH e, pensando na possibilidade de que talvez o mesmo estivesse provocando além da desproteção do grupo (S)-O-metilmandelato também a descarbonilação do grupo aldeído, decidiu-se repetir esta mesma reação utilizando um aldeído modelo que seria preparado a partir do isocopalenol (**34**). A partir deste modelo seria feito um estudo do comportamento da reação em meio básico.

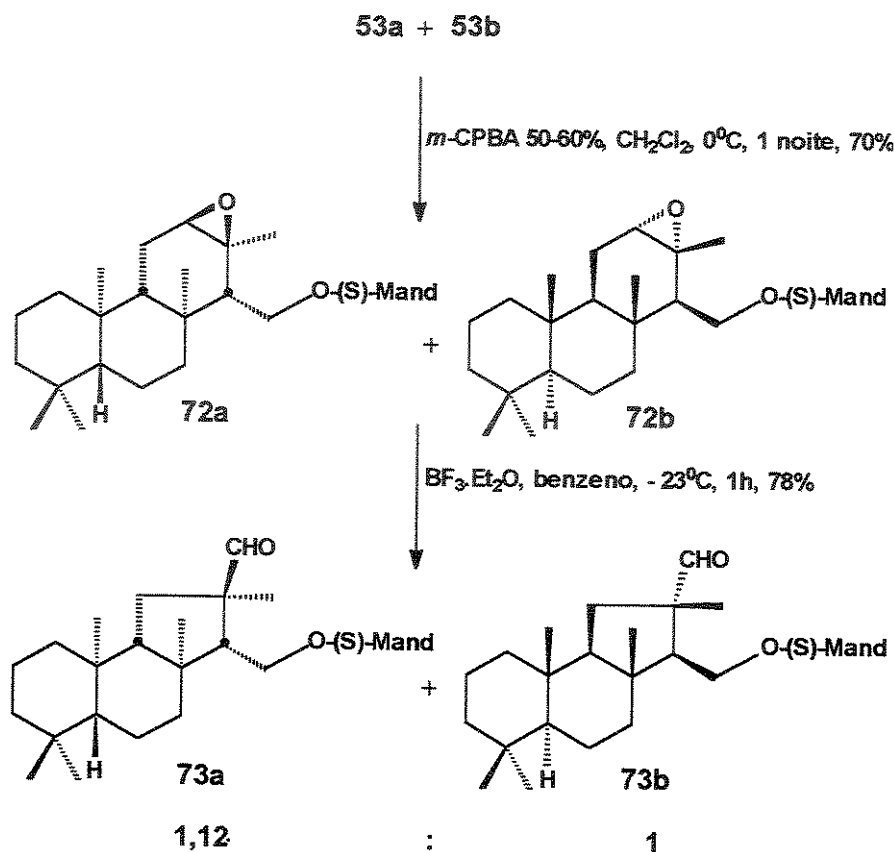
Assim, a partir do álcool **34**, foi dada à mesma sequência de reações que os álcoois furânicos **37a** e **37b** até a obtenção dos aldeídos modelos. O isocopalenol (**34**) foi transformado no seu correspondente (S)-O-metilmandelato⁵⁵ como mostrado no esquema 24.



Esquema 24: Obtenção dos ésteres (S)-O-metilmandelatos a partir do álcool 34.

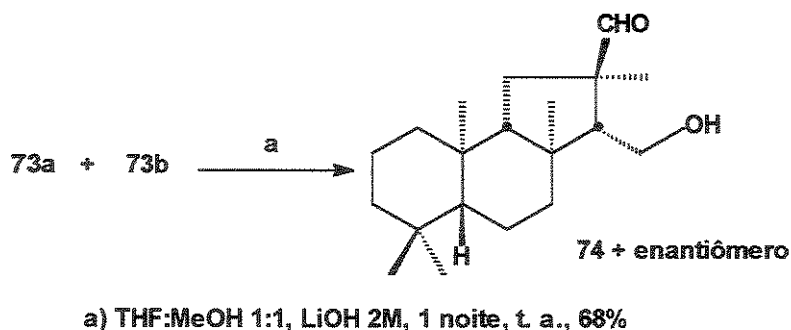
A mistura destes ésteres **53a** e **53b** foi então submetida à reação de epoxidação com *m*-CPBA e em seguida os epóxidos **72a** e **72b** foram transformados em seus

correspondentes aldeídos **73a** e **73b**, na presença de eterato de trifluoreto de boro (esquema 25). A confirmação de todos os compostos obtidos nas reações descritas acima foi feita através das análises dos seus espectros de RMN de ^1H .



Esquema 25: Obtenção dos aldeídos modelos diastereoisoméricos **73a e **73b**.**

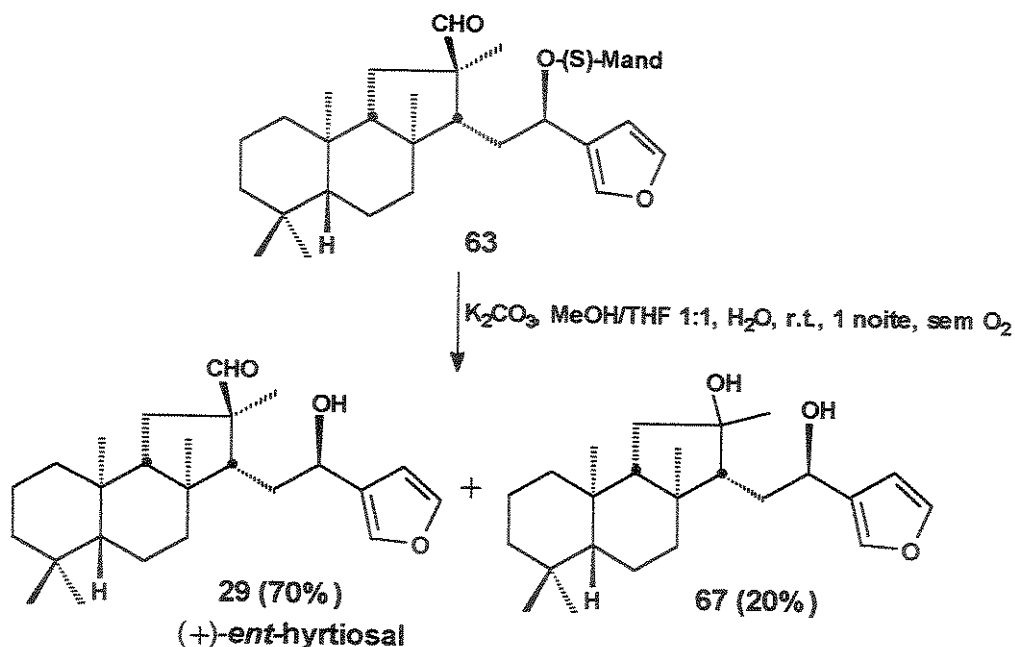
De posse da mistura dos aldeídos diastereoisoméricos modelos **73a** e **73b**, esta foi então submetida à reação com uma solução de LiOH 2M, $\text{MeOH}:\text{THF}$ 1:1 sob agitação a temperatura ambiente por uma noite (esquema 26). Após neutralização, extração e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, obteve-se apenas um único produto. A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou que o produto formado se tratava do aldeído **74** e seu enantiômero, obtido em 68% de rendimento.



Esquema 26: Produto obtido através da reação de hidrólise com LiOH dos ésteres diastereoisoméricos 73a e 73b.

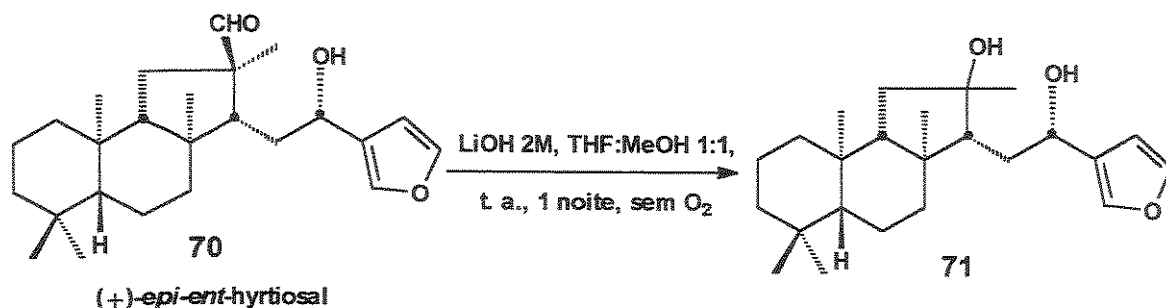
A partir do resultado obtido concluímos que a base LiOH, em si, não provoca a descarboxilação do aldeído levando a formação do diol.

Com a suspeita de que talvez o oxigênio do ar estivesse provocando a formação dos dióis, através de uma reação de oxidação do tipo Baeyer-Villiger, repetiu-se o experimento sem a presença de oxigênio. Assim o aldeído **63** foi tratado com MeOH:THF 1:1, K_2CO_3 e H_2O sob atmosfera de argônio e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por uma noite. Infelizmente mais uma vez observou-se a formação do sub-produto **67** em 20% e do aldeído **29** em 70% de rendimento (esquema 27).



Esquema 27: Reação de hidrólise do éster (S)-O-metilmandelato 63 sem O_2 .

Dando continuidade a investigação para esclarecer se a origem de formação do diol seria devido ao produto de partida ou se seria devido ao produto formado, testou-se um novo experimento utilizando como material de partida o (+)-*epi-ent*-hyrtiosal (70). Este composto foi tratado com THF:MeOH 1:1 e uma solução de LiOH 2M, sob atmosfera de argônio e deixado sob agitação a temperatura ambiente por uma noite. Após manipulação da reação observou-se novamente a formação de 71 como único produto com 52% de rendimento (esquema 28).



Esquema 28: Reação de obtenção do sub-produto 71 a partir do aldeído 70.

Através deste experimento foi possível concluir que o O₂ não deve interferir na formação destes sub-produtos. Não temos ainda, até o momento, uma explicação nem mesmo o mecanismo de reação que leva a formação dos mesmos. Outros experimentos deverão ser realizados para esclarecer a formação destes dióis.

Foram realizados experimentos de diferença de NOE com o diol **67** para confirmação da estereoquímica do carbono C-12. Os hidrogênios H-15 (δ 4,96) e H-23 (δ 1,37) foram irradiados, mas não foi possível tirar nenhuma conclusão sobre a estereoquímica em questão.

Ainda com objetivo de confirmar a estrutura dos sub-produtos propostos, o diol **67** foi submetido à reação de acetilação utilizando anidrido acético, piridina e DMAP a temperatura ambiente por uma noite. Após manipulação e purificação por coluna cromatográfica de sílica gel foi obtido apenas um composto.

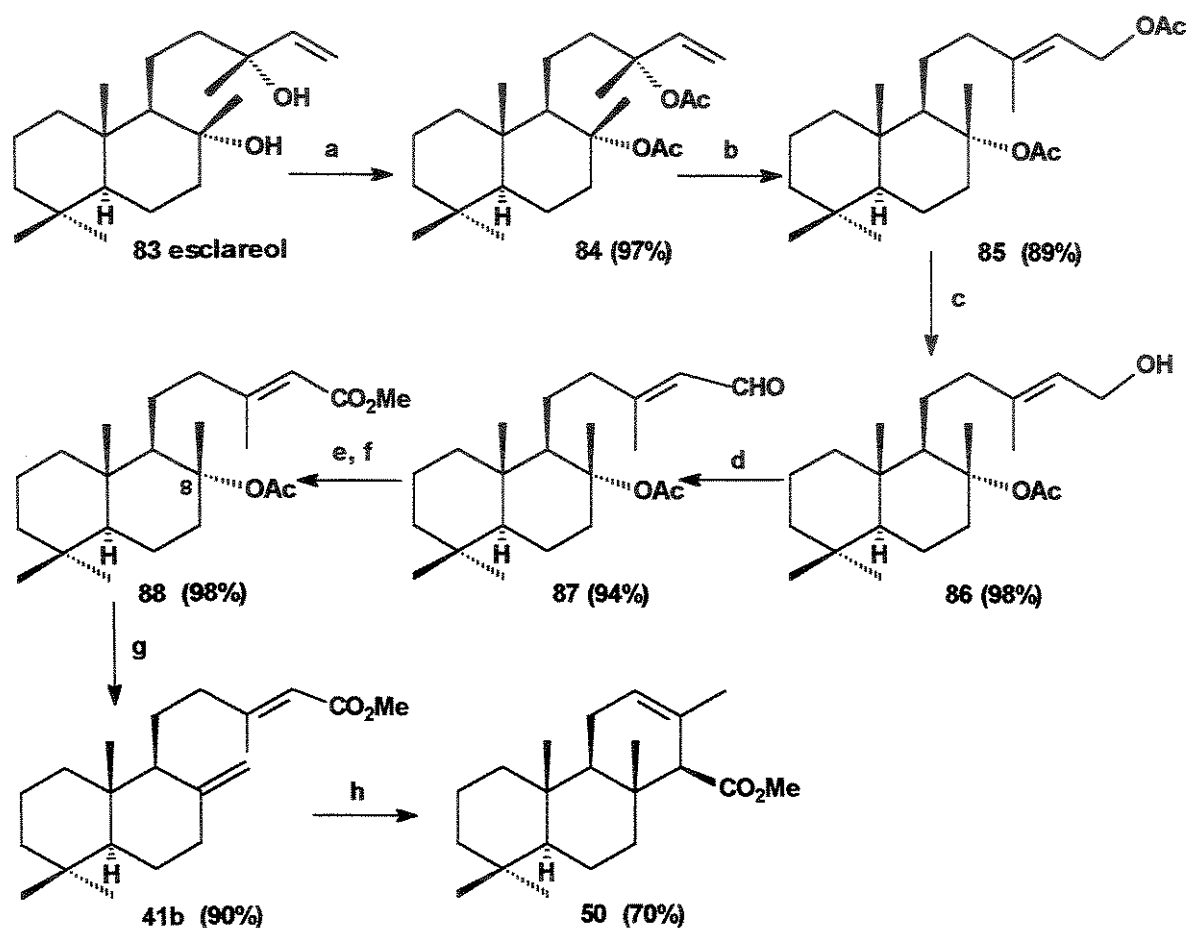
O espectro de RMN de ¹H do produto apresentou-se como uma mistura complexa de vários compostos o que foi confirmado através de CG/EM, onde foi observado a formação de 7 compostos.

5 – Uma análise geral sobre a síntese total do (–)-hyrtiosal realizada por Urones e seus colaboradores.

5.1 – Obtenção do *ent*-isocopalato de metila (50) a partir do esclareol (83)⁶⁸

A síntese do (–)-hyrtiosal (9) realizado pelo grupo de pesquisa de Urones envolveu duas sequências. Na primeira parte, Urones relatou a preparação do *ent*-isocopalato de metila (50) como intermediário chave, que foi obtido através de sucessivas reações do esclareol (83) enantiomericamente puro.⁶⁸

Desta forma, conforme mostrado no esquema 29, o esclareol (83) foi acetilado quantitativamente com cloreto de acetila e N,N-dimetilanilina para fornecer o derivado diacetilado 84, cuja isomerização com cloreto de bis-(acetonitrila) paládio II levou ao diacetato 85 em 89% de rendimento. A hidrólise seletiva do grupo acetoxi alílico do composto 85 levou ao hidroxí acetato 86. A oxidação de Swern deste último composto forneceu uma mistura dos aldeídos E/Z numa proporção de 3:2 que foram separados por coluna de sílica gel impregnada com nitrato de prata. O aldeído 87, resultante da oxidação com MnO₂, foi submetido à oxidação com NaClO₂ e tratamento com diazometano para fornecer o metil éster 88. A eliminação do grupo acetoxi em C-8 do composto 88 foi feita utilizando SiO₂ a 100°C para fornecer o composto 41 em 90% de rendimento. A ciclização do composto 41 forneceu o *ent*-isocopalato de metila (50) (esquema 29).

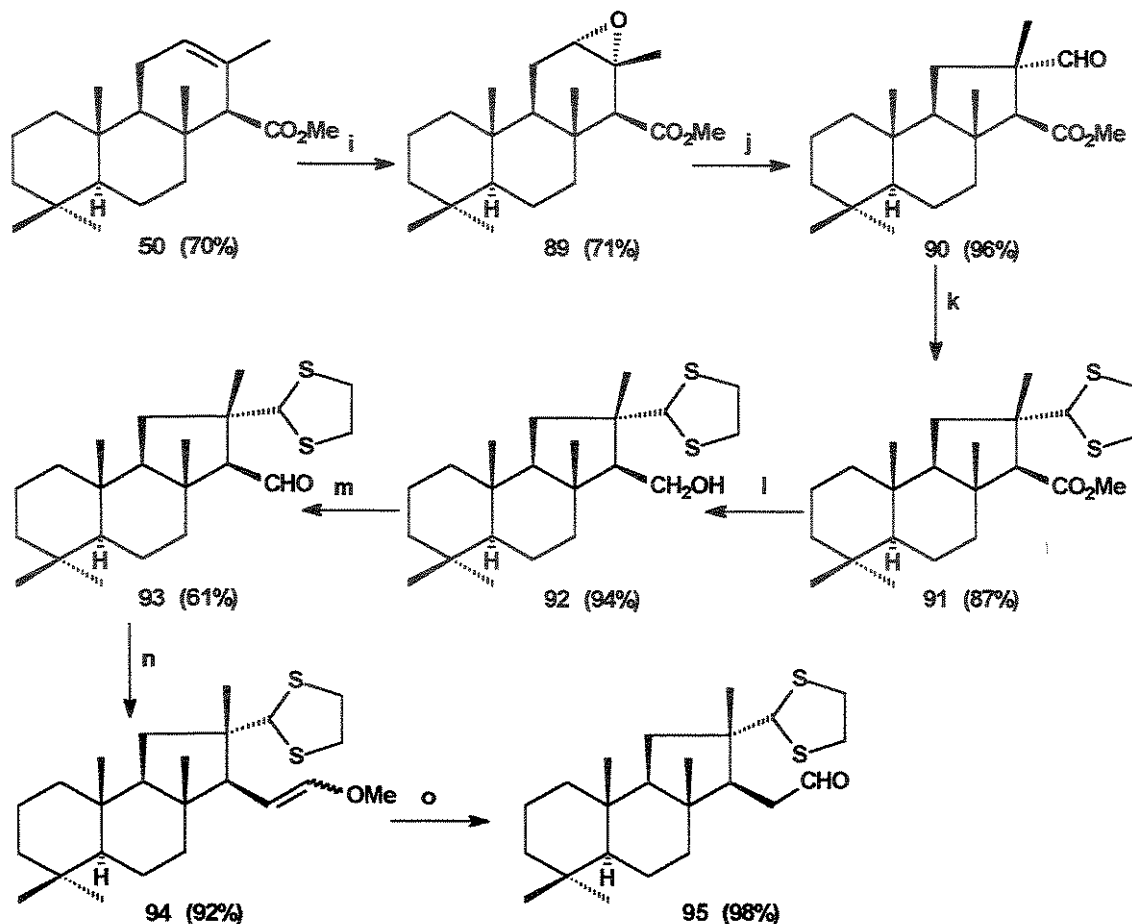


Reagentes e condições: a) $\text{MeCOCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{N,N-Dimetilanilina}$; b) $\text{THF}/(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$; c) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$; d) MnO_2 ; e) NaClO_2 ; f) CH_2N_2 ; g) SiO_2/Δ ; h) $\text{HCOOH}/74^\circ\text{C}$.

Esquema 29 – Obtenção do intermediário *ent*-isocopalato de metila (50) para síntese do (–)-hyrtiosal (9).

5.2 – Síntese e determinação da configuração do (–)-hyrtiosal e seu epímero em C-16 a partir do *ent*-isocopalato de metila (**50**)⁶⁷

Na segunda etapa, Urones descreveu a síntese do (–)-hyrtiosal e seu epímero em C-16 a partir do *ent*-isocopalato de metila (**50**) (esquema 30 e 31)⁶⁷. Nesta sequência o composto **50** foi submetido à reação com ácido *m*-cloroperbenzóico para fornecer o epóxido **89** em 71% de rendimento. Este epóxido **89**, por sua vez, foi submetido à reação para contração do anel na presença de BF₃ eterato para fornecer o aldeído correspondente **90** em 96% de rendimento. Este aldeído **90** foi protegido como ditioacetal **91** e subsequente redução com DIBAL levou ao álcool **92** com rendimento total nas duas etapas de 82%. Na sequência, o álcool **92** foi oxidado com CrO₃ para fornecer o aldeído **93**. Uma vez obtido o aldeído **93**, este foi homologado para o aldeído **95** utilizando reação de Wittig seguida da hidrólise do enol éter **94** (esquema 30). A estereoquímica do aldeído **95** foi determinada por estudo de raio-X.



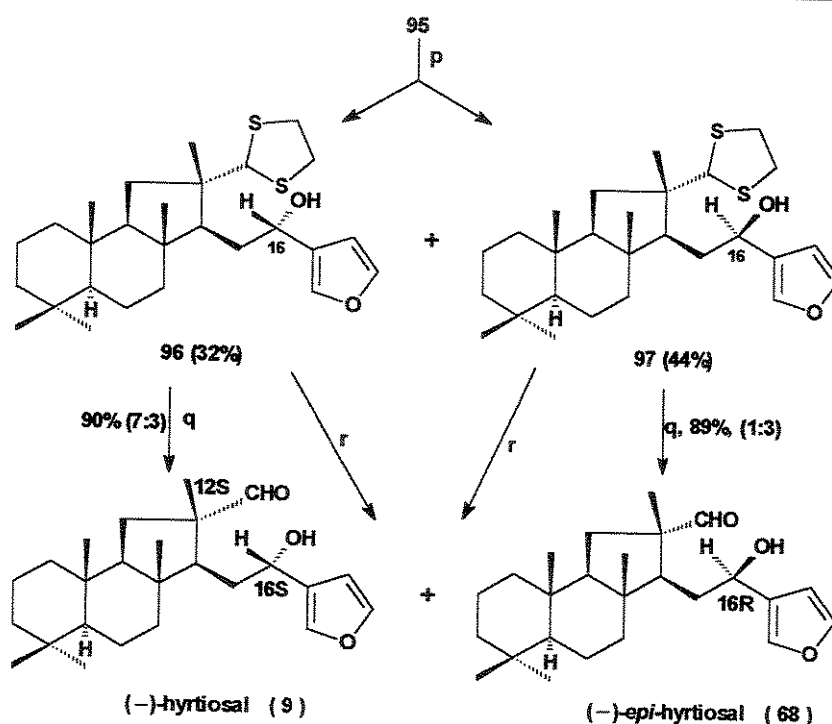
i) *m*-CPBA/CH₂Cl₂, 10°C, 12 horas; j) BF₃·Et₂O, benzeno, 60°C, 1 h; k) Etanoditiol, CH₂Cl₂, t.a.; l) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h; m) CrO₃, piridina, t.a., 0,1 h; n) (Ph)₃P=CHOMe/NaHMDS/THF, -78°C, 1 h.; o) acetona, *p*-TsOH, t.a.

Esquema 30 – Obtenção do aldeído **95** a partir do *ent*-isocopalato de metila (**50**).

O tratamento do aldeído **95** com 3-bromofurano e *n*-BuLi forneceu uma mistura dos furanoderivados **96** e **97** em 76% de rendimento numa proporção de 3:4 e que foram separados por coluna cromatográfica (esquema 31). A estereoquímica do carbono C-16 nestes compostos foram determinadas por estudo de NOE. Os compostos **96** e **97** foram em seguida submetidos separadamente a reação de desproteção com Hg(ClO₄)₂. A partir de **97** foi obtido uma mistura do (-)-hyrtiosal (**9**) e do *epi*-(-)-hyrtiosal (**68**) numa proporção de

1:3 em 89% de rendimento. A formação de **68** se deve a epimerização do grupo hidroxila em C-16 no meio de reação e pode ser separado por cromatografia. O outro composto **96** quando submetido as mesmas condições de reação também forneceu a mistura de **9** e de **68** numa proporção de 7:3 em 90%.

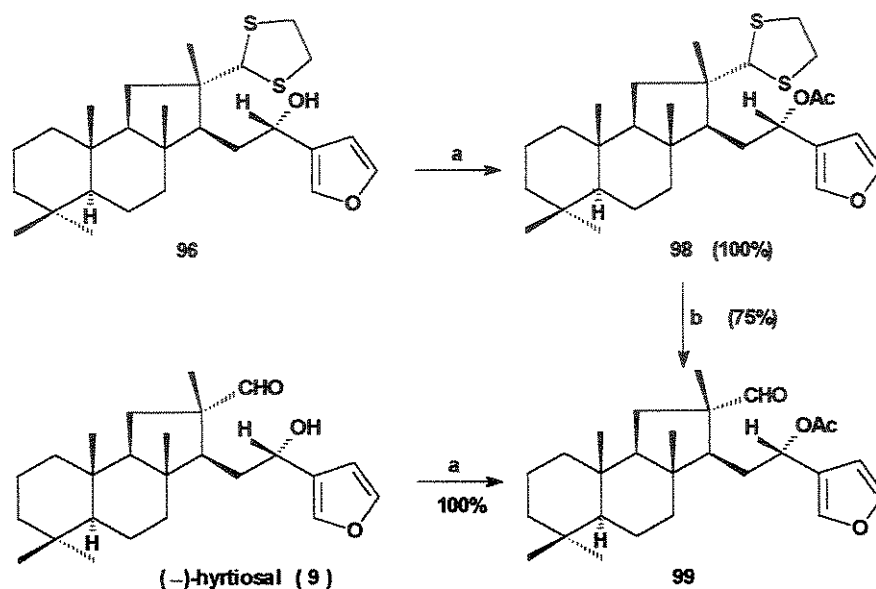
Urones relata que, quando a desproteção do composto **97** foi efetuada com [bis(trifluoracetoxi)iodo benzeno], resultou somente na formação do (–)-hyrtiosal (**9**) em 15% de rendimento e, a partir de **96** resultou apenas na formação do *epi*-(–)-hyrtiosal (**68**) com um rendimento também de 15% (esquema 31). As propriedades físicas do produto final **9** sintetizado $\{[\alpha]_D^{20} = -62,2$ ($c = 0,74$, CHCl_3) $\}$ apresentaram-se idênticos ao do produto natural (–)-hyrtiosal isolado da esponja marinha *Hyrtios erectus* $\{[\alpha]_D^{20} = -73,8$ ($c = 0,42$, CHCl_3) $\}$. Desta forma Urones estabeleceu a configuração absoluta para o (–)-hyrtiosal (**9**) como apresentado no esquema 31.



p) $n\text{-BuLi}/3\text{-bromofurano}/\text{THF}$, -78°C , 1 h; q) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2/\text{CaCO}_3/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, t.a., 0,1 h; r) $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2/\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 9:1, t.a., 0,1 h.

Esquema 31 – Obtenção do (–)-hyrtiosal (**9**) e do *epi*-(–)-hyrtiosal (**68**).

Na tentativa de evitar a epimerização em C-16 durante a reação de desproteção, o composto **96** foi acetilado com anidrido acético em piridina para resultar no composto **98**, que após tratamento com $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ forneceu o produto final acetilado **99**. Este mesmo composto foi também preparado a partir do (–)-hyrtiosal utilizando as mesmas condições de reação de acetilação (esquema 32).



a) Ac_2O , piridina, t.a.; b) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2/\text{CaCO}_3/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, t.a., 0,1 h.

Esquema 32 - Obtenção do produto natural acetilado **99**.

Comparando as duas sínteses do (–)-hyrtiosal, a nossa a partir do ácido copálico (ee 32%) e do Urones a partir do esclareol (enantiomericamente puro), podemos observar que algumas etapas de reações foram as mesmas. A síntese do (–)-hyrtiosal realizado por Urones envolveu 17 etapas com um rendimento total de 3,0% para o (–)-hyrtiosal e 4,4% para (–)-*epi*-hyrtiosal, enquanto que a nossa envolveu 11 etapas com um rendimento de 4,8% para (–)-hyrtiosal e 6,8% para o (–)-*epi*-hyrtiosal.

A partir do *ent*-isocopalato de metila (**50**), Urones, ao contrário da nossa síntese, trabalhou primeiramente com a funcionalização do anel C do esqueleto tricíclico e em seguida fez a homologação da cadeia lateral. A etapa crítica no trabalho de Urones foi a

etapa de desproteção do grupo tioacetal onde ocorreu a epimerização do centro C-16 e obtiveram o hyrtiosal (**9**) e seu epímero **68** em baixo rendimento. O autor estabeleceu a configuração do (–)-hyrtiosal como sendo a estrutura **9**, embora só tenha confirmado os centros do intermediário **93** através da análise de raios-X.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAPÍTULO II

6 - Estudo da síntese dos enantiomêros de alguns norditerpenóides marinhos a partir do isocopaladieno (54)

6.1 - Introdução

No início do desenvolvimento da rota sintética do (-)-, (+)-hyrtiosal e de seus epímeros em C-16, obteve-se o composto isocopaladieno (54) como produto de eliminação do éster metanossulfônico (35) juntamente com a nitrila (36).⁴⁰

Devido a facilidade na obtenção deste material, decidimos investigar a possibilidade de utilizar este dieno 54 como material de partida para preparação de outros produtos naturais diterpênicos. Em 1997 Hambley *et al.*⁶⁹ isolaram da esponja *Aplysilla pallida* os norditerpenóides aplipalidenona (75), aplipalidoxona (76) e aplipalidona (77) (figura 21). As estruturas destes compostos foram elucidadas através da análise de seus dados espectroscópicos e por difração de raio X.

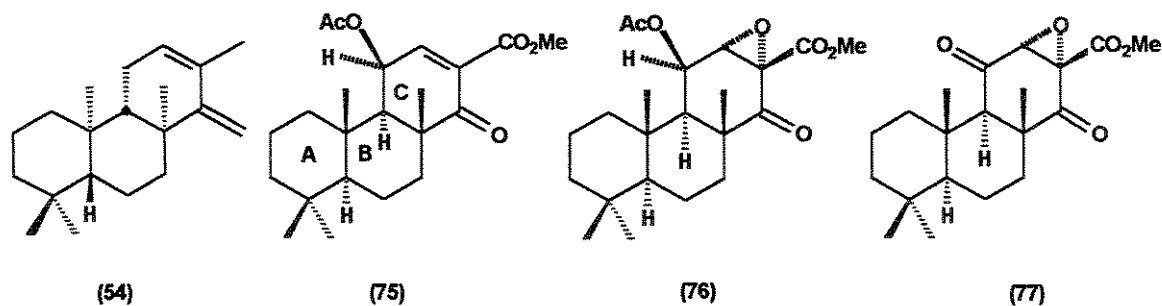
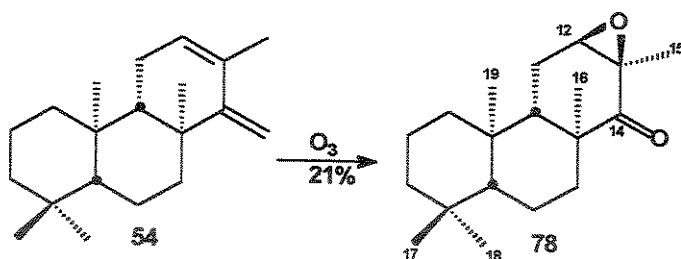


Figura 21- Dieno 54 e compostos marinhos isolados da esponja *Aplysilla pallida*.

Devido a semelhança destes compostos tricíclicos com o dieno 54, realizou-se um estudo preliminar utilizando este dieno como material de partida para a síntese dos enantiomêros dos compostos 75, 76 e 77. Desta forma os primeiros experimentos foram realizados com o objetivo de fazer a funcionalização do anel C.

6.2 - Resultados e discussão

Com o objetivo de funcionalizar o anel C do esqueleto tricíclico do composto **54** para a síntese dos enantiômeros dos norditerpenóides **75**, **76** e **77**, o dieno foi submetido à reação de ozonólise em CH_2Cl_2 onde obteve-se o ceto-epóxido **78** em apenas 21% de rendimento (esquema 33).

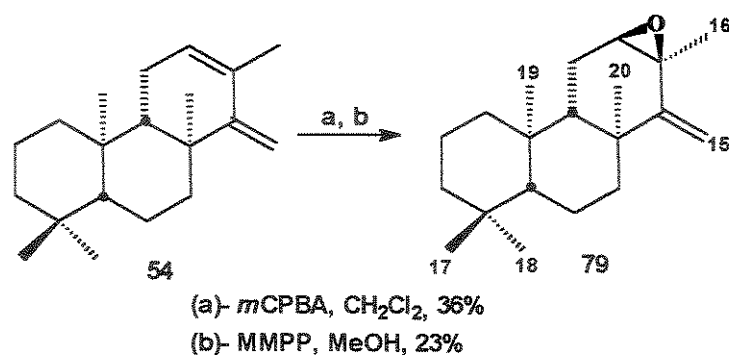


Esquema 33 – Reação de ozonólise.

O ceto epóxido **78** foi caracterizado através da análise dos espectros de RMN de ^1H e no IV. No espectro de RMN de ^1H observou-se um tripleto em δ 3,38 com $J = 2,1$ Hz atribuído ao hidrogênio H-12 da função epóxido. Também observaram-se as metilas H-15, H-16, H-17, H-18 e H-19 em δ 1,42; 0,83; 0,87; 1,03 e 0,95, respectivamente. A formação da cetona foi confirmada através da análise do espectro no IV onde observou-se uma banda em 1702 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila de cetona.

Como o rendimento foi baixo, a reação foi novamente testada mudando o solvente i.e, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (1:2), e mesmo assim o rendimento foi baixo de apenas 22%.

Considerando que o alqueno trissubstituído deve ser mais reativo, frente a epoxidação, do que o alqueno dissustituído geminal, decidiu-se então, primeiramente, obter o monoepóxido e em seguida submetê-lo à reação de ozonólise. Assim o dieno foi submetido à reação de epoxidação com ácido *m*-cloroperbenzóico a temperatura ambiente em CH_2Cl_2 , por uma noite ⁷⁰. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel obteve-se o epóxido esperado **79** com rendimento de 36%.



Esquema 34 – Reações de epoxidação do dieno 54.

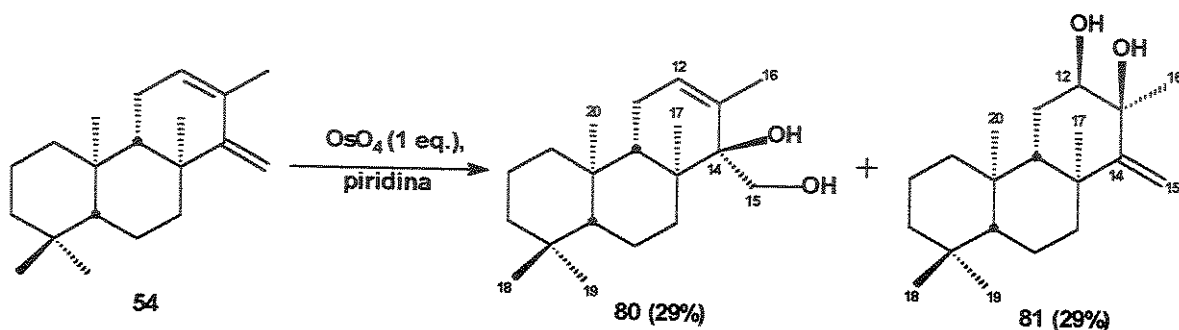
O espectro de RMN de ¹H do composto 79 apresentou dois singletos um em δ 5,30 e o outro em δ 5,13 referentes aos dois hidrogênios metilênicos H-15 da dupla exocíclica e um tripleto em δ 3,20, com constante de acoplamento $J = 1,95$ Hz, atribuído ao hidrogênio H-12. Também observaram-se os sinais referentes as metilas H-16, H-17, H-18, H-19 e H-20 em δ 1,48; 0,83; 0,87; 0,99 e 0,92, respectivamente.

Como o rendimento do produto esperado foi baixo, buscou-se outra alternativa de epoxidação em condições mais brandas como o uso do reagente monoperftalato de magnésio hexaidratado (MMPP).⁷¹ Neste caso houve a formação do epóxido 79 em apenas 23% de rendimento (esquema 34).

Como não foi possível obter o ceto-epóxido 78 e/ou epóxido de alila 79 com rendimentos satisfatórios, resolvemos mudar a estratégia com o objetivo de fazer, a partir do dieno, uma hidroxilação seletiva da dupla ligação. A reação de dihidroxilação de olefinas aos correspondentes dióis com bons rendimentos (63 a 89%) foi descrita por Kobayashi⁷² e seus colaboradores utilizando OsO₄ imobilizado num polímero. Desta forma o dieno 54 foi submetido à reação de dihidroxilação utilizando uma quantidade catalítica (5 mol%) de OsO₄ microencapsulado (MC OsO₄) na presença do cooxidante NMO (óxido de N-metil morfolina) em H₂O-acetona-CH₃CN (1:1:1), e a temperatura ambiente por 48 horas. Após manipulação da reação foi observado, por cromatografia em camada delgada, a formação de vários produtos.

Outra condição testada foi a utilização de quantidade catalítica de OsO_4 , na presença de NMO, H_2O , acetona:THF (1:1) sob agitação a temperatura ambiente por 36 horas⁷³. Observou-se novamente a formação de vários compostos. Outras reações de oxidação utilizando reagentes como KMnO_4 e RuO_4 ⁷⁴ foram testadas mas levaram também a formação de vários produtos.

Ainda com o mesmo objetivo, o dieno foi dissolvido em piridina anidra e adicionado um equivalente de uma solução de OsO_4 em tolueno, sob agitação a temperatura ambiente por 65 horas⁷⁰. Após manipulação e purificação em coluna de sílica gel foram obtidos 2 dióis denominados **80** e **81**, ambos com 29% de rendimento (esquema 35).



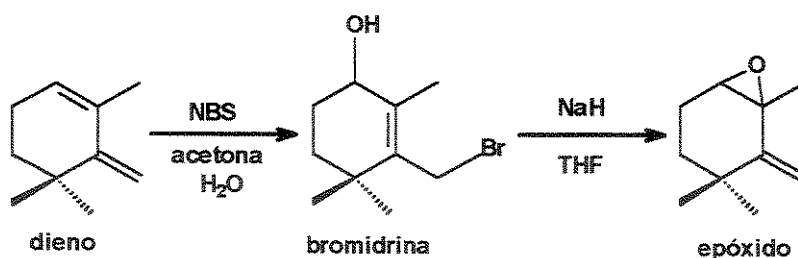
Esquema 35 – Reação utilizando OsO_4 .

O espectro de RMN de ^1H do composto **80** apresentou um singlete largo em δ 5,56 referente ao hidrogênio olefínico H-12, um dubleto em δ 3,78 com constante de acoplamento $J = 10,8$ Hz correspondente a um dos hidrogênios carbinólicos e um multipletto em δ 3,60 correspondente ao outro hidrogênio H-15. Os sinais das metilas H-17, H-18, H-19, H-20 e H-16 foram observadas em δ 0,82; 0,83; 0,89; 0,94 e 1,81, respectivamente.

Já no espectro de RMN de ^1H do composto **81** observaram-se dois singletos, um em δ 4,94 e o outro em δ 5,32, referentes aos dois hidrogênios olefínicos H-15. Observaram-se ainda em δ 3,76, um singlete largo referente ao hidrogênio carbinólico H-12 e dois sinais largos em δ 2,58 e 2,22, referentes a dois singletos que foram atribuídos aos hidrogênios das duas hidroxilas. Os sinais em δ 1,41; 0,84; 0,87; 1,10 e 0,87 foram atribuídos, respectivamente as metilas H-16, H-17, H-18, H-19 e H-20. Observou-se que o sinal da

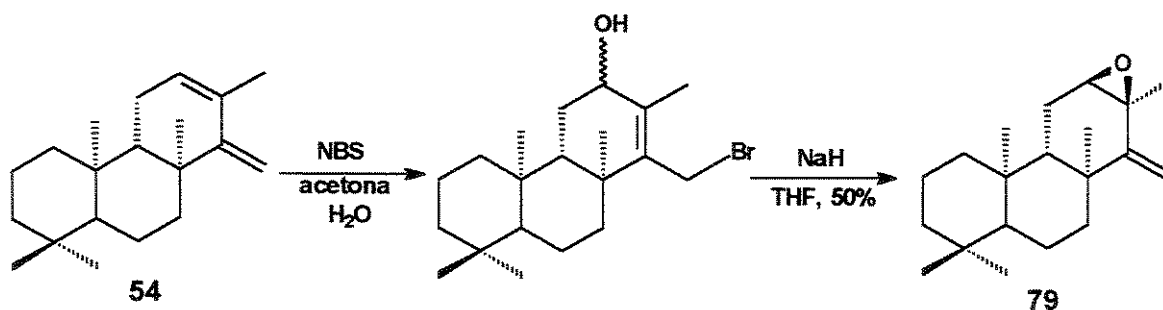
metila H-16 que aparece em δ 1,41 para o composto **81**, sofre uma proteção esperada em relação a mesma metila (δ 1,81) do composto **80**.

Como os rendimentos obtidos para os dióis foram baixos, buscamos outras alternativas. Consultando a literatura encontramos um método para converter seletivamente o dieno no seu correspondente epóxido através da reação com NBS (N-bromosuccinamida) seguido pelo tratamento com a base NaH, para um sistema semelhante ao nosso (esquema 36)^{75, 76}.



Esquema 36 – Reação seletiva de conversão do dieno em epóxido.

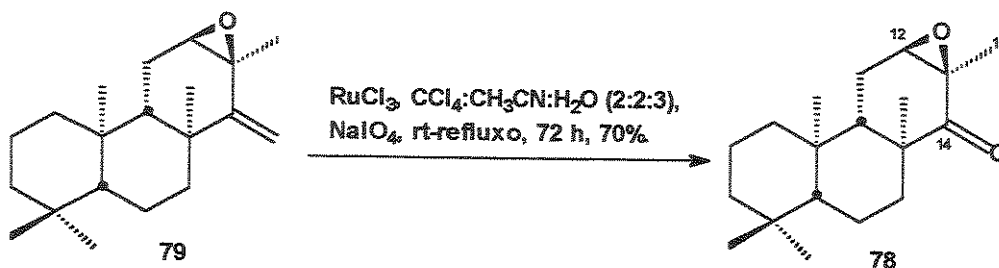
Desta forma, submetendo o dieno **54** as mesmas condições de reação descrita na literatura, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel o composto **79** em 50% de rendimento em duas etapas (esquema 37).



Esquema 37 – Obtenção do epóxido 79.

Com o objetivo de obter o ceto-epóxido **78**, o epóxido **79** foi submetido à reação de ozonólise e o rendimento obtido foi de apenas 34%. Em vista do resultado obtido, buscou-se uma alternativa para esta etapa e a oxidação foi realizada utilizando quantidade catalítica

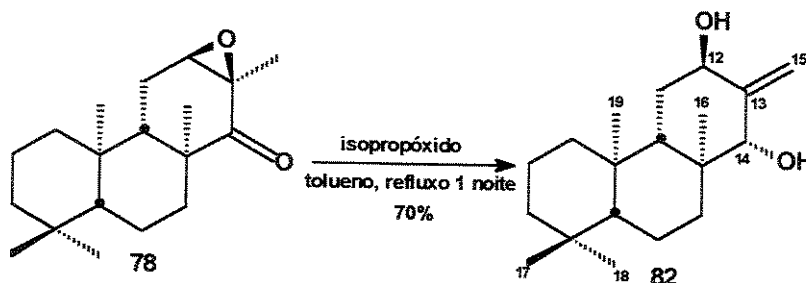
de $\text{RuCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$, na presença de $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:2:3)⁷⁷. Após manipulação da reação e purificação do produto bruto obteve-se o ceto-epóxido **78** em 70% de rendimento (esquema 38).



Esquema 38 – Reação para obtenção do ceto-epóxido 78.

Desta forma, foi possível obter o ceto-epóxido **78** em três etapas com rendimento global de 35% a partir do dieno **54**, superior ao rendimento obtido diretamente do dieno através da reação de ozonólise (22%).

De posse do ceto-epóxido **78**, a próxima etapa seria funcionalizar a metila C-15. Utilizando uma metodologia descrita por Ruveda e seus colaboradores^{78, 79}, o composto **78** foi submetido à reação com isopropóxido de alumínio em tolueno, sob refluxo por uma noite. Após purificação do produto bruto por coluna cromatográfica foi obtido o composto **82** em 70% de rendimento (esquema 39).



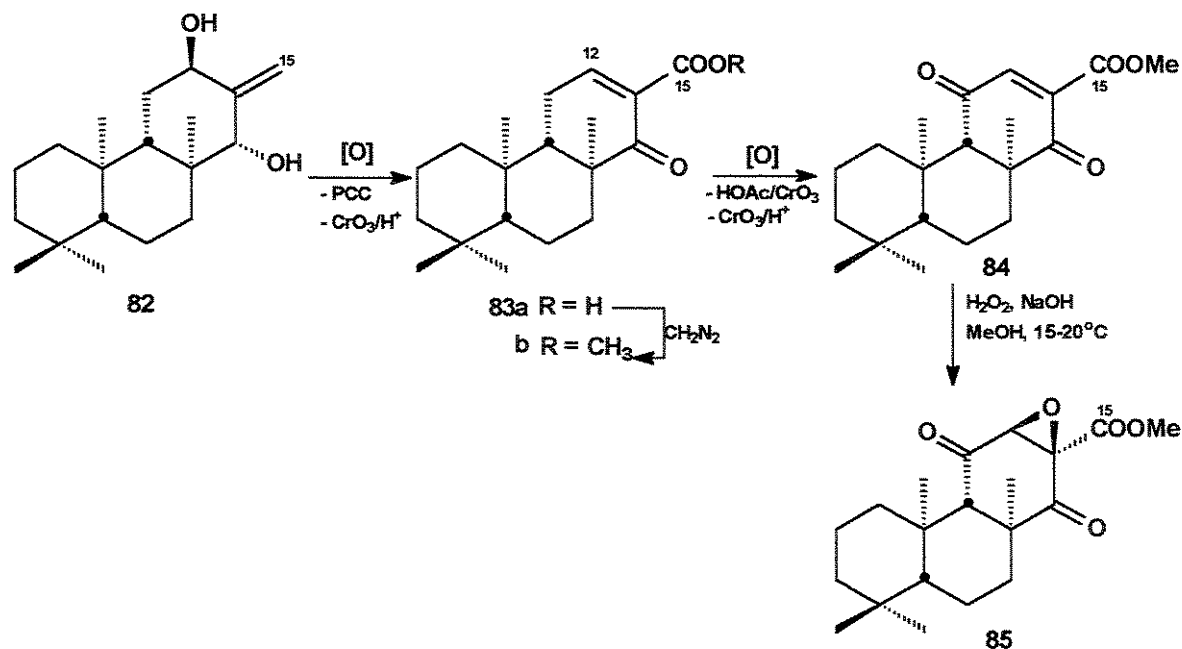
Esquema 39 – Reação para obtenção do diol 82.

A obtenção do composto **82** foi confirmada através da análise do seu espectro de RMN de ^1H , pois o mesmo apresentou um duplete em δ 5,01 com $J = 1,8$ Hz referente aos hidrogênios H-15 da dupla exocíclica e dois singletos um em δ 4,48 e o outro em δ 4,12

referentes aos hidrogênio carbinólicos H-12 e H-14, respectivamente. Também observaram-se na região de δ 0,6 a 2,0 a presença de apenas quatro metilas. Os deslocamentos químicos referentes a H-16, H-17, H-18 e H-19 foram observados como singletos em δ 0,73; 0,83; 0,88 e 0,85, respectivamente.

No espectro no IV do composto **82** observaram-se duas bandas referentes ao estiramento de duas hidroxilas uma em 3351 e a outra em 3418 cm^{-1} e também o desaparecimento do estiramento referente à carbonila.

Devido a escassez de tempo, esta síntese foi momentaneamente deixada de lado. A partir do intermediário obtido, o diol **82**, nossa proposta de síntese para obtenção do enantiômero do composto **77** seria transformar no derivado ceto-ácido **83a** através da reação de oxidação para funcionalização do carbono C-15. Após metilação com CH_2N_2 seguida de oxidação alílica seria obtido o intermediário **84**. Tratamento deste intermediário com H_2O_2 seria finalmente transformado no seu correspondente epóxido **85**, ou seja, no enantiômero da aplipalidona **77** (esquema 40). Os demais enantiômeros dos compostos **75** e **76** poderiam ser obtidos a partir do composto **85**.



Esquema 40 – Proposta para obtenção do enantiômero do norditerpenóide 77 a partir do diol 82.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

CAPÍTULO III

7 - Ensaios biológicos

7.1 - Introdução

O estudo dos constituintes químicos produzidos pelo metabolismo secundário nos organismos vivos continua proporcionando a descoberta de diversas substâncias orgânicas biologicamente ativas. A avaliação da atividade biológica destas substâncias depende de investigações farmacológicas, toxicológicas e medicinais⁸⁰ e neste contexto, devem ser levados em consideração a simplicidade, a rapidez, a reprodutibilidade e o baixo custo dos testes biológicos. A princípio são feitas triagens com modelos experimentais, menos complexos (i.e. atividade antifúngica e antibacteriana utilizando o método de difusão de agar) e após a seleção das substâncias puras ativas, estas são avaliadas em ensaios mais específicos, e posteriormente submetidas à análise do mecanismo de ação biológica⁸¹.

A comprovação de atividade biológica tem frequentemente estimulado o desenvolvimento de novas sínteses parciais ou totais, principalmente porque os rendimentos obtidos de fontes naturais são, na maioria dos casos, muito baixos. Estas sínteses, que muitas vezes envolvem estruturas inéditas, permitiram testar e descobrir novos reagentes e reações, contribuindo assim para o avanço do desenvolvimento científico na área de química orgânica⁸⁰.

Com o objetivo de fazer a avaliação da atividade biológica, os compostos sintetizados foram submetidos, na sua maioria, aos ensaios de bioautografia (atividade bactericida e fungicida) e letalidade contra *Artemia salina* (avalia uma possível atividade inseticida e ou antitumoral). Como o produto natural marinho (–)-hyrtiosal apresentou atividade citotóxica contra células do tipo KB de carcinoma epidemóide humana, os quatro produtos finais também foram submetidos aos testes de atividade antiproliferativa *in vitro* utilizando nove linhagens celulares de câncer humanos.

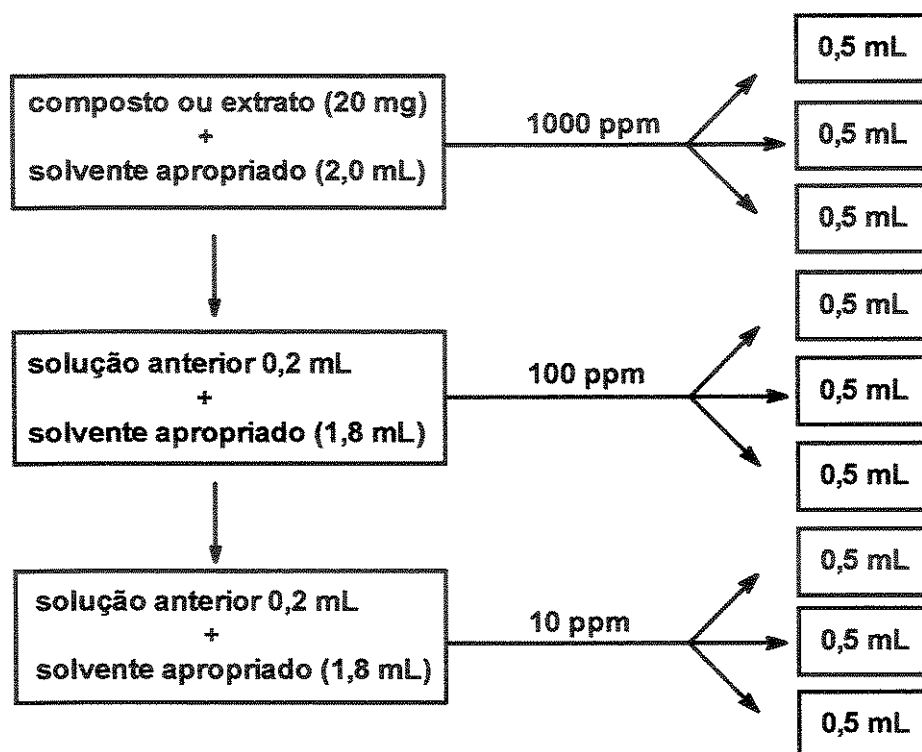
7.2 – Materiais e métodos

7.2.1 - Bioensaio de letalidade com *Artemia salina*

O bioensaio de letalidade com *Artemia salina* consiste na utilização do camarão de água salgada (*Artemia salina*) e foi proposto por McLaughlin^{38, 82}. Esta é uma técnica rápida (24 horas), simples e barata para determinação da citototoxicidade e é utilizado com frequência como primeiro ensaio para determinação de LC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) de extratos e compostos puros. Assim, a mortalidade in vivo de organismos mais simples na escala zoológica, pode ser um indicador na descoberta de novos compostos biologicamente ativos.

De acordo com o protocolo proposto por McLaughlin, os ovos de *Artemia salina* foram colocados para eclodir em uma solução de sal marinho (38 g/L) em um recipiente recoberto parcialmente, sob a luz e uma temperatura ambiente de cerca de 25-30° C. Após 48 h os ovos converteram-se em larvas do tipo *nauplii*. As substâncias foram testadas nas concentrações de 1000, 100 e 10 ppm e em triplicata (esquema 41). Após a evaporação do solvente usado para o preparo das concentrações mencionadas, adicionou-se uma gota de DMSO, cerca de 3 mL da solução de sal marinho (38 g/mL) e 10 larvas de camarões e finalmente ajustado o volume com solução salina até completar 5 mL. Depois de 24 horas foram contados e anotados o número de sobreviventes.

Os dados obtidos nas concentrações de 1000, 100 e 10 ppm de amostras foram analisados pelo programa de Finney, desenvolvido por McLaughlin para análise estatística e determinação dos valores de ED_{50} . Valores de $ED_{50} \leq 1000$ são considerados ativos para extratos e < 30 , muito ativos para substâncias puras.



Esquema 41 – Procedimento para diluição da amostra no teste com *Artemia salina*.

Realizaram-se ensaios com a fração ácida da resina de copaíba metilada (A), a fração neutra (B), o copalato de metila (30b), o isocopalato de metila (33), o éster metanossulfônico (35), o isocopalenol (34), o isocopaladieno (54), a nitrila (36), o aldeído (32), os álcoois epiméricos 37a e 37b, os ésteres diastereoisoméricos 38a e 38b, as misturas dos ésteres diastereoisoméricos 55a e 55b, o epóxido 56a e o epóxido 58a (figura 23). Os compostos 37b, 38a, 38b, 55a e 55b e 56a foram testados em concentrações menores, sendo 38b e 56a nas concentrações de 550, 55 e 5,5 ppm e 37b, 38a, 55a e 55b nas concentrações de 540, 54, 5,4; 700, 70, 7,0 e 525, 52,5, 5,25 respectivamente. Os demais compostos obtidos na rota sintética não foram testados, por terem sido obtidos em quantidade muito pequena.

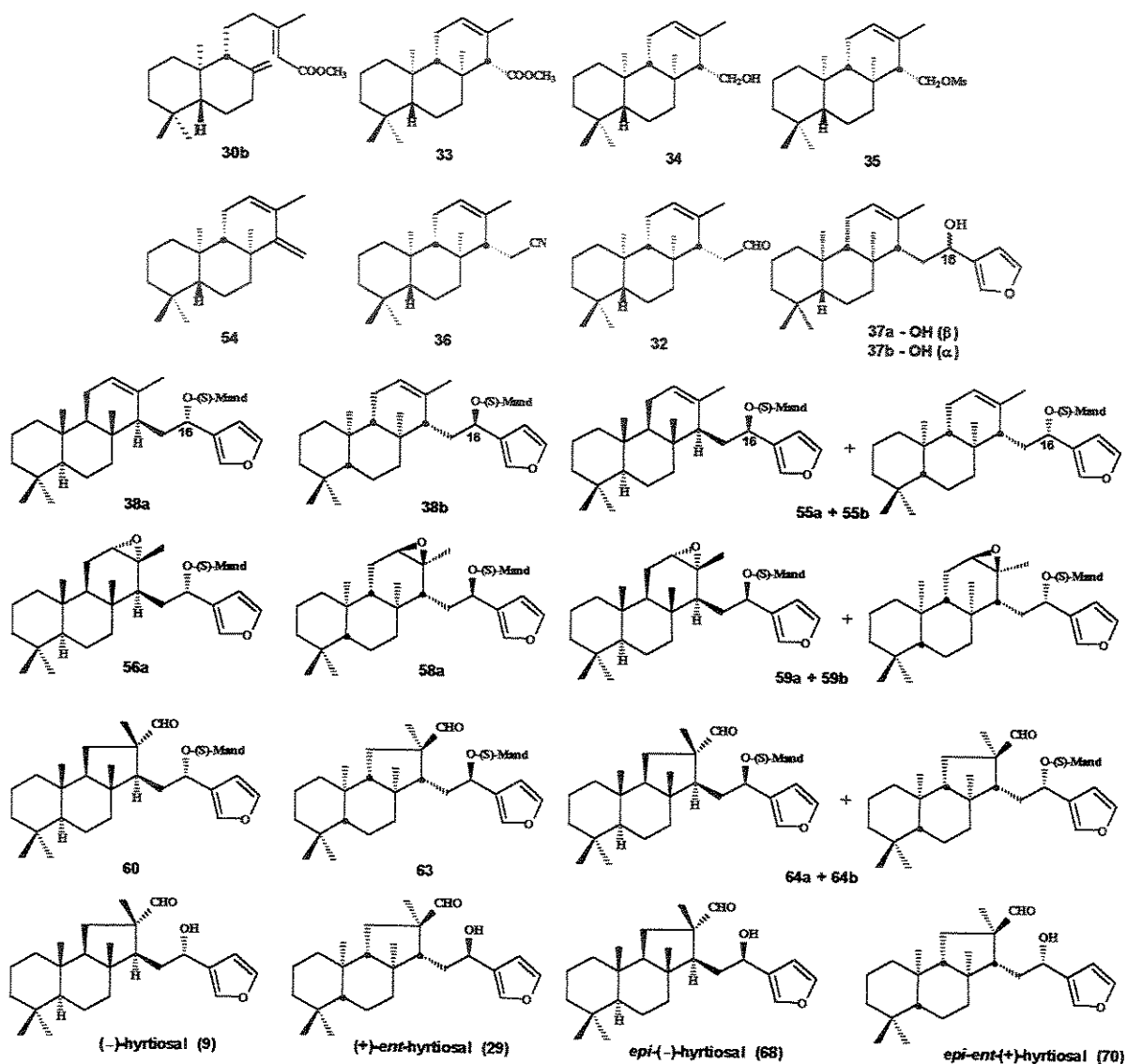


Figura 22 – Compostos submetidos aos testes de citotoxicidade e bioautografia.

7.2.2 - Teste para atividade bactericida e fungicida (Bioautografia).

Este teste foi realizado em nosso laboratório, com algumas modificações segundo protocolo de Saxena⁸³, com a finalidade de avaliar a atividade antimicrobiana de todas as substâncias sintetizadas.

Nos ensaios realizados, foram aplicados em duas placas de CCD (Merck sílica gel GF254, 6x6 cm), 10,0 µL de uma solução da amostra a ser analisada (2 mg/mL da amostra em diclorometano) e 1,0 µL para os padrões fungicida (ciclopirox olamina na concentração de 10 mg/mL) e bactericida (cloranfenicol na concentração de 5 mg/mL); desenvolvidas em eluentes específicos. Uma das placas foi utilizada como controle e a outra foi colocada em uma placa de Petri de 90 mm de diâmetro, na qual foi adicionado 20 mL de meio de cultura específico ao microorganismo testado. Após a solidificação do meio, foi inoculado 200 µL de suspensão do microorganismo contendo aproximadamente 10⁶ células/mL seguido de um espalhamento com alça de Digrafski. Preparou-se também uma placa de Petri com apenas o meio de cultura (branco) para avaliação do crescimento microbiano. Para as bactérias foram utilizados meio NA (agar nutriente)*, enquanto que para fungos foi utilizado meio MA (agar malte)** . Todas as placas foram incubadas pelo tempo específico e na temperatura adequadas para cada um dos microorganismos (24h a 37°C para bactérias e 7 dias a 28°C para os fungos). Após o período de incubação os halos de inibição foram observados e comparados com a placa de CCD de controle.

Os microorganismos e os meios de cultura foram adquiridos pela Fundação Tropical de Pesquisas e Tecnologia “André Tosello”. As bactérias utilizadas foram: *Bacillus subtilis* (CCT 0089, grã +), *Escherichia coli* (CCT 1457, grã -), *Staphylococcus aureus* (CCT 4295, grã +), *Salmonella typhimurium* (CCT 1478, grã -) e *Rodococcus equi* (CCT 4295, grã +). E os fungos utilizados foram: *Aspergillus niger* (CCT 1435), *Penicillium funiculosum* (CCT 0490), *Fusarium oxysporium* (CCT 3244), *Rhizopus orizae* (CCT 4964), *Aspergillus fumigatus* (CCT 1277) e *Alternaria alternata* (CCT 1250).

* O meio NA é constituído de peptona (5,0 g), extrato de carne (3,0 g), agar (15,0 g) e água destilada (1L).

** O meio MA é constituído de extrato de malte (20,0 g), Agar (20,0 g) e água destilada (1L).

Os testes de bioautografia foram realizados com todos os compostos sintetizados mostrados na figura 22.

7.2.3 - Teste de atividade antiproliferativa (anticâncer).

Os ensaios de atividade antiproliferativa *in vitro* foram realizados com nove linhagens de células tumorais humanas como: leucemia (K-562), ovário (OVCAR), pulmão (NCI460), renal (786), cólon (HT29), próstata (PC03), mama (MCF-7), mama resistente (NCI-ADR) e melanoma (UACC-62) (tabela 12). Este teste tem como objetivo descobrir novos compostos com potencial farmacológico para o tratamento de diversos tipos de câncer humanos.

O bioensaio foi realizado pelo Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho no Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas – CPQBA e as linhagens originárias de neoplasias humanas foram cedidas pelo National Cancer Institute (NCI) dos EUA.

A manutenção dessas linhagens foi realizada em frascos de cultura de 25 cm² (Nunc®), com 5 mL de meio RPMI (Gibco®) suplementadas com 5% de soro fetal bovino (SFB), incubadas em estufa a 37°C, 5% de CO₂ e 100% de umidade.

Para realização dos testes, essas linhagens foram transferidas para placas de 96 compartimentos (nunc®) e incubadas por 24 horas a 37°C, com 5% de CO₂ e 100% de umidade. Os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido de sódio (DMSO) na concentração de 1g/mL resultando em soluções estoques. Estas soluções foram diluídas 400 vezes em DMEM/SFB/gentamicina. Em seguida, foram adicionados 100 µL de cada um dos compostos (–)-hyrtiosal (**9**), (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**), (–)-*epi*-hyrtiosal (**68**) e -(+)-*epi-ent*-hyrtiosal (**70**) (figura 23) nas placas de 96 compartimentos, exceto na T0, em concentrações crescentes de 0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL. No mesmo momento foi realizada a fixação e posterior leitura da placa T0 e determinada a quantidade de células presentes, no momento em que os compostos foram colocados.

Após um período de incubação de 48 horas, à 37°C, 5% de CO₂ e 100% de umidade (Forma®), as células foram fixadas com 50 µL/compartimento de ácido tricloroacético

(TCA) 50%. Após 60 minutos à 4°C, o ácido tricloroacético foi removido e a seguir as placas foram lavadas com água corrente para, após secagem, serem coradas com 50 µL/compartimento de sulforrodamina B (SRB) a 0,4%. O excesso de SRB foi removido das placas após 30 minutos, através de quatro lavagens consecutivas com ácido acético a 1%. Finalmente o corante foi solubilizado por adição de 150 µL/compartimento de tampão trizma – base (10µM). A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada por leitor de Elisa a 540 nm (Labsystems Multiskan MCC/340). A sulforrodamina B é um corante de proteínas que se liga a aminoácidos básicos. Desta forma, os dados de absorbância estão diretamente relacionados com o crescimento e morte celular.

Para análise dos resultados, foram calculadas as médias das absorbâncias descontadas de seus respectivos brancos e através da fórmula abaixo, foi determinada a inibição de crescimento (IG) de cada composto testado.

Se $T > C$ a droga estimulou o crescimento, não apresenta IG.

Se $T \geq T_0$ mas $< C$, a droga será citostática e a fórmula utilizada é $100 \times [(T - T_0)/(C - T_0)]$.

Se $T < T_0$ a droga é citocida e a fórmula utilizada é $100 \times [(T - T_0)/(C - T_0)]$.

Sendo que T é a média da absorbância da célula tratada; C é o controle de célula: T_0 é o controle das células no dia da adição das drogas. O resultado obtido será subtraído de 100% obtendo-se então a porcentagem de inibição de crescimento.

Com as médias de absorbância obtidas foram construídos gráficos relacionando a percentual de crescimento (valores positivos) e percentual de morte celular (valores negativos), para cada concentração do composto utilizado (gráficos 1 a 4). As amostras foram consideradas ativas quando apresentaram inibição de crescimento maior que 50% e ainda de forma dose dependente ⁸⁴.

Os gráficos representativos da atividade dos compostos testados podem ser observados nas páginas 98 e 99. São curvas concentração-resposta. Nestes gráficos os valores de 100 a 0, representam atividade citostática (inibição de crescimento) e abaixo de zero atividade citocida (morte celular).

Tabela 12 - Linhagens celulares utilizadas nos ensaios antiproliferativos.

Tipo celular	Nome	Tipo de cultura
Leucemia	K-562	Suspensão
Melanoma	UACC-62	Aderida
Mama resistente	NCI ADR	Aderida
Mama	MCF-7	Aderida
Pulmão	NCI460	Aderida
Prostata	PC03	Aderida
Ovário	OVCAR	Aderida
Renal	786	Aderida
Cólon	HT29	Aderida

7.3 – Resultados e discussão

7.3.1 – *Artemia salina* e bioautografia

Os resultados obtidos nos ensaios com *Artemia salina* e nos ensaios de bioautografia (atividade bactericida e fungicida) com a maioria dos compostos sintetizados podem ser observados nas tabelas 13, 14 e 15, respectivamente.

Como pode ser observado nos resultados apresentados abaixo, os ensaios realizados com *Artemia salina* apresentaram atividade somente para os compostos **37b** e **55a** e **55b** e para a fração neutra B obtida na extração do óleo de copaíba.

Nos ensaios de bioautografia, apresentaram atividade contra a bactéria *Bacillus subtilis* a fração ácida A e o aldeído **32** e contra o fungo *Penicillium funiculosum* os compostos isocopalenol **34** e o éster metanossufônico **35**.

Tabela 13 – Resultados dos testes com *Artemia salina*.

Substâncias testadas	DL ₅₀ (µg/mL)
Fração ácida metilada (A)	-
Fração neutra (B)	122
30a	-
33	-
35	-
34	-
54	-
36	-
32	-
37a	-
37b	24,7
38a	-
38b	-
55a e 55b	20,7
56a	-
58a	-

Tabela 14 – Resultados dos testes de atividade antibacteriana.

Bactérias	Resultados
<i>Bacillus subtilis</i> (CCT 0089)	A; 32
<i>Escherichia coli</i> (CCT 1457)	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (CCT 4295)	-
<i>Salmonella typhimurium</i> (CCT 1478)	-
<i>Rodococcus equi</i> (CCT 4295)	-

Tabela 15 – Resultados dos testes de atividade antifúngica.

Fungos	Resultados
<i>Aspergillus niger</i> (CCT 1435)	-
<i>Penicillium funiculosum</i> (CCT 0490)	34 e 35
<i>Fusarium oxysporium</i> (CCT 3244)	-
<i>Rhizopus orizae</i> (CCT 4964)	-
<i>Aspergillus fumigatus</i> (CCT 1277)	-
<i>Alternaria alternata</i> (CCT 1250)	-

7.3.2 – Testes de atividade antiproliferativa *in vitro*

Através da análise dos resultados obtidos conforme mostrado nos gráficos 1, 2, 3 e 4, a seguir, observou-se que entre os quatro compostos testados, o composto (–)-hyrtiosal (**9**) apresentou maior atividade para o câncer de leucemia, seguido de seu epímero (–)-*epi*-hyrtiosal (**68**) com um valor de IC₅₀ na faixa de 0 a 0,25 µg/mL. Este resultado quando comparado com o da literatura mostra uma grande semelhança à atividade observada para o produto natural marinho (**9**) contra células do tipo KB de carcinoma epidemóide humana.

Podemos observar também para as demais linhagens testadas que os compostos (–)-hyrtiosal (**9**), (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**), (–)-*epi*-hyrtiosal (**68**) e (+)-*epi-ent*-hyrtiosal (**70**) apresentaram seletividade para a linhagem de UACC (melanoma), sendo o mais ativo o (–)-hyrtiosal (**9**) na concentração de 2,5 µg/mL. Observou-se ainda que todos os compostos mostraram atividade citocida significativa na concentração de 25 µg/mL, exceto para os compostos **29** e **70**, para as linhagens HT29 (cólon) e MCF-7 (câncer de mama), respectivamente.

Para as demais linhagens, os quatro produtos apresentaram-se de forma dose dependente, com exceção da linhagem HT29 (cólon). De um modo geral os quatro compostos finais da síntese apresentaram atividade citostática e citocida para todas as linhagens celulares testadas.

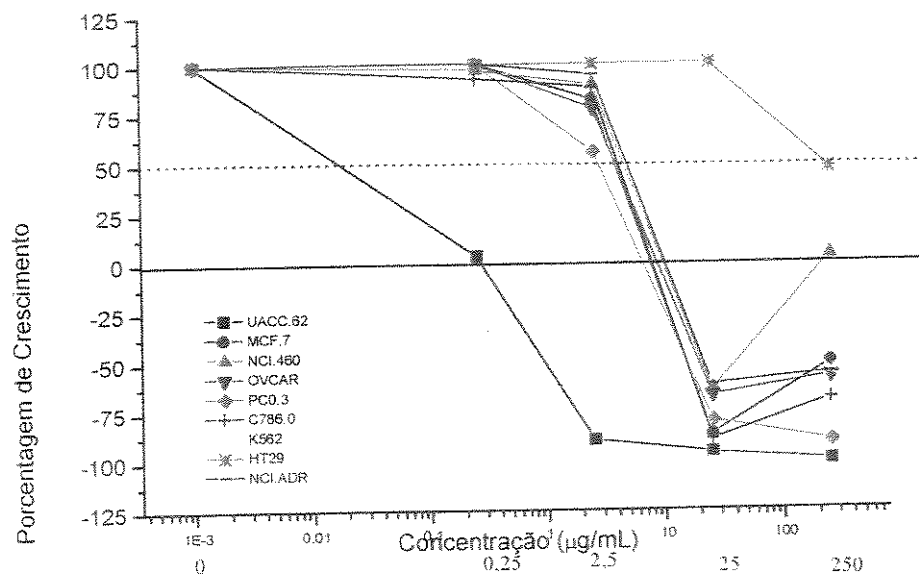


Gráfico 1 – Resultado dos testes realizados com (-)-hyrtiosal (9).

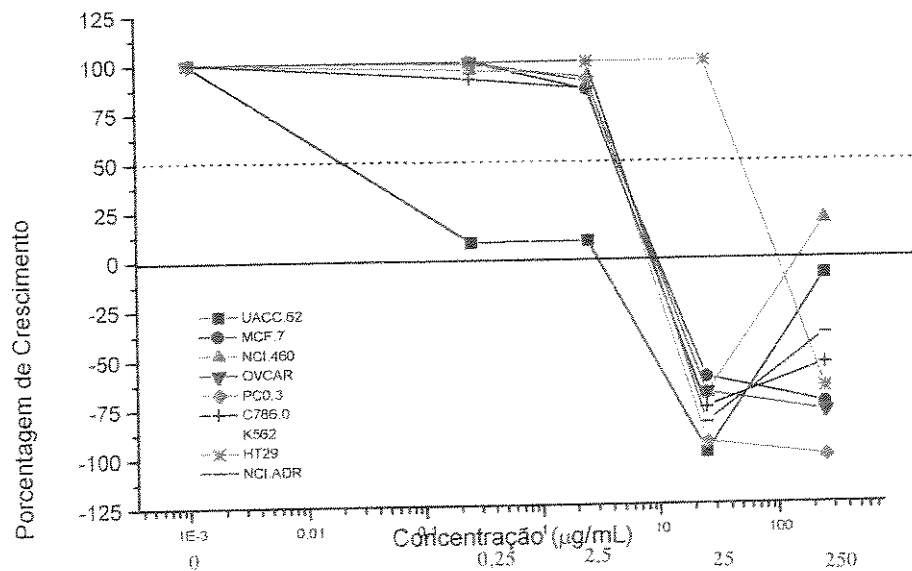


Gráfico 2 – Resultado dos testes realizados com (-)-epi-hyrtiosal (68).

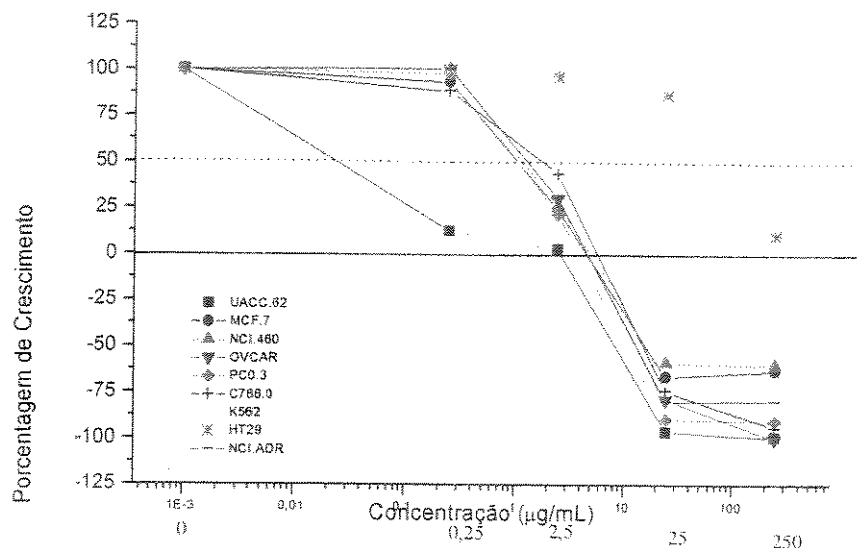


Gráfico 3 – Resultado dos testes realizados com (+)-ent-hyrtiosal (29).

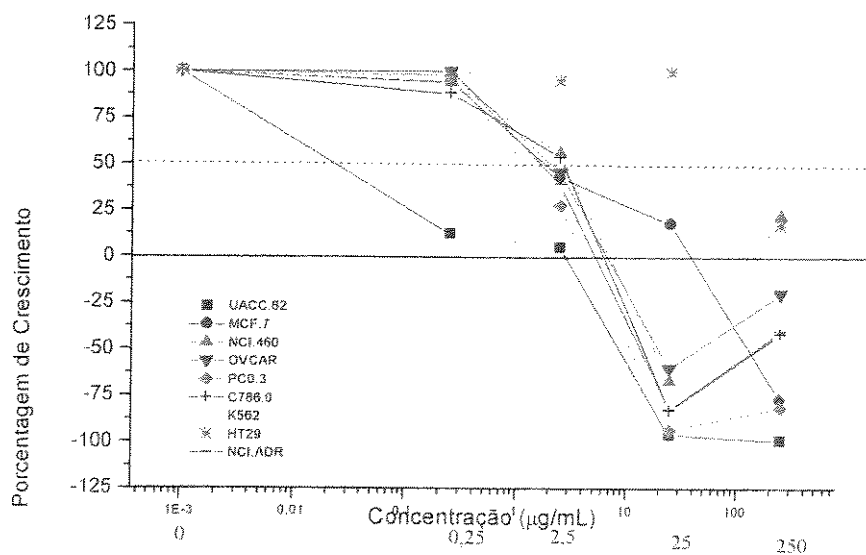


Gráfico 4 – Resultado dos testes realizados com (+)-epi-ent-hyrtiosal (70).

UACC 62 (melanoma), MCF 7 (mama), NCI 460 (pulmão), OVCAR (ovário), PC 03 (próstata), 786-0 (rim), K-562 (leucemia), HT29 (cólon), NCI ADR (mama resistente).

CONCLUSÃO

8 - CONCLUSÃO

Durante o desenvolvimento da síntese do produto natural (-)-hyrtiosal, do seu enantiômero e de seus epímeros em C-16, as configurações absolutas foram determinadas através de um estudo de RMN de ^1H dos quatro ésteres (S)-O-metilmandelatos diastereoisoméricos **38a**, **38b**, **55a** e **55b**, utilizando o modelo proposto por Trost.

Através da comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C , EMAR e rotação ótica observados para os quatro produtos finais com os dados reportados para o produto natural, foi possível confirmar a configuração absoluta do (-)-hyrtiosal como sendo a estrutura **9**.

Os quatro produtos finais foram obtidos em 11 etapas, a partir do ácido copálico (**30a**), com rendimentos totais de 4,8% para o (-)-hyrtiosal (**9**), 5,1% para o (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**), 6,8% para (-)-*epi*-hyrtiosal (**68**) e 6,0% para o (+)-*epi-ent*-hyrtiosal (**70**).

Os sub-produtos da reação de hidrólise dos ésteres mandelatos, foram caracterizados através das análises espectroscópicas como sendo **66**, **67**, **69** e **71**. A partir dos experimentos realizados para investigar a formação destes quatro sub-produtos, chegou-se à conclusão de que os mesmos derivam do (-)-hyrtiosal (**9**), (+)-*ent*-hyrtiosal (**29**), (-)-*epi*-hyrtiosal (**68**), (+)-*epi-ent*-hyrtiosal (**70**). Falta, no entanto, esclarecer o mecanismo de reação que levam a formação destes compostos.

Os testes de atividade biológica como citotoxicidade com *Artemia salina* e bioautografia (antibacteriana e antifúngica) realizados com a maioria dos compostos sintetizados, não apresentaram resultados satisfatórios.

Por outro lado, nos testes de atividade antiproliferativa *in vitro* realizados com os quatro produtos finais obtiveram-se bons resultados para todas as linhagens celulares testadas apresentando maior seletividade para a linhagem de UACC (melanoma), com um valor de IC_{50} na faixa de 0-0,25 $\mu\text{g/mL}$. O composto (-)-hyrtiosal (**9**) e seu epímero **68** apresentaram atividade contra células cancerígenas de leucemia com IC_{50} na faixa de 0-0,25 $\mu\text{g/mL}$, atividade esta semelhante ao observado para o produto natural para células do tipo KB. Para as demais linhagens, com exceção da linhagem HT29 (cólon), os valores de IC_{50} (para os quatro compostos), ficaram na faixa de 0,25-25 $\mu\text{g/mL}$ sendo que o (+)-*ent*-

hyrtiosal (**29**) (enantiômero do produto natural) foi mais ativo de todos, seguido de seu epímero em C-16, o composto **70**. De um modo geral os quatro compostos apresentaram atividade citostática e citocida

A partir do isocopaladieno **54**, obtido como produto de eliminação durante o desenvolvimento da rota sintética do (-)- e do (+)-hyrtiosal (**29**), foi possível chegar ao diol **82** em 4 etapas com rendimento global de 24,5%.

PARTE EXPERIMENTAL

9 - PARTE EXPERIMENTAL

9.1 - Materiais e Métodos

9.1.1- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono: RMN de ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P–Varian Instruments (300 MHz), Bruker AC (300 MHz) e INOVA 500 (500 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CHCl_3 (δ 7,27). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, sexteto, hepteto, m = multiplete, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto, td = triplo dubleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto, td = triplo dubleto, tl = tripleto largo, ddd = duplo duplo dubleto. As constantes de acoplamento (J) foram citadas em Hz.

Os espectros de RMN de ^{13}C foram registrados em espectrômetros Gemini 300P – Varian Instruments (75,5 MHz), Bruker AC (75,5 MHz) ou Varian – INOVA 500 (125,5 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CDCl_3 (δ 77,0).

A interpretação dos espectros de RMN foi realizada com auxílio das técnicas bidimensionais de correlações homonucleares ^1H , ^1H (COSY e gCOSY) e heteronucleares ^1H , ^{13}C a uma ligação (HETCOR e HSQC).

O número de hidrogênios ligados aos átomos de carbono foi determinado através dos espectros de RMN ^{13}C , com o auxílio das técnicas de RMN ^{13}C /DEPT (90 e 135, onde CH_3/CH = sinal positivo, CH_2 = sinal negativo e $\text{C}_{\text{quater.}}$ = ausente).

9.1.2 – Espectroscopia no infravermelho - IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr (sólidos), empregando-se um espectrofotômetro Perkin-Elmer 298 e 1660 FTIR. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1601 cm^{-1} , de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.

9.1.3 – Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas: CG-EM

As análises por CG/EM foram realizadas empregando-se um cromatógrafo Hewlett Packard 5890B SERIES II, acoplado a um detector seletivo de massas HP 5970, operando com uma fonte de elétrons com energia de ionização de 70 eV. As colunas capilares de sílica fundida empregadas foram; J & W Scientific DB-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) ou HP-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). O volume injetado das amostras, adequadamente diluídas, foi *ca.* 1 μL e as condições empregadas foram: 50-290 $^{\circ}\text{C}$, $15^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. Hélio de alta pureza foi empregado como gás de arraste, sob fluxo de $1,16\text{ mL}.\text{min}^{-1}$ (modo “split”). As temperaturas do injetor e do detector foram 280 e 285 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente. O espectrômetro de massas operou com velocidade de $0,84\text{ scans}.\text{seg}^{-1}$ na faixa de m/z 40-550.

As análises por espectrometria de massas de baixa e alta resolução foram realizadas em um aparelho VG Autospec. Todas as análises feitas por espectrometria de massas de alta resolução estão dentro da faixa de erro aceitável (50 ppm), que foi calculado da maneira que segue:

$$\text{Erro}_{\text{aceitável}} = \text{Massa}_{\text{calculada}} - \text{Massa}_{\text{obtida}}$$

$$\text{Erro}_{\text{(ppm)}} = (\text{Erro}_{\text{aceitável}} / \text{Massa}_{\text{calculada}}) \times 1.000.000$$

9.1.4 – Ponto de fusão e Rotação Óptica

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento Mettler FP-52, instalada em um microscópio modelo Olympus CBA-K.

Os valores de rotação ópticas foram determinados em um polarímetro Polamat A, com lâmpada de mercúrio e precisão de 0,005°, empregando-se CHCl_3 e etanol como solventes. A rotação óptica específica, em função do comprimento de onda da raia D do sódio, foi obtida conforme as seguintes conversões recomendadas pelo fabricante:

$\alpha_{20} = \alpha_T [1 - 0,000143 \cdot (T-20)]^{-1}$, conversão da rotação obtida com a lâmpada de mercúrio a temperatura ambiente T para 20°C.

$\alpha_{\text{Na}} = \alpha_{\text{Hg}}^{20} \cdot 1,17543^{-1}$, conversão da rotação obtida com lâmpada de mercúrio para a lâmpada de sódio a 20°C.

$[\alpha]_D^{20} = \alpha_{\text{Na}} (c \cdot l)^{-1}$, rotação óptica (específica)

T = rotação óptica lida no aparelho a temperatura T

c = concentração da amostra em g/100mL

l(dm) = comprimento da cela

9.1.5 – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - CLAE

As análises para otimização das condições de separação dos compostos em estudo por CLAE foram realizadas nos cromatógrafos HP série II 1090 e Waters 600E com detector de UV/Vis. Os eluentes e as colunas cromatográficas testadas estão indicados nas tabelas 2 e 5. Os solventes orgânicos utilizados foram de grau cromatográfico e foram filtrados em membrana de teflon da marca Millipore (0,5 μm) e a água foi filtrada em membrana de Nylon. Os solventes foram desgaseificados utilizando-se uma bomba de vácuo MODEL DOA-V152 da marca Waters e um aparelho de ultrassom da marca THORNTON T 7.

9.1.6 – Métodos Cromatográficos

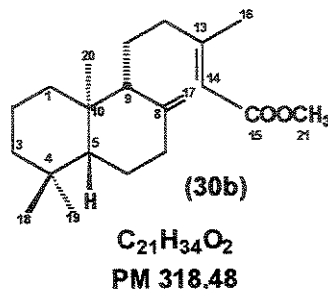
As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 mesh e os solventes destilados. O diâmetro interno e a altura das colunas cromatográficas variaram de acordo com a quantidade de substrato a ser separado. As placas cromatográficas em camada preparativa (CCP) foram preparadas com sílica gel GF₂₅₄ sobre placas de vidro 20 x 20 cm e com 1,0 mm de espessura.

As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas, para monitoramento das reações e acompanhamento da purificação dos produtos por cromatografia em coluna, foram realizadas empregando-se cromatofolhas de alumínio (4 x 1 cm), recobertas com sílica gel com indicador de fluorescência em UV₂₅₄ da marca Merck (Darmstadt) (folha padrão 20 x 20 cm). A visualização dos compostos em CCD foi feita por irradiação com lâmpada de UV no comprimento de onda de 254 nm e por pulverização com uma solução de anisaldeído: H₂SO₄, HOAc e MeOH, na proporção de 1:2:1:100 em volume, respectivamente e subsequente aquecimento em uma chapa elétrica destinada a esse fim.

Os reagentes foram, em geral, padrão P.A e empregados como adquiridos. Os solventes anidros preparados conforme as metodologias descritas por Perrin & Armarego⁸⁵.

9.2 - Experimental referente ao capítulo I

9.2.1 - Obtenção do copalato de metila (30b) a partir da resina de copaíba.



300 g de óleo de copaíba comercial foram dissolvidos em 600 mL de éter etílico e a solução resultante extraída com solução de KOH 5% (5 x 150 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl conc. até pH=2 e extraída com éter etílico (5 x 150 mL). A fase aquosa foi descartada e a fase etérea foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada até atingir pH= 7, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada para fornecer 48,5 g (16% de rendimento) de fração ácida.

44 g desta fração ácida foram esterificados com excesso de solução etérea de diazometano e submetida a sucessivas colunas cromatográficas de sílica gel, utilizando *n*-hexano como eluente, para obter 10,74 g (24,4 % de rendimento) de copalato de metila (30b).

Copalato de metila (30b)

Aspecto Físico : óleo incolor

$[\alpha]_D^{25} = -14,2$ (c 2,1; $CHCl_3$); literatura⁴⁷ $[\alpha]_D^{25} = -45$ (c 1,2)

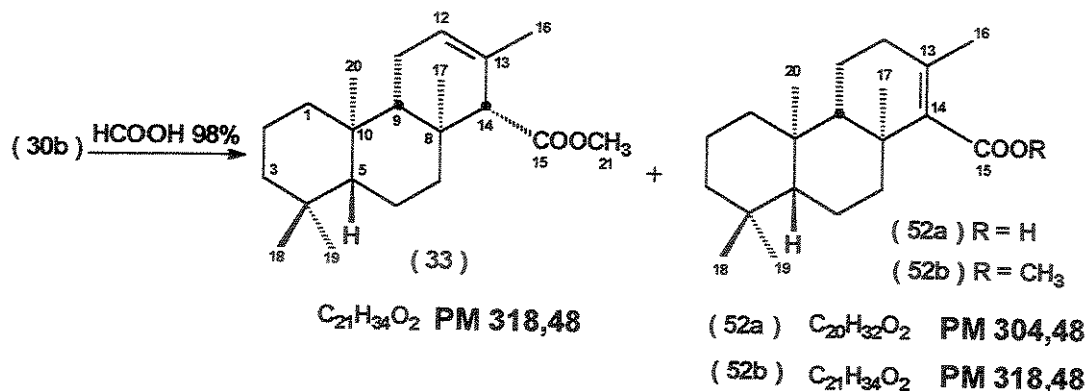
RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,68 (s, 3H, H-20); 0,80 (s, 3H, H-19); 0,87 (s, 3H, H-18); 2,15 (sl, 3H, H-16); 3,61 (s, 3H, H-21); 4,48 (m, 1H, H-17), 4,81 (m, 1H, H-17); 5,54 (m, 1H, H-14).

RMN¹³C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ 39,0 (C-1); 19,3 (C-2); 42,1 (C-3); 33,5 (C-4); 55,4 (C-5); 24,4 (C-6); 38,2 (C-7); 148,2 (C-8); 56,1 (C-9); 39,8 (C-10); 21,5 (C-11); 39,8 (C-12);

161,1 (C-13); 114,8 (C-14); 167,3 (C-15); 18,8 (C-16); 106,3 (C-17); 33,5 (C-18); 21,7 (C-19); 14,4 (C-20); 50,7 (C-21).

EM m/z (%): 318 [M^+ , 04]; 303 (10); 177 (5); 114 (36); 81 (100); 55 (25); 41 (24).

9.2.2 – Obtenção do isocopalato de metila (33)



Copalato de metila (30b) (7,97 g; 25,02 mmol) foi tratado com 160 mL de ácido fórmico 98% de acordo com a literatura.^{42,43} O produto bruto foi purificado por coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (99:01) fornecendo 4,92 g (15,45 mmol, 61,7%) do isocopalato de metila (33). Continuando a eluição desta mesma coluna com *n*-hexano:éter etílico (90:10) obteve-se um outro composto como um sólido incolor (0,35 g, 1,15 mmol, 4,6%) que após observação feita em CCD verificou-se tratar de um ácido 52a. Este ácido (60 mg, 0,19 mmol) foi então esterificado com excesso de diazometano para fornecer o éster Δ^{13} -isocopalato de metila (52b).

Isocopalato de metila (33)

Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 83-84°C; literatura⁴¹ 109-110°C

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (s, 3H, H-19); 0,86 (s, 3H, H-18); 0,91 (s, 3H, H-20); 0,94 (s, 3H, H-17); 1,59 (sl, 3H, H-16); 2,92 (sl, 1H, H-14); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 5,51 (m, 1H, H-12).

Composto 52a

Aspecto físico: sólido branco

P. F. : 238,5-239,8°C

$[\alpha]_D^{20} = -22,9$ (c 3,7; etanol)

Composto 52b

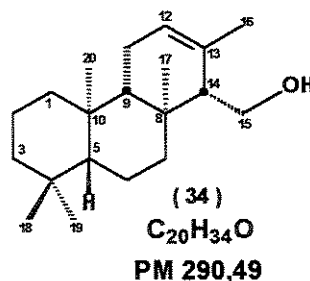
Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 98-99,1°C; literatura ⁵³ 107-108°C

$[\alpha]_D^{20} = -4,2$ (c 1,5; CHCl₃)

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (s, 3H, H-19); 0,83 (s, 3H, H-18); 0,85 (s, 3H, H-20); 1,19 (s, 3H, H-17); 1,59 (s, 3H, H-16); 2,06 (m, 2H, H-7); 3,72 (s, 3H, H-21).

RMN¹³C (125,5 MHz, CDCl₃) : Ver tabela 1 em anexo – pag. 267.

9.2.3 - Obtenção do isocopal-12-en-15-ol (34)

0,10g (2,63 mmol) de hidreto de alumínio e lítio foi adicionado a uma solução de isocopalato de metila (**33**) (0,85 g; 2,67 mmol) em éter etílico anidro (43 mL). Após 4 horas de refluxo, o excesso de hidreto foi destruído com éter etílico hidratado seguido de adição, gota a gota, de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10%. Após filtração do precipitado sobre celite, a fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (80:20) para fornecer 0,76 g (2,62 mmol, 99%) do isocopalenol (**34**).

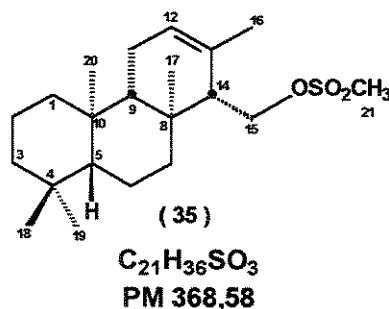
Aspecto físico: óleo incolor

IV (filme) : 2918,84; 1745,21; 1453,47; 1387,16; 830,18.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,67 (s, 3H); 0,77 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,37 (s, 3H, H-16); 1,42 (s, 3H, H-16); 3,41 (2s, 6H, OCH_3); 3,73 (m, 2H, H-14); 4,04 (dd, $J=11,5$ e $7,0$ Hz, 1H, Ha-15); 4,12 (dd, $J=11,5$ e $6,5$ Hz, 1H, Hb-15); 4,31 (td, $J=11,4$ e $3,5$ Hz, 2H, Ha e Hb-15); 4,73 (s, 2H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$); 5,40 (sl, 1H, H-12); 7,31-7,37 (m, 6H); 7,41-7,43 (m, 4H).

RMN ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3): δ 39,8 (C-1); 18,4; 18,4 (C-2); 41,8 (C-3); 33,4 (C-4); 56,0; 56,1 (C-5); 18,6; 18,6 (C-6); 41,0; 41,1 (C-7); 35,9; 36,1 (C-8); 54,6; 54,6 (C-9); 37,2 (C-10); 22,5 (C-11); 123,4; 123,5 (C-12); 131,9; 131,9 (C-13); 53,8 (C-14); 63,7; 64,0 (C-15); 21,2; 21,3 (C-16); 15,6; 15,7 (C-17); 33,1 (C-18); 21,6 (C-19); 15,2; 15,4 (C-20); 170,2 ($\text{C}=\text{O}$); 82,6 (C-H); 135,9; 136,1 (C-ipso); 127,1; 127,4 (C-orto); 128,5; 128,6 (C-meta); 128,7 (C-para); 57,3; 57,4 (OCH_3).

9.2.5 - Obtenção do éster metanossulfônico (35)



A uma solução do álcool **34** (0,479 g, 1,65 mmol) em piridina (4,79 mL), resfriada a 0°C , foi adicionado, gota a gota, cloreto de metanossulfonila (0,16 mL; 2,07 mmol). Após a adição do cloreto de metanossulfonila, a mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente sob agitação e atmosfera de argônio durante uma noite. A mistura foi dissolvida com éter etílico e lavada com solução saturada de sulfato de cobre, até completa remoção da piridina. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (90:10), fornecendo o éster sulfônico **35** (0,576 g; 1,56 mmol; 94%).

Éster 35

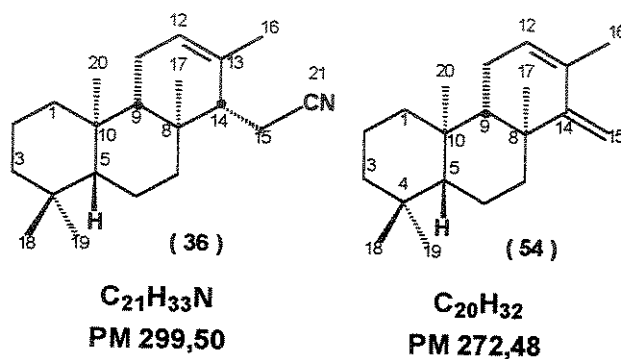
Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 117,0-120,3°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (s, 3H, H-19); 0,82 (s, 3H, H-18); 0,86 (s, 3H, H-20); 0,89 (s, 3H, H-17); 1,73 (sl, 3H, H-16); 2,15 (sl, 1H, H-14); 3,00 (s, 3H, H-21); 4,21 (dd, $J = 10,0$ e $6,6$ Hz, 1H, Ha-15), 4,43 (dd, $J = 10,0$ e $3,1$ Hz, 1H, Hb-15); 5,51 (sl, 1H, H-12).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 1 em anexo – pag. 267.

9.2.6 – Obtenção do isocopal-12-en-15-carbonitrila (36)



1º Experimento

A uma solução do éster metanossulfônico **35** (0,217 g; 0,59 mmol) em tolueno (3,50 mL), foi adicionada uma solução de cianeto de sódio (0,153g; 3,12 mmol) em água (2,0 mL) e 55,4 mg de Armosoft (cloreto de dimetildioctadecil amônio). A mistura reacional foi deixada sob refluxo por uma noite. Concluída a reação, a mistura foi deixada esfriar a temperatura ambiente e em seguida a fase orgânica foi separada, a fase aquosa extraída com éter etílico (4 x 20 mL) e os extratos orgânicos combinados. Em seguida a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura hexano: éter etílico (95: 05), fornecendo a nitrila **36** (0,088g; 0,29 mmol; 50%) e isocopaladieno (**54**) (0,033g; 0,121 mmol; 21%). Nesta reação foram recuperados 14,3% de material de partida (0,031, 0,084 mmol).

2º Experimento

A uma solução do éster metanossulfônico **35** (0,102 g; 0,277mmol) em tolueno (1,5 mL), foi adicionada uma solução de cianeto de sódio (0,072g; 1,47 mmol) em água (1,0 mL) e 31,8 mg de Adogen 464 (cloreto de trialquil (C_8 - C_{10}) amônio). A mistura reacional foi deixada sob refluxo por uma noite e manipulada de acordo com o procedimento descrito no experimento anterior. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura hexano: éter etílico (95: 05), para fornecer a nitrila **36** (0,058g; 0,194 mmol; 70%) e o dieno **54** (0.0195g; 0,071 mmol; 26%).

Nitrila **36**

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 81,0–84,5°C; literatura⁴⁰: 105,5 – 106°C

IV (KBr): 2931; 2846; 2239; 1635; 1437; 1385 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (s, 6H, H-17 e H-19); 0,86 (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 3H, H-20); 1,79 (sl, 3H, H-16); 2,21 (m, 1H, H-14); 2,26 (sl, 1H, Ha=15); 2,47 (dd, J = 21,0 e 7,5 Hz, 1H, Hb-15); 5,52 (sl, 1H, H-12).

RMN ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 1 em anexo – pag. 267.

Isocopaladieno (**54**)

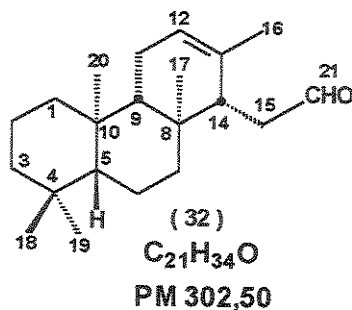
Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 52,0 – 55,0°C; literatura⁴⁰ 91,5-92°C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (s, 3H, H-17); 0,88 (s, 3H, H-18); 0,93 (s, 3H, H-20); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,80 (d, J = 1,8Hz, 3H, H-16); 4,79 e 4,82 (2sl, 2H, H-15); 5,65 (sl, 1H, H-12).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 1 em anexo – pag. 267.

9.2.7 – Obtenção do isocopal-12-en-15-carbaldeído (32)



A uma solução da nitrila **36** (0,205 g; 0,68 mmol) em tolueno anidro (5,5 mL), resfriada a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada gota a gota, uma solução de hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (0,83 mL; 1,23 mmol). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada por 1,5 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionadas solução saturada de cloreto de amônio (1,8 mL) e solução de ácido clorídrico 1 mol/L (0,1 mL) e a mistura reacional foi vigorosamente agitada por 1 hora. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (4 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado a vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (98:02) fornecendo o aldeído **32** (0,18 g; 0,595 mmol; 87%).

Aldeído 32

Aspecto físico: sólido branco

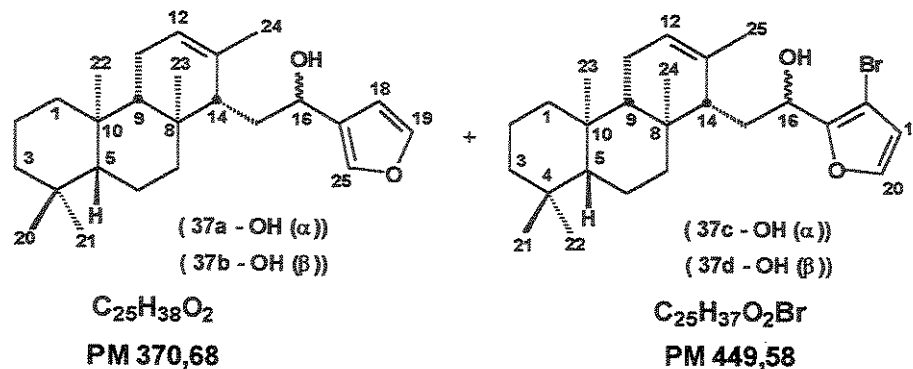
P.F.: 86 – 89°C; literatura⁴⁰: 84–85,5°C;

IV (KBr): 2920; 2845; 2717; 1729; 1386 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,75 (s, 3H, H-17); 0,82 (s, 3H, H-19); 0,86 (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 3H, H-20); 1,51 (sl, 3H, H-16); 1,80 (dt, *J* = 12,3 e 3,3 Hz, 1H, Ha-7); 2,39- 2,42 (m, 2H, H-15); 2,54 (m, 1H, H-14); 5,44 (sl, 1H, H-12), 9,85 (t, 1H, *J* = 2,1 Hz, H-21) .

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) : Ver tabela 1 em anexo – pag. 267.

9.2.8 – Obtenção dos álcoois furânicos 37a, 37b, 37c, 37d



1º Experimento

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução de *n*-BuLi 1M (3,0 mL; 3,01 mmol) em *n*-hexano e resfriada a $-78^{\circ}C$. Em seguida foi adicionada uma solução de 3-bromofurano (0,23mL; 2,51 mmol) em tetraidrofurano anidro (2,90 ml) e deixada sob agitação por 10 minutos. Após este período, foi adicionada a solução do aldeído **32** (0,19 g; 0,63 mmol) em tetraidrofurano anidro (2 mL). A mistura reacional foi agitada por 1,5 horas e em seguida foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio (1,5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (4x15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de magnésio anidro e evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com uma mistura de hexano:éter etílico (90:10), fornecendo quatro álcoois furânicos diastereoisoméricos de diferentes R_fs: 0,35; 0,30; 0,27 e 0,12 (eluente hexano/éter etílico 80/20), denominados **37c**, **37d**, **37a**, **37b** respectivamente. Foi obtida 0,12 g; (3,23 mmoles, 50%), dos álcoois furânicos **37a** e **37b** numa proporção de 1,8: 1. Para os demais álcoois **37c** (R_f 0,35) e **37d** (R_f 0,30) obteve-se 0,087 g, (0,19 mmol) em 18,6 % de rendimento, numa proporção de 1: 4.

2º Experimento

Novamente em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução de *n*-BuLi 1,5 M (1,81 mL; 2,72 mmol) em *n*-hexano e resfriada a $-78^{\circ}C$. Em seguida foi adicionada uma solução de 3-bromofurano (0,20 mL; 2,27 mmol) em

tetraidrofurano anidro (2,5 ml) e deixamos sob agitação por 10 minutos. Após este período, foi adicionada a solução do aldeído **32** (0,175 g; 0,57 mmol) em tetraidrofurano anidro (3,5 mL). A mistura reacional foi agitada por 1,5 horas e manipulada de acordo com o procedimento descrito acima. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel, eluída com uma mistura de hexano:éter etílico (90:10), fornecendo dois álcoois furânicos diastereoisoméricos de diferentes R_fs: 0,28 e 0,12 (eluente hexano/éter etílico 80/20), **37a** e **37b** (0,191 g, 0,52 mmol, 89 %), numa proporção de 1,15: 1.

Álcool 37a

Aspecto físico: óleo incolor

IV (filme): 3421; 2930; 2848; 1456; 1386; 1159; 875; 759 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,74 (s, 3H, H-17); 0,83 (s, 3H, H-19); 0,87 (s, 3H, H-18), 0,89 (s, 3H, H-20); 1,69 (sl, 3H, H-24); 4,74 (m, 1H, H-16); 5,42 (sl, 1H, H-12); 6,42 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H, H-18); 7,39-7,41 (m, 2H, H-19 e H-25).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) : Ver tabela 3 em anexo – pag. 268.

Álcool 37b

Aspecto físico: óleo incolor

IV (filme): 3375; 2930; 2848; 1459; 1023; 741 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,73 (s, 3H, H-17); 0,79 (s, 3H, H-19); 0,82 (s, 3H, H-18), 0,85 (s, 3H, H-17); 1,77 (sl, 3H, H-24); 4,79 (dd, *J*= 9,2 e 5,5 Hz, 1H, H-16); 5,41 (sl, 1H, H-12); 6,46 (dd, 1H, *J*= 1,5 e 0,5 Hz, H-18); 7,40 (sl, 1H, H-19); 7,42 (t, 1H, *J*= 1,7 Hz, H-25).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) : Ver tabela 3 em anexo – pag. 268.

Álcool 37c

Aspecto físico: óleo incolor

IV (filme): 3412; 2928; 2846; 1456; 1386; 1038; 923 cm^{-1} .

EM m/z (%): 432 (2); 238 (100); 258 (11); 207 (26); 191 (9); 159 (24); 120 (19); 41 (15).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,75 (s, 3H, H-24); 0,83 (s, 3H, H-22); 0,87 (s, 3H, H-21), 0,89 (s, 3H, H-23); 1,67 (s, 3H, H-25); 4,72 (ddd, $J = 10,0$; 6,0 e 3,3 Hz, 1H, H-16); 5,42 (sl, 1H, H-12); 6,31 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H, H-19); 7,38 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-20).

Álcool 37d

Aspecto físico: óleo incolor

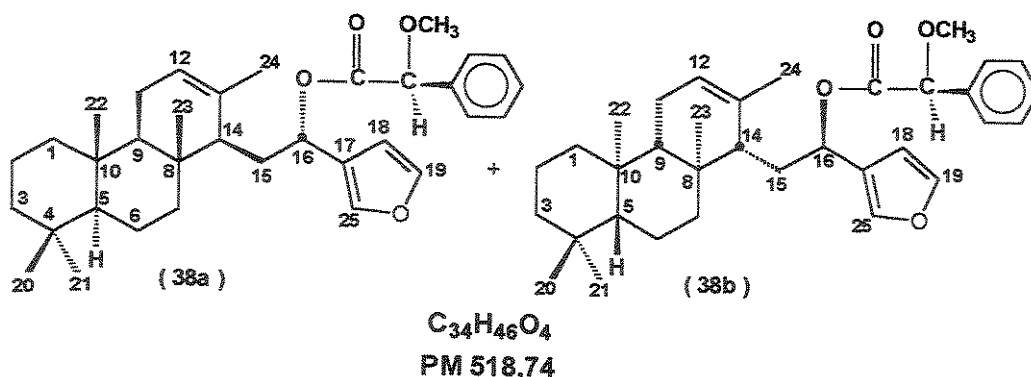
IV (filme): 3419; 2929; 2848; 1506; 1456; 1141; 739 cm^{-1} .

EM m/z (%): 432 (3); 258 (18); 238 (100); 225 (13); 207 (7); 191 (6); 159 (50); 120 (30); 69 (19); 55 (20); 41 (21).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,84; 1,57 (m, 2H, Ha-1 e Hb-1); 1,60 (m, 2H, H-2); 1,08; 1,36 (m, 2H, Ha-3 e Hb-3); 0,85 (m, 1H, H-5); 1,26; 1,40 (m, 2H, Ha-6 e Hb-6); 2,02 (m, 2H, H-7); 1,22 (m, 1H, H-9); 1,92 (m, 2H, H-11); 4,41 (sl, 1H, H-12); 2,03 (m, 1H, H-14); 2,06; 1,59 (m, 2H, H-15); 4,90 (ddd, $J = 10,2$; 6,5 e 3,5 Hz, 1H, H-16); 6,39 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-19); 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-20); 0,87 (s, 3H, H-21); 0,83 (s, 3H, H-22); 0,87 (s, 3H, H-23); 0,89 (s, 3H, H-24); 1,67 (sl, 3H, H-25).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 3 em anexo – pag. 268.

9.2.9 – Obtenção dos ésteres mandelatos 38a e 38b a partir do álcool menos polar 37a



4-N, N-dimetilaminopiridina (0,031 g; 0,25 mmol) foi adicionada a uma solução de diclorometano (5 mL) contendo o álcool **37a** (0,095 g, 0,25 mmol), ácido (S)- O-metilmandélico (0,042 g; 0,25 mmol) e dicitcloexilcarbodiimida (0,053 g; 0,25 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e após 2 horas, a dicitcloexiluréia formada foi removida por filtração e o sólido resultante foi lavado com hexano. A fração orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico 1 mol/L, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano: éter etílico (92:08) fornecendo dois compostos diastereoisoméricos **38a** (0,038 g; 0,07 mmol; 28,0%) e **38b** (0,069 g; 0,13 mmol; 52,0%) de R_fs diferentes. O mandelato **38a** apresentou R_f = 0,28 (eluente: hexano/éter etílico 80/20) e o outro diastereoisômero foi caracterizado como **38b**, com R_f = 0,12 (eluente: hexano/éter etílico 80:20).

Éster mandelato **38a**

Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 88,4 – 91,2°C

$[\alpha]_D^{20} = -32,8$ (c 3,2; CHCl₃).

IV (filme): 2930; 2849; 1720; 1455; 1247; 737 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 0,71 (s, 3H, H-23); 0,84 (s, 3H, H-20); 0,88 (s, 3H, H-22), 0,92 (s, 3H, H-21); 1,57 e 1,97 (m, 2H, Ha-15 e Hb-15); 1,72 (m, 1H, H-14); 1,71 (sl, 3H,

H-24); 3,42 (s, 3H, OCH₃); 4,79 (s, 1H, H α a C=O); 5,39 (sl, 1H, H-12); 5,99 (dd, J = 10,75 e 1,75 Hz, 1H, H-16); 6,11 (t, J = 0,5 Hz, 1H, H-18); 7,08 (t, J = 1,0 Hz, 1H, H-25), 7,26 (m, 1H, H-19); 7,35 (m, 3H, H-meta e H-para); 7,42 (m, 2H, H-orto).

RMN ¹³C (125,5 MHz, CDCl₃) : Ver tabela 4 em anexo – pag. 269.

Éster mandelato 38b

Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 90,0–92,3°C

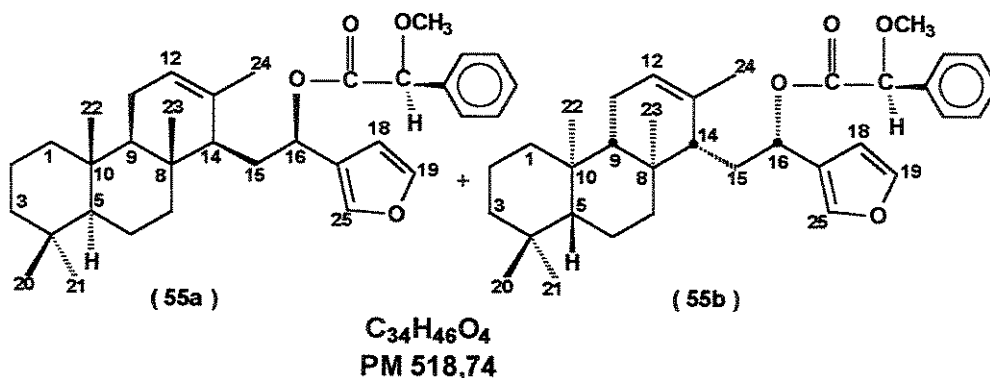
$[\alpha]_D^{20}$ = + 66,1 (c 2,27; CHCl₃)

IV(filme): 2929; 2851; 1747; 1455; 1161; 738 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,62 (s, 3H, H-23); 0,82 (s, 6H, H-21 e H-22); 0,94 (s, 3H, H-20); 1,50; 1,95 (m, 2H, Ha-15 e Hb-15); 1,67 (sl, 3H, H-24); 3,37 (s, 3H, OCH₃); 4,71 (s, 1H, H α a C=O); 5,32 (sl, 1H, H-12); 6,02 (dd, J = 11,4 e 2,1 Hz, 1H, H-16); 6,39 (m, 1H, H-18); 7,38 (m, 1H, H-19); 7,42 (m, 1H, H-25); 7,36-7,45 (m, 5H, H-orto, H-meta e H-para).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 4 em anexo – pag. 269.

9.2.10 – Obtenção dos ésteres mandelatos 55a e 55b a partir do álcool mais polar 37b



4-N, N-dimetilaminopiridina (28,0 mg; 0,228 mmol) foi adicionada a uma solução de diclorometano (5 mL) contendo o álcool **37b** (88,9 mg, 0,24 mmol), ácido (S)- O-metilmandélico (39,8 mg; 0,24 mmol) e dicitcloexilcarbodiimida (49,0 mg; 0,24 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas e manipulada de acordo com o procedimento descrito para **38**. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano: éter etílico (90:10) fornecendo dois compostos diastereoisoméricos **55a** e **55b** (104,0 mg; 0,20 mmol; 84%) numa proporção de 35:65 determinada por RMN ^1H e que apresentaram Rfs iguais em diversos sistemas de solventes.

Estes compostos foram submetidos a separação por CLAE, utilizando coluna C-18, Regis (5 μm , 10x250 mm) ODSI de fase reversa, com eluição isocrática MeOH/H₂O 85:15 (v/v) e com $\lambda = 220$ nm. Os ésteres diastereoisoméricos **55a** (minoritário) e **55b** (majoritário) foram obtidos na forma de óleos.

Éster mandelato **55a**

Aspecto físico: óleo incolor

$[\alpha]_D^{20} = +35,2$ (c 2,4; CHCl₃).

IV(filme): 2928; 2852; 1746; 1455; 1385; 874 cm⁻¹.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): 0,62 (s, 3H, H-23); 0,78 (s, 3H, H-21); 0,81 (s, 3H, H-22), 0,82 (s, 3H, H-20); 1,43 (m, 1H, H-14); 1,64 (sl, 3H, H-24); 1,65; 1,74 (m, 2H, Ha-15 e Hb-15); 3,38 (s, 3H, OCH₃); 4,72 (s, 1H, H α a C=O); 5,32 (sl, 1H, H-12); 5,89 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-16); 6,38 (dd, $J = 1,8$ e 0,6 Hz, 1H, H-18), 7,34 (m, 3H, H-meta, H-para); 7,37 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-19); 7,41 (m, 1H, H-25); 7,41 (m, 1H, H-orto).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 4 em anexo – pag. 269.

Éster mandelato **55b**

Aspecto físico: óleo incolor

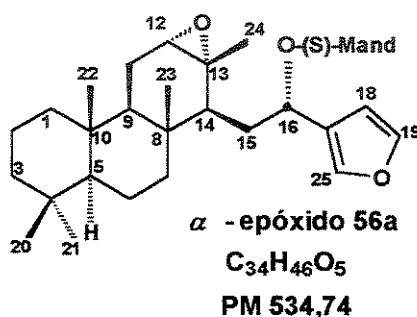
$[\alpha]_D^{20} = +44,4$ (c 1,34; CHCl_3).

IV(filme): 2928; 2852; 1749; 1455; 1385; 874 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,71 (s, 3H, H-23); 0,79 (s, 3H, H-21); 0,82 (s, 3H, H-20), 0,84 (s, 3H, H-22); 1,76 (sl, 3H, H-24); 1,62 (m, 1H, H-14); 1,78: 1,85 (m, 2H, Ha-15 e Hb-15); 3,39 (s, 3H, OCH_3); 4,75 (s, 1H, H α a $\text{C}=\text{O}$); 5,40 (sl, 1H, H-12); 5,89 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, H-16); 6,13 (m, 1H, H-18), 7,17 (m, 1H, H-25); 7,25 (m, 1H, H-19); 7,31 (m, 3H, H-meta, H-para); 7,35 (m, 2 H, H-orto).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 4 em anexo – pag. 269.

9.2.11 - Obtenção do epóxido 56a a partir do éster 38a.



Foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico 50-60% (50 mg; 0,289 mmol) à uma solução, resfriada a -40°C , do composto **38a** (17,3 mg; 0,033 mmol) em diclorometano (3,0 mL) e deixada sob agitação por 1,5 horas. Após este período a temperatura foi deixada elevar-se à temperatura ambiente e a mistura reacional foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação por coluna de sílica gel usando com eluente uma mistura de hexano:éter etílico (85:15) forneceu o **epóxido α -56a** (12,5 mg; 0,023 mmol) em 70% de rendimento e o **epóxido β -56b** (3,4 mg; 0,006 mmol) em 19%.

Epóxido α -56a

Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 115,7-119,0°C

$[\alpha]_D^{20} = -22,7$ (c 1,32; CHCl₃).

IV (filme): 2928; 2866; 1727; 1385; 1250 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (s, 3H, H-23); 0,81 (s, 3H, H-21); 0,84 (s, 3H, H-22); 0,86 (m, 1H, H-14); 0,89 (s, 3H, H-20); 1,27 (s, 3H, H-24); 1,68 (dd, *J* = 9,75 e 3,0 Hz, 1H, Ha-15); 2,22 (m, 1H, Hb-15); 2,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, H-12); 3,41 (s, 3H, OCH₃); 5,88 (dd, *J* = 10,0 e 2,5 Hz, 1H, H-16); 4,79 (s, 1H, Hα a C=O); 6,15 (m, 1H, H-18); 7,14 (m, 1H, H-25); 7,26 (t, *J* = 1,75 Hz, 1H, H-19); 7,34 (m, 3H, H-meta e H-para); 7,39 (m, 2H, H-orto).

RMN ¹³C (125,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 8 em anexo – pag. 270.

Epóxido β-56b

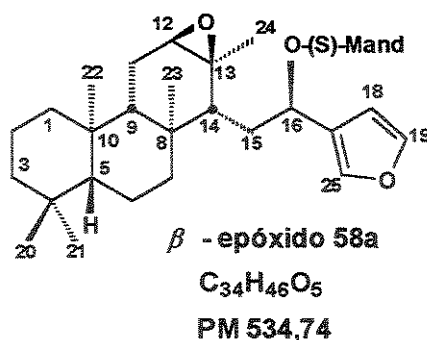
Aspecto físico: óleo incolor

IV (filme): 2932; 2851; 1748; 1455; 1388; 1266 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (s, 3H, H-22); 0,82 (s, 6H, H-20 e H-23); 0,88 (s, 3H, H-21); 1,28 (s, 3H, H-24); 2,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-12); 3,41 (s, 3H, OCH₃); 4,76 (s, 1H, Hα a C=O); 6,03 (dd, *J* = 10,6 e 2,5 Hz, 1H, H-16); 6,07 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-18); 7,04 (s, 1H, H-25); 7,24 (m, 4H, H-19, H-meta, H-para); 7,35 (m, 2H, H-orto).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,9 (C-1); 18,5 (C-2); 42,1 (C-3); 33,1 (C-4); 56,5 (C-5); 18,1 (C-6); 41,8 (C-7); 36,8 (C-8); 49,9 (C-9); 37,2 (C-10); 20,8 (C-11); 62,3 (C-12); 60,1 (C-13); 54,4 (C-14); 33,2 (C-15); 70,1 (C-16); 124,8 (C-17); 108,2 (C-18); 142,8 (C-19); 33,4 (C-20); 21,6 (C-21); 16,0 (C-22); 15,6 (C-23); 23,0 (C-24); 139,1 (C-25); 170,1 (C=O); 82,6 (CH); 135,7 (C-ipso); 126,9 (C-orto); 128,4 (C-meta); 128,6 (C-para); 57,3 (OCH₃).

9.2.12 - Obtenção do epóxido 58a a partir do éster 38b.



A uma solução de **38b** (16,4 mg; 0,032 mmol) em diclorometano (2,5 ml) a -40°C , foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico 50-60% (46 mg, 0,266 mmol). A reação foi mantida a -40°C , sob agitação, por 1,5 horas e manipulada de acordo com o procedimento descrito para **56a**. A purificação do produto bruto através de cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (80:20) forneceu o **epóxido β -58a** (12 mg; 0,022 mmol; 71%) e o **epóxido α -58b** (2,5 mg, 0,005 mmol, 15%).

Epóxido β -58a

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 114,0-118,0 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72,9$ (c 0,70; CHCl_3)

IV (KBr): 2928; 2871; 1744; 1385; 1202 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,55 (m, 1H, H-14); 0,63 (s, 3H, H-23); 0,79 (s, 6H, H-21 e H-22); 0,90 (s, 3H, H-20); 1,23 (s, 3H, H-24); 1,58; 1,92 (2m, 2H, Ha-15 e Hb-15); 2,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-12); 3,36 (s, 3H, OCH_3); 5,90 (dd, $J = 11,0$ e 1,5 Hz, 1H, H-16); 4,70 (s, 1H, Ha a C=O); 6,39 (m, 1H, H-18); 7,37 (m, 1H, H-19); 7,39 (m, 3H, H-meta e H-para); 7,42 (m, 2H, H-orto); 7,44 (m, 1H, H-25).

RMN ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 8 em anexo – pag. 270.

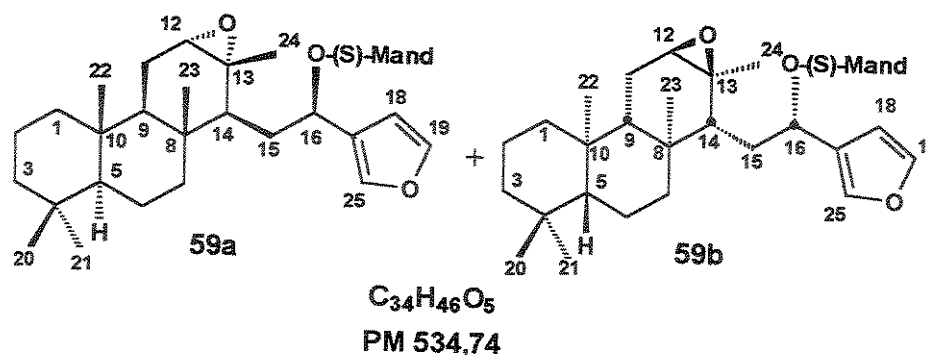
Epóxido α -58b

Aspecto físico: óleo incolor

IV (filme): 2932; 2849; 1746; 1455; 1388; 1205 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,71 (s, 3H, H-23); 0,77 (s, 3H, H-21); 0,81 (s, 3H, H-22); 0,93 (s, 3H, H-20); 1,21 (s, 3H, H-24); 2,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H, H-12); 3,37 (s, 3H, OCH_3); 4,73 (sl, 1H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$); 6,06 (dd, J = 11,3 e 3,2 Hz, 1H, H-16); 6,40 (m, 1H, H-18); 7,37-7,47 (m, 8H).

9.2.13 – Obtenção dos epóxidos 59a e 59b a partir da mistura dos ésteres 55a e 55b



A uma solução da mistura dos ésteres **55a** e **55b** (152,7 mg; 0,294 mmol) em diclorometano (15 mL) a -40°C , sob agitação, foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico 50-60% (305,1 mg; 0,883 mmol). A reação foi mantida a -40°C , sob agitação, por 1,5 horas e manipulada de acordo com o procedimento descrito para **56a** e **58a**. Após purificação por coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (85:15) forneceu dois epóxidos diastereoisoméricos **59a** e **59b** (138,1 mg; 0,266 mmol; 87%) apresentaram R_f s iguais em diversos sistemas de solventes.

59a e 59b

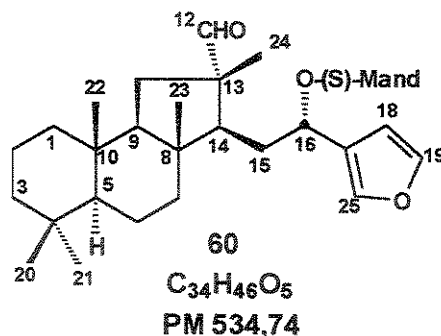
Aspecto físico: óleo incolor

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,69 (s, 3H, H-23); 0,72 (s, 3H, H-23); 0,76 (s, 3H, H-21); 0,78 (s, 3H, H-21); 0,79 (s, 3H, H-22); 0,80 (s, 3H, H-20); 0,82 (s, 3H, H-22); 0,83 (s, 3H, H-20); 1,31 (s, 3H, H-24); 1,37 (s, 3H, H-24); 2,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-12); 2,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H-12); 3,40 (s, 3H, OCH_3); 3,41 (s, 3H, OCH_3); 5,85 (m, 2H, H-16); 4,74 (s,

1H, H α a C=O); 4,81 (s, 1H, H α a C=O), 6,10 (m, 1H, H-18); 6,36 (s, 1H, H-18); 7,15-7,46 (m, 14H).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 8 em anexo – pag. 270.

9.2.14 – Obtenção do aldeído 60 a partir do epóxido 56a



A uma solução do **epóxido 56a** (48,8 mg; 0,091 mmol) em nitrometano (25 mL) resfriada a -23°C , foram adicionadas 21 gotas de uma solução de eterato de trifluoreto de boro (2 gotas) em nitrometano (3 mL), também resfriada a -23°C . A mistura reacional foi agitada por 40 minutos a -23°C . Após este período a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (90:10), para fornecer o aldeído **60** (40,5 mg; 0,076 mmol, 78%).

Aldeído 60

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 115,7-119,0 $^\circ\text{C}$

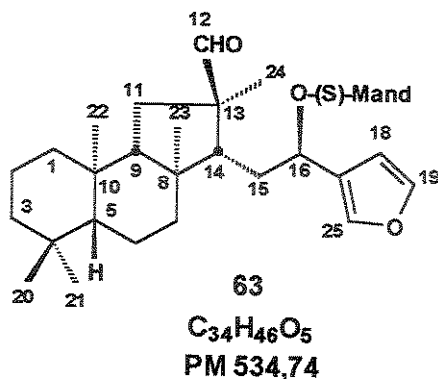
$[\alpha]_D^{20} = -65,0$ (c 1,56; CHCl_3).

IV (filme): 2927; 2850; 1721; 1455 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (s, 3H, H-20); 0,83 (s, 6H, H-22 e H-23); 0,87 (s, 3H, H-21); 1,10 (s, 3H, H-24); 3,41 (s, 3H, OCH_3); 5,62 (dd, $J = 8,1$ e $5,7$ Hz, 1H, H-16); 4,78 (s, 1H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$), 6,12 (m, 1H, H-18); 7,08 (m, 1H, H-25); 7,25 (t, $J = 1,65$ Hz, 1H, H-19); 7,32 (m, 3H, H-meta e H-para); 7,39 (m, 2H, H-orto); 9,12 (sl, 1H, H-12).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 9 em anexo – pag. 271.

9.2.15 – Obtenção do aldeído 63 a partir do epóxido 58a



A uma solução do **epóxido 58a** (44,6 mg; 0,083 mmol) em nitrometano (20 mL) resfriada a -23°C , foram adicionadas 22 gotas de uma solução de eterato de trifluoreto de boro (2 gotas) em nitrometano (3 mL) também resfriada a -23°C . A reação foi agitada por 1 hora a -23°C e manipulada de acordo com o procedimento descrito para o aldeído **60**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (85:15), para fornecer o aldeído **63** (34,8 mg; 0,056 mmol, 78%).

Aldeído 63

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 114,0-118,0 $^\circ\text{C}$

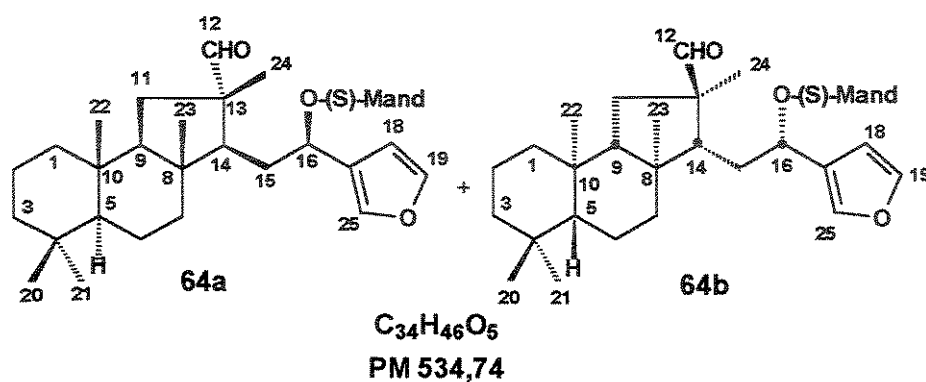
$[\alpha]_D^{20} = +72,9$ (c 0,70; CHCl_3)

IV (filme): 2927; 2876; 1751; 1719; 1455; 1387 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,74 (s, 3H, H-23); 0,79 (s, 3H, H-22); 0,82 (s, 3H, H-21); 0,91 (s, 3H, H-20); 0,98 (s, 3H, H-24); 3,36 (s, 3H, OCH_3); 5,51 (dd, $J = 10,0$ e $4,0$ Hz, 1H, H-16); 4,67 (s, 1H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$), 6,36 (m, 1H, H-18); 7,36 (m, 3H, H-meta e H-para); 7,42 (m, 1H, H-25); 7,47 (m, 2H, H-para); 8,88 (sl, 1H, H-12).

RMN ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3): Ver tabela 9 em anexo – pag. 271.

9.2.16 – Obtenção dos aldeídos **64a** e **64b** a partir dos epóxidos **59a** e **59b**.



A uma solução dos epóxidos **59a** e **59b** (47,0 mg; 0,088 mmol) em nitrometano (20 ml) resfriada a -23°C , foram adicionadas 22 gotas de uma solução de eterato de trifluoreto de boro (2 gotas) em nitrometano (3 mL), também resfriada a -23°C . A reação foi agitada por 1 hora a -23°C e manipulada de acordo com o procedimento descrito para os aldeídos **60** e **63**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (90:10), obtendo-se dois compostos diastereoisoméricos **64a** e **64b** (39,0 mg; 0,073 mmol, 83%) apresentando Rfs iguais, numa proporção de 35:65, determinada por RMN de ^1H .

Estes compostos foram submetidos a separação por CLAE, utilizando coluna C-18, Regis (5 μm , 10x250 mm) ODSI de fase reversa, com eluição isocrática $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 80:20 (v/v) e com $\lambda = 220$ nm. O aldeído **64a** (minoritário) foi obtido como cristais brancos enquanto que o aldeído **64b** (majoritário) foi obtido como óleo.

Aldeído 64a

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 132,0-136,0°C

$[\alpha]_D^{20} = +42,9$ (c 1,98; CHCl₃).

IV (filme): 2997; 2918; 2865; 2705; 1747; 1719; 1454; 1386; 739 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,74 (s, 3H, H-23); 0,78 (s, 6H, H-21 e H-22); 0,83 (s, 3H, H-20); 1,08 (s, 3H, H-24); 3,36 (s, 3H, OCH₃); 5,61 (dd, *J* = 8,5 e 6,5 Hz, 1H, H-16); 4,70 (s, 1H, Hα a C=O); 6,38 (m, 1H, H-18); 7,37 (m, 4H, H-25, H-meta e H-para); 7,46 (m, 3H, H-orto, H-19); 9,19 (s, 1H, H-12).

RMN ¹³C (125,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 9 em anexo – pag. 271.

Aldeído 64b

Aspecto físico: óleo incolor

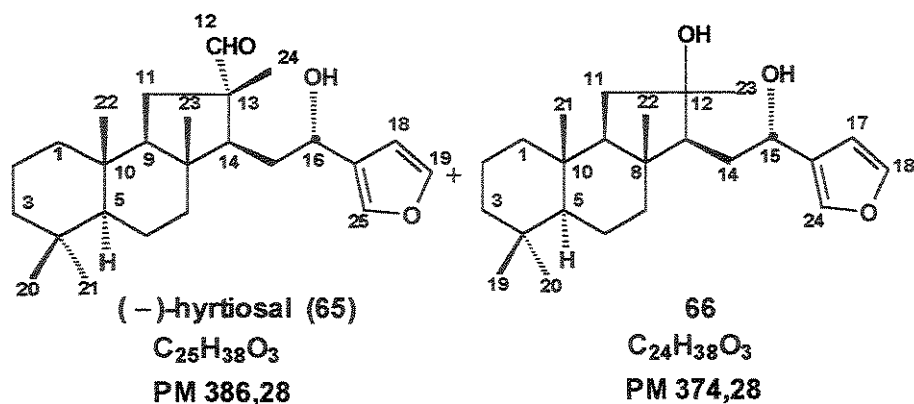
$[\alpha]_D^{20} = +16,2$ (c 2,63; CHCl₃)

IV (filme): 2930; 2847; 2696; 1749; 1721; 1455; 1387; 874 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (s, 3H, H-21); 0,82 (s, 9H, H-20, H-22 e H-23); 1,19 (s, 3H, H-24); 3,37 (s, 3H, OCH₃); 5,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-16); 4,72 (s, 1H, Hα a C=O); 6,14 (m, 1H, H-18); 7,19 (m, 1H, H-25); 7,26 (m, 1H, H-19); 7,31 (m, 3H, H-meta e H-para); 7,35 (m, 2H, H-orto); 9,19 (s, 1H, H-12).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 9 em anexo – pag. 271.

9.2.17 – Obtenção do (–)-hyrtiosal (65) a partir do aldeído 60.



Em um balão de 10 mL o aldeído **60** (34,6 mg; 0,065 mmol) foi dissolvido em 4 mL de MeOH:THF (1:1) e adicionado (70,3 mg; 0,51 mmol) de K_2CO_3 e 1 mL de água. A reação foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente por uma noite, neutralizada com HCl 2,0 mol/L, extraída com acetato de etila e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (85:15), fornecendo o composto **65** (16,4 mg; 0,042 mmol; 66%) e o composto **66** (6,8 mg; 0,018 mmol; 28%).

(-)-hyrtiosal (**65**)

Aspecto físico: sólido branco

P. F.: 134,0–139,0°C

$[\alpha]_D^{20} = -72,1$ (c 0,59; $CHCl_3$)

IV (filme): 3543; 2942; 2866; 1714; 1721; 1461 cm^{-1} .

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): Ver tabela 10 em anexo – pag. 272.

RMN ^{13}C (125,5 MHz, $CDCl_3$): Ver tabela 11 em anexo – pag. 273.

EMAR m/z: observado 386,28529 $[M]^+$ ($C_{25}H_{38}O_3$ calculado 386,28210)

Composto 66

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 147,0-152,5°C.

IV (filme): 3419; 3304; 2925; 2864; 1386 cm^{-1} .

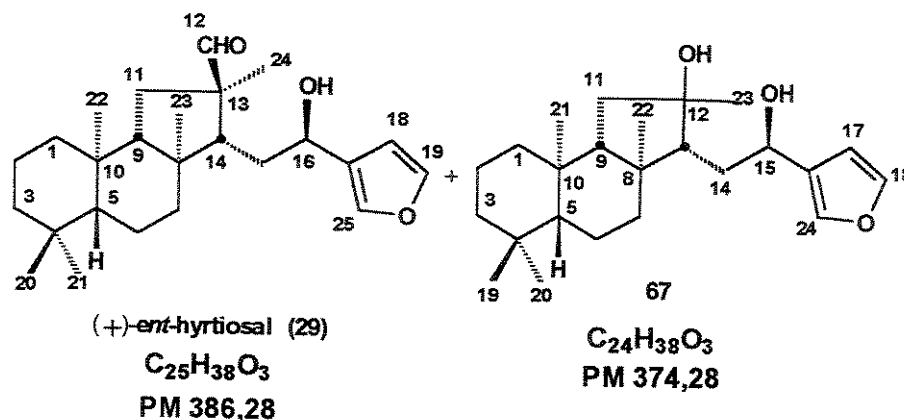
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (m, 1H, H-5); 1,58 (m, 1H, H-7); 1,42 (m, 1H, H-9); 1,58 (m, 1H, H-11); 1,53 (m, 1H, H-13); 1,52; 1,92 (m, 2H, Ha-14 e Hb-14); 4,96 (sl, 1H, H-15); 6,28 (m, 1H, H-17); 7,38 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-18); 0,83 (s, 3H, H-19); 0,81 (s, 3H, H-20); 0,69 (s, 3H, H-21); 0,80 (s, 3H, H-22); 1,37 (s, 3H, H-23); 7,36 (m, 1H, H-24).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 39,9 (C-1); 18,8 (C-2); 42,6 (C-3); 33,2 (C-4); 57,5 (C-5); 18,4 (C-6); 40,0 (C-7); 44,7 (C-8); 59,1 (C-9); 36,5 (C-10); 40,0 (C-11); 79,5 (C-12); 58,4 (C-13); 31,4 (C-14); 66,3 (C-15); 129,2 (C-16); 108,5 (C-17); 143,1 (C-18); 33,5 (C-19); 21,3 (C-20); 15,3 (C-21); 15,6 (C-22); 28,6 (C-23); 139,1 (C-24).

EMBR m/z: 374 $[\text{M}]^+$; 356 (47,8%); 260 (57,7%); 245 (87,2%); 191 (100%); 137 (84,2%); 95 (55,2%); 81 (59,4%); 69 (62,8%); 55 (43,8%).

EMAR m/z: observado 374,2821 $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ calculado 374,2821).

9.2.18 – Obtenção do (+)-*ent*-hyrtiosal (29) a partir do aldeído 63.



O aldeído **63** (28,0 mg; 0,052 mmol) foi dissolvido em 4 mL de MeOH:THF (1:1) e adicionado (58,0 mg; 0,42 mmol) de K_2CO_3 e 1 mL de água. A reação foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente por uma noite, neutralizada com HCl 2 mol/L, extraída com acetato de etila e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter

etílico (80:20), fornecendo o composto **29** (14,0 mg; 0,034 mmol; 69%) e o composto **67** (5,1 mg; 0,014 mmol; 26,0 %).

(+)-*ent*-hyrtiosal (29**)**

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 139,0–141,0°C

$[\alpha]_D^{20} = +64,2$ (c 0,53; CHCl₃)

IV (filme): 3543; 2916; 2864; 1707; 1696; 1461 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,91; 1,46 (m, 2H, Ha-1 e Hb-1); 1,39 (m, 1H, H-3); 0,86 (m, 1H, H-5); 1,39; 1,59 (m, 2H, Ha-6 e Hb-6); 1,68 (m, 1H, H-7); 1,73 (td; *J*= 12,5 e 3,2 Hz, 1H, Ha-7) 1,13 (dd, *J*=13,0 e 4,0 Hz, 1H, Hb-7); 1,07 (dd, *J*= 13,5 e 6,5 Hz, 1H, H-9); 1,89 (dd, *J*=13,0 e 6,0Hz, 1H, Ha-11); 1,38 (m, 1H, Hb-11); 9,46 (s, 1H, H-12); 1,98 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H, H-14); 1,62 (m, 1H, H-15); 4,42 (dd, *J*= 10,5 e 6,5 Hz, 1H, H-16); 6,37 (m, 1H, H-18); 7,38 (m, 1H, H-19); 0,84 (s, 3H, H-20); 0,83 (s, 3H, H-21); 0,86 (s, 3H, H-22); 0,85 (s, 3H, H-23); 1,19 (s, 3H, H-24); 7,37 (m, 1H, H-25); 2,55 (d, *J*= 4,5 Hz, OH).

RMN ¹³C (125,5 MHz, CDCl₃): Ver tabela 12 em anexo – pag. 274.

EMAR m/z: observado 386,28582 [M]⁺ (C₂₅H₃₈O₃ calculado 386,28210)

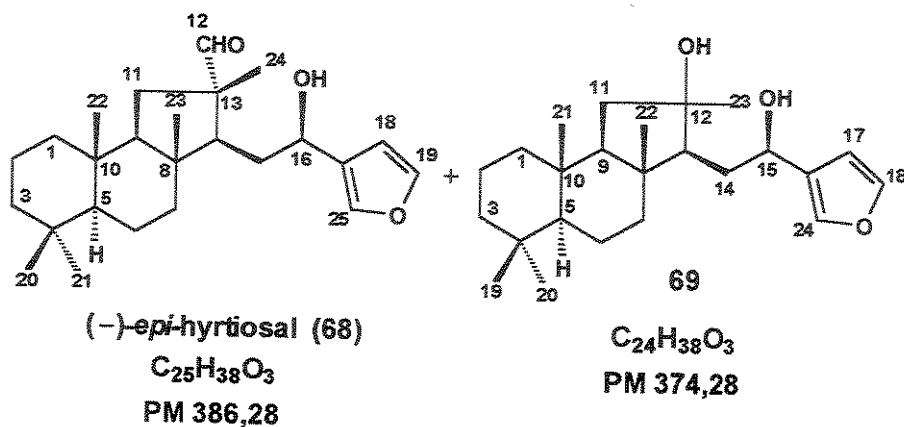
Composto 67

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 147,0–152,5°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (s, 3H, H-21); 0,80 (s, 3H, H-22); 0,81 (s, 3H, H-20); 0,83 (s, 3H, H-19); 1,38 (s, 3H, H-23); 4,97 (sl, 1H, H-15); 6,29 (m, 1H, H-17); 7,37 (m, *J*= 1,8 Hz, 1H, H-18); 7,39 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H, H-24).

9.2.19 – Obtenção do (-)-*epi*-hyrtiosal (**68**) a partir do aldeído **64a**.



K_2CO_3 (50,0 mg; 0,36 mmol) e água (0,5 mL) foram adicionados a uma solução do aldeído **64a** (24,0 mg; 0,045 mmol) em 3 mL de MeOH:THF (1:1). Após uma noite sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi neutralizada com HCl 2 mol/L, extraída com acetato de etila e seca com sulfato de magnésio anidro. O resíduo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (80:20) forneceu o composto **68** (12,0 mg; 0,031 mmol; 75%) e o composto **69** (2,0 mg; 0,005 mmol; 13%).

(-)-*epi*-hyrtiosal (**68**)

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 102,0–105,2°C,

$[\alpha]_D^{20} = -21,3$ (c 0,94; $CHCl_3$)

IV (filme): 3390; 2935; 2846; 1719; 801 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,41 (m, 1H, H-1); 1,56 (m, 1H, H-2); 1,36 (m, 1H, H-3); 0,82 (m, 1H, H-5); 1,37 (m, 1H, H-6); 1,68 (m, 1H, H-7); 1,06 (m, 1H, H-9); 1,39 (m, 1H, H-11); 9,31 (s, 1H, H-12); 1,44 (m, 1H, H-14); 1,32; 1,64 (m, 2H, Ha-15 e Hb-15); 4,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-16); 6,39 (s, 1H, H-18); 7,39 (t, $J = 1,65$ Hz, 1H, H-19); 0,83 (s, 3H, H-20); 0,82 (s, 3H, H-21); 0,85 (s, 3H, H-22); 0,84 (s, 3H, H-23); 1,21 (s, 3H, H-24); 7,32 (s, 1H, H-25); 2,03 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$): Ver tabela 12 em anexo – pag. 274.

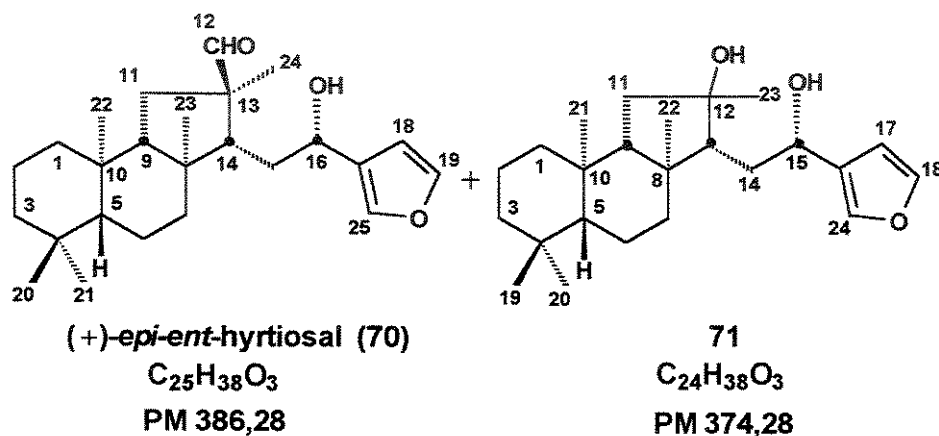
EMAR m/z : observado 386,28195 $[M]^+$ ($C_{25}H_{38}O_3$ calculado 386,28210)

Composto 69

Aspecto físico: sólido branco

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,56 (s, 3H, H-21); 0,79 (sl, 3H, H-22); 0,89 (s, 3H, H-20); 0,92 (s, 3H, H-19); 1,36 (s, 3H, H-23); 4,60 (dd, J = 10,0 e 4,0 Hz, 1H, H-15), 6,38 (m, 1H, H-17); 7,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H, H-18); 7,35 (m, 1H, H-24).

9.2.20 – Obtenção do (+)-*epi-ent*-hyrtiosal (70) a partir do aldeído 64b.



Uma solução do aldeído **64b** (30,0 mg; 0,056 mmol) em 2 mL de MeOH:THF (1:1) foi tratada com K_2CO_3 (62,0 mg; 0,45 mmol) e água (0,5 mL). Após agitação também por uma noite à temperatura ambiente, a mesma foi neutralizada com uma solução de HCl 2 mol/L, extraída com acetato de etila e seca com sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação do solvente o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (80:20) fornecendo o composto **70** (15,0 mg; 0,039 mmol; 69%) e o composto **71** (4,5 mg; 0,012 mmol; 21%).

(+)-*epi-ent*-hyrtiosal (70)

Aspecto físico: sólido branco

$$[\alpha]_D^{20} = +22,4 \text{ (c } 0,89; \text{CHCl}_3)$$

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87: 0,98 (m, 2H, Ha-1 e Hb-1); 1,18; 1,31 (m, 2H, Ha-3 e Hb-3); 0,82 (m, 1H, H-5); 1,53; 1,41 (m, 2H, Ha-6 e Hb-6); 1,37; 1,68 (m, 2H, Ha-7 e Hb-7); 1,06 (m, 1H, H-9); 1,39; 1,82 (m, 2H, Ha-11 e Hb-11); 9,31 (s, 1H, H-12); 1,43 (m, 1H, H-14); 1,77 (m, 1H, H-15); 4,48 (m, 1H, H-16); 6,39 (m, 1H, H-18); 7,38 (t, *J* = 1,65 Hz, 1H, H-19); 0,83 (s, 3H, H-20); 0,82 (s, 3H, H-21); 0,85 (s, 3H, H-22); 0,84 (s, 3H, H-23); 1,21 (s, 3H, H-24); 7,33 (s, 1H, H-25);

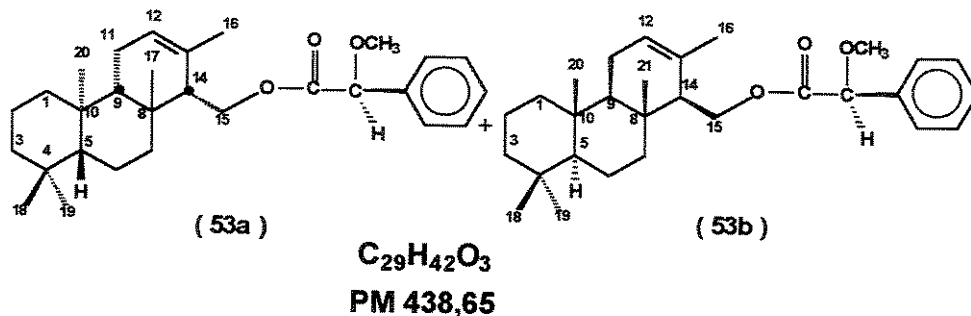
EMAR m/z: observado 386,28252 $[M]^+$ ($C_{25}H_{38}O_3$ calculado 386,28210)

Aspecto físico: sólido branco

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,56 (s, 3H, H-21); 0,79 (sl, 3H, H-22); 0,89 (s, 3H, H-20); 0,92 (s, 3H, H-19); 1,36 (s, 3H, H-23); 4,60 (dd, *J* = 10,0 e 4,0 Hz, 1H, H-15), 6,38 (m, 1H, H-17); 7,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-18); 7,35 (m, 1H, H-24).

EMAR m/z: observado 374,2824 [M]⁺; (C₂₄H₂₈O₃ calculado 374,2821).

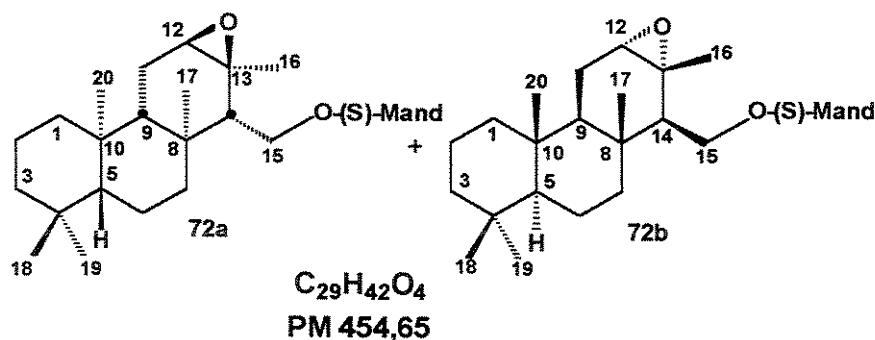
9.2.21 – Obtenção dos ésteres mandelatos 53a e 53b a partir do isocopaleno (34)



4-N, N-dimetilaminopiridina (96 mg; 0,785 mmol) foi adicionada a uma solução de diclorometano (12 mL) contendo o isocopalenol **34** (228 mg, 0,785 mmol), ácido (S)- O-metilmandélico (130 mg; 0,785 mmol) e dicicloexilcarbodiimida (162 mg; 0,785 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e após 2 horas, a dicicloexiluréia formada foi removida por filtração e o sólido resultante foi lavado com hexano. A fração orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico 1 mol/L, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano: éter etílico (90:10) fornecendo a mistura dos compostos diastereoisoméricos **53a** e **53b** (275 mg, 0,627 mmol; 80 %).

Os dados físicos para a mistura dos compostos **53a** e **53b** foram descritos no experimento 9.2.4.

9.2.22 - Obtenção dos epóxidos **72a** e **72b** a partir dos ésteres **53a** e **53b**.



A uma solução de **53a** e **53b** (172 mg; 0,392 mmol) em diclorometano (18,0 ml) a 0°C, foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico 50-60% (344 mg, 1,99 mmol). A reação foi mantida a 0°C, sob agitação por uma noite e manipulada de acordo com o procedimento descrito para **56a**. Após este período a mistura reacional foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto através de cromatografia em coluna de sílica gel

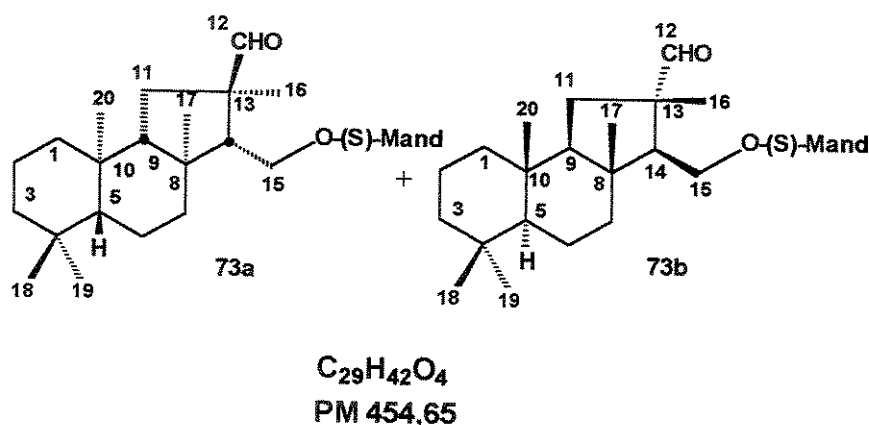
eluída com hexano:éter etílico (85:15) forneceu a mistura dos epóxidos **72a** e **72b** (124 mg; 0,273 mmol) em 70% de rendimento.

Epóxidos **72a** e **72b**

Aspecto físico: óleo incolor

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (s, 3H, H-17); 0,75 (s, 3H, H-17); 0,76 (s, 3H, H-19); 0,78 (s, 3H, H-19); 0,82 (s, 3H, H-20); 0,83 (s, 3H, H-20); 0,84 (s, 3H, H-22); 0,96 (s, 3H, H-16); 0,97 (s, 3H, H-16); 3,41 (s, 3H, OCH_3); 3,42 (s, 3H, OCH_3); 3,92 (dd, $J = 10,8$ e $10,0$ Hz, 1H, H-15); 4,17 (m, 1H, H-15); 4,47 (dd, $J = 11,5$ e $2,5$ Hz, 2H, H-15); 4,76 (s, 1H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$); 4,83 (s, 1H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$); 7,30-7,48 (m, 10H, H-orto, H-meta, H-para).

9.2.23 – Obtenção dos aldeídos **73a** e **73b** a partir dos epóxidos **72a** e **72b**.

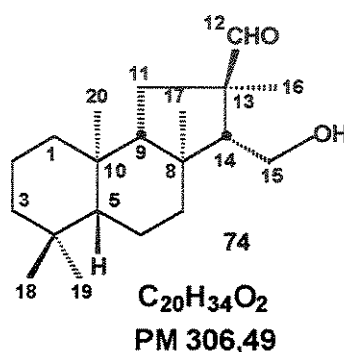


A uma solução dos epóxidos **74a** e **74b** (79,5 mg; 0,175 mmol) em benzeno seco (8 mL) resfriada a -23°C , foram adicionadas 20 gotas de uma solução de eterato de trifluoreto de boro (2 gotas) em benzeno (3 mL), também resfriada a -23°C . A mistura reacional foi agitada por 1 hora a -23°C . Após este período a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (85:15), que forneceu a mistura dos aldeídos **73a** e **73b** (59,6 mg; 0,131 mmol, 78%).

Aldeídos 73a e 73b

Aspecto físico: óleo incolor

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,12 (s, 3H, H-16); 3,38 (s, 3H, OCH_3); 3,39 (s, 3H, OCH_3); 3,92 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H, H-15); 4,14 (m, 3H, H-15); 4,67 (sl, 2H, $\text{H}\alpha$ a $\text{C}=\text{O}$); 7,30-7,40 (m, 10H, H-orto, H-meta, H-para); 9,21; 9,29 (2sl, 2H, H-12).

9.2.24 – Obtenção do aldeído 74 a partir dos aldeídos 73a e 73b.

Em um balão de 10 mL a mistura dos aldeídos diastereoisoméricos **73a** e **73b** (33,5 mg; 0,074 mmol) foi dissolvido em 2,5 mL de THF:MeOH 1:1 e adicionado 0,5 mL de uma solução de LiOH 2 mol/L. A reação foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente por uma noite, neutralizada com HCl 2 mol/L, extraída com acetato de etila e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (85:15), fornecendo o composto **74** (15,4 mg; 0,050 mmol; 68%).

Aldeído 74

Aspecto físico: óleo incolor

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (s, 3H, H-19); 0,85 (s, 3H, H-18); 0,86 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 3H, H-20); 1,25 (s, 3H, H-16); 3,59 (m, 1H, $\text{H}\alpha$ -15); 3,69 (m, 1H, $\text{H}\beta$ -15); 9,51 (s, 1H, H-12).

(+)-ent-hyrtiosal (29)

67

71
 $C_{24}H_{38}O_3$
 PM 374,28

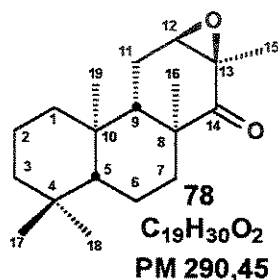
Em um balão de 10 mL o hyrtiosal **70** (6,0 mg; 0,016 mmol) foi dissolvido em 1,5 mL de THF:MeOH 1:1 e adicionado 3 gotas de uma solução de LiOH 2 mol/L. A reação foi mantida sob agitação, sem oxigênio sob atmosfera de nitrogênio, a temperatura

ambiente por uma noite, neutralizada com HCl 2 mol/L, extraída com acetato de etila e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (80:20), fornecendo o único composto **71** (3,0 mg; 0,008 mmol; 52%).

Os dados físicos para o diol **71** estão descritos no experimento 9.2.20

9.3 - Experimental referente ao capítulo II

9.3.1 - Obtenção do ceto-epóxido **78**.



1º Experimento

O dieno **54** (23,4 mg; 0,086 mmol) foi dissolvido em 5 mL de CH_2Cl_2 e colocado em banho de gelo seco/etanol ($-78^\circ C$). Ozônio foi borbulhado a solução em um fluxo de 100mL/min. por 5 minutos. Ao término da reação, foi passado um fluxo de nitrogênio para eliminar o excesso de ozônio e a mistura reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente. Adicionaram-se então 45 mg de trifenilfosfina e a mistura permaneceu sob agitação por 2 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/éter etílico (85:15) para fornecer a ceto-epóxido **78** (5,2 mg, 0,018 mmol) em 21% de rendimento.

2º Experimento

O dieno **54** (27,0 mg; 0,099 mmol) foi dissolvido em 6 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:2) e colocado em banho de gelo seco/etanol (-78°C). Ozônio foi borbulhado a solução em um fluxo de 100mL/min. por 5 minutos. Ao término da reação, foi passado um fluxo de nitrogênio para eliminar o excesso de ozônio e a mistura reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se então 50,0 mg de trifenilfosfina e a mistura permaneceu sob agitação por 2 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/éter etílico (85:15) para fornecer a ceto-epóxido **78** (6,4 mg, 0,022 mmol) em 22% de rendimento.

Ceto-epóxido **78**

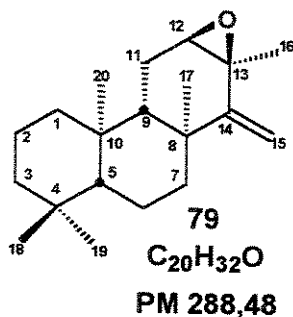
Aspecto físico: sólido branco

P.F.: $127-131^\circ\text{C}$

IV (filme): 2990; 2922; 2866; 1702; 1453; 1436; 1385; 1025 cm^{-1} .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): 0,83 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 3H, H-18); 0,95 (s, 3H, H-20); 1,03 (s, 3H, H-19); 1,42 (s, 3H, H-16); 3,38 (t, $J=2,1\text{ Hz}$, 1H, H-12).

9.3.2 - Obtenção do epóxido **79**.



1º Experimento

A uma solução do dieno **54** (32,8 mg; 0,120 mmol) em diclorometano (4,0 ml), foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico 50-60% (45,7 mg, 0,265 mmol) e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após este período a mistura reacional foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de

cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação por coluna de sílica gel usando com eluente uma mistura de hexano:éter etílico (85:15) forneceu o epóxido **79** (10,2 mg; 0,035 mmol) em 36% de rendimento.

2º Experimento

A uma solução do dieno **54** (23,4 mg; 0,086 mmol) em metanol (4,0 ml), foi adicionado monoperftalato de magnésio hexahidratado 85% (55,0 mg, 0,111 mmol) e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Após este período a mistura reacional foi lavada com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação por coluna de sílica gel usando como eluente hexano:éter etílico (85:15) forneceu dois compostos, um identificado como o epóxido **79** (5,7 mg; 0,020 mmol) em 23% de rendimento.

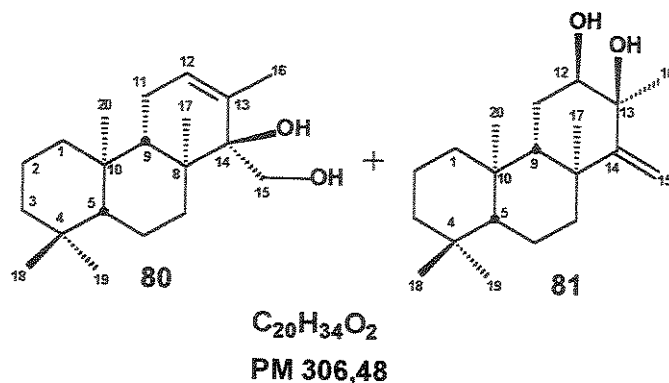
Epóxido **79**

Aspecto físico: sólido branco

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 0,82 (m, 1H, Ha-1); 1,62 (m, 1H, Hb-1); 1,10 (m, 1H, Ha-3); 1,36 (m, 1H, Hb-3); 0,79 (m, 1H, H-5); 1,38 (m, 1H, Ha-6); 1,60 (m, 1H, Hb-6); 1,53 (m, 1H, Ha-7); 1,85 (m, 1H, Hb-7); 1,15 (m, 1H, H-9); 1,76 (m, 1H, Ha-11); 2,10 (dd, $J=15,0$ e $3,3$ Hz, 1H, Hb-11); 3,20 (t, $J=2,0$ Hz, 1H, H-12); 5,30 (s, 1H, Ha-15); 5,13 (s, 1H, Hb-15); 1,48 (s, 3H, H-16); 0,83 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 3H, H-18); 0,99 (s, 3H, H-19); 0,92 (s, 3H, H-20).

RMN ¹³C (75,5MHz, CDCl₃): δ 39,5 (C-1); 18,7 (C-2); 41,7 (C-3); 33,4 (C-4); 55,9 (C-5); 18,5 (C-6); 39,4 (C-7); 37,8 (C-8); 46,0 (C-9); 37,4 (C-10); 21,8 (C-11); 61,2 (C-12); 56,2 (C-13); 157,1 (C-14); 110,8 (C-15); 22,7 (C-16); 21,8 (C-17); 33,1 (C-18); 21,7 (C-19); 16,1 (C-20).

9.3.3 – Obtenção dos dióis 80 e 81.



A uma solução do dieno **54** (52,3 mg, 0,192 mmol) em piridina anidra (1,5 mL) foram adicionados uma solução de OsO_4 em tolueno (52 mg, 0,205 mmol). A mistura reacional foi deixada no escuro sob agitação a temperatura ambiente por 70 horas. Após este período foi adicionado uma solução de metabisulfito de sódio (248 mg, 1,3 mmol) em 0,6 mL de piridina:água (1:1) e deixado sob agitação por mais 2,5 horas. Em seguida a mistura reacional foi dissolvida em acetato de etila e lavada com uma solução de HCl 5%, solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado a vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel eluída com hexano:éter etílico (90:10) fornecendo dois dióis **80** (17,0 mg; 0,055 mmol) e **81** (17,0 mg, 0,055 mmol) ambos com rendimentos de 29%.

Diol 80

Aspecto físico: óleo incolor

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,82 (s, 3H, H-17); 0,83 (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 3H, H-20); 0,94 (s, 3H, H-19); 1,81 (d, $J=1,8$ Hz, 3H, H-16); 3,78 (d, $J=10,8$ Hz, 1H, H_a -15); 3,60 (dd, $J=10,95$ e $6,6$ Hz, 1H, H_b -15); 5,56 (sl, 1H, H-12).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ 40,2 (C-1); 18,6 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 56,4 (C-5); 18,6 (C-6); 32,9 (C-7); 40,8 (C-8); 47,8 (C-9); 37,2 (C-10); 23,1 (C-11); 127,3 (C-12); 134,9 (C-13); 75,6 (C-14); 62,3 (C-15); 21,8 (C-16); 20,3 (C-17); 33,4 (C-18); 16,4 (C-19); 15,9 (C-20).

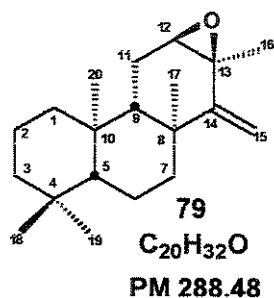
Diol 81

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 166,0-168°C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,84 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 6H, H-18 e H-20); 1,10 (s, 3H, H-19); 1,41 (s, 3H, H-16); 2,22 (sl, 1H, OH); 2,58 (s, 1H, OH); 3,76 (sl, 1H, H-12); 5,33 (s, 1H, Ha-15); 4,94 (s, 1H, Hb-15).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 40,5 (C-1); 18,8 (C-2); 42,0 (C-3); 33,3 (C-4); 56,4 (C-5); 18,6 (C-6); 39,8 (C-7); 39,9 (C-8); 49,0 (C-9); 37,5 (C-10); 25,5 (C-11); 75,3 (C-12); 73,7 (C-13); 163,4 (C-14); 106,5 (C-15); 28,9 (C-16); 23,8 (C-17); 33,4 (C-18); 21,5 (C-19); 16,3 (C-20).

9.3.4 – Obtenção seletiva do epóxido 79 a partir do dieno 54.

O dieno **54** (48,7 mg, 0,179 mmol) foi dissolvido em 2,5 mL de acetona:diclorometano (4:1) resfriado a 0°C e adicionados 36,83 mg (0,207 mmol) de N-bromosuccinamida. Em seguida o banho de gelo foi removido e a reação permaneceu sob agitação até que todo o dieno fosse consumido (1 hora). Após evaporação da acetona, o meio reacional foi dissolvido em acetato de etila e adicionado uma solução de bicarbonato de sódio 5% e deixado sob agitação por mais 30 minutos. A mistura reacional foi então lavada com solução saturada de cloreto de sódio seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a vácuo.

O resíduo contendo a bromidrina foi então dissolvido em 2 mL de THF anidro e adicionado lentamente a uma solução a 0°C de hidreto de sódio 60% (5 mg) em 1mL de THF anidro. A reação foi mantida sob agitação por 3 horas a temperatura ambiente. Após

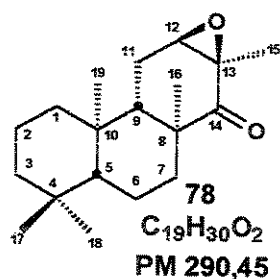
este período foi adicionado a mistura reacional 2 mL de uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter (97:03) para fornecer o epóxido **79** (25,8 mg, 0,089 mmol) em 50% de rendimento.

Epóxido **79**

Aspecto físico: sólido branco

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (m, 1H, Ha-1); 1,62 (m, 1H, Hb-1); 1,10 (m, 1H, Ha-3); 1,36 (m, 1H, Hb-3); 0,79 (m, 1H, H-5); 1,38 (m, 1H, Ha-6); 1,60 (m, 1H, Hb-6); 1,53 (m, 1H, Ha-7); 1,85 (m, 1H, Hb-7); 1,15 (m, 1H, H-9); 1,76 (m, 1H, Ha-11); 2,10 (dd, $J=15,0$ e $3,3$ Hz, 1H, Hb-11); 3,20 (t, $J=2,0$ Hz, 1H, H-12); 5,30 (s, 1H, Ha-15); 5,13 (s, 1H, Hb-15); 1,48 (s, 3H, H-16); 0,83 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 3H, H-18); 0,99 (s, 3H, H-19); 0,92 (s, 3H, H-20).

9.3.5 - Obtenção do ceto-epóxido **78**.



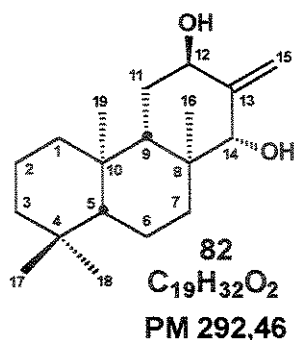
Para uma solução do epóxido **79** (25,8mg, 0,089 mmol) dissolvido em 1,5 mL de acetonitrila e 1,5 mL de CCl_4 foram adicionados 1,5 mL de H_2O e **78**, 5 mg de NaIO_4 . A esta solução bifásica foi adicionado 2mg de tricloreto de rutênio hidratado ($\text{RuCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e a mistura sob agitação magnética foi refluxada por uma noite. Após este período adicionaram-se mais 5,0 ml de CH_2Cl_2 à mistura reacional e, em seguida, extraiu-se esta mistura com CH_2Cl_2 . A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico (92:8) para fornecer o composto **78** (18,0 mg; 0,062 mmol) em 69% de rendimento.

Ceto-epóxido 78

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 127-131°C

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): 0,83 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 3H, H-18); 0,95 (s, 3H, H-20); 1,03 (s, 3H, H-19); 1,42 (s, 3H, H-16); 3,38 (t, $J=2,1$ Hz, 1H, H-12).

9.3.6 - Obtenção do diol 82

Para uma solução do ceto epóxido **78** (25,6 mg, 0,088 mmol) dissolvido em 10 mL de tolueno anidro foi adicionado 51,4 mg (0,25 mmol) de isopropóxido de alumínio. A mistura reacional foi refluxada por uma noite e após este período foi extraída com acetato de etila, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (80:20) para fornecer o composto **82** (17,2 mg; 0,062 mmol) em 70% de rendimento.

Diol 82

Aspecto físico: sólido branco

P.F.: 205,0-208,0°C

IV (filme): 3418; 3351; 2972; 2936; 2887; 996; 918 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,83 (s, 3H, H-17); 0,87 (s, 3H, H-18); 0,95 (s, 3H, H-20); 1,03 (s, 3H, H-19); 1,42 (s, 3H, H-16); 3,38 (t, $J=2,1$ Hz, 1H, H-12).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bhakuni D. S., *J. Indian Chem. Soc.*, **1998**, 191.
- 2 - Bergmann W., Feeney R., *J. Org. Chem.*, **1951**, 16, 981.
- 3 - Bergmann W., Burke D. C., *J. Org. Chem.*, **1955**, 20, 1501-1507.
- 4 - Guyot M., *Zoosystema*, **2000**, 22, 419.
- 5 - Privat de Guarilhe M., Rudder J., *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, **1964**, 259(D), 2725-2728.
- 6 - Schwartzmann G., Rocha A. B., Berlinck R. G. S., Jimeno J., *Lancet Oncol.*, **2001**, 2, 221.
- 7 - Newton G. G. F., Abraham E. P., *Nature*, **1955**, 175, 548.
- 8 - Faulkner D. J., *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 1, **2001**, 18, 1.
- 9 - Namikoshi M., Akano K., Kobayashi H., Koike Y., Kitazawa A., Rondonuwu A. B., Pratasik S. B., *J. Tokio Univ. Fisheries*, **2002**, 88, 15.
- 10 - Sevcik C., Barboza C. A., *Toxicon*, **1983**, 21, 191.
- 11 - Crews P., Naylor S., *Prog. Chem. Nat. Prod.*, **1985**, 48, 203.
- 12 - (a) Hanson J. R., *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, 481; (b) Rowland S. J., Robson J. N., *Nature*, **1986**, 324, 561.
- 13 - Silva E. D., Scheuer P. J., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1611.
- 14 - Potts B. C. M., Faulkner D. J., Carvalho M. S., Jacobs R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5093.
- 15 - Soriente A., Rosa M., Scettri A., Sodano G., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8007.
- 16 - (a) Katsumura S., Fujiwara S., Isoe S., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5827; (b) Garst M. E., Tallaman E. A., Bonfiglio J. N., Harcourt D., Ljungwe E. B., Tran A., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4533; (c) Katsumura S., Fujiwara S., Isoe S., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1173; (d) Bury P., Hareau G., Kocienski P., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8793.
- 17 - Gunasekera G. P., McCarthy P. J., Borges M. K., Lobkovsky E., Clardy J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8759.
- 18 - (a) Miyaoka H., Kajiwaru Y., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 911; (b) Miyaoka H., Kajiwaru Y., Hara Y., Yamada Y., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1429; (c) Corey

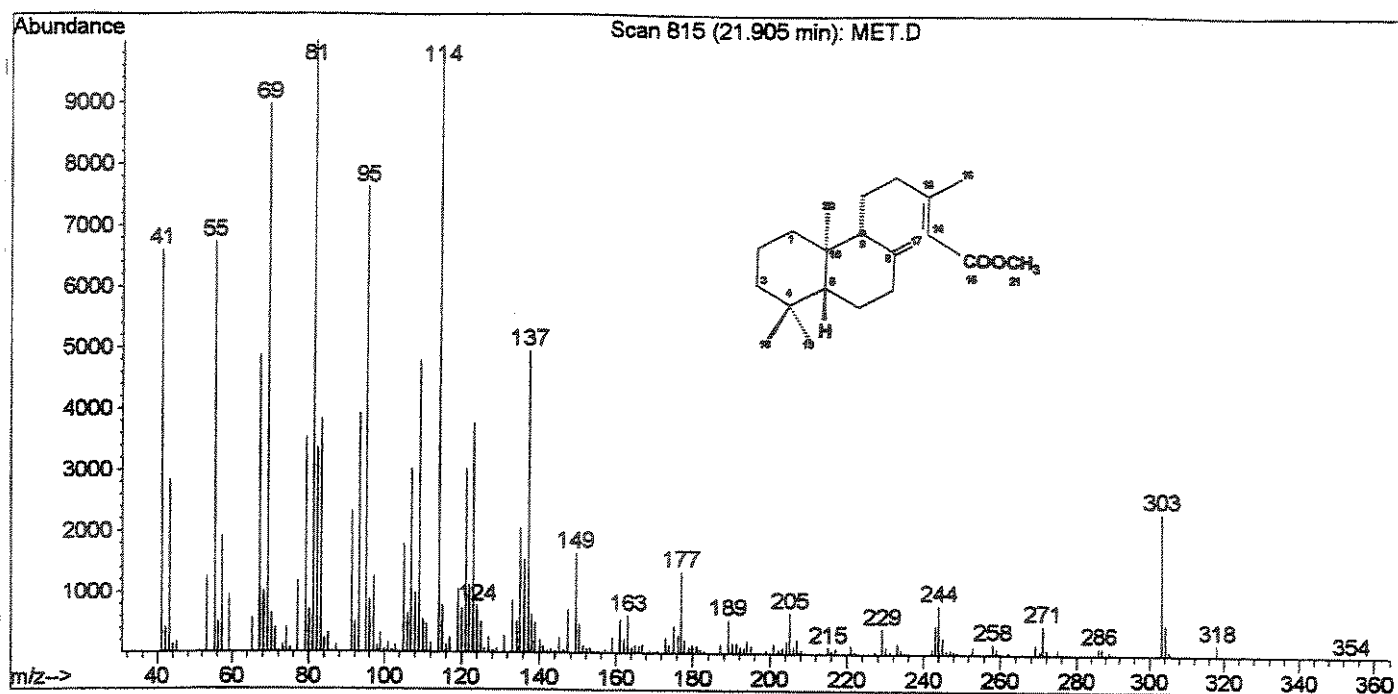
- E. J., Roberts B. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12425; (d) Boukouvalas J., Cheng Y. X., Robichaud J., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 228.
- 19 - Yamada Y., Iguchi K., Shimada Y., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 522.
- 20 - Kobayashi J., Doi Y., Shigemori H., Ishibashi M., Mizobe F., Kawashima A., Nakaike S., *Chem Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 2190.
- 21 - Davis R., Capon R. J., *Austr. J. Chem.*, **1993**, 46, 1295.
- 22 - Manes L. V., Naylor S., Crews P., Bakus G.J., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 284.
- 23 - Charan R. D., McKee T. C., Boyd M. R., *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 492.
- 24 - Schmidt E. W., Faulkner D. J., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3954.
- 25 - Chang L. C., Quintero S. O., Nicholas G. M., Bewley C. A., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5731.
- 26 - Pettit G. R., Cichacz Z. A., Tan R., Hoard M. S., Melody N., Pettit R. K., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 13.
- 27 - Carotenuto A., Fattorusso E., Lanzotti V., Magno S., Mayol L., *Liebigs Ann.*, **1996**, 77.
- 28 - Conte M. R., Fattorusso E., Lanzotti V., Magno S., Mayol L., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 849.
- 29 - He H., Kulanthaivel P., Baker B. J., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7189.
- 30 - Youssef D. T. A., Yamaki R. K., Kelly M., Scheuer P. J., *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 2.
- 31 - Buchanan M. S., Edser A., King G., Whitmore J., Quinn R. J., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 300.
- 32 - Miyaoka H., Nishijima S., Mitome H., Yamada Y., *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 1369.
- 33 - Ryu G., Matsunaga S., Fusetani N., *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 515.
- 34 - Bowden B. F., Coll J. C., Li H., *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1607.
- 35 - Randazzo A., Debitus C., Minale L., Pastor P. G., Alcaraz M. J., Paya M., Paloma L. G., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 571.
- 36 - Rosa S., Puliti R., Crispino A., Giulio A. D., Mattia C. A., Mazzarela L., *J. Nat. Prod.*, **1994**, 57, 256.
- 37 - (a) Furuichi N., Hata T., Soetjipto H., Kato M., Katsumura S., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8425; (b) Cimino G., Sodano G., Spinella A., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5401; (c) De Carvalho M. S., Jacobs R. S., *Biochem. Pharmacol.*, **1991**, 42, 1621.

- 38 - (a) Meyer B. N., Ferrigni N. R., Putnam J. E., Jacobson L. B., Nichols D. E., McLaughlin J. L., *Planta Med.*, **1982**, 45, 31; (b) Zhao G., Jung J. H., Smith D. L., Wood K. V., McLaughlin J. L., *Planta Med.*, **1991**, 57, 380.
- 39 - Santiago, G. M. P. – Síntese de sesterterpenos a partir do ácido copálico: Síntese dos ésteres (S)-O-Metilmandelatos do hyrtiosal e *ent*-hyrtiosal e estudo sobre a síntese do *ent*-queilantenodiol. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1997**.
- 40 - Heissler D., Ladenburger C., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 2513.
- 41 - Carvalho A. B. – Estudo Sobre a Síntese de Sesterterpeno Hirtiosano e Sobre a Síntese de Açúcares Clorados. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1994**.
- 42 - Imamura P. M., Rúveda E. A., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 510.
- 43 - Bory S., Fetizon M., Laszlo P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2310.
- 44 - Djerassi C., Nakano T., *J. Org. Chem.*, **1961**, 167.
- 45 - Veiga V. F. J., Pinto A. C., *Quim. Nova*, **2002**, 25, 273;
- 46 - Veiga V. F. J., Patitucci M. L., Pinto A. C., *Quim. Nova*, **1997**, 20, 612.
- 47 - Ohloff G., *Liebigs Ann.*, **1958**, 617, 134.
- 48 - Ourisson G., Hugel G., Oehlschlager A. C., *Tetrahedron*, **1966**, Suppl. 8, Part 1, 203.
- 49 - Ekong D. E. U., Okogun J. I., *Chem. Comm.*, **1967**, 2, 72.
- 50 - Caputo R., Mangoni L., *Phytochemistry*, **1967**, 13, 467.
- 51 - Santis V., Medina J. D., *J. Nat. Prod.*, **1981**, 44,3.
- 52 - Stipanovic R. D., O'Brien D. H., Rogers C. E., Thompson T. E., *J. Agric. Food Chem.*, **1979**, 27, 458.
- 53 - Bory S., Fetizon M., Laszlo P., Manh D. K., Kone M. Anh N. T., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 2347.
- 54 - Asselineau C., Bory S., Fetizon M., Laszlo P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 1429.
- 55 - Trost B. M., Belletire J. L., Godleski S., McDougal P. G., Balkovec J. M., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2370.
- 56 - Sadtler NMR Search Master 3.2; Bio-Rad Laboratories, Sadtler Division, Philadelphia, Pennsylvania, 1996.
- 57 - Audier H. E., Bory S., Fétizon M., Anh N. T., Spectres de masse de Terpenes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 4002.

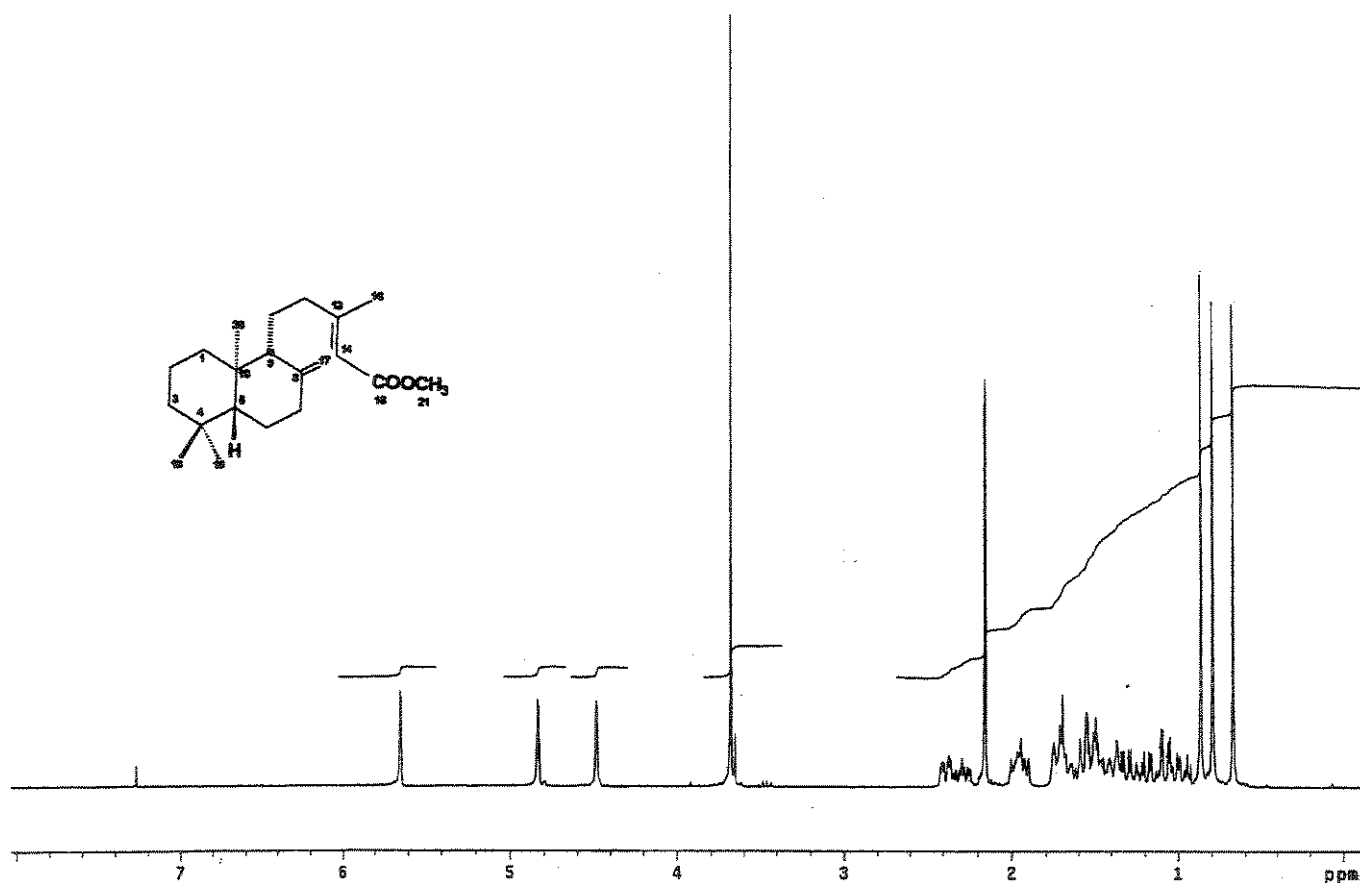
- 58 - (a) Riguera R., Seco J. M., Quinõa E., *Tetrahedron Asym.*, **2000**, 11, 2781; (b) Riguera R., Seco J. M., Quinõa E., *Tetrahedron Asym.*, **2001**, 12, 2915; (c) Seco J. M., Quinoia E., Riguera R., *Tetrahedron Asym.*, **2000**, 11, 2781.
- 59 - (a) Sullivan G. R., Dale J. A., Mosher H. S., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2143; (b) Dale J. A., Mosher H. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 512.
- 60 - (a) Latypov S. K., Seco J. M., Quinõa E., Riguera R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 877; (b) Seco J. M., Latypov S. K., Quinõa E., Riguera R., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2921; (c) Latypov S. K., Seco J. M., Quinõa E., Riguera R., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 504; (d) Seco J. M., Quinõa E., Riguera R., *Tetrahedron Asym.*, **1995**, 6, 107;
- 61 - Mateos A. F., Barba A. L., Coca G. P., Hernandez C. T., *Synlett* **1995**, 409.
- 62 - Fujimoto Y., Kanzawa Y., Ikuina Y., Kakinuma K., Ikekawa N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 1107.
- 63 - Blunt J. W., Hartshorn M. P., *J. Chem Soc. (C)*, **1968**, 635.
- 64 - Georghiou P. E., Ren Y., *Can. J. Chem.*, **1993**, 71, 364.
- 65 - Hancock W. S., Mander L. N., Westropp R. A. M., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4090.
- 66 - Wang Y. and Metz P., *Tetrahedron:Asym.*, **2000**, 11, 3995.
- 67 - (a) Basabe P., Diego A., Diez D., Marcos I. S., Urones J. G., *Synlett*, **2000**, 12, 1807; (b) Basabe P., Diego A., Diez D., Marcos I. S., Mollinedo F., Urones J. G., *Synthesis*, **2002**, 11, 1523;
- 68 - Urones J. G., Marcos I. S., Basabe P., Gomez A., Estrella A., Lithgow A. M., *Nat. Prod. Lett.*, **1994**, 5, 217.
- 69 - Hambley T. W., Taylor W. C., Toth S., *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 903.
- 70 - Imamura P. M. – Determinação da estereoquímica do C-13 e tentativa de síntese de diterpeno bromado isoaplisina-20. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1981**.
- 71 - Brougham P., Cooper M. S., Cummmerson D. A., Heaney H., Thompson N., *Synthesis*, **1987**, 1015.
- 72 - Kobayashi S., Ishida T., Akiyama R., *Org. Lett.*, **2001**, 17, 2649.
- 73 - Sharpless K. B., Park C. Y., Moon Kim B., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1003.
- 74 - Ziffer H., Kasai M., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 712.
- 75 - Boulin B., Arreguy-Sam M. B., Delmond B., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2753.

- 76 - Takikawa H., Hirooka M., Sasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1713.
- 77 - Carlsen H. J., Katsuki T., Martin V. S., Sharpless K. B., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3936.
- 78 - Mischne M. P., Sierra M. G., Ruveda E. A., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2035.
- 79 - Sierra M G., Kaufman T., Ruveda E. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 418.
- 80 - Braz-Filho R., *Quim. Nova*, **1994**, 17, 405.
- 81 - Cechinel V. F., *Quim. Nova*, **1998**, 21, 99.
- 82 - McLaughlin J. L., Colman-Saizarbitoria T., Anderjo J. E., *Rev. Soc. Venez. Quim.*, **1995**, 18(4), 13.
- 83 - Saxena G., Farmer S., Towers G. H. N., Hancock R. E. W., *Phytochem. Anal.*, **1995**, 6, 125.
- 84 - Skehan P., Storeng R., Scudiero D., Monks A., McMahon J., Vistica D., Warren J. T., Bokesch H., Kenney S., Boyd M. R., *J. National Cancer Institute*, **1990**, 82, 1107.
- 85 - Perrin D. D., Armarego W. L. F., "Purification of Laboratory Chemicals" **1988**, 3rd Ed. Pergamon Press.

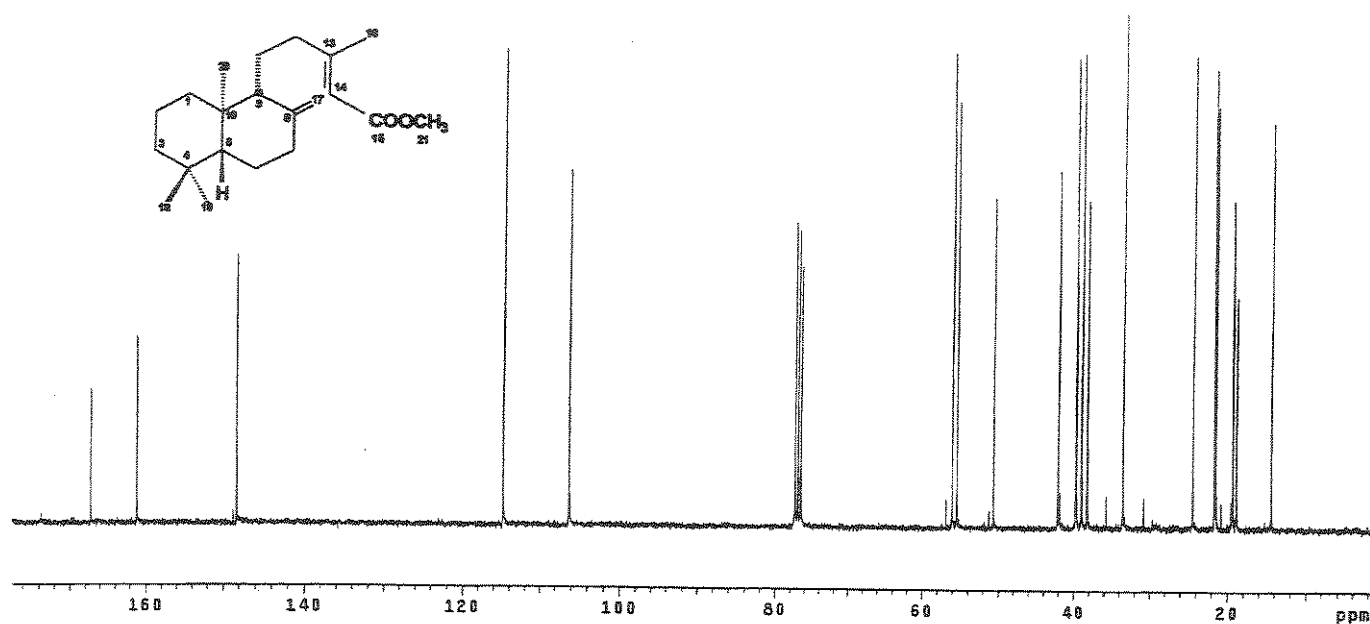
ESPECTROS



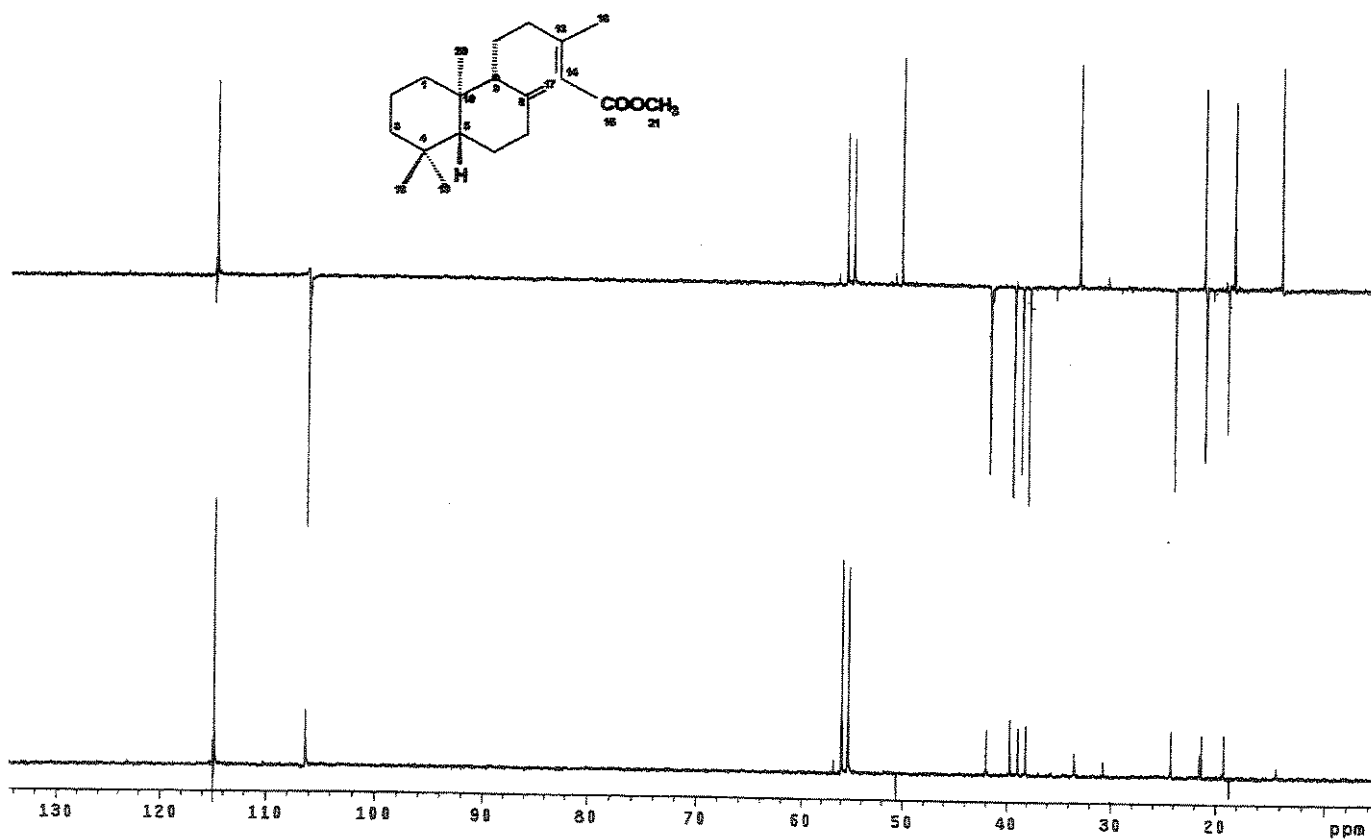
E 01 – Espectro de massas (IE, 70 eV) do copalato de metila (30b).



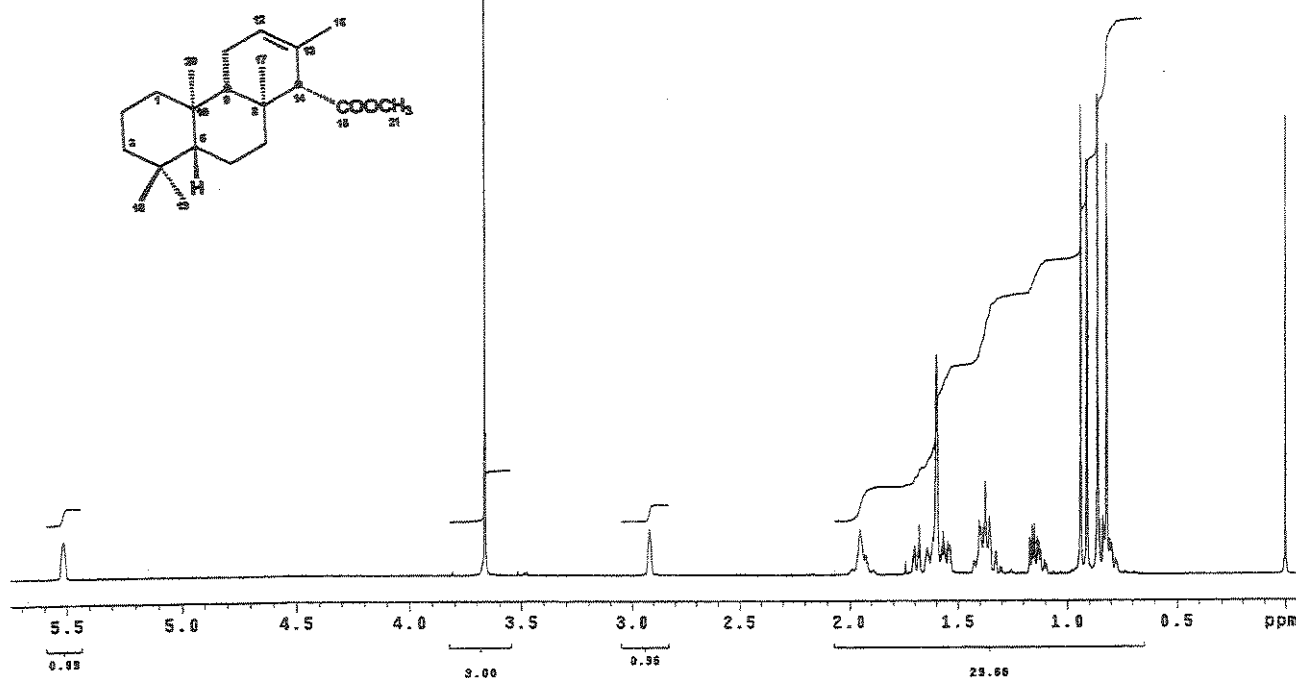
E 02 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do copalato de metila (30b).



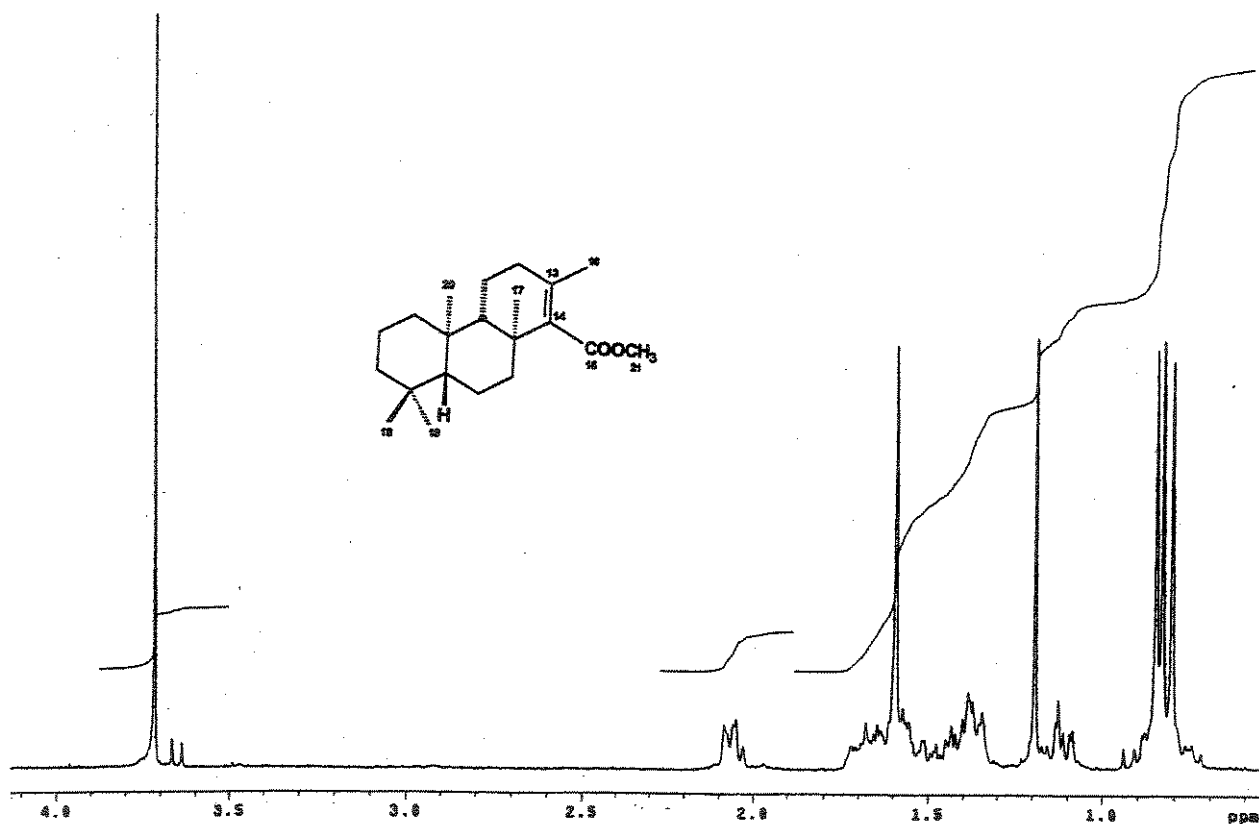
E 03 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do copalato de metila (30b).



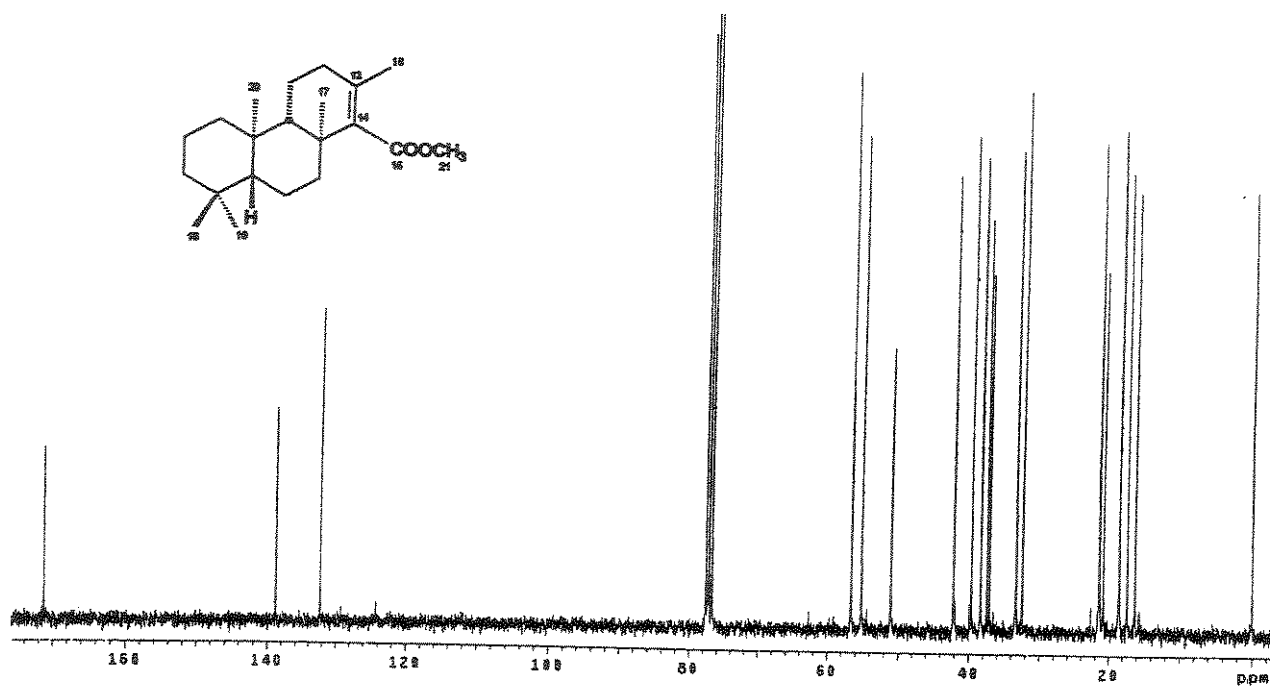
E 04 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do copalato de metila (30b).



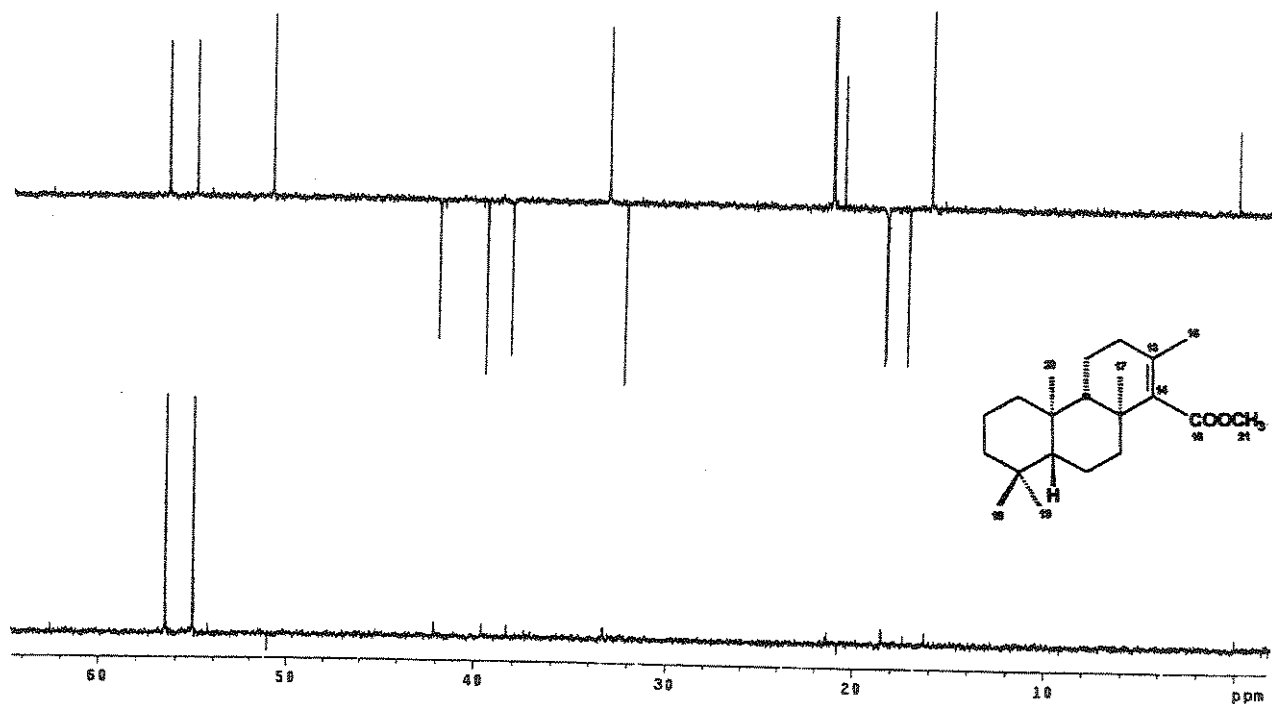
E 05 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocopalato de metila (33).



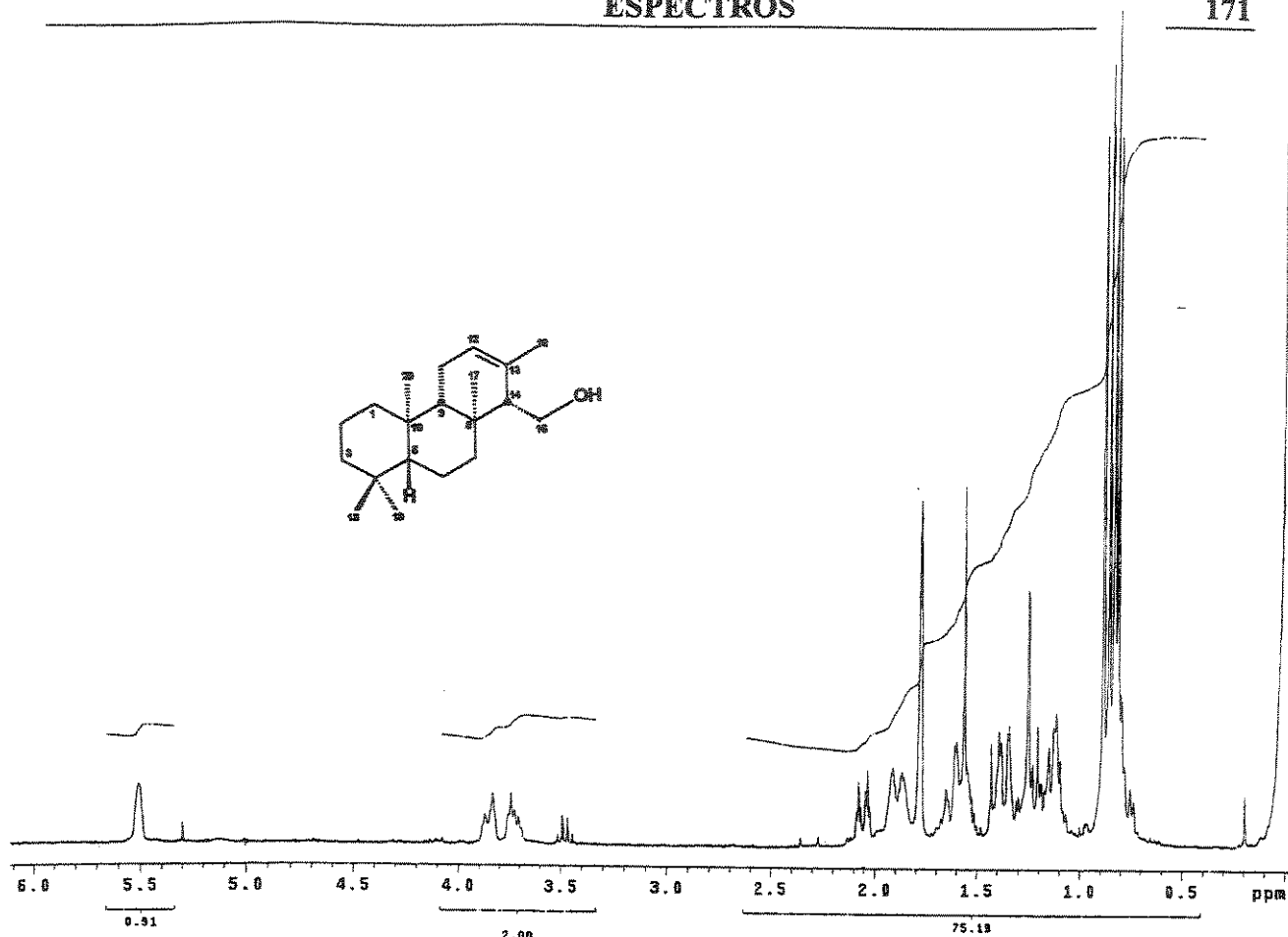
E 06 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster 52b.



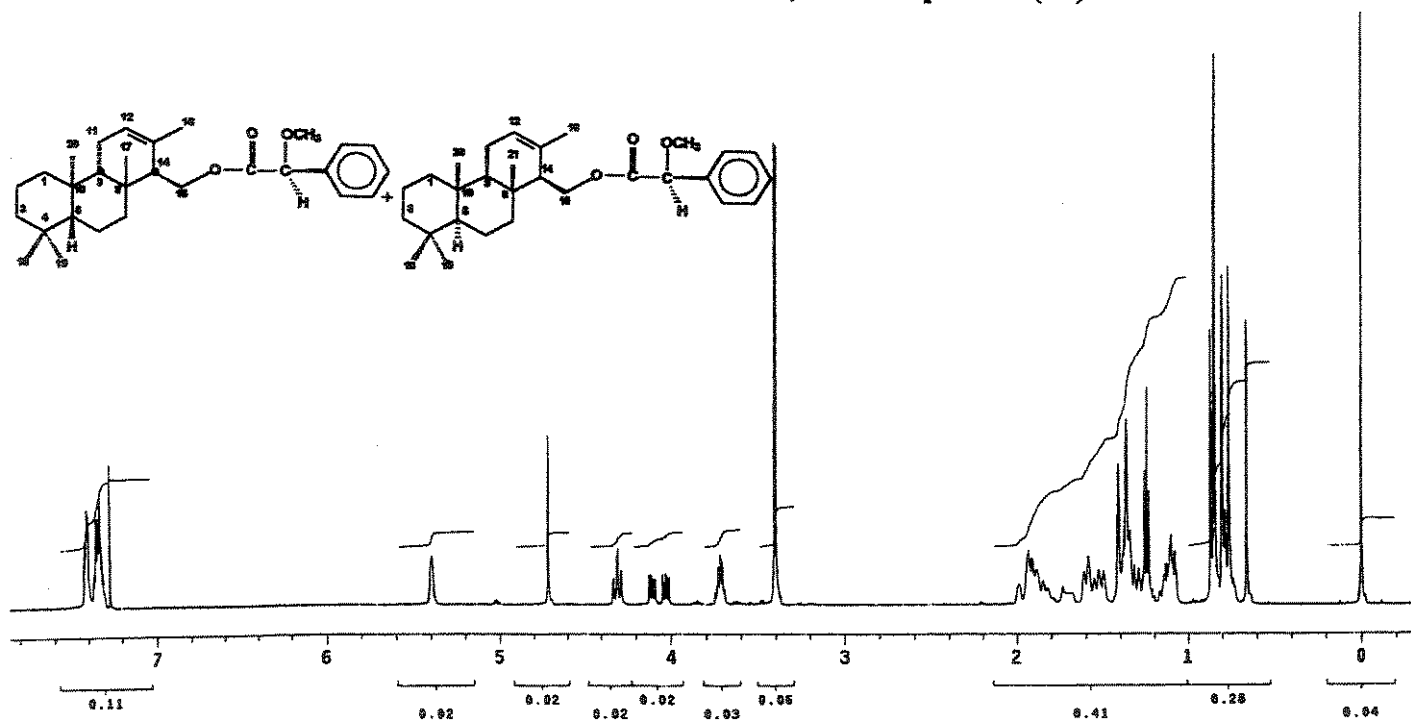
E 07 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do éster 52b.



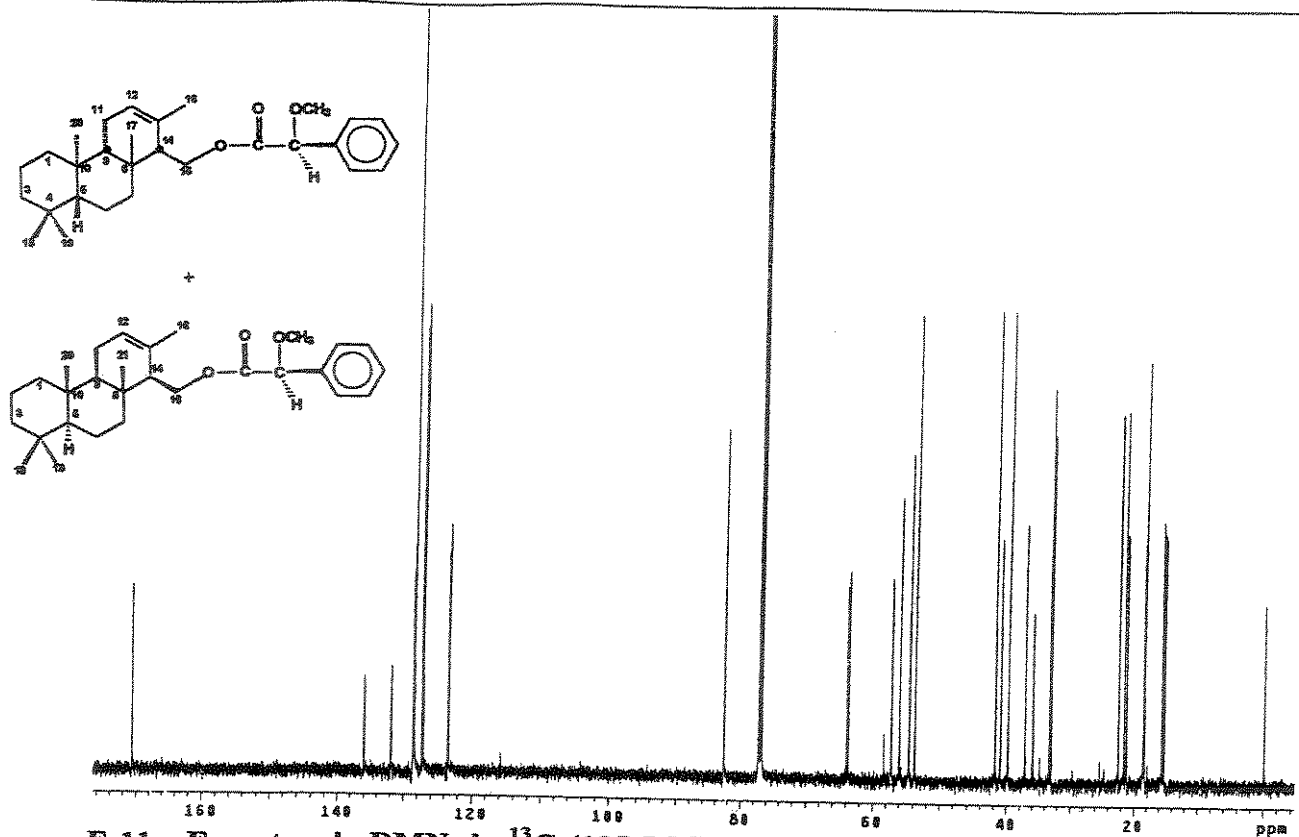
E 08 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do éster 52b.



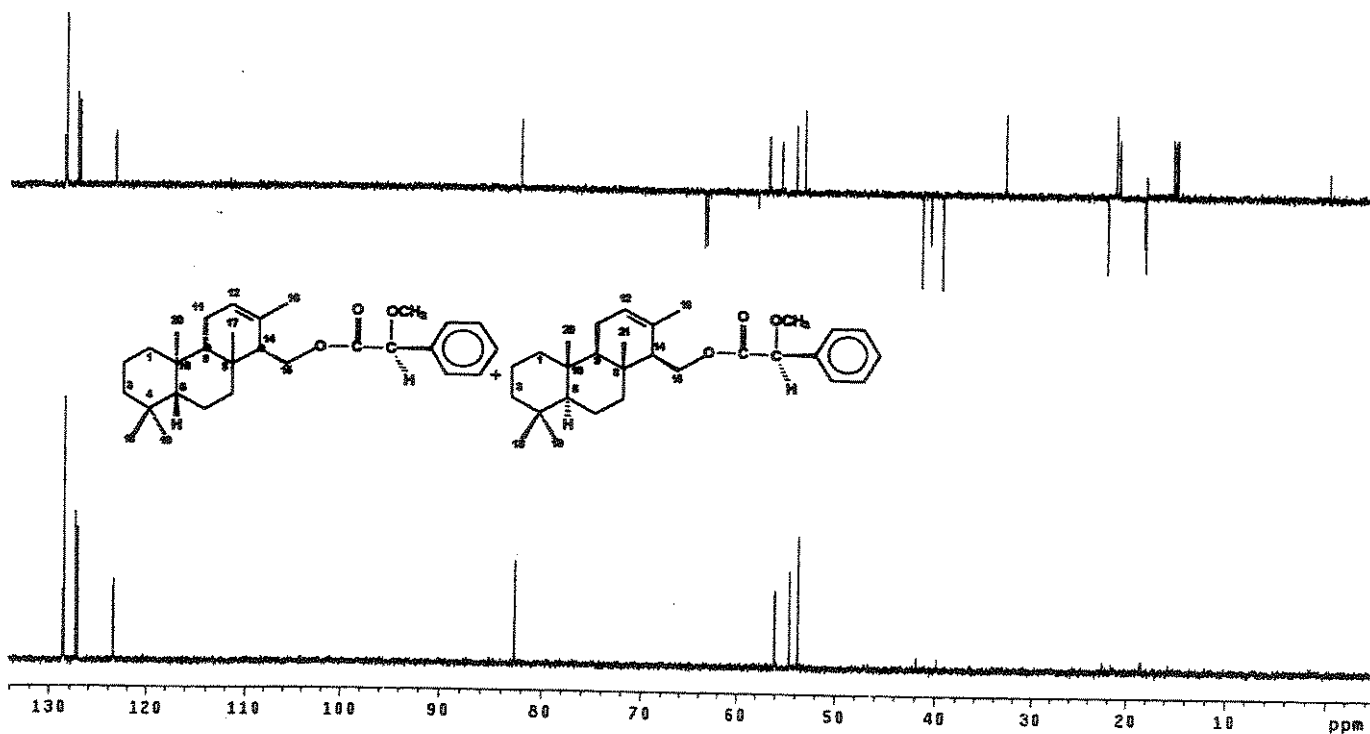
E 09 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocopalanol (34).



E 10 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos ésteres diastereoisoméricos 53a e 53b.

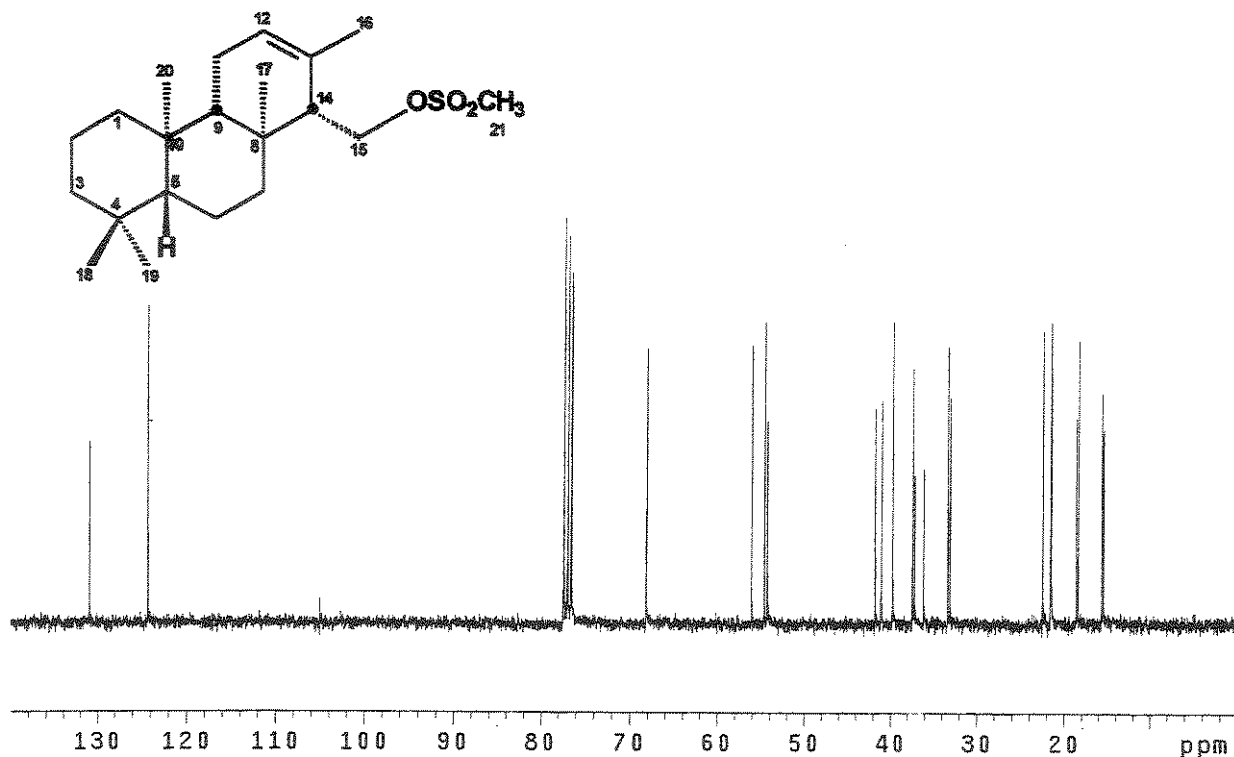


E 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3) dos ésteres diastereoisoméricos 53a e 53b.

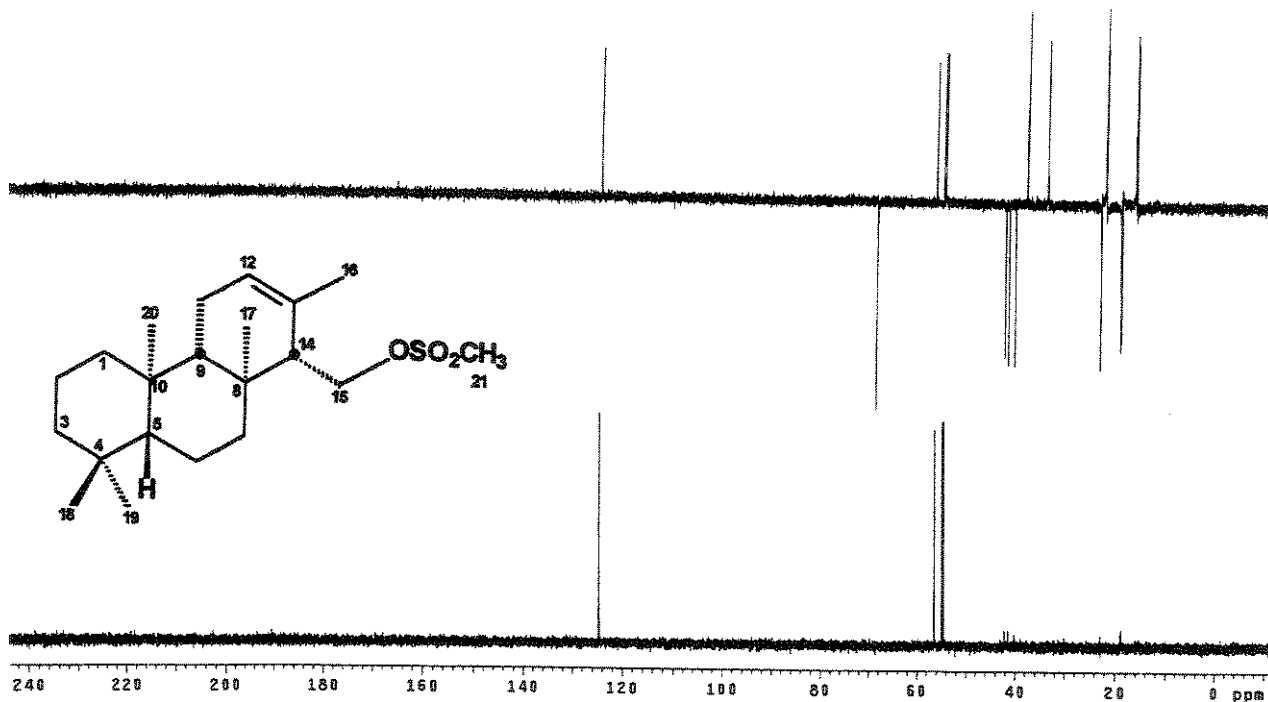


E 12 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3) dos ésteres diastereoisoméricos 53a e 53b.

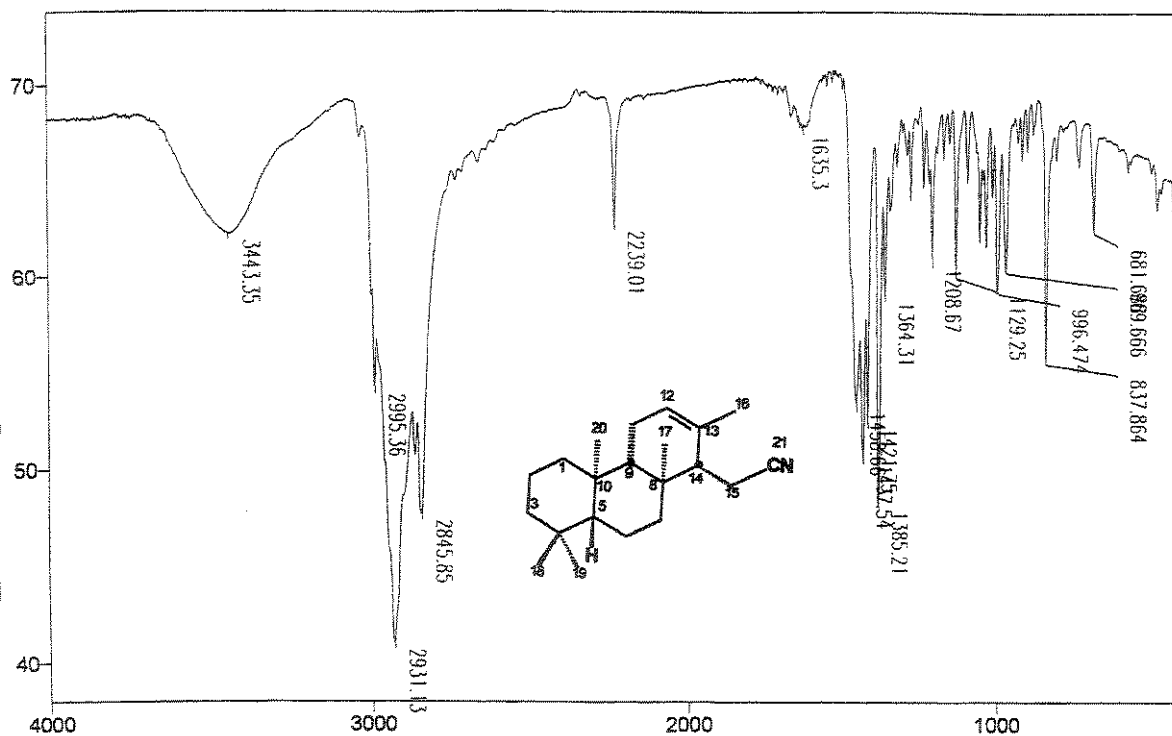




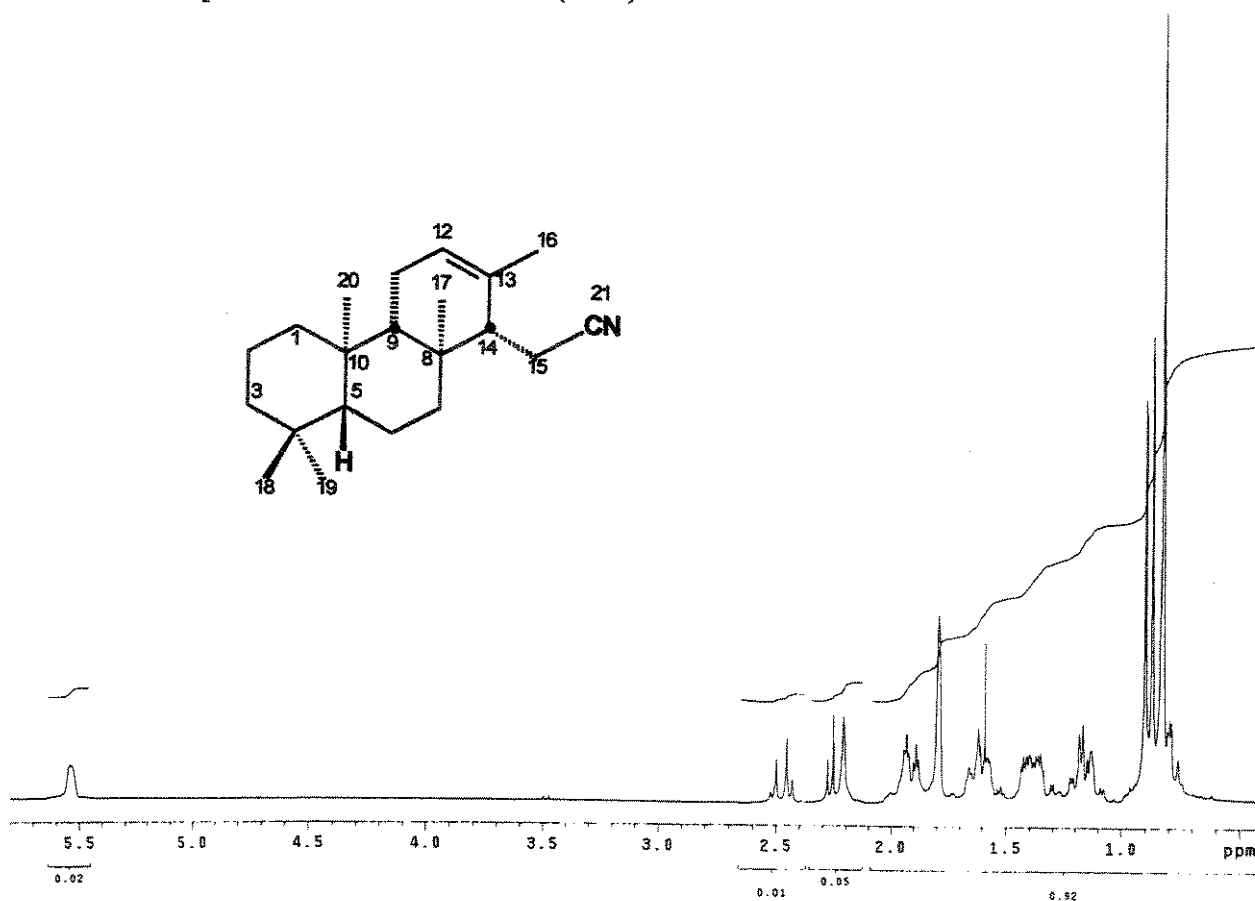
E 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do éster metanossulfônico (35).



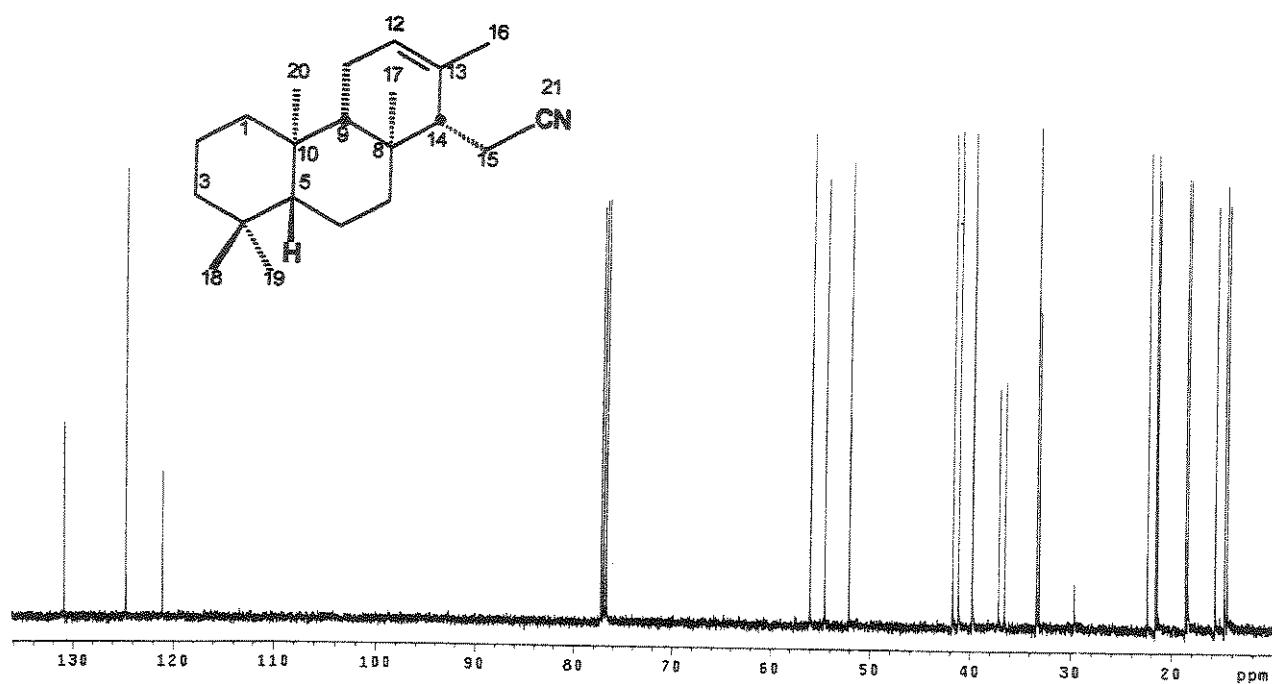
E 16 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do éster metanossulfônico (35).



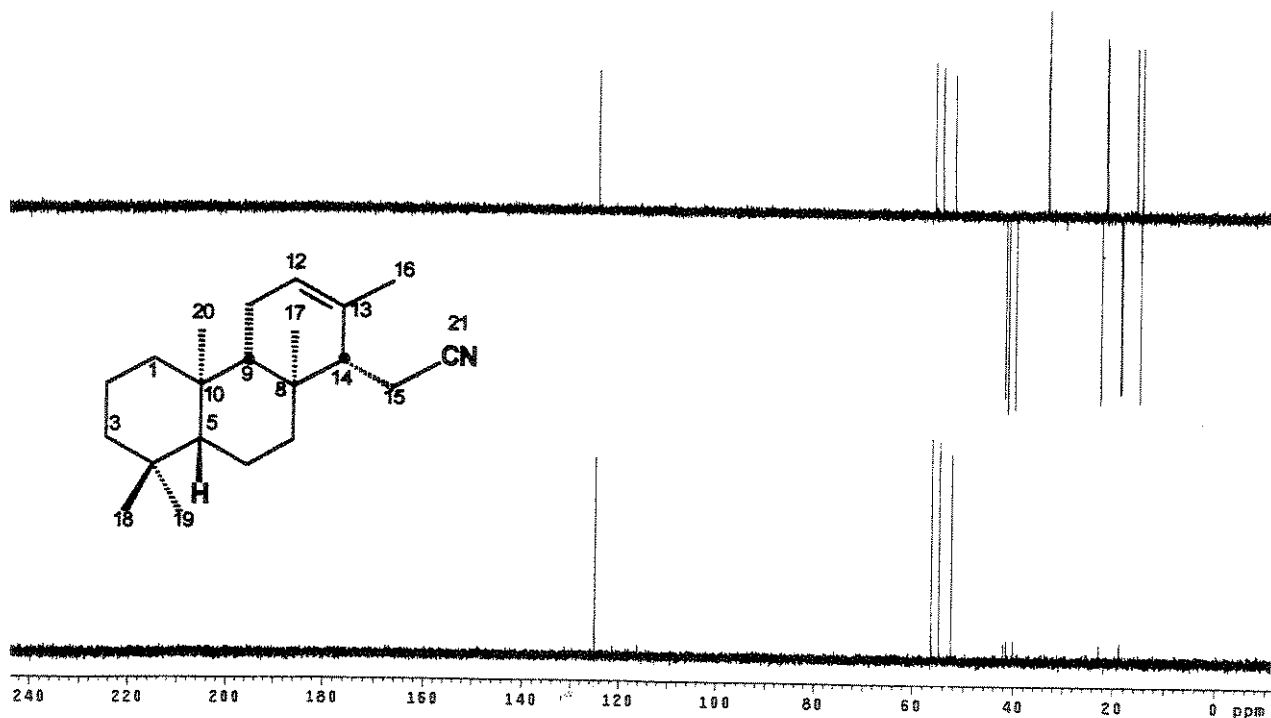
E 17 – Espectro no Infravermelho (KBr) da nitrila 36.



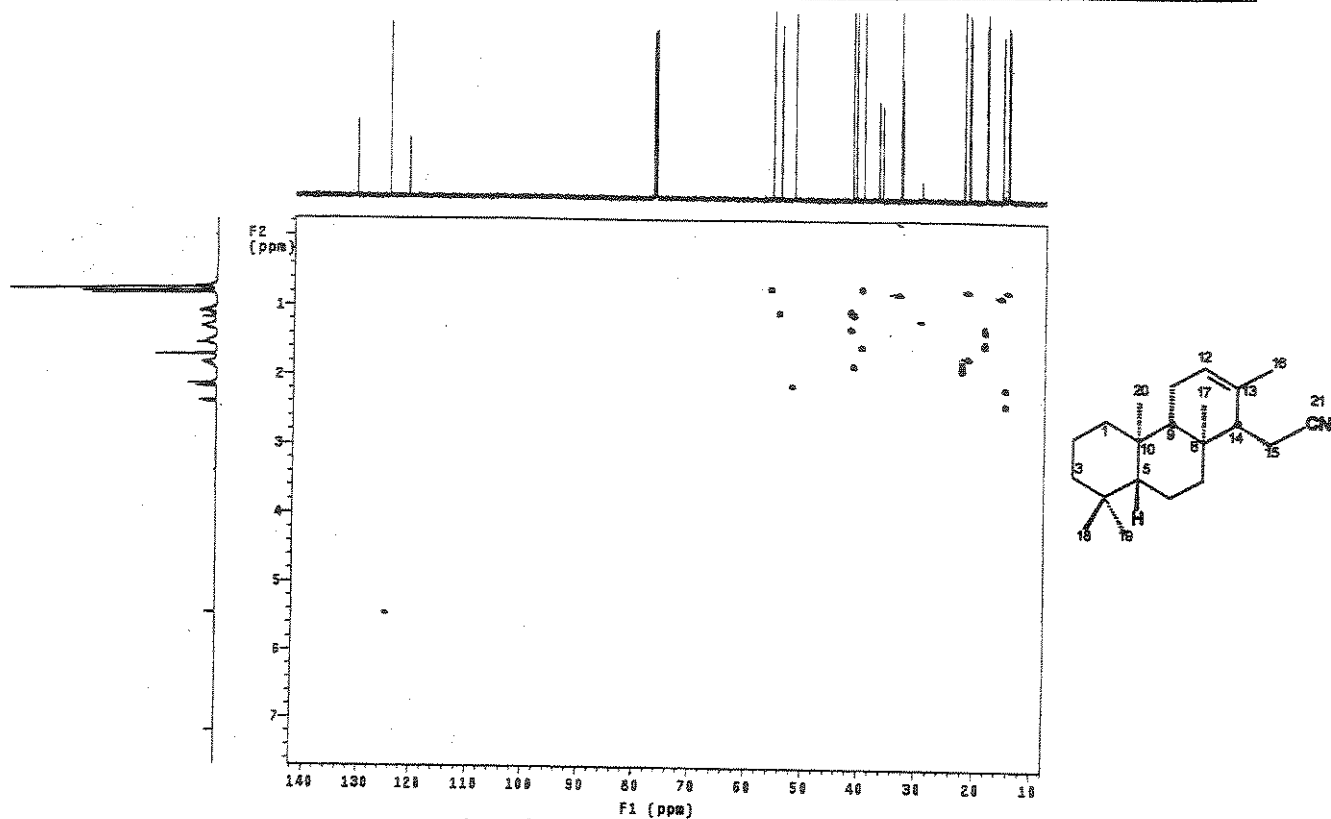
E 18 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da nitrila 36.



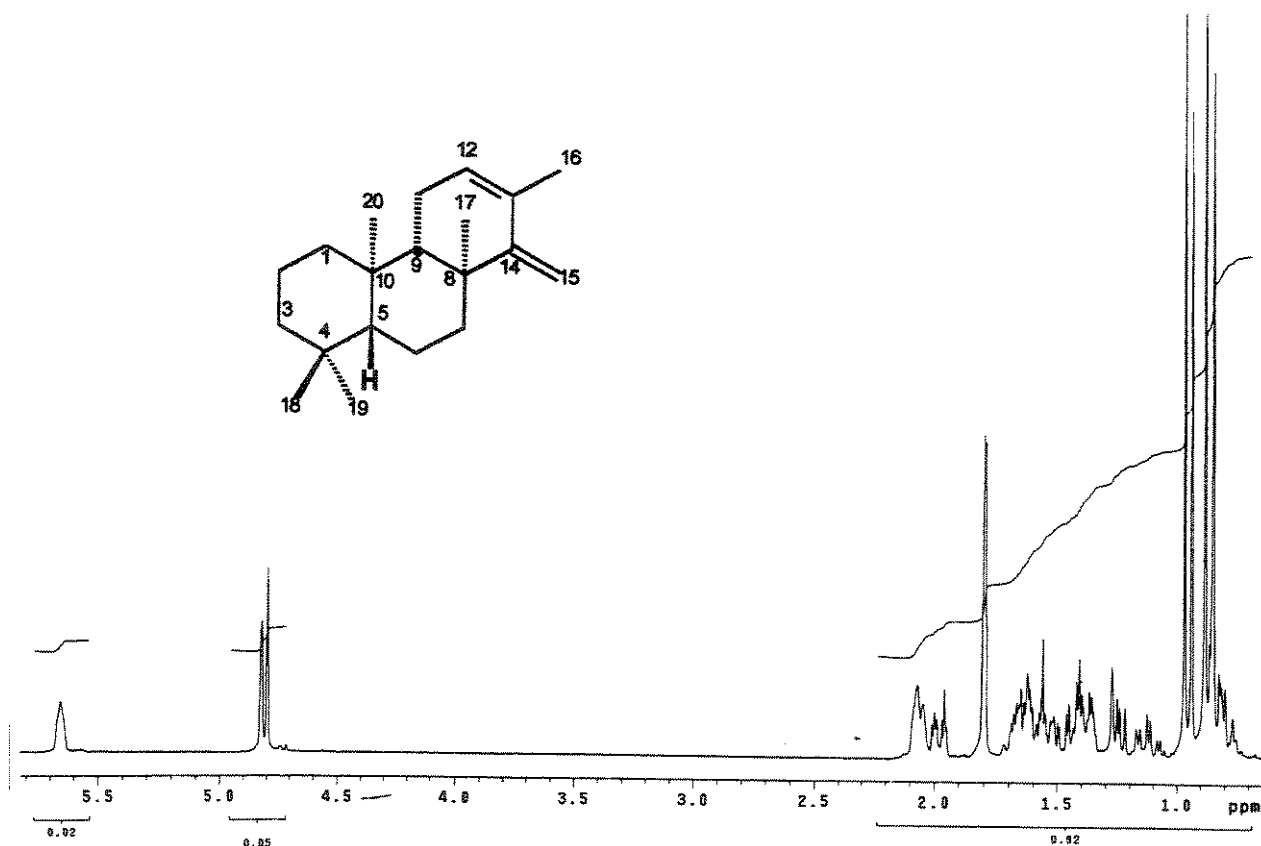
E 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3) da nitrila 36.



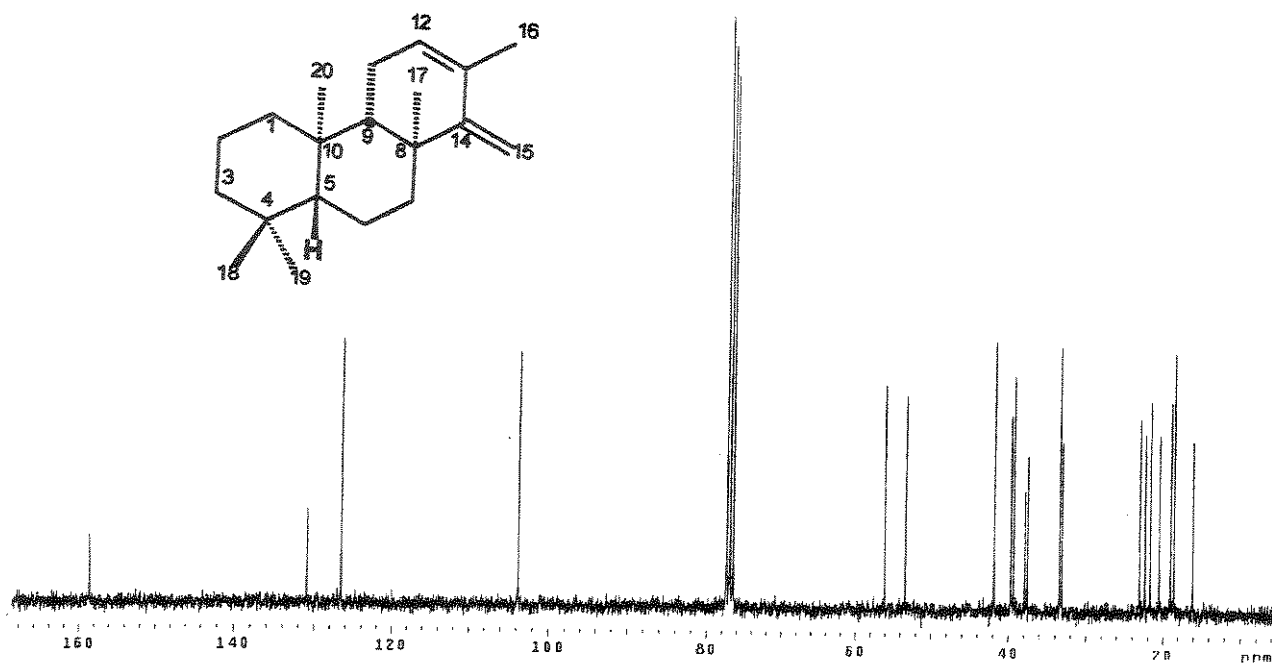
E 20 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3) da nitrila 36.



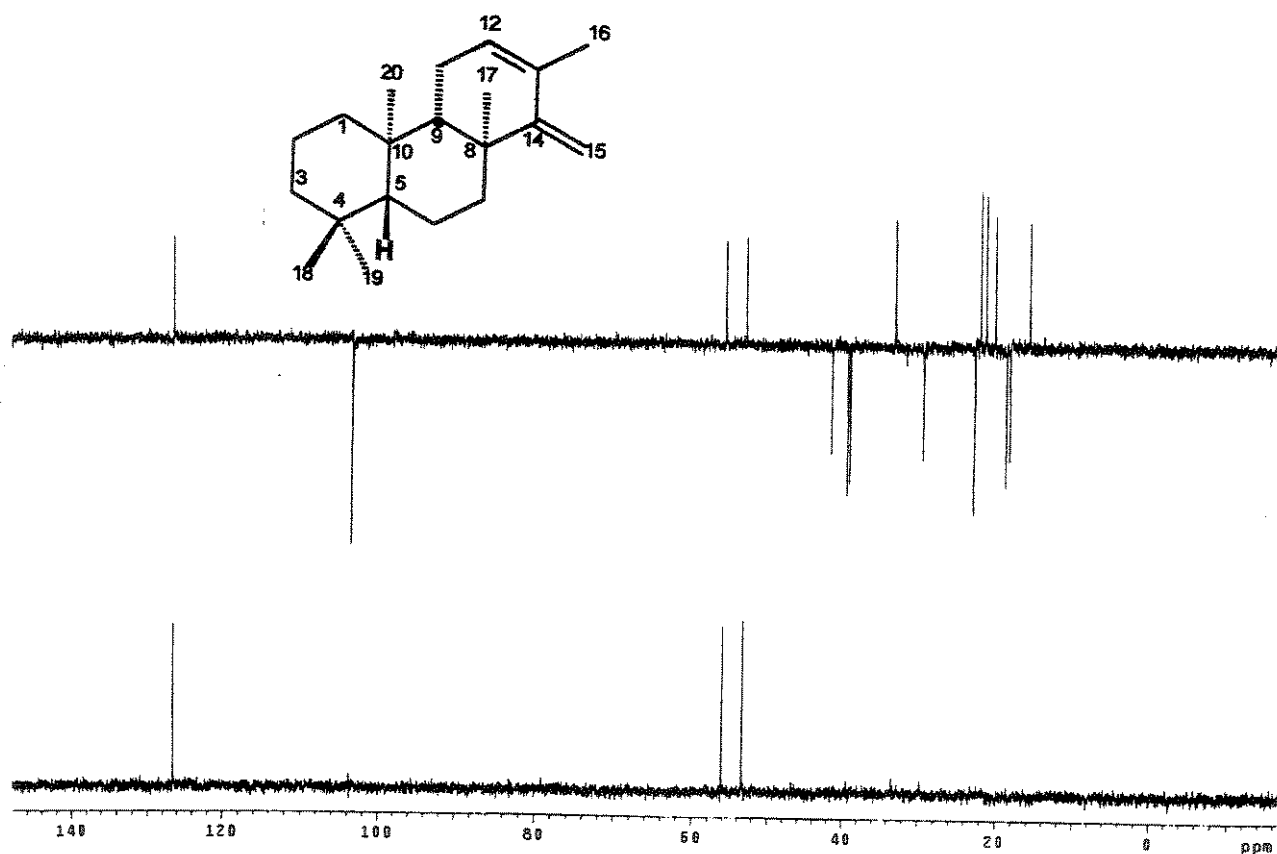
E 21 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) da nitrila 36.



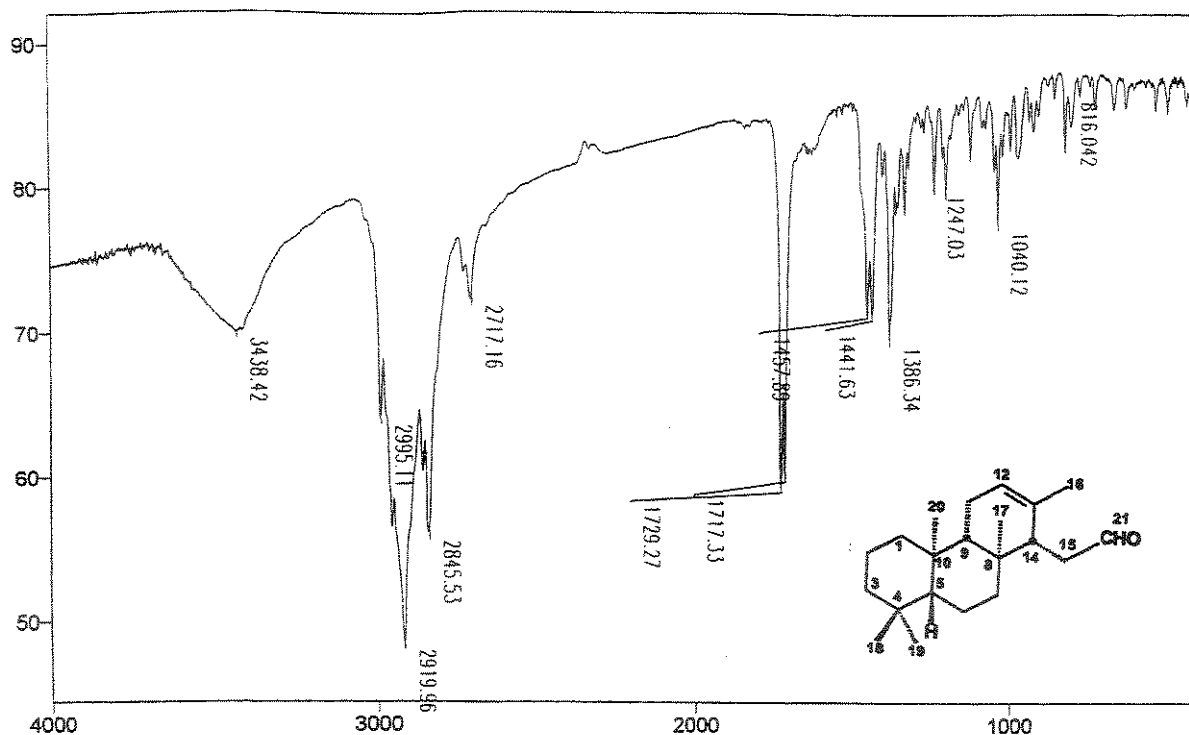
E 22 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocopaladieno (54).



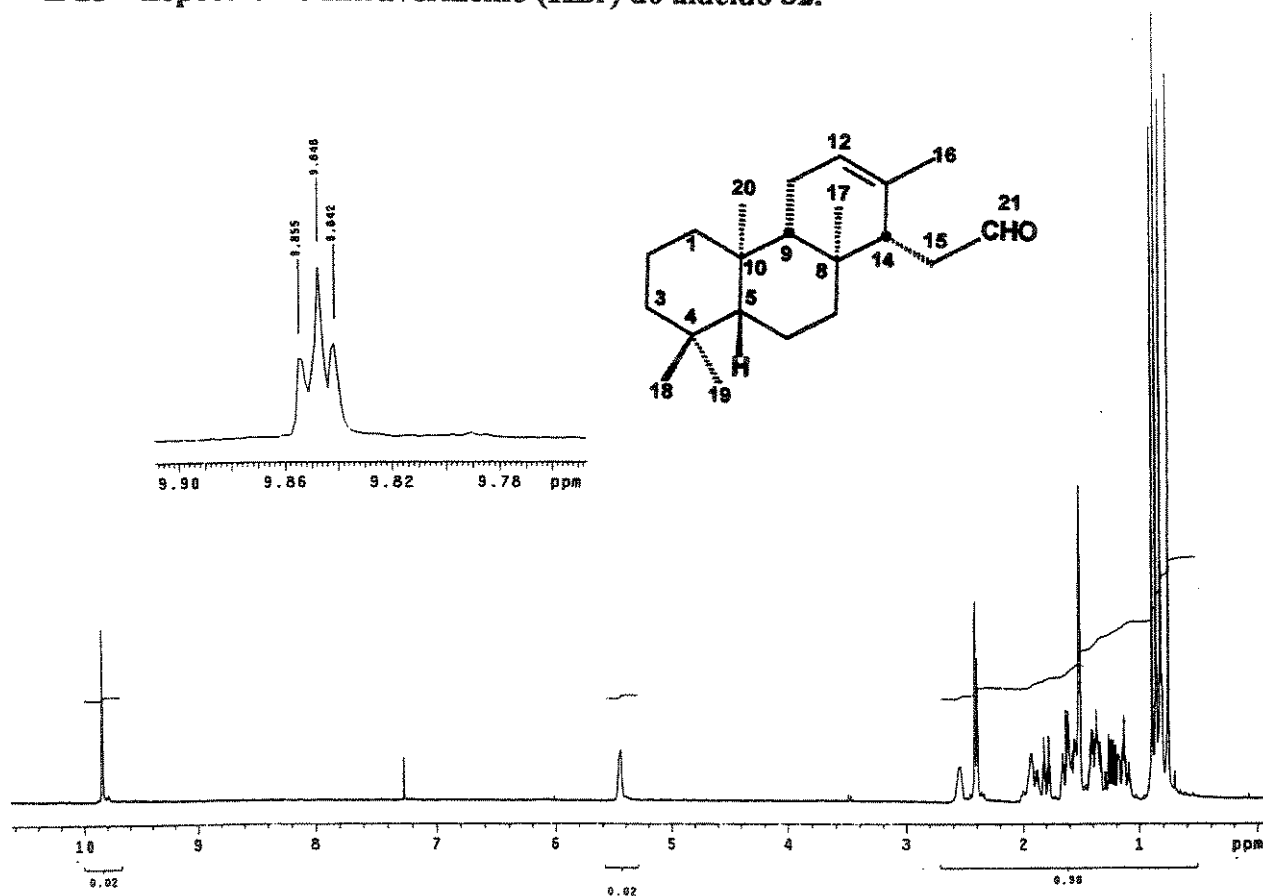
E 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do isocopaladieno (54).



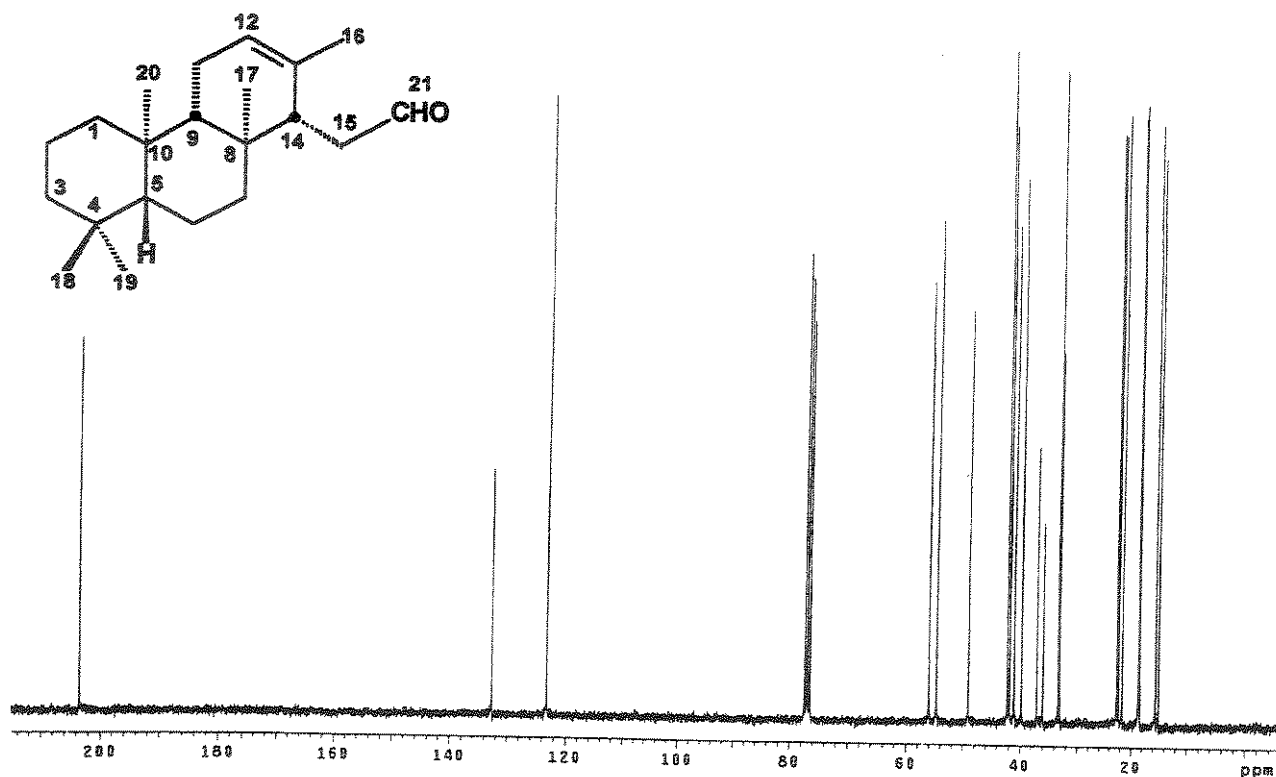
E 24 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do isocopaladieno (54).



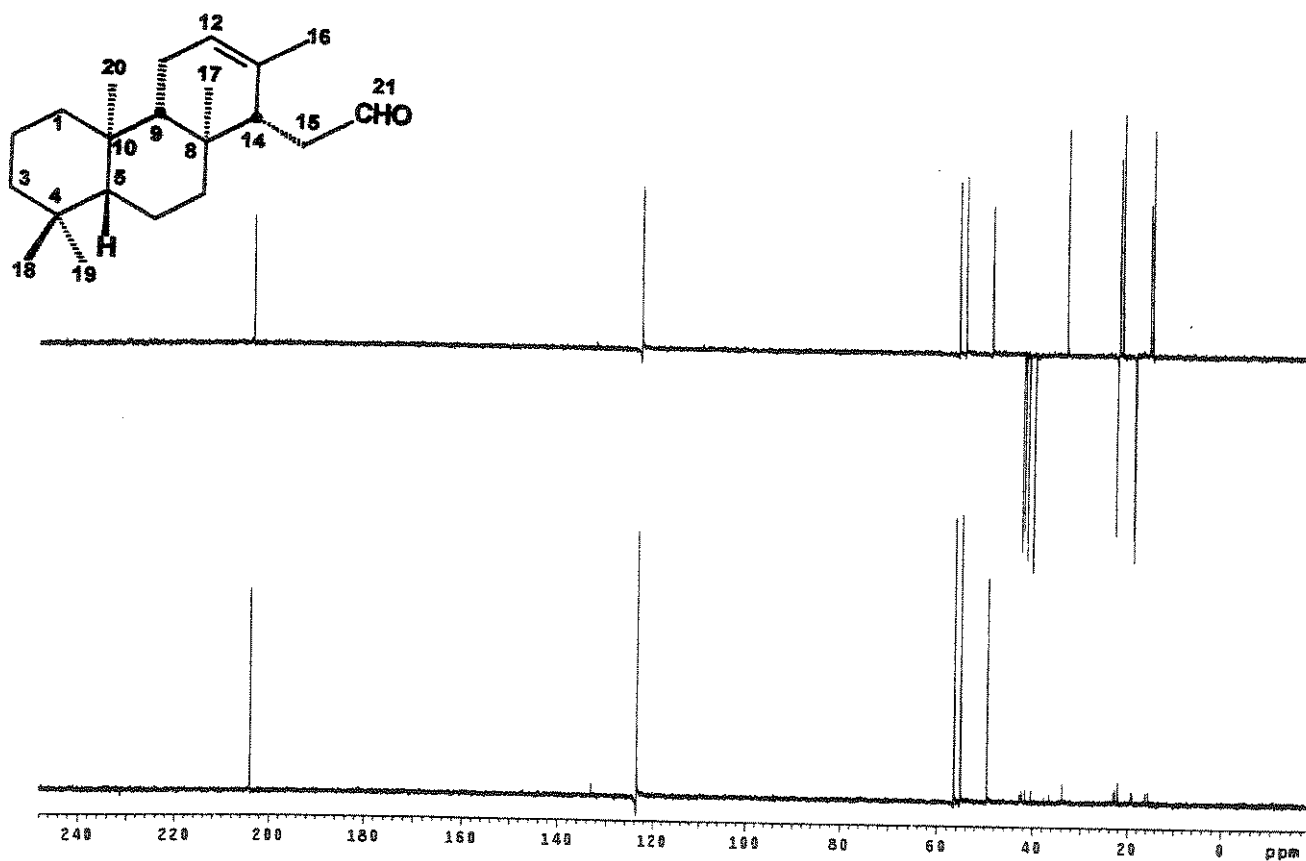
E 25 – Espectro no Infravermelho (KBr) do aldeído 32.



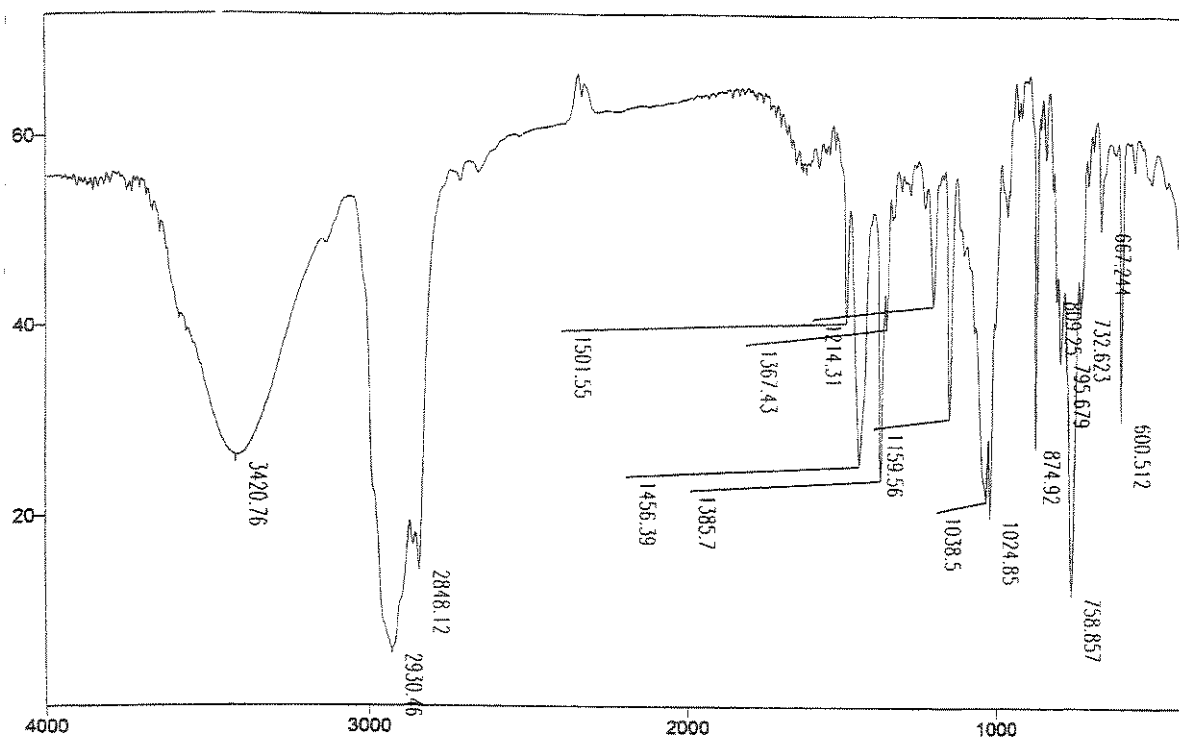
E 26 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do aldeído 32.



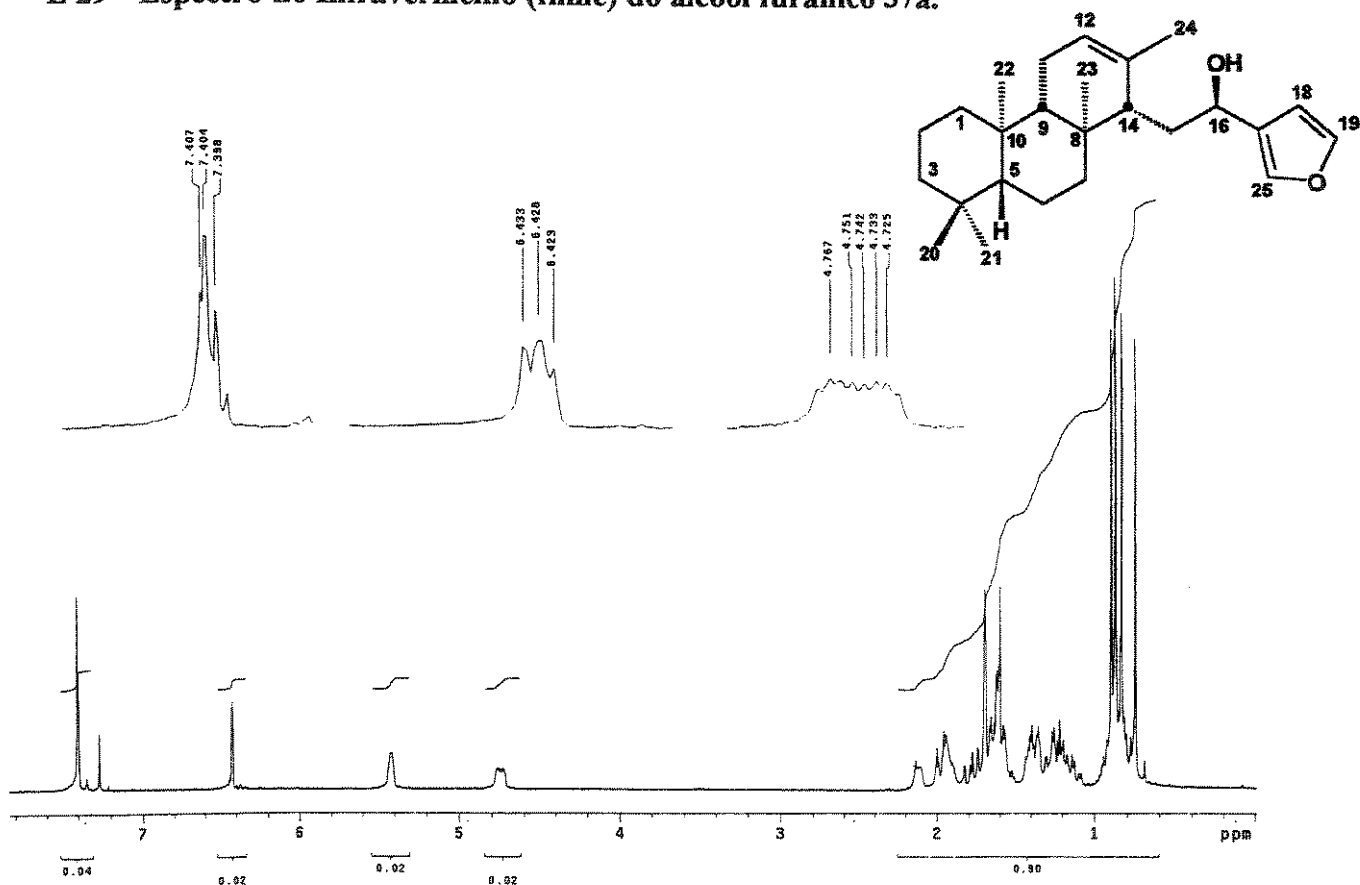
E 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do aldeído 32.



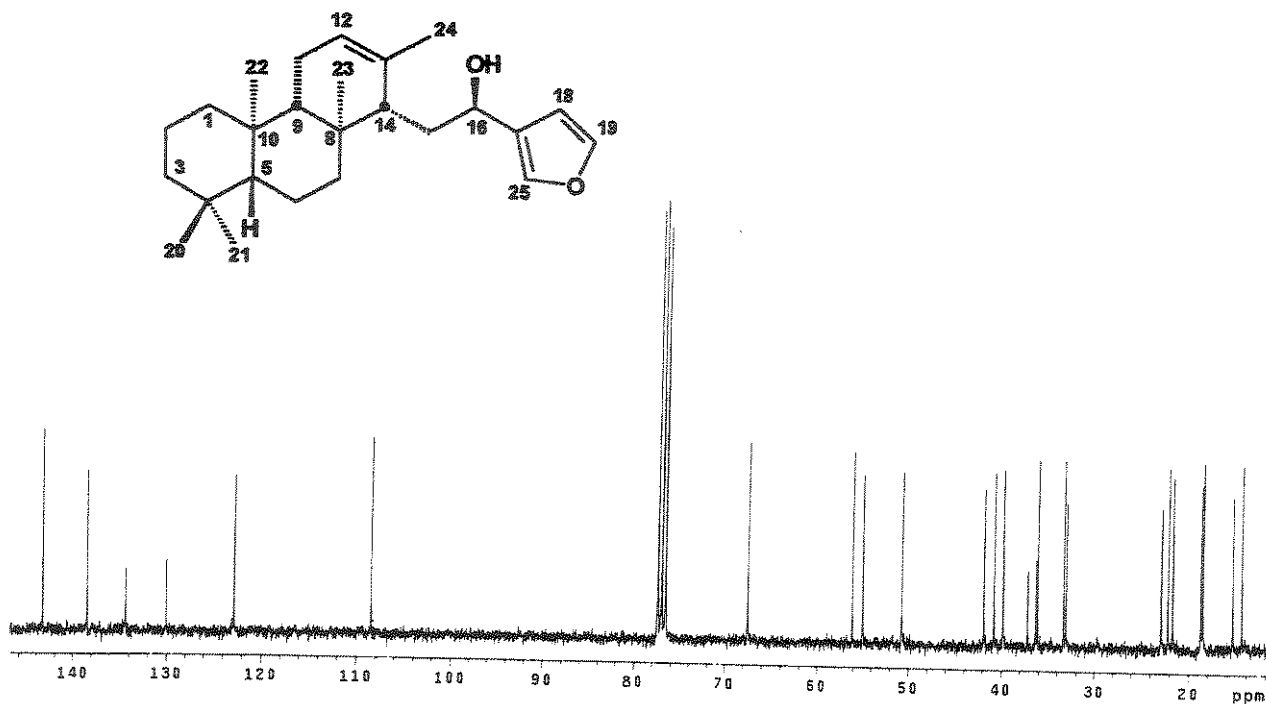
E 28 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do aldeído 32.



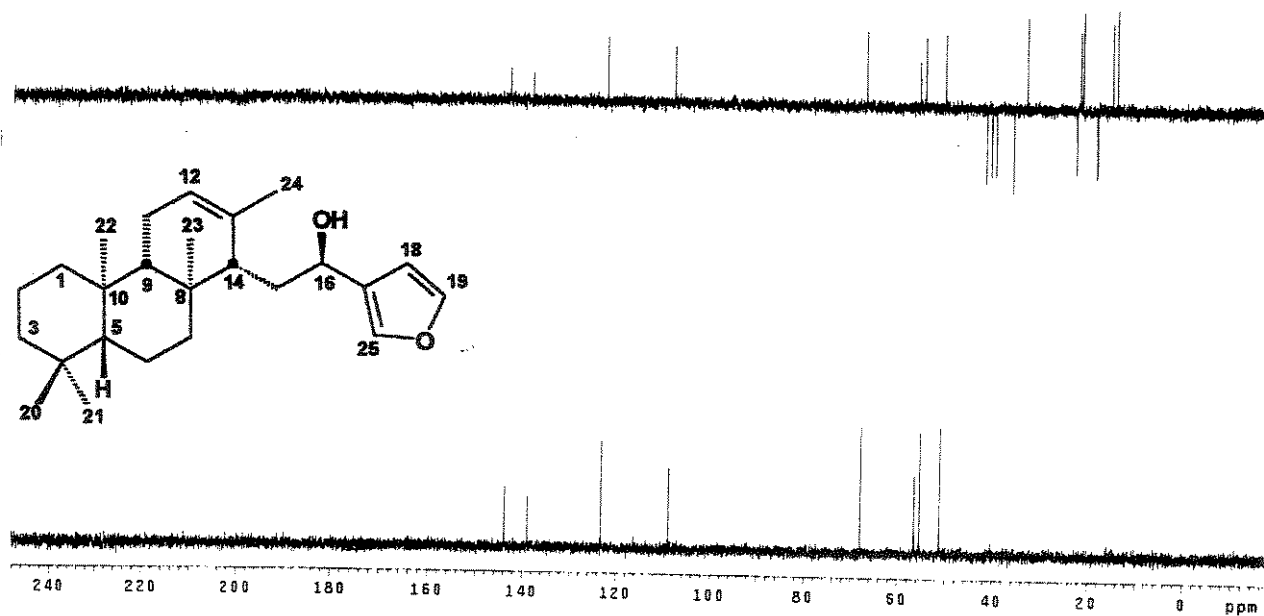
E 29 - Espectro no Infravermelho (filme) do álcool furânico 37a.



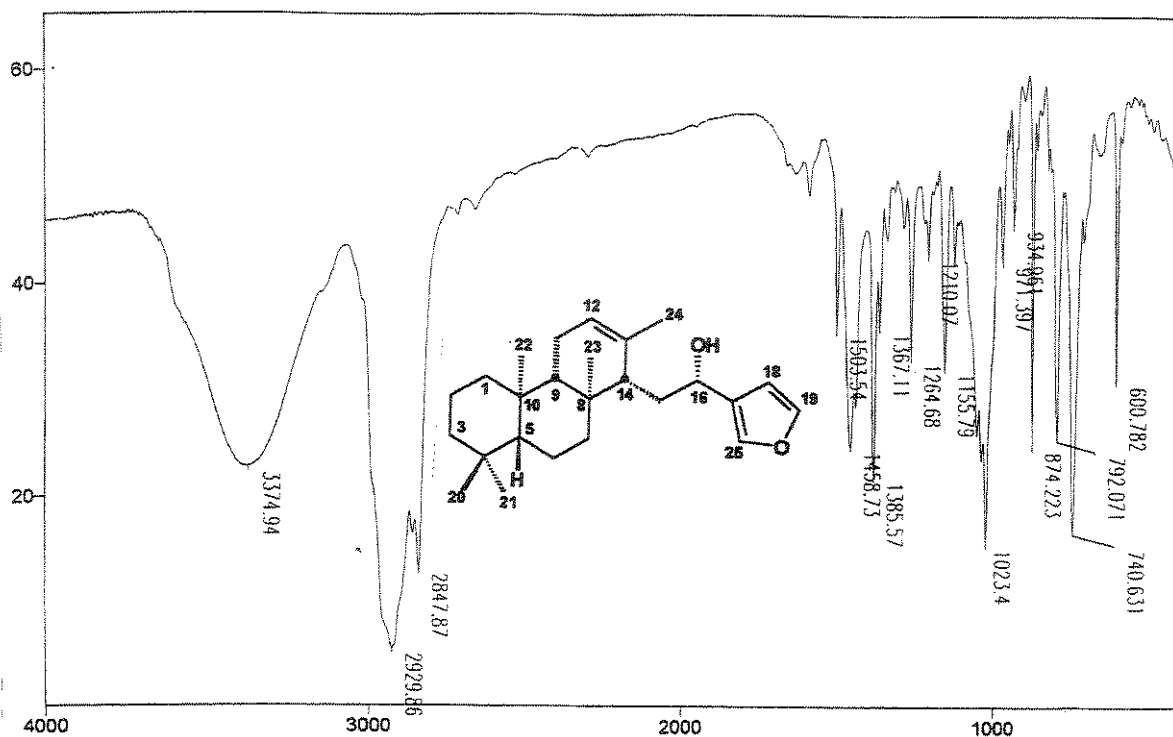
E 30 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool furânico 37a.



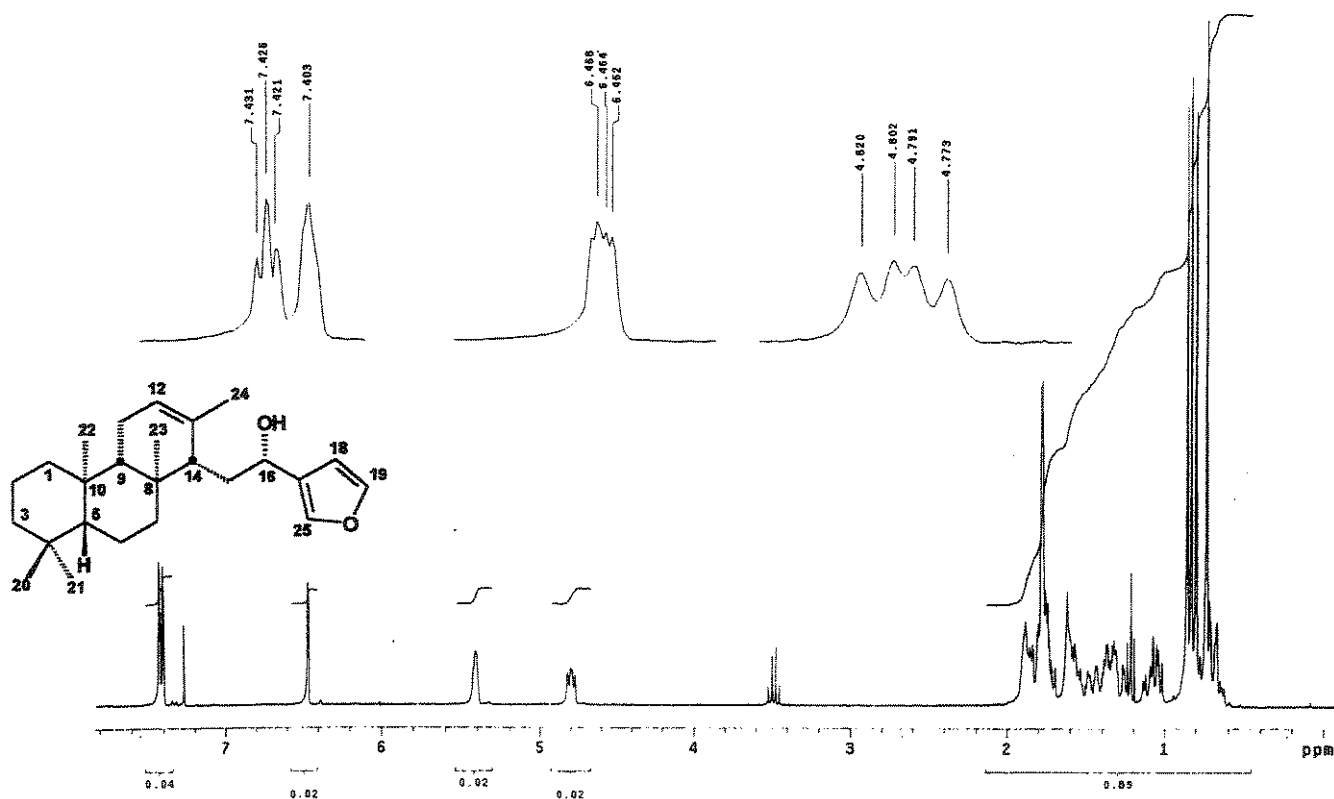
E 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool furânico 37a.



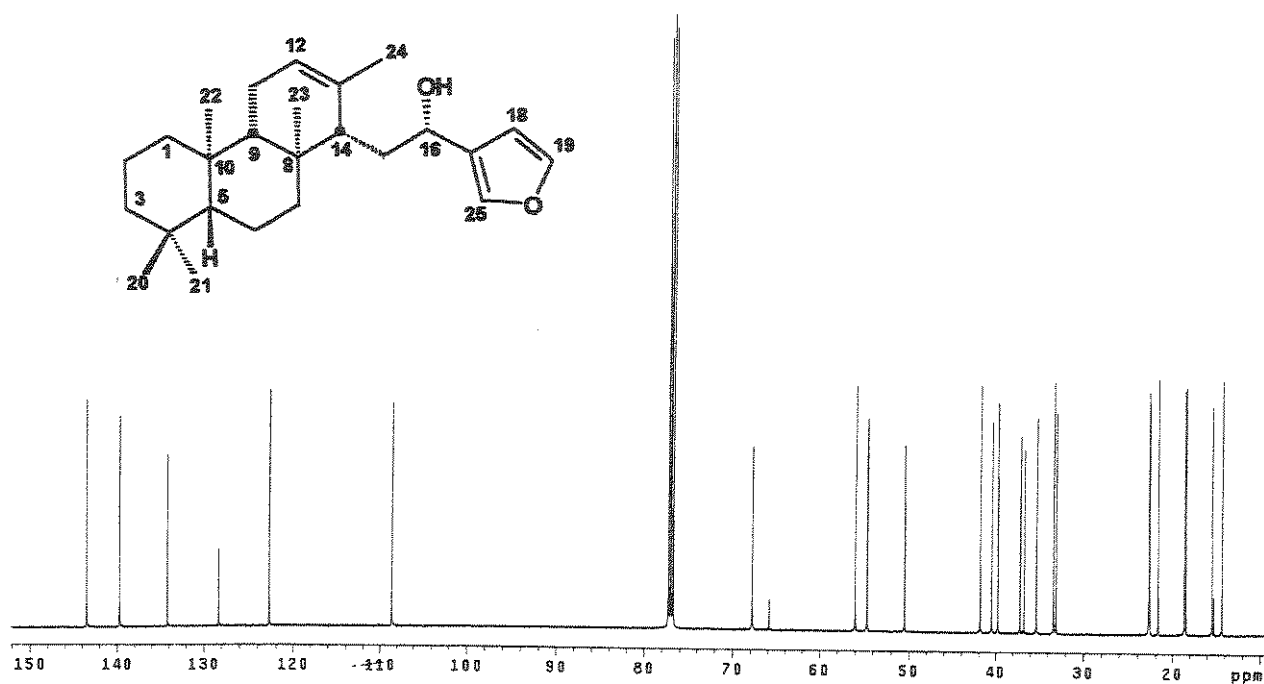
E 32 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool furânico 37a.



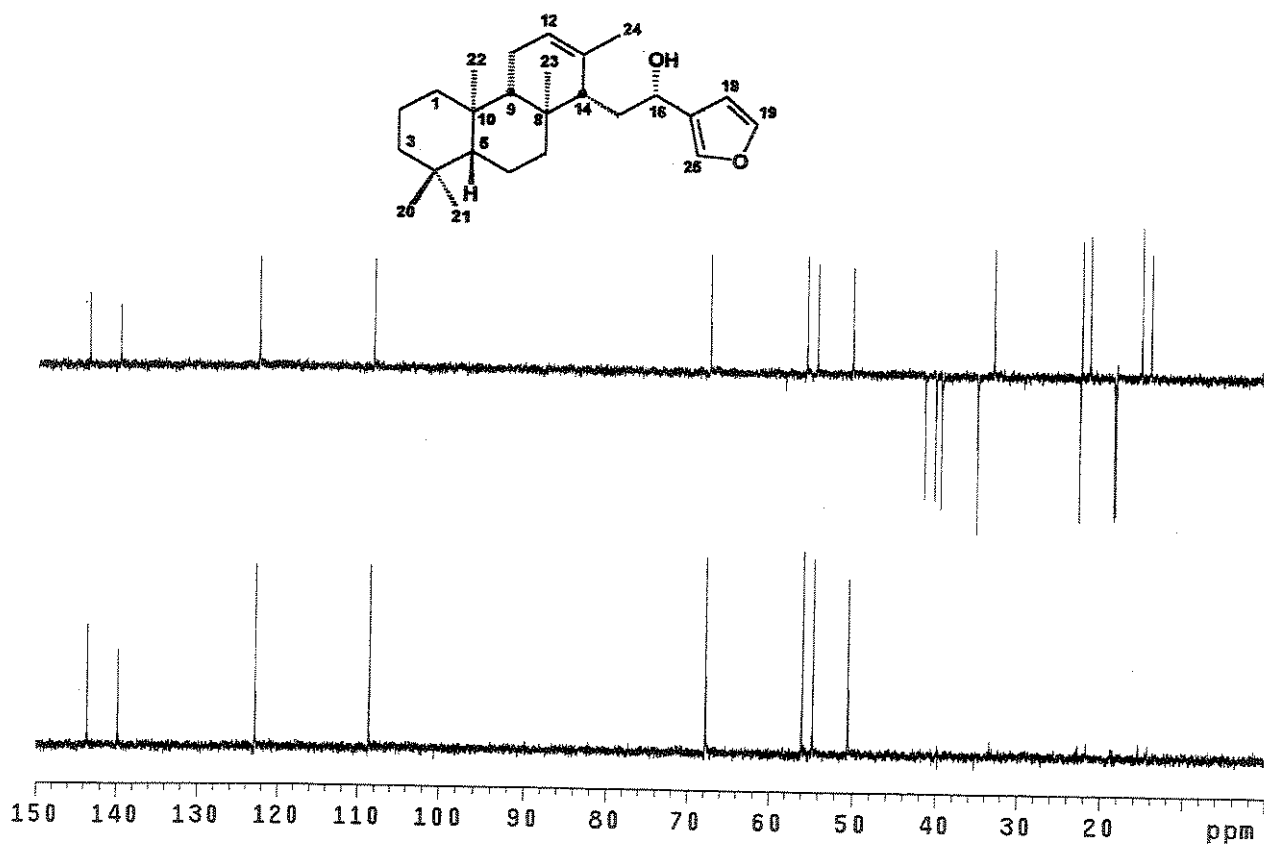
E 33 - Espectro no Infravermelho (filme) do álcool furânico 37b.



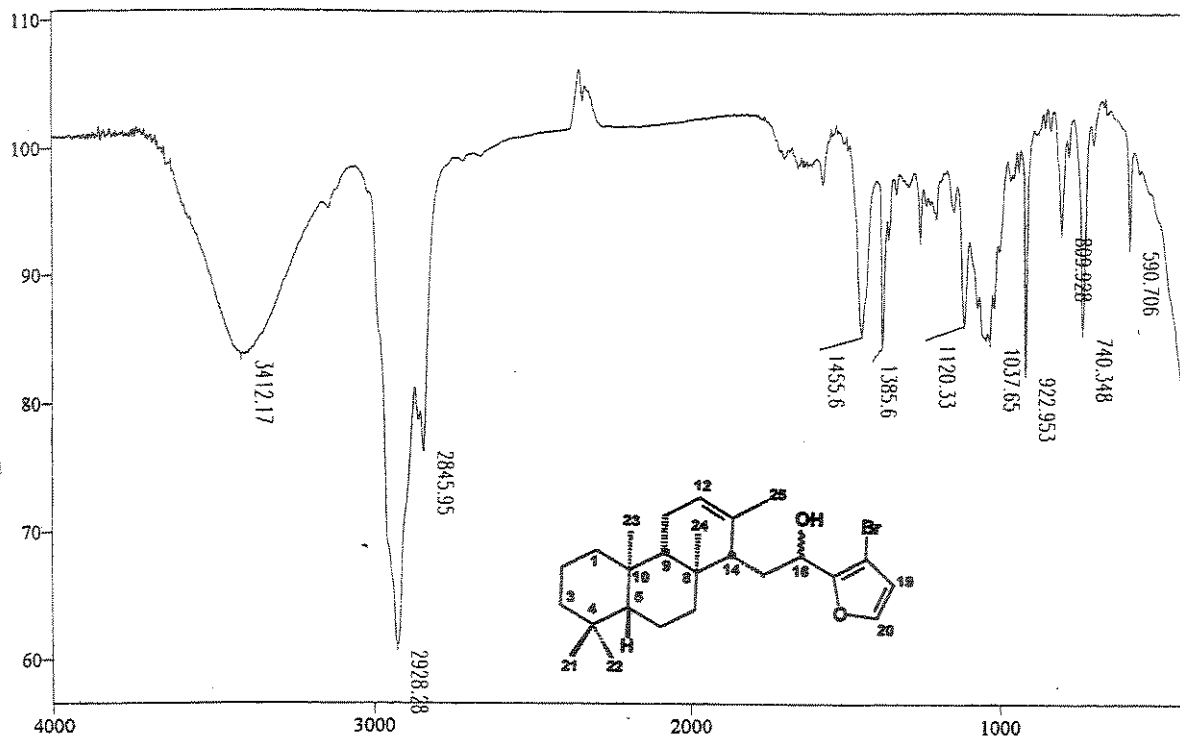
E 34 - Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do álcool furânico 37b.



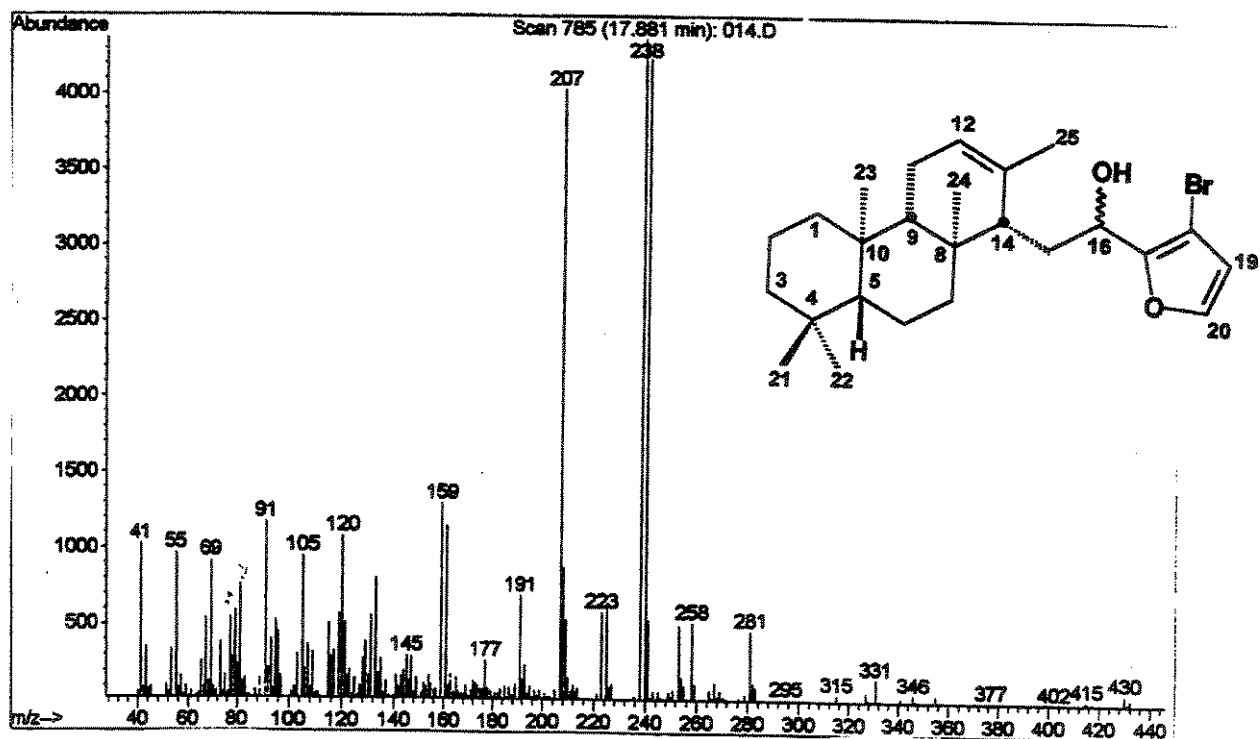
E 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool furânico 37b.



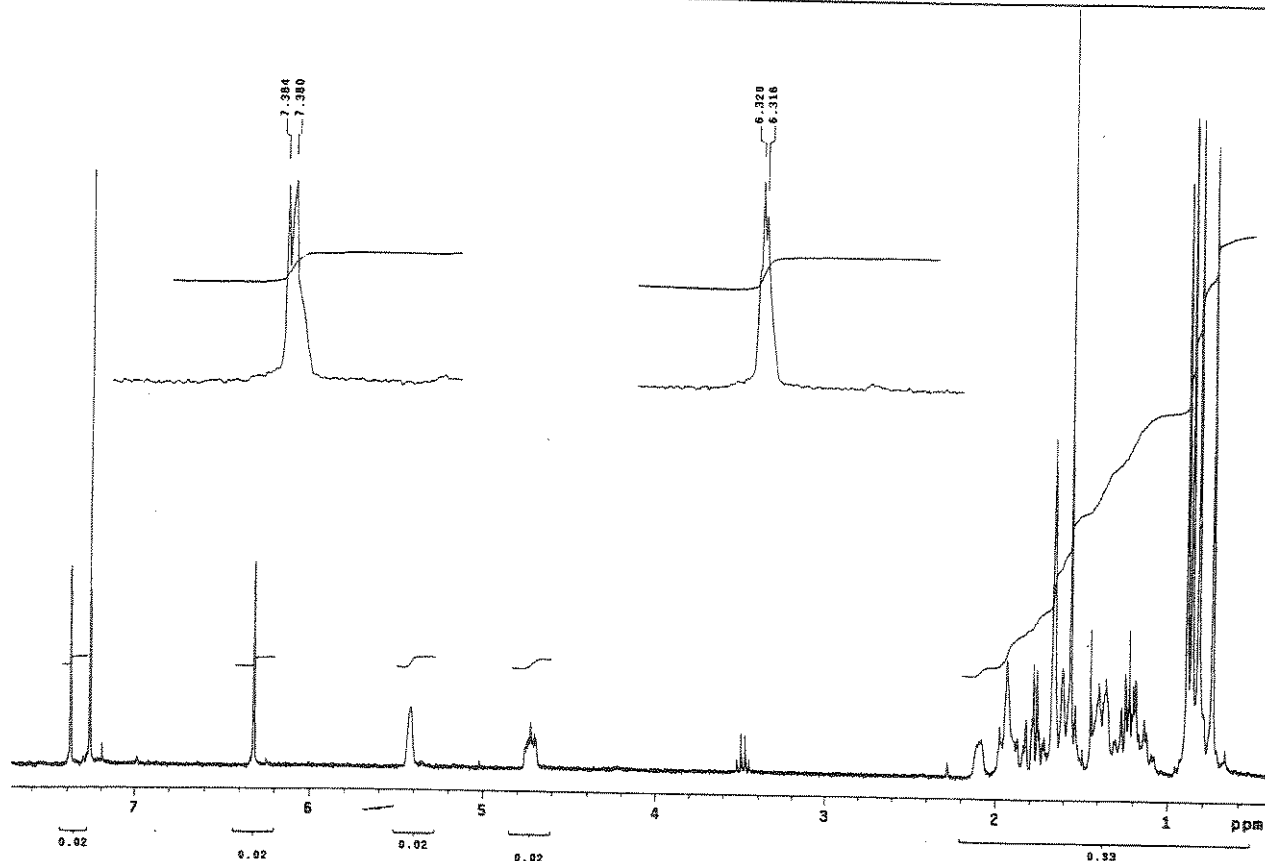
E 36 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do álcool furânico 37b.



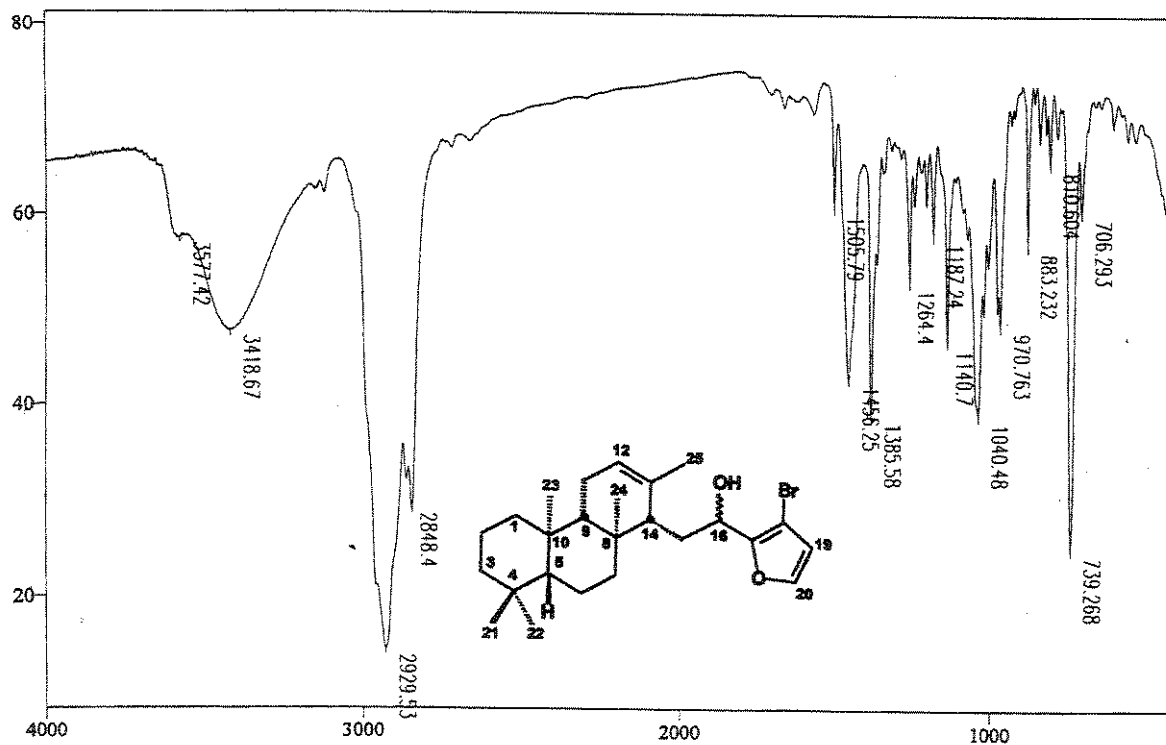
E 37 - Espectro no Infravermelho (filme) do álcool 37c.



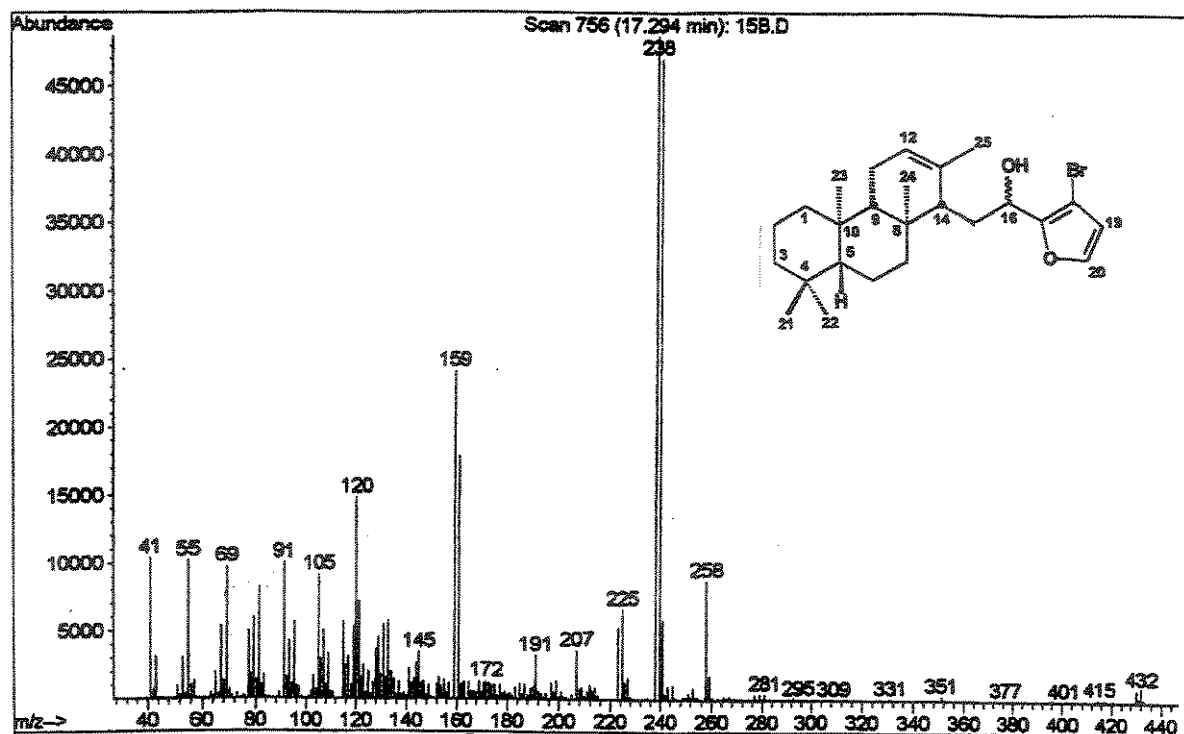
E 38 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do álcool 37c.



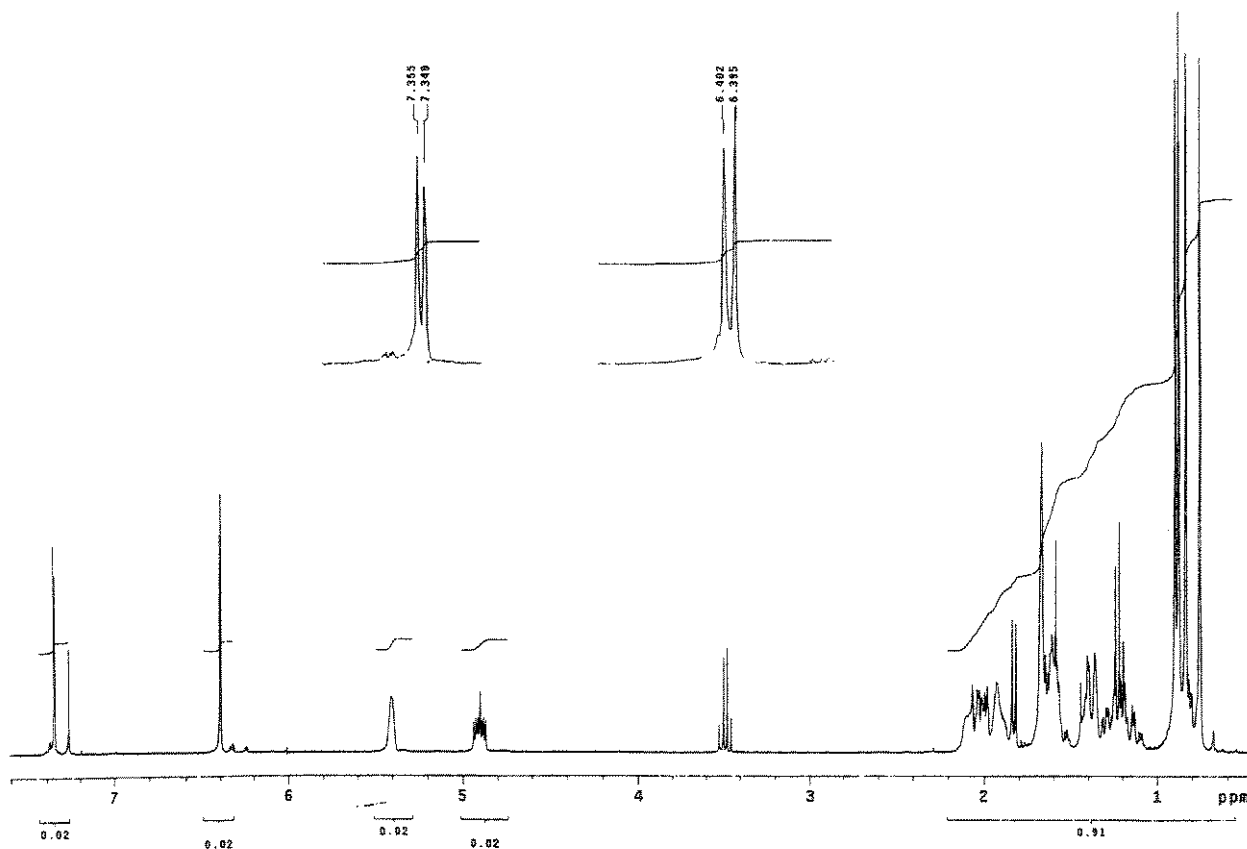
E 39 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool furânico 37c.



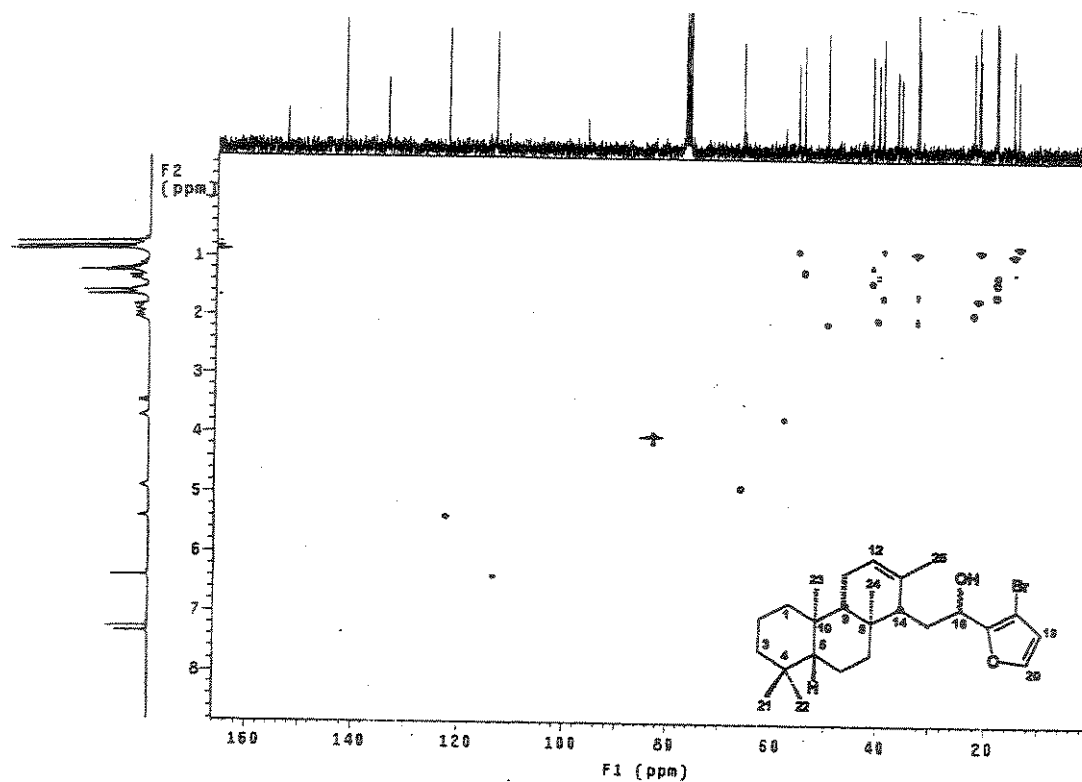
E 40 - Espectro no Infravermelho (filme) do álcool 37d.



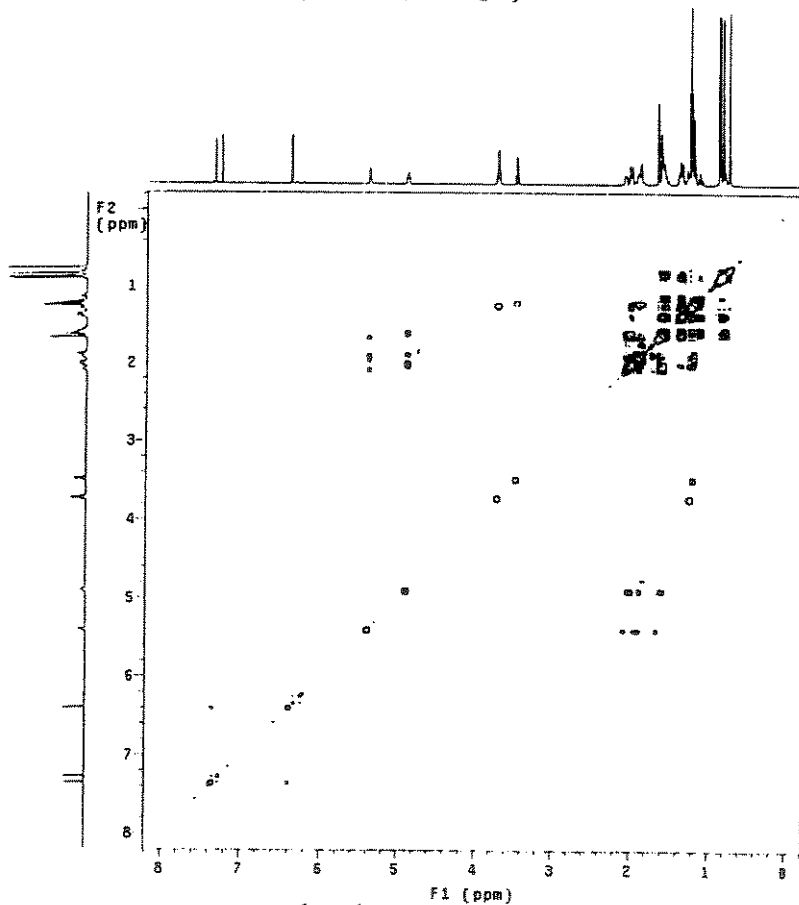
E 41 - Espectro de massas (IE, 70 eV) do álcool 37d.



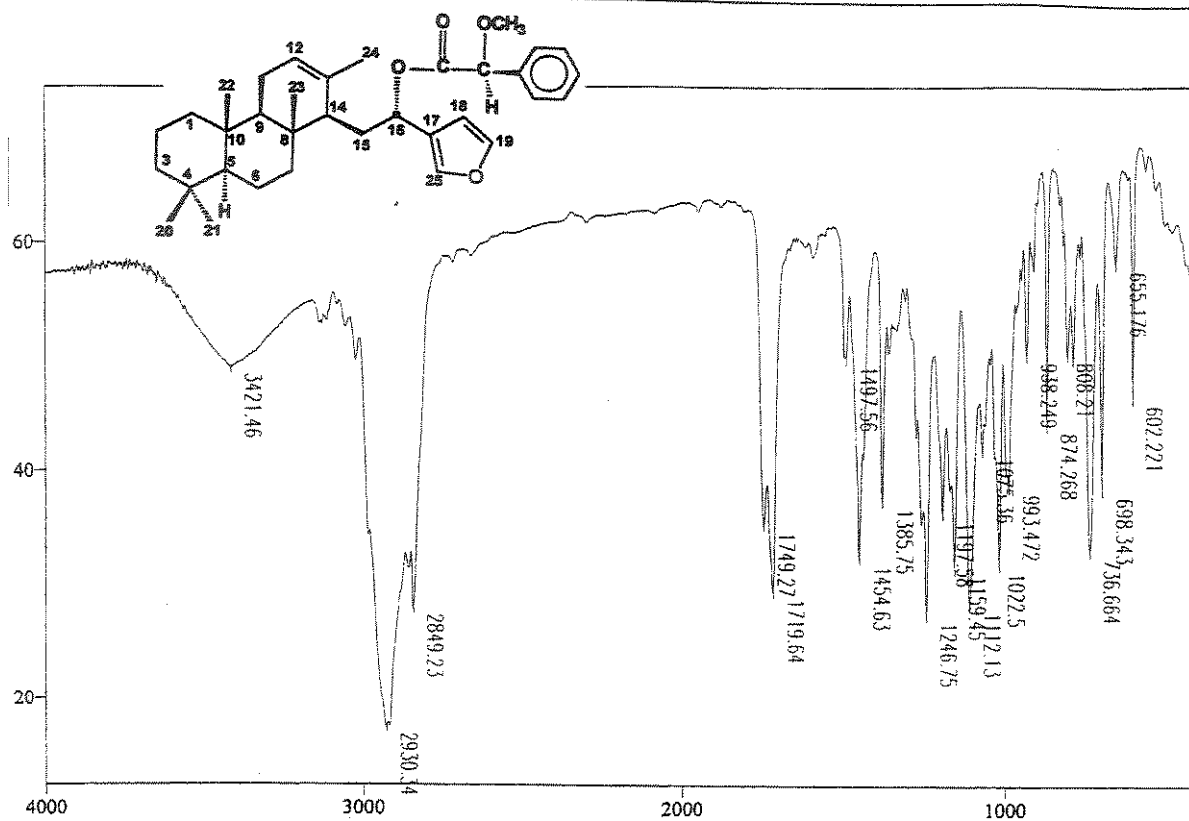
E 42 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do álcool furânico 37d.



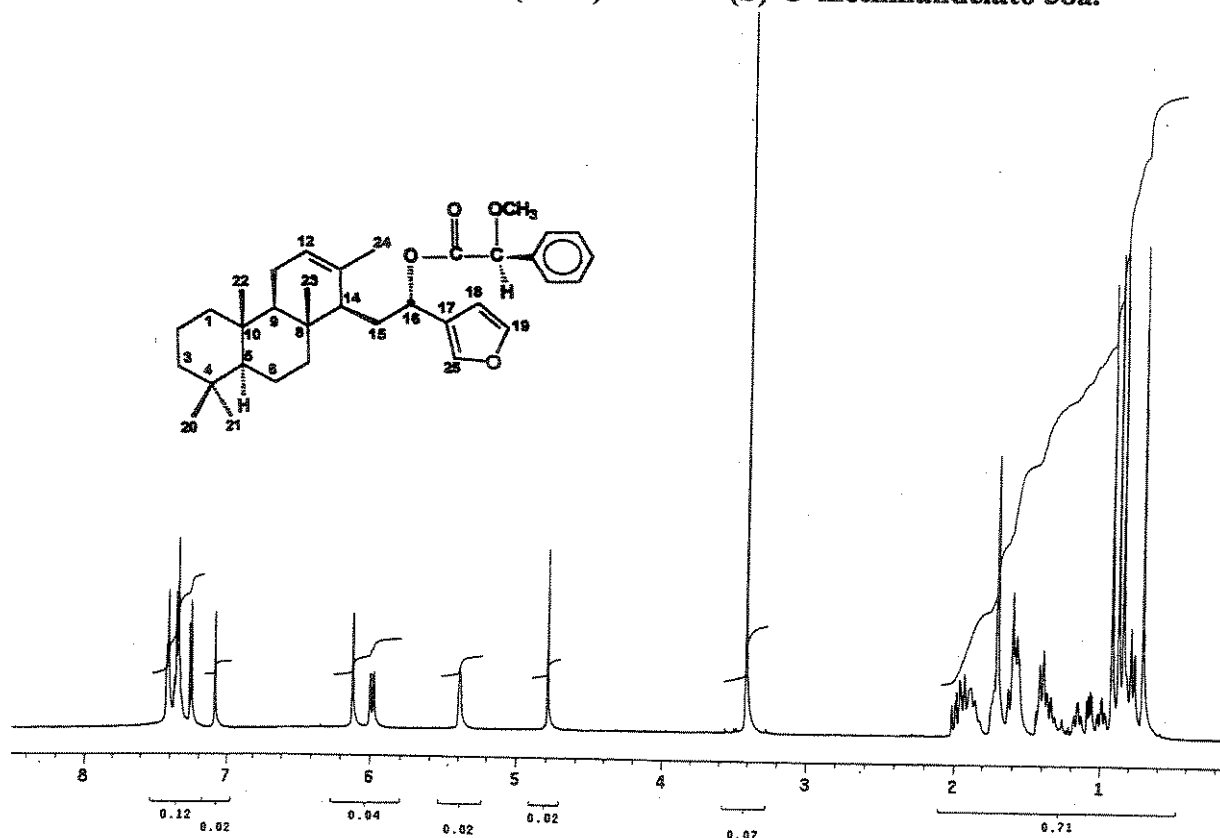
E 45 - Espectro de RMN 2 D (^1H , ^{13}C , HSQC) do álcool furânico 37d.



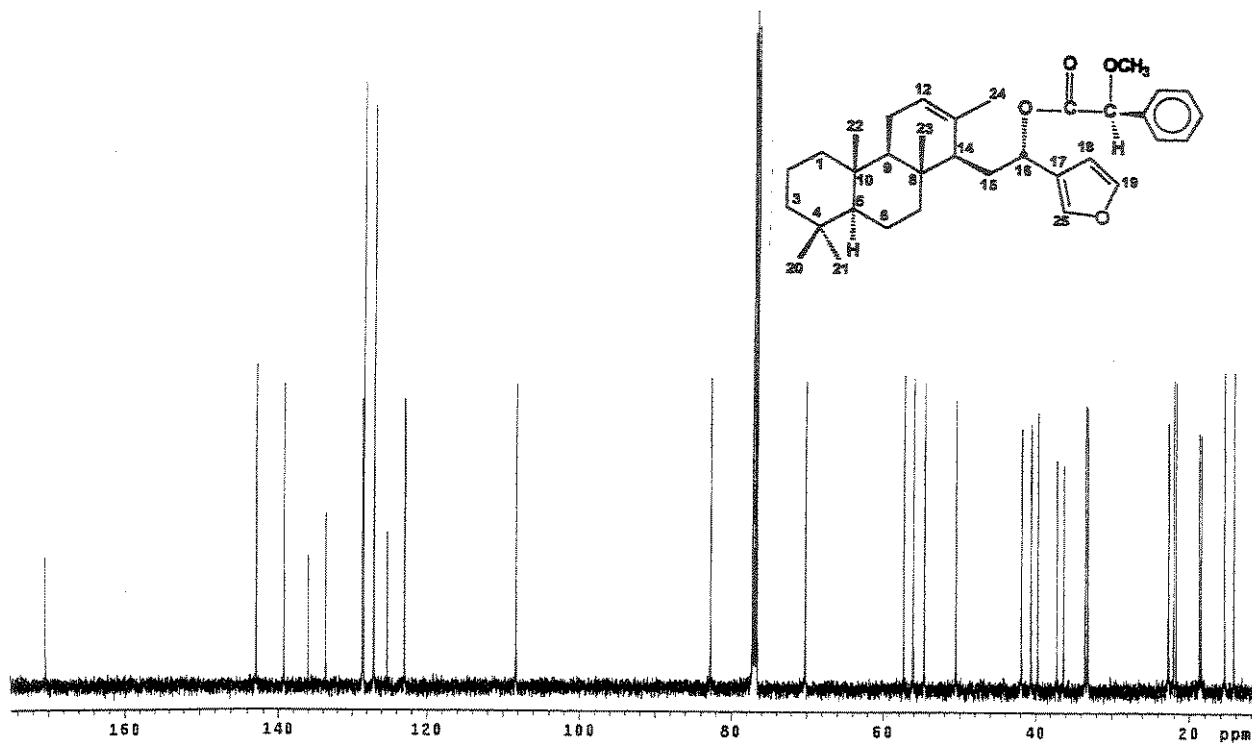
E 46 - Espectro de RMN 2 D (^1H , ^1H , COSY) do álcool furânico 37d.



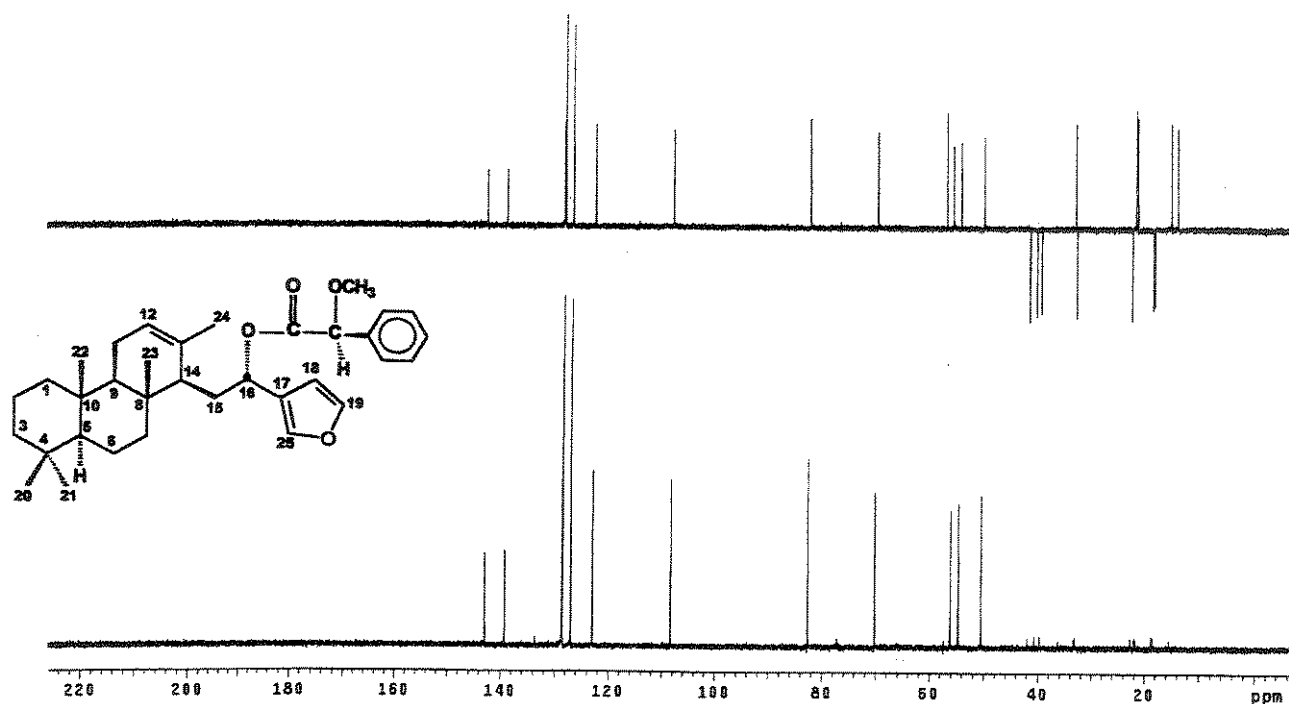
E 47 - Espectro no Infravermelho (filme) do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



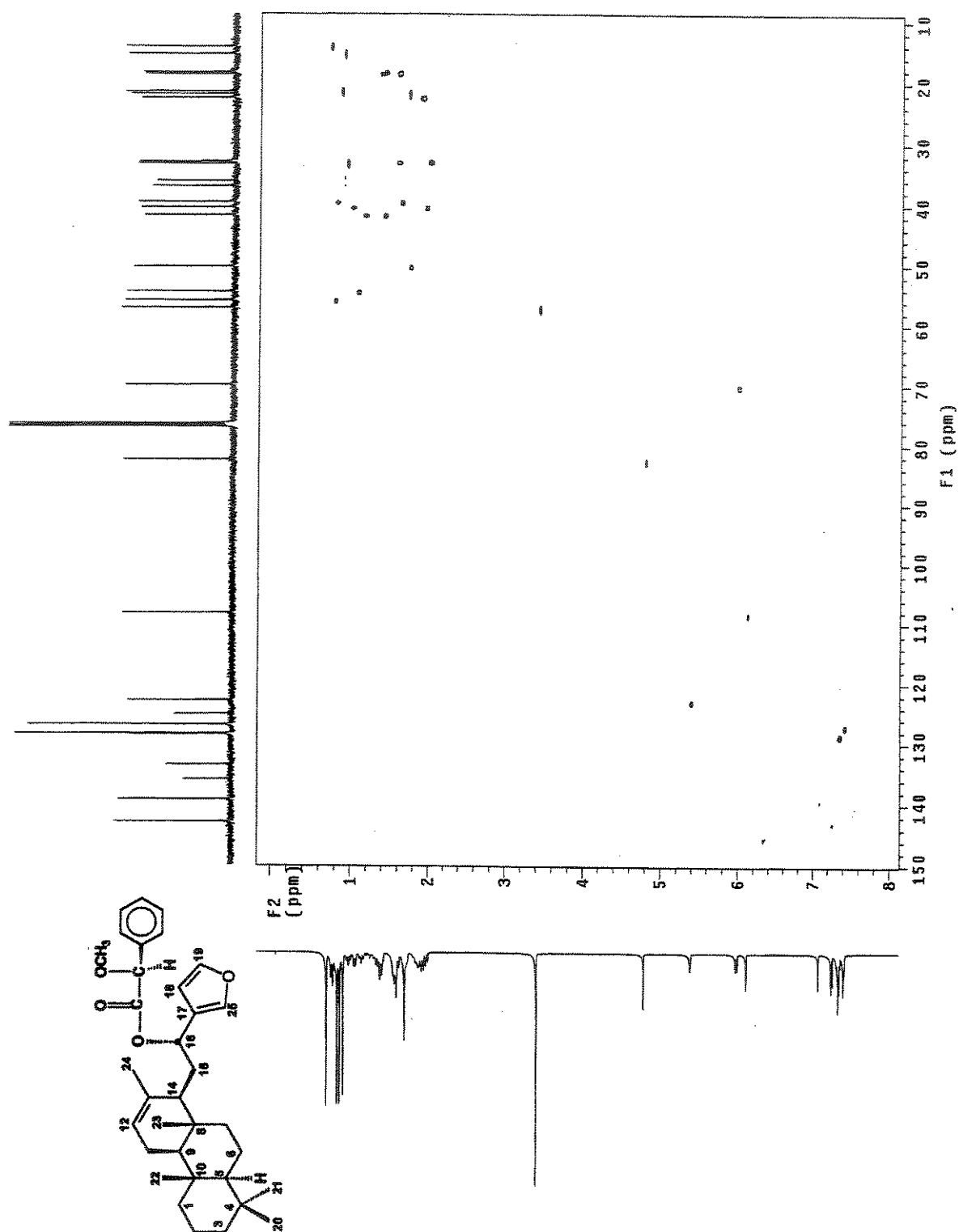
E 48 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



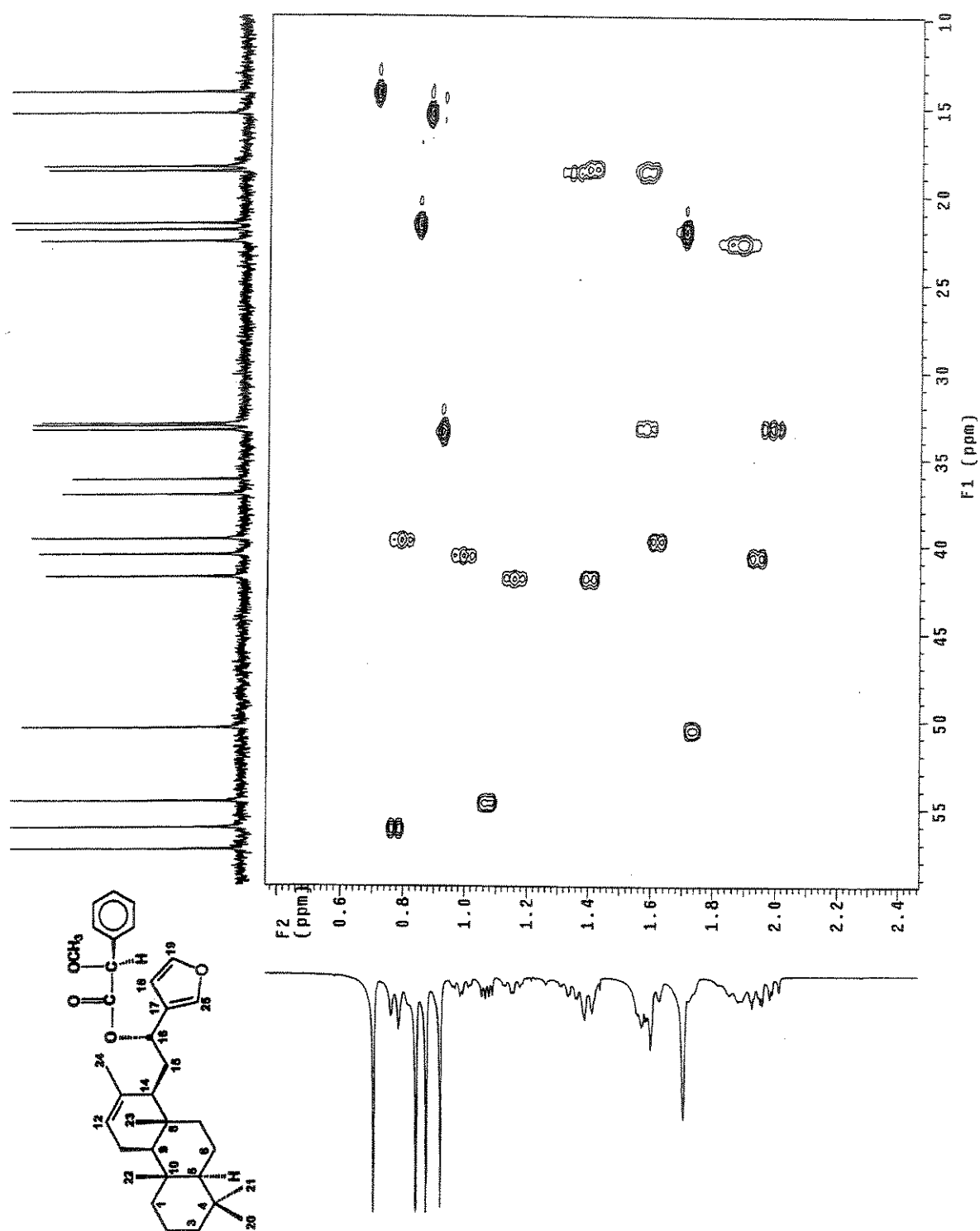
E 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



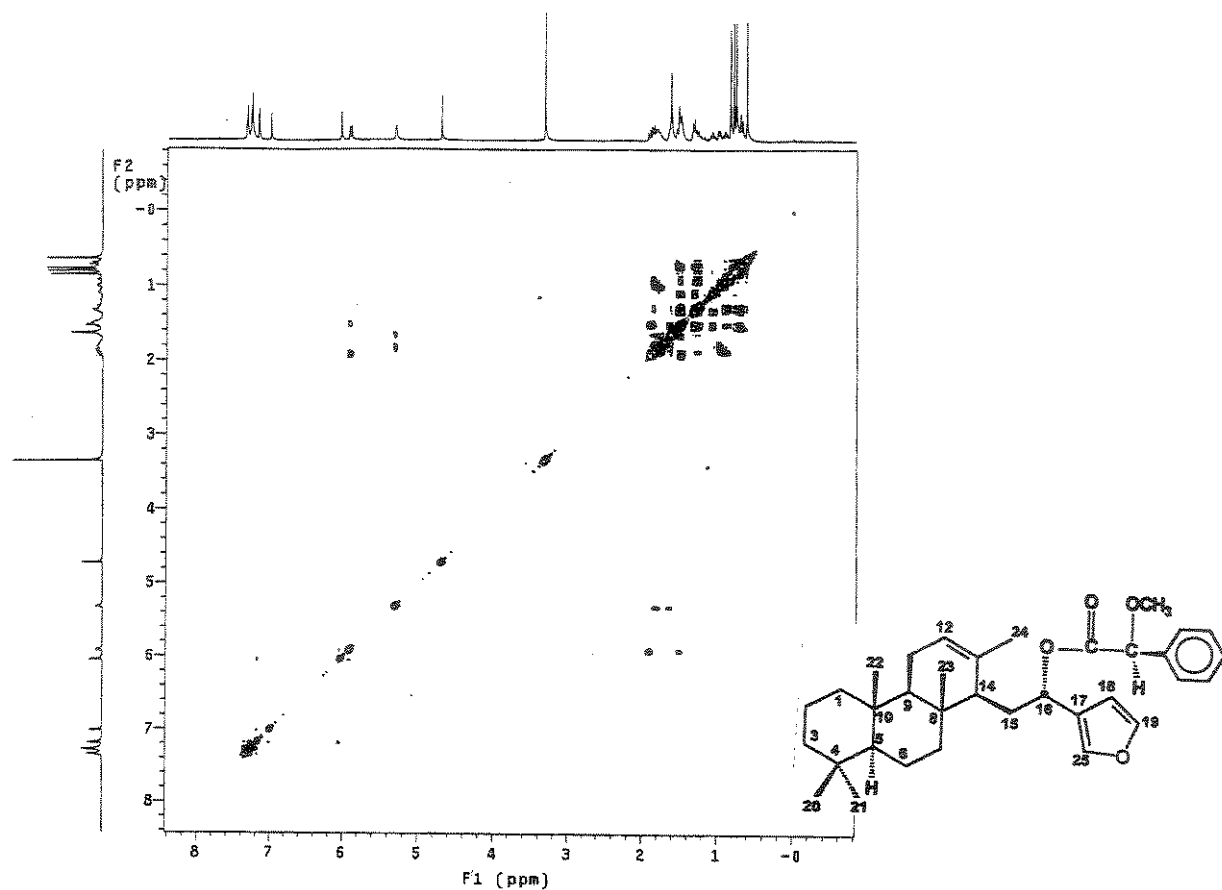
E 50 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



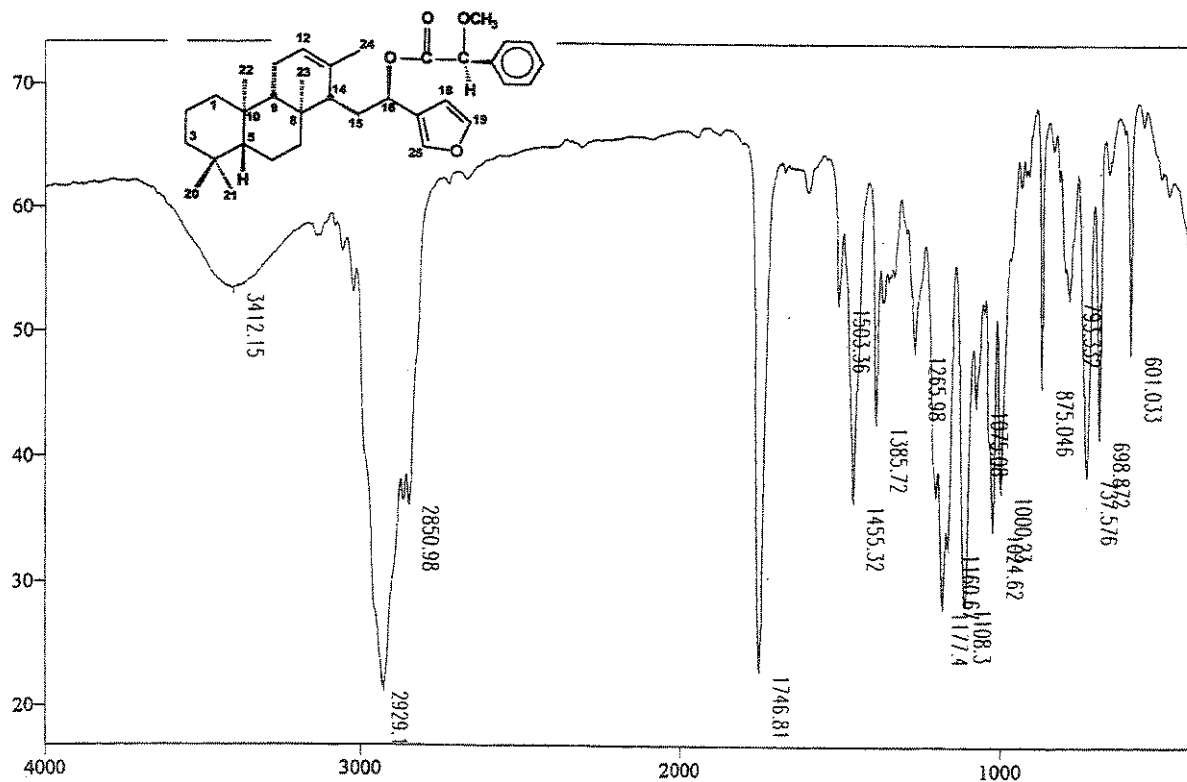
E 51 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



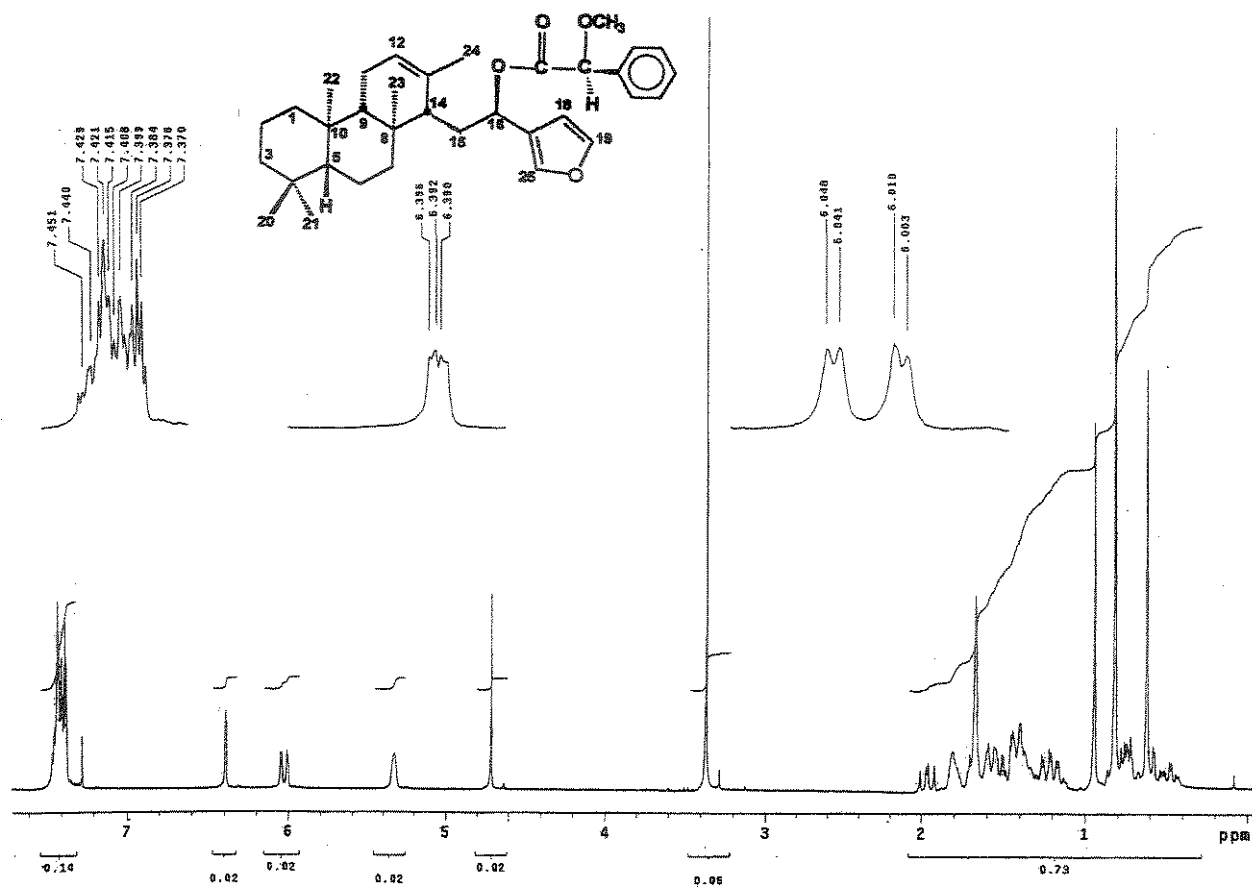
E 52 – Expansão do espectro E 51, na região entre δ 10 - 60 do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



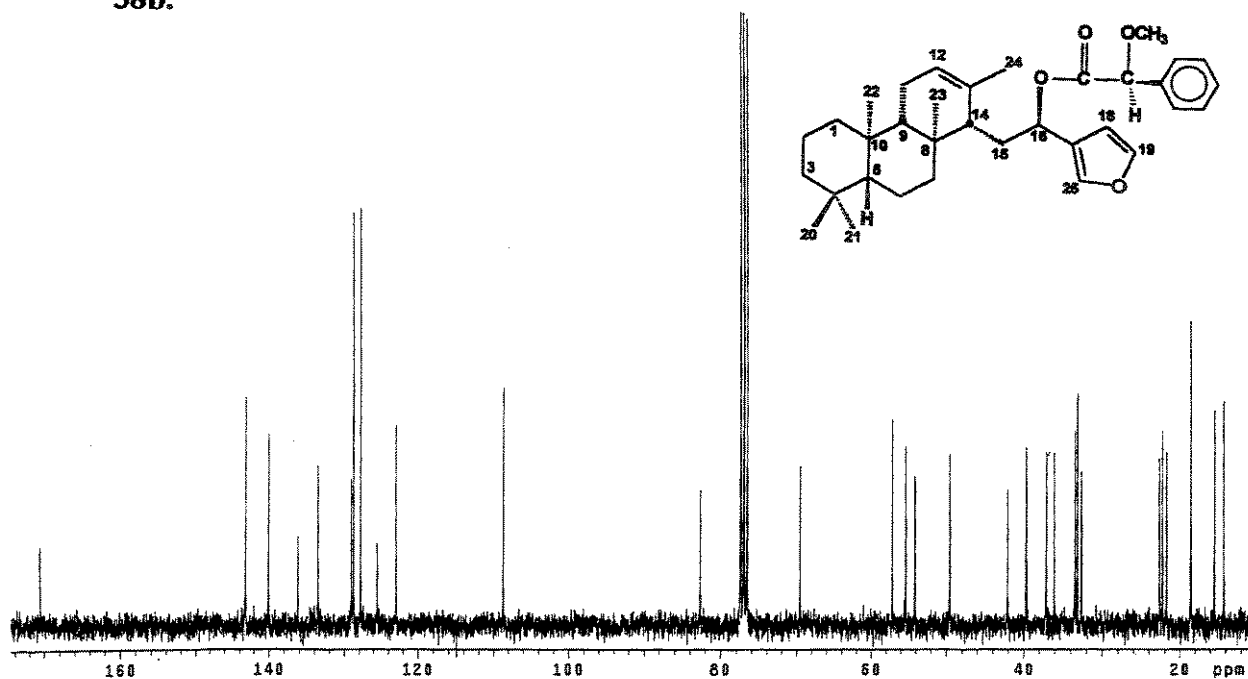
E 53 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do éster (S)-O-metilmandelato 38a.



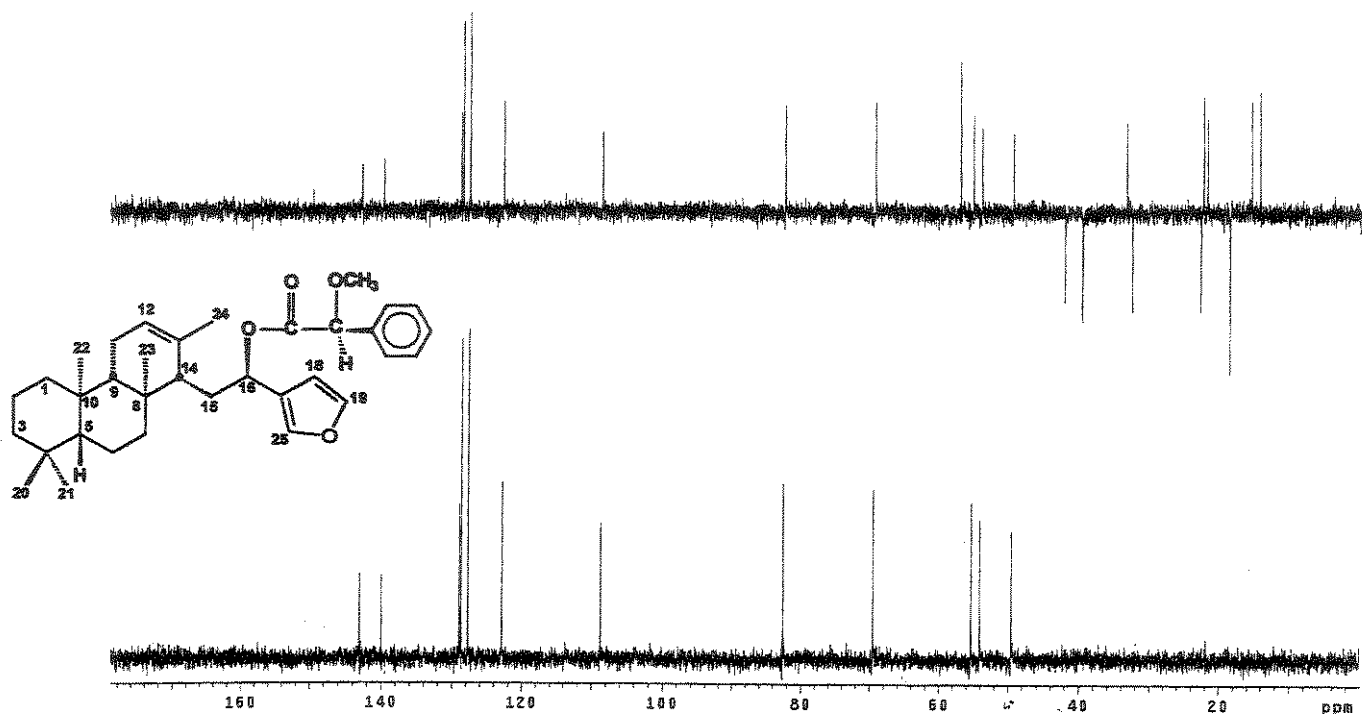
E 54 – Espectro no infravermelho (filme) do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



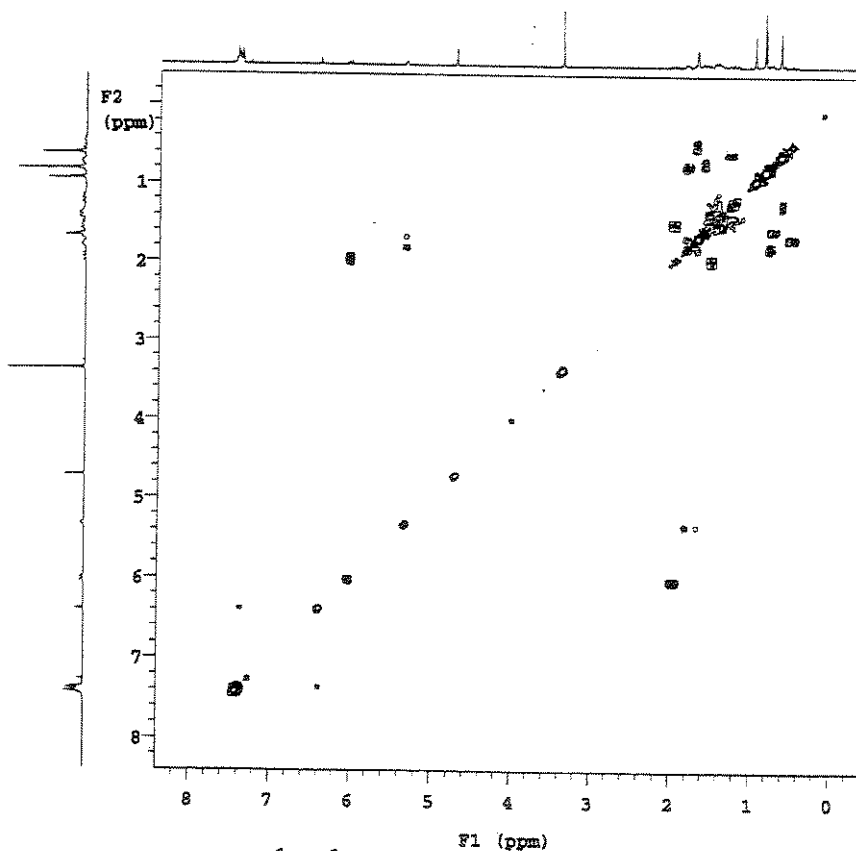
E 55 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



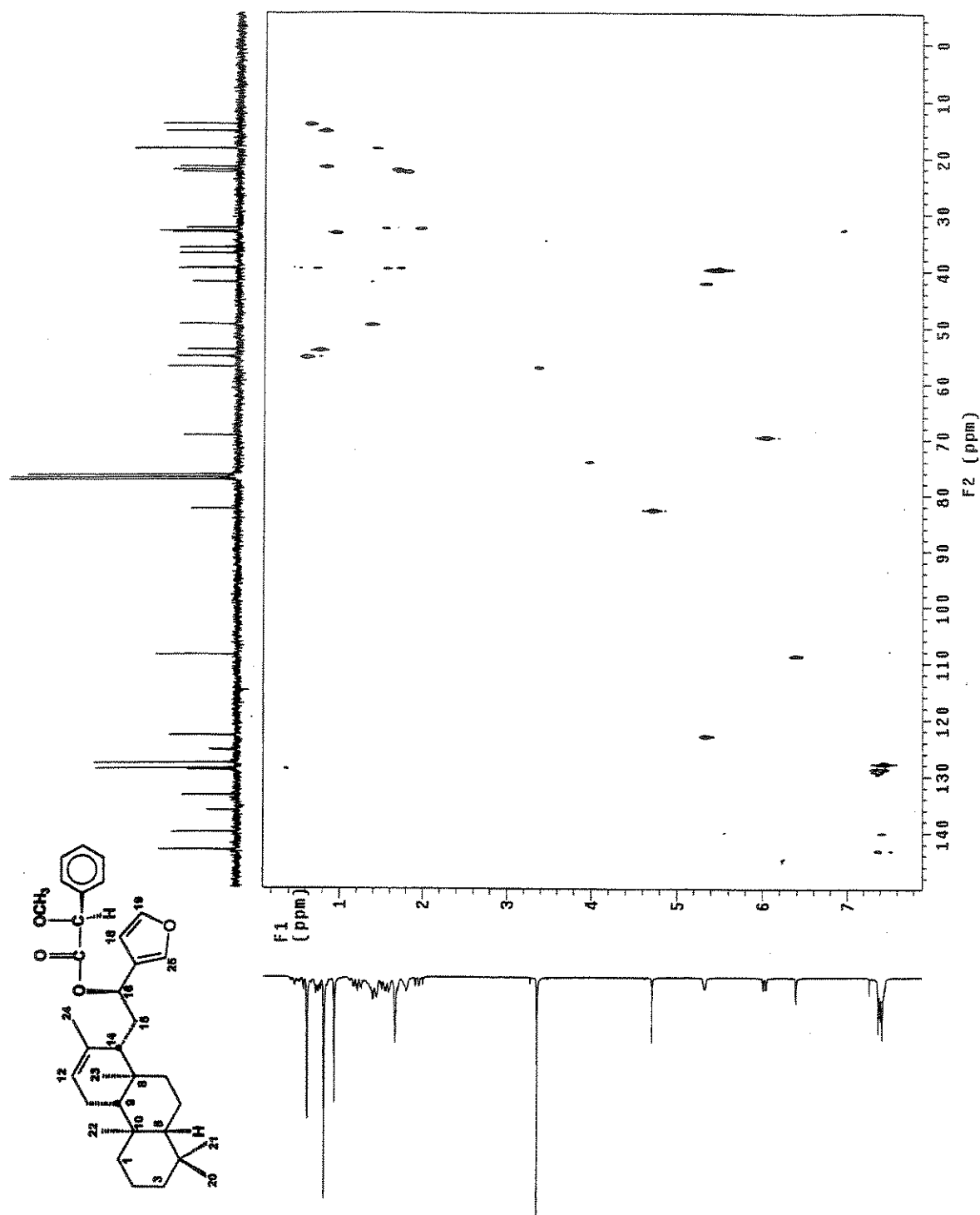
E 56 - Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



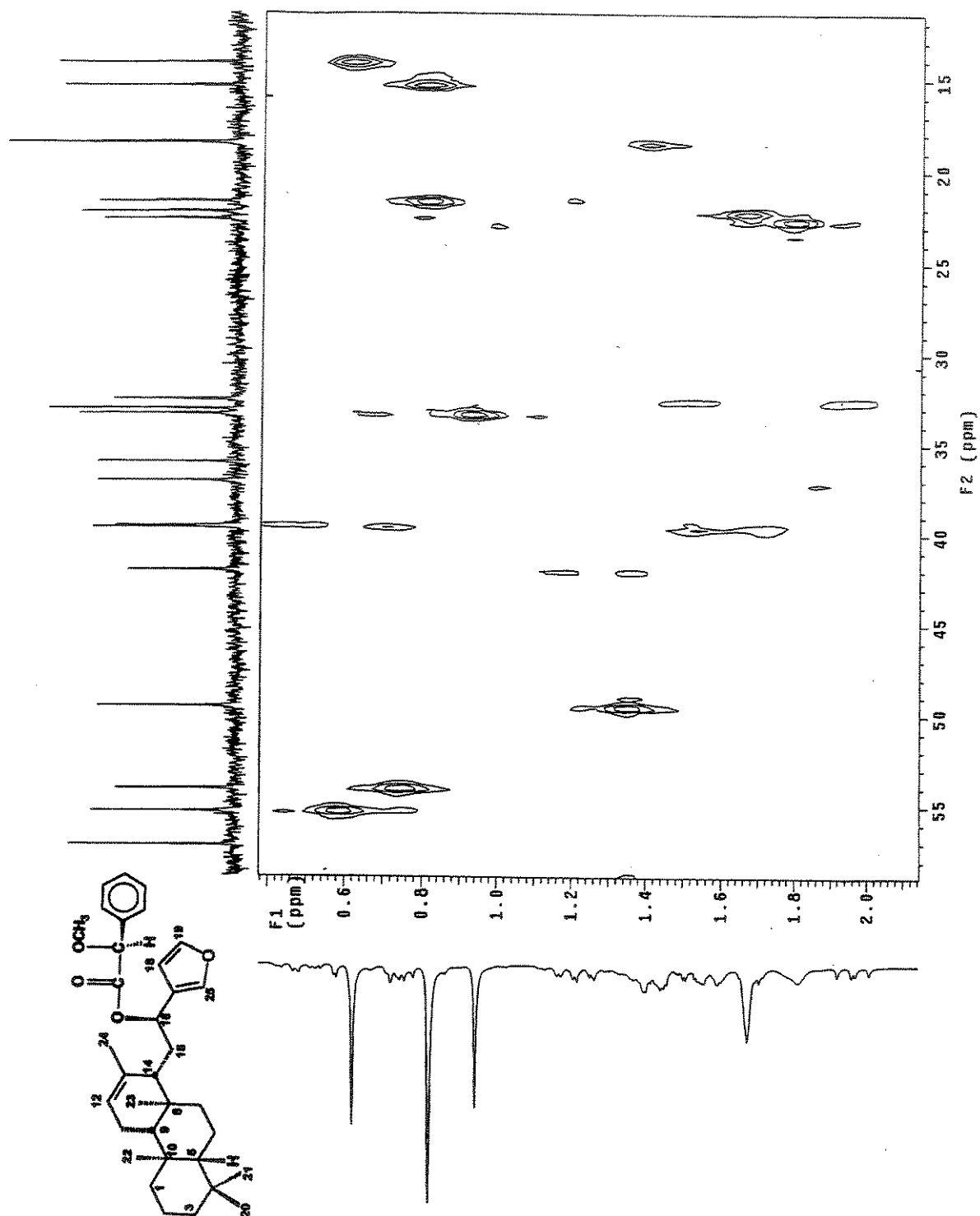
E 57 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



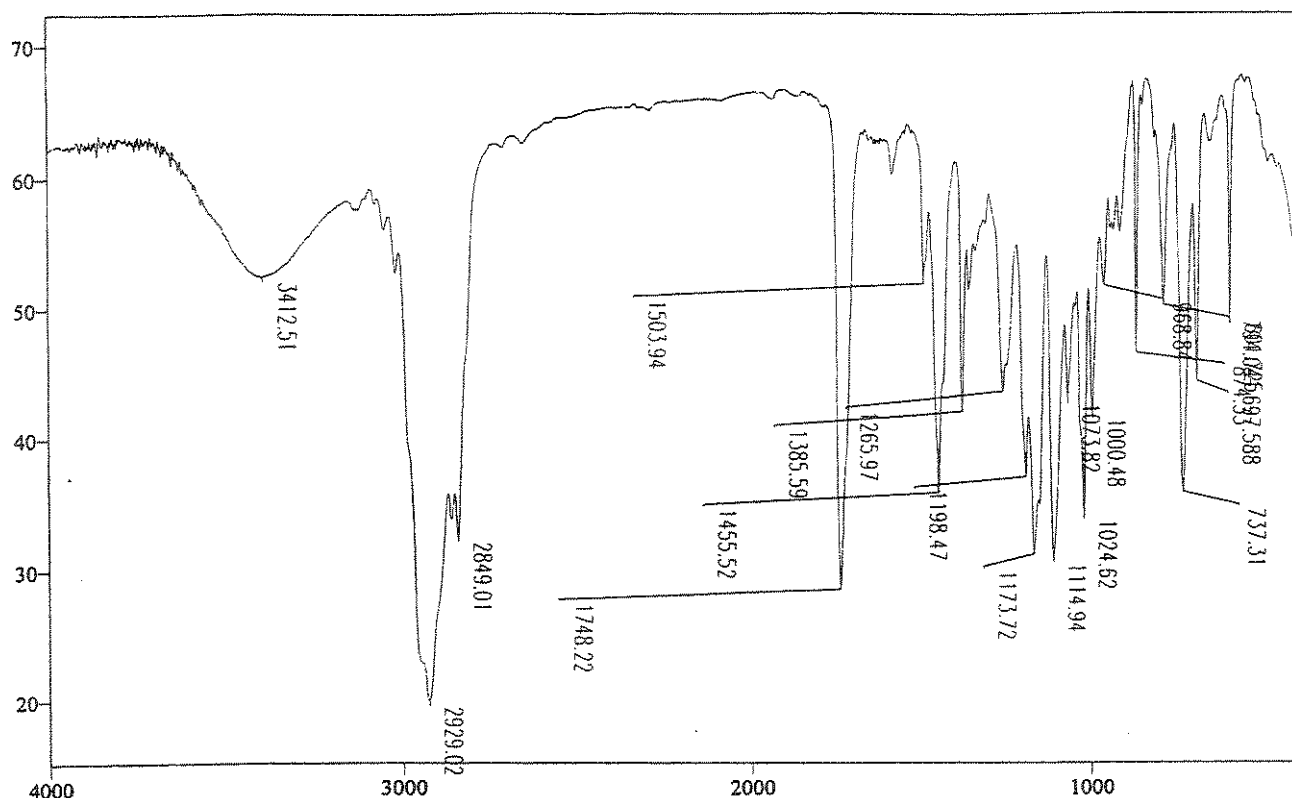
E 58 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



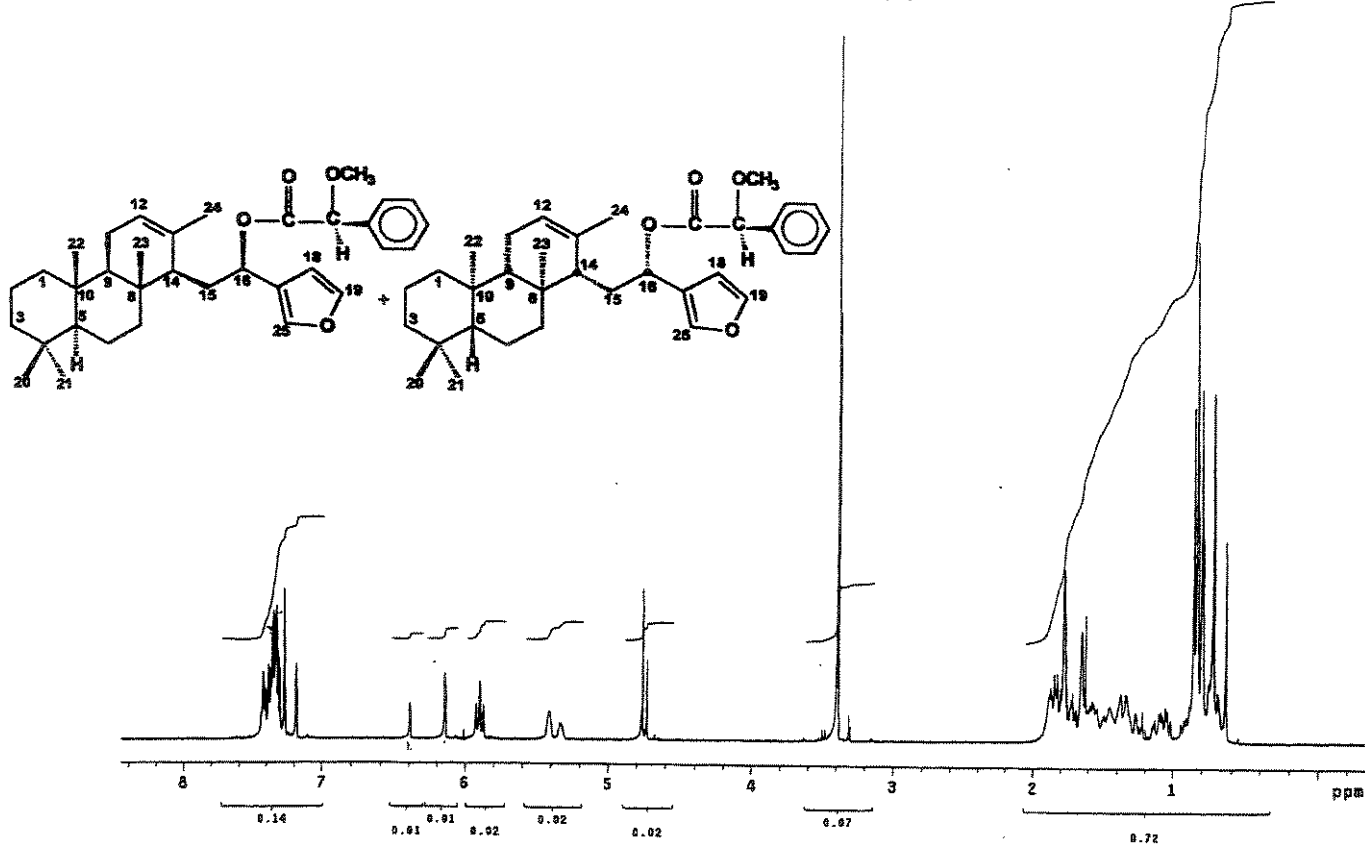
E 59 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



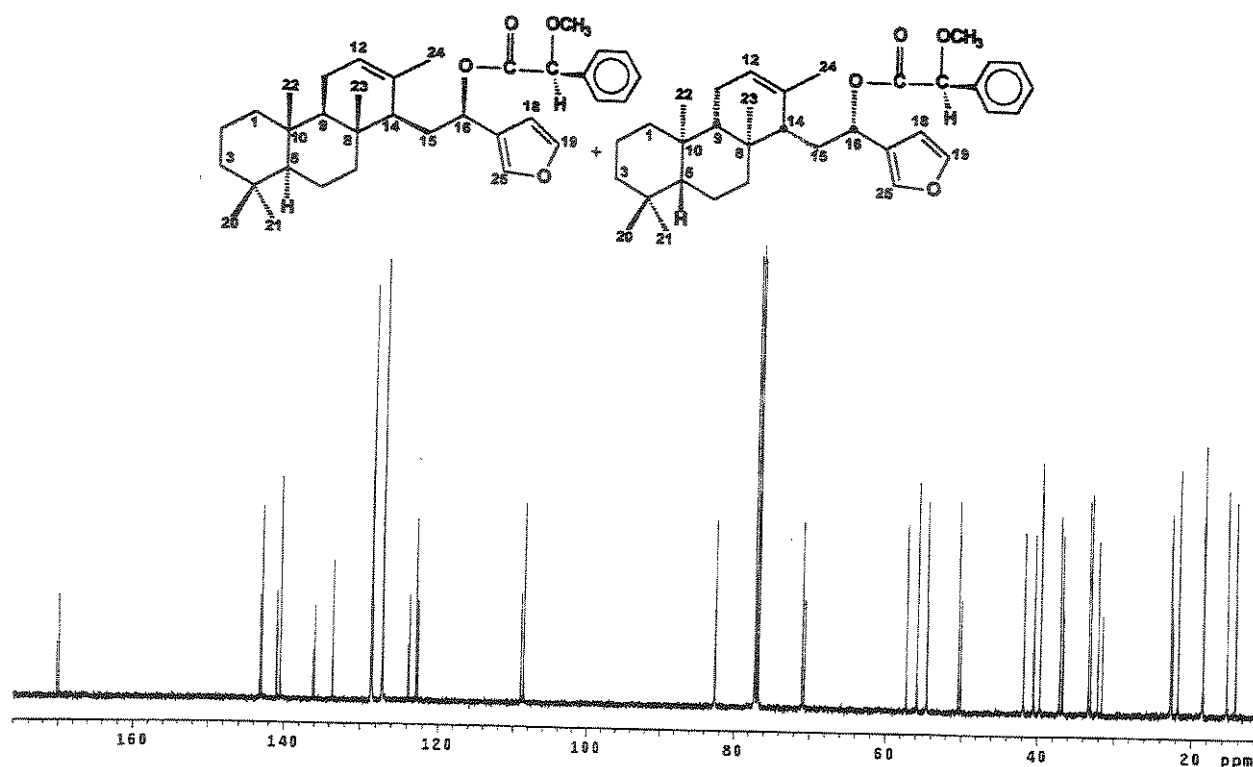
E 60 – Expansão do espectro E 59, na região entre δ 10 - 60 do éster (S)-O-metilmandelato 38b.



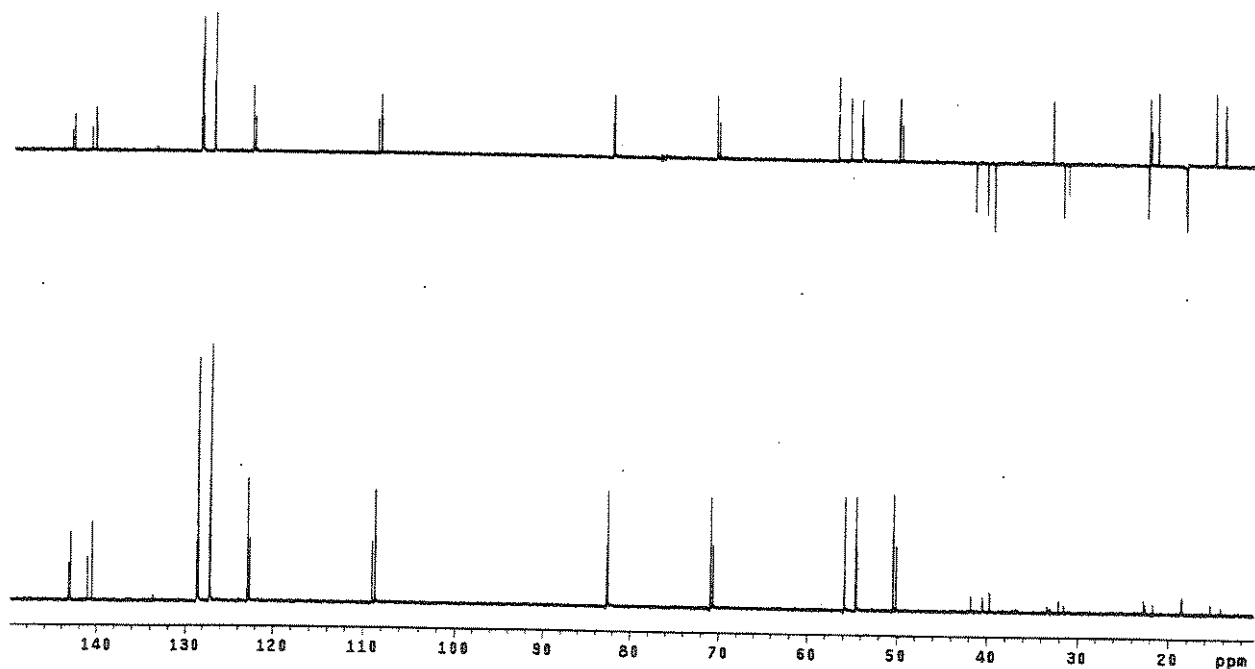
E 61 - Espectro no Infravermelho (filme) dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b.



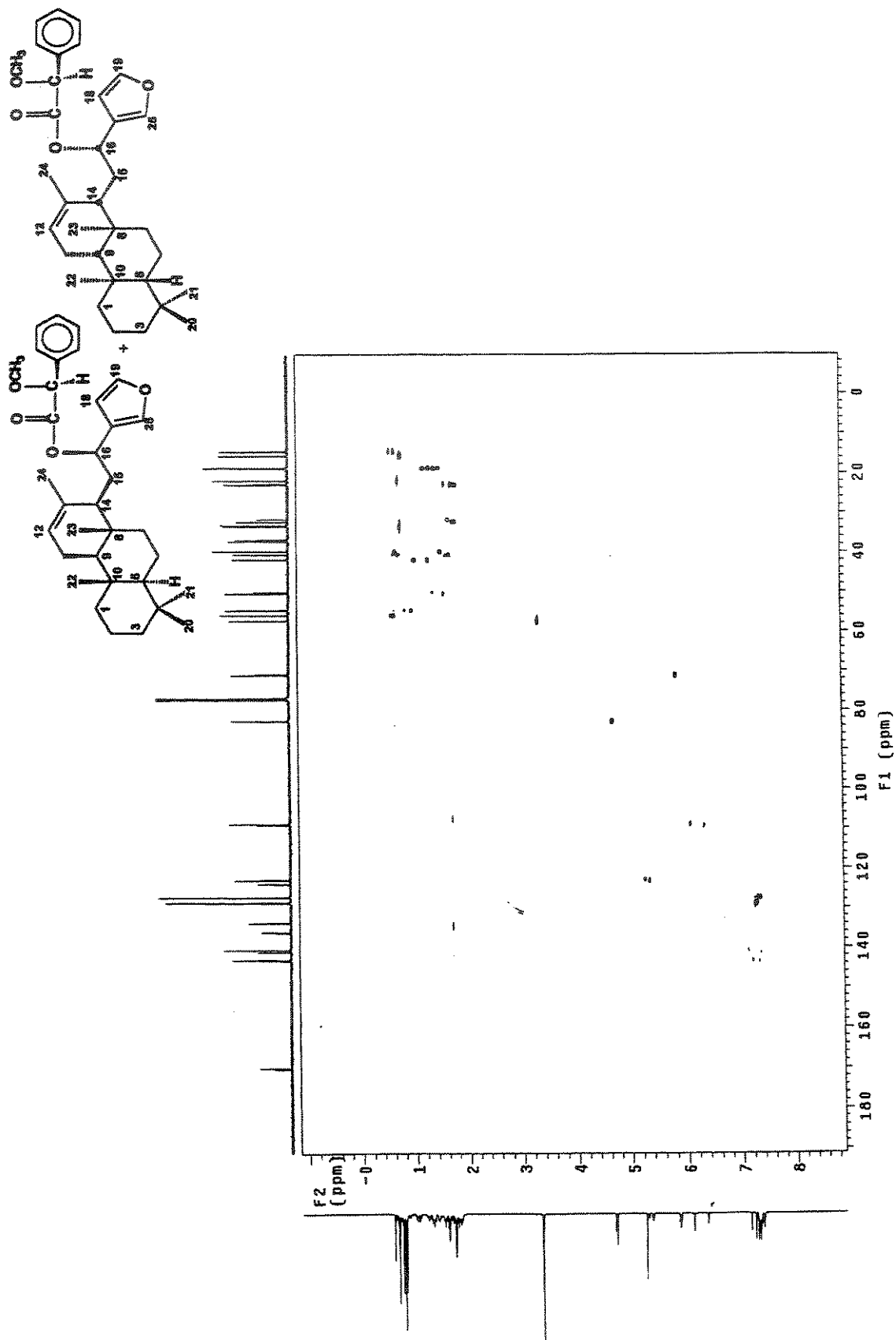
E 62 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b.



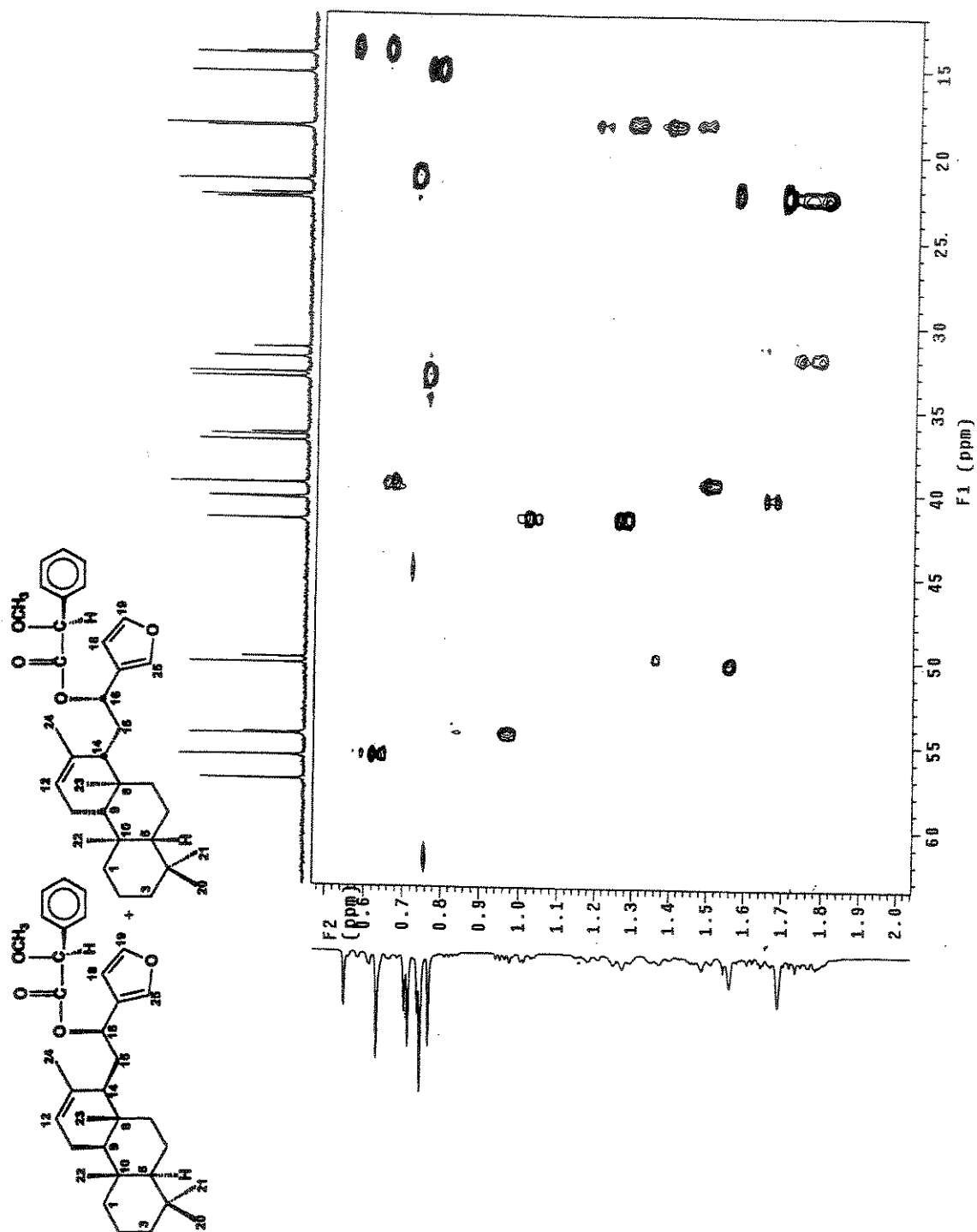
E 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3) dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b.



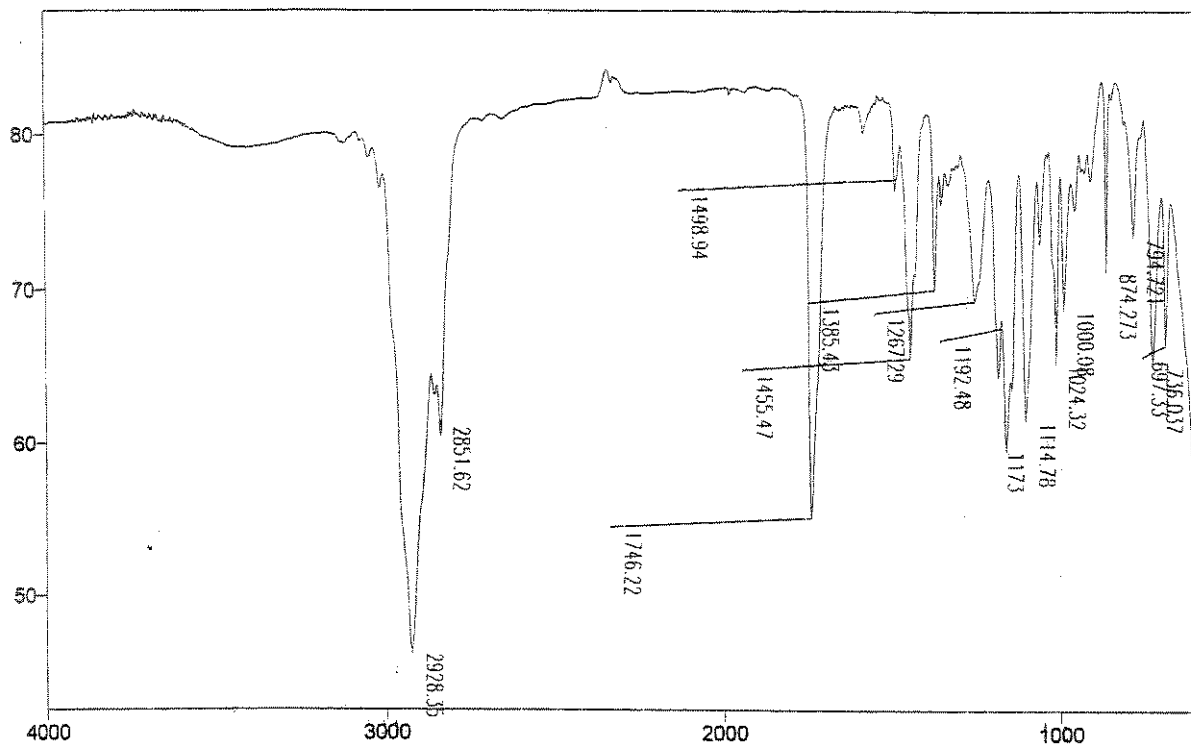
E 64 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3) dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b.



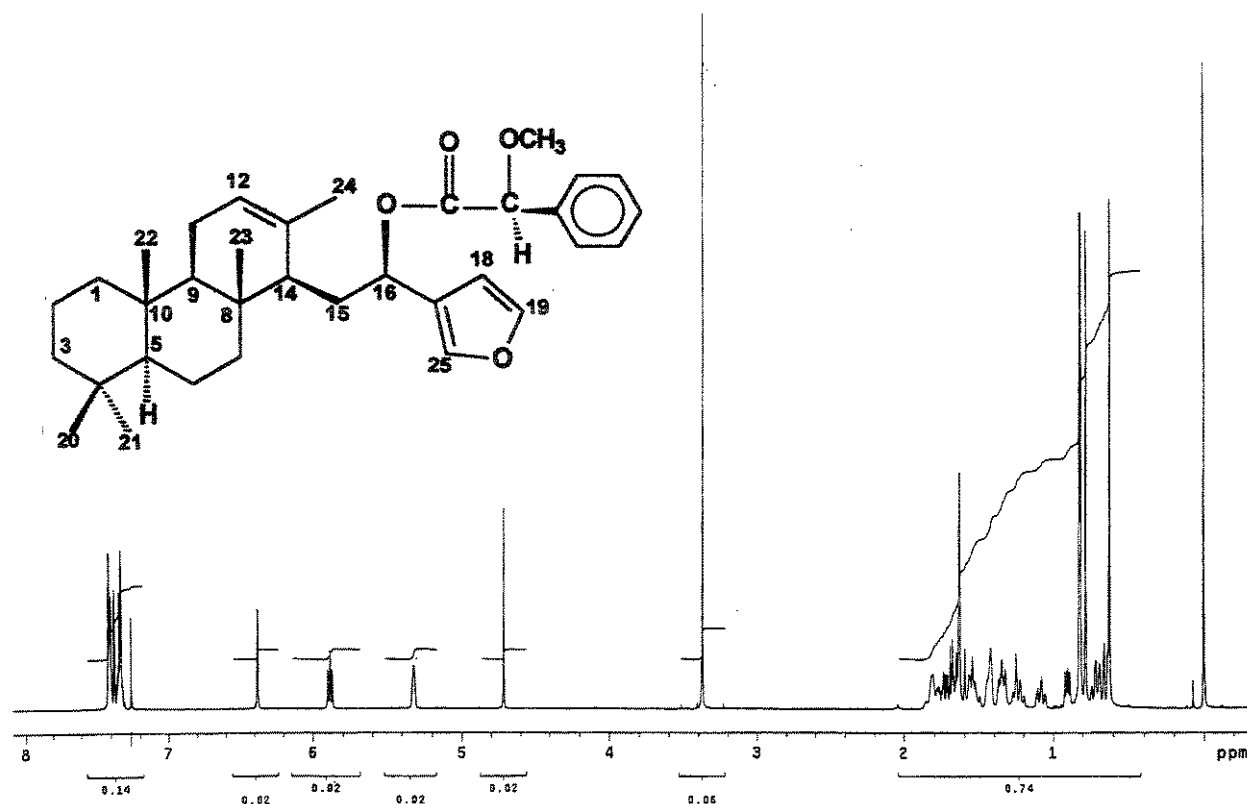
E 65 – Espectro de RMN 2D (¹H, ¹³C, HSQC) dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b.



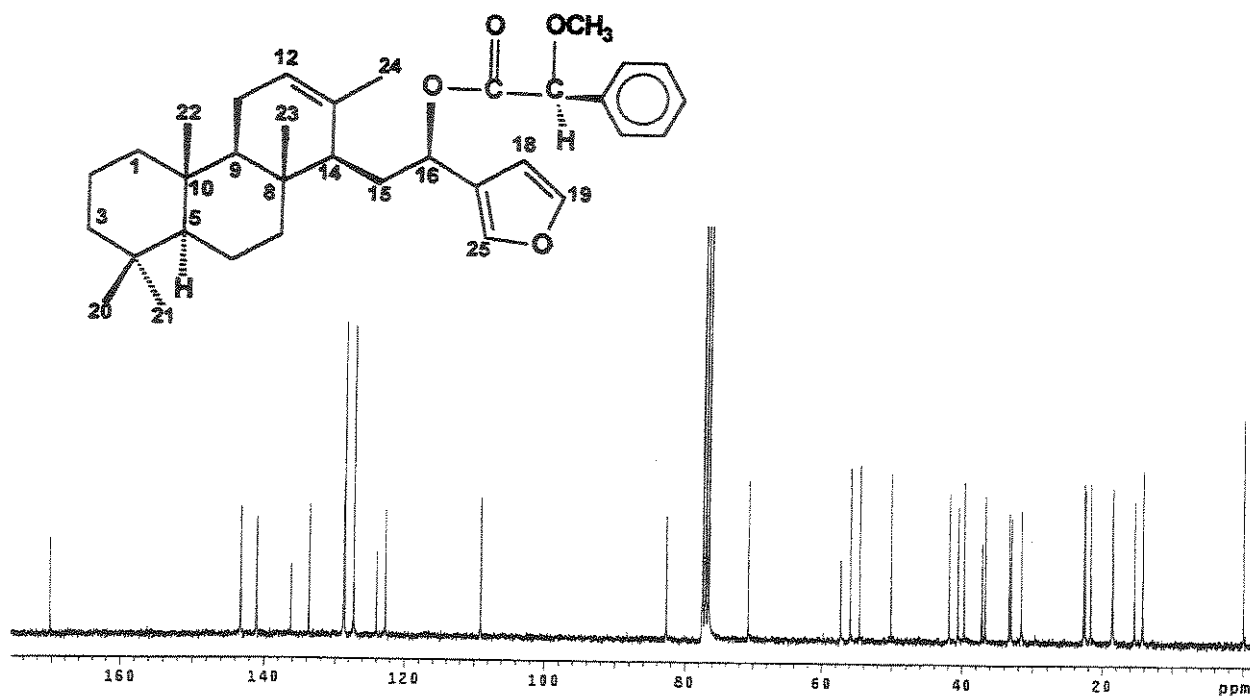
E 66 – Expansão do espectro E 65, na região entre δ 10 - 60 dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 55a e 55b.



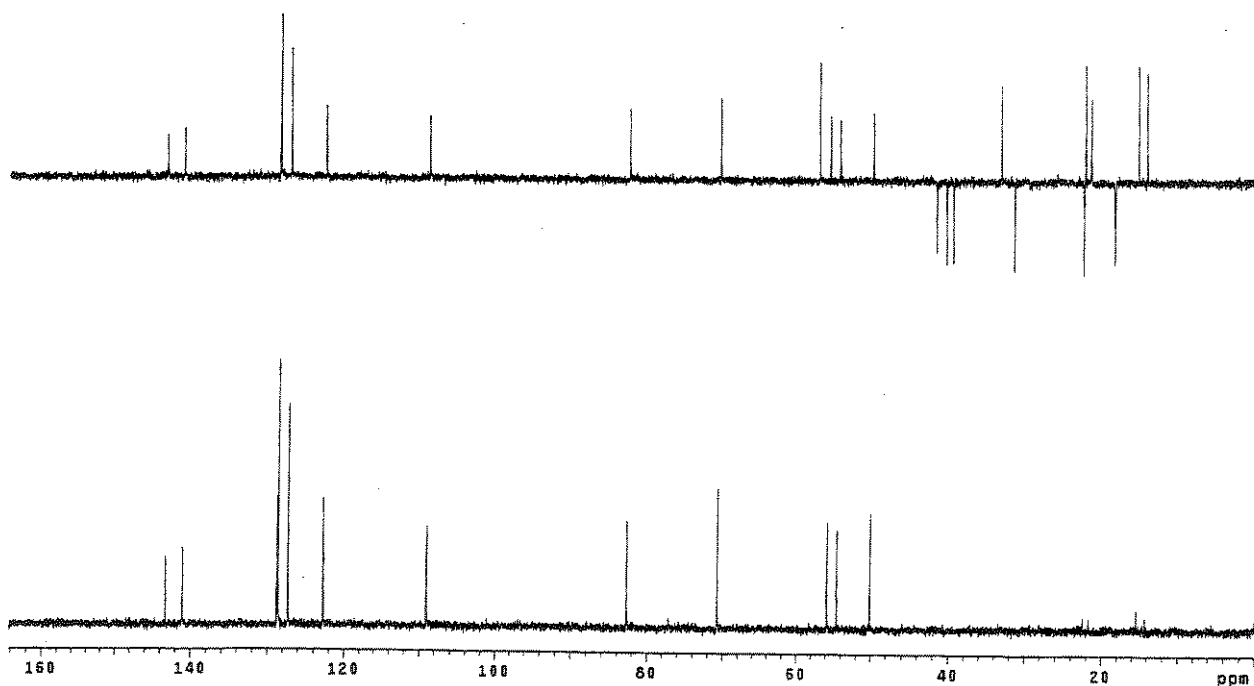
E 67 - Espectro no infravermelho (filme) do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



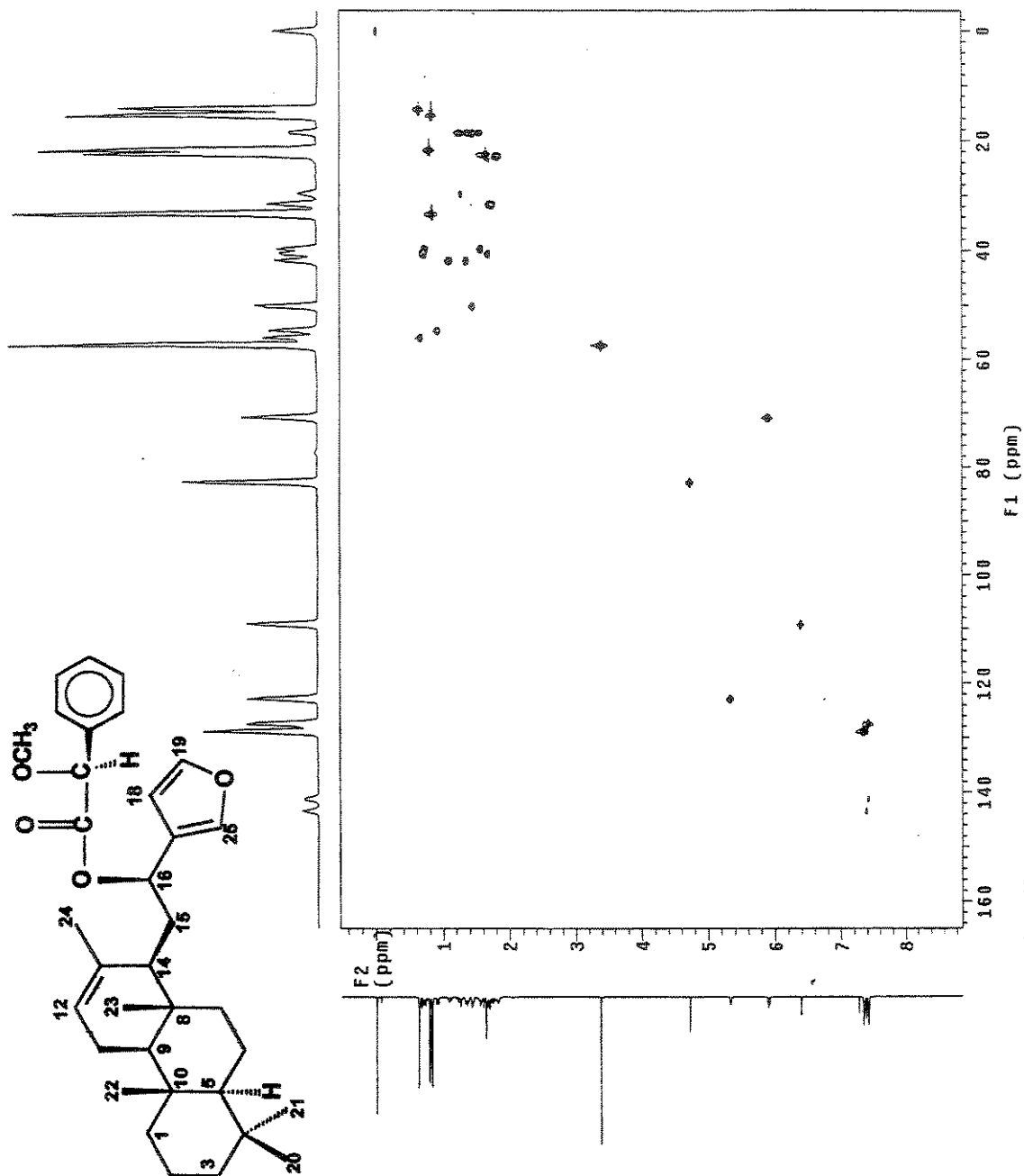
E 68 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



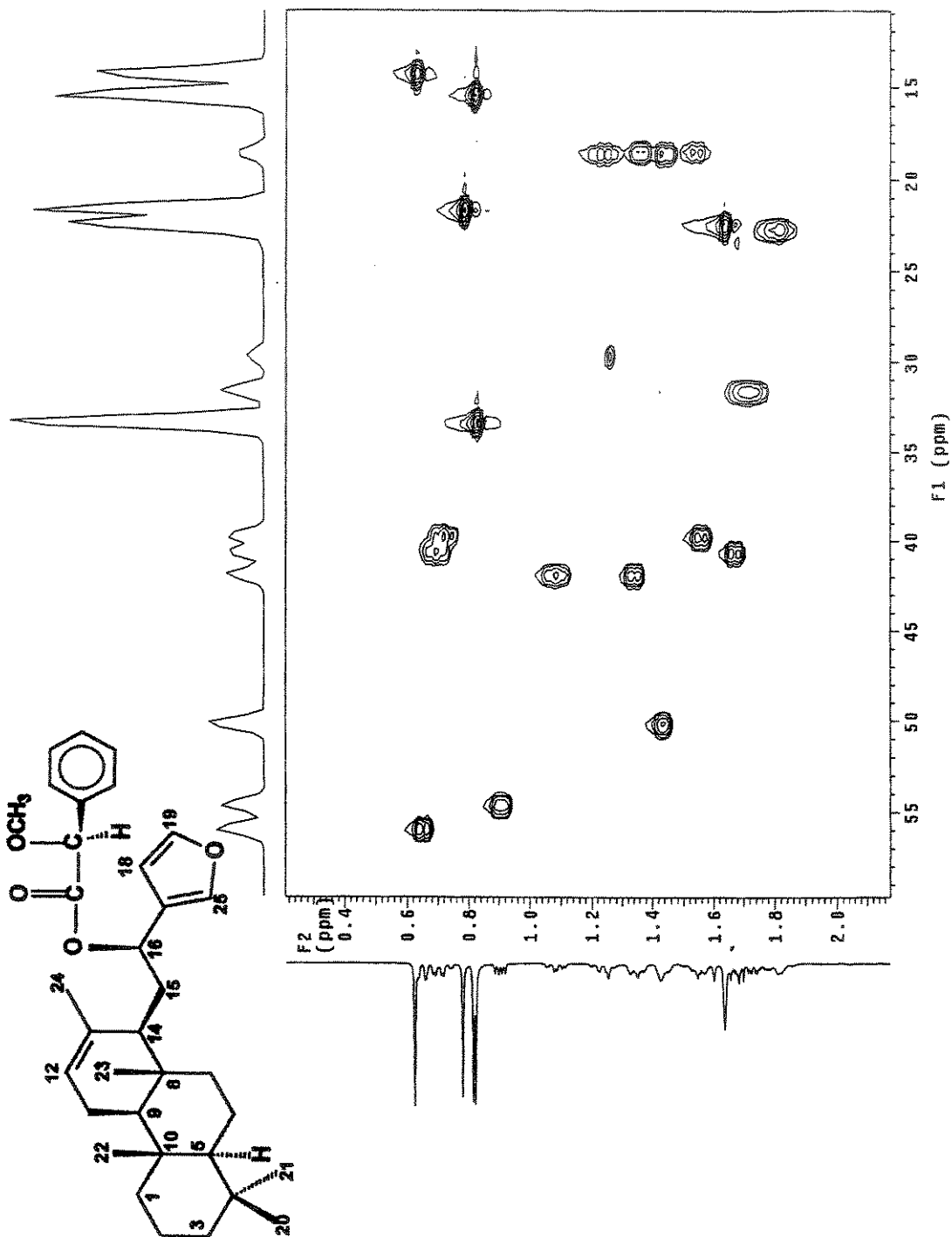
E 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



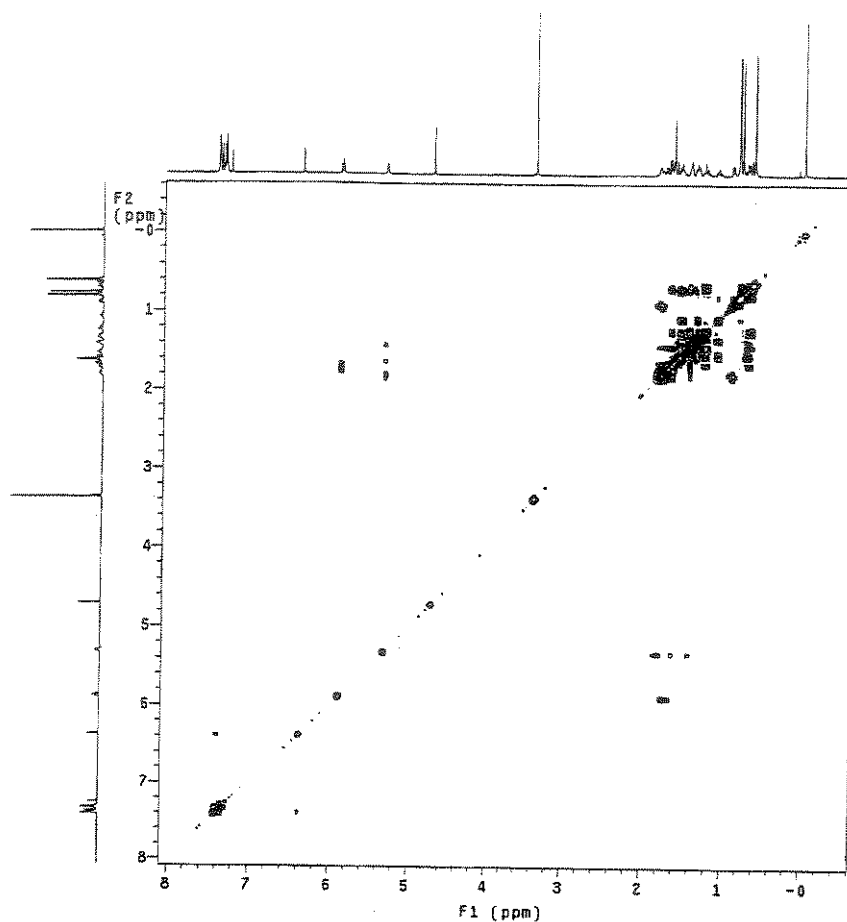
E 70 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



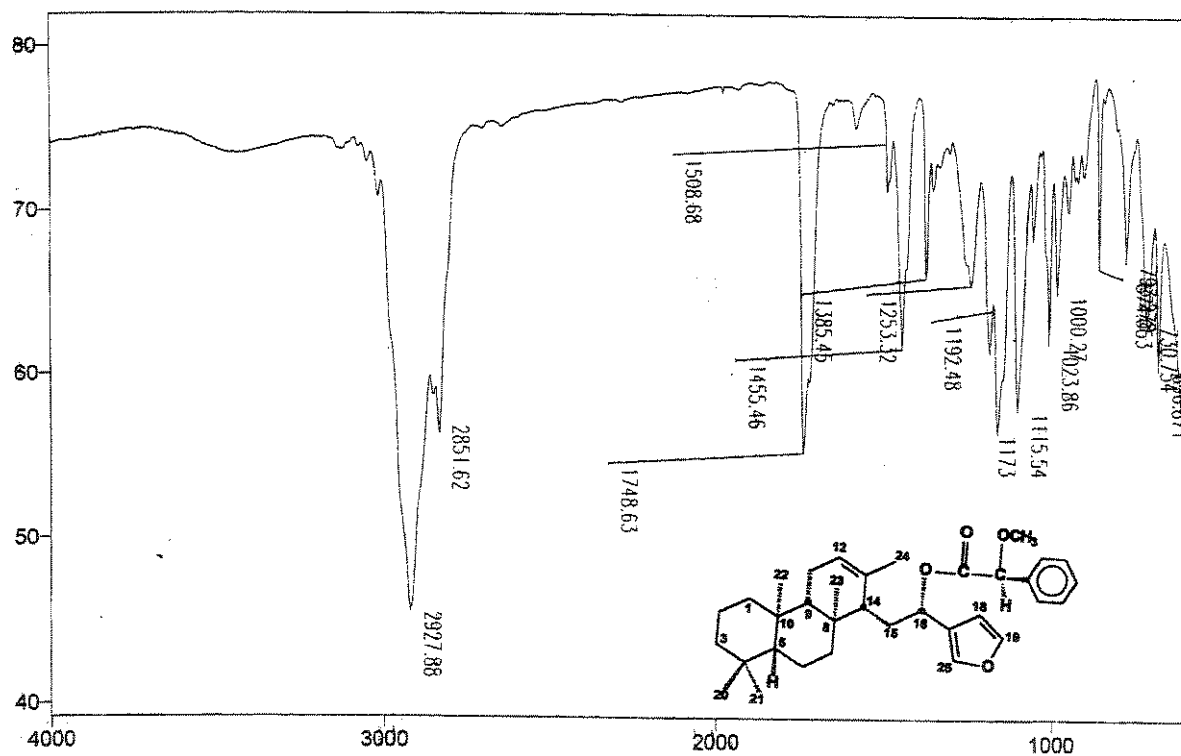
E 71 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



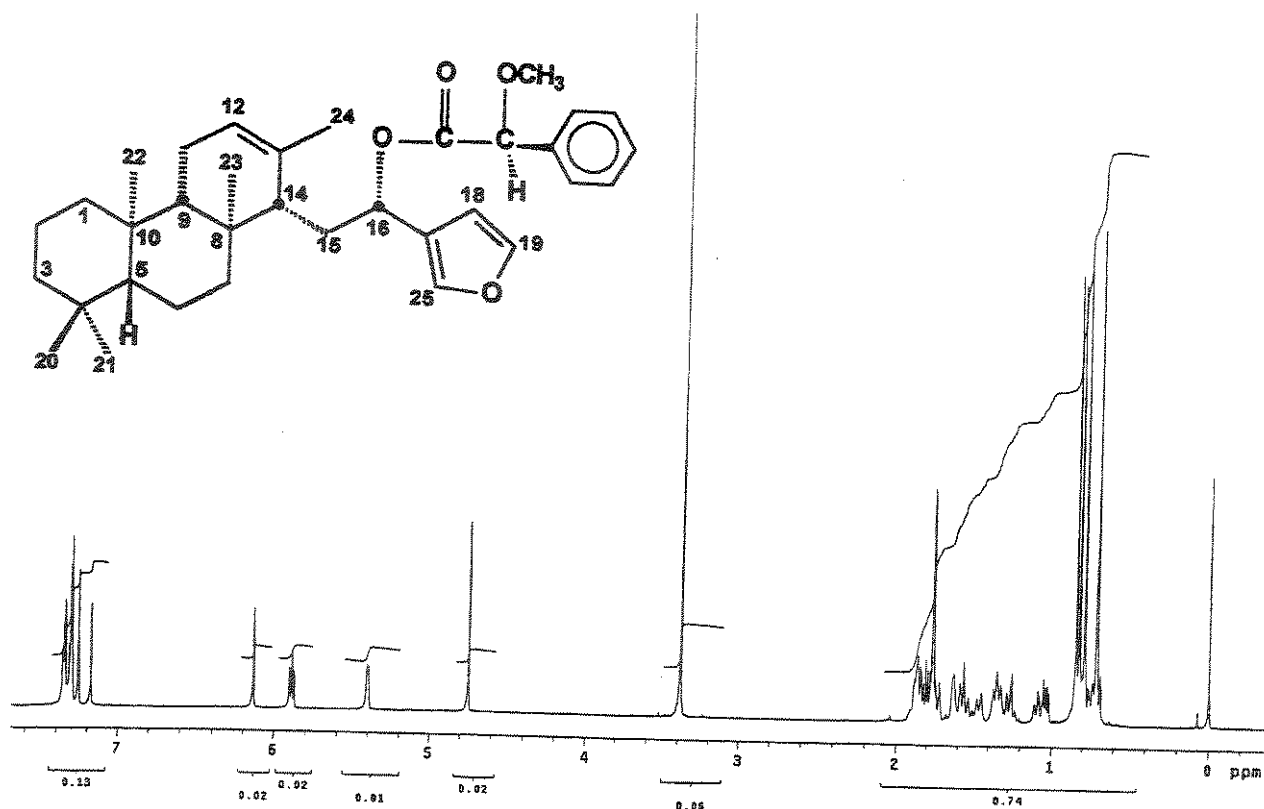
E 72 – Expansão do espectro E 71, na região entre δ 10 – 60 do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



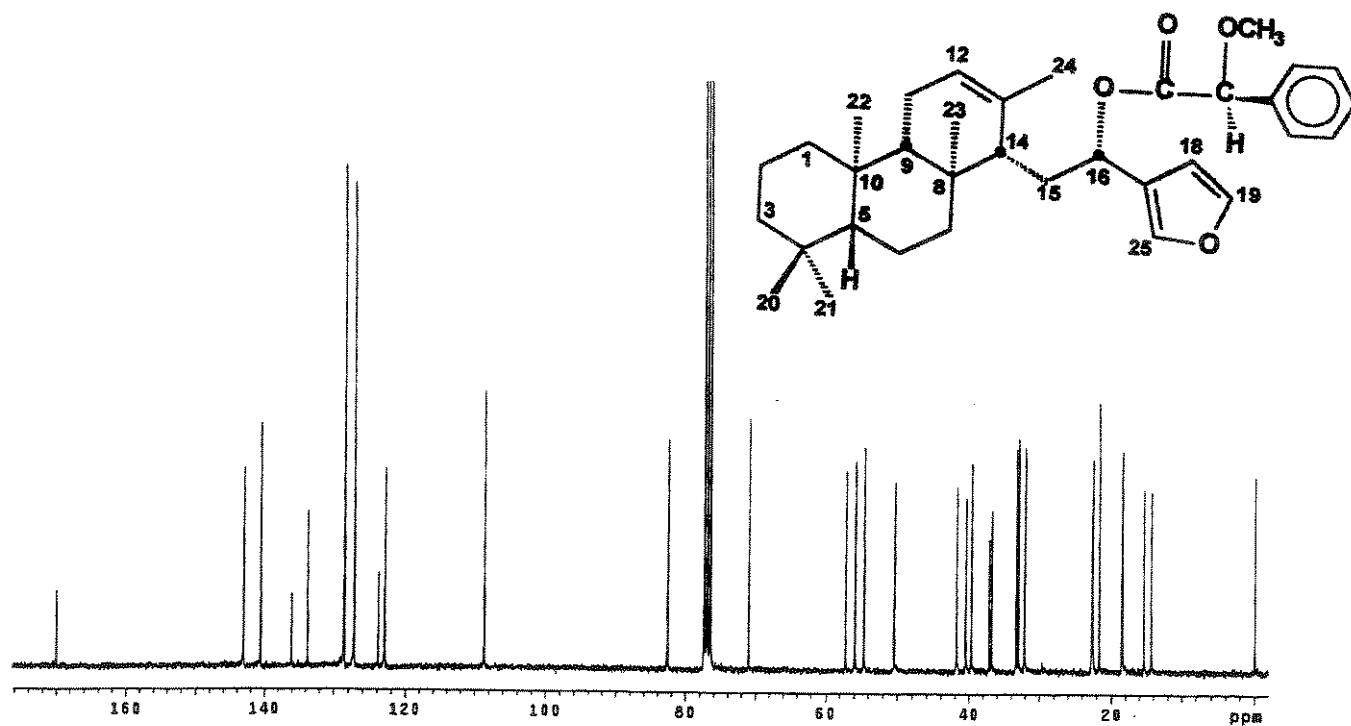
E 73 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do éster (S)-O-metilmandelato 55a.



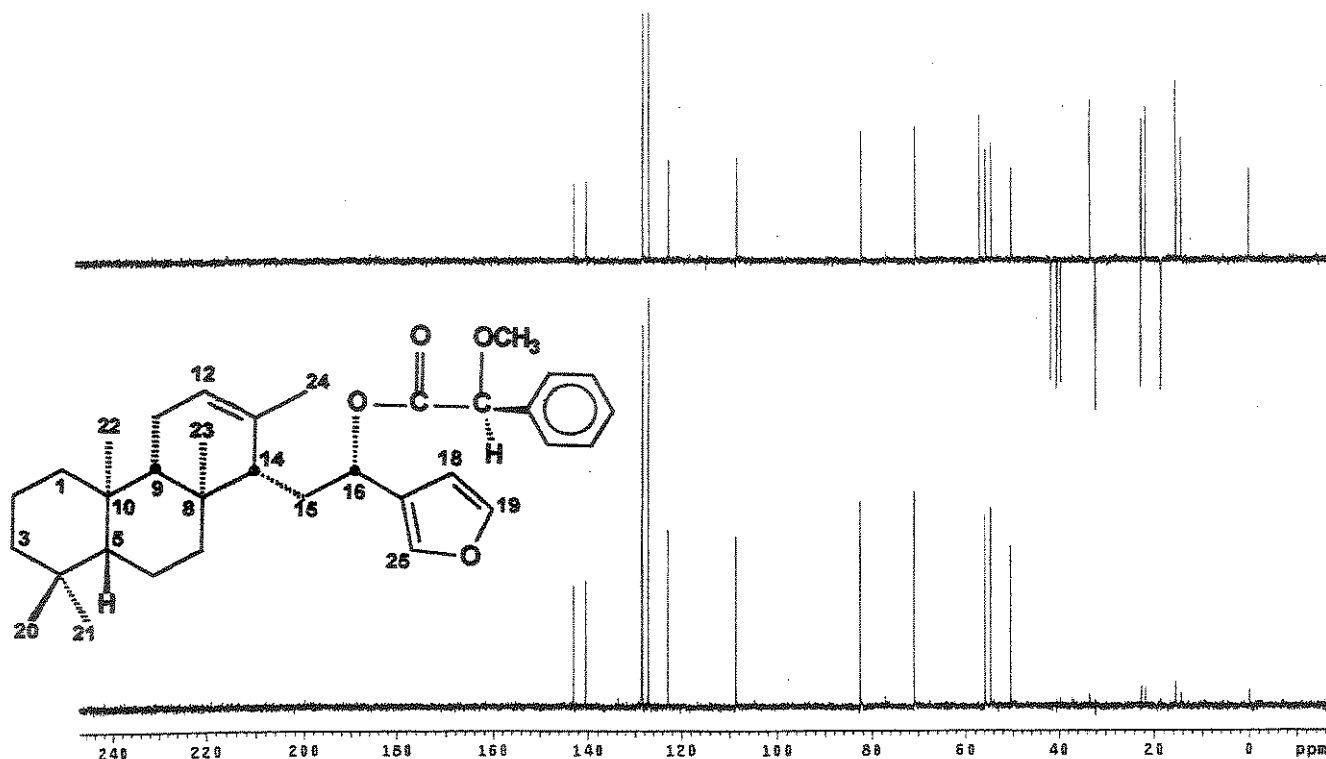
E 74 - Espectro no Infravermelho (filme) do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



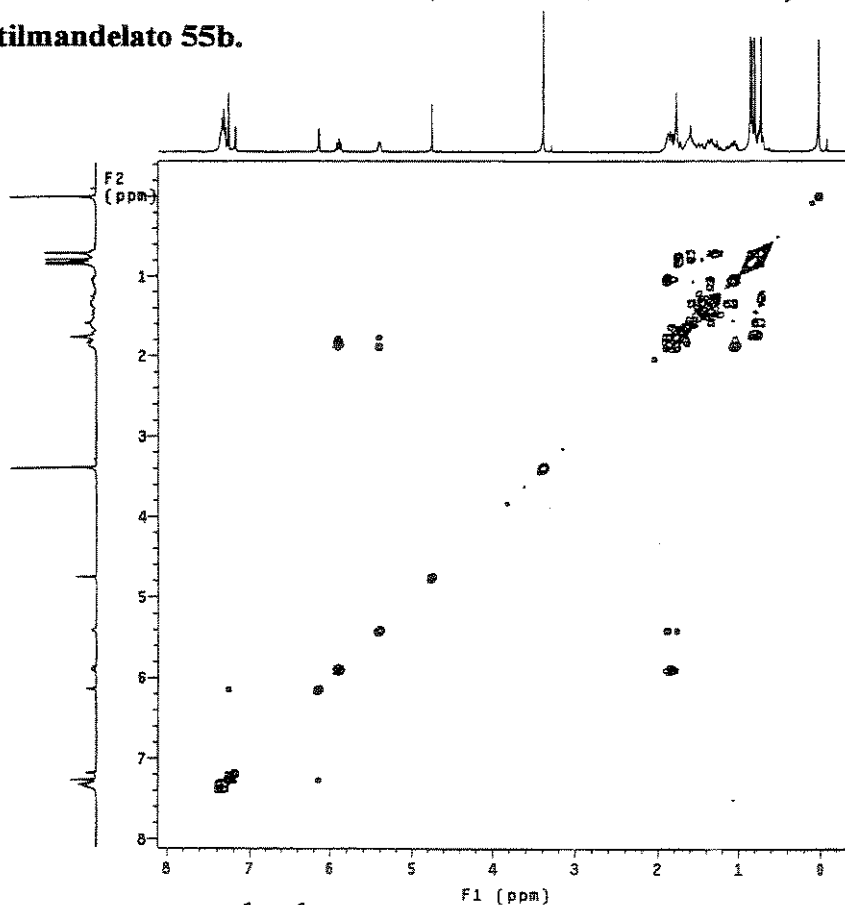
E 75 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



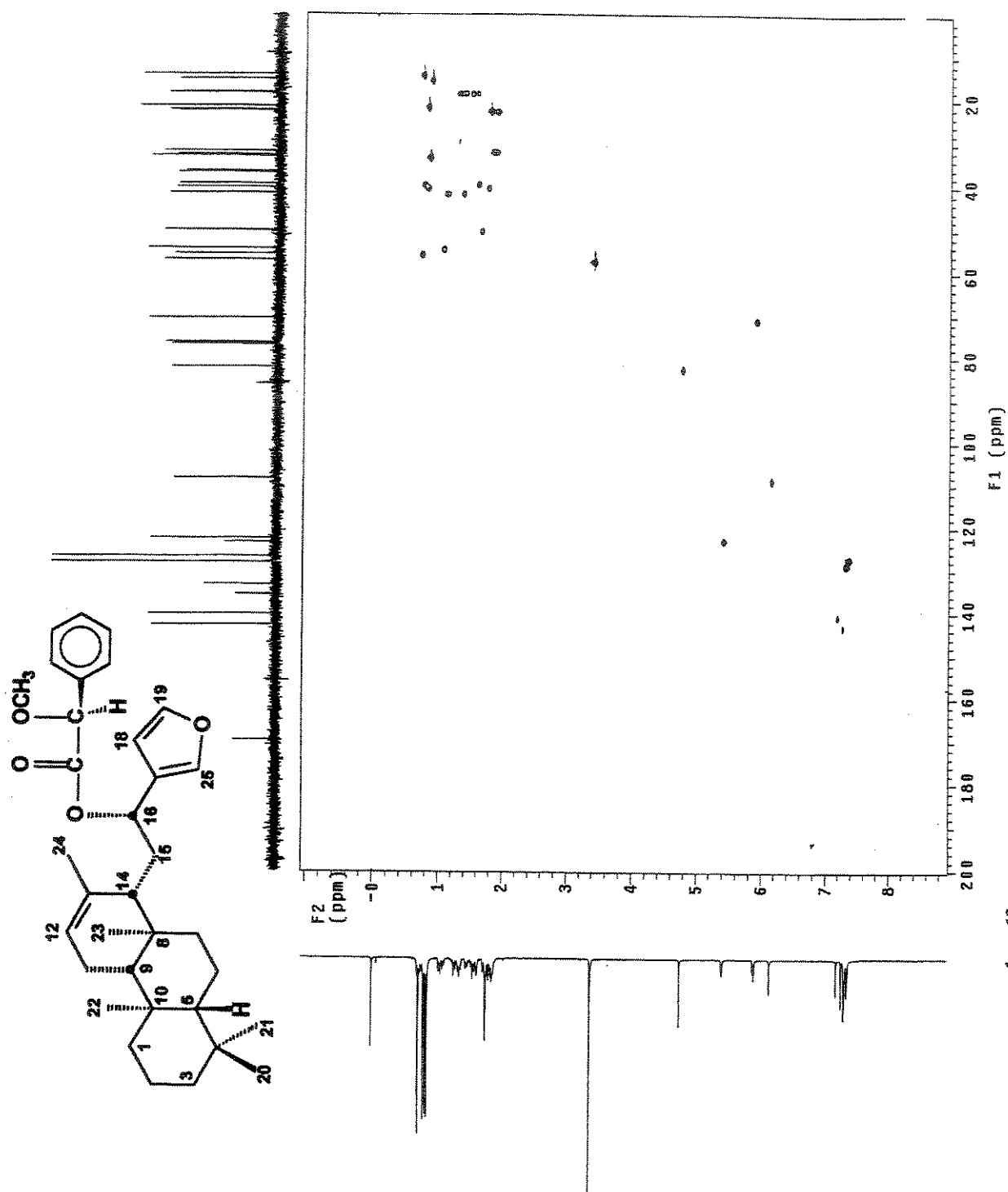
E 76 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



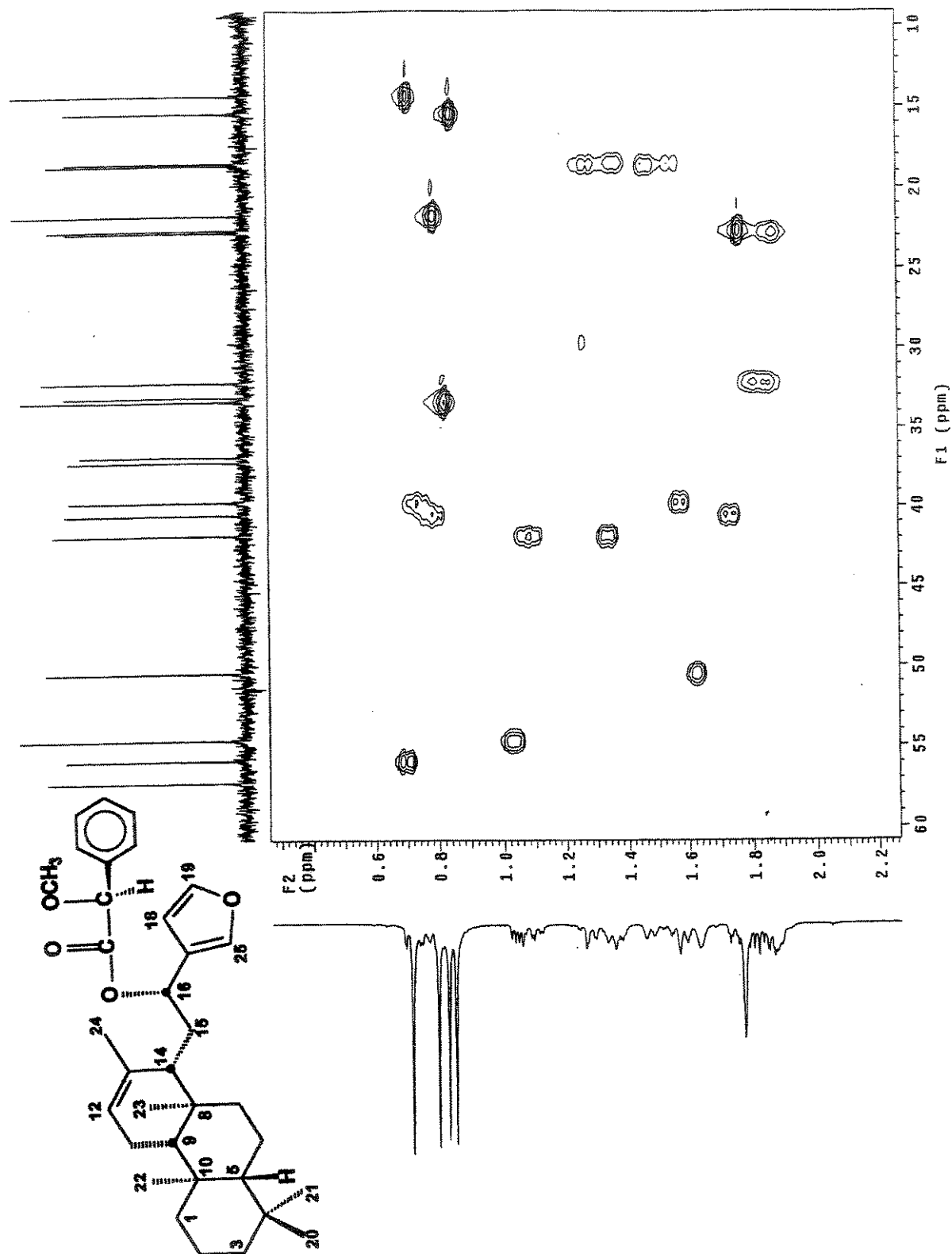
E 77 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



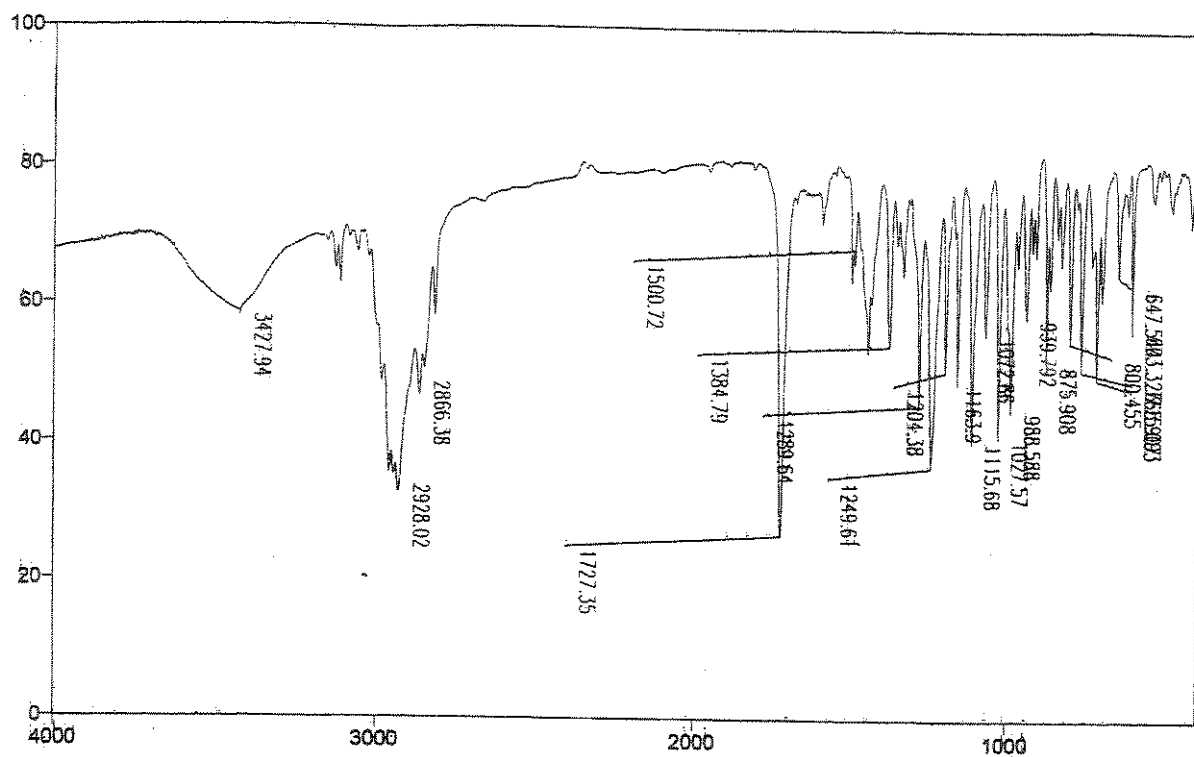
E 78 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



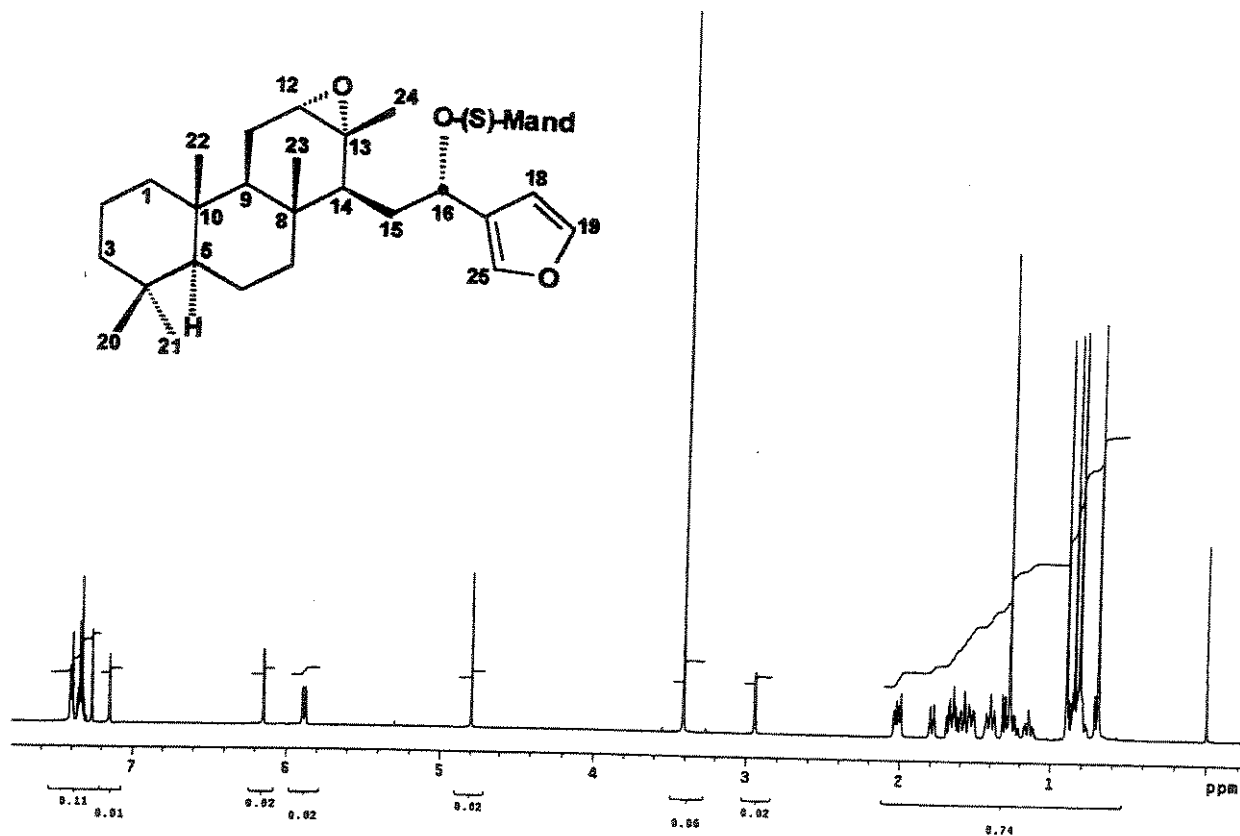
E 79 - Espectro de RMN 2D (¹H, ¹³C, HSQC) do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



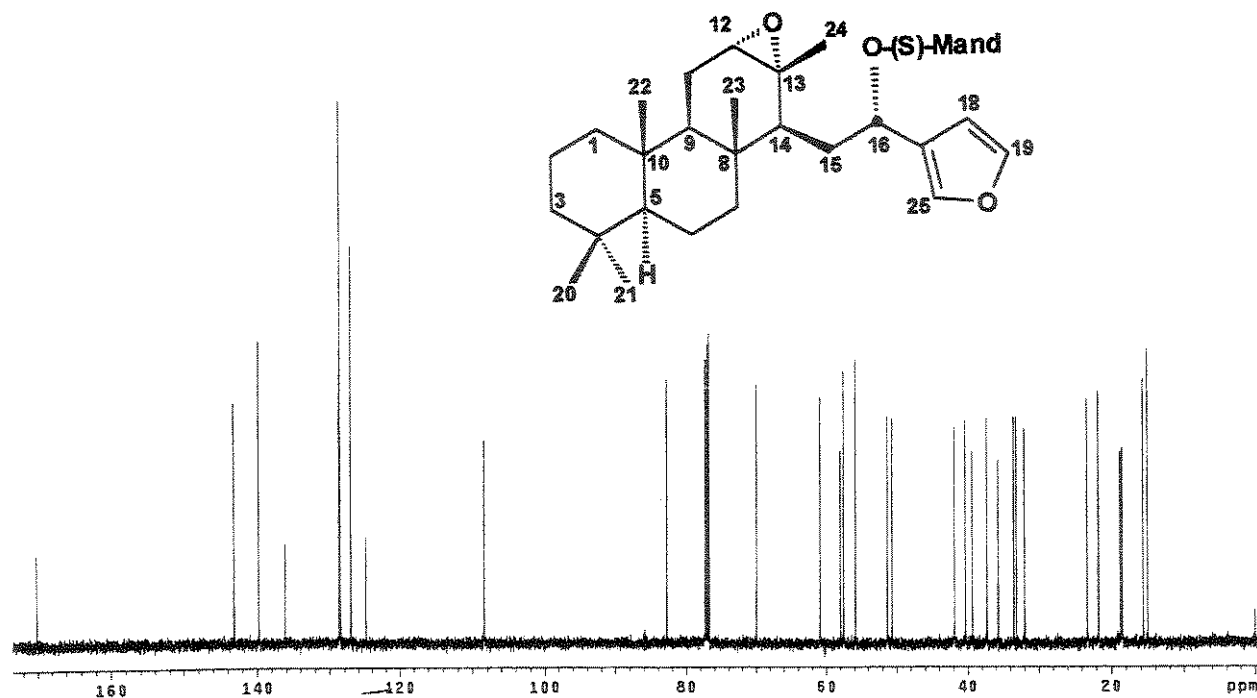
E 80 - Expansão do espectro E 79, na região de δ 10 - 60, do éster (S)-O-metilmandelato 55b.



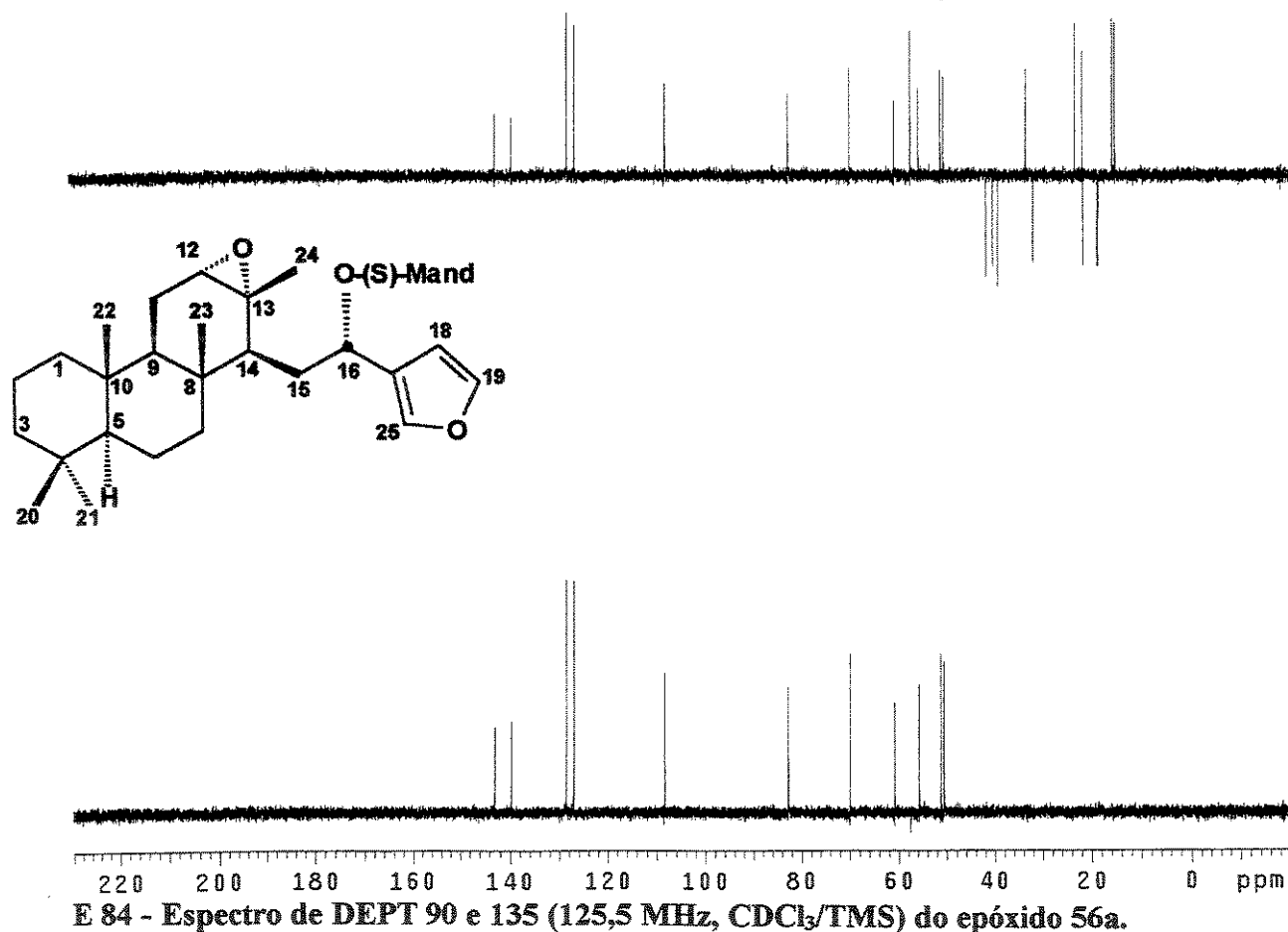
E 81 - Espectro no Infravermelho (KBr) do epóxido 56a.



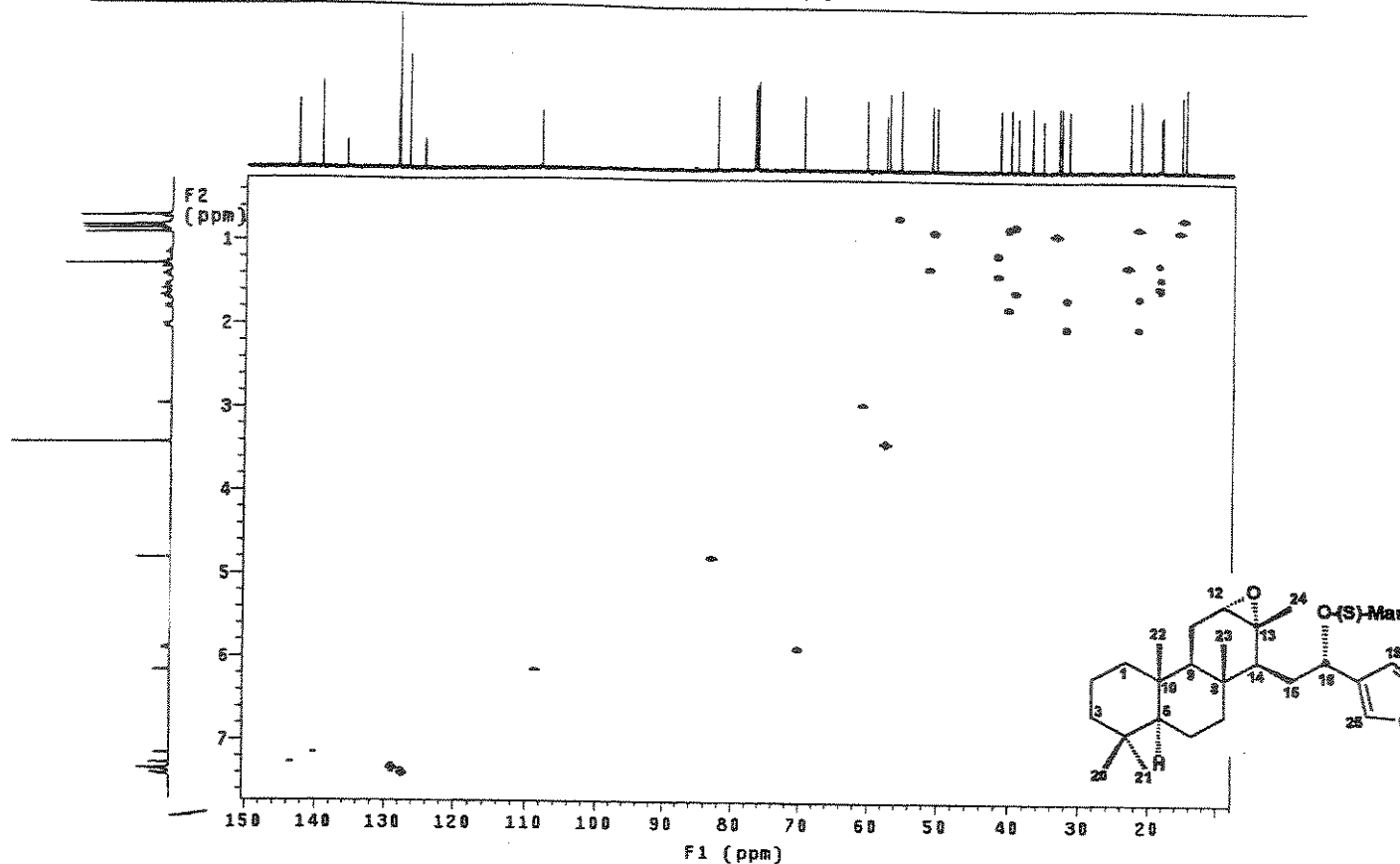
E 82 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 56a.



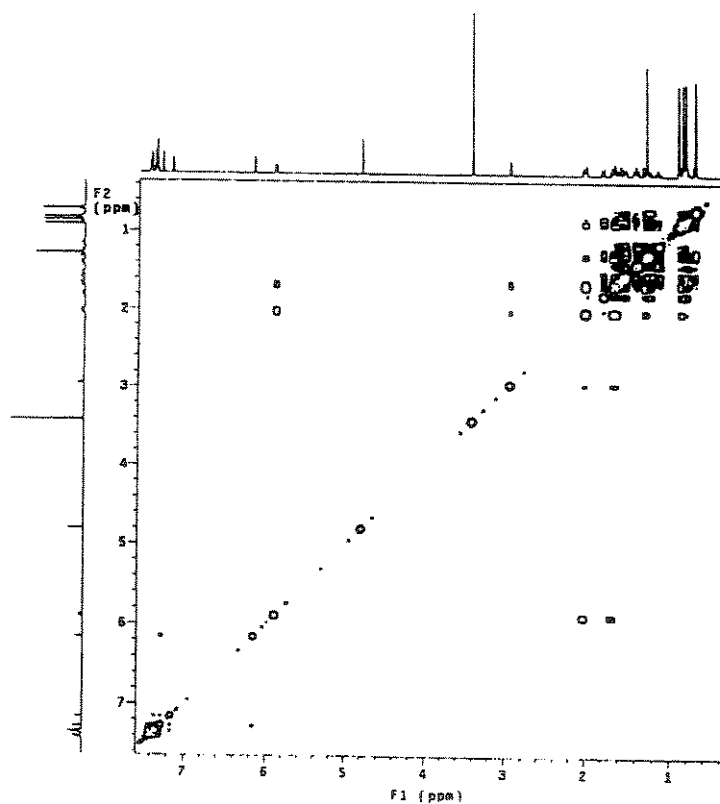
E 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 56a.



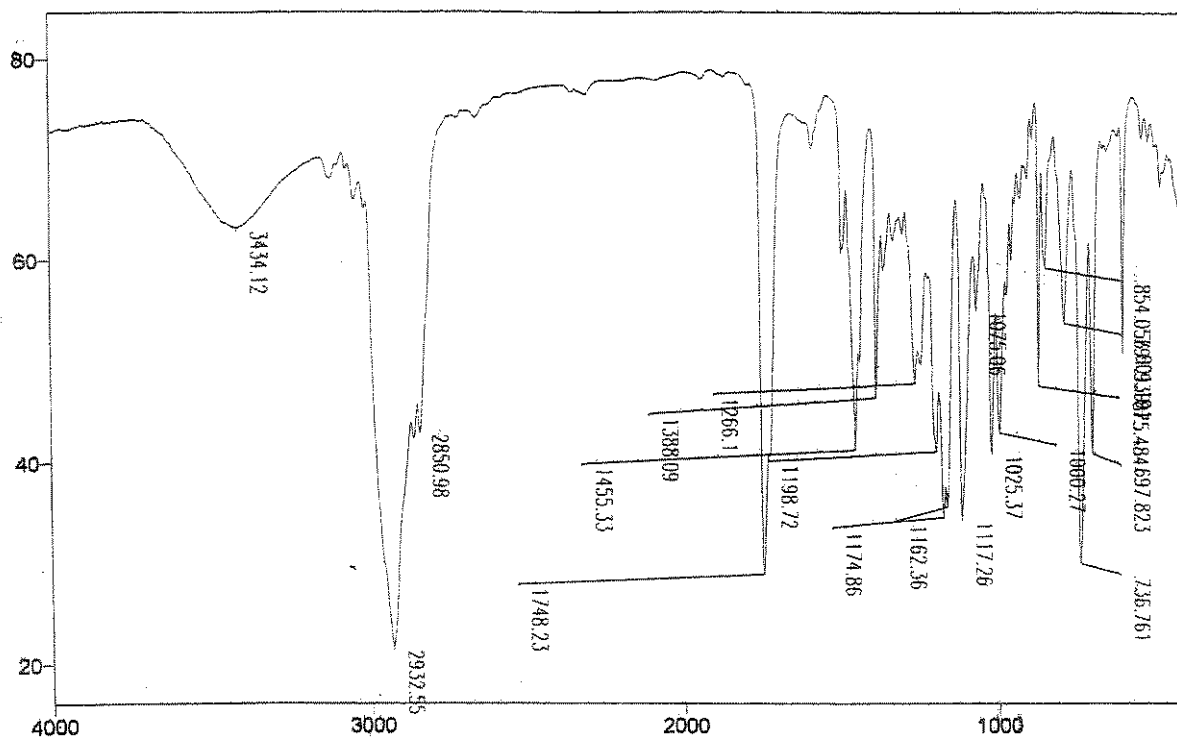
E 84 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 56a.



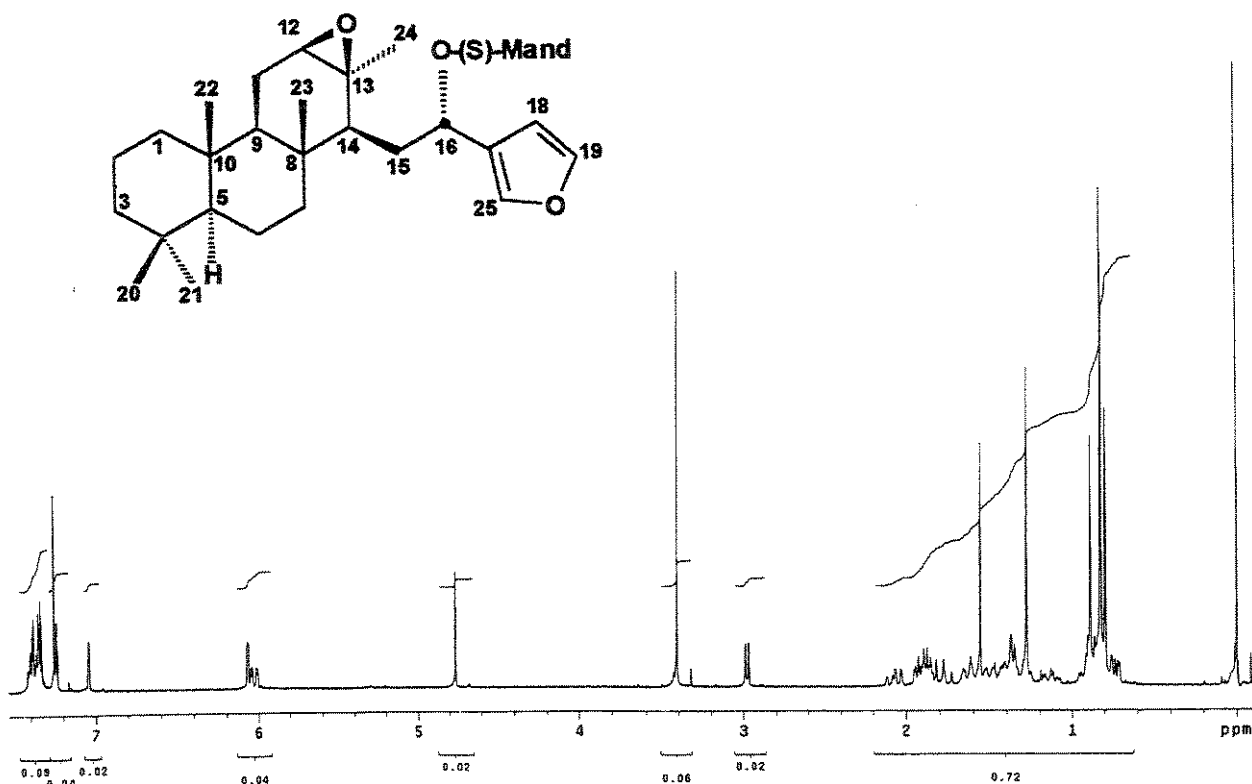
E 85 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do epóxido 56a.



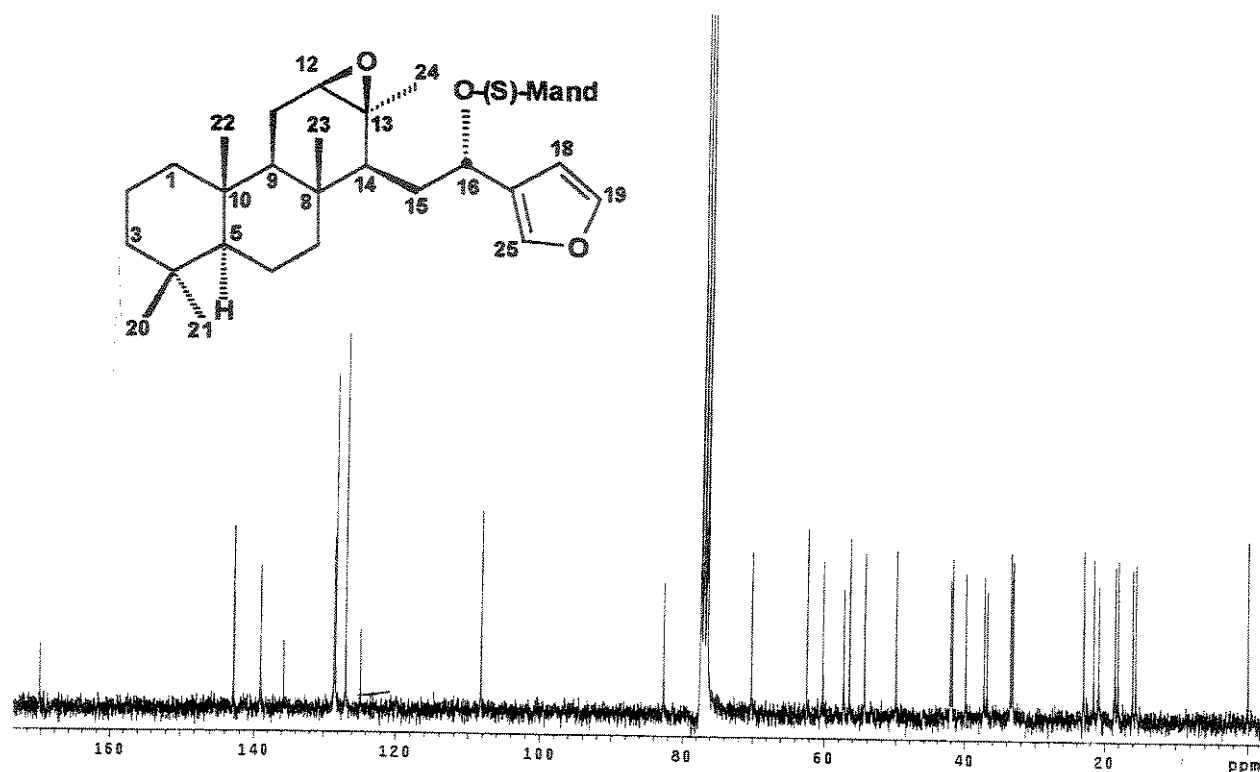
E 86 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do epóxido 56a.



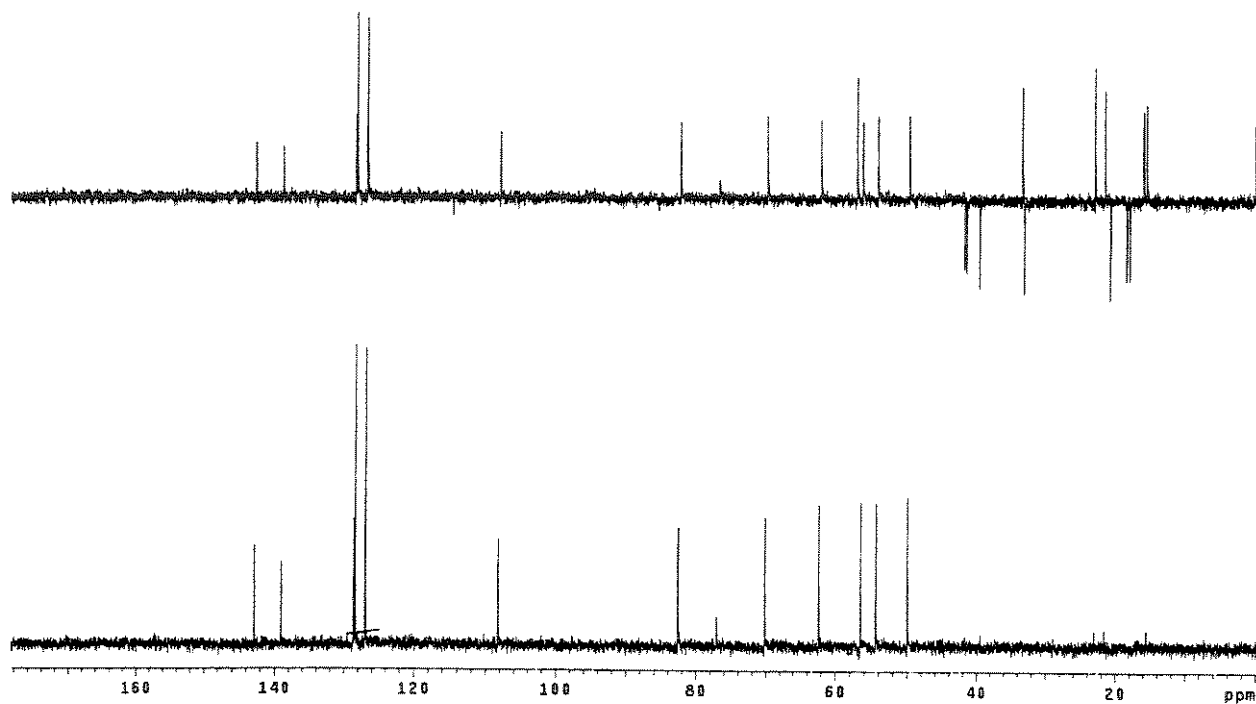
E 87 - Espectro no Infravermelho (filme) do epóxido 56b.



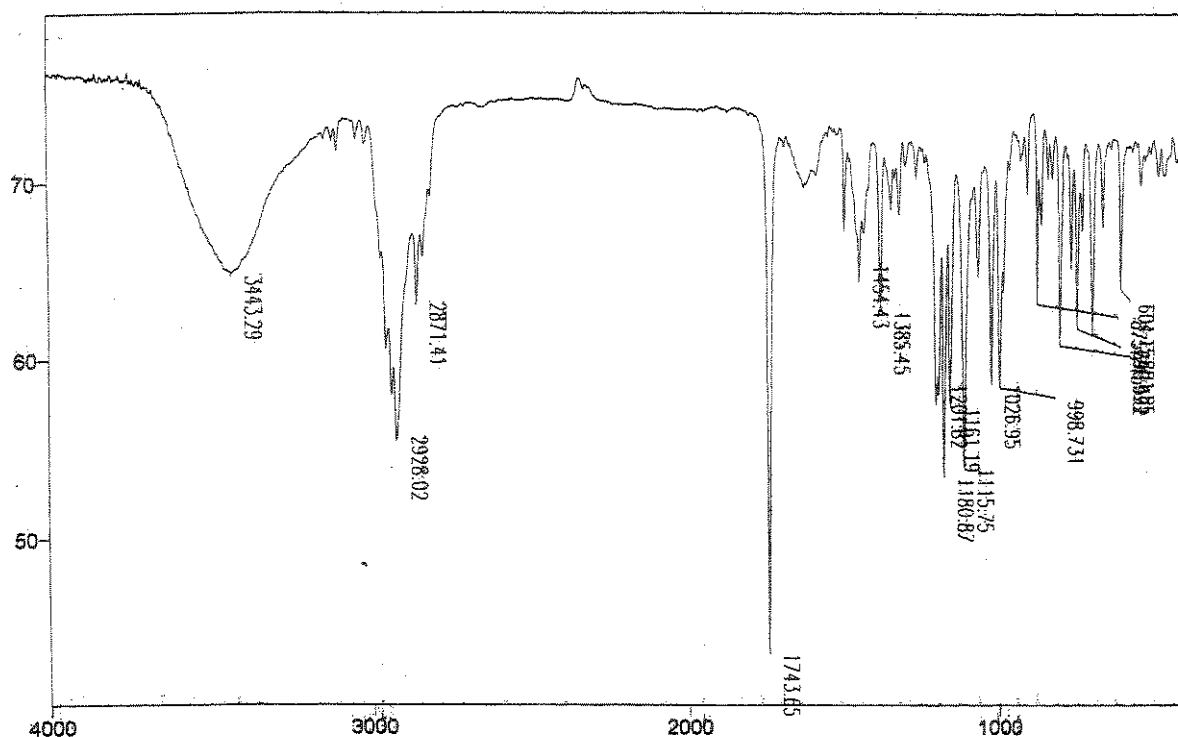
E 88 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do epóxido 56b.



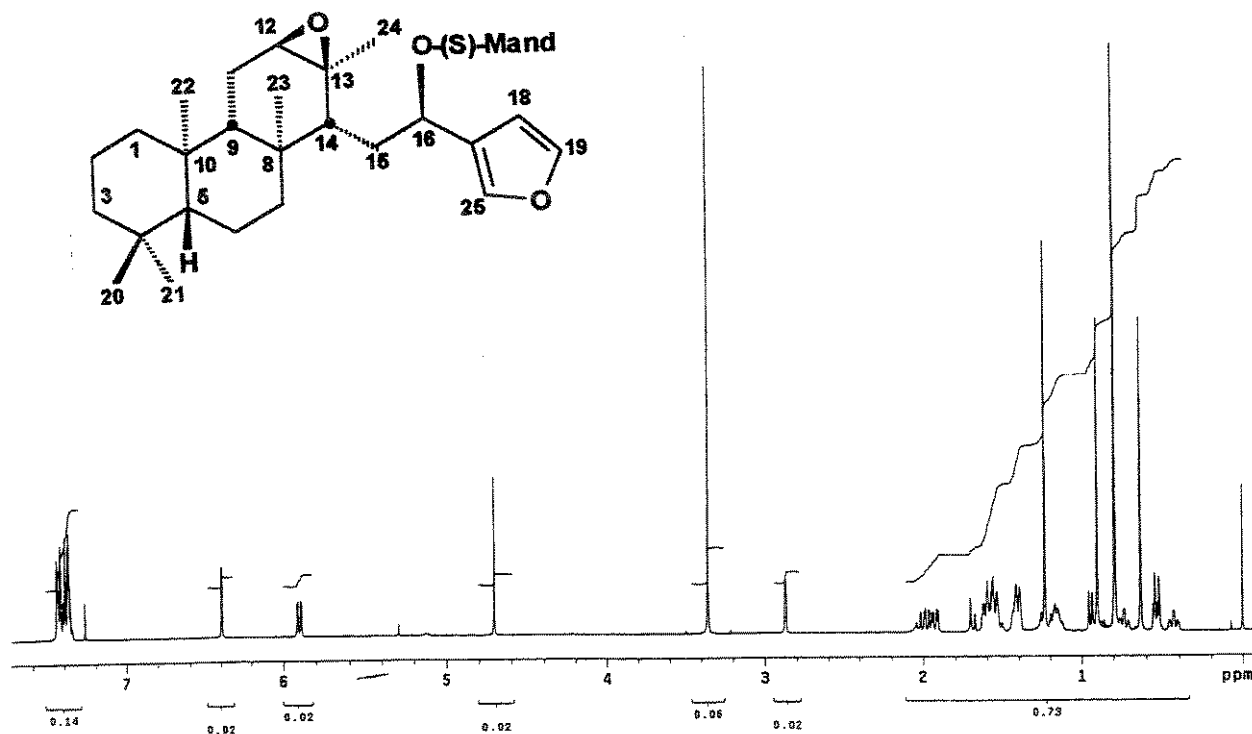
E 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 56b.



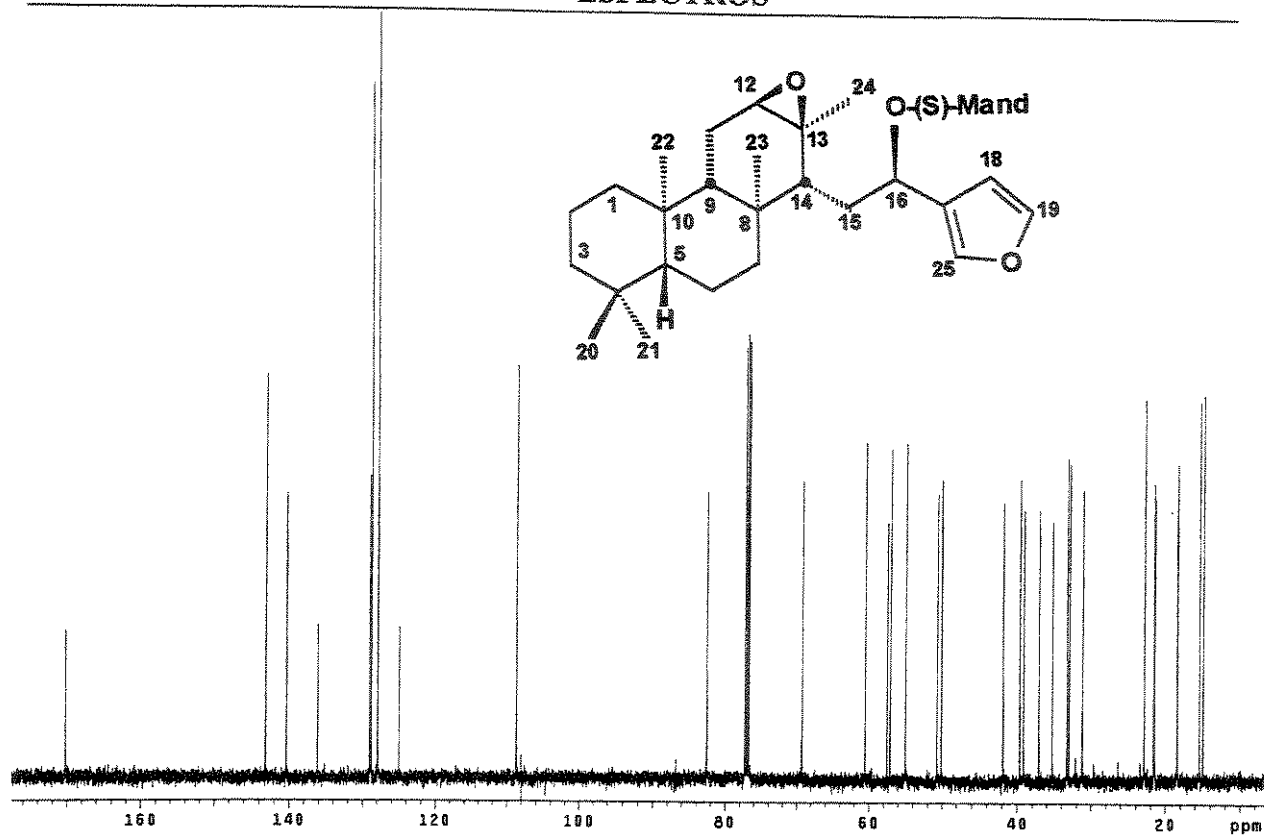
E 90 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 56b.



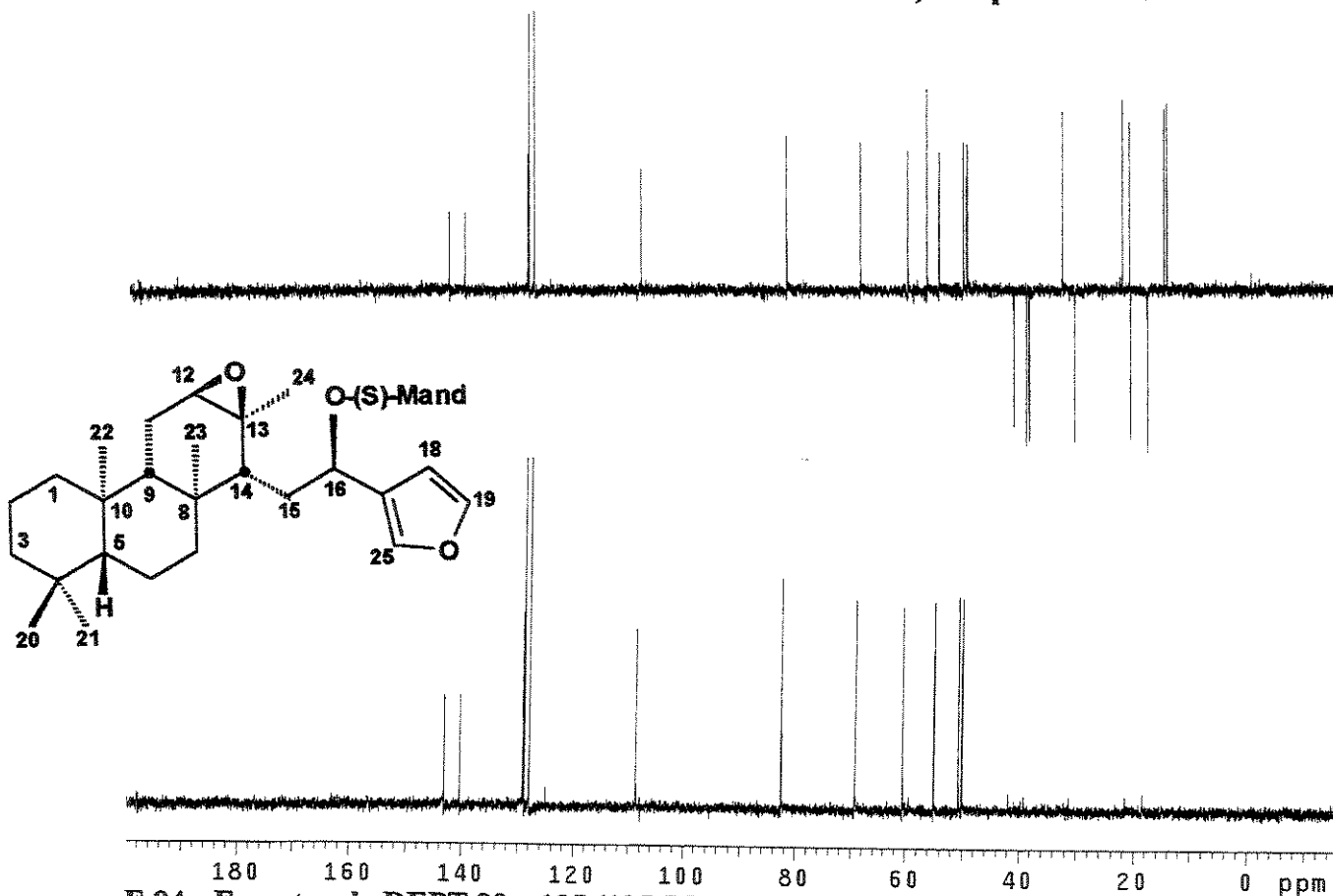
E 91 - Espectro no Infravermelho (KBr) do epóxido 58a.



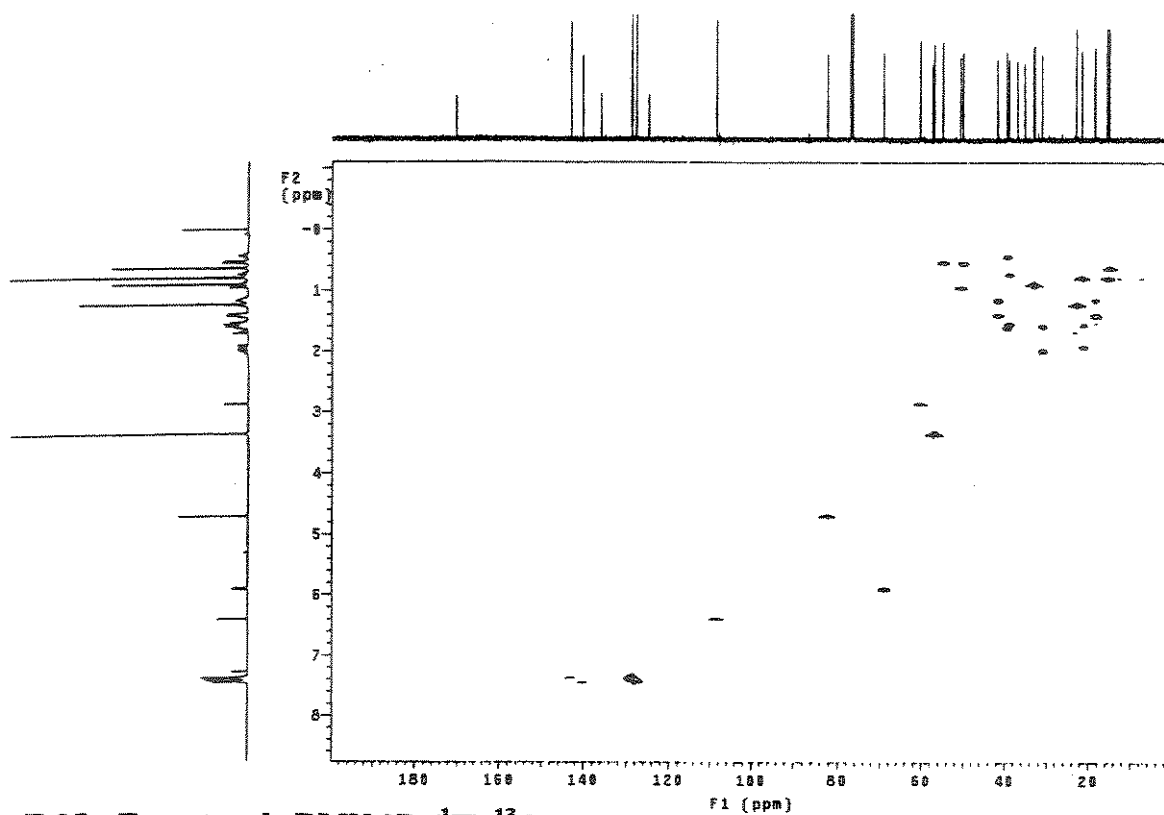
E 92 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 58a.



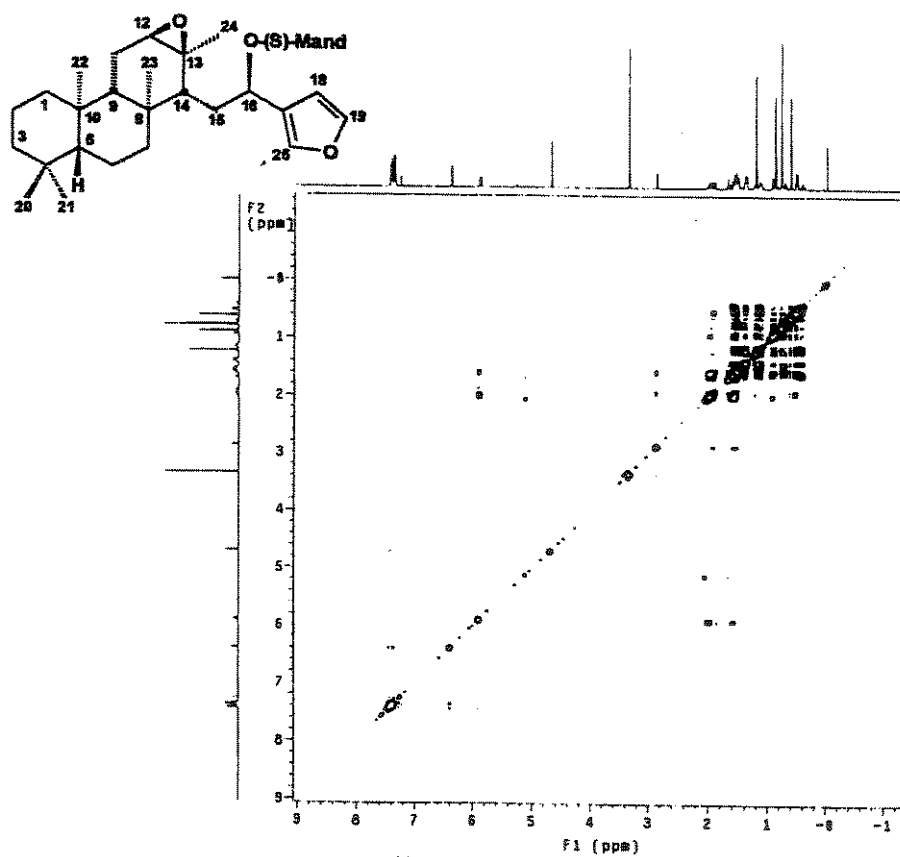
E 93 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 58a.



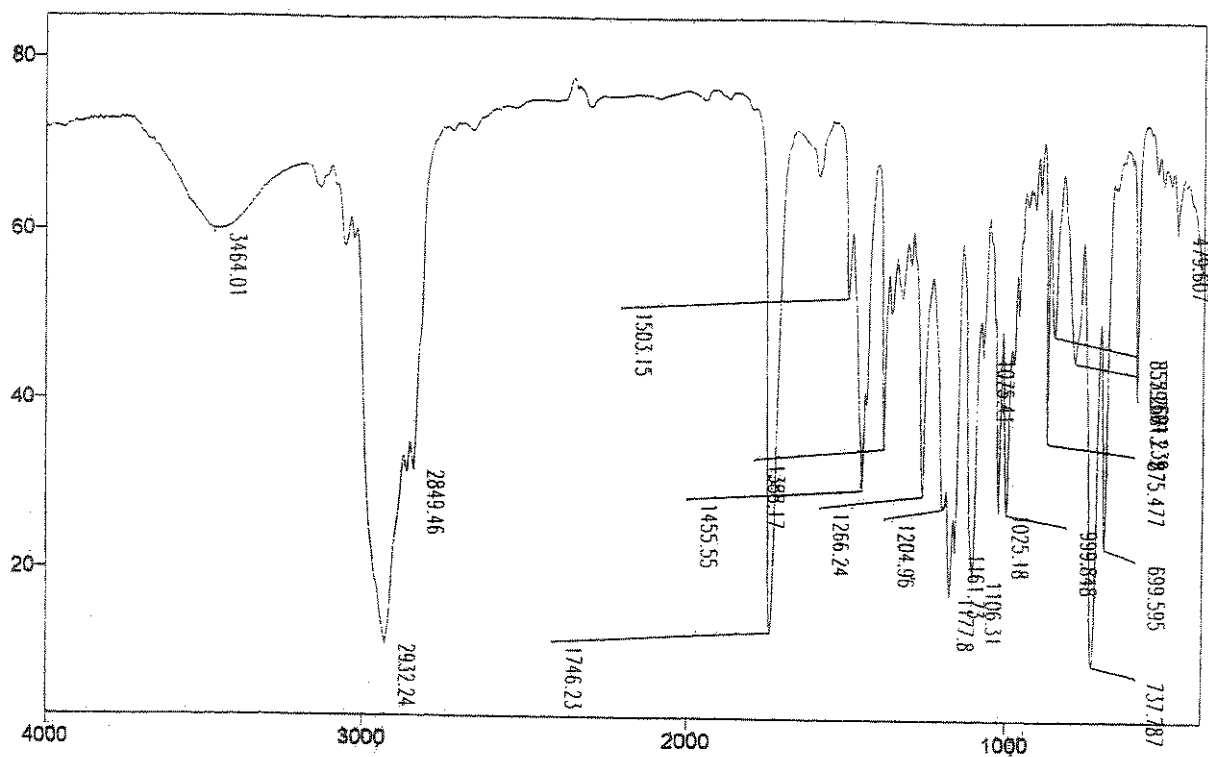
E 94 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 58a.



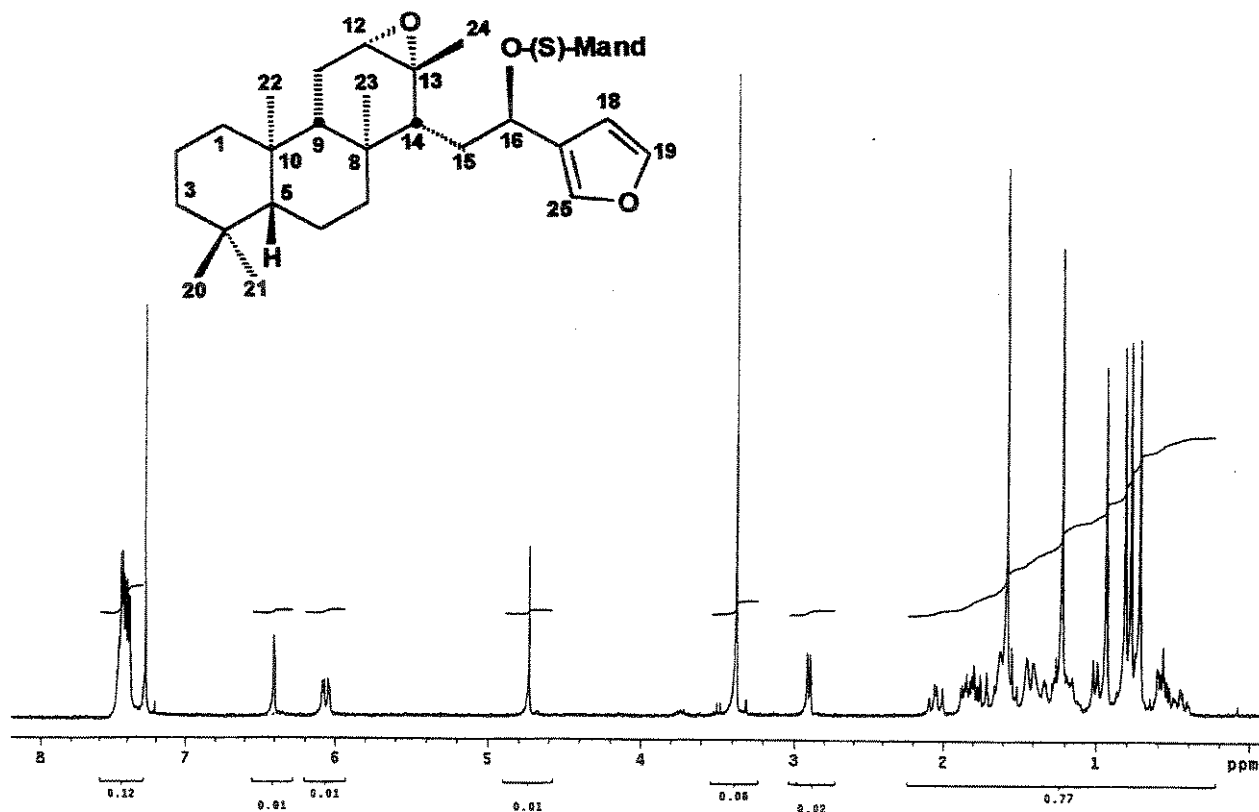
E 95 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do epóxido 58a.



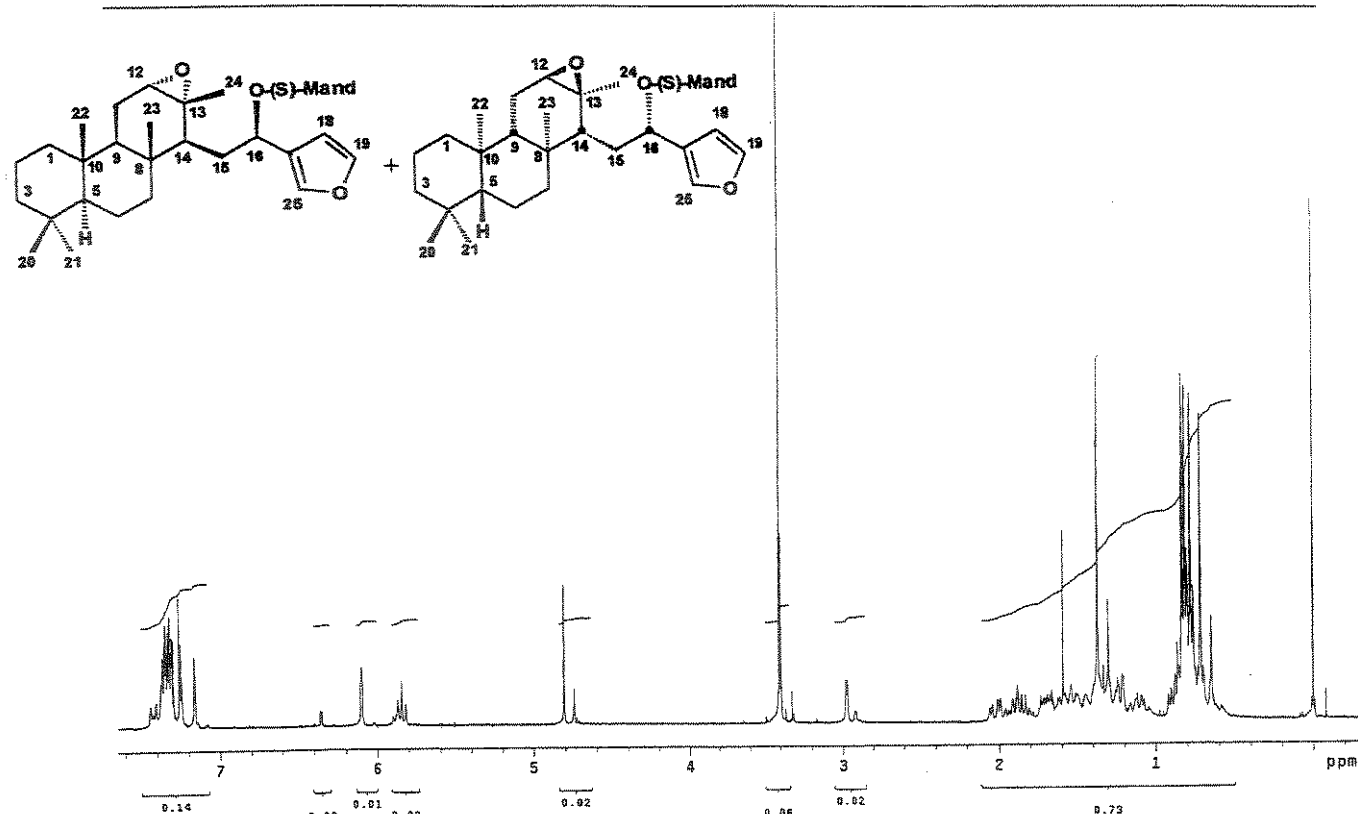
E 96 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do epóxido 58a.



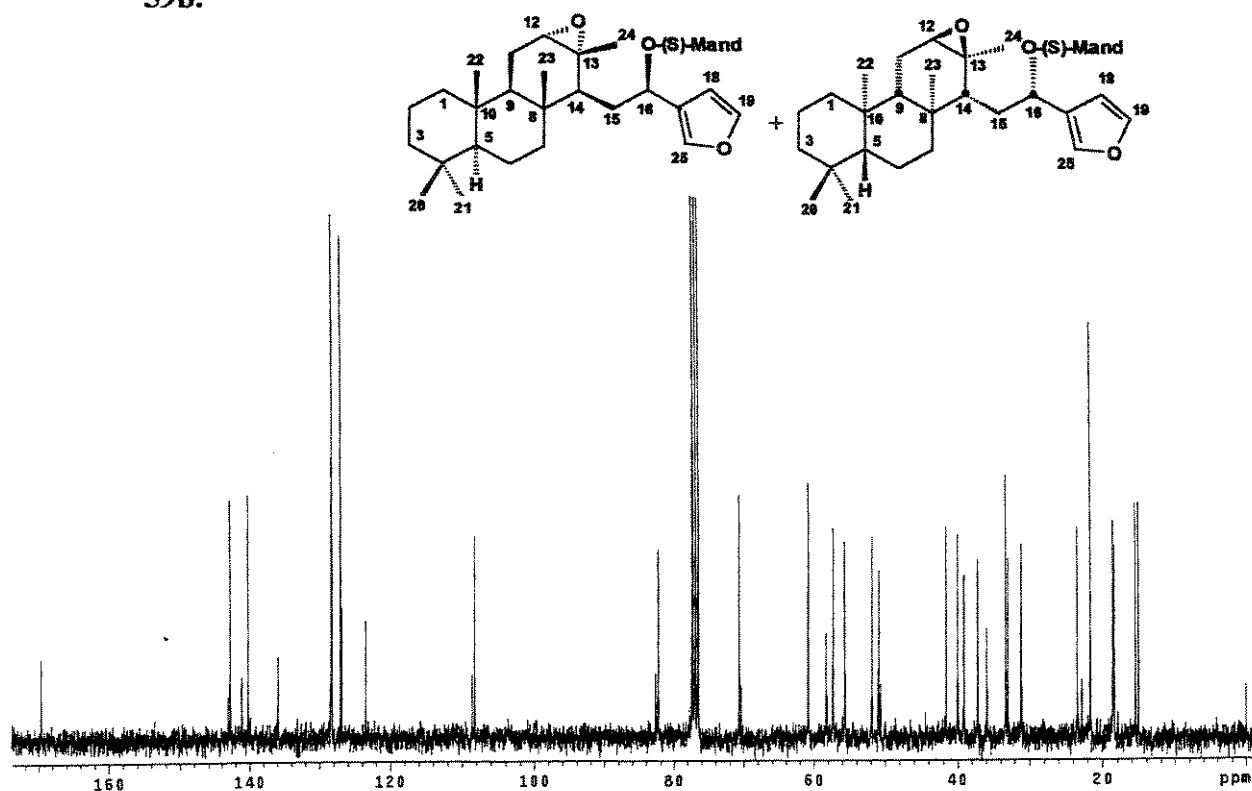
E 97 - Espectro no Infravermelho (filme) do epóxido 58b.



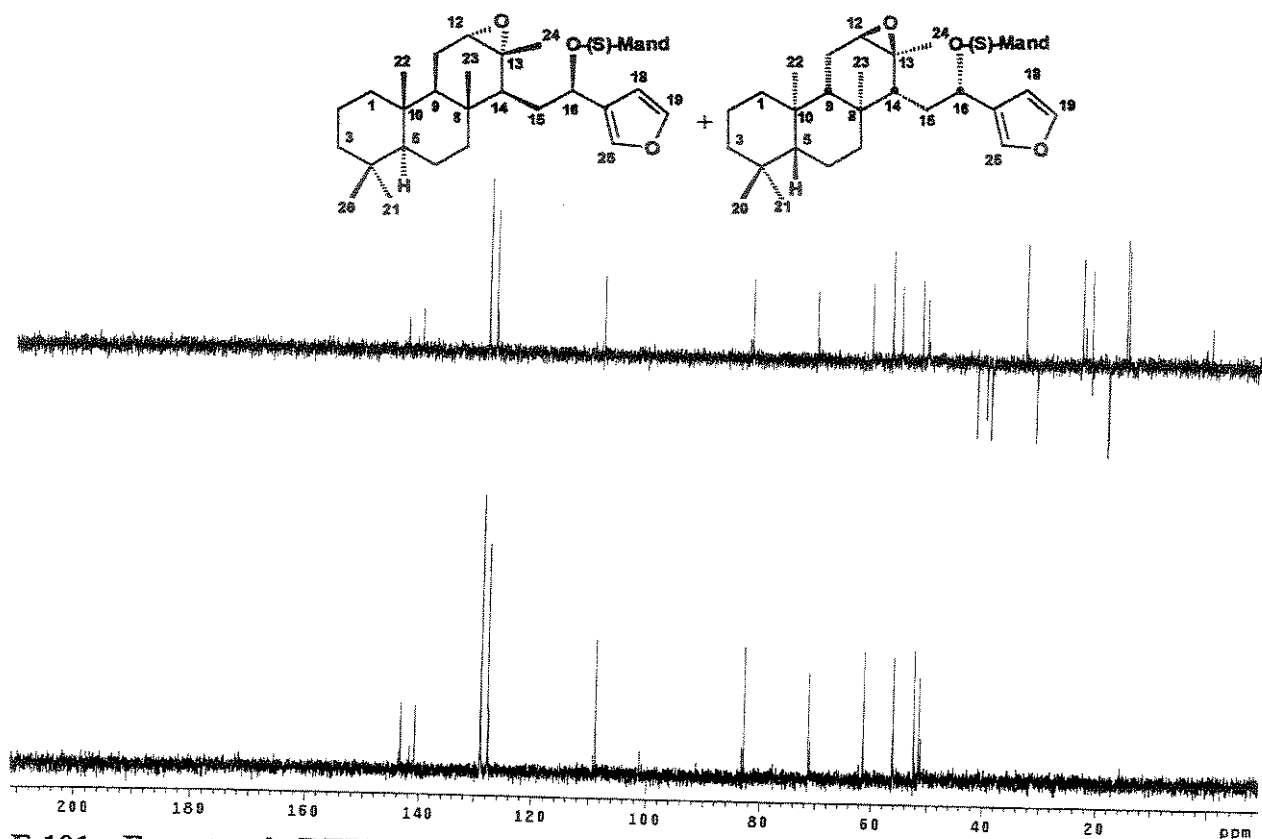
E 98 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do epóxido 58b.



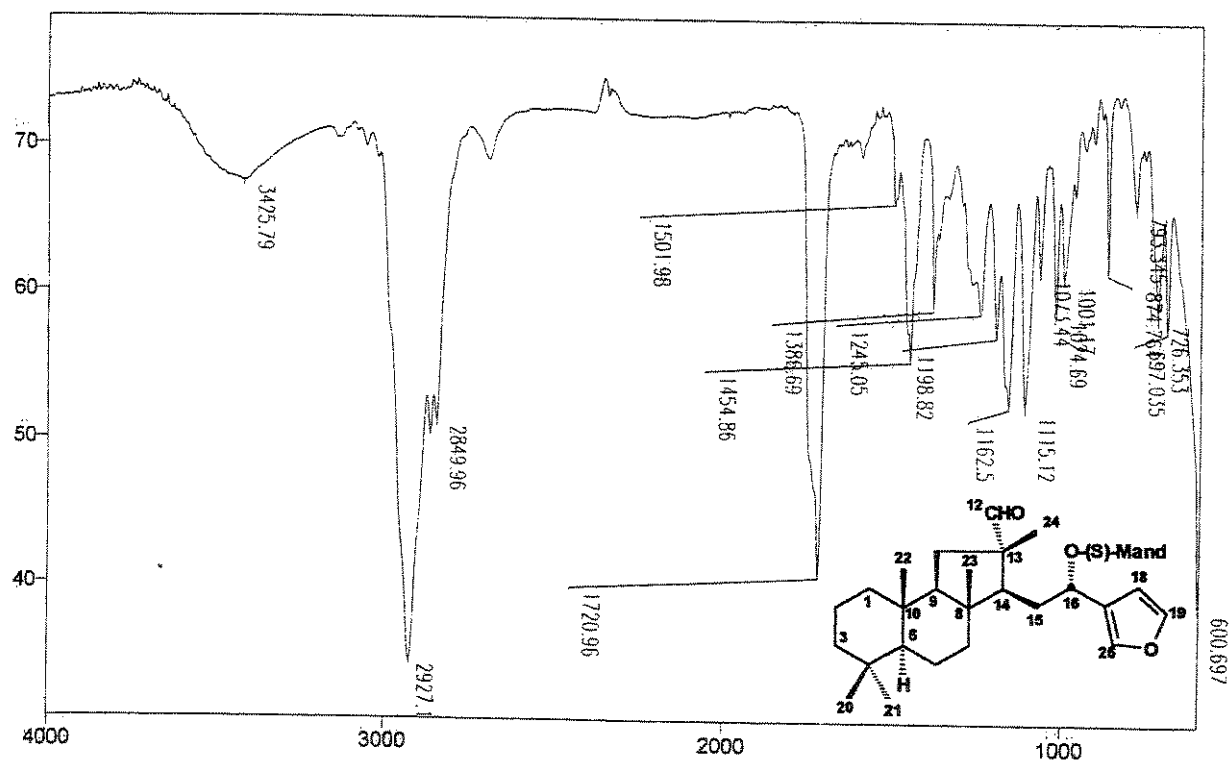
E 99 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos epóxidos 59a e 59b.



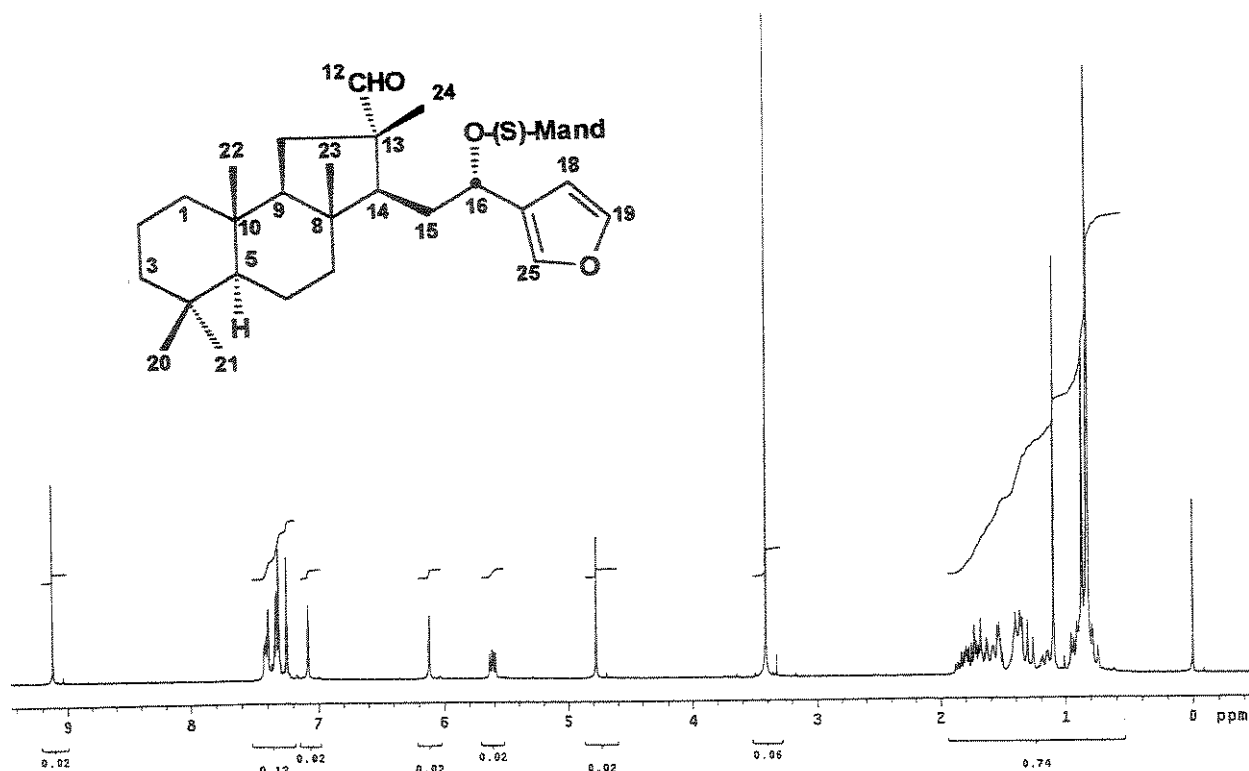
E 100 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos epóxidos 59a e 59b.



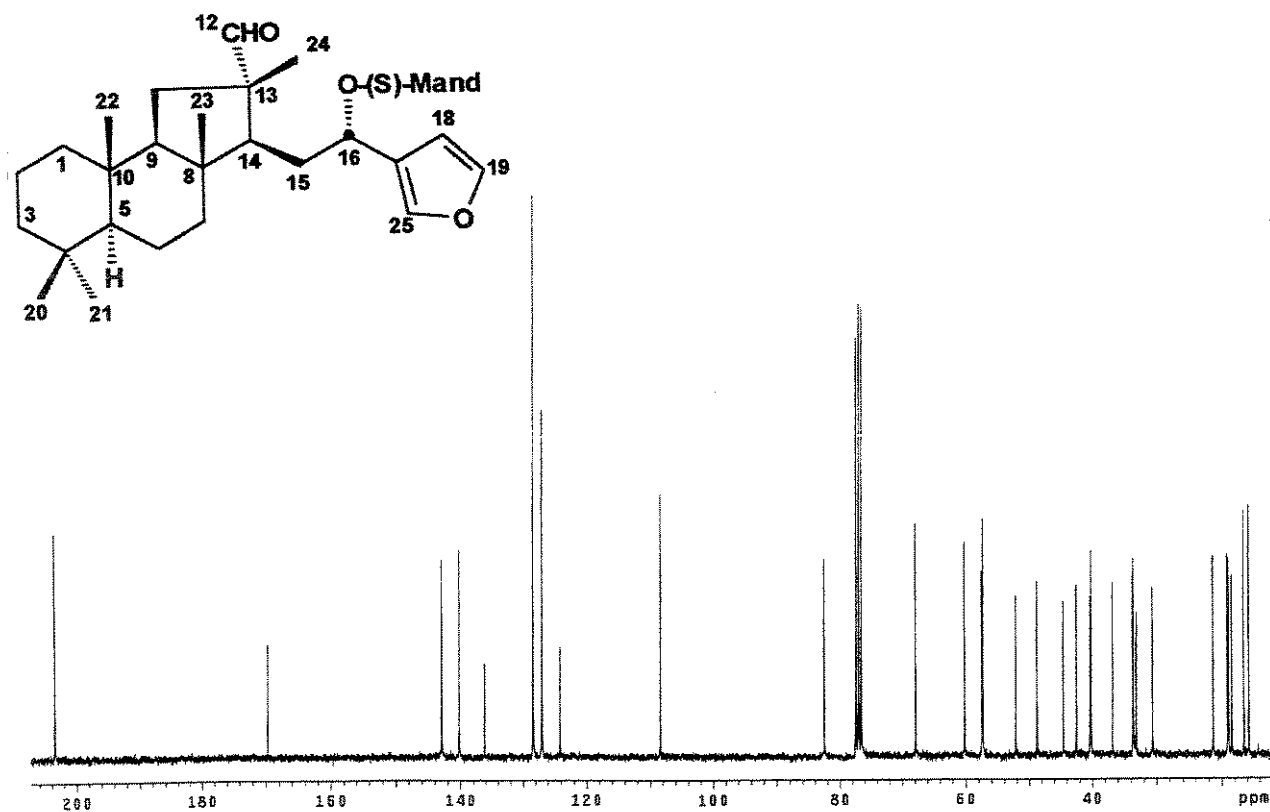
E 101 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos epóxidos 59a e 59b.



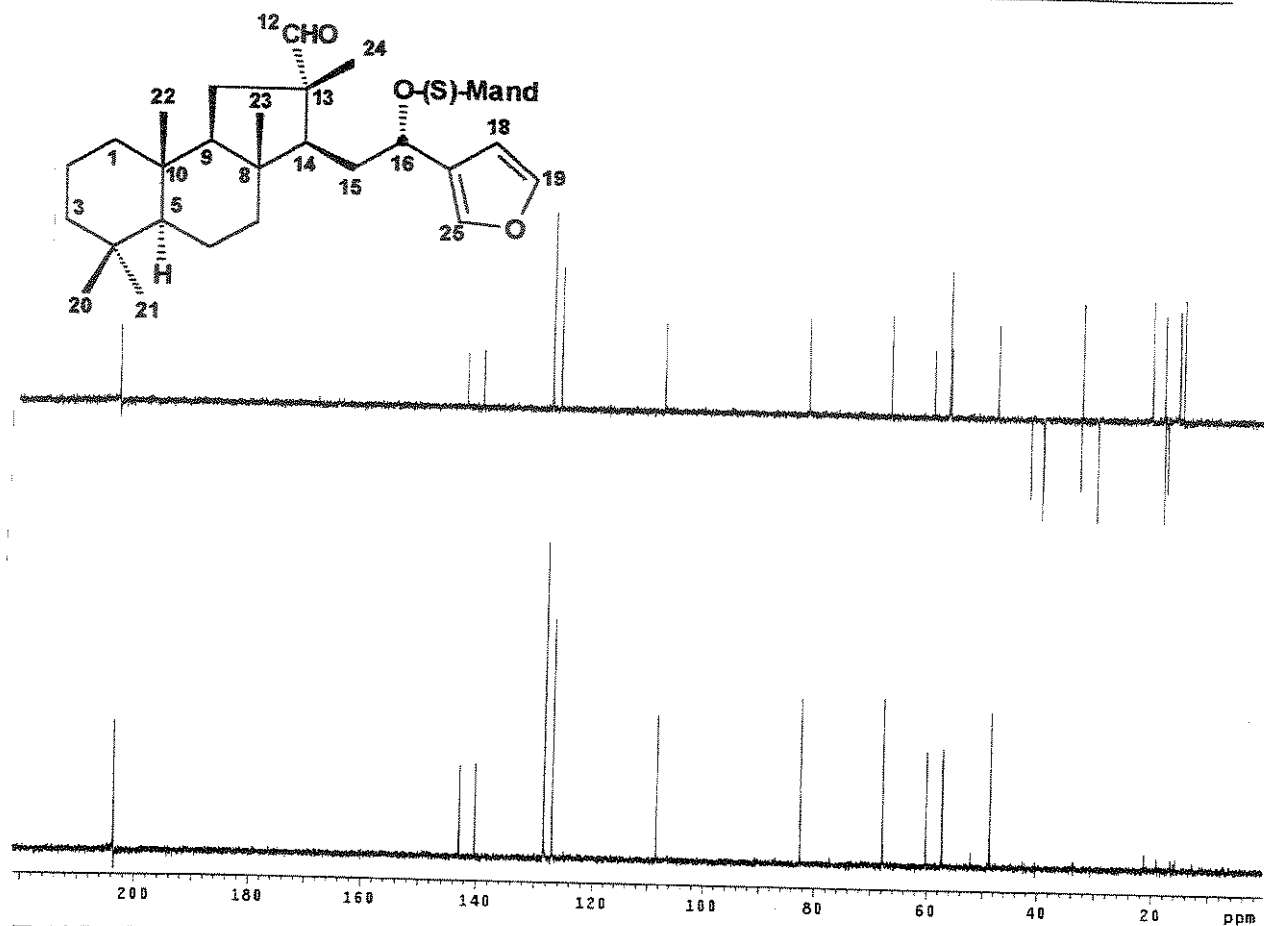
E 102 - Espectro no Infravermelho (filme) do aldeído 60.



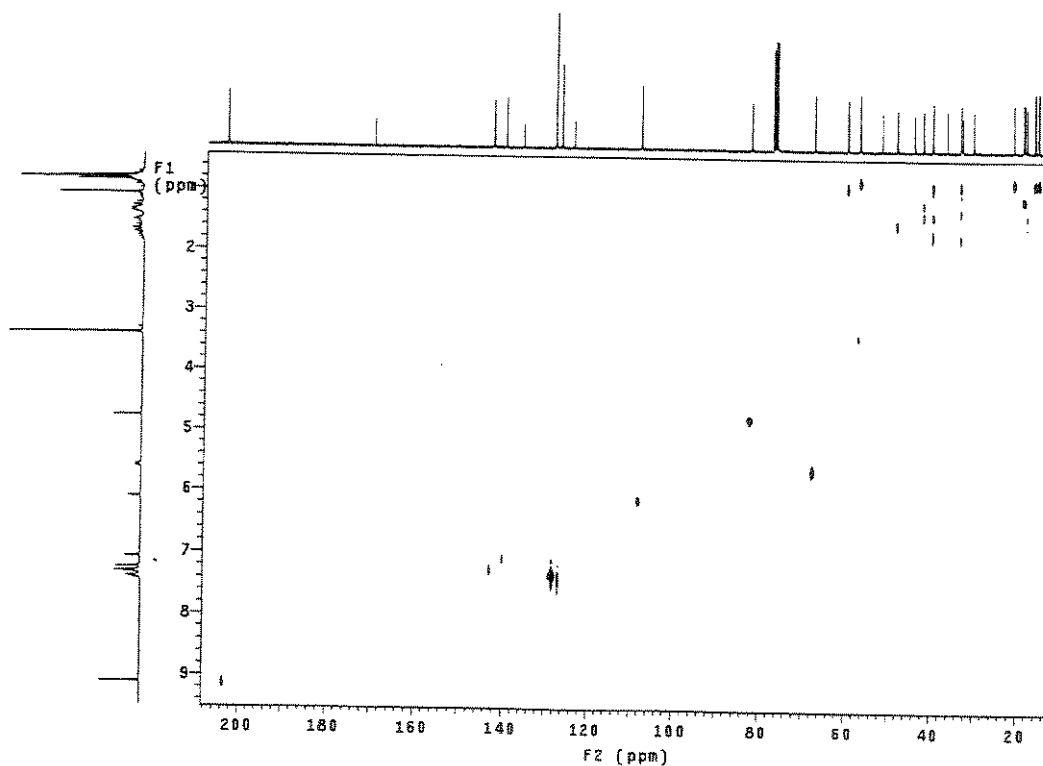
E 103 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 60.



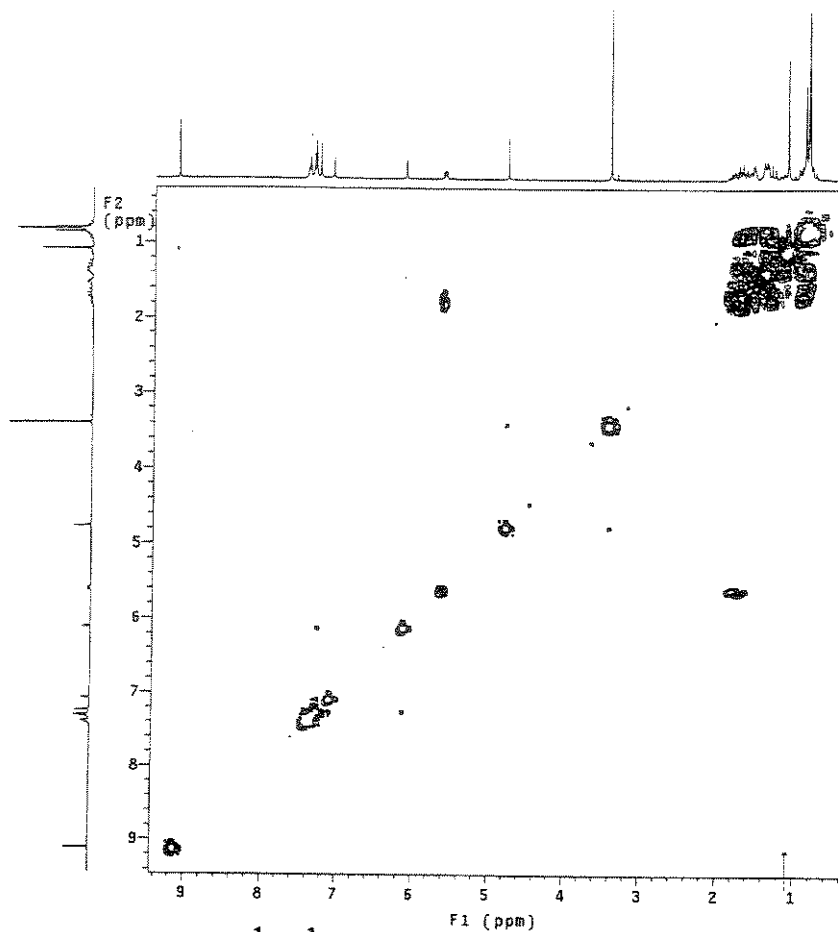
E 104 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 60.



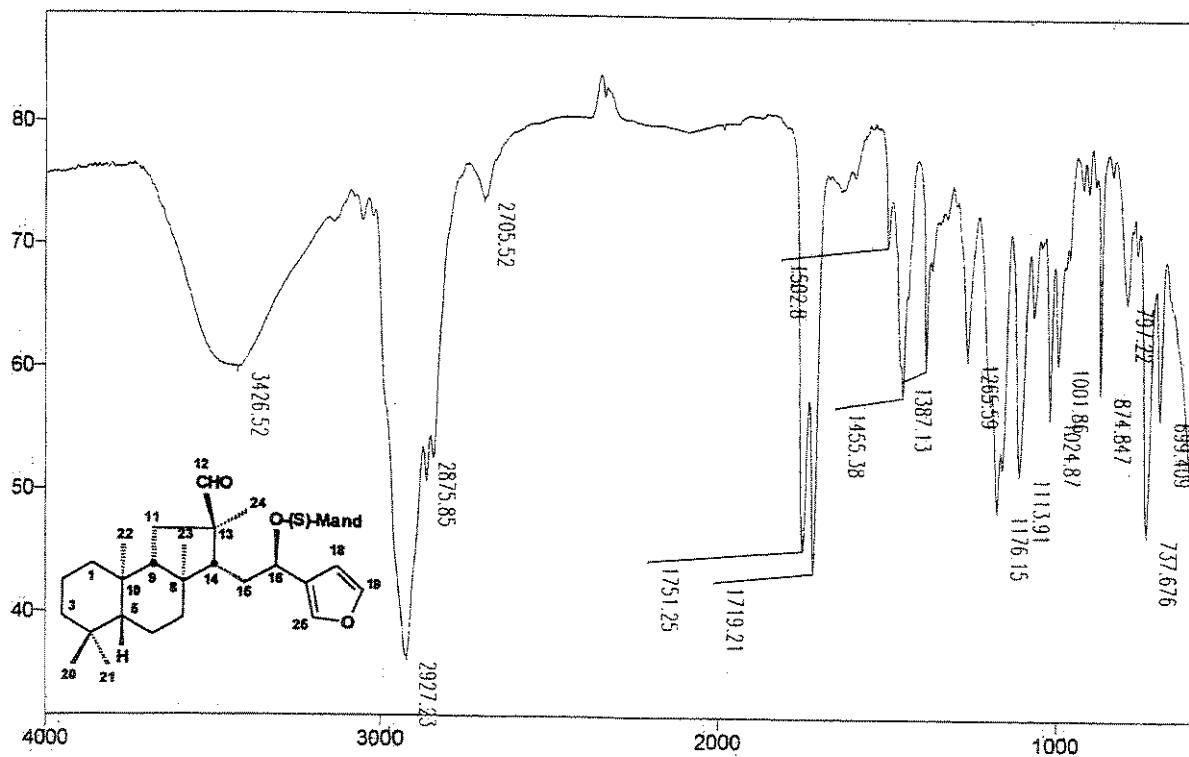
E 105 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 60.



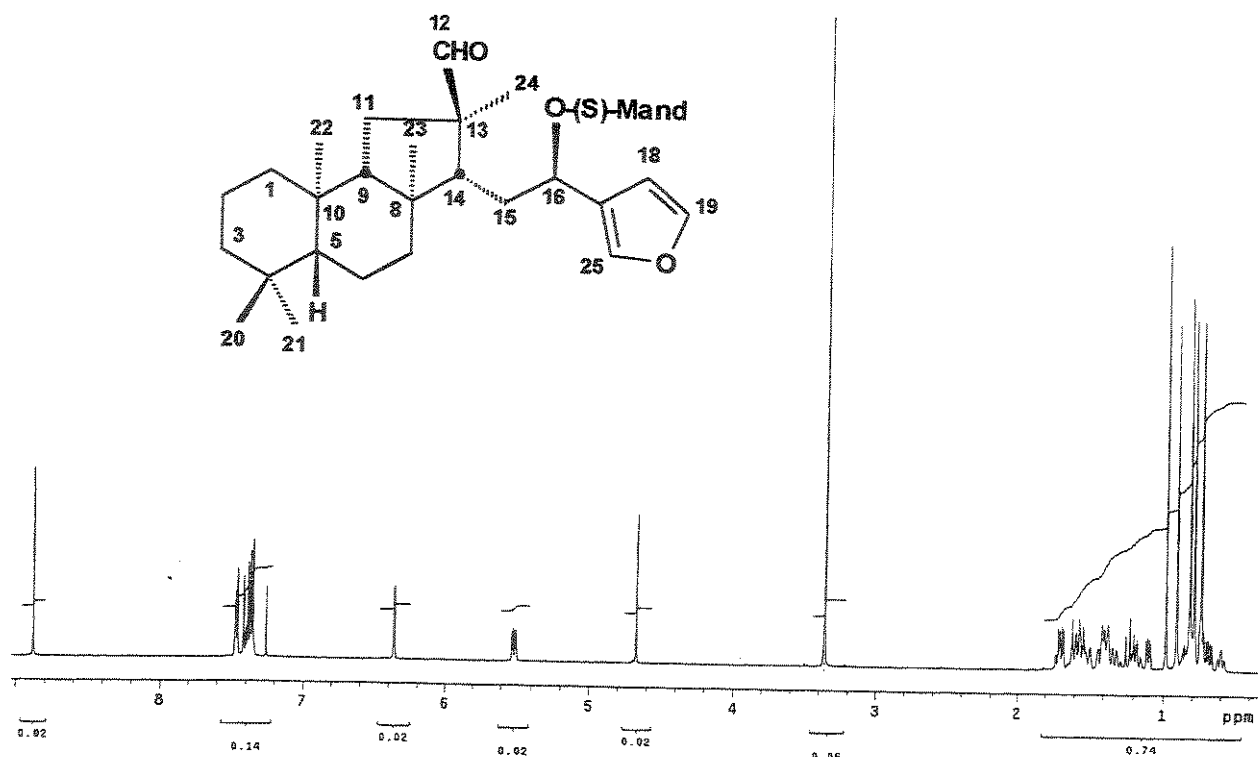
E 106 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do aldeído 60.



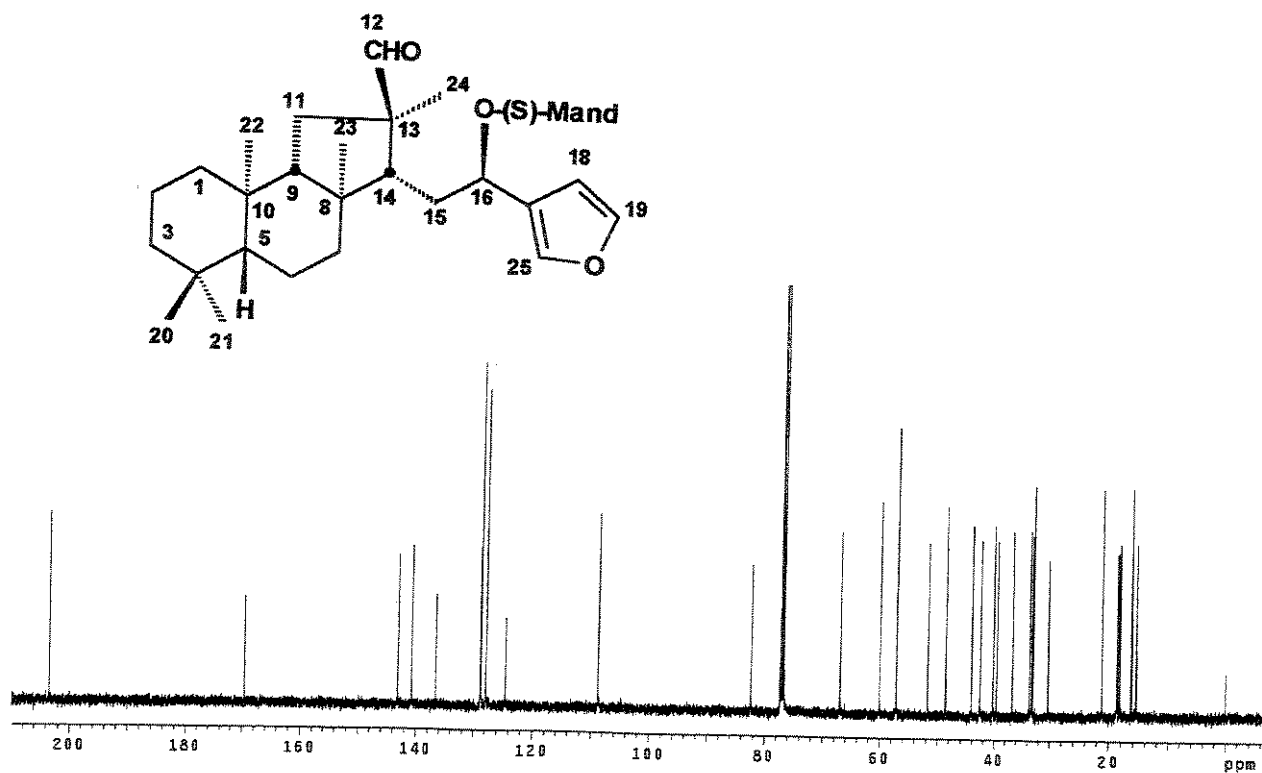
E 107 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do aldeído 60.



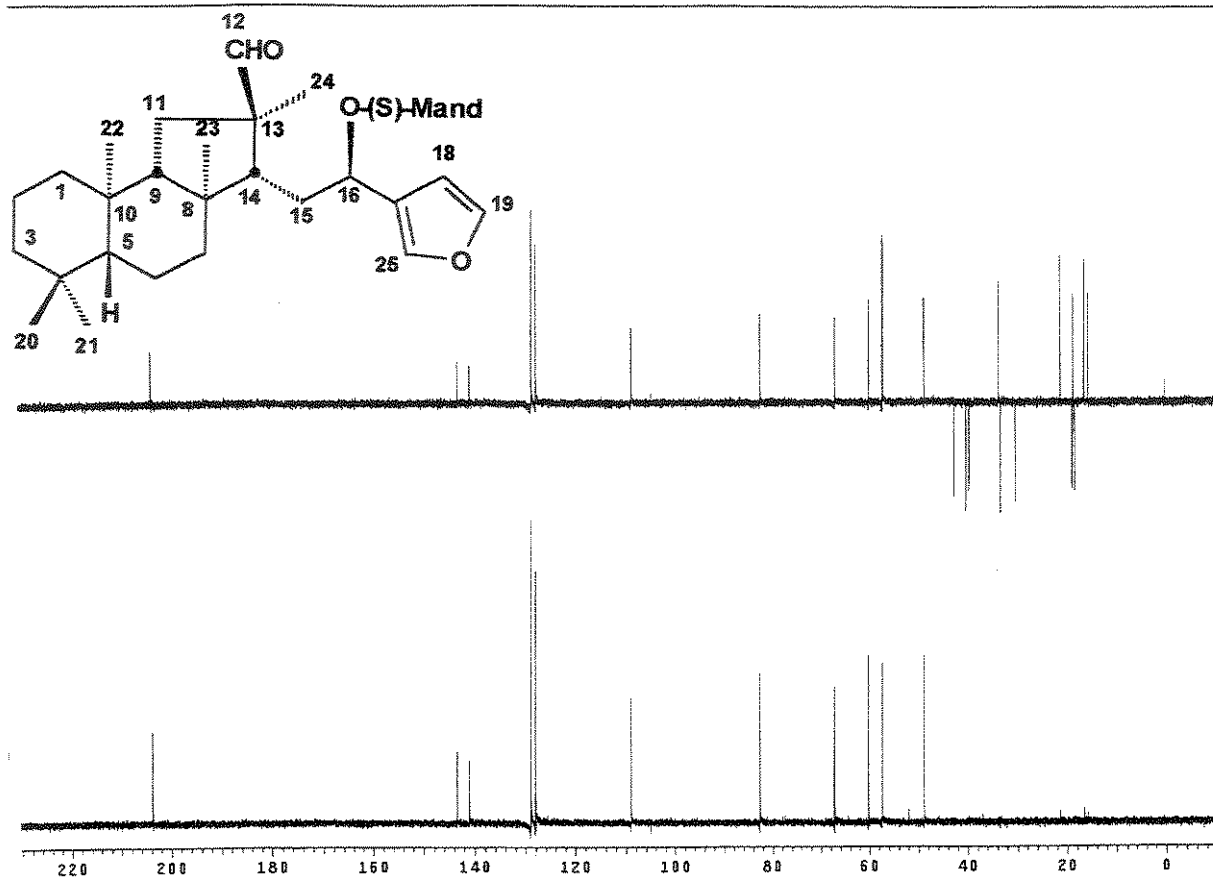
E 108 - Espectro no Infravermelho (filme) do aldeído 63.



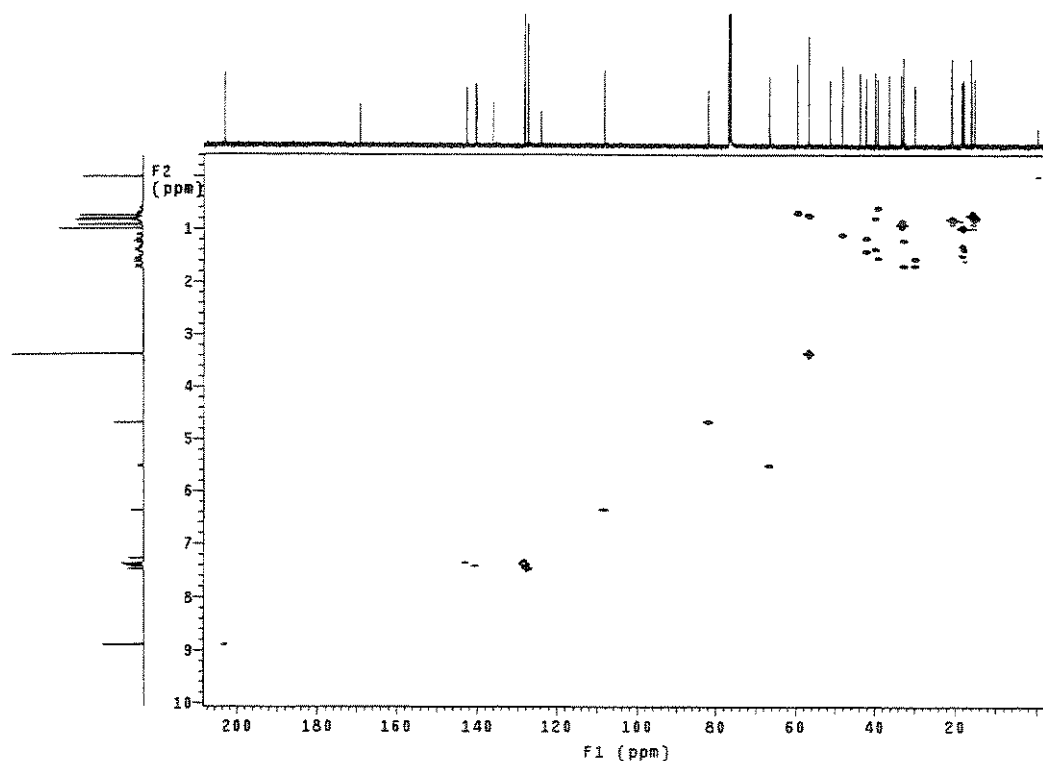
E 109 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 63.



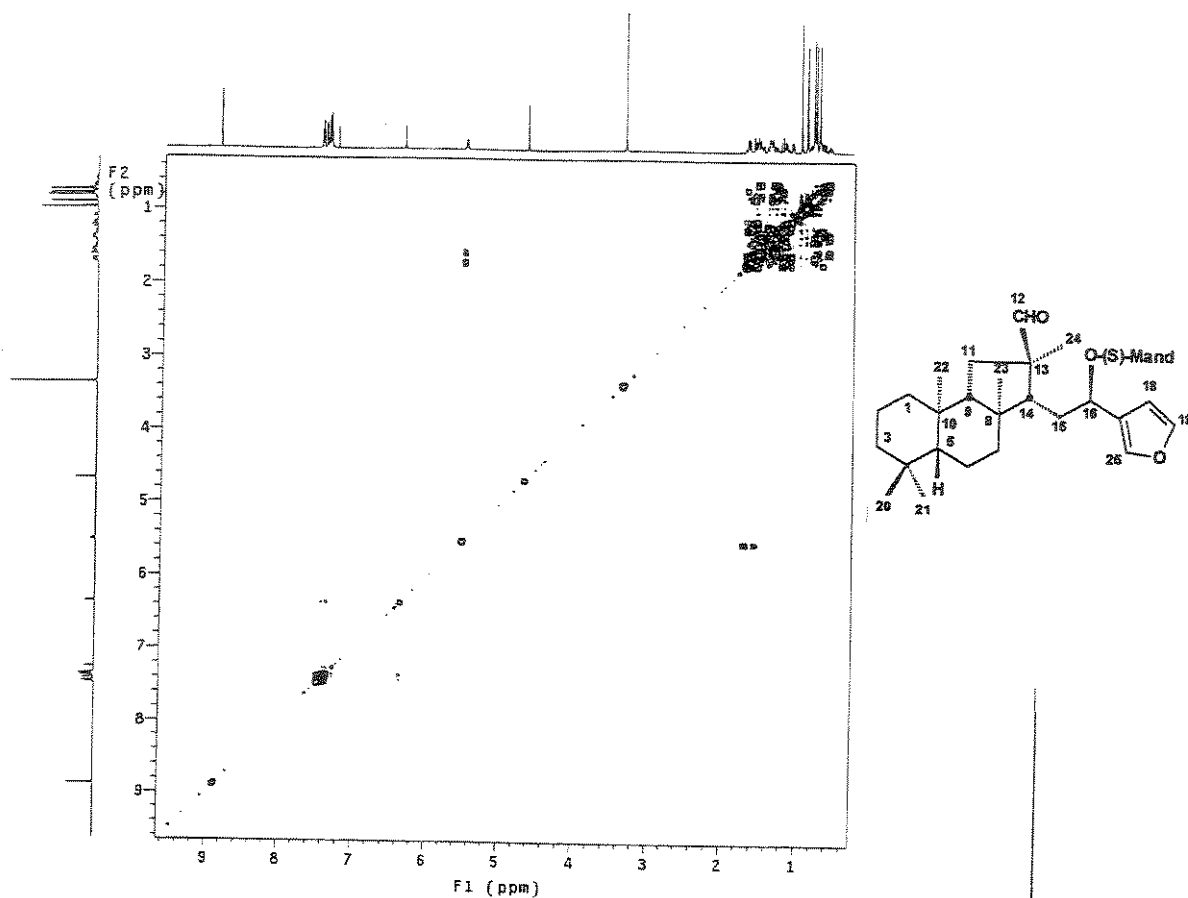
E 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 63.



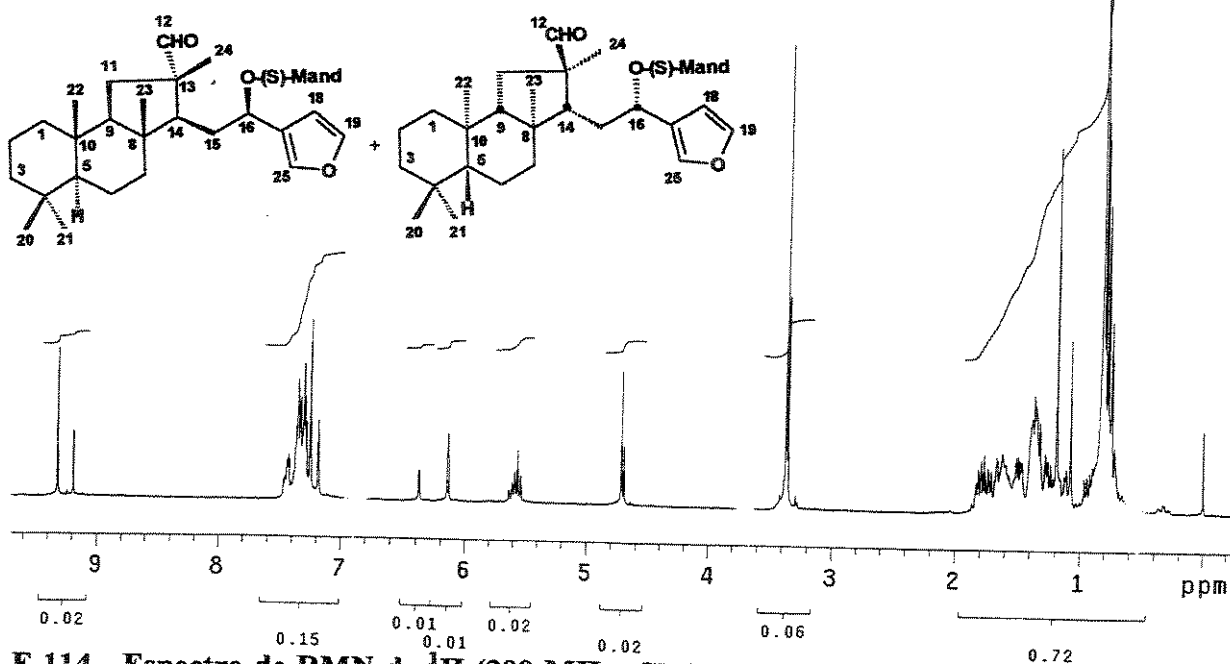
E 111 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 63.



E 112 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do aldeído 63.

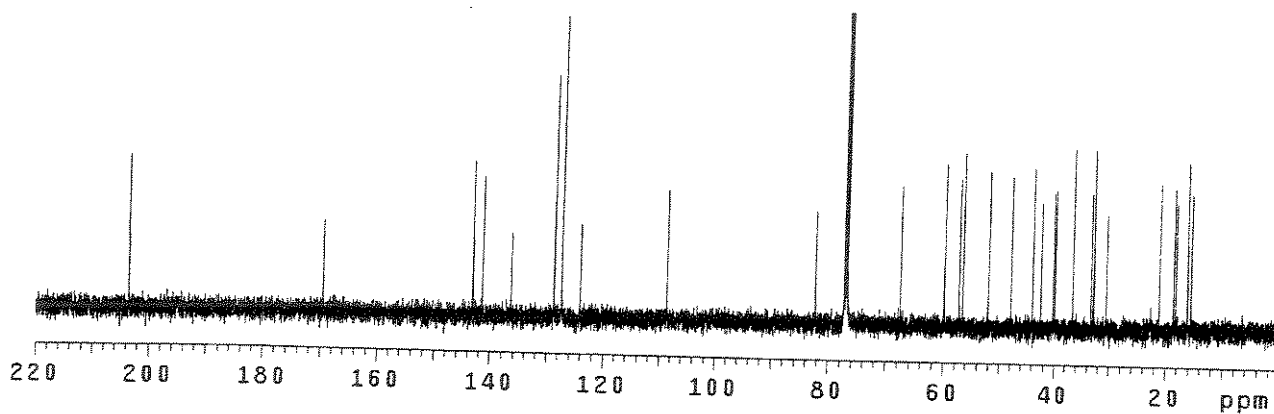
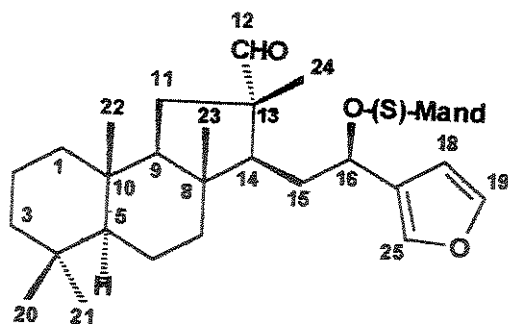


E 113 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do aldeído 63.

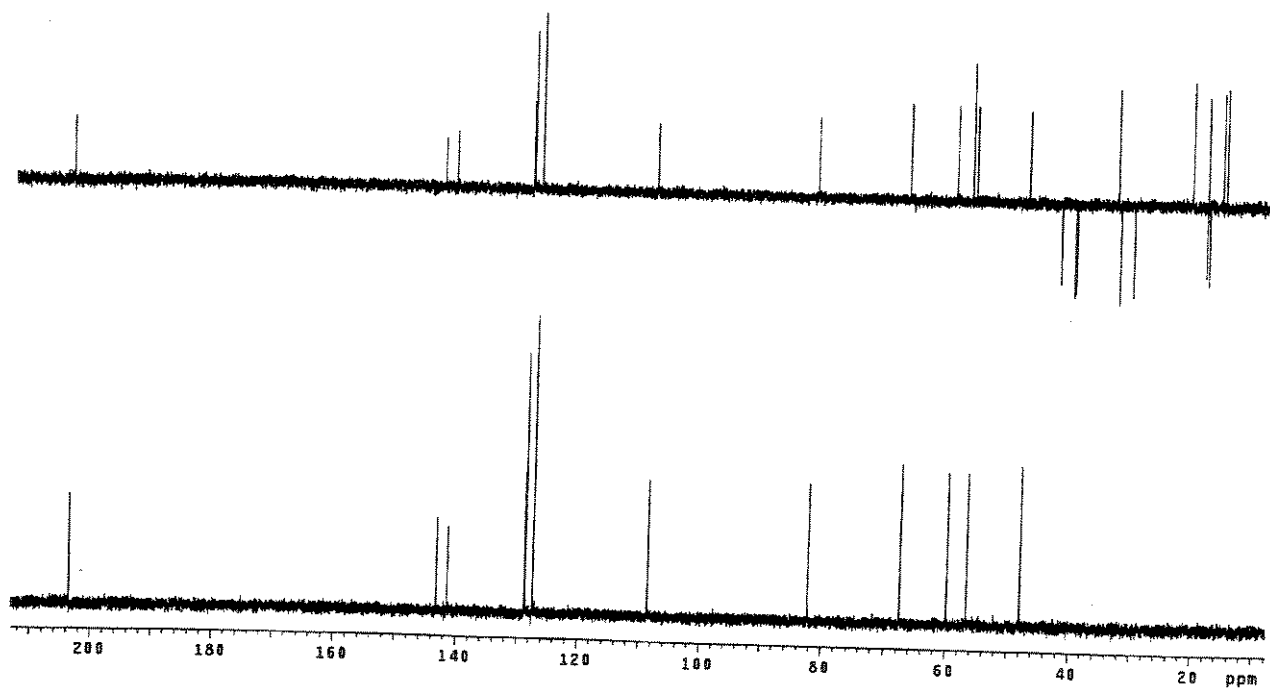


E 114 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos aldeídos 64a e 64b.

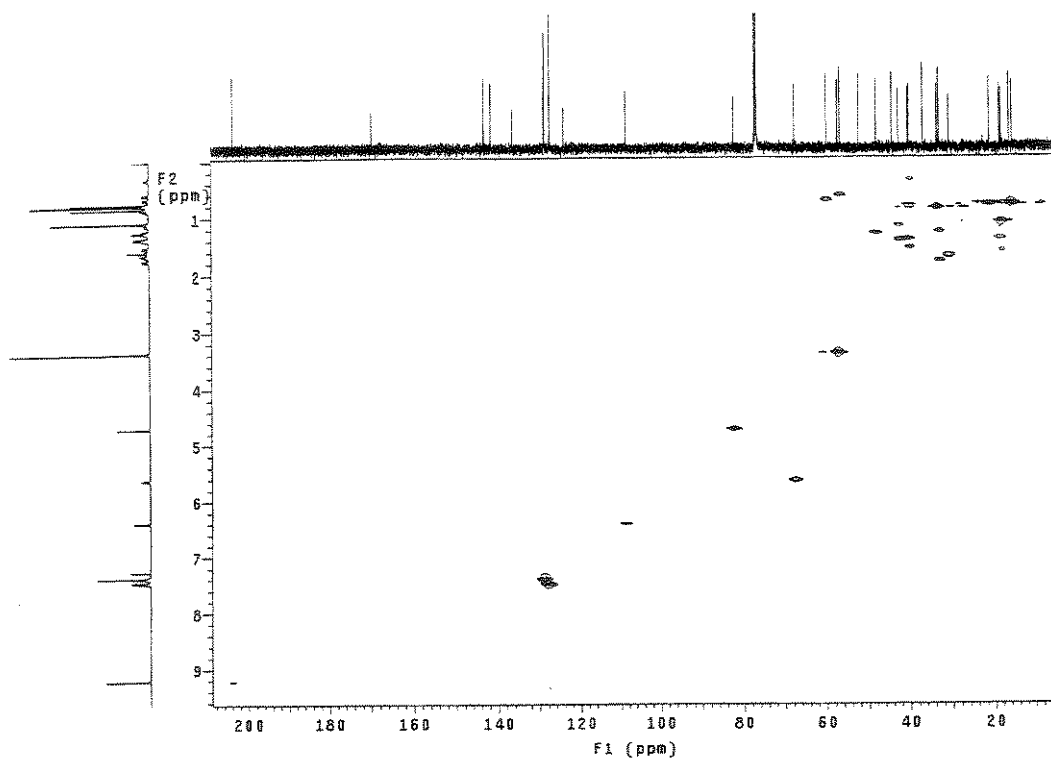




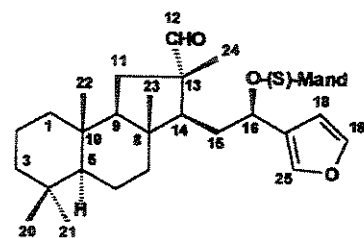
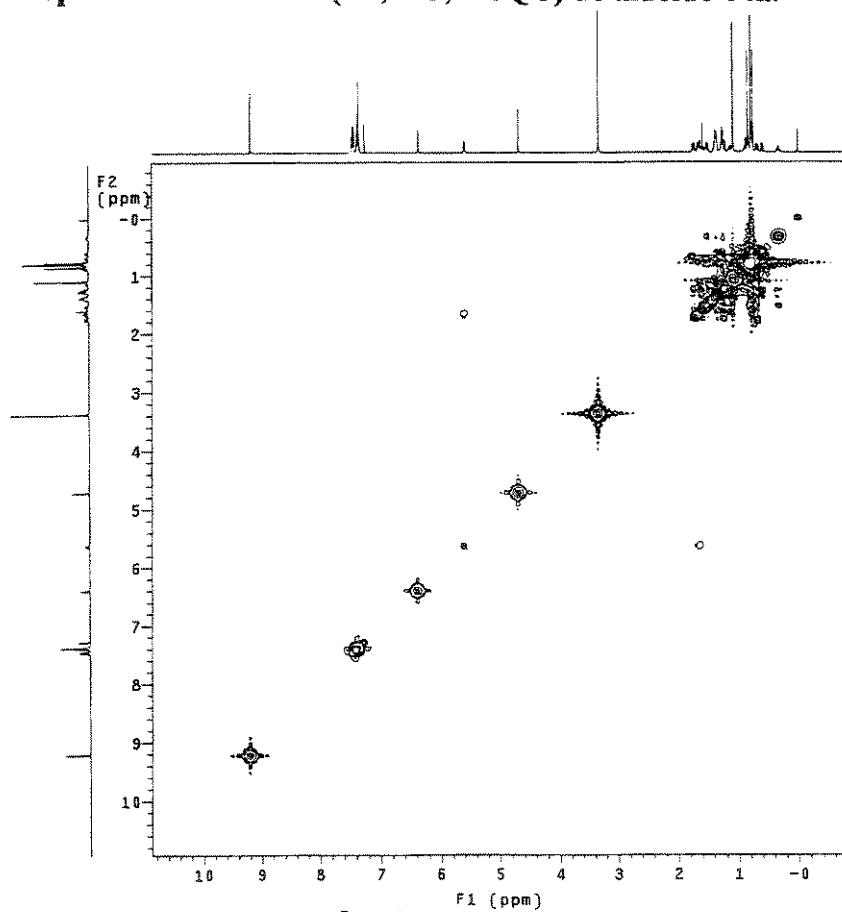
E 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 64a.



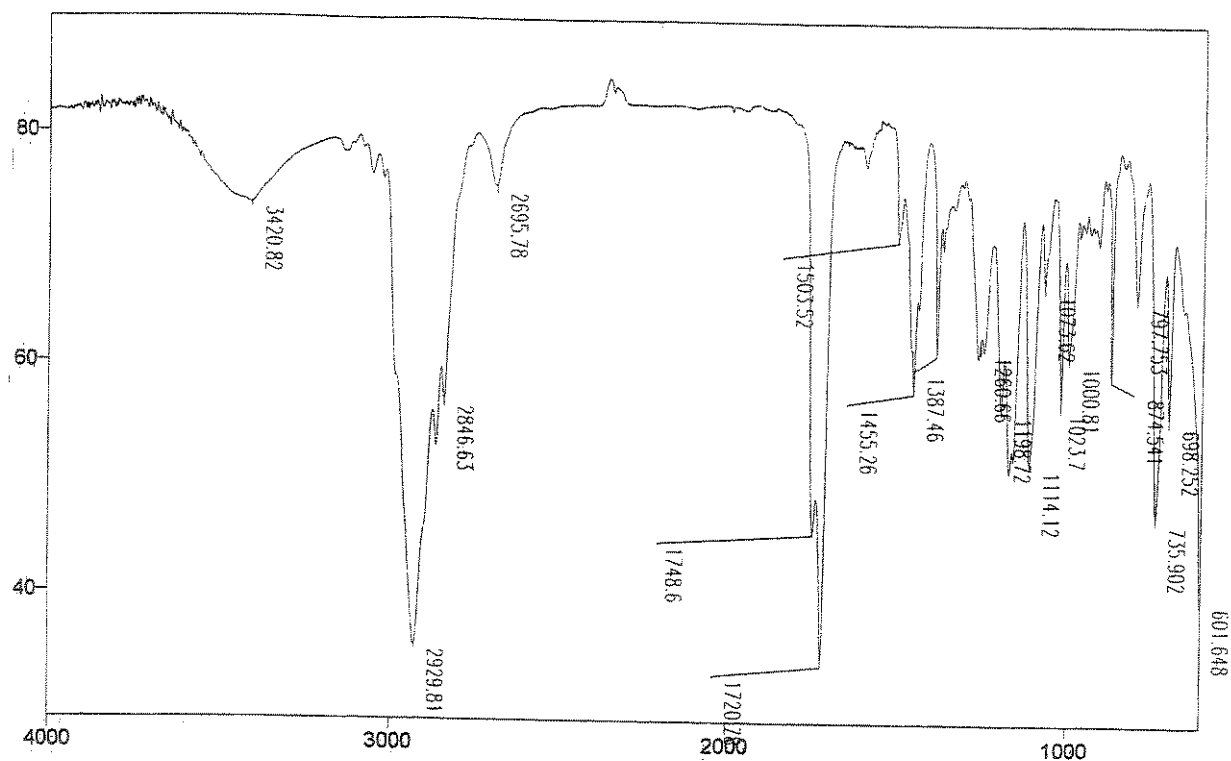
E 118 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 64a.



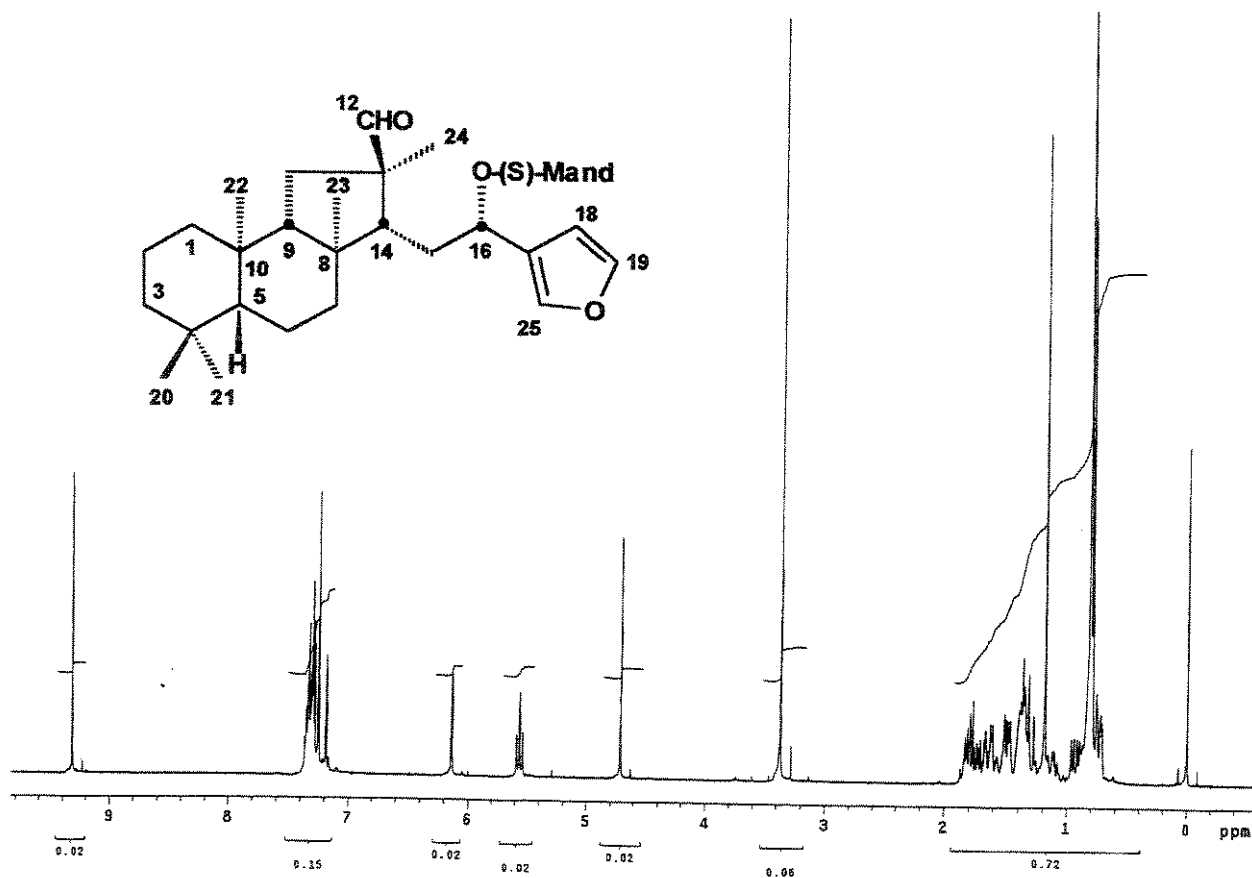
E 119 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do aldeído 64a.



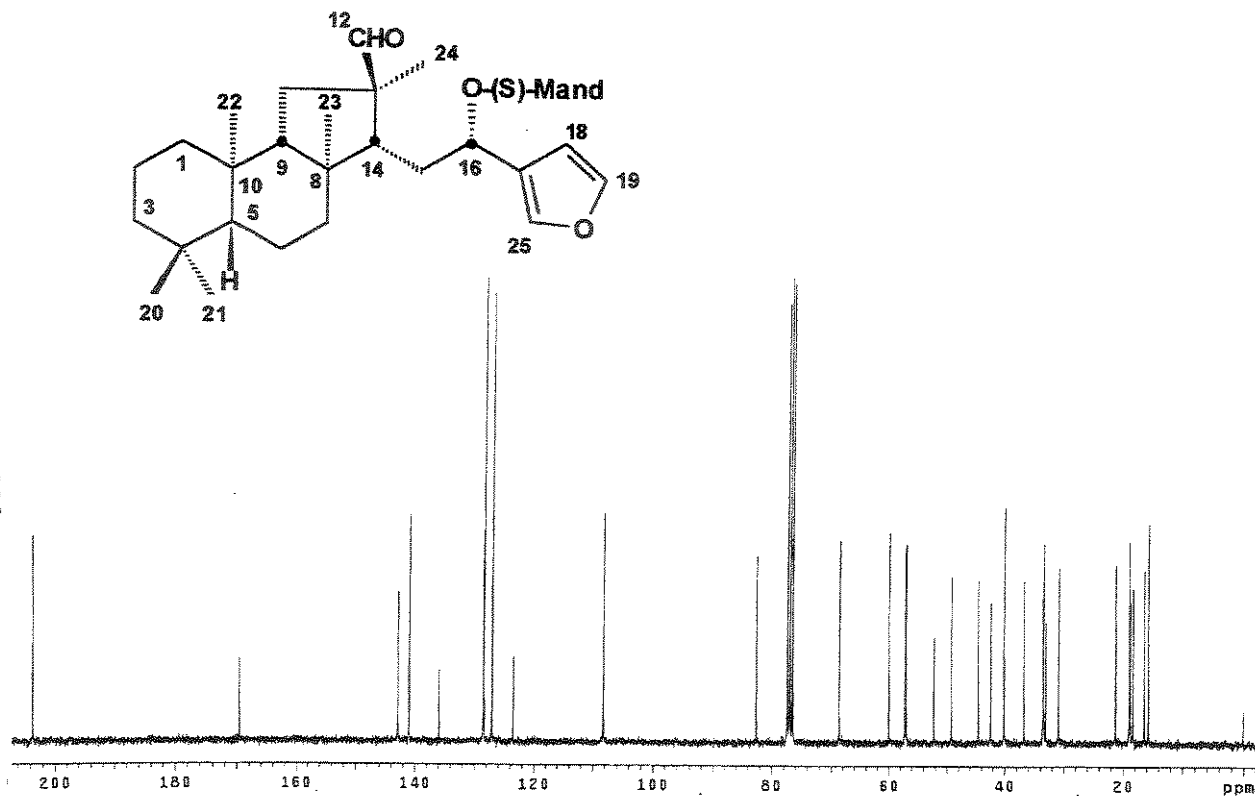
E 120 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do aldeído 64a.



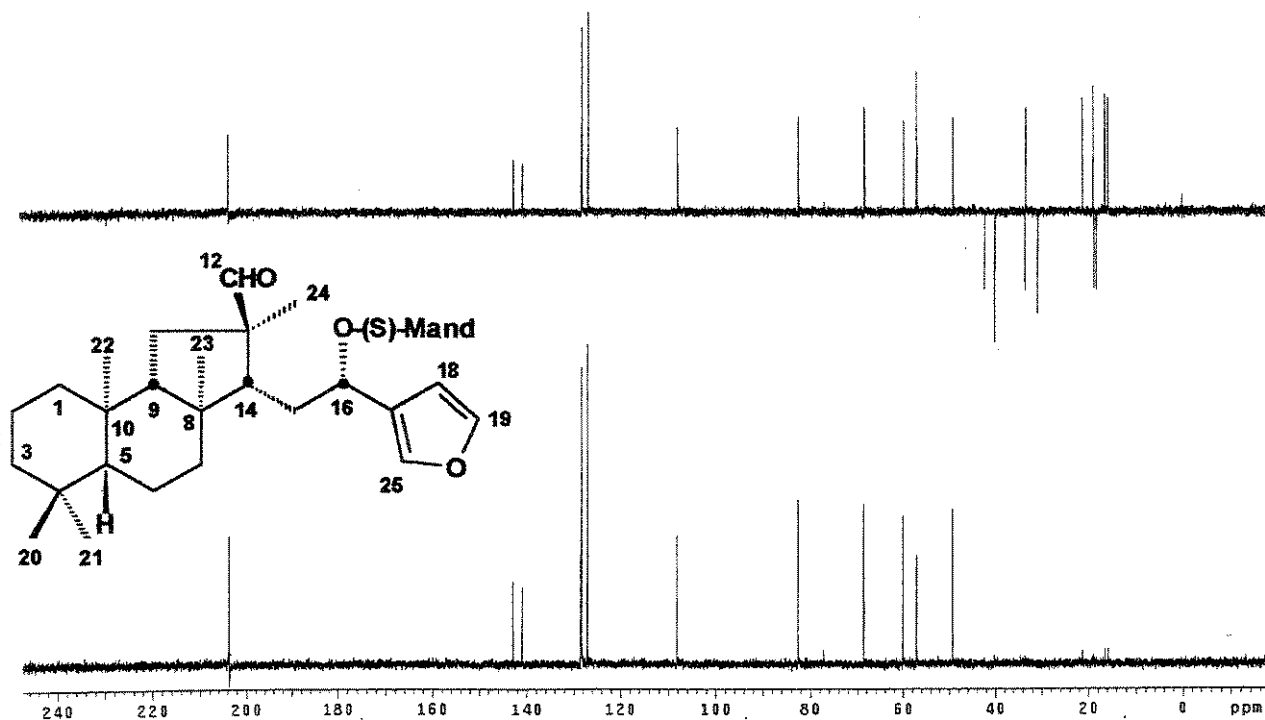
E 121 - Espectro no Infravermelho (filme) do aldeído 64b.



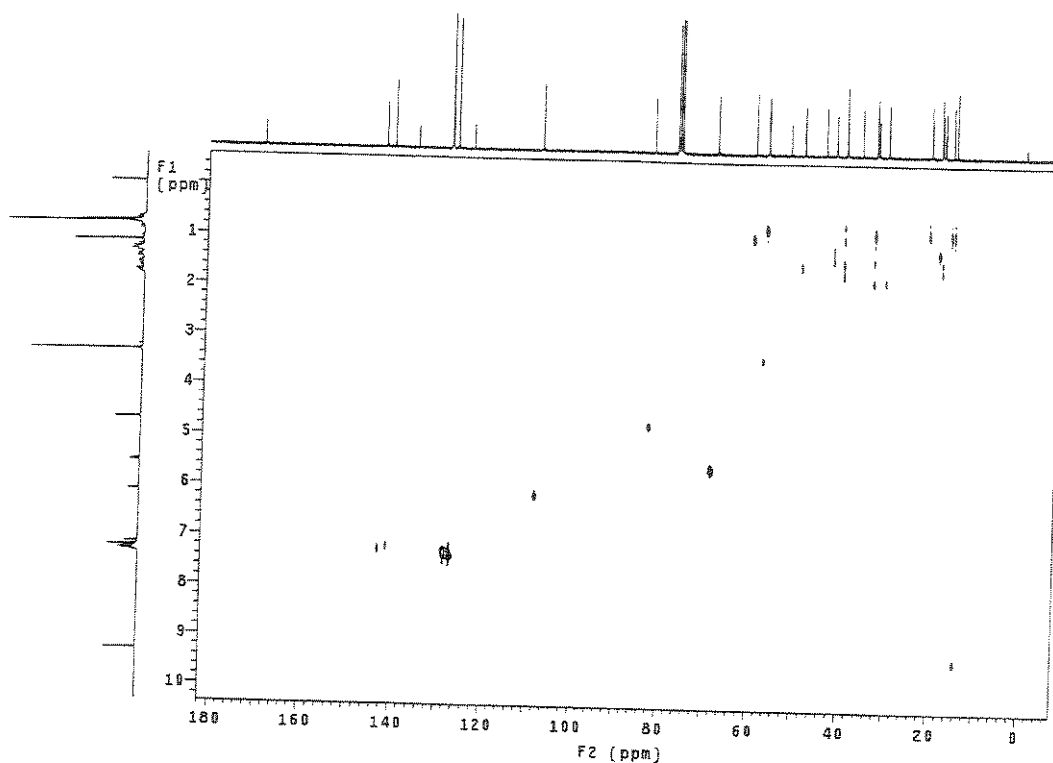
E 122 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do aldeído 64b.



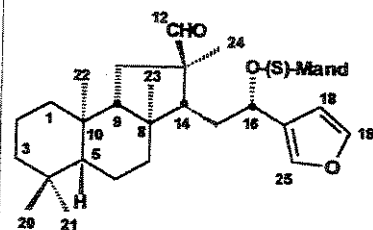
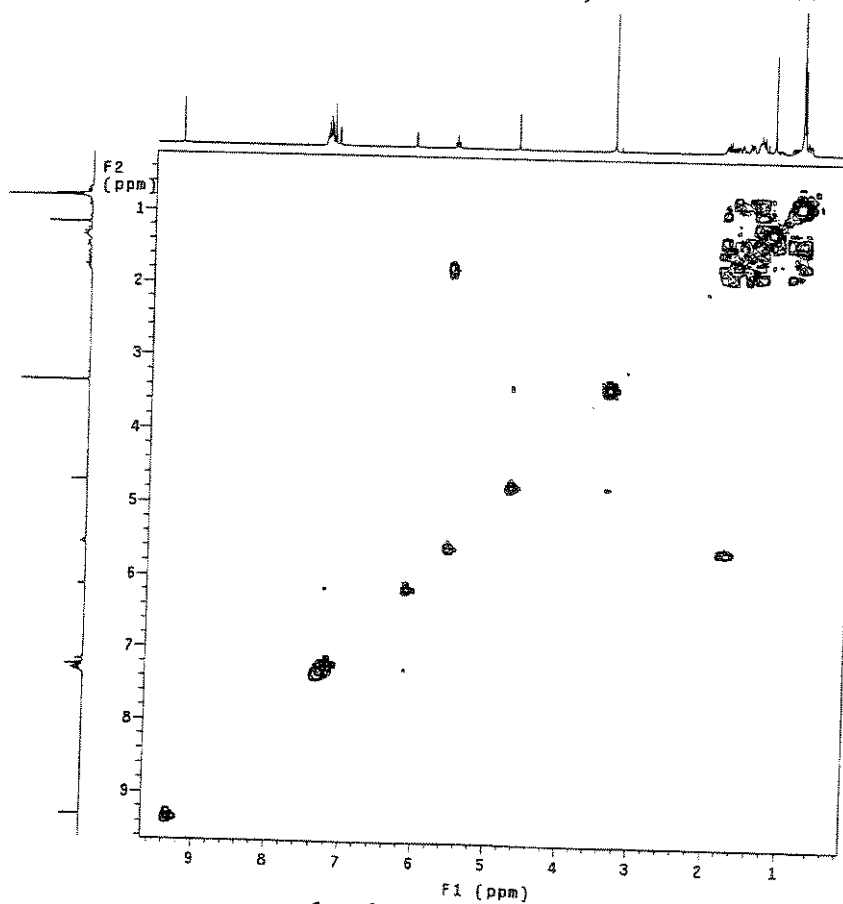
E 123 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 64b.



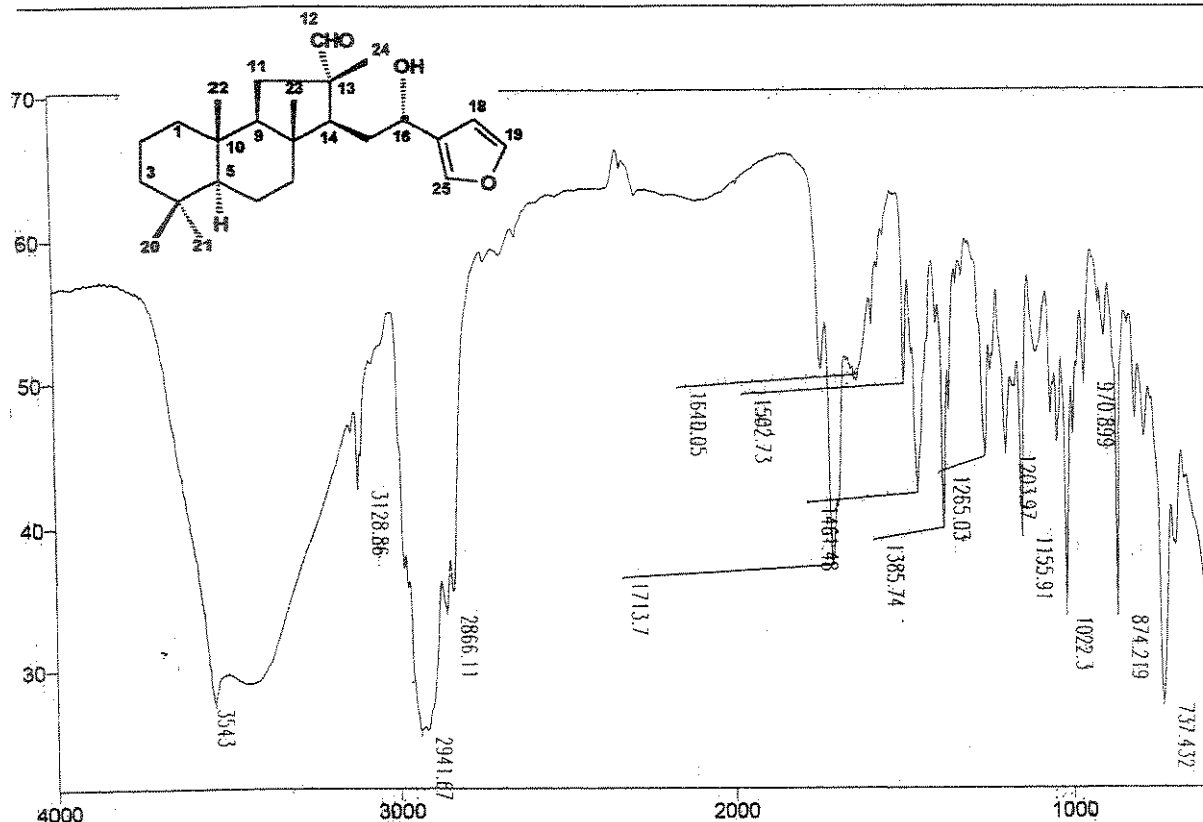
E 124 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 64b.



E 125 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do aldeído 64b.

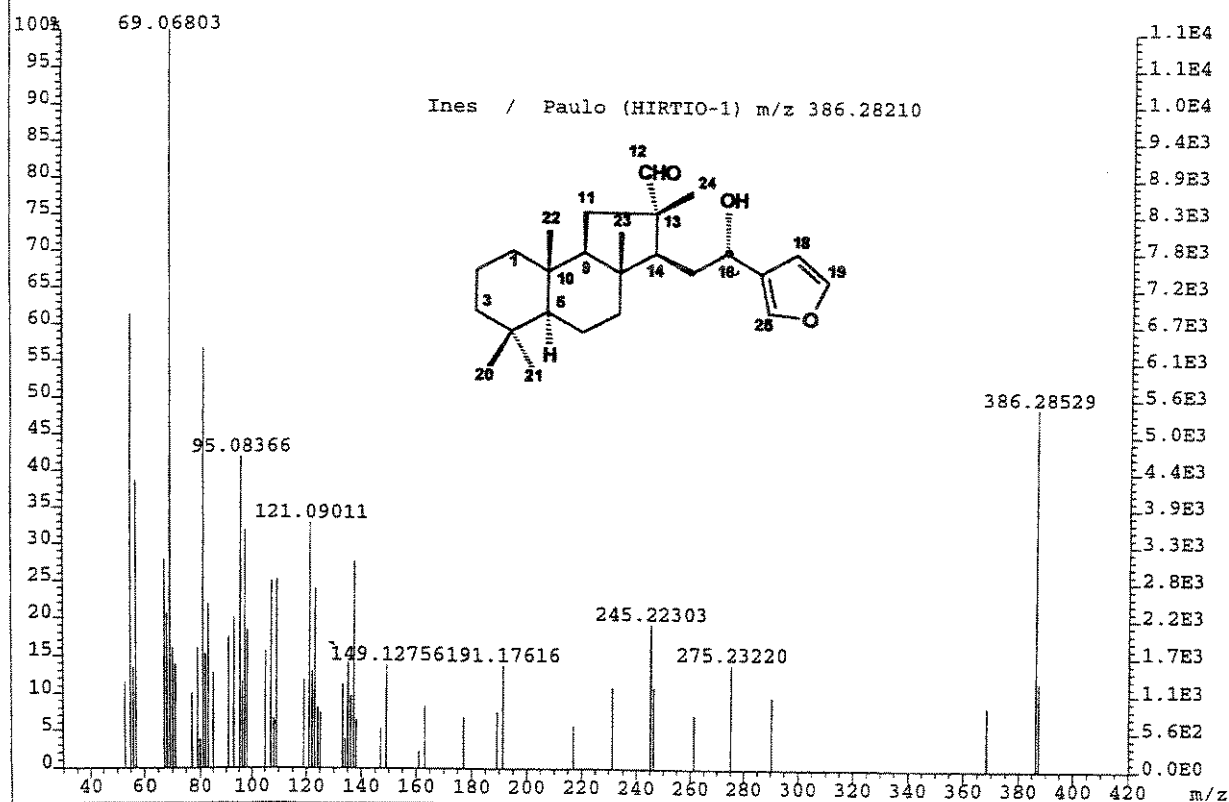


E 126 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do aldeído 64b.

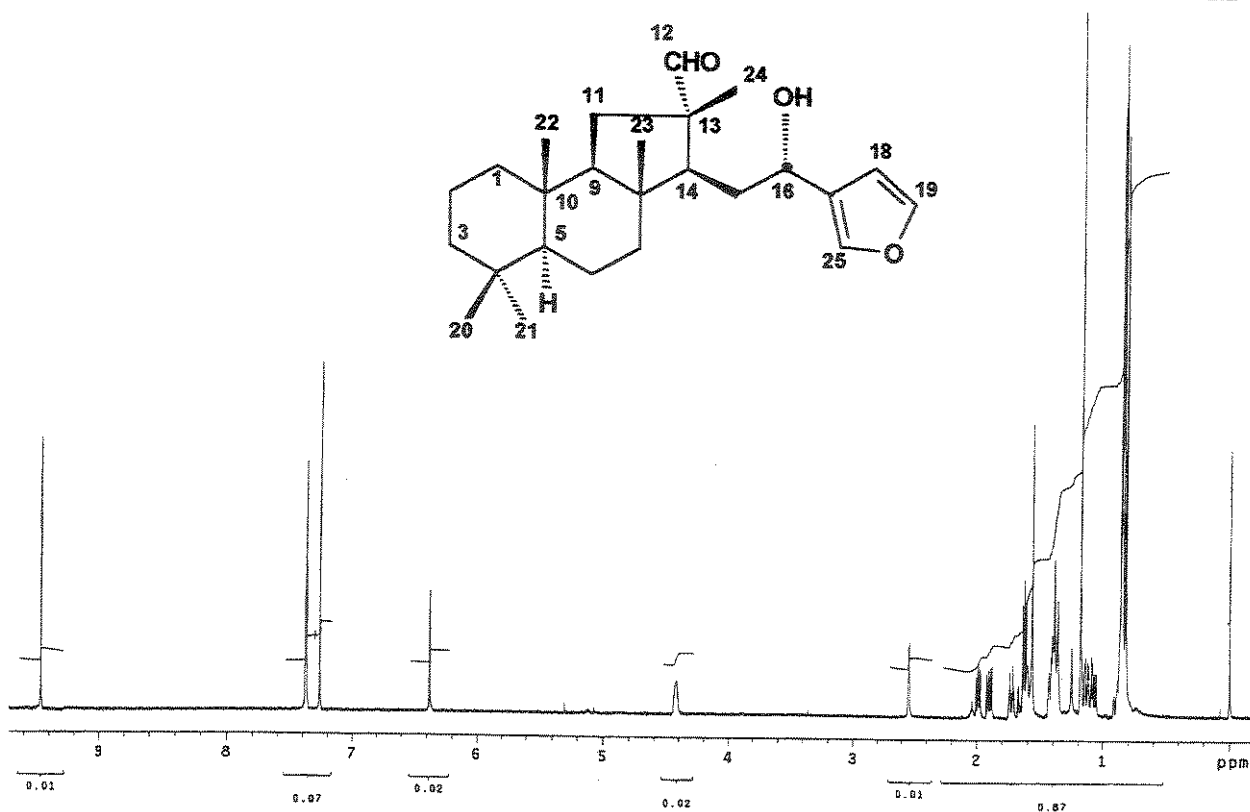


E 127 - Espectro no Infravermelho (filme) do (-)-hyrtiosal (65).

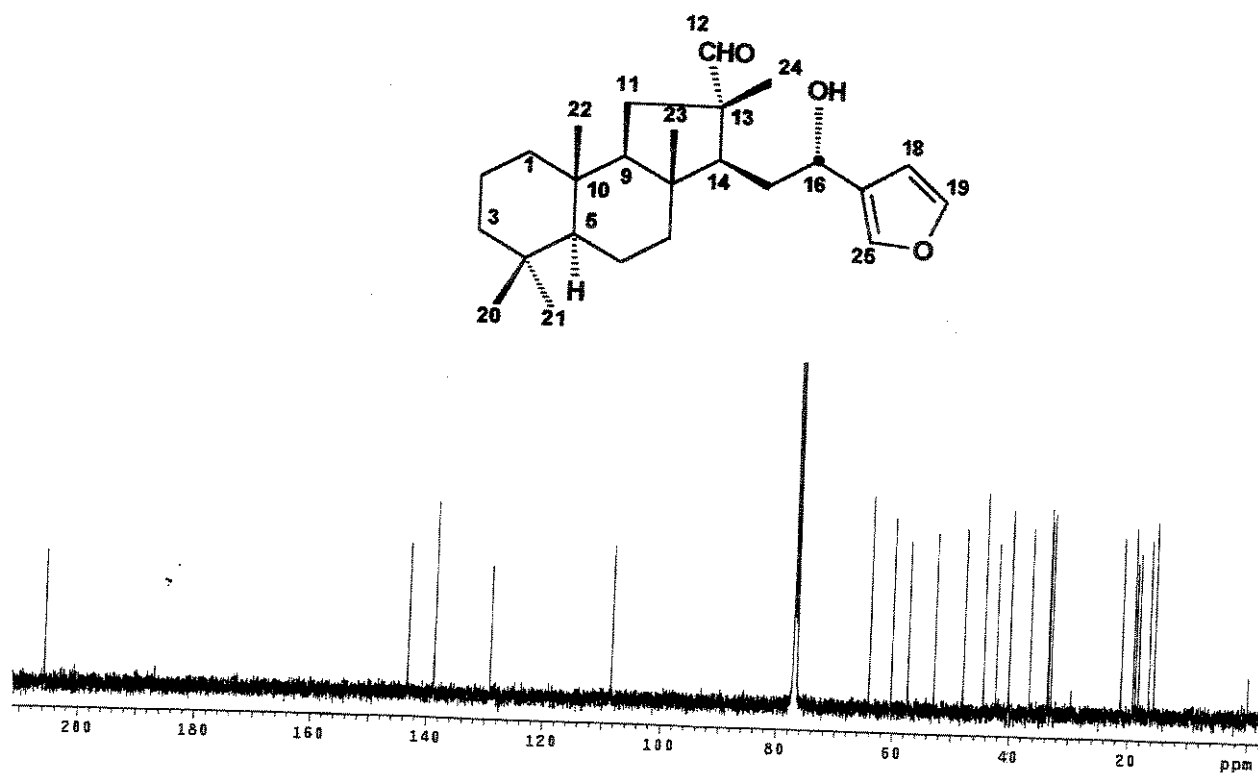
File:MAI2801 Ident:361-340 Win 1000PPM Acq:28-MAY-2001 14:33:08 Cal:MAI2801A
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:69 BpI:11116 TIC:116892 Flags:NORM



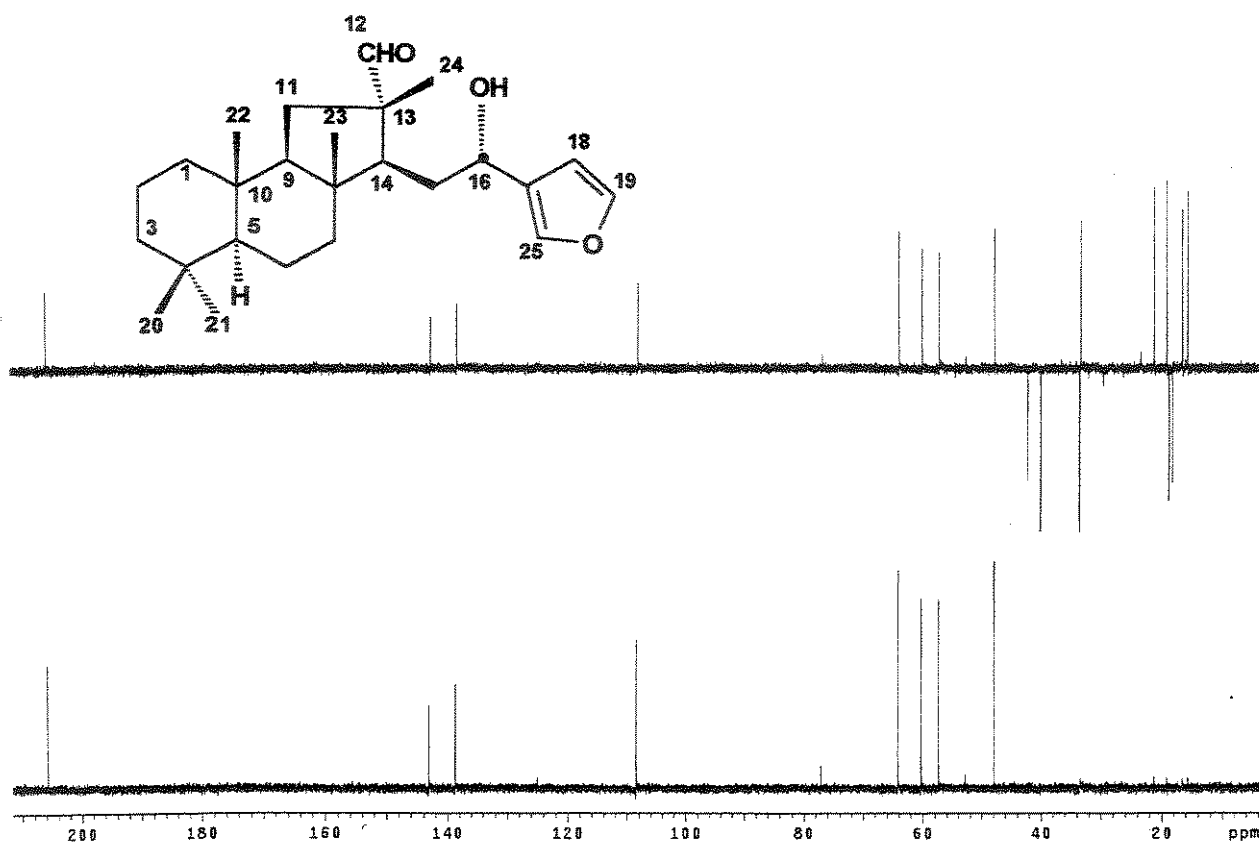
E 128 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV) do (-)-hyrtiosal (65).



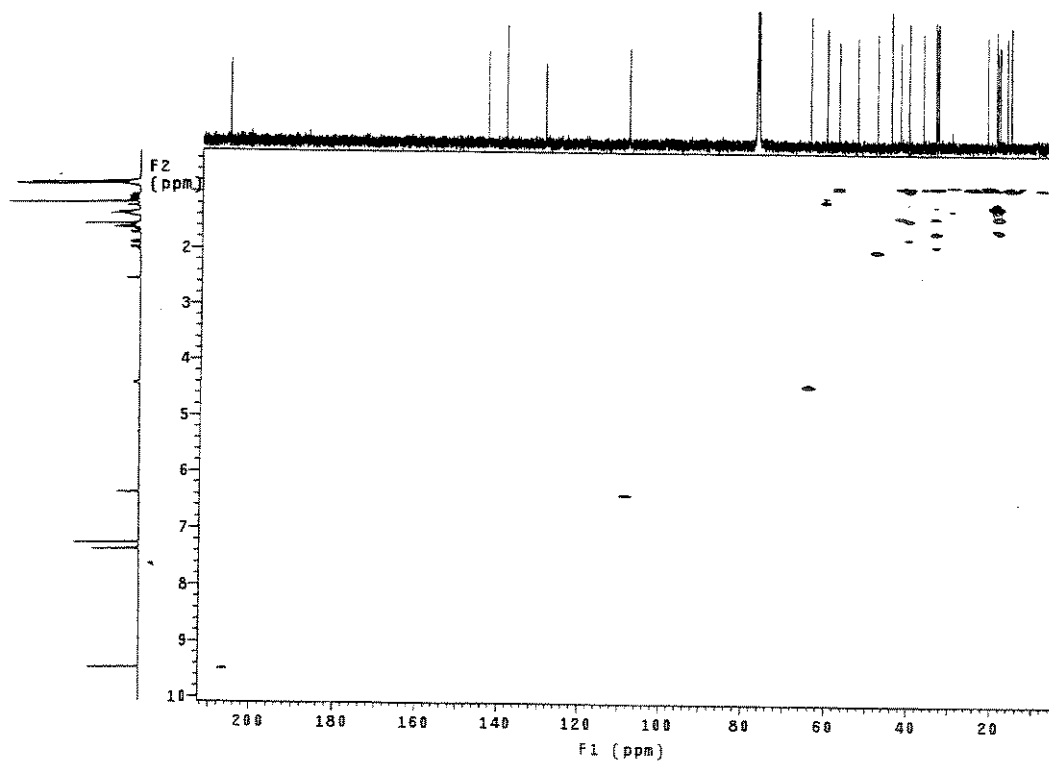
E 129 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do (-)-hyrtiosal (65).



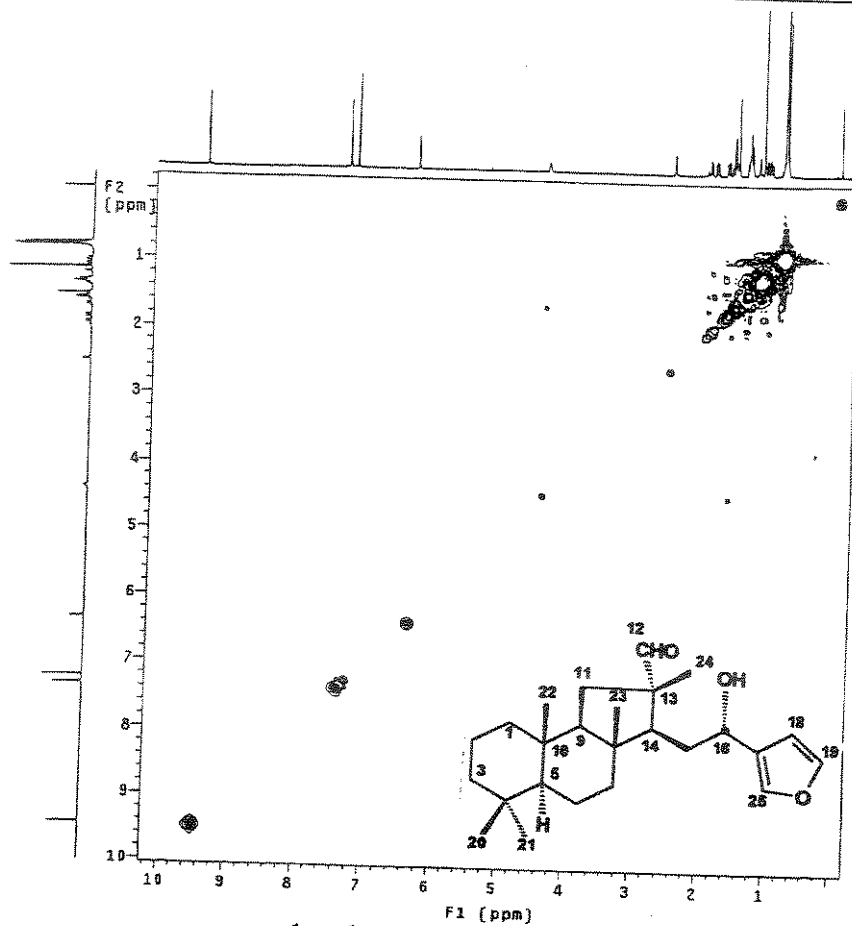
E 130 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (-)-hyrtiosal (65).



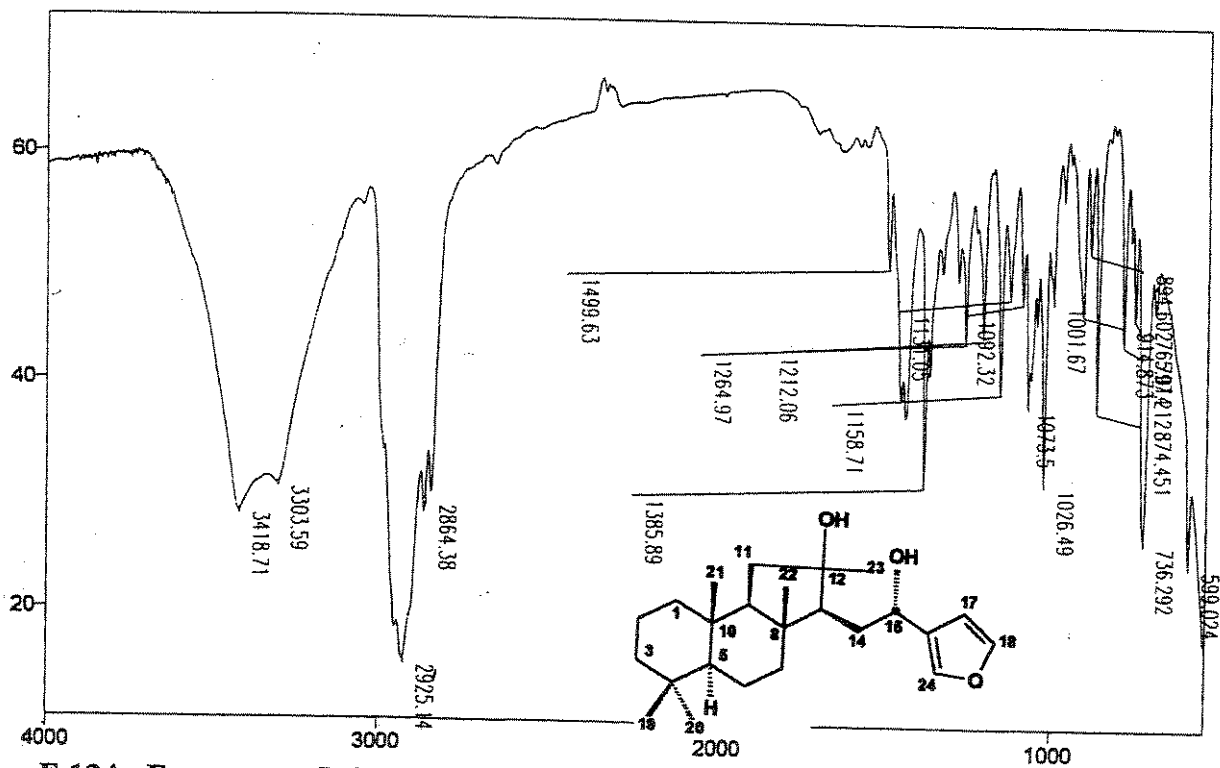
E 131 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (-)-hyrtiosal (65).



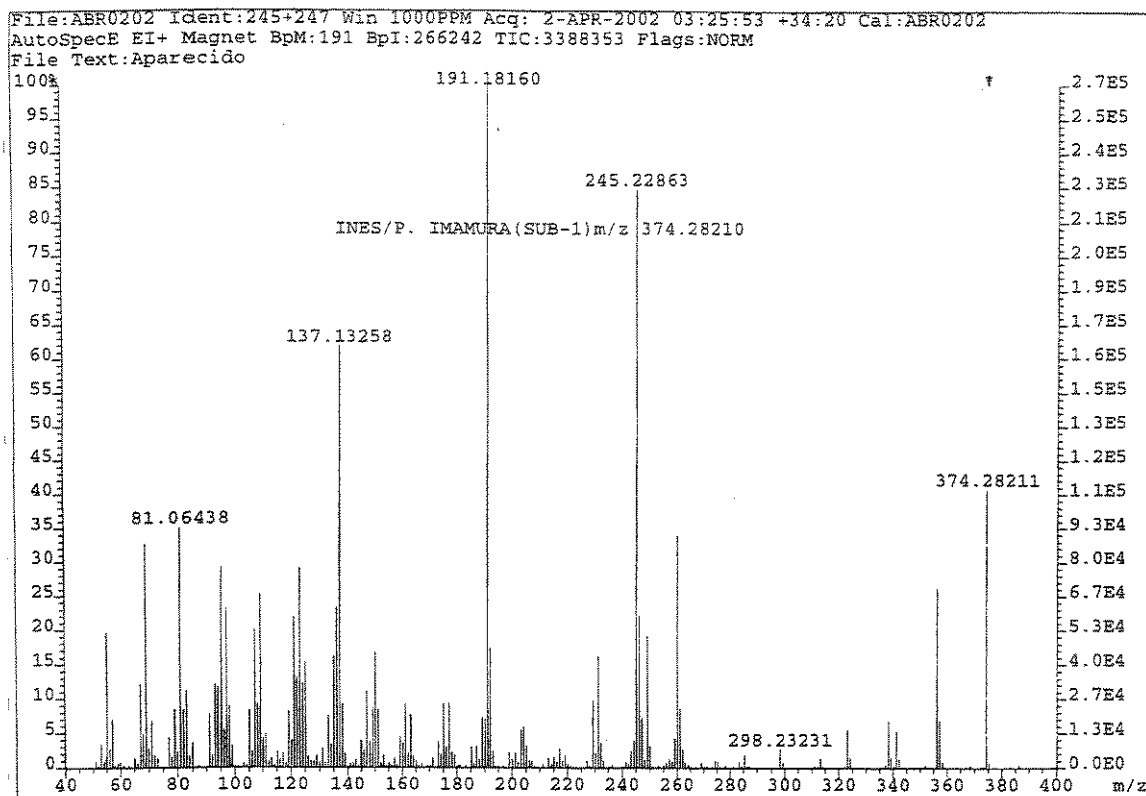
E 132 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do (-)-hyrtiosal (65).



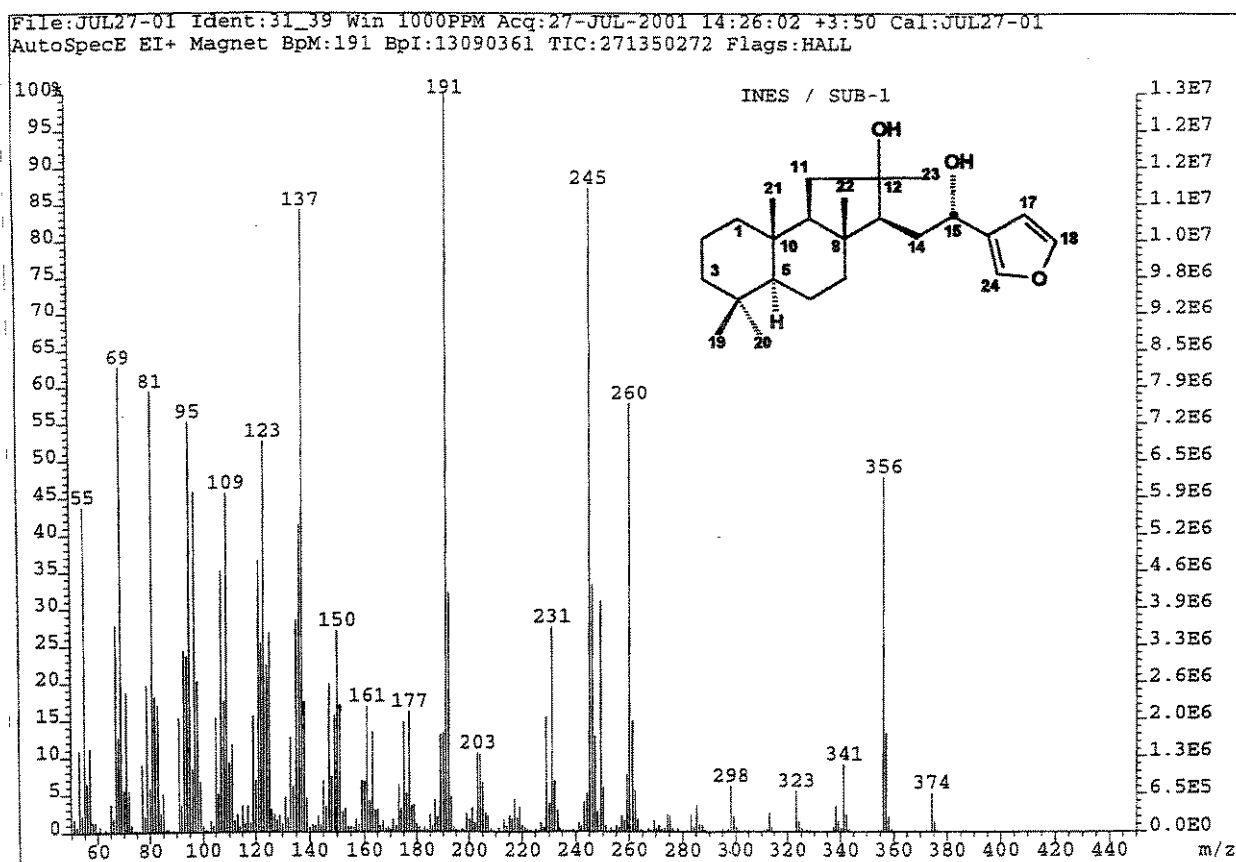
E 133 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do (-)-hyrtiosal (65).



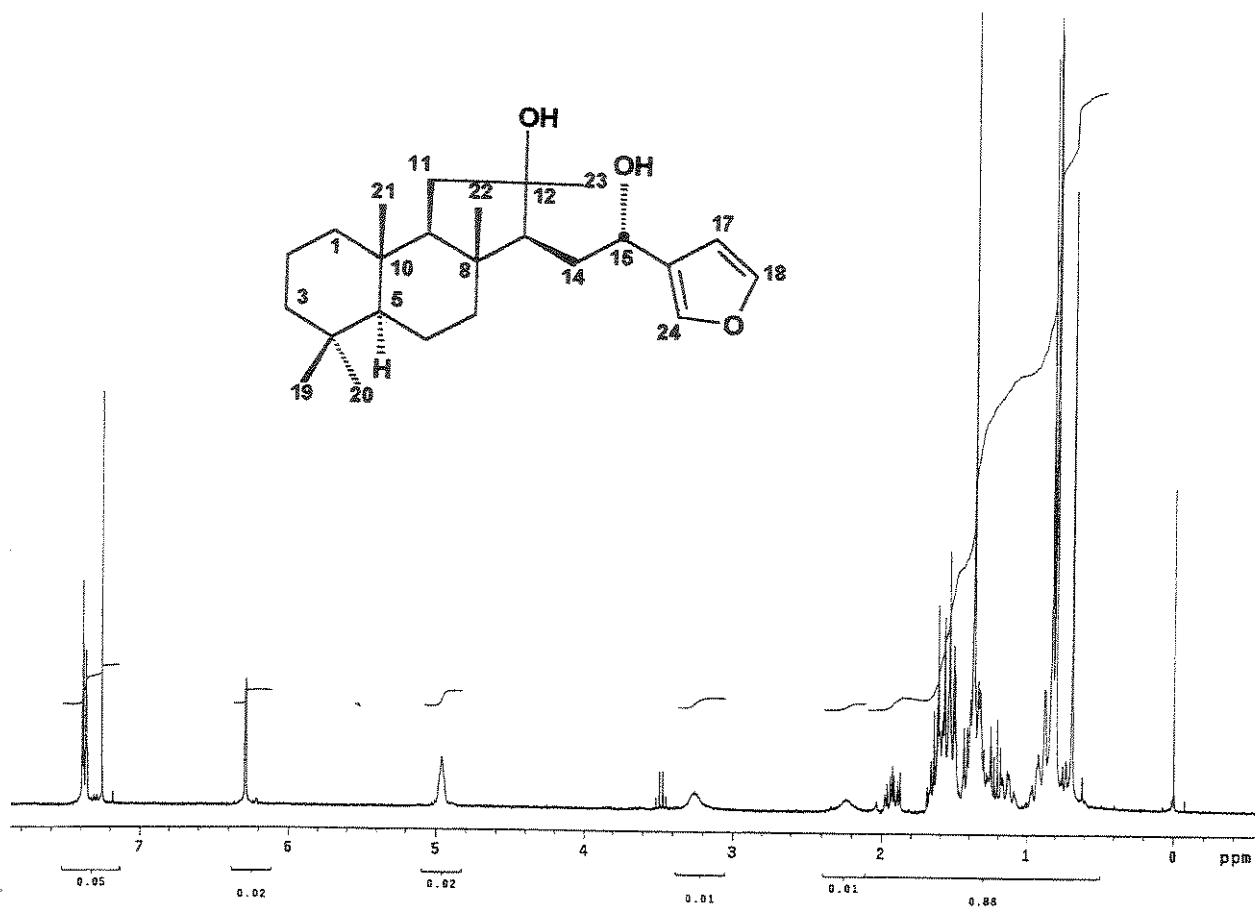
E 134 - Espectro no Infravermelho (filme) do álcool 66.



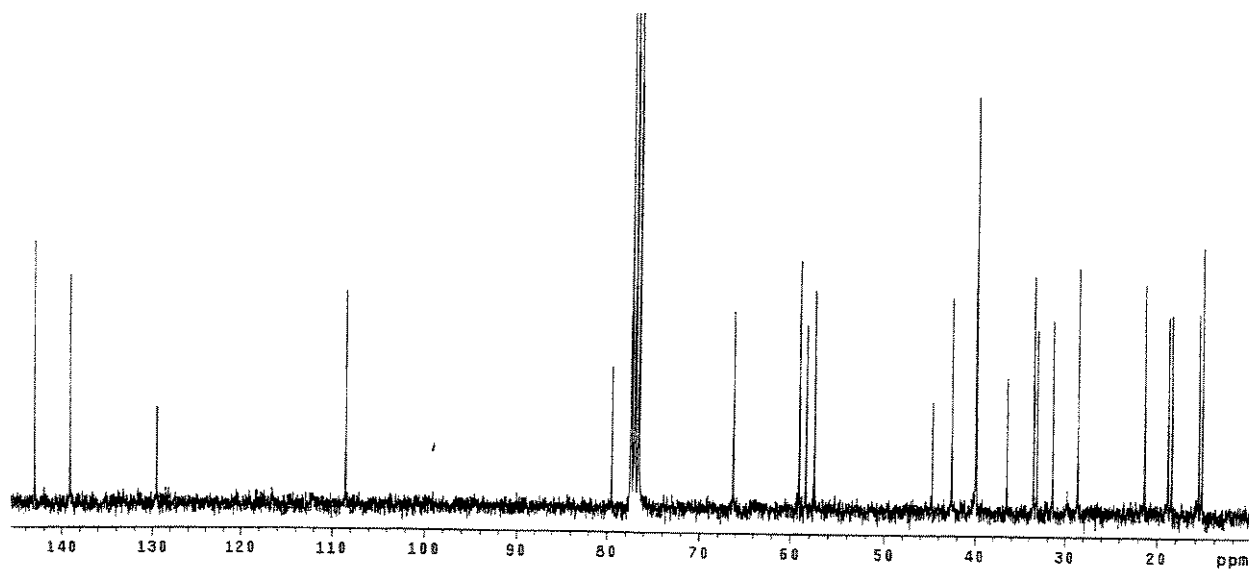
E 135 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV) do álcool 66.



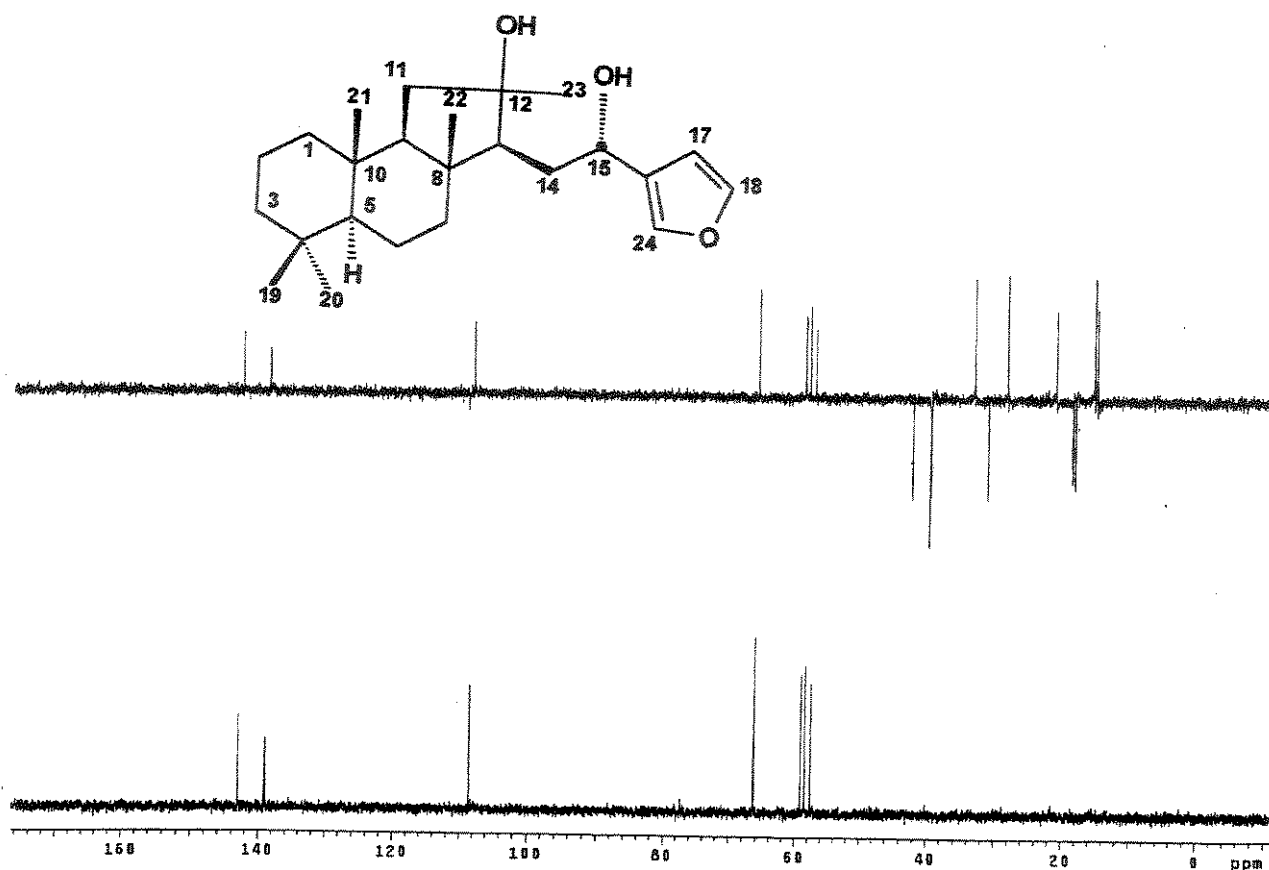
E 136 - Espectro de massas (baixa resolução, IE, 70 eV) do álcool 66.



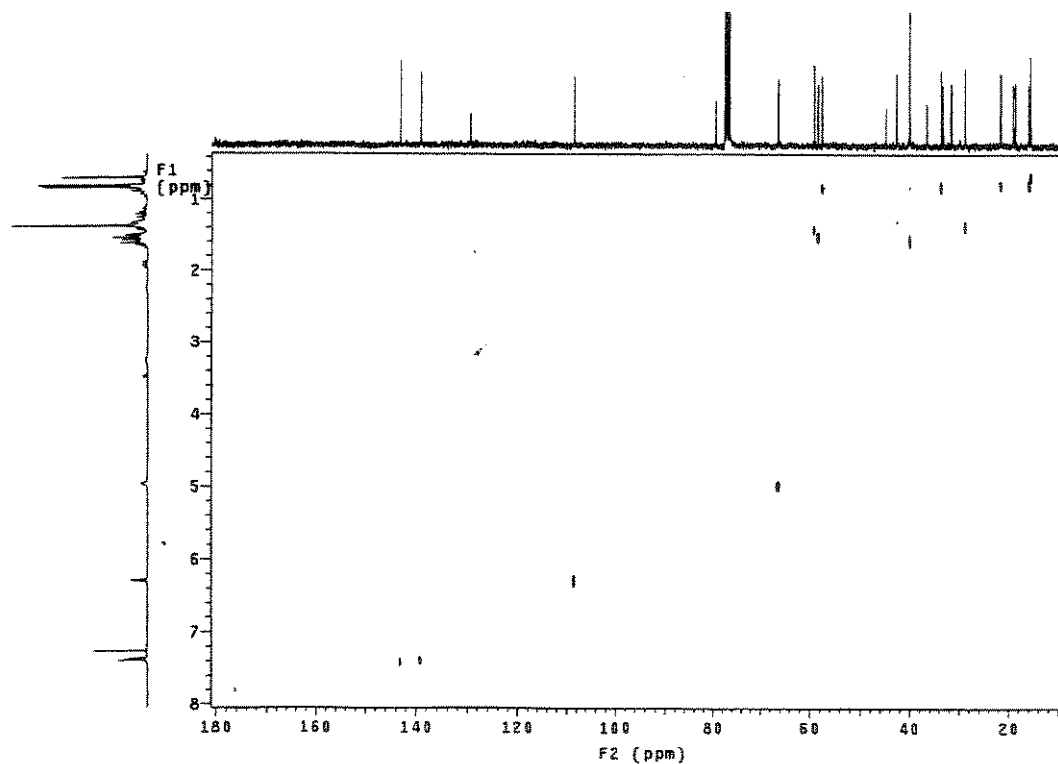
E 137 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 66.



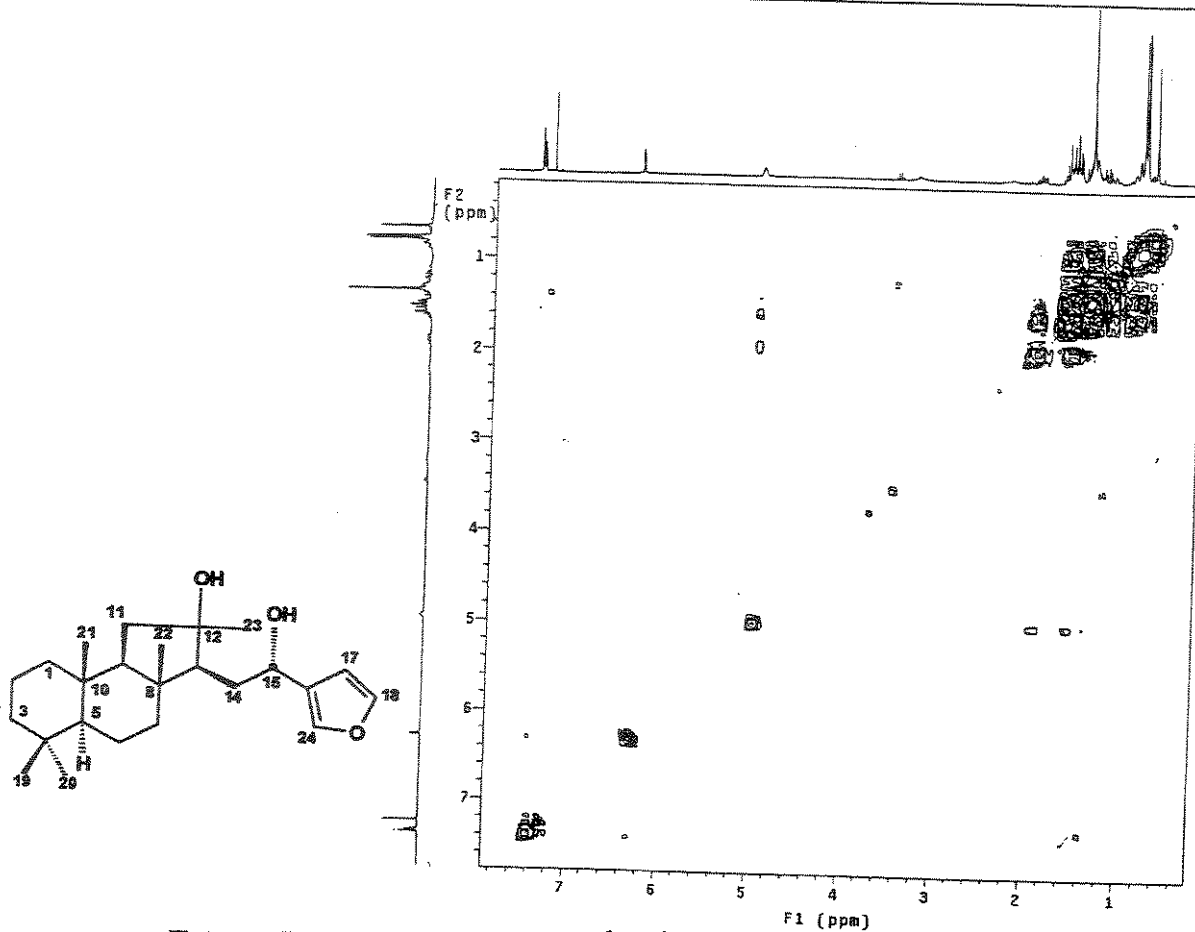
E 138 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 66.



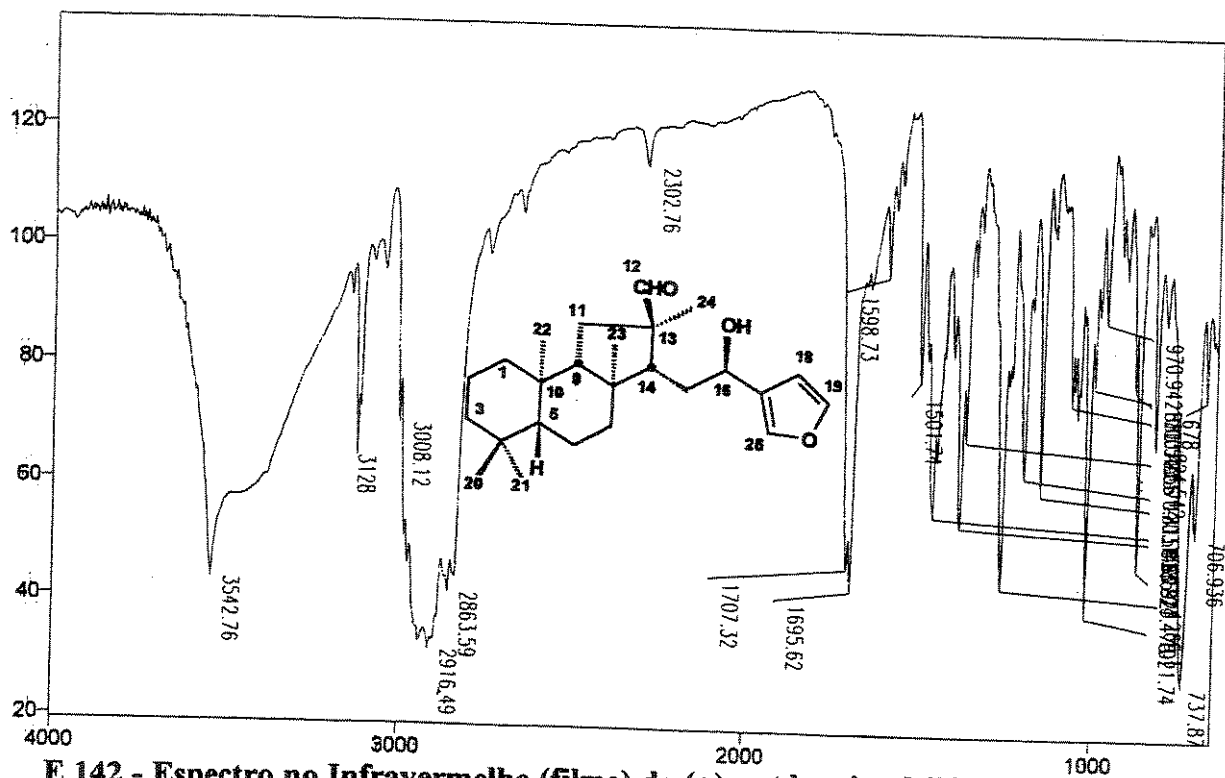
E 139 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 66.



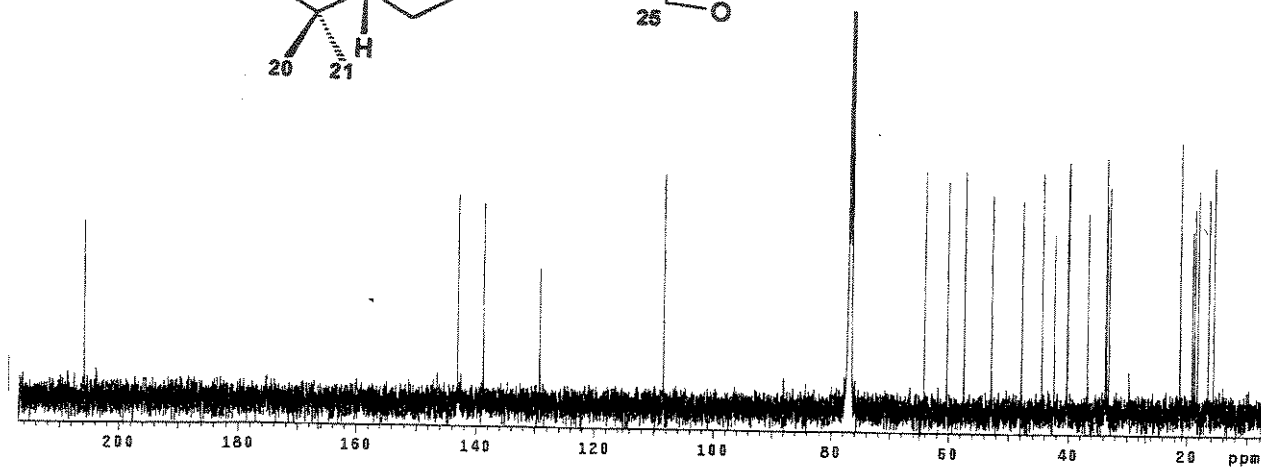
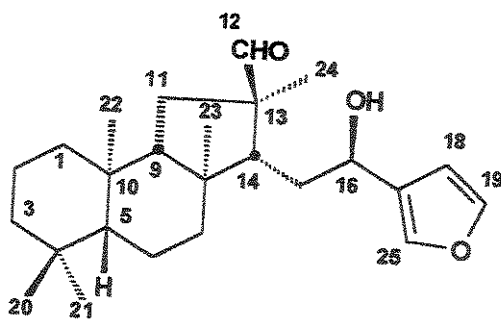
E 140 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do álcool 66.



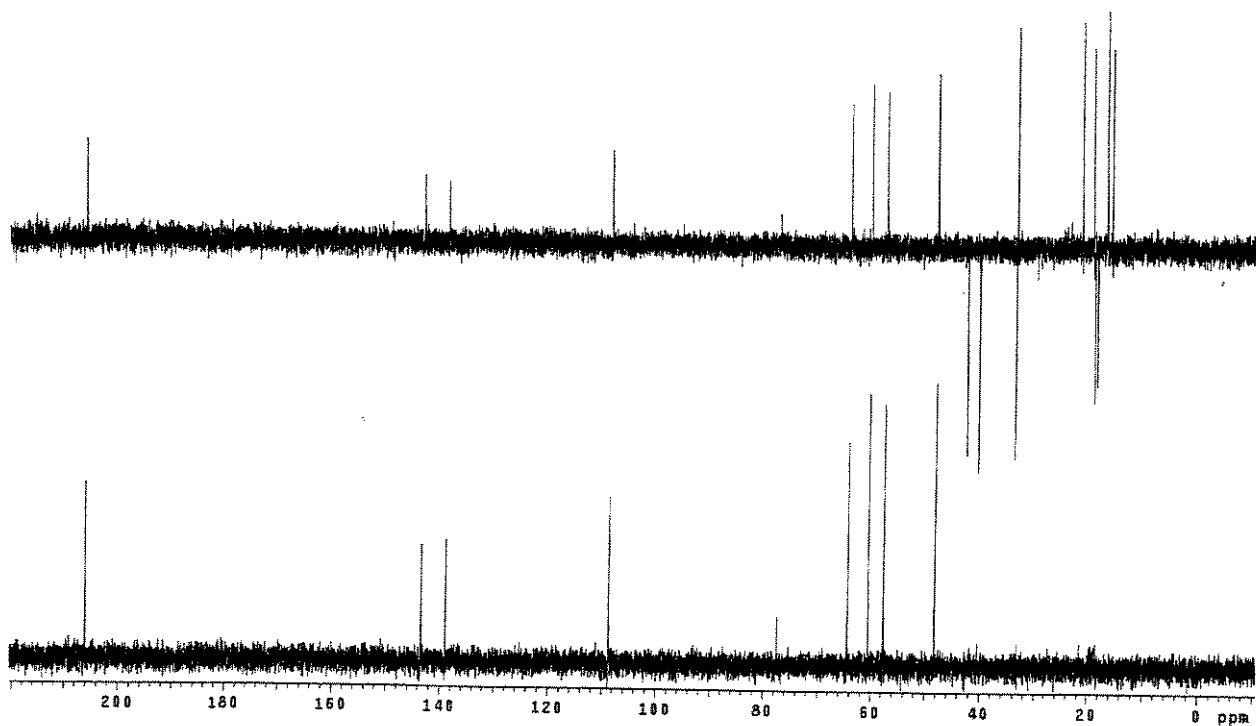
E 141 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do álcool 66.



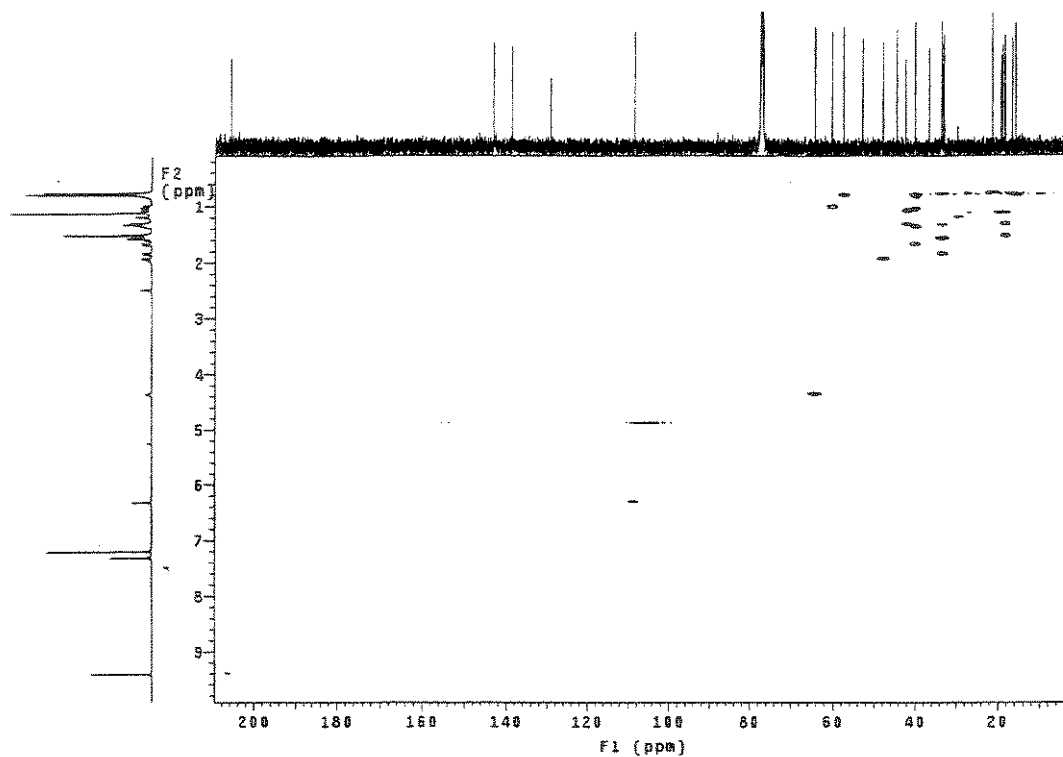
E 142 - Espectro no Infravermelho (filme) do (+)-ent-hyrtiosal (29).



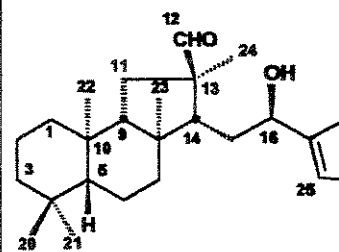
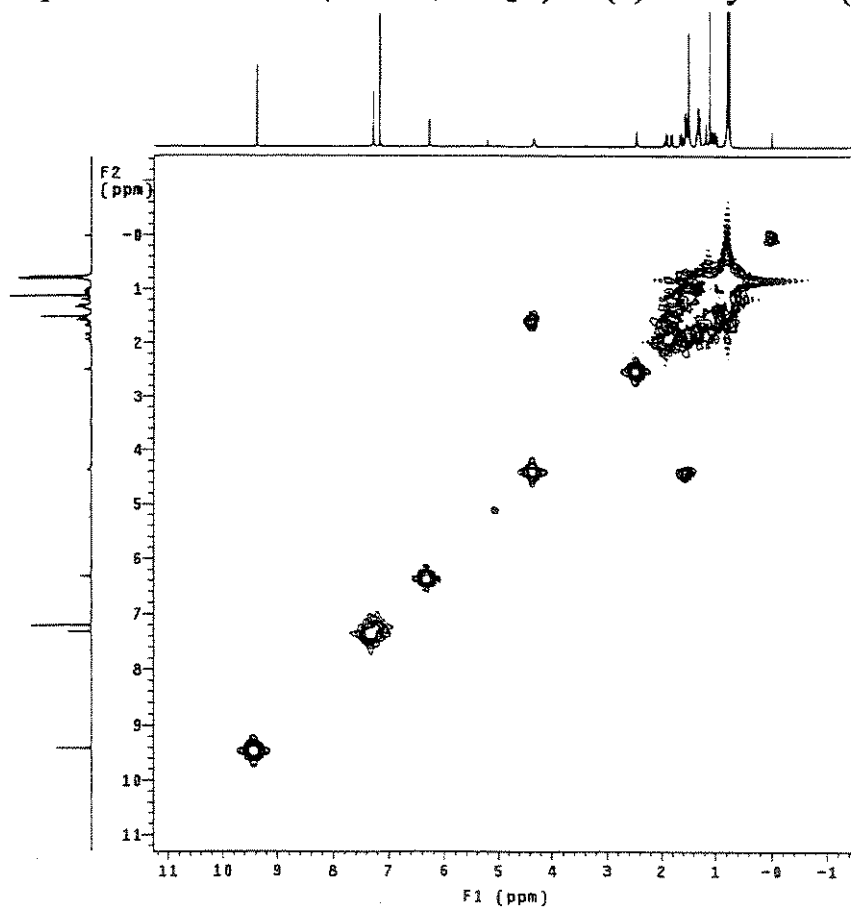
E 145 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (+)-*ent*-hyrtiosal (29).



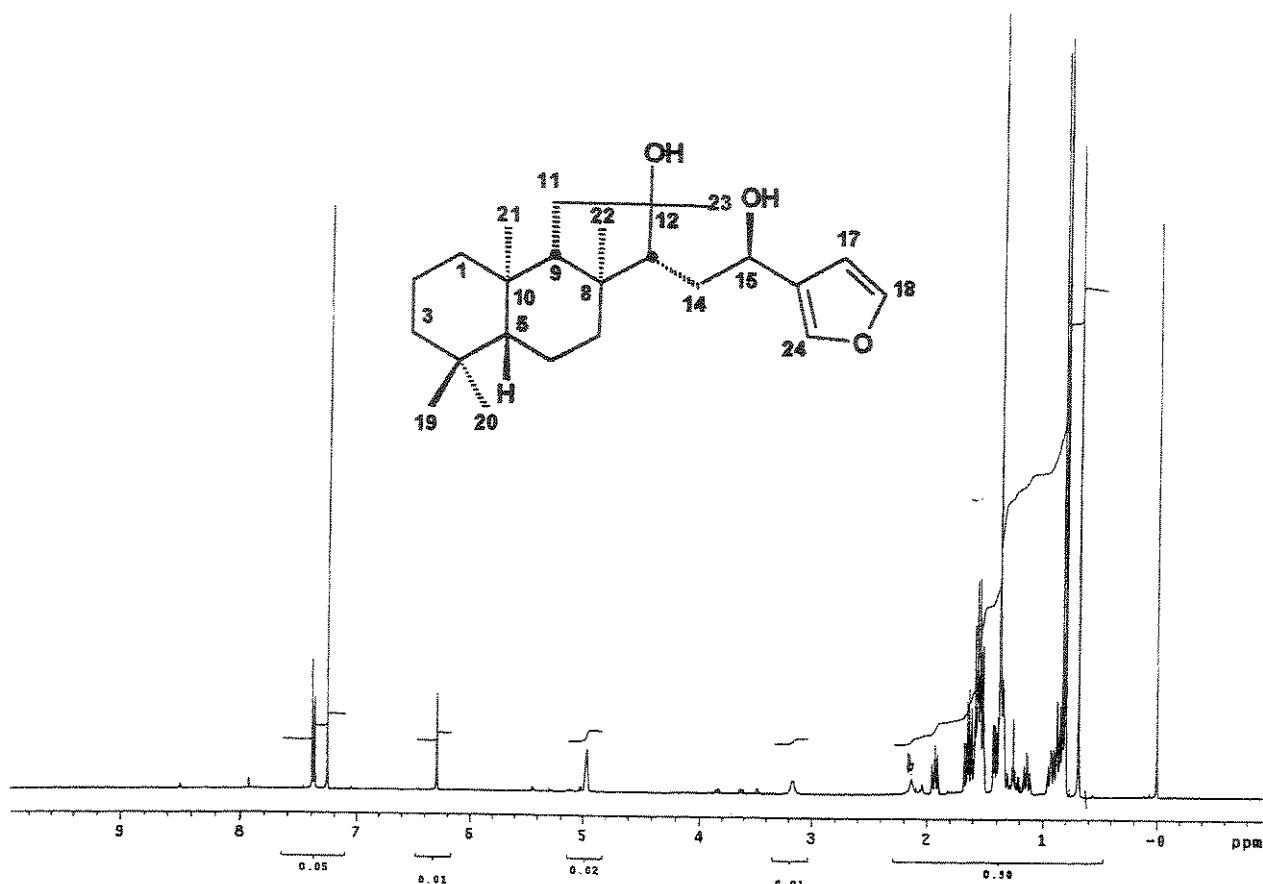
E 146 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (+)-*ent*-hyrtiosal (29).



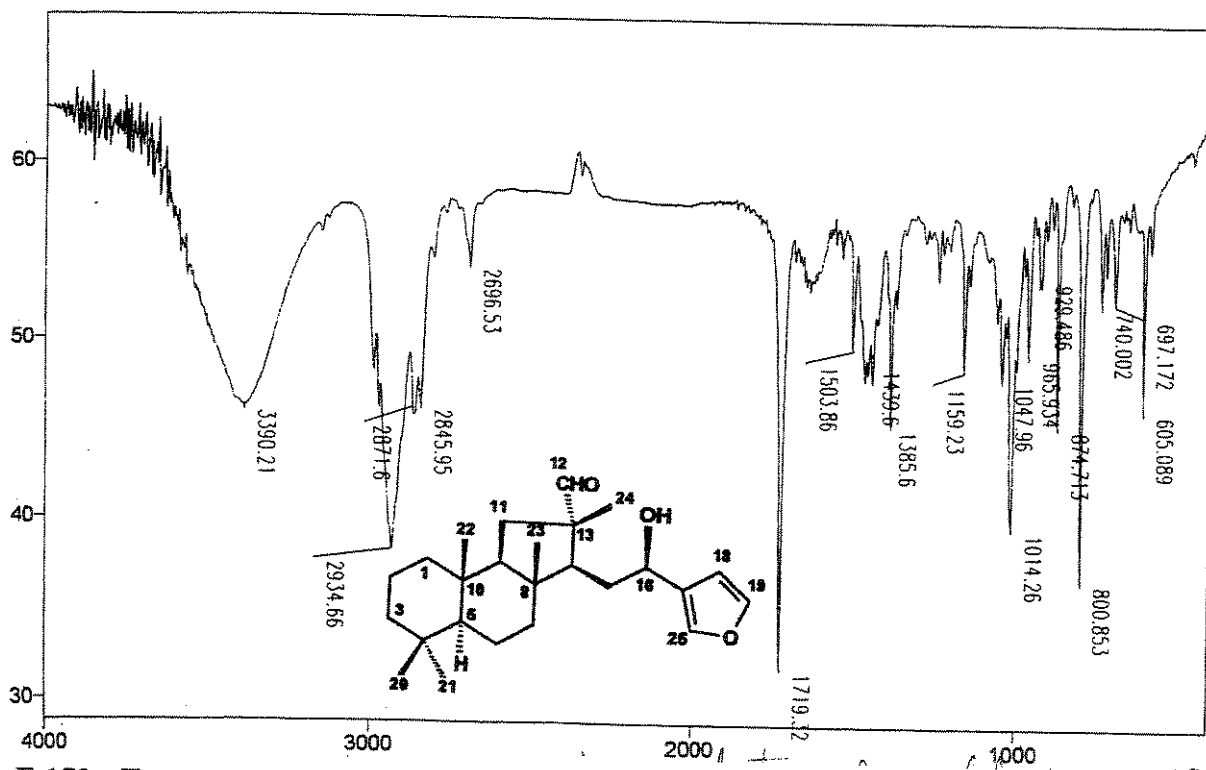
E 147 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do (+)-*ent*-hyrtiosal (29).



E 148 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do (+)-*ent*-hyrtiosal (29).

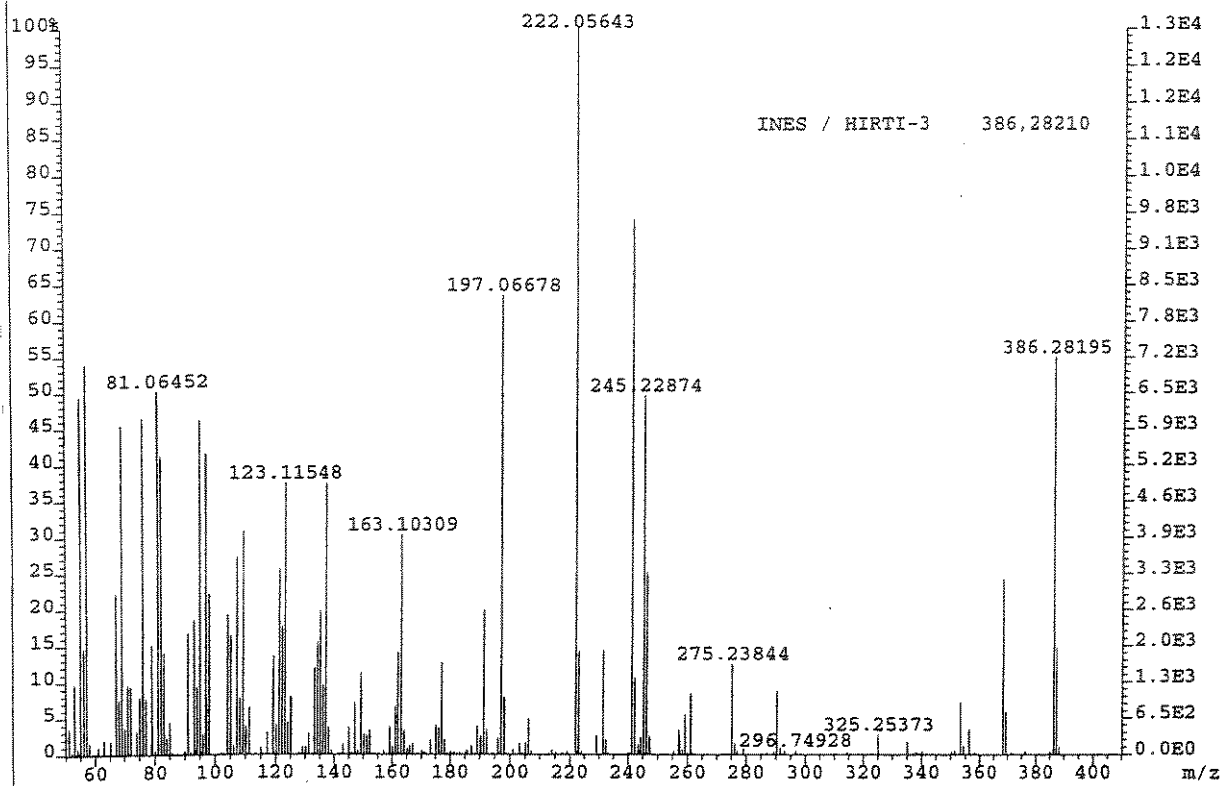


E 149 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 67.

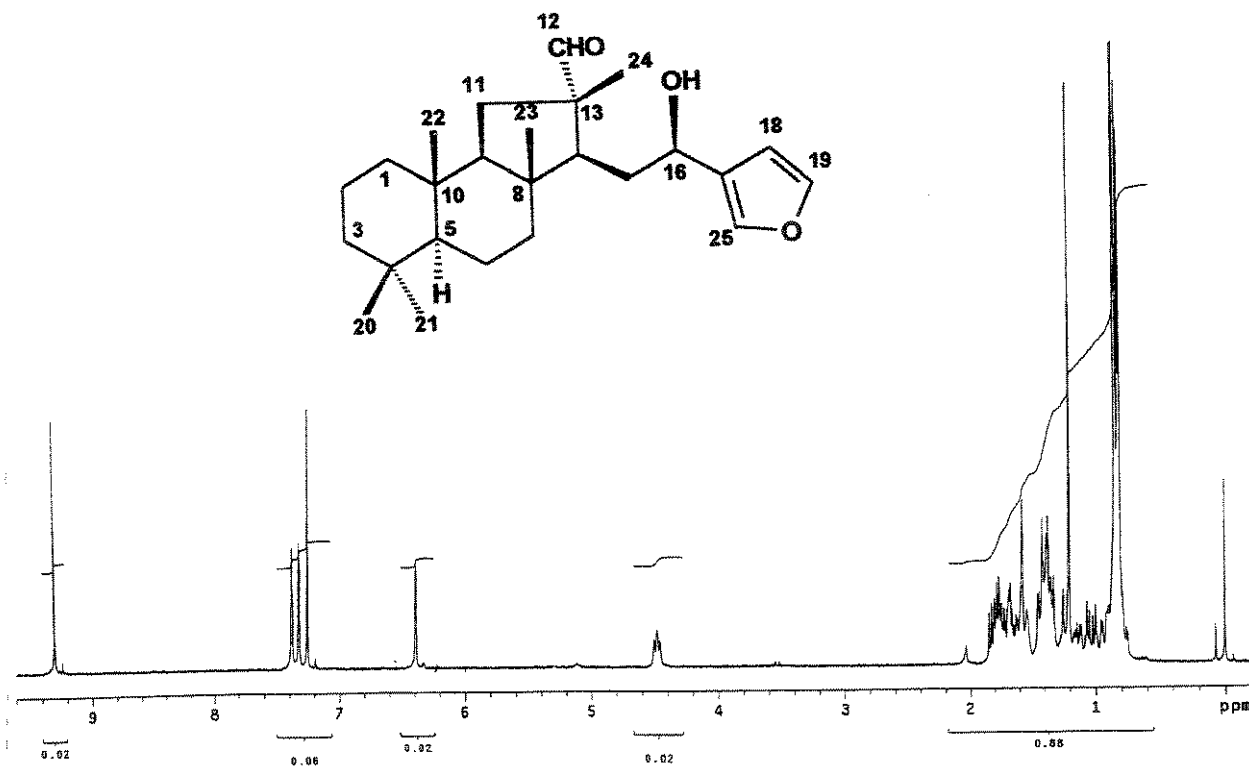


E 150 - Espectro no Infravermelho (filme) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).

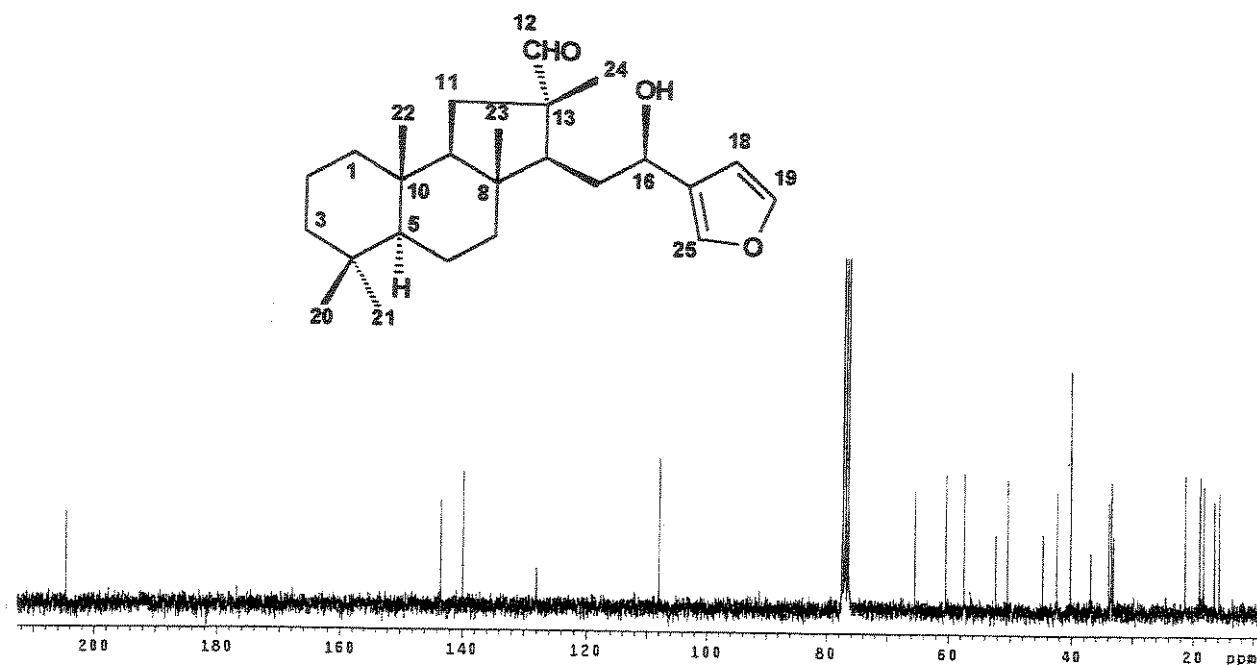
File:AUG03-01A Ident:34_43 Win 1000PPM Acq: 3-AUG-2001 12:05:45 +5:17 Cal:AUG03-01A
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:222 BpI:13070 TIC:222320 Flags:NORM



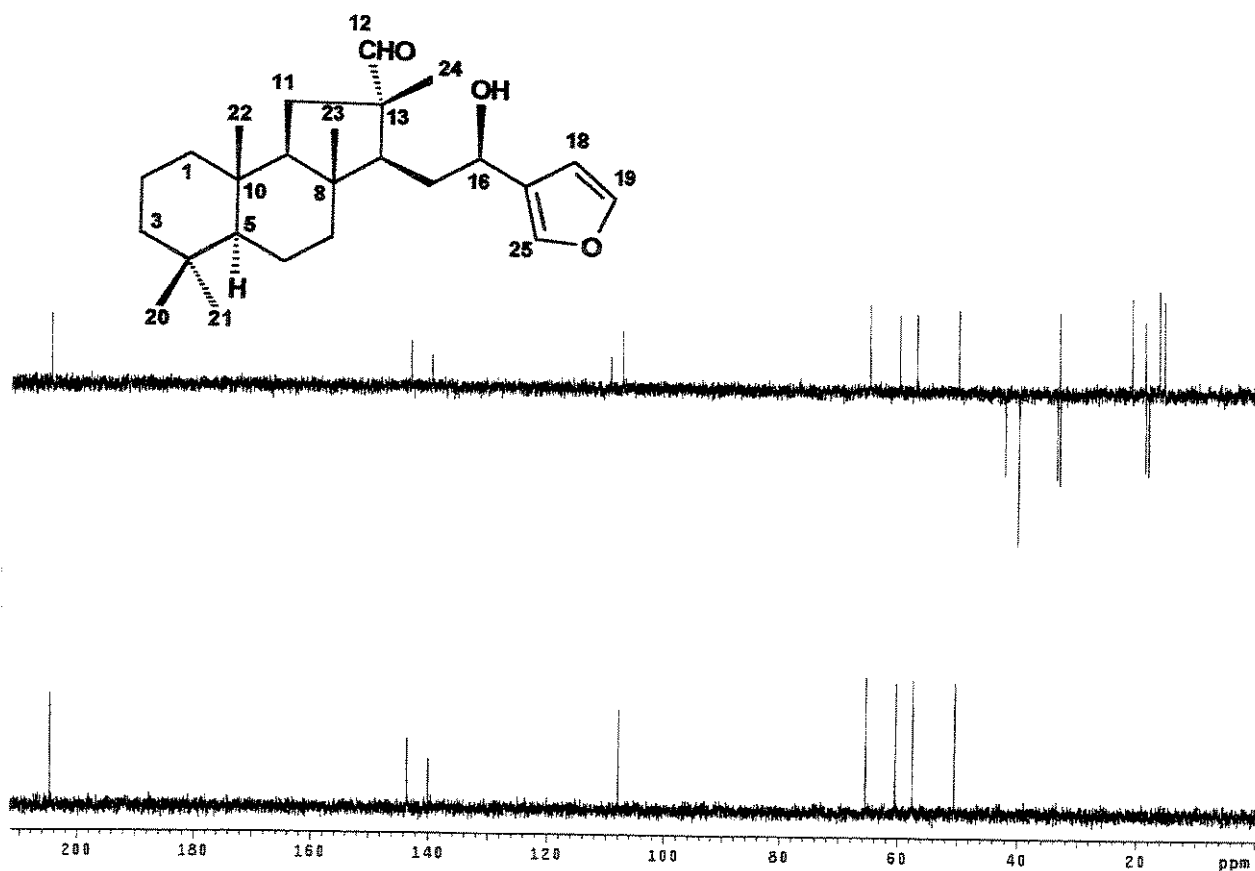
E 151 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).



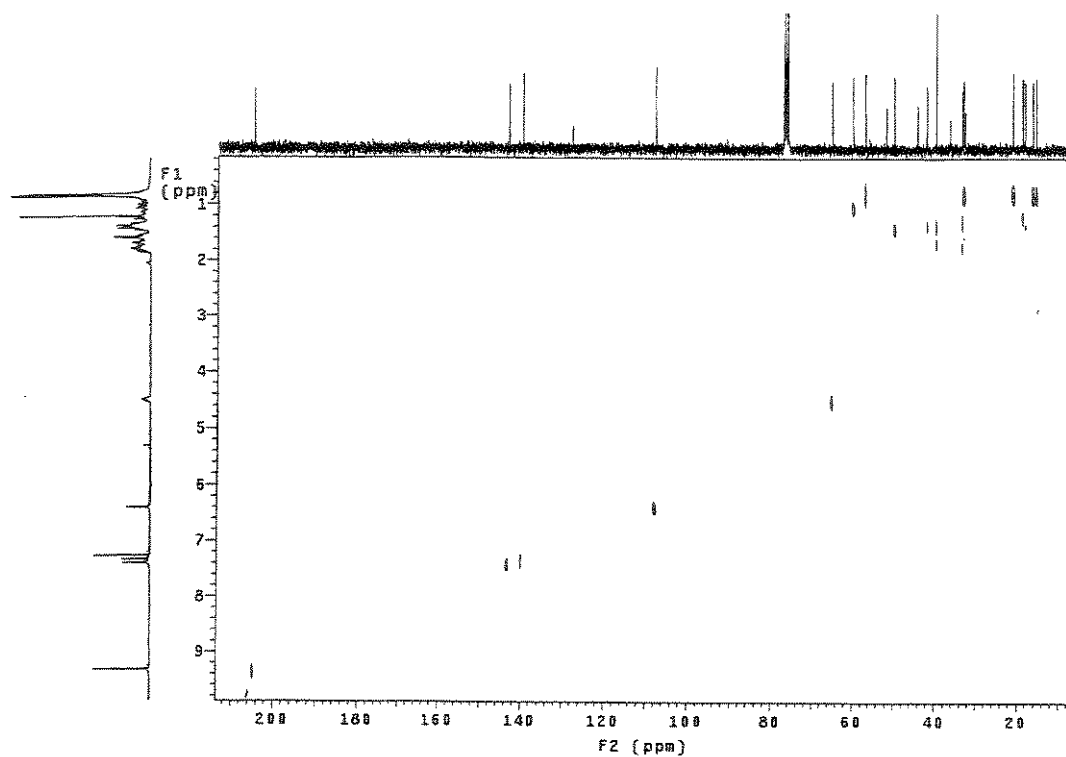
E 152 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).



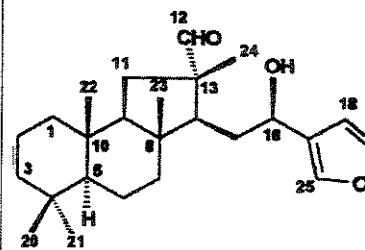
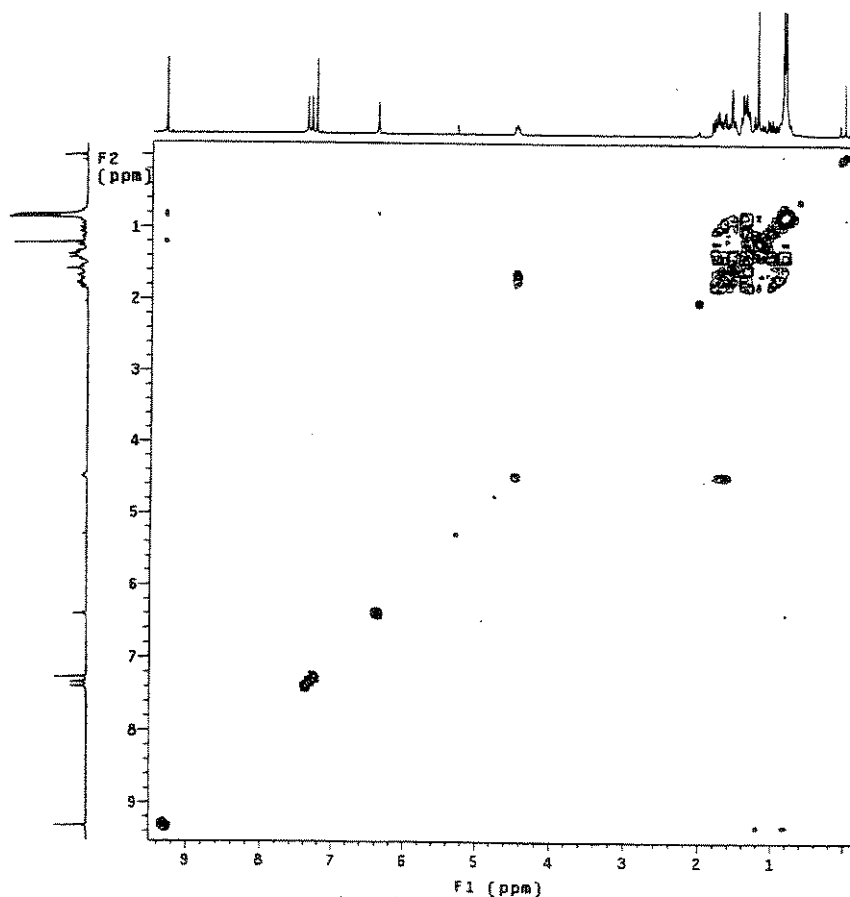
E 153 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).



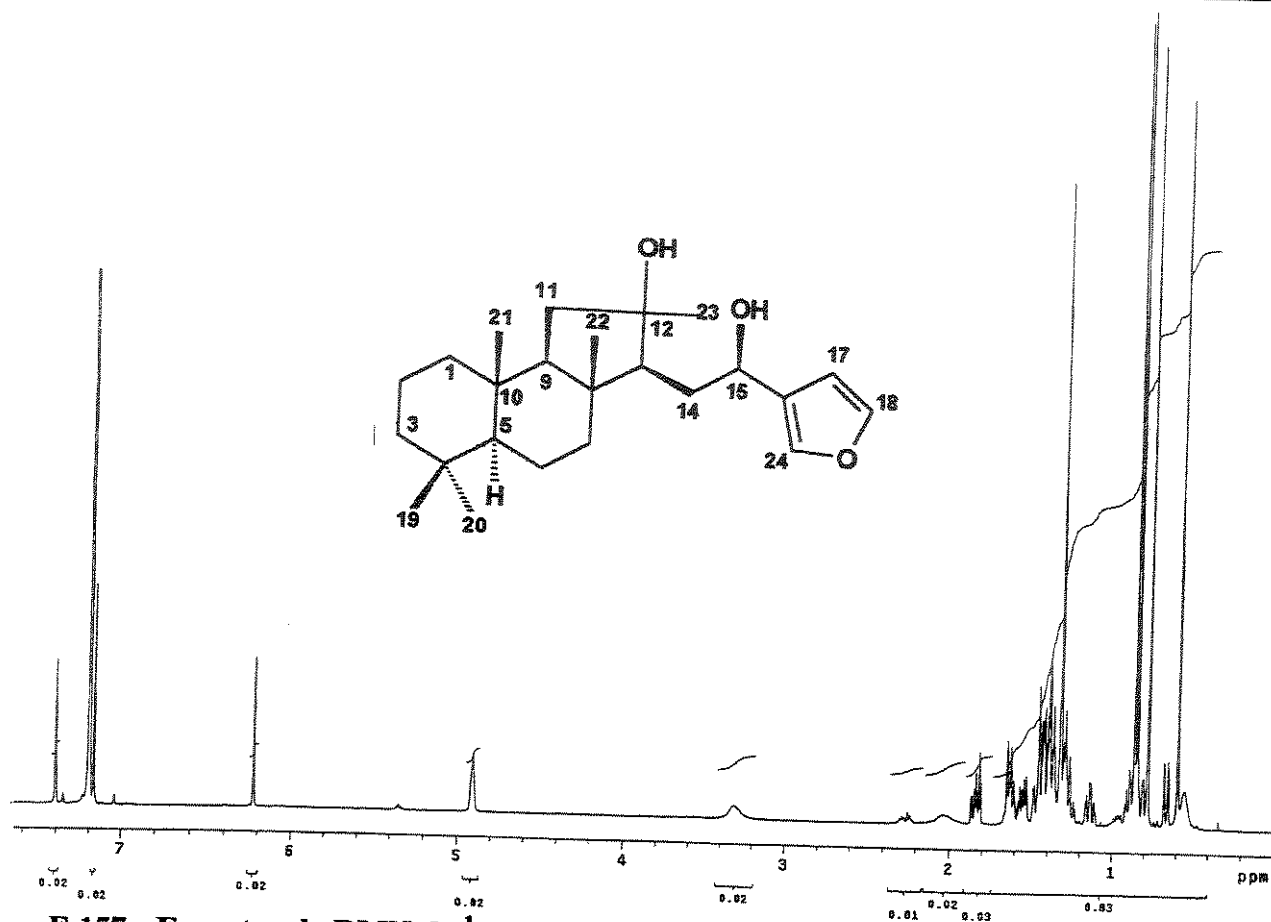
E 154 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).



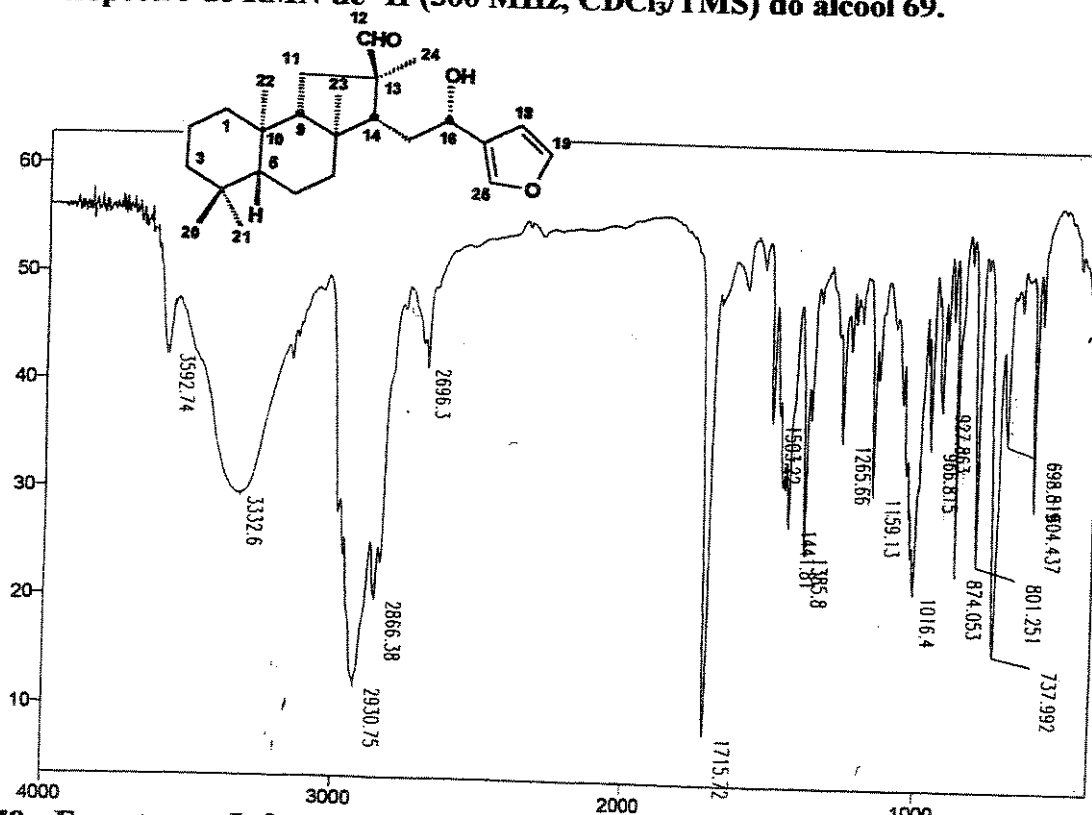
E 155 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).



E 156 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do (-)-*epi*-hyrtiosal (68).

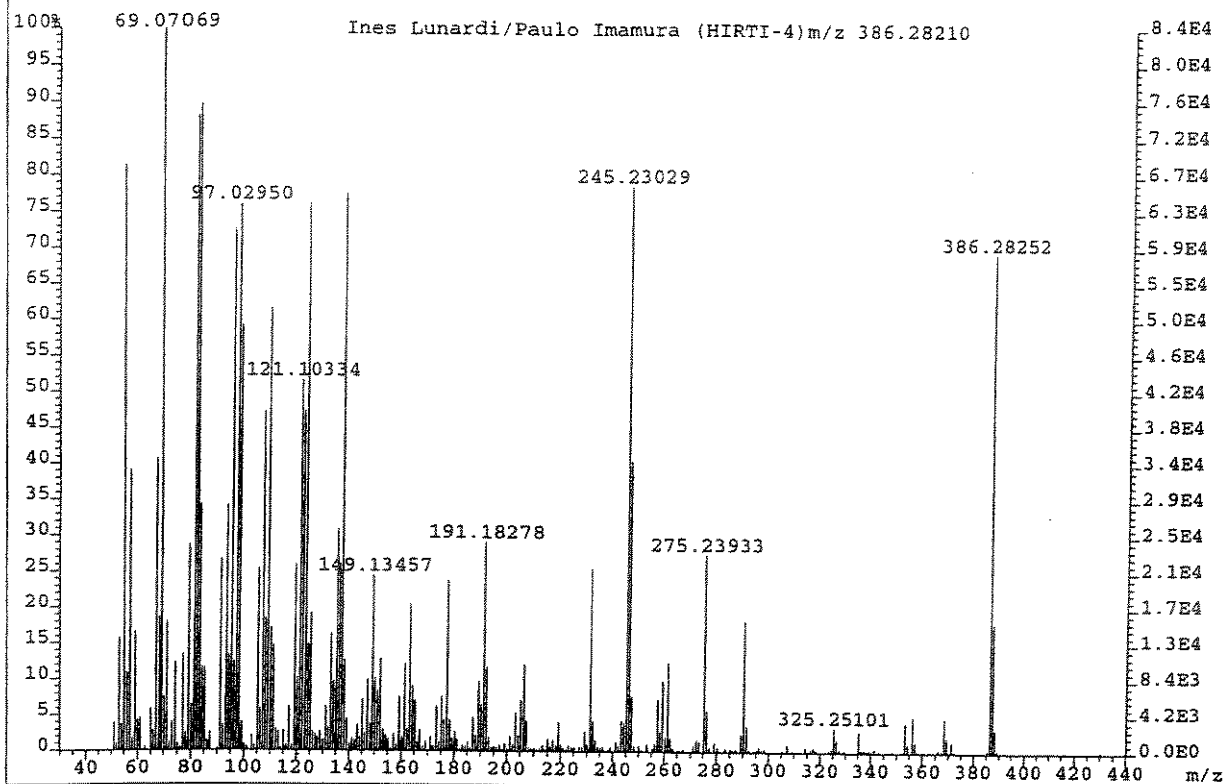


E 157 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 69.

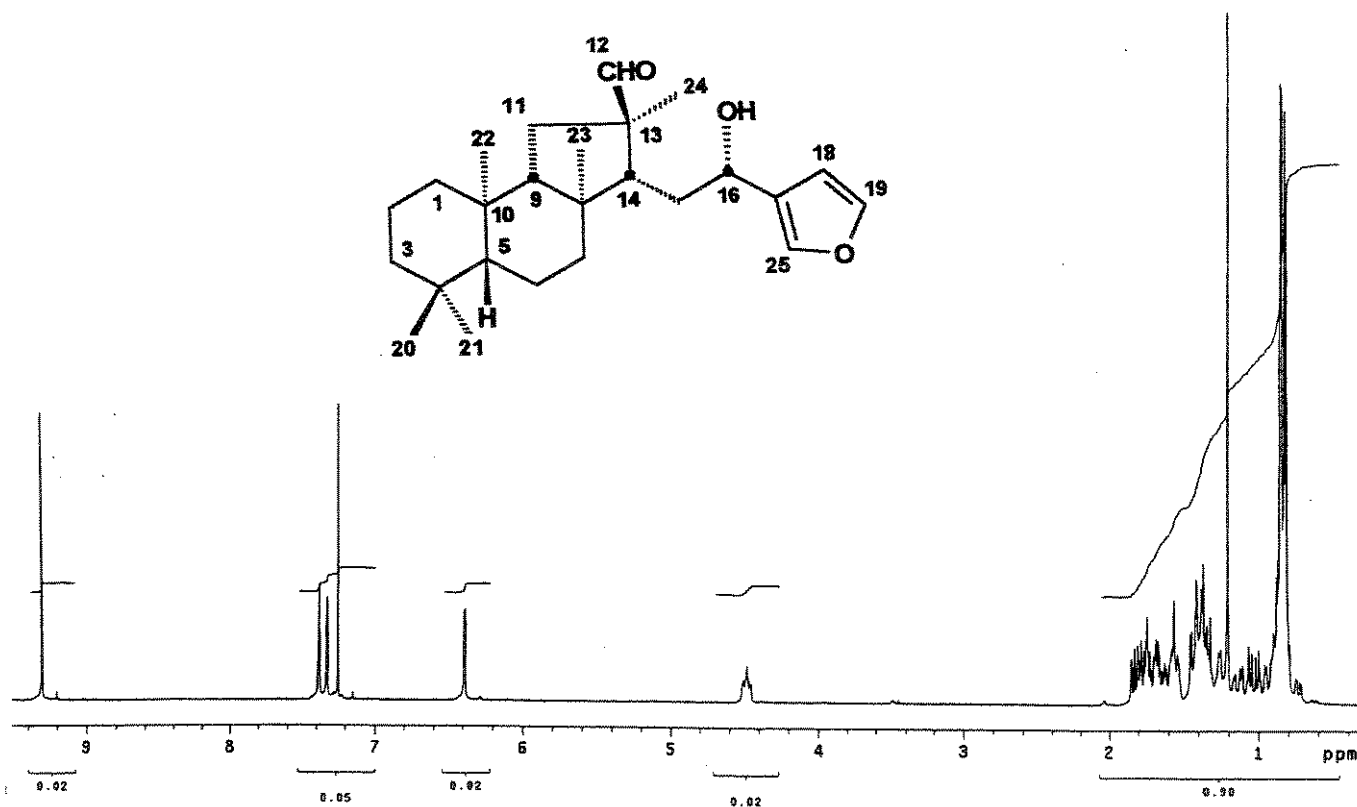


E 158 - Espectro no Infravermelho (filme) do $(+)\text{-epi-ent-hyrtiosal}$ (70).

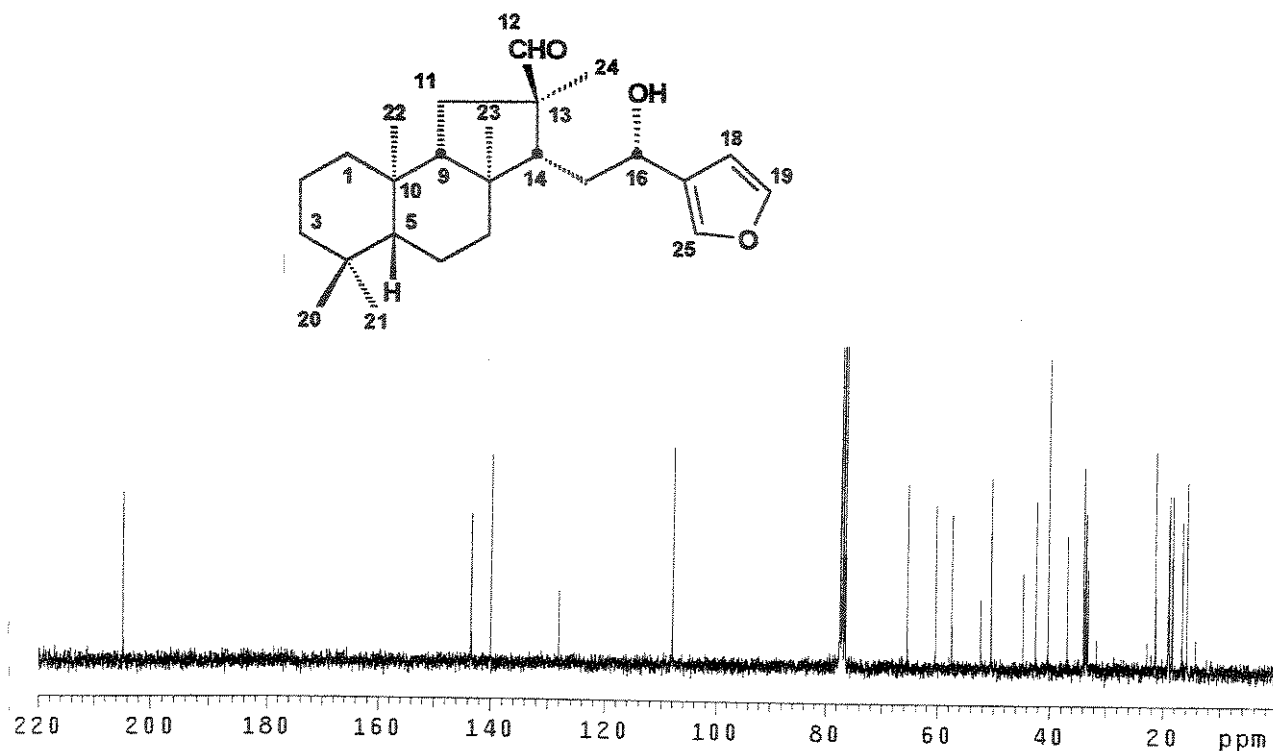
File:JUL1701 Ident:40 Acq:17-JUL-2001 10:36:10 +5:51 Cal:JUL1701
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:69 BpI:84128 TIC:2478203 Flags:NORM



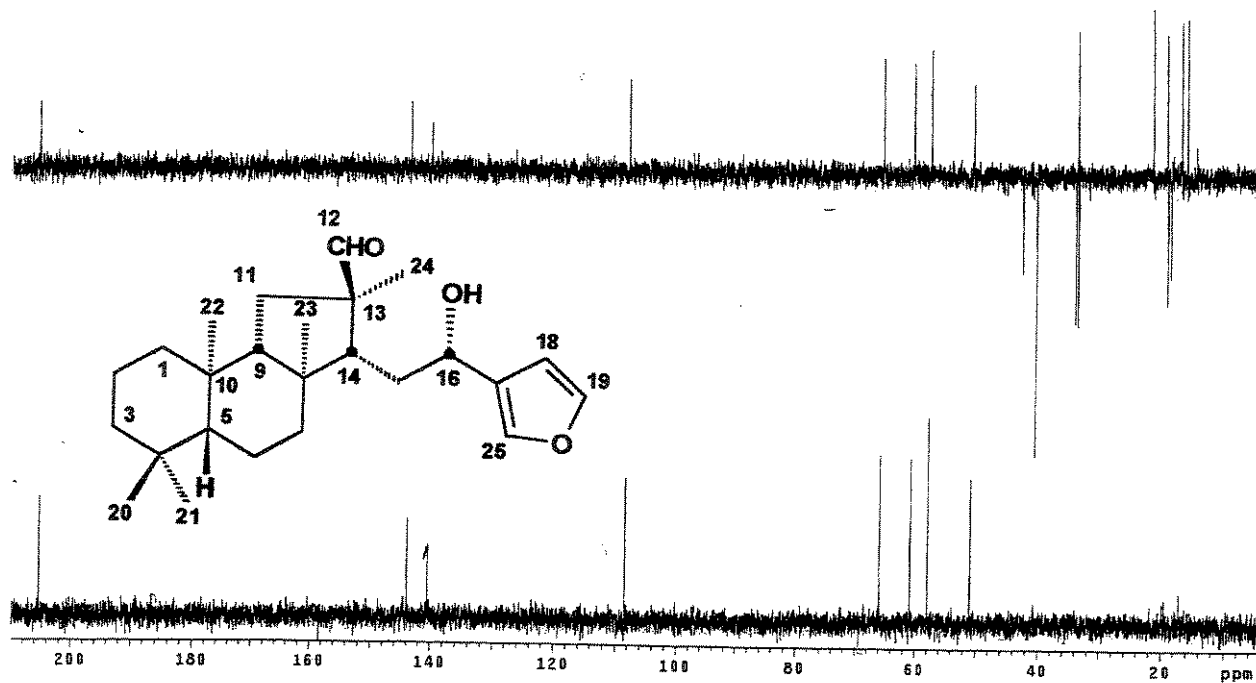
E 159 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70 eV) do (+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70).



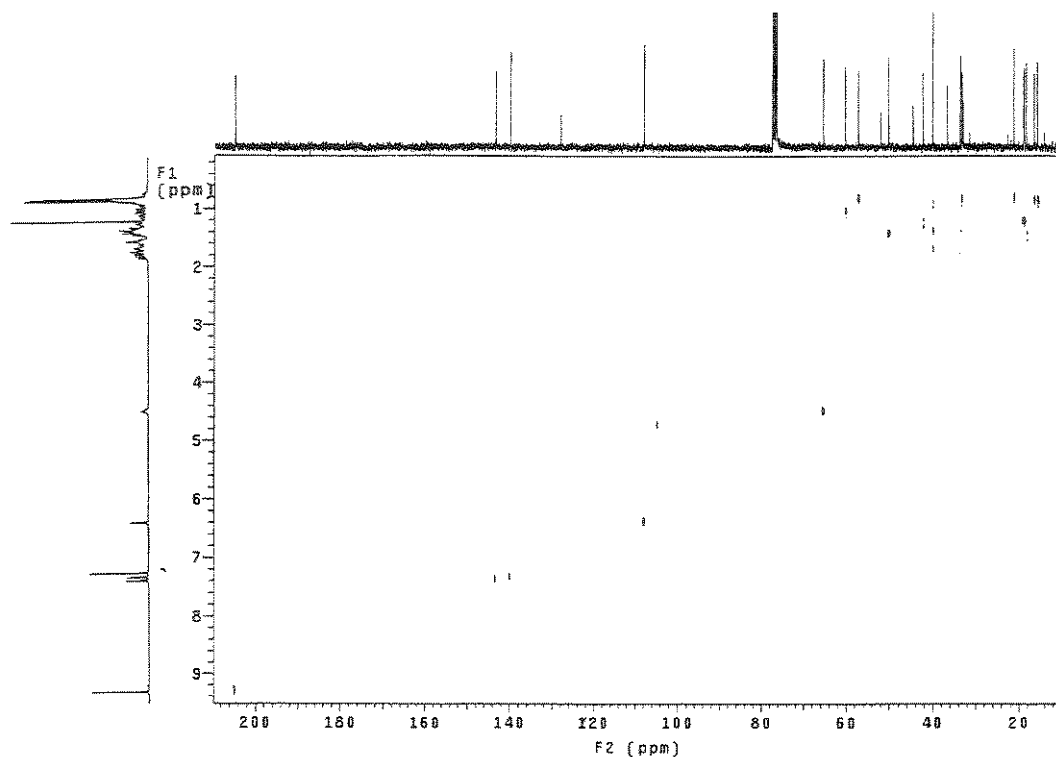
E 160 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do (+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70).



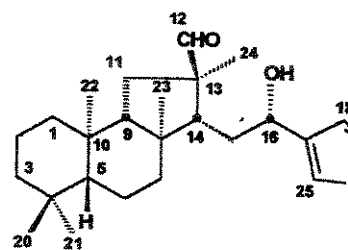
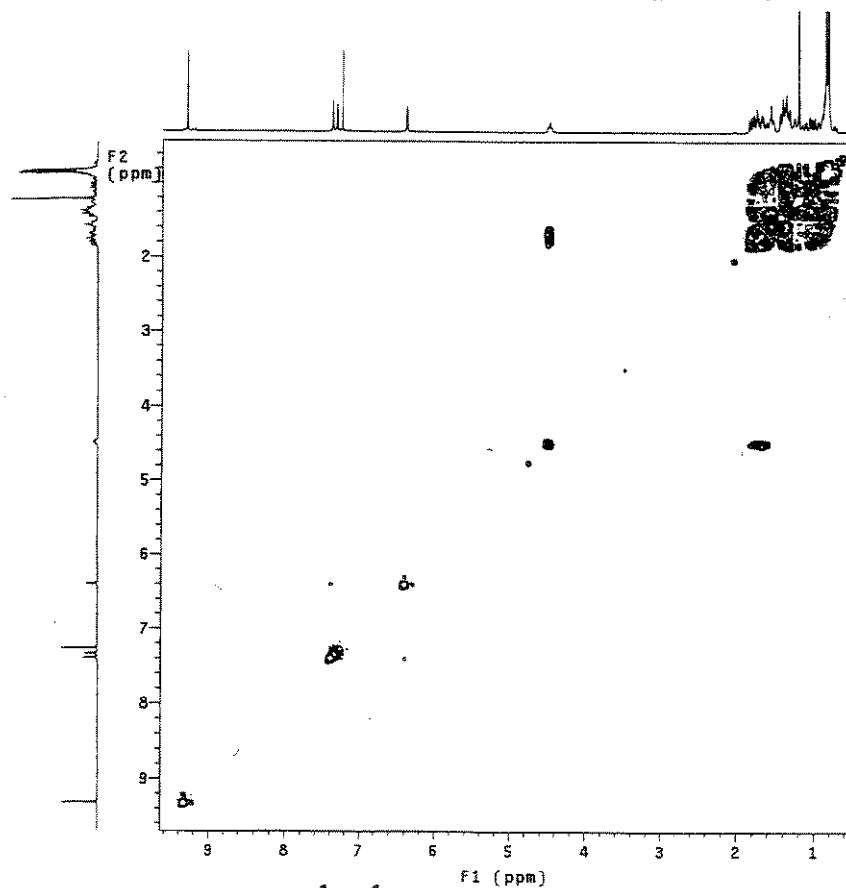
E 161 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70).



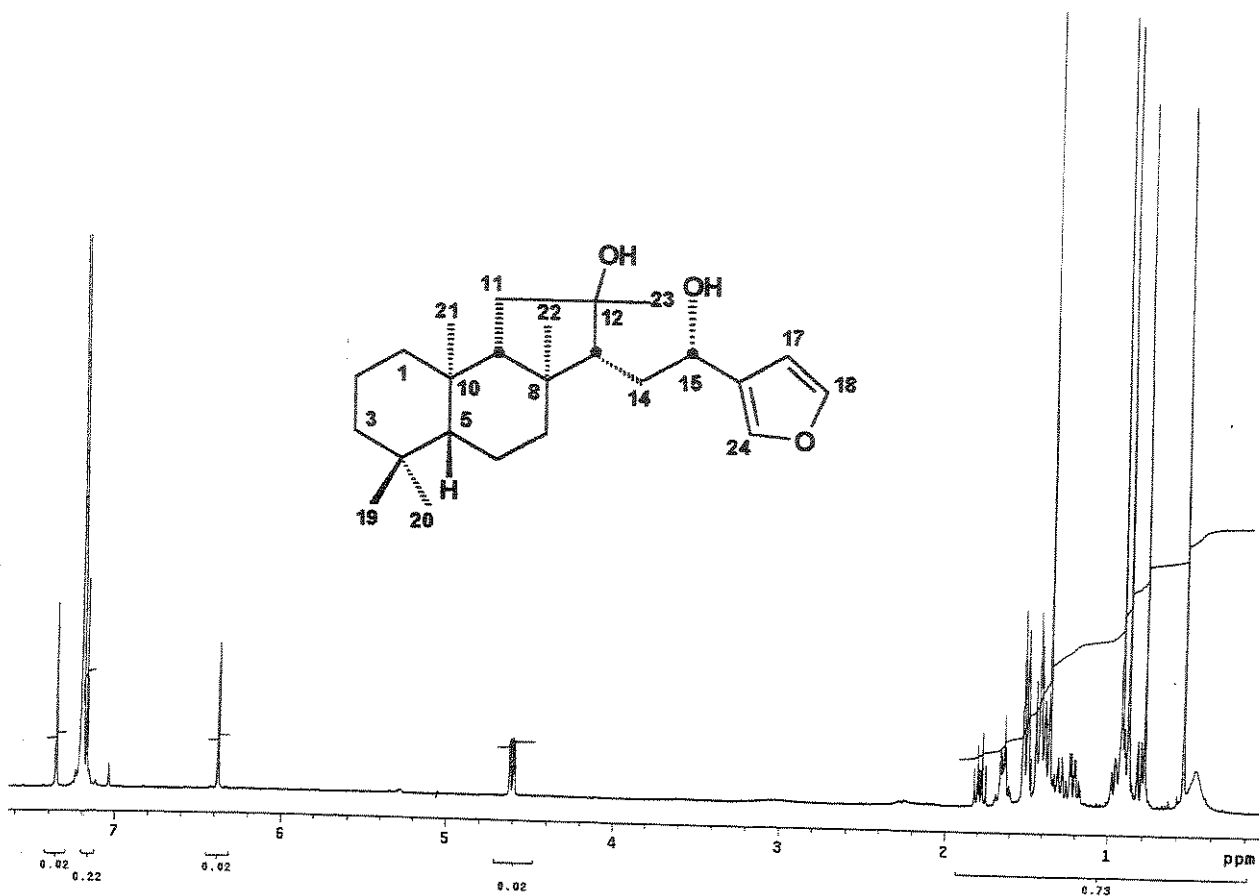
E 162 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do (+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70).



E 163 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do (+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70).

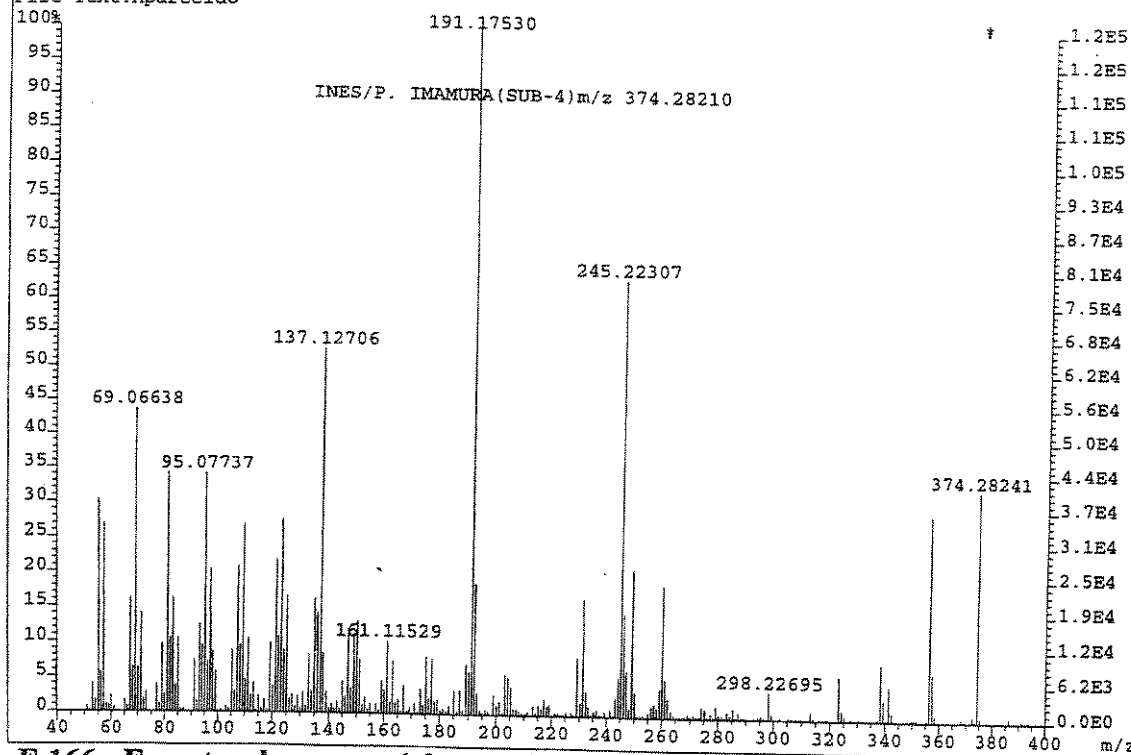


E 164 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do (+)-*epi-ent-hyrtiosal* (70).

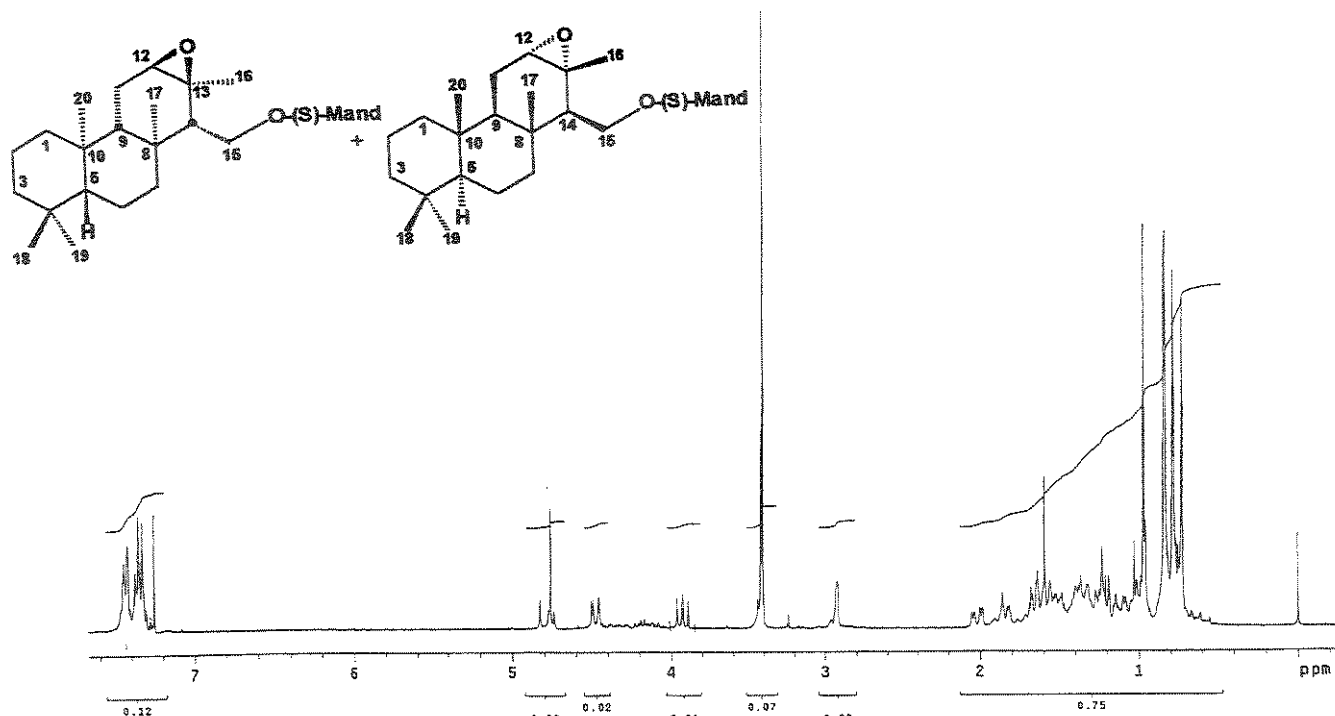


E 165 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do álcool 71.

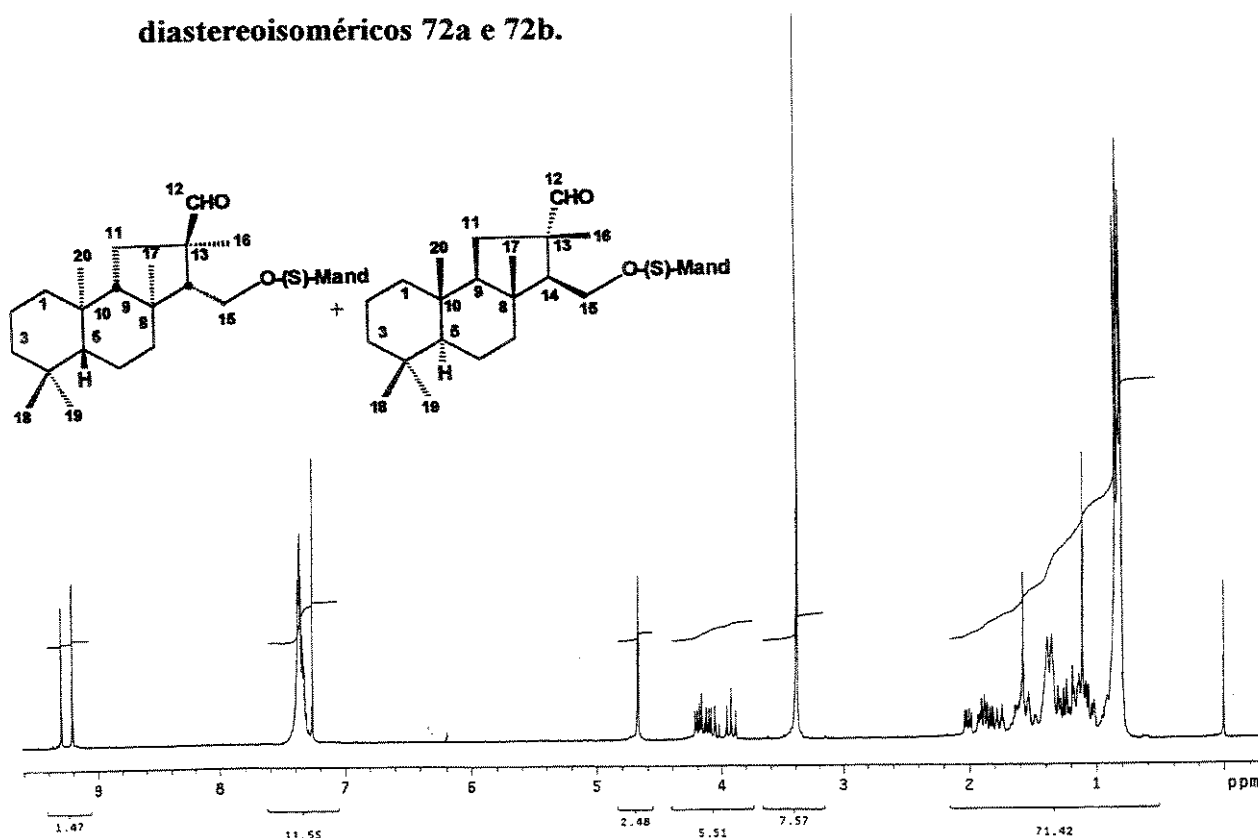
File: ABR0202 Ident: 284_286 Win 1000PPM Acq: 2-APR-2002 03:25:53 +39:45 Cal: ABR0202
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 191 BpI: 124409 TIC: 1699739 Flags: NORM
 File Text: Aparecido



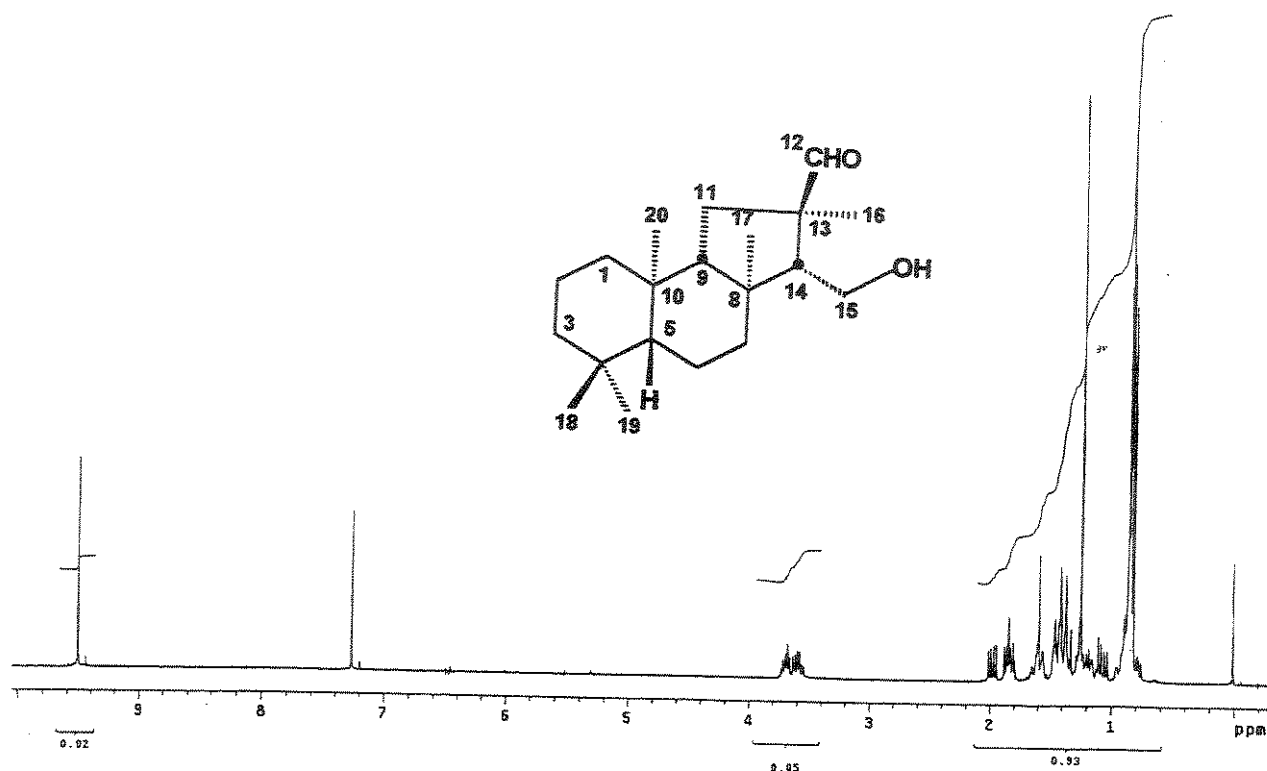
E 166 - Espectro de massas (alta resolução, IE, 70eV) do álcool 71.



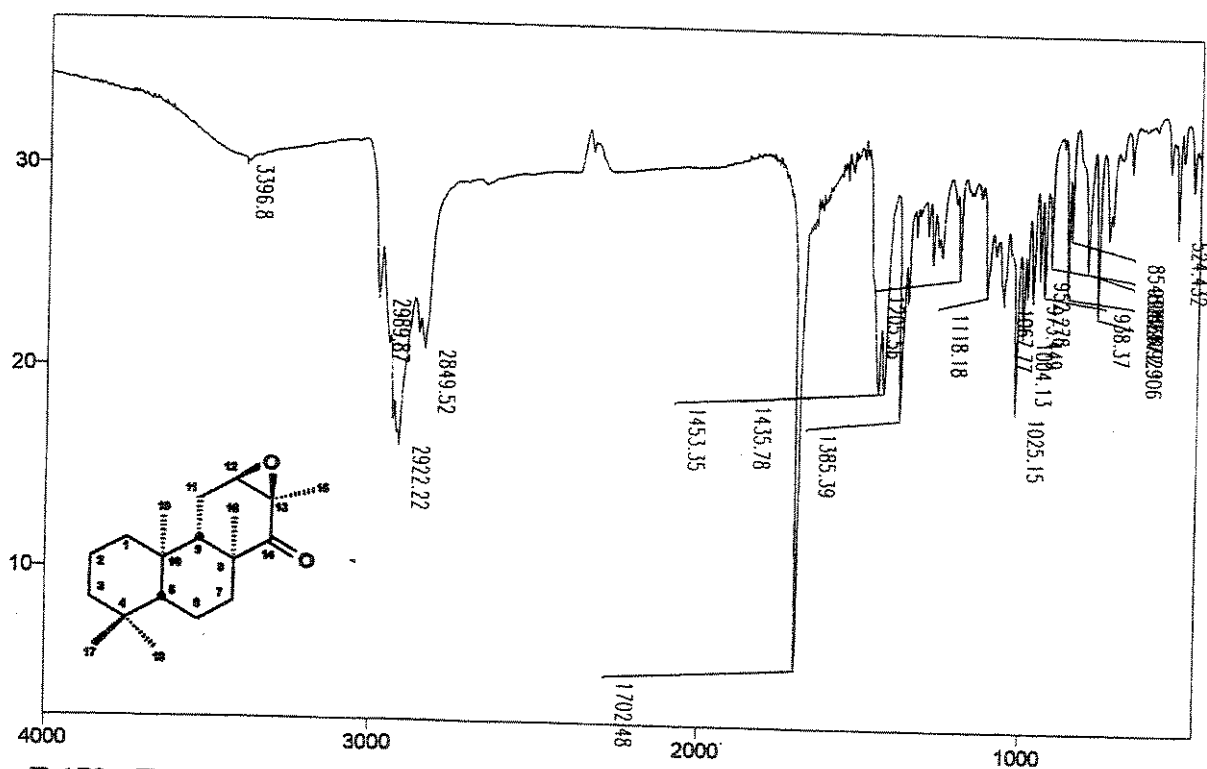
E 167 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos epóxidos diastereoisoméricos 72a e 72b.



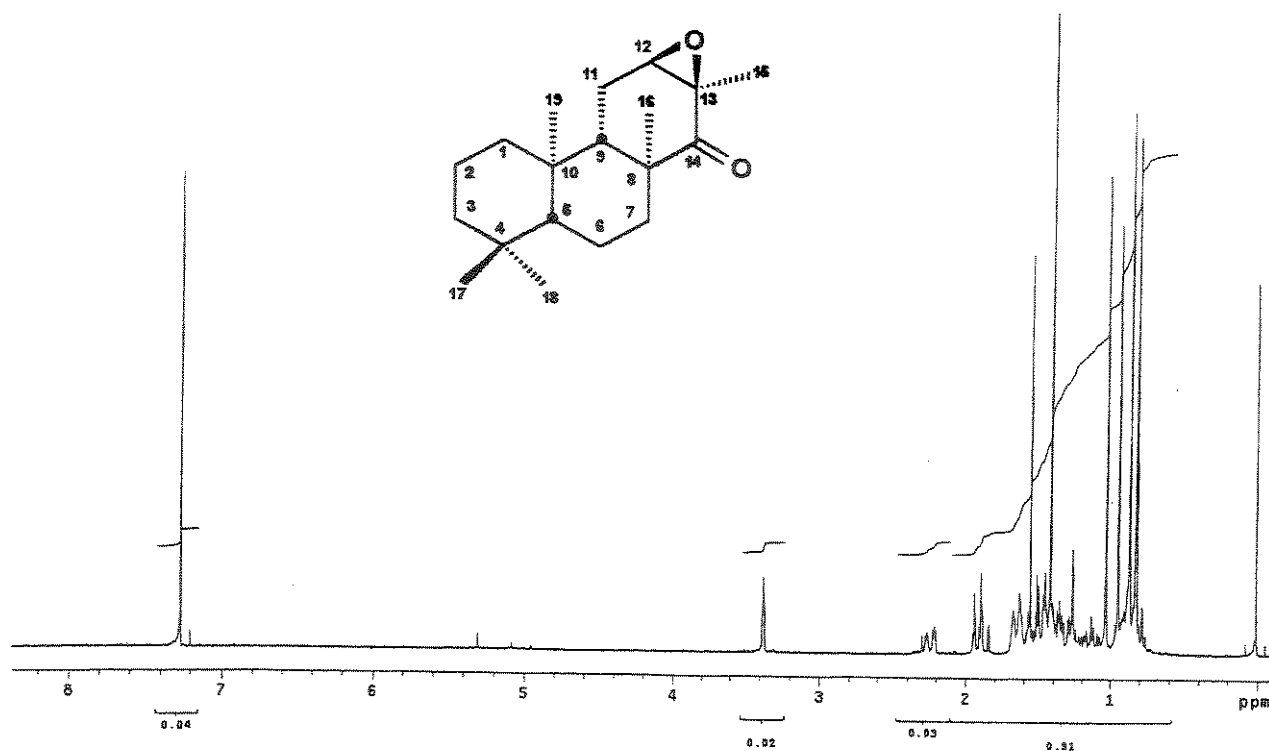
E 168 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura dos aldeídos diastereoisoméricos 73a e 73b.



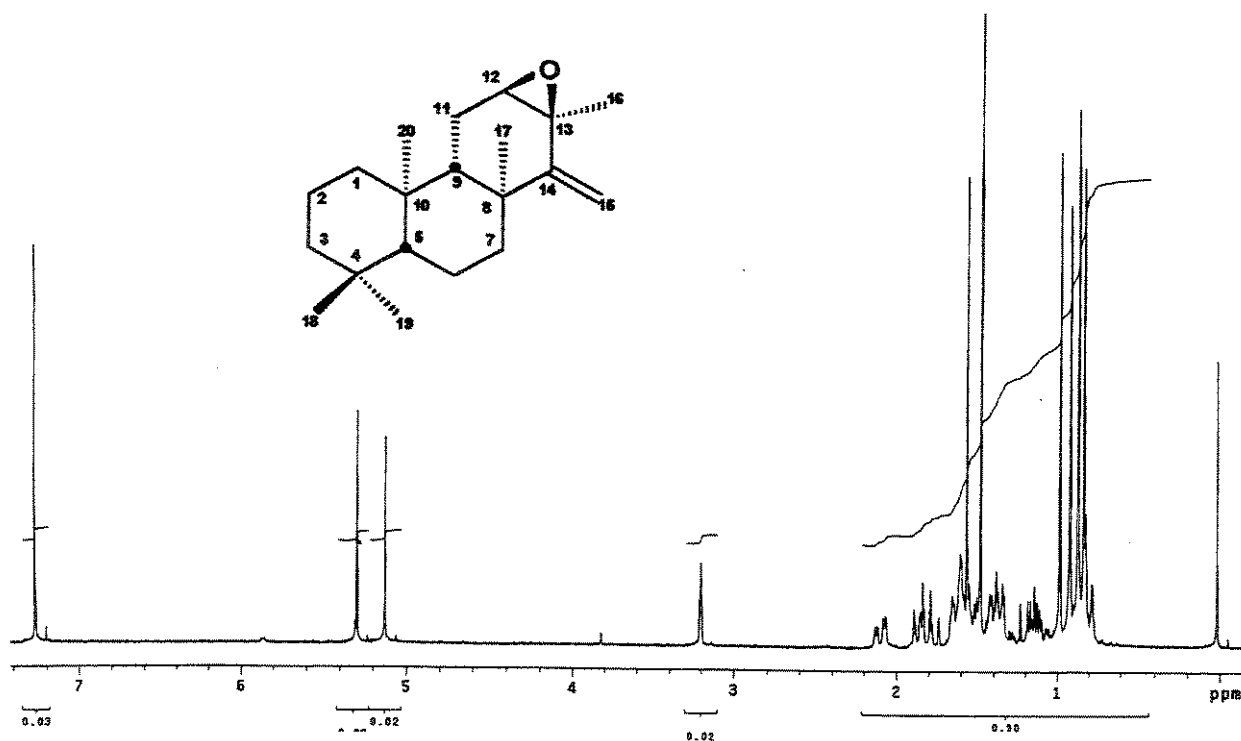
E 169 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do aldeído 74.



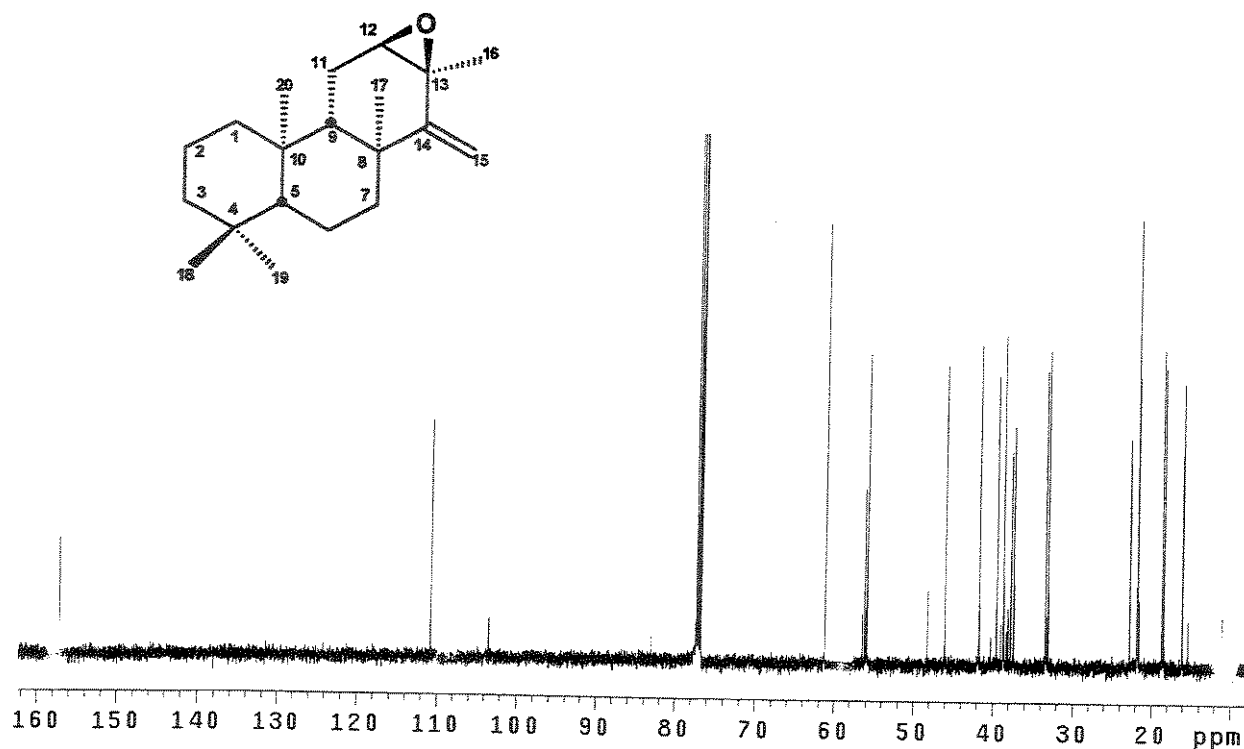
E 170 - Espectro no infravermelho (filme) do ceto-epóxido 78.



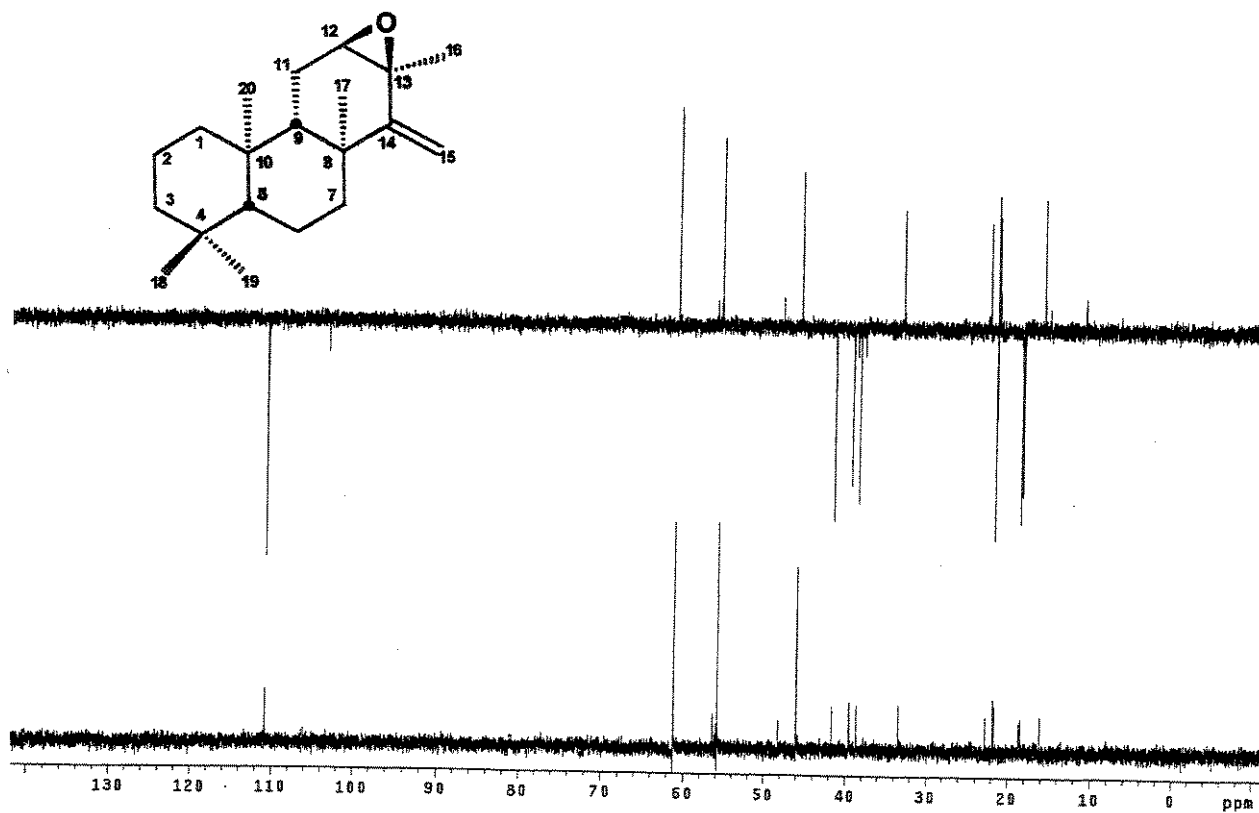
E 171 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do ceto-epóxido 78.



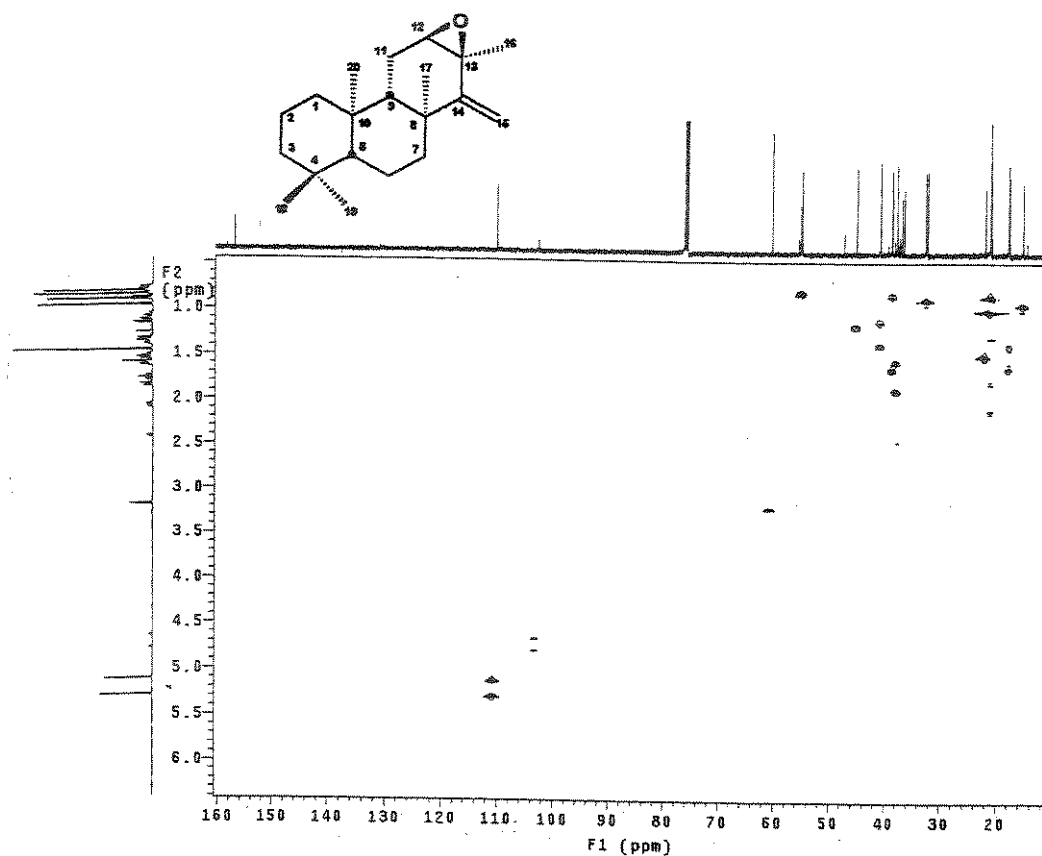
E 172 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 79.



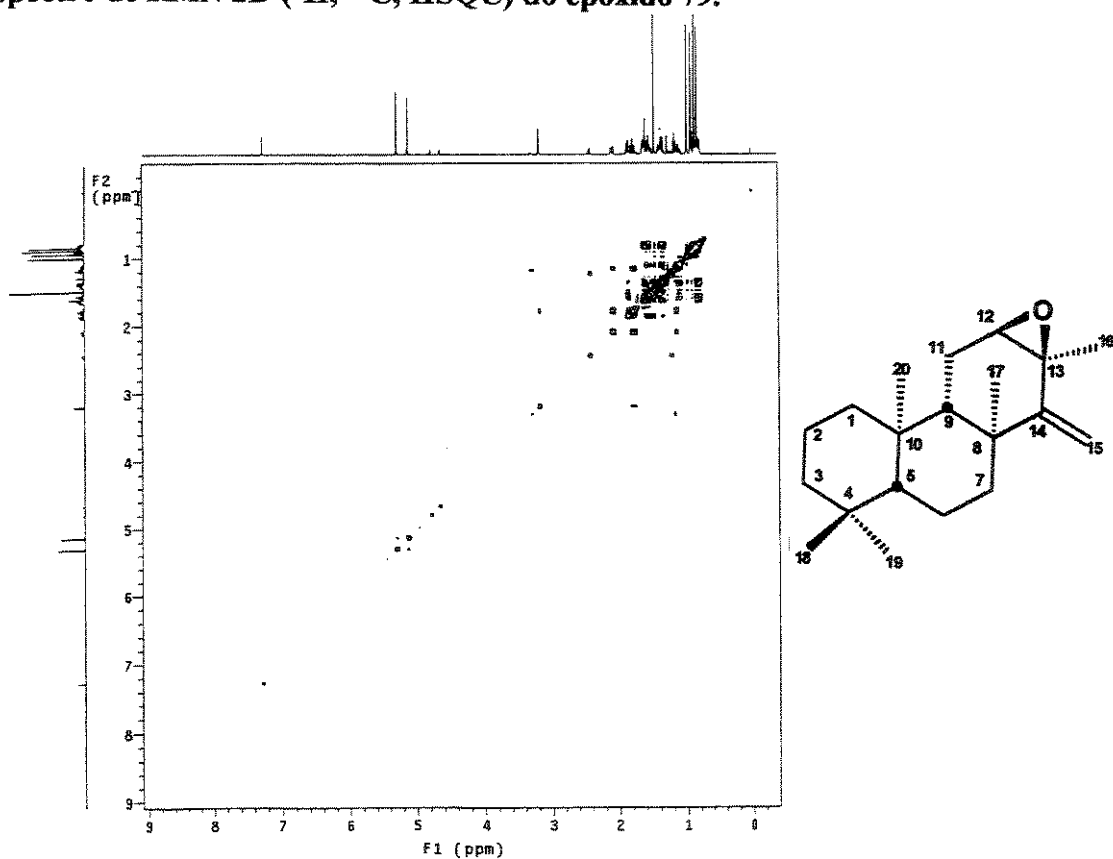
E 173 - Espectro de RMN de ^{13}C (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 79.



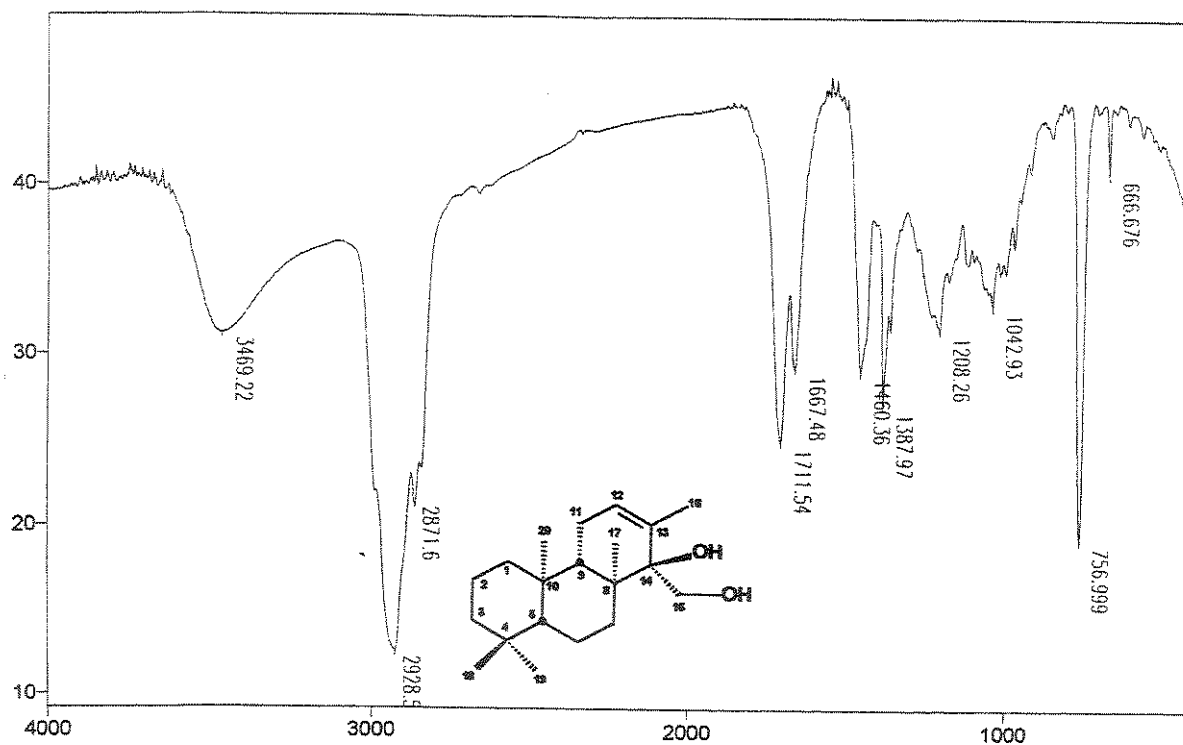
E 174 - Espectro de DEPT 90 e 135 (125,5 MHz, CDCl_3/TMS) do epóxido 79.



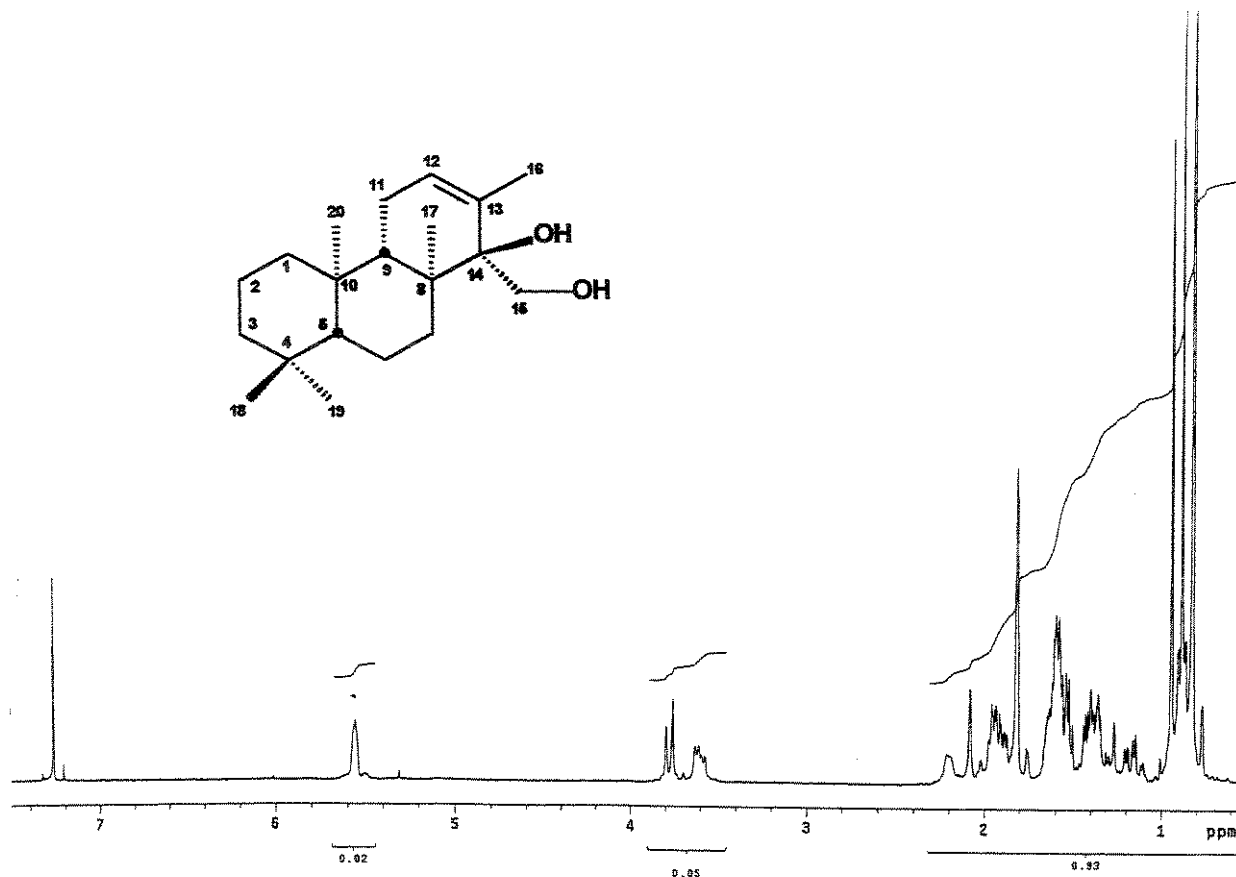
E 175 - Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do epóxido 79.



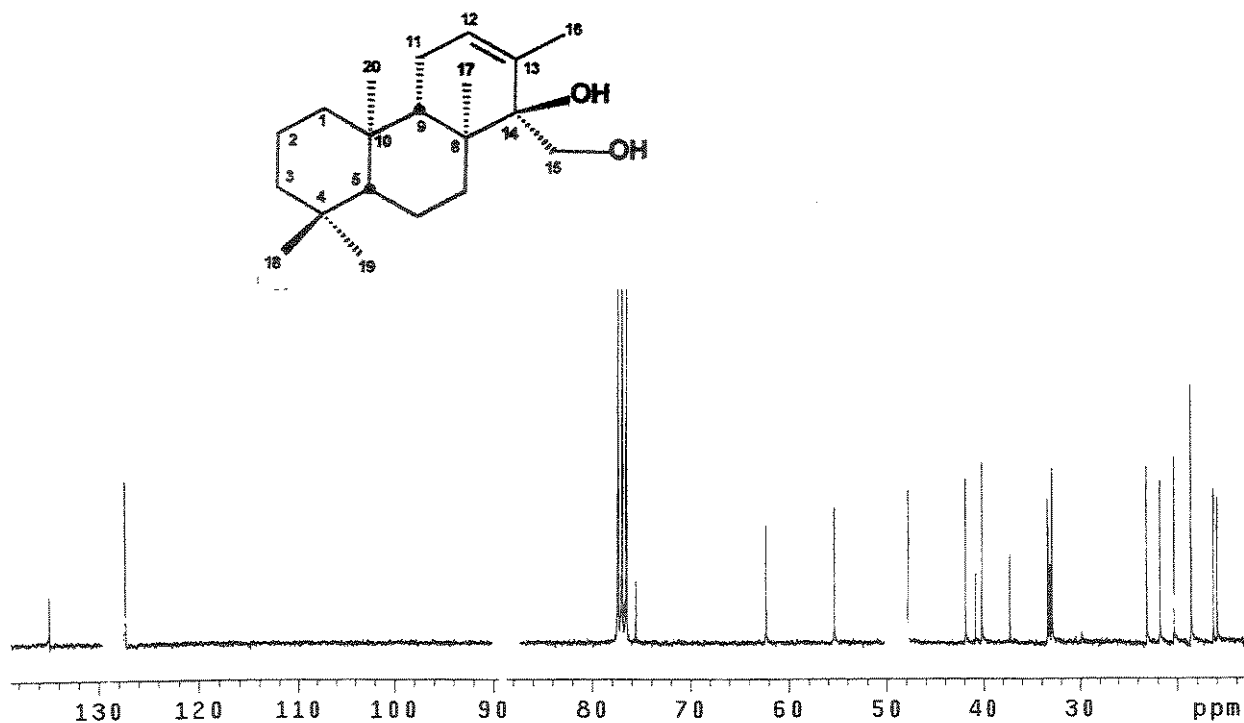
E 176 - Espectro de RMN de 2D (^1H , ^1H , COSY) do epóxido 79.



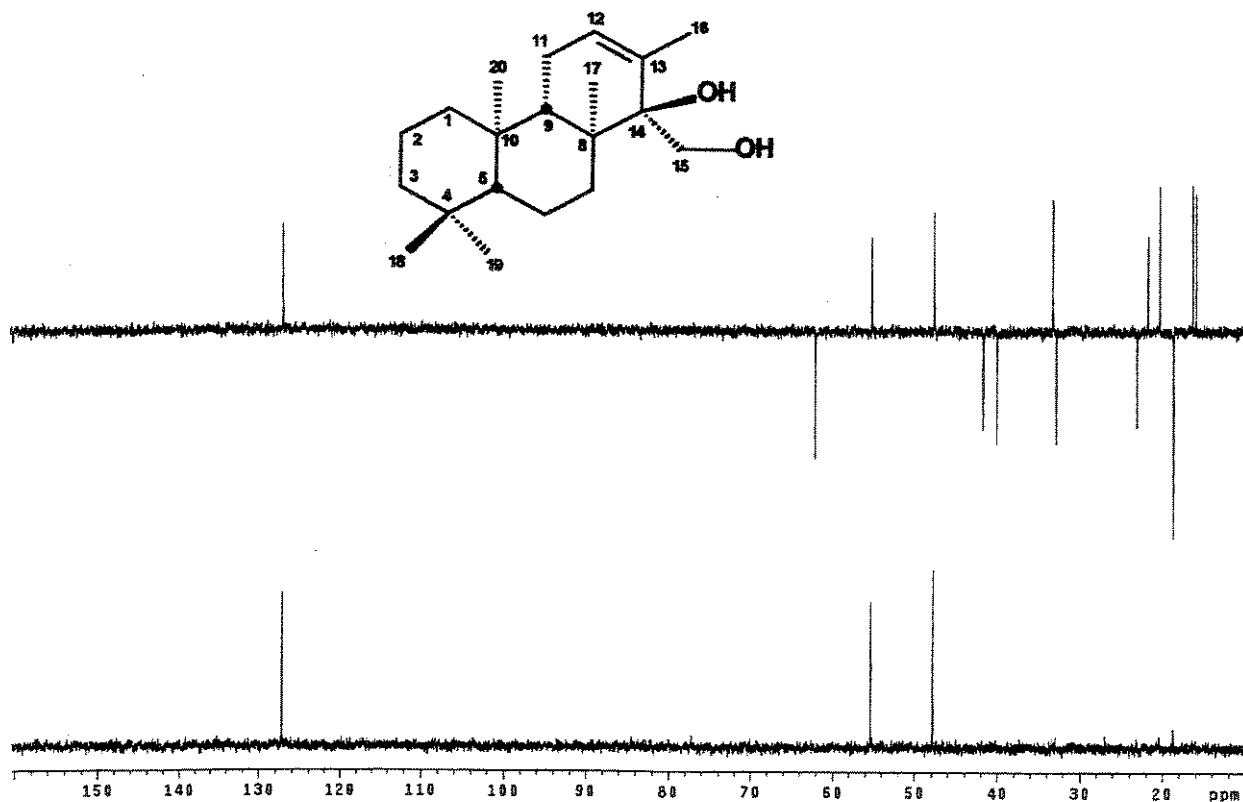
E 177 - Espectro no infravermelho (filme) do diol 80.



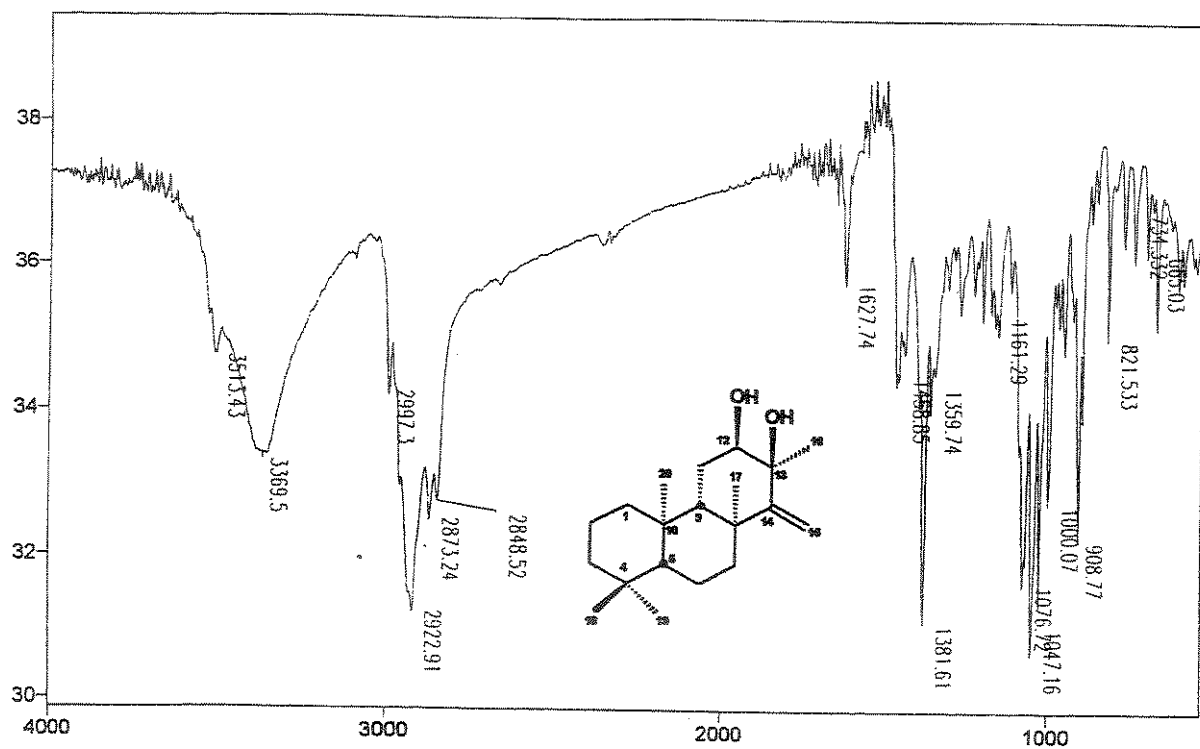
E 178 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do diol 80.



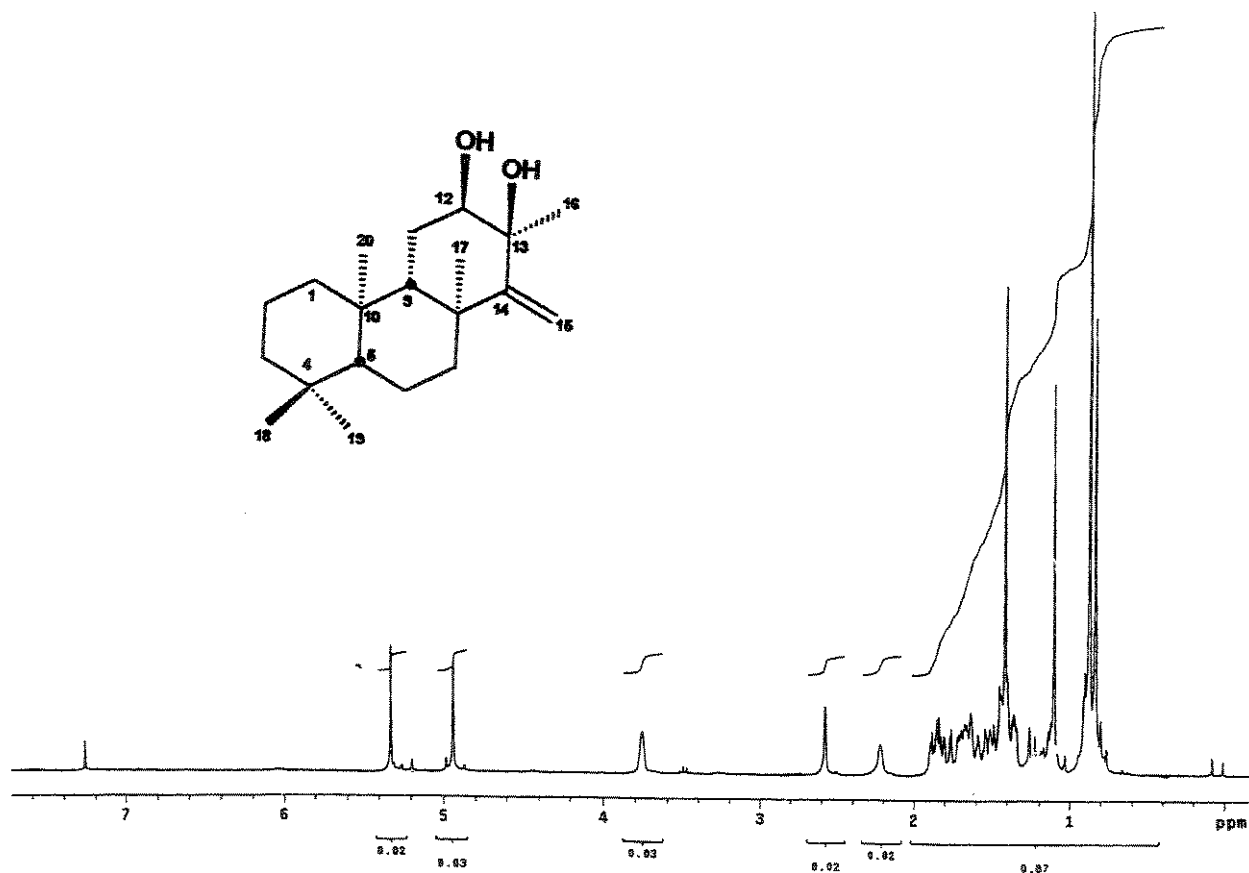
E 179 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do diol 80.



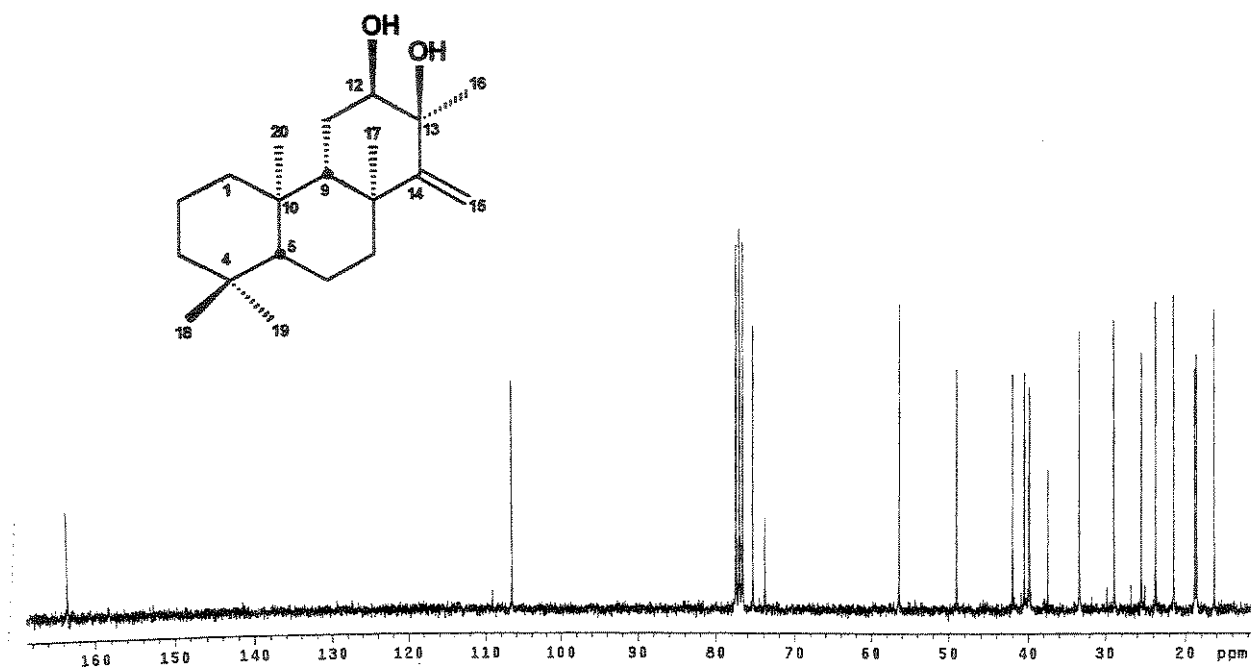
E 180 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do diol 80.



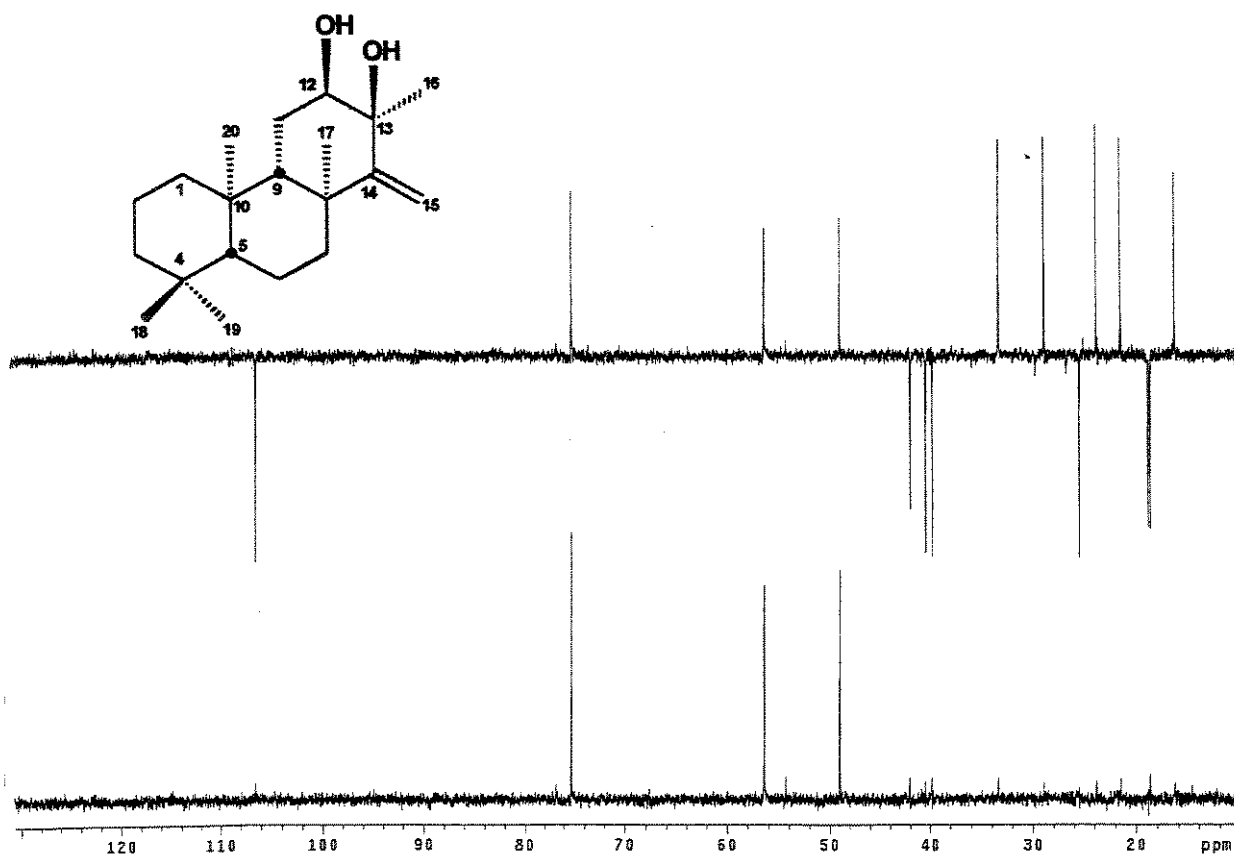
E 181 - Espectro no infravermelho (filme) do diol 81.



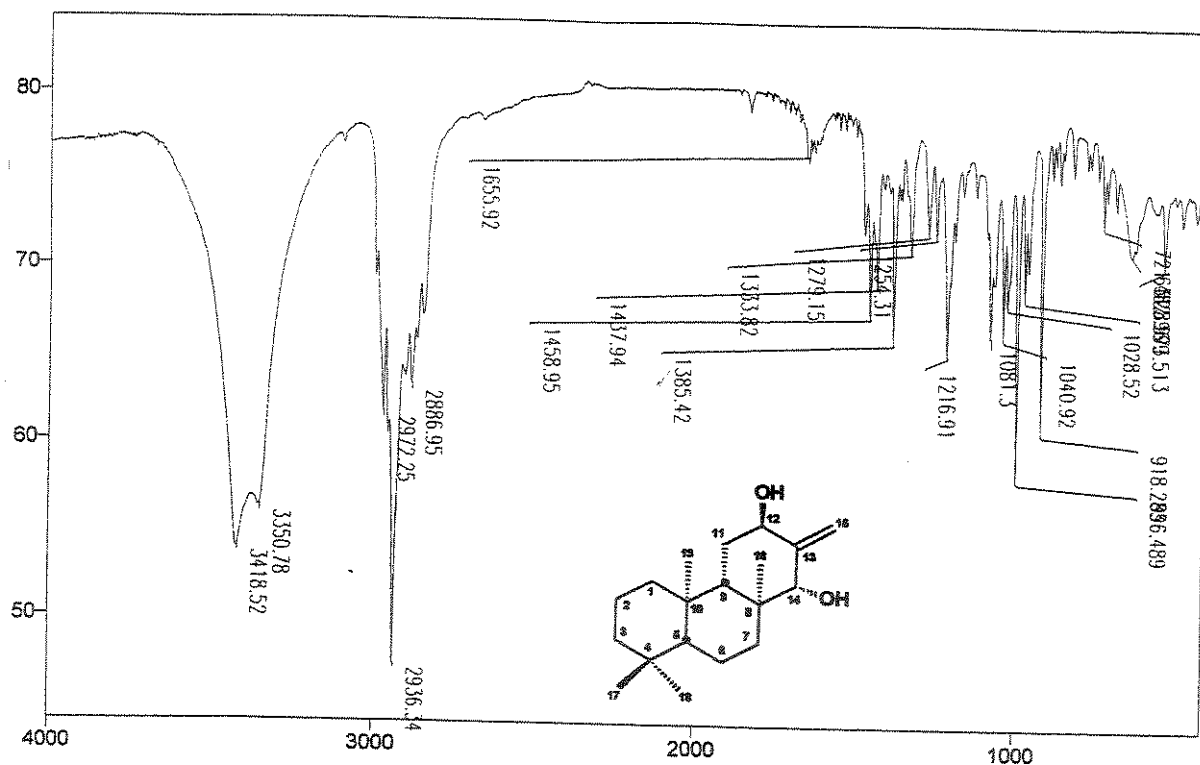
E 182 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do diol 81.



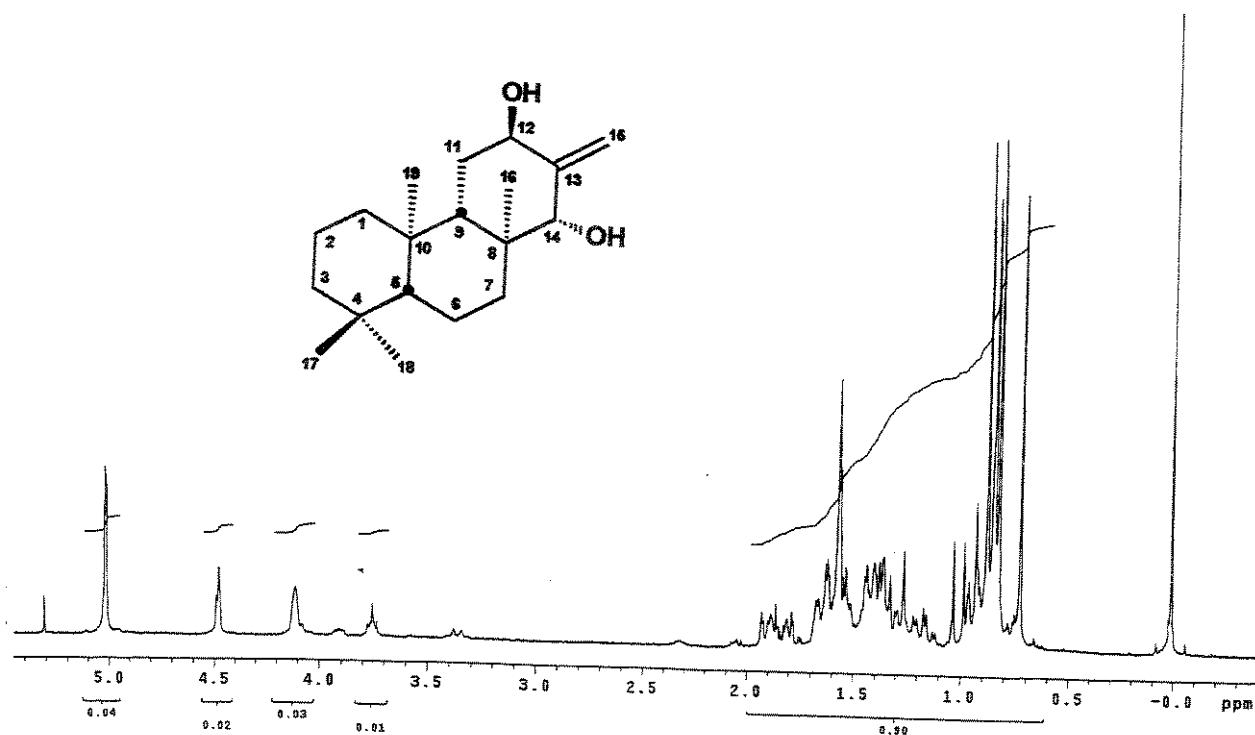
E 183 - Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do diol 81.



E 184 - Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do diol 81.



E 185 - Espectro no infravermelho (filme) do diol 82.



E 186 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do diol 82.

ANEXOS

TABELA 1– Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C dos compostos **52b**, **35**, **36**, **54** e **32**.

Carbono	éster 52b	Éster 35	Nitrila 36	Dieno 54	Aldeído 32
1	39,7 (CH ₂)	39,8 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)	39,8 (CH ₂)
2	18,5 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)	19,0 (CH ₂)	18,7 (CH ₂)
3	42,2 (CH ₂)	41,8 (CH ₂)	41,7 (CH ₂)	41,9 (CH ₂)	41,8 (CH ₂)
4	33,4 (C ₀)	33,0 (C ₀)	33,0 (C ₀)	33,1 (C ₀)	33,1 (C ₀)
5	56,7 (CH)	56,0 (CH)	56,0 (CH)	56,1 (CH)	56,0 (CH)
6	18,6 (CH ₂)	18,4 (CH ₂)	18,4 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)
7	32,4 (CH ₂)	41,1 (CH ₂)	41,1 (CH ₂)	39,4 (CH ₂)	41,1 (CH ₂)
8	37,2 (C ₀)	36,2 (C ₀)	36,5 (C ₀)	37,9 (C ₀)	36,0 (C ₀)
9	55,2 (CH)	54,3 (CH)	54,5 (CH)	53,4 (CH)	54,7 (CH)
10	37,5 (C ₀)	37,2 (C ₀)	37,1 (C ₀)	37,6 (C ₀)	37,1 (C ₀)
11	17,4 (CH ₂)	22,5 (CH ₂)	22,4 (CH ₂)	23,0 (CH ₂)	22,6 (CH ₂)
12	38,4 (CH ₂)	124,3 (CH)	124,6 (CH)	126,5 (CH)	123,2 (CH)
13	132,3 (C ₀)	130,9 (C ₀)	130,9 (C ₀)	130,9 (C ₀)	132,6 (C ₀)
14	138,8 (C ₀)	54,6 (CH)	52,1 (CH)	158,6 (C ₀)	49,0 (CH)
15	171,3 (C ₀)	68,2 (CH ₂)	14,8 (CH ₂)	103,8 (CH ₂)	42,2 (CH ₂)
16	20,8 (CH ₃)	21,6 (CH ₃)	21,6 (CH ₃)	20,5 (CH ₃)	22,3 (CH ₃)
17	21,5 (CH ₃)	15,5 (CH ₃)	14,5 (CH ₃)	21,7 (CH ₃)	15,0 (CH ₃)
18	33,3 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)	33,4 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)
19	21,4 (CH ₃)	21,5 (CH ₃)	21,4 (CH ₃)	22,4 (CH ₃)	21,6 (CH ₃)
20	16,3 (CH ₃)	15,6 (CH ₃)	15,6 (CH ₃)	16,0 (CH ₃)	15,5 (CH ₃)
21	51,1(OCH ₃)	37,5 (CH ₃)	121,0 (C ₀)	-	203,5 (CH)

TABELA 3 - Valores de deslocamentos químicos (δ) de RMN ^{13}C /DEPT para os álcoois 37d, 37a e 37b.

Carbono	37d	37a	37b
1	39,8 (CH ₂)	39,8 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)
2	18,7 (CH ₂)	18,7 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)
3	41,9 (CH ₂)	41,9 (CH ₂)	41,8 (CH ₂)
4	33,1 (Co)	33,1 (Co)	33,0 (Co)
5	56,1 (CH)	56,1 (CH)	55,9 (CH)
6	18,5 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)
7	40,7 (CH ₂)	40,8 (CH ₂)	40,5 (CH ₂)
8	36,5 (Co)	36,3 (Co)	36,7 (Co)
9	54,9 (CH)	55,0 (CH)	54,7 (CH)
10	37,2 (Co)	37,2 (Co)	37,1 (Co)
11	22,8 (CH ₂)	22,9 (CH ₂)	22,8 (CH ₂)
12	122,8 (CH)	122,8 (CH)	122,8 (CH)
13	134,1 (Co)	134,3 (Co)	134,2 (Co)
14	50,5 (CH)	50,7 (CH)	50,5(CH)
15	33,2 (CH ₂)	36,1 (CH ₂)	35,3 (CH ₂)
16	66,3 (CH)	67,5 (CH)	67,8 (CH)
17	153,0 (Co)	130,0 (Co)	128,3 (Co)
18	96,4 (Co)	108,4 (CH)	108,6 (CH)
19	113,8 (CH)	143,3 (CH)	143,5 (CH)
20	142,1 (CH)	33,4 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)
21	33,4 (CH ₃)	21,7 (CH ₃)	21,7 (CH ₃)
22	21,7 (CH ₃)	15,4 (CH ₃)	15,4 (CH ₃)
23	15,4 (CH ₃)	14,5 (CH ₃)	14,3 (CH ₃)
24	14,4 (CH ₃)	22,2 (CH ₃)	22,7 (CH ₃)
25	22,0 (CH ₃)	138,4 (CH)	139,7 (CH)

TABELA 4- Valores de deslocamentos químicos (δ) de RMN ^{13}C /DEPT para os ésteres (S)-O-metilmandelato **38a**, **38b**, **55a** e **55b**.

Carbono	38a	38b	55a	55b
1	39,7 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)
2	18,7 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)
3	41,9 (CH ₂)	42,0 (CH ₂)	41,9 (CH ₂)	41,8 (CH ₂)
4	33,1 (Co)	33,1 (Co)	33,1 (Co)	33,1 (Co)
5	56,2 (CH)	55,3 (CH)	55,9 (CH)	55,9 (CH)
6	18,5 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)
7	40,6 (CH ₂)	39,6 (CH ₂)	40,6 (CH ₂)	40,5 (CH ₂)
8	36,3 (Co)	36,0 (Co)	36,7 (Co)	36,8 (Co)
9	54,7 (CH)	54,1 (CH)	54,6 (CH)	54,6 (CH)
10	37,2 (Co)	37,1 (Co)	37,2 (Co)	37,2 (Co)
11	22,7 (CH ₂)	22,6 (CH ₂)	22,7 (CH ₂)	22,7 (CH ₂)
12	123,0 (CH)	122,9 (CH)	122,7 (CH)	122,9 (CH)
13	133,7 (Co)	133,4 (Co)	133,7 (Co)	133,7 (Co)
14	50,6 (CH)	49,5 (CH)	50,1 (CH)	50,5 (CH)
15	33,2 (CH ₂)	32,6 (CH ₂)	31,6 (CH ₂)	32,2 (CH ₂)
16	70,2 (CH)	69,5 (CH)	70,7 (CH)	71,0 (CH)
17	125,3 (Co)	125,4 (Co)	124,0 (Co)	123,8 (Co)
18	108,4 (CH)	108,7 (CH)	109,0 (CH)	108,7 (CH)
19	143,0 (CH)	143,1 (CH)	143,2 (CH)	143,0 (CH)
20	33,5 (CH ₃)	33,4 (CH ₃)	33,4 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)
21	21,7 (CH)	21,7 (CH ₃)	21,7 (CH)	21,7 (CH)
22	15,5 (CH ₃)	15,4 (CH ₃)	15,4 (CH ₃)	15,4 (CH ₃)
23	14,3 (CH ₃)	14,1 (CH ₃)	14,3 (CH ₃)	14,3 (CH ₃)
24	22,0 (CH ₃)	22,2 (CH ₃)	22,5 (CH ₃)	22,6 (CH ₃)
25	139,3 (CH)	140,0 (CH)	141,0 (CH)	140,5 (CH)
C=O	170,3 (Co)	170,4 (Co)	170,2 (Co)	169,9 (Co)
C-ipso	136,0 (Co)	136,1 (Co)	136,2 (Co)	136,0 (Co)
C-orto	127,0 (CH)	127,7 (CH)	127,3 (CH)	127,2 (CH)
C-meta	128,5 (CH)	128,7 (CH)	128,6 (CH)	128,5 (CH)
C-para	128,6 (CH)	129,0 (CH)	128,7 (CH)	128,6 (CH)
C- H	82,8 (CH)	82,6 (CH)	82,7 (CH)	82,6 (CH)
OCH ₃	57,4 (CH ₃)	57,1 (CH ₃)	57,3 (CH ₃)	57,3 (CH ₃)

TABELA 8 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C /DEPT dos epóxidos **56a**, **58a**, **59a** e **59b**.

Carbono	Epóxido 56a	Epóxido 58a	Epóxidos 59a e 59b
1	39,3 (CH ₂)	39,1 (CH ₂)	39,1 (CH ₂)
2	18,7 (CH ₂)	18,5 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)
3	41,8 (CH ₂)	41,9 (CH ₂)	41,6 (CH ₂)
4	33,1 (Co)	33,0 (Co)	32,9 (Co)
5	55,8 (CH)	55,0 (CH)	55,6; 55,5 (CH)
6	18,5 (CH ₂)	18,4 (CH ₂)	18,4 (CH ₂)
7	40,3 (CH ₂)	39,7 (CH ₂)	39,9 (CH ₂)
8	35,7 (Co)	35,3 (Co)	35,9; 35,8 (Co)
9	51,3 (CH)	50,7 (CH)	51,8; 51,0 (CH)
10	37,2 (Co)	37,1 (Co)	37,2 (Co)
11	21,6 (CH ₂)	21,5 (CH ₂)	21,6 (CH ₂)
12	60,9 (CH)	60,5 (CH)	60,8 (CH)
13	57,9 (Co)	57,5 (Co)	58,3; 58,1 (Co)
14	50,6 (CH)	50,1 (CH)	50,9; 50,6 (CH)
15	32,0 (CH ₂)	31,2 (CH ₂)	31,2; 31,0 (CH ₂)
16	69,9 (CH)	69,3 (CH)	70,7; 70,4 (CH)
17	124,8 (Co)	124,9 (Co)	123,5 (Co)
18	108,3 (CH)	108,7 (CH)	108,6; 108,3 (CH)
19	143,1 (CH)	143,2 (CH)	143,1; 142,8 (CH)
20	33,4 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)	33,3 (CH ₃)
21	21,7 (CH ₃)	21,6 (CH ₃)	21,6 (CH ₃)
22	15,6 (CH ₃)	15,4 (CH ₃)	15,5 (CH ₃)
23	15,0 (CH ₃)	14,9 (CH ₃)	15,1 (CH ₃)
24	23,2 (CH ₃)	22,9 (CH ₃)	23,4; 22,8 (CH ₃)
25	139,7 (CH)	140,3 (CH)	141,1; 140,2 (CH)
C=O	170,1 (Co)	170,2 (Co)	169,6 (Co)
C-ipso	136,1 (Co)	136,1 (Co)	135,9 (Co)
C-orto	127,0 (CH)	127,9 (CH)	127,1; 126,9 (CH)
C-meta	128,5 (CH)	128,8 (CH)	128,3 (CH)
C-para	128,6 (CH)	129,0 (CH)	128,4; 128,3 (CH)
C-H	82,7 (CH)	82,5 (CH)	82,6; 82,3 (CH)
OCH ₃	57,5 (CH ₃)	57,1 (CH ₃)	57,4; 57,3 (CH ₃)

TABELA 9 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C /DEPT dos aldeídos **60**, **63**, **64a** e **64b**.

Carbono	Aldeído 60	Aldeído 63	Aldeído 64a	Aldeído 64b
1	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)
2	18,9 (CH ₂)	18,7 (CH ₂)	18,6 (CH ₂)	18,8 (CH ₂)
3	42,5 (CH ₂)	42,6 (CH ₂)	42,5 (CH ₂)	42,4 (CH ₂)
4	33,1 (Co)	33,0 (Co)	32,8 (Co)	33,1 (Co)
5	57,4 (CH)	57,2 (CH)	57,2 (CH)	57,1 (CH)
6	18,3 (CH ₂)	18,2 (CH ₂)	18,2 (CH ₂)	18,3 (CH ₂)
7	40,3 (CH ₂)	39,6 (CH ₂)	39,9 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)
8	44,6 (Co)	44,1 (Co)	43,9 (Co)	44,6 (Co)
9	60,2 (CH)	60,0 (CH)	59,9 (CH)	60,1 (CH)
10	36,8 (Co)	36,7 (Co)	36,6 (Co)	36,8 (Co)
11	33,7 (CH ₂)	33,2 (CH ₂)	32,9 (CH ₂)	33,6 (CH ₂)
12	203,5 (CH)	203,5 (CH)	203,6 (CH)	203,6 (CH)
13	52,1 (Co)	51,7 (Co)	52,1 (Co)	52,3 (Co)
14	48,7 (CH)	48,6 (CH)	47,9 (CH)	49,3 (CH)
15	30,6 (CH ₂)	30,3 (CH ₂)	30,6 (CH ₂)	30,9 (CH ₂)
16	67,8 (CH)	66,9 (CH)	67,5 (CH)	68,6 (CH)
17	124,1 (Co)	124,5 (Co)	124,1 (Co)	123,5 (Co)
18	108,4 (CH)	108,7 (CH)	108,6 (CH)	108,2 (CH)
19	142,9 (CH)	143,2 (CH)	143,2 (CH)	142,9 (CH)
20	33,6 (CH ₃)	33,6 (CH ₃)	33,4 (CH ₃)	33,5 (CH ₃)
21	21,3 (CH ₃)	21,4 (CH ₃)	21,1 (CH ₃)	21,3 (CH ₃)
22	15,7 (CH ₃)	15,5 (CH ₃)	15,5 (CH ₃)	15,7 (CH ₃)
23	16,5 (CH ₃)	16,3 (CH ₃)	16,2 (CH ₃)	16,5 (CH ₃)
24	19,1 (CH ₃)	18,5 (CH ₃)	18,6 (CH ₃)	19,0 (CH ₃)
25	140,2 (CH)	140,8 (CH)	141,4 (CH)	141,0 (CH)
C=O	169,7 (Co)	169,6 (Co)	169,6 (Co)	169,6 (Co)
C-ipso	136,1 (Co)	136,6 (Co)	136,4 (Co)	135,9 (Co)
C-orto	127,0 (CH)	128,8 (CH)	127,4 (CH)	127,1 (CH)
C-meta	128,0 (CH)	128,7 (CH)	128,8 (CH)	128,5 (CH)
C-para	128,4 (CH)	128,8 (CH)	128,7 (CH)	128,4 (CH)
C- H	82,5 (CH)	82,4 (CH)	82,3 (CH)	82,6 (CH)
OCH ₃	57,3 (CH ₃)	57,2 (CH ₃)	56,6 (CH ₃)	57,3 (CH ₃)

TABELA 10 – Valores de deslocamentos químicos de RMN de ^1H para o aldeído **65** e dados da literatura¹⁹ para o produto natural (-)-hyrtiosal (**9**).

Hidrogênio	HSQC $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ $\delta^1\text{H}$ para o aldeído 65 ^a	(-)-Hyrtiosal (9) ^b
1	0,90 (m); 1,42 (m)	sobreposição
2	1,57 (m)	sobreposição
3	1,39 (m)	sobreposição
4	-	-
5	0,84 (m)	0,85 (m)
6	1,39 (m)	1,40 (m); 1,60 (m)
7	1,73 (dt, J= 12,5 e 3,0 Hz)	1,13 (m, H_α) 1,72 (td, J= 12,5 e 3,2 Hz, H_β)
8	-	-
9	1,12 (dd, J= 13,0 e 4,0 Hz)	1,07 (dd, J=13,8 e 6,2 Hz)
10	-	-
11	1,38 (m) 1,89 (dd, J= 13,3 e 6,25 Hz);	1,40 (m, H_β) 1,89 (dd, J= 13,1 e 6,3 Hz, H_α)
12	9,46 (s, 1H)	9,45 (s)
13	-	-
14	1,99 (m)	1,98 (dd, J= 7,9 e 6,6 Hz)
15	1,62 (t, J= 7,0 Hz)	1,62 (m)
16	4,42 (m, 1H)	4,42 (dd, J= 7,4 e 6,0 Hz)
17	-	-
18	6,37 (m, 1H)	6,37 (t, J= 1,1 Hz)
19	7,37 (m, 1H)	7,36 (s) ou 7,37 (sl)
20	0,85 (s, 3H)	0,845 (s)
21	0,83 (s, 3H)	0,82 (s)
22	0,86 (s, 3H)	0,86 (s)
23	0,85 (s, 3H)	0,851 (s)
24	1,19 (s, 3H)	1,18 (s)
25	7,37 (m, 1H)	7,36 (s) ou 7,37 (sl)
OH	2,55 (d, J= 4,5 Hz)	-

a) solvente CDCl_3 - 500MHz

b) solvente CDCl_3 - 500MHz

TABELA 11 – Valores de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C /DEPT para o aldeído **65** e dados da literatura¹⁹ para o produto natural (–)-hyrtiosal (**9**).

Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ para aldeído 65 ^a	(–)-hyrtiosal (9) ^b
1	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)
2	18,8 (CH ₂)	18,8 (CH ₂)
3	42,4 (CH ₂)	42,4 (CH ₂)
4	33,1 (Co)	33,1 (Co)
5	57,4 (CH)	57,4 (CH)
6	18,3 (CH ₂)	18,3 (CH ₂)
7	40,2 (CH ₂)	40,3 (CH ₂)
8	44,5 (Co)	44,5 (Co)
9	60,3 (CH)	60,4 (CH)
10	36,8 (Co)	36,8 (Co)
11	33,6 (CH ₂)	33,66 (CH ₂)
12	205,8 (CH)	205,7 (CH)
13	52,9 (Co)	52,8 (Co)
14	47,9 (CH)	48,1 (CH)
15	33,7 (CH ₂)	33,69 (CH ₂)
16	64,2 (CH)	64,2 (CH)
17	129,2 (Co)	129,3 (Co)
18	108,5 (CH)	109,5 (CH)
19	143,2 (CH)	143,2 (CH)
20	33,5 (CH ₃)	33,5 (CH ₃)
21	21,2 (CH ₃)	21,2 (CH ₃)
22	15,7 (CH ₃)	15,7 (CH ₃)
23	16,5 (CH ₃)	16,5 (CH ₃)
24	19,5 (CH ₃)	19,1 (CH ₃)
25	138,8 (CH)	139,8 (CH)

a) solvente CDCl₃- 125MHz

b) solvente CDCl₃- 125MHz

TABELA 12 – Valores de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para os produtos finais 29, 68 e 70.

Carbono	(+)- <i>ent</i> -hyrtiosal (29)	(-)- <i>epi</i> -hyrtiosal (68)	(+)- <i>epi-ent</i> -hyrtiosal (70)
1	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)
2	18,8 (CH ₂)	18,9 (CH ₂)	18,9 (CH ₂)
3	42,4 (CH ₂)	42,4 (CH ₂)	42,5 (CH ₂)
4	33,1 (Co)	33,1 (Co)	33,1 (Co)
5	57,4 (CH)	57,4 (CH)	57,4 (CH)
6	18,3 (CH ₂)	18,4 (CH ₂)	18,4 (CH ₂)
7	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)	40,2 (CH ₂)
8	44,5 (Co)	44,7 (Co)	44,7 (Co)
9	60,3 (CH)	60,4 (CH)	60,4 (CH)
10	36,8 (Co)	36,8 (Co)	36,9 (Co)
11	33,6 (CH ₂)	33,4 (CH ₂)	33,4 (CH ₂)
12	205,8 (CH)	204,7 (CH)	204,7 (CH)
13	52,9 (Co)	52,3 (Co)	52,3 (Co)
14	47,9 (CH)	50,4 (CH)	50,4 (CH)
15	33,7 (CH ₂)	33,9 (CH ₂)	33,9 (CH ₂)
16	64,2 (CH)	65,5 (CH)	65,5 (CH)
17	129,2 (Co)	128,1 (Co)	128,1 (Co)
18	108,5 (CH)	107,9 (CH)	107,9 (CH)
19	143,2 (CH)	143,4 (CH)	143,4 (CH)
20	33,5 (CH ₃)	33,5 (CH ₃)	33,5 (CH ₃)
21	21,2 (CH ₃)	21,3 (CH ₃)	21,3 (CH ₃)
22	15,7 (CH ₃)	15,8 (CH ₃)	15,8 (CH ₃)
23	16,5 (CH ₃)	16,6 (CH ₃)	16,6 (CH ₃)
24	19,1 (CH ₃)	19,1 (CH ₃)	19,1 (CH ₃)
25	138,8 (CH)	139,9 (CH)	139,9 (CH)