

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DO SESQUITERPENDO ($\pm$) NANAIMOAL e
ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DO SESTERTERPENDO
(+) OU (-) QUEILANTENEDIOL

Angela Regina Araujo

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR: PROF. Dr. *Paulo Mitsuo Imamura*

DEZEMBRO DE 1990

BANCA EXAMINADORA: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli

Profa. Dra. Carol Hollingworth Collins

Prof. Dr. Maurício Gomes Constantino

Dr. Nelson Frighetto

*Ao Henrique
pela dedicação e carinho
durante estes anos.*

A Júlia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. PAULO MITSUD IMAMURA pela orientação competente, amizade e compreensão nos momentos difíceis.

A direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas e da Universidade Estadual de Maringá pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

A CAPES/PICD pela bolsa de estudos concedida.

A FINEP pelo auxílio financeiro.

A Elaine e Mara pelo auxílio durante o trabalho experimental.

Ao Laurindo pelo trabalho de xerox e encadernação.

A Profa.Dra. Anita J. Marsaioli ,Profa. Dra. Lúcia H. B. Baptistella, Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli, Vera, Cabo e Pedro pelas excelentes discussões.

Ao Henrique pela dedicação e paciência durante a realização e principalmente redação deste trabalho.

Aos colegas de Maringá, especialmente a Maria Helena, Willian, Macedo, Creuza, Gentil e Adley pelo incentivo e amizade.

A minha família, especialmente a Rosangela pelo incentivo e carinho.

A Paula, Sonia, Cidão, Soninha e Manuela pela obtenção dos espectros.

Finalmente aos colegas Cesar, Antonio, Raquel, Helder, Carmem, Lidia, Lucia Rebouças, Shirley, Cleuza, Tica, Domingos, Villardes, Bia, Expedito, Graça e Arimatéia.

A todos os amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração e execução deste trabalho.

LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIACOES

Ac	: acetil
Ac ₂ O	: anidrido acético
t-BuOH	: t-butanol
CC	: cromatografia em coluna
CCD	: cromatografia em camada delgada
CCE	: cromatografia em camada espessa
CG	: cromatografia gasosa
d	: dubleto
DBU	: 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno
DFL	: desacoplamento em faixa larga
DIBAL	: Hidreto de diisobutil alumínio
DMF	: <u>N</u> , <u>N</u> -dimetilformamida
DMSO	: dimetilsulfóxido
EM	: espectro de massa
Et	: etil
EtOH	: etanol
FDF	: frequência de desacoplamento fora de faixa
HMPA	: Hexametilfosforotriamida
IV	: infravermelho
J	: Constante de acoplamento
LDA	: diisopropilamido de Lítio
m	: multiplete
Me	: metil
MeOH	: metanol
Ms	: mesil
NBS	: <u>N</u> -bromossuccinimida
PCC	: Clorocromato de Piridínio

pf : ponto de fusão
pi : piridina
q : quarteto
RMN : ressonância magnética nuclear
s : singleto
sl : sinal largo
t : tripleto
THF : tetraidrofurano
Ts : tosil

RESUMO

SÍNTESE DO SESQUITERPENO ($\pm$) NANAIMOAL e ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DO SESTERTERPENO (+) OU (-) QUEILANTENEDIOL

Angela Regina Araujo

INSTITUTO DE QUÍMICA - UNICAMP

O trabalho apresentado nesta tese está dividido em três capítulos distintos:

No Capítulo I descrevemos a síntese racêmica de nanaimoal 14, um sesquiterpeno isolado do nudibrânquio Acanthodoris nanaimoenses. A síntese de ($\pm$)-nanaimoal 14 foi realizada juntamente com o seu regioisômero em C-3 14a, a partir de mirceno 96 e metacrilato de metila 97, envolvendo reações de Diels-Alder e ciclicização do aduto desta reação, para obtenção do esqueleto nor-nanaimoano. A homologação da cadeia lateral -éster metílico- foi então realizada através da sequência reacional: redução de ésteres metílicos com LiAlH_4 , tosilação de álcoois correspondentes, substituição nucleofílica de tosilatos por nitrila e finalmente redução das nitrilas com DIBAL para os aldeídos correspondentes. Desta forma o ($\pm$)-nanaimoal 14 foi sintetizado em 6 etapas, com 33 % de rendimento.

Na síntese do nanaimoal 14, uma das etapas envolveu a remoção redutiva do éster metanossulfônico 47a em presença de NaI e Zn^0 em DMF, para obtenção do hidrocarboneto correspondente. No entanto, o material isolado apresentou estrutura compatível com um produto de rearranjo inesperado, o álcool terciário 48. Decidimos então incluir em nosso trabalho um estudo mais detalhado desta remoção redutiva (sobre ésteres sulfônicos 112b, 113b, 114b, 115b e 116b) com o objetivo de esclarecermos a obtenção de 48, o qual

se encontra discutido no Capítulo II.

No Capítulo III descrevemos os trabalhos preliminares realizados para a síntese de queilantenediol 147 e queilantatriol 148, dois sesterterpenos de estrutura inédita, isolados de Cheilanthus kuhnii e C. farinosa, respectivamente.

Na rota elaborada para síntese de 147, a podocarp-8(14)-en-13-ona 171 seria um intermediário chave, a qual foi obtida na forma de (+) e (-) a partir de produtos naturais como o ácido abiético 166a e o ácido copálico 172a, respectivamente. Através da reação de 171 com Me_2CuLi e interceptação do enolato resultante com o agente alquilante 184, deveríamos obter um produto com esqueleto carbônico de queilantano. O composto 184 foi preparado, por sua vez, a partir do acetoacetato de etila 176, em 8 etapas, com 16.2 % de rendimento.

ABSTRACT

The work presented in this thesis was divided into three chapters. In the Chapter I we describe the synthesis of racemic nanaimoal 14, a new sesquiterpene isolated from the nudibranch Acanthadoris nanaimoensis. The synthesis of ($\pm$)-nanaimoal 14 was accomplished as a mixture with its C-3 regioisomer 14a, starting from myrcene 96 and methyl methacrylate 97, using the Diels-Alder reaction followed by the cyclization of the Diels-Alder adducts to obtain the nor-nanaimoane skeleton. Homologation of the side chain -methyl ester- was done following the sequence: reduction of the methyl esters with LiAlH_4 , tosylation of the corresponding alcohols, nucleophilic substitution of tosylates with cyanide and then reduction of cyanides with DIBAL to the corresponding aldehydes (14 and 14a). Following this sequence, ($\pm$)-nanaimoal 14 was synthesized in 6 steps, with 33 % overall yield.

During the synthesis of ($\pm$)-nanaimoal 14, one of the steps required the reductive elimination of methanesulfonic ester 47a in the presence of NaI and Zn^0 in DMF, to the corresponding hydrocarbon. However, the isolated product showed a structure compatible with an unexpected rearranged tertiary alcohol 48. Thus we decided to include a more detailed study concerning this reaction, trying to explain the formation of 48, which is discussed in the Chapter II.

In the Chapter III we discuss the preliminary work we have done on the synthesis of cheilanthenediol 147 and cheilanthatriol 148, two new sesterterpenes isolated from the ferns Cheilanthes kuhnii and C. farinosa, respectively. In the route developed for the synthesis of 147, the (+) or (-)

podocarp-8(14)-en-13-one 171 should be the key intermediate. These enones (+) or (-) 171 could be prepared from the natural products abietic acid 166a and copalic acid 172a, respectively.

The reaction of this enone with Me_2CuLi and the trapping the enolate with alkylating agent 184 should give us the compound with the cheilanthane skeleton. The compound 184 was prepared from ethyl acetoacetate in 8 steps, with 16.2% overall yield.

ÍNDICE

	página
1 - INTRODUÇÃO GERAL.....	1
CAPÍTULO I - SÍNTESE DE (±) NANAIMOAL <u>14</u>	
1 - INTRODUÇÃO.....	3
2 - DISCUSSÃO	
2.1 - Objetivo.....	9
2.2 - Exploração de rotas sintéticas para obtenção de (±) <u>14</u> .	
2.2.1 - Desenvolvimento da Rota A.....	15
2.2.2 - Desenvolvimento da Rota B.....	41
2.2.3 - Desenvolvimento da Rota C.....	56
2.2.4 - Desenvolvimento da Rota D.....	61
CAPÍTULO II - ESTUDO DE REMOÇÃO REDUTIVA DE ÉSTERES METANOSSULFÔNICOS	
1 - DISCUSSÃO	
1.1 - Preparação do álcool <u>112a</u>	75
1.2 - Preparação dos ésteres metanossulfônicos.....	78
1.3 - Remoção Redutiva dos ésteres metanossulfônicos...	81
CAPÍTULO III - ESTUDO DE ROTAS SINTÉTICAS OBJETIVANDO A SÍNTESE DE (+) OU (-) QUELANTENEDIOL <u>147</u> E/OU (+) OU (-) QUEILANTATRIOL <u>148</u> .	
1 - INTRODUÇÃO.....	88
2 - DISCUSSÃO.....	93
2.1 - Proposta de síntese de (+) ou (-) queilantenediol <u>147</u>	

2.1.1 - Exploração de rotas sintéticas propostas para obtenção de (+) ou (-) <u>171</u>	
2.1.1.1 - Desenvolvimento da Rota A.....	99
2.1.1.2 - Desenvolvimento da Rota B.....	104
2.2 - Proposta de síntese para o sinton <u>185</u>	108
2.3 - Proposta de alquilação da enona (-) <u>171</u> com o agente alquilante <u>184</u>	122
CONCLUSÃO.....	125
PARTE EXPERIMENTAL	
Métodos Gerais.....	127
I-1 - Síntese de (±) nanaimoal <u>14</u> .	
I-1.1 - Desenvolvimento da Rota A	129
I-1.2 - Desenvolvimento da Rota B	138
I-1.3 - Desenvolvimento da Rota C	143
I-1.4 - Desenvolvimento da Rota D	145
II-1 - Estudo de Remoção Redutiva de ésteres metanossulfônicos	
II-1.1 - Preparação do álcool <u>112a</u>	151
II-1.2 - Preparação dos ésteres metanossulfônicos...	152
II-1.3 - Remoção Redutiva dos ésteres metanossulfô- nicos.....	154
III-1 - Rotas Desenvolvidas para a preparação de (+) ou (-) <u>171</u>	
III-1.1 - Desenvolvimento da Rota A	157
III-1.2 - Desenvolvimento da Rota B	161
III-2 - Síntese do Sinton-(Z)-5-iodo-3-metil penteno-2-ato. de metila <u>185</u>	165

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 01-	Prováveis biossínteses para ($\pm$) nanaimoal <u>14</u>	11
ESQUEMA 02-	Biossíntese de pimaranos <u>27</u>	12
ESQUEMA 03-	Síntese do derivado uretano (sintético) <u>28</u>	13
ESQUEMA 04-	Síntese do derivado uretano <u>28</u> a partir do produto natural <u>14</u>	13
ESQUEMA 05-	Análise retrossintética de ($\pm$) nanaimoal <u>14</u>	14
ESQUEMA 06-	Rota sintética proposta para a obtenção de ($\pm$) nanaimoal <u>14</u> (Rota A).....	17
ESQUEMA 07-	Síntese do álcool <u>48</u>	23
ESQUEMA 08-	Rota sintética proposta para a obtenção de ($\pm$) nanaimoal <u>14</u> (Rota A').....	39
ESQUEMA 09-	Obtenção de esteróides de ocorrência natural.....	42
ESQUEMA 10-	Rota sintética proposta para a obtenção de ($\pm$) nanaimoal <u>14</u> (Rota B).....	43
ESQUEMA 11-	Mecanismo de obtenção do dieno <u>82</u>	44
ESQUEMA 12-	Propostas de obtenção do dieno <u>82</u> a partir de <u>87</u> ...	49
ESQUEMA 13-	Preparação dos derivados da cetona <u>90</u>	53
ESQUEMA 14-	Rota sintética proposta para a obtenção de ($\pm$) nanaimoal <u>14</u> (Rota C).....	56
ESQUEMA 15-	Rota sintética para a obtenção de ($\pm$) nanaimoal <u>14</u> (Rota D).....	62
ESQUEMA 16-	Rearranjo do 4,4-dimetil p-tolueno sulfonato de colesteril <u>103</u>	71
ESQUEMA 17-	Mecanismos prováveis para a obtenção do produto rearranjado <u>106</u>	72
ESQUEMA 18-	Rota sintética para a obtenção do álcool <u>112a</u>	75

ESQUEMA 19- Análise Retrossintética de (+) ou (-) queilante-
nediol 147:

a) a partir de (-) ácido abiético 166a..... 96

b) a partir de (-) copalato de metila 172b..... 97

ESQUEMA 20- Proposta de síntese da enona (+) 171 a partir de
(-) ácido abiético 166a.....101

ESQUEMA 21- Proposta de síntese da enona (-) 171 a partir de
copalato de metila 172b.....104

ESQUEMA 22- Análise Retrossintética do sinton 185.....108

ESQUEMA 23- Proposta de síntese do sinton 185.....112

INTRODUÇÃO GERAL

Os maiores avanços na Química Orgânica tem ocorrido através de trabalhos na Química dos Produtos Naturais. Certamente os conceitos fundamentais de constituição, configuração e conformação da substância orgânica foram usados para explicar e compreender os fenômenos observados nas moléculas de produtos naturais /1/.

A química dos Produtos Naturais delineou sua origem no último século, a partir de investigações de produtos medicinais, principalmente oriundos de plantas. Este fato foi evidentemente importante, pois estimulou nos pesquisadores o interesse em determinar a estrutura química de produtos naturais biologicamente ativos. A determinação da estrutura destes compostos obviamente deveria auxiliar na compreensão do seu modo de ação e na possível elaboração de uma rota de síntese economicamente viável /1/.

Certamente, na tentativa de determinação estrutural e síntese destes compostos, outros produtos foram isolados e não possuíam atividade biológica. Apesar destas observações a determinação da estrutura destes não deixou de ser efetuada, pois no mínimo deveria trazer um vasto conhecimento acadêmico para os pesquisadores da época.

Até meados deste século, a análise estrutural foi extremamente trabalhosa, pois se baseava em pacientes degradações químicas, interpretações teóricas que sempre deixavam dúvidas, além de exigirem um grande conhecimento dos pesquisadores /1/.

Nos dias atuais a situação é completamente diferente, e o objetivo primordial dos pesquisadores na área de isolamento é a determinação da estrutura dos produtos naturais a qual alcançou grandes avanços, tendo em vista o desenvolvimento de poderosos métodos espectroscópicos e físicos, especialmente a cristalografia que tem transformado a determinação estrutural de compostos

cristalinos num método trivial /1/.

A revolucionária simplificação da determinação estrutural, não encontrou paralelo na síntese de produtos naturais. Apesar desta constatação, tem se observado um crescente progresso no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, no entanto, as realizações na síntese permanecem triviais em comparação com a natureza. Da Biologia Molecular, sabemos que a natureza é capaz de desenvolver sínteses de 100 etapas com rendimento e pureza ótica de 100% em cada etapa e nos encontramos muito distante deste feito. A melhor síntese industrial alcançou um rendimento total de 90% numa sequência de 30-40 etapas /1/.

Esta claro entretanto, que a síntese de produtos naturais permanece como um objetivo de grande valor científico e enorme significância social e econômica e sem dúvida um desafio aos químicos orgânicos sintéticos.

Apesar deste contexto, esforços tem sido desenvolvido na síntese de produtos naturais e grandes progressos alcançado por pesquisadores envolvidos com esta árdua tarefa.

Os progressos podem ser visualizados através de uma rápida análise da literatura, quando observamos o extenso número de sínteses de produtos naturais biologicamente ativos, isolados de plantas, animais terrestres e marinhos /2/.

CAPÍTULO I

SÍNTESE DE (±) NANAIMOAL 14

INTRODUÇÃO

Moluscos compreendem o segundo maior filo de animais invertebrados, mais de 80000 espécies são conhecidas e se enquadram entre os invertebrados mais familiares desde os que se incluem em culinária refinada tais como ostras, lulas e polvos, até os caramujos que apresentam as tão belas conchas as quais são muito populares entre colecionadores /3/.

No entanto, existem moluscos menos populares que os citados, pertencentes a ordem Nudibrânquio (subclasse Opstobrânquio e classe Gastropoda). Muitos destes nudibrânquios apresentam cores quase sempre brilhantes, profusão de saliências onduladas, órgãos sensitivos e florestas de dedos sinuosos que é difícil distinguir qual lado é qual. Os nudibrânquios são lindos, delicados e de aspecto inofensivo, são os equivalentes subaquáticos das borboletas. Mas também são animais, sobrevivendo no mundo do coma-ou-seja-comido, às vezes presas, às vezes predadores, mais ainda, fizeram uma aposta no jogo da evolução, abrindo mão da concha no estágio adulto que sempre protegeu os animais de seu tipo, no lugar dela, recorrem a um vasto arsenal de defesa para proteger seus corpos macios num oceano cheio de predadores esfomeados /4/.

Apesar da aparente falta de proteção dos nudibrânquios, são conhecidos poucos predadores e estes são geralmente opstobrânquios carnívoros como peixes, estrelas do mar, caranguejos, moluscos, etc /5/.

Dados experimentais mantêm a hipótese que um material não identificado situado nos tecidos dos opstobrânquios protege estes moluscos de predação. Geralmente os tecidos contendo este material são rapidamente rejeitados como fonte de alimentos aos

predadores /6/.

A falta de proteção física dos nudibrânquios como a concha e o reduzido número de predadores despertou interesse aos pesquisadores quanto ao possível mecanismo de defesa destes animais.

Várias são as tentativas de explicação para esta notável habilidade de sobrevivência como:

- cores vivas podem ser úteis para advertir predadores de que as pretendidas presas são nocivas ou mesmo tóxicas; as cores permitem também que os animais se escondam por exemplo : um nudibrânquio vermelho vivo "desaparece" quando estacionado sobre uma esponja do mar da mesma cor. O nudibrânquio frequentemente adquire a cor do alimento que costuma consumir /4/.

- mecanismo de defesa biológico pode ser observado em alguns membros da sub ordem Aeolidaceae, onde uma descarga de nematocistos (pequenas cápsulas que podem dispersar um filamento enrolado e oco, semelhante ao arpão de uma baleeira) adquiridos da alimentação de celenterados fura a pele da vítima e injeta uma toxina /5/.

- mecanismo de defesa química tem sido verificado em alguns membros da sub ordem Doridaceae onde a secreção nociva dos nudibrânquios faz com que peixes carnívoros os rejeitem rapidamente /6/.

Basicamente dois tipos de mecanismo de defesa química tem sido desenvolvida:

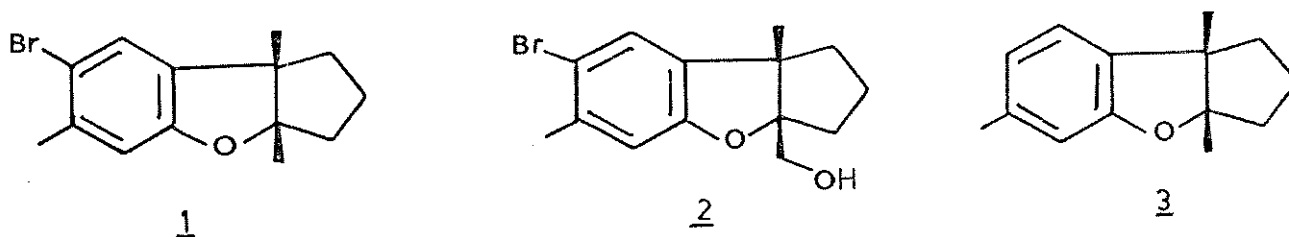
- nudibrânquios apresentam glândulas que secretam ácidos fortes (pH~1) /3/.

- substâncias de defesa são armazenadas no organismo dos nudibrânquios a partir dos alimentos ingeridos por eles, principalmente esponjas /6/.

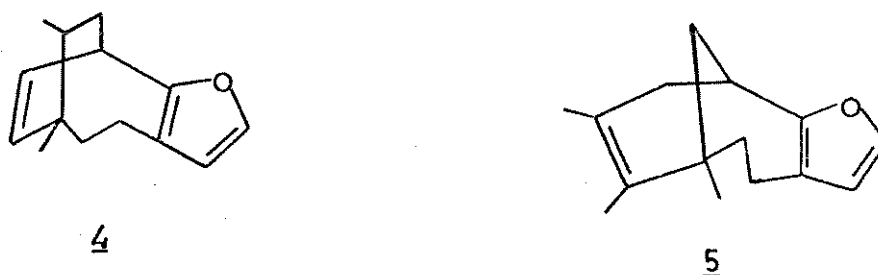
Scheuer e colab. /3/ demonstraram em seus trabalhos que os nudibrânquios são capazes de sequestrar de suas presas (esponjas, celenterados e briozomas) um amplo espectro de metabólitos e usá-los como alomônios de defesa.

Considerando as observações colocadas acima, quanto a capacidade de os nudibrânquios armazenarem compostos químicos a partir da alimentação, vários trabalhos tem sido sistematicamente desenvolvidos objetivando uma relação entre os diversos pares de predadores-presas e são descritos a seguir.

O primeiro produto natural marinho isolado de opisto-brânquios foi em 1960 por Yamamura e Hirata os quais isolaram os terpenos bromados aplisina 1 aplisinol 2 e debromoaplisina 3 da Aplysia Kurodai /7/.

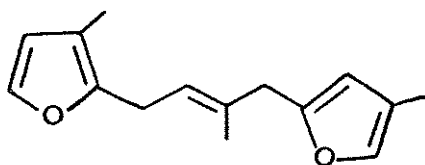


G. Schulte e colab. /8/ isolaram dos nudibrânquios Hypselodoris godeffroyana e Chromodoris maridadilus e da esponja que servia de alimentação aos mesmos Dysidea fragilis dois furano sesquiterpenóides, nakafurano-8 4 e nakafurano-9 5 , os quais apresentaram atividade antialimentares quando submetidos a ensaios em peixes chaetodon spp.

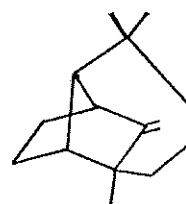


Outros pesquisadores tem isolado sesquiterpenóides de nudibrânquios, no entanto a relação predador-presa ainda não foi totalmente estabelecida em todos os casos, como ilustração citamos os exemplos abaixo relacionados :

- Cimino e colab. isolaram do nudibrânquio Glossodoris gracilis e previamente da esponja Pleraplysilla spinifera longifolino 6 e longifoleno 7 /9,10/.

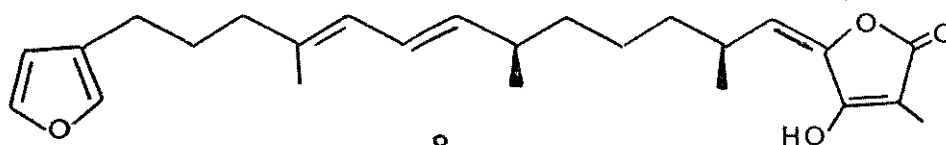


6



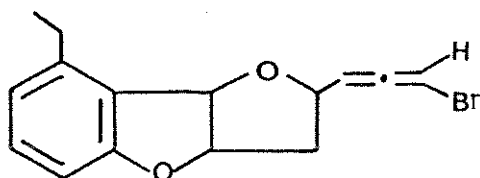
7

Este mesmo grupo isolou da glândula digestiva de Hendrodoris grandiflora fasciculatino 8 o qual foi previamente isolado da esponja Ircinia fasciculata /9/.



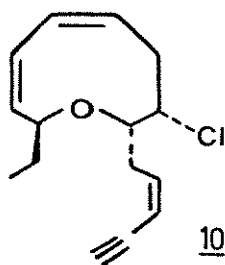
8

Meinwald e colab. /11/ isolaram da alga vermelha do gênero Laurência um antialimentar de peixes, o panaceno 9, que foi também encontrado na Aplysia brasiliana (ordem Anaspidea) /12/.

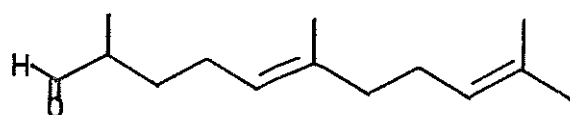


9

O mesmo animal forneceu diversos compostos com atividade antialimentares entre eles podemos citar brasilenina 10.

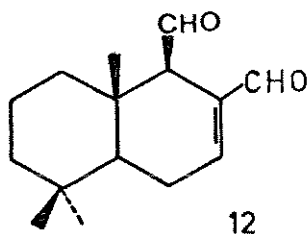


O isolamento e a elucidação de produtos naturais marinhos acumulados pelos opstobrânquios (no caso nudibrânquios) geralmente se tornam interessantes, uma vez que apresentam atividades biológicas como redução de pressão arterial, redução de batimento cardíaco , outros possuem agradável perfume de frutas como apofarnesal 11 que foi isolado do nudibrânquio Anisodoris nobilis.

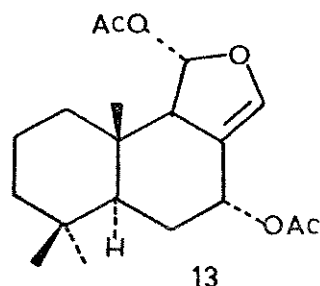


11

Outros como poligodial 12 e olepuano 13 apresentam atividade antialimentar em peixes e insetos e acredita-se atuar como substância de defesa química dos nudibrânquios e foram isolados de Dendrodoris limbata e Dendrodoris nigra, respectivamente /3,6/.



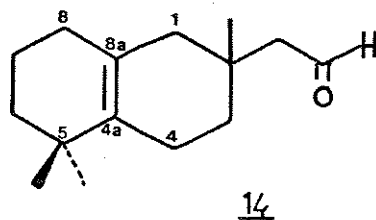
12



13

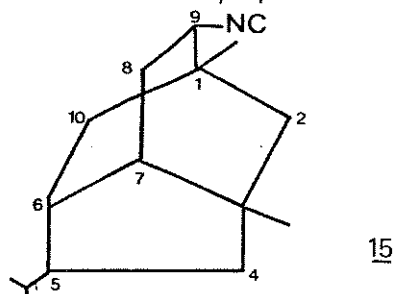
No entanto, existem vários produtos naturais isolados de nudibrânquios onde a relação predador-presa ainda não foi almeja-

da, um exemplo é o sesquiterpeno nanaimoal 14 isolado do nudibrânquio Acanthodoris nanaimoensis /16/, o qual se tornou objetivo de síntese em nosso trabalho.



OBJETIVO

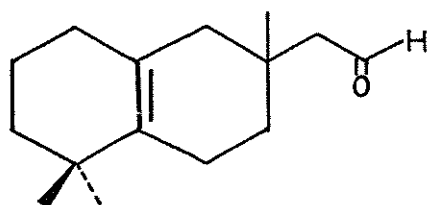
Como foi citado na Introdução (p.3) nudibrânquios tem sido recentemente objeto de intensos estudos químicos por diversos grupos de pesquisadores. Inicialmente o interesse foi instigado por "artigos biológicos" que se referiam a possibilidade destes aparentemente desprotegidos moluscos utilizarem alomônios de defesa contra possíveis predadores /13/. Burreson e colab. /14/ forneceram a primeira confirmação das previsões biológicas quando isolaram o alomônio 9-isocianopupukeanano 15 do nudibrânquio *Phyllidia varicosa*.



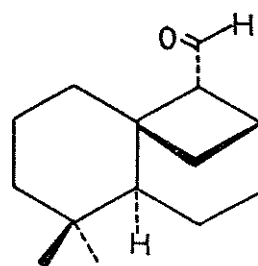
Desde esta publicação inicial, o interesse na química dos nudibrânquios tem sido mantida pela descoberta de numerosos e interessantes metabólitos. Muitos destes compostos exibem atividade antialimentar em peixes. Durante o isolamento e a determinação estrutural destes compostos, diversos grupos de pesquisadores também examinaram esponjas, briozomas e celenterados dos quais os nudibrânquios se alimentam. Por esse meio, observaram que a maioria dos metabólitos isolados de suas peles foram de fato seqüestrados da respectiva dieta alimentar. No entanto, recentemente Cimino e colab. /15/ provaram que os nudibrânquios são capazes de elaborar metabólitos e que estes nem sempre são seqüestrados da dieta, como é o caso do nudibrânquio *Dendrodoris limbata* que sintetiza biogeneticamente poligodial 12 (p.7).

Um outro nudibrânquio *Acanthodoris nanaimoensis* o qual apresenta um agradável aroma, demonstrou ser uma rica fonte de

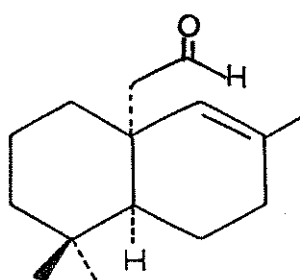
terpenóides /16/ Desta espécie foram isolados três aldeídos sesquiterpenóides isoméricos, nanaimoal 14, acantodoral 16 e isoacantodoral 17.



14



16



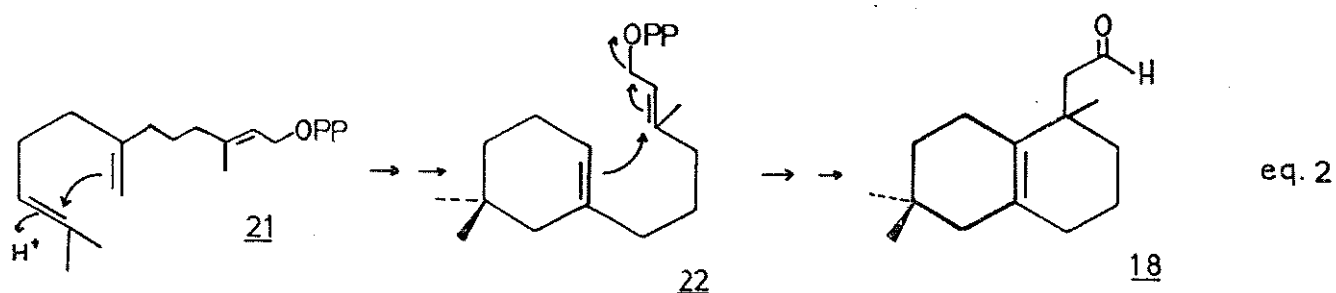
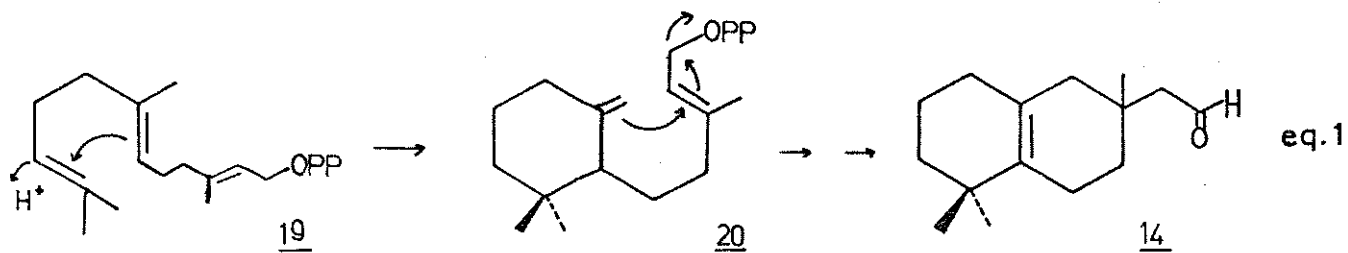
17

Considerando que os aldeídos sesquiterpênicos 14, 16 e 17 isolados de A. nanaimoensis apresentam estrutura inédita e que devem ter sido sintetizados biogeneticamente /13/ surgiu o interesse pela síntese de nanaimoal 14.

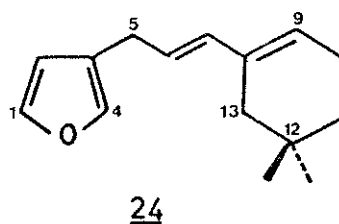
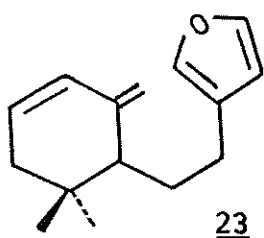
O aldeído 14 foi isolado da espécie Acanthodoris nanaimoensis coletada em Barkley Sound, British Columbia e a estrutura química foi sugerida a partir das análises de constantes físicas e dados espectroscópicos /16/. No entanto, dúvidas persistiam quanto a elucidação exata da estrutura química, uma vez que segundo a regra do isopreno, biogeneticamente, duas possíveis estruturas sesquiterpenóides 14 e 18 estariam consistentes com os dados espectroscópicos de nanaimoal 14.

ESQUEMA 01

Prováveis biossínteses para nanaimoal 14.



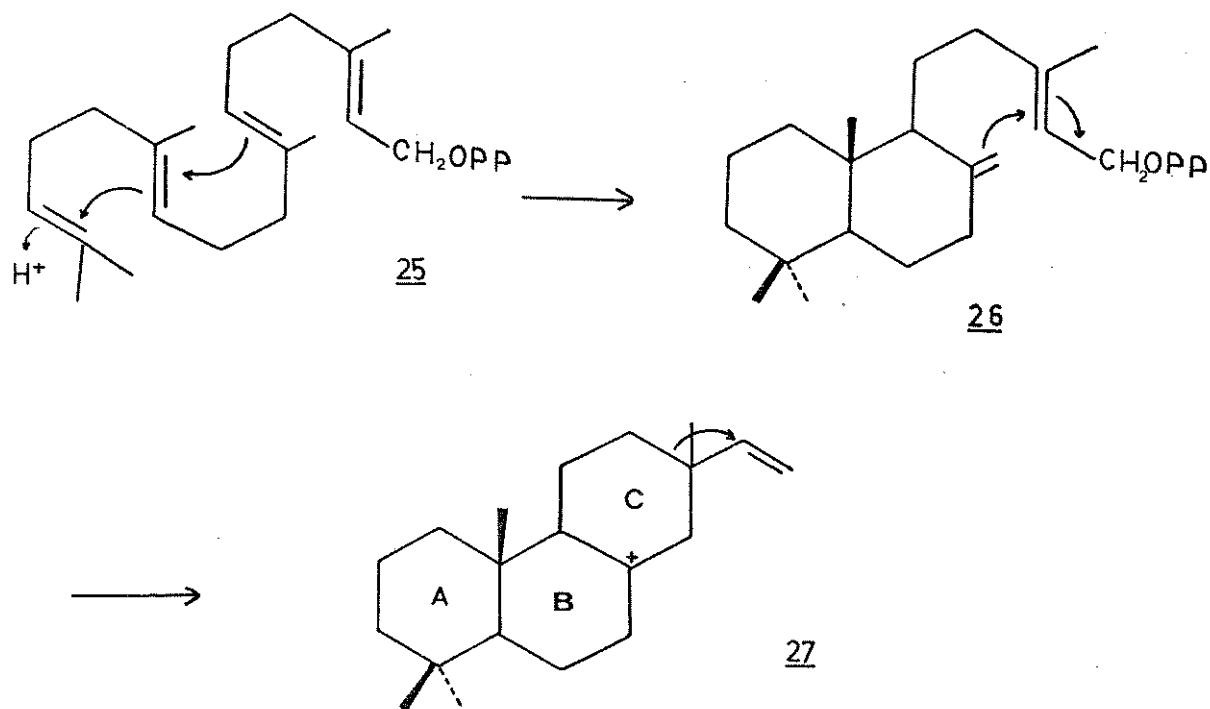
Existem precedentes biogenéticos que propõe que a primeira ciclização (ESQUEMA 01, eq. 1 e 2) para a formação dos compostos 14 e 18 poderiam ser derivadas dos intermediários da tão bem conhecida família dos monociclofarnesanos como a a palescensi-na-2 23, e o intermediário que tem como esqueleto carbônico o metabólito pleraplisina 24 isolado de esponjas.



A proposta da segunda ciclização para a formação de 14 e 18 é análoga aquela da formação do anel C nos diterpenos pimaranos e pode ser visualizado no ESQUEMA 02.

ESQUEMA 02

Biossíntese de pimaranos 27.

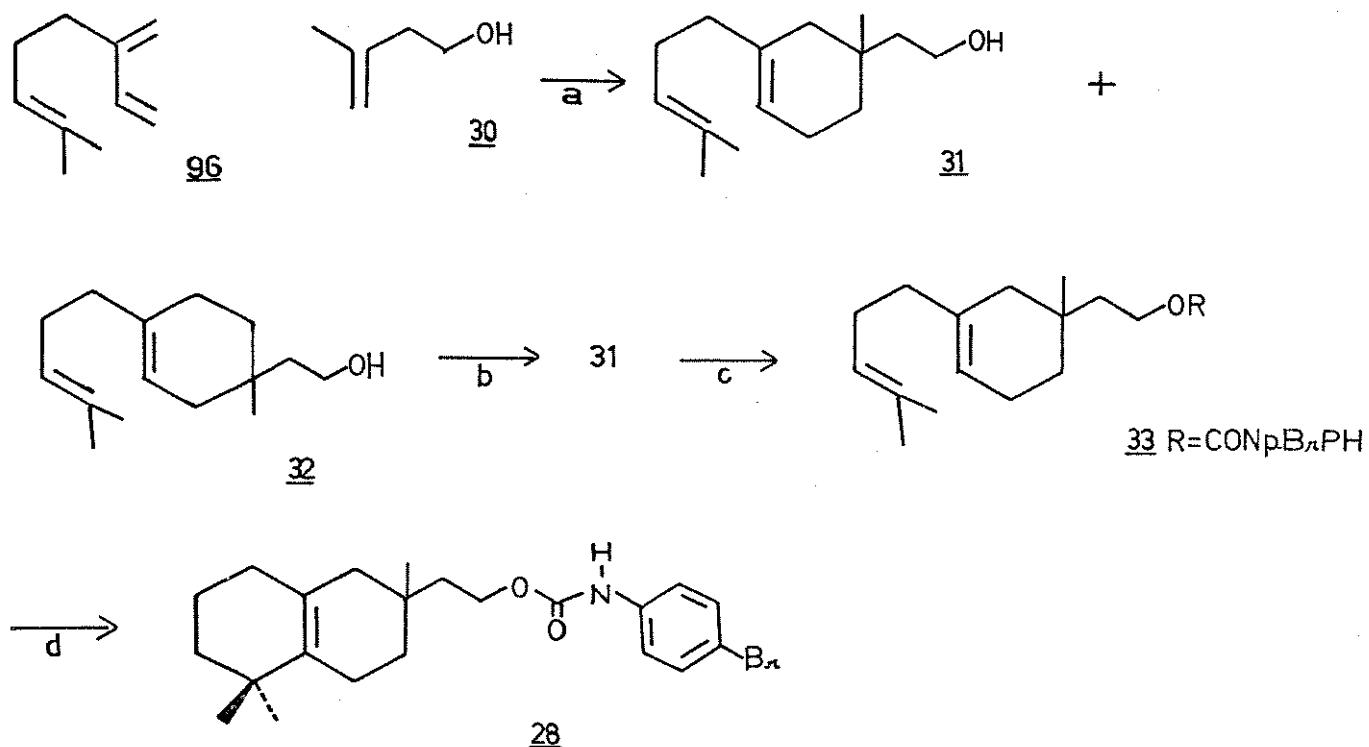


Na ausência de dados espectroscópicos ou esquemas de degradação que pudessem sem ambiguidades decidir entre as estruturas 14 ou 18, Andersen e colab. /16/ propuseram a sintetizar o derivado uretano 28, objetivando a elucidação definitiva para a estrutura de 14 (ESQUEMA 03, p.13). A síntese do derivado uretano 28 foi escolhida assumindo que um grande número de sesquiterpenóides monociclofarnesanos ocorrem naturalmente e sugerem que a estrutura 14 seja a mais provável.

O derivado uretano 28 preparado a partir do produto natural 14 (ESQUEMA 04, p.13) foi comparado com o derivado uretano sintético 28 (ESQUEMA 03, p.13) e assim a estrutura química de nanaimoal 14 pode se confirmada sem ambiguidades. No entanto, o rendimento da Rota Sintética para obtenção de 28 (ESQUEMA 03) não foi citada.

ESQUEMA 03

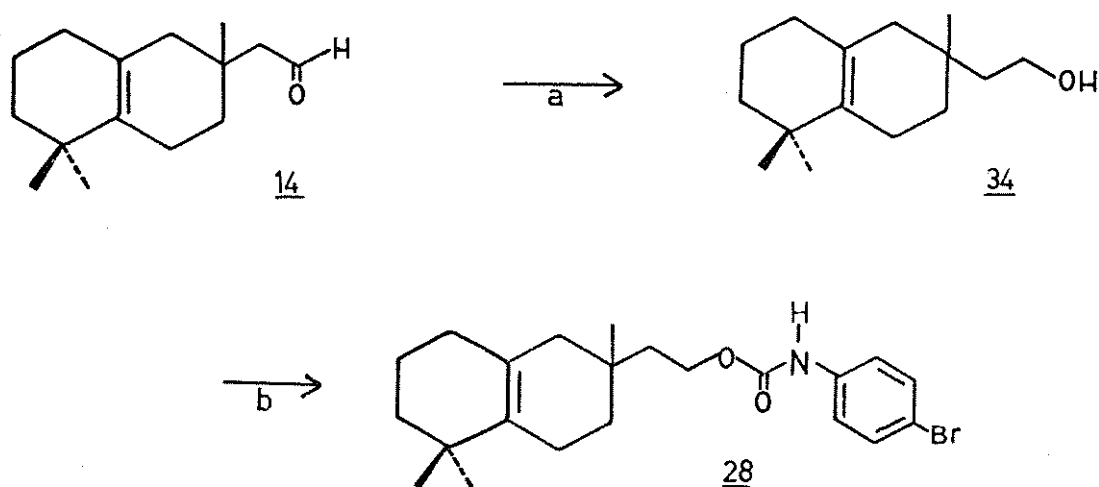
Síntese do derivado uretano sintético 28.



a) $225^{\circ}C$, 8h., b) separação por cromatografia radial, acetato de etila:éter de petróleo 9:1, c) p-bromo fenil isocianato benzeno, refluxo, d) ácido fórmico 95%, $60^{\circ}C$, 12h.

ESQUEMA 04

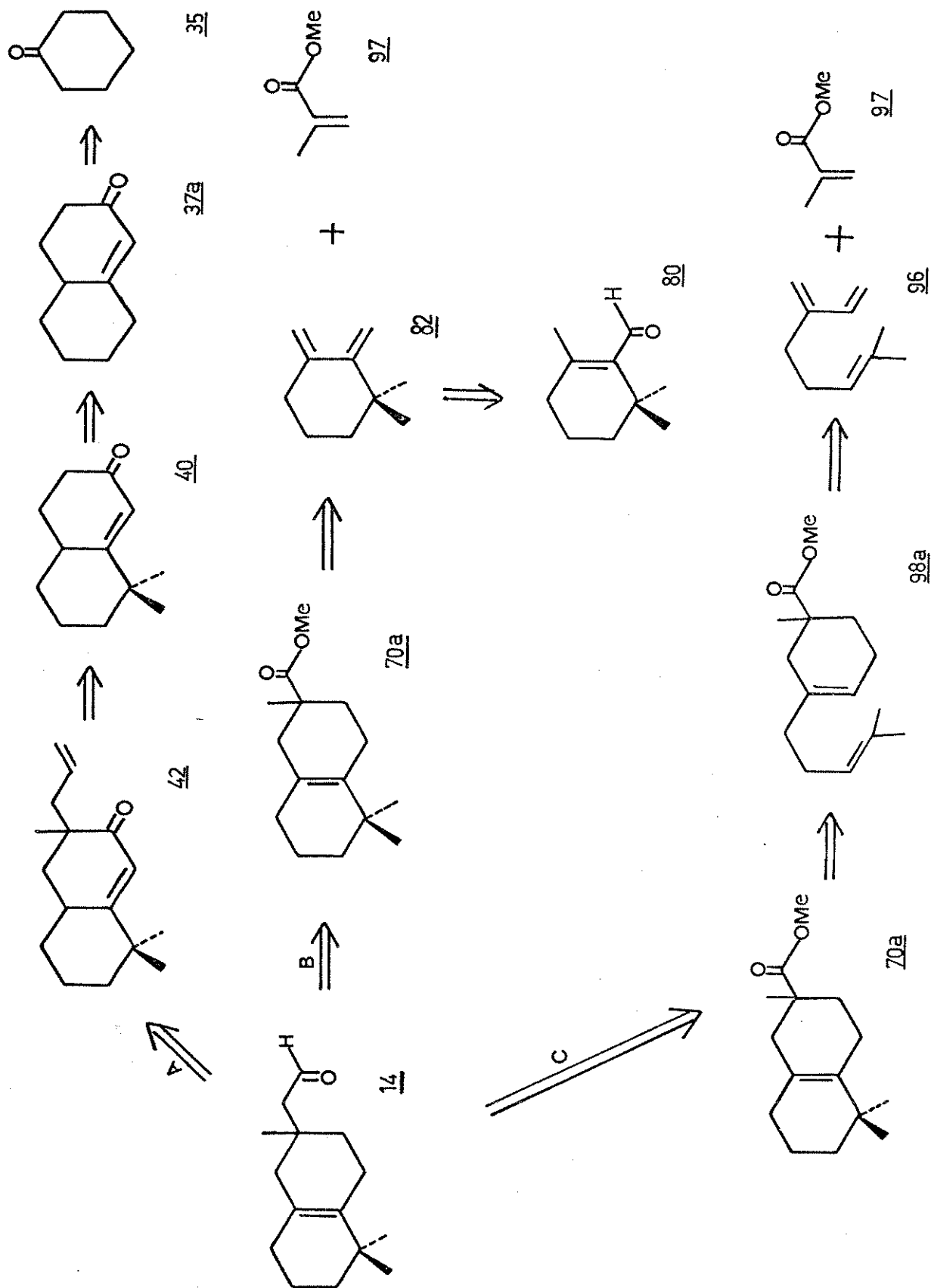
Síntese do derivado uretano 28 a partir do produto natural 14.



a) $NaBH_4$, b) p-bromo-fenil isocianato, benzeno, refluxo.

ESQUEMA 05

Análise Retrossintética de (±) nanaimoal 14.



DISCUSSÃO

De posse das valiosas informações discutidas no objetivo deste capítulo, nos direcionamos para a síntese de (±)nanaimoal 14 uma vez que a mesma não se encontra descrita na literatura, apesar do trabalho de Andersen /16/ em sintetizar o derivado uretano 28.

Inicialmente uma análise retrossintética de (±) 14 nos conduziu basicamente a três caminhos (ESQUEMA 05, p.14), dentre os quais iniciamos pela Retrossíntese A pois estaríamos evitando a Reação de Diels-Alder presente nas Retrossínteses B e C, onde a falta de regioseletividade havia sido mencionado por Andersen e colab. /16/ (ESQUEMA 03. p.13).

DESENVOLVIMENTO DA ROTA A

A potencial aplicação de reações de adição de Michael como uma ferramenta em síntese orgânica, especialmente na construção de moléculas cíclicas tem trazido considerável desenvolvimento na síntese de produtos naturais. Considerando este fator e a facilidade com que estas são desenvolvidas optamos pelo uso das mesmas objetivando a síntese de um intermediário chave que nos permitisse *a priori* a construção do esqueleto básico de (±) nanaimoal 14.

Diante destes fatos visualizamos que o intermediário chave se relacionava à enona 40 que deveria ser submetida a condições de alquilação fornecendo a enona dialquilada em C-2 e, conse-

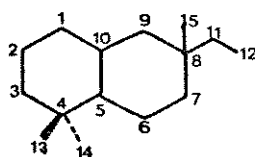
quentemente o esqueleto básico nanaimoano de 14¹ estaria preparado para as transformações necessárias na obtenção do mesmo.

Iniciando o desenvolvimento da Rota A (ESQUEMA 06, p.17) a enamina 36 foi obtida após refluxo da cicloexanona 35 com morfolina em benzeno durante uma noite com rendimento de 80% /17/ e a estrutura confirmada com base nos dados espectroscópicos.

O espectro de RMN-¹H (E-01) mostrou sinais de 1,40 a 1,80(4H) ppm e de 1,80 a 2,30(4H) ppm atribuídos a HC-4 e HC-5, HC-3 e HC-6, respectivamente, dois tripletos, um em 2,66 ppm (4H, J= 5Hz) e outro em 3,58 ppm (4H, J=5Hz) designados aos HC-7e7' e HC-8e8', respectivamente, além de um multiplete em 4,50(1H) ppm referente ao proton olefinico HC-2.

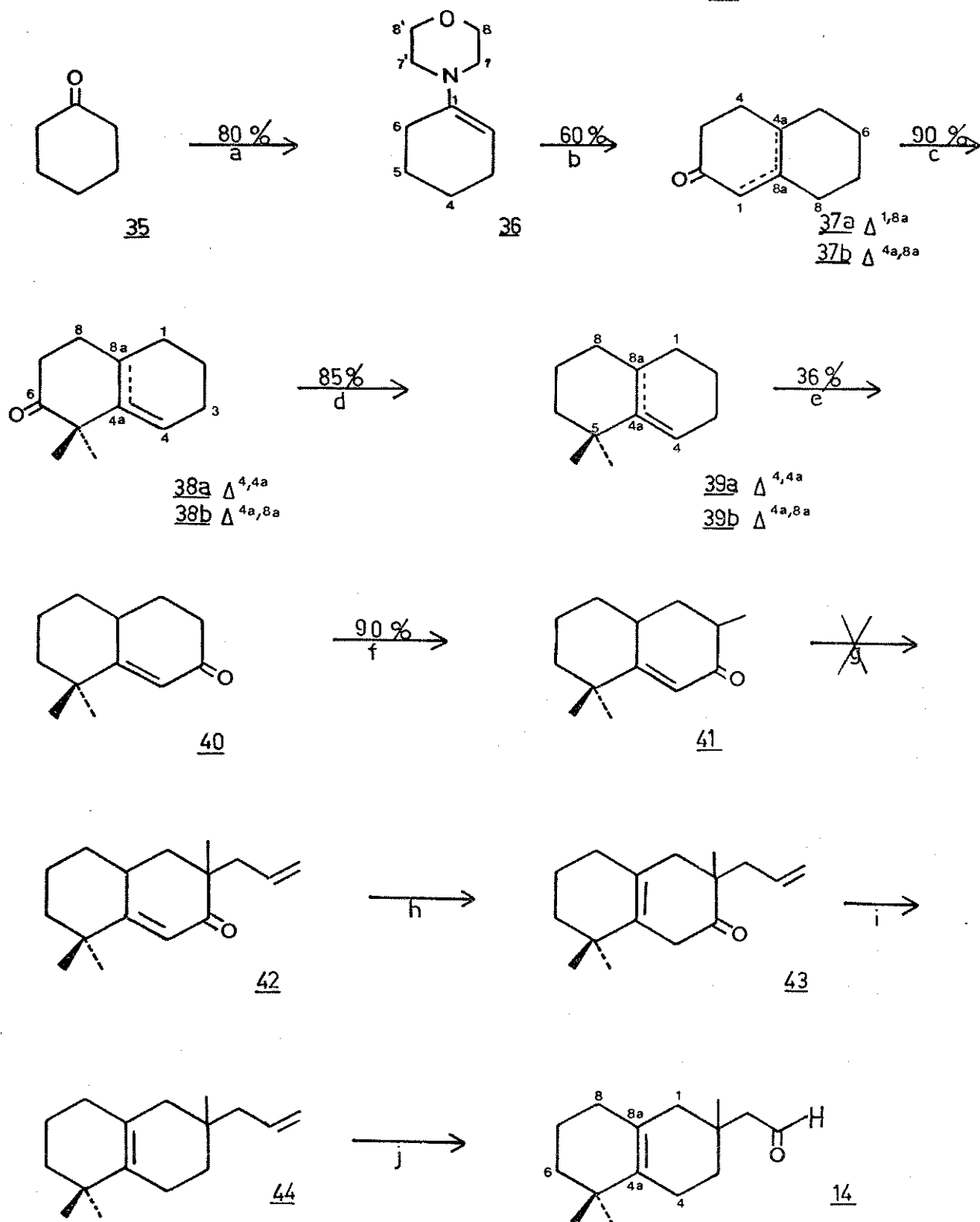
A octalona 37a foi obtida após refluxo da enamina 36 e metil vinil cetona com benzeno durante uma noite /20/. Após destilação do bruto reacional à pressão reduzida e análise por CCD utilizando hexano:éter etílico 7:3 como eluente visualizamos duas manchas as quais foram atribuídas as octalonas α,β 37a e β,γ -insaturadas 37b, obtidas com 60% de rendimento. As octalonas α,β e β,γ -insaturadas foram isoladas após recristalização em hexano a -78°C fornecendo as enonas 37a e 37b na proporção de 3:1, respectivamente.

Em nossas discussões adotaremos a numeração mostrada na estrutura 14 para o esqueleto básico de nanaimoal. Costuma-se também empregar a numeração indicada na estrutura abaixo. /16/.



ESQUEMA 06

Projeto de síntese de (±)nanaimoal 14.



a) PhH, morfolina, Δ , 12 h. b) metil vinil cetona, PhH
 c) t-BuOH, t-BuOK, MeI d) NH_2NH_2 , Na^+ , dietileno glicol, Δ e)
 CrO_3 , Ac_2O , AcOH, t.a. f) LDA, MeI, THF, HMPA, -78°C g)
 $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, LDA, HMPA, -78°C , THF h) t-BuOH, t-BuOK, Na_2HPO_4 , H_2O
 i) NH_2NH_2 , Na^+ , dietileno glicol Δ j) O_3 , CH_2Cl_2 , Me_2S .

A reação foi confirmada após comparação dos dados espectroscópicos da octalona 37a com a literatura /20/. Assim, o espectro de IV de 37a mostrou absorção de carbonila em 1675 cm^{-1} a qual caracteriza enonas, além de uma absorção de intensidade média em 1620 cm^{-1} característica da ligação olefínica em conjugação com o grupo carbonila.

No espectro de RMN-¹H (E-02) verificamos o aparecimento de um singlete largo em $5,70(1\text{H})$ ppm atribuído ao próton olefínico HC-1.

O EM registrou ion molecular $[M]^+$ em m/e 150 correspondente ao peso molecular e compatível para a fórmula molecular $C_{10}H_{14}O$ além de fragmentos em 136, 122, 108 e 94 atribuídos a perdas de CH_2 .

Em continuidade ao desenvolvimento da Rota A, a próxima etapa se refere à preparação da cetona 38a, a partir da enona 37a.

Uma rápida análise na estrutura química da enona 37a, observamos a existência de protons HC-3 que sob condições cinéticas forneceria o enol cinético e protons (HC-4a e HC-8) que sob condições termodinâmicas, forneceria o enol termodinâmico. Como desejamos alquilação em C-1 necessitaremos de condições termodinâmicas para a formação do enolato em C-8.

Várias bases para obtenção de enolatos termodinâmicos de enonas são descritas na literatura com objetivo alquilação das mesmas, tais como:

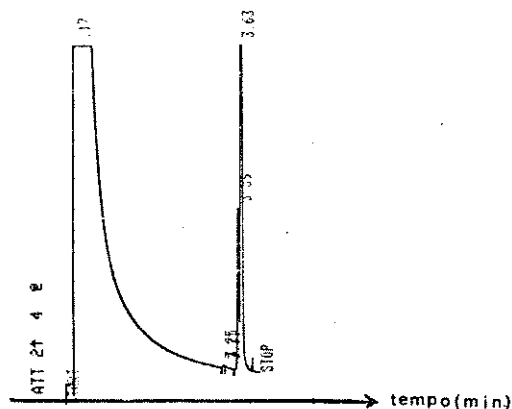
- a) t-butóxido de potássio e t-butanol /18,22/.
- b) hidreto de sódio e dimetil sulfoxido /19/.
- c) hidreto de sódio e glima /21/...etc.

Dentre os métodos citados, por questões práticas e de disponibilidade em laboratório, decidimos pelo uso de t-butóxido

de potássio em t-butanol /18,22/.

Como citado, a enona 37a possui protons HC-4a e HC-8 os quais foram abstraídos dando origem ao enolato em C-4a e C-8. Tal fato foi constatado após dialquilação do enolato de potássio da enona 37a em t-butanol com 2,2 eq. de iodeto de metila /18,22/ isolando-se a mistura das cetonas 38a e 38b com 90% de rendimento.

As cetonas 38a e 38b foram isoladas em uma proporção de 5:1, o que foi confirmado através de análise por C.G. e pode ser visualizado no cromatograma abaixo.



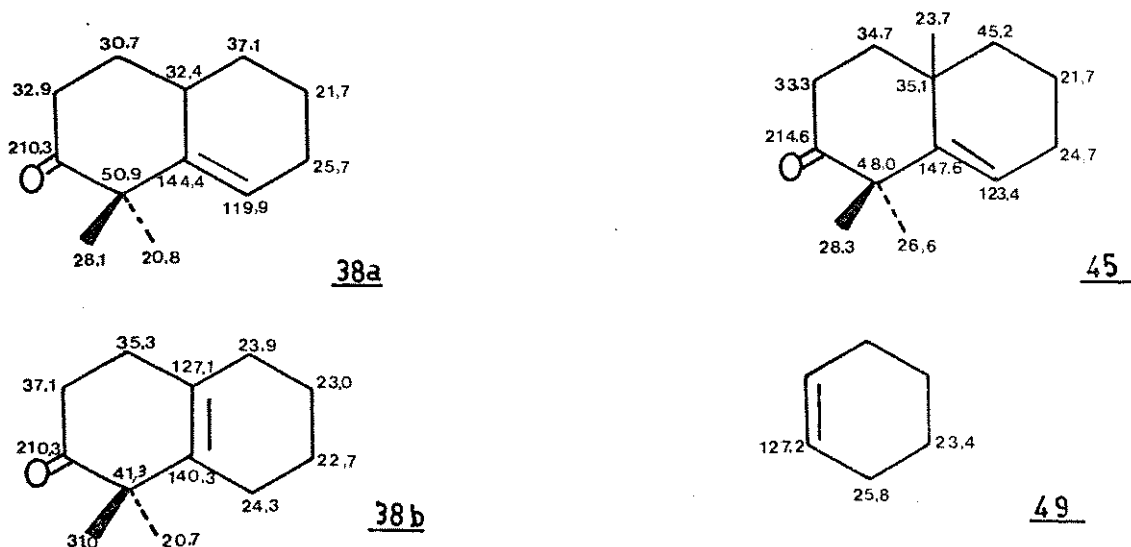
Uma análise prévia através de cromatografia de camada delgada em sílica gel usando uma variedade de eluentes como hexano:éter etílico, hexano:acetato de etila, éter de petróleo: éter etílico variando a polaridade, foi efetuada objetivando uma possível separação das cetonas 38a e 38b, no entanto sob hipótese alguma visualizamos qualquer separação. Devido a esse fato optamos pela continuidade ao desenvolvimento da Rota A com a mistura.

Identificação das cetonas 38a e 38b foi efetuada com base na análise dos dados espectroscópicos e comparação com os dados da literatura /18/. O espectro de IV mostrou uma banda intensa originada da deformação axial de carbonila em 1710 cm^{-1} além de outra em 1650 cm^{-1} atribuída a deformação axial de olefina.

O espectro de RMN-¹H (E-03) mostrou sinais em 1,05(3H),

e 1,13(3H) ppm referentes as metilas geminais em C-5, um multiplete em 5,52(1H) ppm atribuído ao proton olefínico HC-4.

No espectro de RMN-¹³C (E-05) novamente visualizamos a mistura das cetonas 38a e 38b. Os deslocamentos químicos dos carbonos das mesmas foram atribuídos baseando-nos nos deslocamentos químicos e nas multiplicidades observadas nos espectros de DFL e FDFE (E-05) com auxílio dos modelos 45 /18a/ e 49 /18b/, e novamente concluimos que a cetona majoritária correspondia a 38a.



Em sequência à Rota A (Esquema 06 p.17) as carbonilas de C-6 dos compostos 38a+38b deveria ser reduzida a metileno levando a 39a+39b e a seguidamente submetida a oxidação alílica de C-3.

TENTATIVAS DE REDUÇÃO DA CARBONILA EM C-6 DAS CETONAS 38a+38b.

Uma revisão na literatura nos indicou vários métodos para a redução da carbonila cetônica de C-6 para metileno, tais como: redução de Wolff Kishner /23/, dessulfurização do tiocetal correspondente por hidrogenólise com Ni de Raney /24,27/, redução de tosil hidrazonas /25,26/ (Modificação de Huang-Minlon) /27/, redução de Clemensen /28/, redução com hidreto de *n*-butil estanho

do correspondente xantato /29/, etc...

Dentre estas metodologias, evitamos a redução de Clemensen uma vez que as condições empregadas são ácidas e a isomerização da olefina de C_4-C_{4a} para $C_{4a}-C_{8a}$ poderia ocorrer e provavelmente a proporção da cetona 38b deveria aumentar.

Optamos pelos métodos mostrados na Tabela 01, os quais foram exaustivamente testados, no entanto as olefinas 39a+39b não chegaram a ser isoladas.

Em todos os casos, sob análise em CCD de sílica gel observamos a formação de vários produtos mais polares que a cetona 38a+38b precursora, os quais caracterizaram decomposição.

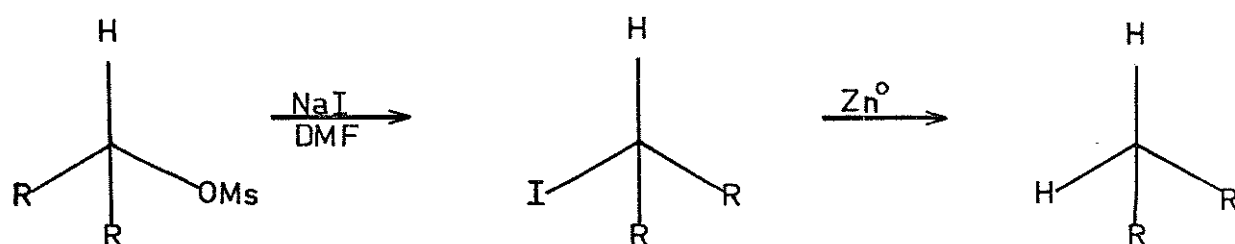
TABELA 01

Composto	Reagente	Produto Intermediário	Reagente	Produto	Ref.
<u>38a</u> + <u>38b</u>	$NH_2NH_2.H_2O$ dietileno glicol, Δ	-----	-----	mistura intratável	23
"	$NH_2NH_2.H_2O$, dietileno glicol, Δ	isolamento da hidrazona	KOH, Δ dietileno glicol	"	27
"	$TsNHNH_2$, AcOH	isolamento Tosil hidrazona	AcOH $NaBH_4$	"	26
"	1) $TsNHNH_2$. $TsOH.H_2O$, DMF, sulfona, Δ	-----	$NaBH_3CN$	"	25
"	$HSCH_2CH_2SH$ $BF_3.Et_2O$, AcOH		Ni, Raney EtOH		24

Tal insucesso talvez possa ser explicado levando-se em consideração que a carbonila de C-6 se encontra em uma posição neopentílica, onde o impedimento estérico dificulta tais reações.

Os resultados negativos citados acima nos conduziram a uma nova revisão na literatura onde nos deparamos com um trabalho de Tatsuno e col /30/ para a remoção redutiva de ésteres metano e/ou p-toluenossulfônicos primários e secundários na presença de NaI, Zn⁰ e solventes apróticos como DMF, HMPA, DMSO e etc.

Basicamente o método consiste na conversão do éster metano e/ou p-toluenossulfônico ao intermediário iodeto via reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) o qual é então convertido ao correspondente derivado reduzido, metil ou metileno via uma provável reação promovida por Zn⁰, como mostrado abaixo.



Numa tentativa de reproduzir as observações de Tatsuno e colab. /30/, o éster metanossulfônico 47a+47b foi obtido a partir da cetona 38a+38b conforme ESQUEMA 07 (p.23)

As cetonas 38a+38b em éter etílico anidro foram reduzidas com LiAlH₄. Após manipulação do bruto reacional, a mistura dos alcoóis 46a+46b foi isolada em rendimento quantitativo.

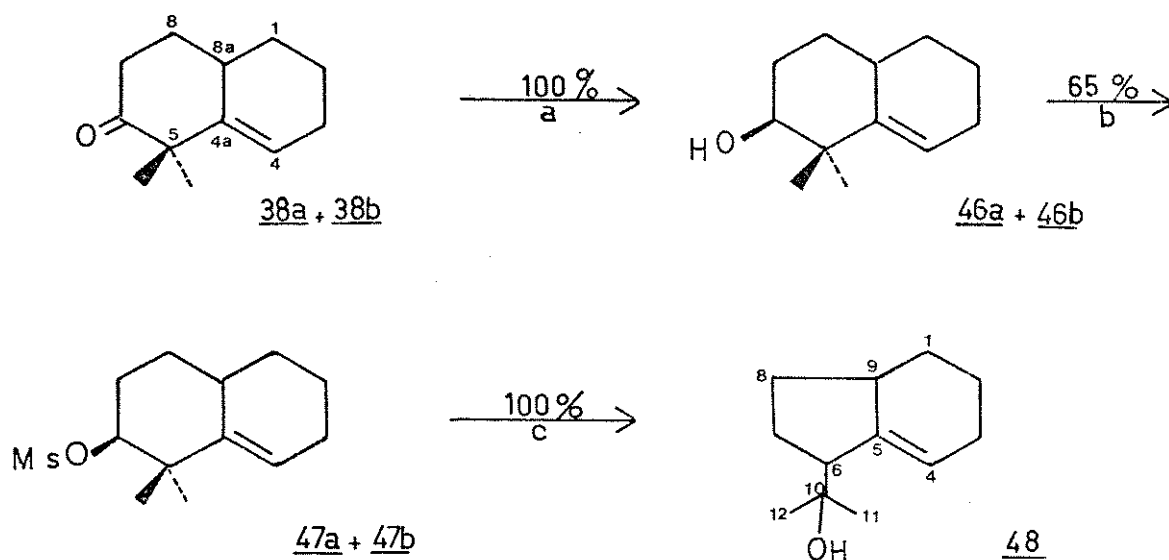
Vale a pena salientar que a separação dos alcoóis 46a+46b não foi possível mesmo após uma rigorosa análise em CCD utilizando uma variedade de eluentes como éter etílico:acetato de etila, hexano:éter etílico, ter de petróleo:éter etílico etc... A

mistura dos álcoois 46a e 46b foi visualizada através de RMN-¹H (E-04) e RMN-¹³C (E-06).

A estrutura dos álcoois 46a+46b foi confirmada com base nos dados espectroscópicos. Assim, o espectro de IV mostrou desaparecimento da absorção de carbonila cetônica em 1710 cm⁻¹ e a presença de absorção em 3460 cm⁻¹ atribuída as vibrações de deformação axial de -OH a qual confirma redução da carbonila.

ESQUEMA 07

Síntese do álcool 48.



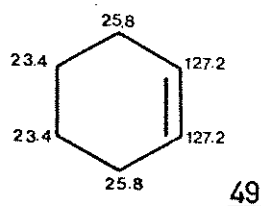
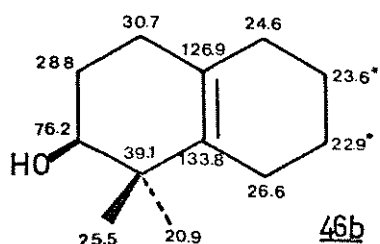
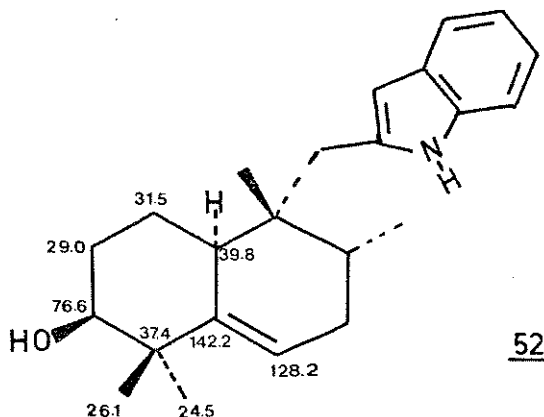
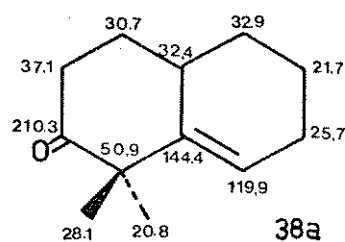
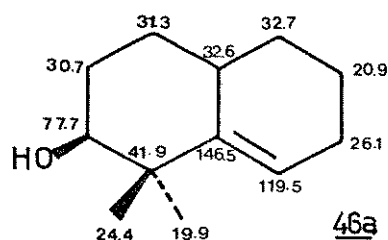
a) LiAlH₄, éter etílico, b) MsCl, piridina t.a. c) DMF, NaI e Zn, Δ

Através de análise em RMN-¹H (E-04) a 300MHz pudemos observar perfeitamente a presença dos álcoois 46a e 46b, os quais tiveram os sinais atribuídos da seguinte maneira:



O EM apresentou ion molecular $[M^{+}]$ em m/e 180 coerente com a fórmula molecular $C_{12}H_{20}O$ e fragmentos em 162 e 165 relativos a perda de H_2O e $-CH_3$, respectivamente.

Através do espectro de RMN- C^{13} (E-06) visualizamos os álcoos 46a e 46b os quais tiveram seus carbonos atribuídos com auxílio do espectro de DEPT e DFL (E-06). Os modelos 52 e 38a foram utilizados para 46a e os modelos 38b e 49 para 46b /30c,18b/.



A mistura dos álcoois 46a+46b a foi submetida as condições de sulfonação na presença de cloreto de mesila e piridina. O éster metanossulfônico 47a+47b foi isolado em 65% de rendimento.

A identificação da estrutura de 47a+47b foi confirmada

através de análise dos dados espectroscópicos. No espectro de IV o desaparecimento da absorção característica de -OH em 3460 cm^{-1} e a presença das absorções em 1350 e 1175 cm^{-1} referentes ao estiramento de -SO_2 em sulfonatos, confirmaram a sulfonação da hidroxila.

A sulfonação também foi evidenciada pelo espectro de RMN- ^1H (E-07) onde verificamos o aparecimento de um singlete em 2,86 ppm (3H) atribuído a $\text{H}_3\text{C-SO}_2$.

A seguir a mistura dos ésteres metanossulfônicos 47a+47b foi submetida às condições de redução empregadas por Tatsuno e colab. /30/. Acompanhamento da reação por CCD de sílica gel usando hexano:éter etílico 9:1 como eluente indicou formação de um produto mais polar que a mistura dos álcoois 46a+46b precursores dos ésteres metanossulfônicos 47a+47b, contrariando o esperado onde a olefina desejada 39a deveria apresentar um R_f maior que o correspondente éster mesílico.

Após tratamento do bruto reacional, o composto 48 foi isolado virtualmente puro e a estrutura confirmada com base nos dados espectroscópicos. Assim, o espectro de IV (E-09) registrou banda larga e intensa em 3450 cm^{-1} característica de deformação axial de hidroxila e 1170 cm^{-1} (C-O) de álcool terciário.

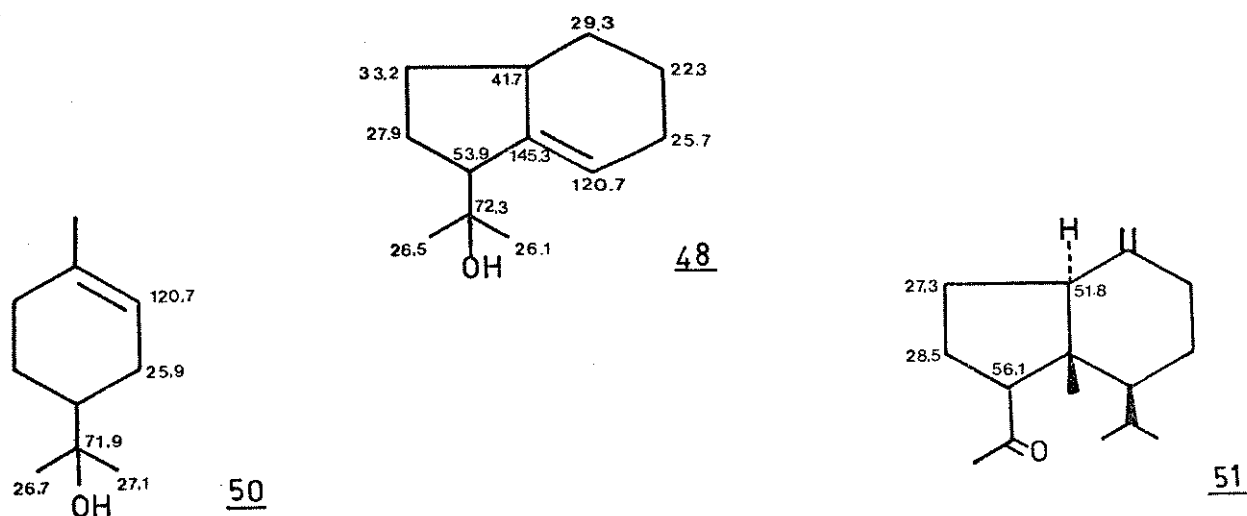
Por outro lado o espectro de RMN- ^1H (E-08) não indicou a existência de próton carbinólico, sugerindo um álcool terciário. O espectro de RMN- ^1H (E-08) mostrou singletos em 1,04(3H) e 1,10(3H) ppm referentes as metilas geminais em C-10, além de um multiplete em 5,48 ppm (1H) atribuído ao próton olefínico em HC-4.

Em uma análise do EM, visualizamos ion molecular [M^{+}] em m/e 180, fragmentos em 165 e 162 relativos a perda de metila e H_2O , respectivamente, confirmando a presença de -OH observada no

espectro de IV.

Considerando que os dados de IV, RMN- ^1H e EM não nos conduziam a elucidação estrutural de 48, nos dirigimos ao estudo de RMN- ^{13}C (E-10). Com o espectro de DFL, identificamos 12 sinais de carbono e as multiplicidades dos mesmos puderam ser atribuídas com base no espectro de FDFF (E-10).

A estrutura de 48 foi confirmada sem ambiguidades com auxílio dos modelos 50 e 51 /30a, 30b/.



O isolamento do álcool 48, sugere um rearranjo em função da assistência anquimérica favorecida pelos elétrons π da insaturação em $\text{C}_4-\text{C}_{4\alpha}$ e das metilas geminais em C-5 de 47a /60/. Um estudo mais detalhado a respeito deste rearranjo será discutido no Capítulo II (p.70).

Com os resultados inesperados obtidos na tentativa de empregar a metodologia desenvolvida por Tatsuno e colab. /30/ para a redução da carbonila de C-6 para CH_2 , um novo levantamento bibliográfico nos pareceu conveniente com o objetivo de considerarmos outros métodos para a obtenção do composto 39a.

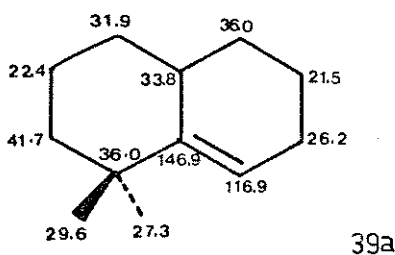
Segundo um trabalho de Barton e colab./31/, cetonas estericamente impedidas podem ser reduzidas a metileno com apreciável rendimento, metodologia que nos pareceu viável. O

método consiste basicamente no aquecimento da cetona 38a em meio absolutamente anidro de dietileno glicol com sódio metálico e hidrazina anidra /31/ (ver parte experimental p.134). Após manipulação do bruto reacional, a mistura das olefinas 39a+39b foi isolada com 85% de rendimento.

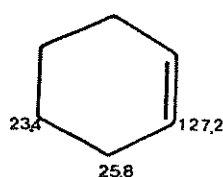
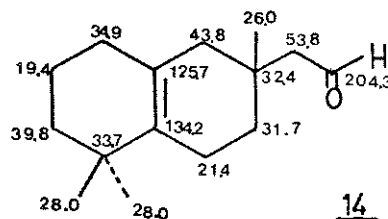
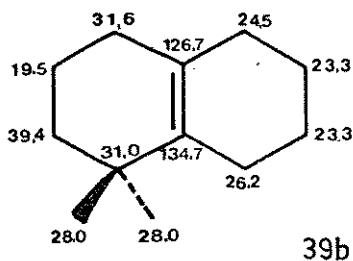
Ressaltamos que a mistura das olefinas foi visualizada apenas no espectro de RMN-¹³C (E-13). No espectro de IV a ausência da absorção em 1710 cm⁻¹ confirma a redução da carbonila de C-6 para CH₂. O espectro de RMN-¹H (E-11) mostrou uma pequena proteção das metilas geminais em C-5 de aproximadamente 0,13 ppm, passando a indicar singletos em 1,00(3H) e 0,97(3H) ppm. O espectro indicou ainda um multiplete em 5,40 ppm (1H) referente ao próton olefínico HC-4.

A confirmação estrutural das olefinas 39a e 39b foi efetuada sem ambigüidades após análise do espectro de RMN-¹³C (E-13). No espectro de DFL (E-13), visualizamos a mistura das olefinas citadas em uma proporção aproximada de 5:1 coerente com o esperado desde que a mesma proporção existia na cetona precursora (visualizado através de CG).

Em DFL (E-13) observamos 12 sinais majoritários, além de ausência do sinal em 210,3 ppm característico de carbonila cetônica visualizado na mistura das cetonas de partida 38a e 38b. Adicionando a estes dados, aos observados no espectro de FDFE (E-13) e usando o composto 38a como modelo (p.20), pudemos atribuir sem ambigüidades os sinais de carbono para 39a.



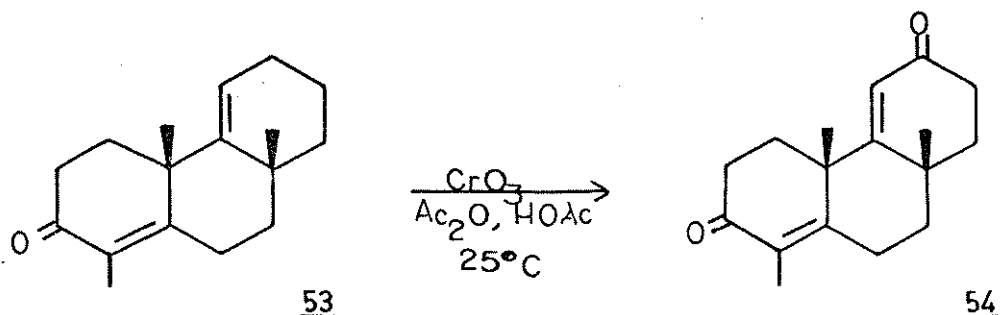
A olefina minoritária 39b teve seus deslocamentos químicos assinalados com base nos espectros de DFL e FDFP (E-13) e com auxílio dos modelos 14 e 49/16,18/.



Em continuidade ao desenvolvimento da Rota A (ESQUEMA 06 p.17), a próxima etapa se refere a oxidação alílica de C-3. Em virtude deste fato, nos direcionamos a um levantamento bibliográfico com o intuito de encontrarmos métodos adequados para a oxidação alílica de C-3.

Oxidação alílica de olefinas tem sido amplamente utilizada em síntese orgânica e em transformações de produtos naturais /32/. Na maioria dos casos, o agente oxidante empregado tem sido cromo (VI), com variações nas condições empregadas /32/.

Com o colocado acima, optamos pela tentativa de oxidação de C-3 da mistura das olefinas 39a+39b, empregando a mesma metodologia utilizada por Heathcock e colab. /33/, onde a enona 54 foi isolada após oxidação de 53 com rendimento superior a 80%.

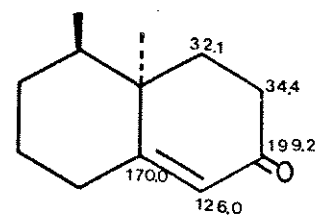
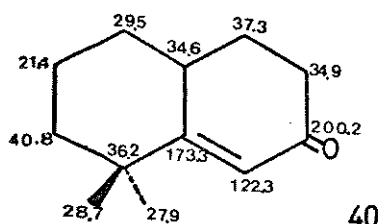


As olefinas 39a+39b (5:1) em anidrido acético:ácido acético 5% foi adicionado CrO_3 anidro finamente pulverizado, controlando a temperatura do meio reacional entre 25-35°C. Manipulação e purificação do bruto reacional forneceu a enona 40 em 36% de rendimento. O cálculo de rendimento da enona 40 foi efetuado considerando a proporção de 5:1 da mistura das olefinas 39a e 39b.

A estrutura da enona 40 foi confirmada através de análise dos dados espectroscópicos. Assim, o espectro de IV mostrou banda em 1675 cm^{-1} característica de carbonilas de enonas, concordando com o esperado, uma vez que o composto de partida 39a+39b não apresentou absorção de carbonila em IV.

O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-12) indicou singletos em 1,16(3H) e 1,14(3H) ppm referentes as metilas geminais em C-5, um singlete largo em 5,77 (1H) ppm atribuído a HC-4 o qual sofreu uma desproteção de 0,30 ppm em relação ao precursor 39a o que esta consistente com o esperado.

No espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (E-14) visualizamos 12 sinais de carbonos os quais foram atribuídos com base nos deslocamentos químicos observadas no espectro de DFL, do espectro de DEPT (E-14) e auxílio do modelo 55 pudemos atribuir os sinais de carbono para 40 /33a/.



Considerando que o rendimento da oxidação alílica de 39a foi muito baixa, optamos pelo desenvolvimento de outras metodologias com o objetivo de aumentarmos o mesmo.

Um novo levantamento bibliográfico nos conduziu a uma série de metodologias de oxidações alílicas, as quais foram exaustivamente abordadas, no entanto os respectivos rendimentos foram inferiores quando aqueles da oxidação com anidrido acético:ácido acético e CrO_3 /33/.

Os resultados de tais estudos estão resumidamente situados na Tabela 02.

TABELA 02

Reagentes	Temperatura	Tempo (h.)	Rend. (%)	Ref
$\text{CrO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ AcOH	T.A.	2	36	33
$\text{CrO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ AcOH Celite	T.A.	2	10	33
$\text{NBS}/\text{CaCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ luz visível	T.A.	20	mistura intratável	34
$\text{CrO}_3(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ CH_2Cl_2	T.A.	6	"	32,35
AcOH glacial $\text{Ac}_2/\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ anidro	T.A.	40	"	36
PCC/PhH pen/molecular 3A	refluxo	24 N_2	"	37
$\text{SeO}_2/\text{t-BuOOH}$	T.A.	---	"	38

As dificuldades e os baixos rendimentos observados na Tabela 02 para a oxidação alílica de C-3 do composto 39c, exigiram uma interpretação mais adequada para tal fato.

Como descrito por Dauben /32/ as oxidações alílicas principalmente com cromo (VI), apesar de serem amplamente utilizadas, apresentam uma série de dificuldades que somadas geralmente resultam num baixo rendimento.

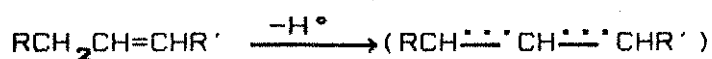
Entre os fatores que mais afetam as oxidações alílicas podemos citar:

a)- em casos de moléculas com metilas alílicas, estas em geral não são oxidadas;

b)- se mais de um grupo metileno alílico estiver presente em uma molécula conformacionalmente flexível, encontraremos enonas formadas da oxidação de ambas as posições. Caso a molécula seja conformacionalmente rígida, a seletividade é observada.

c)- o ataque em uma posição metínica alílica dará origem a cetonas insaturadas isoméricas. Rearranjos também podem ocorrer quando existir impedimento estérico.

Estes itens são melhores compreendidos se observarmos o mecanismo de oxidações alílicas com cromo (VI).



Supõe-se que um átomo de hidrogênio (ou íon hidreto) é abstraído de um carbono alílico para dar origem a um radical alílico (ou íon carbônio). A espécie resultante poderá ser oxidada nas duas posições do radical alílico (ou íon) para dar

origem à cetona α,β -insaturada /32/.

A razão dos produtos formados reflete uma combinação de diversos fatores:

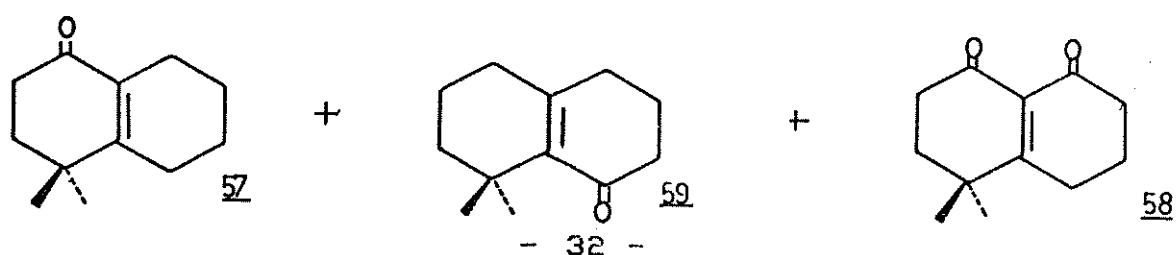
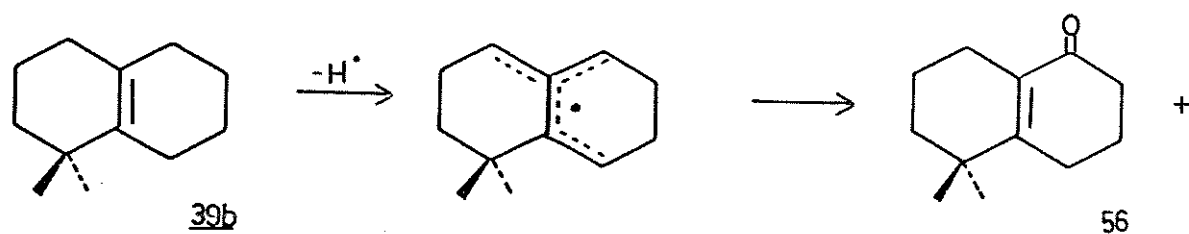
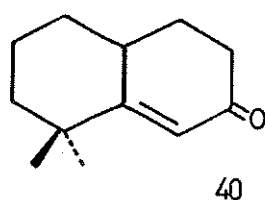
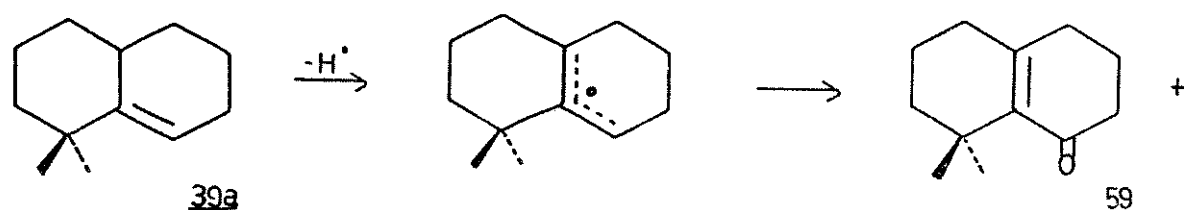
1 - acessibilidade estérica dos hidrogênios alílicos a serem abstraídos;

2 - energias relativas dos possíveis intermediários alílicos;

3 - controle estérico e eletrônico na etapa de transferência de oxigênio nos sítios competitivos.

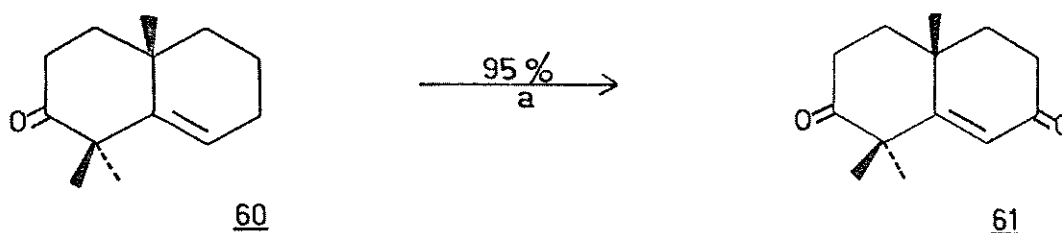
Considerando os itens colocados acima e extrapolando o mecanismo proposto para oxidações alílicas com cromo VI para a olefina 39a, sugerimos que os baixos rendimentos na passagem 39a para 40, estejam esclarecidos.

Produtos possivelmente obtidos durante a oxidação de 39a + 39b.



Apesar dos subprodutos não terem sido isolados e identificados, acompanhamento por CCD de sílica gel e hexano:éter etílico 7:3 como eluente indicou várias manchas com absorção em 364 nm e a revelação com anisaldeído queimou amarelo forte, ambas características de enonas.

De tal maneira a reforçar as afirmações acima quanto ao baixo rendimento na obtenção da enona 40, testamos a oxidação alílica de C-7 da cetona 60, a qual possui uma metila em posição angular, o que impede o rearranjo radicalar observado na olefina 39a e, conseqüentemente, a formação dos produtos secundários quando da oxidação da olefina 60.



a) CrO_3 , AcOH , Ac_2O , t.a.

Podemos observar que a posição C-10 está bloqueada, impedindo o rearranjo radicalar.

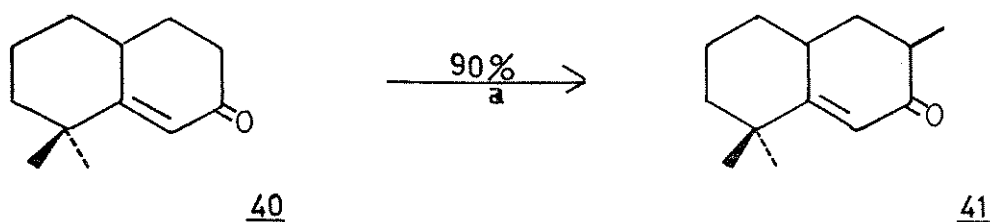
A cetona 60 em anidrido acético:ácido acético 0,5% foi adicionado lentamente CrO_3 anidro e finamente pulverizado. Após manipulação do bruto reacional, a enona 61 foi isolada com 95% de rendimento. A estrutura do composto 61 foi elucidada com base nos dados espectroscópicos.

O espectro de IV registrou bandas em 1675 cm^{-1} e 1710 cm^{-1} , características de carbonila α,β -insaturada e deformação axial de carbonila, respectivamente.

O espectro de RMN^{-1}H (E-15) indicou singlete em 1,21(3H), 1,32(3H) e 1,33(3H) ppm referentes as metilas geminais

em C-4 e a metila angular em C-10, respectivamente. Observamos ainda um singlete largo em 5,99(1H) ppm, atribuído ao próton olefínico HC-6.

Em sequência ao desenvolvimento da Rota A (Esquema 06, p.17) a alquilação da enona 40 foi efetuada com LDA a -78°C e iodeto de metila como agente alquilante /39/. Após manipulação do bruto reacional a enona 41 foi isolada com 90% de rendimento.



a) MeI, LDA, THF, -78°C .

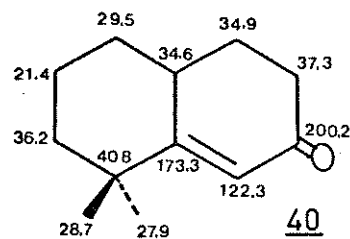
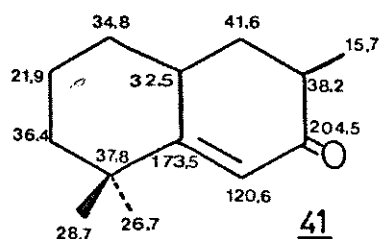
A necessidade de condições cinéticas para a alquilação de C-2 da enona 40, se fez necessário uma vez que a mesma possui o próton (H-8 α) que em condições termodinâmicas poderia ser abstraído fornecendo o composto alquilado em C-4, contrariando desta forma nossas expectativas.

A estrutura do composto 41 foi confirmada através de seus dados espectroscópicos. Assim, o espectro de RMN- ^1H (E-16) apresentou singletos em 1,15(3H) e 1,13(3H) ppm referentes às metilas geminais em C-5, um dubleto em 1,09(3H) ppm atribuído a H₃C-2, e um multiplete em 2,45(1H) ppm característico de HC-2, além de um singlete largo em 5,85 (1H) ppm referente ao próton olefínico HC-4.

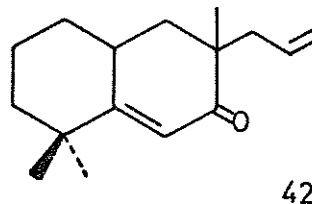
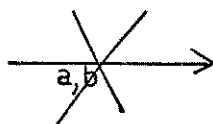
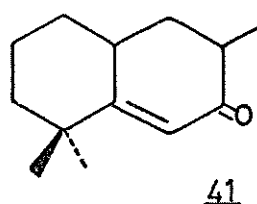
O espectro de IV evidenciou absorção característica de carbonilas de enonas em 1670 cm^{-1} .

Quanto ao espectro de RMN- ^{13}C (E-17), observamos 13 sinais de carbono, os quais foram atribuídos com auxílio do

espectro DEPT e baseando-nos no modelo 40 para a enona 41.

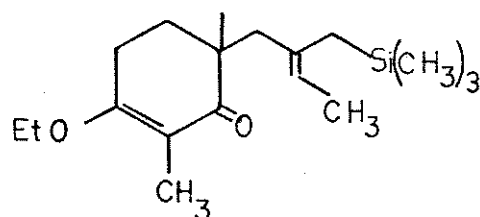
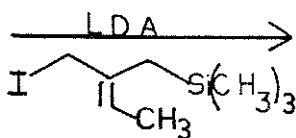
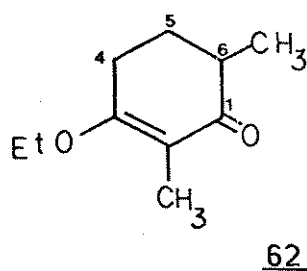


Para a obtenção da enona 42, isto é, a introdução de um substituinte alílico de C-2 em 41, consideramos que a mesma poderia ocorrer via uma segunda alquilação, como mostrado abaixo.



a) LDA, THF, -78°C , b) $\text{BrCH}_2\text{CHCH}_2$, THF.

Baseando-nos em um trabalhos sobre alquilações de enonas /43/ e especialmente em uma publicação de Majetich /40/ , onde a enona 62 foi submetida a segunda alquilação em C-6, aplicamos a mesma metodologia na tentativa de obtenção de 41.



A enona 41 foi dissolvida em THF e lentamente adicionada sobre LDA em THF a -78°C . Após 45 minutos foi adicionado brometo de alila em HMPA, este atuando como agente seqüestrante (no caso

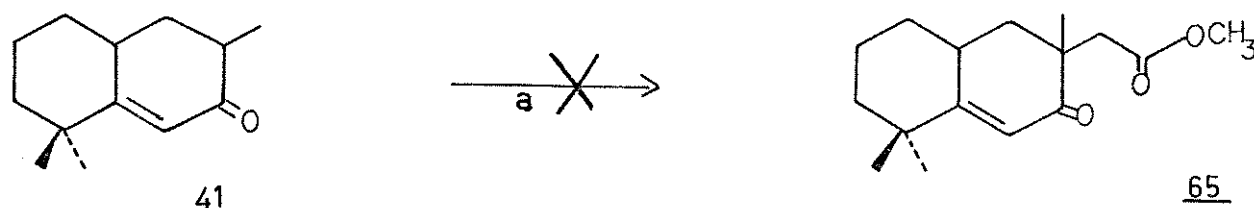
de Li^+).

Acompanhamento do bruto reacional em CCD indicou após exaustivas tentativas somente a presença do composto de partida. Em todas as tentativas a enona 41 foi integralmente recuperada, nunca observamos decomposição.

Vale a pena ressaltar que modificações foram introduzidas na reação como: adição do enolato sobre o agente alquilante, tempo de formação do enolato, geração do LDA *in situ* /41/, todos com o objetivo de isolarmos a enona 42. No entanto, a mesma jamais foi isolada.

Tentativa da segunda alquilação de C-2 da enona 41 via bromo acetato de metila 64.

Com as dificuldades observadas na tentativa de desenvolver a segunda alquilação de C-2 da enona 41, optamos pela mudança do agente alquilante para bromo acetato de metila 64. Neste caso esperavamos uma maior reatividade do agente alquilante frente ao enolato cinético da enona 41, como mostrado abaixo..



a) THF, -78°C , LDA, $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$. 64

A uma solução de LDA em THF anidro a -78°C foi adicionado lentamente a enona 41 em THF. Após 45 minutos, a adição de bromo acetato de metila 64 em HMPA e THF foi efetuada.

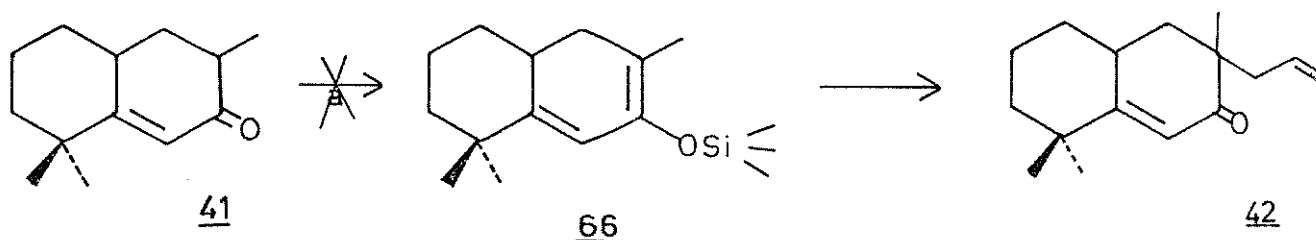
Acompanhamento do bruto reacional por CCD de sílica gel em hexano:éter etílico 7:3 jamais indicou qualquer mancha diferente do composto de partida 41.

Modificações foram empregadas na tentativa da segunda alquilação da enona 41, como adição do enolato sobre o agente alquilante, tempo de formação do enolato, geração do enolato *in situ*, no entanto a enona 65 não chegou a ser isolada.

Tentativa da segunda alquilação de C-2 da enona 41 via formação de silil enoléter 66

É conhecida a importância de silil enoléter como parte de rotas sintéticas de produtos naturais e outras moléculas complexas /42/. Considerando

- a) a fácil preparação de silil enoléter
- b) que se trata de uma reação limpa
- c) que o processo de desililação é suave
- d) silil enoléter torna o carbono mais nucleofílico frente a haletos terciários ou haletos pouco reativos, optamos pelo uso do mesmo com o objetivo de isolarmos o composto 42.



a) THF, LDA, -78°C , $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$.

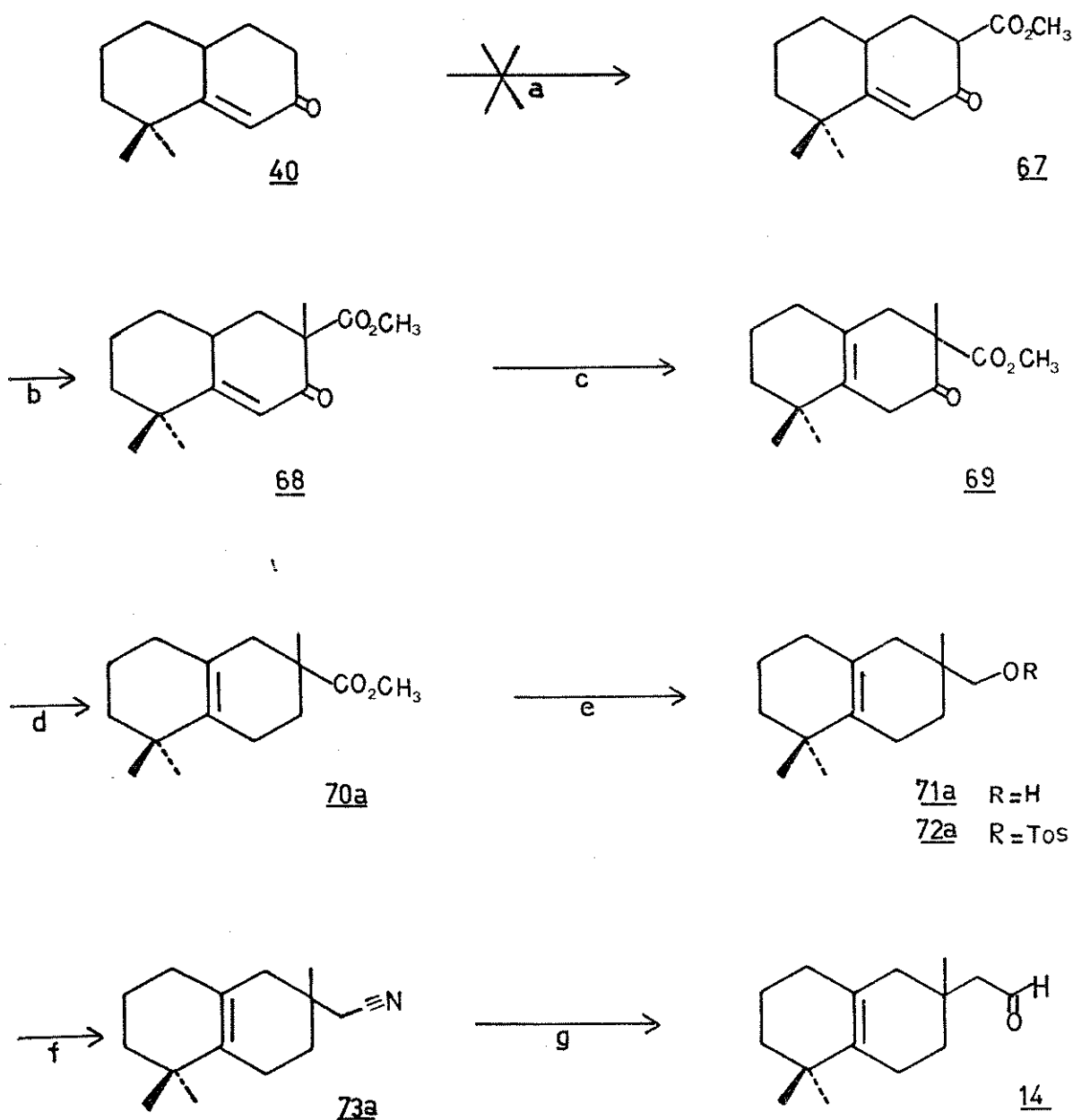
A uma solução de LDA em THF a -78°C foi adicionado a enona 41 dissolvida em THF, a seguir, adicionou-se cloro trimetil silano /40/. Após tratamento do bruto reacional e análise por RMN- ^1H , observamos que a enona 41 de partida se decompôs totalmente e o silil enoléter 66 jamais chegou a ser isolado.

Tendo em vista as dificuldades citadas na tentativa de obter o composto 42, optamos pela mudança da estratégia sintética Rota A (Esquema 06).

A partir deste ponto nos propusemos a trabalhar com o aumento da acidez de H-2, talvez assim, conseguíssemos isolar a enona 42 com C-2 dialquilado. A mudança de estratégia sintética pode ser visualizada no Esquema 08

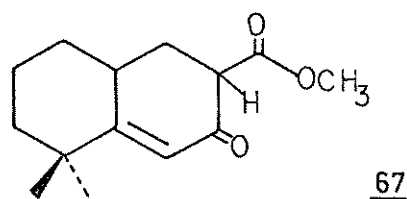
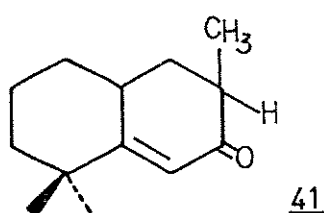
ESQUEMA 08

Projeto de síntese de (±) nanaimoal 14



a) carbonato de dimetila, NaH, Δ . b) K_2CO_3 , MeI c) t-BuOH, t-BuOK, Na_2HPO_4 d) NH_2NH_2 , Na, dietileno glicol, e) LiAlH_4 , éter etílico, f) TosCl , Pi g) NaCN , HMPA, Δ h) hexano, -78°C DIBAL.

Neste caso, com a obtenção do intermediário 67 estaríamos aumentando a acidez de H-2 (H α ' a carbonila α,β -insaturada apresenta pKa ~ 20 versus H α de β cetoéster em ~ 10,7) pois a abstração do mesmo utilizando condições cinéticas como LDA resultaria em um carbanion mais estabilizado uma vez que a carga negativa poderia se deslocar da carbonila cetônica para a carbometoxila, estabilizando o carbanion e conseqüentemente aumentando a reatividade frente a eletrófilo, no caso iodeto de metila /43/.



A enona 40 em carbonato de dimetila e NaH foi aquecida a 80°C durante 5 horas /44/. Acompanhamento da reação através de CCD de sílica gel indicou existência do composto de partida 40, além de manchas mais polares características de decomposição. Mesmo após inúmeras tentativas 67 não chegou a ser isolado.

O insucesso nas tentativas da segunda alquilação de C-2 do composto 41 talvez possa ser explicado em função da energia relativa dos possíveis intermediários no estado de transição, os quais provavelmente sejam muito energéticos e conseqüentemente desfavorecidos.

Considerando as dificuldades encontrados na tentativa de obtenção do intermediário 42 via Rota A, optamos pelo desenvolvimento da Rota B (Esquema 09 p.42), uma vez que estaríamos evitando a segunda alquilação de C-2 a qual nos pareceu inviável.

DESENVOLVIMENTO DA ROTA B

Reações de Ciclo Adição [4+2] tem sido o melhor caminho para gerar anéis de seis membros tão comum em produtos naturais. Em consequência, existem muitas publicações neste campo, sendo que a mais popular destas ciclo adições se refere a reação de Diels-Alder /45/. Nos últimos anos, a reação de Diels-Alder tem sido alvo de muitas estratégias sintéticas, principalmente na síntese de produtos naturais /45/.

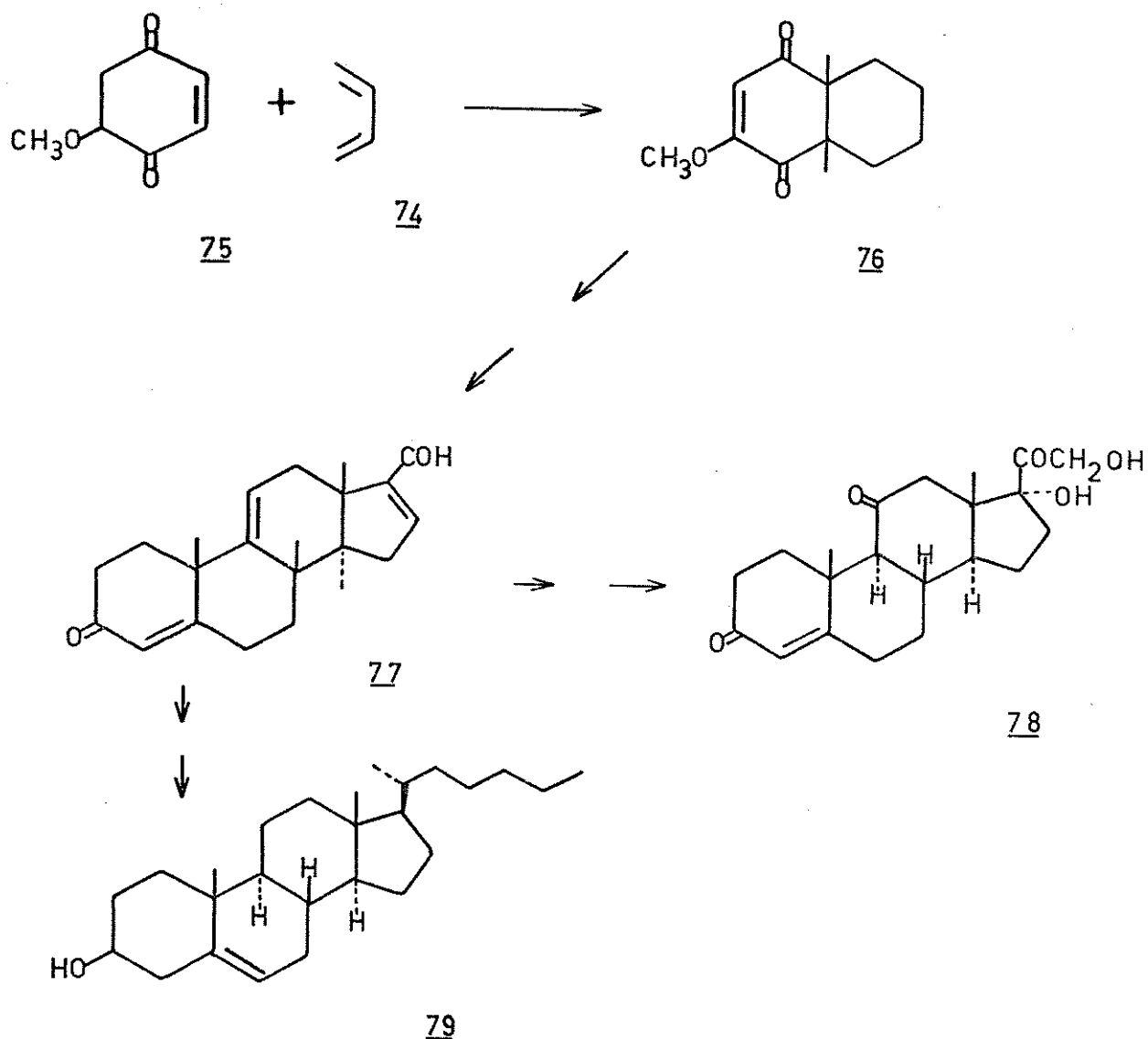
Em 1952 Woodward e colab. /46/ idealizaram um caminho sintético para a obtenção de esteróides de ocorrência natural. A primeira etapa da sequência sintética envolveu uma reação de Diels-Alder entre butadieno 74 e 2-metoxi-5-metil benzoquinona 75 para formação do anel A e B do aduto 76. Esquema 09 (p.42).

Na reação de ciclo adição, o aduto obtido 76, forneceu em 19 etapas o intermediário 77, crucial para obtenção da progesterona, desoxicorticosterona, testosterona, androsterona, cortisona 78 a qual foi o membro chave da classe citada, e colesterol 79 um alvo com oito centros quirais.

A partir do trabalho de Woodward e colab. /46/, as reações de Diels-Alder tem sido utilizadas no desenvolvimento de rotas sintéticas para obtenção de importantíssimos produtos naturais.

ESQUEMA 09

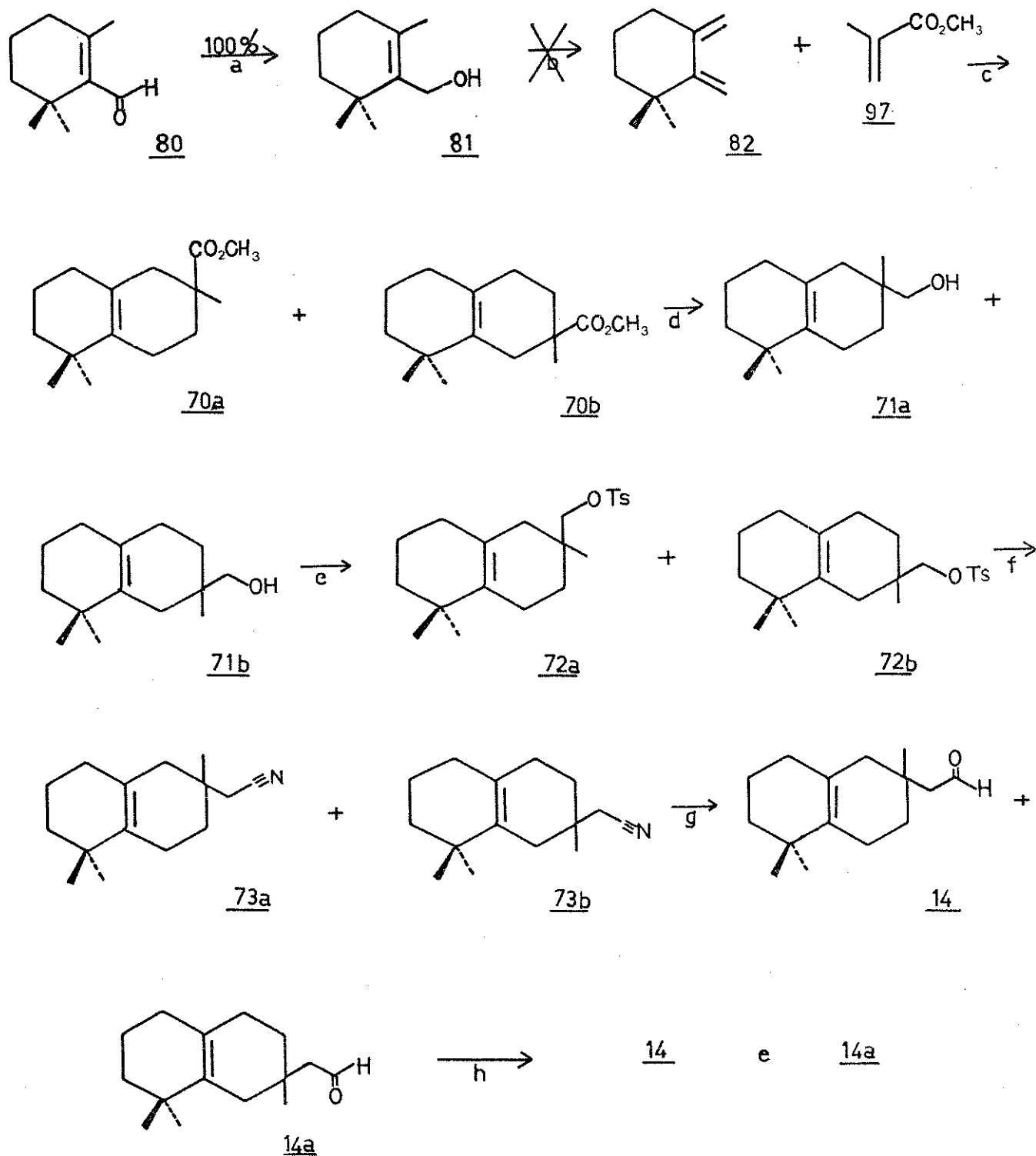
Obtenção de esteróides de ocorrência natural /46/.



Considerando o exposto acima e as dificuldades encontrados durante o desenvolvimento da Rota A, optamos pela tentativa de desenvolvimento da Rota B, ESQUEMA 10, onde visualizamos uma síntese mais rápida.

ESQUEMA 10

Tentativa de síntese de (±) nanaimoal 14 (Rota B)



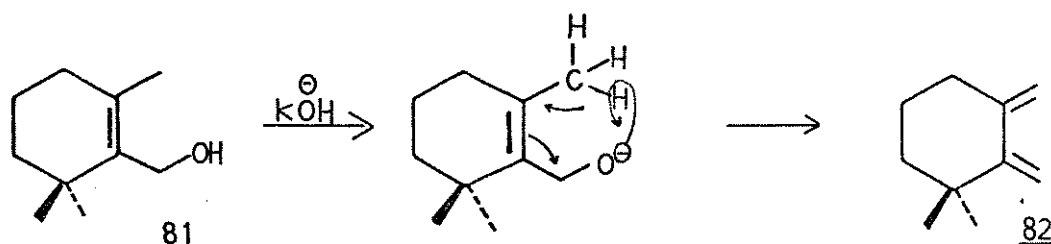
a) LiAlH_4 , éter etílico b) KOH , Δ , MeOH , c) Δ d) LiAlH_4 , éter etílico e) TsCl , pi , t.a. f) NaCN , HMPA , Δ , g) Hexano, DIBAL , -78°C h) separação dos regioisômeros.

A síntese se baseia em uma Reação de Diels-Alder entre o sinton A 82 e metacrilato de metila 83. Basicamente, a Rota B (Esquema 10) passa por uma etapa chave, a qual se refere à obtenção do dieno 82. Apesar das restrições relativas a reação de Diels-Alder quanto a regiosseletividade /47/, os quais foram mencionados por Andersen e colab. /16/, na obtenção do intermediário 28 (Esquema 03 p.13), optamos pela utilização da mesma no desenvolvimento da Rota B (Esquema 10 p.43).

De tal modo a dar início a Rota B, um levantamento bibliográfico nos direcionou a um trabalho de Ohloff e colab./48/, onde o dieno 82 poderia ser obtido a partir de β -ciclogeraniol 81 via pirólise de acordo com o esquema abaixo.

ESQUEMA 11

Mecanismo de obtenção do dieno 82



Em início a Rota B, β -ciclogeraniol 81 foi obtido pela redução de β -ciclocitral 80 com LiAlH_4 em éter etílico anidro com rendimento quantitativo

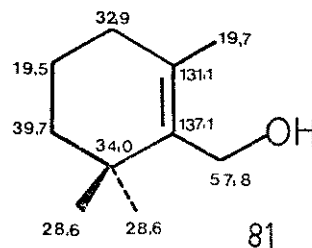
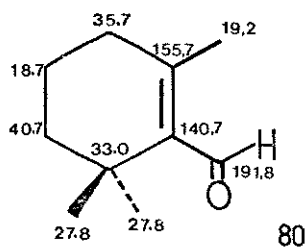
A estrutura do álcool 81 foi confirmada sem ambigüidades a partir dos dados espectroscópicos e comparação dos dados de IV, $\text{RMN-}^1\text{H}$ e EM com a literatura /49/. Assim, no espectro de IV observamos uma banda larga e intensa em 3350 cm^{-1} característica de hidroxila e uma absorção fraca em 1650 cm^{-1} devida a olefina tetrassubstituída.

A redução também foi evidenciada pelo espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-19) onde verificamos a ausência do próton aldeídico em 10,12ppm

além da presença de 2H carbinólicos em 3,98 ppm referentes a CH_2OH . Visualizamos ainda, um singleto em 1,00(6H) ppm atribuído as metilas geminais em C-6, um singleto em 1,68(3H) ppm característico da metila em C-2.

O EM registrou ion molecular $[\text{M}^+]$ em m/z 154 compatível com a estrutura proposta para 81, além de fragmentos em 139 referente a perda de metila e pico base em 121 atribuído a perda de H_2O .

No espectro de RMN- ^{13}C (E-18) visualizamos 10 sinais de carbono, os quais foram atribuídos baseando-nos nos espectros de DFL e FDFP (E-18) e utilizando β -ciclo citral 80 como modelo /50/.



Em sequência ao desenvolvimento da Rota B (Esquema 10), o álcool alílico 81 foi submetido às condições de pirólise descrita por Ohloff e colab./48/, no entanto mesmo após exaustivas tentativas o dieno 82 não chegou a ser isolado. Nas inúmeras vezes em que a pirólise foi testada, somente um "óleo" em estado completo de decomposição foi observado (análise por RMN- ^1H do bruto reacional, além de CCD em sílica gel, usando hexano:éter etílico 95:5 como eluente).¹

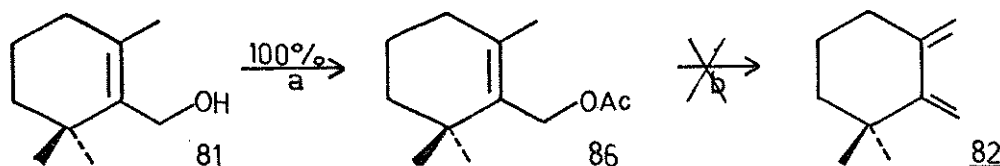
Tendo em vista as colocações acima e considerando que

1- Um contato direto com o Prof. Dr. Ohloff foi realizado através da Profa. Dra. Anita J. Marsaioli, o qual citou que a obtenção do dieno 82 a partir do álcool 81 é inadequada por este método e sugere que outras alternativas sintéticas sejam objetivadas para a obtenção do dieno 82.

ésteres sofrem eliminação pirolítica fornecendo olefina e ácido carboxílico /51/, um levantamento bibliográfico nos direcionou a um trabalho de Ostromuisslenskii /51/ onde acetato de crotila 84 foi convertido a butadieno 85 sob condições de pirólise.



Considerando as observações de Ostromuisslenskii /51/, optamos pela tentativa de obtenção do dieno 82 a partir do acetato 86.



a) Ac_2O , pi, t.a. b) KOH , MeOH , Δ .

O álcool alílico 81 foi submetido as condições normais de acetilação, ou seja, anidrido acético e piridina com agitação a temperatura ambiente durante uma noite. Após manipulação do bruto reacional, o acetato 86 foi obtido com rendimento quantitativo.

Os dados espectroscópicos do composto 86 caracterizaram a reação indicada. O espectro de IV apresentou banda em 1730 cm^{-1} atribuída a carbonila de acetato, além de ausência da banda larga em 3350 cm^{-1} característica de $-\text{OH}$ do álcool de partida 81.

No espectro de RMN^{-1}H (E-20) observamos singletos em 1,95(3H), 0,95(6H) e 1,65(3H) ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{CCOO}-$, as metilas geminais em C-6 e a $\text{H}_3\text{CC}-2$, respectivamente. O espectro evidenciou ainda, um singlete correspondente ao $\text{HC}-4$ de 86 o qual sofreu desproteção em relação ao precursor 81 e esta absorvendo em 4,50 (2H) ppm, caracterizando mais uma vez a acetilação.

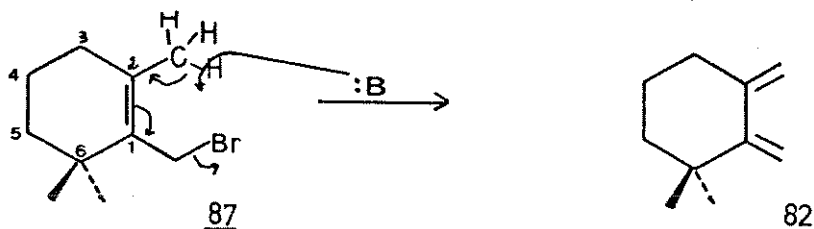
O acetato 86 foi submetido inúmeras vezes às condições de eliminação pirolítica /48/, no entanto, o dieno 82 jamais chegou a ser isolado. Análise da reação por CCD de sílica gel usando hexano:éter etílico 5% como eluente e RMN-¹H do bruto reacional após manipulação adequada, indicou em todas as tentativas decomposição total do acetato 86.

Com as dificuldades encontradas na tentativa de obter o dieno 82 a partir do álcool alílico 81 ou do respectivo acetato 86 via pirólise, optamos por uma modificação na Rota B.

Neste ponto, a metodologia a ser desenvolvida Esquema 12 (p.49) difere substancialmente da Rota B (Esquema 10) uma vez que estaremos evitando a eliminação pirolítica e utilizando a clássica reação de eliminação conjugada 1,4.

A idéia inicial seria a utilização de uma provável disponibilidade espacial dos protons de H₃C-2 versus H₂C-3 frente a uma série de bases, variando desde bases como LDA a -78°C a bases como t-BuO⁻K⁺ a temperatura de refluxo, levando a uma reação de eliminação 1,4.

Na tentativa de nos direcionarmos para a reação de eliminação conjugada 1,4 optamos por substituir a -OH por um melhor grupo abandonador ou seja o -Br.



O álcool alílico 81 foi submetido as condições de halogenação na presença de PBr₃ em hexano anidro a -78°C. /52/ O bruto reacional foi adequadamente manipulado e o brometo 87 obtido sem necessidade de purificação o que foi visualizado através de

análise de RMN-¹H .

A reação foi confirmada comparando os dados de IV, EM e RMN-¹H da literatura /53/ com os respectivos dados do composto 87. Assim, no espectro de IV, a ausência da banda de hidroxila do álcool alílico 81 precursor em 3350 cm⁻¹ sugeriu a reação. A presença das absorções em 700, 630 e 515 cm⁻¹ características de deformação angular assimétrica da ligação C-Br , confirmaram a halogenação.

Quanto ao espectro de RMN-¹H (E-21) uma pequena variação nos sinais de 2(H₃C)C-6 , H₃CC-2 e H₂C-OH em 1,10, 1,72 e 3,96 ppm, respectivamente esta compatível com os efeitos causados pela substituição de -OH para Br.

O EM apresentou ion molecular [M⁺.] em m/z 217, além de fragmentos em 137 e 136 relativo a perda de -Br e HBr, além de fragmentos em 95, 81, 67 e 53 u.m.a. referentes a perda de CH₂

a) Usando DBU como base

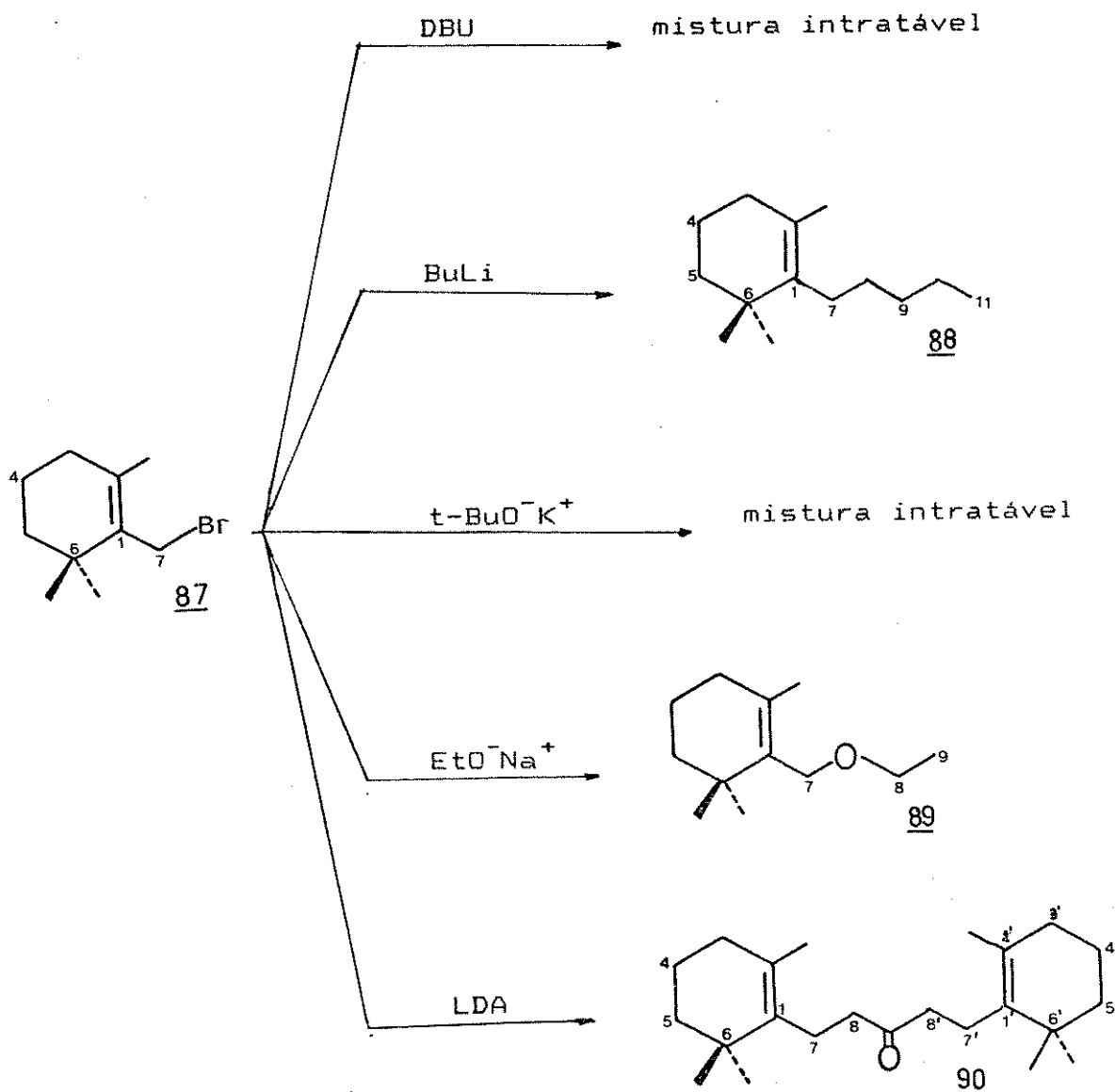
Brometo alílico 87 em benzeno e DBU foi submetido a temperatura de refluxo durante 2 horas e meia. Após este período, análise do bruto reacional por CCD em sílica gel usando hexano:éter etílico 5% como eluente nos indicou decomposição total do composto de partida 87.

b) Butil Lítio como base

Ao brometo alílico 87 em THF a -78°C foi adicionado lentamente BuLi. Ao final da adição de BuLi, a análise do bruto reacional por CCD de sílica gel indicou reação completa do brometo alílico 87.

ESQUEMA 12

Tentativas de obtenção do dieno 82 a partir de 87.



Após manipulação do bruto reacional, o composto 88 foi isolado e a estrutura sugerida através de dados espectroscópicos de RMN- ^1H , onde visualizamos singletos em 0,96(6H) e 1,56(3H) ppm atribuídos, respectivamente as metilas $2(\text{H}_3\text{C})\text{C}-6$ e $\text{H}_3\text{C}-2$ além do desaparecimento do singlete largo em 3,96(2H) ppm característico de $\text{H}_2\text{C}-\text{Br}$. Observamos ainda, um triplete em 1,03(3H) ppm

referente a $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{C}-1$ e uma região complexa de 1,60 a 2,16 ppm característica de protons alifáticos.

c) t-butóxido de potássio como base.

Brometo alílico 87 em t-butanol foi adicionado a uma solução de t-butóxido de potássio em t-butanol e submetido a agitação durante 1 hora. Após este período análise do bruto reacional por CCD utilizando hexano:éter etílico como eluente observamos decomposição completa do composto de partida 87.

d) Etóxido de Sódio como base

A uma solução de etóxido de sódio em etanol foi adicionado lentamente o brometo alílico 87 em etanol anidro. Após 2 horas sob agitação a temperatura ambiente, análise do bruto reacional por CCD de sílica gel indicou completa reação do brometo alílico de partida 87.

Após manipulação adequada do bruto reacional o composto 87 foi isolado e a reação confirmada com base nos dados de RMN- ^1H , onde observamos um tripleto em 1,16(3H), quarteto em 3,33(2H) e um singlete largo em 3,76(2H) ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O}-$, $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O}-$ e CH_2-O , respectivamente. O espectro apresentou ainda dois singletos em 1,00(6H) e 1,61(3H) ppm atribuídos a $2(\text{H}_3\text{C})\text{C}-6$ e $\text{H}_3\text{CC}-2$.

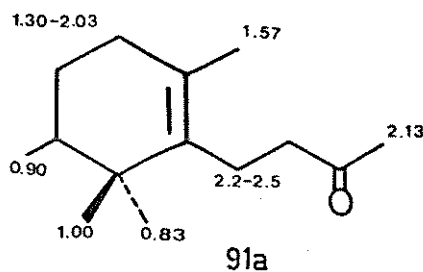
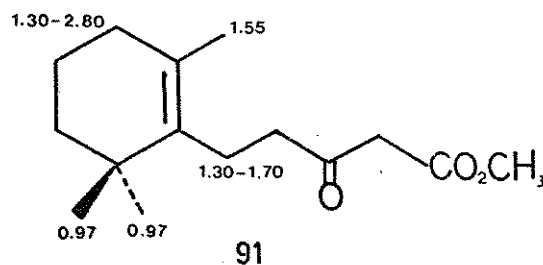
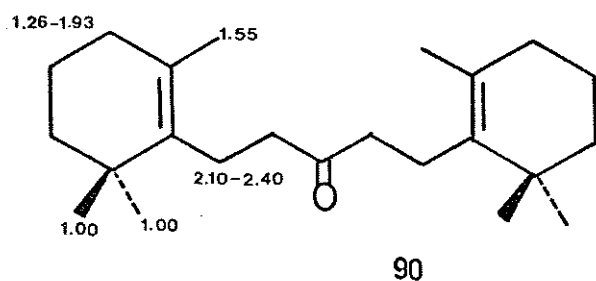
e) Diisopropil amideto de lítio (LDA) como base

A uma solução de LDA em THF a -78°C foi adicionado o brometo alílico 87 em THF. Ao final da adição, análise do bruto reacional por CCD de sílica gel observamos reação completa do

composto de partida 87. Manipulação adequada do bruto reacional forneceu, após purificação, o composto 90 em 80% de rendimento. A estrutura de 90 foi sugerida após cuidadosa análise dos dados espectroscópicos. Assim, no espectro de IV (E-23) observamos uma forte absorção em 1715 cm^{-1} , a qual foi atribuída a vibrações de deformação axial da ligação dupla carbono-oxigênio. Tal absorção nos surpreendeu, uma vez que o composto de partida 87 e mesmo o meio reacional não possuía fonte de oxigênio, com excessão do THF utilizado como solvente durante a reação.

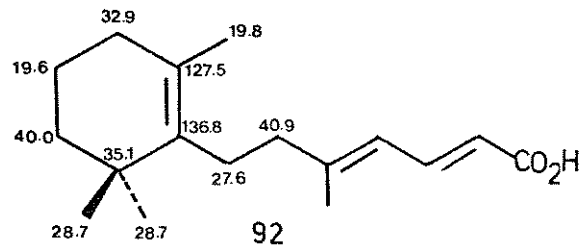
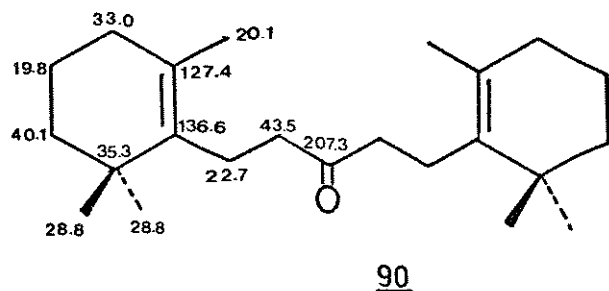
Dando continuidade à análise dos dados espectrocópicos, o EM indicou íon molecular $[M^{+}]$ em m/z 330, com fragmentos em 315, 297 e 137 unidades, sugerindo uma provável dimerização.

Quanto ao espectro de RMN- ^1H (E-22) observamos singletos em 1,00(6H) e 1,55(3H)ppm, além de multipletos em 1,26 a 1,93 ppm e 2,10 a 2,40 ppm, os quais foram atribuídos baseando-nos no modelo 91 /49/ e 91a /49a/.

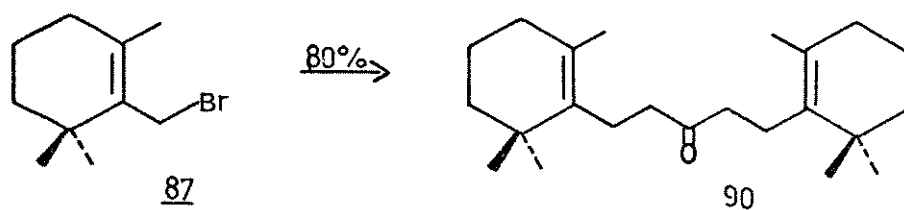


Relativamente ao espectro de RMN- ^{13}C (E-24) visualizamos 12 sinais de carbono, os quais tiveram seus deslocamentos químicos

atribuídos com base nos espectros de DFL e FDFF (E-24) e auxílio do modelo 92 /54/.



O fato da análise dos dados espectroscópicos nos conduzi-
rem a estrutura 90 nos surpreendeu uma vez que sugerimos uma dime-
rização, além da inserção de 3 átomos de carbono a partir de 87.

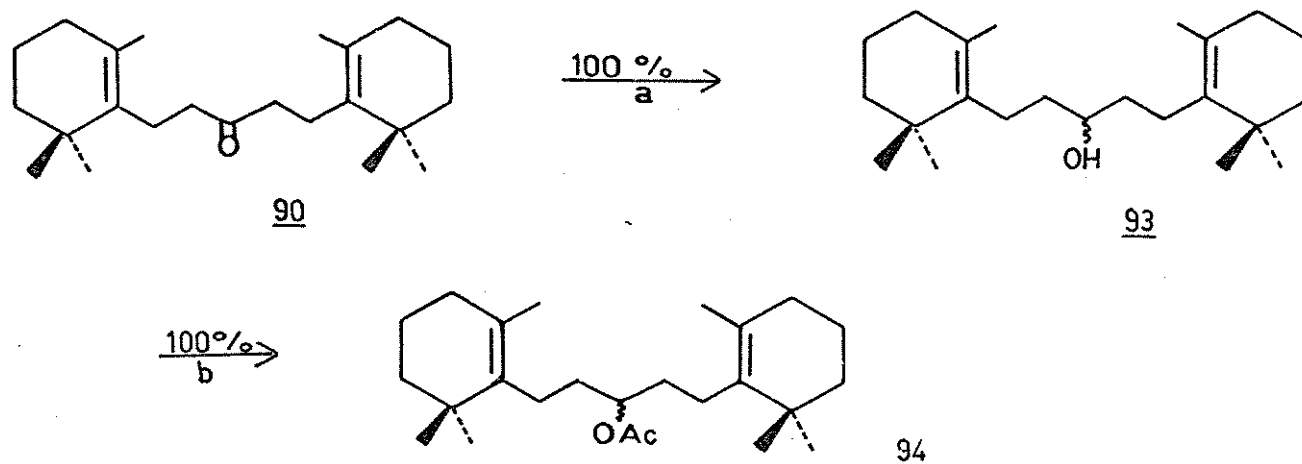


Tal fato nos conduziu a uma análise extremamente cuida-
dosa de todos os reagentes e solventes utilizados na reação, no
entanto jamais verificamos a presença de acetona ou qualquer outro
composto oxigenado. Salientamos ainda, que a reação foi inúmeras
vezes efetuada e em todos os casos o produto 90 isolado.

Considerando que as dúvidas persistiam mesmo após
análise dos dados de IV, RMN-¹H, EM, e RMN-¹³C (DFL, FDFF) uma vez
que não conseguíamos justificar o mecanismo da reação, optamos
pela preparação de derivados de 90 (Esquema 13), com o objetivo
de obtermos algum fato adicional nos dados espectroscópicos dos
respectivos derivados que nos auxiliassem na elucidação definitiva
da estrutura proposta para 90.

ESQUEMA 13

Preparação dos derivados da cetona 90



a) LiAlH_4 , éter etílico b) Ac_2O , piridina, t.a.

a) Redução com LiAlH_4

O composto 90 foi submetido as condições de redução de carbonilas em éter etílico anidro e LiAlH_4 . O respectivo álcool 93 foi obtido em rendimento quantitativo.

A reação de redução da carbonila foi confirmada pela análise dos dados espectroscópicos. Assim, no espectro de IV (E-25) o desaparecimento da absorção em 1715 cm^{-1} referente a carbonila e a presença de uma forte absorção em 3370 cm^{-1} característica de hidroxila confirmou a redução de 90.

O espectro de RMN- ^1H (E-26) indicou presença de próton carbinólico em 3,50 ppm na forma de um multiplete integrando para 1H, dois singletos em 1,01 ppm (12H) referente as metilas geminais em C-6 e C-6' e outro em 1,43 ppm atribuído a $\text{H}_3\text{CC}-2$ e $\text{H}_3\text{CC}-2'$.

O espectro de massa revelou sem ambiguidades ion molecular $[\text{M}^{+\cdot}]$ em m/z 332 . coerente com a fórmula molecular proposta $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}$, além de fragmentos em 314 e 299 u.m.a. relativos a perda de H_2O e $-\text{CH}_3$. Mais uma vez, o EM sugeriu a presença de um dímero.

b) Acetilação do sugerido álcool 93

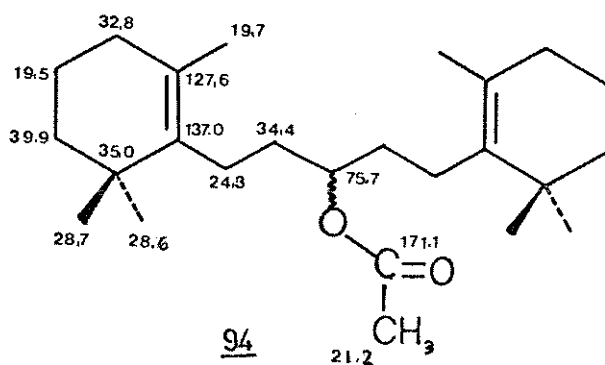
Ao álcool 93 em piridina, foi adicionado anidrido acético a temperatura ambiente. Manipulação do bruto reacional forneceu o composto 94 em rendimento quantitativo.

A confirmação da reação foi possível devido a análise dos dados espectroscópicos do composto 94. No espectro de IV o desaparecimento da absorção relativa a hidroxila confirma a esterificação do álcool 93, assim como o aparecimento da absorção em 1745 cm^{-1} atribuída a carbonila de acetato.

O espectro de massa do composto 94 indicou novamente sem ambiguidades ion molecular $[M^{+}]$ em m/z 374 . e fragmentos em 315 e 300 , referentes a perda de acetato e $-\text{CH}_3$, respectivamente.

O espectro de RMN- ^1H (E-27) do composto 94, mostrou singletos em 0,98, 1,58 e 2,06 ppm atribuídos as metilas de C-6 e C-6', C-2 e C-2' e $-\text{OOCCH}_3$, respectivamente, confirmando a acetilação. O espectro evidenciou ainda, um multiplete em 4,82 (1H) ppm referente a $\text{HC}-9$.

Relativamente ao espectro de RMN- ^{13}C (E-28), visualizamos 14 sinais de carbono, os quais foram atribuídos com base nos espectros de DFL e DEPT (E-28) usando o composto 92 (p.52) como modelo.

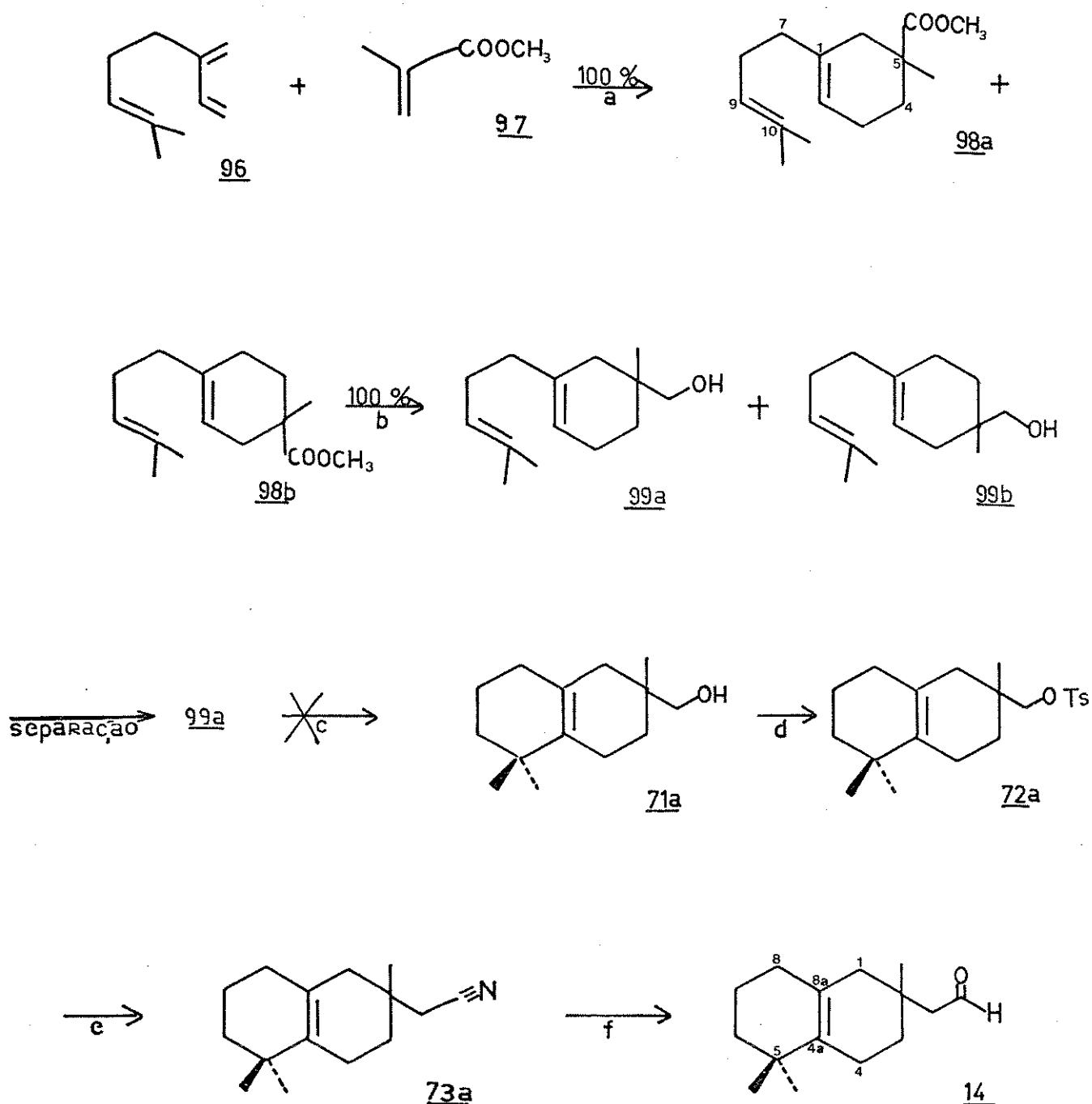


Com base nas discussões anteriores a respeito dos dados espectroscópicos dos compostos 90, 93 e 94 , a sugestão da estrutura para a cetona 90 se mantém. Sugerimos que a diisopropil amina tenha uma participação efetiva na homologação em 3 átomos de carbono em 90, uma vez que a reação efetuada na ausência da mesma fornece o composto 88 como produto majoritário (p.49).

DESENVOLVIMENTO DA ROTA C

ESQUEMA 14

Rota Sintética para a obtenção de (±) nanaimoal 14



a) 130°C, 1 noite b) LiAlH₄, éter etílico c) ácido fórmico, 60°C
d) TsCl, pi, t.a. e) NaCN, HMPA, Δ f) DIBAL, Hexano anidro, -78°C

Como descrito no decorrer da Rota B, as tentativas de obtenção do dieno 82 não foram bem sucedidas. Em função destes fatos, uma nova modificação foi introduzida na Rota B (Esquema 10 p.43), a qual deu origem à Rota C (Esquema 14), e altera dois pontos fundamentais:

a) Ao invés do dieno cíclico 82, passaríamos a utilizar um dieno acíclico, no caso mirceno 96, o qual é disponível comercialmente.

b) o anel A de ($\pm$) nanaimoal 14 deverá ser construído via ciclização intramolecular do aduto 98a.

Tendo em vista o exposto acima, iniciamos o desenvolvimento da Rota C (Esquema 14).

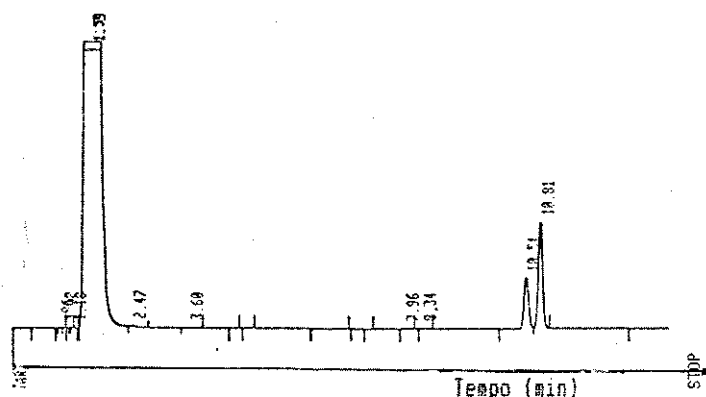
Mirceno 96 foi aquecido com metacrilato de metila 97 durante uma noite a 130°C. Tratamento adequado do bruto reacional forneceu em 50% de conversão e rendimento quantitativo, uma única mancha através de análise de CCD de sílica gel, usando éter de petróleo:éter etílico (9:1) como eluente.

Salientamos que neste ponto, tendo conhecimento prévio sobre problemas de regiosseletividade em reações de Diels-Alder /16/ esperávamos a formação de dois compostos na reação acima.

Com estas observações em mente nos direcionamos para a identificação do produto isolado.

O espectro de RMN-¹H (E-29) do produto da referida reação apresentou singletos em 1,12(3H) e 3,60(3H) ppm os quais foram atribuídos a H₃C-5 e -OOCH₃, respectivamente. O espectro evidenciou ainda dois singletos em 1,57(3H) e 1,65(3H) ppm atribuídos as 2(H₃C)C-10. No entanto, estes dados não nos trouxeram informações adicionais, uma vez que continuávamos a visualizar apenas um composto.

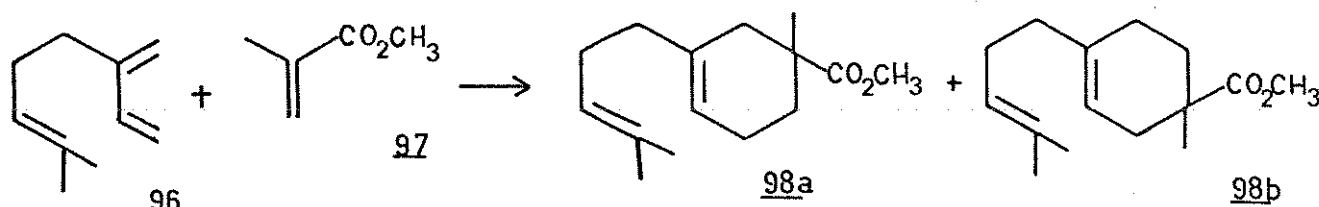
Observando que o espectro de RMN-¹H não nos trouxe informações a respeito dos possíveis regioisômeros, nos direcionamos para uma análise de CG do produto obtido. Como esperado, a CG forneceu o cromatograma abaixo que indicou presença de dois compostos numa proporção de 1:2.



De posse do cromatograma, nos pareceu conveniente uma análise que fornecesse dados sobre a estrutura correta dos regioisômeros, os quais foram designados 98a e 98b.

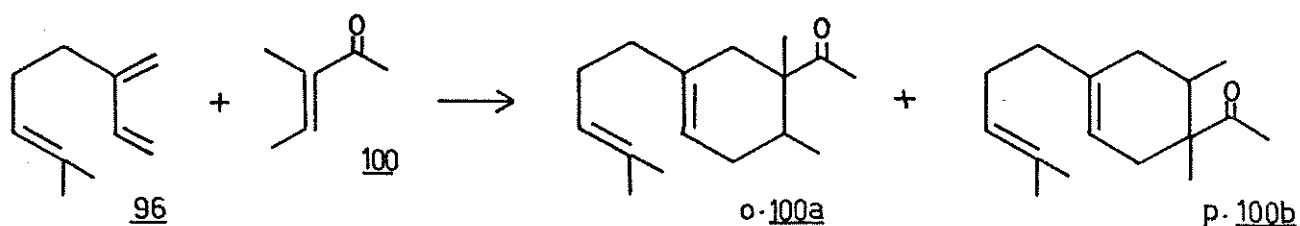
Com base em dados teóricos /45/ verificamos que mirceno 96 corresponde a um dieno que possui um grupo doador de densidade eletrônica onde $R=CH_2CH_2CHC(CH_3)_2$, por outro lado o dienófilo 97 apresenta um grupamento retirador de densidade eletrônica onde $R=-COOCH_3$.

Baseando-nos em trabalhos de Fleming /47/ verificamos que dienos e dienófilos com estas características devem gerar preferencialmente adutos para



Como exemplo podemos observar que o dieno 96 e o dienófilo 100, o qual apresenta as mesmas características que metacri-

lato de metila 97 forneceram majoritariamente adutos para /55/.

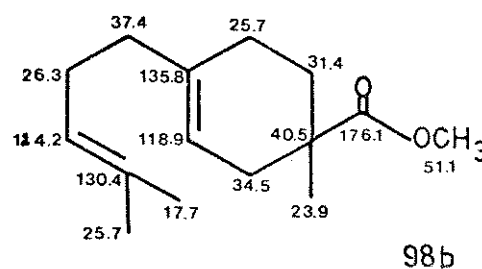
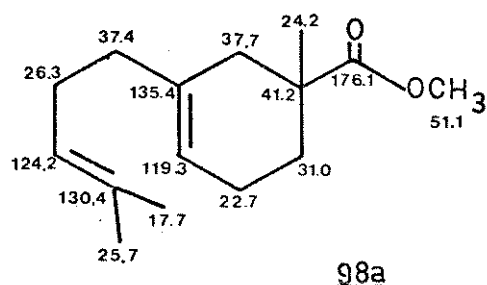


De posse das informações acima a respeito da regioseletividade observada em reações de Diels-Alder, optamos por continuidade do trabalho supondo que o regioisômero encontrado em menor proporção se tratava de 98a.

Em sequência a análise dos dados espectroscópicos do produto da reação de Diels-Alder o espectro de IV (E-31) registrou uma forte absorção em 1735 cm^{-1} característica de carbonila de éster.

O espectro de massa apresentou ion molecular $[M^+]$ em 236, o qual esta coerente com a fórmula molecular $C_{15}H_{24}O_2$, além de fragmentos em 221 e 177 referentes a perda de $-CH_3$ e $-COOCH_3$, respectivamente.

Analizando o espectro de RMN- ^{13}C DFL e FDFF (E-32) visualizamos vários sinais de carbono, os quais com ajuda do modelo 96a (p.61) foram atribuídos aos regioisômeros 98a e 98b.



Tentativas de separação dos regioisômeros 98a e 98b foram exaustivamente testadas, usando cromatografia radial, coluna de média pressão e uma variedade de eluentes, com acompanhamento por C.G., no entanto as técnicas empregadas não trouxeram resul-

tados satisfatórios.

Em função das observações colocadas acima, optamos pela continuidade da Rota C com a mistura dos regioisômeros 98a e 98b.

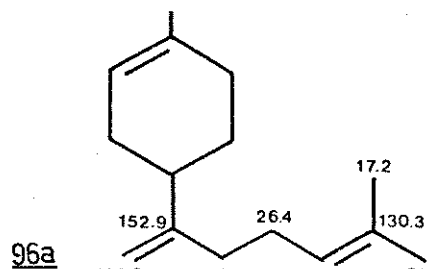
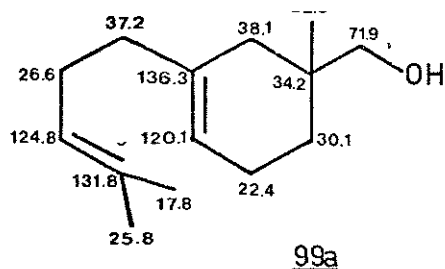
Redução da mistura dos ésteres 98a + 98b com LiAlH_4 em éter etílico anidro, forneceu o álcool 99a e o regioisômero 99b em rendimento quantitativo.

Confirmação da redução foi efetuada com base nos dados espectroscópicos do álcool 99a e 99b, os quais foram separados utilizando cromatografia de média pressão e éter de petróleo: acetato de etila 9:1 como eluente com acompanhamento por cromatografia gasosa. Neste ponto, sugerimos que as estruturas 99a e 99b se referem aos produtos minoritário e majoritário, respectivamente.

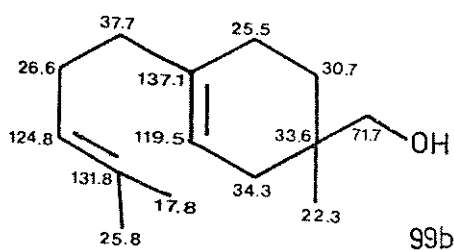
O espectro de IV mostrou banda em 3450cm^{-1} característica de hidroxila.

Apesar de termos separado os dois regioisômeros, os espectros de RMN^{-1}H de 99a (E-30) e de 99b (E-30a) não apresentaram diferenças significativas, mostrando singletos em 0,90(3H) e 3,36(2H) atribuídos a $\text{H}_3\text{CC}-5$ para 99a ($\text{H}_3\text{CC}-4$ para 99b) e aos prótons carbinólicos $\text{H}_2\text{C}-\text{OH}$, respectivamente. O espectro evidenciou ainda, singletos em 1,60(3H) e 1,68(3H)ppm referentes às metilas em C-10 e multipletos em 5,09(1H) e 5,38(1H) ppm atribuídos aos prótons olefínicos em HC-9 e HC-2.

A estrutura do álcool 99a foi definida a partir do espectro de RMN^{-13}C (E-33) o qual evidenciou 14 sinais de carbono. Os deslocamentos químicos foram atribuídos com auxílio do espectro DEPT e do modelo 96a /55a/.



Quanto a estrutura do álcool 99b o espectro de RMN-¹³C (E-33a) indicou a presença de 14 sinais os quais foram atribuídos com base nos espectros de DFL e DEPT e no modelo 96a (acima).



Em sequência ao desenvolvimento da Rota C, tentativa de ciclização do álcool 99a em ácido fórmico 95% a 60°C foram infrutíferas /16/. Considerando estas dificuldades, optamos por uma mudança da estratégia sintética Esquema 14, a qual deu origem a Rota D Esquema 15 (p.62).

DESENVOLVIMENTO DA ROTA D

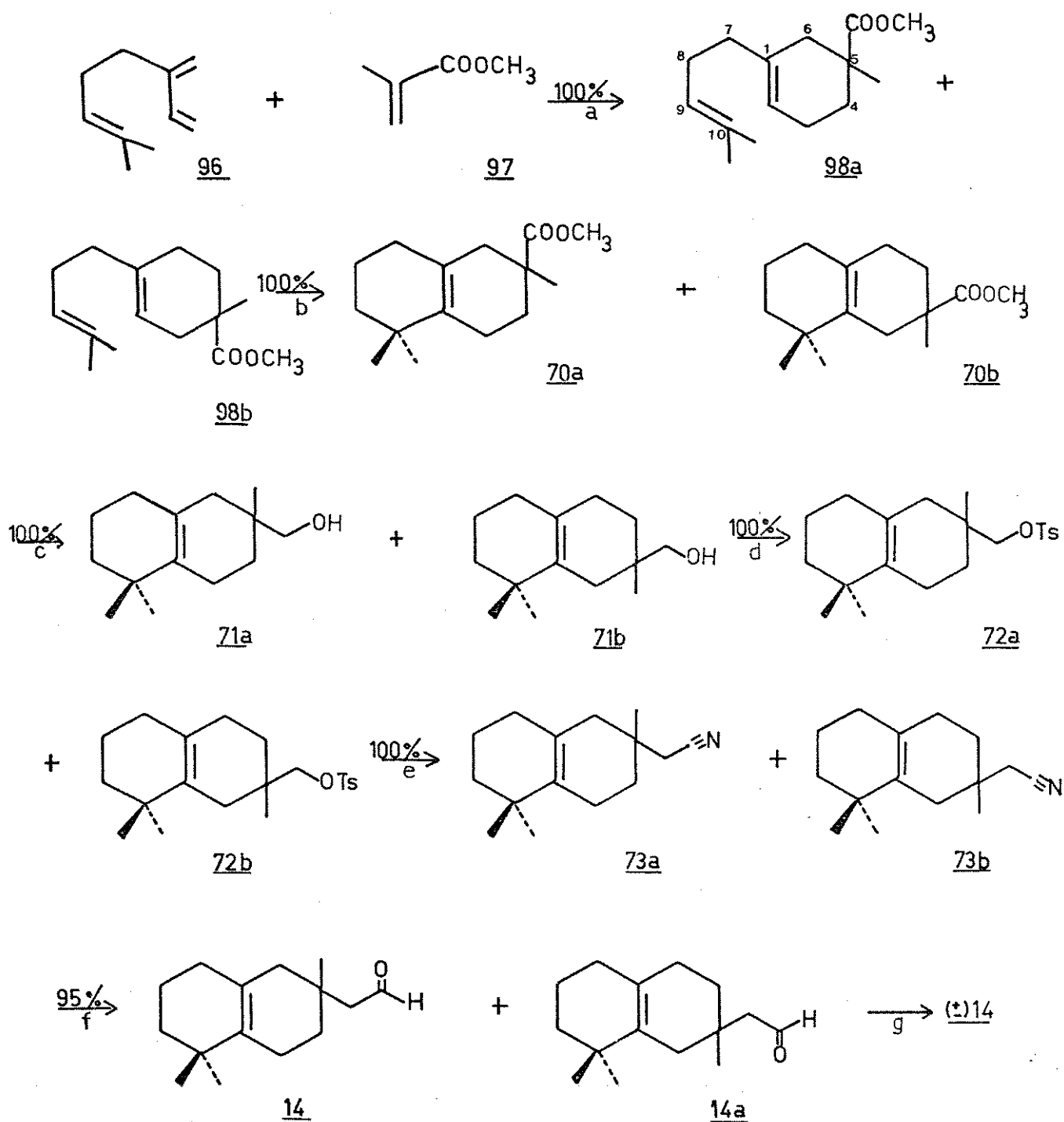
A partir deste ponto, optamos pela tentativa de ciclização dos regioisômeros 98a e 98b em ácido fórmico 95% a 60°C durante uma noite. Manipulação adequada do bruto reacional forneceu a mistura dos ésteres ciclizados Z0a+Z0b em rendimento quantitativo.

As estruturas de Z0a e Z0b foram determinadas após análise dos dados espectroscópicos. Assim, no espectro de IV (E-34) visualizamos uma forte absorção em 1740 cm⁻¹ atribuída a vibrações de deformação axial de carbonila.

Quanto ao espectro de RMN-¹H (E-35) visualizamos singletos em 0,90(6H), 0,95(6H) ppm atribuídos as metilas geminais em

ESQUEMA 15

Síntese de (±) nanaimoal 14 e do regioisômero (±) 14a.

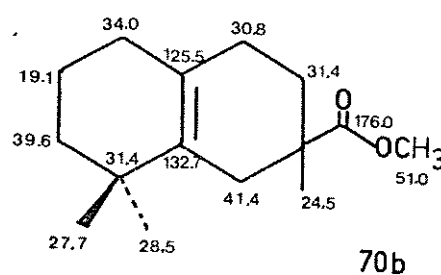
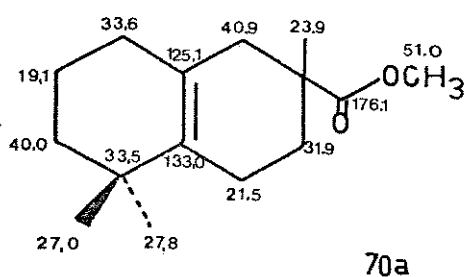


a) 130°C, 1 noite b) ácido fórmico, 60°C c) LiAlH₄, éter etílico
d) TsCl, pi, t.a. e) NaCN, HMPA, Δ f) DIBAL, Hexano anidro, -78°C.

C-5 de 70a+70b, além de outros dois singletos em 1,10(6H) e 3,55 (6H) ppm referentes as H_3C -2 de 70a (H_3C -3 de 70b) e $-COOCH_3$ de 70a e 70b, respectivamente.

Quanto ao EM observamos íon molecular $[M^{+}]$ em 236 u.m.a. coerente com a fórmula estrutural $C_{15}H_{24}O_2$ e fragmentação em 221, 176 e 161 referentes a perda de $-CH_3$, $-COOCH_3$ e $-CH_2$, respectivamente.

Analisando os espectros de RMN- ^{13}C verificamos vários sinais de carbono os quais foram atribuídos com auxílio dos espectros DFL e FDFE e do modelo 14 (p.69).



Os regioisômeros 70a e 70b foram submetidos às condições de redução com $LiAlH_4$ e éter etílico, fornecendo a mistura dos álcoois 71a e 71b em rendimento quantitativo.

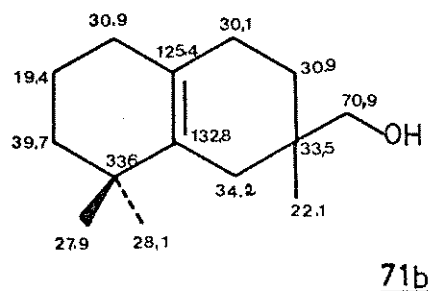
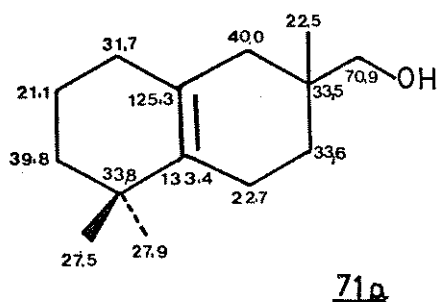
Tentativas de separação dos regioisômeros por cromatografia radial e coluna de média pressão usando éter de petróleo: acetato de etila como eluente e acompanhamento por C.G. não se mostraram eficientes

Considerando o colocado acima optamos pela elucidação estrutural da mistura dos regioisômeros 71a e 71b através de análise dos dados espectroscópicos. Assim, o espectro de IV evidenciou uma forte absorção em 3450 cm^{-1} característica de $-OH$.

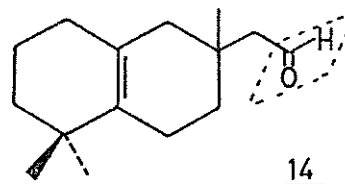
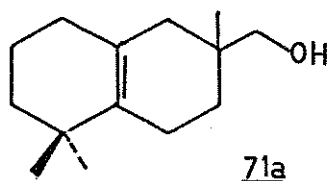
O espectro de RMN- 1H (E-36) indicou singletos em 0,80 (6H) e 0,90(12H) ppm atribuídos as H_3C -2 de 71a (H_3C -3 de 71b) e 2(H_3C)-5, respectivamente, além de um singlete largo em 3,25

(4H) ppm referente a $-CH_2OH$ de 71a e 71b.

Quanto ao espectro de RMN- ^{13}C (E-37) os carbonos de 71a e 71b foram assinalados baseando-nos nos espectros de DFL e FDFF (E-37) e usando o composto 14 e 14a (p.68 e 69) como modelo.



Comparando a estrutura do álcool 71a e o esqueleto de ($\pm$) nanaimoal 14 (Esquema 14) ficou evidenciado quão próximo estamos da estrutura do aldeído 14.



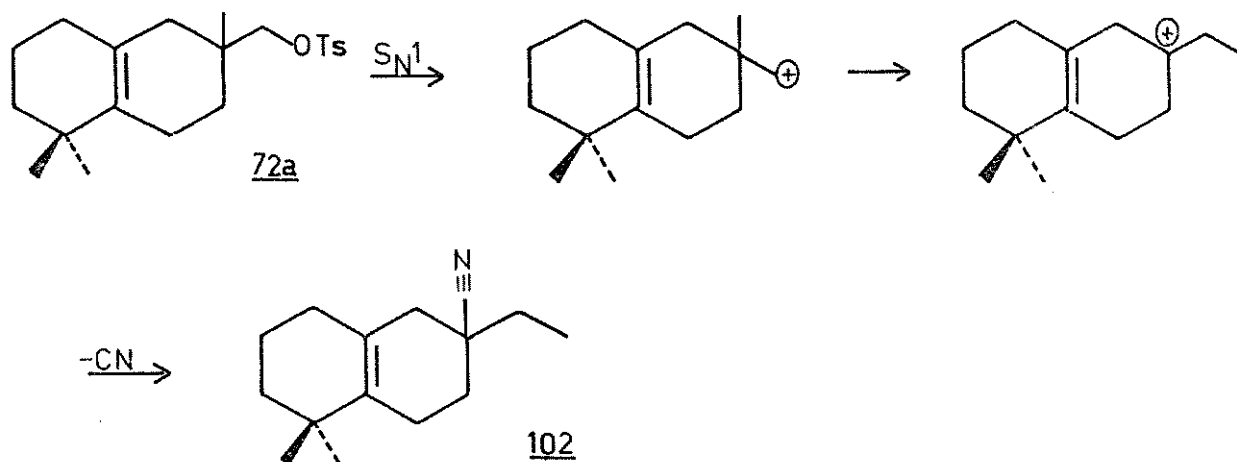
Com as observações acima, visualizamos que o esqueleto de ($\pm$) nanaimoal 14 estaria completo com a homologação da cadeia lateral em C-2 em um átomo de carbono.

Dentre os vários métodos descritos na literatura para homologação de cadeias carbonicas, optamos pela introdução de um átomo de carbono, via adição de nitrila /56/.

Esta metodologia nos pareceu atrativa levando-se em consideração que os regioisômeros 71a e 71b poderiam facilmente ser esterificados a ésteres sulfônicos e posteriormente submetidos a reação de substituição nucleofílica pelo íon cianeto ($-CN$), forne-

cendo a cadeia lateral em C-2 de ($\pm$) 14 devidamente homologada.

Como regra geral, a formação de nitrilas é atrativa a partir de haletos ou tosilatos primários onde os rendimentos obtidos são excelentes. Para haletos e/ou tosilatos secundários, os rendimentos encontrados são moderados, já para haletos e/ou tosilatos terciários observa-se majoritariamente produtos de eliminação /57/. Em nosso caso, nos deparamos com os álcoois neopentílicos 71a e 71b os quais poderiam ser tosilados e submetidos a reação de substituição nucleofílica pelo íon cianeto, fornecendo majoritariamente produto de rearranjo, onde sistemas t-amil frequentemente predominam /58/.



Em virtude do exposto acima, julgamos conveniente um levantamento bibliográfico onde tal rearranjo pudesse ser evitado. Assim, nos deparamos com um trabalho desenvolvido por Mosher e colab. /58/, onde o uso de HMPA como solvente nas reações de substituição nucleofílica de tosilatos neopentílicos leva somente a produtos S_N2 sem presença de produtos rearranjados.

Sendo assim, os álcoois 71a+71b foram submetidos as condições de esterificação na presença de cloreto de p-toluenossulfonila em piridina /56/. Após manipulação do bruto reacional, a mistura dos ésteres p-toluenossulfônico 72a+72b foi isolada em

rendimento quantitativo.

A reação foi confirmada através de análise dos dados espectroscópicos. O espectro de IV apresentou fortes absorções em 1360 e 1190 cm^{-1} características de deformação axial assimétrica e simétrica do grupamento $-\text{SO}_2$.

O espectro de RMN- ^1H (E-38) mostrou singletos em 0,90 "(18H)" ppm característico de $2(\text{H}_3\text{C})\text{C}-5$ de 72a (72b) e $\text{H}_3\text{CC}-2$ de 72a ($\text{H}_3\text{CC}-3$ de 72b), além de um singlete em 2,45 "(6H)" ppm atribuído a $\text{H}_3\text{CTos}-(\text{72a e 72b})$. O espectro evidenciou ainda um singlete largo em 3,65 "(4H)" ppm referente a $-\text{H}_2\text{C}-\text{OTs}$ e dois dubletos centrados em 7,26 ("2H", $J=8\text{Hz}$) e 7,73 ("2H", $J=8\text{Hz}$) característico dos prótons aromáticos.

Dando continuidade ao desenvolvimento da Rota D, a mistura dos ésteres p-toluenossulfônicos 72a e 72b em HMPA e H_2O foi adicionado NaCN e mantida a 80°C durante uma noite /56/. Manipulação do bruto reacional forneceu a mistura das nitrilas 73a e 73b em rendimento quantitativo.

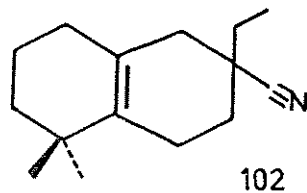
Análise dos dados espectroscópicos das nitrilas confirmou a reação. Assim, o espectro de IV (E-40) indicou uma banda em 2240 cm^{-1} característica de nitrilas.

O espectro de RMN- ^1H (E-39) apresentou singletos em 0,99 (6H), 1,00 (6H) e 1,10 (6H) ppm atribuídos a $2(\text{H}_3\text{C})\text{C}-5$ (73a e 73b) e a $\text{H}_3\text{CC}-2$ de 73a e ($\text{H}_3\text{CC}-3$ de 73b), respectivamente. O espectro evidenciou ainda um singlete em 2,16 (4H) ppm atribuído a H_2CCN de 73a e 73b o qual sofreu uma proteção de 1,49 ppm em relação aos ésteres sulfônicos 72a e 72b precursores. Tal proteção está em concordância com o esperado uma vez que $-\text{CH}_2\text{CN}$ se encontram no cone de proteção das respectivas nitrilas.

O espectro de massa evidenciou íon molecular em $[\text{M}^+]$ em

214 u.m.a. , coerente com a fórmula molecular proposta $C_{15}H_{23}N$.

Ressaltamos que através de análise de RMN- 1H não foi observado produto de rearranjo 102 (citado na p.65).



Às nitrilas 73a+73b em hexano anidro a $-78^{\circ}C$, foi adicionado lentamente DIBAL. Após manipulação do bruto reacional ($\pm$) nanaimoal 14 e o regioisômero 14a foram purificados em coluna rápida de sílica gel utilizando éter de petróleo:éter etílico 97:3 como eluente com 95% de rendimento.

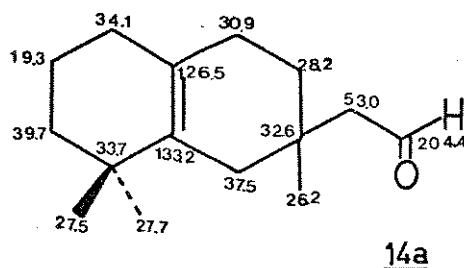
Considerando a impossibilidade de separação dos regioisômeros nas etapas anteriores, nos direcionamos para a tentativa de separação de ($\pm$)14 e do respectivo regioisômero ($\pm$)14a através de uma minuciosa análise de eluentes, colunas, cromatografia de média pressão , cromatografia radial etc... Deste modo observamos que a separação dos regioisômeros seria possível com o uso de coluna de média pressão, utilizando uma mistura de éter de petróleo:acetato de etila 97:3 como eluente.

O regioisômero ($\pm$)14a foi separado de ($\pm$)14 e teve a estrutura confirmada através de análise dos dados espectroscópicos. Assim, o espectro de IV evidenciou uma forte absorção em 1720 cm^{-1} atribuída a carbonila da função aldeído.

Quanto ao espectro de RMN- 1H (E-43) verificamos singletos em 0,94(6H), 1,08(3H), atribuídos as $2(H_3C)C-5$ e H_3CC-3 respectivamente, além de um tripleto em 9,88(1H) referente a $-CHO$

O espectro de RMN ^{13}C (E-45) apresentou 15 sinais de carbono os quais foram atribuídos com base nos espectros de DFL e

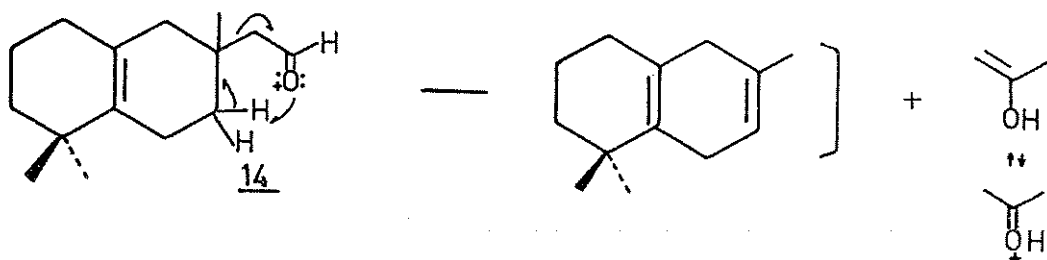
DPET e com auxílio do composto 14 (p.69) como modelo.



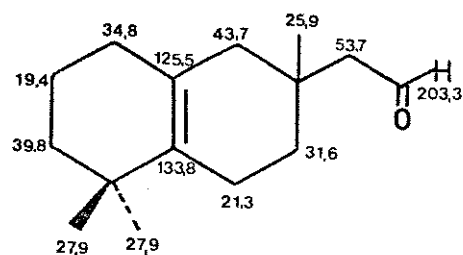
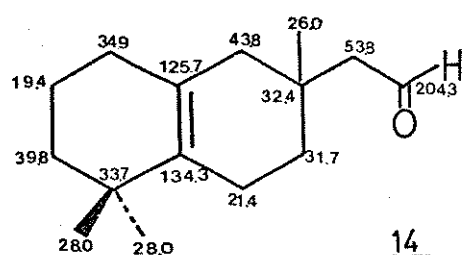
Quanto a ($\pm$) nanaimoal 14 a separação de ($\pm$) 14a não foi total e isolamos o mesmo enriquecido. No entanto, a confirmação estrutural de ($\pm$) 14 foi elucidada sem ambiguidades baseando-nos nos dados espectroscópicos do produto natural 14, os quais mostraram total concordância. Assim o espectro de IV (E-41) evidenciou absorção em 1720 cm^{-1} atribuída a carbonila de aldeído.

No espectro de RMN- ^1H (E-42) verificamos singletos em $0,98(6\text{H})$ ppm e $1,05(3\text{H})$ ppm atribuídos a $2(\text{CH}_3)\text{C}-5$ e $\text{H}_3\text{CC}-2$, respectivamente, além de um tripleto em $9,86(1\text{H})$ ppm designado ao próton aldeídico $-\text{COH}$.

O espectro de massa mostrou íon molecular $[\text{M}^+]$ em 220 u.m.a. concordante com a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$, além de fragmento em m/e 176 e pico base para m/e 161 resultante da perda de etanal via rearranjo de McLafferty e perda de metila.



No espectro de RMN- ^{13}C de ($\pm$) 14 (E-44) observamos presença de 15 átomos de carbono. Os deslocamentos químicos e as respectivas multiplicidades foram atribuídas por comparação com o dados do produto natural 14 e demonstraram total concordância.



Deste modo atingimos o principal objetivo deste trabalho uma vez que apesar de termos presenciado o problema com regioseletividade da reação de Diels-Alder no Esquema 15, o mesmo foi superado uma vez que todas as etapas da sequência sintética apresentaram rendimento quantitativo, com excessão da redução das nitrilas 73^a e 73^b ao aldeído ($\pm$)14 e ($\pm$)14^a que apresentou um rendimento de 95%. Deste modo o rendimento global de obtenção de ($\pm$) nanaimoal 14 foi de 33% o que é considerado excelente se referindo a síntese de produtos naturais.

CAPÍTULO II

ESTUDO DE REMOÇÃO REDUTIVA
DE ÉSTERES METANOSSULFÔNICOS

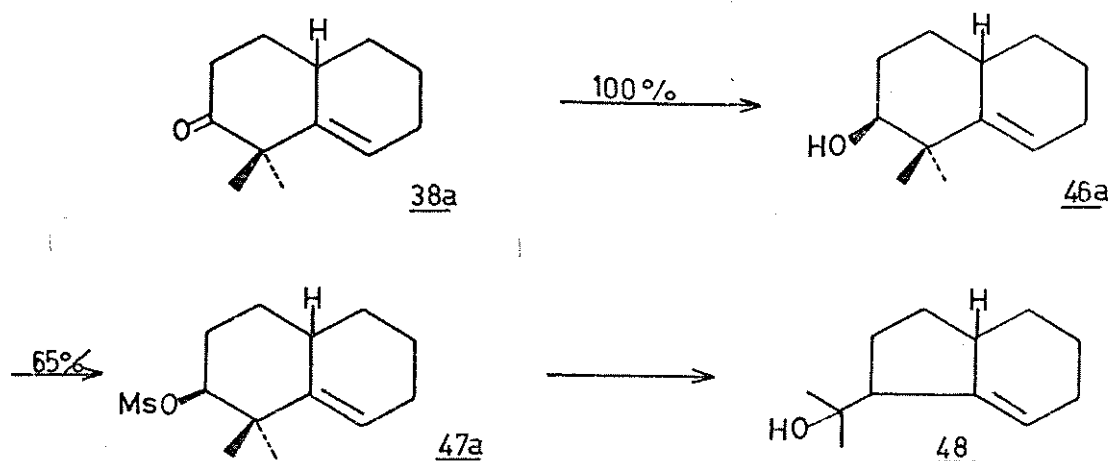
ESTUDO DE REMOÇÃO REDUTIVA DE ÉSTERES METANOSSULFÔNICOS

Os esforços desenvolvidos por vários grupos de pesquisadores objetivando a redução de funções carbonílicas aos respectivos compostos metílicos, metílenos e metínicos remontam décadas, onde os trabalhos pioneiros foram as tão bem conhecidas reações de Wolff-Kishner e Clemensen /23,28/. No entanto, estas reações não apresentam resultados satisfatórios para a redução de uma série de compostos, talvez devido às condições drásticas em que as mesmas são processadas. Em função destas observações, várias modificações foram efetuadas e novas metodologias desenvolvidas buscando aperfeiçoamento das mesmas para os mais diversos compostos carbonilados.

As metodologias desenvolvidas até os dias atuais foram citadas no desenvolvimento da Rota A (Esquema 06, p.17), quando a tentativa de redução da carbonila cetônica de C-6 de 38a para CH_2 nos forneceu resultados interessantes (Esquema 07). A metodologia aplicada foi a mesma utilizada por Tatsuno e colab. /30 / para a remoção redutiva de ésteres metano e p-toluenossulfônicos.

ESQUEMA 07 (p.23).

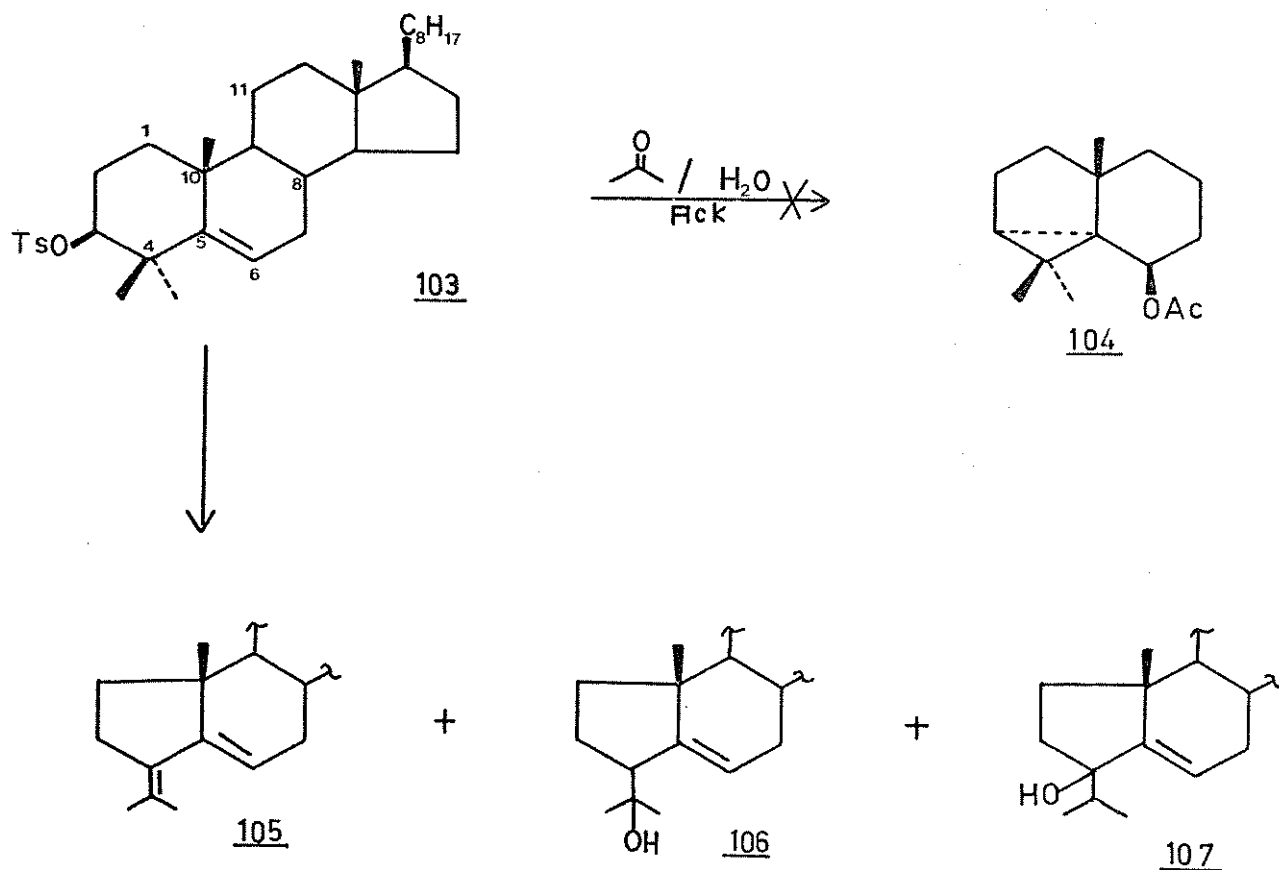
Obtenção do álcool 48.



O rearranjo observado na passagem de 38→ 48 é conhecido através de uma publicação de Summers e colab. /60,61/ quando 4,4-dimetil p-tolueno sulfonato de colesterol 103 é aquecido em solução aquosa de acetona e acetato de potássio com o objetivo de se obter o correspondente i-esteróide 104, no entanto sob estas condições foram isolados os produtos rearranjados com contração do anel A 105, 106 e 107.

ESQUEMA 16

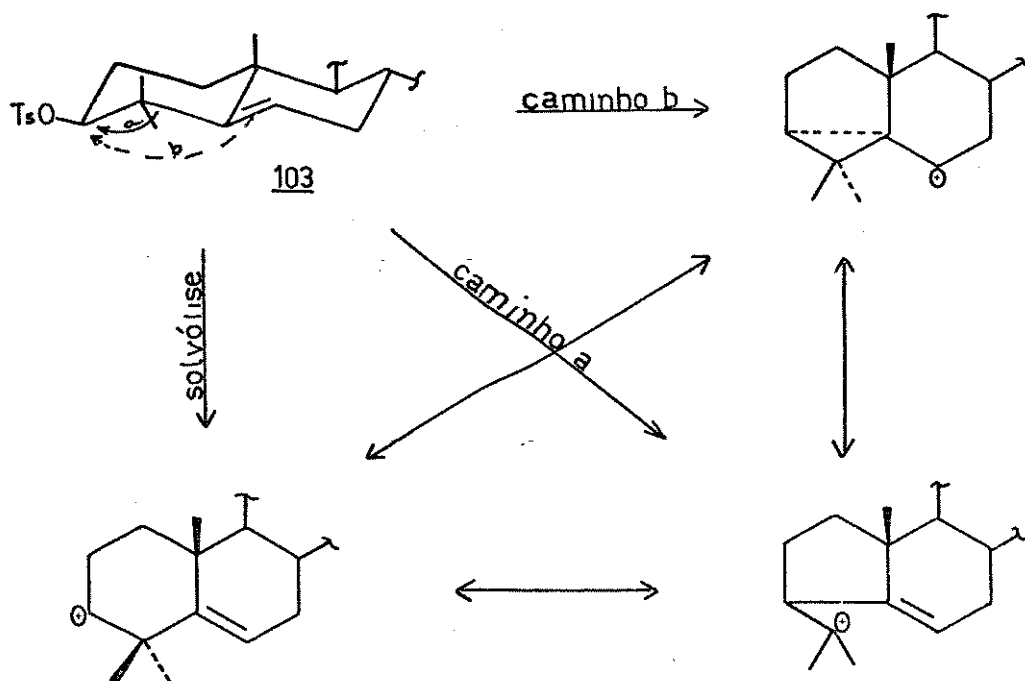
Rearranjo do 4,4-dimetil p-tolueno sulfonato de colesterol 103



Summers e colab. /61/ sugerem a formação dos produtos 105, 106 e 107 isolados durante a tentativa de obtenção do i-esteróide 104 através de dois prováveis mecanismos, os quais são visualiza dos abaixo.

ESQUEMA 17

Mecanismos prováveis para a obtenção do produto rearranjado 106



No caminho a observamos o rearranjo de Wagner predomiⁿando sobre a participação homoalílica dos eletrons π da ligação C_5-C_6 (caminho b).

No caminho b o rearranjo é favorecido pela assistência anquimérica oriunda dos eletrons π da ligação C_5-C_6 .

Baseando-nos nas observações de Summers e colab. /61/ e na obtenção do composto 106 (Esquema 16 p.71) nos propusemos a desenvolver um estudo sistemático com uma série de compostos, objetivando uma melhor compreensão do rearranjo observado na passagem de 38a $\rightarrow$ 48.

Os compostos submetidos ao estudo sistemático podem ser visualizados na Tabela 03 (p.74) e foram selecionados através de :

1-insaturação em C_5-C_6 (insaturação β,γ em relação a função oxigenada), metilas geminais em C_4 e metila angular em C_{10} (composto 112b, Tabela 03, p.74).

2-sistema com ausência de insaturação em C_5-C_6 , (em relação a função oxigenada) presença de metilas geminais em C_4 e metila angular em C_{10} (composto 113b, Tabela 03,p.74).

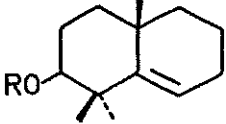
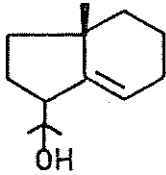
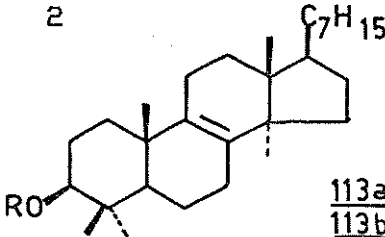
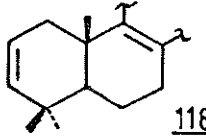
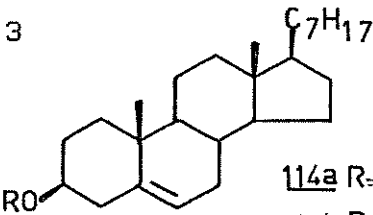
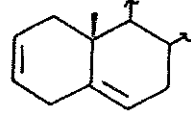
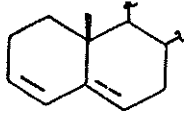
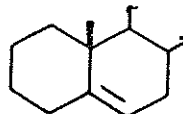
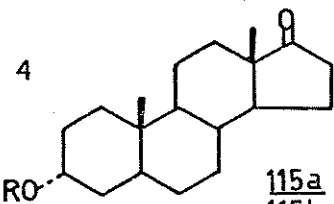
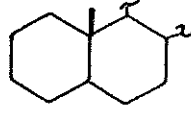
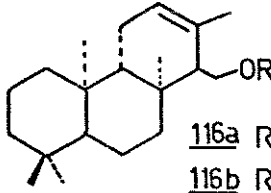
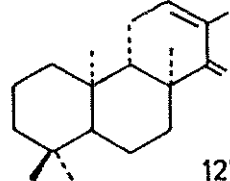
3-sistema com insaturação em C_5-C_6 , (em relação a função oxigenada) metila angular em C_{10} e ausência de metilas geminais em C_4 (composto 114b, Tabela 03, p.74).

4-sistema com ausência de insaturação em C_5-C_6 , ausência de metilas geminais em C_4 e presença de metila angular em C_{10} (composto 115b, Tabela 03, p.74).

5-sistema com insaturação β,γ à função oxigenada (composto 116b, Tabela 03, p.74).

De tal modo a analisarmos os produtos obtidos na tentativa da remoção redutiva dos ésteres metanossulfônicos citados na Tabela 03, (p.74), um estudo sistemático dos mesmos foi iniciado.

TABELA 03

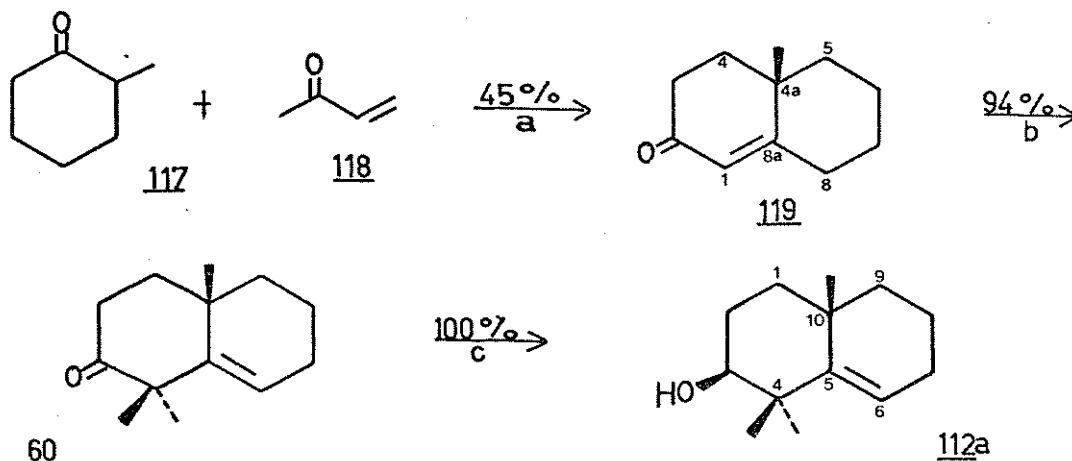
ITEM	COMPOSTO	REAGENTE SOLVENTE	REND. (%) t (h)	PRODUTO	REF
1	 <u>112a</u> R=H <u>112b</u> R=Ms	NaI, Zn° DMF	80 1	 <u>117</u>	30
2	 <u>113a</u> R=H <u>113b</u> R=Ms	"	70 3	 <u>118</u>	"
3	 <u>114a</u> R=H <u>114b</u> R=Ms	"	80 2	 <u>119a</u>  <u>119b</u>  <u>119c</u>	"
4	 <u>115a</u> R=H <u>115b</u> R=Ms	"	70 2	 <u>120</u>	"
5	 <u>116a</u> R=H <u>116b</u> R=Ms	"	85 1	 <u>121</u>	"

DISCUSSÃO

Preparação do álcool 112a.

ESQUEMA 18

Rota sintética para a obtenção do álcool 112a.



a) benzeno, Δ , H_2SO_4 , b) t-butanol, t-butoxido de potásio, MeI c) LiAlH_4 , éter etílico.

A octalona 119 foi obtida após reagir metil ciclohexanona 117 com metil vinil cetona 118 em benzeno e quantidade catalítica de H_2SO_4 com refluxo, usando Dean Stark durante uma noite /62,63/. Manipulação adequada do bruto reacional seguido de destilação forneceu a octalona 119 em 45% de rendimento /62/.

A estrutura da octalona 119 foi confirmada por comparação do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-46) e IV com os dados da literatura /62/. Assim, no espectro de IV visualizamos absorção em 1675 cm^{-1} atribuído a deformação axial da carbonila de enona e uma absorção em 1615 cm^{-1} referente a deformação axial de ligação $\text{C}=\text{C}$.

No espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-46) verificamos a presença de um singleto em 1,20 ppm (3H) atribuído a $\text{H}_3\text{C-4a}$ e um sinal largo em 5,56 ppm (1H) referente ao proton olefinico HC-1 .

A cetona 60 foi obtida pelo mesmo procedimento descrito para a obtenção da cetona 38a (Capítulo I p.19). Manipulação do bruto reacional seguido de cromatografia em sílica gel e hexano éter etílico 9,5:0,5 forneceu a cetona 60 em 94% de rendimento.

A estrutura da cetona 60 foi confirmada após análise dos dados de IV, RMN-¹H e comparação com os dados da literatura /63/. Assim, o espectro de IV evidenciou absorção em 1720 cm⁻¹ referente a deformação axial da ligação C=O, além de absorção em 1650 cm⁻¹ referente a deformação axial da ligação C=C.

O espectro de RMN-¹H (E-47) registrou dois sinais os quais absorveram em 0,97 (3H) e 1,15 (6H) ppm atribuídos às metilas geminais em C-4a e C-4e e a metila angular em C-10, respectivamente. O espectro evidenciou ainda, um multiplete em 5,47 ppm atribuído ao próton olefínico HC-6.

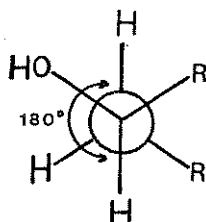
Em seqüência a Rota descrita no Esquema 18, a redução da cetona 60 foi efetuada pelo mesmo procedimento descrito para a obtenção do álcool 46a (Capítulo I p.22). Após manipulação do bruto reacional, o álcool 112a foi isolado em rendimento quantitativo.

Análise dos dados de IV e RMN-¹H confirmaram a estrutura proposta para o álcool 112a. No espectro de IV o desaparecimento da absorção da carbonila em 1720 cm⁻¹ e a presença de uma forte absorção em 3400 cm⁻¹ confirmaram a redução da carbonila cetônica para hidroxila.

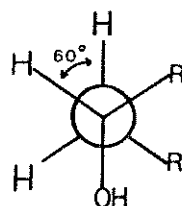
Quanto ao espectro de RMN-¹H (E-48) do composto 112a, observamos singletos em 0,94 (3H), 1,06 (3H) e 1,12 (3H) ppm referentes às metilas geminais em C-4 e H₃C-10. Visualizamos ainda, um duplo dubleto em 3,12 ppm (1H, J₁=9,6 e J₂=4,8 Hz) e um multiplete em 5,50 (1H) atribuídos ao próton carbinólico em HC-3 e

ao proton olefínico HC-6, respectivamente.

A constante de acoplamento encontrada para o próton carbinólico em C-3 de 9,6 e 4,8 Hz sugere a formação do álcool equatorial, pois é conhecido que a mesma para interações axiais-axiais, entre prótons em sistemas cíclicos de seis membros varia de 10-13 Hz e interações axiais-equatoriais varia de 2-5 Hz /64/.

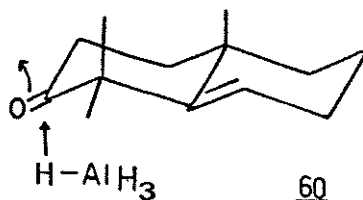


180° ax-ax J=10-13Hz



60° ax-eq J=2-5Hz

Tal observação pode ser confirmada pois é descrito que que cetonas relativamente impedidas tem a redução definida por efeitos estéricos, mesmo na presença de agentes redutores pouco volumosos como o caso de LiAlH_4 /57/. Para o caso da cetona 60 se torna evidente a preferência de adição do íon hidreto pela face α da molécula, em função do ligeiro impedimento estérico causado pela metila axial em C-4.



Com estes dados a estrutura proposta para o álcool 112a foi confirmada sem ambigüidades.

PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES METANOSSULFÔNICOS.

A partir deste ponto, com a obtenção do álcool 112a nos direcionamos para a preparação dos ésteres metanossulfônicos mostrados na Tabela 04, os quais serão posteriormente submetidos às condições de remoção redutiva na presença de DMF, NaI e Zn° /30/.

TABELA 04.

Composto	MsCl	Solv	T.(°C)	Tempo	Rend.(%)	Ref.
<u>112b</u>	1,2eq. pi.		t.a.	12h.	65	/49/
<u>113b</u>	"		"	12h.	80	"
<u>114b</u>	"		"	3h.	100	"
<u>115b</u>	"		"	2h.	100	"
<u>116b</u>	"		"	3h	100	"

As reações de esterificação citadas acima foram confirmadas após análise dos dados de IV e RMN-¹H, deste modo para:

4,4,10-trimetil- 1,2,7,8,9,10-hexaidro- 3(4H)-Coxi- (metanossulfonil)]-naftaleno 112b observamos no espectro de IV banda de deformação axial assimétrica e simétrica em 1335 e 1175 cm⁻¹ referentes a ligação -SO₂, além do desaparecimento da absorção em 3500 cm⁻¹ característica de deformação axial de -OH do álcool de partida 112a.

Quanto ao espectro de RMN-¹H (E-49) observamos singletos em 1,10(3H), 1,15(3H), 1,20(3H) e 2,93(3H) ppm referentes as metilas H₃C-13, H₃C-11, H₃C-12 e H₃CSO₂-, respectivamente, além de um multipletto em 4,23 ppm (1H) característico do próton ligado ao C-oxigenado -OSO₂CH₃ e outro em 5,60 ppm (1H) atribuído ao próton olefínico HC-6.

3-metanossulfonato de lanosterila 113b visualizamos no espectro de IV bandas de deformação axial assimétrica e simétrica em 1170 e 1325 cm⁻¹ características das ligações em -SO₂.

No espectro de RMN-¹H (E-50) verificamos singletos em 0,62(3H), 0,85(6H), 0,86(3H), 1,00(6H), 1,55(3H), 1,62(3H) e 2,85(3H) ppm referentes a H₃C-18, H₃C-21, H₃C-29, H₃C-30 H₃C-19, H₃C-28, H₃C-27, H₃C-26 e H₃CSO₂O-, respectivamente. Observamos ainda, multipletos em 4,12 (1H) e 4,82 (1H) ppm característicos de próton ligado ao C-oxigenado -OSO₂CH₃ e do próton olefínico HC-24, respectivamente.

3-metanossulfonato de colesterila 114b constatamos no espectro de IV ausência da absorção em 3450 cm⁻¹ característica das vibrações de deformação axial O-H álcool de partida e presença de absorções de deformação axial assimétrica e simétrica em 1340 e 1170 cm⁻¹ referentes a ligação -SO₂ do grupamento -OSO₂CH₃.

Relativamente ao espectro de RMN-¹H de **114b** (E-51), visualizamos um dubleto em 0,99ppm (9H) referente a H₃C-26, H₃C-27 e H₃C-21, singletos em 0,87(3H), 1,00(3H) e 2,85(3H) ppm atribuídos a H₃C-12, H₃C-19 e H₃CSO₂-, respectivamente. Ainda, quanto ao espectro de RMN-¹H de **114b** observamos dois multipletos um em 4,40 (1H) ppm atribuído ao próton ligado ao C-oxigenado -OSO₂CH₃ e

outro em 5,35 ppm referente ao próton olefínico HC-6.

3-metanossulfonato de androsterila 115b visualizamos no espectro de IV absorções em 1180 e 1370 cm^{-1} característica de deformação axial assimétrica e simétrica de $-\text{SO}_2$, e uma absorção de deformação axial de carbonila cetônica em 1710 cm^{-1} .

Em relação ao espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-52) visualizamos singletos em 0,86(3H), 0,98(3H) e 2,90(3H) ppm referentes a $\text{H}_3\text{C-19}$, $\text{H}_3\text{C-18}$ e $\text{H}_3\text{CCSO}_2^-$, respectivamente. Constatamos ainda, um multiplete em 4,80 ppm (1H) referente ao ligado ao C-oxigenado $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ em HC-3.

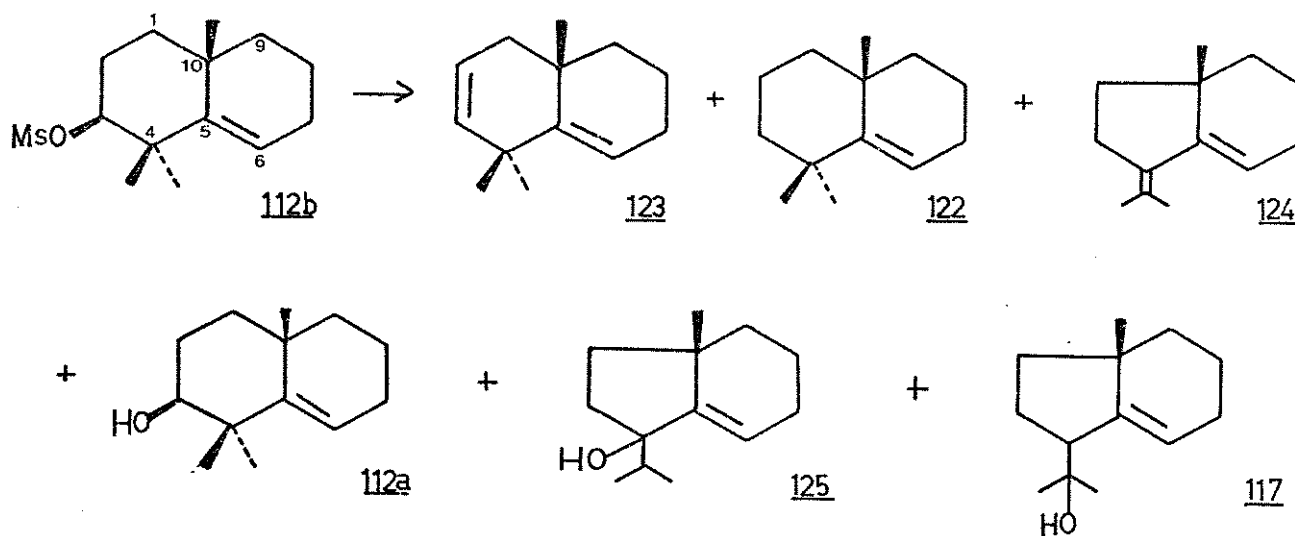
Metanossulfonato de isocopalila 116b visualizamos no espectro de IV fortes absorções em 1345 e 1165 cm^{-1} características de deformação axial assimétrica e simétrica de $-\text{SO}_2$ além de ausência da absorção em 3370 cm^{-1} relativa as vibrações de deformação axial da função $-\text{O-H}$ do álcool de partida 116a.

No espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-53) constatamos a presença de singletos em 0,80(6H), 0,84(3H), 0,88(3H) e 1,70(3H) ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{C-18}$, $\text{H}_3\text{C-19}$, $\text{H}_3\text{C-20}$, $\text{H}_3\text{C-17}$ $\text{H}_3\text{C-16}$, respectivamente, além de um singlete em 2,88 ppm (3H) referente a $\text{H}_3\text{CCSO}_2^-$. Visualizamos ainda no espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ um duplo dublete largo em 4,22 ppm (2H) atribuído a $-\text{CH}_2\text{OMs}$ e um multiplete largo em 5,40 ppm (1H) característico do próton olefínico HC-12.

REMOÇÃO REDUTIVA DOS ÉSTERES METANOSULFÔNICOS

Os compostos 117, 118, 119a,b,c, 120 e 121 (Tabela 03, p.74) foram obtidos após refluxo com 5 eq. de NaI e 10 eq. de Zn^0 e DMF durante 1, 3, 2, 2 e 1 hora com rendimentos de 80, 70, 80, 70 e 85%, respectivamente. Tratamento adequado do bruto reacional e análise dos espectros de IV e RMN- 1H dos compostos isolados confirmaram as estruturas dos produtos obtidos.

Baseando-nos em trabalhos de Summers e colab. /61/ e Tatsuno e colab. /30/, teoricamente as estruturas possíveis para a reação de remoção redutiva do éster metanossulfônico do composto 112b nas condições descritas /61/ deveriam levar a formação dos produtos abaixo:



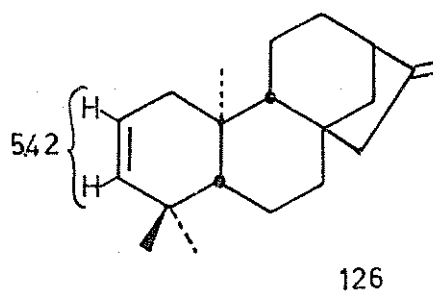
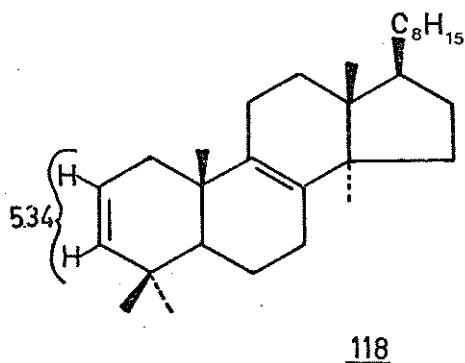
No entanto com as informações obtidas através da análise dos espectros de IV e RMN- 1H as estruturas 122, 112a, 123, 124 e 125 foram totalmente excluídas e a estrutura 117 apresentou coerência com o esperado para a remoção redutiva do composto 112b e concordante com as mesmas observações descritas para a obtenção do álcool 48 (Capítulo I p.25).

Assim, para álcool 117 no espectro de IV visualizamos uma absorção intensa em 3450 cm^{-1} característica das vibrações de deformação axial de O-H e fortes absorções em 1140 e 1370 cm^{-1} referentes a absorção de C-O de álcoois terciários.

Quanto ao espectro de RMN- ^1H (E-54) observamos singletos em $0,96(3\text{H})$, $1,08(3\text{H})$, $1,18(3\text{H})$ ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-11$, $\text{H}_3\text{C}-12$ e $\text{H}_3\text{C}-13$, respectivamente e um multipletto em $5,50(1\text{H})$ ppm referente ao próton olefínico $\text{HC}-4$. Ausência de próton carbinólico em aproximadamente $3,20$ ppm, sugere novamente obtenção de um álcool terciário.

lanost-2-eno 118 constatamos no espectro de IV a ausência das fortes absorções em 1170 e 1325 cm^{-1} , o que confirmou a eliminação do grupo mesil.

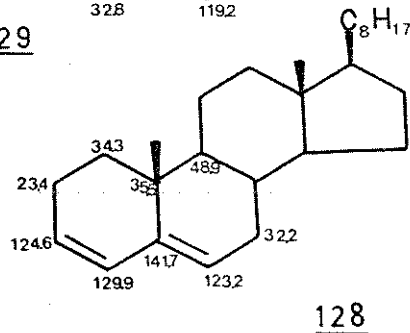
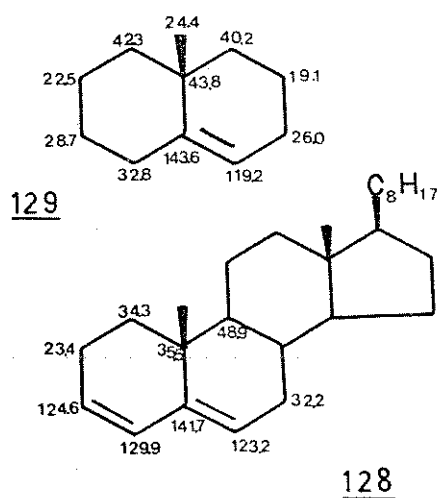
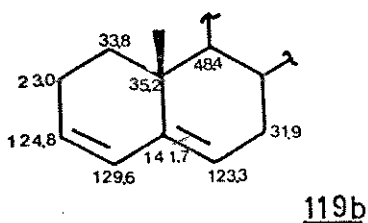
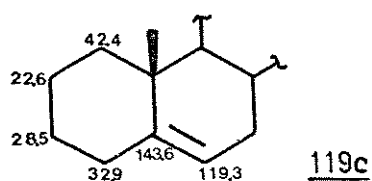
Quanto ao espectro de RMN- ^1H (E-54a) presenciamos singletos em $0,68(3\text{H})$, $0,88(6\text{H})$, $0,96(3\text{H})$, $1,20(3\text{H})$, $1,56(3\text{H})$ e $1,64(3\text{H})$ atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-18$, $\text{H}_3\text{C}-29$, $\text{H}_3\text{C}-30$, $\text{H}_3\text{C}-28$, $\text{H}_3\text{C}-19$, $\text{H}_3\text{C}-27$, $\text{H}_3\text{C}-26$ e um dubleto em $0,89(3\text{H})$ referente a $\text{H}_3\text{C}-21$. Verificamos ainda, um multipletto em $5,00$ ppm atribuído ao próton olefínico $\text{HC}-24$ e um singletto largo em $5,34$ (2H) atribuído aos prótons olefínicos $\text{HC}-2$ e $\text{HC}-3$. Com base nestas informações e no modelo 126 /65/ atribuímos a estrutura do composto 118.

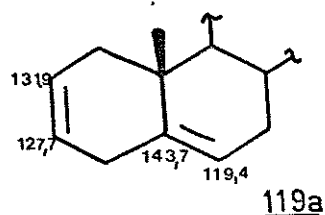


colesta-2,5-dieno 119a, colesta-3,5-dieno 119b e colest-5-eno 119c no espectro de IV, constatamos a ausência das absorções relativas ao grupamento $-\text{SO}_2$ e ausência de absorções características de $-\text{OH}$.

Em relação ao espectro de RMN^1H (E-55) observamos singletos em 0,65(3H), 0,95(3H), 0,90(d,9H), atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-18$, $\text{H}_3\text{C}-19$, $\text{H}_3\text{C}-21$, $\text{H}_3\text{C}-26$ e $\text{H}_3\text{C}-27$, respectivamente, além de ausência do proton ligado ao C-oxigenado $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ em 4,40 ppm. O espectro apresentou ainda, uma região complexa de 5,25 a 5,95 ppm.

Considerando as dificuldades encontradas na tentativa de interpretação do espectro de RMN^1H (E-55), optamos por um estudo de RMN^{13}C (DFL e DEPT) objetivando elucidar o produto obtido da citada reação. Analisando o espectro DFL na região de carbonos olefínicos observamos uma mistura de três compostos, os quais puderam ser atribuídos através da respectiva multiplicidade (DEPT) e uma análise minuciosa do complexo espectro. Com uso dos modelos 128 e 129 atribuímos as estruturas 119a, 119b e 119c para a reação de remoção redutiva do éster 114b /61a,33a/





3-desoxi-androsterona 120 apresentou no espectro de IV uma forte absorção em 1740 cm^{-1} característica de deformação axial de C=O, além de ausência das absorções referentes as ligações do grupamento $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$.

O espectro de massa registrou íon molecular em 370 e perda de 15 unidades, coerente para a fórmula $\text{C}_{27}\text{H}_{46}$.

Quanto ao espectro de RMN^{-1}H (E-56), constatamos a presença de singletos em $0,70(3\text{H})$ ppm e $1,00(3\text{H})$ ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-13$ e $\text{H}_3\text{C}-10$. Continuando com a análise do espectro observamos a ausência de protons olefínicos e carbinólicos, deste modo concluímos que a função oxigenada de C-3 foi reduzida dando origem a $-\text{CH}_2$. Assim, a estrutura 120 foi atribuída para o produto de redução do éster metanossulfônico 115b.

isocopaladieno 121 observamos uma fraca absorção em 1605 cm^{-1} característica de duplas ligações conjugadas, e ausência de absorções referentes ao grupamento $-\text{OH}$ ou $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

No espectro de RMN^{-1}H (E-57), visualizamos singletos em $0,84(3\text{H})$, $0,88(3\text{H})$, $0,94(6\text{H})$ e $1,76(3\text{H})$, atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-19$, $\text{H}_3\text{C}-18$, $\text{H}_3\text{C}-20$ e 17 e $\text{H}_3\text{C}-16$, além de um singlete baixo e largo em $4,76$ ppm atribuído a $\text{C}=\text{CH}_2$ e um multiplete em $5,56$ ppm (1H) referente a $\text{HC}-12$.

Comparação dos dados de IV e RMN^{-1}H com a literatura /66/ confirmaram a estrutura proposta para 121.

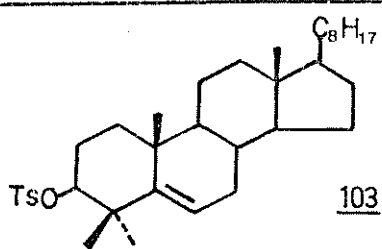
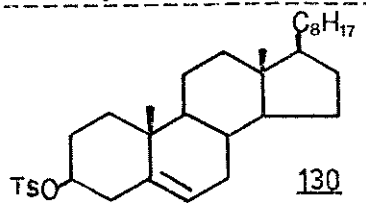
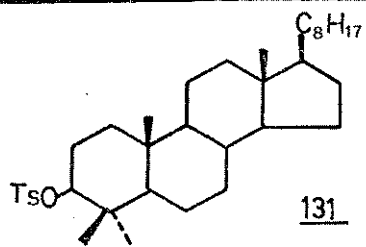
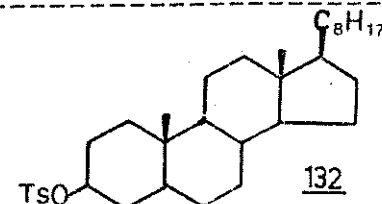
Os produtos isolados na tentativa de remoção redutiva

dos ésteres metanossulfônicos dos compostos citados anteriormente, nos conduziram a um levantamento bibliográfico, com o intuito de justificarmos sua formação.

Com este objetivo nos deparamos com uma publicação de Vandenneuvel e colab. /67/, onde os autores tentavam determinar a importância da participação homoalílica de duplas ligações de C_5-C_6 na solvólise de 4,4- dimetil-p-toluenossulfonato de colesterol 103. De tal modo a alcançar este objetivo, Vandenneuvel e colab. /67/, mediram a velocidade da hidrólise deste composto e compararam com a velocidade de hidrólise de p-toluenossulfonato de colesterol 130, 4,4-dimetil p-toluenossulfonato colestanol 131 e p-toluenossulfonato colestanol 132.

O resultado deste trabalho pode ser visualizado na

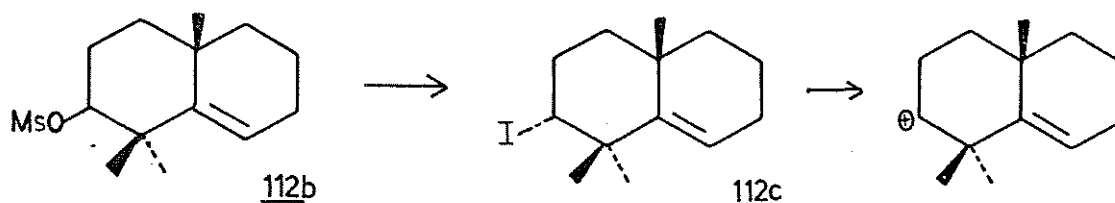
TABELA 05

Composto	Velocidade K_1 Sec^{-1}		
 <u>103</u>	$50,0 \pm 0,1^\circ$	$75,0 \pm 0,1^\circ$	$100,0 \pm 0,1^\circ$
	$9,13 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-2}$
 <u>130</u>	$2,27 \times 10^{-5}$	$3,24 \times 10^{-4}$	$2,72 \times 10^{-3}$
 <u>131</u>	-----	-----	$6,10 \times 10^{-5}$
 <u>132</u>	-----	-----	$4,64 \times 10^{-5}$

Em função das velocidades observadas para a hidrólise dos compostos 103, 130, 131 e 132, e dos produtos rearranjados isolados, Vandenhoevel e colab. /67/ trouxeram explicações que podem ser extrapoladas para a obtenção do composto 48 em nosso trabalho.

Assim o rearranjo ocorrido no composto 112a quando este foi submetido às condições de remoção redutiva da função oxigenada segundo Tatsuno e colab. /30/ pode ser explicado em função de fatores aditivos da participação homoalílica dos elétrons π da ligação C_5-C_6 , do rearranjo de Wagner-Meerwein e da interação 1,3 diaxial existente entre a metila axial em C-4 e a metila angular em C-10 ou seja :

a) na primeira etapa deve ocorrer a ionização da molécula com formação do cation em C-3.

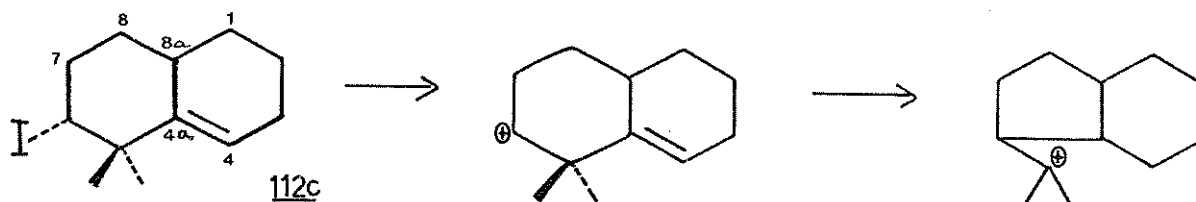


b) na segunda etapa, a interação 1,3 diaxial entre H_3C-4a e H_3C-10 poderá ser aliviada via distorção do anel A resultando em uma geometria na qual ocorre perda de sobreposição dos orbitais π da dupla ligação C_5-C_6 . Tal distorção do anel A favorece o desenvolvimento de ligação entre os elétrons da ligação π com o orbital p-vazio em C-3, favorecendo o rearranjo.



Adicionalmente aos trabalhos de Vandenneuvel e colab /67/ acrescentamos um dado no que se refere ao composto 47a (p.25) uma vez que o mesmo não possui metila angular em C-8a e o produto rearranjado 48 foi isolado em excelente rendimento. Para a obtenção de 48 sugerimos que o rearranjo seja resultado dos fatores adicionais como :

a) Simples ionização seguido pelo rearranjo de Wagner-Meerwein, o qual foi favorecido pela assistência anquimérica produzida pelos elétrons π da ligação C₄-C_{4a}.



Acreditamos que tal explicação esteja coerente uma vez que como observado nos itens 2, 3, 4 e 5 (Tabela 03) a ausência de insaturação em C₅-C₆ (composto 113b), ausência de metilas geminais em C-4 (composto 114b), ausência de metilas geminais em C-4 e insaturação em C₅-C₆ (composto 114b) conduziram ao isolamento de produtos eliminados na forma de olefinas ou produtos de remoção redutiva levando ao correspondente alceno (composto 121b).

CAPÍTULO III

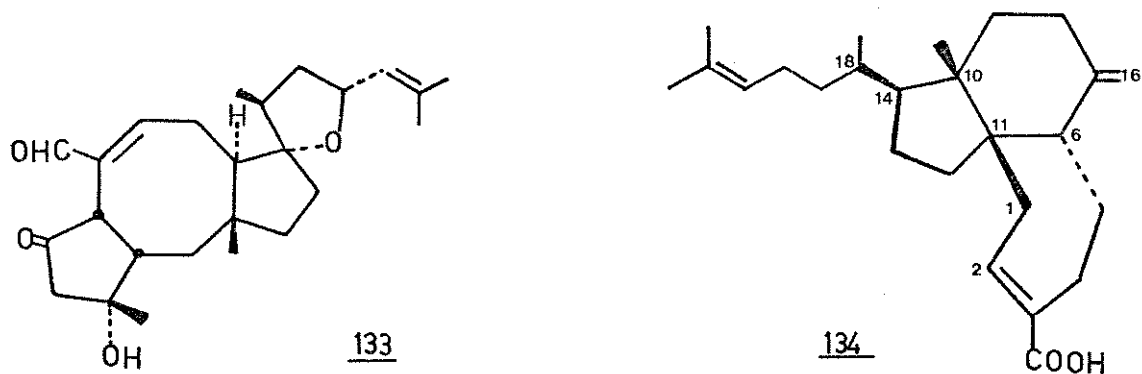
ESTUDO DE ROTAS SINTÉTICAS OBJETIVANDO A SÍNTESE DE

(+) OU (-) QUEILANTENEDIOL 147

E/OU (+) OU (-) QUEILANTATRIOL 148

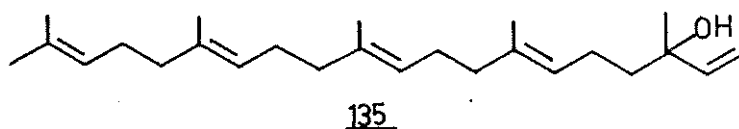
INTRODUÇÃO

Sesterterpenos de ocorrência natural foram encontrados pela primeira vez a quarenta anos atrás, consequentemente são vistos como uma classe nova de produtos naturais. Os primeiros sesterterpenos isolados durante os anos 50 foram a ofiobolina A 133 /68/ e ácido gascárdico 134 /69/. Inicialmente, a estrutura destes compostos não foi determinada, entretanto o esqueleto tricarbocíclico e a estereoquímica absoluta dos oito carbonos quirais de 133 foram determinados em 1965 por Nozoe e colab. /70/, através de um estudo de raio-X.

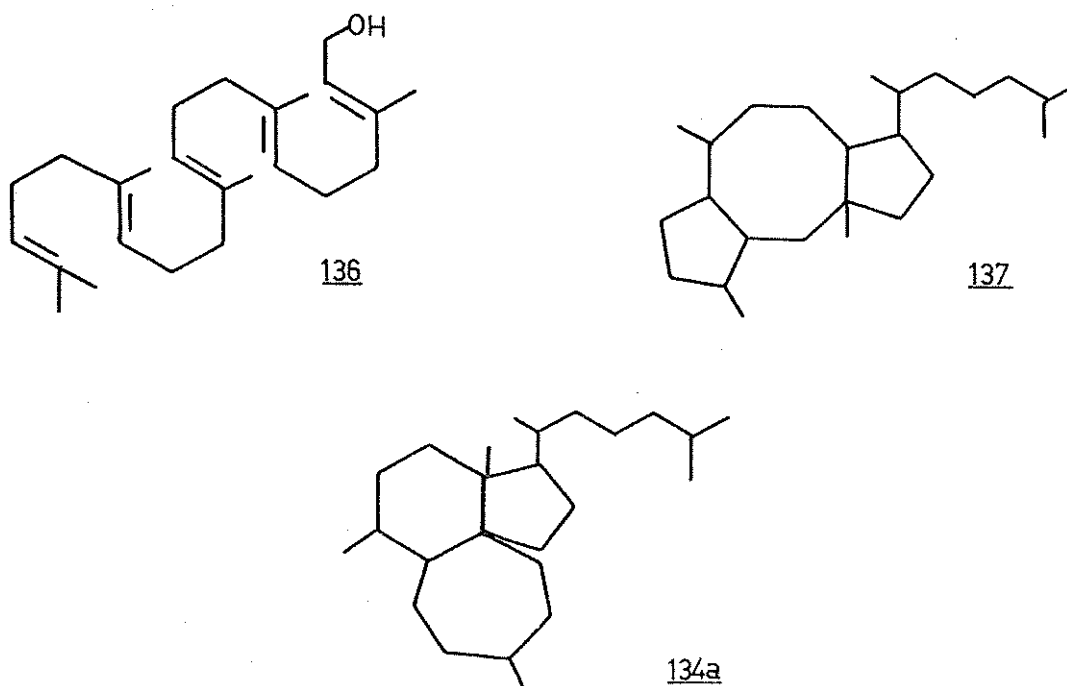


No mesmo ano o esqueleto carbônico do ácido gascárdico 134 foi confirmado por Arigoni e Scartazzini /71/, no entanto apenas a estereoquímica absoluta de C-11 e C-10 foram determinadas. Em 1979, através de estudos de cristalografia de raio-X do sal de diciclohexilamonio de 134, Clardy e Boeckman /72/ estabeleceram a estereoquímica absoluta de C-6, C-14 e C-18 de 134.

Em 1968 Nozoe e colab. /73/ descobriram e caracterizaram a estrutura do primeiro sesterterpeno acíclico, o geranilnerolidol 135.



Adicionalmente novos sesterterpenos foram lentamente sendo descobertos. Em 1972 treze compostos foram conhecidos, os quais representam uma estrutura acíclica 136 e duas carbocíclicas 137 e 134a /74/.



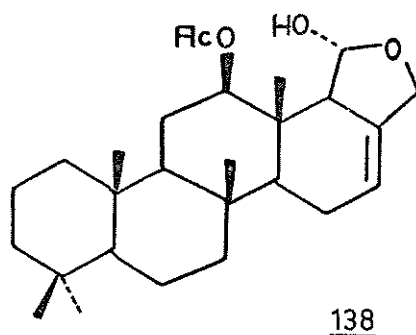
Em três anos este número cresceu para trinta e um, os quais estão distribuídos em nove classes estruturais diferentes. Desde então numerosas publicações sobre novos sesterterpenos tem sido efetuadas, cobrindo um total de mais de 160 compostos com aproximadamente 21 estruturas carbônicas e onze modificações. Em vista desta diversidade de compostos, atualmente a classe de sesterterpenos não pode mais ser considerada como rara /75/.

Sesterterpenos ocorrem amplamente numa variedade de fontes e tem sido obtidos de fungos terrestre, plantas, insetos, esponjas marinhas e nudibrânquios /71/.

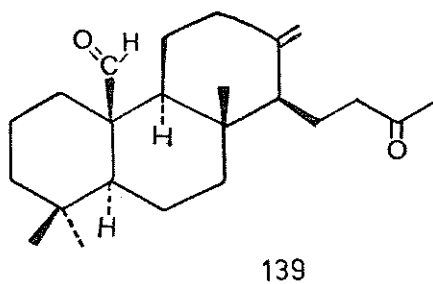
O primeiro sesterterpeno marinho foi isolado uma década após o isolamento de outro de fonte terrestre e, no entanto, os de fonte marinha perfazem a maioria dos sesterterpenos conhecidos atualmente /75/.

Muitos sesterterpenos possuem interessantes atividades biológicas, as quais frequentemente estimulam o interesse dos químicos orgânicos sintéticos. Entre as quais podemos citar os sesterterpenos :

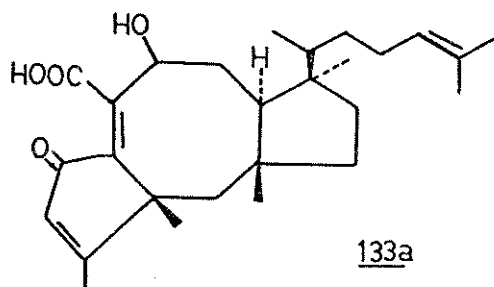
a) 12-epi-deoxoescalarina 138 isolado de *Spongia idia* o qual é tóxico a predadores como camarões (10 mcg/l) /77/,



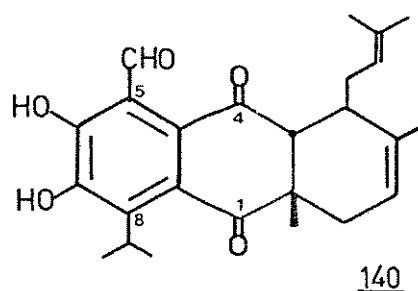
b) luteona 139 a qual é um produto de degradação de sesterterpeno e foi isolada do nudibrânquio *Cadlina luteomarginata* que apresenta um agradável aroma de fruta /76/.



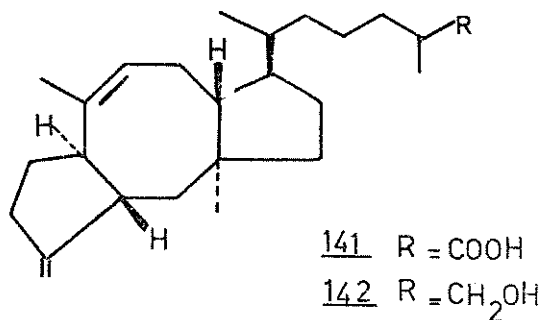
c) ofiobolin D 133a isolado do extrato fungos que possui atividade antimicrobiana e fitotóxica contra *S. aureus* /77/,



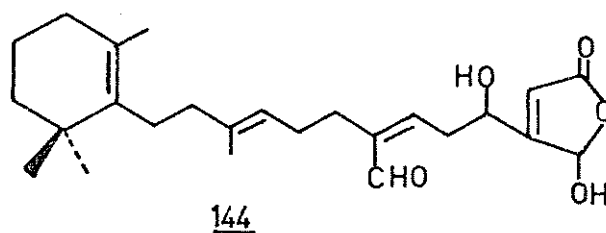
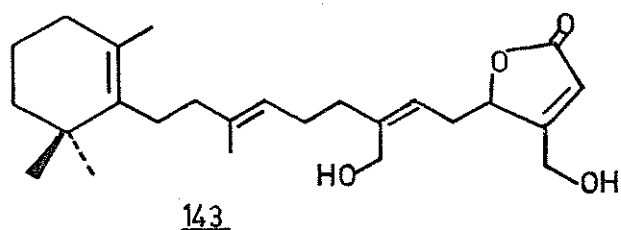
d) Heliocide 140 isolado de algumas variedades de algodão que os torna resistentes a larvas /78/.



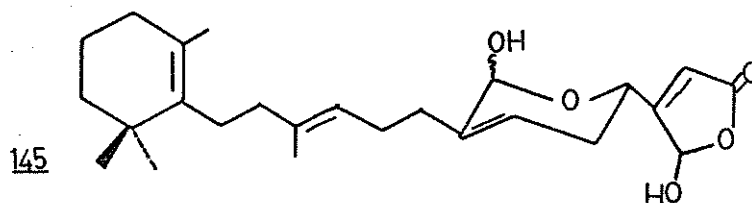
e) ácido ceroplastérico 141 e ceroplastol 142 isolados das secreções de insetos, que defendem os mesmos das intempéries e de inimigos /79/.



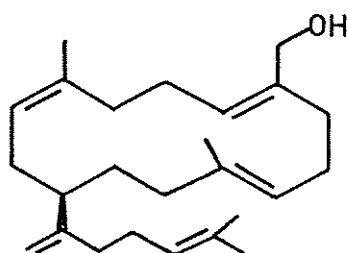
f) (E)-neomanoalídeo 143 e Seco-manoalídeo 144 isolados da esponja marinha Luffariella variabilis (Polejaeff) que atuam como antibióticos contra Bacillus subtilis e S. aureus /79/.



g) monoalídeo 145 um potente antiinflamatório isolado da esponja marinha Luffariella variabilis (Polejaff), que tem sido sujeito a patentes /71/.



Apesar das inúmeras atividades biológicas dos sesterterpenos, somente a síntese total do ácido gascárdico 134 e ceriferol-I 146 /82/ foram publicadas. Outros estudos sintéticos de sesterterpenos permanecem no estágio embrionário e geralmente representam tentativas de obtenção de esqueletos carbônicos de uma classe estrutural em particular /71/.



146

Em função destas informações nos propusemos a desenvolver trabalhos relacionados à tentativa de síntese de (+) ou (-) queilantenediol 147 ou (+) ou (-) queilantatriol 148 e/ou os respectivos intermediários.

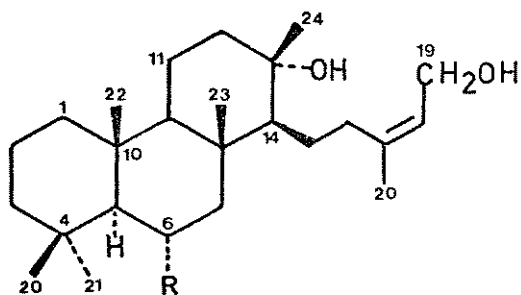
PROPOSTA DE SÍNTESE DE (+) OU (-) QUEILANTENEDIOL 147.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente nos propusemos a pesquisar rotas sintéticas que nos conduzissem à síntese de (+) ou (-) queilantenediol 147, o qual foi isolado do gênero *Cheilanthes kuhnii* Milde por Kamaya e colab. /83/.

A síntese de queilantenediol 147 nos pareceu interessante pois posteriormente poderíamos nos direcionar para a obtenção de (+) ou (-) queilantatriol 148, um sesterterpeno raro isolado em 1971 por Kahn e colab. /84/, do extrato de éter de petróleo do feto de *Cheilanthes farinosa* Kaulf.

Com base nas constantes físicas e dados espectrocópicos a estrutura de (+) queilantatriol 148 foi determinada /84/. Em 1971 Luckacs e colab. /85/, através de um minucioso estudo de RMN-¹³C, determinaram a estereoquímica relativa abaixo para o sesterterpeno 148.



147 R= H p.f.=156-157 /83/

$[\alpha]_D^{25} = +5,1^\circ$ (c=0,60, CHCl₃)

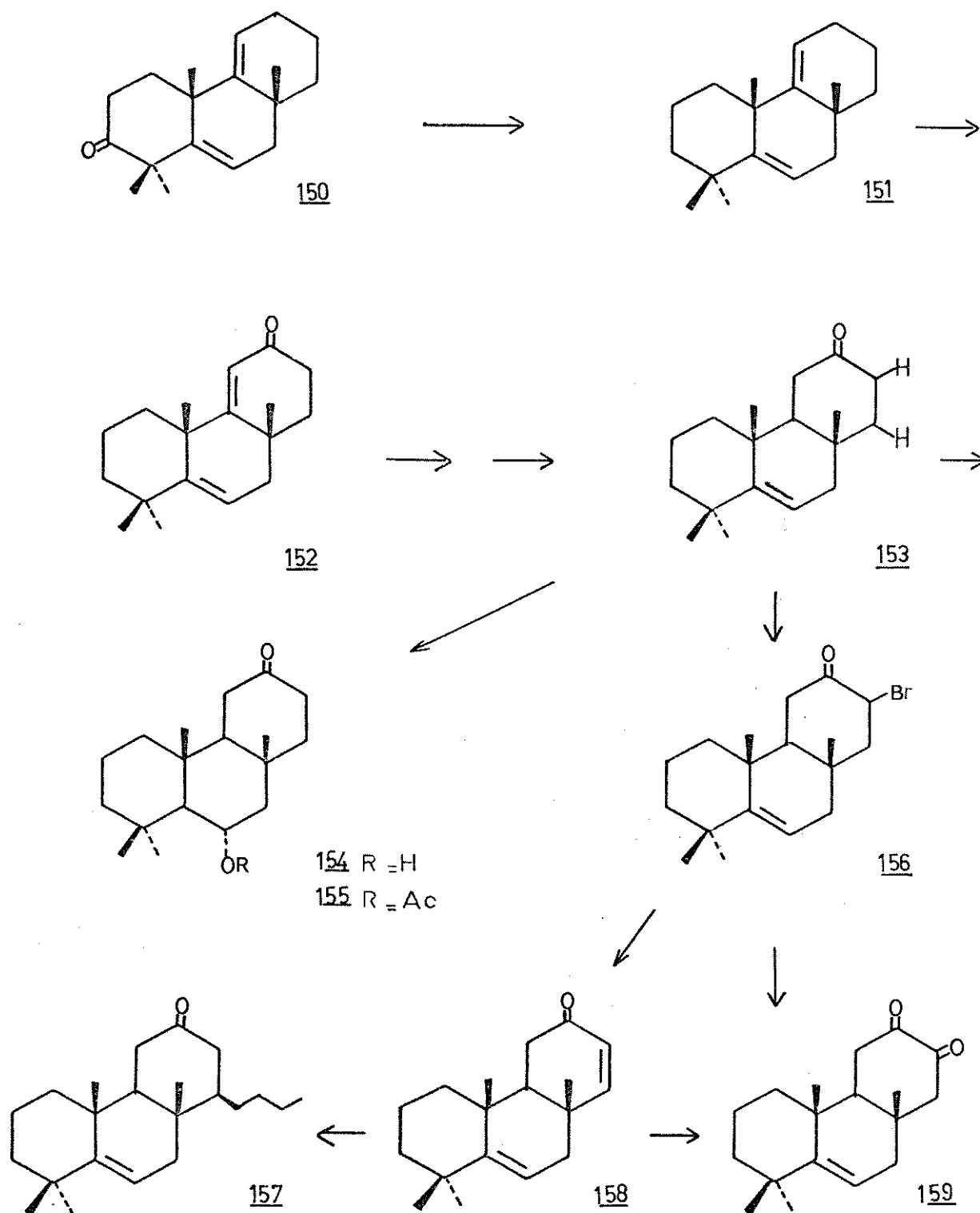
148 R=OH p.f.=182-183 /84/

$[\alpha]_D^{25} = +30,4^\circ$ (c=1.2, CHCl₃)

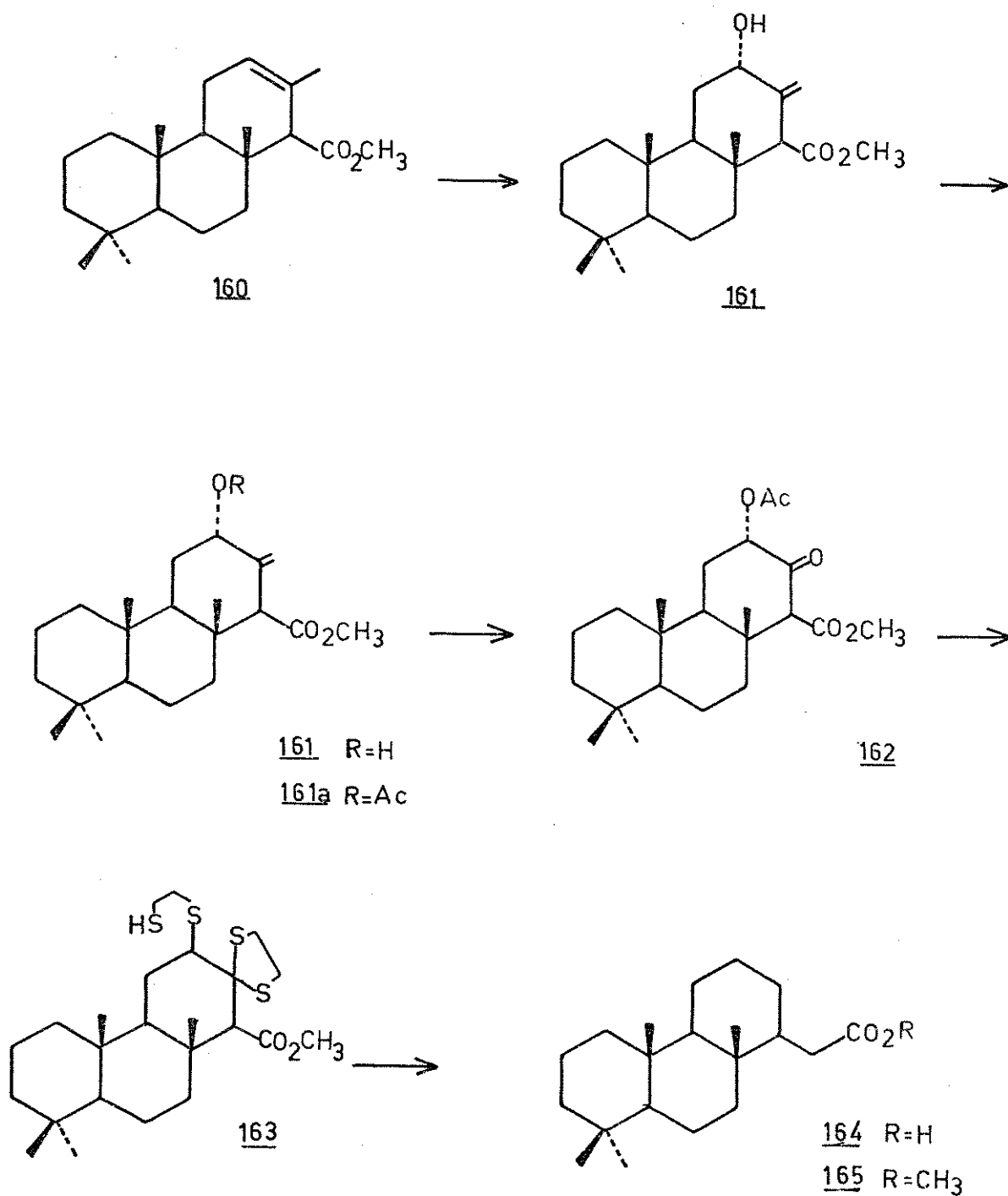
O trabalho que nos propusemos desenvolver pareceu atrativo uma vez que a síntese de queilantenediol 147 e/ou queilantatriol 148 não se encontra descrita.

Iniciando o trabalho com o objetivo de investigar rotas

sintéticas que nos conduzissem a obtenção de (+) ou (-) queilante-
nediol 147 e/ou (+) ou (-) queilantatriol 148, um levantamento
bibliográfico nos conduziu a um trabalho de Venkateswaran e colab.
/86/, onde a tentativa de síntese de 148 culminou na obtenção dos
intermediários que podem ser visualizados abaixo.



Em um outro trabalho, desenvolvido por Rúveda e colab. /87/, objetivando a síntese de terpenos encontrados em petróleo e sedimentos obteve-se o composto 165, o qual poderia possibilitar a introdução de uma cadeia lateral como aquela de queilantatriol 148 como mostrado abaixo.



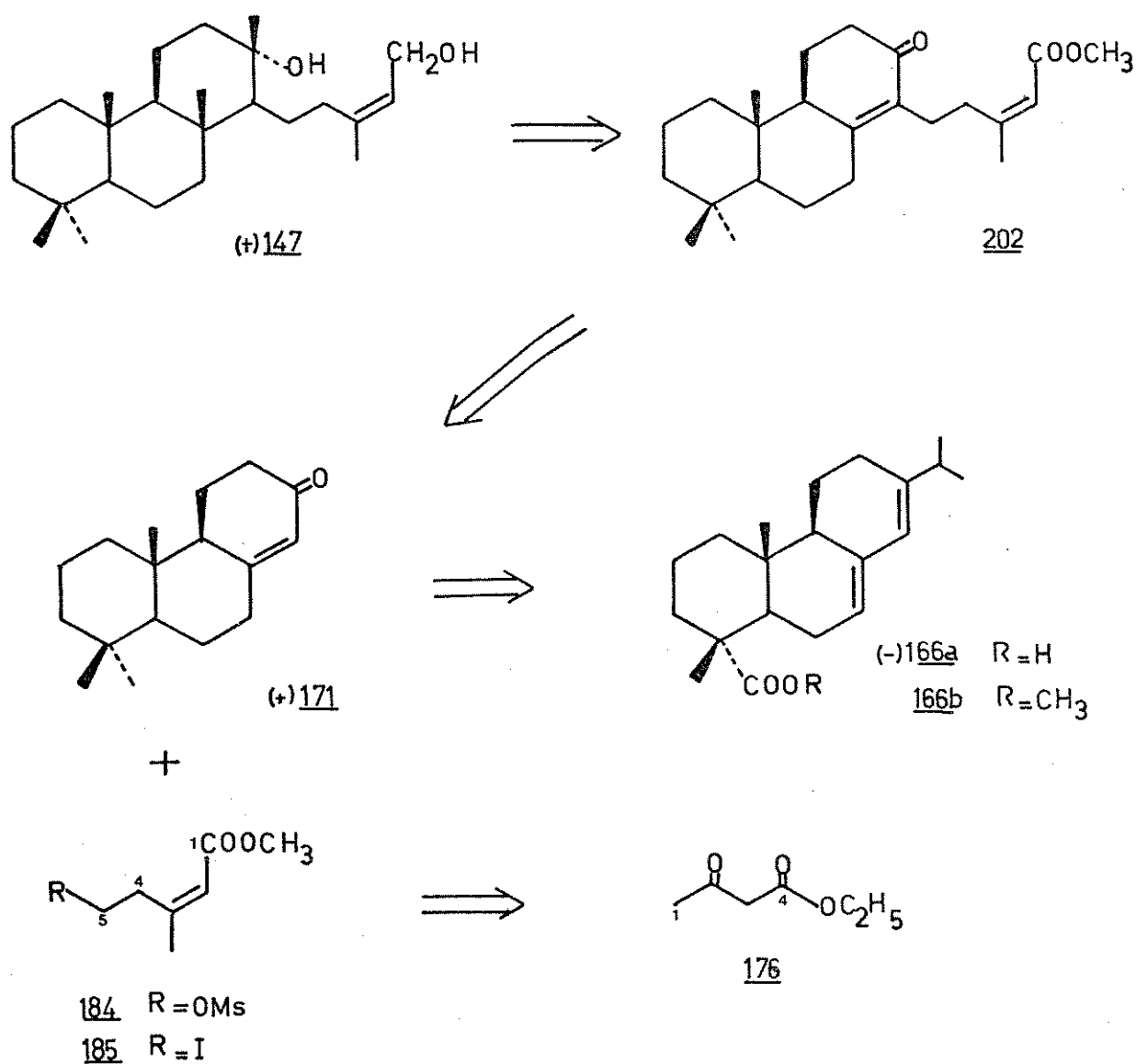
Considerando estes fatos optamos por desenvolver uma rota sintética própria e adaptada às condições de nosso laboratório, objetivando a síntese de (+) ou (-) queilantenediol 147.

Iniciando a tentativa de síntese de (+) ou (-) 147, direcionamos a análise retróssintética como indicado abaixo.

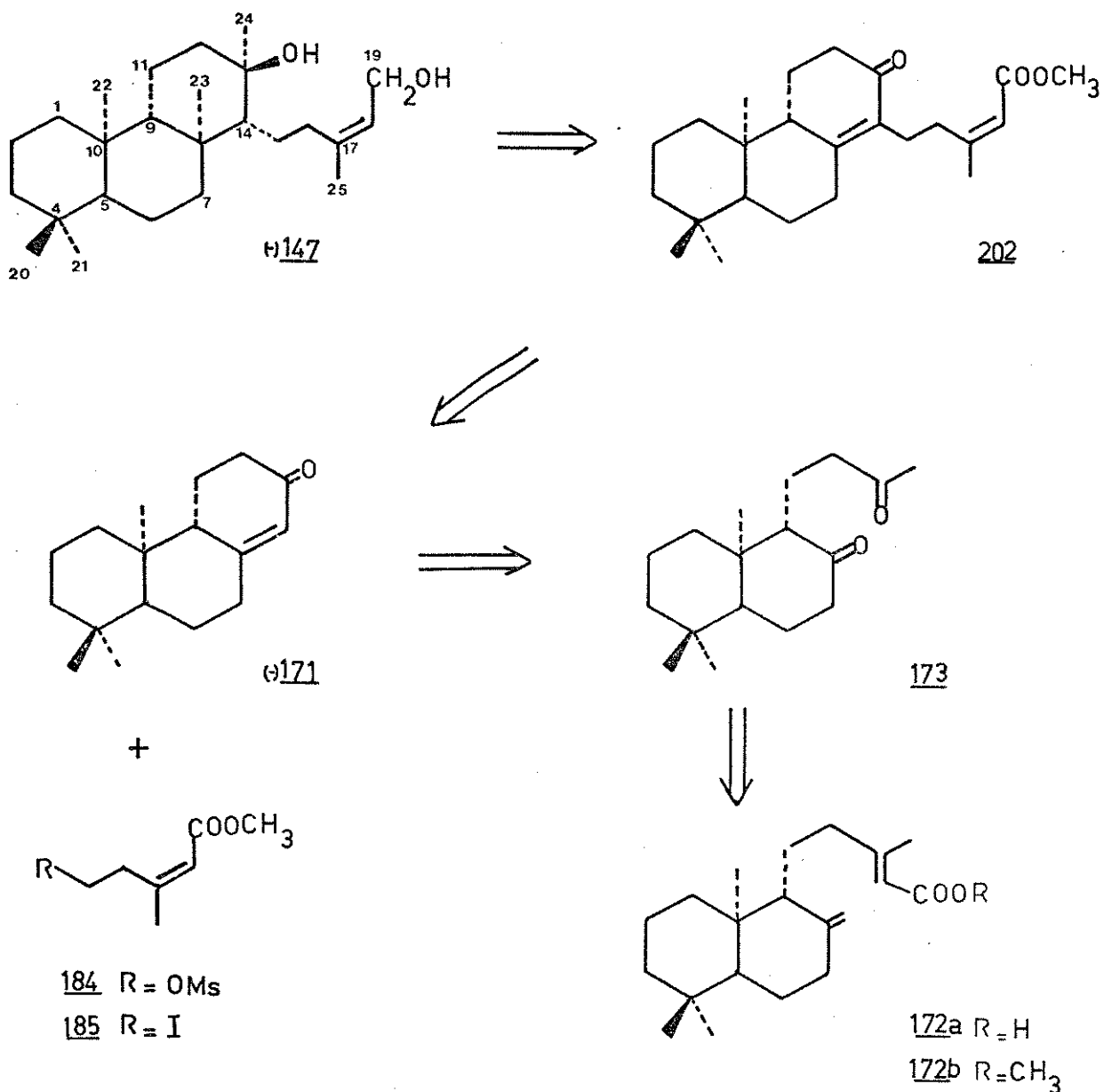
ESQUEMA 19.

Análise retróssintética de (+) ou (-) queilantenediol 147

a) a partir de (-) ácido abiético 166a

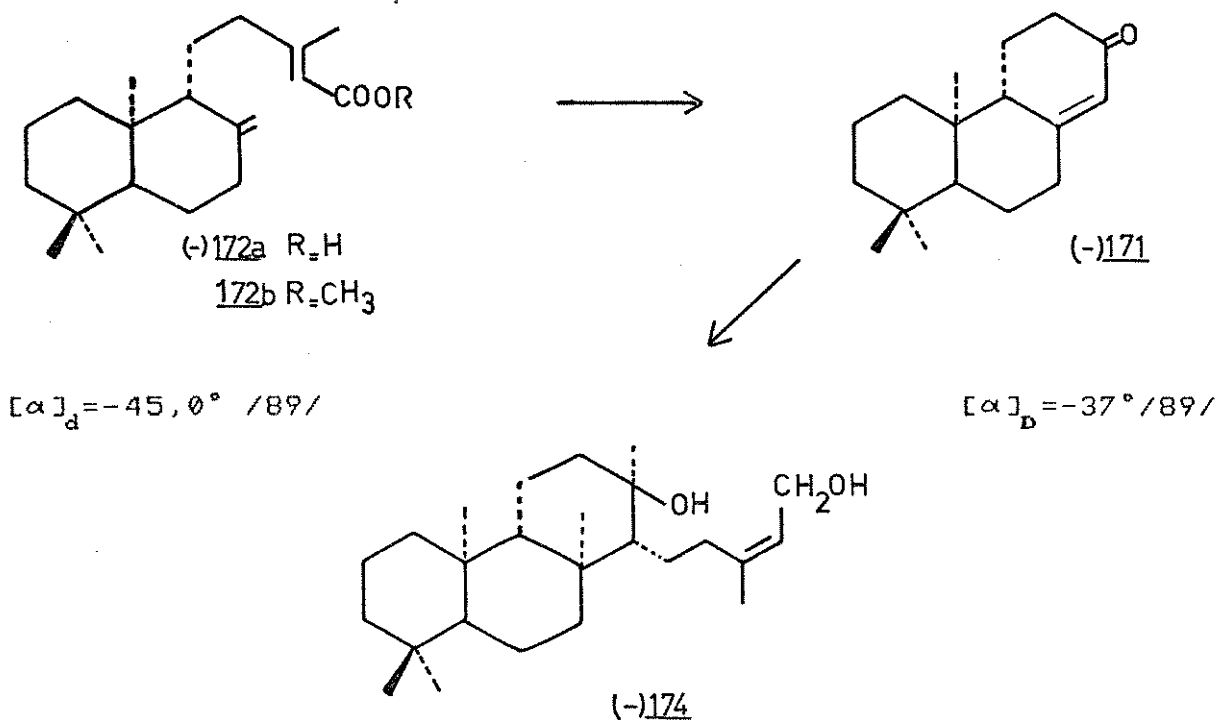


b) a partir de (-) ácido copálico 172a.



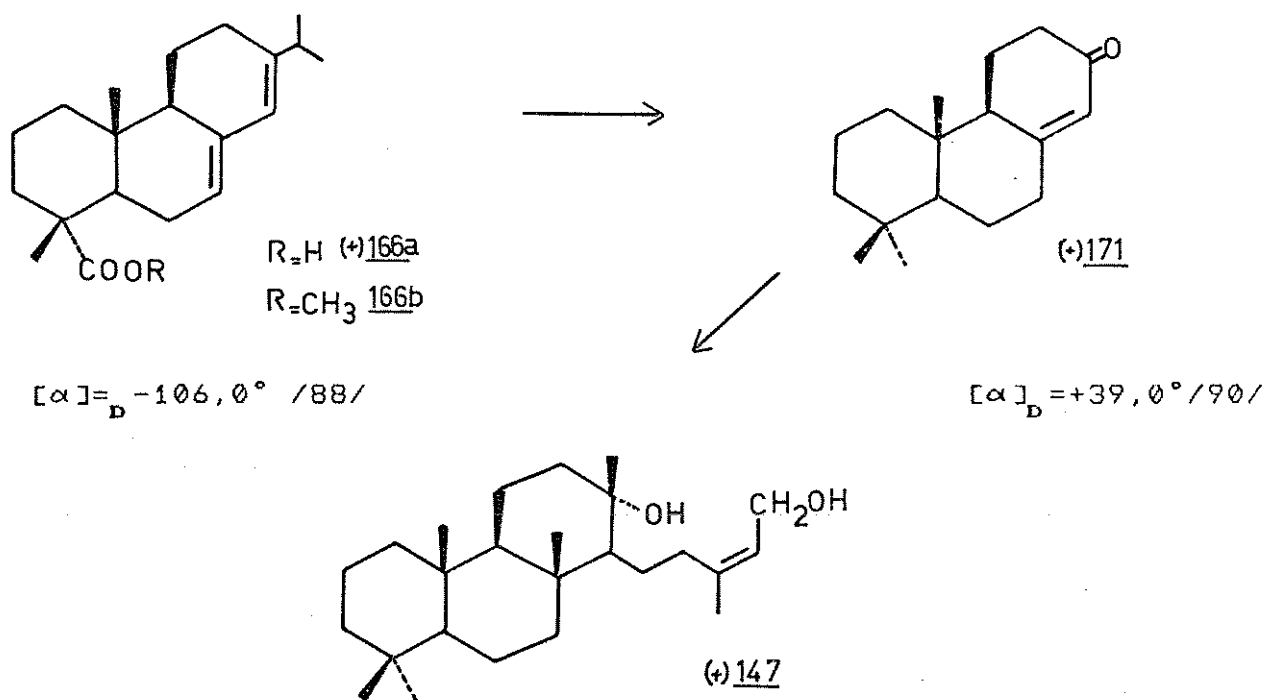
Baseando-nos na retrossíntese do Esquema 19 fica claro que o uso de:

a) ácido copálico 172a ou o respectivo éster metílico 172b ($[\alpha]_D^{25} = -45^\circ$, c, 1.3) na obtenção de ent-podocarp-8(14)-en-13-ona (-)-171 ($[\alpha]_D^{25} = -37,0^\circ$),



versus o uso de:

b) ácido abiético $\underline{166a}$ ($[\alpha]_D = -106,0^\circ$) na obtenção de podocarp-8(14)-en-13-ona $(+)\underline{171}$ ($[\alpha]_D = +39,0^\circ$),



certamente nos conduziria a obtenção de (+) ou (-) queilantenediol 147.

Entre as possibilidades de desconexão para (+) ou (-) queilantenediol 147 optamos por uma síntese convergente onde os sintons (+) ou (-) podocarpo-8(14)-en-13-ona 171 e (Z)-5-iodo-3-metil-2-pentenoato de metila 185 seriam posteriormente acoplados, via reação de alquilação de enonas /92/.

A retrossíntese visualizada no Esquema 19 apresenta a vantagem de :

-possibilitar a utilização de substratos quirais de fontes naturais, como ácido abiético 166a ou ácido copálico 172a. Neste caso a configuração absoluta de C-5, C-9 e C-10 de 147 e 148 seriam conhecidas, (a configuração absoluta de 166a e 172a é conhecida) e a dos demais centros quirais de 147 e 148 poderiam ser introduzidas no decorrer da síntese.

Deste modo, sendo conhecida a estereoquímica relativa /85,83/ dos carbonos assimétricos de (+) queilantatriol 148 (natural) ($[\alpha]_D^{CHCl_3} +30,4$ (c, 1,2)) e de 147 (natural) ($[\alpha]_D^{CHCl_3} +5,1$ (c, 0,60)), e a configuração absoluta de (-) ou (+)-podocarp-8(14)-en-13-ona 171 (sintético), poderíamos determinar a configuração absoluta do produto natural 148 e 147, através de comparação dos respectivos valores de rotação ótica.

DESENVOLVIMENTO DA ROTA A

Considerando que a enona 171 tem apresentado uma enorme versatilidade como matéria prima para síntese de diterpenos /90/, muitas pesquisas tem sido direcionadas com o intuito de obtenção da mesma. Assim, uma metodologia desenvolvida por Abad e colab. /90/ foi utilizada por nós na tentativa de sintetisar (+)-podo-

carp-8(14)-en-13-ona 171, a partir de (-) ácido abiético 166a ($[\alpha]_D^{24} = -106$), Esquema 20 (p.101).

Ácido abiético 166a foi isolado da resina do pinheiro Pinus ellioti que tem sido amplamente difundido na área de reflorestamento (parte experimental p.157).

A uma solução de ácido abiético 166a em éter etílico anidro foi adicionado uma solução etérea de diazometano. Após 2 horas o excesso de diazometano foi eliminado com um fluxo de N_2 e abietato de metila 166b isolado em rendimento quantitativo.

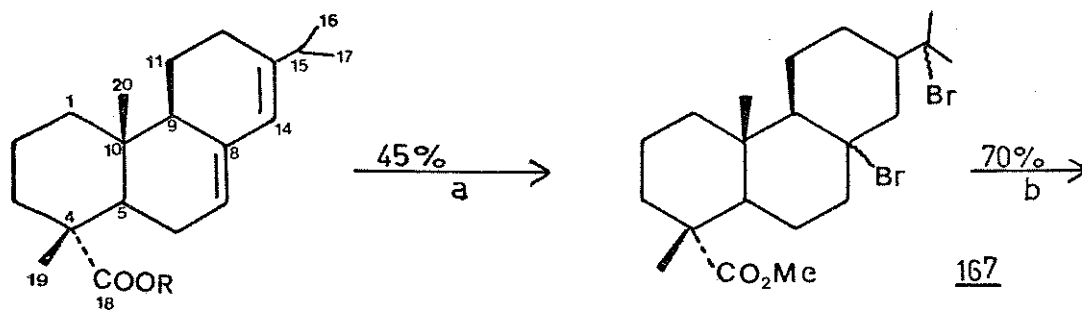
A estrutura de abietato de metila 166b foi confirmada através de análise dos dados espectroscópicos como IV, RMN- 1H e comparação com a literatura /90/.

A uma solução de abietato de metila 166b em ácido acético foi adicionado uma solução de HBr 33% em ácido acético com agitação por 6 horas. Tratamento do bruto reacional forneceu o composto dibromado 167 em 45% de rendimento.

Relativamente ao composto 167, no espectro de RMN- 1H (E-58) observamos ausência dos prótons olefínicos HC-7 e HC-14 em 5,30ppm e 5,66ppm, observados para o precursor abietato de metila 166b o que de certo modo confirma a bromação. O espectro registrou ainda singletos em 1,05(3H), 1,18(3H), 1,76(6H) e 3,65 ppm, atribuídos a H_3CC -10, H_3CC -4, $2(H_3C)C$ -15 e $-COOCH_3$ respectivamente, os quais estão concordantes com a literatura /90/.

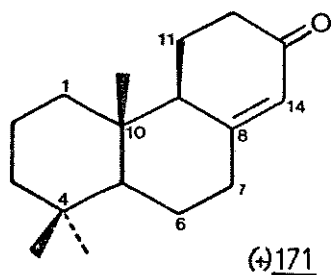
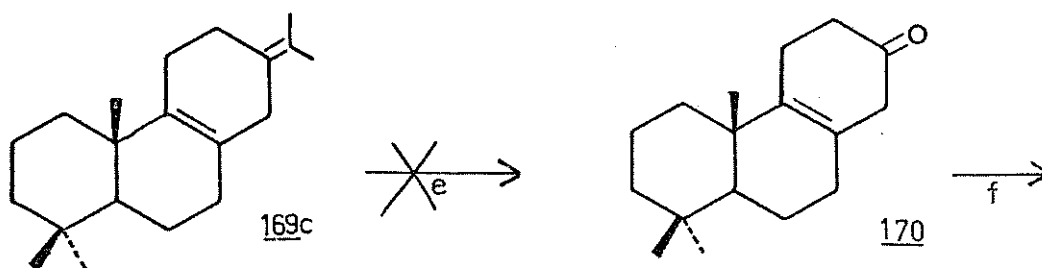
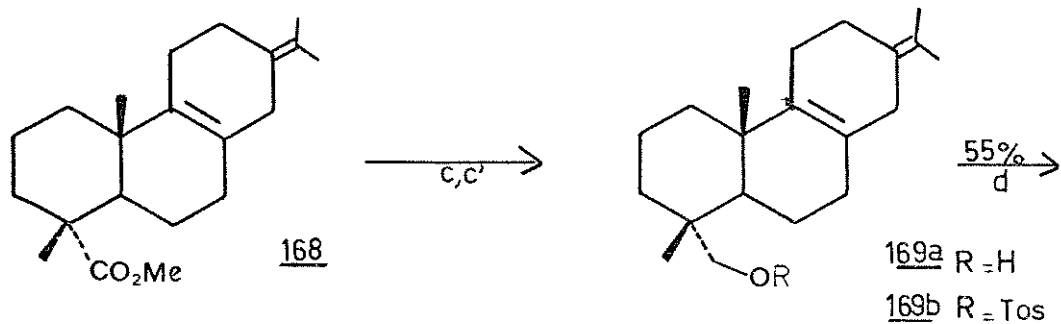
ESQUEMA 20.

Tentativa de síntese da enona (+) 171 a partir de ácido abiético 166a



166a R = H

166b R = Me



a) HBr, AcOH b) LiOH.2H₂O, DMF, 80°C c) LiAlH₄, éter etílico
c') TsCl, pi, t.a. d) NaI, Zn°, HMPA e) O₃, CH₂Cl₂, EtOAc, -78°C,
Me₂S f) MeOH, HCl.

Em sequência à Rota A (Esquema 20), a uma solução do composto dibromado 167 em DMF foi adicionado hidróxido de lítio e a temperatura elevada a 80°C durante 30 minutos. Manipulação adequada da mistura reacional forneceu 168 em 70% de rendimento, após purificação.

Comparação dos dados espectroscópicos de abieta-8,13(15)-dieno-18-oato de metila 168 com a literatura /90/ se mostraram concordantes. Assim, o espectro evidenciou absorção em 1730 cm^{-1} , referente a deformação axial de carbonila da função éster.

O espectro de RMN- ^1H (E-59) registrou em 0,98, 1,13, 1,63 e 3,58 ppm singletos atribuídos a H_3CC -10, H_3CC -4, $2(\text{H}_3\text{C})\text{C}$ -15 e $-\text{COOCH}_3$, respectivamente.

O EM indicou íon molecular $[\text{M}^{+}]$ em m/z 316 caracterizando eliminação de bromo, além de fragmentos em 301 e 257 característicos de perda de metila e carbometoxila, respectivamente.

Redução da função carbometoxi de abieta-8,13(15)-dieno-18-oato de metila 168, fornecendo abieta-8,13(15)-dieno 169c foi efetuada através de redução de 168 com LiAlH_4 em éter etílico anidro. Manipulação do bruto reacional foi efetuada de maneira convencional fornecendo o álcool 169a, o qual foi mesclado com cloreto de p-tolueno sulfonila em piridina fornecendo éster sulfônico 169b bruto após manipulação adequada. Redução do éster p-toluenossulfônico de 169b a metila foi desenvolvida na presença de HMPA, NaI e Zn^0 , fornecendo abieta-8,13(15)-dieno 169c em 55% de rendimento após, tratamento do bruto reacional e purificação em coluna de sílica-gel.

A estrutura de 169c foi confirmada pela análise dos dados espectroscópicos e também por comparação dos dados de IV e

RMN-¹H com a literatura /90/. Assim, no espectro de RMN-¹H (E-60) a ausência do singlete em 2,90ppm referente a -OSO₂CH₃ está coerente com o esperado, além da presença de uma terceira metila H₃C-4 em 0,85 ppm, a qual reforça a redução do éster metanossulfônico para metila. O espectro apresentou ainda singletos em 0,90(3H) , 0,96(3H) e 1,65(6H) ppm, relativos a H₃C-4, H₃C-10 e 2(H₃C)-15, respectivamente.

Em continuidade à Rota A (Esquema 20) abieta-8,13(15)-dieno 169c foi submetido inúmeras vezes a ozonólise em diclorometano e fluxo de O₂ contendo O₃ em diversas condições, com o intuito de sintetizarmos (+)-podocarp-8(14)-en-13-ona 171. No entanto em todas as tentativas este composto não chegou a ser isolado. Acompanhamento do bruto reacional em CCD indicou nas inúmeras tentativas uma mistura intratável.¹

Considerando as dificuldades encontradas na tentativa de obtenção da enona 171 a partir de (-)-ácido abiético 166a optamos pelo "abandono" desta rota.

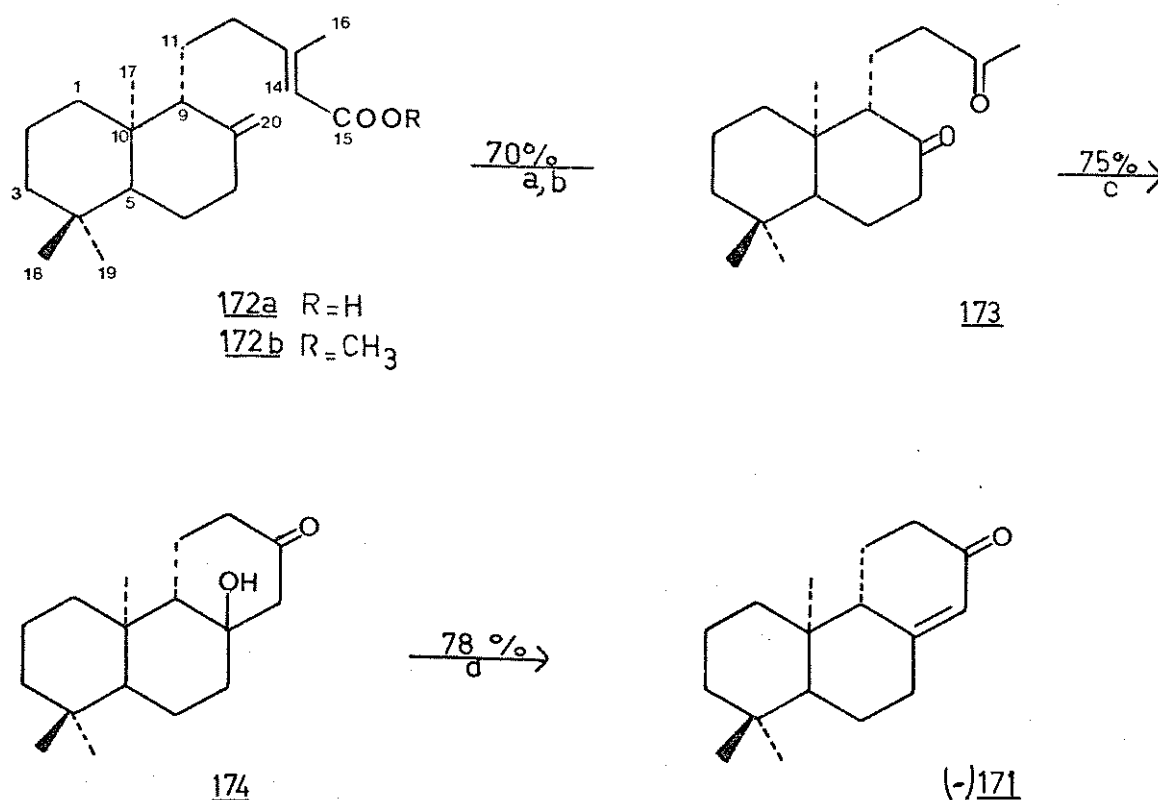
1- Ressaltamos o conhecimento de um trabalho de Cambie e colab./ Aust. J. Chem. 1990, 43, 867-881/, onde a tentativa de obtenção da enona (-)-171 a partir de ácido abiético também foi inviável.

DESENVOLVIMENTO DA ROTA B.

Verificada a impossibilidade de obtenção de (+)-podocarp-8(14)-ona 171 a partir de (-)-ácido abiético 166 Rota A (Esquema 20, p.101), um caminho alternativo para a obtenção da enona (-)-171 foi visualizado. Para tanto, uma sequência de síntese elaborada por Ourisson e colab. /89/ foi desenvolvida, como visto na Rota B

ESQUEMA 21.

Síntese da enona (-)-171 a partir de copalato de metila 172b

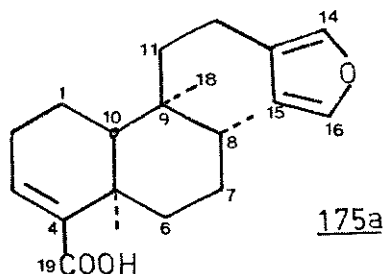


a) CH₂N₂, éter etílico b) O₃, CH₂Cl₂, H₂O₂/30% c) EtOH, EtONa d) MeOH, H₂SO₄.

Nesta rota utilizamos copalato de metila 172b ($[\alpha]_D^{CHCl_3} = -45^\circ$ c,1.3) como matéria prima, o qual foi obtido após reação da fração ácida do óleo de copaíba com solução etérea de diazometano e purificação através de coluna em sílica-gel.

O óleo de copaíba é extraído de copaibeiras ou copaíferas, gênero pertencente à família Leguminosa que tem como *habitat* principal a floresta amazônica, podendo algumas espécies serem encontradas na região costeira do nordeste-sudeste e na região do planalto central.

Neste ponto julgamos conveniente salientar que as inúmeras tentativas de se isolar o ácido copálico 172a do óleo de copaíba, como tem sido corriqueiramente descrito /89/, foram infrutíferas. Tal fato ocorreu pois em todas as fontes de óleo de copaíba utilizado, o ácido hardwiickico 175a estava presente.



Um estudo minucioso em CCD de sílica gel utilizando eluentes como hexano:éter etílico, hexano:acetato de etila, éter de petróleo:éter etílico foram efetuados, no entanto jamais conseguimos separar o ácido copálico 172a do ácido hardwiickico 175a. A separação somente foi eficiente após esterificação da fração ácida do óleo de copaíba, onde os respectivos ésteres 172b e 175b puderam ser separados através de coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano:acetato de etila 98:2 como eluente.

Iniciando o desenvolvimento da Rota B (Esquema 21), copalato de metila 172b em CH_2Cl_2 foi submetido a reação de ozonólise com fluxo de O_2 contendo O_3 a -78°C . Manipulação do bruto reacional seguido de purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel forneceu a dicetona 173 em 70% de rendimento.

Comparação dos dados espectroscópicos da dicetona 173 com a literatura /89/ confirmaram a reação. Assim, no espectro de RMN- ^1H (E-61) o desaparecimento do singlete em 3,65(3H) ppm referente a $-\text{COOCH}_3$ e dos singletos largos em 4,46(1H) e 4,78(1H) ppm atribuídos a $\text{C}=\text{CH}_2$, estão coerentes com o esperado. Por outro lado, o singlete em 2,03(3H) ppm referente a $-\text{COCH}_3$ confirma a oxidação de $\text{C}_{13}=\text{C}_{14}$. O espectro evidenciou ainda, singletos em 0,70(3H), 0,85(3H) e 1,0(3H) ppm referentes a $2\text{CH}_3\text{C}-4$ e $\text{H}_3\text{CC}-10$, respectivamente.

Quanto ao espectro de IV, verificamos absorção de deformação axial de carbonila cetônica em 1710 cm^{-1} .

Em sequência à Rota B, a dicetona 173 foi submetida às condições de ciclização /89/ em uma solução de etóxido de sódio em etanol anidro a 0°C . Manipulação adequada do bruto reacional forneceu o cetol 174 em 75% de rendimento.

Os dados espectroscópicos do cetol 174 foram comparados com a literatura /89/ e indicaram total concordância. O espectro de IV indicou absorção de deformação axial de $-\text{OH}$ em 3400 cm^{-1} além de uma absorção em 1725 cm^{-1} referente a deformação axial de carbonila cetônica.

Relativamente ao cetol 174 o EM apresentou íon molecular $[\text{M}^+]$ em m/z 264, concordante com a fórmula estrutural $\text{C}_{17}\text{O}_2\text{H}_{28}$, além de fragmentos em 249 e 231, referentes a perda de $-\text{CH}_3$ e H_2O .

No espectro de RMN- ^1H (E-62) o desaparecimento do

singleto em 2,03(3H) ppm atribuído à metila ligada a carbonila sugere a esperada ciclização. Observamos ainda no espectro singletos em 0,86(3H) , 0,90(3H) e 1,01(3H) ppm referentes a 2(H₃C)C-4 e H₃CC-10, respectivamente, além de um singleto largo em 2,31ppm (2H) atribuído a H₂C-14.

Concluindo o desenvolvimento da Rota B, ent-8-hidróxi-13 podocarp-13-ona 174 foi desidratado em H₂SO₄ e MeOH a temperatura de refluxo. Manipulação do bruto reacional e purificação por cromatografia em coluna, forneceu a enona 171 em 78% de rendimento.

Identificação da enona 171 foi efetuada após análise dos dados espectroscópicos e constante física como IV, RMN-¹H, EM, [α]_D e comparação com a literatura /89/.

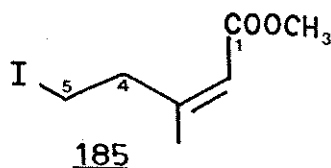
No espectro de IV observamos o desaparecimento da absorção referente a -OH em 3400 cm⁻¹, concordante com a desidratação do cetol 174, além de visualizarmos absorção em 1670 cm⁻¹ atribuída à carbonila conjugada.

O espectro de RMN-¹H (E-63) evidenciou um singleto largo em 5,73(1H) ppm atribuído a HC-14, concordante com previsto. Observamos ainda singletos em 0,83(3H), 0,90(3H) e 0,93(3H) ppm referentes a 2(H₃C)C-4 e H₃CC-10.

Relativamente ao espectro de massa observamos íon molecular M⁺ 246 e fragmentos em 231 e 218 característicos de perda de -CH₃ e CH₂=CH₂, respectivamente.

De posse do sinton (-)-8(14)-ent-podocarp-13-ona 171 enantiomericamente puro a partir de um produto natural (-) 172a e um rendimento de global de 41%, consideramos nossos objetivos amplamente satisfatórios e nos direcionamos para a obtenção do sinton 185.

SÍNTESE DO SINTON-(Z)-5-ÍODO-3-METIL-2-PENTENOATO DE METILA 185



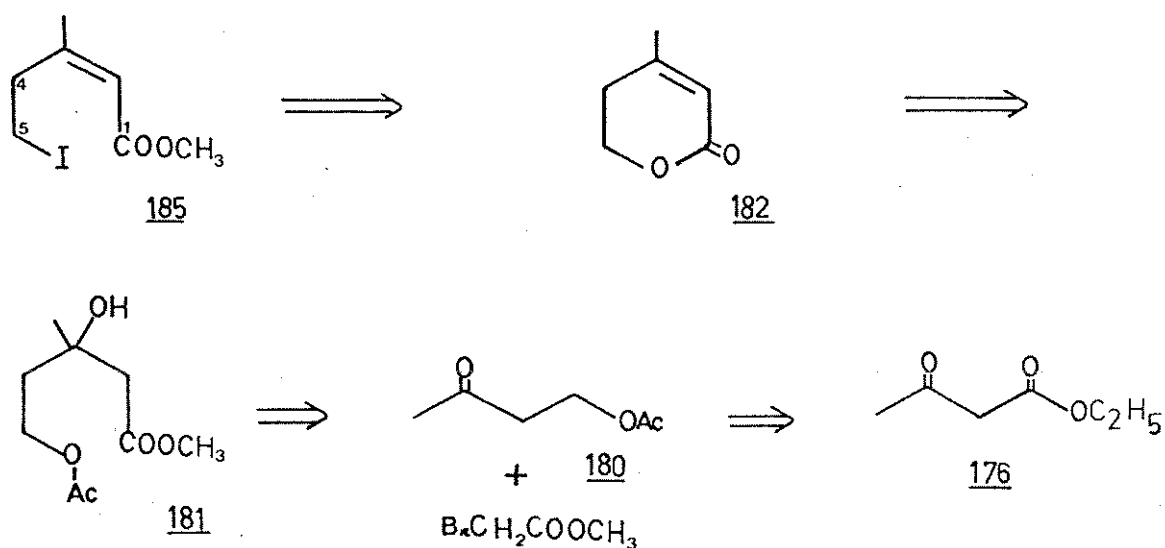
Observando o sinton 185 podemos verificar que a etapa chave, no decorrer da síntese, está relacionado com a obtenção da olefina em C₂-C₃ com geometria Z.

Entre os vários métodos descritos para obtenção de olefinas Z, decidimos ter como intermediário um composto ciclico que por abertura nos forneceria sem dúvidas a geometria Z para a olefina em C₂-C₃ do sinton 185.

Partindo deste ponto, nos direcionamos a uma análise retróssintética de (Z)-5-iodo-3-metil-pentenoato de metila 185 onde a etapa chave deveria ser um composto ciclico contendo cinco átomos de carbono.

ESQUEMA 22.

Análise Retróssintética do sinton 185.

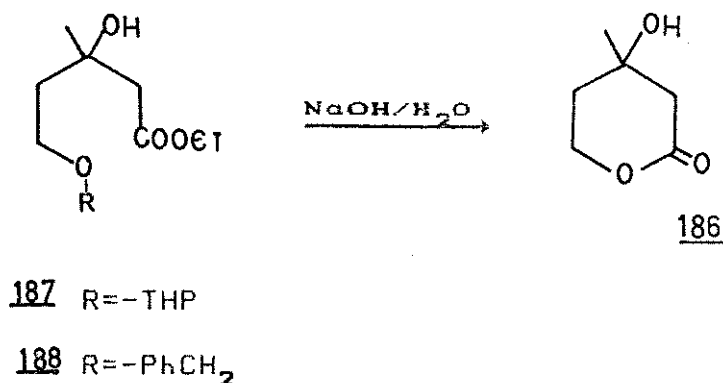


Analisando a retrossíntese de (Z)-5-iodo-3-metil-2-pentenoato de metila 185 observamos que o intermediário cíclico se refere a anidromevalonolactona 182.

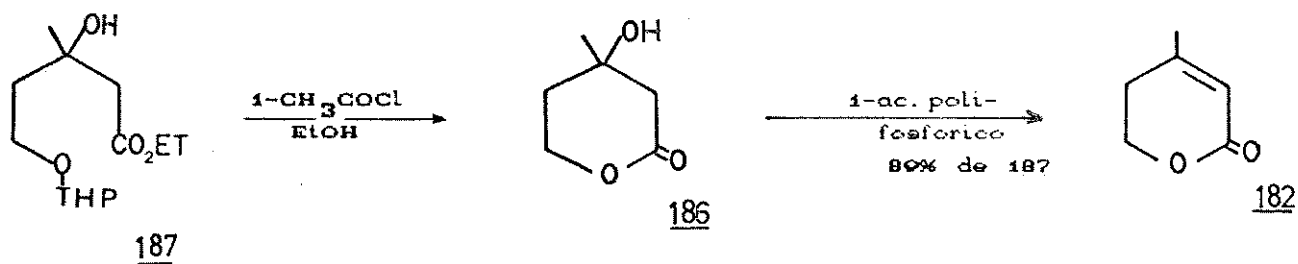
Neste ponto cabe ressaltar a importância do intermediário anidromevalonolactona 182, de grande interesse na síntese de macrolídeos de ocorrência natural do tipo verrucarins, roridins e bacarins, que possuem potente atividade antibiótica, antifúngica e especialmente antileucêmica /93,94/, além de ser um intermediário para biossíntese de terpenóides, esteróides etc.

Devido a grande importância sintética de anidromevalonolactona 182 e o respectivo precursor mevalonolactona 186 várias metodologias são descritas para a obtenção destes compostos, entre as quais podemos citar os trabalhos desenvolvidos por :

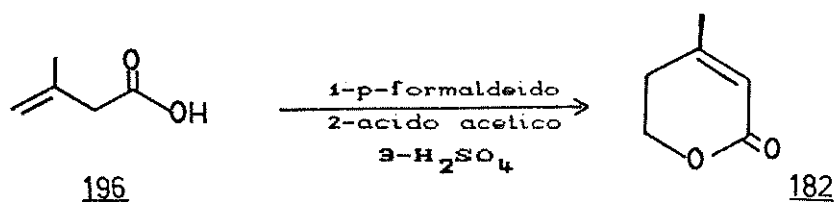
a) Hoffman e colab. /95/



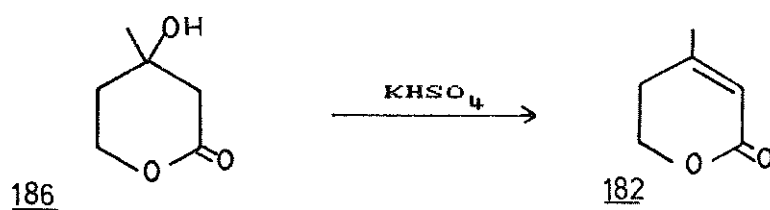
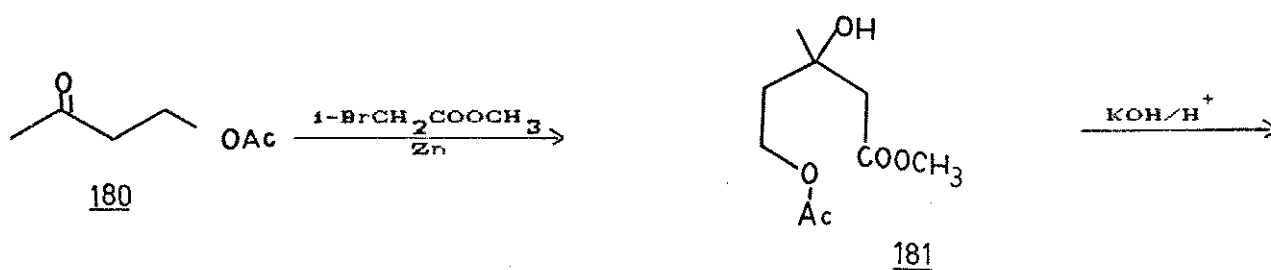
b) White e colab. /94/



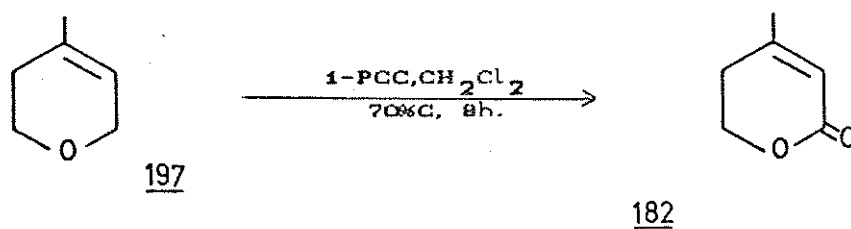
c) Tamm e colab. /93/



d) Cornforth e colab. /96/



e) Bonini e colab. /97/.



Apesar da síntese de anidromevalonolactona 182 ser descrita por várias metodologias incluindo rotas simples e eficazes como mencionado anteriormente, as matérias primas utilizadas nem

sempre são produtos comerciais ou de fácil acesso. Deste modo, decidimos elaborar um caminho próprio, adaptando os métodos publicados às condições de nosso laboratório.

Com base na análise retrossintética desenvolvida para a obtenção de (Z)-5-iodo-3-metil-2-pentenoato de metila 185 um esquema sintético foi elaborado, o qual pode ser visualizado na ROTA C (Esquema 23 p.112).

O desenvolvimento da Rota C delineada no Esquema 23 foi iniciado submetendo o aceto acetato de etila 176 a uma reação de proteção da carbonila em C-2. Tal proteção se fez necessária porque a próxima etapa (177 → 178) se refere à redução do éster etílico em C-4. Analisando a Rota C (Esquema 23) observamos que a C=O de C-2 não pode ser reduzida a álcool uma vez que a mesma será utilizada posteriormente para uma reação de adição nucleofílica.

Carbonila em C-2 de aceto acetato de etila 176 foi submetida a proteção na forma de 1,3-dioxalano, sob refluxo em benzeno com etileno glicol, durante uma noite. Após manipulação do bruto reacional e destilação a pressão reduzida o etileno cetal de aceto acetato de etila 177 foi isolado em 70% de rendimento /98/.

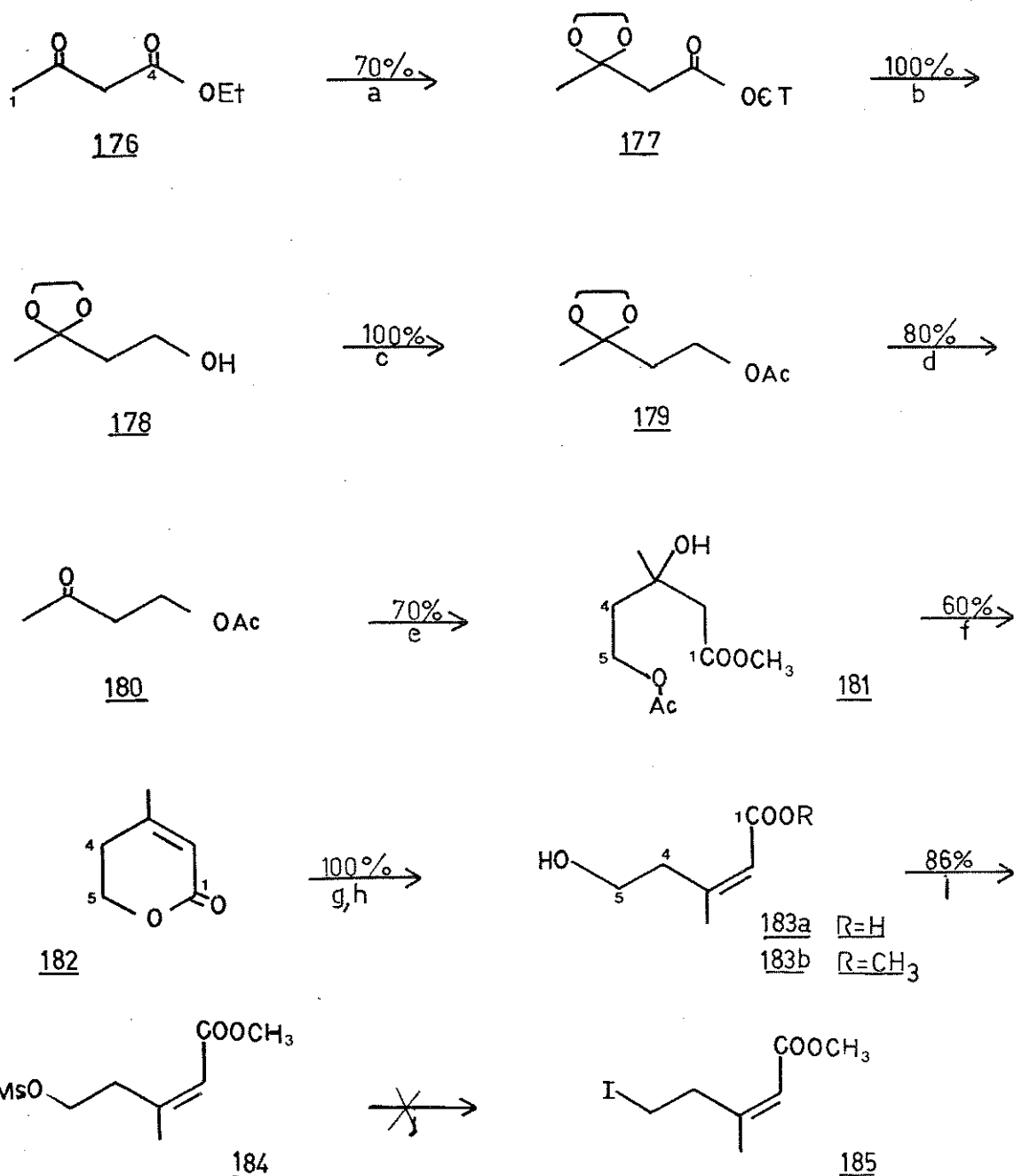
A reação foi confirmada através dos dados espectroscópicos do cetal 177 e comparação com a literatura /98/.

O espectro de IV mostrou absorção referente a deformação axial de C=O da função éster em 1740 cm^{-1} .

O espectro de RMN-¹H (E-64) evidenciou um tripleto em 1,20 ppm atribuído a $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, e um quarteto em 4,04 ppm referente a $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, além de três singletos em 1,39, 2,48 e 3,87 ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-1$, $\text{H}_2\text{C}-3$ e aos prótons metilênicos do anel dioxalano, respectivamente.

ESQUEMA 23.

Síntese do sinton 185.



a) dietileno glicol, TsOH, benzeno Δ b) LiAlH_4 , éter etílico c) AC_2O , piridina d) acetona, H_2O , PPr_3 , Δ e) dioxano, Zn° , I_2 , $\text{BrCH}_2\text{COOMe}$ f) MeOH , IR-120, Δ g) NaOH , H_2O , Δ h) CH_2N_2 , éter etílico i) MsCl , pi j) NaI , CH_3COCH_3 , Δ .

Dando sequência à Rota C, o cetal 177 foi submetido a redução com LiAlH_4 em éter etílico e acompanhamento da reação através de CCD. Após consumo total do composto de partida e manipulação adequada do bruto reacional, o álcool 178 foi obtido em rendimento quantitativo.

Análise dos dados espectroscópicos confirmaram a redução. Assim, no espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-65) observamos o desaparecimento dos sinais de prótons característicos de éster etílico ($-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) do composto de partida e apresentou dois singletos em 1,30 e 3,9 ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-1$ e aos prótons metilênicos do anel dioxalano, respectivamente. O espectro indicou ainda tripletos em 1,85 ppm referente a $\text{H}_2\text{C}-3$ e outro em 3,61 ppm, atribuído a $\text{H}_2\text{C}-4$.

Acetilação do álcool 178 com anidrido acético em piridina deu continuidade à Rota C (Esquema 23). Acompanhamento do bruto reacional foi feita por CCD até indicar o consumo total do álcool 178. Tratamento adequado do bruto reacional forneceu o etileno cetal-4-acetoxi-2-butanona 179 em rendimento quantitativo.

Análise dos dados espectroscópicos de 179 confirmaram a reação descrita. Deste modo o espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (E-66) mostrou dois singletos, um em 1,28 e outro em 3,86 ppm atribuídos a $\text{H}_3\text{C}-1$ e aos prótons do anel dioxalano, respectivamente. O espectro evidenciou ainda dois tripletos em 1,90 e 4,06 ppm, referentes a $\text{H}_2\text{C}-3$ e $\text{H}_2\text{C}-4$, respectivamente, o que está coerente com o esperado, apresentando uma desproteção de 0,45 ppm em relação ao $\text{H}_2\text{C}-4$ do álcool 178 precursor. A presença do singlete em 1,96 ppm atribuído a $-\text{OCOCH}_3$, confirmou novamente a acetilação.

O espectro de IV indicou uma forte absorção em 1740cm^{-1} atribuída à carbonila da função acetato.

Desproteção da carbonila cetônica em C-2 foi efetuada através de refluxo do acetato 179 em acetona e PPTS em quantidade catalítica, durante uma noite. Tratamento do bruto reacional forneceu 4-acetóxi-2-butanona 180 com 80% de rendimento.

A reação foi confirmada via comparação dos dados espectroscópicos do composto 180 com a literatura /99/.¹

O espectro de IV evidenciou banda larga na faixa de 1710-1750 cm^{-1} atribuída à banda de deformação axial de carbonila cetônica e carbonila de $-\text{OCOCH}_3$.

Quanto ao espectro de RMN^{-1}H (E-67) observamos um singlete em 2,13 ppm atribuído a $\text{H}_3\text{C}-1$ α a carbonila, o que está coerente com o esperado para metilcetonas. Tal desproteção em $\text{H}_3\text{C}-1$ e o desaparecimento do singlete em 3,86 ppm referente aos protons metilênicos do anel dioxalano confirmaram sem ambiguidades a reação de desproteção de C-2,

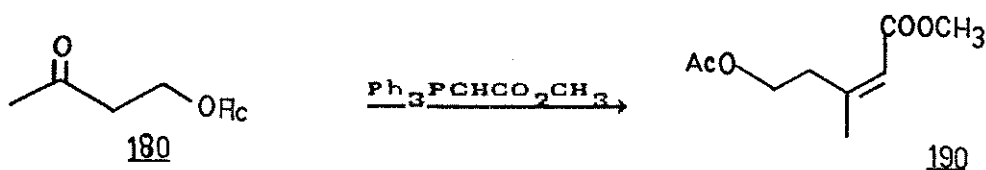
O espectro evidenciou ainda, um singlete em 1,98 ppm referente a $-\text{OCOCH}_3$, dois tripletos em 2,70 e 4,23 ppm atribuídos a $\text{H}_2\text{C}-3$ e $\text{H}_2\text{C}-4$, respectivamente.

Em sequência à Rota C o intermediário 180 deverá ser submetido a homologação em dois átomos de carbono a partir da carbonila em C-2 (180 $\rightarrow$ 181), a qual pode ser efetuada via reações de adição nucleofílica e eliminação de H_2O tais como: "reação de Wittig" (diretamente a olefina), condensação aldólica, reação de Grignard, reação de Reformatsky, etc.

Dentre os métodos citados, a reação de Wittig seria teoricamente a mais apropriada, uma vez que ilídeos de fósforo fazem parte de um importante grupo de espécies de carbonos

1-Apesar do conhecimento da síntese de 180 através de uma patente /99/ nos propusemos a desenvolver nosso próprio método, levando em consideração a disponibilidade de reagentes no laboratório.

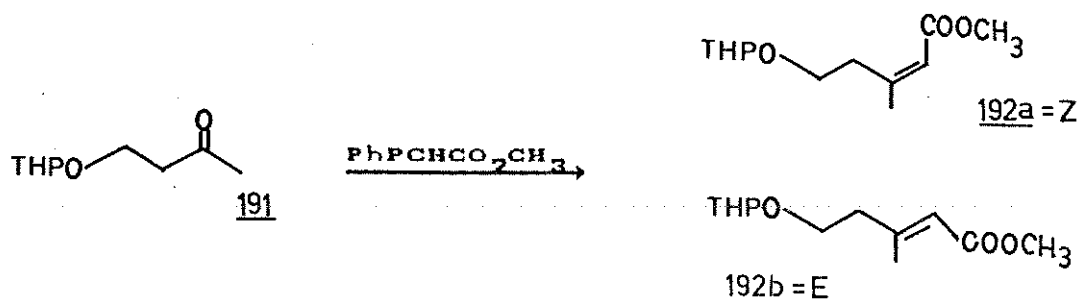
nucleofílicos e que forneceria o éster α,β -insaturado em uma única etapa, como pode ser visualizado na equação abaixo.



No entanto, é conhecido que a estereosseletividade das reações de olefinação de Wittig é variável e depende fortemente da natureza do ilídeo, seja ele estabilizado ou não, ou de como ele foi preparado. Genericamente, ilídeos não estabilizados reagem com aldeídos e dão predominantemente alquenos Z (cis), enquanto que com ilídeos estabilizados predominam alquenos E (trans) /100/.

Tendo em mente o exposto acima e que estaríamos utilizando um ilídeo estabilizado 189 na obtenção do éster α,β -insaturado 190, nos pareceu conveniente um levantamento bibliográfico com o intuito de viabilizarmos a obtenção de 185 via reação de Wittig.

Um trabalho de White e colab. /94/ na obtenção do éster α,β -insaturado 192a e 192b nos revelou resultados não condizentes com o objetivo de nosso trabalho, quando a proporção encontrada para o isômero Z:E foi de 2:3.

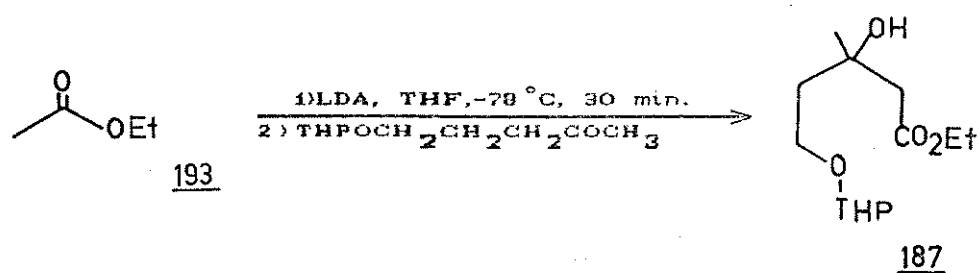


Considerando as observações de White e colab. /94 /, a perspectiva de obtenção do éster α,β -insaturado 190 (Esquema 23, p.112) via reação de Wittig foi descartada e optamos então pela

obtenção de 182, passando pelo intermediário β -hidróxi-éster 181 (Esquema 23).

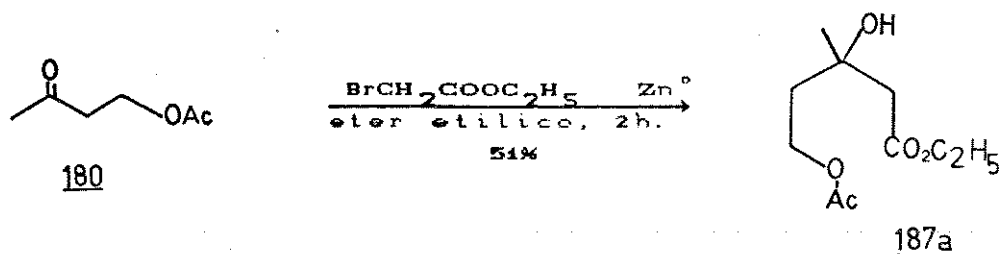
Alguns métodos tem sido descritos para a preparação de β -hidróxi-éster a partir de compostos carbonílicos (aldeídos ou cetonas) e sugerem basicamente dois procedimentos:

a) White e colab. /94 / publicaram a preparação do β -hidróxi-éster 187 a partir da condensação de 4-[(2-tetrahidropir-
ranil)oxi]-2-butanona 191 com acetato de etila 193 na presença de N,N-diisopropilamido de lítio (LDA), o qual atuou como base na formação do enolato de acetato de etila 193, com posterior adição nucleofílica ao composto 191.

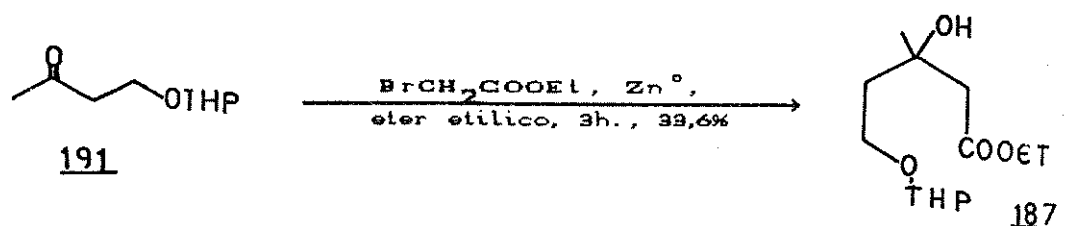


b) Hoffman e colab. /95/ prepararam β -hidróxi ésteres utilizando a clássica reação de Reformatsky a partir de :

1) 4-acetoxi-2-butanona 180.



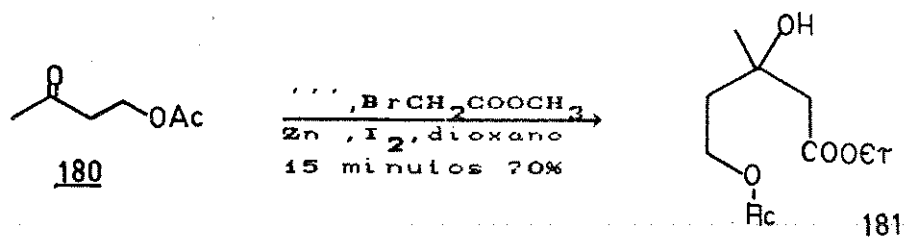
2) 4-[(2- tetrahidropiranyl)-2-butanona 191.



Considerando a grande importância sintética das reações de Reformatsky e que tem sido um procedimento amplamente aplicável à conversão de aldeídos e cetonas em β -hidróxi-éster, muitos estudos estão sendo desenvolvidos e tem se alcançado significantes rendimentos com uso de zinco recém preparado /101/, coluna aquecida e recheada com zinco em pó /101a/ e trimetil-borato-tetrahidrofurano como solvente /101b/.

Recentemente Boudjouk e colab. /102/ desenvolveram um estudo sistemático para obtenção de β -hidróxi éster a partir de aldeídos e cetonas via reação de Reformatsky acoplada ao uso de ultra som , onde surpreendentes rendimentos foram alcançados .

Em face ao exposto acima, pela facilidade do método e disponibilidade de reagentes optamos pela metodologia desenvolvida e otimizada por Boudjouk /102/.



4-acetoxi-2-butanona 180 em dioxano, Zn° , I_2 e bromo acetato de metila foi submetida a ondas de ultra som durante 15 minutos, a seguir manipulação adequada do bruto reacional forneceu

o β -hidróxi éster 181 em 70% de rendimento.

A reação foi confirmada após análise dos dados espectroscópicos do β -hidróxi éster 181, onde o espectro de IV registrou absorção em 3500 cm^{-1} característica de deformação axial de -OH e uma "faixa" de 1710 a 1750 cm^{-1} atribuída a $-\text{OCOCH}_3$ e $-\text{COOCH}_3$.

No espectro de RMN- ^1H (E-68) observamos um singlete em 1,2 ppm o qual sofreu uma proteção de 0,93 ppm em relação a 4-acetóxi-2-butanona precursora 180, atribuído a $\text{H}_3\text{C}-3$, coerente com o esperado.

Relativamente ao β -hidróxi éster 181, observamos ainda singletos em 1,95 , 2,42 , 3,32 e 3,65 ppm atribuídos a $-\text{OCOCH}_3$, $\text{H}_2\text{C}-2$, -OH e $-\text{COOCH}_3$, respectivamente, além de um tripleto em 1,75 ppm referente a $\text{H}_2\text{C}-4$ e em 4,13 ppm atribuído a $\text{H}_2\text{C}-5$.

Na tabela abaixo podemos comparar os rendimentos obtidos quando o aquecimento foi substituído por ondas ultrasônicas.

TABELA 06

Substrato	Reagente	Método	Tempo	Rd(%)	Produto	Ref
<u>180</u>	$\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$	ultra som t.a.	15 min.	70	<u>181</u>	*
"	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	refluxo	180 min	51	<u>198</u>	/95/
"	$\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$	"	4h	62	<u>181</u>	/96/

* este trabalho

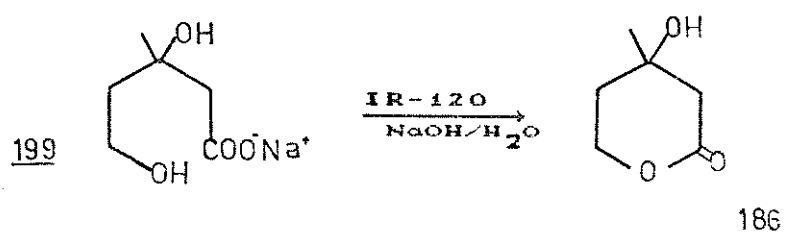
Os resultados acima foram altamente gratificantes pois o tempo foi drasticamente reduzido e o rendimento melhorado. Deste modo, além da obtenção do β -hidróxi éster 181, objetivo de nossa

rota sintética, acreditamos ter contribuído com o trabalho de Boudjouk "acrescentando" um novo composto ao estudo sistemático de obtenção do β -hidróxi éster a partir de aldeídos e cetonas /102/.

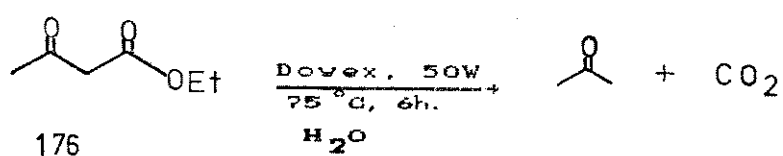
Em sequência à Rota C o β -hidróxi éster 181 foi submetido às condições de hidrólise da função acetóxi, com posterior lactonização e desidratação, levando indubitavelmente à anidromevalonolactona 182, a qual assegura isômero Z na olefina em C₂-C₃.

Baseando-nos em trabalhos de:

a) Hoffman /95/ onde a mevalonolactona 182 foi obtida a partir da passagem de 3,5-diidróxi-3-metil pentanoato de sódio 199 em uma coluna de resina amberlite IR 120 (H⁺).



b) Astle e colab. /103/ onde



Adaptando as condições descritas por Hoffman /95/ para obtenção de mevalonolactona 186, e a metodologia utilizada por Astle /103/ com uma pequena modificação, isolamos a anidromevalonolactona 182 em 60% de rendimento após aquecimento do di-éster 181 com uma mistura de MeOH:H₂O e resina amberlite IR-120 durante 24 horas, seguido de evaporação do solvente e purificação em

coluna cromatográfica de sílica gel

A reação de obtenção de 182 foi confirmada pela análise dos dados espectrocópicos e comparação dos dados de IV e RMN-¹H com a literatura /93/. Assim, o espectro de IV indicou absorções em 1720 cm⁻¹ característica de carbonila de δ -lactonas α,β -insaturadas e em 1640 cm⁻¹ referente a deformação axial de C=C.

O espectro de RMN-¹H (E-69) evidenciou singlete em 2,00 ppm característico de H₃C-3 e dois tripletos em 2,36 e 4,28 ppm atribuídos a H₂C-4 e H₂C-5, respectivamente, além de um singlete largo em 5,66 ppm referente a HC-2.

Em continuidade a Rota C (Esquema 23) anidromevalonolactona 182 foi submetida a hidrólise na presença de uma solução 0,1 N de NaOH e refluxo durante 15 minutos. Após manipulação do bruto reacional o δ -hidróxi-ácido 183a foi esterificado com diazometano fornecendo o δ -hidróxi-éster 183b, sem necessidade de purificação após análise do bruto reacional por RMN-¹H.

A estrutura do δ -hidróxi-éster 183b foi confirmada pela análise dos dados espectroscópicos e comparação com os dados da literatura /94/.

O espectro de RMN-¹H (E-70) indicou presença de dois singletos em 1,95 e 3,65 ppm atribuídos a H₃C-3 e -OOCCH₃, respectivamente. O espectro mostrou ainda tripleto em 2,80 e 3,70 ppm característicos de H₂C-4 e H₂C-5, respectivamente, além de dois singletos largos em 2,23 ppm atribuído a -OH e em 5,73 ppm referente a C₃=C₂H.

O δ -hidróxi-éster 183b foi submetido às condições de metilação na presença de cloreto de metila e piridina, com agitação constante durante 4 horas, a temperatura ambiente. Manipulação adequada do bruto reacional forneceu o di-éster 184 em 86% de

rendimento.

A reação foi confirmada através de análise dos dados espectroscópicos. Assim, o espectro de RMN-¹H (E-71) registrou três singletos em 1,98 , 2,91 e 3,63 ppm atribuídos a $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ e $-\text{COOCH}_3$, respectivamente. O espectro indicou ainda tripletos em 3,00 ppm atribuído a $\text{H}_2\text{C}-4$ e 4,30 ppm referente a $\text{H}_2\text{C}-5$, além de um singlete largo em 5,80 ppm designado a $\text{HC}_2=\text{C}_3$.

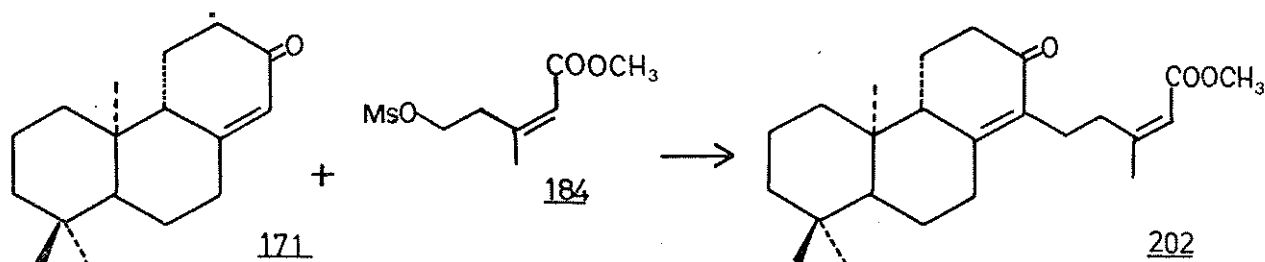
Em continuidade à Rota C, tentativas de obtenção do sinton 185 foram efetuadas, no entanto como visualizado na tabela abaixo sob hipótese alguma o sinton (Z)-5-iodo-3-metil penteno-2-ato de metila 185 chegou a ser isolado. Em todas as tentativas a anidromevalonolactona 182 ou 184 foram isolados.

TABELA 07

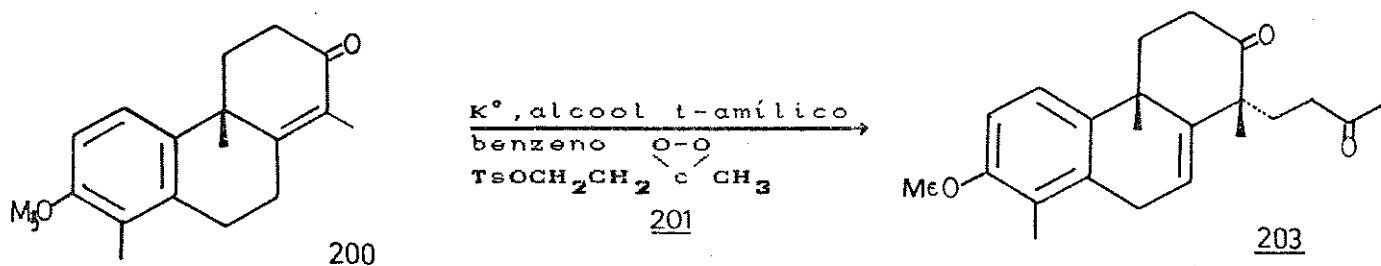
substrato	solvente	reagente	T. °C	produto	Ref.
184	acetona	NaI	56	182	104
"	"	"	t.a.	"	"
"	"	"	ultra som, t.a.	"	"
182	MeOH	MeOH, H_2SO_4 HBr, CH_2Cl_2	Δ	"	105
"	MeOH	"	refluxo	"	"
"	EtOH	"	refluxo	"	"

TENTATIVAS DE ALQUILAÇÃO DE (-)-8(14)-ENO-13-PODOCARPONA 171 COM
(Z)-5-MESIL-3-METIL-2-PENTENOATO DE METILA 185.

ESQUEMA 24

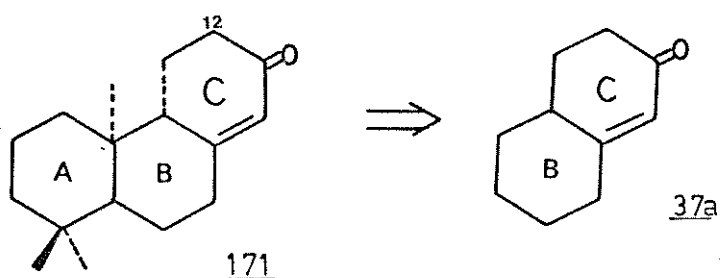


Apesar do conhecimento de que alquilação de enolatos termodinâmicos de enonas geralmente levam a produtos C-mono e dialquilados, além de competição com O-alquilação /18,19,22/, e baseando-nos em um trabalho de Apsimon e colab. /92/, onde a enona 200 foi submetida a alquilação com o agente alquilante 201, nos direcionamos para a obtenção do intermediário 202.



Alquilação de enonas utilizando condições termodinâmicas tem sido efetuada em rendimentos aceitáveis /92,21,19/, com uma variedade muito grande de bases, solventes, temperaturas e principalmente agentes alquilantes os quais variam de haletos (Br, I) a ésteres metano e p-toluenossulfônicos, brosilatos, nosilatos etc.

Considerando que ent-8(14)-eno-13-podocarpa 171 foi obtida envolvendo várias etapas de reações e purificação a partir de (-)-ácido copálico 172a, optamos pelo uso do modelo $\Delta^{1,9}$ -octalona 37a, obtida facilmente através de reação da enamina de ciclo hexanona 36 com metil vinil cetona, via reação de anelação de Robinson /20/.



Inúmeras tentativas de alquilação da enona modelo 37a foram feitas baseando-nos em dados da literatura /18,19,22,92/, as quais podem ser visualizadas na Tabela 08.

TABELA 08

substrato	Base	solvente	ag. alquilante	%	ref.
<u>37a</u>	NaH	DMSO	Br	produto mono, di-alquilado o-alquilado+ enona *	/19/
"	t-BuOK	t-BuOH	"	"	/18,22/
"	NaH	DMSO	"	"	/19/
"	NaH	DMSO		"	/19/
"	t-BuOK	t-BuOH	"	"	/18,22/
"	t-amil de K	álcool t-amil+ benzeno	"	"	/92/

* Separação dos produtos não foi viável tendo em vista a complexidade do bruto reacional por análise em CCD em sílica gel. Análise através de RMN-¹H nos possibilitou visualizar formação dos subprodutos.

Apesar dos dados visualizadas na Tabela 08, quando da tentativa de alquilação da enona 37a com os respectivos agentes alquilantes, decidimos pela tentativa de alquilação de (-)-ent-8(14)-eno-13-podocarpona 171 com (Z)-5-metil-3-metil-2-pentenoato de metila 184 Esquema 24.

As mesmas condições descritas na Tabela 08 foram empregadas e no entanto os resultados foram desanimadores, uma vez

que nem sequer isolamos o produto mono alquilado em C-14. Em todas as tentativas recuperamos aproximadamente 50% da enona de partida (-)171, o restante do bruto reacional se mostrou como uma mistura intratável por análise em CCD de sílica gel.

Com os resultados citados, interrompemos as tentativas de alquilação da enona 171 com o agente alquilante 184, no entanto estudos de grupo continuam trabalhando na tentativa de introdução da cadeia lateral de 147 por outros métodos (p.93).

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Conforme os resultados apresentados e discutidos nesta tese, podemos tirar algumas conclusões a respeito de sucessos e insucessos, principalmente as razões das dificuldades encontradas na execução do projeto.

Com relação à síntese de ($\pm$)-nanaimoal 14, podemos dizer que a criação de um único centro assimétrico através de duas sucessivas alquilações no C-2 da enona 40 não foi possível, e a causa deve ser melhor investigada. A razão disto é que tínhamos em mente fazer uma alquilação enantiosseletiva, com o uso de auxiliar quiral SAMP e/ou RAMP, para obtermos o próprio produto natural e estabelecermos a configuração absoluta do mesmo.

Para a Rota B, onde faríamos a reação de Diels-Alder, precisaríamos sintetizar o dieno 82. Infelizmente, devido a dificuldades encontradas na sua preparação e por recomendação do próprio autor que já havia publicado a síntese deste dieno, deixamos de lado esta sequência e, ao invés de utilizarmos o dieno cíclico 82, resolvemos fazer a reação de Diels-Alder com o dieno acíclico mirceno 96 e o dienófilo metacrilato de metila 97, para depois fazermos a ciclização e obtermos a decalina.

Apesar da não regiosseletividade esperada para a reação de Diels-Adler, considerando os bons rendimentos encontrados em cada etapa, esta rota nos pareceu a mais eficiente (6 etapas, 33% de rendimento para 14 e 66% para 14a), embora tivéssemos dificuldades na separação desses dois compostos.

Quanto ao estudo da remoção redutiva de ésteres meta-

nossulfônicos, verificamos que para que ocorra o rearranjo do tipo Wagner-Meerwein através da assistência anquimérica da olefina (β - γ), não há necessidade de uma interação tipo 1-3-diaxial (entre $\text{CH}_3\text{C}-4$ e $\text{CH}_3\text{C}-10$), como alguns autores sugeriram. Este rearranjo ocorre, na realidade, através da soma de vários fatores aditivos, principalmente quando se tem um éster metanossulfônico neopen-tílico e homoalílico.

Quanto ao Capítulo III, podemos dizer que apesar de recentemente a configuração de queilantenediol 147 ter sido determinada pelo mesmo grupo que o isolou, o nosso objetivo era de se fazer uma síntese enantiomericamente ativa e, juntamente, elucidarmos a configuração absoluta do produto natural.

Embora estivéssemos fazendo apenas um estudo preliminar, nós havíamos visualizado caminhos sintéticos que nos permitiriam a obtenção de (+) ou (-) queilantenediol a partir de matérias-primas naturais e abundantes como o ácido abiético 166a e o ácido copálico 172a. Apesar de que nosso objetivo inicial já tenha sido solucionado, não existe nenhuma síntese de queilantenediol descrita na literatura, o que justificaria a continuação do trabalho na sua obtenção por meio sintético.

Para a síntese da cadeia lateral do queilantenediol 147 tivemos que desenvolver uma sequência com nossas condições laboratoriais e isso resultou numa "nova rota" para a síntese de anidromevalonolactona 182, um intermediário muito útil para síntese de vários outros produtos naturais.

PARTE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GERAIS

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr (1-2% de amostra) ou em filmes sobre celas de KBr. Como referência foi utilizada 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 (60MHz), Bruker WP-80(80MHz) ou Varian Gemini-300(300MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetra cloreto de carbono (CCl_4) tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de ressonância magnética de carbono-13 (RMN- ^{13}C) foram obtidos em um instrumento Varian XL-100 (25,2MHz) ou Varian Gemini 300(75,46MHz) em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente.

Os espectros de massa (EM) foram obtidos em um espectrometro Varian MAT-311.

Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos em um polarímetro Perkin-Elmer 141 MC com lampada de sódio (raia D) utilizando clorofórmio como solvente.

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

As cromatografias em camada delgada (ccd) analíticas foram efetuadas em sílica gel GF₂₅₄ da Merck sobre suporte de vidro (espessura de 0,25 mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lampada ultra-violeta (254 nm), iodo e/ou pulveri-

zação com revelador para terpenos ($\text{AcOH}:\text{H}_2\text{SO}_4$:anisaldeído, 50:1:-0,5), seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

As cromatografias em escala preparativa foram realizadas em sílica gel PF_{254} ou GF_{254} (espessura 1 mm) da Merck. Os compostos foram detectados 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 de aproximadamente 40 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

A purificação e tratamento dos solventes e reagentes, quando indicado, foram efetuados segundo as técnicas descritas por Perrin e colab. /106/.

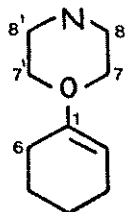
Por "tratamento normal A" entende-se que o bruto reacional foi extraído com um solvente orgânico apropriado após diluição com água, que a fase orgânica foi lavada com água, com bicarbonato de sódio (se necessário), com água novamente, foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e que o solvente foi removido sob pressão reduzida.

CAPÍTULO I

I-1) SÍNTESE DE (±)NANAIMOAL 14.

I-1.1) Desenvolvimento da Rota A.

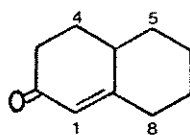
enamina 36



A uma solução de ciclohexanona 35 (13ml, 192mmol) em benzeno (58ml), foi adicionado lentamente e com agitação morfolina (28,7ml, 288mmol). A mistura foi mantida em refluxo durante uma noite acoplada a um sistema Dean-Stark para a separação da água formada durante a reação. Destilação do benzeno e excesso de morfolina forneceu o bruto reacional o qual foi submetido a destilação sob pressão reduzida (~2mmHg, 75-77°C) fornecendo a enamina 36 (25.69g, 80%).

.RMN-¹H (60MHz, E-01) δCCl₄: 1,40-1,80 (m, 4H, H-4 e H-5), 1,80-2,30 (m, 4H, H-3 e H-6), 2,66 (t, 4H, J=5Hz, H-7e7'), 3,58 (t, 4H, J=5Hz, H-8e8'), 4,50 (m, 1H, H-2).

.7,8,8a,1,2,3,4-hexaidro-
6(4H)-naftalenona 37a



A uma solução da enamina 36 (1,8g, 10,77mmol) em benzeno tratado (40ml), a 0°C sob atmosfera de N₂, foi adicionado lentamente metil vinil cetona (1,01ml, 12,84mmol). A mistura reacional foi submetida a um aquecimento lento e gradual até atingir refluxo, após 3 horas o benzeno foi destilado e uma mistura de MeOH:H₂O (1:1), foi adicionado com posterior refluxo por uma noite. Metanol foi retirado do meio reacional por destilação e água (30ml), foi

adicionado. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (3x30ml), seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida. O bruto reacional obtido na forma de um óleo marron foi submetido a destilação em alto vácuo fornecendo a mistura de $\alpha\beta$ e $\beta\gamma$ octalona 37a e 37b (0,96g, 60%). As octalonas foram purificadas por recristalização em hexano a -78°C fornecendo 37a (0,686g) e 37b (0,245g).

.Para 37a.

.IV $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1675 (C=O conjugada), 1620 (C=C conjugada).

.RMN- ^1H (60MHz, E-02) δCCl_4 : 5,70(s1, HC-1), 1,00-2,60 (região complexa, 13H alifático)

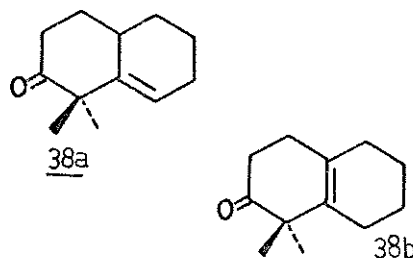
.EM m/z (%): 150 (M^+ , 51,28), 122(100), 108(20,5), 94(7,7), 80(10,7), 66(8,5).

5,5-dimetil-7,8,8a,1,2,3-hexaidro-

6(5H)-naftalenona 38a e

5,5-dimetil-7,8,1,2,3,4-hexaidro-

6(5H)-naftalenona 38b



A uma solução de t-butóxido de potássio [gerado in situ pela adição lenta de potássio (0,296g, 7,58mmol) em t-butanol anidro)] foi adicionado lentamente a octalona 37a (0,542g, 3.61mmol) em t-butanol (10ml) sob atmosfera de N_2 . Após o período de uma hora, quando a coloração amarelo bem forte persistia, adição de MeI (0,47ml, 7,58mmol) em t-butanol foi efetuada gota a gota durante 1 hora, controlando a temperatura do meio reacional com um banho de água fria. A reação ficou sob agitação durante 30 minutos adicionais, a seguir evaporação do solvente a pressão reduzida

forneceu uma solução branca e pastosa sobre a qual foi adicionado solução saturada de NH_4Cl (10ml). Extração com éter etílico (3x-20ml) forneceu a fração orgânica a qual foi tratada com solução saturada de NaCl (3x20ml) e seca com Na_2SO_4 . Evaporação do solvente a pressão reduzida resultou em um óleo o qual foi submetido a purificação em cromatografia de coluna (sílica gel, hexano:éter etílico 3%) fornecendo 38a+38b (578mg, 90%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 1710 (C=O), 1650 (C=C).

.RMN- ^1H (80MHz, E-03) δCCl_4 : 1,05(s, 3H, H_3CC -5), 1,13(s, 3H, H_3CC -5), 5,52(m, 1H, HC-4).

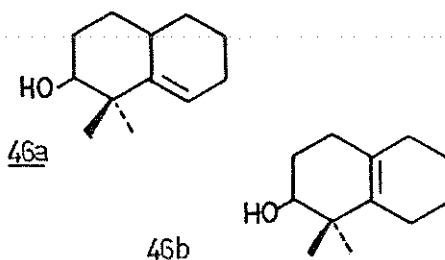
.Para 38a

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-05) δCCl_4 : 20,8(H_3CC -5), 21,7(C-2), 25,7(C-3), 28,1(H_3CC -5), 30,7(C-8), 32,4(C-8a), 37,1(C-1), 32,9(C-7), 50,9(C-5), 119,9(C-4), 144,4(C-4a), 210,3(C-6).

.Para 38b

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-05) δCCl_4 : 20,7(H_3CC -5), 22,7(C-3), 23,0(C-2), 23,9(C-1), 24,3(C-4), 31,0(H_3CC -5), 35,3(C-8), 37,1(C-7), 41,3(C-5), 140,3(C-4a), 127,1(C-8a), 210,3(C-6).

5,5-dimetil-7,8,8a,1,2,3-hexaidro-6(5H)-naftalenol 46a e
5,5-dimetil-7,8,1,2,3,4-hexaidro-6(5H)-naftalenol 46b



A uma suspensão de LiAlH_4 (38mg, 1,01mmol) em éter etílico

anidro (5ml) a 0°C foi adicionado gota a gota 38a e 38b (152mg, 1,01mmol) em éter etílico anidro (5ml) com agitação constante. Após 15 minutos adição de éter etílico destilado (15ml) e solução de NaOH 10% foi efetuada cuidadosamente até destruição total do excesso de LiAlH_4 , a qual é confirmada pela formação de um sólido branco que se deposita no fundo do balão. Filtração da suspensão em funil de placa porosa empacotado com celite forneceu a fração orgânica a qual foi lavada com solução saturada de NaCl (3x20ml), seca com Na_2SO_4 , evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu 46a e 46b (153mg, rendimento quantitativo)

.Para 46a+46b

.IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 3460 (-OH)

.EM m/z (%): 180(M^+ , 12,5), 165(18,7), 162(19), 148(19), 133(22), 122(100), 108(25).

.Para 46a.

.RMN- ^1H (300MHz, E-04): 1,11(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-5$), 0,95(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-5$) 3,21 (dd, 1H, $J_1=11,25\text{Hz}$, $J_2=4,2\text{Hz}$, $\text{HC}-6$), 5,53(m, 1H, $\text{HC}-4$).

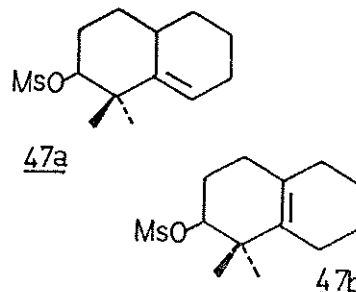
.RMN- ^{13}C (75,46MHz, E-06) δCDCl_3 : 19,9($\text{H}_3\text{CC}-5$), 20,9(C-2), 24,4 ($\text{H}_3\text{CC}-5$), 26,1(C-3), 31,3(C-7), 30,7(C-8), 32,6(C-8a), 32,7(C-1), 41,9 (C-5), 77,7(C-6), 119,5(C-4), 146,5(C-4a).

.Para 46b

.RMN- ^1H (300MHz, E-04) δCDCl_3 : 0,97(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-5$), 1,02(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-5$) 3,50(dd, 1H, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=3,3\text{Hz}$, $\text{HC}-6$).

.RMN-¹³H (75,46MHz, E-06) δ CDCl₃: 20,9(H₃C-C-5) 22,9(C-3), 23,6(C-2), 24,6(C-1), 25,5(H₃C-C-5), 26,6(C-4), 28,8(C-7), 30,7(C-8), 39,1 (C-5), 76,2 (C-6), 126,9(C-8a), 133,8(C-4a)

5,5-dimetil-7,8,8a,1,2,3-hexaidro-6(5H)-[oxi-(mesil)]-naftaleno 47a e 5,5-dimetil-7,8,1,2,3,4-hexaidro-6(5H)-[oxi-(mesil)]-naftaleno 47b

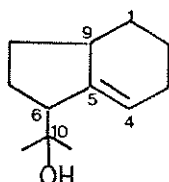


A mistura dos álcoois 46a e 46b (116mg, 0,63mmol) foi dissolvido em piridina seca (0,5ml) e a 0°C a solução foi adicionada do cloreto de mesila (ml,0,76mmol). A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente durante uma noite. O bruto reacional foi submetido ao tratamento normal A'' fornecendo 47a e 47b (107mg,65%).

.IV $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1350 e 1175 (-SO₂).

.RMN-¹H (80MHz, E-07) δ CCl₄: 1,00(s,3H,H₃C-C-5), 1,12(s,3H, H₃C-C-5), 4,20(m,1H,H_C-6), 5,60(m,1H,H_C-4), 2,86(s,3H,H₃C-SO₂).

álcool 48



Ao éster mesílico 47a e 47b (108mg,0,418mmol) em DMF (0,7ml) foi adicionado NaI (328mg,2,51mmol) e zinco em pó previamente tratado /30/ (167mg,2,51mmol) sob atmosfera de N₂. A mistura foi refluxada durante 20 horas a 150°C. O bruto reacional foi filtrado sobre celite para remover o excesso de NaI e Zn°. o filtrado foi extraído com éter etílico (3x10ml), lavado com solução diluída de HCl, tiosulfato de sódio, solução saturada de NaCl e seco com Na₂SO₄. Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu 48 (75mg, virtualmente puro).

.IV (E-09) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 3450 (-OH).

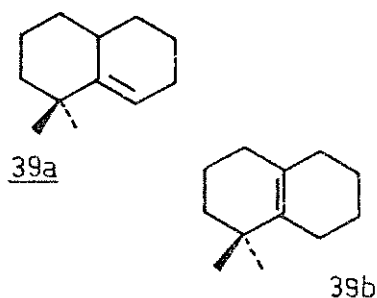
.RMN- ^1H (80MHz, E-08) δCCl_4 : 1,04 e 1,10(s, 6H, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}-5$), 5,48 (m, 1H, HC-4).

.EM m/z (%): 180(M^+ , 16), 165 (18), 162(18), 147 (18), 122(100), 107(20), 93(66).

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-10) δCCl_4 : 22,3(C-2), 25,7(C-3), 26,1(C-12), 26,5(C-11), 27,9(C-7), 29,3(C-1), 33,2(C-8), 41,8(C-9), 53,9 (C-6), 72,3(C-10), 120,7(C-4), 145,3(C-5).

5,5-dimetil-5,6,7,8,8a,1,2,3-octaidro
-naftaleno 39a

5,5-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro
-naftaleno 39b



Dietileno glicol (20ml), sódio metálico (497mg) e hidrazina anidra (10ml) preparada pelo refluxo de hidrato de hidrazina sobre NaOH durante 3 horas com posterior destilação) foram aquecidos até que a temperatura se estabilizasse em 180°C controlado pela destilação de hidrazina. Com a estabilização da temperatura o aquecimento foi desligado e a temperatura ambiente 38a e 38b (2,41g 13,53mmol) foi cuidadosamente adicionado. Após uma noite em refluxo a 180°C, o excesso de hidrazina foi destilado até que a temperatura atingisse 210°C e refluxado por 24 horas adicionais. Salientamos que todas as operações foram realizadas em atmosfera de N_2 anidro e livre de O_2 . O bruto reacional foi submetido ao tratamento normal A, o qual foi submetido a purificação em cromatografia de coluna (sílica gel, hexano) fornecendo 39a e 39b.

(2,22g,85%).

.RMN-H (80MHz, E-11) δ_{CCl_4} : 1,00(s,3H, H_3C -5), 0,97(s,3H, H_3C -5), 5,40(m,1H,HC-4).

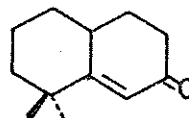
.Para 39a

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-13) δ_{CCl_4} : 21,5(C-2), 22,4(C-7), 26,2(C-3), 27,3(H_3C -5), 29,6(H_3C -5), 36,0(C-1), 33,8(C-8a), 36,0(C-5), 31,9 (C-8), 41,7 (C-6), 116,9(C-4), 146,9(C-4a)

.Para 39b

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-13) δ_{CCl_4} : 19,5(C-7), 23,3(C-2 e C-3), 24,5 (C-1), 28,0(2x H_3C -5), 31,6(C-8), 39,4(C-6), 126,7(C-8a), 134,7 (C-4a), 31,0(C-5), 26,2(C-4)

5,5-dimetil-5,6,7,8,8a,1-hexaidro-
3(2H)-naftalenona 40



A uma solução de 39a e 39b (1,1g,6,70mmol) em anidrido acético (1,65ml) e ácido acético (33ml) foi adicionado lentamente CrO_3 (0,67g,26,8mmol) (seco e pulverizado) sob vigorosa agitação, a temperatura do meio reacional foi mantida entre 25-35°C com um banho de água durante 1 hora. A mistura resultante foi adicionado H_2O (30ml) e a seguir extraída com diclorometano (3x30ml). A fração orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ 10% (3x30ml), solução saturada de $NaCl$ (3x30ml) seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida fornecendo um óleo marron o qual foi submetido à cromatografia de coluna (sílica gel, hexano:éter etílico 10%), fornecendo 40 (428mg,36%).

.IV $\nu_{\text{filme max.}}^{cm^{-1}}$: 1610(C=C), 1675(C=O conjugada).

.RMN-¹H (60MHz, E -12) δCCl₄: 1,14(s,3H,H₃C-5), 1,17(s,3H, H₃C-
C-5), 5,78(s,1H,HC-4).

.RMN-¹³C (75,46MHz, E-14) δCDCl₃: 21,4(C-7), 27,9(H₃CC-5), 28,7(H₃C
C-5), 29,5(C-8), 34,6(C-8α), 37,3(C-1), 40,8(C-6), 34,9(C-2), 36,2
(C-5), 122,3(C-4), 173,3(C-4α), 200,2(C-3).

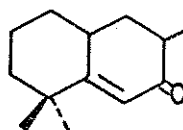
.4,4,10-trimetil-1,2,9,10-tetraidro-
3,7(4H,8H)-naftalenona 61.

A cetona 60 (110mg,0,578mmol) foi submetida as mesmas
condições de oxidação alílica descrita para obtenção da enona 40
(p.), e mantendo as mesmas concentrações molares. A enona 61
foi isolada após uma coluna de filtração fornecendo (107mg,95%).

.IV ν^{filme}_{max.} (cm⁻¹): 1615 (C=O), 1715 (C=O conjugada), 1675 (C=C).

.RMN-¹H (300MHz, E-15) δCDCl₃: 1,21(s,3H,H₃CC-4), 1,32(s,3H,H₃CC-4),
1,33(s,H₃CC-10), 5,99(s1,1H,HC-6).

.5,5,2,trimetil-5,6,7,8,8α,1-
hexaidro- 3(2H)-naftalenona 41



A uma solução de LDA gerada in situ em THF anidro
(5,0ml) a -78°C, foi adicionado gota a gota 40 (127mg,7,13mmol) em
THF anidro (5ml) sobre atmosfera de Argônio. Após 45 minutos a
-78°C, o banho de gelo seco e acetona foi retirado e a temperatura
ambiente, MeI (0,053ml,8,55mmol) em HMPA (0,25ml) e THF anidro
(5ml) foram adicionados gota a gota. Após uma noite sob vigorosa
agitação a temperatura ambiente, solução de NH₄Cl saturada (10ml)

foi adicionada sobre a mistura reacional, a fração orgânica foi lavada com H_2O (3x10ml), tratada com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida forneceu um óleo viscoso o qual foi submetido a purificação em cromatografia de coluna (sílica gel, hexano:éter etílico 5%) fornecendo 41 (123mg, 90%).

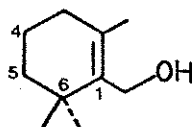
.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (cm^{-1})$: 1675(C=O conjugada).

.RMN- 1H (80MHz, E-16) δ_{CCl_4} : 1,14(s, 6H, 2(H_3C)C-5), 1,02(d, 3H, H_3C -C-2, J=6,4Hz), 2,30(m, 1H, HC -2), 5,64(m, 1H, HC -4).

.RMN- ^{13}C (75,46MHz, E-17) δ_{CDCl_3} : 15,7(H_3CC -2), 21,9(C-7), 26,7(H_3CC -C-5), 28,7(H_3CC -5), 34,8(C-8a), 32,5(C-8), 41,6(C-6), 36,4(C-5), 38,2(C-2), 37,8(C-1), 120,6(C-4), 173,5(C-4a), 204,5(C-3).

I-1.2) Desenvolvimento da Rota B.

2,6,6-trimetil-1-hidróxi-metil
-1-ciclohexeno B1.



A uma solução de LiAlH_4 (194mg, 5,13mmol) em éter etílico anidro (5ml) a 0°C foi adicionado gota a gota B0 (781mg, 5,13mmol) em éter etílico anidro (10ml) com agitação constante. Após 15 minutos adição de éter etílico destilado (10ml) e solução de NaOH 10% foi efetuada cuidadosamente até destruição total do excesso de LiAlH_4 , a qual é confirmada pela formação de um sólido branco que se deposita no fundo do balão. Filtração da suspensão em funil de placa porosa empacotado com celite forneceu a fração orgânica a qual foi lavada com solução saturada de NaCl (3x20ml), seca com Na_2SO_4 , evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu B1 (790mg, rendimento quantitativo).

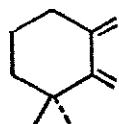
.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3350(-OH), 1650(C=C)

.RMN- ^1H (80MHz, E-19) δCCl_4 : 1,00 (s, 6H, 2(H_3C)C-6), 1,68 (sl, 3H, H_3CC -2), 3,98 (sl, 2H, - CH_2OH)

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-18) δCCl_4 : 19,5(C-4), 19,7(H_3CC -2), 28,6 (2(H_3C)C-6), 32,9(C-3), 34,0(C-6), 39,7(C-5), 57,8(- CH_2OH), 131,1 (C-2), 137,2(C-1)

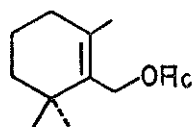
.EM m/z (%): 154(M^+ , 4.8), 139(7.3), 123(21.9), 121(29.9), 107(7.3), 93(48.78), 79(53.65), 69(17.07), 67(24.3), 65(12.1)

.6,6-dimetil-1,2-dimetileno-
ciclohexano 82.



Em um balão de tres bocas com KOH seco (secagem foi efetuada utilizando uma pistola de aquecimento sob alto vácuo até que todo KOH fundisse e se transformasse em escamas) e passagem de N_2 a $300^\circ C$ foi adicionado gota a gota uma solução do álcool 81 (131mg, 0,85mmol) em metanol tratado (5ml), tomando o cuidado para que a temperatura se mantivesse em $300^\circ C$. Em um sistema de destilação o metanol foi recolhido sob banho de gelo seco e acetona, onde o produto 82 supostamente seria coletado, no entanto jamais conseguimos isolar o mesmo. Em todas as tentativas somente um óleo em estado completo de decomposição foi observado.

.2,6,6-trimetil-1-metil-acetóxi
-1-ciclohexeno 86.

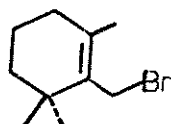


O composto 81 (350mg, 2,57mmol) dissolvido em piridina tratada (1,0ml) e anidrido acético (1,0ml) foi agitado durante uma noite a temperatura ambiente. Após este período a mistura reacional foi submetida ao "tratamento normal A", fornecendo 86 (407mg, rendimento quantitativo).

IV $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1730(-OCOCH₃), 1600(C=C)

1H RMN (80MHz, E-20) δ_{CCl_4} : 0,95 (s, 6H, 2(H₃C)C-6), 1,65 (s, 3H, H₃CC-2), 1,95 (s, 3H, -OCOCH₃), 4,50 (s, 2H, CH₂OAc).

.2,6,6-trimetil-1-bromo-metano
-1-ciclohexeno 87.



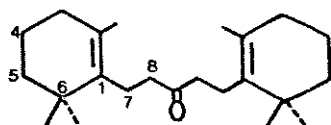
A uma solução de 81 (500mg, 3,67mmol) em hexano anidro (10ml) a 0°C foi adicionado gota a gota durante 15 minutos PBr_3 (0,172ml, 1,83mmol) sob atmosfera de N_2 . A reação foi deixada sob agitação a 0°C durante 15 minutos adicionais, seguido da adição cuidadosa de metanol (5,0ml). Diluição com éter de petróleo (20ml), lavagem com solução de NaHCO_3 5% (20ml), solução de NaCl (3x20ml), tratamento com Na_2SO_4 e evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu 87 (690mg, 97%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1635(C=C), 698, 632, 515(C-Br).

.RMN- ^1H (80MHz, E-21) δCCl_4 : 1,10(s, 6H, 2(H_3C)C-6), 1,72(s, 3H, H_3C C-2) 3,96 (sl, 2H, $\text{H}_2\text{CC-Br}$).

.EM m/z (%): 217(M^+), 137($\text{M}^+ - \text{Br}$, 63.6), 136(-HBr, 95(95.45), 81(100), 67(57.57), 53(63.63)

.cetona 90.



A uma solução de LDA gerada in situ em THF anidro (20ml) a -78°C foi adicionado gota a gota uma solução de 87 (450mg, 2,07mmol) em THF anidro. Após 15 minutos o banho refrigerante foi retirado e após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente foi adicionado uma solução de NH_4Cl . A fração orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl , seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida forneceu 90 (273mg, 80%).

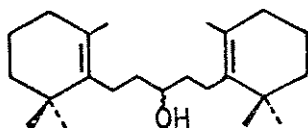
.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1715(C=O).

.RMN- ^1H (60MHz, E-22) δCCl_4 : 1,00 (s, 12H, 2(H_3C)C-6e6'), 1,26-1,93 (m, 12H, H_2C -3,4,5 e 3',4',5'), 1,55 (s, 6H, H_3CC -2e2'), 2,10-2,40 (m, 4H H_2C -7,8 e 7',8').

.RMN- ^{13}C (25,2MHz, E-24) δCCl_4 : 19,8(C-4), 20,1(H_3CC -2), 2x28,8 (2 H_3CC -6), 22,7(C-7), 33,0(C-3), 35,3(C-6), 40,1(C-5), 43,5(C-8), 127,4(C-2), 136,6(C-1), 207,3(C-9).

.EM m/z (%): 330(M^+ 10.3), 315(4), 297(13), 137(75), 71(100).

.Álcool 93.



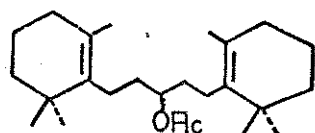
O composto 93 foi obtido a partir de 90 (210mg, 0,64mmol) pelo mesmo procedimento utilizado na obtenção do composto 81 (p.138), e mantendo-se as mesmas concentrações molares. Manipulação adequada do bruto reacional forneceu 93 (211mg, rendimento quantitativo).

.IV (E-25) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3360(-OH)

.RMN- ^1H (60MHz, E-26) δCCl_4 : 1,01 (s, 12H, 2(H_3C)C-6e6'), 1,43 (s, 6H H_3CC -2e2'), 1,16-1,70 (m, 6H, H_2C -3,4,5 e 3',4',5'), 1,70-2,23 (m, 8H, H_2C -7,8 e 7',8'), 3,50 (m, 1H, HCOH).

.EM m/z (%): 332(M^+ 4), 314(4, - H_2O), 299(4)

Acetato 94.



O composto 94 foi obtido a partir de 93 (160mg, 0,54mmol) pelo mesmo procedimento descrito na obtenção de 86, (p.139), e mantendo-se as mesmas concentrações molares. Tratamento adequado do bruto reacional forneceu 94 (179mg, rendimento quantitativo).

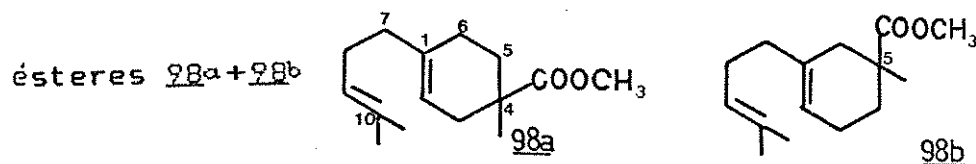
.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1745 ($-\text{OCOCH}_3$)

.RMN- ^1H (300MHz, E-27) δCDCl_3 : 0,98(s, 12H, $\text{H}_3\text{CC}-6\text{e}6'$), 1,35-1,70(m, 6H, $\text{H}_2\text{C}-3, 4, 5$ e $3', 4', 5'$), 1,58(s, 6H, $2\text{H}_3\text{CC}-2$), 1,85-2,00(m, 4H, $\text{H}_2\text{C}-7, 8$ e $7', 8'$), 2,06(s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$), 4,82(m, 1H, $\text{HC}-9$).

.EM m/z (%): 374 (M^{+} , 5,2), 315(7,5), 300(6,8), 137(100)

.RMN- ^{13}C (75,46MHz, E-27) $\delta\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$: 19,5(C-4), 19,7($\text{H}_3\text{CC}-2$), 24,3(C-7), 28,6($-\text{C}_6-\text{CH}_3$), 28,7($-(\text{H}_3\text{C})\text{C}-6$), 32,8(C-3), 34,4(C-8), 35,0(C-6), 39,9(C-5), 75,7(C-9), 127,6(C-2), 137,0(C-1), 171,2(C=O), 21,2(OCOCH_3)

I-1.3) Desenvolvimento da Rota C.



4.61 ml de mirceno 96 (3,7g, 27.2mmol) foi aquecido com metacrilato de metila 97 (5,8ml) a 130°C durante uma noite. Após esse período o metacrilato de metila 97 polimerizado foi separado do produto através de lavagem com CH₂Cl₂ e filtração. Destilação a pressão reduzida de mirceno 96 não reagido (1,80g) forneceu a mistura dos regioisômeros 98a e 98b numa proporção de 1:2. (3,21g, 50% de conversão e rendimento quantitativo).

.Para 98a+98b.

.IV (E-31) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 1735(C=O de éster), 2845-2970(-CH₃), 1670(C=C trisubstituída)

.RMN-¹H (80MHz, E-29) δ_{CCl_4} : 1,12(s,6H,H₃CC-5 de 98a e H₃CC-4 de 98b), 1,57(s,6H,H₃CC-10 de 98a e de 98b), 1,65(s,6H,H₃CC-10 de 98a e de 98b), 3,60(s,6H,-COOCH₃ de 98a e de 98b), 5,00(m,2H,HC-9 de 98a e de 98b), 5,25(m,2H, HC-2 de 98a e de 98b).

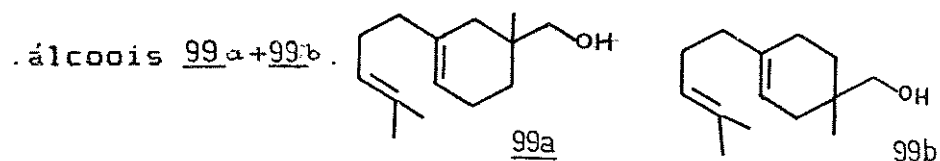
.EM m/z (%): 236(M⁺, 10,2), 221(3,48), 193(10,67), 177(9,26), 176(16,25), 161(15,08), 107(100), 69(43,18)

.Para 98a

.RMN-¹³C (75,46MHz, E-32) δ_{CCl_4} : 17,7(H₃CC-10), 22,7(C-3), 24,2(H₃CC-5), 25,7(H₃CC-10), 26,3(C-8), 31,0(C-4), 37,4(C-7), 37,7(C-6), 41,2(C-5), 51,1(-COOCH₃), 135,4(C-1), 119,3(C-2), 176,1(-COOCH₃), 124,2(C-9), 130,4(C-10).

.Para 98b.

.RMN-¹³C (75,46MHz, E-32) δ CCl₄: 17,7(H₃C-C-10), 34,5(C-3), 23,9(H₃C-C-4), 25,7(H₃C-C-10), 26,3(C-8), 40,5(C-4), 37,4(C-7), 25,7(C-6), 31,4(C-5), 51,1(-COOCH₃), 135,8(C-1), 118,9(C-2), 176,1(-COOCH₃), 124,2(C-9), 130,4(C-10).



Os álcoois 99a+99b (230mg, rendimento quantitativo) foram obtidos a partir da mistura dos ésteres 98a+98b (265mg, 1,12mmol), pelo mesmo procedimento descrito para a obtenção dos composto 71a+71b (p.138) e mantendo-se as mesmas concentrações molares.

.Para 99a+99b.

.IV (E-31) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 3450 (-OH)

.EM m/z (%): 236(M⁺, 10,2), 221(3,48), 193(10,67), 177(9,26), 176(16,25), 161(15,08), 107(100), 69(43,18)

.Para 99a.

.RMN-¹H (300MHz, E-30) δ CDCl₃/CCl₄: 0,90(s, 6H, 2(H₃C)-C-5), 3,36(s, 2H, H₂C-OH), 1,60(s, 3H, H₃C-C-10), 1,68(s, 3H, H₃C-C-10), 5,09(m, 1H, HC-2).

.RMN-¹³C (75,46MHz, E-33) δ CCl₄: 25,8(H₃C-C-10), 22,4(C-3), 22,3(H₃C-C-5), 17,8(H₃C-C-10), 26,6(C-8), 30,1(C-4), 37,2(C-7), 38,1(C-6), 34,2(C-5), 71,9(-H₂COH), 136,3(C-1), 120,1(C-2), 124,8(C-9), 131,8(C-10).

.Para 99b.

.RMN-¹H (300MHz, E-30a) δ CDCl₃/CCl₄: 0,90(s, 6H, 2(H₃C)C-4), 3,36(s, 2H, H₂C-OH), 1,60(s, 3H, H₃CC-10), 1,68(s, 3H, H₃CC-10), 5,09(m, 1H, HC-2).

.RMN-¹³C (75,46MHz, E-33a) δ CCl₄: 17,8(H₃CC-10), 34,3(C-3), 23,9(H₃CC-4), 25,8(H₃CC-10), 26,6(C-8), 33,6(C-4), 37,7(C-7), 25,5(C-6), 30,7(C-5), 71,7(-H₂COH), 137,1(C-1), 119,5(C-2), 124,8(C-9), 131,8(C-10).

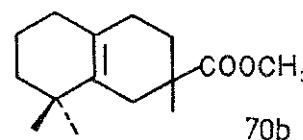
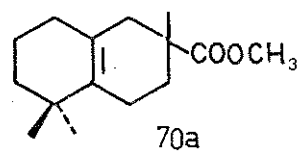
I-1.4) Desenvolvimento da Rota D.

2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-

2-carboximetil naftaleno 70a e

2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,7-octaidro-

3-carboximetil naftaleno 70b.



1,0g de 98a+98b (4,23mmol) foi aquecido durante uma noite a 60°C com ácido fórmico 95% (5ml). Após esse período foi adicionado H₂O (50ml) ao bruto reacional à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com éter etílico destilado (3x30ml), a seguir a fração orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x30ml), solução de NaCl (3x30ml) e seca com Na₂SO₄. Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu 70a+70b (1,0g, rendimento quantitativo).

.Para 70a+70b

.IV (E-34) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1740(-COOCH₃)

.RMN-¹H (80MHz, E-35) δCCl₄: 0,90(s,6H,H₃CC-5 de 70a e de 70b) 0,95(s,6H,H₃CC-5 de 70a e de 70b), 1,10(s,6H,H₃CC-2 de 70a H₃CC-3 de 70b), 3,55(s,3H,-COOCH₃).

.EM m/z (%): 236(M⁺), 221(45), 177(32,5), 161(100)

.Para 70a

.RMN¹³C (75,46MHz) δCDCl₃: 19,2(C-7), 21,5(C-4), 23,9(H₃CC-2), 27,0(H₃CC-5), 27,8 (H₃CC-5), 31,9(C-3), 33,5(C-5) 33,6(C-8), 40,0(C-6), 40,9(C-1), 51,0(-COOCH₃), 125,2(C-8a), 133,0(C-4a), 176,1(-C=O).

.Para 70b.

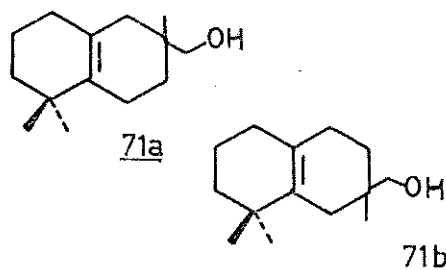
.RMN¹³C (75,46MHz) δCDCl₃: 19,2(C-7), 24,5(H₃CC-3), 27,7(H₃CC-5) 28,5(H₃CC-5), 30,8(C-1) 31,4(C-5), 31,4(C-2), 34,0(C-8), 39,6(C-6), 41,4(C-4), 51,0(-COOCH₃), 125,5(C-8a), 132,7 (C-4a), 176,0 (-COOCH₃).

2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8

-octaidro-2-metanol-naftaleno 71a e

2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8

-octaidro-3-metanol-naftaleno 71b.



A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (240mg, 6,35mmol) em éter etílico anidro (30ml), a 0°C, foi adicionado lentamente 1,0 g de 70a+70b (4,23mmol) em éter etílico anidro (10ml). A mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante 15 minutos e, a seguir, foi adicionado éter etílico destilado (5ml) e uma solução de NaOH 10%, gota a gota, até que o excesso de LiAlH₄ tivesse sido consumido. A suspensão resultan-

te foi filtrada sob celite, lavada com solução de NaCl (3x20ml) e seca com Na₂SO₄ anidro. Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu Z1a e Z1b (881mg, rendimento quantitativo).

.Para Z1a+Z1b

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 3450(-OH)

.RMN-¹H (80MHz, E-36) δCCl_4 : 0,80(s,6H,H₃CC-2 de Z1a e H₃CC-3 de Z1b), 0,90(s,12H,2(H₃C)C-5 de Z1a e de Z1b), 3,25(sl,4H,-CH₂OH de Z1a e de Z2b).

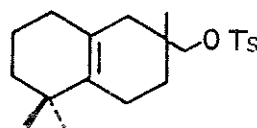
.Para Z1a.

.RMN-¹³C (25,2MHz, E-37) δCCl_4 : 21,2(C-7), 22,5(H₃CC-2), 27,5(H₃CC-5), 22,7(C-4), 27,9(H₃CC-5), 70,9(H₂COH), 31,7(C-8), 33,5(C-2), 33,6(C-3), 33,8(C-5), 39,8(C-6), 40,0(C-1), 125,3(C-8a), 133,3 (C-4a).

.Para Z1b.

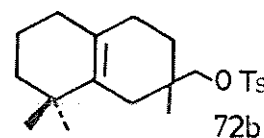
.RMN-¹³C (25,2MHz, E-37) δCCl_4 : 19,4(C-7), 22,1(H₃CC-3), 27,9 (H₃CC-5), 28,2(H₃CC-5), 30,9(C-8), 34,2(C-4), 39,7(C-6), 30,2(C-1), 70,9 (-H₂COH), 125,4(C-8a), 132,8(C-4a), 30,9(C-2), 33,5(C-3), 33,6(C-5).

2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-
2-metileno-[oxi(p-toluilssulfonil)] Z2a e



2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-
3-metileno-[oxi(p-toluilssulfonil)] Z2b.

Z2a



Z2b

A uma solução de Z1a+Z1b (720mg, 3,46mmol) em piridina anidra (5ml), a 0°C, cloreto de p-tolueno sulfonila (791mg, 4,15 mmol) foi adicionado. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, durante 24 h. O bruto da reação foi submetido ao

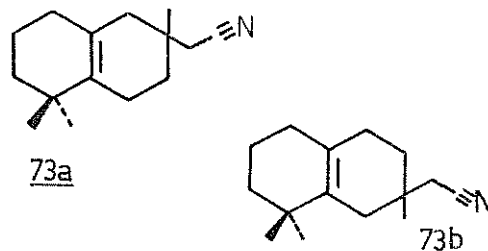
"tratamento normal A" e forneceu 72a+72b (1,25g, rendimento quantitativo).

.Para 72a+72b.

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1360 e 1190 ($-\text{SO}_2$).

.RMN- ^1H (60MHz, E-38) δCCl_4 : 0,90(s, 9H, 2(H_3CC -4 e H_3CC -8), 2,45(s, 3H, H_3CTos -), 3,65(s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OTs}$), 7,26(d, 2H, J=8Hz, H aromáticos), 7,73(d, 2H, J=8Hz, H aromáticos).

2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-
2-acetonitrila-naftaleno 73a e
2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro-
3-acetonitrila-naftaleno 73b.



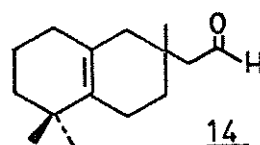
A uma suspensão de 72a+72b (800mg, 2,20mmol) em HMPA (1,60ml) e H_2O (0,5ml) foi adicionado NaCN (267mg, 5,45mmol) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida durante uma noite a 80°C ; após o resfriamento a solução foi submetida ao "tratamento normal A" e forneceu 73a+73b (479 mg, rendimento quantitativo)

.Para 73a+73b.

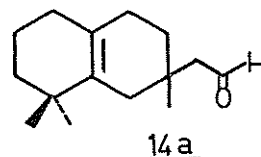
.IV (E-40) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 2960-2840($-\text{CH}$), 2240($-\text{C}\equiv\text{N}$)

.RMN- ^1H (80MHz, E-39) δCCl_4 : 0,99(s, 3H, H_3CC -5), 1,00(s, 3H, H_3CC -5), 1,10(s, 3H, H_3CC -2), 2,16(s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$)

.(±)-2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8
-octaidro-2-acetaldeído naftaleno-14
(nanaimoal),



.(±)-2,5,5-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8
-octaidro-3-acetaldeído naftaleno 14a.



A uma solução de 73a+73b (400 mg, 1,84mmol) em hexano anidro (10ml), a -78°C , foi adicionado gota a gota DIBAL-H (25%, em hexano, 3,9ml,5,85mmol). A mistura reacional foi agitada durante 15 minutos e adicionou-se metanol (4ml) e solução saturada de cloreto de amônia (10ml). A mistura reacional foi agitada por mais 15 minutos a temperatura ambiente e extraída com n-pentano. A fração orgânica foi lavada com solução aturada de NaCl e seca com Na_2SO_4 . Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu o bruto, que foi submetido a cromatografia em coluna (sílica gel, éter de petróleo:éter etílico 3%), fornecendo 14+14a (385mg, 95%).

.Para (±)14(nanaimoal) + (±)14a.

.IV (E-41) $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1720 ($-\text{C}=\text{O}$).

.EM m/z (%): 220(M^+ , 11,8), 202(32,4), 176(100), 161(85,3).

.Para (±)14 (nanaimoal).

.RMN¹H (300MHz, E-42) δCDCl_3 : 0,98(s,6H,2(H_3C)C-5), 1,05(s,3H,
 H_3C C-2), 9,86(t, J=3Hz, 1H, $-\text{COH}$).

.RMN¹³C (75,46MHz, E-44) δCDCl_3 : 19,4(C-7), 21,4(C-4), 26,0(H_3C
C-2) 28,0(2x(H_3C)C-5), 34,9(C-8), 32,4(C-2), 33,7(C-5), 31,7(C-3),
39,8(C-6), 43,8(C-1), 53,8($-\text{H}_2\text{C}\text{COH}$), 125,7(C-8a), 134,3(C-4a),
204,3($-\text{C}=\text{O}$).

.Para (±)14a:

.RMN-¹H (300MHz, E-43) δCDCl₃: 0,94(s,6H,2(H₃C)C-5), 1,08(s,3H, H₃CC-3), 9,88(t, J=3Hz, 1H, -COH).

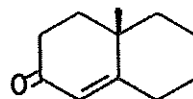
.RMN¹³C (75,46MHz, E-45) δCCl₄/CDCl₃: 19,3(C-7), 26,2(H₃CC-3) 27,5(H₃CC-5), 27,7(H₃CC-5), 37,5(C-4), 34,1(C-8) 32,6(C-3), 33,7(C-5), 28,2(C-2), 30,9(C-1), 39,7(C-6), 53,0(-H₂CCOH), 126,5 (C-8a), 133,2(C-4a), 204,4(-C=O).

CAPÍTULO II

II-1) REMOÇÃO REDUTIVA DE ÉSTERES METANOSSULFÔNICOS.

II-1-1) Preparação do álcool 112^a.

4 α -metil-4,4 α ,5,6,7,8-hexaidro-
2(3H)-naftalenona 119 /62/.

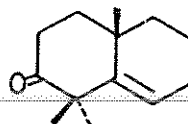


Uma mistura de 2-metil ciclo hexanona 117 (15ml, 123mmol), metil vinil cetona 118 (12,6ml, 154mmol), H₂SO₄ concentrado (0,09ml) e benzeno (35ml) foram refluxados durante 16 horas, acoplados a um sistema Dean-Stark para a separação da água formada durante a reação. Após este período a mistura reacional a temperatura ambiente foi adicionado hexano (60ml). Lavagem do bruto reacional com solução aquosa de KOH (60ml), secagem com Na₂SO₄ e evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu após destilação a alto vácuo a octalona 119 (9,13g, 45%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1675(C=O conjugada), 1615(C=C).

RMN-¹H (80MHz, E-46) δ CCl₄: 1,20(s, 3H, H₃CC-4 α), 5,56(s, 1H, HC-1).

4,4,10-trimetil-7,8,9,10,1,2-hexaidro-
3(4H)-naftalenona 60 /63/.

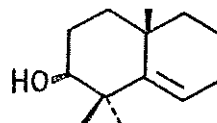


A cetona 60 (1,21g, 94%) foi preparada a partir da octalona 119 (1,1g, 6,70mmol) pelo método descrito para a obtenção da cetona 38^a (p.130) e mantendo as mesmas concentrações molares.

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1720(C=O), 1650(C=C).

.RMN-¹H (80MHz, E-47) δ CCl₄: 0,97(s, 3H, H₃CC-4 α), 1,15(s, 6H, H₃CC-4 α e H₃CC-10), 5,47(m, 1H, HC-6)

.4,4,10,trimetil-7,8,9,10,1,2-hexaidro-3(4H)-naftalenol 112a.



O álcool 112a (505mg, rendimento quantitativo) foi obtido a partir da cetona 60 (500mg, 2,60mmol) pelo mesmo método descrito para a obtenção do álcool 46a (p.131) mantendo as mesmas concentrações molares.

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 3400(-OH).

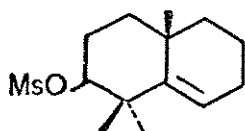
.RMN-¹H (80MHz, E-48) δ CCl₄: 0,94(s, 3H, H₃CC-4), 1,06(s, 3H, H₃CC-4), 1,12(s, 3H, H₃CC-10), 3,12(dd, 1H, J₁=9,6Hz, J₂=4,8Hz, HC-3), 5,50(m, 1H HC-6).

II-1-2) Preparação dos ésteres metanossulfônicos:

Procedimento Geral:

A uma solução dos 112a, 113a, 114a, 115a, e 116a em piridina foi adicionado cloreto de mesila (1,2eq. a 0° com agitação vigorosa. A mistura foi mantida a temperatura ambiente durante 12, 12, 3, 2 e 3 horas respectivamente, a seguir gelo picado foi adicionado sobre o bruto reacional e a solução extraída com éter etílico (3x). A fase etérea foi separada, lavada com solução de HCl (3x) até que toda piridina fosse eliminada e tratada com Na₂SO₄. Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu após coluna filtrante os ésteres:

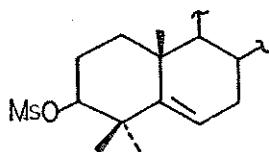
.112b



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1335, 1175 ($-\text{SO}_2$).

.RMN- ^1H (60MHz, E-49) δ CCl_4 : 1,10(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-13$), 1,15(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-11$), 1,20 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-12$), 2,93 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-$), 4,23 (m, 1H, $\text{HC}-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 5,60(m, 1H, $\text{HC}-6$).

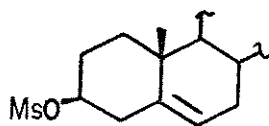
.113b



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1170 e 1325 ($-\text{SO}_2$).

.RMN- ^1H (80MHz, E-50) δ CCl_4 : 0,62(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-18$), 0,85(s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-21$ e $\text{H}_3\text{C}-29$), 0,86(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-30$), 1,00(s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-19$ e $\text{H}_3\text{C}-28$), 1,55 (s, $\text{H}_3\text{C}-27$), 1,62(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-26$), 2,85(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-$), 4,12(m, 1H, $-\text{CHOSO}_2\text{CH}_3$), 4,82(m, 1H, $\text{HC}-24$).

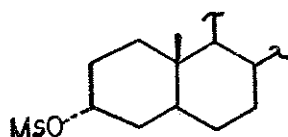
.114b



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1170 e 1340 ($-\text{SO}_2$).

.RMN- ^1H (80MHz, E-51) δ CCl_4 : 0,99(s, 9H, $\text{H}_3\text{C}-26$, $\text{H}_3\text{C}-27$ e $\text{H}_3\text{C}-21$), 0,87(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-12$), 1,00(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-19$), 4,40(m, 1H, $\text{HC}-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 5,35 (m, 1H, $\text{HC}-6$).

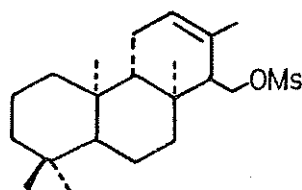
115b



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1180 e 1370 ($-\text{SO}_2$) e 1710 ($\text{C}=\text{O}$).

.RMN- ^1H (80MHz, E-52) δCCl_4 : 0,86(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-19$), 0,98(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-18$), 2,90(s, 3H, H_3CSO_2-), 4,80(m, 1H, $\text{HC}-3$).

116b



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1165 e 1345 ($-\text{SO}_2$).

.RMN- ^1H (80MHz, E-53) δCCl_4 : 0,80(s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-18$ e $\text{H}_3\text{C}-19$), 0,84(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-20$), 0,88(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-17$), 1,70(s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-16$), 2,88(s, 3H, H_3CSO_2-), 4,22(dd, 2H, $-\text{CH}_2\text{OMs}$), 5,40(m, 1H, $\text{HC}-12$).

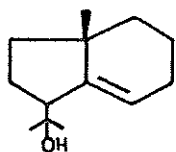
II-1-3) Remoção Redutiva dos Ésteres Metanossulfônicos

Procedimento Geral /30/:

A uma solução dos ésteres 112b, 113b, 114b, 115b e 116b (1mmol) em DMF, foi adicionado NaI (6mmol) e zinco em pó (6mmol), previamente tratado /30/ sob atmosfera de N_2 . A mistura foi refluxada durante 1, 3, 2, 2 e 1 hora, respectivamente. Após este período ao bruto reacional a temperatura ambiente foi adicionado benzeno e filtrado sobre celite para remover o excesso de NaI e Zn^0 . O filtrado foi extraído com éter etílico, lavado com solução diluída de HCl, tiosulfato de sódio, solução saturada de NaCl

e seco com Na_2SO_4 . Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu os compostos e filtração em coluna de sílica gel forneceu :

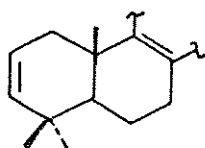
117:



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3450 (-OH).

.RMN- ^1H (80MHz, E-54) $\delta(\text{CCl}_4)$: 0,96(s,3H, H_3C -10), 1,08 (s,3H, H_3C -12), 1,18 (s,3H, H_3C -13), 5,50(m,1H, HC -4).

118:

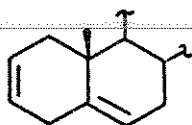


.RMN- ^1H (80MHz, E-54a) $\delta(\text{CCl}_4)$: 0,68(s,3H, H_3C -18), 0,88(s,6H, H_3C -29 e H_3C -30), 0,96(s,3H, H_3C -28), 1,20(s,3H, H_3C -19), 1,56(s,3H, H_3C -27), 1,64(s,3H, H_3C -26), 0,89(s,3H, H_3C -21), 5,00(m,1H, HC -24), 5,34 (s1,2H, HC -2 e HC -3).

119a, 119b e 119c

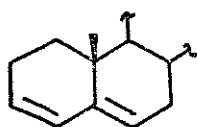
.RMN- ^1H (80MHz, E-55) $\delta(\text{CCl}_4)$: 0,65(s,3H, H_3C -18), 0,95(s,3H, H_3C -19), 0,90 (s,9H, H_3C -21, H_3C -26, H_3C -27), 5,25-5,95(região muito complexa de prótons olefínicos).

Para 119a.



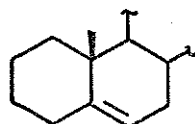
.RMN- ^{13}C (75,46Hz, E-55) $\delta(\text{CCl}_4)$: 131,9 (C-2), 127,7(C-3), 143,7 (C-5), 119,4(C-6).

Para 119b.



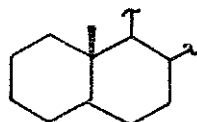
.RMN-¹³C (75,46MHz, E-55) δ (CDCl₃): 23,0(C-2), 31,9(C-7), 33,8 (C-1), 48,4(C-9), 124,8(C-3), 129,6(C-4), 141,7(C-5), 123,3 (C-6)

Para 119c.



.RMN-¹³H (75,46MHz, E-55) δ (CDCl₃): 42,4(C-1), 22,6(C-2), 28,5 (C-3), 32,9(C-4), 143,6(C-5), 119,3(C-6).

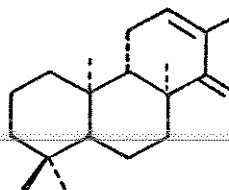
120:



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1715(C=O).

.RMN-¹H (80MHz, E-56) δ (CCl₄): 0,70 (s,3H,H₃C-19), 1,00(s,3H, H₃C-18).

121:



.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1605 (C=C).

.RMN-¹H (80MHz, E-57) δ (CCl₄): 0,84(s,3H,H₃C-19), 0,88(s,3H, H₃C-18), 0,94(s,6H,H₃C-20 e H₃C-17), 1,76(s,3H,H₃C-16).

CAPÍTULO III

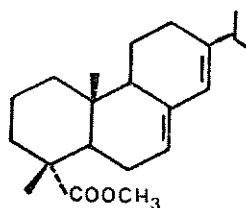
III-1) Preparação de podocarpo-8(14)-en-13-ona 171

III-1.1) Desenvolvimento da Rota A.

ácido abiético 166a /88/.

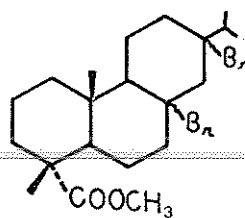
O ácido abiético 166a foi obtido a partir da resina da pinheiro Pinus ellioti de acordo com o procedimento descrito por Ikan e colab. /88/.

abietato de metila 166b /90/.



A uma solução de ácido abiético 166a (500 mg, 1,65mmol) em éter etílico (10ml) foi adicionado uma solução etérea de diazometano (~15ml). A solução foi deixada em repouso durante 2 h., e a seguir um fluxo de nitrogênio foi passado através da solução com o objetivo de eliminar um provável excesso de diazometano. Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu abietato de metila 166b (520mg, rendimento quantitativo).

8,15-dibromoabietano-18-oato de metila 167 /90/



A uma solução de abietato de metila 166b (3,9g, 12,34 mmol) em ácido acético (20 ml), foi adicionado uma solução de HBr 33% em ácido acético (20 ml), com agitação por 6 horas a t.a.. O precipitado sólido formado foi filtrado a vácuo, a seguir lavado com ácido acético e H₂O até que se tornasse bem claro e a seguir

seco sob vácuo na presença de P_2O_5 fornecendo 167 (2,65g, 45%).

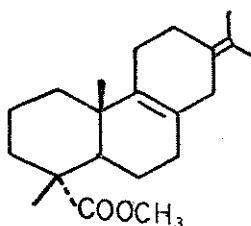
.pf: 144-147°C, lit./90/ 146-148°C.

.IV $\nu_{\max}^{\text{filme}} (cm^{-1})$: 1722 ($-CO_2CH_3$).

.RMN- 1H (60MHz, E-58) $\delta(CCl_4)$: 1,05(s, 3H, H_3CC-10), 1,18(s, 3H, H_3CC-4), 1,76(s, 6H, $2CH_3C-15$), 3,65(s, 3H, $-COOCH_3$)

.Abieta-8,13 (15)- dien-

18-oate de metila 168 /90/.



Uma mistura de 167 (5,5 mg, 11,50mmol) e hidróxido de lítio monohidratado (1,21g, 28,75mmol) finamente pulverizado foi dissolvido em DMF (50ml) e a temperatura foi suavemente elevada para 80°C em 30 minutos. A solução resultante foi aquecida a mesma temperatura durante 4 horas. O bruto reacional, a temperatura ambiente, foi submetido ao "tratamento normal A" fornecendo um resíduo branco, que após recristalização de metanol forneceu 168 (2,54mg, 70%).

.pf: 105-107°C (recristalizado em metanol), lit./90/ 104,5-106°C.

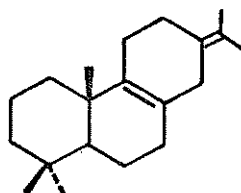
~~. $[\alpha]_D^{25}$: +175,5° (c=0,63, $CHCl_3$), lit./90/+173° (c=1,45, $CHCl_3$).~~

.IV $\nu_{\max}^{\text{filme}} (cm^{-1})$: 1730 ($-COOCH_3$)

.RMN- 1H (60MHz, E-59) $\delta(CCl_4)$: 0,98(s, 3H, H_3CC-10), 1,13(s, 3H, CH_3C-4), 1,63(s, 6H, $2H_3CC-15$), 3,58(s, 3H, $-COOCH_3$).

.EM m/z (%): 316 (M^+ , 47,3), 301(13,2), 257(7,9), 241(23,6), 135(100)

.Abieta-8,13(15)-dieno 169c /90/.



A uma suspensão de $LiAlH_4$ (360mg, 9,49mmol) em éter etílico anidro (20ml) sob atmosfera de N_2 , a $0^\circ C$, foi adicionado lentamente uma solução de 168 (3,0g, 9,49mmol) em éter etílico anidro (10ml). O banho de gelo foi retirado, a reação ficou sob agitação durante 30 minutos a temperatura ambiente e a seguir éter etílico e solução de NaOH 10% foram adicionados gota a gota até destruição total do excesso de $LiAlH_4$. A suspensão foi filtrada em um funil de placa porosa empacotado com celite. A fração orgânica foi submetida ao "tratamento normal A" fornecendo o produto bruto (2,5g).

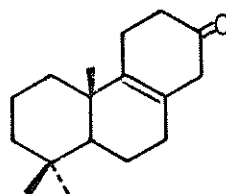
Seguidamente o álcool bruto 169a (2,5g) foi dissolvido em piridina tratada (12ml) e a $0^\circ C$; à solução foi adicionado cloreto de p-tolueno sulfonila (2,68g, 14,06mmol). A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente durante uma noite. O bruto reacional foi submetido ao tratamento normal A" fornecendo 169b bruto (5,7g, 12,8mmol).

~~Ao bruto reacional 169b em HMPA (50ml) foi adicionado~~
NaI (9,59g, 64mmol) e zinco em pó previamente tratado /90/ (8,36g, 128mmol) sob atmosfera de N_2 . A mistura foi refluxada durante 20 horas a $110^\circ C$. O bruto reacional foi filtrado sob celite para remover o excesso de NaI e Zn^0 . O filtrado foi submetido ao "tratamento normal A", com posterior purificação em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano) obtendo-se 169c (1,50g, 55%).

.RMN-¹H (60MHz, E-60) δ (CCl₄): 0,85(s,3H,H₃C-4), 0,90(s,3H,H₃C-4), 0,96(s,3H,H₃C-10), 1,65(s,6H,2(H₃C)C-15).

.EM m/z (%): 272(M⁺), 187(2,4), 148(7,4), 135(33,4), 41(100).

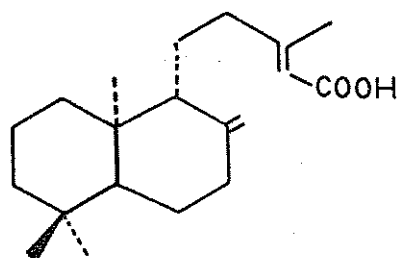
.podocarp-8(14)-en-13-ona 170 /90/.



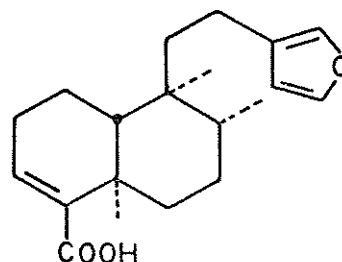
A uma solução de 169c (350mg, 1,28mmol) em diclorometano e acetato de etila 1:1 (20ml) a -78°C foi borbulhado com fluxo de O₂ contendo O₃ por 6 horas. Nitrogênio foi borbulhado ao meio reacional a temperatura ambiente para eliminar o excesso de O₃, a solução foi então tratada com Me₂S (1,9ml) e agitada a temperatura ambiente por 48 horas. Me₂S e o solvente foram removidos a pressão reduzida e o resíduo dissolvido em éter etílico. A fração etérea foi lavada com solução saturada de NaCl (3x20ml) e o solvente evaporado a pressão reduzida forneceu após análise cromatográfica de camada delgada (sílica gel hexano:éter etílico 5%) uma mistura intratável.

III-1.2) Desenvolvimento da Rota B.

.(-) Ácido copálico 172a e



.(+). Ácido hardiwickico 175a /91a/.

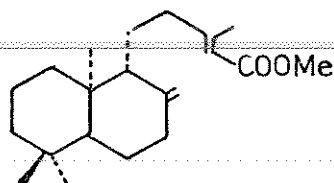


Ácido copálico 172a e o ácido hardiwickico 175a foram isolados do óleo de copaíba segundo o procedimento descrito por Djerassi e colab. /91/.

.copalato de metila 172b /89/.

A uma solução de 172a e 175a (1,3g) em éter etílico (30ml) foi adicionado cuidadosamente, a 0°C, solução etérea de diazometano. A mistura a temperatura ambiente foi deixada em repouso em uma capela por 1 hora, a seguir fluxo de N₂ foi borbulhado através da solução com o objetivo de eliminar o excesso de diazometano. Evaporação do solvente a pressão reduzida forneceu 172b e 175b, após purificação em coluna de sílica gel utilizando hexano:acetato de etila 98:2 como eluente.

.Copalato de metila 172b /89/.



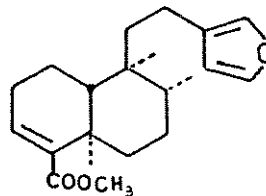
. $[\alpha]_D^{25}$: -41,2° (c=3,10, CHCl₃), lit. /89/ -45,0° (c=1,3, CHCl₃)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1725, 1225, 1150(-COOCH₃), 1650(CH₂, exocíclico) e C=C trissubstituído e conjugado).

.RMN-¹H (80MHz) δ (CCl₄): 0,66(s, 3H, H₃CC-10), 0,80(s, 3H, H₃CC-4), 2,12(s, 3H, H₃C-13), 3,65(s, 3H, -OOCCH₃), 4,46(s, 1H, HC-20), 4,78(s, 1H, HC-20), 5,54 (s, 1H, HC-14).

.Hardwickicato de metila 175b /91a/.

. $[\alpha]_D^{25}$: +101°, (c. 2,6 CHCl₃)

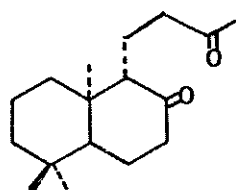


.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1705(-COOCH₃), 1655(C=C)

.RMN-¹H (60MHz) δ (CCl₄): 0,75(s, 3H, H₃CC-20), 0,85(d, 3H, J=6Hz, H₃C-17), 1,23(s, 3H, H₃CC-18), 3,60(s, 3H, H₃CCOO-), 6,17(s, 1H, HC-14), 6,57(s, 1H, HC-3), 7,17(s, 1H, HC-16), 7,32(t, 1H, HC-15).

.RMN-¹³C (25,2MHz) δ (CCl₄): 16,0(H₃C-17), 17,5(C-1), 18,2(C-12), 18,3(H₃C-20), 20,5(H₃C-18), 27,1(C-2), 27,3(C-7), 35,7(C-6), 36,2(C-8), 37,6(C-5), 38,6(C-9), 38,6(C-11), 46,6(C-10), 50,5(H₃C-OO-), 110,6(C-14), 125,0(C-13), 136,0(C-3), 137,9(C-16), 142,0(C-4), 142,2(C-15), 165,8(C-19).

.dicetona 173 /89/.

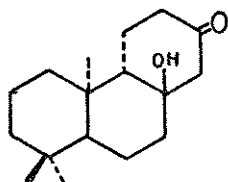


A uma solução de 172b (1,1g, 3,43mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ foi borbulhado um jato de O₂ contendo O₃ a -78°C durante 15 horas. A mistura reacional foi adicionado H₂O₂ 30% com agitação adicional por 30 minutos. O bruto reacional foi lavado com H₂O (3x30ml) e tratado com Na₂SO₄. Evaporação do solvente a pressão reduzida com posterior purificação em coluna cromatográfica (sílica gel, hexano-éter etílico 5%) forneceu 173 (635mg, 70%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1710 (C=O).

.RMN- ^1H (60MHz, E-61) $\delta(\text{CCl}_4)$: 0,70(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-4$), 0,85(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-4$), 1,00(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-10$), 2,03(s, 3H, H_3CCO).

.cetol 174 /89/.

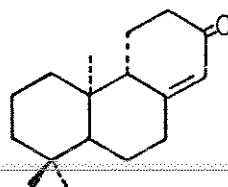


A uma solução de 173 (1,29g, 4,88mmol) em etanol absoluto (8ml) 0°C adicionou-se gota a gota com vigorosa agitação uma solução de EtONa gerado in situ (300mg de Na° em 9ml de EtOH absoluto), agitação da mistura reacional durante 4 horas forneceu um precipitado branco do cetol 174. O bruto reacional foi submetido ao "tratamento normal A", e forneceu na forma de cristal amorfo 174 (960mg, 75%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3390 (-OH), 1725 (C=O)

.RMN- ^1H (60MHz, E-62) $\delta(\text{CCl}_4)$: 0,86 (s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-4$), 0,90 (s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-4$), 1,01(s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}-10$), 2,31(s1, 2H, $\text{HCC}-14$), 2,58(s1, 1H, -OH).

.ent-podocarpo-8-en-13-ona 171 /89/.



A uma solução do cetol 174 (960mg, 3,63mmol) em MeOH anidro (100ml) foi adicionado gota a gota H_2SO_4 (8ml), a mistura foi refluxada durante 40 minutos. O bruto reacional foi submetido ao "tratamento normal A" e forneceu após recristalização em éter de petróleo 171 (697mg, 78%).

.pf: 63-65°C Lit: 64-66°C /89/.

$[\alpha]_D^{25}$: $-35,0^\circ$ ($c=4,80, \text{CHCl}_3$), lit. /89/ $-37,0^\circ$ ($c=1,2, \text{CHCl}_3$)

IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1670 (C=O, conjugada), 1630 e 890 (C=C, trissubstituída e conjugada com cetona).

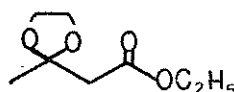
RMN-H (60MHz, E-63) $\delta(\text{CCl}_4)$: 0,83 (s, 3H, H₃C-4), 0,90 (s, 3H, H₃C-4), 0,93 (s, 3H, H₃C-10), 5,73 (sl, 1H, HC-14).

EM m/z: 246 (M^+ , 18,7), 231 (12,5), 218 (12,5), 110 (100).

III-2) Síntese do Sinton-(Z)-5-iodo-3-metil penteno-2-ato de metila 185.

.2-Etileno cetal de acetoacetato

de etila 185 /98/.



A uma solução de 176 (30g, 0,231mmol) em benzeno tratado (100ml) foi adicionado etileno glicol (15g, 0,240mmol) e ácido p-toluenossulfônico monoidratado (130mg). A solução resultante foi refluxada até que o volume teórico (4,2ml) de água fosse removido durante a reação, a qual foi coletada em um Dean-Stark acoplado ao sistema reacional. A mistura resultante foi refriada a temperatura ambiente e lavada com solução de NaOH 10% (2x35ml), água (2x50ml) e a seguir seca com carbonato de potássio anidro. Após filtração o benzeno foi removido por evaporação a pressão reduzida e o resíduo destilado sob pressão reduzida fornecendo 177 (28,10g, 70%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 1740 (-COOEt)

.RMN- ^1H (60MHz, E-64) δCCl_4 : 1,20(t, J=8Hz, 3H, -OOCCH $_2$ CH $_3$), 1,39 (s, 3H, H $_3$ C-1), 2,48(s, 2H, H $_2$ C-3), 3,87(s, 4H, -C(OCH $_2$) $_2$), 4,04(q, J=8Hz 2H, -OOCCH $_2$ CH $_3$)

.2-Etileno cetal 4-butanol 178.



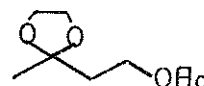
A uma suspensão de LiAlH_4 (654mg, 17,2mmol) em éter etílico anidro (20ml) foi adicionado gota a gota a 0°C e em atmosfera de N_2 uma solução de 177 (3g, 17,2mmol) em éter etílico anidro (15ml). Após a adição a temperatura da reação foi elevada a temperatura ambiente e agitação durante 30 minutos. A seguir o

excesso de LiAlH_4 foi cuidadosamente destruído pela adição de solução de NaOH 10%. A mistura resultante foi submetida a filtração em funil de placa porosa compactada com celite, a fração orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (3x30ml), tratada com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida fornecendo 178 (2,27g, rendimento quantitativo)

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 3420 (-OH)

.RMN- ^1H (60MHz, E-65) $\delta(\text{CCl}_4)$: 1,30(s, H_3C -1), 1,85(t, J=6Hz, H_2C -3), 3,61 (t, J=6Hz, H_2C -4), 3,9 (s, 4H, $-\text{C}(\text{OCH}_2)_2$).

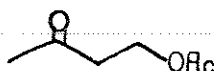
.2-Etileno cetal-4-acetoxi-butano 179.



178 (2,5g, 18,9mmol) em piridina tratada (5ml) e anidrido acético (3ml) foi agitado durante uma noite a temperatura ambiente. Adição de H_2O (30ml) ao bruto reacional e extração com éter etílico forneceu a fração orgânica a qual foi submetida "tratamento normal A" fornecendo 179 (3,29g, % quantitativo).

.RMN- ^1H (60MHz, E-66) $\delta(\text{CCl}_4)$: 1,28(s, 3H, H_3C -1), 1,96 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$), 1,90(t, J=6Hz, 2H, H_2C -3), 3,86(s, 4H, $-\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 4,06(t, 3H, J=6Hz, $-\text{CH}_2\text{OAc}$)

.4-acetoxi-2-butanona 180.

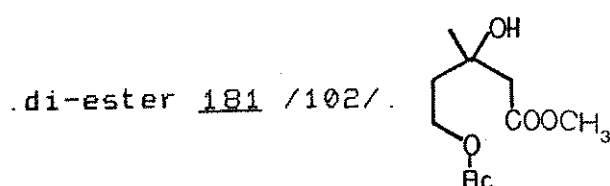


O composto 179 (3,0g, 17,2mmol) foi refluxado durante uma noite com acetona (30ml), algumas gotas de H_2O e quantidade catalítica de PPTS. Evaporação da acetona e da H_2O do bruto

reacional forneceu um material oleoso o qual foi diluído em éter etílico (30ml), lavado com H_2O (3x30ml), solução saturada de NaCl (3x30ml) e tratado com Na_2SO_4 . Evaporação do solvente a pressão reduzida seguido de destilação sob vácuo forneceu 180 (1,79g, 80%).

.IV ν_{max}^{filme} (cm^{-1}): 1710-1750 (C=O e $-COOCH_3$)

.RMN- 1H (60MHz, E-67) $\delta(CCl_4)$: 1,98(s, 3H, $-O-COCH_3$), 2,13(s, 3H, CH_3CO-), 2,70 (t, J=6Hz, 2H, H_2C-3), 4,23(t, J=6Hz, 2H, $-CH_2OAc$)



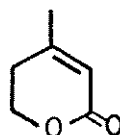
A uma solução de 180 (500mg, 3,84mmol) em dioxano (8ml) sob atmosfera de N_2 foi adicionado bromo acetato de metila (0,48ml, 4,6mmol), zinco em pó (452mg, 6,5mmol), e iodo (195mg, 0,76mmol). A mistura reacional foi então submetida a ondas ultrasônicas durante 15 minutos. A seguir uma mistura de água e gelo foi cuidadosamente adicionada ao bruto reacional e extraído com CH_2Cl_2 (3x20ml). Manipulação adequada do bruto reacional forneceu após evaporação do solvente a pressão reduzida e purificação em coluna de sílica gel o di-éster 181 (549mg, 70% de rendimento).

.IV ν_{max}^{filme} (cm^{-1}): 3500 ($-OH$), 1710 - 1750 ($-OCOCH_3$ e $-COOCH_3$)

.RMN- 1H (80MHz, E-68) $\delta(CCl_4)$: 1,12 (s, 3H, H_3CC-3), 1,75(t, 6Hz, 2H, H_2C-4), 1,95(s, 3H, $-OCOCH_3$), 2,42(s, 2H, H_2C-2), 3,32(s, 1H, OH), 3,65 (s, 3H, $-COOCH_3$), 4,13(t, J=5Hz, 2H, H_2C-5)

.Anidromevalonolactona 182 /95,103/.

(5,6-diidro-4-metil- α -pirona)



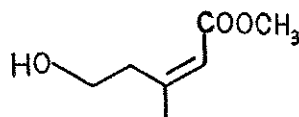
A uma solução de 181 (120mg, 0,588mmol) em uma mistura 1:1 de H₂O e MeOH (30ml) foi adicionado resina amberlite IR-120 (~2,0g) e aquecido a 50°C durante 24 horas. A temperatura ambiente, o bruto reacional foi filtrado em um funil de placa porosa empacotado com celite, o solvente evaporado a pressão reduzida com posterior purificação em coluna cromatografica (sílica gel, hexano:éter etílico 5%) forneceu 182 (39mg, 60%).

.IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹): 1720 (C=O), 1640 (C=C)

.RMN-¹H (60MHz, E-69) δ (CCl₄): 2,00(s, 3H, H₃C-3), 2,36(t, J=6Hz, 2H, H₂C-4), 4,28(t, J=6Hz, 2H, H₂C-5), 5,66(s, 2H, H₂C-2).

.EM m/z (%): 112(58), 82(100), 54(36,8)

.(Z)-5-hidróxi-3-metil penteno-2-
ato de metila 183b /94/.

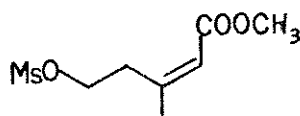


Uma mistura de 182 (130mg, 1,16mmol) em NaOH 0,1N (3ml) foi refluxada durante 15 minutos. A temperatura da mistura foi resfriada em um banho de gelo e H₂O a seguir adição de HCl 1N foi efetuada (tomando cuidado para que a temperatura do meio reacional não se elevasse) até pH neutro e adição de solução saturada de NH₄Cl (15ml). A mistura foi extraída com éter etílico (3x15ml), os extratos combinados foram tratados com solução etérea de diazometano até que a cor amarelo persistisse. Após 30 minutos de

repouso da mistura reacional em capela a temperatura ambiente foi passado através da mesma um fluxo de N_2 . A solução foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida forneceu 183b (133mg, 80%) virtualmente puro.

.RMN- 1H (60MHz, E-70) $\delta(CCl_4)$: 1,95(s, 3H, H_3C-C), 2,23(s, 1H, -OH), 2,80(t, J=6Hz, 2H, H_2C-4), 3,65(s, 3H, $-COOCH_3$), 3,70(t, J=6Hz, 2H, H_2C-5) 5,73(s, 1H, $C_3=C_2H$).

.(Z)-5-metanossulfonil-3-metil
penteno-2-ato de metila 184



A uma solução de 183b (120mg, 0,83mmol) em piridina trata da (3ml) foi adicionado gota a gota cloreto de mesila (0,092ml, 1,16mmol) a 0°C. A mistura ficou sob agitação a temperatura ambiente durante 4 horas, após este período o bruto reacional foi submetido ao "tratamento normal A" fornecendo 184 (159mg, 86%) virtualmente puro.

.RMN- 1H (60MHz, E-71) $\delta(CCl_4)$: 1,98(s, 3H, $CH_3C=C$), 2,91(s, 3H, $-OSO_2CH_3$), 3,00(t, J=6Hz, 2H, H_2C-4), 3,63(s, 3H, $-COOCH_3$), 4,30(t, J=6Hz, 2H, H_2C-5), 5,80(s, 1H, $HC_2=C_3$).

BIBLIOGRAFIA

- 1- D.H.R. Barton, Pure and Appl. Chem., 1977, 49, 1241-1249.
- 2- I. Apsimon, Ed., "The Total Synthesis of Natural Products",
(John Wiley & Sons, N.Y., 1973, 1977, 1981, 1983 e 1984),
Vol. 1-5
- 3- G.R. Schulte e P.J. Scheuer, Tetrahedron, 1982, 38, 1857-1863.
- 4- Revista Super Interessante, 1990, ano 4, n° 2, 32-39
- 5- J.F. Thompson, R.P. Walker, S.J. Wratten e D.J. Faulkner,
Tetrahedron, 1982, 38, 1865-1873.
- 6- G. Cimino, S. de Rosa, S. de Stefano, R. Marrone e G. Sodano,
Tetrahedron, 1985, 41, 1093-1100.
- 7- S. Yamamura e Y. Hirata, Tetrahedron, 1963, 19, 1485.
- 8- G. Schulte, P.J. Scheuer e D.J. McConnell, Helv. Chim. Acta, 1980,
63, 2159.
- 9- G. Cimino, S. de Stefano, S. de Rosa e col., Bull. Soc. Chim. Belg.,
1980, 89, 1069.
- 10- G. Cimino, S. de Stefano, L. Minale e E. Trivellone, Tetrahedron
Lett., 1975, 3727.
- 11- R. Kinnel, A.J. Duggan, T. Eisner e J. Meinwald, Tetrahedron
Lett., 1977, 3913.

- 12- R.B. Kinnel, R.R. Dieter, S. Meinwald, D. Van Engen, J. Clardy,
T. Eisner, M.O. Stallard e W. Fencial, Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
1979, 76, 3576.
- 13- K. Gustafson e R.J. Andersen, Tetrahedron, 1985, 41, 1101-1108.

- 14- B.J.Burreson, P.J.Scheuer, J.S.Finer e J.Clardy, J.Am.Chem.Soc., 1975, 97, 4763.
- 15- G.Cimino, S.de Rosa, S.de Stefano, G.Sodano e G. Villani, Science, 1983, 219, 1237.
- 16- S.W.Ayer, J.Hellou, M.Tischler, R.J.Andersen, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 141-144.
- 17- G.Stork, A.Brizzolara, H.Landsman, J.Szmuszkowicz e R.Terrel, J.Am.Chem.Soc., 1963, 85, 207.
- 18- J.A.Marshall e N.H.Andersen, J.Org.Chem., 1966, 31, 667-673.
- 18a-B.L.Buckwalter, I.R.Burfitt, A.A.Nagel e E.Wenkert, Helv.Chem. Acta, 1975, 58, 1567-1573.
- 18b-E.Breitmaier, W.Voelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy" 3^a ed., Verlag Chemie, Weinhin, 1982, p.195.
- 19- Z.G.Hagos, D.R.Parrish e E.P.Oliveto, Tetrahedron, 1968, 24, 2039-2046.
- 20- H.O.House, B.M.Trost, R.W.Magin, R.G.Carlson, R.W.Franck e G. H.Rasmusson, J.Org.Chem., 1965, 30, 2513-2519
- 21- M.J.Green, N.A.Abrahana, E.B.Fleischer, J.Case e J.Fried, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1970, 234-235.
-
- 22- M.Kato, Y.Matsumura, K.Heima, N.Fukaiya, C.Kabuto e A.Yoshikoshi, Tetrahedron, 1987, 43, 711-722.
-
- 23- J.D.Cocker e T.G.Halsall, J.Chem.Soc., 1957, 3441-3445.
- 24- R.C.Klix e R.D.Bach, J.Org.Chem., 1987, 52, 580-586.

- 25- J.R.Mahajan, H.C.de Araujo, Synthesis, 1980, 64-66.
- 26- T.Iida, T.Tamura, T.Matsumoto, Synthesis, 1984, 957-959.
- 27- T.A.Spencer, T.D.Weaver, R.M.Villarrica, R.J.Friary, J. Posler e M.A.Schawartz, J.Org.Chem., 1968, 33, 712-719.
- 28- Vedejs, Org.React., 1975, 22, 401-422.
- 29- K.Tatsuta, K.Akimoto e M.Kinoshita, J.Am.Chem.Soc., 1979, 101 6116.
- 30- Y.Fujimoto, e T.Tatsuno, Tetrahedron Lett., 1967, 37, 3325-3326.
- 30a-P.J.Nathan, J.R.Villagómez, M.R.Gardida, L.V.Roman e J.D. Hernandez,Phytochemistry, 1989, 28(9),2397.
- 30b-E.Breitmaier, W.Voelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy" 3^a ed., Verlag Chemie, Weinhin, 1987, p.330.
- 30c-N.Kunesch, A.Cavé, M.Lebouef, R.Hocquemiller, G.Dubois, E. Guittet e J.Y.Lallemand, Tetrahedron Lett., 1985, 26, 4937-40.
- 31- D.H.R.Barton, D.A.J.Ives e B.R.Thomas, J.Org.Chem., 1955, 20, 2056.
- 32- W.G.Dauben, M.Lorber e D.S.Fullerton, J.Org.Chem., 1969, 34, 3587-3592.
-
- 33- C.H.Heathcock, C.Mahaim, M.F.Schlecht e T.Utawanit, J.Org. Chem., 1984, 49, 3264-3274.
- 33a-G.I.Birnbaum, A.Stoessl, S.H.Grover e J.B.Stothers, Can.J. Chem., 1974, 52, 993-1005.

- 34- E.Piers e M.Zbozny, Can. J. Chem., 1979, 57, 2249-2255.
- 35- R.Ratcliffe e R.Rodehorst, J. Org. Chem., 1970, 35, 4000-4001.
- 36- C.Engell, Tetrahedron Lett., 1962, 5, 185-188.
- 37- E.J.Parish e T.Y.Wei, Synth. Commun., 1987, 17, 1227-1233.
- 38- J.A.Marshall, e J.Lebreton J. Org. Chem., 1988, 53, 4109-4112.
- 39- D.P.Curran e S.C.Kuo, Tetrahedron, 1987, 43, 5653-5661.
- 40- G.Majetich e K.Hull, Tetrahedron, 1987, 43, 5621-5635.
- 41- J.Einhorn e J.L.Luche, J. Org. Chem., 1987, 52, 4124-4126.
- 42- P.Brownbridge, Synthesis, 1983, 1-28.
- 43- F.A.Carey e R.J.Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1977, Parte A, Cap. 7.
- 44- T.Inokuchi, G.Asanuma e S.Torii, J. Org. Chem., 1982, 47, 4622-4626.
- 45- G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G. P. Pollini, "Natural Synthesis, Through Pericyclic Reactions", ACS Monographs 180, Washington, D.C., 1983.
- 46- R.B.Woodward, F.Sondheimer, D.Taub, K.Heusler, W.M.Mclamore, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4223-4251.
-
- 47- I.Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley-Interscience, 1982.
-
- 48- G.Ohloff, Helv. Chem. Acta, 1959, 42, 79-95.
- 49- F.W.Sum e R.Weiler, Tetrahedron, 1981, 37, 303-317.

49a-B.Maurer, A.Hauser e J.C.Froidevaux, Helv.Chim.Acta, 1989, 72, 1400-1415.

50- A.A.Swigar e R.M.Silverstein, Infrared, ^1H -RMN and ^{13}C -NMR Spectra, and Kovats Indices Monoterpenos, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, p.19.

51- C.H.DePuy e R.W.King, Chem. Rev., 1960, 431-455.

52- J.D.White, R.W.Skeen e G.L.Trammell, J.Org.Chem., 1985, 50, 1939-1948.

53- E.E.van Tamelen, R.A.Holton, R.E.Hopla e W.E.Konz, J.Am.Chem.Soc., 1972, 94, 8228-8229.

54- E. Gerhard, Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 2367-2390

55- J.B.Hall, J.M.Sanders (International Flavors & Fragrances Inc., N.Y.), US Patent 3,907,321, 23 Sept. 1975, Appl. n° 529,089, 3 Dec. 1974.

55a-E.Wenkert et all., "Topics in C-13 NMR Spectroscopy", Vol.2, ed. G.C.Levy.

56- K.Mori e M.Miyake, Tetrahedron, 1987, 43, 2229-2239.

57- F.A.Carey e R.J.Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1977, Parte B, Cap. 5

58- B.Stephenson, G.Solladié e H.S.Mosher, J.Am.Chem.Soc., 1972, 94, 4184-4188.

59- R.Yoneda, S.Harusawa e T.Kurihara, J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1988, 3163-3168.

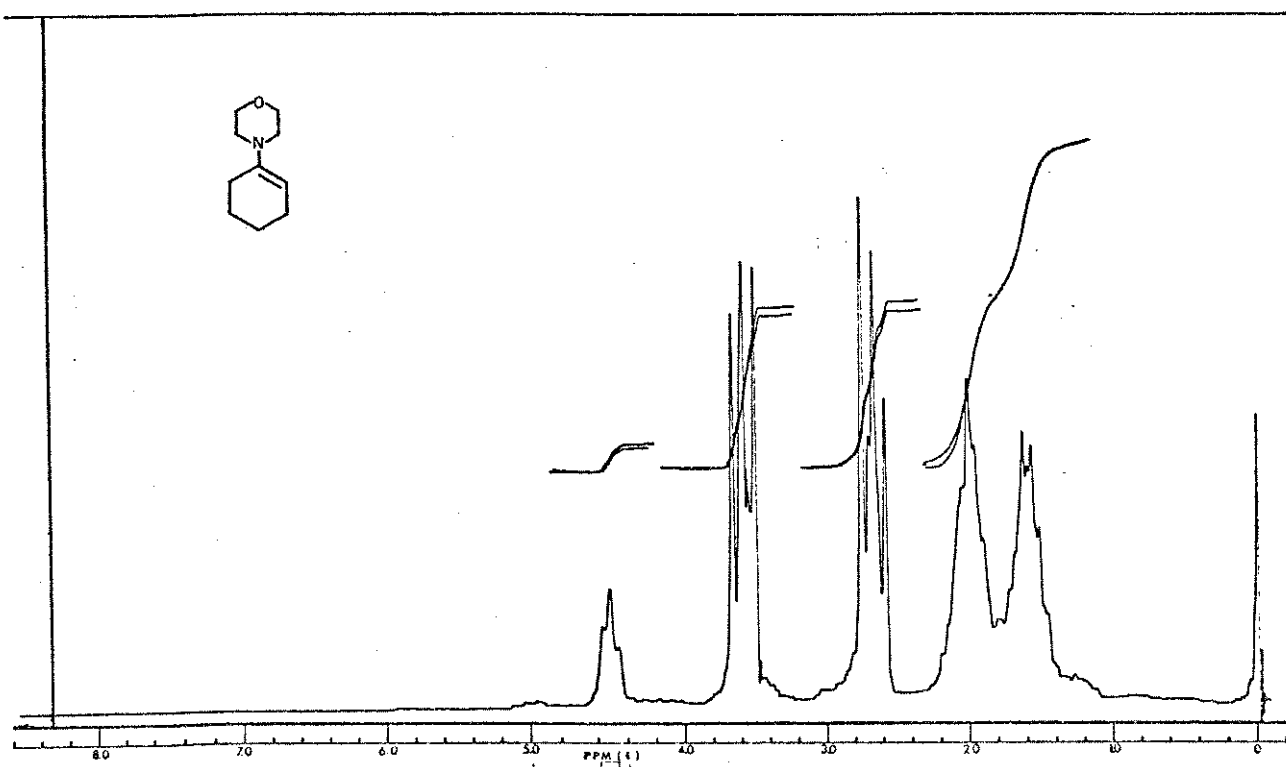
- 60- P.Mayo, "Molecular Rearrangements", part two, pag.1074, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, USA, 1964.
- 61- Y.M.Y.Haddad e G.H.R.Summers, J.Chem.Soc., 1959, 769.
- 61a-H.Beierbeck, J.K.Saunders, J.W.ApSimon, Can.J.Chem., 1977, 55, 2813-2828.
- 62- C.H.Heathcock, J.E.Ellis, J.E.McMurry e A.Coppolino, Tetrahedron Lett., 1971, 52, 4995-4996
- 63- Sjanaki, G.S.R.Subba Rao, Indian J. Chem, 1988, 27B, 505-507
- 64- W.Kemp, "Organic Spectroscopy" 1^aed. The MacMillan Press Ltd. London, UK.
- 65 E.L.Ghisalbert, P.R.Jefferies e E.J.Middleton, Aust. J.Chem., 1969, 22, 455.
- 66- D.S.de Miranda, G.Brendolan, P.M.Imamura, M.G.Sierra, A.J.Marsaioli e E.A.Ruveda, J.Org.Chem., 1986, 46, 4851.
- 67- W.J.A.Vandenheuvel, R.M.Moriarty e E.S.Wallis, J.Org.Chem., 1962, 27, 725-726.
- 68- M.Orsenigo, Ann.Sper.Agrar.(Rome), 1965, 10, 1089
Chem. Abstr. 51:6791d(1957)
- 69- G. Brochere-Ferreol e J.Polonsky, Bull.Soc.Chim.Fr., 1960, 993.
- 70- S.Nozol, M.Morisaki, K.Tsuda e colab., J.Am.Chem.Soc., 1965, 87, 4968-4970.
- 71- P.Crews, S.Naylor, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, 1985, 48, 203-261

- 72- R.K.Boeckman, D.N.Blum, E.V.Arnold e J.Clardy, Tetrahedron Lett., 1979, 4609-4612.
- 73- S.Nozone, M.Morisaki, K.Fukushima e S.Okuda, Tetrahedron Lett., 1968, 4457-58.
- 74- T.K.Devon e A.I.Scott, "Handbook of Naturally Occuring Compounds", Vol. II, New York, Academic Press, 1972
- 75- R.P.Walker, J.E.Thompson e D.J.Faulkner, J.Org.Chem., 1980, 45, 4976
- 76- J.Hellou, R.J.Andersen, S.Rafii, E.Arnold, J.Clardy, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4173-4176.
- 77- A.Itai, S.Nozone, K.Tsuda e S.Okuda, Tetrahedron Lett., 1967, 4111-4112.
- 78- D.H.O'Brien e R.D.Stipanovics, J.Org.Chem., 1978, 43, 1105
- 79- Y.Iitaka, I.Watanabe, I.T.Harrison e S.Harrison, J.Am.Chem.Soc., 1968, 90, 1092-93.
- 80- E.D.Silva e P.J.Scheuer, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 3147-49.
- 81- R.K.Boeckman, D.M.Blum Jr. e S.D.Arthur, J.Am.Chem.Soc., 1979, 101, 5060-62.
-
- 82- S.Fujiwara, M.Aoki, T.Uyehara e T.Kato, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3003-06.
- 83- R.Kamaya e H.Ageta, Chem.Pharm.Bull., 1990, 38(2), 342-346.
- 84- H.Khan, A.Zaman, G.L.Chetty, A.S.Gupta e S.Dev., Tetrahedron Lett. 1971, 46, 4443-4446.

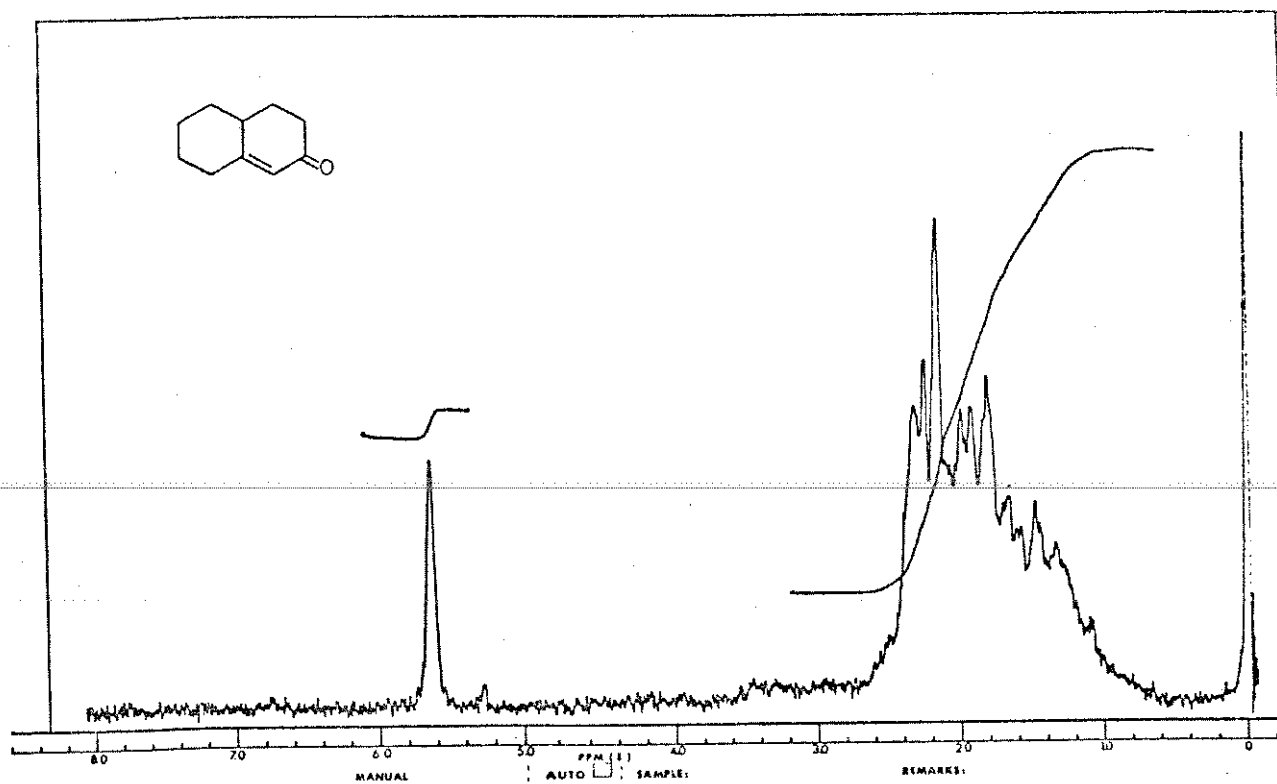
- 85- A.S.Gupta, S.Dev, M.Sangare, B.Septe e G.Luckacs, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, 11-12, 1879-1880.
- 86- R. V. Venkateswaran, D. Muckherjee e P.C. Dutta, J.Chem.Soc. Perkin Trans I, 1981, 1603-1606.
- 87- T.S.Kaufman, M.G.Sierra e E.A.Ruveda, J.Chem.Perkin Trans I, 1988, 2323-2327.
- 88- R.Ikan, "Natural Products a Laboratory Guide", Israel Universities Press, Jerusalem, 1969.
- 89- G.Hugel, A.C.Oehlschlager e G.Durisson, Tetrahedron, 1966, Suppl.B, Part I, 203-216.
- 90- A.Abad, M.Arno, L.R.Domingo, R.J.Zaragoza, Tetrahedron, 1985, 41, 4937-4940.
- 91- T.Nakano e C.Djerassi, J.Org.Chem., 1961, 26, 167-183.
- 91a-V.C.Pandey, A.K.Singhal, N.C.Barua, R.P.Sharma, J.N.Baruah, K.Watanabe, P.Kulanthaivel e W. Herz, Phytochemistry, 1984, 23, 391-397.
- 92- J.W.Apsimon, P.Baker, J.Buccini, J.W.Hooper e S.Macaulay, Can.J.Chem., 1972, 50, 1944-1955.
- 93- P.Herold, P.Mohr e C.Tamm, Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 744-754.
- 94- J.D.White, J.P.Carter e H.S.Kezar,III, J.Org.Chem., 1982, 47, 929-932.

- 95- C.H.Hoffman, A.F.Wagner, A.N.Wilson, E.Walton, C.H.Shunk, D.E.Wolf, F.W.Holly e K.Folkers, J. Am. Chem. Soc., 1956, 79, 2316-2318.
- 96- J.W.Cornforth, R.H.Cornforth, G.Popjakme I.Y.Gore, Biochem. J. 1958, 69, 146-155.
- 97- F.Bonadies, G.Rossi e C.Bonini, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 5431-5434.
- 98- D.R.Paulson, A.L.Hartwig e G.F.Moran, J. Chem. Educ., 1973, 50, 216-217.
- 99- K.A.Tetsuo, I.Kazuharu, H.Masafumi, K.Masaru e O.Kazuo (Maruzen Oil Co. Ltd.), Japan Kokai 74 86,315, 19 Aug. 1974, Appl. 73 378, 25 Dec. 1972; 3pp.
- 100- M.Schlosser, Top. Stereochem., 1970, 5, 1.
- 101- R.D.Rieke, S.J.Uhm, Synthesis, 1975, 452-453.
- 101a- J.D.White, J.F.Ruppert, J. Org. Chem., 1974, 39, 269-270.
- 101b- M.W.Rathke, A.Lindert, J. Org. Chem., 1970, 35, 3966-3967.
- 102- Byung-Hee Han e P.Boudjouk, J. Org. Chem., 1982, 47, 5030-5032.
- 103- M.J.Astle e J.A.Oscar, J. Org. Chem., 1961, 26, 1713-1715.
- ~~104- K.S.Bhide e G.V.N.Sharma, Indian J. Chem., 1985, 24B, 1081-1083.~~
- 105- N.Petragnani, T.J.Brocksom, H.M.C.Ferraz, M.G.Constantino, Synthesis, 1977, 112-113.
- 106- D.D.Perrin, W.L.F.Armarego e D.R.Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals" 2^a ed; Pergamon Press, Oxford; 1980.

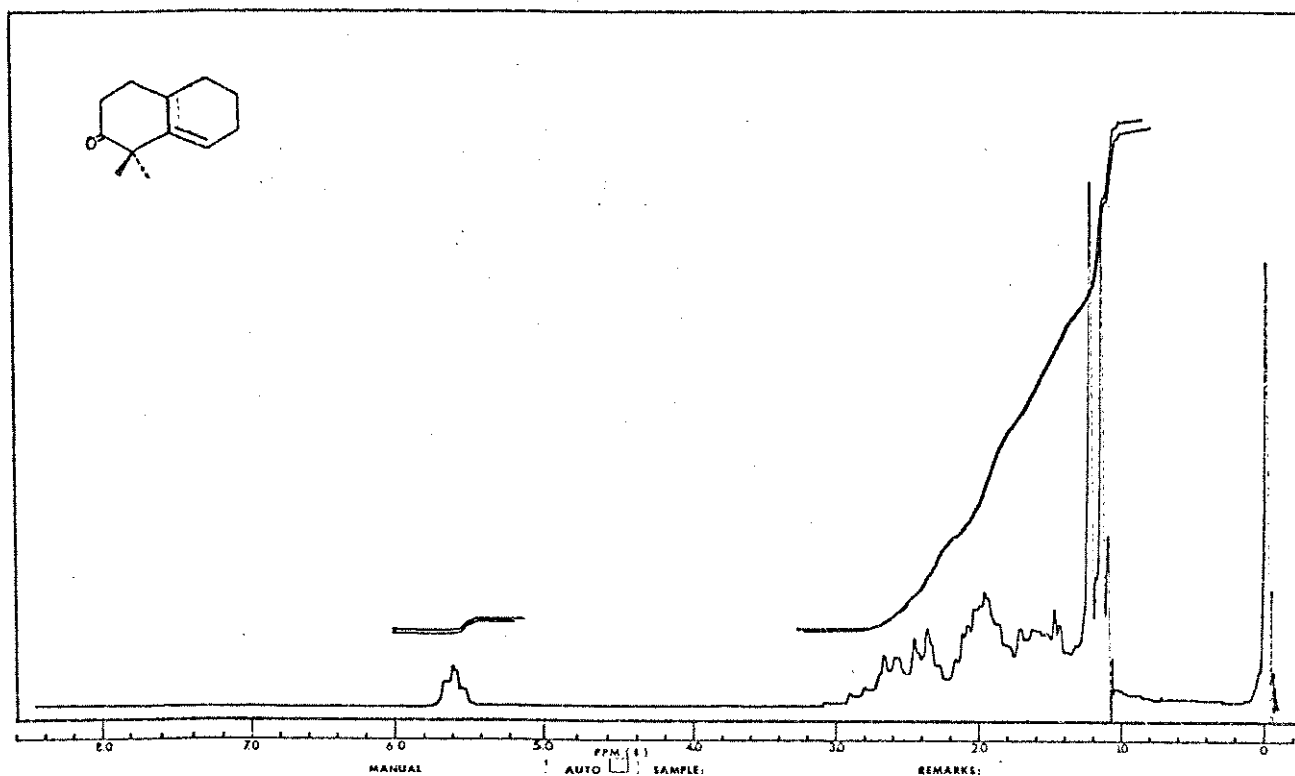
ESPECTROS



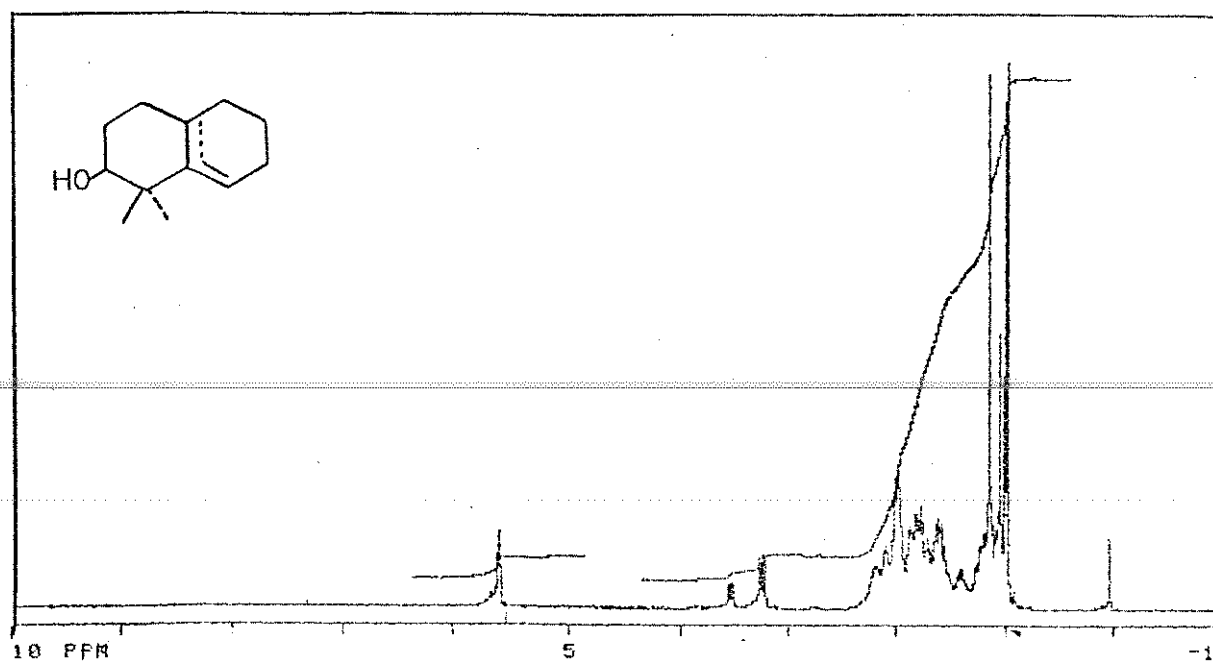
E-01-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) da enamina 36.



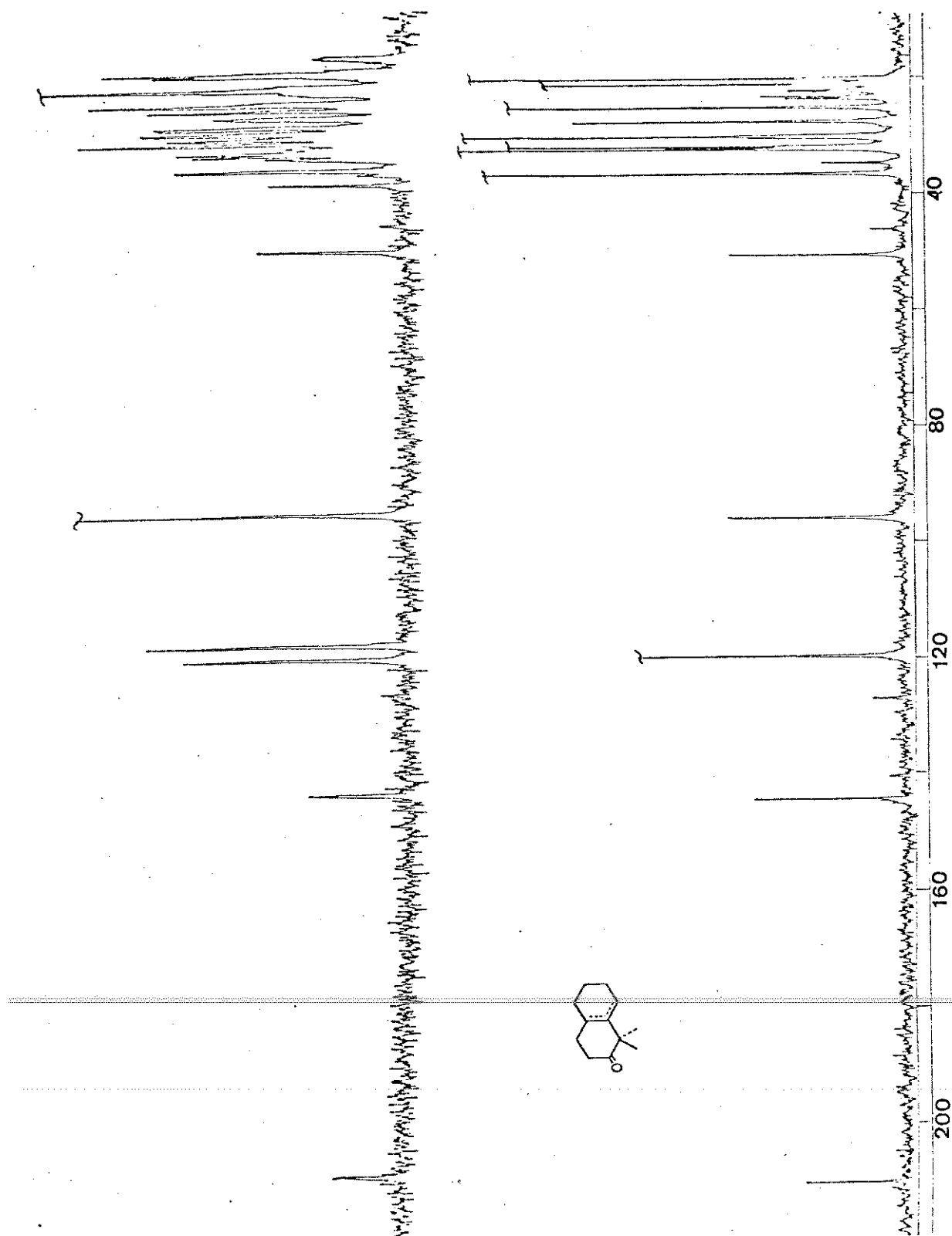
E-02-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) da octalona 37a.



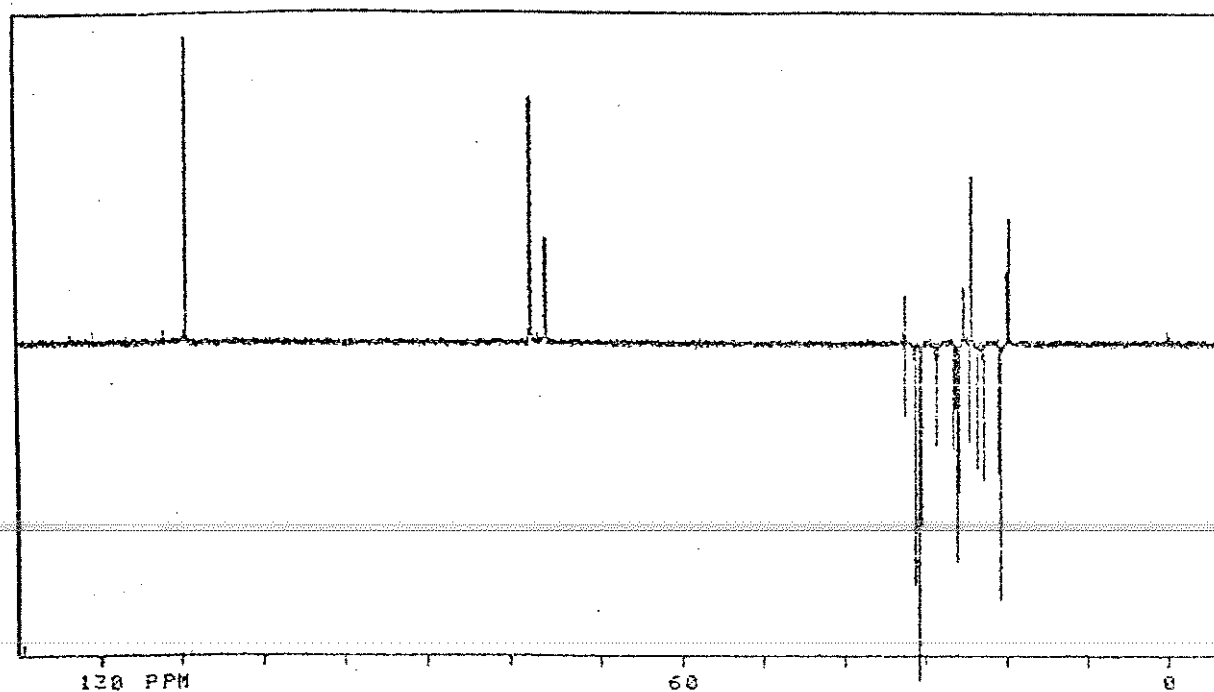
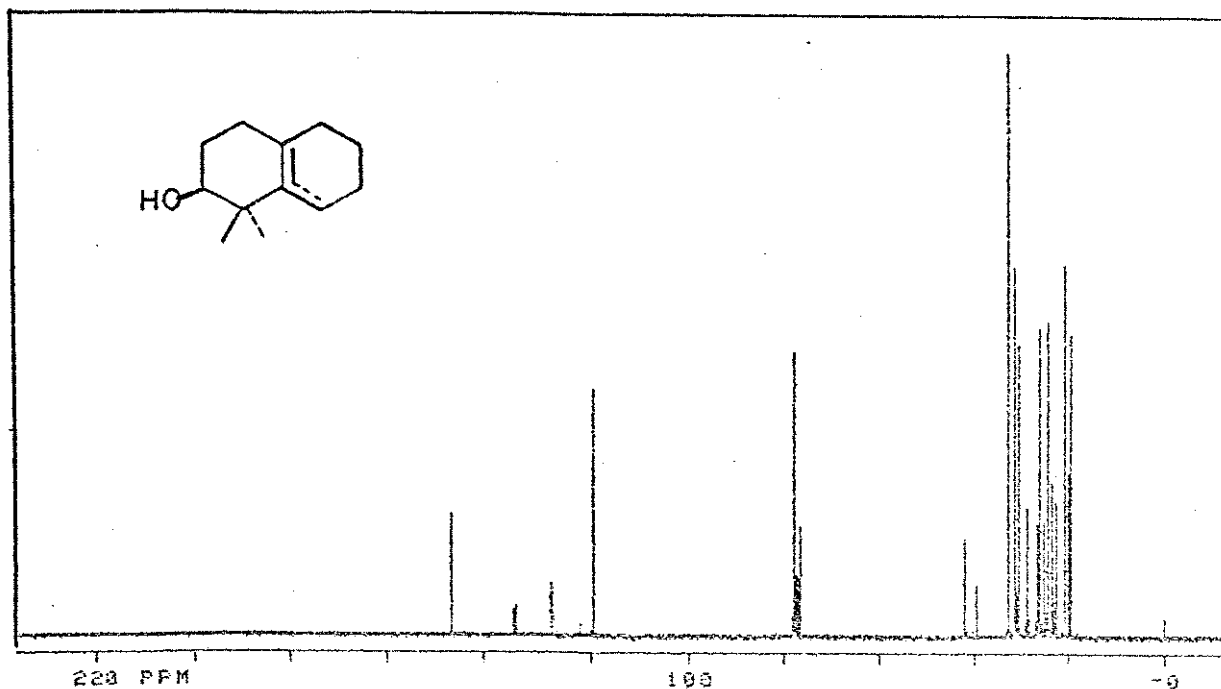
E-03-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) das cetonas 38a e 38b.



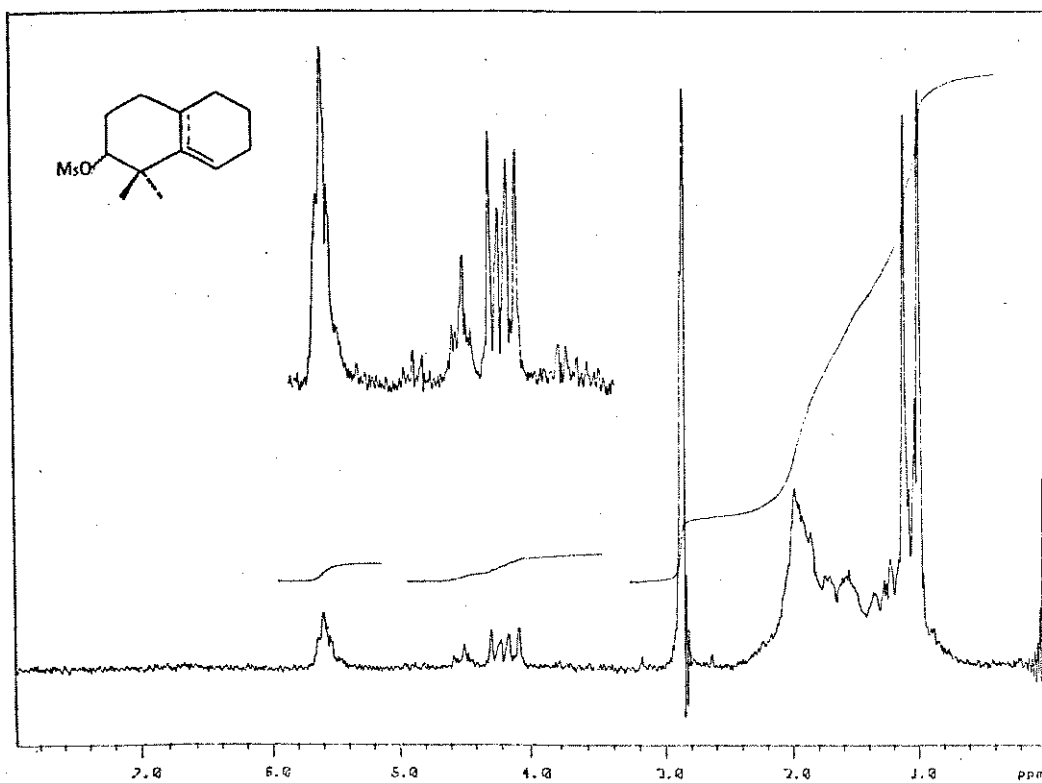
E-04-Espectro de RMN¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) dos álcoois 46a e 46b.



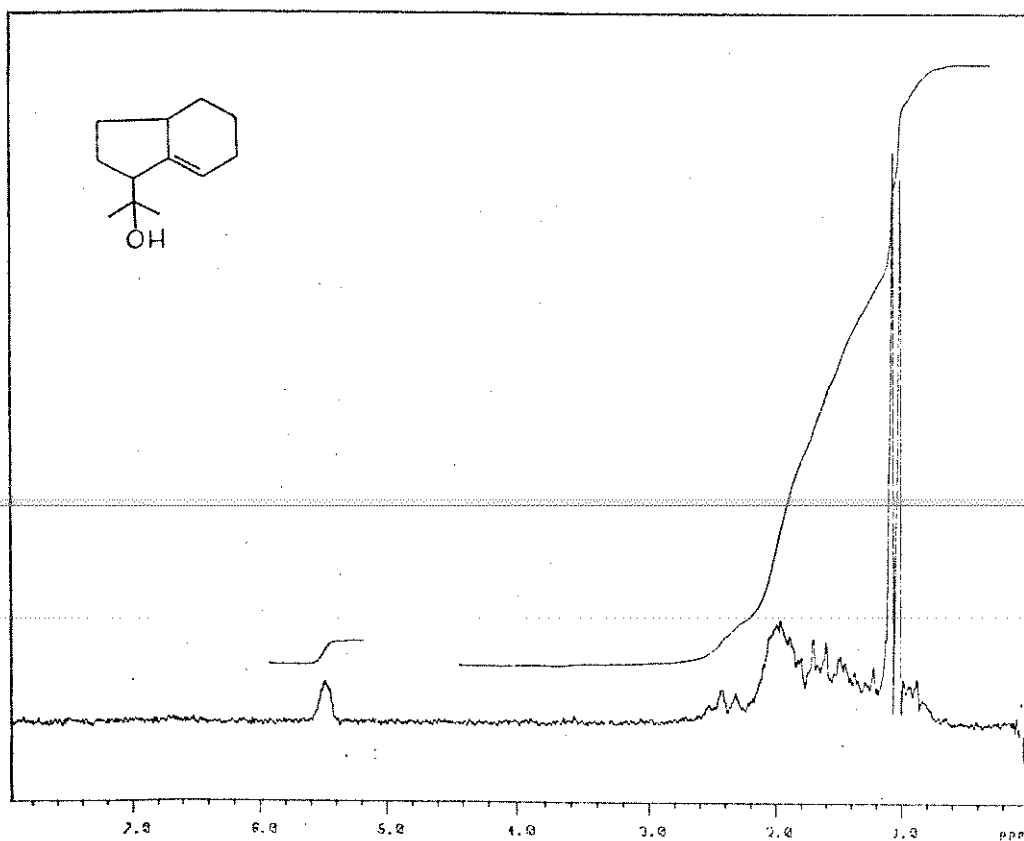
E-05-Espectro de RMN¹³C (25,2MHz,CCl₄) das cetonas 38a+38b.



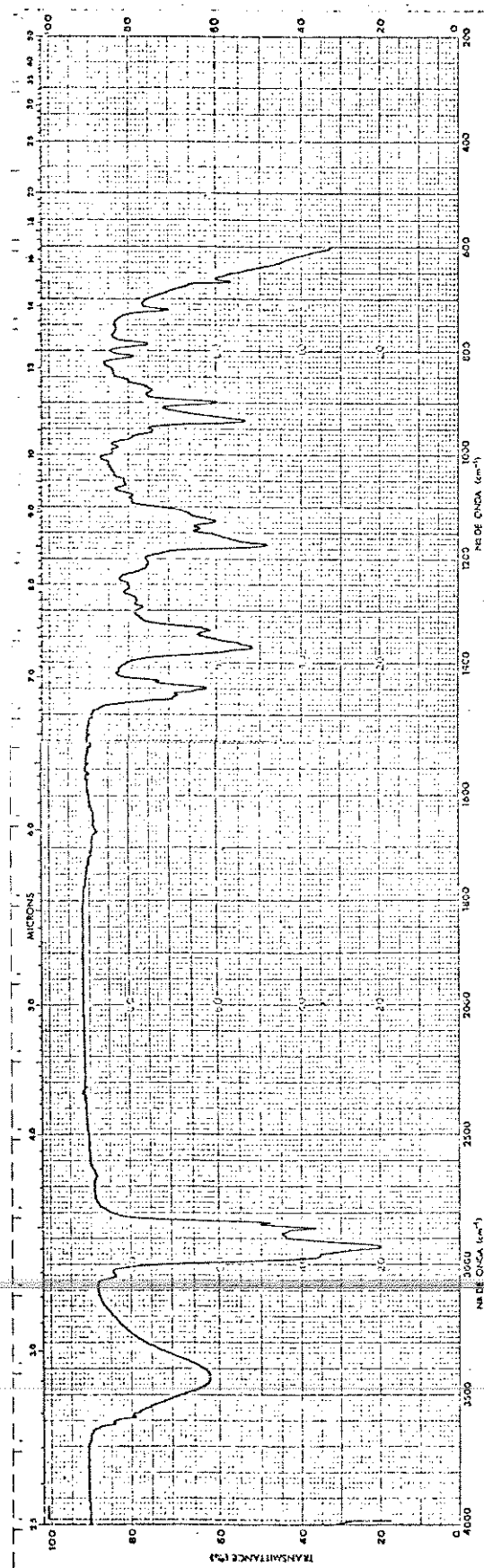
E-06-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz,CDCl₃/TMS) dos álcoois 46a+46b.



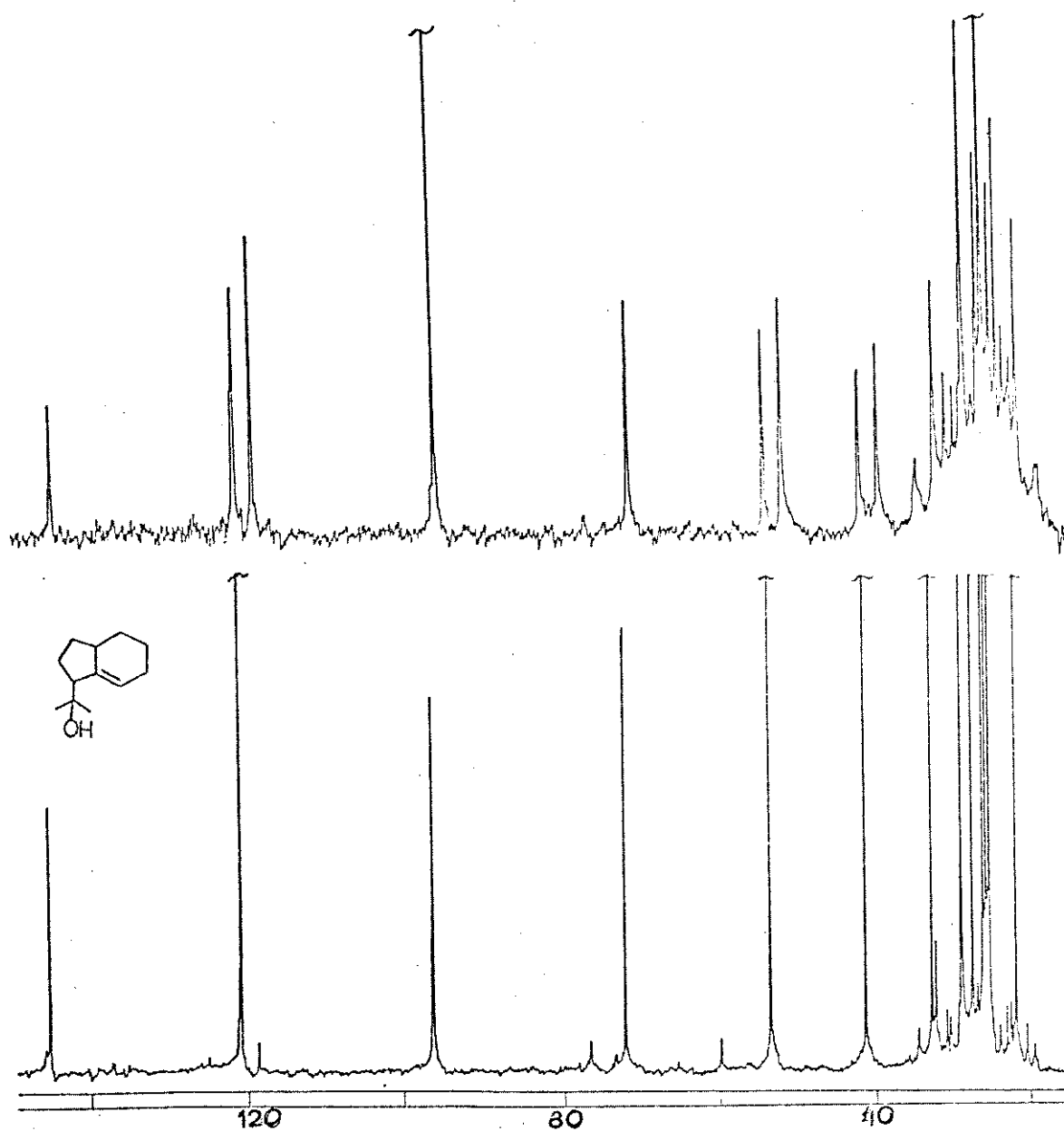
E-07-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) dos ésteres 47a+47b.



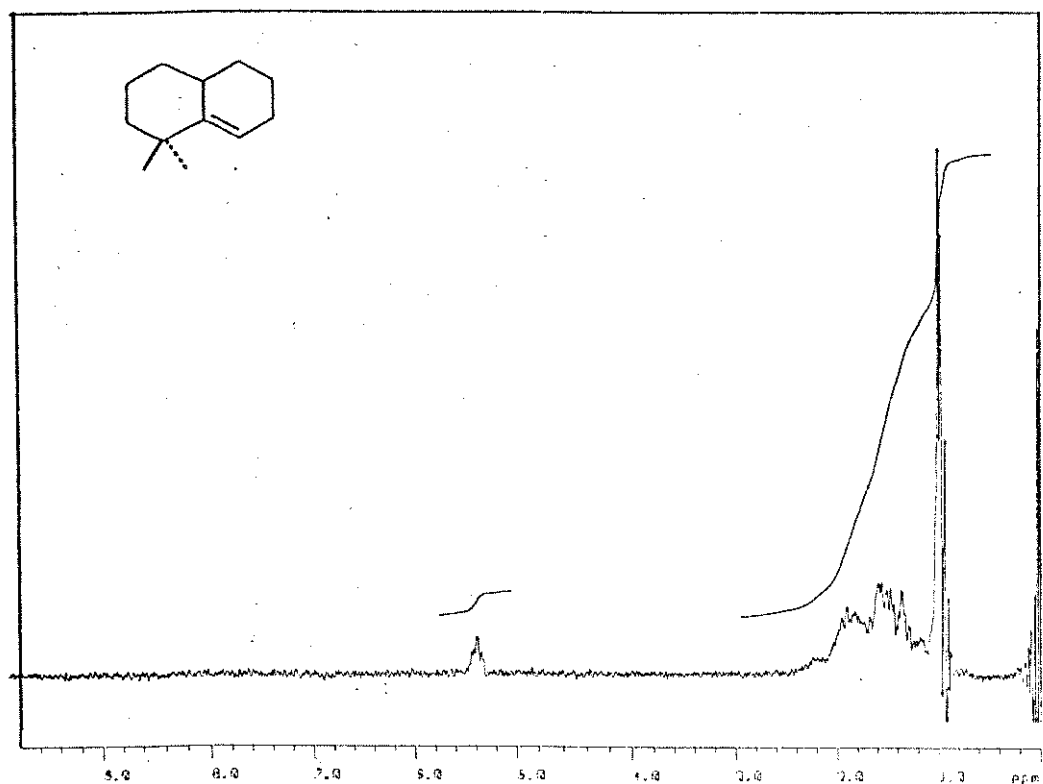
E-08-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do álcool 48.



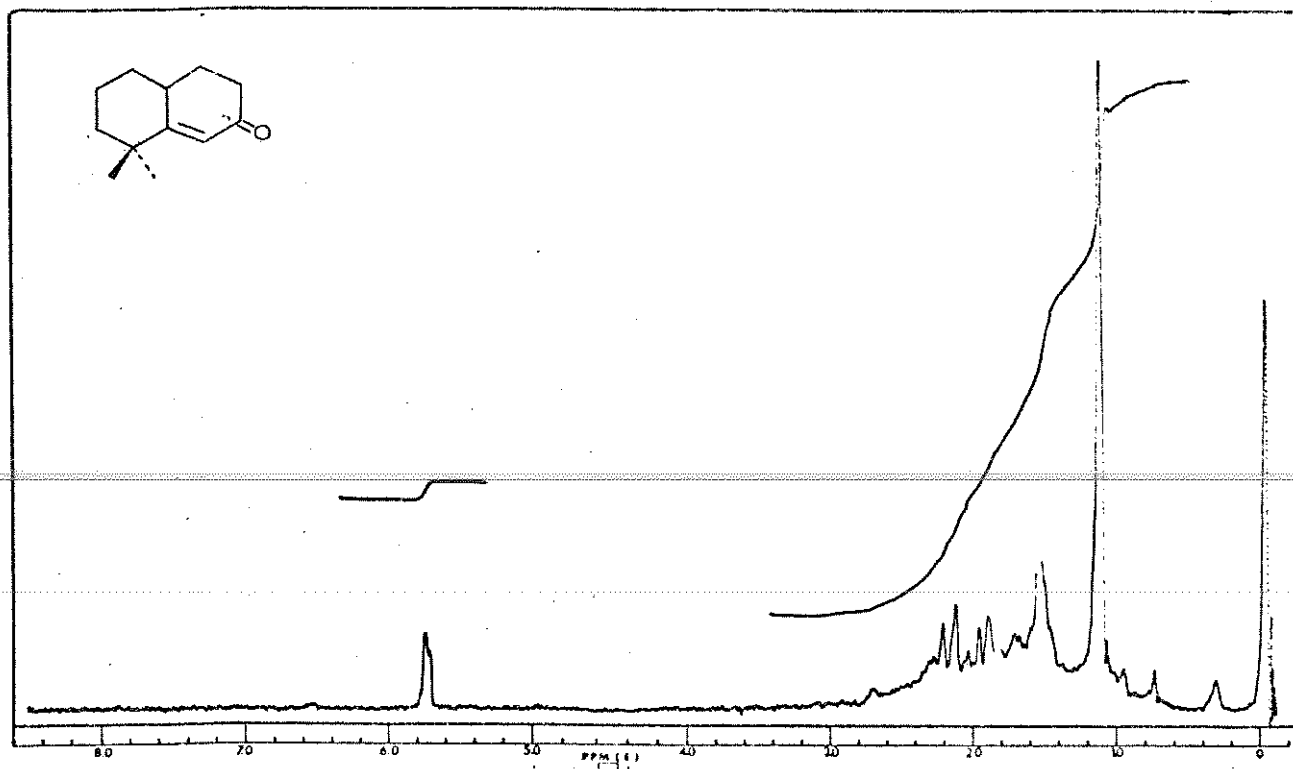
E-09-Espectro de IV (filme) do álcool 48.



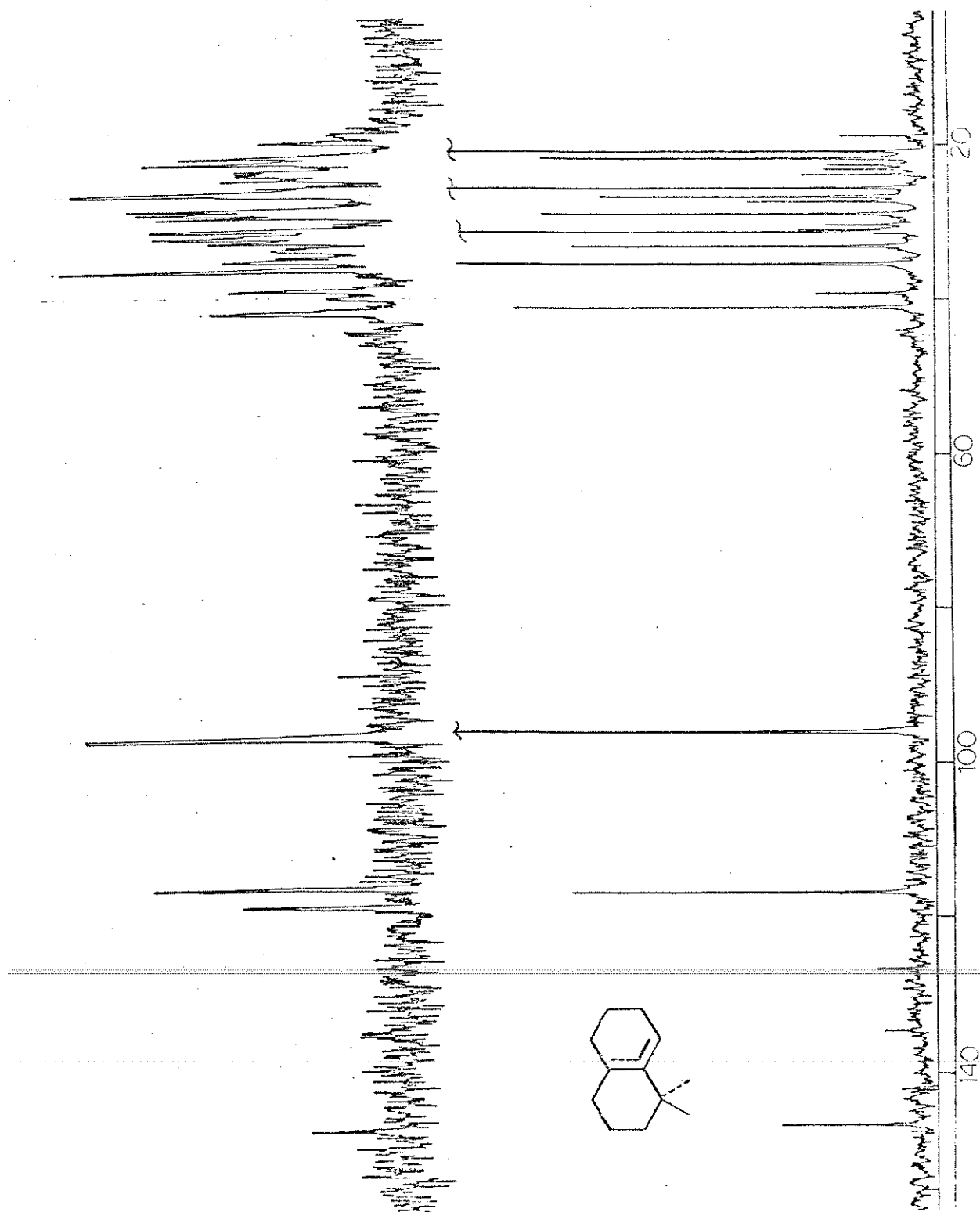
E-10-Espectro de RMN ^{13}C (25,2MHz,CCl $_4$) do álcool 48.



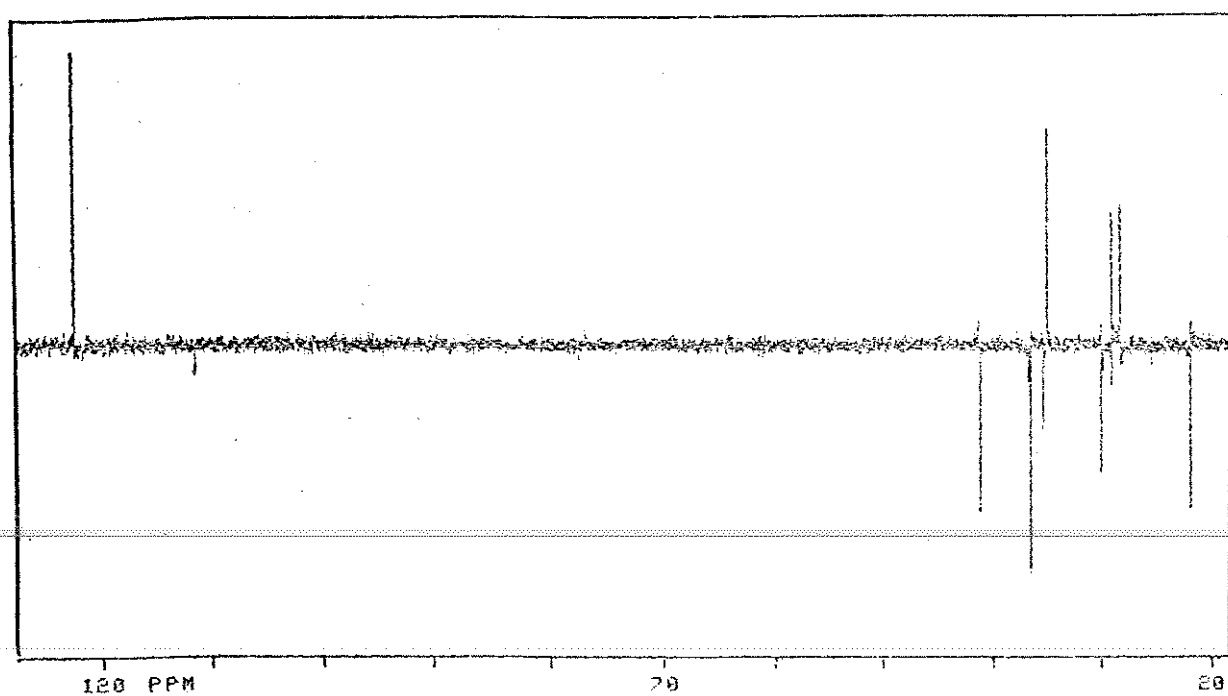
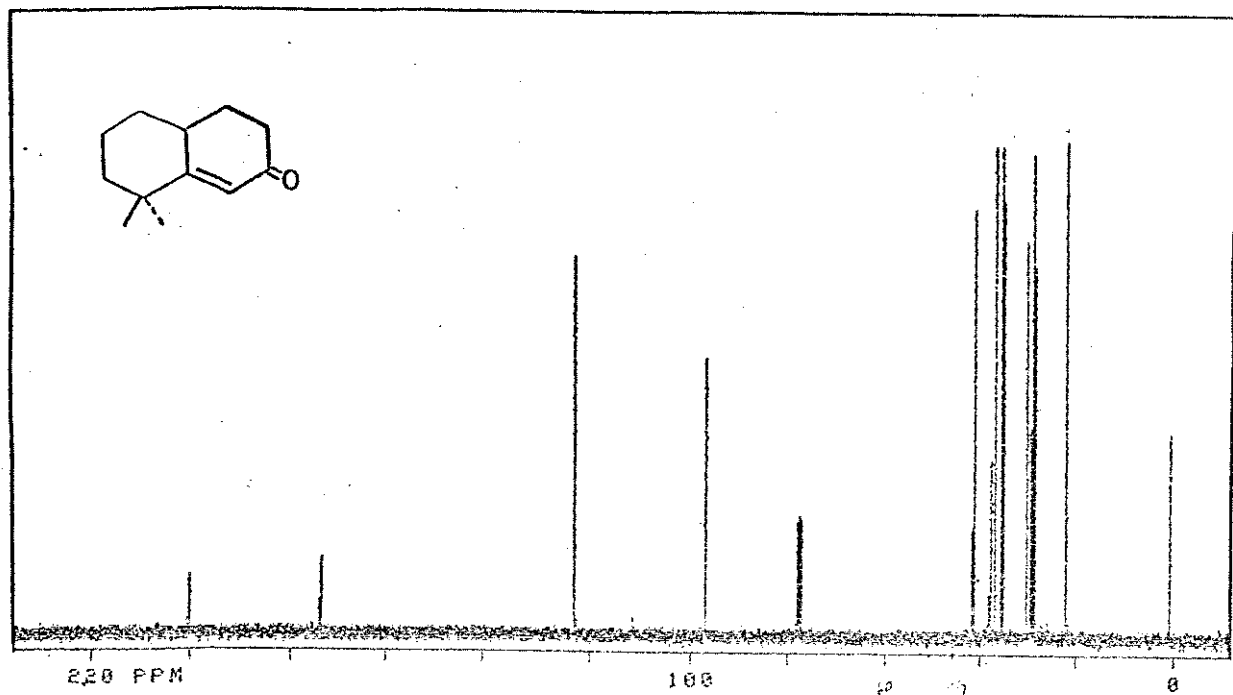
E-11-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) das olefinas 39a+39b.



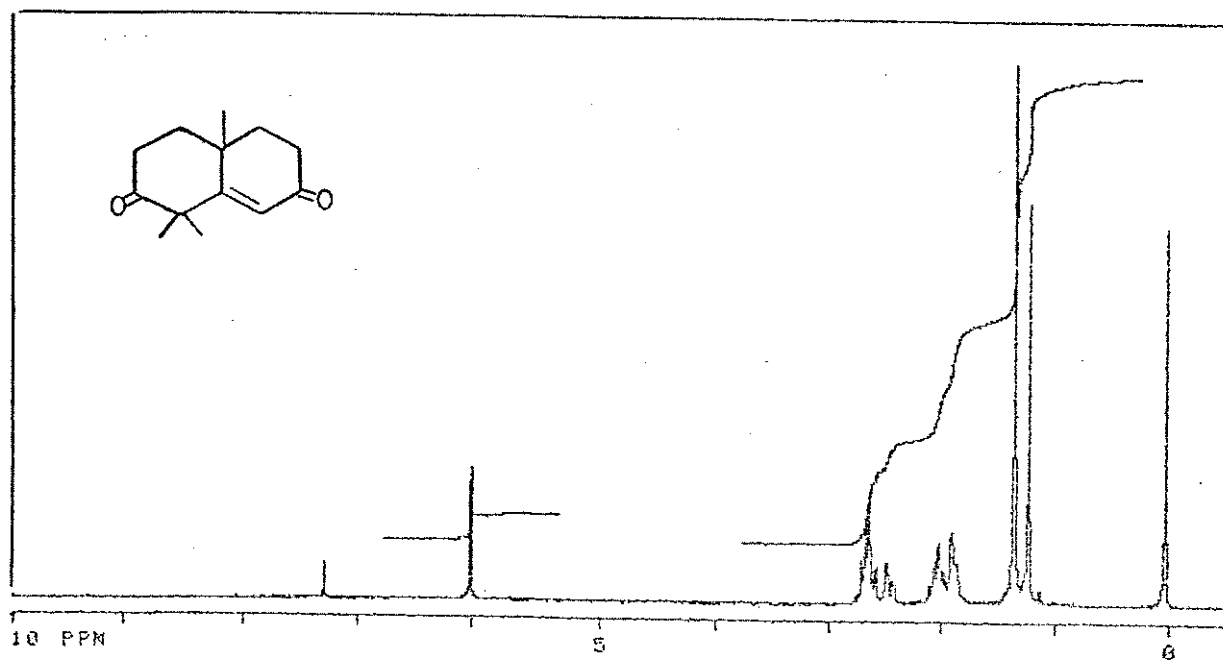
E-12-Espectro de RMN^1H (60MHz, CCl_4/TMS) da enona 40.



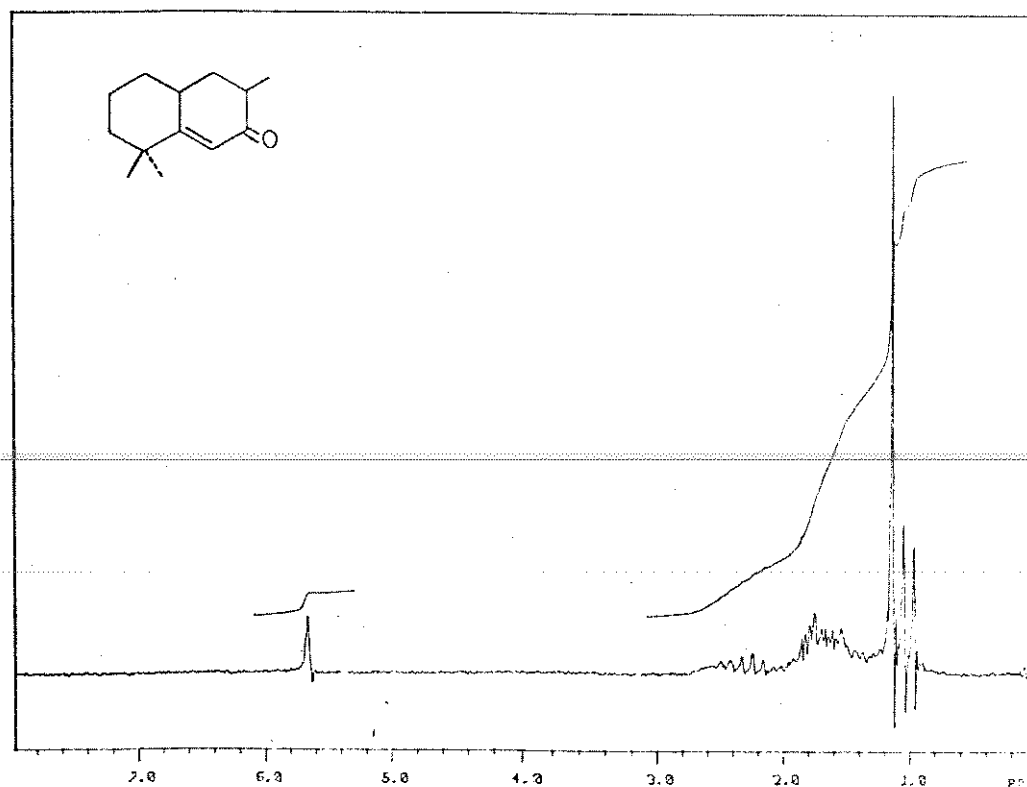
E-13-Espectro de RMN^{13}C (25,2MHz, CCl_4) das olefinas 39a+39b.



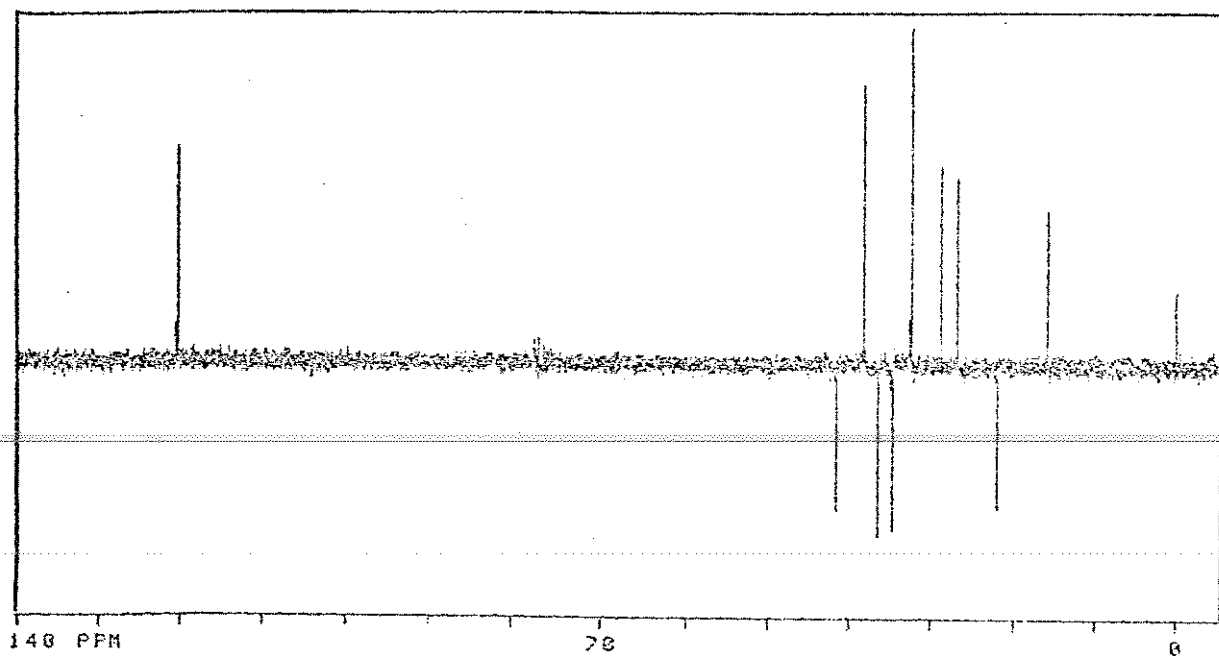
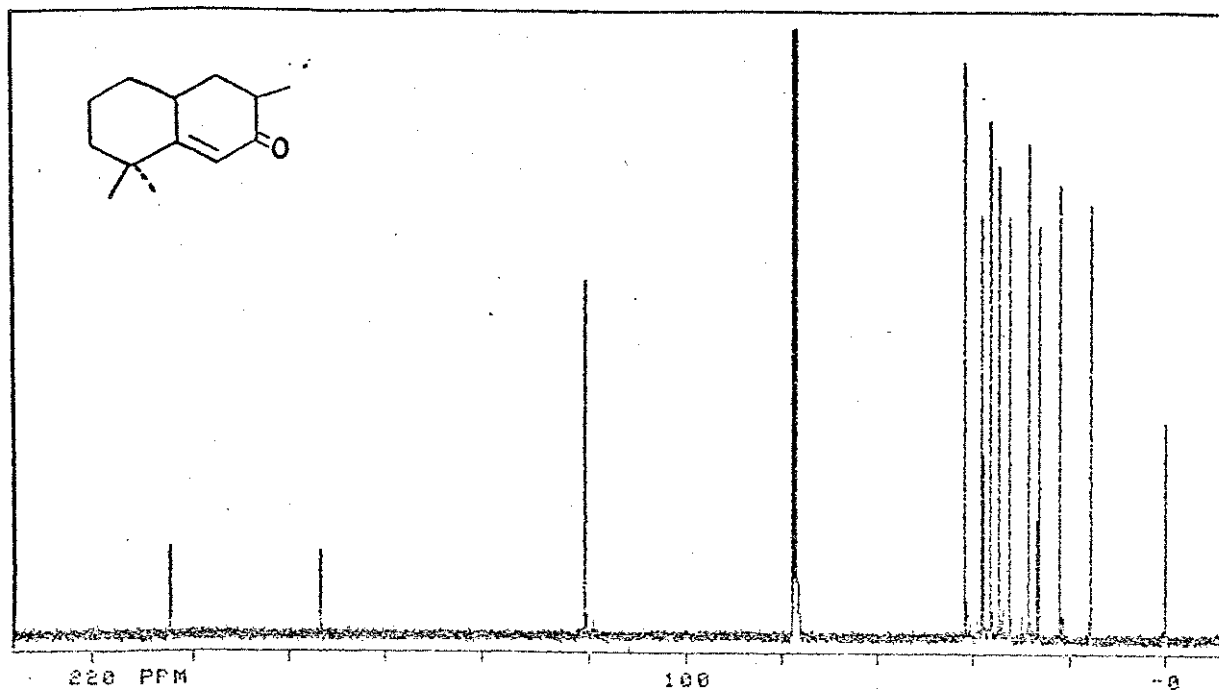
E-14-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz, CDCl₃/CCl₄/TMS) da enona 40.



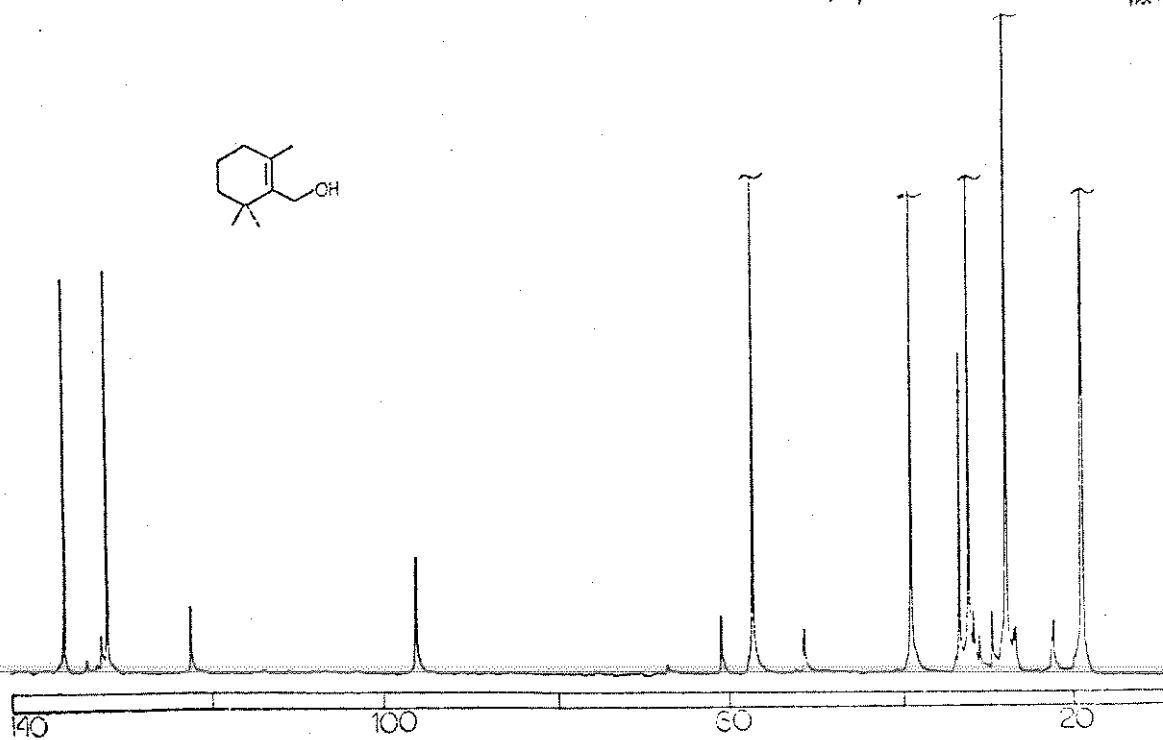
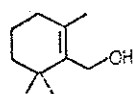
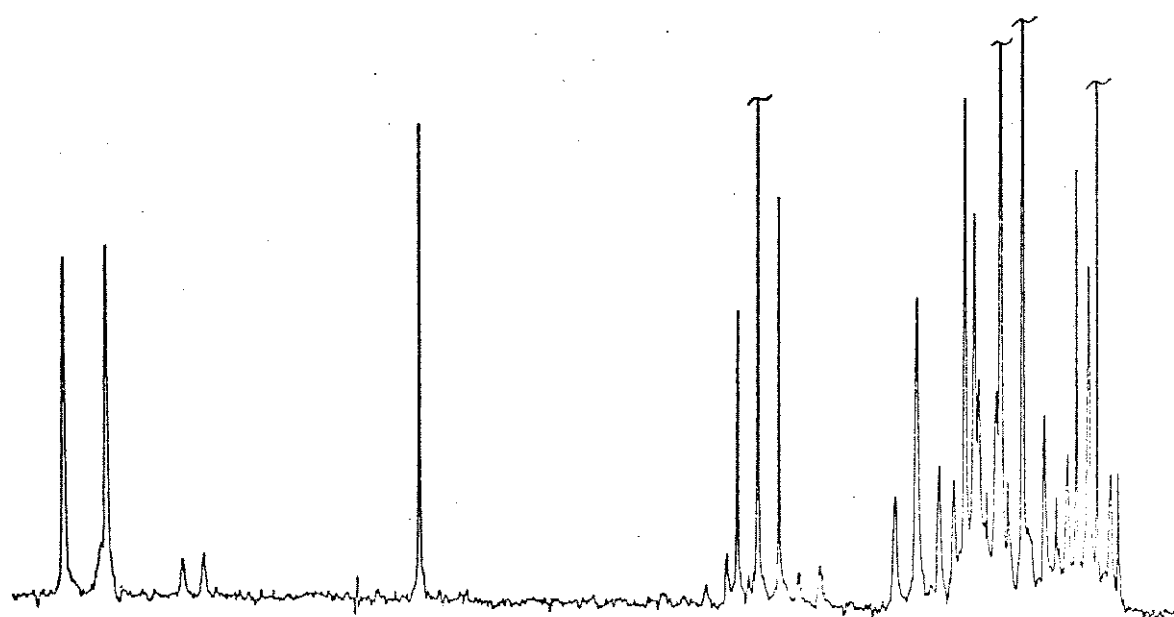
E-15-Espectro de RMN^1H (300MHz, CCl_3/TMS) da enona 61.



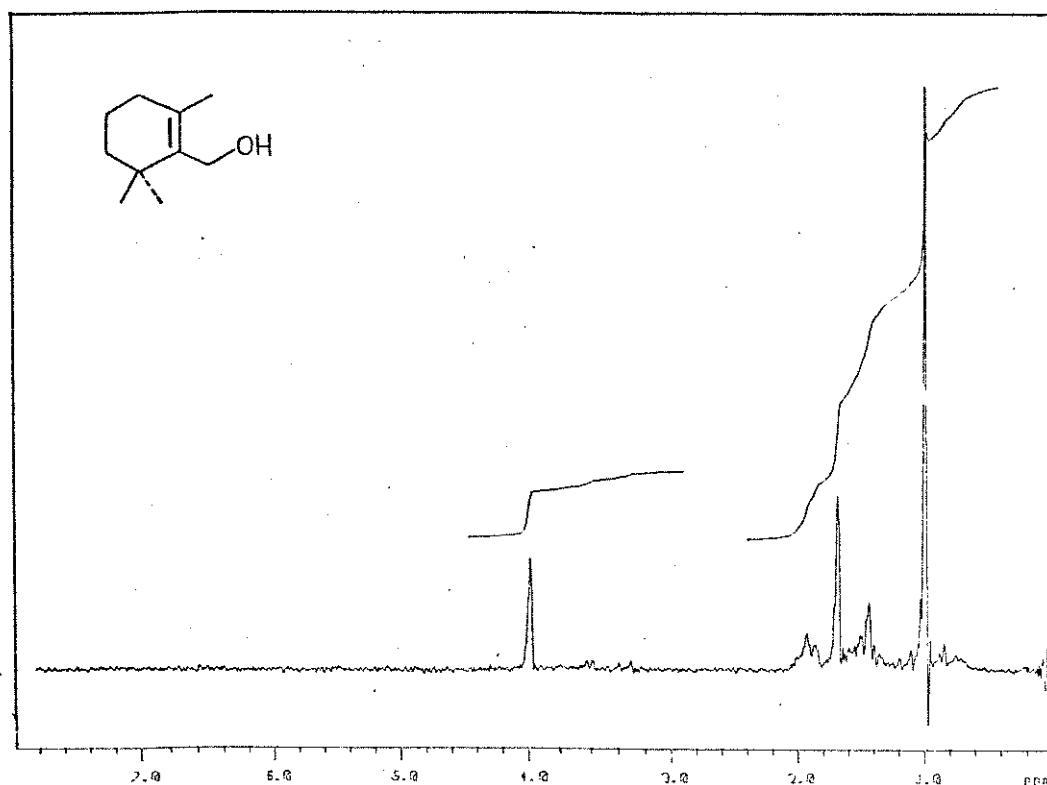
E-16-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) da enona 41.



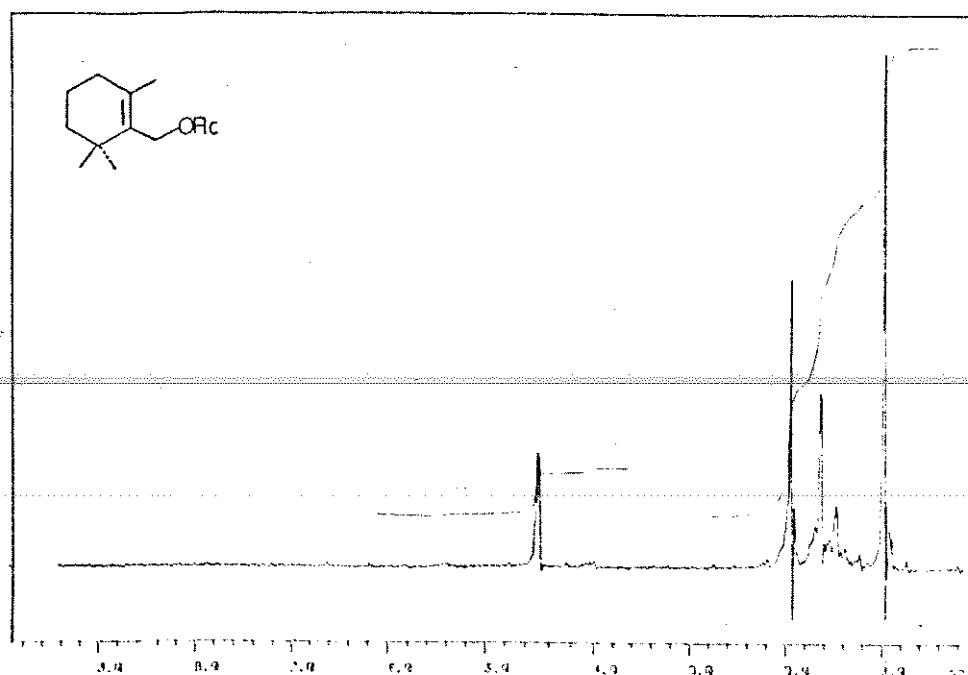
E-17-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz CDCl₃/TMS) da enona 41.



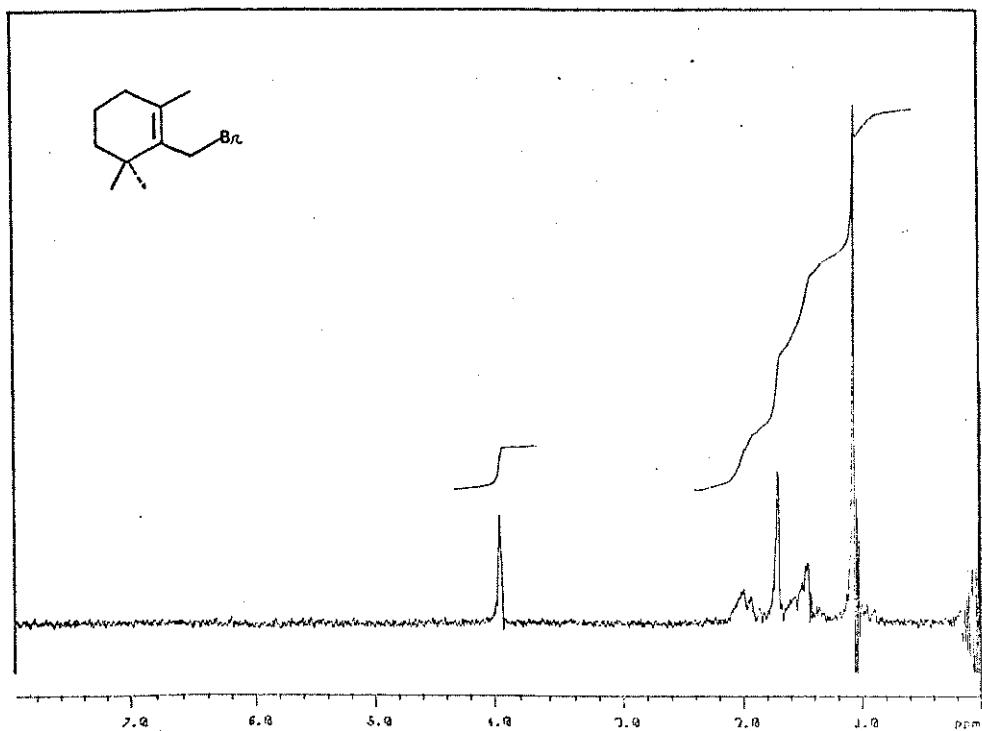
E-18-Espectro de RMN¹³C (25,2MHz, CCl₄) de β -ciclo geraniol 81.



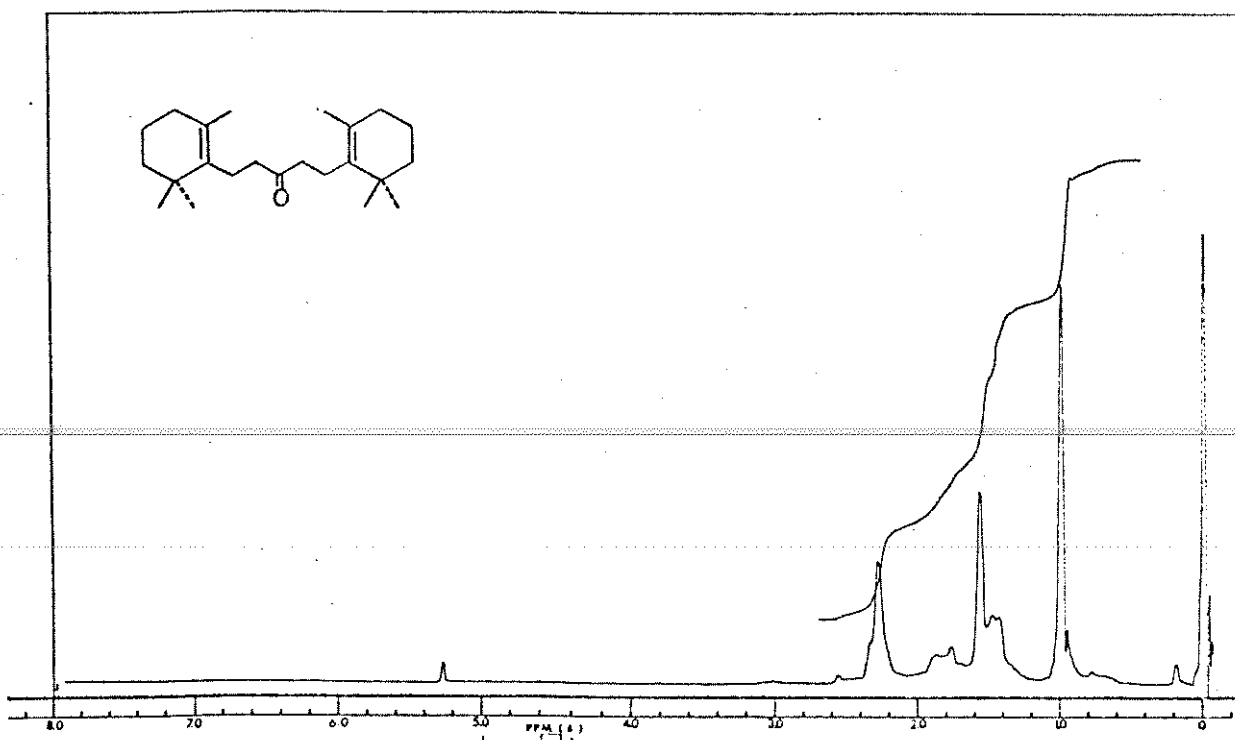
E-19-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) de β -ciclo geraniol 81.



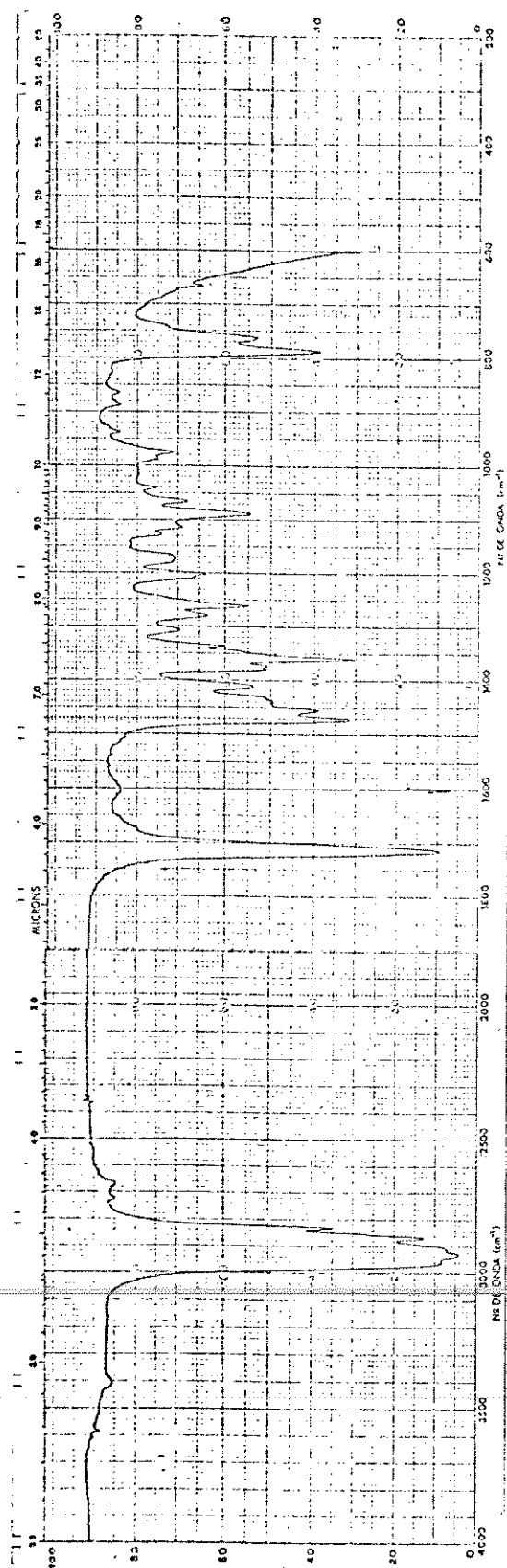
E-20-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) do acetato 86.



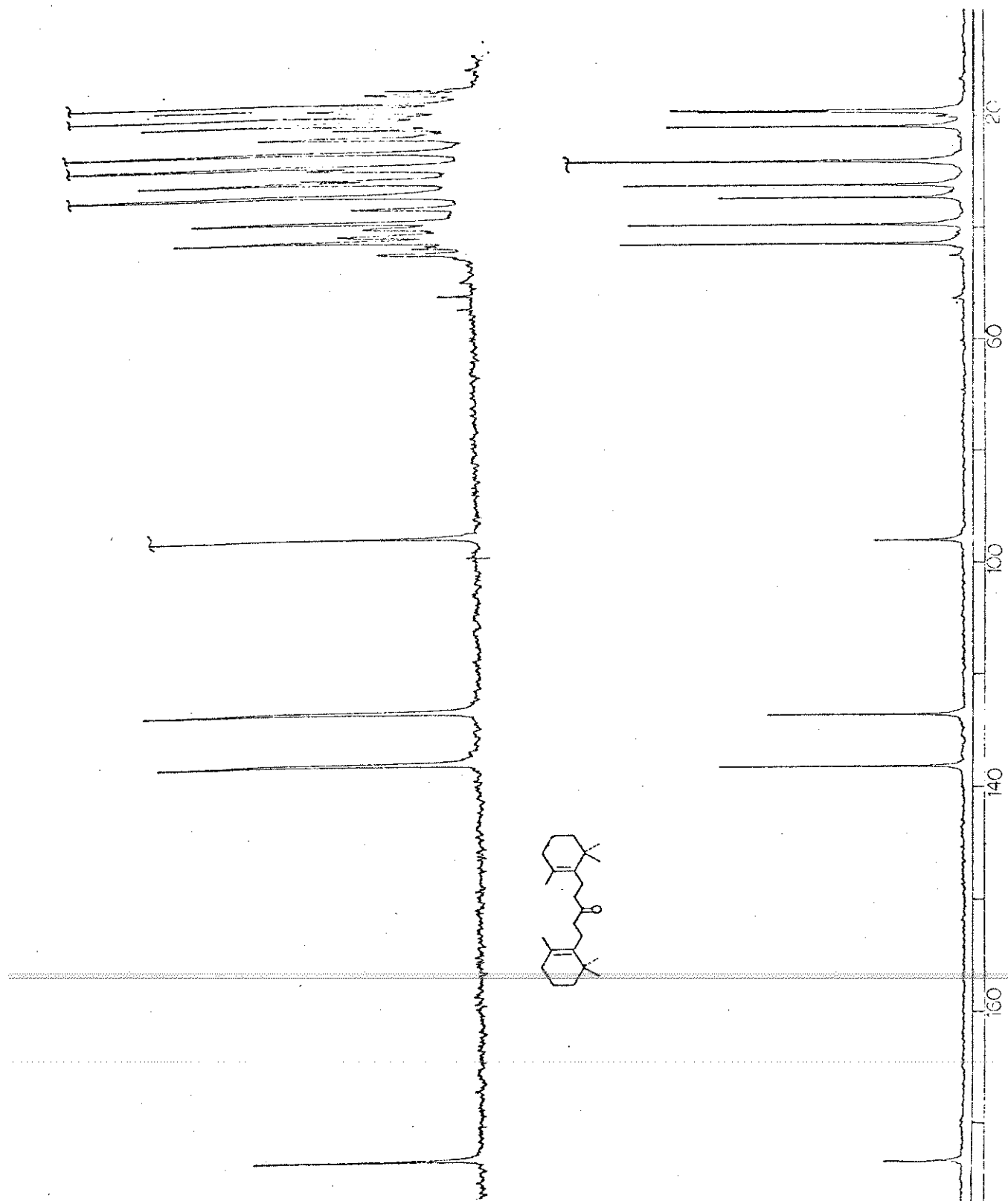
E-21-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do brometo 87.



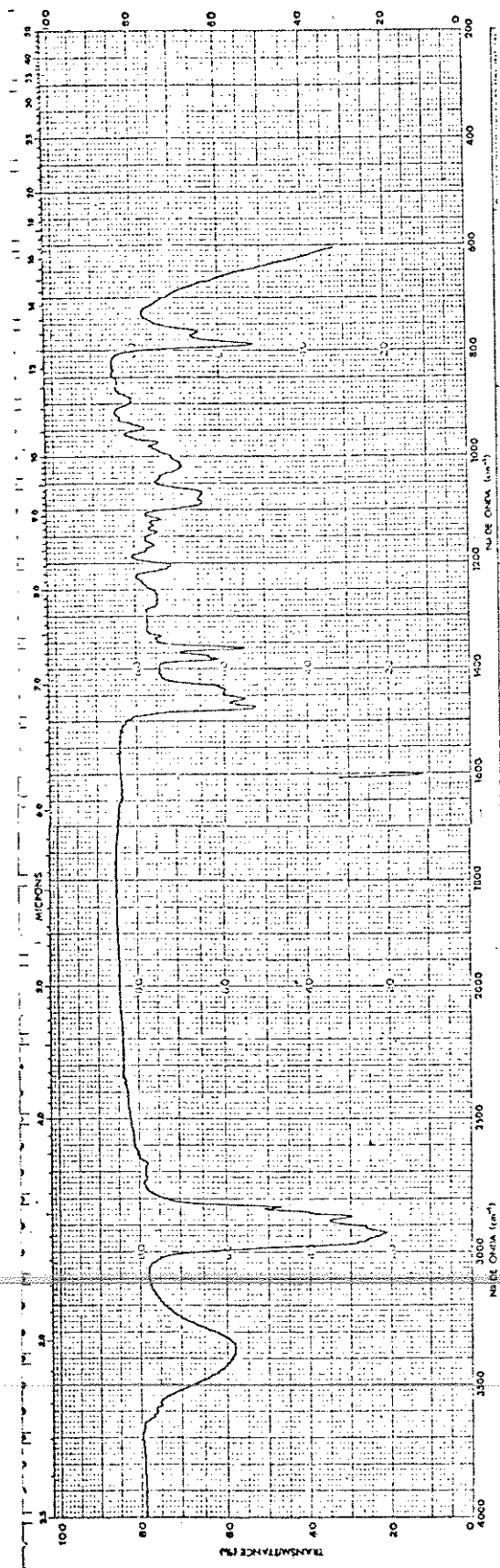
E-22-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) da cetona 90.



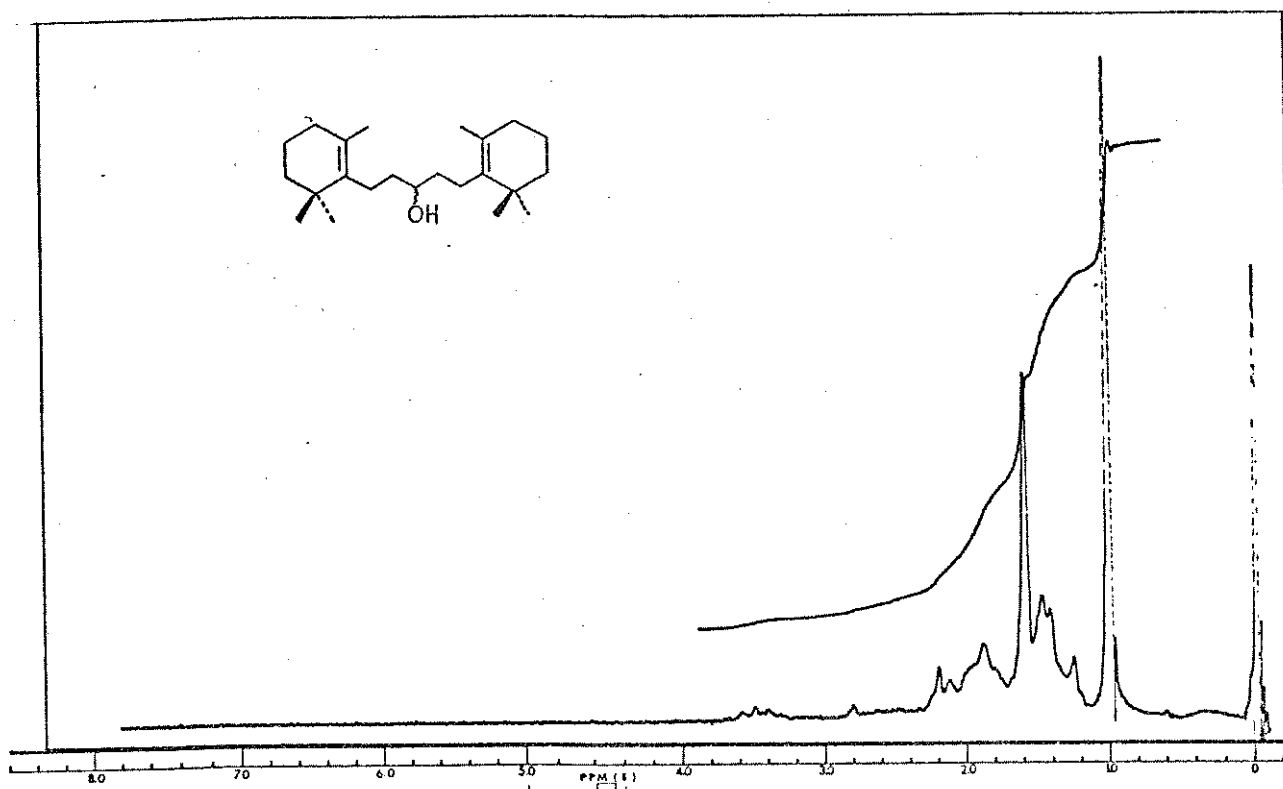
E-23-Espectro de IV (filme) da cetona 20.



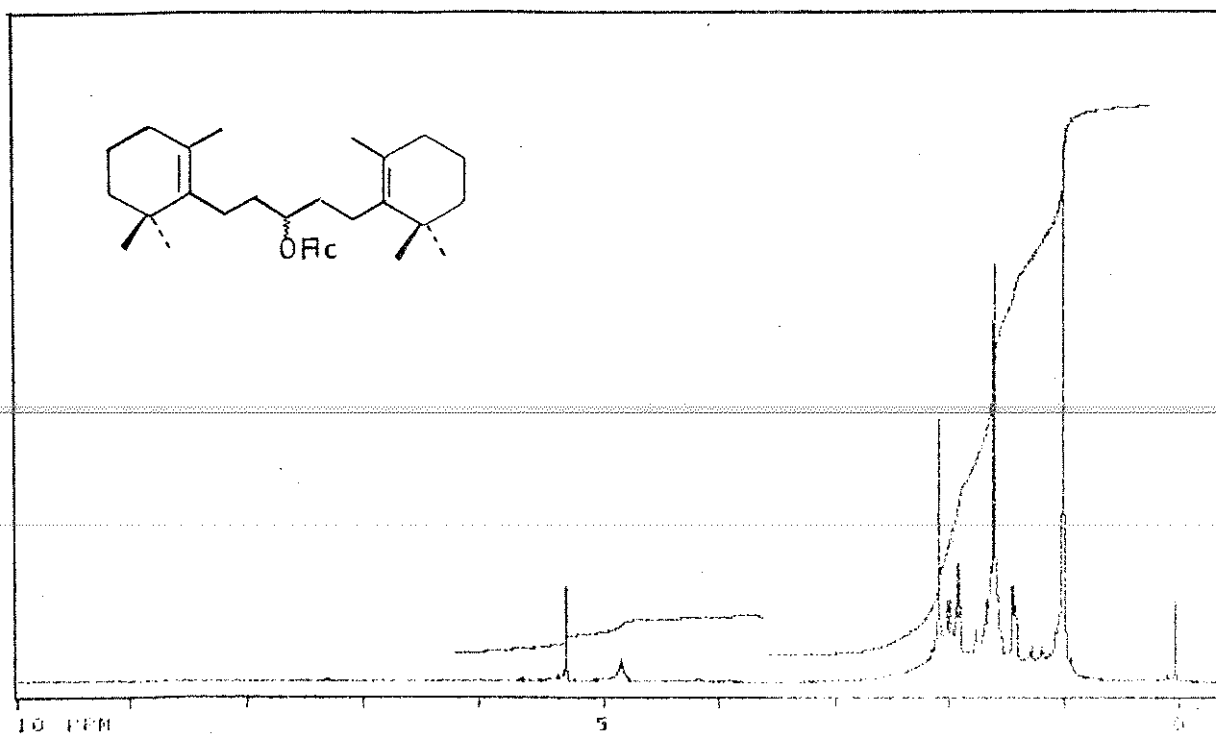
E-24-Espectro de RMN ^{13}C (25,2MHz, CCl_4) da cetona 20.



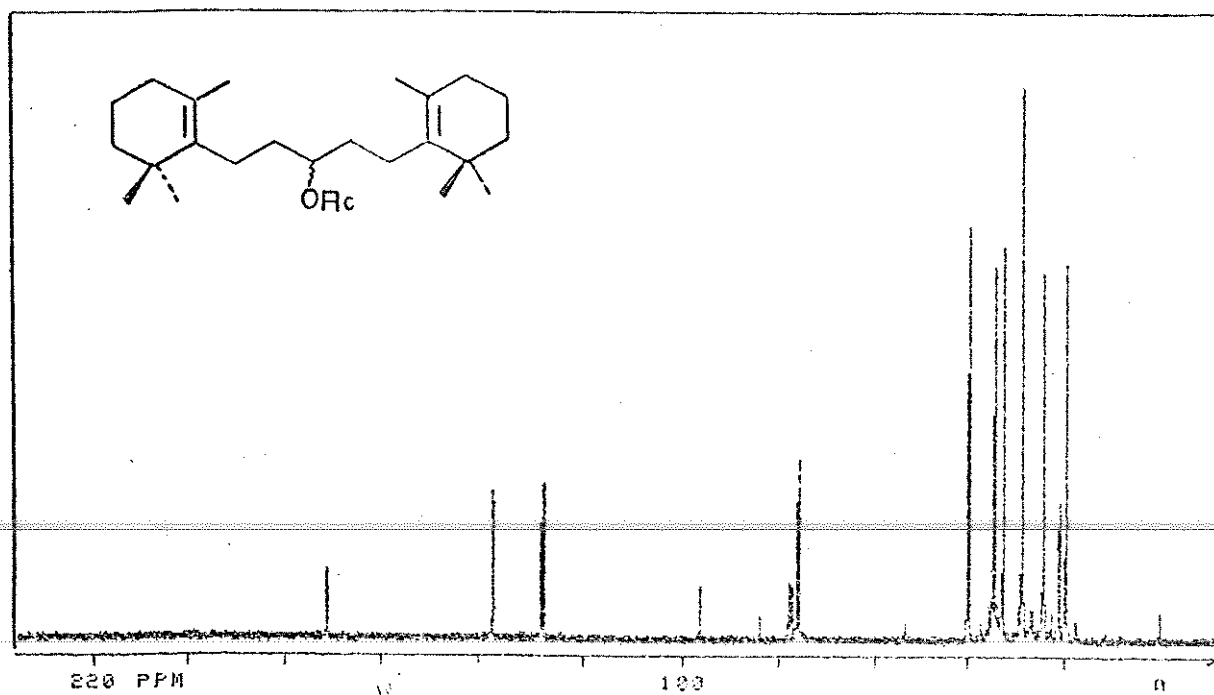
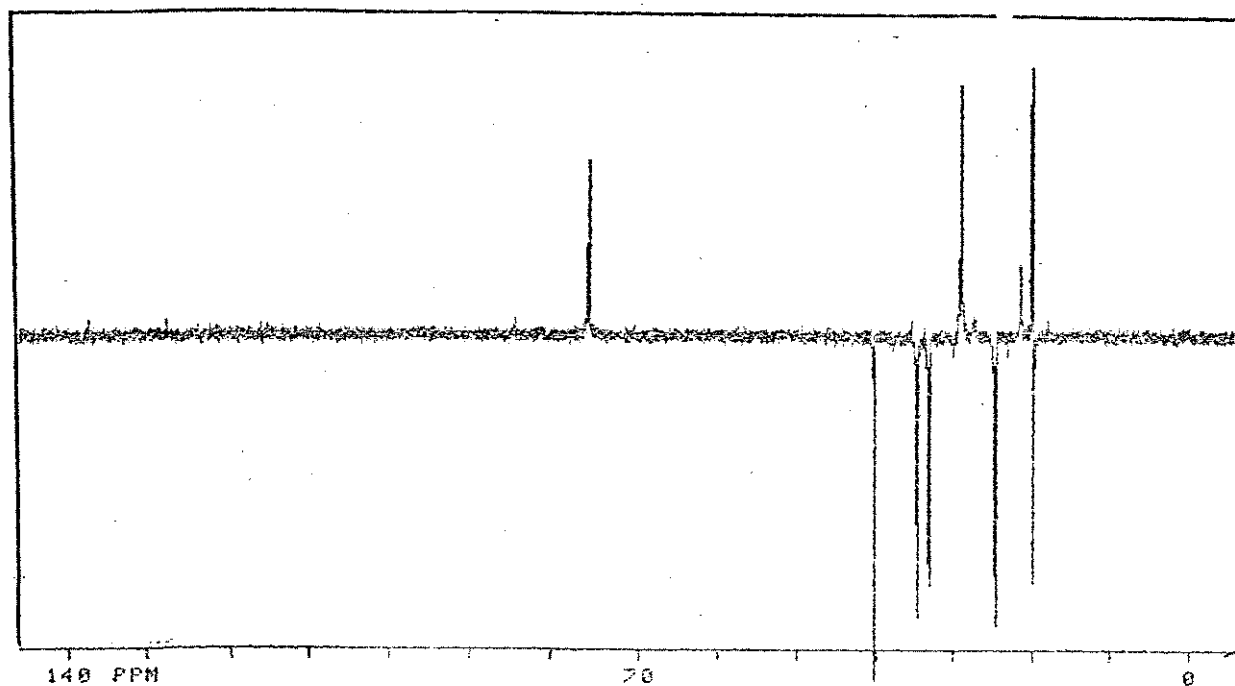
E-25-Espectro de IV (filme) do álcool 93.



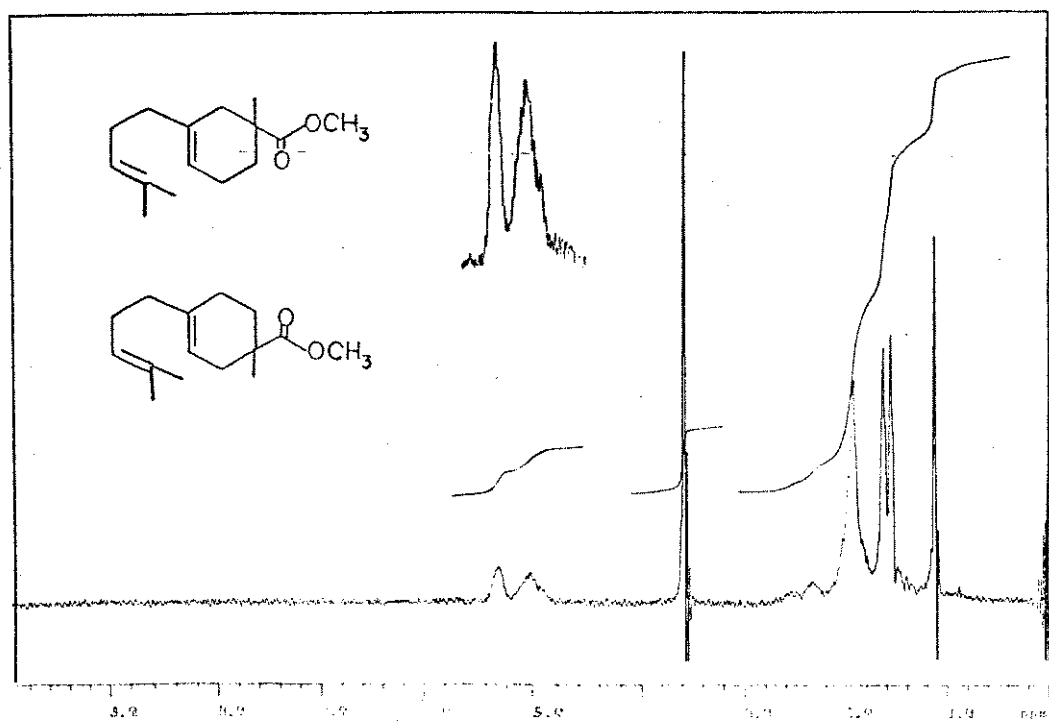
E-26-Espectro de RMN^1H (60MHz, CCl_4/TMS) do álcool 93.



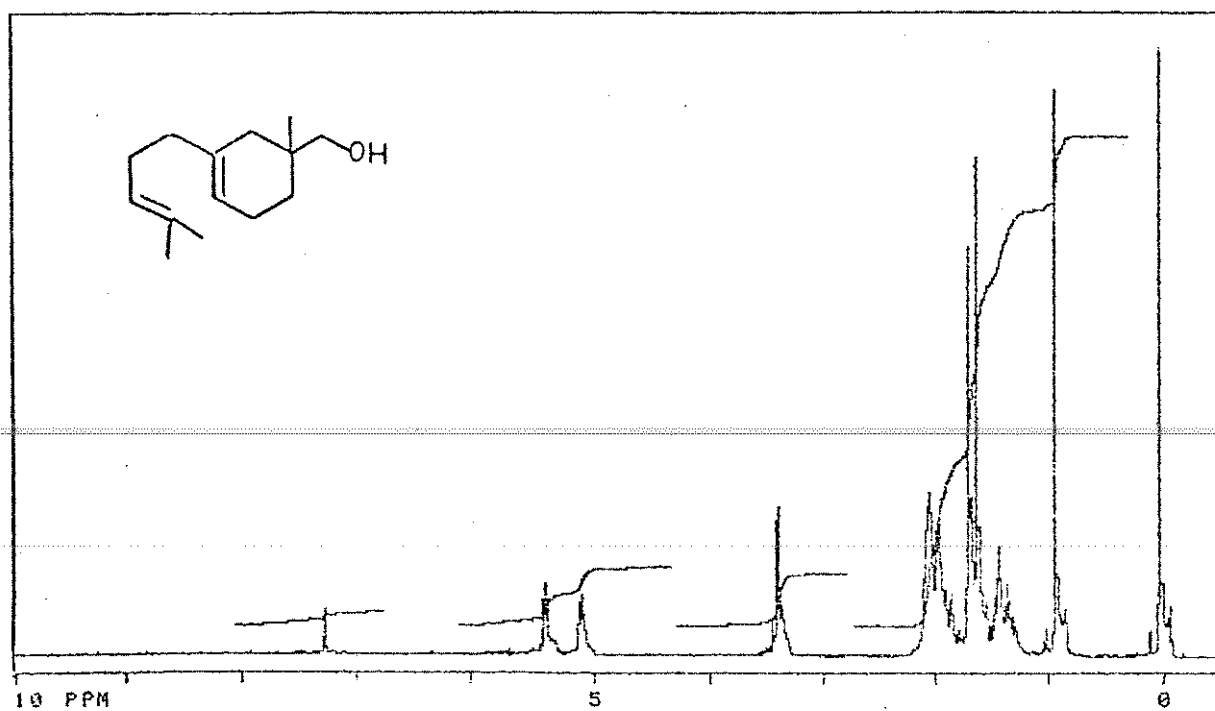
E-27-Espectro de RMN^1H (300MHz, $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3/\text{TMS}$) do acetato 94.



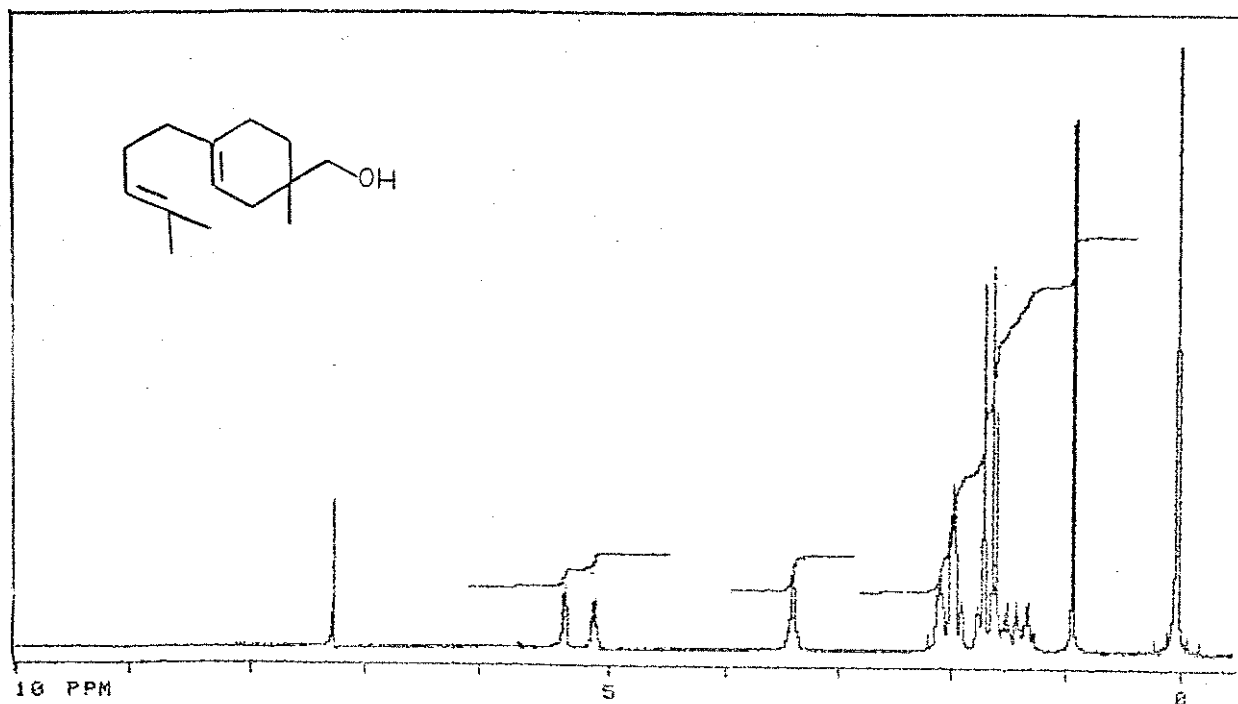
E-28-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz, CDCl₃/CCl₄/TMS) do acetato 94.



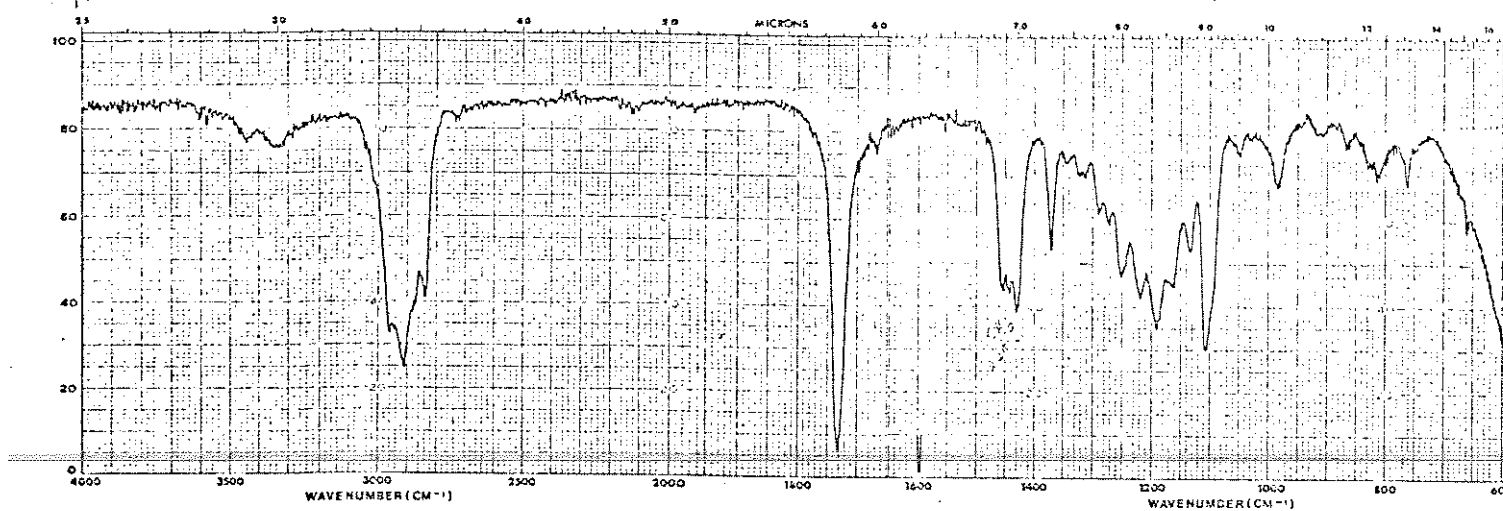
E-29-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) dos ésteres **98a**+**98b**.



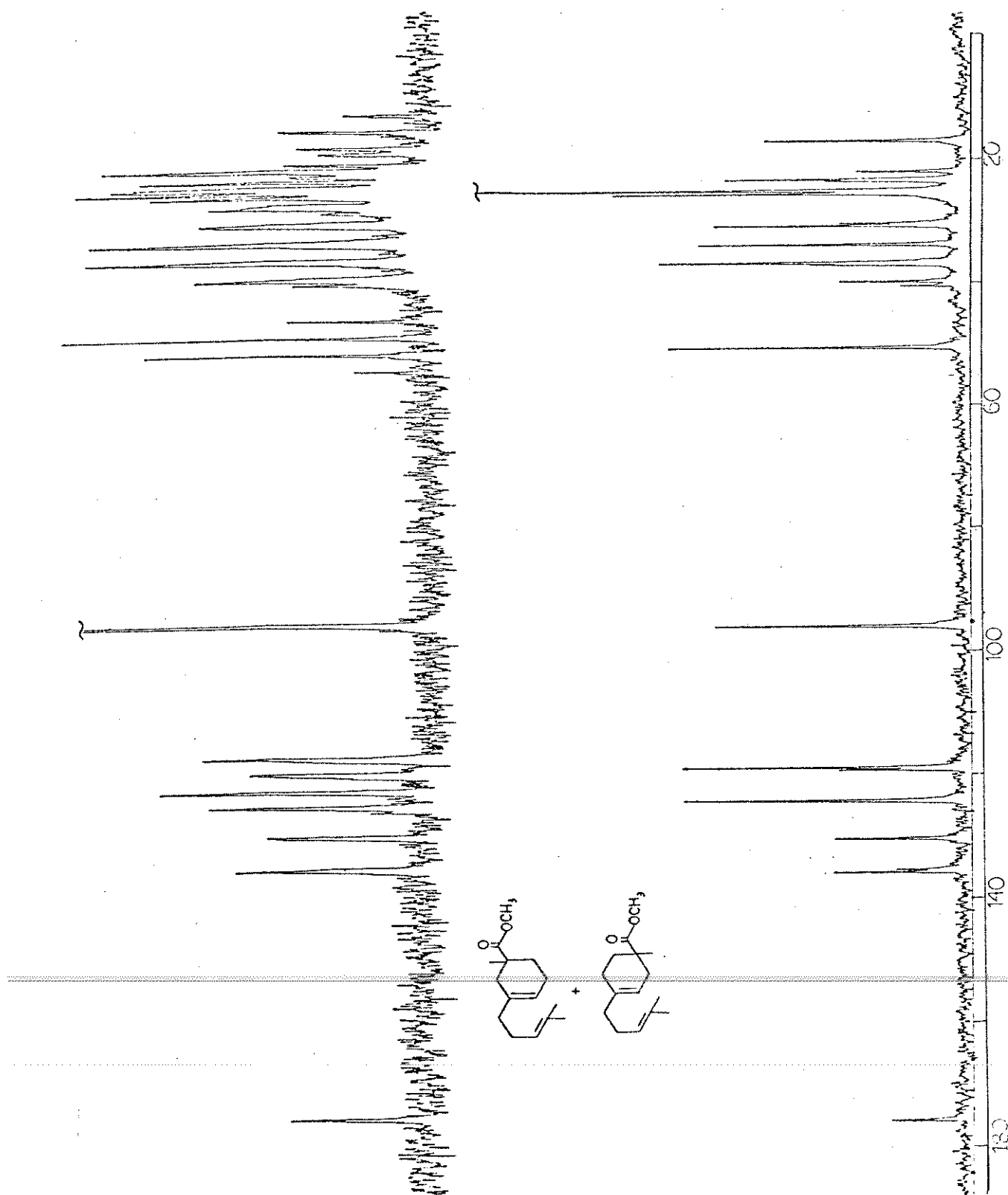
E-30-Espectro de RMN¹H (300MHz, CDCl₃/CCl₄) do álcool **99a**.



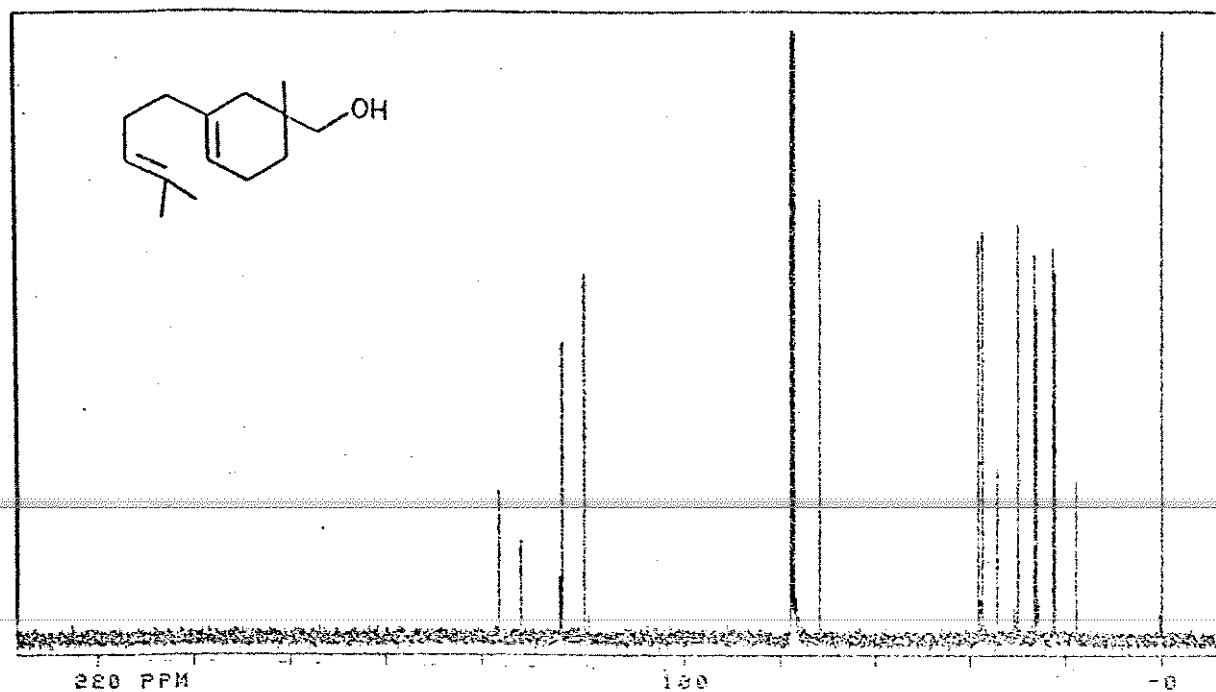
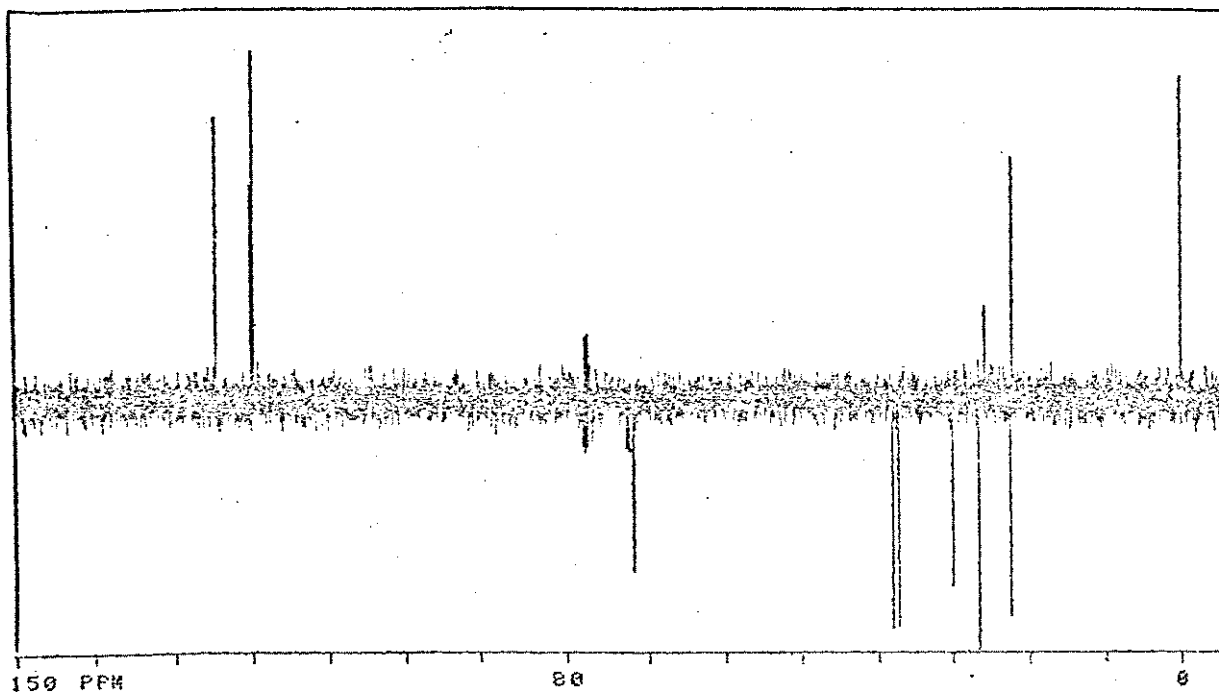
E-30a-Espectro de RMN¹H (300MHz, CDCl₃/CCl₄/TMS) do álcool 99b.



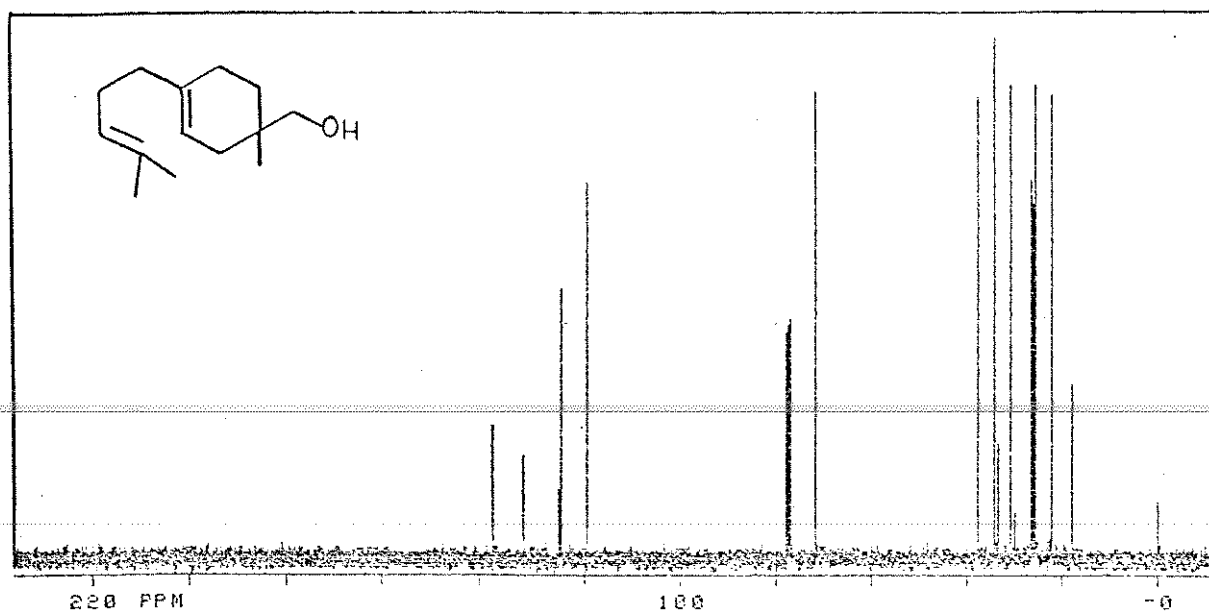
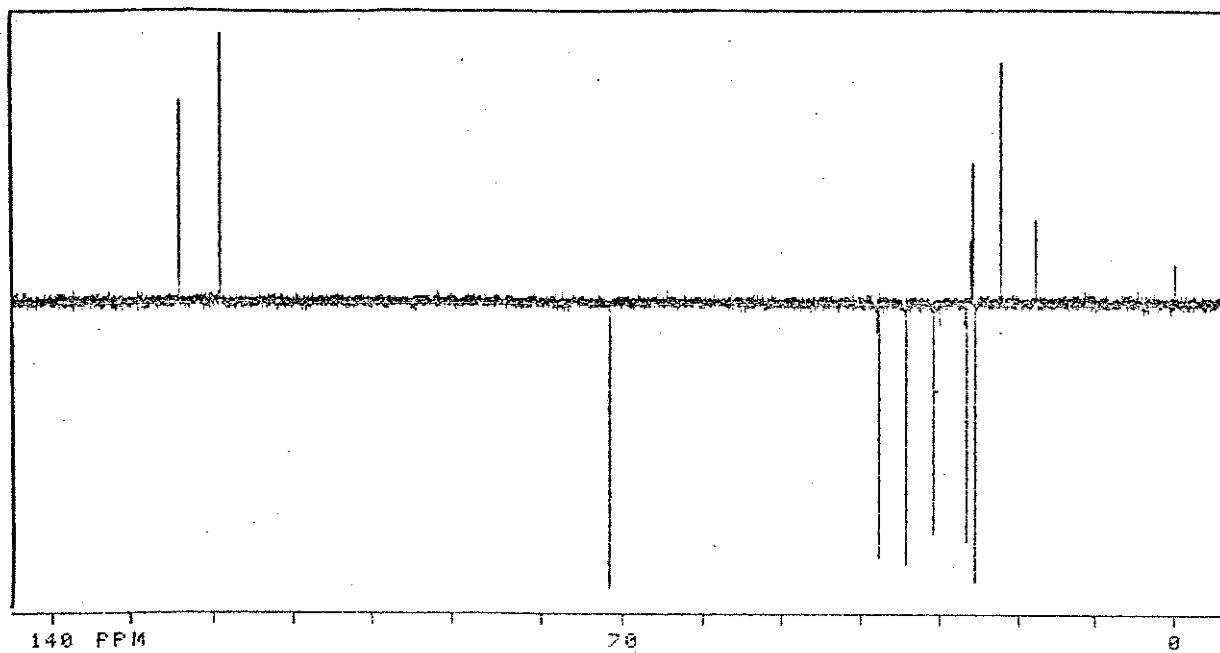
E-31-Espectro de IV (filme) dos ésteres 98a+98b.



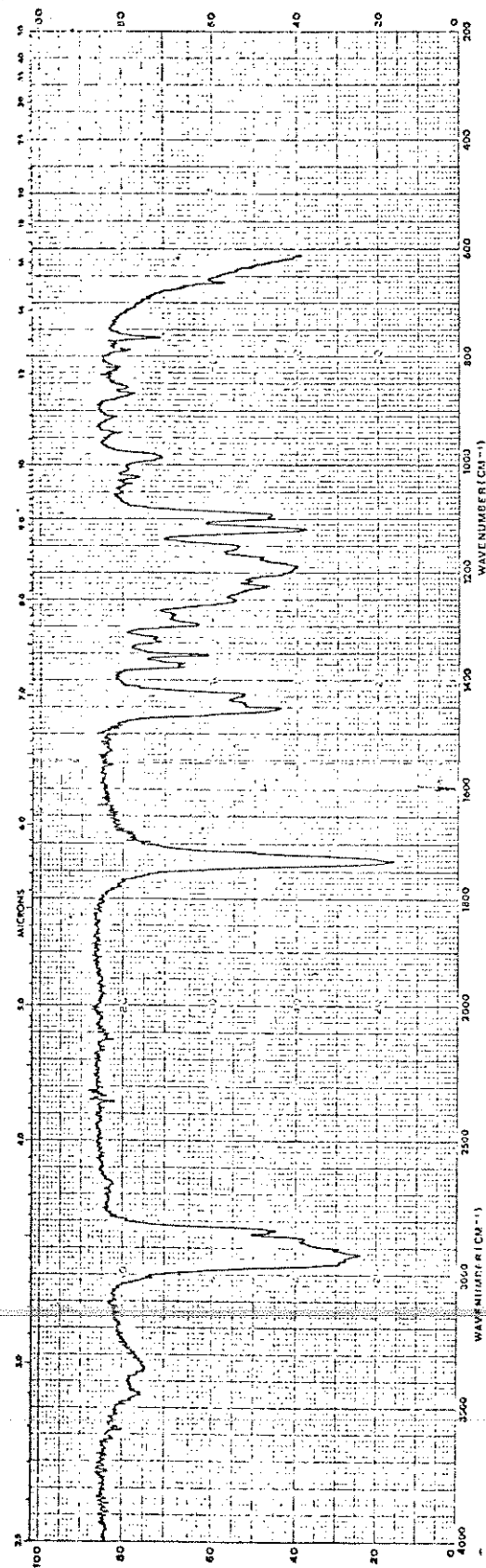
E-32-Espectro de RMN 13 C (25,2MHz, CCl_4) dos ésteres 28a+28b.



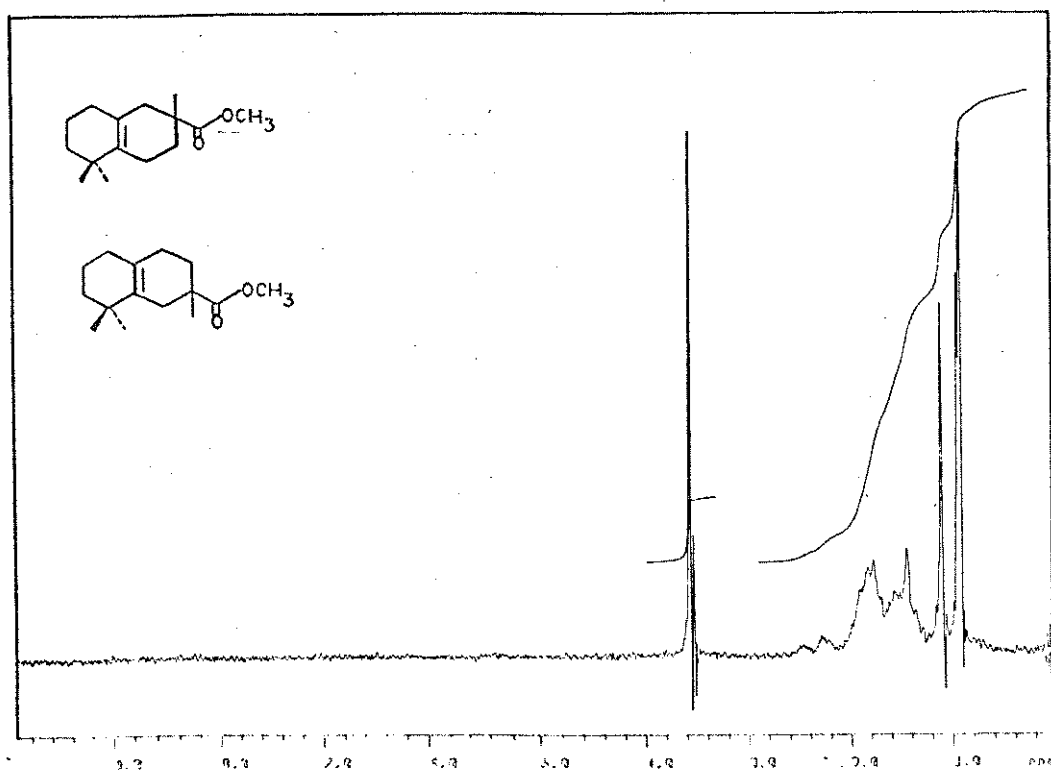
E-33-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz,CDCl₃/CCl₄) do álcool 99a.



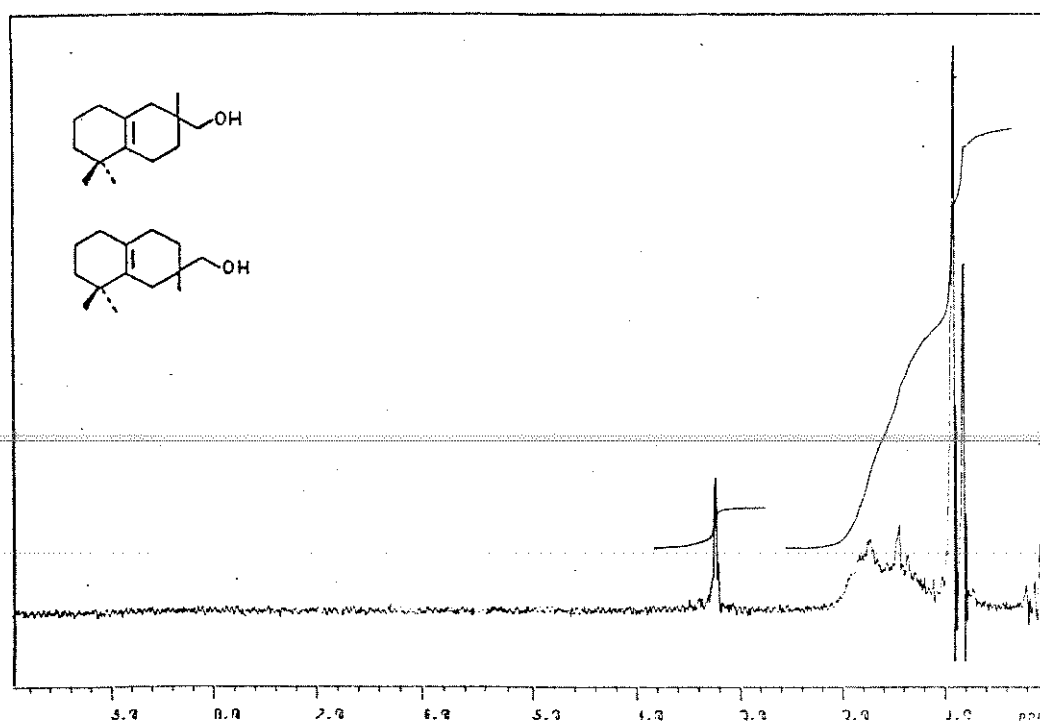
E-33a-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz,CDCl₃/CCl₄) do álcool 29b.



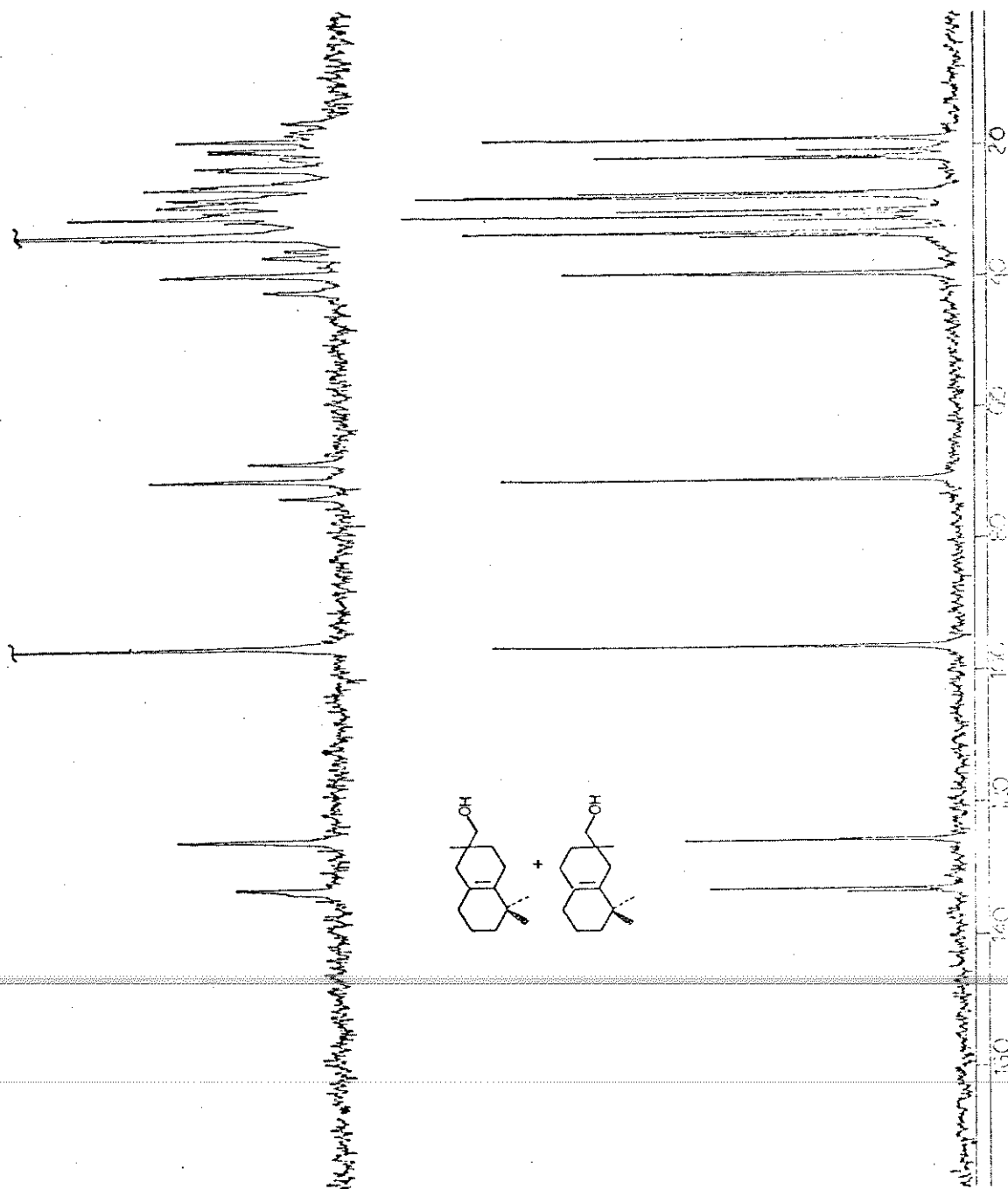
E-34-Espectro de IV (filme) dos ésteres Z0a+Z0b.



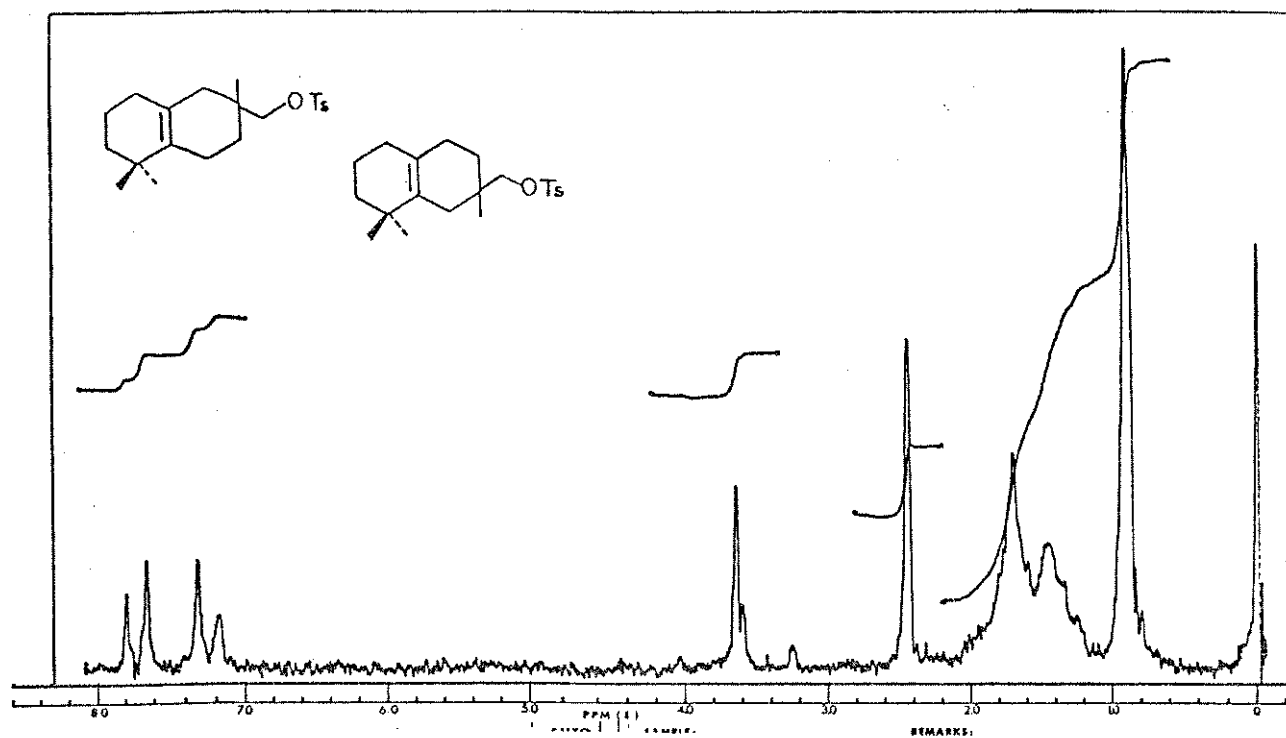
E-35-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) dos ésteres 70a+70b.



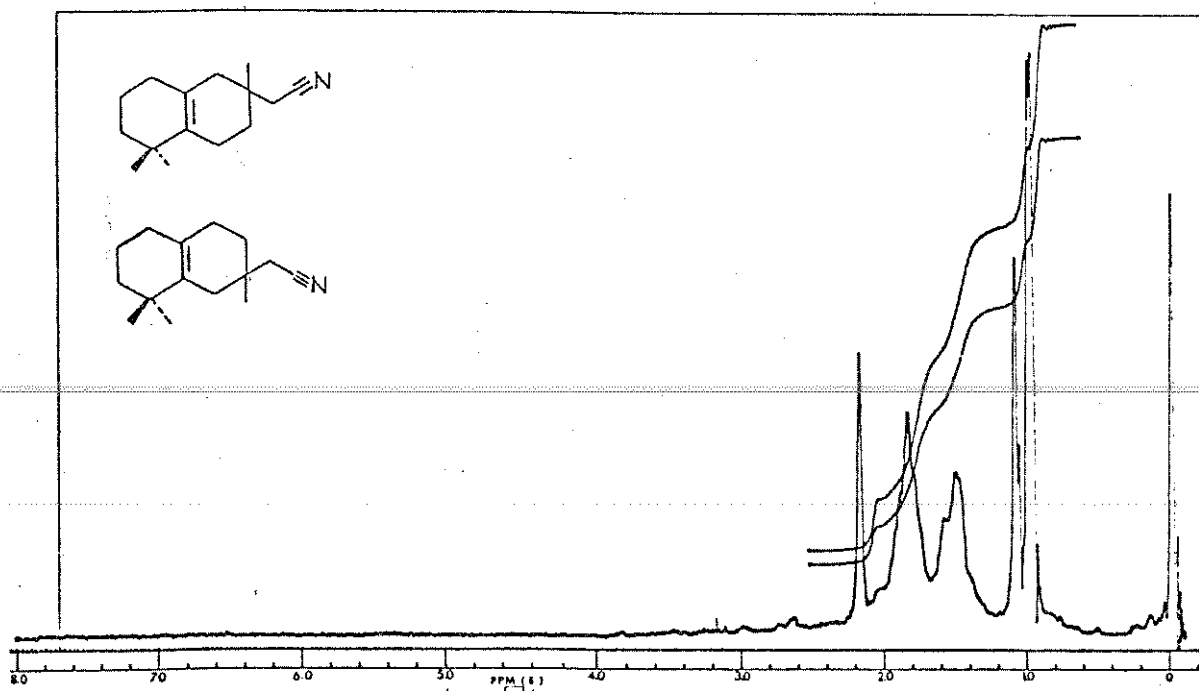
E-36-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) dos álcoois 71a+71b.



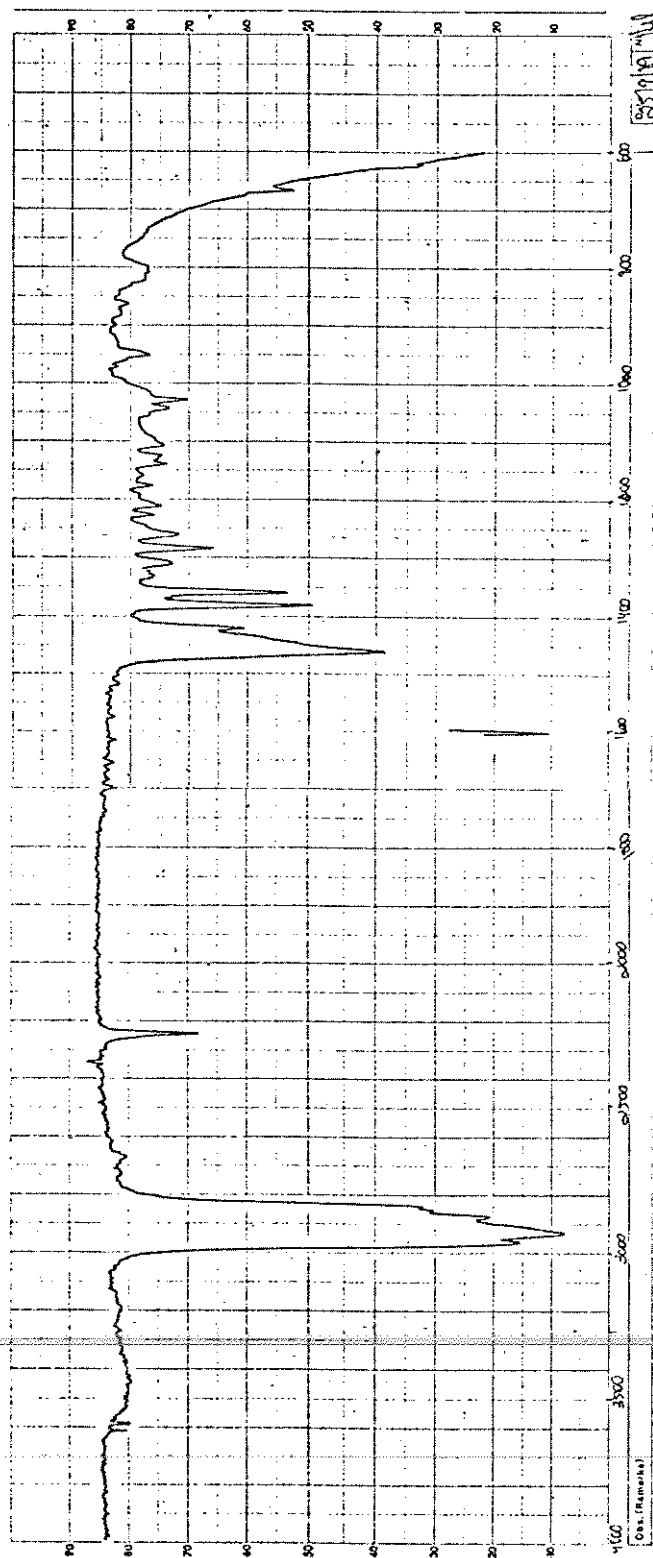
E-37-Espectro de RMN ^{13}C (25,2MHz, CCl_4) dos álcoois Z1a+Z1b.



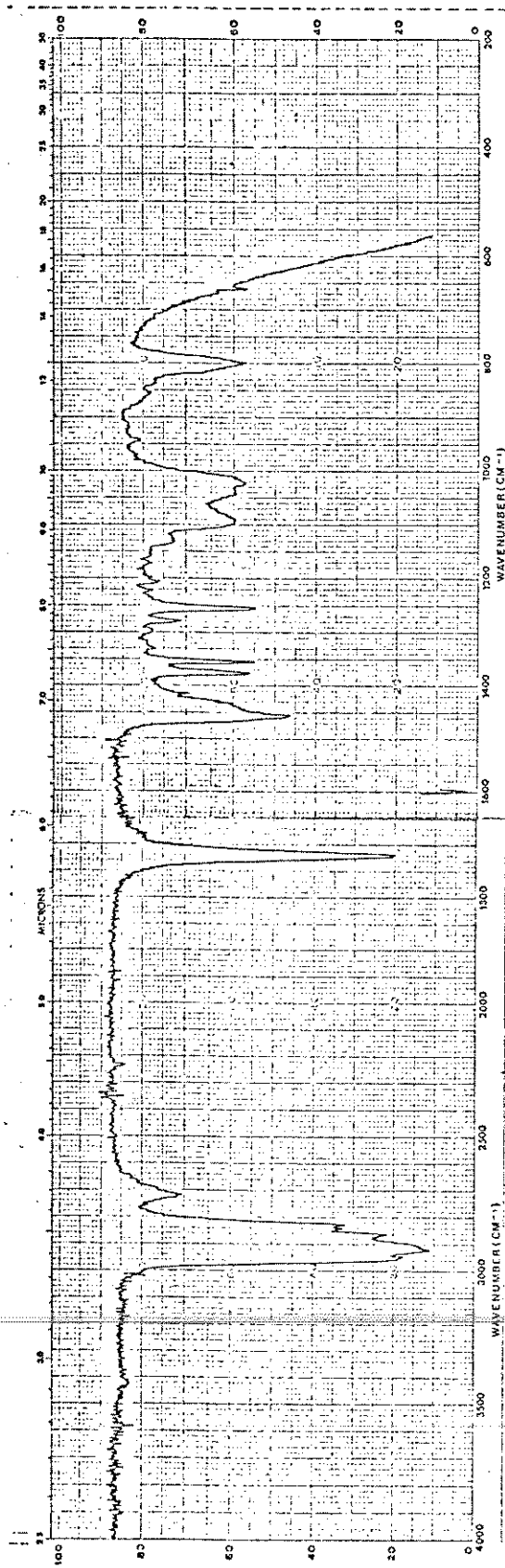
E-38-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) dos ésteres 72a+72b.



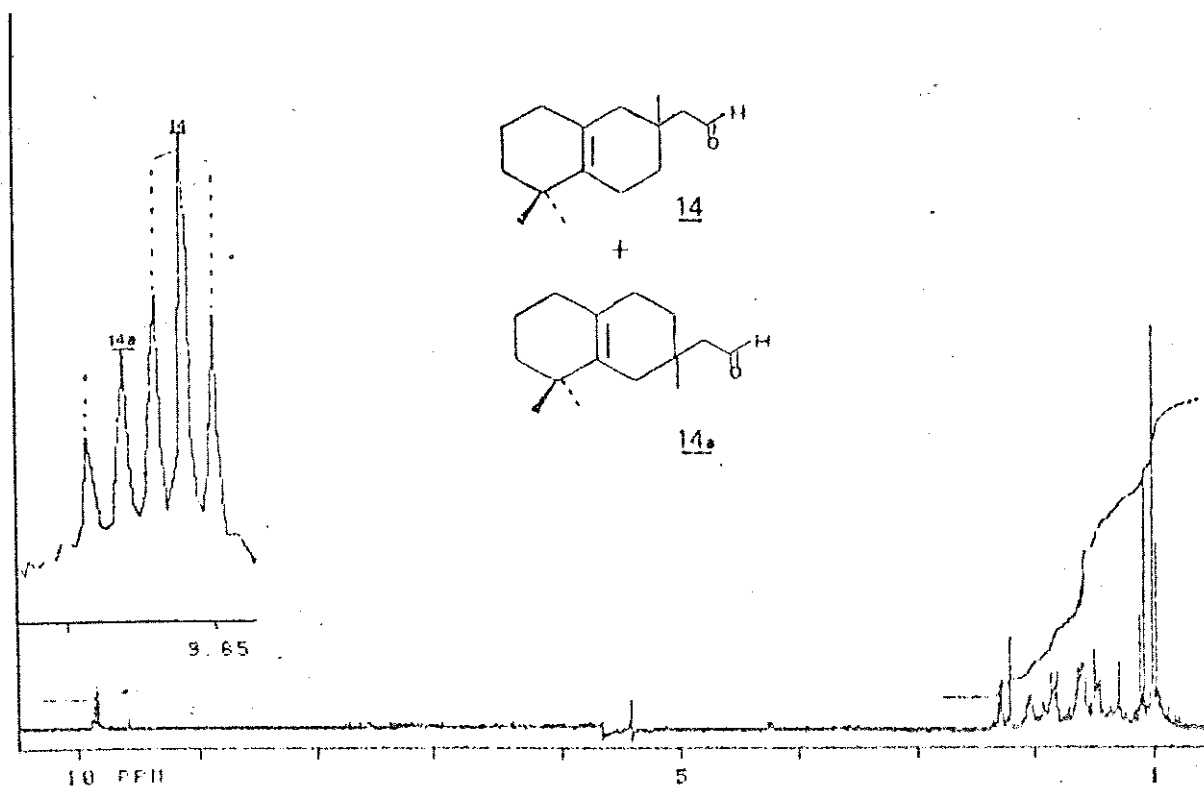
E-39-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) das nitrilas 73a+73b.



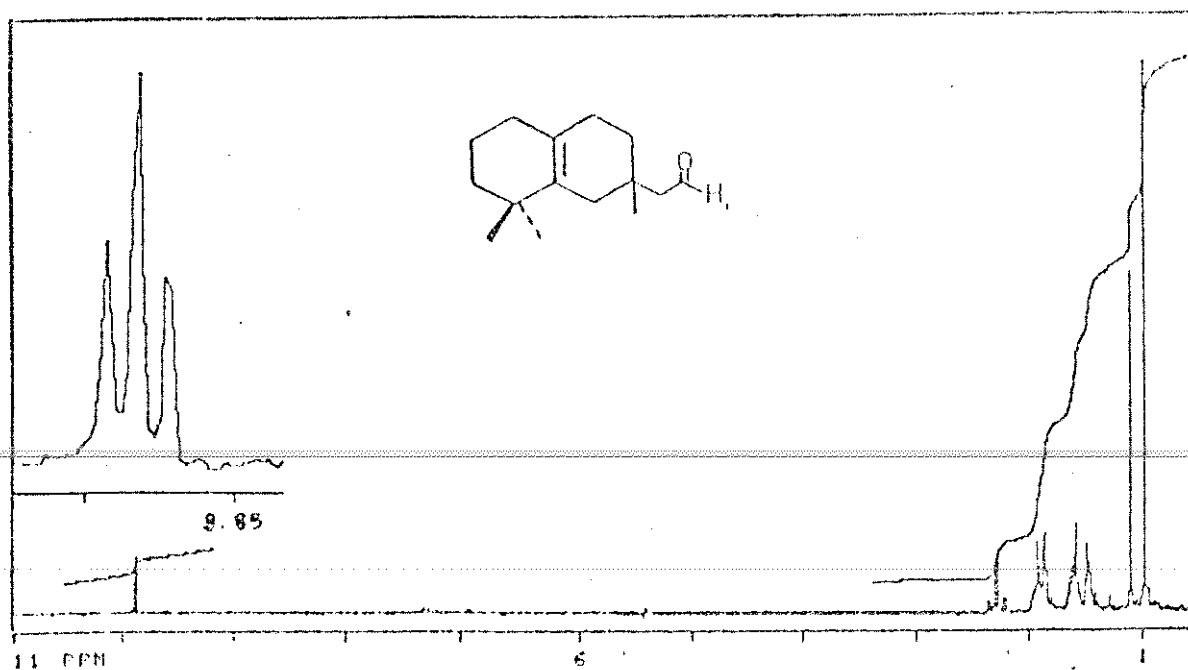
E-40-Espectro de IV (filme) das nitrilas 73a+73b.



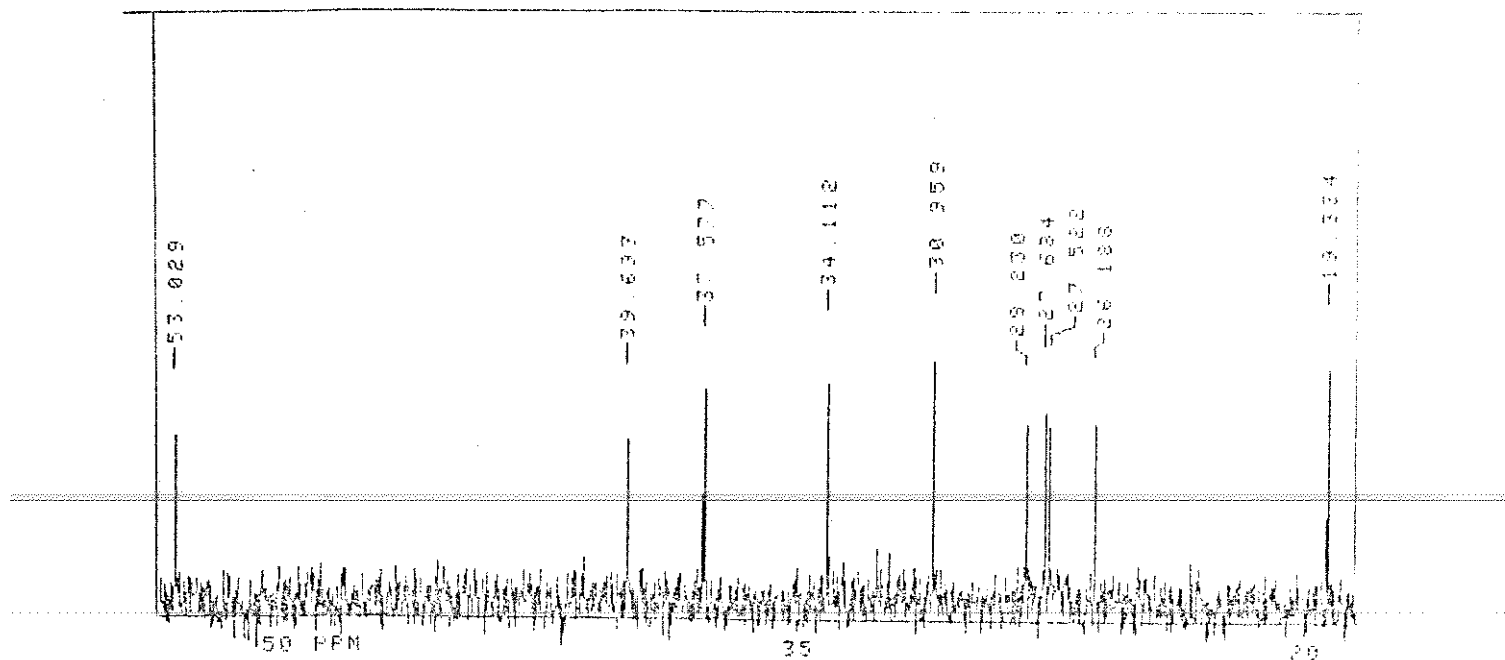
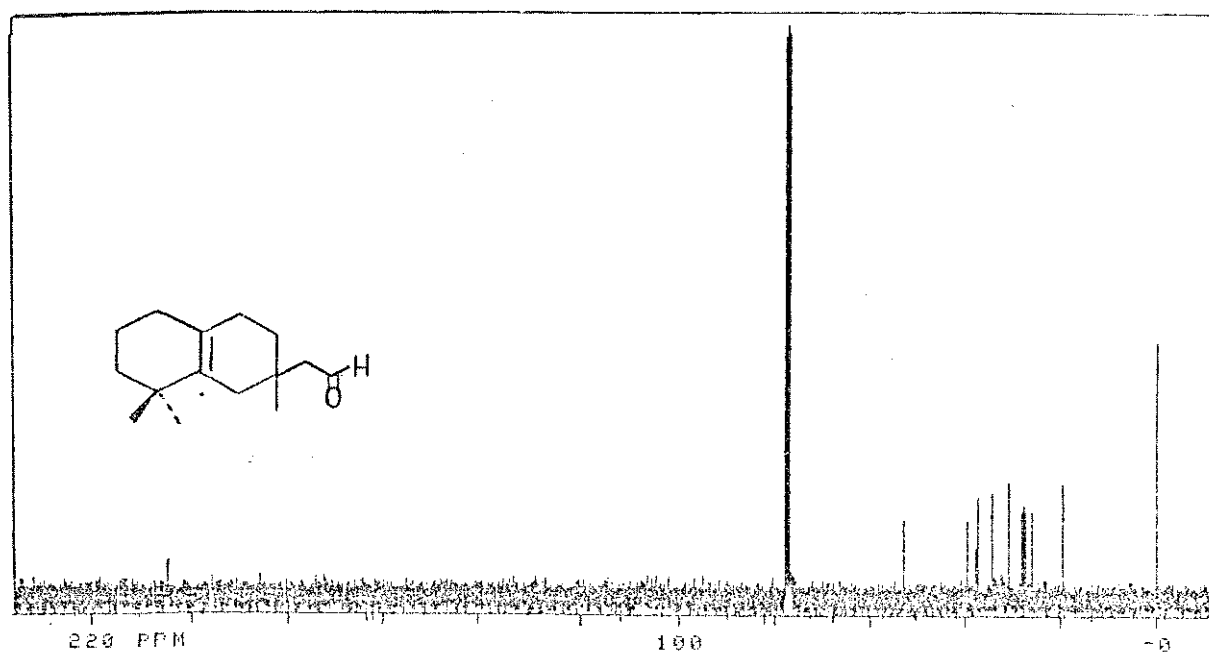
E-41-Espectro de IV (filme) de (±) nanaimoal 14.



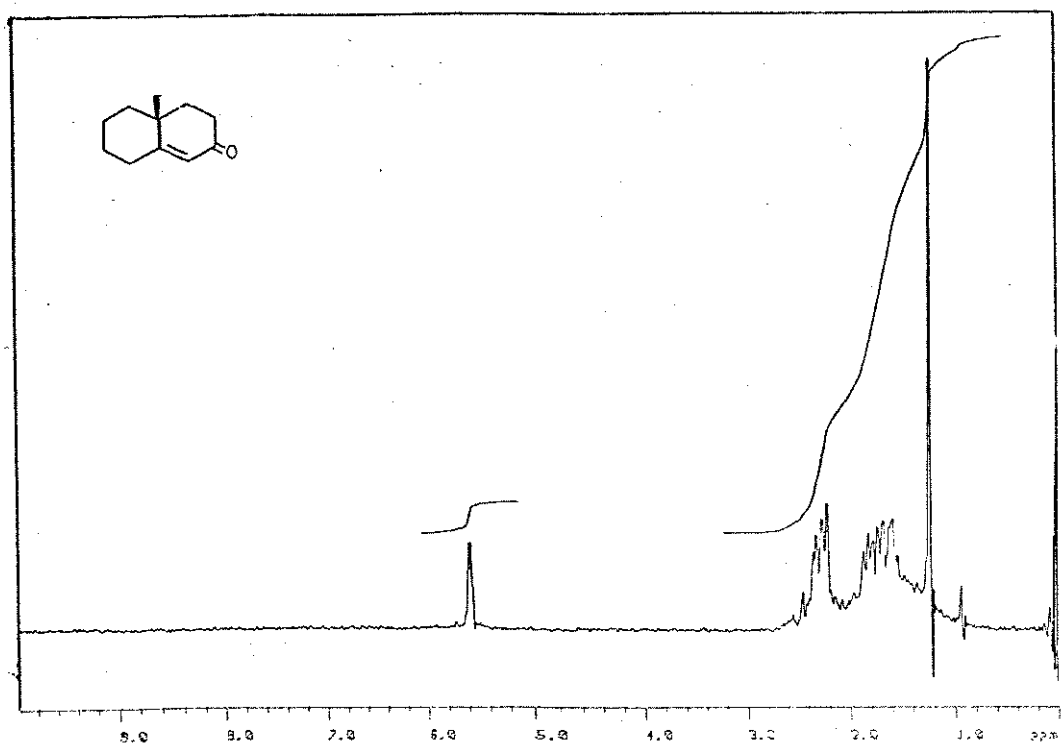
E-42-Espectro de RMN¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) de (±) nanaimoal 14.



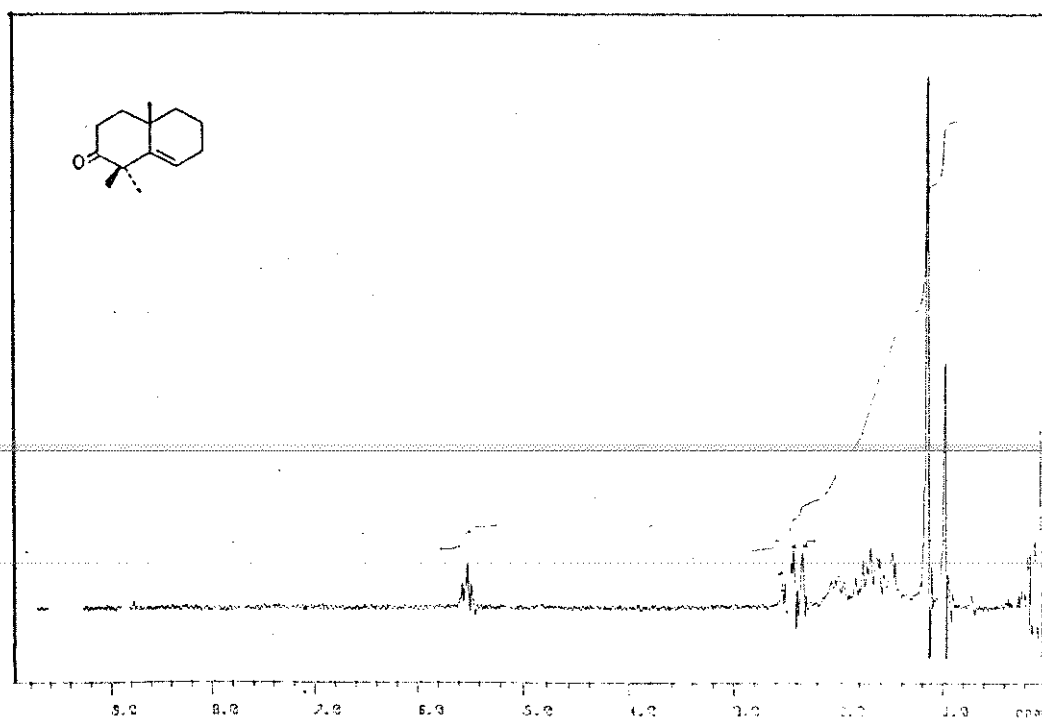
E-43-Espectro de RMN¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) do aldeído (±) 14a.



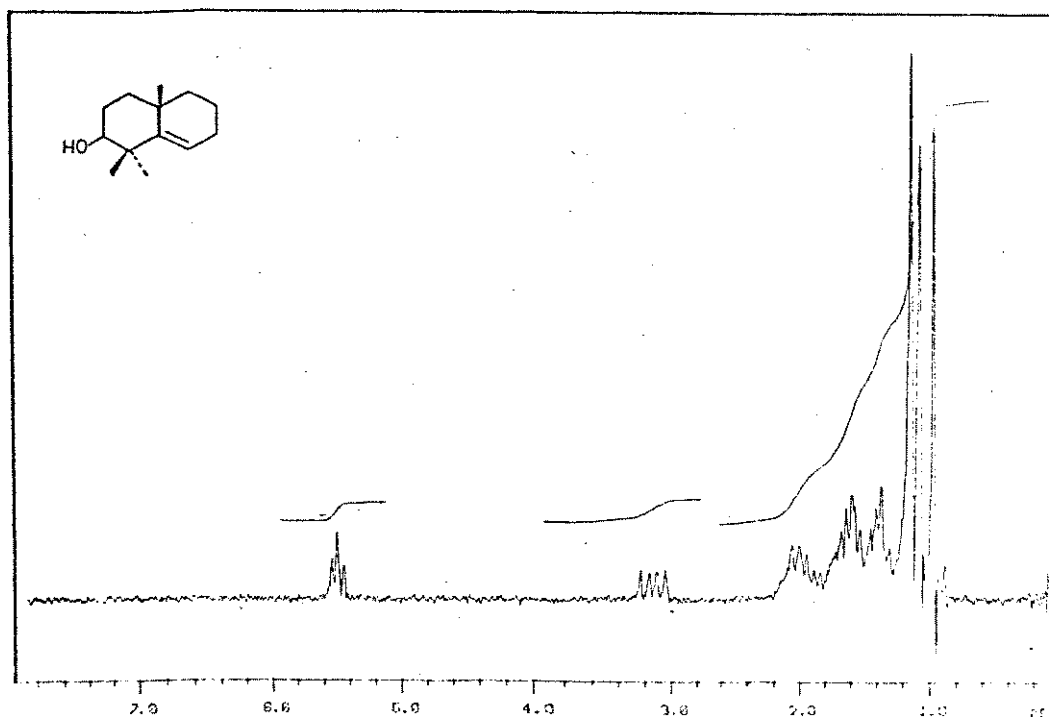
E-45-Espectro de RMN¹³C (75,46MHz,CDCl₃/TMS) de (±) 14a.



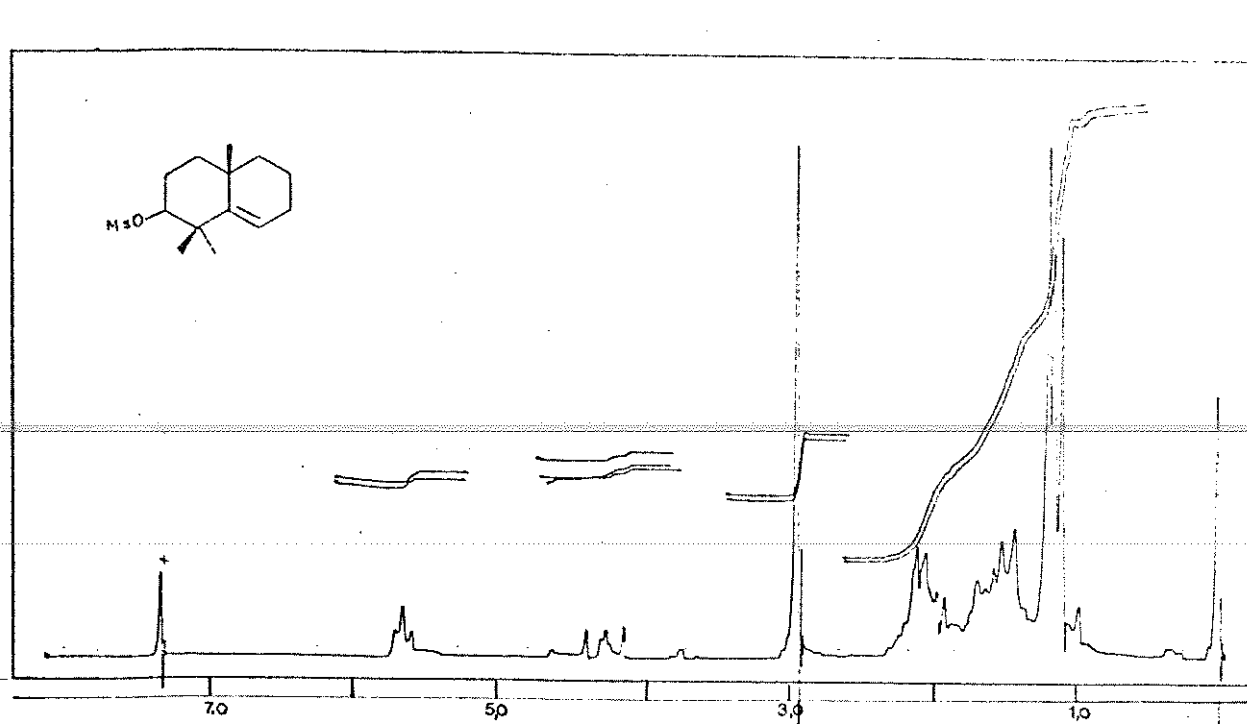
E-46-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) da octalona 119.



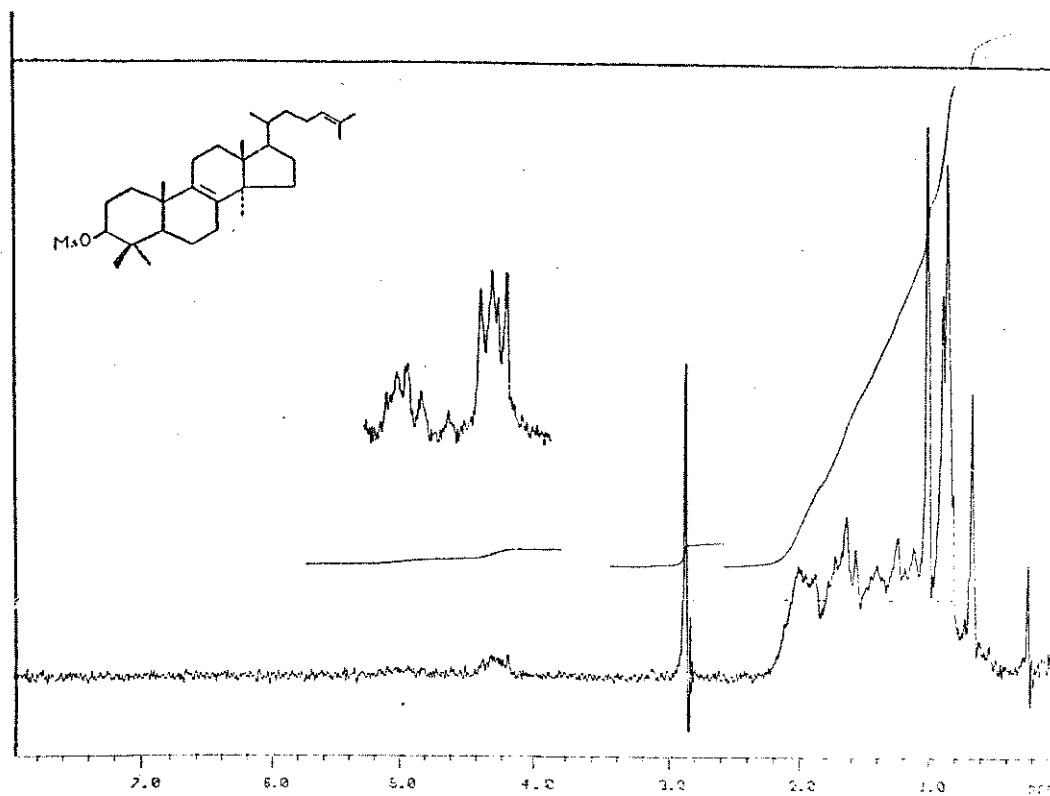
E-47-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) da cetona 60.



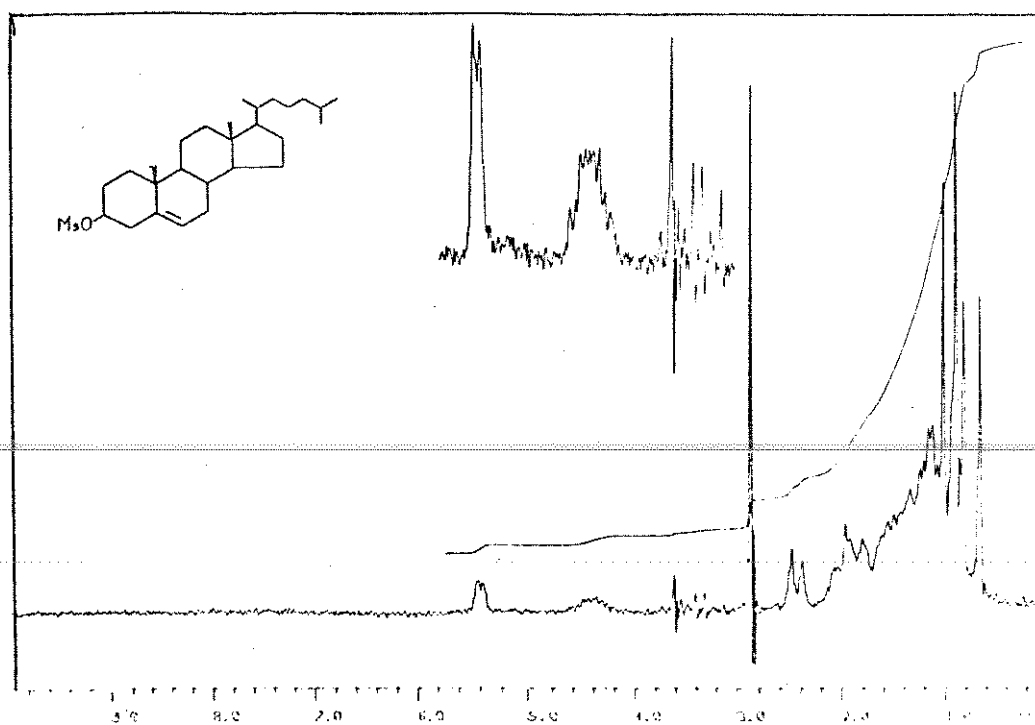
E-48-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do álcool 112a.



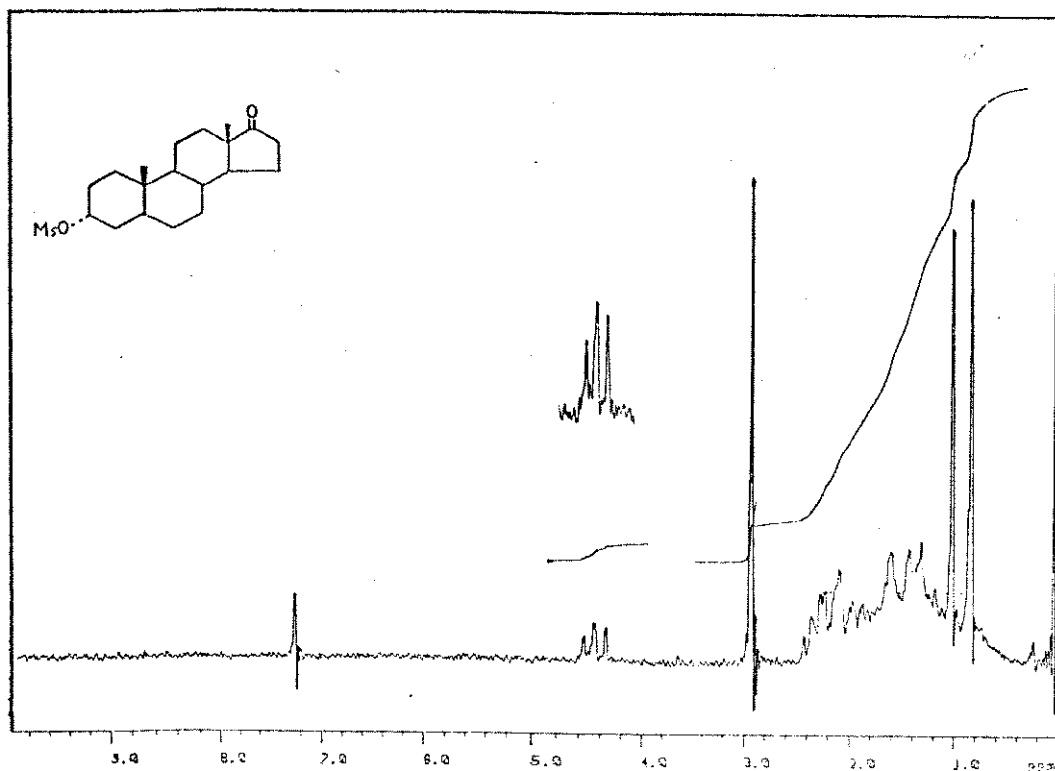
E-49-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) do éster 112b.



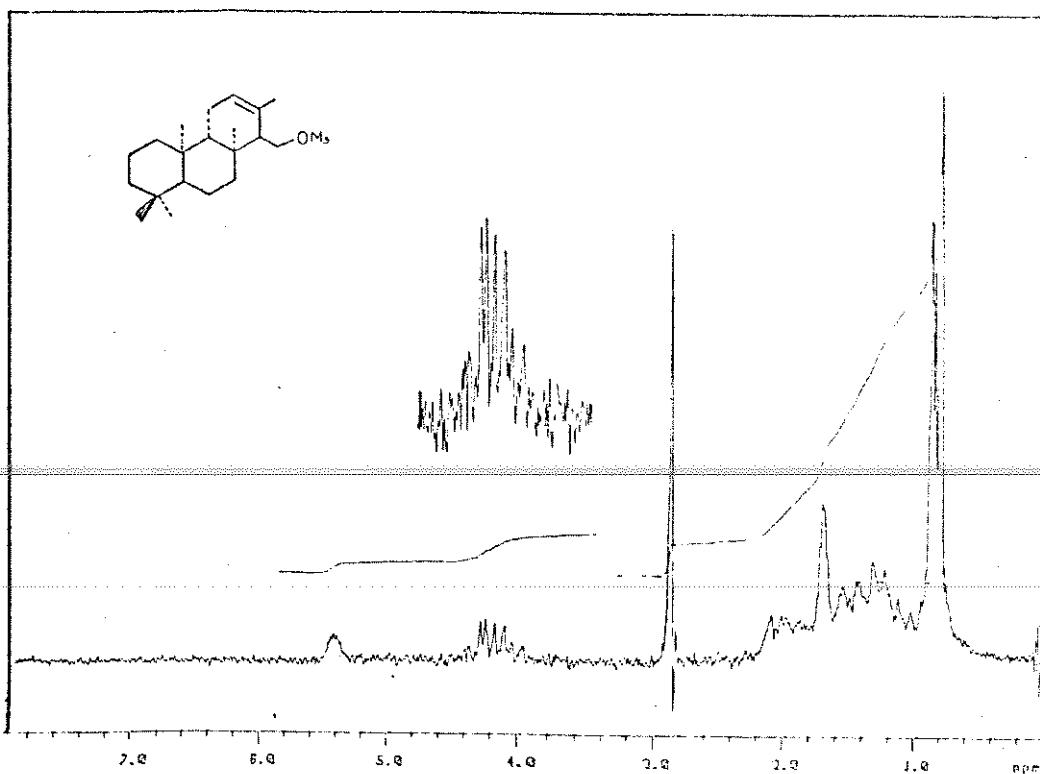
E-50-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do éster 113b.



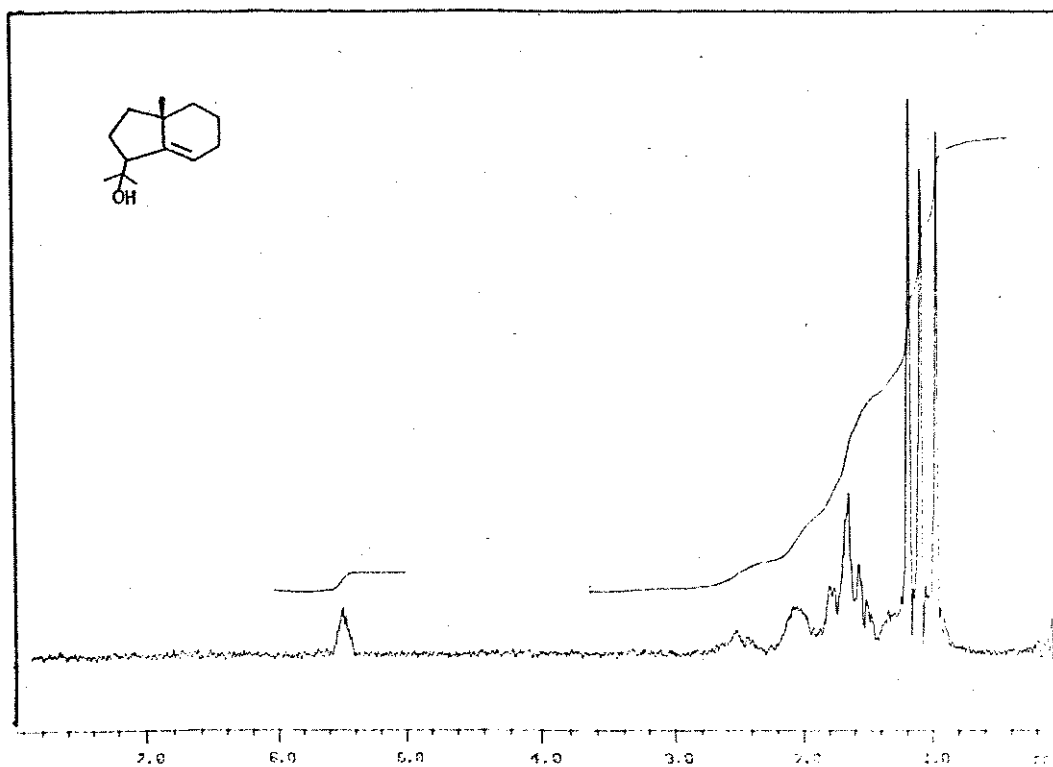
E-51-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do éster 114b.



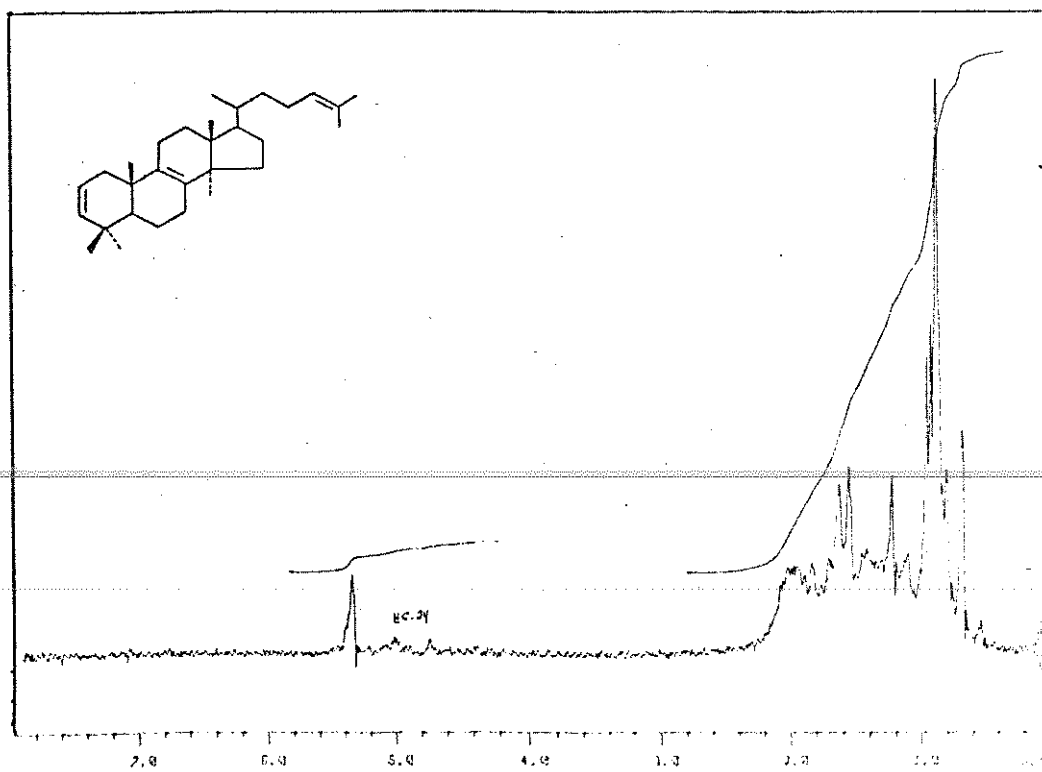
E-52-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do éster 115b.



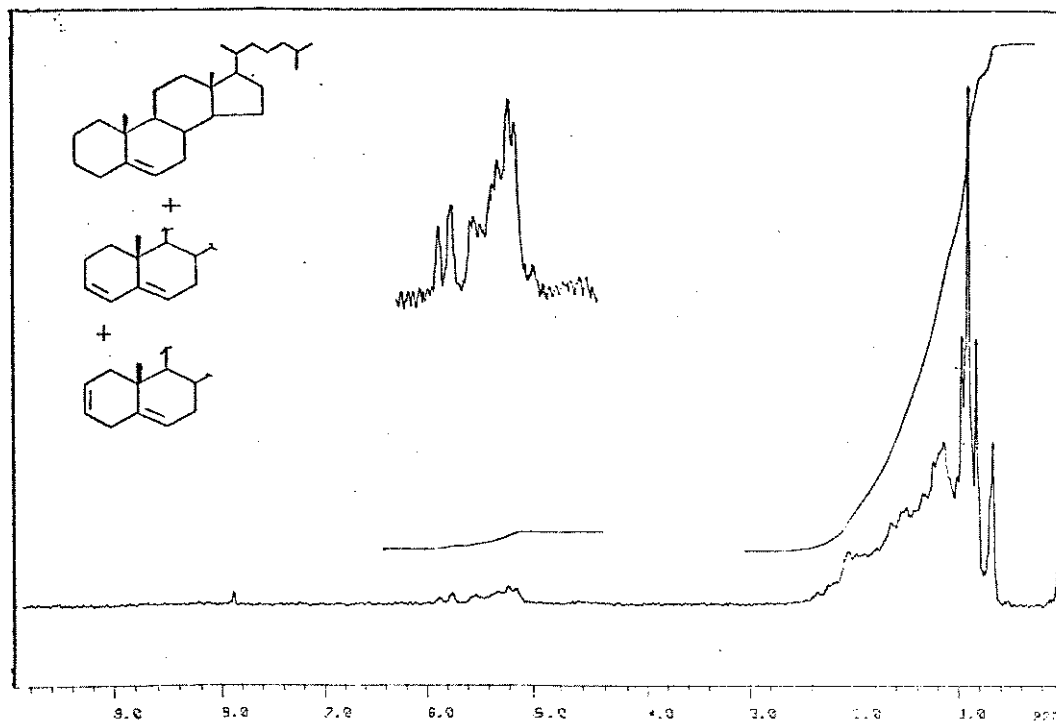
E-53-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do éster 116b.



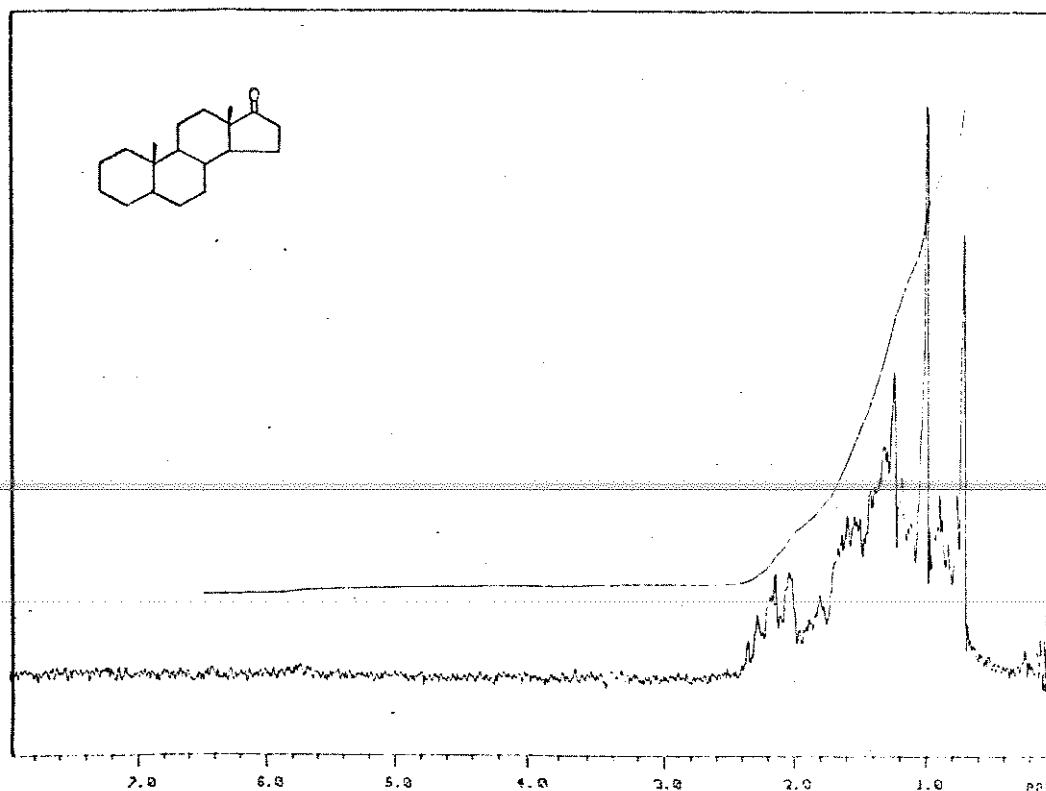
E-54-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do álcool 117.



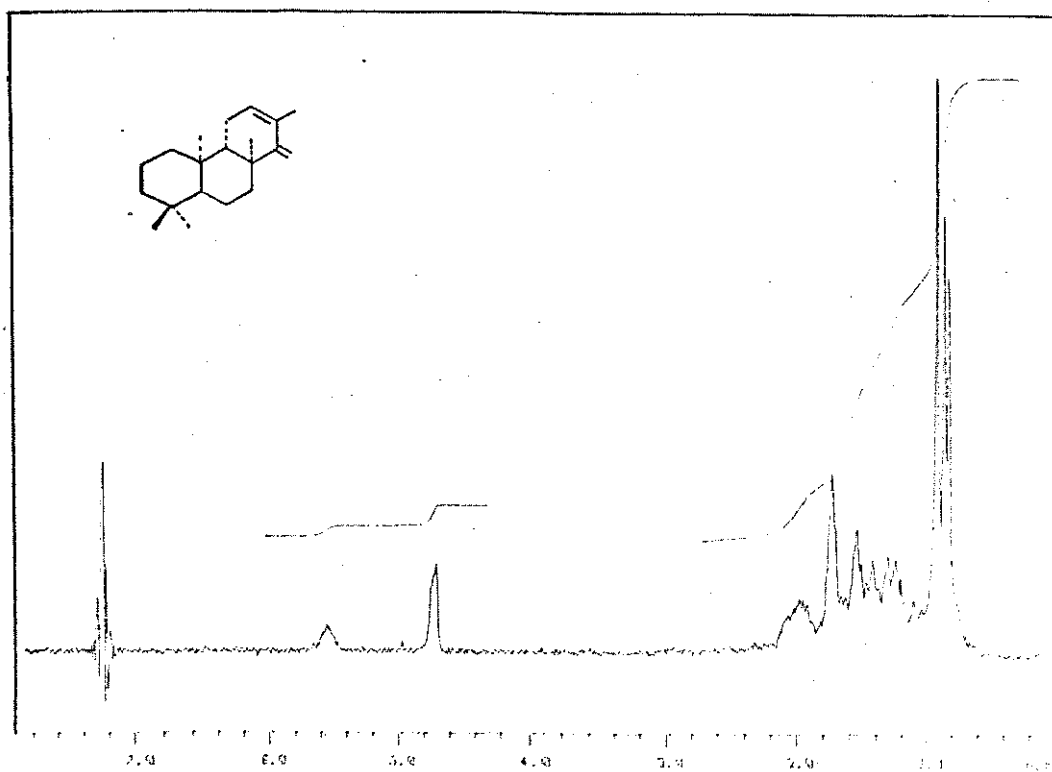
E-54a-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do composto 118.



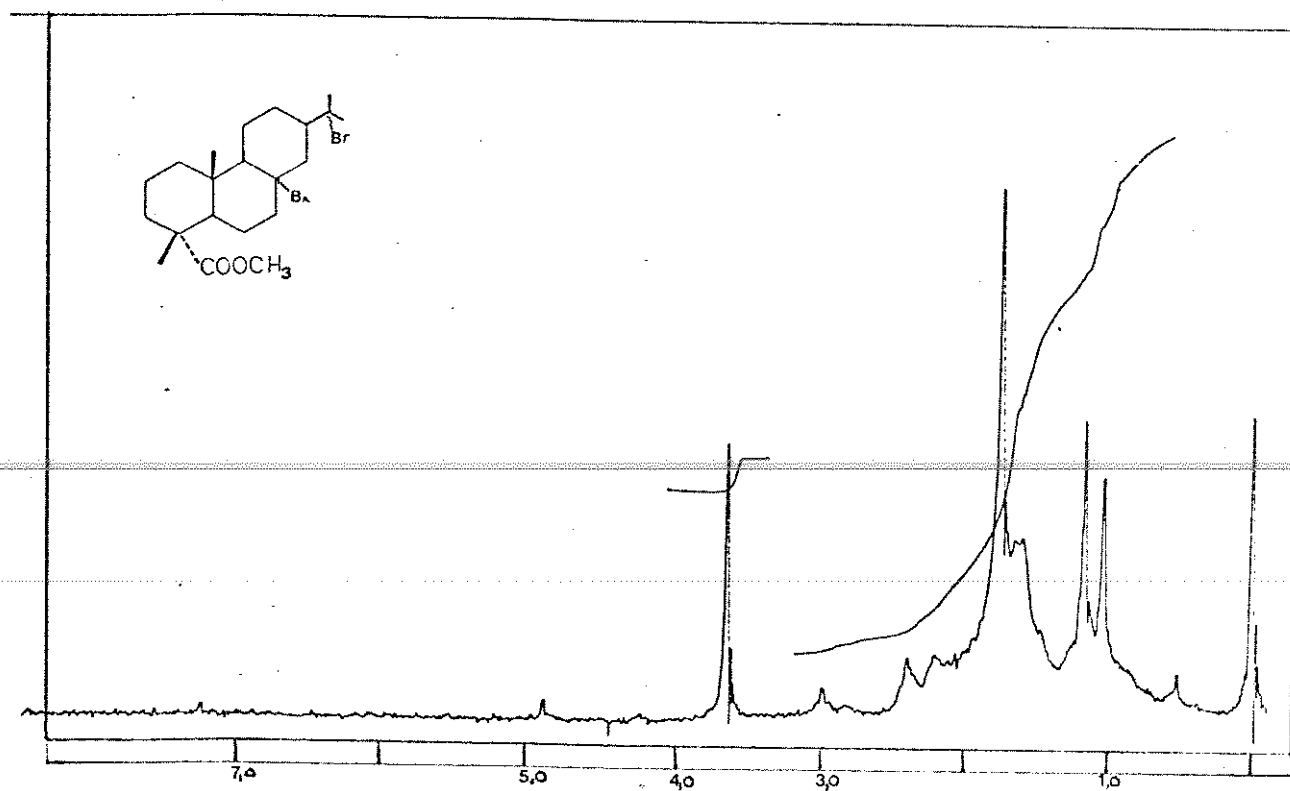
E-55-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) de 119a+119b+119c.



E-56-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) do composto 120.



E-57-Espectro de RMN^1H (80MHz, CCl_4/TMS) do isocopaladieno 121.

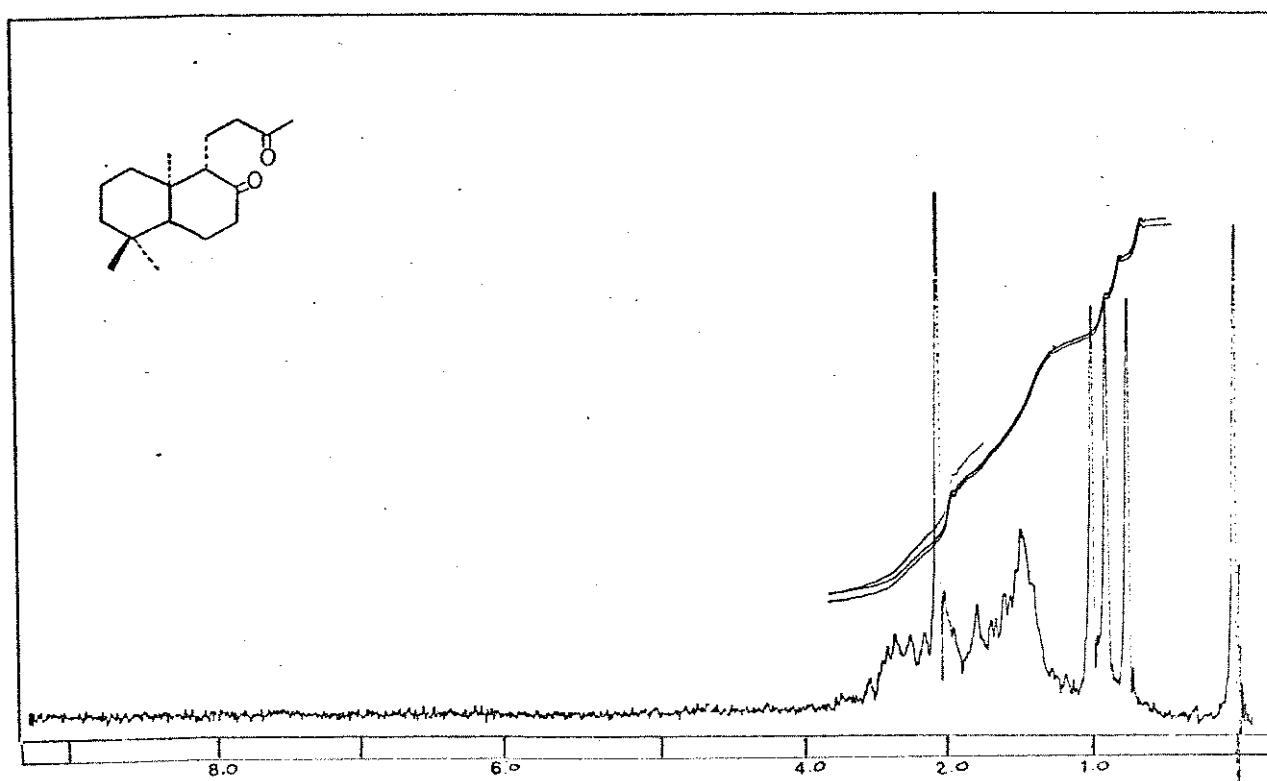


E-58-Espectro de RMN^1H (60MHz, CCl_4/TMS) do composto 167.

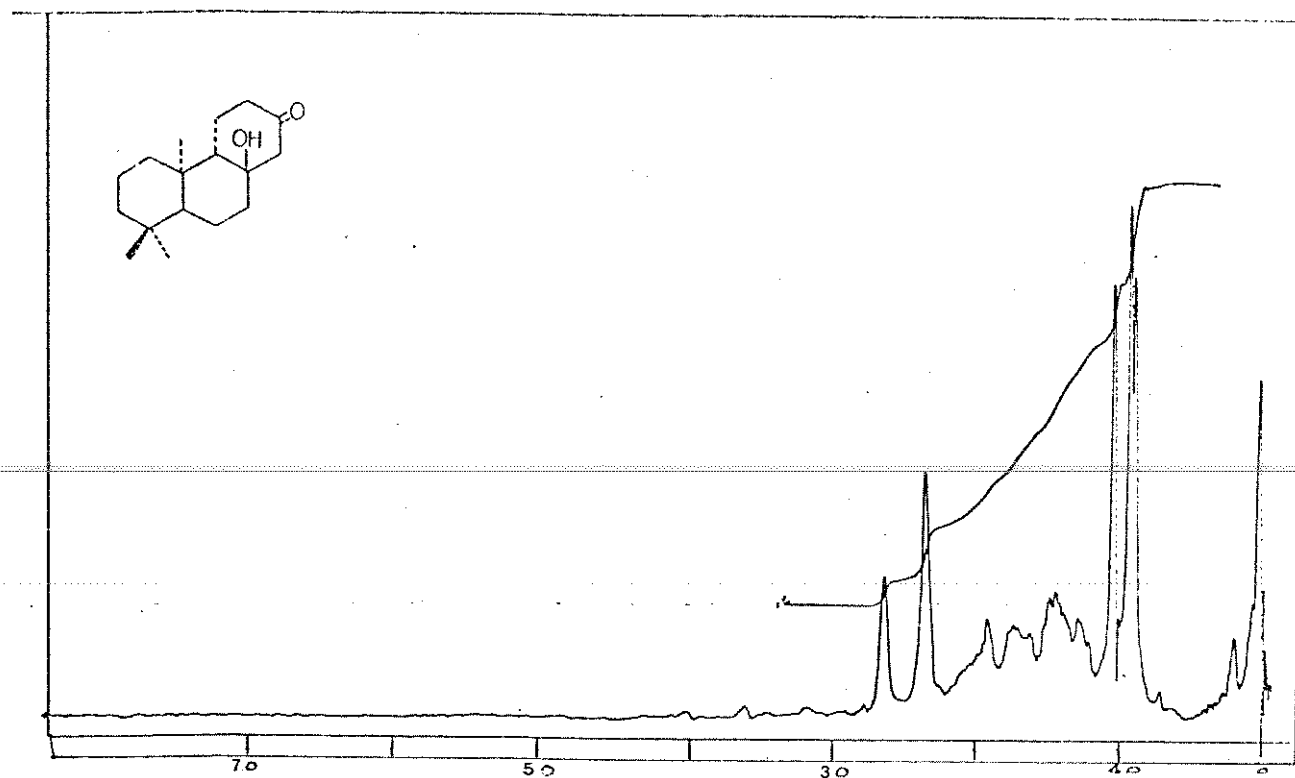
Chemical structure of methyl 20-acetylen-20-ene-3-ol-21-oate is shown. The spectrum displays peaks from 0 to 10 ppm, with a sharp peak at ~3.6 ppm (OCH₃), a broad peak at ~5.2 ppm (alkene), and a sharp peak at ~7.2 ppm (alkyne).

The figure displays the chemical structure of a steroid and its corresponding NMR spectrum. The chemical structure is a steroid with a double bond at C5, a methyl group at C10, and a methyl group at C13. The NMR spectrum shows the chemical shifts of the protons in the molecule, with peaks labeled from 1 to 10. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from 0 to 10. The spectrum shows several sharp peaks in the aromatic region (6-8 ppm) and a broad peak in the aliphatic region (1-4 ppm).

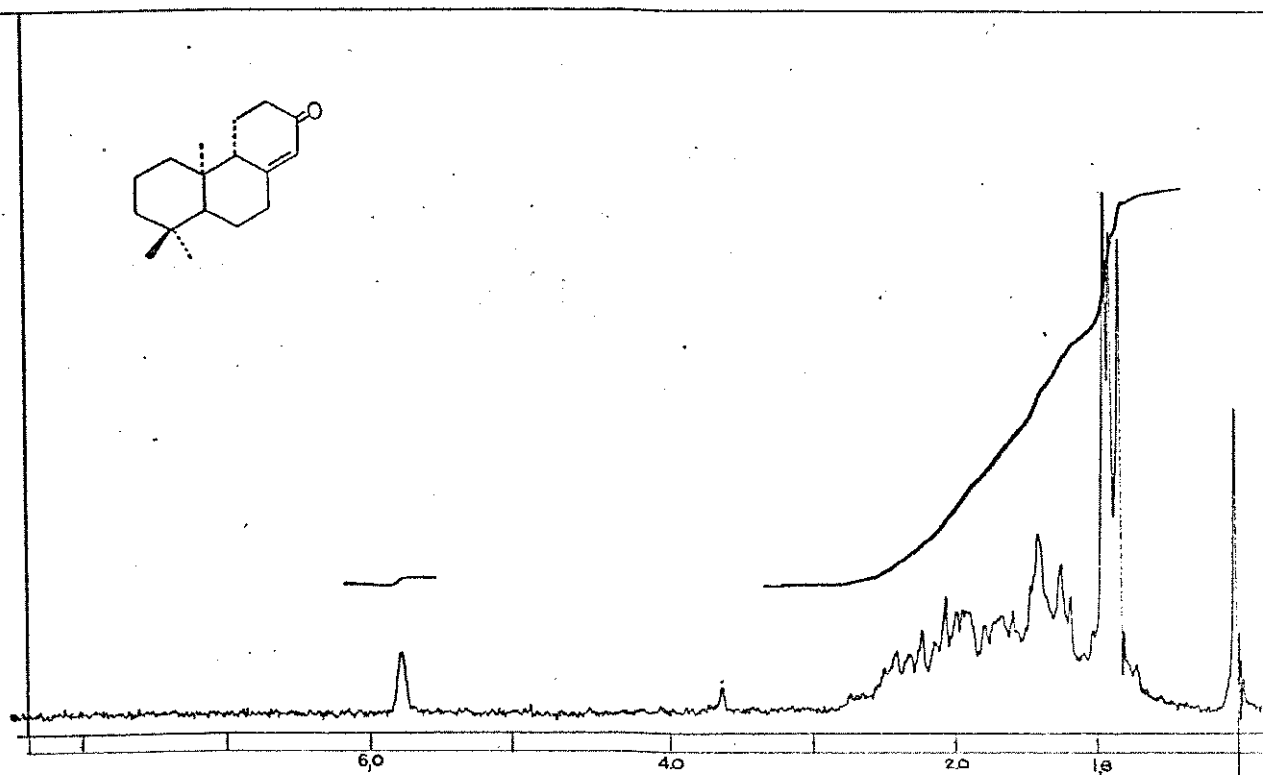
- 221 -



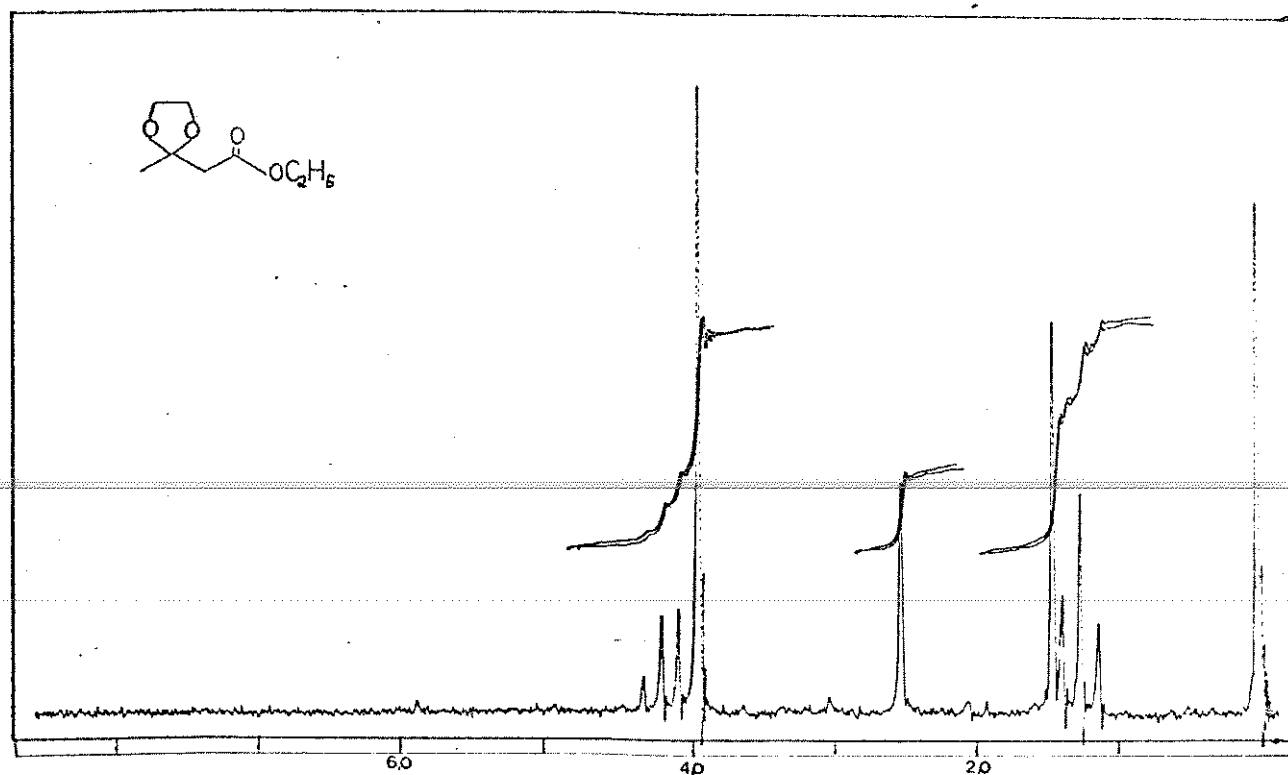
E-61-Espectro de RMN^1H (60MHz, CCl_4/TMS) da dicetona 173.



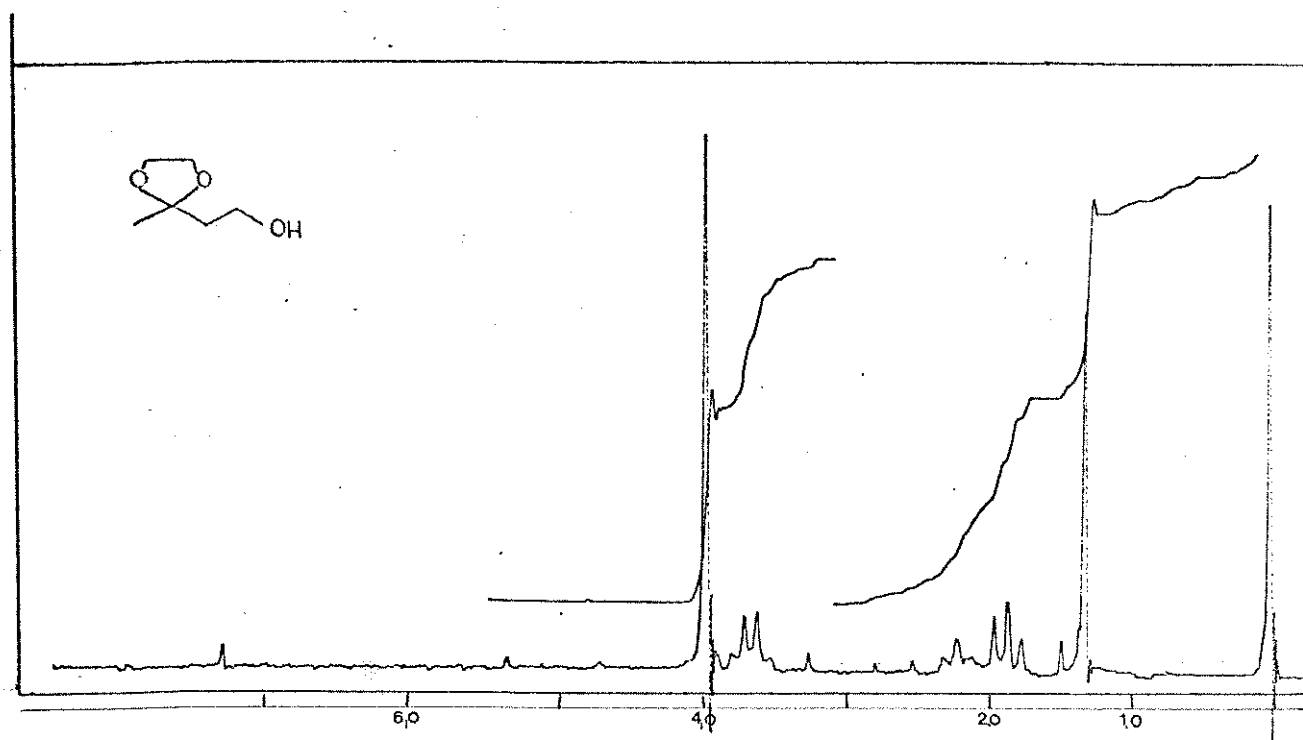
E-62-Espectro de RMN^1H (60MHz, CCl_4/TMS) do cetol 174.



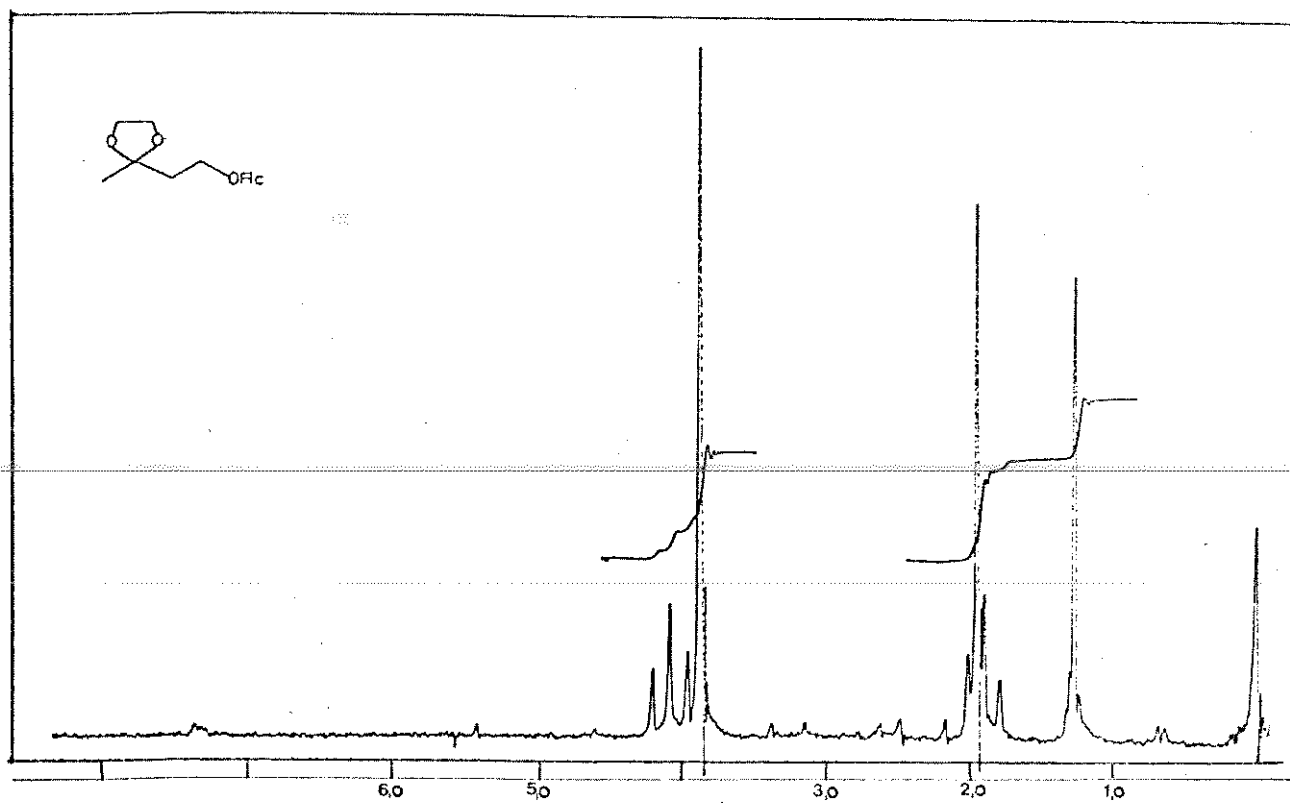
E-63-Espectro de RMN¹H (60MHz, CC1₄/TMS) da enona 171.



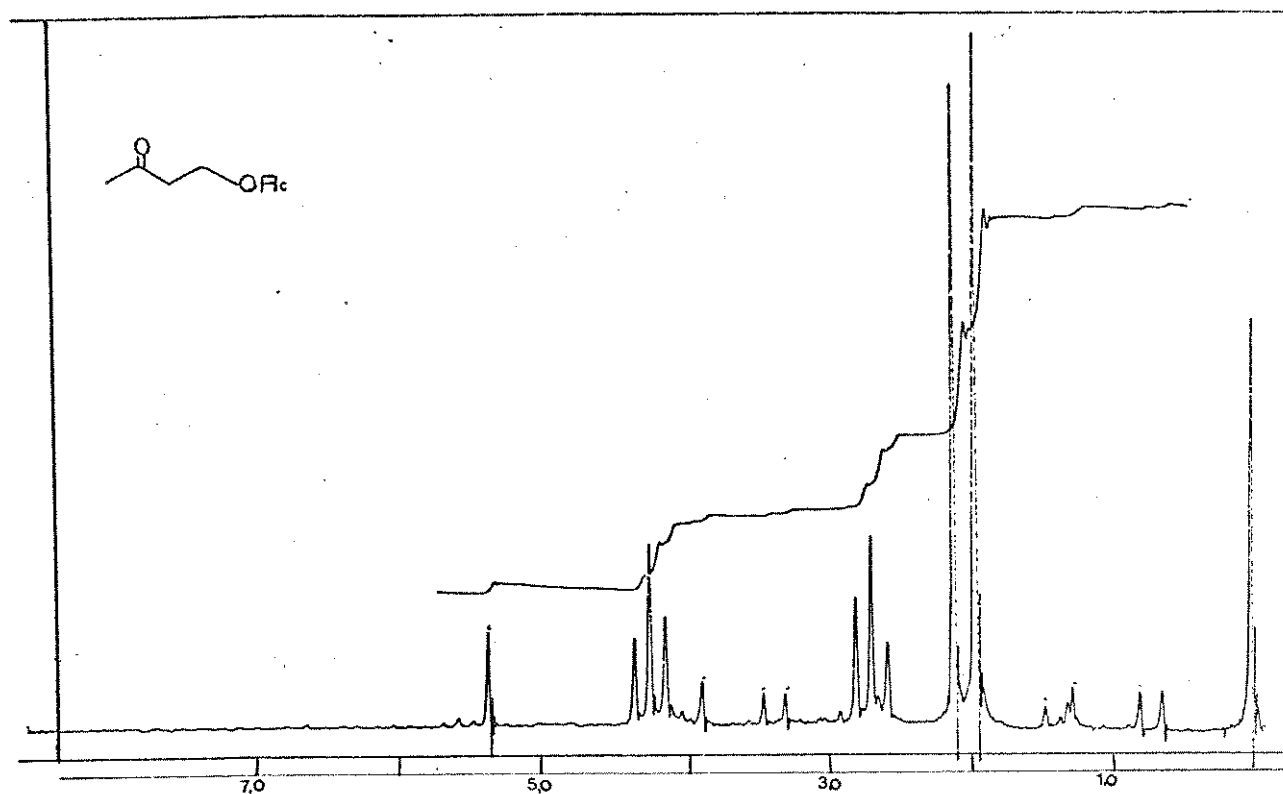
E-64-Espectro de RMN¹H (60MHz, CC1₄/TMS) do cetal 177.



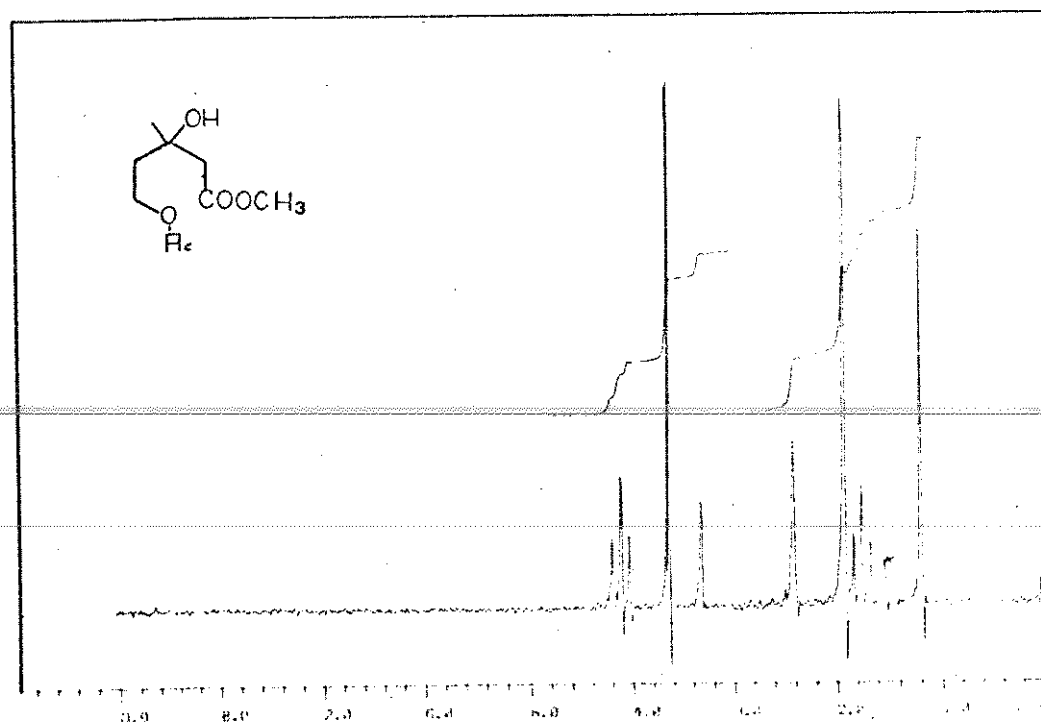
E-65-Espectro de RMN¹H (60MHz, CC1₄/TMS) do álcool 178.



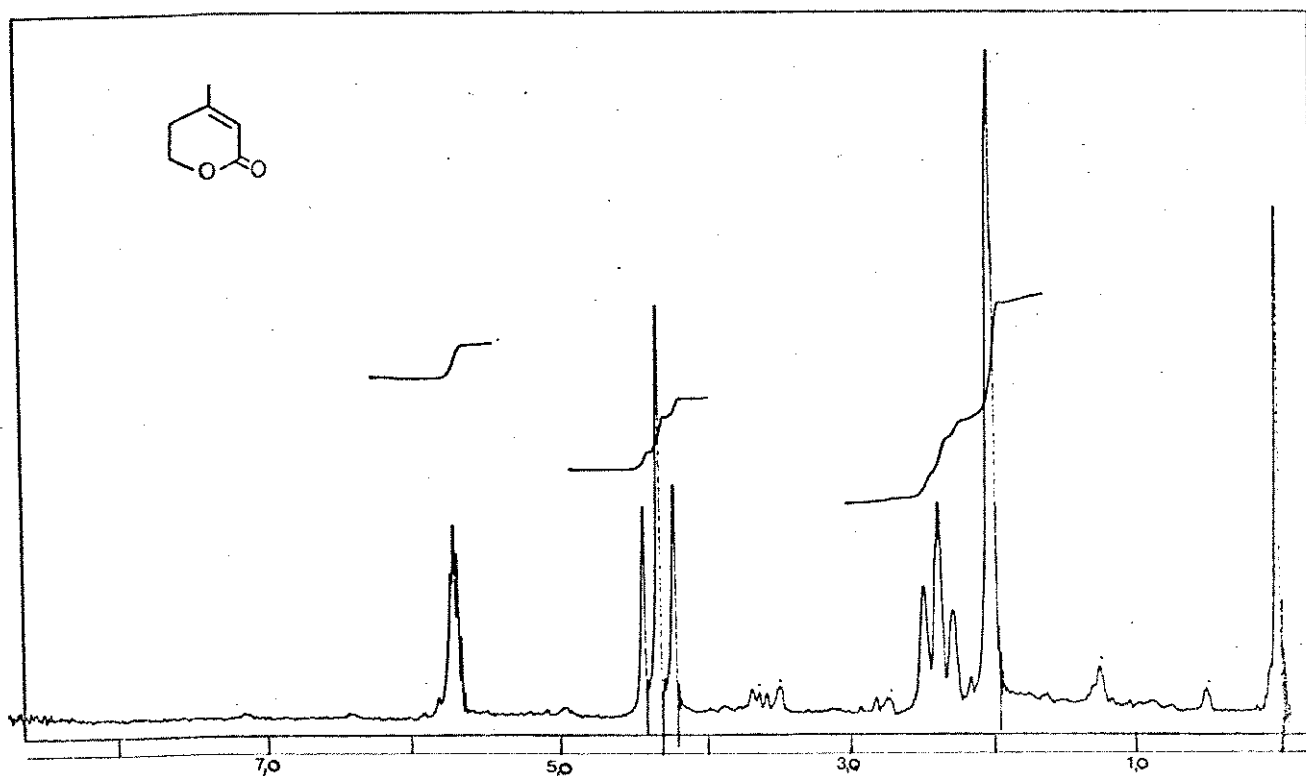
E-66-Espectro de RMN¹H (60MHz, CC1₄/TMS) do acetato 179.



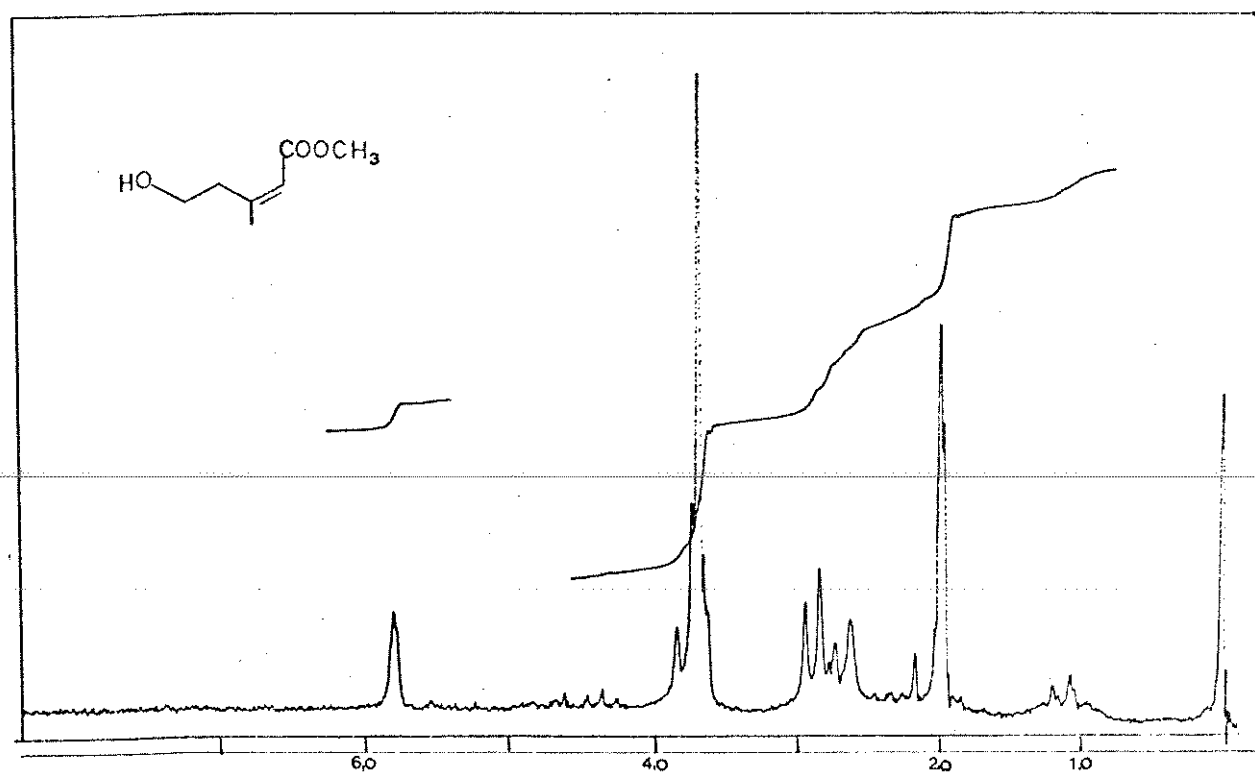
E-67-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) do acetato 180.



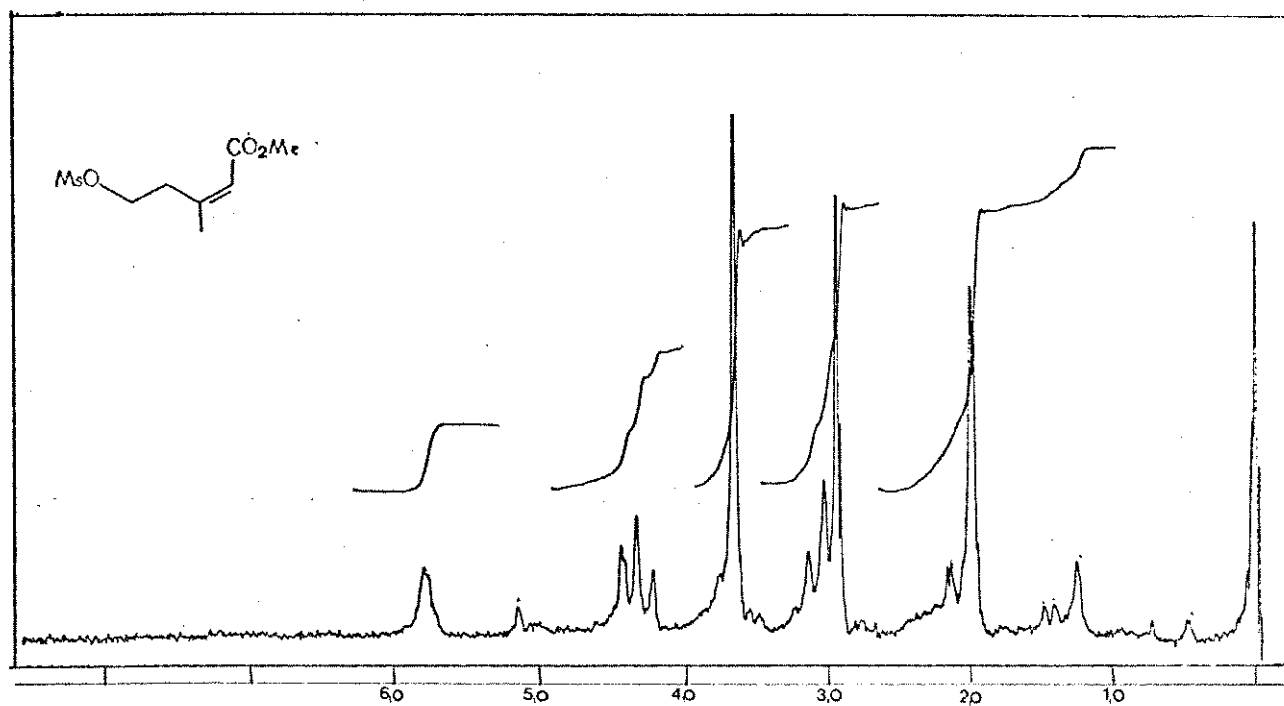
E-68-Espectro de RMN¹H (80MHz, CCl₄/TMS) do β -hidróxi éster 181.



E-69-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) da lactona 182.



E-70-Espectro de RMN¹H (60MHz, CCl₄/TMS) de δ -hidróxi-éster 183b.



E-71-Espectro de RMN^1H (60MHz, CCl_4/TMS) do di-éster 184.