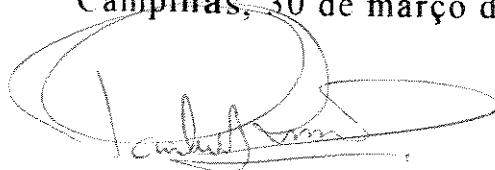


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Fabíola Maria Nobre Nunes e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 30 de março de 1994.



**SÍNTESE DO ENT - AMBROX E DE DERIVADOS
ODORÍFEROS DE AMBERGRIS E ESTUDO
SOBRE A SÍNTESE DO ENT - EPERUOL**

TESE DE MESTRADO

FABÍOLA MARIA NOBRE NUNES 922

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO M. IMAMURA t

L. D. D. D. D.

MARÇO / 94



**Aos meus pais, Walter e Nilda,
que sempre acreditaram em
mim, investindo com amor,
apoio e amizade,
dedico este trabalho.**

"Se não houver frutos, valeu pela
beleza das flores; se não houver
flores, valeu pela sombra das
folhas; se não houver folhas,
valeu pela intensão da semente."

Hien-Fil

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais pela oportunidade de fazer este curso.
- Ao Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura por ter sido ao mesmo tempo um orientador competente e amigo.
- Ao grupo de terapia e as terapeutas Cristina e Beth pela ajuda no meu crescimento pessoal.
- A Regina, Socorro e Tereza pela amizade criada com uma gostosa convivência.
- A Bel, Rosa, Débora e Maeli pela amizade e interesse pelo sucesso do meu trabalho.
- Ao Sílvio pela amizade e horas de estudo.
- A todos os amigos e colegas do laboratório e do bloco, Gil, Marta, Antonio, Helder, César, Adriana, Alana, Ivani, Lídia, Cleuza, Carmen, Domingos, Péricles, Beto, Márcia, Shirlei, Graça, Trigo, Margarete, Pedro, Luiz, Cáritas,... pelo agradável convívio.
- Aos professores que contribuíram para o meu amadurecimento profissional.
- Ao Ari, Moita e professores Pilli, Duran e Anita pela ajuda na confecção da tese.
- Um agradecimento muito especial ao "Seu" Noronha e D. Beatriz pela hospitalidade, apoio e carinho que foram de suma importância para conclusão deste trabalho.
- À amiga e irmã de coração Bia por toda ajuda no campo pessoal e profissional.
- À amiga Valéria por ter sido companheira em todos os momentos.
- A todos os funcionários do IQ que contribuíram para a realização deste trabalho, particularmente Toninho, Bel, Rose, Mara, D. Nena, Maria, Fontana, Laurindo, Eliete, ...
- A Sônia e Paula pelos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C.
- Ao CNPq e a FAEP pelas bolsas concedidas.
- A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O ácido copálico (3), um dos principais constituintes químicos presente na fração ácida do óleo de copaíba foi isolado na forma de éster metílico, após esterificação com sulfato de dimetila e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica.

Dentro da linha de pesquisa em que o nosso grupo vem trabalhando, isto é, utilização do ácido copálico (3) como sinton quiral em síntese orgânica, foram desenvolvidos dois projetos: a) síntese de derivados odoríferos de ambergris, o *ent* - Ambrox (10b), o *ent* - (8) - epi - Ambracetal (11b) e dois óxidos epímeros em C-13, (12b) e (12b'); b) estudo sobre a síntese do *ent*-Eperuol (26b).

O nosso interesse pela síntese de derivados de ambergris surgiu devido a grande utilização dos mesmos como valiosos ingredientes de fragâncias finas em perfumaria, em consequência da acentuada e característica propriedade olfativa e fixativa. A sequência de síntese envolveu a partir de (3), a preparação de um intermediário comum a todos, o epoxicetona (34) em 3 etapas (a. esterificação; b. epoxidação; c. ozonólise). A partir do composto (34), o *ent* - Ambrox (10b) foi preparado em 3 etapas (a. AMCPB; b. LiAlH₄; c. MsCl, Pi) com 19% de rendimento, o *ent* - (8) - epi - Ambracetal (11b) foi obtido em uma etapa (a. APTS) com 54% de rendimento e os óxidos (12b) e (12b') foram preparados em 2 etapas (a. LiAlH₄; b. MsCl, Pi) com rendimentos de 24% e 14%, respectivamente.

No segundo projeto foram feitas as primeiras investigações sobre a síntese do dinorlabdano *ent* - Eperuol (26b). O principal objetivo de síntese deste composto seria o de fazer um estudo detalhado de RMN ¹³C do produto sintético e através deste confirmar a estereoquímica do C-13 do produto natural Eperuol (26a).

ABSTRACT

Copalic acid (**3**) is one of the major component of acidic fraction of copaiba oil, and it was isolated as methyl ester after esterification with dimethyl sulfate and purification by silica gel column chromatography. Since our research group are working for some years now, with copalic acid (**3**) as a chiral starting material in organic synthesis, two projects were developed: a) synthesis of the ambergris like odor derivatives as *ent* - Ambrox (**10b**), *ent* - (**8**) - *epi* - Ambracetal (**11b**) and two oxides epimers at C-13, (**12b**) and (**12b'**); b) Study toward the synthesis of *ent* - Eperuol (**26b**).

Our interest for the synthesis of ambergris derivatives is due the use of the compounds in perfumary as a valuable ingredient of many fine fragrance because of its unique scent and fixative properties. The sequence of the synthesis for all these compounds involved preparation of a common intermediate epoxi ketone (**34**) in 3 steps (a. esterification; b. epoxidation; c. ozonolysis). From this epoxi ketone (**34**), the *ent* - Ambrox (**10b**) was prepared in 3 steps (a. MCPBA; b. LiAlH₄; c. MsCl, Py) in 19% yield, the *ent* - (**8**) - *epi* - Ambracetal (**11b**) was obtained in one step (a. PTSA) in 54% yield and the oxides (**12b**) and (**12b'**) were prepared in 2 steps (a. LiAlH₄; b. MsCl, Py) in 24% and 14% yield, respectively.

In the second project, it was made an earliest investigation toward the synthesis of dinorlabdane *ent* - Eperuol (**26b**), starting from copalic acid (**3**). The main objective of the synthesis of this compound would be to do a careful analysis of its ¹³C NMR data and after compare with the natural Eperuol (**26a**) to confirm the stereochemistry of the carbon at C-13.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac	acetil
AcCl	cloreto de acetila
Ac ₂ O	anidrido acético
AMCPB	ácido meta-cloroperbenzóico
APTS	ácido para- toluenossulfônico
CCD	cromatografia em camada delgada
d	dubleto
DME	dimetoxietano
DEPT	aumento por transferência de polarização sem distorção
EM	espectro de massas
<i>ent</i>	enantiômero
endo	endocíclico
EtOH	etanol
EtO ⁻ Na ⁺	etóxido de sódio
exo	exocíclico
exp.	experimental
fig.	figura
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
lit.	literatura
M ⁺	íon molecular
m	multiplete
máx.	máximo
Me	metila
MeOH	metanol
MeO ⁻ Na ⁺	metóxido de sódio
(MeO) ₂ SO ₂	sulfato de dimetila
Me ₂ S	sulfeto de dimetila
<i>m/z</i>	relação massa carga
nm	nanômetro
NOE	efeito nuclear overhauser
ppm	partes por milhão
pf.	ponto de fusão
pi	piridina

<i>rf</i>	fator de retenção
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono - 13
s	singlete
TMS	tetrametilsilano
[α] _D	rotação específica
S _N 1	substituição nucleofílica de 1ª ordem
S _N 2	substituição nucleofílica de 2ª ordem
δ	deslocamento químico em partes por milhão
Δ ³	insaturação entre os carbonos C-3 e C-4
Δ ²	insaturação entre os carbonos C-2 e C-3
Δ ^{12E}	insaturação entre os carbonos C-12 e C-13 com isomeria <i>E</i> .
Δ ^{12Z}	insaturação entre os carbonos C-12 e C-13 com isomeria <i>Z</i> .

ÍNDICE GERAL

I	- Introdução	
I.1	- Terpenos	02
I.2	- Ambrox^R (10a) e derivados odoríferos.....	09
I.3	- Eperuol (26a)	11
II	- Resultados e discussão	
II.1	- Síntese do <i>ent</i> - Ambrox (10b) e dos derivados odoríferos de ambergris (11b), (12b) e (12b').....	15
II.1.1	- Síntese do <i>ent</i> - (8) - epi - Ambracetal (11b).....	22
II.1.2	- Síntese dos <i>ent</i> - óxidos dinorlabdanos (12b) e (12b')...	24
II.1.3	- Síntese do <i>ent</i> - Ambrox (10b).....	28
II.2	- Estudo sobre a síntese do <i>ent</i> - Eperuol (26b)	
II.2.1	- Determinação da estereoquímica absoluta do Eperuol (26a).....	34
II.2.2	- Síntese do <i>ent</i> - Eperuol (26b).....	36
III	- Conclusão	48
IV	- Parte Experimental	
IV.1	- Métodos gerais.....	51
IV.2	- Síntese do <i>ent</i> - Ambrox (10b) e dos derivados odoríferos de ambergris (11b), (12b) e (12b')	52
IV.3	- Síntese do <i>ent</i> - Eperuol (26b).....	62
V	- Tabelas	67
VI	- Referências bibliográficas	71
VII	- Espectros.....	77
VIII	- Anexos	
	- Compostos com estruturas numeradas	
	- Modêlos e enantiômeros	

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

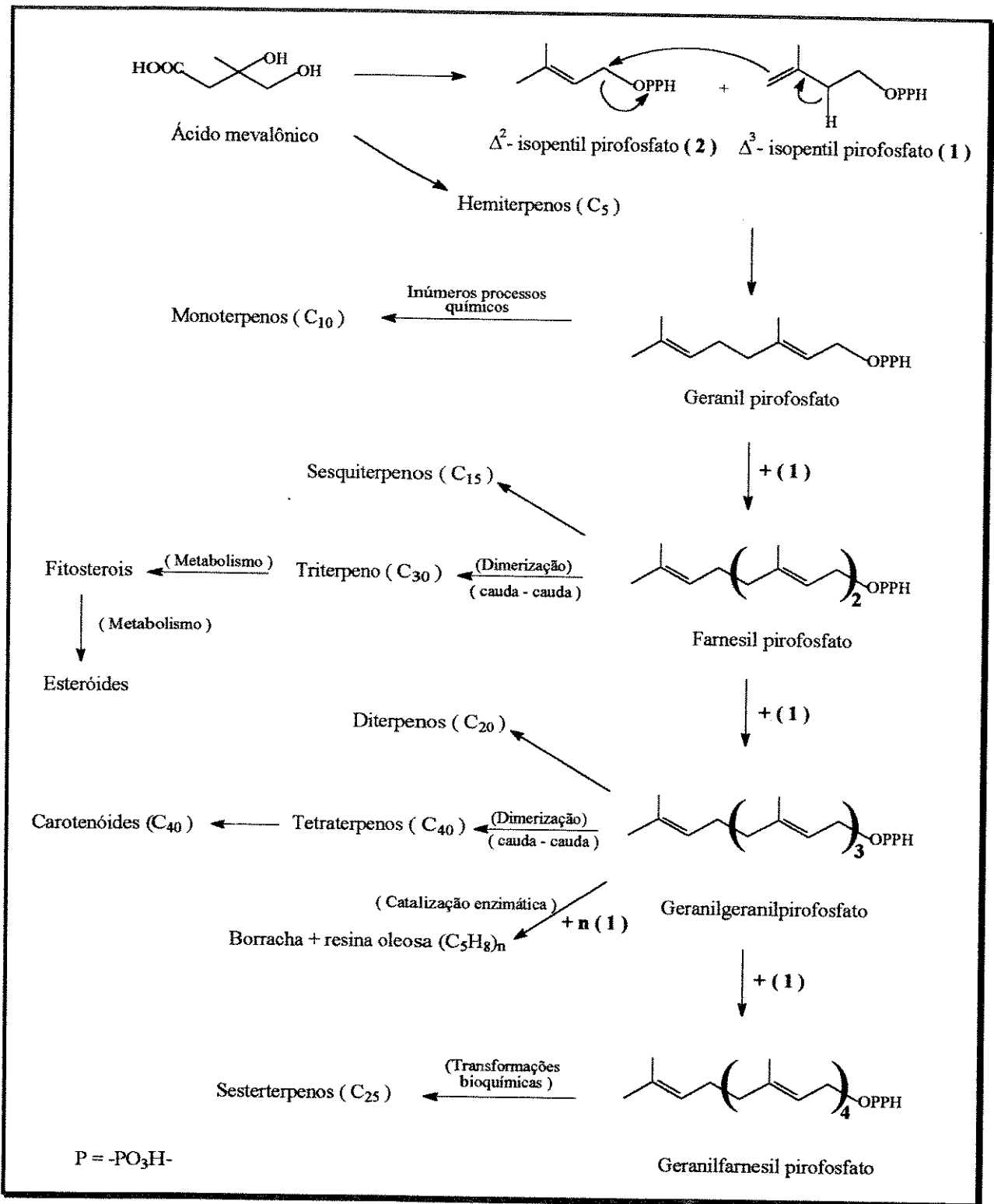
I.1 - Terpenos

A formação biogenética de uma grande variedade de produtos naturais de plantas e animais, ocorre através de um número limitado de caminhos biossintéticos. Um desses caminhos utiliza o acetato como material de partida, levando ao ácido mevalônico através de reações enzimáticas. Assim, a formação dos terpenos decorre de um processo estereoregulado, que envolve a junção de duas ou mais unidades de Δ^2 - e Δ^3 - isopentil pirofosfato [Δ^3 - IPP (1) e Δ^2 - IPP (2)] (Esquema [I]), obtidas do ácido mevalônico.¹

As células de uma grande variedade de plantas e um limitado número de insetos, produzem compostos do tipo terpenóides. Estudos a respeito do papel desses compostos na natureza, têm revelado que eles contribuem no metabolismo para a síntese de componentes essenciais para as plantas como pigmentos, açúcares, aminoácidos e certas coenzimas respiratórias e que um certo número deles tem uma função específica na fisiologia das plantas ou na ecologia. Finalmente, a acentuada propriedade organoléptica, característica de muitos terpenos constituintes de plantas florais, podem servir para atrair certos insetos com o objetivo de acelerar a polinização quando as plantas estão em florescência. Poucos insetos produzem e excretam ou emitem terpenos, que podem atuar como um mecanismo de defesa ou um atrativo sexual (feromônios).¹

Sabe-se há muitos séculos, que as flores, frutos, folhas e raízes de muitas plantas contém substâncias odoríferas voláteis chamadas óleos essenciais e que alguns também são encontrados em fontes animais. Dentre os constituintes dos óleos essenciais, encontram-se os terpenos que são isolados por vários métodos e então usados em preparações farmacêuticas, aromatizantes e perfumes. Com o desenvolvimento da química industrial nos séculos XIX e XX, a principal função dos terpenos tem sido como intermediários na preparação de uma grande variedade de compostos, os quais tem sido usados em plásticos, tintas, adesivos, comida, pesticida, agricultura, sabão, detergente, embalagem de comida, papel, perfume, artigos de tocador, borracha, tecido, tabaco e em uma numerosa diversidade de indústrias.^{1,2}

ESQUEMA [I] :



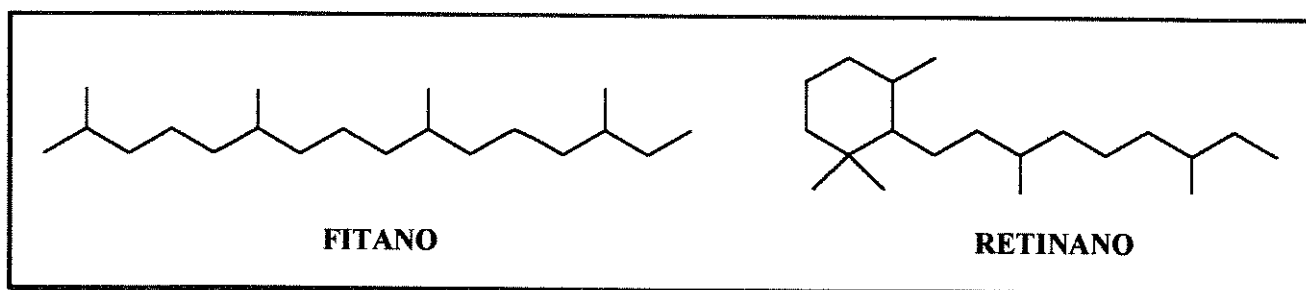
Porém, a maior aplicação dos óleos essenciais e dos terpenos isolados dos mesmos, está na fabricação de aromatizantes e perfumes para a indústria de cosmético, sabão e perfumaria. A maioria desses óleos são provenientes de fontes naturais, mas atualmente grandes esforços vem sendo despendidos na tentativa de reconstituí-los através de sínteses.¹

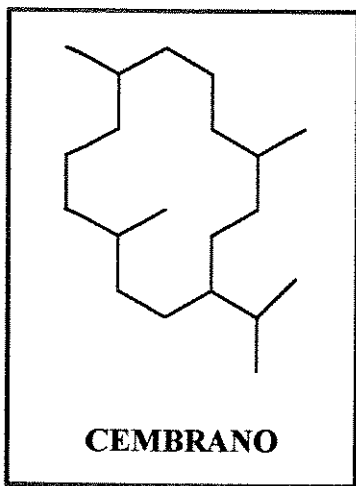
A seguir, daremos destaque à classe dos diterpenos, já que os compostos com os quais nós desenvolvemos este trabalho, classificam-se como tal.

Por volta de 1950, houve um grande desenvolvimento nos estudos sobre os terpenos, decorrente da introdução de técnicas de separação mais eficazes, bem como da utilização de poderosos métodos de análise estrutural (especialmente ressonância magnética nuclear), aliados aos progressos teórico e prático da química orgânica. Outro fator importante que contribuiu na distinção dos terpenos foram os conceitos biogenéticos. Especificamente na área dos terpenos o enunciado da " regra dos isoprenóides biogênicos " (Ruzicka,1953), ilustrado no esquema [I], segundo o qual, todos os terpenos são derivados diretamente ou através de ciclização, rearranjo ou dimerização do geraniol, farnesol, geranilgeraniol ou isoprenóides similares.^{1,3}

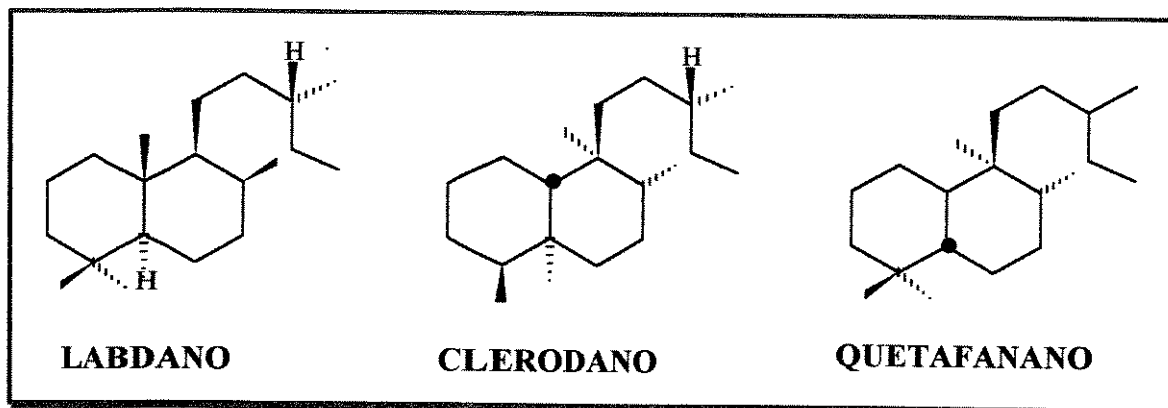
Particularmente, o conjunto desses fatores ajudou na descoberta de inúmeros diterpenos com vários tipos de esqueleto, bem como no conhecimento da configuração relativa da maioria deles e da configuração absoluta dos mais importantes. A seguir, podemos visualizar as principais estruturas dos diterpenos.³

Acíclicos e Monocíclicos

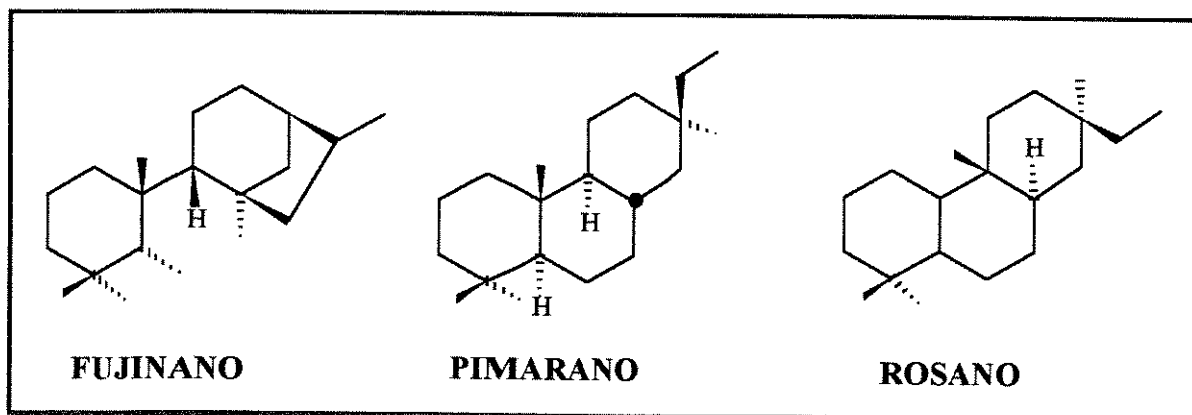


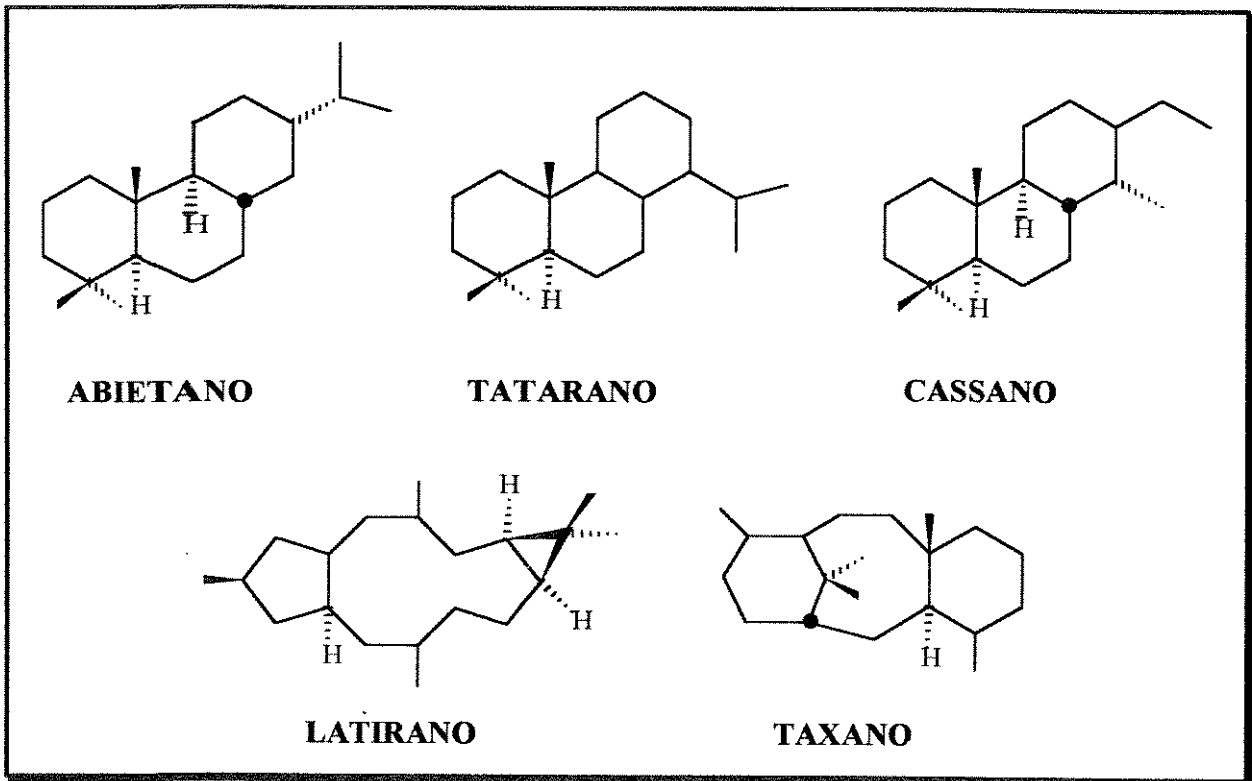


Bicíclicos

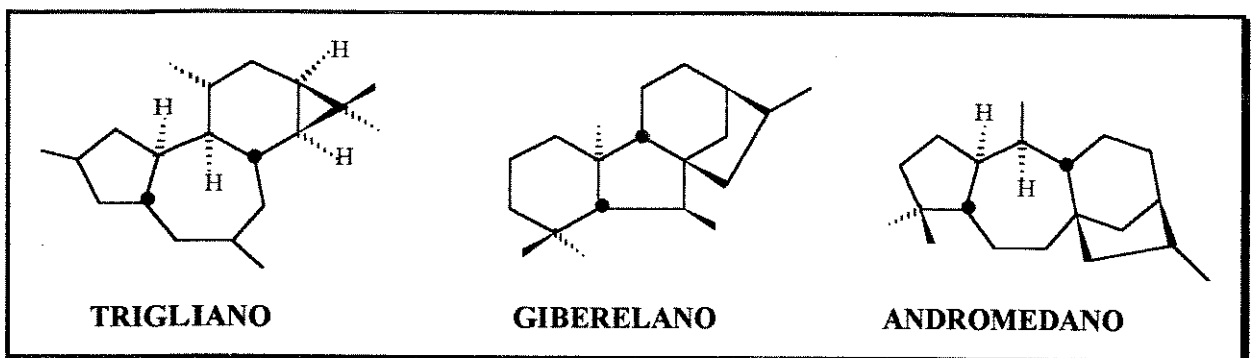


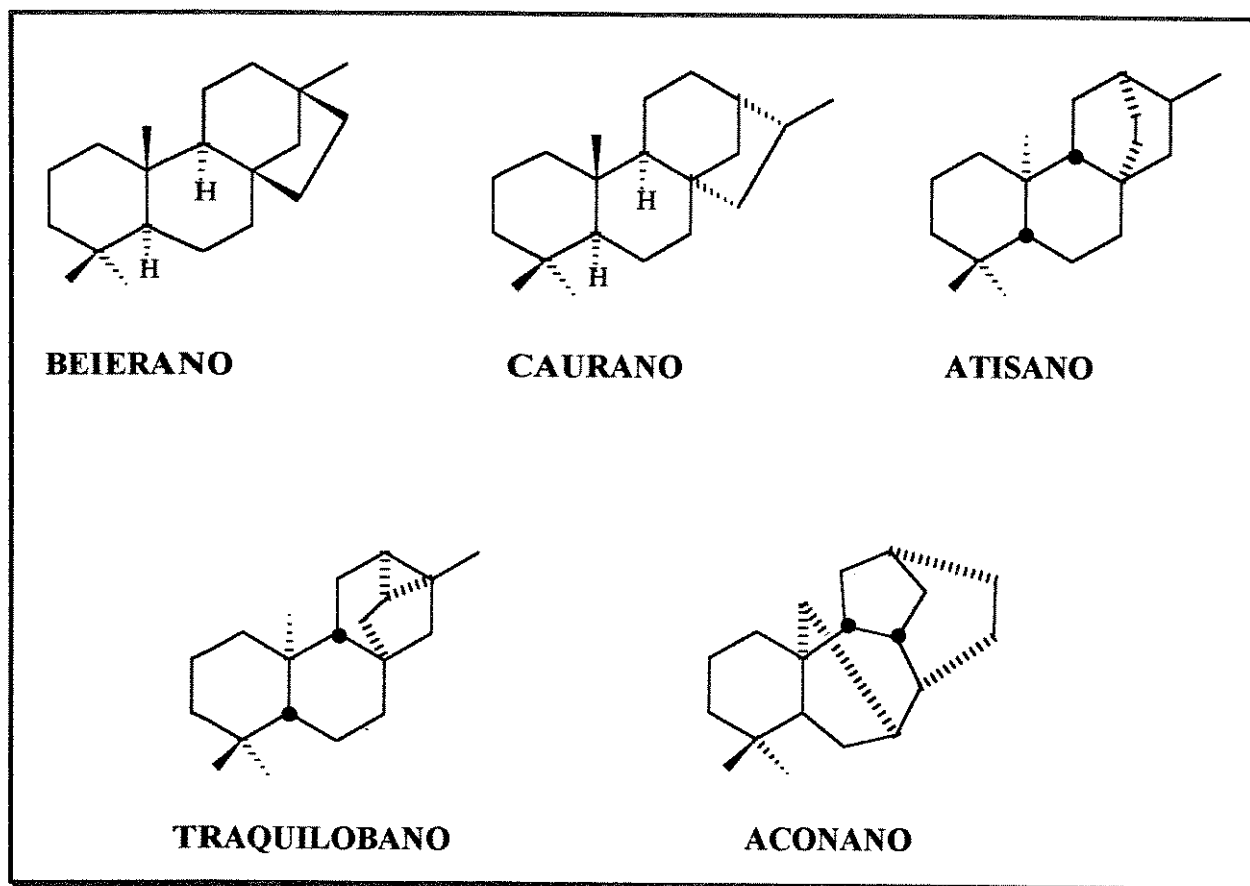
Tricíclicos





Tetracíclicos e Pentacíclicos





Os diterpenos são largamente distribuídos nas plantas e no reino animal, tanto terrestre como marinho e têm sido igualmente isolados de fósseis.

No reino vegetal eles ocorrem em muitas famílias de plantas superiores. As giberelinas são hormônios naturais de crescimento de plantas e são encontradas na maioria das ditas "verdes". Em particular, as resinas coníferas (*Pinaceae*, *Araucariaceae*, *Taxodiaceae*, *Cupressaceae* e *Podscarpaceae*) são fontes ricas de diterpenos. Equivalentemente ricas, são as resinas angiospermas, como as da família *Cistaceae*, *Leguminosae* e *Burseracea*.³

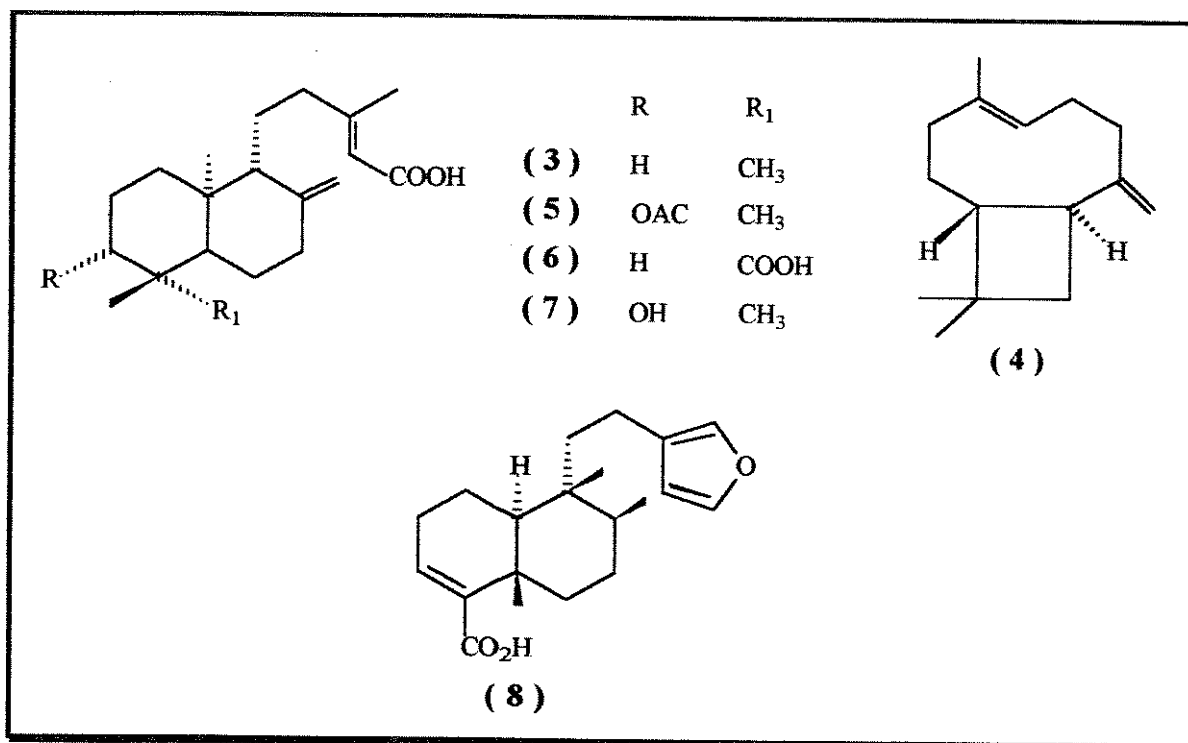
A resina jutaíca (ou jutahíca), utilizada em nosso trabalho, é também conhecida como óleo de copaíba ou resina Damar e representa o extrato do tronco e da raiz das *Hymenaeas* e das *Copaíferas*, que são árvores tropicais que crescem no norte do Brasil, especialmente no Pará. O termo resina Damar é errado, pois esta (uma fonte rica de triterpeno) é obtida a partir das plantas da família *Dipterocarpaceae*, enquanto os gêneros *Hymenaea* e *Copaífera* pertencem a família *Leguminosae*, sub família *Caesalpinoideae*.⁴

O óleo de copaíba é transparente, mais ou menos viscoso, tendo cor variável desde o amarelo-pálido até o castanho-claro dourado, sendo algumas vezes incolor e um pouco opalescente. Seu cheiro é forte e penetrante e o sabor acre, persistente, um pouco amargo e muito desagradável.⁵

A utilização deste óleo é bastante diversificada, indo desde a fabricação de vernizes e tintas para pintura de porcelana, até o emprego na medicina popular como cicatrizante, antitetânico, adstringente, expectorante, etc. É mais reputado e mais caro quanto mais escuro e mais espesso, visto que o seu valor terapêutico parece ser maior.⁵

Sabe-se que o óleo de copaíba⁶ é constituído de componentes neutros (~79 %), principalmente de cariofileno (4) (sesquiterpeno) e de compostos ácidos diterpênicos da classe labdano e clerodano (~17 %). Os principais constituintes ácidos^{6,7} são: ácido copálico⁴ (3), ácido 3 α - acetoxicopálico (5), ácido *ent* - agático (6), ácido 3 α - hidroxycopálico (7) e ácido (+) - hardwickiço (8).^{8,9}

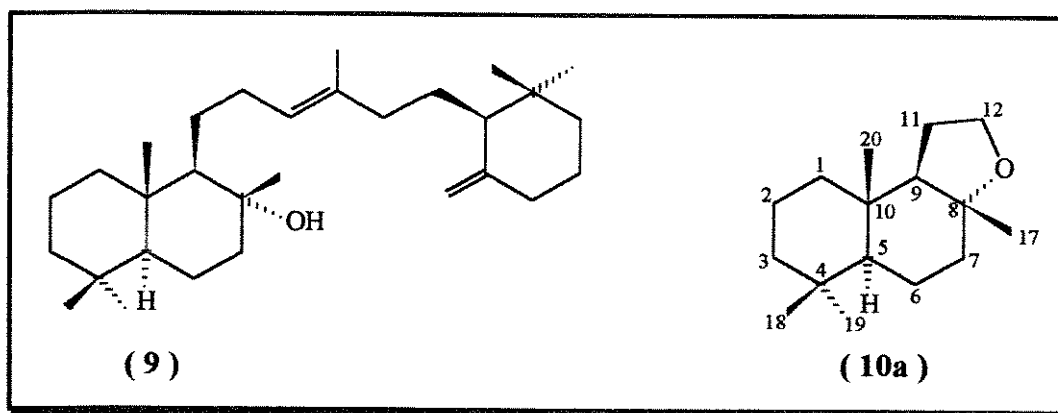
A depender da origem do óleo, existe uma sensível diferença nas características citadas anteriormente e na proporção dos ácidos presentes.



O nosso trabalho tem por objetivo sintetizar alguns derivados odoríferos de ambergris e o álcool dinorditerpeno *ent* - Eperuol (26 b), a partir do ácido copálico (3).

I.2 - Ambrox^R (10a) e derivados odoríferos de ambergris.

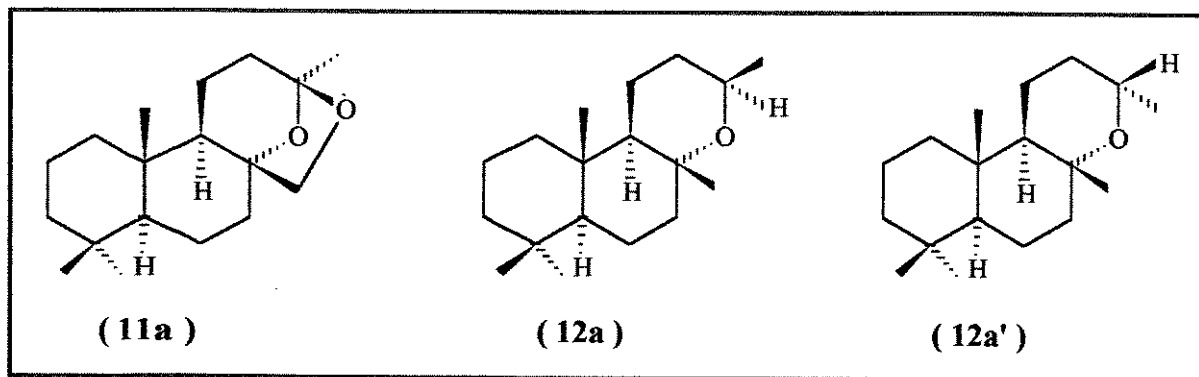
O aumento constante no uso de cosméticos em todo mundo, tem levado a uma crescente procura por todos os tipos de perfumes. Dentre os perfumes de origem animal, como almíscar e óleo de castor, o ambergris tem despertado há muito tempo um grande interesse por parte dos perfumistas, devido a sua apreciável fragância e seu poder de fixação. Ele é um produto metabólico, encontrado no intestino de uma espécie de baleia (*Physeter macrocephalus L.*), cujo principal constituinte é um álcool triterpênico chamado (+) - ambreina (9). Após alguns anos de envelhecimento, este álcool é decomposto pela ação do ar e da luz solar, fornecendo compostos odoríferos monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos que são utilizados na perfumaria como valiosos ingredientes de muitas fragâncias finas.¹⁰⁻¹² Um desses compostos, o (-) - óxido norlabdano - Ambrox^R (10a)#, foi sintetizado pela primeira vez por Stoll e Hinder em 1950 e somente mais tarde, encontrado como constituinte natural no próprio ambergris e nos óleos essenciais do cipreste *Cupressus sempervivens L.*, da salvia *Salvia sclarea L.* e do sargaço *Cistus labdaníferas L.*, bem como no tabaco *Nicotiana tabacum.*¹³



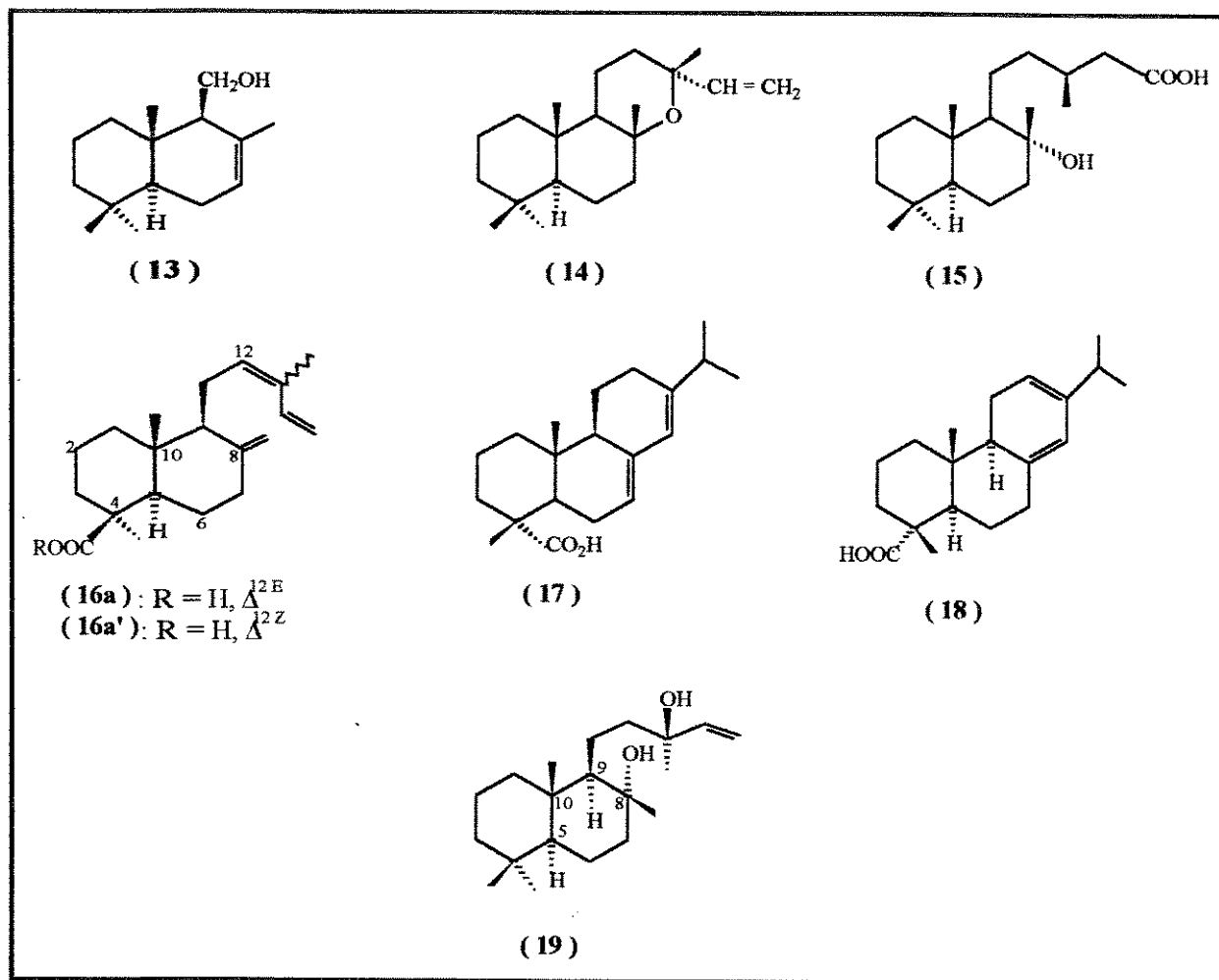
Ambrox^R (10a) é marca registrada da indústria Firmenich S.A. (Suíça)

A grande escassez das fontes naturais e a crescente procura de odoríferos do tipo ambergris, tem levado os químicos a pesquisarem rotas sintéticas comercialmente viáveis, para obtenção de compostos com o odor desejado. Este interesse vem sendo comprovado pelo vasto número de publicações sobre o assunto nos últimos anos.¹⁰⁻¹⁹

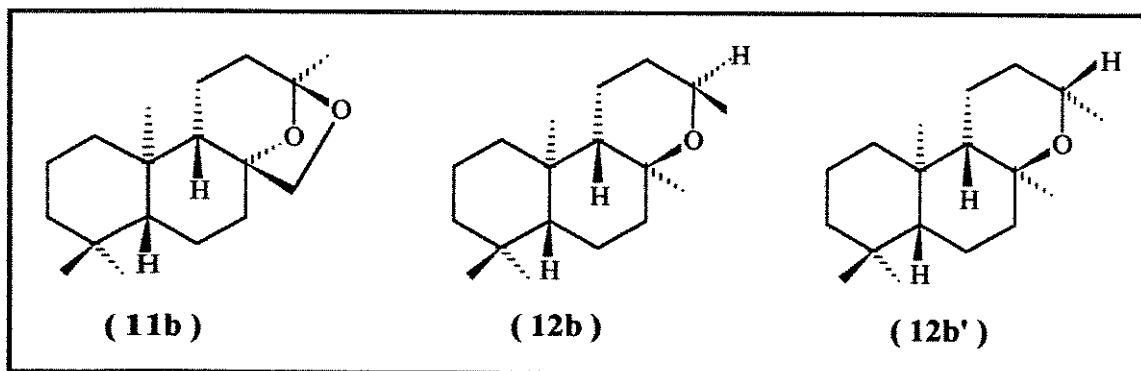
Pode-se citar o Ambracetal^{14,15} (11a) e os óxidos dinorlabdanos¹⁶ (12a) e (12a') como opções sintéticas, porém o (-) - Ambrox^R (10a)^{10-12, 17-19} é atualmente o constituinte comercial mais importante para substituir o raro ambergris, já que possui um forte e persistente aroma do tipo ambar.¹³ Os seus enantiômeros diferem quanto a intensidade deste aroma, sendo que o (-) - (10a) é 10 vezes mais forte do que o (+) - (10b).¹⁰



A maioria das sínteses realizadas com sucesso tem partido de diterpenos e sesquiterpenos naturais tais como, (-) - drimenol (13),²⁰ (-) - óxido de manoila (14),²¹ (-) - ácido labdanólico (15),¹⁶ ácido comúncio (16a) e (16a'),^{12,14} ácido abiético (17),^{22,23} ácido levopimárico (18)²⁴ e principalmente o (-) - esclareol (19),^{13,15a,25} que possui a vantagem de ter a mesma configuração dos quatro centros assimétricos C-5, C-8, C-9 e C-10 presentes no Ambrox^R (10a).



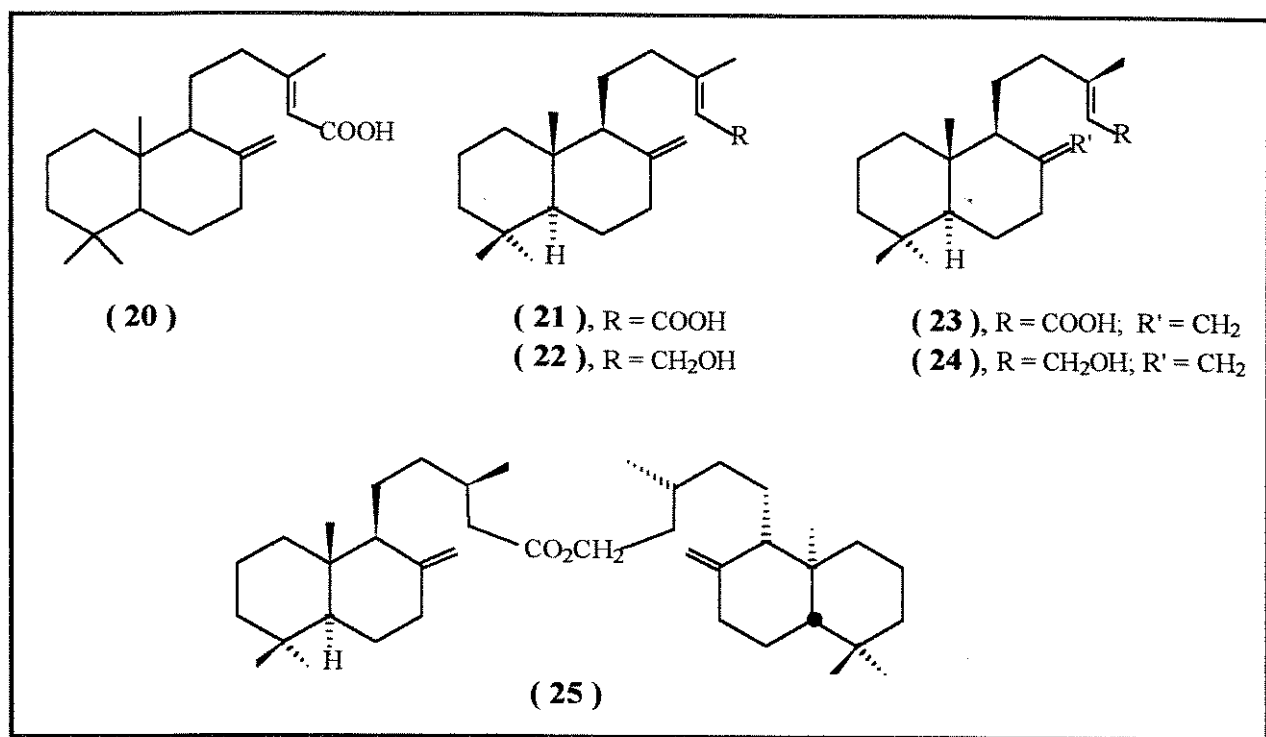
Visto que o nosso grupo vem utilizando sistematicamente o ácido copálico (3), como sinton quiral em sínteses, efetuamos a partir deste, a síntese do *ent*- Ambrox (10b) e dos derivados de ambergris (11b), (12b) e (12b').



I.3 - Eperuol (26a).

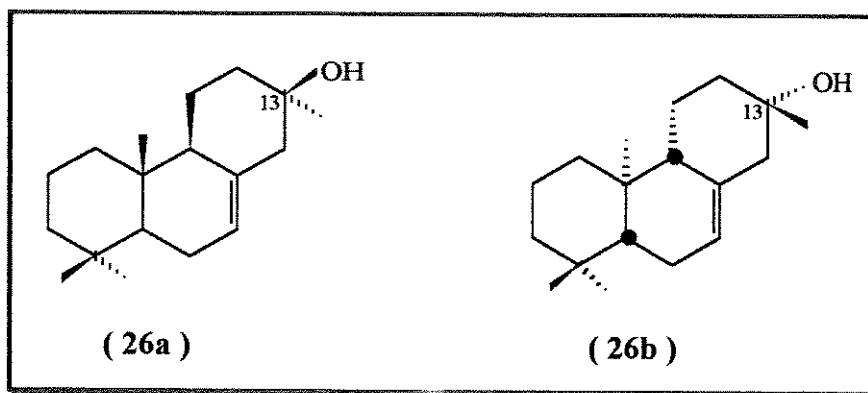
A *Eperua purpurea benth.* (*Leguminosae*) é uma espécie de árvore que cresce em solo arenoso, organicamente rico na superfície, úmido e ácido, da floresta do sudoeste da Venezuela, sudoeste da Colômbia e noroeste do Brasil. Devido a sua notável resistência ao ataque de insetos, sua madeira é frequentemente usada para construções de pontes rurais. Esta resistência é atribuída a presença da resina oleosa, produzida em abundância pelo tronco.²⁶

Como parte de um projeto realizado por *Medina e Santis*²⁷, que vem relacionando o conteúdo do produto metabólico secundário nas plantas e seu domínio nos diferentes tipos de floresta, foram isolados e identificados os principais constituintes ácidos (20), (21) e (23) e neutros (22), (24) e (25) da *E. purpurea*, que estão dispostos a seguir. Vale ressaltar, que a resina foi coletada no final da estação seca (fevereiro), na área de São Carlos do Rio Negro, Amazônia Venezuelana.



Dando seguimento aos seus estudos, os mesmos pesquisadores²⁶ isolaram e identificaram os constituintes minoritários da fração neutra, dentre os quais o álcool Eperuol, cuja estrutura e estereoquímica foram também propostas, sendo como (26a).

Partindo do ácido copálico (**3**), efetuamos um estudo para a síntese do *ent* - Eperuol (**26b**) com o intuito de confirmar a estereoquímica do centro assimétrico C-13, e também da configuração absoluta proposta por *Medina e Santis*.²⁶



II - RESULTADOS E DISCUSSÃO

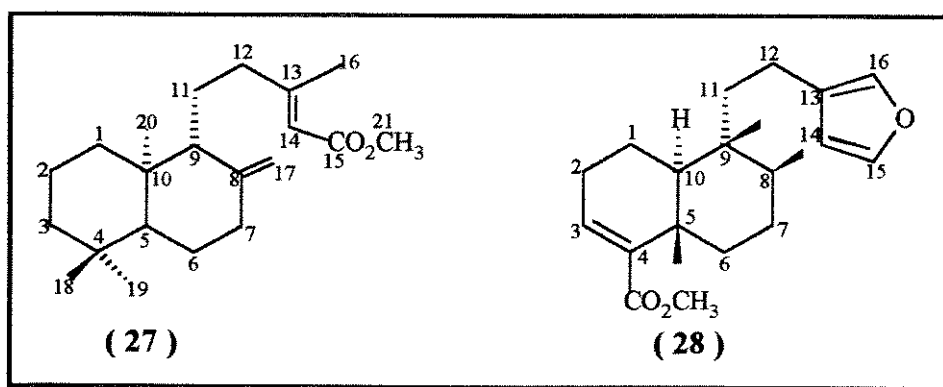
II - RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.1 - Síntese do *ent* - Ambrox (10b) e dos derivados de ambergris (11b), (12b) e (12b').

- Esterificação da fração ácida do óleo de copaíba com $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$.

O ácido copálico (3), utilizado nas sínteses realizadas neste trabalho, foi obtido do óleo de copaíba de origem comercial através de uma extração ácido-base.⁴ A fração neutra foi desprezada, enquanto a fração ácida foi cromatografada em coluna de gel de sílica (SiO_2). Verificou-se que dentre os vários ácidos diterpênicos presentes, tinha-se como principais constituintes o ácido copálico (3) e o ácido hardwíckico (8).

Devido a dificuldade encontrada para separar os ácidos (3) e (8), que possuem praticamente o mesmo valor de *rf* em CCD, optou-se pela esterificação desta fração, pois os ésteres correspondentes mostraram ser mais fáceis de separar. Escolheu-se a esterificação com sulfato de dimetila, por se tratar de um método simples e eficiente.²⁸



A obtenção do copalato de metila (27) foi confirmada no espectro no IV (fig.1), pelas absorções do estiramento do grupo carbonila de éster conjugado a 1720cm^{-1} e dos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C-O a 1225 e 1148cm^{-1} , respectivamente.

No espectro de RMN ^1H (fig.2) observa-se um singlete bem definido em δ 3,61ppm, confirmando a presença de um grupo metoxila. Os dois singletos largos em δ (ppm) 4,48 e 4,81 caracterizam os prótons ligados a dupla exocíclica e um singlete em δ 5,54ppm refere-se ao próton olefinico ligado ao

C-14. A metila sobre o carbono sp^2 (C -13) aparece como um singlete em δ 2,12ppm, enquanto que as metilas ligadas aos carbonos quaternários C-4 e C-10 estão respectivamente, em δ (ppm) 0,67 (s); 0,80 (s) e 0,87 (s).

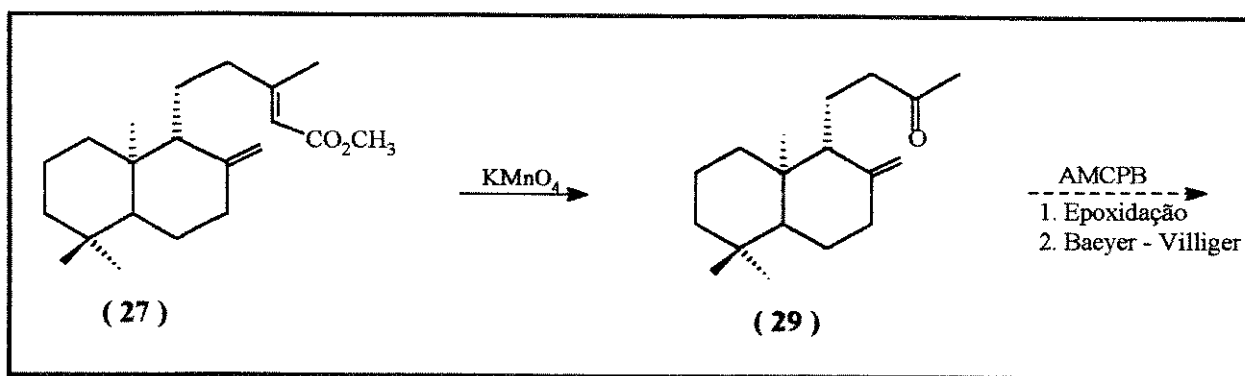
Os dados espectroscópicos deste composto estão coerentes com os valores descritos na literatura.⁶

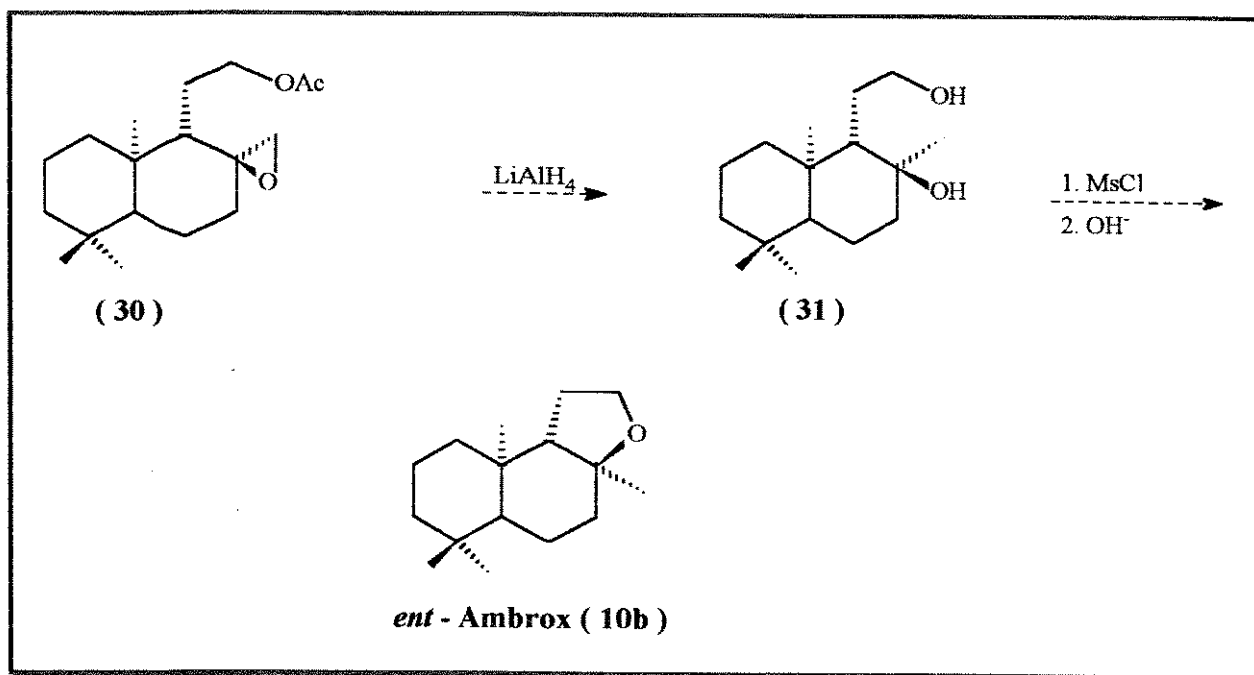
Quanto ao espectro de RMN 1H (fig.4) do hardwickato de metila (28), observam-se quatro sinais na região de prótons olefínicos: um tripleto em δ 6,53ppm ($J = 3,75Hz$), correspondente ao próton ligado ao C-3; um singlete largo em δ 7,10ppm referente ao próton α mais protegido do anel furano, ou seja, o próton ligado ao C-16; o outro próton α ligado ao C-15 aparece como um tripleto pouco resolvido em δ 7,26ppm ($J = 1,70Hz$) devido ao acoplamento com o próton β em C-14 e o acoplamento a longa distância com o outro próton ligado ao C-16, com uma constante de valor aproximado ao anterior. Finalmente, o próton β que deveria aparecer como um dubleto ($J = 1,70Hz$) devido ao acoplamento com o próton ligado ao C-15 é observado com um singlete largo em δ 6,14ppm. A metila do éster aparece como um singlete em δ 3,62ppm, enquanto que as outras ligadas aos C-5, C-8 e C-9 aparecem em δ (ppm) 1,23 (s); 0,84 (d, $J = 6,30Hz$) e 0,76 (s), respectivamente.

Estes valores estão em concordância com os valores encontrados na literatura.⁸

De posse do copalato de metila (27) puro, sugeriu-se a primeira rota sintética para obtenção do *ent* - Ambrox (10b)^{10,19} mostrada no esquema [II]:

ESQUEMA [II]:

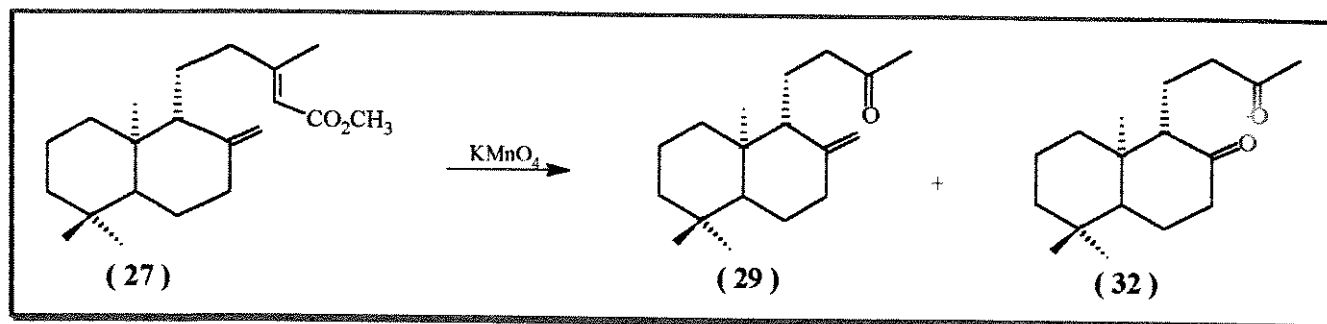




- Oxidação do copalato de metila (27) com permanganato de potássio.

A primeira etapa consistiu em uma oxidação do copalato de metila (27) com permanganato de potássio, que é um agente oxidante bastante utilizado, por ser muito versátil e vigoroso.²⁹

A oxidação do substrato (27) com este reagente foi realizada sob duas condições experimentais. Na primeira, a reação foi feita em duas fases utilizando-se um sal de amônio quaternário,^{30,31} que teve a função de transportar o íon permanganato presente no meio aquoso para a fase orgânica, onde ocorreu a reação. Repetiu-se várias vezes este procedimento, obtendo-se uma mistura da monocetona (29) e da dicetona (32), sempre em baixo rendimento.



A obtenção da monocetona (29) foi comprovada através de seu espectro de RMN ^1H (fig.5), pelo sinal em δ 2,02ppm correspondente a metilcetona e pelo desaparecimento do sinal em δ 3,61ppm referente ao grupo metoxila do (27). Os prótons ligados a dupla exocíclica terminal, aparecem em δ (ppm) 4,40 (sl, 1H) e 4,77 (sl, 1H). Estes valores estão coerentes com os do enantiômero (I).³²

A dicetona (32) foi identificada através de seu espectro de RMN ^1H (fig.7) pelo sinal do grupo metilcetona em δ 2,10ppm e pela ausência dos sinais de prótons olefínicos.

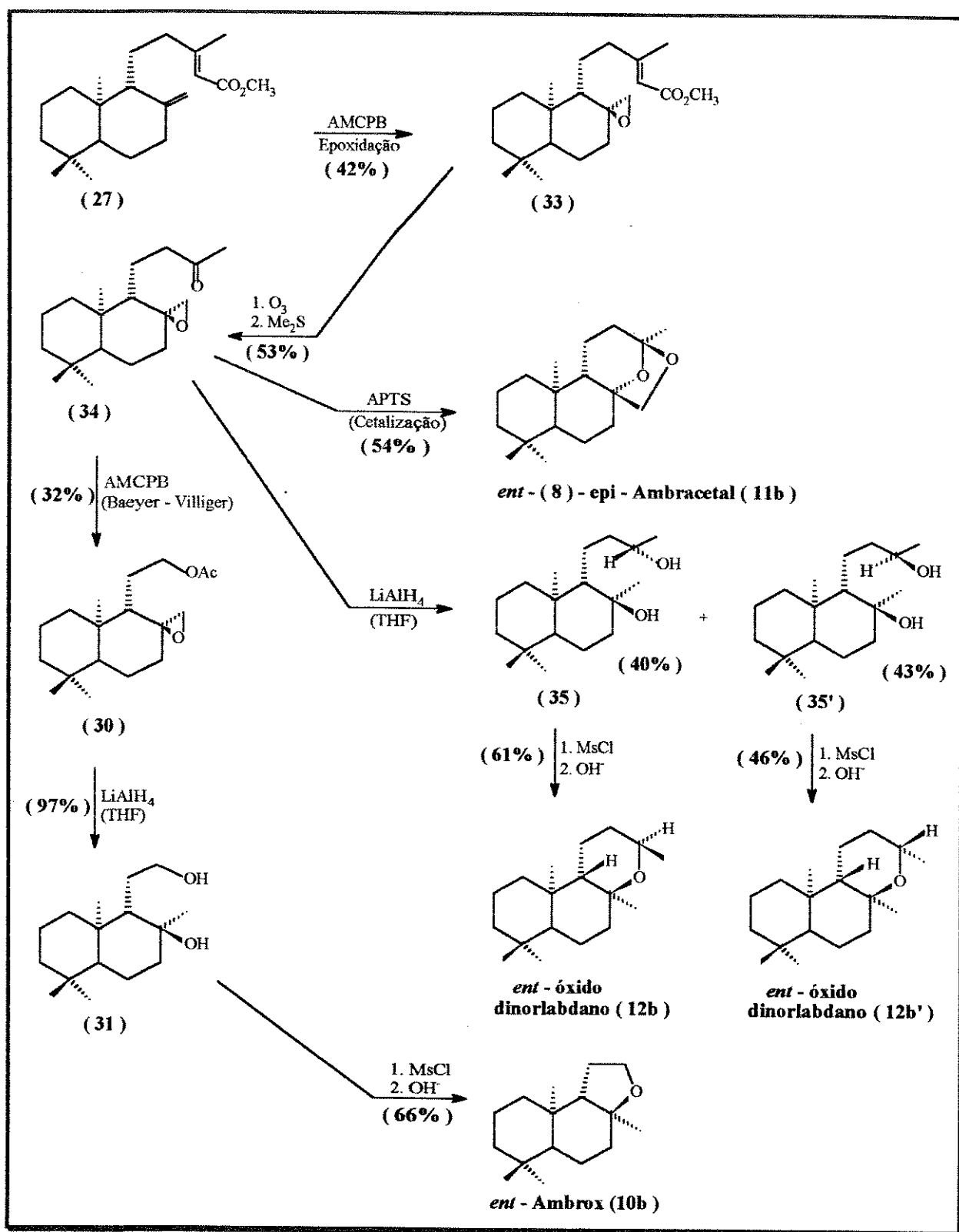
No espectro no IV (fig.6) têm-se as absorções do estiramento da carbonila de cetona a 1709cm^{-1} e do estiramento assimétrico do grupo $\text{CH}_3\text{-C=O}$ a 1458cm^{-1} .

Os dados espectroscópicos acima, estão coerentes com os valores descritos na literatura³³ e também com os do modelo (II).³⁴

Na tentativa de melhorar o rendimento da oxidação, passou-se a realizá-la com permanganato de potássio na presença de sulfato de magnésio,³⁵ onde este último foi utilizado para manter a neutralidade do meio já que forma hidróxido de magnésio. Iniciou-se a reação à temperatura ambiente e depois com aquecimento à temperatura de refluxo do solvente (acetona). Não se obteve um rendimento satisfatório com nenhum destes procedimentos, aumentando apenas a concentração da dicetona (32) quando se elevou a temperatura.

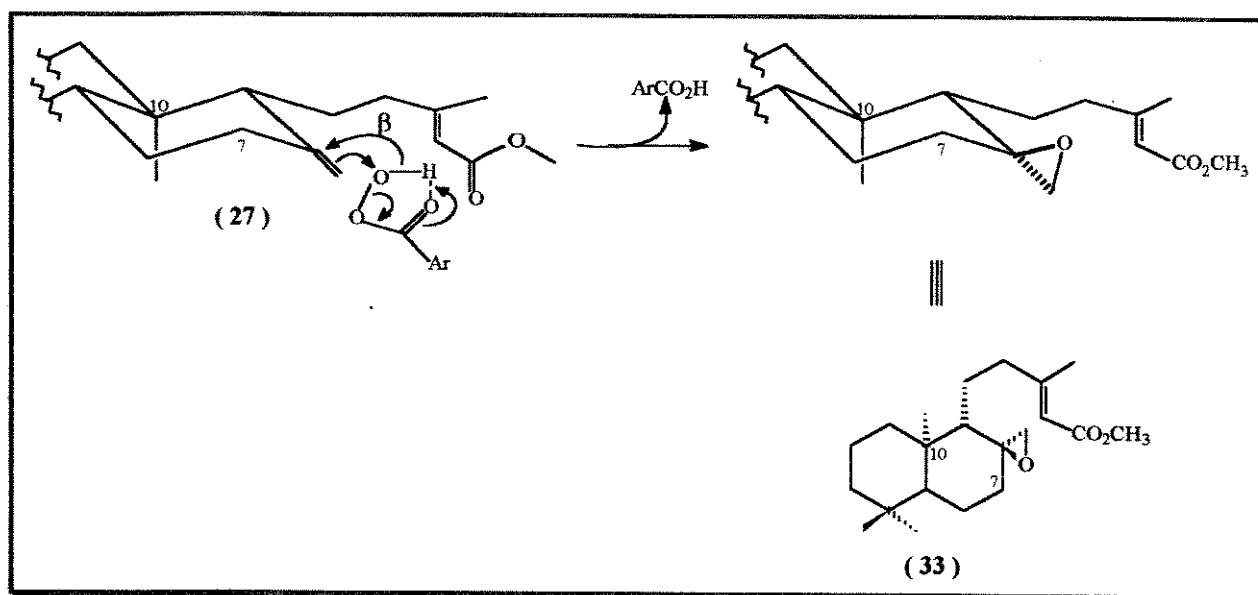
Devido à dificuldade encontrada em obter bons resultados com o emprego do permanganato de potássio, resolveu-se modificar a rota sintética para utilizar agora a reação de ozonólise³⁶ na oxidação da cadeia lateral. Esta rota proporcionou também a síntese do *ent* - (8) - *epi* - Ambracetal (11b)³⁰ e dos *ent* - óxidos dinorlabdanos¹⁶ (12b) e (12b'). As etapas podem ser acompanhadas no esquema [III]:

ESQUEMA [III]:



- Reação de epoxidação do copalato de metila (27).

Na reação de epoxidação da dupla exocíclica do anel B do composto (27), utilizando-se ácido m-cloroperbenzóico,³⁷ obteve-se apenas um isômero verificado inicialmente pela presença de uma única mancha na CCD. Devido ao impedimento estérico à face α da dupla ligação, causado pelo grupo metil em C-10, sugeriu-se o ataque do perácido pela face β levando a formação do epóxido (33).



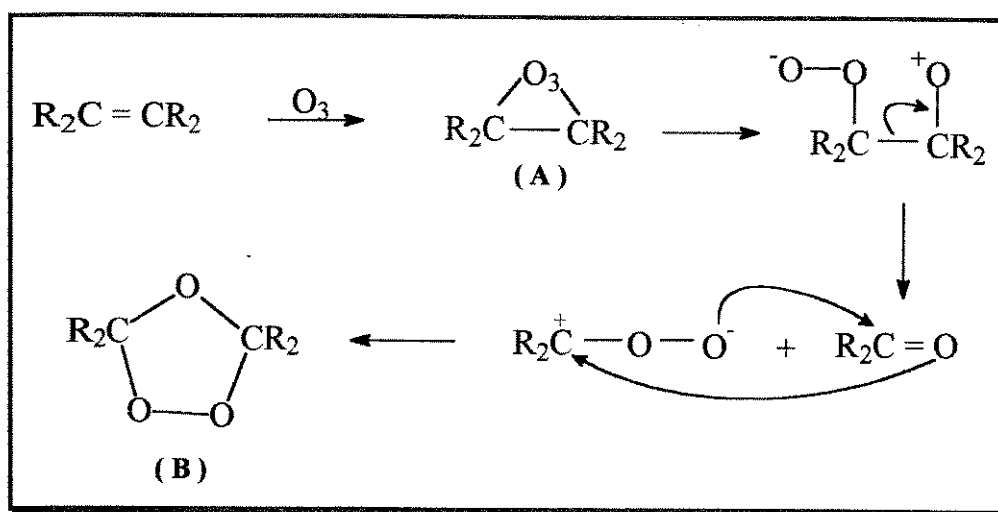
A confirmação da formação do epóxido β veio com a análise dos dados de RMN ¹H (fig.10), onde observou-se um acoplamento a longa distância de um dos prótons do sistema AB do epóxido que, segundo um estudo feito por *Grant e Weavers*,³² só é observado em epóxidos exocíclicos com metilenos pseudo axiais. Assim, estes prótons geminais acoplam entre si gerando um dubleto ($J_{AB} = 4,32\text{Hz}$) observado em δ 2,50ppm e o próton *exo* do epóxido acopla com o próton ligado ao C-7 em axial, aparecendo como um duplo dubleto ($J_{AB} = 4,32\text{Hz}$) e ($J_{LD} = 1,80\text{Hz}$) em δ 2,74ppm.

O espectro no IV (fig.9) mostra fortes absorções a 1720 e 1649 cm^{-1} , características dos estiramentos da carbonila do éster insaturado e da dupla ligação, respectivamente. A absorção referente ao estiramento simétrico da ligação C-O do anel do epóxido está situada a 1280 cm^{-1} .

Na literatura,³⁰ encontra-se o modelo (III), cujos dados espectroscópicos corroboram a estrutura deste composto como sendo (33).

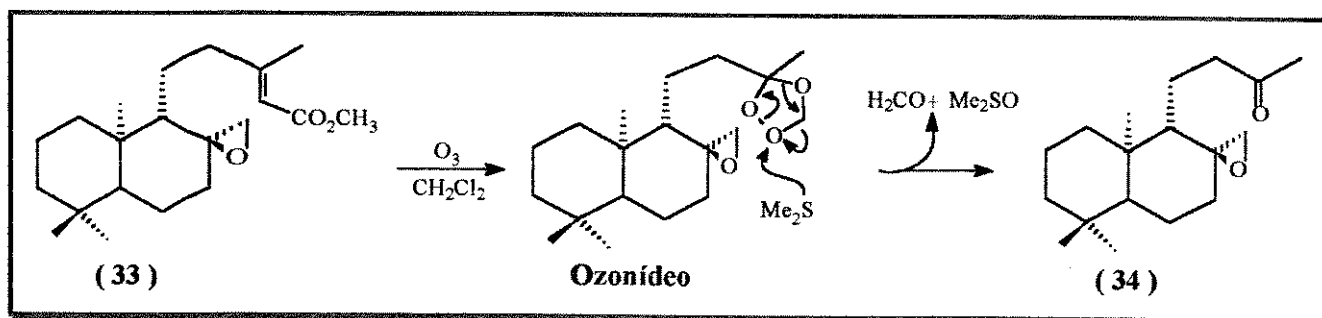
- Reação de ozonólise do epoxiéster (33).

Segundo o mecanismo de *Criegee*,^{38a} o ozônio reage com a dupla ligação do substrato, formando inicialmente um ozonídeo primário ou molozonídeo (A), instável, o qual rearranja para um ozonídeo mais estável (B):



A conversão do produto de ozonólise peroxídica em um produto não peroxídico, pode ser feita por métodos de oxidação, redução, hidrólise e decomposição térmica.^{38b} Escolheu-se o método redutivo, por ser o mais adequado na conversão de produtos de ozonólise peroxídica para aldeídos e cetonas. Foram testados vários agentes redutores, tais como, tiouréia,³⁹ zinco em ácido acético⁴⁰ e sulfeto de dimetila,³⁶ sendo que este último apresentou melhores resultados.

Submeteu-se então o composto (33) a ozonólise,³⁶ utilizando-se o Me_2S para clivagem do ozonídeo formado, acompanhando-se a evolução da reação por CCD.



O produto da reação mostrou ser muito instável, convertendo-se em outro composto, que após caracterização, através dos dados de RMN 1H (fig.13), RMN ^{13}C (fig.14) e IV (fig.12), revelou ser o *ent* - 8 - epi - Ambracetal (11b). Estes dados serão discutidos no próximo ítem.

Devido a esta instabilidade, a purificação do referido produto requereu rapidez e cuidados, no sentido de evitar a abertura do epóxido.

A ozonólise do composto (33) foi confirmada no espectro de RMN 1H (fig.13) do produto da reação, pela presença do singlete em δ 2,09ppm referente ao grupo metilcetona e pelo desaparecimento dos sinais da metoxila e do próton olefinico ligado ao C-14. O dubleto em δ 2,49ppm ($J_{AB} = 4,50Hz$, H_{endo}) e o duplo dubleto em δ 2,82ppm ($J_{AB} = 4,50Hz$, H_{exo}) e (acoplamento a longa distância, $J_{LD} = 1,80Hz$, H_{exo}) decorrentes dos prótons geminais do epóxido, corroboram que obtivemos o composto (34).

As absorções a 1716 e $967cm^{-1}$ no espectro no IV (fig.12), são correspondentes ao estiramento da carbonila de cetona e ao estiramento assimétrico do epóxido, respectivamente.

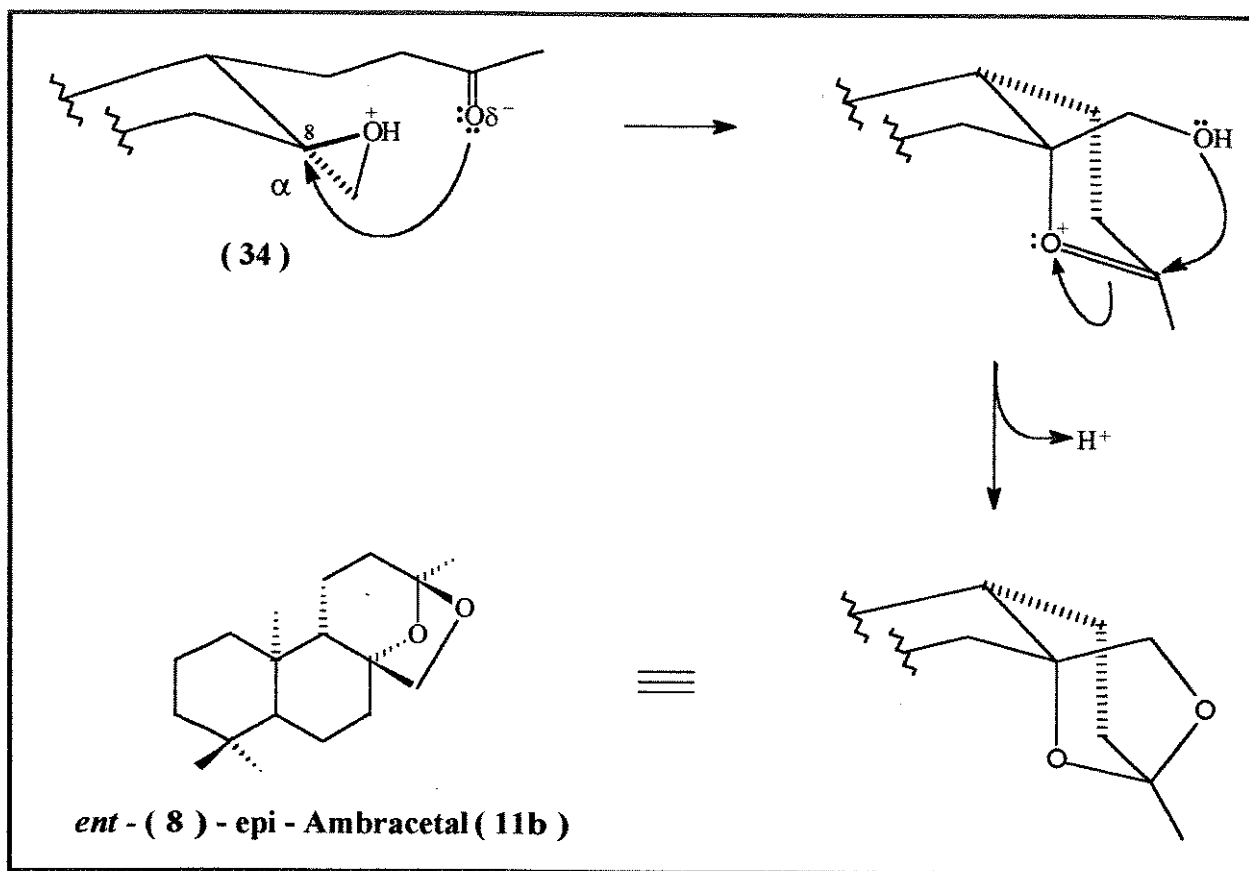
Estes dados espectroscópicos estão coerentes com os valores relatados na literatura³² para o enantiômero (IV).

II.1.1- Síntese do *ent* - (8) - epi - Ambracetal (11b).

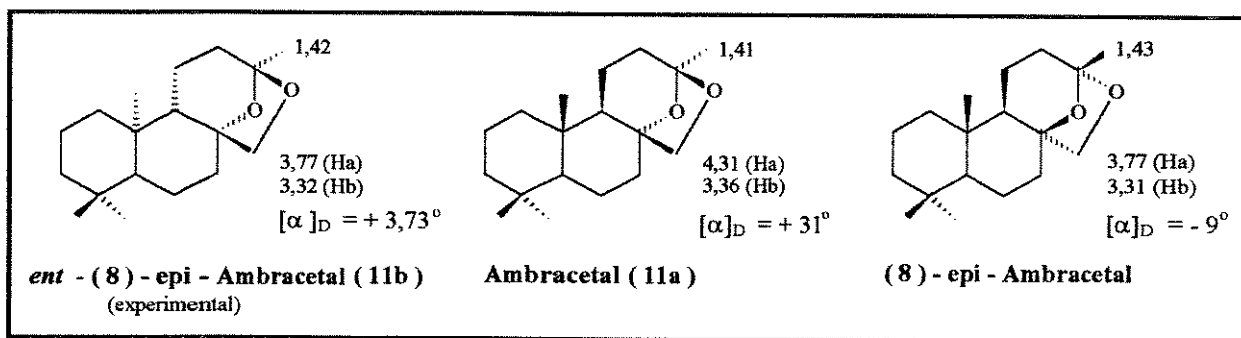
- Reação de ciclização do β - epoxicetona (34).

Na formação do cetal (11b),⁴¹ a abertura do anel do epóxido e a reação de cetalização acontecem simultaneamente. Assim, após a protonação do epóxido ocorre o ataque nucleofílico da carbonila ao C-8, levando a abertura do

epóxido e à ciclização. O mecanismo de cetalização proposto pode ser acompanhado abaixo :



Comparando-se os dados de RMN ¹H (fig.16) e [α]_D do composto (11b), obtido experimentalmente, com os do Ambracetal (11a) e do 8-epi-Ambracetal descritos na literatura,⁴¹ confirma-se a obtenção do *ent*-8-epi-Ambracetal.



No espectro no IV (**fig.15**) observam-se as absorções características do estiramento assimétrico do sistema C-O-C a 1144, 1112, 1034 e 1025 cm^{-1} , que estão coerentes com os valores encontrados na literatura⁴² para o (8) - epi - Ambracetal.

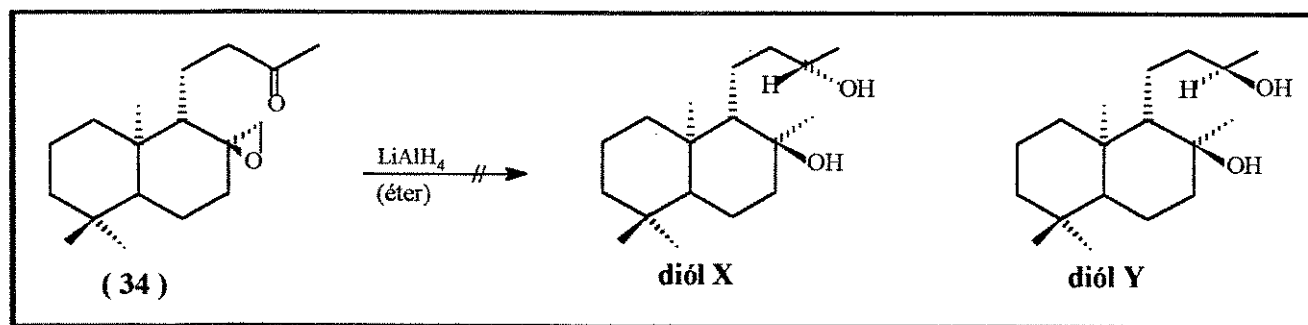
Concluída a síntese de (11b), que foi realizada em 3 etapas a partir de (27), com 12 % de rendimento total, partiu-se para a obtenção dos *ent* - óxidos dinorlabdanos (12b) e (12b').

II.1.2 - Síntese dos *ent* - óxidos dinorlabdanos (12b) e (12b').

- Redução do epoxicetona (34).

Para a síntese dos *ent* - óxidos dinorlabdanos (12b) e (12b'), o composto (34) foi submetido a redução com LiAlH_4 em éter etílico¹⁶ para a obtenção dos correspondentes dióis, (35) e (35').

Obteve-se dois produtos numa proporção de 1:1, os quais foram purificados e seus dados espectroscópicos analisados individualmente.



Baseando-se nas estruturas X e Y que esperávamos obter, analisou-se o espectro de RMN ^1H (**fig.19**) do composto menos polar e constatou-se a ausência do singlete referente a Me-16 em δ 2,09ppm, a qual aparece agora como um dubleto em δ 1,15ppm ($J = 6,3\text{Hz}$). Um multipletto na região de δ (ppm) 3,71 - 3,78 com integração para 1 próton, sugere que esta multiplicidade deve ser decorrente do próton ligado ao carbono carbinólico C-13. No entanto, a presença de um sistema AB caracterizado por dois dubletos em δ (ppm) 2,57 e 2,80 ($J = 4,0\text{Hz}$), mostrou que o epóxido permaneceu intacto.

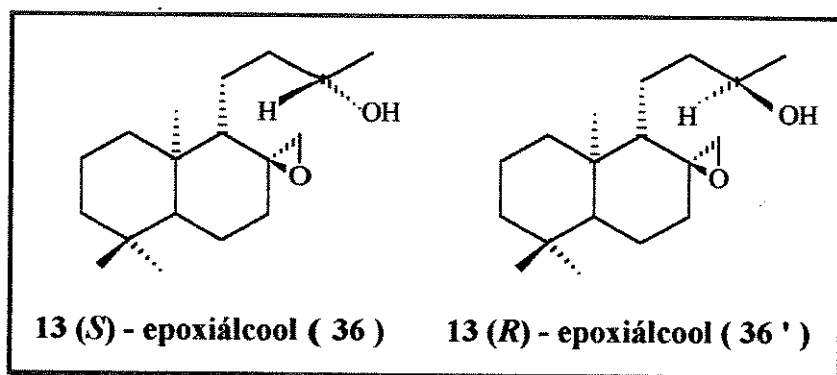
No espectro no IV (**fig.18**) destaca-se o desaparecimento da banda de absorção do estiramento da ligação C=O a 1716 cm^{-1} e a presença das bandas

de absorção de estiramento de grupo O-H a 3427cm^{-1} e a de estiramento simétrico da ligação C-O de anel de epóxido a 1265cm^{-1} .

Foram feitas as mesmas análises para o isômero mais polar, onde no espectro de RMN ^1H (fig.21) aparece também a Me-16 como um dubleto em δ 1,15ppm ($J = 4,50\text{Hz}$) e o próton ligado ao carbono carbinólico C-13, como um multiplete na região de δ (ppm) 3,68 - 3,74. Novamente se observa a presença de um sistema AB, o qual aparece como dois dubletos em δ (ppm) 2,52 e 2,79 ($J = 4,5\text{Hz}$).

No espectro no IV (fig.20) a banda de absorção de estiramento de grupo O-H aparece a 3314cm^{-1} e a de estiramento assimétrico da ligação C-O de anel de epóxido a 978cm^{-1} . Também houve o desaparecimento da banda de absorção do estiramento da ligação C=O a 1716cm^{-1} , observado para (34).

Foram atribuídas as estruturas (36) para o composto menos polar e (36') para o mais polar, baseando-se nos estudos posteriores discutidos abaixo.



Diante dos resultados obtidos da reação anterior, partiu-se então para a conversão dos compostos obtidos, para os respectivos dióis, através de uma redução com LiAlH_4 em THF,¹⁰ sob refluxo.

No espectro de RMN ^1H (fig.23) do produto da reação de redução do composto menos polar, a metila C-16 aparece como um dubleto em δ 1,18 ($J = 6,3\text{Hz}$)ppm e a metila C-17 como um singleto em δ 1,16ppm. O multiplete centrado em δ 3,92ppm, refere-se ao próton ligado ao C-13. Estes valores estão coerentes com os do enantiômero (V),¹⁶ onde no espectro de RMN ^1H os referidos sinais estão localizados em δ (ppm) 1,1 ($J = 6,4\text{Hz}$), 1,13 e 3,90, respectivamente. Os valores de $[\alpha]_D$ também foram comparados: [exp. / lit.¹¹], $[\alpha]_D^{25} = + 10,98^\circ$ (CHCl_3 , c 2,3) / $[\alpha]_D^{33} = - 38,6^\circ$ (CHCl_3 , c 2,5)].

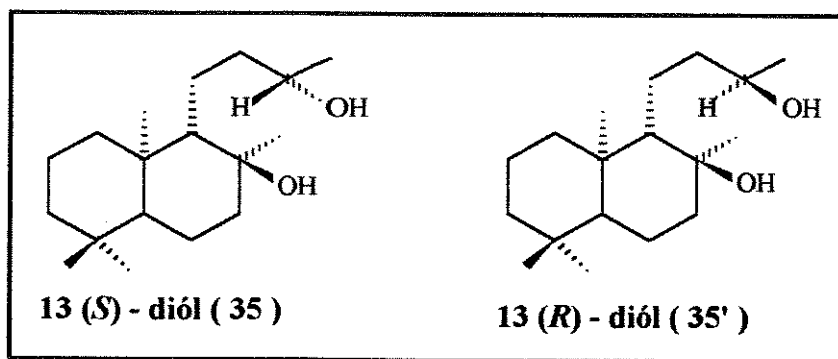
Uma banda larga a 3355cm^{-1} no espectro no IV (fig.22) referente ao estiramento da ligação O-H, está em concordância com o valor de 3340cm^{-1} para o enantiômero (V).¹⁶

Os mesmos tipos de sinais foram observadas no espectro de RMN ^1H (fig.26) para o produto da reação de redução do composto mais polar. Estes dados juntamente com o valor de $[\alpha]_D$ foram comparados com os do enantiômero (VI)¹⁶: { [valor exp. / valor lit.¹⁶] }, { $[\alpha]_D^{25} = - 3,37^\circ$ (CHCl_3 , c 2,5); δ (ppm) (CDCl_3) 1,17 (s, Me-17); 1,16 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, Me-16) e 3,78 (m, HC-13) / $[\alpha]_D = + 6,4^\circ$ (CHCl_3 , c 2,8); δ (ppm) (CDCl_3) 1,16 (s, Me-17); 1,15 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, Me-16) e 3,78 (m, HC-13) }.

No espectro no IV (fig.25) a absorção a 3319cm^{-1} decorrente do estiramento da ligação O-H, está coerente com o valor de 3350cm^{-1} para o enantiômero (VI).¹⁶

Embora os deslocamentos químicos dos prótons carbinólicos apareçam nos espectros de RMN ^1H como singletos largos em δ (ppm) 2,56 e 3,05 para os produtos da redução dos compostos menos polar e mais polar respectivamente, estes não puderam ser comparados com a literatura¹⁶, já que não foram citados na mesma.

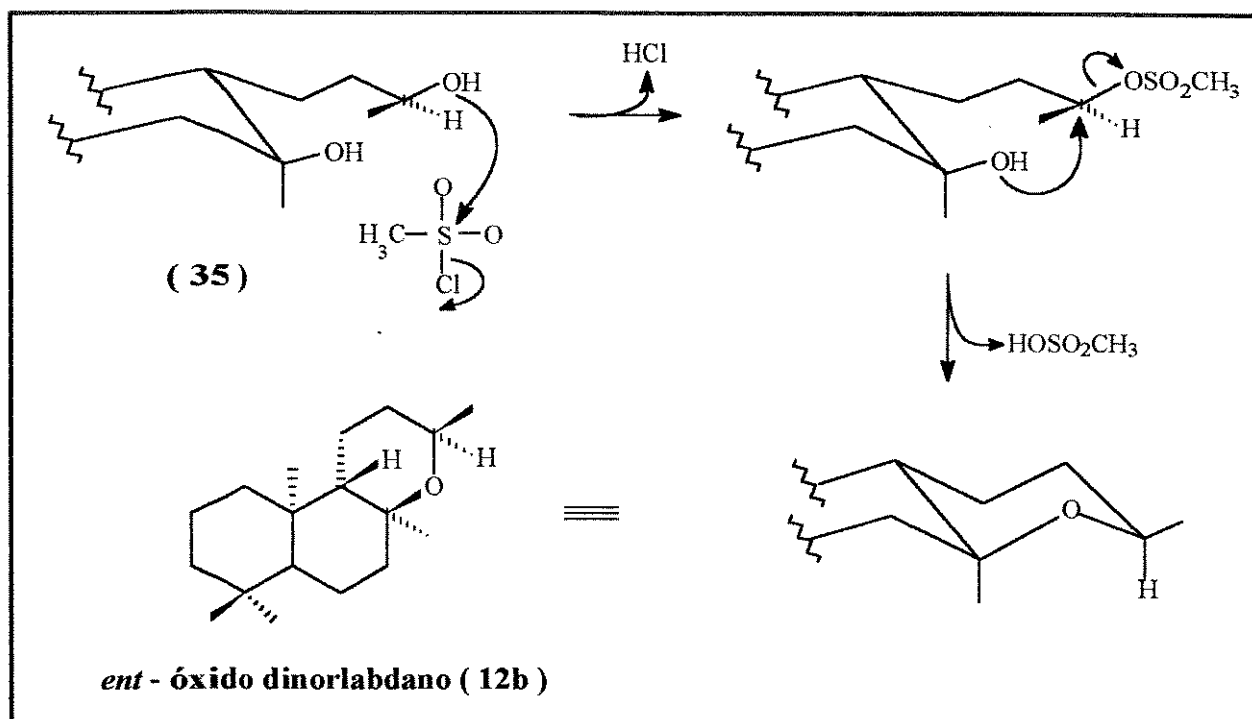
Assim, por analogia com os compostos (V) e (VI) da literatura,¹⁶ sugeriu-se as estruturas 13(*S*) - diól (35) e 13(*R*) - diól (35'), para os compostos menos polar e mais polar respectivamente e conseqüentemente, 13(*S*) - epoxiálcool (36) e 13(*R*) - epoxiálcool (36') para os produtos da reação onde apenas a carbonila foi reduzida.



Os dióis (35) e (35') puderam também ser preparados diretamente a partir do epoxicetona (34), através da redução com LiAlH_4 em THF sob refluxo, reduzindo a sequência sintética de uma etapa.

- Reação de ciclização dos compostos (35) e (35').

A ciclização¹⁰ do composto (35) para obtenção do *ent* - óxido dinorlabdano (12b), foi feita na presença de cloreto de mesila em piridina. A reação de mesilação ocorre na hidroxila secundária C-13 com posterior ataque do grupo hidroxila ao C-8, deslocando o éster metanossulfônico através de um mecanismo S_N2, como pode ser observado abaixo:

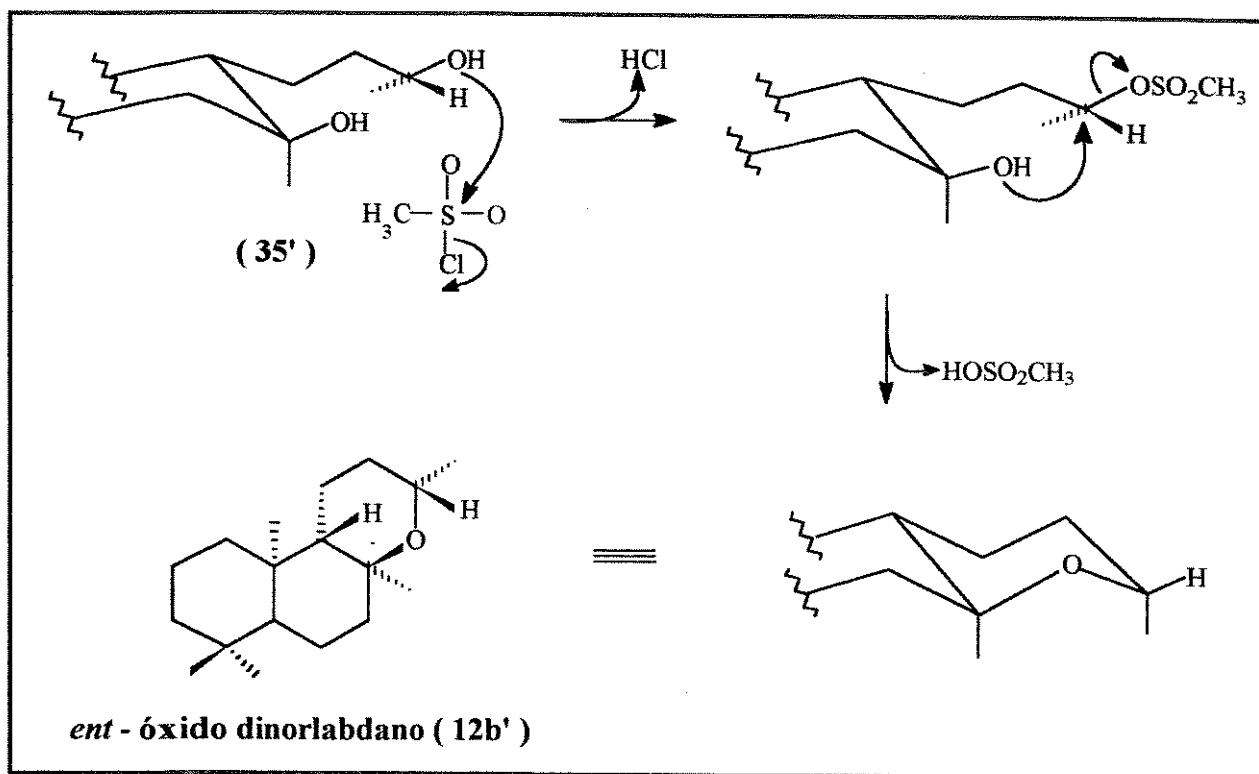


Confirmou-se a obtenção do (12b) por comparação de seus dados de RMN ¹H (fig.32) e [α]_D com os do composto (VII) da literatura.¹⁶ Esta comparação pode ser observada a seguir: { valor exp. / valor lit.¹⁶ }, { [α]_D²⁵ = + 3,34° (CHCl₃, c 2,5); δ (ppm) (CDCl₃) 1,08 (d, J = 6,3Hz, Me-16); 1,24 (s, Me-17) e 3,72 (m, HC-13) / [α]_D = - 9,5° (CHCl₃, c 0,7) δ (ppm) (CDCl₃) 1,09 (d, J = 6,5Hz, Me-16); 1,24 (s, Me-17); 3,72 (m, HC-13) }.

O composto (35') foi submetido as mesmas condições de reação¹⁶ acima, levando ao *ent* - óxido dinorlabdano (12b').

A comparação dos dados de RMN ¹H (fig.29) e de [α]_D do composto (12b'), com os dados discutidos literatura¹⁶ para o enantiômero (VIII), pode ser acompanhada a seguir: { valor exp. / valor lit.¹⁶ }, { [α]_D²⁵ = - 7,38° (CHCl₃, c 2,1); δ (ppm) (CDCl₃) 1,14 (d, J = 6,6Hz,

Me-16); 1,22 (s, Me-17) e 3,97 (m, HC-13) / $[\alpha]_D = + 18,0^\circ$ (CHCl_3 , c 0,7); δ (ppm) (CDCl_3) 1,14 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, Me-16); 1,22 (s, Me-17) e 3,97 (m, HC-13) }.

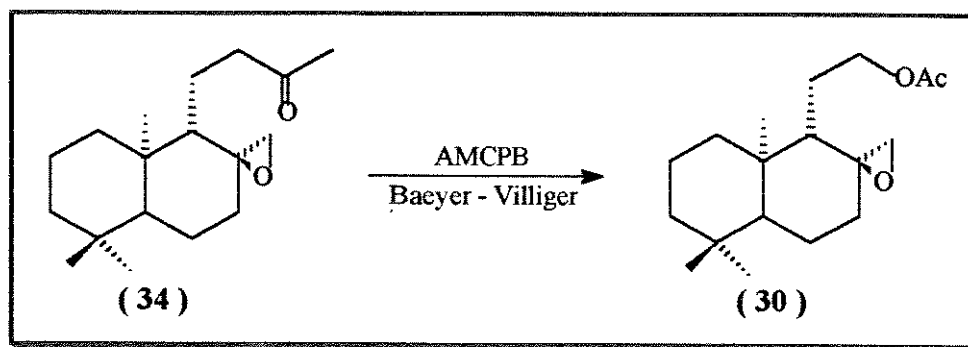


A síntese dos dois derivados de ambergris foi realizada em 4 etapas a partir de (27), com rendimento total de 5% para o óxido (12b) e de 3% para o óxido (12b').

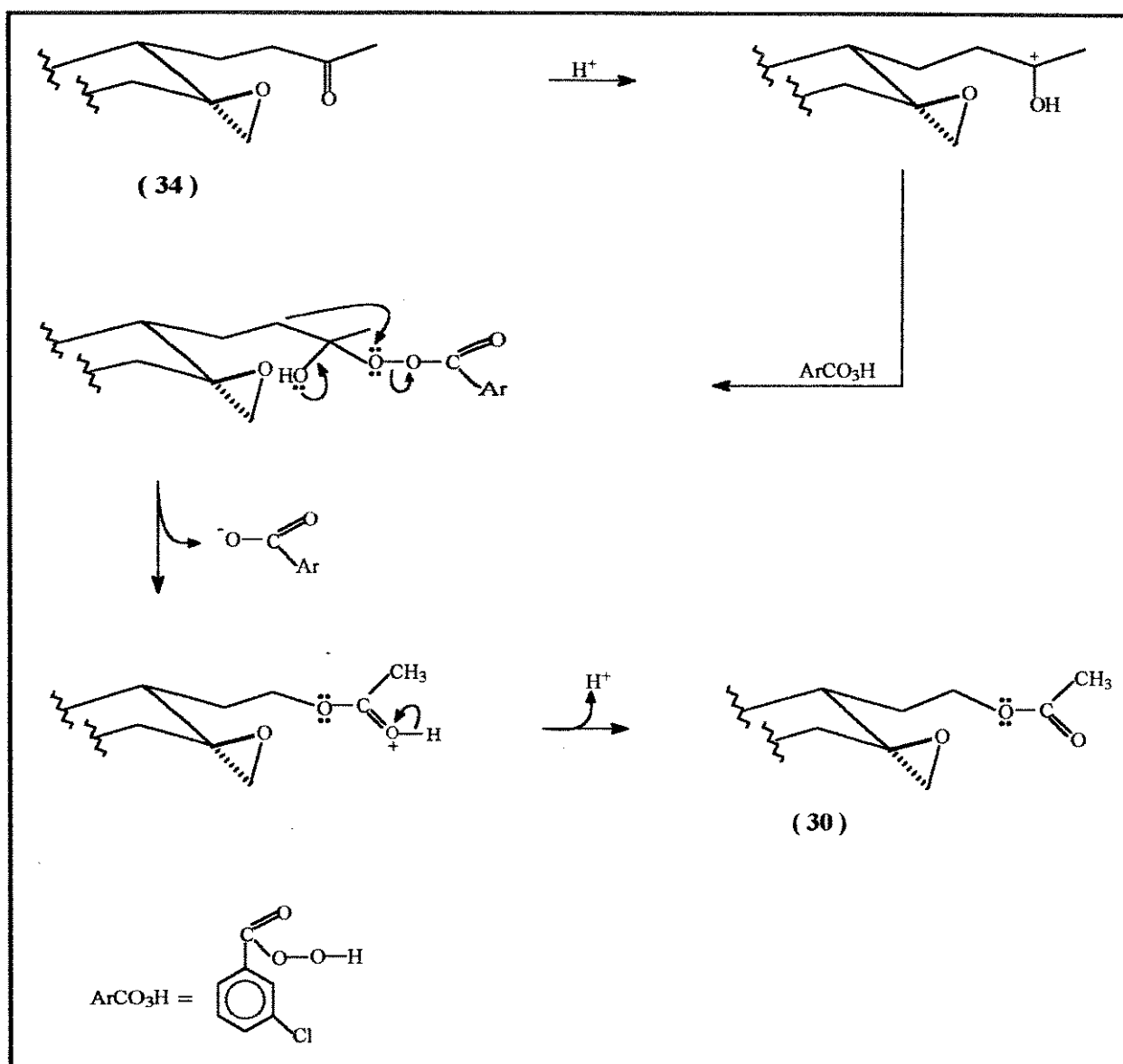
II.1.3 - Síntese do *ent* - Ambrox (10b).

- Reação de *Baeyer-Villiger* do epoxicetona (34).

Dando seguimento a síntese do *ent* - Ambrox (10b), o epoxicetona (34) foi submetido ao rearranjo de *Baeyer-Villiger*¹⁹ para obtenção do composto (30).



O tratamento de cetonas com perácidos, tais como ácido m-cloroperbenzóico, leva a uma reação conhecida como rearranjo de *Baeyer-Villiger*.⁴² Nesta reação, o grupo migratório deve ser preferencialmente terciário, vinílico ou secundário, embora algumas reações tenham dado resultados positivos com grupos primários. Em cetonas assimétricas, a ordem aproximada de migração é terciário alquil > secundário alquil > primário alquil > metil. O mecanismo do rearranjo do epoxicetona (34), pode ser acompanhado a seguir:



A reação entre o AMCPB e o epoxicetona (34) ocorreu lentamente e houve a necessidade de se manter a mistura reacional em repouso por vários dias e no escuro para evitar a abertura do epóxido. O desenvolvimento da mesma foi acompanhado por CCD.

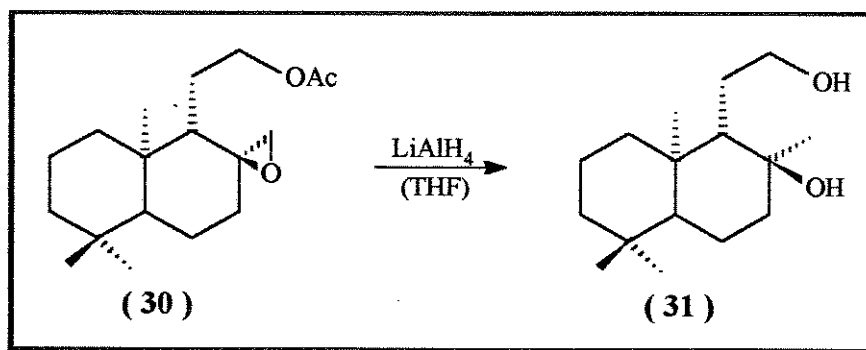
As evidências de que a reação procedeu sem a abertura do epóxido vieram através das análises dos dados espectrais de RMN 1H (fig.35) do produto purificado, onde observou-se a presença de dois dubletos referentes ao sistema AB, em δ (ppm) 2,51 e 2,75 ($J = 4,2Hz$) e o aparecimento de um multipletto com integração para dois prótons em δ 4,02 ppm que sugere a presença de prótons carbinólicos (CH_2-O).

A comparação destes dados de RMN ^1H com os descritos na literatura¹⁹ para o modelo (IX), confirmam a obtenção do composto (30).

No espectro no IV (fig.34) foi observada uma absorção a 1736cm^{-1} que é característica de estiramento de carbonila de éster, assim como as absorções que se referem aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações de éster C-O-C situadas a 1246 e 1038cm^{-1} .

- Redução do epoxiacetato (30).

Seguindo a sequência conforme o esquema [III] proposto para a síntese do *ent* - Ambrox (10b), reduziu-se o composto (30) com LiAlH_4 em THF¹⁰ sob refluxo, para a obtenção do correspondente diól (31).



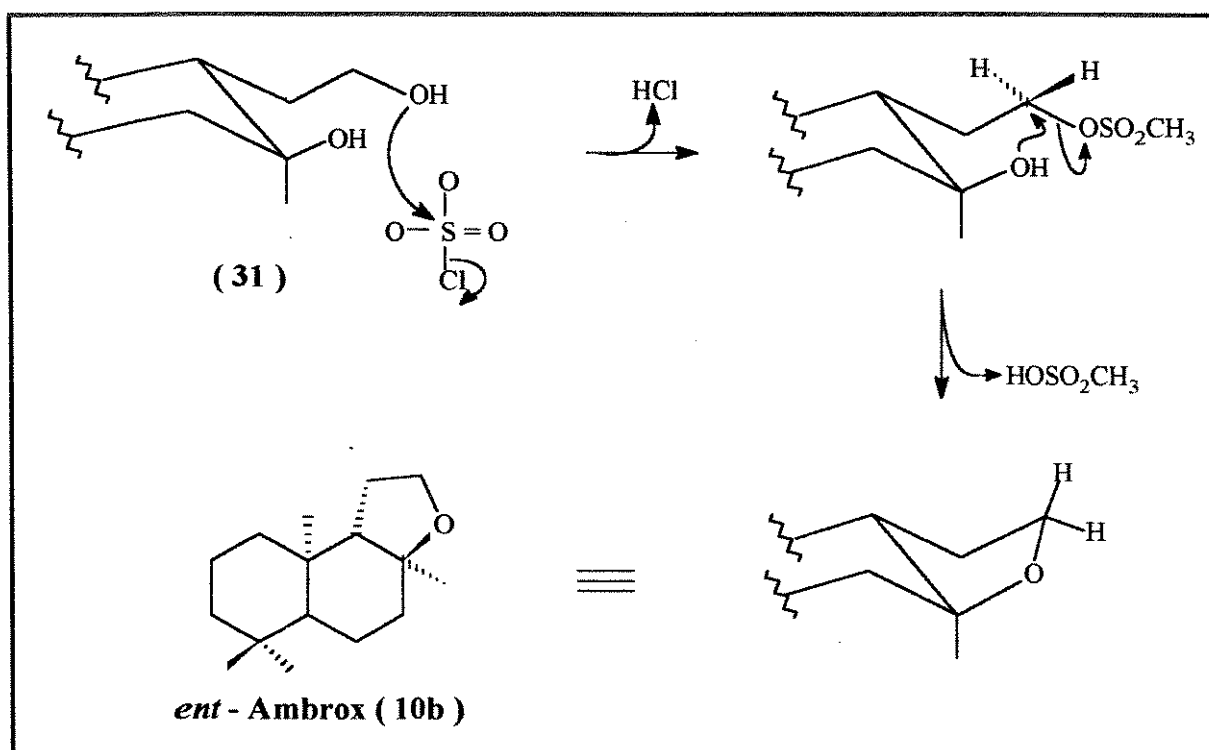
Observou-se no espectro de RMN ^1H (fig.38) do produto da reação, dois multipletos em δ (ppm) 3,47 e 3,77 e um singlete em δ 1,19ppm referentes aos prótons do carbono carbinólico C-12 e a Me-17 respectivamente, estando portanto coerentes com a estrutura do composto (31).

No espectro no IV (fig.37), a banda larga e forte a 3242cm^{-1} é decorrente do estiramento da ligação O-H. As absorções referentes a deformação da ligação C-O-H, e a vibração de estiramento da ligação C-O do álcool primário, podem ser observadas a 1386 e 1053cm^{-1} , respectivamente.

Estes dados espectroscópicos estão coerentes com os do enantiômero (X), descritos na literatura.¹⁰

- Reação de ciclização diól (31).

A reação de ciclização do diól (31)¹⁰ na presença MsCl em meio básico, é uma reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2, cujo mecanismo já foi discutido anteriormente para os óxidos dinorlabdanos (12b) e (12b').



A obtenção do *ent* - Ambrox (10b) foi confirmada por comparação de seus dados espectroscópicos com os do Ambrox^R (10a).¹⁰ Os dados de RMN ¹H (fig.41) e [α]_D podem ser observados a seguir: { valor exp. / valor lit.¹⁰ }, { [α]_D³³ = + 8,44 ° (CHCl₃, c 2,0); δ (ppm) (CDCl₃) 1,08 (s, Me-17) / [α]_D^{30,31} = - 24,9 ° (CHCl₃, c 1,0); δ (ppm) (CDCl₃) 1,10 (s, Me-17); 3,78 - 3,95 (m, H₂C-12); 3,66 - 4,06 (m, H₂C-12) }.

No espectro no IV (fig.40) as absorções correspondentes ao estiramento da ligação C-O, encontram-se a 1129, 1083 e 1008cm⁻¹, estando coerentes com os valores observados para o Ambrox^R (10a).¹⁰

Analisando-se o espectro de RMN ¹³C (fig.42) do (10b) juntamente com o DEPT, verificou-se a presença apenas de 15 carbonos, sendo que a intensidade do sinal referente a carbono primário em δ 21,2ppm indicava a coalescência de dois sinais. Realizou-se então um experimento de RMN ¹³C

sem NOE (**fig.43**), onde a integração ratificou a presença de um sinal com integração para duas metilas.

A síntese do *ent* - Ambrox (**10b**) foi realizada em 5 etapas a partir de (**27**), com 4 % de rendimento.

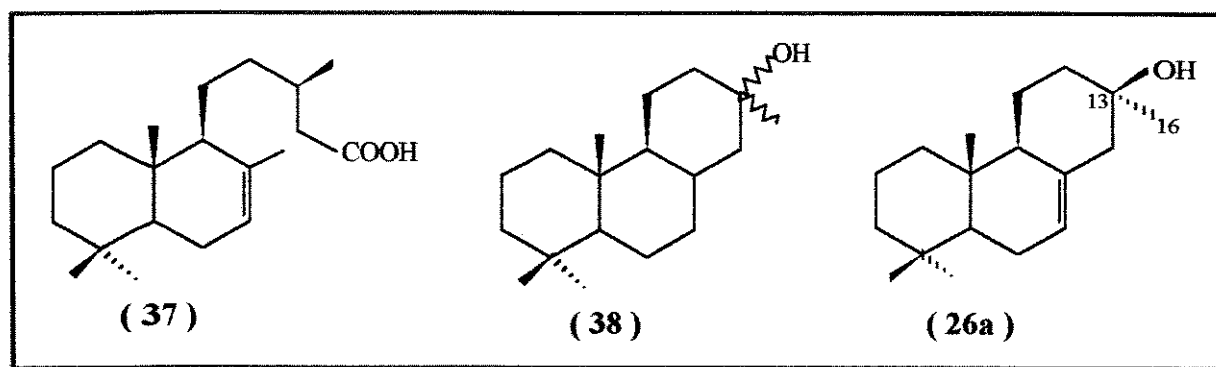
OBS.: Os dados de RMN ¹³C de todos os compostos obtidos na rota sintética ilustrada no esquema [**III**], estão listados nas tabelas I e II.

II.2 - Estudo sobre a síntese do *ent* - Eperuol (26 b).

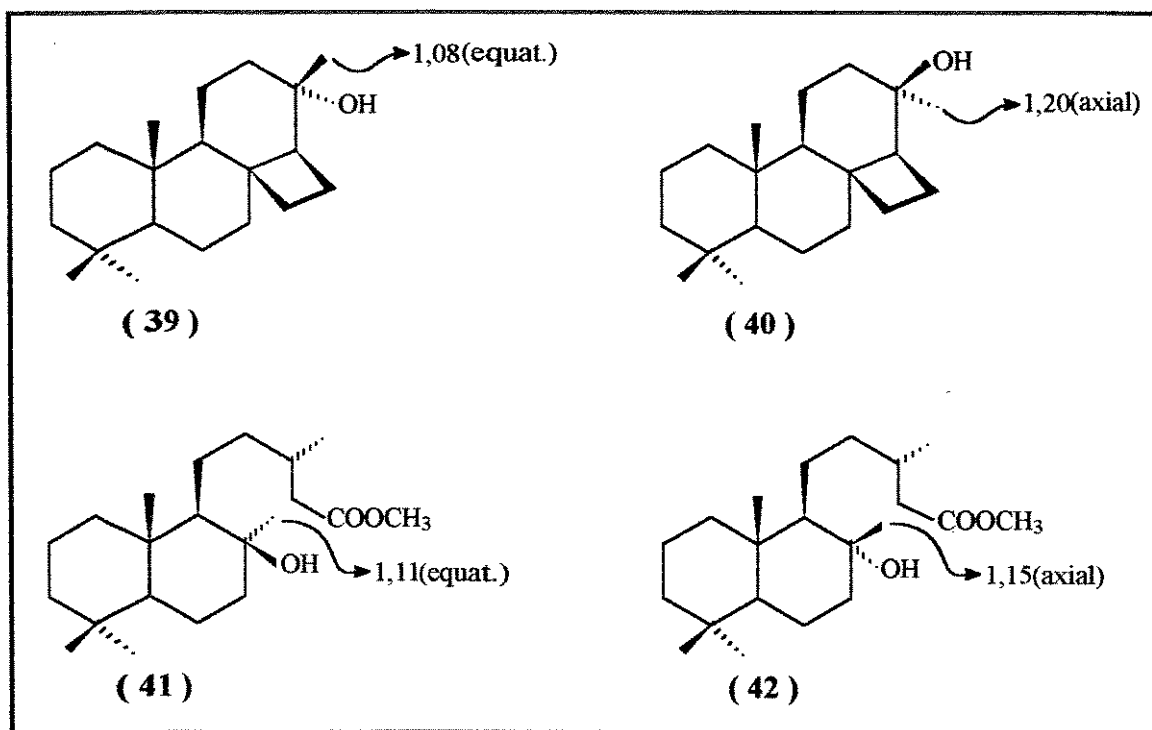
II.2.1 - Determinação da estrutura e estereoquímica absoluta do Eperuol (26a).

Conforme descrito anteriormente a elucidação da estrutura e estereoquímica absoluta do Eperuol (26a), foi realizada pelos autores²⁶ com base nas análises de seus dados espectroscópicos e comparações dos sinais de RMN ¹H com os do ácido labdanólico (15) e do ácido catívico (37), na síntese e análise dos dados de RMN ¹H do derivado racêmico diidroeperuol (38) e em fatores biogênicos. Além disto, os autores utilizaram como modelos, os deslocamentos químicos da metila C - 16 dos álcoois (39) e (40), para auxiliar na determinação da estereoquímica do carbono C - 13.

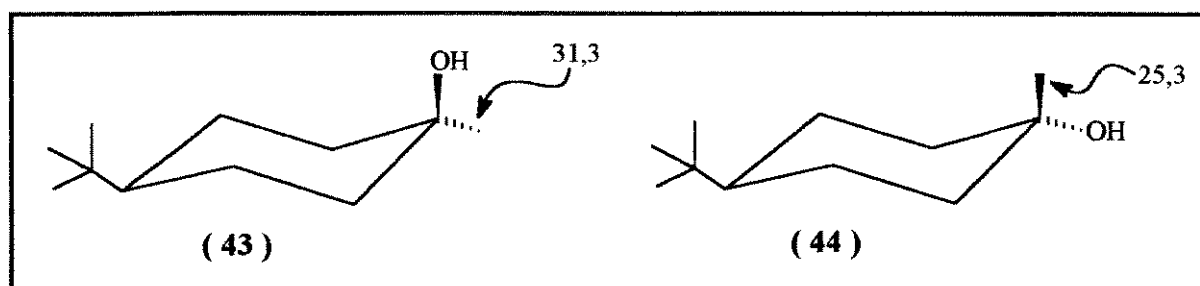
Assim, foi proposto para o composto Eperuol, a estrutura e estereoquímica absoluta do 13 α - metil - 13 β - hidroxil - podocarp - 7 - eno, (26a).



Segundo os dados de RMN ¹H para os modelos (39) e (40), os prótons das metilas em axial absorvem em campo mais alto do que os correspondentes na equatorial, concordando com os dados descritos na literatura³³ para os modelos (41) e (42).

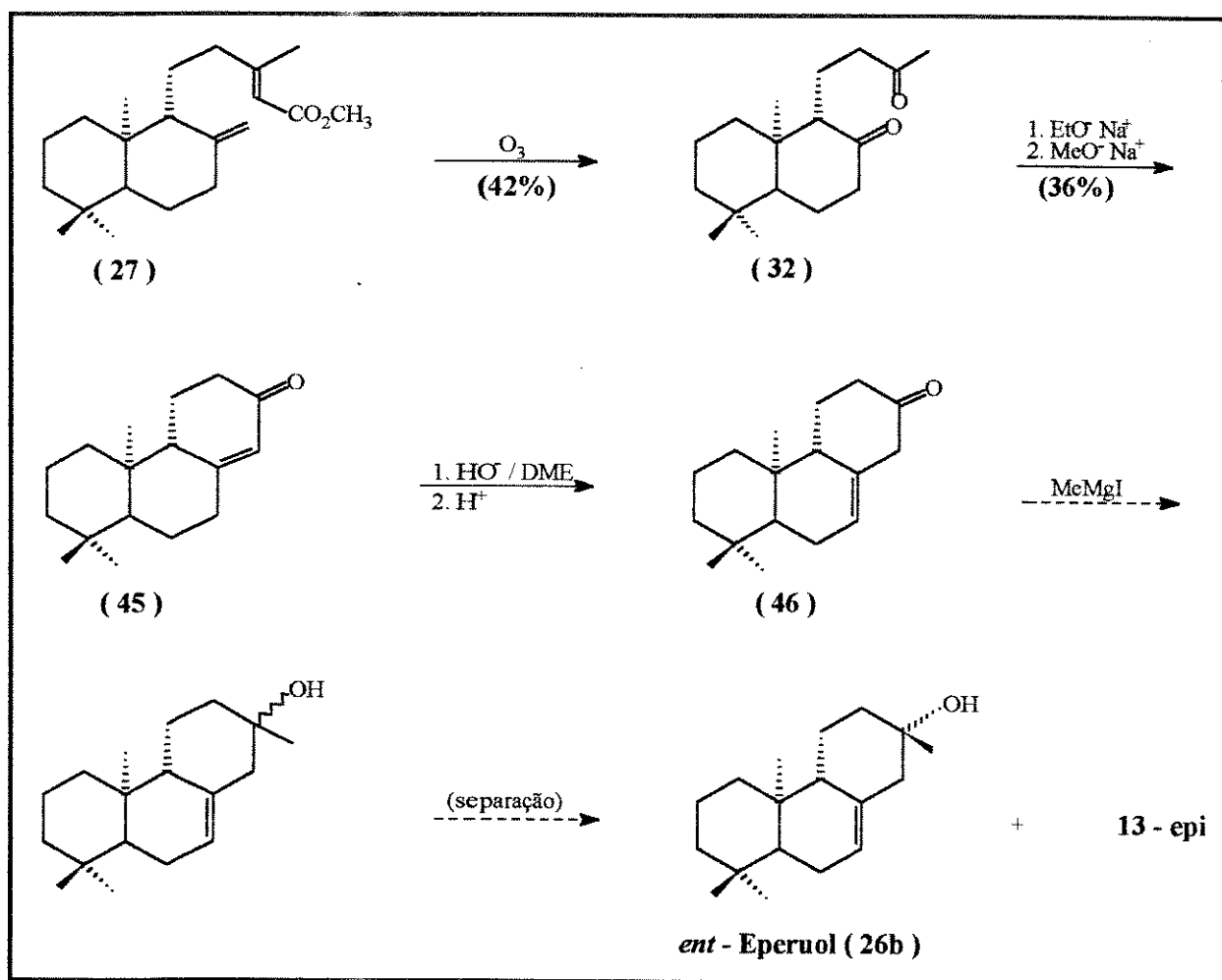


Apesar disto, acredita-se que os álcoois (39) e (40) não são modelos adequados para a determinação da estereoquímica do C-13, já que nos mesmos o anel C sofre uma distorção causada pelo anel ciclobutano. É conhecido através de estudo de RMN ^{13}C , que em compostos do tipo 4t - butil - metil - cicloexanol (43) e (44) as metilas em axial absorvem em campo mais alto do que as metilas equatoriais correspondentes.⁴³ Assim, temos como objetivo sintetizar o *ent* - Eperuol (26b) e realizar um estudo de RMN ^{13}C do referido composto, para depois fazer a comparação dos dados com os do produto natural Eperuol (26a) para confirmar (ou não) a estereoquímica do C-13 .



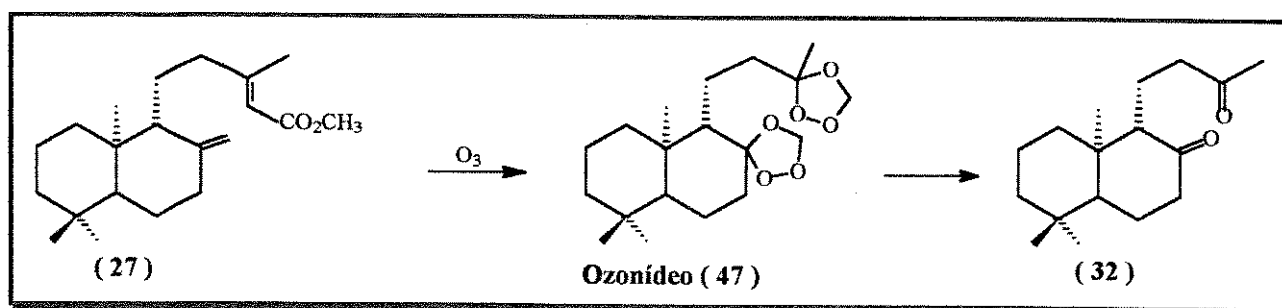
II.2.2 - Síntese do *ent* - Eperuol (26b).

A rota sintética proposta para obtenção do *ent* - Eperuol (26b), a partir do copalato de metila (27), pode ser visualizada pelo esquema [IV] a seguir:

ESQUEMA [IV]:

- Reação de ozonólise do copalato de metila (27).

O copalato de metila (27) foi submetido a uma reação de ozonólise³⁹ para obtenção da dicetona (32). Sabe-se que os ozonídeos formados nestas reações são geralmente, a depender do tipo de produto peroxidico, líquidos viscosos ou sólidos amorfos, muito instáveis e difíceis de purificar e caracterizar.^{38b}

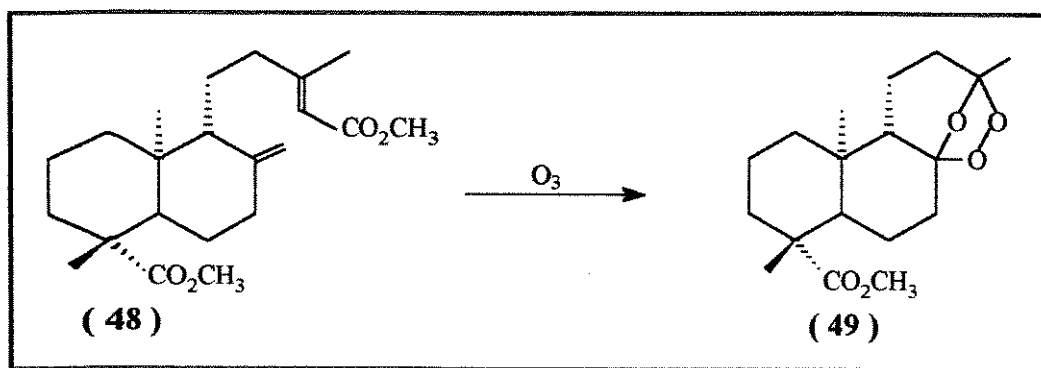


Após o tratamento do produto da reação de ozonólise do (27) com tiouréia, verificou-se por CCD a presença de dois produtos majoritários que foram isolados por cromatografia de gel de sílica (SiO₂).

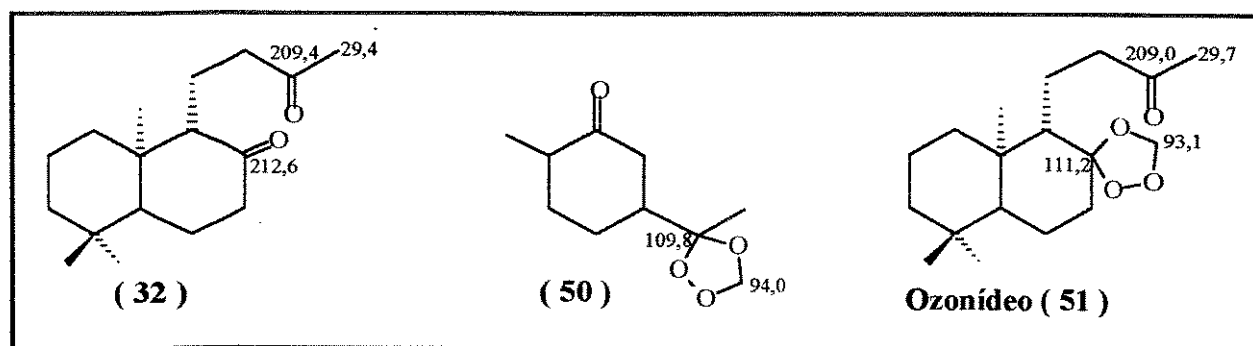
O composto mais polar foi identificado, após análise de seus dados espectroscópicos, como sendo a dicetona (32) caracterizada anteriormente (p.18).

Na análise dos dados de RMN ¹H (fig.44) do composto menos polar, verificou-se a presença de dois singletos em δ (ppm) 4,84 e 5,22 correspondentes a um próton cada um e um singlete em δ 2,10ppm com integração para 3 prótons característico de grupo metilcetona.

Estes dados e a análise do espectro de RMN ¹³C (fig.45) acompanhado do DEPT que mostrou a presença de 18 carbonos, sendo 4C_o, 2CH, 8CH₂ e 4CH₃, descartou a hipótese do composto ser o ozonídeo (47) bem como o (49). Este último é a estrutura mais estável do ozonídeo formado na ozonólise do *ent* - agatato de metila (48),^{38a} semelhante ao copalato de metila (27).



A analogia dos dados de RMN ^{13}C do composto desconhecido com os dados da **dicetona (32)**, deixava dúvidas quanto a atribuição dos sinais em δ (ppm) 93,1 e 111,2 que foram esclarecidas com o uso do modelo (50).⁴⁴ Desta forma, com o conjunto de todas as análises atribuiu-se a estrutura do produto menos polar da reação de ozonólise, como sendo o ozonídeo (51).



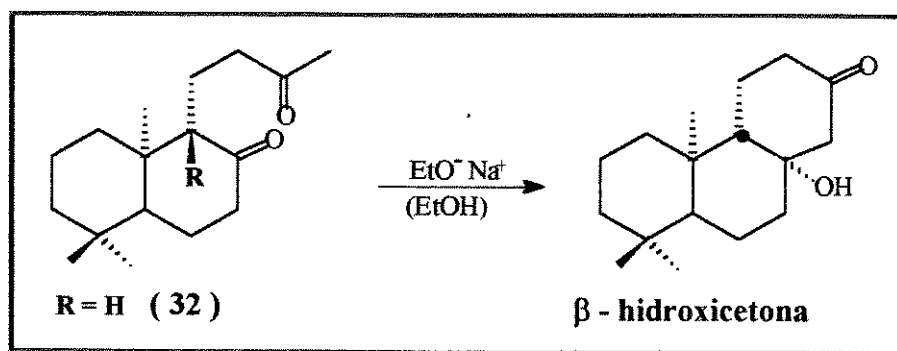
Partiu-se então para a tentativa de clivagem do ozonídeo (51), com Zn em meio ácido (AcOH),⁴⁰ o que ocorreu totalmente.

Assim, optou-se por este procedimento para fazer a clivagem do ozonídeo (47).

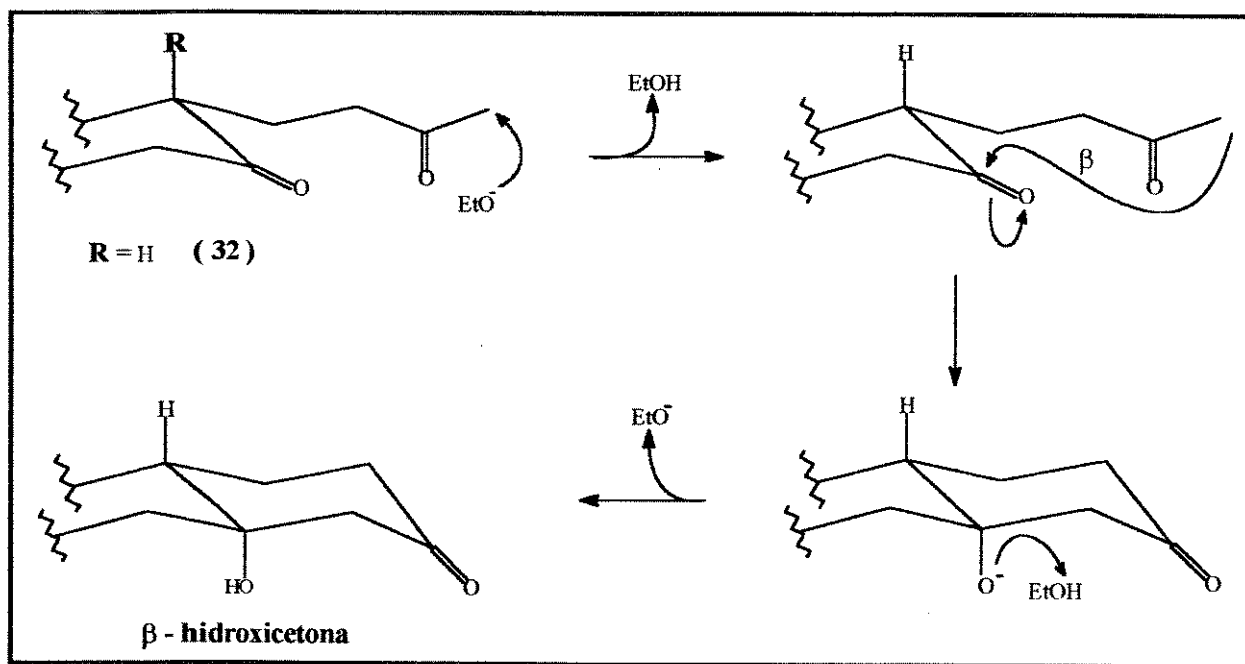
- Reação de condensação aldólica intramolecular da dicetona (32).

Ciclizações aldólicas catalisadas por base levando a formação de anéis de 5 e 6 membros são especialmente favorecidas por entropia e ocorrem facilmente.⁴⁵ Em muitos casos, este tipo de reação parece ser mais estereosseletiva sob condições de controle termodinâmico (exceto em sistemas acíclicos) que sob condições de controle cinético.

A condensação aldólica intramolecular do composto (32) foi realizada em meio básico³⁴ e analisando-se os espectros de RMN ¹³C e DEPT (fig.48) do produto da reação, verificou-se a presença apenas de um isômero, provavelmente o *trans*.



A presença de um centro assimétrico na molécula vizinho à carbonila onde ocorrerá a condensação, pode influenciar na estereoquímica da reação, levando a um processo bastante estereosseletivo. Quando o grupo **R** ligado a esse centro for volumoso, obtêm-se o isômero *cis*. Do contrário, quando **R** = H, como no nosso caso, obtêm-se o *trans*.⁴⁶ O mecanismo da reação pode ser acompanhado abaixo:



No espectro de RMN ^1H (fig.47), observa-se dois dubletos em δ 2,24 ($J=14,0\text{Hz}$, 1H) e 2,39 ($J=14,0\text{Hz}$, 1H)ppm, referentes aos prótons geminais não equivalentes do C-14, que formam um sistema AB.

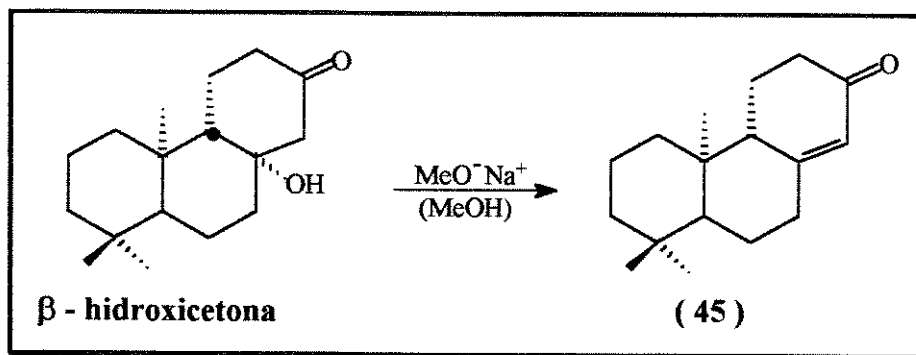
O espectro no IV (fig.46) mostrou uma absorção característica do estiramento do grupo hidroxila a 3380cm^{-1} e uma forte absorção referente ao estiramento do grupo carbonila a 1725cm^{-1} . Os valores de absorção no espectro no IV estão coerentes com os valores relatados na literatura⁴⁰ para o enantiômero (XI).

A reação foi realizada com um controle rigoroso de tempo (3hs) e temperatura (0°C), já que a desidratação do β - hidroxiketona é favorecida por elevação destas variáveis.

- Reação de desidratação do β - hidroxiketona.

A desidratação de um cetoálcool pode ser feita tanto em meio ácido como em meio básico.

A desidratação do β - hidroxiketona feita em H_2SO_4 ⁴⁷ forneceu um grande número de subprodutos verificado por CCD, o que tornou inviável a purificação. Assim, optou-se por realizar a reação em meio básico ($\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$)⁴⁰ e apesar da dificuldade em purificar a mistura reacional por cromatografia em coluna de gel de sílica (SiO_2), já que a mesma se difundia rapidamente na coluna, obteve-se um bom rendimento (72%) da cetona α, β insaturada (45).



O produto (45) foi caracterizado através de seus dados de RMN ^1H (fig.50) pela absorção na região de prótons olefinicos com um sinal

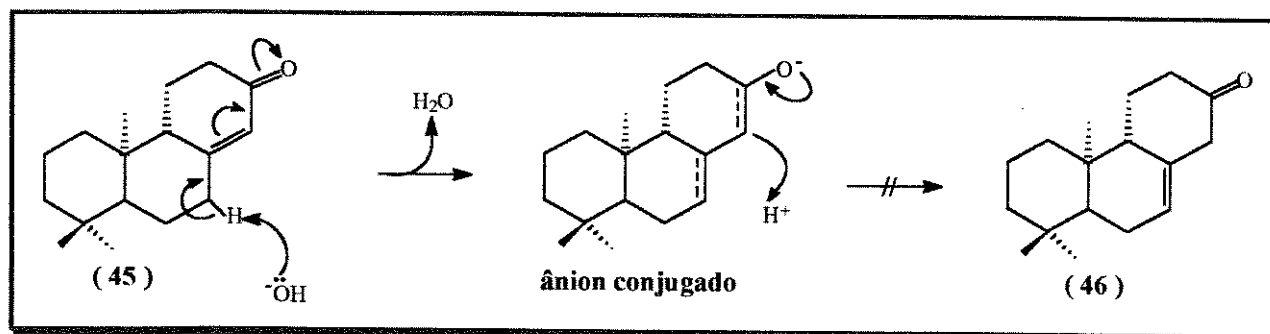
largo em δ 5,88ppm que pode ser interpretado como um tripleto ($J = 2,10\text{Hz}$) devido o acoplamento a longa distância com os dois prótons do C-7.

No espectro no IV (fig.49) a absorção característica de estiramento do grupo carbonila conjugada com uma dupla ligação aparece a 1669cm^{-1} e as absorções de estiramento e deformação fora do plano da dupla ligação conjugada com cetona estão a 1618 e 891cm^{-1} , respectivamente.

Estes dados espectroscópicos estão em concordância com os do enantiômero (XII) citados na literatura.⁴⁰

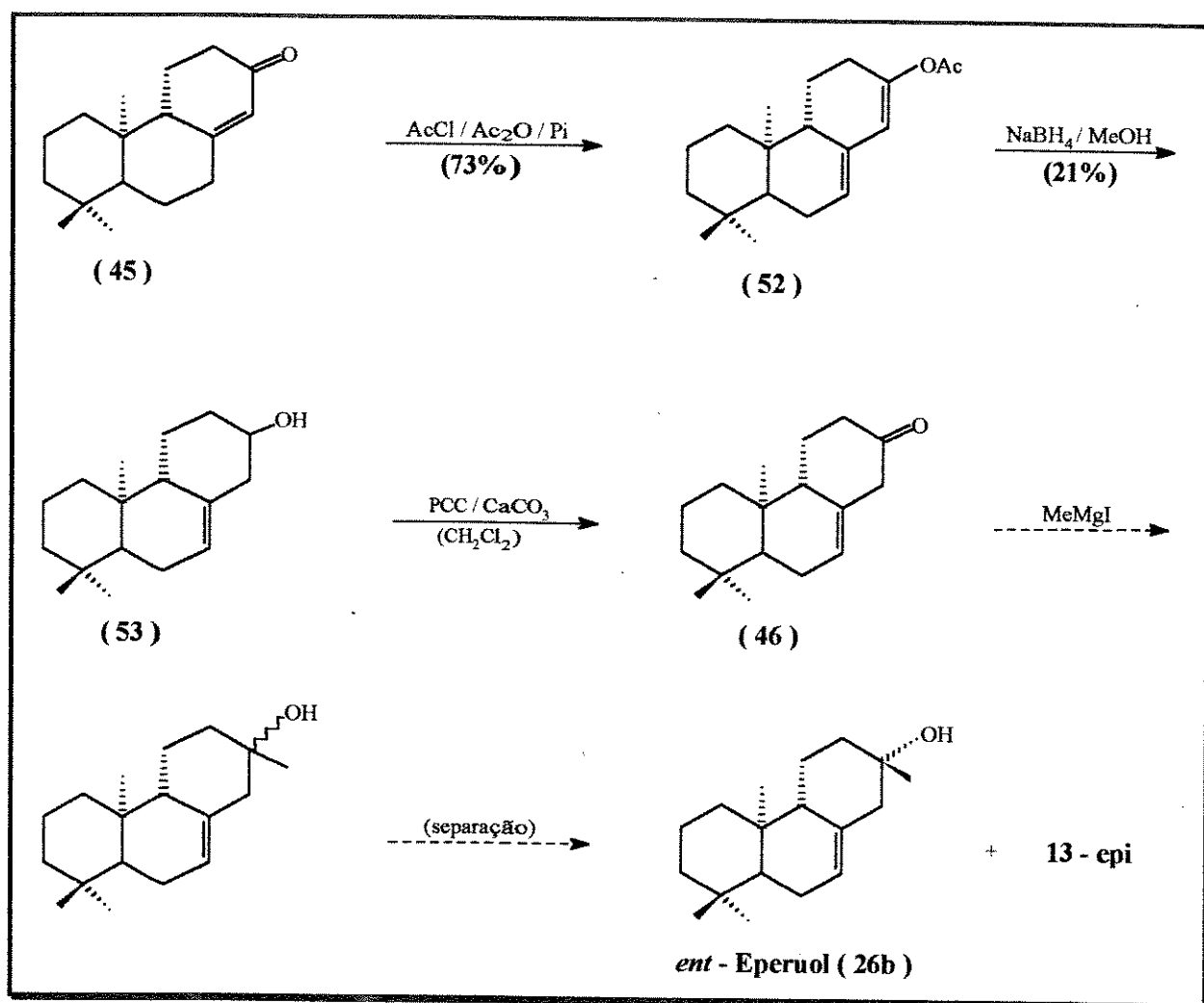
- Desconjugação da cetona α, β insaturada (45).

Com o tratamento da enona (45) com hidróxido de potássio em DME,⁴⁸ obtêm-se o ânion conjugado, cuja protonação ao carbono α deveria levar a formação da cetona β, γ insaturada (46), como pode ser observado abaixo:



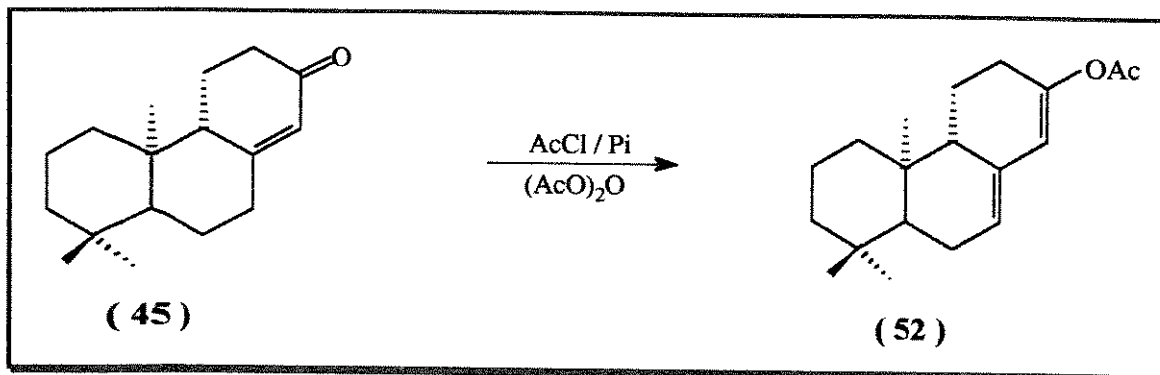
Não foi possível obter o (46) com esta tentativa, optando-se assim por uma modificação na rota sintética como veremos a seguir pelo esquema [V]:

ESQUEMA [V]:



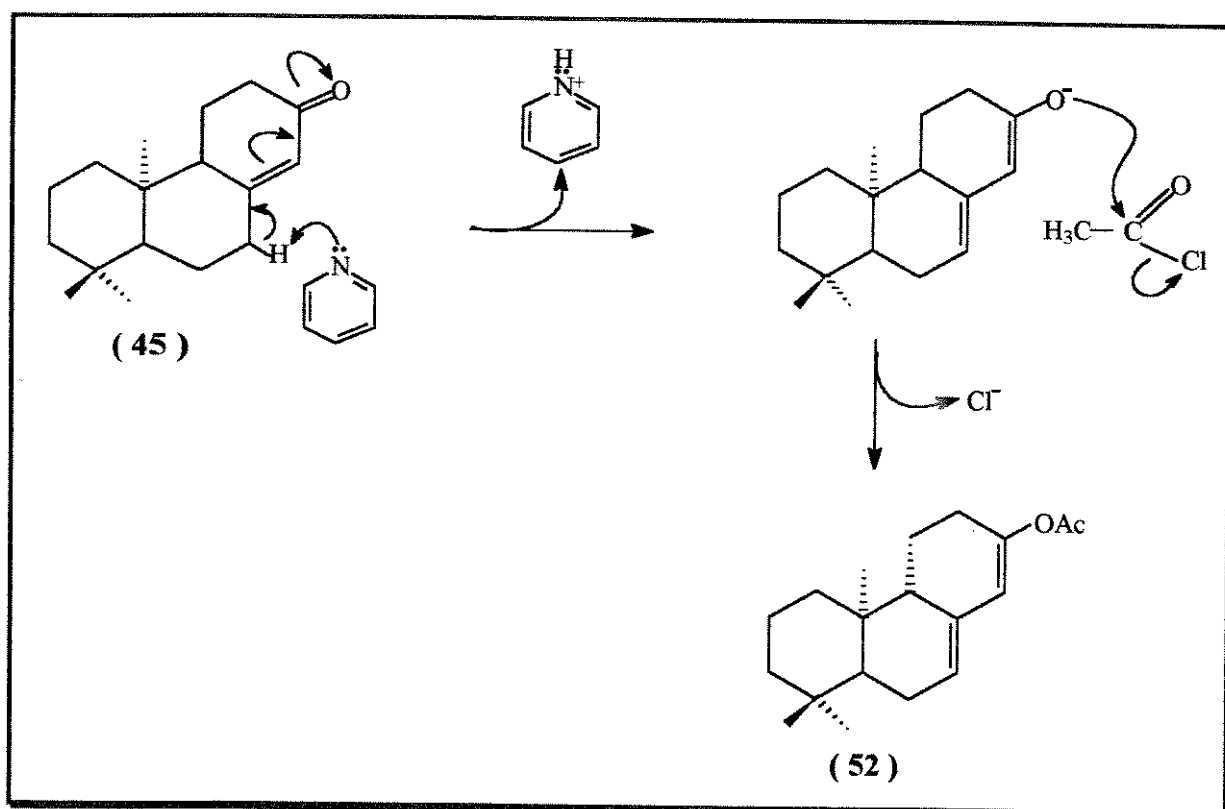
- Acetilação da cetona α, β insaturada (45).

Seguindo a nova rota submeteu-se a enona (45) a reação de acetilação^{49,50} utilizando-se cloreto de acetila e piridina em anidrido acético:



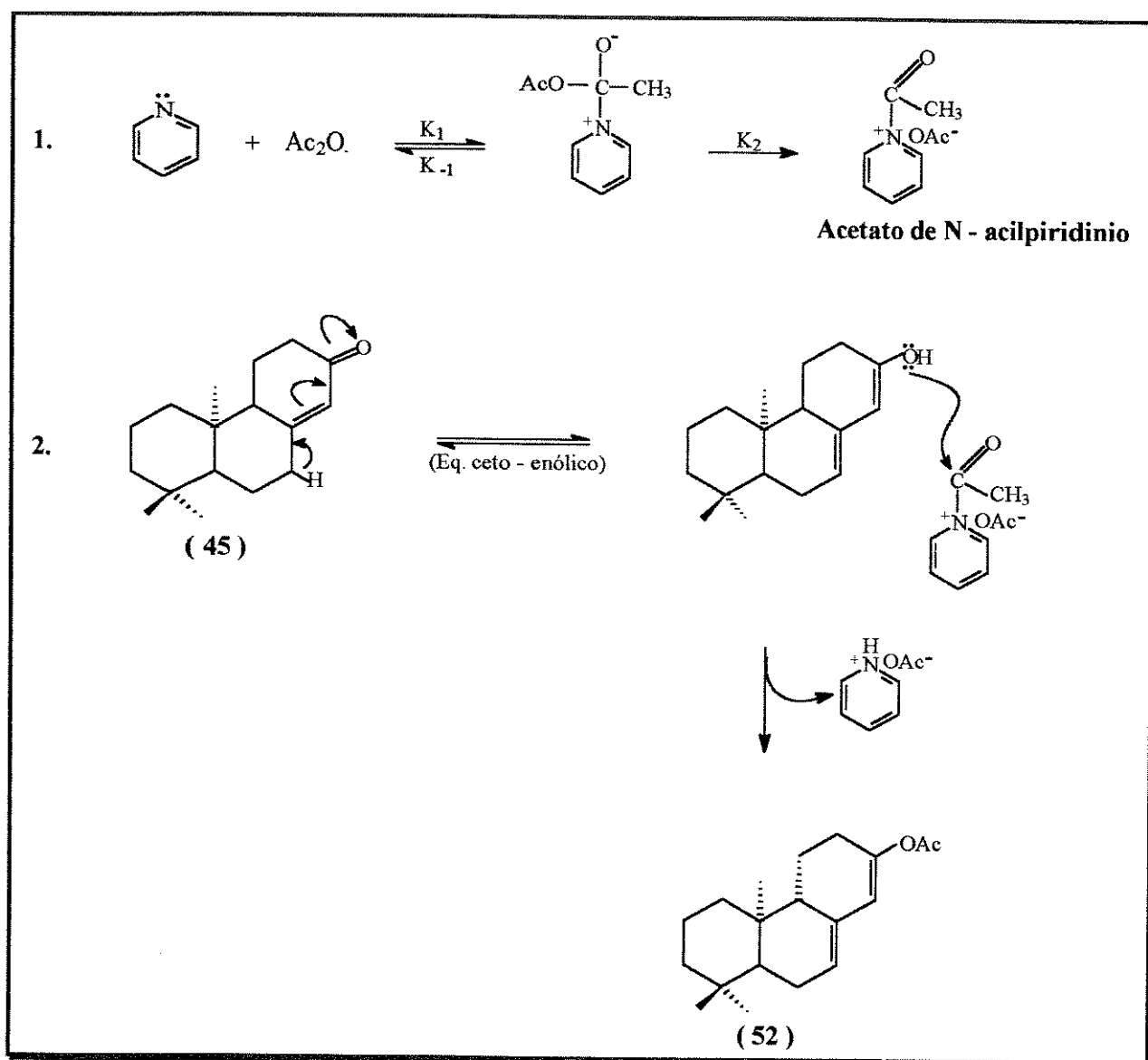
Dois mecanismos são propostos para esta reação. No primeiro ilustrado no esquema [VI], o ataque da piridina ao composto (45) leva a formação do enolato, que reage com o cloreto de acetila com remoção do grupo acila.

ESQUEMA [VI]:



A segunda proposta ilustrada no esquema [VII], baseia-se em estudos descritos na literatura^{51,52} segundo os quais, concomitante ao ataque do

nucleófilo ao substrato, as bases nucleofílicas impedidas estericamente são atacadas pelo reagente acilante com formação de um sal intermediário. No caso da acetilação do composto (45) com os reagentes mencionados acima, ocorre a formação do acetato de N- acilpiridínio preferencialmente ao cloreto de N- acilpiridínio, e este composto devido a carga tem a capacidade de transferir o grupo acila para o nucleófilo mais facilmente que o próprio anidrido. A ocorrência do acetato de N- acilpiridínio ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que o equilíbrio de formação do mesmo é deslocado com o abaixamento da temperatura e que é formado apenas de 5 - 10% à temperatura ambiente.

ESQUEMA [VII]:

No espectro de RMN ^1H (fig.53) do composto (52) o multiplete centrado em δ 5,49ppm refere-se ao próton ligado ao C-7, que devido ao efeito de ressonância encontra-se mais protegido. O outro próton olefinico ligado ao C-14, aparece como um dublete em δ 5,75ppm decorrente do acoplamento a longa distância com o próton do C-7 ($J = 2,50\text{Hz}$). Um singlete em δ 2,12ppm identifica a metila do acetato.

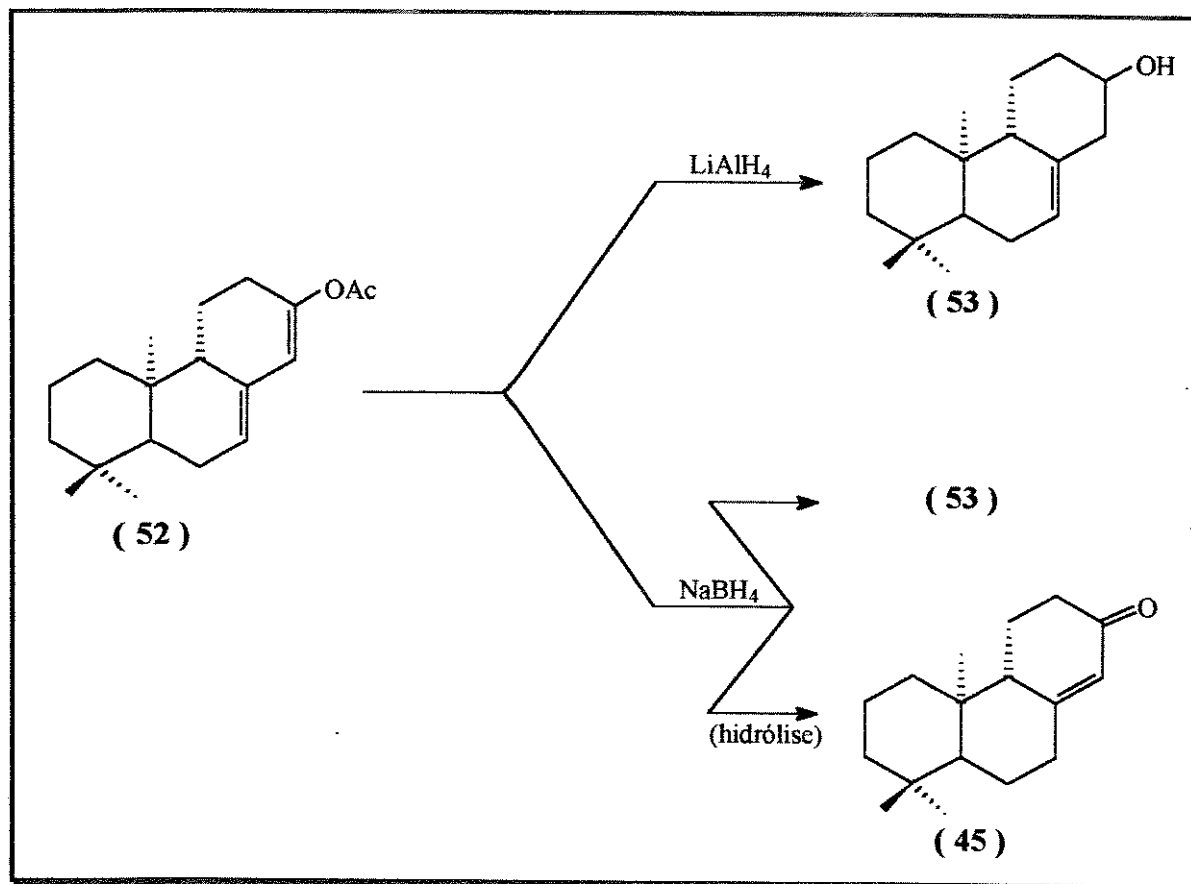
No espectro no IV (fig.52) as absorções do estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-O estão a 1218 e 1123cm^{-1} , respectivamente. A banda referente ao estiramento da carbonila está localizada a 1752cm^{-1} e a do estiramento das duplas ligações a 1668cm^{-1} .

Estes dados espectroscópicos estão coerentes com os do modelo (XIII) da literatura.^{49,50}

- Redução do composto acetilado (52).

Baseando-se em estudos descritos na literatura⁵³ fêz-se a redução do composto (52) com NaBH_4 ⁵⁴ obtendo-se 21% do (53). Nestes estudos verificou-se que existem casos, nos quais o boroidreto de sódio reduz ésteres para álcoois, embora a velocidade de redução seja mais lenta do que para aldeídos e cetonas. Foi observado nestes estudos, que não há necessidade de nenhum fator estrutural especial para que esta redução aconteça, pelo menos em alguma extensão. Porém, tais fatores de certa forma, podem enriquecer a reatividade.

Observou-se que o composto (52) sofreu hidrólise retornando a enona (45) (14%), quando se utilizou o NaBH_4 , optando-se assim pelo uso do LiAlH_4 ¹⁰ obtendo-se 37% do (53).



O álcool insaturado (53), foi caracterizado no espectro no IV (fig.55) pela presença de uma banda larga e forte a 3344cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H e duas bandas a 1458 e 1079cm^{-1} , decorrentes da deformação no plano desta mesma ligação e do estiramento da ligação C-O, respectivamente.

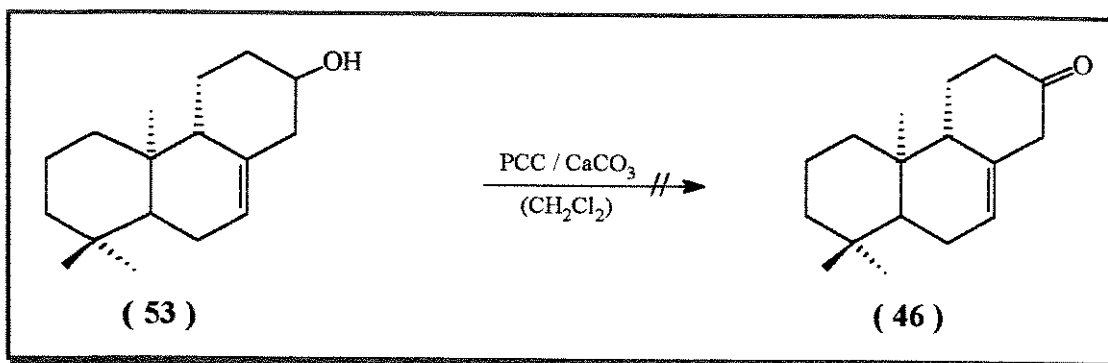
No espectro de RMN ^1H (fig.56), observa-se um multipletto na região de δ 3,44 - 3,54ppm referente ao próton carbinólico e o próton olefínico ligado ao C-7 aparece como outro multipletto centrado em δ 5,45ppm.

Os dados espectroscópicos estão coerentes com os do modelo (XIV) discutidos na literatura.^{49,50}

- Oxidação do álcool insaturado (53).

Realizou-se a oxidação do álcool (53) com PCC,⁵⁵ com o objetivo de obter a cetona (46). Infelizmente após purificação e caracterização do

produto majoritário, verificou-se que se tratava da enona (45). Não se observou a presença da cetona (46) em nenhuma das outras frações.



Existem descrições de reações de oxidação de álcoois homoalílicos na literatura,^{56,57} em condições experimentais nas quais ocorre a oxidação sem que haja conjugação da dupla ligação, ou seja, formação de carbonilas α,β insaturadas. Estas condições experimentais deverão ser testadas no prosseguimento deste trabalho.

OBS.: Todos os dados de RMN ¹³C de todos os compostos obtidos no estudo sobre a síntese do *ent* - Eperuol (26b), estão dispostos na tabela III.

III - CONCLUSÃO

III - Conclusão

III.1 - Síntese do *ent* - Ambrox (10b) e de derivados odoríferos de ambergris.

Existem inúmeros estudos sobre os odoríferos derivados de ambergris devido as propriedades olfativa e fixativa dos mesmos, o que tem levado a descoberta de novas opções de rotas sintéticas. A que propusemos para obtenção de alguns desses derivados, ilustrada no esquema [III], inclui a formação de um intermediário chave, o composto (34), em 2 etapas a partir do (27) com 22% de rendimento. A instabilidade deste intermediário (34), que cicliza formando o *ent* - (8) - epi - Ambracetal (11b) (54%), fez com que o mesmo fosse utilizado imediatamente após a sua purificação para obtenção do *ent* - Ambrox (10b) em 3 etapas (19%) e dos *ent* - óxidos dinorlabdanos (12b) (24%) e (12b') (14%) em 2 etapas cada um.

Constatou-se a propriedade olfativa dos compostos sintetizados, sendo que o (10b) foi o que apresentou o odor mais forte, seguido do (11b).

III.2 - Estudo sobre a síntese do *ent* - Eperuol (26b).

Infelizmente não houve conclusão da síntese do *ent* - Eperuol (26b), pois a reação de oxidação do álcool insaturado (53) não ocorreu sem que houvesse conjugação da dupla ligação.

Este trabalho constitui um estudo preliminar para síntese do *ent* - Eperuol (26b) e assim necessita de maiores investigações para sua finalização.

IV - PARTE EXPERIMENTAL

IV - Parte experimental

IV.1 - Métodos gerais

- Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados com ajuda de uma placa aquecedora Reichert, acoplada a um microscópio e não foram corrigidos.

- Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos em polarímetro Carl Zeiss Jena polamat A com lâmpada de mercúrio (546nm) e posteriormente corrigidos para o sódio { $[\alpha]_D = \alpha_{\text{leit.}} / 1,17543 \times c \text{ (g/ml)} \times d \text{ (dm)}$ } utilizando CHCl_3 ou MeOH como solvente.

- Os espectros de absorção no infravermelho (I.V.) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1430, em pastilha de KBr (1-2% amostra) ou em filmes sobre cela de NaCl. A referência utilizada foi a absorção em 1601cm^{-1} de um filme de poliestireno.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) foram registrados em espectrômetros Bruker AC.P. - 300 (300MHz) e Varian Gemini - 300 (300MHz). Os solventes utilizados foram (CDCl_3) ou (CCl_4), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono - 13 (RMN ^{13}C) foram obtidos em instrumentos Varian Gemini 300 (75,6MHz) e Bruker AC.P. - 300 (75,6MHz), em CDCl_3 . Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas, foram realizadas em gel de sílica G e GF₂₅₄ da Merck, numa proporção de 1:1 sobre suporte de vidro (espessura 0,25mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254nm) e/ou pulverizados com revelador para terpenos [AcOH glacial (100ml), H_2SO_4 conc. (2ml), anisaldeído (1ml)].

- As cromatografias em escala preparativa, foram feitas em gel de sílica GF₂₅₄ (espessura de 1,00mm) da Merck A.G. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254nm).

- As cromatografias em coluna, foram realizadas com gel de sílica 60 (0,06 - 0,20mm) da Merck A.G. como fase estacionária. A proporção de sílica é cerca de 30 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

- Fêz-se a purificação e tratamento dos solventes e reagentes, quando necessário, segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores.⁵⁸

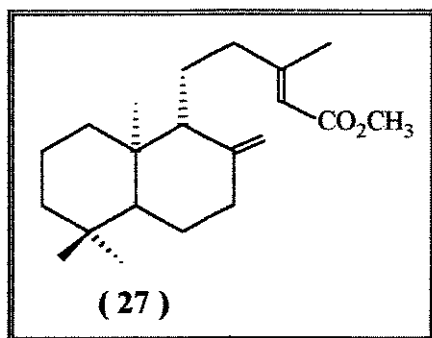
IV.2 - Síntese do *ent*-Ambrox (10b) e dos derivados de ambergris (11b), (12b) e (12b').

1. Extração ácido - base do óleo de copaíba.⁴

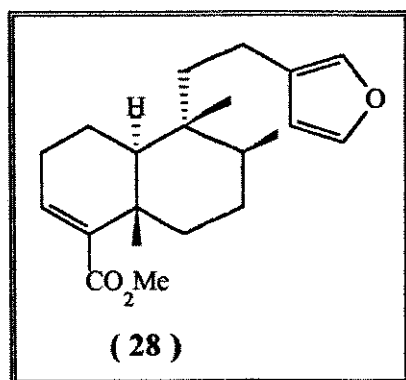
46,0g de óleo de copaíba (de procedência comercial) em éter (100,0ml), foram extraídos com KOH 5% (4 x 50,0ml). A fase aquosa foi acidificada com HCl até pH ~ 3, extraída com éter (4 x 60,0ml) e a fase etérea foi então lavada com água até a neutralidade, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo. Obteve-se 30,8g da fração ácida e 14,2g da fração neutra.

2. Esterificação da fração ácida do óleo de copaíba, com (MeO)₂SO₂.²⁸

21,3ml de (MeO)₂SO₂ foram adicionados a uma solução de 30,8g da fração ácida, 5,9g de NaOH e 118,5ml de água. A mistura reacional foi agitada por 20 minutos e então refluxada por 1 hora e meia. Após este período, a fração esterificada foi extraída com éter, lavada com água (3 x 50,0ml), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo. A fase aquosa foi acidificada para recuperar algum material de partida (0,4g). A fração esterificada foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com hexano / éter (95:5) obtendo-se 10,5g da mistura do copalato de metila (27) e hardwickato de metila (28); 0,4g de (28) puro e 2,3g de (27) puro.



Copalato de metila (27), óleo viscoso; espectro de absorção no infravermelho (fig. 1) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 1720, 1647, 1450, 1436, 1385, 1225, 1148 e 888 cm^{-1} ; RMN ¹H (fig. 2) δ (CDCl₃ / CCl₄) [0,68 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 4,48 (s largo, 1H); 4,81 (s largo, 1H); 5,54 (s largo, 1H)] ppm; RMN ¹³C (fig. 3) δ (CDCl₃ / CCl₄) ppm tabela III.

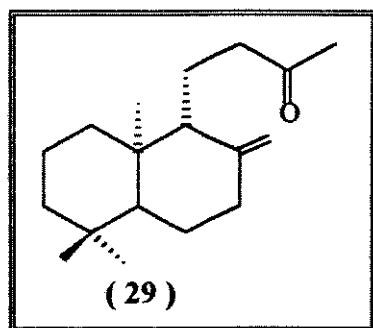


Hardwickato de metila (28), RMN ^1H (fig. 4) δ ($\text{CDCl}_3 / \text{CCl}_4$) [0,76 (s, 3H); 0,84 (d, $J = 6,30\text{Hz}$, 3H); 1,23 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 6,14 (s largo, 1H); 6,53(t, $J = 3,75\text{Hz}$, 1H); 7,10 (s largo, 1H); 7,26 (t, $J = 1,70\text{Hz}$, 1H)] ppm.

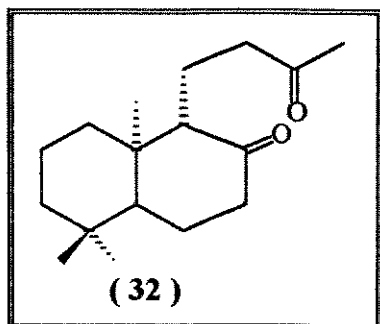
3. Oxidação do copalato de metila (27).

3.1 com KMnO_4 na presença de um sal de amônio quaternário.^{30,31}

Uma solução de 149,4mg (0,94mmoles) de KMnO_4 em água (10,0ml), previamente agitada vigorosamente por 10 minutos e então resfriada em um banho de gelo, foi adicionada à mistura de 102,1mg (0,32mmoles) do copalato de metila (27), 29,1mg (0,16mmoles) de cloreto de trietilbenzilamônio e 5,0ml de benzeno. A mistura reacional foi então agitada por 5 horas, à temperatura ambiente, e após este período, tratada com uma solução saturada de NaHSO_3 , extraída com CH_2Cl_2 , seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com hexano / éter (95:5), onde obteve-se 23,0mg da mistura do 13 - oxo - 8(17) - eno - 14,15 - dinorlabdano (29) e do 8,13 - dioxo - 14, 15, 17 - trinorlabdano (32),



13 - oxo - 8(17) - eno - 14,15 - dinorlabdano (29), RMN ^1H (fig. 5) δ (CCl_4) [0,69 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 4,40 (s, 1H) e 4,77 (s, 1H)] ppm.



8,13 - dioxo - 14, 15, 17 - trinorlabdano (32), espectro de absorção no infravermelho (fig. 6) $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1709, 1458, e 1363 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 7) δ (CDCl_3 / CCl_4) [0,73 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 2,10 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (fig. 8) δ (CDCl_3 / CCl_4) ppm tabela III; EM m/z (%): 264 (M^+ , 12), 43 (54), 249 (100).

3.2 com KMnO_4 na presença de MgSO_4 anidro.³⁵

A uma solução de 103,6mg (0,33mmoles) de copalato de metila (27) em acetona anidra (15,0ml), agitada à 0 °C, foi adicionada em pequenas quantidades durante 30 minutos, uma mistura de 180,2mg (1,14mmoles) de KMnO_4 e 137,1mg (0,56mmoles) de MgSO_4 anidro. Após o período de uma noite sob agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com soluções saturadas de NaHSO_3 e NaCl (3 x 30ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (95:5), rendendo 16,6mg da mistura de (29) e (32).

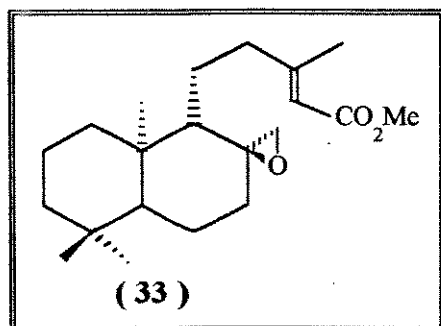
3.3 com KMnO_4 na presença de MgSO_4 anidro / refluxo.

Partindo-se de 485,7mg (1,53mmoles) de copalato de metila (27), repetiu-se o procedimento anterior, deixando-se porém sob refluxo por uma noite. Obteve-se 169,65mg (0,64mmoles) (42%) da dicetona (32) e 71,1mg da mistura de (29) e (32).

4. Reação de epoxidação do copalato de metila (27).³⁷

132,4mg (0,77mmoles) de ácido m-cloroperbenzóico (50 - 70%) foram adicionados a 242,0mg (0,76mmoles) de copalato de metila (27) em CH_2Cl_2 anidro (10,0ml) à 0 °C, sob agitação e sob atmosfera de nitrogênio. Após uma noite à temperatura ambiente, a mistura reacional foi lavada com uma solução aquosa de NaHCO_3 10% (3 x 30,0ml) e solução saturada de NaCl (3 x 30,0ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto

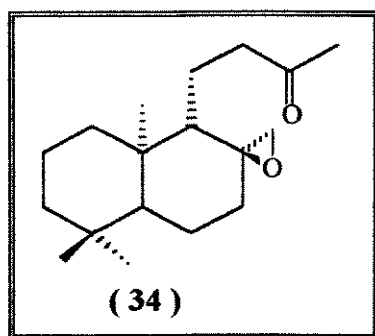
foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (7:3) obtendo-se 107,9 mg (0,32mmoles) (42%) do 8(17) - β epoxi - labd - 13 eno - 15 - oato de metila (33),



$[\alpha]_D^{25} = -101,5^\circ$ ($c = 0,8$ em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 9) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 1720, 1649, 1224 e 1148 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 10) δ (CDCl_3) [0,80 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,50 (d, $J = 4,32\text{Hz}$, 1H); 2,70 (d, $J = 4,32\text{Hz}$, 1H); 3,68 (s, 3H); 5,65 (s, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 11) δ (CDCl_3) ppm tabela I.

5. Reação de ozonólise do epoxiéster (33).³⁶

À solução de 82,0mg (0,24mmoles) do epoxiéster (33) em CH_2Cl_2 anidro (20,0ml) à -70°C , foi passado um fluxo de ozônio até o aparecimento de uma solução com coloração azul claro. Então, borbulhou-se nitrogênio através da solução para retirar o excesso de ozônio e ainda a -70°C adicionou-se 5 gotas de Me_2S . Agitou-se a mistura por 1 hora a -10°C , depois a 0°C por mais 1 hora e finalmente à temperatura ambiente pelo mesmo período. A mistura reacional foi então lavada com uma solução de NaCl saturada (3 x 30,0ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (93:7) obtendo-se 35,6mg (0,13mmoles) (53%) do 13 - oxi - 8(17) - β epoxi - 14, 15 dinorlabdano (34),



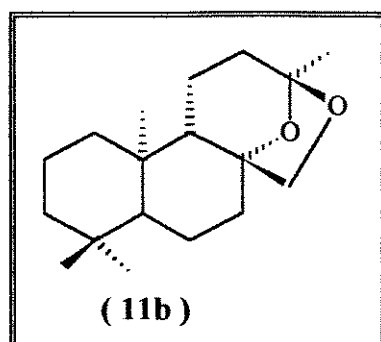
$[\alpha]_D^{25} = -19,52^\circ$ ($c = 4,4$ em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 12) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 1716, 967, 893 e 833 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 13) δ (CDCl_3) [0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,49 (d, $J = 4,50\text{Hz}$, 1H); 2,82 (d, $J = 4,50\text{Hz}$, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 14) δ (CDCl_3) ppm tabela I; análise elementar calculada (%) para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$:

C, 77,65; H, 10,86. Encontrado (%): C, 77,66; H, 10,25. EM m/z (%): 278 (M^+ , 4), 137 (31), 175 (32), 218 (58), 43 (100).

- Síntese do *ent* - (8) - epi - ambracetal (11b).

6. Reação de cetalização intramolecular do epoxicetona (34).⁴¹

1,3mg (0,007mmoles) do ácido p-tolueno sulfônico foram adicionados a uma solução de 21,1mg (0,076mmoles) do epoxicetona (34) em benzeno (2,7ml), à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 5 horas. A mistura reacional foi então diluída com CH_2Cl_2 , lavada com uma solução aquosa de $NaHCO_3$ 10% (3 x 30,0ml) e solução saturada de $NaCl$ (3 x 30,0ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vacuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (7:3), fornecendo 11,3mg (0,041mmoles) (54%) do *ent* - (8) - epi - ambracetal (11b) [13(*S*) - 8 α ,13; 13,17 - dióxido - 14,15 - dinorlabdano],



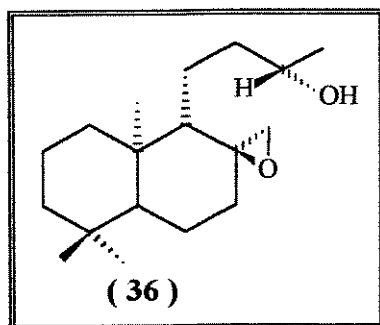
PF = 103 - 105 °C; $[\alpha]_D^{25} = + 3,73^\circ$ ($c = 2,3$ em $CHCl_3$); espectro de absorção no infravermelho (fig. 15) $\nu_{m\acute{a}x.}$ (KBr) 1385, 1364, 1231, 1213, 1145, 1113, 1025 e 1035 cm^{-1} ; RMN 1H (fig. 16) δ ($CDCl_3$) [0,87 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 3,32 (d, $J = 6,90Hz$, 1H); 3,77 (d, $J = 6,90Hz$, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 17) δ ($CDCl_3$) ppm tabela I; análise elementar calculada (%) para $C_{18}H_{30}O_2$: C, 77,65; H, 10,86. Encontrado (%): C, 77,67; H, 10,70.

- Síntese dos *ent* - óxidos dinorlabdanos (12b) e (12b').

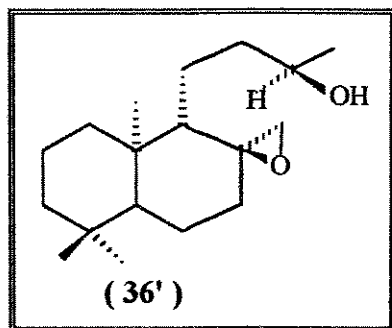
7. Reação de redução do epoxicetona (34).

7.1 com LiAlH_4 em éter anidro.¹⁶

A uma suspensão de 9,7mg (0,25mmoles) de LiAlH_4 em éter etílico anidro (5,0 ml), foi adicionado uma solução de 44,8mg (0,16mmoles) do epoxicetona (34) em éter anidro (7,5ml), mantendo-se a mistura reacional sob agitação, à temperatura ambiente, acompanhando-se a reação por CCD até o desaparecimento do material de partida. Após 12 horas o excesso de LiAlH_4 foi destruído pela adição de 1,0ml de éter comercial e 1,0ml de NaOH 15% e o material em suspensão filtrado em celite. O filtrado foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com uma solução de NaCl saturada (3 x 20,0ml), seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (7:3), obtendo-se 15,7mg (0,056mmoles) (35%) do epoxiálcool menos polar (36) [14,15 - dinor - 8,17 β - epoxi - 13(*S*) - labdanol] e hexano / éter (1:1) obtendo-se 16,6mg (0,060mmoles) (37%) do epoxiálcool mais polar (36') [14,15 - dinor - 8,17 β - epoxi - 13(*R*) - labdanol].



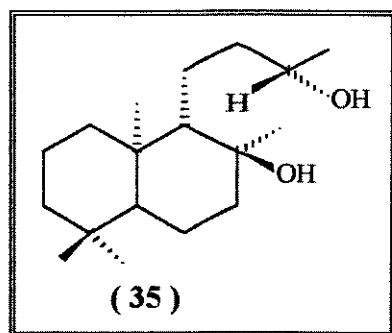
14,15 - dinor - 8(17) β - epoxi - 13(*S*) - labdanol (36), espectro de absorção no infravermelho (fig. 18) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 3427, 1265, e 739 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 19) δ (CDCl_3) [0,80 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,15 (d, $J = 6,30\text{Hz}$, 3H); 2,57 (d, $J = 3,90\text{Hz}$, 1H); 2,80 (d, $J = 4,20\text{Hz}$, 1H); 3,71 - 3,78 (m, 1H)] ppm.



14,15 - dinor - 8(17) β - epoxi - 13(R) - labdanol (36'), espectro de absorção no infravermelho (fig. 20) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3314, 1459, 1383, 1371, 1128, 978 e 840 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 21) δ (CDCl_3) [0,80 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,15 (d, $J = 6,30\text{Hz}$, 3H); 2,52 (d, $J = 4,50$, 1H); 2,79 (d, $J = 4,50\text{Hz}$, 1H); 3,68 - 3,74 (m, 1H)] ppm.

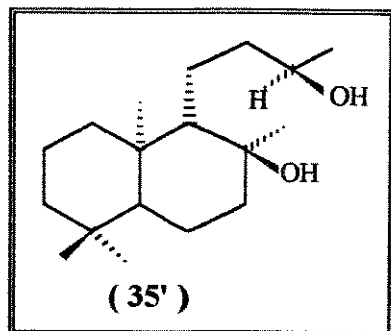
7.2 com LiAlH_4 em THF anidro.¹⁰

A uma suspensão de 111,4mg (2,94mmoles) de LiAlH_4 em THF anidro (40,0ml), foi adicionada uma solução de 408,4mg (1,47mmoles) do epoxicetona (34) em THF anidro (10,0ml), à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. A mistura foi então refluxada por 12 horas. O excesso de LiAlH_4 foi destruído pela adição de 1,0ml de éter comercial e 1,0ml de NaOH 15% e o material em suspensão filtrado em celite. O filtrado foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com uma solução de NaCl saturada (3 x 20,0ml), seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / AcOEt (7:3), obtendo-se 165,8mg (0,59mmoles) (40%) do 14,15 - dinor - 8(S), 13(S) labdanodiol (35) e hexano / AcOEt (1:1) obtendo-se 179,7mg (0,64mmoles) (43%) do 14,15 - dinor - 8(S), 13(R) labdanodiol (35').



14,15 - dinor - 8(S), 13(S) labdanodiol (35), PF = 118 - 119 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 10,98^{\circ}$ (c = 2,3 em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 22) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 3319, 1385, 1133, 1088, 939, 912 e 740 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 23) δ (CDCl_3) [0,79 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,18 (d, $J = 6,30\text{Hz}$, 3H); 2,56 (s largo, 2H); 3,92 (m, 1H)]

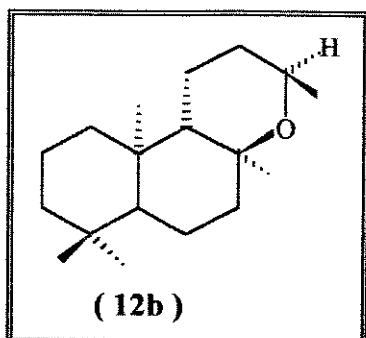
ppm; RMN ^{13}C (fig. 24) δ (CDCl_3) ppm tabela I.



14,15 - dinor - 8(*S*), 13(*R*) labdanodiol (35'), PF = 123 - 124 °C ; $[\alpha]_D^{25} = - 3,37^\circ$ (c = 2,5 em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 25) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 3355, 1459, 1388, 1130, 1082, 938 e 740 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 26) δ (CDCl_3) [0,78 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,16 (d, J = 6,00Hz, 3H); 3,05 (s largo, 2H); 3,78 (m, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 27) δ (CDCl_3) ppm tabela I.

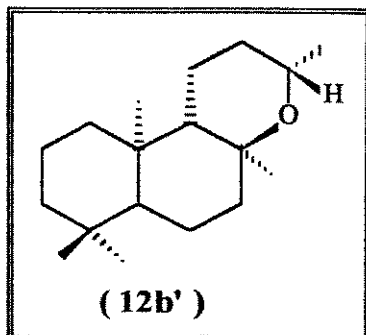
8. Reação de ciclização dos dióis (35) e (35').¹⁰

0,1ml de cloreto de mesila foram adicionados à solução de 93,5mg (0,33mmoles) do diól menos polar (35) em piridina (0,5ml) e benzeno (1,6ml), sob atmosfera de argônio. A mistura foi refluxada durante 36 horas e após este período, foi resfriada, diluída com água e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl 2N (3 x 30,0ml) e solução saturada de NaCl até a neutralidade, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / AcOEt (9:1) onde obteve-se 53,1mg (0,20mmoles) (61%) 14,15 - dinor - 8(*S*), 13(*R*) - oxi - labdano (12b),



PF = 56 - 58 °C; $[\alpha]_D^{25} = + 3,34^\circ$ (c = 2,5 em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 28) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 1458, 1376, 1075 e 975 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 29) δ (CDCl_3) [0,80 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 1,14 (d, J = 6,60Hz, 3H); 1,22 (s, 3H); 3,97 (m, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 30) δ (CDCl_3) ppm tabela I; análise elementar calculada (%) para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}$: C, 81,75; H, 12,20. Encontrado (%): C, 81,92; H, 12,33.

134,8mg (0,48mmoles) do diól mais polar (35') foram tratados de maneira similar e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / AcOEt (9:1), obtendo-se 40,98mg (34%) do álcool mesilado e 58,1mg (0,22mmoles) (46%) do 14,15 - dinor - 8(*S*), 13(*S*) - oxi - labdano (12b'),

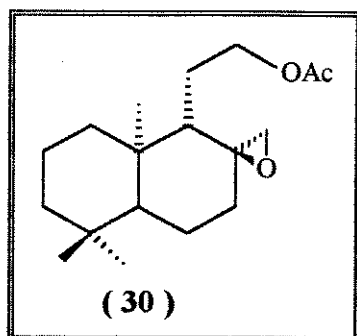


$[\alpha]_D^{25} = -7,38^\circ$ ($c = 2,1$ em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 31) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 1456, 1384, 1098 e 958 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 32) δ (CDCl_3) [0,74 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 1,08 (d, $J = 6,30\text{Hz}$, 3H); 1,24 (s, 3H); 3,72 (m, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 33) δ (CDCl_3) ppm tabela I.

- Síntese do *ent* - Ambrox (10b).

9. Reação de *Baeyer-Villiger* do epoxicetona (34).¹⁹

649,0mg (3,76mmoles) de ácido *m*-cloroperbenzóico (50-70%) e 316,0mg (3,76mmoles) de NaHCO_3 foram adicionados à solução de 522,5mg (1,48mmoles) do epoxicetona (30) em CH_2Cl_2 anidro (10,0ml). Deixou-se a mistura em repouso e no escuro por 21 dias, a partir dos quais, não mais se observou através de CCD, avanço na reação. A mistura reacional foi então filtrada, lavada com uma solução de NaHCO_3 10% (3 x 30,0ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (7:3), recuperando-se 158,25mg (30%) do epoxicetona (34) e rendendo 121,5mg (0,41mmoles) (32%) do epoxiacetato (30) [12 - acetoxi - 8(17) β - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdano],

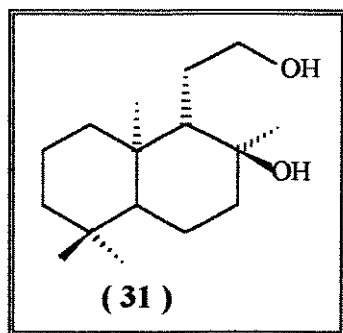


$[\alpha]_D^{25} = -3,00$ ($c = 2,8$ em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 34) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 1736, 1246 e 1038 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 35) δ (CDCl_3) [0,81 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,51 (d, $J = 4,50\text{ Hz}$, 1H); 2,75 (d, $J = 4,50\text{ Hz}$, 1H) e 4,02 (m, 2H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 36) δ (CDCl_3) ppm tabela II; análise elementar calculada (%) para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$:

C, 73,43; H, 10,27. Encontrado (%): C, 73,55; H, 9,82.

10. Redução do epoxiacetato (**30**).¹⁰

A uma suspensão de 15,2mg (0,40mmoles) de LiAlH_4 em THF anidro (2,0ml) foi adicionada uma solução 60,5mg (0,214mmoles) do epoxiacetato (**30**) em THF anidro (3,0ml), à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. A mistura foi então refluxada por 12 horas. O excesso de LiAlH_4 foi destruído pela adição de 1,0 ml de éter etílico comercial e 1,0 ml de NaOH 15% e o material em suspensão foi filtrado em celite. O filtrado foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com uma solução de NaCl saturada (3 x 30,0ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / AcOEt (7:3), obtendo-se 52,8mg (0,208mmoles) (97%) do diól (**31**) [**8 β ,12** - dihidroxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdano],

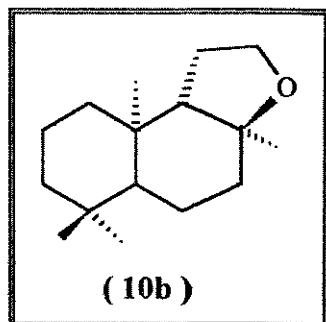


PF = 112 - 113 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 5,08^\circ$ (c = 3,3 em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 37) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3242, 1386, 1083 e 1053 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 38) δ (CDCl_3) [0,79 (s, 6H); 0,87 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 3,74 - 3,79 (m, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 39) δ (CDCl_3) ppm tabela III; análise elementar calculada (%) para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C, 75,54; H, 11,89.

Encontrado (%): C, 75,93; H, 11,51.

11. Ciclização do diól (**31**).¹⁰

0,05ml de cloreto de mesila foram adicionados à solução de 68,6mg (0,27mmoles) do diól (**31**) em piridina (0,3ml) e benzeno (1,4ml), sob atmosfera de argônio. A mistura foi refluxada durante 12 horas. Após este período, foi resfriada, diluída com água e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl 2N (3 x 30,0ml) e solução saturada de NaCl até a neutralidade, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / AcOEt (9:1) onde obteve-se 44,9mg (0,18mmoles) (66%) do *ent* - Ambrox (**10b**) [**8b, 12** - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdano],



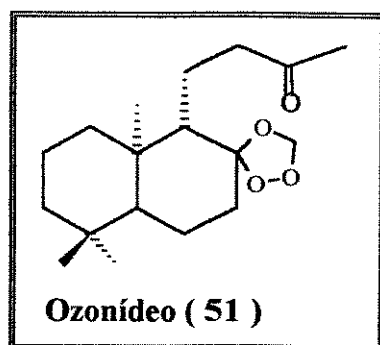
PF = 69 - 70 °C; $[\alpha]_D^{25} = + 8,44^\circ$ (c = 2,0 em CHCl_3); espectro de absorção no infravermelho (fig. 40) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 1458, 1380, 1129, 1007 e 978 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 41) δ (CDCl_3) [0,83 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 3,78 - 3,95 (m, 2H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 42) e (fig. 43) δ (CDCl_3) ppm tabela III; análise elementar calculada (%) para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 81,29; H, 11,94. Encontrado (%) : C, 81,24; H, 11,65.

- Síntese do *ent* - Eperuol (26b).

1. Ozonólise do copalato de metila (27).

1.1 ozonólise do (27) e clivagem do ozonídeo com tiouréia.³⁹

À solução de 615,1mg (1,93mmoles) de copalato de metila (27) em CH_2Cl_2 anidro (10,0ml) à -70 °C, foi passado um fluxo de ozônio até o aparecimento de uma solução com coloração azul claro. Então, borbulhou-se nitrogênio através da solução para retirar o excesso de ozônio e adicionou-se uma solução de 76,3mg (0,99mmoles) de tiouréia (NH_2CSNH_2) em MeOH anidro (3,0ml), à 0 °C, deixando-a sob agitação por 1 hora. A mistura foi então filtrada, concentrada a vácuo e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com hexano / éter (95:5), rendendo 178,1mg (0,57mmoles) (30%) do ozonídeo (51) e 116,2mg (0,44mmoles) (23%) da dicetona (32),



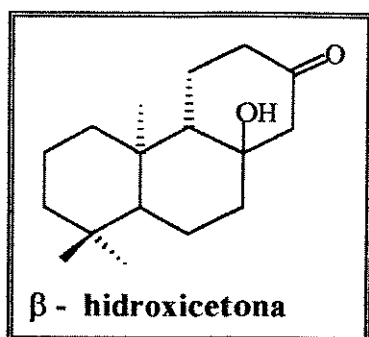
Ozonídeo (51), RMN ^1H (fig. 44) δ (CDCl_3) [0,81 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,84 (s, 1H); 5,22 (s, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 45) δ (CDCl_3) ppm tabela III.

1.2 ozonólise do (27) e clivagem do ozonídeo com Zn/AcOH.⁴⁰

A solução de 2,2g (7,04mmoles) de copalato de metila (27) em CH_2Cl_2 anidro (20,0ml) à $-70\text{ }^\circ\text{C}$, foi passado um fluxo de ozônio até o aparecimento de uma solução com coloração azul claro. Então, borbulhou-se nitrogênio através da solução para retirar o excesso de ozônio e adicionou-se lentamente, 15,5g (0,23atmg) de Zn e 30,8ml de AcOH ,deixando-se agitar por 2 horas, à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada e a solução foi diluída com água, extraída com CH_2Cl_2 , neutralizada com NaHCO_3 10%, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (95:5) obtendo-se 780,2mg (2,96mmoles) (42%) da dicetona (32).

2. Reação de condensação aldólica intramolecular da dicetona (32).³⁴

A uma solução de 393,2mg (1,49mmoles) de dicetona (32) em etanol absoluto (10,0ml), à $0\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionada gota a gota $\text{EtO}^- \text{Na}^+ / \text{EtOH}$ (7,00ml), deixando-se a mistura reacional sob agitação, a mesma temperatura, por 3 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com EtOH gelado e seco na bomba de vácuo, rendendo 196,3 (0,74mmoles) (50%) do β - hidroxiketona na forma de cristais incolores,



PF = 216-218 $^\circ\text{C}$; espectro de absorção no infravermelho (fig. 46) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3381, 1723, 1418, 1385, 1223, 965, 923, 862 e 796 cm^{-1} ; RMN ^1H (fig. 47) δ ($\text{CDCl}_3 / \text{CCl}_4$) [0,87 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 2,24 (d, $J = 14,00\text{Hz}$, 1H); 2,39 (d, $J = 14,00\text{Hz}$, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 48) δ ($\text{CDCl}_3 / \text{CCl}_4$) ppm tabela III.

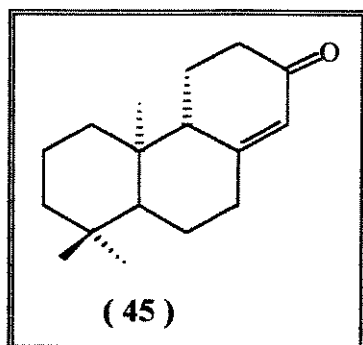
3.Desidratação do β - hidroxiketona.

3.1 com H_2SO_4 .⁴⁷

A uma solução de 293,2mg (1,11mmoles) do β - hidroxiketona em MeOH anidro (31,0ml) foi adicionado gota a gota H_2SO_4 conc. (2,4ml). A mistura foi refluxada por 40 minutos e após ser resfriada foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com uma solução de $NaHCO_3$ 10% até a neutralidade e solução saturada de $NaCl$ (3 x 20,0ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. Não foi possível a identificação do produto desejado por CCD e, conseqüentemente, o seu isolamento por cromatografia de gel de sílica, devido ao grande número de sub-produtos formados.

3.2 com $MeO^- Na^+ / MeOH$.⁴⁰

Uma solução de metóxido de sódio preparada a partir de 18,0mg (0,78mmoles) de Na em MeOH anidro (10,0ml), foi adicionada a uma solução de 196,3mg (0,74mmoles) do β - hidroxiketona em MeOH anidro (16,0ml), deixando-se sob refluxo por 5 horas. A mistura reacional foi então diluída com CH_2Cl_2 , lavada com HCl 2N até a neutralidade, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (98:2), obtendo-se 131,2mg (0,53mmoles) (72%) da enona α,β insaturada (45) [13 - oxo - podocarp - 8(14) - eno],



espectro de absorção no infravermel (fig. 49) $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 1669, 1618 e 891 cm^{-1} ; RMN 1H (fig. 50) δ ($CDCl_3 / CCl_4$) [0,81 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 5,89 (s largo, 1H)] ppm; RMN ^{13}C (fig. 51) δ ($CDCl_3 / CCl_4$) ppm tabela III.

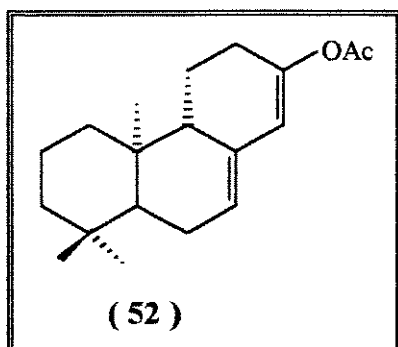
4. Desconjugação da enona α,β insaturada (45).

4.1 com KOH em DME.⁴⁸

184,0mg (3,29mmoles) de KOH, foram adicionados, sob agitação, a uma solução de 61,8mg (0,25mmol) da enona α,β insaturada (45) em DME (5,0ml), à temperatura ambiente. Após 2 horas de reação, a mistura reacional foi diluída com éter, tratada com uma solução de AcOH 10% e então lavada com NaHCO₃ 10%, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (98:2), recuperando-se 35,8mg (0,15mmoles) (58%) da enona α,β insaturada (45).

4.2 Acetilação do (45) com AcCl / Piridina / Ac₂O.^{49,50}

0,5ml de piridina foram adicionados a uma solução de 107,1mg (0,43mmoles) da enona α,β insaturada (45) em Ac₂O (2,0ml) e AcCl (1,0ml). A mistura foi mantida sob refluxo por um período de 3 horas, após o qual removeu-se o Ac₂O e o AcCl através de uma destilação a vácuo. O resíduo foi filtrado sobre gel de sílica, com uma mistura de hexano / éter (8:2), e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluído com hexano / éter (9:1), obtendo-se 91,5mg (0,31mmoles) (73%) do enol acetato (52) [13 - acetoxi - 5 β , 9 β , 10 α - podocarpa - 7,13 - dieno],

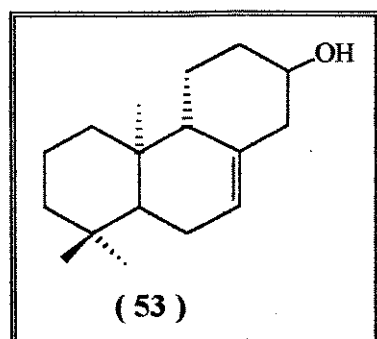


espectro de absorção no infravermelho (fig. 52) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 1753, 1668, 1459, 1367, 1218, 1123, 1009 e 738 cm^{-1} ; RMN ¹H (fig. 53) δ (CDCl₃ / CCl₄) [0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 5,50 (m, 1H); 5,74 (d, J = 2,22Hz, 1H)] ppm; RMN ¹³C (fig. 54) δ (CDCl₃ / CCl₄) ppm tabela III.

6.Redução do enol acetato (52).

6.1 com NaBH₄.⁵⁴

A uma solução de 91,5mg (0,32mmoles) do enol acetato (52) em MeOH anidro (3,3ml) e AcOEt (1,1ml) foram adicionados à temperatura ambiente, durante 45 minutos, 59,9mg (1,60mmoles) de NaBH₄. Deixou-se a mistura reacional agitando por 2 horas, e então o excesso de NaBH₄ foi destruído com AcOH e os solventes removidos a vácuo. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com NaHCO₃ 10%, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado a vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em placa preparativa, eluído com hexano / éter (1:1), obtendo-se 16,7mg (0,07mmoles) (21%) do álcool insaturado (53) [13β - hidroxí - 5β, 9β, 10α - podocarp - 7 - eno],



espectro de absorção no infravermelho (fig. 55) $\nu_{\text{máx.}}$ (filme) 3345, 1459, 1388, 1365, 1053, 908 e 735 cm^{-1} ; RMN¹H (fig. 56) δ (CDCl₃ / CCl₄) [0,78 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 5,44 (m, 1H)] ppm; (fig. 57) δ (CDCl₃ / CCl₄) ppm tabela III.

6.2 com LiAlH₄.¹⁰

A uma suspensão de 15,9mg (0,42mmol) de LiAlH₄ em éter anidro (3,0ml), foi adicionada uma solução de 121,4mg (0,42mmoles) do enol acetato (52) em éter anidro (7,0ml), mantendo-se a mistura sob agitação, à temperatura ambiente, por 1 hora. Após este período, o excesso de LiAlH₄ foi destruído pela adição de 1,0ml de éter comercial e 1,0ml de NaOH 15% e o material em suspensão filtrado em celite. O filtrado foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com uma solução de NaCl saturada (3 x 20,0ml), seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado a vácuo. O produto bruto foi cromatografado em coluna de gel de sílica, eluído com hexano/éter (8:2), obtendo-se 39,3mg (0,16mmoles) (37%) do álcool insaturado (53), RMN¹H idêntico ao anterior (fig.57).

V - TABELAS

TABELA II. Dados de RMN ^{13}C (ppm) (CDCl_3 , 300MHz):

C	(30)	(31)	(10 b)
1	39,0	39,4	39,8
2	18,7	18,4	18,4
3	42,0	44,2	42,5
4	33,5	33,3	33,1
5	50,6	56,1	57,3
6	21,9	20,5	20,7
7	36,4	42,0	40,0
8	58,8	73,2	79,9
9	55,2	59,4	60,2
10	40,1	39,0	36,2
11	21,6	27,9	22,7
12	65,7	64,1	65,0
13	-----	-----	-----
14	171,3	-----	-----
15	-----	-----	-----
16	21,1	-----	-----
17	50,7	24,6	21,2
18	33,6	33,5	33,6
19	21,7	21,5	21,2
20	14,7	15,4	15,0
21	-----	-----	-----

TABELA III. Dados de RMN ^{13}C (ppm) (CDCl_3 , 300MHz):

C	(27)	(51)	(32)	β - Hidroxi- cetona	(45)	(52)	(53)
1	38,9	38,8	39,2	40,4	39,2	39,4	40,0
2	18,5	19,4	19,0	18,8	18,6	18,8	18,8
3	42,0	41,7	41,9	42,6	41,7	42,4	42,3
4	33,5	33,0	33,7	33,6	33,3	33,0	32,8
5	55,4	55,8	54,2	56,5	53,8	50,2	50,2
6	24,2	18,4	24,0	22,0	21,8	24,1	23,4
7	38,2	36,4	42,6	42,1	35,5	118,1	122,3
8	147,7	111,2	212,6	74,9	166,1	133,0	135,5
9	56,1	54,7	63,3	55,9	51,6	49,7	51,7
10	39,6	39,3	42,8	38,0	38,9	35,0	35,4
11	21,4	17,1	16,2	19,0	20,4	22,3	23,0
12	39,6	45,7	42,8	42,4	36,7	28,2	35,2
13	159,5	209,0	209,4	211,4	200,2	148,9	70,7
14	115,2	-----	-----	57,2	125,9	124,0	44,6
15	165,6	-----	-----	-----	-----	-----	-----
16	19,2	29,7	29,4	-----	-----	-----	-----
17	106,7	93,1	-----	-----	-----	-----	-----
18	33,6	33,3	33,6	33,4	33,5	33,4	33,6
19	21,7	21,4	21,7	22,2	21,9	21,9	22,4
20	14,4	14,2	14,6	15,9	15,2	13,7	15,0
21	50,0	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Obs. para o composto (52): δ da $\text{C}=\text{O}$ em 169,5ppm e do grupo Ac em 21,1ppm.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Erman, W.E., *Chemistry of the monoterpenes* (An Encyclopedic Handbook); Dekker, M.: Nova York, 1985; vol.11, parte A, pp.1 - 16.
2. *Chemistry of terpenes and terpenoids - Diterpenoids*; Newman, A.A., Ed.; Academic: Londres e Nova York, 1972; p.155.
3. Dev, S., Misra, R. *CRC Handbook of terpenoids*; Dev, S., Ed.; CRC: Boca Raton, Flórida, 1985; vol.1, pp. 7 - 17.
4. Nakano, T., Djerassi, C. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 167 - 173.
5. Corrêa, P. M. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*; Imprensa Nacional: Rio de Janeiro, 1984; vol.2, pp.370 - 375.
6. Imamura, P.M. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, p.70, 1981.
7. Mahajan, J.R. e Ferreira, G.A.L. *An. Acad. Bras. Cien.*, 1971, 611, 43.
8. Cocker, W.; Moore, A.L. e Praat, A.C. *Tetrahedron Lett.*, 1965, 1983 - 1985.
9. a) Misra, R. e Dev, S. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2685 - 2686; b) Misra, R.; Pandey, R.C. e Dev, S. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2681 - 2684; c) Misra, R.; Pandey, R.C. e Dev, S. *Tetrahedron Lett.*, 1964, 3751 - 3759.
10. Tamura, H. e Mori, K. *Liebigs Ann. Chem.*, 1990, 361 - 368.
11. Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E.J.; Ramos, J.M. e Salido, S. *Tetrahedron*, 1993, 49, 6251 - 6262.
12. Winter, B. *Helv. Chim. Acta.*, 1989, 72, 1278 - 1283.
13. Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B.; Giraudi, E. e Petrzilka, M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 629 - 632.

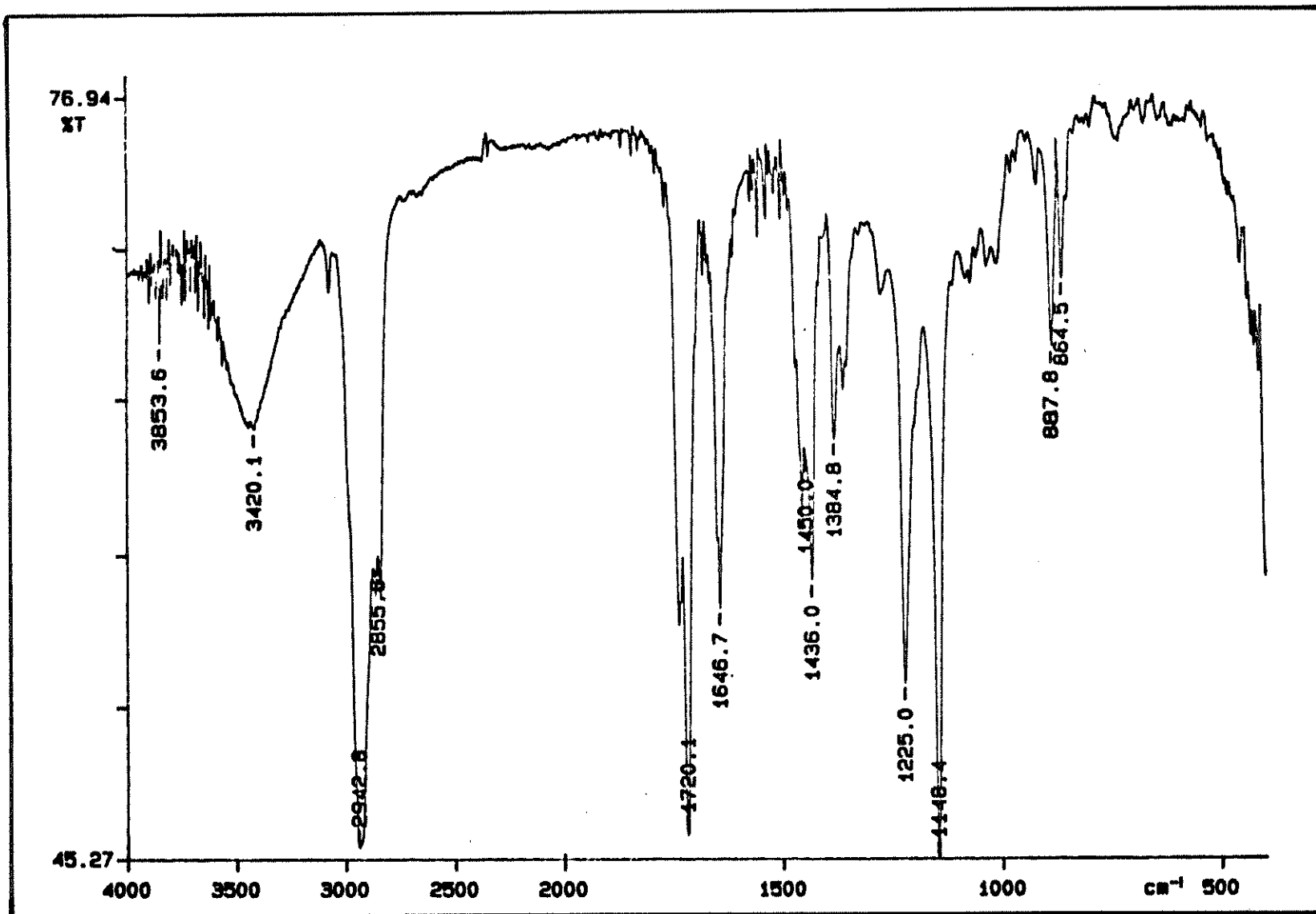
-
14. Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E.J.; Ramos, J.M. e Salido, S. *Tetrahedron*, 1993, 49, 9525 - 9539.
15. a) Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B.; Giraudi, E. e Petrzilka, M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 8081 - 8084; b) Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 97 - 98; c) Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 3127 - 3128; d) Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 765 - 766.
16. Urones, J. G.; Basabe, P.; Marcos, I.S.; González, J.L.; Jiménez, V.; Sexmero, M.J. e Lithgow, M. *Tetrahedron*, 1992, 48, 9991 - 9998.
17. a) Snowden, R.L. e Linder, S.M. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 4119 - 4120; b) Snowden, R.L.; Linder, S. M.; Eichenberger, J.C.; Sonnay, P.; Vial, C. e Schulte-Elte, K.H. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 955 - 960.
18. Büchi, G. e Wüest, H. *Helv. Chim. Acta.*, 1989, 72, 996 - 1000.
19. Teresa, J.P.; Garcia, M.B.; Mateos, L.A. e Almena, C.M. *An. Quím.*, 1991, 87, 267 - 269.
20. González-Sierra, M.; Rúveda, E.A.; López, J.T. e Cortés, M.J. *Heterocycles*, 1987, 26, 2801 - 2804.
21. Cambie, R.C.; Joblin, K.N. e Preston, A.F. *Aust. J. Chem.*, 1971, 24, 583 - 591.
22. Koyama, H.; Kaku, Y. e Ohno, M. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 2863 - 2866.
23. Cambie, R.C.; Franich, R.A.; Larsen, D.; Rutledge, P.S.; Ryan, G.R. e Woodgate, P.D. *Aust. J. Chem.*, 1990, 43, 21 - 46.
24. Nishi, Y.; Ishihara, H. *J. Jpn. Oil Chem. Soc.*, 1989, 38, 276 - 279.
25. Decorzant, R.; Vial, C. e Näf, F. *Tetrahedron*, 1987, 43, 1871 - 1879.

-
- 26.a) Santis, V. e Medina, J.D. *J. Nat. Prod.*, 1981, 44, 370 - 372; b) Santis, V. e Medina, J.D. *J. Nat. Prod.*, 1983, 46, 462 - 465.
- 27.Santis, V. e Medina, J.D. *Planta Medica*, 1981, 43, 202 - 206.
- 28.Grundy, J.; James, B.G. e Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 757 - 758.
- 29.Fatiadi, A.J. *Synthesis*, 1987, 85 - 96.
- 30.Teresa, J.P.; Garcia, M.B.; Mateos, A.F.; Gutierrez, L.A. e Almena, C.M. *Anal. Chem.*, 1984, 80, 280 - 282.
- 31.Herriott, A.W. e Picker, D. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 1511 - 1514; b) Herriott, A.W. e Picker, D. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4521 - 4524.
- 32.Grant, P.K. e Weavers, R.T. *Tetrahedron*, 1974, 30, 2385 - 2395.
- 33.Hugel, G.; Oehlschlager, A.C. e Ourisson, G. *Tetrahedron*, 1967, Supl. 8, Parte I, 203 - 216.
- 34.Teresa, J.P.; Mateos, A.F.; Gutierrez, L.A.; Almena, C.M. e González, R.R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1991, 128, 898 - 903.
- 35.Manh, D.K.; Fetizon, M. e Flament, J.P. *Tetrahedron*, 1975, 31, 1897 - 1902.
- 36.Pappas, J.J.; Keaveney, W.P.; Gancher, E. e Berger, M. *Tetrahedron Lett.*, 1966, 4273 - 4278.
- 37.Cambie, R.C.; Franich, R.A.; Larsen, D.; Rutledge, P.S.; Ryan, G.R. e Woodgate, P.D. *Aust. J. Chem.*, 1990, 43, 867 - 881.
- 38.Bailey, P.S. *Chem. Rev.*, 1958, 58, 925 - 947; b) Bailey, P.S. *Chem. Rev.*, 1958, 58, 979 - 995.
- 39.Gupta, D.; Soman, R. e Dev, S. *Tetrahedron*, 1982, 38, 3013 - 3018.
- 40.Bevan, C.W.L.; Ekong, D.E.U. e Okogun, J.I. *J. Chem. Soc.*, 1968, Parte C, 1067 - 1070.

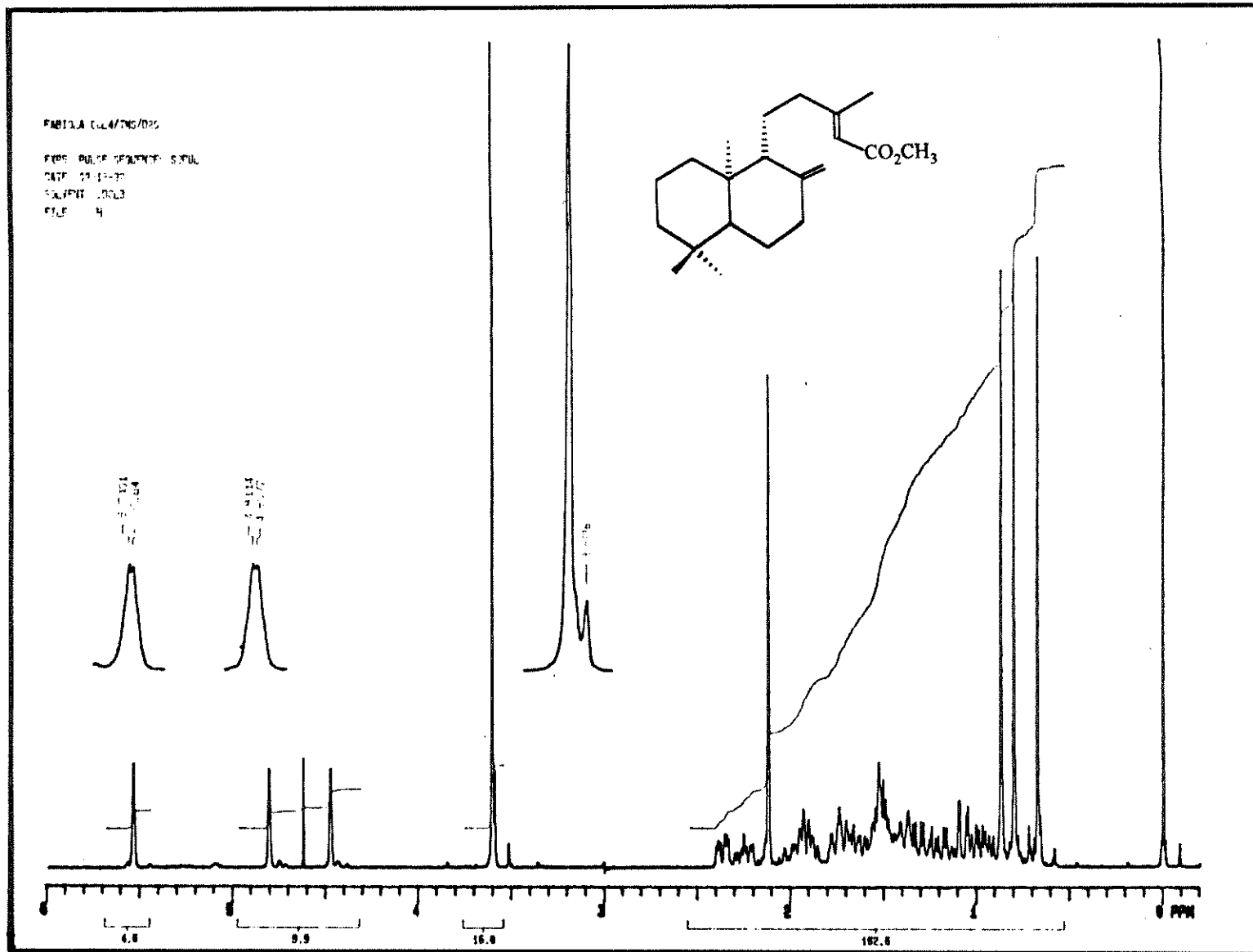
-
41. Scheidegger, U.; Schaffner, K. e Jeger, O. *Helv. Chim. Acta.*, **1962**, *45*, 401 - 435.
42. March, J. *Advanced Organic Chemistry*; Jonh wiley e Sons: Nova York, 1985; 3ª ed., pp. 829 - 834.
43. Gupta, A.S.; Dev, S.; Sangare, M.; Septe, B. e Lukacs, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 1879 - 1980.
44. Hon, YS.; Lin, SW. e Chen, YJ. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1543 - 1553.
45. March, J. *Advanced Organic Chemistry*; Jonh wiley e Sons: Nova York, 1985; 3ª ed., pp. 990 - 991.
46. Nielsen, A.T. e Houlihan, W.J., *Org. React.*, **1968**, *16*, pp. 1 - 49.
47. Araújo, A.R. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, p. 163, Dez. 1990.
48. D' Indican, E. e Viout, P. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3421 - 3424.
49. Mori, K.; Takemoto, I. e Matsui, M. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1497 - 1502.
50. Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Domingo, L.R. e Zaragoza, R.J. *Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1989**, 1875 - 1883.
51. Scruen, E.F.V. *Chemical Society Reviews*, **1983**, *12*, 129 - 137.
52. Höfle, G.; Steglich, W. e Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569 - 583.
53. Brown, S. M. e Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3261 - 3263.
54. Joska, J. e Fajkos, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1981**, *46*, 2751 - 2757.
55. Corey, E.J. e Suggs, W. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647 - 2650.
56. Djerassi, C.; Engle, R.R. e Bowers, A. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1547 - 1549.

-
57. Mori, K. e Mtsui, M. *Tetrahedron*, 1966, 22, 879 - 884.
58. Perrin, D.D.; Armarego e Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamm: Nova Yorque, 1980; 2^a ed., pp. 1 - 568.

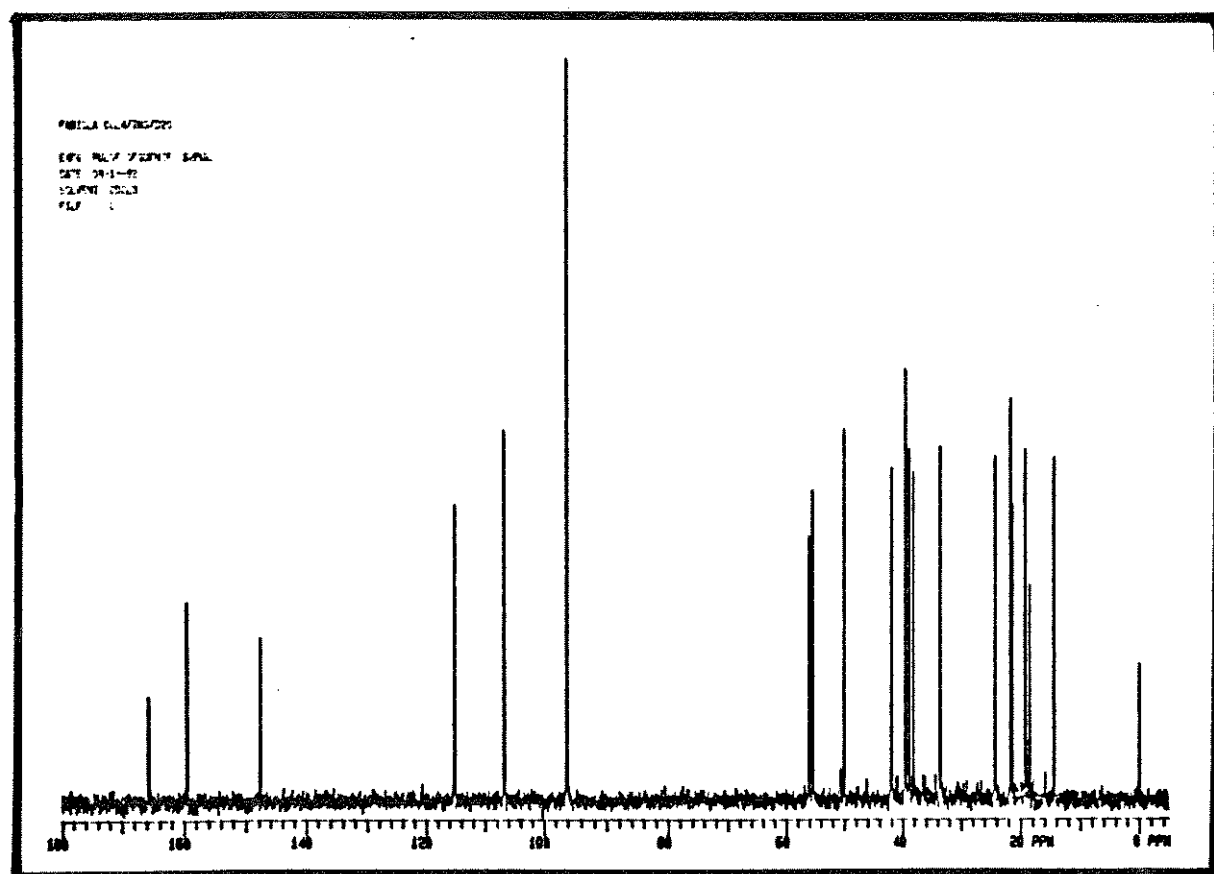
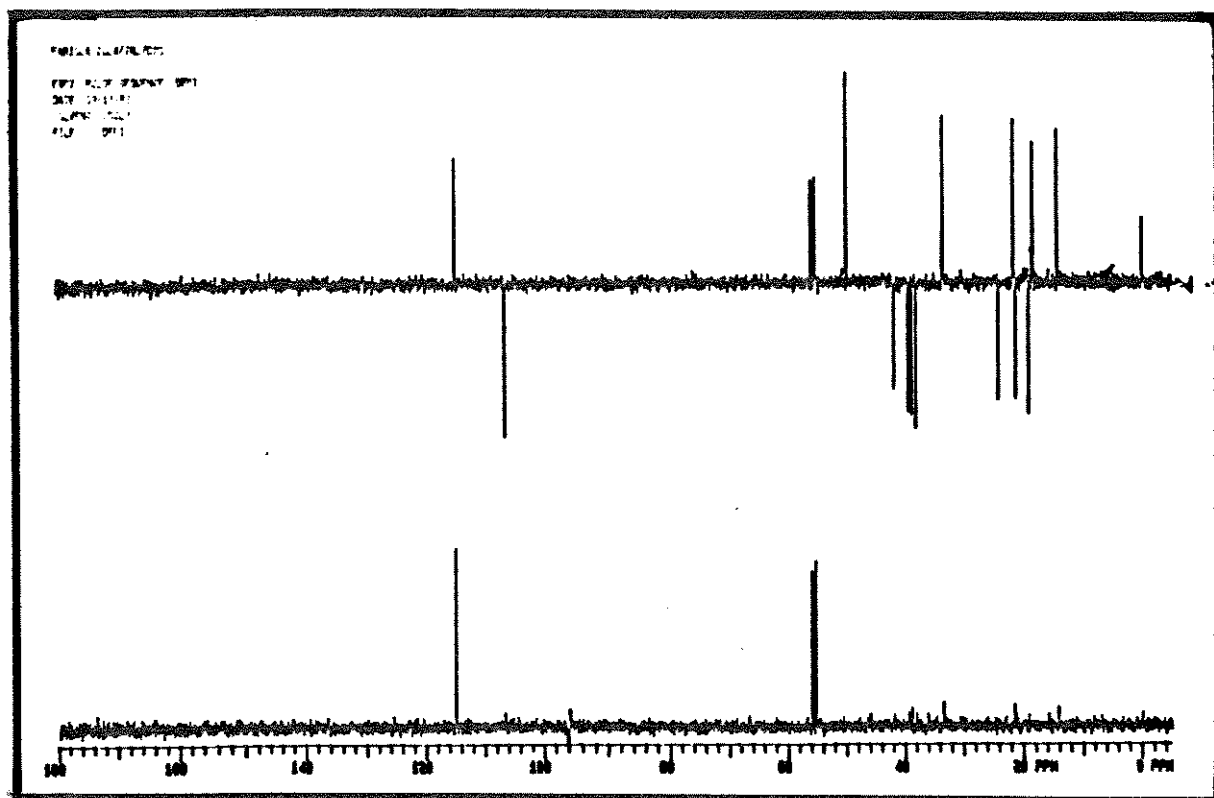
VII - ESPECTROS



(fig. 1) Espectro de absorção no infravermelho do copalato de metila (27).



(fig. 2) Espectro de RMN ¹H do copalato de metila (27).



(fig. 3) Espectro de RMN ^{13}C do copalato de metila (27).

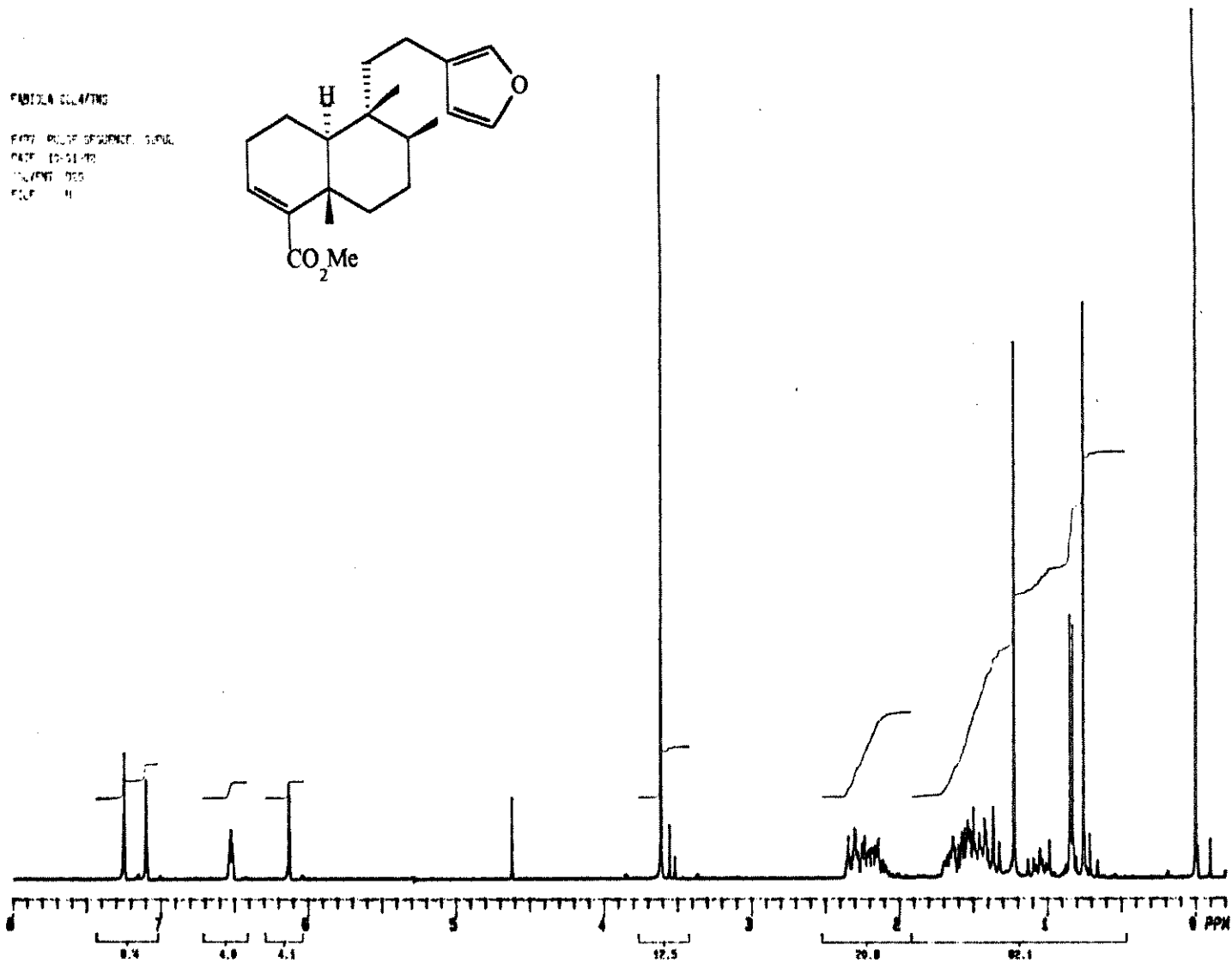
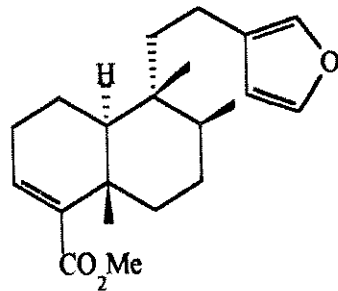
MARCELA GILBERTO

EXPT: RMN 1H DE HARDWICKATO DE METILA

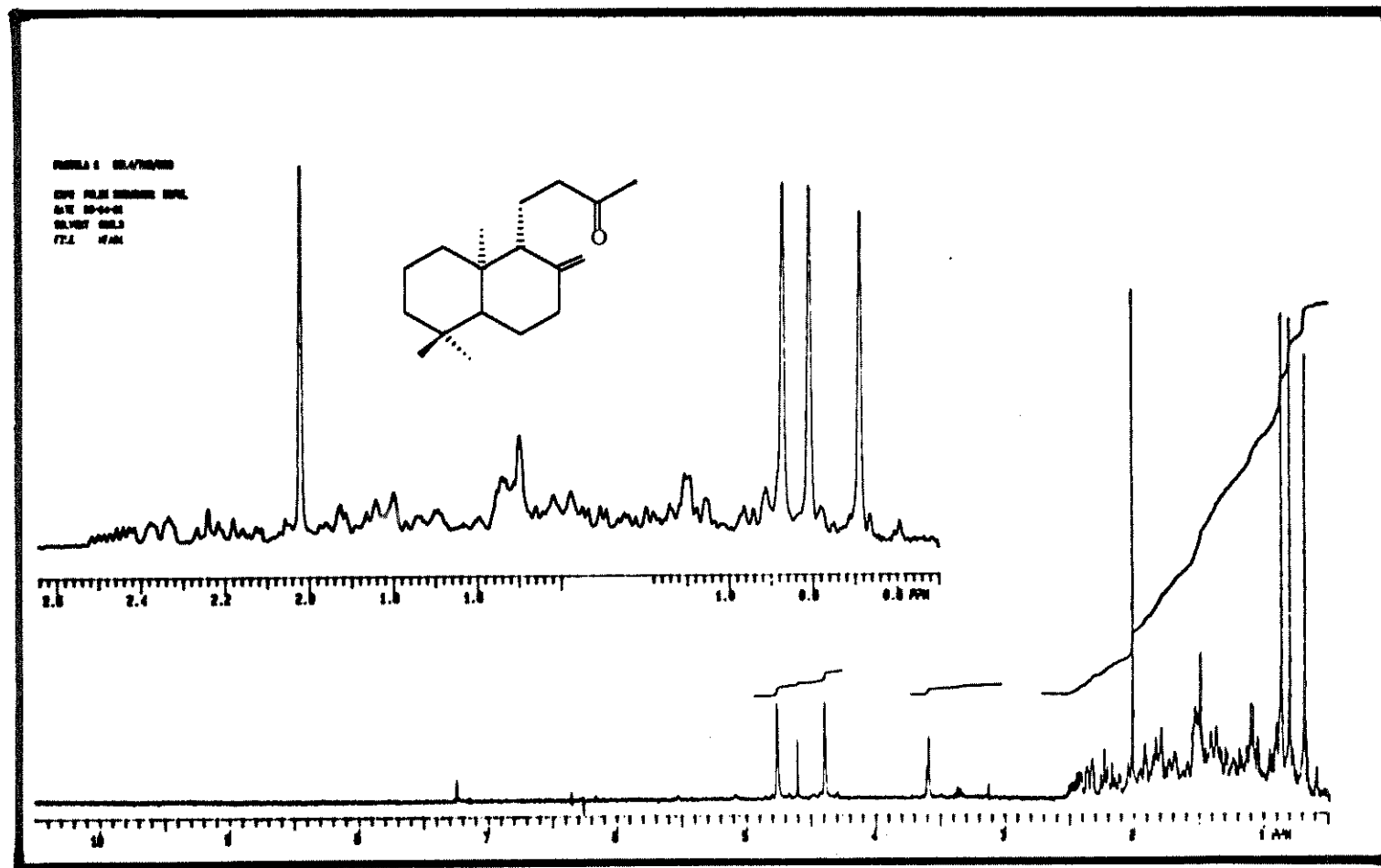
DATA: 10-01-78

SOLVENT: CDCl3

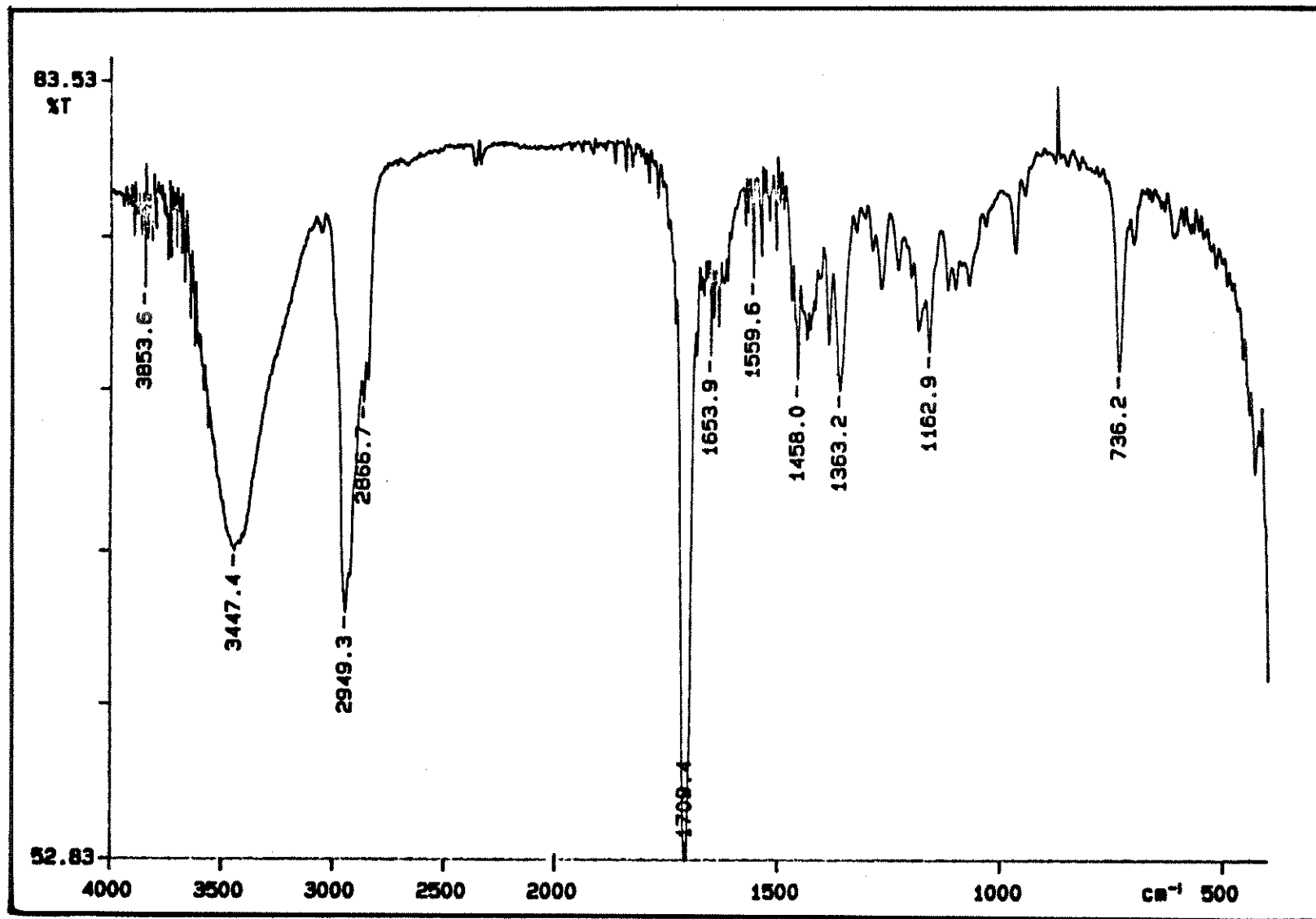
REF: 11



(fig. 4) Espectro de RMN ¹H do hardwickato de metila (28).



(fig. 5) Espectro de RMN ¹H da monocetona (29).



(fig. 6) Espectro de absorção no infravermelho da dicetona (32).

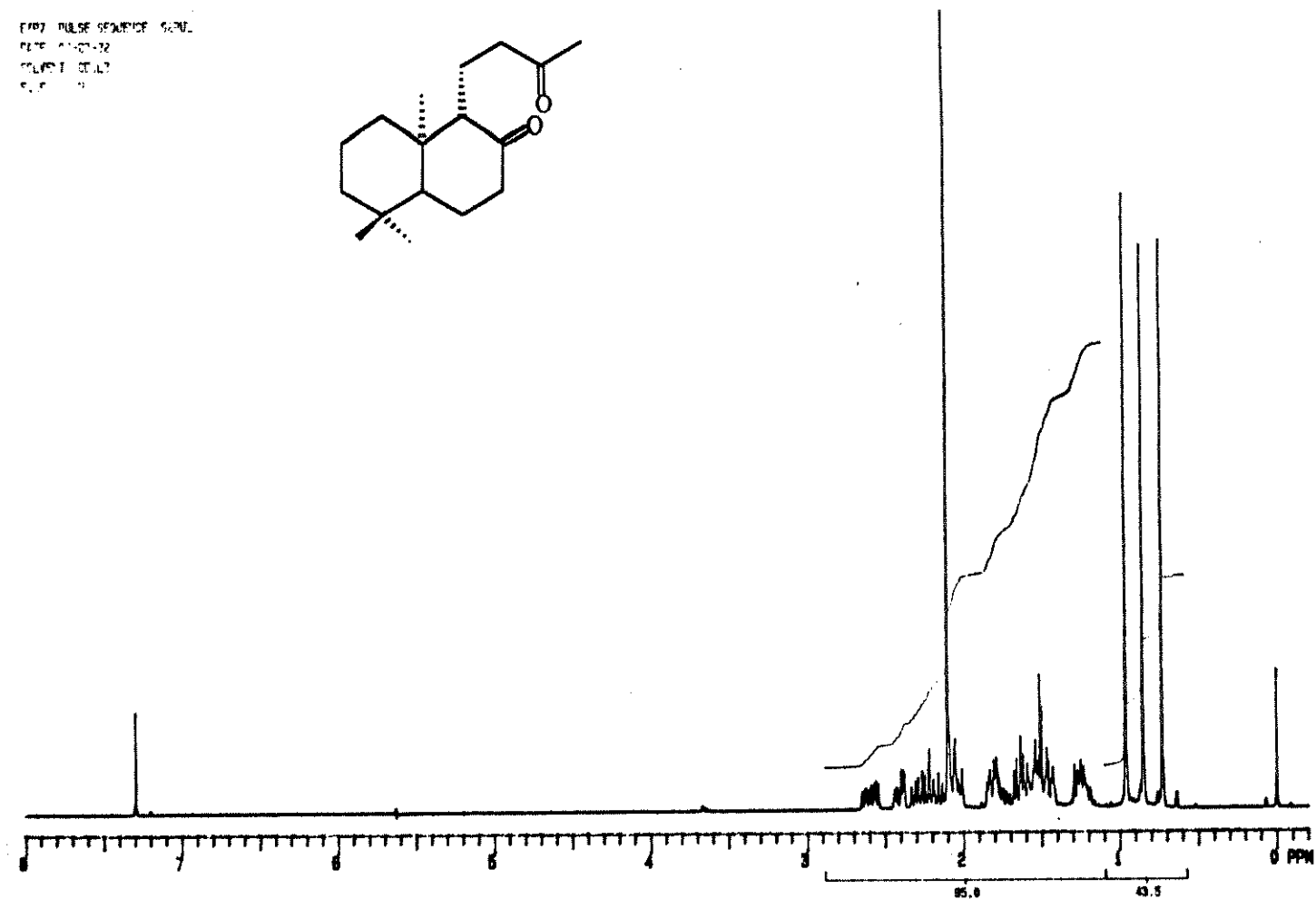
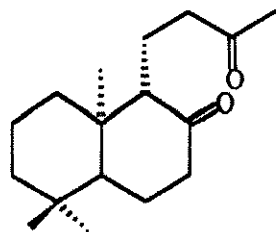
FABRILA ODOL/ODOL/MS

EMF PULSE SERVICE SENE

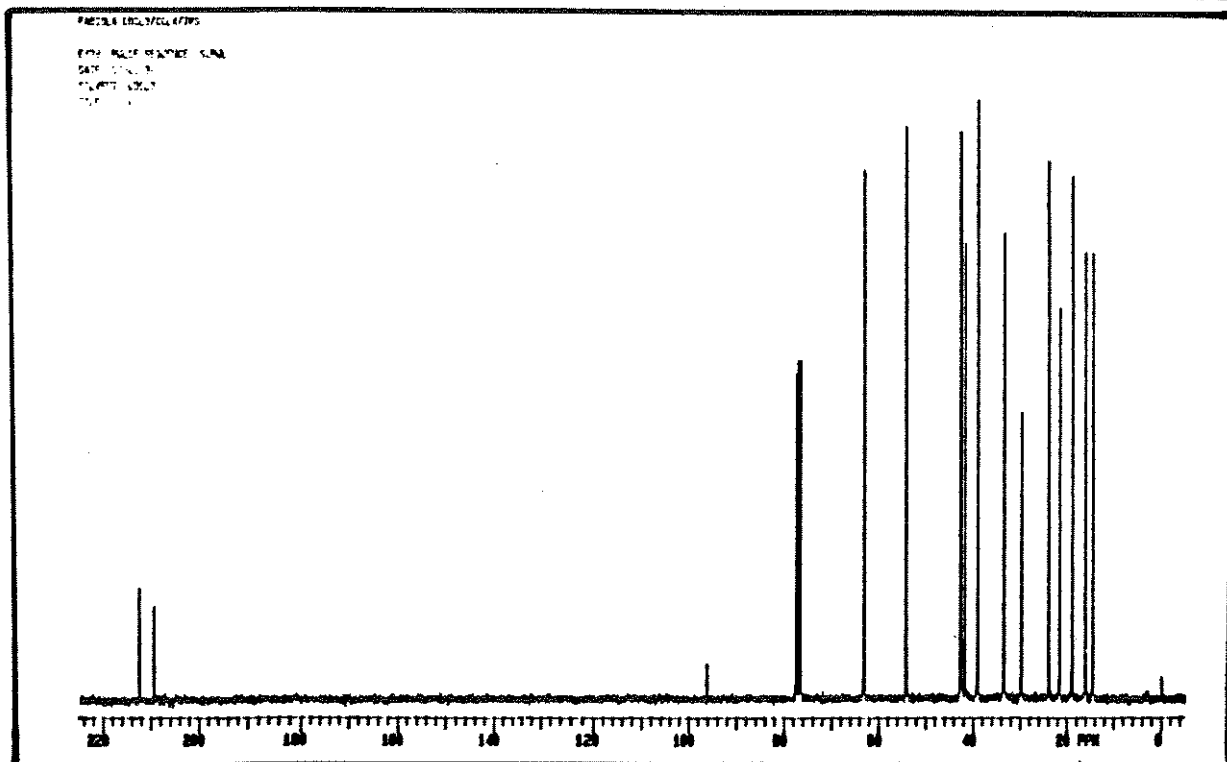
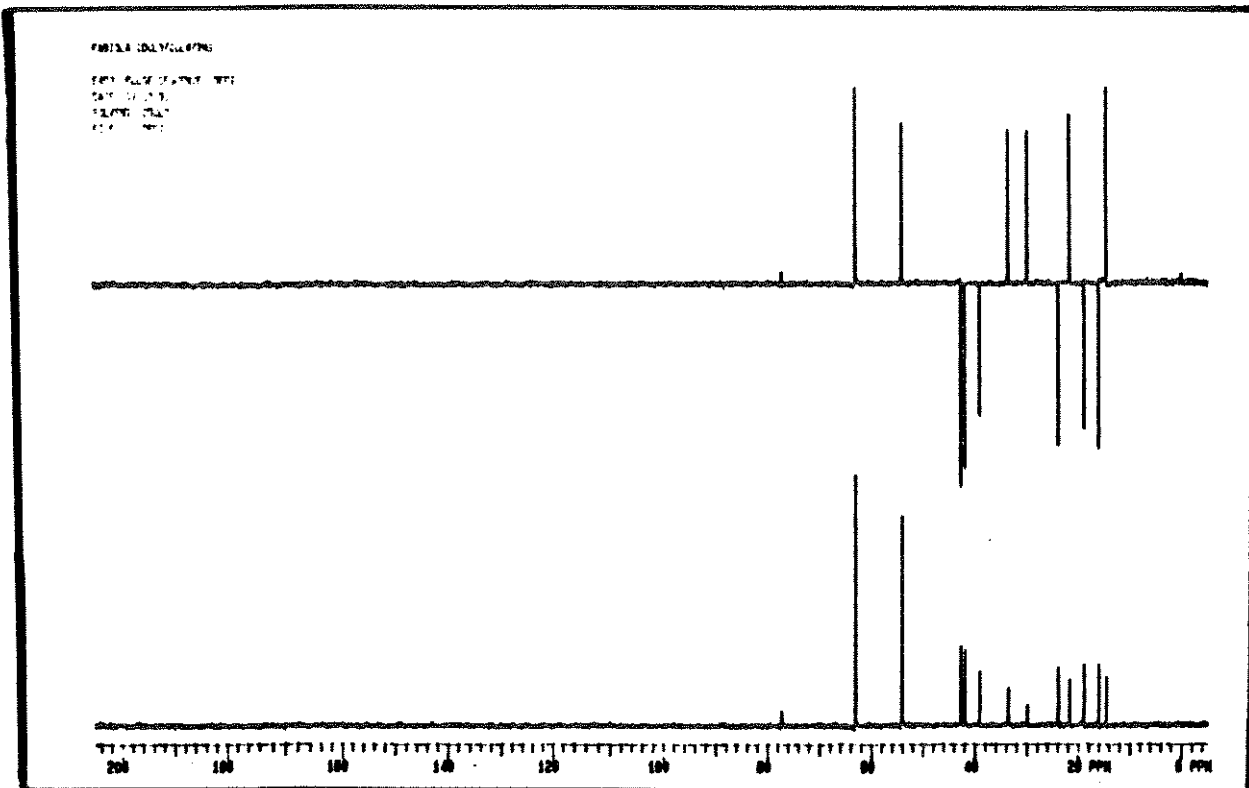
DATE 11-07-72

SOLVENT CDCl₃

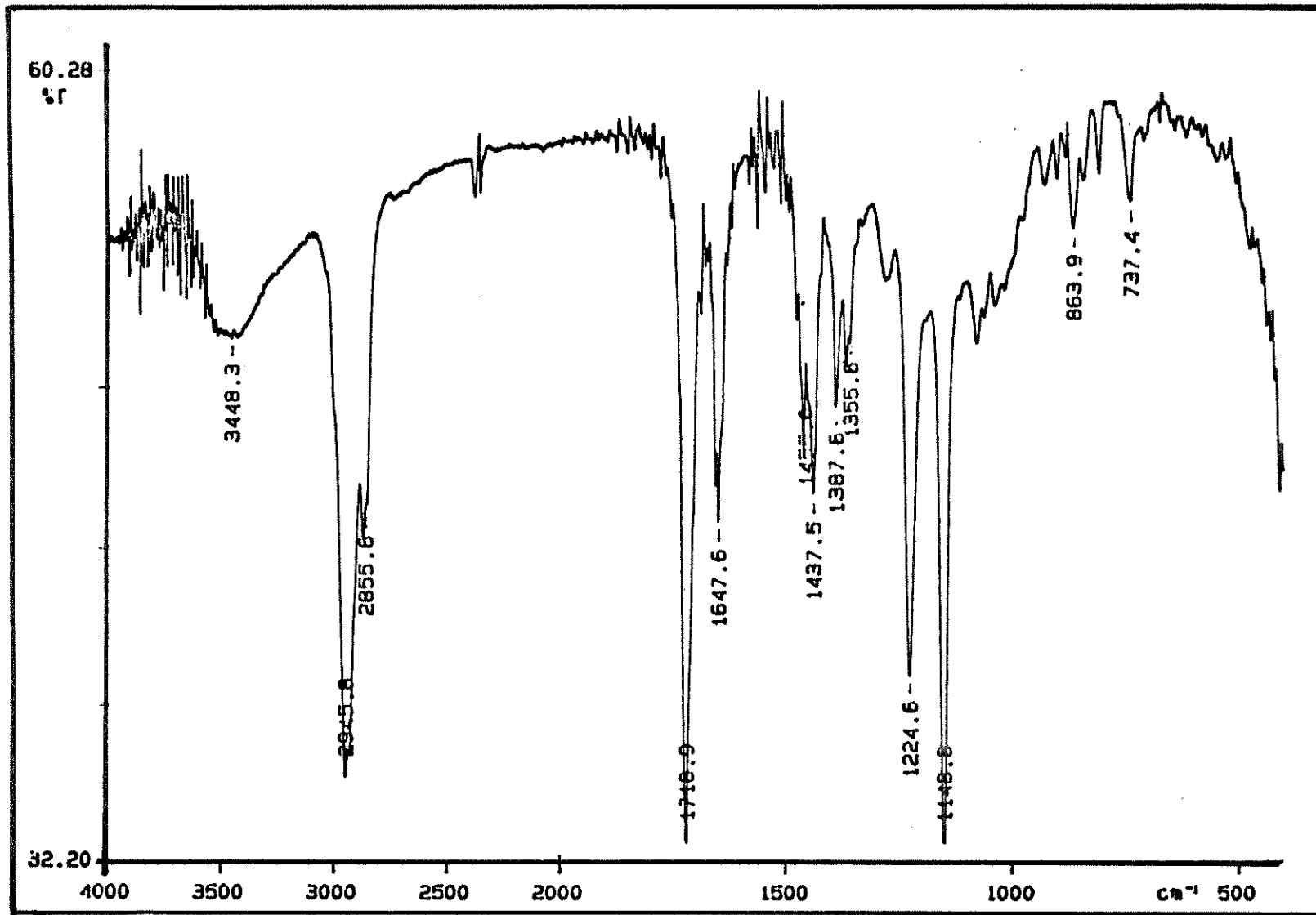
S. P. 11



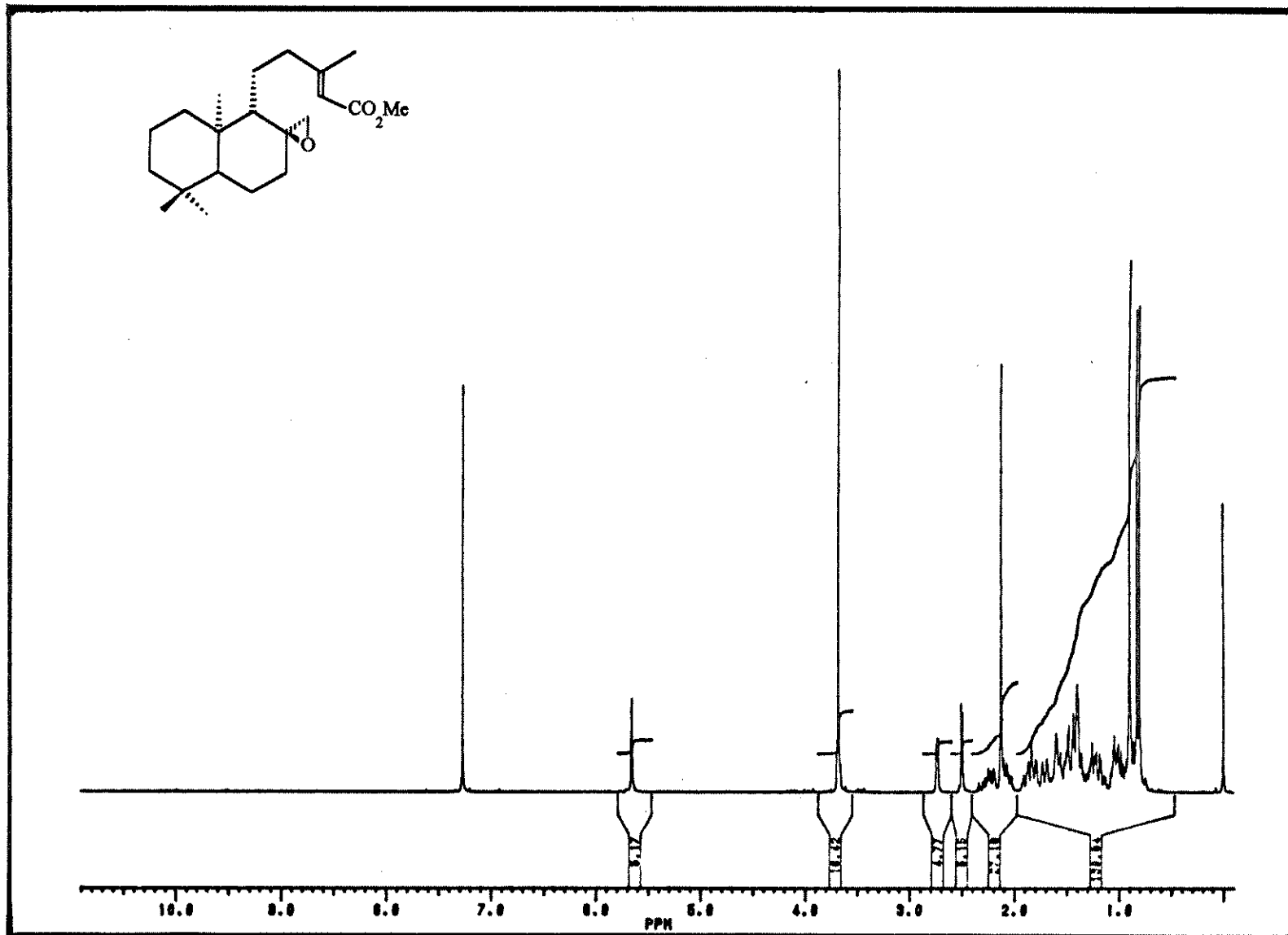
(fig. 7) Espectro de RMN ¹H da dicetona (32).



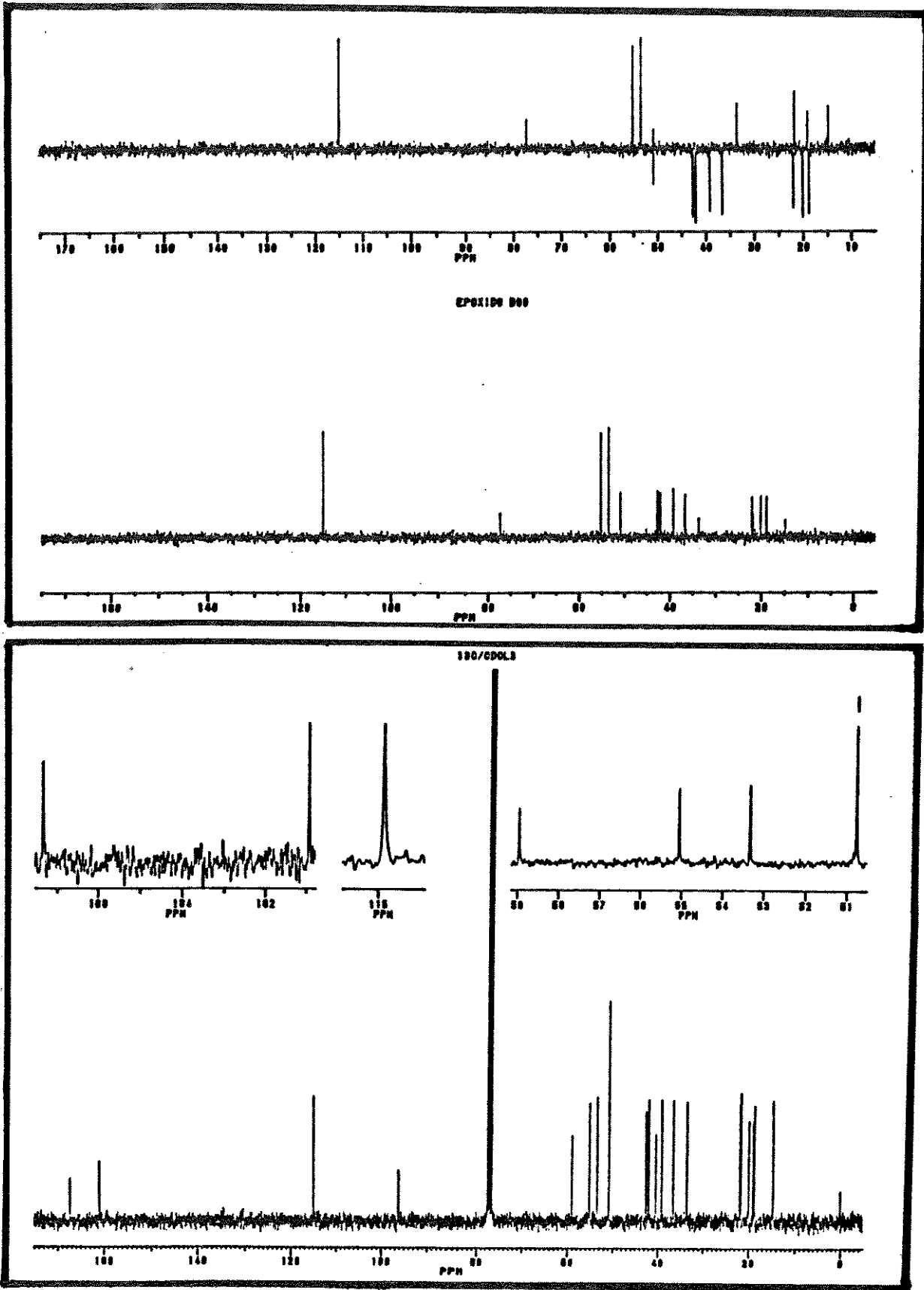
(fig. 8) Espectro de RMN ^{13}C da dicetona (32).



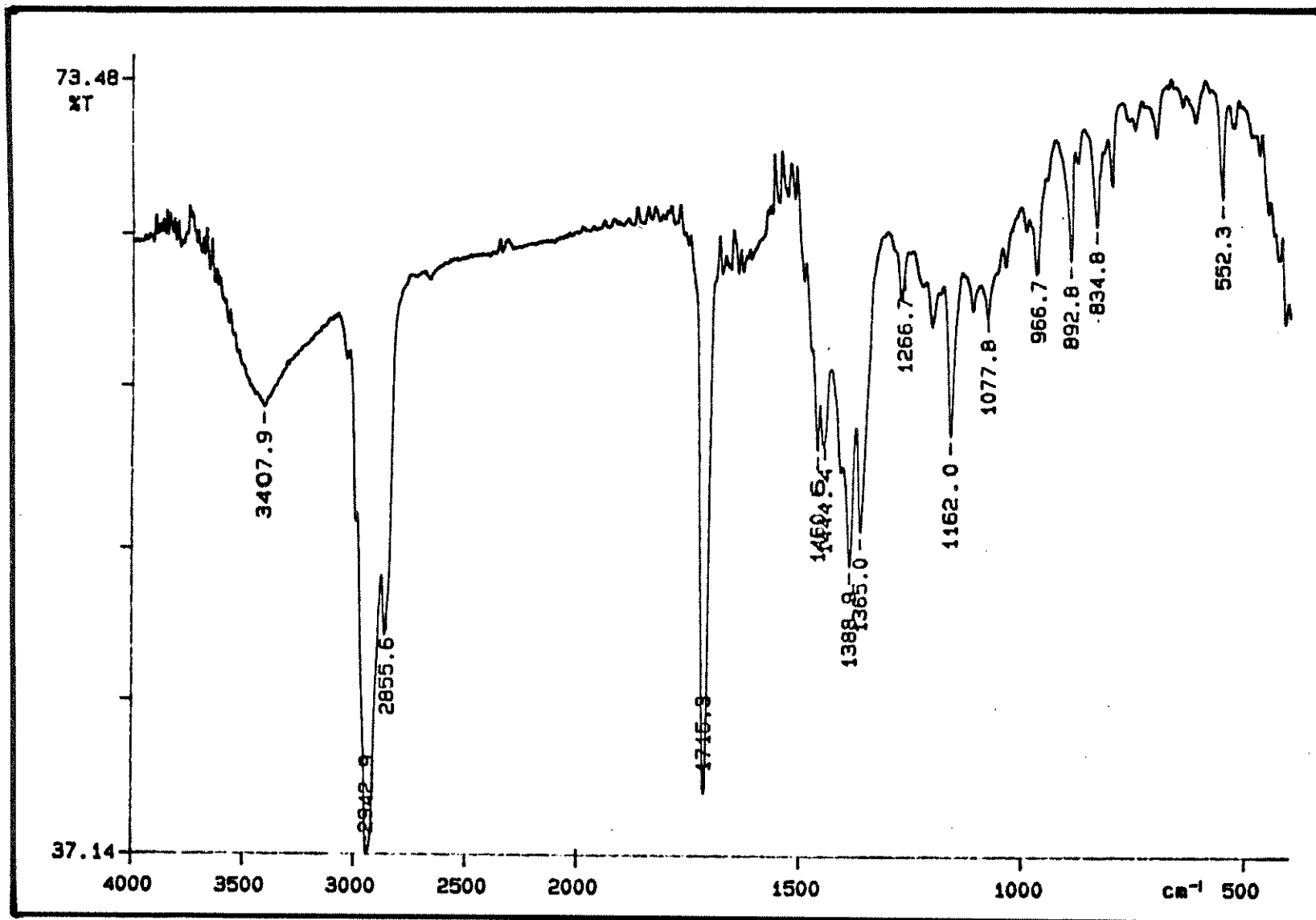
(fig. 9) Espectro de absorção no infravermelho do epoxiéster (33).



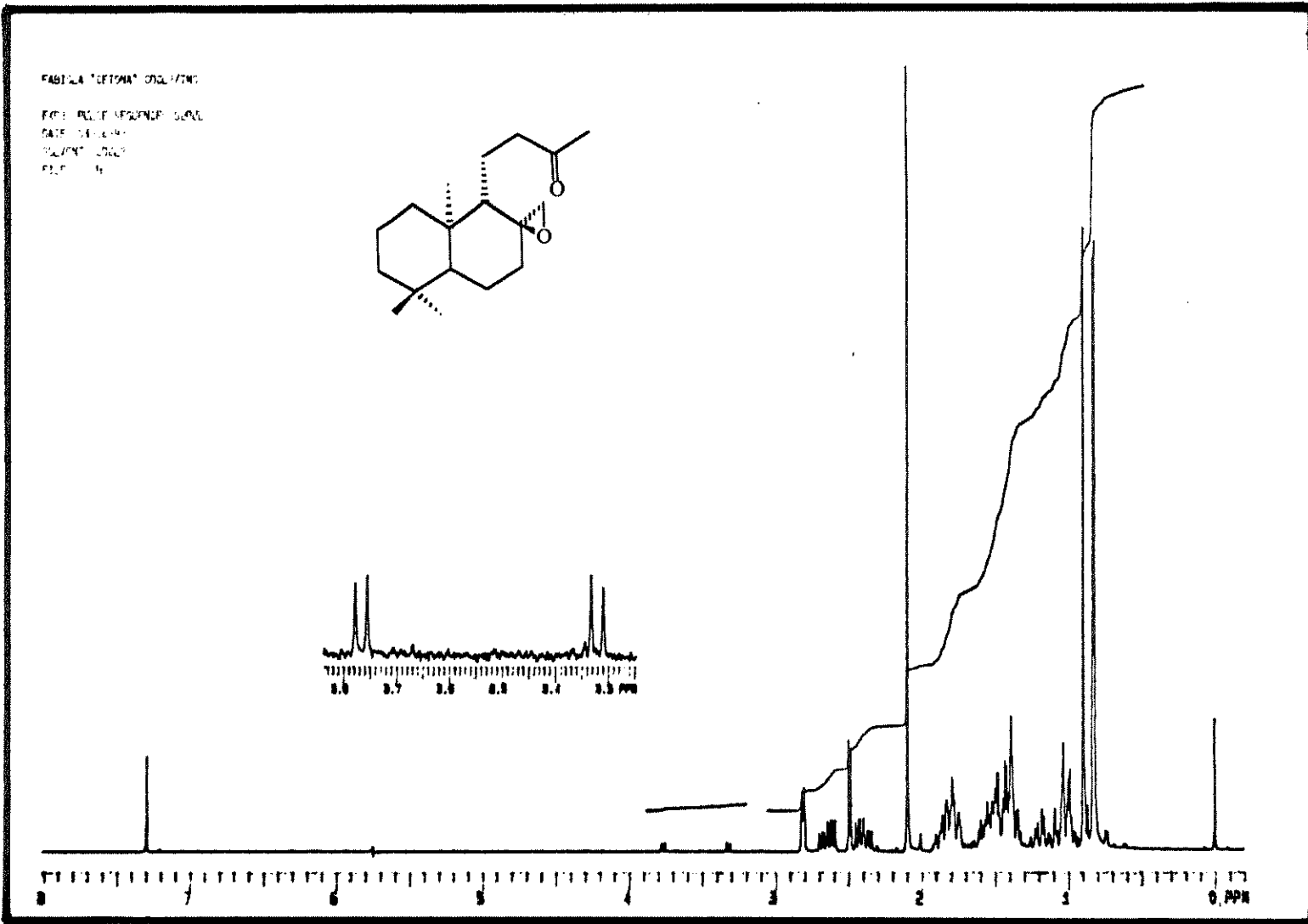
(fig. 10) Espectro de RMN ¹H do epoxiéster (33).



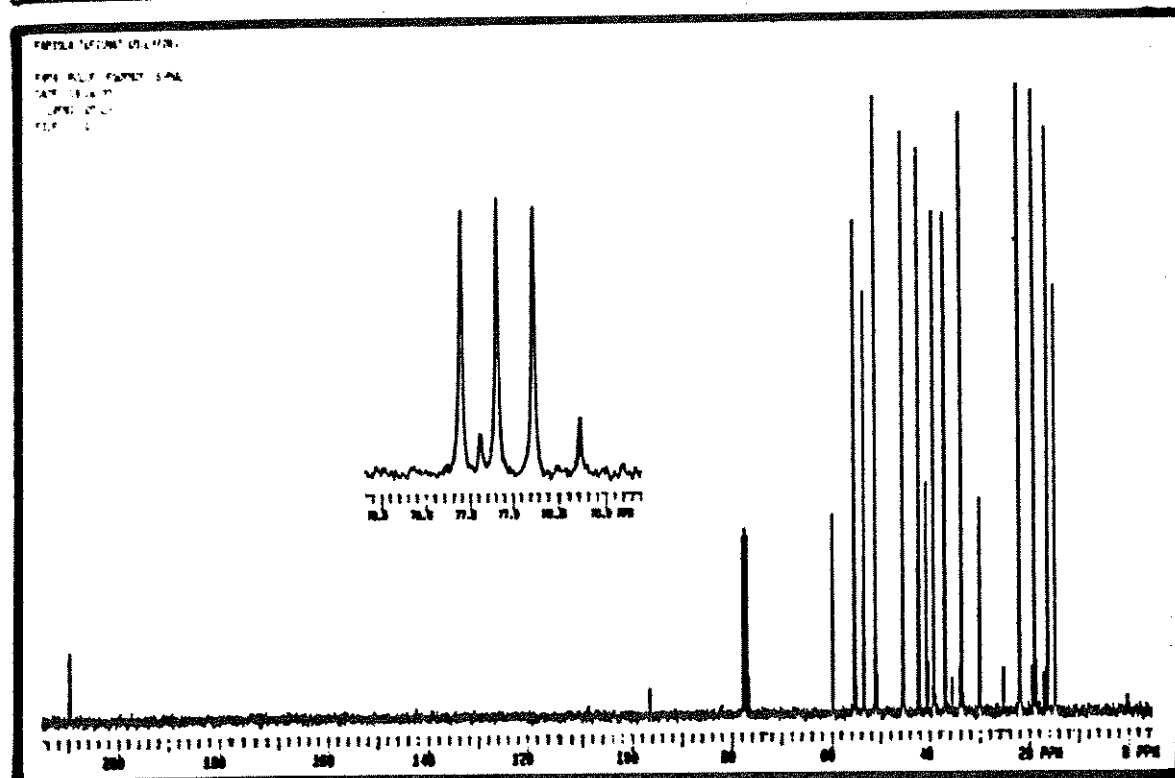
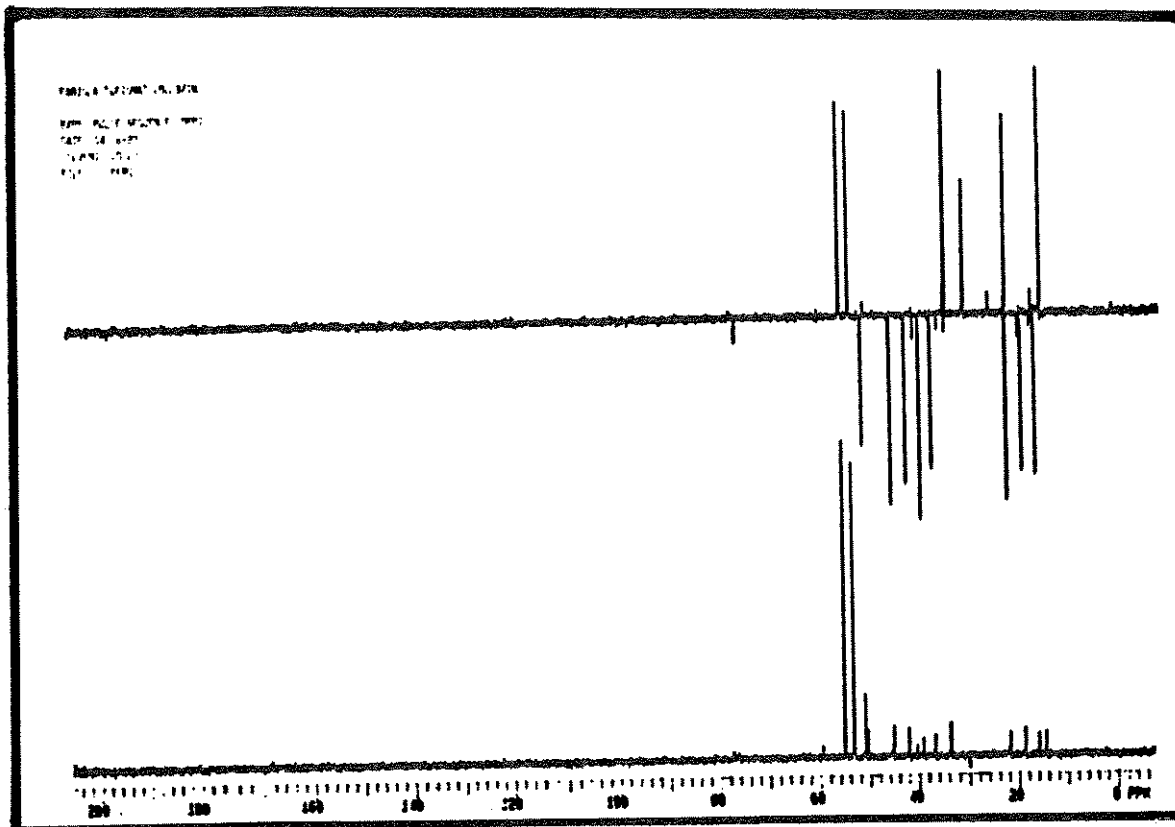
(fig. 11) Espectro de RMN ^{13}C do epoxiéster (33).



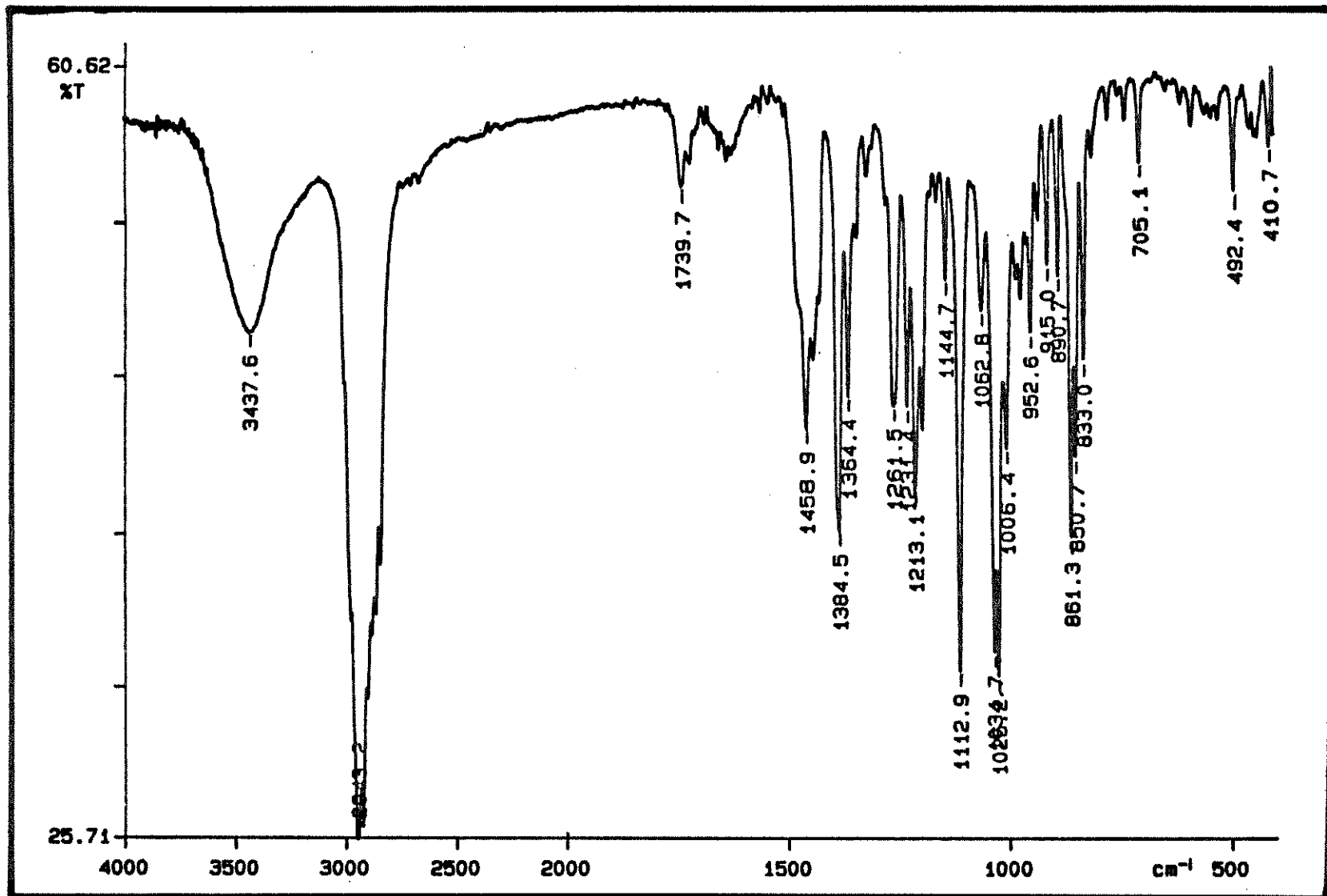
(fig. 12) Espectro de absorção no infravermelho do epoxicetona (34).



(fig. 13) Espectro de RMN ¹H do epoxicetona (34).



(fig. 14) Espectro de RMN ¹³C do epoxicetona (34).



(fig. 15) Espectro de absorção no infravermelho do *ent* - (8) - *epi* - Ambracetal (11b).

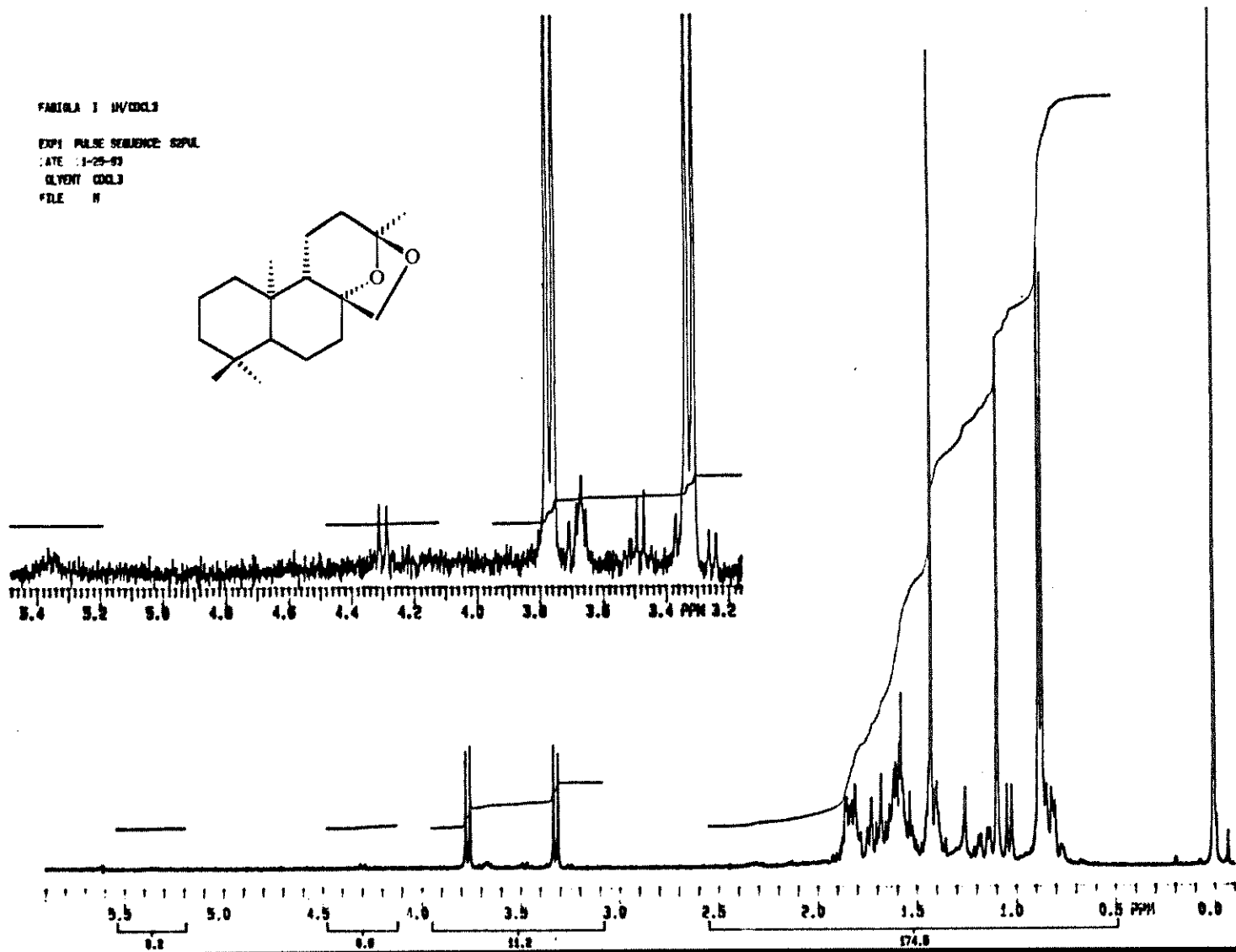
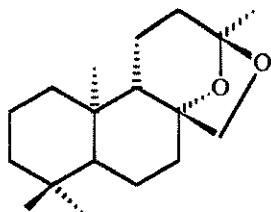
FABRILA I HV0003

EXPI PULSE SEQUENCE: gpmf

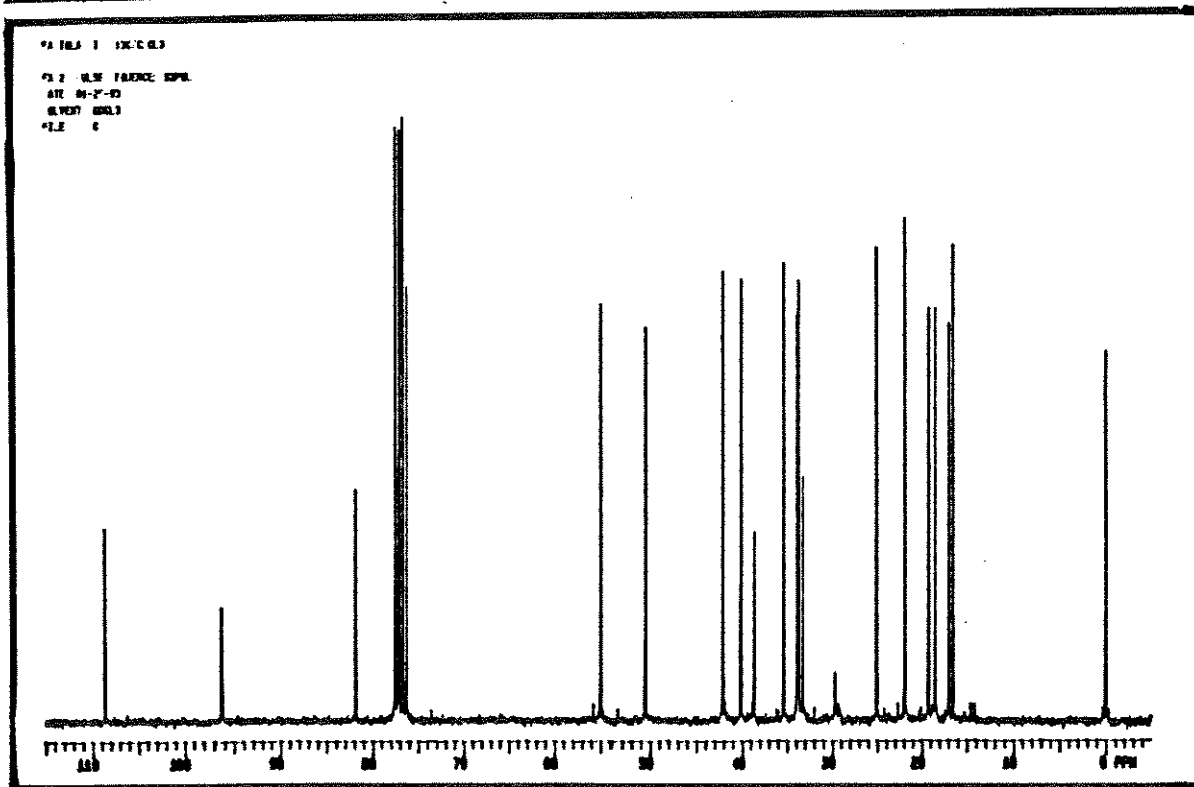
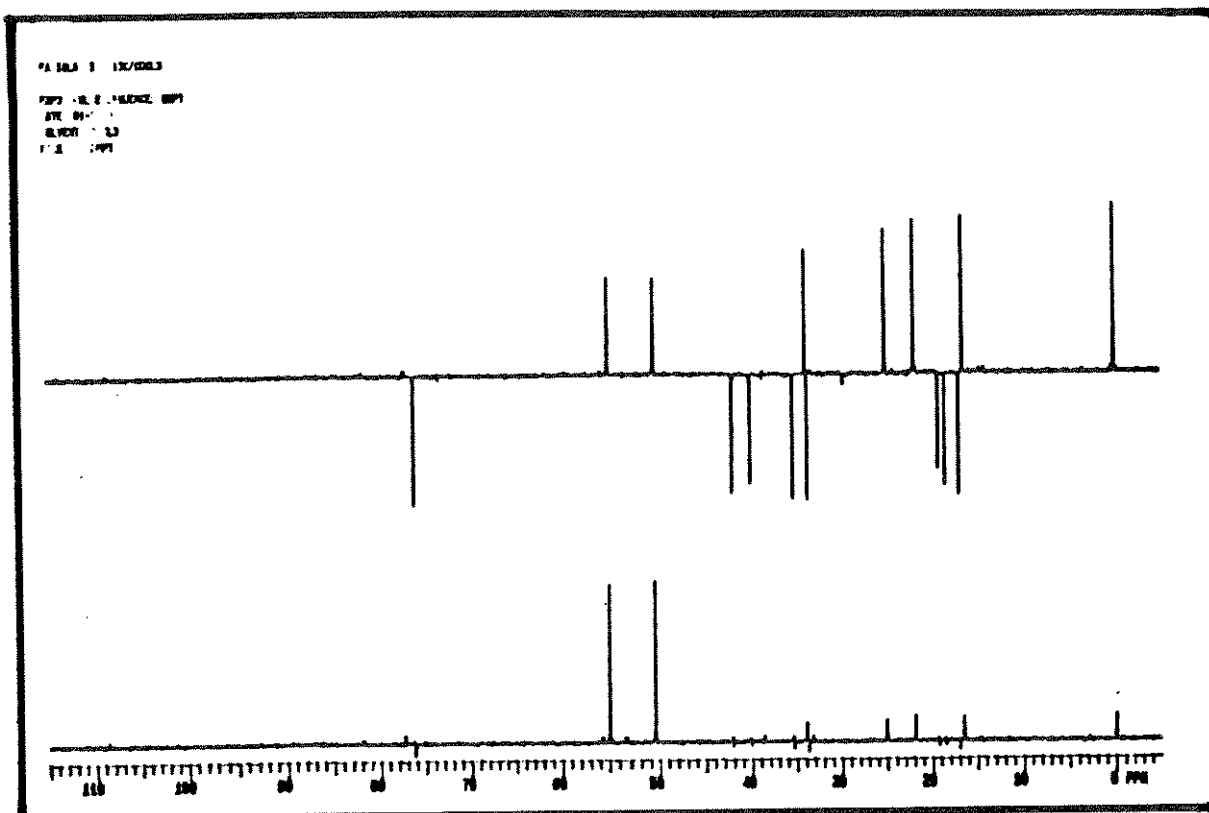
DATE: 1-29-93

SOLVENT: CDCl3

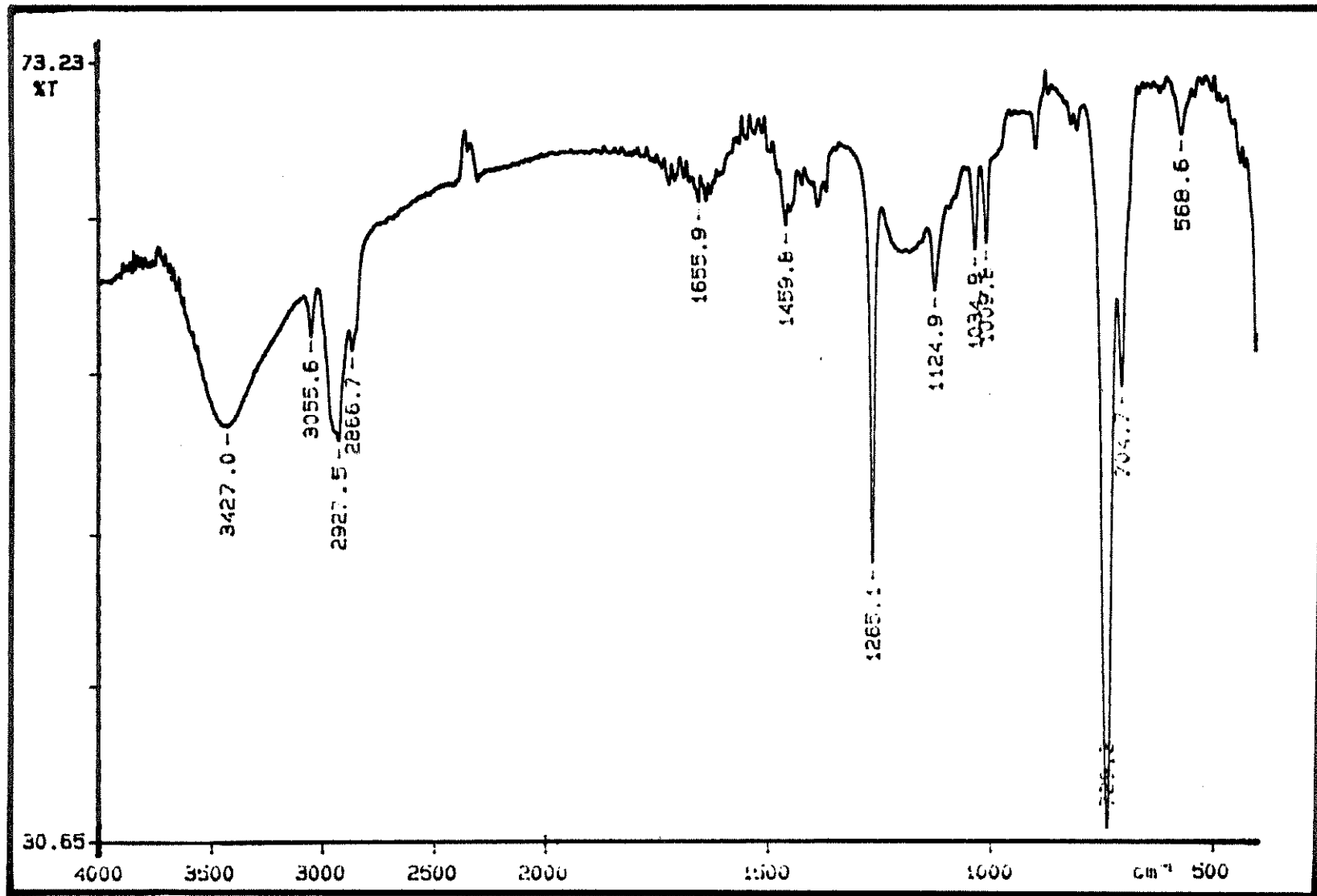
FILE: H



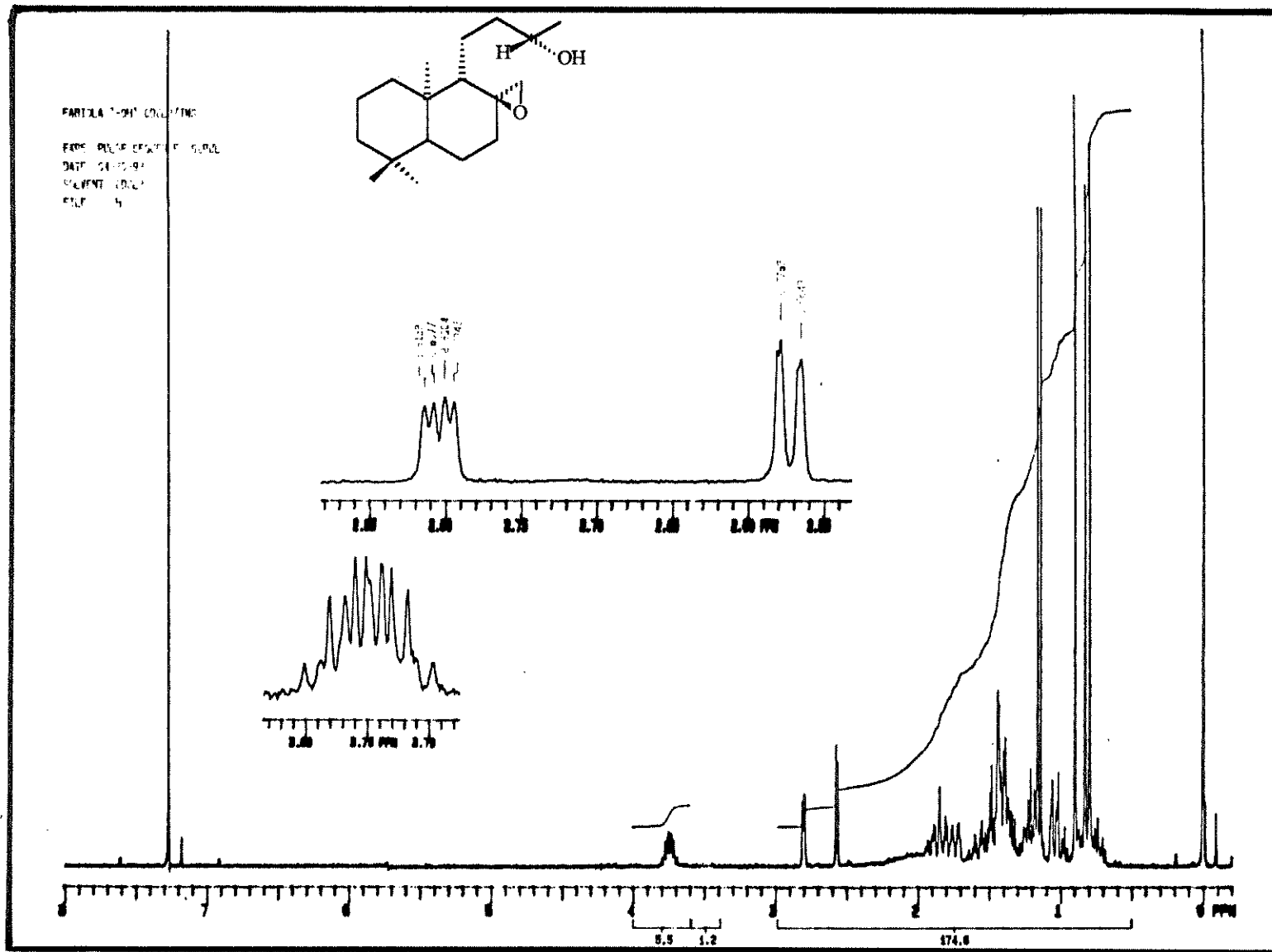
(fig. 16) Espectro de RMN ^1H do *ent* - (8) - epi - Ambracetal (11b).



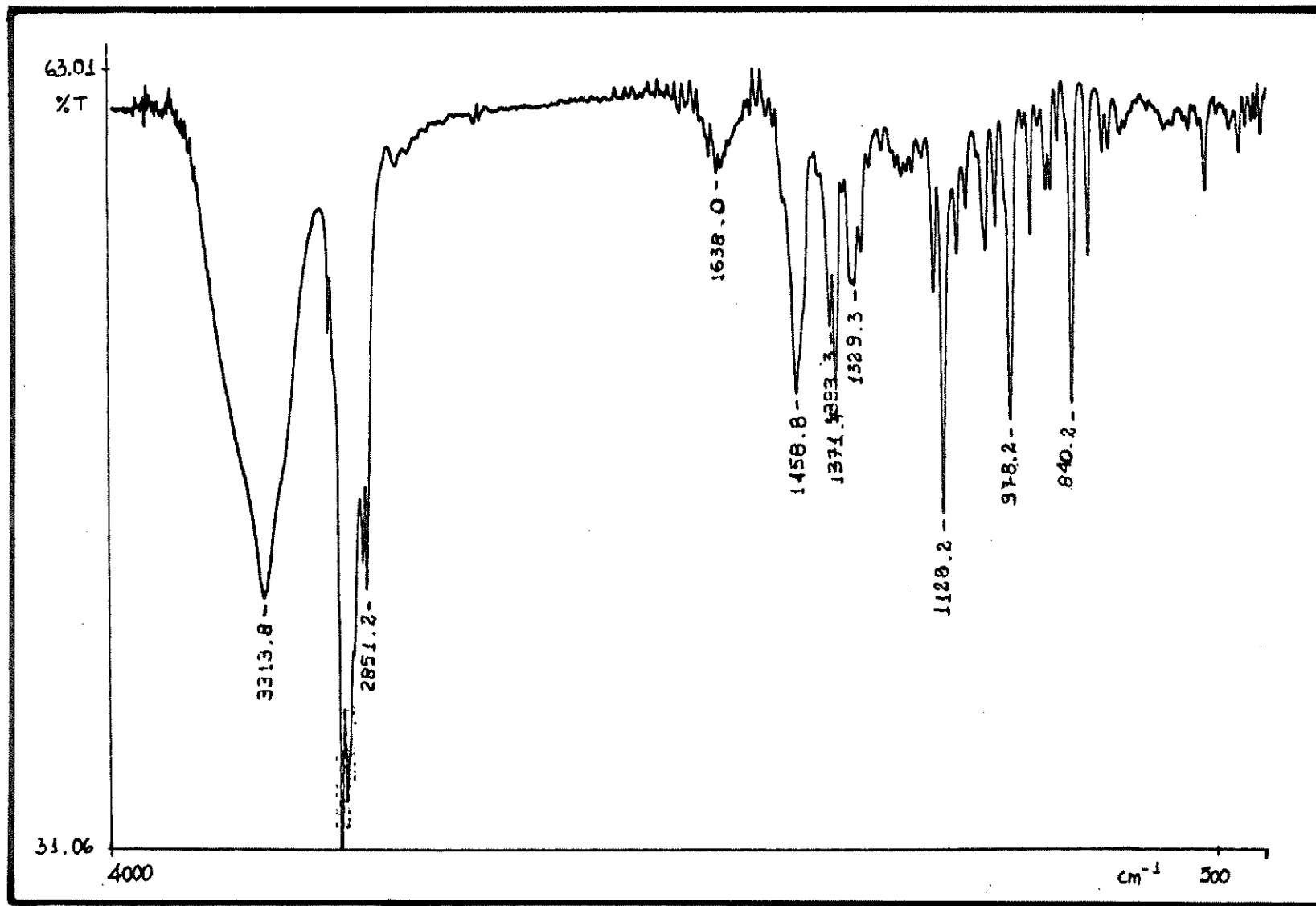
(fig. 17) Espectro de RMN ^{13}C do *ent* - (8) - *epi* - Ambracetal (11b).



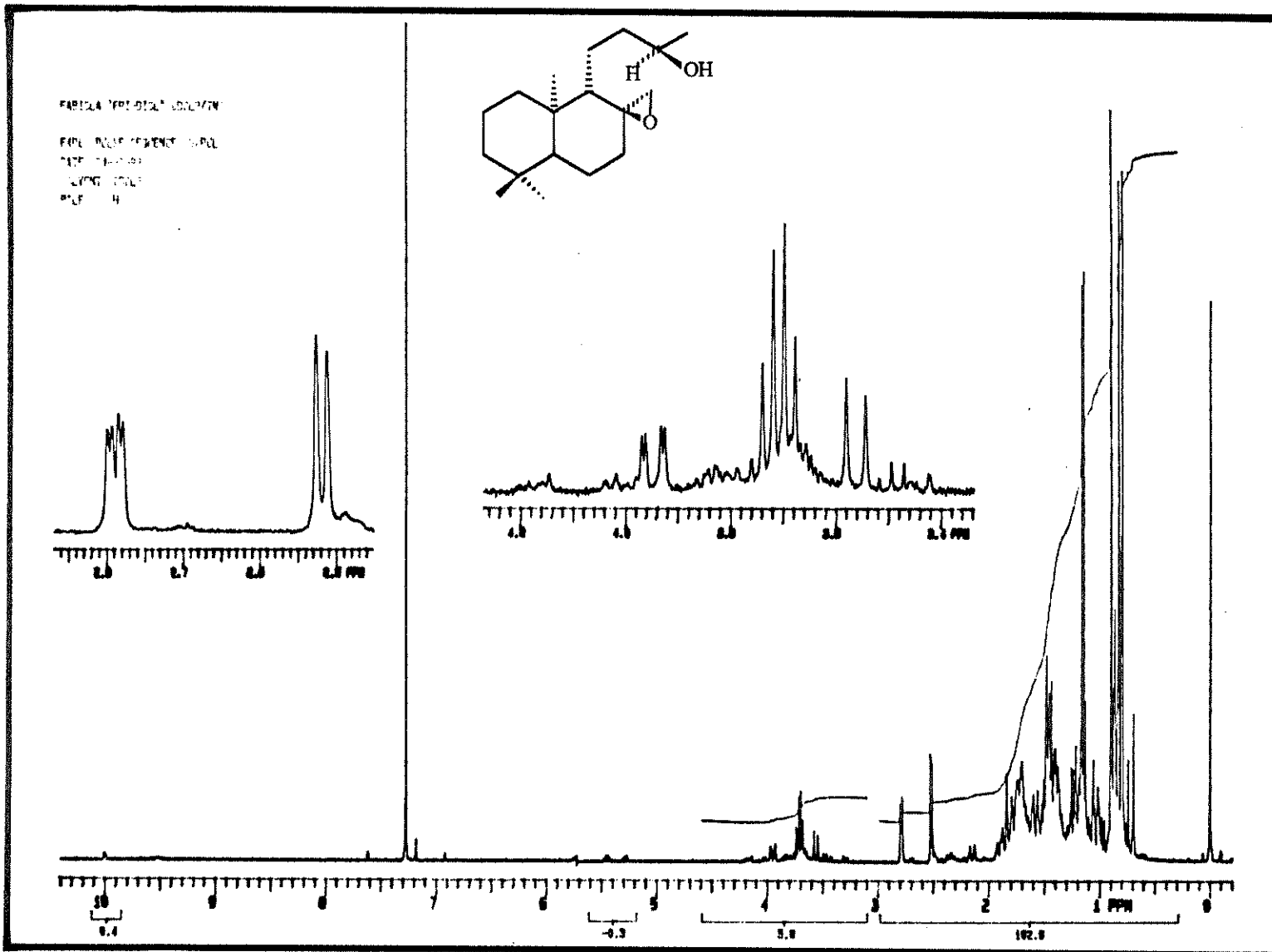
(fig. 18) Espectro de absorção no infravermelho do epoxiálcool (36).



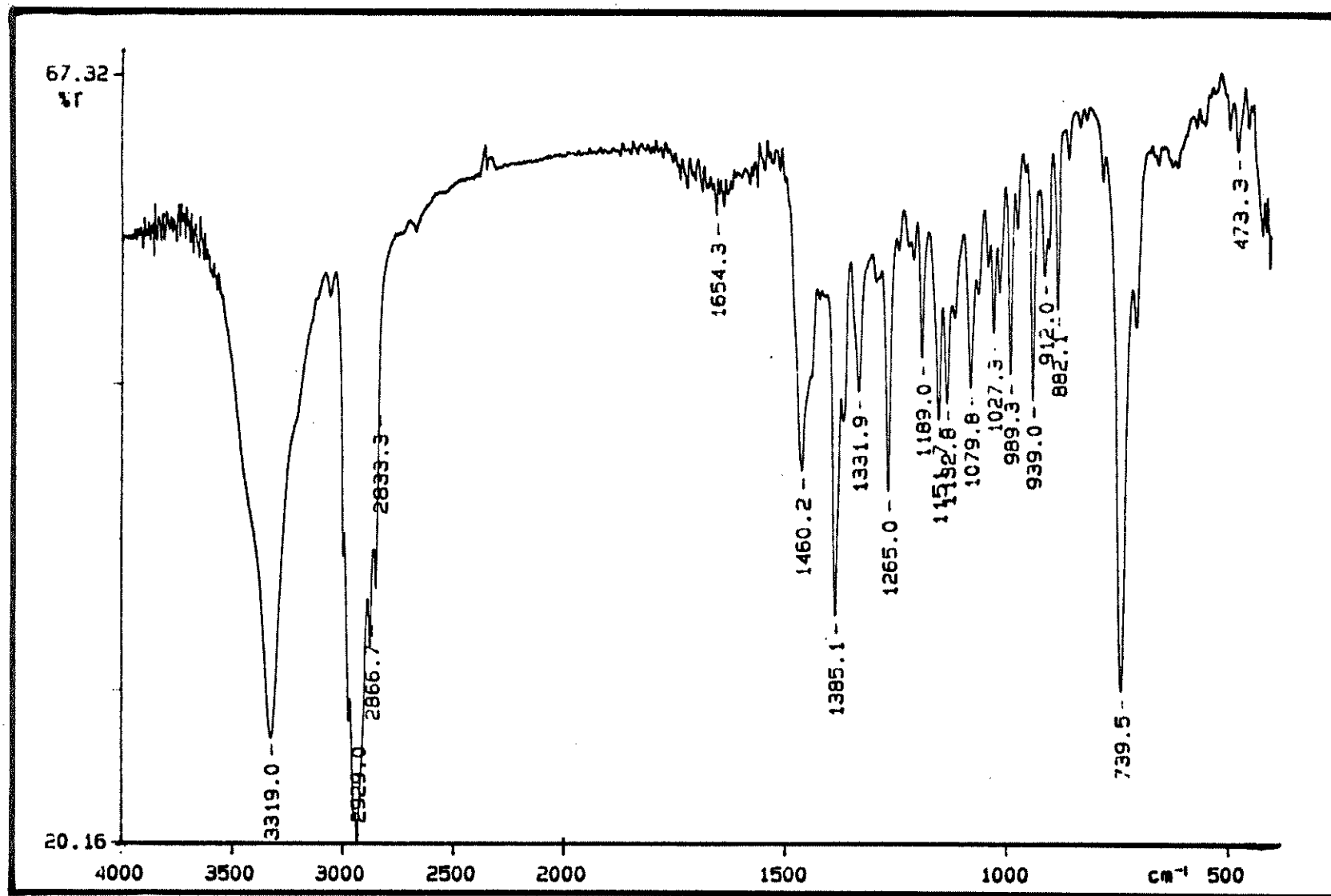
(fig. 19) Espectro de RMN ¹H do epoxiálcool (36).



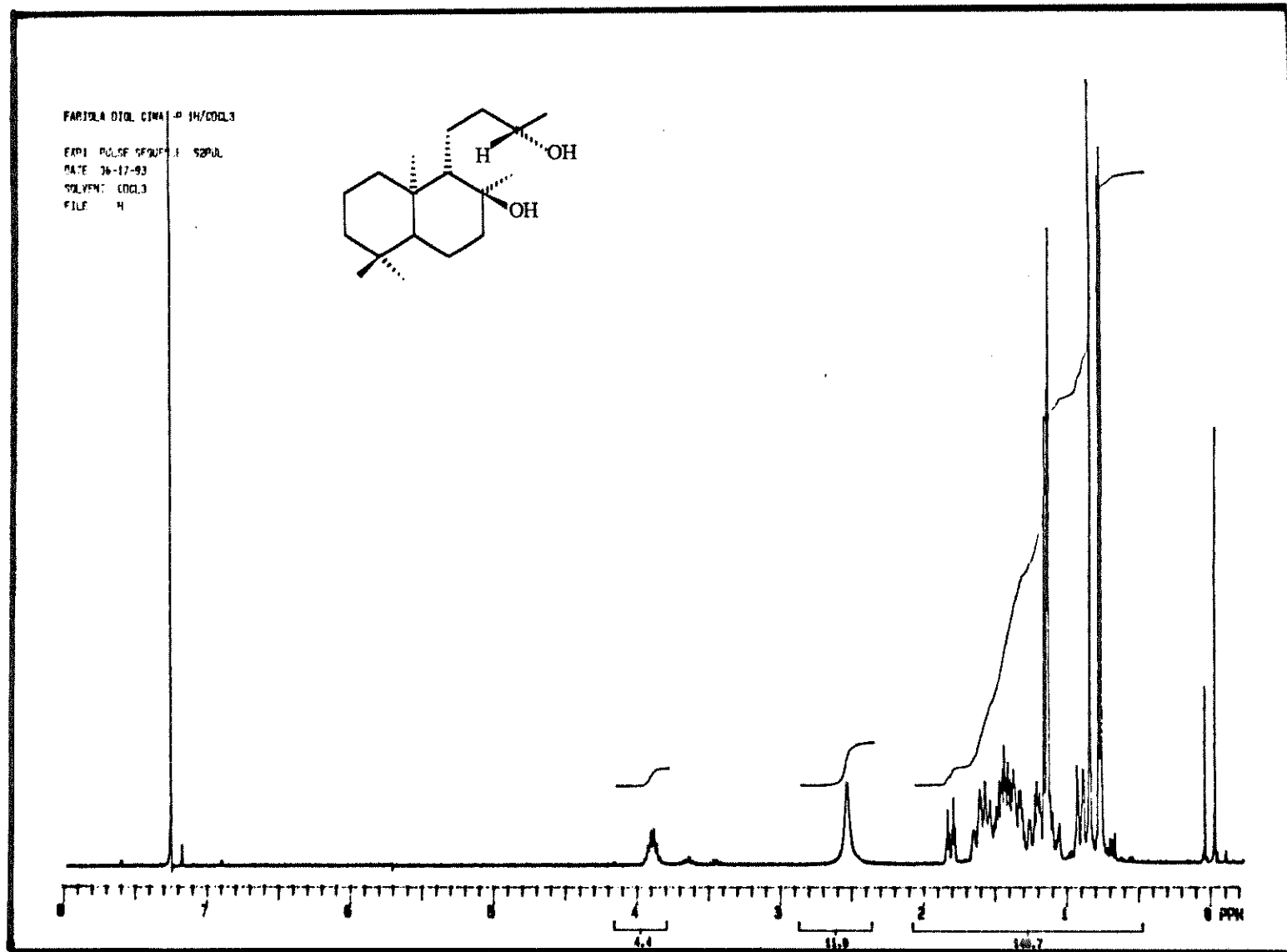
(fig. 20) Espectro de absorção no infravermelho do epoxiálcool (36').

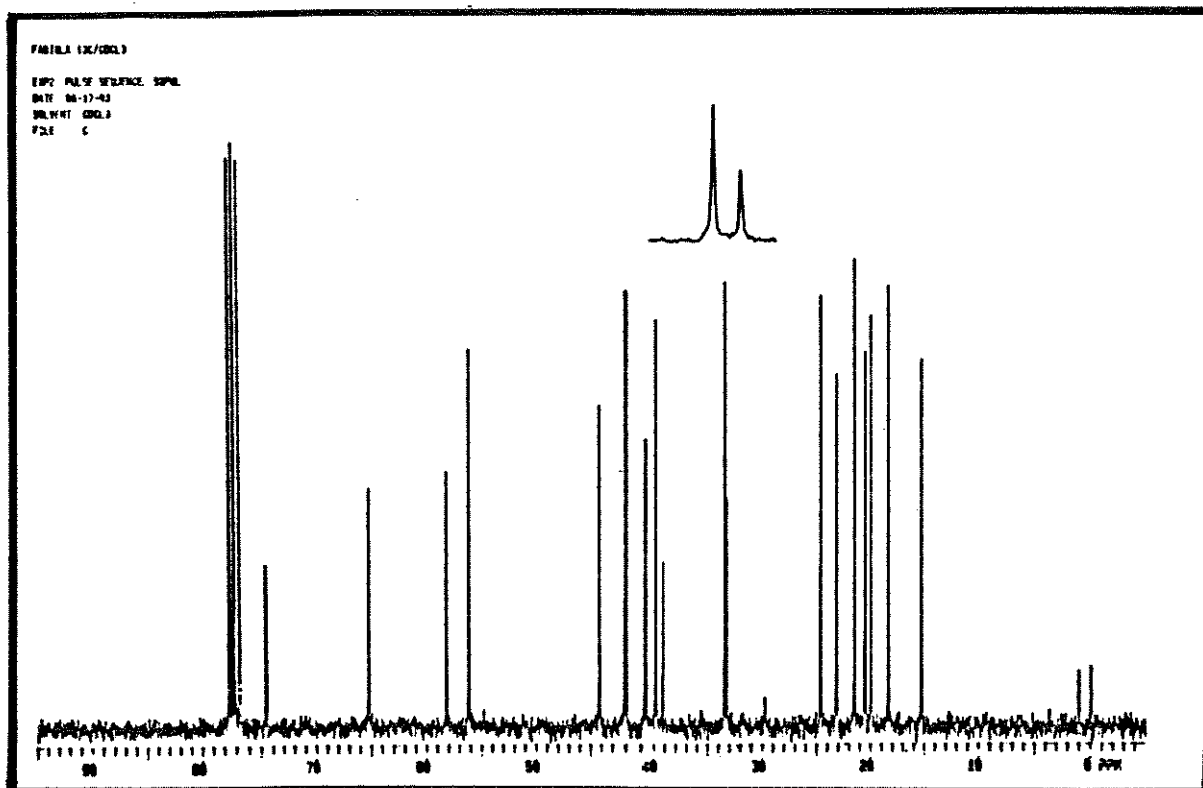
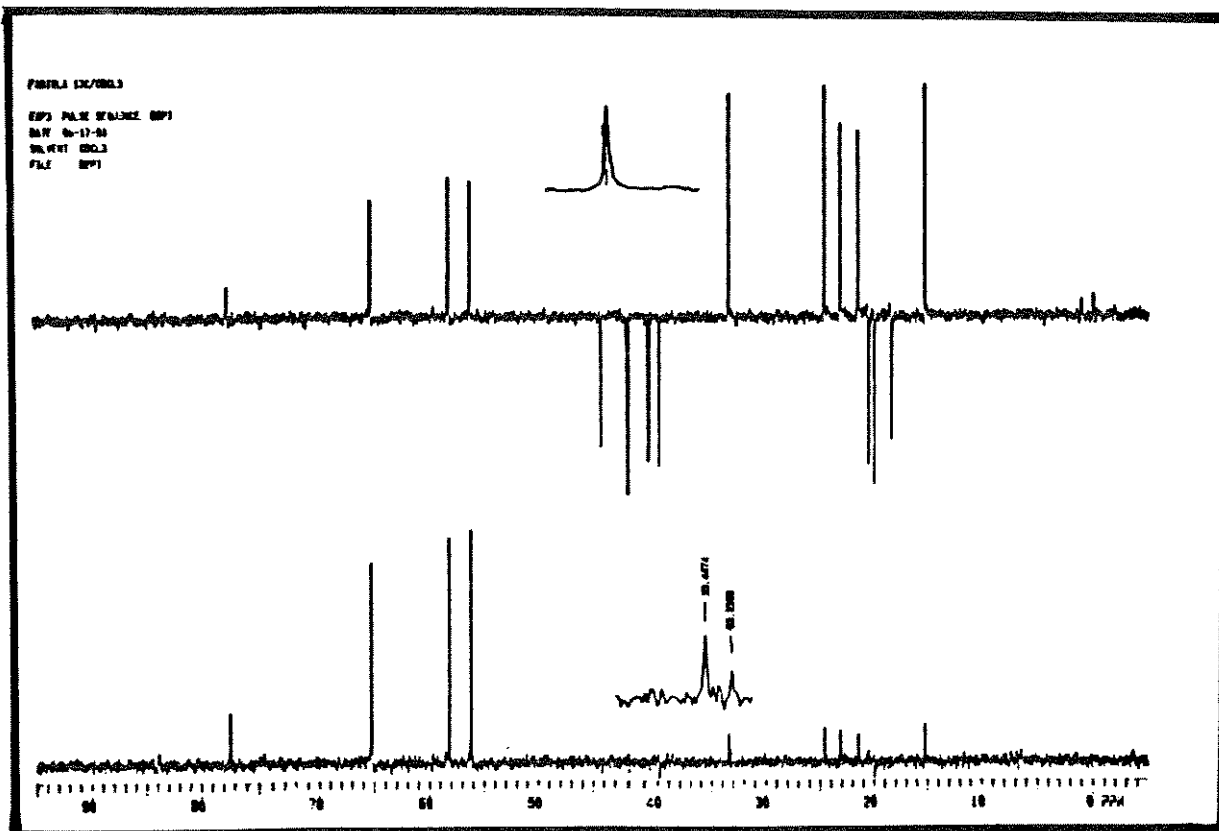


(fig. 21) Espectro de RMN ^1H do epoxiálcool (36').

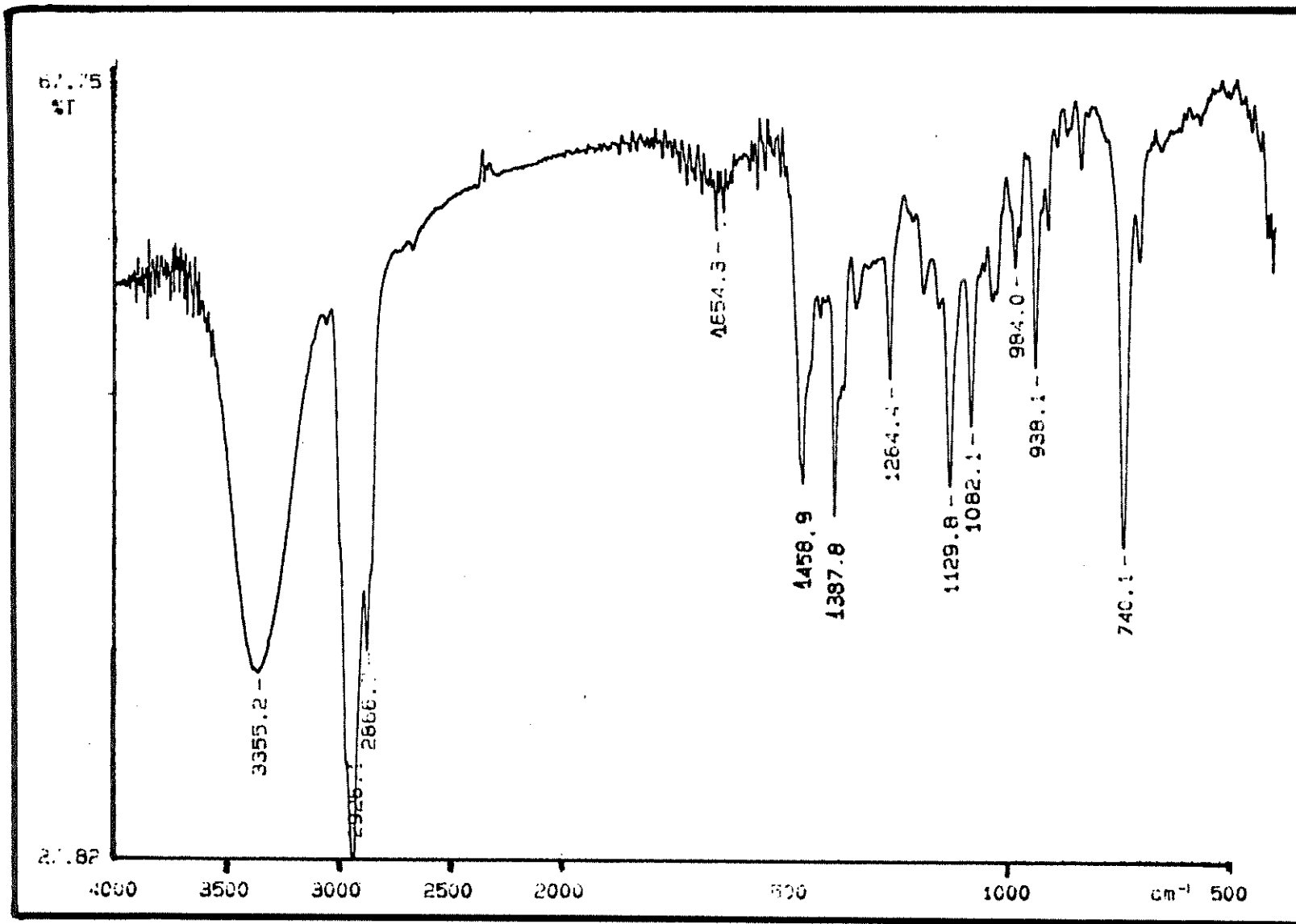


(fig. 22) Espectro de absorção no infravermelho do diól (35).





(fig. 24) Espectro de RMN ^{13}C do diól (35).



(fig. 25) Espectro de absorção no infravermelho do diól (35').

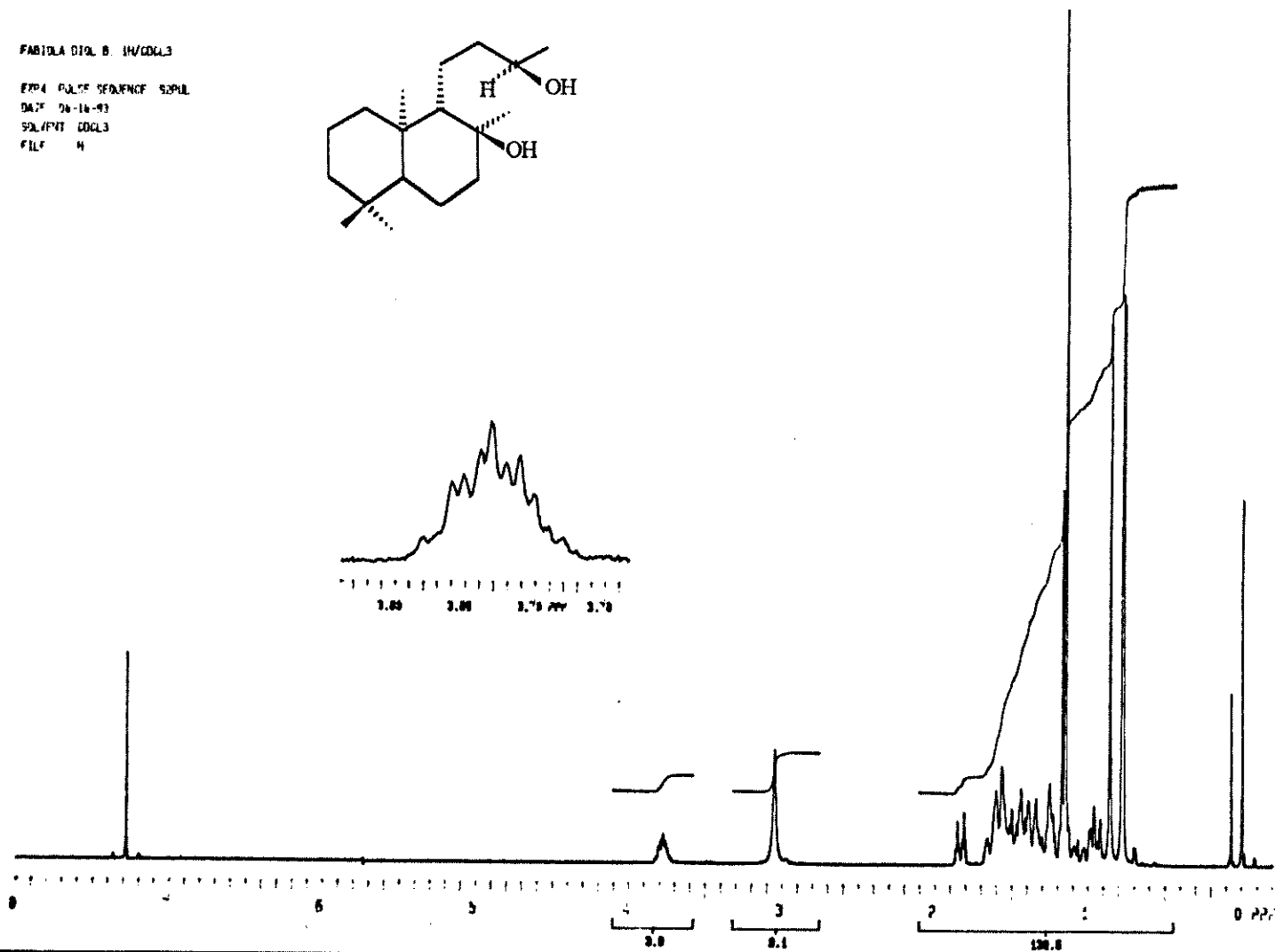
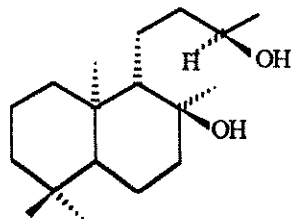
FABRILA DIOL B. 1H/0003

EXPI. PULSE SEQUENCE 52PUL

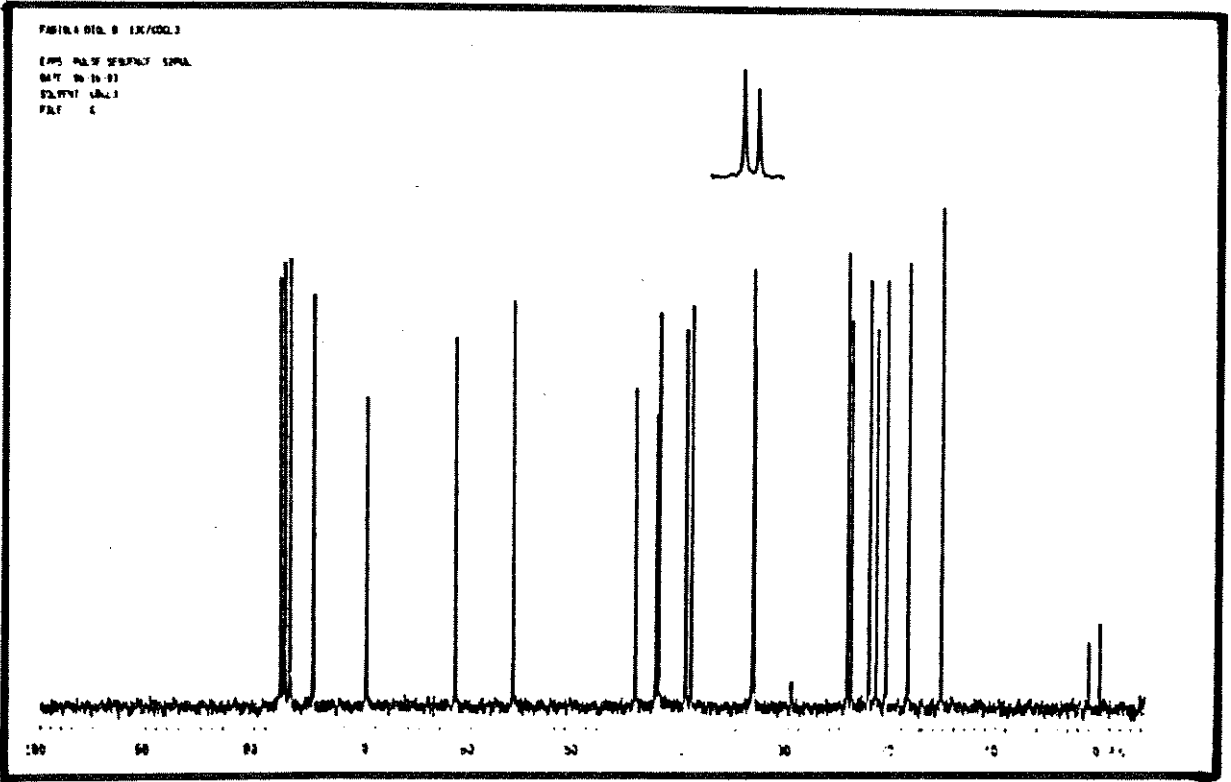
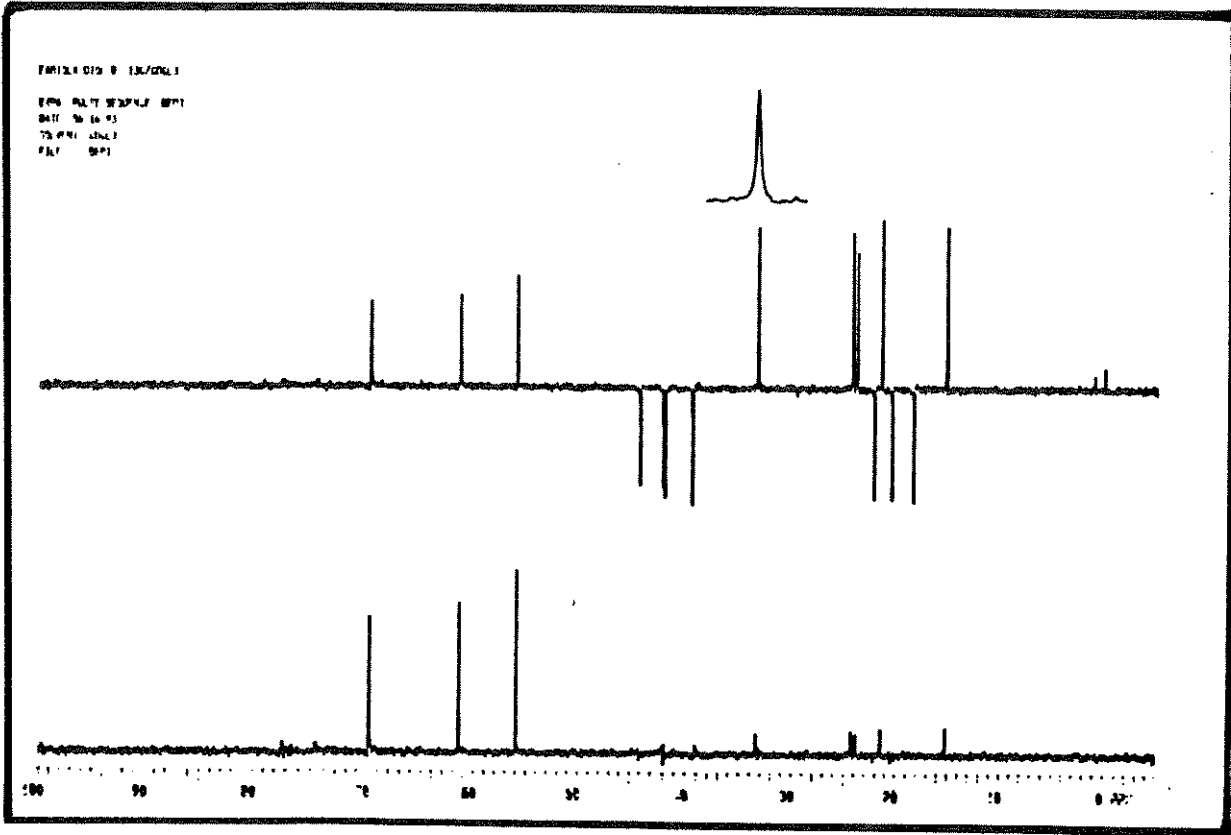
DATE 06-16-93

SOLVENT CDCL3

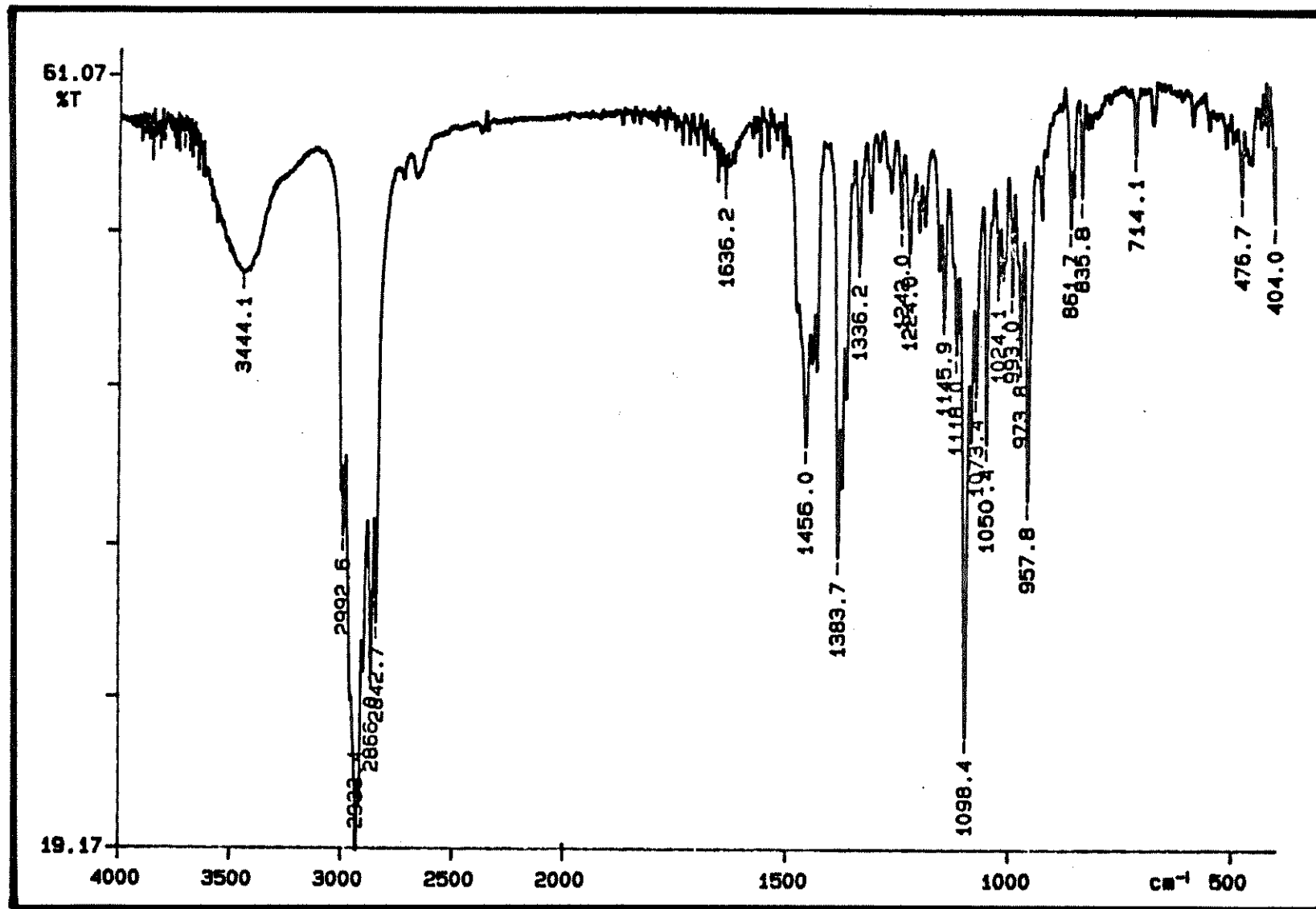
FILE 4



(fig. 26) Espectro de RMN ^1H do diól (35').



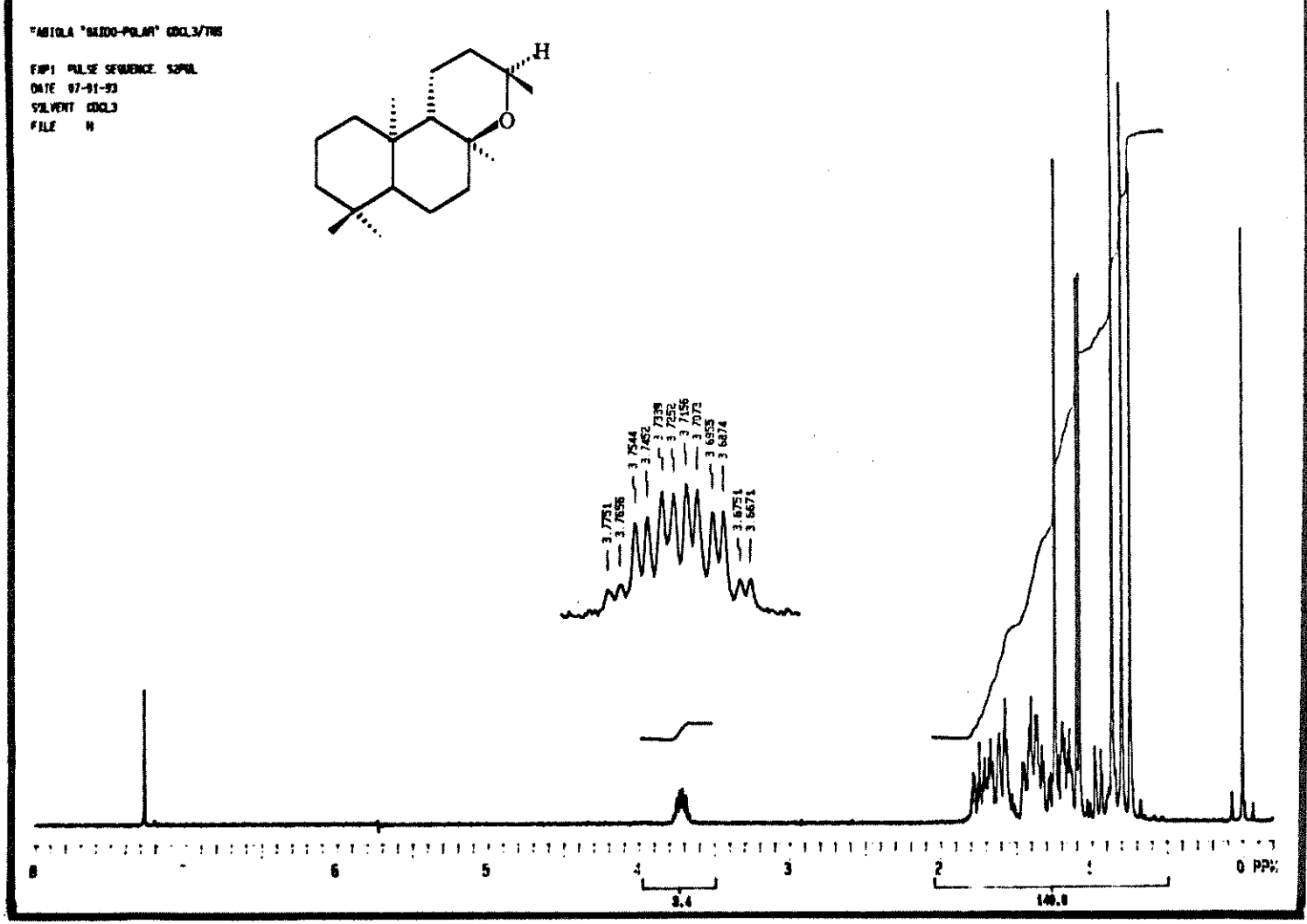
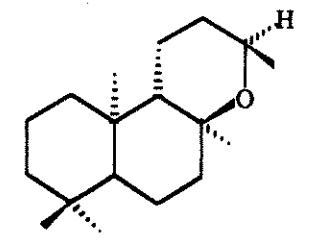
(fig. 27) Espectro de RMN ¹³C do diól (35').



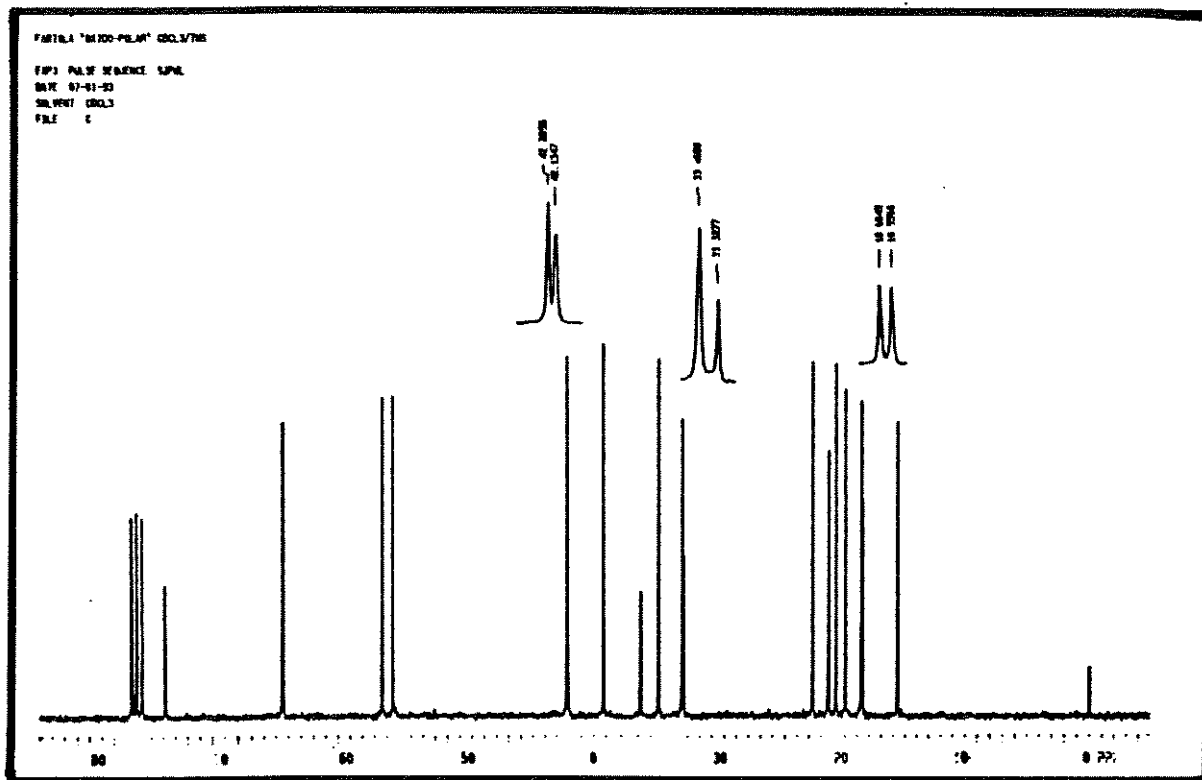
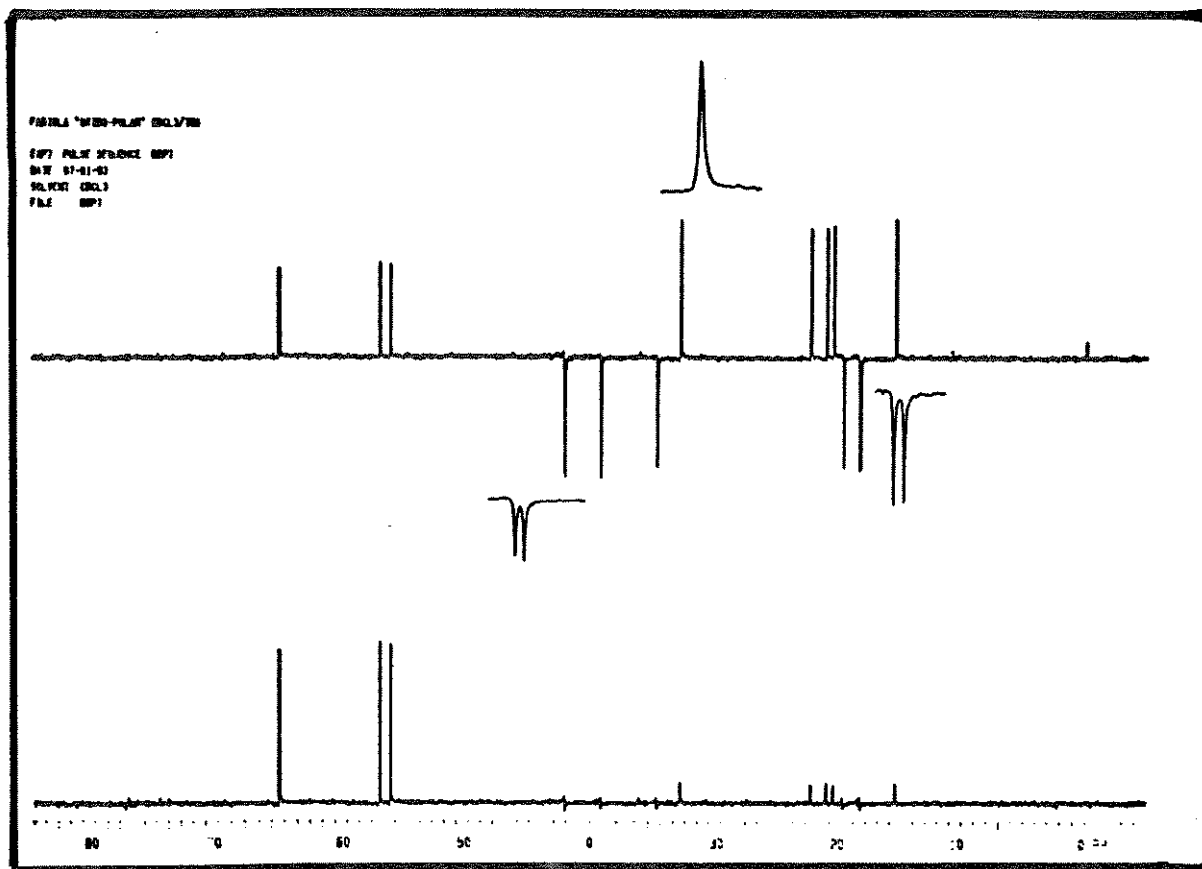
(fig. 28) Espectro de absorção no infravermelho do *ent* - óxido dinorlabdano (12b).

"ABTOLA "MIDPO-POLAR" CDCL3/THS

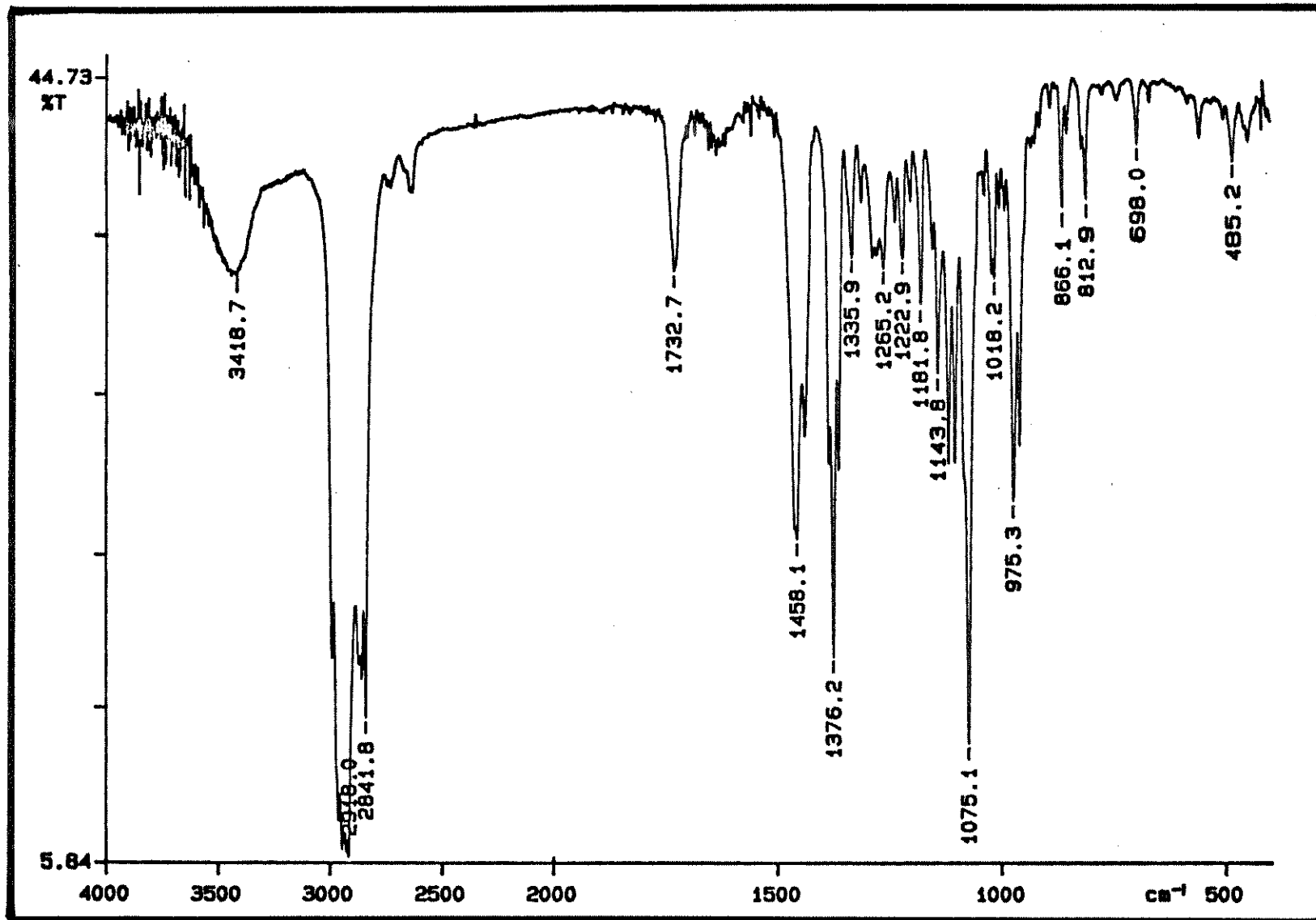
F1P1 PULSE SEQUENCE: zgpg30
DATE 07-01-93
SOLVENT CDCL3
FILE 11



(fig. 29) Espectro de RMN ¹H do *ent* - óxido dinorlabdano (12b).



(fig. 30) Espectro de RMN ^{13}C do *ent* - óxido dinorlabdano (12b).



(fig. 31) Espectro de absorção no infravermelho do *ent* - óxido dinorlabdano (12b').

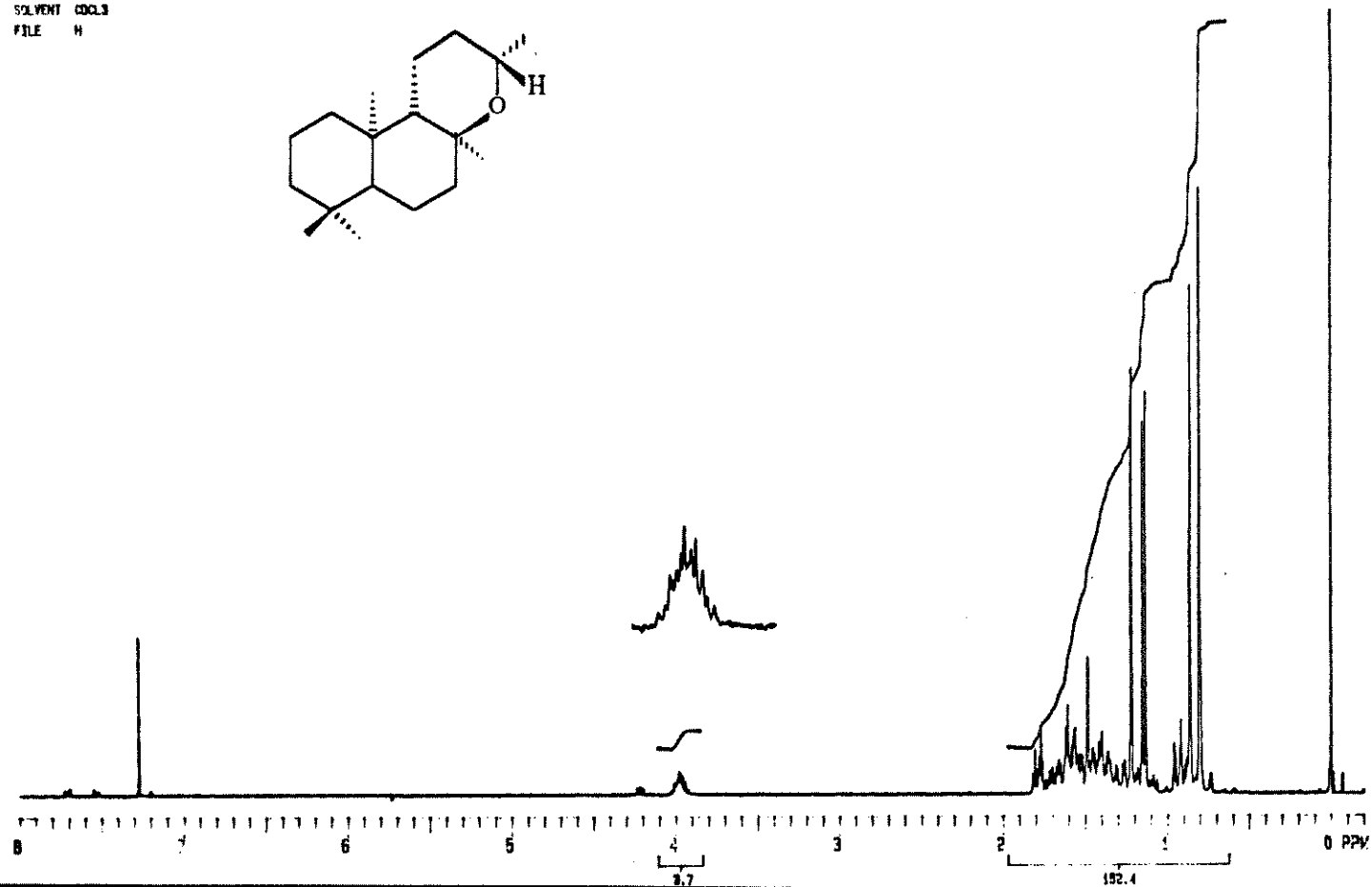
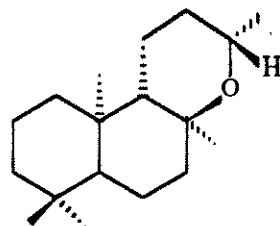
FABRILA "OXIDO OMPILAN" CDCL3/TMS

FAPD PULSE SEQUENCE: SPMUL

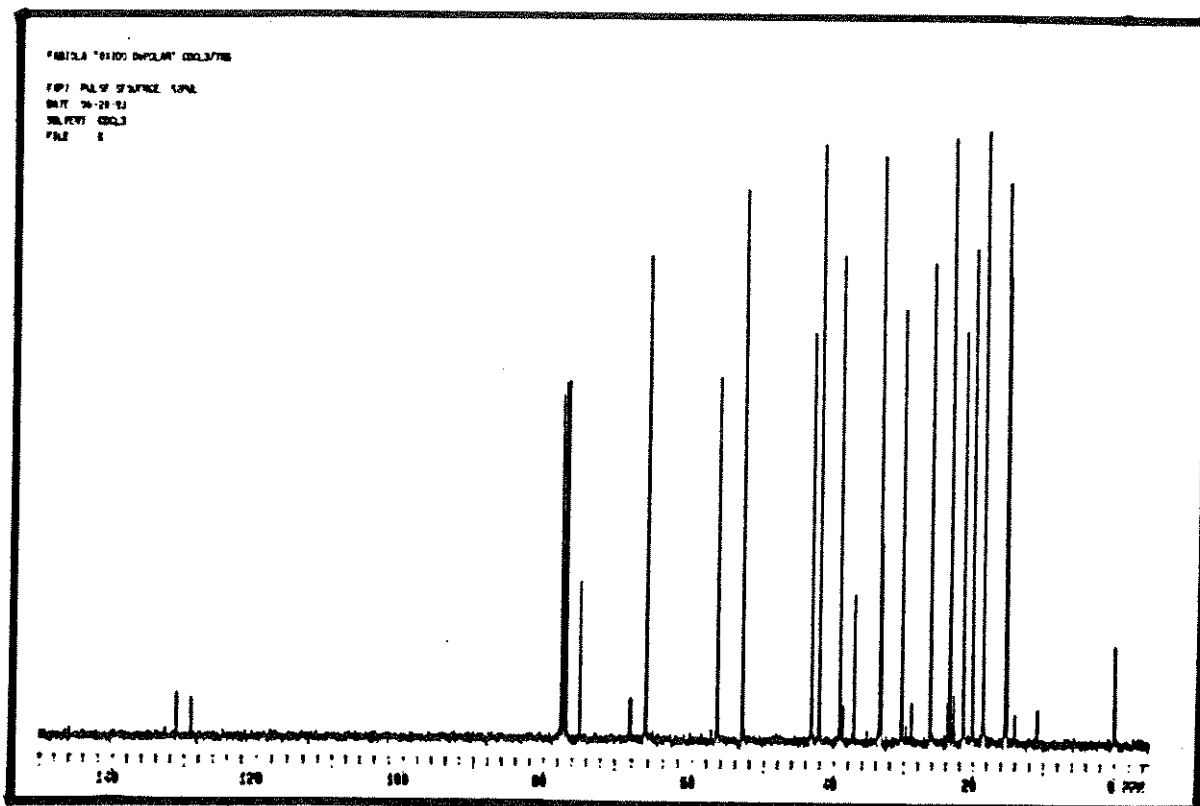
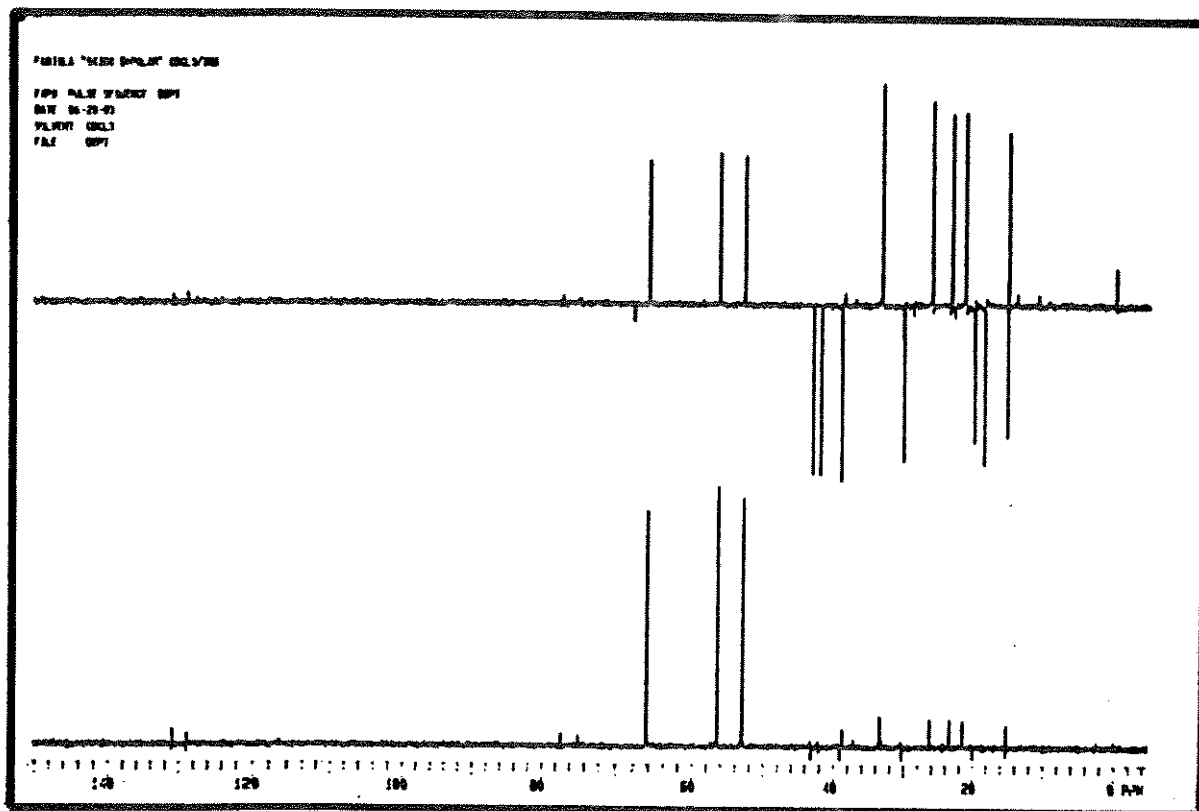
DATE 04-28-93

SOLVENT CDCL3

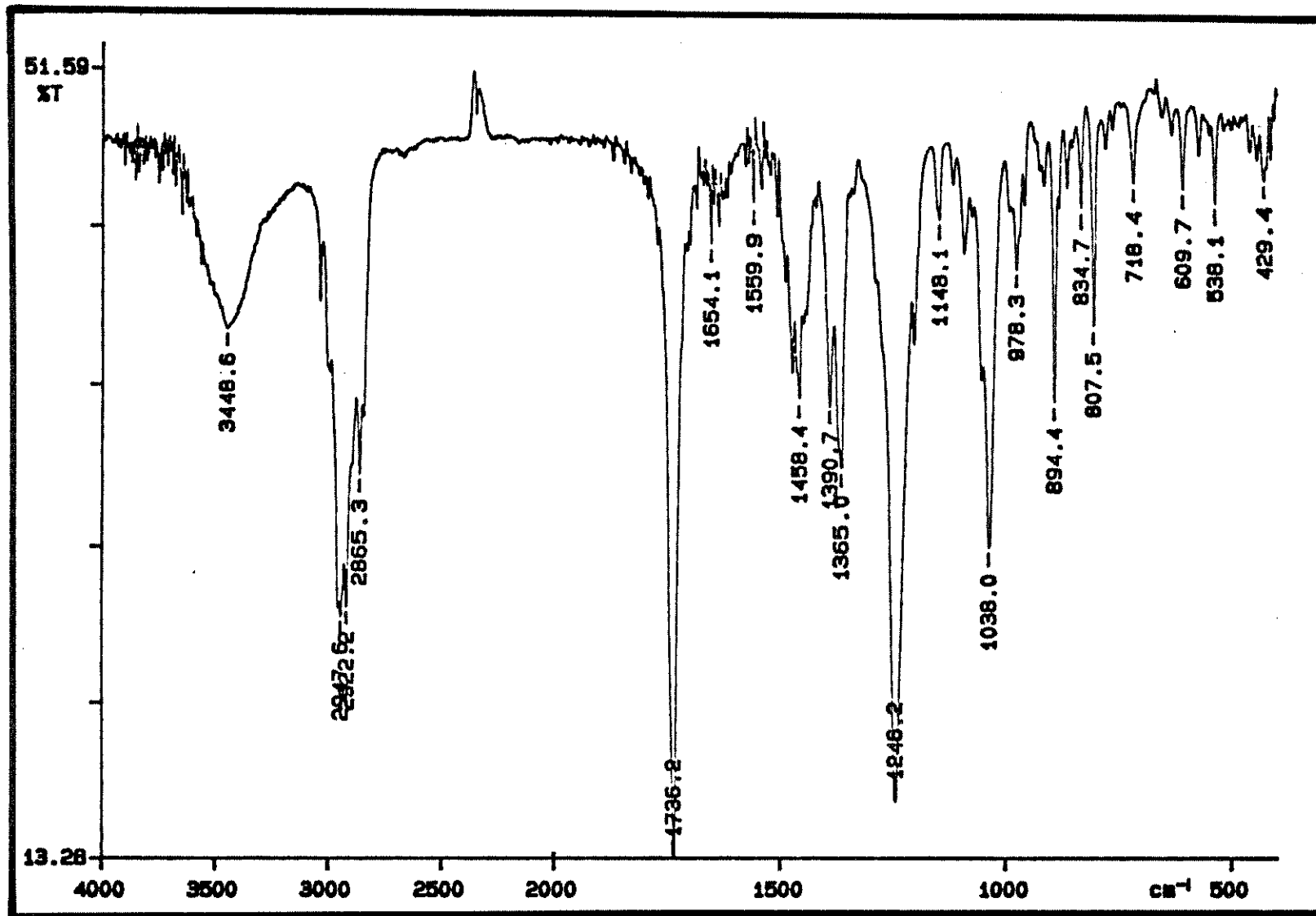
FILE H



(fig. 32) Espectro de RMN ^1H do *ent* - óxido dinorlabdano (12b').



(fig. 33) Espectro de RMN ^{13}C do *ent* - óxido dinorlabdano (12b').



(fig. 34) Espectro de absorção no infravermelho do epoxiacetato (30).

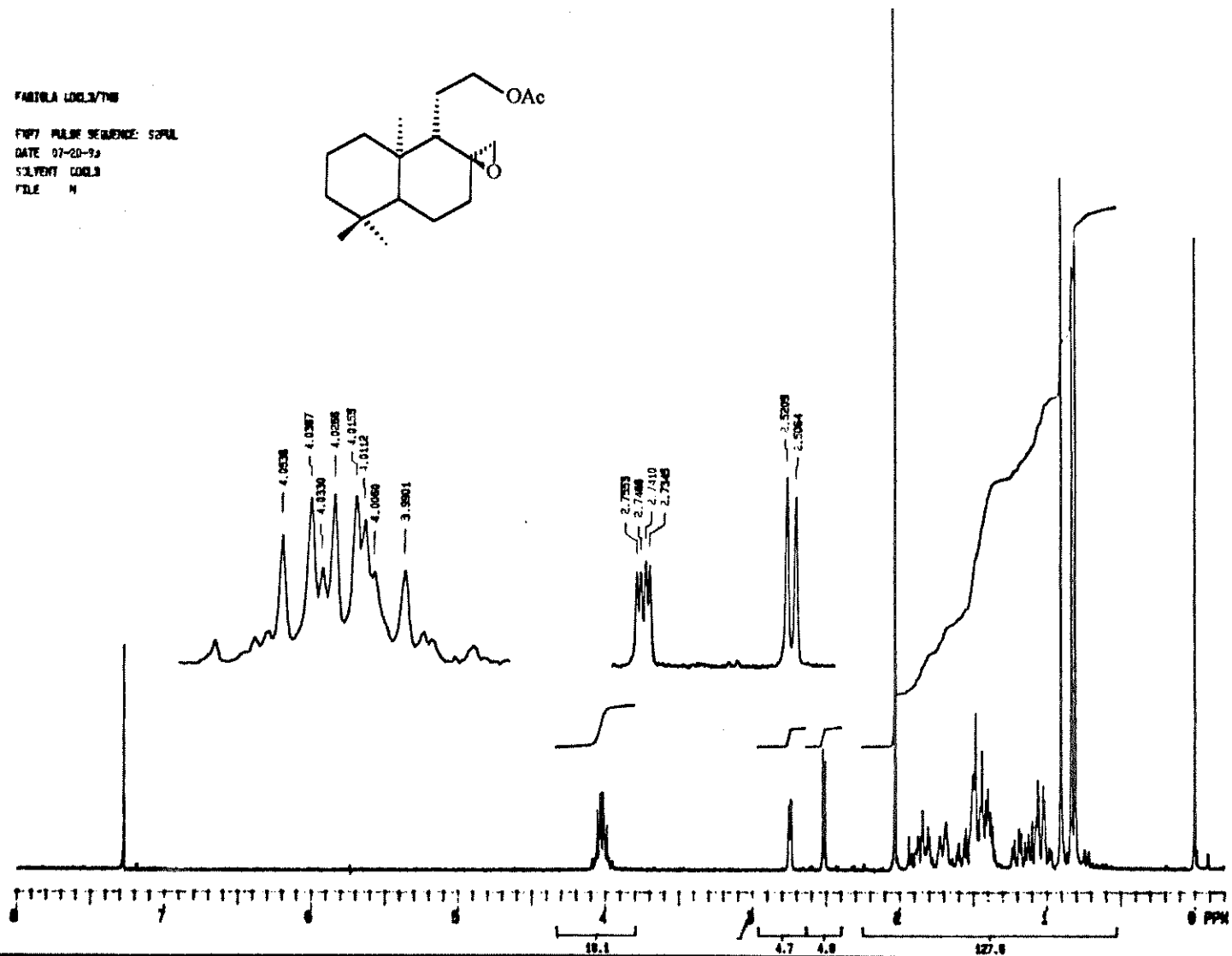
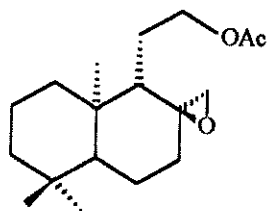
FABRILA L04L3/718

F107 PULVE SEQUENC: S2PUL

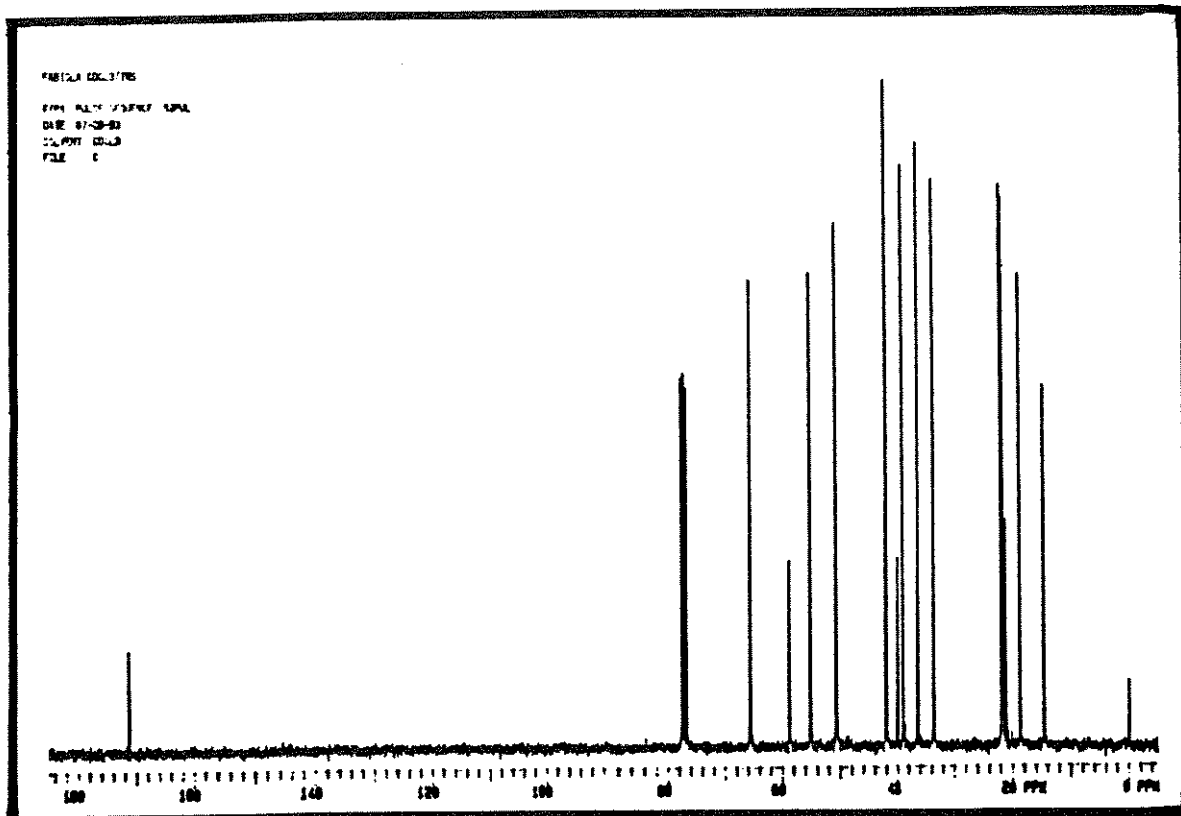
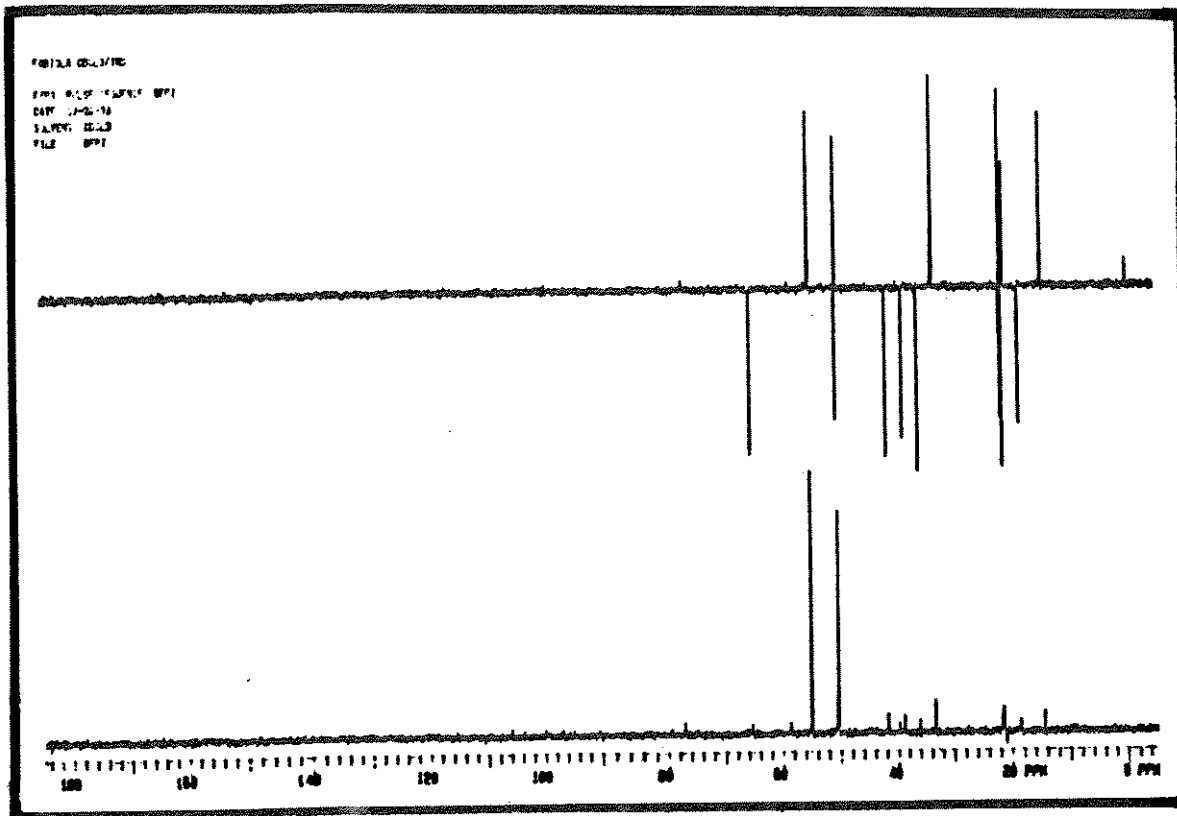
DATE 07-20-99

SOLVENT CDCL3

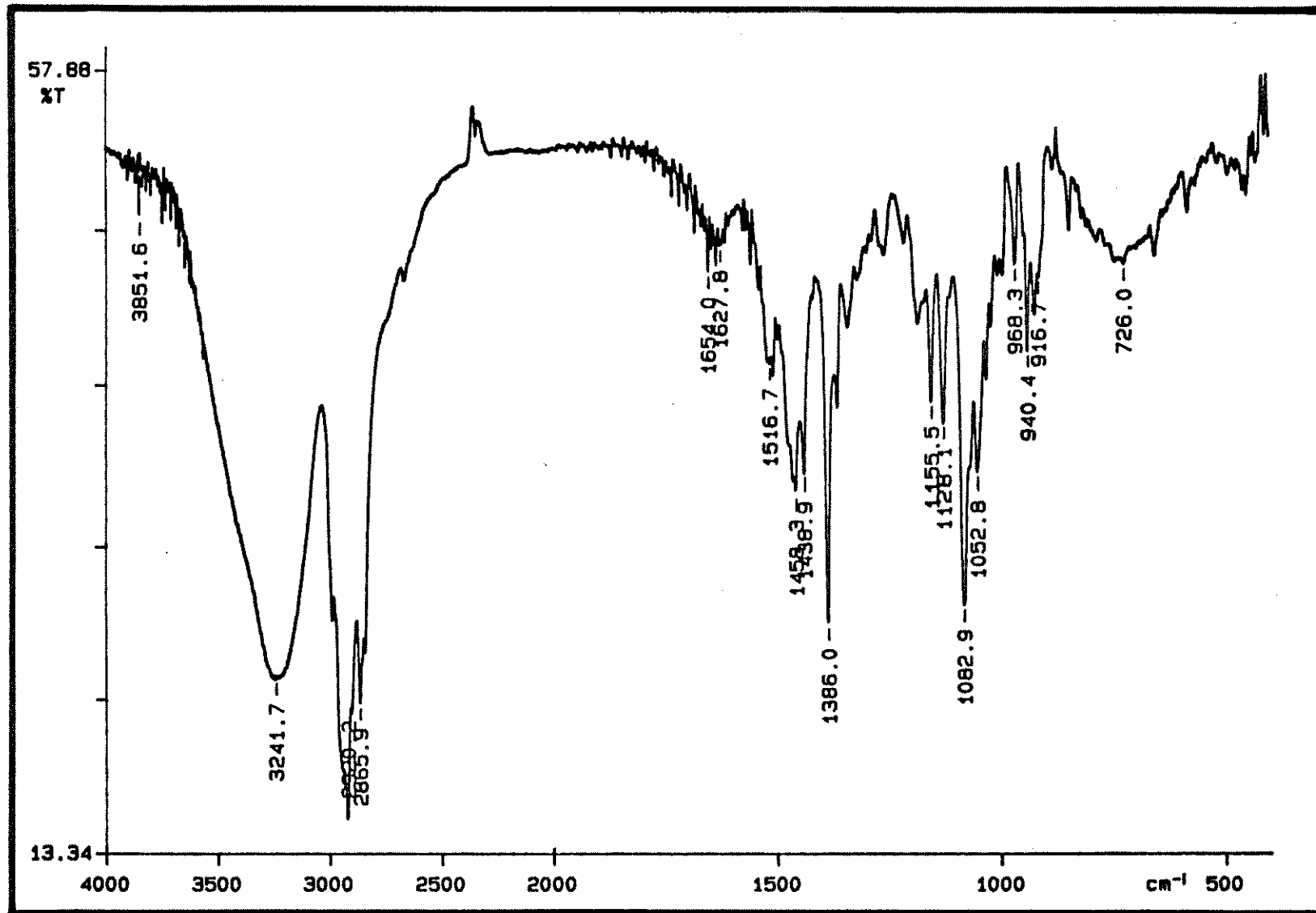
FILE M



(fig. 35) Espectro de RMN ^1H do epoxiacetato (30).



(fig. 36) Espectro de RMN ¹³C do epoxiacetato (30).



(fig. 37) Espectro de absorção no infravermelho do diól (31).

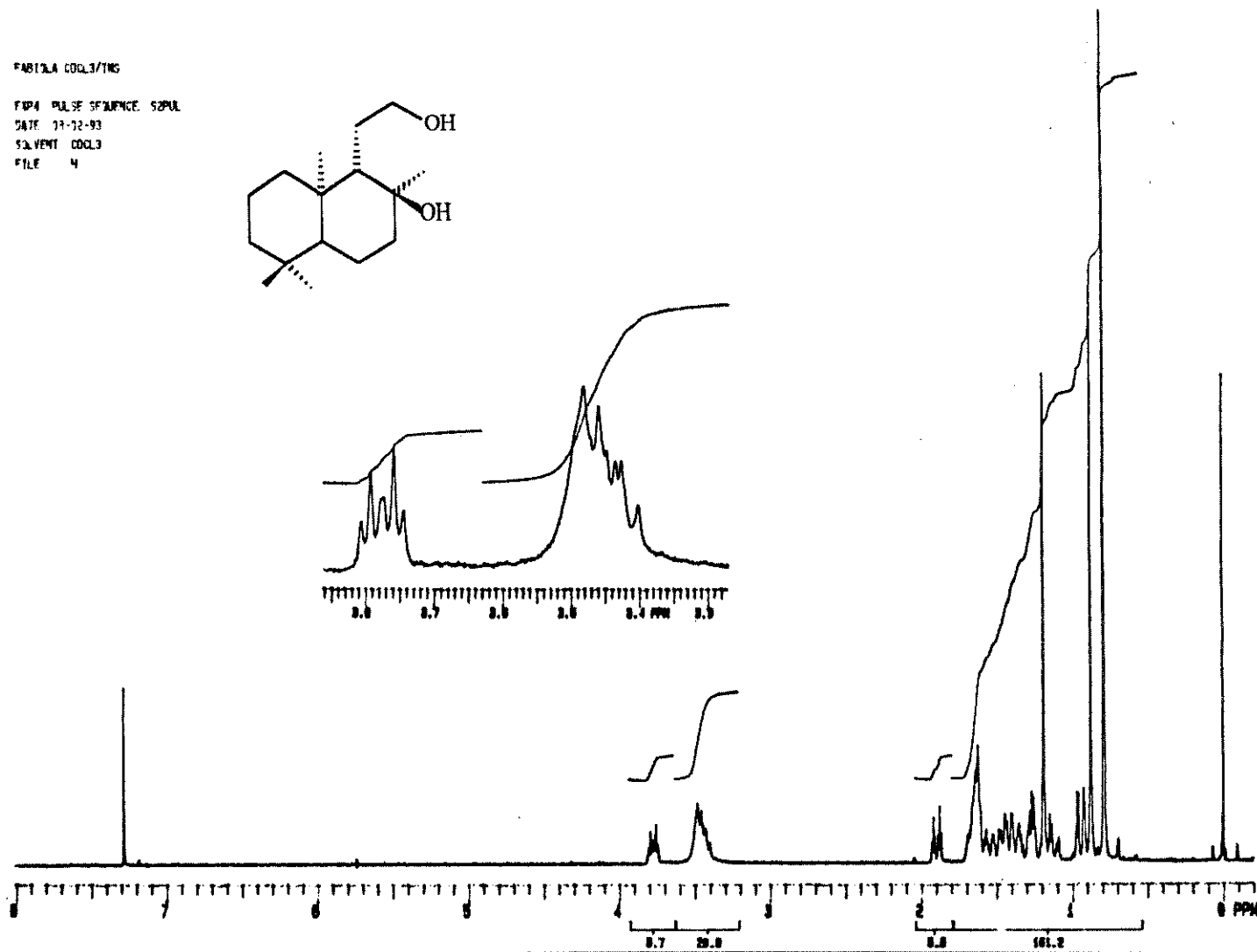
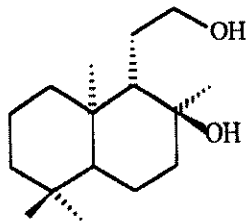
FABRILA COOL3/TMS

F1P4 PULSE SEQUENCE: S2PUL

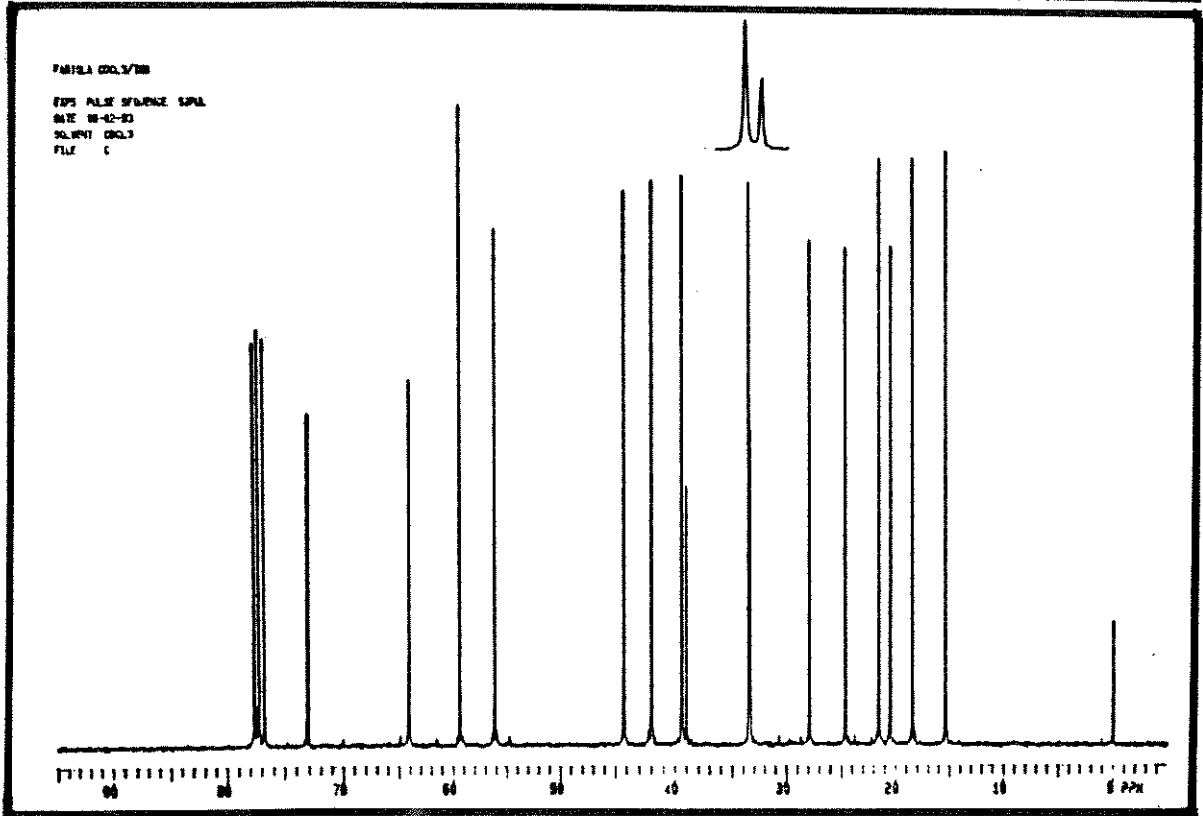
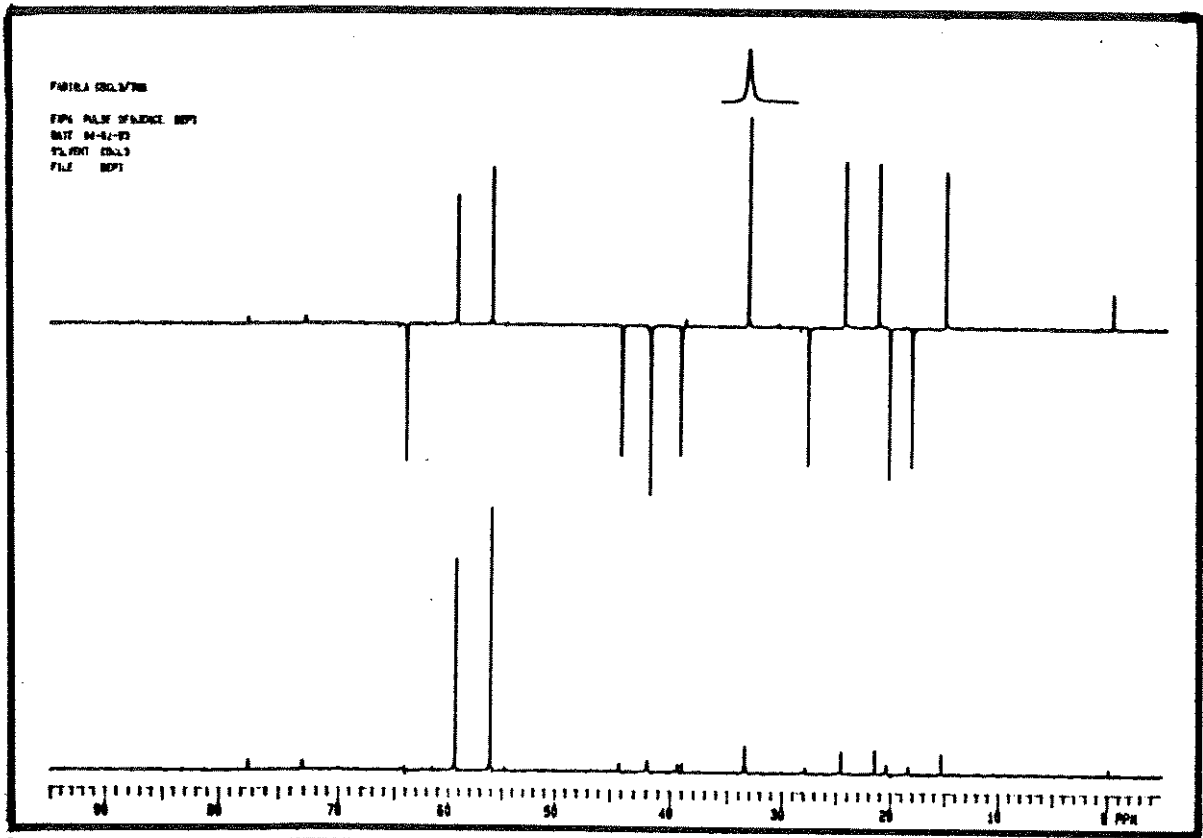
DATE 11-12-93

SOLVENT CDCL3

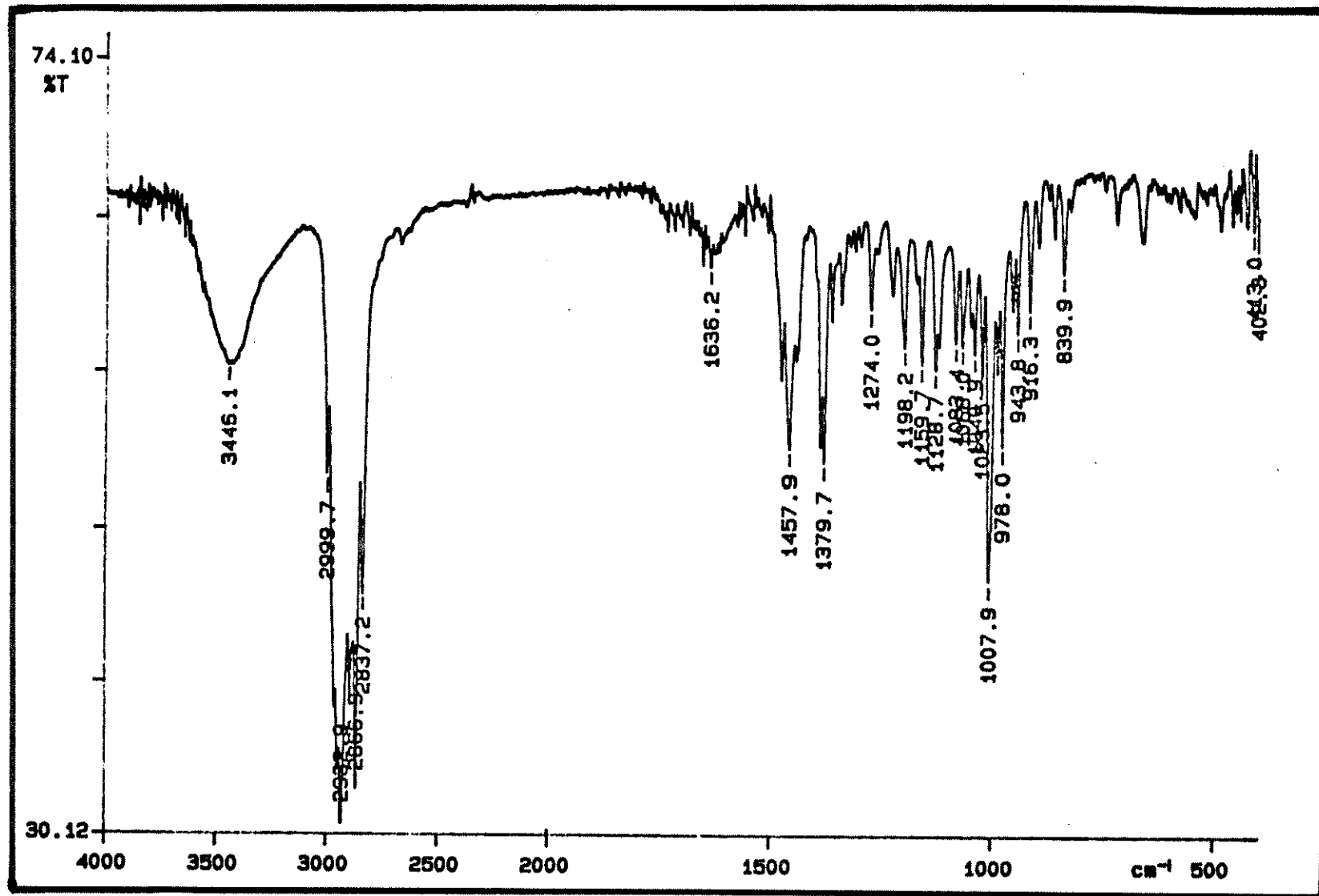
FILE 4



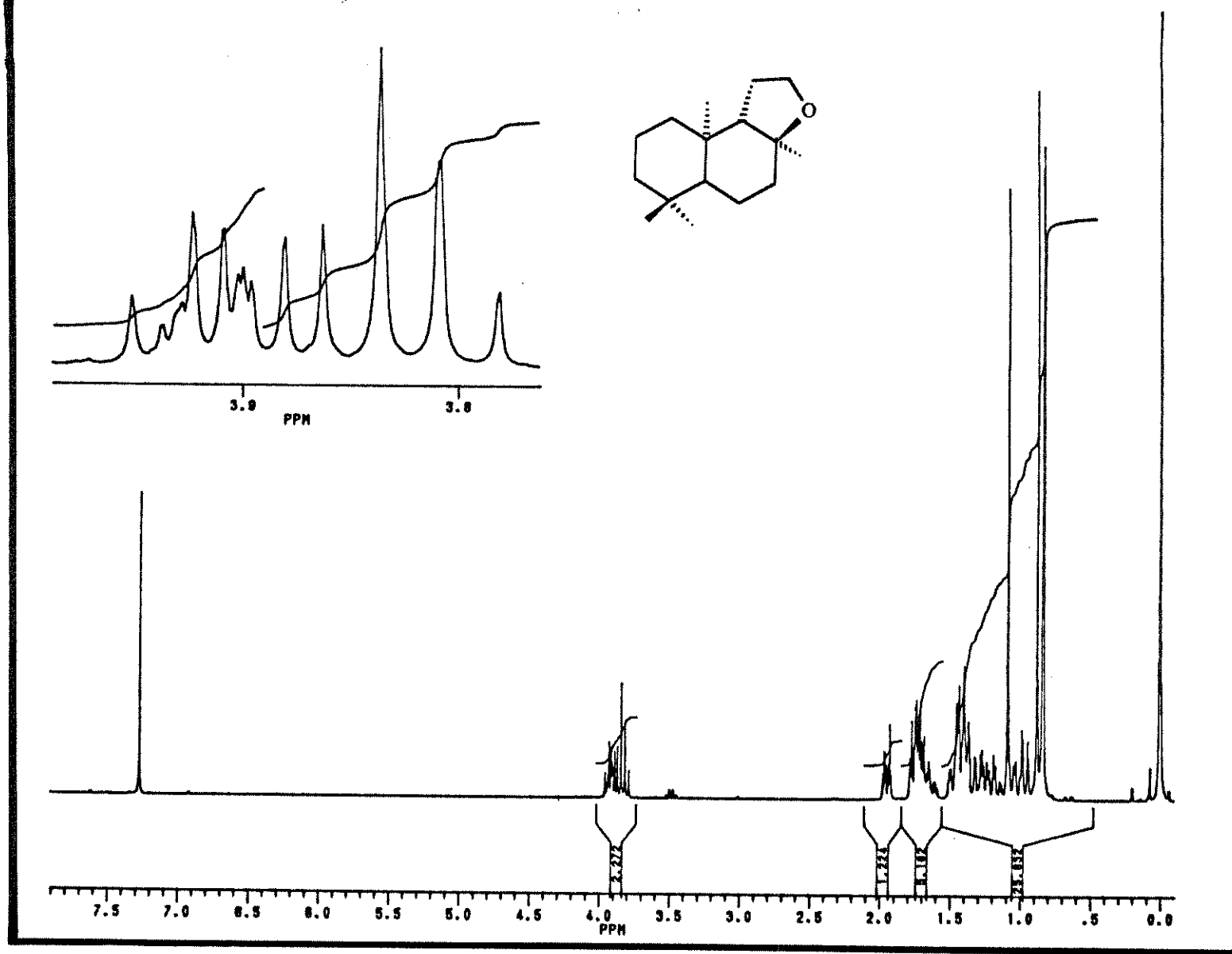
(fig. 38) Espectro de RMN ¹H do diól (31).



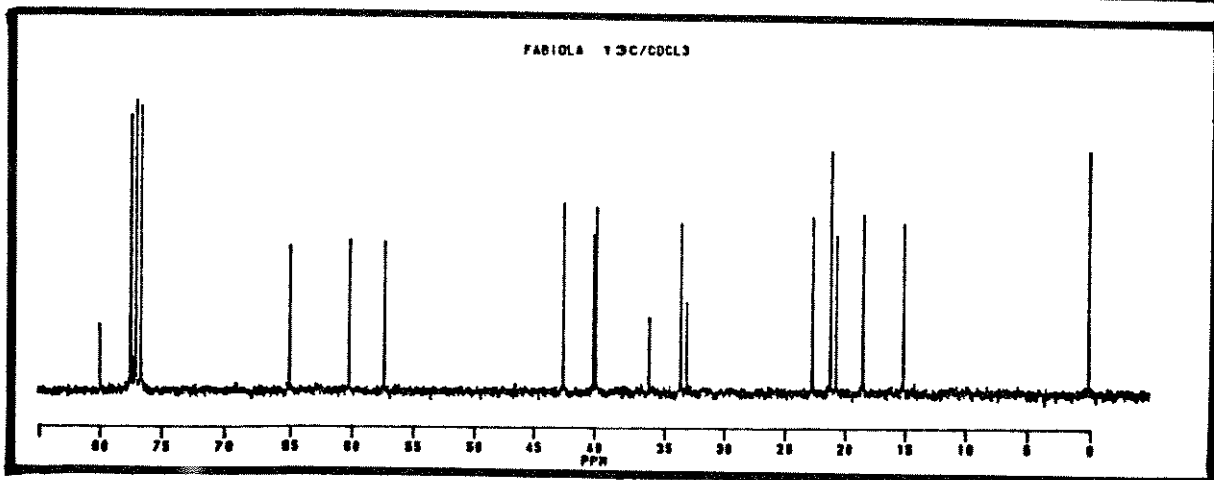
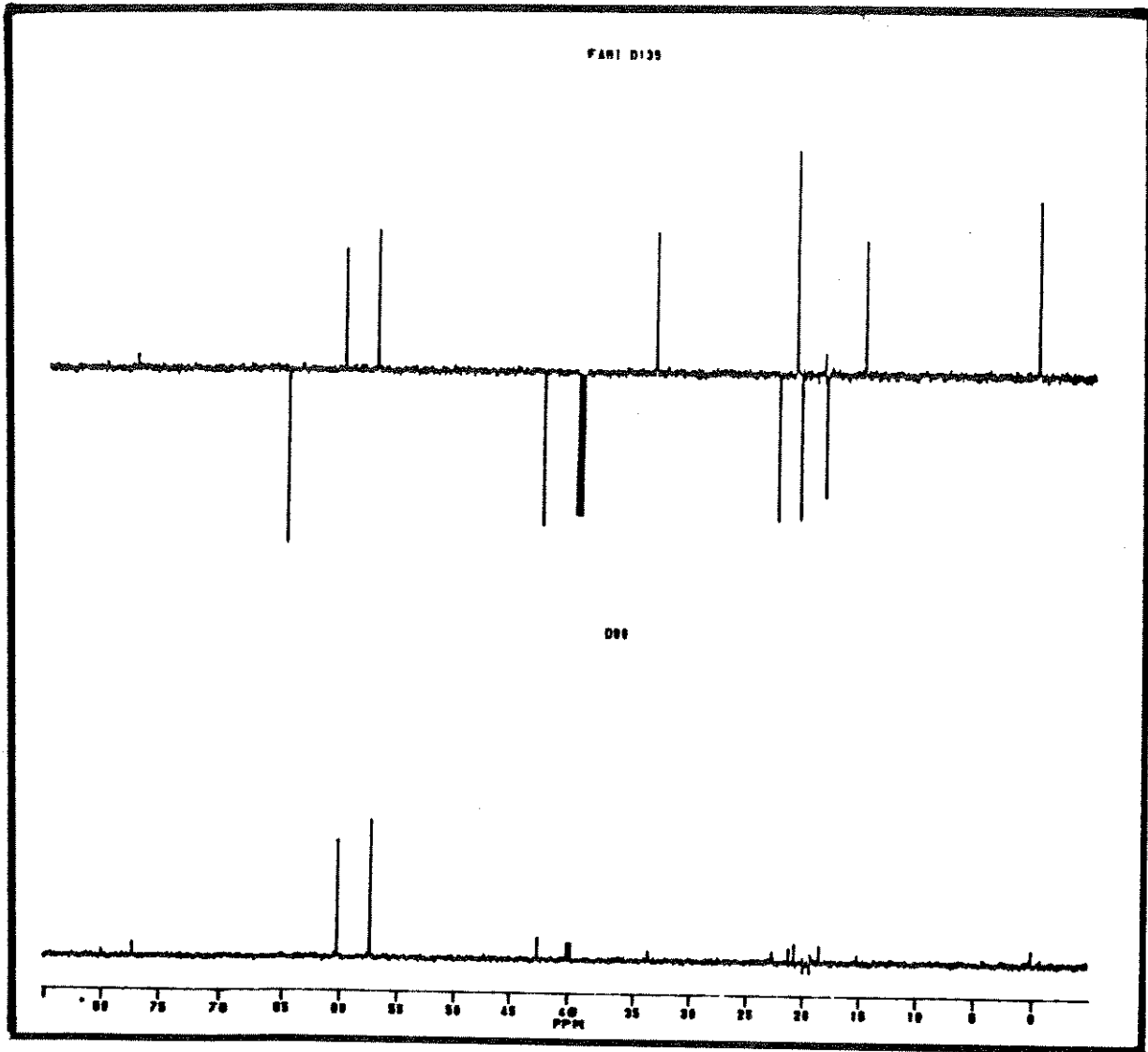
(fig. 39) Espectro de RMN ¹³C do diól (31).



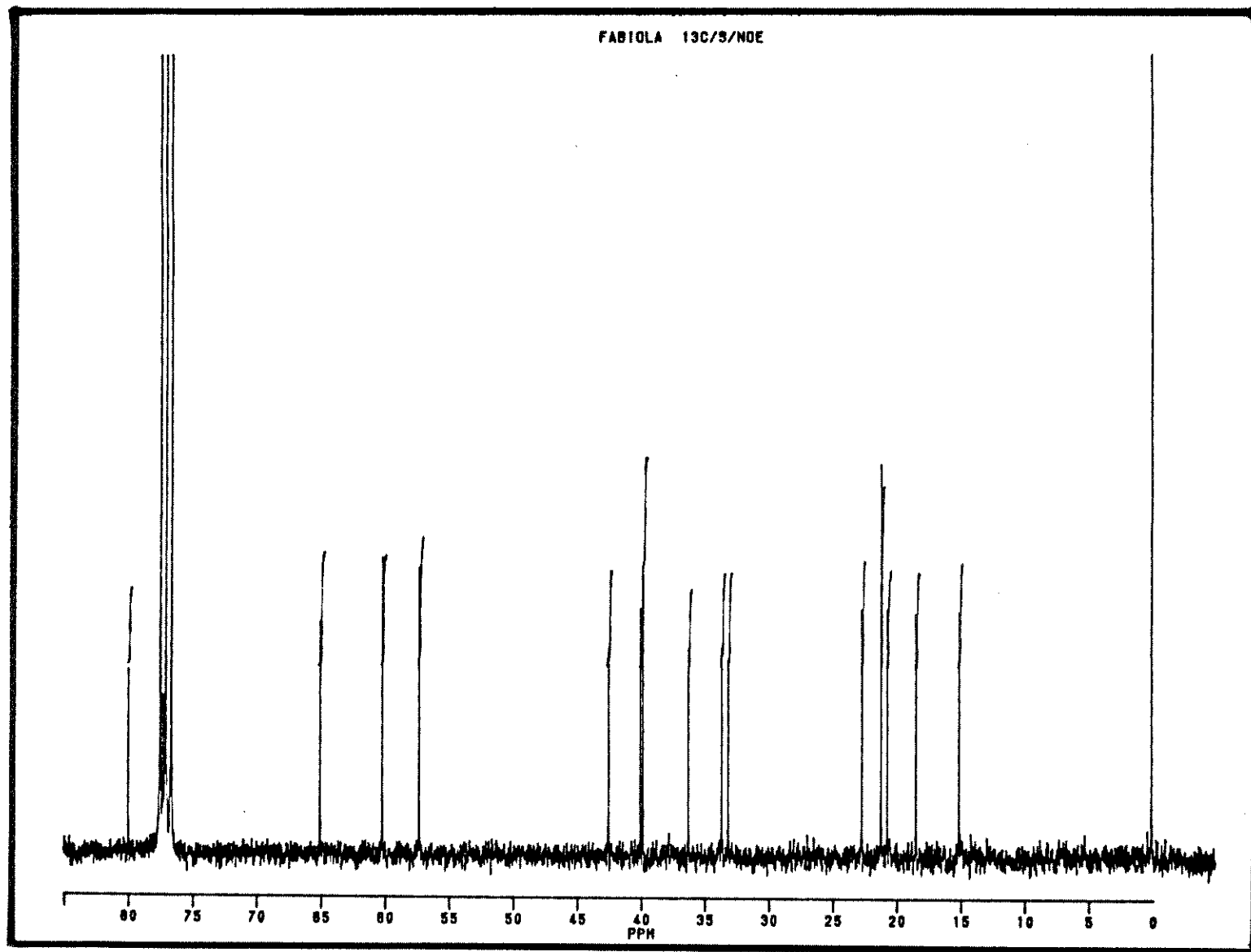
(fig. 40) Espectro de absorção no infravermelho do *ent* - Ambrox (10b).



(fig. 41) Espectro de RMN ^1H do *ent* - Ambrox (10b).



(fig. 42) Espectro de RMN ^{13}C do *ent* - Ambrox (10b).



(fig. 43) Espectro de RMN ^{13}C sem NOE do *ent* - Ambrox (10b).

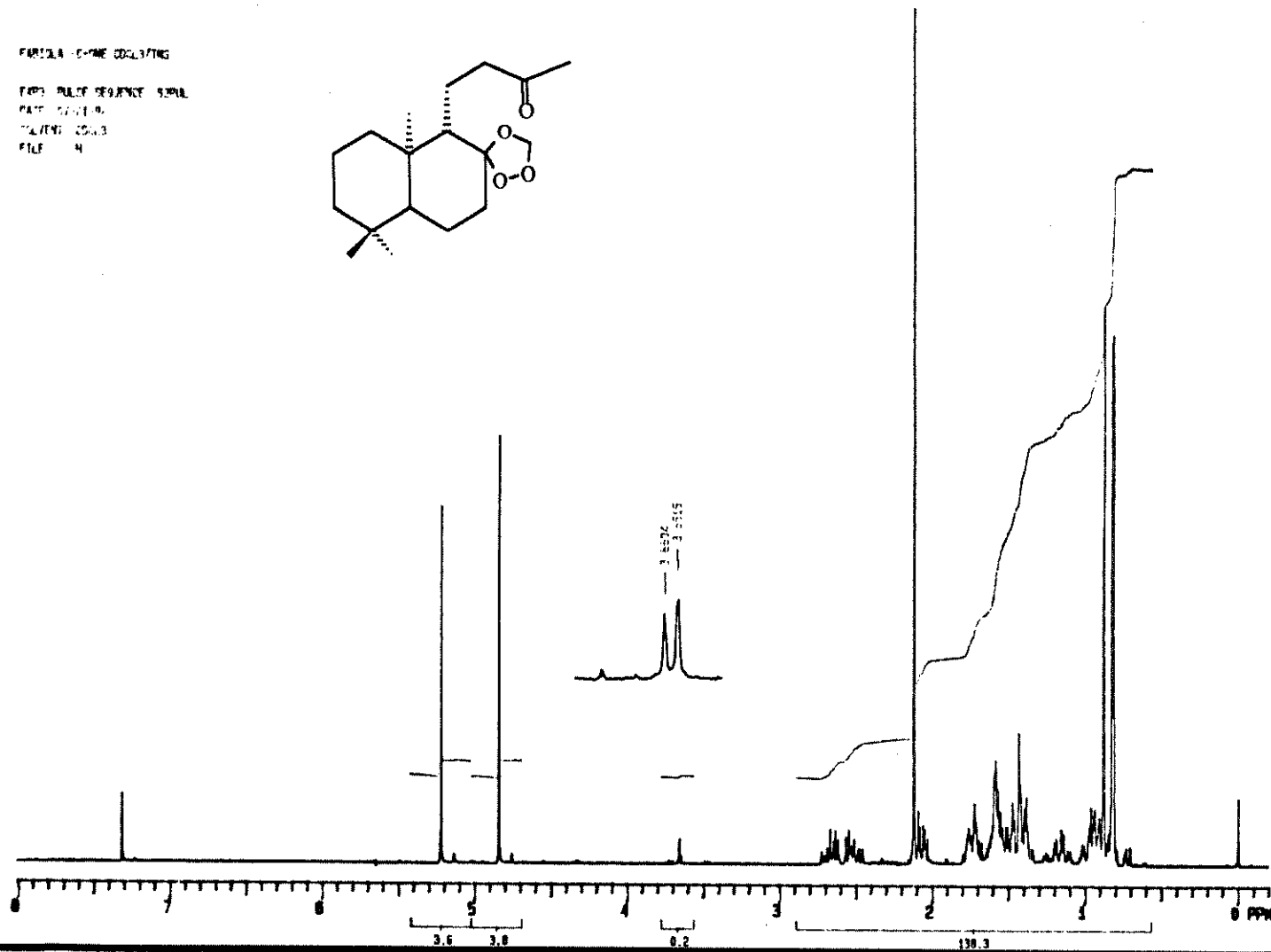
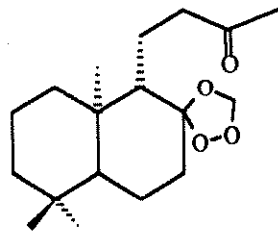
Fórmula - nome codificado

Fórmula - nome sequencial

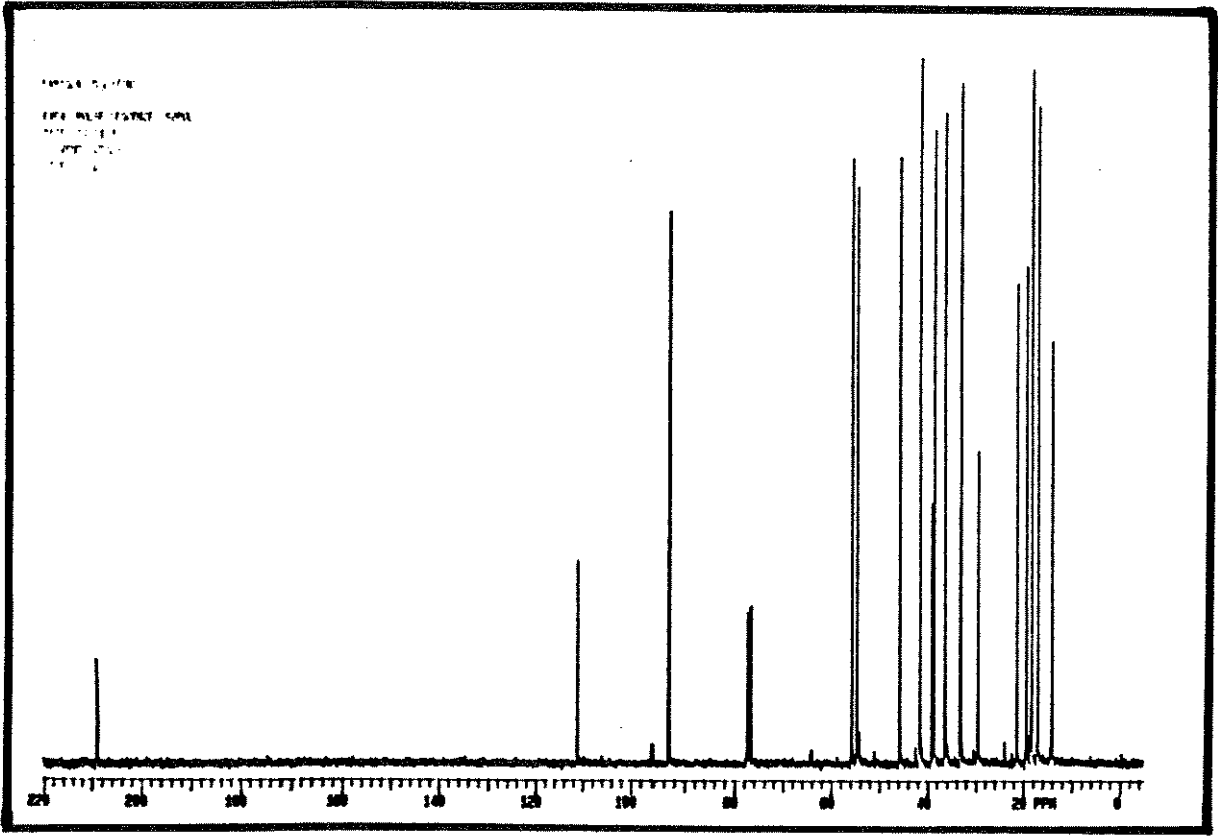
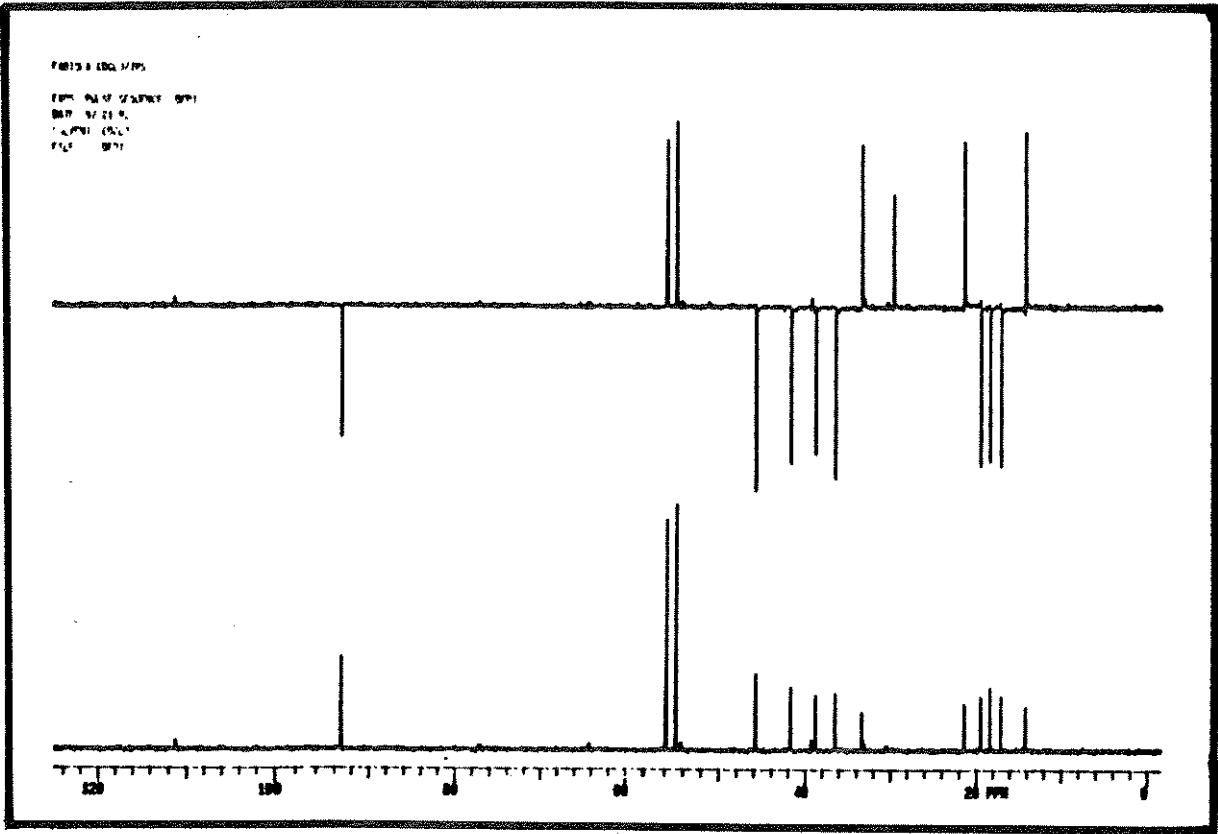
Data - hora

Nome do arquivo

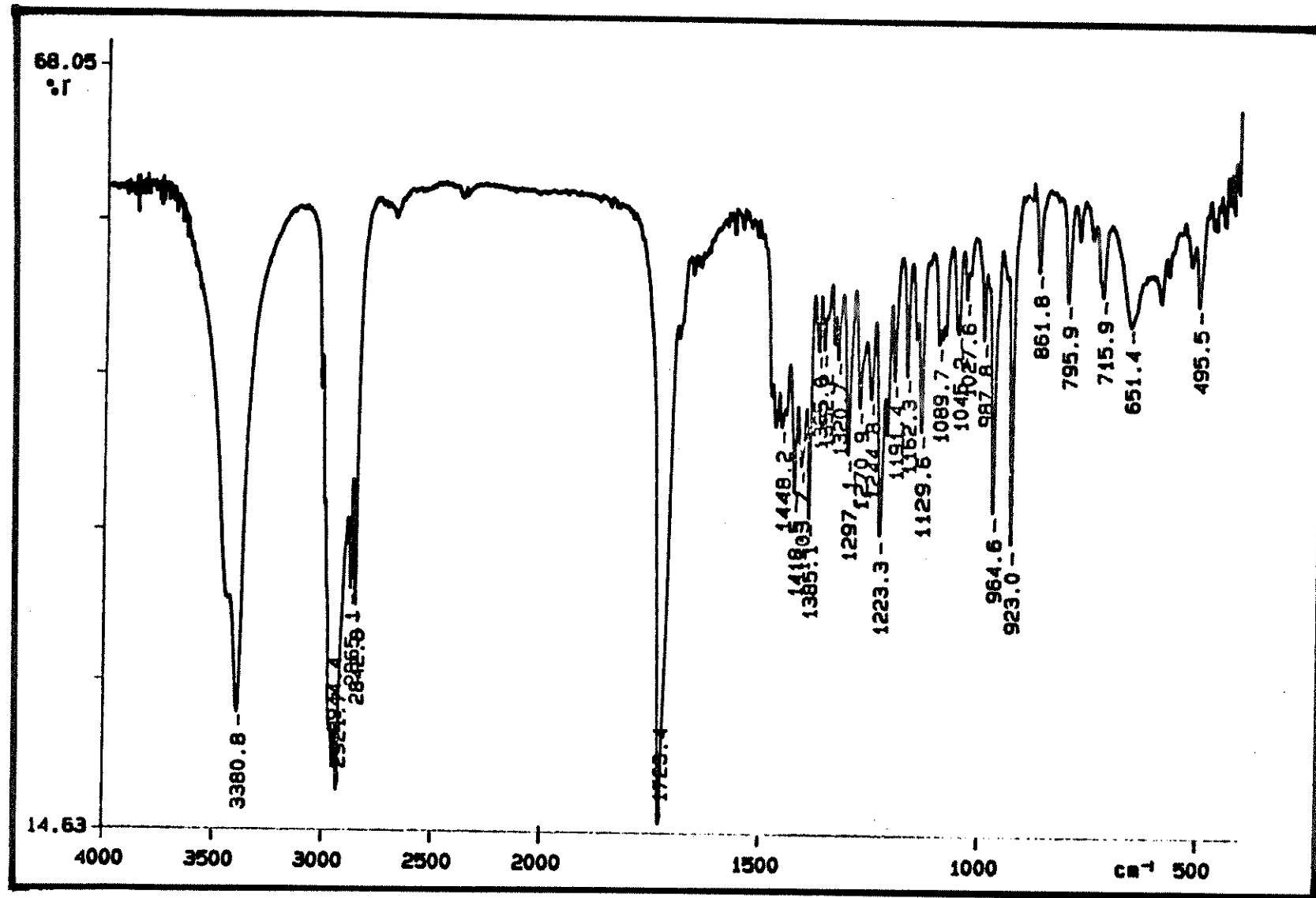
File - n



(fig. 44) Espectro de RMN ¹H do ozonídeo (51).



(fig. 45) Espectro de RMN ^{13}C do ozonídeo (51).



(fig. 46) Espectro de absorção no infravermelho do β - hidroxicetona.

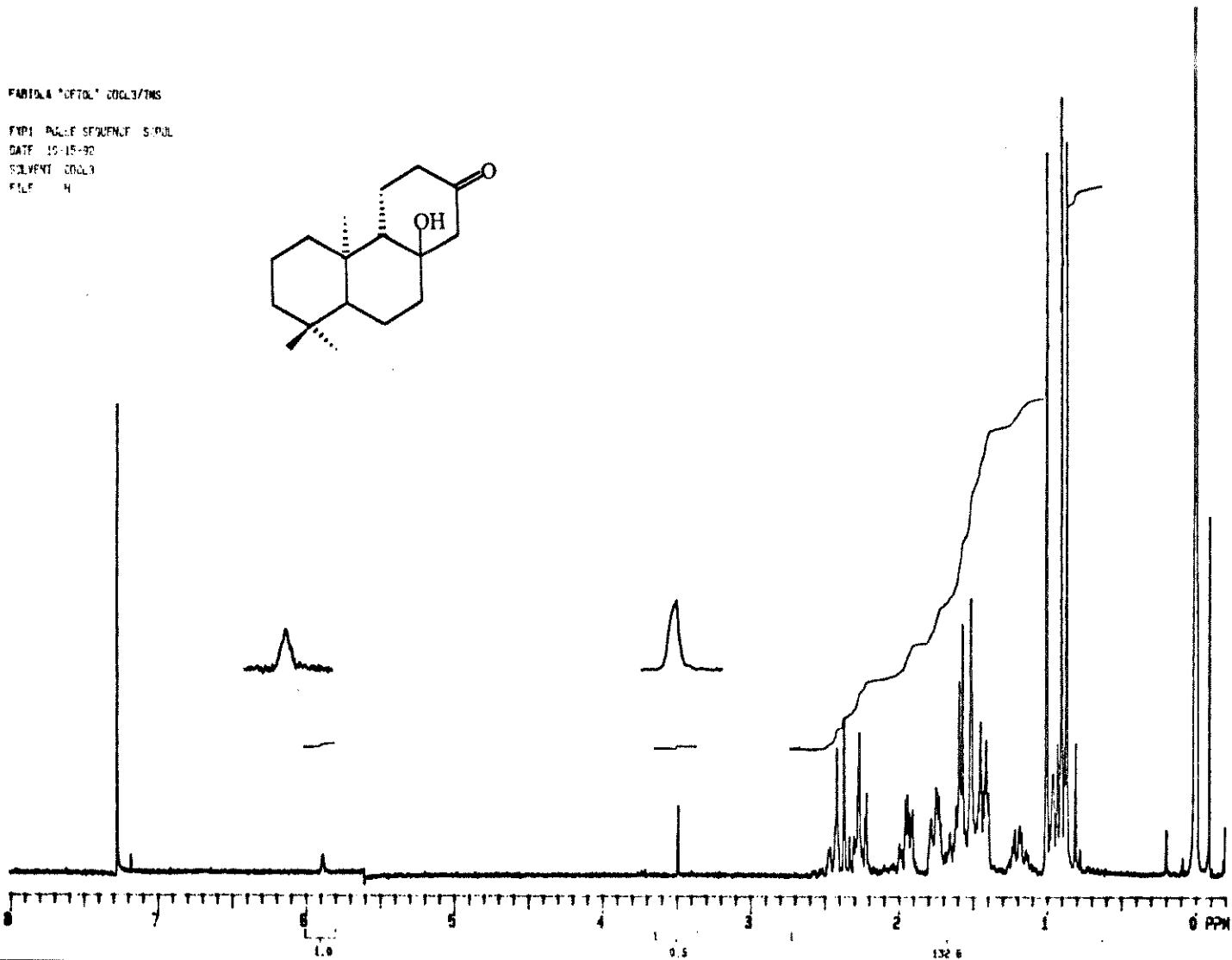
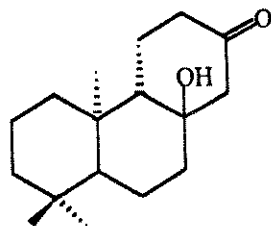
FABRIL 4 "OFTOL" 0003/7MS

EXPI PULSE SEQUENC S:POL

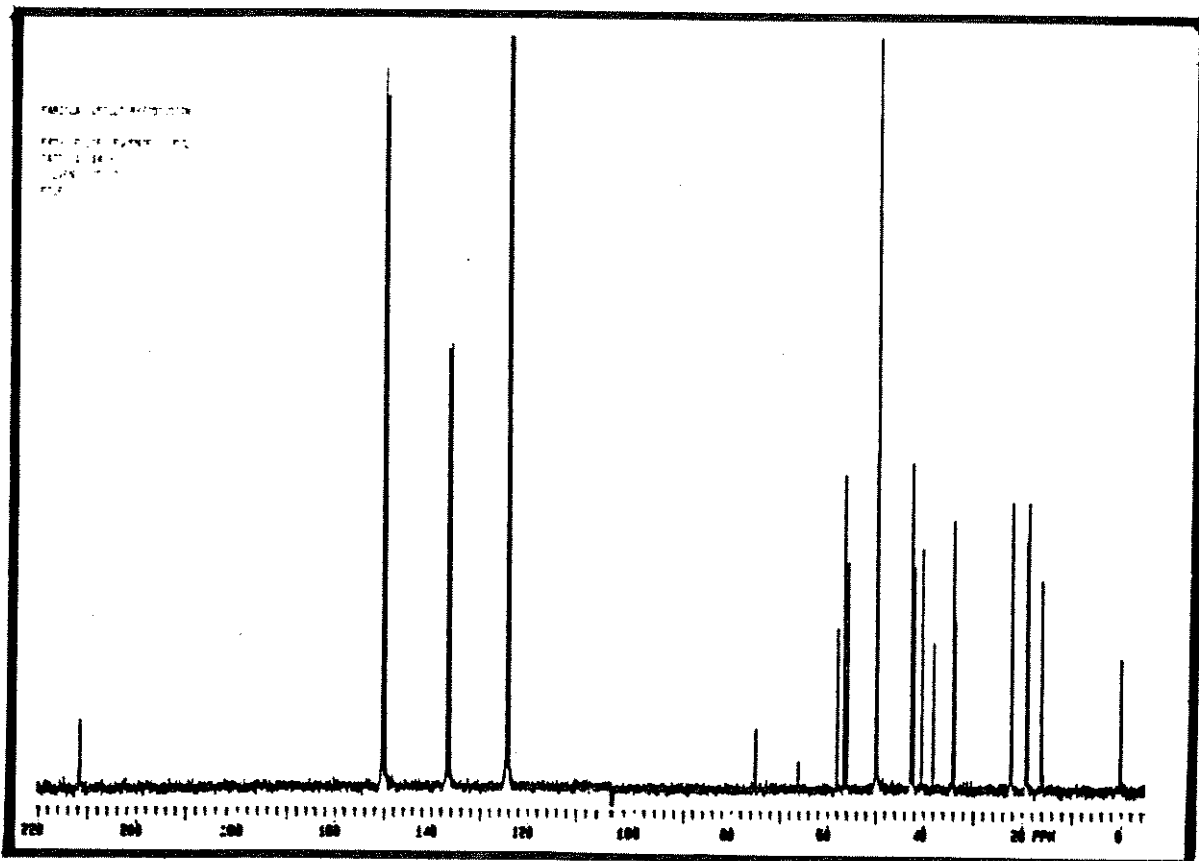
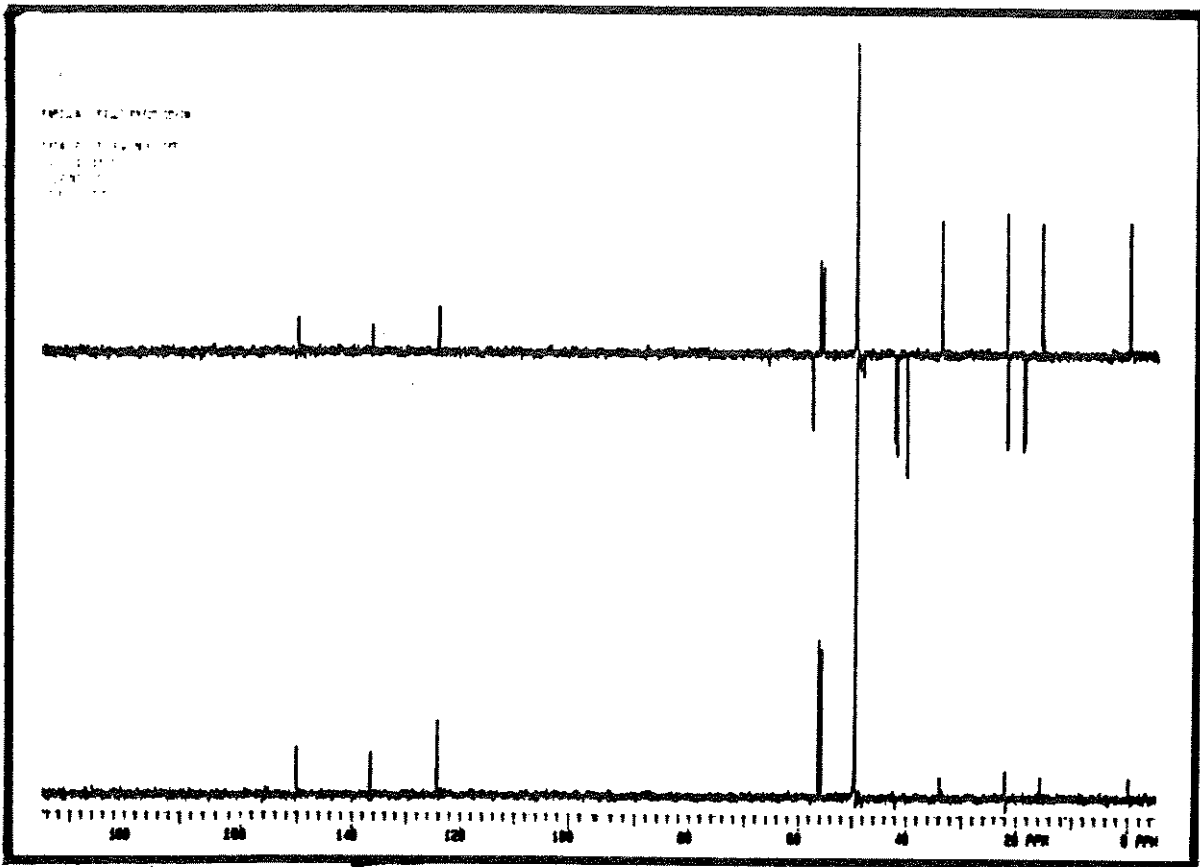
DATE 10-15-90

SOLVENT CDCL3

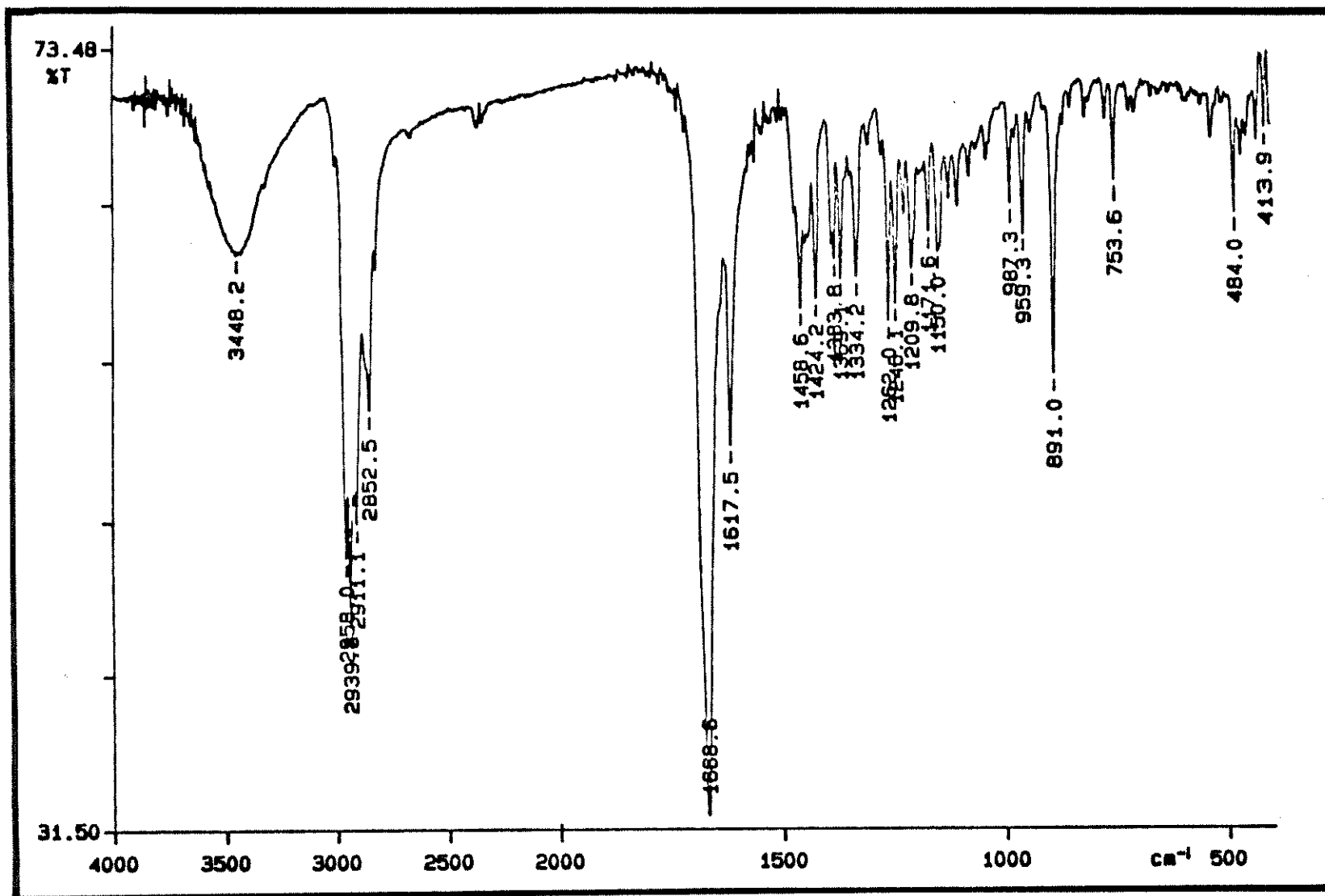
FILE H



(fig. 47) Espectro de RMN ¹H do β - hidroxicetona.



(fig. 48) Espectro de RMN ¹³C do β - hidroxicetona.



(fig. 49) Espectro de absorção no infravermelho da enona (45).

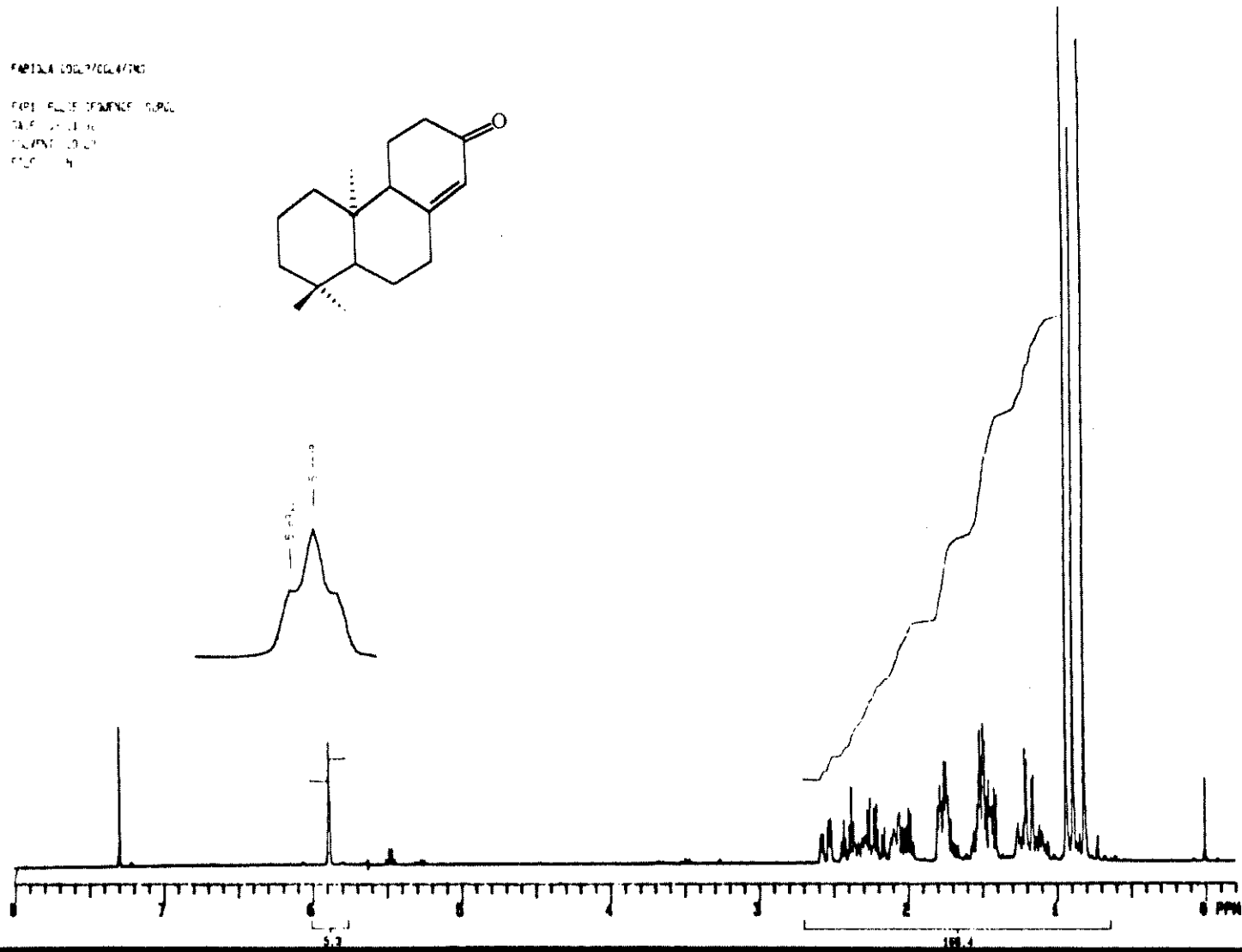
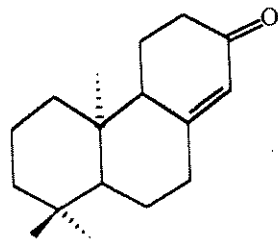
FAPISA 0007004770

EXPL. ELITE DEBENCE 1000

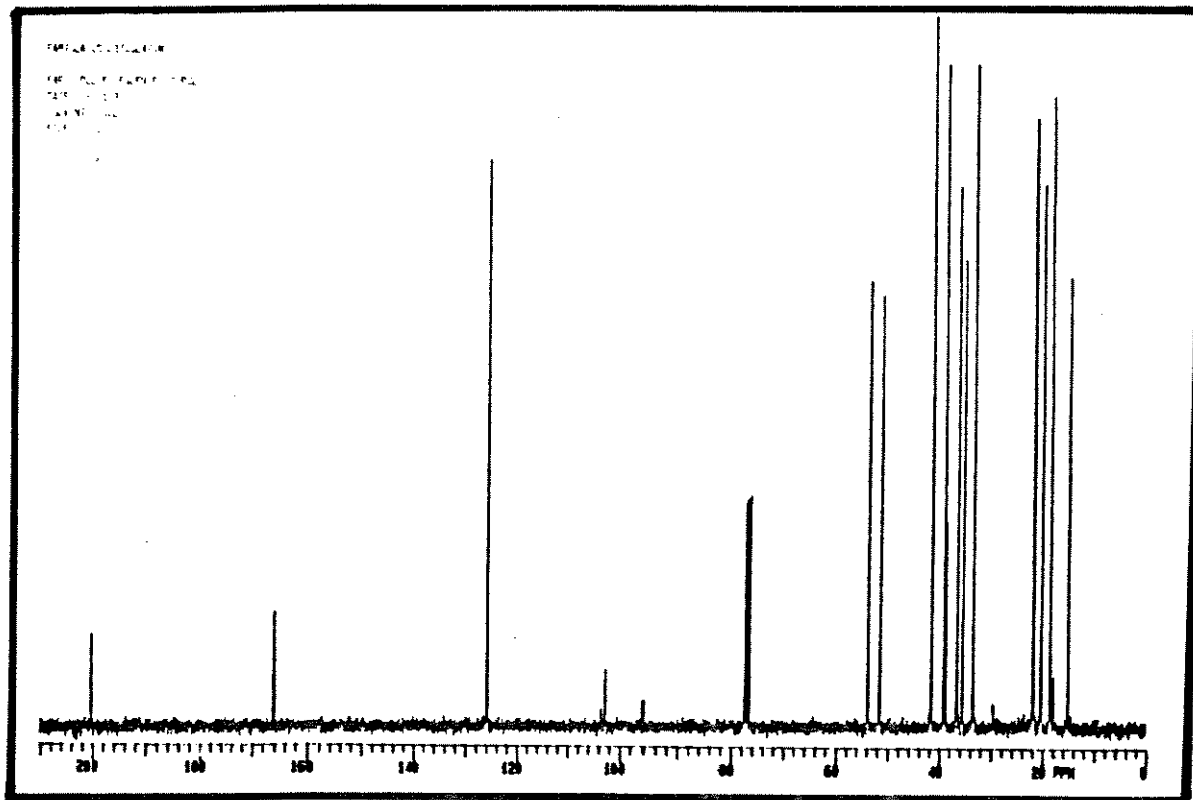
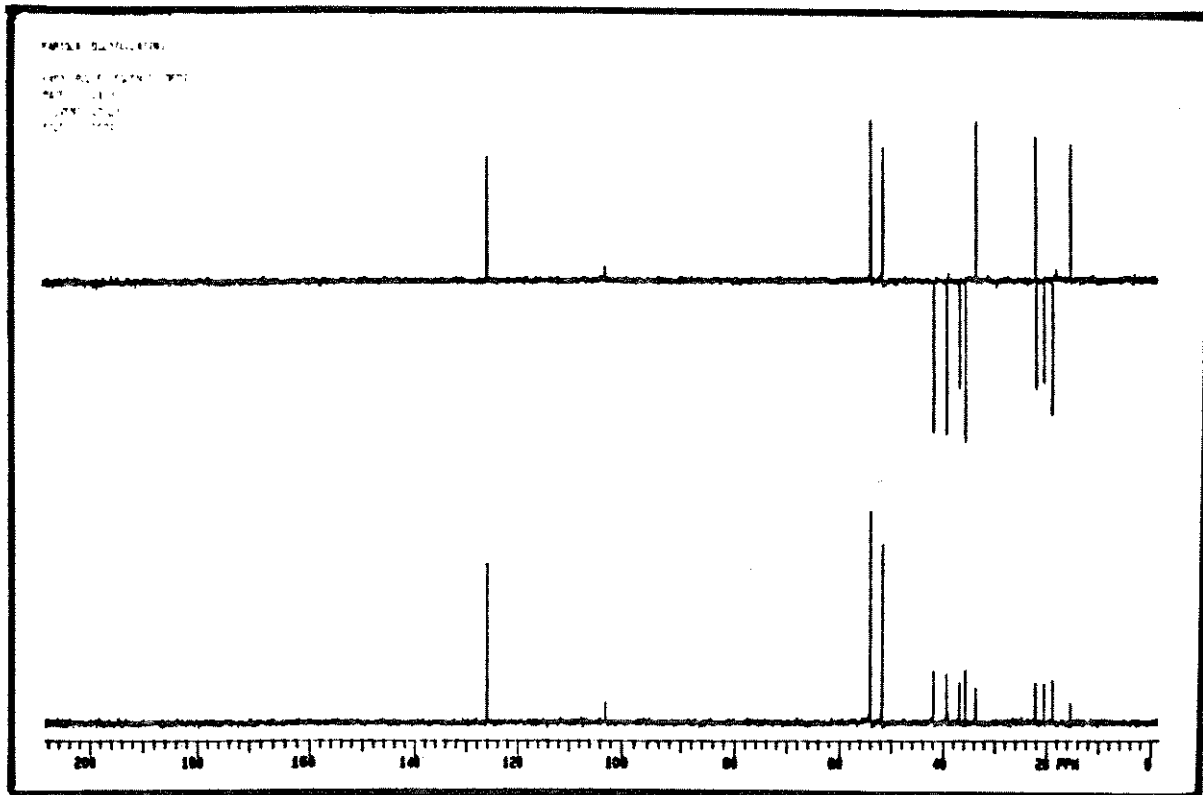
TALE 100000

INSTRUM. 1000

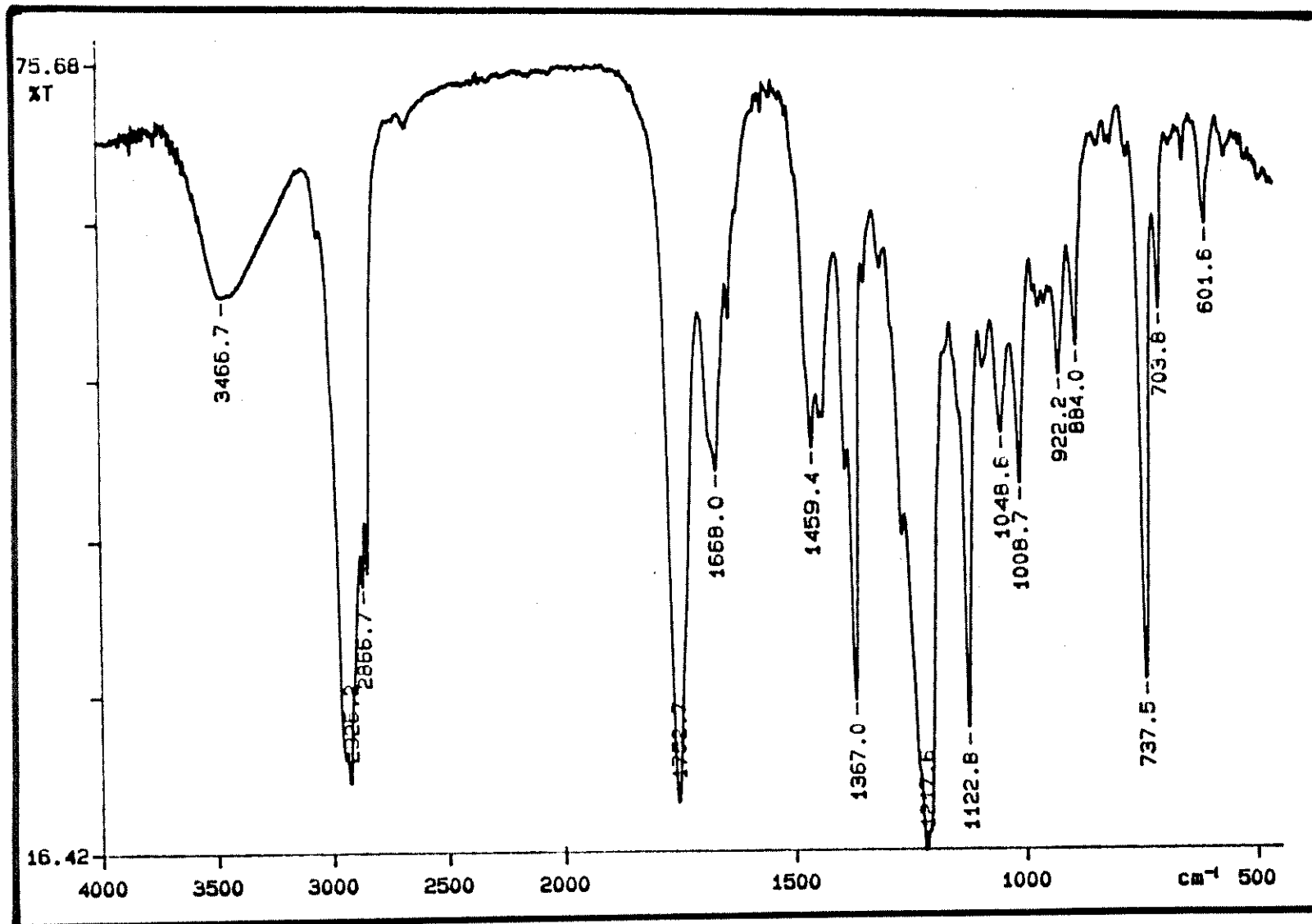
CLUB 1000



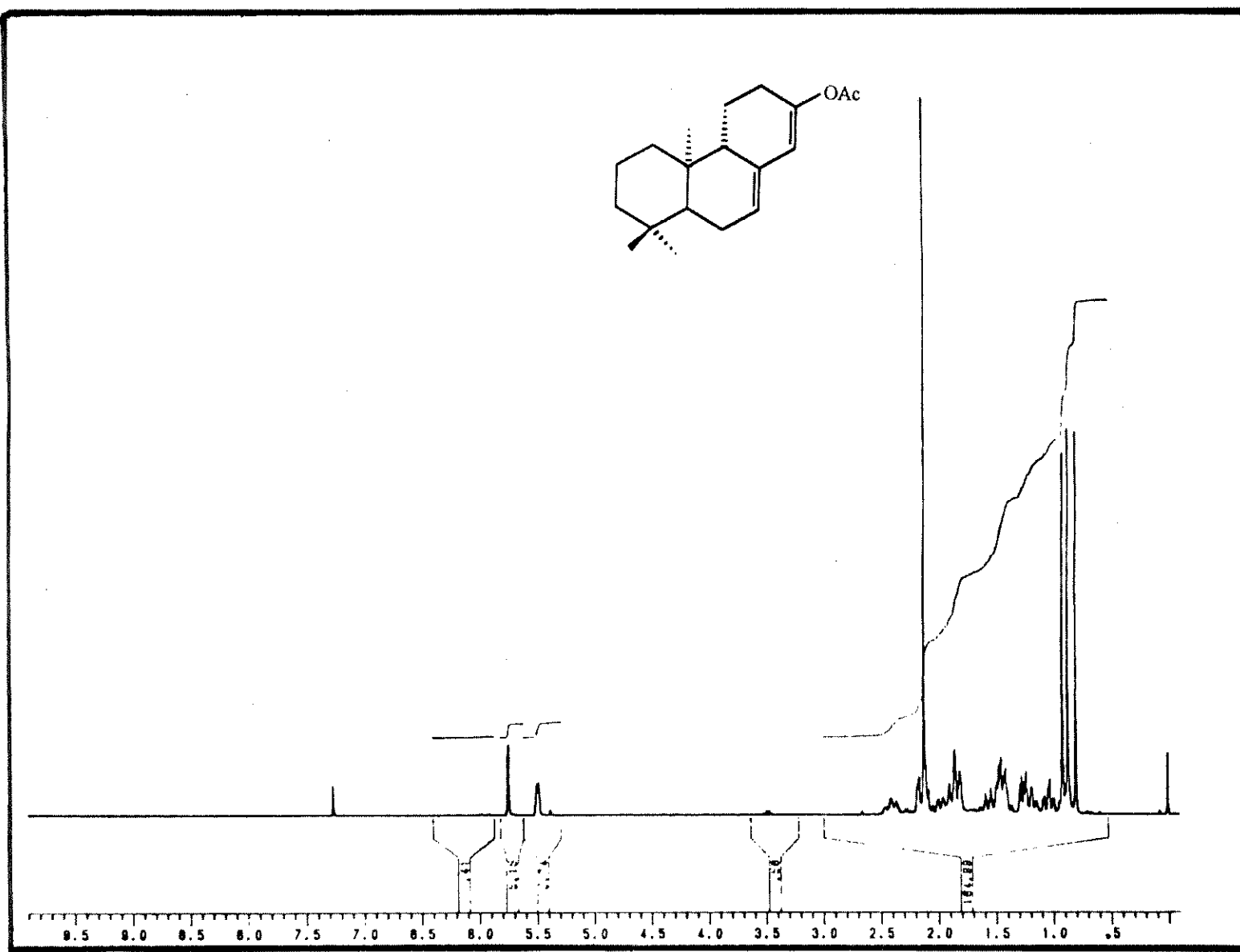
(fig. 50) Espectro de RMN ^1H da enona (45).



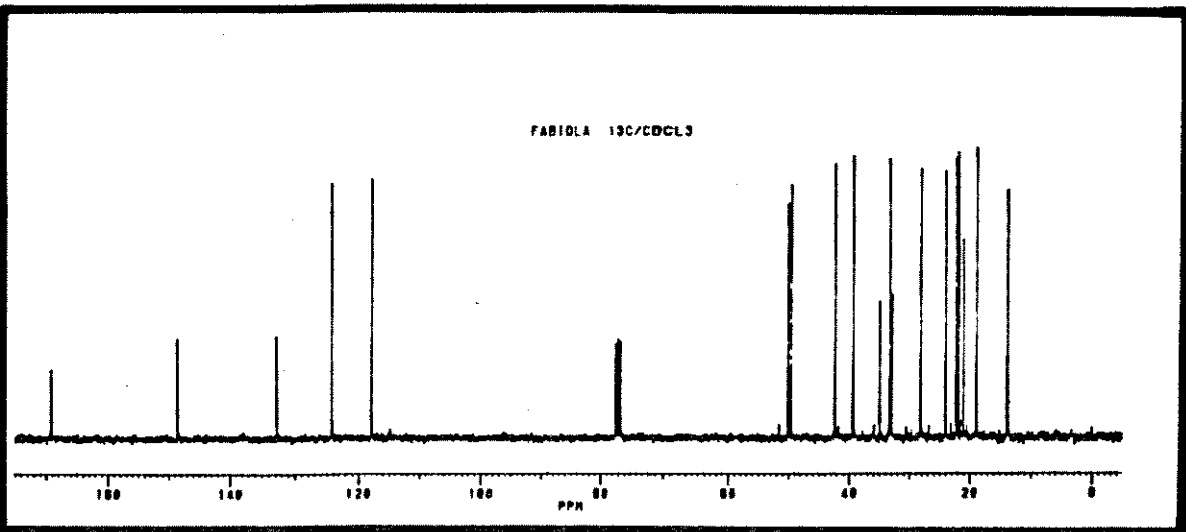
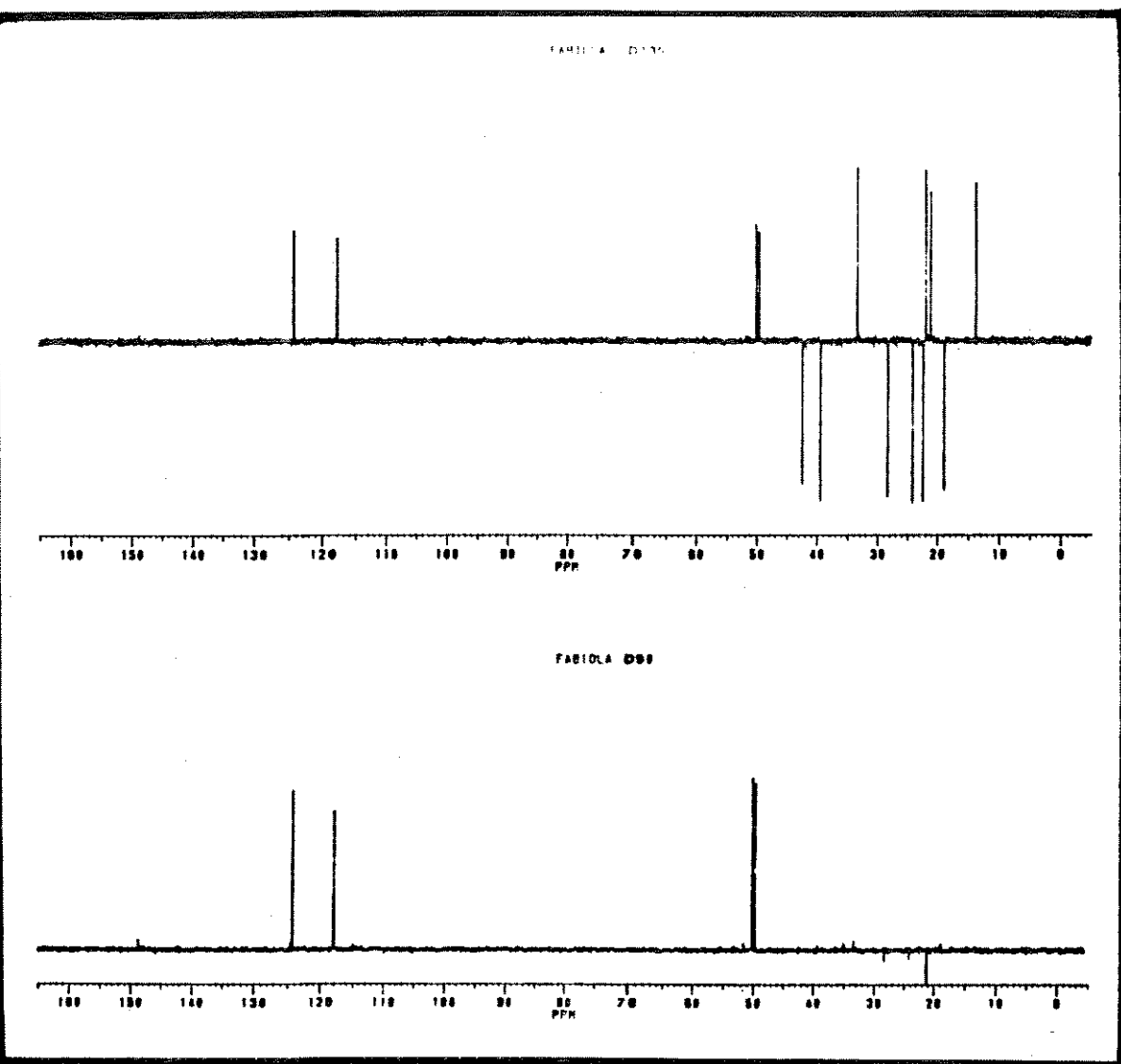
(fig. 51) Espectro de RMN ^{13}C da enona (45).



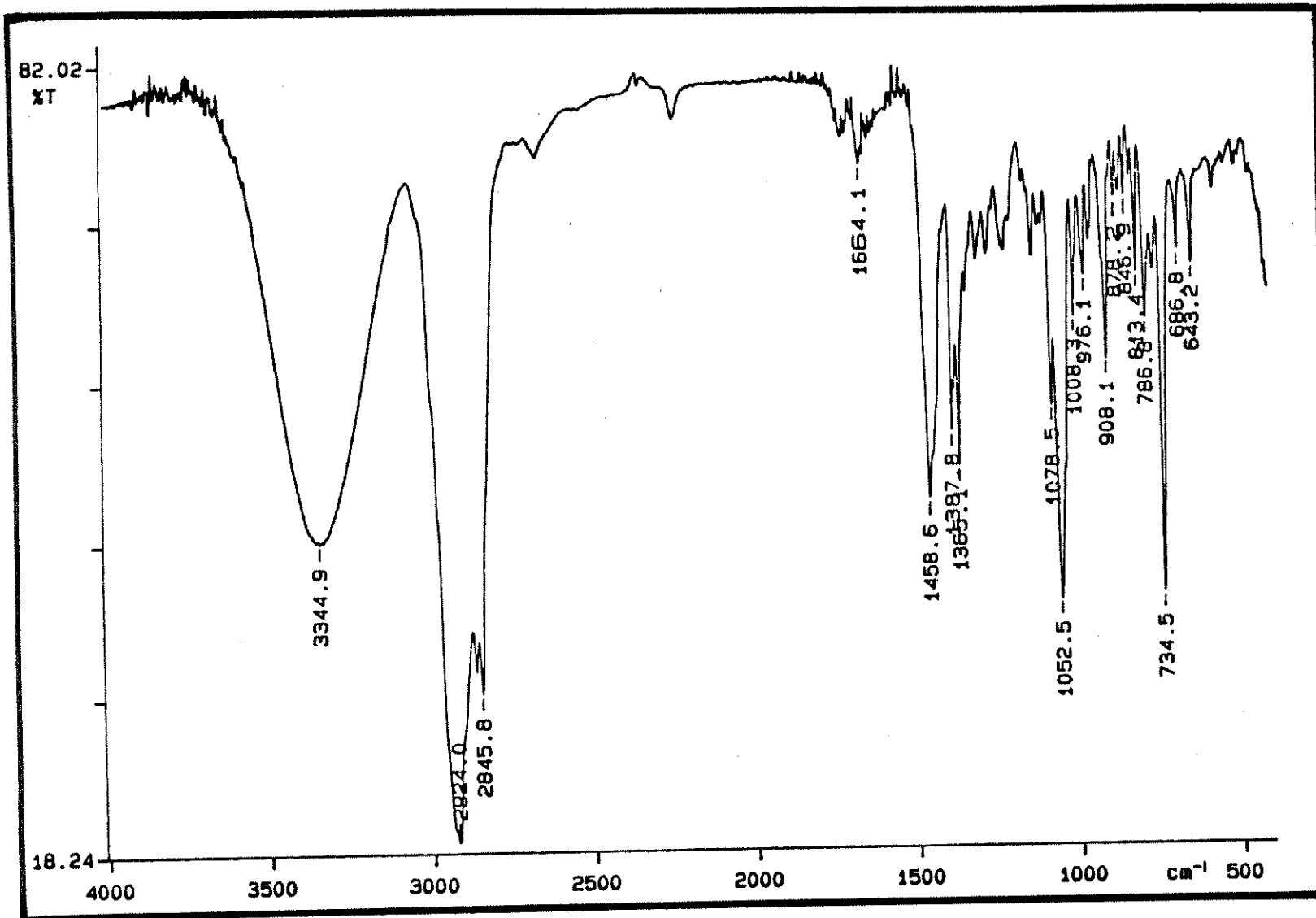
(fig. 52) Espectro de absorção no infravermelho do enol acetato (52).



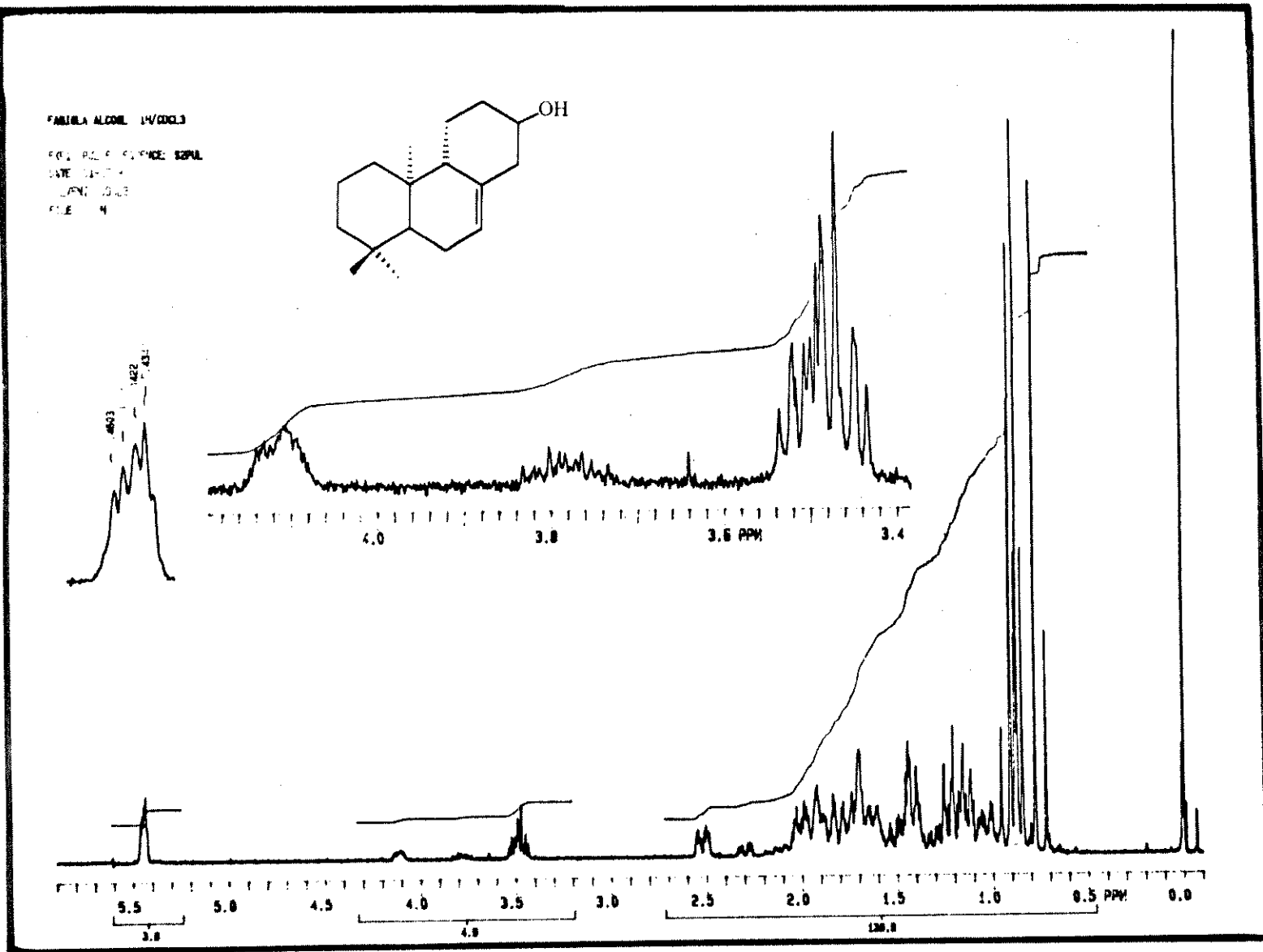
(fig. 53) Espectro de RMN ^1H do enol acetato (52).



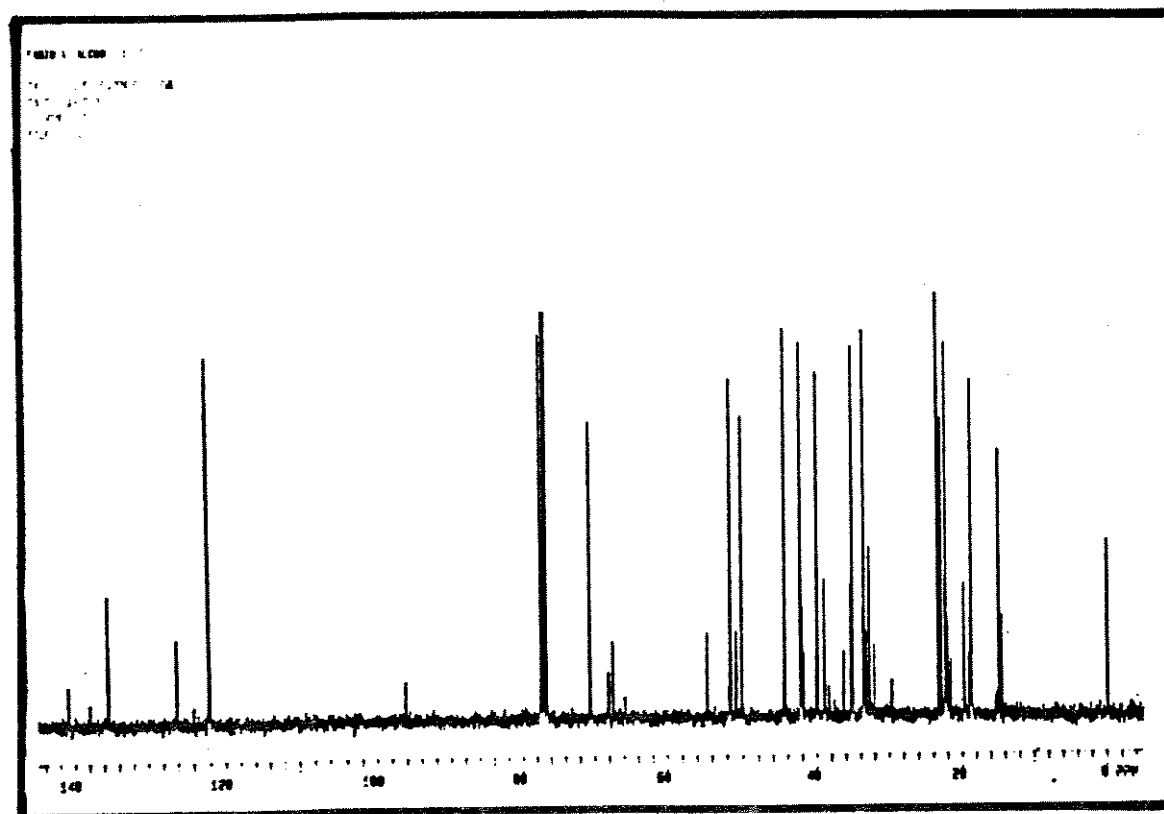
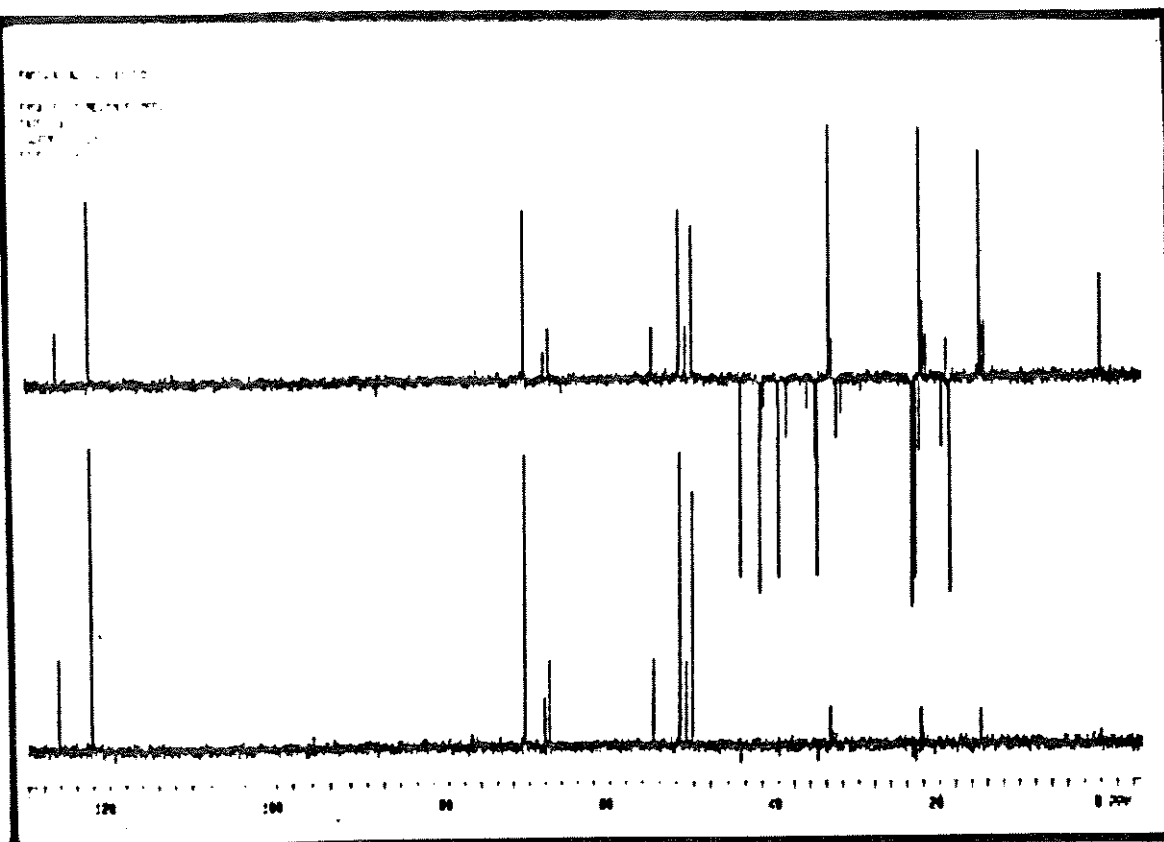
(fig. 54) Espectro de RMN ^{13}C do enol acetato (52).



(fig. 55) Espectro de absorção no infravermelho do álcool insaturado (53).



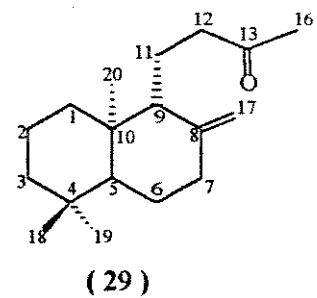
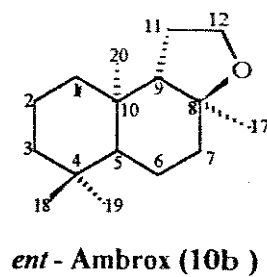
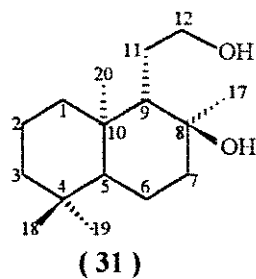
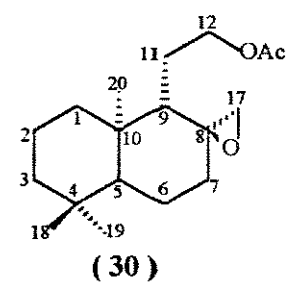
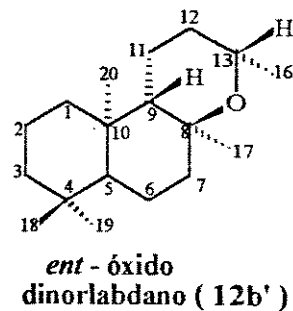
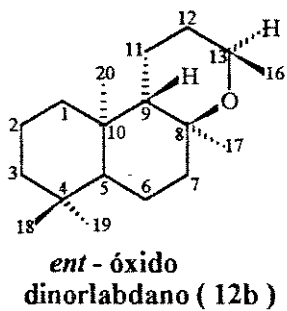
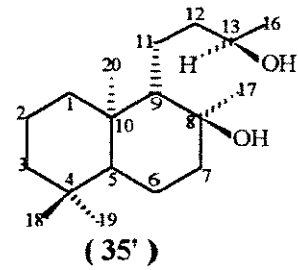
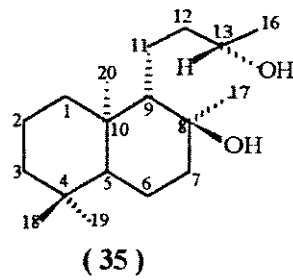
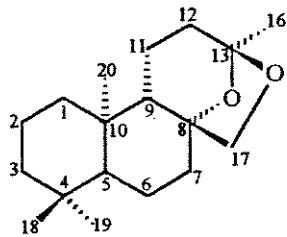
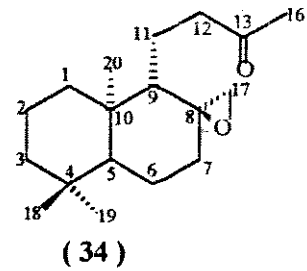
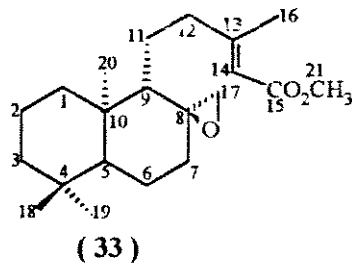
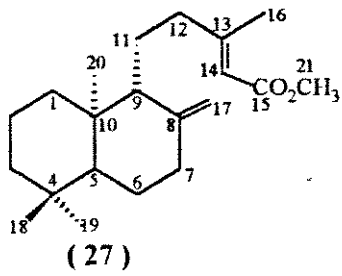
(fig. 56) Espectro de RMN ^1H do álcool insaturado (53).



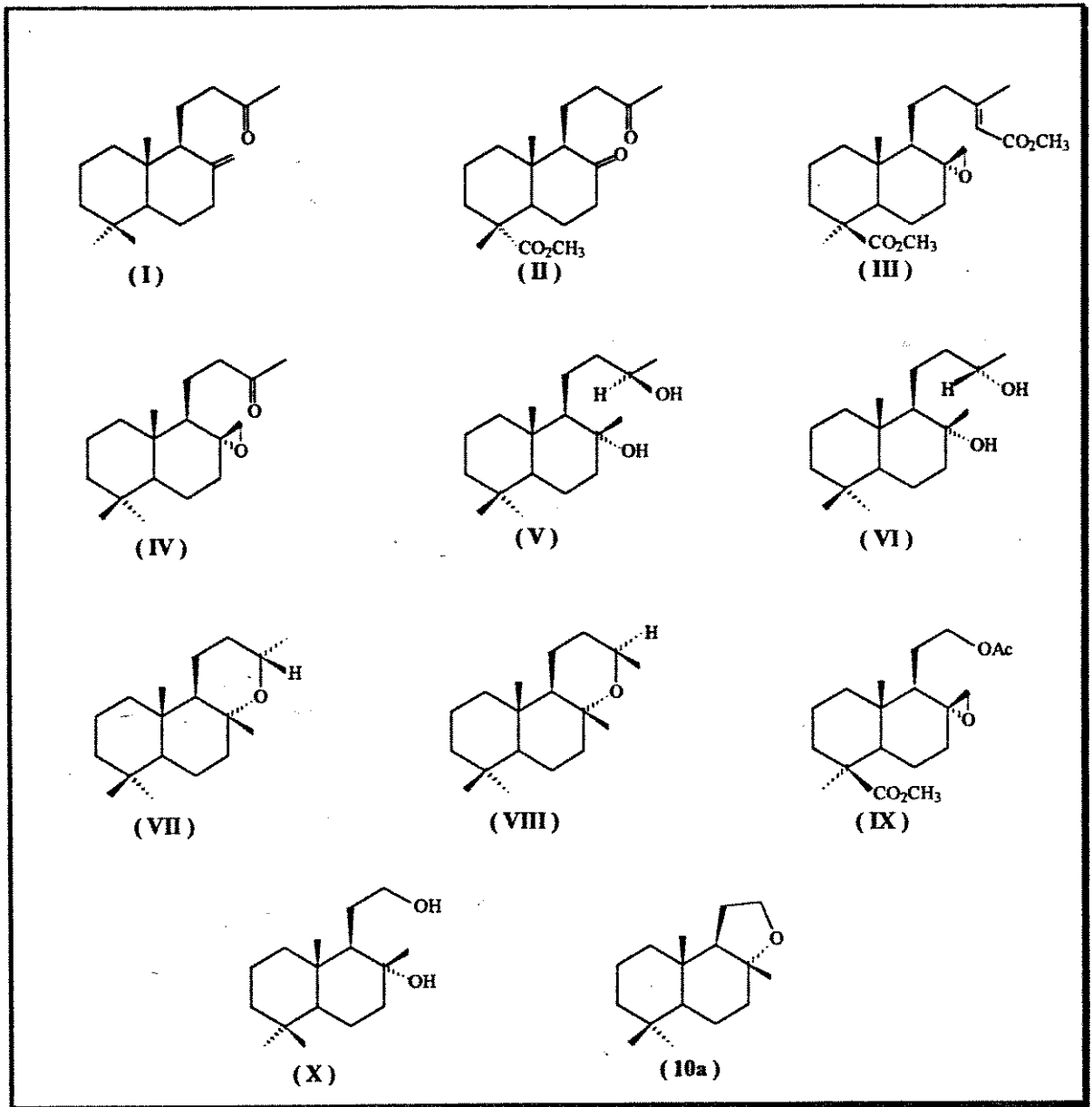
(fig. 57) Espectro de RMN ^{13}C do álcool insaturado (53).

VIII - ANEXOS

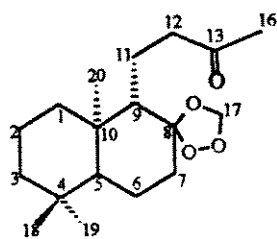
Estruturas numeradas dos compostos da síntese do *ent*- Ambrox (10b) e dos derivados odoríferos de ambrigris (11b), (12b) e (12b').



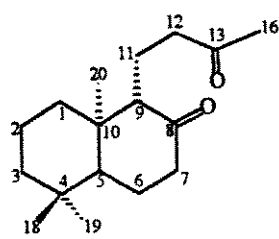
Modelos e enantiômeros dos compostos da síntese do *ent* - Ambrox (10b) e dos derivados odoríferos de ambrógrise (11b), (12b) e (12b').



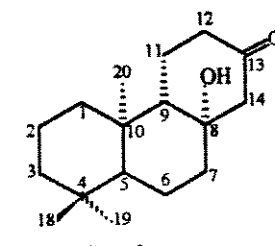
Estruturas numeradas dos compostos da síntese do *ent* - Eperuol (26b).



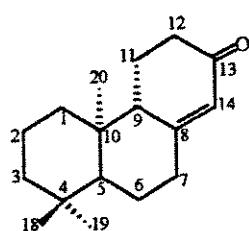
Ozonideo (51)



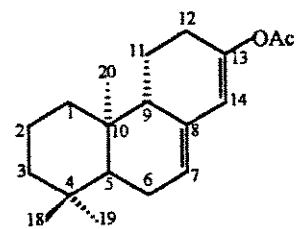
(32)



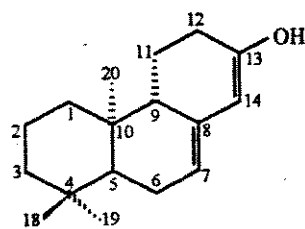
β - hidroxicetona



(45)

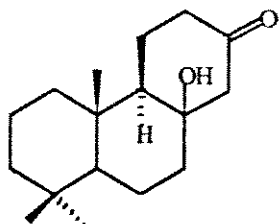


(52)

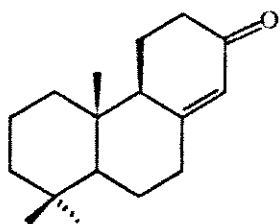


(53)

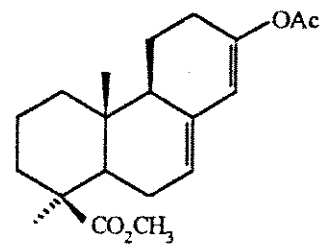
Modelos e enantiômeros dos compostos da síntese do *ent* - Eperuol (26b)



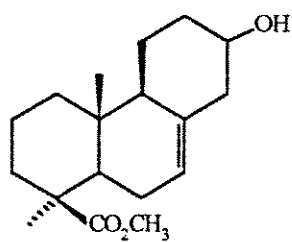
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)