

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA *te*

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida por Vera Lucia Garcia
Rehder e aprovada pela comissão julgadora
04/04/91

Marsaioli

VIABILIDADE DE OBTENÇÃO DE BLOCOS QUIRAIS A PARTIR
DO LANOSTEROL E ESTUDO FITOQUÍMICO DA
Baccharis eleagnoides Steud

Vera Lucia Garcia Rehder

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA: Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

FEVEREIRO 91

BC/91024480

CLASSIF.	<u>T</u>
AUTOR	<u>R 2675</u>
V.	EX.
TOMBO BCI	<u>13817</u>

CM00010576-5

"Ao Paulo pelo amor,

compreensões e incentivo.

A meus filhos Eduardo e

Gabriel pelo amor e carinho".

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos

À Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli pela orientação, pelo carinho, compreensão e amizade.

Às direções da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - e do Instituto de Química pela oportunidade concedida para realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ - , à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP - e ao Instituto de Química pelas bolsas de estudo concedidas.

A todos meus familiares, pelo amor, carinho e incentivo.

A todos os Profs. do Instituto de Química que contribuíram para a minha formação, em especial à Profa. Dra. Eva G. Magalhães pelo carinho e atenção.

À direção do CENTRO PLURIDISCIPLINAR DE PESQUISAS QUÍMICAS BIOLÓGICAS E AGRÍCOLAS - CPQBA - pela colaboração e incentivo.

Ao Centro de Pesquisas da Rhodia pelas análises elementares.

Aos amigos do laboratório pela amizade e pela convivência agradável durante esses anos.

Aos amigos do CPQBA, pela amizade, carinho e colaboração.

Finalmente, a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a elaboração e realização deste trabalho.

RESUMO

VIABILIDADE DE OBTENÇÃO DE BLOCOS QUIRAIS A PARTIR DO LANOSTEROL 1 E ESTUDO FITOQUÍMICO DE Baccharis eleagnoides Steud

Vera Lucia Garcia Rehder

Instituto de Química da UNICAMP

O trabalho desenvolvido foi dividido em duas partes distintas. Na primeira parte estudamos a viabilidade do acesso a blocos quirais do tipo cicloexânico e ciclopentânico polifuncionalizados a partir do lanosterol 1. A estratégia inicialmente proposta para clivagem de 1 visava formar intermediários do tipo 8,9-seco-lanostanos 5, 50, 54 e 58 contendo em suas estruturas anéis de dez membros. Dentro desta filosofia foram testadas várias rotas sintéticas as quais levaram à formação de sete derivados inéditos, sendo cinco deles da série 8,9-seco-lanostanos, ou seja, 38, 48, 50, 53 e 54 e dois derivados tetra e pentacíclicos 37 e 57, cujas estruturas foram determinadas espectroscopicamente. Destacamos que nesta fase foi feito um estudo de Raio-X e testes farmacológicos para os derivados 5, 37, 57 e 61, levando à descoberta da atividade antitrombótica de 57. Essa estratégia foi abandonada, pois esses intermediários eram extremamente susceptíveis à reações transanulares. A segunda estratégia envolveu a clivagem inicial do anel B, evitando assim a formação de intermediários com anéis de dez membros. Esta proposta embora não fornecesse os produtos finais desejados, permitiu a obtenção de tres derivados inéditos do tipo seco-lanostanos 65, 70 e 72.

A ausência de dados espectroscópicos acurados sobre os seco-lanostanos, motivou-nos a iniciar um estudo espectroscópico de RMN ^1H e ^{13}C , bidimensionais utilizando as sequências de pulsos do tipo HETCOR (CxH) e COSY (HxH) que permitiram a atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbonos dos derivados 5 e 58.

O estudo fitoquímico da Baccharis eleagnoides levou ao isolamento e elucidação estrutural de cinco poliacetilenos 136a, 136b, 100c, 103 e 127 dos quais 136b e 127 são inéditos. Também foi isolado o óxido de Baccharis 6.

ABSTRACT

In the first part of our thesis we describe our efforts to cleave lanosterol 1 into polifunctionalized cyclopentane and cyclohexane chiral building blocks.

The first strategy involved the 8,9-seco-lanostane 5, 50, 54 and 58 intermediates. Several tactics were applied in the search of the optimum route to the chiral building block which led to the synthesis of seven nonreported 8,9-seco-lanostane derivatives (38, 48, 50, 53 and 54) and to tetra and pentacyclic lanostane derivatives 37 and 57.

Although the structures were determined spectroscopically, in some instances (5, 37, 57, 61) X-ray diffraction was the ultimate word to determine the structure, configuration and conformation in the solid state. Additionally the compound 57 revealed an interesting antithrombotic activity.

This strategy had to be changed because, these intermediates showed a strong trend to undergo transannular reactions.

The second strategy avoided ten membered ring intermediates by first cleaving ring B.

Although this second approach did not furnish the desired blocks we could synthesize three novel seco-lanostane derivatives (65, 70, and 72).

The lack of accurate spectroscopic data on seco-lanostane led us to initiate with 5 and 58 a detailed study on these derivatives involving 2D homonuclear and heteronuclear spectroscopic correlations.

The second part of our work involves the phytochemical study of *Baccharis eleagnoides* which led to the isolation and structure elucidation of 5 polyacetylenes 136a, 136b, 102c, 103 and 127 and the triterpene Baccharis oxide 6 compounds. 136b and 127 have not been mentioned in the literature before.

ÍNDICE

	pg
INTRODUÇÃO GERAL.....	1
CAPÍTULO I: VIABILIDADE DE OBTENÇÃO DE BLOCOS QUIRAIS A PARTIR DO LANOSTEROL <u>1</u>	
1- INTRODUÇÃO:.....	2
2 - DISCUSSÃO:.....	11
2.1 - PROPOSTA 1: OBTENÇÃO DE BLOCOS QUIRAIS DO TIPO <u>I</u> E <u>II</u> A PARTIR DA DICETONA <u>5</u>	11
2.2 - PROPOSTA 2: OBTENÇÃO DOS BLOCOS QUIRAIS <u>V</u> E <u>VI</u> A PARTIR DA DIONA <u>26</u>	80
APÊNDICE DO CAPÍTULO DE SÍNTESE: ESTUDOS DE RMN ¹ H E RMN ¹³ C DOS DERIVADOS <u>5B</u> E <u>5</u>	103
CAPÍTULO II: ESTUDO FITOQUÍMICO DA <u>Baccharis eleagnoides</u>	
1 - INTRODUÇÃO.....	126
2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	130
3 - OBJETIVOS.....	133
4 - PARTE DESCRITIVA DA PLANTA.....	167
5 - DISCUSSÃO: ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DAS FOLHAS E RAÍZES DA <u>Baccharis eleagnoides</u> Steud.....	168

CONCLUSÃO GERAL.....	210
----------------------	-----

PARTE EXPERIMENTAL:

MÉTODOS GERAIS.....	213
---------------------	-----

1 - VIABILIDADE DE OBTENÇÃO DE BLOCOS QUIRAIS A

PARTIR DO LANOSTEROL 1.....	218
-----------------------------	-----

2 - ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DAS FOLHAS E

RAÍZES DA <i>Baccharis eleagnoides</i>	269
--	-----

BIBLIOGRAFIA

1 - CAPÍTULO I.....	283
---------------------	-----

2 - CAPÍTULO II.....	293
----------------------	-----

ESPECTROS

1 - CAPÍTULO I.....	302
---------------------	-----

2 - CAPÍTULO II.....	337
----------------------	-----

ÍNDICE DOS ESQUEMAS

Esquema 1: Proposta de síntese dos blocos quirais <u>I</u> e <u>II</u> a partir da degradação do lanosterol <u>1</u>	4
Esquema 2: Tentativas de obtenção do derivado dicetonico <u>5</u>	14
Esquema 3: Tentativa de obtenção do diol <u>28</u> a partir de <u>27</u>	18
Esquema 4: Produtos obtidos nas reações de ozonólise de <u>4</u>	20
Esquema 5: Produtos obtidos nas reações de ozonólise do acetato <u>4</u> /33/.....	22
Esquema 6: Reação de condensação aldólica de <u>5</u>	25
Esquema 7: Obtenção da dicetona <u>5</u> a partir do acetato <u>4</u>	27
Esquema 8: Mecanismo da reação de Baeyer Villiger.....	32
Esquema 9: Reação de Baeyer Villiger da dicetona <u>5</u>	33
Esquema 10: Prováveis produtos formados na reação de oxidação da dicetona <u>5</u> com SeO_2 - t -BuOH /42/.....	38
Esquema 11: Reação de oxidação da testosterona <u>40</u>	41
Esquema 12: Tentativas de oxidar microbiologicamente a dicetona <u>5</u>	42
Esquema 13: Reação fotoquímica da 3-metil-ciclohexanona <u>43</u>	43
Esquema 14: Possibilidade de obtenção dos blocos quirais <u>III</u> e <u>IV</u> fotoquimicamente a partir da dicetona <u>5</u>	43
Esquema 15: Proposta para obtenção dos blocos quirais <u>V</u> e <u>VI</u> a partir da dicetona <u>5</u>	45

Esquema 16: Produtos obtidos na reação de redução da dicetona <u>5</u> com boroidreto de sódio.....	46
Esquema 17: Obtenção dos blocos quirais <u>VII</u> e <u>VIII</u> a partir da dicetona <u>5</u>	50
Esquema 18: Reação de desidratação do monoálcool <u>48</u>	51
Esquema 19: Produtos obtidos na oxidação de <u>50</u>	56
Esquema 20: Reação de oxidação do diol <u>53a,b</u>	59
Esquema 21: Rota sintética proposta para obtenção dos blocos quirais <u>V</u> e <u>VI</u> a partir da diona <u>26</u>	60
Esquema 22: Proposta de síntese dos blocos quirais <u>VII</u> e <u>VIII</u> a partir da cetona α,β -insaturada <u>30</u>	69
Esquema 23: Reação de ciclização da tricetona <u>58</u>	72
Esquema 24: Propostas testadas para obtenção de blocos quirais de interesse a partir do acetato <u>4</u>	78
Esquema 25: Proposta sintética para obtenção dos blocos quirais <u>V</u> e <u>VI</u> a partir da diona <u>26</u>	81
Esquema 26: Reação de redução da diona <u>26</u>	82
Esquema 27: Obtenção da monolactona <u>65</u> a partir de <u>62</u>	85
Esquema 28: Reação de Wolff-Kishner da dicetona <u>62</u>	86
Esquema 29: Reações regioseletivas da diona <u>26</u>	86
Esquema 30: Obtenção da enona <u>70</u> a partir da monolactona <u>65</u>	90
Esquema 31: Proposta de síntese dos blocos quirais <u>IX</u> e <u>X</u> a partir da lactona <u>65</u>	93
Esquema 32: Obtenção da enona <u>70</u> a partir da dicetona <u>62</u>	94
Esquema 33: Oxidação da enona <u>70</u> com $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ /72/.....	96
Esquema 34: Mecanismo da reação de oxidação da enona <u>70</u> com tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio /73/.....	99

Esquema 35: Reação de ozonólise da enona <u>70</u>	100
Esquema 36: Rota sintética proposta para a obtenção dos blocos quirais <u>V</u> e <u>VI</u> a partir do lanosterol <u>1</u>	101

ÍNDICE DOS QUADROS

Quadro 1: Possibilidades de utilização do bloco quiral <u>I</u> na síntese de monoterpenos quirais de interesse.....	6
Quadro 2: Possibilidades de utilização do bloco quiral <u>I</u> na síntese de sesquiterpenos de interesse.....	8
Quadro 3: Possibilidades de utilização do bloco quiral <u>II</u> na síntese de produtos naturais enantiomericamente puros....	9
Quadro 4: Atribuições dos deslocamentos químicos dos prótons e RMN ^{13}C obtidos para dicetona <u>5</u>	29
Quadro 5: Conformação adotada pela dicetona <u>5</u> no estado cristalino (Raio-X).....	30
Quadro 6: Prováveis produtos formados na reação de Baeyer-Villiger de <u>5</u>	32
Quadro 7: Análise de Raio-X do cetol <u>37</u>	36
Quadro 8: Atribuição dos deslocamentos químicos de <u>38</u>	39
Quadro 9: Prováveis produtos obtidos na reação de redução da dicetona <u>5</u>	48
Quadro 10: Principais absorções obtidas no IV e deslocamentos químicos dos carbonos dos derivados <u>5</u> , <u>37</u> e <u>48</u>	49
Quadro 11: Principais deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^1H de <u>5</u> , <u>48</u> e <u>50</u>	53
Quadro 12: Deslocamentos químicos dos principais carbonos de <u>53</u> no espectro de RMN ^{13}C	57

Quadro 13: Formação dos dióis <u>53a,b</u> a partir de <u>50</u>	58
Quadro 14: Reação de oxidação da diona <u>26</u>	63
Quadro 15: Reação de ciclização intramolecular de <u>54</u>	65
Quadro 16: Análise de Raio-X do derivado <u>57</u>	66
Quadro 17: Obtenção do derivado <u>57</u> a partir de <u>54</u>	67
Quadro 18: Atribuições dos deslocamentos químicos dos prótons e carbono-13 para o derivado tricetona <u>58</u>	71
Quadro 19: Análise de Raio-X do derivado <u>61</u>	74
Quadro 20: Atribuição dos deslocamentos químicos dos principais prótons e carbono-13 do derivado <u>62</u>	83
Quadro 21: Prováveis produtos obtidos na reação de Baeyer-Villiger da dicetona <u>62</u>	84
Quadro 22: Atribuição dos deslocamentos químicos dos principais prótons e carbonos da monolactona <u>65</u>	88
Quadro 23: Principais fragmentações obtidas no EM de <u>65</u>	89
Quadro 24: Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do derivado <u>70</u>	91
Quadro 25: Deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral de <u>58</u> , atribuídos a partir de modelos descritos na literatura /41a,b/.....	104
Quadro 26: Análise molecular da tricetona <u>58</u>	112
Quadro 27: Análise molecular de <u>58</u>	115

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1a: Espectro de HETCOR (C $\times$ H). (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>58</u> (E - 41) à 300 MHz em CDCl ₃ , na região de 3,00 - 0,60 ppm, (b)- expansão do espectro de RMN ^{13}C de <u>58</u> (E - 42) à 75,1 MHz em CDCl ₃ , na região de 60,0 - 20,0 ppm.....	105
Figura 1b: Espectro de HETCOR (C $\times$ H). (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>58</u> (E - 41) à 300 MHz em CDCl ₃ , na região de 3,00 - 1,00 ppm, (b)- expansão do espectro de RMN ^{13}C de <u>58</u> (E - 42) à 75,1 MHz em CDCl ₃ , na região de 42,0 - 31,0 ppm.....	106
Figura 2a: Espectro de RMN ^{13}C de <u>58</u> , expandido na região de 60,0 - 15,0 ppm.....	107
Figura 3: Espectro de DEPT de <u>58</u> , expandido na região de 60,0 - 15,0 ppm.....	108
Figura 4: Espectro de COSY (H $\times$ H) de <u>58</u> . (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>58</u> (300 MHz) na região de 5,00 a 0,00 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de <u>58</u> da mesma região do espectro.....	109
Figura 5: Espectro de COSY (H $\times$ H) de <u>58</u> . (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>58</u> (300 MHz) na região de 3,00 a 0,50 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de <u>58</u> da mesma região do espectro.....	110

Figura 6: Espectro de RMN ^1H de <u>58</u> a 300 MHz: (a)- expandido na região de 3,00 a 0,60 ppm. (b)- expandido na região de 2,90 a 2,10 ppm.....	113
Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C de <u>5</u> , expandido na região de 80,0 - 12,0 ppm.....	119
Figura 8: Espectro de DEPT de <u>5</u> , expandido na região de 42,0 - 12,0 ppm.....	120
Figura 9: Espectro de HETCOR ($\text{C}\times\text{H}$). (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>5</u> (E - 11) a 300 MHz em CCl_4 , na região de 2,60 - 0,60 ppm, (b)- expansão do espectro de RMN ^{13}C de <u>5</u> (E - 12) a 75,1 MHz em CCl_4 , na região de 60,0 - 15,0 ppm.....	120
Figura 10: Espectro de COSY ($\text{H}\times\text{H}$) de <u>5</u> . (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>5</u> (300 MHz) na região de 4,50 a 0,00 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de <u>5</u> da mesma região do espectro.....	121
Figura 11: Espectro de COSY ($\text{H}\times\text{H}$) de <u>5</u> . (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de <u>5</u> (300 MHz) na região de 2,40 a 0,60 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de <u>5</u> da mesma região do espectro.....	122
Figura 12: Reator utilizado nas reações fotoquímicas.....	216

ÍNDICE DOS QUADROS: FITOQUÍMICA

Quadro 1: Estruturas dos compostos isolados das espécies de <u>Baccharis</u> estudadas deste 1907 até 1985.....	166
Quadro 2: Fragmentações propostas para o poliacetileno <u>126</u>	172
Quadro 3: Fragmentações apresentadas pelo derivado <u>100c</u>	189
Quadro 4: Principais fragmentos observados no espectro de massa para o poliacetileno <u>103</u>	199
Quadro 5: Principais fragmentos obtidos para o poliacetileno 8-hidroxilado <u>133</u>	204

ÍNDICE DAS FIGURAS: FITOQUÍMICA

Figura 1: Absorções dos prótons olefinicos do poliacetileno <u>126a</u> no espectro de RMN ¹ H (E - 6: CDCl ₃ à 80 MHz).....	176
Figura 2: Absorções dos prótons olefinicos do poliacetileno <u>126b</u> no espectro de RMN ¹ H (E - 9: CDCl ₃ à 80 MHz).....	177
Figura 3: Deslocamento químico dos prótons olefinicos de <u>100c</u>	186

ÍNDICE DAS TABELAS: SÍNTESE

Tabela 1: Tentativas de oxidação do acetato <u>4</u>	17
Tabela 2: Comparações entre os valores de deslocamentos químicos (RMN ^1H e ^{13}C) e absorções (IV) dos derivados <u>35</u> e <u>30</u>	24
Tabela 3: Tentativas de obtenção da dilactona <u>6</u> a partir da dicetona <u>5</u>	40
Tabela 4: Tentativas de oxidação da ligação dupla $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ do derivado <u>50</u>	54
Tabela 5: Tentativas de oxidação da dicetona <u>62</u> à dilactona <u>63</u>	92
Tabela 6: Correlação entre os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear (HETCOR).....	111
Tabela 7: Correlação entre os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de <u>5</u>	123
Tabela 8: Dados de Raio-X de <u>5</u>	263
Tabela 9: Dados de Raio-X de <u>37</u>	263
Tabela 10: Dados de Raio-X de <u>57</u>	264
Tabela 11: Dados de Raio-X de <u>61</u>	264
Tabela 12: Deslocamentos químicos dos prótons metílicos dos derivados <u>3</u> , <u>4</u> , <u>26</u> e <u>27</u>	265
Tabela 13: Deslocamentos químicos dos carbonos dos derivados <u>1</u> , <u>3</u> , <u>4</u> , <u>26</u> e <u>27</u>	266
Tabela 14: Deslocamentos químicos dos prótons metílicos dos derivados <u>5</u> e <u>58</u> a 300 MHz.....	267
Tabela 15: Dados de RMN ^{13}C para <u>5</u> e <u>58</u> (75,2 MHz).....	268

ÍNDICE DAS TABELAS: FITOQUÍMICA

Tabela 1: Classificação das tribos <i>Compositae</i> descrita por Benth.	127
Tabela 2: Composição química genérica de <i>Compositae</i>	128
Tabela 3: Revisão bibliográfica das espécies de <i>Baccharis</i> já estudadas (1967-1985)	134
Tabela 4: Cálculos das $\Delta\delta$ s dos C_{sp^2} de (<u>126a</u> - <u>126b</u>) e (D - E)	181
Tabela 5: Cálculos das $\Delta\delta$ s dos C_{sp^2} de (<u>A</u> - <u>G</u>) e (<u>B</u> - <u>H</u>)	182
Tabela 6: Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^{13}C (25,2 MHz) para os poliacetilenos <u>126a</u> e <u>126b</u>	184
Tabela 7: Valores dos deslocamentos químicos dos prótons dos derivados do éster matricaria /46/	188
Tabela 8: Deslocamentos químicos observados no espectro de RMN ^{13}C de espectro dos poliacetilenos <u>102c</u> , <u>95a</u> e <u>132</u>	194
Tabela 9: Valores de deslocamentos químicos obtidos para o <u>103</u> (80 MHz) e para o éster angelico (100 MHz) /76/	198
Tabela 10: Deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos dos poliacetilenos <u>103</u> e <u>127</u> . (E - 18)	202
Tabela 11: Coluna cromatográfica do extrato etéreo obtido das folhas de <i>B. eleagnoides</i>	270
Tabela 12: Coluna cromatográfica do extrato etéreo obtido das raízes de <i>B. eleagnoides</i>	276

E - 33: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto <u>54</u>	321
E - 34: Espectro de massas do composto <u>54</u>	322
E - 35: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto <u>54</u>	322
E - 36: Espectro de IV (KBr) do composto <u>57</u>	323
E - 37: Espectro de massas do composto <u>57</u>	323
E - 38: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto <u>57</u>	324
E - 39: Espectro de RMN ^{13}C (80,0 MHz, CDCl_3) do composto <u>57</u>	324
E - 40: Espectro de IV (KBr) do composto <u>58</u>	325
E - 41: Espectro de RMN ^1H (300,0 MHz, CDCl_3) do composto <u>58</u>	325
E - 42: Espectro de RMN ^{13}C (75,1 MHz, CDCl_3) do composto <u>58</u>	326
E - 43: Espectro de IV (KBr) do composto <u>61</u>	327
E - 44: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto <u>61</u>	327
E - 45: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CHCl_3) do composto <u>61</u>	328
E - 46: Espectro de IV (KBr) do composto <u>62</u>	329
E - 47: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto <u>62</u>	329
E - 48: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CHCl_3) do composto <u>48</u>	330

E - 49: Espectro de IV (KBr) do composto <u>65</u>	331
E - 50: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto <u>65</u>	331
E - 51: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto <u>65</u>	332
E - 52: Espectro de massas do composto <u>65</u>	332
E - 53: Espectro de IV (KBr) do composto <u>70</u>	333
E - 54: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto <u>70</u>	333
E - 55: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto <u>70</u>	334
E - 56: Espectro de massas do composto <u>70</u>	334
E - 57: Espectro de IV (KBr) do composto <u>72</u>	335
E - 58: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto <u>72</u>	335
E - 59: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto <u>72</u>	336
E - 60: Espectro de massas do composto <u>72</u>	336

ÍNDICE DOS ESPECTROS: FITOQUÍMICA

E - 1: Espectro de UV do poliacetileno <u>126</u>	337
E - 2: Espectro de IV do poliacetileno <u>126</u>	337
E - 3: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) de <u>126</u>	338
E - 4: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) de <u>126</u>	338
E - 5: Espectro de IV (sol. CCl_4) de <u>126a</u>	339
E - 6: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do poliacetileno <u>126a</u>	339
E - 7: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno <u>126a</u>	340
E - 8: Espectro de IV (sol. CCl_4) do poliacetileno <u>126b</u>	341
E - 9: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do poliacetileno <u>126b</u>	341
E - 10: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno <u>126b</u>	342
E - 11: Espectro de UV (heptano) do poliacetileno <u>100c</u>	343
E - 12: Espectro de IV (sol. CCl_4) do poliacetileno <u>100c</u>	343
E - 13: Espectro de RMN ^1H (100,0 MHz, CCl_4) do poliacetileno <u>100c</u>	344
E - 14: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno <u>100c</u>	344
E - 15: Espectro de UV (hep.) dos poliacetilenos <u>103 e 127</u>	345

E - 16: Espectro de IV dos poliacetilenos <u>103</u> e <u>127</u>	345
E - 17: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) dos poliacetilenos <u>103</u> e <u>127</u>	345
poliacetilenos <u>103</u> e <u>127</u>	346
E - 19: Espectro de UV do poliacetileno <u>133</u>	347
E - 20: Espectro de IV do poliacetileno <u>133</u>	347
E - 21: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do poliacetileno <u>133</u>	348
E - 22: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno <u>133</u>	348
E - 23: Espectro de IV (KBr) do óxido de Baccharis <u>6</u>	349
E - 24: Espectro de RMN ^1H (60,0 MHz, CCl_4) do óxido de Baccharis <u>6</u>	349
E - 25: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do óxido de Baccharis <u>6</u>	350

ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

Ac	acetato
AmCPB	ácido meta-cloroperbenzóico
ax	axial
Ang	angelato
Ac ₂ O	anidrido acético
AcOEt	acetato de etila
CC	cromatografia em coluna
CCD	cromatografia em camada delgada
CCE	cromatografia em camada espessa
CCEC	cromatografia em camada espessa circular por centrifugação
CCEP	cromatografia em camada espessa preparativa
CCP	cromatografia em coluna sob pressão
COSY	espectro de correlação homonuclear (HxH)
CrO ₃	trioxido de cromo
d	dublete
DBU	1,8-diazabicyclo-undecano
dd	duplo dublete
DFL	desacoplamento em faixa larga
DFP/SFORD	desacoplamento fora de faixa
dq	duplo quarteto
dm	duplo multiplete
E	espectro
EM	espectro de massas
Glic	glicosídeo
HETCOR	espectro de correlação heteronuclear (CxH)

HOAc	ácido acético
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
M ⁺	ion molecular
m	multiplete
max	máximo
NaIO ₄	metaperiodato de sódio
Me	metila
MeOH	metanol
m/z	relação massa carga
NaBH ₄	boroidreto de sódio
nm	nanometro
ppm	partes por milhão
pf.	ponto de fusão
Pir	piridina
Ph	fenil
q	quarteto
quint	quinteto
RN ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono treze
s	singleto
SeO ₂	díóxido de enxofre
sm	singleto múltiplo
T	transmitância
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
t-BuOH	terc-butanol

TMS	tetrametilsilano
TsOH	ácido p-toluenossulfônico
UV	ultravioleta
α	rotação específica
δ	deslocamento químico em partes por milhão
$\Delta\delta$	variação de deslocamento químico

I - INTRODUÇÃO GERAL

O campo da química dos produtos naturais apresentou um desenvolvimento espetacular nas últimas décadas, tornando-se multi e interdisciplinar. Este desenvolvimento é uma consequência do conhecimento mais aprofundado dos mecanismos das reações orgânicas, aliado ao grande avanço tecnológico da nossa década.

O isolamento, determinação estrutural, síntese, biologia molecular, farmacologia, toxicologia e usos terapêuticos de produtos abundantes na natureza são alvos de interesses tanto dos químicos, quanto dos bioquímicos, biofísicos, biólogos, farmacólogos, etc. O campo das sínteses estereosseletivas de moléculas complexas tem imposto constantes desafios à química orgânica e à química dos produtos naturais, sendo que, a maioria dos esforços dos pesquisadores desta área estão voltados para a obtenção de substâncias enantiomericamente puras.

Nosso grupo de pesquisa está voltado para a química dos produtos naturais, e tem por objetivo fornecer aos seus integrantes uma visão global da química nesse campo. Assim sendo, os trabalhos desenvolvidos constam em geral do estudo fitoquímico de espécies de plantas de interesse e/ou da síntese de produtos naturais enantiomericamente puros.

Dividimos assim nosso trabalho em dois capítulos que serão apresentados separadamente:

1 - LOCOS QUIRAIS A PARTIR DA DEGRADAÇÃO DO LANOSTEROL 1.

2 - ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Baccharis eleagnoides* Stend.

CAPÍTULO I: BLOCOS QUIRAIS A PARTIR DA DEGRADAÇÃO DO LANOSTEROL 1

I. 1 - INTRODUÇÃO

A síntese de Produtos Naturais é um dos principais domínios da química orgânica, tornando-se nas últimas décadas um desafio para pesquisadores que tem como objetivos a obtenção de substâncias enantiomericamente puras.

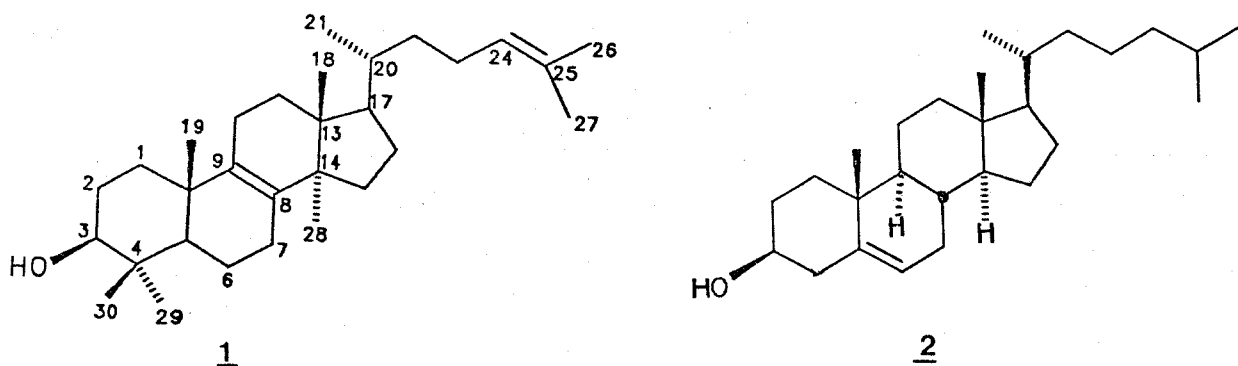
A síntese de compostos quirais é de grande importância especialmente no campo dos medicamentos, feromônios, aditivos de alimentos, pesticidas, fragrâncias entre outros, onde a atividade biológica está frequentemente relacionada à configuração absoluta. Isto se deve ao fato dos sítios receptores de sistemas biológicos responderem de forma diferenciada aos enantiômeros de uma molécula específica /1/.

Uma pesquisa realizada por Rolth e Kleeman /2/ com uma amostra de 866 produtos biologicamente ativos revelou que mais da metade de todas as substâncias ativas são quirais. Destas, 22% são produtos naturais ou obtidos a partir destes por sínteses parciais, e comercializados na forma enantiomericamente pura. Devido a problemas econômicos a maioria dos produtos quirais obtidos por síntese total são comercializados como mistura racêmica, embora frequentemente somente um dos isômeros óticos seja o responsável pela atividade biológica.

A obtenção de compostos enantiomericamente puros, pode ser feita através de sínteses que envolvam: a resolução de misturas racêmicas ou o uso de agentes indutores de assimetria em substratos aquirais ou o uso de substratos quirais abundantes de origem natural ou sintética (chiral building blocks) /3/.

Nos últimos anos, observou-se um crescente interesse na obtenção de blocos quirais (chiral building blocks) a partir de substratos abundantes /3/. A maioria destes blocos quirais apresentam baixo peso molecular, como os monoterpenos, aminoácidos, hidroxi-ácidos, monossacarídeos entre outros. Esses derivados podem ser obtidos a partir de produtos naturais, ou através de sínteses assimétricas, envolvendo normalmente de uma a onze etapas, os quais podem ser adquiridos comercialmente /3/.

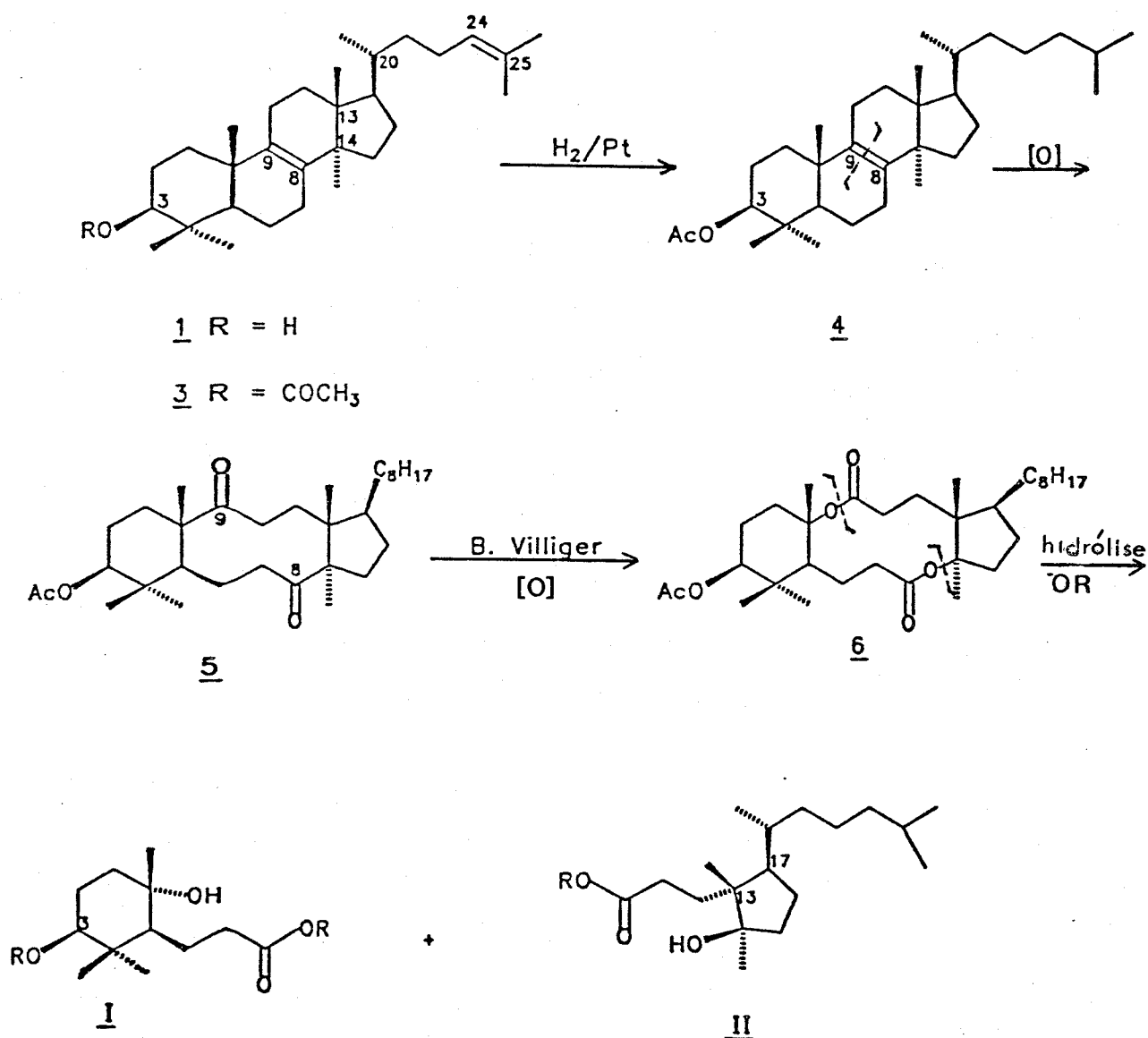
Neste trabalho elegemos o lanosterol 1, um triterpeno quiral abundante, como substrato para a síntese de blocos quirais de interesse.



O lanosterol 1, é um triterpeno quiral comercial, isolado da fração graxa da lã de carneiro, conhecida como lanolina (emulsão aquosa de produtos graxos). A porção insaponificável da lanolina contém cerca

de 10 % de colesterol 2, 5 % de lanosterol 1, e 5 % de 24,25-diidrolanosterol. O lanosterol 1 também pode ser encontrado em outros produtos animais, e em plantas superiores /4/.

A proposta deste trabalho é explorar rotas sintéticas que envolvam reações de fragmentação do lanosterol 1, com o objetivo de obter blocos quirais do tipo I e II. Esta proposta está descrita no Esquema 1, e envolve reações clássicas da Química Orgânica.



Esquema 1: Proposta sintética para obtenção dos blocos quirais I e II a partir da degradação do lanosterol 1.

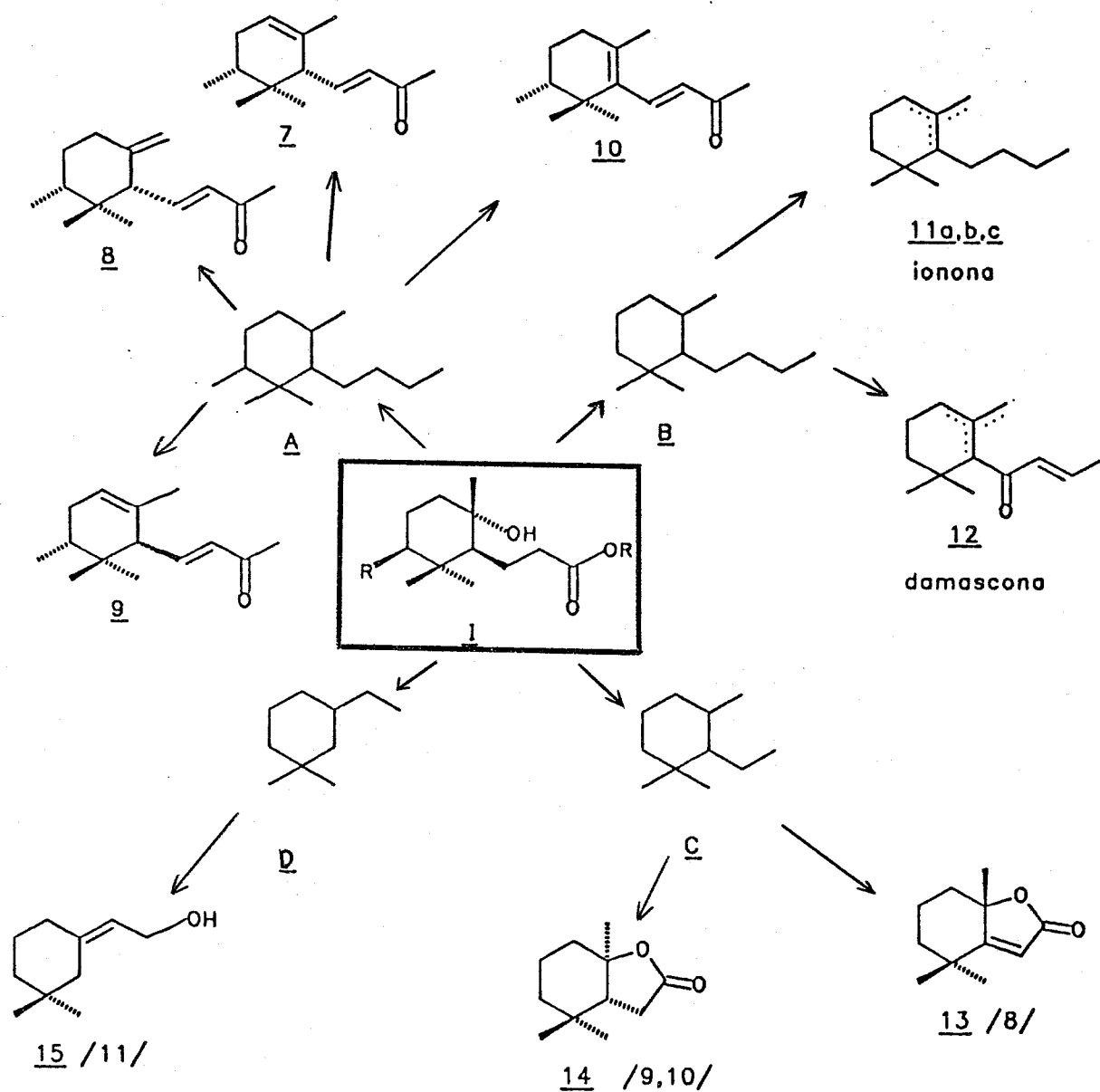
Os blocos quirais I e II além de serem inéditos, apresentam características particulares não encontradas nos blocos quirais comerciais, abrindo dessa forma perspectivas de aplicação destes compostos na síntese de produtos naturais de interesse /3/.

Dentre as inúmeras classes de compostos que poderiam ser obtidas a partir do bloco quiral I, selecionamos alguns derivados mono e sesquiterpênicos de interesse, Quadros 1 e 2.

Dentre os diversos derivados apresentados no Quadro 1, observamos que a maioria destes são óleos essenciais, dos quais podemos destacar as ironas 7, 8, 9 e 10, que são os constituintes majoritários do óleo de orris, e responsáveis pelo perfume de violeta desta raiz. Este óleo é utilizado na preparação de perfumes de alta qualidade /5,6/.

Além das ironas podemos obter a partir de I derivados da ionona 11, e derivados da damascona 12 /5/.

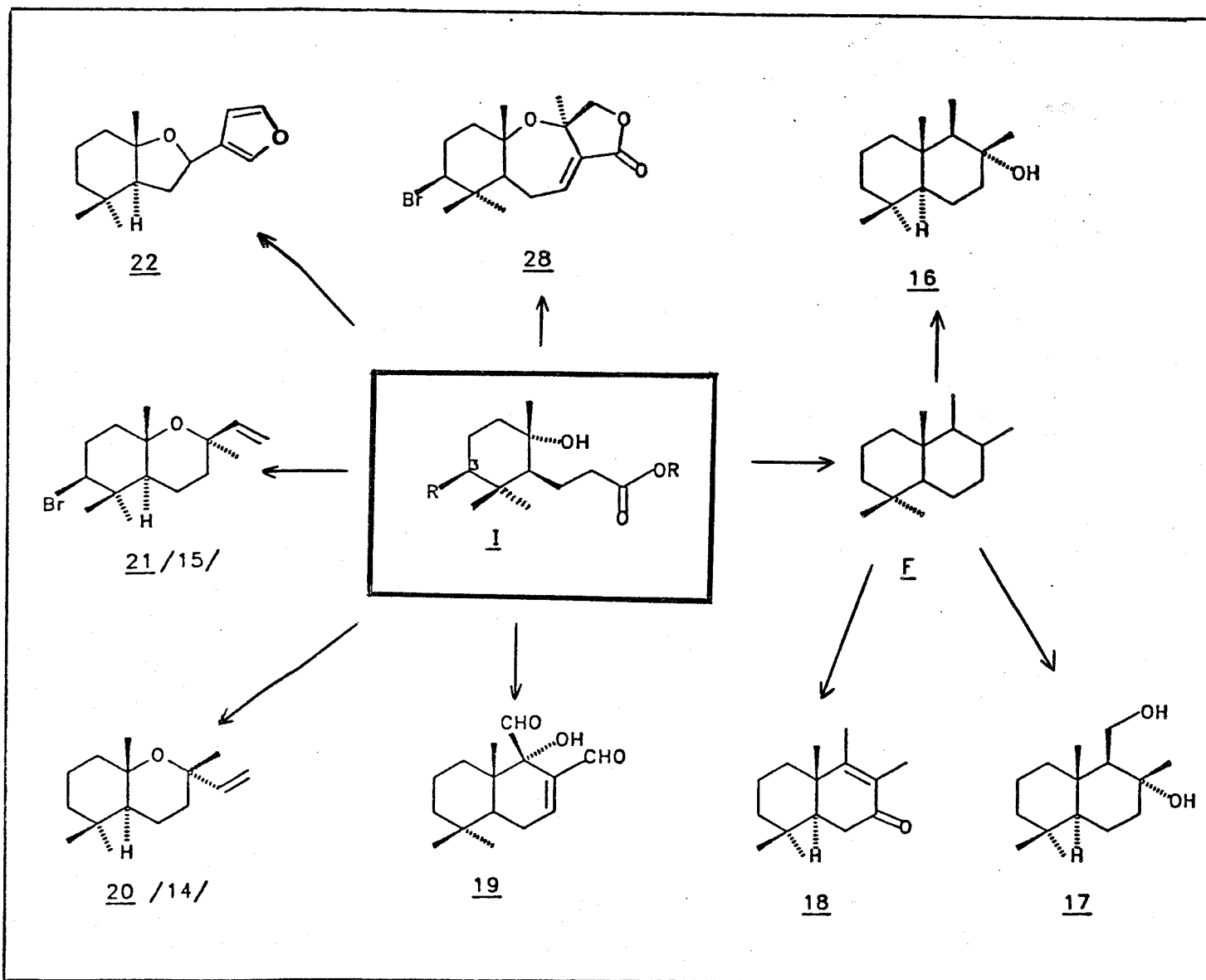
Outros alvos de interesse estão mostrados no Quadro 1.



Quadro 1: Possibilidade de utilização do bloco quiral **I** na síntese de monoterpenos quirais de interesse.

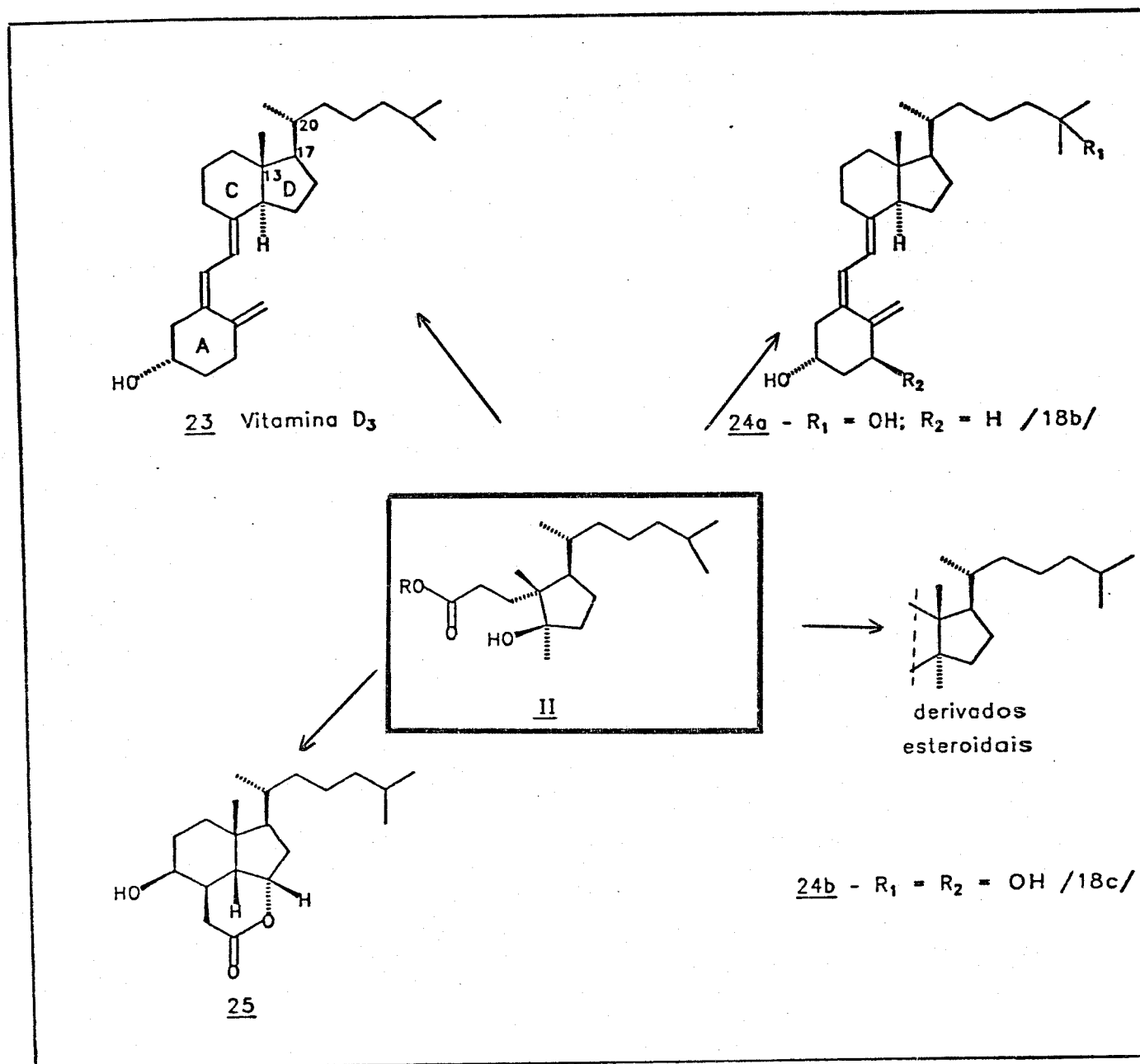
No Quadro 2 estão mostrados alguns derivados sesquiterpênicos que poderiam ser obtidos a partir do bloco quiral I, dentre os quais podemos destacar uma série de derivados com esqueleto básico drimânico F /13/. Os derivados 16, 17 e 18 são os constituintes do tabaco Grego /14/. O warburganal 19, é um derivado drimânico que se destaca por apresentar diversas atividades biológicas, ex : atividade antinutriente de vermes africanos, citotoxicidade KB, e propriedades antimicrobianas /14/.

Além dos derivados com esqueletos drimânicos, podemos visualizar a possibilidade de obter o óxido de caparrapi 20, seu derivado bromado na posição 3β , 21 /14/, e o ancistrofurano 22. Este último é o principal componente da secreção defensiva dos cupins soldados, do oeste da África, Ancistrotermes cavithorax /14/.



Quadro 2 : Possibilidades de utilização do bloco quiral **I** na síntese de sesquiterpenos de interesse.

Quanto ao bloco quiral **II**, podemos visualizar sua utilização na síntese de diversos produtos naturais de interesse, dentre os quais podemos destacar os derivados da Vitamina D₃ **23/15/**, e derivados esteroidais contendo o anel ciclopentânico funcionalizado de modo análogo ao derivado **I/16/**, Quadro 3.



Quadro 3 : Possibilidades de utilização do bloco quiral **II** na síntese de produtos naturais enantiomericamente puros.

A Vitamina D₃ **23**, assim como seus derivados hidroxilados **24** e **25**, apresentam amplo espectro de efeitos biológicos, entre os quais podemos destacar que estas substâncias desempenham um papel importante

no transporte fisiológico de cálcio /17/, além de apresentar atividade antirraquitismo /18/.

As maiores dificuldades encontradas nas sínteses de precursores e análogos da Vitamina D₃, estão relacionadas com o controle estereoquímico dos centros assimétricos C₁₃, C₁₇ e C₂₀.

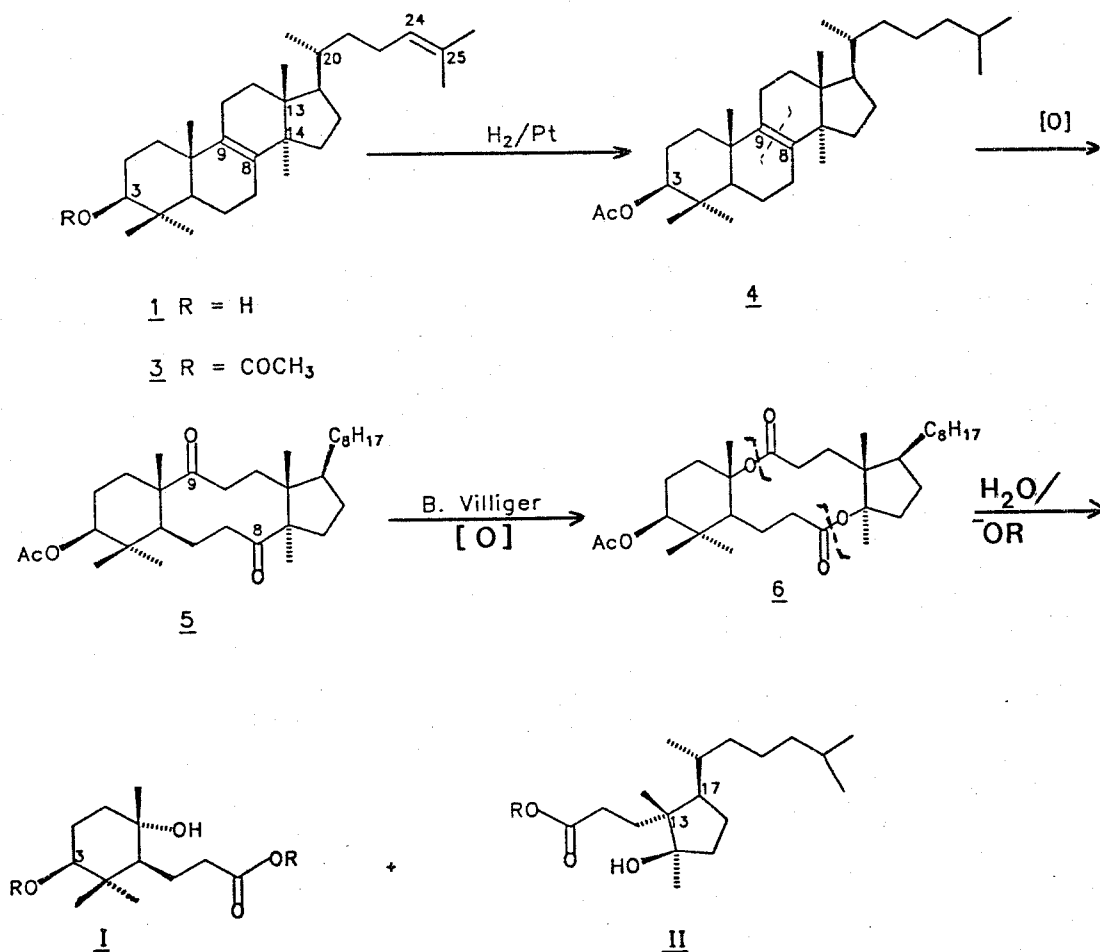
Além dos derivados da Vitamina D₃, o anel ciclopentânico funcionalizado II poderá ser utilizado na síntese de derivados esteroidais, e possivelmente na síntese de prostaglandinas.

As possibilidades de utilização dos blocos quirais I e II, não se limitam aos derivados mostrados nos Quadros 1, 2 e 3, ficando por conta da imaginação do pesquisador, visualizar novos alvos quirais de interesse.

I. 2 - DISCUSSÃO

PROPOSTA 1: OBTENÇÃO DE BLOCOS QUIRAIS DO TIPO I E II A PARTIR DA DICETONA 5

A metodologia sintética eleita para a preparação de blocos quirais I e II está fundamentada na possibilidade de transformar o lanosterol 1, um triterpeno quiral abundante, nestes derivados, segundo o Esquema 1. A rota sintética mostrada nos pareceu bastante interessante, pois envolve poucas etapas e permite o controle estereoquímico dos centros quirais dos intermediários e produtos finais I e II.



Esquema 1: Proposta de síntese dos blocos quirais I e II a partir da degradação do lanosterol 1

Conforme mostrado no Esquema 1, a síntese proposta neste trabalho envolve a transformação do lanosterol 1, o qual contém 30 átomos de carbonos, nos blocos quirais I e II contendo em seus esqueletos 12 e 18 átomos de carbono, respectivamente.

Nosso interesse em utilizar o lanosterol 1, deve-se ao fato deste apresentar uma ligação dupla localizada nos carbonos C₈₋₉ susceptível a clivagem oxidativa, originando desta forma o derivado dicetônico 5. Este por sua vez, através de reação de Baeyer Villiger, daria origem à lactona 6, intermediário desejado para obtenção dos blocos quirais I e II.

O derivado dicetônico 5 foi obtido anteriormente por Snatze et al. /19/ a partir do acetato de diidrolanosterila 4 utilizando como oxidante o tetróxido de rutênio em tetracloreto de carbono. Embora as condições descritas por esses autores fornecessem a dicetona 5 em baixo rendimento (23%), consideramos válido testar a rota sintética descrita acima utilizando outros oxidantes disponíveis em nosso laboratório, com o intuito de melhorar os rendimentos publicados.

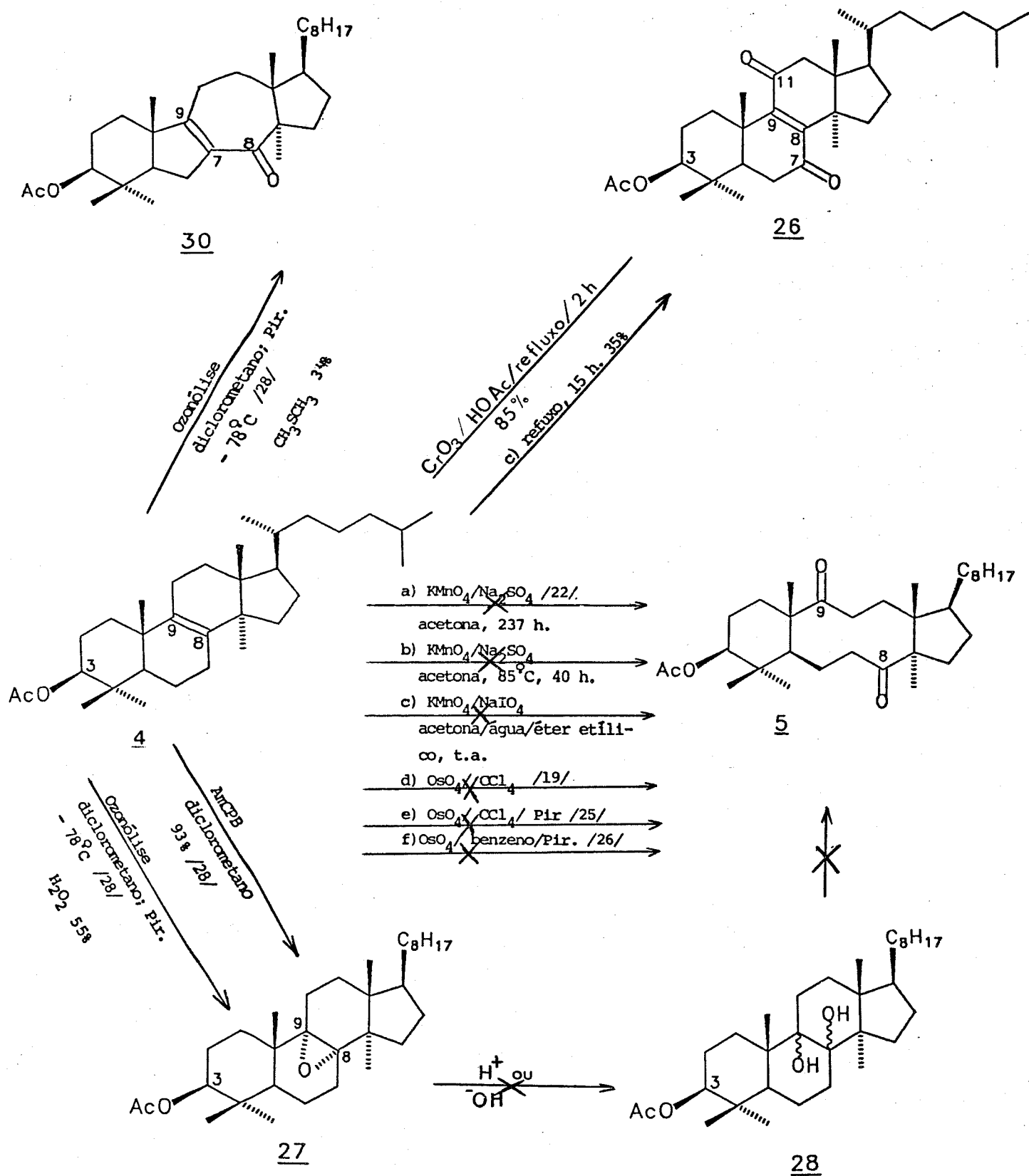
O lanosterol 1, produto comercial ($[\alpha]_D^{+62^\circ}$, $c = 1,0$; CHCl₃ /20/) foi submetido às condições normais de acetilação e forneceu o acetato de lanosterila 3 em 95% de rendimento. O acetato 3 foi caracterizado através da análise dos seus espectros de RMN ¹H, ¹³C, IV, EM e por comparação destes dados com os descritos na literatura /20, 21/. O acetato de diidrolanosterila 4 foi obtido em 97% de rendimento a partir de 3 através de reação de hidrogenação utilizando-se paládio/carvão em quantidades catalíticas e acetato de etila como solvente, aplicando-se 2,5 atm de pressão de hidrogênio por um período de cinco horas.

A estrutura do acetato de diidrolanosterila 4 foi confirmada com base na análise dos seus espectros de RMN ^1H , ^{13}C , IV e por comparação destes com os dados obtidos para o acetato 3. A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons das metilas angulares de 4 foi feita por comparação com os valores descritos por Levisalles *et al.* /22/.

1.1- OBTENÇÃO DO DERIVADO DICETÔNICO 5

Uma vez obtido e caracterizado o acetato 4, passamos a testar os métodos mais indicados para oxidações de ligações duplas, descritos na literatura, uma vez que, o tetroxido de rutênio utilizado por Snatze *et al.* /19/ não era disponível em nosso laboratório. Dentre os diversos métodos descritos, descrevemos a seguir os métodos por nós testados, Esquema 2.

As primeiras tentativas de clivarmos a ligação dupla C_8-C_9 do acetato 4 foram realizadas utilizando-se KMnO_4 sob diferentes condições /23/, o que levou à recuperação do substrato 4, caminhos a - c. Quando o caminho c foi executado com aquecimento, observou-se a formação do composto 26 em 35% de rendimento, oriundo da oxidação alílica da ligação dupla C_8-C_9 , além da recuperação parcial do substrato 4, Esquema 2.



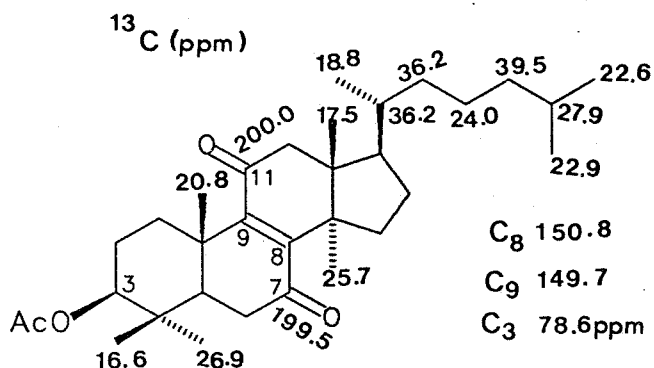
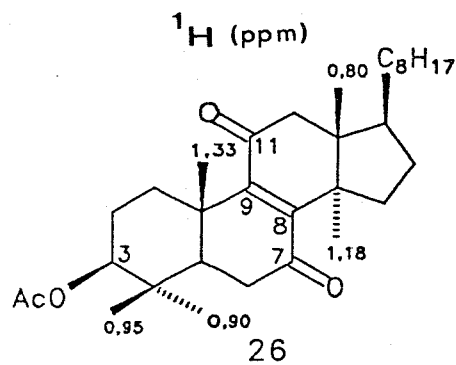
Esquema 2: Tentativas de obtenção do derivado dicetônico **5**

A formação preferencial de 26 neste processo pode ser explicada pelo impedimento estérico presente sobre a ligação dupla C_{8-9} do substrato 4. A estrutura da diona 26 foi confirmada pela análise dos espectros de RMN 1H , ^{13}C , IV, EM e UV, comparando-se os mesmos com os dados descritos na literatura /21/.

No espectro de IV de 26 (E - 1), observou-se a presença de absorções características em 1740 e 1710 cm^{-1} relativas as carbonilas de grupamento éster e de carbonila α,β -insaturada, respectivamente. Além destas, observou-se uma banda de absorção em 1685 cm^{-1} característica para ligação dupla conjugada ($C=C$). O espectro de massas de baixa resolução de 26 apresentou o pico do íon molecular $M^{+} = 498$ (100%). No espectro de UV, observou-se uma banda de absorção em $\lambda_{max} = 265$ nm, (λ_{max} lit = 271 nm /19/), característica para sistemas do tipo eno-diona.

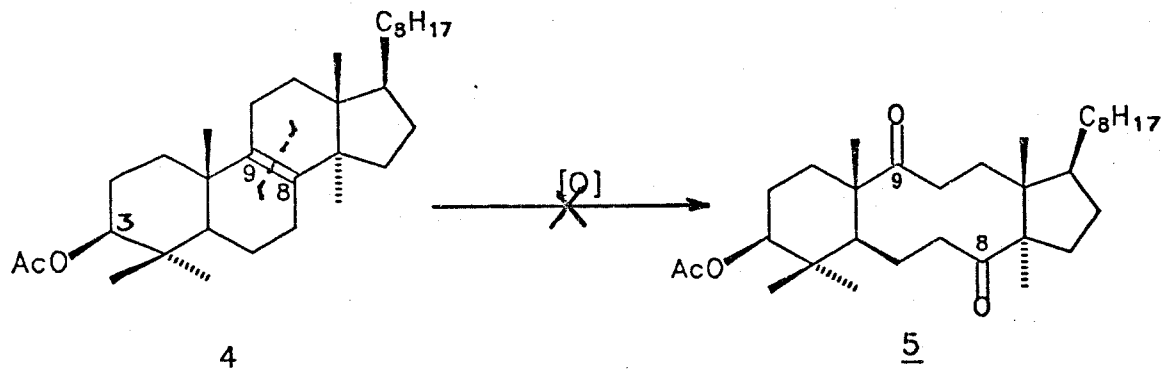
A análise do espectro de RMN 1H de 26 (E - 2), evidenciou a presença do sinal múltiplo em 4,50 ppm característico para o próton carbinólico H_3 . Na região compreendida entre 3,00 e 2,30 ppm observou-se a presença de um multipletto com integração relativa para cinco prótons, dos quais quatro em posição α às carbonilas C_7 e C_{11} ($H_{6\alpha,\beta}$ e $H_{12\alpha,\beta}$), o quinto próton que absorve nessa região foi atribuído ao $H_{1\beta}$ conforme descrito na literatura /30/.

O espectro de RMN ^{13}C de 26 (E - 3), apresentou absorções características em 200,0; 199,5 ppm (C_7 e C_{11} - carbonilas conjugadas), 168,5 ppm ($C=O$ - acetoxi), 150,8 e 149,7 ppm relativas aos carbonos olefinicos C_8 e C_9 , respectivamente. Em 78,6 ppm observou-se a presença do carbono carbinólico terciário C_3 .



O produto **26** também foi obtido em 85% de rendimento, por tratamento do acetato **4** com uma solução de trióxido de cromo em ácido acético /24/, Tabela 1.

Outras tentativas de obtenção do derivado dicetônico **5** estão descritas no Esquema 2, sendo que, os resultados estão sumarizados na Tabela 1. Essas condições são utilizadas comumente para clivagem oxidativa de derivados olefínicos, mas, não é do nosso conhecimento, que tenham sido testadas com o acetato de lanosterila **4**, com objetivo de clivar a ligação $\text{C}_8\text{-C}_9$.



Reagentes	Temp (°C)	Tempo (hs)	Resultados	Ref.
KMnO ₄ /Na ₂ SO ₄ acetona	t.a.	137	recupera-se o substrato <u>4</u>	22
KMnO ₄ /Na ₂ SO ₄ acetona	85°	40	" "	22
KMnO ₄ /NaIO ₄ acetona-H ₂ O- Et ₂ O	refluxo	15	diona <u>26</u> (35%) + subst. <u>4</u>	22
CrO ₃ /HOAc	80°	04	diona <u>26</u> (85%)	24
OsO ₄ /CCl ₄	t.a.	120	recupera-se o substrato <u>4</u>	19
OsO ₄ /Pir	t.a.	15	" "	25
OsO ₄ /benzeno Pir	t.a.	130	" "	26
OsO ₄ /NaIO ₄ / CH ₃ CN/CCl ₄ /H ₂ O	t.a	120	" "	27
1° O ₃ /CH ₂ Cl ₂ / Pir; 2° H ₂ O ₂	-78° t.a.	10 36	epóxido <u>27</u> (55%)	28
1° O ₃ /CH ₂ Cl ₂ / Pir; 2° CH ₃ SCH ₃	-78° t.a	10 48	cetona α,β- insat. <u>30</u> (34%)	28

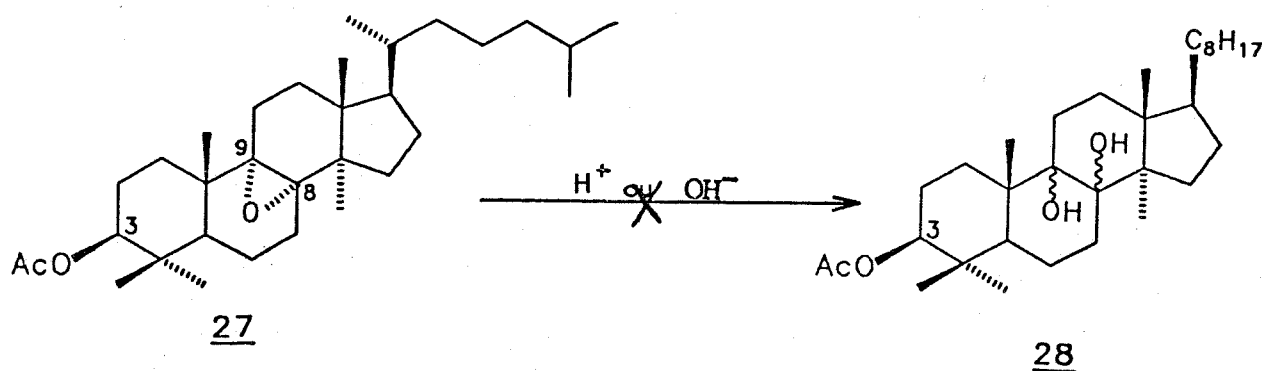
Tabela 1: Tentativas de oxidação do acetato 4

A proposta para obtenção da dicetona 5 a partir do epóxido 27 está apresentada no Esquema 2 e foi realizada submetendo-se inicialmente o acetato 4 às condições de epoxidação com ácido meta-cloroperbenzóico em diclorometano a temperatura ambiente /29/. Nestas condições, obtivemos o epóxido 27 em 93% de rendimento após 17 horas de reação.

Em relação ao epóxido 27, cabe aqui salientar os aspectos relacionados à estereosseletividade da reação de epoxidação do acetato 4. Nas reações de epoxidação de esteróides e triterpenos com esqueleto lanostânico, as metilas angulares sobre os carbonos C_4 , C_{10} e C_{13} causam impedimento espacial inibindo o ataque do oxidante pela face β , fornecendo conseqüentemente o epóxido $8\alpha,9\alpha$ 27 /31/.

A estrutura de 27 foi confirmada com base nos dados espectroscópicos de IV (E - 4), RMN 1H (E - 5) e EM. O espectro de RMN ^{13}C de 27 (E - 6), apresentou absorções características em 168,6 ppm ($OCOCH_3$), 79,8 ppm (C_2), e dois sinais em 69,4 e 66,6 ppm relativos aos carbonos quaternários C_8 e C_9 ou C_9 e C_8 , respectivamente, o que comprovou a formação estereosseletiva de um único epóxido. O espectro de massas apresentou o pico do íon molecular $M^{+} = 436$ (100%), além dos fragmentos característicos em 468 (50%, $M^{+} - H_2O$), 453 (60%, $M^{+} - H_2O$ e CH_3) e 411 (16% $M^{+} - CH_3COOH$).

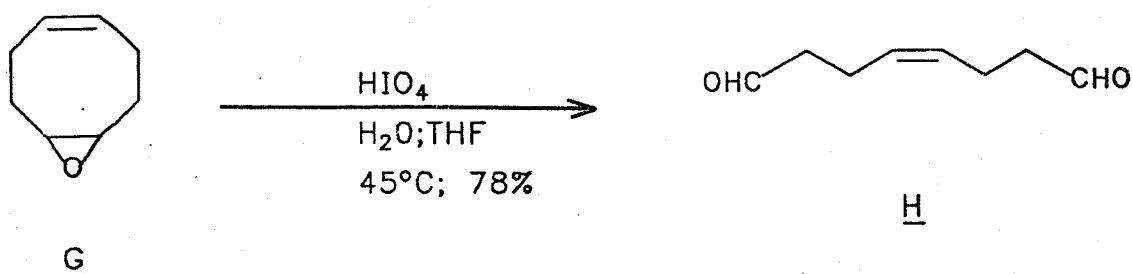
Diversas tentativas de clivarmos o epóxido 27 foram executadas variando-se as condições reacionais /26/, sendo que, em nenhuma delas obtivemos o diol 28 com pureza e rendimentos adequados, Esquema 3.



Esquema 3: Tentativa de obtenção do diol 28 a partir de 27

Os insucessos obtidos nesta etapa foram atribuídos aos fatores estéricos presentes sobre a ligação C_8-9 , bem como à presença do grupo acetoxi no C_3 , sensível a reações realizadas em meio básico.

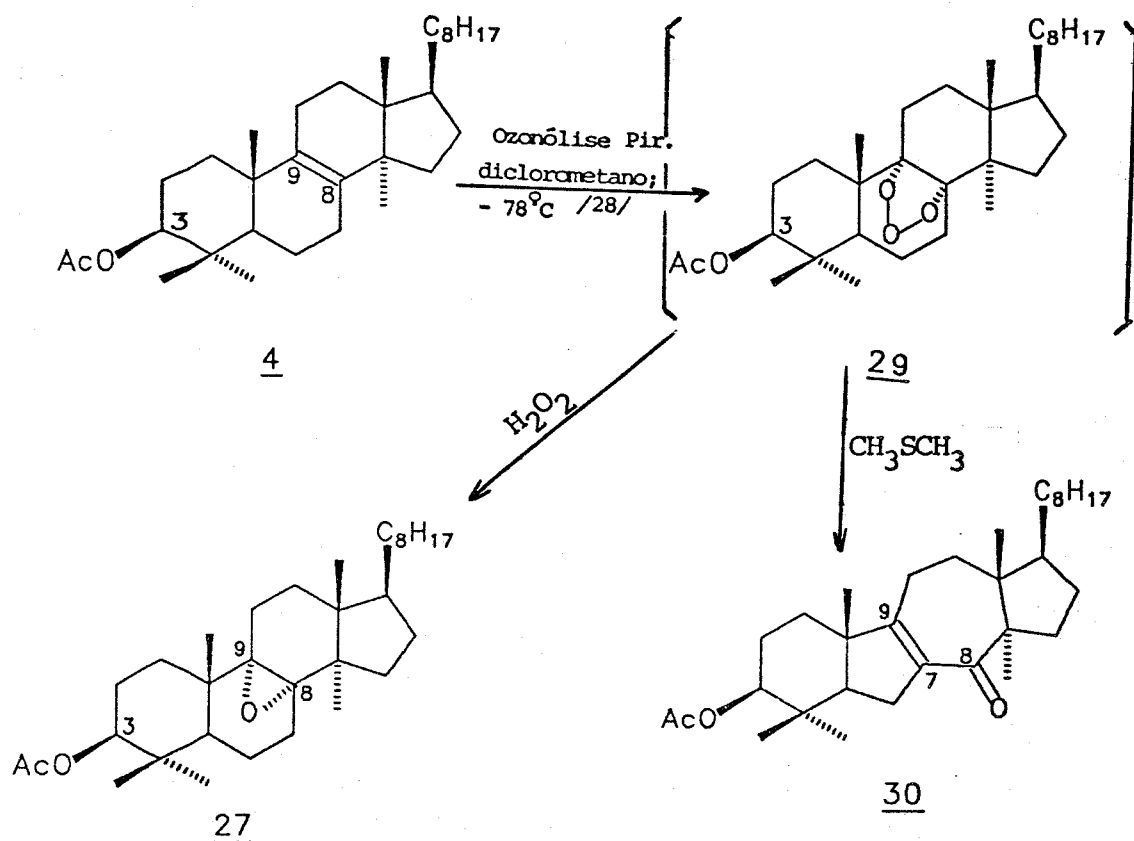
Outra possibilidade de transformar o epóxido 27 na dicetona 5, seria através do tratamento de 27 com ácido periódico, conforme descrito na literatura e exemplificado abaixo /32/.



Os resultados obtidos após algumas tentativas de oxidarmos o epóxido 27 foram insatisfatórios, levando à formação de misturas de difícil separação.

Foram realizadas algumas tentativas de hidroxilarmos e clivarmos a ligação dupla C_8-9 de 4 com tetróxido de ósmio /19, 25, 26 e 27/ conforme mostrado na Tabela 1, sendo que nenhuma delas forneceu a dicetona 5, recuperando-se o substrato 4 no final das reações.

Outras tentativas de obtenção do derivado dicetônico 5 foram realizadas submetendo-se o acetato 4 à reação de ozonólise conforme mostrado no Esquema 4. Foram utilizadas para tal, as condições descritas por Flament et al. /28/, ou seja, tratamento do acetato 4 com ozônio a $-78^\circ C$ em diclorometano e piridina anidra (1,5-3,0 eq). Observou-se após 10 horas de reação a formação de um produto mais polar por CCD. Tratamento do ozonídeo com água oxigenada 20% forneceu o epóxido 27 em 55% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica.



Esquema 4: Produtos obtidos nas reações de ozonólise de **4**.

A confirmação estrutural do produto obtido foi feita pela análise dos espectros de RMN ¹H, IV, EM, além de comparação destes com os espectros do epóxido **27**, obtido anteriormente por oxidação com ácido meta-cloroperbenzóico /29/.

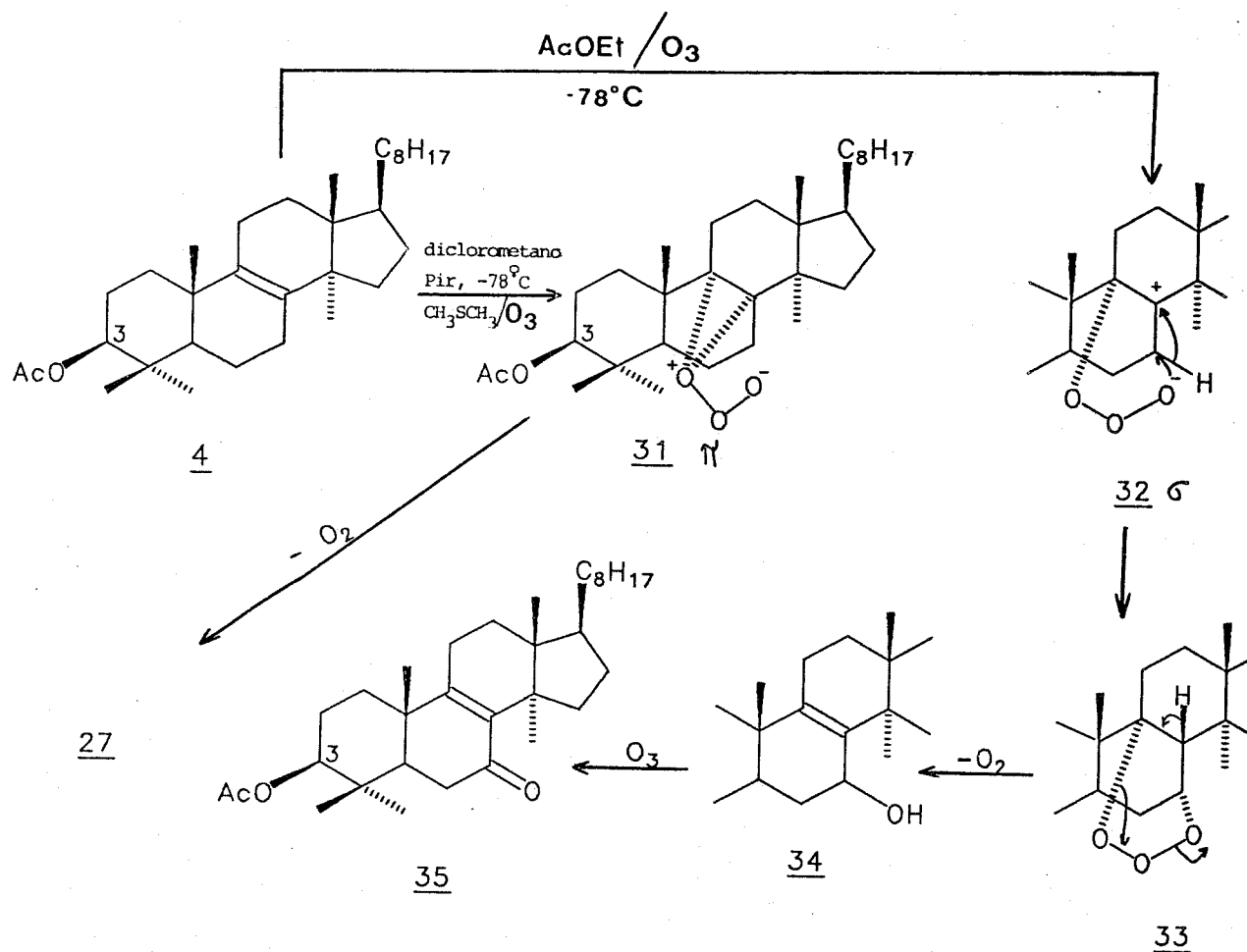
A fim de explicar nossos resultados, fizemos uma pesquisa

detalhada da literatura e encontramos publicado em 1988 o trabalho de Martynow et al. /33/, os quais mostraram que reações de ozonólise de olefinas estericamente impedidas de triterpenos tetracíclicos e derivados esteroidais levava à formação de epóxidos e produtos de oxidação alílica dependendo da natureza do solvente utilizado. A reação de ozonólise do acetato de 4 foi realizada por esses autores em três sistemas de solventes conforme mostrado no Esquema 5.

O mecanismo da reação de ozonólise proposto por esses autores envolve a formação de intermediários com estruturas diferentes do ozonídeo convencional descrito nas reações de ozonólise de olefinas sem impedimento estérico /34/. Esses autores verificaram que o complexo inicialmente formado entre o ozônio e olefinas estericamente impedidas de triterpenos pode ser estabilizado por interações dipolo-dipolo com o solvente. Com base nestes aspectos, esses autores sugeriram que a estrutura do complexo olefina-ozônio é do tipo complexo- π 31 quando o solvente é o diclorometano, o qual estabiliza o peróxi-epóxi 31 favorecendo a eliminação de uma molécula de oxigênio e formação do epóxido 27. Quando a reação de 4 foi realizada em hexano, o acetato 4 foi recuperado após 2,5 hs de reação.

A reação de ozonólise utilizando-se solventes mais polares como por exemplo acetato de etila, favoreceu à formação de um complexo com separação de cargas mais pronunciada e estrutura similar ao complexo 32. Conforme descrito por esses autores, a estabilização por solventes mais polares resulta em maior tempo de vida para o intermediário 31, facilitando a transferência intramolecular do oxigênio. Este complexo rearranja o trioxolano 32, o qual leva a formação do álcool alílico 34, por eliminação de uma molécula de oxigênio. Este por sua vez é oxidado in situ à enona 35 pelo excesso

de ozônio presente no meio reacional.



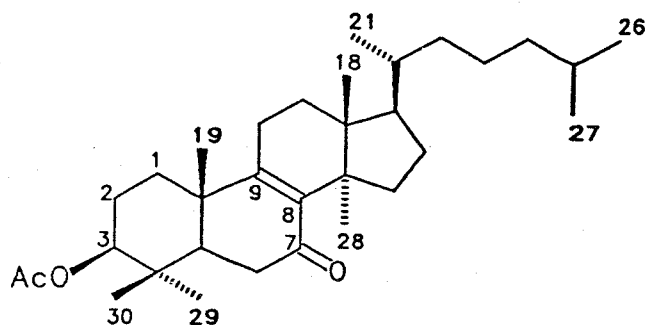
Esquema 5: Produtos obtidos nas reações de ozonólise do acetato **4** /33/.

Nossos resultados são concordantes aos descritos acima, quando a reação de ozonólise foi realizada em diclorometano, seguido de

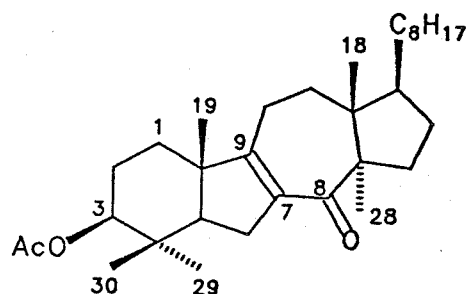
tratamento oxidativo, através da qual obtivemos o epóxido 27 em 55 % de rendimento. Por outro lado, quando submetemos o acetato 4 às mesmas condições de ozonólise descritas no Esquema 4, tratando-se a reação com sulfeto de dimetila em água para reduzir o ozonídeo, obtivemos um produto menos polar que 29 por CCD, o qual apresentou absorção quando irradiado com lâmpada de UV (λ_{max} 254 nm). O produto bruto foi então purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, fornecendo o derivado 30 ao invés do esperado 35. Sua estrutura foi confirmada através da análise dos espectros de RMN ^1H , UV, IV, RMN ^{13}C e por comparação dos valores de $[\alpha]_D$, p.f., UV e IV obtidos para o produto 30 com os descritos por Snatzke et al. /19/ para este derivado.

O espectro de UV de 30, apresentou uma absorção em 255 nm característica para cetona α,β insaturada (λ_{max} lit. = 256 nm /19/). O espectro de IV de 30 (E - 7), apresentou bandas de absorção em 1733 cm^{-1} (OAc), 1645 e 1608 cm^{-1} (C=O e C=C) características para cetona α,β -insaturada, estes valores são coincidentes com os valores descritos na literatura (ν_{max} 1736 (OAc); 1650 e 1609 cm^{-1}) /19/.

A estrutura do produto 30, foi confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , IV e por comparação destes, com os valores descritos na literatura para o derivado 35 /21/, indicada na Tabela 2.



35



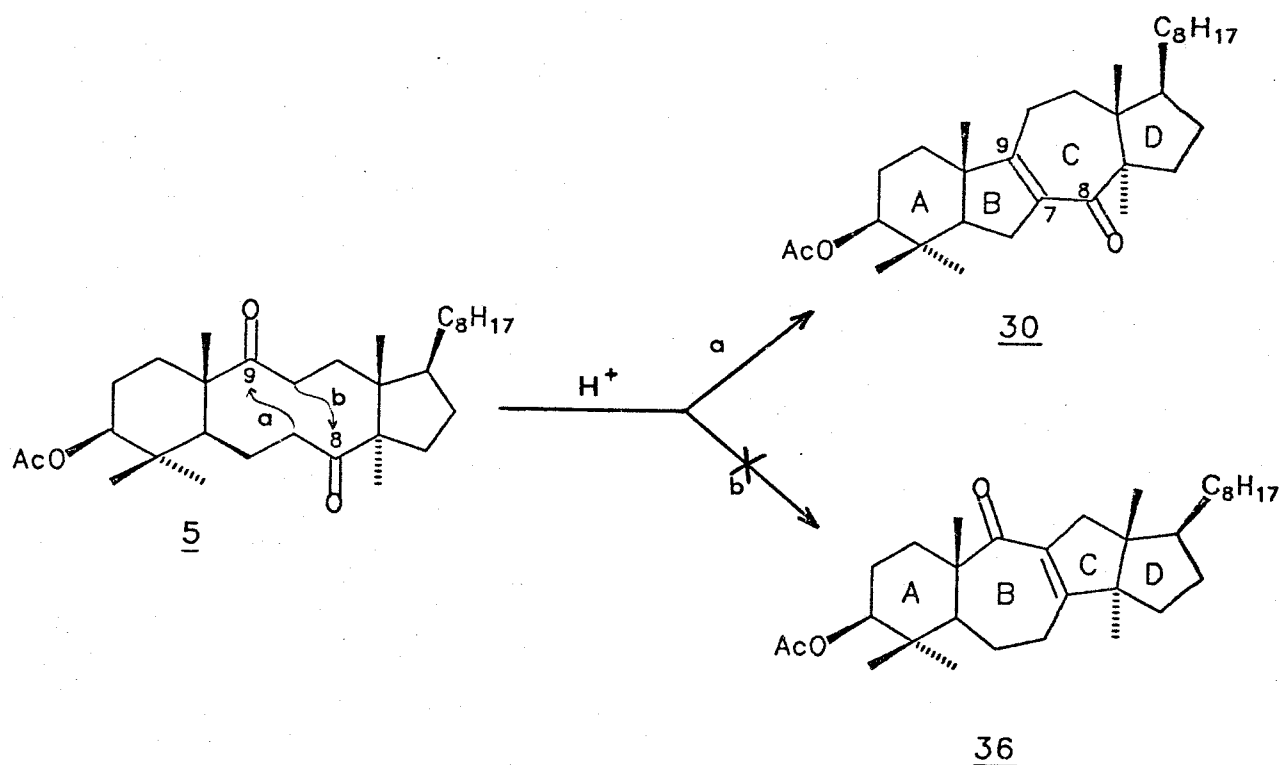
30

RMN ^1H δ (ppm)	
<u>35</u> /21,22/	<u>30</u> (E - 8)
$\text{CH}_3\text{-18} = 0,65$	$\text{CH}_3\text{-18} = 0,75$
$\text{CH}_3\text{-19} = 1,21$	$\text{CH}_3\text{-19} = 1,08$
$\text{CH}_3\text{-21} = 0,85$	$\text{CH}_3\text{-21} = 0,80$
$\text{CH}_3\text{-26} = 0,90$	$\text{CH}_3\text{-26} = 0,90$
$\text{CH}_3\text{-27} = 0,90$	$\text{CH}_3\text{-27} = 0,90$
$\text{CH}_3\text{-30} = 0,95$	$\text{CH}_3\text{-30} = 0,95$
$\text{CH}_3\text{-29} = 0,95$	$\text{CH}_3\text{-29} = 0,95$
$\text{CH}_3\text{-30} = 0,95$	$\text{CH}_3\text{-30} = 1,00$
RMN ^{13}C δ (ppm)	
<u>35</u> /21/	<u>30</u> (E - 9)
$\text{C}_3 = 79,5$	$\text{C}_3 = 78,9$
$\text{C}_7 = 180,9$	$\text{C}_7 = 139,0$
$\text{C}_8 = 136,8$	$\text{C}_8 = 195,6$
$\text{C}_9 = 164,2$	$\text{C}_9 = 161,0$
<u>35</u> ν_{max} 1740 (OAc), 1650 e 1580 (C=O e C=C) cm^{-1} . <u>30</u> ν_{max} 1735 (OAc), 1645 e 1610 (C=O e C=C) cm^{-1} /19/.	

Tabela 2: Comparações entre os valores de deslocamentos químicos (RMN ^1H e ^{13}C) e absorções (IV) dos derivados 35 e 30.

Sugerimos que 30 se forma através da reação de condensação aldólica intramolecular do derivado dicetônico 5, formado intermediariamente durante o tratamento do ozonídeo com sulfeto de dimetila.

Muito embora a condensação aldólica de 5 deveria levar a 30 e 36, a formação exclusiva da cetona α,β -insaturada 30 neste processo se deve ao fato de 36 apresentar dois anéis fundidos de cinco membros (C e D) com junção *trans*, termodinamicamente desfavorecido /35, 36/. Este mesmo argumento foi levantado por Snatzke et al. /19/, na condensação aldólica de 5 em meio ácido, Esquema 6.



Esquema 6: Reação de condensação aldólica de 5

Foram realizadas algumas tentativas para detectarmos o derivado dicetônico 5 durante o rearranjo do ozonídeo 29, variando-se o tempo e a temperatura do meio reacional, mas não obtivemos sucesso nessas tentativas. Os insucessos obtidos nestas reações desmotivou-nos a utilizar reações de ozonólise para obtenção da dicetona 5.

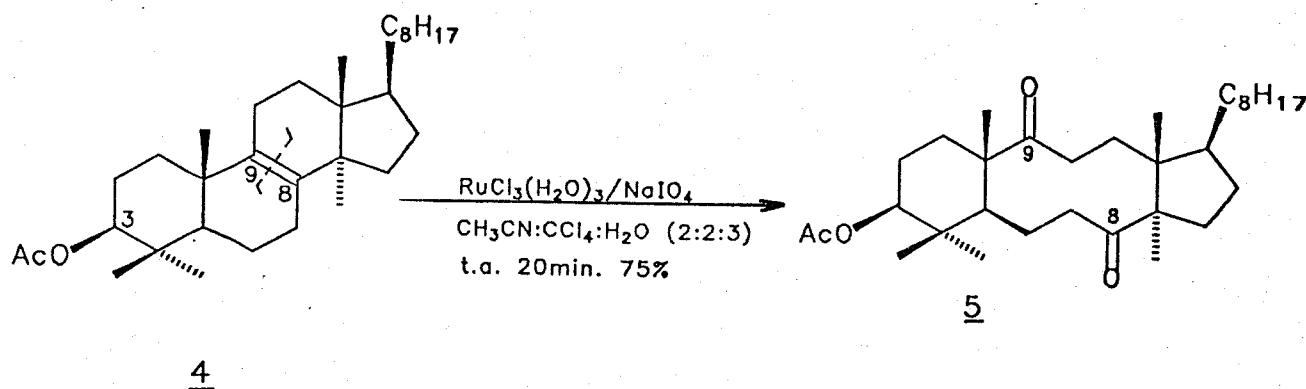
Conforme relatado na literatura, a oxidação do acetato 4 com RuO_4 em CCl_4 leva à formação da dicetona 5, em baixo rendimento /19/. Devido as dificuldades encontradas na obtenção deste oxidante, passamos a testar o método de oxidação descrito por Sharpless *et al.* /37/, os quais utilizam como precursor do tetroxido de rutênio, o tricloreto de rutênio triidratado e metaperiodato de sódio como oxidante.

Este método está fundamentado no tratamento do produto olefínico com quantidades catalíticas de tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio num sistema de solventes acetonitrila:tetracloreto de carbono e água. O rutênio no estado Ru(III) é oxidado *in situ* ao tetroxido de rutênio pelo NaIO_4 , atuando desta forma como oxidante. A ligação dupla C_{8-9} do acetato 4 é clivada inicialmente pelo RuO_4 fornecendo o diol 28, o qual é *in situ* oxidado pelo excesso de metaperiodato de sódio à dicetona 5 /19/.

As principais vantagens deste método são a rapidez com que a reação se processa sob condições brandas e utilização de tricloreto de rutênio em quantidades catalíticas. O sistema bifásico de solventes utilizado é extremamente importante para o sucesso da reação. A proporção dos solventes acetonitrila:tetracloreto de carbono:água (2:2:3) é ideal para obter-se melhores rendimentos. Mudanças nestas proporções acarretam em aumento do tempo de reação e diminuição do rendimento /37/.

Efetivamente, o tratamento de uma solução de 4 em

tetracloreto de carbono:acetonitrila:água a temperatura ambiente com metaperiodato de sódio e quantidades catalíticas de $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3$, forneceu como produto majoritário a dicetona 5 em 75% de rendimento, além de 26, em baixo rendimento (10%), Esquema 7.



Esquema 7: Obtenção da dicetona 5 a partir do acetato 4

É interessante salientar, que neste caso o tempo reacional é muito inferior (20 min.) ao descrito por Snatzke *et al.* /19/. O controle do tempo de reação deve ser feito, pois, quando a reação se processa por um tempo prolongado obtém-se como subproduto, o derivado 30, oriundo da condensação aldólica da dicetona 5.

A estrutura da dicetona 5 foi confirmada com base na análise dos espectros de RMN ^1H , IV, EM e RMN ^{13}C , além da comparação dos valores de p.f., $[\alpha]_D$, UV e IV obtidos, com os dados descritos na literatura /19/. O derivado 5 apresentou no espectro de UV uma banda de absorção em $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ nm}$ ($\lambda_{\text{max}} \text{ lit.} = 286 \text{ nm}$ /19/) e no espectro de IV (E - 10), apresentou absorções características em 1735 e 1690 cm^{-1} , relativas ao grupos carbonílicos da acetoxila em C_3 e cetonas C_8 e C_9 , respectivamente ($\nu_{\text{max}} \text{ lit.} = 1737 \text{ (OAc)}$ e $1698 \text{ (1,6-decadiona)}$ /19/.

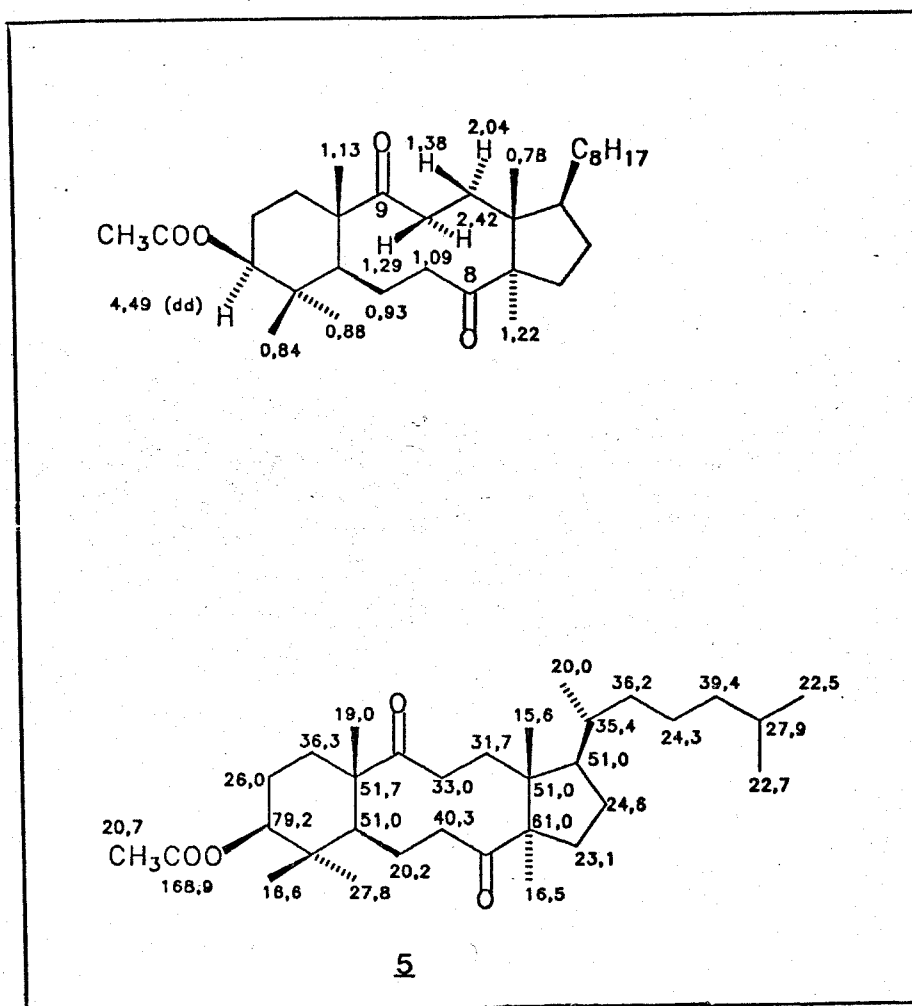
O espectro de massas de baixa resolução apresentou em m/z 502

um pico característico ao íon molecular, com aumento de 32 unidades de massa ao acetato de partida 4, além dos fragmentos em m/z 442 (perda de ácido acético), 207 e 95 (pico base).

O espectro de RMN 1H de 5 (E - 11), é complexo, mas evidencia a presença de absorções correspondentes à quatro prótons metilênicos em posição α a uma carbonila na região de 2,40-2,10 ppm, além do deslocamento das metilas angulares C_{18} , C_{19} e C_{30} para campo mais baixo, quando comparados com o acetato 4 /22/. O espectro de RMN ^{13}C de 5 (E - 12), apresentou dois sinais em 215,8 e 213,8 ppm característicos para os carbonos carbonílicos C_8 e C_9 , além do sinal em 168,9 ppm relativo a carbonila do acetato. Em 79,2 ppm foi observado o sinal correspondente ao carbono carbinólico C_3 .

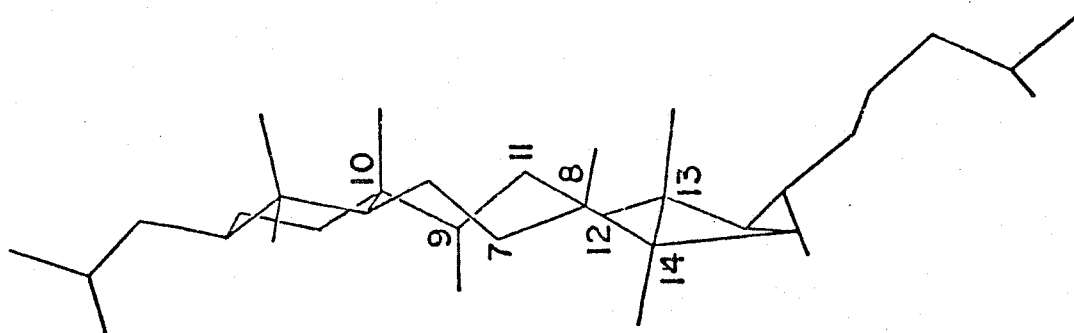
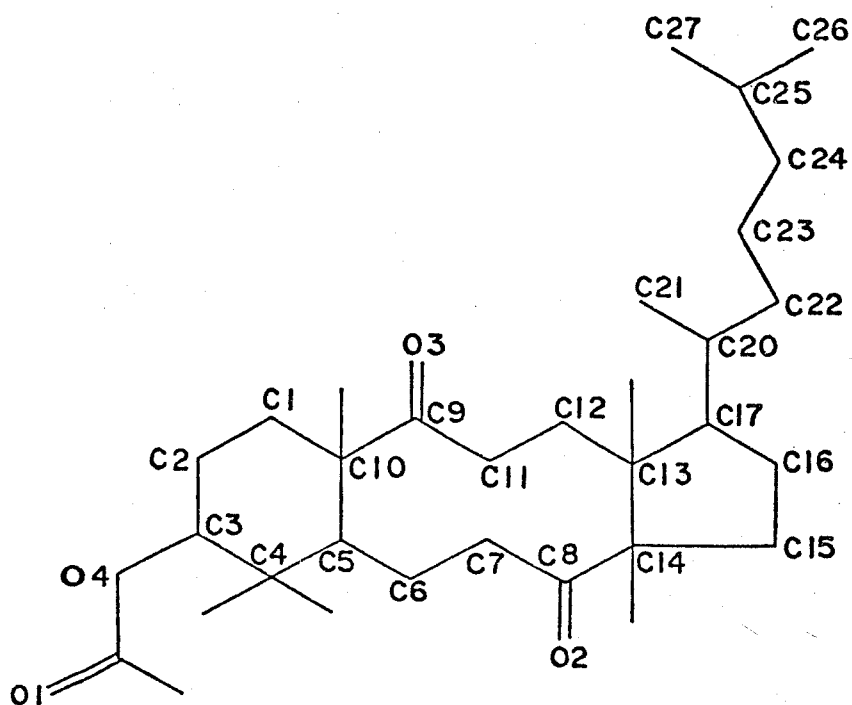
Vale a pena salientar que a análise dos espectros de RMN 1H e ^{13}C foi dificultada pela ausência de estudos anteriores sobre esqueletos seco-lanostânicos, o que nos levou a fazer um estudo espectroscópico mais detalhado deste composto (Anexo 1).

Colocamos abaixo as atribuições dos deslocamentos químicos de RMN 1H e ^{13}C feitas a partir das análises dos espectros bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear $H \times H$ (COSY) e correlação heteronuclear $C \times H$ (HETCOR), Quadro 4.



Quadro 4: Atribuições dos deslocamentos químicos dos prótons e ¹³C obtidos para dicetona 5

A estrutura e conformação no estado sólido da dicetona 5 foi determinada por análise de difração de Raio-X /38/. A representação da molécula mostrada abaixo enfatiza a conformação de 5 no estado cristalino, Quadro 5.



Quadro 5: Conformaçã~o adotada pela dicetona 5 no estado cristalino (Raio-X)

Verificamos assim, que a dicetona 5 no estado sólido apresenta para o anel de 10 membros uma conformação do tipo cadeira-cadeira, com as carbonilas C₈ e C₉ anti /38/, diminuindo a interação dipolar entre as carbonilas. Por outro lado, o anel de seis membros (A) apresenta conformação do tipo cadeira e o anel de cinco membros a conformação semi cadeira.

Embora a dicetona 5 não seja um produto inédito, a determinação de sua conformação no estado cristalino foi de extrema valia, pois não existe nenhum relato na literatura quanto a análise conformacional de derivados 8,9-seco-lanostanos /38/.

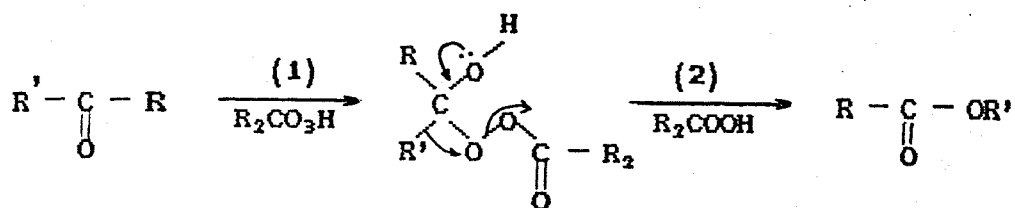
Em continuação à síntese proposta no Esquema 1, teríamos que obter a dilactona 6 a partir da dicetona 5. Conforme descrito na literatura /39/, a reação de Baeyer Villiger também ocorre com sucesso para cetonas em anéis de tamanho médio e cetonas macrocíclicas, levando à formação das correspondentes lactonas.

De modo geral, a reação de oxidação de Baeyer Villiger de cetonas cíclicas assimétricas leva à formação de dois produtos. Existe contudo uma regiosseletividade nesta reação, a qual depende da estrutura da cetona, bem como do solvente e oxidante utilizados /40/.

O mecanismo desta reação envolve duas etapas, Esquema 8:

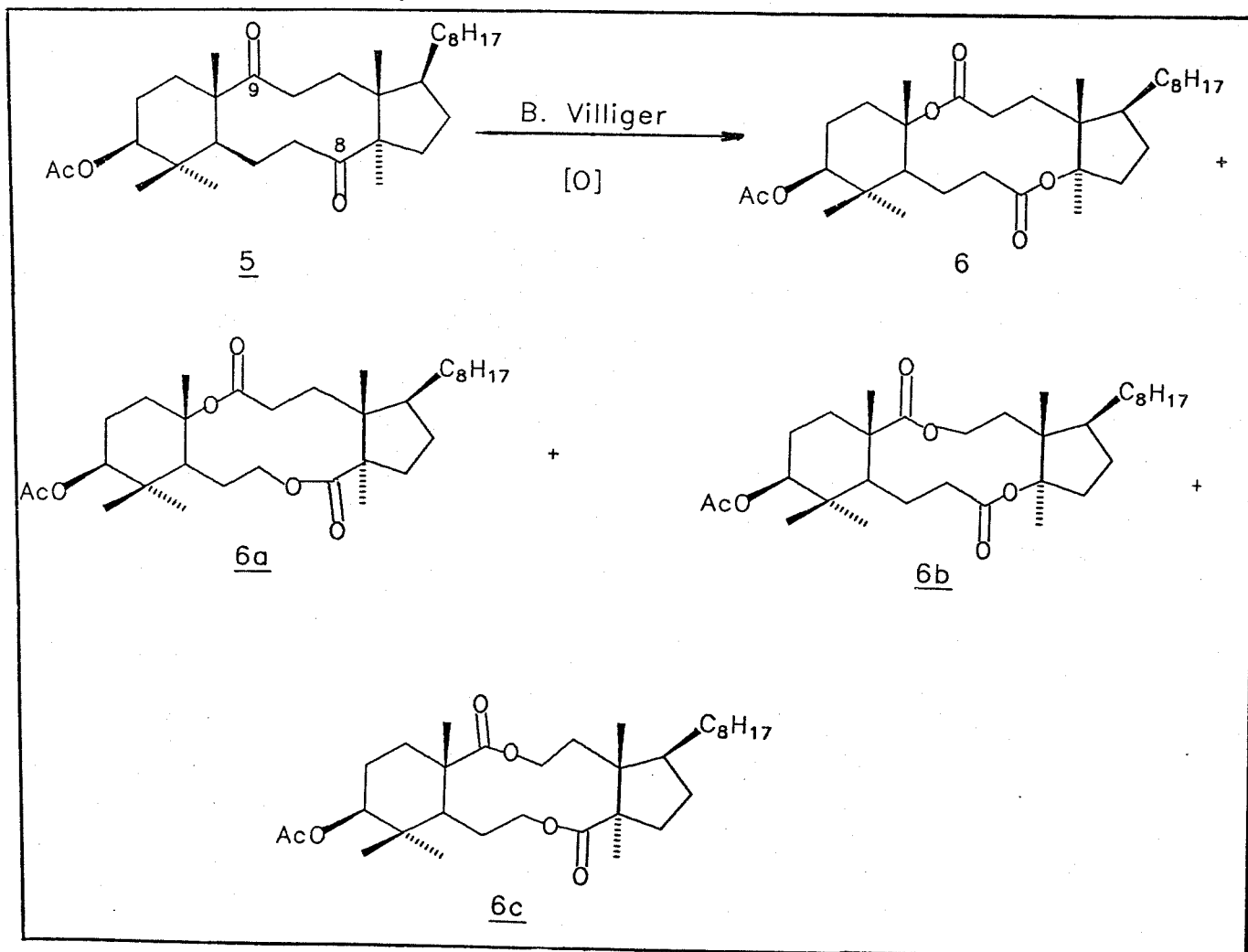
(1)- Adição do perácido à carbonila da cetona, criando um intermediário tetraédrico.

(2)- Rearranjo do intermediário ao éster ou lactona, o qual ocorre preferencialmente no carbono mais substituído.



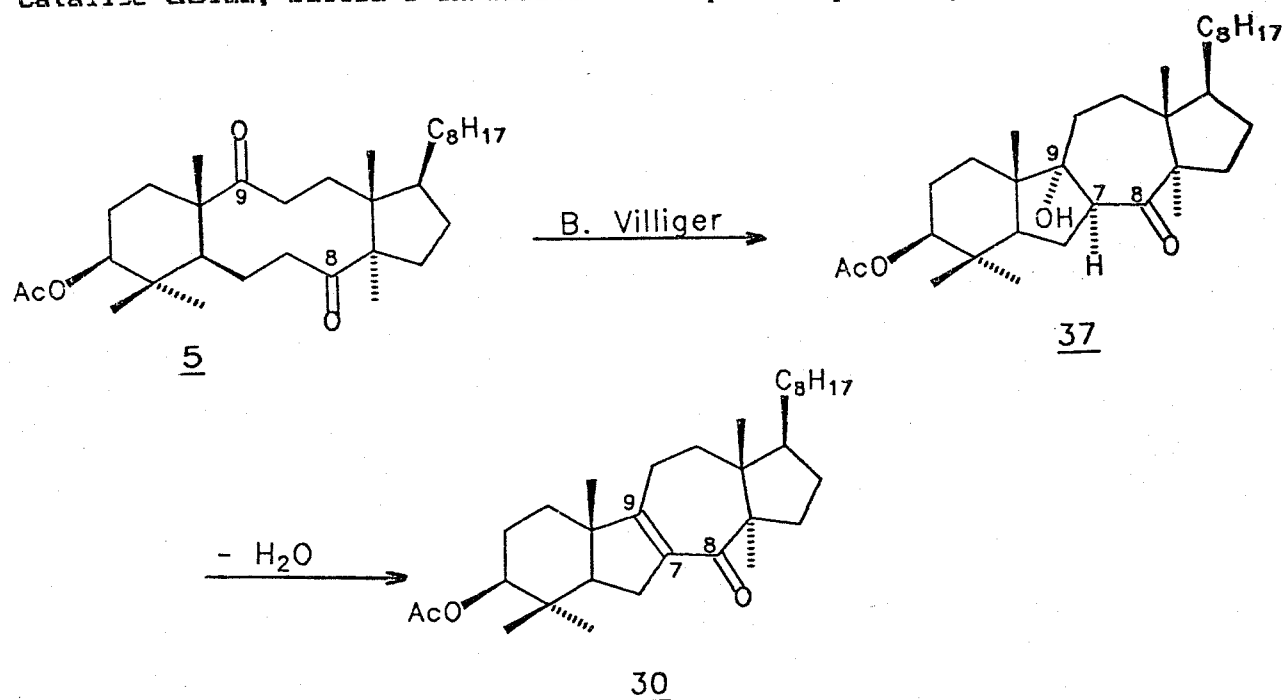
Esquema 8: Mecanismo da reação de Baeyer Villiger.

Dentre os diversos produtos que poderiam ser obtidos nesta etapa, visualizamos a formação preferencial da dilactona 6 com base no mecanismo desta reação, Quadro 6.



Quadro 6: Prováveis produtos formados na reação de Baeyer Villiger de 5

Para tal, a dicetona 5 foi submetida à várias condições de oxidação de Baeyer Villiger (tentativas 1 a 7, Tabela 3), fornecendo na maioria dos casos a cetona α,β -insaturada 30, a qual provém da condensação aldólica da dicetona 5 seguida de desidratação, Esquema 9. Foi também observado a formação de um produto mais polar evidenciado por CCD, o qual foi identificado como sendo o cetol 37. O produto 37 oriundo da ciclização intramolecular da dicetona 5 pode ser obtido por catálise ácida, básica e inclusive em reações tamponadas, Tabela 3.

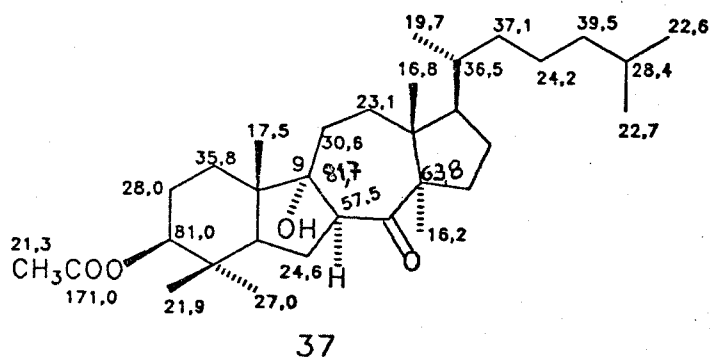


Esquema 9: Reação de Baeyer Villiger da dicetona 5

A estrutura do cetol 37 foi confirmada com base nos dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H , EM, RMN ^{13}C , assim como difração de Raio-X. O espectro de IV do cetol 37 (E - 13), comparativamente ao da dicetona 5, mostrou o aparecimento de uma banda de absorção em 3490 cm^{-1} característica para estiramento da ligação O-H, além da diminuição e deslocamento da absorção em 1690 cm^{-1} de 5 para 1670 cm^{-1} do cetol

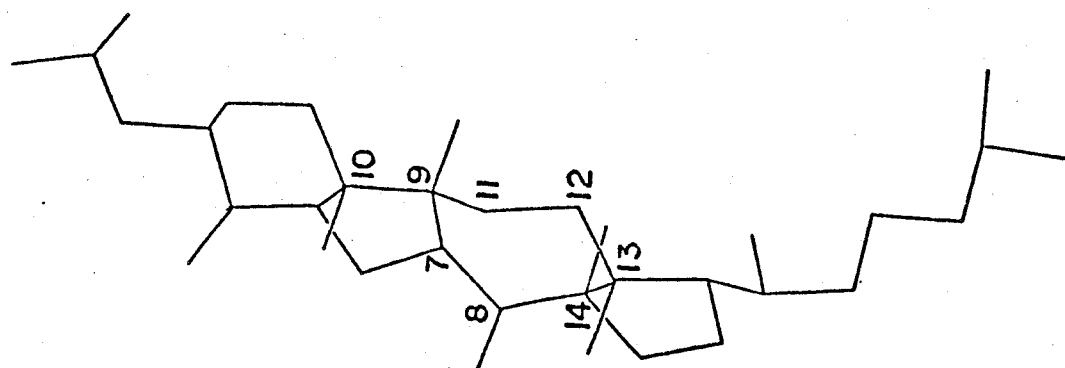
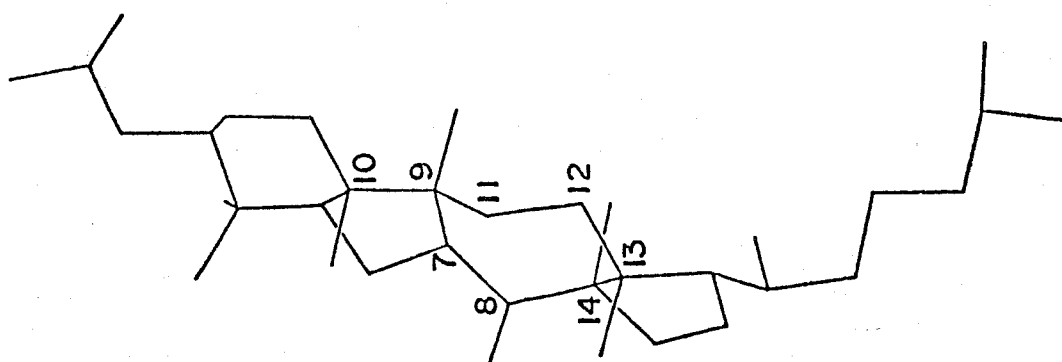
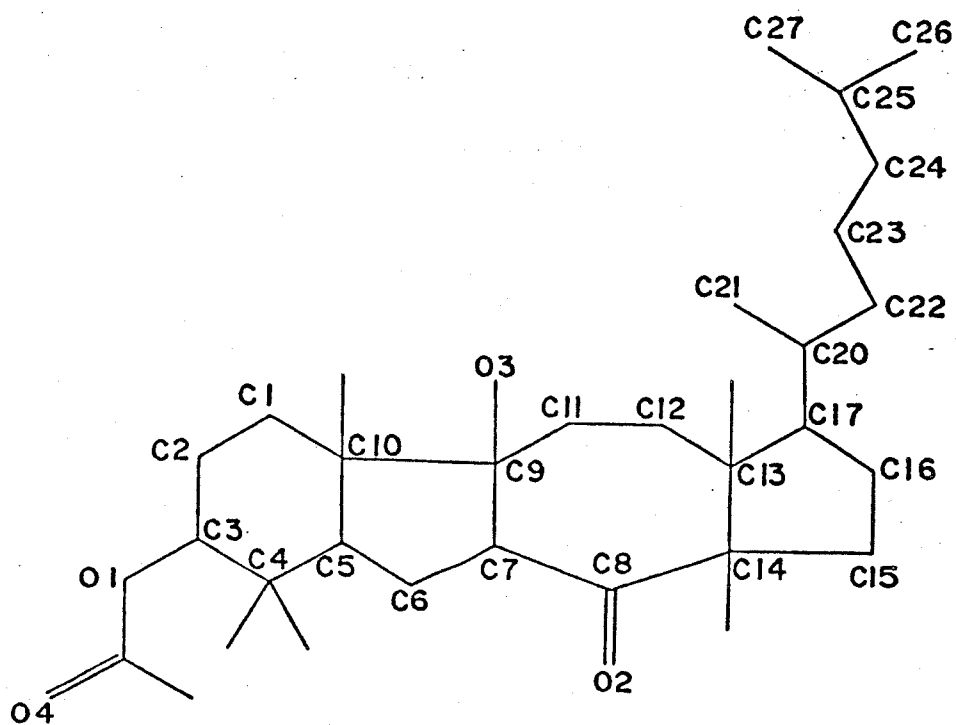
37. No espectro de RMN ^1H de 37 (E - 14) constatamos a presença de um multiplete em 4,50 ppm relativo ao próton H_3 , um multiplete em 3,36 ppm com integração relativa para 1 próton, o qual foi atribuído ao próton ligado ao C_7 . Em 2,00 ppm observou-se a presença de um singlete correspondente aos prótons do grupo acetoxi, além do deslocamento químico das metilas, para campo mais alto.

O espectro de massa (E - 15), apresentou um pico em m/z 502 (50%), relativo ao íon molecular, além dos sinais em m/z 484 (22%) e 442 (100%) característicos para perda de água e de ácido acético, respectivamente. No espectro de RMN ^{13}C de 37 (E - 16), os deslocamentos químicos dos carbonos C_3 , C_7 , C_8 e C_9 puderam ser atribuídos sem ambigüidades comparando-se esses valores com aqueles obtidos para dicetona 5. Verificamos que o espectro de 37 apresentou um único sinal relativo a cetona C_8 em 212,0 ppm. Em 171,0 ppm observou-se um sinal correspondente a carbonila do acetato. As absorções em 81,7 e 81,0 ppm foram atribuídas aos carbonos carbinólicos C_9 e C_3 , respectivamente. Em 57,5 ppm observou-se a presença de um sinal relativo a um carbono terciário ($-\text{CH}-$), o qual foi atribuído ao C_7 . As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral, assim como alguns deslocamentos dos carbonos dos anéis A e D foram sugeridas por comparação com os deslocamentos descritos para derivados do lanosterol 1 /41/



A estrutura no estado sólido do cetol 37 foi determinada por análise de difração de Raio-X /38/, Quadro 7. A representação desta molécula no estado sólido está mostrada abaixo e confirma de forma definitiva, que o produto obtido apresenta junção de anéis B e C *cis* e C e D *trans*, o anel de sete membros apresenta conformação do tipo cadeira.

A análise do Raio-X do cetol 37 foi de extrema valia para confirmarmos sua estrutura e conformação, uma vez que trata-se de um produto inédito.

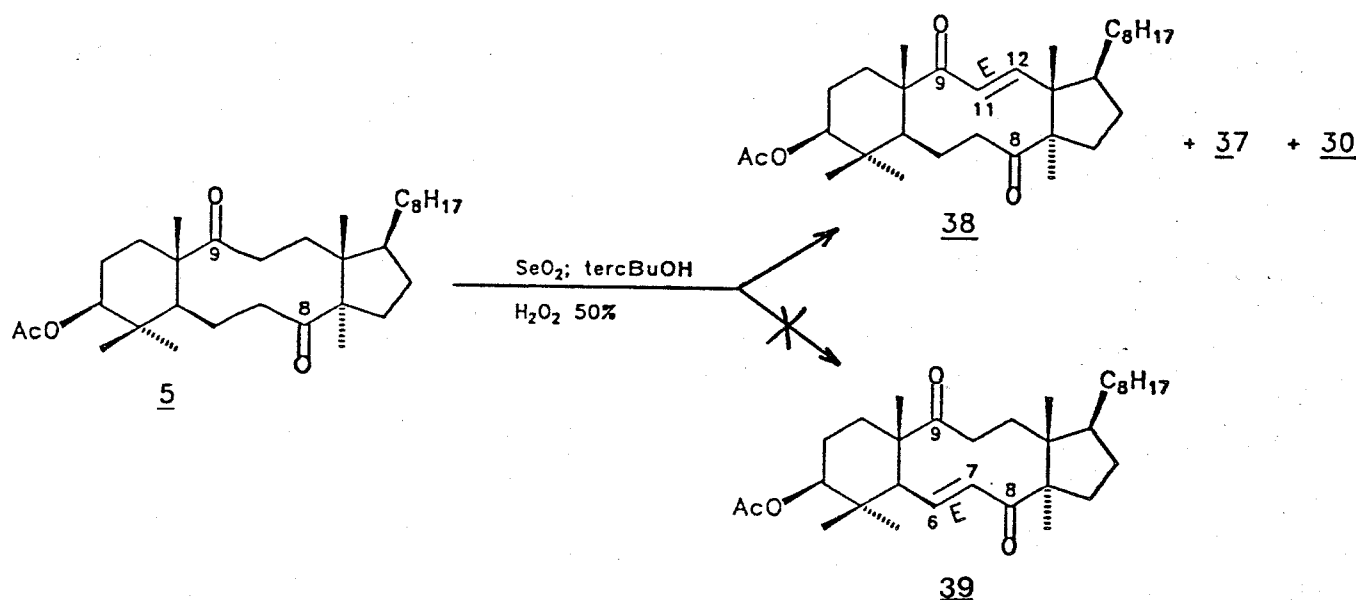


Quadro 7: Análise de Raio-X do cetol 37.

Os insucessos obtidos nas tentativas anteriores foram atribuídos ao impedimento estérico das carbonilas, o que nos motivou a utilizar condições de oxidação específicas para esses casos, (tentativas 7 a 12, Tabela 3).

Na tentativa 9 (Tabela 3) a dicetona 5 foi oxidada com dióxido de selênio, *t*-butanol e água oxigenada 50% /42/, fornecendo uma mistura de três produtos por CCD. Esta mistura foi purificada por coluna cromatográfica de gel de sílica, através da qual foram isolados os derivados 30 (10%), 38 (30%) e 37 (55%), os quais tiveram suas estruturas determinadas por análise dos espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C .

O cetol 37 foi obtido preferencialmente nestas condições de modo análogo as reações descritas anteriormente, Tabela 3. O produto 38, mais polar por CCD que a dicetona 5, apresentou absorção quando irradiado com lâmpada de UV (λ_{max} 254 nm). O espectro de IV de 38 (E - 17), comparativamente ao material de partida 5, mostrou uma absorção em 1695 cm^{-1} , característica para o grupo carbonílico de cetonas em anel de dez membros /19/, além das absorções em 1675 e 1610 cm^{-1} relativas aos estiramentos (C=O) e (C=C) do sistema conjugado. Observou-se ainda a presença da carbonila de éster em 1732 cm^{-1} . Os dados obtidos no IV (E - 17) evidenciaram a formação de um produto contendo em sua estrutura uma carbonila no anel de dez membros e uma cetona α,β -insaturada. Com base nos dados acima, visualizamos a possibilidade da formação dos derivados 38 e 39, Esquema 10.



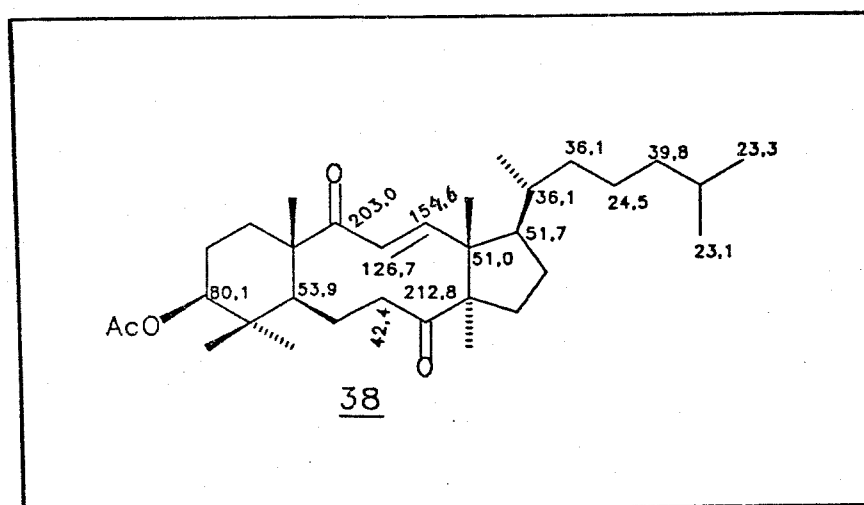
Esquema 10: Prováveis produtos formados na reação de oxidação da dicetona 5 com SeO_2 - t -BuOH /42/.

O espectro de RMN ^1H (E - 18), mostrou a presença de um sinal do tipo dubleto em 6,92 ppm como sendo parte de um sistema de dois spins do tipo AM, com $J=16$ Hz e integração relativa para 1 próton, atribuído ao H-C_{12} . Um segundo dubleto foi observado em 6,40 ppm com $J=16$ Hz e integração relativa a 1 próton, atribuído ao H-C_{11} , que completa o sistema (E) AM de 38. O espectro apresentou ainda um multipletto em 4,40 ppm com integração para 1 próton H-C_3 . A constante de acoplamento $J_{11-12} = 16$ Hz é característica para duplas ligações dissustituídas de enonas com configuração (E) /48/.

O fato do espectro de RMN ^1H (E - 18) apresentar dois dubletos na região de prótons olefínicos eliminou a possibilidade da formação do produto 39, uma vez que este apresentaria um sistema de 3 spins (AMX) com padrão de absorção diferente para os prótons H_6 e H_7 , do que o observado para o produto 38, pois conforme constatado neste espectro, o H_{12} acopla somente com o próton H_{11} .

Outra evidência da presença de carbonila α,β -insaturada na

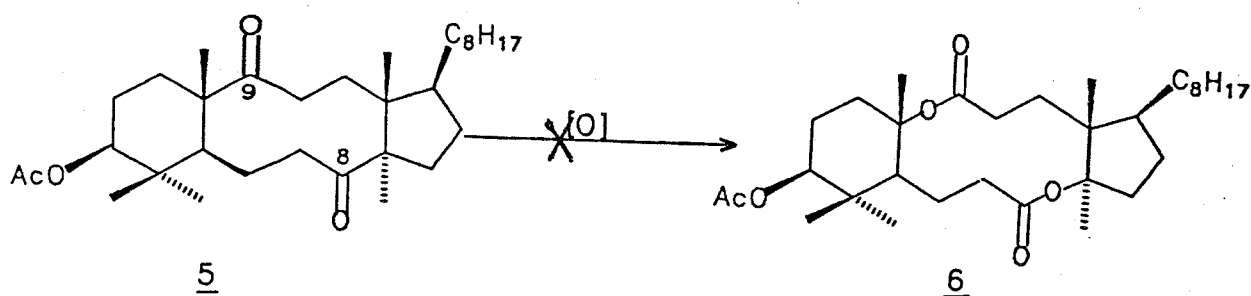
molécula foi constatada no espectro de RMN ^{13}C (E - 19), pelos sinais em 154,6, 126,7 e 203,0 ppm correspondentes aos carbonos olefinicos C_{12} e C_{11} e a carbonila C_9 , respectivamente. A atribuição dos valores dos deslocamentos químicos olefinicos estão de acordo com os descritos na literatura para enonas /49/. As demais atribuições dos deslocamentos químicos estão mostradas abaixo, Quadro 8.



Quadro 8: Atribuição dos deslocamentos químicos de 38.

A conversão da dicetona 5 em cetona α,β -insaturada 38 utilizando-se *t*-butanol e dióxido de selênio pode ser explicada baseada no fato desta reação ter sido observada para uma série de esteróides, nas quais o dióxido de selênio converte compostos carbonílicos em compostos α,β -insaturados por remoção de H_2 /50/.

Após revisão bibliográfica do derivado 38, verificamos que trata-se de um produto inédito, o que motivou-nos a realizar futuramente um estudo mais detalhado dos seus espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

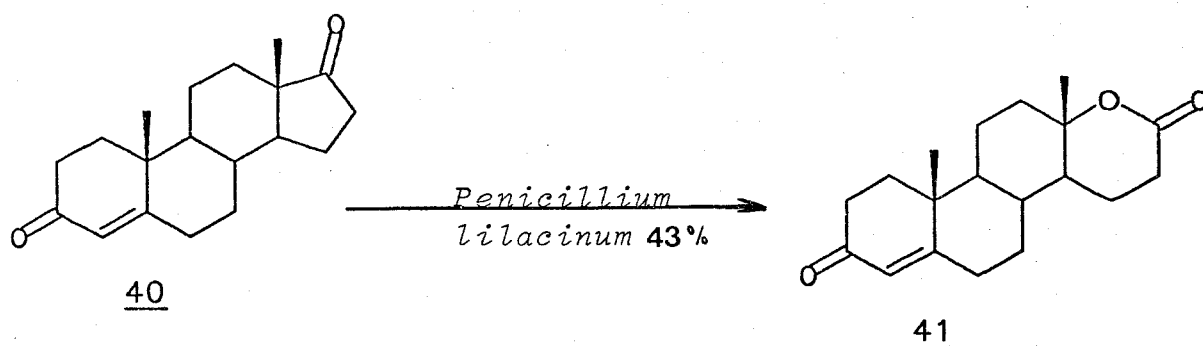


Reagentes	temp. (°C)	tempo (hs)	Resultados	Ref.
1- AmCPB/NaHCO ₃ CH ₂ Cl ₂	t.a.	60	Recupera-se o substrato <u>5</u>	41
2- " "	refluxo	48	<u>5</u> (15%) + <u>30</u> (65%)	41
3- " " ultrassom	t.a.	04	<u>5</u> (55%) + <u>30</u> (25%)	41
4- AmCPB/benzeno p-tsOH	refluxo	72	<u>37</u> (65%) + <u>30</u> (20%)	42
5- AmCPB/p-tsOH CH ₂ Cl ₂	refluxo	48	<u>37</u> (25%) + <u>30</u> (53%)	42
6- AmCPB/CF ₃ COOH CHCl ₃	t.a.	70	<u>5</u> (10%) + <u>30</u> (70%)	43
7- CF ₃ COOH/H ₂ O ₂ 50% NaHPO ₄ /CH ₂ Cl ₂	t.a.	72	recupera-se o subst. <u>5</u>	44
8- SeO ₂ /t-BuOH H ₂ O ₂ 30%	85°	68	<u>30</u> (10%) + <u>37</u> (55%) <u>38</u> (20%)	42
9- H ₂ O ₂ 50% BF ₃ ·Et ₂ O	t.a.	72	<u>5</u>	45,46
10- CF ₃ COOOCF ₃ / H ₂ O ₂ 90% NaHPO ₄ /CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	recupera-se <u>5</u>	47
11- " "	refluxo	18	<u>5</u> (38%) + <u>37</u> (45%)	47
12- " " ultrassom	t.a.	04	recupera-se o subs. <u>5</u>	47

Tabela 3: Tentativas de obtenção da dilactona 6 a partir da
dicetona 5.

Embora a reação de Baeyer Villiger represente um método simples para obtenção de lactonas a partir de cetonas cíclicas /40/, observamos que, para a dicetona 5 contendo dois grupos carbonílicos num anel de dez membros, os produtos de ciclização intramolecular 30 e 37 são obtidos preferencialmente.

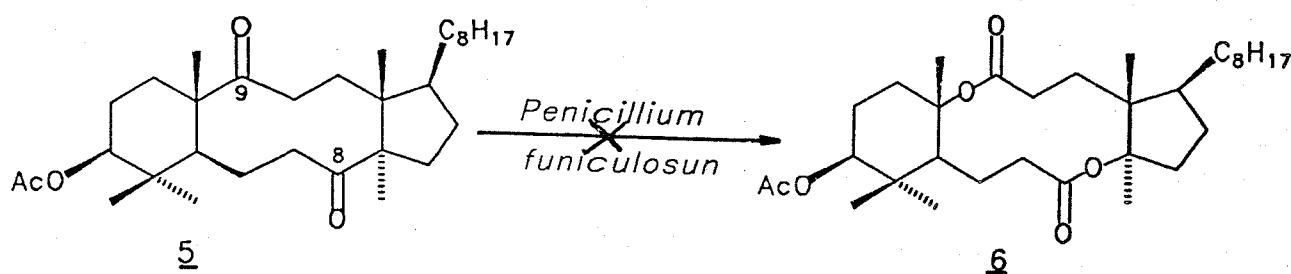
Em vista dos resultados insatisfatórios obtidos nas reações de oxidação da dicetona 5 com os perácidos orgânicos, decidimos testar oxidações microbiológicas. Numa revisão publicada por Jones J. B. /51/ está relatada a importância do estudo de reações enzimáticas em síntese orgânica e nos pareceu bastante interessante, pois, reações de oxidações de Baeyer Villiger de moléculas estericamente impedidas ou eletronicamente desfavorecidas com perácidos orgânicos são obtidas com sucesso utilizando-se certos tipos de bactérias ou fungos. Como pode ser observado abaixo, a oxidação da testosterona 40 por várias espécies de *Penicillium* e *Aspergillum* /52, 53/, levou à formação da testolactona 41 em 43% de rendimento, Esquema 11.



Esquema 11: Reação de oxidação da testosterona 40

Utilizando-se a metodologia descrita por esses autores /53/, submetemos a dicetona 5 nas condições de oxidação de Baeyer Villiger

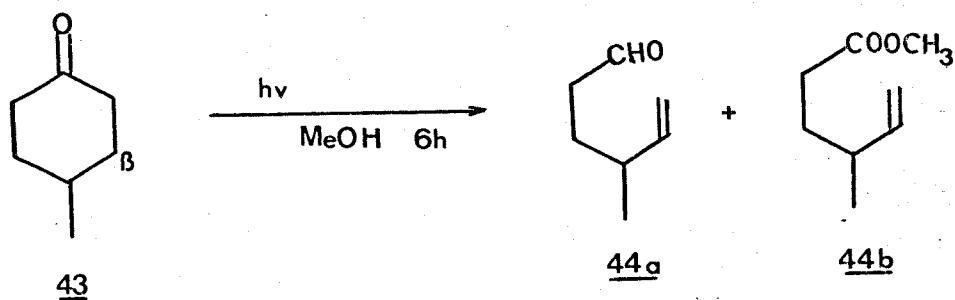
com *Penicillium funiculosum*, uma espécie de fungo eficiente para este tipo de reação. Diversas tentativas foram realizadas variando-se o tempo reacional e todas elas levaram a recuperação da dicetona 5, o que evidenciou a ineficiência desta reação nestas condições, Esquema 12.



Esquema 12: Tentativas de oxidar microbiologicamente a dicetona 5

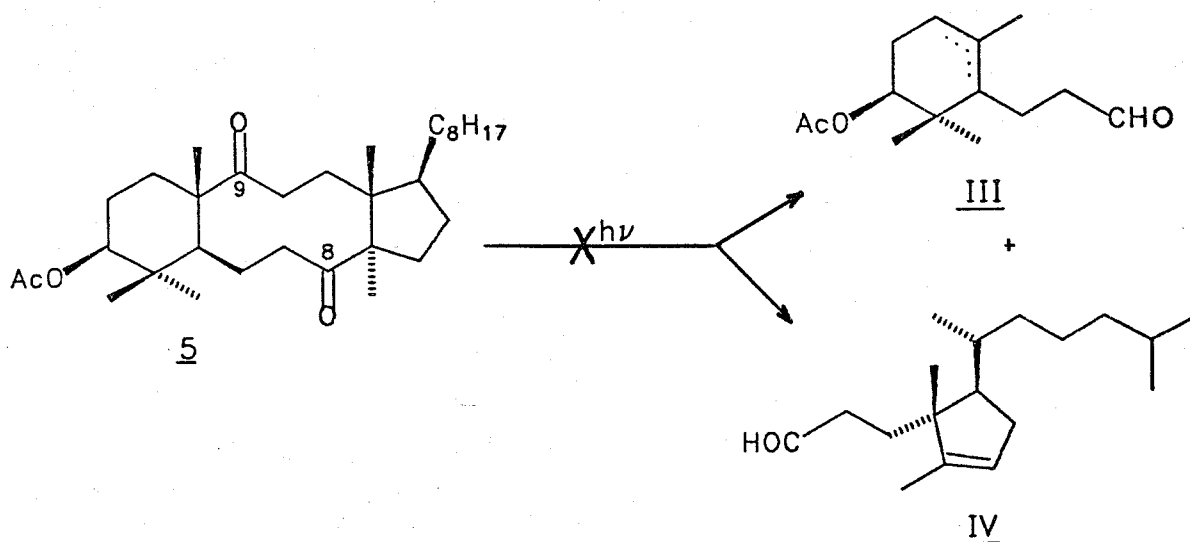
Tendo esgotado as várias possibilidades de clivar a dicetona 5 passando pela dilactona 6, Esquema 1, procuramos na literatura outros métodos de clivagem de ligações α à grupos carbonílicos, encontrando que, cetonas cíclicas podem sofrer clivagem fotoquímica do tipo Norrish I e II /54, 55/, levando a formação de aldeídos insaturados por transferência de um átomo de hidrogênio β ao carbono carbonílico.

Podemos citar como exemplo, a 3-metil-ciclohexanona 43, que, quando irradiada com lâmpada de mercúrio de média pressão em metanol, forneceu o aldeído 44a e o éster 44b /49/, Esquema 13.



Esquema 13: Reação fotoquímica da 3-metil-ciclohexanona 43

Baseados nos dados acima, pudemos visualizar a obtenção dos blocos quirais do tipo III e IV a partir da dicetona 5, **Esquema 14**.

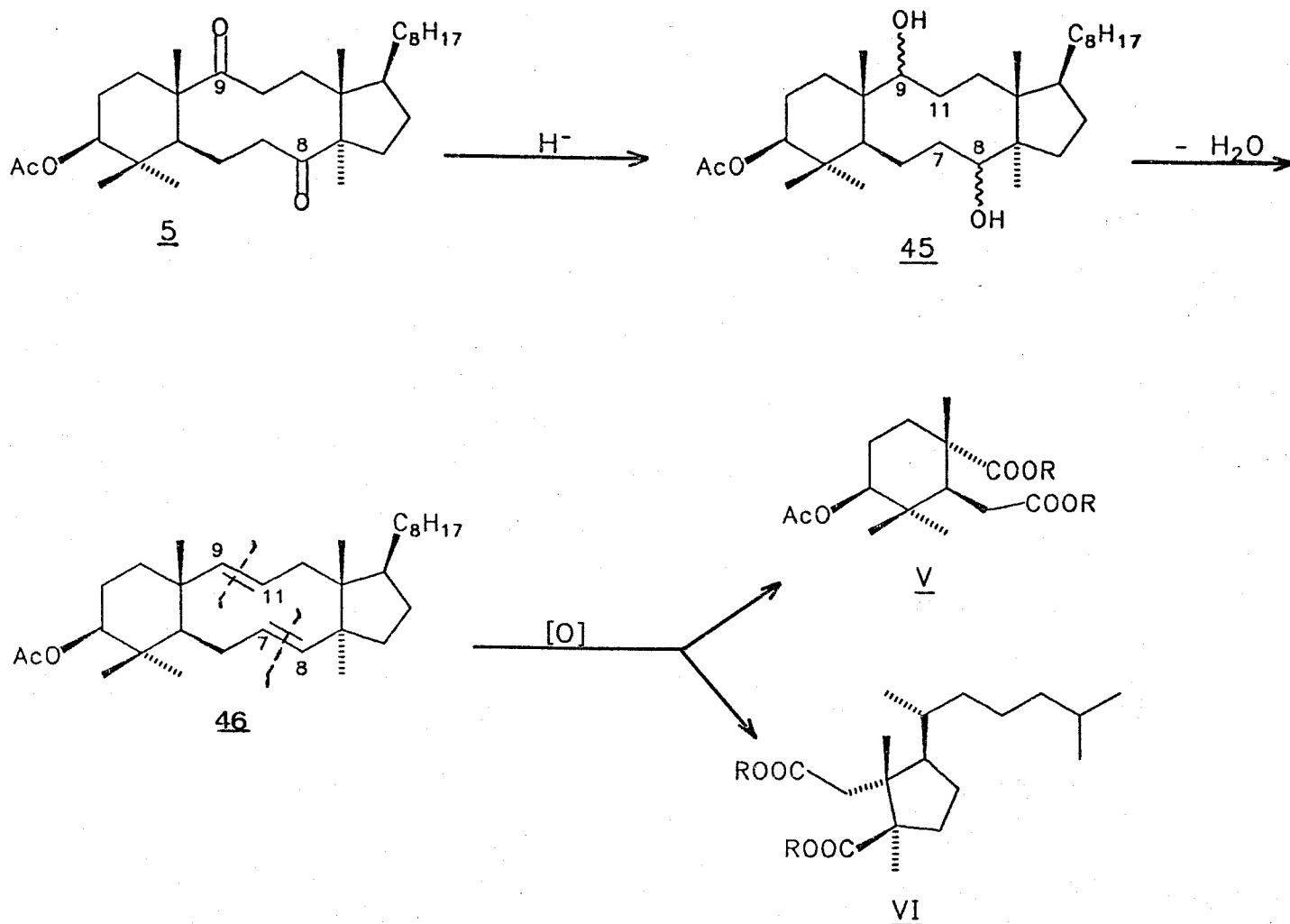


Esquema 14: Possibilidade de obtenção dos blocos quirais III e IV fotoquimicamente a partir da dicetona 5.

A reação de fotólise de 5 foi realizada nestas condições /54/, irradiando-se inicialmente a solução da dicetona 5 em metanol absoluto contida num reator de quartzo sob atmosfera de argônio, utilizando-se lâmpada de vapor de mercúrio HLP 125W Phillips. Após 8 horas de irradiação, recuperou-se integralmente o substrato 5. Outras tentativas para clivarmos a dicetona 5 foram realizadas irradiando-se a solução acima por um tempo prolongado (40 horas) e de modo análogo, recuperou-se a dicetona 5 após evaporação do solvente.

Sabendo-se da importância do solvente neste tipo de reação /55/, foram realizadas algumas tentativas variando-se a polaridade do solvente (benzeno) e de modo análogo à reação anterior, recuperou-se a dicetona 5 após 60 horas de reação.

Devido aos resultados insatisfatórios obtidos, tanto nas reações de oxidação de Baeyer Villiger da dicetona 5, utilizando-se perácidos orgânicos, como nas tentativas de oxidá-la enzimaticamente e clivá-la através de reações fotoquímicas, optamos pela obtenção dos blocos quirais do tipo V e VI por clivagem das ligações C₇-C₈ e C₉-C₁₁, segundo Esquema 15.



Esquema 15: Proposta para obtenção dos blocos quirais V e VI a partir da dicetona 5.

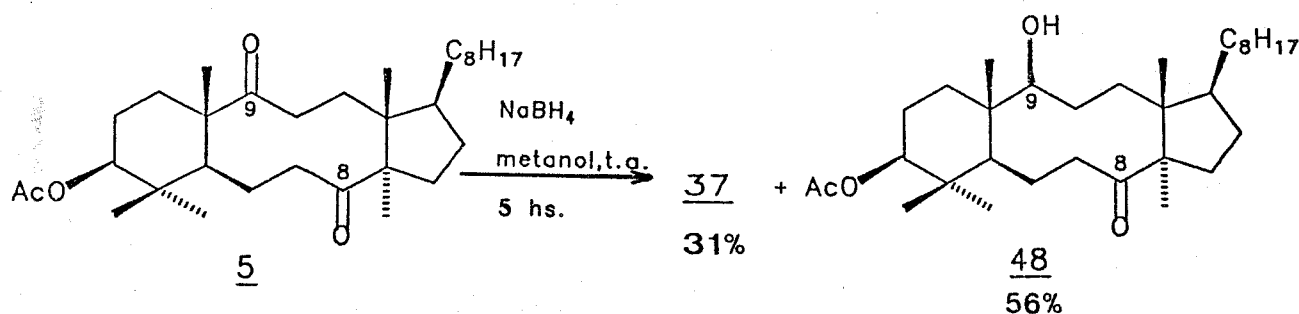
Conforme pode ser visualizado no Esquema 15, a obtenção dos blocos quirais V e VI a partir da dicetona 5 envolve três etapas:

- 1- Redução da dicetona 5 ao diol 45
- 2- Desidratação do diol 45 ao dieno 46
- 3- Clivagem oxidativa das ligações C_7-C_8 e C_9-C_{11} de 46

Esta metodologia foi testada inicialmente submetendo-se a

dicetona 5 às condições de redução com quantidades estequiométricas de boroidreto de sódio em metanol /56/. Nestas condições o produto de partida foi recuperado após várias horas de reação. Na presença de um excesso de boroidreto, observou-se por CCD após 5 horas de reação, a formação de dois produtos mais polares. Purificação da mistura reacional por cromatografia em coluna de gel de sílica forneceu o cetol 37 em 31% de rendimento e o monoálcool 48 em 56% de rendimento, Esquema 16.

Os produtos obtidos foram identificados através da análise dos espectros de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM. Os dados espectroscópicos obtidos para o cetol 37 foram concordantes aos obtidos anteriormente para este composto, nas reações de oxidação de Baeyer Villiger.



Esquema 16: Produtos obtidos na reação de redução da dicetona 5 com boroidreto de sódio.

O espectro de IV (E - 20) do produto menos polar evidenciou a presença de um grupo hidroxílico pela absorção larga, centrada em 3450 cm^{-1} e um grupo cetônico que curiosamente absorveu em 1650 cm^{-1} , além das absorções em 1740 cm^{-1} (OCOCH_3) e 1250 cm^{-1} . A absorção do grupo cetônico em 1650 cm^{-1} foi explicada pela possibilidade de formação de

ponte de hidrogênio intramolecular, através da qual o anel de dez membros adquire uma conformação do tipo barco-cadeira.

O espectro de massa do monoálcool 48 (E - 21), apresentou o pico do íon molecular em $M^{+} = 504$ (5%), além das fragmentações características em m/z 486 ($M^{+} - H_2O$), 321, 247, 234, 221 e 43 (pico base).

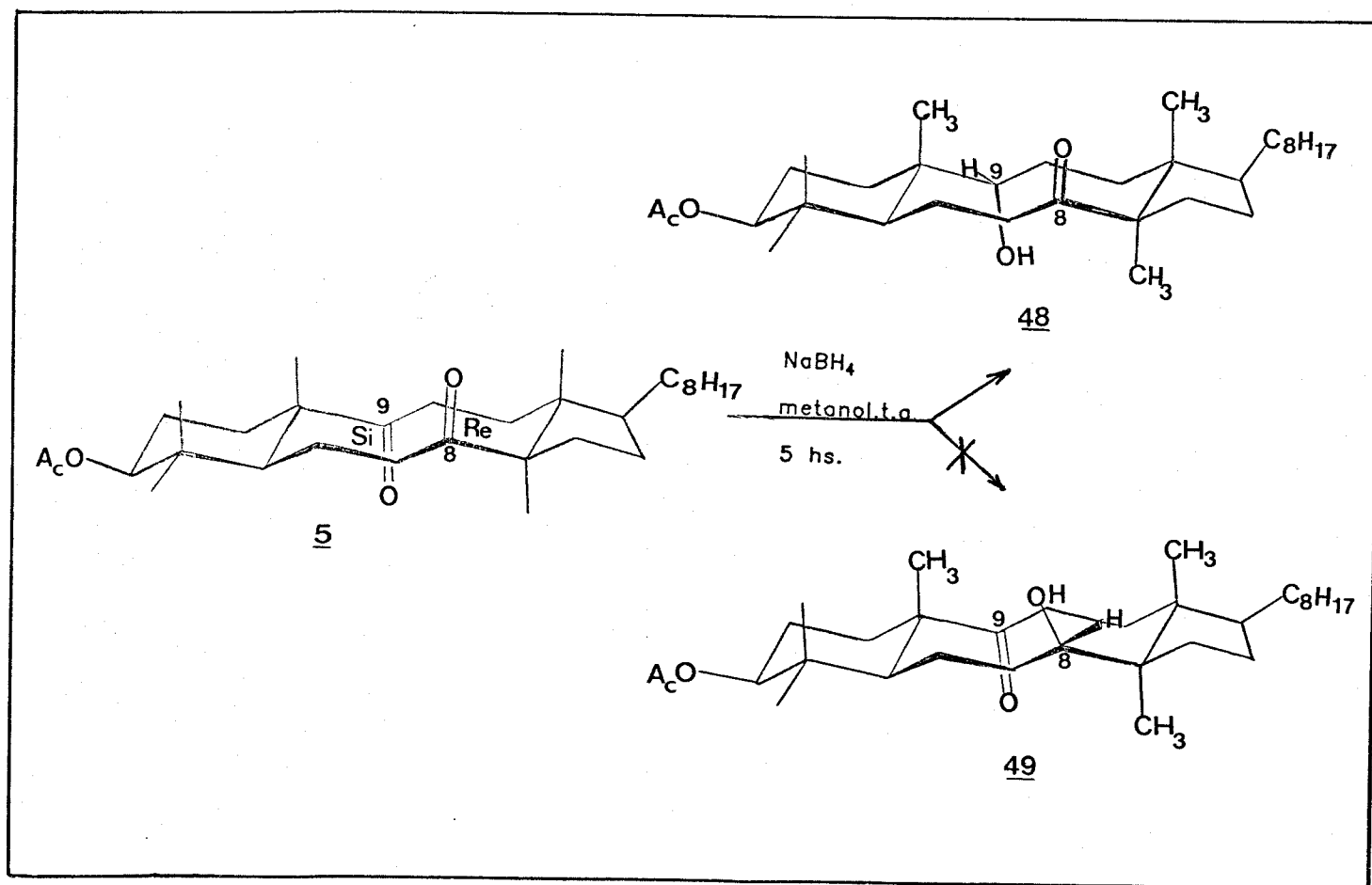
A análise do espectro de RMN 1H (E - 22) evidenciou a presença do multipeto em 4,40 ppm (1H) característico para o próton carbinólico de C_3 , além de apresentar um multipeto em 3,00 ppm com integração relativa para dois prótons, o qual foi atribuído ao ao próton carbinólico H_9 e ao próton hidroxílico O-H. Em 1,96 ppm, observamos a presença de um singeto (3H, acetoxi). Observamos uma alteração na região de absorção dos prótons dos grupos metílicos do álcool em relação a 5, na qual o deslocamento da metila C_{13} em 1,13 ppm da dicetona 5, passou a absorver a campo alto (0,96 ppm).

O espectro de RMN ^{13}C do álcool (E - 23), mostrou de maneira inequívoca que a reação de redução da dicetona 5 é sítiosseletiva, pela presença de um único sinal relativo ao carbono carbonílico em 217,8 ppm. Este espectro apresentou ainda, sinais em 171,4 (C=O, éster) e 80,9 (C_3) ppm, além do aparecimento de um único sinal correspondente a um (-CH-) carbinólico (espectro DFF), em 74,3 ppm, o qual poderia ser atribuído ao carbono C_8 ou C_9 , o que evidenciou a estereoespecificidade da reação de redução. Considerando-se que a redução de 5 é sítiosseletiva, poderíamos obter os produtos 49 ou 48 pela redução das cetonas C_8 ou C_9 , respectivamente.

Levando em consideração, que os fatores estéricos geralmente são responsáveis pela sítiosseletividade de uma reação, analisamos cuidadosamente o modelo molecular da estrutura da dicetona 5, através

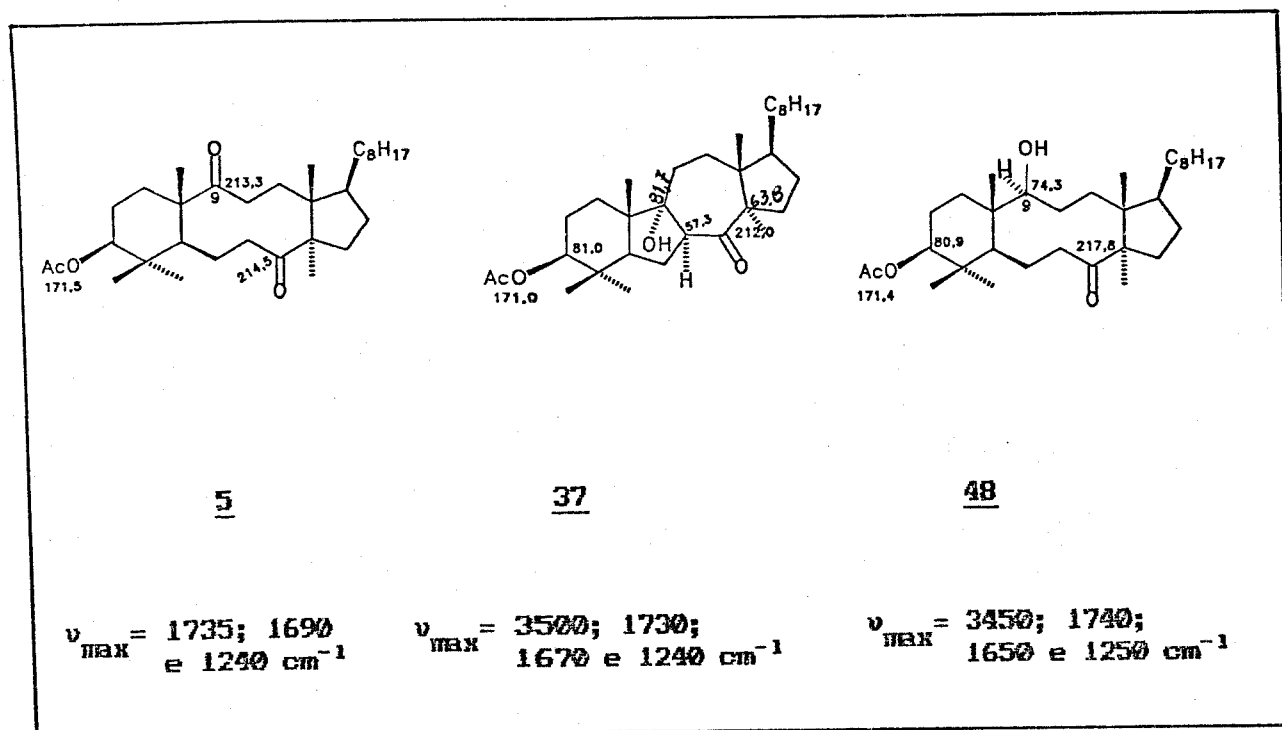
do qual constatamos que não existe preferência para o ataque do hidreto às carbonilas C₈ ou C₉, assim sendo, atribuímos às tensões torcionais (energia molecular total resultante do arranjo desfavorável de ligações vicinais), a diferença de reatividade entre os carbonos carbonílicos C₈ e C₉. A partir do raciocínio acima e de que somente as faces Re de C₈ e Si de C₉ são acessíveis ao ataque do hidreto, podemos concluir que o monálcool formado é o 48, pois a formação do mesmo envolve menor energia torcional do que a de 49 como pode ser visualizado no Quadro 9

/57/



Quadro 9: Prováveis produtos obtidos na reação de redução da dicetona 5.

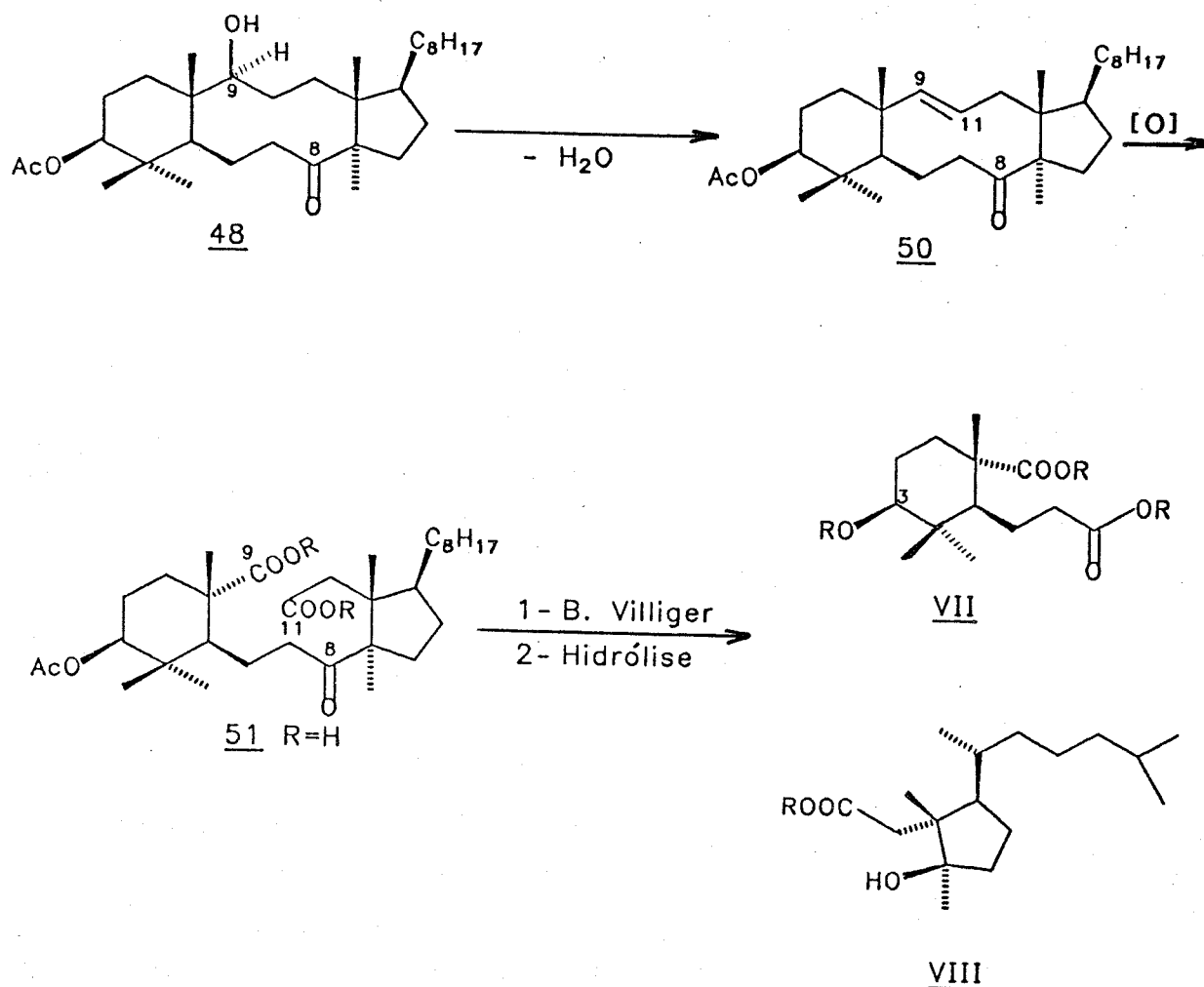
Mostramos a seguir as principais absorções obtidas nos espectros de IV e as atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos observados para os derivados 5, 37 e 48, Quadro 10.



Quadro 10: Principais absorções obtidas no IV e deslocamentos químicos dos carbonos dos derivados 5, 37 e 48.

A obtenção do Raio-X para o monoálcool sintetizado seria de extrema valia para atribuírmos com precisão sua estrutura uma vez de que se trata de um produto inédito. Como não foi possível obtê-lo, sugerimos a estrutura 48 para o monoálcool, a partir da argumentação acima.

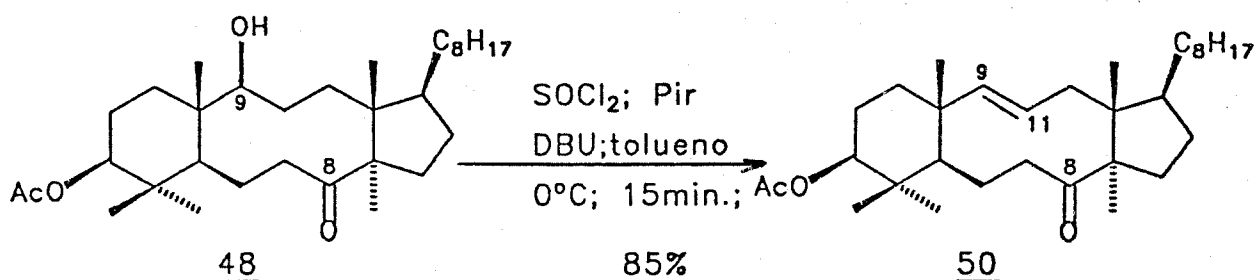
O sucesso obtido nesta reação levou-nos a estudar a possibilidade de utilizarmos o monoálcool 48 como precursor dos blocos quirais VII e VIII, Esquema 17.



Esquema 17: Obtenção dos blocos quirais VII e VIII a partir da dicetona 5.

O derivado monoálcool 48 foi submetido às condições de desidratação descritas por Grieco et al. /58/ utilizando-se cloreto de tionila, piridina, DEU (1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno) e tolueno como solvente a 0°C.

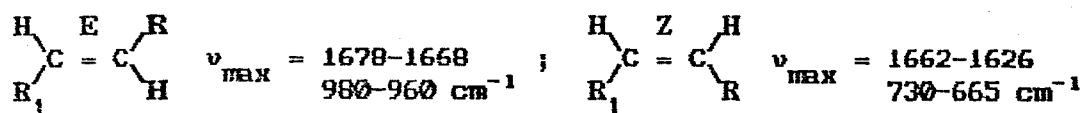
As condições descritas acima foram escolhidas, pois, são brandas e permitiram a obtenção do produto olefínico 50 em elevado rendimento, após 15 min. de reação, Esquema 18.



Esquema 18: Reação de desidratação do monoálcool 48

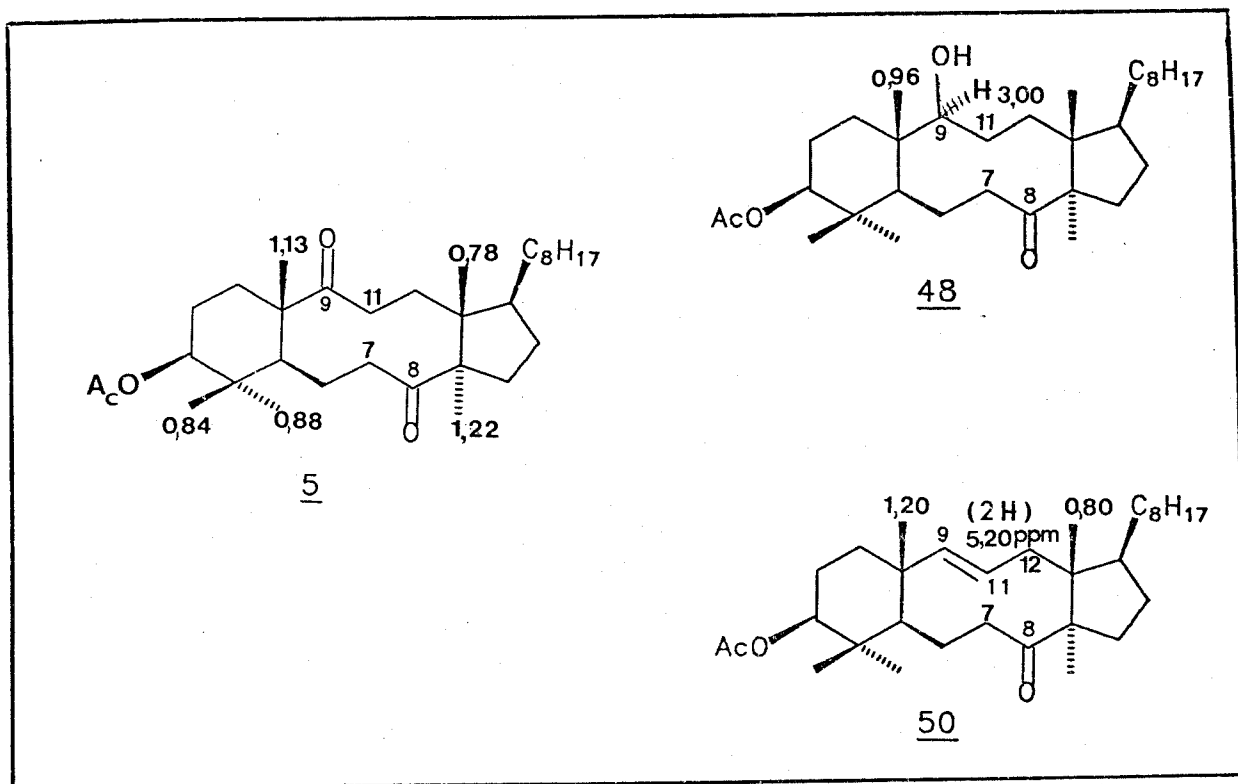
A desidratação do produto 48 foi confirmada através da análise do espectro de massas (E - 24), o qual apresentou o pico do íon molecular $M^+ = 486$ (15%) correspondendo a perda de 18 unidades de massa em relação ao monoálcool 48. O produto olefínico 50 evidenciou no espectro de IV (E - 24) o desaparecimento da absorção centrada em 3450 cm^{-1} , relativa ao estiramento O-H do monoálcool 48 e apresentou absorções características em 1735 (OAc), 1685 (C=O), 1645 (C=C) e 990 cm^{-1} , que evidenciaram a presença da ligação dupla $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ de 50.

Sabe-se da literatura /59/, que produtos olefínicos contendo ligações duplas dissustituídas apresentam diferentes absorções no IV dependendo da natureza desta ligação. As absorções características no IV para estes sistemas estão mostradas a seguir.



Comparando-se as absorções obtidas no IV (E - 24) para o derivado olefínico 50 (1645 e 990 cm^{-1}) com aquelas apresentadas pelos modelos acima /59/, concluímos que 50 apresenta ligação dupla C₉-C₁₁ E, conforme esperado para sistemas com anel de 10 membros e grande impedimento estérico. A partir desses dados, descartamos a formação do produto olefínico 50 com ligação dupla Z devido a forte tensão e impedimento estérico apresentada por este sistema.

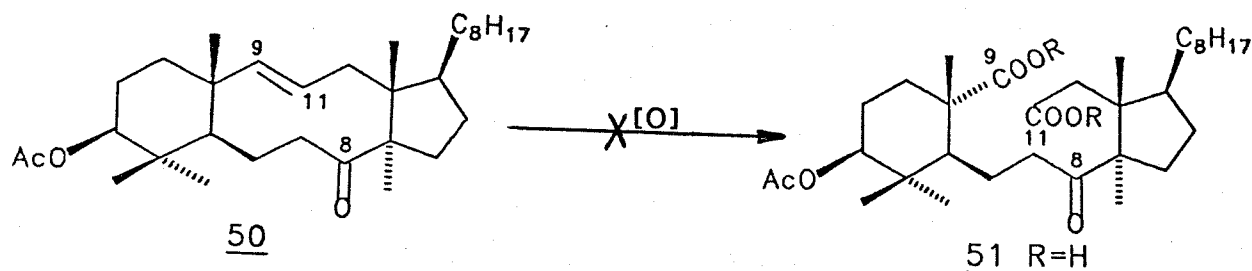
O espectro de RMN ¹H de 50 (E - 26) comparativamente ao monoalcool 48, revelou a presença de um sinal relativo a dois prótons olefínicos (H₉ e H₁₁) na região de 5,20 ppm, relativo a um sistema de segunda ordem, o que impossibilitou a obtenção da constante de acoplamento. Este espectro apresentou ainda quatro prótons na região de 2,80 a 2,20 ppm relativos aos prótons metilênicos H₇ e H₁₂. Observamos ainda um singlete em 1,20 ppm, o qual foi atribuído aos prótons da metila angular C₁₉, e uma série de singletos em 1,00; 0,88; 0,84 e 0,80 ppm. No Quadro 11, estão mostrados alguns deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ¹H dos derivados 5, 48 e 50.



Quadro 11: Principais deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^1H de 5, 48 e 50.

O espectro de RMN ^{13}C de 50 (E - 26) apresentou absorções em 215,7 ($\text{C}=\text{O}$), 170,2 (OCOCH_3), 143,3 e 125,7 ($\text{C}_9=\text{C}_{11}$), 80,6 (C_3) ppm. Este espectro evidenciou ainda a ausência da absorção em 74,3 ppm característica para o carbono carbinólico C_9 , observado no espectro de 48 (E - 23).

Dado ao sucesso da reação de desidratação de 48, passamos a testar reações de clivagem oxidativa de ligações duplas com objetivo de obtermos o derivado diácido 51, Tabela 4.



Condições reacionais	Resultados obtidos	Referências
1- $\text{KMnO}_4 / \text{MgSO}_4$, acetona água, 24 horas, t.a.	mistura de produtos	23
2- $\text{KMnO}_4 / \text{NaIO}_4$, acetona água, 20 horas, t.a.	mistura de produtos	23
3- NaIO_4 , acetona, água 50 horas, t.a.	recuperação de <u>50</u>	24
4- KMnO_4 , benzeno, água, $(n\text{-oct})_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ + Cl- 48 horas, t.a.	mistura de produtos	60
5- $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3 / \text{NaIO}_4$, CCl_4 , CH_3CN , H_2O t.a.	<u>52</u> (10%) . <u>53a,b</u> (45%)	37
6- $\text{SiO}_2 / \text{KMnO}_4$ benzeno, água	recuperação de <u>50</u>	61

Tabela 4: Tentativas de oxidação da ligação dupla $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ do derivado 50.

As tentativas de oxidarmos o derivado olefínico 50 nas condições 1-4 indicadas acima, levaram a formação de produtos mais polares de difícil separação e baixo rendimento. Quando 50 foi submetido às condições de oxidação com tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio /37/, observou-se a formação de dois produtos mais polares após 3 horas de reação. Purificação da mistura reacional por coluna cromatográfica de gel de sílica forneceu dois produtos mais polares que foram analisados por IV, RMN ^1H , ^{13}C e EM.

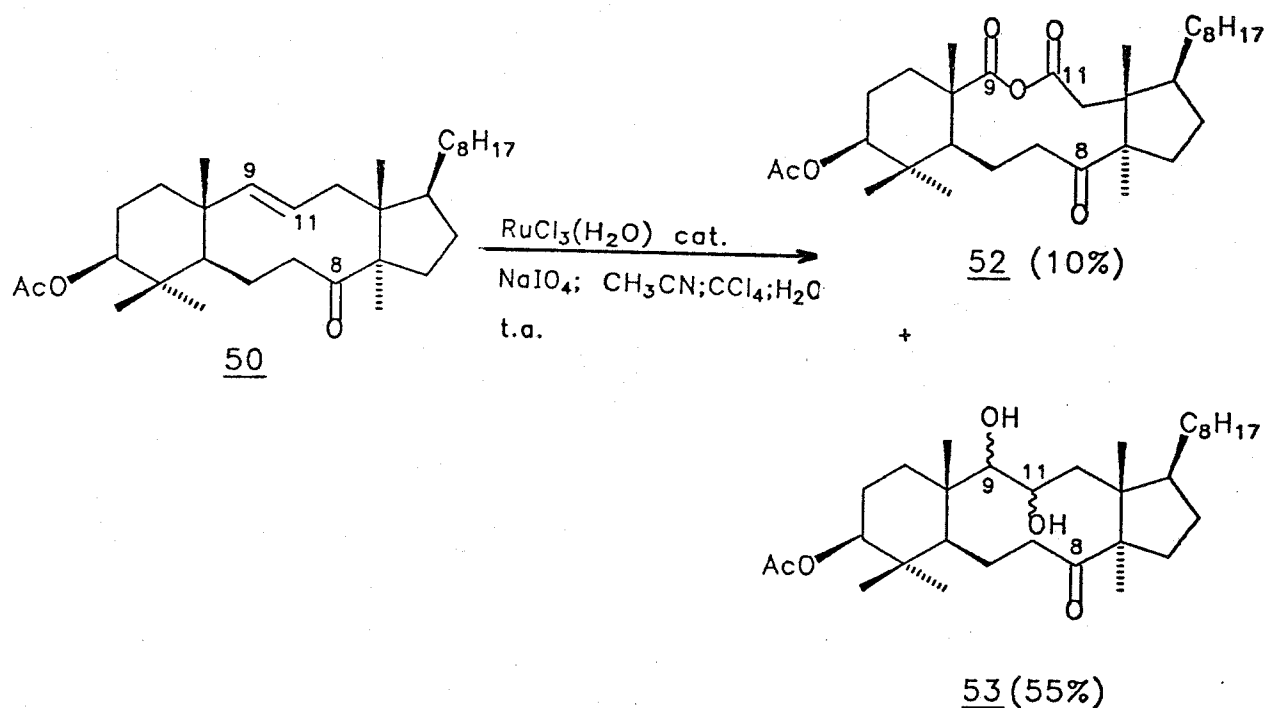
O produto menos polar (10%), não apresentou no espectro de IV (E - 27) as absorções em 1685 e 1645 cm^{-1} referentes aos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$ de 50, apresentando em 1730 e 1700 cm^{-1} absorções relativas aos grupamentos carbonílicos de éster e cetona, respectivamente. O espectro de RMN ^1H (E - 28) deste produto apresentou um multiplete em 4,44 ppm referente ao próton carbinólico H_3 , um singlete em 2,04 ppm com integração relativa para três prótons (OAc), além de singletos em 1,57; 1,36; 1,24; 1,15; 1,04; 0,90 e 0,80 ppm, relativos aos prótons metílicos da molécula.

Por outro lado, o espectro de massa apresentou o pico correspondente ao íon molecular em $\text{M}^+ = 532$, com um aumento de 46 unidades de massa com relação ao derivado olefínico 50. A partir dos dados acima, sugerimos 52 como provável estrutura.

O produto mais polar obtido por oxidação de 50 com $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ em 45% de rendimento, apresentou no espectro de IV (E - 29) uma absorção larga centrada em 3470 cm^{-1} característica para estiramento O-H . Em 1735 e 1705 cm^{-1} observou-se duas absorções intensas relativas as carbonilas do acetato e cetona respectivamente. O espectro de massa do produto mais polar apresentou $\text{M}^+ = 520$ (35%), correspondendo a um aumento de 34 unidades de massa em relação a 50,

além dos fragmentos em m/z 502 ($M^{+} - H_2O$) e 487 ($M^{+} - H_2O$ e CH_3). No espectro de RMN 1H (E - 30) observou-se um tripleto deformado em 4,50 ppm relativo ao próton H_3 , um multiplete em 3,42 ppm com integração relativa para 2 prótons carbinólicos. Um multiplete na região de 2,80-2,20 ppm com integração relativa para tres prótons, foi atribuído aos prótons metilênicos α -hidroxila e α -carbonila (H_7), respectivamente. Em 1,00; 0,88; 0,80 e 0,58 ppm foram observados quatro sinais relativos aos prótons metílicos.

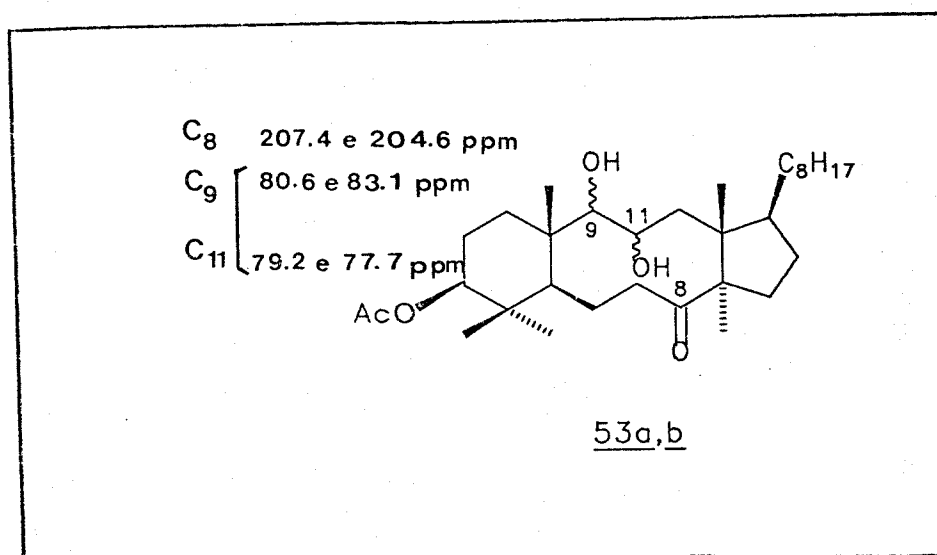
Com base nos valores das absorções detectadas no IV (E - 29) e os dados obtidos no EM e RMN 1H , propusemos a formação do diol 53 como sendo o produto mais polar desta reação, Esquema 19.



Esquema 19: Produtos obtidos na oxidação de 50

Por outro lado, o espectro de RMN ^{13}C de 53 (E - 31), revelou que, embora o composto apresentasse uma única mancha por CCD, em vários

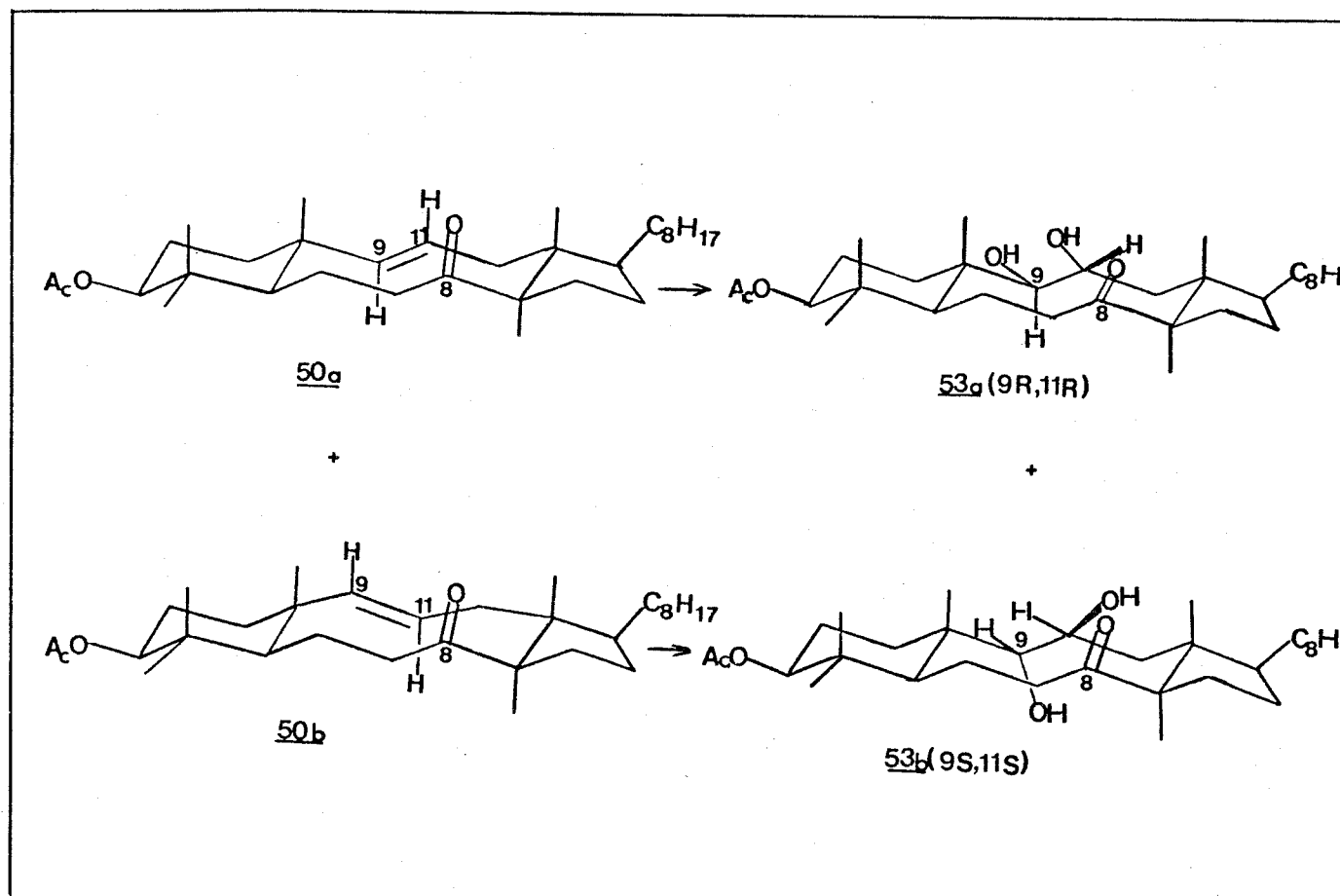
sistemas eluotrópicos, se tratava de uma mistura de dois compostos. A afirmação acima baseou-se na duplicação dos sinais dos carbonos carbonílicos de cetonas (207,4 e 204,6 ppm) e na presença de dois sinais relativos aos carbonos carbonílicos de éster (169,5 e 168,8 ppm). Além dessas evidências, observou-se a presença de cinco C-H carbinólicos um dos quais em 86,0 ppm, atribuído ao C₃. Os outros quatro sinais restante absorvem em 83,1, 80,6, 79,2 e 77,0 ppm e foram atribuídos aos carbonos C₉ e C₁₁ de uma mistura de dióis 53a e 53b, Quadro 12.



Quadro 12: Deslocamentos químicos dos principais carbonos de 53 no espectro de RMN ¹³C.

Uma vez que o tetróxido de rutênio fornece cis dióis, de modo análogo ao tetróxido de ósmio /26/, e que o ataque do oxidante na molécula pode se dar somente pela face exo, a formação dos dióis 53a e 53b só poderia ser justificada se o composto 50 apresentasse em solução duas conformações, uma majoritária 50a com o anel de dez membros cadeira-cadeira e a minoritária 50b com o anel de dez membros barco-barco. Na conformação 50a o oxidante atacaria a dupla ligação

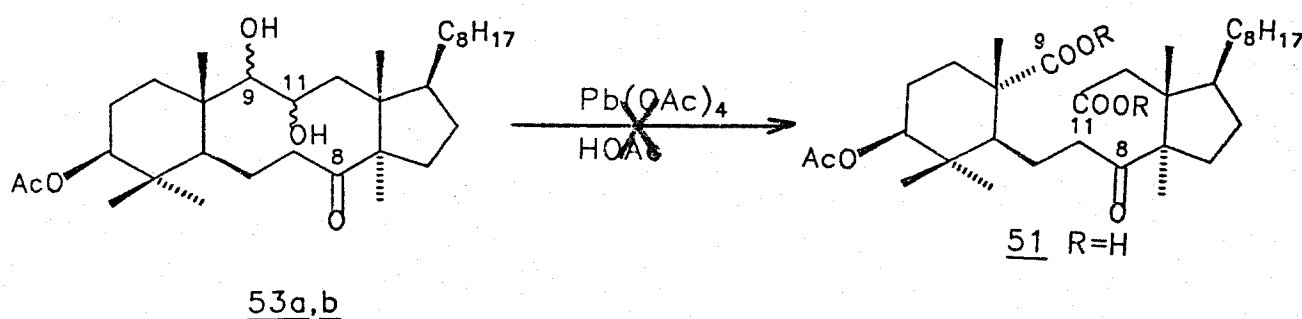
pela face Re de C₉ e Re de C₁₁, fornecendo o 9R,11R diol, de estrutura 53a. Por outro lado, na conformação 50b o oxidante atacaria a ligação pela face Si de C₉ e Si de C₁₁, fornecendo o 9S,11S diol de estrutura 53b, Quadro 13.



Quadro 13: Formação dos dióis 53a,b a partir de 50

Outras tentativas de obtenção do diácido 51 a partir de 50 foram realizadas, variando-se as condições reacionais, como por exemplo aumentando o tempo de reação e quantidade de oxidante (NaIO₄). Essas tentativas foram infrutíferas e levaram a formação de uma mistura de produtos.

As dificuldades encontradas na obtenção de 51 em uma só etapa a partir de 50, nos motivou a utilizar a mistura dos dióis 53a e 53b como precursores do diácido 51. Para tal, a reação de oxidação dos dióis 53a e 53b foi testada submetendo-os à reação de oxidação com tetraacetato de chumbo /26/, variando-se as condições reacionais e, de modo análogo, às reações descritas acima, não obtivemos o diácido 51, mas sim uma mistura complexa de produtos, o que inviabilizou o prosseguimento da rota sintética proposta no Esquema 20.



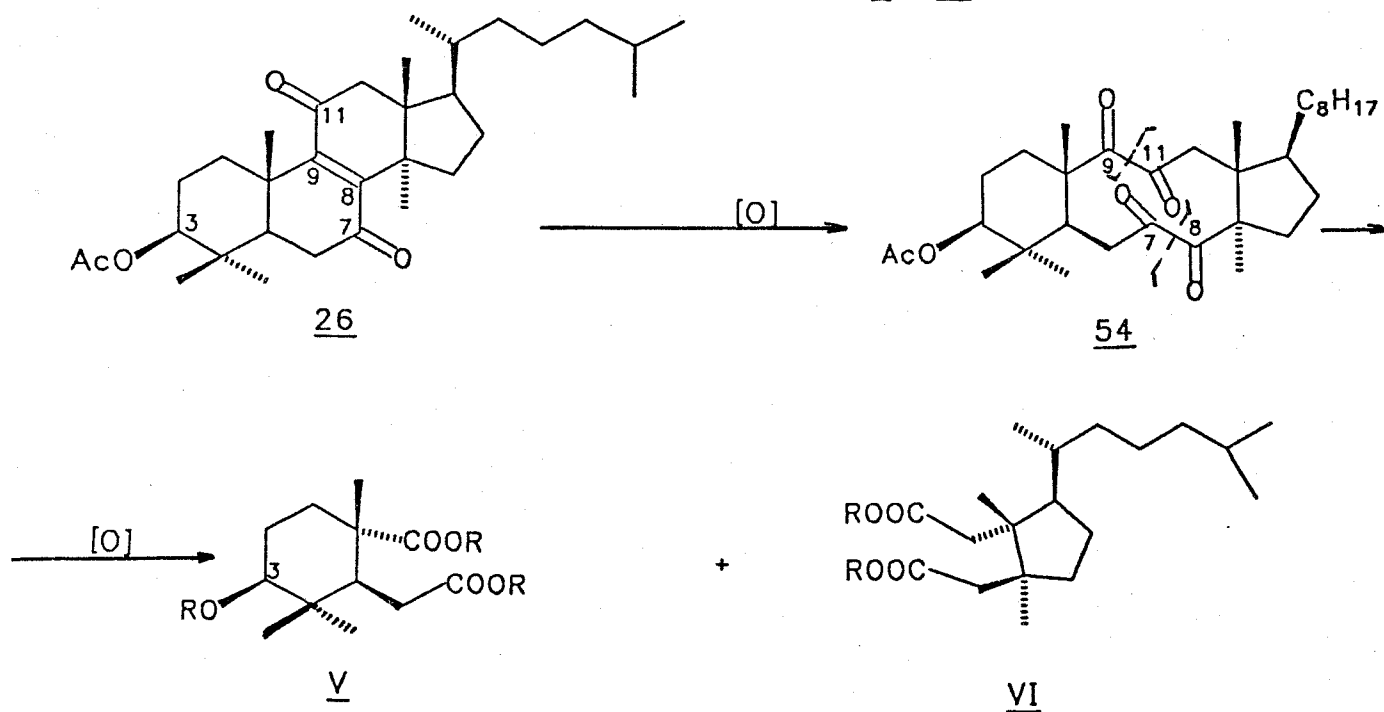
Esquema 20: Reação de oxidação do diol 53a,b

As dificuldades observadas na obtenção dos blocos quirais descritos acima, partindo-se da dicetona 5 (Esquemas 1, 14, 15 e 17) foram atribuídas aos fatores estéricos intrínsecos das moléculas, bem como à facilidade com que substâncias contendo anéis de tamanho médio (10 membros) sofrem reações transanulares, ou seja, reações de ciclização intramolecular.

1.2 : TENTATIVAS DE OBTENÇÃO DOS BLOCOS QUIRAIS V e VI A PARTIR DA DIONA 26

A proposta para obtenção dos blocos quirais V e VI a partir da diona 26 descrita no Esquema 21, nos pareceu muito promissora, pois, envolve poucas etapas e utiliza como substrato o derivado 26, que pode ser facilmente obtido a partir do acetato 4, através de reações de oxidações com permanganato de potássio e metaperiodato de sódio /23/, assim como, com trióxido de cromo e ácido acético /24/, Esquema 2.

Conforme pode ser visto no Esquema 21, esta estratégia levaria a formação da tetracetona 54 contendo quatro grupos carbonílicos em C₇, C₈, C₉ e C₁₁, a qual *in situ*, seria clivada, pelo excesso de oxidante utilizado aos blocos quirais V e VI



Esquema 21: Rota sintética proposta para obtenção dos blocos quirais V e VI a partir da diona 26.

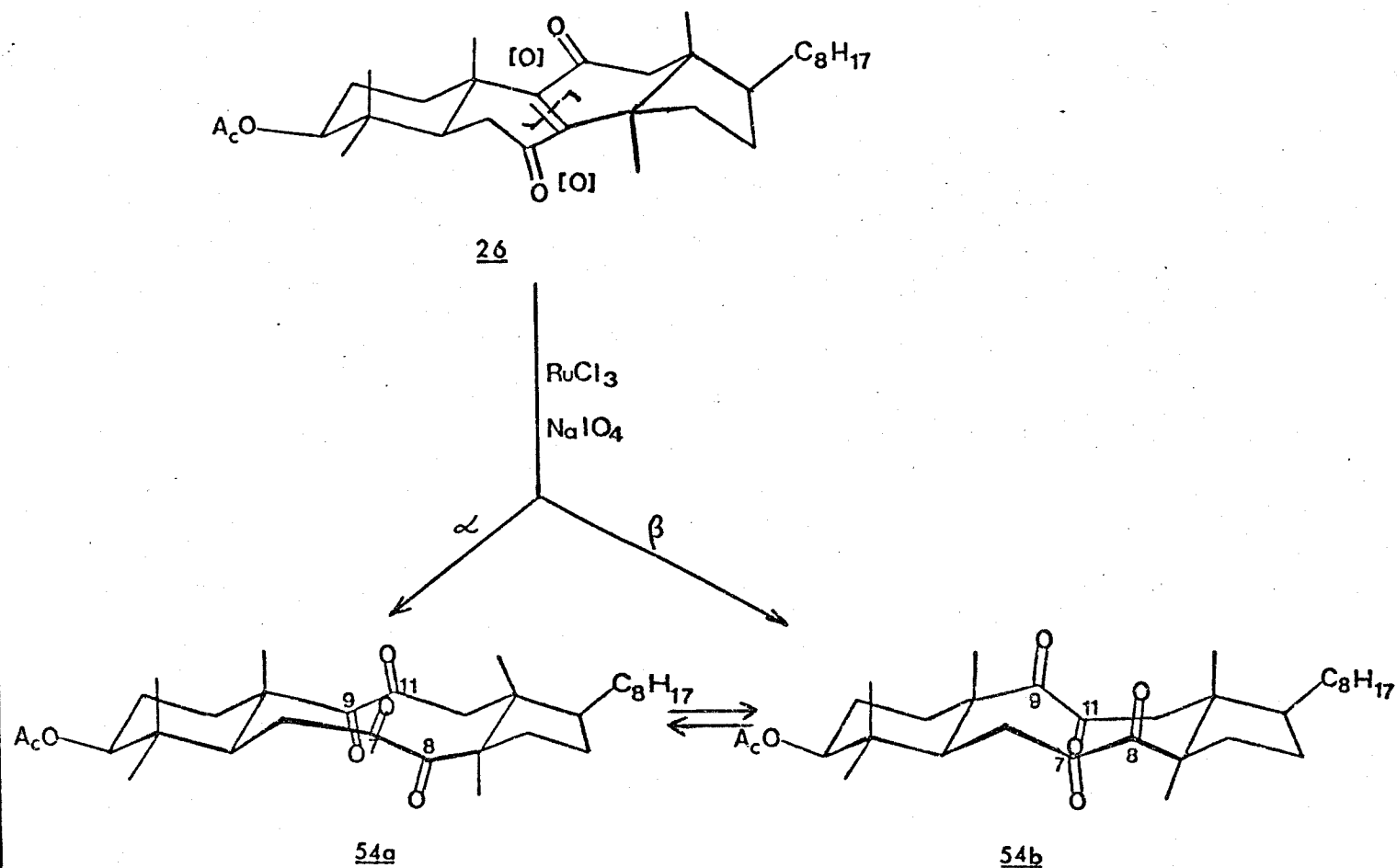
A reação de clivagem oxidativa de 26 com tricloreto de rutênio/metaperiodato de sódio /37/, levou à formação da tetracetona 54 após 4 horas de reação à temperatura ambiente. O produto foi obtido em 82% de rendimento após tratamento da mistura reacional e purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica.

A tetracetona 54 teve sua estrutura confirmada pela análise dos espectros de IV, EM, RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de IV de 54 (E - 32), mostrou o desaparecimento da absorção em 1715 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da carbonila conjugada de 26, apresentou absorções intensas em 1725 cm^{-1} (C=O de éster) e 1680 cm^{-1} relativa às absorções dos grupos α -dicetônicos enolizáveis.

O espectro de RMN ^1H de 54 (E - 33), evidenciou uma mudança no padrão de absorção do multiplete na região de 3,90 a 2,15 ppm característico para os prótons α -carbonílicos, quando comparado ao espectro de RMN ^1H de 26. A presença de um multiplete centrado em 4,65 ppm (1 H) e um singlete em 2,00 ppm (3 H) confirmaram a presença do grupo acetoxi na molécula. Os prótons relativos as metilas de 54 sofreram deslocamentos químicos, sendo que algumas delas sofreram efeito de desproteção conforme mostrado abaixo.

A análise do espectro de massas de baixa resolução (E - 34), evidenciou a formação de 54 pelo aparecimento do pico do íon molecular em m/z 530 (5%), além dos fragmentos característicos em m/z 502 ($M^+ - CO$, 10%), 483 (15%), 207 (30%) e 95 (pico base).

Apesar da tetracetona 54 apresentar uma única mancha por CCD em vários sistemas eluotrópicos, seu espectro de RMN ^{13}C (E - 35), revelou a presença de oito sinais na região correspondente aos carbonos carbonílicos de cetonas: 206,8; 206,1; 205,9; 204,8; 202,9; 201,5; 201,0 e 200,0 ppm. Por outro lado, observamos em 168,2 ppm, um sinal único, relativo a carbonila do acetato, além dos sinais em 78,7 e 78,5 ppm correspondentes aos carbonos carbinólicos C_3 , cujas intensidades revelaram a presença de dois isômeros com proporção aproximada de 2:1. A presença de dois produtos no espectro de RMN ^{13}C nos alertou quanto a possível formação de 54a e 54b. A formação destes produtos pode ser visualizada pelo ataque do oxidante ($RuCl_3/NaIO_4$) pelas faces α e β da molécula, conforme pode ser observado abaixo, Quadro 14.



Quadro 14: Reação de oxidação da diona 26

Embora o objetivo da rota sintética apresentado no Esquema 21, fosse obter os blocos quirais V e VI numa só etapa a partir de 26, verificamos que o produto principal desta reação é a tetracetona 54.

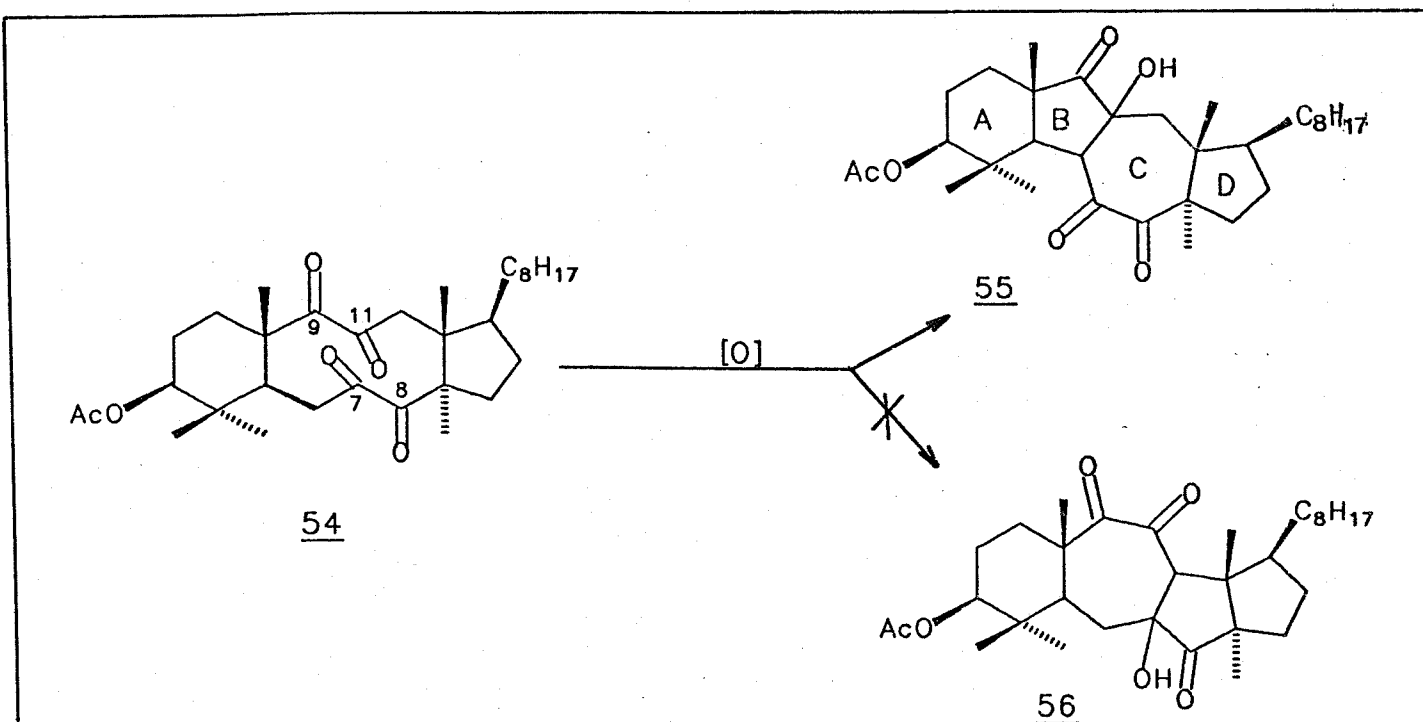
Foram realizadas algumas tentativas de obter-se os blocos quirais desejados, variando-se as condições experimentais utilizadas inicialmente, ou seja, utilização de um excesso de metaperiodato de sódio e tricloreto de rutênio, aumento do tempo e da temperatura da reação. Observamos contudo, que o emprego de condições mais drásticas na oxidação da diona 26 levaram a formação da tetracetona 54 em baixo rendimento, além de uma mistura de produtos mais polares de difícil separação.

Devido às dificuldades encontradas transformar a diona 26 nos blocos quirais V e VI por oxidação, optamos pela clivagem oxidativa da tetracetona 54 utilizando-se metaperiodato de sódio num sistema de solventes metanol:água a refluxo /62/. Após 6 horas de reação observamos a formação de um produto mais polar, o qual foi obtido em 55% de rendimento após purificação em uma coluna de gel de sílica.

O produto purificado apresentou no espectro de IV (E - 36), uma banda larga centrada em 3400 cm^{-1} característica para estiramento O-H, além de duas bandas intensas em 1750 e 1705 cm^{-1} relativas aos grupos carbonílicos de éster e cetonas, respectivamente.

O espectro de massas (E - 37), apresentou o pico do íon molecular em $M^{+} = 530$, análogo a tetracetona 54 ($M^{+} = 530$), além dos fragmentos em 502 ($M^{+} - \text{H}_2\text{O}$, 4%), 484 (8,5%), 207 (37%) e 95 (100%).

O deslocamento da absorção da tetracetona 54 de 1680 cm^{-1} para 1700 cm^{-1} no espectro de IV, nos induziu a pensar que o produto obtido nesta reação não apresentasse em sua estrutura um anel de dez membros, Quadro 15.

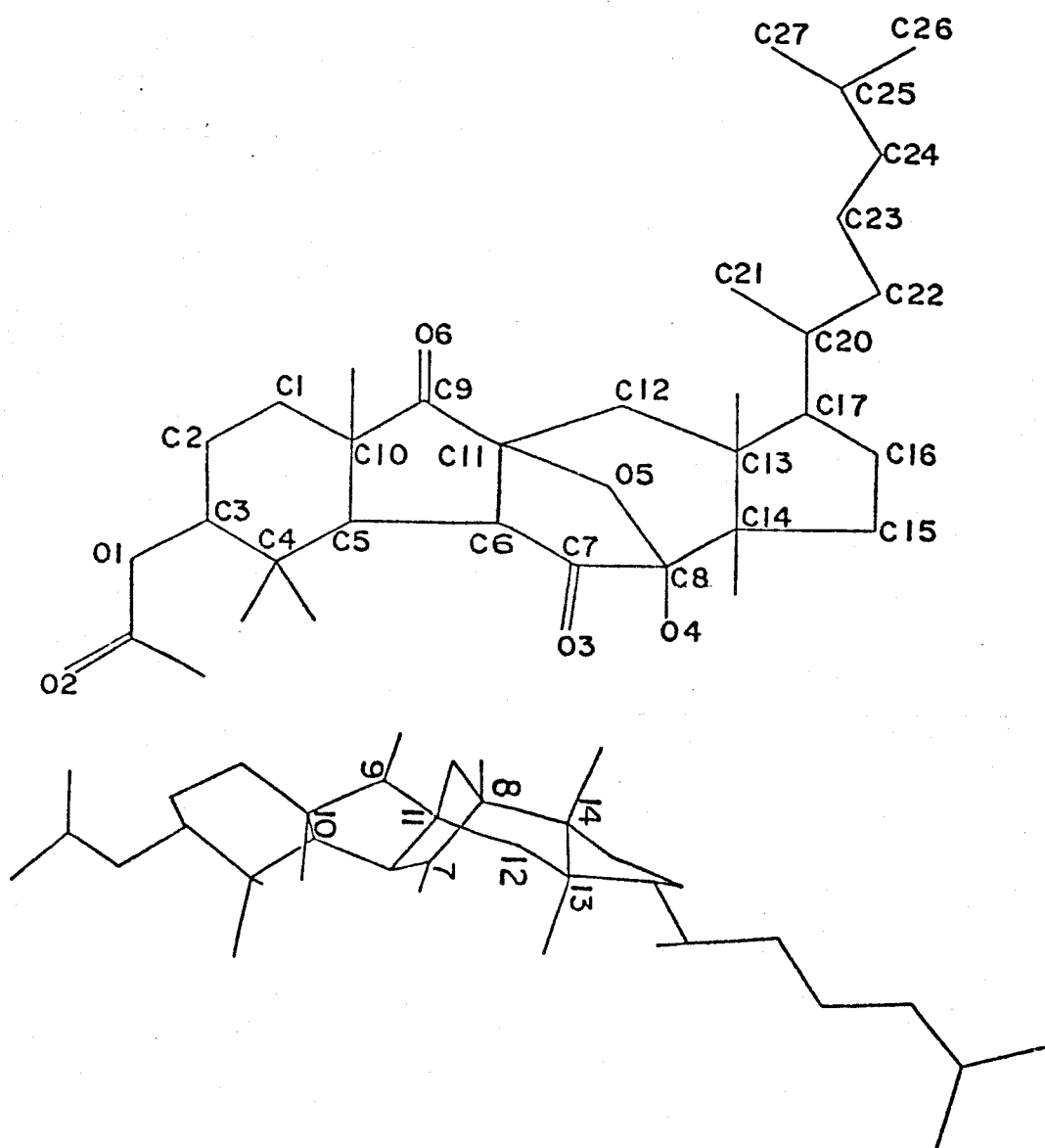


Quadro 15: Reação de ciclização intramolecular de 54

A formação do produto 56, obtido por condensação intramolecular da tetracetona 54, caminho b fica excluído, uma vez que este apresenta dois anéis de cinco membros C e D com junção trans, o que implicaria em grande tensão estérica, conforme mostrado anteriormente na obtenção do cetol 37 e cetona α,β -insaturada 30 /19/. A análise do espectro de RMN ^1H (E - 38), por sua vez, evidenciou a presença de um multipeto em 3,50 ppm, com integração relativa para um próton, além de dois dubletos centrados em 3,20 e 2,50 ppm ($J = 13,0$ Hz), correspondentes a um próton cada sinal. Estes sinais foram atribuídos aos prótons $\text{H}_{12\beta}$ e $\text{H}_{12\alpha}$, respectivamente /30/. O singlete em 2,04 ppm evidenciou a presença do grupo acetoxi na molécula. Observou-se ainda, a presença de seis singletos característicos para os prótons metílicos em 1,50 (s, 6H); 1,16 (s, 3H); 1,08 (s, 6H); 1,00 (s, 3H); 0,88 (s, 3H) e 0,80 (s, 3H) ppm. A atribuição correta dos deslocamentos químicos dos prótons apresentada abaixo para este produto só foi possível após a determinação de sua

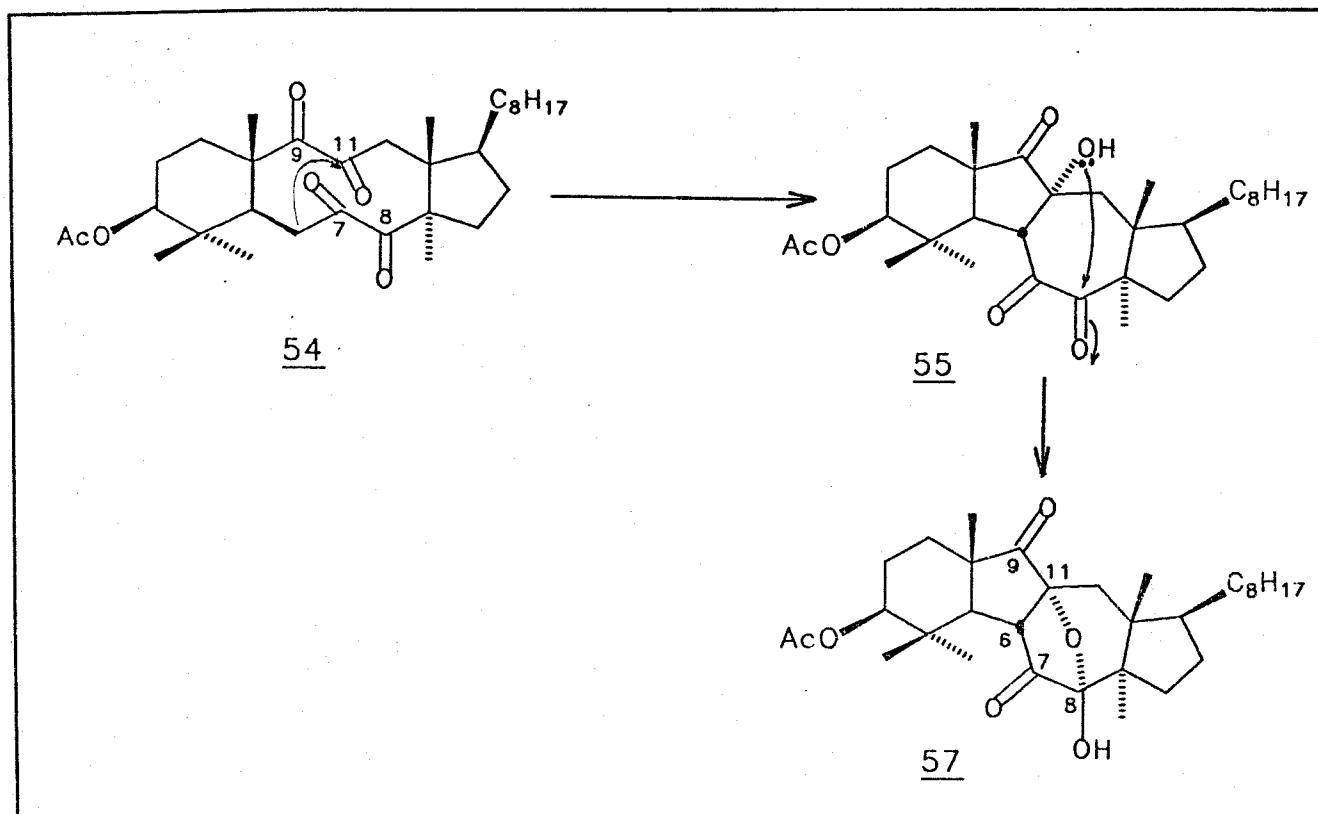
estrutura pelo Raio-X /38/.

A estrutura no estado sólido do derivado 57 foi determinada por análise de difração de Raio-X. A representação da molécula mostrada abaixo evidência que, o anel de seis membros contendo uma função oxa apresenta conformação do tipo cadeira e que a correspondente fusão de anéis de cinco membros é do tipo envelope /38/, Quadro 16.



Quadro 16: Análise de Raio-X do derivado 57

A partir das evidências acima, verificamos que o produto obtido na reação de oxidação da tetracetona 54 é resultado de ciclização intramolecular, conforme mostrado a seguir, Quadro 17.

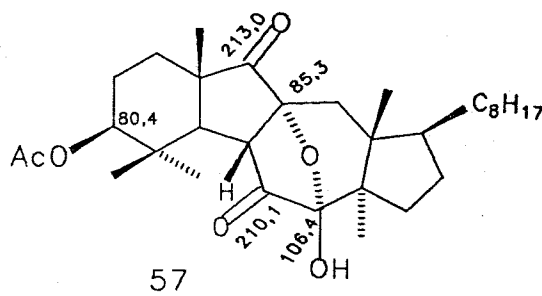


Quadro 17: Obtenção do derivado 57 a partir de 54

O espectro de RMN ¹³C de 57 (E - 39), por sua vez, revelou o desaparecimento das absorções das 8 carbonilas observadas para o produto 54, apresentando agora dois sinais em 213,0 e 210,1 ppm correspondentes às carbonilas C₉ e C₇, respectivamente. Um sinal em 171,7 ppm relativo a carbonila do acetato. Assim sendo, o sinal observado em 106,4 ppm foi atribuído ao carbono C₂ e o sinal em 85,3 ppm foi atribuído ao C₁₁. O carbono carbinólico C₃ absorve em 80,4 ppm. As demais atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos

de

57 foram feitas por comparação com os deslocamentos dos carbonos da cadeia lateral do acetato de lanosterila 3, descrito na literatura /41/.



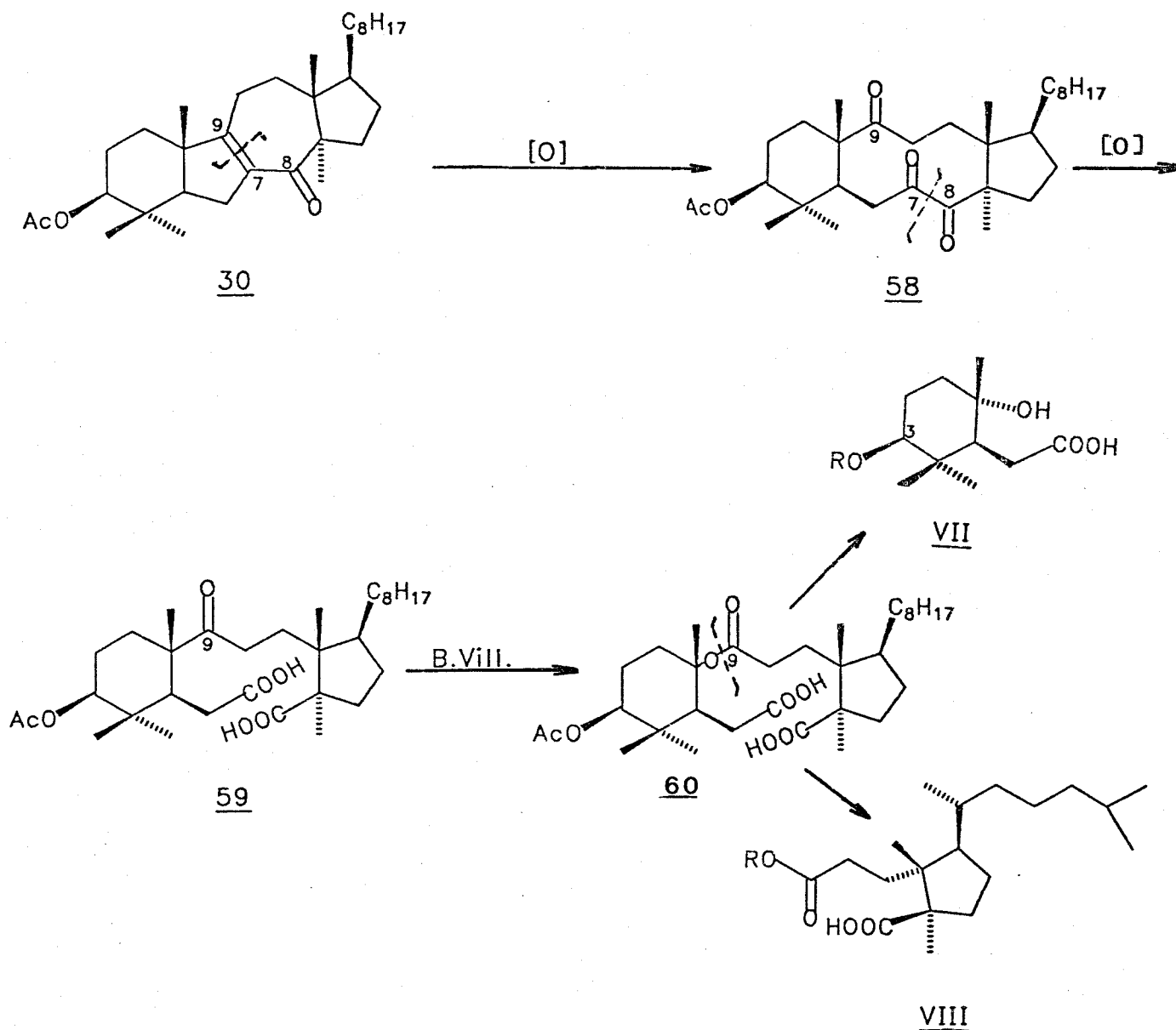
Outra tentativa de clivarmos a tetracetona 54 aos blocos quirais V e VI, foi realizada através de reação com tetraacetato de chumbo, ácido acético em tetraidrofurano à temperatura ambiente /26/, e de modo análogo a reação anterior, o produto de ciclização intramolecular 57 foi obtido em 60% de rendimento.

Aqui vale salientar que, apesar dos insucessos obtidos nas tentativas de clivarmos o derivado tetracetona 54 aos blocos quirais V e VI, utilizando-se metaperiodato de sódio/metanol /62/ e tetraacetato de chumbo /26/, verificamos a formação do produto 57, cuja estrutura mostrou-se bastante promissora quanto ao aspecto farmacológico.

Vale a pena comentar que dentre os 21 testes exploratórios de atividade (realizados na Sanofi Recherche através do Prof. Dr. Jean Marie Bernassau) o de inibição da atividade da trombina apresentou um resultado surpreendente para o composto 57, sendo verificado uma inibição de aproximadamente 100% da atividade da trombina.

1.3 : TENTATIVAS DE OBTENÇÃO DOS BLOCOS QUIRAIS VII E VIII A PARTIR DA CETONA α,β -INSATURADA 30

Outras tentativas de clivar o lanosterol 1 foram realizadas a partir da tricetona 58, segundo Esquema 22, o que levaria aos blocos quirais VII e VIII.



Esquema 22: Proposta de síntese dos blocos quirais VII e VIII a partir da cetona α,β -insaturada 30.

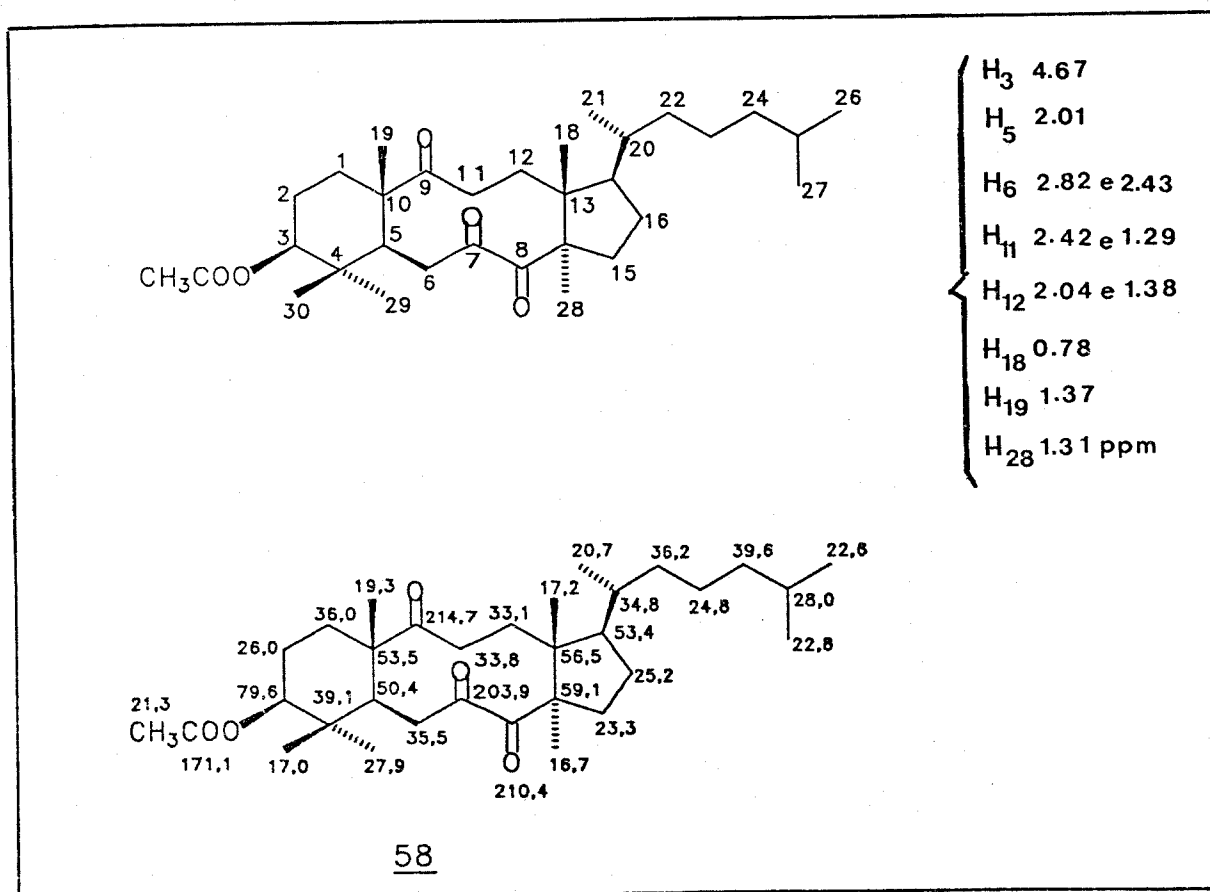
A tricetona 58 foi obtida anteriormente a partir de 30 e 35, por Snatze et al. /63/, utilizando-se como oxidante tetróxido de rutênio (excesso) em tetracloreto de carbono. Esses autores constataram que o rendimento obtido da tricetona 58 na reação de oxidação de 30 (69%) com tetróxido de rutênio é muito superior ao rendimento obtido a partir da enona 35 (38%).

A reação de oxidação da cetona α,β -insaturada 30 com $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3/\text{NaIO}_4$ (excesso) revelou a formação de um produto mais polar por CCD, após 2 horas de reação à temperatura ambiente. Purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica forneceu o derivado tricetônico 58 em 75% de rendimento.

O derivado 58 foi caracterizado por seus dados de p.f. e IV, concordantes com os da literatura /63/. O espectro de IV da tricetona 58 (E - 40), revelou o desaparecimento das absorções em 1640 e 1608 cm^{-1} , características para a cetona α,β -insaturada 30 (E - 7), apresentando agora absorções em 1735 cm^{-1} (C=O de éster), 1705 e 1675 cm^{-1} , relativas as carbonilas da cetona C_9 e da α -dicetona enolizável C_7, C_8 , respectivamente. Esses valores estão de acordo com os correspondentes valores descritos na literatura para a tricetona 58.

O espectro de massas confirmou a formação da tricetona 58 pela presença do pico do íon molecular $\text{M}^+ = 516$ (2%), com um aumento de 32 unidades de massa ao derivado 30.

As análises dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 58 (E - 41) e (E - 42), respectivamente, foram feitas com base em dados obtidos de espectros bidimensionais de correlação homo (HxH) e heteronuclear (CxH), (vide Apêndice 1). As atribuições feitas estão indicadas no Quadro 18.

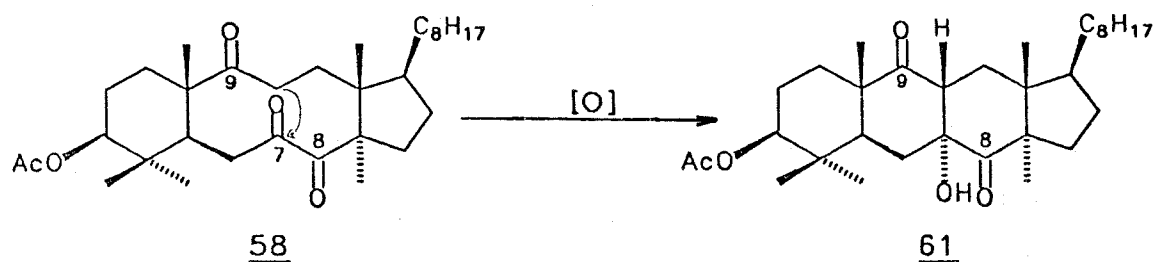


Quadro 18: Atribuições dos deslocamentos químicos dos prótons e carbono-13 para o derivado tricetona 58

Conforme apresentado no Esquema 22, a proposta inicial para obtenção dos blocos quirais VII e VIII a partir de 30, visava a formação do derivado diácido 59 numa só etapa, utilizando $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ como oxidante /37/. Observamos contudo, que a reação de oxidação de 30, segundo as condições descritas acima, levou à formação da tricetona 58, ao invés do diácido 59. Portanto, submetemos a cetona α,β -insaturada 30 às condições de oxidação descritas acima, variando-se o tempo e a quantidade de oxidante.

Considerando que a tricetona 58 fosse um intermediário na oxidação de 30 para 59, supomos que um aumento de tempo de reação e/ou aumento de oxidante levaria a formação direta de 59. Contudo, após 24

horas de reação na presença de um excesso de NaIO_4 , observou-se a formação de um produto mais polar por CCD, além da tricetona 58. Após purificação da mistura reacional por coluna cromatográfica de gel de sílica, obtivemos a tricetona 58 em 15% e o derivado 61 em 55% de rendimento. A formação de 61 pode ser visualizada pela ciclização intramolecular da tricetona 58, via enolização da cetona C_9 e posterior adição à carbonila C_7 , Esquema 23.

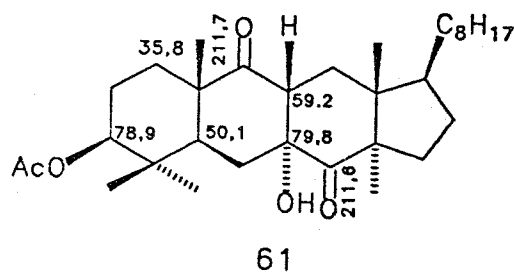


Esquema 23: Reação de ciclização da tricetona 58

A confirmação da estrutura de 61 foi feita baseada na análise dos espectros de IV, RMN ^1H , ^{13}C , EM e Raio-X, além de comparação das absorções de IV, p.f. e $[\alpha]_D$ do produto obtido, com os valores descritos na literatura para este derivado /63/.

O espectro de IV de 61 ($E - 43$), mostrou o desaparecimento da absorção em 1675 cm^{-1} , relativo as cetonas C_7 e C_8 de 58, apresentando uma absorção em 3450 cm^{-1} , característica para o estiramento O-H. Observamos ainda a presença das absorções em 1735 e 1710 cm^{-1} relativas

as carbonilas de éster e cetonas C_8 e C_9 , respectivamente ($\nu_{\max}$: 1736 (OAc) e 1713 cm^{-1} (CO) lit. /63/. A análise do espectro de RMN ^1H de 61 (E - 44), revelou a presença de um multiplete centrado em 3,10 ppm com integração para um próton (H_{11}) e um multiplete em 4,50 ppm (H_3). Observamos ainda em 2,00 ppm, um singlete relativo aos prótons do grupo acetoxi. Na região compreendida para os prótons metílicos, observamos a presença de seis singletos em 1,28 (3H); 1,12 (3H); 0,96 (3H); 0,89 (9H); 0,80 (3H) e 0,68 (3H) ppm, atribuídos aos prótons metílicos conforme mostrado a seguir.

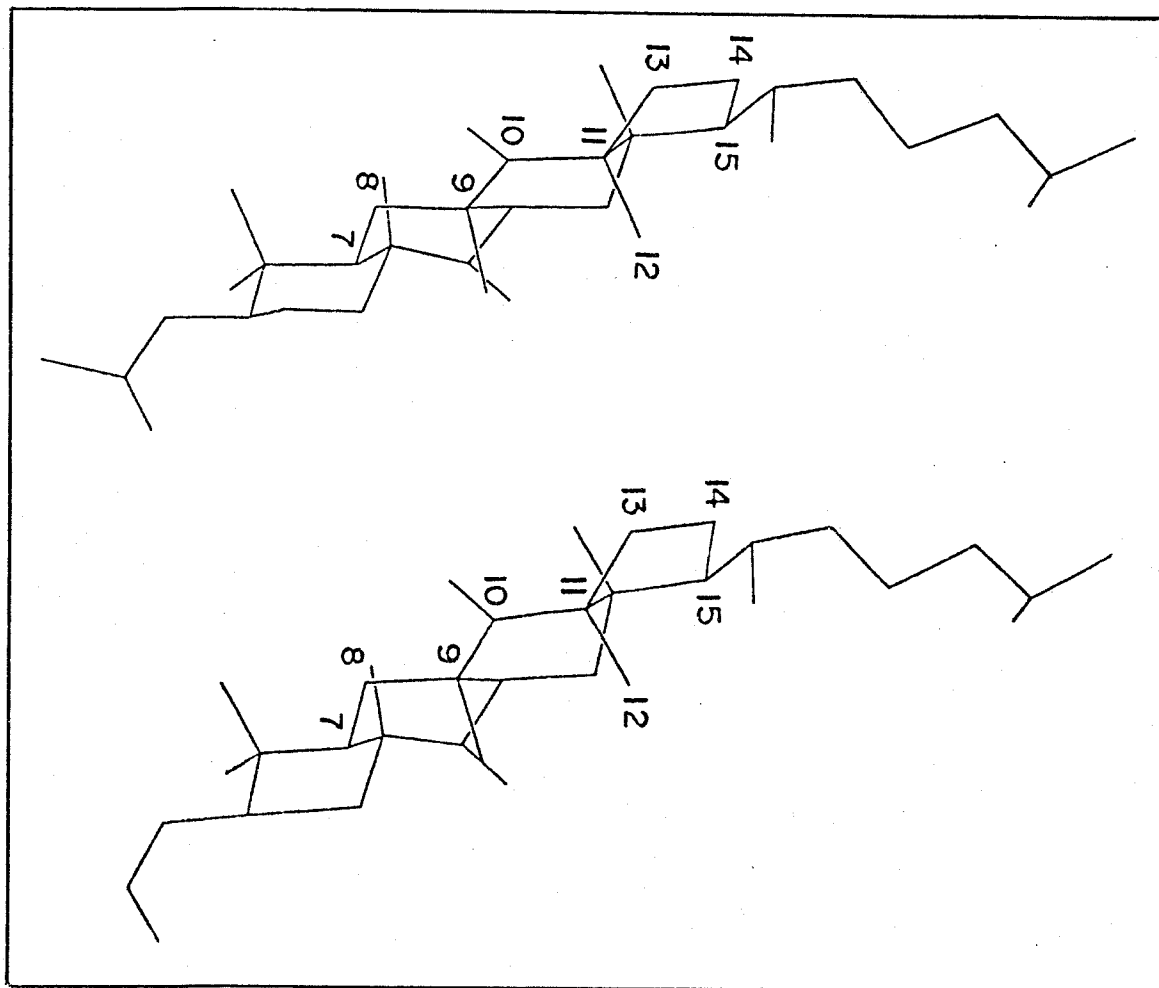


O espectro de RMN ^{13}C de 61 (E - 45), revelou a presença de um sinal em 211,4 ppm relativo às carbonilas C_8 e C_9 . Em 170,6 ppm, foi observado um sinal típico para carbonila do acetato. Apresentou ainda, dois sinais em 75,9 e 74,8 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos C_7 e C_3 , após análise do espectro parcialmente acoplado.

No espectro de massa de 61 observamos a presença de um sinal relativo ao pico do íon molecular $M^+ = 516$ (6%), além dos fragmentos em 498 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 3%), 149 (100%) e 95 (63%).

A estrutura no estado sólido de 61 foi determinada por

difração de Raio-X, sendo que, a representação da molécula está mostrada a seguir. O Raio-X de 61 evidenciou que a conformação adotada pelos três anéis de seis membros é do tipo cadeira, com junção de anéis B e C *trans* /38/, Quadro 19.



Quadro 19: Análise de Raio-X do derivado 61

Quando a tricetona 58 foi submetida às condições de ciclização intramolecular em meio ácido, verificamos a formação do derivado tetracíclico 61 em rendimento quantitativo /62/.

Devido aos insucessos observados nas tentativas de oxidarmos o derivado 30 ao diácido 59, submetemos a tricetona 58 às condições de oxidação, utilizando-se $\text{NaIO}_4/\text{MeOH}$ à refluxo, sendo que, de modo

análogo à reação anterior, o produto de ciclização intramolecular 61, foi obtido majoritariamente, inviabilizando o prosseguimento da rota sintética descrita anteriormente, Esquema 22.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A QUÍMICA DE COMPOSTOS CONTENDO ANÉIS DE 10 MEMBROS

No decorrer da discussão dos resultados obtidos neste trabalho sobre a síntese de blocos quirais de interesse a partir da degradação do lanosterol 1, descrevemos que, de um modo geral, as reações de ciclizações intramoleculares de alguns derivados contendo em suas estruturas anéis de dez membros são preferenciais à qualquer outro tipo de reação.

Baseados nestes fatos, realizamos uma pesquisa na literatura, através da qual, encontramos alguns trabalhos que tratam da reatividade e análise conformacional de compostos contendo em suas estruturas anéis de tamanho médio (8 - 11 membros) /64, 65, 66/. Estes compostos apresentam propriedades químicas diferentes daqueles com anéis menores que 8 e maiores que 12 membros e comumente sofrem reações transanulares, ou seja, transformações químicas nas quais se formam ligações entre átomos localizados em lados opostos do anel. Geralmente estas reações são favorecidas por fatores estéricos presentes nestes compostos /65/.

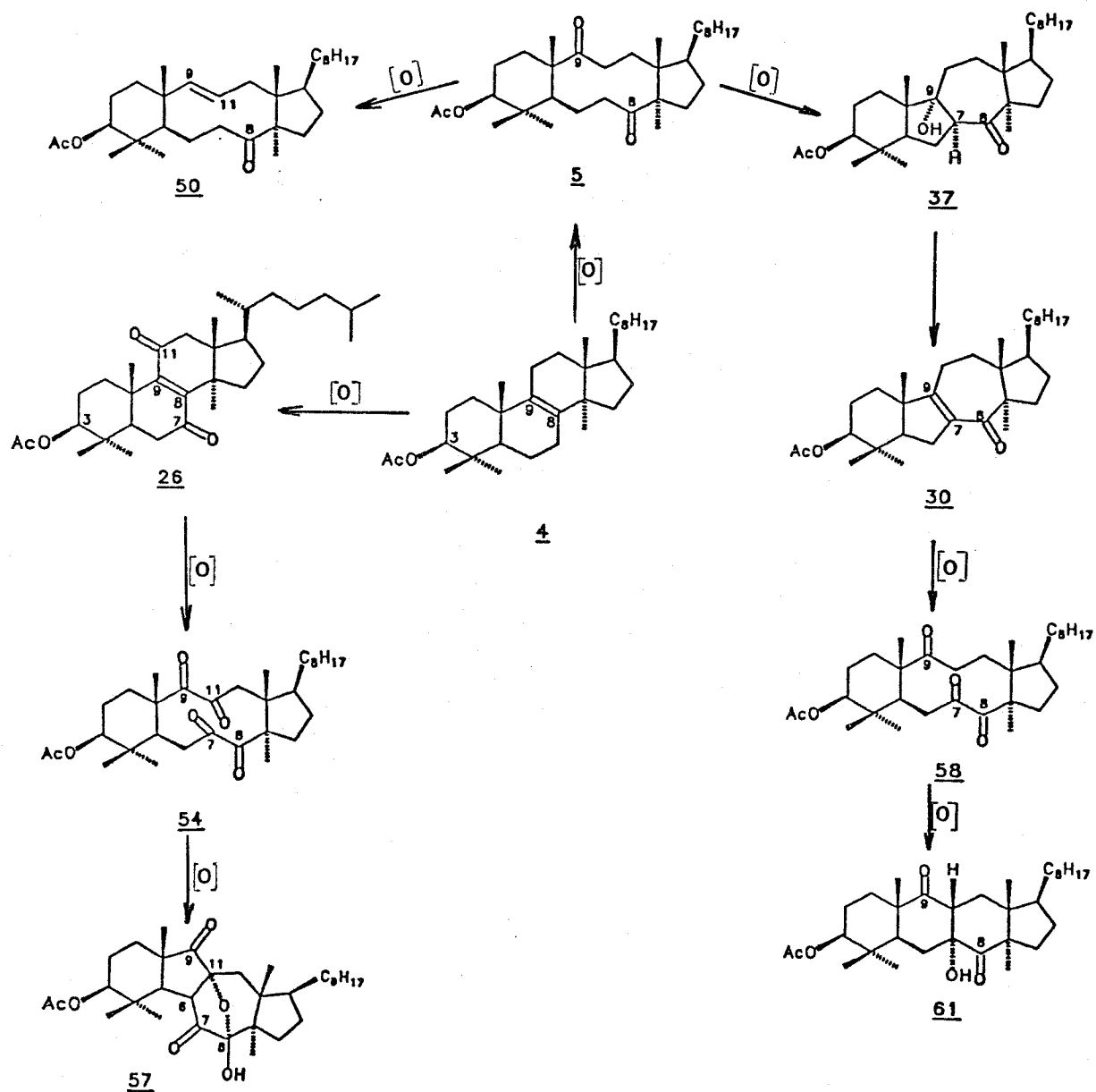
Dados espectroscópicos de Raio-X demonstram que, em anéis de tamanho médio, os ângulos de valência são geralmente maiores que o tetraédrico e que grupos localizados em carbonos vizinhos (1,2) estão parcialmente eclipsados /65/. A interferência estérica entre átomos não adjacentes em ciclodecanos denominada por Brown, H. C. como tensão I /66/, está presente nestes compostos e pode ser aliviada pela mudança de hibridização, ou seja, pela transformação de um carbono sp^2 em um sp^3 /65/, a qual ocorre através de reações químicas.

Estes fatos podem explicar os resultados obtidos em nosso trabalho, uma vez que, a formação de produtos de ciclizações intramoleculares são preferenciais, pois envolvem à formação de produtos com menor tensão estérica.

A reação de obtenção do cetol 37 a partir da dicetona 5, pode ser utilizada como modelo para exemplificar a facilidade com que a reação transanular ocorre neste tipo de sistema.

CONCLUSÃO :DISCUSSÃO - CAP. SÍNTESE

Neste capítulo discutimos as seqüências reacionais testadas para obtenção de blocos quirais de interesse a partir do lanosterol 1, um triterpeno quiral abundante, **Esquema 24**.



Esquema 24: Propostas testadas para obtenção de blocos quirais de interesse a partir do acetato 4.

Conforme os resultados descritos neste capítulo, verificamos que as etapas chaves e problemáticas nestas sínteses foram, sem dúvida, a reação de Baeyer Villiger da dicetona 5 e oxidação dos derivados olefínico 50, tetracetona 54 e tricetona 58, todos contendo em suas estruturas anéis de dez membros. Os produtos principais obtidos nestas reações são resultados de reações transanulares

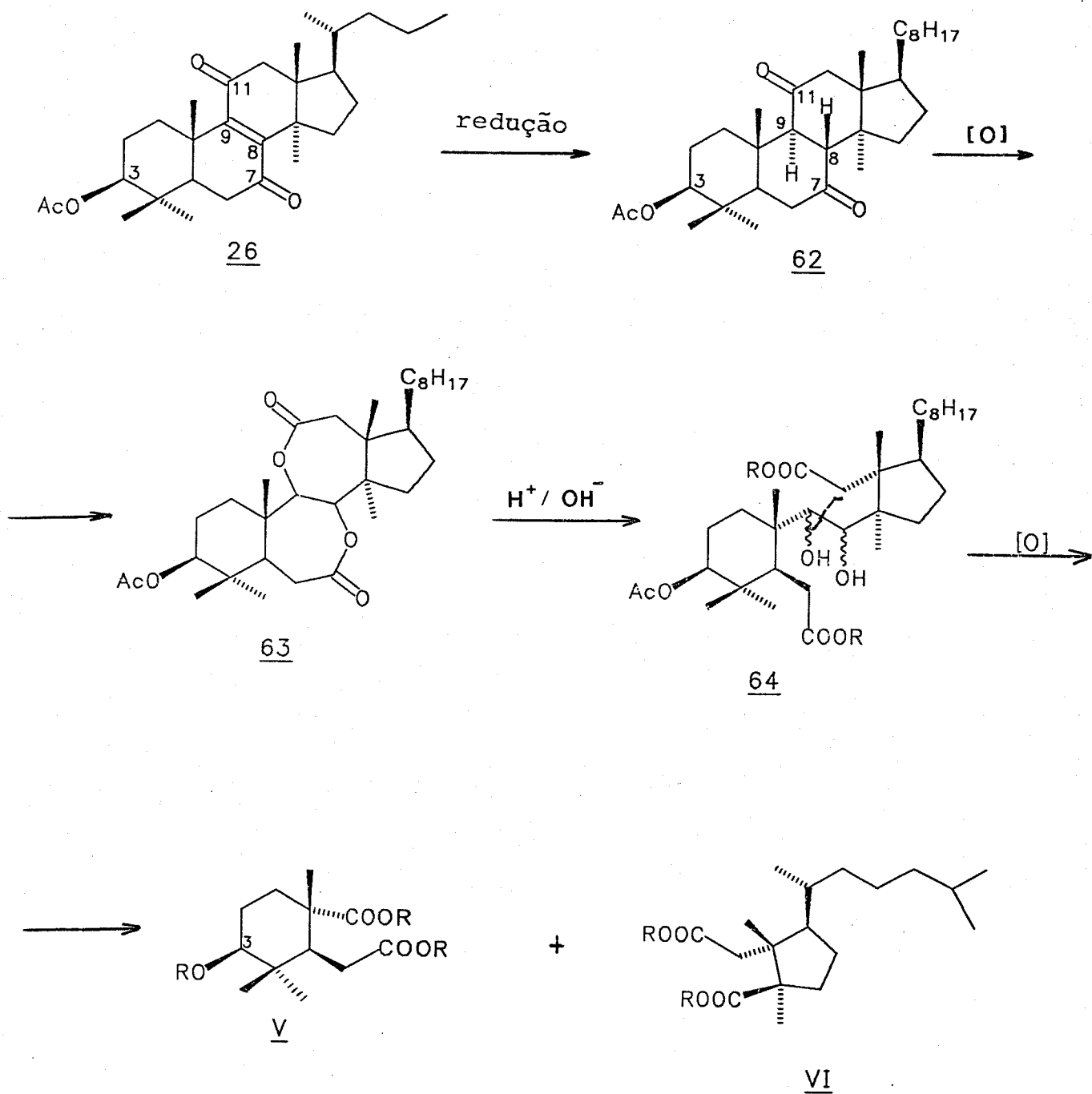
Apesar de não termos alcançado os objetivos inicialmente propostos para obtenção dos blocos quirais de interesse, pudemos fazer um estudo da reatividade dos compostos contendo em suas estruturas anéis de dez membros e contribuir com novas informações a respeito da química dos 8,9-seco-lanostanos. Além disso, obtivemos neste estudo uma série de produtos inéditos, dos quais podemos destacar o derivado pentacíclico 57 que mostrou atividade antitrombótica.

A identificação das estruturas desses compostos foi feita em alguns casos através da análise de espectros de alta resolução e por análise de Raio-X. Este último tipo de análise mostrou-se uma ferramenta extremamente importante na elucidação estrutural e determinação das conformações de alguns derivados no estado cristalino /38/.

PROPOSTA 2: OBTENÇÃO DOS BLOCOS QUIRAIS V E VI A PARTIR DA DIONA 26

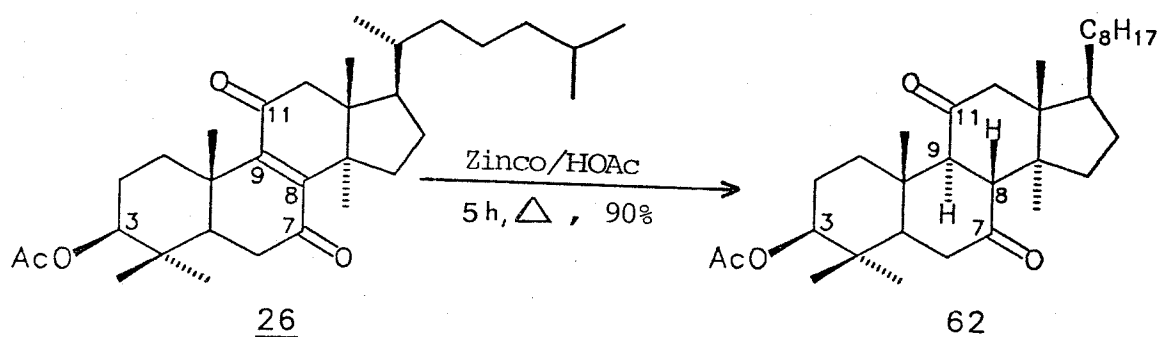
Conforme mencionamos anteriormente, todas as tentativas para a obtenção dos blocos quirais a partir do lanosterol 1 não foram bem sucedidas devido ao fato dos intermediários destas sínteses apresentarem em suas estruturas anéis de dez membros funcionalizados, de tal forma que, produtos de ciclizações intramoleculares foram obtidos preferencialmente, inviabilizando assim as seqüências reacionais propostas.

A rota sintética alternativa, proposta para obtenção dos blocos quirais V e VI descrita neste capítulo está apresentada no Esquema 25, e tem por objetivos utilizar a diona 26 como substrato quiral. Essa seqüência reacional nos pareceu promissora, pois envolve poucas etapas e reações clássicas da química orgânica, além do que, evita a utilização de intermediários contendo em suas estruturas anéis de dez membros. A diona 26 foi obtida em 85% de rendimento a partir do acetato 4 por reação de oxidação com trióxido de cromo em ácido acético /24/.



Esquema 25: Proposta sintética para obtenção dos blocos quirais **V** e **VI** a partir da diona **26**.

A dicetona 62 foi obtida em 90% de rendimento a partir da diona 26 através de reação de redução com zinco em ácido acético à refluxo /67/, Esquema 26.



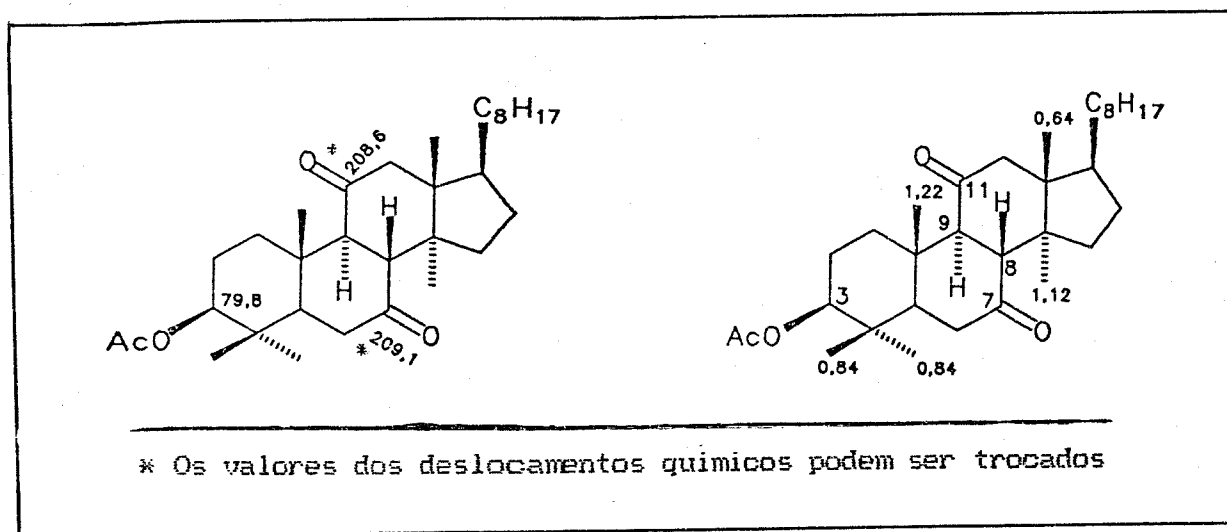
Esquema 26: Reação de redução da diona 26

A estrutura da dicetona 62 foi confirmada através da análise dos dados espectroscópicos de IV, EM, RMN ^1H e ^{13}C , além de comparação dos valores de p.f. e $[\alpha]_D$ do produto obtido, com os descritos na literatura /67/. O espectro de IV de 62 (E - 46) apresentou absorções em 1738 e 1705 cm^{-1} relativas as carbonilas dos grupos éster e cetonas 7,11, respectivamente. A dicetona 62 apresentou no EM um pico em m/z 500 (100%), correspondente ao íon molecular.

O espectro de RMN ^1H de 62 (E - 47) apresentou um duplo duplete em 4,40 ppm relativo ao próton carbinólico H_3 . Na região compreendida entre 3,00 e 2,10 ppm observamos um sistema complexo de sinais relativos aos prótons ($\text{H}_6, \text{H}_8, \text{H}_9$ e H_{11}), α as carbonilas C_7 e C_{11} . Um singlete em 1,96 ppm (3H) confirmou a presença do grupo acetoxi na molécula. Os deslocamentos químicos dos prótons metílicos foram atribuídos após comparação com os deslocamentos químicos dos

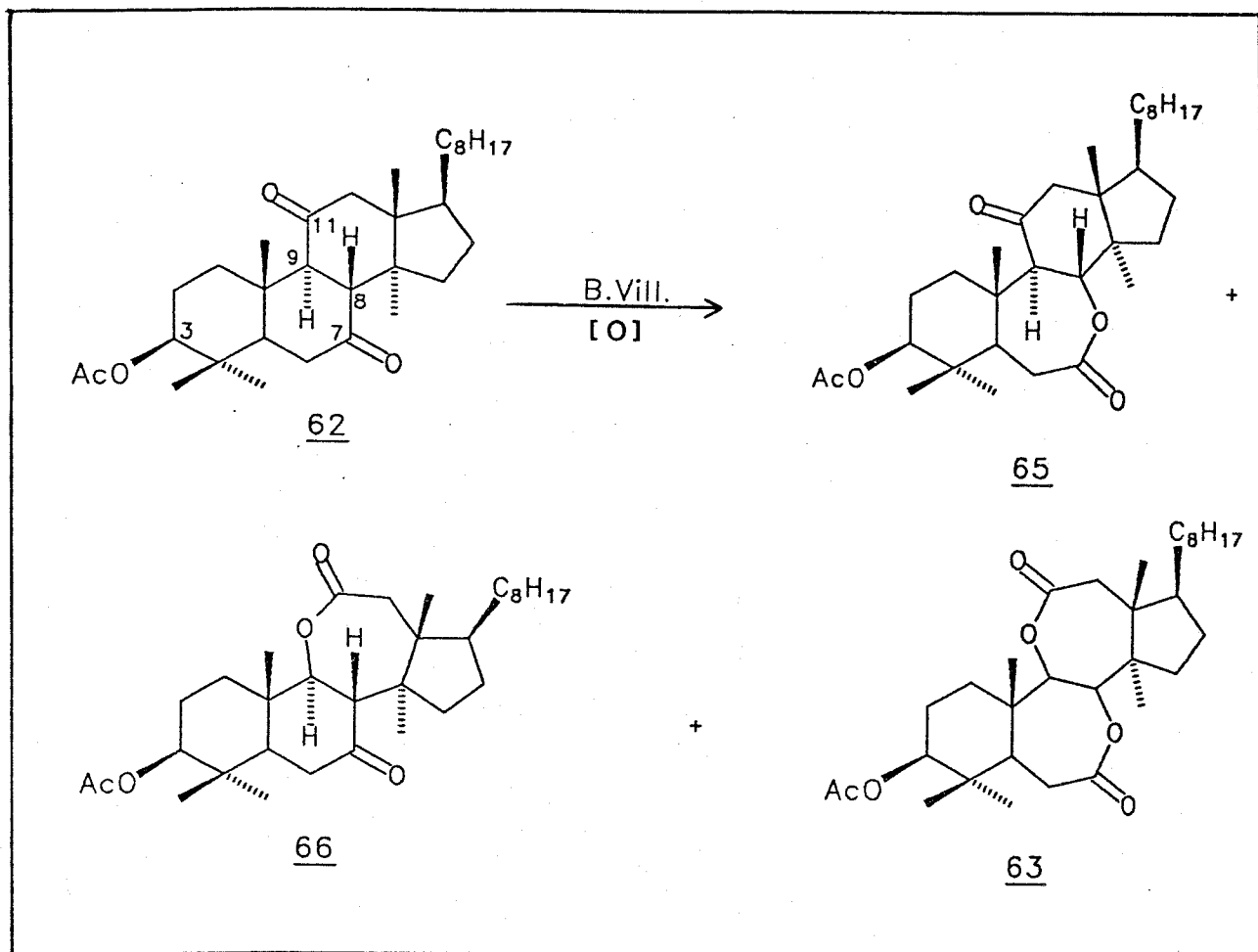
prótons metílicos da diona 26.

No espectro de RMN ^{13}C de 62 (E - 48), verificamos a presença de dois sinais em 209,1 e 208,6 ppm, atribuídos aos carbonos carbonílicos C_7 e C_{11} . O sinal correspondente ao carbono carbonílico do grupo acetoxi aparece em 170,5 ppm conforme esperado. Em 79,8 ppm verificamos a presença do sinal relativo ao carbono carbinólico C_3 , Quadro 20.



Quadro 20: Atribuição dos deslocamentos químicos dos principais prótons e carbono-13 do derivado 62.

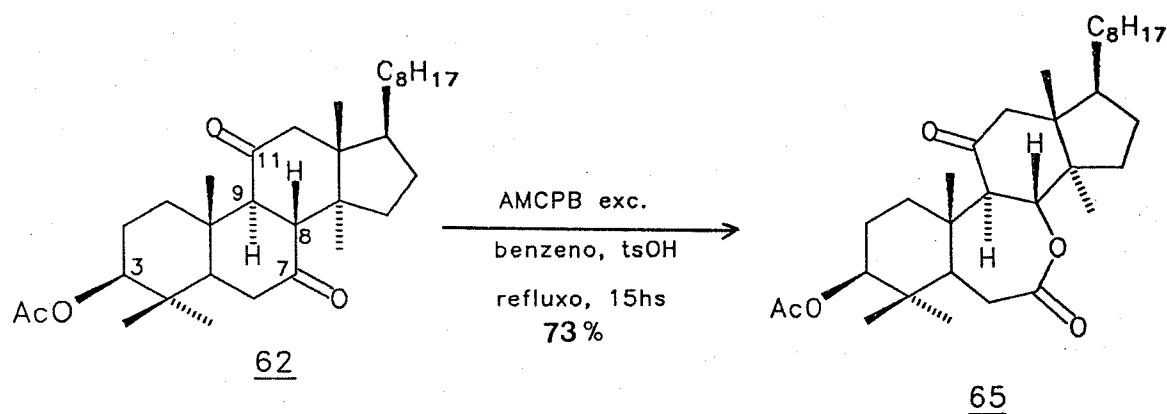
Levando em consideração o mecanismo envolvido na reação de Baeyer Villiger de cetonas cíclicas /39/, verificamos que, na reação de oxidação da dicetona 62, poderíamos obter os produtos mostrados abaixo, sendo que, a dilactona 63 seria o produto desejado, Quadro 21.



Quadro 21: Prováveis produtos obtidos na reação de Baeyer

Villiger da dicetona **62**

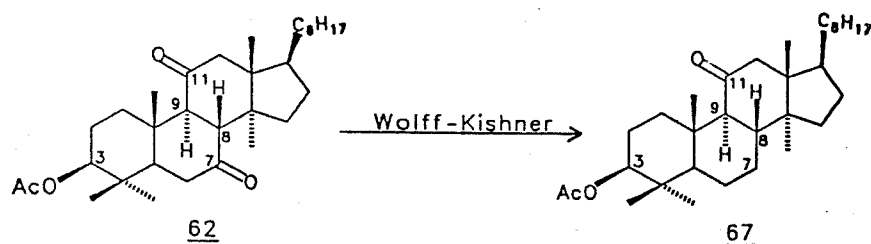
Quando a dicetona **62** foi submetida às condições de oxidação de Baeyer Villiger /42/, utilizando-se ácido meta-cloroperbenzóico em benzeno e quantidades catalíticas de TsOH, verificamos após 15 horas de reação à refluxo, a formação de um produto mais polar por CCD. Purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica forneceu a monolactona **65** em 73% de rendimento, Esquema 27.



Esquema 27: Obtenção da monolactona 65 a partir de 62.

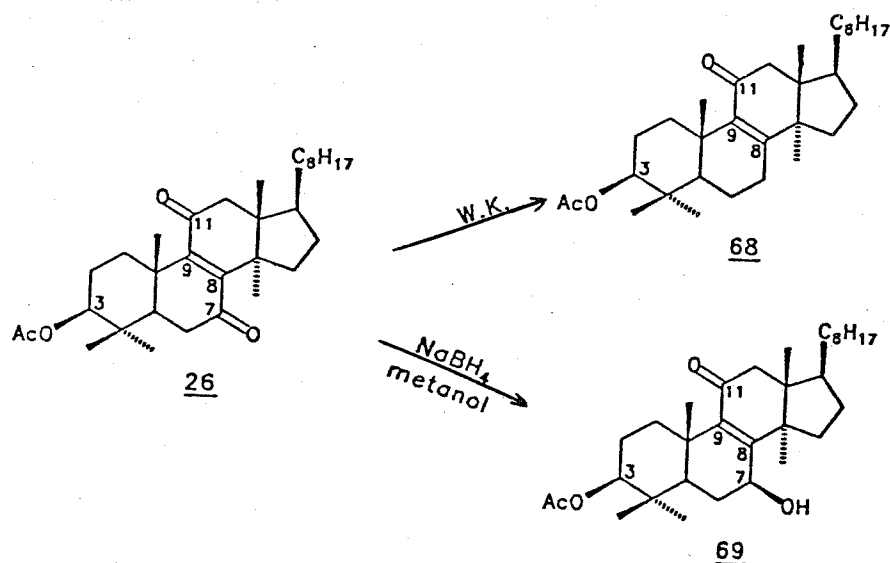
A formação exclusiva da monolactona 65 neste processo pode ser explicada com base na análise dos espectros de IV, EM, RMN ^1H , ^{13}C e avaliando-se a diferença de reatividade das carbonilas C_7 e C_{11} de derivados do lanosterol frente a diversos tipos de reações /68/.

Para o caso específico de formação de lactonas a partir de 62, não encontramos na literatura nenhum comentário, sobre diferenças de reatividade entre os grupos carbonílicos C_7 e C_{11} , no entanto estas já foram observadas em outras reações da dicetona 62, como no caso da reação de Wolff-Rishner /68/, na qual nenhum dos dois grupos carbonílicos mostraram-se muito reativos, mas, usando condições de reação mais drásticas, a carbonila localizada no C_7 apresenta-se mais reativa, levando à formação da cetona 67, Esquema 28.



Esquema 28: Reação de Wolff-Kishner da dicetona 62

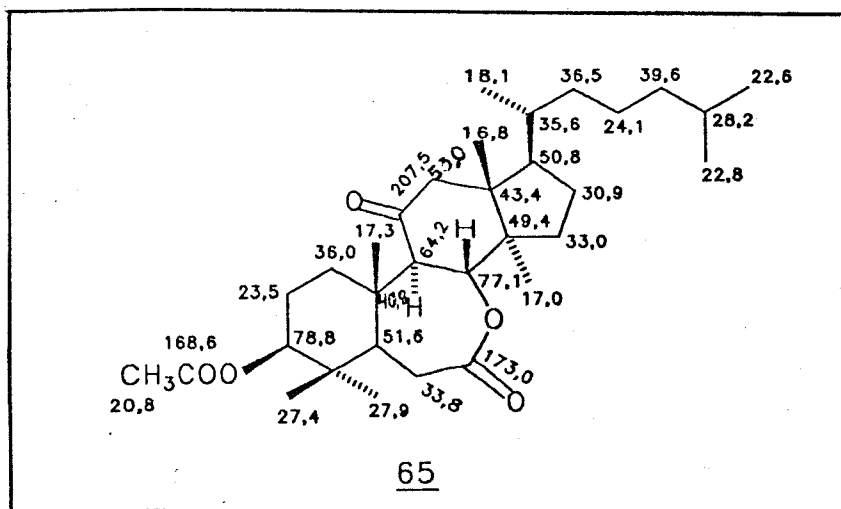
A maior reatividade da carbonila C₇, em relação a C₁₁, pode ser comprovada também, pela redução regiosseletiva de Wolff-Kishner da diona 26, que levou a formação exclusiva de 68 /68/. De modo análogo, quando a diona 26 foi submetida as condições de redução com boroidreto de sódio /69/, evidenciou a formação de 69 pela redução regiosseletiva do C₇, Esquema 29.



Esquema 29: Reações regiosseletivas da diona 26

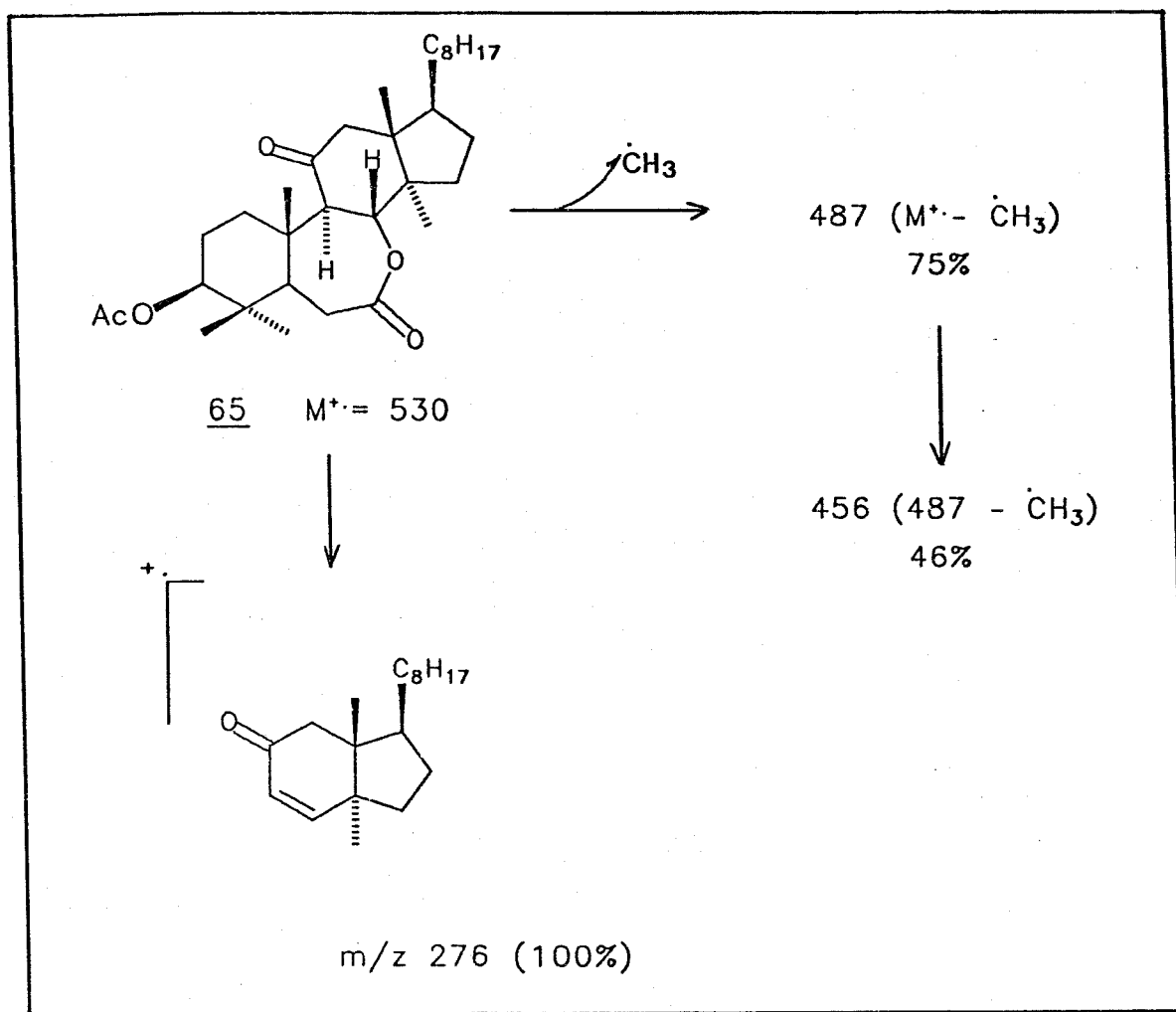
O espectro de IV de 65 (E - 49), mostrou uma absorção intensa em 1740 cm^{-1} relativa aos estiramentos C=O de grupos ésteres (acetoxi e lactona), além da absorção em 1700 cm^{-1} correspondente a carbonila de cetona. O espectro de RMN ^1H de 65 (E - 50), apresentou em 4,50 ppm um multipletto com integração relativa para dois prótons (H_2 e H_8). Na região compreendida entre 2,90 a 2,00 ppm observamos uma série de sinais com integração relativa para seis prótons, os quais foram atribuídos aos prótons α -carbonílicos H_6 , H_9 , H_{11} e ao próton $\text{H}_{1\alpha}$ /30/. Um singlete relativo aos prótons do grupo acetoxi foi observado em 1,97 ppm. As absorções dos prótons metílicos de 65 (E - 50) foram atribuídas por comparação com os deslocamentos químicos obtidos para estes grupos no derivado 62.

O espectro de RMN ^{13}C foi de extrema valia para confirmarmos a formação da monolactona 65 (E - 51). Na região compreendida para carbono carbonílico de cetonas observamos um único sinal em 207,5 ppm, o qual foi atribuído ao C_{11} . Por outro lado, na região típica para carbonos carbonílicos de ésteres e lactonas, observamos dois sinais em 173,0 e 168,6 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos carbonílicos da lactona (C_7) e do grupo acetoxi, respectivamente. Os carbonos carbinólicos C_3 e C_8 absorveram em 78,8 e 77,1 ppm, respectivamente. Em 64,2 ppm constatamos a presença de um sinal relativo a -C-H- atribuído ao carbono C_9 , Quadro 22.



Quadro 22: Atribuição dos deslocamentos químicos dos principais prótons e carbonos da monolactona 65.

O espectro de massas de 65 (E - 52), mostrou a presença de um pico em 516 (3%), relativo ao íon molecular, além dos fragmentos em 498 ($M^+ - H_2O$, 10%), 455 ($M^+ - HOAc$, 20%), 277 (75%) e 95 (100%). As principais fragmentações obtidas no EM de 65 estão apresentadas no Quadro 23 e confirmaram a formação regiosseletiva da lactona 65, pela presença do fragmento em 277.



Quadro 23: Principais fragmentações obtidas no EM de 65

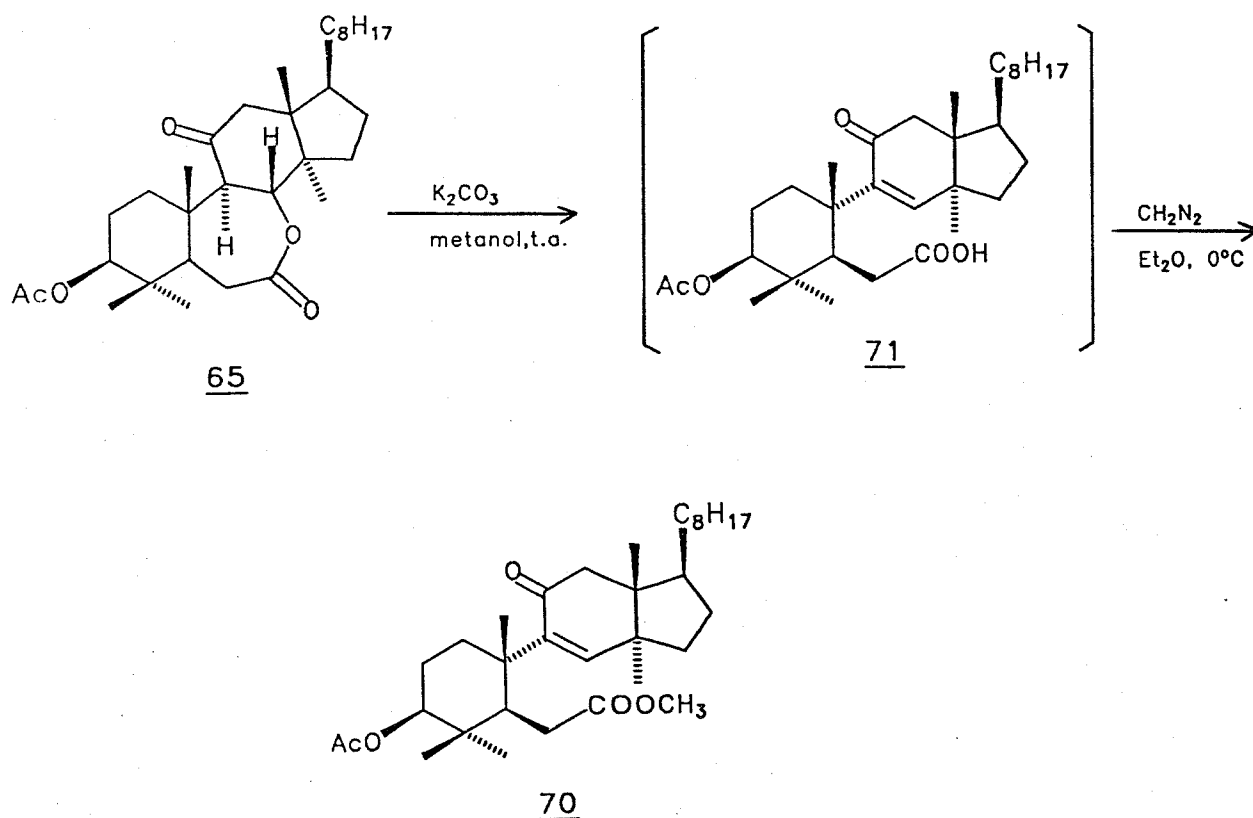
Sendo que nosso objetivo era a obtenção da dilactona 63, Esquema 25, submetemos a dicetona 62 às condições de oxidação descritas acima, variando-se a quantidade do oxidante, bem como aumentando o tempo reacional. De modo análogo à reação anterior, o produto 65 foi obtido majoritariamente, além de um produto mais polar, o qual apresentou absorção quando irradiado com luz ultra-violeta.

Este produto quando submetido à ação de diazometano em éter etílico à 0°C, levou a formação de um produto menos polar quando analisado por CCD. A purificação da reação levou ao isolamento de dois

produtos a monolactona 65 (55%) e um produto menos polar em 15%, o qual apresentou no espectro de UV uma absorção em 254 nm característica para sistemas α,β -insaturados /63/. Seu espectro de IV de 70 (E - 53), mostrou uma absorção larga centrada em 1730 cm^{-1} característica para as absorções das carbonilas de grupos ésteres, além de apresentar absorções em 1660 e 1580 cm^{-1} relativas aos estiramentos C=O e C=C do sistema enônico.

No EM de 70 (E - 56) verificamos a presença de um pico do íon molecular em $M^{+} = 530$ (<1%), além dos fragmentos moleculares em 487 ($M^{+} - \text{CH}_3$, 75%); 473 ($487 - \text{CH}_3$, 46%); 456 ($487 - \text{OCH}_3$, 36%); 387 (41%); 276 (100%) e 58 (98%).

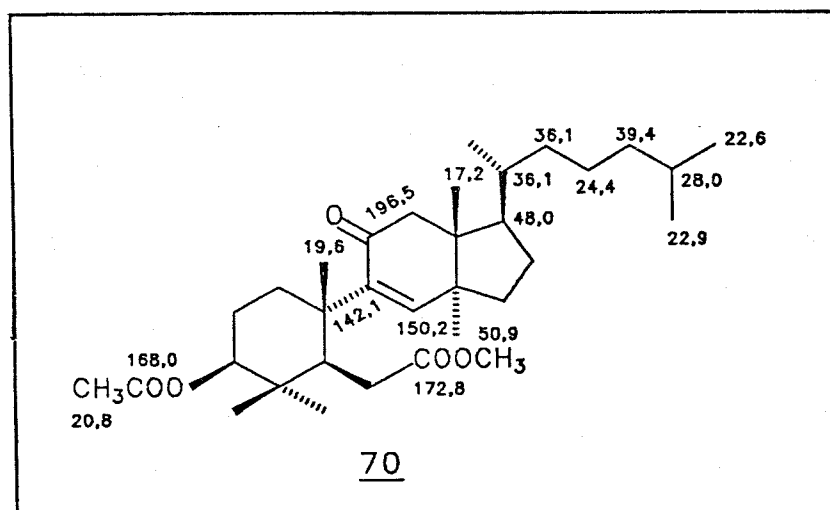
Com base nesses dados, sugerimos inicialmente a formação do composto 71 a partir 65, Esquema 30.



Esquema 30: Obtenção da enona 70 a partir da monolactona 65

No espectro de RMN ^1H de 70 (E - 54), verificamos a presença de em singlete em 6,64 ppm relativo ao próton olefínico H_8 . Em 4,64 ppm um multiplete foi atribuído ao próton carbinólico H_3 . Um singlete em 3,52 ppm, com integração relativa para três prótons, foi atribuído aos prótons do grupo metoxílico. Na região compreendida entre 3,00-2,00 ppm, verificamos a presença de multipletos característicos para os prótons α -carbonílicos H_6 e H_{11} .

No espectro de RMN ^{13}C de 70 (E - 55), atribuímos os três sinais em 196,5 (C_9), 150,2 (C-H) e 142,1 (C_8) ppm ao sistema enônico como indicado abaixo, baseando-nos em dados da literatura para cetonas α,β -insaturada /70/. Os outros dois sinais aparecem em 172,8 e 168,0 ppm e foram atribuídos aos carbonos do éster metílico C_7 e do grupo acetoxi, respectivamente. O sinal em 79,1 ppm foi atribuído ao carbono carbinólico C_3 . Os demais carbonos de 70 estão atribuídos no Quadro 24.



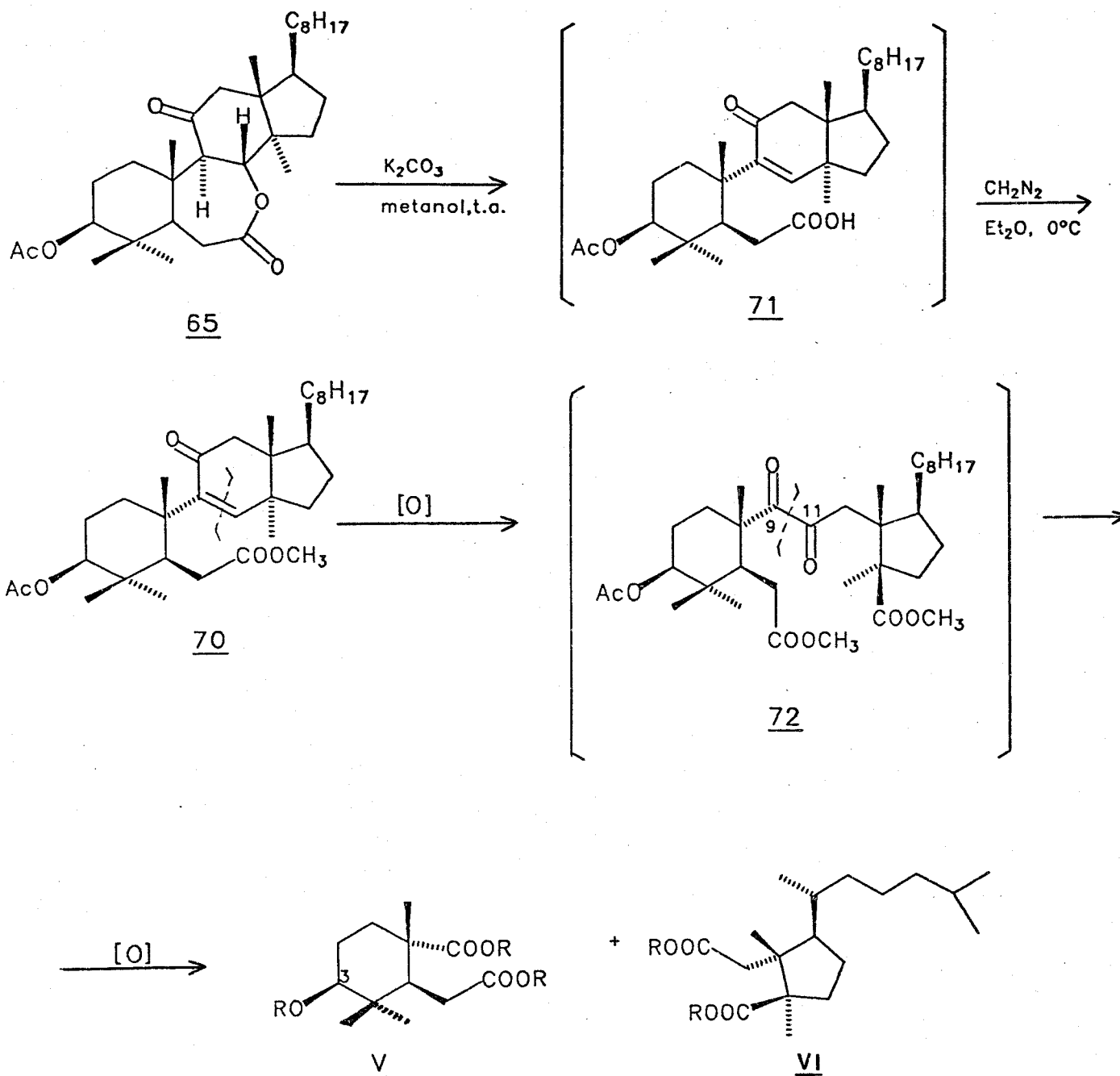
Quadro 24: Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do derivado 70.

Na tentativa de obtermos melhores resultados na reação de Baeyer Villiger de 62 a 63, utilizamos as condições indicadas na Tabela 5, recuperando-se em ambos os casos o substrato 62.

Reagentes	Tempo	Temp.	Resultados	Ref.
CF ₃ COOCCF ₃ ; NaHPO ₄ H ₂ O ₂ 90%; CH ₂ Cl ₂	50	t.a.	Recuperação de <u>62</u> (85%)	46
AmCPB; NaHCO ₃ CH ₂ Cl ₂	48	t.a.	<u>62</u> (90%)	41

Tabela 5: Tentativas de oxidação da dicetona 62 a dilactona 63

Os resultados obtidos nas reações de oxidação de Baeyer Villiger de 62, descritos acima, nos motivaram a propor a rota sintética descrita a seguir, utilizando a monolactona 65 como substrato dos blocos quirais V e VI, Esquema 31.



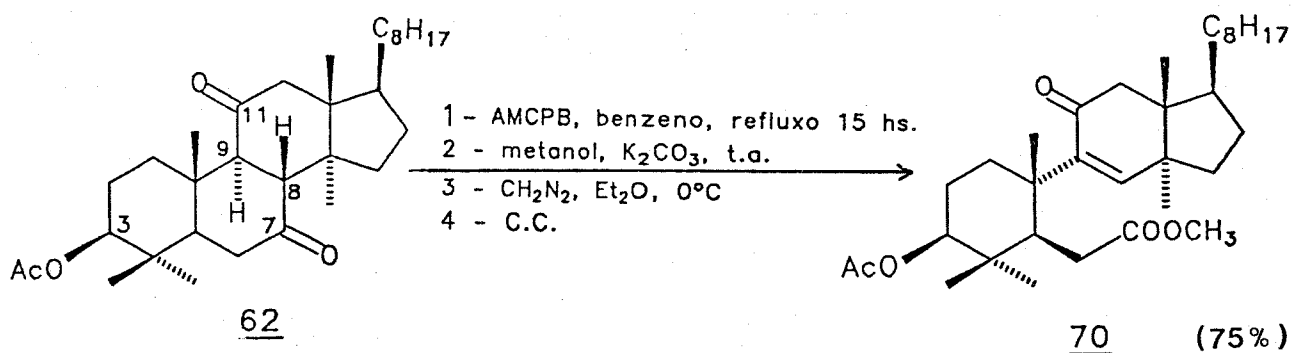
Esquema 31: Proposta de síntese dos blocos quirais **V** e **VI** a partir da lactona **65**

A monolactona **65** foi submetida às condições de abertura do anel lactônico em meio básico, utilizando-se carbonato de potássio em metanol à temperatura ambiente, fornecendo a enona **71** após 30 min. de reação. O produto bruto foi então submetido ao tratamento normal, seguido de reação com diazometano em éter etílico à 0°C . Purificação

da mistura reacional em coluna cromatográfica forneceu a enona 70 em 65% de rendimento.

Os dados espectroscópicos obtidos para este composto estão de acordo com os descritos para enona 70, obtida anteriormente na reação de oxidação de Baeyer Villiger de 62 sob condições mais drásticas.

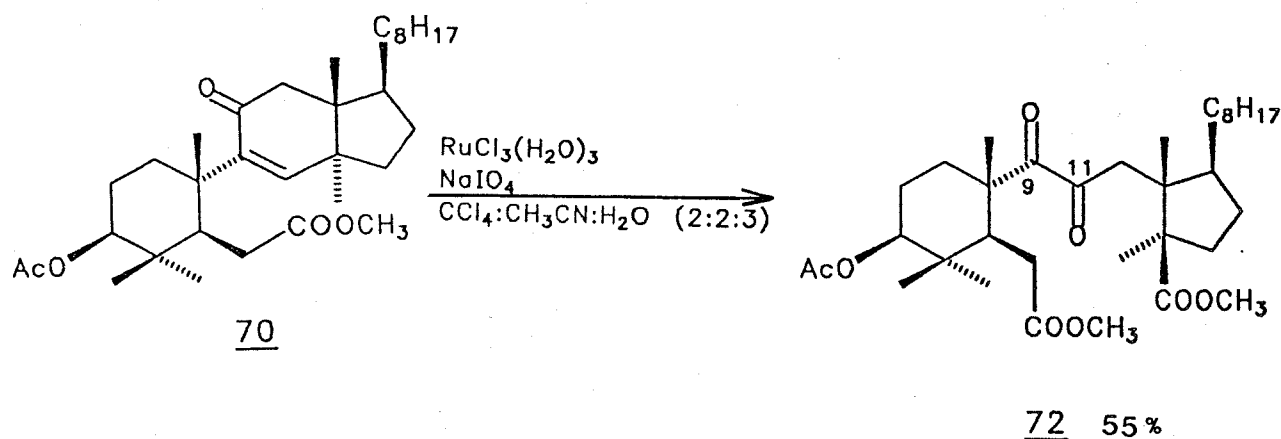
Quando submetemos a dicetona 62 às condições de oxidação com ácido meta-cloroperbenzóico/TsOH (catalítico) em benzeno à refluxo por 15 horas /42/, seguido de destilação do solvente à pressão reduzida e adição de metanol e K_2CO_3 , observamos de modo análogo a reação anterior, a formação de um produto mais polar por CCD, o qual foi isolado e metilado com diazometano fornecendo a enona 70. Após o término da reação, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica e forneceu a enona 70 em 75% de rendimento. Este procedimento sequencial provou ser vantajoso, pois levou diretamente a obtenção da enona 70, a qual foi então submetida à reação de oxidação, para obtermos os blocos quirais V e VI, Esquema 32.



Esquema 32: Obtenção da enona 70 a partir da dicetona 62

Entre os vários métodos de clivagem oxidativa de sistemas enônicos descritos na literatura, citamos o trabalho publicado por Piatak et al. /71a/, os quais analisam a eficiência de vários oxidantes tais como trióxido de cromo, permanganato de potássio e hipocloritos e outros os quais consideram ineficientes, pois, frequentemente levam reações secundárias e obtenção dos produtos desejados em baixo rendimento. Esses autores relataram ainda, que o tetróxido de rutênio é o oxidante mais indicado para este tipo de reação, pois fornece os produtos de clivagem oxidativa em elevado rendimento /71/. Por outro lado, Silverstein et al. /72/, descreveram recentemente que, os melhores resultados obtidos para clivagem oxidativa de compostos contendo em suas estruturas cetonas α,β -insaturadas ou álcoois alílicos, são aqueles reportados por Sharpless et al. /37/, ou seja, a reação de oxidação com tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio.

Baseados nestes resultados, submetemos a enona 70 às condições de oxidações descritas por esses autores /72/, Esquema 33, e verificamos após 7 horas de reação à temperatura ambiente a formação de dois produtos mais polares por CCD. O produto bruto foi metilado com diazometano em éter etílico à 0°C, fornecendo dois produtos menos polares por CCD. Purificação da mistura reacional em coluna cromatográfica de gel de sílica, forneceu 55% do produto menos polar o qual foi identificado como sendo a α -dicetona 72 através de análise dos espectros de IV, EM, RMN ^1H e ^{13}C .

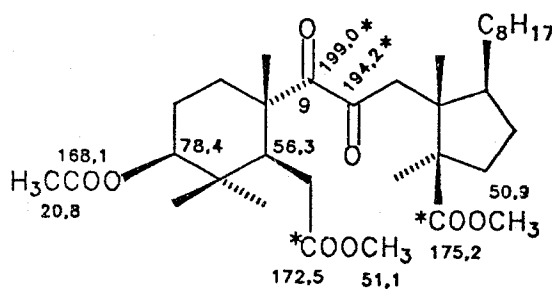


Esquema 33: Oxidação da enona **70** com RuCl₃/NaIO₄ /**72**/

No espectro de IV de **72** (E - 57), verificamos uma absorção larga centrada em 1735 cm⁻¹ relativa aos grupos carbonílicos (ésteres e α-dicetonas C₉ e C₁₁), além das absorções em 1370 e 1240 cm⁻¹. O espectro de massas de **72** (E - 60), apresentou em m/z 592 (2%), um pico relativo ao íon molecular, além dos fragmentos em 565 (M⁺ - OCH₃, 10%); 534 (565 - OCH₃); 532 (M⁺ - HOAc) e 297 (100%).

O espectro de RMN ¹H de **72** (E - 58), revelou a presença de um singlete em 3,56 ppm (6H) relativo aos prótons dos grupos metoxílicos. Em 4,56 ppm um multiplete (1H) caracterizou a presença do próton carbinólico H₃. Os prótons α-carbonílicos H₆ e H₁₂ absorveram na região de 3,00 a 2,00 ppm como multipletos. Observamos ainda, o deslocamento químico dos prótons metílicos para 1,24 (3H); 1,12 (3H);

0,90 (3H); 0,88 (9H); 0,84 (3H) e 0,80 (3H) ppm. O espectro de RMN ^{13}C de 72 (E - 59) foi de extrema valia para confirmarmos a formação da α -dicetona 72. Observamos na região de carbonos carbonílicos de cetonas, a presença de dois sinais em 199,0 e 194,2 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos C_9 e C_{11} ou C_{11} e C_9 , respectivamente. Na região compreendida para os carbonos carbonílicos de ésteres, observamos a presença de dois sinais em 175,2 e 172,5 ppm, atribuídos aos carbonos dos ésteres metílicos C_8 e C_7 , e um terceiro sinal em 168,1 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico do grupo acetoxi.



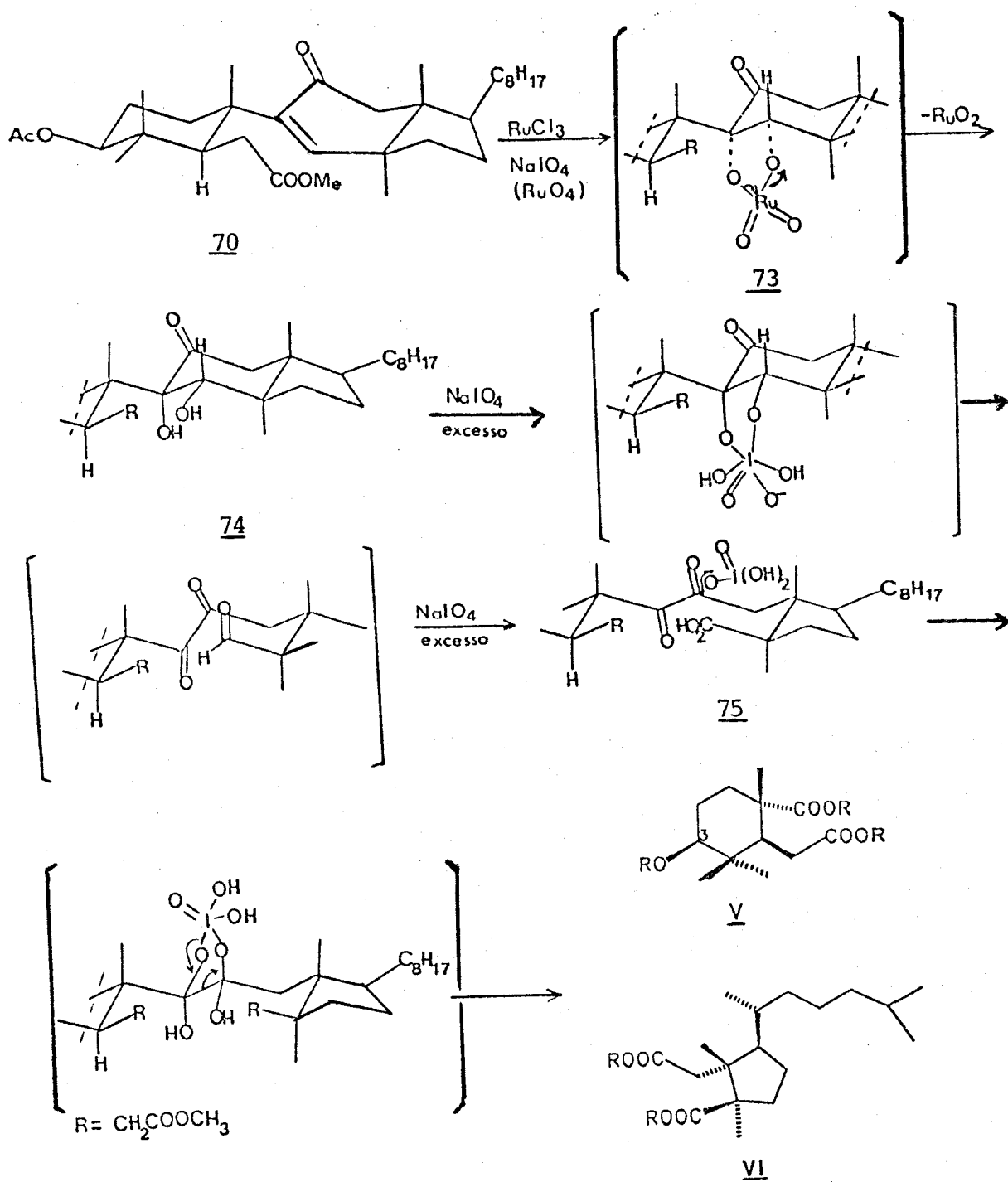
72

O produto mais polar nesta reação polar foi isolado em quantidade insuficiente para análise espectroscópica.

A formação da α -dicetona 72 como produto majoritário na reação de oxidação de 70 com tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio, pode ser explicada levando em consideração o mecanismo da reação, Esquema 34. Inicialmente, ocorre a oxidação da ligação dupla $\text{C}_8\text{-C}_9$ pelo tetroxido de rutênio, gerado *in situ*, levando a formação do intermediário 73, precursor do diol 74, o qual é oxidado pelo excesso metaperiodato de sódio à α -dicetona 75. Esta por sua vez, pelo excesso de metaperiodato de sódio deveria ser oxidada aos blocos quirais V e

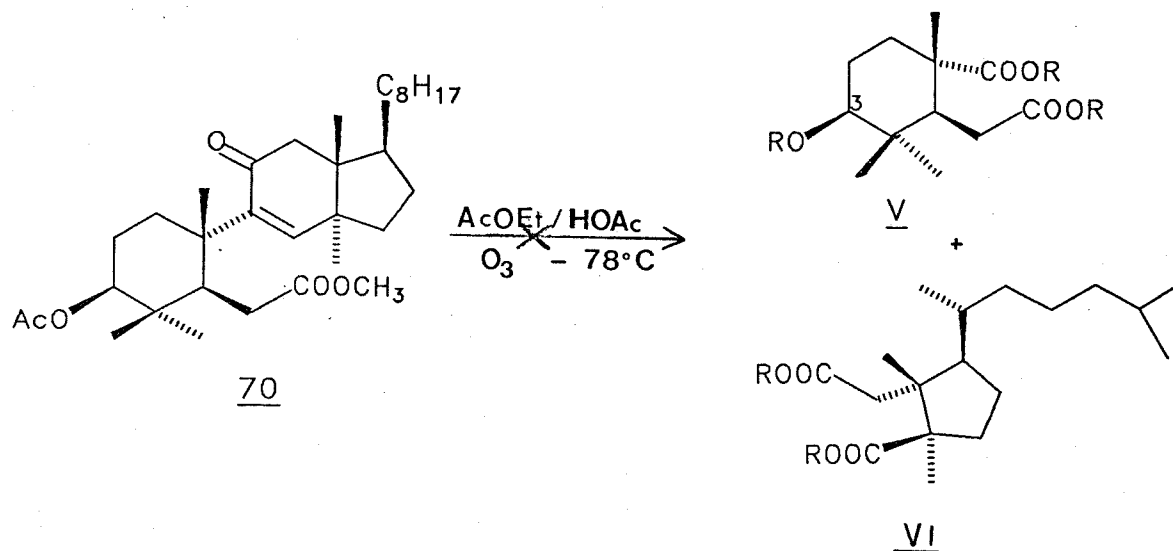
VI. A formação da α -dicetona 72 neste processo não era esperada e encontramos poucos exemplos do isolamento desse tipo de intermediário na oxidação de enonas /71/.

Outras tentativas de obter os blocos quirais V e VI a partir da enona 70 foram realizadas, utilizando-se excesso de oxidante, bem como aumentando o tempo reacional, e de modo análogo à reação anterior, a α -dicetona 72 foi obtida majoritariamente, além de uma mistura de produtos de difícil separação.



Esquema 34: Mecanismo da reação de oxidação da enona **70** com tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio /73/.

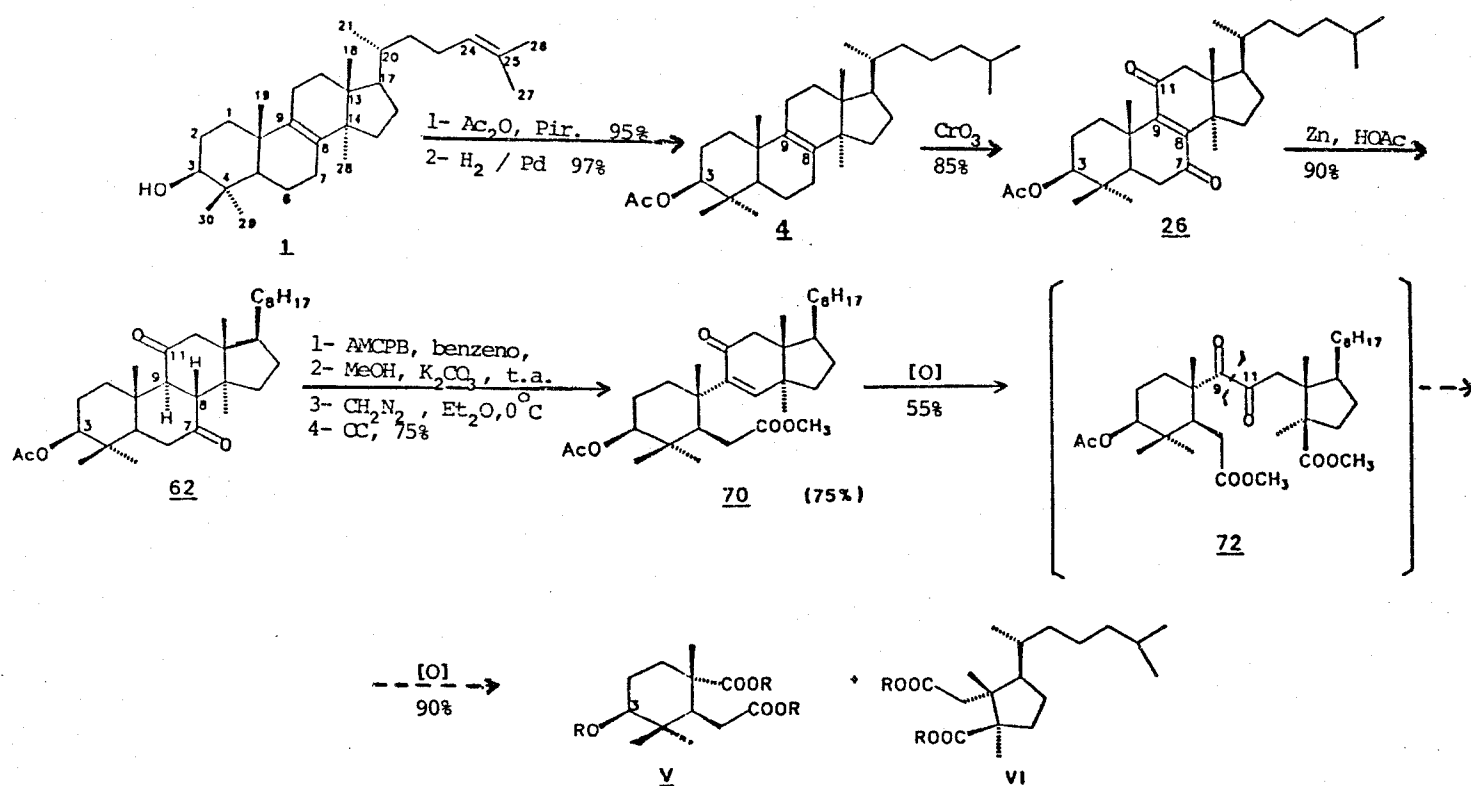
Com base nestes resultados, decidimos testar a reação de ozonólise de 70, segundo as condições descritas por Davidson et al. /74/ conforme mostrado a seguir. No entanto, a enona 70 foi recuperada integralmente no final da reação, **Esquema 35**.



Esquema 35: Reação de ozonólise da enona 70 /74/.

CONCLUSÃO

A esta altura tivemos que interromper nosso trabalho e analisando todos os resultados obtidos no esforço de clivar o lanosterol 1, acreditamos que o composto intermediário 72 poderia eventualmente através de outras reações ser levado aos blocos quirais desejados. Contudo, reconhecemos aqui que a potencialidade desta sequência fica comprometida pelo grande número de etapas envolvidas na transformação do lanosterol 1 até o objetivo final. O rendimento global desta rota Esquema 36, seria no máximo de 26%, ou seja, 13% para o bloco quiral V e 13% para o bloco quiral VI, considerando-se que a última etapa apresentasse 90% de rendimento.



Esquema 36: Rota sintética proposta para a obtenção dos blocos quirais V e VI a partir do lanosterol 1.

Vale a pena considerar neste parágrafo final, que este trabalho embora não tendo atingido sua meta final, levou a síntese de produtos inéditos apresentando esqueletos seco-lanostânicos e seus produtos de ciclizações transanulares, um dos quais com atividade antitrombótica 57. Assim sendo, visualizamos para o futuro, a obtenção de derivados de 57 para otimizar sua atividade farmacológica. Por outro lado, a ausência de estudos detalhados de RMN ^1H e ^{13}C sobre este tipo de estruturas, aliado à disponibilidade recente, de um equipamento de ressonância magnética nuclear de alto campo nos fez iniciar um estudo espectroscópico detalhado do qual apresentaremos aqui somente seu início (Apêndice 1).

APÊNDICE 1: CAPÍTULO DE SÍNTESE

Análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C da tricetona 58 e dicetona 5

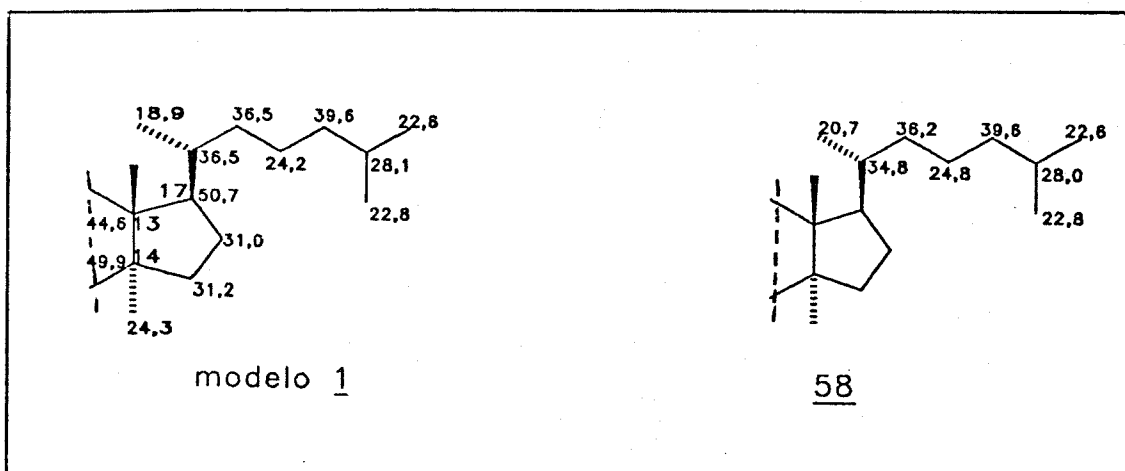
Este Apêndice tem como objetivo dar início a um estudo espectroscópico de 8,9-seco-lanostanos que foram sintetizados no decorrer desta tese.

Embora alguns destes compostos tais como a tricetona 58 e a dicetona 5 sejam conhecidos /19 e 63/, o estudo dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e análise dos espectros de correlações homonuclear (HxH) COSY e heteronuclear HETCOR (CxH) nunca foi reportado na literatura.

Tricetona 58

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos da tricetona 58 foi feita baseada na análise de seus espectros unidimensionais de RMN ^1H (E - 41, 300 MHz) e ^{13}C (E - 42, 75,1 MHz), além da análise dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear de deslocamentos químicos CxH (HETCOR) e do espectro de correlação de deslocamentos químicos homonuclear HxH (COSY) /75/.

Para facilitar a atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos, buscamos na literatura alguns derivados do lanosterol 1 contendo em suas estruturas o anel ciclopentânico funcionalizado de modo análogo a tricetona 58 /41a,b/. Verificamos que os deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral se mantêm praticamente inalterados, o que facilitou a atribuição desses carbonos, Quadro 25.



Quadro 25: Deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral de 58, atribuídos a partir de modelos descritos na literatura /41a,b/

O espectro HETCOR de 58 (Figura 1a), foi analisado partindo-se de informações obtidas na análise do espectro DEPT (Figura 2), através do qual foi possível determinar as correlações entre os deslocamentos químicos dos carbonos e prótons, Tabela 6.

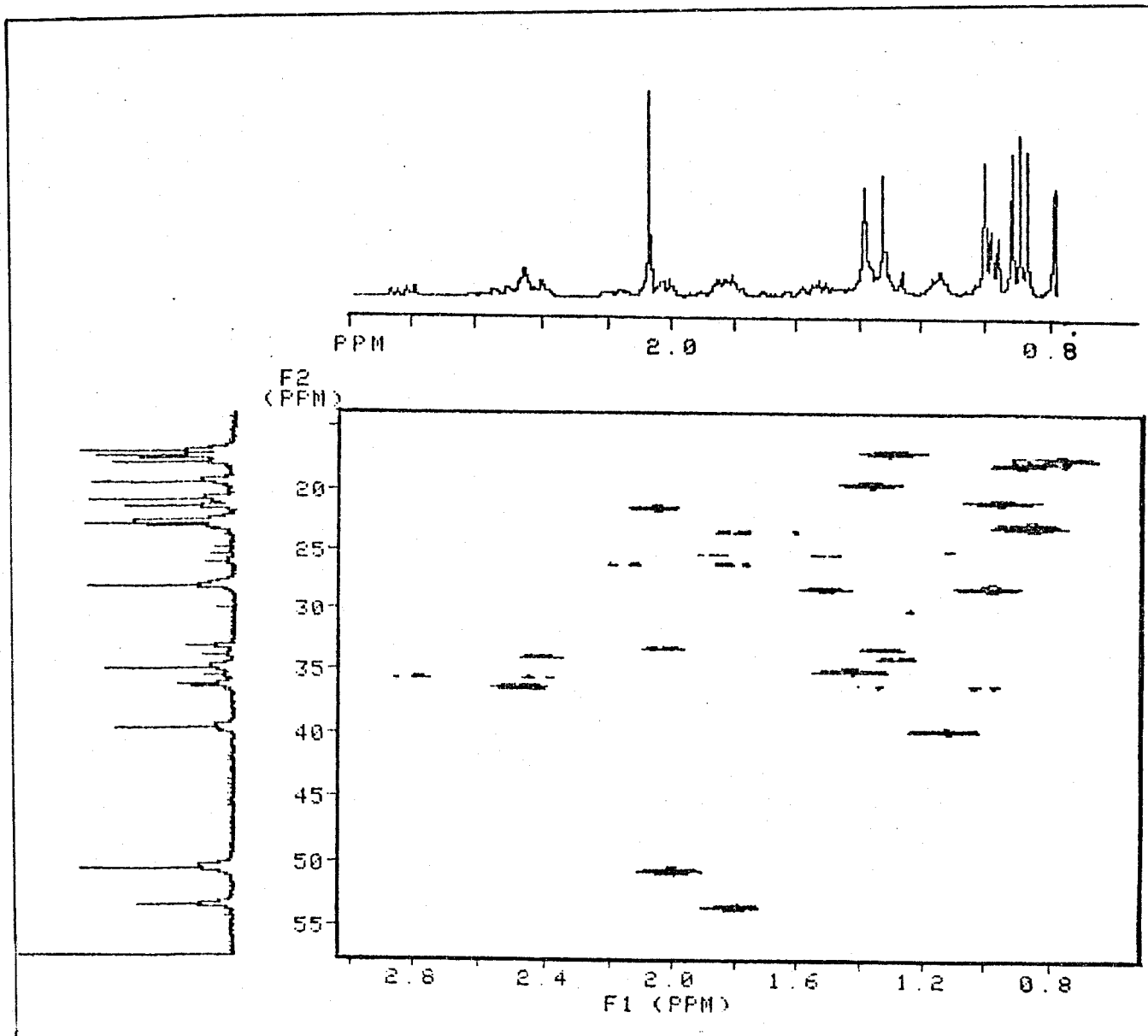


Figura 1a: Espectro de HETCOR (CxH). (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de 58 (E - 41) à 300 MHz em CDCl_3 , na região de 3,00 - 0,60 ppm, (b)- expansão do espectro de RMN ^{13}C de 58 (E - 42) à 75,1 MHz em CDCl_3 , na região de 60,0 - 20,0 ppm.

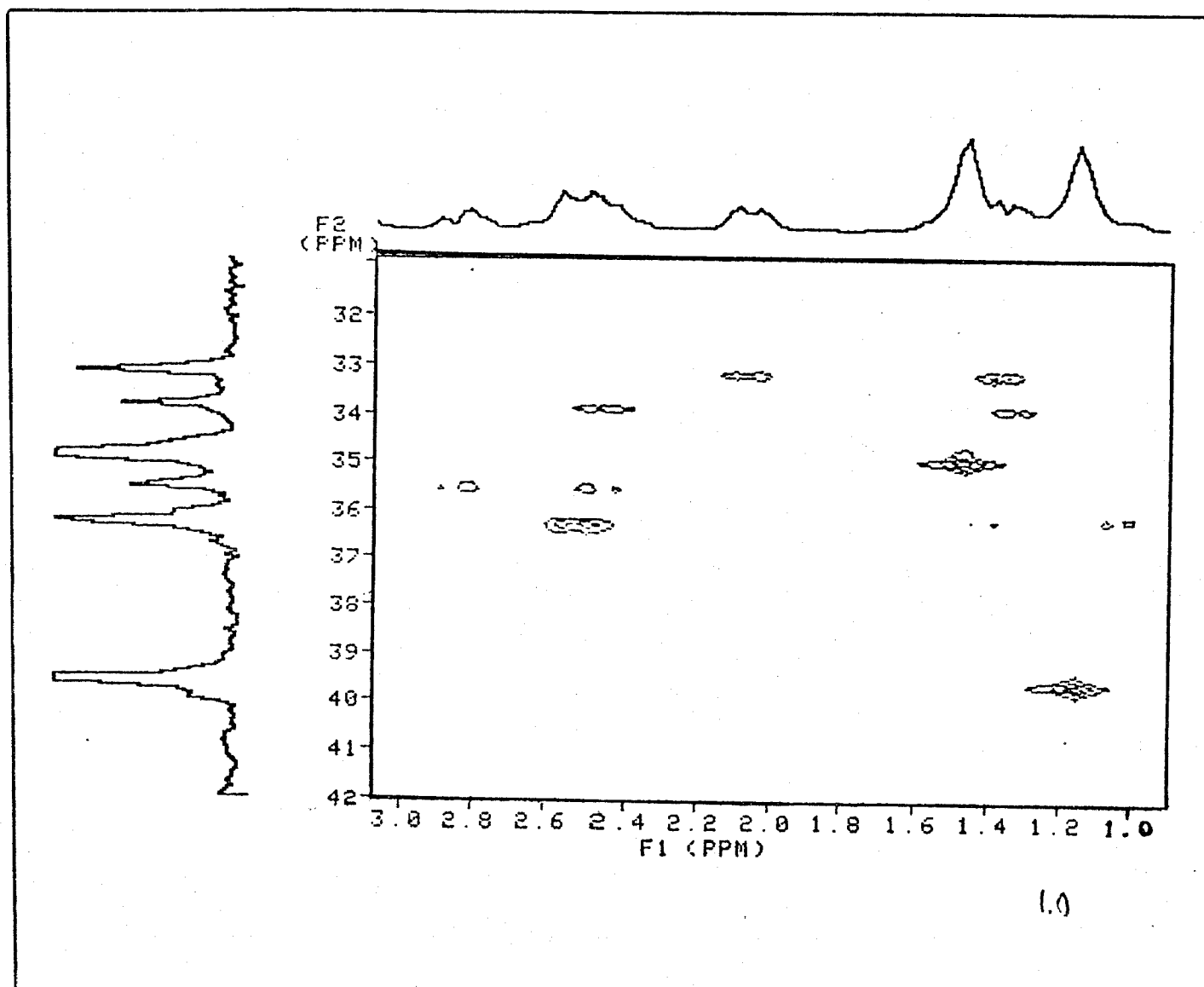


Figura 1b: Espectro de HETCOR ($\text{C}\times\text{H}$). (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de 58 (E - 41) a 300 MHz em CDCl_3 , na região de 3,00 - 1,00 ppm, (b)- expansão do espectro de RMN ^{13}C de 58 (E - 42) a 75,1 MHz em CDCl_3 , na região de 42,0 - 31,0 ppm.

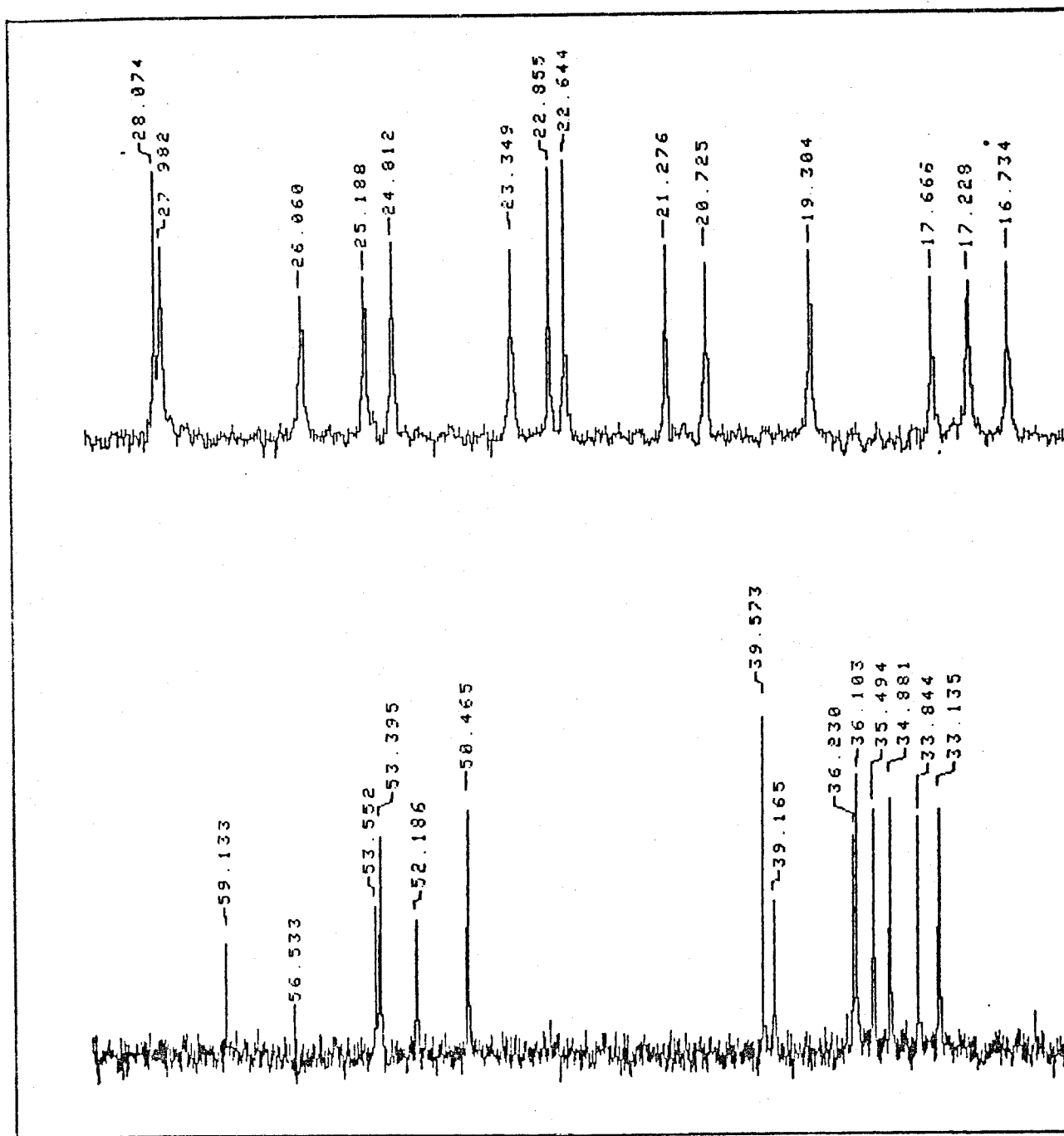


Figura 2: (a)- Espectro de RMN ^{13}C de 58, expandido na região de 60,0 - 15,0 ppm.

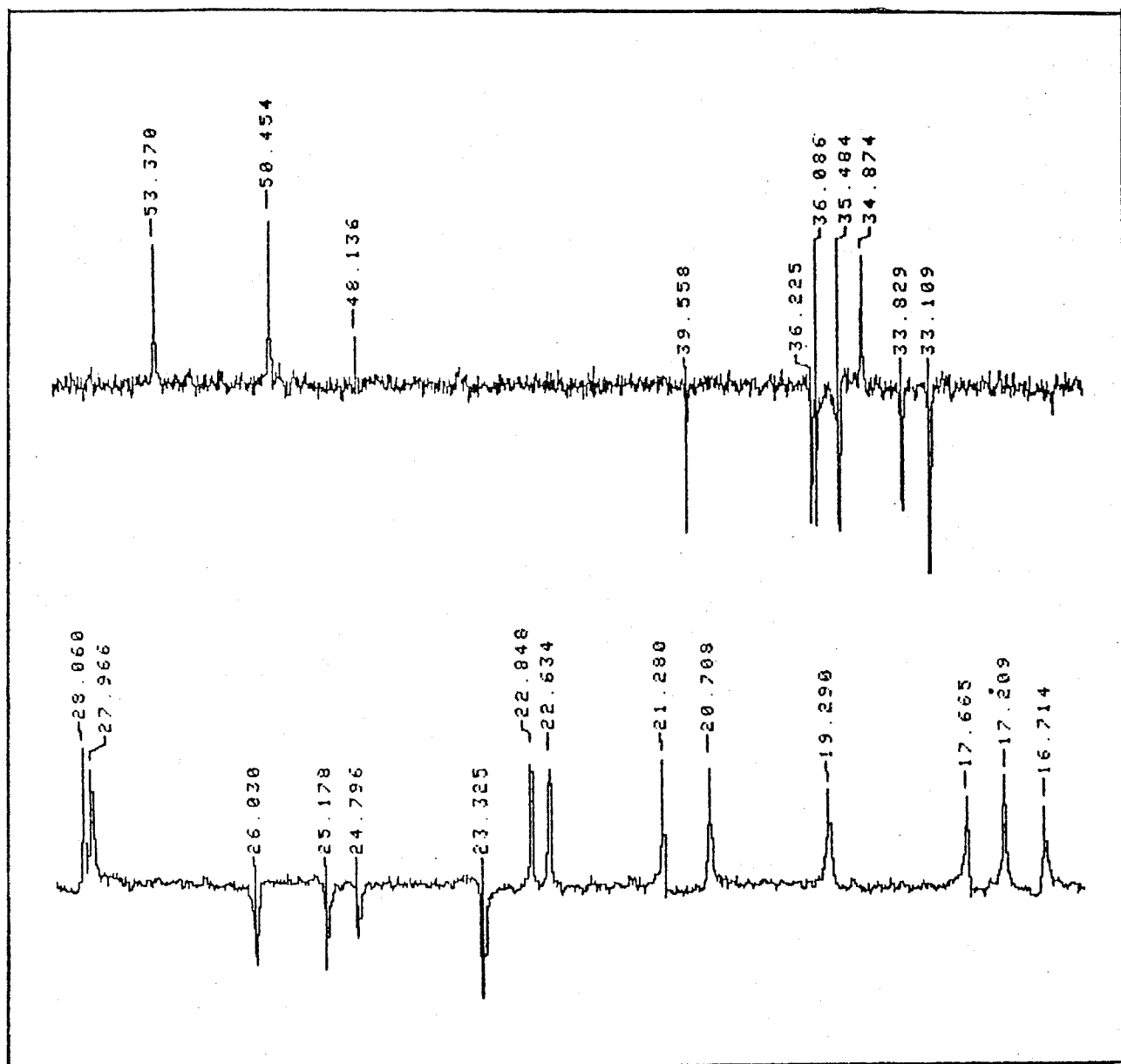


Figura 3: Espectro de DEPT de 58, expandido na região de 60,0 - 15,0 ppm.

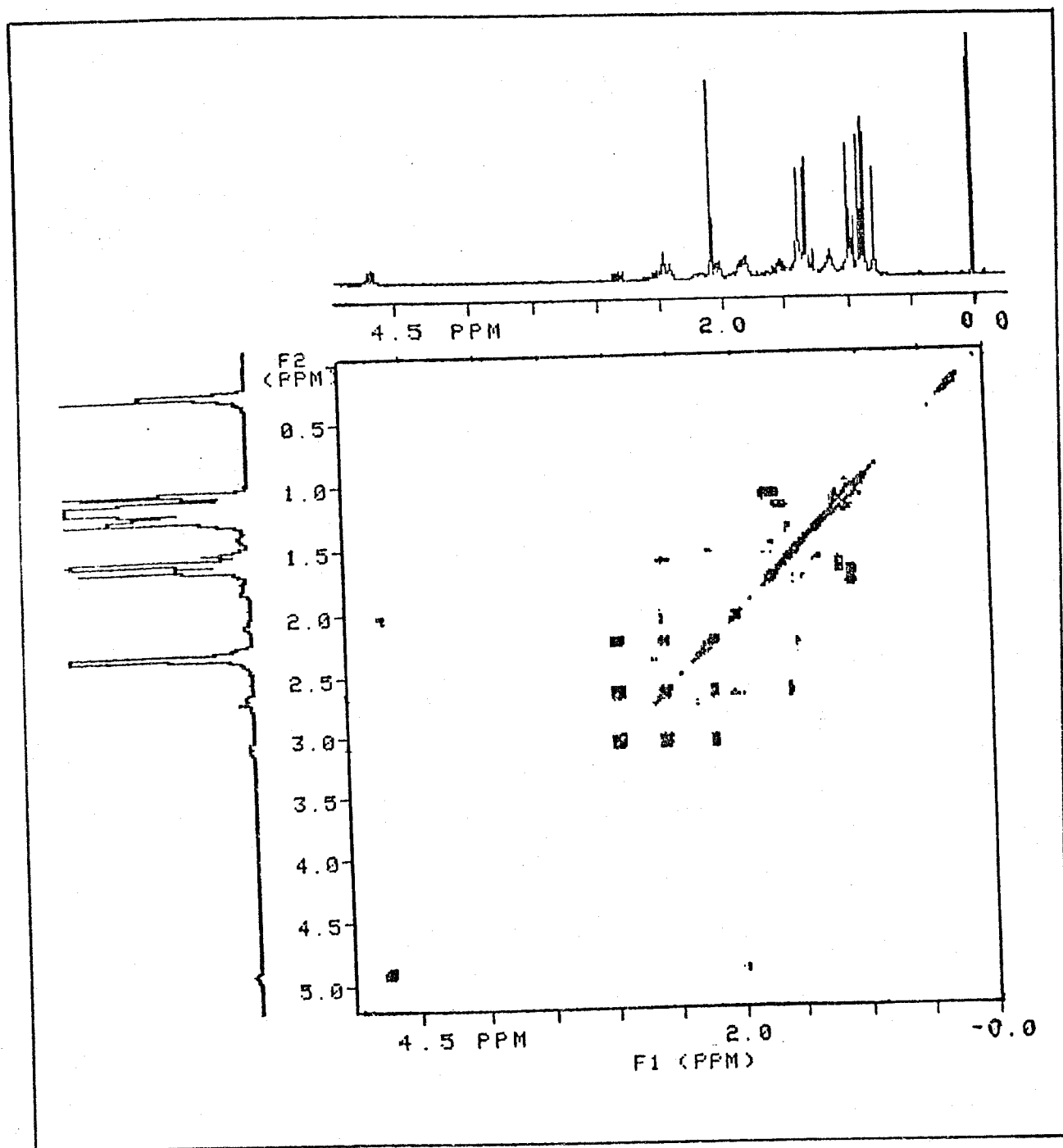


Figura 4: Espectro de COSY ($\text{H} \times \text{H}$) de 58. (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de 58 (300 MHz) na região de 5,00 a 0,00 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de 58 da mesma região do espectro.

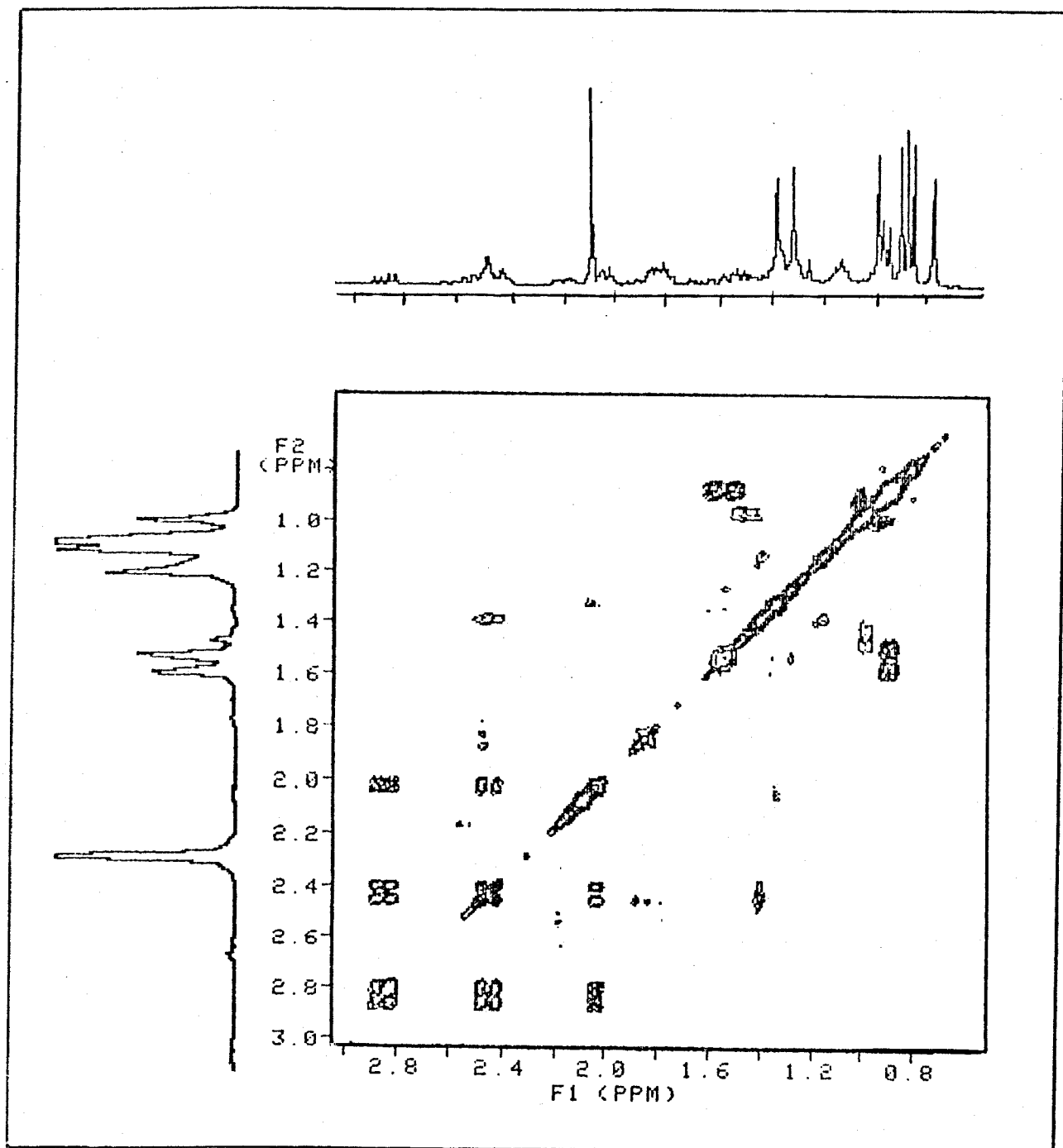
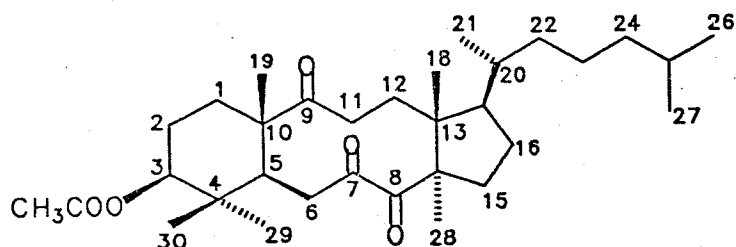


Figura 5: Espectro de COSY ($\text{H}\times\text{H}$) de 58. (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de 58 (300 MHz) na região de 3,00 a 0,50 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de 58 da mesma região do espectro.



58

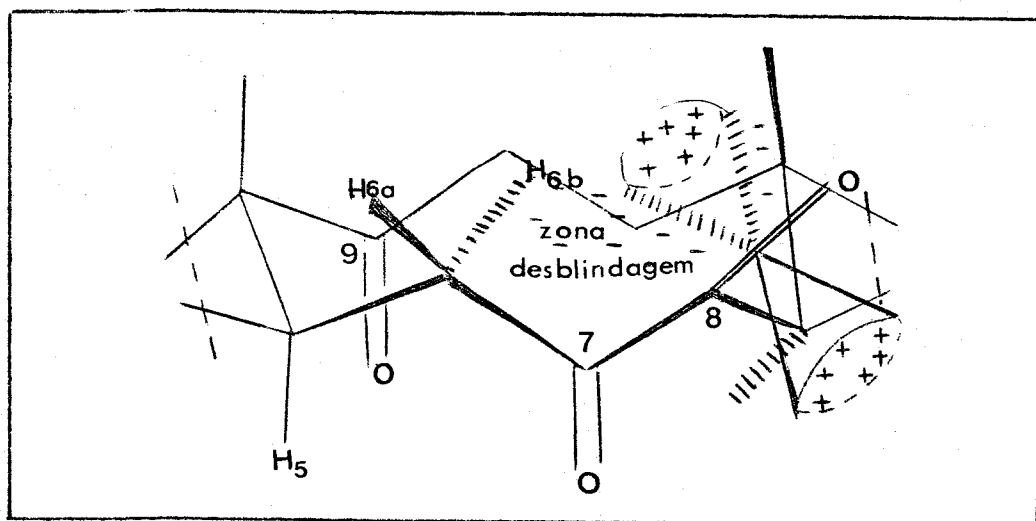
C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C-17	53,4 (CH)	1,82
C-5	50,4 (CH)	2,01
C-24	39,6 (CH ₂)	1,13
C-22	36,2 (CH ₂)	2,49
C-1	36,1 (CH ₂)	1,40 e 1,02
C-6	35,5 (CH ₂)	2,82 e 2,43
C-20	34,8 (CH)	1,43
C-11	33,8 (CH ₂)	2,42 e 1,29
C-12	33,1 (CH ₂)	2,04 e 1,38
C-25	28,0 (CH)	1,52
C-29	27,9 (CH ₃)	1,00
C-2	26,0 (CH ₂)	2,20 e 1,82
C-16	25,2 (CH ₂)	1,89 e 1,53
C-23	24,8 (CH ₂)	1,13
C-15	23,3 (CH ₂)	1,82 e 1,63
C-27	22,8 (CH ₃)	0,89
C-26	22,6 (CH ₃)	0,89
C-31	21,3 (CH ₃)	2,08
C-21	20,7 (CH ₃)	0,97
C-19	19,3 (CH ₃)	1,37
C-30	17,6 (CH ₃)	0,90
C-18	17,2 (CH ₃)	0,78
C-28	16,7 (CH ₃)	1,31

Tabela 6: Correlação entre os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear (HETCOR)

Pela análise do espectro HETCOR, Fig.1a, observamos um sinal em 50,4 ppm, que foi atribuído ao C_5 por comparação com o deslocamento químico desse carbono para derivados do lanosterol descritos na literatura /21,41a,b/. Esse carbono está correlacionado com um próton que absorve em 2,01 ppm, o qual foi atribuído ao próton H_5 .

Por COSY, Fig. 5, o próton H_5 pode ser correlacionado com outros dois sinais em 2,82 e 2,43 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{6b} e H_{6a} , respectivamente. O próton que absorve em 2,82 ppm, foi atribuído ao H_{6b} devido ao fato dele estar na zona de desblindagem da carbonila em C_8 e portanto mais desprotegido que o próton H_{6a} ,

Quadro 26.



Quadro 26: Análise molecular da tricetona 58.

Pela análise do espectro de RMN 1H de 58,. expandido na região de 3,00 - 0,50 ppm, Figura 6a, verificamos que H_{6b} pertence a um sistema de 3 spins do tipo AMX, absorvendo como um duplo dubleto em 2,82 ppm. As constantes de acoplamento encontradas para esse próton

$J^2 = 16,0$ Hz e $J^3 = 8,0$ Hz, justificam os acoplamentos geminal e vicinal para um ângulo diedrico de 150° entre H_6^b e H_5 , respectivamente /76/. Em 2,43 ppm existe uma superposição de 4 prótons impossibilitando a leitura exata da constante de acoplamento do próton H_6^b com o H_5 .

A partir dessas observações, transportamos os valores dos deslocamentos químicos 2,82 e 2,43 ppm para o HETCOR (Fig. 1b) e determinamos que o carbono C_6 absorve em 36,5 ppm.

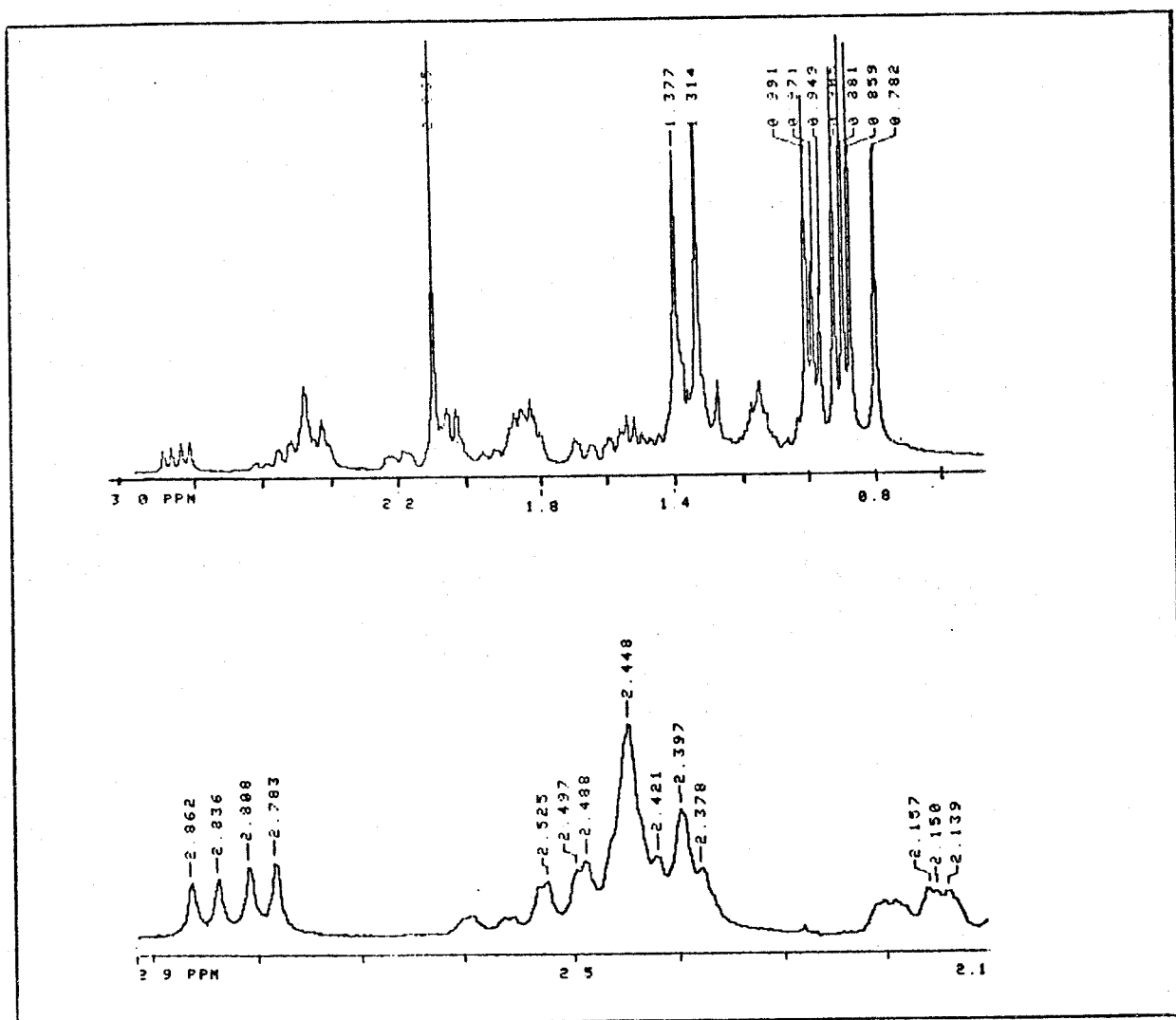
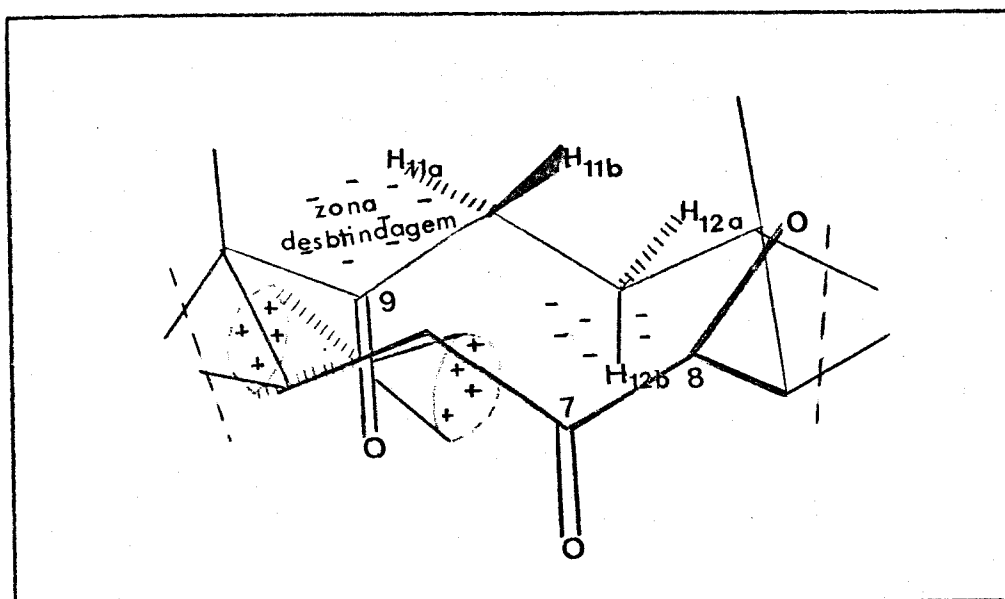


Figura 6: Espectro de RMN 1H de 58 a 300 MHz: (a)- Expandido na região de 3,00 a 0,60 ppm. (b)- Expandido na região de 2,90 a 2,10 ppm.

Pela análise do COSY, Fig.4, verificamos que o próton carbinólico H_2 , centrado em 4,67 ppm está correlacionado com um próton que absorve em 1,80 ppm (H_2). Por outro lado, o próton em 1,80 ppm apresenta correlação com um sinal em 2,35 ppm atribuído ao segundo próton H_2 . Esses valores quando transportados para o HETCOR permitiram atribuir ao carbono C_2 o deslocamento químico observado em 26,0 ppm, Tabela 6.

No espectro de HETCOR (Fig. 1b), constatamos a presença de dois sinais em 33,8 e 33,1 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos C_{11} e C_{12} , respectivamente. Essa atribuição foi feita baseada na correlação dos deslocamentos químicos desses carbonos com seus prótons. O sinal em 33,8 ppm foi confirmado como sendo um CH_2 pela análise do DEPT (Fig. 3). Este sinal está correlacionado com dois prótons magneticamente não equivalentes em 2,42 e 1,29 ppm, os quais foram atribuídos aos H_{11a} e H_{11b} , respectivamente. Notamos pela análise do modelo molecular de 58, que o próton H_{11b} apresenta-se mais protegido que H_{11a} , pois, está na zona de blindagem da carbonila C_8 . Esses prótons fazem parte de um sistema de 4 spins do tipo AEXY, o qual não foi muito bem definido devido a superposição de sinais nas regiões de absorção dos prótons $H_{11a,b}$ e $H_{12a,b}$.

Quando extrapolamos os deslocamentos observados em 2,42 e 1,29 ppm para o COSY (Fig. 5), verificamos que o próton em 2,42 ppm está correlacionado com os sinais em 2,04 e 1,38 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{12b} e H_{12a} , respectivamente. O fato de H_{12b} absorver a campo mais baixo, pode ser atribuído ao fato deste próton estar situado na zona de desblindagem da carbonila C_9 , Quadro 27. Esses valores quando transportados para o HETCOR, evidenciaram uma correlação com o sinal em 33,1 ppm, atribuído ao C_{12} , Tabela 6.



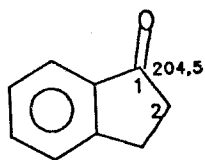
Quadro 27: Análise molecular de 58.

Dos três metilenos restantes, o sinal em 36,3 ppm foi atribuído a C_1 por comparação com o deslocamento químico desse carbono em outros derivados 3- β -acetil-lanostânicos /21, 41a,b e 77/. Os sinais observados em 25,2 e 23,3 ppm no HETCOR (Fig. 1a), foram atribuídos aos carbonos C_{15} e C_{16} , respectivamente. O sinal em 25,2 ppm, relativo ao C_{16} está correlacionado com dois prótons magneticamente não equivalentes que absorvem em 1,89 e 1,53 ppm. Por outro lado o sinal em 23,3 ppm relativo ao C_{15} está correlacionado com dois prótons que absorvem em 1,82 e 1,63 ppm. Essa atribuição levou em consideração que a anisotropia da carbonila C_8 , deveria modificar a vizinhança magnética de C_{15} de tal forma que esses prótons absorvessem apresentando um $\Delta\delta$ (0,36 ppm) maior que o $\Delta\delta$ (0,19 ppm) entre os prótons de C_{16} .

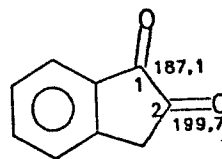
A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos metílicos de 58, foi feita correlacionando os valores obtidos no HETCOR (Fig. 1a), e por comparação dos deslocamentos descritos na literatura para derivados do lanosterol 1 /21, 41a,b e 77/. O deslocamento químico do carbono metílico do acetato foi atribuído ao sinal observado em 21,7 ppm, o qual se correlaciona com os prótons em 2,08 ppm no HETCOR.

Os singletos observados em 1,37 e 1,31 ppm, no espectro de RMN ^1H , foram atribuídos aos prótons metílicos H_{19} e H_{28} , respectivamente, uma vez que esses prótons encontram-se na zona de desblindagem das carbonilas C_8 e C_9 , conforme pode observado no Quadro 27. A correlação desses deslocamentos no HETCOR, permitiu atribuir aos carbonos C_{19} e C_{28} os deslocamentos químicos em 19,3 e 16,7 ppm, respectivamente. As demais atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos e prótons de 58 estão mostradas no Quadro 19.

No espectro de RMN ^{13}C de 58 (E - 42), verificamos a presença de três sinais em 214,7, 210,4 e 203,9 ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos carbonílicos C_9 , C_8 e C_7 , respectivamente. Essa atribuição foi feita por comparação com os deslocamentos químicos obtidos para os carbonos C_8 e C_9 do derivado dicetônico 5, que será discutida a seguir. Devido a falta de modelos descritos na literatura relativos aos deslocamentos químicos de carbonos carbonílicos de α -dicetonas do tipo 58, exemplificamos nossa atribuição com os derivados 83 e 84, cujos deslocamentos químicos mostram o efeito de proteção causado por um grupo α -carbonílico (C_2) sobre o carbono carbonílico (C_1) /78, 79/.

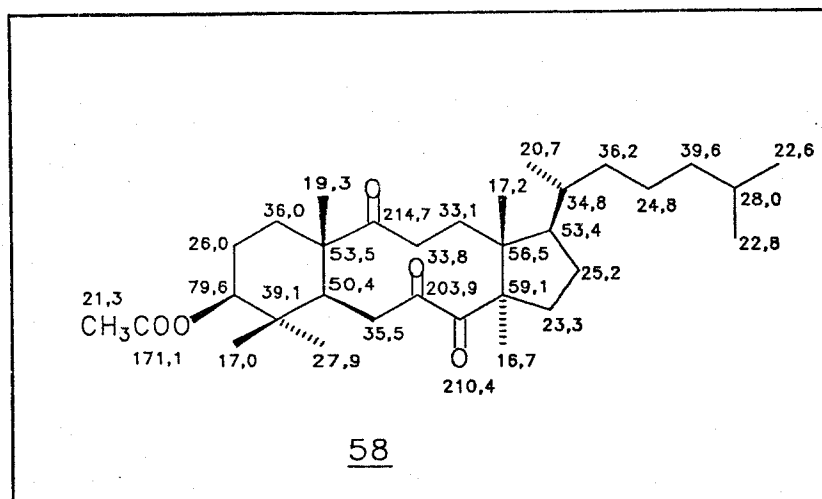


83



84

O sinal em 171,1 ppm foi atribuído ao carbono do grupo acetoxi. Observamos ainda a presença de quatro sinais em 59,1, 56,5, 53,5 e 39,1 ppm, relativos aos carbonos quaternários de 58. Podemos atribuir o sinal em 39,1 ppm ao carbono C₄ por comparação com modelos descritos na literatura /41a,b, 77/. Os deslocamentos químicos dos carbonos C₁₀, C₁₃ e C₁₄ estão apresentados no Quadro 18.



Quadro 18: Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos da tricetona 58.

DICETONA 8,9 5

O espectro de RMN ^1H de 5 a 300 MHz (E - 11), revelou a presença de um duplo dubleto ($J_{\text{ax-ax}}^3 = 11,0$ Hz e $J_{\text{ax-eq}}^3 = 4,5$ Hz) em 4,49 ppm, relativo ao próton carbinólico H_3 . A região compreendida para os prótons α carbonílicos (2,40 - 2,00 ppm) apresenta-se bastante complexa e foi analisada parcialmente com ajuda dos espectros HETCOR e COSY.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos da cadeia lateral da dicetona 5, foi feita com base nos deslocamentos químicos desses carbonos em derivados do lanosterol 1 /41a,b/ e da tricetona 58, bem como na análise dos espectros DEPT (Fig. 8) e HETCOR (Fig. 9).

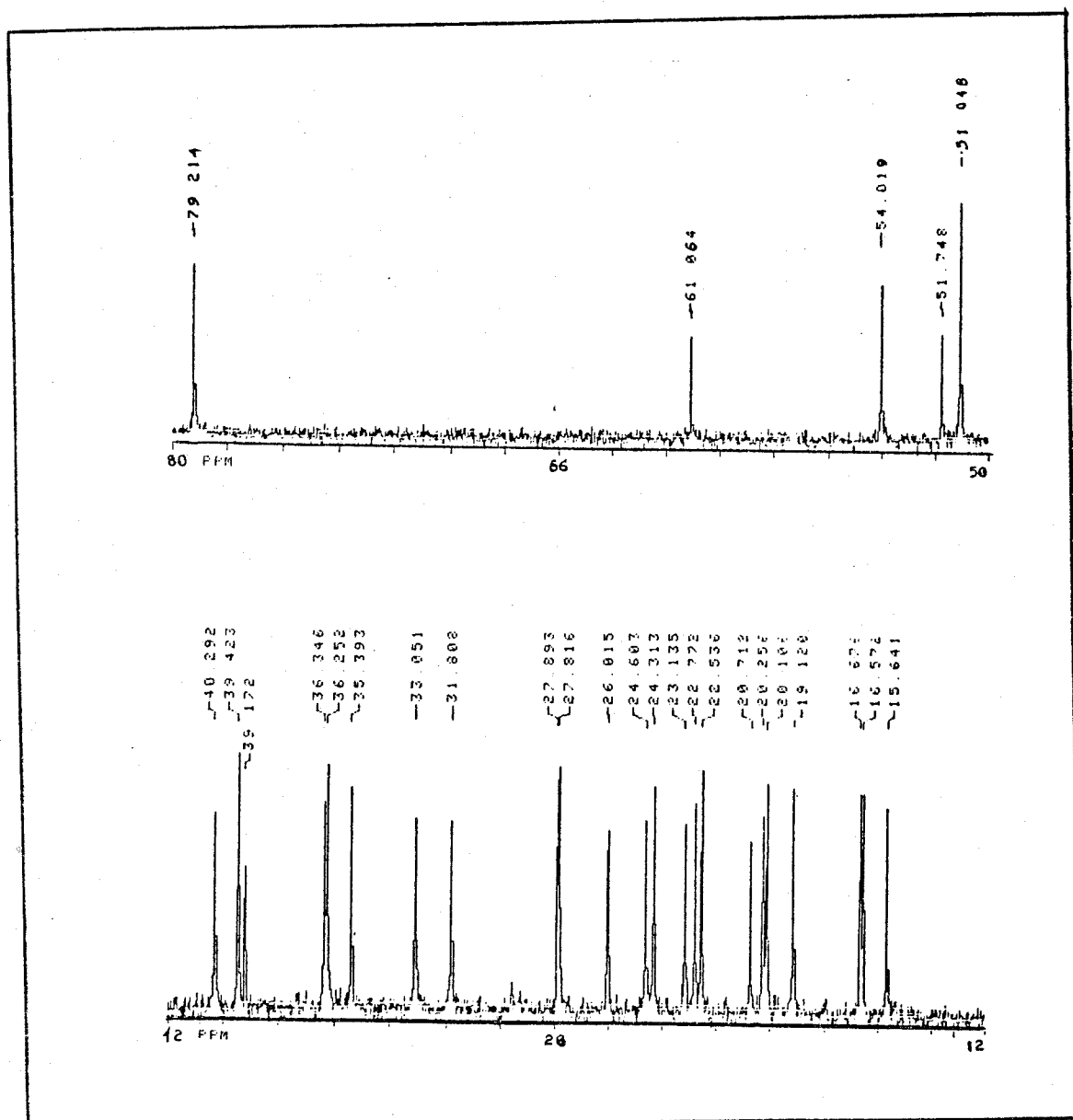


Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C de **5** (75,1 MHz), expandido na região de 80,0 - 12,0 ppm.

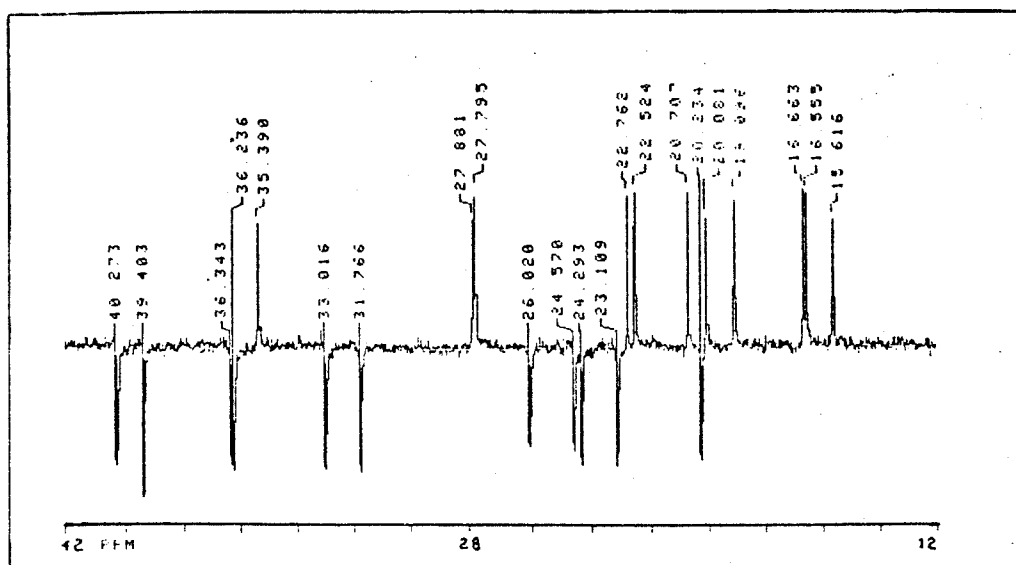


Figura 8: Espectro de DEPT de 5, expandido na região de 42,0 - 12,0 ppm

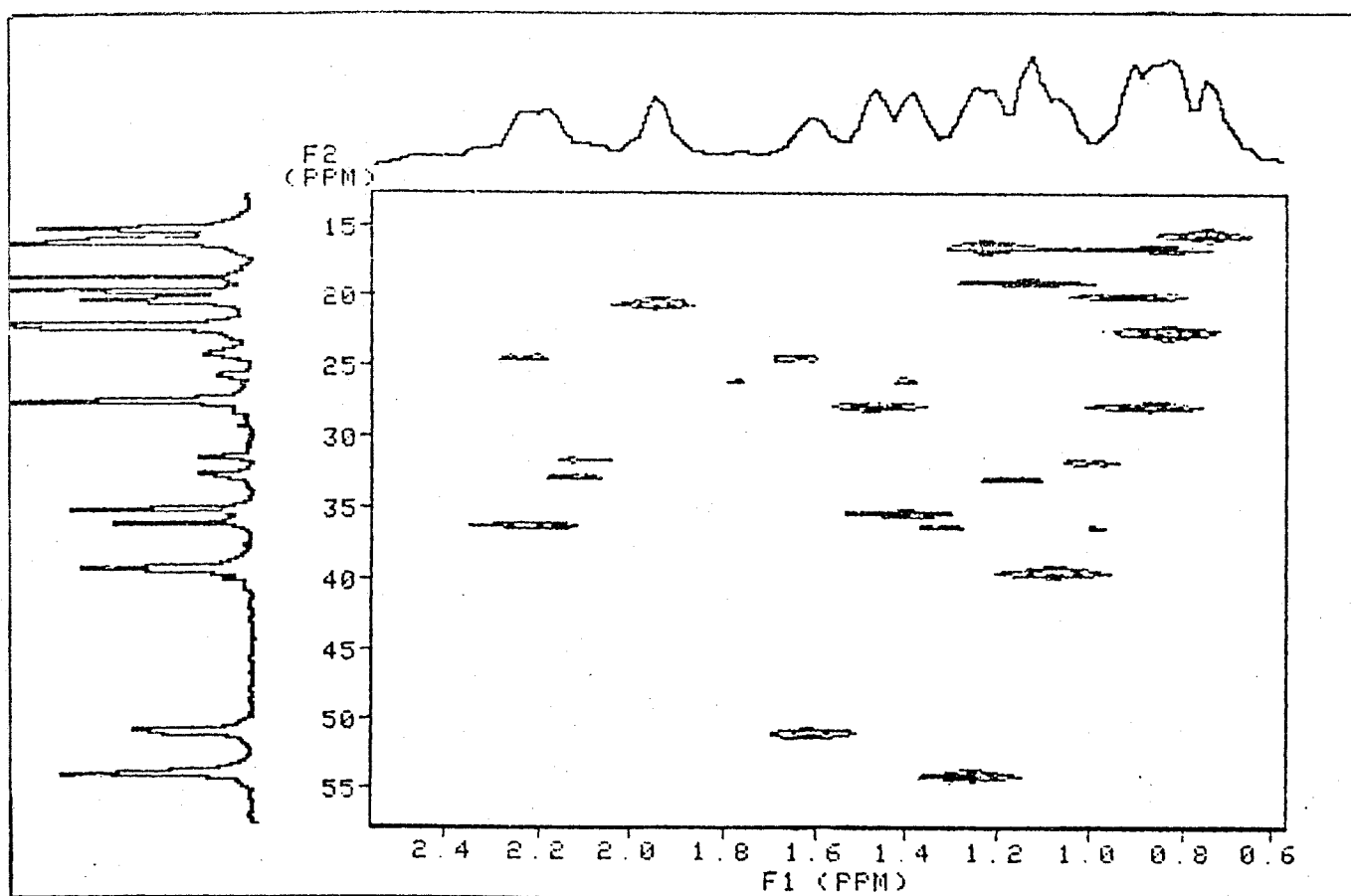


Figura 9: Espectro de HETCOR ($C \times H$). (a)- expansão do espectro de RMN 1H de 5 (E - 11) à 300 MHz em CCl_4 , na região de 2,60 - 0,60 ppm, (b)- expansão do espectro de RMN ^{13}C de 5 (E - 12) à 75,1 MHz em CCl_4 , na região de 60,0-15,0 ppm.

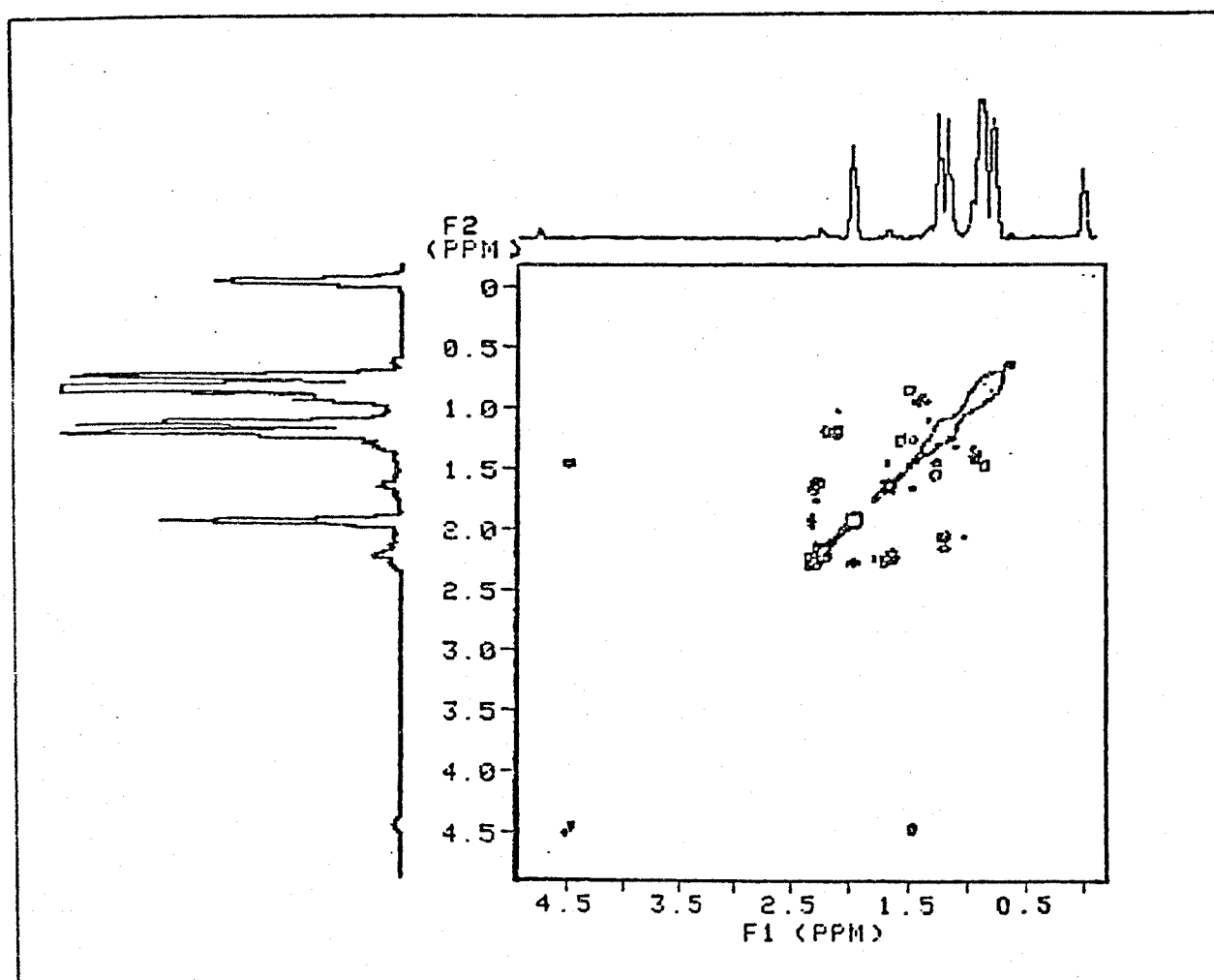


Figura 10: Espectro de COSY (HxH) de 5. (a)- expansão do espectro de RMN ^1H de 5 (300 MHz) na região de 4,50 a 0,00 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de 5 da mesma região do espectro.

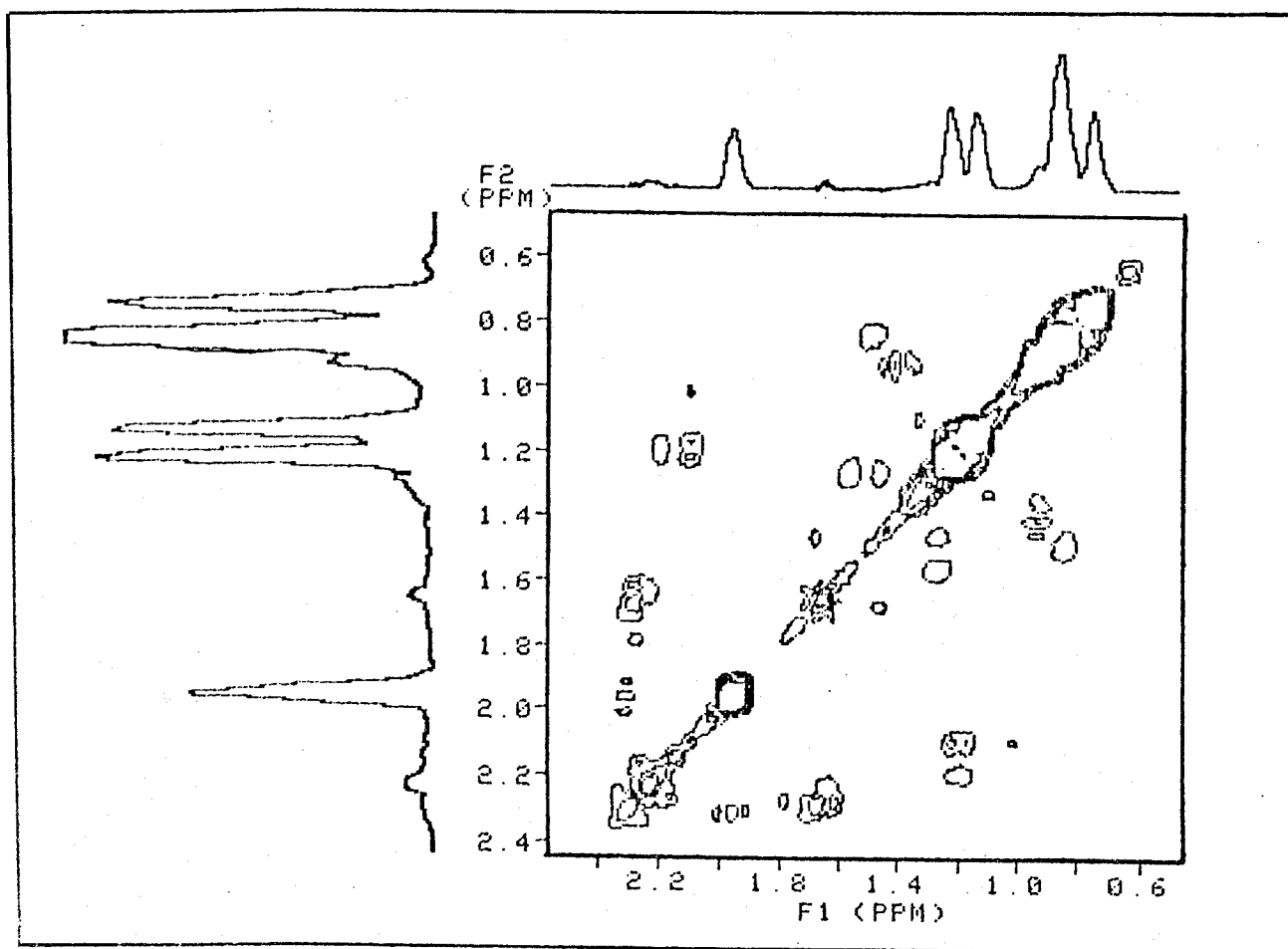
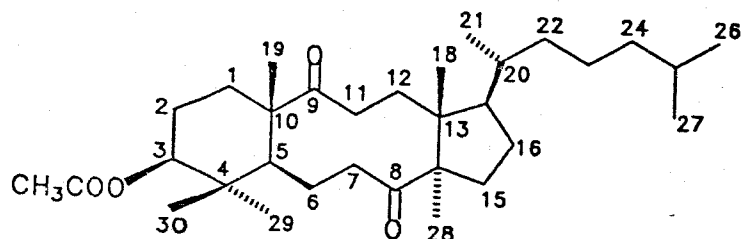


Figura 11: Espectro de COSY ($H \times H$) de 5. (a)- expansão do espectro de RMN 1H de 5 (300 MHz) na região de 2,40 a 0,60 ppm; (b)- gráfico de contornos 2-D de 5 da mesma região do espectro.

Pela análise do HETCOR de 5 (Fig. 9), relacionamos todas as correlações C-H na Tabela 7.



5

C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C-17	54,0 (CH)	1,24
C-5	51,0 (CH)	1,63
C-7	40,3 (CH ₂)	1,09
C-24	39,4 (CH ₂)	1,09
C-1	36,3 (CH ₂)	1,33 e 1,00
C-22	36,2 (CH ₂)	2,20
C-20	35,4 (CH)	1,40
C-11	33,0 (CH ₂)	2,20 e 1,19
C-12	31,7 (CH ₂)	2,10 e 1,00
C-25	27,9 (CH ₃)	0,88
C-29	27,8 (CH ₃)	0,88
C-2	26,0 (CH ₂)	1,70 e 1,43
C-16	24,6 (CH ₂)	2,22
C-23	24,3 (CH ₂)	1,53
C-15	23,1 (CH ₃)	0,83
C-27	22,7 (CH ₃)	0,83
C-26	22,5 (CH ₃)	0,83
C-31	20,7 (CH ₃)	1,95
C-6	20,2 (CH ₂)	0,93
C-21	20,0 (CH ₃)	0,92
C-19	19,0 (CH ₃)	1,13
C-30	16,6 (CH ₃)	0,84
C-28	16,5 (CH ₃)	1,22
C-18	15,6 (CH ₃)	0,78

Tabela 7: Correlação entre os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear (HEICOR) de 5

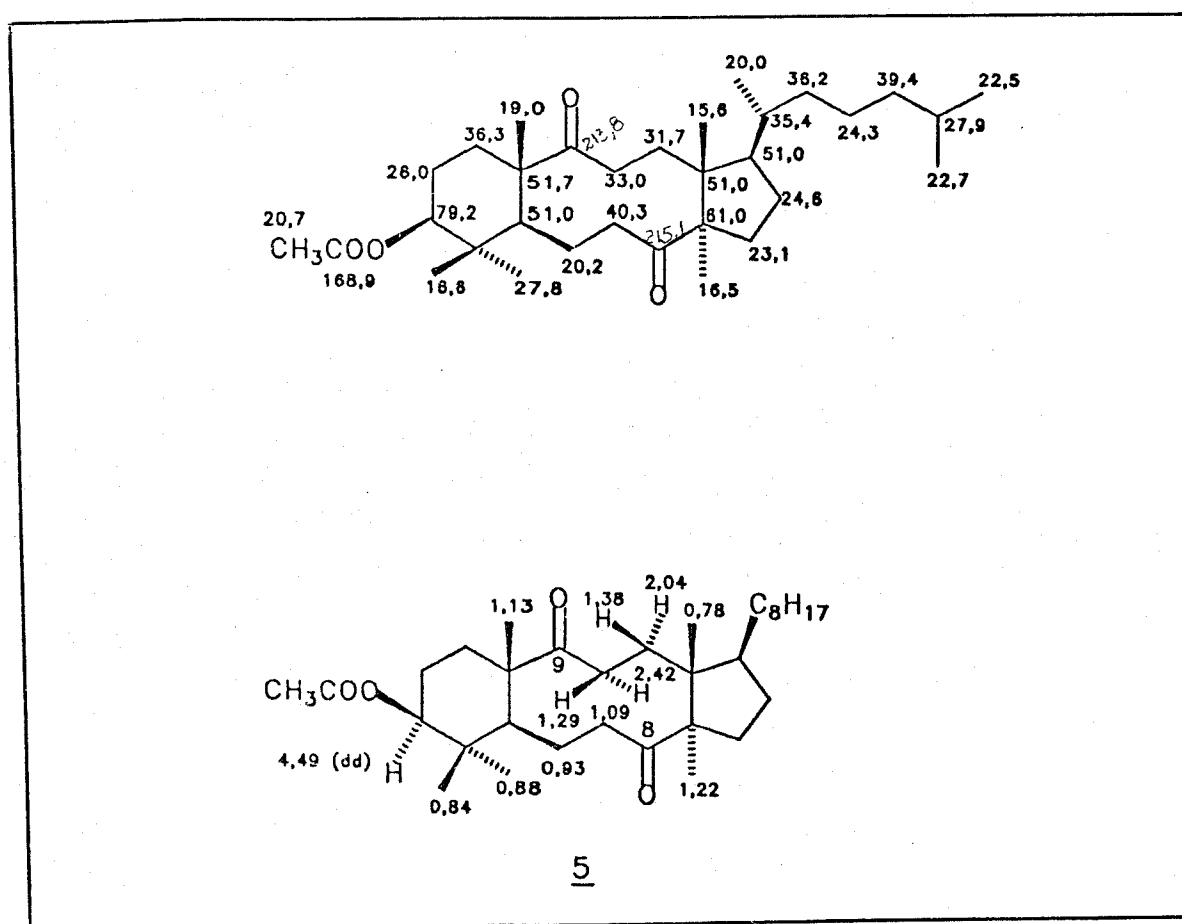
Pela análise do COSY de 5 (Figura 10), verificamos que o próton carbinólico H_3 aparece em 4,49 ppm e apresenta correlação com um próton que absorve em 1,43 ppm, atribuído dessa forma ao H_2 . Esse por sua vez está correlacionado com um próton em 1,70 ppm, o qual foi atribuído ao segundo próton H_2 . A partir dessas observações, transportamos as absorções em 1,43 e 1,70 ppm para o HETCOR (Figura 9) e correlacionamos esses valores, ao deslocamento químico em 26,0 ppm, o qual está de acordo com a absorção desse carbono para tricetona 58.

Aos carbonos C_{11} e C_{12} foram atribuídos os sinais observados em 33,0 e 31,7 ppm, respectivamente. Essa atribuição foi feita por comparação dos valores acima, com os valores obtidos para tricetona 58.

Os deslocamentos observados em 33,1 e 31,7 ppm no DEPT (Figura 9), foram transpostos para o HETCOR e correlacionados com seus respectivos prótons. O sinal em 33,1 ppm, relativo ao C_{11} apresenta correlação com dois prótons em 2,10 e 1,19 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{11a} e H_{11b} , respectivamente, levando em consideração a anisotropia da carbonila C_8 de forma análoga à observada para 58. Por outro lado, o sinal em 31,7 ppm relativo ao C_{12} está correlacionado com dois prótons em 2,10 e 1,00 ppm, os quais foram atribuídos aos prótons H_{12b} e H_{12a} , respectivamente, onde a desproteção do H_{12b} foi atribuída a sua situação na zona de desblindagem da carbonila C_9 . A constatação de que os prótons pertencentes aos carbonos H_{11} e H_{12} formavam um sistema de 4 spins pode ser confirmada pela análise do COSY (Figura 11), onde constatamos uma correlação parcial do próton em 1,19 ppm com dois prótons em 1,00 e 2,10 ppm, relativos aos H_{12} . As demais correlações são difíceis de serem observadas, mas, por comparação dos espectros obtidos para dicetona 5 e

tricetona 58, pudemos constatar a presença dos sinais em 40,3 (CH_2) e 20,2 (CH_2) no espectro de 5, inexistentes no espectro da tricetona 58. Esses sinais foram atribuídos aos carbonos C_7 e C_6 , respectivamente.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos e prótons dos grupos metílicos da dicetona 5, foi feita por comparação com os valores obtidos para a tricetona 58 e estão mostrados no Quadro 4.



Quadro 4: Atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e carbonos da dicetona 5.

CAPÍTULO II: ESTUDO FITOQUÍMICO DE Baccharis eleagnoides

I- INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, as plantas nos tem fornecido moléculas extraordinárias, tanto pela sua complexidade, quanto pela sua aplicação. Grande maioria dos medicamentos empregados na medicina moderna tem suas origens em componentes extraídos de plantas e parte dos antibióticos, anticancerígenos e drogas para o tratamento de doenças do coração, produzidos a nível mundial pelas indústrias farmacêuticas, tiveram e continuam a ter raízes no reino vegetal.

Sabe-se que existem sobre a terra, cerca de 500 a 700 mil espécies diferentes de plantas, sendo que o número de espécies botânicas nativas no Brasil, situa-se próximo a 120 mil, das quais, 2.000 já foram descritas como medicinais. /1/

O uso de plantas da família Compositae em medicina popular vem se generalizando e incentivando diversos grupos de pesquisadores e químicos orgânicos a explorarem sua química com o intuito de identificarem seus componentes ativos.

Botanicamente a família Compositae foi amplamente estudada por diversos especialistas, dos quais podemos destacar Cassini e Benthán. Em 1973, Benthán classificou as tribos constituintes desta família conforme mostrado na Tabela 1. Apesar de algumas controvérsias e modificações esta classificação é aceita ainda hoje.

Tr. 1	Vernonieae
Tr. 2	Eupatorieae
Tr. 3	Astereae
Tr. 4	Inuleae
Tr. 5	Heliantheae
Tr. 6	Helenieae
Tr. 7	Anthemideae
Tr. 8	Seneciioneae
Tr. 9	Calenduleae
Tr. 10	Arctodideae
Tr. 11	Cynareae
Tr. 12	Mitucieae
Tr. 13	Cichorieae

Tabela 1: Classificação das tribos *Compositae* descrita por Benth.

A família *Compositae* é encontrada em abundância em todos os continentes, com exceção da Antártica. É mais abundante nas latitudes tropicais e subtropicais.

As tribos Vernoniae e Eupatoreae se adaptam em habitats tropical ou subtropical, enquanto que as tribos Astereae e Inuleae se adaptam melhor em regiões temperadas e montanhosas. Diversificações ecológicas podem ser encontradas nas tribos maiores, embora seus habitats preferenciais, sejam geralmente mantidos. Os gêneros totalmente aquáticos (ex.: Gymnocoronis, Trichocoronis e Shinneria) são mais frequentemente encontrados em Eupatorieae, enquanto que extremas

adaptações xerofíticas são mais comumente encontradas nas Astereae, Inuleae e Heliantheae.

Uma estimativa da distribuição dos constituintes orgânicos desta família é apresentada na Tabela 2.

<u>Classe de compostos</u>	<u>Localização e Atividade biológica</u>
<u>Presente em todas as tribos</u>	
1- frutanas do tipo Inulina	órgãos de armazenamento
2- ácidos graxos característicos	em sementes oleaginosas
3- sesquiterpeno - lactonas	folhas de sabor amargo
4- álcoois triterpênicos pentacíclicos	pericarpo dos frutos
5- ésteres do ác. cafeico	folhas
6- flavonóides metilados	folhas e flores (pigmentos amarelos)
<u>Presente na maioria das Tribos</u>	
7- compostos acetilênicos	raízes e folhas (atividade antimicrobiana)
8- óleos essenciais incluindo monoterpenos fenólicos	folhas e frutos
9- cyclitóis	folhas
10- cumarinas	folhas e flores
11- borracha	raiz e caule
12- alcalóides pirrolizidínicos	folhas (altamente tóxico)
13- ác. triterpênicos	flôres e folhas
14- diterpenos	em todos os tecidos
15- glicosídeos cianogênicos	folhas e frutos-tóxico
16- pigmento authocloro	em flores amarelas
17- cromenos	folhas e raízes (inseticidas)
18- amidas de ác. graxos	em raízes (inseticidas)

Tabela 2: Composição química genérica de Compositae /2/

Particularmente, estamos interessados no gênero Baccharis da subtribo Asterea. Esta subtribo é constituída por mais de 2.000 espécies, das quais somente 10% foram estudadas quimicamente.

Consideramos que nenhum trabalho fitoquímico pode ser iniciado sem antes se fazer uma revisão bibliográfica do gênero, o que passaremos a expor a seguir.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (Tabela 3)

O gênero Baccharis se destaca como um dos mais importantes da subtribo Asterea, sendo este, nativo exclusivamente do continente americano /3/. Das 400 espécies de plantas pertencentes ao gênero Baccharis cerca de 135 espécies são encontradas no Brasil, 36 espécies no Chile e aproximadamente 110 espécies são distribuídas por toda a Argentina /4/.

Diversas espécies deste gênero apresentam propriedades múltiplas em medicina popular e indígena. Algumas espécies apresentam atividades significativas e de grande interesse ao homem como é o caso da B. megapota mica da qual foram isolados tricotecenos com potente atividade antileucêmica /5/. A B. megapota mica é encontrada em abundância nas vizinhanças de Curitiba-PR e contém quantidades significativas dos tricotecenos baccharina 89a e baccarinol 89a, que são metabólitos de um fungo saprofílico desconhecido /6/.

Outros derivados tricotecenos macrocíclicos foram isolados de B. coridifolia (uma planta nativa no sul do Brasil) e identificados como sendo miotoxina D 91d e isomiotoxina D 91e /7/.

Kupchan et al. demonstraram a atividade citotóxica dos flavonoides 86h e 86i isolados de B. sarathroides /8/. O flavonoide 86g foi isolado de B. glutinosa e apresentou atividade antimicrobiana /9/, enquanto que, atividade moluscicida em Biosphalaria globata (hospedeiro intermediário de Schistosoma mansoni), foi detectado em B. trimera cujos princípios ativos foram isolados e identificados como sendo uma lactona diterpênica 72c e um flavonoide 85j /10/. Ambos os

compostos isolados apresentam 100% de mortalidade do *schistosoma* em glabrata num período de 6 a 24 horas.

Além dos diversos compostos isolados de diferentes espécies de *Baccharis* que apresentam atividades medicinais, obtém-se ainda de algumas espécies de plantas deste gênero, óleos essenciais de valor comercial. Em alguns casos esses óleos também possuem propriedades medicinais como por exemplo o óleo essencial da espécie brasileira *B. genistelloides*, que apresenta em sua composição, entre outros, o monoterpeno carquejol 20a e seu acetato 20b /11a, 11b/. Por outro lado, o óleo essencial da *B. dracunculifolia* apresenta valor comercial, sendo exportado pela Dierberger para indústrias de perfumaria /12/. Em sua composição química foi constatada em maior proporção o nerolidol (aproximadamente 24%), além de outros terpenos, como por exemplo: α e β pineno, limoneno, p-cimeno, Δ_3 careno, β -felandreno, cariofileno, espatulenol, dentre outros em menor concentração /13/.

O óxido de *Baccharis* 6, é um triterpeno comumente encontrado em diversas espécies de *Baccharis* /14, 15a, 16/.

A incidência de poliacetilenos no gênero *Baccharis* não é grande, entretanto cabe aqui comentar que não podemos avaliar se este fato é real ou se o tratamento fitoquímico não foi adequado à detecção destes compostos lábeis. Entre as espécies nas quais os poliacetilenos foram detectados, podemos destacar a *Baccharis quitensis*, na qual foram detectados os poliacetilenos 94a e 100a-c /14/, e a *B. trinervis* da qual foram isolados os poliacetilenos 94a, 97 e 98, sendo que o derivado 98 apresentou atividade antimicrobiana /17/.

Arnason et al. /18/ relataram a importância dos poliacetilenos como produtores de oxigênio singlete, uma vez que a região

fotossensibilizadora destes fica compreendida na luz solar natural, consequentemente estes compostos desempenham um papel importante no ambiente natural protegendo plantas que os contêm contra herbívoros e microorganismos patogênicos através de suas propriedades fototóxicas.

A revisão bibliográfica dos constituintes do gênero Baccharis foi realizada a partir de 1907, e concluída em 1985. A continuidade desta revisão está sendo realizada por uma aluna de mestrado do nosso grupo de pesquisa que está estudando outras espécies de Baccharis de interesse.

As estruturas dos constituintes isolados das diversas espécies de Baccharis estudadas são mostradas no Quadro 1, e evidenciam a não homogeneidade química das plantas pertencentes a esse gênero.

OBJETIVOS DO TRABALHO

Levando-se em consideração a importância do estudo fitoquímico de novas espécies do gênero Baccharis e com o intuito de isolar e identificar seus constituintes, utilizando-se análises espectroscópicas e transformações químicas parciais, definimos assim nossos objetivos de trabalho.

Isolamento e identificação estrutural de alguns constituintes químicos presentes nas folhas e raízes de B. eleagnoides, uma espécie abundante em nossa região, na Serra do Japi (Jundiaí-SP).

Aplicação da técnica de ressonância magnética nuclear de ^{13}C para os compostos isolados, visando o enriquecimento dos dados descritos na literatura.

Realização de transformações químicas quando necessário para a determinação estrutural dos produtos isolados.

ESPÉCIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. alaternoides</u>	<u>6, 87a, 88a, 96a, 96b</u>	raízes	19
	<u>6, 14, 24, 38, 52, 73, 105</u>	p. aéreas	19
<u>B. angustifolia</u>	<u>85r, 871, 87v, 871</u>	p. aéreas	20
		p. aéreas	19
<u>B. articulata</u>	<u>85a, 85h, 85q, 85x, 85z</u>	p. aéreas	4
	<u>85i</u>	p. aéreas	21
	<u>74a, 74b</u>	p. aéreas	22
	<u>61c, 61q, 62</u>	flores	23
<u>B. braunii</u>	detecção de alcaloides	raízes, folhas e caule	24
<u>B. calvescens</u>	<u>2a, 3a, 11b, 12, 24, 25, 36, 39, 42, 61a, 104a, 107a</u>	p. aéreas	25
	<u>6, 12, 95a, 104a, 104c, 104i, 104j, 107a</u>	raízes	25
<u>B. cassinaefolia</u>	<u>3b</u>	p. aéreas	17
	<u>96e</u>	raízes	17
	<u>3b, 6, 12, 24, 25, 66a-c, 95a, 39, 107a, 107b, 104a</u>	p. aéreas	25
	<u>6, 12, 24, 95a, 104a, 104e, 104h, 107a, b</u>	raízes	25

continua

ESPECIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. chilco</u>	<u>12, 24, 29</u>	p. aereas	17
	<u>2a, 2b, 61g, 78c</u>	p. aereas	26
<u>B. concinna</u>	<u>3a, 3b, 12, 24, 25,</u> <u>40a, 80a, 80e, 87i,</u> <u>107a</u>	p. aereas	14
	<u>3a, 3b, 12, 80a,</u> <u>80d, 107a</u>	raizes	14
<u>B. conferta</u>	<u>6, 94a, 103, 104a</u> <u>104b, 104e</u>	raizes	16
	<u>42</u>	p. aereas	16
	<u>59</u>	p. aereas	27
<u>B. coridifolia</u>	alcaloides	flores	28
	<u>7, 8a, 8b</u>	p. aereas	29
	<u>91a, 91b</u>	p. aereas	30
	<u>91c, 91d</u>	p. aereas	31
	<u>91d, 91e</u>	p. aereas	7
	<u>90a</u>	p. aereas	32
	<u>92, 93</u>	p. aereas	33
	<u>126</u>	p. aereas	18
<u>B. crispa</u>	<u>85a, 85x</u>	p. aereas	4
	<u>85a, 85c, 86m</u>	p. aereas	34
	<u>59d, 60c</u>	p. aereas	35
<u>B. decussata</u>	<u>86h</u>	p. aereas	36

continua

ESPECIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. dracunculifolia</u>	<u>14, 15, 16, 18,</u> <u>19b, 19c, 22a,</u> <u>22b, 23, 24, 32a,</u> <u>32b, 42</u>	oleo essencial	12
	<u>39, 45, 125</u>	oleo essencial	12, 11a
<u>B. eggersii</u>	<u>24, 25, 42, 43, 63a</u> <u>63b, 108e, 109g</u>	p. aereas	26
<u>B. genistelloides</u>	<u>14, 15, 44, 45,</u> <u>20a, 20b, 21</u>	oleo essencial	11a,b
	<u>5, 24, 25,</u> <u>46, 72a, 86c,</u> <u>86e, 87n</u>	p. aereas	17
	<u>72a, 72b, 74c, 75a,</u> <u>85e, 85f, 85g, 85i,</u> <u>85x, 86c, 87e, 111</u>	p. aereas	37
<u>B. gilliessi</u>	<u>2a, 85q</u>	p. aereas	4
<u>B. glutinosa</u>	<u>33, 86q</u>	p. aereas	9
<u>B. halimifolia</u>	<u>6</u>	raizes	15a, 15b
<u>B. helichrysoides</u>	<u>108c</u>	p. aereas	14
<u>B. hutchisonii</u>	<u>6, 11a, 24, 34, 41,</u> <u>61e, 61f</u>	p. aereas	26
<u>B. incarum</u>	<u>2a, 85k, 85l</u>	folhas	38
	<u>85k, 85q</u>	folhas	39

continua

ESPÉCIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. intermixta</u>	<u>11b, 30, 40a, 41, 42, 43</u>	p. aéreas	17
	<u>24, 56c, 104a, 104b</u>	raízes	25
	<u>24, 38, 56a, 56c, 80a, 80c, 87n</u>	p. aéreas	25
<u>B. juncea</u>	<u>104g, 109d</u>	p. aéreas	17
<u>B. kingii</u>	<u>24, 61c, 86j</u>	p. aéreas	40
<u>B. latifolia</u>	<u>12, 24, 38</u>	p. aéreas	17
	<u>27</u>	raízes	17
	<u>6, 104e, 104f</u>	raízes	14
<u>B. leptcephala</u>	<u>6</u>	raízes	14
	<u>24, 25, 87a, 87c, 87d, 87p, 114</u>	p. aéreas	14
<u>B. linearis</u>	<u>2a, 15, 16, 23</u> alcalóides	p. aéreas	41
<u>B. magellanica</u>	<u>85p, 104k</u>	p. aéreas	42
<u>B. maritima</u>	<u>86c, 87n, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123</u>	flores	43
<u>B. megapota mica</u>	<u>88a</u>	p. aéreas	5
	<u>88a, b, 89a, b</u>	p. aéreas	6
	<u>88a, 89a, 91g, 91h</u>	p. aéreas	44
<u>B. microcephala</u>	<u>24, 39, 71, 85g, 85z</u>	p. aéreas	26

continua

ESPECIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. minutiflora</u>	<u>3a</u>	raízes	19
	<u>3a, 80g</u>	p. aereas e raízes	19
<u>B. myrtilloides</u>	<u>3a, 85p, 85b</u>	p. aereas	4
<u>B. oxydonta</u>	<u>6, 12</u>	raízes	14
	<u>12, 13, 24, 25, 40a</u> <u>41, 57a, 57b, 57c,</u> <u>57d, 57e, 87i, 87j</u>	p. aereas	14
<u>B. patens</u>	<u>85t, 85v, 86o</u>	p. aereas	45
<u>B. pedunculata</u>	<u>6, 94a, 94b, 95a,</u> <u>95b</u>	raízes	17
	<u>24, 95a, 95b, 101</u>	p. aereas	17
<u>B. pilularis</u>	<u>94a, 95a, 103</u>	p. aereas	46
<u>B. pingraea</u>	<u>5</u>	p. aereas	4
<u>B. polyphylla</u>	<u>6, 25</u>	raízes	25
	<u>24, 25, 40b, 80a,</u> <u>80c, 80e, 109f,</u> <u>109g</u>	p. aereas	25
<u>B. pylicoides</u>	<u>2a, 24, 28a, 39,</u> <u>40a, 44a, 80a,</u> <u>87m, 87p</u>	p. aereas	26

continua

ESPECIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PORTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. quitensis</u>	<u>24, 82f, 94a, 94b,</u> <u>100a, 100b, 100c,</u> <u>104e, 107a</u>	raízes	14
	<u>3a, 3e, 24, 40a, 77,</u> <u>78a, 80a, 80h, 80i</u> <u>82f, 85s, 108b</u>	p. aereas	14
	<u>6, 80a, 80g, 104a,</u> <u>104b, 104c, 107a</u>	raízes	14
	<u>3a, 3b, 6, 24, 25,</u> <u>104a, 107a</u>	p. aereas	14
<u>B. ramoisissima</u>	<u>3a, 3b</u>	p. aereas	17
	<u>3b</u>	p. aereas	17
	<u>3a, 3b, 6, 12, 24,</u> <u>25, 87e</u>	p. aereas	25
	<u>6, 104a</u>	raízes	25
<u>B. reticularia</u>	<u>86c, 86p</u>	p. aereas	47
<u>B. rosmarinifolia</u>	<u>2a</u>	folhas	48, 49
	<u>85a, 85h</u>	p. aereas	48
<u>B. rhomboidales</u>	<u>4, 6, 11c</u>	toda planta	50a
	<u>6</u>	toda planta	50b
	<u>87q, 87p</u>	p. aereas	51

continua

ESPÉCIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PORTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. salzmanni</u>	<u>6, 12, 25, 40b,</u> <u>80a, 104a</u>	raízes	25
	<u>24, 25, 39, 43,</u> <u>80a, 80f, 87m</u>	p. aereas	25
<u>B. sarathroides</u>	<u>86h, 86i</u>	p. aereas	8
<u>B. scadens</u>	<u>6</u>	raízes	21
	<u>24, 26</u>	p. aereas	21
<u>B. scoparia</u>	<u>2a, 6, 11a, 24, 55a</u> <u>62, 70, 79b, 79c</u>	p. aereas	26
<u>B. serraluta</u>	<u>6</u>	raízes	25
	<u>12, 24, 25, 87m</u>	p. aereas	25
<u>B. sternbergiana</u>	<u>3a, 3c, 4, 11c, 24,</u> <u>31, 34, 42, 46, 55a,</u> <u>55b, 58a, 58b, 85x,</u> <u>87p, 100a</u>	p. aereas	52
<u>B. subdentada</u>	<u>6, 78c, 78d,</u> <u>94a</u>	raízes	14
	<u>2a, 9a, 24,</u> <u>25, 109h</u>	p. aereas	14
<u>B. timera</u>	<u>17a, 17b</u>	raízes	53

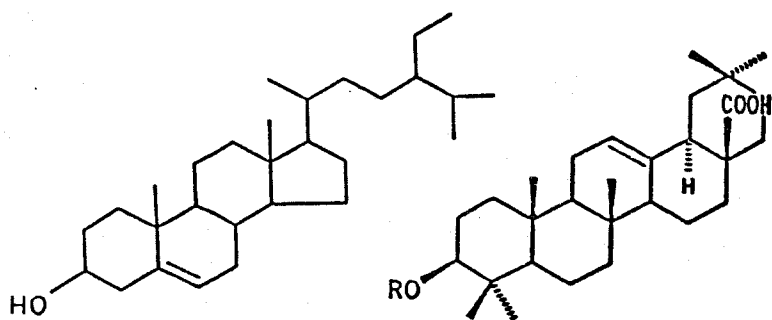
continua

ESPECIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. tola</u>	<u>2a, 60a, 82b, 82e,</u> <u>83b, 100d, 109j</u>	p. aereas	54
	<u>69a, 82a, 82b, 82c,</u> <u>83a</u>	p. aereas	55
	<u>82i, 82j, 84, 85a</u>	p. aereas	56
<u>B. tricuneata</u>	<u>104e, 104f, 110</u>	raizes	14
	<u>104e, 104f, 104g,</u> <u>107a</u>	raizes	17
	<u>109a, 109b, 109c</u>	p. aereas	17
	<u>6, 59c, 95a</u>	raizes	21
	<u>2a, 59c, 60a, 61a</u>	p. aereas	21
	<u>61a, 78c, 85e, 85g,</u> <u>100d</u>	raizes	57
	<u>11a, 24, 25, 40a,</u> <u>70, 87p, 104k,</u> <u>109g, 109i</u>	p. aereas	57
<u>B. trimera</u>	<u>72b, 72c, 74c, 85j</u>	p. aereas	3
	<u>72b, 85j</u>	p. aereas	10

continua

ESPECIE DE PLANTA	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	PARTE DA PLANTA	REFERÊNCIAS
<u>B. trinervis</u>	<u>3d</u>	raízes	14
	<u>3a, 3d, 9a, 12, 24,</u> <u>25, 40a, 40b, 42,</u> <u>47, 95b</u>	p. aereas	14
	<u>94a</u>	raízes	17
	<u>8p, 97, 98</u>	p. aereas	17
	<u>9, 98</u>	raízes	58
	<u>9a, 96, 102</u>	p. aereas	58
	<u>3, 10, 8h, 85a, 85i,</u> <u>86m, 125</u>	p. aereas	59
	<u>80a, 125</u>	p. aereas	60
	<u>3a, 6, 24, 25, 40a,</u> <u>40b, 77, 80a, 104a,</u> <u>104c</u>	raízes	14
	<u>3a, 3b, 24, 25, 80a,</u> <u>80f, 80g</u>	p. aereas	14
<u>B. lucumanensis</u>	<u>53a, 85v, 86f</u>	folhas	61
	<u>65</u>	folhas	62
<u>B. ulcina</u>	<u>5</u>	p. aereas	4
	<u>24, 25</u>	p. aereas	17
<u>B. varians</u>	<u>6, 12, 24, 25, 43,</u> <u>87n</u>	raízes	25
<u>B. viminea</u>	<u>1</u>	polen	63
	<u>6, 12, 30, 37, 48,</u> <u>49, 50a, 50b, 51,</u> <u>70a, 86g, 86q,</u> <u>109b, 109l</u>	p. aereas	64

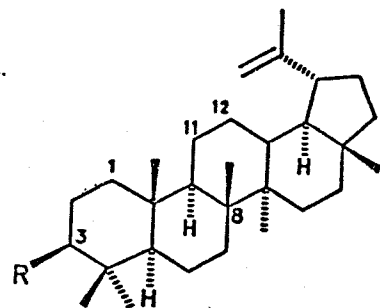
Tabela 3: Revisão bibliográfica das espécies de Baccharis já estudadas (1907-1985)



1

2a R=H

2b R= Ac.



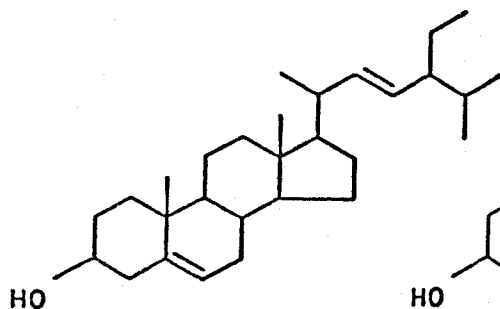
3a R= OH

3b R= (=O)

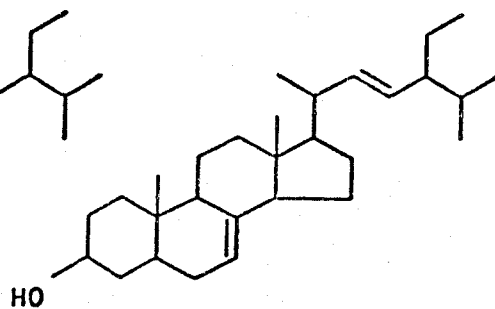
3c $\Delta_{12,13}$

3d R= OAc

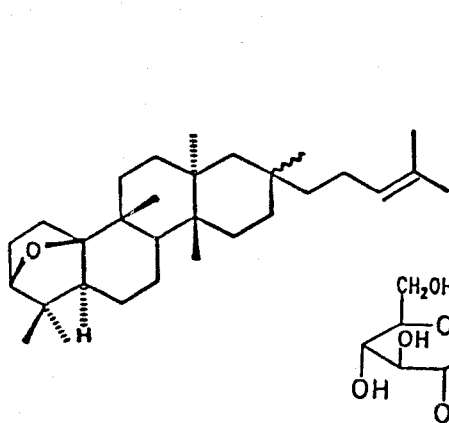
3e R= $\Delta_{9,11}$ $\Delta_{12,13}$



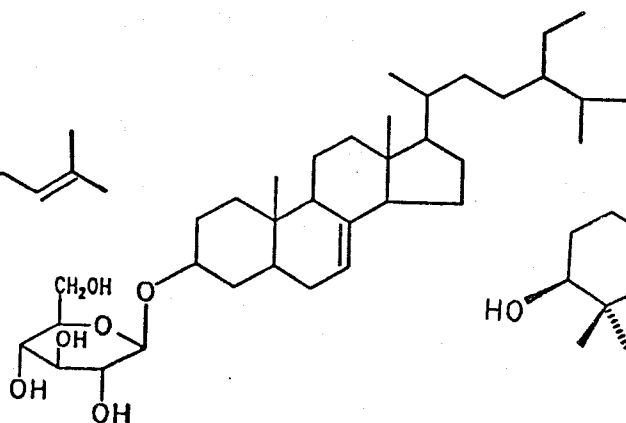
4



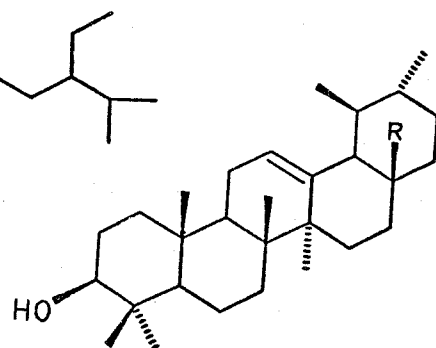
5



6

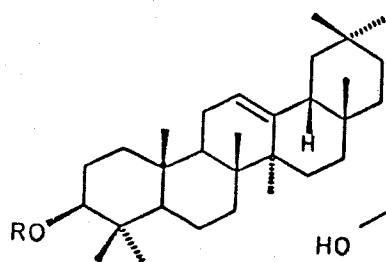


7



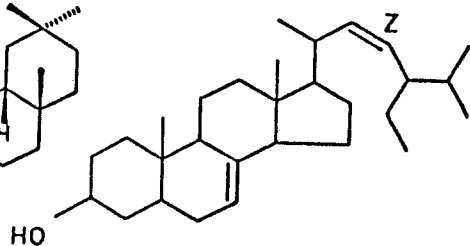
8a R= CH₂OH

8b R= CO₂H

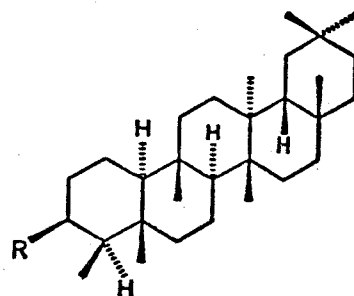


9a R= H

9b R= Ac



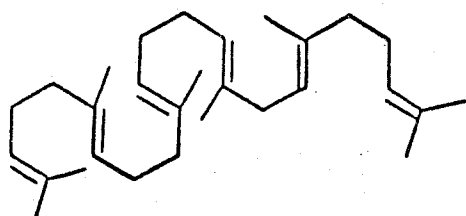
10a



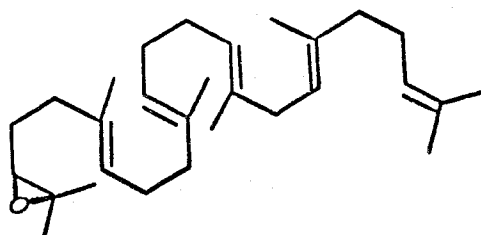
11a R= α OH

11b R= (C=O)

11c R= β OH



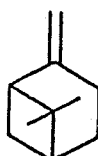
12



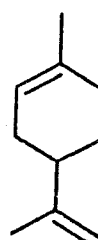
13



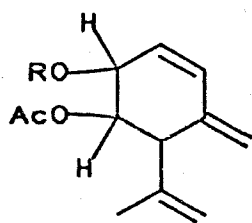
14



15

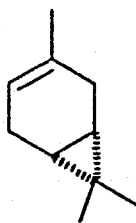


16

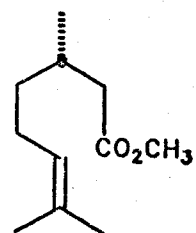


17a R= COCH(CH₃)₂

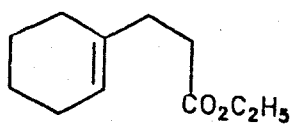
17b R= COCHCH₃C₂H₅



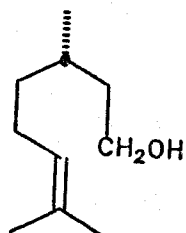
18



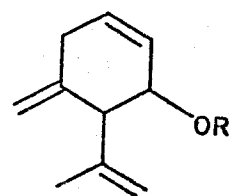
19a



19b

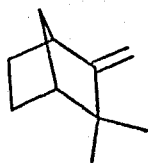


19c

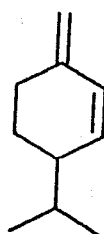


20a R=H

20b R=Ac.



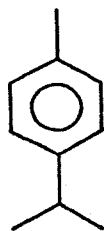
21



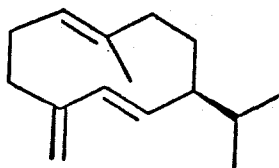
22a



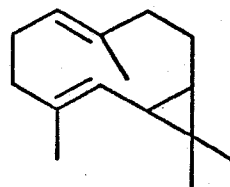
22b



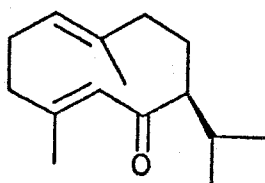
23



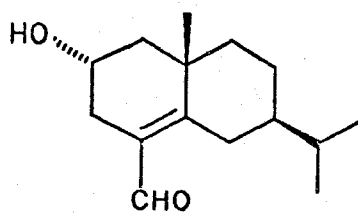
24



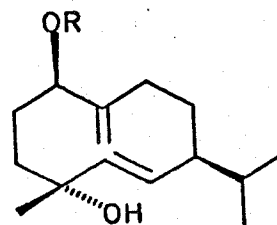
25



26

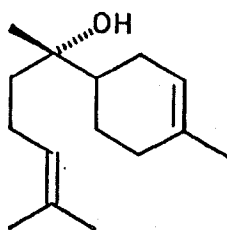


27

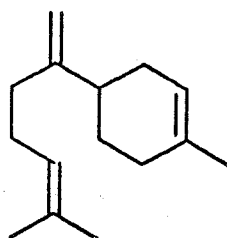


28a R= OH

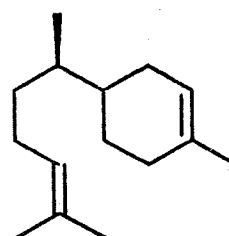
28b R= H



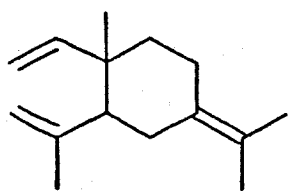
29



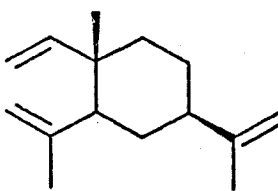
30



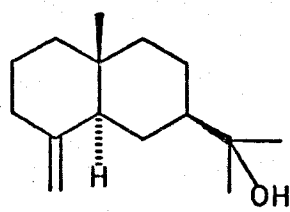
31



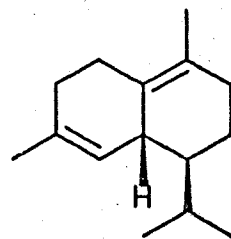
32a



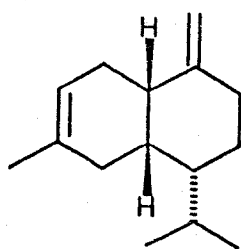
32b



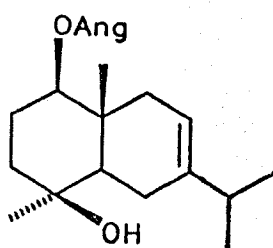
33



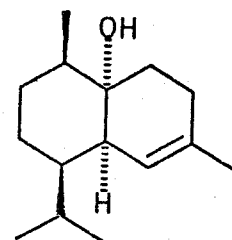
34



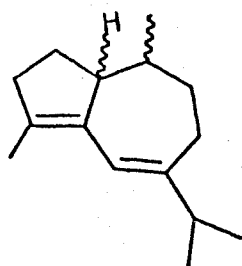
35



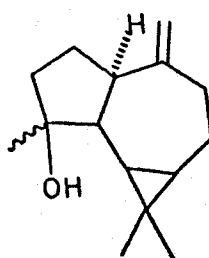
36



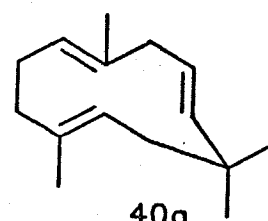
37



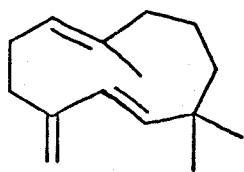
38



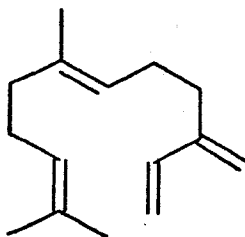
39



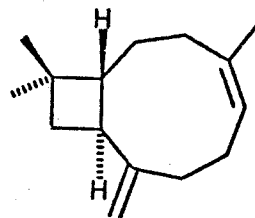
40a



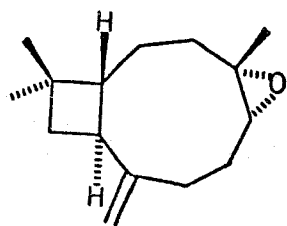
40b



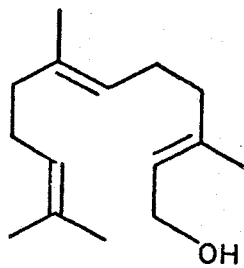
41



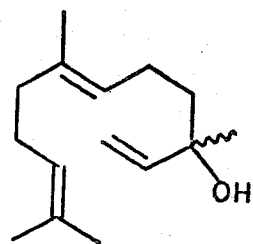
42



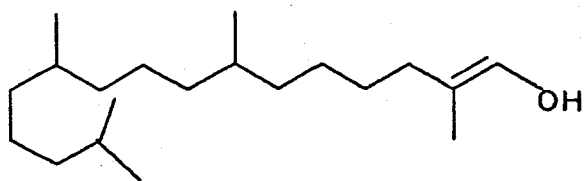
43



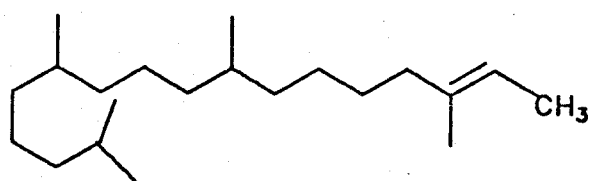
44



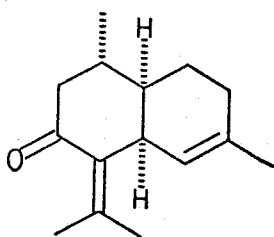
45



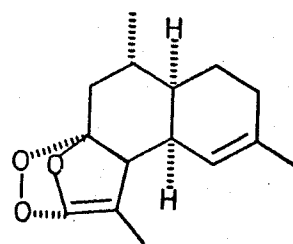
46



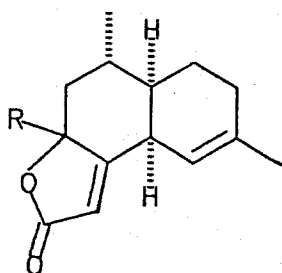
47



48

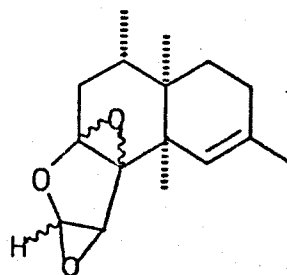


49

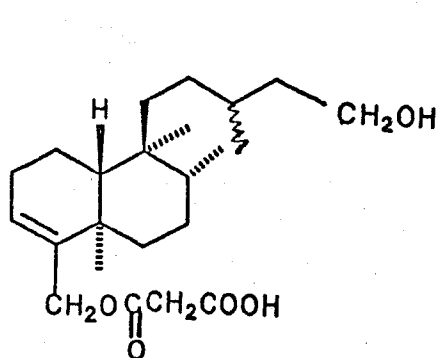


50a R= OH

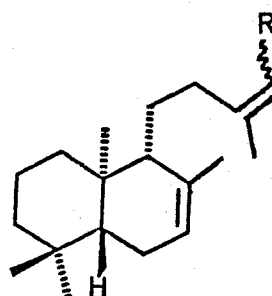
50b R= H



51

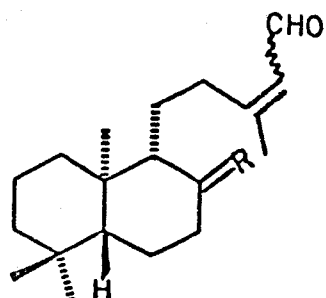


52



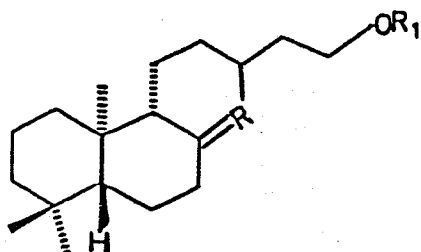
53a R=CO₂H

53b R=CO₂CH₃



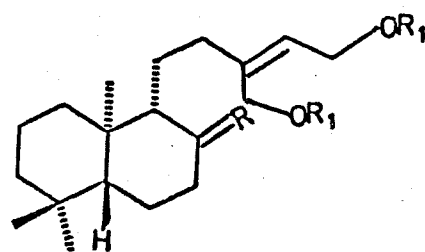
54a R= $\alpha OH, H, 13E$

54b R= $\alpha OH, H, 13Z$



55a R= $\alpha OH, H$; $R_1=H$

55b R= $(=O)$; $R_1=H$

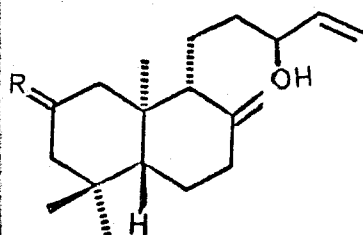


56a R=H; $R_1=Ac$

56b R=H; $R_1=H$

56c R=OAc; $R_1=OAc$

56d R=OH; $R_1=H$



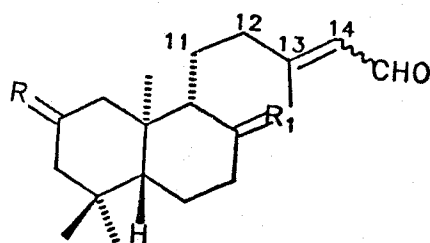
57a R= H

57b R= $\alpha OH, H$

57c R= $\beta OH, H$

57d R=O

57e R= $\alpha OCH_2CH_2COOH; H$

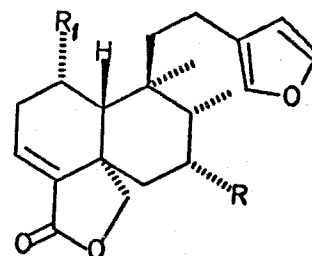


58a R=H₂; $R_1= \alpha OH, H; 13$

58b R=H₂; $R_1= \alpha OH, H; 13$

58c R=(=O); $R_1=H_2; 13E$

58d R=(=O); $R_1=(=O); 13Z$

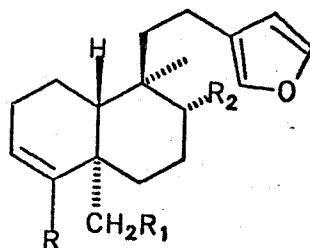
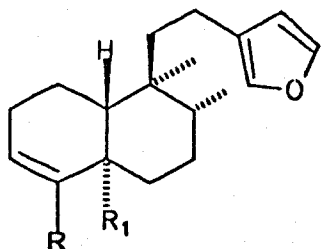


59a R=H; $R_1=OH$

59b R=OH; $R_1=OH$

59c R=R₁=H

59d R=OH; $R_1=H$



60a $R = \text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COOH}$; $R_1 = \text{CH}_3$

60b $R = R_1 = \text{CH}_3$

60c $R = \text{CO}_2\text{H}$; $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$

61a $R = \text{CO}_2\text{H}$; $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{CH}_3$

61b $R = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R_1 = \text{Ac}$; $R_2 = \text{CH}_3$

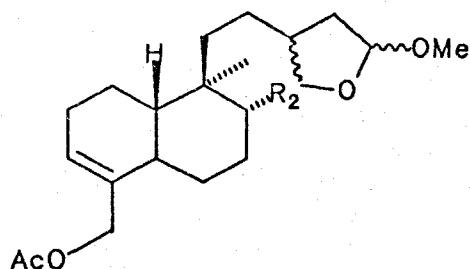
61c $R = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{CH}_3$

61d $R = \text{OAc}$; $R_1 = \text{OAc}$; $R_2 = \text{CH}_3$

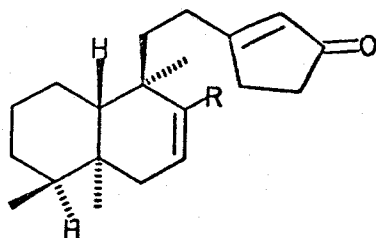
61e $R = \text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$

61f $R = \text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CHO}$

61g $R = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R_1 = \text{Ac}$; $R_2 = \text{CH}_3$

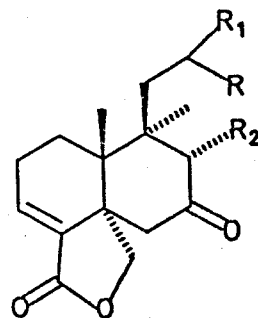


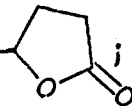
62

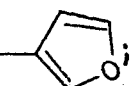


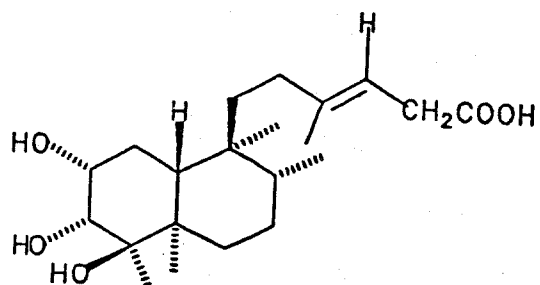
63a $R = \text{CH}_2\text{OH}$

63b $R = \text{CHO}$

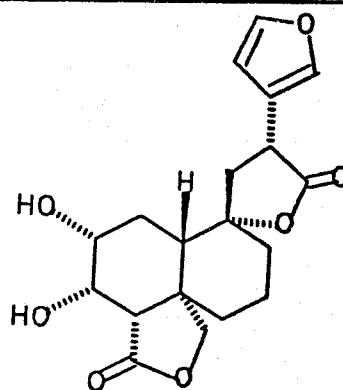


64a $R =$ ; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$

64b $R =$ ; $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{H}$



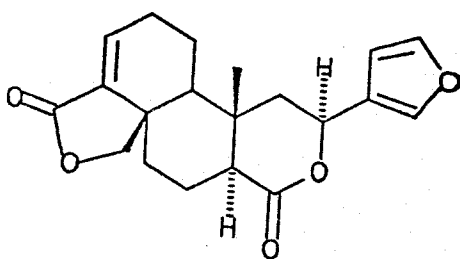
65



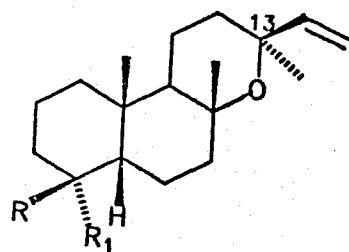
66a R= Ang. ; R₁=Sen

66b R= Sen. ; R₁=Ang.

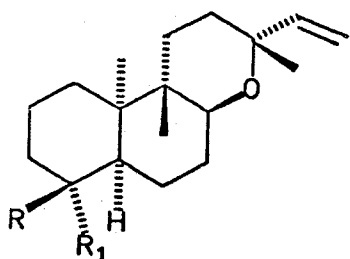
66c R= Ang. ; R₁=MeBu



67

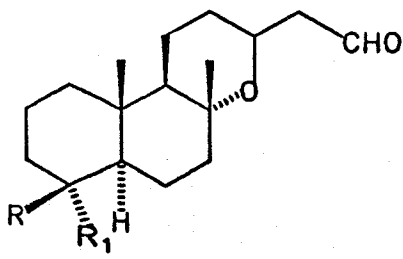


68

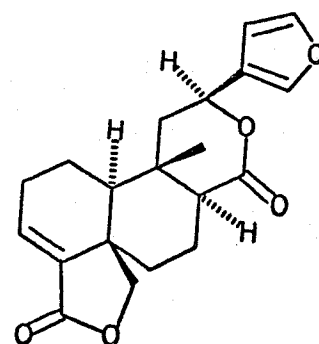


69a R=CH₃ ; R₁=CH₂OH

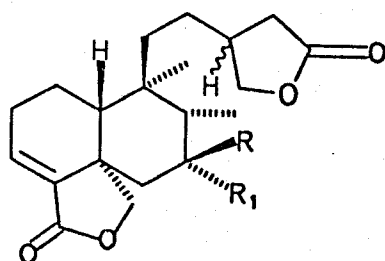
69b R=CH₂OH ; R₁=CH₃



70



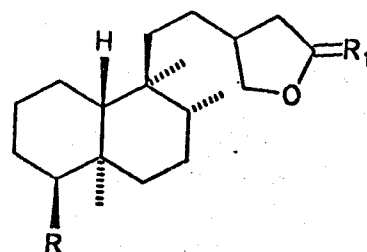
71



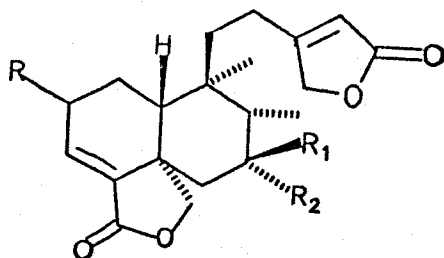
72a $R=R_1=(=O)$

72b $R=H$; $R_1=OH$

72c $R=R_1=H$



73 $R=CH_2COCH_2COOH$; $R_1=H, OH$

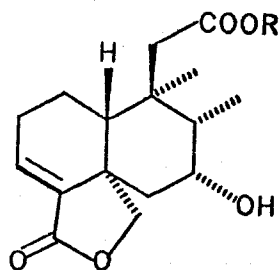


74a $R=OH$; $R_1=R_2=H$

74b $R=OAc$; $R_1=R_2=H$

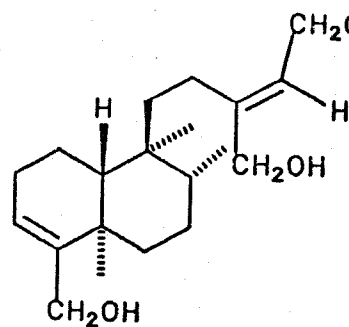
74c $R=R_2=H$; $R_1=OH$

74d $R=H$; $R_1=R_2=(=O)$

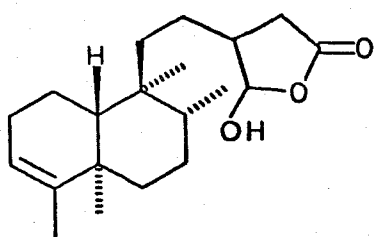


75a $R=H$

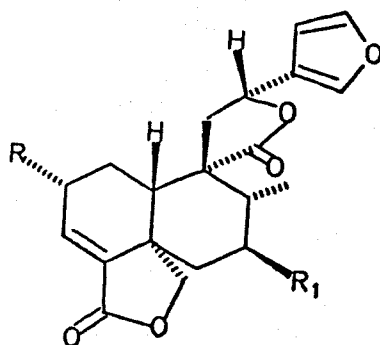
75b $R=CH$



76



77



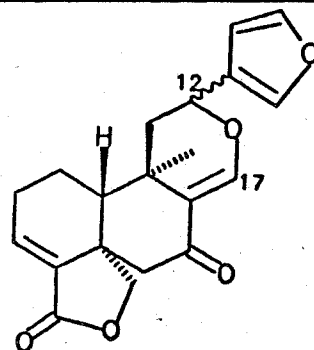
78a R= OAng.; R₁=H

78b R=OSen; R₁=H

78c R=R₁= H

78d R=H; R₁= OAng.

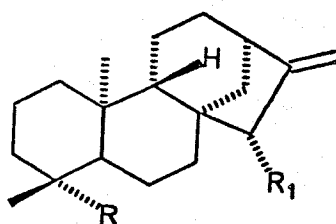
78e R=H; R₁=(=O)



79a: 12 αH

79b: 12 βH

79c: 8β,17(hid),12 βH



80a R=CO₂H; R₁=H

80b R=CO₂CH₃; R₁=H

80c R=CO₂H; R₁=OH

80d R=CO₂CH₃; R₁=OH

80e R= CO₂H; R₁=OAng

80f R= CO₂H; R₁=OTigl

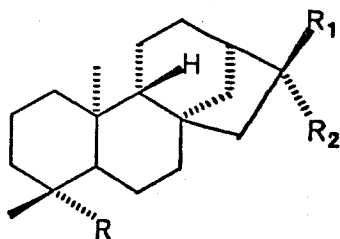
80g R=CHO; R₁=H

80h R= CH₂OH; R₁=H

80i R= CH₂OCO(CH₂)₂C₆H₄p-OH; R₁=H

80j R= CO₂H; R₁= OAc

80k R= CH₃; R₁= H



81a $R = \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{p-OH}$

$R_1 = \text{CHO}; R_2 = \text{H}$

81b $R = \text{CH}_3; R_1 = \text{CH}_3;$

$R_2 = \text{OH}$

81c $R = \text{CH}_3; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CHO}$

81d $R = \text{CH}_3; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{COOH}$

81e $R = \text{CH}_2\text{OH}; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CHO}$

81f $R = \text{CH}_2\text{OH}; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CO}_2\text{H}$

81g $R = \text{CH}_2\text{OH}; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{COCH}_3$

81h $R = \text{CHO}; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CHO}$

81i $R = \text{CO}_2\text{H}; R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

81j $R = \text{CH}_3; R_1 \left. \vphantom{\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}} \right\}$



81k $R = \text{CH}_2\text{OH}; R_1 \left. \vphantom{\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}} \right\}$



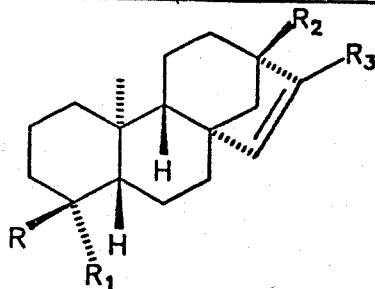
81l $R = \text{CHO}; R_1 \left. \vphantom{\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}} \right\}$



81m $R = \text{CO}_2\text{H}; R_1 \left. \vphantom{\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}} \right\}$



81n $R = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCHO}; R_1 \left. \vphantom{\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}} \right\} = \text{CH}_2$



82a R= CH₃; R₁= R₂= CH₂OH; R₃= H

82b R= CH₃; R₁= CH₂OH; R₂= CH₃; R₃= H

82c R= CH₂OAc; R₁= CH₂OAc; R₂= CH₃; R₃= H

82d R= CH₃; R₁= CH₂OH; R₂= CH₃; R₃= H

82e R= CH₂OH; R₁= CH₃; R₂= CH₃; R₃= H

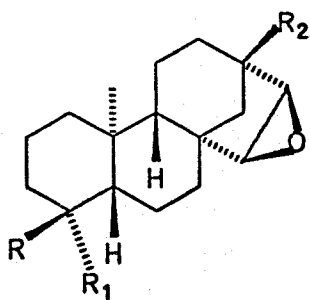
82f R= CH₃; R₁= $\text{OC}(\text{CH}_2)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH}$; R₂= H; R₃= CH₂OH

82g R= CH₃; R₁= $\text{OC}(\text{CH}_2)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH}$; R₂= H; R₃= CH₂OAc

82h R= CH₃; R₁= CH₃; R₂= H; R₃= CH₂OH

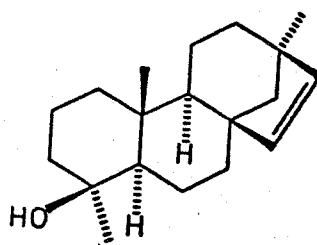
82i R= CH₃; R₁= CH₂OH; R₂= H; R₃= CH₂OH

82j R= R₁= CH₂OH; R₂= R₃= CH₃

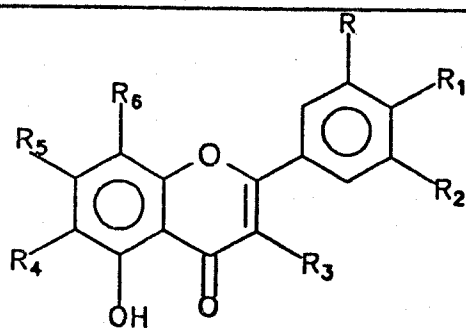


83a R= CH₂OH; R₁= Me

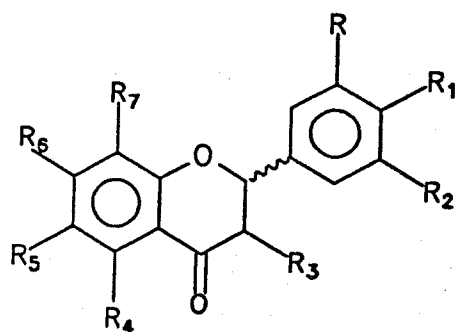
83b R= CH₃; R₁= CH₂OH



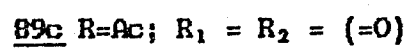
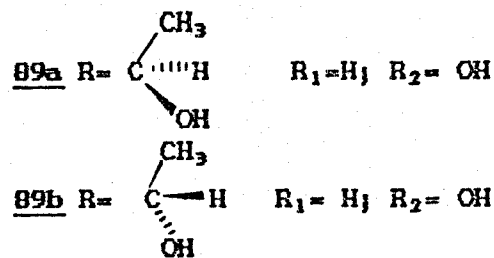
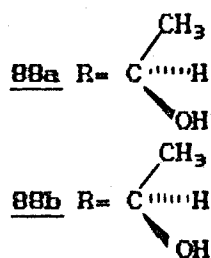
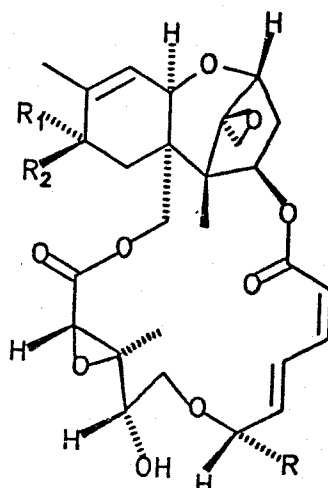
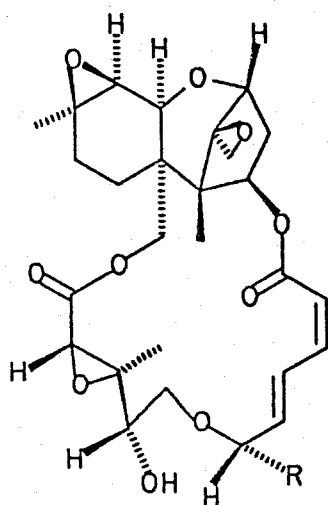
84

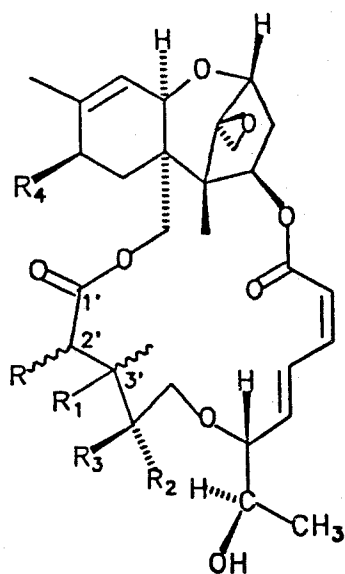
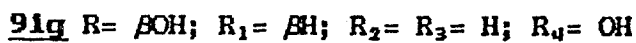
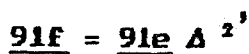
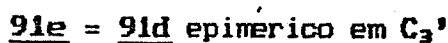
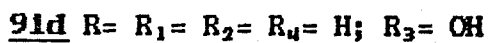
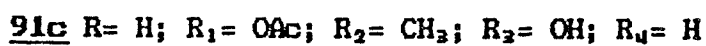
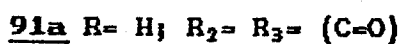
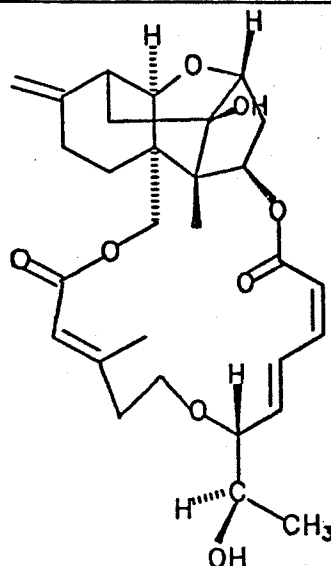
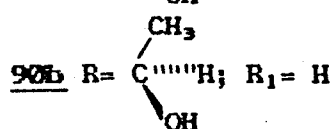
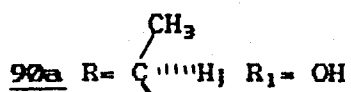
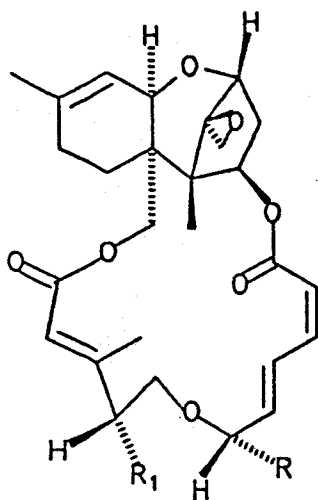


COMPOSTO	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
85a	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
85b	H	H	OH	H	H	OCH ₃	H
85c	OH	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
85d	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	H
85e	H	OH	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	H
85f	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
85g	H	OH	OMe	H	OMe	OMe	H
85h	H	OCH ₃	H	H	H	OH	H
85i	H	OH	H	H	H	OH	H
85j	OH	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
85k	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85l	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85m	H	OH	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
85n	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃
85o	H	OH	H	OCH ₃	H	OH	H
85p	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	OH	H
85q	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
85r	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85s	H	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85t	OH	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85u	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85v	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
85x	H	OH	H	H	H	OCH ₃	H
85y	OH	OH	H	H	H	OH	H
85z	OH	OH	H	H	H	OCH ₃	H
86a	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
86b	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H
86c	OH	OH	H	OH	H	OH	H
86d	OH	OH	H	O	H	OH	H
86e	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	H
86f	H	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H
86g	H	H	H	H	HH	OH	H
86h	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OH	H
86i	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OH	H
86j	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	H	OH	H
86k	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OH	H
86l	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OH	H
86m	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OH	H
86n	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
86o	OH	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
86p	OH	OH	H	O	H	OH	H
86q	H	H	H	H	OH	OCH ₃	H

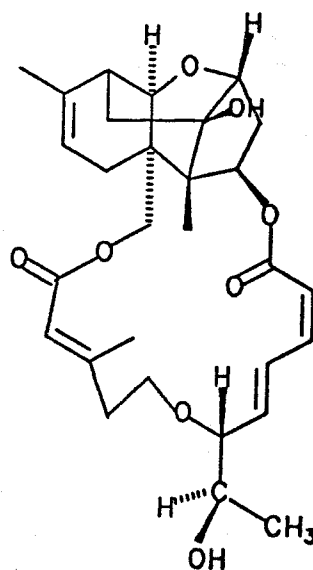


COMPOSTO	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
87a	H	OCH ₃	H	H	OH	H	OH	H
87b	H	OH	HH	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
87c	H	OH	H	OH	H	H	OH	H
87d	H	OH	H	OH	H	H	OCH ₃	H
87e	H	OH	OH	H	OH	H	OH	H
87f	H	OH	OH	OAc	OH	H	OH	H
87g	H	OH	H	OAc	OH	H	OH	H
87h	H	OAc	OAc	OAc	OH	H	OAc	H
87i	H	H	H	H	OH	H	OH	H
87j	H	H	H	OH	OH	H	OH	H
87k	H	H	OCH ₃	H	OH	H	OH	H
87l	OH	OH	H	β Oglic	OH	H	OH	H
87m	H	OH	H	H	OH	H	OH	H
87n	H	OH	H	OH	OH	H	OH	H
87o	H	OH	H	β Oglic	OH	H	OH	H
87p	H	OH	H	H	OH	H	OCH ₃	H
87q	OCH ₃	OH	H	H	OH	H	OCH ₃	H

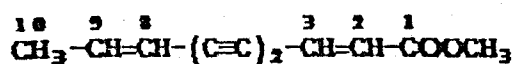




92

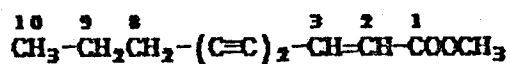


93



94a (2Z, 8Z)

94b (2Z, 8E)

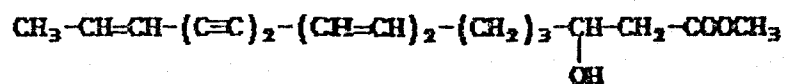


95a (2Z)

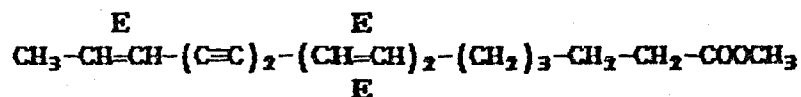
95b (2E)



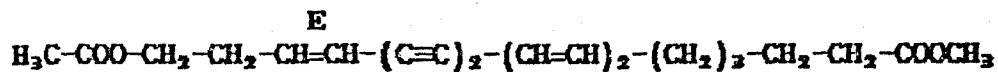
96 (E, E, E)



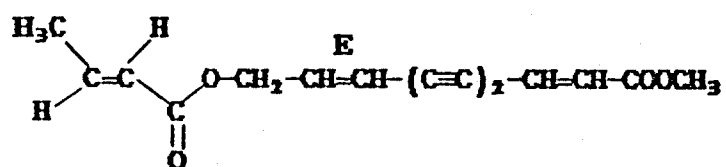
97 (E, E, E)



98



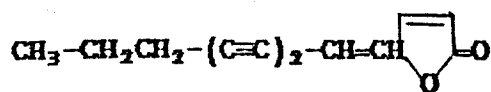
99



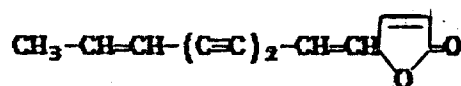
100a (E,E)

100b (E,Z)

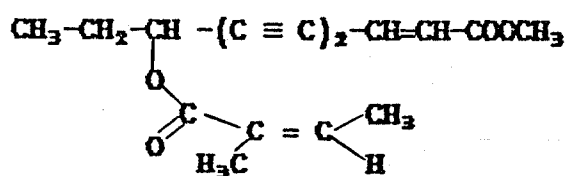
100c (Z,Z)



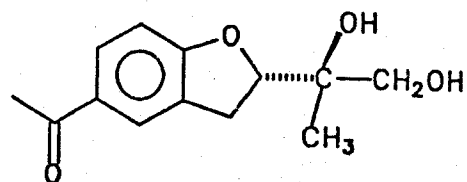
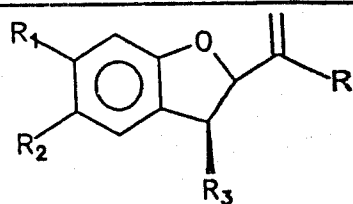
101



102



103



104a R= CHO; R₁= Ac; R₂= OH; R₃=H

105

104b R= CH₂OAc; R₁= Ac; R₂= OH; R₃=H

104c R= CO₂CH₃; R₁= Ac; R₂= OH; R₃= H

104d R= CH₂OH; R₁= Ac; R₂= OH; R₃= H

104e R= CH₃; R₁= H; R₂= Ac; R₃=H

104f R= CH₃; R₁= OH; R₂= Ac; R₃= H

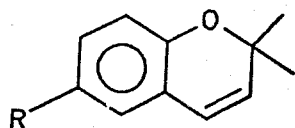
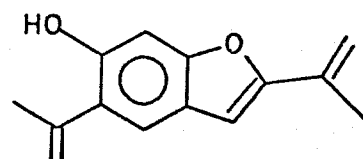
104g R= CHO; R₁= OH; R₂= Ac; R₃= H

104h R= CHO; R₁= H; R₂= Ac; R₃= H

104i R= CH₃; R₁= Ac; R₂= OH; R₃= OAc

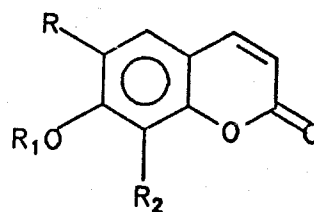
104j R= CH₃; R₁= Ac; R₂= OH; R₃= H

104k R= CH₂OAc; R₁= H; R₂= Ac; R₃= H



107a R= Ac

107b R= $\begin{array}{c} \text{CH-OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$



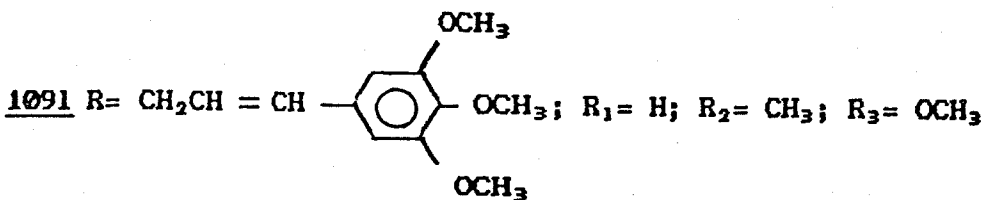
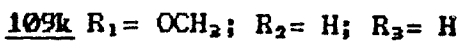
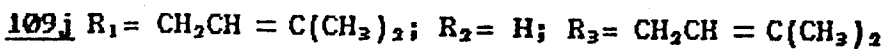
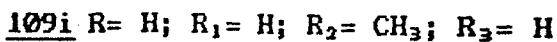
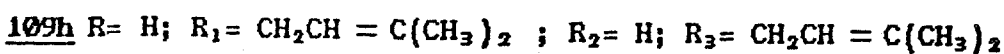
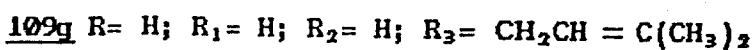
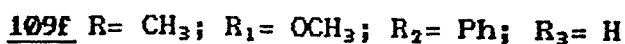
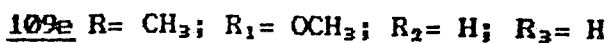
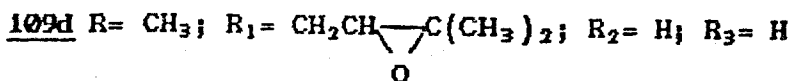
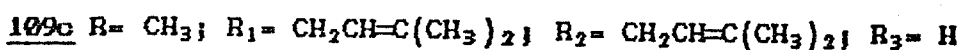
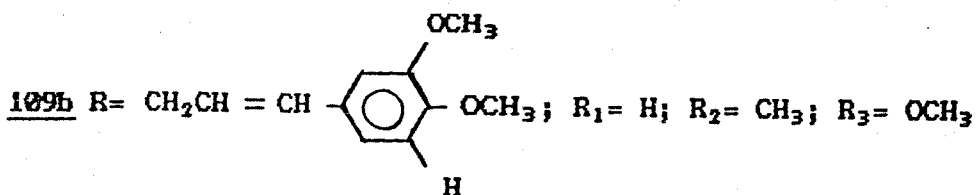
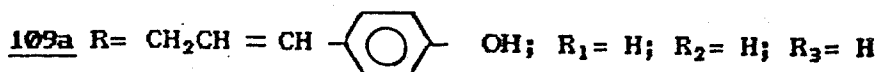
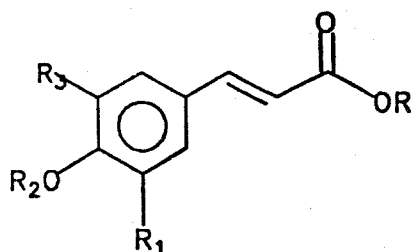
108a R= OMe; R₁= CH₃; R₂= H

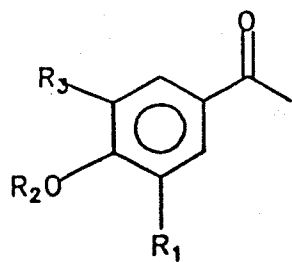
108b R= H; R₁= Geranyl; R₂= H

108c R= OCH₃; R₁= CH₃; R₂= OCH₃

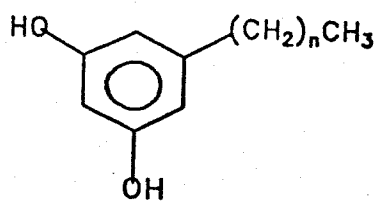
108d R= H; R₁= OCH₃; R₂= H

108e R=H; R₁= H; R₂= H





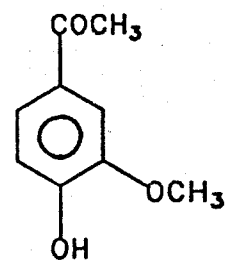
110



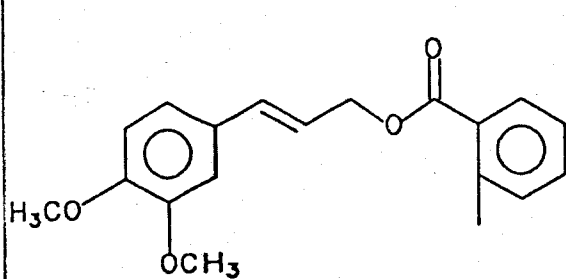
111a (n= 14)

111b (n= 13)

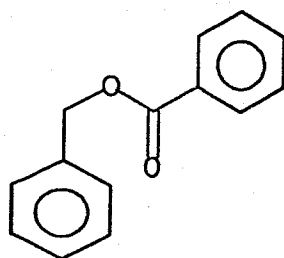
111c (n= 12)



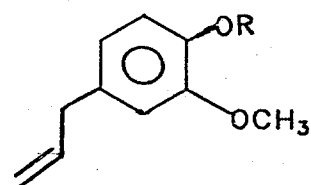
112



113

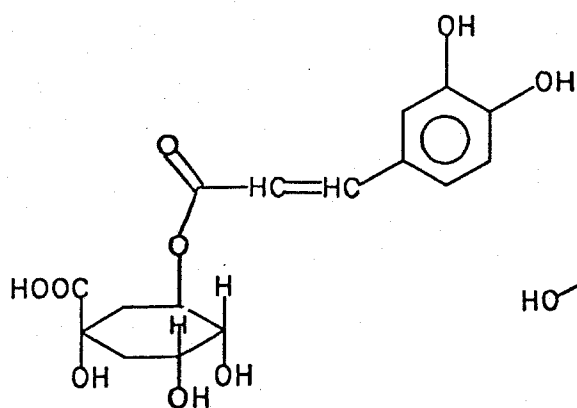


114

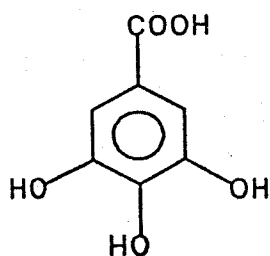


115a R= H

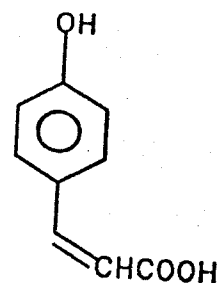
115b R= CH3



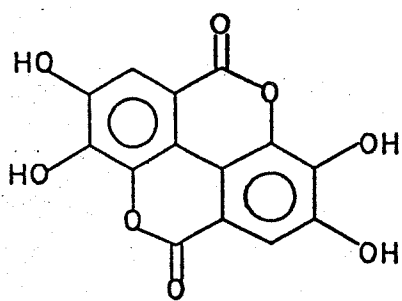
116



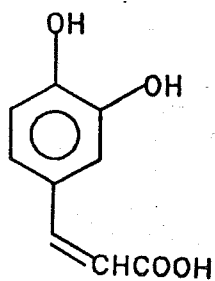
117



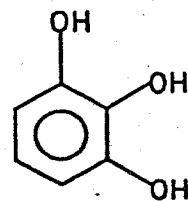
118



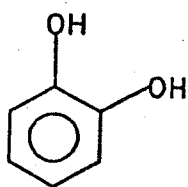
119



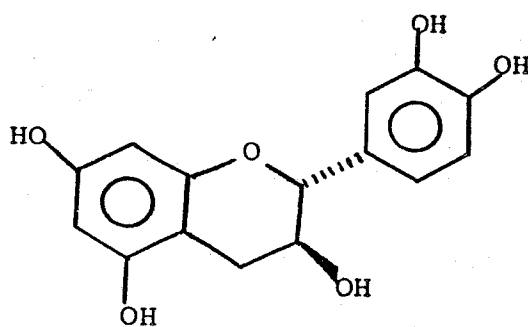
120



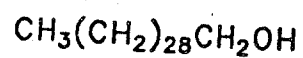
121



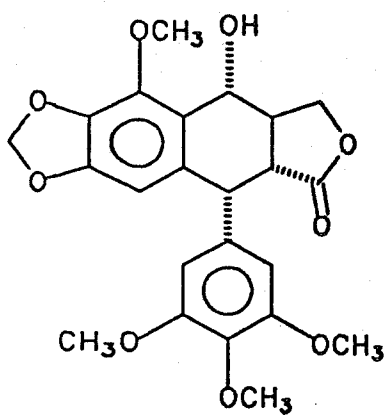
122



123



124



125

Quadro 1: Estruturas dos compostos isolados das espécies de *Baccharis* estudadas desde 1907 até 1985.

ESTUDO FITOQUÍMICO DA Baccharis eleagnoides Stend

- PARTE DESCRITIVA DA PLANTA

A Baccharis eleagnoides é uma espécie de planta pertencente à família Compositae (sub tribo Asterea). No Brasil esta espécie está distribuída, geograficamente, em Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, em geral em regiões de altitude.

É um arbusto de até 3 metros, apresentando folhas alternas, lanceoladas de ápice agudo e base longo-atenuada, com bordos reneados, na face superior griseo pilosas e canescentes na face inferior, triplinervar com 3,7 cm de comprimento por 0,5-1,5 cm de largura.

Influorescência terminal, com capítulos numerosos em indivíduos masculinos e femininos. Involucro com 5-6 mm de altura e 4-5 mm de diâmetro com bracteias agudas. Tem flores em número de 20-30 por capítulo. Aquênio com pappo piloso, branco, com cerca de 5 mm de comprimento /65/.

ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DAS FOLHAS E RAÍZES

DA Baccharis eleagnoides Stend.

O isolamento dos constituintes de uma planta pode ser feito através de diversos métodos de acordo com o tipo de substância que se deseja estudar.

No gênero Baccharis encontram-se uma grande variedade de classes de compostos das quais podemos destacar terpenos (mono, sesqui, di e triterpenos), flavonóides e poliacetilenos.

Para o isolamento dos constituintes das folhas e raízes da B. eleagnoides, foi utilizado um método brando de extração, ou seja, extração das folhas e raízes ainda frescas com éter etílico à temperatura ambiente por um período de aproximadamente 15 dias, seguido de concentração dos extratos brutos à pressão reduzida, evitando temperaturas superiores a 26°C.

Desta forma foram obtidos os extratos etéreos das folhas (extrato I) e raízes (extrato II) da B. eleagnoides.

Os extratos obtidos foram submetidos a várias etapas de purificação, através de métodos cromatográficos, resultando no isolamento de 6 substâncias.

Uma purificação prévia por coluna cromatográfica do extrato bruto das folhas da B. eleagnoides revelou a presença de substâncias apolares altamente instáveis que polimerizavam rapidamente à temperatura ambiente em contacto com o ar. A facilidade de decomposição dessas

substâncias foi uma indicativa quanto à presença de poliacetilenos na planta.

Levando em consideração esses fatos, foram tomados cuidados especiais desde a preparação do extrato bruto até a obtenção dos produtos puros, com o objetivo de evitar possíveis decomposições, e até perdas totais dos produtos isolados.

As substâncias isoladas das folhas da *B. eleagnoides* foram : os poliacetilenos lineares 126a e 126b (da série C_{17} , com cromóforo eno: diino: dieno, 0,015% do peso das folhas frescas) e 100c (da série C_{10} , com cromóforo eno:diino:eno, 0,011% das folhas frescas), enquanto que, as substâncias isoladas das raízes foram : o óxido de *Baccharis* 6 (0,05% do peso das raízes frescas) e os poliacetilenos 103 e 127 (da série C_{10} , com cromóforo diino:eno, em 0,007% do peso das raízes frescas).

As estruturas dos compostos isolados foram determinadas através de métodos físicos, como espectroscopia de UV, IV, RMN 1H , RMN ^{13}C e espectrometria de massa.

POLIACETILENOS: ASPECTOS GERAIS

Esta classe de substâncias tem sido detectadas em 19 famílias de plantas superiores com exceção das dicotiledôneas. Embora estes compostos sejam distribuídos em diversas famílias, somente as *Compositae* e *Umbeliferae* foram estudadas exaustivamente /46/.

Além de plantas superiores, os poliacetilenos podem ser encontrados em microorganismos, especialmente em *Basidiomicetos* /46/.

Dentre as diversas tribos que compõe a família *Compositae*, a tribo *Astereae* tem sido bastante investigada quanto à obtenção de

são muitas, mas os compostos comumente descritos na literatura contêm em suas estruturas 10 átomos de carbono. Em alguns gêneros são encontrados acetilenos contendo 17 átomos de carbono, que provavelmente tem precursores biogenéticos compostos com dezoito átomos de carbono (ácido oleico) /46/.

DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS ISOLADOS

As purificações das frações de interesse, obtidas a partir das CC dos extratos brutos das folhas e raízes da *B. eleagnoides* foram realizadas utilizando-se diversos métodos cromatográficos, como por ex.: cromatografia em coluna (CC), cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia em camada espessa preparativa (CCEP), cromatografia em coluna sob pressão (CCP) e cromatografia em camada espessa circular por centrifugação (CCEC).

Os extratos etéreos das folhas e raízes da *B. eleagnoides* foram submetidos à uma purificação prévia por CC do tipo filtração, da qual foram obtidas várias frações que a seguir foram analisadas por espectroscopia de UV. Através da análise dos espectros de UV, pode-se detectar a presença de três cromóforos distintos:

Nas folhas :

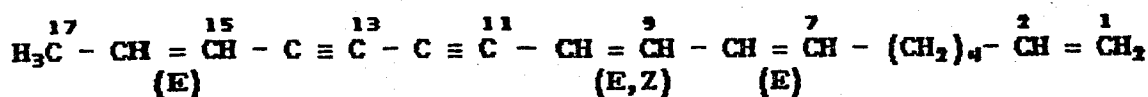
eno:diino:dieno $\lambda_{\text{max}} = 331; 309; 289; 270 \text{ e } 257 \text{ nm. /46/}$

eno:diino:eno $\lambda_{\text{max}} = 334; 311; 293,5; 260 \text{ e } 246,7 \text{ nm. /46/}$

Nas raízes :

diino:eno $\lambda_{\text{max}} = 306; 287,7; 271,7; 224,5 \text{ e } 217,3 \text{ nm /46/}.$

POLIACETILENOS 126a E 126b.



126a - 9 E

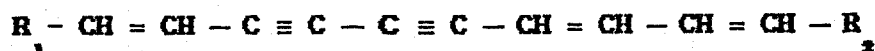
126b - 9 Z

1,7,9,15-Heptadecatetraeno-11,13-diino 126.

Obtidos da fração hexânica das folhas da B. eleagnoides, apresentaram comportamento cromatográfico (CCD) idêntico quando se utilizou hexano como eluente.

A primeira tentativa de isolar o poliacetileno 126 (126a + 126b) levou-nos a um produto oleoso, amarelado, extremamente instável que foi mantido em solução de hexano sob atmosfera de N₂ à baixa temperatura.

Este composto apresentou espectro de UV típico para poliacetileno contendo cromóforo eno:diino:dieno (E - 1).

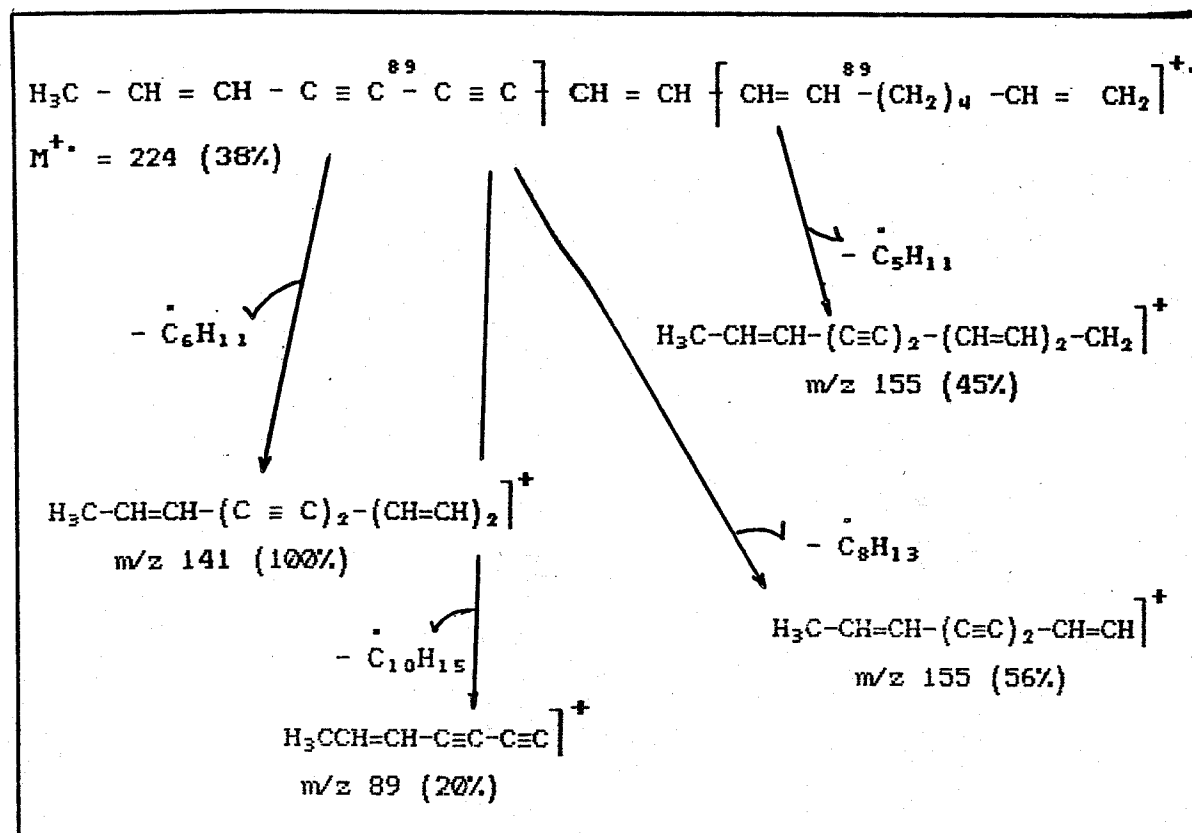


$\lambda_{\text{max}}^{\text{hex}}$ (ϵ) = 331 (26.500); 309 (34.000); 289 (25.000); 270 (12.000) e 257 (49.000) nm, (E - 1).

Seu espectro de IV (E - 2), apresentou absorções características em 2200, 2120 cm⁻¹ relativas a deformação axial dos grupos (-C≡C-), substituídos assimetricamente. Em 1635 e 950 cm⁻¹ foram observadas absorções relativas às ligações (-C=C-) conjugadas, enquanto que, em 990 e 920 cm⁻¹ o espectro mostrou absorções relativas ao grupo

vinílico terminal de modo análogo às absorções descritas na literatura /66/.

O EM de 126, apresentou fragmentações características que estão mostradas no Quadro 2.



Quadro 2 : Fragmentações propostas para o poliacetileno 126.

O espectro de RMN ^1H de 126 (E - 3), apresentou os seguintes sinais: dubleto em 1,86 ppm ($\text{H}_3\text{C} - \overset{17}{\text{CH}} = \overset{15}{\text{CH}} - \text{R}$, 3H; $J_{\text{H}_{17}-\text{H}_{16}} = 7,00$ Hz), um multiplete em 2,08 ppm (4H) e um multiplete em 1,40 ppm (4H).

Na região de absorção de prótons olefinicos 6,80 a 4,70 ppm, o espectro de RMN ^1H apresentou um padrão de absorção extremamente complexo com integração proporcional a nove prótons.

Os prótons H_1 e H_1' da ligação dupla terminal apresentaram-se como dois dubletos múltiplos a 4,96 ppm (H_1 ; $J = 16$ Hz) e 4,92 ppm (H_1' ; $J = 11$ Hz) /67/. Para os demais prótons do sistema conjugado (6,80 a 5,20 ppm) não foi possível atribuir corretamente seus deslocamentos químicos bem como seus padrões de absorção (E - 3).

Devido ao número limitado de informações, descritas na literatura, sobre estudos de RMN ^{13}C para derivados poliacetilênicos naturais, decidimos analisar o espectro de RMN ^{13}C para o derivado 126, uma vez que este foi isolado em grande quantidade nesta planta.

No espectro de RMN ^{13}C (E - 4), a região característica para os Csp de alcinos simples é de 26,0 - 65,0 ppm, mas estes Csp são muito sensíveis a efeitos de substituintes, principalmente os que envolvem interações eletrônicas π (p-p). Ligações duplas conjugadas à ligações $-C\equiv C-$, promovem uma forte desproteção para o C β acetilênico e uma fraca proteção para o C α acetilênico, comparando com o efeito de um substituinte alquil correspondente /68/.

Um estudo de RMN ^{13}C de poliinos simétricos e poliinos espirocetais foi relatado por Bohlmann et al /69/. Estes autores evidenciaram que a atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos de poliinos substituídos assimetricamente são resolvidos parcialmente considerando a densidade eletrônica destes carbonos.

O espectro de RMN ^{13}C de 126 (E - 4), foi de grande valia para sua confirmação estrutural. Verificou-se através da análise deste espectro que o composto isolado, embora mostrando-se puro por CCD e pelos demais métodos físicos citados anteriormente, tratava-se de uma mistura de poliacetilenos. Na região característica de Csp do sistema conjugado (eno:diino:dieno) foram observados seis sinais em 81,0; 80,7;

79,8; 78,0; 76,5 e 73,5 ppm ao invés dos quatro sinais esperados.

Por outro lado, na região de C_{sp^2} 145,0 a 120,0 ppm foram observados doze sinais ao invés de oito, como se esperaria para o composto 126.

Na região característica para os C_{sp^3} foram observados cinco sinais em 33,5 (t, C_6); 32,7 (t, C_3); 30,1 (baixa intensidade); 28,4 (t, C_4, C_5) e 18,6 (q, CH_3) ppm.

Os dados obtidos a partir do espectro de RMN ^{13}C de 126 evidenciaram uma mistura de dois poliacetilenos. A separação desses só foi possível através de sucessivas CCEP, após horas de eluições contínuas, utilizando-se éter de petróleo como eluente.

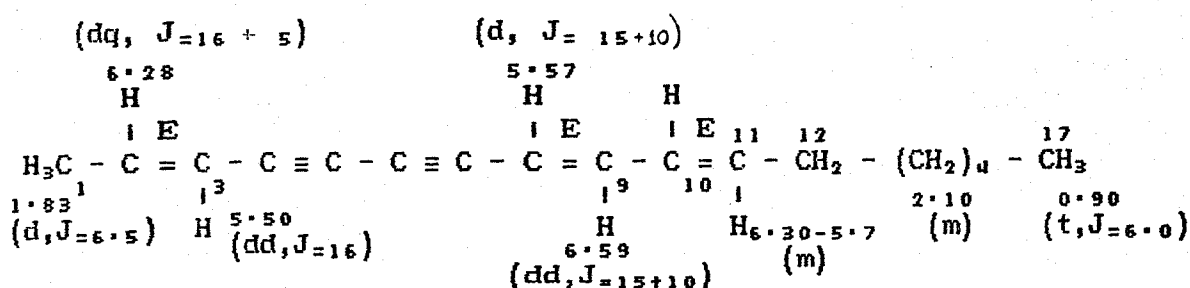
Os poliacetilenos 126a (menos polar) e 126b (mais polar) apresentaram os espectros de UV e IV análogos à mistura analisada anteriormente, ou seja, espectros de UV típicos de poliacetilenos, contendo o cromóforo eno:diino:diene.

Os espectros de massas dos derivados 126a e 126b também apresentaram o mesmo pico do íon molecular ($M^+ = 224$ daltons) e os mesmos padrões de fragmentações, com pequenas diferenças nas intensidades dos fragmentos. Os espectros de RMN 1H dos poliacetilenos 126a (E - 6) e 126b (E - 9) revelaram muita semelhança na região de 2,60 - 0,00 ppm, apresentando apenas diferenças na região correspondente às absorções dos prótons olefinicos 6,70 - 4,80 ppm, cujas integrações foram relativas a nove prótons.

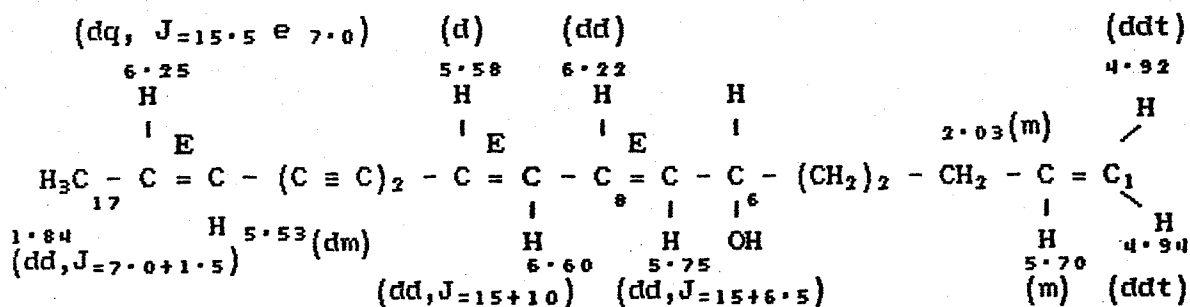
No espectro de 126a (E - 6), foi observado um multipletto em 2,10 ppm e no espectro de 126b um multipletto em 2,04 ppm, relativos a quatro prótons alílicos (H_3 e H_6). Em 1,78 ppm, um dubleto correspondente a três prótons $\overset{17}{CH_3}-\overset{16}{CH}-\overset{15}{CH}-R$, $J_{17-16} = 7,0$ Hz, um

multipletto em 1,4 ppm, com integração relativa para 4 prótons. Em 4,96 e 4,92 ppm foram observados em ambos os espectros duas absorções do tipo duplo multipletto, características para os prótons olefinicos terminais (H_1 e H_1'), com $J_{H_1-H_2}^3 = 16$ Hz e $J_{H_1'-H_2}^3 = 11$ Hz, respectivamente. Os demais prótons olefinicos do sistema conjugado apresentam para ambos compostos, um padrão de absorção extremamente complexo.

Um estudo mais detalhado deste sistema pode ser feito através de comparações dos deslocamentos químicos obtidos nos espectros ampliados na região de 7,00 a 4,80 (Figs. 1 e 2), com os dados descritos na literatura por Bohlmann para os derivados 128 e 129 /70/.



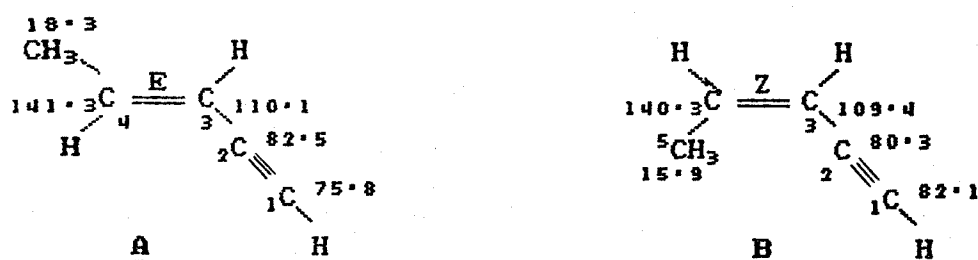
128



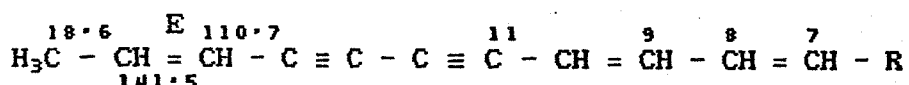
129

As Figuras 1 e 2 mostram as absorções dos prótons olefinicos

Da comparação dos espectros obtidos para os derivados 126a e 126b pudemos constatar que os C_{sp^3} apresentaram deslocamentos químicos idênticos. A presença de um quarteto em 18,6 ppm nos espectros de 126a e 126b é característica para carbono metílico sobre dupla ligação ($CH_3-CH=CHR$). Esta absorção confere à ligação dupla C_{15-16} a configuração (E), o que está de acordo com o deslocamento químico apresentado pelo grupo metílico (18,3 ppm) do derivado (1E)-pentino-3-eno A, quando comparados ao seu isômero (Z) B /71/.

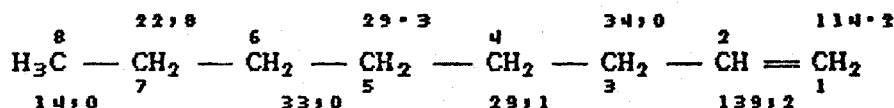


Os modelos A e B são úteis também para atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos C_{16} e C_{15} dos derivados 126a e 126b, ou seja 141,5 ppm para o C_{16} e 110,7 ppm para o C_{15} .



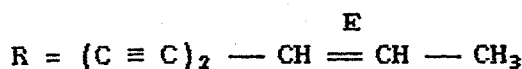
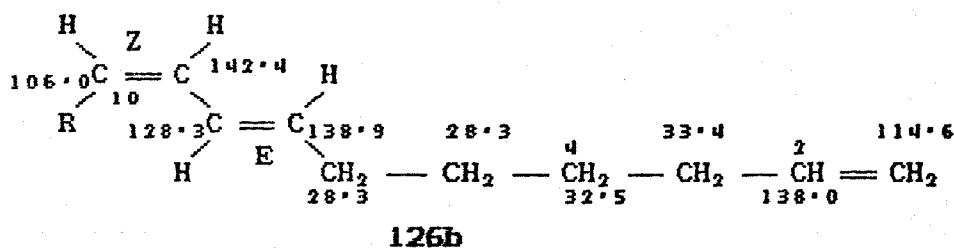
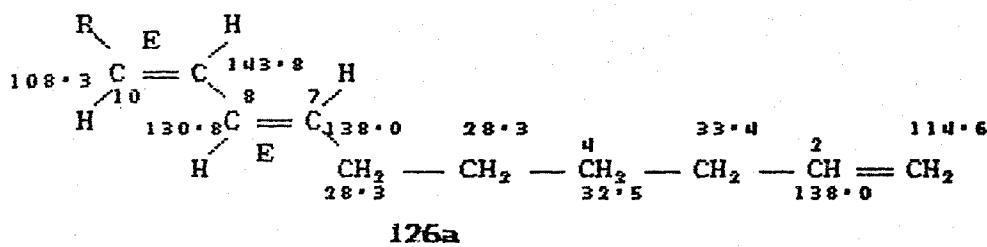
126a (9E), 126b (9Z)

Para atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos e dos carbonos olefínicos C_1 e C_2 , foi utilizado como modelo os carbonos de 1 a 6 do 1-octeno D /72/.



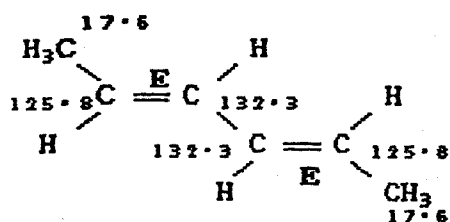
D

Observamos que os deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos não se alteram revelando que a estereoquímica da dupla ligação em C₇₋₈ se mantém igual em 126a e 126b, sugerindo que a diferença destes compostos se encontra na estereoquímica da dupla ligação C₉₋₁₀.

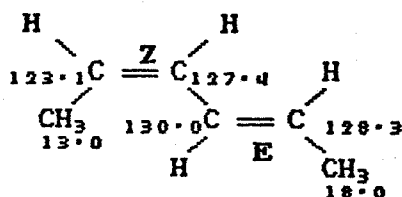


As maiores diferenças detectadas nos espectros de RMN ¹³C foram observadas nas regiões de absorções dos Csp² e Csp.

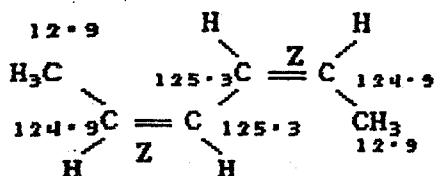
As atribuições dos deslocamentos químicos dos Csp²: C₇, C₈, C₉ e C₁₀ dos derivados 126a e 126b foram feitas por comparação com os deslocamentos químicos dos carbonos dos modelos D e E /73/.



D (E,E)



E (Z,E)



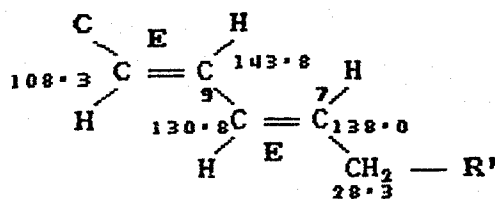
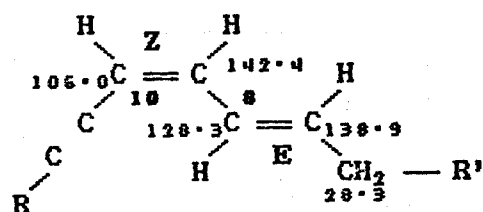
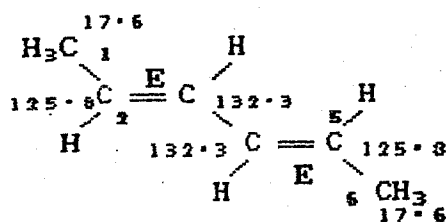
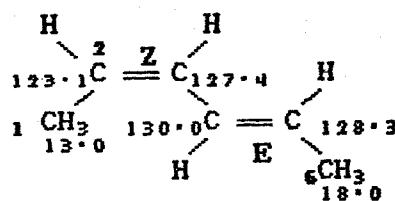
F (Z,Z)

Embora existam diferenças nas magnitudes dos efeitos dos substituintes, pudemos fazer uma boa correlação entre os deslocamentos químicos dos carbonos dos modelos D e E com os obtidos para os carbonos olefinicos dos poliacetilenos 126a e 126b.

Observou-se para o derivado E (Z,E) que o grupo metila ligado ao C_2 causa proteção para os carbonos C_4 de 2,10 ppm, C_2 de 2,70 ppm e C_3 de 4,90 ppm, e desproteção para o C_5 de 2,50 ppm, quando comparados com o derivado D (E,E). De modo analogo, observou-se para o poliacetileno 126b que os carbonos C_8 , C_9 e C_{10} sofreram proteção, enquanto que o C_7 sofreu desproteção ao compararmos os deslocamentos químicos destes carbonos aos do poliacetileno 126a. Este fato evidenciou que o poliacetileno 126b apresenta a ligação dupla C_9-10 (Z), enquanto que 126a apresenta ligação dupla C_9-10 (E)

Na Tab. 4 estão representados os cálculos dos $\Delta\delta$ (126a - 126b) e $\Delta\delta$ (D - E) para fins de comparações dos efeitos envolvidos na mudança de estereoquímica das duplas ligações do sistema conjugado.

RC

126a (E,E)126b (Z,E)D (E,E)E (E,Z)

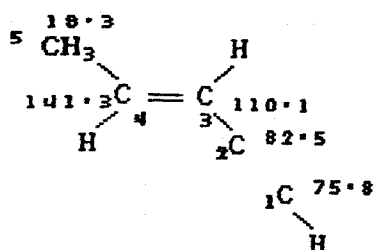
$\Delta\delta$ (126a-126b) (ppm)	$\Delta\delta$ (D - E) (ppm)
$\Delta\delta C_{10} = + 2,3$	$\Delta\delta C_2 = + 2,7$
$\Delta\delta C_9 = + 1,4$	$\Delta\delta C_3 = + 4,9$
$\Delta\delta C_8 = + 2,5$	$\Delta\delta C_4 = + 2,3$
$\Delta\delta C_7 = - 0,9$	$\Delta\delta C_5 = - 2,5$

Tabela 4 : Cálculos das $\Delta\delta$ s dos C_{sp^2} de (126a - 126b) e (D - E).

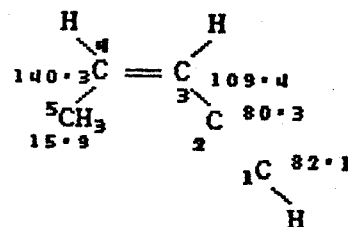
Da análise feita para os $\Delta\delta$ (126a - 126b) e $\Delta\delta$ (D - E), observou-se que os efeitos de proteção e desproteção são os mesmos, variando apenas em magnitude. Essa variação pode ser atribuída à mudança dos substituintes e ao efeito mesomérico diferente para os isômeros.

A influência na mudança dos substituintes nos deslocamentos

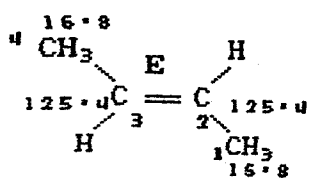
químicos dos C_{sp^2} pode ser avaliada pela análise comparativa dos modelos descritos a seguir.



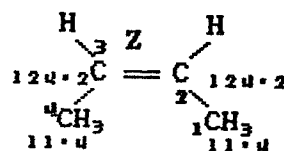
A



B



G



H

Foram realizados também os cálculos das $\Delta\delta$ s dos carbonos do sistema dieno para os derivados (A - G) e (B - H), conforme mostrados a seguir, Tabela 5.

$\Delta\delta$ (<u>A</u> - <u>G</u>) (ppm)	$\Delta\delta$ (<u>B</u> - <u>H</u>) (ppm)
$C_3 - C_2 = - 15,3$	$C_3 - C_2 = - 15,8$
$C_4 - C_3 = + 15,9$	$C_4 - C_3 = + 16,1$

Tabela 5 : Cálculos das $\Delta\delta$ s dos C_{sp^2} de (A - G) e (B - H).

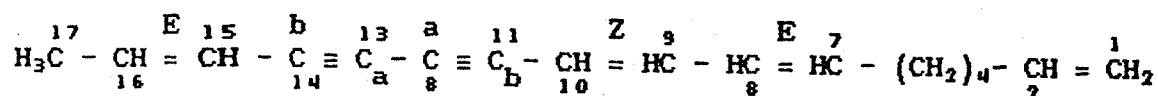
Na região compreendida para os C_{sp} , observou-se quatro sinais nos espectros de 126a e 126b.

Espectro de 126a: 80,5; 80,0; 76,8 e 73,5 ppm (E - 7).

Espectro de 126b: 80,0; 79,8; 76,8 e 73,0 ppm (E - 10).

A esses deslocamentos químicos foram atribuídos os carbonos C_{14} , C_{12} , C_{13} e C_{11} , respectivamente.

A atribuição dos deslocamentos desses carbonos é extremamente complexa e requer uma análise cuidadosa dos espectros desacoplados e totalmente acoplados. Os parâmetros utilizados para diferenciar esses carbonos foram: Intensidades dos sinais, efeitos dos substituintes e análise da estrutura fina. Consideramos ainda, o efeito anisotrópico apresentado por derivados acetilênicos, que promovem proteção para os C_{sp} centrais em sistemas envolvendo poliinos conjugados /74/.



E, E, E -1,7,9,15-Heptadecatetraeno-11,13-diino 126a

E, Z, E -1,7,9,15-Heptadecatetraeno-11,13-diino 126b

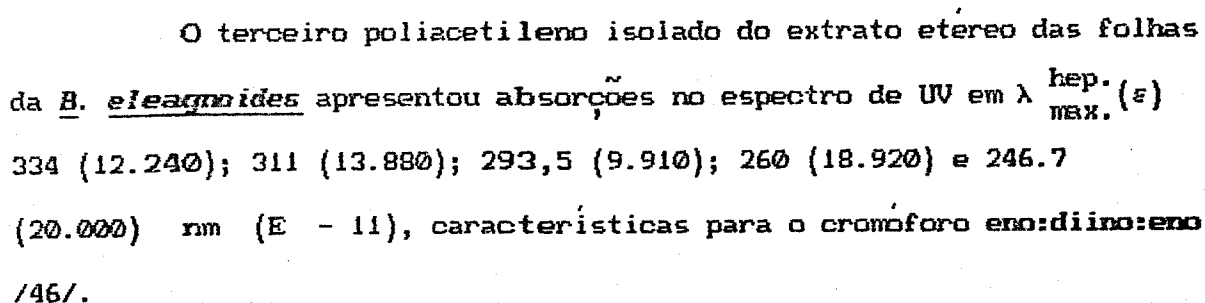
CARBONOS	δ (ppm) 126a (7E,9E,15E)	δ (ppm) 126b (7E,9Z,15E)
C ₁	114,6 (t)	114,6 (t)
C ₂	138,0 (d)	138,0 (d)
^a C ₃	33,4 (t)	33,4 (t)
C ₄	28,3 (t)	28,3 (t)
C ₅	30,0 (t)	28,3 (t)
^a C ₆	32,5 (t)	32,5 (t)
C ₇	138,0 (d)	138,9 (d)
C ₈	130,8 (d)	128,3 (d)
C ₉	143,8 (d)	142,4 (d)
C ₁₀	108,3 (d)	106,0 (d)
^b C ₁₁	80,0 (s)	79,8 (s)
^c C ₁₂	76,8 (s)	76,8 (s)
^c C ₁₃	73,5 (s)	73,0 (s)
^b C ₁₄	80,5 (s)	80,0 (s)
C ₁₅	110,7 (d)	110,7 (d)
C ₁₆	141,5 (d)	141,5 (d)
C ₁₇	18,6 (q)	18,6 (q)

Tabela 6 : Deslocamentos químicos observados nos espectros de

RMN ¹³C (25,2 MHz) para os poliacetilenos 126a e 126b.

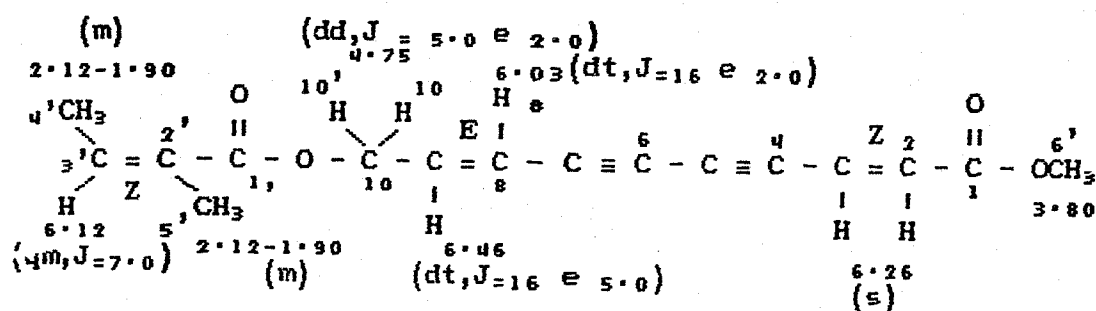
* a, b e c indicam que os valores podem ser intercambiáveis entre si.

10-[Z-(2'-metil-2'-butenoato)]-(2Z,3E)-decadieno-4,6-diinoato de metila 100c



No espectro de RMN ^1H de 100c (E - 13), foram observadas as seguintes absorções: Em 6,60 a 5,80 ppm a presença de cinco prótons

olefinicos dos quais, dois prótons absorvem como um singlete em 6,26 ppm (H_2 e H_3). Em 6,46 ppm observou-se a presença de um duplo triplete com integração relativa a um próton (H_9 ; $J = 16$ e $5,0$ Hz). Em 6,12 ppm observou-se dois sinais múltiplos que foram atribuídos como sendo parte de um quarteto múltiplo, o qual está parcialmente encoberto pelas absorções dos prótons H_2 , H_3 e H_8 ($H_{3'}$; $J = 7,0$ Hz), um duplo dublete em 4,75 ppm relativo a dois prótons (H_{10} e $H_{10'}$; $J = 5,0$ e $2,0$ Hz). Em 3,80 ppm, observou-se a presença de um singlete com integração relativa a três prótons. Esta absorção confirmou a presença do grupo carbometoxi na molécula. Na Figura 3 estão mostrados os deslocamentos químicos dos prótons olefinicos do poliacetileno 100c.



100c

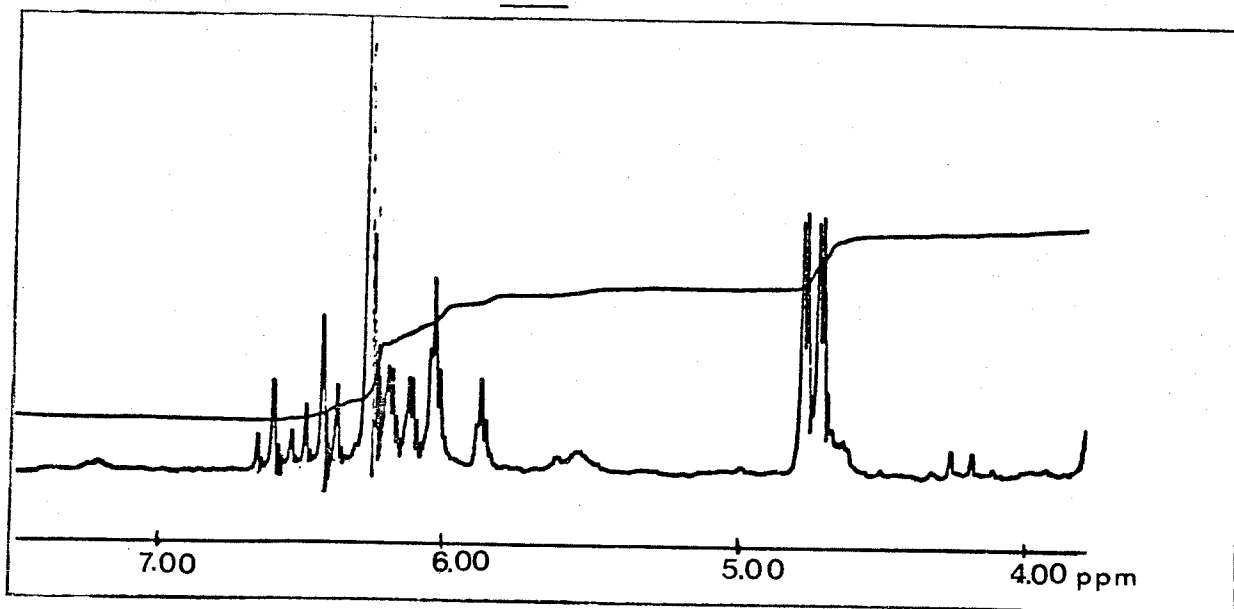
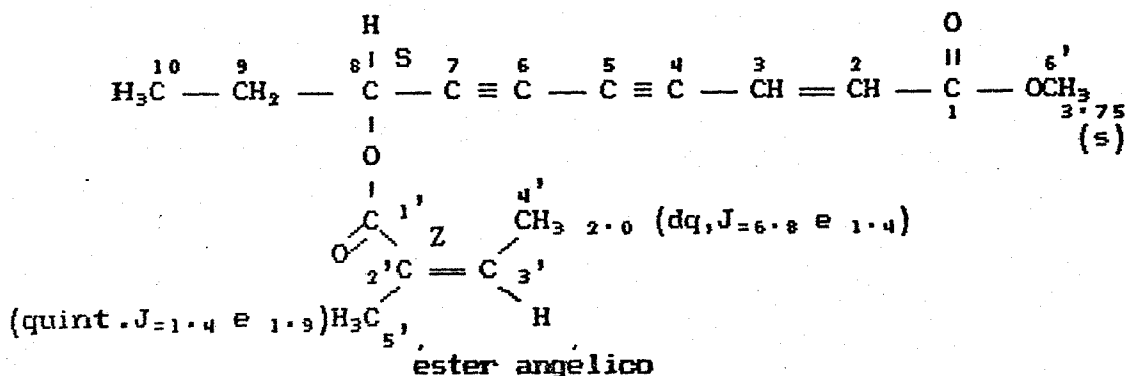
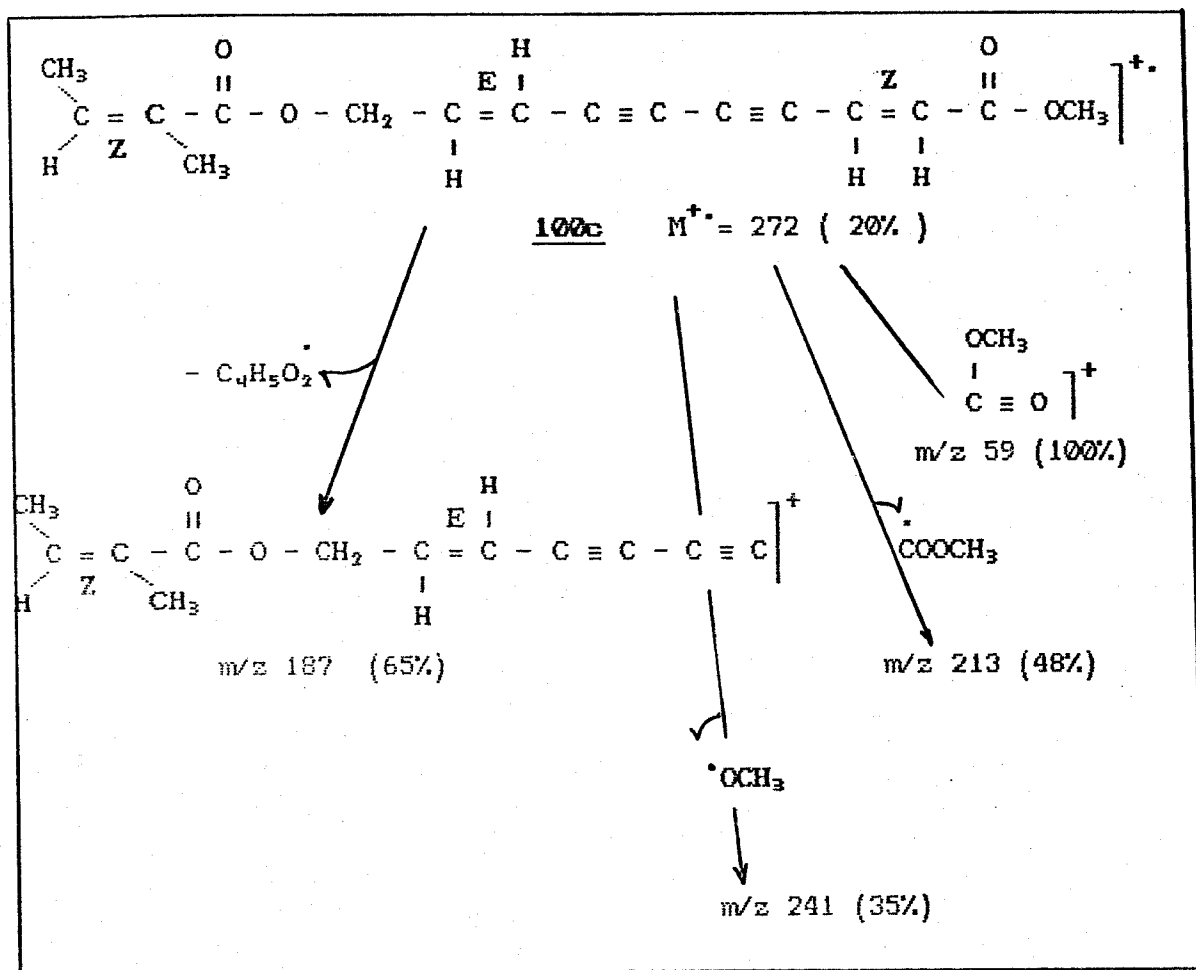


Figura 3: Deslocamento químico dos prótons olefinicos de 100c.

Na região de 2,10 - 1,90 ppm, observou-se um multipletto com integração relativa à seis prótons. Esta absorção foi atribuída aos prótons metílicos H_4' e H_5' por comparação com valores dos deslocamentos químicos descritos na literatura para os grupos metílicos do radical angelato do éster angelico /73/.



A confirmação dos deslocamentos químicos dos prótons do derivado acetilênico 100c foi feita baseada nos deslocamentos químicos descritos na literatura para os poliacetilenos derivados do éster matricaria, Tabela 7 /46/.



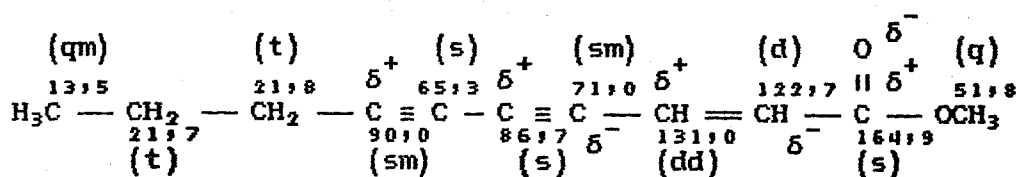
Quadro 3: Fragmentações apresentadas pelo derivado 100c.

Embora o poliacetileno 100c seja detectado em diversas espécies de plantas da família das *Compositae* /46/, no gênero *Baccharis* esta substância foi isolada somente da *B. quitensis* /14/. Não encontramos nenhum relato na literatura quanto ao estudo de RMN ^{13}C deste composto, o que nos motivou a realizar tal análise, uma vez que a quantidade de substância isolada era suficiente para tal.

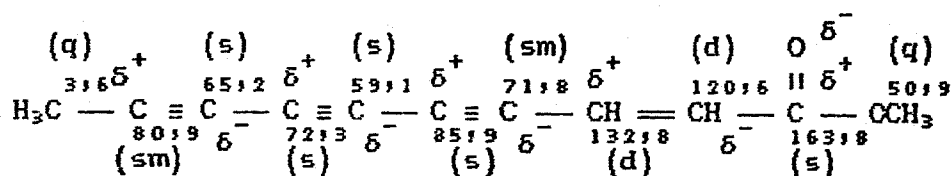
As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos foram feitas levando em consideração o deslocamento químico teórico, multiplicidade ($J^1_{\text{C-H}}$) e análise de estrutura fina ($J^2_{\text{C-H}}$ e $J^3_{\text{C-H}}$) no

espectro totalmente acoplado.

Os modelos utilizados para atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos de 100c foram o éster diidromatricaria 95a /69/ e o éster desidromatricaria 132 /68/. Estes padrões não apresentam o mesmo cromóforo do poliacetileno 100c, porém permitem exemplificar o efeito causado pelo grupo carbometoxi ligado ao sistema conjugado.

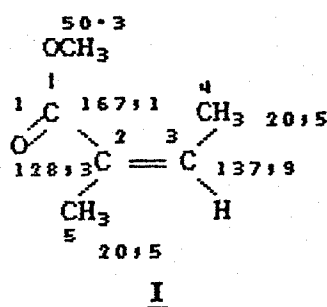
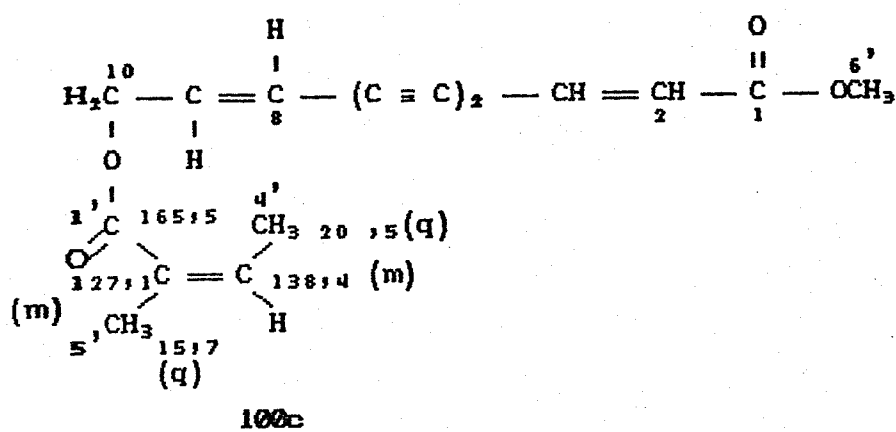


95a



132

O espectro de RMN ^{13}C do poliacetileno 100c, (E - 14), apresentou sinais relativos a dezesseis carbonos. Os deslocamentos químicos em 165,5 e 163,0 ppm foram atribuídos aos carbonos carbonílicos C_1' e C_1 respectivamente. Na região característica para carbonos olefinicos, observa-se seis sinais em 140,6 (dm); 138,4 (dm); 131,0 (d); 127,1 (sm); 121,0 (d) e 111,3 (dm) ppm, os quais foram atribuídos aos carbonos C_9 , C_3' , C_3 , C_2' , C_2 e C_8 , respectivamente, tomando como base os deslocamentos do ácido angelico I /75/.

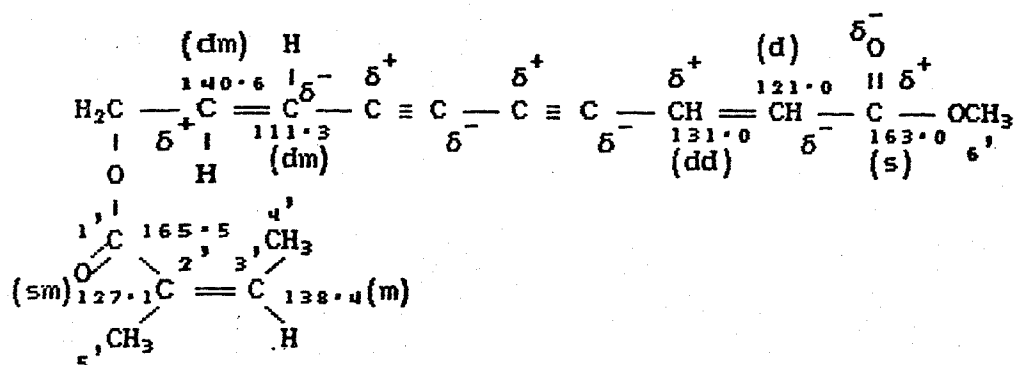


Para os Csp^2 ligados à hidrogênio foram atribuídos os deslocamentos em 121,0 ppm (d, $J = 168$ Hz) e 131,0 ppm (d, $J = 168$ Hz), C_2 e C_3 respectivamente, pois estes apresentaram estrutura fina simples no espectro totalmente acoplado. Por outro lado, os carbonos C_9 , C_3' e C_8 absorveram em 140,6; 138,4 e 111,3 ppm, respectivamente, e apresentaram estrutura fina mais complexa. A complexidade dos sinais foi atribuída aos acoplamentos ($J^2_{\text{C-H}}$ e $J^3_{\text{C-H}}$) apresentados por estes carbonos.

O sinal de baixa intensidade observado em 127,1 ppm (s) foi atribuído ao carbono quaternário C_2' .

A atribuição dos deslocamentos químicos para os carbonos olefinicos acima, foi feita levando em consideração o efeito de deslocalização de cargas causado pelo grupo carbometoxi, ou seja, efeito mesomérico retirador de elétrons, que resulta em desproteção

para os carbonos β e δ e proteção para os carbonos α e γ a ele ligado. Além desse efeito, foi realizada uma análise cuidadosa do espectro totalmente acoplado.



102c

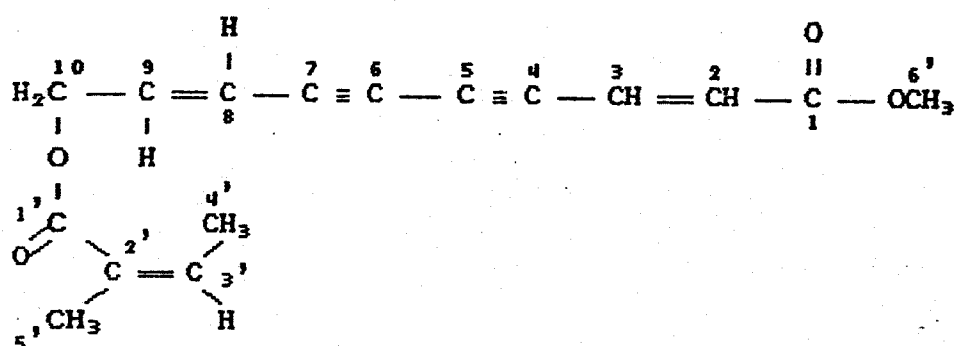
Observou-se a presença de quatro sinais simples de intensidades diferentes em 85,3; 83,1; 77,4 e 75,4 ppm característicos para os Csp. A estes sinais foram atribuídos os deslocamentos químicos para os carbonos C₅, C₇, C₄ e C₆, respectivamente.

No espectro de RMN ^{13}C desacoplado de 100c observou-se que a intensidade dos sinais dos carbonos C_5 (85,3 ppm) e C_6 (75,4 ppm) são menores, característica de carbonos com tempo de relaxação grande, fenômeno que ocorre comumente em carbonos com poucos hidrogênios vizinhos. Este fato pode ser corroborado observando-se a estrutura fina mais simples para C_5 e C_6 do que C_4 e C_7 , no espectro totalmente acoplado indicando menor número de acoplamentos a longa distância ($J^3_{\text{C-H}}$). Aos demais carbonos da molécula C_{10} , C_6' , C_4' e C_5' foram atribuídos os deslocamentos 62,7 (t); 51,0 (q), 20,5 (q) e 15,7 (q) ppm, respectivamente.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos metílicos C_4' (q, 15,7 ppm) e C_5' (q, 20,5 ppm), foi feita

analisando-se o espectro de RMN ^{13}C totalmente acoplado, através do qual pode-se observar que o C_4' apresentou um quarteto com estrutura fina mais complexa que o C_5' , resultado do acoplamento à longa distância ($J^3_{\text{C-H}}$).

Na Tabela 8 estão descritos os valores dos deslocamentos químicos para os carbonos do poliacetileno 100c, éster diidromatricaria 95a e éster desidromatricaria 132.



100c

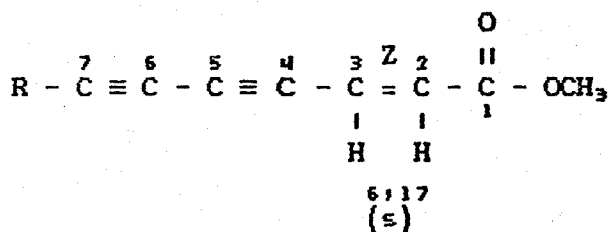
CARBONOS	δ (ppm) poliacetileno <u>100c</u>	δ (ppm) éster diidroma- tricaria <u>95a</u>	δ (ppm) éster desidromatri- caria <u>132</u>
C ₁	163,0 (s)	164,9 (s)	163,8 (s)
C ₂	121,0 (d)	122,7 (d)	120,6 (d)
C ₃	131,0 (d)	131,0 (dd)	132,6 (d)
C ₄	77,4 (s)	71,0 (m)	71,8 (m)
C ₅	85,3 (s)	86,7 (m)	85,9 (m)
C ₆	75,4 (s)	65,3 (s)	59,1 (s)
C ₇	83,1 (s)	90,0 (tt)	72,3 (t)
C ₈	111,3 (dm)	21,8 (t)	65,2 (t)
C ₉	140,6 (dm)	21,7 (t)	80,9 (t)
C ₁₀	62,7 (t)	13,5 (q)	3,6 (t)
C _{1'}	165,5 (s)	--	--
C _{2'}	127,1 (sm)	--	--
C _{3'}	138,4 (dm)	--	--
C _{4'}	20,5 (q)	--	--
C _{5'}	15,7 (q)	--	--
C _{6'}	51,0 (q)	51,8 (q)	50,9

Tabela 8: Deslocamentos químicos observados no espectro de

RMN ¹³C de espectro dos poliacetilenos 100c, 95a e 132.

Conforme havíamos mencionado anteriormente, o poliacetileno 100c é comumente encontrado na família Compositae, sendo que no gênero Baccharis este composto foi isolado somente da B. quitensis /14/.

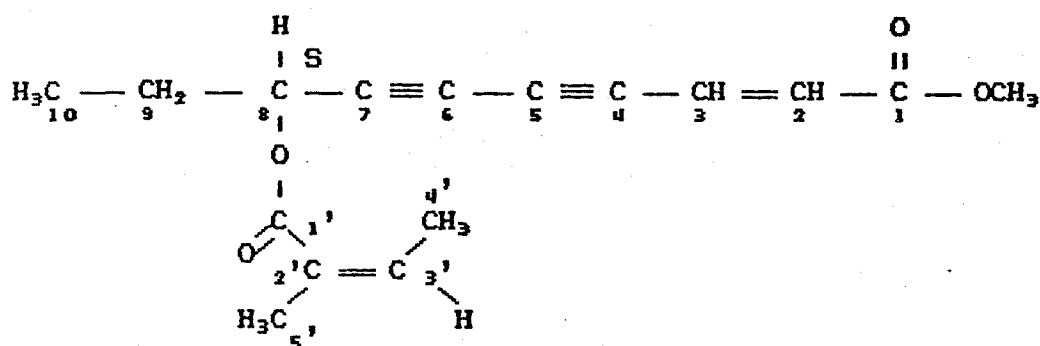
absorção é análoga à dos prótons olefinicos H_2 e H_3 do poliacetileno 100c, o que evidenciou a presença na molécula de uma ligação Z conjugada ao grupo carbometoxi e ao sistema acetilênico.



A presença de um grupo carbometoxi na molécula foi confirmada pelo singlete em 3,75 ppm com integração relativa a três prótons. Observou-se ainda em 5,45 ppm a presença de um quarteto ($J = 7,0$ Hz) com integração relativa a um próton.

Apos comparação dos valores de deslocamentos químicos dos prótons obtidos para o poliacetileno 103, com os deslocamentos químicos descritos na literatura para o éster angelico, verificou-se que há muita semelhança entre eles, embora a absorção do próton H_8 em 5,45 ppm não estivesse de acordo com a estrutura proposta.

Na Tabela 9, estão descritos os deslocamentos químicos obtidos para o derivado acetilênico 103 e os deslocamentos químicos descritos na literatura para o éster angelico /76/.



103

H	δ (ppm) poliacetileno <u>103</u>	δ (ppm) éster angélico
H ₂ } H ₃ }	6,17 (s, 2 H)	6,10 (s, 2 H)
H ₈	5,45 (q, 1 H J= 7,0 Hz)	5,47 (t, 1 H J= 6,4 Hz)
H ₉	1,70 (m, 2 H)	1,80 (m, 2 H)
H ₁₀	1,00 (m, 3 H)	1,05 (t, 3 H, J= 6,6 Hz)
H _{4'}	2,10 (m, 3 H)	2,00 (dq, 3 H, J=6,8 e 1,4Hz)
H _{5'}	1,90 (m, 3 H)	1,90 (quint., J=1,4 Hz)
H _{3'}	6,10 (m, 1 H)	6,00 (qq, 1 H, J=6,8 e 1,4 Hz)
H _{6'}	3,75 (s, 3 H)	3,73 (s, 3 H)

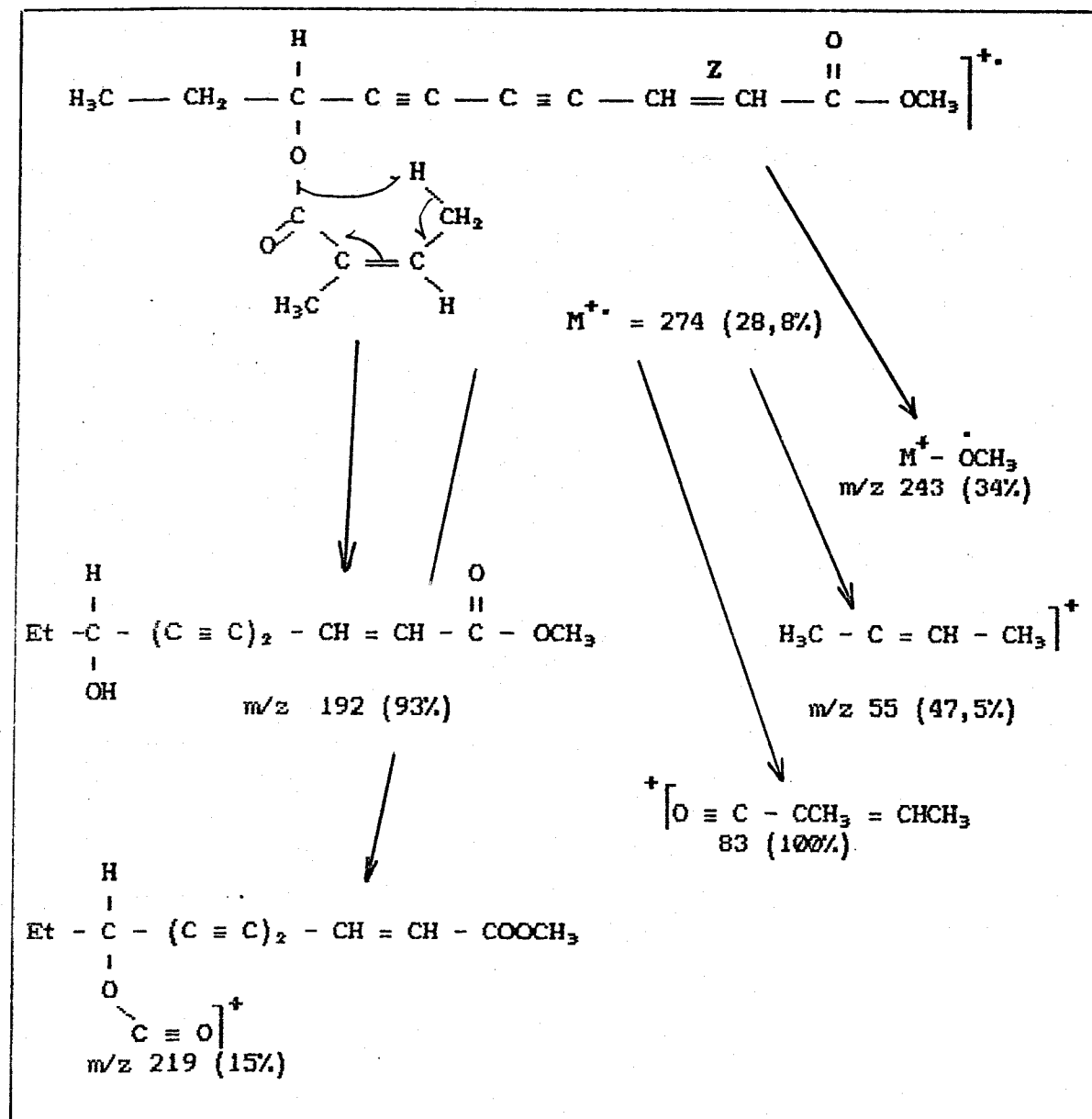
Tabela 9 :Valores de deslocamentos químicos obtidos para o 103 (80 MHz) e para o éster angélico (100 MHz) /76/

O éster angélico foi isolado de diversas plantas da família das *Compositae*. No gênero *Baccharis*, esta substância foi isolada da *B. conferta* /16a/ e da *B. pilularis* /46/.

O espectro de massa obtido para o poliacetileno 103 mostrou muita semelhança com o descrito na literatura para o éster angélico

/73/ com algumas diferenças nas intensidades dos picos.

No Quadro 4 são mostrados as fragmentações de 103 no espectro de massas.



Quadro 4 : Principais fragmentos observados no espectro de massas para o poliacetileno 103.

Embora o acetileno 103 tenha sido isolado de diversas

espécies de plantas da família das Compositae, não encontramos nenhum relato na literatura quanto a análise de seu espectro de RMN ^{13}C (E - 18), o que nos pareceu importante realizar esse estudo e acrescentar novos dados na literatura.

As atribuições das absorções foram feitas através da análise dos deslocamentos químicos, multiplicidade (J^1_{CH}) e análise da estrutura fina ($J^2_{\text{CH}} - J^3_{\text{CH}}$) no espectro totalmente acoplado.

Para atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do derivado em questão, foram utilizados os modelos descritos anteriormente para análise do poliacetileno 100c, ou seja, o éster diidromatricaria 95a /69/ e o éster desidromatricaria 132 /68/.

O espectro de RMN ^{13}C de 103 (E - 18) apresentou sinais relativos à vinte e um átomos de carbono ao invés de dezesseis, o que evidenciou se tratar de uma mistura de compostos.

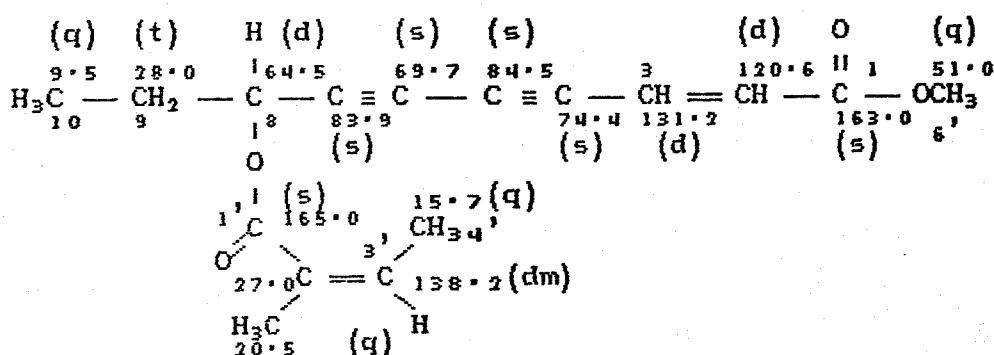
Levando em consideração o fato que os demais métodos físicos utilizados para determinação estrutural do poliacetileno isolado sugeriam ter este composto a mesma estrutura do éster angélico /73/, as atribuições dos deslocamentos químicos foram inicialmente feitas considerando essa estrutura. Através da análise cuidadosa dos demais sinais pudemos sugerir como provável, a estrutura 127 para o poliacetileno detectado juntamente com 103.

Os dados de RMN ^{13}C (E - 18) permitiram uma distinção segura entre os deslocamentos químicos dos poliacetilenos 103 e 127 isolados como uma mistura desta planta, Tab. 10.

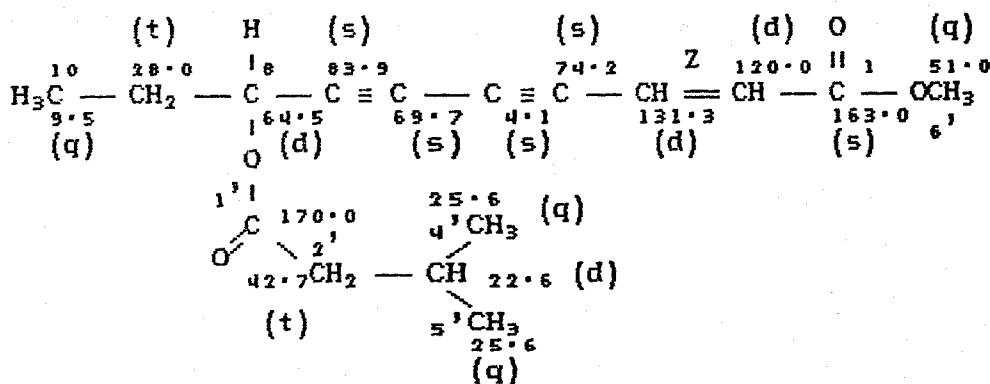
Na região de carbonos carbonílicos, observou-se três sinais em 170,0; 165,0 e 163,0 ppm, sendo estes dois últimos coincidentes com os carbonos carbonílicos do poliacetileno 100c (Tab. 8), evidenciando a

presença do radical angelato na molécula. A presença do sinal em 170,0 ppm (C=O), sugeriu a presença de um éster não conjugado ligado ao C₈. Foram atribuídos assim os deslocamentos químicos dos carbonos carbonílicos: C₁' em 170,00 ppm para o derivado 127, C₁' em 165,00 ppm para o derivado 103 e C₁ em 163,00 ppm para os derivados 103 e 127.

As demais atribuições dos deslocamentos químicos para os poliacetilenos 103 e 127 estão mostradas abaixo.



Poliacetileno 103



Poliacetileno 127

As informações obtidas a partir do espectro de RMN ¹³C possibilitaram confirmar a estrutura do poliacetileno 103 e propor como provável a estrutura 127.

É interessante observar que os derivados 103 e 127 apresentam

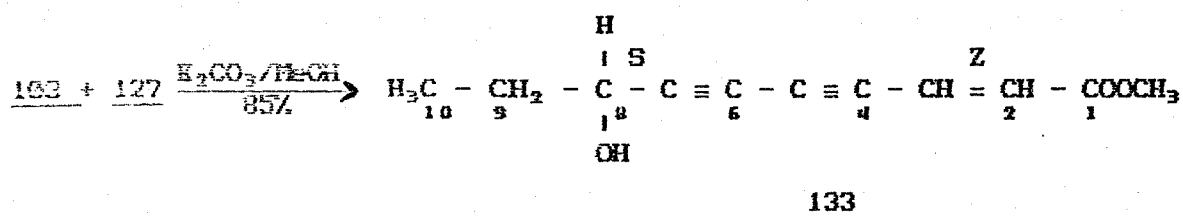
o mesmo Rf. em CCD, o que impossibilitou separá-los. Uma possibilidade de separá-los seria através de CCE impregnada com nitrato de prata. Esta tentativa não foi realizada, temendo que a amostra sofresse decomposição.

A identificação destes compostos evidenciou ainda a presença do sinal do tipo quarteto em 5,45 ppm no espectro de RMN ^1H (E -17). Na realidade os prótons H_β dos poliacetilenos 103 e 127 absorvem como dois tripletos que se sobrepõem, originando o quarteto observado.

CARBONOS	δ (ppm) poliacetileno <u>103</u>	δ (ppm) poliacetileno <u>127</u>
C_2	120,6 (d)	120,6 (d)
C_3	131,3 (d)	131,3 (d)
C_4	74,4 (s)	74,2 (s)
C_5	84,5 (s)	84,1 (s)
C_6	69,7 (s)	69,7 (s)
C_7	83,9 (s)	83,9 (s)
C_8	64,5 (d)	64,5 (d)
C_9	28,0 (t)	28,0 (t)
C_{10}	9,5 (q)	9,5 (q)
C_1'	165,0 (s)	170,0 (s)
C_2'	127,0 (s)	42,7 (t)
C_3'	138,2 (d)	22,3 (s)
C_4'	15,7 (q)	25,6 (q)
C_5'	20,5 (q)	25,6 (q)
C_6'	51,0 (q)	51,0 (q)

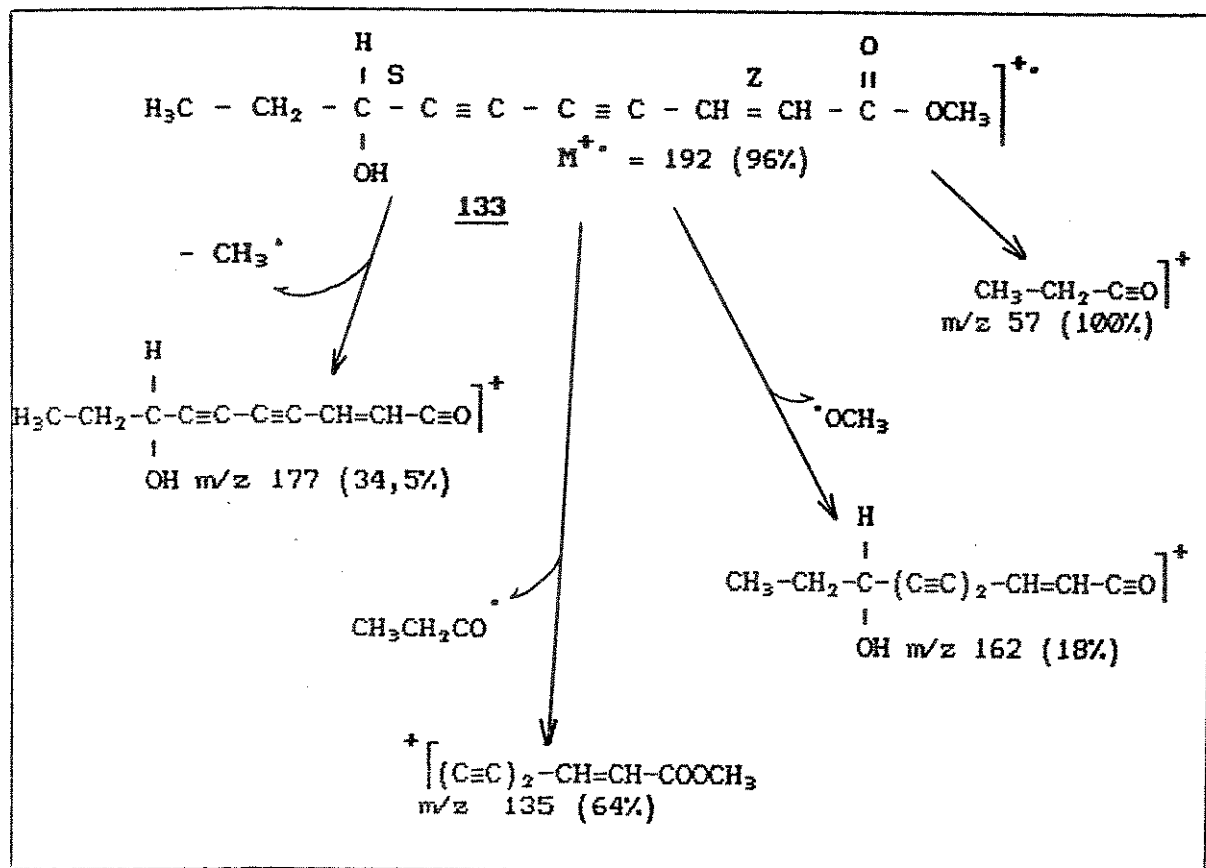
Tabela 10 : Deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos dos poliacetilenos 103 e 127. (E - 18).

A confirmação de que os poliacetilenos 103 e 127 apresentavam diferenças apenas no radical do éster localizado no C₈ foi obtida através de reação de hidrólise seletiva com carbonato de potássio em metanol aquoso. Obtivemos dessa forma um único produto, mais polar por CCD após 5 horas de reação à temperatura ambiente. O produto obtido foi identificado como sendo o poliacetileno hidroxilado 133 através da análise dos espectros de UV, IV, EM, RMN ¹H e RMN ¹³C.



O espectro de UV de 133 (E - 19), apresentou semelhanças ao espectro obtido para o composto de partida, apresentando absorções em $\lambda_{\text{max}}^{\text{hep.}} = 305; 287; 271 \text{ nm } / 73/$.

O espectro de massa obtido para o derivado 133 foi analisado, e seus principais fragmentos são descritos no Quadro 5.



Quadro 5: Principais fragmentos obtidos para o poliacetileno
8-hidroxilado 133.

O espectro de IV de 133 (E - 20), apresentou absorções características em 3400 cm^{-1} relativa a deformação axial do grupo hidroxílico. Em 2240 e 2160 cm^{-1} foram observadas duas bandas de absorção correspondentes aos grupos $(-\text{C}\equiv\text{C}-)$ substituídos assimetricamente. Ainda nesse espectro observa-se em 1730 e 1620 cm^{-1} absorções relativas aos grupos $-\text{C}=\text{O}$ e $-\text{HC}=\text{CH}-$, respectivamente.

No espectro de RMN ^1H de 133 (E - 21), observou-se um singlete em $6,15 \text{ ppm}$ correspondente a dois prótons H_2 e H_3 . Esta absorção é característica para o derivado contendo a ligação dupla C_2-C_3 (Z), conforme mostrado anteriormente. O próton carbinólico H_8 de 133 sofreu proteção de $1,10 \text{ ppm}$, quando comparado ao composto de

1375 cm^{-1} , não apresentando absorções características de grupos O-H ou grupos carbonílicos.

O espectro de massa de 6 apresentou pico do íon molecular $M^{+} = 426$, além dos fragmentos em 411 ($M^{+} - \text{CH}_3$) e 137 (pico base) que são análogos aos descritos na literatura /15a/.

Os valores dos deslocamentos químicos obtidos para o derivado 6 no espectro de RMN ^1H (E - 24) estão de acordo com os descritos na literatura /15a/.

O espectro de RMN ^1H de 6 apresentou um sinal múltiplo em 5,00 ppm correspondente ao próton olefínico H_{21} . O próton carbinólico H_3 absorveu em 3,60 ppm como um múltiplo. Em 1,65 e 1,54 ppm, observou-se dois singletos com integração relativa para três prótons cada. Estes sinais foram atribuídos aos prótons metílicos CH_3 -23 e CH_3 -24, respectivamente.

Os demais prótons metílicos absorvem como singletos em 1,30; 1,20; 1,10; 0,90; 0,92 e 0,80 ppm, de modo análogo aos valores descritos na literatura /15a/.

O espectro de RMN ^{13}C do óxido de Baccharis 6 (E - 25), foi obtido, embora a atribuição correta dos deslocamentos químicos dos carbonos será realizada futuramente, pois não detectamos nenhum relato na literatura quanto a análise do espectro de RMN ^{13}C deste derivado.

CONCLUSÃO: FITOQUÍMICA

O estudo fitoquímico das folhas e raízes da B. eleagnoides (Compositae) levou-nos ao isolamento de cinco poliacetilenos, e um triterpeno comumente encontrado em Baccharis, o óxido de Baccharis 6.

Os compostos isolados foram identificados através da análise dos espectros de UV, IV, EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

Das folhas isolou-se três poliacetilenos: 126a e 126b (isômeros de dupla), com cromóforo eno:diino:dieno da série C_{17} , e 100c com cromóforo eno:diino:eno da série C_{10} .

Das raízes foram isolados o óxido de Baccharis 6, e os poliacetilenos 103 e 127, obtidos como uma mistura de difícil separação. Estes poliacetilenos apresentam o cromóforo diino:eno da série C_{10} .

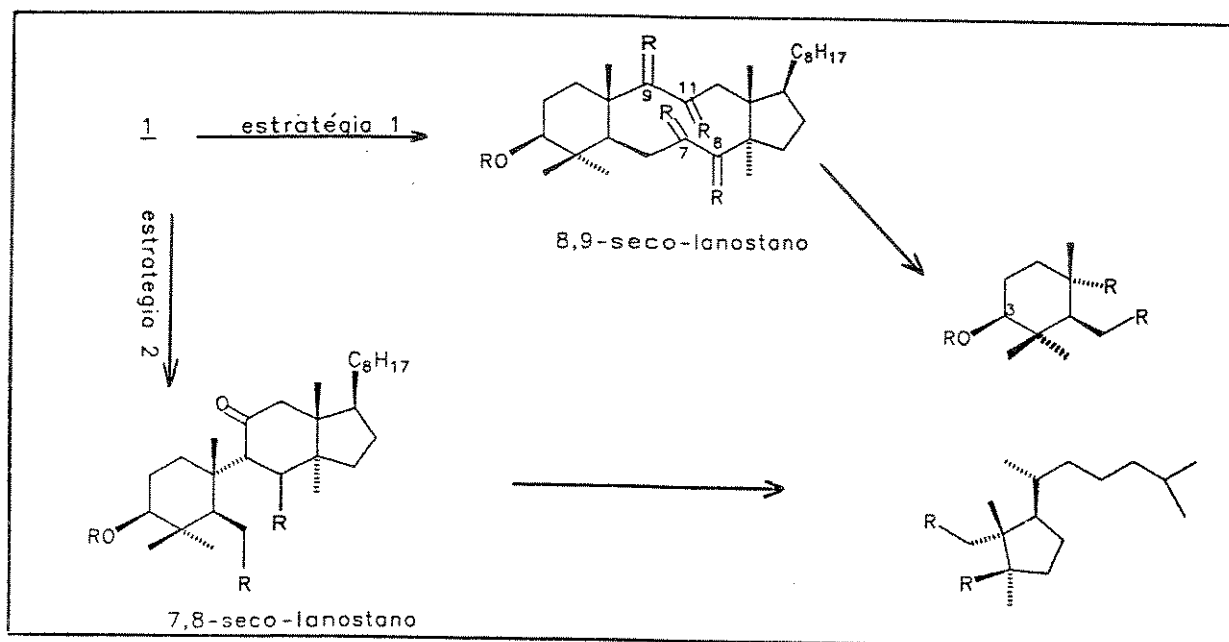
Foi constatado através de levantamento bibliográfico que os poliacetilenos 126a, 100c e 103 são encontrados em diversas espécies de plantas pertencentes a família das Compositae. Contudo, no gênero Baccharis somente 100c e 103 foram isolados.

Por outro lado, os poliacetilenos 126b e 127 não estão descritos na literatura. A identificação destes compostos só foi possível graças a análise dos espectros de RMN ^{13}C . Esta técnica mostrou-se extremamente importante para atribuição das estruturas dos compostos isolados. Os resultados obtidos são de extrema valia, pois contribuirão com as poucas informações descritas na literatura a respeito de RMN ^{13}C de poliacetilenos naturais.

Vale ressaltar ainda , que durante o estudo fitoquímico da B. eleagnoides foi publicado um trabalho pelo Prof. Otto Gottlieb /78/ sobre o isolamento de um flavonoide da B. eleagnoides.

CONCLUSÃO GERAL

Colocamos aqui, as conclusões finais sobre a viabilidade do uso do lanosterol 1 como precursor na síntese de blocos quirais ciclopentânicos e cicloexânicos polifuncionalizados, seguindo as estratégias 1 e 2, indicadas abaixo.



Conforme os resultados descritos anteriormente, verificamos que na estratégia 1, as etapas chaves e problemáticas foram, sem dúvida, a reação de Baeyer Villiger da dicetona 5 e oxidação dos derivados 50, 54 e 58, todos contendo em suas estruturas anéis de dez membros. Os produtos principais obtidos nestas reações não foram as clivagens almejadas, mas sim, produtos de reações transanulares.

A identificação das estruturas desses compostos foi feita em alguns casos através da análise de espectros de alta resolução e por análise de difração de Raio-X. Este último tipo de análise mostrou-se uma ferramenta extremamente importante na elucidação estrutural e

determinação das conformações de alguns derivados no estado cristalino.

A estratégia 2, levou-nos até o intermediário 72, o qual poderia eventualmente através de outras reações ser clivado aos blocos quirais desejados, com rendimento máximo de 26%.

Apesar de não termos alcançado os objetivos inicialmente propostos para obtenção dos blocos quirais de interesse, pudemos fazer um estudo da reatividade dos compostos contendo em suas estruturas anéis de dez membros e contribuir com novas informações a respeito da química dos 8,9-seco-lanostanos. Além disso, obtivemos neste estudo dez produtos inéditos (37, 38, 48, 50, 57, 65, 70 e 72) dos quais podemos destacar o derivado pentacíclico 57 que mostrou atividade antitrombótica.

Por outro lado, conforme apresentado no Apêndice 1, iniciamos um estudo detalhado de RMN ^1H e ^{13}C , sobre esqueletos 8,9-seco-lanostanos dos quais foram estudados os derivados dicetônico 5 e tricetônico 58.

O estudo fitoquímico das folhas e raízes da B. eleagnoides (Compositae) levou ao isolamento de cinco poliacetilenos, e um triterpeno, o óxido de Baccharis 6.

Das folhas isolou-se três poliacetilenos: 126a e 126b (isômeros de dupla), com cromóforo eno:diino:dieno da série C_{17} , e 100c com cromóforo eno:diino:eno da série C_{10} .

Das raízes foram isolados o óxido de Baccharis 6, e os poliacetilenos 103 e 127, obtidos como uma mistura de difícil separação. Estes poliacetilenos apresentam o cromóforo diino:eno da série C_{10} . Os poliacetilenos 126a, 100c e 103 são encontrados em diversas espécies de plantas pertencentes a família das Compositae,

contudo, no gênero Baccharis somente 100c e 103 foram isolados.

Por outro lado, os poliacetilenos 126b e 127 não estão descritos na literatura. A identificação destes compostos só foi possível graças a análise dos espectros de RMN ^{13}C . Esta técnica mostrou-se extremamente importante para atribuição das estruturas dos compostos isolados. Os resultados obtidos foram de extrema valia, pois contribuíram com as poucas informações descritas na literatura a respeito de RMN ^{13}C de poliacetilenos naturais.

PARTIE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GERAIS

- Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos em um polarímetro Perkin - Elmer 141MC ou em um polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss, ambos com lâmpada de sódio (raia D), utilizando cloroformio como referência.

- Os espectros de absorção no infra-vermelho (IV) foram registrados em espectrofotometro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr para sólido (1-2% da amostra), em filmes sobre cela de KBr ou em solução de CCl_4 (cubetas de NaCl de 1mm), utilizando como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) foram registrados em espectrometros Varian T-60 (60 MHz), Brucker WP-80 (80 MHz), Varian XL-100 (100 MHz) ou Varian Gemini (300 MHz) utilizando como solventes tetracloreto de carbono ou cloroformio deuterado (CDCl_3), tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C) foram obtidos no aparelho Varian XL-100 (25,2 MHz) ou Varian Gemini (75,1 MHz), utilizando como solventes tetracloreto de carbono [$\delta (\text{Me}_4\text{Si}) = \delta (\text{CCl}_4) + 69,0\text{ ppm}$], cloroformio [$\delta (\text{Me}_4\text{Si}) = \delta (\text{CHCl}_3) + 77,2\text{ ppm}$] ou cloroformio deuterado [$\delta (\text{Me}_4\text{Si}) = \delta (\text{CDCl}_3) + 76,9\text{ ppm}$].

Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- Os espectros de massa (EM) por impacto de elétrons foram obtidos no espectrometro Varian Mat-311 (70 eV).

- Os espectros de ultra-violeta (UV) foram registrados em um espectrofotômetro SPECTRONIC-22000 (Bausch-Lomb) ou DMR-21 (ZEISS), utilizando como solvente hexano, heptano ou metanol.

- Os pontos de fusão foram determinados em um microscópio acoplado a uma placa aquecedora Reichert.

- As análises elementares foram realizadas no Centro de Pesquisas da Rhodia, Campinas, SP.

- As cromatografias em camada delgada (CCD) foram efetuadas em sílica gel G e PF_{254} da Merck (na proporção de 1:1), sobre suporte de vidro (espessura 0,25 mm). A detecção dos compostos foi feita por irradiação com lâmpada ultravioleta a 254 nm e pulverização com solução ácido sulfúrico: metanol (1:1), ou solução ácido acético: ácido sulfúrico: anisaldeído (50:1:0,5) seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

- Nas cromatografias em camada espessa preparativa (CCEP), foram utilizadas placas de vidro 20x20 com uma camada de sílica gel PF_4

ou GF_{254} (espessura 1 mm) da Merck. A detecção foi feita por irradiação com lâmpada ultravioleta a 254 nm.

- As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,06-0,20 mm) da Merck. A proporção de sílica utilizada foi aproximadamente 50 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

- Para cromatografia em camada espessa circular (CCEC) acelerada radialmente, foram utilizadas placas de vidro circular (diâmetro = 12 cm), cobertas com camada de Sílica-gel PF_{254} e sulfato de cálcio 10% com espessura de 2,0 mm. Este tipo de cromatografia foi realizada no Chromatotron.

- As análises de Raio-X foram realizadas no Instituto de Física e Química de São Carlos (Universidade de São Paulo) /38/. As coordenadas atômicas para os átomos em questão estão apresentadas nas Tabelas 8, 9, 10 e 11 para os derivados 5, 37, 57 e 61, respectivamente.

- Os solventes utilizados foram previamente destilados e tratados quando necessário segundo as técnicas descritas por Perrin *et al.* /80/.

- Por tratamento normal entende-se que o meio reacional foi extraído com um solvente orgânico adequado após diluição com água, lavagem novamente com água ou solução saturada de cloreto de sódio, secagem com sulfato de sódio anidro, filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida.

- As reações fotoquímicas foram realizadas em um reator apropriado, **Figura 12.**

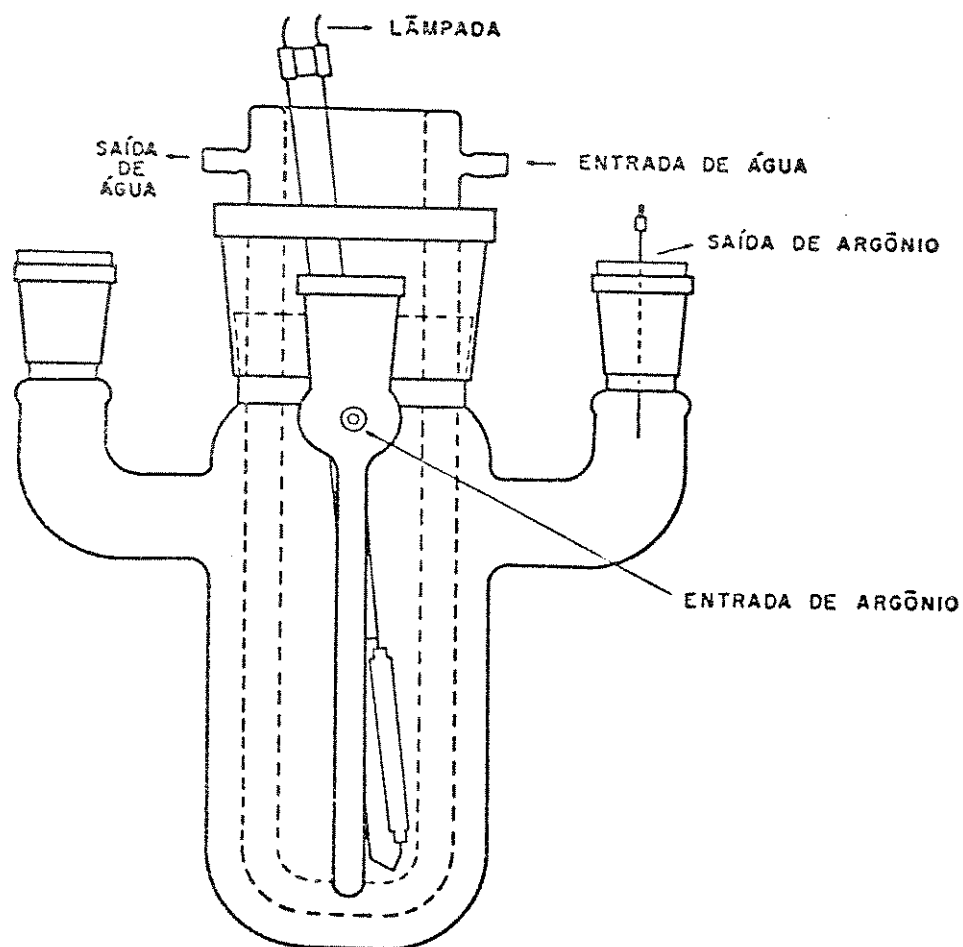
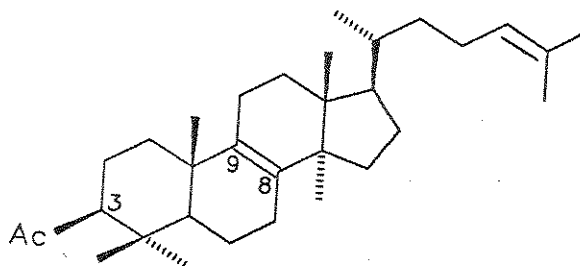


Figura 12: Reator de quartzo utilizado nas reações fotoquímicas.

PARTE EXPERIMENTAL: SÍNTESE

3 β -acetoxi-5 α -lanostan-
8,24-dieno 3



A uma solução do lanosterol (0,98 g, 18,6 mmol) em diclorometano (25 ml), foi adicionado piridina anidra (2,0 ml) e anidrido acético (1,0 ml) com agitação sob atmosfera de N₂ durante 20 hs. Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida sobre gelo-água, e extraída com CHCl₃ (3 vezes 30 ml). As frações orgânicas foram agrupadas e extraídas com HCl 10 % (2 vezes 20 ml) e finalmente 2 vezes com água. A fase orgânica após tratamento normal forneceu um sólido branco (1,05 g). O produto obtido foi cristalizado em metanol/acetona 95% de rendimento

R_f = 0,72 (hexano:éter etílico 6:4).

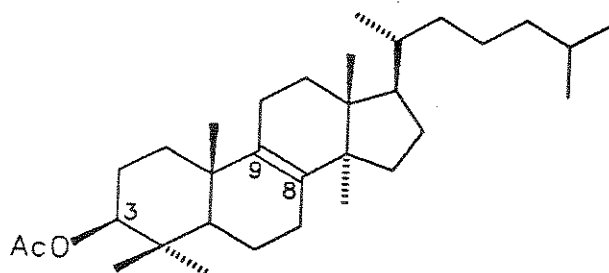
p. f.: 129 - 132 °C, lit.: 130 -132 °C /21/

[α]_D = + 60° (c. 1,0, CHCl₃)

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1740; 1470; 1375 e 1260 cm⁻¹

RMN ¹H (60 MHz; CCl₄) δ : 5,00 (m, 1H, H₂₄); 4,40 (m, 1H, H₃); 1,96 (s, 3H, OAc) ppm. Para os deslocamentos dos prótons metílicos ver Tabela 12, pg. 265.

3 β -acetoxi-5 α -lanos-
tan-8-eno 4



Uma solução do acetato 3 (0,80 g, 1,70 mmol) em acetato de etila (80 ml) com óxido de platina (PtO₂) 10% (80 mg), foi colocada num hidrogenador Parr aplicando-se 2,5 atmosferas de pressão de hidrogênio. Após 3 horas de agitação, a mistura foi filtrada sobre uma camada de celite contida em um funil de placa porosa, e lavada com acetato de etila. Evaporação do solvente à pressão reduzida forneceu o acetato de diidrolanosterol 4 como um sólido branco (0,80 g, 97%), R_f = 0,70 (hexano:éter etílico 6:4).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1735, 1470, 1370 e 1245 cm⁻¹.

RMN ¹H (80 MHz, CCl₄) δ : 4,50 (m, 1H, H₃); 1,96 (s, 3H, OAc) ppm.
Os prótons metílicos estão mostrados na Tabela 12, pg. 265.

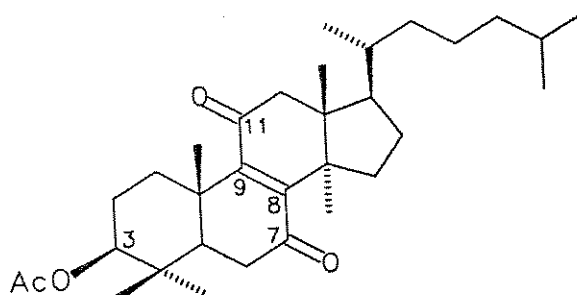
RMN ¹³C (25,2 MHz, CCl₄) δ : ver Tabela 13, pg. 266.

Reação de oxidação de 4 com $\text{KMnO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$

(a) À uma solução do acetato 4 (0,5g, 1,06 mmol) em éter etílico (2,0 ml) e acetona (30,0 ml), foi adicionado em pequenas porções, uma mistura de permanganato de potássio (0,25 g) e sulfato de magnésio anidro (0,20g) com agitação vigorosa durante 137 horas à temp. ambiente. Após esse tempo, a análise da CCD revelou somente a presença do acetato 4. A mistura reacional foi filtrada num funil contendo celite e lavada com éter etílico, recuperando-se 4 integralmente após evaporação do solvente.

(b)- Quando a reação de oxidação do acetato 4 foi realizada nas mesmas condições do item (a), sob refluxo durante 40 horas, recuperou-se o acetato 4.

3 β -acetoxi-5 α -lanostan-
8-eno-7,11-diona 26



À uma solução do acetato de diidrolanosterol 4 (0,5g, 1,064

mmol) em éter etílico (2,0 ml), acetona (25,0 ml) e água (25,0 ml) foi adicionado permanganato de potássio (3,5 g) e metaperiodato de sódio (5,0g) com agitação durante 15 horas a refluxo. Após esse tempo observou-se a formação de um produto mais polar por CCD, apresentando absorção no UV.

Adicionou-se água (50 ml) e metabissulfito de sódio até a solução tornar-se límpida. Extração da fase aquosa com éter etílico (3 vezes 40,0 ml), seguido de tratamento normal forneceu um produto cristalino amarelado (0,190 g - 35%), $R_f = 0,65$ (hexano:éter etílico 6:4).

diona 26 ($C_{22}H_{20}O_4$)

p.f.: 152-155° (metanol:éter etílico); lit. /19/: 151-154°.

$[\alpha]_D^{25}$: +87,5° (c.1,0, $CHCl_3$); lit. /19/: +88,2°.

UV: λ_{max} (MeOH) 265 nm.; lit. 272 nm./19/

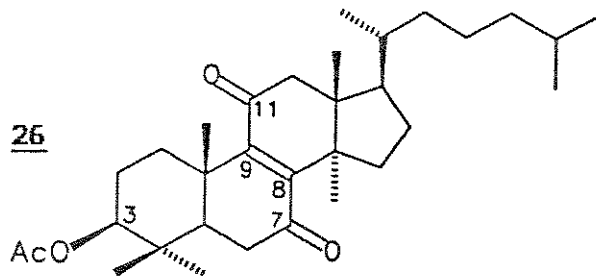
IV: ν_{max}^{KBr} (E - 1): 1745 (CO); 1710 (CO); 1685 (C=C); 1440; 1375 e 1240 cm^{-1} .

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$: E - 2): δ : 4,50 (m, 1H, H_3); 3,00-2,30 (m, 5H, $H_{5\alpha,\beta}$; $H_{12\alpha,\beta}$ e $H_{1\beta}$); 2,00 (s, 3H, OAc) ppm. Prótons metílicos: ver Tabela 12, pg. 265.

RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 : E - 3) δ : ver Tabela 13, pg. 266.

EM m/z (%): 498 (M^{+} , 100%).

3 β -acetoxi-5 α -lanostan-8-eno-7,11-diona 26

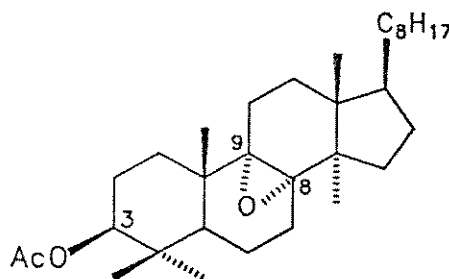


O acetato 4 (5,0 g) foi dissolvido em ácido acético glacial (120,0 ml) e aquecido à 95°C com agitação. Uma solução de trióxido de cromo (3,0 g) em água (7,5 ml) foi adicionada gota a gota por um período de 30 min. e a temperatura do banho foi mantida a 95°C por 2,0 horas. Após esse tempo, a solução foi resfriada e vertida em água/gelo (500,0 ml) e extraída com éter etílico (3 vezes 100,0 ml). A fase etérea foi lavada com água (3 vezes 100,0 ml) seguida de solução de hidróxido de sódio 2M (50,0 ml) e água até total neutralização. Após tratamento normal e recristalização em metanol, o produto 26 foi obtido como um sólido amarelado (85% de rendimento).

Os dados espectroscópicos obtidos para o produto 26 nesta reação, são idênticos aos obtidos na reação de oxidação com permanganato de potássio e metaperiodato de sódio.

3 β -acetoxi-5 α -lanostan-

8 α ,9 α -epóxido 27



Uma solução do acetato de diidrolanosterol 4 (1,0g; 2,13 mmol) em diclorometano (100 ml) foi adicionado ácido

metacloroperbenzóico (1,05g; 6,09 mmol) em porções com agitação durante 17 horas a temp. ambiente. Após esse tempo verificou-se a formação de um produto mais polar por CCD. Adição de água (100 ml) e extração da fase aquosa com éter etílico (3 vezes 70 ml). Lavagem da fase orgânica com metabissulfito de sódio (sol. aquosa), seguido de tratamento normal forneceu um produto cristalino que foi em seguida purificado em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano-éter, num gradiente de polaridade. O derivado epóxi-acetato 27 foi obtido em 93% de rendimento (1,00g), $R_f = 0,4$ (hexano:acetato de etila 4:6).

epóxido 27 ($C_{32}H_{54}O_3$)

p.f.: 138-142 °C (metanol:éter etílico).

$[\alpha]_D^{25} : + 80,5^\circ$ (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 4): 2960; 1740 (CO); 1730; 1465; 1380; 1250 cm^{-1}

RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 : E - 5) δ : 4,38 (m, 1H, H_2); 1,90 (s, 3H, OAc) ppm. Prótons metílicos: ver Tabela 12, pg. 265.

RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 : E - 6) δ : ver Tabela 13, pg. 266.

EM m/z (%): 486 (M^{+} , 10%); 469 ($\text{M}^{+} - \text{OH}$, 45%); 452 (23%); 411 (31%); 339 (40%); 291 (48%); 136 (100%).

Tentativa de clivar o epóxido 27 em meio ácido /26/

À uma solução do epóxido 27 (0,2 g; 0,42 mmol) em acetona (8,0 ml), água (6,0 ml) e tetraidrofurano (15,0 ml), foi adicionado ácido sulfúrico conc. (60 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, seguido por refluxo durante 24 horas. A mistura foi diluída com água (30,0 ml) e extraída com cloroformio (3 vezes 30,0 ml). Após tratamento normal, verificou-se a formação de uma mistura de produtos por CCD, que impossibilitou sua purificação.

Reação de oxidação do epóxido 27 com ácido periódico /32/

Uma solução do epóxido 27 (0,1g; 0,217 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado água (5,0 ml) com agitação a t. ambiente. Adição em seguida de ácido periódico (74,2 mg; 0,325 mmol) e aquecimento da reação a 80 °C. Agitação da mistura reacional por 2 horas a 80°C e 15 horas a t. ambiente. A CCD após esse tempo mostrou uma mistura muito grande de produtos.

Tentativas de oxidação do acetato 4 com tetroxido de ósmio*

(a)- /19/ À uma solução do acetato 4 (0,15 g; 0,32 mmol) em tetracloreto de carbono (15,0 ml), foi adicionado tetroxido de ósmio (0,08 g; 0,32 mmol) sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 120 horas, levando a recuperação de 4 após filtração do produto.

(b)- /25/ Quando a reação de oxidação de 4 (0,10 g; 0,21 mmol) com tetroxido de ósmio (0,05 g; 0,21 mmol) foi realizada em piridina anidra (2,0 ml) sob atmosfera de N₂ à temperatura por 45 horas, recuperou-se o composto 4 após tratamento da reação.

(c)- /26/ À uma solução de 4 (0,10 g) em benzeno absoluto (5,0 ml) e piridina (0,5 ml), foi adicionado tetroxido de ósmio (0,10 g) a 0°C sob atmosfera de N₂. Após 130 horas de agitação à temperatura ambiente, não foi observada nenhuma variação da reação por análise de CCD.

(d)- /27/ À uma solução de 4 (0,20 g; 0,42 mmol) em acetonitrila (6,0 ml), tetracloreto de carbono (6,0 ml) e água (9,0 ml), foi adicionado metaperiodato de sódio (0,22 g) e tetroxido de ósmio (0,05 g) com agitação vigorosa à temperatura ambiente. Após 120 horas de agitação, a mistura reacional foi submetida ao tratamento normal fornecendo o acetato 4 integralmente.

* Devido a toxicidade apresentada pelo tetroxido de ósmio, todas as reações envolvendo este reagente foram realizadas na capela.

horas de agitação, a mistura reacional foi submetida ao tratamento normal fornecendo o acetato 4 integralmente.

Reação de Ozonólise do 3- β -acetoxi-5- α -lanosten-8-eno 4:

(a): Tratamento oxidativo:

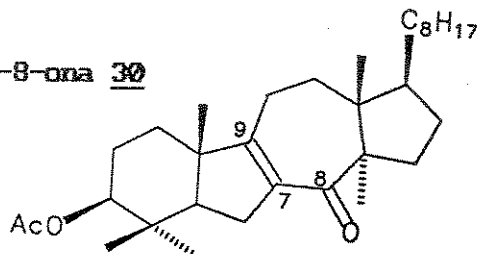
Epóxido 27 /28/

Uma solução do acetato 4 (0,3g, 0,64 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) contendo piridina anidra (1,5-3,0 mmol), foi submetida a ozonólise (10 horas, - 78°C) em um ozonizador comercial. O ozonídeo resultante (produto mais polar por CCD) foi tratado sob condições oxidativas com água oxigenada 20% (10ml) por 36 horas de agitação a t. ambiente. A mistura reacional foi adicionado água (30 ml) e extraída com diclorometano (3 vezes 50 ml), seguido de tratamento normal, forneceu um produto pastoso (250 mg) que foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter etílico. O epóxido 27 foi obtido em 55% de rendimento como um produto cristalino, após cristalização com metanol:éter etílico.

Os dados de Rf, p.f., IV e RMN ¹H são concordantes aos obtidos para o epóxido 27 na reação de oxidação com ácido meta-cloroperbenzoico.

(b): Tratamento redutivo:

3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-7,9-ciclo-7-lanosten-8-ona 30



Uma solução do acetato 4 (0,3g, 0,64 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) contendo piridina anidra (1.5-3.0 mmol), foi submetida a ozonólise (10 horas, - 78°C) em um ozonizador comercial. O ozonídeo resultante (produto mais polar por CCD) foi tratado sob condições redutivas utilizando-se sulfeto de dimetila (5,0ml), seguido de agitação por 48 horas a temperatura ambiente. Evaporação do solvente à pressão reduzida forneceu o produto bruto, que foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter etílico. O derivado 30 foi obtido em 34% de rendimento após cristalização em metanol:éter etílico (1:1), Rf 0.68 (hexano:éter etílico 6:4).

Cetona α,β -insaturada 30 (C₃₂H₅₂O₃)

p.f.: 163-167 °C (metanol:éter etílico); lit./19/: 165-166°C.

[α]_D²⁵: - 12° (c.1,0, CHCl₃); lit./19/: - 7° (c.1,0,CHCl₃).

$\lambda_{\text{max.}}$ = 256 nm., lit. 255 nm./19/.

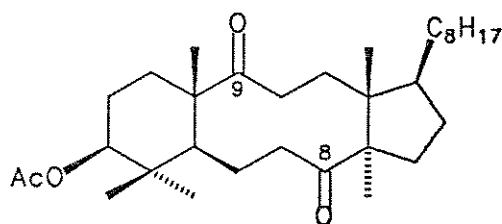
IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 7): 1733 (CO, acetoxi), 1645 (CO), 1608 (C=C) e 1267 cm^{-1} .

RMN ^1H (80 MHz, CCl_4 : E - 8) δ : 4,48 (m, 1H, H_3); 2,48-2,04 (m, 4H, $\text{H}_{6\alpha,\beta}$; $\text{H}_{12\alpha,\beta}$); 1,96 (s, 3H, OAc); 1,27 (s, 3H, CH_3 -19); 1,00 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,86 (s, 3H); 0,74 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 : E - 9) δ : 195,4 (s, C_8); 168,4 (s, acetoxi); 161,0 (s, C_9); 139,0 (s, C_7); 78,9 (d, C_3); 49,84 ; 49,0; 47,6; 44,7; 39,4; 37,6; 35,8; 34,6; 31,6; 30,2; 28,7; 27,8; 27,3; 27,3; 25,0; 20,4; 23,8; 22,8; 22,5; 20,8; 18,9; 18,5; 16,45; e 15,8 ppm.

EM m/z (%): 484 (M^+ , 100%); 467 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 34%); 424 ($\text{M}^+ - \text{HOAc}$, 8,5%); 408 (424 - CH_3 , 18%); 262 (50%); 207 (15%); 95 (38%); 43 (COCH_3^+ , 40%).

3- β -acetoxi-5- α -8,9-seco-
lanostano-8,9-diona 5 /37/



Uma solução do acetato 4 (300 mg, 0,636 mmol) em tetracloreto de carbono (6,0 ml), acetonitrila (6,0 ml) e água (9,0 ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (570 mg, 2,616 mmol), seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (30 mg) com agitação vigorosa durante

20 min. à temperatura ambiente. A seguir adicionou-se diclorometano (30,0 ml) e água (30,0 ml). Separação das fases, seguido de extração da fase aquosa com diclorometano (3 vezes 20,0 ml). Tratamento normal forneceu um resíduo escuro que foi filtrado num funil contendo celite. Purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com hexano e quantidades crescentes de éter etílico, isolando-se a diona 26 (30 mg, 10%, $R_f = 0,56$) e a dicetona 5 (240 mg, $R_f = 0,47$; hexano:éter etílico 4:6) em 75% de rendimento após cristalização em metanol:éter etílico.

dicetona 5 ($C_{32}H_{54}O_4$)

p.f.: 168-170°C (metanol:éter etílico), lit. 167-170°C /19/

$[\alpha]_D^{25}$: - 12,5 ° ($c=1,0$, $CHCl_3$), lit. -18,0 ° /19/

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 10): 1735, 1690, 1418, 1405, 1365 e 1240 cm^{-1} .

RPN ^1H : (300 MHz, CCl_4 : E - 11) δ : 4,49 (dd, 1H, H_3 , $J_{\text{ax-ax}}^3 = 11,0$ Hz; $J_{\text{ax-eq}}^3 = 4,5$ Hz); 2,40 - 2,00 (m, 5H); 1,98 (s, 3H, OAc). Para atribuição dos prótons metílicos ver Tabela 14, pg. 267.

RPN ^{13}C : (75,1 MHz, CCl_4 : E - 12) δ : Ver Tabela 15, pg. 268.

EM m/z (%): 502 (M^{+} , 5%); 442 ($\text{M}^{+} - \text{HOAc}$, 16%); 207 (28%) e 95 (100%).

Anal. Elem. calc. para $C_{32}H_{54}O_4$

	%C	%H
calc.	76,44	10,82
obs.	75,23	11,05

Difração de Raio-X: Tabela B /38/, pg. 263.

Tentativas de obtenção da dilactona 6 a partir da dicetona 5: Reação de Baeyer Villiger

- Utilizando-se ácido m-cloroperbenzóico

1 - /41/ A uma solução da dicetona 5 (120 mg, 0,24 mmol) em diclorometano anidro (15,0 ml), foi adicionado bicarbonato de sódio anidro (100 mg) a 0°C, seguido da adição de ácido m-cloroperbenzóico 80-85% (240 mg, 1,18 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 60 horas à temperatura ambiente. Após tratamento da reação, recuperou-se o substrato de partida 5 integralmente.

2- /41/ Quando a reação descrita no item 1a foi realizada à

refluxo por 48 horas obtivemos após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica a cetona α,β -insaturada 30 em 65% de rendimento, além de recuperação da dicetona 5 em 15%.

Os dados espectroscópicos obtidos para o produto 30 foram idênticos aos obtidos para o produto obtido na reação de ozonólise de 4, seguido de tratamento redutivo, conforme descrito anteriormente (vide pg. 227).

3- /41/ Quando a reação descrita no item 1a foi realizada com ultrassom à temp. ambiente por um período de 4 horas, obtivemos o derivado 30 em 25% de rendimento, além de recuperação da dicetona 5 (55%)

Os dados espectroscópicos obtido para a cetona α,β -insaturada 30 foram idênticos aos obtidos anteriormente para este composto (Vide pg. 227).

4- /42/ À uma solução da dicetona 5 (0,10 mg, 0,2 mmol) em benzeno anidro (15,0 ml), foi adicionado TsOH em quantidades catalíticas (0,03 g) e ácido *m*-cloroperbenzóico 85% (200 mg; 1,00 mmol) em pequenas porções à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi mantida em agitação por 72h à refluxo. Após esse tempo, a mistura foi vertida em água (30,0 ml), e extraída em éter etílico (3 vezes 30,0 ml). A fase orgânica foi lavada com solução

aquosa de bicarbonato de sódio (3 vezes 25,0 ml), seguida de tratamento normal. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter etílico, isolando-se 30 (20 mg; 20% de rendimento, $R_f = 0,6$) e o cetol 37 (65 mg; 65% de rendimento, $R_f = 0,4$ hexano:éter etílico 1:1).

3 β -acetoxi-9 α -hidroxi-8,9-seco-7,9-ciclo-

5 α -7 α -lanostan-8-ona 37 ($C_{32}H_{54}O_4$)

p.f.: 210-219°C (metanol: éter etílico).

$[\alpha]_D^{25}$: -25,0° (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\max}^{KBr}$ (E - 13): 3490 (O-H); 1730 (CO); 1670 (CO) e 1240 cm^{-1} .

RPN 1H : (80 MHz, $CDCl_3$: E - 14) δ : 4,50 (m, 1H, H_2); 3,36 (m, 1H, $H_{7\alpha}$); 2,00 (s, 3H, OAc); 1,36 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,77 (s, 3H) e 0,68 (s, CH_3-18) ppm

RPN ^{13}C : (25,2 MHz, $CDCl_3$: E - 15) δ : 211,9 (s, C_8); 170,9 (s, OAc); 80,9 (d, C_3); 63,8 (s, C_9); 57,5 (d, C_7); 51,4 (d, C_5); 49,0 (d, C_{17}); 48,6 (s, C_{14}); 46,6 (s, C_{13}); 39,5 (t, C_{24}); 37,1 (t, C_{22}); 36,5 (d, C_{20}); 35,8 (t, C_1); 30,6 (t, C_{11}); 29,6 (t, C_{15}); 28,4 (d, C_{25}); 28,0 (t, C_2); 27,0 (q, C_{29}); 24,6 (t, C_6); 24,2 (t, C_{23}); 23,1 (t, C_{12}); 22,8 (q, C_{27}); 22,6 (t, C_{26}); 21,9 (q, C_{30}); 21,3 (q, C_{31}); 19,7 (q, C_{21}); 16,8 (q, C_{18}); 16,2 (q, C_{28}) e 17,5 (q, C_{19}) ppm.

EM (E - 16) m/z (%): 502 (M^{+} , 50%); 484 ($M^{+} - H_2O$, 18,5%); 432 ($M^{+} - HOAc$, 100%); 207 (25%); 95 (45%) e 43 ($COCH_3^{+}$, 32%).

Anal. Elem. calc. para $C_{31}H_{54}O_8$

	%C	%H
calc.	76,44	10,82
obs.	75,83	11,03

Difração de Raio-X: Tabela 9 /38/, pg. 263.

5- /42/ À uma solução da dicetona 5 (0,20 g; 0,39 mmol) em diclorometano anidro (20,0 ml), foi adicionado TsOH (0,05 g) e ácido m-cloroper-benzóico 85% (400 mg; 1,95 mmol) seguido de agitação por 48 horas à refluxo. Após tratamento normal e purificação do produto bruto em coluna comatográfica de gel de sílica, isolou-se a cetona α,β -insaturada 36 (0,10 g, 53%) e o cetol 37 (0,05 g, 25%).

6- /43/ À uma solução da dicetona 5 (0,10 mg, 0,2 mmol) em cloroformio anidro (10,0 ml), foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico 85% (200 mg) em pequenas porções à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, seguido da adição de ácido trifluoracético (0,20 ml). A mistura reacional foi mantida em agitação por 70 à temperatura ambiente. Após esse tempo, a mistura foi vertida em água (30,0 ml), e extraída em éter etílico (3 vezes 30,0 ml). A fase orgânica foi lavada

com solução aquosa de bicarbonato de sódio (3 vezes 30,0 ml), seguida de tratamento normal. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter etílico, isolando-se 30 (68 mg; 70% de rendimento) e a dicetona 5 (10 mg; 10% de rendimento).

- Utilizando-se água oxigenada

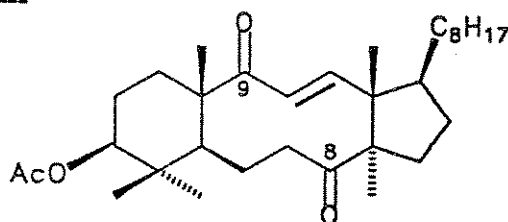
7 - /44/ À uma solução da dicetona 5 (0,20 g; 0,40 mmol) em diclorometano anidro (2,0 ml) sob atmosfera de argônio, foi adicionado NaHPO_4 (0,65 g; 1,6 mmol) e ácido trifluoroperacético preparado por adição do ácido trifluoracético (0,30 ml) à uma solução de água oxigenada 50% (0,07 ml) em diclorometano (2,0 ml) à 0°C. A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 72 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado água (30,0 ml), seguido de extração da fase aquosa com diclorometano (3 vezes 30,0 ml) e tratamento normal. A dicetona 5 foi recuperada integralmente.

8- /42/ À uma solução de água oxigenada 50% (0,4 ml) em t-butanol (1,5 ml), foi adicionado uma solução da dicetona 5 (180 mg; 0,36 mmol) em diclorometano (4,0 ml) sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente com agitação vigorosa, seguido da adição de

dioxido de selênio (6,0 mg; 0,055 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 68 horas à 85°C. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada e vertida sobre uma solução saturada de cloreto de sódio (30,0 ml), e extraída com diclorometano (5 vezes 20,0 ml). O extrato orgânico foi submetido ao tratamento normal, seguido de purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter etílico, fornecendo a cetona α,β -insaturada 30 (17 mg, 10%, $R_f = 0,65$) a cetona α,β -insaturada 38 (54 mg, 20%, $R_f = 0,5$) e o cetol 37 (98 mg, 55%, $R_f = 0,36$ em hexano:éter etílico 6:4).

3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-(11E)-lanosten-

8,9-diona 38 (C₃₂H₅₂O₄)



p.f.: 182- 186°C (metanol:éter etílico)

$[\alpha]_D^{25}$: -23,0° (c.1,0, CHCl₃).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 17): 1732 (CO, éster); 1698 (CO); 1675 (CO-C=C); 1610 (C=C); 1250 e 1240 cm⁻¹.

RMN ¹H: (80 MHz, CCl₄; E - 18) δ : 6,92 (d, 1H, H₁₂, J = 16 Hz); 6,40 (d, 1H, H₁₁, J = 16 Hz); 4,40 (m, 1H, H₃); 1,96 (s, 3H, OAc); 1,26 (s, 6H, CH₃-18 e CH₃-19); 0,88 (s, 12H, 4 CH₃); 0,84 (s, 3H, CH₃-28) ppm.

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CDCl_3 : E - 19) δ : 212,8 (s, C_8); 203,0 (s, C_9); 170,7 (s, OAc); 154,6 (d, C_{12}); 126,7 (d, C_{11}); 80,1 (d, C_3); 53,9 (d, C_5); 52,6 (s, C_{14}); 51,5 (d, C_{17}); 51,0 (s, C_{12}); 42,4 (t, C_7); 40,0 (s, C_4); 39,8 (t, C_{24}); 36,1 (s, C_{20} , C_{22}); 31,2 (t, C_{10}); 30,9 (t, C_{15}); 30,5 (t, C_1); 30,2; 28,4 (t, C_2 , C_{25}); 24,5 (t, C_{23}); 23,3 (q, C_{27}); 23,1 (q, C_{26}); 21,3 (q); 19,0 (q); 17,7 (q); 16,8 (q) ppm.

EM m/z (%): 500 (M^+ , 15%); 485 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 28%); 440 ($\text{M}^+ - \text{HOAc}$, 85%); 43 (COCH_3^+ , 100%).

Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4$

	%C	%H
calc.	76,75	10,46
obs.	75,82	11,65

9- /45/ À uma solução da dicetona 5 (150 mg; 0,29 mmol) em éter etílico anidro (8,0 ml) à 10°C, foi adicionado lentamente uma solução preparada a partir da adição lenta de água oxigenada 50% (0,32 ml) em éterato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$) (0,07 ml) em éter etílico (3,0 ml). Após 72 horas de agitação à temperatura ambiente, foi adicionado água (10,0 ml), extraíndo-se a fase aquosa com éter etílico. Tratamento normal, levou a recuperação total da dicetona 5.

10- /47/ À uma solução da dicetona 5 (400 mg; 0,80 mmol) em diclorometano anidro (3,0 ml) sob atmosfera de argônio, foi adicionado NaHPO_4 (1,32 g; 3,2 mmol) e ácido trifluoroperacético preparado por adição do anidrido trifluoroacético (0,60 ml) à uma solução de água oxigenada 90% (0,1 ml) em diclorometano (2,0 ml) à 0°C. A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 48 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado água (30,0 ml), seguido de extração da fase aquosa com diclorometano (3 vezes 30,0 ml) e tratamento normal. O substrato 5 foi recuperado integralmente.

11- /47/ Quando a reação 10 foi realizada à refluxo por 18 horas, obtivemos a formação do cetol 47 em 45% de rendimento, além da recuperação da dicetona 5 (38%).

12- /47/ Quando a reação descrita no item 10 foi realizada com ultrassom à temperatura ambiente por um período de 4 horas, obtivemos a recuperação total da dicetona 5.

Reações de fotólise da dicetona 5

(a)- /54/ A dicetona 5 (0,20 g; 0,40 mmol) foi dissolvida em metanol seco (10,0 ml) e cicloexano (20,0 ml) e a solução foi

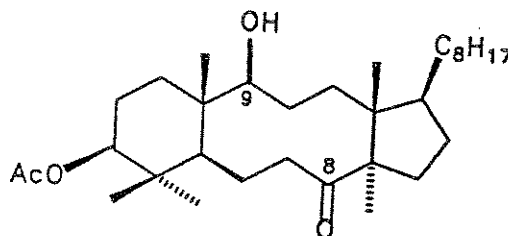
adicionada em um reator de quartzo, com um sistema de refrigeração para lâmpada com passagem de água à baixa temperatura, Figura 11. O sistema foi purgado com Argônio durante 1 hora à temperatura ambiente, seguido de irradiação com uma lâmpada Phillips (HPL-N, 125 W) durante 40 horas (0-10°C). Após esse tempo, a análise cromatográfica evidenciou a presença da dicetona 5. O solvente foi evaporado recuperando-se a dicetona 5 integralmente.

(b)- /55/ A reação de fotólise de 5 (0,30 g) foi realizada nas mesmas condições do item anterior, utilizando-se benzeno anidro como solvente (30,0 ml). Após irradiação da solução por 60 horas, sob atmosfera de Argônio e evaporação do solvente, a dicetona 5 foi recuperada totalmente.

Redução da dicetona 5 com boroidreto de sódio em metanol /56/

(a)- À uma solução da dicetona 5 (0,20 g; 0,40 mmol) em metanol anidro (10,0 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (15,0 mg; 0,40 mmol) em pequenas porções. A mistura foi deixada por 20 horas sob agitação à temperatura ambiente. O metanol foi evaporado à pressão reduzida, obtendo-se um produto pastoso ao qual foi adicionado éter etílico (40 ml) e água (40 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 vezes 40 ml). A fase orgânica após tratamento habitual, forneceu a dicetona 5 em rendimento quantitativo.

(b)-3- β -acetoxi-9-hidroxi-5- α -
8,9-seco-lanostan-8-ona 48



À uma solução da dicetona 5 (0,350 g; 0,70 mmol) em metanol anidro (15,0 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (0,106 g; 2,80 mmol) em pequenas porções. A mistura foi deixada por 5 horas sob agitação à temperatura ambiente para fornecer dois produtos mais polares por CCD. O metanol foi evaporado à pressão reduzida, seguido de adição de éter etílico (20 ml) e água (20 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 vezes 30 ml). A fase orgânica após tratamento habitual, forneceu um produto (0,320 g) que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter

etílico, isolando-se o monoálcool 48 (0,197 g, Rf = 0,55) e o cetol 37 (0,100 g, Rf = 0,42 em hexano:éter etílico 1:1) em 56% e 31% de rendimento, respectivamente.

Monoálcool 48 (C₃₂H₅₆O₄)

p.f.: 194 - 197°C (metanol:éter etílico).

[α]_D²⁵: -7,0° (c.1,0, CHCl₃).

IV: ν $\frac{KBr}{NaCl}$ (E - 20): 3450 (O-H); 1740 (OAc); 1650 (CO); 1370 e 1250 cm⁻¹.

RMN ¹H: (80 MHz, CDCl₃: E - 22) δ : 4,40 (m, 1H, H₃); 3,00 (m, 2H, H₅ e O-H); 1,96 (3H, OAc); 1,24 (s, 3H, CH₃-19); 0,96 (s, 3H, CH₃-28); 0,88 (s, 15H, 5 CH₃); 0,80 (s, 3H, CH₃-18) ppm

RMN ¹³C: (25,2 MHz, CHCl₃: E - 23) δ : 217,3 (s, C₈); 170,8 (s, COOCH₃); 80,7 (d, C₃); 74,3 (d, C₉); 61,5; 56,2; 53,8; 53,4; 42,5; 39,8; 39,5; 35,9; 35,8; 35,5; 28,6; 28,3; 28,0; 27,2; 24,2; 23,5; 22,9; 22,6; 21,3; 20,8; 19,7; 19,0; 18,0; 17,0; 16,8 ppm.

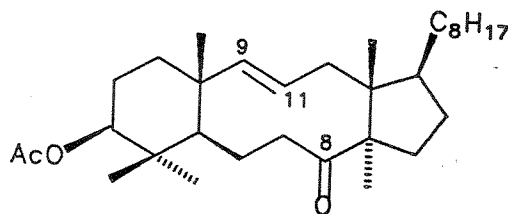
EM (E - 21) m/z (%): 504 (M⁺, 5%); 486 (M⁺ - H₂O, 15%); 444 (M⁺ - HOAc, 33%); 321 (18%); 234 (53%) e 43 (COCH₃⁺, 100%).

Anal. Elem. calc. para C₃₂H₅₆O₄

	%C	%H
calc.	76,14	11,18
obs.	75,30	12,08

Cetol 37: Os dados obtidos são análogos aos descritos anteriormente para este composto obtido na reação de Baeyer Villiger de 5.

3- β -acetoxi-5- α -8,9-seco-(9E)-
lanos-ten-8-ona 50 /58/



À uma solução do álcool 48 (180 mg; 0,35 mmol) em tolueno anidro (3,0 ml) e piridina anidra (2,0 ml) foi adicionado cloreto de tionila (0,05 ml; 0,5 mmol) com agitação vigorosa durante 15 min. à 0°C. Após esse tempo, foi adicionado DBU (1,8 diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno; 0,6 ml; 1,75 mmol) e agitação por 15 min. Adição de água (20,0 ml) e extração da fase aquosa com éter etílico (3 vezes 20,0 ml), seguido de tratamento habitual que forneceu o produto olefinico 50 em 85% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica (hexano:éter etílico 9:1 e 8:2), R_f = 0,63 (hexano:éter etílico 1:1).

50 ($C_{32}H_{54}O_3$)

p.f.: 171 - 175°C (metanol:éter etílico).

$[\alpha]_D^{25}$: - 16,0° (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 24): 1735 (CO, éster); 1685 (CO); 1645 (C=C); 1464; 1370; 1245 e 990 (C=C) cm^{-1} .

RMN ^1H : (80 MHz, CCl_4 : E - 25) δ : 5,20 (m, 2H, H_9 e H_{11}); 4,40 (m, 1H, H_3); 2,80 - 2,00 (m, $\text{H}_{7\alpha,\beta}$, $\text{H}_{12\alpha,\beta}$); 1,98 (s, 3H, OAc); 1,20 (s, 3H, CH_3 -19); 1,00 (s, 6H, CH_3); 0,88 (s, 9H, 3 CH_3); 0,84 (s, 3H, CH_3 -28); 0,80 (s, 3H, CH_3 -18) ppm.

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CCl_4 : E - 26) δ : 215,6 (s, C_2); 170,0 (s, OAc); 143,1 (d, C_9); 125,4 (d, C_{11}); 80,5 (d, C_3); 60,7 (d); 57,1 (d); 54,7 (d); 52,1 (d); 51,8 (s); 43,0; 40,9; 39,6 (t, 2C); 38,9 (s, C_4); 37,7; 36,5; 35,5; 34,8; 28,9; 28,1 (t, C_{25}); 27,0; 24,8; 23,8; 23,0; 22,8; 21,2; 20,2 (q,); 20,0 (q); 17,7 (q); 16,9 (q); 16,5 (q) ppm.

EM (E - 24) m/z (%): 486 ($\text{M}^{+\cdot}$, 15%); 471 ($\text{M}^{+\cdot} - \text{CH}_3$, 12%); 426 ($\text{M}^{+\cdot} - \text{HOAc}$, 55%) e 43 (COOCH_3^+ , 100%).

Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_3$

	%C	%H
calc.	78,95	11,18
obs.	77,34	12,15

Tentativas de oxidação do derivado 50

1- /23/ À uma solução de 50 (40 mg; 0,082 mmol) em acetona (20,0 ml), foi adicionado em pequenas porções, uma mistura de permanganato de potássio (250 mg) e sulfato de magnésio anidro (200 mg) finamente triturada. Após 24 horas de reação à temperatura ambiente, o produto de coloração escura foi filtrado à vácuo em um funil contendo

celite e carvão ativo e lavado exaustivamente com éter etílico. O produto bruto apresentou na CCD uma mistura de produtos de difícil separação.

2- /23/ À uma solução de 50 (70 mg; 0,144 mmol) em acetona (5,0 ml) e água (5,0 ml), foi adicionado permanganato de potássio (200 mg) e meta-periodato de sódio (200 mg) com agitação vigorosa durante 20 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a análise da CCD revelou uma mistura de produtos de difícil separação.

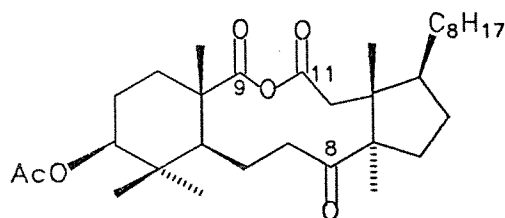
3- /23/ À uma solução de 50 (50 mg; 0,102 mmol) em acetona (3,0 ml) e água (3,0 ml), foi adicionado metaperiodato de sódio (150 mg) com agitação vigorosa durante 50 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a análise da CCD revelou a presença de 50, que foi recuperado em 90%.

4- /60/ À uma solução de 50 (23 mg; 0,047 mmol) em benzeno (3,0 ml) e água (1,0 ml), foi adicionada uma mistura de permanganato de potássio (14,8 mg; 0,094 mmol) e cloreto de dioctil dimetil amônio (53,2 mg; 0,094 mmol) finamente triturado. A mistura reacional foi mantida com agitação por 48 horas à temperatura ambiente, então foi

vertida sobre água (10,0 ml) e extraída com acetato de etila. A fase orgânica, após tratamento normal forneceu um produto de coloração escura, o qual foi analisado por CCD, que revelou uma mistura de produtos mais polares de difícil separação.

5a- /37/ Uma solução do produto olefínico 50 (30 mg, 0,06 mmol) em tetracloreto de carbono (1,0 ml), acetonitrila (1,0 ml) e água (1,5 ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (60 mg), seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (15 mg) com agitação vigorosa durante 3 horas à temp. ambiente. Adição em seguida de diclorometano (10,0 ml) e água (10,0 ml). Separação das fases, seguido de extração da fase aquosa com 3 vezes 10,0 ml de diclorometano. Tratamento normal forneceu um resíduo escuro que foi filtrado num funil contendo celite, seguido de purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluentes hexano e quantidades gradativas de éter etílico) num gradiente de polaridade, isolando-se dois produtos mais polares por CCD. O produto menos polar 52 foi obtido em 10 % de rendimento, $R_f = 0,25$ e o produto mais polar 53a,b em 45% de rendimento, $R_f = 0,17$ (hexano:éter etílico 1:1).

Produto 52 ($C_{32}H_{52}O_6$):

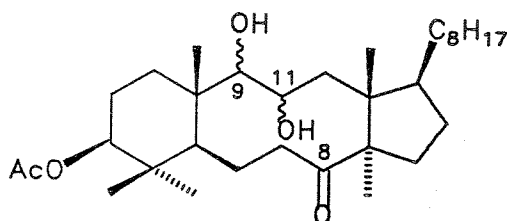


IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 27): 1730 (CO de éster); 1700 (CO); 1460; 1370; 1240 cm^{-1} .

RMN ^1H : (80 MHz, CDCl_3 : E - 28) δ : 4,44 (m, 1H, H_3); 2,04 (s, 3H, OAc); 1,60 (s, 3H, CH_3 -19); 1,36 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 0,92 (s, 6H); 0,80 (s, 3H, CH_3 -18) ppm.

EM m/z (%): 532 (M^{+} , 5%); 504 ($\text{M}^{+} - \text{CO}$, 2%); 280 (10%); 208 (15%); 95 (30%); 53 (23,5%), 45 (36%) e 43 (COCCH_3^+ , 100%).

3 β -acetoxi-9,11-dididroxi-5 α -8,9-seco-lanostan-8-ona 53a,b:



IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 29): 3470 (O-H); 1735 (CO de éster); 1705 (CO); 1465; 1380; 1250 cm^{-1} .

RMN ^1H : (80 MHz, CDCl_3 : E - 30) δ : 4,50 (m, 1H, H_3); 3,42 (m, 2H, H_9 , H_{11}); 2,80 - 2,20 (m, 3H); 2,02 (s, 3H, OAc); 1,00 (s, 6H); 0,88 (s, 3H); 0,80 (s, 6H); 0,58 (s, 3H, CH_3 -18) ppm

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CCl_4 : E - 31) δ : 207,4 (s, C_8); 204,6 (s, C_8); 169,5 (s, OAc); 168,8 (s, OAc); 86,0 (d, C_3); 83,1; 80,6; 79,2 e 77,0 (d, C_9 e C_{11}); 63,0 (d); 59,2 (d) ppm.

EM m/z (%): 520 (M^{+} , 35%); 502 ($\text{M}^{+} - \text{H}_2\text{O}$, 23%); 487 ($\text{M}^{+} - (\text{H}_2\text{O e CH}_3)$, 17,5%); 469 (10%); 455 (14%); 438 (19%); 428 (21%); 265 (42%);

207 (13%); 95 (100%); 43 (COCH_3^+ , 87%).

5b- Quando a reação de oxidação de 50 (50,0 mg; 0,102 mmol) foi realizada seguindo as mesmas proporções dos solventes e, utilizando-se um excesso de metaperiodato de sódio (200,0 mg), foi observado após 6 horas de agitação à temperatura ambiente a formação de uma mistura de produtos mais polares por CCD de difícil separação.

6 -Oxidação de 50 com sílica impregnada com KMnO_4 /61/

Preparação da coluna: À uma solução de KMnO_4 ($1,0 \times 10^{-2}\text{M}$) em água (65,0 ml) foi adicionado SiO_2 gel (3,0 g), seguido de evaporação à pressão reduzida em um evaporador rotatório. A mistura totalmente seca foi transferida para uma coluna de diâmetro adequado.

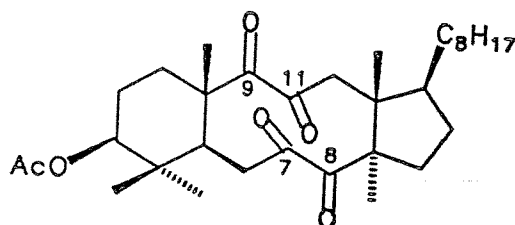
O derivado 50 (110 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em benzeno (14,0 ml) e transferido para coluna. Após toda solução ter percolado a coluna, passou-se uma quantidade maior de benzeno, pressurizando o topo da coluna. Após evaporação do solvente à vacuo, recuperou-se todo substrato utilizado.

Oxidação de 53a,b com $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{HOAc}$ /26/

A uma solução do diol 53a,b (30 mg; 0,06 mmol) em tetraidrofurano (2,0 ml) e ácido acético (1,0 ml), foi adicionado tetraacetato de chumbo (50 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 24 horas à temperatura ambiente, seguido de adição de água (5,0 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 vezes 15,0 ml) e a fase orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 30% (2 vezes 10,0 ml). Após tratamento normal obteve-se uma mistura de produtos por CCD o que impossibilitou sua purificação.

3- β -acetoxi-5- α -8,9-seco-lanostan-

7,8,9,11-tetraona 54



1a - Uma solução da diona 26 (0,20 g, 0,40 mmol) em tetracloreto de carbono (4,0ml), acetonitrila (4,0ml) e água (6,0ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (0,40 g), seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (30mg) com agitação vigoroso durante 4 horas à temp. ambiente. Adição em seguida de diclorometano (20ml) e água (20ml). Separação das fases, seguido de extração da fase aquosa

com diclorometano (3 vezes 30 ml). Tratamento normal forneceu um residuo escuro que foi filtrado num funil contendo celite, seguido de purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades gradativas de éter etílico, isolando-se 54 (0,174 g, 82% de rendimento), $R_f = 0,70$ (hexano:éter etílico 6:4).

Tetracetona 54 ($C_{32}H_{50}O_6$)

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 32): 1725 (CO, éster); 1680 (CO, α -dicetona); 1465; 1375 e 1245 cm^{-1} .

RMN ^1H : (80 MHz, CDCl_3 : E - 33) δ : 4,65 (m, 1H, H_3); 3,90 - 2,15 (m, 5H); 2,05 (s, 3H, OAc); 1,45 (s, 3H, CH_3 -19); 1,20 (s, 3H, CH_3 -28); 0,97 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,78 (s, 6H) ppm

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CCl_4 : E - 35) δ : 206,8 (s, CO); 206,1 (s, CO); 205,9 (s, CO); 204,7 (s, CO); 202,9 (s, CO); 201,5 (s, CO); 201,0 (s, CO); 200,1 (s, CO); 168,2 (s, OAc); 78,7 (d, C_3); 78,5 (d, C_3); 61,4 (s); 59,9 (s); 54,9; 52,7; 52,3; 49,7; 49,6; 49,1; 47,6; 46,6; 43,3 ppm.

EM (E - 34) m/z (%): 530 (M^{+} , 5%); 502 ($\text{M}^{+} - \text{CO}$, 10%); 483 (15%); 207 (30%); 95 (100%) e 43 (25%).

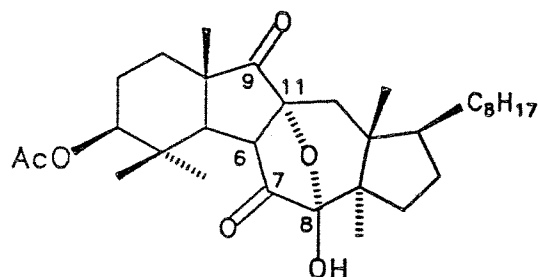
Anal. Elem. calc. para $C_{32}H_{50}O_6$

	%C	%H
calc.	72,41	9,49
obs.	71,35	11,23

1b - Uma solução da diona 26 (0,30 g, 0,60 mmol) em tetracloreto de carbono (6,0ml), acetonitrila (6,0ml) e água (9,0ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (1,00 g), seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (45mg) com agitação vigorosa durante 20 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a reação foi submetida ao tratamento normal e forneceu um produto de coloração escura que apresentou várias manchas mais polares por CCD de difícil separação.

3 β -acetoxi-8 β -hidroxi-8 α ,11 α -epoxi-8,9-seco-

6,11-ciclo-5 α -6 β -lanostan-7,9-diona 57



A uma solução da tetracetona 54 (0,10 g; 0,19 mmol) em metanol:água (16,0 ml, 1:1) foi adicionado metaperiodato de sódio (0,80 g) com agitação vigorosa durante 6 horas à refluxo. A mistura reacional foi filtrada numa micro coluna de gel de sílica contendo uma camada de carvão ativo, utilizando como solvente hexano:éter etílico 30%. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 55 mg do derivado pentacíclico 57, 55% de rendimento após cristalização com metanol:éter etílico (1:1), $R_f = 0,2$ (hexano:éter 6:4).

57 ($C_{32}H_{50}O_6$)

p.f.: 234 - 237°C (metanol:éter etílico).

$[\alpha]_D^{25}$: -13° (c.1,5, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 36): 3400 (O-H); 1750 (CO); 1705 (CO); 1465; 1375 e 1270 cm^{-1} .

RMN ^1H : (30 MHz, $CDCl_3$: E - 38) δ : 4,50 (m, 1H, H_3); 3,50 (m, 1H, H_6); 3,20 (d, 1H, $H_{12\beta}$, $J^2 = 13,0$ Hz); 2,50 (d, 1H, $H_{12\alpha}$, $J^2 = 13$ Hz); 2,04 (s, 3H, OAc); 1,50 (s, 6H, CH_3 -19, CH_3 -28); 1,16 (s, 3H, CH_3 -29); 1,08 (s, 6H, CH_3 -26,27); 1,00 (s, 3H, CH_3 -21); 0,88 (s, 3H, CH_3 -30); 0,80 (s, 3H, CH_3 -18) ppm

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, $CHCl_3$: E - 39) δ : 213,0 (s, C_9); 210,1 (s, C_7); 171,7 (s, OAc); 106,4 (s, C_8); 85,3 (s, C_{11}); 80,4 (d, C_3); 54,8 (d, C_6); 53,9 (d, C_5); 52,6 (s, C_{14}); 52,1 (s, C_{13}); 51,2 (d, C_{17}); 45,3 (s, C_{10}); 39,4 (s, C_4); 39,2 (t, C_{24}); 39,0 (t, C_1); 35,9 (d, C_{20}); 35,3 (t, C_{22}); 29,5 (t, C_{16}); 27,7 (t, C_2); 27,5 (t, C_{15}); 24,2 (d, C_{23}); 23,3 (t, C_{12}); 22,8 (q, C_{27}); 22,5 (q, C_{26}); 22,3 (q, C_{19}); 21,0 (q, C_{32}); 19,5 (q, C_{30}); 18,3 (q, C_{21}); 17,7 (q, C_{28}); 17,6 (q, C_{18}) ppm.

EM (E - 37) m/z (%): 530 (M^{+} , 2%); 502 ($M^{+} - H_2O$, 4%); 484 (8,5%); 207 (37%); 95 (100%).

Anal. Elem. calc. para $C_{32}H_{50}O_6$

	%C	%H
calc.	72,41	9,49
obs.	71,45	11,05

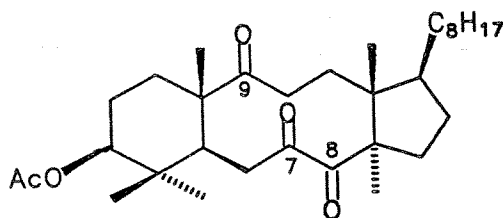
Difração de Raio-X: Tabela 10 /38/, pg. 264.

Oxidação da tetracetona 54 com $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{HOAc}$ /26/

À uma solução da tetracetona 54 (50 mg; 0,09 mmol) em tetraidrofurano (3,0 ml) e ácido acético (2,0 ml), foi adicionado tetraacetato de chumbo (80 mg). A mistura reacional foi agitada vigorosamente por 24 horas à temperatura ambiente. Após adição de água (4,0 ml) e extração com éter etílico (3 vezes 10,0 ml) a fase orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 30% (3 vezes 20,0 ml). Tratamento normal levou a obtenção do produto tetracíclico 57 em 60 % de rendimento (30 mg).

Os dados espectroscópicos obtidos para 57 foram idênticos aos obtidos na reação anterior.

**3- β -acetoxi-5- α -8,9-seco-
lanostan-7,8,9-triona 58**



(a)- Uma solução da cetona α,β -insaturada 30 (0,26 g; 0,534 mmol) em tetracloreto de carbono (5,0ml), acetonitrila (5,0ml) e água (7,5ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (0,93 g; 4,27 mmol),

seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (30mg) com agitação vigorosa durante 2 horas à temp. ambiente. Em seguida, adicionou-se diclorometano (30ml) e água (30ml). Separação das fases, seguido de extração da fase aquosa com diclorometano (3 vezes 30 ml). Tratamento normal forneceu um residuo escuro que foi filtrado num funil contendo celite. Purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades gradativas de éter etílico, levou ao isolamento da tricetona 58 (0,20 g) em 75% de rendimento, $R_f = 0,66$ (hex.:éter etílico 6:4).

Tricetona 58 ($C_{32}H_{52}O_5$)

p.f.: 195-198°C (metanol:acetona).

$[\alpha]_D^{25}$: -15° (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 40): 1735 (CO, éster); 1710 (CO); 1690 (CO, α -dicetona) cm^{-1} .

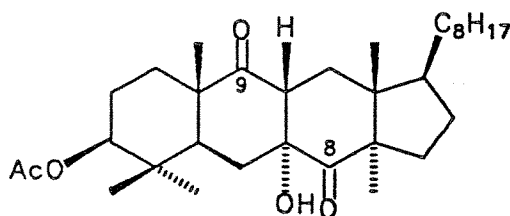
RMN ^1H : (300 MHz, $CDCl_3$: E - 41) δ : 4,43 (dd, 1H, H_3 , $J_{\text{ax-ax}}^3 = 11,0$ Hz, $J_{\text{ax-eq}}^3 = 4,5$ Hz); 2,82 (dd, 1H, H_6b); 2,60 - 2,10 (m, 6H, H_6a , H_{11a} , H_2 , $H_{22a,b}$, H_{12a}) ppm. Para atribuição dos prótons metílicos ver Tabela 13, pg. 266.

RMN ^{13}C : (75,1 MHz, $CDCl_3$: E - 42) δ : ver Tabela 14, pg. 267.

EM m/z (%): 516 (M^+ , 2%); 501 ($M^+ - CH_3$, 5%); 473 ($M^+ - COCH_3$, 32%); 456 ($M^+ - HOAc$, 40%); 95 (80%); 43 ($COCH_3^+$, 100%).

(b)- Uma solução da cetona α,β -insaturada 30 (0,40 g; 0,820 mmol) em tetracloreto de carbono (8,0ml), acetonitrila (8,0ml) e água (12,0ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (2,13g; 9,84 mmol), seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (45mg) com agitação vigorosa durante 24 horas à temperatura ambiente. Adição em seguida de diclorometano (50ml) e água (50ml). Separação das fases, seguido de extração da fase aquosa com diclorometano (3 vezes 70 ml). Tratamento normal forneceu um resíduo escuro que foi filtrado num funil contendo celite, seguido de purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando hexano:éter etílico como eluente e um gradiente de polaridade, levando ao isolamento da tricetona 58 (63 mg, 15% de rendimento, $R_f = 0,63$) e o derivado 61 (0,22 g, 55% de rendimento, $R_f = 0,25$ em hexano:éter 6:4).

3 β -acetoxi-7 α -hidroxi-7,11-ciclo-8,9-seco-5 α -11 β -lanostan-8,9-diona 61



p.f.: 228-231°C (metanol:éter etílico), lit. 232-234°C /20/.

$[\alpha]_D^{25}$: -15,0° (c.1,0, CHCl₃), lit. -20,0° (c.1,0) /20/.

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 43): 3450 (OH); 1710 (CO); 1465; 1375 e 1245 cm^{-1} .

RMN ^1H : (80 MHz, CDCl_3 : E - 44) δ : 4,45 (m, 1H, H_3); 3,10 (m, 1H, H_{11}); 2,00 (s, 3H, OAc); 1,30 (s, 3H, CH_3 -19); 1,22 (s, 6H, CH_3 -28,21); 1,15 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,70 (s, 3H, CH_3 -18) ppm.

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CHCl_3 : E - 45) δ : 211,6 (s, C_8 e C_9); 170,6 (s, COOCH_3); 79,8 (d, C_3); 78,9 (s, C_7); 59,2 (s); 50,1; 49,6; 47,7; 47,1; 45,4; 39,4; 38,4; 36,3; 35,6; 30,6; 29,2; 28,7; 28,3; 28,0; 26,9; 24,1; 23,5; 22,8; 22,6; 21,2; 19,4; 19,0; 18,5; 17,2 ppm.

EM m/z (%): 516 (M^+ , 6%); 498 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 3%); 149 (100%); 95 (63%).

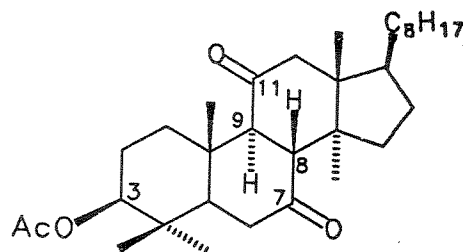
Difração de Raio-X: Tabela 11 /38/, pg. 264.

Ciclização da tricetona 58 em meio ácido: Obtenção de 61 /20/

A uma solução da tricetona 58 (0,10 g) em metanol (15ml) foi adicionado ácido clorídrico (0,3ml) e a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 5 horas. Após esse tempo, evaporou-se todo metanol retomando o produto pastoso em água (30,0ml). A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 vezes 30,0ml), seguido de tratamento normal forneceu um produto mais polar por CCD que foi recristalizado em metanol: éter etílico. O produto 61 foi obtido em 85% de rendimento (85 mg).

Os dados espectroscópicos obtidos para o produto 61 foram idênticos aos obtidos na reação anterior.

3 β -acetoxi-5- α -8 β -9 α -lanos-
tano-7,11-diona 62 /63/



À uma solução da diona 26 (1,0 g; 2,00 mmol) em ácido acético glacial (250,0 ml), foi adicionado zinco em pó ativado (10,0g), sob vigorosa agitação à temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob refluxo durante 5 h, depois foi filtrada. O filtrado foi evaporado à pressão reduzida fornecendo um resíduo pastoso ao qual foi adicionado água (100,0 ml). A fase aquosa foi extraída com cloroformio (3 vezes 100,0 ml). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 vezes 50,0 ml). Após tratamento normal, o resíduo pastoso foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando como eluente hexano/éter etílico (8:2), fornecendo a dicetona 62 em 95% de rendimento (0,95 g), $R_f = 0,68$ (hex.:éter 8:2).

dicetona 62: ($C_{32}H_{56}O_4$)

p.f.: 218-221°C (metanol: éter etílico); lit. 219-221°C /67/

$[\alpha]_D^{25}$: +48,5° (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\max}^{KBr}$ (E - 46): 1738 (CO, Ac); 1705 (CO); 1465; 1370; 1250 cm^{-1} .

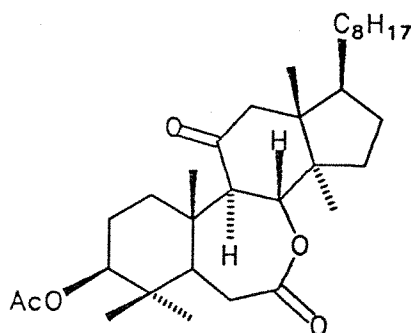
RMN ^1H : (80 MHz, CDCl_3 : E - 47) δ : 4,40 (m, 1H, H_2); 3,00-2,10 (m, 7H, $\text{H}_{6\alpha,\beta}$, $\text{H}_{6\beta}$, $\text{H}_{5\alpha}$, $\text{H}_{12\alpha,\beta}$, $\text{H}_{1\beta}$); 1,96 (s, 3H, OAc); 1,22 (s, 3H, CH_3 -19); 1,12 (s, 3H, CH_3 -28); 0,88 (s, 6H, CH_3 -27, CH_3 -26); 0,84 (s, 6H, CH_3 -29,30); 0,80 (s, 3H, CH_3 -21); 0,64 (s, 3H, CH_3 -18) ppm.

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CHCl_3 : E - 48) δ : 209,1 (s, C_7 ou C_{11}); 208,6 (s, C_7 ou C_{11}); 170,5 (s, OAc); 79,8 (d, C_3); 60,3 (d); 53,0 (d); 52,4 (d,s); 51,9 (s); 49,0 (d); 48,0 (d); 46,4 (s); 39,4 (t); 39,0 (t); 38,1 (t); 36,7 (t); 36,2 (d); 35,8; 35,7 (d); 33,0 (t); 28,6 (d); 27,9 (q); 27,6 (q); 24,4 (t); 23,9 (t); 23,6 (t); 22,8 (q, C_{27}); 22,5 (q, C_{26}); 21,2 (t); 18,7 (q); 18,4 (q); 17,6 (q) ppm.

EM m/z (%): 500 (M^{+} , 100%); 485 ($\text{M}^{+} - \text{CH}_3$, 7%); 440 ($\text{M}^{+} - \text{HOAc}$, 10%); 277 (26%); 95 (14,2%); 43 (COCH_3^{+} , 26%).

Ottenção da monolactona 65:

Reação de Baeyer Villiger /42/



(a) A uma solução da dicetona 62 (0,8 g, 1,6 mmol) em benzeno anidro (24,0 ml), foi adicionado TsOH em quantidades catalíticas (0,07 g) e ácido *m*-cloroperbenzoico 85% (0,79 g, 4,0 mmol) em pequenas porções à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida em agitação por 15h sob refluxo. Após esse tempo, a mistura foi vertida em água (50,0 ml), e extraída em éter etílico (3 vezes 60,0 ml). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (3 vezes 50,0 ml), seguida de tratamento normal. O produto bruto foi

purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades crescentes de éter etílico, isolando-se 65 (600 mg, 73%, $R_f = 0,51$) e ainda 10% do substrato de partida 62 que não reagiu, $R_f = 0,67$ (hexano:éter etílico 8:2)

Monolactona 65 ($C_{32}H_{52}O_5$)

p.f.: 232-235°C (metanol: éter etílico)

$[\alpha]_D^{25}$: +24,0° (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: ν $\frac{KBr}{max}$ (E - 49): 1740 (CO, éster e lactona); 1700 (CO); 1470; 1370; 1250 cm^{-1} .

RMN 1H : (80 MHz, CCl_4 : E - 50) δ : 4,50 (m, 2H, H_3 e $H_{8\beta}$); 2,90-2,00 (m, 6H, $H_{6\alpha,\beta}$, $H_{9\alpha}$, $H_{12\alpha,\beta}$, $H_{1\beta}$); 1,96 (s, 3H, OAc); 1,12 (s, 3H, CH_3 -19); 1,08 (s, 3H, CH_3 -28); 1,05 (d, 3H, CH_3 -21); 0,92 (s, 6H, CH_3 -26,27); 0,88 (s, 6H); 0,80 (s, 3H, CH_3 -18) ppm.

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CCl_4 : E - 51) δ : 207,5 (s, C_{11}); 173,0 (s, C_7); 168,6 (s, OAc); 78,8 (d, C_3); 77,1 (d, C_8); 64,2 (d, C_9); 53,0 (t); 51,6 (d, C_5); 50,8 (d, C_{17}); 49,4 (s, C_{14}); 43,4 (s, C_{13}); 40,9 (s, C_{10}); 39,6 (t, C_{24}); 39,4 (s, C_4); 36,5 (t, C_{22}); 36,0 (t, C_1); 35,6 (d, C_{20}); 33,0 (t, C_{15}); 30,9 (t, C_{16}); 28,2 (d, C_{25}); 27,9 (q, C_{29}); 27,4 (q, C_{30}); 24,1 (t, C_{23}); 23,5 (t, C_2); 23,1 (q, C_{19}); 22,8 (q, C_{27}); 22,6 (q, C_{26}); 20,8 (q, C_{32}); 18,1 (q, C_{21}); 17,3 (q); 17,0 (q, C_{28}); 16,8 (q, C_{18}) ppm.

EM (E - 52) m/z (%): 516 (M^+ , 3%); 498 ($M^+ - H_2O$, 10%); 456 ($M^+ - HOAc$, 20%); 277 (75%); 180 (57%); 95 (100%); 43 (74%).

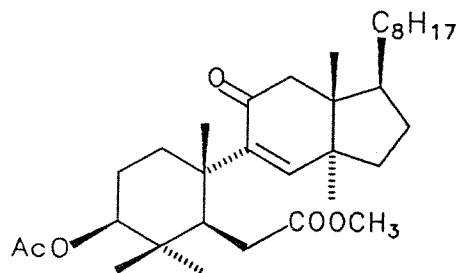
Anal. Elem. calc. para $C_{32}H_{52}O_5$

	%C	%H
calc.	74,37	10,14
obs.	73,45	11,40

(b) Quando a reação de oxidação da dicetona 62 foi realizada nas mesmas condições descritas no item anterior, utilizando excesso de ácido m-cloroperbenzoico (5,0 eq) em benzeno, sob refluxo por 36 h, obtivemos a monolactona 65 em 55%, $R_f = 0,50$, além da enona 71 em 15% de rendimento, $R_f = 0,20$ (hex:éter etílico 8:2), após isolamento do produto bruto e reação da mistura reacional com diazometano em éter etílico a $0^\circ C$. Os produtos 65 e 70 ($R_f = 0,45$ em hex.:éter etílico 8:2) foram purificados em coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando como eluentes hexano/éter etílico num gradiente de polaridade.

Monolactona 65: Os dados obtidos foram analogos aos descritos no item (a).

Enona 70: ($C_{33}H_{54}O_5$)



p.f.: 194-198 $^\circ C$ (metanol: éter etílico)

$[\alpha]_D^{25}$: +32,5 $^\circ$ (c.1,0, CHCl₃)

IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (E - 53): 1730 (CO, éster); 1660 (CO); 1580 (C=C); 1250; 750 cm^{-1} .

RMN ^1H : (80 MHz, CCl_4 : E - 54) δ : 6,64 (s, 1H, H_8); 4,64 (m, 1H, H_3); 3,52 (s, 3H, OCH_3); 3,00-2,00 (m, 6H; $\text{H}_{6\alpha,\beta}$, $\text{H}_{12\alpha,\beta}$); 1,96 (s, 3H, OAc); 1,04 (s, 3H, CH_3); 0,92 (s, 6H); 0,80 (s, 3H) ppm

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CCl_4 : E - 55) δ : 196,5 (s, C_{11}); 172,8 (s, C_7); 168,0 (s, OAc); 150,2 (d, C_8); 142,1 (s, C_9); 79,1 (d, C_3); 50,9 (d, C_5); 50,2 (d, C_{17}); 48,0; 45,2; 43,5; 41,9; 39,4; 38,9 (2C); 36,1 (2C); 33,5; 31,7; 28,0; 22,9; 22,6; 20,9 (q, C_{32}); 19,6 (q); 18,4 (q); 17,4 (q); 17,27 (q) ppm.

EM (E - 56) m/z (%): 530 (M^{+} , 1%); 487 ($\text{M}^{+} - \text{COCH}_3$, 75%); 472 (487 - CH_3 , 32%); 95 (20%); 69 (24%); 59 (COOCH_3^{+} , 33%); 43 (COCH_3^{+} , 100%).

Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5$

	%C	%H
calc.	74,67	10,25
obs.	73,28	11,54

(c)- À uma solução da dicetona 62 (0,20 g; 0,40 mmol) em diclorometano anidro (5,0 ml) sob atmosfera de argônio, foi adicionado ácido trifluorperacético preparado por adição do anidrido trifluoracético (0,30 ml) à uma solução de água oxigenada 90% (0,06 ml) em diclorometano (2,0 ml) à 0°C. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado água (30,0 ml), seguido de extração da fase aquosa com

diclorometano (3 x 30,0 ml) e tratamento normal. O produto bruto foi analisado por CCD, revelando a presença da dicetona 62 como produto majoritário.

(d)- À uma solução da dicetona 62 (0,100 g, 0,2 mmol) em diclorometano anidro (15,0 ml), foi adicionado bicarbonato de sódio anidro (100 mg) a 0°C, seguido da adição de ácido *m*-cloroperbenzóico 85% (160 mg, 0,80 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 48 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a análise cromatográfica (CCD) revelou a presença da dicetona 62 como produto majoritário.

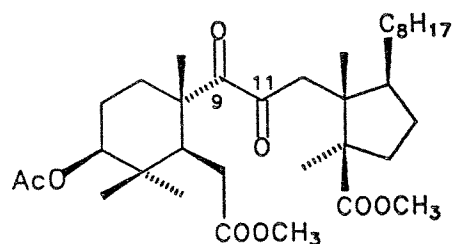
Obtenção da enona 70 a partir da monolactona 65

(e)- À uma solução da dicetona 62 (0,40 g, 0,80 mmol) em benzeno anidro (13,0 ml), foi adicionado TsOH em quantidades catalíticas (0,04 g) e ácido *m*-cloroperbenzóico 85% (0,6 g, 2,0 mmol) em pequenas porções à temperatura ambiente, sob agitação constante. A mistura reacional foi mantida em agitação por 15h sob refluxo. Após esse tempo, evaporou-se todo benzeno obtendo-se um produto sólido que foi re-dissolvido em metanol (10,0 ml), seguido da adição de carbonato de potássio (0,110 g, 0,80 mmol), agitação da mistura reacional por 30 min. à temperatura ambiente, seguido de evaporação do metanol. Ao produto pastoso foi adicionado água (20,0 ml), seguido de acidificação da fase aquosa com uma solução de ácido clorídrico (2%) até pH 6,0. A

fase aquosa foi extraída com acetato de etila e, após tratamento normal, o produto bruto foi dissolvido em éter etílico e metilado com uma solução de diazometano em éter etílico à baixa temperatura. Após evaporação do solvente, o resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando hexano e éter etílico como eluente. A enona 70 foi obtida em 75% de rendimento (0,310 g), $R_f = 0,46$ (hex:éter etílico 8:2) e traços de um produto mais polar que não foi identificado.

Enona 70: Os dados espectroscópicos obtidos para enona 70 foram idênticos aos obtidos na reação anterior.

Oxidação da enona 70 com $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ /72/:
Obtenção da α -dicetona 72



Uma solução da enona 70 (110 mg, 0,207 mmol) em tetracloreto de carbono (4,0 ml), acetonitrila (4,0 ml) e água (6,0 ml) adicionou-se metaperiodato de sódio (300 mg), seguido da adição de tricloreto de rutênio triidratado (30 mg) com agitação vigorosa durante 3 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, adicionou-se diclorometano (20,0 ml) e água (20,0 ml), separando-se as fases, seguido de extração da fase aquosa com diclorometano (3 x 30,0 ml). Tratamento normal forneceu um resíduo escuro que foi filtrado num funil contendo celite,

lavando-se exaustivamente com diclorometano. Após evaporação do solvente, o resíduo foi re-dissolvido em éter etílico, seguido de metilação com diazometano à baixa temperatura. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como eluente hexano e quantidades gradativas de éter etílico, fornecendo a α -dicetona 72 em 55 % de rendimento, $R_f = 0,76$ (hexano:éter etílico 8:2), além de um produto mais polar por CCD em pequena quantidade, $R_f = 0,28$.

α -dicetona 72: produto oleoso ($C_{34}H_{56}O_6$)

$[\alpha]_D^{25}$: +13,5° (c.1,0, $CHCl_3$).

IV: $\nu_{\max}^{KBr}$ (E - 57): 1735 (CO, éster e dicetona); 1370; 1240 cm^{-1} .

RMN 1H : (90 MHz, CCl_4 : E - 58) δ : 4,56 (m, 1H, H_3); 3,56 (s, 6H, OCH_3); 3,00-2,00 (m, $H_{6\alpha,\beta}$, $H_{12\alpha,\beta}$); 1,96 (s, 3H, OAc); 1,24 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,84 (s, 3H); 0,80 (s, 3H) ppm

RMN ^{13}C : (25,2 MHz, CCl_4 : E - 59) δ : 199,0 (s, C_9 ou C_{11}); 194,1 (s, C_9 ou C_{11}); 175,2 (s, C_8); 172,5 (s, C_7); 168,1 (s, OAc); 78,4 (d, C_3); 56,3 (d); 51,1 (q, OCH_3); 50,9 (q, OCH_3); 49,7; 49,1; 48,9; 43,8; 42,8; 39,4 (t, C_{24}); 38,5; 35,4; 33,3; 32,8; 31,9; 27,9 (d, C_{25}); 27,7; 24,7; 24,5 (t, C_{23}); 23,0; 22,8 (q, C_{27}); 22,6 (q, C_{26}); 22,3 (q), 20,8 (q, C_{32}); 19,9 (q); 17,9 (q); 17,2 (q) ppm.

EM (E - 60) m/z (%): 592 (M^{+} , 2%); 565 ($M^{+} - OCH_3$, 10%); 534 (565 - OCH_3 , 15%); 532 ($M^{+} - HOAc$, 35%); 297 (100%).

Reação de ozonólise da enona 70 /74/.

Uma solução da enona 70 (100mg, 0,188 mmol) em acetato de etila (10 ml) e ácido acético glacial (1,0 ml) foi borbulhada com ozônio (gerado em um ozonizador comercial) durante 37 minutos à - 30°C. À solução resultante foi adicionado ácido acético glacial (1,5 ml), água (0,5 ml) e peróxido de hidrogênio 30% (0,2 ml), agitando-se por 2 horas à refluxo. A mistura reacional foi diluída com água (10,0 ml) e éter etílico (10,0 ml), seguido de extração da fase aquosa com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Após tratamento normal recuperou-se a enona 70.

Atom	X/A	Y/B	Z/C	Diso
C(1)	0.960(1)	0.223(2)	0.2167(8)	3.8(3)
C(2)	0.930(1)	0.213(2)	0.2793(8)	4.3(4)
C(3)	0.850(1)	0.366(2)	0.3149(7)	3.3(3)
C(4)	0.731(1)	0.362(2)	0.2654(7)	3.5(3)
C(5)	0.761(1)	0.363(2)	0.1808(7)	3.3(3)
C(6)	0.649(1)	0.373(2)	0.1248(7)	3.5(3)
C(7)	0.670(1)	0.504(2)	0.0591(7)	3.5(3)
C(8)	0.606(1)	0.462(2)	-0.0177(7)	3.6(3)
C(9)	0.888(1)	0.262(2)	0.0799(7)	3.0(3)
C(10)	0.848(1)	0.208(2)	0.1613(7)	3.1(3)
C(11)	0.832(1)	0.152(2)	0.0136(7)	3.2(3)
C(12)	0.846(1)	0.241(2)	-0.0637(7)	2.8(3)
C(13)	0.732(1)	0.295(2)	-0.1115(7)	2.8(3)
C(14)	0.678(1)	0.485(2)	-0.0873(7)	3.4(3)
C(15)	0.591(1)	0.532(2)	-0.1561(8)	4.3(4)
C(16)	0.647(1)	0.452(3)	-0.2274(8)	5.1(4)
C(17)	0.760(1)	0.344(2)	-0.1926(7)	3.3(3)
C(18)	0.797(1)	0.018(2)	0.1618(8)	4.0(3)
C(19)	0.642(1)	0.137(2)	-0.1162(8)	3.8(3)
C(20)	0.797(1)	0.190(2)	-0.2422(8)	3.6(3)
C(21)	0.907(1)	0.261(2)	-0.2787(9)	5.0(4)
C(22)	0.701(1)	0.119(2)	-0.3054(9)	4.9(4)
C(23)	0.750(2)	-0.061(3)	-0.3366(9)	6.4(5)
C(24)	0.652(2)	-0.144(3)	-0.396(1)	6.9(5)
C(25)	0.615(2)	-0.043(3)	-0.471(1)	6.5(4)
C(26)	0.757(2)	-0.085(3)	-0.513(1)	8.6(6)
C(27)	0.537(2)	-0.098(4)	-0.529(1)	10.5(7)
C(28)	0.648(1)	0.217(2)	0.2847(8)	4.1(4)
C(29)	0.668(1)	0.350(3)	0.2780(9)	5.1(4)
C(30)	0.758(1)	0.637(2)	-0.0731(8)	4.4(4)
C(31)	0.893(1)	0.454(2)	0.4452(8)	4.3(4)
C(32)	0.859(1)	0.422(2)	0.5246(8)	4.5(4)
O(1)	0.970(1)	0.547(2)	0.4290(7)	7.2(3)
O(2)	0.5094(8)	0.399(1)	-0.0223(5)	3.8(2)
O(3)	0.9580(8)	0.380(2)	0.0762(5)	4.6(2)
O(4)	0.8257(7)	0.354(2)	0.3944(5)	3.8(2)

Tabela 8: Dados Raio-X de 5: Coordenadas atômicas fracionais e fatores de temperatura isotrópica ($\text{\AA}^2$).

Atom	X/A	Y/B	Z/C	Diso
C(1)	0.528(2)	-0.0498(6)	0.0966(5)	4.3(3)
C(2)	0.544(2)	0.0322(6)	0.0825(5)	4.4(3)
C(3)	0.662(2)	0.0425(6)	0.0294(5)	5.2(3)
C(4)	0.874(2)	0.0150(7)	0.0333(5)	5.1(3)
C(5)	0.847(2)	-0.0660(6)	0.0528(5)	3.3(3)
C(6)	1.025(2)	-0.1132(6)	0.0615(5)	4.1(3)
C(7)	0.938(2)	-0.1887(6)	0.0774(4)	3.7(3)
C(8)	1.065(2)	-0.2442(7)	0.1035(5)	4.1(3)
C(9)	0.738(2)	-0.1693(5)	0.1049(5)	3.2(3)
C(10)	0.727(2)	-0.0852(5)	0.1055(5)	3.2(3)
C(11)	0.704(2)	-0.2066(6)	0.1641(5)	4.7(3)
C(12)	0.689(2)	-0.2911(6)	0.1684(4)	3.5(3)
C(13)	0.886(2)	-0.3292(6)	0.1716(5)	3.9(3)
C(14)	1.003(2)	-0.3196(6)	0.1148(5)	4.4(3)
C(15)	1.170(2)	-0.3735(6)	0.1261(5)	4.7(3)
C(16)	1.075(2)	-0.4399(6)	0.1557(5)	5.5(4)
C(17)	0.876(2)	-0.4150(6)	0.1761(5)	3.7(3)
C(18)	0.812(2)	-0.0555(6)	0.1618(5)	4.8(3)
C(19)	1.005(2)	-0.2931(6)	0.2223(5)	5.4(3)
C(20)	0.832(2)	-0.4499(7)	0.2354(5)	5.4(3)
C(21)	0.636(2)	-0.4268(6)	0.2591(5)	5.7(4)
C(22)	0.838(2)	-0.5385(7)	0.2267(5)	5.8(4)
C(23)	0.682(2)	-0.5645(6)	0.1876(5)	4.8(3)
C(24)	0.696(3)	-0.6552(7)	0.1854(6)	6.8(4)
C(25)	0.549(2)	-0.6835(8)	0.1468(6)	6.4(4)
C(26)	0.348(3)	-0.6707(9)	0.1652(7)	9.8(5)
C(27)	0.584(3)	-0.7688(9)	0.1500(7)	10.3(5)
C(28)	0.966(2)	0.0194(6)	-0.0218(5)	5.1(3)
C(29)	0.970(2)	0.0642(7)	0.0760(5)	5.9(4)
C(30)	0.890(2)	-0.3472(6)	0.0636(5)	4.1(3)
C(31)	0.525(3)	0.1465(8)	-0.0177(6)	6.7(4)
C(32)	0.564(2)	0.2302(7)	-0.0256(5)	6.5(4)
O(1)	0.669(1)	0.1214(4)	0.0166(3)	5.4(2)
O(2)	1.223(1)	-0.2210(4)	0.1186(3)	5.5(2)
O(3)	0.594(1)	-0.1989(3)	0.0650(3)	4.1(2)
O(4)	0.420(2)	0.1101(6)	-0.0429(4)	9.3(3)

Tabela 9: Dados de Raio-X de 37: Coordenadas atômicas fracionais e fatores de temperatura isotrópica ($\text{\AA}^2$).

Atos	X/A	Y/B	Z/C	Biso
C(1)	0.1388(4)	0.107(1)	1.0934(9)	3.8(2)
C(2)	0.1197(4)	0.197(1)	1.1827(9)	4.1(2)
C(3)	0.0898(4)	0.311(1)	1.1286(8)	3.5(2)
C(4)	0.1200(4)	0.387(1)	1.0437(8)	2.8(2)
C(5)	0.1381(3)	0.289(1)	0.9597(7)	2.6(2)
C(6)	0.1495(4)	0.3285(9)	0.8601(8)	2.6(2)
C(7)	0.1373(4)	0.394(1)	0.7523(8)	3.0(2)
C(8)	0.1301(3)	0.281(1)	0.6593(8)	2.9(2)
C(9)	0.1847(4)	0.112(1)	0.9081(8)	3.2(2)
C(10)	0.1712(4)	0.176(1)	1.0143(8)	3.2(2)
C(11)	0.1855(3)	0.2024(9)	0.8093(7)	2.4(2)
C(12)	0.2368(3)	0.1961(9)	0.7421(8)	2.6(2)
C(13)	0.2316(3)	0.2864(9)	0.6400(7)	2.1(2)
C(14)	0.1718(3)	0.2719(9)	0.5756(7)	2.4(2)
C(15)	0.1747(4)	0.366(1)	0.4814(8)	2.8(2)
C(16)	0.2301(4)	0.3448(9)	0.4422(8)	3.1(2)
C(17)	0.2441(4)	0.2628(9)	0.5362(8)	2.6(2)
C(18)	0.2275(5)	0.209(1)	1.076(1)	4.8(3)
C(19)	0.2453(4)	0.420(1)	0.6815(8)	3.1(2)
C(20)	0.3252(4)	0.297(1)	0.5465(8)	3.1(2)
C(21)	0.3567(4)	0.223(1)	0.643(1)	4.2(2)
C(22)	0.3472(4)	0.268(1)	0.4309(9)	3.9(2)
C(23)	0.4062(4)	0.314(1)	0.4239(9)	4.2(2)
C(24)	0.4199(5)	0.304(1)	0.294(1)	5.1(3)
C(25)	0.4770(5)	0.341(1)	0.281(1)	5.5(3)
C(26)	0.4924(7)	0.475(2)	0.317(2)	9.7(5)
C(27)	0.4887(8)	0.310(2)	0.162(2)	10.5(5)
C(28)	0.0791(4)	0.477(1)	0.9802(9)	4.0(2)
C(29)	0.1648(4)	0.467(1)	1.1096(9)	3.6(2)
C(30)	0.1617(4)	0.142(1)	0.5161(8)	3.1(2)
C(31)	0.0313(4)	0.380(1)	1.2689(8)	2.9(2)
C(32)	0.0253(4)	0.473(1)	1.359(1)	4.6(3)
O(1)	0.0766(3)	0.3961(7)	1.2186(5)	3.6(1)
O(2)	-0.0010(3)	0.2974(8)	1.2415(6)	4.5(2)
O(3)	0.1174(3)	0.4870(7)	0.7394(6)	4.1(2)
O(4)	0.0777(2)	0.2796(7)	0.6024(5)	3.5(1)
O(5)	0.1376(2)	0.1713(6)	0.7337(5)	2.8(1)
O(6)	0.1951(3)	-0.0017(8)	0.9016(6)	4.9(2)

Tabela 10: Dados de Raio-X para 57: Coordenadas atômicas fracionais e fatores de temperatura isotrópica ($\text{\AA}^2$).

Atos	X/A	Y/B	Z/C	Biso
C(1)	0.808(1)	0.190(3)	0.326(1)	3.4(5)
C(2)	0.767(1)	0.089(4)	0.403(1)	4.1(5)
C(3)	0.664(1)	0.107(3)	0.382(1)	2.9(4)
C(4)	0.620(1)	-0.015(3)	0.3046(9)	1.6(4)
C(5)	0.667(1)	0.073(4)	0.234(1)	2.9(4)
C(6)	0.629(1)	-0.022(4)	0.155(1)	3.8(5)
C(7)	0.661(1)	0.098(4)	0.081(1)	3.0(4)
C(8)	0.622(1)	0.021(3)	-0.008(1)	3.3(5)
C(9)	0.802(1)	0.183(3)	0.1783(9)	2.4(4)
C(10)	0.772(1)	0.068(4)	0.250(1)	3.6(5)
C(11)	0.769(1)	0.107(3)	0.0903(9)	2.4(4)
C(12)	0.813(1)	0.198(3)	0.021(1)	2.9(4)
C(13)	0.774(1)	0.060(4)	-0.057(1)	3.1(4)
C(14)	0.6661(9)	0.104(3)	-0.0706(8)	1.2(4)
C(15)	0.647(1)	-0.020(3)	-0.158(1)	3.0(4)
C(16)	0.727(1)	0.049(3)	-0.199(1)	3.7(5)
C(17)	0.802(1)	0.139(3)	-0.1381(9)	2.5(4)
C(18)	0.821(1)	-0.162(4)	0.250(1)	4.2(5)
C(19)	0.797(1)	-0.174(4)	-0.0462(9)	2.3(4)
C(20)	0.903(1)	0.070(4)	-0.155(1)	4.0(5)
C(21)	0.980(1)	0.188(4)	-0.099(1)	4.0(6)
C(22)	0.911(1)	0.147(4)	-0.241(1)	4.9(5)
C(23)	0.905(1)	0.386(4)	-0.266(1)	5.3(5)
C(24)	0.918(1)	0.400(5)	-0.356(1)	6.7(7)
C(25)	0.896(2)	0.611(7)	-0.390(2)	12(1)
C(26)	0.794(2)	0.676(5)	-0.408(1)	8.5(7)
C(27)	0.930(2)	0.625(5)	-0.477(2)	10.9(9)
C(28)	0.630(1)	-0.270(4)	0.313(1)	5.0(5)
C(29)	0.516(1)	0.034(4)	0.296(1)	4.0(5)
C(30)	0.642(1)	0.355(4)	-0.0896(9)	3.0(4)
C(31)	0.613(1)	0.113(5)	0.512(1)	5.2(5)
C(32)	0.579(1)	-0.010(4)	0.584(1)	6.8(6)
O(1)	0.6285(8)	-0.003(2)	0.4469(7)	4.7(3)
O(2)	0.632(1)	0.302(4)	0.5194(9)	8.4(5)
O(3)	0.6354(7)	0.326(2)	0.0849(4)	3.6(3)
O(4)	0.5561(7)	-0.103(2)	-0.0120(4)	3.6(3)
O(5)	0.8564(7)	0.336(2)	0.1825(6)	3.9(3)

Tabela 11: Dados de Raio-X para 61: Coordenadas atômicas fracionais e fatores de temperatura isotrópica ($\text{\AA}^2$).

H	<u>3</u> ^a	<u>4</u> ^b	<u>4</u> ^a /21/	<u>26</u> ^c	<u>26</u> ^a /21/	<u>27</u> ^b
CH ₃ -18	0.66	0.66	0.66	0.75	0.81	0.70
CH ₃ -19	0.99	0.99	0.97	1.30	1.33	1.10
CH ₃ -21	0.87	0.87	0.82	0.87	0.85	0.88
CH ₃ -26	1.66	0.87	0.93	0.87	0.93	0.86
CH ₃ -27	1.57	0.87	0.86	0.87	0.93	0.86
CH ₃ -28	0.87	0.87	0.86	1.12	1.18	0.88
CH ₃ -29	0.86	0.86	0.86	0.90	0.99	0.86
CH ₃ -30	0.86	0.86	0.86	0.87	0.93	0.86
Tabela 12: Deslocamentos químicos dos prótons metílicos dos derivados <u>3</u>, <u>4</u>, <u>26</u> e <u>27</u>. a - (60 MHz em CCl₄/TMS) b - (80 MHz em CCl₄/TMS) c - (80 MHz em CDCl₃/TMS)						

<u>C</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>26</u>	<u>27</u>
C ₁	35.8	35.0	35.3	35.8	37.2
C ₂	27.9	27.4	27.9	27.7	26.9
C ₃	79.0	78.3	79.8	78.6	79.7
C ₄	39.0	38.1	37.6	39.5	0.0
C ₅	50.5	49.8	50.4	51.2	48.3
C ₆	19.2	20.3	18.7	32.0	23.5 ^c
C ₇	28.3	27.4	29.0	199.5	28.4 ^a
C ₈	134.4	133.9	134.2	150.8	69.4
C ₉	134.4	133.9	134.2	149.7	66.6
C ₁₀	37.2	36.9	36.8	47.2	37.7
C ₁₁	21.1	17.6	20.9	200.0	28.3 ^a
C ₁₂	26.7	25.8	26.4	37.6	23.3 ^c
C ₁₃	44.6	43.7	44.4	49.3	41.6
C ₁₄	49.9	49.1	49.7	48.8	43.6
C ₁₅	31.2	30.2	30.9	27.7	31.8 ^d
C ₁₆	31.0	30.2	30.9	33.7	32.5 ^d
C ₁₇	50.7	49.8	50.7	50.1	48.7
C ₁₈	15.9	15.3	16.5	17.5	16.4 ^{ba}
C ₁₉	18.3	18.0	19.2	20.8	20.0
C ₂₀	36.5	35.1	36.4	36.2	36.3
C ₂₁	18.8	18.4	18.7	18.8	19.0
C ₂₂	36.5	35.1	36.4	36.2	36.3
C ₂₃	24.2	24.2	24.2	24.0	24.1
C ₂₄	39.6	124.7	39.5	39.5	39.4
C ₂₅	28.1	130.2	27.9	27.9	27.9
C ₂₆	22.6	24.9	22.5	22.6	22.5
C ₂₇	22.8	16.9	22.8	22.9	22.8
C ₂₈	24.3	14.8	24.2	25.7	17.0
C ₂₉	28.1	27.9	27.9	27.9	26.9
C ₃₀	15.4	23.5	15.8	16.6	16.2 ^{ba}
C ₃₁	----	----	----	20.8	20.8

Tabela 13: Deslocamentos químicos dos carbonos dos
 derivados 1 /41a/, 3 /22/, 4, 26 e 27
 Os sinais com a, b, c, d podem ser trocados.
 espectro obtido em CCl₄ (25,2 MHz)
 espectro obtido em CDCl₃ (25,2 MHz)

H	$\delta(\text{ppm})$ <u>5</u>	$\delta(\text{ppm})$ <u>58</u>
CH ₃ -18	0.78	0.78
CH ₃ -19	1.13	1.37
CH ₃ -21	0.92	0.97
CH ₃ -26	0.83	0.89
CH ₃ -27	0.83	0.89
CH ₃ -28	1.22	1.31
CH ₃ -29	0.88	1.00
CH ₃ -30	0.84	0.90
CH ₃ -31	1.95	2.08

Tabela 14: Deslocamentos químicos dos protons metilicos dos derivados 5 e 58 a 300 MHz
a - CCl₄
b - CDCl₃

C	<u>5</u> ^a	<u>58</u> ^b
C ₁	36.5	36.1
C ₂	26.0	26.0
C ₃	79.2	79.6
C ₄	39.1	39.1
C ₅	51.0	50.4
C ₆	20.2	35.5
C ₇	40.3	203.9
C ₈	215.1	210.0
C ₉	213.8	214.7
C ₁₀	51.7	53.5
C ₁₁	33.0	33.8
C ₁₂	31.7	33.1
C ₁₃	51.0	56.5
C ₁₄	61.0	59.1
C ₁₅	23.1	23.3
C ₁₆	24.6	25.2
C ₁₇	54.0	53.4
C ₁₈	15.6	17.2
C ₁₉	19.0	19.3
C ₂₀	35.4	34.8
C ₂₁	20.0	20.7
C ₂₂	36.2	36.2
C ₂₃	24.3	24.8
C ₂₄	39.4	39.6
C ₂₅	27.9	28.0
C ₂₆	22.5	22.6
C ₂₇	22.7	22.8
C ₂₈	16.5	16.7
C ₂₉	27.8	27.9
C ₃₀	16.6	17.6
C ₃₁	20.7	21.3
CH ₃ COO	168.9	171.1

Tabela 15: Dados de RMN ¹³C para

5 e 58 (75,2 MHz).

a - espectro obtido em CCl₄

b - espectro obtido em CDCl₃

PARTE EXPERIMENTAL: FITOQUÍMICA:
ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DAS FOLHAS
E RAÍZES DE Baccharis eleagnoides.

A - ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DAS FOLHAS.

As folhas de B. eleagnoides (3,0 Kg) foram coletadas em maio de 1986 na Serra do Japi, Jundiaí-SP e extraídas ainda frescas com éter etílico à temperatura ambiente durante 15 dias num frasco que foi isolado de luminosidade. O extrato obtido foi previamente seco com sulfato de sódio anidro e concentrado a seguir à pressão reduzida ($T \leq 25^{\circ}\text{C}$) em evaporador rotatório, tomando-se o cuidado de não levá-lo à secura total. Cuidados especiais foram tomados para evitar a decomposição dos constituintes da B. eleagnoides, como por exemplo: evitar a secura total do resíduo, manter o resíduo à baixa temperatura e na ausência de luminosidade. Obteve-se, assim, 155 g de extrato bruto.

O extrato bruto (120 g) foi cromatografado em coluna empacotada com Silica-Gel 60 (800 g, DI = 10 cm) e hexano como solvente. Foram obtidas 80 frações desta coluna, utilizando-se como solventes: hexano, hexano/éter etílico num gradiente de polaridade, éter etílico, éter/MeOH e metanol, conforme mostrado na Tabela 11.

Eluente	Frações combinadas	peso (g)	Compostos isolados
hexano	1 - 8	4,00	hidrocarboretos de cadeia longa (HCL)
hexano/Et ₂ O 9:1	9 - 17	3,40	HCL; poliacetilenos <u>126a</u> e <u>126b(b)</u>
hexano/Et ₂ O 7:3	18 - 26	3,00	poliacetilenos <u>100c(c)</u>
hexano/Et ₂ O 1:1	27 - 38	56,23	_____
Et ₂ O	39 - 48	8,34	_____
Et ₂ O	49 - 52	2,35	_____
Et ₂ O/MeOH 7:3	53 - 65	5,67	_____
Et ₂ O/MeOH 1:1	66 - 69	0,976	_____
MeOH	70 - 80	5,65	_____

Tabela 11 : Coluna cromatografica do extrato etereo, obtido das folhas de *B. eleagnoides*^(a).

(a) - As frações foram reunidas conforme se apresentaram em CCD de Sílica-Gel, utilizando-se como revelador lâmpada de UV (254 - 366 nm) e borrifação com revelador de terpenos, seguido de aquecimento.

(b) O espectro de UV revelou a presença de poliacetileno contendo o cromóforo eno:diino:dieno ($\lambda_{\text{max}}^{\text{hex.}} = 331; 309; 289; 270; 257 \text{ nm}$) de modo análogo, as absorções descritas por Bohlmann para uma série de derivados poliacetilênicos /46/.

(c) O espectro de UV revelou a presença de poliacetileno, contendo o cromóforo eno:diino:eno ($\lambda_{\text{max}}^{\text{hep.}} = 334; 311; 293,5; 260; 246,7 \text{ nm}$) /46/.

Todas as frações foram submetidas à uma análise de UV, sendo que, somente as frações com características de poliacetilenos foram analisadas com mais rigor.

Isolamento dos poliacetilenos 126a e 126b das frações 9 a 17.

As primeiras frações obtidas por eluição da coluna cromatográfica com hexano 1 - 8 foram agrupadas, após terem sido cromatografadas por CCD (Hexano) e revelaram a presença de dois produtos apolares, que após evaporação do solvente foram analisados por RMN ^1H , o qual apresentou sinal único em 1,10 ppm, característico para composto do tipo hidrocarboneto de cadeia longa.

Poliacetileno 126a e 126b : As frações 9 a 17 foram agrupadas e concentradas, fornecendo 3,40 g de uma mistura de compostos que foram purificados primeiramente por CC de Sílica-Gel 60, utilizando como eluente hexano. Separou-se os hidrocarbonetos de cadeia longa (1,35 g) da mistura dos poliacetilenos 126a e 126b (0,45 g) foram separados após sucessivas CCEP, conforme mostrado a seguir

1 - CCEP (eluição contínua por 1 e 1/2 h com hexano) da mistura de poliacetilenos 126a e 126b.

2 - Revelação dos produtos por irradiação com lâmpada de UV a 254 nm, seguido de separação da faixa observada em 3 partes, denominadas frações 1 (menos polar), 2 e 3 (mais polar).

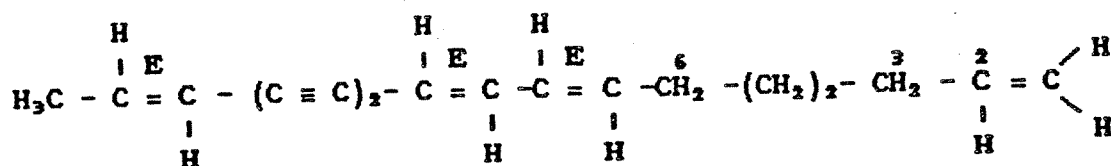
3 - Extração dos produtos impregnados na Sílica com acetato de etila forneceram 3 frações, que a seguir foram cromatografadas em CCD (éter de petróleo), sendo que as frações 1 e 3 mostraram-se enriquecidas com os poliacetilenos 126a e 126b, respectivamente.

4 - CCEP (elução contínua com éter de petróleo) das frações 1 e 3, separadamente forneceram os poliacetilenos 126a (180 mg, Rf = 0,85) e 126b (80 mg, Rf = 0,83). Os produtos purificados são mantidos em solução de hexano a 0°C.

Devido a alta instabilidade dos poliacetilenos 126a e 126b as CCEP's foram realizadas, tomando-se certos cuidados como:- Rapidez na aplicação da mistura (dissolvida em éter etílico) na placa cromatográfica. - Rapidez no processo de revelação e extração dos produtos impregnados na sílica.

Deve-se ainda evitar a secura total das placas cromatográficas e seu contato com a luz por muito tempo.

Poliacetileno 126a



126a

UV de 126a : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{hex.}}$ (nm, ϵ): 336 (26.000); 314 (34.000); 292 (28.300); 267 (25.100) e 252 (41.500).

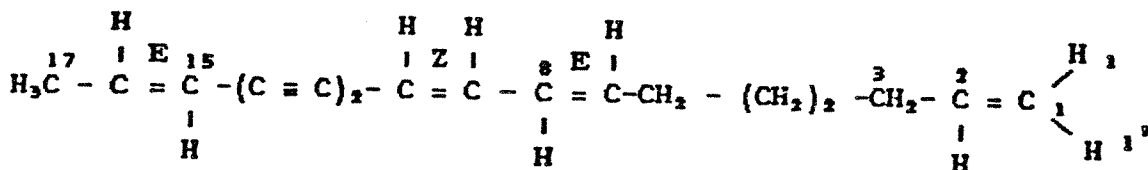
IV (E - 5) $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3085; 3010; 2910; 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1630; 985; 950 e 910 cm^{-1}

EM de 126a (m/z, %) 224 (M^+ , 56%); 155 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9$, 44%); 141 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$, 100%); 115 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{13}$, 66%); 89 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{15}$, 10%).

RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3 : E - 6): δ : 6,50 (m, 1H, H_9); 6,40 (m, 1H, H_8); 6,20 (m, 1H, H_{16}); 5,90 (m, 1H, H_7); 5,50 (m, 2H, H_{10} e H_{15}); 4,96 (d.m, 1H, H_{11} , J_{11} Hz); 4,92 (d.m, 1H, H_1 , J_{16} Hz); 2,10 (m, 4H, H_3 e H_6); 1,78 (d, 3H, H_{17} , J_{7-0} Hz); 1,40 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 : E - 7): Ver Tabela 6, pg. 184.

Poliacetileno 126b



126b

UV de 126b $\lambda_{\text{max.}}^{\text{hex.}}$ (nm, ϵ): 335 (26.200); 314 (34.500); 292 (26.000); 267 (25.100); 252 (29.200).

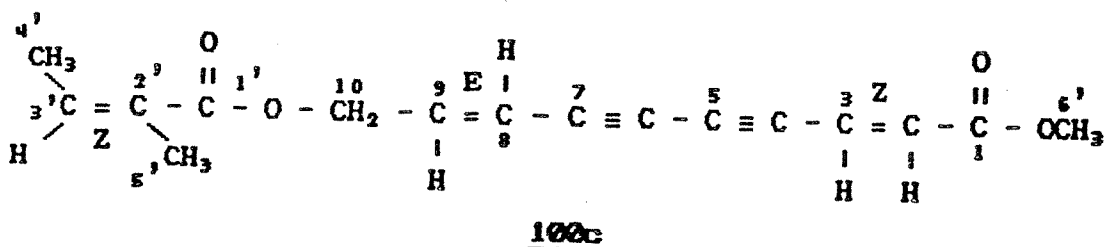
IV (E - 8) $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3085; 3010; 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1630; 985; 950; 910 cm^{-1} .

EM (m/z, %): 224 (M^+ ; 38%); 155 ($M^+ - C_5H_9$; 45%); 141 ($M^+ - C_6H_{11}$; 100%); 115 ($M^+ - C_8H_{13}$; 56%); 89 ($M^+ - C_{10}H_{15}$; 20%).

RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$: E - 9) δ : 6,70 (m, 1H, H_9); 6,20 (m, 1H, H_{16}); 5,70 (m, 1H, H_2); 5,45 (m, 2H, H_{10} e H_{15}); 4,96 (d.m, 1H, $H_{1'}$, J_{11} Hz); 4,92 (d.m, 1H, H_1 , J_{16} Hz); 2,04 (m, 4H, H_3 e H_6); 1,78 (d, 3H, H_{17} , J_{7-8} Hz); 1,40 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (25.2 MHz, CCl_4 : E - 10): Ver Tabela 6, pg. 184.

Poliacetileno 100c



Poliacetileno 100c: As frações 18 a 26 eluidas com Hexano/ Et_2O (7:3) foram agrupadas e concentradas fornecendo 3,0 g de uma mistura de compostos que foram cromatografadas em coluna de Sílica-Gel 60 (120 g SiO_2 - DI = 5,0 cm) e eluidas com hexano e hexano/ Et_2O num gradiente de polaridade (9,5:0,5; 9:1; 8,5:1,5; 8,0:2,0; 7:3). Foram coletadas 25 frações de 200 ml cada. As frações 15 a 20 (500 mg) mostraram a presença do poliacetileno 100c como produto majoritário.

Esta fração (350 mg) foi dissolvida em Hexano/Et₂O 8:2 (4,0 ml) e submetida a CCDC nas seguintes condições de separação:

Quantidade de amostra : 350 mg.

Placa circular com 1,0 mm de espessura de SiO₂.

Eluente : Hexano/Et₂O 8:2

Tempo de Separação : 40 min.

Vazão : 5,0 ml/min.

Foram recolhidas 25 frações de 5 ml cada, sendo que, estas foram concentradas à vacuo fornecendo 220 mg do poliacetileno 100c como um produto pastoso de coloração amarela.

UV (E - 11) $\lambda_{\text{max}}^{\text{heptano}}$: 340,0 (12.240); 311,0 (13.880); 293,5 (9.910); 260,0 (18.920); 246,7 (20.000) nm.

IV (CCl₄: E - 12) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$: 3010; 2930; 2920; 2200 (C≡C); 2140 (C≡C); 1720 (CO₂R); 1715 (CO); 1650 (HC = CCH₃); 1610 (CH=CH); 1230; 1175; 1150; 950; 815 cm⁻¹.

EM (m/z, %): 272 (M⁺; 20%); 257 (M⁺-CH₃; 15%); 241 (M⁺-OCH₃; 35%); 213 (M⁺-COOCH₃; 48%); 187 (M⁺-C₅H₉O₂; 65%); 59 (⁺COOCH₃; 100%).

RMN ¹H (100 MHz, CCl₄: E - 13) δ : 6,46 (d.t, 1H, H₉, J_{H₉-H₈³ = 16 Hz, J_{H₉-H₁₀³ = 5,0 Hz); 6,26 (s, 2H, H₂ e H₃); 6,12 (q.m, 1H, H₃'); 6,03 (d.t,}}

^1H , H_8 , $J_{\text{H}_8-\text{H}_9}^3 = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_8-\text{H}_{10}}^3 = 2,0 \text{ Hz}$); 4,75 (d.d, 2H, $J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9}^3 = 5,0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_{10}-\text{H}_8}^3 = 2,0 \text{ Hz}$); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 2,12-1,90 (m, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 : E - 14) δ : 165,5 (s, C_1'); 163,0 (s, C_1); 140,6 (d, C_9); 138,4 (d.m, C_3'); 131,0 (d, C_3); 127,1 (s.m, C_2'); 121,0 (d, C_2); 111,3 (d.m, C_8); 85,3 (s, C_5); 83,1 (s, C_7); 77,4 (s, C_4); 75,4 (s, C_6); 62,7 (t, C_{10}); 51,0 (q, C_6'); 20,5 (q, C_4'); 15,7 (q, C_5') ppm.

B - ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DAS RAÍZES

As raízes da *Baccharis eleagnoides* (1,7 Kg), foram coletadas na Serra do Japi-Jundiá-SP em maio de 1986, lavadas com água e percoladas ainda frescas com éter etílico à temperatura ambiente durante 15 dias. O extrato obtido foi previamente seco com sulfato de sódio anidro e concentrado à pressão reduzida ($T \leq 25^\circ\text{C}$) em evaporador rotatório, tomando-se o cuidado de não levá-lo a secura total. Obteve-se, assim, 30 g de extrato bruto de coloração amarelo escuro, o qual foi submetido a uma purificação prévia em CC de Sílica-Gel 60 (empacotada com 300 g de SiO_2 , DI = 6,0 cm). Utilizou-se como eluente hexano, hexano/éter etílico num gradiente de polaridade, éter etílico e éter/MeOH (1:1), conforme mostrado na Tabela 12, pg. 281.

Foram obtidas 35 frações de 200 ml cada, as quais foram agrupadas segundo seu comportamento cromatográfico (CCD).

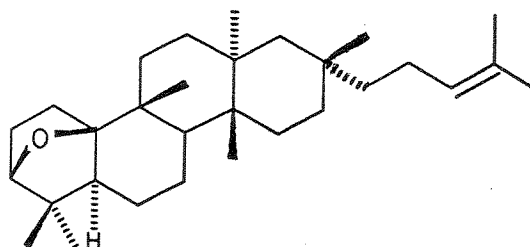
Eluente	Frações combinadas	Peso (g)	Compostos isolados
hexano	1- 6	3,5	óxido de <u>Baccharis 6</u>
hexano/éter(7:3)	7-12	1,15	triterpeno não identi- ficado, <u>103 e 127</u>
hexano/éter(1:1)	13-17	4,0	mistura de compostos
éter etílico	18-24	7,15	_____
éter etílico/MeOH(9:1)	25-29	4,46	_____
Et ₂ O/MeOH(1:1)	30-35	5,6	_____

Tabela 12: Coluna cromatográfica do extrato etéreo, obtido das raízes da B. eleagnoides. (a)

(a) Todas as frações foram analisadas por CCD e reunidas conforme seu comportamento cromatográfico (revelador : lâmpada de UV 254-366 nm e borrifação com revelador de terpenos, seguido de aquecimento).

Todas as frações foram submetidas à uma análise por espectroscopia de UV, sendo que as com frações características para poliacetilenos foram analisadas com mais rigor.

Isolamento do óxido de Baccharis 6.



As frações 1 a 6 obtidas por eluição da CC com hexano, foram concentradas à pressão reduzida num evaporador rotatório, e forneceram 3,5 g de uma mistura de compostos apolares, que após purificação numa coluna de Sílica-Gel 60 (100 g-DI= 5,0 cm), forneceram 0,85 g de um sólido identificado como óxido de Baccharis 6, um triterpeno comumente encontrado no gênero Baccharis /21a/. Este produto foi recristalizado em metanol/CHCl₃.

$$[\alpha]_D = +45^\circ \text{ (c. 1,14, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{Ponto de fusão} = 147 - 150^\circ\text{C (metanol:CHCl}_3\text{)}$$

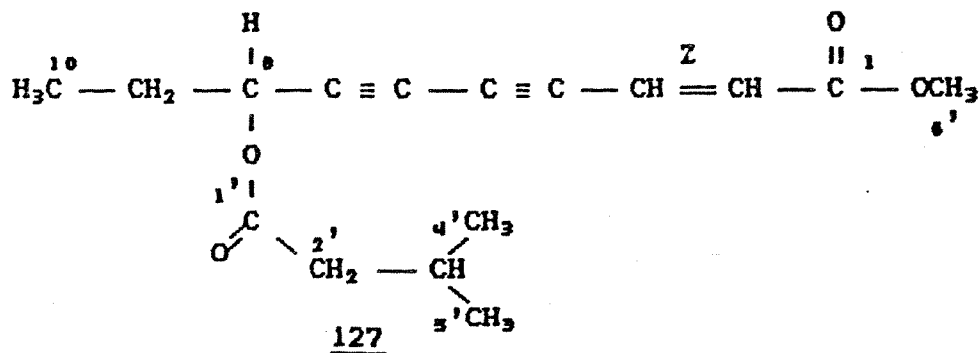
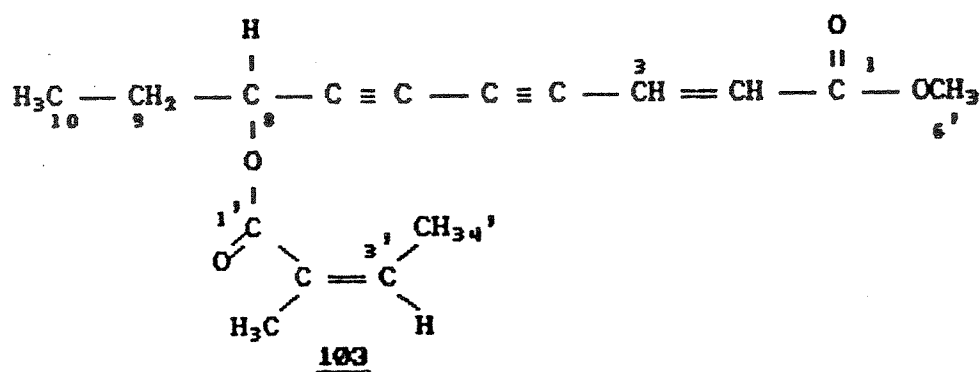
$$\text{IV (E - 23) } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} : 2920; 1470; 1375; 1050; 910 \text{ e } 825 \text{ cm}^{-1}.$$

EM (m/z;%): 426 (M⁺, 56%); 411 (M⁺-CH₃, 78%); 383 (M⁺-C₃H₇, 35%); 355 (M⁺-C₅H₁₁, 6,7%); 343 (M⁺-C₆H₁₁, 15%); 313 (M⁺-C₇H₁₃O, 6,5%); 259 (M⁺-C₁₁H₁₉, 7,0%); 137 (C₉H₁₃O⁺, 92%); 95 (65%); 83 (C₆H₁₁⁺, 50%); 69 (C₅H₉⁺, 100%).

RPN ^1H (60 MHz, CCl_4 : E - 24) δ : 5,00 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 1,65 (s, 3H); 1,54 (s, 3H); 1,28; 1,18; 0,98; 0,92 e 0,80 (s, CH_3); 2,30 - 0,80 (m, 24H) ppm.

RPN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 : E - 25) δ : 129,8 (s, C_{23}); 125,2 (d, C_{22}); 92,8 (s, C_{10}); 83,5 (d, C_3); 53,3; 44,3; 43,2; 39,1; 37,4; 36,6; 34,6; 33,0; 32,3; 32,0; 31,8; 29,6; 29,5; 25,7; 24,7; 24,4; 23,0; 22,0; 20,2; 20,1; 19,7; 17,6; 15,5 ppm.

Isolamento dos poliacetilenos 103 e 127.



As frações 7-12 obtidas a partir da eluição da CC, Tabela 12 com Hexano/ Et_2O 7:3, foram concentradas (1,15 g) e submetidas a CC de Silica-Gel 60 (50 g, DI= 4,0 cm), utilizando-se como eluente hexano e hexano/ Et_2O nas proporções (9,5:0,5 ; 9:1 ; 8,5:1,5 ; 8:2 e 7:3). Foram recolhidas 20 frações de 100 ml cada.

A fração obtida por eluição da coluna com Hexano/Et₂O (8,5:1,5), forneceu os poliacetilenos 103 e 127 (120 mg), como um sólido amarelado que foi mantido em solução de hexano à baixa temperatura.

UV de 103 e 127 (E - 15) $\lambda_{\text{max}}^{\text{heptano}}$: 306 (13.520); 287,7 (14.480); 271,7 (8.730); 224,5 (26.630); 217,3 (25.310) nm.

IV (CCl₄: E - 16) ν_{max} : 3015; 2930; 2880; 2215; 2145 (C≡C); 1725 (CO₂R); 1650 (C=C); 1610 (CH=CH-CO-OR); 1440; 1290; 1220; 1180; 1090; 820; 760 cm⁻¹.

EM (m/z; %): 274 (M⁺, 29%); 259 (M⁺-CH₃; 6,8%); 243 (M⁺-OCH₃; 34%); 192 (M⁺-CO-C(CH₃)=CHCH₃; 93%); 175 (M⁺-O-C-C(CH)=CH(CH₃), 18,6%); 83 (+OC-C(CH₃)=CHCH₃; 100%); 55 (CH₃C=CHCH₃)⁺, 47,5%.

RMN ¹H (80 MHz, CCl₄: E - 17) δ : 6,17 (s, 2H, H₁ e H₂); 6,10 (m, 1H, H₇); 5,45 (q, 1H, H₃, J = 6,5 Hz); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 2,10 (m, 3H, H₆); 1,90 (m, 3H, H₈); 1,70 (m, 2H, H₅); 1,00 (m, 3H, H₄) ppm.

RMN ¹³C de 3 (25,2 MHz, CCl₄: E - 18) δ : 165,0 (C₁'); 163,0 (s, C₁); 138,2 (d, C₃'); 131,3 (d, C₃); 127,0 (s, C₂'); 120,6 (d, C₂); 84,5 (s, C₅); 83,9 (s, C₇); 74,4 (s, C₄); 69,7 (s, C₆); 64,5 (d, C₈); 51,0 (q, C₆'); 20,5 (q, C₅'); 15,7 (q, C₄'); 9,5 (q, C₁₀) ppm.

RMN ¹³C de 127 (25,2 MHz, CCl₄: E - 18) δ : 170,0 (s, C₁'); 163,0 (s, C₁); 131,3 (d, C₃); 120,6 (d, C₂); 84,1 (s, C₅);

83,9 (s, C₇); 74,2 (s, C₄); 69,7 (s, C₆); 64,5 (s, C₈); 51,0 (q, C₆'); 42,7 (t, C₂'); 28,0 (t, C₉); 25,6 (q, C₄' e C₅'); 22,3 (d, C₃'); 9,5 (q, C₁₀) ppm.

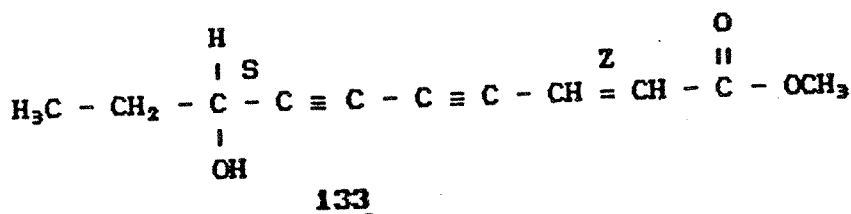
REAÇÃO REALIZADA

Hidrólise seletiva dos poliacetilenos 103 e 127: À uma solução dos poliacetileno 103 e 127 (60 mg; 0,22 mmoles) em metanol (5,0 ml) adicionou-se carbonato de potássio (40 mg; 0,22 mmoles) com agitação durante 5 horas à temperatura ambiente. Filtração do produto bruto num funil contendo celite, seguido de lavagem com Hexano/Et₂O (1:1) 30 ml. O produto foi concentrado à pressão reduzida num evaporador rotatório fornecendo 55 mg de um produto mais polar por CCD (H/E 40%).

Purificação do produto bruto (55 mg) numa micro coluna empacotada com Sílica-Gel 60 (10 g, DI = 3,0 cm), utilizando como eluente Hexano/Et₂O num gradiente de polaridade.

Foram recolhidas 10 frações de 10 ml. cada, sendo que o poliacetileno 133 foi obtido como um sólido amarelado (38 mg, 90% de rendimento), após concentração das frações 8-10 (H/E 40%).

Poliacetileno 133 :



$$[\alpha]_D^{25} = -53,96^\circ \text{ (c. 0,134, CHCl}_3\text{)}.$$

UV de 133 (E - 19) $\lambda_{\text{max}}^{\text{Et}_2\text{O}}$: 304 (13.000); 286 (14.200); 278 (7.800)

nm.

IV (E - 20) $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$: 3400 (OH); 2950; 2250; 2160 (C $\equiv$ C); 1750 (OC-OCH₃); 1620 (HC=CH); 1500; 1230; 1180; 1060 cm⁻¹.

EM (m/z, %): 192 (M⁺, 96%); 177 (M⁺-CH₃, 34,5%); 163 (M⁺-CH₂CH₃, 49%); 161 (M⁺-OCH₃, 18%); 135 (M⁺-CH₃CH₂CO, 64%); 103 ((20%); 57 (CH₃CH₂CO⁺, 100%).

RMN ¹H (80 MHz, CCl₄: E - 21) δ : 6,12 (s, 2H, H₂ e H₃); 4,35 (t, 1H, H₃, J = 6,12 Hz); 3,80 (s, 3H, H₁'); 2,00 (m, 1H, OH); 1,80 (quint., 2H, H₉, J = 7,0 Hz); 1,00 (t, 3H, H₁₀, J = 7,0 Hz) ppm.

RMN ¹³C (25,2 MHz, CCl₄: E - 22) δ : 163,3 (s, C₁); 131,0 (d, C₃); 121,4 (d, C₂); 88,3 (s, C₇); 85,3 (s, C₅); 73,6 (s, C₆); 69,0 (s, C₄); 63,4 (d, C₈); 51,0 (q, C₁); 30,4 (t.m, C₉); 9,4 (q, C₁₀) ppm.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: SÍNTESE

- 1 - G. M. Coppola & H. F. Schuster, "Assymetric Synthesis" - Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids, John Wiley & Son. New York, 1987.
- 2 - E. J. Roth & A. Kleemann, *Pharmazeutische Chemie*, Bind I, Arzneinstoff Synthese, Thieme Verlag, Stuttgart, 1982.
- 3 - J. D. Morrison & J. W. Scott, "Assymetric Synthesis". The chiral carbon pool and chiral sulfur, nitrogen, phosphorus and silicon centers", Academic Press, Inc Orlando, Florida, 1984.
- 4 - H. Windus & R. Tschesche, *Z. Physiol.*, 1930, 51, 190.; L. Yoder, O. R. Sweeney, & L. K. Arnold, *Ind. Eng. Chem.*, 1945, 37, 374; W. Templeton, " An Introduction to the Chemistry of Terpenoids and Steroids", London, Butterworths & Co, 1969.
- 5 - E. T. Theimer, "Fragrance Chemistry" - The Science of the Since of Smell, Academic Press, New York, London, 1982, p. 305-307.
- 6 - S. Torii, K. Uneyama & S. Matsumami, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 16-20.; M. Miyashita, N. Makino, M. Singh & A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.*, 1982, 1303-1309.
- 7 - (a)- H. E. Eschinzi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2905-06.

- (b)- J. ApSimon, *The Total Synthesis of Natural Products*, John Wiley & Sons, New York, 1983; Vol. 5, p. 169- 179.
- 8 - T. Sakan, S. Isse & S. B. Hyeon, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 1623-1627.
- 9 - N. J. Schumacher & R. A. Heckman, *Phytochemistry.*, 1971, 10, 421-423.
- 10 - S. Torii, K. Uneyama & M. Kuyama, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1513-1514.
- 11 - R. H. Bedoukian & J. Wolinsky, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 2154-2156.
- 12 - ApSimon, " *The Total Synthesis of Natural Products* ", John Wiley & Sons, New York, 1983, v. 5.
- 13 - (a)- J. R. Hlubucek, A. J. Aasen, S. O. Olmquist & C. R. Enzell, *Acta Chem. Scand.*, 1974, B28, 289-294.
(b)- A. J. Aasen, C. H. G. Vogt & C. R. Enzell, *Acta Chem. Scand.*, 1975, B29, 51-55.
(c)- A. J. Aasen, J. R. Hlubucek & C. R. Enzell, *idem*, 1974, B28, 285-288..
- 14 - (a)- P. Lombardi, R. C. Cookson, H. P. Weber, W. Renold, A. Hauser, K. H. Schulte- Ette, B. Willhalm, W. Thummer & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta.*, 1976, 59, 1158-1168.

- (b)- R. Baker, P. H. Briner & D. A. Evans, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1978, 981-983.
- 15 - T. R. Hoyer & M. J. Kurth, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3461-3467.
- 16 - (a)- J. W. Blunt, H. F. De Luca & H. K. Schnoe, *Biochemistry.*, 1968, 7, 3317-3322.
- (b)- D.E. M. Lawson, D. H. Fraser, E. Kodicek, H. R. Morris & D. H. Williams, *Nature.*, 1971, 130, 228.
- (c)- J. Omdahl, M. Holich, T. Suda, T. Tanaka & H. F. De Luca, *Biochemistry.*, 1971, 10, 2935-2940.
- 17 - D. Desmaële, J. Ficini, A. Guingant & P. Kahn, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 3079-3083.
- 18 - H. Jones & G. H. Parnisson, Recent Advance in the Biology and Chemistry of Vitamin D., Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, H. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, ed.; Wien, New York, 1980; vol. 39, p. 64.
- 19 - G. Snatzke & H. W. Fehlhauer, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1963, 663, 123-135.
- 20 - T. Itoh, T. Tamura, T. Matsumoto, *Phytochemistry.*, 1977, 16, 1723-1726.

- 21 - M. C. S. Mendes, " Estudo Químico do *Solanum granulosum leprosum*",
Tese de Mestrado, Campinas, 1980.
- 22 - (a)- J. Levisalles, F. Hemmert, B. Lacoume & G. Petit, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, 976-987.
(b)- F. Hemmert, B. Lacoume, J. Levisalles & G. R. Pettit, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 976.
- 23 - M. H. Sarragiotto, " Estudos de Rotas Sintéticas visando a obtenção de Terpenos Nitrogenados", Tese de Doutorado, Campinas, 1987.
- 24 - (a)- R. B. Boar, J. F. McGhie & D. A. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin I.*, 1973, 2590-2592., (b)- Z. Paryzek & R. Wydra, *Can. J. Chem.*, 1985, 63, 1280,1286.
- 25 - O. E. Edwards & Z. Paryzek, *Can. J. Chem.* 1983, 61, 1973-1980.
- 26 - A. Tahara, O. Hoshino & T. Ohsawa., *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, 17 (1), 54-63.
- 27 - E. J. Corey, H. J. Hess & S. Proskow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 3979-3984.
- 28 - D. Do Khac Manh, M. Fetizon & J. P. Flament, *Tetrahedron.*, 1975, 31, 1897-1902.

- 29 - E. C. Nicolau, D. A. Clareman & W. E. Barnette, *J. Chem. Soc.*, 1980, 102, 6609-6611.
- 30 - J. J. Cousins, "An Investigation of Lanosterol", D. Phil Thesis, University of Oxford, 1982.
- 31 - Z. Paryzek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1978, 4, 329-336.
- 32 - J. P. Nagakatti & K. R. Ashly, *Tet. Letters.*, 1973, 4599-4600.
- 33 - Z. Paryzek & J. Martynow, *Can. J. Chem.*, 1988, 66, 2130-2136.
- 34 - (a)- R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Engl.*, 1975, 14, 745-752.
(b)- D. Cremer & C. W. Bock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 3375-3379.
- 35 - M. Rajic, T. Rull & G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1961, 1213-1216.
- 36 - N. L. Wendler, R. F. Hirschmann, H. L. Slates & R. W. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1632-1636.
- 37 - H. J. Carlsen, T. Katsudi, V. S. Martin & K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3936-3938.
- 38 - E. E. Castellano, J. Z. Shpector, A. J. Marsaioli & V. L. G. Rehder, *Acta Cryst.*, 1989, C45, 966-970.

- 39 - T. G. Back, *Tetrahedron.*, 1977, 33, 3041-3059.
- 40 - G. R. Krow, *Tetrahedron.*, 1981, 37 (16), 2697-2724.
- 41 - (a) - A. J. Jones, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1655-1658.
- 42 - K. Mori & M. Sasaki, *Tetrahedron.*, 1980, 36, 2197-2208.
- 43 - C. R. Surapaneni, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2382-2385.
- 44 - A. Rassat & G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1959, 54,
1133-1136.
- 45 - J. D. McClure & P. H. Williams, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 24-26.
- 46 - B. H. Mookherjee, R. W. Trenkle & R.R. Patel, *J. Org. Chem.*, 1972,
37, 3846-3848.
- 47 - (a)- S. Takatsuto, N. Yazawa, M. Ishiguro, M. Morisaki & N.
Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1984, 139-146.
(b)- S. Takatsuto & N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*,
1983, 2133-2137.
- 48 - V. L. Garcia, "Síntese Estereosseletiva de Novos Análogos de
Prostaciclina", Tese de Mestrado, São Carlos, 1984.
- 49 - H. Zechmeister, W. Herz, H. Griseebach, G. W. Kirby, "Progress in

the Chemistry of Organic Natural Products", Wien Springer, New York, 1979, vol.36.

- 50 - J. March, "Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanisms and Structure, third ed., Wiley, Interscience Publication, John Wiley & Sons, New York, 1985.
- 51 - J. Brian & Jones, *Tetrahedron.*, 1986, 42, 3351-3403.50.
- 52 - F.S. Sariaslani & J. P. N. Rosazza, *Enzyme Microb. Technol.*, 1984, 6, 242-253.
- 53 - R. L. Prairie & P. Talalay, *Biochemistry.*, 1963, 2, 203-208.,
- 54 - W. C. Agosta & W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 16, 3947-3952.
- 55 - (a)- C. C. Badecack, M. J. Perona, G. O. Pritchard & B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 543-546.
(b)- P. J. Wagner & R. W. Spoerke, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 4437-4440.
(c)- J. A. Bartrop & J. D. Coyle, "Excited States in Organic Chemistry", John Wiley & Son, London, New York, 1975.
- 56 - (a)- H. C. Brown & H. R. Deck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5620.
(b)- B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 7627.
- 57 - F. A. Carey & R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1977, Parte , Cap. 3.

- 58 - P. A. Grieco, T. Oguri & S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5886-5891.
- 59 - R. M. Silverstein, G. C. Bassler & T. C. Morrill, "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", Guanabara Dois, 3^a ed., 1979.
- 60 - W. S. Trahanovsky, "Oxidation in Organic Chemistry", Parte D, Academic Press, New York, 1982.
- 61 - J. T. B. Ferreira, W. O. Cruz, P. C. Vieira & M. Yonashiro, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3698-3699.
- 62 - (a)- V. L. Shiner, Jr. & C. R. Wasmuth, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 37-43.
(b)- G. Dahlgren & K. I. Reed, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 1380.
- 63 - G. Snatzke & A. Nisar, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1965, 683, 159-174.
- 64 - V. Prelog, *Pure Appl. Chem.*, 1965, 545-560.
- 65 - (a)- W. H. J. Saunders & A. F. Cockerill, "Mechanism of Elimination", John, Wiley & Sons, New York, 1973.
(b)- C. C. Arthur, M. M. Martin & M. AA. McKervey, *Quarterly Reviews.*, 1966, 20, 119-152.

- 66 - H. C. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1248-1268.
- 67 - J. R. Dias, *J. Org. Chem.*, 1974, 39(2), 1767-1769.
- 68 - L. Fieser & M. Fieser, "Steroids", Reinhold Publishing Corp., New York, N. Y., 1959.
- 69 - (a) - J. F. McGhie, M. K. Pradhon & J. B. Cavalla, *Soc.*, 1952, 3176.
(b) - W. Voser, M. Montavon, H. H. Gunthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.*, 1950, 33, 1893-1910.
- 70 - E. Breitmaier & W. Voelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy: High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry", Weinheim, New York, N. Y., 1987, third. ed.
- 71 - (a)- D. M. Piatak, H. B. Bhat & E. Caspi, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 112-120.
(b)- E. Casp, B. T. Khan & W. Schimid, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 3894-3898; idem, 3898-3903.
(c)- J. A. Vida & M. Gut, *J. Med. Chem.*, 1963, 6, 792-793.
(d)- "Steroid Reactions", C. Djerassi, Ed., Holden-Day, Inc., San Francisco, Calif., 1963, Cap. 12.
- 72 - F. X. Webster, J. R. Enterrios & R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 689-691.

- 73 - H. O. House, " Modern Synthetic Reaction", 2^a ed., Benjamin Cummings Publ. Comp., Menlo Park, 1972.
- 74 - R. S. Davidson, W. H. H. Gunther, S. M. W. Feather & B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.*, 1964, 4907-4914.
- 75 - A. E. Derone, "Modern NMR Techniques for Chemistry Research", Pergamon Press, Oxford, New York, Beijing, Frankfurt, 1987.
- 76 - J. W. Cooper, " Spectroscopic Techniques for Organic Chemistry", A Wiley, Interscience publication, Medford, Massachusetts, 1980.
- 77 - G. Lukacs, F. Khuong-Huu & C. R. Bennett, *Tetrahedron. Lett.*, 1972, 23, 3515-3518.
- 78 - J. B. Stothers & P. C. Lauterbur, *Can. J. Chem.*, 1964, 42, 1563-1564.
- 79 - V. Galasso, G. Pellizer & G. C. Pappalardo, *Org. Magn. Reson.*, 1977, 9(7), 401-403.
- 80 - D. D. Perrin, W. L. F. Armarego & D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemical", Pergamon Press, Oxford, 1980.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: FITOQUÍMICA

- 1 - O. R. Gottlieb, & W. B. Mors, "*O Correio da UNESCO.*", 1979, n^o 9, ano 7, 35-38.
- 2 - V. H. Heywood, J. B. Harbone & B. L. Turner, "The Biology and Chemistry of the *Compositae*", Academic Press, London, N. York, San Francisco, 1977, vol 1, 10.
- 3 - W. Herz, A. M. Pilotti, A. C. Söderholm, I. K. Shuhama & W. Vichnewshi, *J. Org. Chem.*, 1977, 42(24), 3913-3916.
- 4 - (a)- P. E. Boldt, USDA, Agricultural Reserch Service Grassland, Soil and Water Reserch Laboratory, Temple, Texas, 1989.
(b)- J. C. Gianello & O. S. Giordano, *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1984, 84-86.
- 5 - S. M. Kupchan, B. B. Jarvis, R. G. Dailey, W. Jr. Bright, R. F. Bryan & Y. Shizuri, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98(22), 7092-7093.
- 6 - J. M. Kupchan, D. R. Streelman, B. B. Jarvis, R. G. Dailey & A. T. Sneden, *J. Org. Chem.*, 1977, 42(26), 4221-4225.
- 7 - G. G. Habermehl, L. Busan & M. Spraul, *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, 633-39.

- 8 - S. M. Kupchan & E. Bauerschmidt, *Phytochemistry.*, 1971, 10(3), 664-666.
- 9 - M. Miyakado, T. Kato, N. Ohno & T. J. Mabry, *Phytochemistry.*, 1976, 15, 846.
- 10 - D. S. Filho, S. J. Sarti, W. Vichniewski, M. S. Bulhões & H. de F. Filho, *Rev. Fac. Farm. Odont. Ribeirão Preto.*, 1980, 17(1), 43-47.
- 11 - (a) L. Bauer, G. A. de A. B. Silva, N. C. S. Siqueira, C. T. M. Bacha & B. M. S. Sant'Ana, *Rev. Centro de Ciências de Saúde.*, 1978, 6(3 e 4), 7-12.
(b)- A. Daily, H. Wagner & O. Seligmann, *Fitoterapia.*, 1984, LV(4), 236-238.
- 12 - O. Motl & A. Trka, *Parfümerie und Kosmetik.*, 1983, 64, 488-491.
- 13 - C. L. Queiroga, " Estudo Fitoquímico do Óleo Essencial de Baccharis dracunculifolia" ,Tese de Mestrado, UNICAMP, Janeiro (1989).
- 14 - F. Bohlmann, W. Kramp, M. Grenz, H. Robinson & R. M. King, *Phytochemistry.*, 1981, 20(8), 1907-1913.

- 15 - (a)- T. Anthonsen, T. Bruun, E. Hemmer, D. Holme, A. Lamvik, *Acta Chem. Scand.*, 1970, 24, 2479-2488.
- (b)- T. Anthonsen & T. Bruun, *Acta Chem. Scand.*, 1972, 26, 1287-1288.
- 16 - F. Bohlmann & C. Zdero, *Chem. Ber.*, 1976, 109, 1450-1452.
- 17 - F. Bohlmann, W. Knauf, R. M. King & H. Robinson, *Phytochemistry.*, 1979, 18, 1011-1014.
- 18 - T. Arnason, T. Swain, C. K. Wat, E. A. Graham, S. S. Partington, G. H. N. Towers & J. Lam, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1981, 9(1), 8.
- 19 - F. Bohlmann, W. Kramp, J. Jakupovic, H. Robinson & R. M. King, *Phytochemistry.*, 1982, 21(2), 399-403.
- 20 - H. Wagner, R. Seitz, V. M. Chari & H. Lotter, *Tet. Letters.*, 1977, 3039-3040.
- 21 - F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson & R. M. King, *Phytochemistry.*, 1979, 18, 1993-1996.
- 22 - G. Stopel, H. G. Menssen & G. Snatzke, *Planta Med.*, 1980, 39(4), 366-374.
- 23 - J. C. Gianello & O. S. Giordano, *Rev. Latinoam. Quim.*, 1982, 13(2), 76-78.

- 24 - R. Saenz, A. Jose & C. Nassar, *Rev. Biol. Trop. Univ. Costa Rica* 1967, 15(1), 195-203.
- 25 - F. Bohlmann, C. Zdero, M. Grenz, A. K. Dhar, *Phytochemistry.*, 1981, 20, 281-286.
- 26 - F. Bohlmann, S. Banerjee, J. Jakupovic, M. Grenz, *Phytochemistry.*, 1985, 24(3), 511-515.
- 27 - C. Guerrero & A. Romo de Vivar, *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1973, 4(4), 178-184.
- 28 - E. A. Moreira, *Tribuna Farm.*, 1966, 34(1), 27-30.
- 29 - N. Arisawa, A. D. Kinghorn, G. A. Cordell, C. H. Phoebe & N. R. Fansworth, *Planta Med.*, 1985, (6), 544-5.
- 30 - L. Busan & G. G. Habermehl, *Naturwissenschaften.*, 1982, 69(8), 392-3.
- 31 - G. G. Habermehl & L. Busan, *Liebigs Ann. Chem.*, 1984, (10), 1746-54.
- 32 - G. G. Habermehl, L. Busan & J. Stegemann, *Z. Naturforsch C: Biosci.*, 1984, 39c(3-4), 212-216.

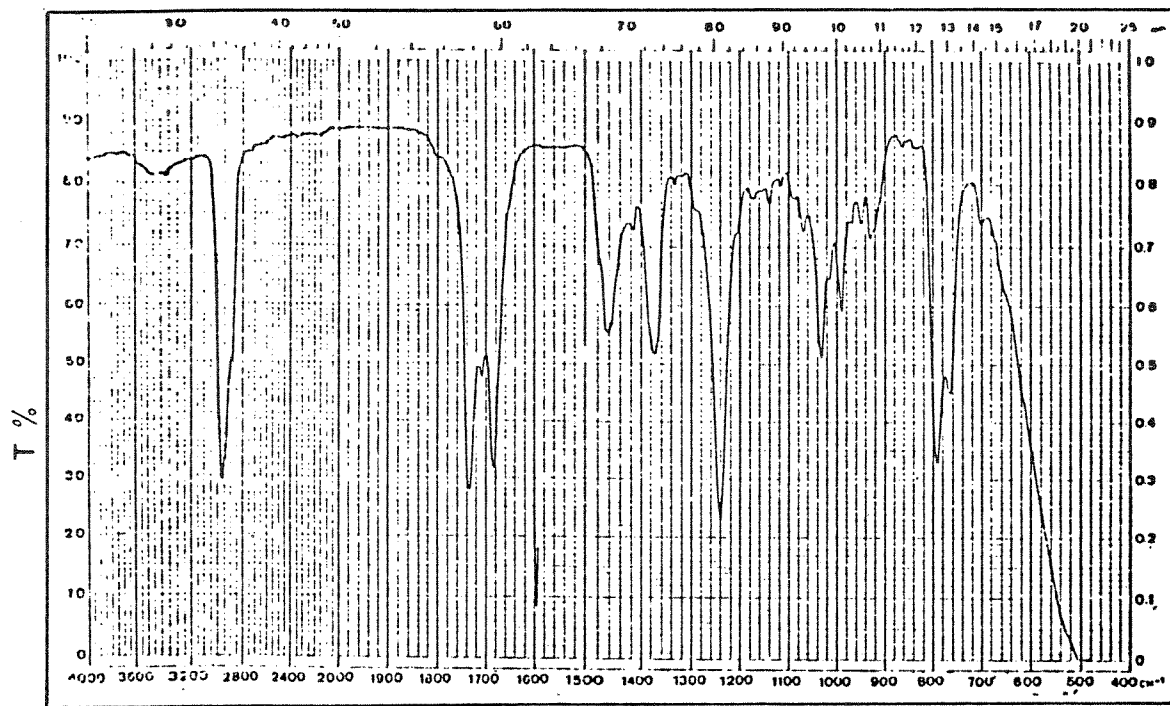
- 33 - G. G. Habermehl, L. Busan, P. Heydel, D. Mebs, C. H. Tokarnia, J. Doeberereiner & M. Spraul, *Toxicon.*, 1985, 23(5), 731-45.
- 34 - C. E. Tonn, J. C. Gianello & O. S. Giordano, *An. Assoc. Quim. Argent.*, 1979, 67(1), 1-8.
- 35 - C. E. Tonn & O. S. Giordano, *An. Assoc. Quim. Argent.*, 1980, 68(5-6), 237-41.
- 36 - N. Misawa, M. Hayashi & S. Takayama, *An. Quim. Ser. C.*, 1984, 60(1), 98-99.
- 37 - K. Kuroyanagi, K. Fujita, M. Kazaoka, S. Matsumoto, A. Veno, S. Fukushima & M. Katsuoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33(11), 5075-5078.
- 38 - F. A. Faini & M. Castillo, *J. Nat. Prod.*, 1982, 45, 501-502.
- 39 - F. Faini, M. Castillo & R. Torres, *Rev. Fac. Farm. Odontol. Ribeirão Preto.*, 1980, 17(1), 437.
- 40 - F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King & H. Robinson, *Phytochemistry.*, 1984, 23(7), 1511-1512.
- 41 - R. L. Valenzuela, R. L. Meira, M. G. Montes & F. T. Nilkomirki, *Rev. Real. Acad. Cienc. Exatas, Fis. Natur. Madrid.*, 1971, 65(2), 499-511.

- 42 - G. F. Cordano, A. Muñoz de la Peña & J. J. Medina, *J. Mat. Prod.*, 1982, 45(5), 653.
- 43 - E. A. Moreira, C. C. Keller, R. Krambeck & O. G. Miguel, *Tribuna Farmaceutica.*, 1975, XLIII-(1-2), 3-17.
- 44 - B. B. Jarvis, J. O. Midiwo & D. Tuthill, *Science.*, 1981, 214(23), 460-462.
- 45 - G. A. B. Silva, A. Henriques & C. B. Alice, *J. Mat. Prod.*, 1985, 48, 861.
- 46 - F. Bolmann, T. Burthardt & C. Zdero, "Naturally Occurring Acetylenes", Academic Press, New York (1973).
- 47 - E. B. Benimeli, *Anales Fac. Quim. Farm. Univ. Chile.*, 1964, 16, 132-42.
- 48 - M. Silva & J. M. Mundaca, *Phytochemistry.*, 1971, 10, 1942-43.
- 49 - O. J. Mondaca & O. M. Silva, *Rev. Real Acad. Cienc. Exatas, Fis, Natur, Madrid.*, 1969, 63(4), 779-799.
- 50 - (a)- X. A. Dominguez, H. Sanches, B. A. Merijanlian & P. M. Rojas, *Phytochemistry.*, 1972, 11, 2628.
- (b)- Mo. Frode, *Acta Crystallogr.*, 1973, Sect B 29, 1796-1807.

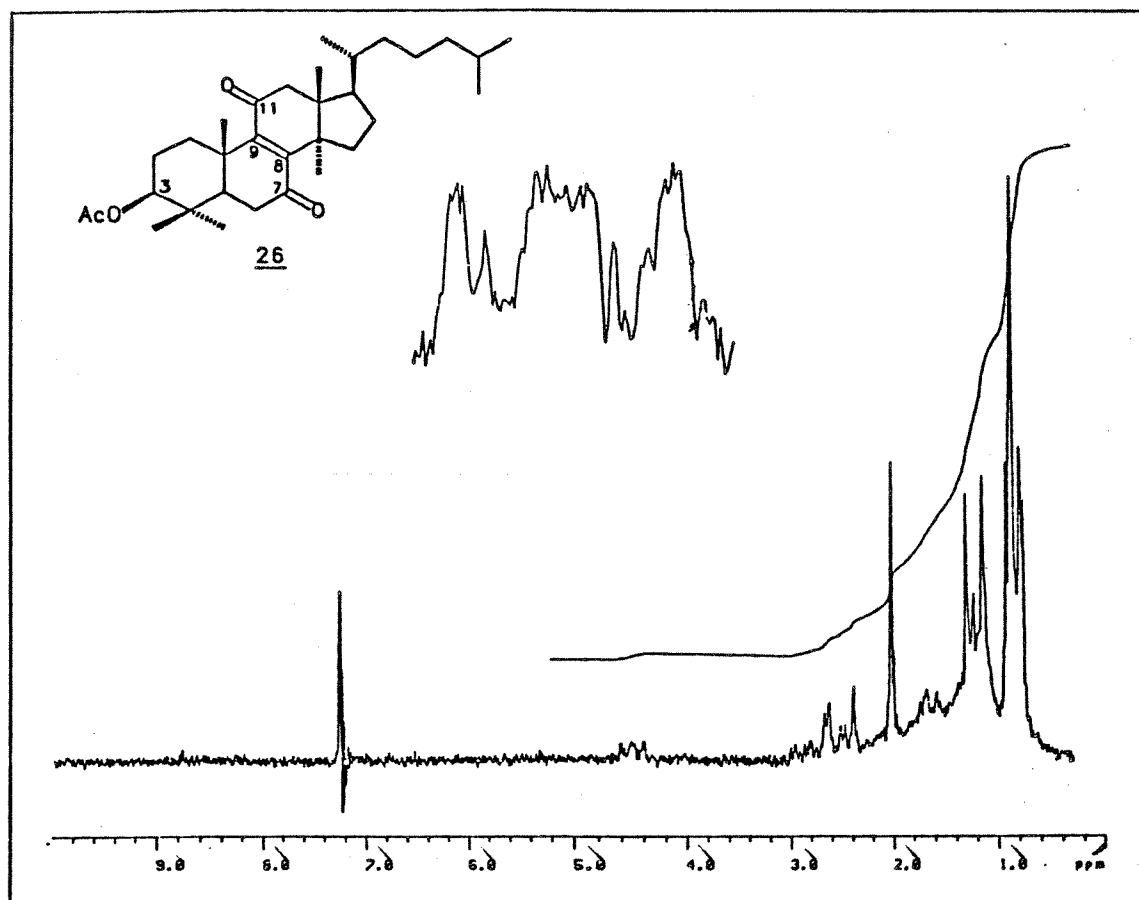
- 51 - J. Kavka, E. Guerreiro, S. O. Giordano & J. Romo, J. *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1973, 4(3), 101-104.
- 52 - F. Bohlmann, C. Scheidges, C. Zdero, R. M. King & H. Robinson, *Phytochemistry.*, 1984, 23(5), 1109-1111.
- 53 - F. Bohlmann & C. Zdero, *Tet. Letters.*, 1969, (28), 2419-2421.
- 54 - A. S. Martin, J. Rovirosa, R. Becker & M. Castillo, *Phytochemistry.*, 1980, 19, 1985-1987.
- 55 - A. S. Martin, J. Rovirosa & M. Castillo, *Phytochemistry.*, 1983, 22(6), 1461-1463.
- 56 - A. S. Martin, J. Rovirosa & M. Castillo, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, 1982, 27(2), 252-254.
- 57 - H. Wagner, R. Seitz, V. M. Chari & H. Lotter, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3039-3040 .
- 58 - F. Bohlmann & Zdero, *Chem. Ber.*, 1970, (103), 2327-2329.
- 59 - F. J. A. Giver, J. Borges del Castillo, M. T. Manresa Ferrero, S. Peña de Reinos & L. F. Rodrigues, *Rev. Latinoamer Quim.*, 1982, 13(2), 47-49.

- 60 - M. A. Mendes & C. Rosquete, *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1980, 11, 112-113.
- 61 - C. E. Tonn, P. C. Rossomandro & O. S. Giordano, *Phytochemistry.*, 1982, 21(10), 2599-2600.
- 62 - P. C. Rossomandro, O. S. Giordano, J. Espiñeira & P. L. Nathan, *Phytochemistry.*, 1985, 24(4), 787-790.
- 63 - L. N. Standifer, M. Devys & M. Barbier, *Phytochemistry.*, 1968, 7(8), 1361-1365.
- 64 - F. Bohlmann, S. Banerjee, J. Jakupovic & R. M. King, *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1984, 15(2), 71-73.
- 65 - H. L. Filho, (Depto. de Biologia da Universidade Estadual de Campinas - SP): responsável pela classificação da *B. eleagnoides*.
- 66 - F. Bohlmann, S. Postulka & P. Ruhnke. *Chem. Ber.*, 1958, 91, 1642-1656.
- 67 - F. Bolmann & C. Zdero, *Chem. Ber.*, 1969, 102, 1037-1047.
- 68 - M. T. W. Hearn & J. L. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin II.*, 1976, 1027-1029.
- 69 - R. Zeisberg & F. Bolmann, *Ber.*, 1974, 107, 3800-3805.

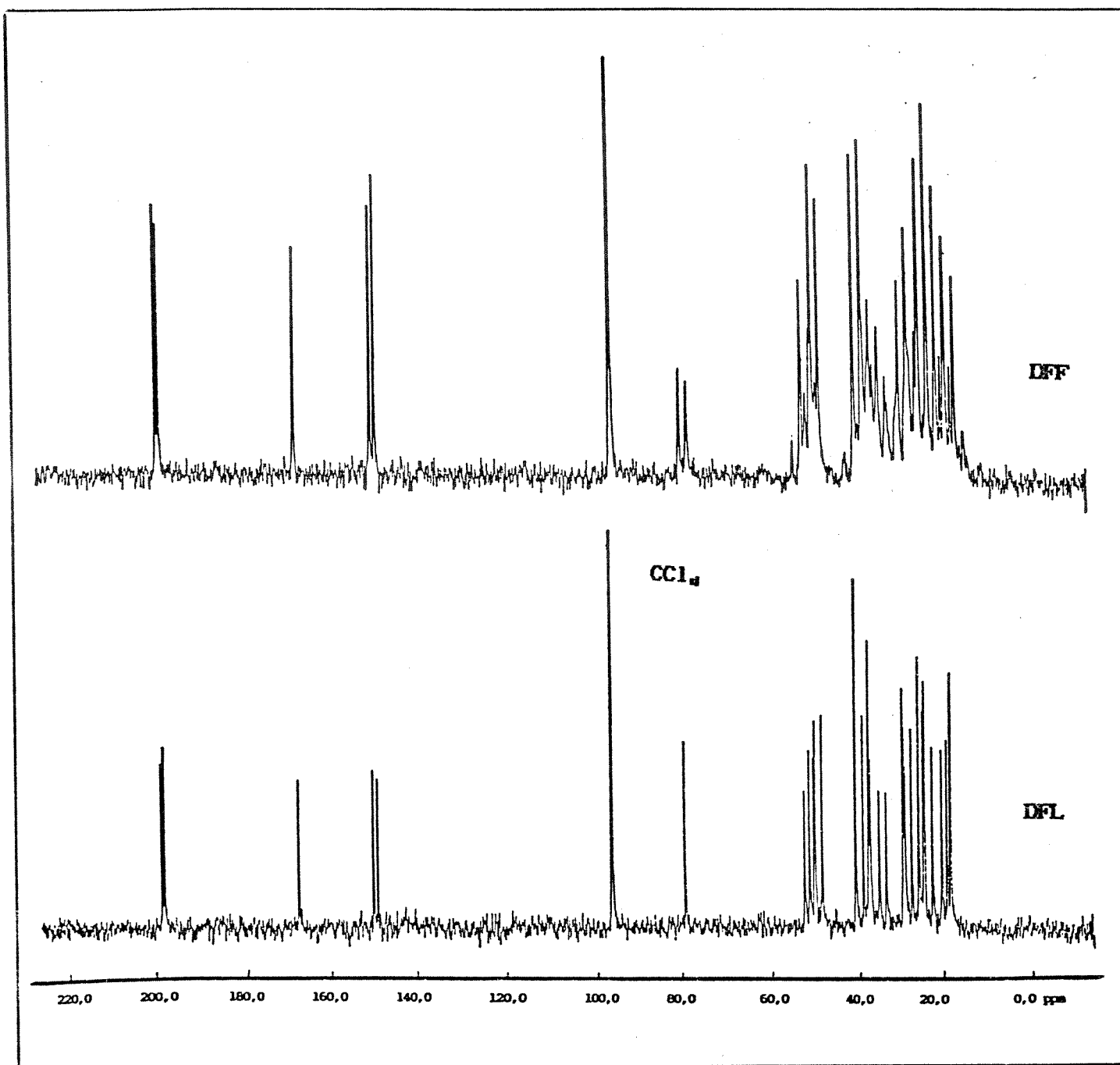
- 70 - F. Bohlmann & C. Zdero, *Chem. Ber.*, 1969, 102, 1691.
- 71 - M. T. W. Hearn, *J. Mag. Reson.*, 1976, 22, 521-526.
- 72 - J. H. de Haan, J. W. van de Ven & A. R. N. Wilson, *Org. Mag. Reson.*, 1976, 8, 477.
- 73 - J. W. de Haan & L. J. M. van de Ven, *Org. Mag. Res.*, 1973, 5(3), 147-153.
- 74 - E. Breitmaier & W. Voelter, "Carbon-13-NMR Spectroscopy", New York, 3^a ed., pg. 196-198 (1987).
- 75 - J. B. Stothers & H. Brouwer, *Can. J. Chem.*, 1972, 50, 601.
- 76 - F. Bohlmann, K. M. Kleine & C. Arndt, *Chem. Ber.*, 1964, 97, 3469-3475.
- 77 - V. L. G. Rehder, A. J. Marsaioli & H. F. L. Filho, *J. Nat. Products.*, 1990, 53(3), 692-695.
- 78 - O. R. Gottlieb, M. L. O. Guedes, A. P. De Paadua, D. B. Corrêa & A. A. L. Mesquita, *Phytochemistry.*, 1986, 25 (5), 1255-1256.



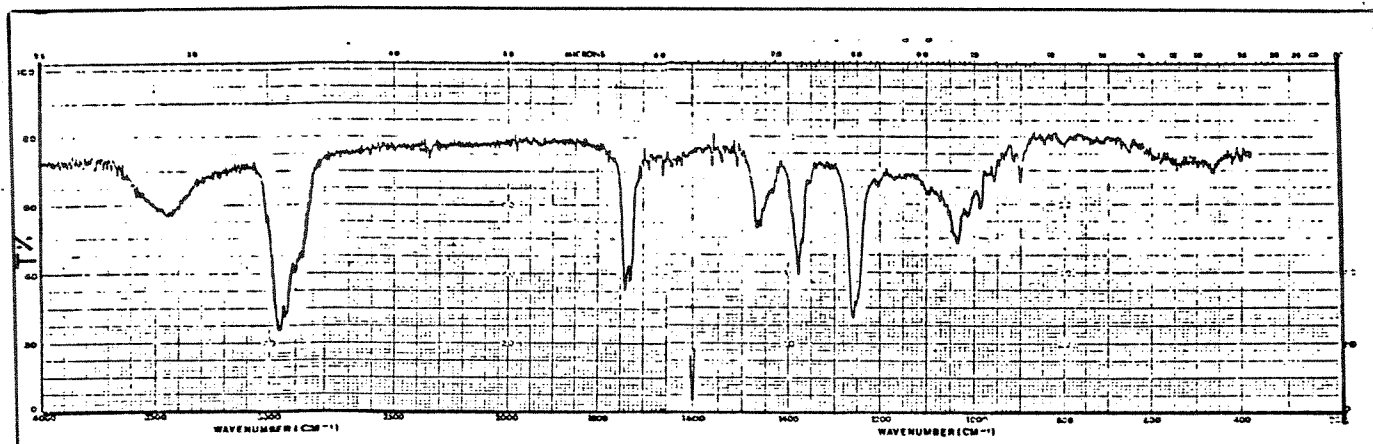
E - 1: Espectro de IV (KBr) do composto 26



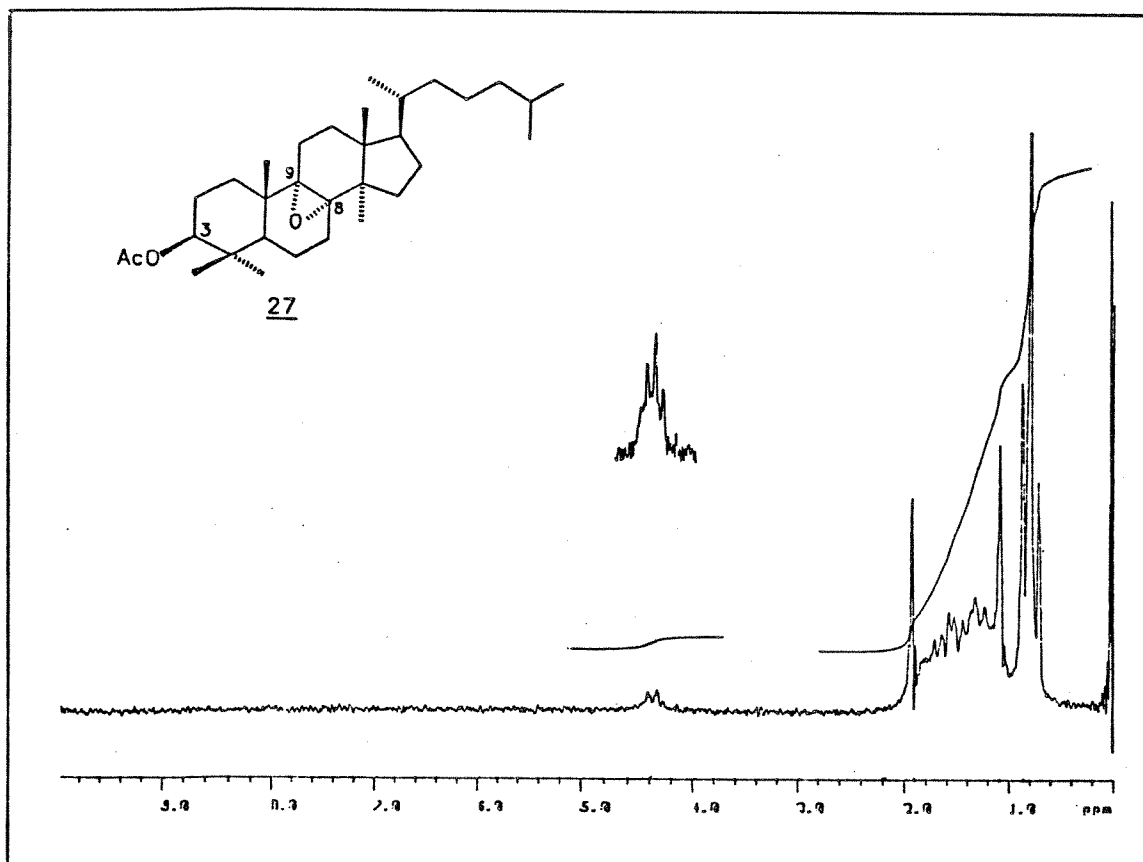
E - 2: Espectro de RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3) do composto 26



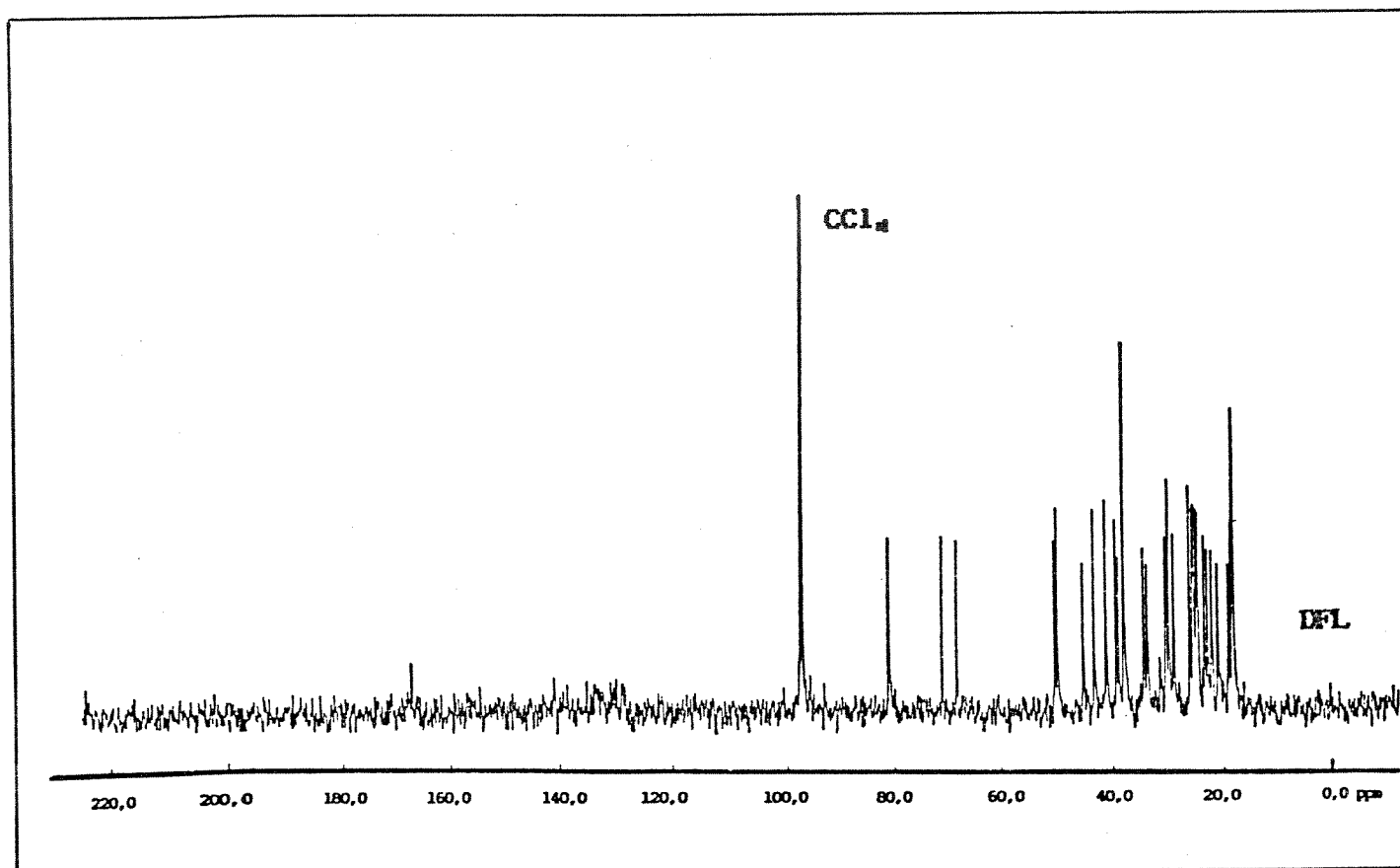
E - 3: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 26



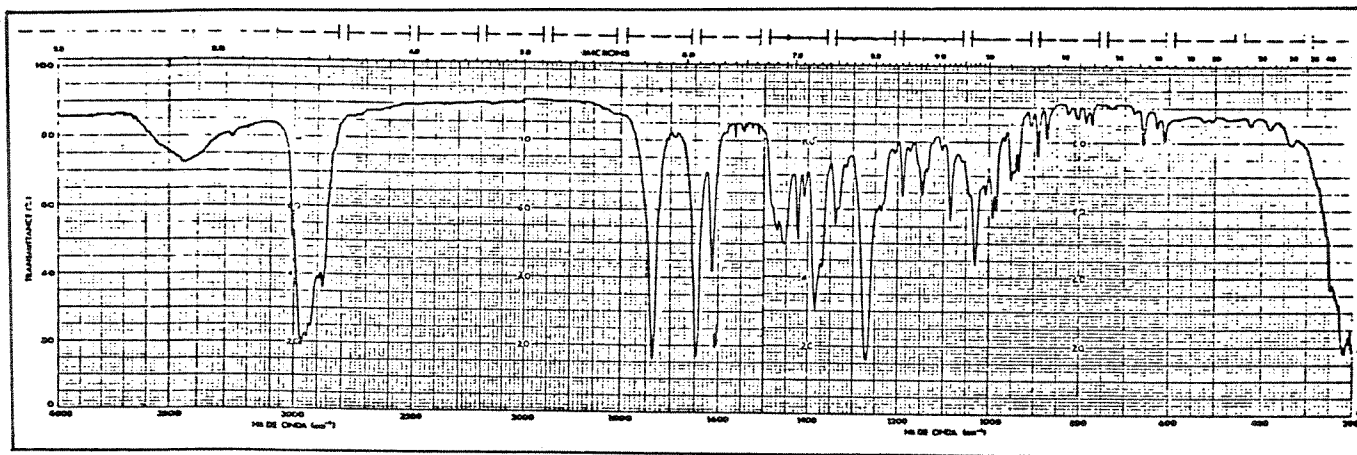
E - 4: Espectro de IV (KBr) do composto 27



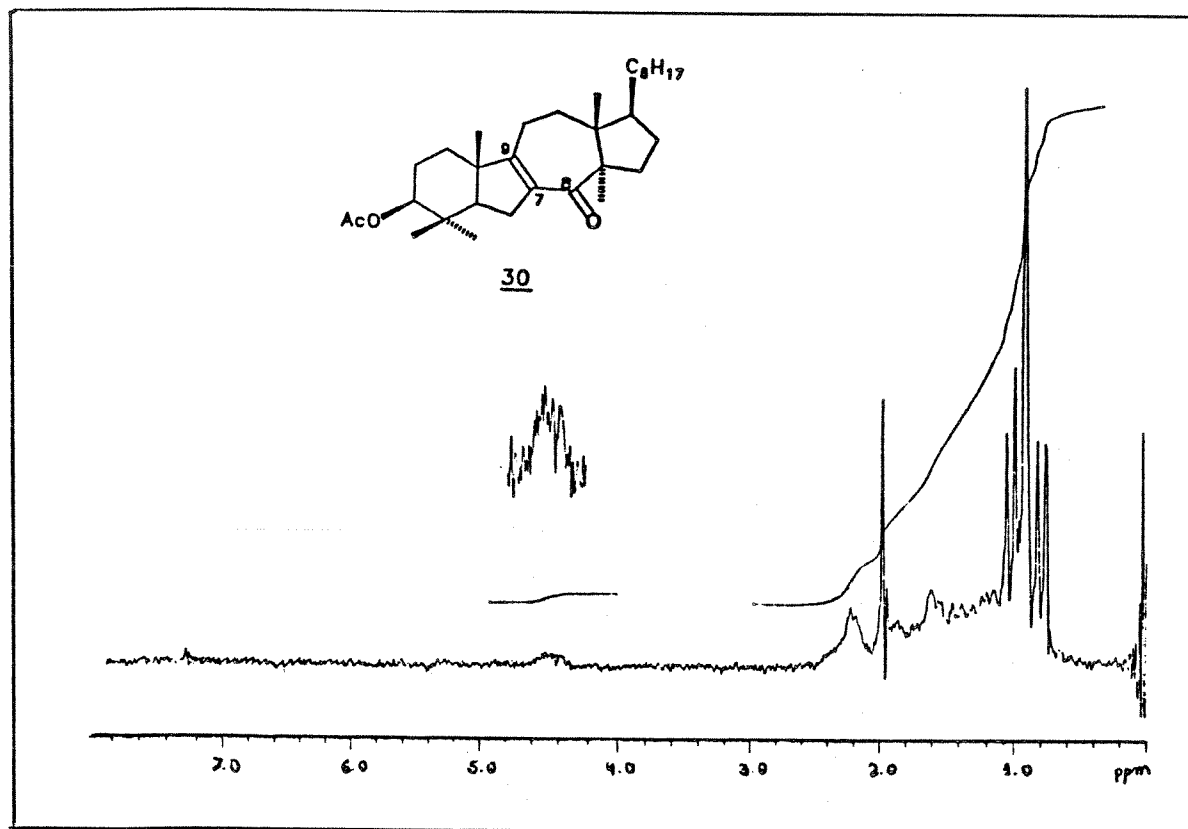
E - 5: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto 27



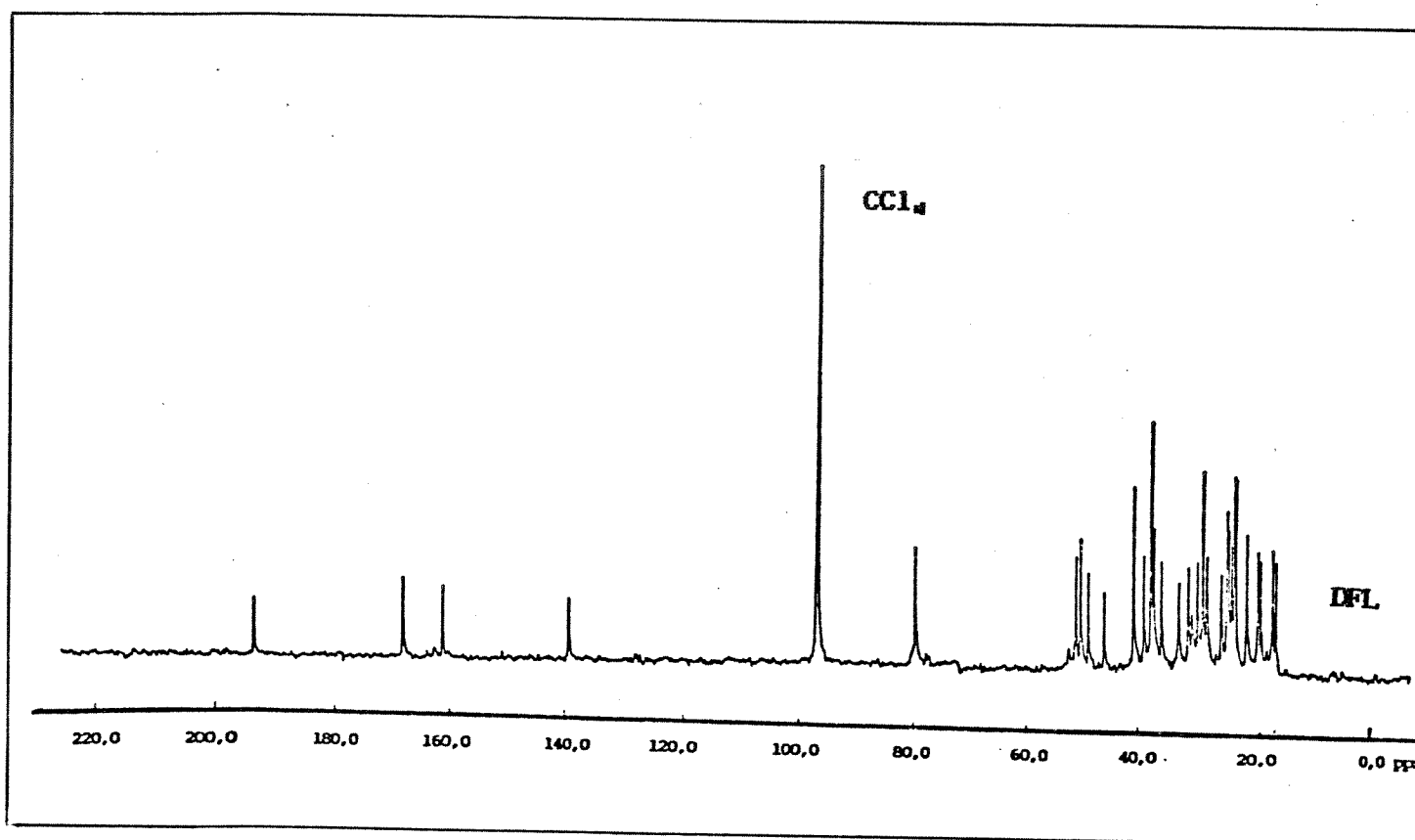
E - 6: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 27



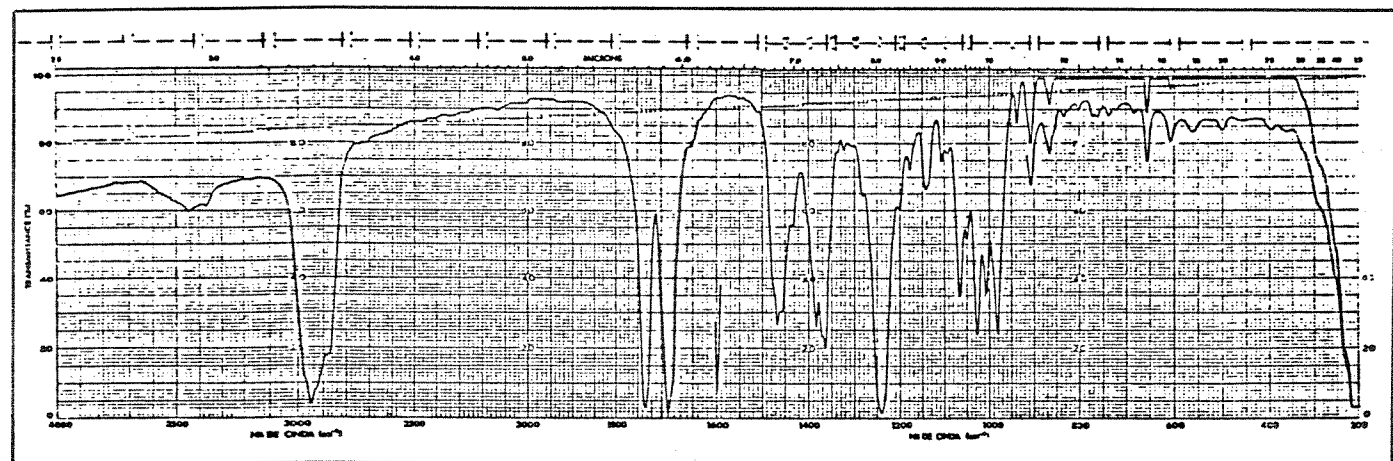
E - 7: Espectro de IV (KBr) do composto 30



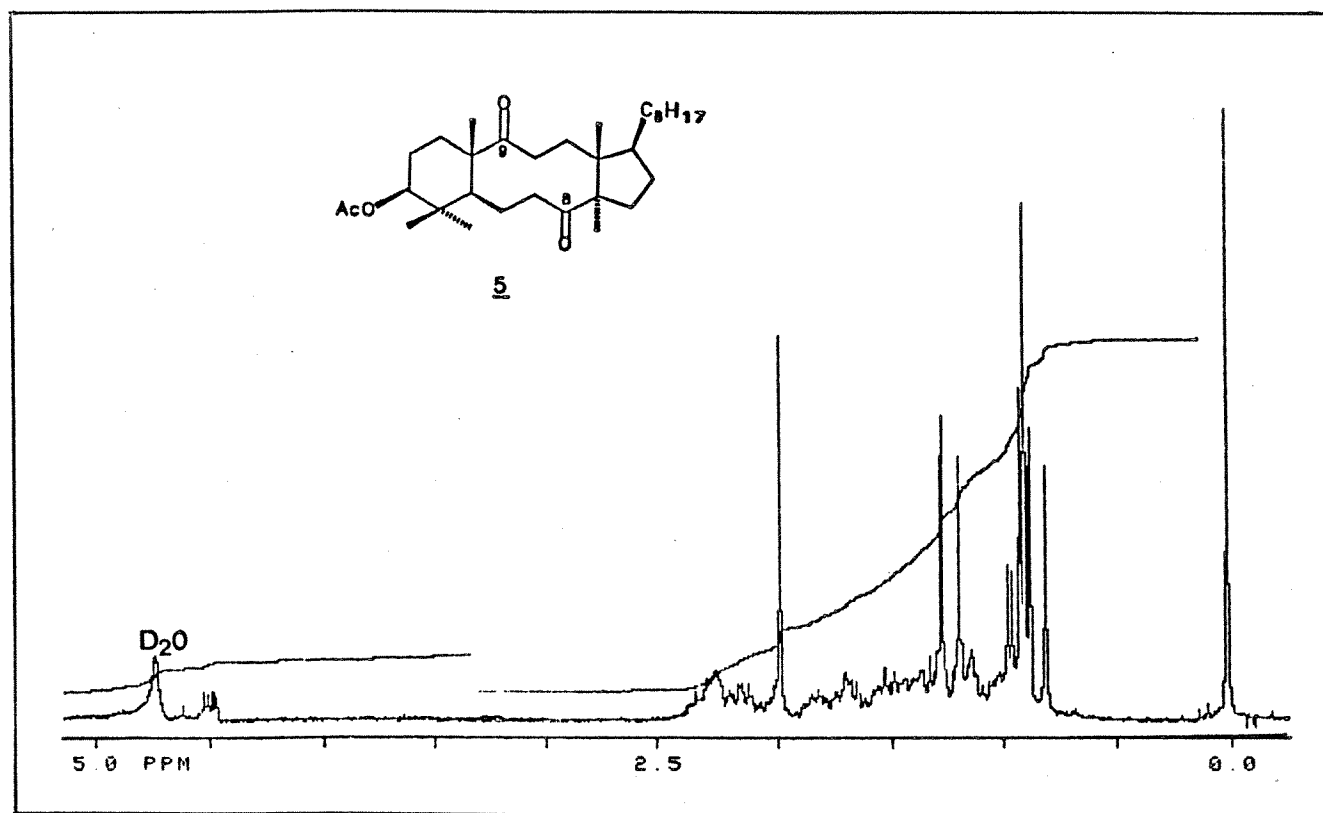
E - 8: Espectro de RMN ^1H (80 MHz, CCl_4) do composto 30



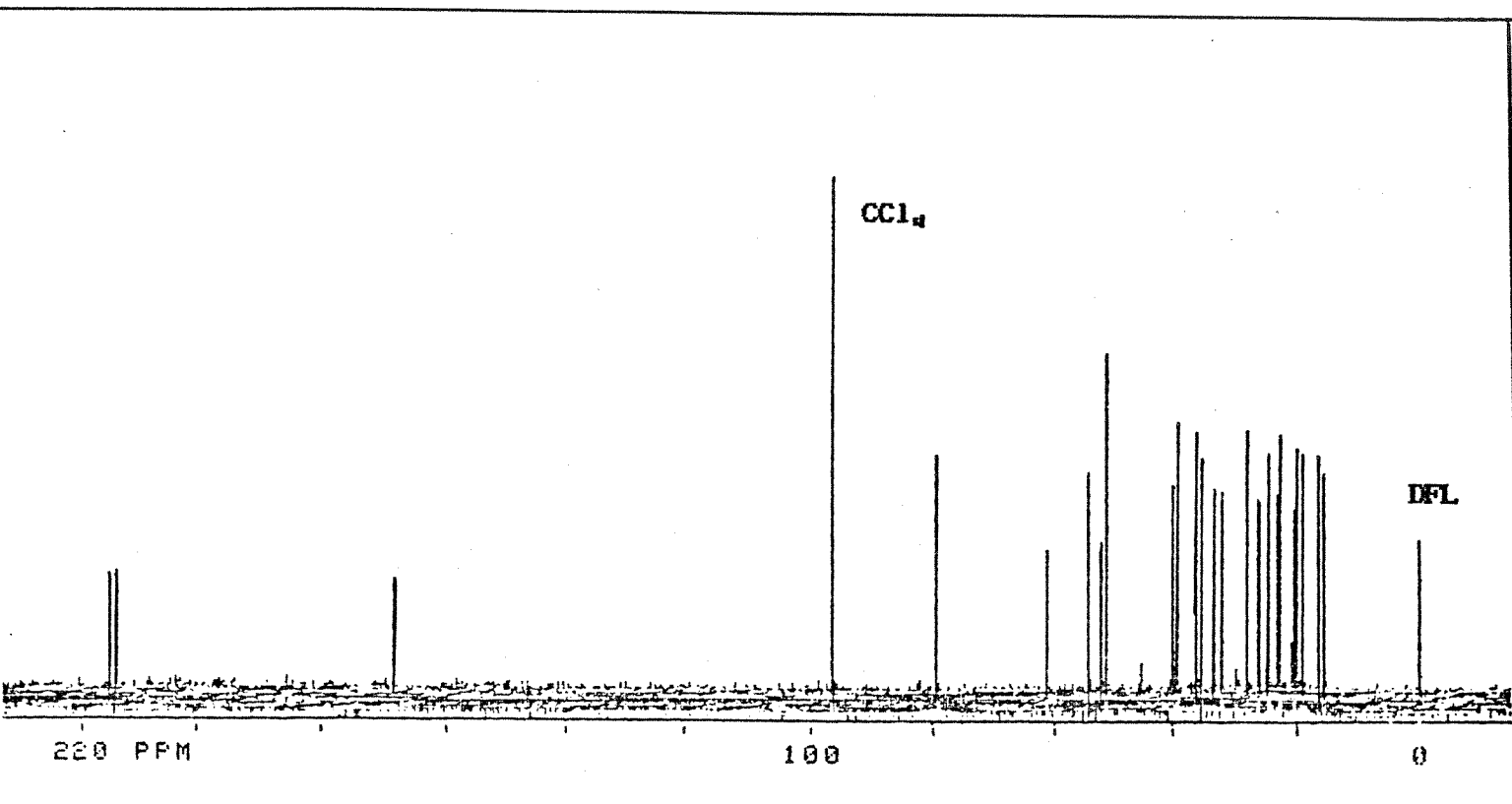
E - 9: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 30



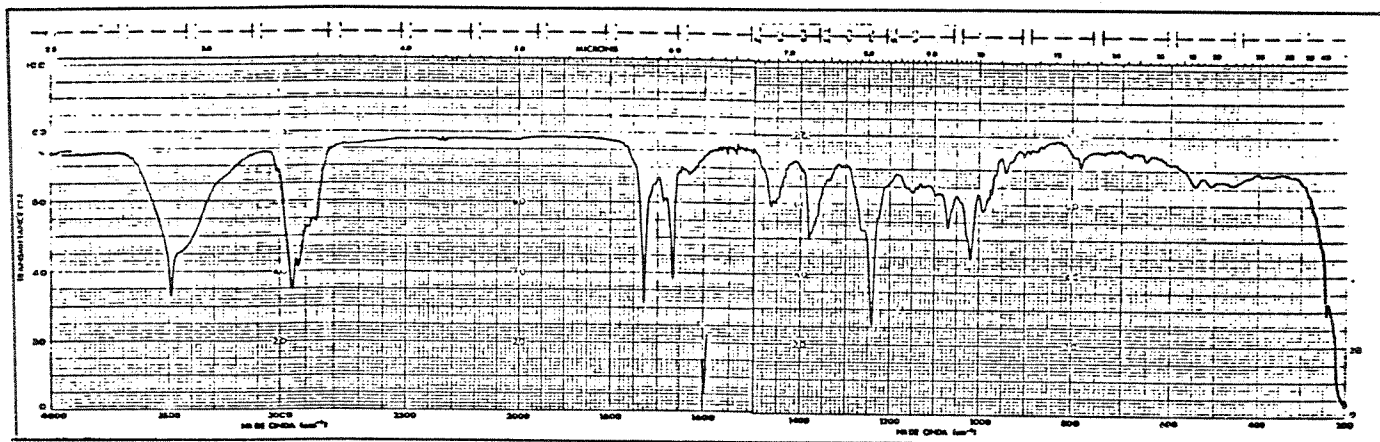
E - 10: Espectro de IV (KBr) do composto 5.



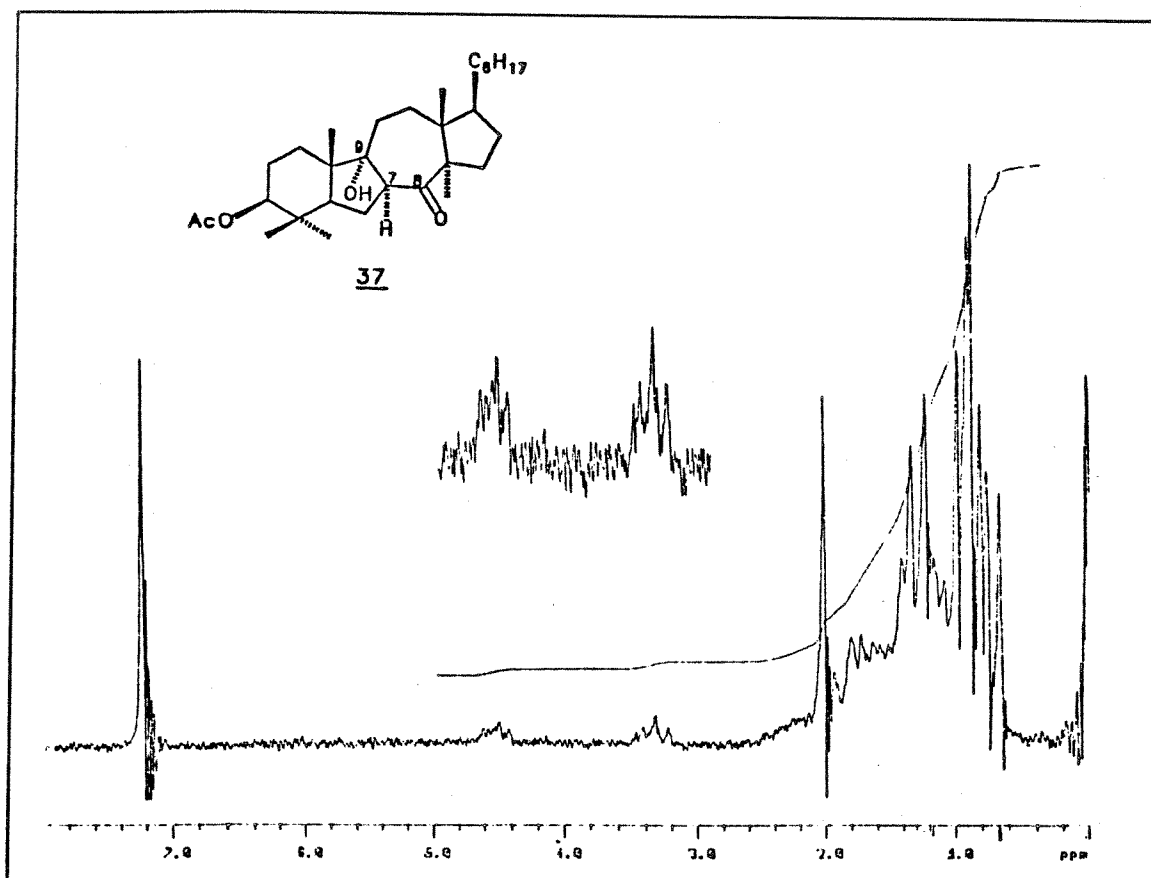
E - 11: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CCl_4) do composto 5



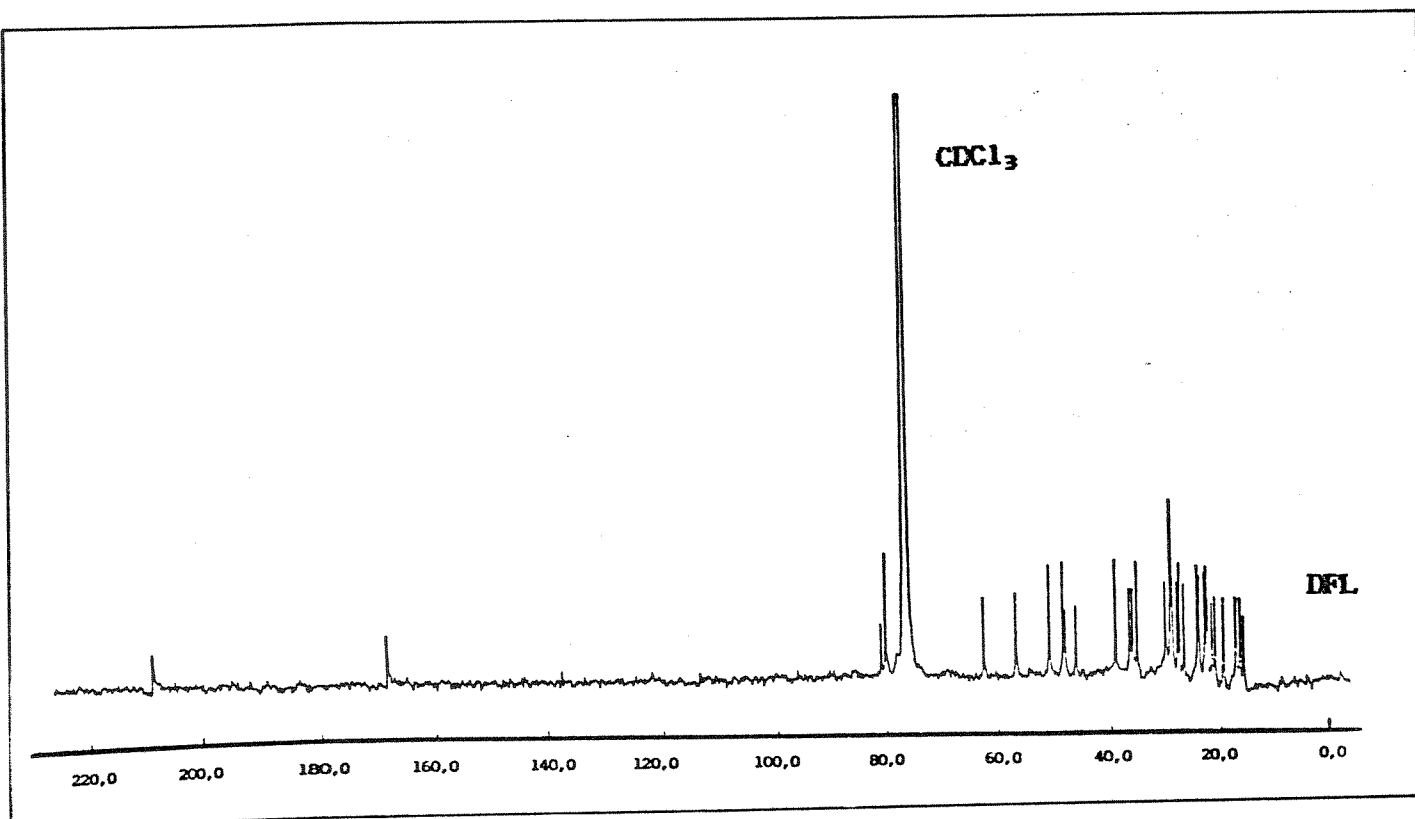
E - 12: Espectro de RMN ^{13}C (75,1 MHz, CCl_4) do composto 5



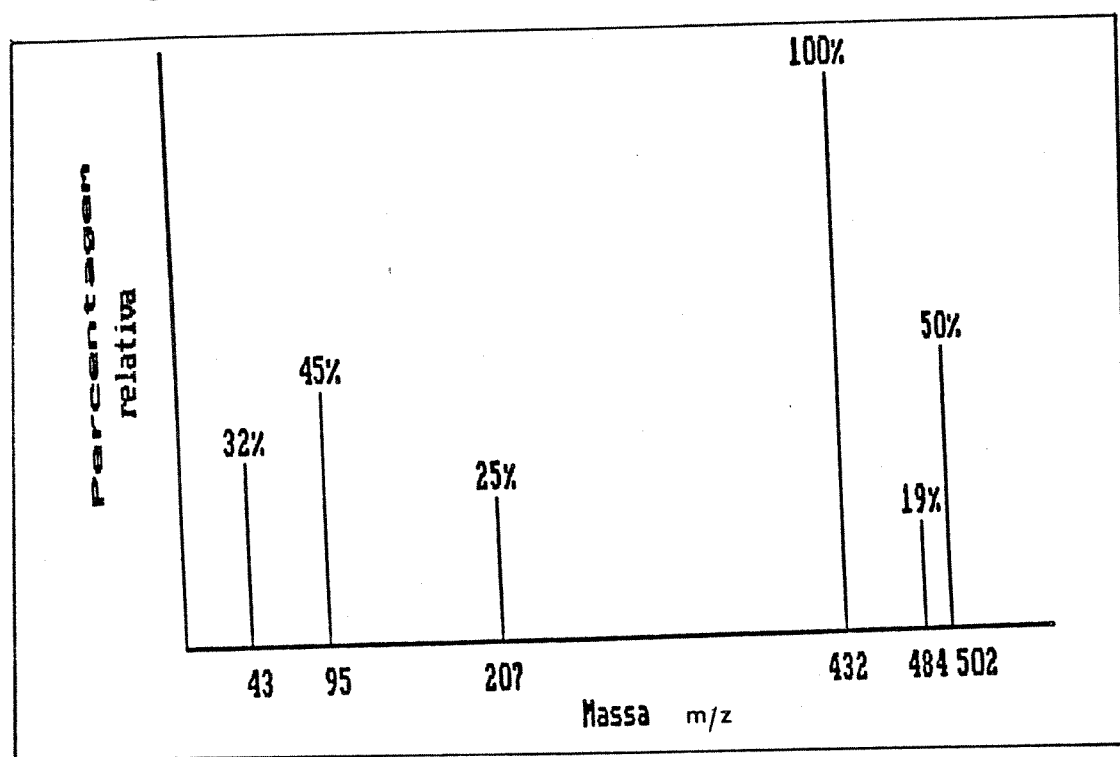
E - 13: Espectro de IV (KBr) do composto 37



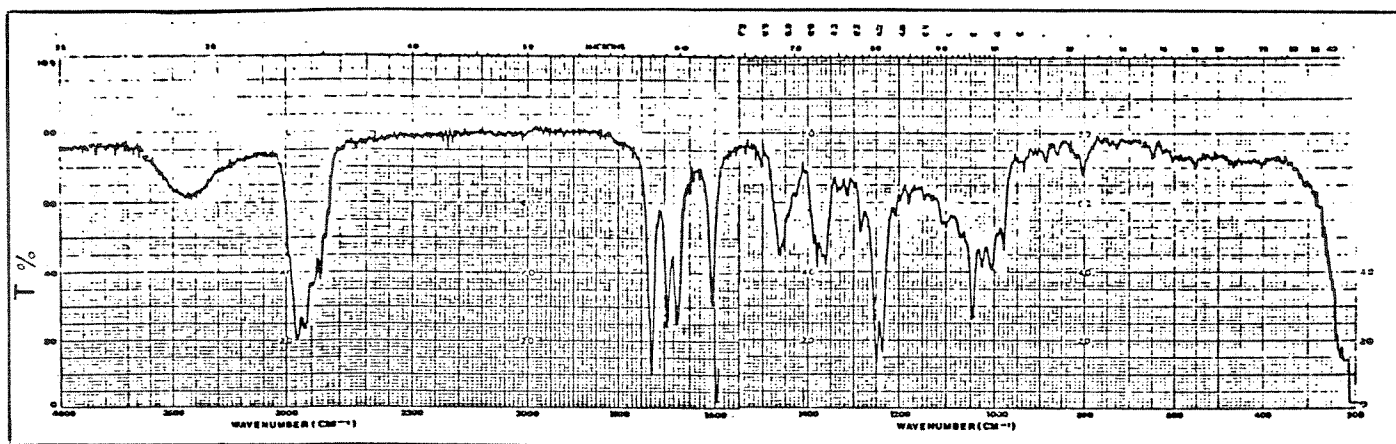
E - 14: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto 37.



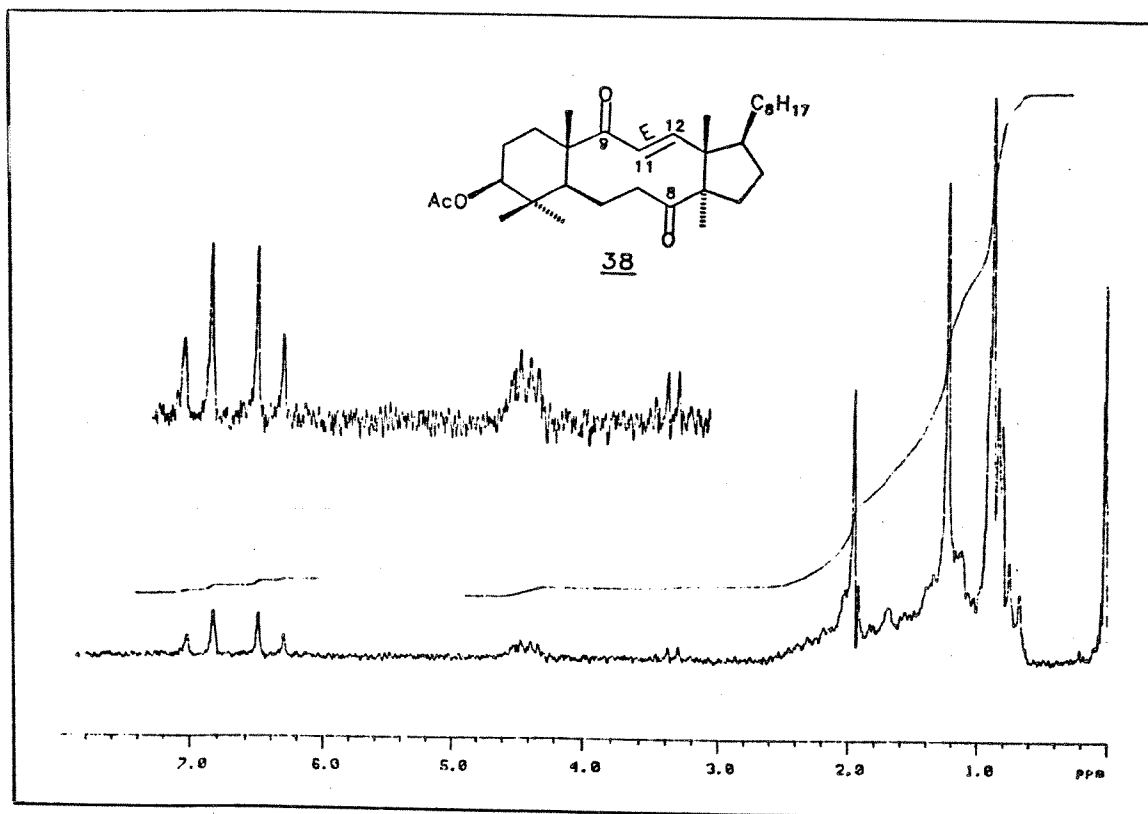
E - 15: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CDCl_3) do composto 37



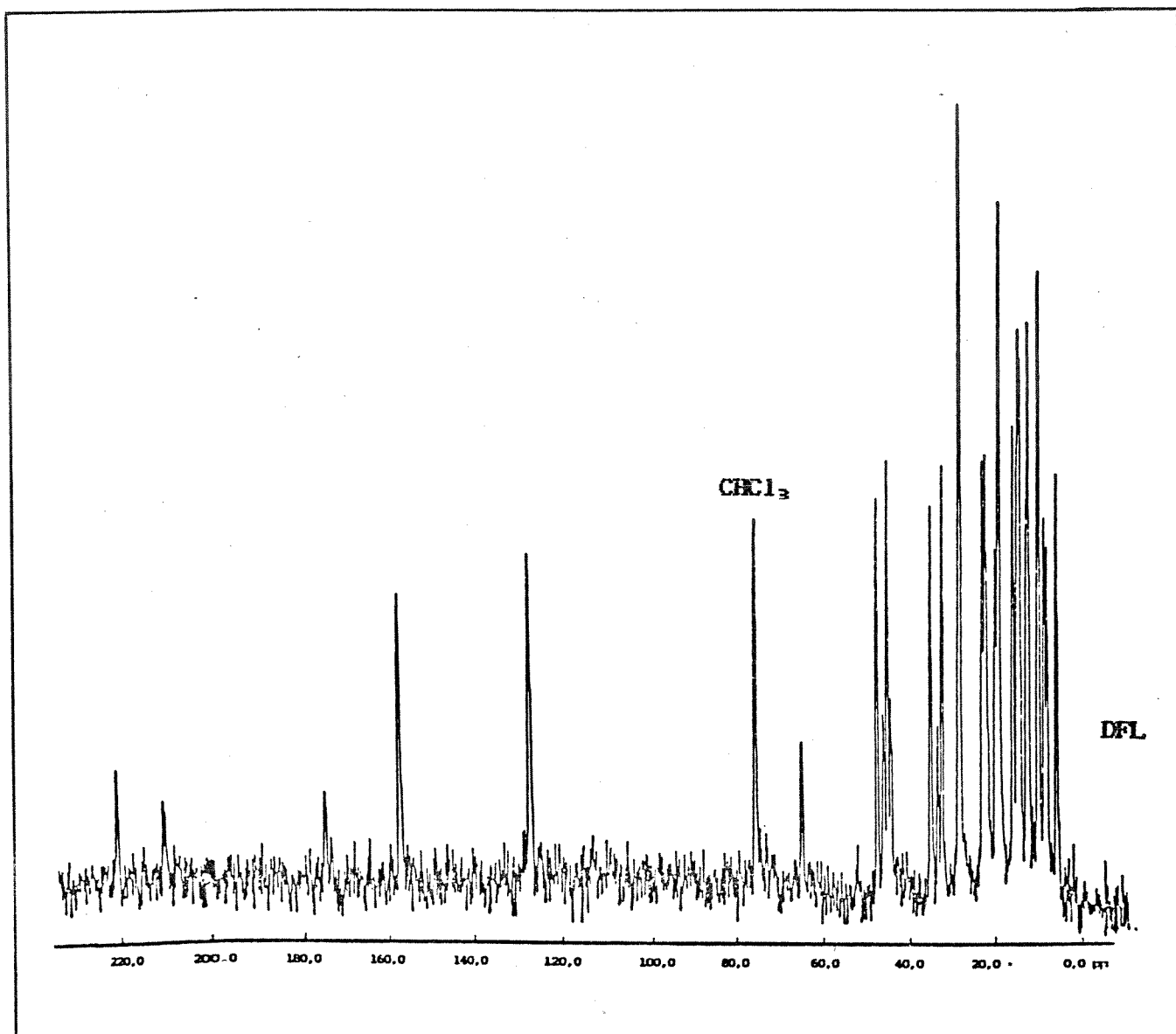
E - 16: Espectro de massas do composto 37



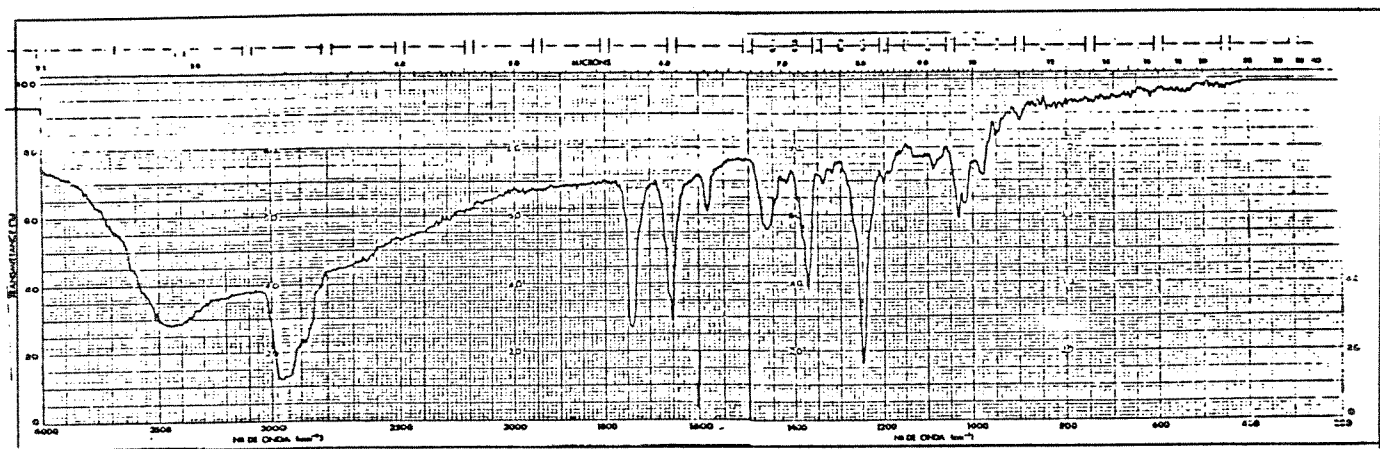
E - 17: Espectro de IV (KBr) do composto 38



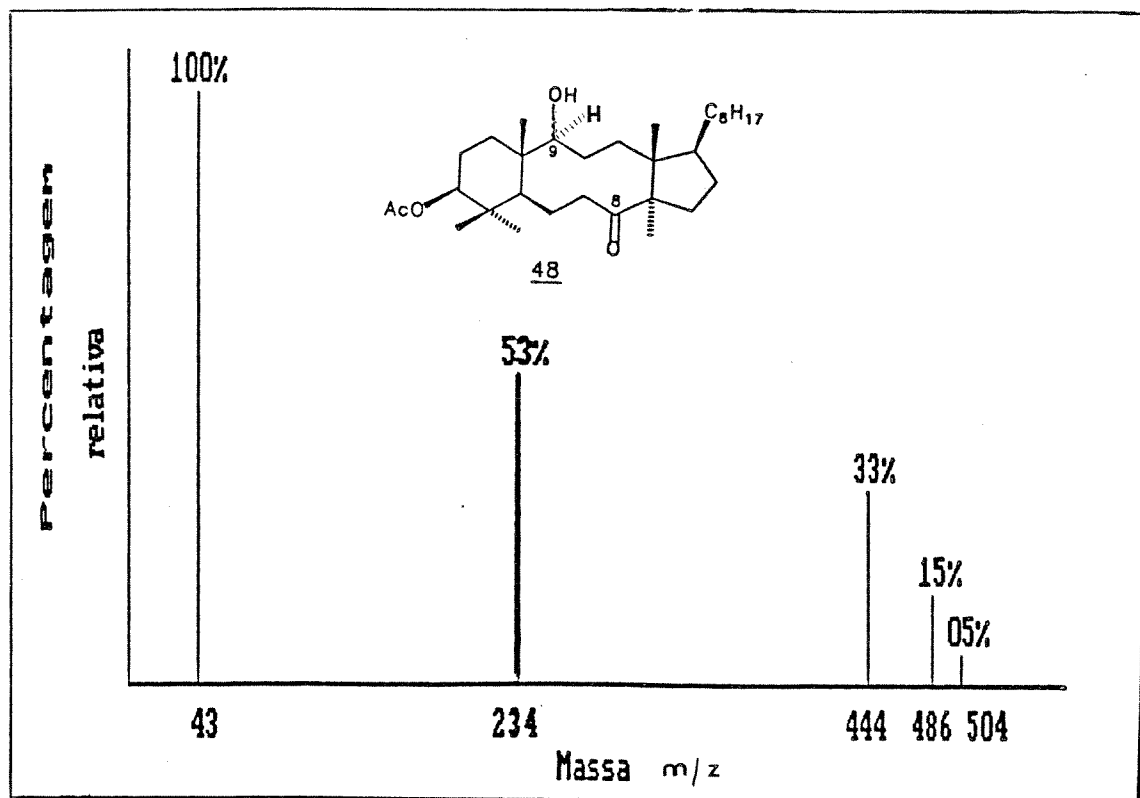
E - 18: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto 38



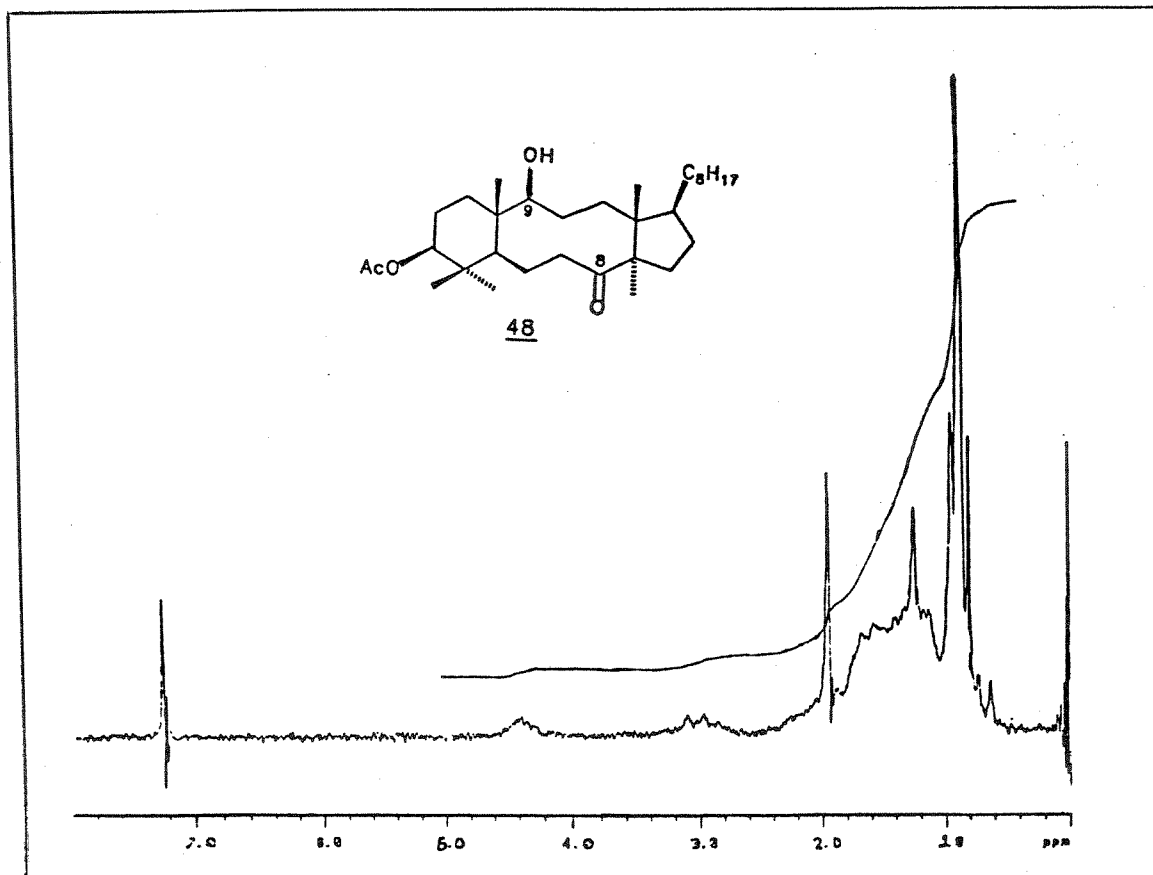
E - 19: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CHCl_3) do composto 38



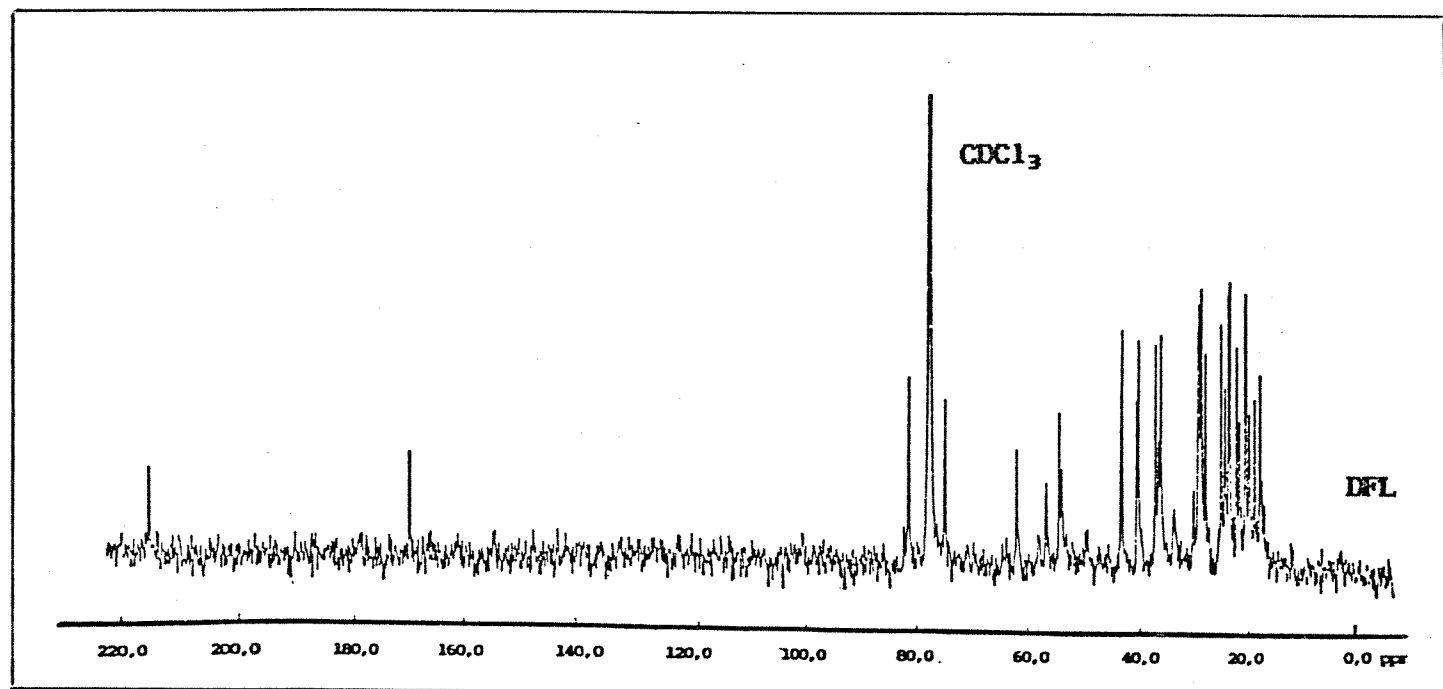
E - 20: Espectro de IV (KBr) do composto 48



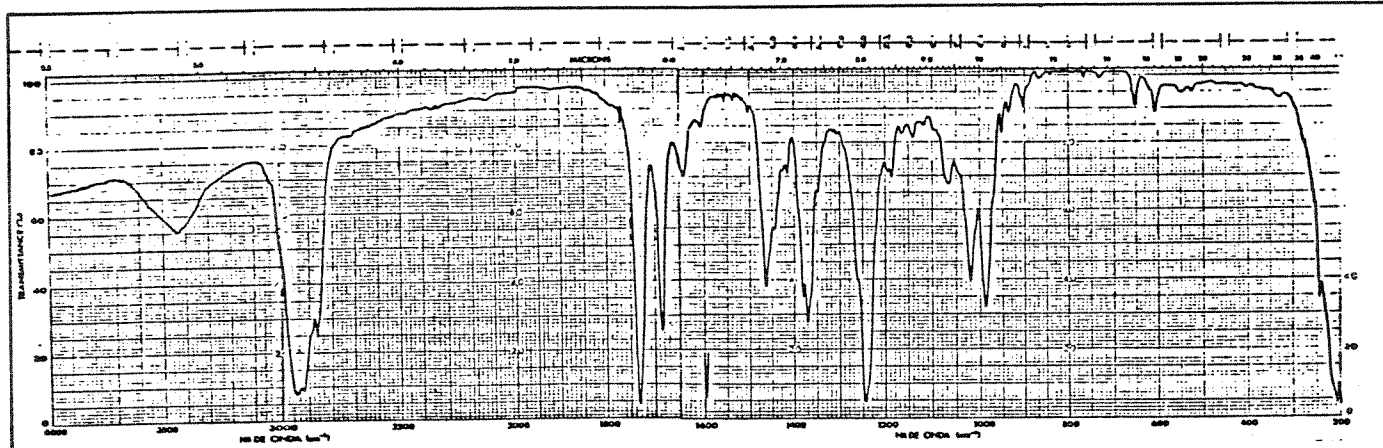
E - 21: Espectro de massas do composto 48



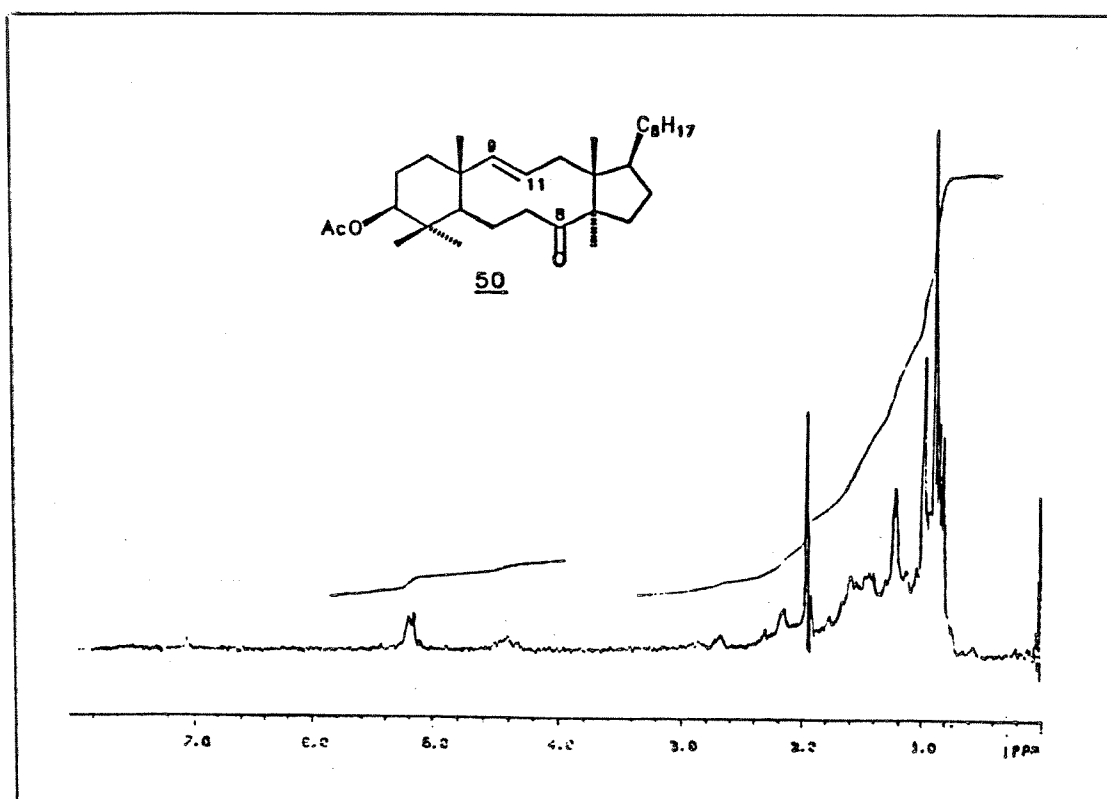
E - 22: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto **48**



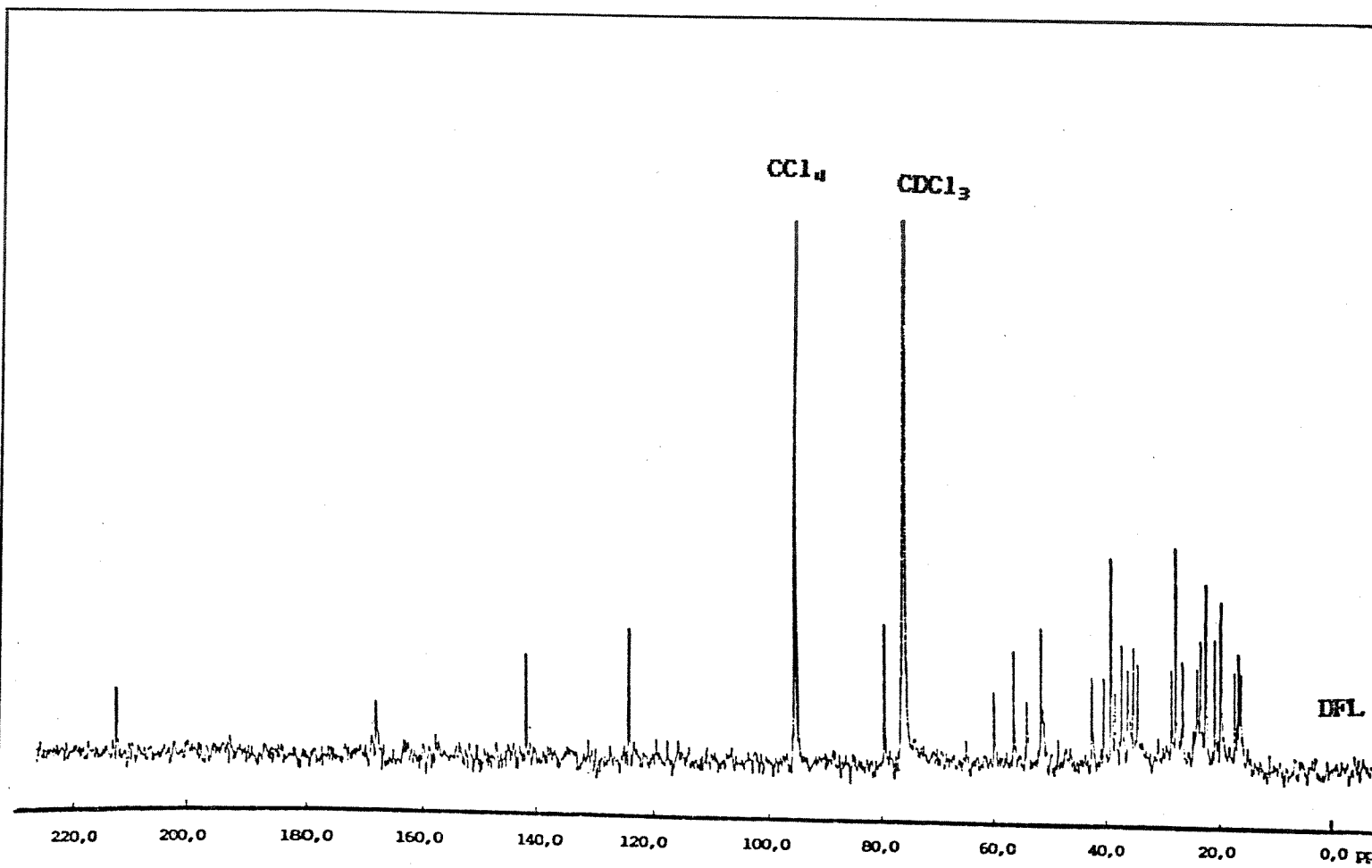
E - 23: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CDCl_3) do composto **48**



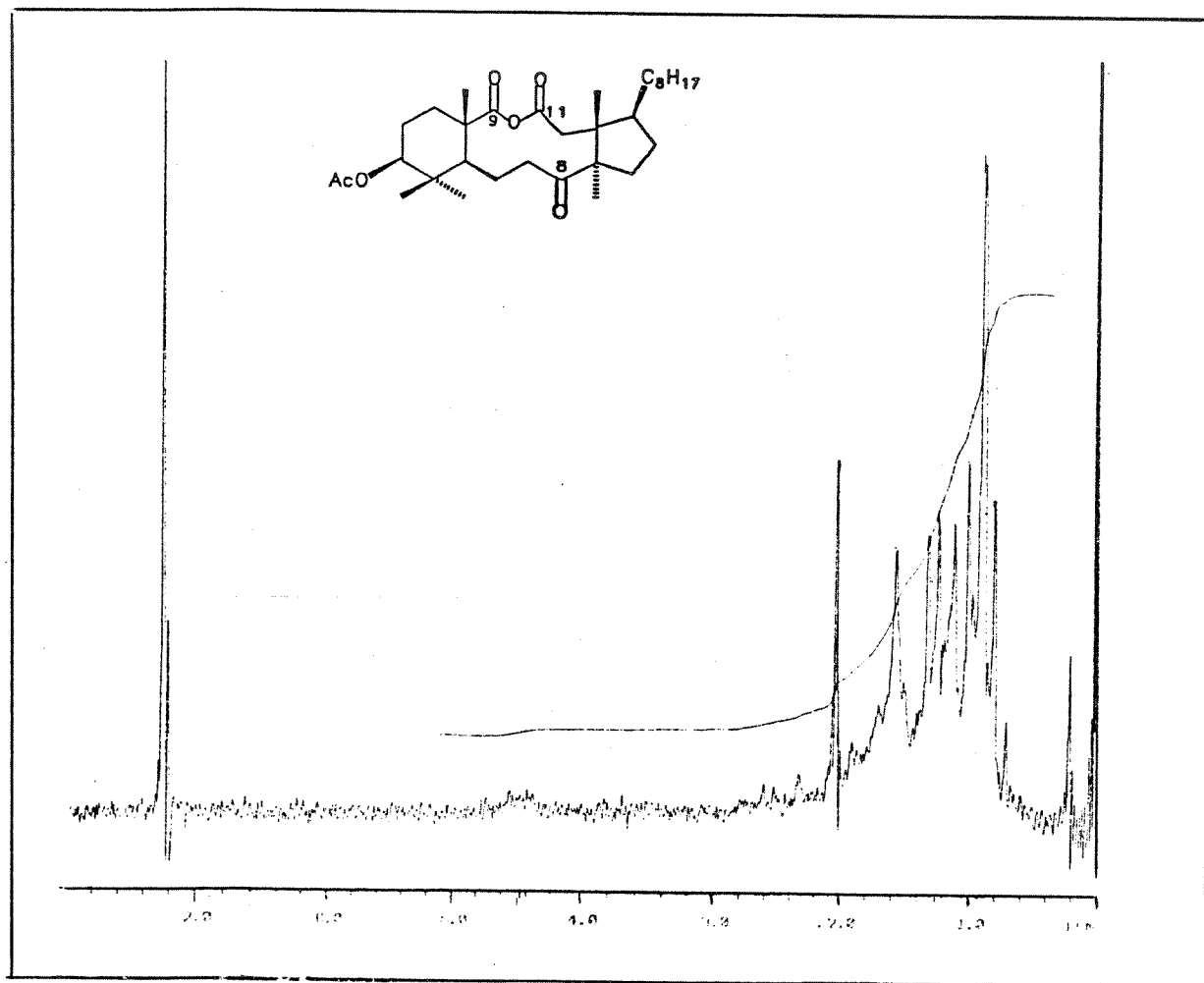
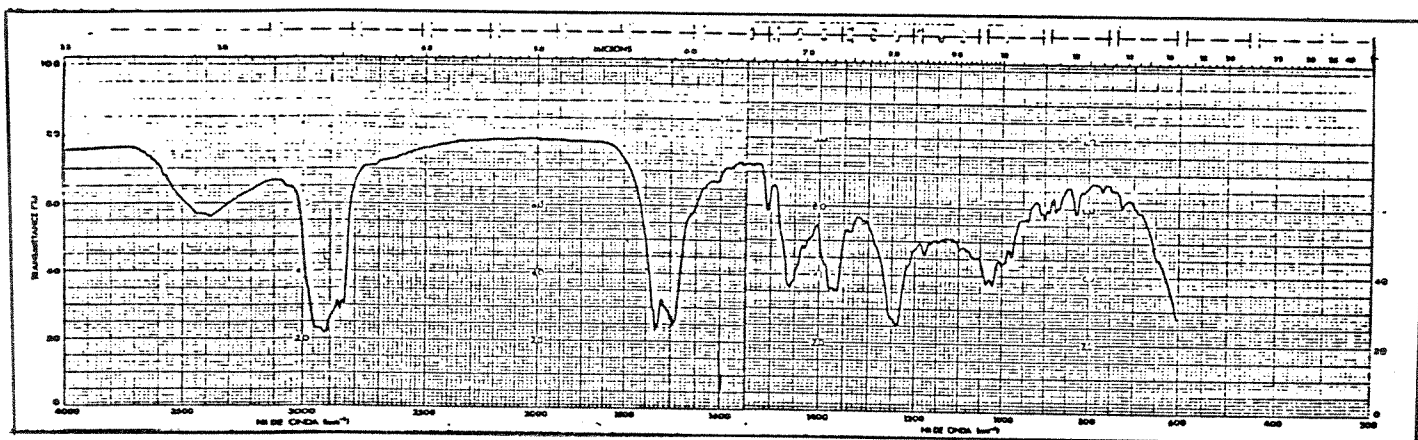
E - 24: Espectro de IV (KBr) do composto 50

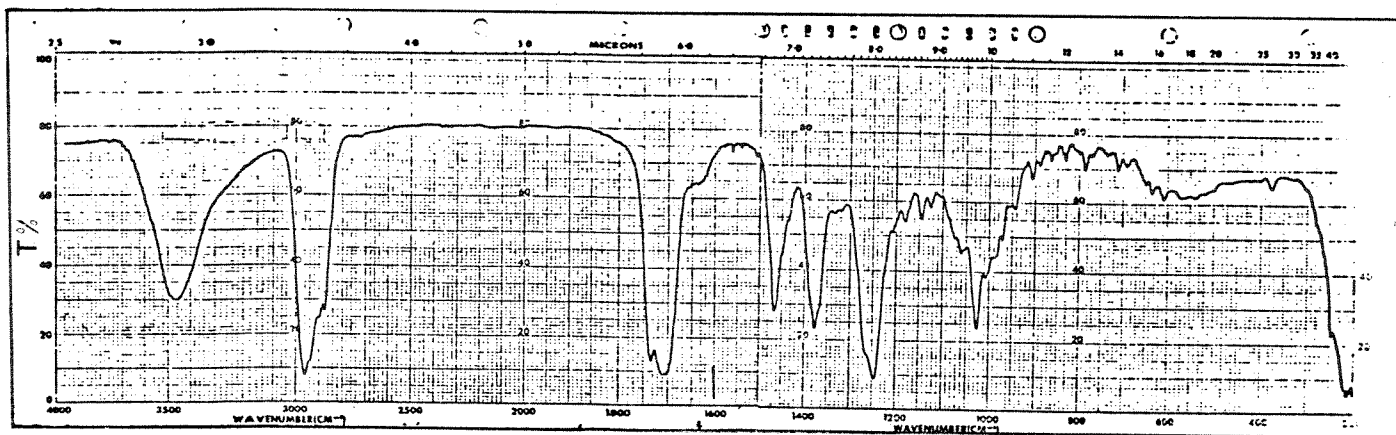


E - 25: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto 50

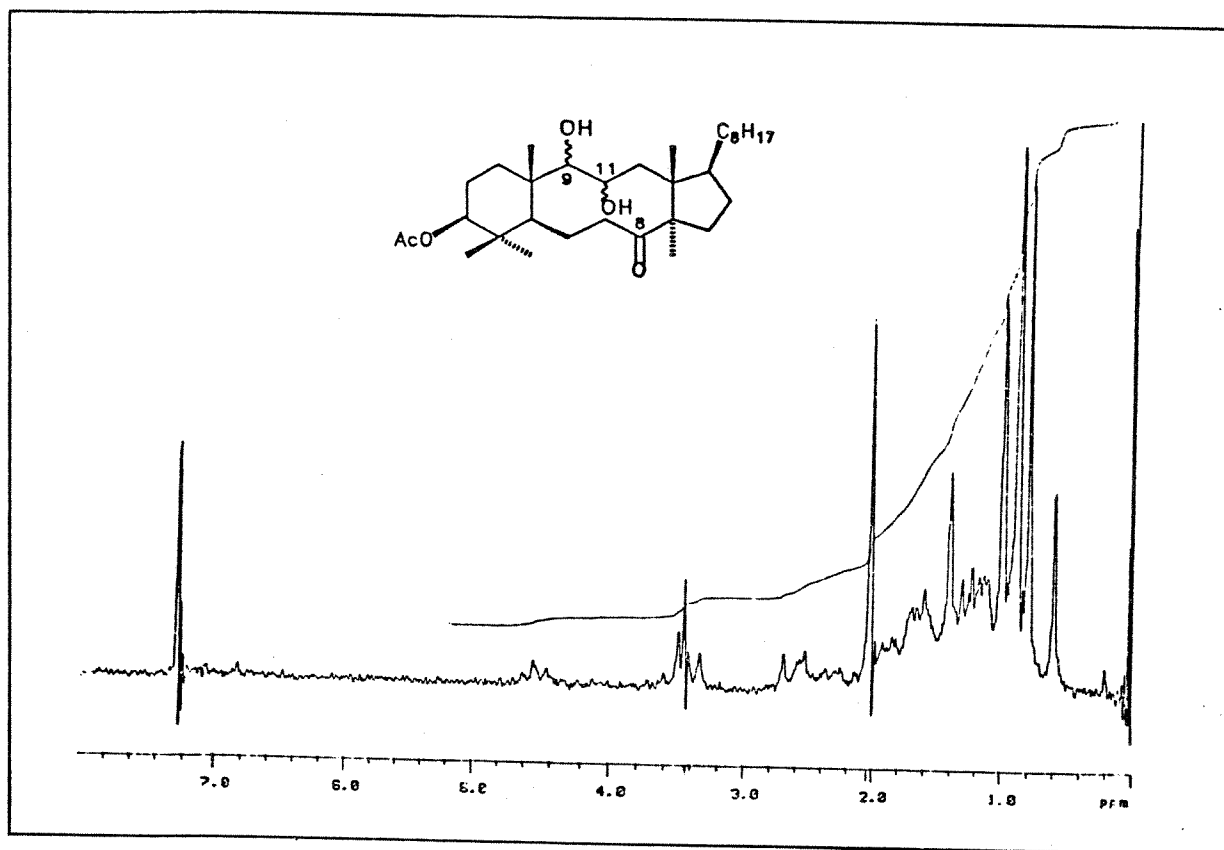


E - 26: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4 e CDCl_3) do
composto 50

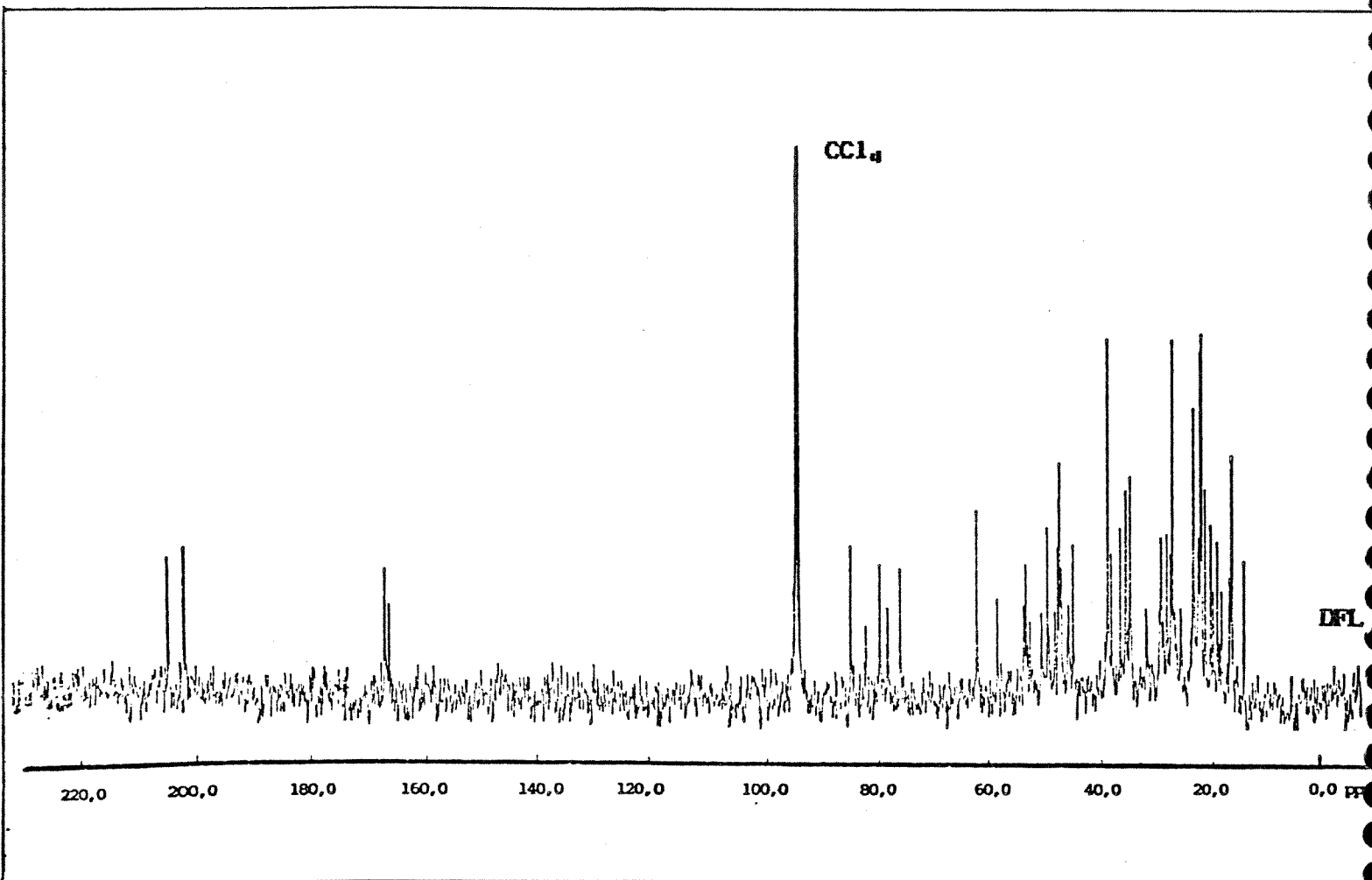




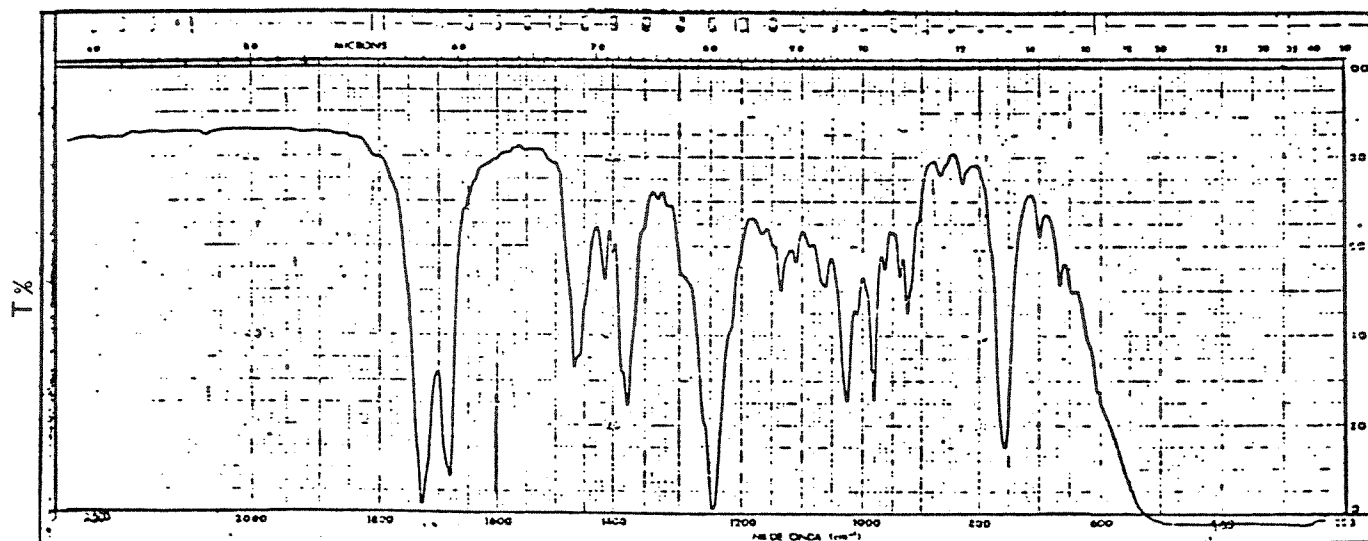
E - 29: Espectro de IV (KBr) do composto 53a,b



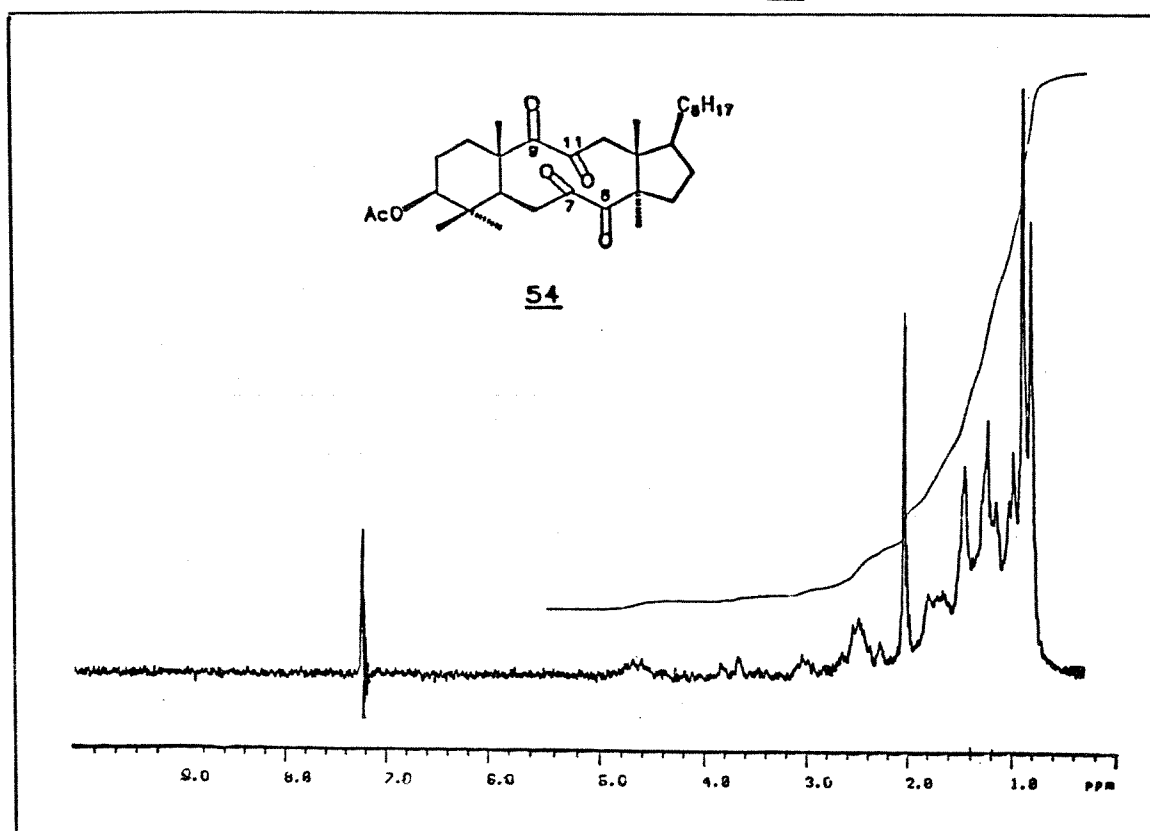
E - 30: Espectro de RMN ^1H (90,0 MHz, CDCl_3) do composto 53a,b



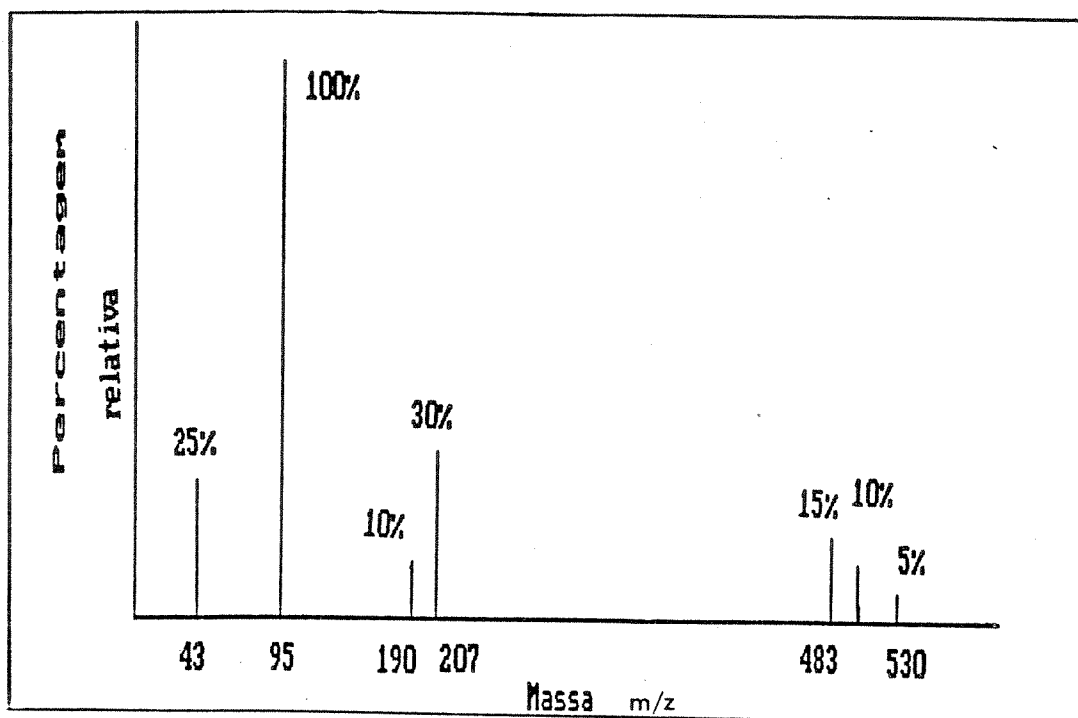
E - 31: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 53a,b



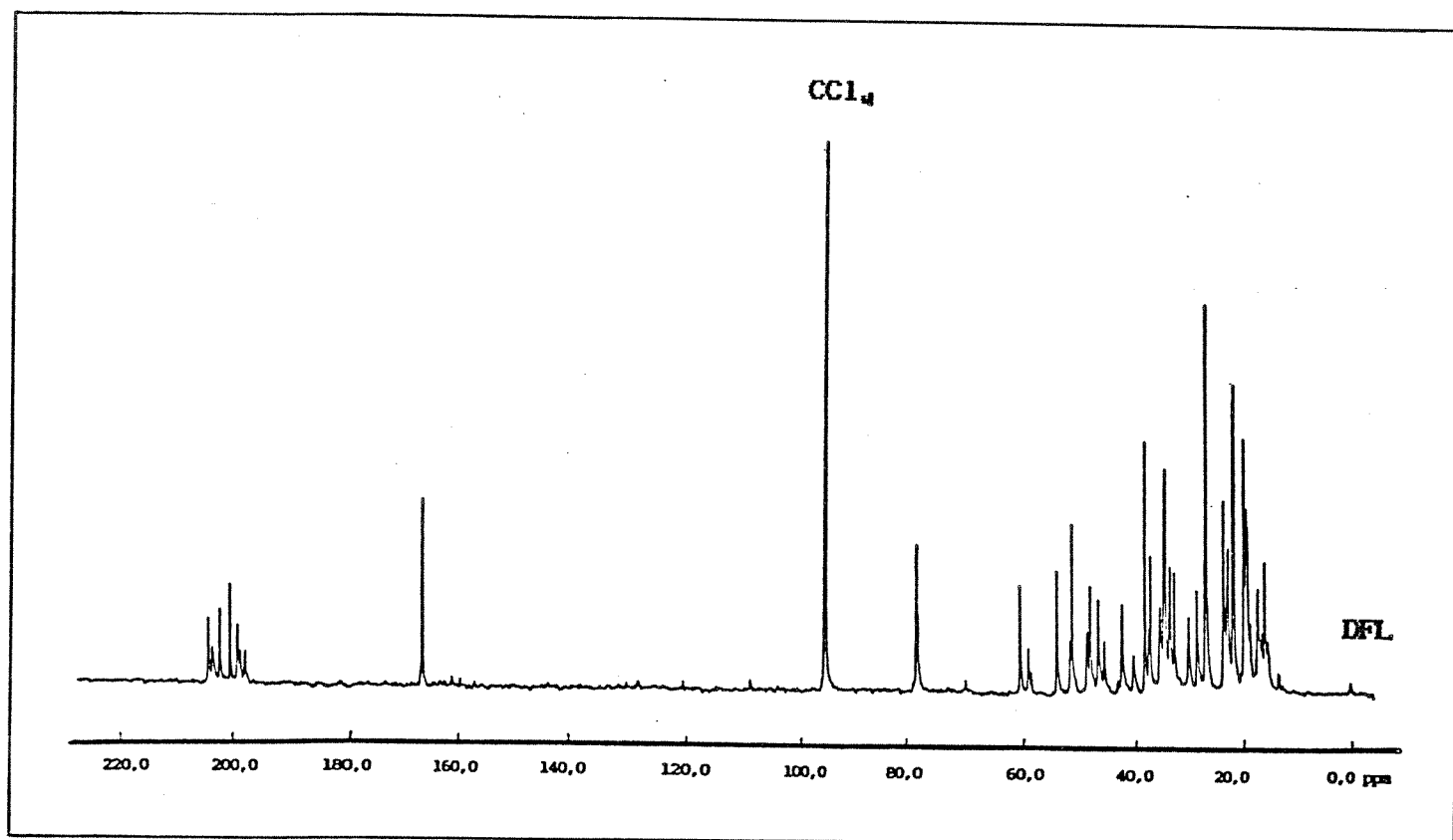
E - 32: Espectro de IV (KBr) do composto 54



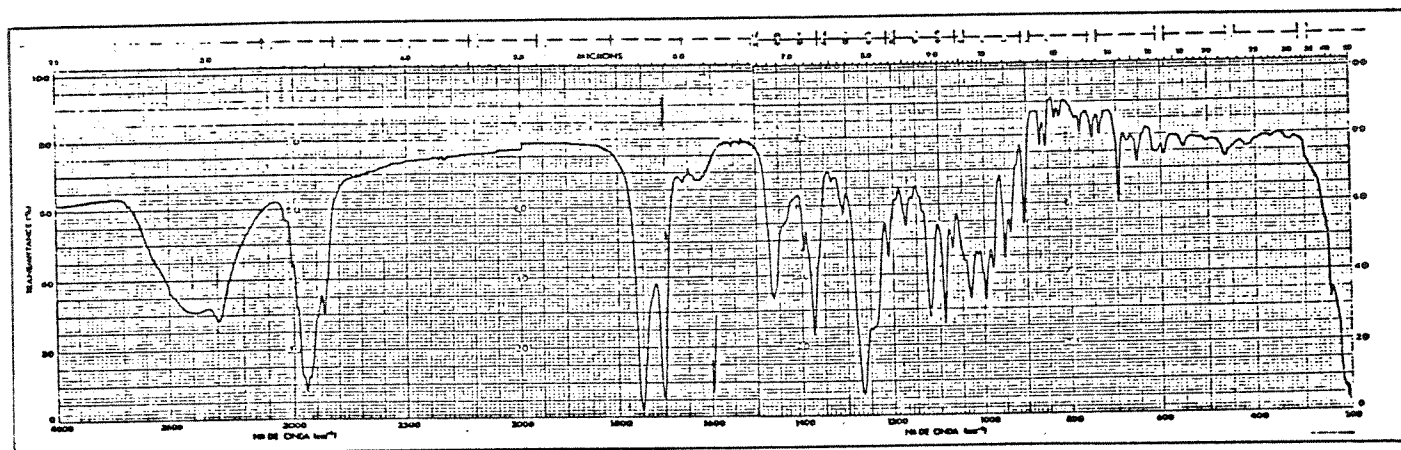
E - 33: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto 54



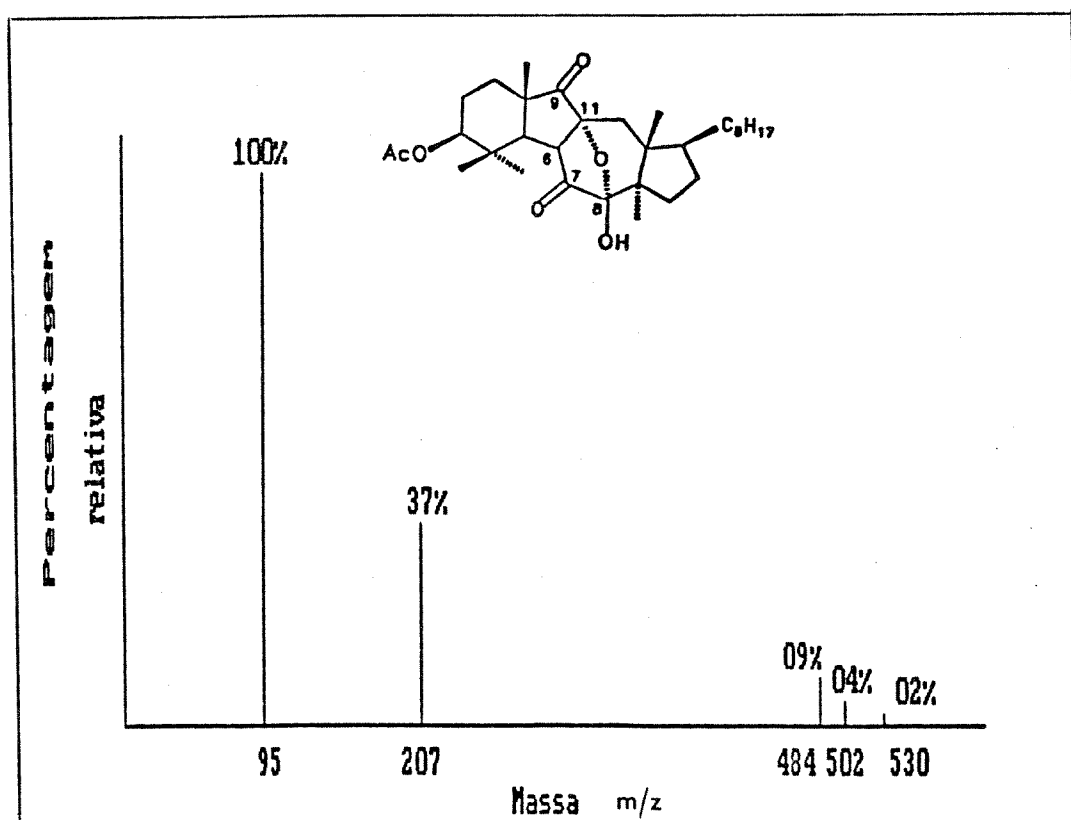
E - 34: Espectro de massas do composto 54



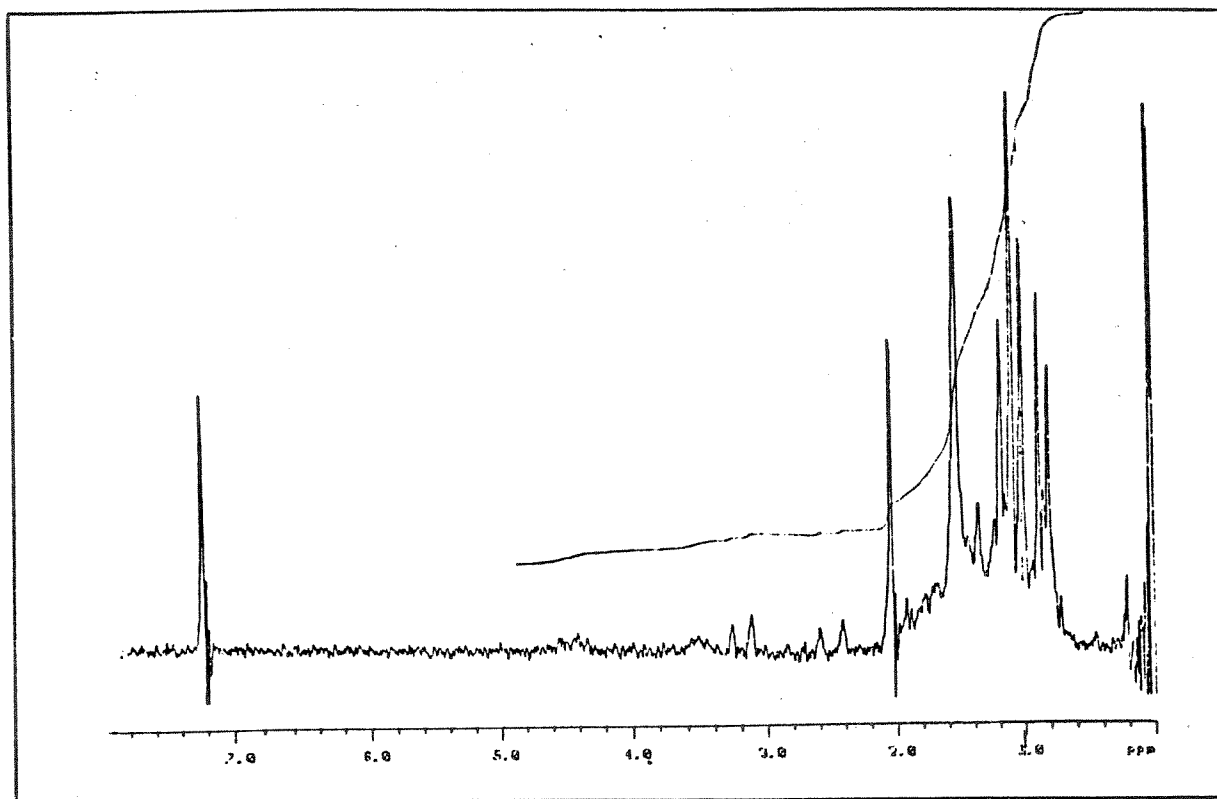
E - 35: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CDCl_3) do composto 54



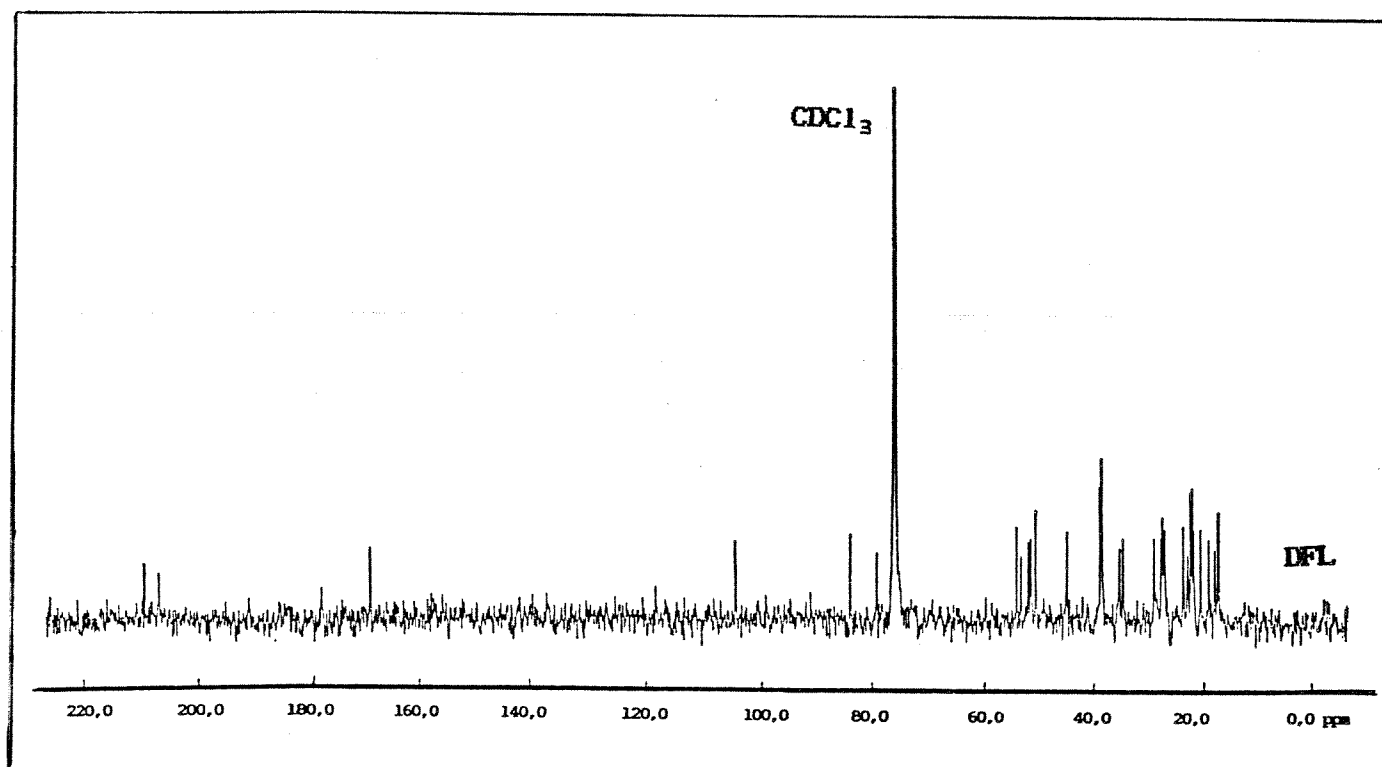
E - 36: Espectro de IV (KBr) do composto 57



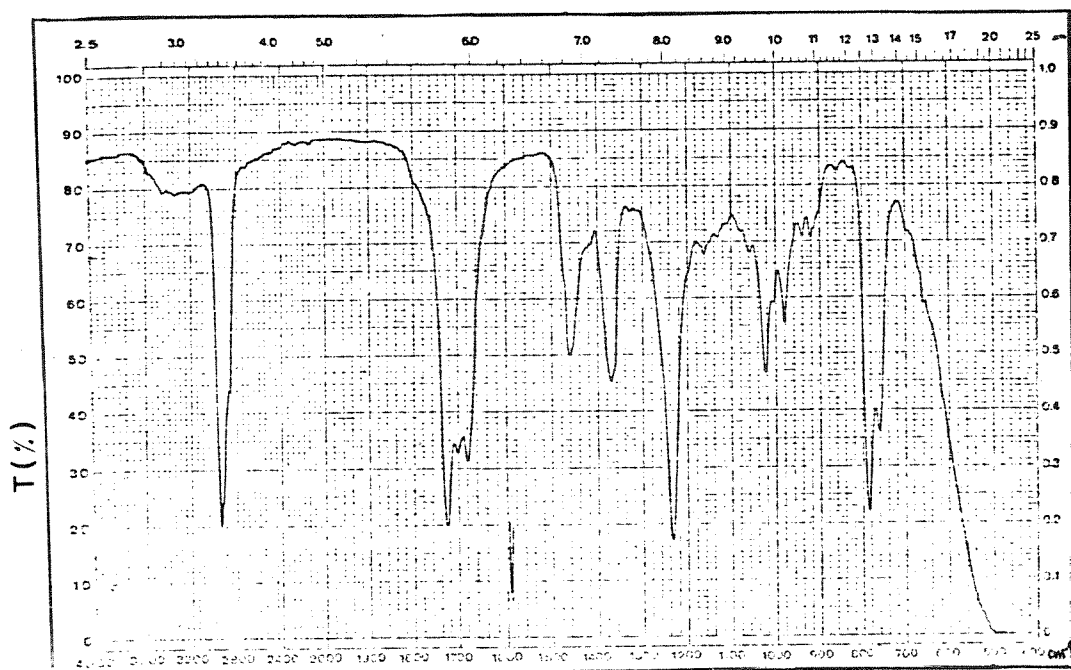
E - 37: Espectro de massas do composto 57



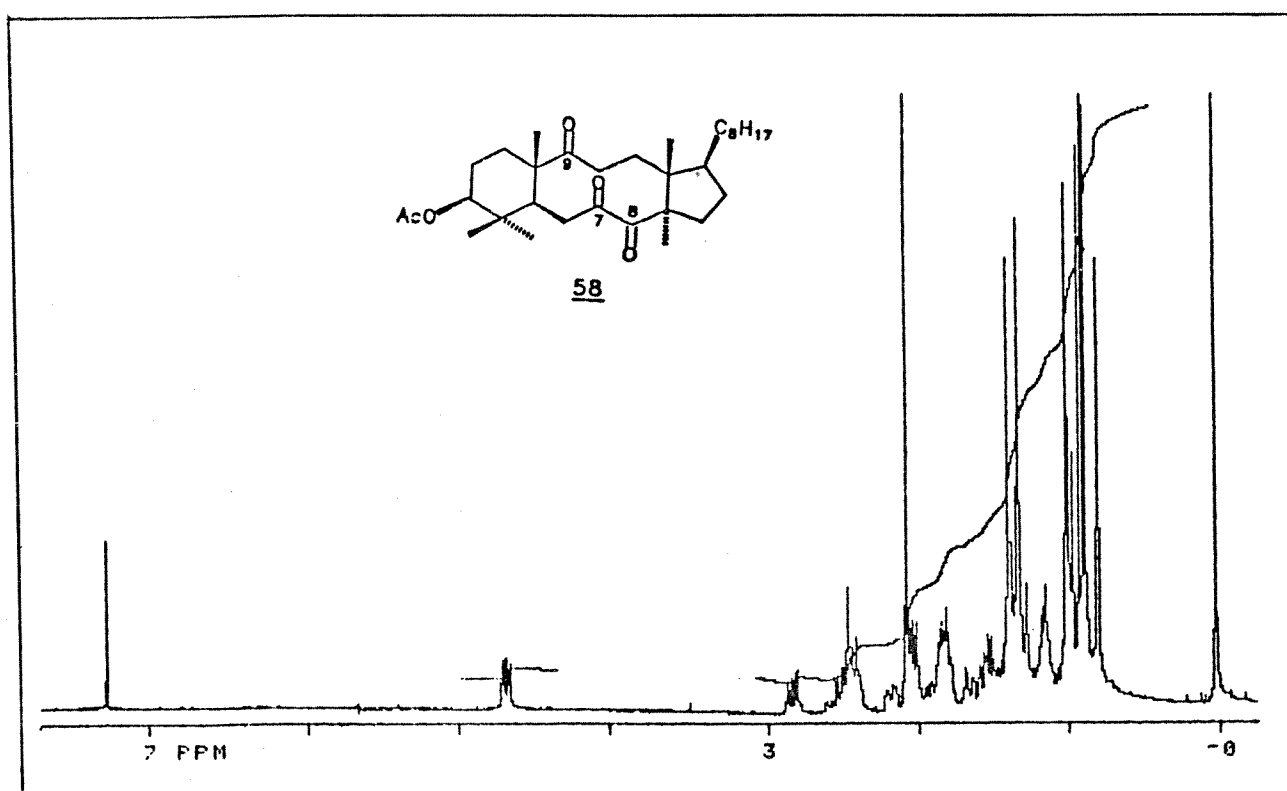
E - 38: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto 57



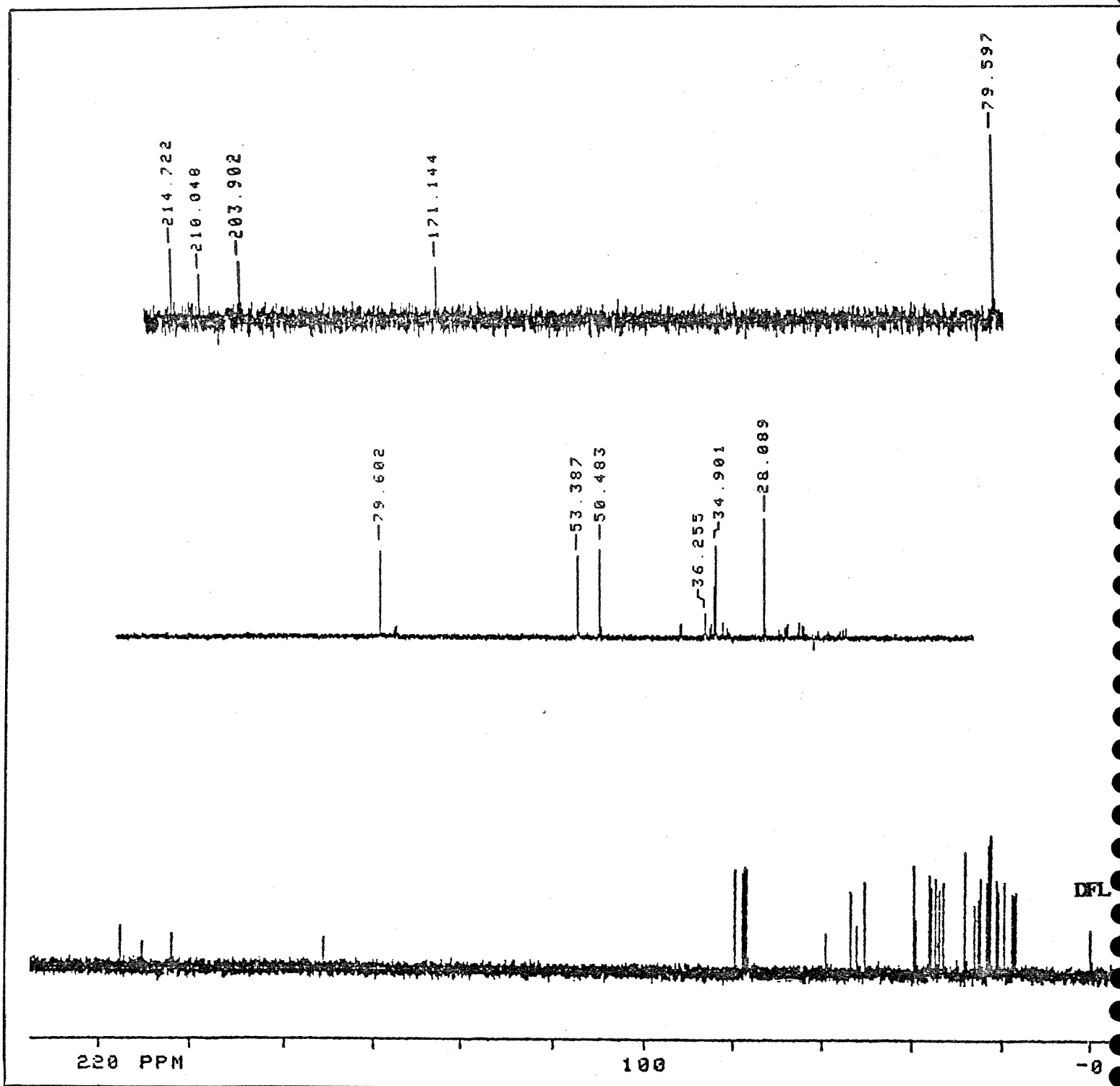
E - 39: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CDCl_3) do composto 57



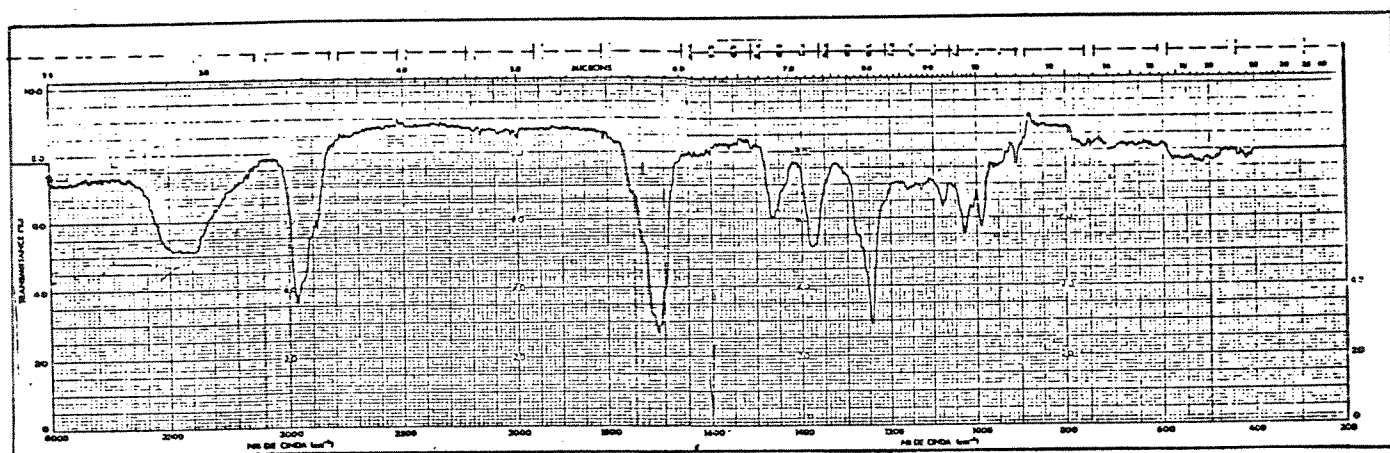
E - 40: Espectro de IV (KBr) do composto 58



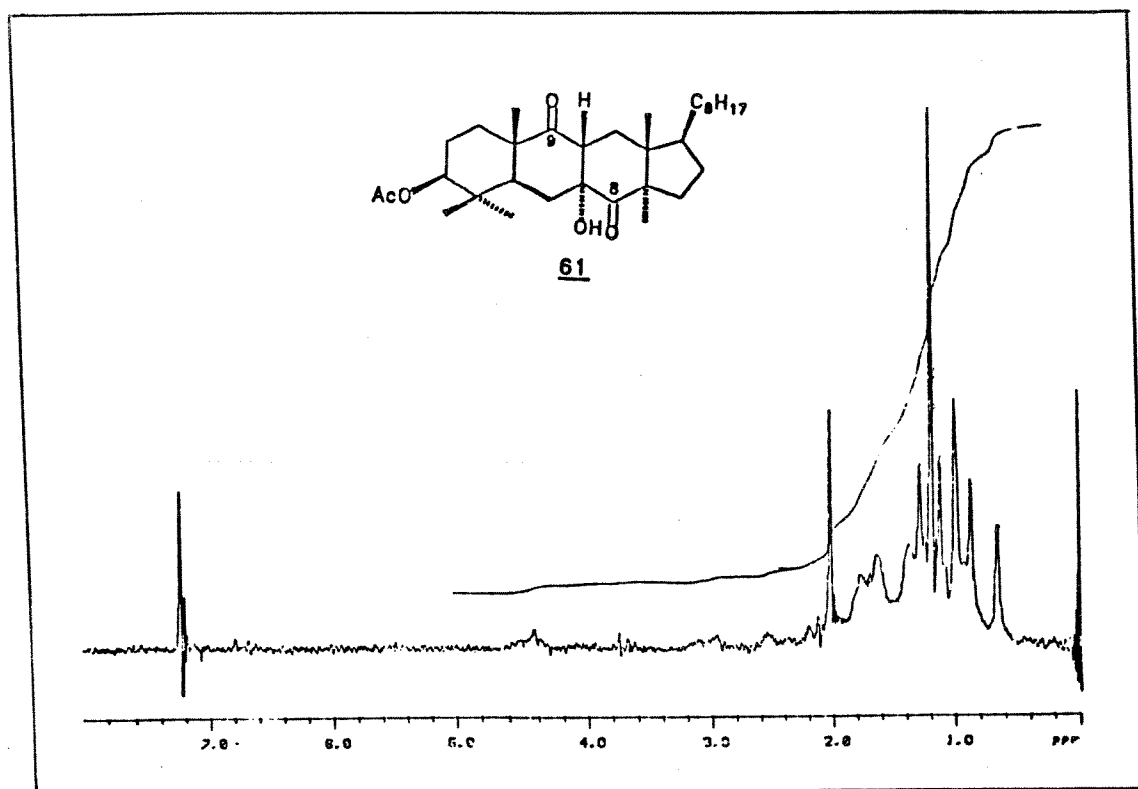
E - 41: Espectro de RMN ^1H (300,0 MHz, CDCl_3) do composto 58



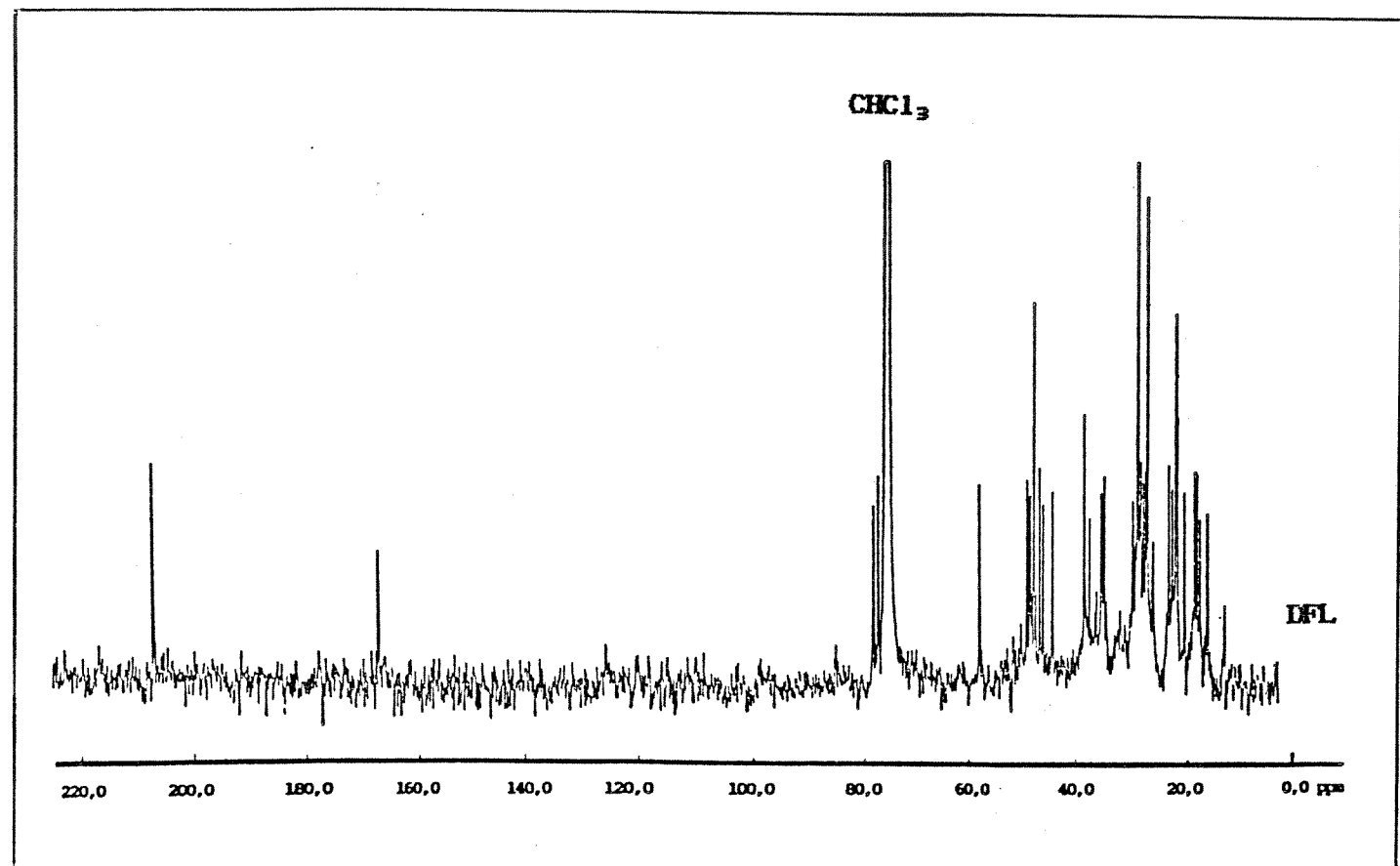
E - 42: Espectro de RMN ^{13}C (75,1 MHz, CDCl_3) do composto 58



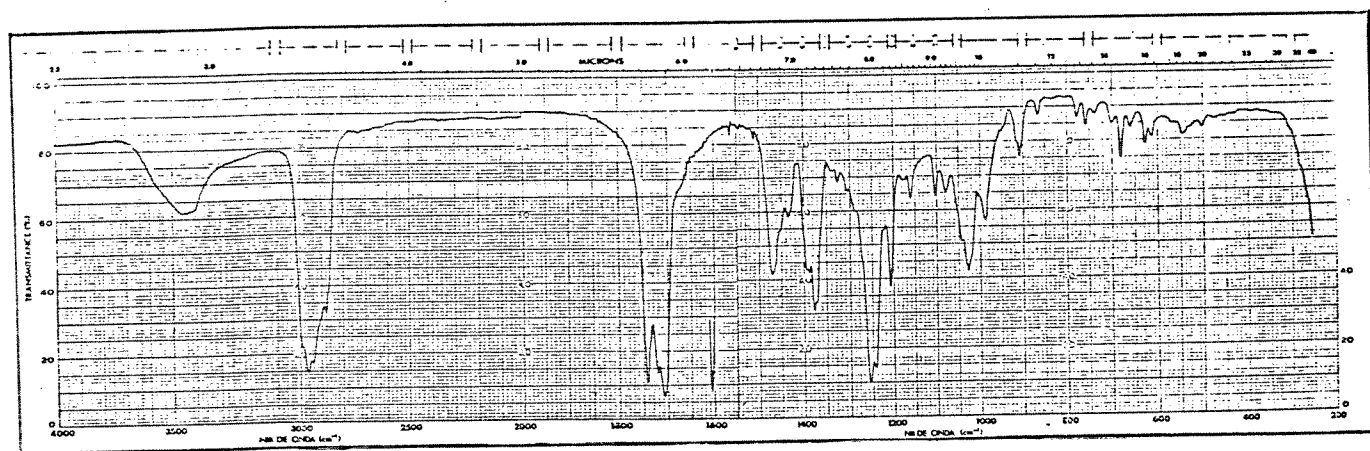
E - 43: Espectro de IV (KBr) do composto 61



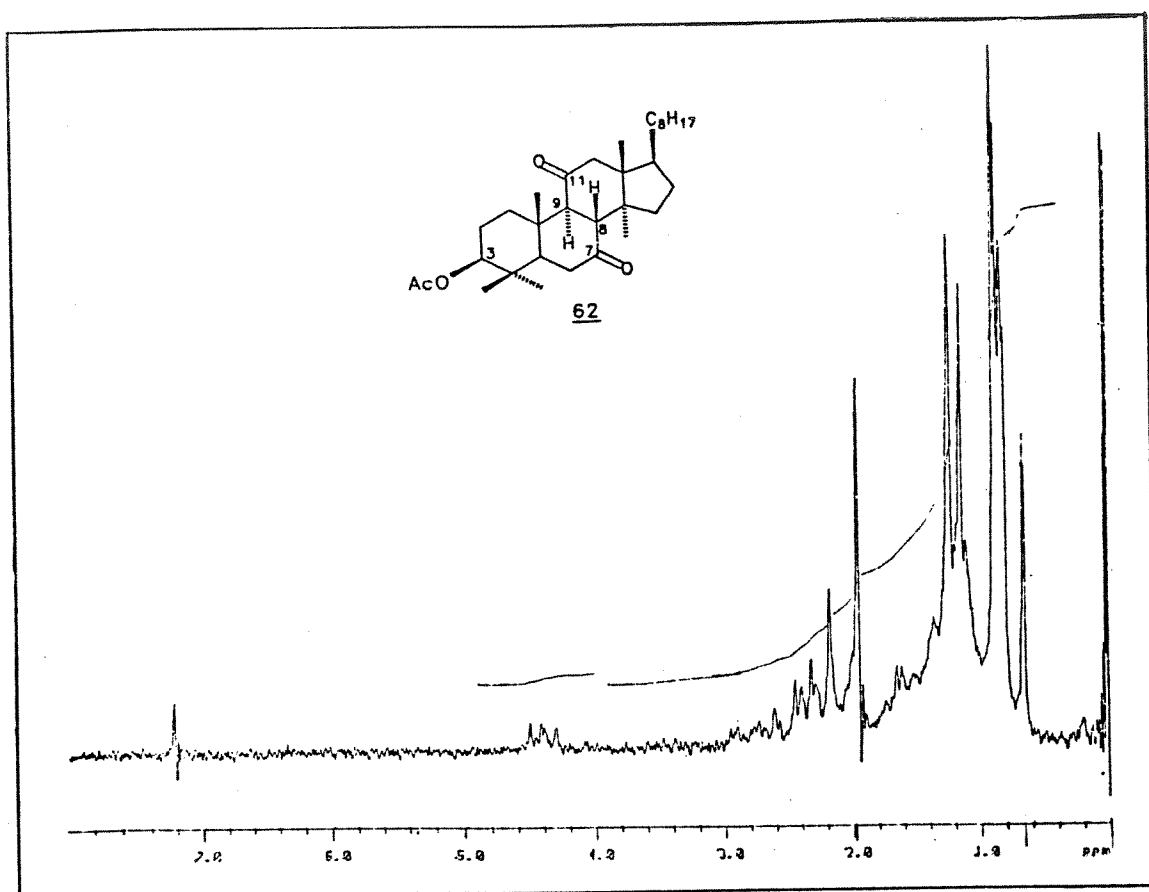
E - 44: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do composto 61



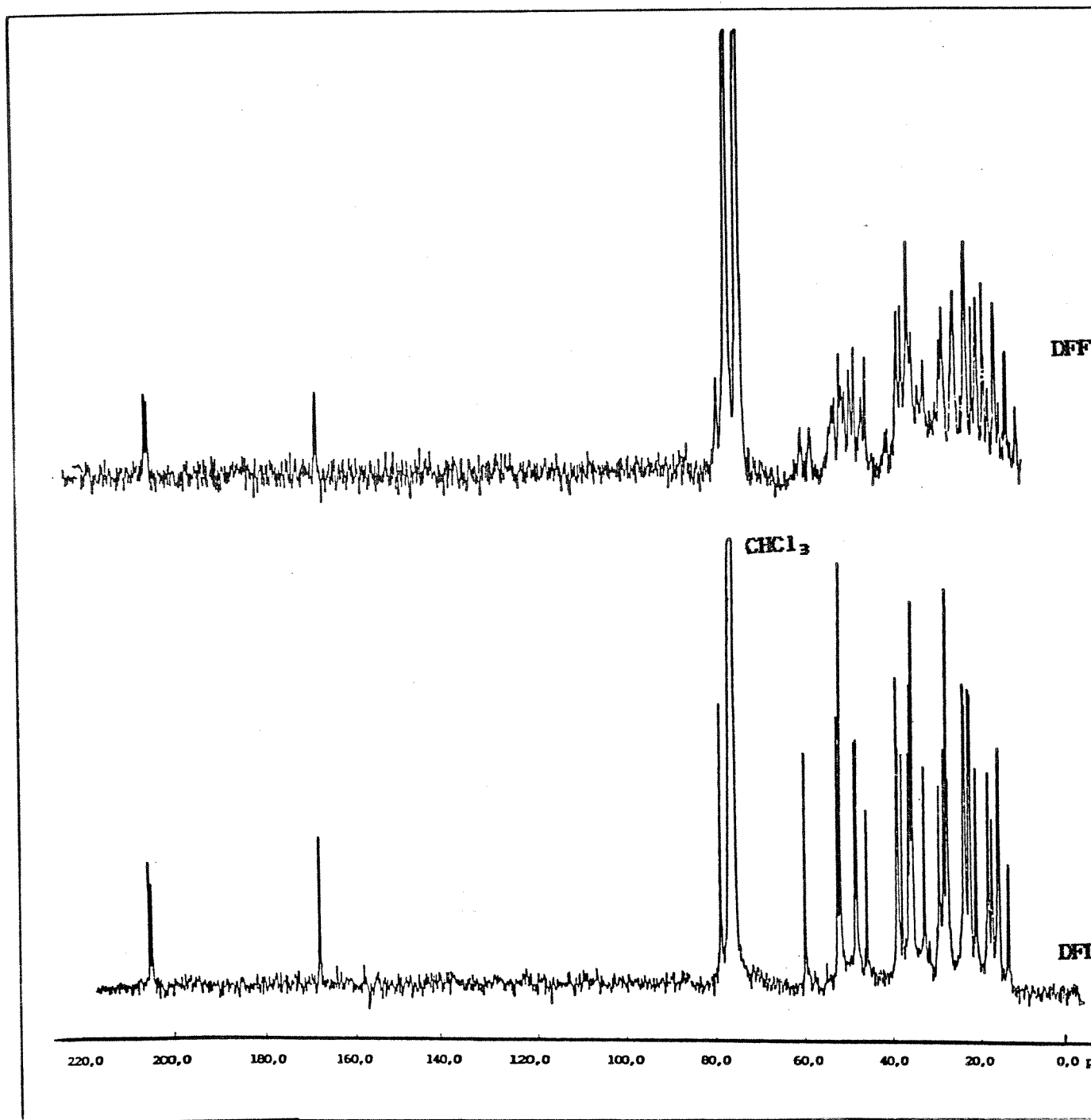
E - 45: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CHCl_3) do composto 61



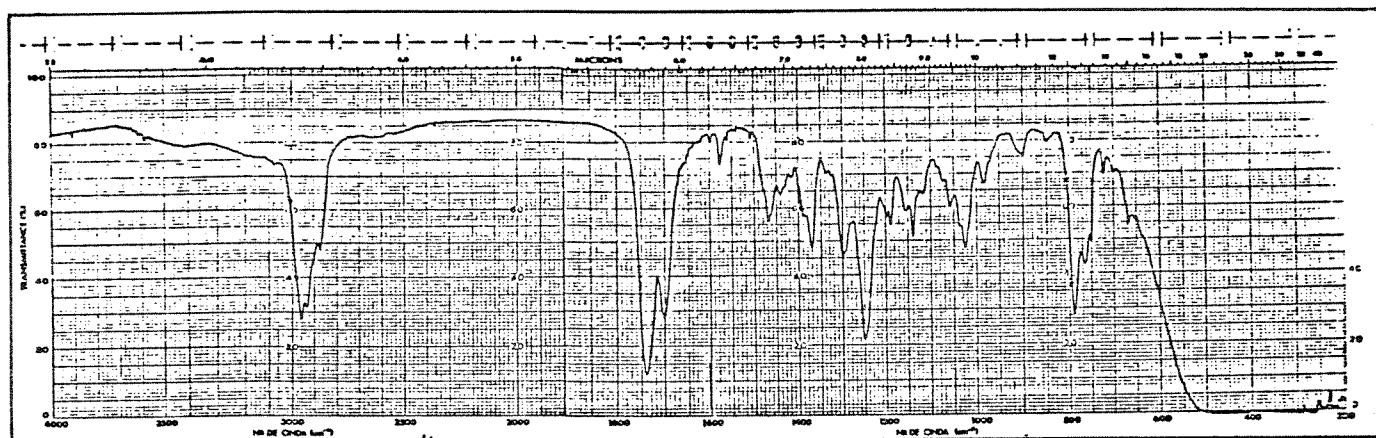
E - 46: Espectro de IV (KBr) do composto 62



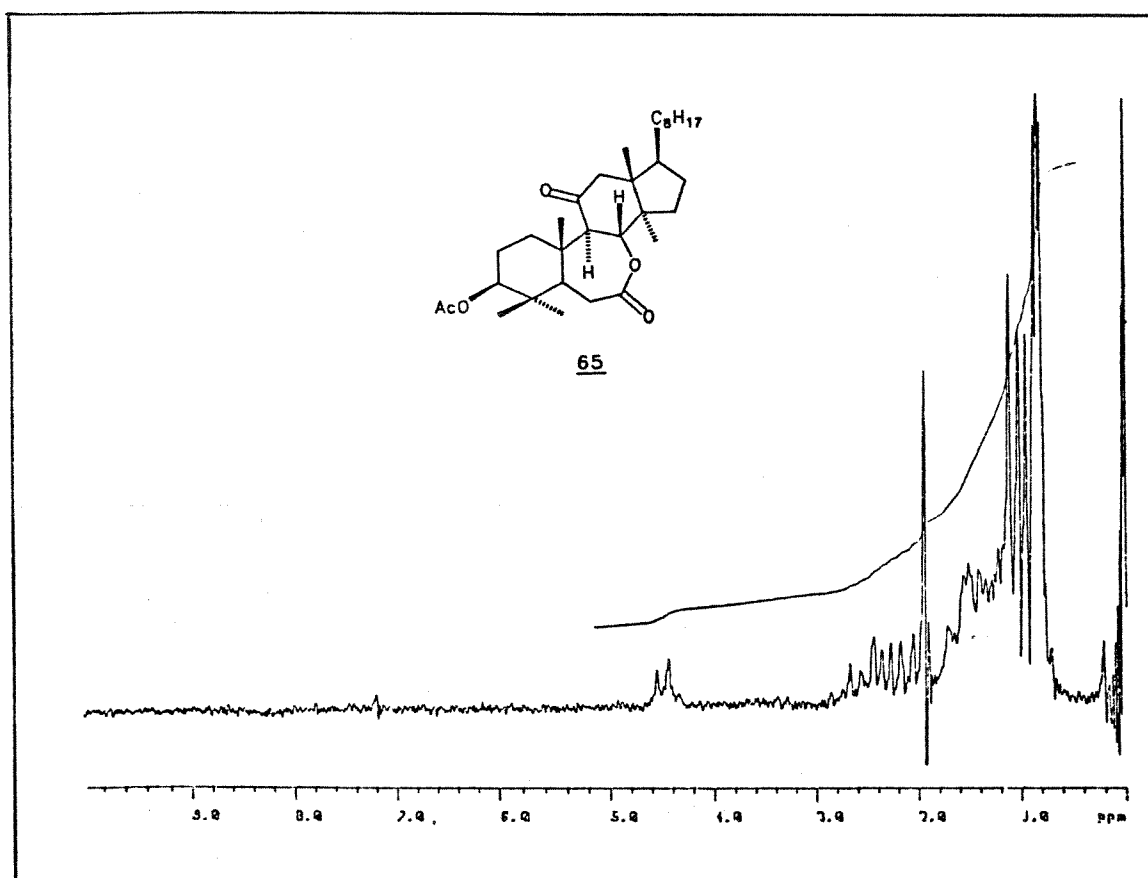
E - 47: Espectro de RMN ^1H (90,0 MHz, CDCl_3) do composto 62



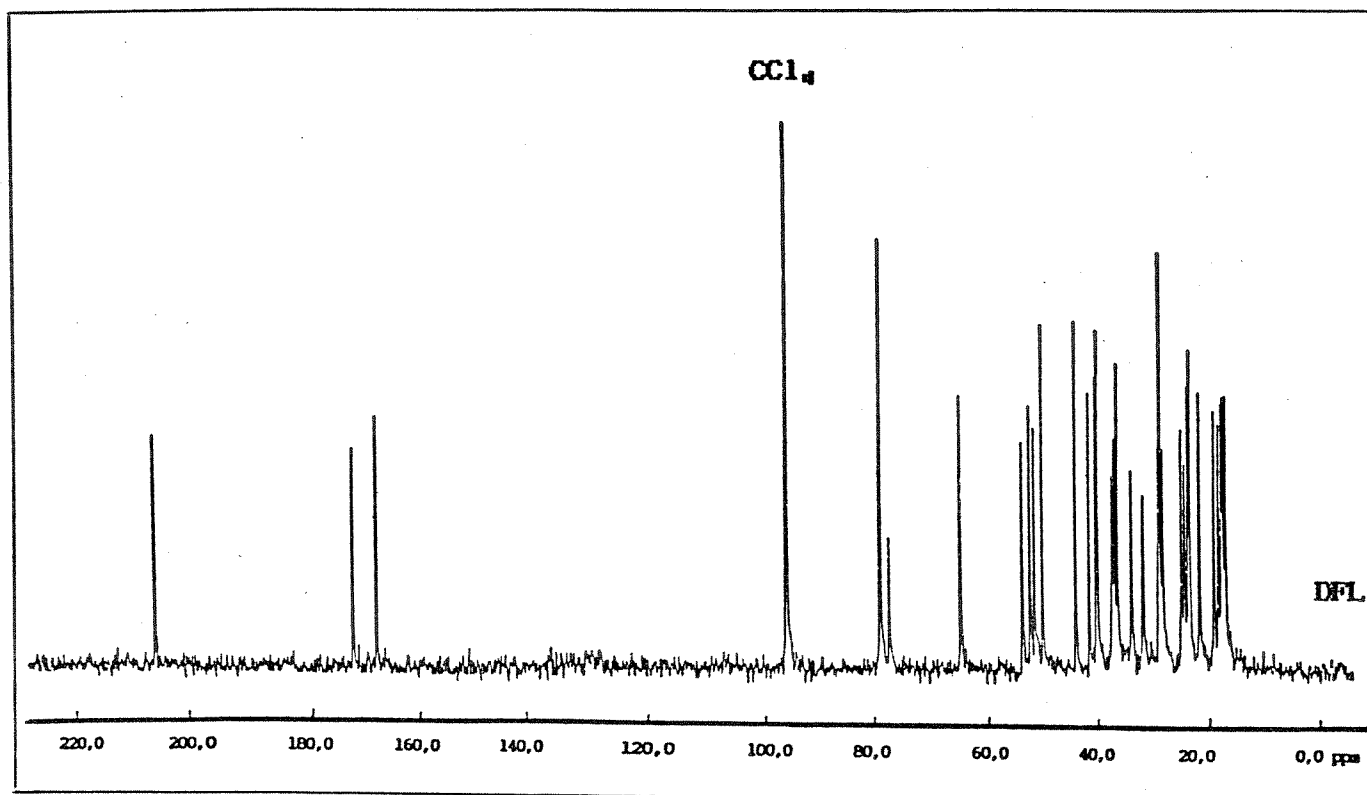
E - 48: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CHCl_3) do composto 62



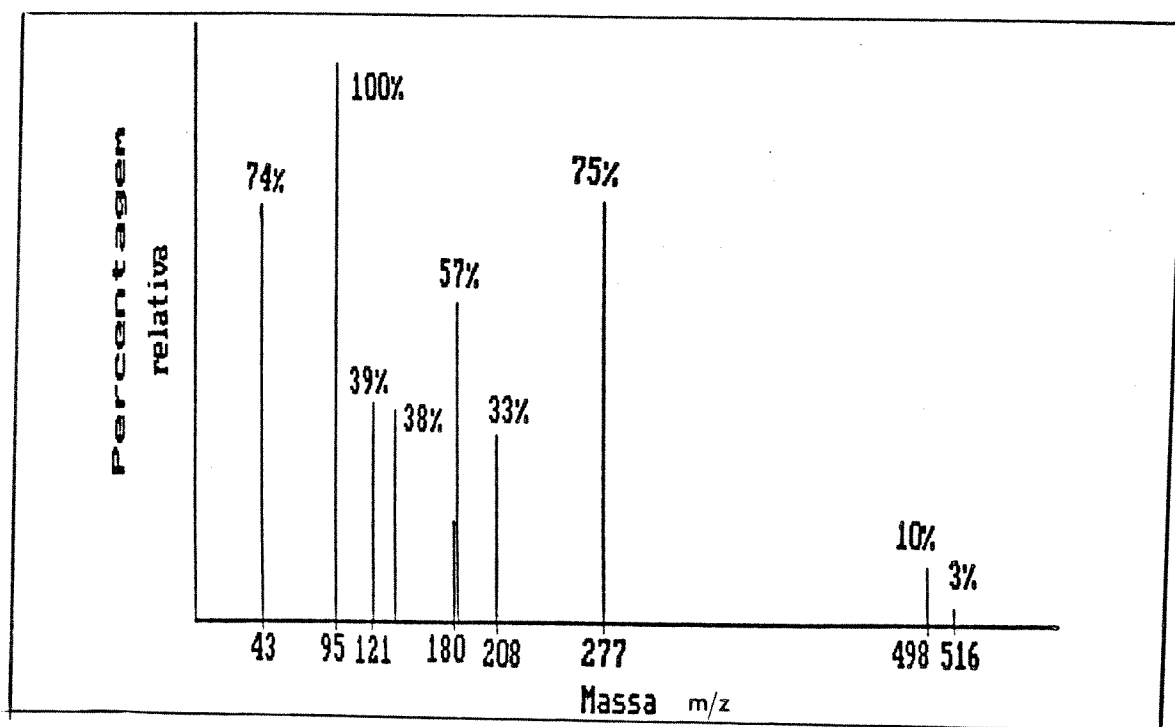
E - 49: Espectro de IV (KBr) do composto 65



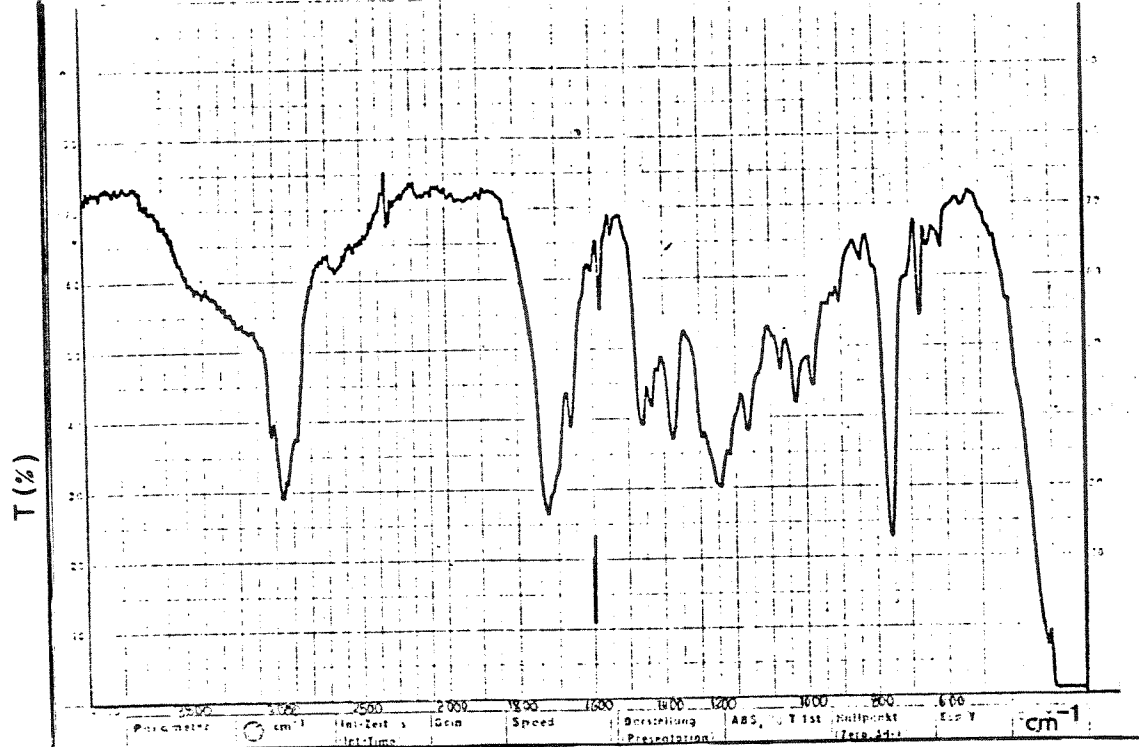
E - 50: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto 65



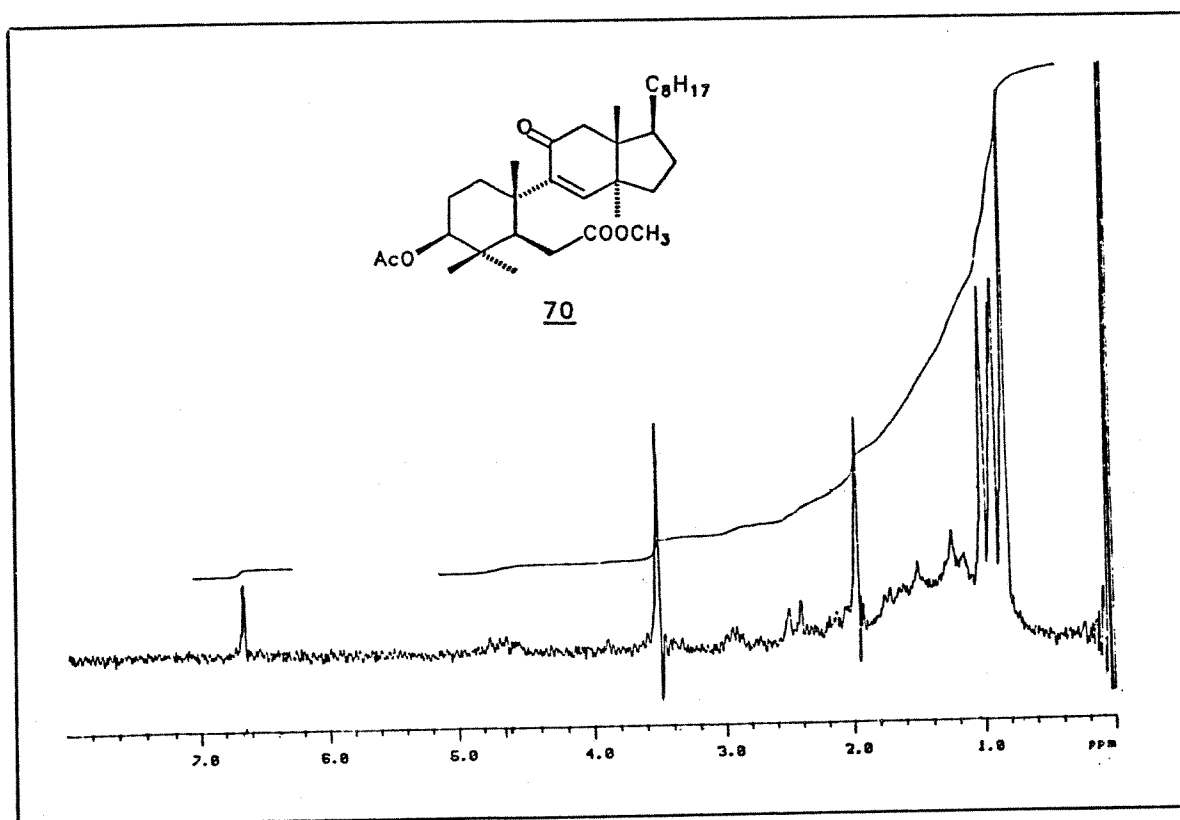
E - 51: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 65



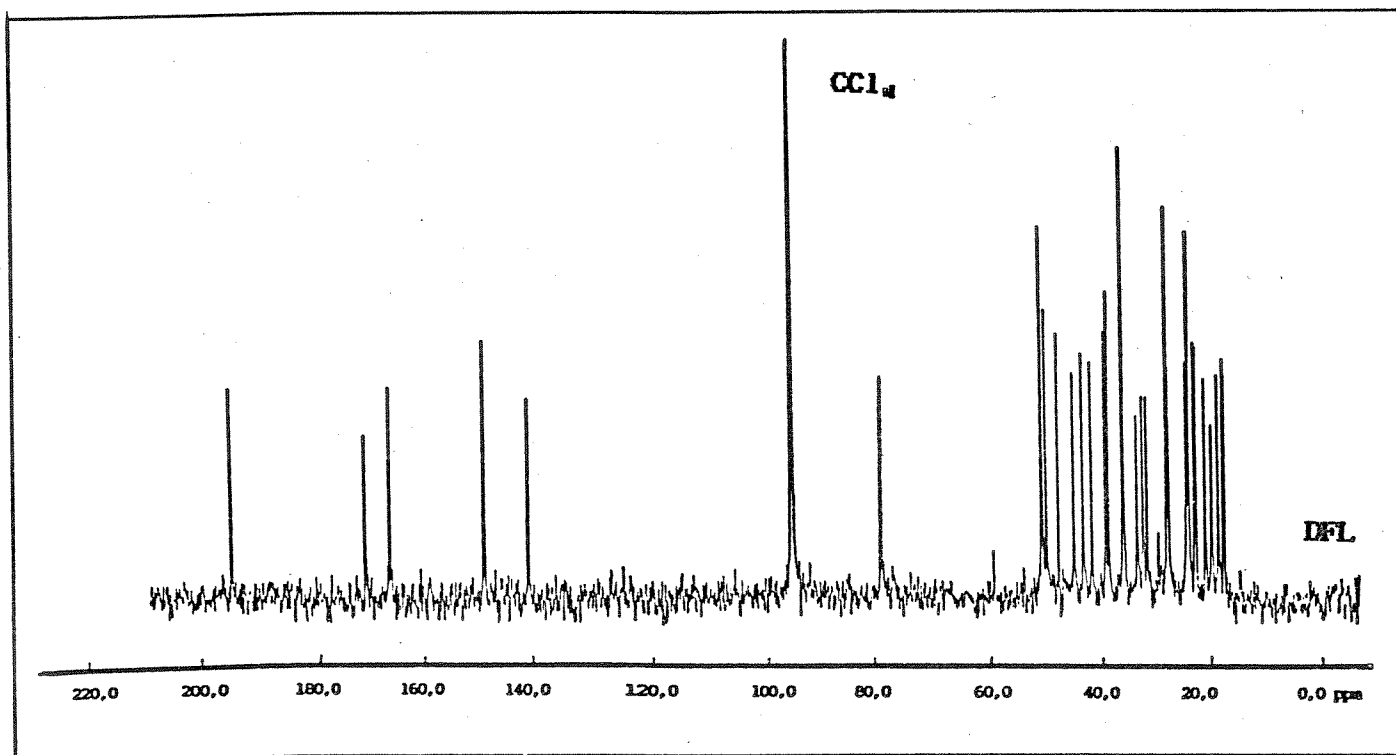
E - 52: Espectro de massas do composto 65



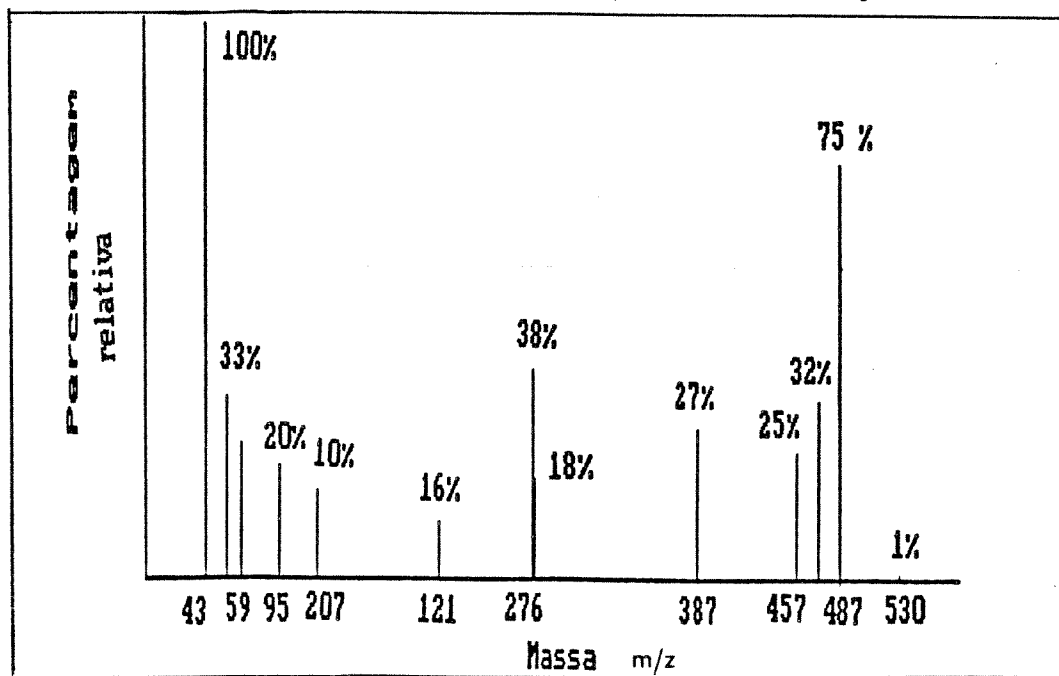
E - 53: Espectro de IV (KBr) do composto 70



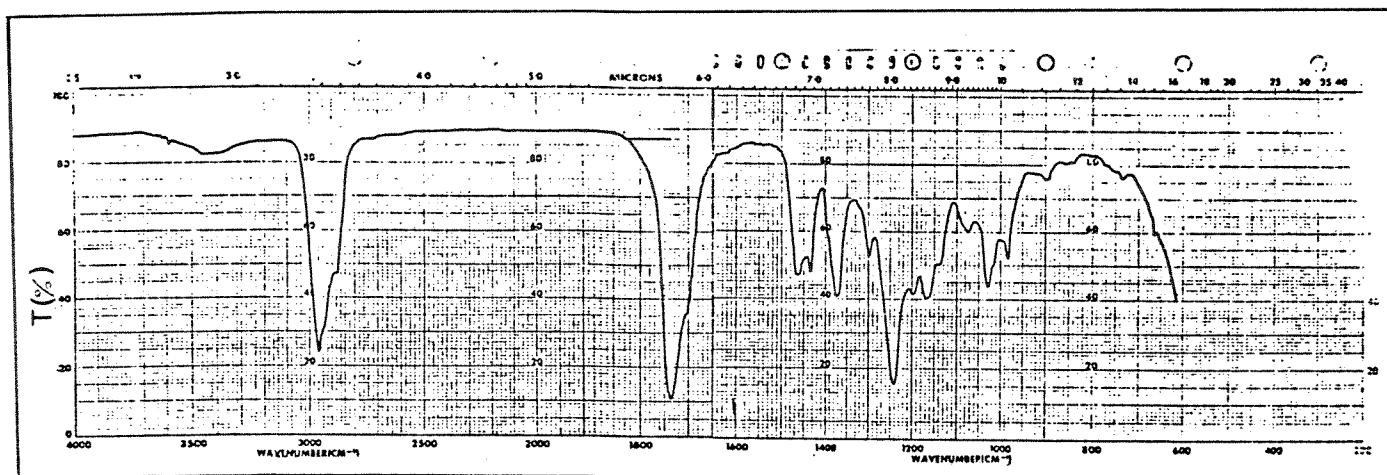
E - 54: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto 70



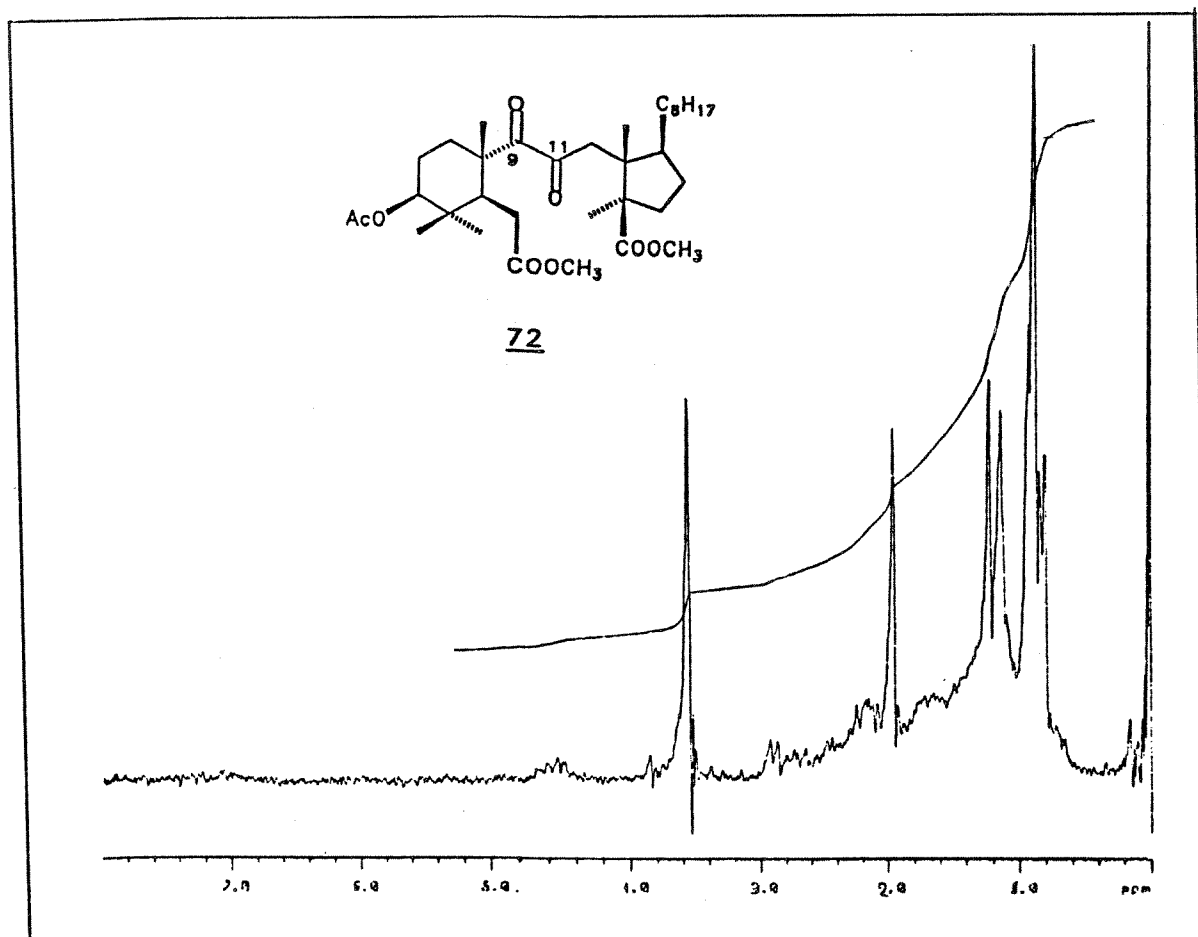
E - 55: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 70



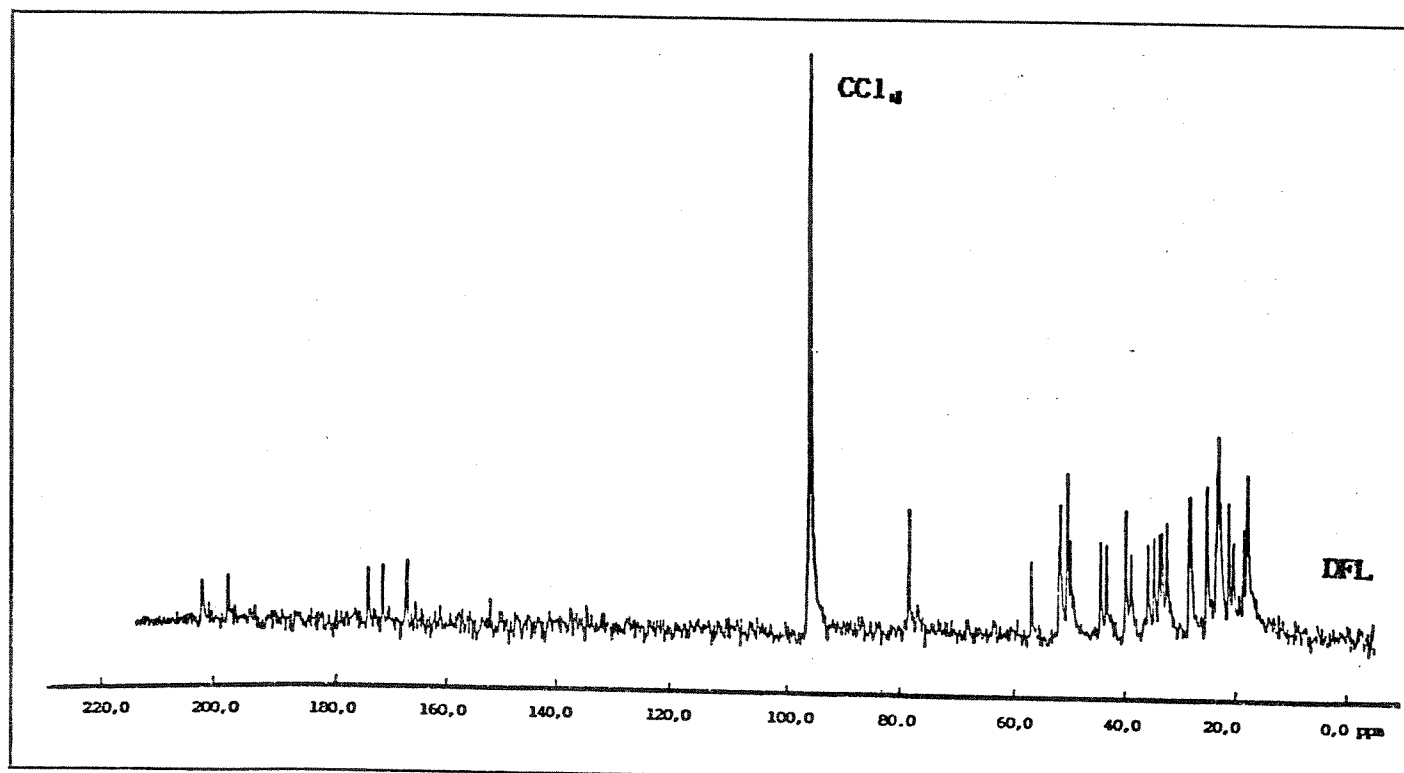
E - 56: Espectro de massas do composto 70



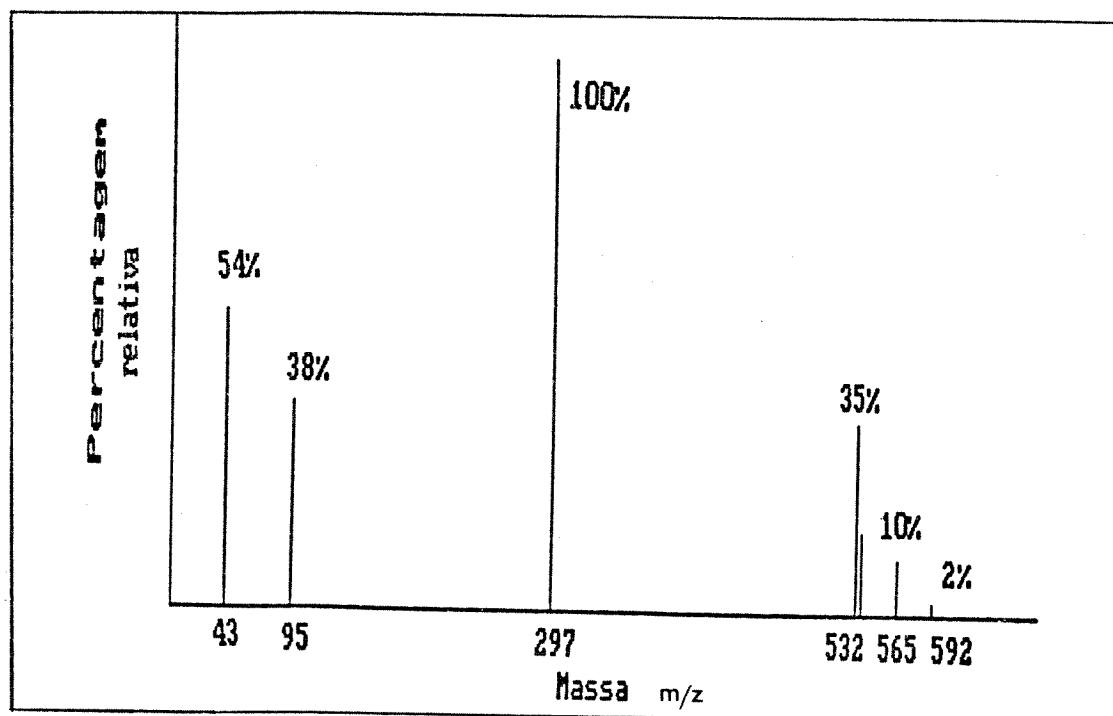
E - 57: Espectro de IV (KBr) do composto 72



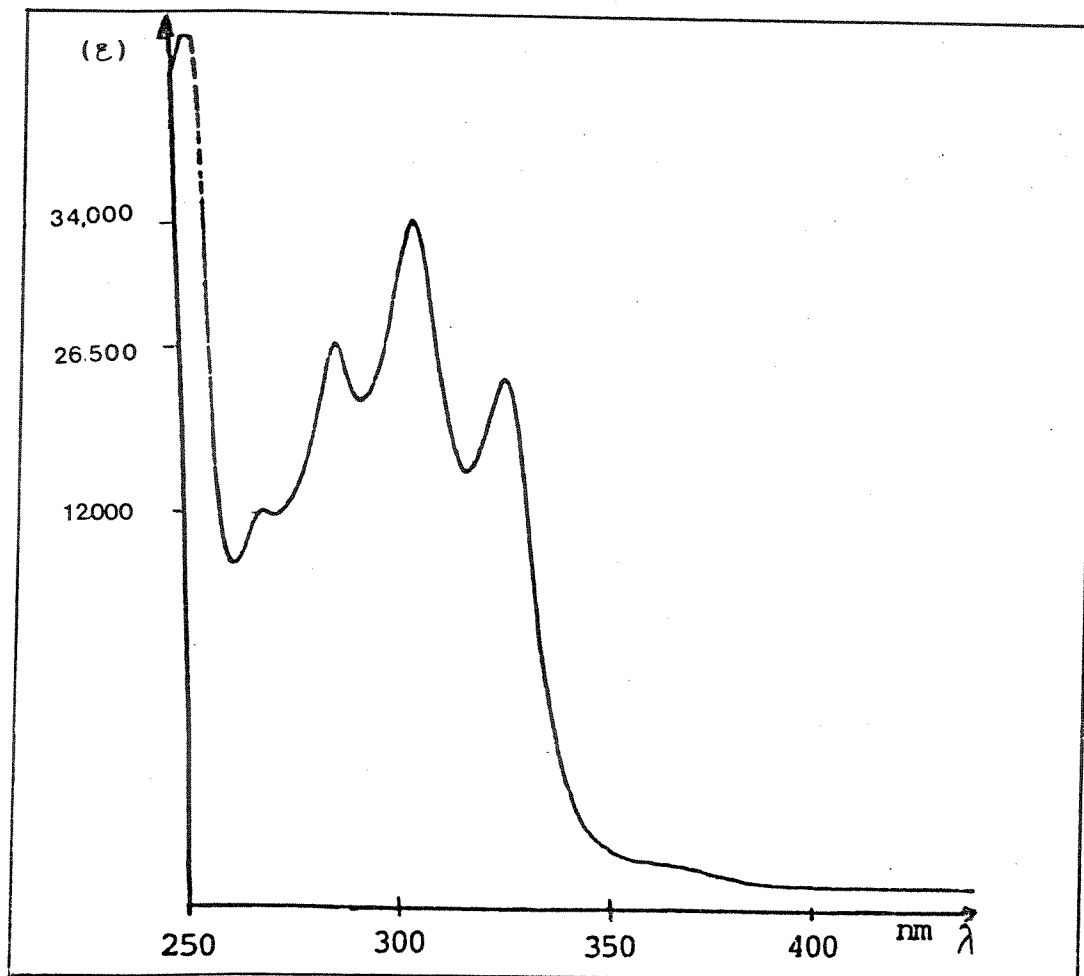
E - 58: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do composto 72



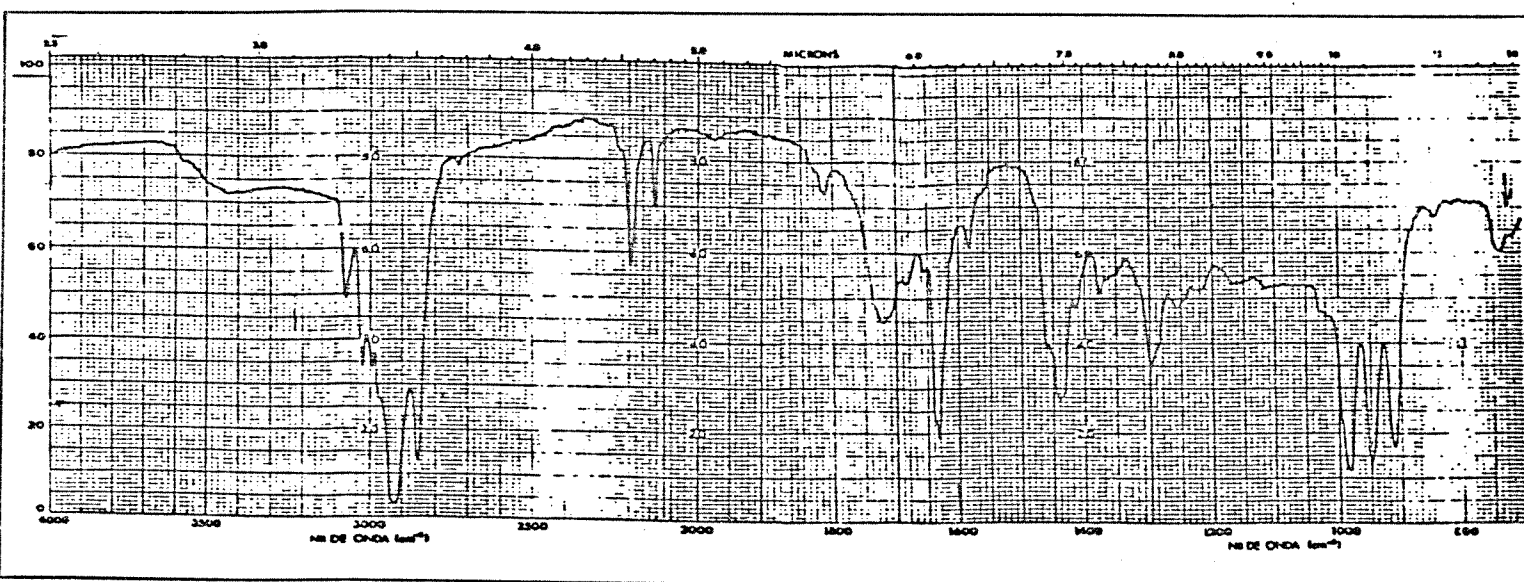
E - 59: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do composto 72



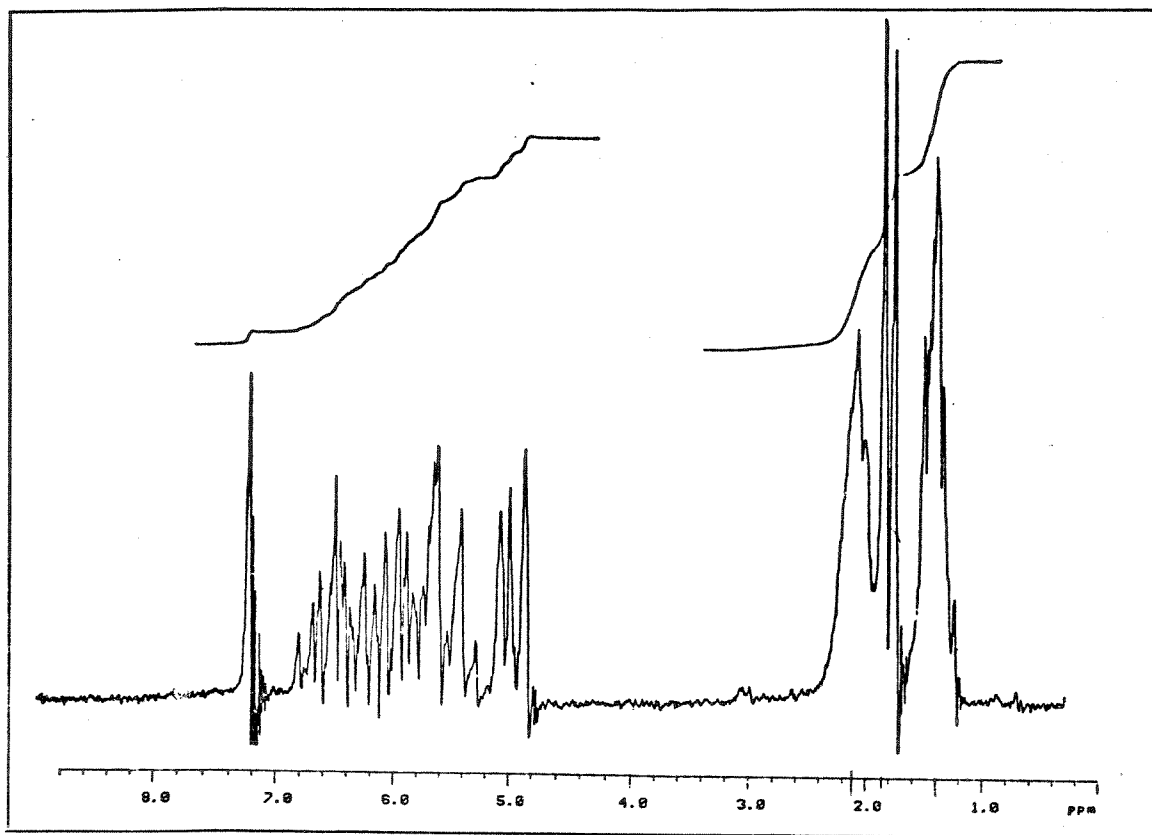
E - 60: Espectro de massas do composto 72



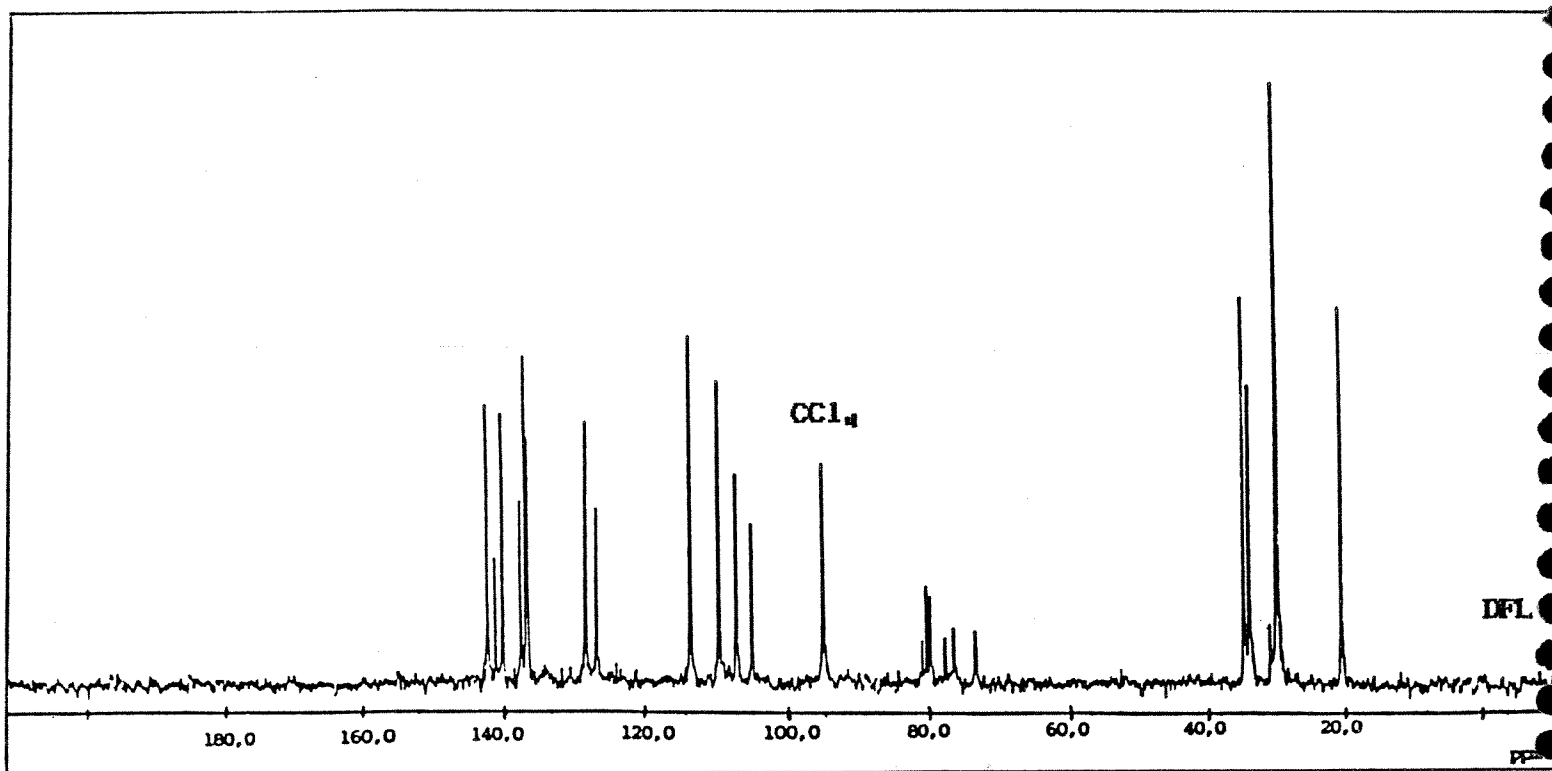
E -1: Espectro de UV do poliacetileno 126



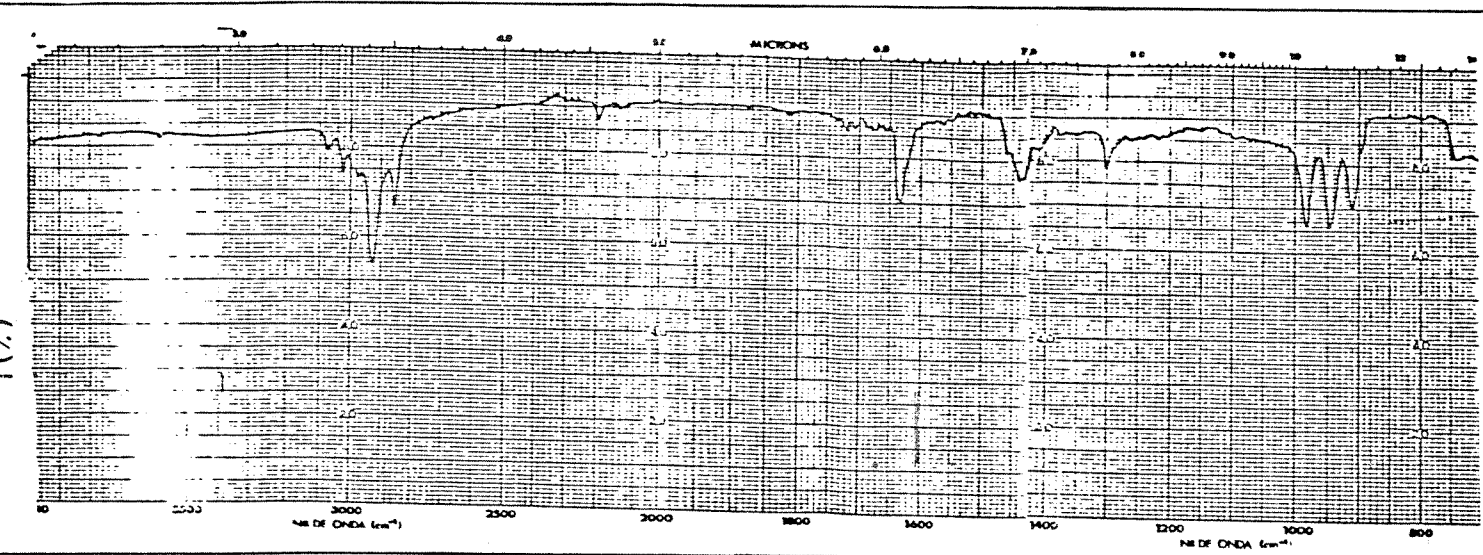
E - 2: Espectro de IV do poliacetileno 126



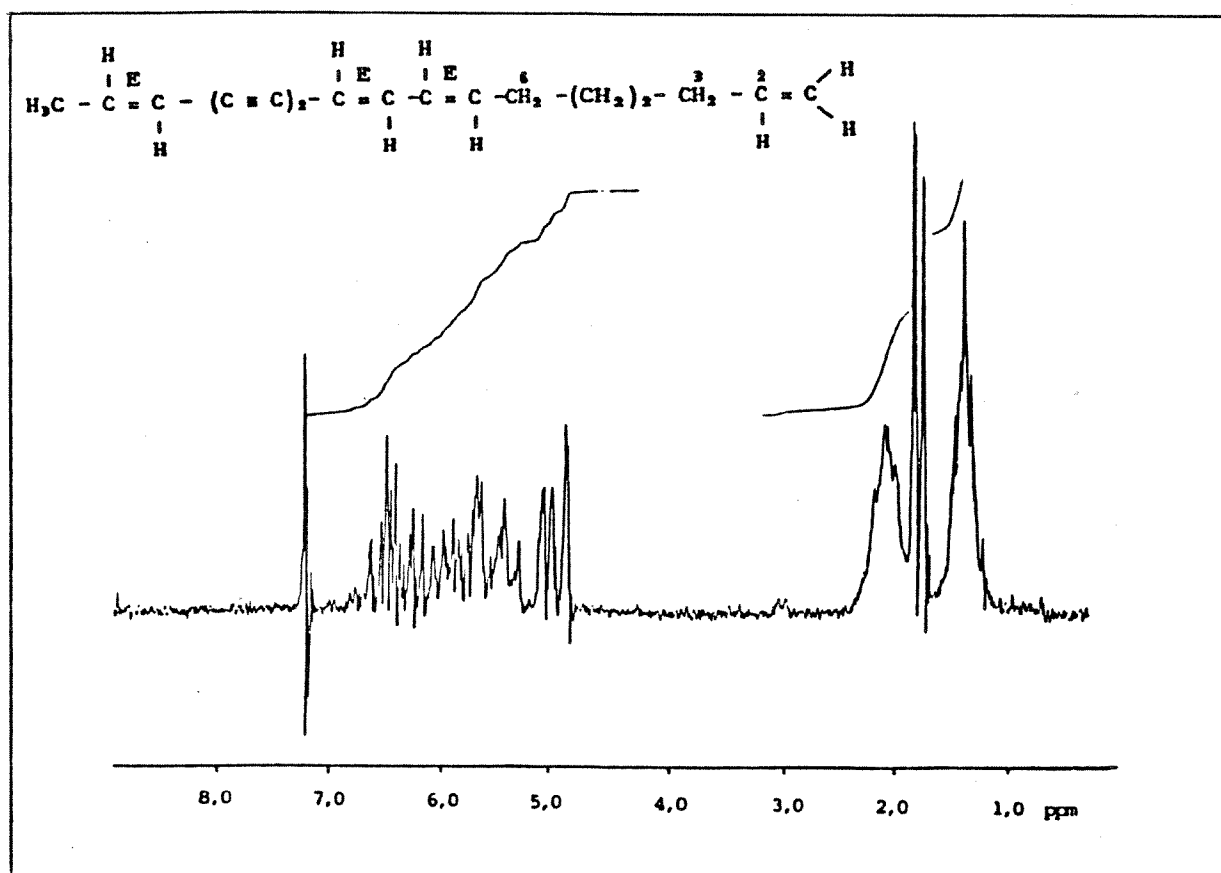
E - 3: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) de 126



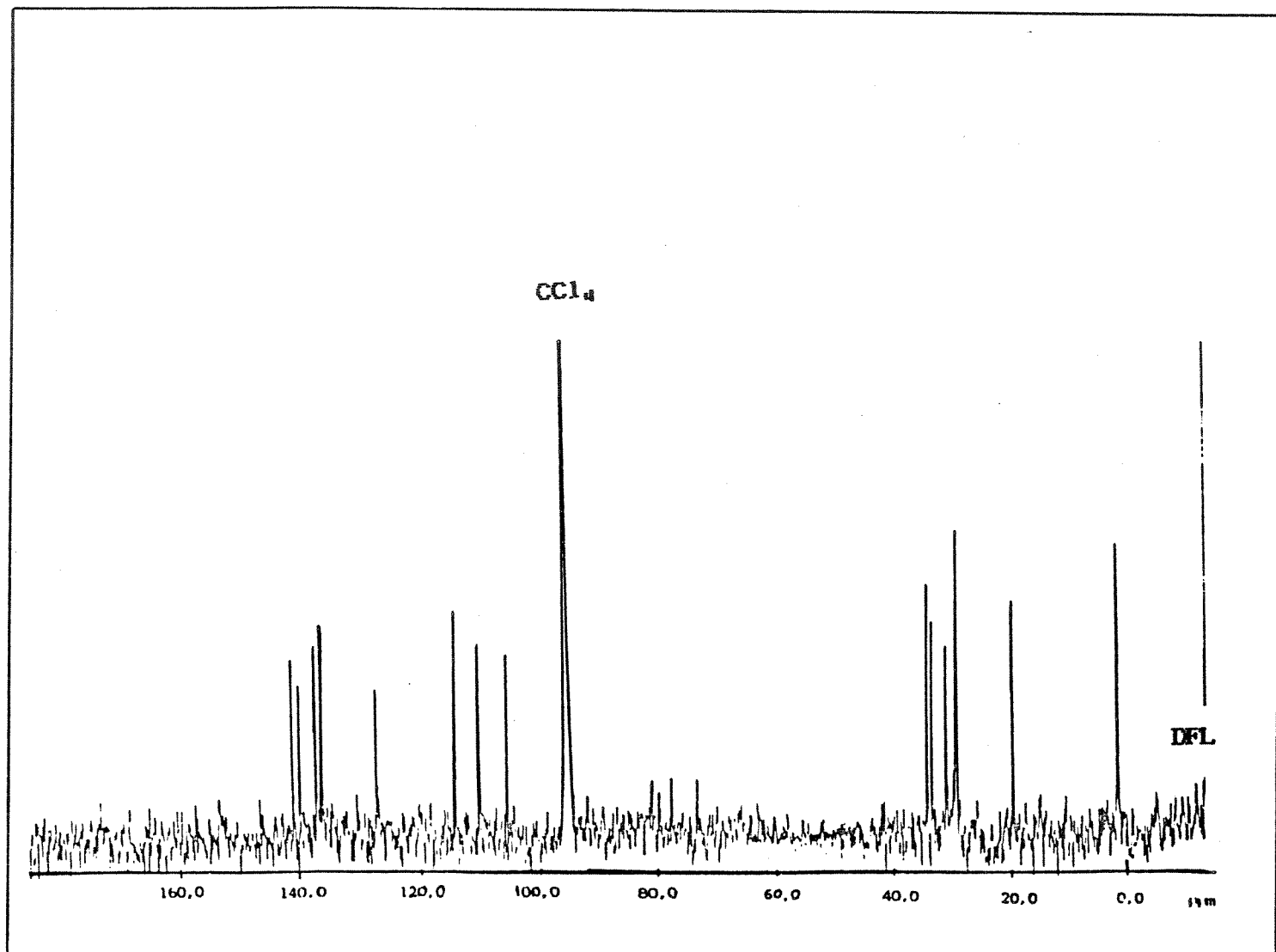
E - 4: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) de 126



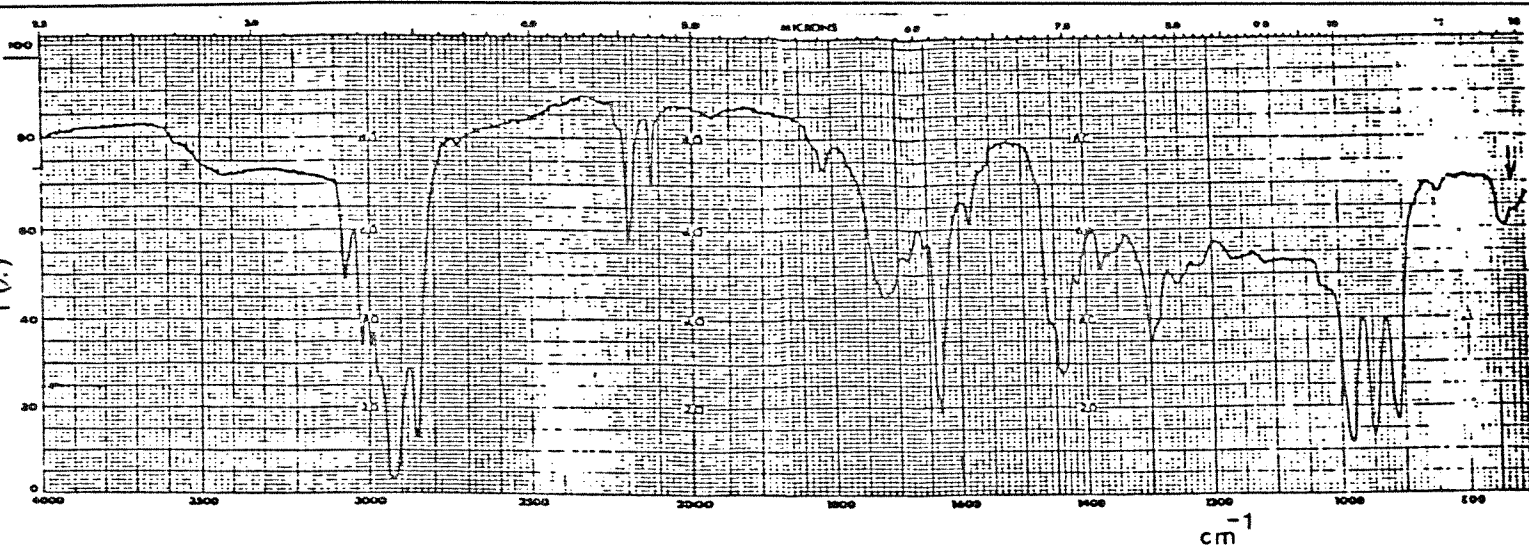
E - 5: Espectro de IV (sol. CCl_4) de 126a



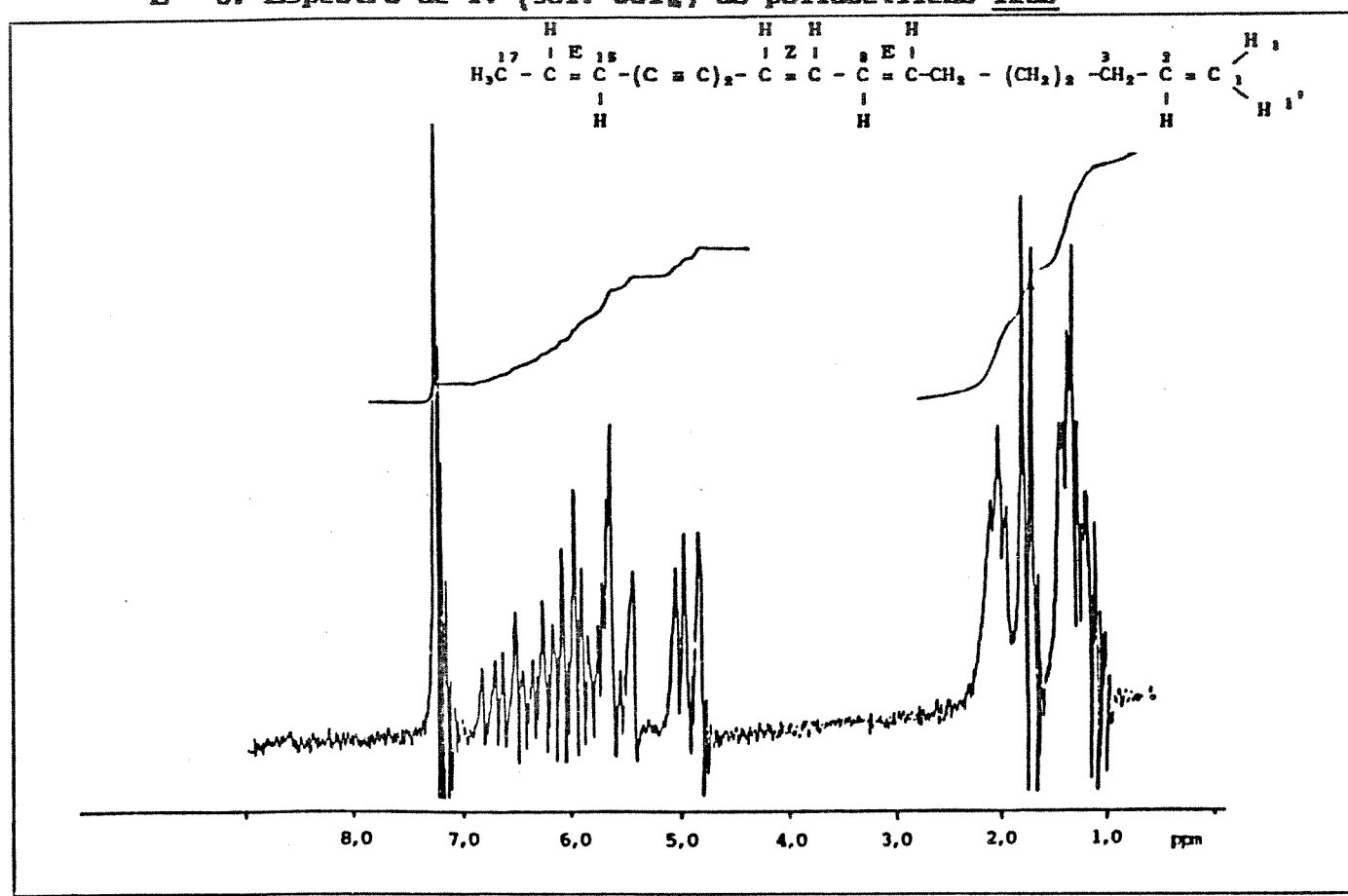
E - 6: Espectro de RMN ^1H (90,0 MHz, CDCl_3) do poliacetileno 126a



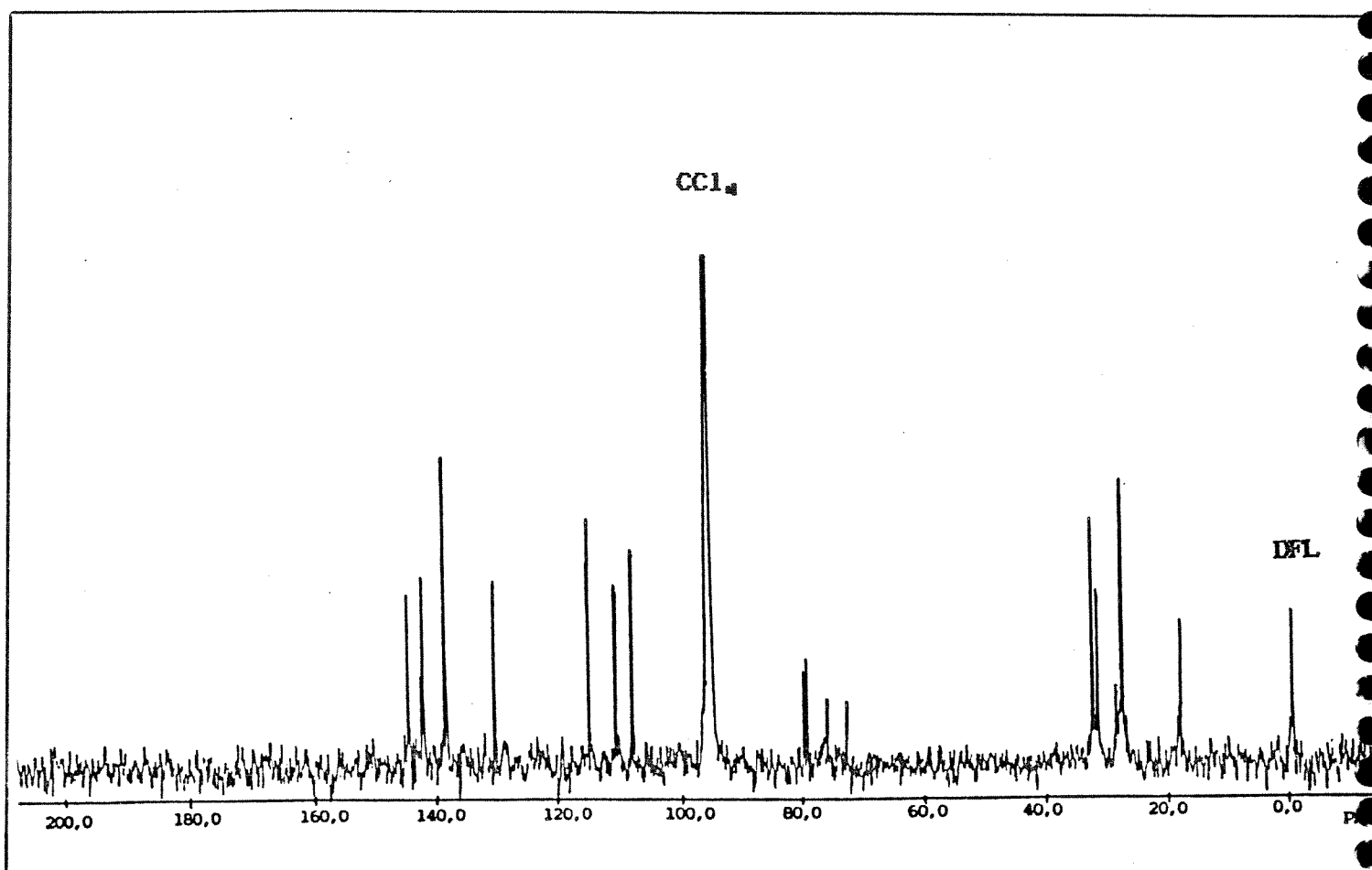
E - 7: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno 126a



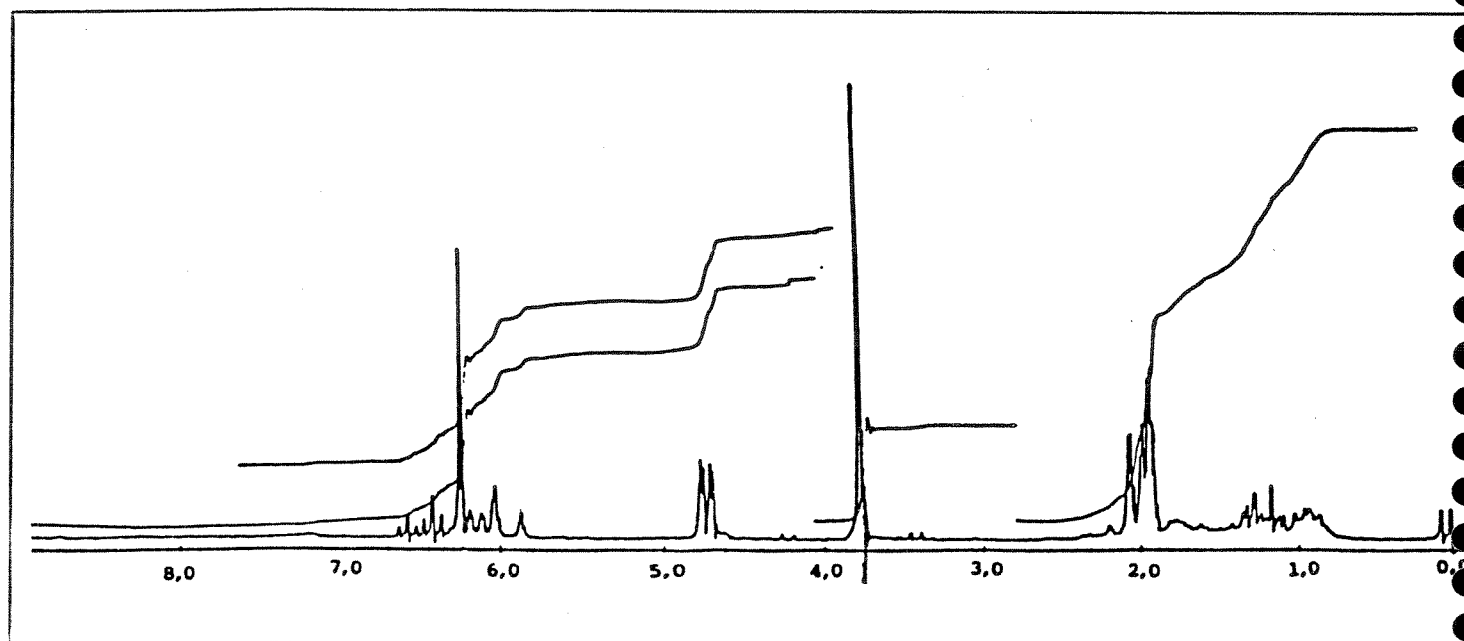
E - 8: Espectro de IV (sol. CCl_4) do poliacetileno 126b



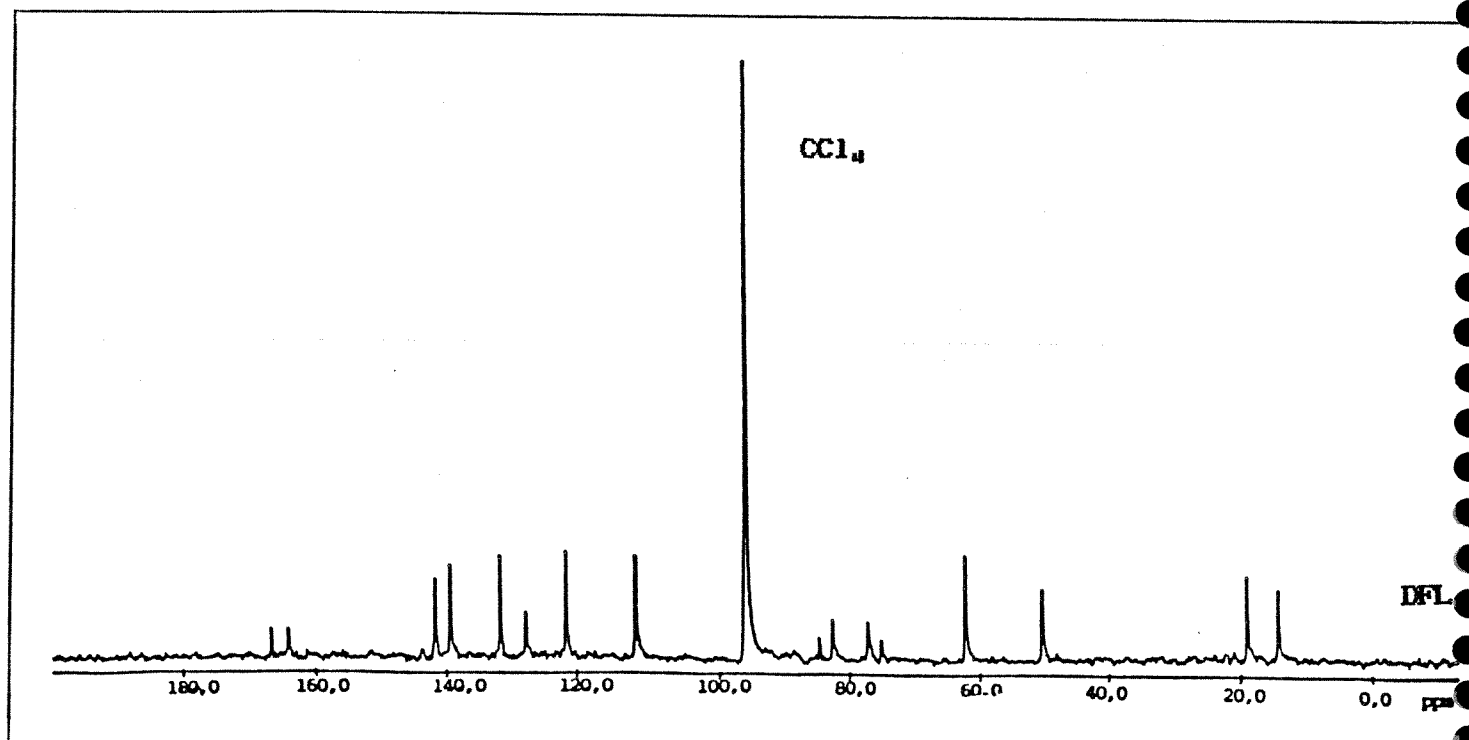
E - 9: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CDCl_3) do poliacetileno 126b



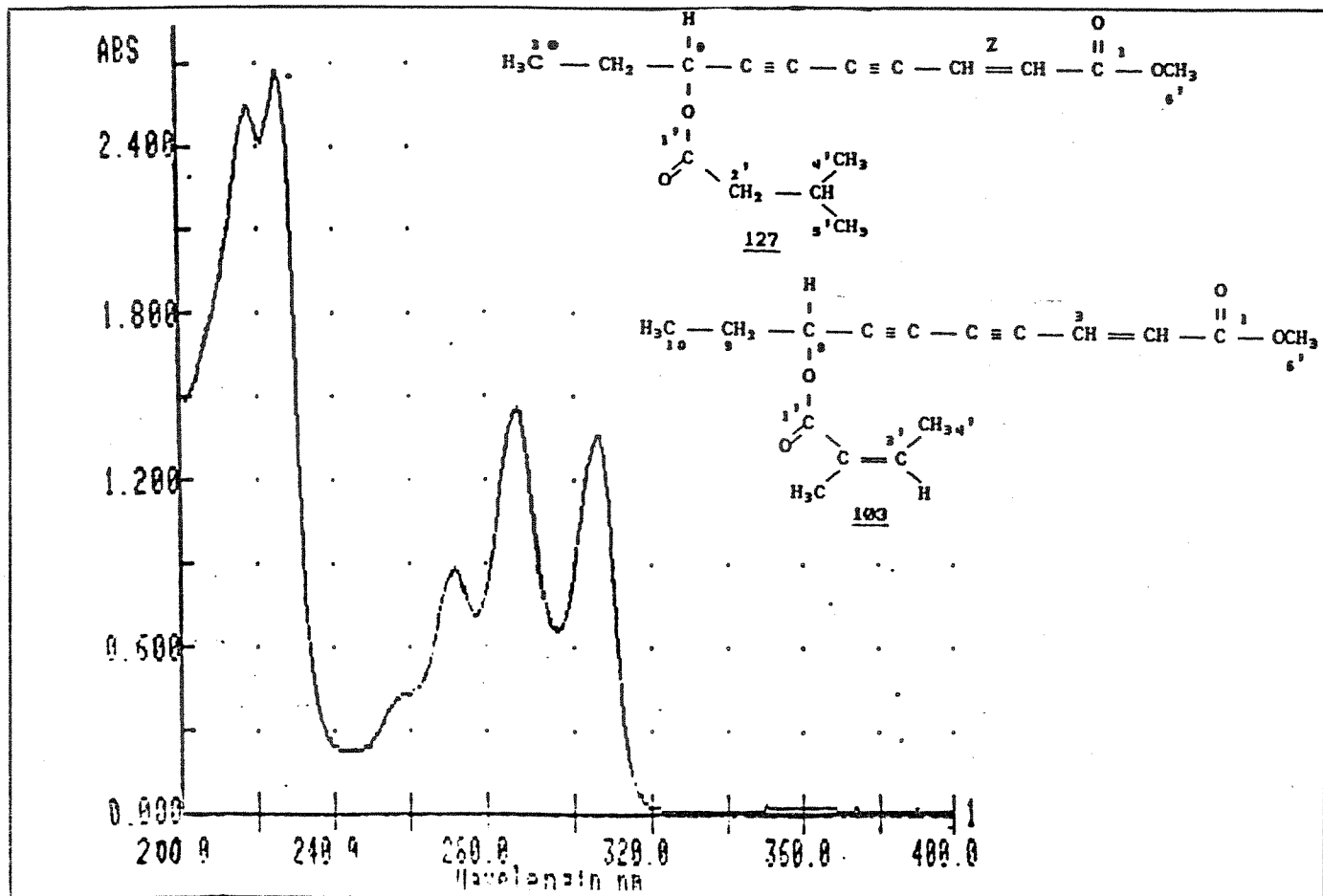
E - 10: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno 126b



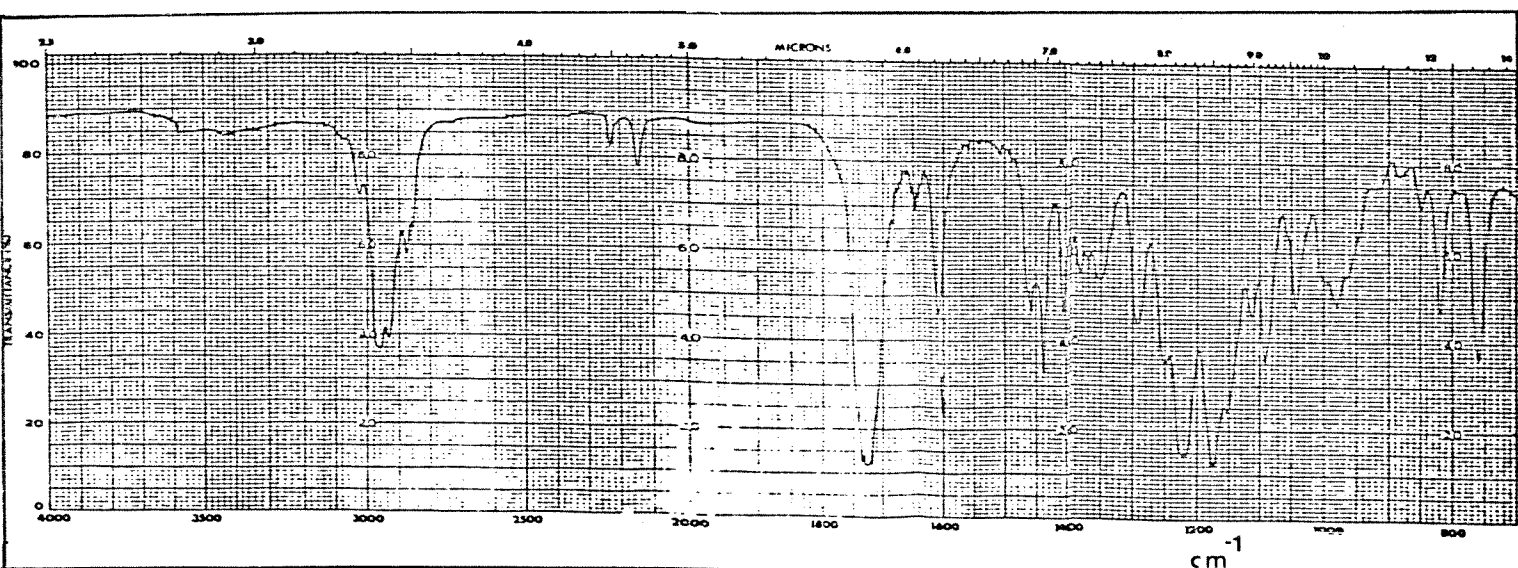
E - 13: Espectro de RMN ^1H (100,0 MHz, CCl_4) do poliacetileno 100c



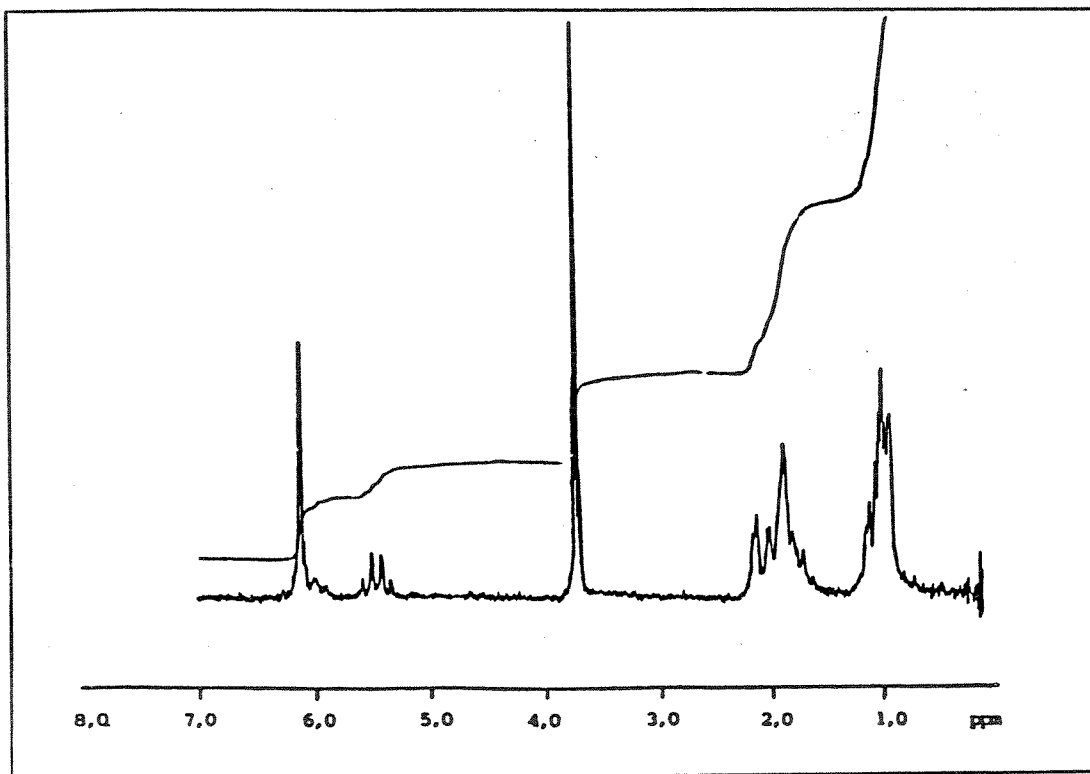
E - 14: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno 100c



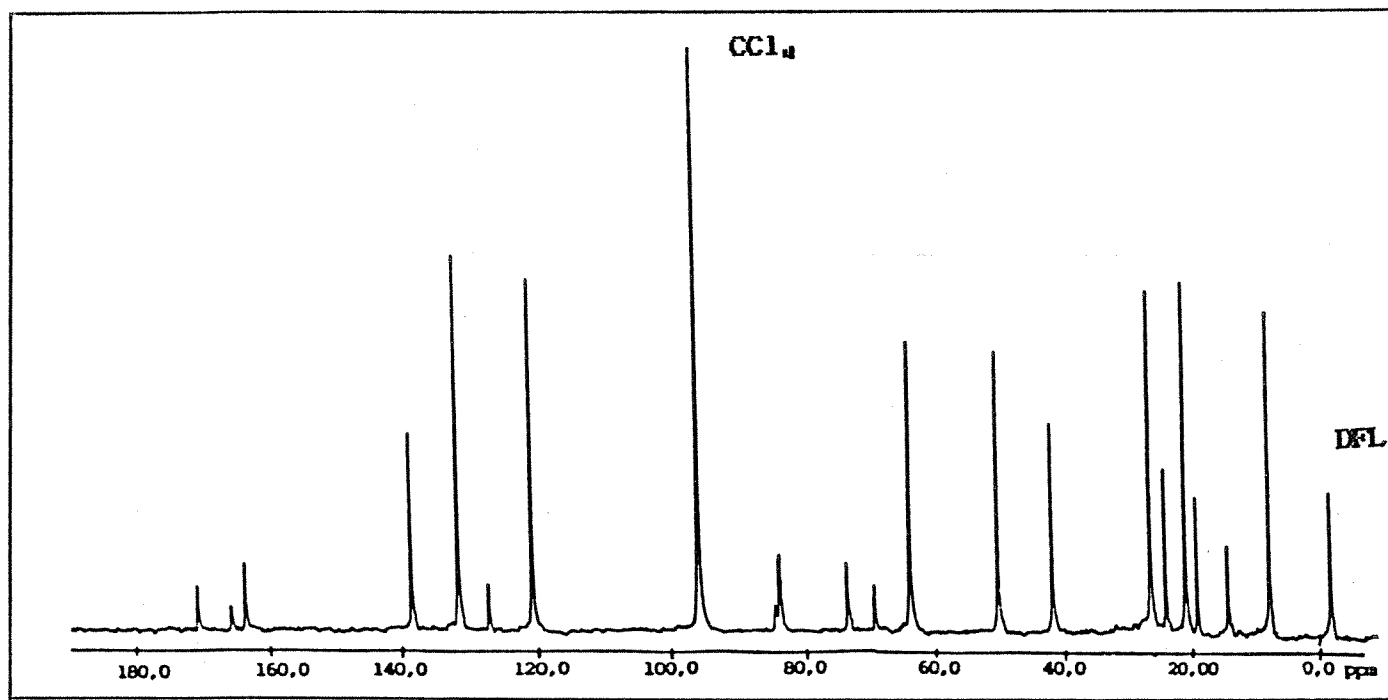
E - 15: Espectro de UV (hep.) dos poliacetilenos 103 e 127



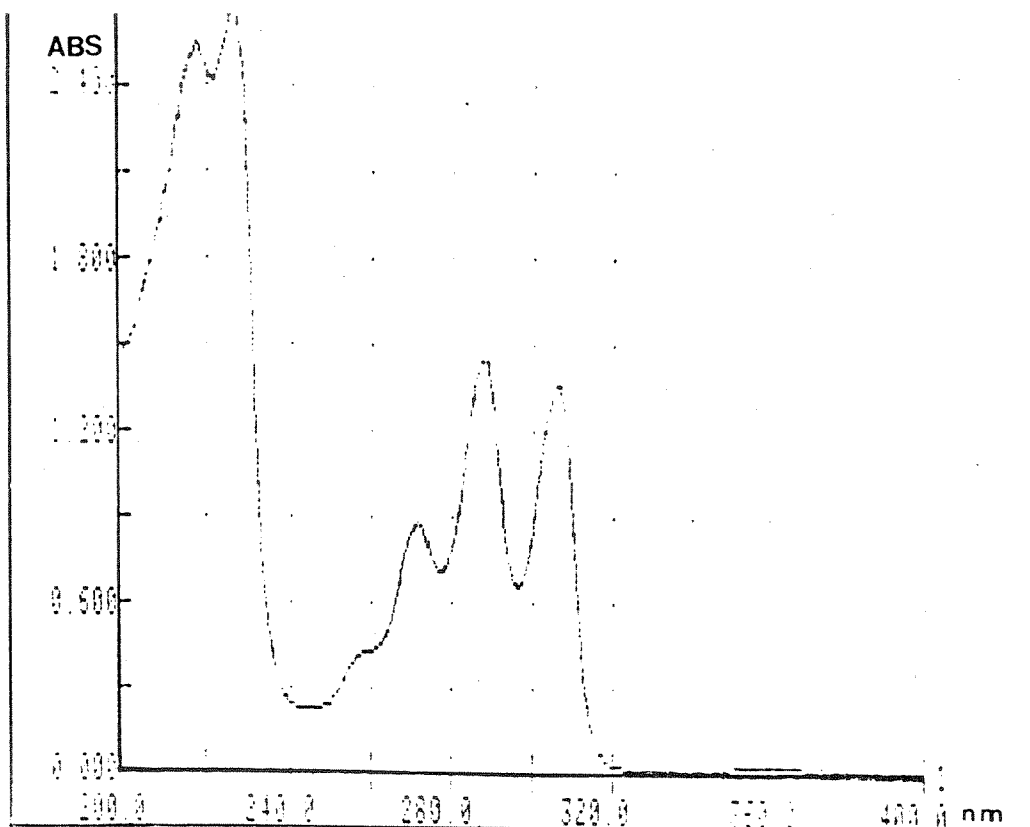
E - 16: Espectro de IV dos poliacetilenos 103 e 127



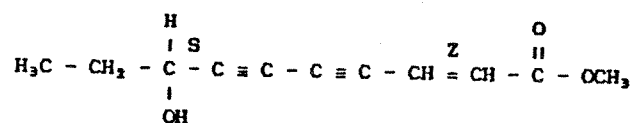
E - 17: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) dos poliacetilenos
103 e 127



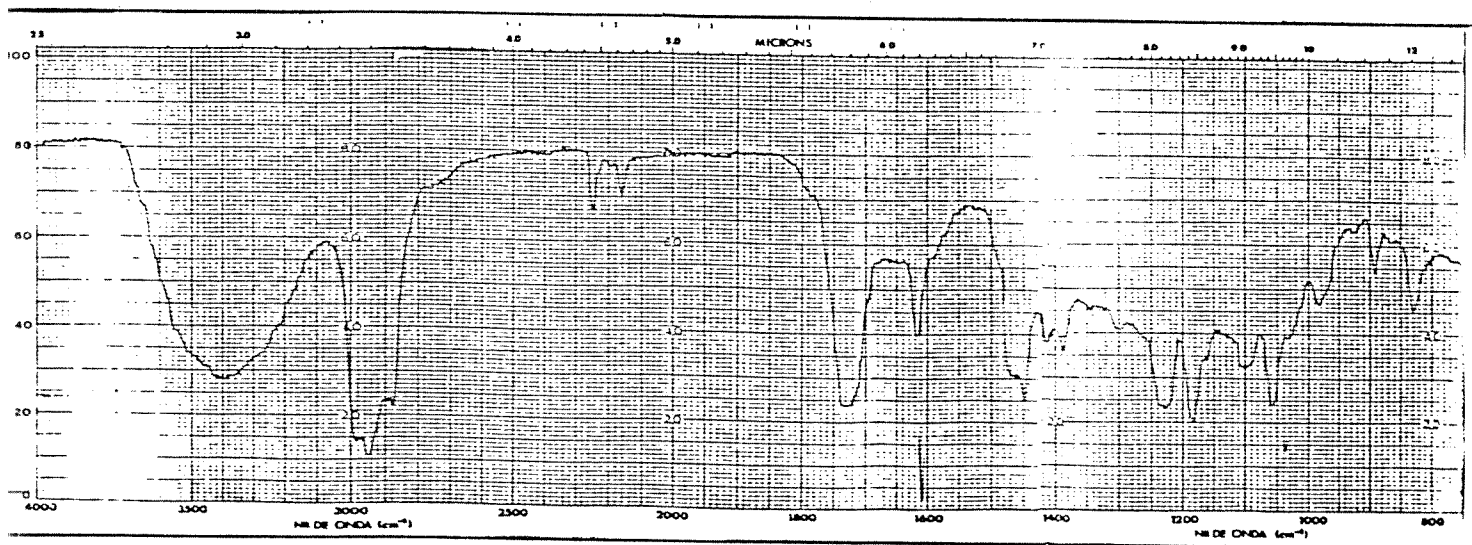
E - 18: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) dos poliacetilenos
103 e 127



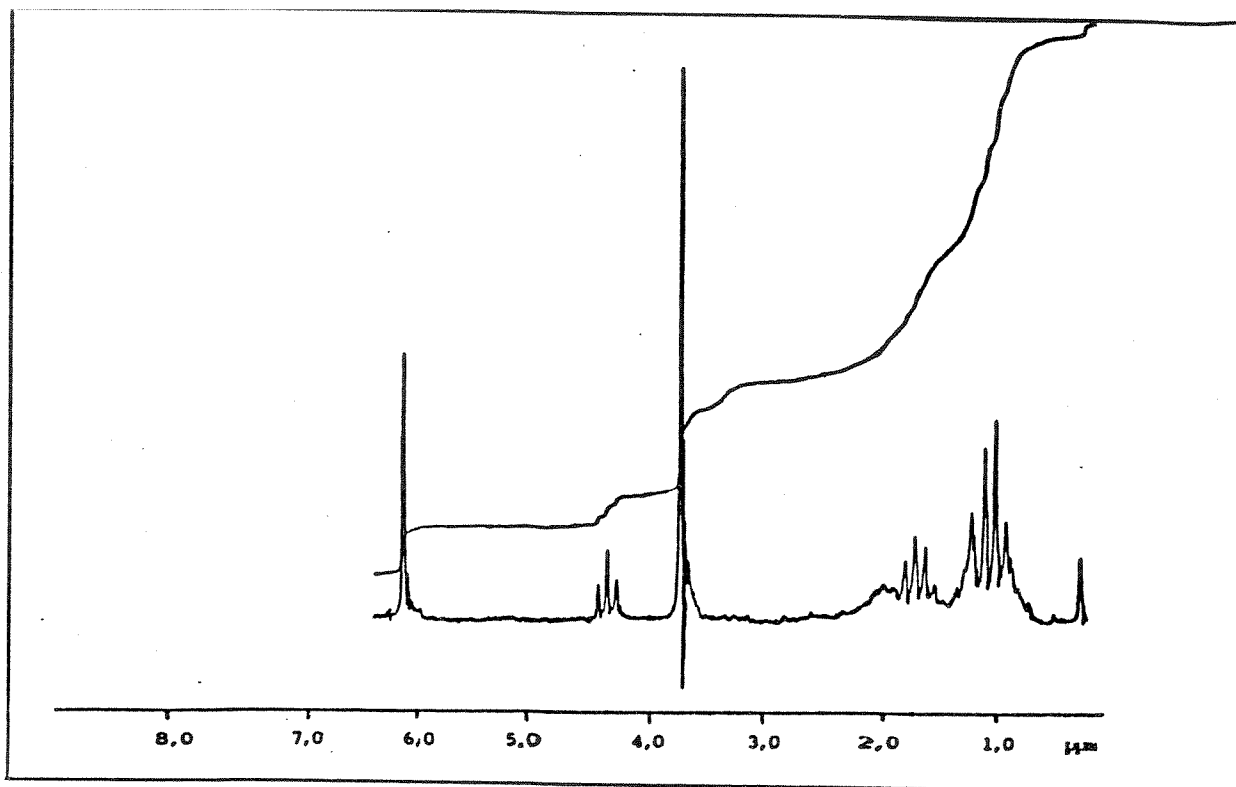
E - 19: Espectro de UV do poliacetileno 133



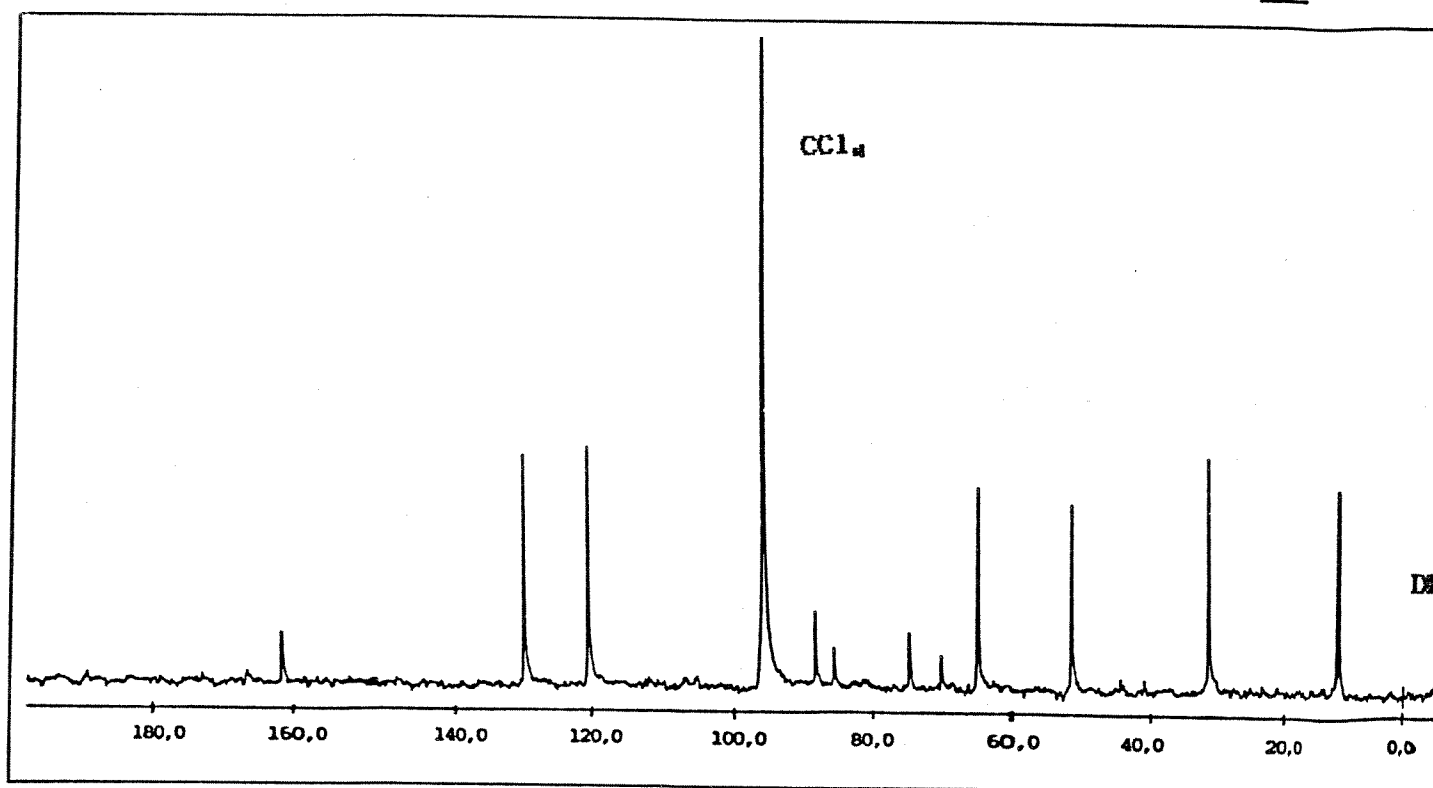
133



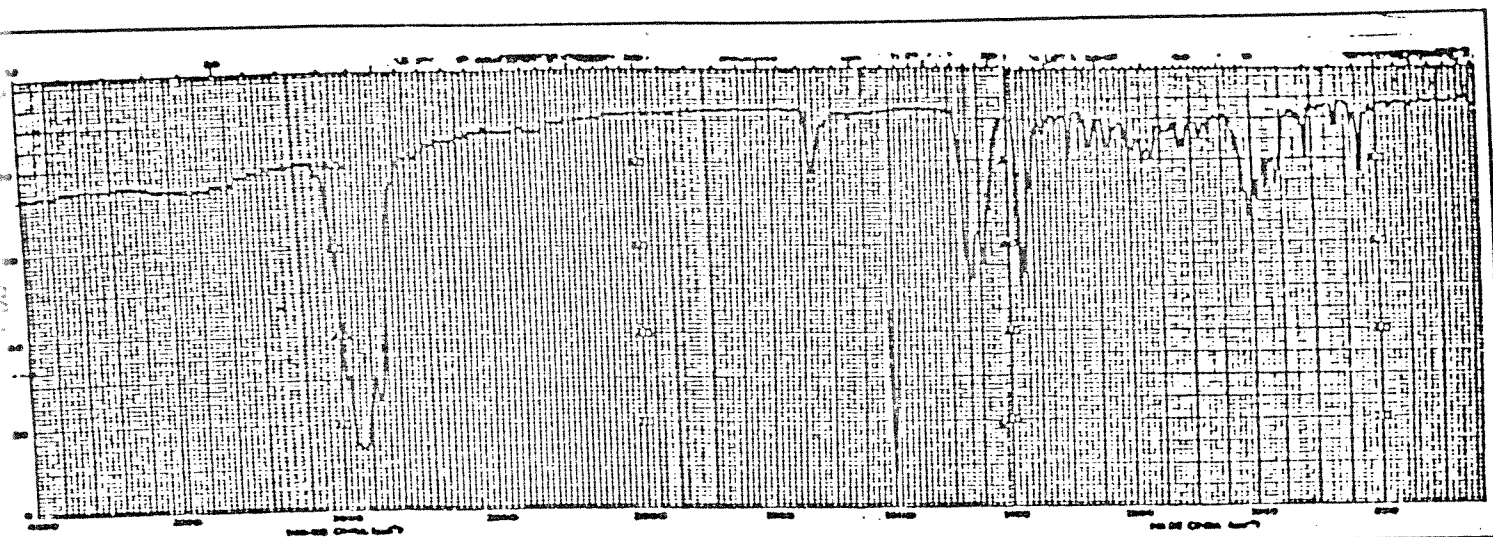
E - 20: Espectro de IV do poliacetileno 133



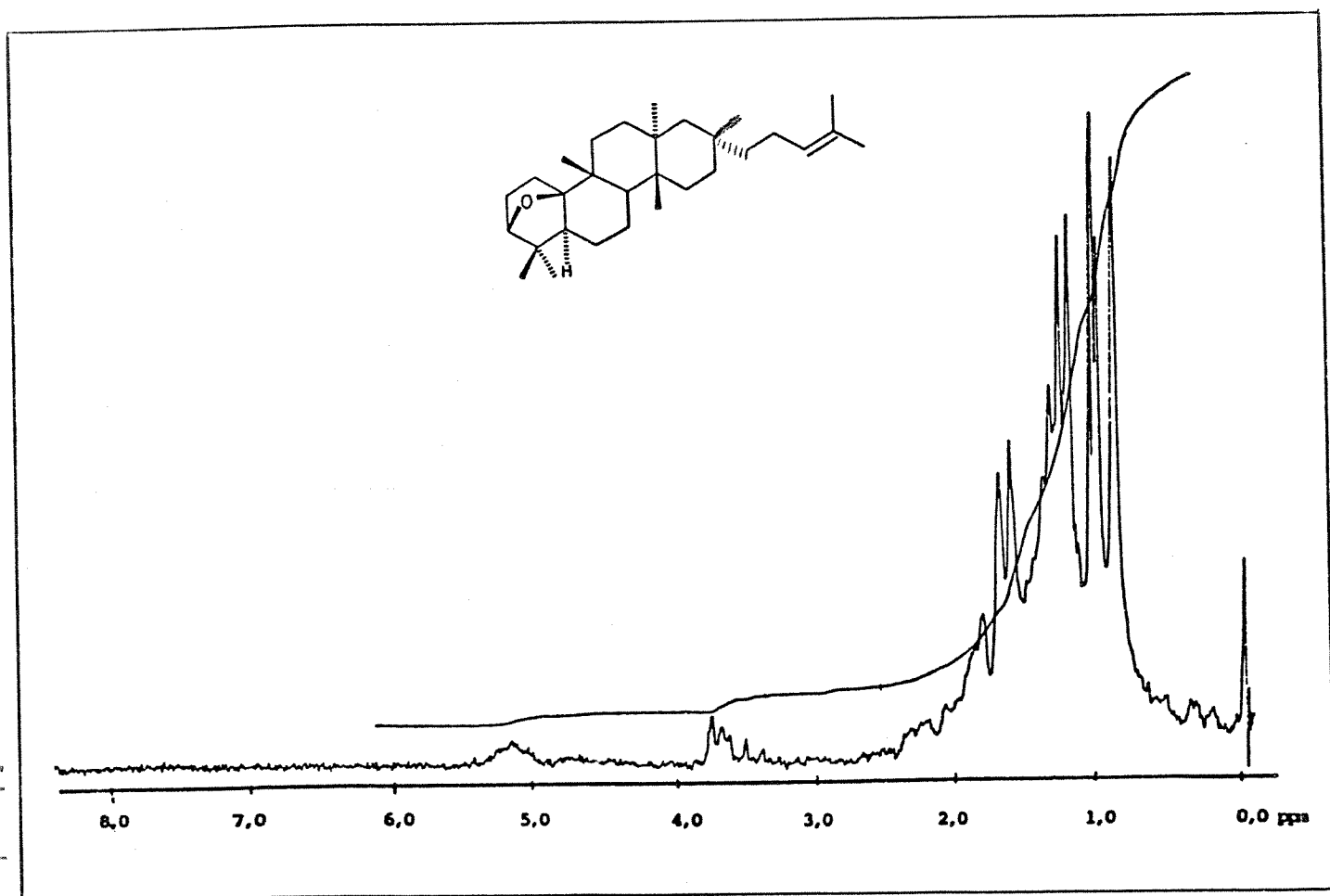
E - 21: Espectro de RMN ^1H (80,0 MHz, CCl_4) do poliacetileno 133



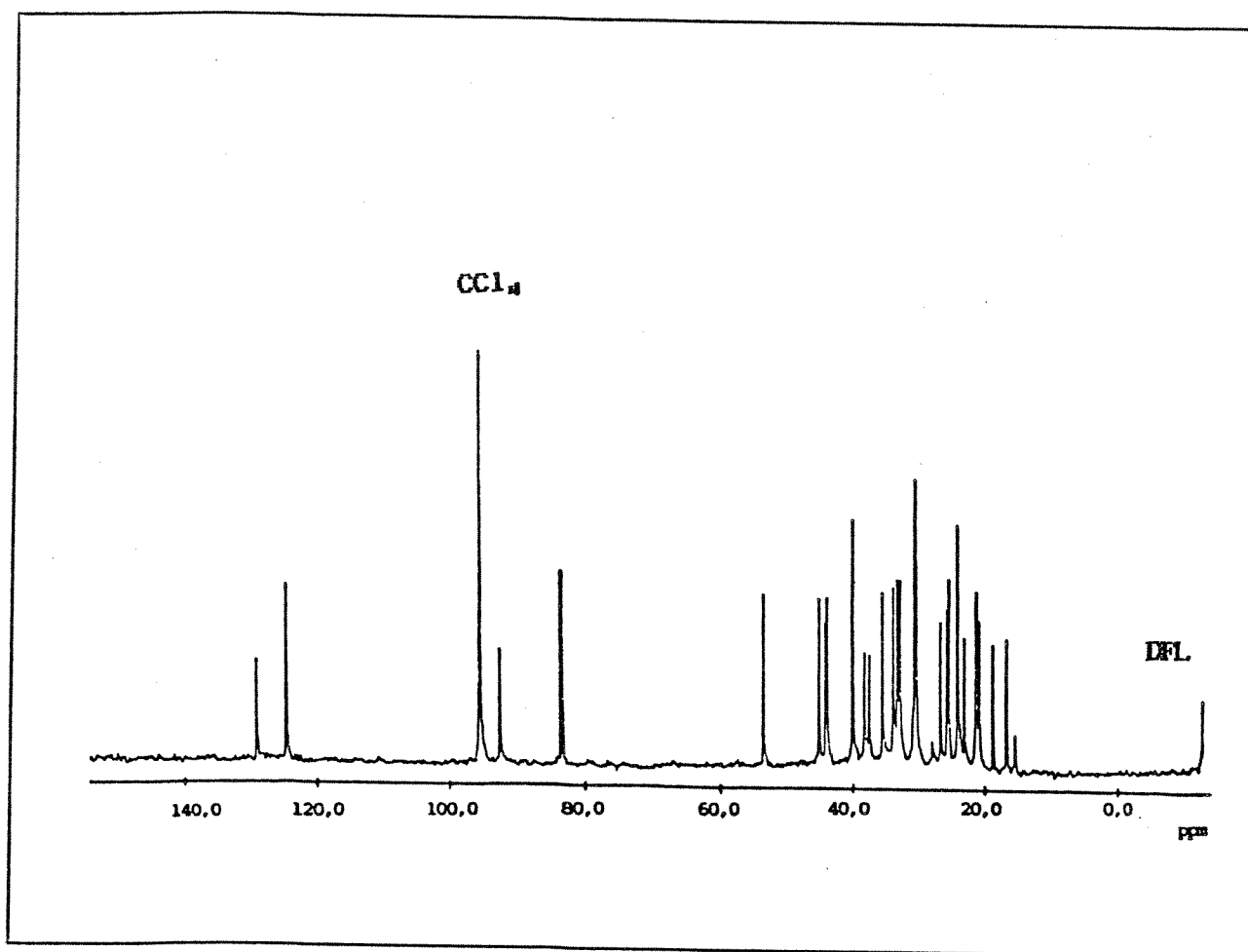
E - 22: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do poliacetileno 133



E - 23: Espectro de IV (KBr) do óxido de Baccharis 6



E - 24: Espectro de RMN ^1H (60,0 MHz, CCl_4) do óxido de Baccharis 6



E - 25: Espectro de RMN ^{13}C (25,2 MHz, CCl_4) do óxido de
Baccharis 6