

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

VIABILIZAÇÃO DA SÍNTESE QUIRAL
DO STIPODIOL.

Antonio Bezerra de Carvalho

Orientadora: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

TESE DE MESTRADO - 1983

A minha família, especialmente a
minha espôsa Graça e as minhas
filhas Rafaela e Izabela.

Agradecimentos

- À Profa.Dra. Anita Jocelyne Marsaioli, minha orientadora, pela orientação segura e eficiente, pelos espectros de RMN-¹³C e por tudo que pude aprender nestes anos de convivência.
- Ao Prof.Dr. Edmundo Alfredo Rúveda (pela valiosa discussão dos espectros preliminares deste trabalho);
- Ao Prof.Dr. Paulo Mitsuo Imamura, pela colaboração e apoio no início deste trabalho;
- À direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Prof.Dr. Wallace Alves de Oliveira (pela oportunidade concedida);
- À direção e professores do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba pela confiança depositada.
- À Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), (pelo apoio financeiro),
- Ao Prof.Dr. Fred Yukio Fujiwara (pelos espectros de RMN-¹H de 100MHz);
- À Profa.Dra. Connie Kascheres (pelos espectros de massa e pela ajuda na interpretação dos mesmos);
- À Sra.Dirce Misuko Koga (pela ajuda na obtenção dos espectros na região do infra-vermelho.
- Aos demais Professores e Funcionárias do Instituto de Química, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização destes trabalhos.
- A todos os colegas do Curso de Pós-Graduação pelo apoio e estímulo durante a realização dos cursos.
- Aos meus colegas de laboratório, especialmente a Rosa, Maria Helena, Mirtes e Angela.

Índice

Resumo.....	iv
Abstract.....	vi
Abreviaturas e Símbolos.....	viii
I-Introdução.....	1
II-Planejamento de Síntese do Stipodiol.....	5
III-Execução da Síntese do Stipodiol.....	22
IV- Experimental.....	82
1. Materiais e Métodos.....	82
2. Isolamento dos Constituintes do óleo de Copaíba.....	85
2.1. Fracionamento do Óleo.....	85
2.2. Isolamento dos Constituintes.....	87
2.2.1. Fração Neutra.....	87
2.2.2. Fração Ácida.....	87
2.3. Constantes físicas do composto isolado(Ácido <u>ent</u> - labd-8(17),13-dien-15-oico;ácido copálico(13).....	88
3. Sínteses	88
3.1. Síntese do 15-oxo-12-isocopalanona(69).....	88
isocopalato de metila (18).....	88
12-oxo-13-isocopalen-15-oato de metila (65).....	89
12-ditioetano-13-isocopalen-15-oato de metila(66)...	90
12-ditioetano-13-isocopalen-15-ol(67).....	90
15-hidroxi-13-isocopalen-12-ona(68).....	91
15-oxo-12-isocopalanona(69).....	92
3.2. Síntese do 2-geranil-4-metoxifenol(85).....	93
3.3. Síntese do <u>ent</u> -labd-8(17),13-dien-15(2-hidroxi-15 - metoxifenil (87).....	94
<u>ent</u> -labd-8(17),13-dien-15-ol(86).....	94
<u>ent</u> -labd-8(17),13dien-15(2-hidroxi-5-metoxifenil) (87).....	95

3.4. Síntese da 14-isocopalanona (23).....	96
15-isocopalanoato de metila(89).....	96
15-isocopalanol(90).....	97
Metanossulfonato do 15-isocopalanol(91).....	97
14-isocopaleno(42).....	98
14-isocopalanona(23).....	99
3.5. Síntese do 1,1-benzil-hidroxícicloexano(106).....	100
3.6. Síntese do Toluquinol(47).....	101
p-metoxifenol(45) e dimetoxibenzeno(44).....	101
2-hidroxi-5-metoxi-benzaldeido (46).....	102
Toluquinol(47).....	103
<u>V</u> - Apêndice.....	
VI- Conclusão.....	
VII- Referências.....	

RELAÇÃO DOS ESPECTROS

/E-1/- Espectro de infra-vermelho do ácido copálico (13).....	104
/E-2/- Espectro de RMN- ¹ H do ácido copálico (13).....	105
/E-3/- Espectro de RMN- ¹ H do copalato de metila (64).....	106
/E-4/- Espectro de RMN- ¹ H do isocopalato de metila (18).....	106
/E-5/- Espectro de infra-vermelho do 12-oxo-13-isocopalen-15-oato de metila (65).....	107
/E-6/- Espectro de RMN- ¹ H do 12-oxo-13-isocopalen-15-oato de me- tila (65).....	108
/E-7/- Espectro de infra-vermelho do 12-ditioetano-13-isocopalen 15-oato de metila (66).....	109
/E-8/- Espectro de RMN- ¹ H do 12-ditioetano-13-isocopalen-15oato de metila (66).....	108
/E-9/- Espectro de massa do 12-ditioetano-13-isocopalen-15-ol (67).....	111
/E-10/ Espectro de infra-vermelho do 12-ditioetano-13-isocopalen 15-ol (67).....	110
/E-11/-Espectro de RMN- ¹ H do 12-ditioetano-13-isocopalen-15-ol (67).....	111
/E-12/-Espectro de massa do 15-hidroxi-13-isocopalen-12-ona(68)	112
/E-13/-Espectro de infra-vermelho do 15-hidroxi-13-isocopalen - 12-ona(68).....	113
/E-14/-Espectro de RMN- ¹ H do 15-hidroxi-13-isocopalen-12-ona(68)	112
/E-15/-Espectro de massa do 15-oxo-12-isocopalanona(69).....	114
/E-16/ Espectro de infra-vermelho do 15-oxo-12-isocopalanona(69)	115
/E-17/-Espectro de RMN- ¹ H do 15-oxo-12-isocopalanona(69).....	114
/E-18/-Espectro de massa do 2 geranil-4-metoxifenol(85).....	116
/E-19/-Espectro de infra-vermelho do 2-geranil-4-metoxifenol(85)	117
/E-20/-Espectro de RMN- ¹ H do 2-geranil-4-metoxifenol(85).....	116
/E-21/-Espectro de infra-vermelho do <u>ent</u> -1abd-8(17),13dien-15-ol (86).....	118

/E-22/-Espectro de RMN- ¹ H do <u>ent</u> labd-8(17),13dien-15-ol(86)....	119
/E-23/-Espectro do infra-vermelho do <u>ent</u> -labd-8,13dien-15 (2 hi droxi-5-mêtoxifenil)(87).....	121
/E-24/-Espectro de RMN- ¹ H do <u>ent</u> -labd-8,13dien-15(2 hidroxí-5 - mêtoxifenil)(87).....	120
/E-25/-Espectro de massa do <u>ent</u> -labd-8,13dien-15(2hidroxí-5-mê - toxifenil)(87).....	120
/E-26/-Espectro de infra-vermelho do éter (88).....	122
/E-27/-Espectro de RMN- ¹ H do éter (88).....	123
/E-28/-Espectro de massa do éter (88).....	123
/E-29/-Espectro de RMN- ¹ H do 15-isocopalanoato de metila (89)...	124
/E-30/-Espectro de I.V do 15-isocopalanol(90).....	125
/E-31/-Espectro de RMN- ¹ H do 15-isocopalanol(90),.....	124
/E-32/-Espectro de I.V do metanossulfonato do 15-isocopalanol (91).....	126
/E-33/-Espectro de RMN- ¹ H do metanossulfonato do 15-isocopalanol (91).....	127
/E-34/-Espectro de I.V do 14-isocopaleno(42).....	128
/E-35/-Espectro de RMN- ¹ H do 14-isocopaleno(42).....	127
/E-36/-Espectro de massa da 14-isocopalanona (23).....	129
/E-37/-Espectro de I.V da 14-isocopalanona(23).....	128
/E-38/-Espectro de RMN- ¹ H da 14-isocopalanona(23).....	129
/E-39/-Espectro de massa do 1,1-benzil-hidroxícicloexano(106)...	130
/E-40/-Espectro de I.V do 1,1-benzil-hidroxícicloexano(106)....	131
/E-41/-Espectro de RMN- ¹ H do 1,1-benzil-hidroxícicloexano(106)..	130
/E-42/-Espectro de I.V do p-metoxifenol(45).....	132
/E-43/-Espectro de RMN- ¹ H do p-metoxifenol(45).....	134
/E-44/-Espectro de I.V do 1,4-dimetoxibenzeno(44).....	133
/E-45/-Espectro de RMN- ¹ H do 1,4-dimetoxibenzeno(44).....	134
/E-46/-Espectro de I.V do 2-hidroxí-5-metoxi-benzaldeído(46)...	135

/E-47/-Espectro de RMN- ¹ H do 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldeido(46).	136
/E-48/-Espectro de I.V. do toluquinol (47).....	137
/E-49/-Espectro de RMN- ¹ H do toluquinol (47).....	136

Índice de Esquemas

Esquema I	10
Esquema II.....	17
Esquema III.....	23
Esquema IV.....	41
Esquema V.....	47
Esquema VI.....	50
Esquema VII.....	54
Esquema VIII.....	57
Esquema IX.....	63
Esquema X.....	64
Esquema XI.....	71
Esquema XII.....	86

Índice de Tabelas

Tabela I - Estados eletrônicos da molécula de oxigênio.....	31
Tabela II - Propriedades espectrais da lâmpada GeneralElectric...	33
Tabela III- Isolamento dos constituintes da fração ácida do óleo de copaíba.....	87
Tabela IV - Parâmetro empíricos para os cálculos dos deslocamen- tos químicos em benzenos substituídos.....
Tabela V - Definição dos parâmetros, valores numéricos e desvio padrão.....

RESUMO

Motivados pelo grande interesse com que vem sendo tratado atualmente os produtos naturais de origem marinha, interessamo-nos pelo estudo dos compostos diterpênicos isolados por González e Fenical, especialmente pelo stipodiol. O stipodiol é um metabólito isolado da alga marinha Stipopodium zonale, o qual embora não tóxico, induz hiperatividade e é responsável em parte pelo instinto de fuga apresentado pelos peixes Eupomocentrus leucostictus.

Estabelecemos como objetivo deste trabalho a síntese e a determinação da configuração absoluta do stipodiol. Para este fim procuramos desenvolver uma síntese estereoespecífica partindo de um substrato quiral.

O planejamento da síntese foi elaborado a partir da desconecção da molécula alvo em dois sintons: um com característica de composto diterpênico e outro com característica de composto aromático. Como o sintom diterpênico é detentor da maioria dos centros assimétricos da molécula alvo, escolhemos um substrato quiral que possuísse as mesmas características.

Sabendo-se que os ácidos ent-3-hidroxi-labd-8(17),13 dien-15-oico, ent-3-acetoxi-labd-8(17),13 dien-15-oico, ácido copálico e ácido ent-agático são facilmente obtidos a partir do óleo de copaiba comercial, escolhemos os ácidos 3-hidroxi e 3-acetoxi copálico como substrato quiral, entretanto como estes ácidos são isolados em menor proporção que o ácido copálico, usamos este último ácido na preparação e otimização do modelo de síntese.

Como a etapa mais difícil nesta síntese parece-nos consistir no acoplamento entre os sintons, vários estudos foram feitos para analisar a viabilidade destas reações resultando na

escolha de tres sintons diterpênicos modelo 12-ditio-13-isocopalen-15-ol, ent-labd-8(17),13 dien-15-ol e 14-isocopalanona.

Para a preparação dos sintons aromáticos: toluquinol, brometo de (2-benziloxi-3metil-5-metoxi)benzil-magnêsio e brometo de (2-benziloxi-3 metil-5 metoxi)benzil-trifenil-fosfonio , decidi - mos partir de um composto simples de baixo custo e acessível, a hidroquinona. Dos sintons aromáticos só o toluquinol foi preparado.

Desenvolvemos simultaneamente tres caminhos alternativos de síntese dos quais o caminho que envolve a utilização do ent-labd-8(17),13-dien-15-ol, embora não concluido, apresenta grandes probabilidades de ser o mais adequado para alcançarmos nossa molécula alvo, uma vez que o acoplamento entre os sintons foi realizado com exito.

Faz parte também deste trabalho a discussão dos da - dos espectroscópicos, principalmente os de RMN¹H e ¹³C, dos produtos sintetizados e seus intermediários.

ABSTRACT

Motivated by ^{the} always increasing number of publications on marine natural products and the isolation of diterpenes from the brown alga Stipopodium zonale we have undertaken the synthesis of stypodiol.

While not toxic, stypodiol, induces an intense hyperactivity and is perhaps in part responsible for the "escape" behavior observed when fishes encounter the algae in an enclosed aquarium.

The main target of this work was the asymmetric total synthesis of stypodiol and to determine its absolute configuration.

The key to the synthesis designing was the disconnection of the target molecule ^{into} in two synthons one possessing a diterpene and the other an aromatic skeleton. As the diterpene synthon holds all the quiral carbons of the target molecule, the choice of an adequate chiral template was of uppermost importance to the synthesis success.

In this connection the 3-hydroxy and 3-acetoxy copalic acids, easily obtainable from the commercial copaiba oil, were chosen as our chiral templates. In our synthetic work, however, we have used copalic acid, a more abundant resinic acid from the copaiba oil possessing analogous structure but lacking the 3-hydroxy or 3-acetoxy substituent^s, leaving our chiral templates to be used when the optimum conditions were determined.

Taking into consideration that one of the major difficulties lies in the C-C bond formation between the aromatic and the diterpene synthons we have tried three different paths using 12-dithio-13-isocopalen-15-ol, ent-1abd-8(17), 13-dien-15-ol and

14-isocopalane as chiral templates.

To obtain the aromatic synthons, toluquinol, (2-benzyloxy-3-methyl-5-methoxy)benzylmagnesium bromide and (2-benzyloxy-3-methyl-5-methoxy)benzyltriphenylphosphonium bromide, we have chosen hydroquinone as our starting material.

After testing three different alternative routes we have come to the conclusion that the one using ent-ladb-8(17), 13-dien-15-ol as the diterpenic synthon seems the more adequate.

While developing out synthetic work we have also devoted part of our attention to the discussion of the spectroscopic data of all synthetic intermediates.

Abreviaturas e Símbolos

- Ac - Acetato
- c - Concentração (g/ml)
- CC - Cromatografia de adsorção em coluna.
- CCD - Cromatografia de adsorção em camada delgada
- CCE - Cromatografia de adsorção em camada espessa
- d - Duplete
- dd - Duplo duplete
- DFL - Desacoplamento em Faixa larga
- EM - Espectro de massa
- ent - Enantiômero
- epi - Epímero
- EtOH- Etanol
- FDF- Frequência de desacoplamento fora de faixa
- IV - Espectro de absorção na região do infra-vermelho
- J - Constante de acoplamento
- M⁺ - Ion molecular
- m - Multiplete
- Me - Metil
- m/e - Relação massa/carga
- MeOH- Metanol
- manol Milimol
- Ms - Mesilato
- MsCl- Cloreto de Metanassulfonila(cloreto de mesila)
- p - Isômero para
- p.e.- Ponto de ebulição
- p.f.- Ponto de fusão
- RMN-¹H Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN-¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono ¹³C

- s - Singleto
- s1 - Singleto largo
- t - tripleto
- Ts - Tosilato
- W1/2- largura do sinal a meia altura
- u.m.a-Unidades de massa atômica
- α - Efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional
- β -idem
- δ, γ -Efeito ou posição relativa a um grupo funcional
- δ -Deslocamento químico em ppm
- δ_{as}, δ_s .-Deformação assimétrica e simétrica, respectivamente
- $\delta_{calc.}, \delta_{obs.}$.- Deslocamento químico calculado e observado respectivamente.
- λ - comprimento de onda
- vas - Estiramento assimétrico
- ϕ - Fenil

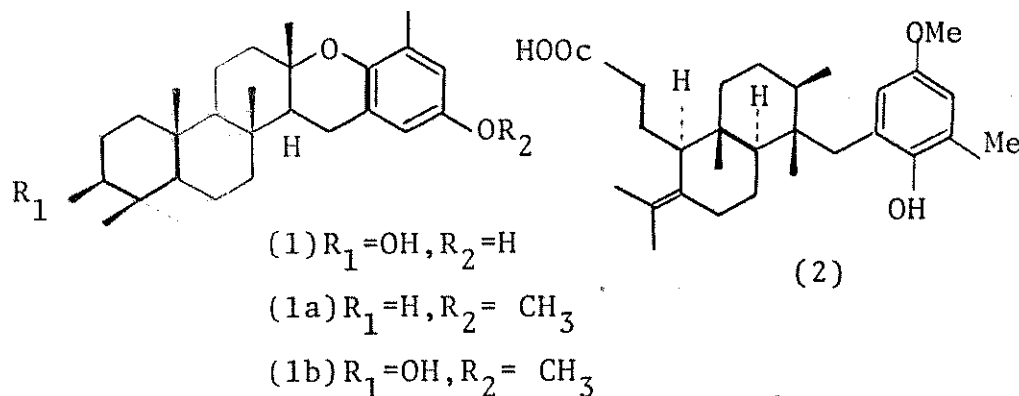
I- INTRODUÇÃO

A fauna e flora marinhas são responsáveis pelo vasto e rico potencial químico que os oceanos representam, não somente como fonte de proteínas mas também, como fonte da mais variada gama de substâncias químicas com as mais diversas atividades biológicas.

O interesse pela pesquisa e pela química de produtos naturais marinhos, tem crescido bastante e promovido um intercâmbio e integração entre a Química de Produtos Naturais, Biologia e Ecologia Marinha. Este fato, aliado ao desenvolvimento e aplicação de técnicas modernas de espectroscopia, têm possibilitado a identificação de novos compostos e a determinação das suas funções no ambiente marinho integrando químicos aos biólogos e ecólogos do mar.

Uma vez que o volume de informações acerca dos produtos naturais de natureza marinha é bastante grande, procuramos dirigir nossa atenção em especial, para os compostos que possuem esqueleto diterpênico, interessando-nos sobre maneira pelos diterpenos isolados por González/1/ e Fenical/2/.

À partir de 1970, González e colaboradores /1/ estudando a alga marinha Taonia atomaria (Dyctiotaceae), isolaram dois metabólitos, o taondiol (1) /1/ e o ácido atomárico(2)/3/ , os quais tiveram suas estruturas propostas com base em estudo de Raio-X , análise detalhada dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H e comprovadas através da síntese de seus derivados /1,4/, além de considerações biogênicas /5/.

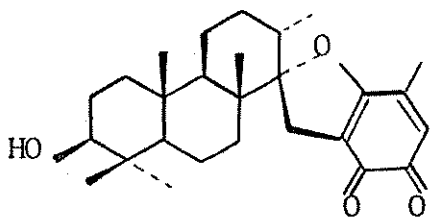


Posteriormente Fenical e colaboradores /2/ estudaram a alga marinha Styopodium zonale, (Lamouroux) Papenfuss (Dyctyotaceae Phaeophyta), (alga parda) que cresce exuberante na região oeste do Mar do Caribe onde a presença de herbívoros, invertebrados e peixes é particularmente abundante.

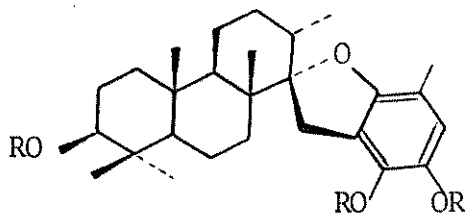
O interesse de Fenical/6/ pelo estudo da S. zonale surgiu da observação de que os peixes que habitam esta região do Caribe, nunca foram vistos se alimentando desta alga. Além disto, quando recentemente coletada e colocada em um aquário, a S. zonale libera uma substância ictiotóxica que torna a água parda e provoca forte ação tóxica sobre os peixes herbívoros, Eupomocentrus leucostictus. Os peixes ao sentirem a presença da toxina, imediatamente tentam pular fora do aquário e, esta mudança de comportamento, é seguida por respostas estranhas a estímulos externos, dificuldade aparente na obtenção de oxigênio, perda de equilíbrio, narcose e morte eventual /6/.

Da Styopodium zonale, Fenical e colaboradores /6/ isolaram sete novos produtos naturais: stipoldiona(3), stipotriol (4) stipotriol triacetilado(5), stipodiol(6), epistipodiol (7), epitaondiol(8), 2-(geranil-geranil)-6-metil-1,4-benzoidroquinona(9) e 2-(geranil-geranil)-6-metil-1,4-benzoquinona (10), além do taondiol(1) e do ácido atomárico(2), sendo que o taondiol(1), foi

isolado como enantiomero daquele que havia sido isolado da Taonia atomaria/6/.

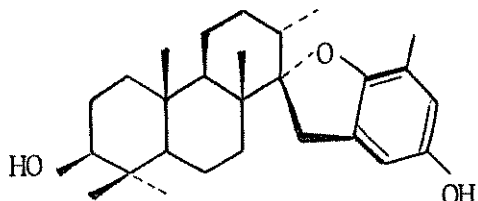


(3)

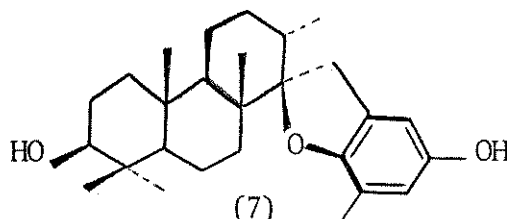


(4) R=H

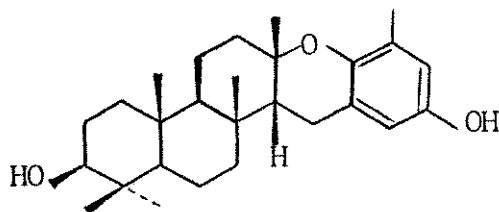
(5) R=He



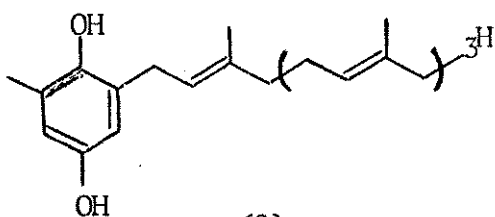
(6)



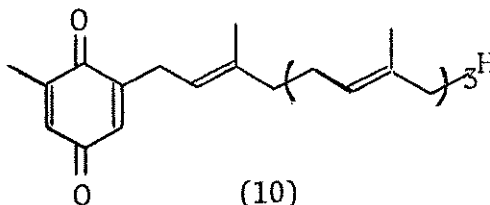
(7)



(8)



(9)



(10)

stipoldiona(3), stipotriol(4) e epistipodiol(7), são tóxicos a níveis de 1,0-0,2 e 10 mg/ml respectivamente. Embora o stipotriol(4) seja o mais tóxico, ele é instável, oxidando-se rapidamente quando exposto ao ar, como indica sua mudança de cor ,

ao passar de branco para vermelho, convertendo-se assim em stipoldiona (3).

Embora não tóxico, o stipodiol (6) induz hiperatividade e é responsável em parte pelo instinto de fuga, comportamento observado quando o peixe encontra a alga em um aquário fechado.

Os precursores lineares (9) e (10), o taondiol (1) e o ácido atomárico (2) produzem letargia e narcose a níveis de 10mg/ml..

A toxina extracelular stipoldiona (3) é um inibidor efetivo do sincronismo de divisão celular do ovo do ouriço Strongylocentrotus purpuratus (Stimpson).

A produção de substâncias tóxicas e narcóticas pela S. zonale parece contribuir grandemente para a sobrevivência desta alga, mesmo em áreas ricas em predadores.

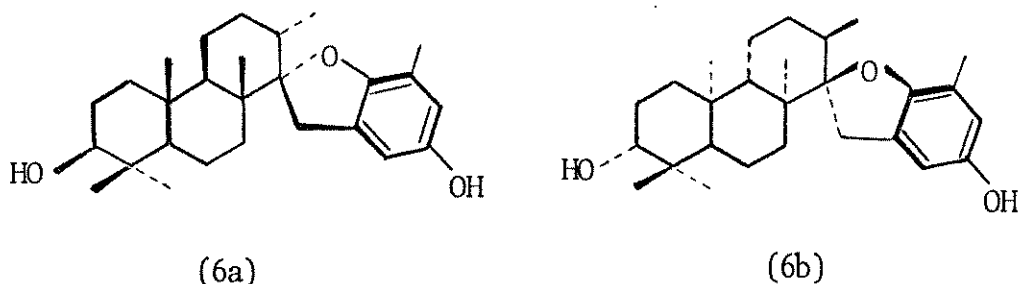
Motivados pelo trabalho de Fenical /6/ e González /1/ e considerando o que já foi revelado sobre a atividade biológica dos metabólitos da S. zonale, nós tivemos nosso interesse despertado para a síntese de um destes metabólitos, o stipodiol (6).

Apesar dos trabalhos realizados por Fenical /6/ e González /5/ terem resultado na determinação das estruturas dos metabólitos da S. zonale; a stipoldiona (3), o stipotriol (4) e o stipodiol (6) possuem somente suas configurações relativas estabelecidas, não havendo na literatura, até o presente momento, nenhuma referência sobre a determinação da configuração absoluta destes compostos.

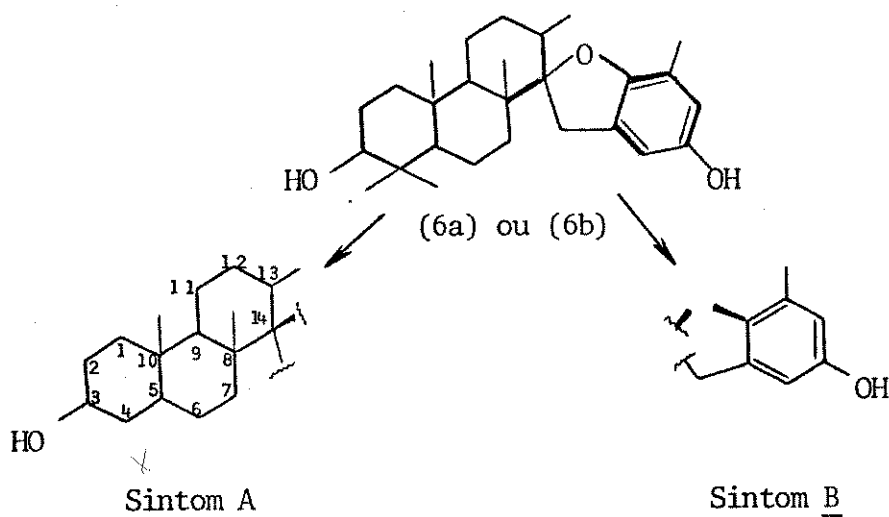
Considerando que o stipodiol (6) apresenta vários centros quirais em sua estrutura, nós achamos que ele seria um alvo muito interessante do ponto de vista de síntese orgânica. Por isto, nosso objetivo na realização deste trabalho, é a síntese total do stipodiol (6) e a determinação de sua configuração absoluta.

II- PLANEJAMENTO DA SÍNTESE DO STIPODIOL

Tendo sido estabelecido o nosso alvo sintético, o stipodiol (6), passamos ao planejamento da sua síntese. Como sô a configuração relativa de (6) é conhecida /6/, podemos representar sua estrutura como (6a) ou (6b).



Para esquematizar o plano de síntese, podemos desconectar este composto (qualquer que seja sua estrutura (6a) ou (6b)) em dois sintons, um com esqueleto diterpênico A e o outro com esqueleto aromático B, de acordo com o esquema abaixo.



Sintom é um fragmento generalizado, usualmente um íon, produzido por desconecção, ou em outras palavras um intermediário de síntese /7/.

No desenvolvimento do nosso esquema de síntese o primeiro passo seria a preparação do sintom diterpênico A, que do ponto de vista sintético nos parece o mais difícil, uma vez que

ele apresenta vários centros assimétricos, representados pelos átomos de carbono C-3, C-5, C-8, C-9, C-10, C-13 e C-14 e principalmente pelo fato que nós nos propusemos a obter um produto opticamente puro e não uma mistura racêmica.

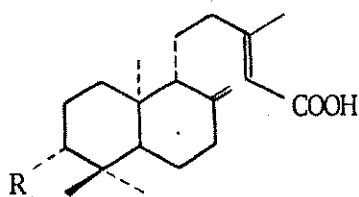
Para alcançarmos nosso objetivo, deveríamos fazer uma síntese assimétrica. Entretanto, é conhecido que embora o controle da estereoquímica absoluta e a introdução regioespecífica de grupos funcionais está atualmente muito desenvolvida, existem ainda muitos problemas sem solução. Outro agravante na síntese assimétrica está na sofisticação dos reagentes das reações e formas de purificação.

Para contornar tais problemas, os químicos sintéticos têm empregado sínteses totais a partir de substratos quirais.

Entende-se por substratos quirais, compostos quirais mais simples, originados ou não de organismos vivos, que possuam todo ou parte do esqueleto carbônico desejado e que possam ser utilizados como intermediários na síntese de estruturas mais complexas /8/.

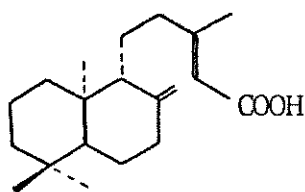
Eis que surge agora outra questão. Qual o substrato quiral mais adequado para alcançarmos nosso objetivo?

A escolha de um substrato quiral adequado, pode ser um trabalho bastante exaustivo. Em nosso caso porém esta tarefa foi facilitada pelos trabalhos realizados antes por Mahajan /9/ e também por Brendolan, Imamura e Miranda /10,11,12 e 13/, os quais isolaram do óleo de copaiba comercial os seguintes ácidos: ent-3-hidroxi-labd -8(17), 13-dien-15-oico (11), ent-3-acetoxi-labd -8 (17), 13-dien-15-oico (12), ácido copálico (13) e ácido ent-agático (14), sendo que os compostos (11 e 12) apresentam características necessárias ao nosso substrato quiral, além de abundância e facilidade de acesso.

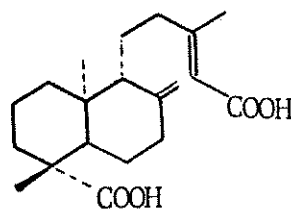


(11) R = OH

(12) R = OAc



(13)

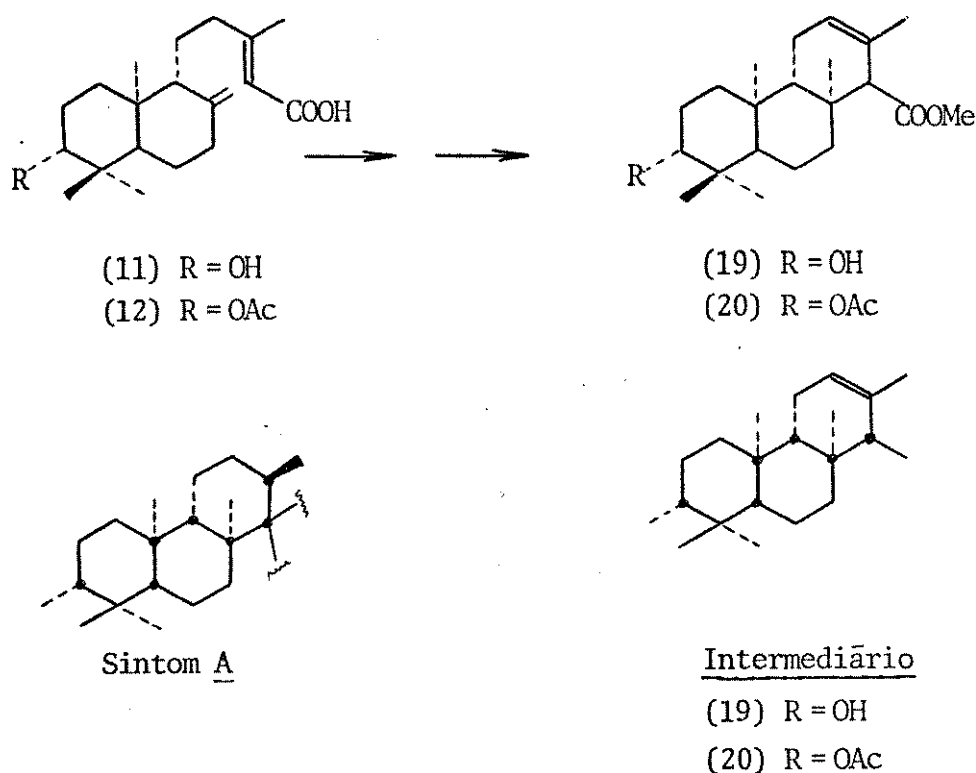


(14)

O óleo de copaiba comercial é um óleo-resina, rico em ácidos resínicos, que é extraído através de cortes feitos no caule de árvores brasileiras conhecidas vulgarmente como copaibeiras. Sob esta designação genérica encontram-se diversas espécies da família *Caesalpinaceae*. entre elas: *Copaifera coriacea* M., *C. elliptica* M., *C. langsdorffii* Desf., *C. multijuga* Hayne e *C. reticulata* Ducke /14/.

Graças ao trabalho de Ruzicka /15/ e de Fétizon /16/, é do nosso conhecimento que o ácido agático (15), após ser metilado e transformado em agatato de dimetila (16), sofre reação de ciclização estereoseletiva quando em meio ácido dando como produto o iso-agatato de dimetila (17), o qual apresenta em sua estrutura vários centros assimétricos, C-5, C-10, C-9, C-8, C-14, os quais são comuns ao sintom diterpênico A.

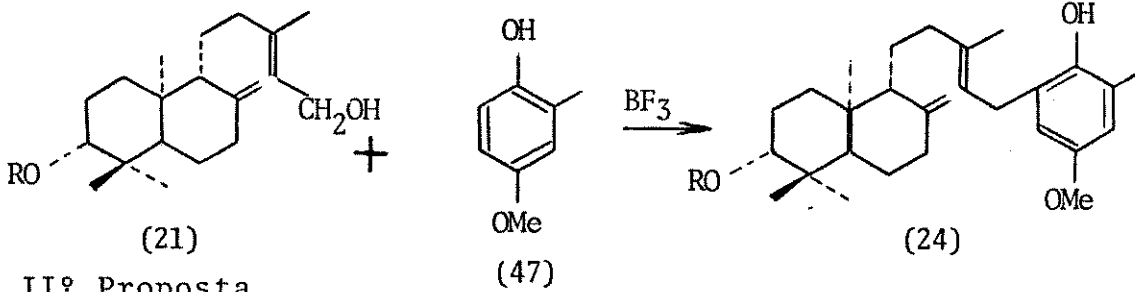
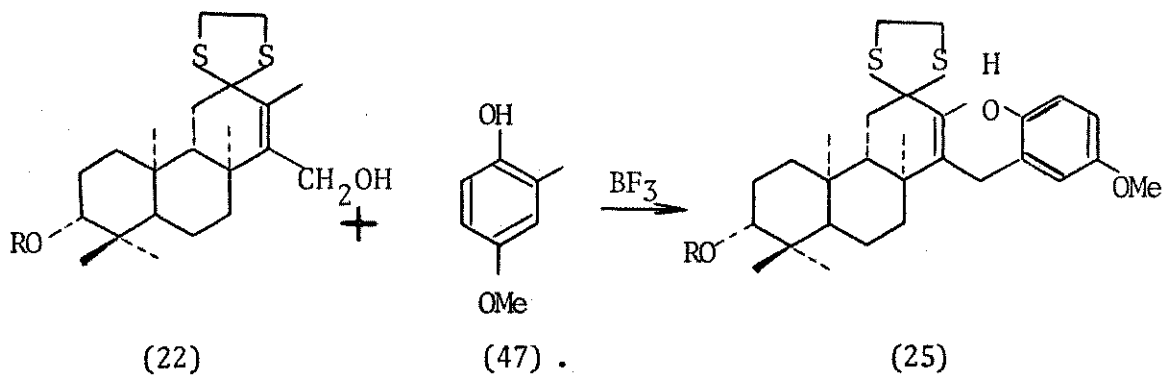
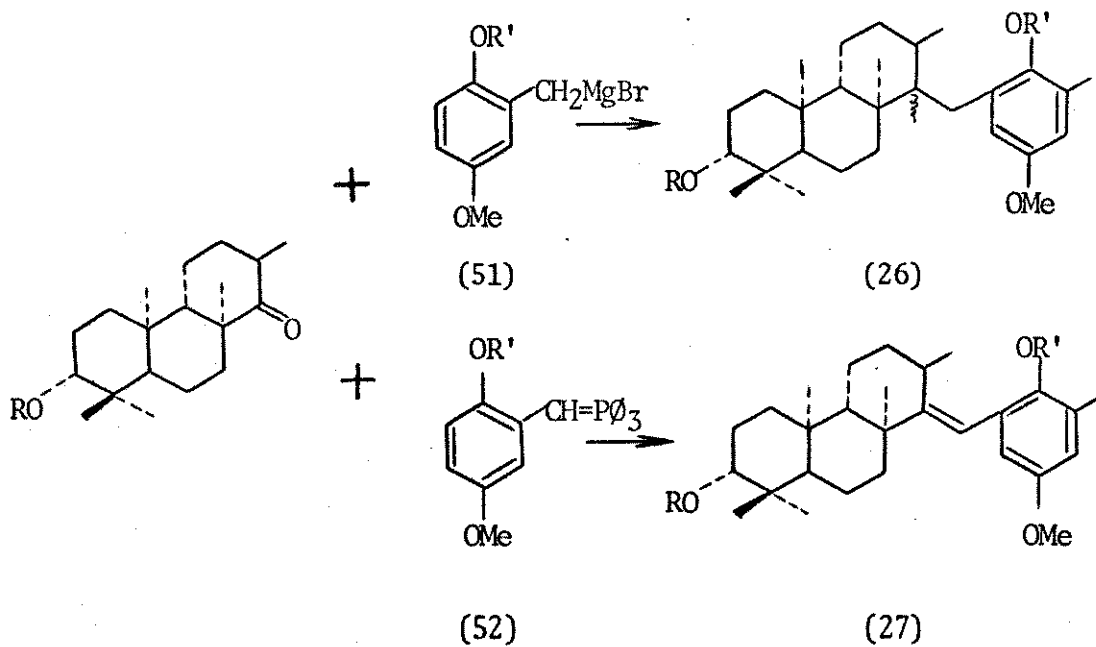
ácidos (13) e (14) é de se esperar que eles também sofram reações de ciclização estereoseletiva, quando em meio ácido, dando como produto um intermediário diterpênico tricíclico, cuja estrutura apresenta todos os centros assimétricos do sintom diterpênico A, com exceção do C-13, que se encontra na forma pró-quiral.



Considerando que o intermediário (19) apresenta todos os centros assimétricos do sintom diterpênico A, usaremos este composto como composto de partida para a síntese dos sintons diterpênicos. Tendo em vista que a escolha da estrutura do sintom diterpênico depende de como será feito o acoplamento entre ele e o sintom aromático, nós nos preocupamos inicialmente com a maneira de promover este acoplamento e para isto fizemos alguns estudos que consideramos viáveis.

No esquema I apresentamos várias propostas para fazer o acoplamento entre os sintons diterpênicos e aromáticos. Em todas estas propostas os produtos das reações de acoplamento representam intermediários de síntese, que deverão sofrer reações sub

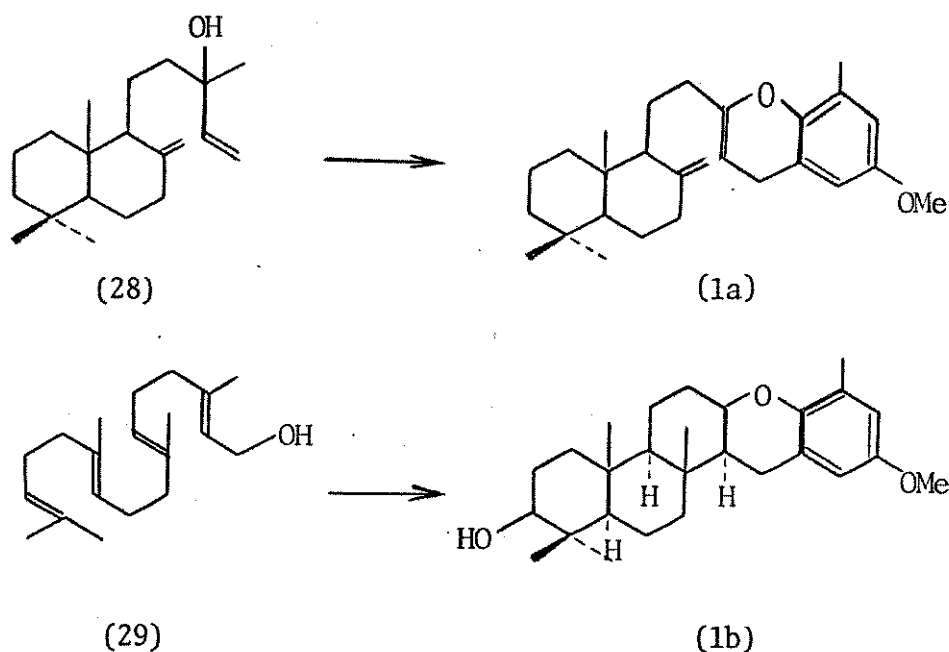
Esquema I

Possíveis Formas de Acoplamento entre os Sintons Diterpênicos e AromáticosIº PropostaIIº PropostaIIIº Proposta

Obs.: $R' = R_1 = \text{OAc}$ ou benzil

sequentes até produzirem o nosso alvo sintético, o stipodiol(6). Entre estas alternativas as três primeiras nos parecem mais interessantes.

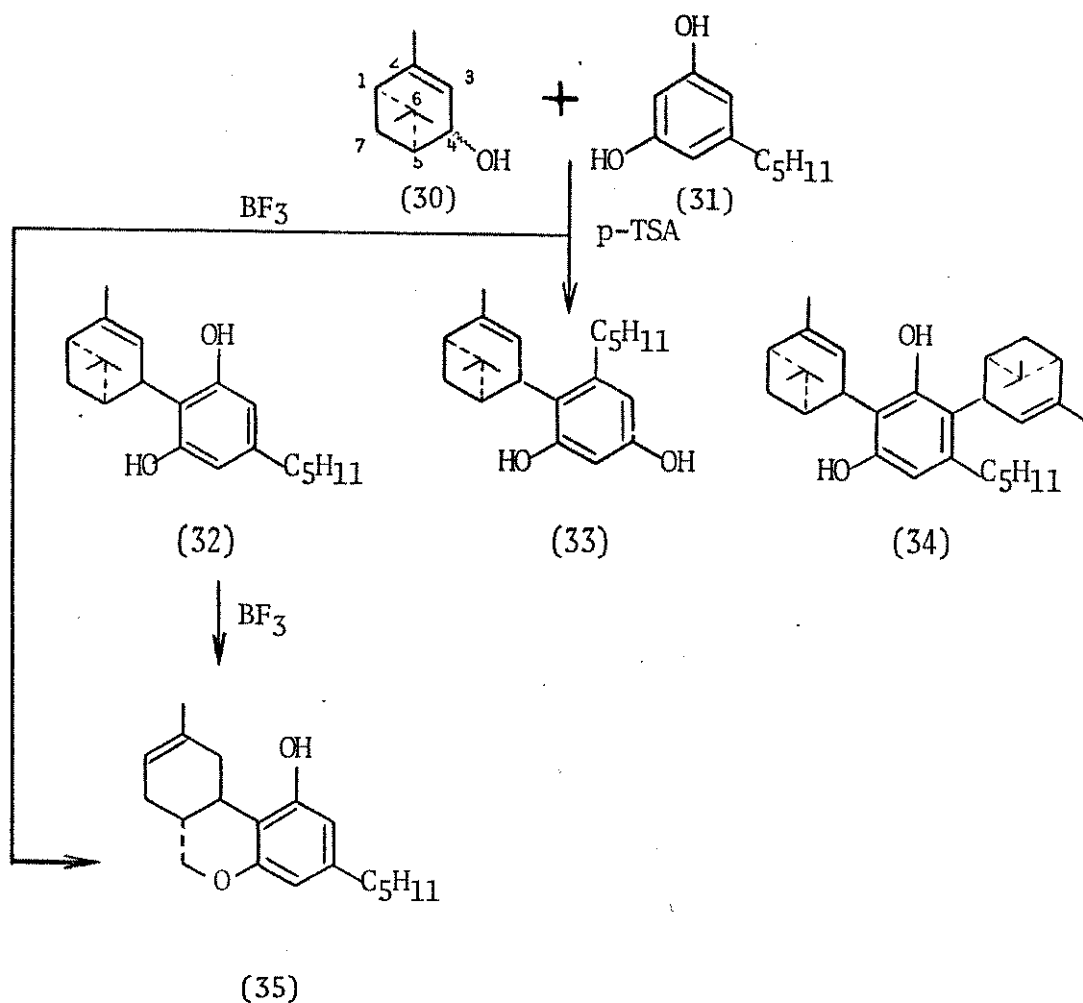
A primeira proposta foi inspirada no trabalho de González e colaboradores /1,4/ onde eles usam em trabalhos distintos o manool (28) e o geranil-geraniol (29), que são álcoois alílicos de cadeia aberta, como material de partida na síntese do éter metílico do desoxi-taondiol (1a) e do éter metílico do taondiol (1b).



O acoplamento do sintom diterpênico (21) com o sintom aromático (50), será feito nas mesmas condições da síntese do composto (1), ou seja, na presença de trifluoreto de boro.

A segunda proposta de acoplamento é semelhante à primeira diferindo somente no sintom diterpênico, que neste caso é um álcool alílico cíclico. Esta proposta é apoiada no trabalho de Gaoni e colaboradores /17/, no qual ele desenvolve a síntese estereoespecífica do tetraidrocannabinol (35), a partir da condensação entre o (-)verbenol (30) que é um álcool alílico cíclico, com o olivetol (31) que é um fenol. A condensação é feita em presença de

ácido p-tolueno sulfônico ou trifluoreto de boro de acordo com o esquema abaixo:

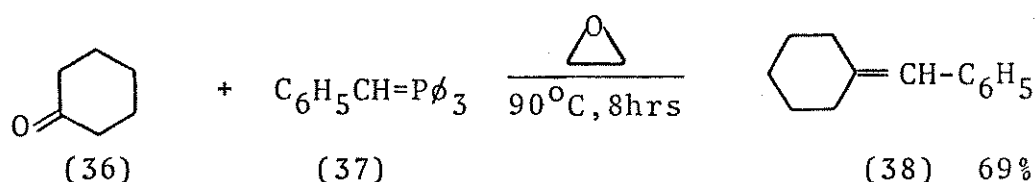


A proposta III é interessante do ponto de vista sintético pelo fato de envolver reações de compostos carbonílicos com reagentes organometálicos e com ilídios de fósforo. Como sabemos, a literatura sobre estes dois tipos específicos de reações de adição é muito vasta e estas reações são muito importantes na Química Orgânica Sintética como instrumento para formação de novas ligações C-C.

Na proposta III poderíamos preparar o reagen- te de Grignard e o ilídio de fósforo tanto no sintom diterpênico como no aromático. Entretanto, como o sintom diterpênico possui uma estrutura mais complexa, a preparação destes reagentes a par-

tir dele, implicaria em um maior número de etapas de síntese, assim como num acréscimo eventual das dificuldades inerentes a estas etapas. Por isto, optamos pela preparação dos reagentes de Grignard e Wittig inicialmente a partir dos sintons aromáticos que são substratos mais simples.

A primeira alternativa consiste do acoplamento entre o sintom diterpênico (23) e o aromático (52), que neste caso é o ílidio de fósforo. Encontramos na literatura /18/ exemplos de reações de acoplamento de uma cetona e um ilídio de fósforo aromático. A reação é feita em presença de oxirano e o rendimento pode ser considerado razoável.

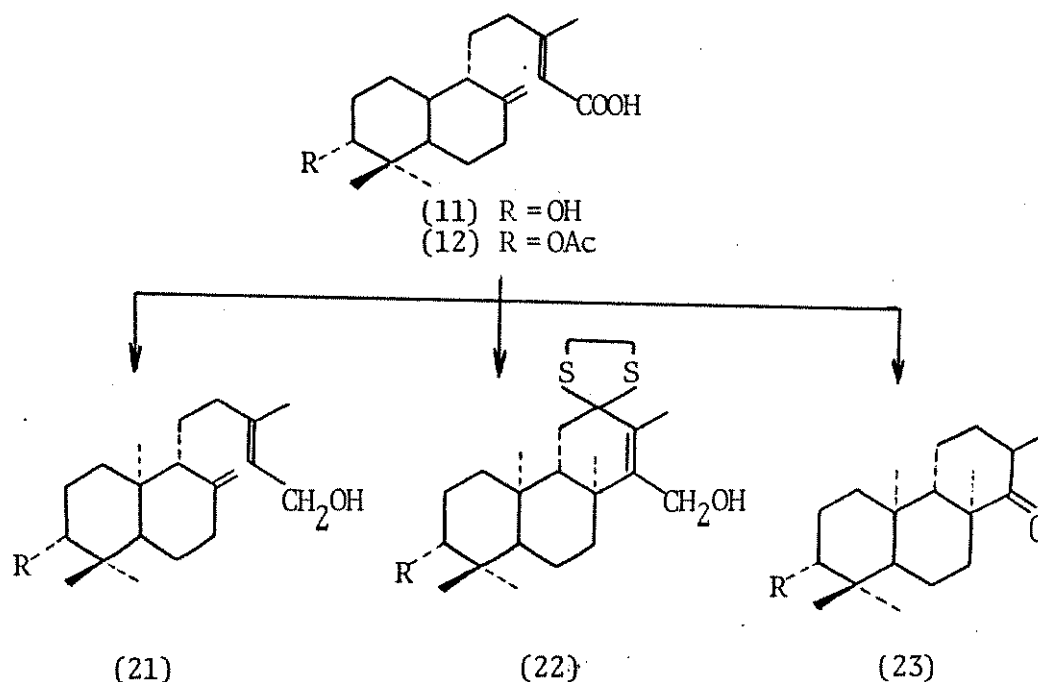


No nosso caso o sintom diterpênico (23) é uma cetona bastante impedida em relação a cetona (36) e o ilídio de fósforo (52) apresenta grupos substituintes ligados ao anel aromático, os quais provavelmente alterarão a sua reatividade, de forma que não podemos prever qual será o comportamento destes sintons com relação ao acoplamento.

A segunda alternativa diz respeito ao acoplamento entre o sintom diterpênico (23) e o reagente organomanesiano que é o sintom aromático (51). No caso de compostos carbonilados simples e reagentes de Grignard, obtém-se produtos com altos rendimentos. Ramificações excessivas dos grupos alquila do composto carbonilado ou do reagente de Grignard poderão alterar o rendimento previsto para este acoplamento.

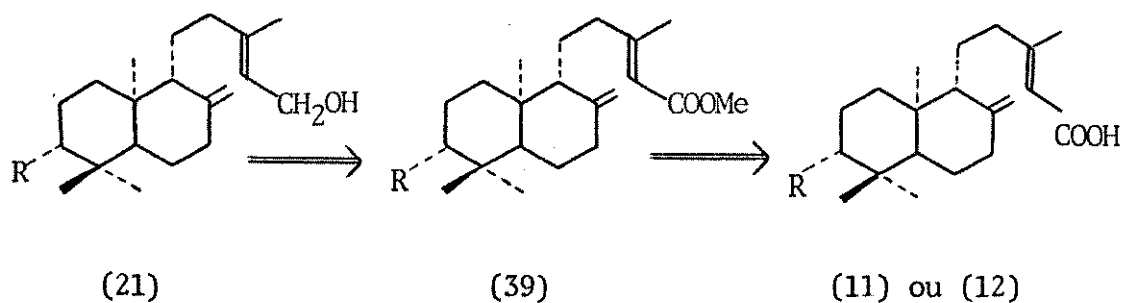
Considerando o que foi discutido sobre as várias propostas de acoplamento, resolvemos escolher os seguintes sintons diterpênicos:

Sintons Diterpênicos



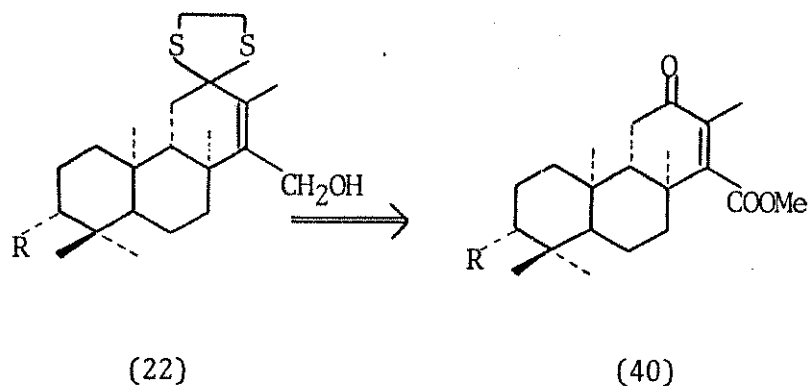
Com o objetivo de concluir o estudo para escolha do sintom diterpênico, esboçamos uma estratégia geral para a síntese dos sintons (21), (22) e (23).

O sintom (21) onde R = OH poderá ser obtido pela redução do éster do ácido 3-hidroxi ou 3-acetoxi (39) o qual por sua vez é obtido pela metilação dos ácidos (11) ou (12), segundo o esquema abaixo:

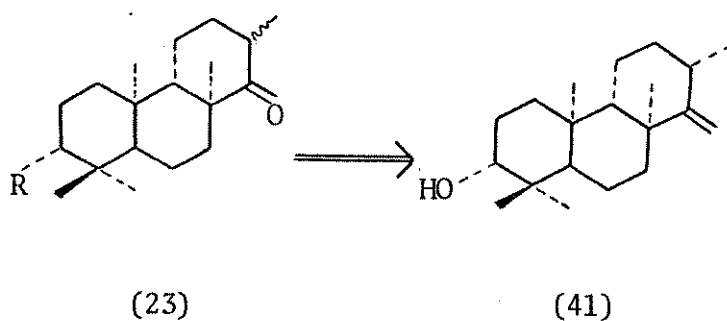


A preparação do sintom (22) poderá ser feita pela re-

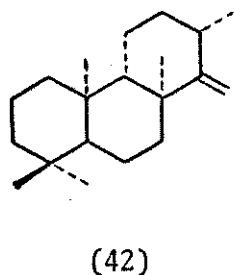
dução da cetona α,β insaturada (40) preparada de acordo com a literatura /13/.



Quanto ao sintom (23) sugerimos que ele seja preparado pela ozonólise do 3-hidroxi-14-isocopaleno (41).

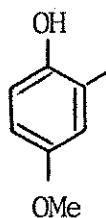


O 14-isocopaleno (42) composto análogo à (41) já foi sintetizado e sua síntese pode ser encontrada na literatura /13/.

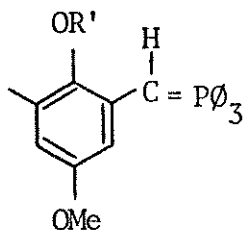


Faz-se necessário chamar atenção para o fato que uma cetona semelhante a cetona (23) foi sintetizada e sua síntese as sim como os dados físicos que a caracterizam são encontrados na literatura /19/.

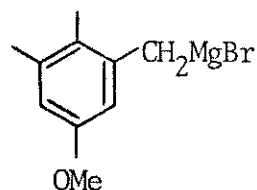
Tendo-se escolhido os sintons diterpênicos, passamos ao planejamento da síntese dos sintons aromáticos. Para simplificar nosso trabalho tentamos elaborar um caminho que nos desse acesso fácil aos três sintons aromáticos representados abaixo e que tivessem como composto de partida um mesmo composto o qual deveria ser um produto disponível e que não onerasse a síntese. O composto que nos pareceu ideal foi a hidroquinona (43) e o esquema de execução aparentemente mais fácil é apresentado no Esquema II.



(47)



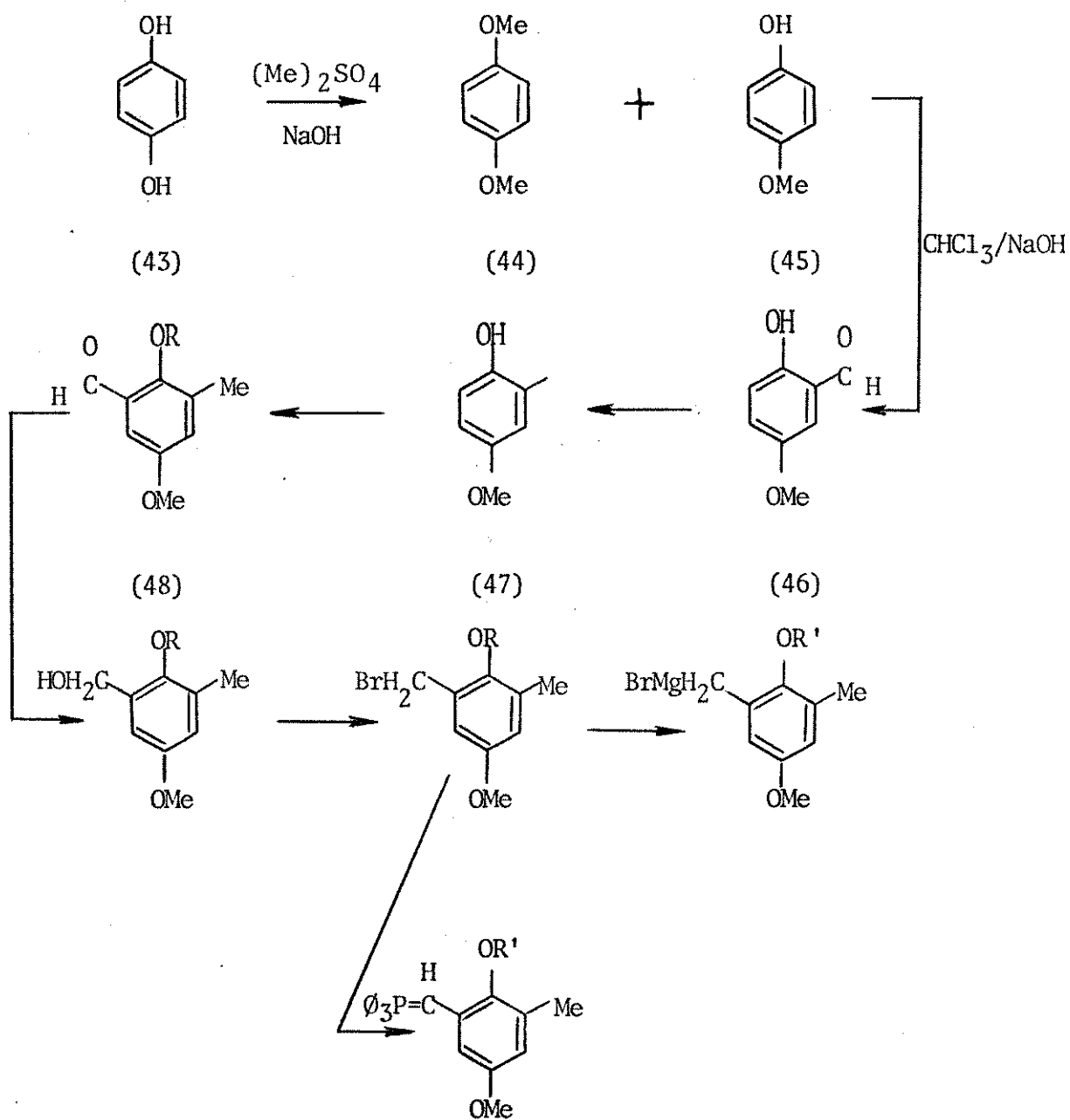
(52)



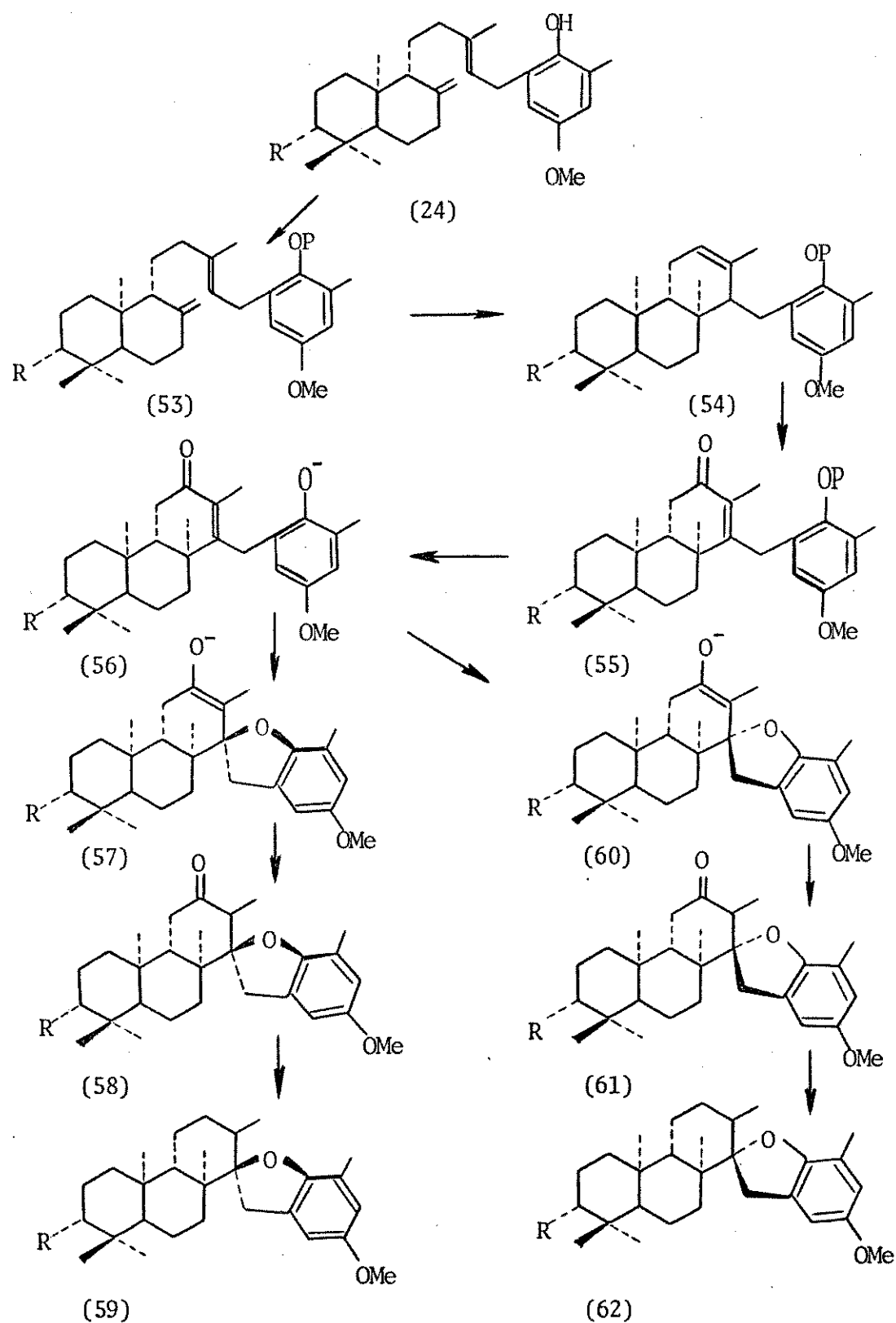
(51)

Tendo em vista que o planejamento das sínteses para obtenção dos sintons diterpênicos e aromáticos já foi esquematizado, assim como as propostas para os acoplamentos desses sintons, concluiremos este capítulo apresentando de forma resumida a maneira de obter o nosso alvo sintético a partir dos intermediários formados na etapa de acoplamento.

Esquema II

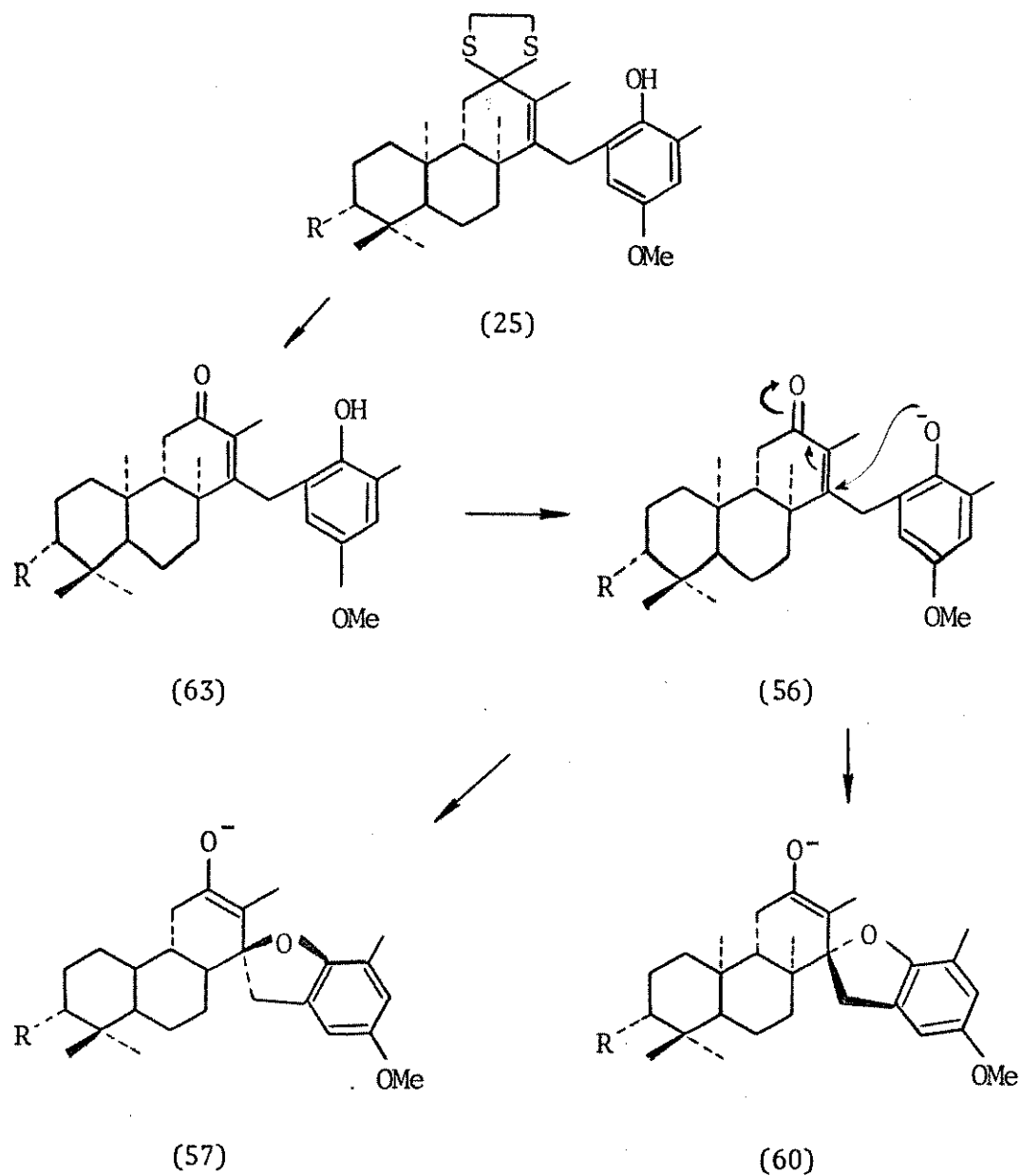
Obtenção dos Sintons AromáticosObs.: $\text{R}' = \text{oBz}$

Iª Proposta



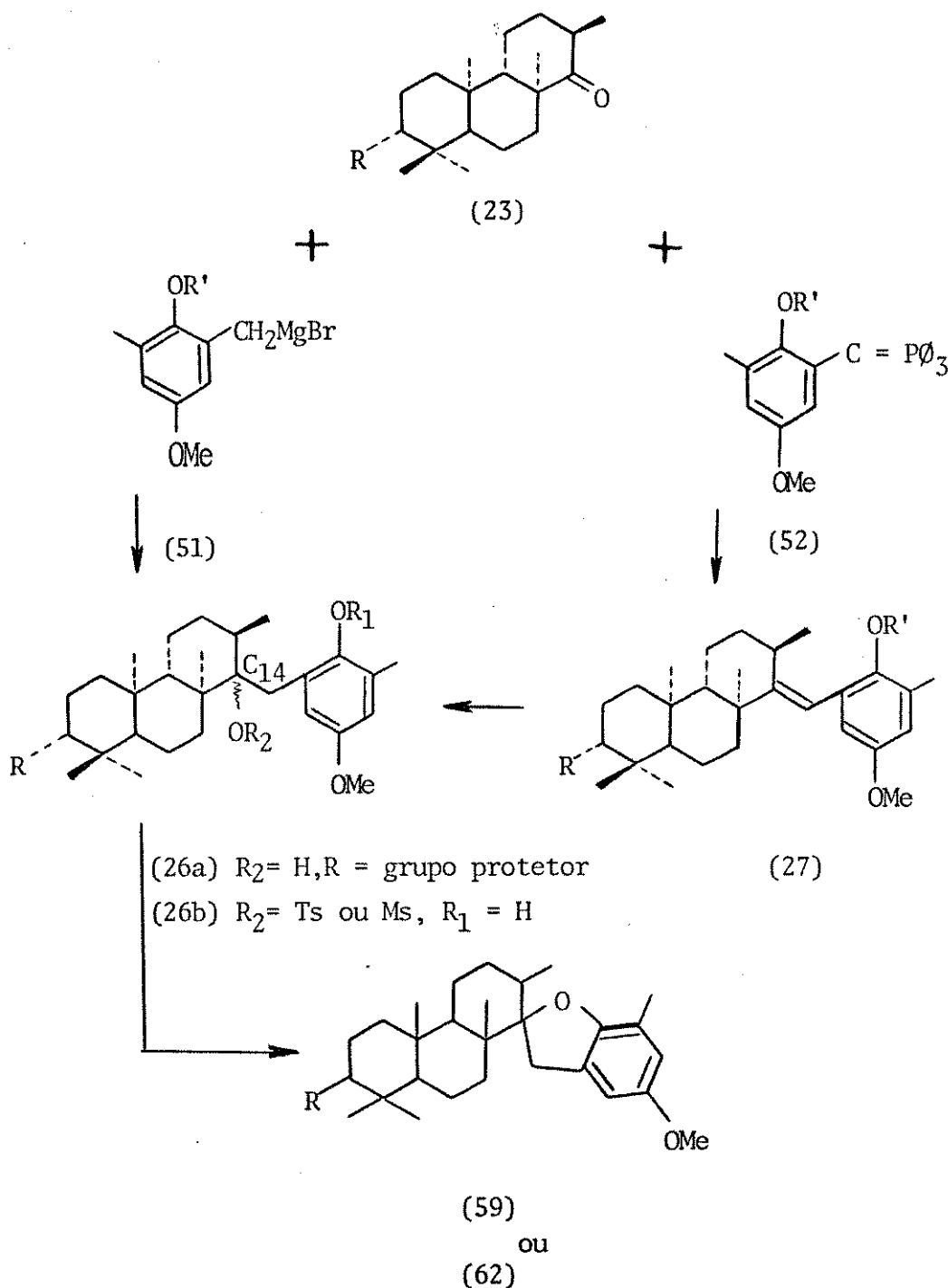
Neste caminho de síntese o espiro composto é formado como uma consequência da desproteção do intermediário (55), o qual na forma de fenóxido (56) ataca o carbono C-14 numa reação de Michael produzindo o espiro (57) e seu epímero em C-14 (60).

II Proposta



Nesta segunda proposta a formação do espiro também ocorre devido a uma reação de Michael, com formação dos espiros (57) e seu epímero no C-14 (60). As demais etapas de síntese a partir da formação do espiro são idênticas as etapas correspondentes na proposta anterior.

III Proposta



Na proposta III uma alternativa para a formação do espiro em C-14 seria através de uma reação de ciclização intramolelar provavelmente do tipo SN_1 do intermediário (26b) tendo o fenóxido como nucleófilo e o O-Ts como grupo abandonador. No entanto o fato do C-14 ser estericamente impedido poderia acarretar

no insucesso desta reação. Uma forma para contornar este problema seria tomar a hidroxila em C-14 como nucleófilo e colocar no anel aromático um substituinte que favoreça a Substituição Aromática Nucleofílica, tal como (-F) ou (-N≡N)⁺ /20/. Esta última alternativa envolveria a síntese de um novo sintom aromático, sendo então relegada a uma última prerrogativa.

O intermediário (27) poderia ser transformado no intermediário (26) através de uma epoxidação que provavelmente formaria o epóxido β (lado menos impedido da molécula), (Fig.1) o qual com LiAlH₄ forneceria (26) e conseqüentemente (59) ou (62) seguindo raciocínio análogo ao caminho anterior.

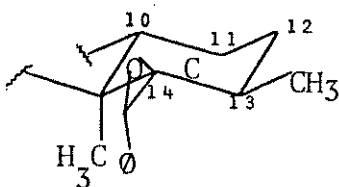


Fig. 1- Anel C de (27) oxidado

Gostaríamos de ressaltar que estas alternativas ficaram como últimas opções.

Uma vez concluído o planejamento da síntese passamos em seguida a execução da mesma.

III- Execução da Síntese do Stipodiol

Considerando que não encontramos na literatura referências anteriores relativas a síntese do stipodiol(6) e que entre os substratos quirais isolados do óleo de copaíba o mais abundante é o ácido copálico (13)/10,11 e 12/, decidimos montar e otimizar toda a estratégia de síntese utilizando este ácido como substrato. Quando as condições de síntese estiverem bem definidas as mesmas serão aplicadas aos compostos (11) ou (12).

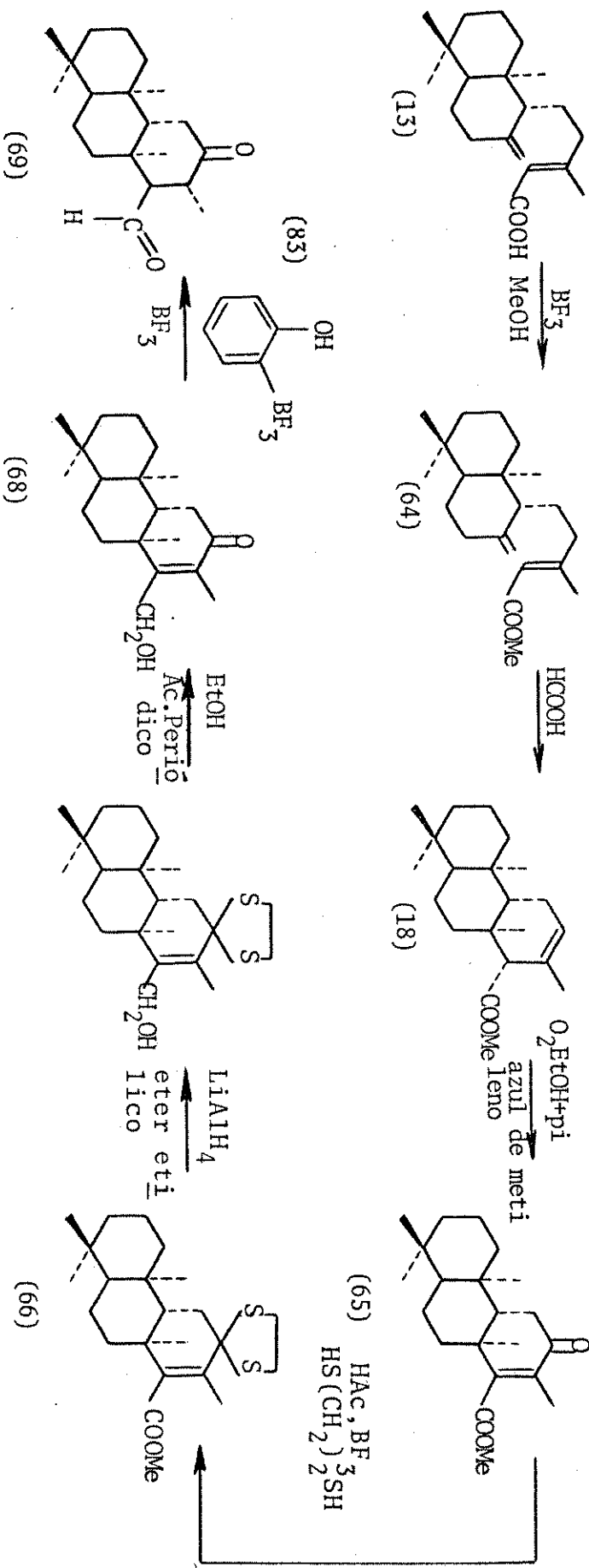
Uma vez que o composto (13) se assemelha aos compostos (11) e (12) no que diz respeito a sua origem, natureza e esteoquímica tendo em vista que apresentam quase todos os centros quirais comuns aos compostos (11) e (12), diferindo somente na ausência dos substituinte no C-3, é de se esperar que este composto também apresente comportamento químico semelhante. Desta forma tudo que foi planejado no capítulo anterior em função dos substratos (11) e (12) pode ser extrapolado para o composto (11).

Considerando o que foi discutido no capítulo anterior sobre a viabilidade das propostas de acoplamento dos sintonis diterpênicos e aromáticos, decidimos começar nossa síntese com a aplicação da Proposta II que nos pareceu mais viável. Apresentamos no Esquema III o primeiro caminho de síntese desenvolvido.

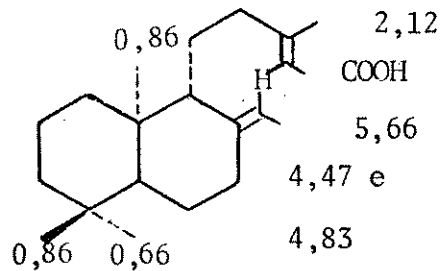
O ácido copálico (ácido ent-1abd-8(17),13-dien-15-oico(13), foi obtido pelo fracionamento da fração ácida do óleo de copaíba comercial através de cromatografia em coluna e foi identificado por comparação das suas constantes físicas e dados espectroscópicos com as constantes físicas e dados espectroscópicos de uma amostra autêntica, apresentando ponto de fusão 102-105,5°C e rotação ótica -5,5°. Análise do seu espectro na região do infravermelho/E-1/, apresentou em 2700-2500cm⁻¹ uma banda de absor-

ESQUEMA III

Síntese do Stipodiol a partir do Ácido Copálico (13)

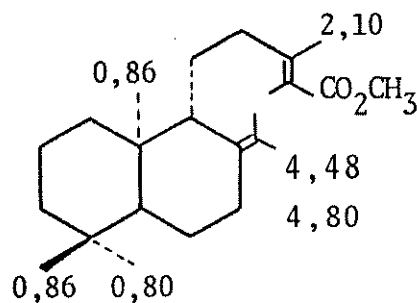


ção intensa e muito larga, correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila do ácido e em 1710cm^{-1} foi observada uma banda de absorção que foi atribuída à vibração de estiramento da carbonila./24,25/.O espectro de RMN- $^1\text{H}/\text{E}-2/$ apresentou os seguintes sinais, que foram atribuídos por comparação com a literatura/9,12/ δ 0,66; 0,86(s, correspondente aos grupos CH_3 , sobre os carbonos C-10 e C-4), 2,12 (s, grupo metil em C-13 cis ao COOH), 4,47 e 4,83 (s_x , correspondente ao grupo metileno (CH_2) terminal) e 5,66(m, correspondente ao próton no C-14).



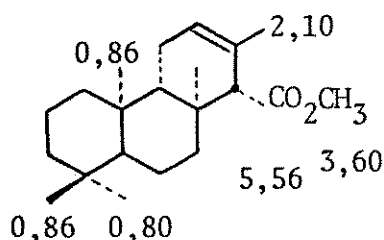
(13)

A reação de esterificação do ácido copálico (13) foi feita em condições catalíticas, usando-se metanol e como catalizador o aduto trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$)/21,22/. O ent-labd-8(17),13 dien-15-oato de metila (64) produto da esterificação do ácido(13) foi identificado através do seu espectro de RMN- $^1\text{H}/\text{E}-3-/$, que apresentou um sinal em δ 3,60 correspondente aos prótons metílicos do grupo carbometoxi, os demais sinais observados no espectro não sofreram grandes alterações em relação ao composto de partida.



(64)

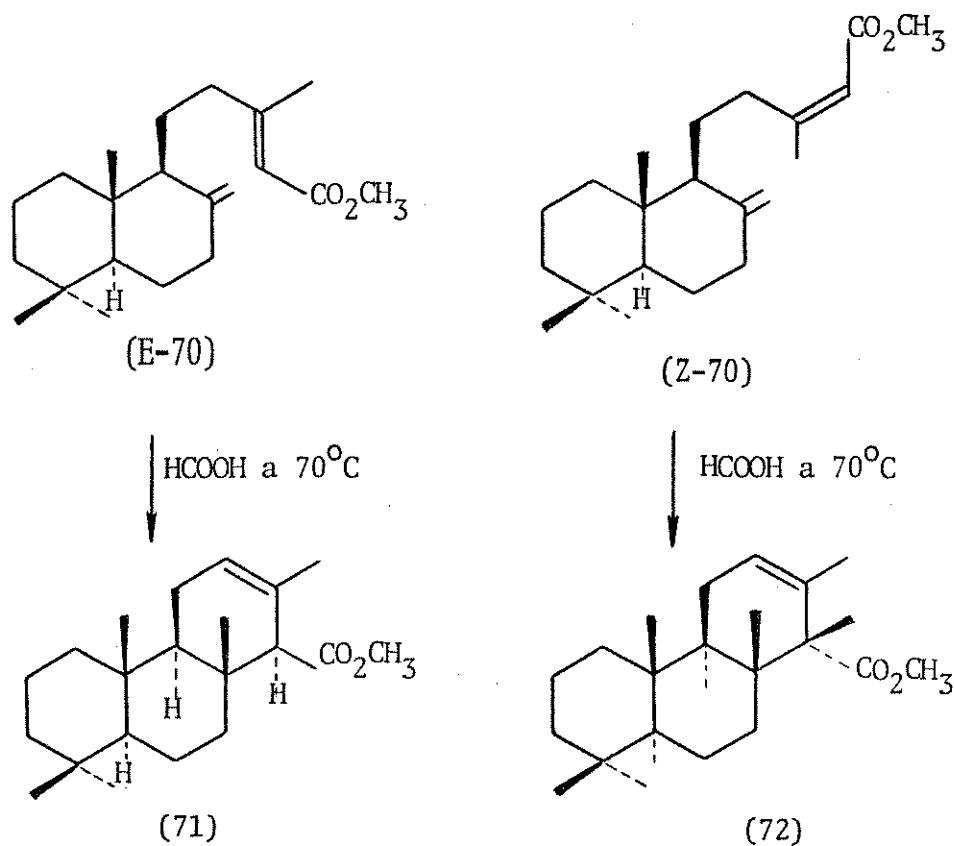
O ent-labd-8(17), 13-dien-15-oato de metila (64) foi ciclizado com ácido fórmico(99%)/11,16/, dando como produto um sólido cristalino, incolor com ponto de fusão 107-109°C e rotação ótica 65,6°. Análise do espectro de RMN-¹H do isocopalato de metila (18)/E-4/, mostrou os seguintes sinais que são característicos do composto ciclizado e que foram atribuídos por comparação com a literatura /12/. Um multiplete com largura a meia altura da banda correspondente a 10Hz foi observado em δ 2,83 e foi atribuído ao próton metínico em posição pseudo-axial, adjacente ao grupo carbometoxi. O singlete em δ 1,55 foi atribuído aos prótons metílicos do grupo metila sobre o carbono C-13, que é visto em campo mais alto que o grupo correspondente do composto de partida, uma vez que a ciclização do composto (64) quebra a conjugação entre o grupo carbometoxi e a dupla ligação α β , fazendo com que o grupo metila em C-13 que antes estava em posição β ao grupo carbometoxi, portanto mais desprotegido, passe a condição de um grupo metila sobre uma dupla não conjugada, portanto mais protegida. Além destes sinais observamos em δ 5,43 um multiplete correspondente ao próton olefínico sobre o C-12. Os demais sinais sofrem pequenas alterações em relação ao composto de partida.



(18)

A reação de ciclização do éster (70) enantiomero de(64). usando ácido fórmico como catalisador, foi feita antes por Fétizon /16/, que constatou ser esta reação estereoseletiva, obtendo um

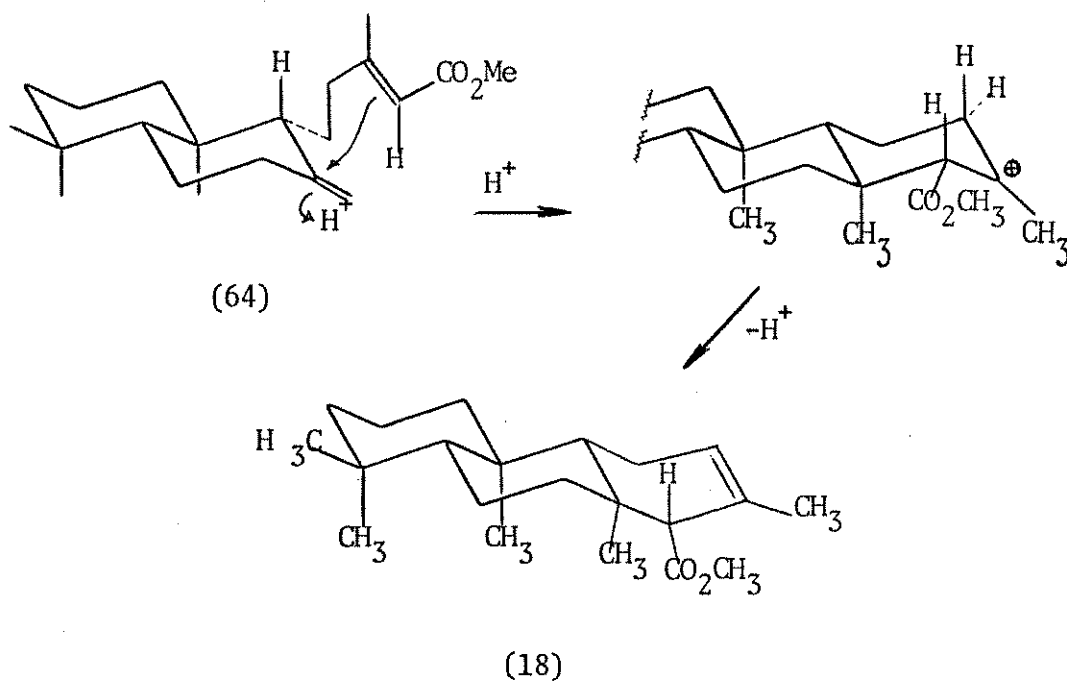
dentre os dois diastereoisômeros possíveis. Fêtzon observou também que o isômero (E-70) forneceu (71) e o isômero (Z-70) forneceu (72).



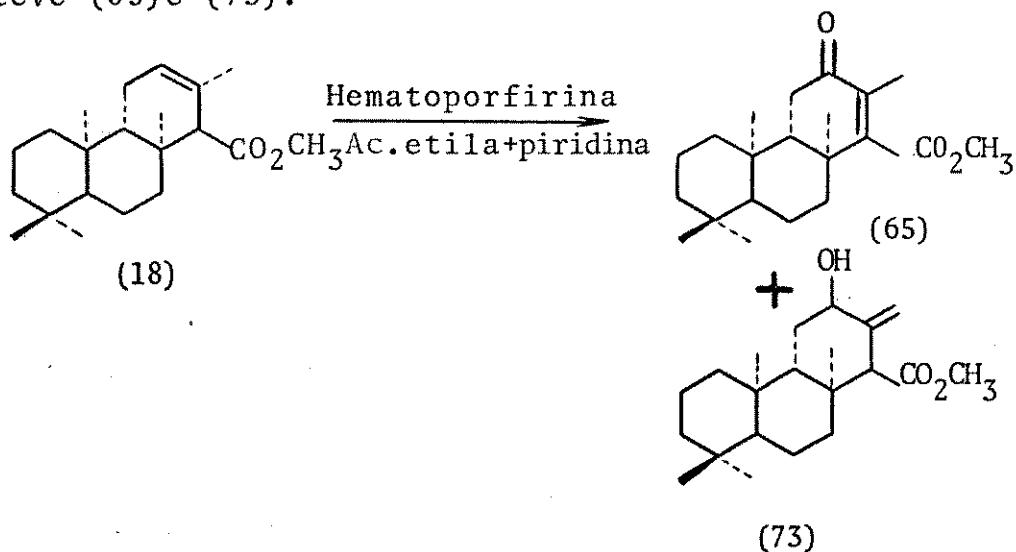
Tendo em vista que os isômeros óticos apresentam comportamento químico idêntico, diferindo somente na atividade ótica é de esperar que o composto (64) enantiômero de (70) se comporte da mesma forma que (70) com relação a ciclização. Os dados físicos e espectroscópicos obtidos para o composto (18) foram comparados com os dados existentes na literatura /16/12/ o que permitiu

estabelecer a configuração relativa de (18), como correspondente à do composto (85).

O mecanismo desta reação foi elucidado por Fêtzon e colaboradores /19/ e pode ser representado da forma abaixo.

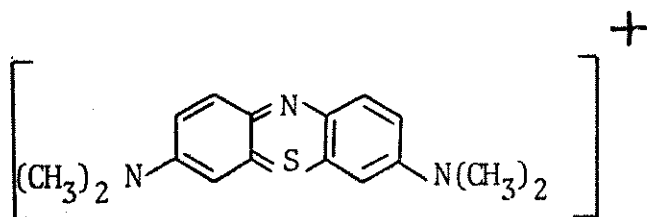
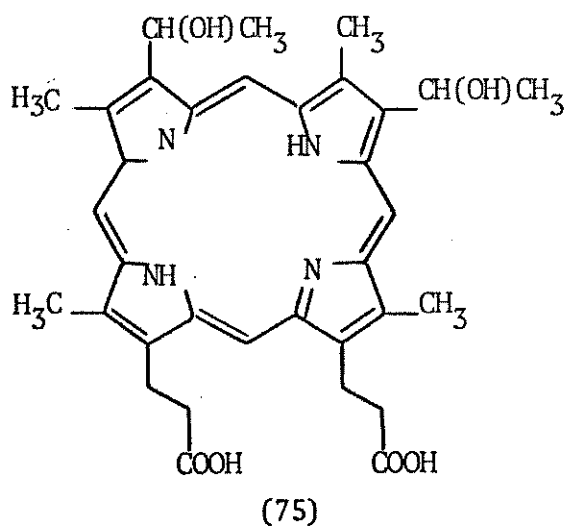


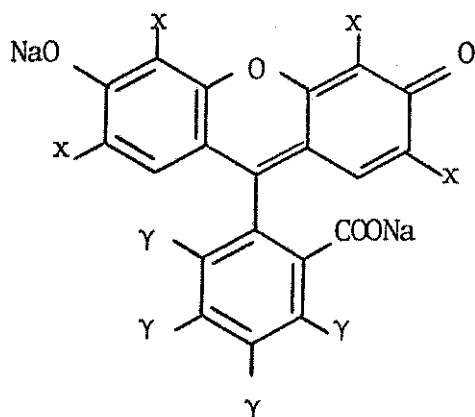
Dando continuidade ao desenvolvimento da síntese, o isocopalato de metila (18) foi transformado na cetona α, β -insaturada (65) através de uma reação de foto-oxigenação sensibilizada. O composto (65) foi obtido antes por Rűveda e colaboradores /10,13/ o qual a partir da foto-oxigenação sensibilizada de (18) obteve (65) e (73).



As reações de oxigenação foto-sensibilizadas são importantes em química orgânica sintética como um dos principais meios de funcionalização de hidrocarbonetos. Nos últimos quarenta anos muitos estudos tem sido realizados visando determinar a utilidade sintética destas reações e elucidar seus mecanismos /29/.

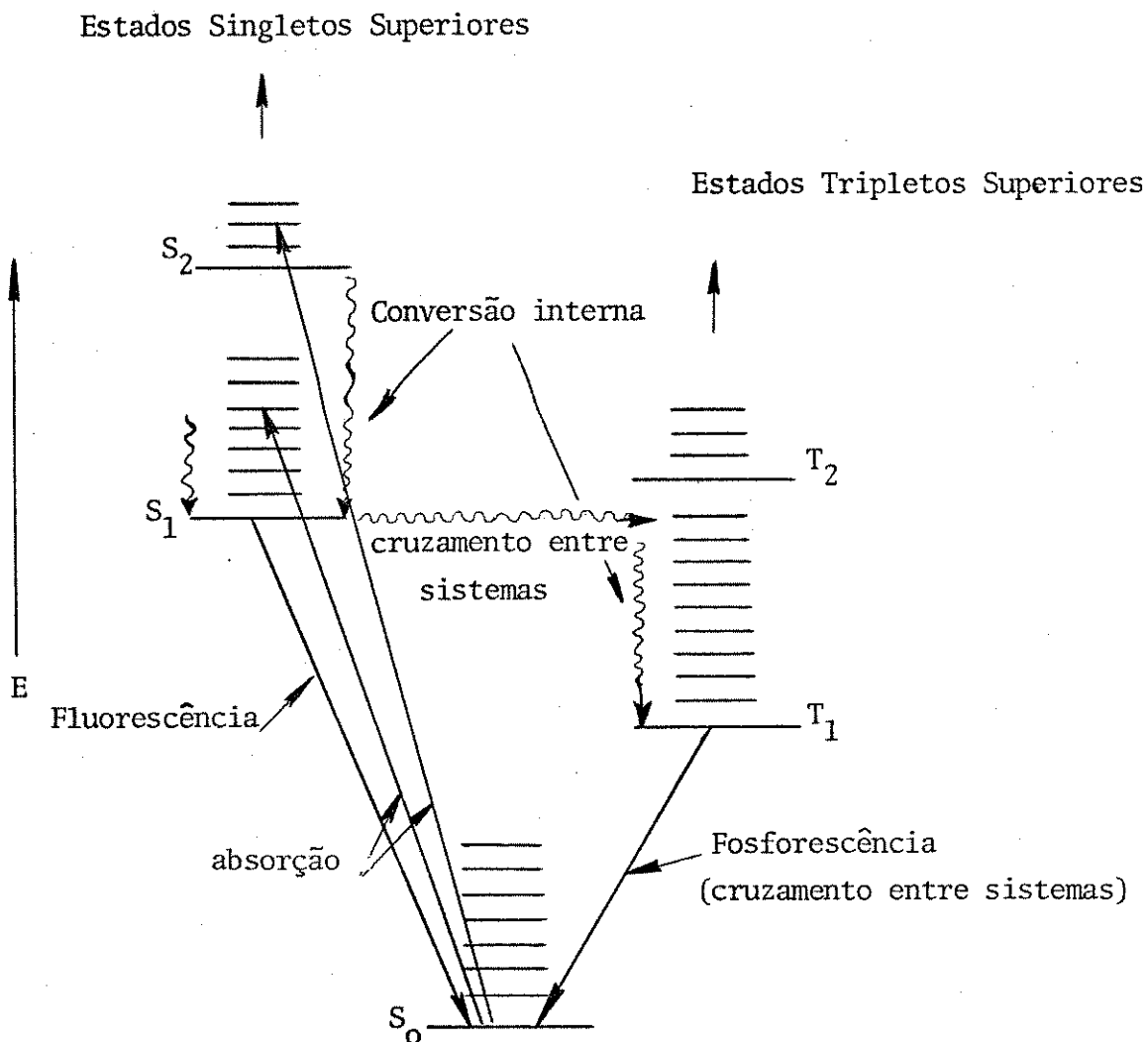
Nas reações de oxigenação foto-sensibilizadas uma solução da olefina e um sensibilizador, geralmente um corante, azul de metileno(74), eosina(76) eritrosina(77) rosa de bengala (78) ou hematoporfirina(75)/32/ são submetidos a um fluxo contínuo de oxigênio que é borbulhado na solução e o sistema é irradiado com luz de comprimento de onda apropriado para ser absorvido pelo sensibilizador. Desta forma, formam-se produtos oxigenados cuja natureza depende da estrutura do substrato, da labilidade do foto-produto inicial e das condições de reação /32/. Hidroperóxidos alílicos são facilmente transformados em álcoois alílicos e compostos carbonílicos α , β -insaturados /3/.



(76) X= Br; γ =H(77) X= I; γ =H(78) X= I; γ =Cl

Nestas reações a energia emitida pela fonte de radiação é absorvida pelo sensibilizador o qual transfere essa energia para a molécula de oxigênio que passa do estado fundamental triplete (3O_2) para o estado excitado singlete (1O_2).

Tendo em vista que o estado excitado singlete de muitos sensibilizadores possui tempo de vida muito curto para interagir eficientemente com outras espécies, o estado triplete é normalmente o responsável pela transferência de energia ao oxigênio. A maneira como a energia absorvida pelo sensibilizador provoca a transformação de seu estado eletrônico, pode ser visualizada no Diagrama de Jablonski /33/, representado na página seguinte.






As moléculas no estado fundamental, com raras exceções encontram-se no estado singlete. A conversão do sensibilizador do seu estado fundamental singlete para o estado tripleto, por absorção direta da radiação, representa um processo proibido, ou de baixa probabilidade. De acordo com o diagrama de Jablonski, esta conversão é possível através de um processo que envolve cruzamento entre sistemas seguido de conversão interna.

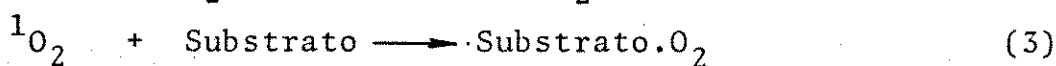
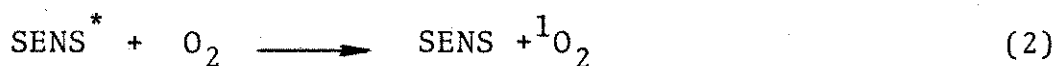
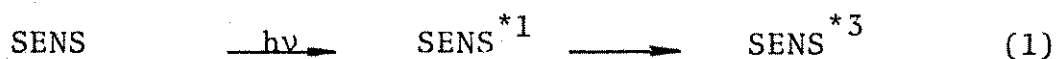
Embora existam outras formas de gerar oxigênio singleto (1O_2) a foto-sensibilização é um dos métodos mais utilizados / 29/.

No estado fundamental a molécula de oxigênio existe na forma de um di-radical em que os seus eletrons de valência, de mais alta energia, são orientados paralelamente ocupando orbitais moleculares distintos ($^3\Sigma_g^-$). Durante a excitação estes eletrons são promovidos para níveis eletrônicos superiores onde estão orientados antiparalelos podendo ocupar um mesmo orbital, ou orbitais diferentes. Estas duas situações correspondem a excitação do estado fundamental ao primeiro estado singleto ($^1\Delta_g$) ao segundo estado singleto ($^1\varepsilon_g^+$). O segundo estado singleto possui um tempo de vida da ordem de 10^{-1} S, ou menos, o que representa um tempo de vida útil muito fugaz, de modo que o oxigênio neste estado eletrônico não tem participação no processo de foto-oxigenação, Sendo assim, a foto-oxigenação é uma consequência direta da ação do oxigênio singleto ($^1\Delta_g$)

TABELA
Estados Eletrônicos da Molécula de Oxigênio

Estados Eletrônicos	Configuração eletrônica dos orbitais mais energéticos.	Energia acima do Est.Fundamental
II ^o Est.Singleto ($^1\varepsilon_g^+$)		37,5 Kcal/mol
I ^o Est.Singleto ($^1\Delta_g$)		22,5 Kcal/mol
Estado Fundamental ($^3\varepsilon_g^-$)		

O processo de foto-sensibilização pode ser representado de forma resumida pelas equações abaixo onde representamos o sensibilizador de forma abreviada e onde os índices sobre o sensibilizador e o oxigênio representam a multiplicidade de spin dos estados eletrônicos, singleto (1) e tripleto(3) respectivamente.



A equação (3) representa a formação do produto foto-oxigenado, a partir do substrato que é o aceptor. A escolha do sensibilizador é uma etapa determinante no sucesso da foto-oxigenação pois um bom sensibilizador deve apresentar uma energia triplete, não muito maior que a energia do oxigênio singlete (${}^1\Delta_g$ 22,5 Kcal/mol) ou (${}^1\varepsilon_g$ 37,5 Kcal/mol) para permitir a transferência máxima de energia para o oxigênio /32/, além de apresentar absorptividade molar máxima (λ max) no intervalo de comprimento de onda emitido com maior intensidade pela fonte de luz/32/.

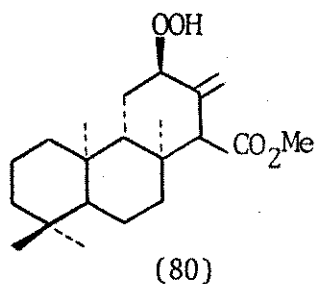
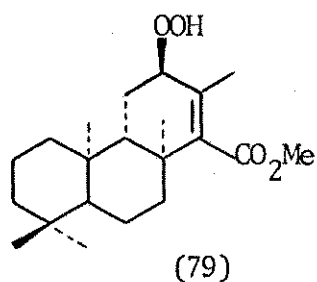
Considerando os requisitos exigidos para a máxima eficiência do sensibilizador no processo de foto-sensibilização, nós escolhemos o azul de metileno(74) como sensibilizador por apresentar uma energia triplete igual a 34 Kcal/mol que é suficiente para excitar o oxigênio do seu estado fundamental triplete ao estado singlete. A diferença de energia entre os estados fundamental e estado singlete do oxigênio é de 22,5Kcal/mol, portanto menor que a energia do sensibilizador no estado triplete. Outra vantagem na escolha de (74), diz respeito a sua absorção máxima (λ max) em metanol a 669 nm, comprimento de onda que está incluído na região do espectro visível (500-700 nm), onde a fonte de luz que é uma lâmpada de tungstênio-halogênio DWY, irradia com intensidade máxima correspondente a 62,60 Watts /32/.

Uma vez escolhidos a fonte de luz e o sensibilizador apropriado, demos início à reação. Uma solução do isocopalato de metila (18) em piridina foi irradiada em presença do sensibilizador (74).

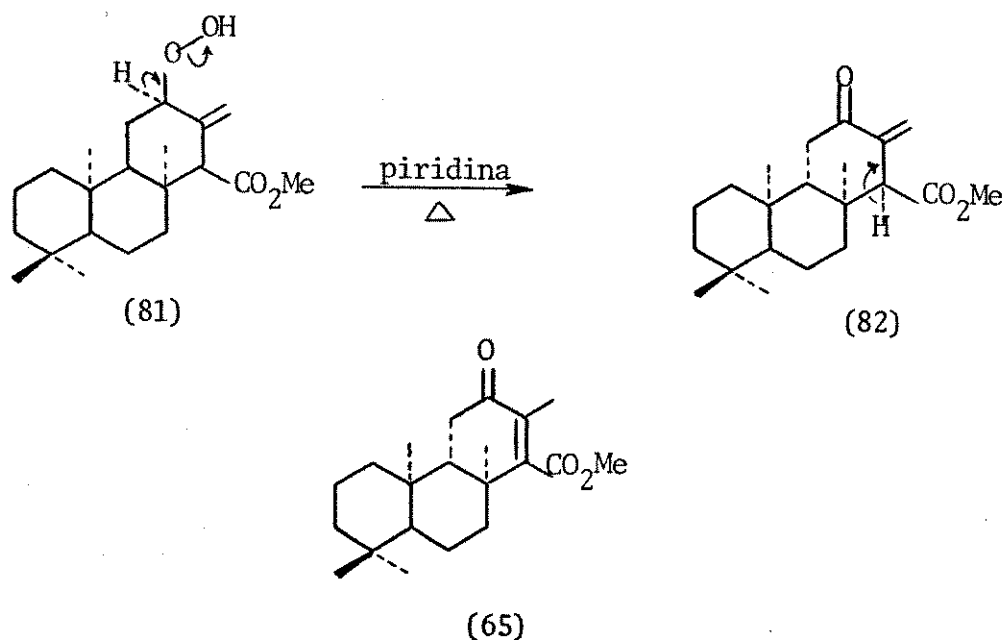
Escolhemos a piridina como solvente pelo fato do oxigênio singlete ($^1\Delta_g O_2$) apresentar no mesmo, tempo de vida igual a 33 segundos /31/ que é um tempo relativamente longo, comparado com o tempo de vida desta espécie quando em metanol (5 a 7 segundos). A reação foi controlada por cromatografia em camada delgada observando-se que a mesma processava-se lentamente. Atribuímos este fato a baixa solubilidade do sensibilizador (74) em piridina, por isto adicionamos etanol a mistura de reação e constatamos que o azul de metileno (74) dissolveu totalmente. Seguimos a reação por placa comparando a mistura de reação com uma amostra autêntica do composto (65) e observamos depois de algum tempo que o composto de partida havia sido consumido, formando-se o composto (65) e além deste, um composto mais polar que supomos fosse hidroperóxido. Suspendemos a reação e procedemos a manipulação.

Como tínhamos um volume razoável de piridina na mistura de reação, destilamos a mesma para eliminar o excesso de piridina. Para nossa surpresa, após termos feito placa do resíduo da destilação, constatamos que tínhamos somente um produto e que este era a acetona α, β -insaturada (65).

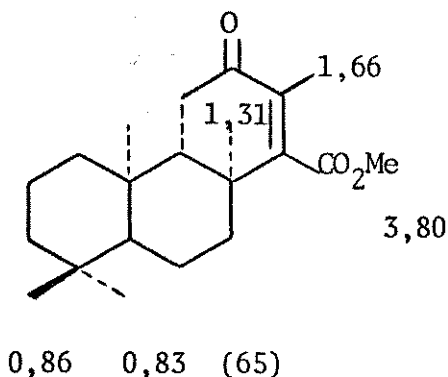
Uma vez que a distribuição dos produtos nas reações de oxigenação foto-sensibilizadas, é pouco sensível às mudanças de fase, solvente ou de temperatura /30/ e considerando que Rűveda e colaboradores /10,13/ obtiveram em reação análoga uma mistura dos produtos (65) e (73), acreditamos que nossa reação tenha produzido os mesmos hidroperóxidos intermediários (79) e (80)/13/.



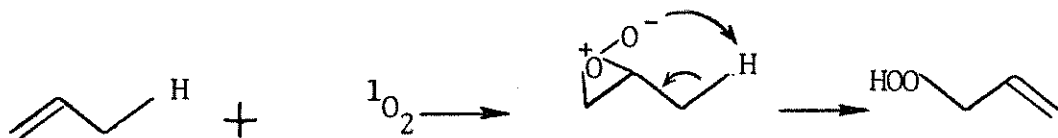
Durante a destilação da piridina, os hidroperóxidos (79) e (80) devem ter sofrido decomposição térmica e o composto (80) sofreu adicionalmente isomerização da dupla terminal, o que explica o fato da foto-oxigenação sensibilizada de (18) produzir exclusivamente (65). Infelizmente não podemos comprovar esta hipótese pelo fato de não dispormos das amostras dos compostos intermediários (81) e (82).



O estudo do espectro de absorção na região do infravermelho, /E-5/, da cetona α β -insaturada (65), apresentou as seguintes bandas de absorção características de compostos carbonílicos: 1730cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo carbonila do éster e 1680cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo carbonila da cetona α β -insaturada /24,25/. No espectro de RMN- ^1H do composto (65) /E-6/, observamos o surgimento de sinais complexos em δ 2,38 e δ 2,53 os quais apresentam largura a meia altura da banda 3H_2 e 2Hz respectivamente. Estes dois sinais correspondem aos prótons alfa à carbonila no carbono C-11, os quais constituem um sistema do tipo ABX, onde o componente X deste sistema não é visível no espectro, uma vez que ele se acha encoberto por outros sinais na região de campo alto. A atribuição destes sinais foi feita tomando-se como referência a literatura /42/. Os deslocamentos químicos dos outros sinais estão em concordância com os valores publicados por Rúveda e colaboradores/13/.



Vários mecanismos alternativos tem sido propostos e discutidos na literatura /29,31,33,30/ com a finalidade de explicar estas reações, no entanto o mecanismo mais aceito atualmente envolve a formação de um intermediário perepóxido.



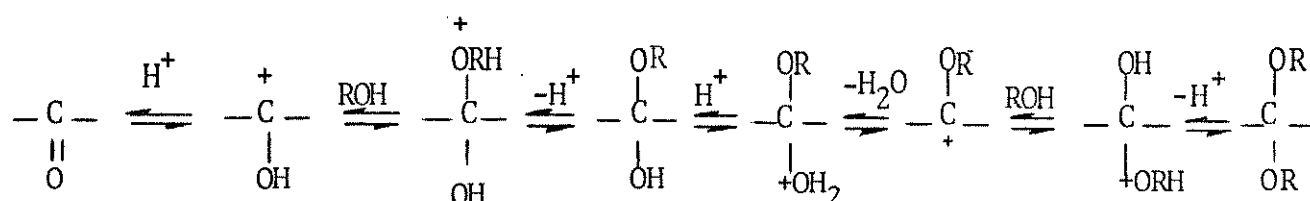
O intermediário perepóxido, também chamado epoxirano foi sugerido por Sharp, Lopecky e Reich. Kearns e colaboradores sugeriram um intermediário do tipo 1,2-dioxetano. Depois que foi mostrado que 1,2-dioxetano fragmentava dando fragmentos carbonílicos ao invés de rearranjar produzindo hidroperóxidos alílicos, este intermediário foi abandonado em detrimento do intermediário perepóxido /31 /.

Uma vez preparado o composto (65), partimos para a etapa seguinte, que diz respeito à preparação do álcool alílico (67) o qual será usado no acoplamento com o sinton aromático (47). Tendo em vista que a preparação do álcool alílico (67) implica na redução do grupo éster do composto (66), resolvemos proteger a carbonila da cetona α, β -insaturada (65) com o objetivo de evitar a redução da mesma.

A proteção de grupos carbonílicos, seja de aldeído ou cetona, leva a formação de compostos que dependendo do grupo protetor utilizado (seja um álcool ou um tiol), são chamados acetais cetais, tioacetais e tiocetais. Nas reações de proteção os compostos carbonílicos reagem com um álcool ou tiol em condições de catálise ácida. Estas reações são reversíveis e seus produtos são estáveis em condições básicas ou neutras. Os cetais e acetais são hidrolisados facilmente em meio ácido, enquanto que os tioacetais

e tiocetais são mais resistentes a desproteção exigindo condições mais drásticas como o uso de sais de mercúrio. Desta forma estes compostos são revertidos aos compostos carbonílicos de origem /34 , 37/.

O mecanismo das reações de proteção de grupos carbonílicos, é um mecanismo do tipo SN_1 , facilmente encontrado na literatura /37/ e que pode ser representado genericamente da forma abaixo.

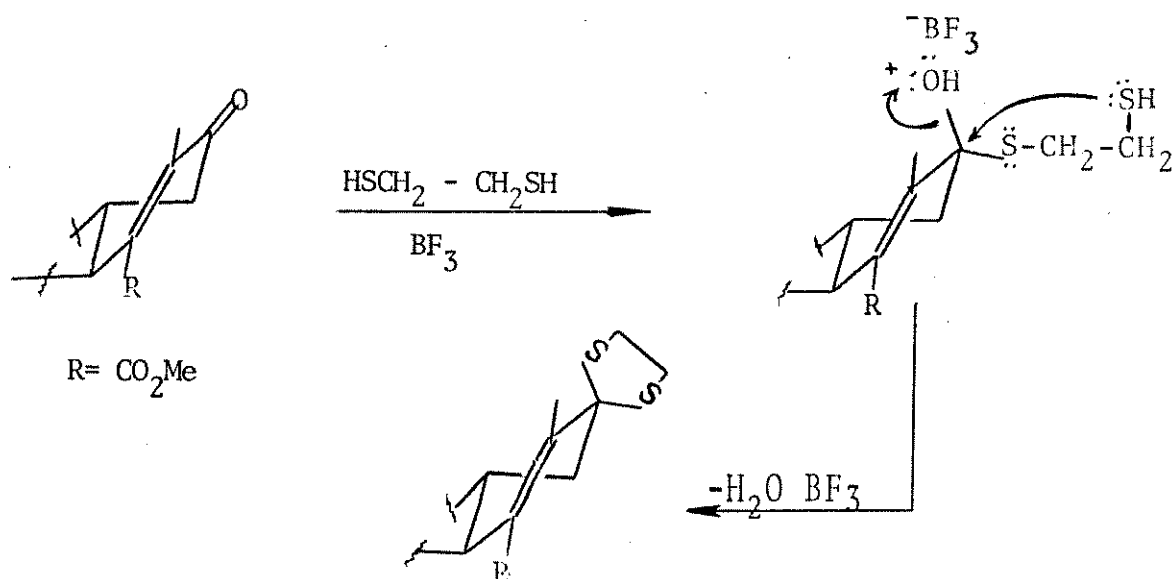


A grande reversibilidade destas reações no que diz respeito a desproteção, confere a elas importante papel como um método útil de proteção de grupos carbonílicos e quando utilizados em condições apropriadas, podem proteger seletivamente compostos policarbonílicos.

A cetona α, β -insaturada (65) foi inicialmente protegida com etileno glicol. De acordo com a literatura /34/ a conversão de cetonas α, β -insaturadas em cetais, pode ser acompanhada pela mudança de posição da ligação dupla para a posição β, γ . No nosso caso, esta reação de cetalização apresentou baixo rendimento uma vez que a cetona (65) é estericamente impedida e além disso não é possível haver mudança de posição da ligação dupla, pelo fato de não existir posições γ disponíveis para permitir tal rearranjo.

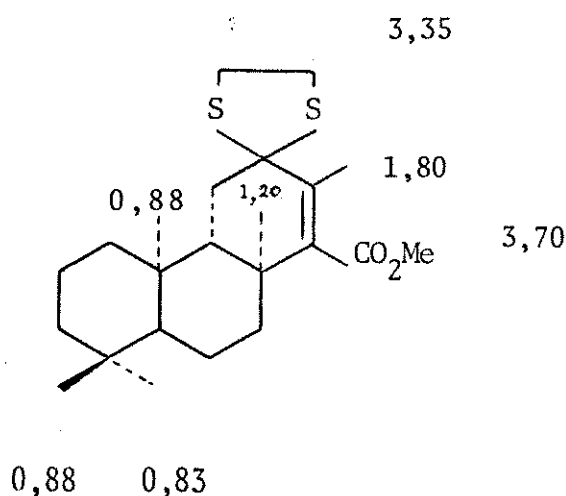
Como a cetalização não deu bom rendimento, substituímos o etilenoglicol por outro grupo protetor, desta vez o etanodiol. A reação de tiocetalização foi feita modificando-se ligeira

mente a técnica usada por Rosenthal /36/ e o mecanismo para esta reação pode ser representado da forma abaixo /38/.



O principal inconveniente no uso do etanoditiol diz respeito a reversão do tiocetal ao composto carbonílico de partida uma vez que este processo envolve o uso de sais mercúricos que são bastante tóxicos, conseguimos superar este inconveniente pelo uso do ácido periódico como agente de desproteção /35/. As condições desta desproteção foram otimizadas e serão discutidas mais a diante.

O composto (66) produto da proteção da cetona α, β -insaturada (65), apresentou no seu espectro de absorção na região do infra-vermelho /E-7/, uma única banda característica de composto carbonílico que é a absorção correspondente a vibração de estiramento da carbonila do grupo éster em 1720cm^{-1} . Estudo do seu espectro de RMN- ^1H /E-8/ , ressaltou o surgimento de um multiplete complexo, com largura a meia altura da banda igual a 5Hz, correspondente aos prótons metilênicos do grupo protetor.



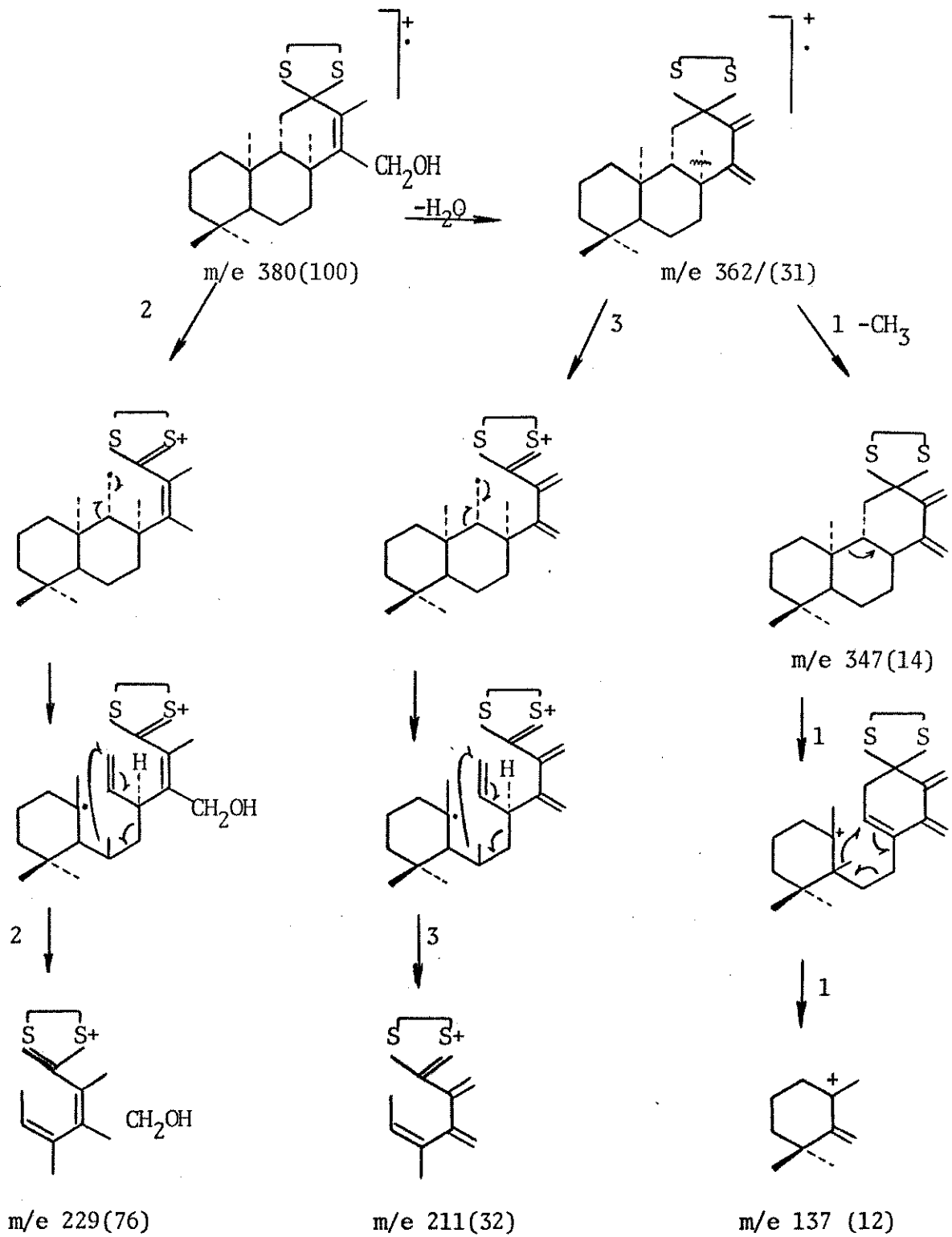
(66)

Os demais sinais sofreram pequenas modificações em relação ao deslocamento químico dos prótons do composto (65).

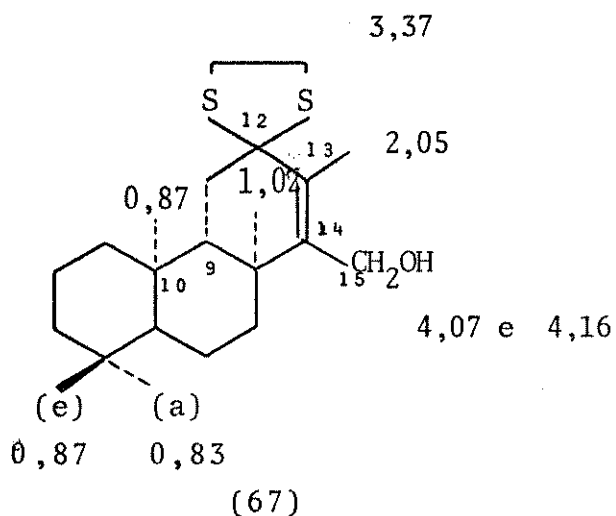
O composto (66) foi reduzido com LiAlH_4 , em éter anidro produzindo o álcool alílico (67). Concluída a redução o composto (67) foi purificado e após cristalização em metanol, produziu um sólido incolor que apresentou ponto de fusão $118-127^\circ\text{C}$ e rotação ótica $+16^\circ$. Analisando-se o espectro de massa /E-9/, observou-se o pico relativo ao ion molecular em m/e 380 (M^+ , 100) e outros picos em m/e : 229(76), 211(32), 362(31), 347(14), 137(12). A fragmentação proposta para 12-ditio-13-isocopaleno-15-ol(74), pode ser vista no Esquema IV em anexo

Pela análise do espectro do composto(67) na região do infra-vermelho /E-10/, constatamos a redução do composto (66), através do desaparecimento da banda de absorção do grupo carbonila do éster em 1720 cm^{-1} e surgimento de uma banda de absorção em 3.400 cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila do álcool. Pela análise do espectro de RMN^{-1}H do 12-ditio -

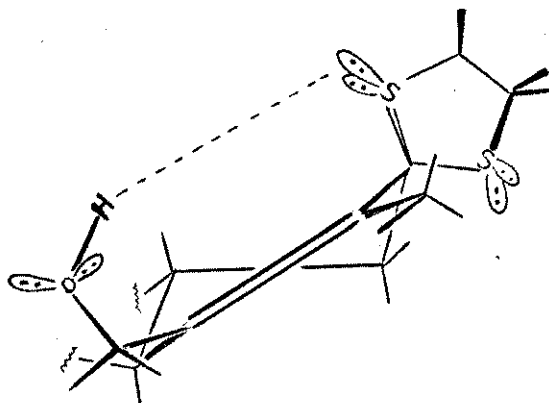
Esquema IV



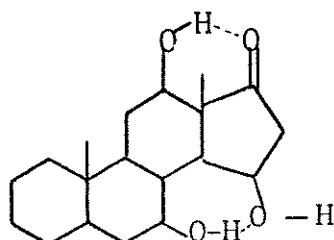
13-isocopaleno-15 ol (67) /E-11/, observamos a presença de dois dupletos em δ 4,07 (J=11Hz) e δ 4,16 (J= 11 Hz), (deslocamento químico calculado pelo método geométrico aplicado às duas linhas do sistema AB /39/, (vide espectro pag) correspondentes aos prótons metilênicos do carbono (C-15). Os outros sinais observados no espectro sofreram poucas modificações em relação aos sinais correspondentes no espectro do composto anterior.



O fato dos prótons do carbono (C-15) constituírem um sistema AB chamou nossa atenção e só conseguimos explicá-lo devido a uma certa rigidez conferida ao sistema (-CH₂-OH) em (C-15) através de uma interação espacial entre o hidrogênio da hidroxila e o enxôfre do tiocetal, fazendo com que os dois prótons do carbono (C-15) se acoplem formando um sistema AB.



Como pode ser observado não classificamos a interação como uma ponte de hidrogênio propriamente dita, pois seria uma interação com formação de um anel de sete membros que nos parece pouco comum; no entanto encontramos na literatura /40/ apoio para o nosso argumento, uma vez que é conhecido a existência de interação semelhante em compostos esteroidais, através da formação de um anel de sete membros, como pode ser visto no exemplo abaixo.

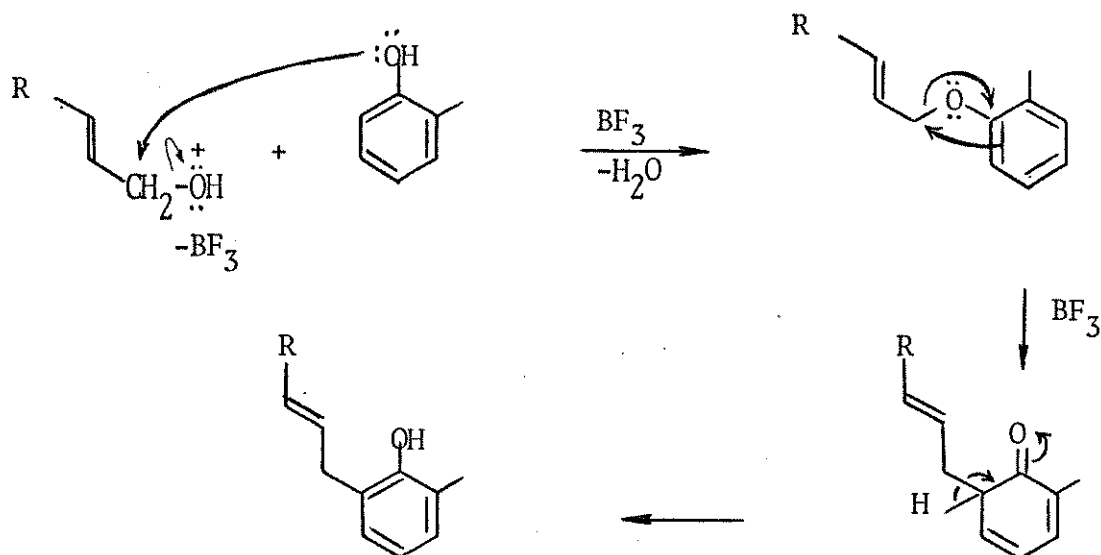


Outro argumento que vem reforçar nossa hipótese, é o fato do composto (68), produto da desproteção do álcool alílico (67), apresentar os prótons metilênicos sobre o carbono (C-15) como um singlete largo. No composto (68) a interação O-H-S foi eliminada.

Tendo sido preparado o 12-ditio-13-isocopaleno-15-ol (67), nosso primeiro sintom diterpênico, procedemos ao acoplamento com o sintom aromático, de acordo com o estudo feito na proposta II do Esquema I, onde tomamos como modelo a síntese do tetraidrocannabinol (35), realizada por Gaoni e colaboradores/17/. Nesta etapa do nosso trabalho ainda não dispunhamos do sintom aromático (47), por isto substituímos este sintom pelo O-CRESOL(83), disponível no laboratório.

Depois de várias tentativas, inclusive com alteração das condições de reação, observamos que nenhum produto de acoplamento

mento era obtido no final de cada reação. Esta reação de acoplamento deveria ocorrer segundo o mecanismo proposto abaixo, o qual levou em consideração o trabalho de YOSHIKAWA e colaboradores/41/ que evidencia o rearranjo regio seletivo de éteres prenyl fenílicos em presença de trifluoreto de boro eterato.

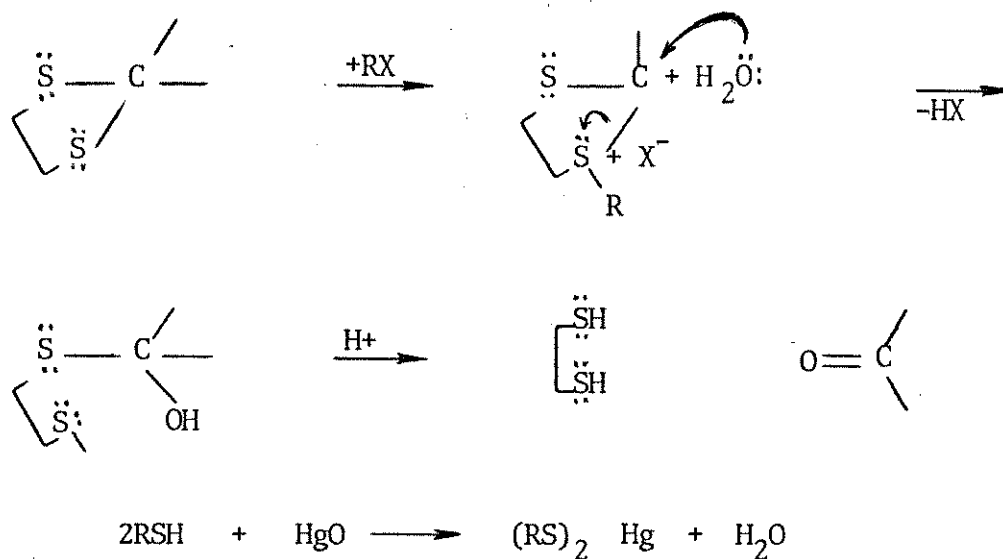


Uma possível causa para o insucesso desta reação deve ter sido a presença do grupo protetor (ditioetano) o qual interage com BF_3 dando reações colaterais. Desta forma pensamos em retirar o grupo protetor uma vez que o mesmo já tinha cumprido sua finalidade durante a redução do éster 12-ditio-13-isocopaleno-15-oato de metila (66).

A primeira tentativa de desproteção foi feita segundo os métodos convencionais para desproteção de ditioacetais, ou seja usando-se óxidos de mercúrio e trifluoreto de Boro eterato. Tendo em vista que nós nunca tínhamos feito antes esta reação, decidimos otimizar as condições da mesma usando o éster (66) como modelo, uma vez que a sua desproteção deveria produzir seu precursor

(65). Considerando que os compostos (65) e (66) estavam disponíveis, o controle do desenvolvimento da reação de desproteção de (66) tornou-se fácil, podendo ser feito simplesmente por comparação dos Rf dos compostos (65), (66) e da mistura de reação, com o ponto misto dos tres em placa analítica. Durante a reação observamos a formação da cetona (65), a qual veio constatar, que a desproteção realmente ocorria como esperavamos, no entanto a reação apresentou outros produtos colaterais.

A reação de desproteção do éster (66) ocorre de acordo com o mecanismo proposto abaixo /38/, em que o ditioetano precipita na forma de um sal de mercúrio, insolúvel.



Desta forma, ao invés de aplicar ao composto (67) as condições testadas anteriormente, resolvemos procurar na literatura alguma técnica mais nova para desproteção de ditiocetais, que nos permitisse realizar a desproteção sem os inconvenientes da reação anterior.

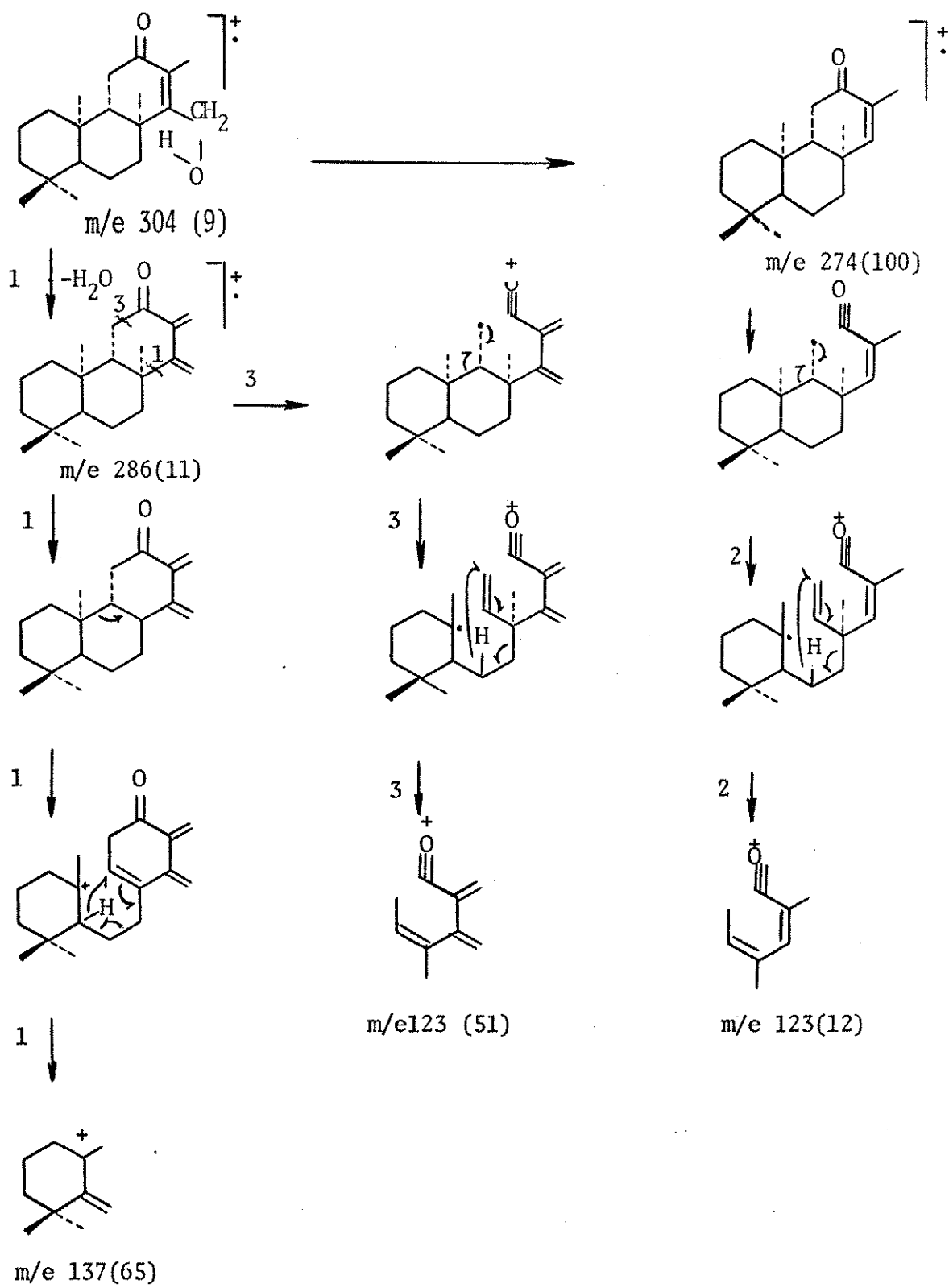
Encontramos uma referência bem atual, em que Logan e colaboradores /35/ estudaram a ação do ácido periódico na regeneração rápida e eficiente de cetonas esteroidais a partir de tiocetais. As reações de desproteção feitas por Logan e colaboradores, todas foram quantitativas.

A técnica desenvolvida por Logan e colaboradores /35/ foi inicialmente aplicada na desproteção do éster 12-ditio-13-isocopalen-15-oato de metila (66) tomado como modelo, tendo a reação ocorrido instantaneamente a temperatura ambiente. Usamos quantidade muito pequena do éster (66) e a reação foi controlada simplesmente por placa analítica, constatando a formação de um único produto. Tendo sido otimizadas as condições de desproteção com o ácido periódico, aplicamos estas condições na desproteção do álcool alílico (67).

O produto da desproteção depois de purificado e cristalizado foi identificado através de seus dados físicos e espectroscópicos, sendo designado como 15-hidroxi-13-isocopalen-12-ona (68). O álcool alílico (68) cristalizou em metanol, na forma de um sólido incolor que apresentou ponto de fusão 141-144°C e rotação ótica -15°. Analisando-se seu espectro de massa /E-12/, observou-se o pico correspondente ao íon molecular em m/e 304 (M^+ , 9). A massa exata calculada para $C_{20}H_{32}O_2$ foi 304,2402, a massa encontrada foi 304,23884. Além do pico do íon molecular outros picos em m/e: 286(11)274(100), 135(51),123(12),137(65), os tres últimos picos são característicos de estruturas que possuem um sistema 4,4,8,10 -Tetrametildecalina /12/, entretanto os picos em m/e 191 e m/e 177 ocorrem com intensidade relativa muito baixa devido a funcionalização do anel C. A fragmentação do composto (68) foi proposto no Esquema V.

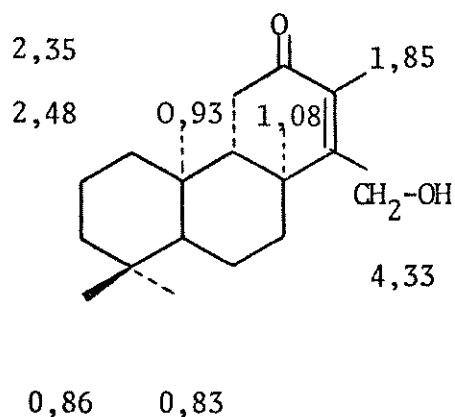
Pelo estudo do espectro de absorção na região do infra

Esquema V



vermelho /E-13/, constatamos a presença de uma banda de absorção em $1680-1660\text{ cm}^{-1}$, correspondente a vibração de estiramento do grupo carbonila da cetona α, β -insaturada (68). O espectro de RMN- ^1H /E-14/ do composto (68), apresentou os seguintes sinais, que vem comprovar a desproteção do ditioacetal (67). Em δ 4,33 observamos um singlete largo correspondente aos prótons metilênicos sobre o carbono C-15. Como foi sugerido antes, o fato destes prótons metilênicos sobre o carbono C-15, darem como sinal um singlete largo, se deve a eliminação da interação O-H-S, que fazia com que estes prótons se apresentassem como dois dubletos no espectro do composto precedente (67).

Além deste sinal, observamos o surgimento de dois sinais complexos em δ 2,35 e δ 2,48 os quais apresentam largura a meia altura da banda igual a 3Hz e 2Hz respectivamente. Estes sinais correspondem aos prótons alfa a carbonila no carbono C-11, os quais fazem parte de um sistema do tipo ABX, semelhante ao sistema ABX do composto (65).



(68)

Várias tentativas de acoplamento foram feitas usando-se o álcool alílico (68) como sintom diterpênico.

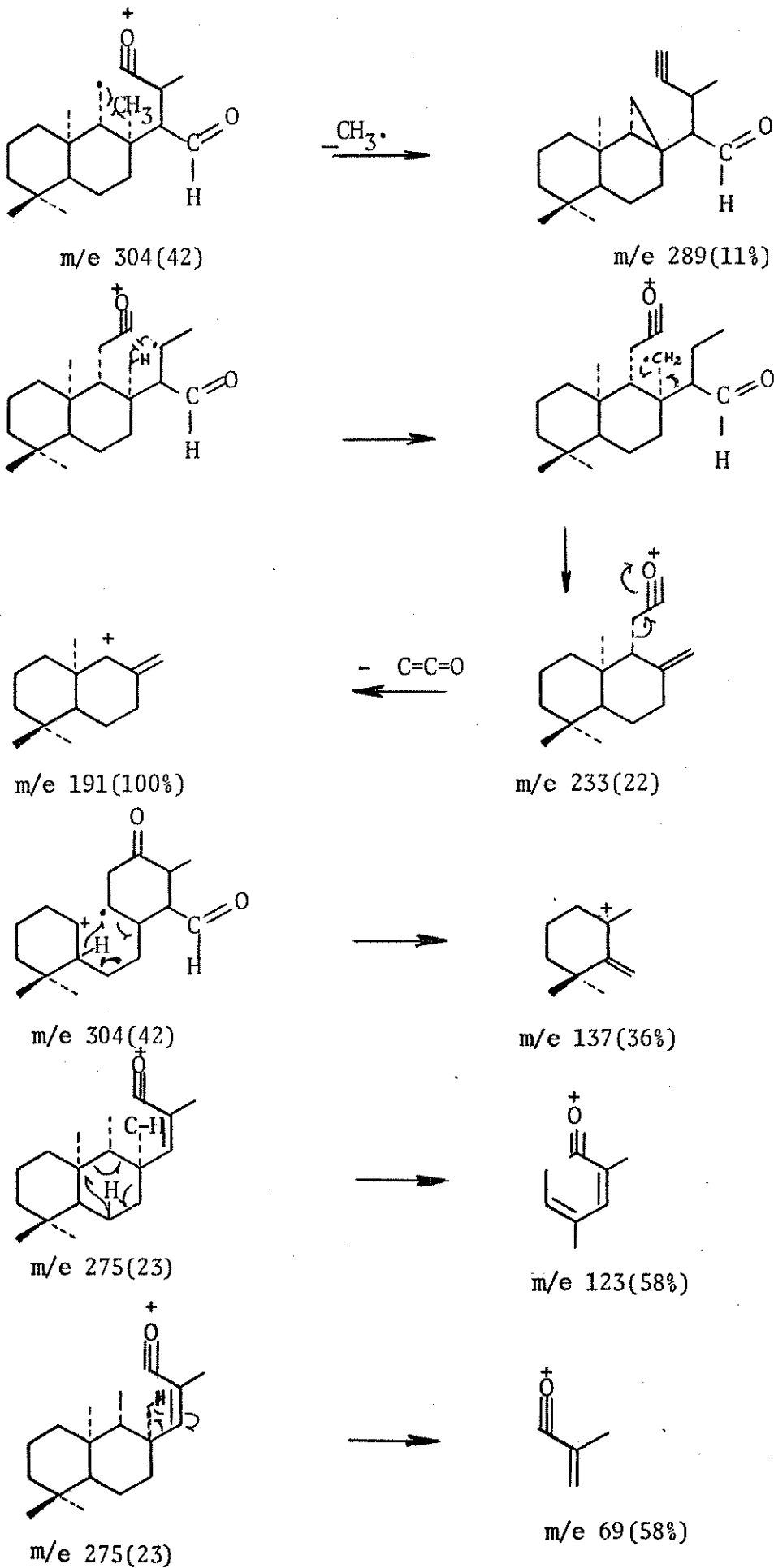
Na primeira tentativa o álcool alílico (68) e o O -

CRESOL (83), sintom aromático, foram colocados para reagir em presença de trifluoreto de boro eterato nas mesmas condições da reação feita com o sintom diterpênico (67), ou seja, na ausência de luz e em atmosfera inerte. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada até que todo o substrato fosse consumido, o produto bruto da reação foi purificado e identificado através de seus dados espectroscópicos.

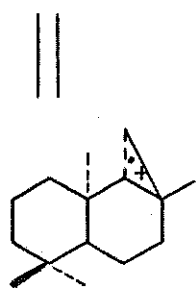
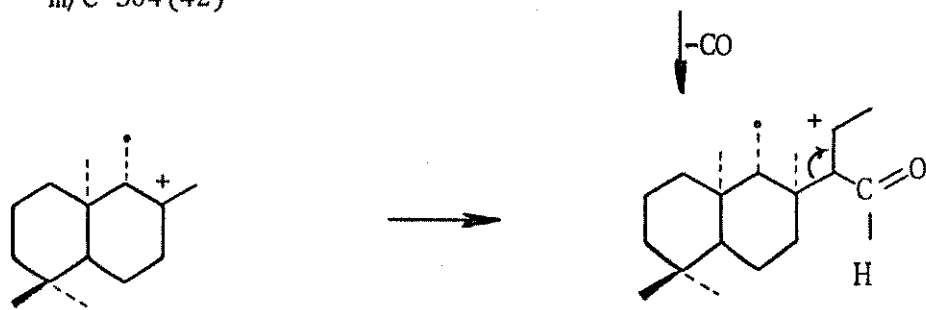
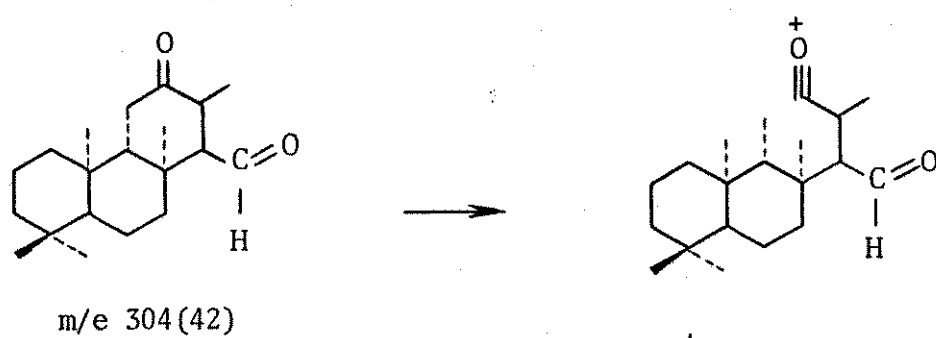
O espectro de massa /E-15/ do composto (69) apresentou o pico correspondente ao íon molecular em m/e 304 (M^+ , 42) e o pico base em m/e 191 (100), além de outros picos. A fragmentação do composto (69) foi proposta no Esquema VI em anexo. A massa calculada para $C_{20}H_{32}O_2$ foi 304,240217 e a massa determinada experimental foi 304,23884. O espectro de absorção na região do infravermelho /E-16/, levou-nos a suspeitar que o produto desta reação fosse um aldeído devido a presença no espectro, de uma banda de intensidade fraca em 2710 cm^{-1} , correspondente a vibração de estiramento do C-H de aldeído.

O espectro de RMN- ^1H /E-17/ do composto (69), apresentou um duplete em δ 9,85 o qual possui uma constante de acoplamento de 4Hz e que corresponde ao próton do grupamento aldeídico em C_{15} , confirmando assim a suspeita de que o composto (69) é realmente um aldeído. Além deste sinal, o espectro /E-17/ apresentou outros sinais: em δ 0,84; 0,89; 0,91 e 1,24 encontramos quatro singletos correspondentes aos grupos metila sobre os carbonos C_4 , C_{10} e C_8 respectivamente. Em δ 0,97 observamos um duplete com constante de acoplamento igual a 6Hz, correspondente ao grupo metila no carbono C_{13} . Em δ 2,12 observamos um duplo duplete com constante de acoplamento ($J_{H_{14}-H_{15}} = 4\text{Hz}$ e $J_{H_{14}-H_{13}} = 12\text{Hz}$) correspondente ao próton sobre o C_{14} . Em 2,39 observamos um multiplete correspondente aos prótons alfa à carbonila no C_{11} , os quais

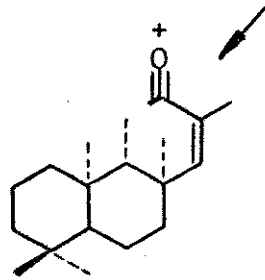
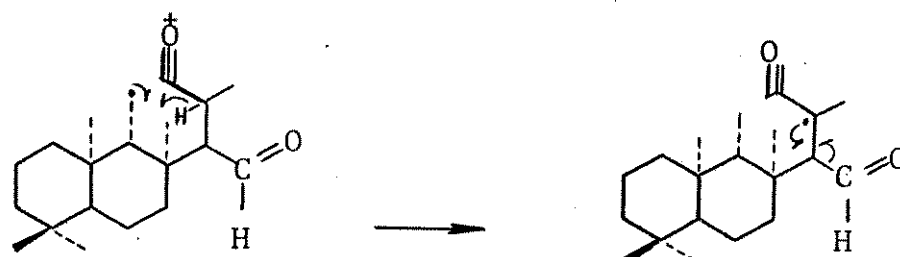
Esquema VI



Esquema VI (continuação)

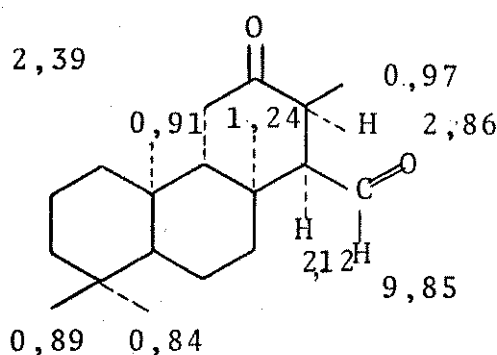


m/e 206(73%)



m/e 275(23%)

fazem parte de um sistema ABX, que devido a sua complexidade não pode ser atribuída precisamente. Em δ 2,86 vemos um multiplete que provavelmente corresponde ao prótom sobre o carbono C_{13} . Também são observados no espectro do composto (69), um sinal em δ 2,28 e dois conjuntos de sinais na região dos prótons aromáticos, estes sinais correspondem a impurezas do composto e estão ausentes no espectro do composto puro .



(69)

Estas atribuições foram confirmadas por experimentos de dupla irradiação, as quais são apresentadas no espectro /E-17/, no qual o composto (69) apresentou os picos de impureza assinalados acima. O composto (69) foi purificado, no entanto a quantidade do produto puro obtido, foi insuficiente para repetir os experimentos de dupla irradiação.

Irradiando-se seletivamente na região da absorção do próton aldeído, observa-se uma simplificação do duplo duplete em δ 2,12 o qual é transformado em um duplete, enquanto que irradiação seletiva em δ 2,86 provoca alteração em δ 2,12 e δ 0,97, ficando assim comprovada a presença de um sistema de acoplamento do

tipo AMX, formado pelos prótons H_{15} (δ 9,85), H_{14} (δ 2,12) e H_{13} (δ 2,86). Ao irradiarmos seletivamente o duplete em 0,97, correspondente ao grupo metila no carbono C_{13} , ocorreu uma simplificação do multiplete em δ 2,86 o qual foi transformado em um duplete, evidenciando a interação entre H_{13} e os prótons do carbono C_{16} .

O composto (69) teve sua estrutura confirmada através do espectro de RMN- ^{13}C e foi designado como 15-oxo-12-isocopalanona.

A análise e discussão dos espectros de RMN- ^{13}C dos compostos (66), (67), (68) e (69) serão apresentados num apêndice no final deste trabalho.

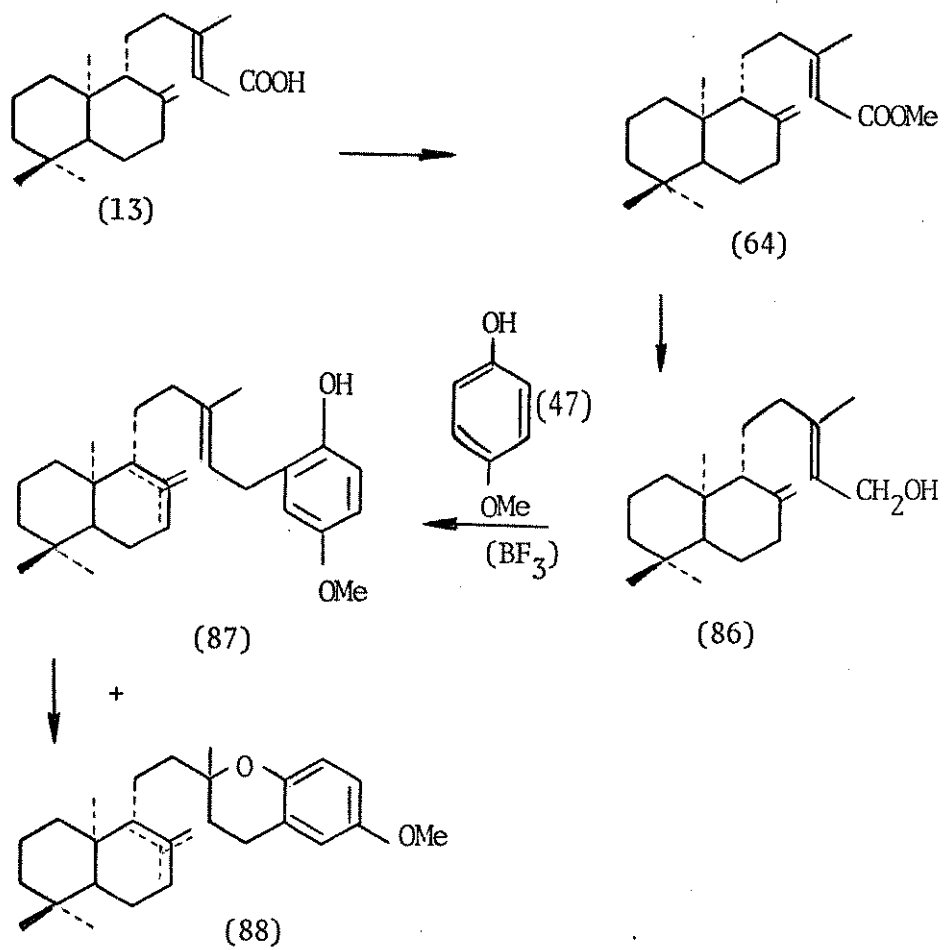
Esta reação de acoplamento foi repetida, substituindo-se o sintom aromático (83), pelo toluquinol (47). O desenvolvimento da reação foi controlado rigorosamente e mais uma vez constatamos que não houve acoplamento.

A formação do composto (69) veio constatar que embora o grupo protetor (ditioetano), possa ter interferido na reação de acoplamento do álcool alílico (67), a presença deste grupo não deve ter sido o fator determinante do insucesso desta reação.

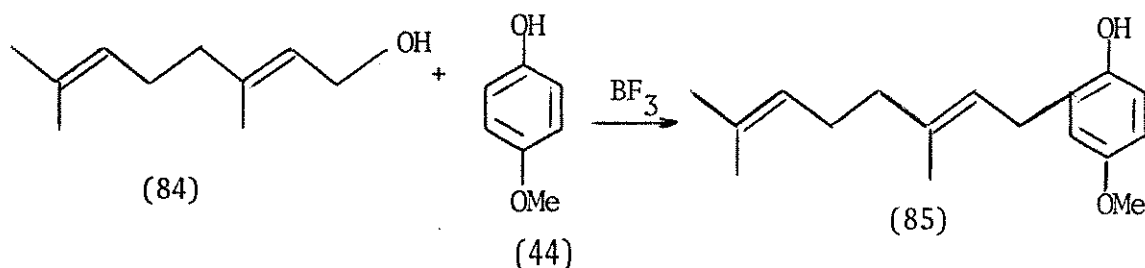
Concluído o primeiro caminho de síntese para obtenção do stipodiol (6) e considerando que nosso objetivo não foi alcançado, resolvemos desenvolver paralelamente dois caminhos alternativos os quais tiveram como base, a primeira e terceira propostas de acoplamento apresentadas no Esquema I.

Discutiremos inicialmente o caminho de síntese que teve como base a proposta de acoplamento entre o álcool alílico aberto, sintom diterpênico (21), com o sintom aromático (47) e que pode ser visto no Esquema VII. Como foi explicado no planejamento da síntese, este caminho alternativo foi inspirado no trabalho de González e colaboradores /1,4/.

Esquema VII



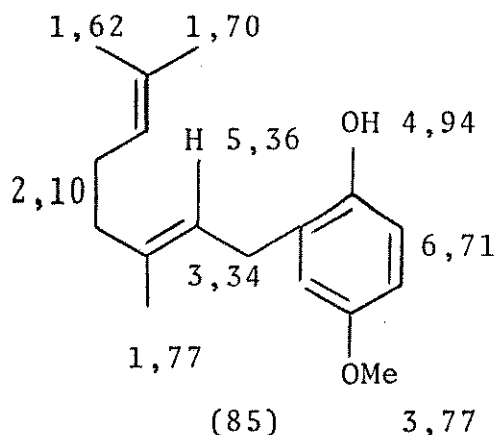
Antes de desenvolvermos a síntese propriamente dita, construímos um modelo para a reação de acoplamento com o objetivo de otimizar as condições desta etapa de síntese. Utilizamos como prótótipo dum álcool alílico o geraniol (24), que é um álcool ter_pênico alicíclico.



Esta reação foi repetida várias vezes até conseguirmos otimizar as condições da mesma. O produto do acoplamento entre o geraniol (84) e o p-metoxifenol (44), é um óleo amarelo que foi purificado e identificado através de seus dados espectroscópicos, sendo designado como 2-geranyl-4-metoxifenol (85).

O espectro de massa /E-18/ do composto (85), apresentou o pico correspondente ao íon molecular em m/e 260 (M^+ , 100), além de outros picos. A fragmentação proposta para este composto pode ser vista no Esquema VIII em anexo. O espectro de absorção na região do infra-vermelho /E-19/, apresentou uma banda de absorção de intensidade média em 3420cm^{-1} , correspondente a vibração de estiramento do grupo (O-H). O espectro de RMN- ^1H /E-20/, apresentou tres singletos em δ 1,62 δ 1,70 e δ 1,77 correspondentes aos grupos metila sobre os carbonos C_7 e C_3 da cadeia lateral, respectivamente. Em δ 2,10 observamos um singleto largo correspondente aos prótons metilênicos sobre os carbonos C_4 e C_5 da cadeia lateral, em δ 3,34 vimos um duplete com constante de acoplamento igual a 6Hz correspondente aos prótons benzílicos. Observamos em δ 3,77 um singleto correspondente ao grupo metoxila e em δ 4,94

vimos um singlete largo o qual atribuímos ao próton do grupo hidro_xila. Este espectro apresentou ainda um tripleto em δ 5,36, o qual possuía constante de acoplamento igual 8Hz atribuído ao próton ole_fínico sobre o carbono C₂ da cadeia lateral, além de um singlete em δ 6,71 atribuído aos prótons aromáticos.

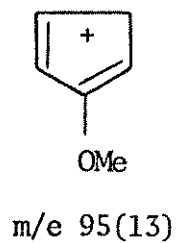
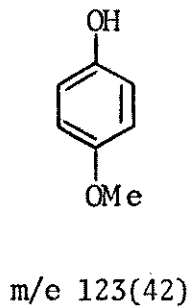
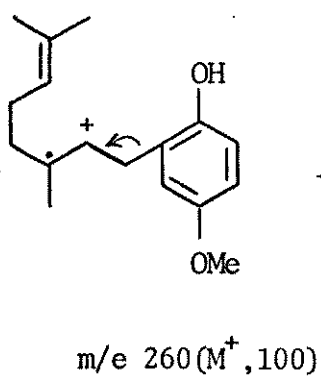
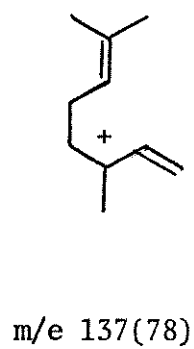
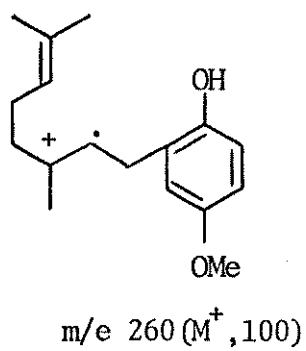
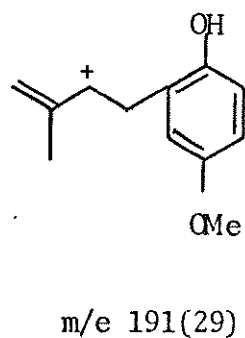
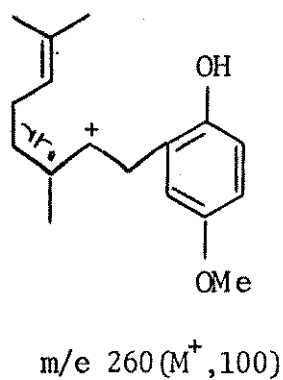
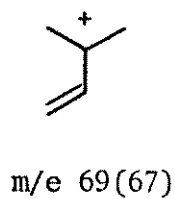
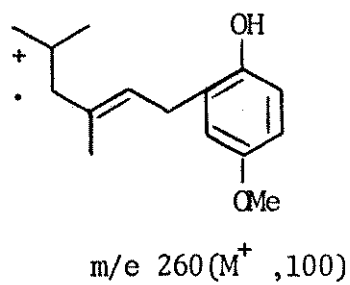


O mecanismo da reação de acoplamento entre o geraniol (84) e o p-metoxifenol (45) deve ser análogo ao que foi proposto quando da discussão do acoplamento entre o sintom diterpênico (68) e o O-CRESOL (83), relativo ao primeiro caminho de síntese. Este mecanismo envolve um rearranjo regioseletivo do tipo prenil fenílico.

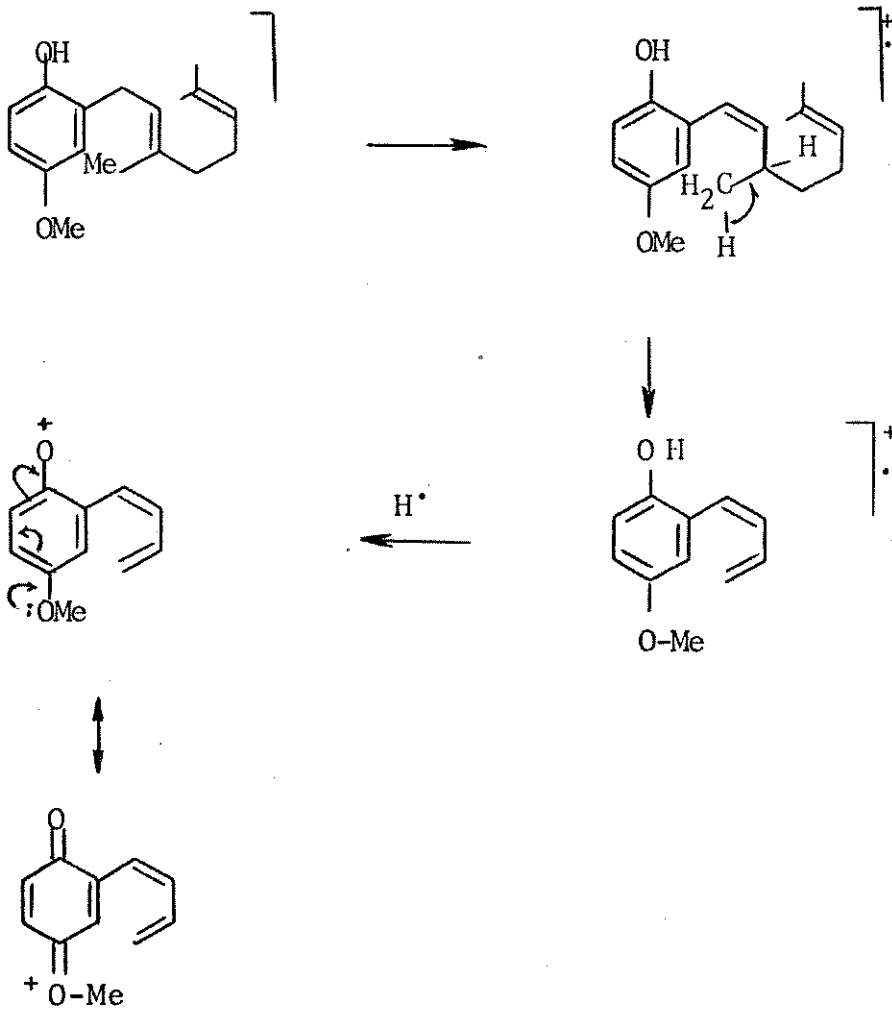
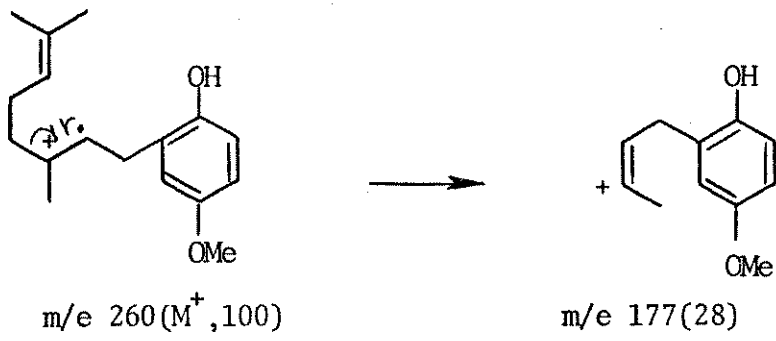
Uma vez otimizada as condições da reação para o acoplamento entre o sintom diterpênico (86) e o sintom aromático (44), passamos a execução do segundo caminho de síntese proposto para obtenção do stipodiol (6), o qual tem como composto de partida o substrato quiral (13).

Inicialmente o ácido copânico (13) foi esterificado usando-se diazometano, produzindo o copalato de metila (64), o qual foi reduzido com LiAlH₄ em éter etílico anidro produzindo o

Esquema VIII

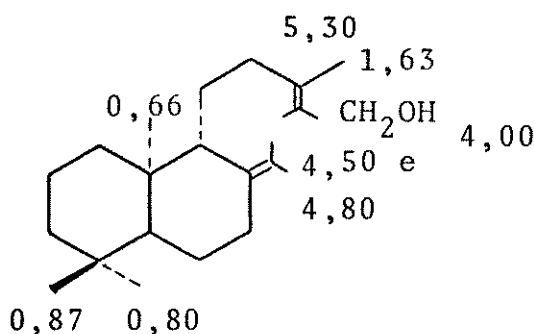


Esquema VIII (continuação)



álcool alílico (86) que depois de purificado e identificado através de seus dados espectroscópicos foi designado como *ent*-labd-8(17),13-dien-15-ol (86).

O *ent*-labd-8(17),13 dien-15-ol (86) é um óleo incolor com rotação ótica $-16,5^{\circ}$, o qual apresentou no seu espectro de absorção na região do infra vermelho /E-21/ uma banda em 3400cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento da hidroxila. No espectro de RMN- ^1H /E-22/ do composto (86), notamos o desaparecimento do pico em δ 3,60 característico do grupo carbometoxi do composto (64) e o aparecimento de um duplete em δ 4,00 com constante de acoplamento igual a 5Hz correspondente aos prótons metilênicos do carbono C_{15} que vem constatar a redução do copalato de metila(64). Os demais sinais não sofreram grandes modificações.



(86)

O álcool alílico *ent*-labd-8(17),13-dien-15-ol(86) segundo sintom diterpênico preparado, foi submetido a reação de acoplamento com o *p*-metoxifenol (44), de acordo com as condições de reação otimizadas durante a elaboração do modelo de acoplamento.

Durante o desenvolvimento das várias tentativas de

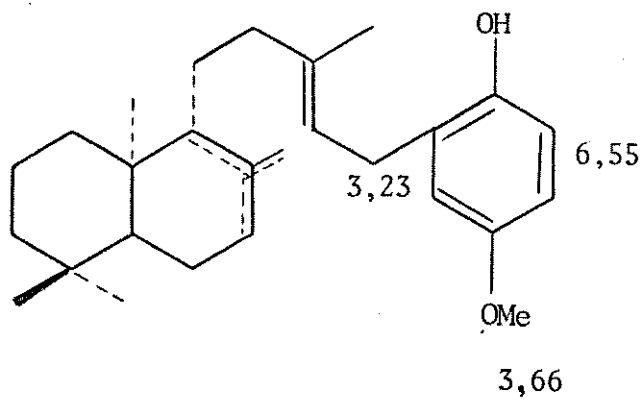
acoplamento feitas com o álcool alílico (86) o controle da reação foi feito usando-se placa analítica, tendo-se observado que o composto de partida era consumido havendo formação de um produto menos polar que o substrato. O produto da reação foi purificado e depois de ter sido feito espectro de RMN-¹H, constatamos que a reação dava uma mistura de dois compostos, os quais não eram separados pelos sistemas convencionais de solventes.

A reação foi repetida e outros sistemas de solventes foram testados. O emprêgo de um sistema de solventes constituído por uma mistura de benzeno/dioxano 0,5% permitiu a separação do produto de acoplamento que antes parecia um único composto, em dois compostos diferentes. Estes compostos foram isolados em placa preparativa e em seguida foram identificados através de seus dados espectroscópicos, ficando patente que um deles correspondia ao produto esperado do acoplamento e o outro correspondia a um produto minoritário resultante do acoplamento seguido de ciclização.

O composto resultante simplesmente do acoplamento entre o álcool alílico e o p-metoxifenol, composto (87), apresentou em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho /E-23/, uma banda de absorção em 3420cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila, enquanto que no espectro de absorção na região do infra-vermelho /E-26/, do composto (88), o qual resulta do acoplamento e ciclização, esta banda estava ausente e duas bandas em 1150cm^{-1} e 1050cm^{-1} correspondentes ao estiramento da ligação (C-O) foram observadas.

Embora os compostos produzidos na reação de acoplamento tenham sido isolados aparentemente puros, os espectros de RMN-¹H destes produtos vem mostrar que em ambos os casos temos ainda uma mistura de isômeros que é representada pelos isômeros em que

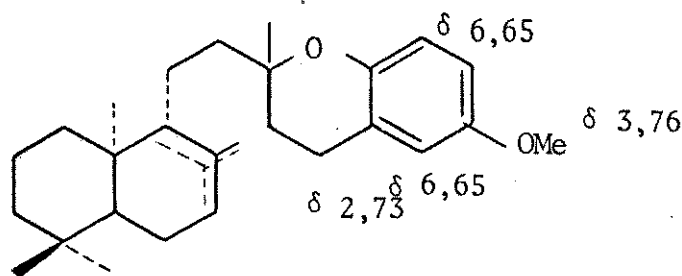
a dupla terminal pode ser encontrada em posição endo ou exo-ciclica com relação ao anel B e que poderiam ser separados por cromatografia em coluna, usando-se sílica impregnada com nitrato de prata. Esta separação não foi feita, porque sabíamos que a etapa seguinte neste caminho de síntese, que seria a ciclização, não seria prejudicada pela isomerização destes compostos. Como os espectros de RMN-¹H, /E-24/ e /E-27/ pertencentes aos compostos (87) e (88), representam uma mistura de isômeros, os sinais correspondentes aos prótons da dupla terminal e do grupo hidroxila não puderam ser atribuídos com exatidão.



(87)

Nos espectros /E-24/ e /E-27/ a característica principal é a posição dos sinais correspondentes aos prótons benzílicos.

No espectro /E-24/ os prótons benzílicos do composto (87) são representados por um duplete em δ 3,23 com constante de acoplamento igual a 8Hz, enquanto no espectro /E-27) os prótons benzílicos do composto (88) são representados por um tripleto centrado em δ 2,73.



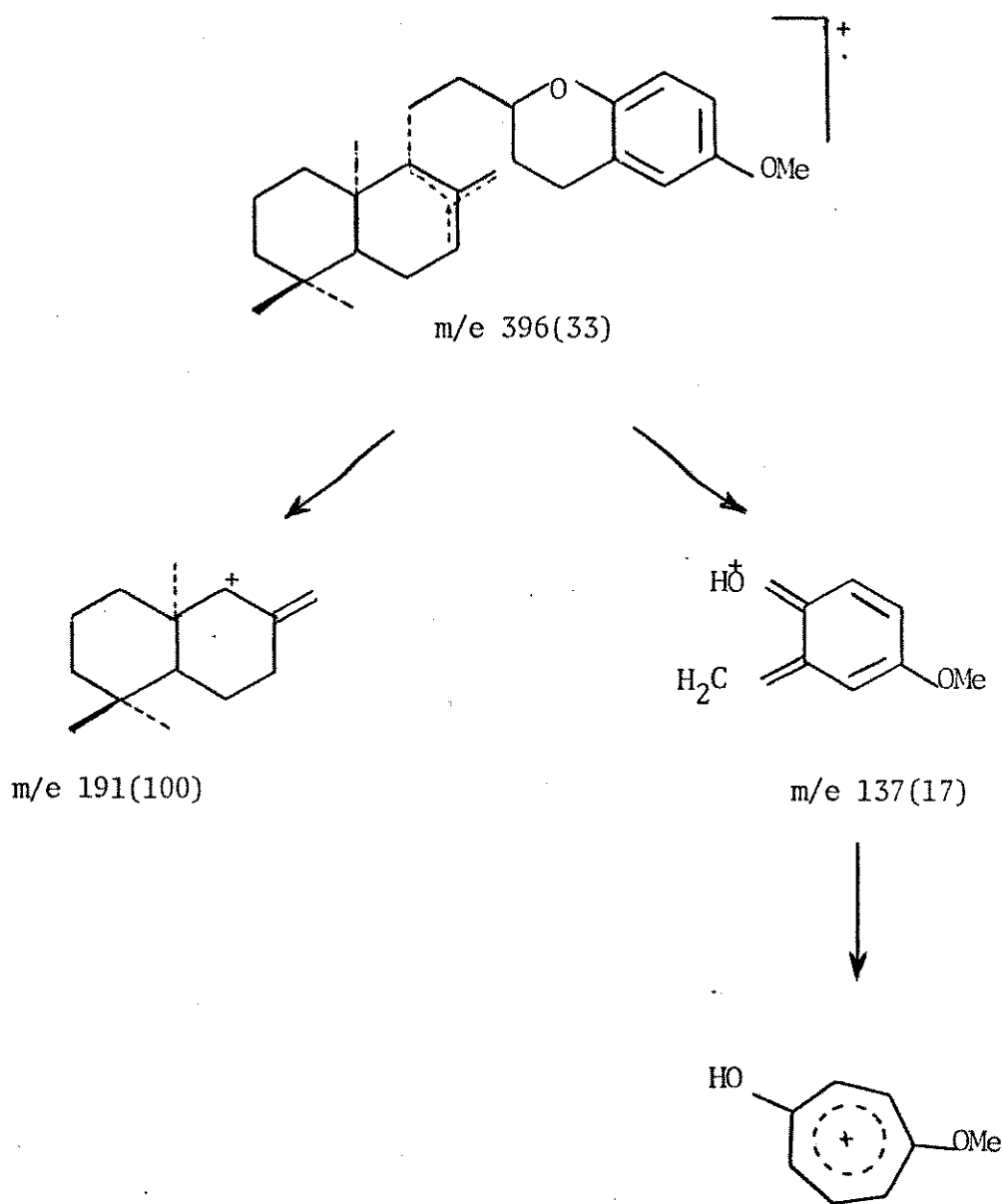
(88)

As estruturas propostas para os compostos (87) e (88) foram confirmadas pelos espectros de massa /E-25 e /E-28/ os quais vieram constatar que estes compostos são realmente isômeros funcionais. A massa molecular prevista para o produto do acoplamento entre o álcool alílico (86) e o p-metoxifenol (44) que é de 396 u.m. a. coincide com a razão massa carga dos picos correspondentes aos íons molecular. Nos espectros /E-25/ e /E-28/ os picos correspondentes aos íons molecular apresentam a mesma razão massa carga (m/e 396) e ocorrem com intensidade relativa diferentes 6% e 33% respectivamente. No esquema IX em anexo, sugerimos uma proposta de fragmentação para o composto (88).

Antes de opinarmos sobre a viabilização do segundo caminho de síntese, que teve como base a Proposta II do Esquema I, gostaríamos de discutir sobre o terceiro caminho, que foi baseado na Proposta III do Esquema I e desenvolvido simultaneamente ao segundo caminho.

Discutiremos inicialmente a preparação do sintom (23), o qual poderia ser obtido por outros caminhos, sendo que nossa escolha levou em consideração que para o caminho proposto no Esque

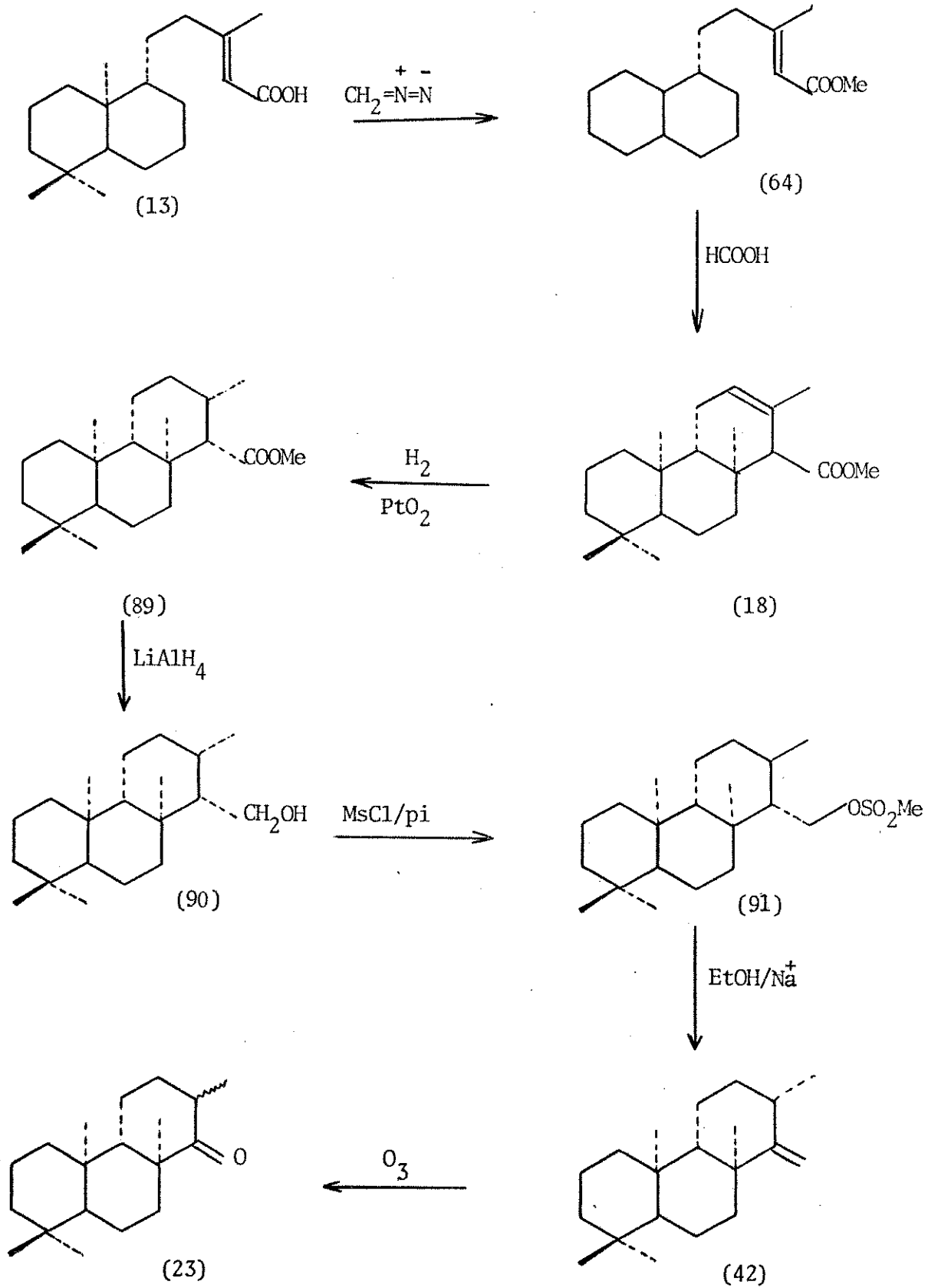
Esquema IX



ma X, já possuíamos padrões e condições ótimas de reação /13/.

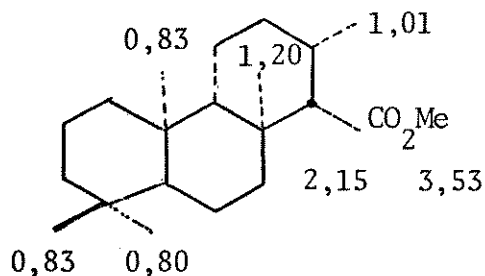
Inicialmente o ácido copálico (13) foi metilado com diazometano, produzindo o copalato de metila (64) que em seguida foi ciclizado em meio ácido, usando-se ácido fórmico, produzindo o isocopalato de metila (18).

Esquema X



O isocopalato de metila (18) foi submetido a hidrogenação catalítica usando-se óxido de platina e hidrogênio em metanol-acetato de etila (5:1), produzindo o 15-isocopalanoato de metila (89). A estereosseletividade da hidrogenação se deve ao fato da face α da molécula ser mais impedida especialmente, levando à hidrogenação ocorrer pela face β , fazendo com que o grupo (-CH₃) no carbono C-13 fique em posição axial.

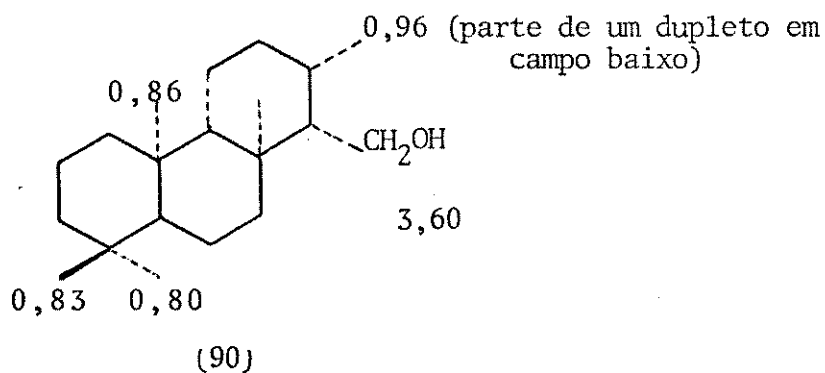
O composto (89) é um sólido cristalino, incolor, que apresentou ponto de fusão 143-145°C e rotação ótica + 42°. A estrutura do composto (89) foi confirmada pelo espectro de RMN-¹H / E-29 /, cujos deslocamentos químicos foram atribuídos por comparação com os valores publicados /11,12/ e que apresentou como característica principal a presença de um duplete em δ 1,01 com constante de acoplamento (J-7Hz), correspondente ao grupo metila no carbono C-13.



(89)

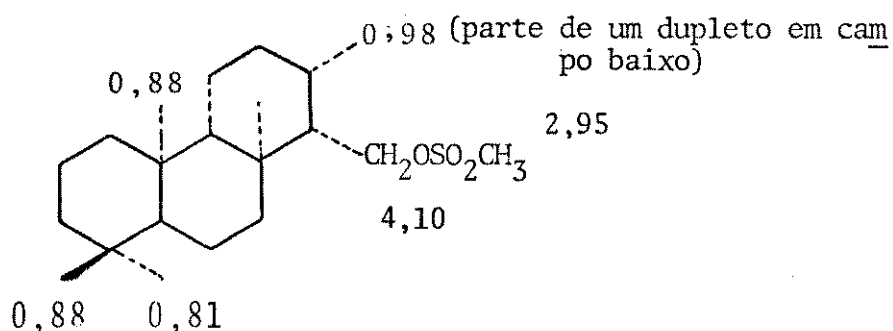
Em seguida o 15-isocopalanoato (89) foi reduzido com LiAlH_4 em éter etílico anidro, produzindo o 15-isocopalanol (90). Este álcool após recristalizações em metanol, produziu cristais incolores na forma de agulhas, que apresentaram ponto de fusão 139 $^{\circ}\text{C}$ e rotação ótica $+ 18,8^{\circ}$. Os espectros de absorção/E-30/ do 15-isocopalanol (90) na região do infra-vermelho apresentou uma banda de absorção em 3360cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento da hidroxila.

No espectro de RMN- ^1H /E-31/ do composto (90), observamos o surgimento de um multipeto em $\delta 3,60$ correspondente aos dois prótons metilênicos do carbono C-15, o qual vem confirmar a redução do composto (89). A atribuição do demais sinais foi feita por comparação com a literatura /12/ não sofrendo grandes alterações.



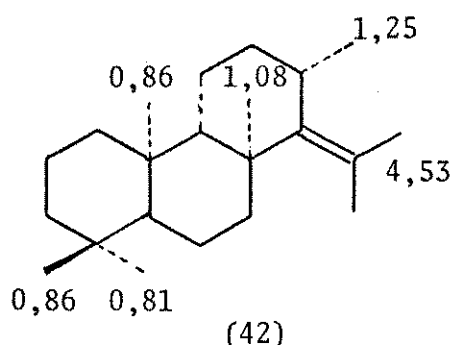
A seguir o 15-isocopalanol (90) foi tratado com cloreto de mesila e piridina em dicloro metano, produzindo o metanossulfonato do 15-isocopalanol (91). No espectro de absorção/E-32/ do composto (91), observamos duas bandas de absorção, em 1360 e 1176cm^{-1} respectivamente correspondentes a deformação axial assimétrica e simétrica do grupo $\text{S}(=\text{O})_2$. A estrutura do composto (91) foi confirmada pela análise do espectro de RMN- ^1H /E-33/. O singlete em $\delta 2,95$ foi atribuído aos prótons metílicos do grupo mesila e o mul

triplete em δ 4,10 aos prótons metilênicos do carbono C-15. A atribuição destes sinais está em concordância com os valores encontrados na literatura /12e 13/.



(91)

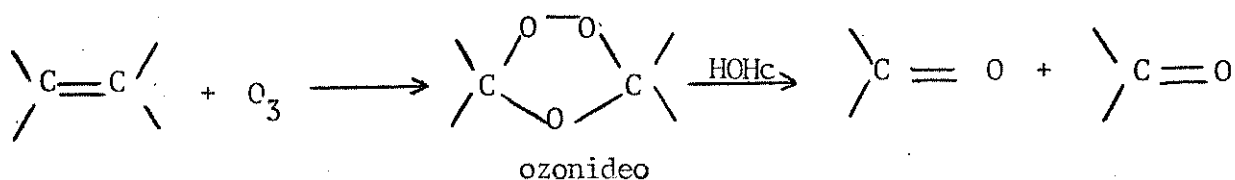
O metanossulfonato do 15-isocopalanol (91), foi tratado com etóxido de sódio em tetraidrofurano anidro, produzindo depois de 48 horas de refluxo, o hidrocarboneto (42) denominado 14-isocopaleno. O composto (42) é um sólido cristalino incolor, de ponto de fusão 72-73°C e rotação ótica -16°. No espectro de absorção /E-34/ na região do infra-vermelho, o 14-isocopaleno (42) apresenta tres bandas de absorção características. Uma banda na região entre 5095-3075cm⁻¹ correspondente a vibração estiramento do grupo (C-H) geminal, uma banda entre 895-885cm⁻¹ correspondente a deformação angular simétrica do C-H, fora do plano, e outra banda em 1620 cm⁻¹ correspondente à vibração da ligação dupla C=C, característica do alceno dissubstituído geminal. A análise do espectro de RMN-¹H/E-35/ do composto (42), vem confirmar sua estrutura, uma vez que apresenta um singleto em δ 4,53 correspondente aos prótons geminais do carbono C-15. Os demais sinais não sofreram grandes alterações em relação ao composto de partida e a atribuição destes sinais está em concordância com a literatura /12,13/.



A reação mais importante neste caminho de síntese foi a preparação do sintom diterpênico (23) que foi obtido pela ozonólise da olefina (42).

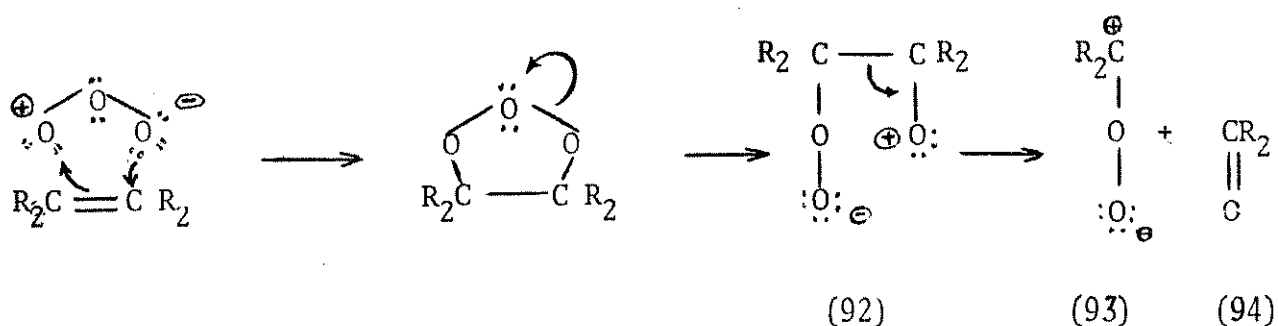
Como é do nosso conhecimento a ozonólise representa um tipo de reação muito importante em síntese e por muito tempo ela foi usada como um método para localização de ligações duplas em compostos desconhecidos, tendo esta utilidade sido relegada a segundo plano, com o advento dos métodos instrumentais.

A reação de ozonólise pode ser representada de forma genérica, pela equação abaixo:

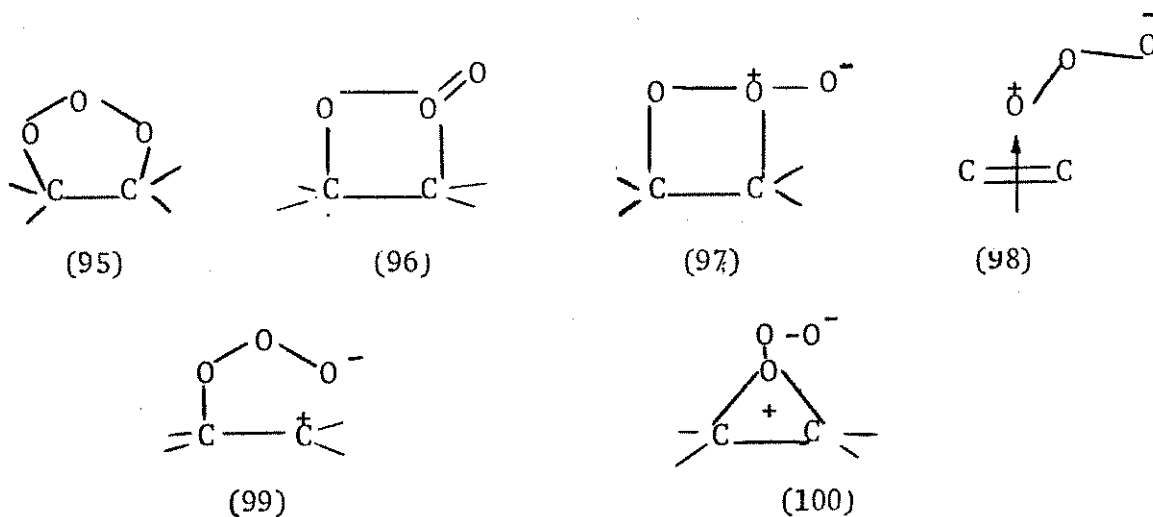


Embora muitos trabalhos foram feitos sobre o mecanismo da ozonólise, nem todos os detalhes são conhecidos. O mecanismo mais aceito para esta reação foi proposto por Criegee/37,44/ e envolve uma adição dipolar do tipo 1,3 com formação de um intermediário denominado ozonideo ou molozonideo. O ozonideo que é um intermediário cíclico, altamente instável, que sofre abertura do

anel produzindo um intermediário dipolar que posteriormente é fragmentado em um aldeído ou cetona e outro intermediário dipolar aberto, diferente.



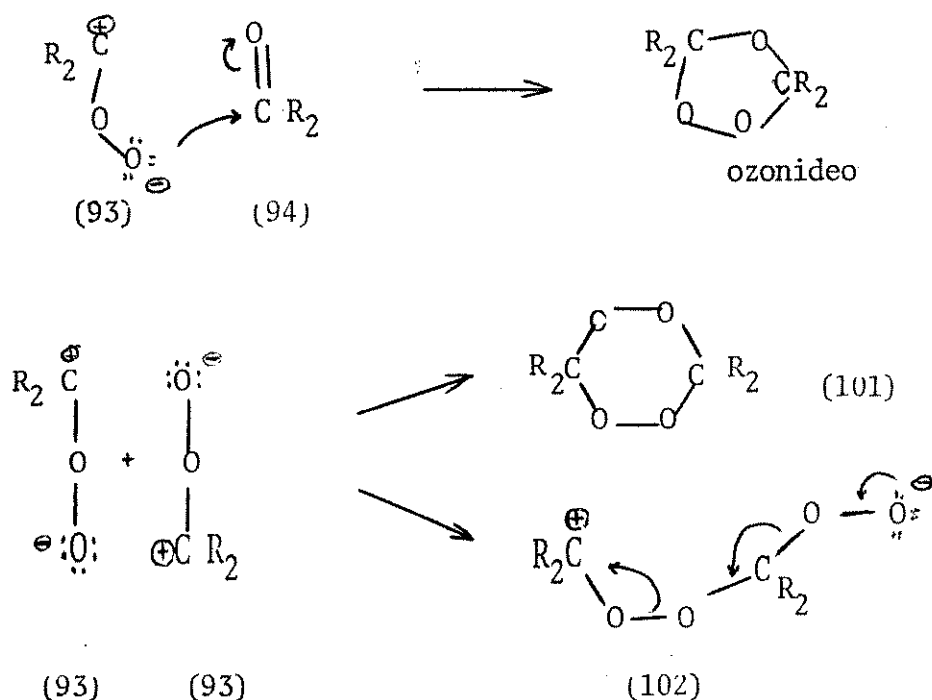
Várias estruturas propostas para o intermediário ozonideo são encontradas na literatura /44/ entre as quais as seguintes:



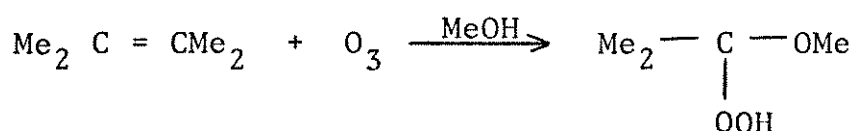
As estruturas (98) e (99) representam complexos π e σ respectivamente, enquanto (100) é um perepóxido.

O intermediário (93) pode reagir novamente com o composto carbonílico (94) regenerando o ozonideo, assim como pode reagir com outra unidade igual sofrendo dimerização com a formação do bisperóxido (101) além de poder sofrer também dimerização fornecendo o

intermediário dipolar (102), segundo o esquema abaixo:



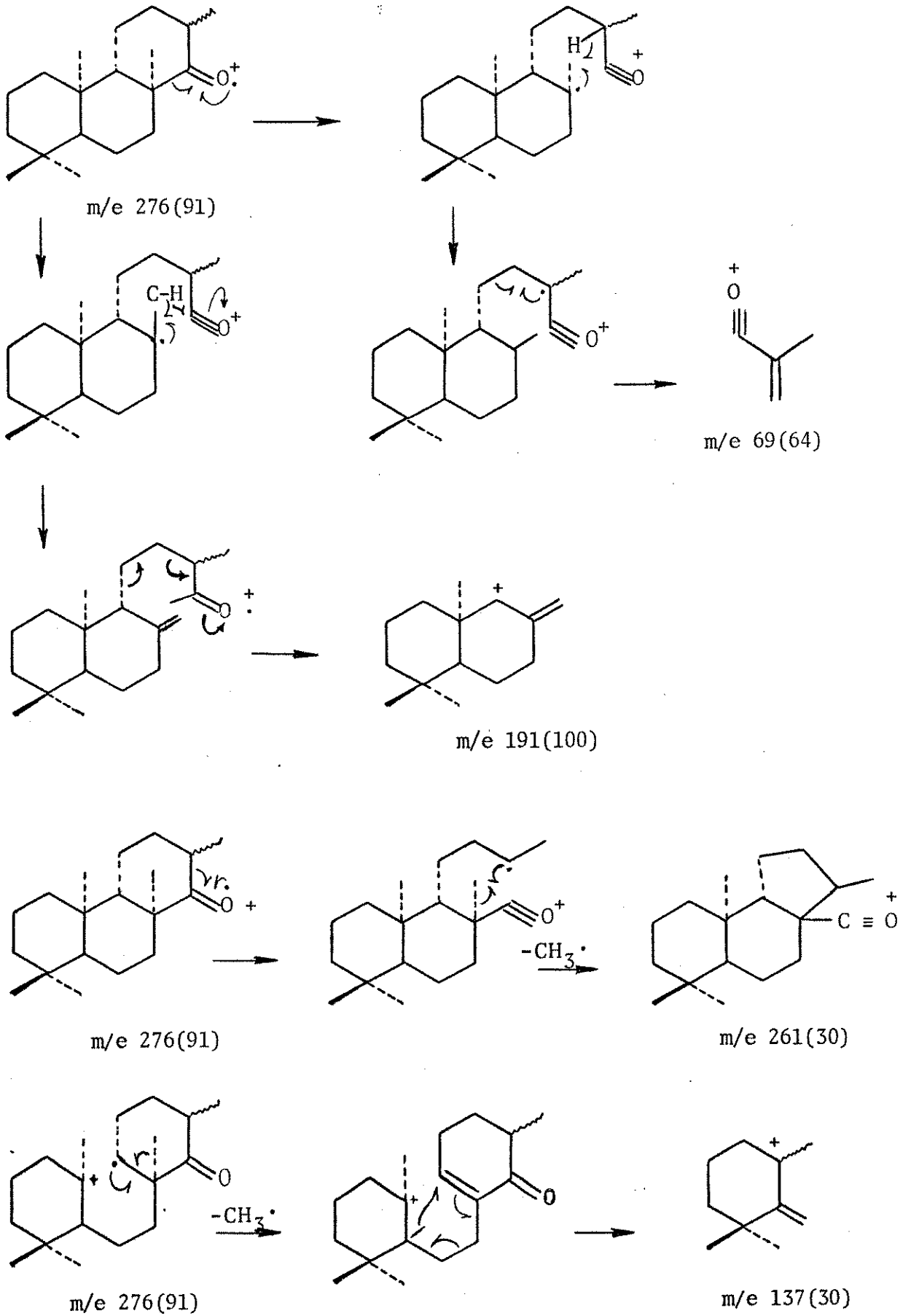
Em solvente prótico e intermediário (93) é convertido a hidroperóxido, que pode ser isolado em metanol, por exemplo:



Considerando o que foi discutido sobre o mecanismo da ozonólise passamos a discussão da reação. Inicialmente a olefina (42) foi tratada com ozônio e metanol a temperatura ambiente, produzindo a cetona (23).

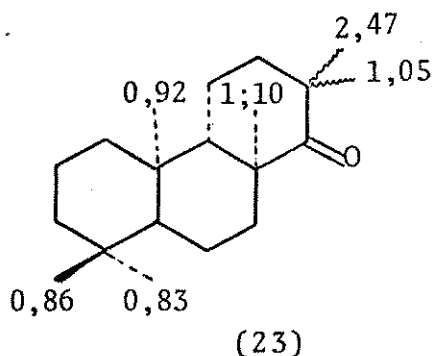
O composto (23) é um sólido cristalino, incolor, que apresentou ponto de fusão 62-67°C e rotação ótica + 71°. A análise do espectro de massa /E-36/ do composto (23), nos revelou o pico correspondente ao íon molecular em m/e 276(M⁺,91) e o pico base em m/e 191(100), além de outros picos. A massa exata calculada para C₁₉H₃₂O foi 276,245303 e a massa determinada experimentalmente 276,2442. A fragmentação proposta para o composto (23) é apresentada no Esquema X

Esquema XI



Pela análise do espectro de absorção na região do infra vermelho/E-37/, o composto (23) apresentou uma banda de absorção intensa em 1705cm^{-1} , característica da vibração de estiramento do grupo carbonila de uma cetona saturada cíclica com seis membros o que nos levou a acreditar que tínhamos obtido o terceiro sintom di terpênico que havíamos nos proposto a preparar.

Esta suspeita foi confirmada pelo espectro de RMN- ^1H / E-38/, que apresentou o desaparecimento do singleto em δ 4,53, atribuído aos prótons geminais do carbono C-15 do composto (42) e a presença de quatro singletos em δ 0,83;0,86;0,92 e 1,10 os quais foram atribuídos aos prótons metílicos sobre os carbonos C-4,C-10 e C-8, um duplete em δ 1,05 com constante de acoplamento igual a 6Hz, o qual foi atribuído aos prótons metílicos sobre o carbono C-13 e um multiplete em δ 2,47 com constante de acoplamento igual a 38Hz, atribuído ao próton α à carbonila . Com base nos dados espectroscópicos a cetona (23) teve sua estrutura confirmada, sendo denominada 14-isocopalnona (23).

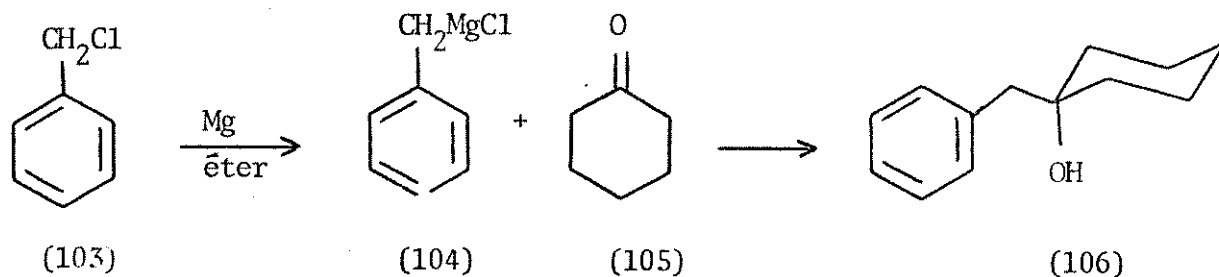


Considerando que na 14-isocopalnona (23) o grupo metil sobre o carbono C-13 está em posição axial e uma vez que a etapa seguinte neste caminho exige que este grupo substituinte esteja em posição equatorial, tentamos mudar a posição relativa deste substituinte, colocando a cetona (23) em condições de equilíbrio, usando para isto meio básico e meio ácido.

O etóxido de sódio nos pareceu uma base muito forte e como não conseguimos otimizar as condições desta equilibração, suspendemos a execução deste caminho de síntese nesta etapa.

Interinamente achamos interessante otimizar as condições do acoplamento, apresentado na Proposta VI do Esquema I, que envolve um composto organo magnésiano aromático com uma cetona cíclica, usando para isto compostos menos elaborados a fim de evitar o consumo do sintom 23. Com este objetivo tomamos o cloreto de benzila (103) e a ciclohexanona (105) como compostos modelo, para nossa reação.

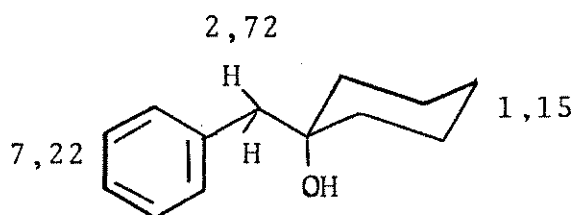
O cloreto de benzila (103) foi colocado em presença de aparas de magnésio, em éter etílico anidro produzindo o composto organo-metálico (104), que com a ciclohexanona (105) produziu o álcool terciário (106).



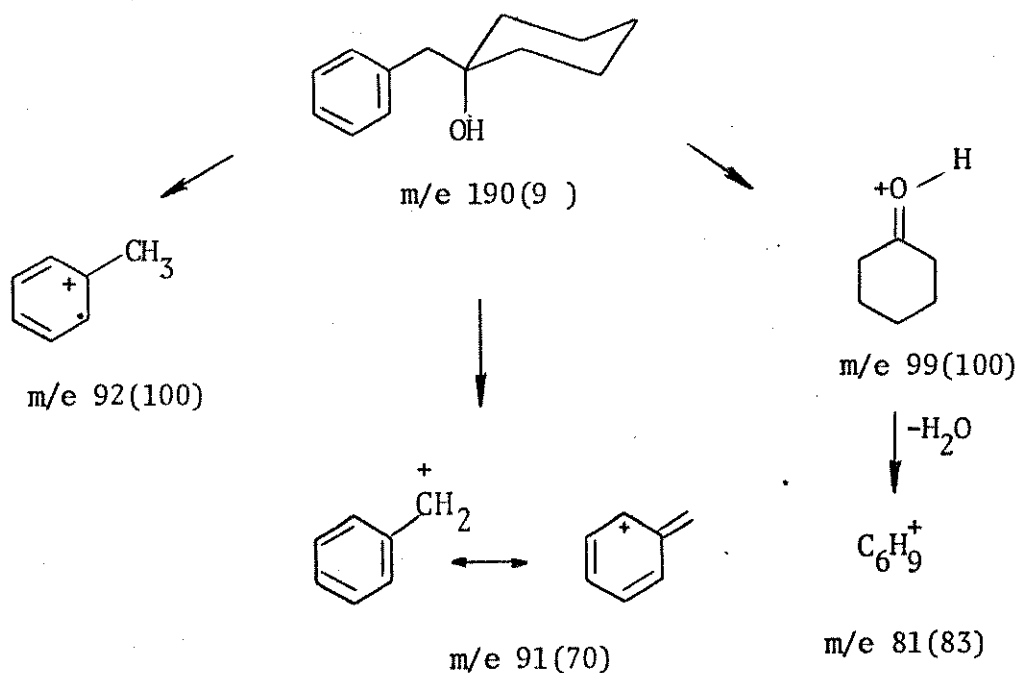
O álcool 1,1-benzil-hidroxi-ciclohexano (106) é um sólido cristalino, incolor, que apresentou ponto de fusão $49-52^\circ\text{C}$. e que no espectro de massa /E-39/ apresentou o pico correspondente ao íon molecular em m/e 190 (M^+ , 9%) e dois picos diferentes, correspondentes aos fragmentos de razão carga massa m/e 92(100) e m/e 99(100). A fragmentação do compostos (106) foi sugerida no Esquema X, em anexo.

O espectro de absorção do composto (106) na região do infra-vermelho/E-40/, apresentou uma banda de absorção em 3520 -

3440cm^{-1} correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila. A formação do composto (106) como produto deste modelo de a coplamento, foi confirmada pelo seu espectro de RMN- $^1\text{H}/\text{E-41/}$, no qual observamos em δ 2,72 um sinal representado por um singlete, correspondente aos dois prótons benzílicos.



(106)

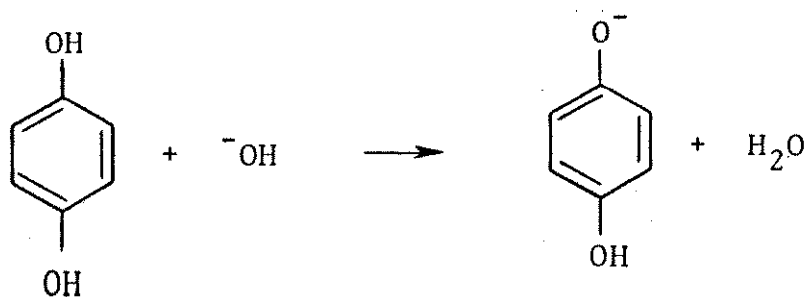
Esquema XII

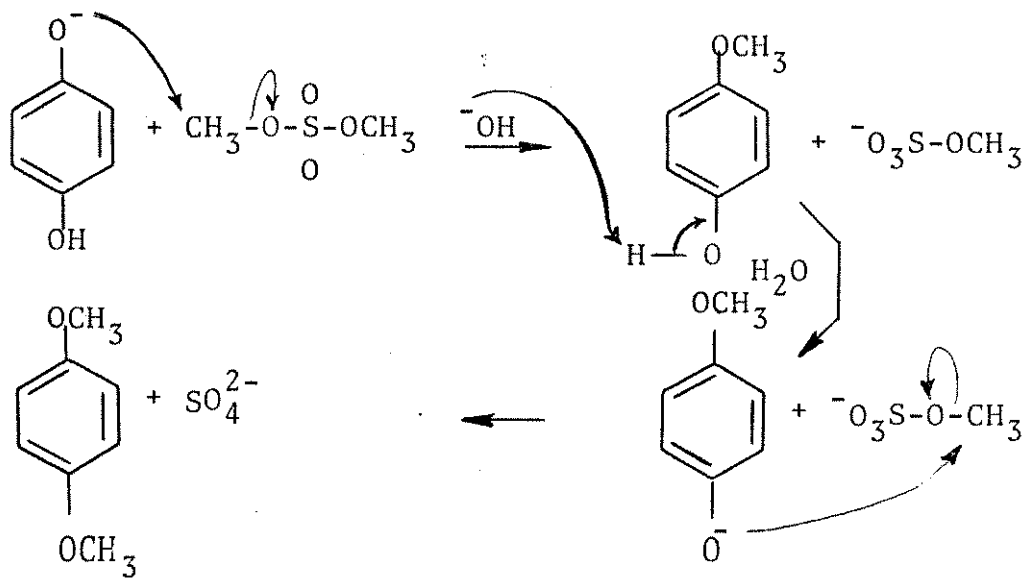
Este modelo de reação é bastante simples e apresentou bom rendimento, muito embora o impedimento estérico da cetona(23) e a modificação estrutural do sinton aromático (51), possam vir a constituir um problema no desenvolvimento deste caminho de síntese.

Entre os dois últimos caminhos de síntese desenvolvidos simultaneamente, o segundo nos pareceu mais viável apesar de que a etapa que nos parece mais crucial, que é a foto-oxigenação do intermediário (54) não foi testada.

Para concluir este capítulo discutiremos a preparação do sinton aromático, cuja síntese teve como composto de partida a hidroquinona (43).

Inicialmente a hidroquinona (43) foi tratada com hidróxido de potássio e sulfato de dimetila, produzindo uma mistura de dois compostos, um monometilado, o p-metoxifenol(45) e um dimetilado, o dimetoxi-benzeno (44). Observamos que quando esta reação é feita à temperatura ambiente o produto monometilado se forma em maior proporção que o dimetilado. O mecanismo sugerido para esta reação envolve uma substituição nucleofílica do tipo SN_2 , como pode ser visto abaixo.

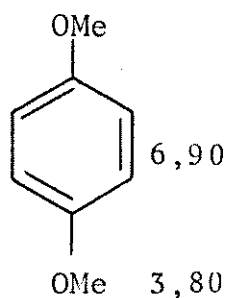




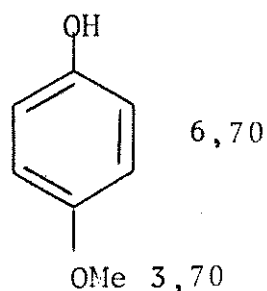
Os produtos mono e dimetilados foram separados do meio de reação a diferentes pH e posteriormente purificados por sublimação. Os compostos (45) e (44) são sólidos cristalino incolor, os quais apresentaram ponto de fusão 49-56°C e 54-55°C respectivamente, estando em concordância com a literatura /45/. Comparando os espectros de absorção na região do infra-vermelho/E-42/ e /E-44/, pertencentes aos compostos mono e dimetilados respectivamente, observamos que o espectro /E-42/ do composto (45), apresenta uma banda de absorção em 3560-3200 cm⁻¹ correspondente a vibração de estiramento do grupo O-H, enquanto no espectro/E-44/ do composto (44) esta banda está ausente.

Pela análise do espectro de RMN-¹H/E-43/ do p-metoxifenol (45), observamos um singlete em δ 3,70 que foi atribuído aos prótons do grupo metoxila e outro singlete em δ 6,70 que foi atribuído aos prótons aromáticos. No espectro de RMN-¹H/E-4 / do composto (44) observamos também dois singletos, um em δ 3,80 correspondente aos prótons do grupo metoxila e outro em δ 6,90 corres-

pondente aos prótons aromáticos.

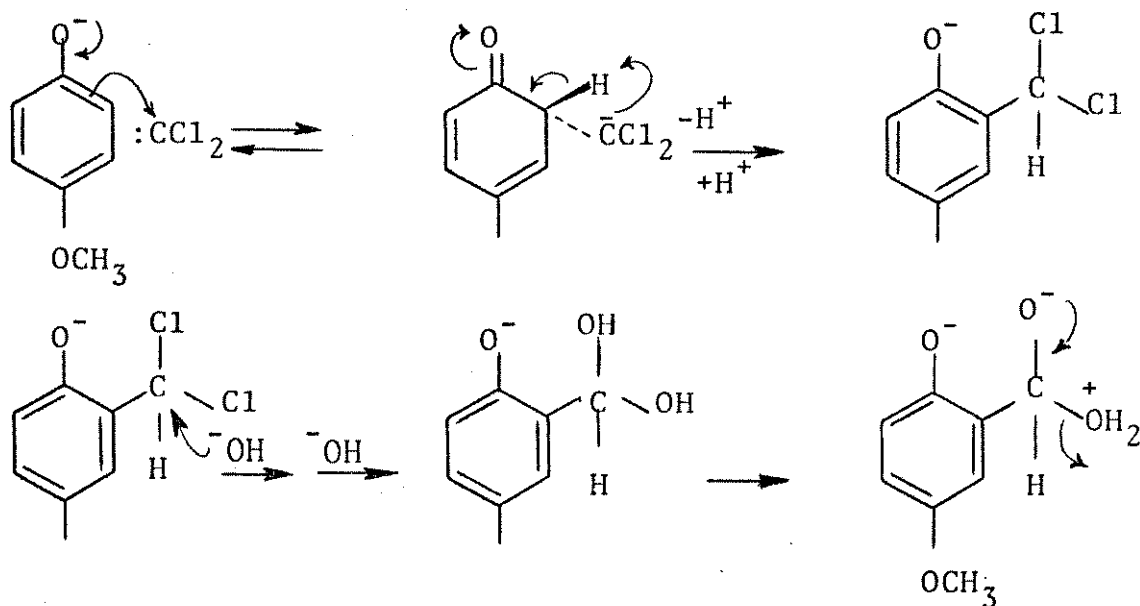
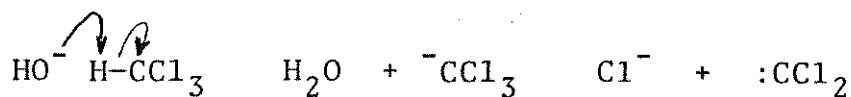


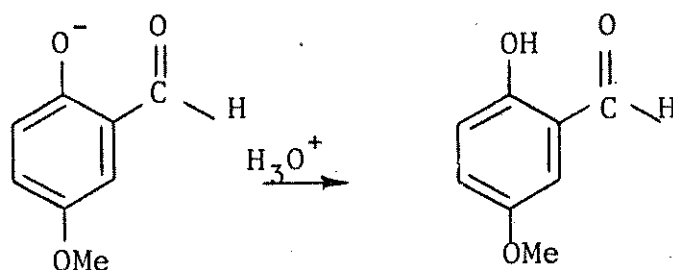
(44)



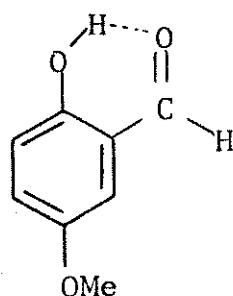
(45)

Em seguida o p-metoxifenol(45) foi submetido a uma reação de Reimer-Tiemann, utilizando-se hidróxido de sódio e cloroformio, com o objetivo de produzir o aldeído (46). Esta reação ocorre segundo o mecanismo proposto em seguida:





O aldeído (46) é um líquido amarelo que foi purificado por destilação a pressão reduzida, cujo ponto de ebulição a 4,73 mmHg é de 100-110°C, enquanto que a 7,60mmHg seu ponto de ebulição é 247-248°C/45/. Este aldeído é menos polar que o p-metoxifenol, e esta diminuição de polaridade é justificada pela formação de ponte de hidrogênio intramolecular.

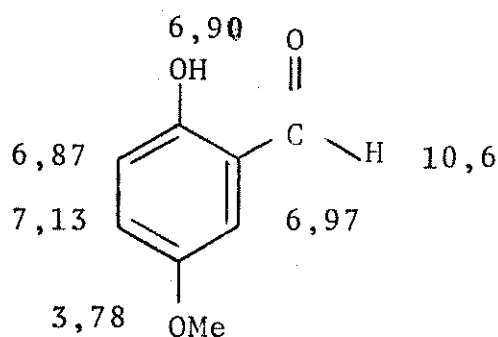


(46)

Pela análise do espectro de absorção na região do infravermelho/E-46/, o composto (46) apresentou um banda de absorção em 3300-3200cm⁻¹ correspondente a vibração de estiramento do grupo O-H e uma banda de absorção em 1725cm⁻¹, correspondente a vibração de estiramento da carbonila.

No espectro de RMN-¹H/E-47/, o aldeído (46) apresentou os seguintes sinais em δ 10,6 observamos um singlete que foi atribuído

buido ao próton aldeídico, em δ 9,80 observamos outro singlete que foi atribuído ao próton da hidroxila, que neste caso está mais desprotegido que o normal devido à formação de ponte de hidrogênio intramolecular. Além deste sinais, temos um singlete em δ 3,78, atribuído aos prótons do grupo metoxila e em δ 6,87 vemos um duplete com constante de acoplamento (J_{3-4}) igual a 9Hz, correspondente ao próton aromático sobre o carbono C-3. Vemos também um duplo duplete em δ 7,13 com constante de acoplamento (J_{4-3}) igual a 9Hz e (J_{4-6}) igual a 3Hz, correspondente ao próton aromático sobre o carbono C-4, encontramos em δ 6,97 outro duplete, o qual possui constante de acoplamento (J_{meta}) igual a 3Hz e que foi atribuído ao próton aromático sobre o carbono C-6.



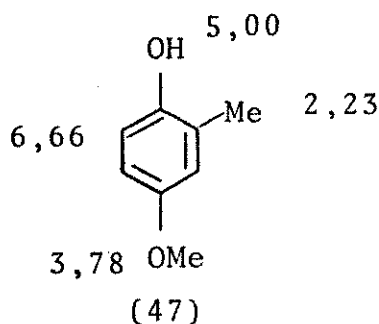
(46)

Com o objetivo de reduzir o 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldeído (46) a toluquinol (47), foram feitas várias tentativas. Inicialmente fizemos redução com boro hidreto de sódio (NaBH_4) com a finalidade de obter o álcool intermediário que em seguida seria transformado em toluquinol (47). Esta reação foi controlada por placa e observamos que o aldeído foi consumido, no entanto o produto desta reação não pode ser identificado, pelo fato de ser muito instável, polimerizando em menos de vinte minutos. Fizemos outra

tentativa de redução, desta vez através de uma Reação de Clemmensen usando amalgama de zinco. O rendimento desta reação foi muito baixo.

Finalmente submetemos o 2-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (46) à redução catalítica, usando-se cloreto de paládio (PdCl_2) que é catalizador específico para hidrogenólise, obtendo-se assim o toluquinol (47). O toluquinol (47) é um sólido cristalino incolor, que foi purificado por sublimação, tendo apresentado ponto de fusão $63-69^\circ\text{C}$, concordante com a literatura /46/.

Podemos observar pelo espectro de absorção na região do infra-vermelho/E-48/ a presença de uma banda larga na região entre $3500-3200\text{cm}^{-1}$ correspondente a vibração de estiramento do grupo hidroxila. No espectro de RMN- ^1H /E-49/ o composto (47) apresenta um singlete em δ 2,23 correspondente aos prótons metílicos do carbono C-2 e em δ 4,98 observamos a presença de um singleto largo atribuído ao próton da hidroxila. No Toluquinol(47) o próton da hidroxila é mais protegido do que no aldeído (46), pelo fato da interação ponte de hidrogênio ter sido eliminada. Em δ 6,70 vemos um singlete com integração equivalente a tres prótons que atribuímos aos prótons aromáticos.



Terminada a discussão deste capítulo, consideramos que embora não tenhamos preparado o modelo para o nosso alvo sintético, podemos dizer que a preparação dos sintons e a otimização das reações envolvidas, assim como o êxito do acoplamento corres -

pondente ao segundo caminho alternativo de síntese, representam um passo decisivo na viabilização da síntese do stipodiol(6).

IV- Experimental

1. Materiais e Métodos

- a) Utilizou-se reagentes e solventes das marcas Aldrich, BDH, Carlo Erba, Fischer, Flucka, Merck ou Reagen, todos os reagentes para análise (PA). Outros reagentes com maior grau de pureza, foram obtidos através de métodos gerais de purificação como destilação, sublimação e etc...
- b) As cromatografias em coluna foram desenvolvidas usando-se como adsorvente Silica Gel 60 Merck (0,05-0,20nm), Silica Gel H e Silica Gel Semplice S. Na maioria dos casos usamos pressão de nitrogênio. Adotamos o uso de uma tecnica nova de cromatografia em coluna, conhecida como Mesh Columnm Chromatography /43/. As dimensões das colunas e as quantidades de adsorventes variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado. As colunas foram eluídas usando-se solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. O controle das frações foi feito através de cromatografia de camada delgada (CCD).
- c) As cromatografias em camada delgada foram realizadas, usando-se como suporte, placas de vidro com as dimensões de 5x20 e 20x20 cm e como adsorvente uma mistura 1:1 de Silica Gel G e Silica GF₂₅₄, suspensa em água destilada e espalhada com um aparelho de Quickfit, em camada de 0,25mm de espessura. Usou-se como revelador uma lâmpada ultravioleta (254 e 350 nm) e como revelador específico para terpenos, uma solução ácida de anisaldeído.

A preparação do revelador específico para terpenos é feita , tomando-se inicialmente 50 ml de ácido acético glacial sobre o qual adicionamos 1 ml de ácido sulfurico concentrado 99%, e

sobre a mistura ácida adicionamos 0,5 ml de anisaldeído, em seguida agitamos a mistura. A solução deve ser preparada a temperatura ambiente.

Usamos também como revelador não específico uma mistura 1:1 de metanol, ácido sulfúrico.

As placas depois de borrifadas com estes reveladores, eram aquecidas em uma chapa de aquecimento até o aparecimento das manchas.

As placas cromatográficas foram ativadas em estufa a 120°C , no entanto, também usou-se placas sem serem ativadas.

- d) Os compostos isolados ou sintetizados foram purificados por : cristalização, sublimação ou cromatografia em coluna até que por CCD mostrasse uma única mancha, e apresentasse, quando sólido um intervalo de ponto de fusão de no máximo 2°C .
- e) Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Metler, modelo FP 52, com registrador automático FP5, acoplado a um microscópio de luz polarizada da marca Carl Zeiss. Os pontos de fusão não foram corrigidos.
- f) As determinações de rotação óptica foram feitas a temperatura ambiente. Usou-se um polarímetro fotoelétrico da marca Carl Zeiss com precisão de $0,005^{\circ}$, empregando como fonte de luz, uma lâmpada de vapor de sódio. O comprimento da cela é de $0,5\text{dm}$. Usamos como solvente clorofórmio.
- g) Os espectros de absorção na região do infra-vermelho foram obtidos em um instrumento da marca Perkin-Elmer, modelo 337. Usou-se como referência, as absorções em 1603 e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno. As absorções foram registradas em cm^{-1} .
- h) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton, em 60 e 100 MHz foram realizados a temperatura ambiente. Os ins-

trumentos usados foram da marca Varian Associates, modelos T-60 e XL-100. Como padrão interno, usou-se o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ), foram registrados em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz(Hz).

- i) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 , foram obtidos em um instrumento da marca Varian Associates, modelo XL-10 (25,2 MHz) acoplado a um computador Varian 620-L, que opera com transformadas de Fourier. Como solvente usou-se deutoclorofórmio (CDCl_3) e/ou tetracloreto de carbono (CCl_4). Como padrão interno usou-se tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) foram atribuídos em (ppm).
- j) Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro da marca Varian Mat Bremen, modelo MAT 311A, à 70 eV.
- k) As sublimações dos compostos indicados no texto, foram realizadas à pressão reduzida, em um tubo de pirex acoplado a um condensador "dedo-frio" refrigerado com água corrente.
- l) As reações sensíveis a umidade foram realizadas em atmosfera de nitrogênio seco. A secagem do nitrogênio foi realizada , passando o gás através de um sistema, constituído de um frasco lavador contendo ácido sulfúrico concentrado, outro contendo pastilhas de KOH e em seguida através de uma coluna metálica contendo em seu interior sílica ativada, usada como indicador de umidade.
- m) As reações de foto-oxigenação foram realizadas em sistema constituído de um micro balão de três bocas, em uma das quais adaptou-se um recipiente na forma de copo com paredes duplas, constituído de vidro Pirex, dentro do qual se colocou uma mistura refrigerante de nitrogênio líquido e acetona, com a finalidade de resfriar a mistura reacional. A temperatura no interior do sistema foi mantida a 30°C . Como fonte de luz foi usa