



UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

**ROTAS EXPLORATÓRIAS VISANDO A SÍNTESE DO
EPERUOL A PARTIR DOS ÁCIDOS ABIÉTICO E
COPÁLICO**

María del Pilar Caramantín Soriano

**Tese apresentada à Universidade Estadual de
Campinas, como parte das exigências do curso de
Química Orgânica para a obtenção do Título de
Doutor em Ciências.**

Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Orientador

Campinas, setembro de 2004

São Paulo – Brasil

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	UNICAMP
So68r	
V	EX
TOMBO BC/	61790
PROC.	16.86.05
C	☐
D	☒
REÇO	11.02
IATA	10.2.05
CPD	

Bili. id. 349425

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

So68r

Soriano, Maria del Pilar Caramatín.

Rotas exploratórias visando a síntese do eperuol a partir dos ácidos abiético e copálico / Maria del Pilar Caramatín Soriano. -- Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Paulo Mitsuo Imamura.

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

1. Dinorditerpeno. 2. Ácidos resínicos.
3. Eperuol. 4. Reação de desoxigenação
I. Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

"Somos responsáveis por tudo que acontece neste mundo. Somos os Guerreiros da Luz. Com a força de nosso amor, de nossa vontade, podemos mudar o nosso destino, e o destino de muita gente.

Um dia chegará em que o problema da fome poderá ser resolvido com o milagre da multiplicação dos pães. Um dia chegará em que o amor será aceito por todos os corações, e a mais terrível das experiências humanas - a solidão, que é pior que a fome - será banida da face da Terra. Um dia chegará em que os que batem na porta verão ela se abrir; os que pedem, receberão; os que choram, serão consolados.

Para o planeta Terra, este dia ainda está muito longe. Entretanto, para cada um de nós, este dia pode ser o dia de amanhã. Basta aceitar um simples fato: o amor - de Deus e do próximo - nos mostrar o caminho. Não importam nossos defeitos, nossos perigosos abismos, nosso ódio reprimido, nossos longos momentos de fraqueza e desespero: se quisermos nos corrigir primeiro para depois partir em busca de nossos sonhos, não chegarão nunca ao Paraíso. Se, entretanto, aceitarmos tudo que há de errado em nós - e, ainda assim, achar que merecemos uma vida alegre e feliz, então estaremos abrindo uma imensa janela para o Amor entrar. Aos poucos, os defeitos vão desaparecer por si mesmos, porque quem está feliz só consegue olhar o mundo com Amor - esta força que regenera tudo que existe no Universo"

Paulo Coelho

Ao ilimitado Deus, pela vida

A meus queridos pais, Fernando e Gregoria, por dar-me a vida, pelo seu amor incondicional e carinho sem medida. Sou feliz e orgulhosa de serem meus pais. OBRIGADA POR TUDO!

A meus queridos irmãos: Doris, Rosa, Jorge, Hilda e Alicia pelo seu amor, ajuda, carinho e torcida o tempo todo.

A meus queridos avôs: Antonio in memoriam, Honoria in memoriam, Luciano in memoriam, e Isabel pelo seu amor e carinho.

A minhas queridas “bebes” (sobrinhas): Winnie, Michel, Mery Ann e Anita pelo seu amor e carinho inocente.

Dedico essa tese a Pascual “mi gatito” pelo seu amor incondicional, carinho sem medida, paciência, compreensão, incentivo e companheirismo o tempo todo. “TE AMO” MEU BEM!

Agradecimentos

Ao prof. Dr. Paulo M. Imamura, pela aceitação no seu grupo de pesquisa e confiança em orientar-me. Muito obrigada, pelos ensinamentos e experiências transmitidas durante os 5 anos de orientação competente e amizade saudável. Não podia esquecer de seus exemplos de paciência e integridade.

À Fapesp pela bolsa de estudo concedida.

Ao Instituto de Química da Unicamp pela oportunidade de fazer os meus estudos de pós-graduação e pelas facilidades concedidas para a realização desta pesquisa.

Aos professores do Instituto de Química (Dra. Eva Gonçalves Magalhães, Dr. Luiz Carlos Dias, Dr. Rittner, Dr. Marcos Eberlin, Dr. Carlos Roque e Dr. José A. Rosário) pelas excelentes aulas e conhecimentos transmitidos.

Aos amigos e colegas do laboratório Rosana (Dra), Inês (Inês), Regina, Elaine, Catarina (Dra), Marinaldo, Fernanda, Malú e Flávio pela constante ajuda, pela harmoniosa convivência, descontração e companheirismo.

A Dna. Maria e Rute pelo seu apoio técnico, pela sua linda amizade e pelos bate papos descontraídos e às vezes tristes.

Aos amigos e colegas de convivência, Ana Lúcia (Dra), Celira (Dra.), Míriam (Dra.), Valéria (Dra.), Mary, Gelson (Dr.), Carlos F., Lourdes (Dra.), Leonardo (Dr), Luis Antônio, Adriana, Cláudio (Dr.), Samísia (Dra), Paulo Cesar (Dr.), Sérgio, Marizinha, Beatriz (Dra), Lucimar, Fernando, Lu Shen, Laverde (Dr), Mireli, Issis, Karina, Carlos, pelo alegre convívio.

Aos Professores Eva, Aderbal, Sebastião e Anita pelos incentivos e agradável convivência.

Aos professores Ronaldo A. Pilli e Luiz Carlos Dias pelo empréstimo de reagentes e algumas discussões. Assim mesmo a Leonardo (Dr) pelo empréstimo de reagentes e discussões valiosas.

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

Aos funcionários Néelson, Toninho, Neuza, Paula, Samuel, Rodrigo, Bel, André pela presteza em seus serviços.

Aos meus amigos Karín, Percy, María “chiquita”, Ruben, Gliseida, Rodolfo, Anita, Erich, Honorato, Berta, Pilar, José, Ivette, Edgar, Monica, Carmencita e Maria Clara, pela amizade e apoio em todo momento.

A todos aqueles que, embora não tiveram seus nomes citados, colaboraram com a realização desta obra.

Curriculum Vitae

1. DADOS PESSOAIS

Nome: María del Pilar Caramantín Soriano

Data de Nascimento: 16/05/1972

Lugar de Nascimento: Lima-Peru

Nacionalidade: Peruana

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA

Graduação

Curso: Química

Instituição: Universidad Nacional de Ingeniería – UNI, Lima, Peru.

Grau: Bacharel

Obtenção: 25/09/1996

Pós-graduação

Curso: Mestrado em Química Orgânica

Instituição: Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, SP, Brasil.

Orientador: Profª. Dra. Eva Gonçalves Magalhães

Dissertação: “Estudo Fitoquímica de *Lonchocarpus dipteroneurus* Pittier e *Lonchocarpus Montanus* A.M.G. Azevedo – Isolamento, Determinação Estrutural e Atividade Biológica”

Título: *Magister Scientiae*

Defesa: 29/03/1999

3. TRABALHOS EM CONGRESSOS

3.1 Imamura, P.M.; Soriano, M.D.P.C. Estudo sobre a síntese do dinorditerpeno eperuol via podocarpenona: parte II. Livro de Resumos do XXVI Congresso Latinoamericano de Química e 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – QO 091. 30/05/04 – 02/06/2004. Salvador, Bahia-Brasil.

- 3.2 Imamura, P.M.; Giacomini, R.A.; Lunardi, I.; Ide, R.M.; Soriano, M.D.P.C. Terpenóides em ensaios de letalidade da *Artemia salina* Leach. **Livro de Resumos do XXVI Congresso Latinoamericano de Química e 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química** – QB 075. 30/05/04 – 02/06/2004. Salvador, Bahia-Brasil.
- 3.3 Imamura, P.M.; Soriano, M.D.P.C. Synthetic approaches toward dinorditerpene eperuol via podocarpene. **Livro de Resumos do 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis** – 176. 24-28/08/2003. São Pedro, SP-Brasil.
- 3.4 Giacomini, R.A.; Soriano, M.D.P.C.; Imamura, P.M.; A new approach to the synthesis of *ent*-ambrox. **Livro de Resumos do 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis** – 172. 24-28/08/2003. São Pedro, SP-Brasil.
- 3.5 Magalhães, A.F.; Moraes, V.R.S.; Garcia, C.F.; Firmino, C.A.; Souza Neta DE, L.C.; Nogueira, M.A.; Soriano, M.D.P.C.; Perez, M.A.F.; Sannomiya, M.; Silva DA, M.F.G.F.; Vieira, P.C.; Fernandez, J.B.; Magalhães, E.G; Oliva, G. Flavonóides de Rutaceae e Leguminosae e suas atividades inibitórias frente a enzima glicolítica GAPDH de *Trypanosoma cruzi*. **Livro de Resumos 26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química** – QB 031. 26-29/05/2003. Poços de Caldas, MG-Brasil.
- 3.6 Moraes, V.R.S.; Ambrozini, A.R.P.; Garcia, C.F.; Pauletti, P.M.; Ruiz, A.L.T.G.; Maia, B.H.L.N.S.; Firmino, C.A.; Nogueira, M.A.; Soriano, M.D.P.C.; Sannomiya, M.; Silva DA, M.F.G.F.; Vieira, P.C. Atividade inibitória de flavonóides frente a enzima glicolítica GAPDH de *Trypanosoma cruzi*. **Livro de Resumos 26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química** – QB 045. 20-23/05/2002. Poços de Caldas, MG-Brasil.
- 3.7 Soriano, M. D.P.C.; Imamura, P.M. Biological Activity of Some Podocarpic Acid Derivatives. **Livro de Resumos do 1^o Simpósio Brasileiro em Química Medicinal, Novas Estratégias em Planejamento Racional de Fármacos**. SYB5. 11-16/11/2001. Caxambu, MG-Brasil.
- 3.8 Soriano, M. D.P.C.; Rosana A. Giacomini; L.H.B. Baptistella; Paulo M. Imamura. Study of Tatsuta's Deoxygenation Reaction of Neopentyl Primary Alcohol. **Livro de Resumos do 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis** – PS 051 . 20-24/08/2001. Curitiba, PR-Brasil.

- 3.9 Soriano, M.D.P.C.; Lúcia H.B. Baptistella; Paulo M. Imamura. "Synthesis of Abietane Hydrocarbon and Its Derivatives Via Deoxygenation of Sulfonyl Ester using Microwave Energy". **Livro de Resumos da 22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products - PSA 47.** 3-8/09/2000. São Carlos, SP-Brasil.
- 3.10 Magalhães, A.F; Tozzi, A. M. A.; Magalhães, E.G.; Soriano, M.D.P.C.; Sannomiya, M. Flavonóides Minoritários das Raízes de *Lonchocarpus montanus* Az-Tozzi. **Livro de Resumos da XXI Reunião Anual Sobre Evolução, Sistemática e Ecologia Micromoleculares.** 1999. São Carlos, SP-Brasil.
- 3.11 Magalhães, A.F; Tozzi, A. M. A.; Magalhães, E.G.; Soriano, M.D.P.C.; Sannomiya, M. Phytochemical Analysis of *Lonchocarpus montanus* A.M.G. Azevedo-Flavonoids and Biological Activity. **Livro de Resumos da 2nd IUPAC International Conference on Biodiversity – P67.** 11-15/07/1999. Belo Horizonte, MG-Brasil.
- 3.12 Magalhães, A.F; Magalhães, E.G.; Sannomiya, M. Tozzi, A. M. A.; Soriano, M.D.P.C. Auronol e Flavanona Isolados das Raízes de *Lonchocarpus Montanus*. **Livro de Resumos da 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – PN 129.** 25-28/05/1999. Poços de Caldas, MG-Brasil.
- 3.13 Magalhães, A.F; Magalhães, E.G.; Sannomiya, M. Tozzi, A. M. A.; Soriano, M.D.P.C. Isolamento e Determinação Estrutural de 4 Flavonóides do Extrato Diclorometânico das Raízes de *Lonchocarpus Montanus* A.M.G. Azevedo. **Livro de Resumos da 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – PN 102.** 25-28/05/1999. Poços de Caldas, MG-Brasil.
- 3.14 Soriano, M.D.P.C.; Sannomiya, M. Magalhães, A.F; Tozzi, A. M. A.; Magalhães, E.G. Flavonóides Aislados de *Lonchocarpus montanus* A. M.G. Azevedo. **Livro de Resumos do IV Simpósio Internacional de Química Orgânica de Productos Naturales y sus Aplicaciones – IA 21.** 1-4/12/1998. Talca- Chile.
- 3.15 Magalhães, A.F; Magalhães, E.G.; Soriano, M.D.P.C.; Sannomiya, M. Ocorrência de Pongamol nas raízes de *Lonchocarpus montanus* A. M.G. Azevedo. **Livro de Resumos do XV Simpósio de Plantas Medicinais. – 03.010.** 14-17/10/1998. Águas de Lindóia, SP-Brasil.

- 3.16 Magalhães, A. F.; Ruiz, A.L.T.G.; Magalhães, E.G.; Soriano, M.D.P.C. Análise por CLAE dos extratos Éter de Petróleo de *Lonchocarpus atropurpureus* e *Lonchocarpus dipteroneurus*. Livro de Resumo da XX Reunião Anual sobre Evolução, Sistemática e Ecologia Micromoleculares – VII Jornada de Iniciação Científica em Biodiversidade. QM10 Rio de Janeiro - Brasil, 19-21 de Agosto de 1998.

4. ARTIGOS PUBLICADOS

- 4.1 Moraes, V.R.S.; Tomazela, D.M.; Ferracin, R.J.; Garcia, C.F.; Sannomiya, M.; Soriano, M.D.P.C.; Silva DA, M.F.G.F.; Vieira, P.C.; Fernandes, J.B.; Rodrigues Filhop, E.; Magalhães, E.G.; Magalhães, A. F.; Pimenta, E.F., Souza, D.H.F.; Oliva, G. Enzymatic Inhibition Studies of Selected Flavonoids and Chemosystematic Significance of Polymethoxylated Flavonoids and Quinoline Alkaloids in *Neoraputia* (Rutaceae). *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1.
- 4.2 Magalhães, A.F.; Tozzi, A.M.G.A.; Magalhães, E.G.; Blanco, I.S.; Soriano, M.D.P.C. Flavonoids from *Lonchocarpus muehlbergianus*. *Academia da Sociedade Brasileira de Ciências*. **2004**. (in press).

RESUMO

ROTAS EXPLORATÓRIAS VISANDO A SÍNTESE DO EPERUOL A PARTIR DOS ÁCIDOS ABIÉTICO E COPÁLICO

Neste trabalho descrevemos o estudo feito sobre a síntese do eperuol, um dinorditerpeno, usando os ácidos abiético e copálico como sintons quirais com o objetivo de confirmarmos a estereoquímica do estereocentro C-13 e também a configuração absoluta do produto natural.

O ácido abiético é o principal constituinte químico da resina do pinheiro *Pinus elliottii* e foi isolado com 65% de rendimento. O ácido copálico, por sua vez, está presente na fração ácida do óleo de copaíba comercial e foi isolado na forma do éster metílico, após tratamento do extrato com diazometano e purificação em coluna de sílica gel, em 24% de rendimento.

No capítulo II descrevemos o estudo feito sobre a síntese do eperuol, a partir do ácido abiético, onde a etapa chave foi a preparação de uma enona tricíclica em nove etapas, usando diversas reações clássicas, com um rendimento total de 15 %. Nesta rota, a etapa crítica foi a reação de desoxigenação do carbono em C-18 usando diferentes protocolos como reações de Tatsuno, Wolff-Kishner, Wolff-Kishner modificado e Barton. Na reação de Wolff-Kishner modificado utilizamos a radiação de microonda (MAOS). A partir da enona tricíclica desenvolvemos duas estratégias sintéticas para a obtenção do eperuol.

No capítulo III estudamos a síntese de *ent*-eperuol, a partir do ácido copálico, onde a etapa chave foi a preparação do enantiômero da mesma enona tricíclica obtida anteriormente, em quatro etapas. Salientamos que a síntese do *ent*-eperuol em nada afetaria a elucidação da configuração do carbono em C-13 e também a confirmação da configuração absoluta do produto natural.

EXPLORATORIES ROUTES TOWARDS THE SYNTHESIS OF EPERUOL FROM THE ABIETIC AND COPALIC ACIDS

In this work we describe the studies made on the synthesis of dinorditerpene eperuol starting from abietic and copalic acids. The goal of this research was to elucidate the stereochemistry of asymmetric center at C-13 and to confirm the absolute configuration of the natural product.

Abietic acid is the major component of resin obtained from *Pinus elliottii*, a pine tree, and it was isolated in 65% yield. Copalic acid is one of the major components of acid fraction of copaiba oil, and it was isolated, as methyl ester after esterification with diazomethane and purification by silica gel column chromatography, in 24% yield.

In the second chapter we discuss the study of the synthesis of eperuol starting from abietic acid. The key step was the preparation of a tricycle enone which was obtained in nine steps, using several classical reactions, in 15 % overall yield. The deoxygenation reaction was the critical step and it was accomplished using different protocol as the reaction of Tatsuno, Wolff-Kishner, a modified Wolff-Kishner condition and Barton reaction. In the modified Wolff-Kishner reduction condition we used a microwave irradiations (MAOS). Starting from the key tricyclic enone, we developed two synthetic approaches towards the synthesis of eperuol.

In the third chapter we discussed the results of the study made on the synthesis of *ent*-eperuol from copalic acid. The key step was the synthesis of the enantiomer of same tricyclic enone obtained previously, which was prepared in four steps. We point out that the synthesis of *ent*-eperuol will not affect the elucidation of the configuration at C-13 and neither the absolute configuration of the natural product.

Índice

	Página
Lista de Abreviaturas	xxiii
Lista de Tabelas	xxvii
Lista de Figuras	xxix
Lista de Esquemas	xxxi
Lista de Espectros	xxxv
Lista de Compostos	xxxix

Capítulo I

Introdução Geral

1 - O papel dos produtos naturais no desenvolvimento da síntese orgânica	1
2 - Terpenos	2
3 – Objetivos	9

Capítulo II

Rotas exploratórias visando a síntese do eperuol a partir do ácido abiético

1 - Análise Retrossintética	12
2 - Resultados e Discussão	13
2.1 - Isolamento do material de partida ácido abiético (10)	13
2.2 - Preparação da enona 37	14
2.3 - Reavaliação dos planos sintéticos iniciais para a preparação da enona 37	20
2.3.1 MÉTODO DE TATSUNO	20
2.3.1.1 - Primeira Condição	21

2.3.1.2 - Segunda Condição	22
2.3.1.3 - Terceira Condição	23
2.3.1.4 - Usando modelos de Compostos	24
a) Reação de desoxigenação usando o modelo 47	25
b) Reação de desoxigenação usando os modelos 51 e 52	26
c) Reação de desoxigenação usando o modelo 56	37
2.3.2 MÉTODO DE WOLFF-KISHNER MODIFICADO	41
2.3.2.1 - Reação de redução de Wolff- Kishner usando o modelo 59	42
2.3.2.2 - Reação de redução de Wolff- Kishner usando o modelo 61	43
2.3.2.3 - Reação de redução de Wolff- Kishner usando o composto 41	45
2.3.2.4 - Reação de redução de Wolff- Kishner modificado usando 67	47
2.3.3 PROTOCOLO DE TATSUNO	50
2.3.4 MÉTODO DE BARTON	53
2.4 - Reavaliação da primeira proposta sintética do Eperuol (34)	57
2.5 - Estudo da segunda proposta sintética do Eperuol (34)	60
3. Conclusão parcial	62

Capítulo III

Rota exploratória visando a síntese do *ent*-eperuol, a partir do ácido copálico

1 – Objetivo	64
2 - Análise Retrossintética	64
3 - Resultados e Discussão	65
3.1 - Isolamento do material de partida ácido copálico (26)	65
3.2 - Preparação da enona <i>ent</i> -37	66
3.3 - Estudo da primeira proposta sintética do <i>ent</i> -Eperuol (<i>ent</i> -34)	70
3.4 - Estudo da segunda proposta sintética do <i>ent</i> -Eperuol (<i>ent</i> -34)	71
3.5 - Estudo da terceira proposta sintética do <i>ent</i> -Eperuol (<i>ent</i> -34)	77
3.6 - Estudo da quarta proposta sintética do <i>ent</i> -Eperuol (<i>ent</i> -34)	79
4 - Perspectiva para trabalhos futuros	81
5 – Conclusão parcial	71

Capítulo IV

Parte Experimental

1 - Procedimentos Gerais	83
2 - Isolamento do Ácido Abiético	85
3 - Procedimentos para a Obtenção dos compostos semi-sintéticos do Capítulo II	86
4 - Isolamento do ácido copálico	183
5 - Procedimentos para a Obtenção dos compostos semi-sintéticos do Capítulo III	183

Capítulo V

Bibliografia	208
--------------------	-----

Lista de Abreviaturas

Ac	acetil
AIBN	azobisisobutironitrila
δ	deslocamento químico
ax	axial
$[\alpha]_D$	rotação ótica específica
Bu ₃ SnH	hidreto de tributil estanho
CCD	cromatografia de camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG-EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
COSY	correlação homonuclear
<i>d</i>	dubleto
<i>dd</i>	duplo-dubleto
<i>ddd</i>	duplo-duplo-dubleto
<i>dl</i>	dubleto largo
DEA	dietilamina
DEPT	“distortionless enhancement by polarization transfer”
DIBAL	hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenouréia
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	espectrometria de massas
eq	equatorial

eV	elétrons-volt
gCOSY	“gradient correlated spectroscopy”
HMPA	hexametilfosforotriamida
HMPT	hexametilfosforotetramida
Hz	Hertz
IE	impacto eletrônico
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
<i>m</i>	multipeto
<i>m/z</i>	razão massa/carga
M^{+}	íon molecular
MAOS	radiações de microonda em síntese orgânica
a-MCPB	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
Ms	mesila (metanossulfonila)
MsCl	cloreto de mesila
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	efeito nuclear Overhauser
PCC	clorocromato de piridinium
Ph	fenila
Pi	piridina
<i>q</i>	quarteto
<i>qd</i>	quarteto de dubleto
RIC	cromatograma de reconstituição iônica total
R _f	índice de retenção
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono
SMEAH	hidreto de bis (2-metoxietoxi) de alumínio e sódio

<i>s</i>	singleto
<i>sl</i>	singleto largo
<i>t</i>	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBSTf	triflato de <i>t</i> -butil-dimetil silil
TEA	trietilamina
THF	tetraidrofurano
TIC	cromatograma de corrente iônica total
TMS	tetrametilsilano
TPAP	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propil amônio
<i>tl</i>	triplete largo
TsCl	cloreto de toсила
Ts	tosila
u.m.a	unidade de massa atômica
λ	comprimento de onda

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 2.00. Reação de desoxigenação do éster 45 em diferentes	
Condições	22
Tabela 2.01. Clivagens redutivas de ésteres tosilados de ácidos	
resínicos	52

Lista de Figuras

	Página
Figura 1.00. Compostos isolados do molusco marinho japonês <i>Chromodoris obsoleta</i>	4
Figura 1.01. Exemplo de compostos sintetizados a partir do ácido abiético (10)	6
Figura 1.02. Exemplo de compostos sintetizados a partir do ácido deidroabietico (11)	7
Figura 1.03. Compostos isolados do óleo de copaíba comercial	8
Figura 1.04. Exemplos de compostos sintetizados no nosso grupo de pesquisa a partir do ácido copálico (26) e ácido (+)- hardwíckico (27)	9
Figura 2.00. Mecanismo de Tatsuno	20
Figura 2.01. Modelos usados para estudar a redução de Tatsuno	25
Figura 2.02. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do hidrocarboneto 53 impuro	32
Figura 2.03. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do hidrocarboneto 53 impuro	33
Figura 2.04. Cromatograma (TIC) do hidrocarboneto 53 impuro	34
Figura 2.05. Espectro de Massas do composto com tempo de retenção 8,3 min	35
Figura 2.06. Cromatograma (RIC) do composto 54 impuro	38
Figura 2.07. Espectro de massas do composto com tempo de retenção 11,85 min	38
Figura 2.08. Modelos usados para estudar a redução de Wolff-Kishner	42

Figura 3.00. Aproximação do ilídeo de enxofre à cetona <i>ent</i> -84	77
Figura 3.01. Aproximação do peróxido à olefina 94	80

Lista de Esquemas

	Página
Esquema 1.00. Análise retrossintética para a síntese do eperuol (34) e <i>ent</i> -eperuol (ent-34)	11
Esquema 2.00. Análise retrossintética para a síntese do eperuol (34)	13
Esquema 2.01. Síntese da enona 37	14
Esquema 2.02. Preparação do éster 38	15
Esquema 2.03. Preparação do composto dibromado 39	15
Esquema 2.04. Preparação do éster 40	16
Esquema 2.05. Preparação do álcool 41	17
Esquema 2.06. Preparação do éster sulfônico 42	18
Esquema 2.07. Primeiro método de preparação do hidrocarboneto 43	18
Esquema 2.08. Preparação da cetona 44	19
Esquema 2.09. Preparação do éster sulfônico 38	21
Esquema 2.10. Primeira Condição: Preparação do hidrocarboneto 43	22
Esquema 2.11. Segunda Condição: Preparação do hidrocarboneto 43	23
Esquema 2.12. Preparação do intermediário iodado 45a	23
Esquema 2.13. Terceira Condição: Preparação do hidrocarboneto 43	24
Esquema 2.14. Reação de desoxigenação usando o modelo 47	25
Esquema 2.15. Reação de desoxigenação usando os modelos 51 e 52	27
Esquema 2.16. Esterificação do ácido podocárpico (49)	28

Esquema 2.17. Preparação do álcool 50	29
Esquema 2.18. Preparação do éster sulfônico 51	30
Esquema 2.19. Preparação do éster sulfônico 52	30
Esquema 2.20. Preparação do hidrocarboneto 53 a partir dos ésteres sulfônicos 51 e 52	31
Esquema 2.21. Rearranjo na reação de Tatsuno sob aquecimento	36
Esquema 2.22. Reação de desoxigenação usando o modelo 56	39
Esquema 2.23. Preparação do intermediário iodado 57	40
Esquema 2.24. Reação de redução de Wolff- Kishner modificado usando o modelo 59	42
Esquema 2.25. Reação de redução de Wolff- Kishner modificado usando o modelo 61	44
Esquema 2.26. Reação de redução de Wolff- Kishner modificado usando o composto 41	45
Esquema 2.27. Métodos diretos para obter o aldeído 62 a partir do éster 40	46
Esquema 2.28. Reação de redução de Wolff- Kishner modificado usando o composto 67	48
Esquema 2.29. Primeiro método de preparação do hidrocarboneto 69	49
Esquema 2.30. Redução de 70 e 71 seguindo o protocolo de Coates	50
Esquema 2.31. Mecanismo da reação de redução usando HMPA proposto por Coates	52
Esquema 2.32. Segunda proposta sintética da enona 37	54
Esquema 2.33. Segundo método de preparação do hidrocarboneto 69	55
Esquema 2.34. Reação de desproteção do hidrocarboneto 69	55
Esquema 2.35. Preparação do xantato 73	56
Esquema 2.36. Segundo método de preparação do hidrocarboneto 43	57

Esquema 2.37. Proposta da primeira estratégia sintética do eperuol 34	58
Esquema 2.38. Preparação da hidroxí enona 77	59
Esquema 2.39. Segunda estratégia sintética do eperuol 34	61
Esquema 3.00. Análise retróssintética para a síntese do <i>ent</i> -eperuol (<i>ent</i> -34)	65
Esquema 3.01. Proposta sintética da enona <i>ent</i> -37	66
Esquema 3.02. Preparação da dicetona 86	67
Esquema 3.03. Preparação do cetol 87	67
Esquema 3.04. Proposta mecanística para a ciclização da dicetona 86	68
Esquema 3.05. Preparação da enona <i>ent</i> -37	69
Esquema 3.06. Primeira tentativa de síntese do <i>ent</i> -eperuol (<i>ent</i> -34)	70
Esquema 3.07. Segunda tentativa de síntese do <i>ent</i> -eperuol (<i>ent</i> -34)	71
Esquema 3.08. Preparação do dienil acetato <i>ent</i> -75	72
Esquema 3.09. Preparação dos epímeros 90 e 91	72
Esquema 3.10. Primeiro método de preparação da cetona <i>ent</i> -84	74
Esquema 3.11. Segundo método de preparação da cetona <i>ent</i> -84	75
Esquema 3.12. Reação da cetona <i>ent</i> -84 com alguns reagentes alquilantes	76
Esquema 3.13. Terceira tentativa de síntese do <i>ent</i> -eperuol (<i>ent</i> -34)	78
Esquema 3.14. Preparação da oxirana 93	78
Esquema 3.15. Preparação da olefina B segundo o Protocolo de Seifert	79
Esquema 3.16. Quarta tentativa de síntese do <i>ent</i> -eperuol (<i>ent</i> -34)	80
Esquema 3.17. Preparação da olefina 94	81

Lista de Espectros

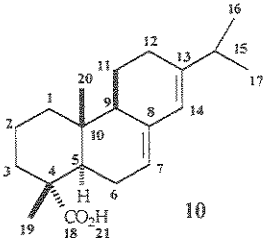
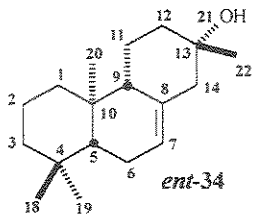
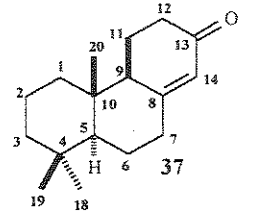
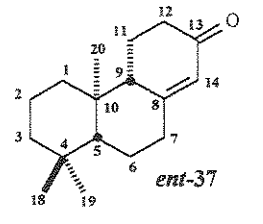
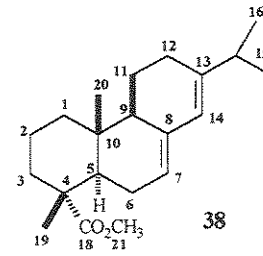
	Página
E-001. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 38	88
E-002. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 38	88
E-003. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 38	89
E-004. Espectro de IV (KBr) do composto 39	91
E-005. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 39	91
E-006. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 39	92
E-007. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 39	92
E-008. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 39	93
E-009. Espectro de IV (KBr) do composto 40	95
E-010. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 40	95
E-011. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 40	96
E-012. Espectro DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl_3) do composto 40	96
E-013. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 40	97
E-014. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 41	99
E-015. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 41	99
E-016. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 42	101
E-017. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 42	102
E-018. Espectro DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl_3) do composto 42	102
E-019. Espectro gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do composto 42	103
E-020. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 43	108
E-021. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 43	108
E-022. Espectro DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl_3) do composto 43	109
E-023. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 44	110
E-024. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 46	113
E-025. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 47	114
E-026. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 48	116
E-027. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 49a	118

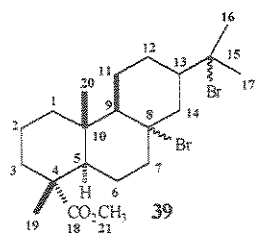
E-028. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 49b	119
E-029. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 49b	120
E-030. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 49b	120
E-031. Espectro COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto 49b	121
E-032. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 49b	121
E-033. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 50	123
E-034. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 50	124
E-035. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 50	124
E-036. Espectro gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do composto 50	125
E-037. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 50	125
E-038. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 51	127
E-039. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 51	127
E-040. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 51	128
E-041. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 52	129
E-042. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 53	132
E-043. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 53	132
E-044. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 53	133
E-045. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 56	136
E-046. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 56	136
E-047. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 58	138
E-048. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 58	139
E-049. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 57	140
E-050. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 59	141
E-051. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 61	144
E-052. Espectro de IV (Filme) do composto 64	148
E-053. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 64	148
E-054. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 64	149
E-055. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 64	149
E-056. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 65	151
E-057. Espectro de IV (Filme) do composto 66	153
E-058. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 66	153

E-059. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 66	154
E-060. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 66	154
E-061. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 66	155
E-062. Espectro de IV (Filme) do composto 69	159
E-063. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 69	159
E-064. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 69	160
E-065. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 69	160
E-066. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 69	161
E-067. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 70	163
E-068. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 70	163
E-069. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 70	164
E-070. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 71	165
E-071. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 71	166
E-072. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 71	166
E-073. Espectro de IV (Filme) do composto 72	168
E-074. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 72	169
E-075. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 72	169
E-076. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 37	171
E-077. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 37	171
E-078. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 37	172
E-079. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 74	174
E-080. Espectro de IV (Filme) do composto 75	176
E-081. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 75	176
E-082. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 75	177
E-083. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 75	177
E-084. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 75	178
E-085. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 76	179
E-086. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 77	181
E-087. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 77	182
E-088. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 77	182
E-089. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 85	184

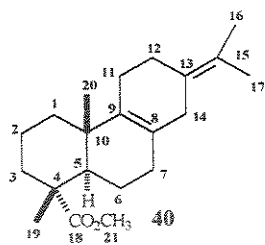
E-090. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 85	185
E-091. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 85	185
E-092. Espectro de IV (Filme) do composto 86	187
E-093. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 86	187
E-094. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 86	188
E-095. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 86	188
E-096. Espectro de IV (KBr) do composto 87	190
E-097. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, Py-d5) do composto 87	190
E-098. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, Py-d5) do composto 87	191
E-099. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, Py-d5) do composto 87	191
E-100. Espectro de IV (KBr) do composto <i>ent-37</i>	193
E-101. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto <i>ent-37</i>	193
E-102. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto <i>ent-37</i>	194
E-103. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto <i>ent-37</i>	194
E-104. Espectro de IV (KBr) do composto <i>ent-75</i>	196
E-105. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto <i>ent-75</i>	197
E-106. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto <i>ent-75</i>	197
E-107. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto <i>ent-75</i>	198
E-108. Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto <i>ent-75</i>	198
E-109. Espectro de IV (KBr) do composto 90	200
E-110. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 90	200
E-111. Espectro de IV (KBr) do composto 91	202
E-112. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 91	202
E-113. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 91	203
E-114. Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 91	203

Lista de Compostos

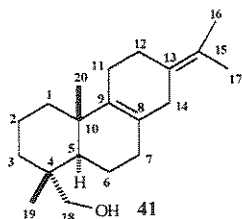
Formula Estrutural	Página do Experimental
 10	85
 ent-34	205
 37	170
 ent-37	192
 38	86



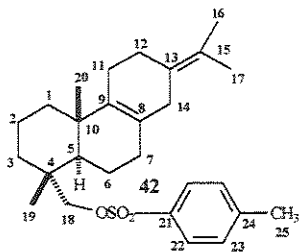
89



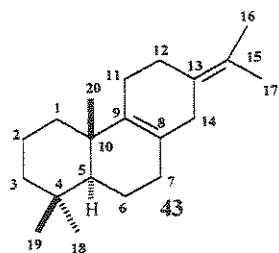
93



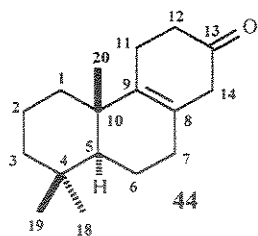
97



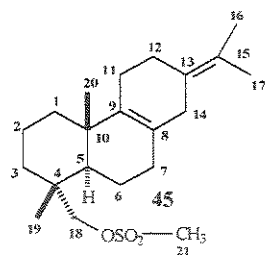
100



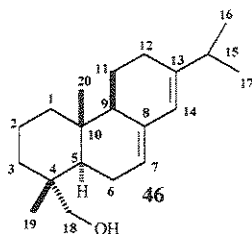
103



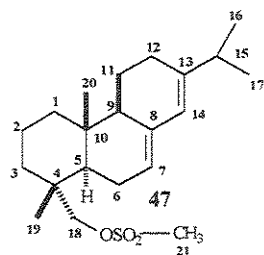
109



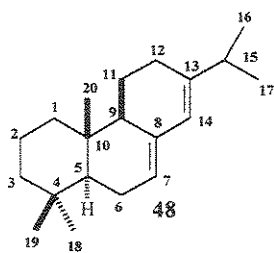
111



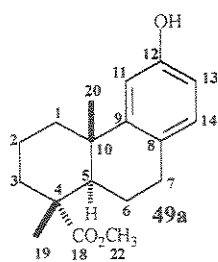
111



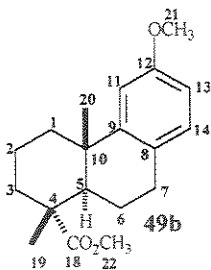
113



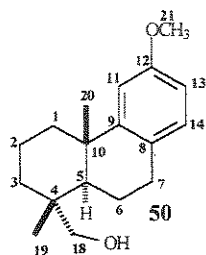
114



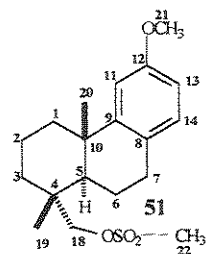
116



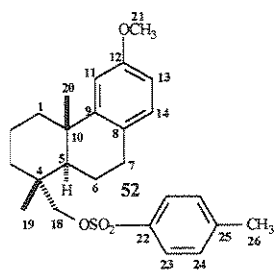
116



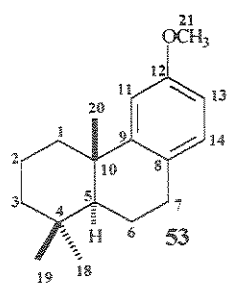
122



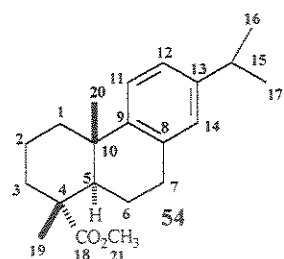
126



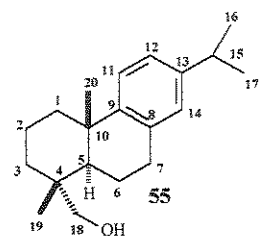
128



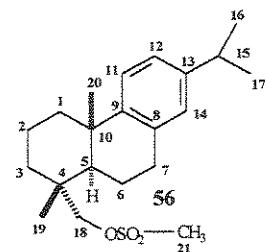
130



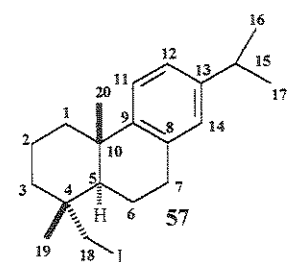
133



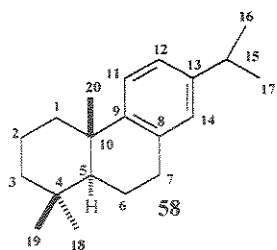
134



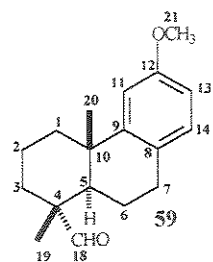
134



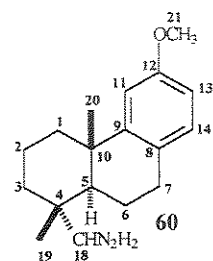
139



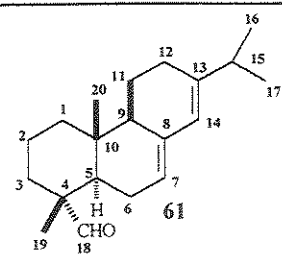
137



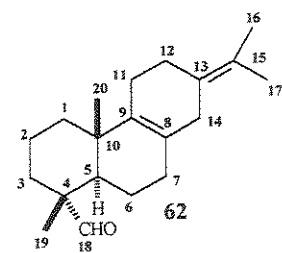
140



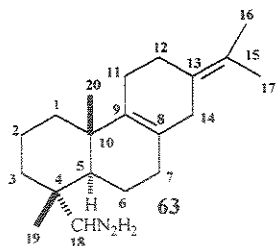
142



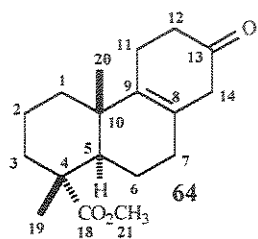
142



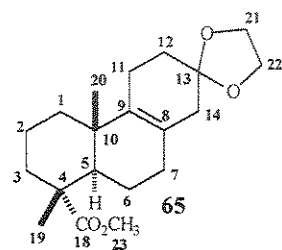
144



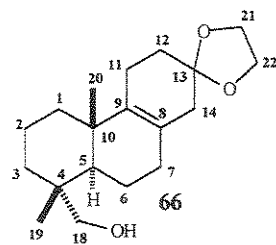
146



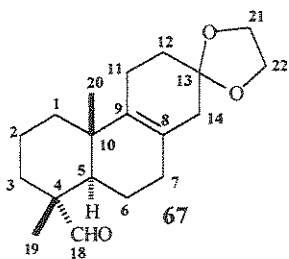
146



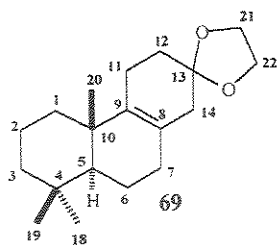
150



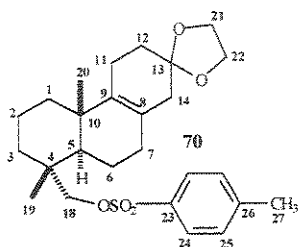
151



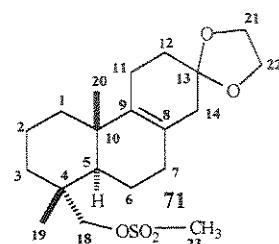
155



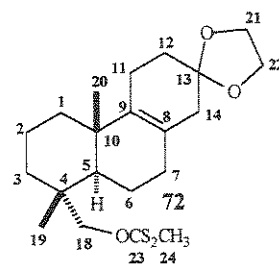
156



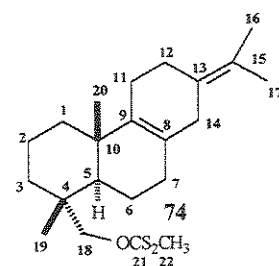
161



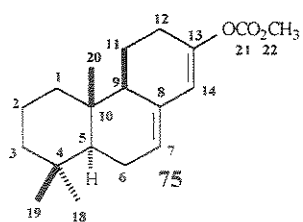
164



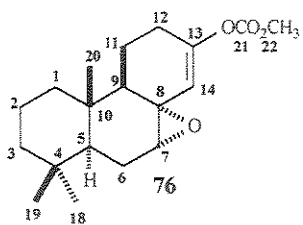
167



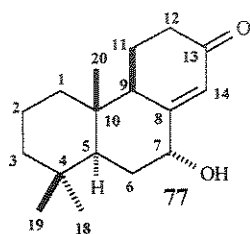
172



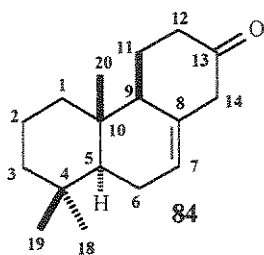
174



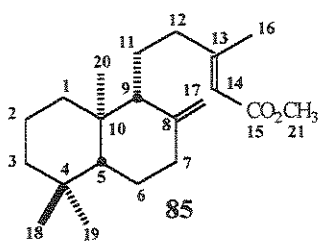
178



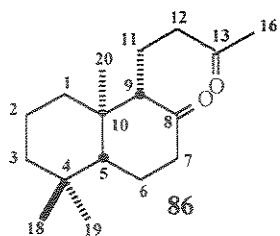
179



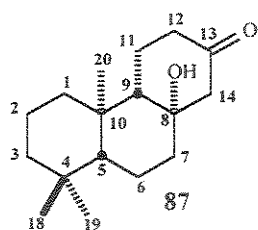
183



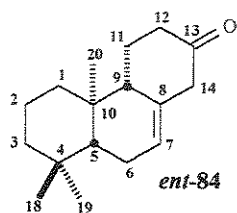
183



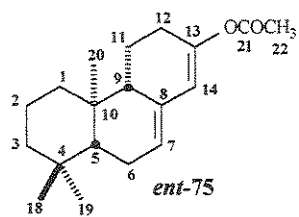
186



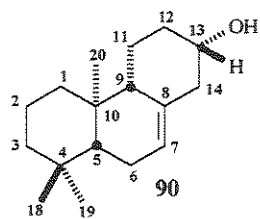
189



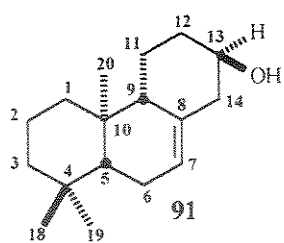
204



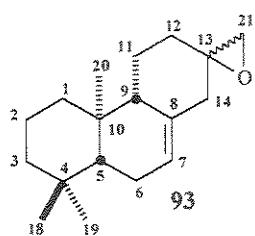
195



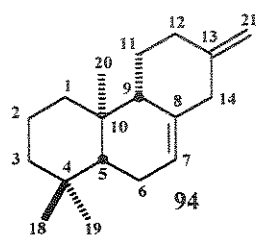
199



199



206



207

Capítulo I

Introdução Geral

1 - O papel dos produtos naturais no desenvolvimento da síntese orgânica

O ecossistema, imenso em nossa flora e fauna, fornece um reservatório praticamente ilimitado de estruturas diversas de metabólitos secundários associado com uma gama enorme de atividades biológicas interessantes tais como: antifúngica, antialimentar, antimicrobiana, antiviral, antitumoral, etc. No entanto, a baixa abundância natural de muitos desses compostos limita a pesquisa e a exploração de suas atividades biológicas. Esses fatores e outros têm atraído o interesse e desafio de muitos químicos orgânicos sintéticos, biólogos, farmacólogos, etc.^{1,2}

Os produtos naturais com sua incrível, fascinante e complicada variedade estrutural, provêm oportunidade generosa para o químico sintético no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e estratégias de síntese química. Como uma ciência, a síntese orgânica é relativamente nova e seu início foi marcado com a síntese racional da uréia [$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$], por Wöhler, em 1828. Após essa síntese outras sínteses importantes surgiram tais como a do ácido acético (Kolbe, 1845), glicose (Fischer, 1890), α -terpinol (Perkin, 1904), tropinona (Robinson, 1917) e quinina (Woodward e Doering, 1944). Porém, foi depois da Segunda Guerra Mundial, com as contribuições de Woodward, o desenvolvimento da teoria eletrônica da ligação química, estudo dos mecanismos de reações, análise conformacional, técnicas cromatográficas, métodos cristalográficos e espectroscópicos, etc. que a síntese orgânica teve um progresso enorme. As sínteses da estriquinina (Woodward, 1954),

reserpina (Woodward, 1956), Penicilina V (Sheehan, 1957), colchicina (Eschenmoser, 1959) e clorofila (Woodward, 1960) são monumentos da engenhosidade e criatividade dos químicos desse tempo. Em 1960 Corey³ introduziu o conceito de análise retróssintética que lhe rendeu o Premio Nobel em 1990. Hoje em dia este conceito de análise retróssintética se tornou rotineiro quando se pensa sobre a síntese de uma molécula alvo.

A síntese orgânica tem sido uma importante ferramenta para confirmação da estrutura de compostos novos isolados da natureza, e até mesmo na determinação de estrutura correta. Permite ainda a síntese de uma ampla variedade de compostos não naturais e que fortuitamente podem apresentar uma série inesperada de propriedades biológicas.⁴

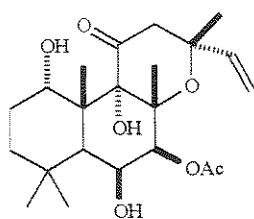
A sobrevivência das plantas e animais em nosso ecossistema é de importância fundamental para garantir a nossa biodiversidade. Para impedir e/ou diminuir a exploração de nossas fontes naturais que possam ter propriedades biológicas e/ou comerciais atrativas e promissoras, a síntese de seus metabólitos pode ter um papel muito importante na sua preservação.

2 - Terpenos

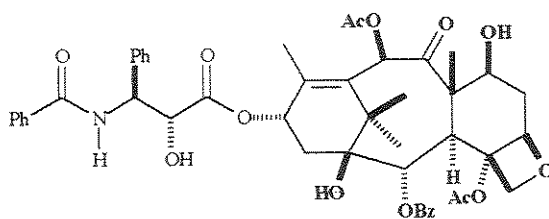
Os terpenos constituem a maior classe de produtos naturais e sua grande diversidade estrutural tem sido um objeto de estudo e desafio para os químicos sintéticos.⁵ Nos últimos anos, o número de novos terpenos isolados e caracterizados contendo importantes atividades biológicas têm aumentado significativamente em decorrência do desenvolvimento das sofisticadas técnicas de separação e a uso de técnicas bidimensionais em RMN na elucidação estrutural de novos compostos.

Muitos terpenos ocorrem como glicosídeos ou ésteres glicosílicos e os triterpenos glicosilados, são os mais abundantes. A atividade biológica de terpenos glicosilados já é bem conhecida e muitas encontradas em plantas são usadas em medicina tradicional. Com o aumento no número de compostos terpênicos isolados de plantas estes produtos naturais podem ser usados como marcadores taxonômicos.

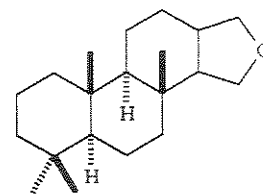
Os diterpenos são os que apresentam uma das faixas mais amplas de atividade biológica, e os labdanos que constituem a maior classe, tem gerado grande interesse sintético. Como exemplo podemos citar a descoberta do forskolin (1) que possui atividade de abaixar a pressão arterial. Desde então o forskolin e seus derivados se tornaram alvos de várias sínteses orgânicas.⁵ Outro exemplo é o Taxol[®] (2), um diterpeno que possui um esqueleto complexo e que permaneceu mais de duas décadas como um desafio para os químicos sintéticos. Hoje é considerado um importante fármaco² utilizado no tratamento de câncer de mama e de ovário. As primeiras duas sínteses do Taxol[®] foram logradas corretamente, com sucesso, independentemente pelos grupos de Holton e Nicolaou,⁶ em 1994.



Forskolin (1)



Taxol (2)

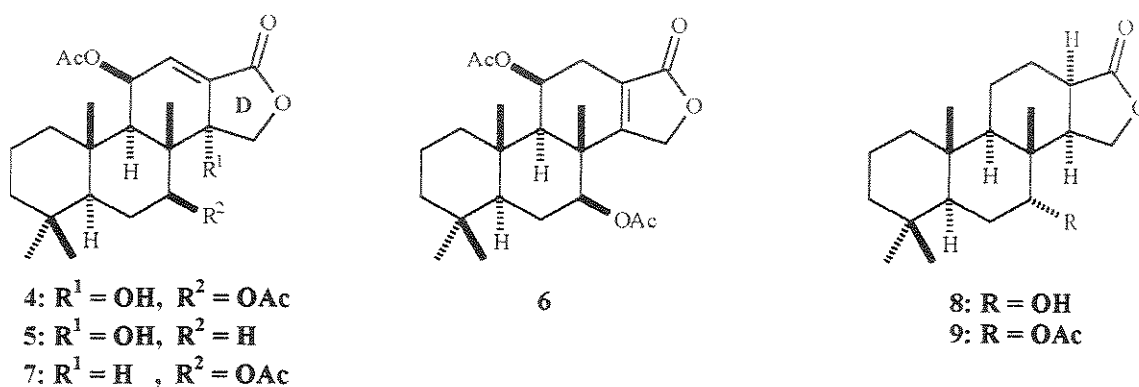


Diterpeno com esqueleto tetracíclico espongião (3)

Pesquisas recentes, na área de produtos naturais marinhos, mostraram que os organismos marinhos são fontes ricas em terpenos não usuais. Uma grande variedade de diterpenos possuindo esqueletos tetracíclico espongião

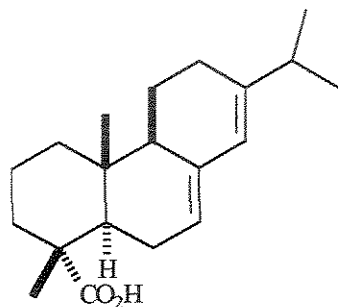
(3) foram isolados de várias espécies de esponjas e de nudibranquios marinhos que se alimentam de esponjas. Muitos desses metabólitos apresentaram um amplo espectro de atividades biológicas que podem estar associadas, em alguns casos, com a presença de um grupo eletrofílico do tipo γ -butenolido no anel D. Tal é o caso das dorisenonas A (4), B (5), C (6), e D (7), diterpenos espongianos recentemente isolados junto com 8 e 9, do molusco marinho japonês *Chromodoris obsoleta* (Chromodorididae). Essas dorisenonas apresentaram forte toxicidade contra várias linhagens de células.⁷

Figura 1.00. Compostos isolados do molusco marinho japonês *Chromodoris obsoleta*.

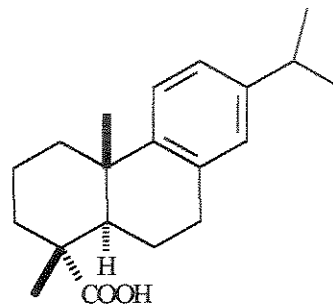


Em termos quantitativos, os ácidos resínicos são os produtos naturais produzidos em maior escala pelas plantas. Quando a casca de uma conífera é cortada, uma resina oleosa semi-sólida é exudada.⁸ No Brasil, principalmente na região sul, existe uma área imensa de reflorestamento de pinheiro (*Pinus elliottii*) onde a madeira é utilizada na fabricação de papéis, papelões, tábuas, etc. Da destilação da goma resinosa extraída deste pinheiro, obtém-se a terebintina, uma fração de hidrocarbonetos monoterpênicos constituídos principalmente de α -pineno e β -pineno. No resíduo conhecido como breu,

encontram-se os ácidos diterpênicos que são amplamente utilizados como aditivos nas indústrias de vernizes, adesivos, polímeros, tintas diversas, etc.⁹ Os principais constituintes deste breu são os ácidos: abiético (10), levopimárico, palústricos, neoabiético, deidroabiético. Os ácidos abiético e deidroabiético são os mais fáceis de serem obtidos desta resina. O ácido abiético (10) pode ser isolado como principal produto quando se faz a isomerização da resina bruta em meio ácido.¹⁰ Quando a reação de desidrogenação é feita com a resina bruta, com Pd/C,¹¹ o ácido deidroabiético (11) vem a ser o principal produto.



Ácido abiético (10)



Ácido deidroabiético (11)

Devido à disponibilidade e facilidade de isolamento dos compostos 10 e 11 eles têm sido utilizados, com freqüência, como matéria prima em síntese orgânica (Fig. 1.1 e Fig. 1.2). Como exemplo podemos citar que Ohno¹² usou o ácido abiético (10) como sinton quiral na síntese do Warburganal (12). O ácido abiético (10) foi também o material de partida usado na síntese de fragrâncias como o (-)- ambrox (13)¹³ e de vários odorantes do tipo ambergris.¹⁴ Presser,¹⁵ baseado nas interessantes atividades farmacológicas e biológicas dos produtos da degradação oxidativa do ácido abiético (10), decidiu ozonizar o anel C deste ácido obtendo diversos derivados terpênicos quirais e altamente oxidados como 14 e 15. Arno,¹⁶ fascinado pelas estruturas dos diterpenos espongianos e pelas suas atividades biológicas, sintetizou os

compostos **16**, **17** e **18** usando o ácido abiético (**10**) como material de partida. Pelas atraentes atividades biológicas do (+)-ácido pisiferico (**19**) (como antibiótico e antifúngico), vários pesquisadores se interessaram na sua síntese. Haslinger¹⁷ foi um deles, e sintetizou o composto **19** a partir do ácido deidroabiético (**11**). Vendo a versatilidade do ácido **11**, Haslinger¹⁸ sintetizou também os diterpenos glicosídeos **20**, **21** e **22**. Gigante¹⁹ também usou o ácido **11** na síntese de antioxidantes como **23**, **24** e **25**.

Figura 1.01. Exemplo de compostos sintetizados a partir do ácido abiético (**10**).

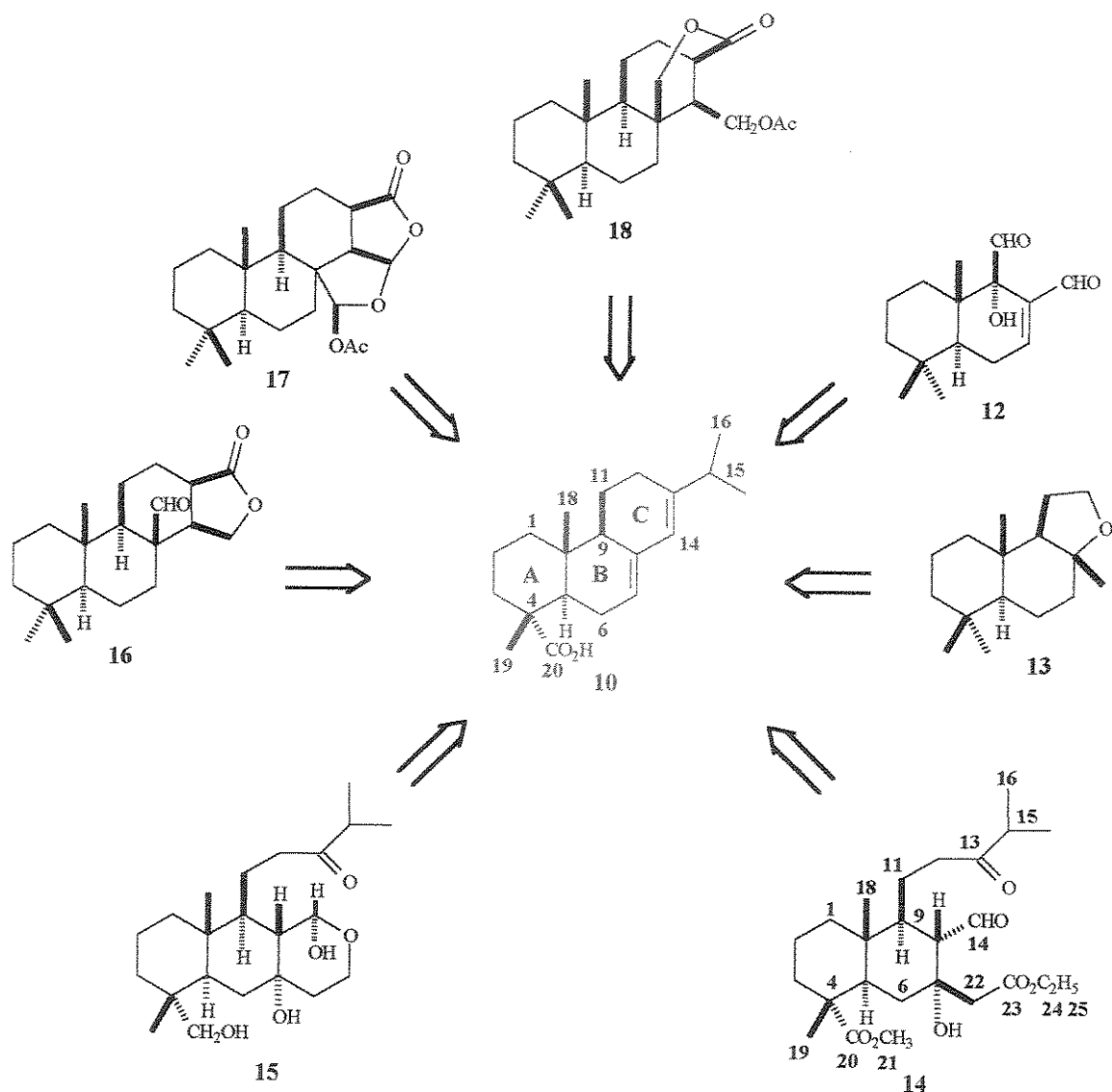
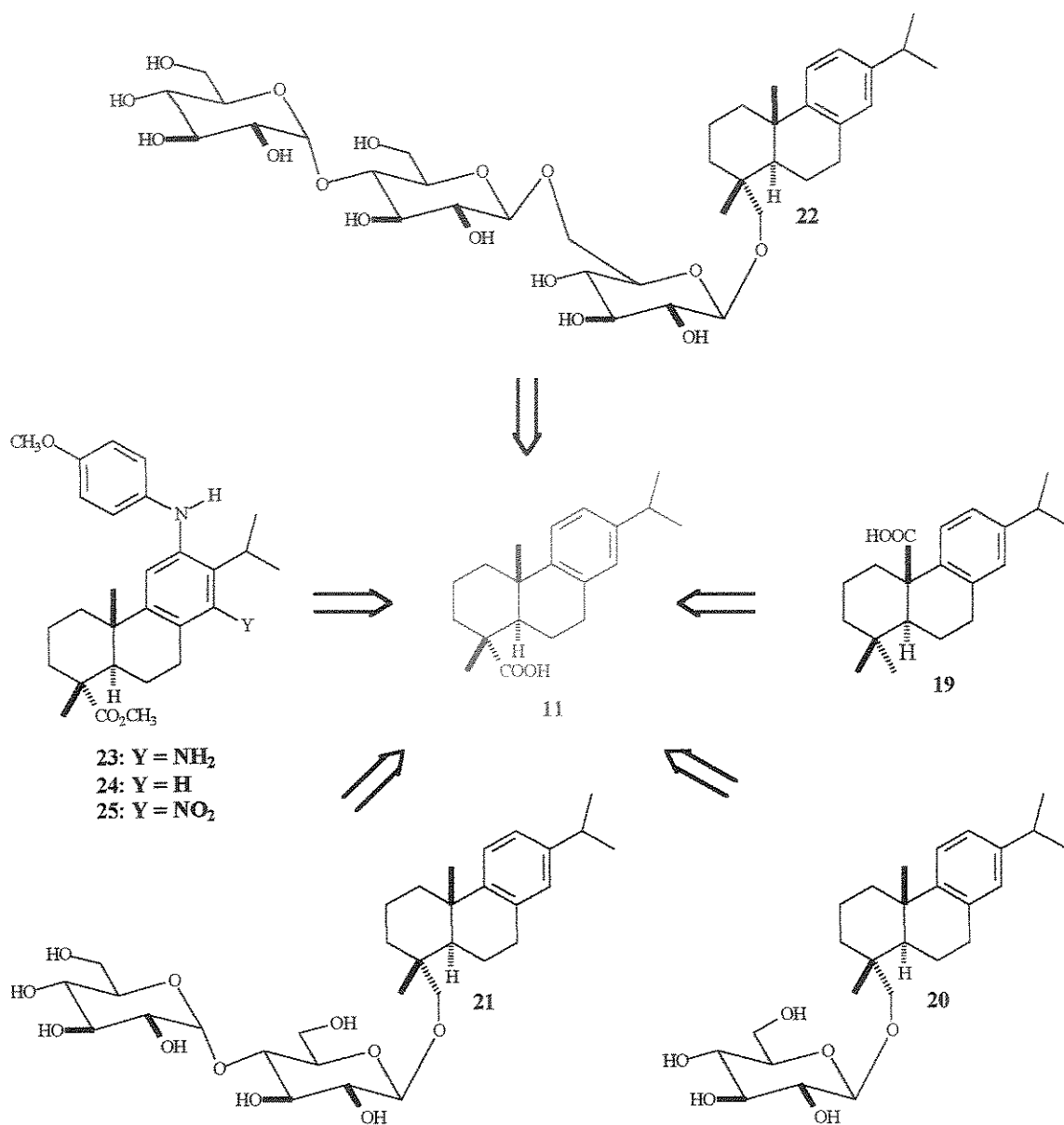


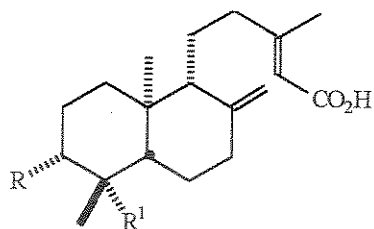
Figura 1.02. Exemplo de compostos sintetizados a partir do ácido deidroabietico (11).



Outra fonte rica em ácidos resínicos é o óleo de copaíba, extraído das árvores das *Hymenaea* e das *Copaifera* que crescem no norte do Brasil, especialmente na região amazônica. A utilização deste óleo é bastante diversificada, indo desde a fabricação de vernizes e tinta para pintura de

porcelana até o uso na medicina folclórica como cicatrizante, antitetânico, adstringente, expectorante, etc. Os principais constituintes deste óleo são: ácido copálico (**26**), ácido 3 α -acetoxi-copálico (**26a**), ácido *ent*-agático (**26b**), ácido 3 α -hidroxi-copálico (**26c**) e ácido (+)-hardwíckiiico (**27**).

Figura 1.03. Compostos isolados do óleo de copaíba comercial.

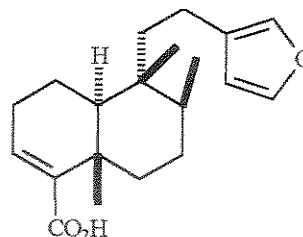


Ácido copálico (**26**): R = H , R¹ = CH₃

Ácido 3 α -acetoxicopálico (**26a**): R = OAc, R¹ = CH₃

Ácido *ent*-agático (**26b**): R = H, R¹ = CO₂H

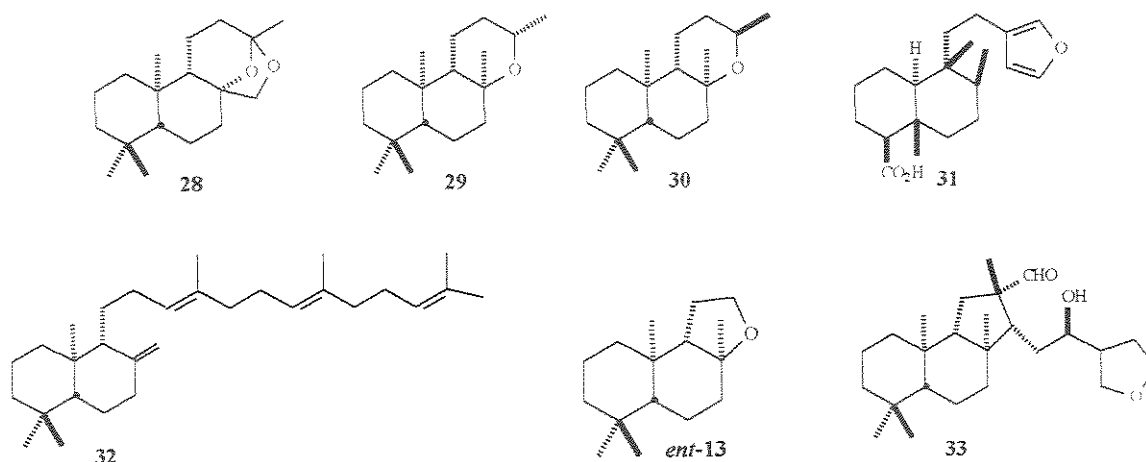
Ácido 3 α -hidroxicopálico (**26c**): R = OH, R¹ = CH₃



Ácido (+)-hardwíckiiico (**27**)

Os diterpenos **26** e **27** são os principais constituintes químicos da fração ácida do óleo de copaíba comercial.²⁰ A partir desses ácidos, o nosso grupo de pesquisa sintetizou vários odoríferos de ambergris como o *ent*-ambrox (*ent*-**13**), *ent*-ambracetal (**28**) e os óxidos **29** e **30**,²¹ ácido crolechínico (**31**)²² e diversos outros diterpenos clerodânicos,²³ contendo função hidroxibutenolido, possuindo atividades biológicas como citotóxica, antifúngica, etc. A partir de **26**, vários outros terpenos foram sintetizados como o triterpeno bicíclico *ent*- α -polipodatetraeno (**32**)²⁴ e o sesterterpeno *ent*-hyrtiosal (**33**)²⁵ para confirmação da configuração absoluta dos produtos naturais.

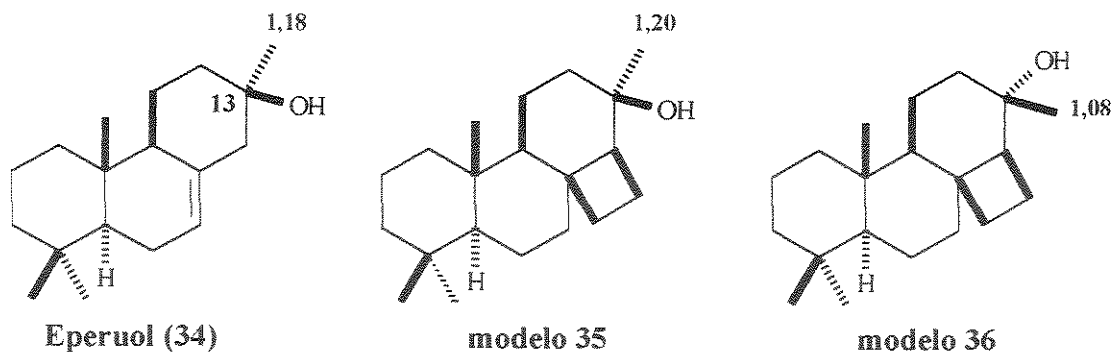
Figura 1.04. Exemplos de compostos sintetizados no nosso grupo de pesquisa a partir do ácido copálico (**26**) e ácido (+)-hardwickiico (**27**).



3 - Objetivos

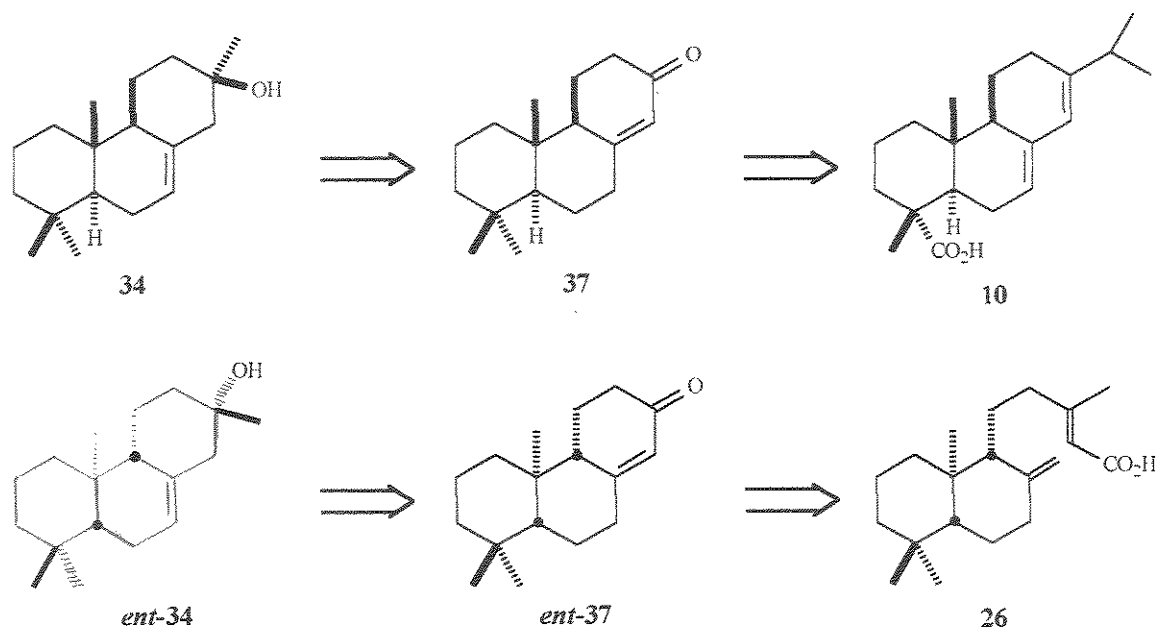
O nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo, há vários anos, projetos na área de síntese de produtos naturais envolvendo a utilização de ácidos resínicos [ácido abiético (**10**), ácido copálico (**26**) e ácido hardwickiico (**27**)] como sintons quirais e essa é uma das nossas linhas de pesquisa bem sucedidas.

O eperuol é um dinor-diterpeno que foi isolado da *Eperua purpurea* Benth por Medina *et al.*²⁶ A configuração absoluta desse composto foi proposta como indicado na estrutura **34** e a estereoquímica do carbono C-13 foi estabelecida apenas por comparação do deslocamento químico de RMN ¹H da metila com os dos modelos **35** e **36**.²⁷



Considerando que é conhecido na literatura que plantas das espécies de *Eperua*, *Hymenaea* e *Copaifera* produzem diterpenos, na maioria dos casos, da série enantiomérica e estimando que a orientação da metila no carbono C-13 (axial ou equatorial) do eperuol (**34**) poderia ser facilmente estabelecida e de maneira inequívoca através de um estudo de RMN de ^{13}C ,²⁸ decidimos estudar a sua síntese tendo como intermediários quirais versáteis as enonas **37** e/ou *ent*-**37**, previamente preparados a partir do ácido abiético (**10**) e ácido copálico (**26**), respectivamente.

Esquema 1.00. Análise retrossintética para a síntese do eperuol (**34**) e *ent*-eperuol (*ent*-**34**).

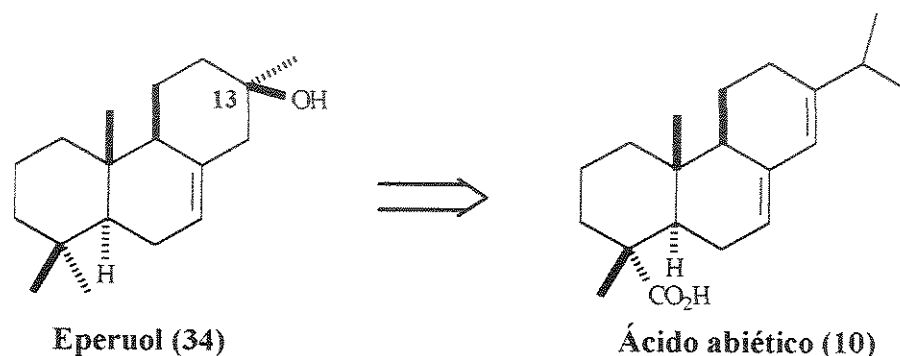


O nosso estudo sobre a síntese do eperuol (**34**) foi dividido em dois capítulos. No capítulo II apresentamos a síntese de **34** a partir do ácido abiético (**10**), e no capítulo III a síntese do seu enantiômero *ent*-**34** a partir do ácido copálico (**26**).

Capítulo II

Rotas exploratórias visando a síntese do eperuol a partir do ácido abiético

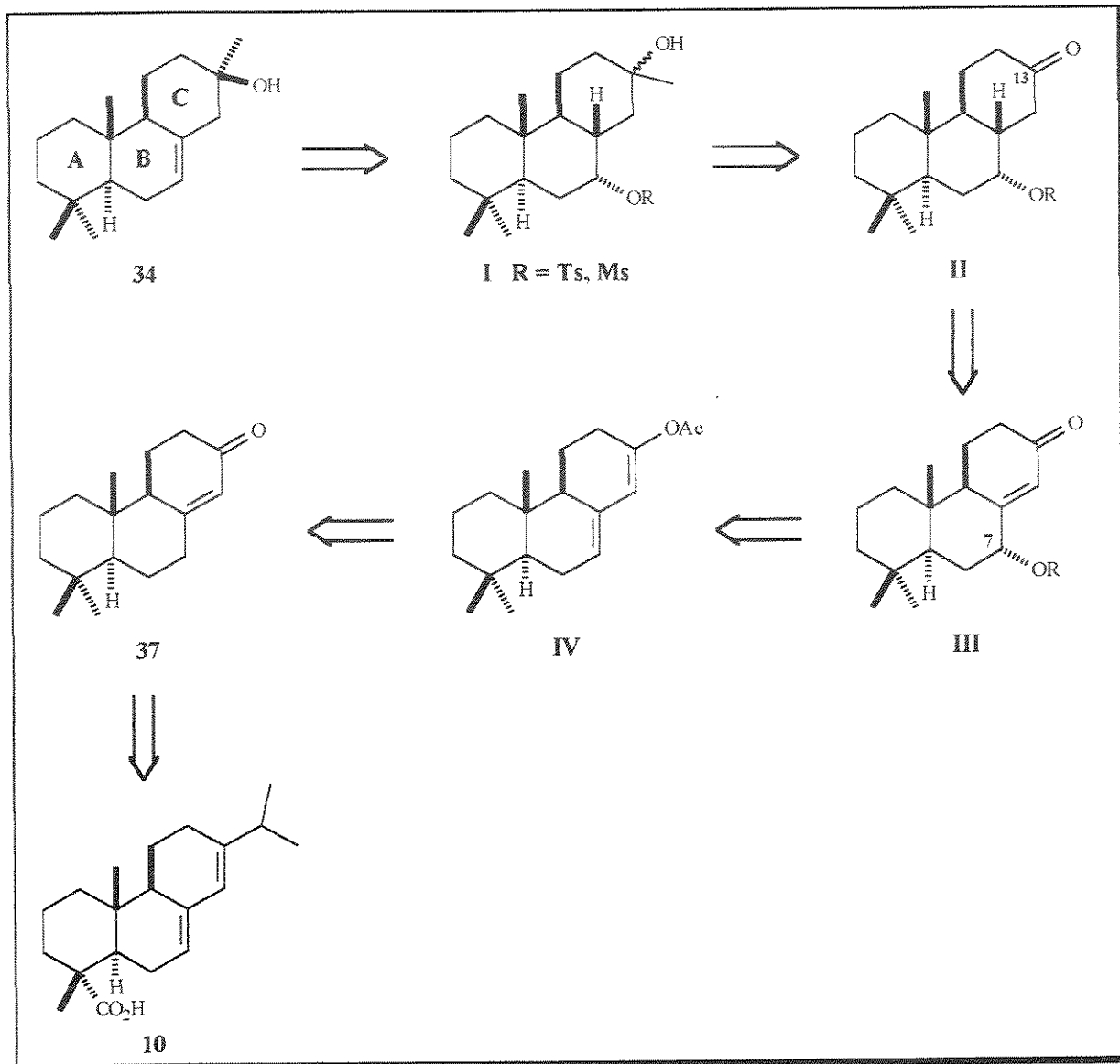
Neste capítulo descreveremos o estudo realizado sobre a síntese do eperuol (**34**), utilizando como sinton quiral o ácido abiético (**10**), com o intuito de confirmar a estereoquímica do centro assimétrico no C-13 e também a configuração absoluta proposta por Medina.²⁶



1- Análise Retrossintética

Nossa primeira proposta retrossintética para a síntese do eperuol (**34**) está indicada no Esquema 2.00. O eperuol seria obtido através da eliminação seletiva da função oxigenada em C-7 do álcool **I** que, a princípio seria obtido após introdução de uma metila no carbono C-13 do intermediário carbonilado **II**. O composto carbonilado **II** poderia ser preparado através da hidrogenação da enona **III**, e esta seria obtida após oxidação do enol acetato **IV** que, por sua vez, seria obtido da enona **37**. A enona **37** é um intermediário chave que seria preparada a partir do ácido abiético (**10**) usando o protocolo descrito por Abad.²⁹

Esquema 2.00. Análise retrossintética para a síntese do eperuol (34).



2 - Resultados e Discussão

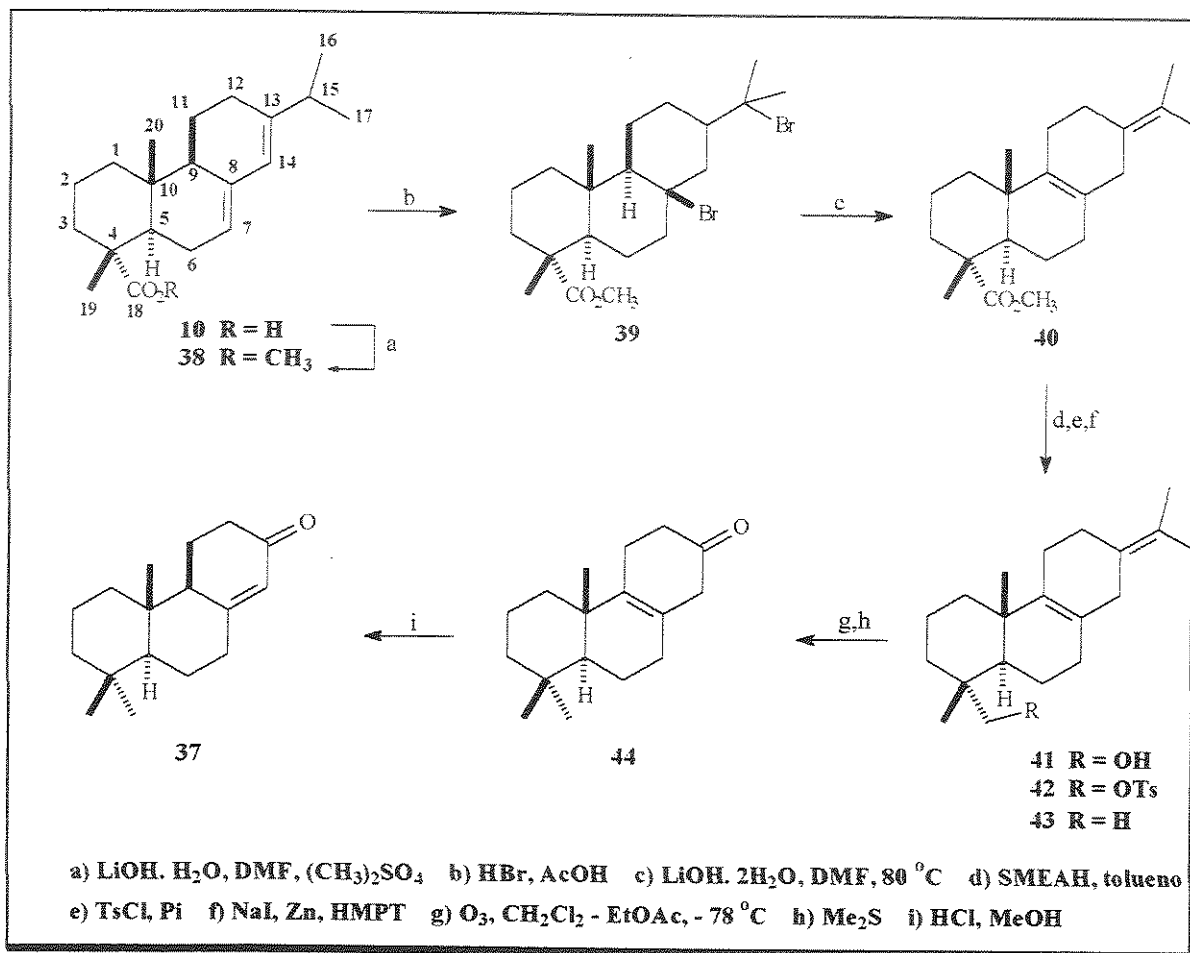
2.1 – Isolamento do material de partida: ácido abiético (10)

Isolamos o ácido abiético (10) a partir da resina do pinheiro *Pinus elliottii*, cedida cordialmente pela Industria Química Carbomafra de Curitiba - PR, de acordo com o procedimento descrito por Ikan^{10,30} com 65% de rendimento (literatura: 40%).

2.2 - Preparação da enona 37

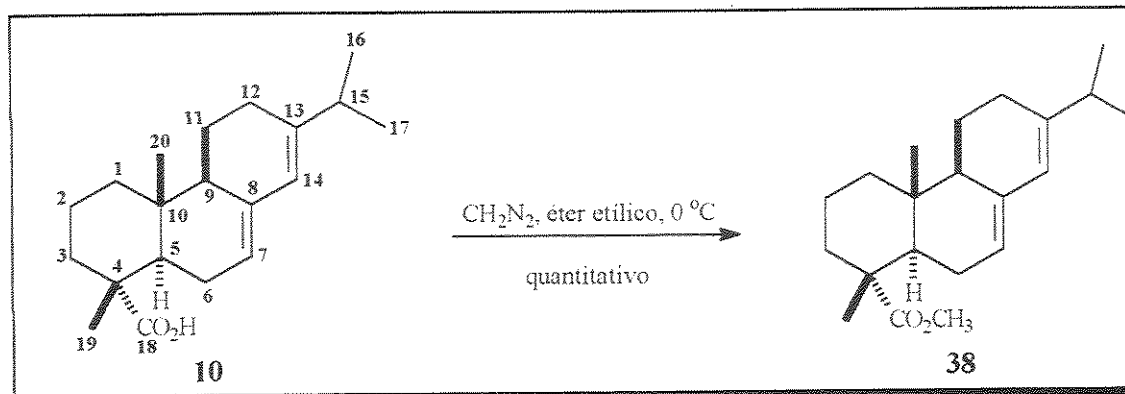
A sequência de síntese da enona **37**, a partir do ácido abiético (**10**), foi feita seguindo o procedimento descrito por Abad.²⁹

Esquema 2.01. Síntese da enona **37**.²⁹



Seguindo a proposta mostrada no Esquema 2.01, esterificamos o ácido abiético (**10**) com diazometano que forneceu o abietato de metila (**38**) em rendimento quantitativo. Vale à pena comentar que, embora Abad²⁹ tenha conseguido 98% de rendimento para a obtenção de **38**, utilizando sulfato de dimetila, o nosso melhor rendimento nessas condições foi de apenas 63%.

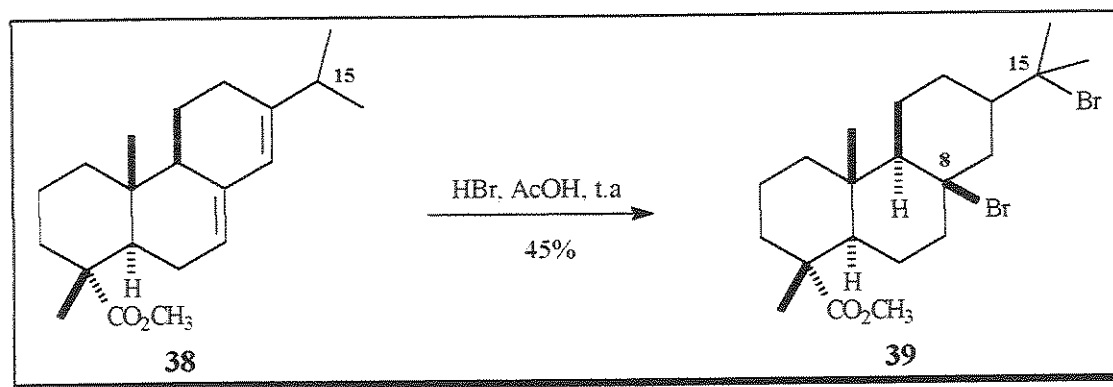
Esquema 2.02. Preparação do éster **38**.



Caracterizamos o éster **38** através da análise de seus dados espectroscópicos de RMN ^1H (E-001) e RMN ^{13}C (E-002) que mostraram concordância com os descritos na literatura.^{29,31}

Em seguida tratamos o éster **38** com dois equivalentes de HBr em ácido acético que forneceu o produto dibromado **39** com rendimento de 45%.

Esquema 2.03. Preparação do composto dibromado **39**.

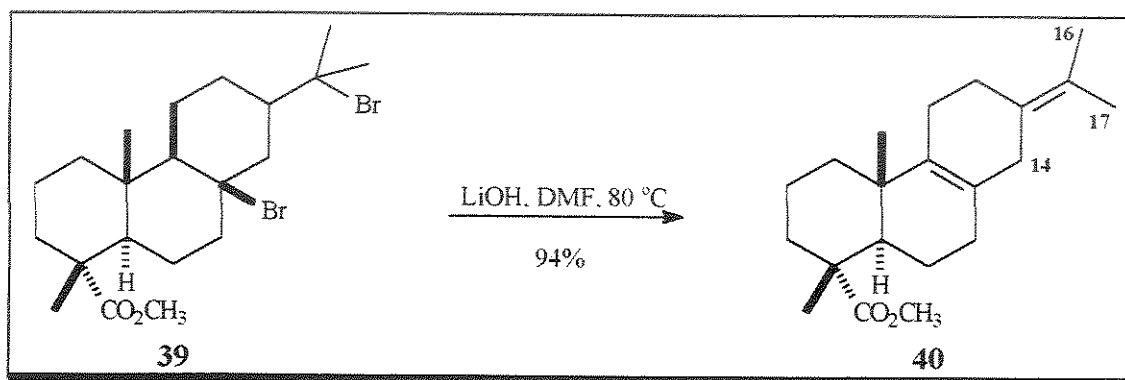


No espectro de RMN ^1H (E-005) do composto dibromado **39**, notamos o desaparecimento de sinais referentes aos hidrogênios vinílicos em δ 5,37 5,77 e do H-15 em δ 2,22 observados para **38**. Pelo espectro de RMN ^{13}C (E-

006) observamos os sinais dos carbonos quaternários C-8 e C-15 em δ 78,2 e 73,2 e o desaparecimento dos quatro sinais de carbonos vinílicos em δ 120,6, 135,6, 145,4 e 122,3. Os dados espectroscópicos estão em concordância com os descritos na literatura.^{29,32}

Na sequência realizamos a desidrobromação de **39** com hidróxido de lítio, em DMF, obtendo o éster **40** como produto principal com 94 % de rendimento.

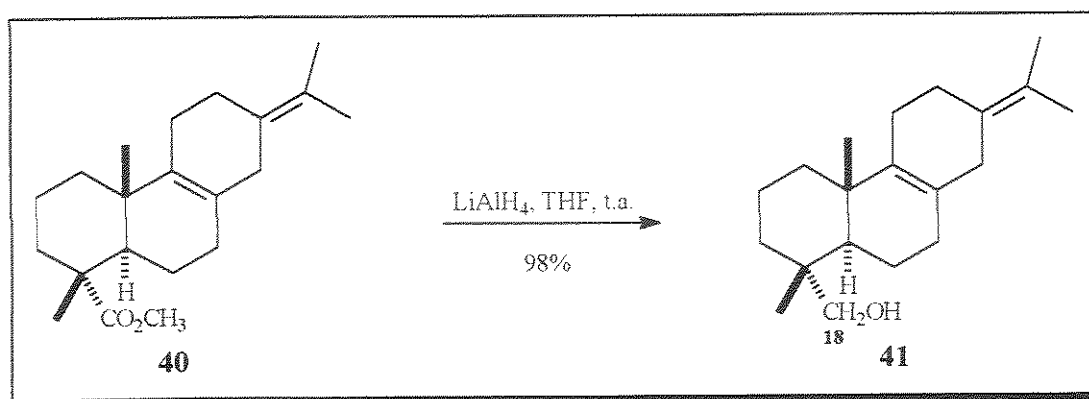
Esquema 2.04. Preparação do éster **40**.



No espectro de RMN ^1H (E-010) do éster **40** observamos dois dubletos em δ 2,46 e 2,68 ($J = 19,0$ Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-14 e dois singletos em δ 1,65 e 1,67 atribuídos aos hidrogênios H-16 e H-17. No espectro de RMN ^{13}C (E-011) notamos a presença de sinais de Csp^2 na região δ 121-139 referentes aos carbonos C-8, C-9, C-13 e C-15. No espectro de massas (E-013) detectamos o íon molecular em m/z 316 (100%) e os principais fragmentos em m/z 301 (31%), 257 (16%), 241 (42%), 148 (33%), 135 (96%) e 121 (27%). Esses dados estão de acordo com os descritos na literatura para o mesmo composto.^{29,32}

Para efetuar a redução do éster **40**, utilizamos o LiAlH_4 em THF ao invés de SMEAH* utilizado por Abad.²⁹ O álcool **41** foi obtido com 98% de rendimento e se mostrou instável à temperatura ambiente, pois a sua decomposição foi observado com facilidade.

Esquema 2.05. Preparação do álcool **41**.

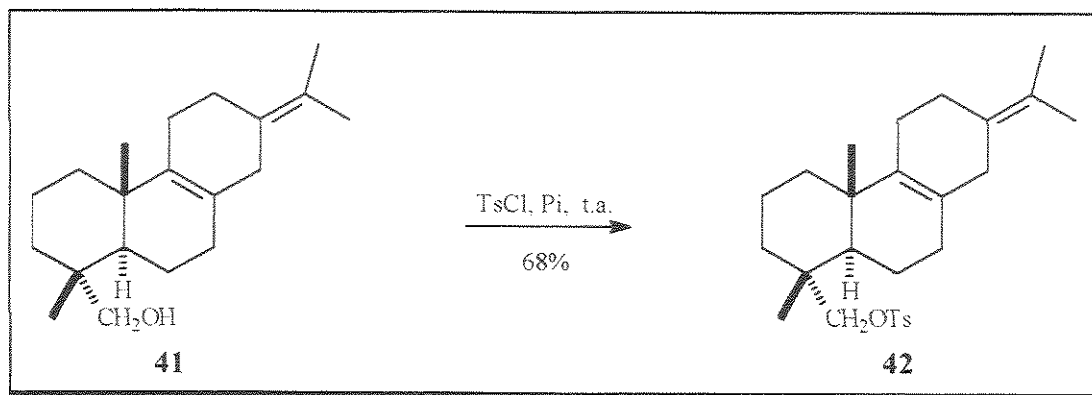


No espectro de RMN ^1H (**E-014**) observamos a presença de hidrogênios carbinólicos H-18 na forma de dois dubletos em δ 3,37 e 3,63 ($J = 11,0$ Hz). Já no espectro de RMN ^{13}C (**E-015**) notamos a ausência dos sinais dos grupos carbonila e metoxila observados anteriormente em δ 179,8 e 52,2, respectivamente, e verificamos a presença de um novo sinal do carbono carbinólico C-18 em δ 72,2. Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o álcool **41** estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.³²

Prosseguindo a sequência de síntese descrita por Abad, submetemos o álcool **41** à reação de tosilção com TsCl/Pi que forneceu o éster sulfônico **42** com 68 % de rendimento. O éster sulfônico **42** também se mostrou instável e tivemos que manipulá-lo rapidamente para seguir a próxima etapa de reação.

* SMEAH = hidreto de bis (2-metoxietoxi) de alumínio e sódio

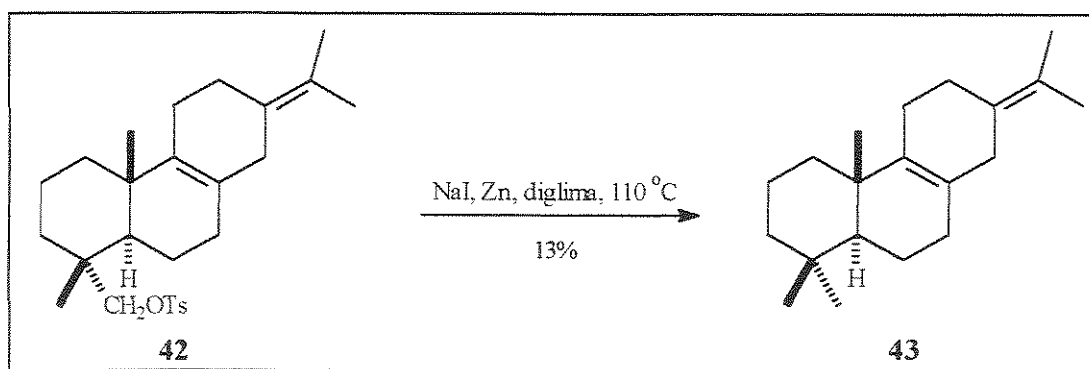
Esquema 2.06. Preparação do éster sulfônico **42**.



No espectro de RMN ^1H (E-016) do éster sulfônico **42** observamos os sinais característicos do grupo $\text{OSO}_2\text{PhCH}_3$: um singlete em δ 2,46 atribuído ao CH_3 e dois dubletos em δ 7,35 e 7,78 ($J = 8,3$ Hz) atribuídos aos hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN ^{13}C (E-017) verificamos a presença de 25 sinais incluindo os sinais referentes aos carbonos aromáticos (do grupo tosila) entre δ 128-144. Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o éster sulfônico **42** estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.³²

Na etapa seguinte reduzimos o éster sulfônico **42** com NaI/Zn em diglima para fornecer o hidrocarboneto **43**. Essa etapa de redução mostrou-se bastante crítica pois obtivemos um rendimento de apenas 13%.

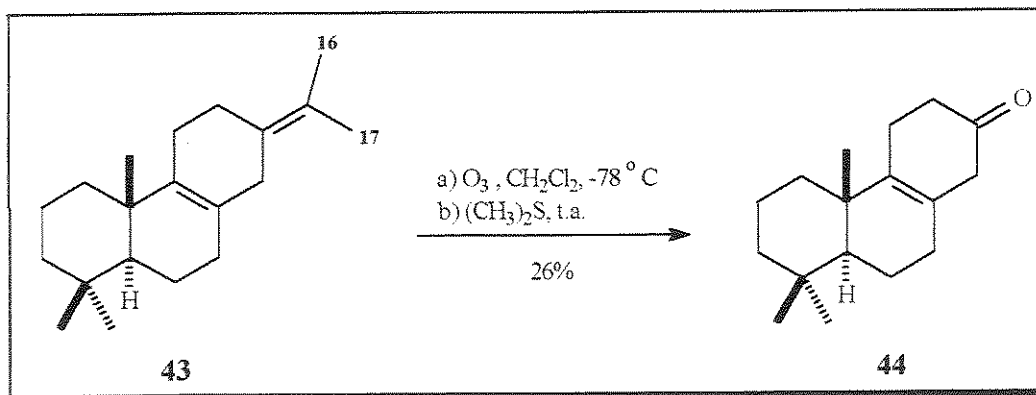
Esquema 2.07. Primeiro método de preparação do hidrocarboneto **43**.



No espectro de RMN ^1H (E-020) do hidrocarboneto **43** observamos a ausência dos sinais característicos do grupo toсила (δ 2,46, 7,35 e 7,78) e verificamos agora a presença de um novo singlete em δ 0,95 referente ao grupo metila H-18. No espectro de RMN ^{13}C (E-021) confirmamos a presença de 20 carbonos onde o sinal do carbono metílico C-18 foi observado em δ 33,4. Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o hidrocarboneto **43** estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.^{29,32}

Seguindo a sequência da rota sintética, submetemos o hidrocarboneto **43** a reação de ozonólise que forneceu a cetona **44** em apenas 26% de rendimento.

Esquema 2.08. Preparação da cetona **44**.



No espectro de RMN ^1H (E-023) da cetona **44** observamos a ausência dos sinais dos grupos metila H-16 e H-17 em δ 1,65 e 1,67. Esses dados de RMN ^1H para a cetona **44** estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.^{29,32}

Em vista da dificuldade encontrada para obter o hidrocarboneto **43** em bom rendimento, decidimos re-investigar as condições da reação da remoção redutiva do grupo toсила com iodeto de sódio e zinco descrito por Tatsuno.³³

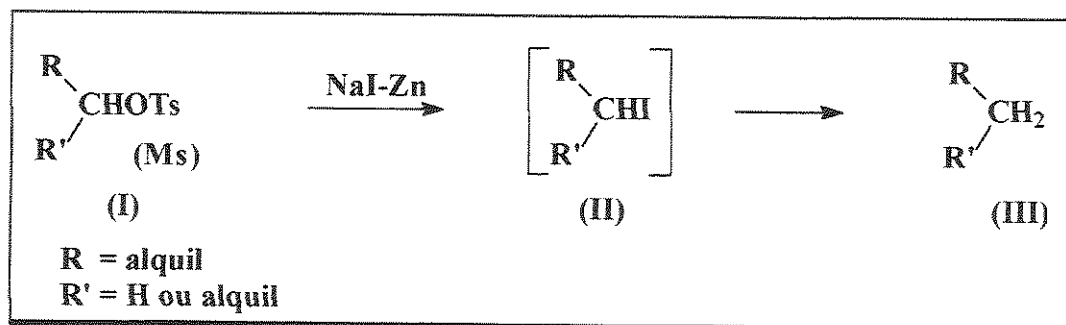
2.3 – Reavaliação do plano sintético inicial para a preparação da enona

37

2.3.1 - MÉTODO DE TATSUNO³³

Segundo Tatsuno,³³ o método de remoção redutiva do grupo toсила ou mesila primário ou secundário envolve duas etapas: o composto toсилаto ou mesilato (I) é primeiramente transformado no intermediário iodado (II) *in situ*, e em seguida reduzido ao correspondente derivado metila ou metileno na presença de zinco, em solventes apróticos tais como o diglima, DMF, DMSO ou HMPA.

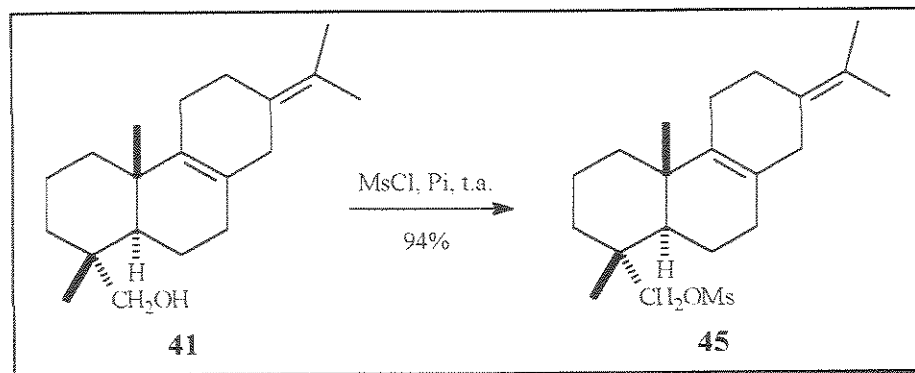
Figura 2.00. Mecanismo de Tatsuno³³



Com intuito de explorar esta reação de desoxigenação, decidimos preparar o composto mesilado **45** em vez do toсилаdo **42**, devido principalmente a sua estabilidade e facilidade na preparação.

Assim, tratamos o álcool **41** com MsCl/Pi que forneceu o éster sulfônico **45** em 94% de rendimento.³⁴

Esquema 2.09. Preparação do éster sulfônico **45**.



Visando melhor condição de reação, realizamos a remoção reductiva do grupo éster em diferentes condições como discutiremos a seguir.

2.3.1.1 - Primeira Condição

Nesta primeira condição, investigamos a reação de desoxigenação usando diferentes solventes como diglima, DMF e DMPU, previamente tratados e secos.³⁵ Submetemos assim o composto mesilado **45** à reação com NaI/Zn , sob refluxo suave, em um solvente (diglima ou DMF ou DMPU). Como podemos ver na Tabela 1, o melhor rendimento obtido foi de 13% (literatura²⁹ : 55%).

Esquema 2.10. Primeira Condição: Preparação do hidrocarboneto **43**.

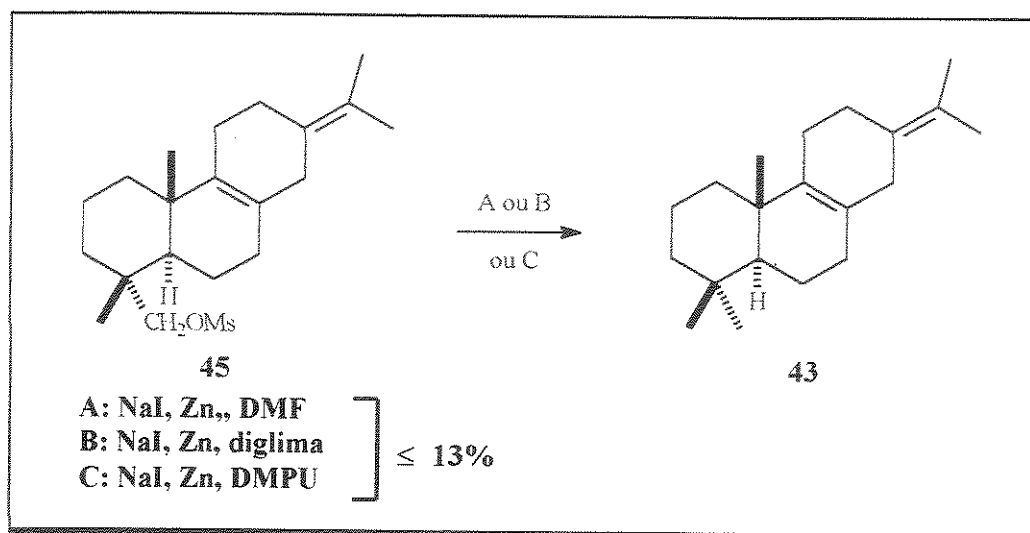


Tabela 2.00. Reação de desoxigenação do éster **45** em diferentes condições.

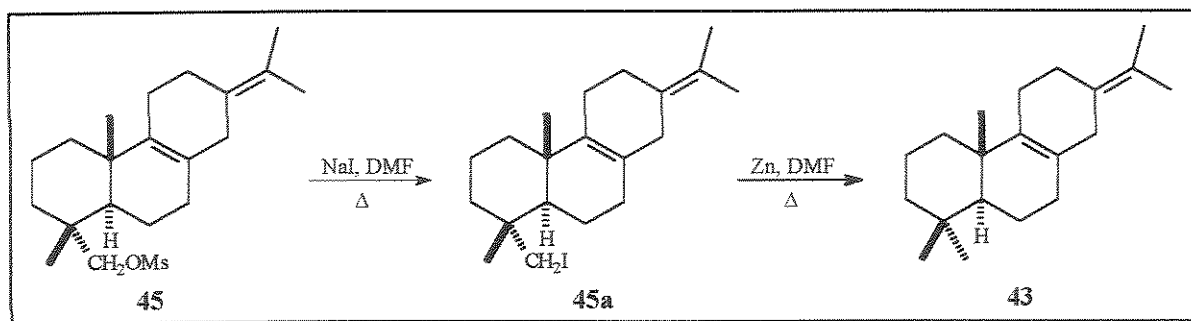
Solvente	Temperatura (°C)	Horas	Rendimento (%)
Diglima	105 - 110	25	9,5
DMF	110	20	13
DMPU	150	20	10

A despeito das várias repetições, não conseguimos melhorar o rendimento de **43**. Decidimos, desta forma, experimentar outras condições de reação.

2.3.1.2 - Segunda Condição

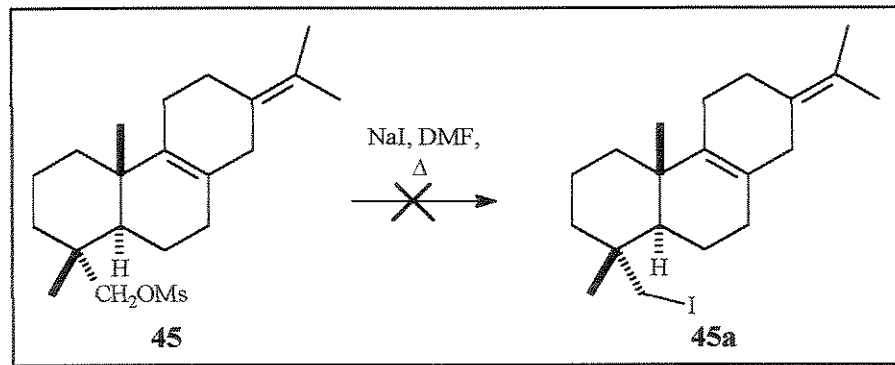
Considerando que a reação de desoxigenação de Tatsuno³³ ocorre em duas etapas, ou seja, substituição do grupo mesila por iodo e em seguida redução ao correspondente derivado metila ou metileno, resolvemos preparar o hidrocarboneto **43** em duas etapas conforme mostrado no esquema abaixo.

Esquema 2.11. Segunda Condição: Preparação do hidrocarboneto 43.



Assim, submetemos o éster sulfônico 45 à reação com NaI/DMF. Infelizmente recuperamos integralmente o material de partida e a dificuldade encontrada na substituição do grupo mesila se deve, provavelmente, por estar numa posição neopentílica bastante impedida.

Esquema 2.12. Preparação do intermediário iodado 45a.



Como não obtivemos resultado esperado, decidimos investigar uma outra condição de reação.

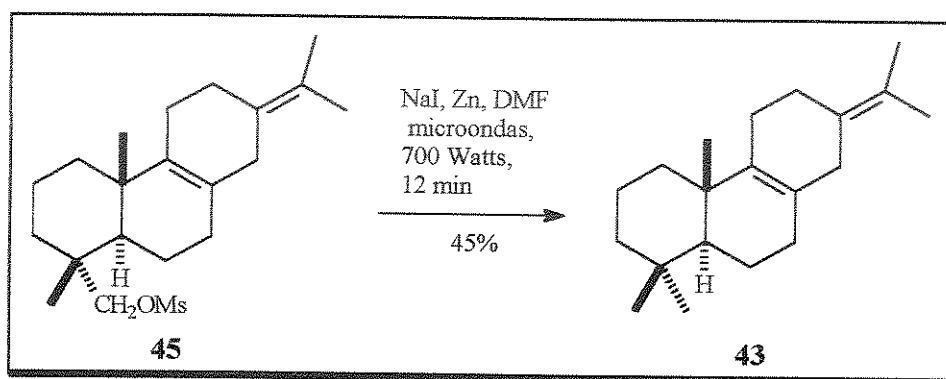
2.3.1.3 - Terceira Condição

A utilização de radiações de microonda em síntese orgânica (MAOS) é relativamente nova e tem crescido rapidamente nos últimos anos. As reações

que em condições normais requerem longos períodos de refluxo, são aceleradas com o uso de MAOS e são completadas em poucos minutos ou mesmo em poucos segundos³⁶ e, na maioria dos casos, com bons rendimentos.³⁷

Em vista dos resultados observados resolvemos testar a reação de desoxigenação do éster sulfônico **45** usando MAOS.

Esquema 2.13. Terceira Condição: Preparação do hidrocarboneto **43**.

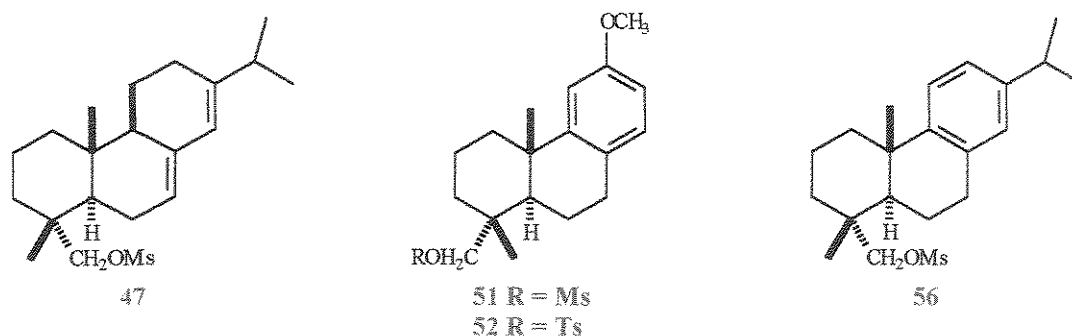


De fato, obtivemos melhores rendimentos na preparação do hidrocarboneto **43**, mas não ainda o suficiente como indicado na literatura²⁹ (o máximo que obtivemos foi 45%). Observamos ainda a formação de vários subprodutos o que pode justificar o baixo rendimento, apesar da reação ter ocorrido em apenas alguns minutos. Observamos também que a reação transcorreu mais rapidamente em DMF do que em diglima.

2.3.1.4 – Usando Modelos de Compostos

Nesta etapa, com o intuito de preservar o éster sulfônico **45** e continuar com o estudo da reação de desoxigenação, resolvemos utilizar modelos como: **47**, **51**, **52** e **56**.

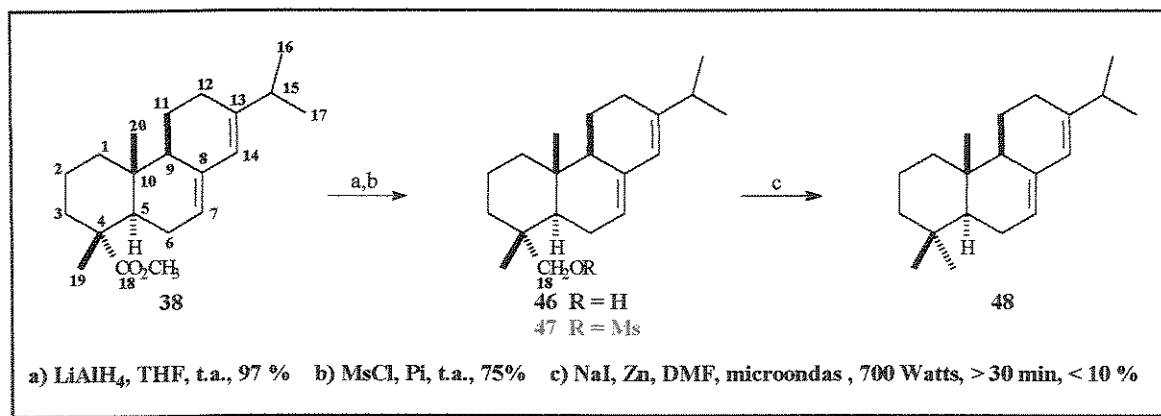
Figura 2.01. Modelos usados para estudar a redução de Tatsuno.



a) Reação de desoxigenação usando o modelo 47

Preparamos o modelo 47 sem maiores problemas, em duas etapas, a partir do abietato de metila (38).

Esquema 2.14. Reação de desoxigenação usando o modelo 47.



O éster 38 foi reduzido com LiAlH_4 em THF para fornecer o álcool 46 em 97% de rendimento. No espectro de RMN ^1H (E-024) observamos dois dubletos em δ 3,15 e 3,37 ($J = 11$ Hz), atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-18 confirmando a obtenção do álcool. Em seguida submetemos o álcool 46 à reação com MsCl/Pi que forneceu o éster sulfônico 47 em 75% de rendimento. No espectro de RMN ^1H (E-025) observamos dois dubletos em δ

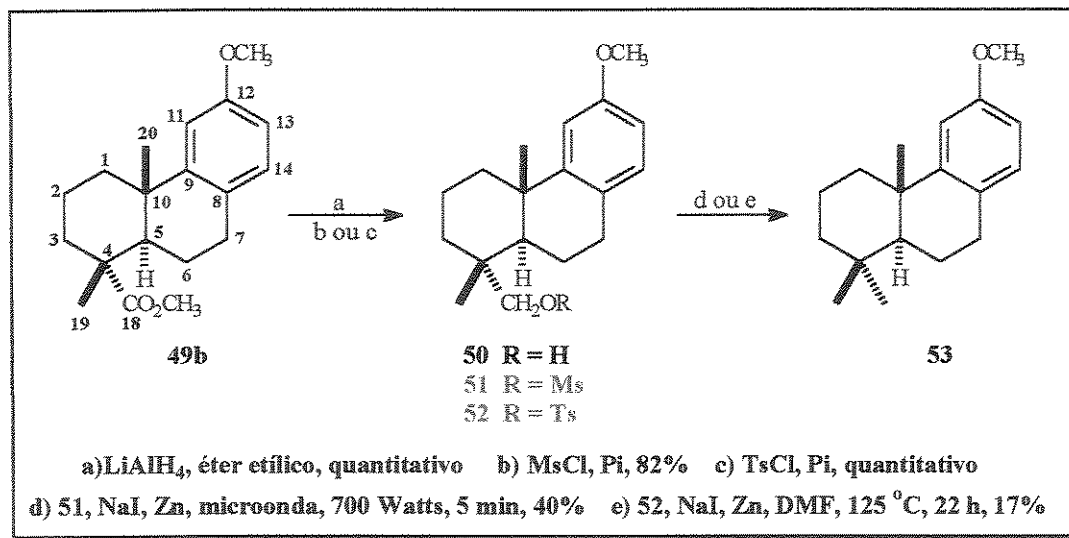
3,77 e 3,93 ($J = 2,9$ Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-18 e notamos a presença de um singlete referente a metila do grupo mesila em δ 2,99.

Dando sequência à síntese, submetemos o éster sulfônico **47** à reação com NaI/Zn em DMF, sob condições de microonda, que forneceu o hidrocarboneto **48** em baixo rendimento ($< 10\%$). Em todas as tentativas observamos sempre a presença do material de partida, mesmo usando um tempo maior de reação (acima de 30 min). Neste caso, tivemos que controlar a reação e redobrar a atenção devido a perda de solvente por aquecimento e foi necessário acrescentar mais solvente ao longo do tempo. No espectro de RMN ^1H (E-026) de **48** observamos o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios metilênicos H-18, observados anteriormente em δ 3,77 e 3,93 e do sinal da metila do grupo mesila em δ 2,99 e verificamos, agora, o aparecimento de um sinal em δ 0,80 referente ao grupo metila H-18.

b) Reação de desoxigenação usando os modelos 51 e 52

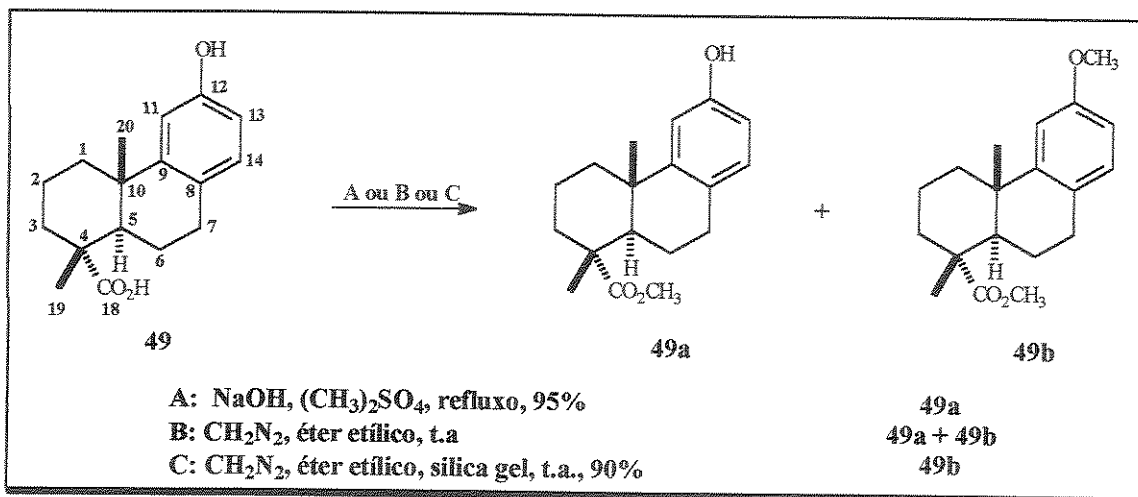
Dois outros modelos **51** e **52**, usados no estudo da reação de desoxigenação, foram obtidos em duas etapas a partir do ácido podocárpico (**49**) comercial como mostrado no Esquema 2.15.

Esquema 2.15. Reação de desoxigenação usando os modelos **51** e **52**.



Visando efetuar a esterificação e eterificação completa do ácido podocárpico (**49**) comercial, resolvemos submetê-lo a reação com NaOH e excesso de sulfato de dimetila sob refluxo.³⁸ Nessa tentativa obtivemos apenas o composto **49a** em 95% de rendimento. Uma alternativa encontrada para obtermos o composto **49b** foi tratar **49** com excesso de diazometano em éter etílico a 0°C . Nesse caso observamos a formação de uma mistura de **49a** e **49b** numa proporção de 1:1. Em uma outra tentativa, repetimos a reação com diazometano mas desta vez utilizando sílica gel como catalisador.³⁹ Conseguimos desta forma obter o composto desejado **49b** com 90% de rendimento.

Esquema 2.16. Esterificação do ácido podocárpico (49).

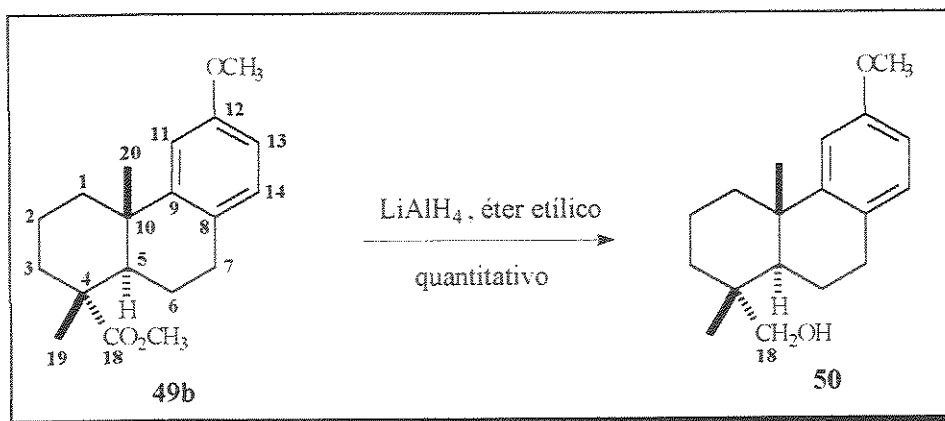


O éster **49a** foi caracterizado através da análise de seus dados de RMN ¹H (**E-027**) onde observamos, no espectro, a presença de dois singletos em δ 0,86 e 1,15 atribuídos aos grupos metila em H-18 e H-20 e um singlete em δ 3,67 referente ao éster metílico. Além disso, observamos sinais na região dos aromáticos, um duplo dubleto em δ 6,44 ($J = 8,4$ e $2,6$ Hz) atribuído ao hidrogênio H-13 e dois dubletos em δ 6,59 ($J = 2,6$ Hz) e 6,74 ($J = 8,4$ Hz) atribuídos aos hidrogênios H-11 e H-14, respectivamente.

No espectro de RMN ¹H do éster **49b** (**E-028**) verificamos a presença de dois singletos em δ 1,05 e 1,29 referentes aos grupos metila H-18 e H-20, dois singletos em δ 3,67 e 3,78 atribuídos aos grupos metoxilas de éster e éter, respectivamente. Também observamos sinais de hidrogênios aromáticos, um duplo dubleto ($J = 8,4$ e $2,6$ Hz) em δ 6,68 atribuído ao hidrogênio H-13 e dois dubletos em δ 6,82 ($J = 2,6$ Hz) e δ 6,98 ($J = 8,4$ Hz) que foram atribuídos aos hidrogênios H-11 e H-14, respectivamente. No espectro de RMN ¹³C (**E-029**) observamos sinais de 19 carbonos, sendo quatro metílicos (CH₃), cinco metilênicos (CH₂), quatro metínicos (CH) e seis carbonos

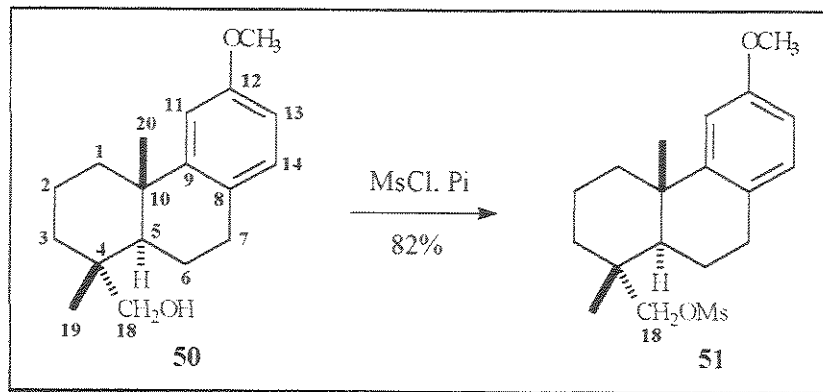
quaternários (C). Por espectrometria de massas (E-032) observamos o pico do íon molecular em m/z 302 (61%). Esses dados concordam com os reportados na literatura.⁴⁰

Esquema 2.17. Preparação do álcool 50.



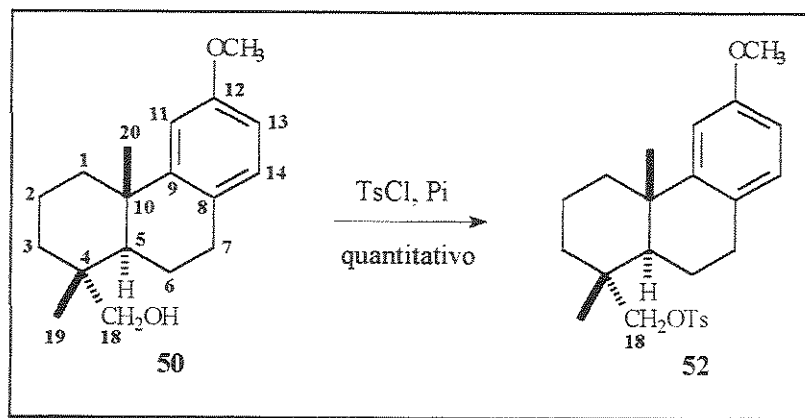
Na etapa seguinte o éster **49b** foi reduzido com LiAlH₄⁴⁰ e o álcool **50** foi obtido em rendimento quantitativo. No espectro de RMN ¹H de **50** (E-033) observamos a ausência do sinal característico do grupo éster e verificamos agora a presença de dois dubletos em δ 3,56 e 3,87 ($J = 10,6$ Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos carbinólicos H-18. No espectro de RMN ¹³C (E-034) também observamos o sinal relativo ao carbono carbinólico C-18 em δ 65,3, e por espectrometria de massas (E-037) observamos o pico do íon molecular em m/z 274 (100%). Esses dados estão de acordo com os reportados na literatura.⁴⁰

Esquema 2.18. Preparação do éster sulfônico **51**.



Em continuação à síntese, o álcool **50** foi tratado com MsCl/Pi para fornecer o éster sulfônico **51** em 82% de rendimento. No espectro de RMN ¹H (**E-038**) observamos os sinais dos hidrogênios metilênicos H-18 mais desblindados, aparecendo agora em δ 4,10 e em 4,50 (*d*, *J* = 9,5 Hz). Além disso, observamos um novo sinal em δ 3,04 que foi atribuído à metila do grupo mesila. No espectro de RMN ¹³C (**E-039**) observamos o sinal da metila do grupo mesila em δ 37,2.

Esquema 2.19. Preparação do éster sulfônico **52**.

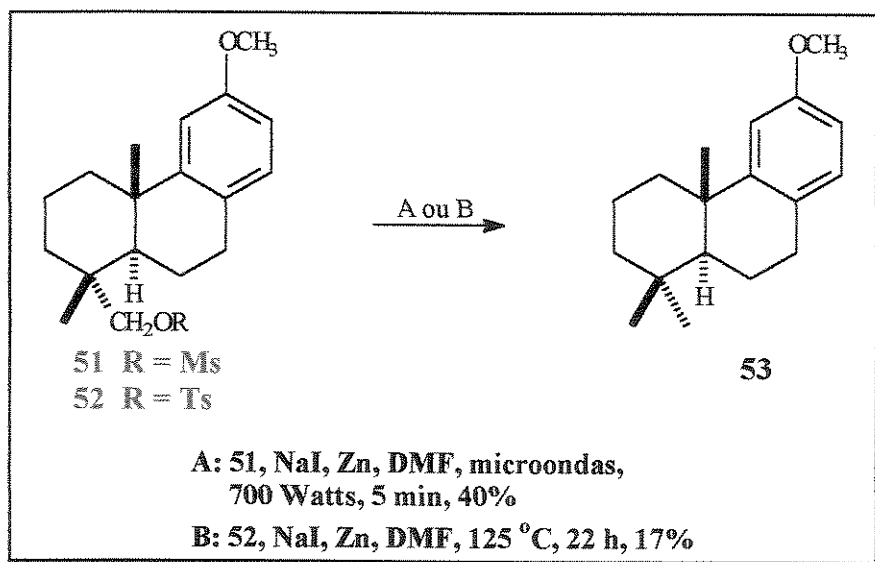


O álcool **50** também foi tratado com TsCl/Pi⁴⁰ para fornecer, como único produto, o éster sulfônico **52** em rendimento quantitativo. No espectro

de RMN ^1H (E-041) observamos um singlete em δ 2,47 atribuído ao grupo metila do éster sulfônico e dois dubletos ($J = 9,5$ Hz) em δ 3,91 e 4,25 atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-18. Também observamos sinais de hidrogênios aromáticos referentes ao grupo tosila, dois dubletos em δ 7,37 ($J = 8,1$ Hz) e em 7,82 ($J = 8,1$ Hz). Esses dados estão de acordo com os reportados na literatura.⁴⁰

De posse dos dois ésteres sulfônicos, passamos a etapa de preparação do hidrocarboneto **53** tanto a partir do éster **51** quanto do éster **52**. Os ésteres foram submetidos à reação com NaI anidro e Zn em pó previamente tratado,³⁵ em duas condições de reação conforme esquema abaixo.

Esquema 2.20. Preparação do hidrocarboneto **53** a partir dos ésteres sulfônicos **51** e **52**.



Na **condição A**, o hidrocarboneto **53** foi preparado sob irradiação de microondas em rendimento moderado de 40%.

Já na **condição B**, o hidrocarboneto **53** foi preparado sob aquecimento em rendimento de apenas 17%. Assim o composto tosilado **52** foi submetido a

reação com NaI/Zn em DMF a 125 °C. Observamos por CCD que todo o material de partida havia reagido e formado um produto, menos polar que o material de partida, como uma única mancha. Aparentemente havia formado o composto desejado com “bom” rendimento (81%) parecendo-nos, até o momento, a melhor metodologia para obtenção do hidrocarboneto **53**. Contudo os espectros de RMN ^1H (Fig. 2.02) e RMN ^{13}C (Fig. 2.03) deste produto mostraram ser uma mistura de vários compostos, entre eles o hidrocarboneto **53**.

Figura 2.02. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do hidrocarboneto **53** impuro.

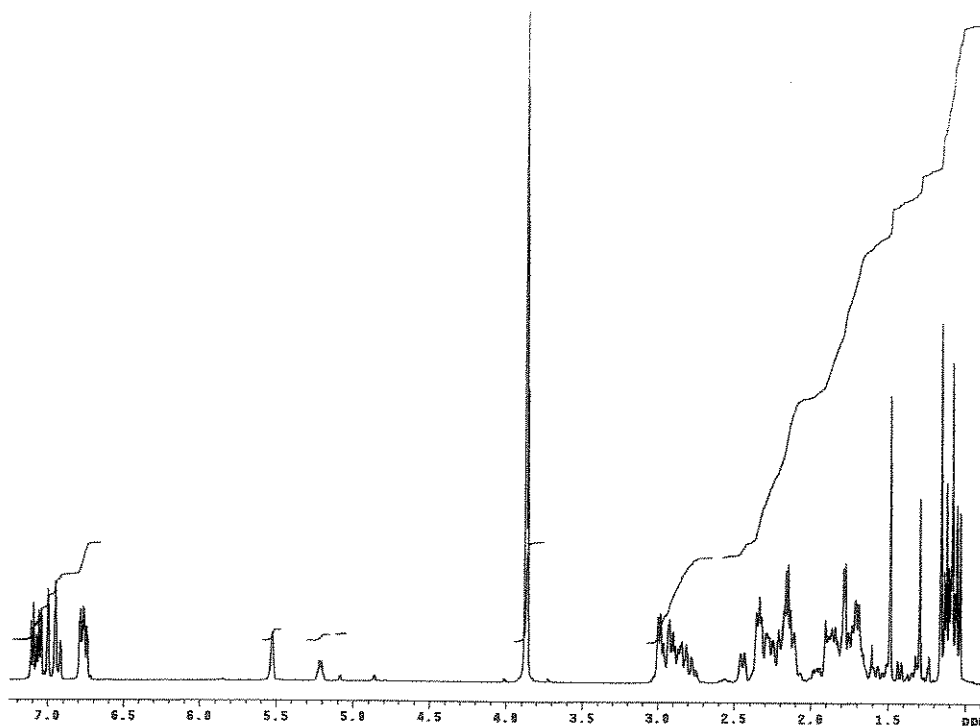
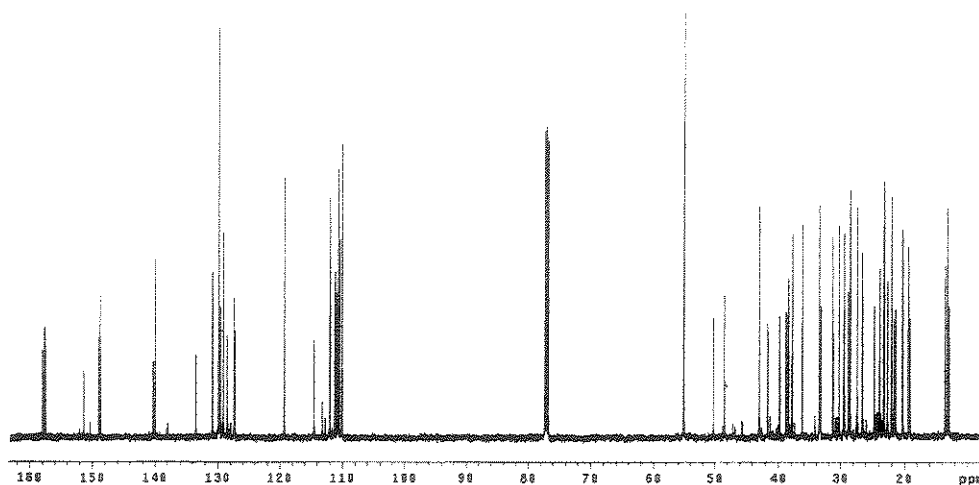
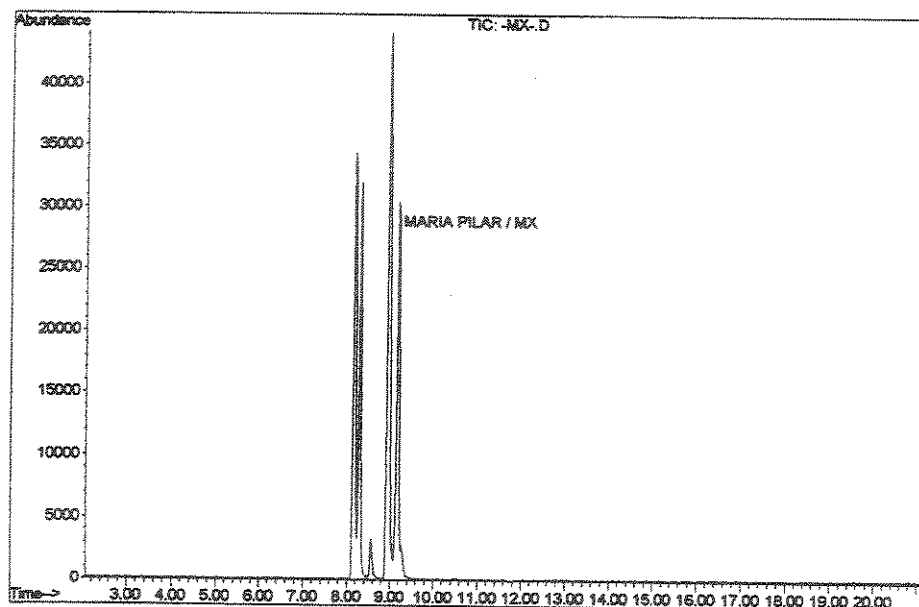


Figura 2.03. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do hidrocarboneto **53** impuro.



No espectro de RMN ^1H (Fig. 2.02) observamos sinais de hidrogênios olefínicos entre δ 5,0–5,6 o que foi posteriormente confirmado pela presença de carbonos sp^2 , no espectro de RMN ^{13}C (Fig. 2.03), com sinais entre δ 110–130. Resolvemos, assim, analisar uma amostra da mistura por CG/EM. A análise do cromatograma de corrente iônica total (TIC) (Fig. 2.04) mostrou a presença de pelo menos seis compostos, sendo dois em quantidades minoritárias.

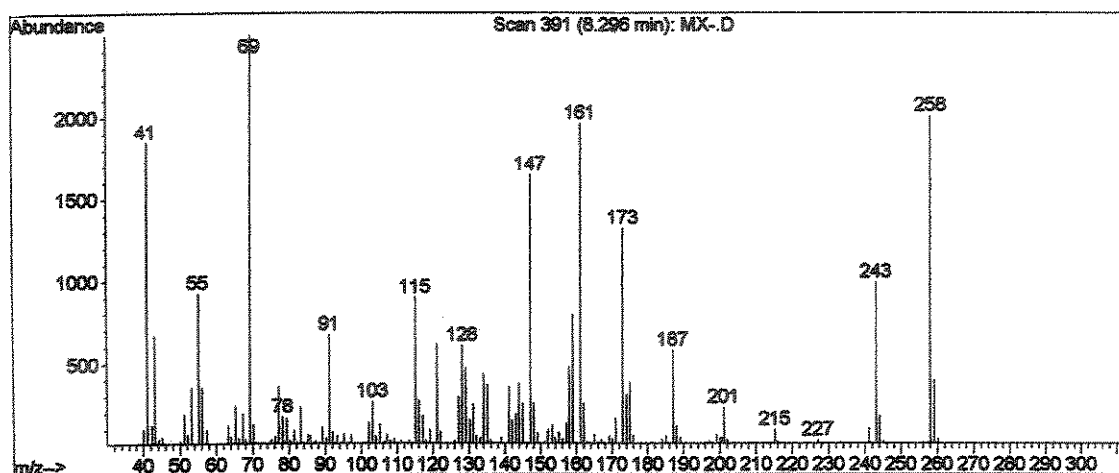
Figura 2.04. Cromatograma (TIC) do hidrocarboneto **53** impuro.



O espectro de massas (Fig. 2.05) do composto com tempo de retenção 8,3 min, apresentou como íon molecular o pico m/z 258, mostrando ser coerente para o hidrocarboneto esperado **53**. Os espectros de massas dos outros cinco compostos apresentaram como íon molecular o pico em m/z 256, dois u.m.a a menos que o hidrocarboneto esperado **53**, mostrando que haveria dois hidrogênios a menos devido a presença de uma ligação insaturada. Analisando os dados obtidos verificamos a possibilidade de estar ocorrendo um rearranjo no anel A, do sistema *trans*-decalínico, levando à formação de um carbocátion intermediário pela perda do iodeto. Este sofreria, subsequente, a eliminação de um hidrogênio fornecendo olefinas como sub-produtos. Nessa hipótese, após a formação de um intermediário iodoalquil, haveria duas possibilidades do anel A se rearranjar através da migração da ligação C-C para formar dois possíveis carbocátions cíclicos de sete membros. Em cada caso haveria três possibilidades de eliminação que

resultaria no total, na formação de até seis compostos olefinicos com massa m/z 256.^{41,42}

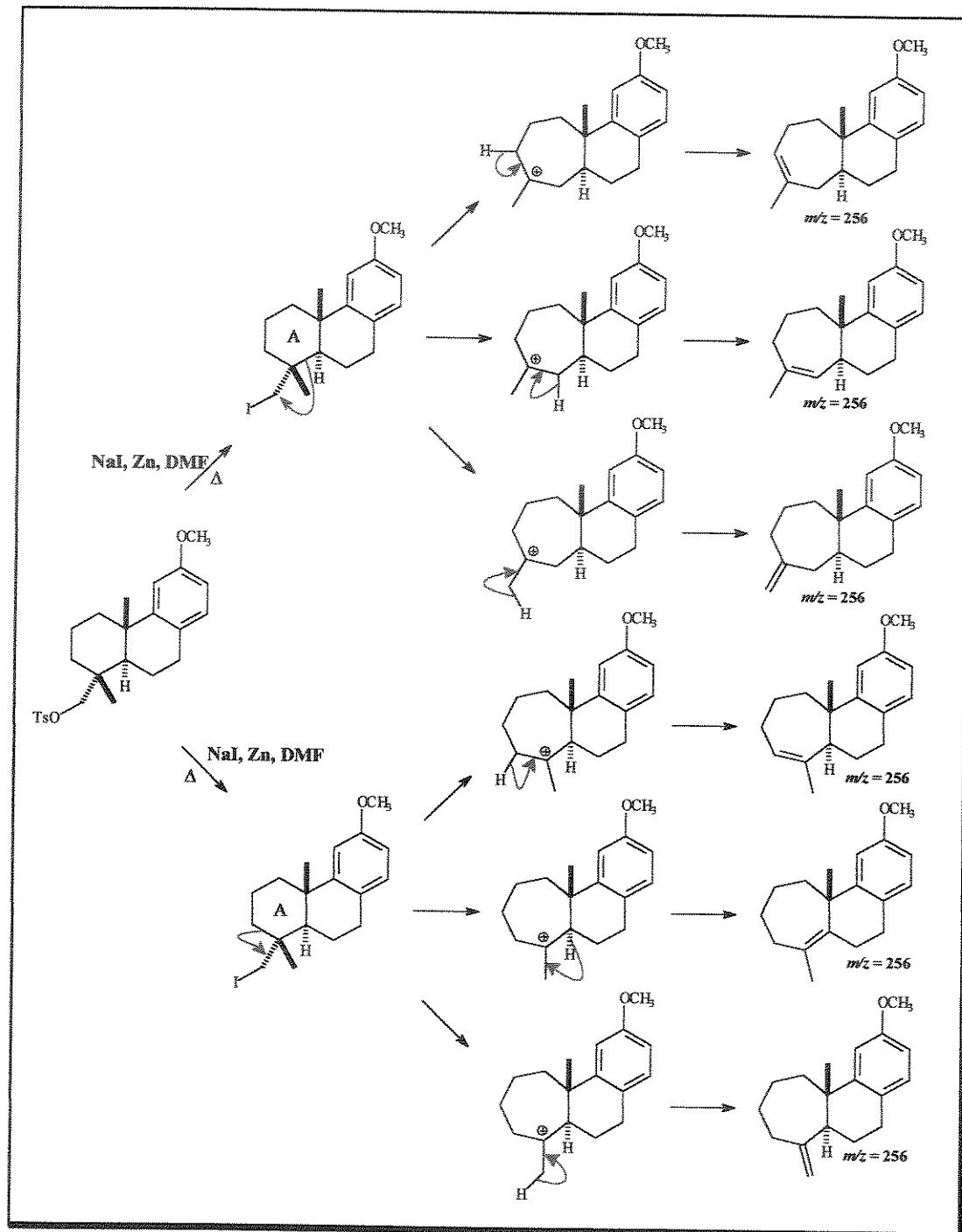
Figura 2.05. Espectro de Massas do composto com tempo de retenção 8,3 min.



Para purificar o composto **53** dos demais compostos, uma alíquota da mistura foi tratada com ácido *meta*-cloroperbenzóico (a-MCPB) a 0 °C por 5 min. Após esse tempo observamos a formação de vários compostos mais polares, por CCD, e o hidrocarboneto **53** foi obtido isento de impurezas olefinicas. Esses mesmos resultados haviam sido observados anteriormente pela Giacomini.⁴¹ Ela também tratou a mistura de compostos com a-MCPB no intuito de epoxidar as olefinas obtidas e na purificação, recuperou o hidrocarboneto desejado. A formação dos epóxidos foi confirmada por CG/EM onde foram observados compostos com 16 u.m.a a mais.

Os dados obtidos de RMN ¹H (**E-042**) e RMN ¹³C (**E-043**) para o hidrocarboneto **53** estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.⁴⁰

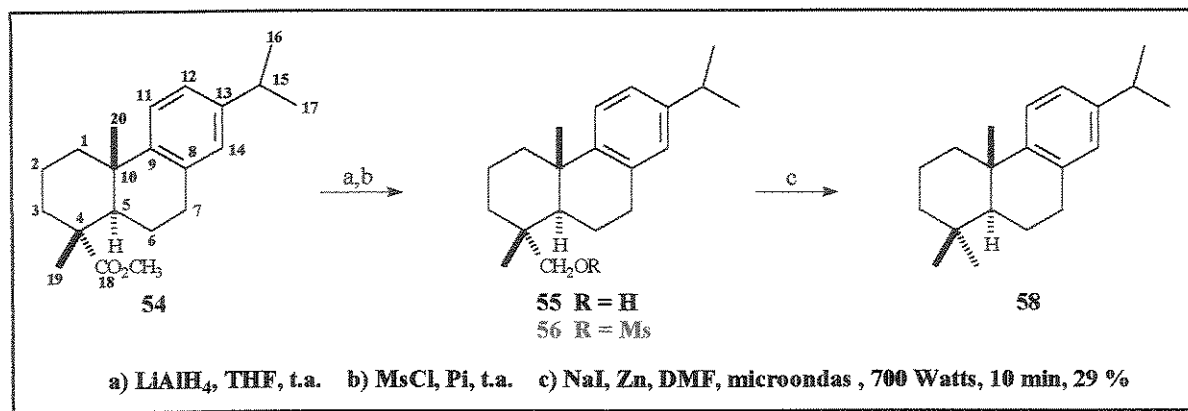
Esquema 2.21. Rearranjo na reação de Tatsuno sob aquecimento.



c) Reação de desoxigenação usando o modelo 56

O outro modelo preparado foi o éster metanossulfônico (**56**), o qual foi obtido em duas etapas a partir do deidroabietato de metila (**54**) como apresentado no Esquema 2.22.

Esquema 2.22. Reação de desoxigenação usando o modelo 56.



O deidroabietato de metila (**54**) foi preparado por aromatização do abietato de metila (**38**) a 280 °C, usando catalisador Pd/C 10%.¹¹ O produto resultante dessa reação foi uma mistura de vários compostos (segundo CCD) de difícil separação (por cromatografia em coluna de sílica gel). Resolvemos, assim, analisar uma amostra da mistura por CG/EM. A análise do cromatograma de reconstituição iônica total (RIC) (Fig. 2.06) mostrou a presença de pelo menos oito compostos, sendo sete em quantidades minoritárias. O espectro de massas (Fig. 2.07) do composto majoritário com tempo de retenção 11,85 min, apresentou como íon molecular o pico m/z 314, mostrando ser coerente para o deidroabietato de metila esperado (**54**).

Figura 2.06. Cromatograma (RIC) do composto **54** impuro.

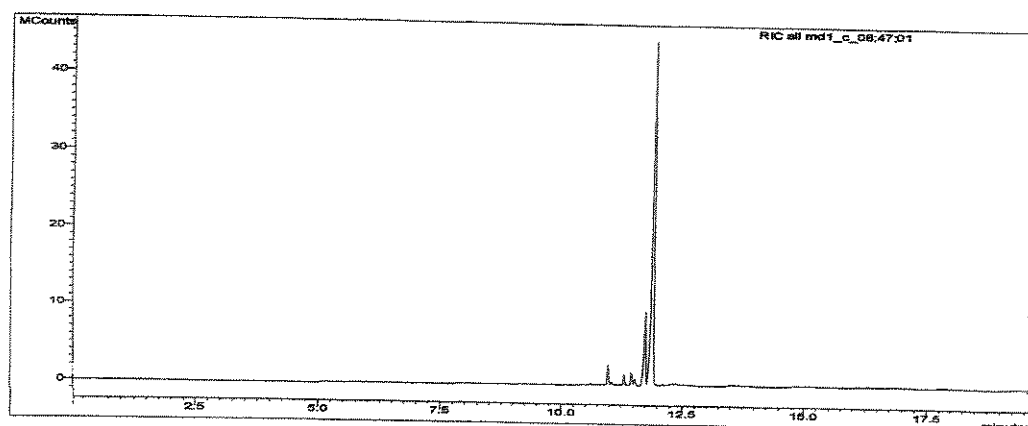
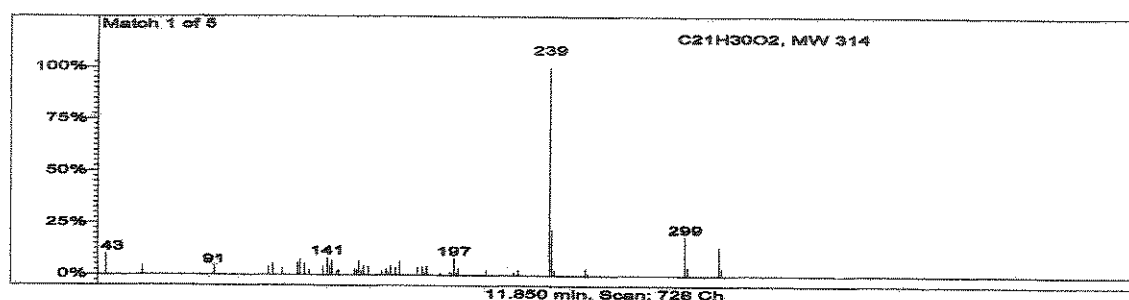
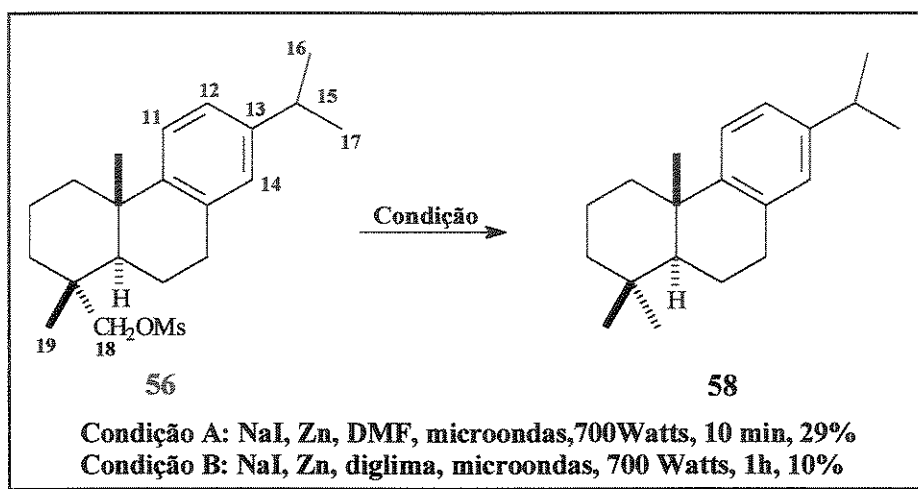


Figura 2.07. Espectro de massas do composto com tempo de retenção 11,85 min.



Decidimos desta forma continuar a etapa seguinte sem purificação do deidroabietato de metila (**54**). Assim reduzimos a mistura com LiAlH_4 em THF para fornecer o álcool **55**. Não foi possível, nesta etapa, purificar o álcool **55** e assim resolvemos submeter a reação de mesilação com MsCl/Pi . O produto foi purificado por coluna de sílica gel para fornecer o éster sulfônico **56**. No espectro de RMN ^1H do éster sulfônico **56** (E-045) observamos três sinais atribuídos a quatro metilas: dois singletos em δ 1,00 e 1,24 atribuído aos grupos metila H-19 e H-20 e um dubleto em δ 1,23 ($J = 6,9$ Hz) referente aos grupos metila H-16 e H-17. Também verificamos um singlete em δ 3,00 atribuído ao grupo metila do éster sulfônico, um septeto em δ 2,82 ($J = 7,0$

Hz) referente ao hidrogênio H-15 e dois dubletos em δ 3,82 e 4,09 ($J = 9,2$ Hz) característicos dos hidrogênios metilênicos H-18. Além disso observamos sinais de três hidrogênios aromáticos: um duplo dubleto em δ 7,01 ($J = 8,1$ e 1,8 Hz) atribuído ao hidrogênio H-12 e dois dubletos em δ 6,81 ($J = 1,8$ Hz) e 7,18 ($J = 8,1$ Hz) atribuídos aos hidrogênios H-14 e H-11, respectivamente. No espectro de RMN ^{13}C (**E-046**) observamos sinais de 21 carbonos, sendo cinco metílicos (CH_3), seis metilênicos (CH_2), cinco metínicos (CH) e cinco carbonos quaternários (C).

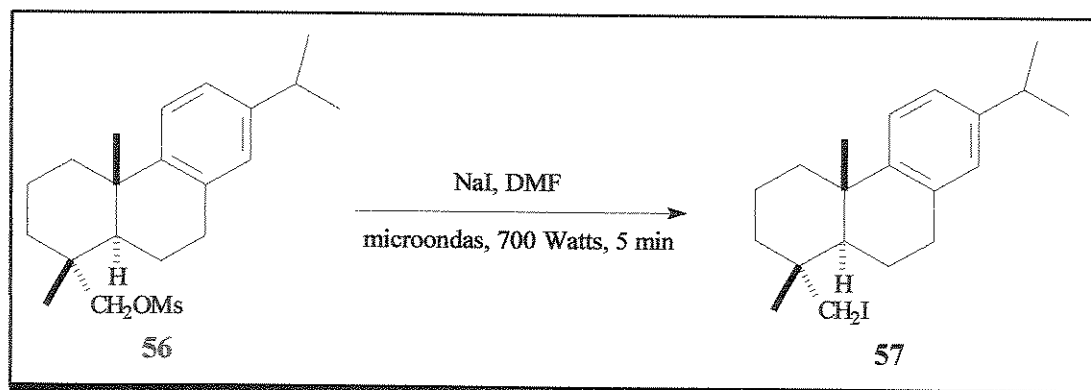


Uma vez sintetizado o éster sulfônico **56**, o reduzimos com NaI/Zn em DMF sob radiações de microonda em 10 min. Todo o material foi consumido e o hidrocarboneto **58** foi obtido em apenas 29% de rendimento. Quando substituímos o solvente por diglima, a reação demorou 1 h e o rendimento obtido foi de apenas 10 %. No espectro de RMN ^1H do hidrocarboneto **58** (**E-047**) observamos o desaparecimento dos sinais característicos do grupo éster sulfônico e dos hidrogênios metilênicos H-18 e notamos a presença de um singlete em δ 0,92 referente ao grupo metila 18. No espectro de RMN ^{13}C (**E-048**) observamos sinais de 20 carbonos, dos quais o sinal em δ 32,4 foi atribuído ao grupo metila C-18. Também observamos o desaparecimento do

signal em δ 76,8 referente ao carbono C-18 do éster metanosulfônico **56**. Esses dados estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.⁴³

Em razão das dificuldades para a remoção reductiva do grupo mesila e em baixo rendimento, mudamos as condições de reação e tentamos preparar o hidrocarboneto **58** em duas etapas, baseado no mecanismo de desoxigenação proposto por Tatsuno.³³ Submetemos o éster sulfônico **56** à reação com NaI em DMF, usando radiações de microonda, para obtermos o iodeto correspondente **57**. Após 5 min todo o éster **56** havia sido consumido e caracterizamos o composto **57** por RMN ^1H . No espectro (E-049) verificamos ausência do sinal da metila do grupo mesila e observamos os sinais dos hidrogênios metilênicos H-18 em δ 3,24 e 3,37 ($J = 9,9$ Hz).

Esquema 2.23. Preparação do intermediário iodado **57**.



Em seguida submetemos o iodeto **57** a redução com Zn, usando radiações de microonda. Para nossa surpresa não houve reação, mesmo deixando reagir por um período de até 50 min. Nós fizemos essa mesma reação usando ultrasom mas também não houve reação.

A despeito das diferentes condições de reação testadas para promover a remoção reductiva do grupo tosila ou mesila, usando NaI/Zn para obter o hidrocarboneto **43**, os rendimentos sempre foram baixos. Em busca de uma

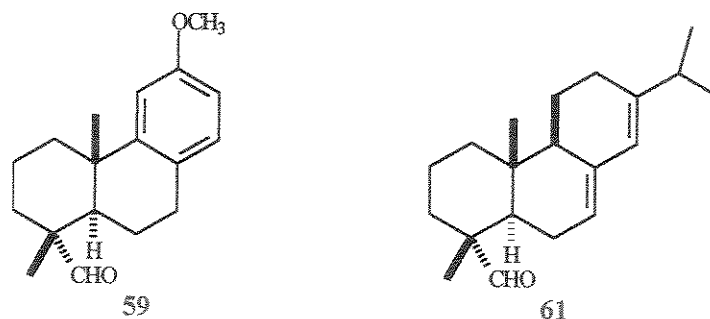
rota sintética satisfatória encontramos na literatura vários procedimentos para redução de carbonila ao hidrocarboneto correspondente. As condições ácidas da redução de Clemmensen, por exemplo, nem sempre são compatíveis com outros grupos funcionais. Para evitar essas incompatibilidades surgiram outros métodos como a redução de Wolff-Kishner.⁴⁴ Têm sido desenvolvido também, ao longo dos anos, novos reagentes para redução de carbonila ao seu correspondente hidrocarboneto que apresentam tolerância para a presença de outros grupos funcionais. Entre esses métodos de redução podemos citar o uso de catecolborano (perigoso e caro), níquel de Raney, triclorosilano-trialquilamina e hidretos de metais, entre outros. Muitos desses métodos têm, infelizmente, algumas desvantagens em relação a sua aplicabilidade, seletividade, inconveniências operacionais e toxicidade. Recentemente Gadhwal⁴⁵ introduziu uma modificação na redução de Wolff-Kishner onde a reação foi feita sob radiação de microondas.^{46,47} Essa metodologia é simples, barata, reprodutível, tempo de reação curto e com excelente rendimento (75-97%), além da formação de poucos subprodutos indesejáveis.

Assim motivados pelos resultados obtidos por Gadhwal,⁴⁵ decidimos experimentar a reação de redução de Wolff-Kishner modificada.

2.3.2 - MÉTODO DE WOLFF-KISHNER MODIFICADO⁴⁵

A nova estratégia para desoxigenação do carbono em C-18 foi testar a redução de Wolff-Kishner sob radiação de microondas. Esse método foi testado primeiro com os modelos 59 e 61 para preservar o composto 41, em vista das várias etapas necessárias para sua preparação.

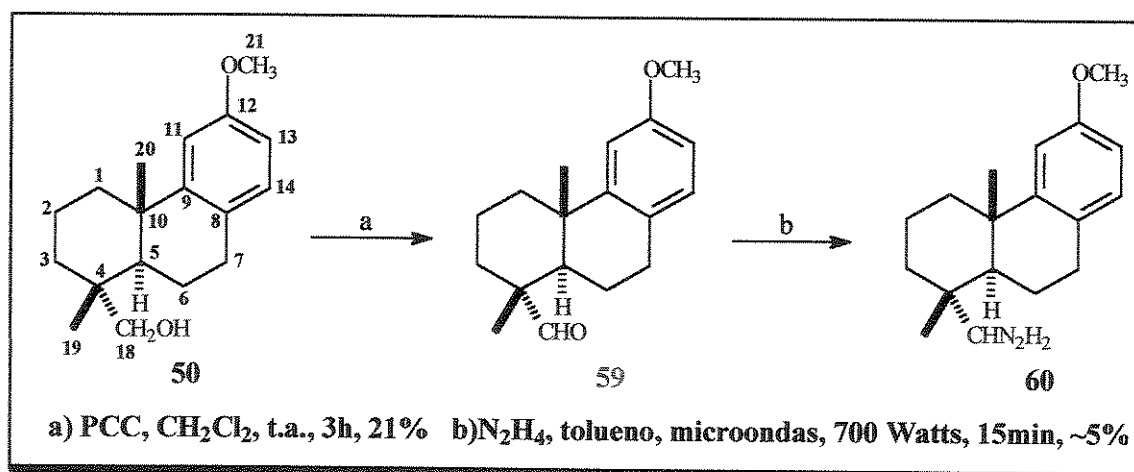
Figura 2.08. Modelos usados para estudar a redução de Wolff-Kishner modificado.



2.3.2.1 - Reação de redução de Wolff- Kishner usando o modelo **59**

Nesta nova sequência usamos o modelo **59** para testar a reação de Wolff-Kishner modificada, que foi preparado a partir do álcool **50**.

Esquema 2.24. Reação de redução de Wolff- Kishner modificada usando o modelo **59**.



Assim, submetemos o álcool **50** a reação de oxidação com PCC suportado em alumina neutra (1,6 equiv.)⁴⁸ à temperatura ambiente. Monitoramos a reação por CCD durante três horas e observamos, além da formação do produto esperado **59**, a formação de vários subprodutos em pequenas concentrações e o material de partida. Após manipulação da reação e purificação por cromatografia de coluna em sílica gel obtivemos o aldeído **59**,

instável, em apenas 21% de rendimento. O baixo rendimento se deve provavelmente à decomposição do aldeído durante o tratamento da reação e/ou na purificação por cromatografia de coluna em sílica gel. Devido a essa instabilidade caracterizamos o aldeído **59** apenas pelo seu espectro de RMN ^1H (**E-050**). No espectro verificamos um singlete em δ 9,80 atribuído ao hidrogênio do grupo aldeído e o desaparecimento dos sinais de H-18 de **50**.

Em seguida tratamos o aldeído **59**, sem previa purificação, com hidrazina hidratada (51%) em tolueno,⁴⁵ sob radiação de microondas por 15 minutos. Monitoramos a reação por CCD até o consumo total do material de partida. Após manipulação e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, obtivemos a hidrazona **60** em baixíssimo rendimento (~5%). Paralelamente seguimos a sequência de síntese indicada no Esquema 2.25.

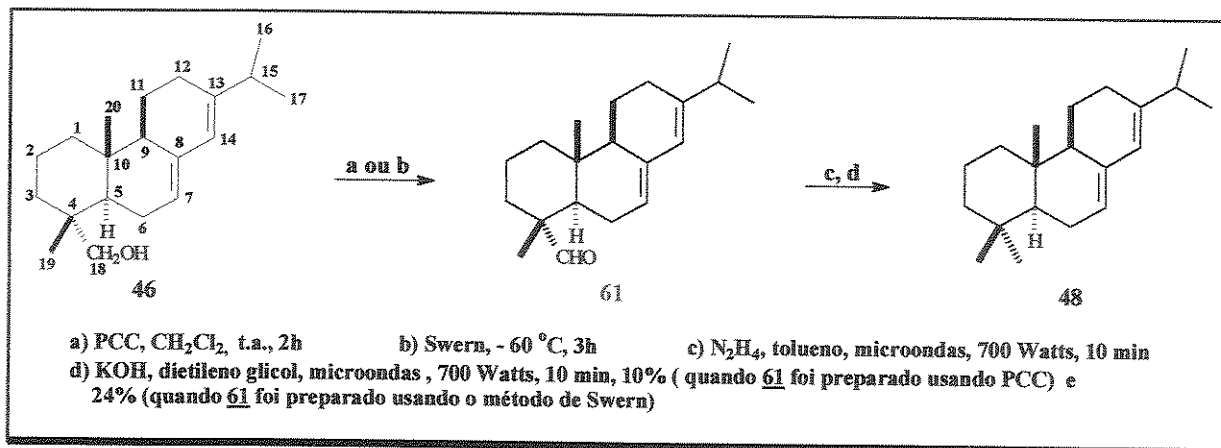
2.3.2.2 - Reação de redução de Wolff- Kishner usando o modelo 61

Um outro modelo usado na experimentação da redução de Wolff-Kishner modificada foi o composto **61**, que foi preparado a partir do álcool **46** como mostrado no Esquema 2.25.

Convertemos o álcool **46** no aldeído **61** em rendimento de ~ 61%, usando tanto PCC suportado em alumina neutra⁴⁸ quanto o método de Swern.⁴⁹ Monitoramos essa reação por CCD e observamos além da formação do aldeído **61**, o material de partida e vários subprodutos. O aldeído **61** também se mostrou instável no decorrer do tempo como observado para o aldeído **59**. Notamos que durante a purificação, por coluna de sílica gel, começaram a aparecer outras manchas, na placa CCD, que não haviam sido observadas antes de submeter à cromatografia em coluna. A diferença entre as duas metodologias é que com PCC a reação é mais rápida enquanto que a

manipulação da reação de Swern é mais fácil evitando a decomposição do aldeído. Isso pôde ser observado no rendimento final, como iremos comentar mais adiante, da síntese do hidrocarboneto **48**.

Esquema 2.25. Reação de redução de Wolff- Kishner modificada usando o modelo **61**.



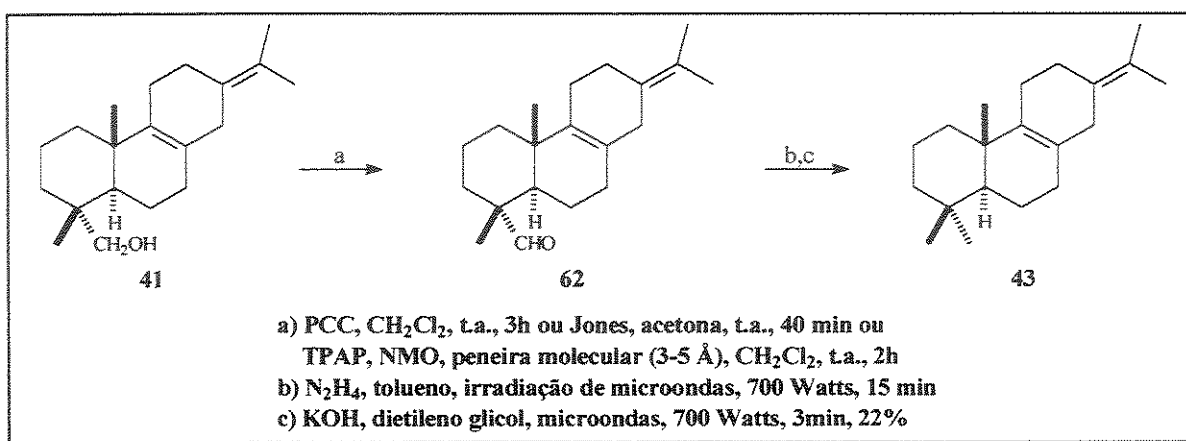
Confirmamos a obtenção de **61** através da análise do seu espectro de RMN ¹H (**E-051**), onde observamos um singlete em δ 9,22 referente ao hidrogênio do grupo aldeído.

Uma vez obtido o aldeído **61**, o submetemos a reação com hidrazina hidratada (80-90%), em tolueno, sob radiação de microondas. Após o consumo de **61**, o solvente foi apenas evaporado com ar comprimido e a hidrazona bruta obtida foi em seguida submetida a tratamento com KOH, em dietileno glicol, sob radiação de microondas. Após a purificação do produto bruto por coluna de sílica gel obtivemos o hidrocarboneto **48** com rendimento de apenas 10% a partir do aldeído obtido pela oxidação com PCC e, 24% a partir do aldeído obtido pelo método de Swern.

2.3.2.3 - Reação de redução de Wolff- Kishner usando o composto 41

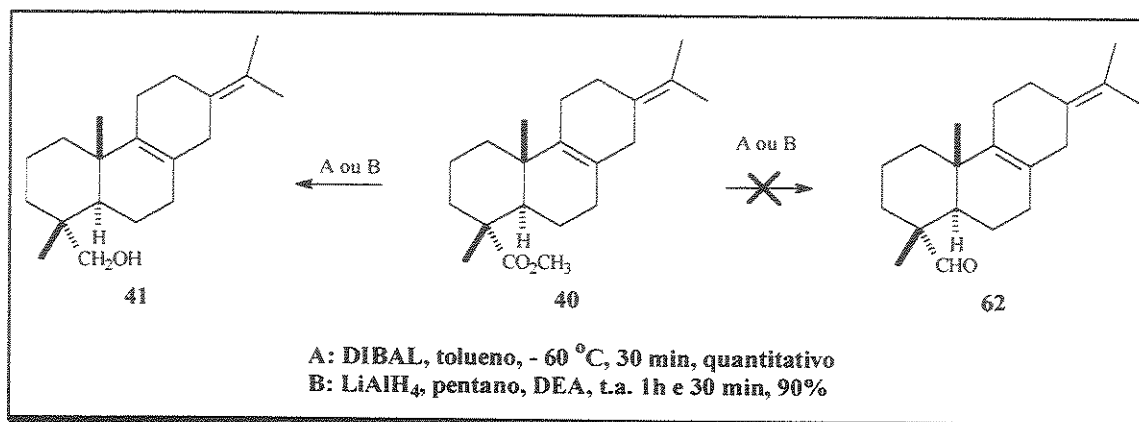
Apesar dos resultados nada animadores usando os modelos **59** e **61**, decidimos testar estas reações com o composto **41** em função do curto tempo disponível para finalizar o projeto de pesquisa.

Esquema 2.26. Reação de redução de Wolff- Kishner modificada usando o composto **41**.



A primeira etapa de síntese com o composto **41** (Esquema 2.26) foi a preparação do aldeído **62**. Na literatura existem vários métodos descritos para obter diretamente o aldeído a partir de um éster. No intuito de reduzir as etapas na preparação de **62**, testamos dois reagentes. Assim, submetemos o éster **40** à reação de redução tanto com DIBAL⁵¹ quanto com LiAlH₄/DEA,⁵² mas nenhuma delas conduziu ao aldeído **62** esperado mas sim, ao álcool **41**.

Esquema 2.27. Métodos diretos para obter o aldeído **62** a partir do éster **40**.



Desta forma resolvemos submeter o álcool **41** a reação de oxidação com vários reagentes. Quando usamos PCC como oxidante, a reação levou a resultados semelhantes aos obtidos anteriormente com os dos modelos **59** e **61**. No entanto, quando usamos o reagente de Jones^{48b,52} como oxidante, a reação ocorreu de forma mais rápida do que com PCC, mas observamos os mesmos problemas obtidos durante a manipulação, ou seja, a sua decomposição. Já a reação do álcool **41** com TPAP/NMO⁵³ em CH₂Cl₂ mostrou ser o melhor procedimento para obtenção do aldeído **62**, pois observamos consumo total do material de partida e houve formação de menos subprodutos. O aldeído **62** também se mostrou instável como observado para os aldeídos anteriores, **59** e **61**, e assim este foi transformado sem prévia purificação, na hidrazona **63** através da reação com hidrazina hidratada (80-90%), em tolueno, sob radiação de microondas. Em seguida, tratamos a hidrazona bruta com KOH em dietileno glicol, também sob radiação de microondas que forneceu o hidrocarboneto **43** em rendimento apenas razoável de 22%.

Diante dos resultados pouco promissores e, durante a reavaliação de nossa pesquisa até o momento, Coates⁴² publicou um estudo minucioso sobre

a reação de desoxigenação de C-18 de ácidos resínicos (abietadieno, levopimaradieno, palustradieno e neoabietadieno) aplicando três diferentes métodos: a) redução de aldeído via tosilhidrazona com catecol borano, b) redução do grupo feniltiometil com Li/NH₃ e c) redução de tosilatos e mesilatos com NaI/Zn. Nesse artigo, os autores tecem comentários sobre as mesmas dificuldades obtidas por nós na reação de desoxigenação de tosilato utilizando o protocolo descrito por Tatsuno, e também da dificuldade de realizar a oxidação do álcool em C-18 para o aldeído correspondente. O baixo rendimento obtido na etapa de oxidação do álcool usando tanto PCC (44%) quanto o método de Swern (53%) se deve, segundo os autores, à reação competitiva entre a oxidação do álcool e oxidação alílica do dieno conjugado. Outro problema relatado foi a dificuldade encontrada na purificação do aldeído. Parte dessas dificuldades já haviam sido relatadas também por Cambie³², em uma das etapas de conversão do ácido abiético em análogos de odorantes de âmbar gris. Esse autor relata que conseguiu oxidar o álcool **41** para o aldeído **62**, utilizando PCC, em apenas 37% de rendimento.

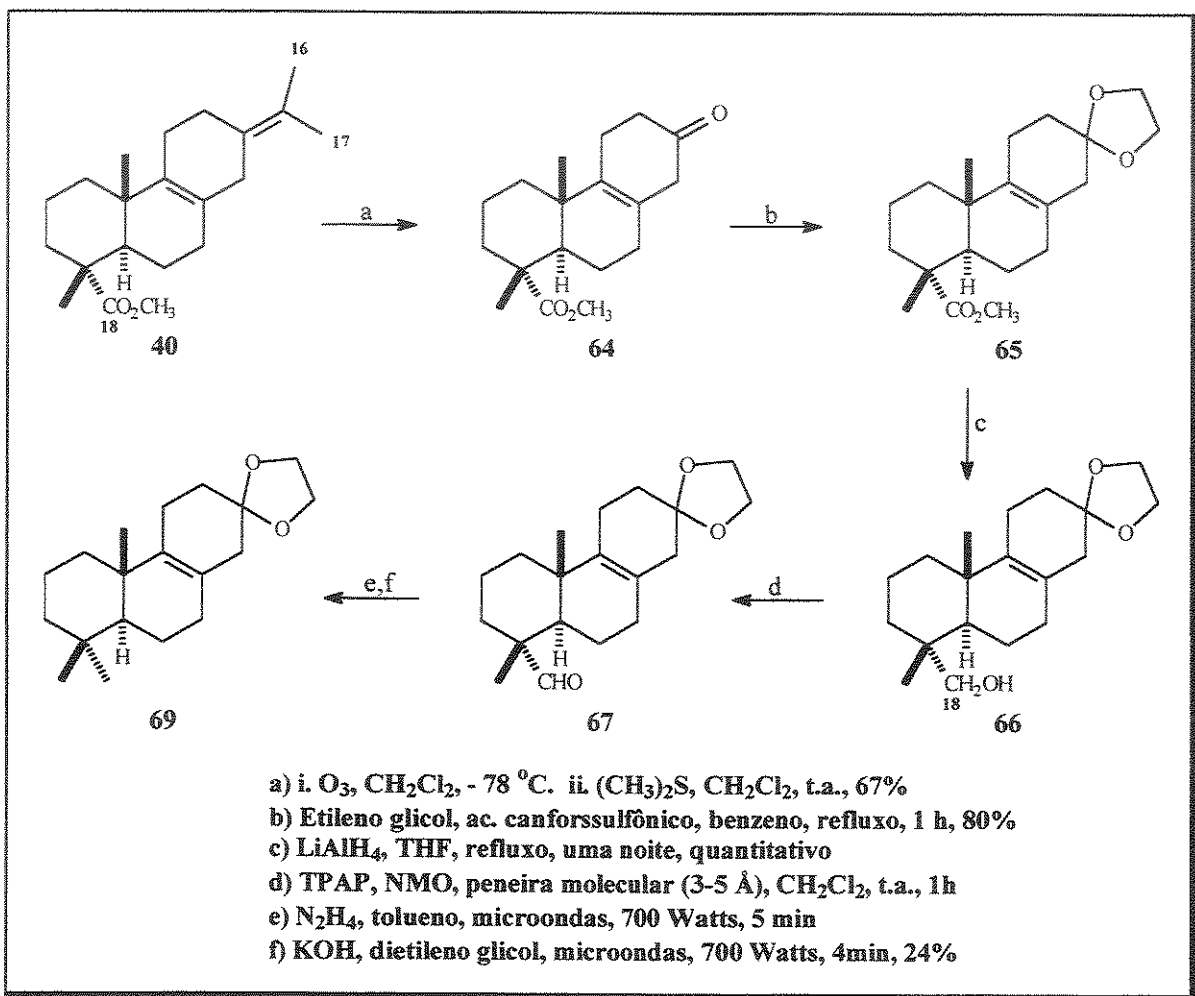
2.3.2.4 - Reação de redução de Wolff- Kishner modificada usando **67**

Ainda com intuito de explorar a reação de Wolff-Kishner modificada e considerando a observação feita por Coates,⁴² resolvemos desta vez usar o aldeído **67**, obtido conforme mostrado no Esquema 2.28.

Iniciamos a nova rota de síntese do composto **69** com a reação de ozonólise do éster **40** em CH₂Cl₂ para fornecer o ozonídeo que em seguida foi reduzido com (CH₃)₂S para resultar na cetona **64**, com 67% de rendimento. No espectro de IV de **64** (**E-052**) observamos uma banda de absorção intensa em 1723 cm⁻¹ referente às duas carbonilas. No espectro de RMN ¹H (**E-053**) observamos o desaparecimento dos sinais dos dois grupos metila em δ 1,65 e

1,67. Já no espectro de RMN ^{13}C (**E-054**) observamos o sinal referente ao grupo carbonila de cetona em δ 211,5 e por espectrometria de massas (**E-055**) observamos o pico do íon molecular em m/z 290 (78%). Os dados espectroscópicos estão em concordância com os descritos na literatura.³²

Esquema 2.28. Reação de redução de Wolff- Kishner modificada usando o composto **67**.

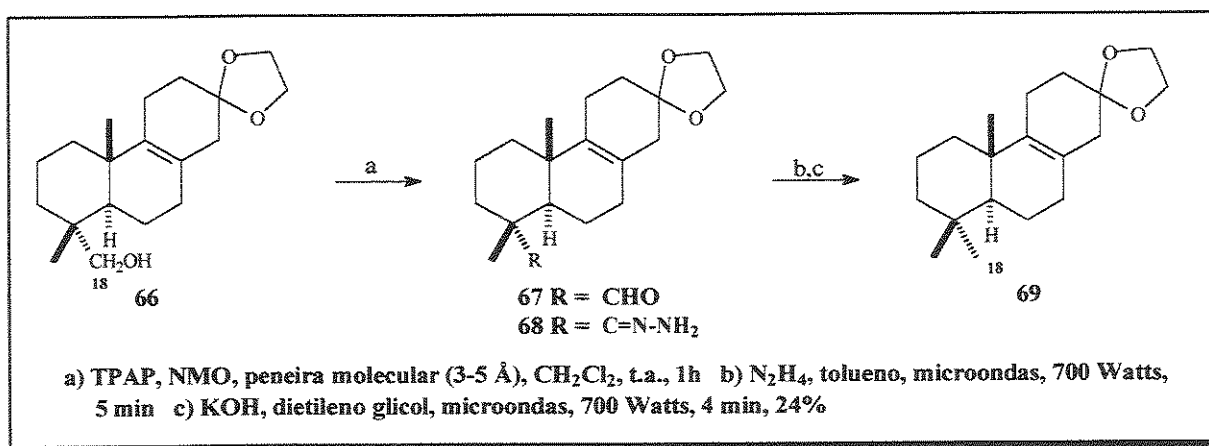


Conforme mostrado na nova proposta (Esquema 2.28), decidimos que o grupo carbonila do composto **64** fosse protegido como acetal para evitar reações indesejáveis. Desse modo protegemos o ceto-éster **64** sob forma de etileno acetal usando etileno glicol e ácido canforssulfônico como catalisador,

em benzeno, e remoção da água como azeótropo por meio de um sistema Dean-Stark.^{41,54} Obtivemos o cetol **65** com 80% de rendimento. No espectro de RMN ¹H (E-056) observamos o sinal relativo aos quatro hidrogênios metilênicos da dioxolano entre δ 3,94-3,98.

Em seguida reduzimos o éster **65** com LiAlH₄ para obtermos o álcool **66** em rendimento quantitativo. No espectro de IV (E-057) de **66** observamos um sinal de absorção característico para álcoois em 3448 cm⁻¹. No espectro de RMN ¹H (E-058) observamos facilmente os sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos H-18 em δ 3,17 e 3,41 (*d*, *J* = 11,0 Hz). Já no espectro de RMN ¹³C (E-059) observamos o deslocamento químico do carbono metilênico C-18 em δ 72,3, enquanto que por espectrometria de massas (E-061) observamos o pico do íon molecular em *m/z* 306 (82%).

Esquema 2.29. Primeiro método de preparação do hidrocarboneto **69**.



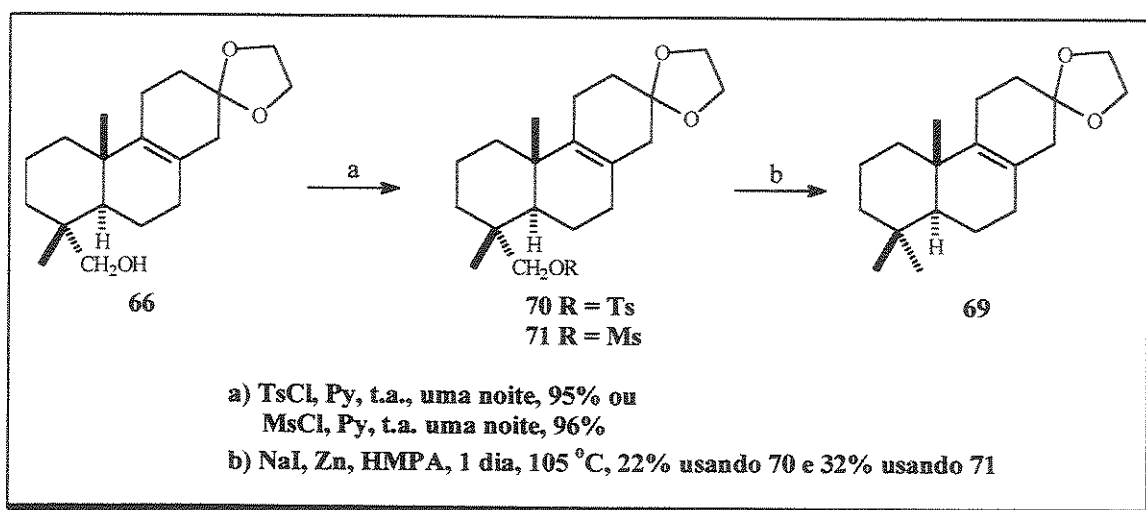
Prosseguindo a seqüência sintética, efetuamos a reação de oxidação do álcool **66** com TPAP⁵³ em quantidade catalítica utilizando NMO como co-oxidante, em CH₂Cl₂, à temperatura ambiente. Por uma questão prática o aldeído **67** não foi caracterizado e assim, transformamos o aldeído impuro na hidrazona **68** sob radiações de microonda. Em seguida a hidrazona **68** foi

transformada no hidrocarboneto **69**, também sob radiação de microondas com rendimento de 24% (a partir do álcool **66**). No espectro de IV (E-062) observamos a ausência do sinal de absorção característico para álcoois na região de 3700-3100 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H (E-063) do hidrocarboneto **69** verificamos um sinal do grupo metila em δ 0,87 atribuído ao H-18. Já no espectro de RMN ^{13}C (E-064) observamos a presença de um novo grupo metila em δ 33,2 referente ao C-18. No espectro de massas (E66) detectamos o íon molecular em m/z 290 (75%)

2.3.3 - PROTOCOLO DE TATSUNO⁴²

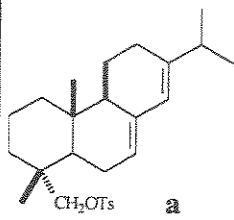
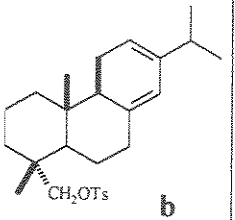
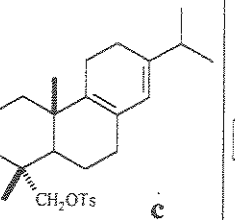
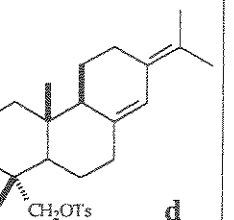
Em vista dos bons resultados obtidos por Coates⁴² na remoção reductiva do éster sulfônico usando o método de Tatsuno, resolvemos experimentar novamente a redução dos compostos tosilado e mesilado **70** e **71** com NaI/Zn em HMPA.

Esquema 2.30. Redução de **70** e **71** seguindo o protocolo de Coates.⁴²



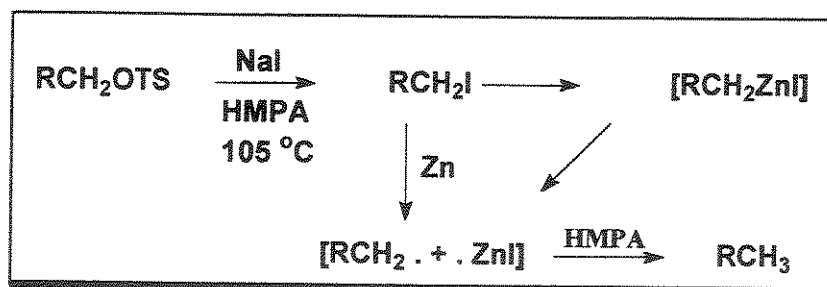
Desta forma submetemos o álcool **66** à reação com TsCl/Pi para obter o éster sulfônico **70** com rendimento de 95%. Nos espectros de RMN ^1H (E-067) e RMN ^{13}C (E-068) observamos os sinais do grupo toсила em δ 2,45 (H-27, metila), 7,2-7,8 (hidrogênios aromáticos) e 21,7 (C-27), 123-145 (carbonos aromáticos) respectivamente. Também submetemos o álcool **66** à reação de mesilação com MsCl/Pi para fornecer o éster metano-sulfônico **71** com 96% de rendimento. Nos espectros de RMN ^1H (E-070) e RMN ^{13}C (E-071) observamos o sinal característico da metila do grupo mesila em δ 3,00 e 36,9, respectivamente. Na última etapa para obtenção do hidrocarboneto **69**, submetemos tanto o produto tosilado **70** quanto o produto mesilado **71** à reação de redução com NaI/Zn em HMPA por 24 horas. Obtivemos o hidrocarboneto **69** em baixo rendimento (22% e 32%) recuperando-se desta vez o material de partida. Vale a pena ressaltar que Coates⁴² relatou ter conseguido bons rendimentos (Tabela 2.01) nas clivagens redutivas dos compostos tosilados (**a**, **b**, **c** e **d**), derivados de ácidos resínicos do tipo abietano, (Zn/NaI em HMPA a 105 °C).

Tabela 2.01. Clivagens redutivas de ésteres tosilados de ácidos resínicos.⁴²

Composto	 a	 b	 c	 d
Tempo de reação (dia)	1	1	2	1
Rendimento (%)	74	68	48	70

Coates⁴² também relatou um estudo feito sobre essa reação usando outros solventes (DMF, diglima e diglima-HMPA), mas os resultados não foram bons. Nesse trabalho ele ressaltou a importância do HMPA e propõe que a reação de redução do éster tosilato (Esquema 2.31) esteja ocorrendo por um mecanismo S_N2, formando-se em primeiro lugar o composto iodado seguido pela transferência de elétrons do zinco. O HMPA doaria o átomo de hidrogênio a um intermediário radical livre.

Esquema 2.31. Mecanismo da reação de redução usando HMPA proposto por Coates.⁴²



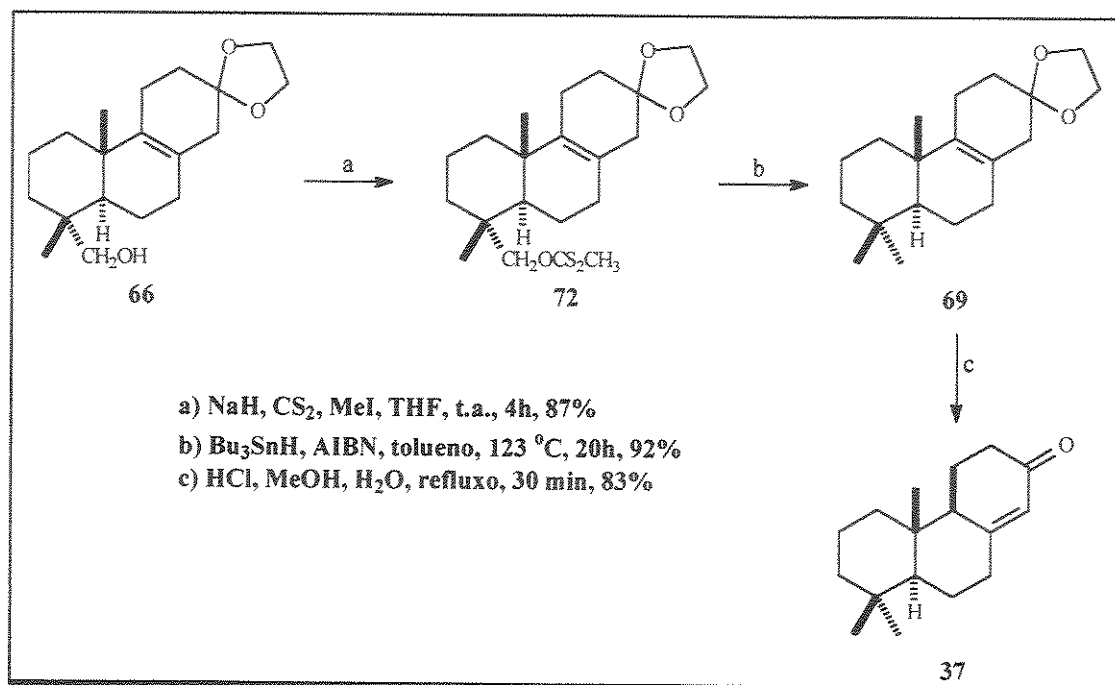
Como não conseguimos melhorar as condições de reação, decidimos investigar, como uma última abordagem sintética, a redução de Barton com a finalidade de sintetizarmos a enona **37**.

2.3.4 - MÉTODO DE BARTON⁵⁵

Em 1975, Barton⁵⁵ descreveu uma nova reação radicalar para a desoxigenação de álcoois, especialmente álcoois secundários para ser aplicada no campo dos antibióticos aminoglicosídeos. A desoxigenação de álcoois secundários pela redução de derivados de ésteres ditiocarbonato com (n-Bu)₃SnH tem mostrado ser uma reação de muito valor na síntese e modificação de produtos naturais. Também foi observado que ésteres derivados de álcoois primários, nas condições padrões empregadas para esta reação (refluxo em xileno ou tolueno), são reduzidos com sucesso ao hidrocarboneto desejado.

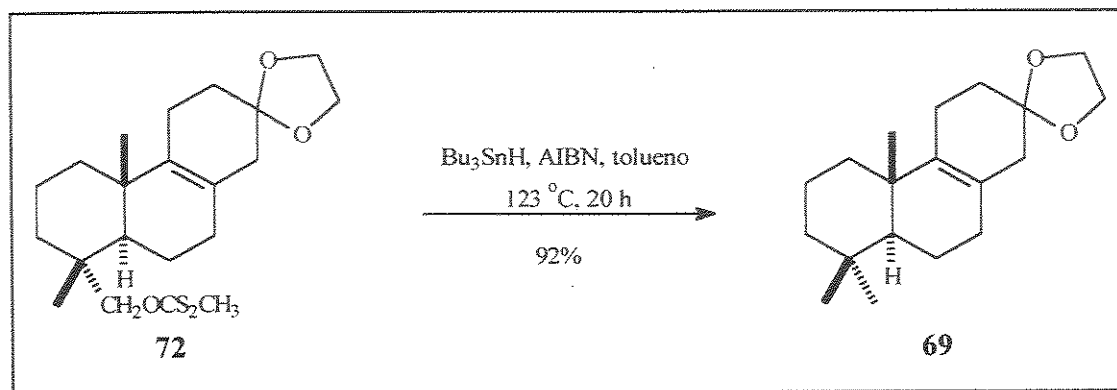
Diante da dificuldade para a obtenção do hidrocarboneto **48** e **69**, resolvemos testar a reação de Barton.

Esquema 2.32. Segunda proposta sintética da enona **37**.⁵⁵



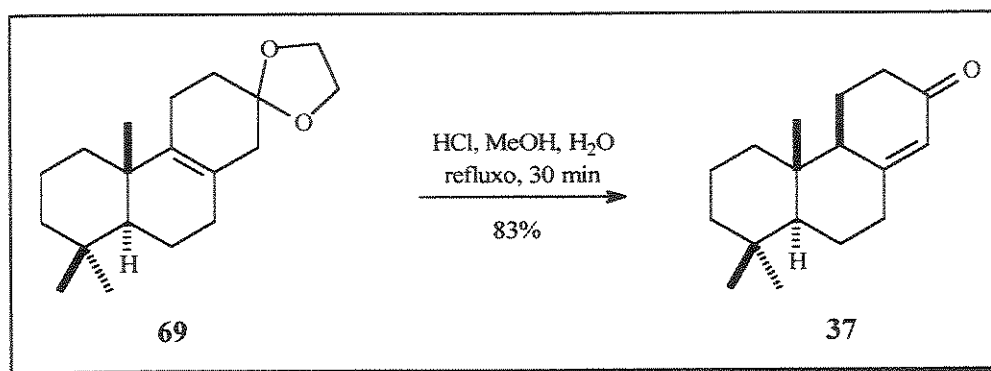
Seguindo a proposta mostrada no Esquema 2.32, submetemos o álcool **66** a reação com NaH/CS₂/CH₃I em THF, à temperatura ambiente, que levou à formação do éster xantato **72** com bom rendimento (87%). No espectro de IV (**E-073**) observamos ausência do sinal de absorção de ν (OH) na região de 3700-3100 cm⁻¹. No espectro de RMN ¹H (**E-074**) do éster xantato **72** observamos um sinal característico da metila do grupo éster xantato em δ 2,56 e no espectro de massas (**E-075**) detectamos o íon molecular em m/z 396 (32%).

Esquema 2.33. Segundo método de preparação do hidrocarboneto **69**.



Na etapa seguinte, submetemos o éster xantato **72** a reação com (*n*-Bu) $_3$ SnH em tolueno, sob refluxo (temperatura do banho = 123°C), usando AIBN* como iniciador radicalar, o qual forneceu o hidrocarboneto **69** com excelente rendimento (92%). Também realizamos essa reação em benzeno, mas o rendimento foi de apenas 32% recuperando o material de partida (50%). Observamos que, quando o AIBN não estava bem seco, a reação leva à formação do álcool **66**.

Esquema 2.34. Reação de desproteção do hidrocarboneto **69**.

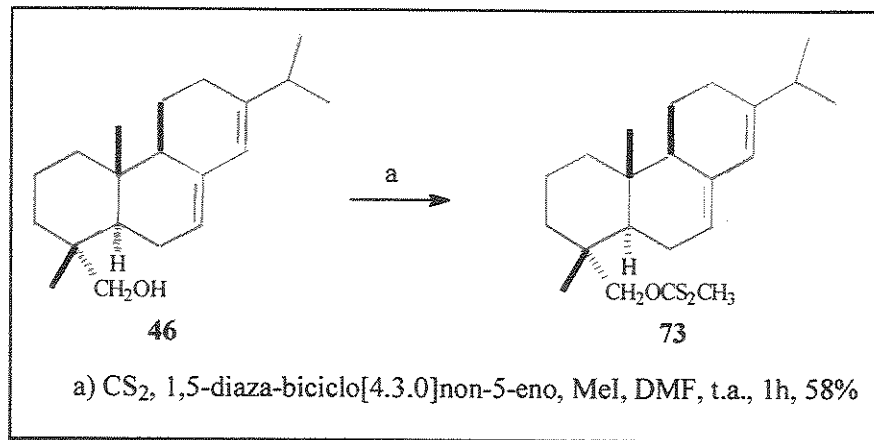


* AIBN = azobisisobutironitrila

Finalmente realizamos a desproteção⁵⁴ do grupo cetel e a isomerização da ligação dupla, em uma única etapa, usando condições ácidas fortes (HCl sob refluxo de metanol e água). A enona desejada **37** foi assim obtida com 83% de rendimento e os dados tanto de RMN ¹H (**E-076**) quanto de RMN ¹³C (**E-077**) conferem com os da literatura.²⁹

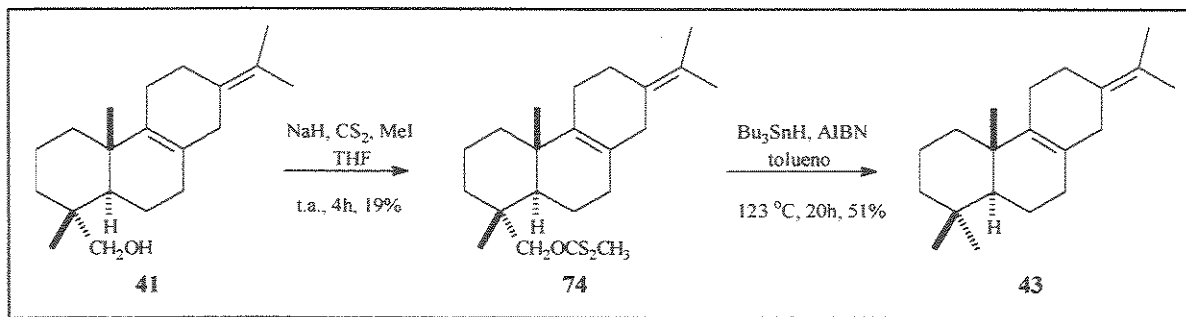
É interessante comentarmos aqui que, Cambie³² sintetizou o éster xantato **73** (Esquema 2.35) a partir do álcool **46** com 58% de rendimento, e que na etapa de redução do xantato **73** com (*n*-Bu)₃SnH em *p*-cimeno a 150 °C, observaram uma mistura complexa de produtos. Relataram também que obtiveram o álcool de partida **46** em rendimento de 63% quando utilizaram AIBN como iniciador radicalar.

Esquema 2.35. Preparação do xantato **73**³²



O baixo rendimento da reação de desoxigenação do C-18 (**42** e **45**) parece estar associado com a presença de um sistema dieno 8,13 (15) no qual o C-14 se encontra duplamente em posição alílica.³² Para confirmar este fato submetemos o álcool **41**, obtido como descrito anteriormente à p.16, à reação de Barton (Esquema 2.36).

Esquema 2.36. Segundo método de preparação do hidrocarboneto **43**.

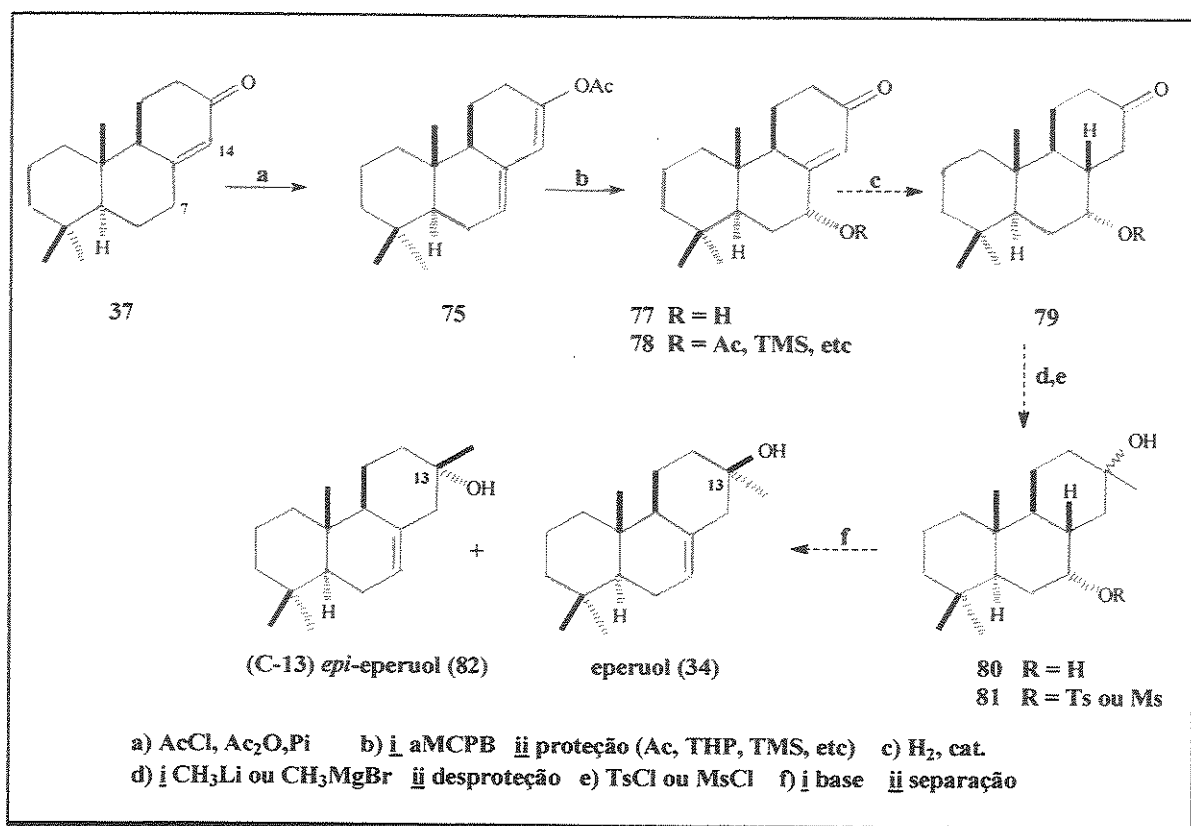


Nesta seqüência (Esquema 2.36) obtivemos o éster xantato **74** com rendimento de apenas 19%, recuperando 56% do álcool **41**. O xantato **74** foi caracterizado através da análise do seu espectro de RMN ^1H (E-079) onde observamos o sinal característico da metila do grupo éster xantato em δ 2,57. Em seguida tratamos o xantato **74** com $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ em tolueno para obtermos o hidrocarboneto **43** em 51% de rendimento. Podemos ver que, de alguma forma, a presença de um metileno duplamente alílico deve influir no rendimento da reação. Embora a segunda etapa de reação procedeu com um rendimento aceitável, consideramos que ainda não é adequado para uma síntese com várias etapas.

2.4 - Reavaliação da primeira proposta sintética do Eperuol (**34**)

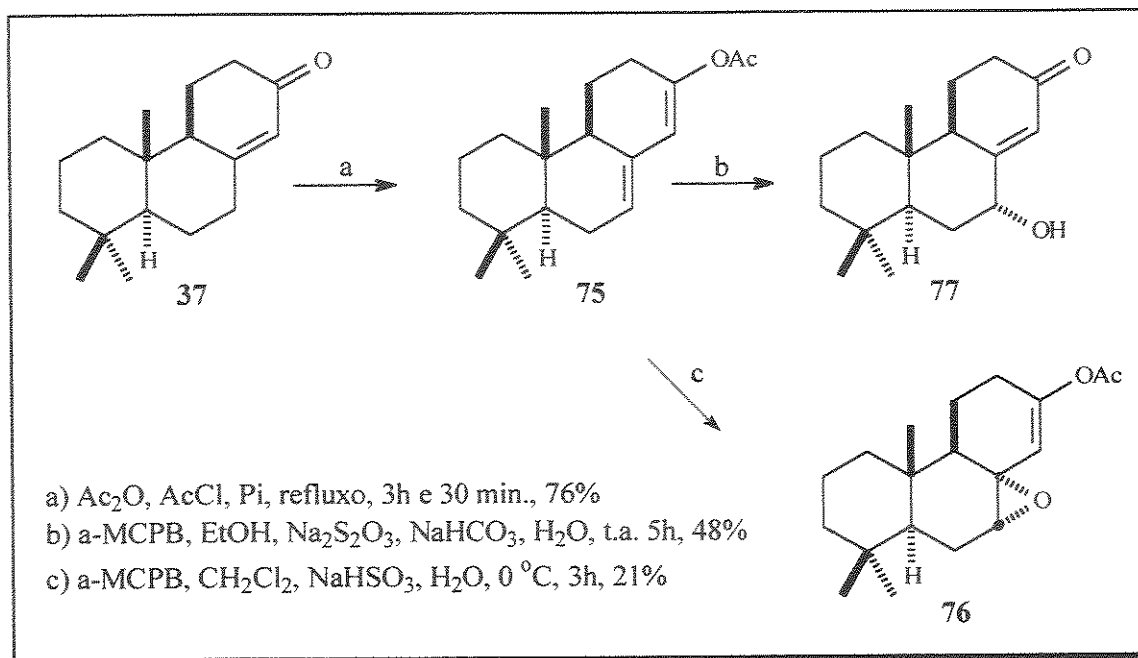
Uma vez obtido a enona **37** demos prosseguimento à síntese do eperuol (**34**) seguindo a proposta mostrada no Esquema 2.37.

Esquema 2.37. Proposta da primeira estratégia sintética do eperuol 34.



Seguindo a sequência mostrada, submetemos a enona **37** à reação com Ac₂O/ AcCl/Pi que forneceu o dienil acetato **75** com 76% de rendimento.⁵⁶ No espectro de IV (**E-080**) observamos sinais de absorção característicos do grupo acetato em 1682 e 1734 cm⁻¹. No espectro de RMN ¹H (**E-081**) de **75** verificamos a ausência do singlete largo em δ 5,84 característico do hidrogênio vinílico H-14 da enona **37** e observamos sinais em δ 5,49 e 5,74 referentes aos hidrogênios olefínicos H-7 e H-14. Também observamos, no espectro, um singlete em δ 2,14 atribuído ao grupo acetato. No espectro de RMN ¹³C (**E-082**) observamos o sinal da carbonila do grupo acetila em δ 169,0 e quatro sinais de carbono sp² entre δ 117-149. No espectro de massas (**E-084**) detectamos o íon molecular em *m/z* 288 (22%).

Esquema 2.38. Preparação da hidroxienona 77.



A seguir, tratamos o dienil acetato **75** com o a-MCPB em CH_2Cl_2 a 0°C para fornecer uma mistura de compostos que após purificação por cromatografia de coluna de sílica gel forneceu o epóxido **76** com um rendimento de 21%. No espectro de RMN ^1H (**E-085**) do epóxido **76** observamos um sinal característico em δ 4,34 que foi atribuído ao H-7.

Na etapa seguinte tentamos abrir o epóxido, em meio ácido, a fim de obtermos a hidroxienona **77**. A reação foi mal sucedida pois observamos, por CCD, a formação de uma mistura complexa de compostos.

Decidimos testar novamente a reação de epoxidação de **75** usando o a-MCPB e etanol como solvente à temperatura ambiente⁵⁷ e para nossa surpresa, esta reação forneceu diretamente a hidroxi enona **77** com 48% de rendimento. No espectro de RMN ^1H (**E-086**) observamos um singlete largo em δ 4,41, característico do hidrogênio H-7, e um dubleto em δ 5,99 referente ao hidrogênio olefínico na posição H-14. No espectro de RMN ^{13}C (**E-087**)

verificamos a presença do carbono carbonílico da cetona em δ 201 e o carbono carbinólico C-7 em δ 71,7.

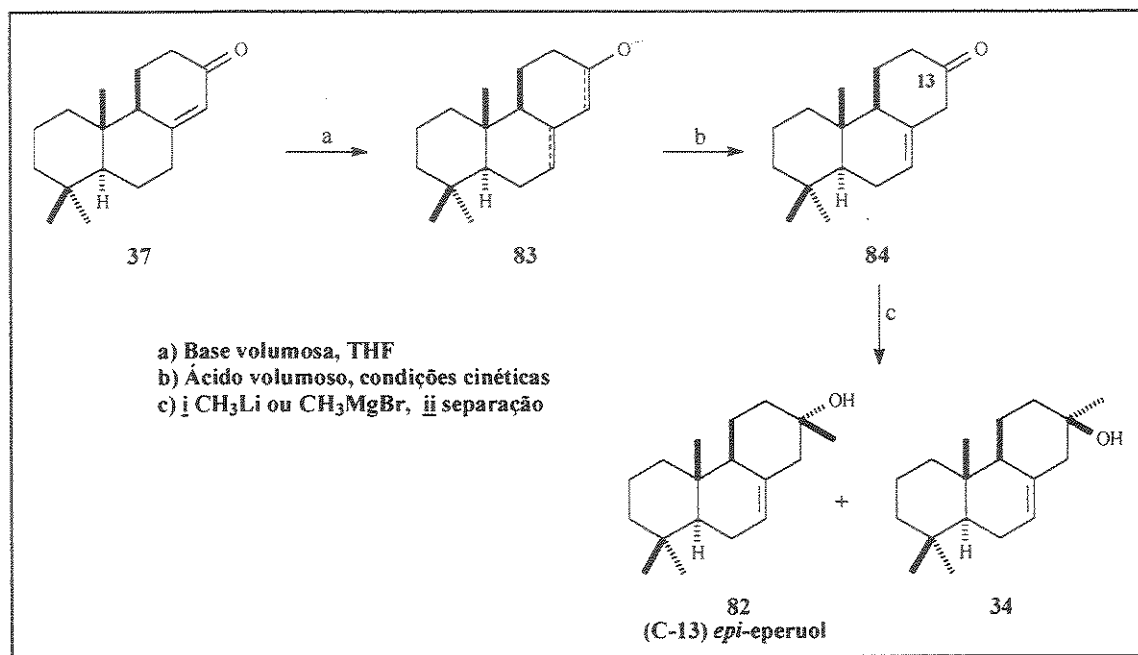
Embora, na seqüência, a reação de proteção da hidroxila do composto 77 fosse arriscada, pelo fato de possuir um grupo cetona conjugado, resolvemos proteger o grupo hidroxila.

Existem vários reagentes que podem ser usados para este propósito e, assim, iniciamos com éter silila. Submetemos o composto 77 à reação com triflato de *tert*-butildimetilsilil (TBSTf) e 2,6- lutidina em CH_2Cl_2 seguindo as condições descritas por Dart.⁵⁸ A reação de proteção forneceu uma mistura de, pelo menos, 4 compostos observados na placa CCD. Após purificação por cromatografia de coluna de sílica gel, conseguimos isolar um composto majoritário, mas não foi possível identificar o produto por análise de RMN ^1H . Devido a esse resultado decidimos, temporariamente, deixar de lado esta seqüência e propormos uma segunda rota de síntese do eperuol (34).

2.5 - Estudo da segunda proposta sintética do Eperuol (34)

Nesta nova rota sintética iniciamos o desenvolvimento da seqüência com a reação de desconjugação da enona 37. Embora esta reação não seja fácil de ser efetuada, devido a fatores como estabilidade da enona e controle cinético para formação do enolato (o qual pode tautomerizar para voltar à forma original), existem precedentes descritos na literatura⁵⁹ de que em meio básico, ou fracamente ácido, a reação de desconjugação pode ser efetuada com sucesso para obter cetona β,γ -insaturada. Caso tivéssemos êxito nesta empreitada, a etapa seguinte seria a introdução de um grupo metila no C-13 do composto 84.

Esquema 2.39. Segunda estratégia sintética do eperuol 34.

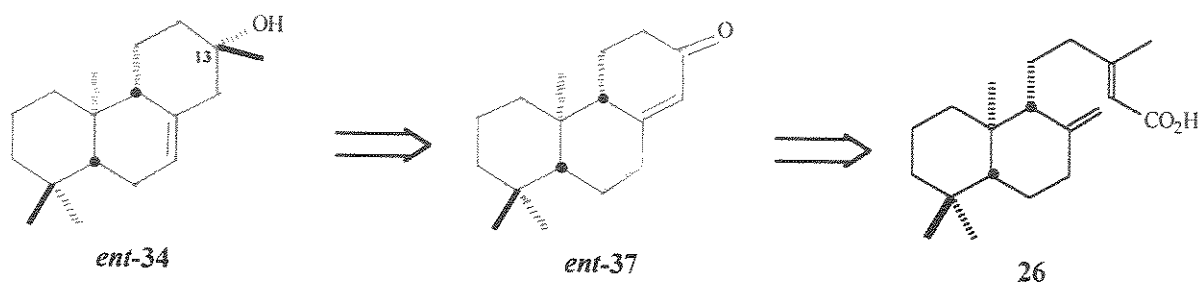


Com estas informações iniciamos a reação de desconjugação da enona **37** utilizando KOH em dimetoxietano (DME).⁶⁰ Após duas horas de reação observamos, por CCD (éter de petróleo/acetato de etila 8:2), o consumo total de todo o material de partida e a formação de um produto menos polar que aparentemente poderia ser a cetona **84**. Para nossa surpresa, após manipulação, recuperamos o material de partida (enona **37**) integralmente, confirmado por RMN ^1H .

Devido a esse resultado insatisfatório e ao tempo curto disponível para concluir o projeto de pesquisa, reavaliamos o nosso plano sintético e resolvemos sintetizar o *ent*-eperuol (*ent*-**34**) a partir do enantiômero da enona **37** (*ent*-**37**).

A principal justificativa para preparação do enantiômero de **37** (*ent*-**37**) é que essa enona seria preparada rapidamente, em poucas etapas, a partir do ácido copálico (**26**) encontrado no óleo de copaíba comercial.

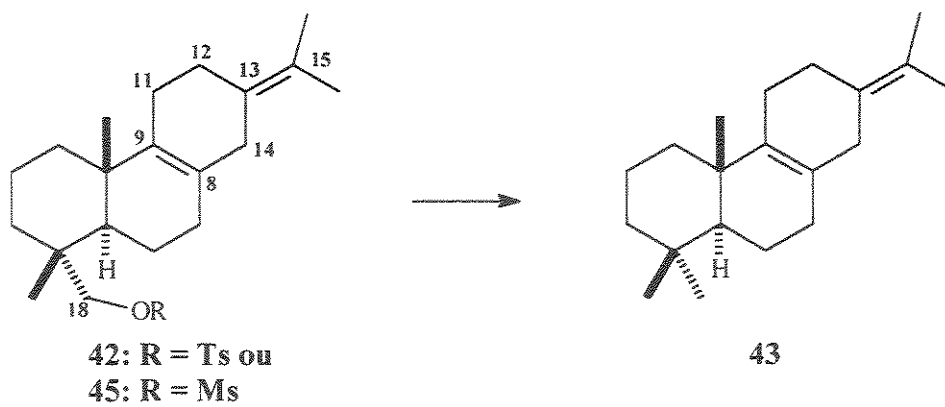
Salientamos que a síntese do *ent*-34, em nada afetará o projeto original para a confirmação da configuração absoluta do produto natural. Apresentaremos essa nova proposta no capítulo a seguir.



3 – Conclusão parcial

Conseguimos preparar satisfatoriamente a enona 37 em nove etapas a partir do ácido abiético (10) em um rendimento total de 15 %. A etapa chave para obtenção de um melhor resultado (rendimento) foi a aplicação da redução de Barton para desoxigenação do carbono C-18.

O rendimento na redução do C-18 utilizando o protocolo descrito por Abad²⁹ não foi reproduzido, a despeito de várias tentativas e de variações nas condições experimentais. Cambie³² também relatou que teve problemas em reproduzir os rendimentos descritos por Abad.²⁹ O baixo rendimento da reação de desoxigenação do C-18 pode ser atribuído a vários fatores dentre eles estéreos e conformacionais como à presença de um sistema dieno 8,13(15) no qual o carbono C-14 é duplamente alílico³² e a presença de um sistema neopentílico, que apresenta um forte impedimento estérico.



Capítulo III

Rotas exploratórias visando a síntese do *ent*-eperuol a partir do ácido copálico

1 – Objetivo

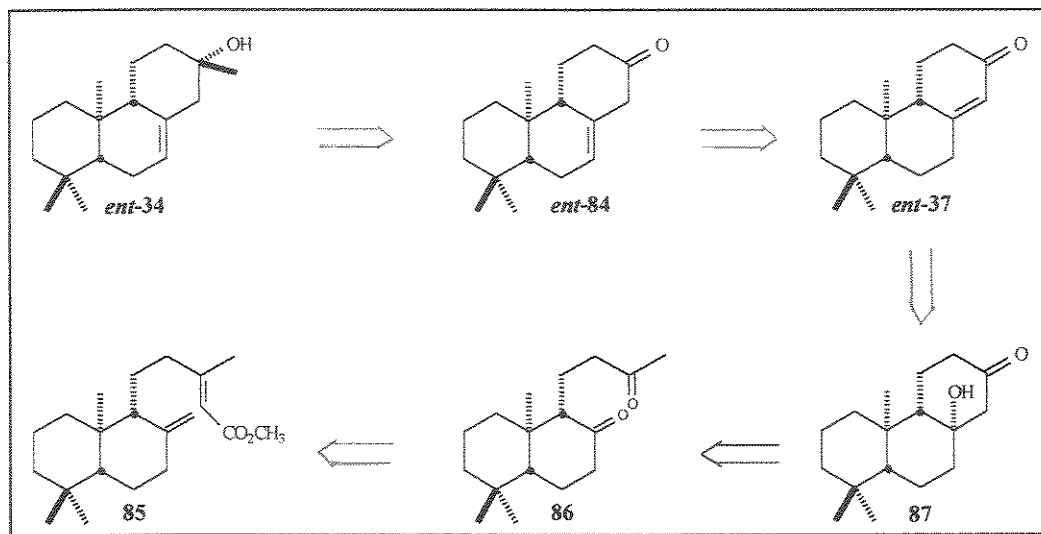
Nosso objetivo nesta etapa do trabalho foi estudar a síntese do enantiômero do eperuol (*ent*-34), a partir do ácido copálico (26), isolado do óleo de copaíba

Salientamos aqui que, a síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34) em nada afetará a confirmação da configuração absoluta do produto natural. Portanto, os objetivos continuam sendo os mesmos.

2 - Análise Retrossintética

Nossa primeira proposta retrossintética para o estudo da síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34) pode ser visualizado no Esquema 3.00. O *ent*-eperuol (*ent*-34) seria obtido após introdução de uma metila no carbono C-13 do intermediário carbonilado *ent*-84, que a princípio seria obtido pela reação de desconjugação da enona *ent*-37. Por sua vez, o *ent*-37 seria preparado após reação de desidratação do ceto-álcool 87, e este seria obtido através da reação de condensação aldólica intramolecular da dicetona 86. A dicetona 86 seria preparada pela reação de ozonólise do copalato de metila (85).

Esquema 3.00. Análise retrossintética para a síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).



3 - Resultados e Discussão

3.1 – Isolamento do material de partida ácido copálico (26)

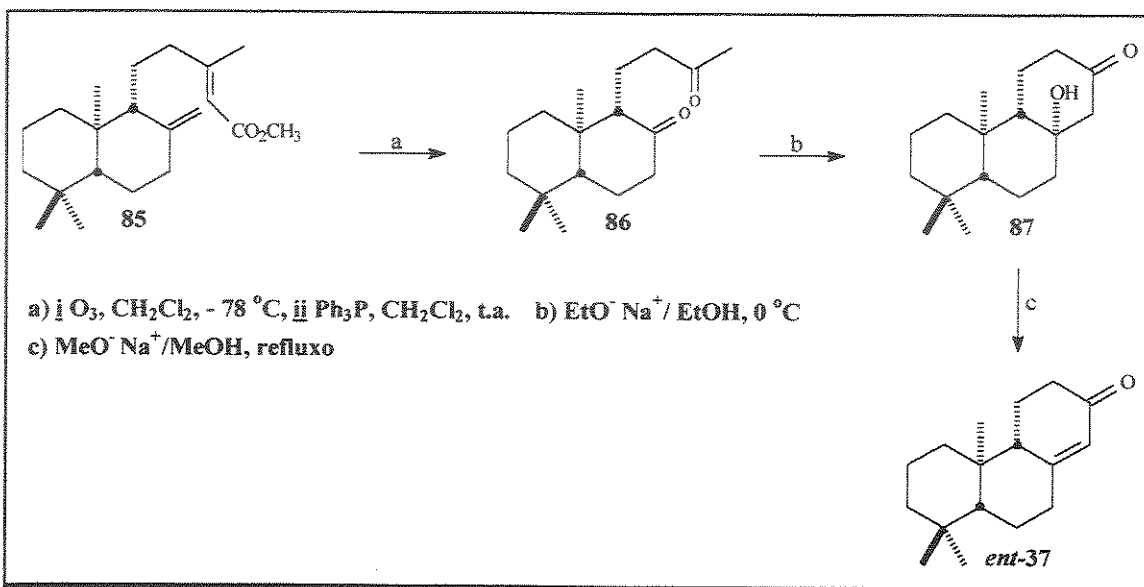
O óleo de copaíba comercial foi submetido a uma extração ácido/base onde a fração ácida contendo como principais constituintes os ácidos copálico (26) e hardwíckico (27), foi reservada para posterior purificação.²⁵

Devido a dificuldade encontrada para separar os ácidos 26 e 27, por apresentarem praticamente os mesmos valores de *r_f* em CCD, optamos por esterificar a fração ácida com excesso de diazometano. A mistura dos ésteres²⁵ foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente *n*-hexano:éter etílico 1%. A obtenção do copalato de metila (85) foi confirmada através da análise dos dados espectrais de RMN ¹H (E-089), ¹³C (E-090) e por comparação com os dados disponíveis na literatura.²⁸

3.2 - Preparação da enona *ent*-37⁶¹

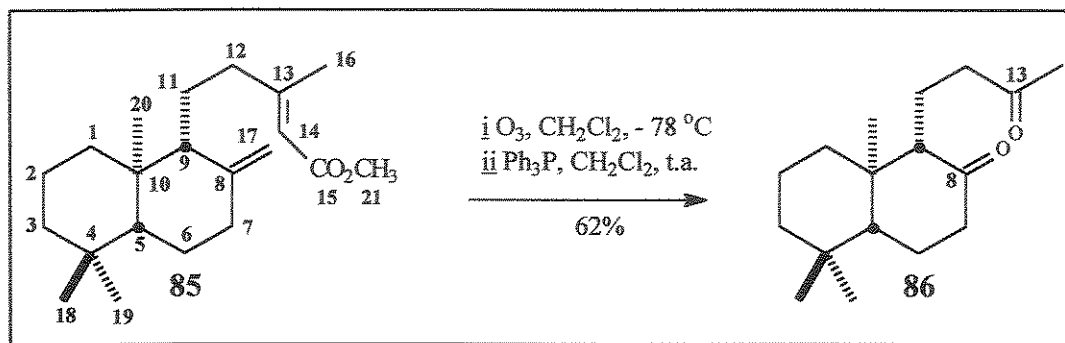
No Esquema 3.01 apresentamos a sequência de síntese da enona *ent*-37, a partir do copalato de metila (**85**), seguindo a metodologia descrita por Nunes.⁶¹

Esquema 3.01. Proposta sintética da enona *ent*-37.



Seguindo a proposta mostrada no Esquema 3.01, o éster **85** foi submetido a reação de ozonólise a -78°C em CH_2Cl_2 para fornecer o ozonídeo que, em seguida, foi reduzido com trifenilfosfina à temperatura ambiente. Após purificação por cromatografia de coluna de sílica gel, a dicetona **86** foi obtida em 62% de rendimento. No espectro de IV (E-092) observamos uma absorção em 1711 cm^{-1} referente as duas carbonilas e no espectro de RMN ^1H (E-093) observamos a ausência dos sinais dos hidrogênios olefinicos H-17 em δ 4,49, 4,84 e da metoxila do éster em δ 3,69. No espectro de RMN ^{13}C (E-094) verificamos sinais de dois grupos carbonilas em δ 209,9 e 212,5. Esses dados estão de acordo com aqueles encontrados na literatura.⁶²

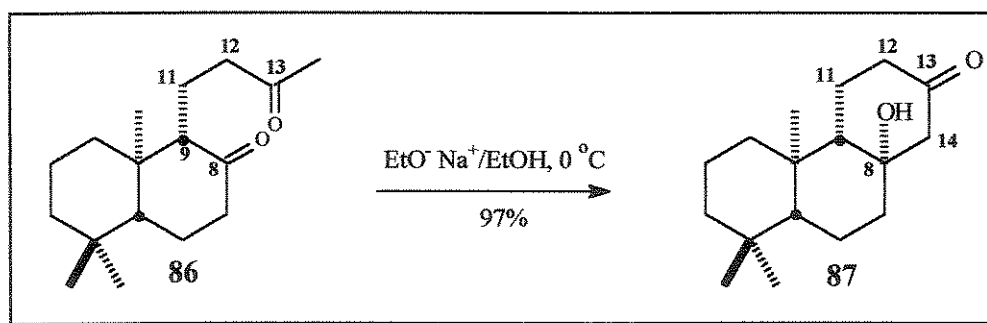
Esquema 3.02. Preparação da dicetona **86**.



As reações de ciclização, via reação de condensação aldólica, catalisada por base levando à formação de anéis de 5 e 6 membros são especialmente favorecidas por entropia e ocorrem facilmente.⁶³ Em muitos casos esse tipo de reação parece ser mais estereosseletiva sob condições de controle termodinâmico (exceto em sistemas acíclicos) que sob condições de controle cinético.

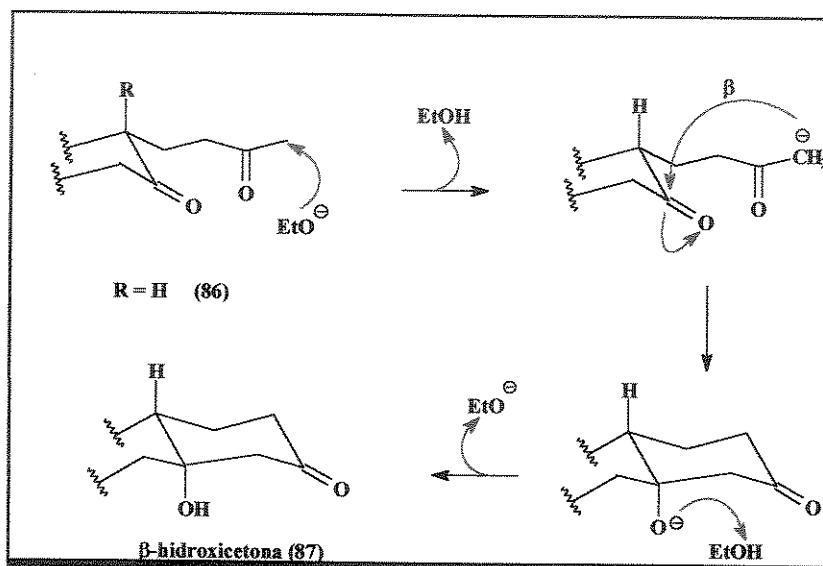
Resolvemos realizar a condensação aldólica intramolecular da dicetona **86** em meio básico⁶⁴ usando solução de etóxido de sódio em etanol anidro a 0°C . Após manipulação adequada do bruto de reação, o cetol **87** foi obtido em 97% de rendimento.

Esquema 3.03. Preparação do cetol **87**.



A presença de um centro estereogênico no C-9 vizinho à carbonila onde ocorre a reação de condensação, pode influenciar a estereoquímica do produto de reação, levando a um processo estereosseletivo. Quando o grupo **R** ligado a esse centro for volumoso, obtém-se o isômero *cis*. Do contrário, quando **R** = H, como no nosso caso, obtém-se o isômero *trans*.⁶⁵ A proposta do mecanismo de reação segue abaixo.

Esquema 3.04. Proposta mecanística para a reação de ciclização da dicetona **86**.

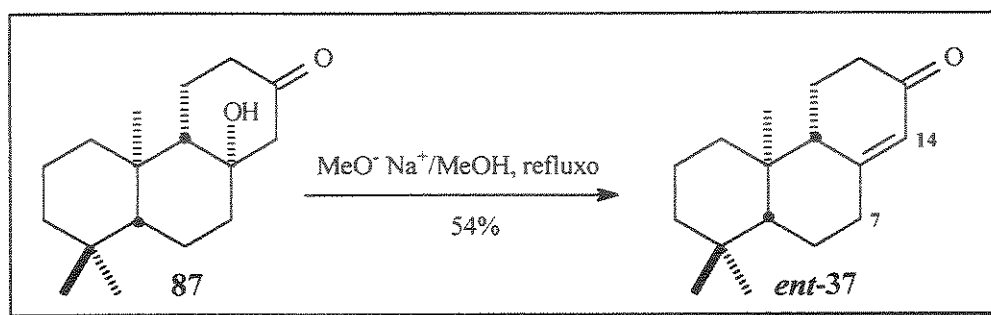


No espectro de IV (E-096) de **87** observamos sinal de absorção de carbonila em 1726 cm^{-1} e um sinal bem intenso na região de 3439 cm^{-1} característico de um grupo OH. No espectro de RMN ^{13}C (E-098) constatamos apenas um sinal de carbono carbonílico de cetona em $\delta\ 210,1$ e também o sinal de carbono carbinólico em $\delta\ 74,9$, atribuído ao C-8.

Realizamos, em seguida, a reação de desidratação do ceto-álcool **87**. Essa reação poderia ser efetuada, a princípio, tanto em meio ácido quanto em

meio básico.⁶¹ Efetuamos a reação em meio básico onde cetó-álcool **87** foi tratada com uma solução de metóxido de sódio em metanol seco.⁶⁵ Após manipulação da reação purificamos o produto bruto por cromatografia de coluna de sílica gel e a enona *ent*-**37** foi obtida com rendimento de 54%.

Esquema 3.05. Preparação da enona *ent*-**37**.

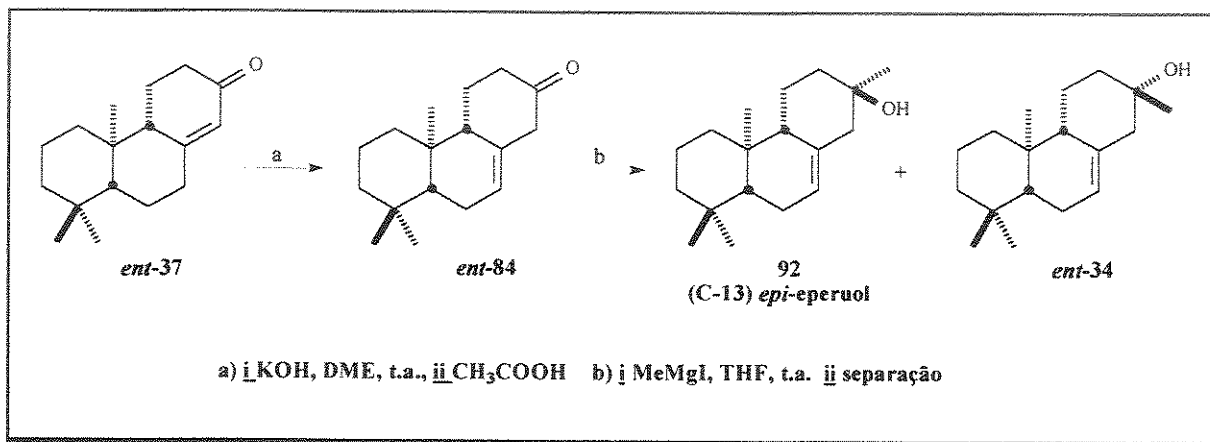


No espectro de IV (**E-100**) da enona *ent*-**37**, observamos absorção em 1670 cm^{-1} atribuída à carbonila de cetona conjugada. No espectro de RMN ^1H (**E-101**) observamos um tripleto largo em δ 5,88 ($J = 1,83 \text{ Hz}$) atribuído ao H-14, o qual acopla a longa distância com os hidrogênios equatoriais em H-7 e H-12. No espectro de RMN ^{13}C (**E-102**) verificamos a ausência do sinal do carbono carbinólico em δ 74,9 e observamos a presença de um sinal de carbono carbonílico mais desprotegido em δ 199,7, além de dois carbonos sp^2 em δ 125,8 e 165,6.

3.3 – Estudo da primeira proposta sintética do *ent*-Eperuol (*ent*-34)

No Esquema 3.06 apresentamos a primeira proposta de síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).^{*} Nesse Esquema observamos que o *ent*-34 poderia ser preparado praticamente em duas etapas, a partir da enona *ent*-37, começando pela reação de desconjugação do *ent*-37 e seguida pela introdução de uma metila no carbono C-13 da cetona não conjugada *ent*-84.

Esquema 3.06. Primeira tentativa de síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).

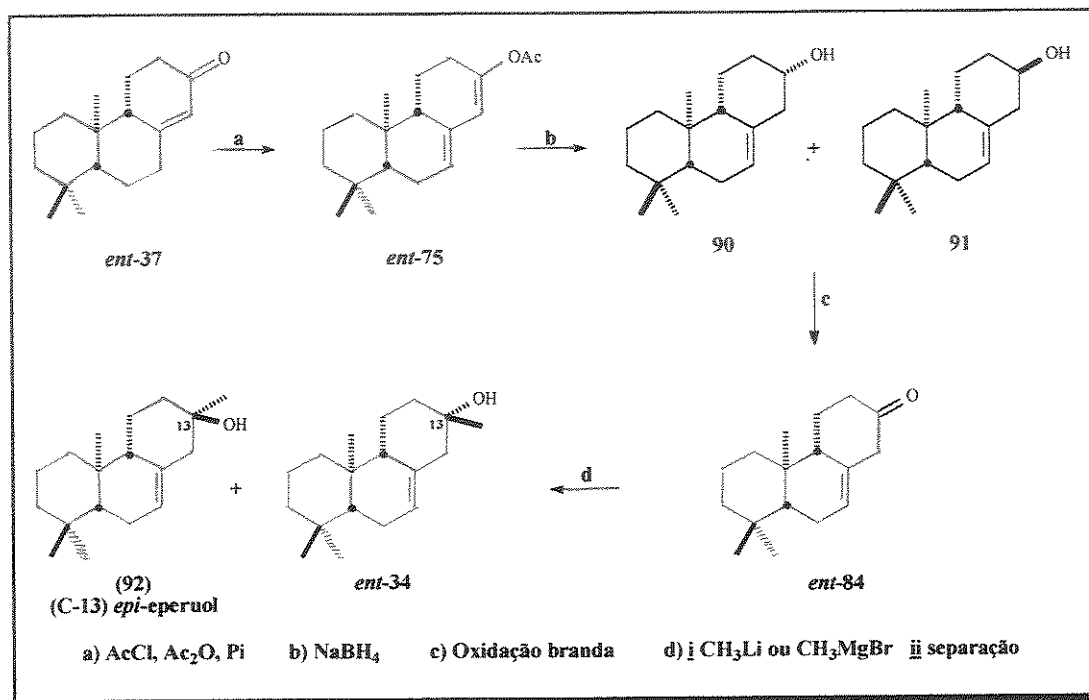


Seguindo a estratégia mostrada no Esquema 3.06, submetemos a enona *ent*-37 à reação de desconjugação com KOH em DME conforme efetuado no Esquema 2.38, mas infelizmente observamos, após duas horas de reação, que a enona *ent*-37 não havia reagido. Deixamos a reação por uma noite à temperatura ambiente e observamos a decomposição da enona *ent*-37. Não foi possível obter dessa forma o composto *ent*-84 desejado e assim decidimos investigar uma segunda rota.

3.4 – Estudo da segunda proposta sintética do *ent*-Eperuol (*ent*-34)

Nesta nova rota sintética o *ent*-eperuol (*ent*-34) seria obtido em quatro etapas a partir da enona *ent*-37 como mostrado no Esquema 3.07.

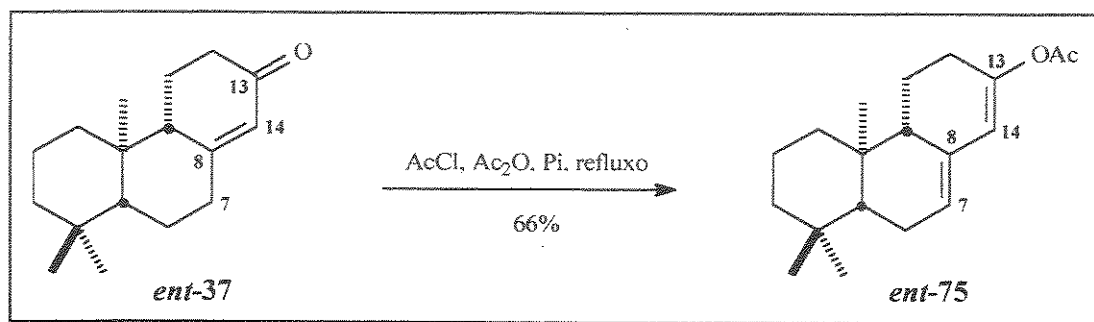
Esquema 3.07. Segunda tentativa de síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).



Seguindo a nova estratégia sintética*, submetemos a enona *ent*-37 à reação de acetilação com Ac₂O/ AcCl/Pi, conforme descrito na obtenção de 75 a partir da enona 37 (p.58), para obter o dienil acetato 89 com 66% de rendimento.

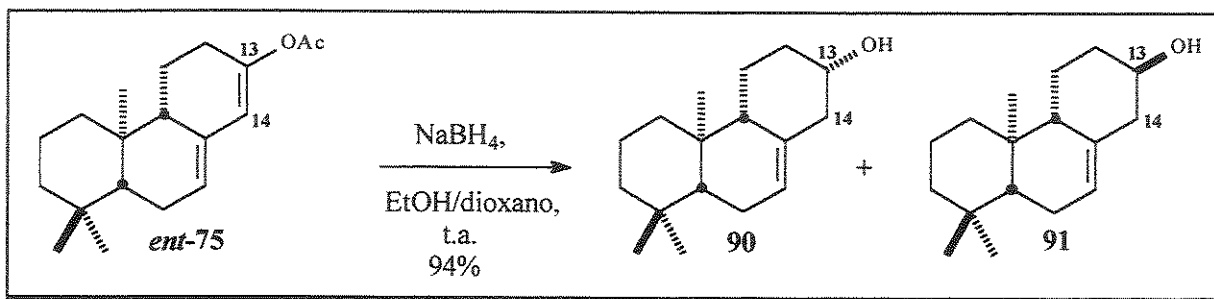
*Esta sequência é na realidade, continuação do estudo mostrado no Esquema 2.39 (p.61).

Esquema 3.08. Preparação do dienil acetato *ent*-75.



No espectro de IV de **89** (E-104) observamos sinal de absorção característico de carbonila do grupo acetila em 1736 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H (E-105) verificamos a presença da metila do grupo acetato em δ 2,14. Também observamos dois sinais de hidrogênios olefínicos: um multipeto em δ 5,50 atribuído ao hidrogênio H-7 e um dubleto largo em δ 5,75 ($J = 2,2\text{ Hz}$) atribuído ao hidrogênio H-14. No espectro de RMN ^{13}C (E-106) observamos o sinal da carbonila do grupo acetato em δ 169,1.

Esquema 3.09. Preparação dos epímeros **90** e **91**.



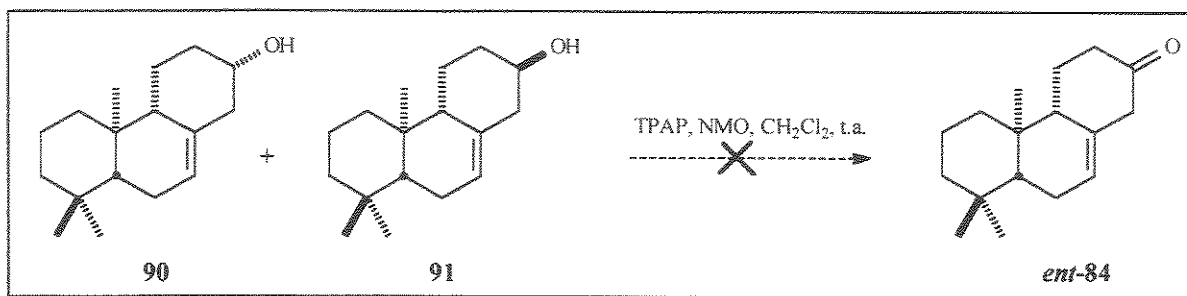
Prosseguindo a sequência sintética, fizemos a redução de *ent*-75 com NaBH_4 em EtOH/dioxano (1:4) à temperatura ambiente e obtivemos uma

mistura de álcoois **90** e **91** com rendimento de 94 % na proporção de 1:7, respectivamente.

Nos espectros de IV de **90** (E-109) e **91** (E-111) observamos um sinal de absorção característico para álcoois em 3261 cm^{-1} e 3318 cm^{-1} , respectivamente. A estereoquímica do centro C-13 dos epímeros foi determinada por RMN ^1H através da constante de acoplamento. No espectro de **90** (E-110) observamos que o hidrogênio H-13 aparece em δ 4,00 como um dubleto largo com constante $J = 1,83\text{ Hz}$. A pequena constante de acoplamento (de $1,83\text{ Hz}$) é uma indicação de que este hidrogênio se encontra na posição equatorial. Já no espectro de RMN ^1H de **91** (E-112) observamos um multiplete em δ 3,50 como um sinal largo $W_{1/2} = 30,4\text{ Hz}$, o qual foi atribuído ao hidrogênio H-13 em axial. Podemos, então, inferir que o grupo OH no C-13 se encontra na posição equatorial. Esses dados estão coerentes com os de seus enantiômeros descritos na literatura.^{56,57}

Uma vez obtido os álcoois epiméricos **90** e **91**, devidamente caracterizados, eles foram submetidos à reação de oxidação. Dentre os vários reagentes de oxidação conhecidos na literatura, iniciamos nossos testes com o perrutenato de tetra-N-propilamonio (TPAP) devido às vantagens oferecidas como: oxidação catalítica seletiva, branda e realizadas à temperatura ambiente.⁵³

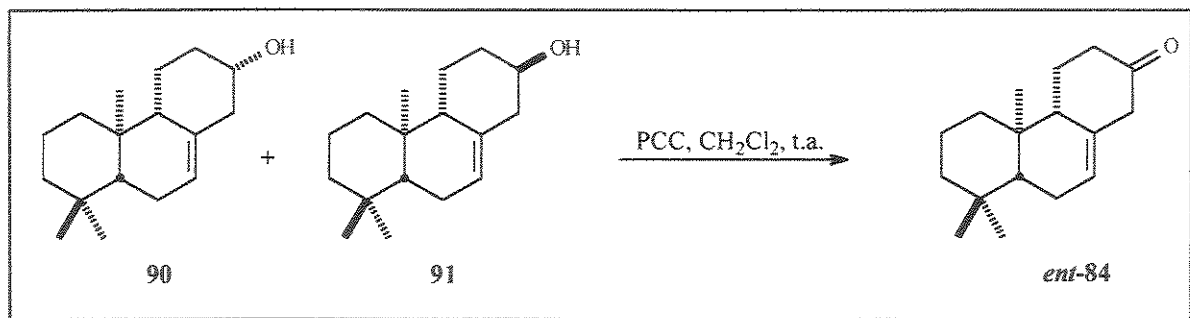
Esquema 3.10. Primeiro método de preparação da cetona *ent*-84.



Assim submetemos a mistura dos álcoois **90** e **91** à reação de oxidação com TPAP utilizando NMO como co-oxidante, em CH₂Cl₂, e a reação foi monitorada por CCD. Após 1h de reação observamos, além dos álcoois de partida, a formação de um produto menos polar, possivelmente a cetona *ent*-84. A reação se mostrou muito lenta e no decorrer do tempo observamos a formação de compostos mais e menos polares que os álcoois **90** e **91**. Após 30 horas sob agitação e temperatura ambiente observamos, por CCD, que ainda restava material de partida. Decidimos então interromper a reação filtrando o produto de reação sob camada de sílica gel e Celite, usando como eluente *n*-hexano:éter etílico (60:40). Em seguida, evaporamos o solvente no rota-evaporador até secura e o espectro de RMN ¹H do produto bruto apresentou sinais referentes aos álcoois de partida **90** e **91**, e também um sinal em δ 5,88, região de hidrogênios olefinicos. É bem provável que este sinal corresponda ao hidrogênio olefinico da enona *ent*-37, onde o produto *ent*-84 deve ter se isomerizado para cetona α,β -insaturada. Segundo dados do espectro de RMN ¹H, a enona *ent*-37 estaria numa proporção de aproximadamente 1:4 com relação aos álcoois de partida.

Em virtude da reação de oxidação dos álcoois insaturados **90** e **91** com TPAP/NMO não ter sido bem sucedida, resolvemos empregar PCC modificado como reagente oxidante.

Esquema 3.11. Segundo método de preparação da cetona *ent*-**84**.

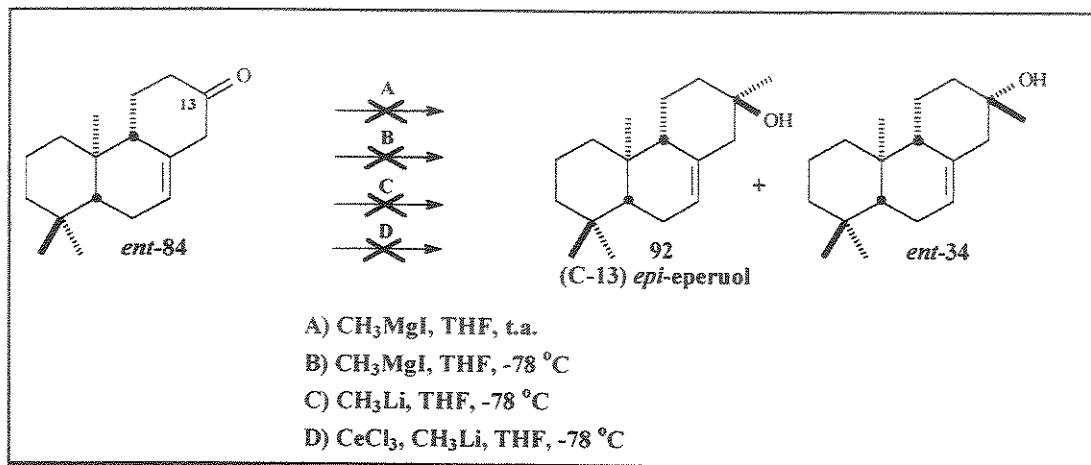


Tratamos a mistura dos álcoois **90** e **91** com PCC suportada em alúmina neutra (1,15 equiv.) à temperatura ambiente. Após uma hora e meia de reação observamos, por CCD, que quase todo o material de partida havia reagido. Filtramos o bruto de reação sob camada de sílica gel e Celite. A substituição do reagente oxidante levou à formação do produto *ent*-**84** desejado. No espectro de RMN ¹H do produto bruto, observamos o desaparecimento do sinal do H-13 observado em δ 3,0-4,2 para o material de partida. Tivemos que manter *ent*-**84** no freezer, pois observamos que à temperatura ambiente, este se isomerizou facilmente para a cetona α,β -insaturada (*ent*-**37**).

A última etapa para a obtenção do *ent*-eperuol (*ent*-**34**) consistiu na introdução de um grupo metila em C-13. Assim, tratamos o composto *ent*-**84**, sem previa purificação, com CH₃MgI, em THF à temperatura ambiente. Para nossa surpresa recuperamos, após manipulação da reação, a enona *ent*-**37**. A tentativa de formar a ligação carbono-carbono em C-13 utilizando novamente o CH₃MgI, mas a -78 °C, também conduziu ao mesmo resultado. Com a troca

do reagente alquilante, de Grignard por CH_3Li , a reação também não sucedeu de forma esperada, recuperando novamente a enona *ent*-37.

Esquema 3.12. Reação da cetona *ent*-84 com alguns reagentes alquilantes.



Neste ponto, a nossa suspeita era de que estava ocorrendo enolização do substrato e assim decidimos modificar o procedimento de alquilação.

É conhecido na literatura que o emprego de CeCl_3 anidro,⁶⁶ para a preparação de reagentes organocério (III), evita em muitos casos a ocorrência de “reações anormais” que acontecem em situações quando reagentes de Grignard são aplicados (enolização, redução, condensação, adição conjugada, etc.). Em algumas circunstâncias essas reações prevalecem sobre a adição “normal”, resultando em baixos rendimentos do álcool desejado. Para obter sucesso na preparação do organocério, Imamoto^{66,67} promoveu a secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ *in vacuo* aquecendo o hidrato a $135\text{--}140^\circ\text{C}$.

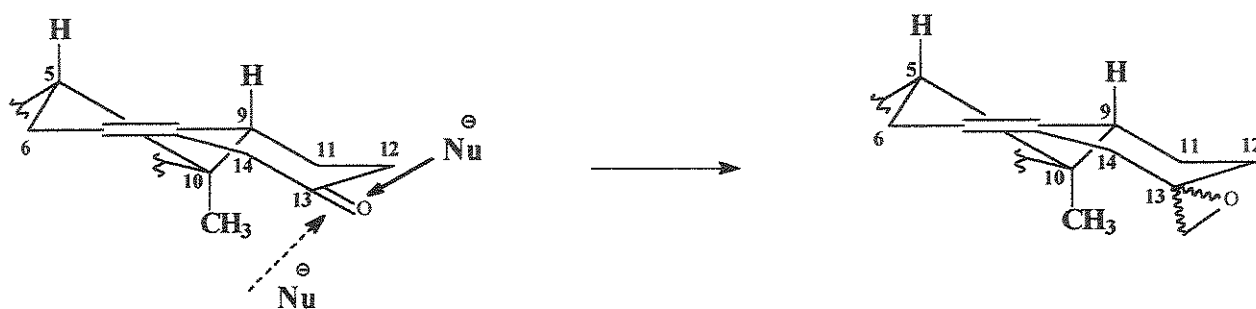
Como discutido acima, o nosso substrato deve enolizar facilmente nas condições usuais de reação. Decidimos, então, utilizar a metodologia descrita por Imamoto como alternativa para a síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).

Seguindo o procedimento descrito na literatura,⁶⁷ adicionamos o CH_3Li a uma mistura contendo CeCl_3 anidro e o composto *ent*-84 em THF a -78°C . Infelizmente recuperamos novamente a enona conjugada *ent*-37.

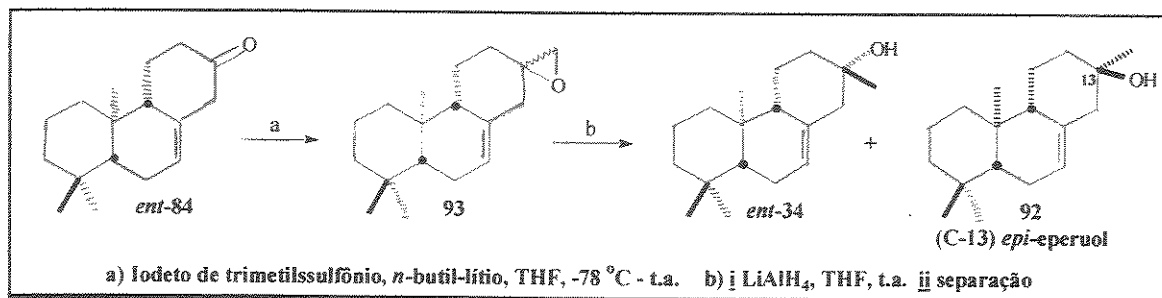
3.5 – Estudo da terceira proposta sintética do *ent*-Eperuol (*ent*-34)

Segundo Corey,⁶⁸ a adição de ilídeos de enxofre à carbonila pode conduzir diretamente à formação de epóxidos com a estereoquímica de adição controlada, dependendo da classe de ilídeo empregado. A princípio os dois ilídeos (sulfônio e oxossulfônio) preferem a adição axial por se tratarem de nucleófilos poucos volumosos. Como o sulfônio é menos estável, após a adição decompõe-se rapidamente para formar o produto axial. Já o oxossulfônio, por ser mais estável, consegue-se equilibrar e formar o produto termodinâmico, ou seja, adição equatorial. Assim esta metodologia foi aplicada na cetona *ent*-84 (Esquema 3.13).

Figura 3.00. Aproximação do ilídeo de enxofre à cetona *ent*-84.

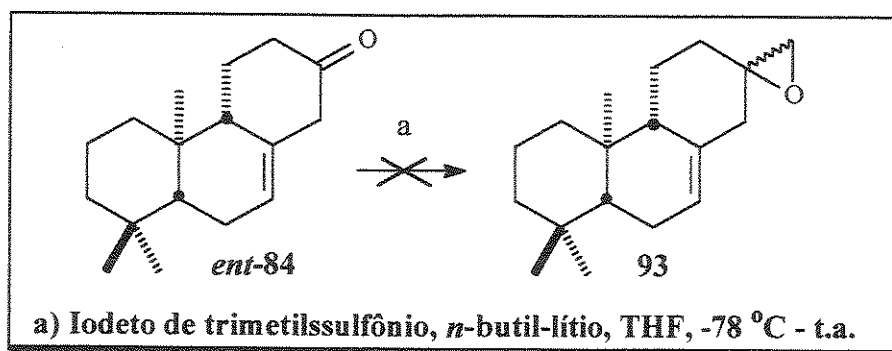


Esquema 3.13. Terceira tentativa de síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).



Preparamos o ílideo sulfônico *in situ* pela adição de *n*-butil-lítio sobre iodeto de trimetilssulfônio que, em seguida, foi adicionada à cetona *ent*-84. Observamos que nessa reação o material de partida enolizou recuperando-se apenas a enona conjugada *ent*-37.

Esquema 3.14. Preparação da oxirana 93.



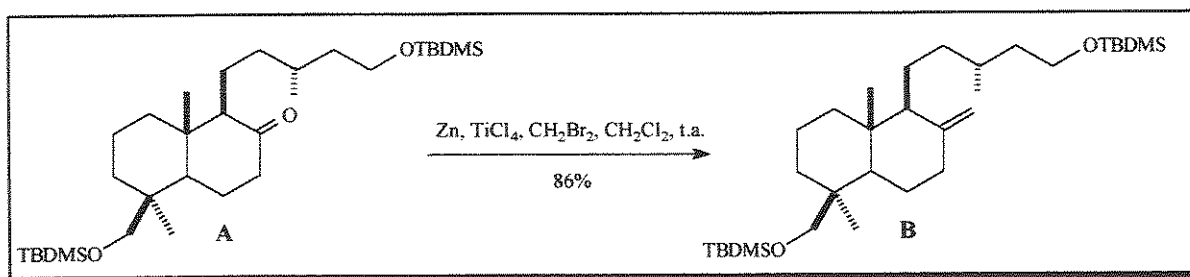
Segundo a literatura, a deficiência intrínseca na reação de adição de alquilante à carbonila está relacionada com a natureza do material de partida ou seja, quando a cetona é facilmente enolizável.

3.6 – Estudo da quarta proposta sintética do *ent*-Eperuol (*ent*-34)

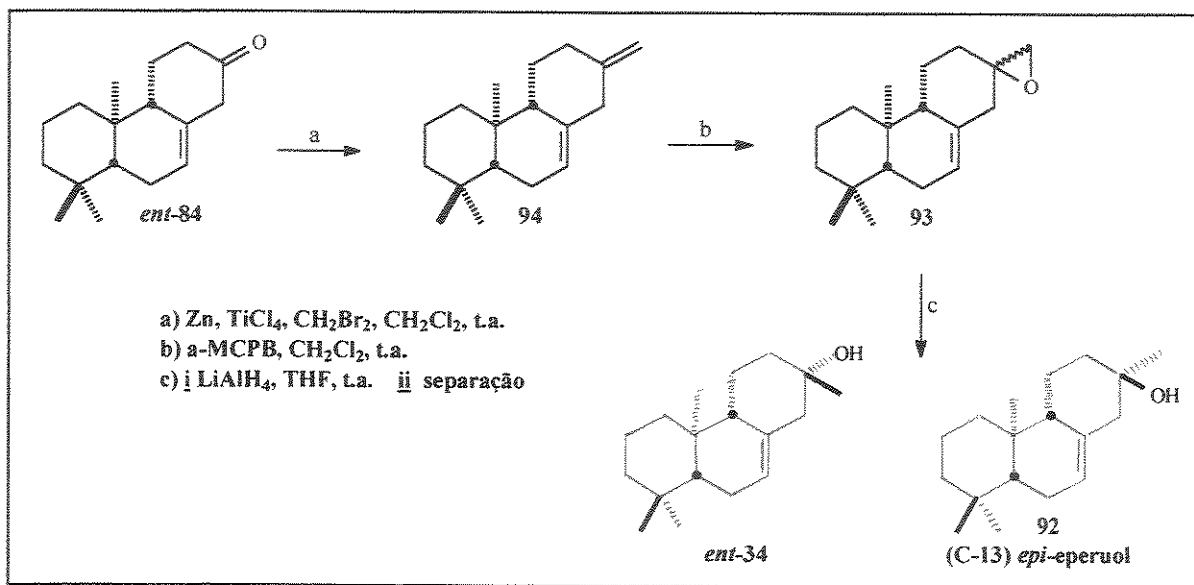
Diante destes resultados pouco promissores, propusemos uma nova abordagem sintética para obter o *ent*-eperuol (*ent*-34) que está mostrada no Esquema 3.16. Nesta seqüência faríamos, em primeiro lugar, a olefinação do composto *ent*-84 seguido da reação de epoxidação, e por último a redução do epóxido que levaria à formação do *ent*-eperuol (*ent*-34).

Seifert,⁶⁹ na síntese de um diterpeno com esqueleto labdânico, preparou a olefina **B** a partir do substrato **A** (Esquema 3.15), utilizando o reagente de Lombardo (Zn/CH₂Br₂/TiCl₄). Segundo Lombardo,⁷⁰ esta metodologia oferece condições brandas de olefinação que impedem a enolização de cetonas.

Esquema 3.15. Preparação da olefina **B** segundo o protocolo de Seifert.⁶⁹

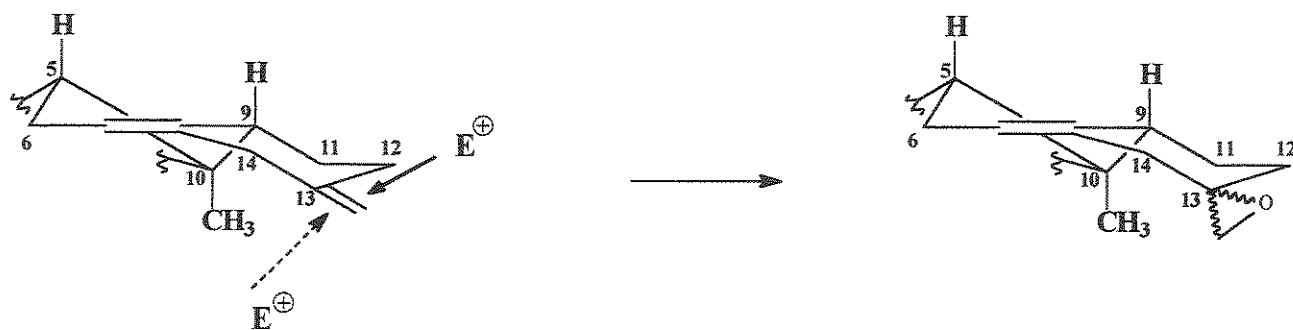


Esquema 3.16. Quarta tentativa de síntese do *ent*-eperuol (*ent*-34).

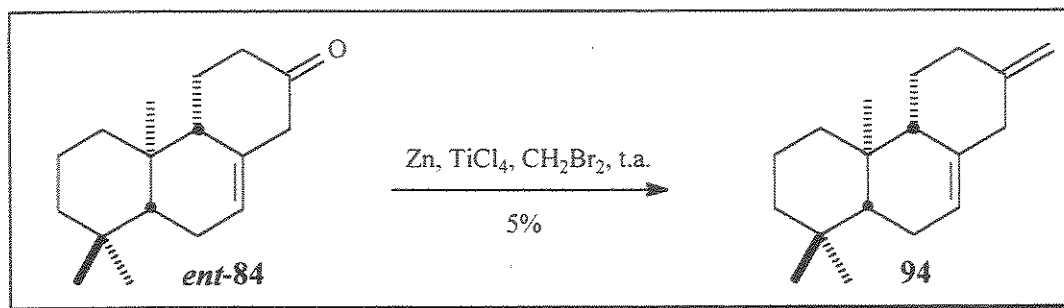


Na sequência, a estereoquímica do carbono em C-13 seria definida pela aproximação do peróxido ao substrato. A princípio esperaríamos que se formasse a mistura de epóxidos.

Figura 3.01. Aproximação do peróxido à olefina **94**.



Esquema 3.17. Preparação da olefina 94.



Conforme mostrado no Esquema 3.17, seguindo o procedimento descrito na literatura,^{41a} o composto *ent*-84 foi tratado com Zn/CH₂Br₂/TiCl₄ o qual forneceu um composto em baixo rendimento que foi tentativamente caracterizado pelo seu espectro de RMN ¹H como sendo a olefina 94.

Em vista da escassez de tempo e dificuldades encontradas no desenvolvimento do projeto e a necessidade de uma reavaliação da estratégia de síntese, resolvemos encerrar o projeto neste ponto.

4 - Perspectiva para trabalhos futuros

A proposta sintética apresentada no Esquema 2.37 (p.58) é promissora e seria interessante explorá-la na síntese do eperuol (34) ou *ent*-eperuol (*ent*-34).

5 - Conclusão parcial

Conforme o trabalho descrito neste capítulo conseguimos, apesar das várias dificuldades enfrentadas, preparar satisfatoriamente a cetona *ent*-37 em apenas quatro etapas usando como material de partida o ácido copálico (24). Esta seqüência é, sem dúvida, mais eficiente do que aquela utilizada na

preparação do seu enantiômero **37**, obtido em 9 etapas a partir do ácido abiético (**10**).

Foi possível sintetizar a cetona β,γ -insaturada *ent*-**84**, a qual iria reduzir o número de etapas na obtenção do *ent*-eperuol (*ent*-**34**). No entanto, o composto *ent*-**84** se mostrou instável, por ser facilmente enolizável, dificultando a adição de reagente alquilante na carbonila mesmo utilizando diferentes métodos sintéticos.

Os resultados obtidos neste estudo são dados valiosos e úteis que permitirão, com certeza, alcançar a síntese do eperuol (ou *ent*-eperuol) para determinação da configuração do centro C-13 e a confirmação da configuração absoluta do produto natural.

Capítulo IV

Parte Experimental

1 - Procedimentos Gerais

As reações anidras foram realizadas em atmosfera de argônio ou de nitrogênio. Os solventes e reagentes foram tratados segundo recomendações da literatura.³⁵ As reações de ozonólise foram feitas em um ozonizador construído nas oficinas do Instituto de Química da UNICAMP sob orientação do Prof. Dr. Paulo M. Imamura.

Métodos Cromatográficos: As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel da Meck (70-230 mesh) e os solventes de foram destilados. As dimensões das colunas cromatográficas variaram de acordo com a massa de produto de reação a ser separado. As placas cromatográficas em camada preparativa (CCP) foram preparadas usando sílica-gel GF₂₅₄ sobre placas de vidro 20 x 20 cm e com 1mm de espessura.

As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas, para monitoramento das reações e acompanhamentos da purificação por cromatografia em coluna dos compostos sintetizados foram realizadas empregando-se cromatofolhas de alumínio (4 x 1 cm), recobertas com sílica gel com indicador de fluorescência em UV₂₅₄ da marca Merck (Darmstadt) (folha padrão 20 x 20 cm). Os compostos em CCD foram revelados com luz UV₂₅₄ de uma lâmpada e por pulverização com uma solução de anisaldeído:H₂SO₄:HOAc: MeOH (1:2:1:100) e subsequente aquecimento em uma chapa elétrica.

Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM) e Espectro de Massas: As análises por CG-EM foram realizadas em

cromatógrafo Hewlett Packard 5890B-serie II acoplado a um detector seletivo de massas HP 5970, operando com uma fonte de elétrons com energia de ionização de 70 eV. As colunas capilares de sílica fundidas empregadas foram J & W Scientific DB-5 (30m x 0,25 mm x 0,25 μ m) ou HP-5 (30m x 0,25mm x 0,25 μ m).

As análises de Espectros de Massas foram feitas em um aparelho VG Autospec.

Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN ^1H e RMN ^{13}C): Os espectros de RMN foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini-2000 (300 MHz para o ^1H e 75 MHz para o ^{13}C), Bruker AC-300/P (300 MHz para o ^1H e 75 MHz para o ^{13}C) e Varian Inova-500 (500 MHz para o ^1H e 125 MHz para o ^{13}C). Os valores de deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CDCl_3 (δ 7,27) ou o $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (δ 7,2 ; 7,6; 8,7) no espectro de RMN ^1H e o CDCl_3 (δ 77,0) ou o $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (δ 123,6; 135,6; 149,9) no espectro de RMN ^{13}C .

A interpretação dos espectros de RMN foi realizada com auxílio das técnicas bidimensionais de correlações homonucleares ^1H , ^1H (COSY, gCOSY).

Os espectros de hidrogênio são descritos na ordem: número de hidrogênios, multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dl = dubleto largo, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, $dddd$ = duplo duplo duplo dubleto, t = triplete, dt = duplo triplete, m = multiplete, q = quarteto, dq = duplo quarteto, $quint$ = quinteto, sexteto, hepteto), e constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

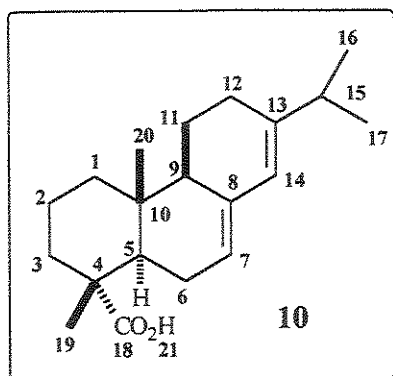
Espectroscopia no infravermelho (IV): os espectros de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer 1600 FTIR, utilizando-se celas de NaCl ou KBr e pastilhas de KBr, sendo o número de onda expresso em cm^{-1} .

Ponto de fusão (p.f.) e Rotação óptica (α_D): Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho da Micro-Química MQAPF-31 e não foram corrigidos.

Os valores de rotação óptica específica foram medidos à temperatura ambiente em um polarímetro Polamat A da Carl-Zeiss Jene com lâmpada de mercúrio (546 nm).

2 - Isolamento do Ácido Abiético

O ácido abiético (**10**) foi isolado da resina do pinheiro *Pinus elliottii* fornecido pela Indústria Química Carbomafra (Curitiba – PR), seguindo a metodologia descrita por Ikan.^{10,30}

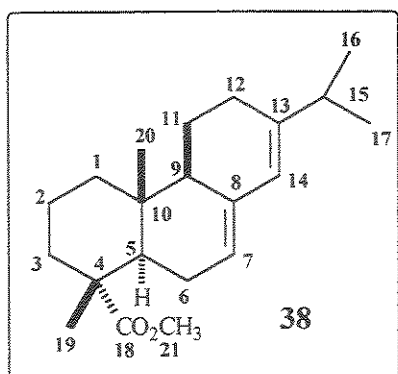


100 g da resina sólida foram dissolvidas em etanol (300 mL) e isomerizada com HCl conc. (35 mL) por refluxo durante 2 h . Em seguida, o solvente foi evaporado sob vácuo. A solução foi extraída em éter etílico (600 mL), lavada com água até pH neutro, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida até obter um xarope pardo escuro. O produto foi dissolvido em acetona (150 mL), aquecido, agitado até ebulição e, lentamente acrescentado 48 mL de diisopropilamina. Deixou-se esfriando até temperatura ambiente, quando começou a precipitar o sal da amina (cristais da

cor creme esbranquiçado). Os cristais foram filtrados sob vácuo e lavados com acetona. Em seguida, esses cristais foram re-cristalizados em etanol. Para recuperar o ácido abiético (**10**), o sal foi dissolvido em 240 mL de etanol a quente e à solução resultante foi adicionada, lentamente, ácido acético (49 mL) sob agitação constante. Quando a solução atingiu a temperatura ambiente foi adicionada água, aos poucos, até que o ácido abiético começasse a precipitar. Deixou-se em repouso para precipitar mais ácido abiético e após filtração sob vácuo, os cristais foram lavados com acetona gelada. Foram obtidos 46,5 g de um sólido creme esbranquiçado. Da água mãe recuperou-se mais 18 g do ácido abiético. O rendimento de ácido abiético (**10**) foi de 65 % (literatura¹⁰ : 40 %).

3 - Procedimentos para a obtenção dos compostos semi-sintéticos do Capítulo II

Composto 38 - 6 g de ácido abiético (**10**) (19, 87 mmol) foram dissolvidos em éter etílico, resfriado a 0 °C e esterificado com excesso de diazometano. A solução resultante foi deixada em repouso durante uma noite numa capela ligada para eliminar excesso de diazometano. Após evaporação do solvente, à pressão reduzida, obteve-se 6,15 g do abietato de metila (**38**) com rendimento quantitativo. $R_f = 0,74$ (éter de petróleo: acetato de etila 95:5).

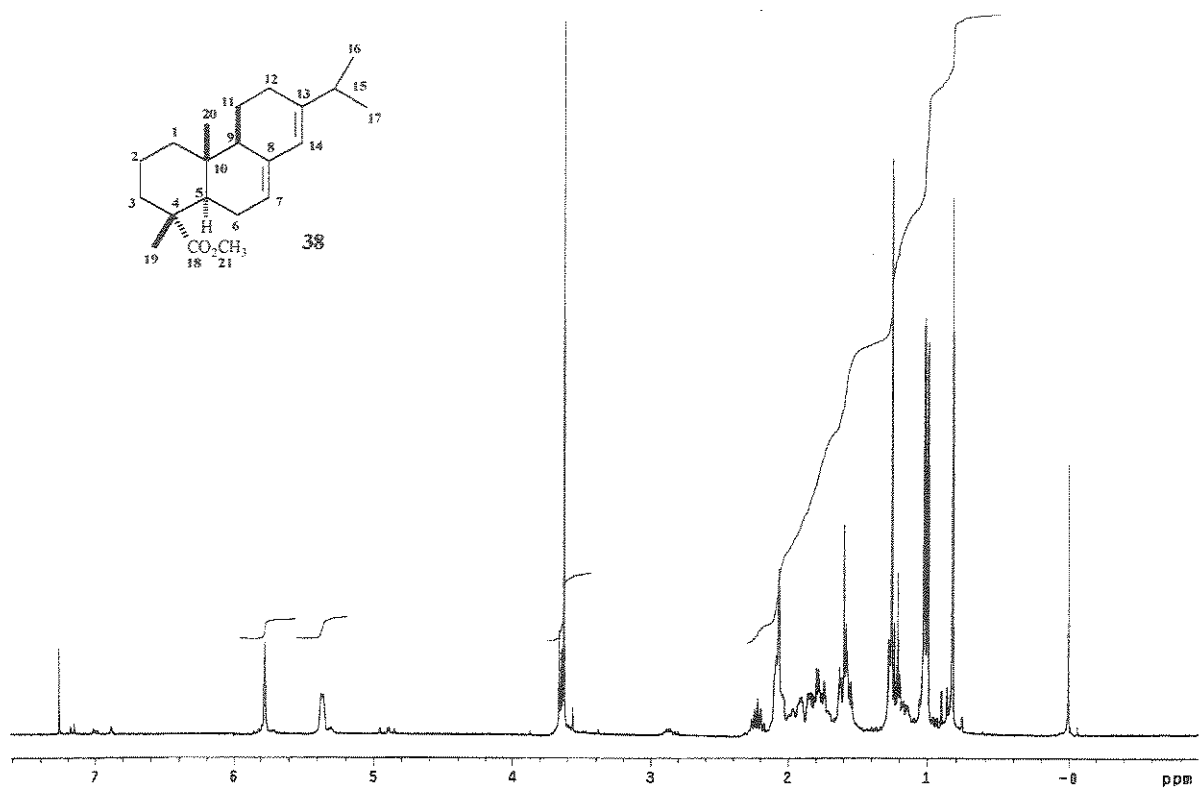


Aspecto físico: óleo amarelo.

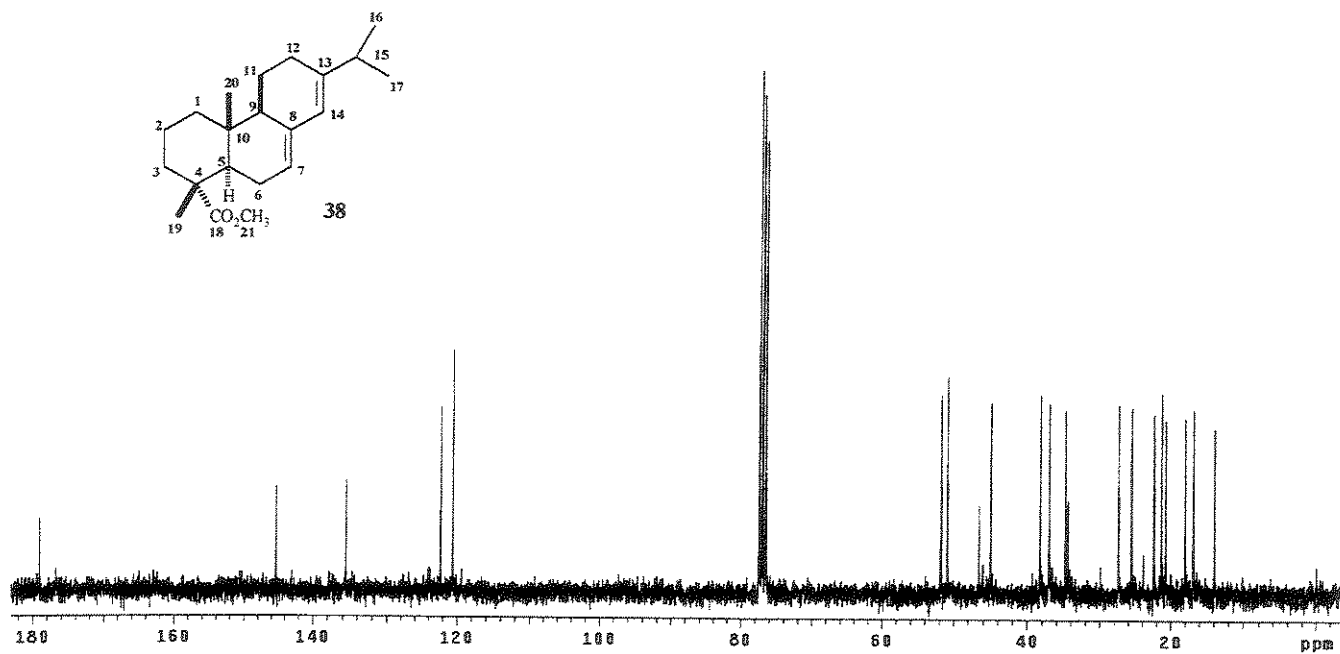
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (3H, *s*, H-20), 0,99* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-16), 1,02* (3H, *d*, $J = 2,6$, H-17), 1,25 (3H, *s*, H-19), 1,60 (1H, *m*, H-3a), 1,80 (1H, *m*, H-3e), 1,91 (1H, *m*, H-6a), 2,07 (1H, *sl*, H-6e), 2,22 (1H, *quint*, $J = 7,0$, H-15), 3,63 (3H, *s*, H-21), 5,37 (2H, *sl*, H-7), 5,77 (1H, *s*, H-14).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,0 (CH_3 , C-20), 17,0 (CH_3 , C-19), 18,1 (CH_2 , C-2), 20,8* (CH_2 , C-16), 21,4* (CH_3 , C-17), 22,4 (CH_2 , C-11), 25,6 (CH_2 , C-6), 27,4 (CH_2 , C-12), 34,5 (C, C-10), 34,8 (CH, C-15), 37,1 (CH_2 , C-3), 38,3 (CH_2 , C-1), 45,1 (CH, C-5), 46,6 (C, C-4), 50,9 (CH, C-9), 51,8 (CH_3 , C-21), 120,6 (CH, C-7), 122,3 (CH, C-14), 135,6 (C, C-8), 145,4 (C, C-13), 179,1 (C, C-18).

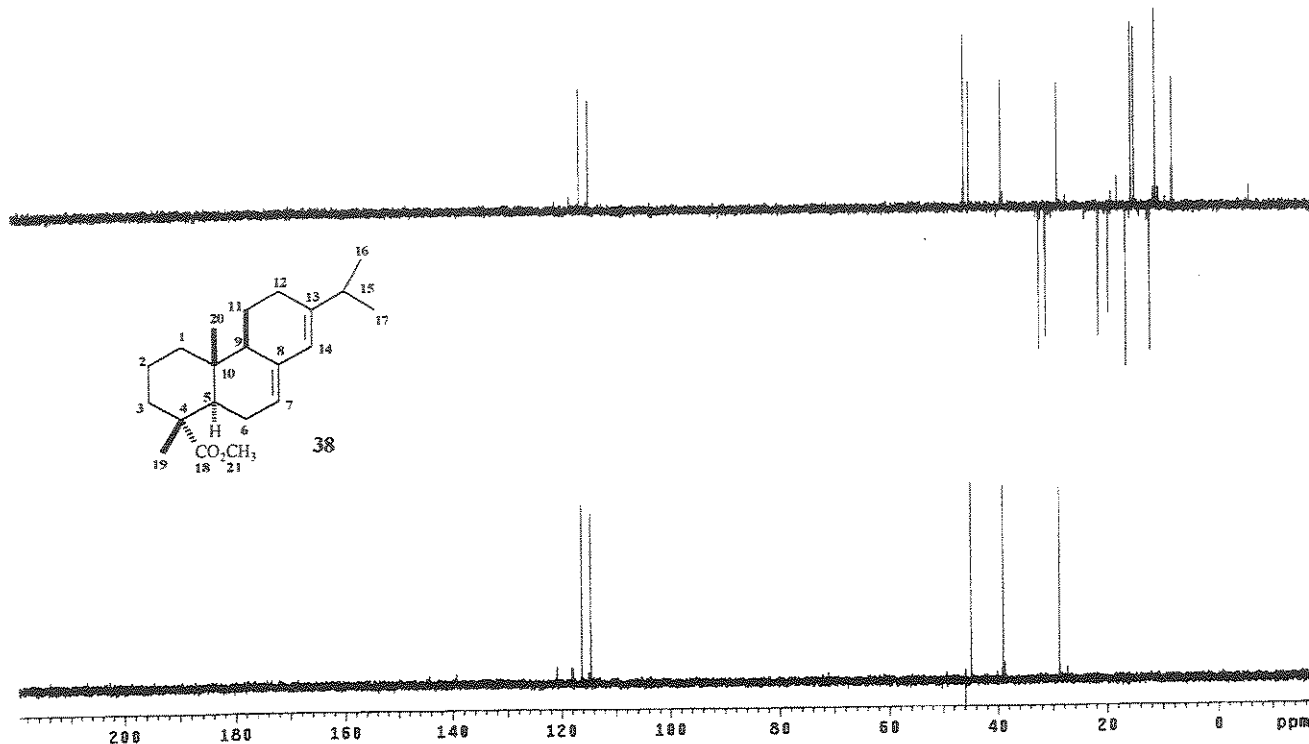
* valor intercambiável



E-001 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **38**

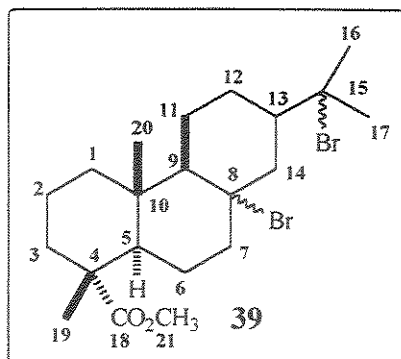


E-002 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **38**



E-003 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) do composto **38**

Composto 39 – Em um balão de 250 mL foram adicionados 6,15g (19,50 mmol) de abietato de metila (**38**). O balão foi colocado sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e adicionaram-se 24 mL de ácido acético e 24 mL de HBr 33 % em ácido acético. A reação foi mantida em agitação por 6 h à temperatura ambiente. Após esse período, o precipitado formado foi filtrado a vácuo e a seguir lavado com ácido acético seguido de água até que o precipitado se tornasse bem claro. O produto foi mantido sob vácuo na presença de P₂O₅ e NaOH, o qual após seco forneceu **39** com 45% de rendimento (4,20 g). O produto foi re-cristalizado em éter etílico. R_f = 0,64 (diclorometano:éter de petróleo 70:30).



Aspecto físico: cristais incolores, p.f. = 144-146 °C.

IV (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3002, 2939, 1723, 1473, 1435, 1389, 1369, 1319, 1259, 1236, 1194, 1164, 1110, 1029, 967, 945, 904.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,06 (3H, s, H-20), 1,20 (3H, s, H-19), 1,76* (3H, s, H-16), 1,77* (3H, s, H-17), 3,67 (3H, s, H-21).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 16,8 (CH₃, C-19), 16,9 (CH₃, C-20), 17,9 (CH₂, C-2), 21,9 (CH₂, C-6), 22,4 (CH₂, C-11), 29,2 (CH₂, C-7), 32,1* (CH₃, C-16), 32,7* (CH₃, C-17), 37,3 (CH₂, C-3), 37,4 (C, C-10), 39,2 (CH₂, C-1), 46,5 (C, C-4), 47,3 (CH, C-5), 48,0 (CH₂, C-12), 48,1 (CH₂, C-14), 50,9 (CH, C-13), 52,3 (CH₃, C-21), 59,9 (CH, C-9), 73,2 (C, C-15), 78,2 (C, C-8), 179,6 (C, C-18).

EM (70 eV) m/z (%): 397 (22), 339 (40), 317 (100), 273 (14), 257 (53), 241 (18), 181 (16), 149 (27), 135 (22), 121 (54), 109 (25), 95 (13), 81 (23), 69 (15).

* valor intercambiável

File # 1 : AA2

Mode = 2 (Mid-IR)

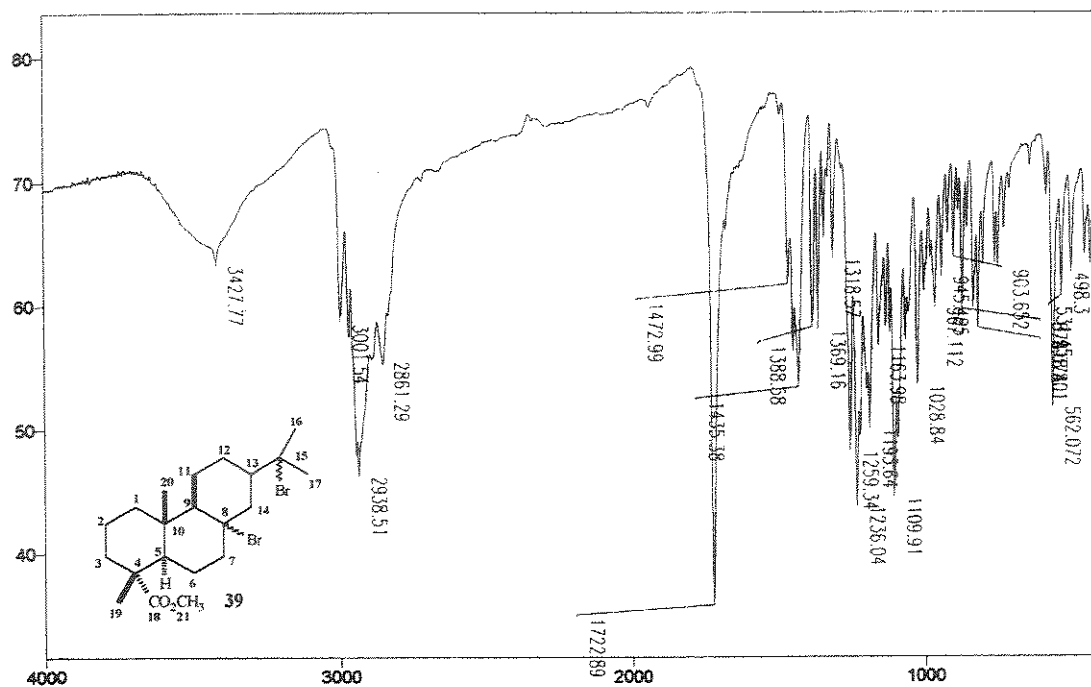
4/12/00 3:33 PM

Sample Description: Maria Del Pilar KBr

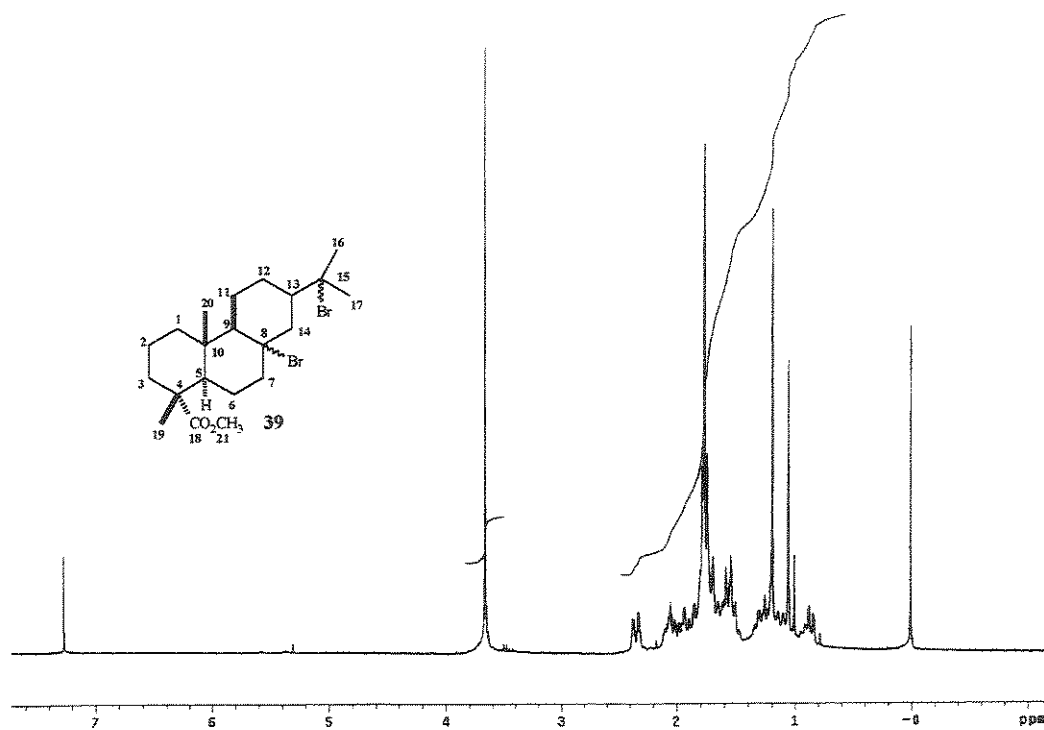
Scans = 16

Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

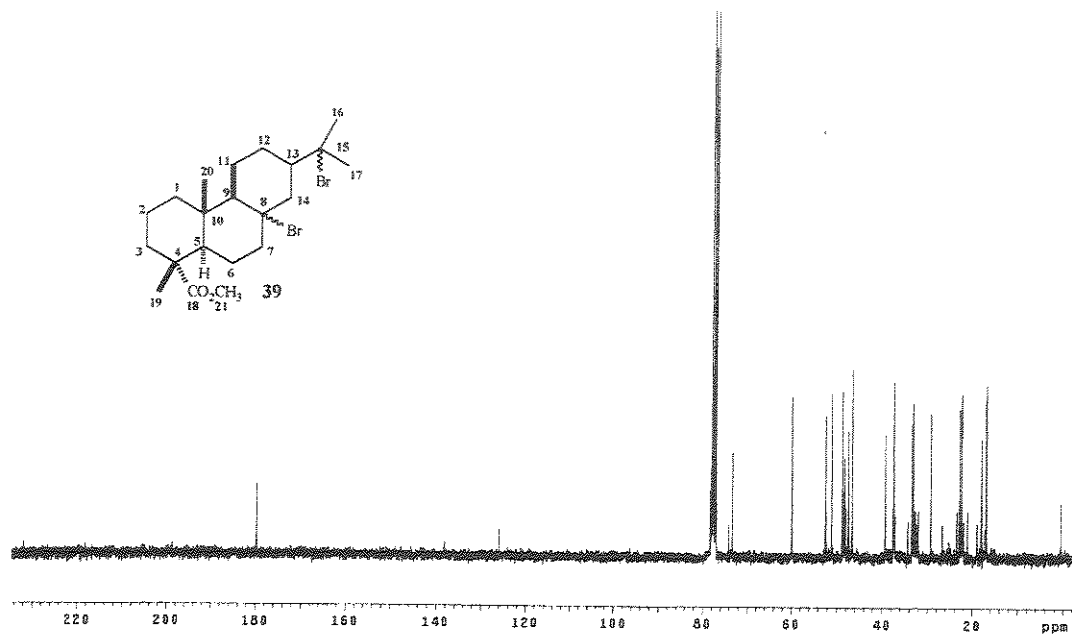
Apod = Cosine



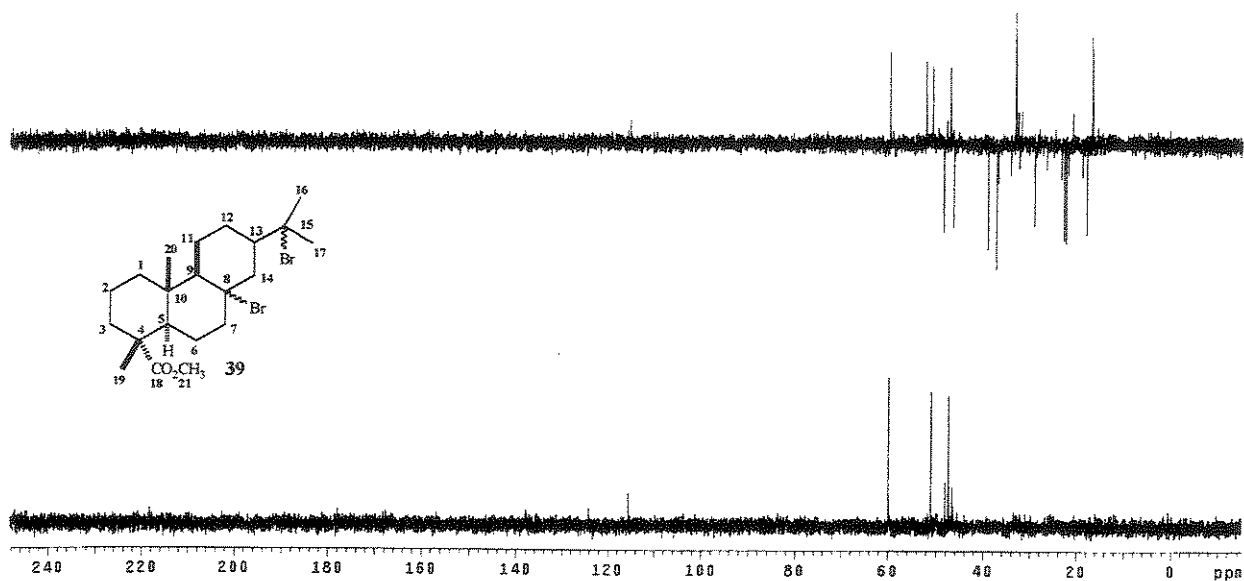
E-004 - Espectro de IV (KBr) do composto 39



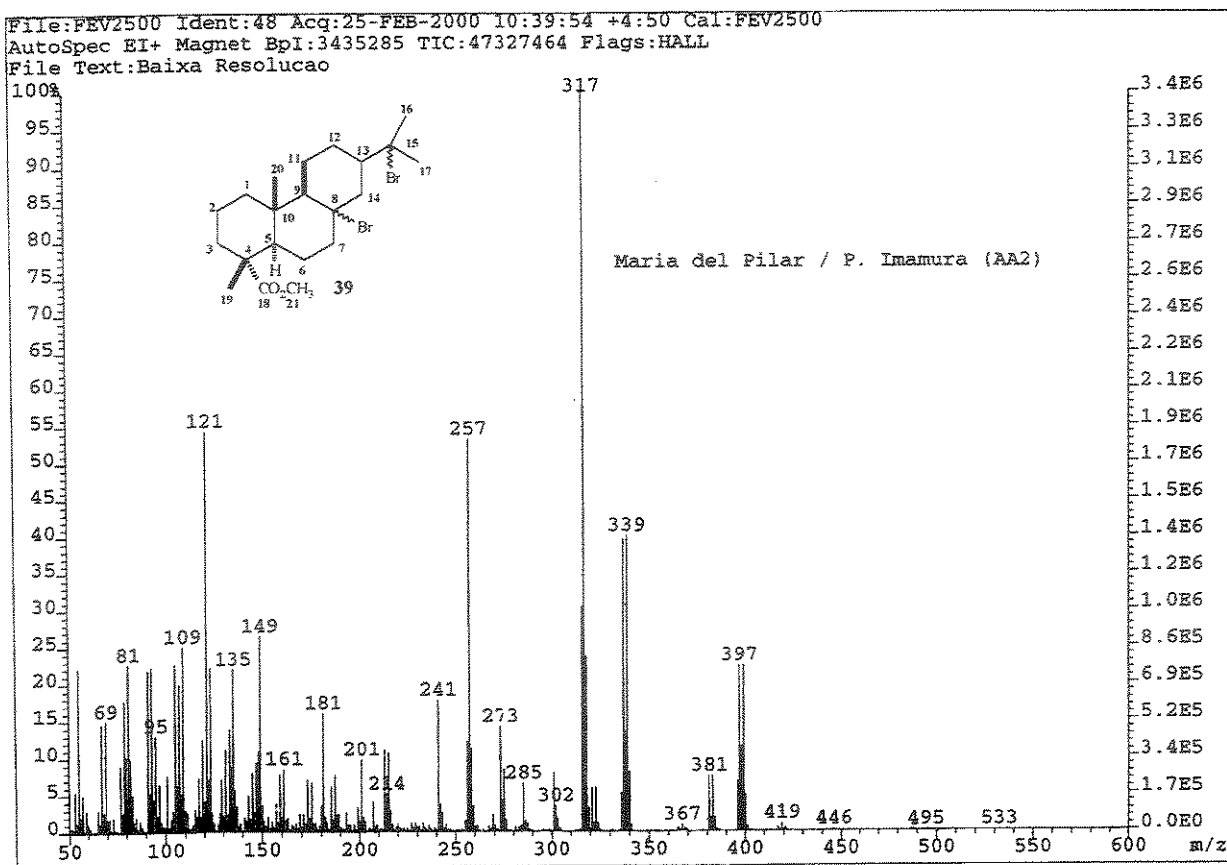
E-005 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 39



E-006 - Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 39



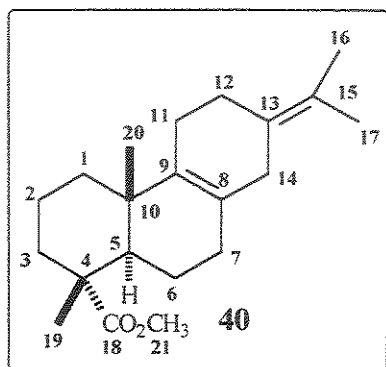
E-007 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) do composto 39



E-008 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 39

Composto 40 – Em um balão de 250 mL equipado com barra magnética e condensador, foram colocados 11,84 g (24,68 mmol) do composto 39. O sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio e adicionaram-se 2,6068 g (62,22 mmol) de hidróxido de lítio e 104 mL de DMF anidro. A temperatura da mistura foi aumentada devagar até 80 °C em 30 minutos. A solução resultante foi mantida a 80 °C sob agitação durante 3h e meia. Após resfriamento, o produto reacional foi diluído em água e extraído com éter de petróleo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 5 %, solução aquosa de NaHCO₃ 10 % e solução saturada de NaCl e em seguida seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo 40 com 94% de rendimento (7,32 g). O produto 40 foi

recristalizado em metanol. CCD: Rf = 0,62 (éter de petróleo:acetato de etila 90:10).



Aspecto físico: cristal incolor p.f. = 92 – 93 °C.

Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{20} = +158,3^\circ$ (c 1,45, CHCl₃).

IV (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2930, 2842, 2799, 1722, 1449, 1434, 1384, 1248, 1233, 1189, 1167, 1127, 1045, 957.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,99 (3H, *s*, H-20), 1,20 (3H, *s*, H-19), 1,65* (3H, *s*, H-16), 1,67* (3H, *s*, H-17), 2,02 (1H, *dd*, *J* = 1,8 e 12,4, H-5), 2,46 (1H, *d*, *J* = 19,0, H-14), 2,68 (1H, *d*, *J* = 19,0, H-14), 3,66 (3H, *s*, H-21).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 16,9 (CH₃, C-19), 18,6 (CH₃, C-2), 19,9 (CH₃, C-20), 20,1* (CH₃, C-16), 20,5* (CH₃, C-17), 22,0 (CH₂, C-6), 25,2 (CH₂, C-11), 27,9 (CH₂, C-12), 32,1 (CH₂, C-7), 35,1 (CH₂, C-14), 35,7 (CH₂, C-1), 37,1 (CH₂, C-3), 37,5 (C, C-10), 46,7 (CH, C-5), 48,1 (C, C-4), 52,2 (CH₃, C-21), 121,2 (C, C-15), 126,5 (C, C-8), 128,7 (C, C-13), 138,7 (C, C-9), 179,81 (C, C-18).

EM (70 eV) *m/z* (%): 316 (M⁺, 100), 301 (31), 273 (4), 257 (16), 241 (42), 213 (7), 187 (11), 173 (8), 159 (8), 148 (33), 135 (96), 121 (27), 105 (19), 91 (19), 79 (10), 67 (8), 55 (14).

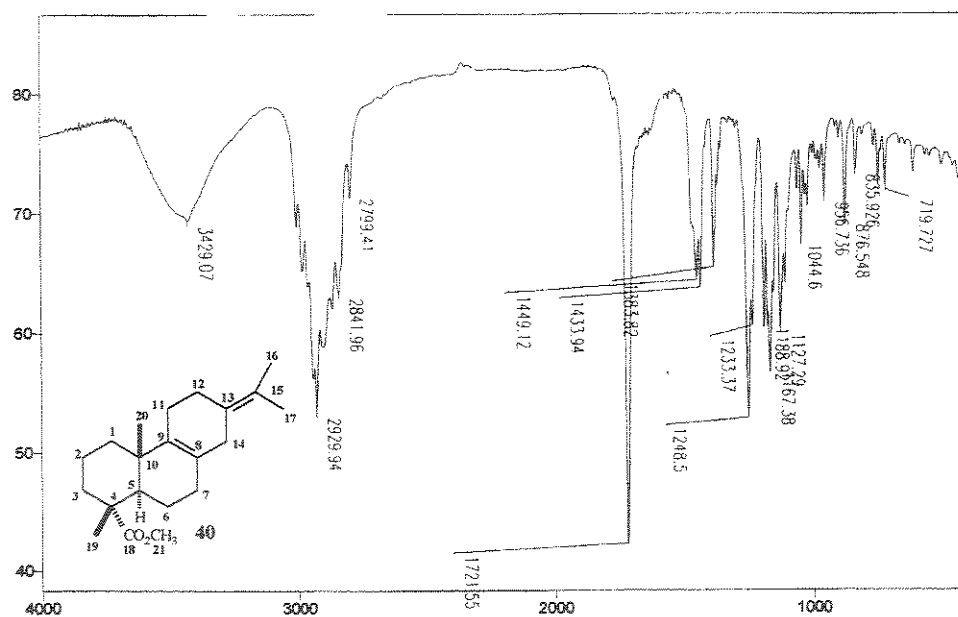
* valor intercambiável

Sample Description: Maria Del Pilar KBr

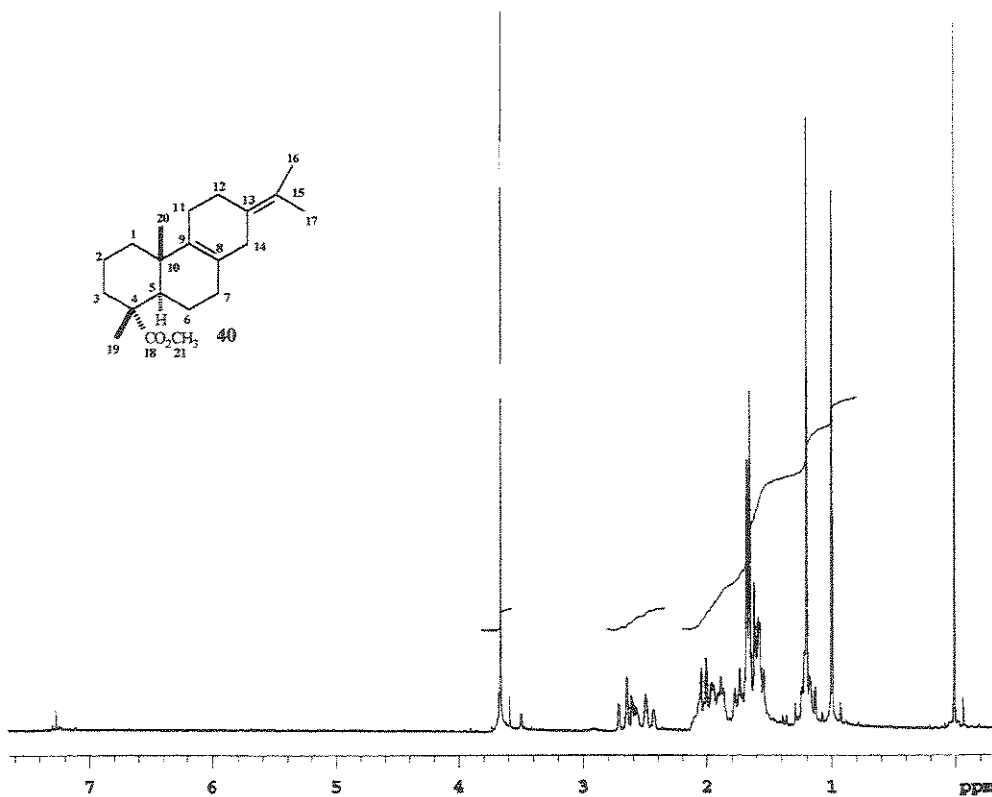
Scans = 16

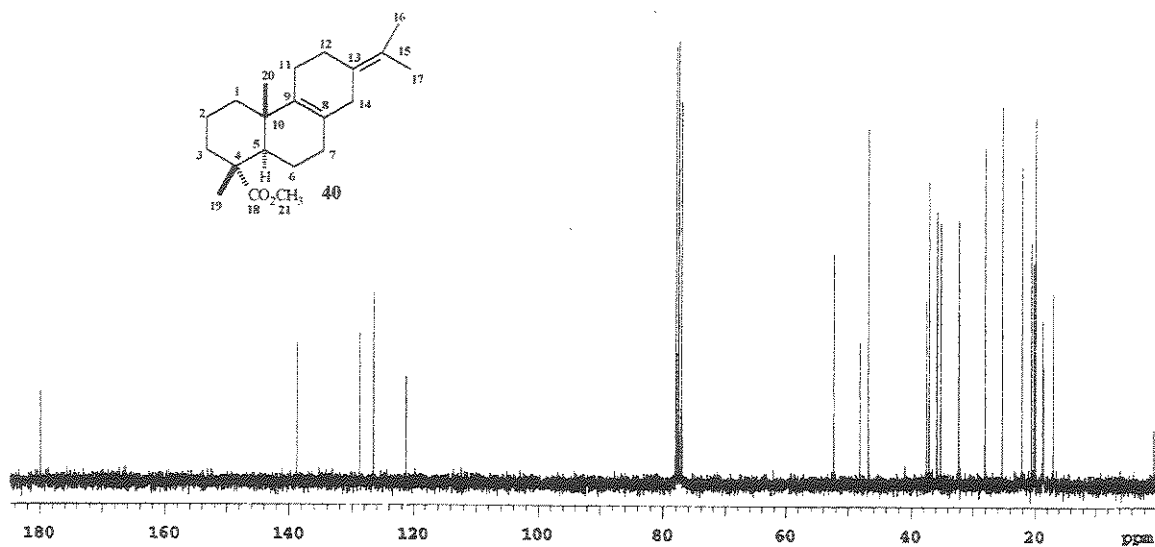
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

Apod = Cosine

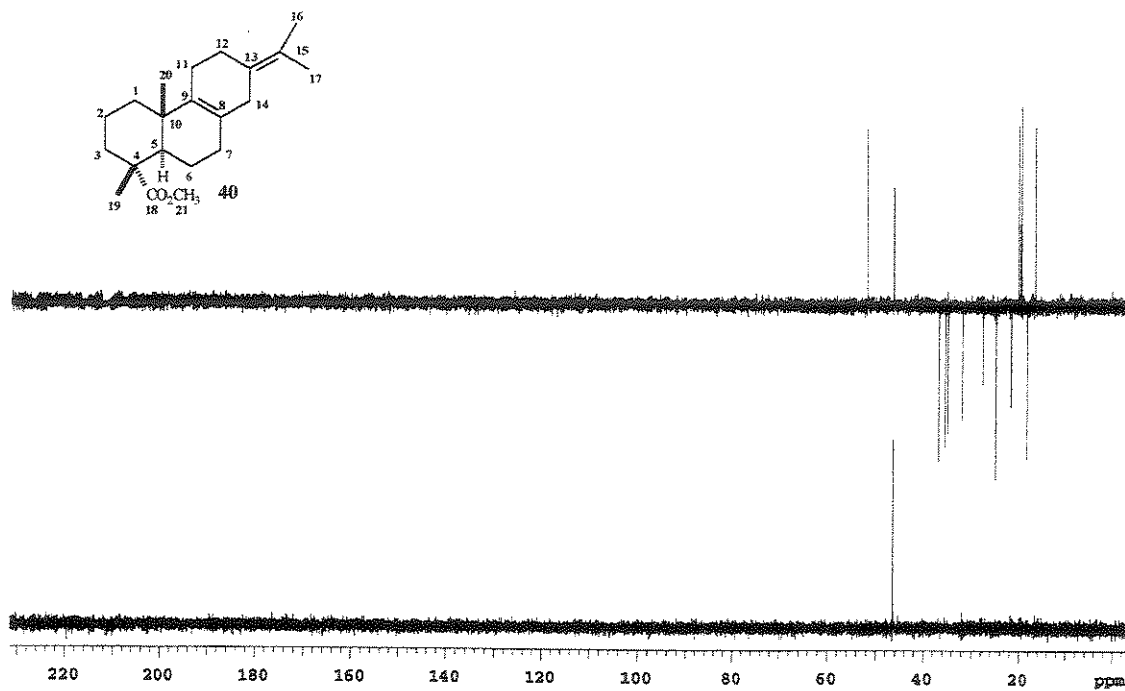


E-009 - Espectro de IV (KBr) do composto 40

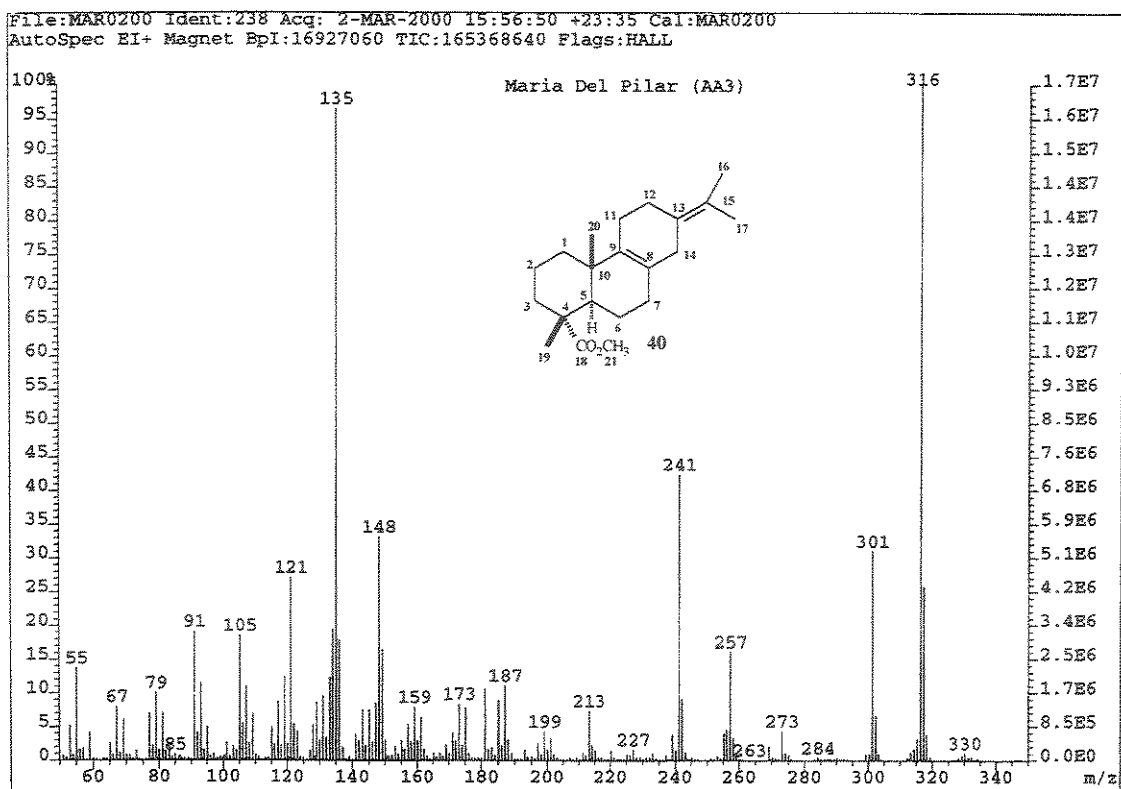
E-010 - Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 40



E-011 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 40



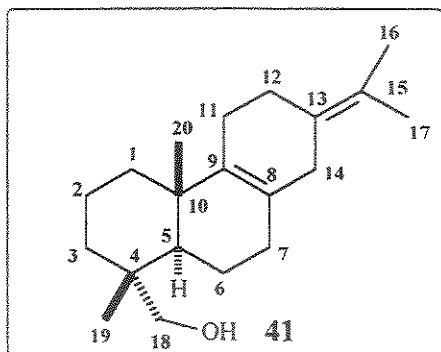
E-012 - Espectro DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl_3) do composto 40



E013 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 40

Composto 41 – Em um balão de duas bocas de 100 mL foram adicionados 462,4 mg (12,17 mmol) de LiAlH₄. O balão foi colocado sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e em banho de gelo, ao qual adicionaram-se 25 mL de THF anidro. Logo em seguida adicionou-se uma solução do composto carbonilado **40** (4,000 g, 12,66 mmol) em 25 mL de THF anidro. Após uma hora de reação a mistura de reacional foi levada a temperatura ambiente e sendo mantida sob agitação até que o material de partida fosse consumido (aproximadamente 2 h). Após esse tempo, o balão de reação foi novamente resfriado em banho de gelo e algumas gotas de água foram adicionadas cuidadosamente, e lentamente, para destruir o excesso de LiAlH₄. Em seguida a reação foi tratada com gotas de uma solução de NaOH 15% até formar um precipitado branco e a fase orgânica tornar-se límpida. A fase orgânica foi filtrada, lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro.

Após a evaporação do solvente, o material foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel em éter de petróleo: éter etílico (80:20) para fornecer 3,5726 g de **41** com rendimento quantitativo. CCD: R_f = 0,55 (éter de petróleo:acetato de etila 90:10).



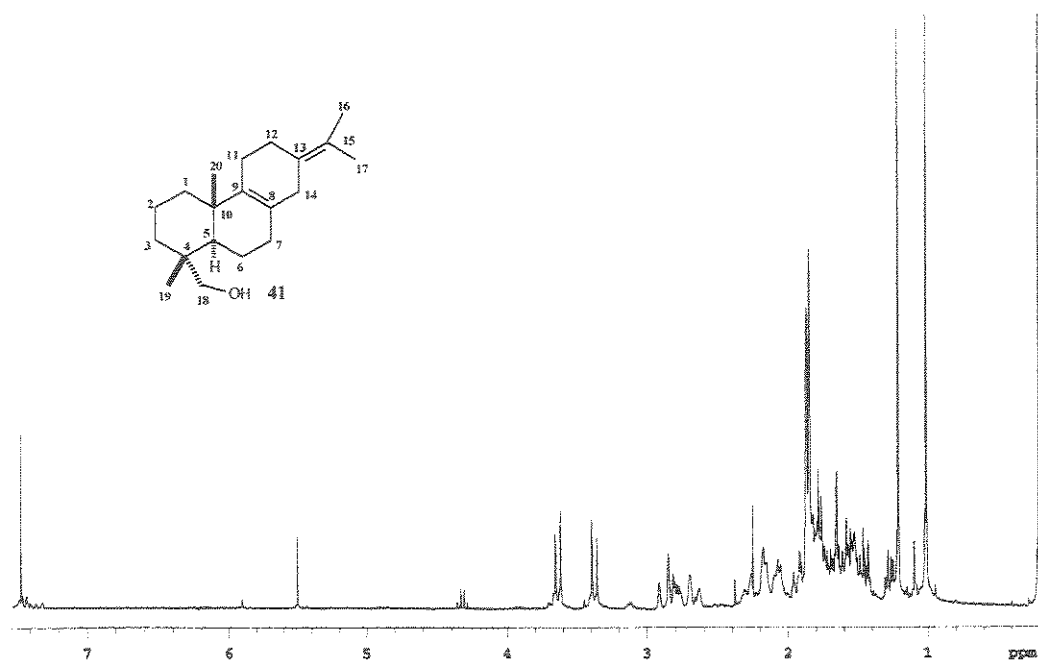
Aspecto físico: óleo transparente.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,01 (3H, *s*, H-20), 1,21 (3H, *s*, H-19), 1,84* (3H, *s*, H-16), 1,86* (3H, *s*, H-17), 2,66 (1H, *d*, *J* = 19,0, H-14), 2,88 (1H, *d*, *J* = 19,0, H-14), 3,37 (1H, *d*, *J* = 11,0, H-18), 3,63 (1H, *d*, *J* = 11,0, H-

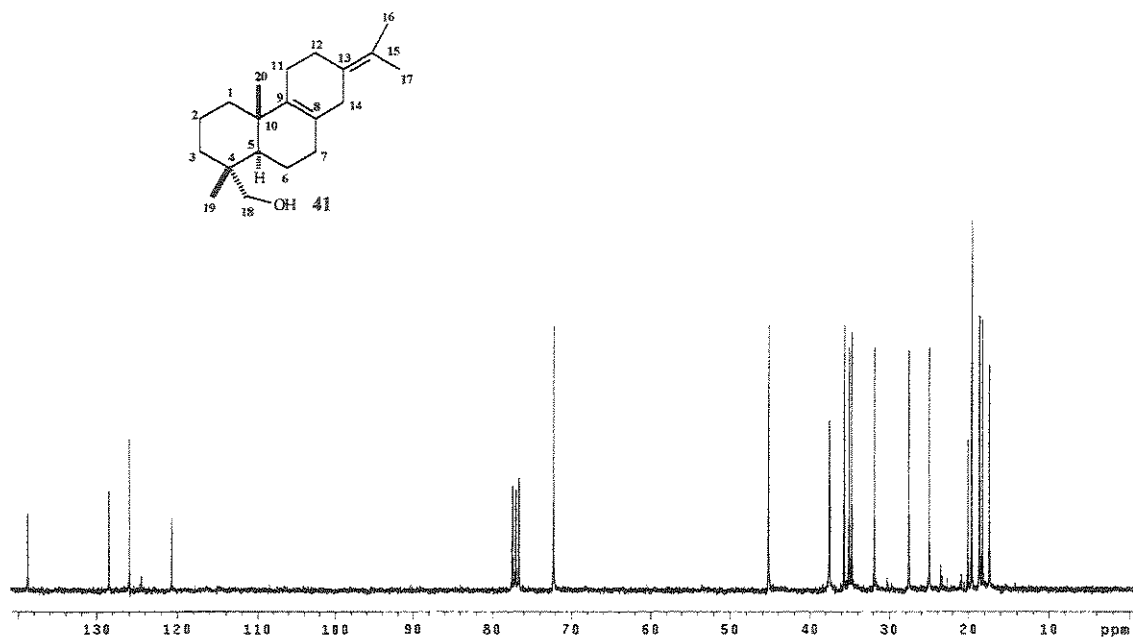
18e).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 17,4 (CH₃, C-19), 18,2 (CH₂, C-2), 18,6 (CH₂, C-6), 19,6 (CH₃, C-20), 19,6* (CH₃, C-16), 20,1* (CH₃, C-17); 25,0 (CH₂, C-11), 27,5 (CH₂, C-12), 31,8 (CH₂, C-7), 34,7 (CH₂, C-14), 35,1 (CH₂, C-1), 35,7 (CH₂, C-3), 37,5 (C, C-4), 37,6 (C, C-10), 45,2 (CH, C-5), 72,2 (CH₂, C-18), 120,6 (C, C-15), 125,8 (C, C-8), 128,4 (C, C-13), 138,7 (C, C-9).

* valor intercambiável

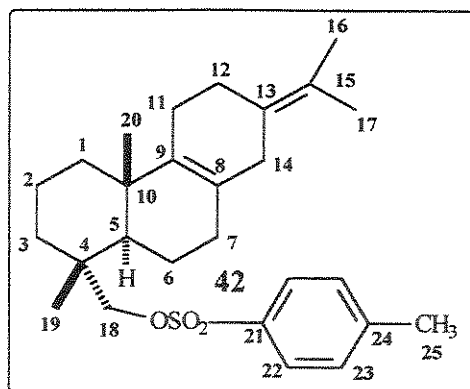


E-014 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 41



E-015 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 41

Composto 42 – Em um balão de 10 mL foram colocados 320,6 mg (1,11 mmol) do álcool **41** e 1,6 mL de piridina anidra. O balão foi colocado sob atmosfera de argônio e, em banho de gelo. A essa solução adicionaram-se 343,7 mg (1,81 mmol) de cloreto de p-toluenossulfonila. A mistura de reação permaneceu sob agitação por uma noite à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi vertida em um funil de separação e adicionaram-se 15 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ e seca com MgSO₄. Uma vez evaporado o solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com éter de petróleo: acetato de etila (95:5) fornecendo **42** com 68 % de rendimento (335,5 mg). R_f = 0,62 (éter de petróleo: acetato de etila 90:10).



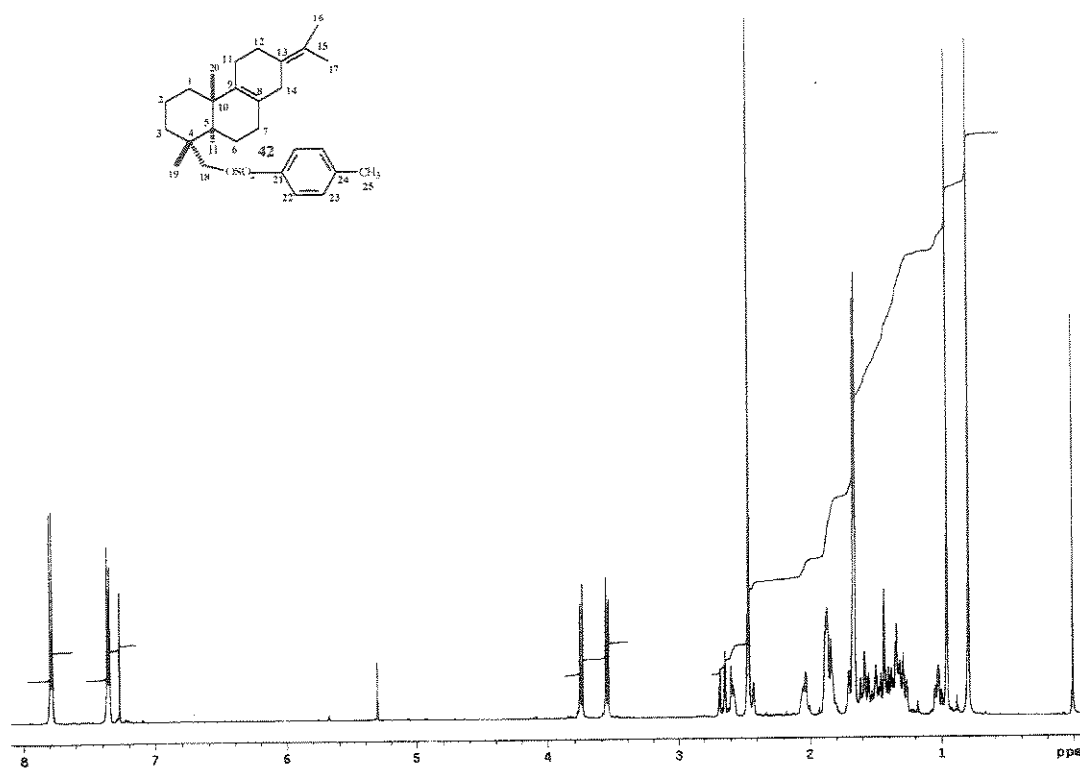
Aspecto físico: sólido branco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (3H, *s*, H-20), 0,96 (3H, *s*, H-19), 1,65* (3H, *s*, H-16), 1,66* (3H, *s*, H-17), 3,55 (3H, *d*, *J* = 9,3, H-18a), 3,75 (3H, *d*, *J* = 9,3, H-18e), 2,46 (3H, *s*, H-25), 7,35 (2H, *d*, *J* = 8,3, H-23), 7,78 (2H, *d*, *J* = 8,3, H-22).

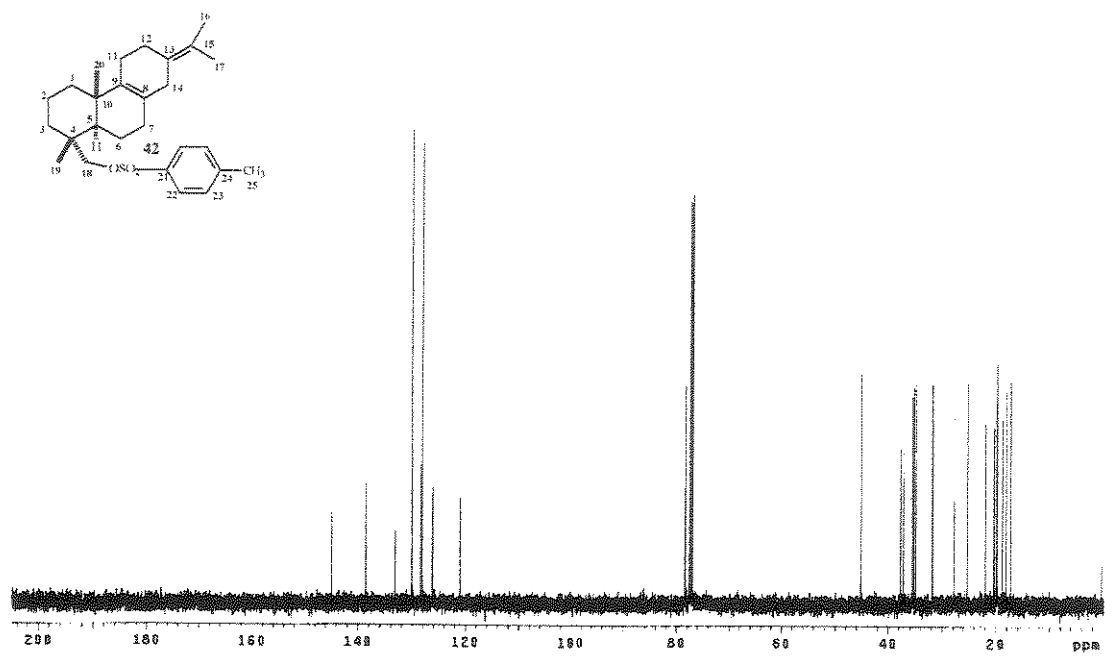
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 17,3 (CH₃, C-19), 18,2 (CH₂, C-2), 18,9 (CH₂, C-6), 19,8 (CH₃, C-20), 19,9 (CH₃, C-16), 20,4 (CH₃, C-17), 21,9 (CH₃, C-25), 25,2 (CH₂, C-11), 27,8 (CH₂, C-12), 31,8 (CH₂, C-7), 34,9 (CH₂, C-14), 35,3 (CH₂, C-1), 35,5 (CH₂, C-3), 37,2 (C, C-10), 37,7 (C, C-4), 45,2 (CH, C-5), 78,4 (CH₂, C-18), 121,0 (C, C-15), 126,2 (C, C-8), 128,2

* valor intercambiável

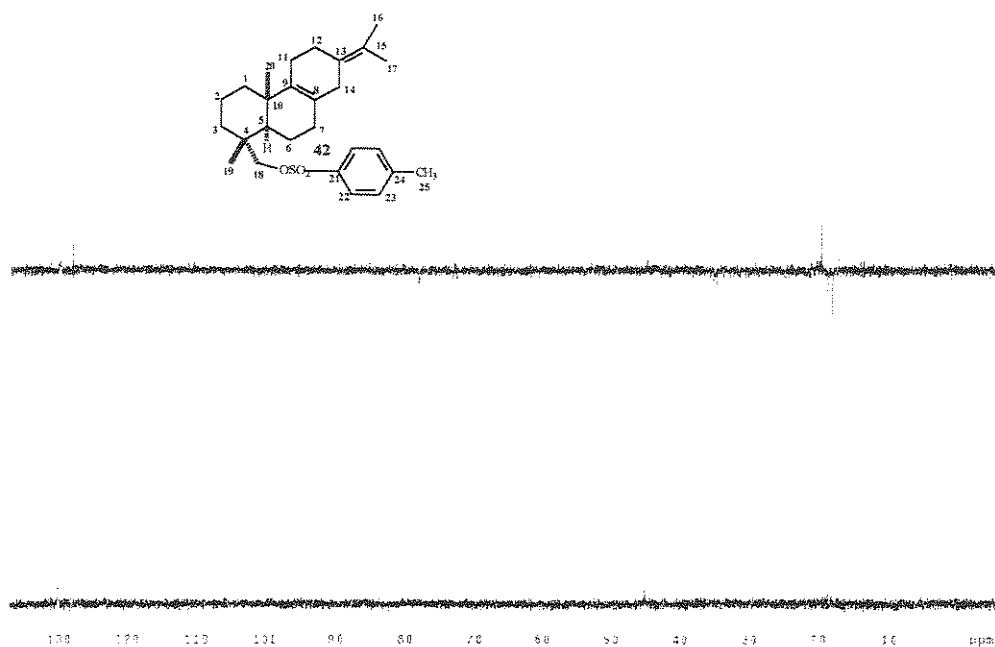
(CH, C-23, C-23'), 128,4 (C, C-13), 130,0 (CH, C-22 e C-22'), 133,2 (C, C-24), 138,6 (C, C-9), 144,9 (C, C-21).



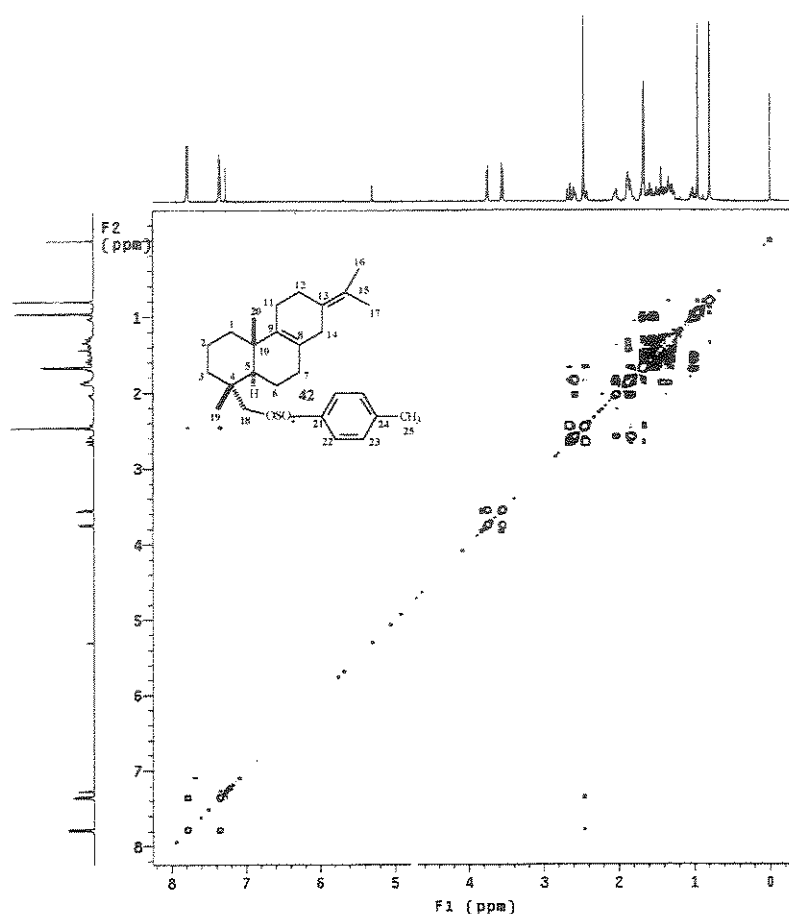
E-016 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 42



E-017 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 42



E-018 - Espectro DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl_3) do composto 42



E-019 – Espectro gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Composto 43 – Este composto foi preparado tanto a partir do composto tosilado **42** quanto dos compostos mesilado **45**, aldeído **62** e xantato **74**.

A PARTIR DO COMPOSTO TOSILADO 42: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 335,5 mg (0,76 mmol) do composto tosilado **42** e 7,8 mL de diglima. Esta solução foi mantida sob agitação e foram adicionadas 570,4 mg (3,79 mmol) de NaI anidro e 486,5 mg (7,48 mmol) de zinco em pó previamente tratado.³⁵ A mistura de reação permaneceu sob atmosfera de argônio por 20 h a 110 °C, e então foi resfriada, diluída com CH_2Cl_2 e

filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com HCl diluído e solução de tiosulfato 10 %. Após a concentração do extrato, esse foi submetido a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel em éter de petróleo e cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo) para fornecer **43** com 13% de rendimento (32,4 mg). CCD: $R_f = 0,76$ (éter de petróleo 100%).

A PARTIR DO COMPOSTO MESILADO 42: o hidrocarboneto **43** foi preparado usando vários solventes como: diglima, DMF e DMPU. A reação usando DMF também foi realizada sobre radiações de microonda.

Usando diglima: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 368,2 mg (1,01 mmol) do composto mesilado **45** e 8 mL de diglima. Esta solução foi mantida sob agitação e foram adicionadas 625,9 mg (4,18 mmol) de NaI anidro e 533,8 mg (8,16 mmol) de zinco em pó previamente tratado.³⁵ A mistura de reação permaneceu sob atmosfera de argônio por 25 h a 105-110 °C. A mistura de reação foi resfriada, diluída com CH_2Cl_2 e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com HCl diluído e solução de tiosulfato 10 %. Após a concentração do extrato, esse foi submetido a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel em éter de petróleo e cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo) para fornecer **43** com 9,5% de rendimento (26 mg). CCD: $R_f = 0,76$ (éter de petróleo 100%).

Usando DMF: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 500 mg (1,37 mmol) do composto mesilado **45** e 10 mL de DMF. Esta solução foi mantida sob

agitação e foram adicionadas 1027,5 mg (6,85 mmol) de NaI anidro e 887,9 mg (13,58 mmol) de zinco em pó previamente tratado.³⁵ A mistura de reação permaneceu sob atmosfera de argônio por 20 h a 110 °C. A mistura de reação foi resfriada, diluída com CH₂Cl₂ e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com HCl diluído e solução de tiosulfato 10 %. Após a concentração do extrato, esse foi submetido a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel em éter de petróleo e cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo) para fornecer **43** com 13% de rendimento (48,3 mg). CCD: R_f = 0,76 (éter de petróleo 100%).

Reação sob radiações de microonda: Uma mistura de 30 mg (0,08 mmol) do composto mesilado **45**, 84,75 mg (0,57 mmol) NaI e 77,88 mg (1,19 mmol) de Zn em pó em 3 mL de DMF foi exposto a radiações de microonda, de 30 em 30 segundos, com intervalo de 5 segundos de pausa, durante 12 minutos. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada sob Celite. O filtrado foi diluído com água (10 mL) e extraído com éter de petróleo. A fase orgânica reunida foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo) fornecendo **43** com 45% de rendimento (10,1 mg). CCD: R_f = 0,76 (éter de petróleo 100%).

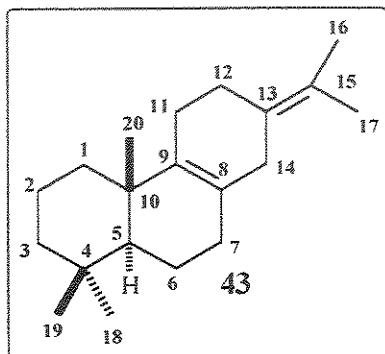
Usando DMPU: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 81 mg (0,22 mmol) do composto mesilado **45** e 5,0 mL de DMPU. Esta solução foi mantida sob agitação e foram adicionadas 211,7 mg (1,41 mmol) de NaI anidro e 144,6 mg (2,21 mmol) de zinco em pó previamente tratado.³⁵ A mistura de reação permaneceu sob atmosfera de argônio por 20 h a 150 °C. A mistura de reação

foi resfriada, diluída com CH_2Cl_2 e filtrada. Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com HCl diluído e solução de tiosulfato 10%. Após a concentração do extrato, esse foi submetido a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel em éter de petróleo e cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo) para fornecer **43** com 10% de rendimento (6 mg). CCD: $R_f = 0,76$ (éter de petróleo 100%).

A PARTIR DO ALDEÍDO 62: 303,7 mg do aldeído **62**, sem previa purificação, foi convertido na hidrazona **63** através da reação com 294 μL hidrazina hidratada 80-90% em 4 mL de tolueno sob radiações de microonda (potencia média de um forno de microondas) durante 15 min. O solvente da reação foi evaporado sob fluxo de ar comprimido e em seguida submetido à reação com KOH (356,6 mg) em dietileno glicol (1 mL) sob radiações de microonda durante 3 min. Após evaporação do solvente o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando éter de petróleo para fornecer 83,5 mg de **69** como um óleo transparente (22% a partir do álcool **41**). CCD: $R_f = 0,76$ (éter de petróleo 100%).

A PARTIR DO XANTATO 74: Em um balão de duas bocas de 10 mL equipadas com barra magnética e condensador, foram adicionados 11,7 mg (0,03 mmol) do xantato **74** em 15 mL de tolueno anidro e 12 μL (13,1 mg, 0,05 mmol) de Bu_3SnH . Em seguida, a temperatura foi elevada até 123 °C e então, foram adicionados 4 mg (0,002 mmol) de AIBN aos poucos (4 porções em um período de 1 hora). A mistura de reação foi agitada e aquecida durante 20 horas. Após esse tempo, o solvente foi evaporado em um rota-evaporador e o produto de reação foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando éter de petróleo acetato de etila 95:5 como eluente, para fornecer

7,4 mg do hidrocarboneto **43**, como um óleo incolor com 51 % de rendimento.
 R_f = 0,76 (hexano 100%).

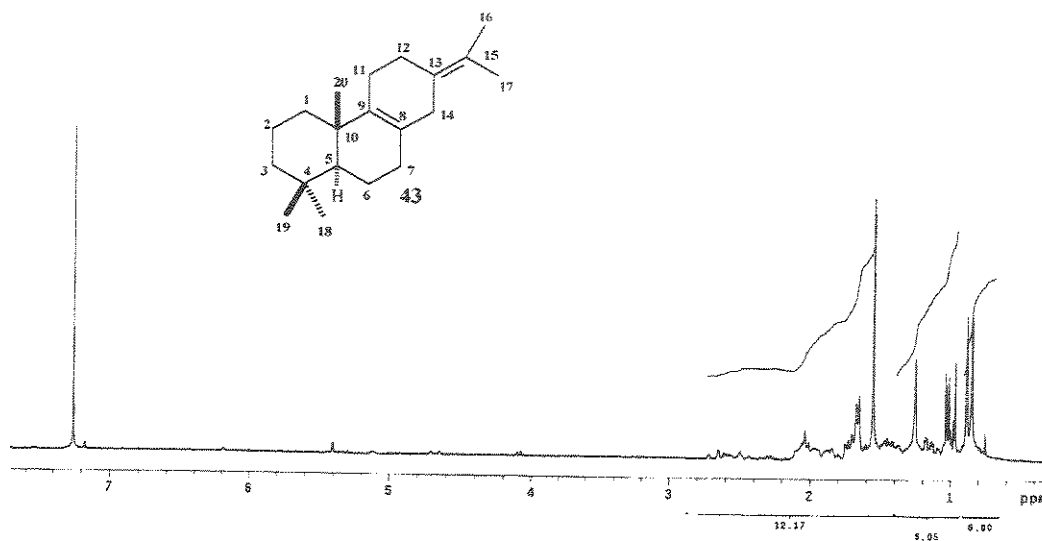


Aspecto físico: cristal transparente.

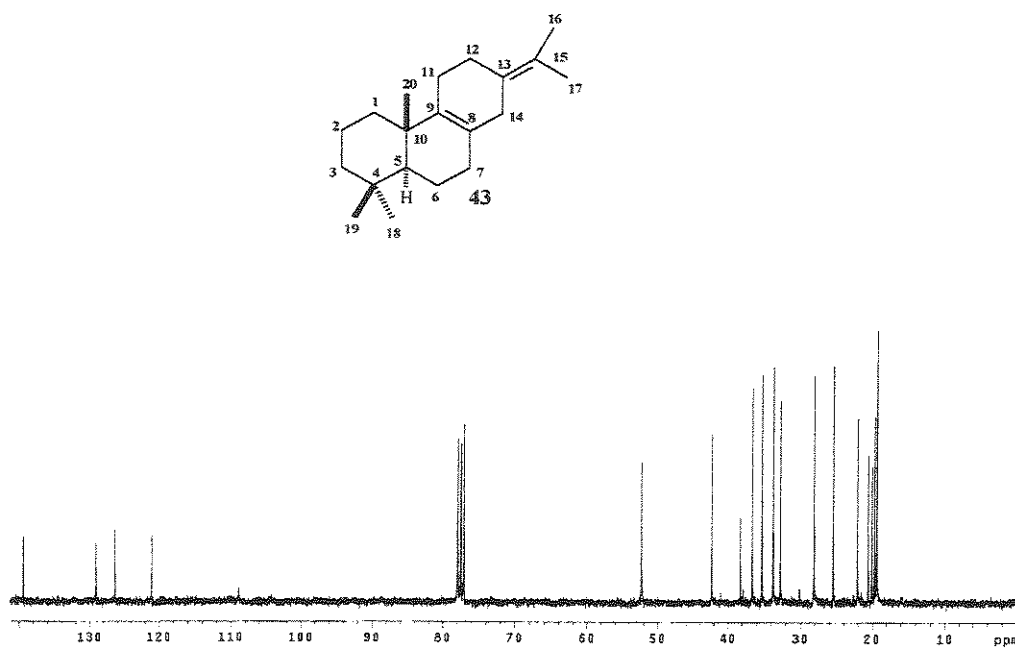
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (3H, *s*, H-20), 0,86 (3H, *s*, H-19), 0,95 (3H, *s*, H-18), 1,02 (1H, *ddd*, *J* = 12,8, 3,7, H-1α), 1,14 (1H, *dd*, *J* = 1,8, 12,4, H-5), 1,63* (3H, *s*, H-16), 1,64* (3H, *s*, H-17), 2,45 (1H, *d*, *J* = 19,0, H-14a), 2,66 (1H, *d*, *J* = 19,0, H-14e).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 18,8 (CH₂, C-2), 18,9 (CH₂, C-6), 19,2 (CH₃, C-20), 19,6* (CH₃, C-16), 20,1* (CH₃, C-17), 21,6 (CH₃, C-19), 25,0 (CH₂, C-11), 27,6 (CH₂, C-12), 32,3 (CH₂, C-7), 33,2 (C, C-4), 33,4 (CH₃, C-18), 34,8 (CH₂, C-14), 36,1 (CH₂, C-1), 37,7 (C, C-10), 41,8 (CH₂, C-3), 51,7 (CH, C-5), 120,6 (C, C-15), 125,8 (C, C-8), 128,5 (C, C-13), 138,8 (C, C-9).

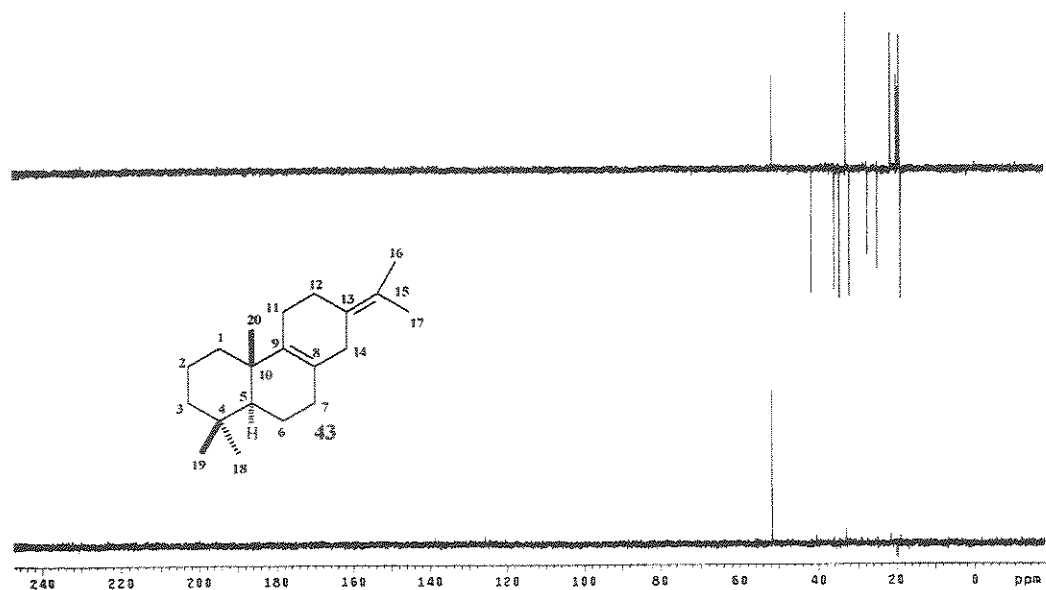
* valor intercambiável



E-020 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 43

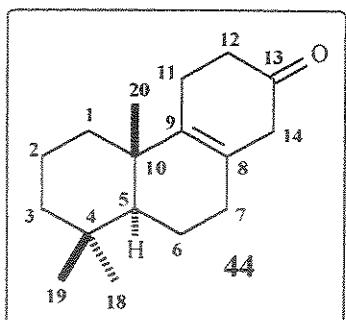


E-021 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 43



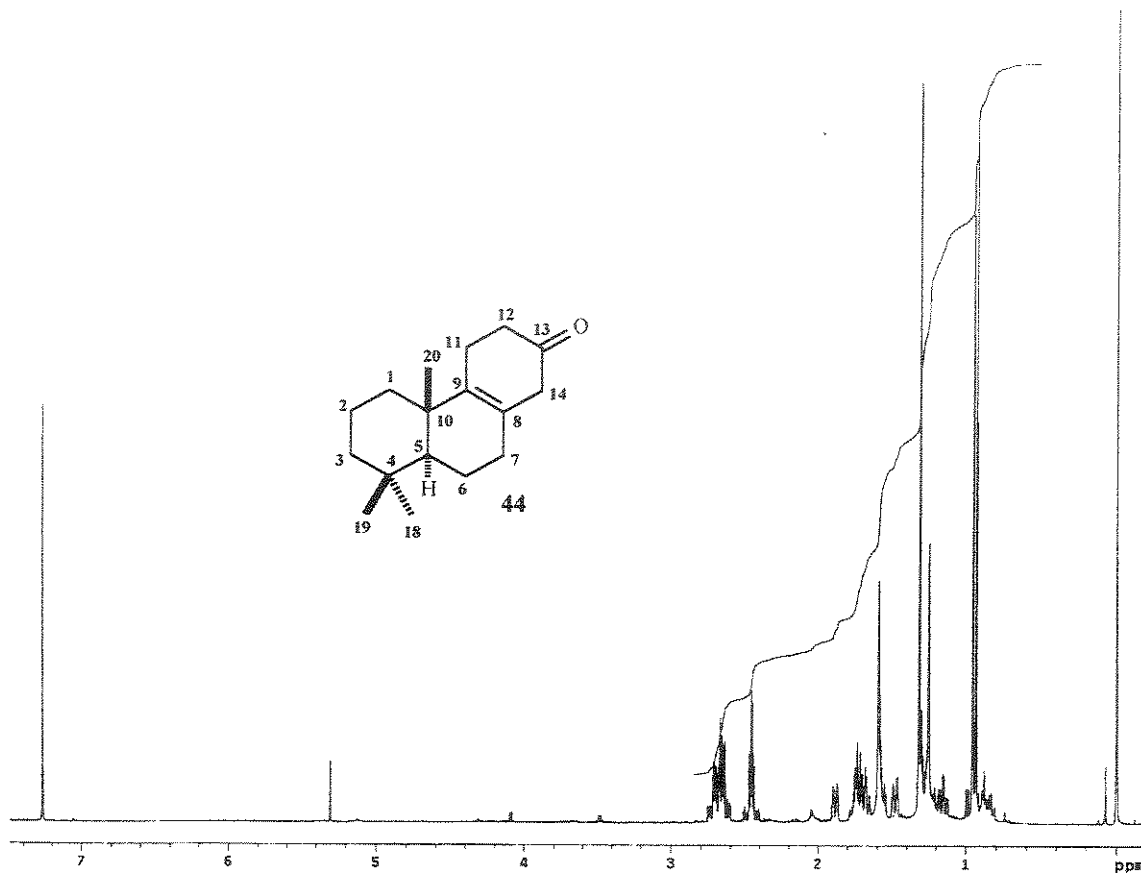
E-022 - Espectro DEPT 90° e 135° (125 MHz, CDCl₃) do composto **43**

Composto 44 - Uma solução de 26 mg (0,10 mmol) DO composto **43** e 10 mL de CH₂Cl₂ anidro foi esfriada a -78 °C e um fluxo de 200 mL/min de ozônio foi borbulhado na solução durante 2 minutos. Após esse tempo, um fluxo de nitrogênio foi borbulhado durante 15 minutos para eliminar o excesso de ozônio, e então, foi adicionado 0,12 mL de (CH₃)₂S e retirado do banho de gelo. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. O solvente e o sulfeto de dimetila foram removidos sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelado, o qual foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel em diclorometano:éter etílico (95:5) fornecendo **44** com 26% de rendimento (6 mg). R_f = 0,42 (diclorometano: éter etílico 90:10).

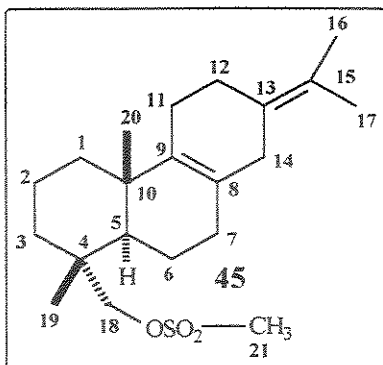


Aspecto físico: óleo amarelado.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (3H, *s*, H-15), 0,96 (3H, *s*, H-16), 1,31 (3H, *s*, H-17), 2,65 (1H, *d*, $J = 3,2$, H-14a), 2,72 (1H, *d*, $J = 3,2$, H-14e).



E-023 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 44

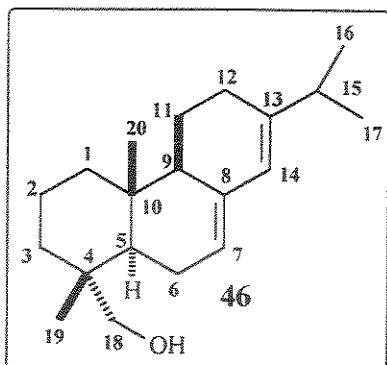


Composto 45 – Em um balão de duas bocas de 100 mL foram adicionados 3,5726 g (12,4 mmol) do álcool **41** e 38,5 mL de piridina anidra. O balão de reação foi colocado em banho de gelo. A esta solução foi acrescentado 1,4 mL de cloreto de mesila. A reação ficou sob agitação e atmosfera de

argônio a temperatura ambiente durante uma noite. Após esse tempo, o meio reacional foi vertido em um funil de separação e adicionaram-se 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ e seca com MgSO₄. Uma vez evaporado o solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com éter de petróleo: acetato de etila (90:10) para fornecer **45** como um sólido branco com 94% de rendimento (3,9044 g). CCD: R_f = 0,67 (éter de petróleo/acetato de etila 80:20).

Composto 46 – Em um balão de duas bocas de 100 mL foram colocados 218,4 mg (5,75 mmol) de LiAlH₄. O balão de reação foi colocado sob atmosfera de argônio, agitação magnética, banho de gelo e, adicionaram-se 25 mL de THF anidro. Em seguida foi adicionada uma solução do composto carbonilado **38** (1,5685 g, 4,96 mmol) em THF anidro (25 mL). Após uma hora de reação, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e mantida sob agitação até que o material de partida fosse consumido (~ 2 h). O balão de reação foi aberto e colocado em banho de gelo. Adicionaram-se gotas de água cuidadosamente até destruir todo o hidreto em excesso e em seguida adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de NaOH 15% até se formar um precipitado e a fase orgânica ficar transparente. A fase orgânica foi transferida

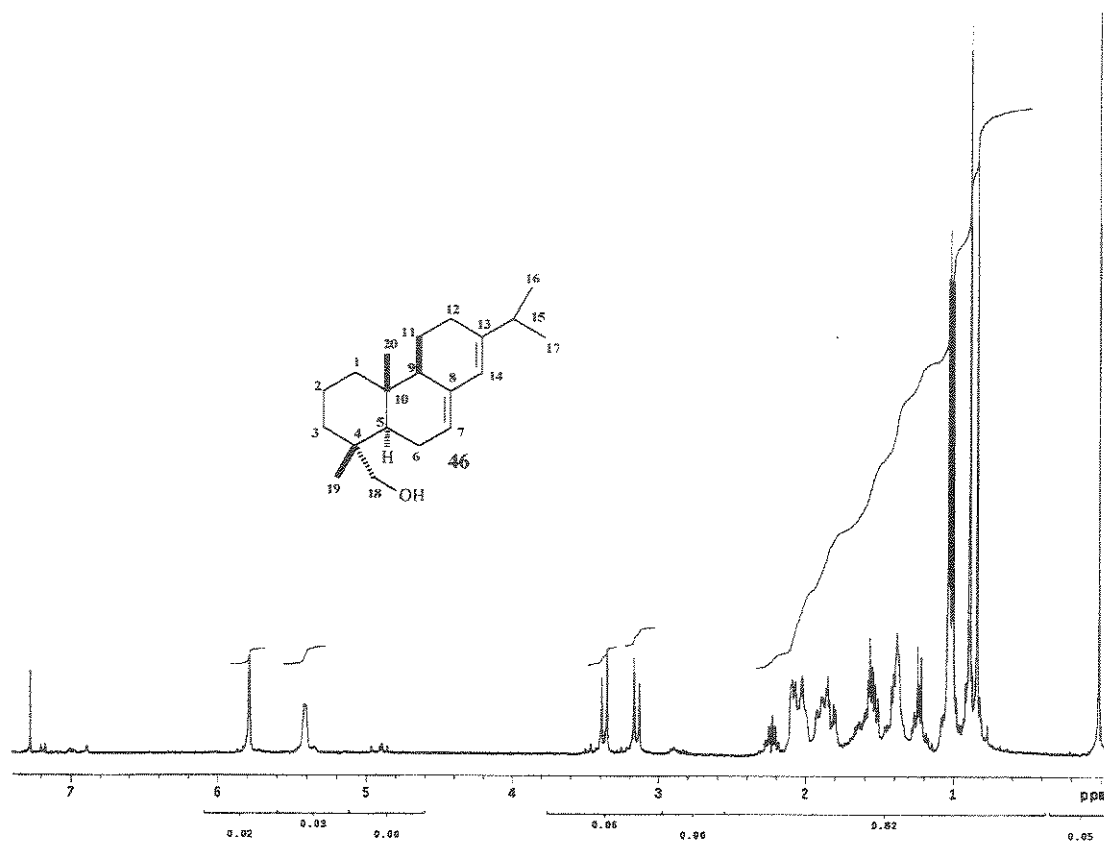
para um erlenmeyer e o precipitado foi lavado com éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, e secas com MgSO_4 . Após evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel com éter de petróleo:éter etílico (80:20) fornecendo **46** em 97% de rendimento (1,4414 g). CCD: $R_f = 0,63$ (éter de petróleo:éter etílico 60:40).



Aspecto físico: óleo transparente.

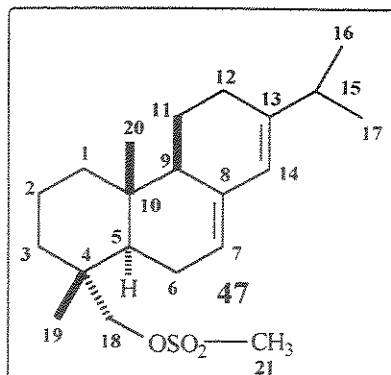
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (3H, *s*, H-20), 0,89 (3H, *s*, H-19), 1,01* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-16), 1,03* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-17), 3,15 (1H, *d*, $J = 11,0$, H-18), 3,37 (1H, *d*, $J = 11,0$, H-18), 5,41 (1H, *sl*, H-7), 5,79 (1H, *s*, H-14).

* valor intercambiável



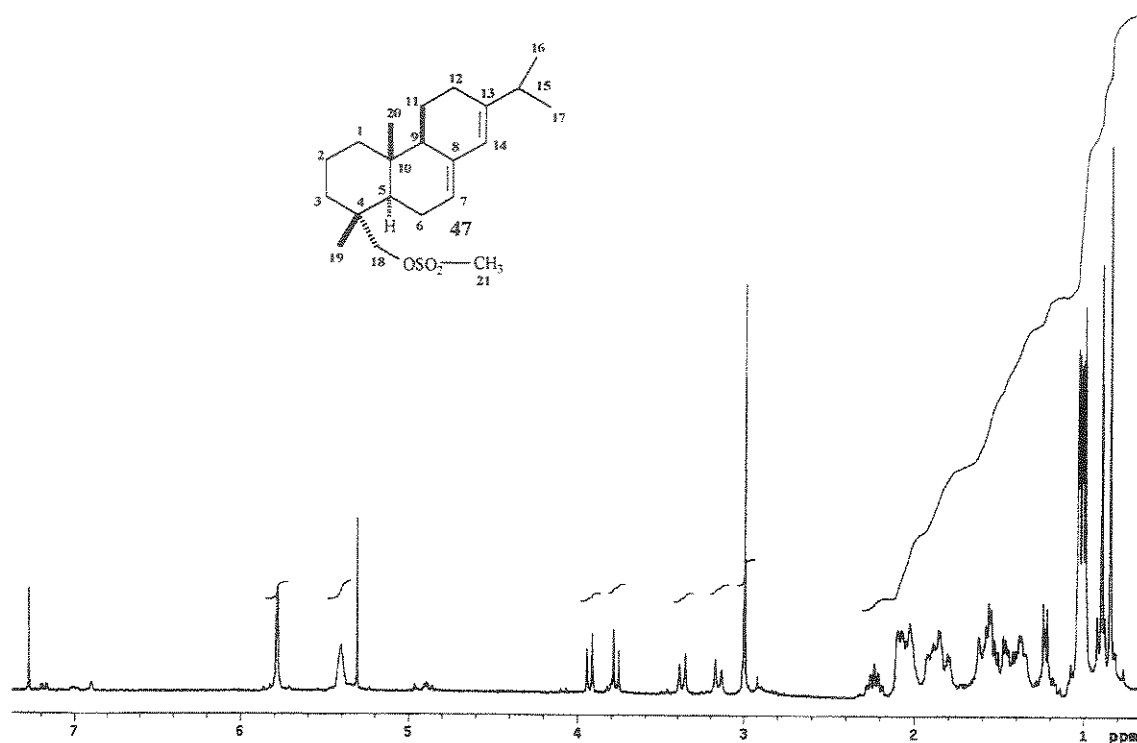
E025 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **46**

Composto 47 - Em um balão de 50 mL foram adicionados 1,1436 g (3,97 mmol) do álcool **46** e 15 mL de piridina anidra. O balão de reação foi colocado sob atmosfera de argônio e banho de gelo. A esta solução foi acrescentada 0,6 mL de cloreto de mesila. A reação ficou sob agitação por uma noite à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi vertida em um funil de separação e adicionaram-se 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada várias vezes com HCl 5% até eliminar toda a piridina, e em seguida lavada com solução de NaHCO_3 10 % e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel em éter de petróleo: éter etílico (80:20) para fornecer **47** com 75 % de rendimento (1,0889 g). CCD: $R_f = 0,65$ (éter de petróleo:éter etílico 60:40).



Aspecto físico: óleo transparente.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (3H, *s*, H-20), 0,89 (3H, *s*, H-19), 1,01* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-16), 1,03* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-17), 2,99 (3H, *s*, H-21), 3,77 (1H, *d*, $J = 9,5$, H-18), 3,93 (1H, *d*, $J = 9,5$, H-18), 5,40 (1H, *sl*, H-7), 5,78 (1H, *s*, H-14).



E-025 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 47

Composto 48 – O composto 48 foi obtido a partir tanto do composto mesilado 47 quanto do aldeído 61.

A PARTIR DO COMPOSTO MESILADO 47: Uma mistura de 30 mg (0,08 mol) do composto mesilado 47, 60,2 mg (0,4 mmol) de NaI e 51,3 mg

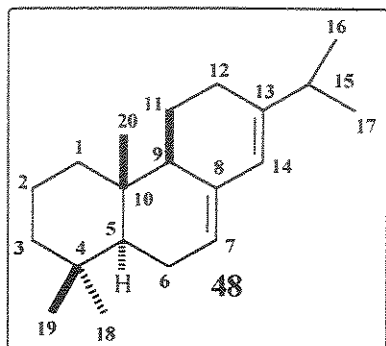
* valor intercambiável

(0,8 mmol) de Zn em pó, em 3 mL de DMF, foi deixada reagir sob radiação de microondas por mais de 30 min. Após esse tempo a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada sob Celite. O filtrado foi diluído em excesso de água (10 mL) e extraído com éter de petróleo. A fase orgânica reunida foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo), fornecendo **48** em rendimento baixíssimo (5%).

A PARTIR DO ALDEÍDO 61 (preparado usando PCC): 265,9 mg do aldeído **61**, sem previa purificação, foi convertido na hidrazona respectiva através da reação com 257 μL hidrazina hidratada 80-90% em 4 mL de tolueno sob radiações de microonda (potencia media de um forno de microondas) durante 10 min. O solvente da reação foi evaporado sob fluxo de ar comprimido e em seguida submetido à reação com KOH (210 mg) em dietileno glicol (1 mL) sob radiações de microonda durante 10 min. Após evaporação do solvente o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando éter de petróleo para fornecer 40 mg de **48** como um óleo transparente (10% a partir do álcool **46**).

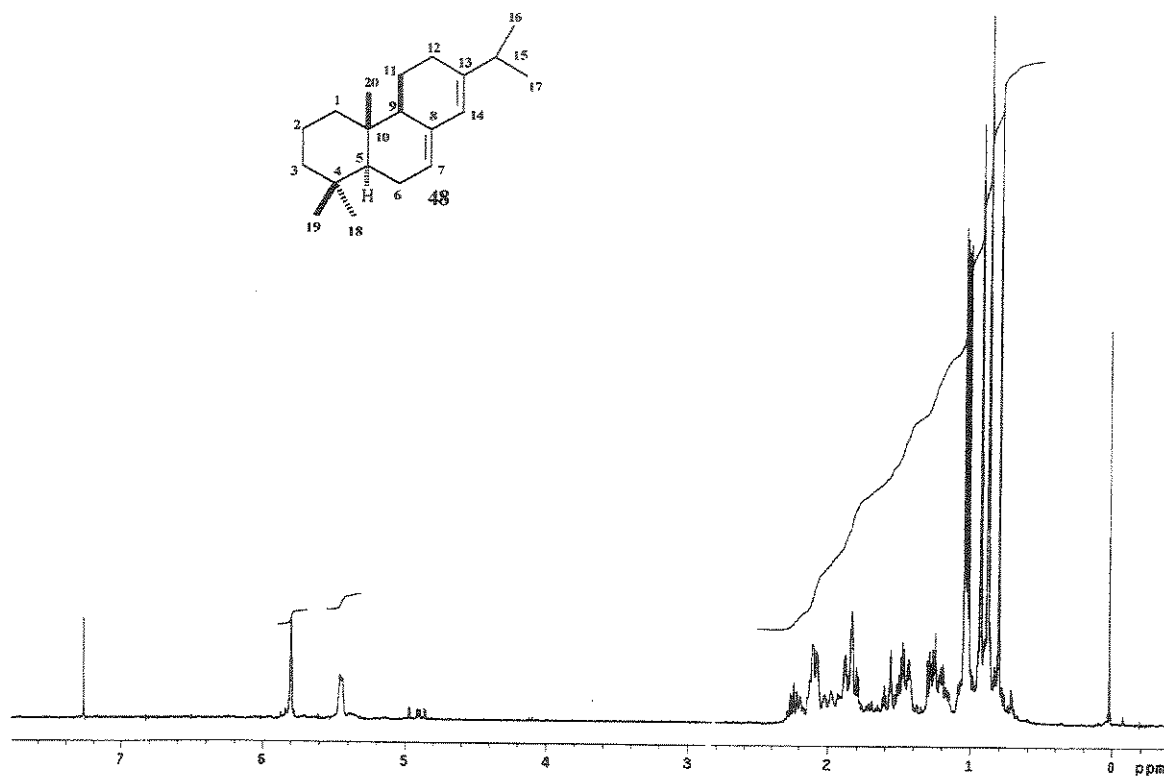
A PARTIR DO ALDEÍDO 61 (preparado usando o método de Swern): 348,2 mg do aldeído **61**, sem previa purificação, foi convertido na hidrazona respectiva através da reação com 337 μL hidrazina hidratada 80-90% em 4 mL de tolueno sob radiações de microonda (potencia media de um forno de microondas) durante 10 min. O solvente da reação foi evaporado sob fluxo de ar comprimido e em seguida submetido à reação com KOH (300 mg) em dietileno glicol (1 mL) sob radiações de microonda durante 10 min. Após evaporação do solvente o produto foi purificado por cromatografia de coluna

em sílica gel utilizando éter de petróleo para fornecer 90 mg de **48** como um óleo transparente (24% a partir do álcool **46**).



Aspecto físico: óleo transparente.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80 (3H, *s*, H-18), 0,88 (3H, *s*, H-19), 0,93 (3H, *s*, H-20), 1,02* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-16), 1,03* (3H, *d*, $J = 2,9$, H-17), 5,45-5,43 (1H, *m*, H-7), 5,80 (1H, *sl*, H-14).



E-026 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **48**

Composto 49a e Composto 49b – Esses compostos foram preparados usando três procedimentos que estão descritos a seguir.

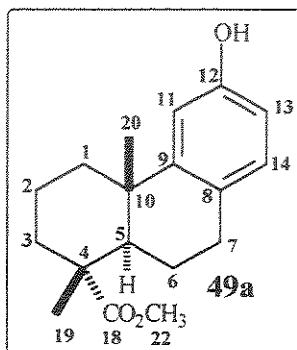
* valor intercambiável

Primeiro Procedimento: A uma solução de 2,00 g (7,29 mmol) de ácido podocárpico (**49**) em 30 mL de mistura de água e etanol foi adicionada uma solução de 2,0183 g (50,46 mmol) de NaOH em 20 mL de água e 15 mL de sulfato de dimetila. A mistura reacional foi deixada sob refluxo por dois dias. Concluída a reação, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução aquosa de KOH 3% (3 x 20 mL), secas com MgSO₄ anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com éter de petróleo: acetato de etila (90:10) fornecendo **49a** como um sólido incolor com 95% de rendimento (2,09g). CCD: R_f = 0,49 (éter de petróleo/acetato de etila 80:20).

Segundo procedimento: 2,00 g (7,29 mmol) de ácido podocárpico (**49**) foram dissolvidos em éter etílico, resfriados a 0 °C e deixados reagir com excesso de solução etérea de diazometano. A solução resultante foi deixada em repouso durante uma noite numa capela ligada para eliminar excesso de diazometano. A evaporação do solvente à pressão reduzida forneceu 2,15 g da mistura dos ésteres **49a** e **49b** na proporção de 1:1. CCD: R_f = 0,72 (para **49b**) e R_f = 0,49 (para **49a**) (eluente: éter de petróleo/acetato de etila 80:20).

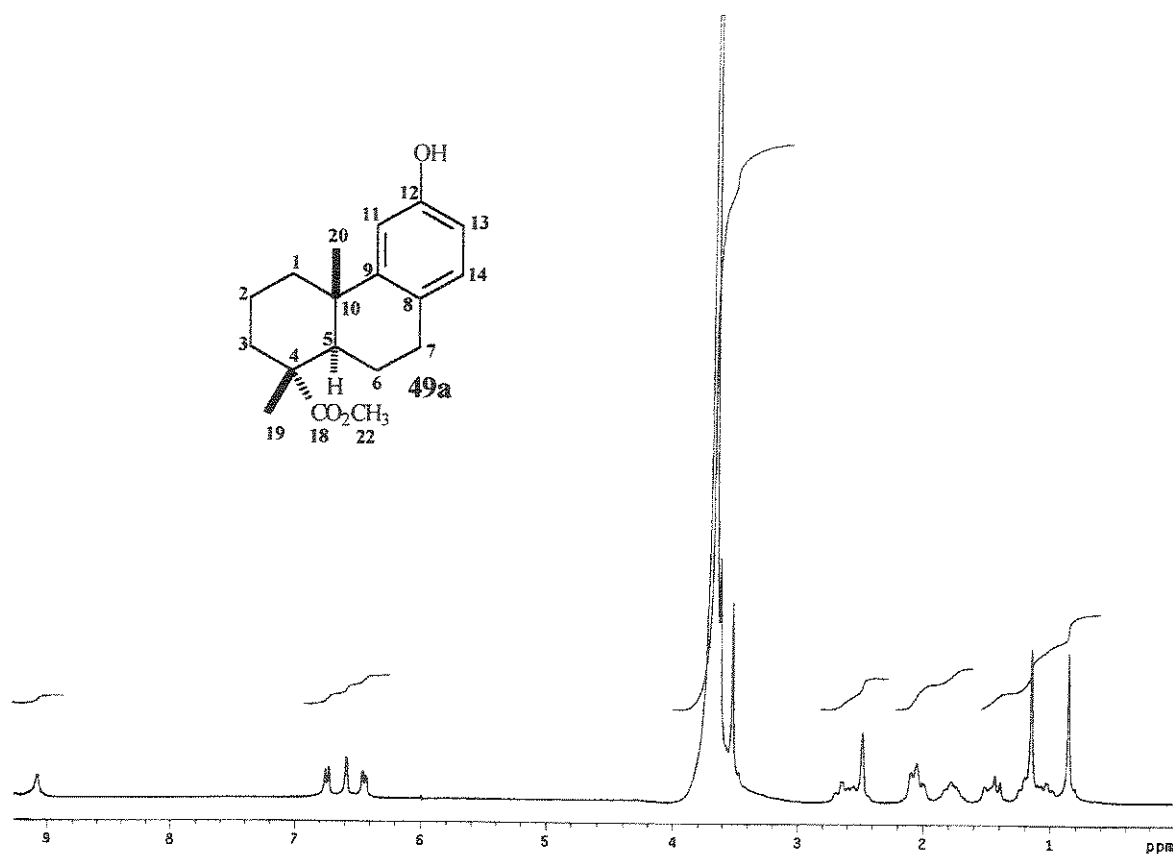
Terceiro procedimento: 180 mg (0,63 mmol) de ácido podocárpico (**49**) foram dissolvidos em éter etílico, resfriados a 0 °C e deixados reagir com excesso de solução etérea de diazometano usando sílica gel como catalisador³⁹ (218 mg). Deixou-se reagir por uma hora. A solução resultante foi deixada em repouso durante uma noite numa capela ligada para eliminar excesso de diazometano. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, o éster **49b** foi purificado por cromatografia em camada preparativa de sílica gel usando éter

de petróleo:acetato de etila 80:20 para fornecer **49b** como um sólido branco com 90% de rendimento (169 mg). CCD : R_f = 0,72 (éter de petróleo:acetato de etila 80:20).

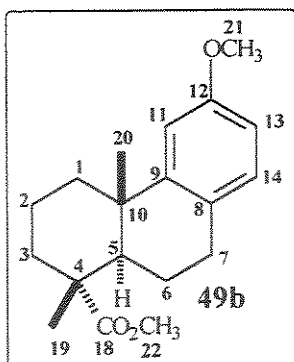


Aspecto físico: sólido branco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, *s*, H-20), 1,15 (3H, *s*, H-19), 3,67 (3H, *s*, H-22), 6,44 (1H, *dd*, *J* = 8,4 e 2,6, H-13), 6,59 (1H, *d*, *J* = 2,6, H-11), 6,74 (1H, *d*, *J* = 8,4, H-14).



E-027 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **49a**

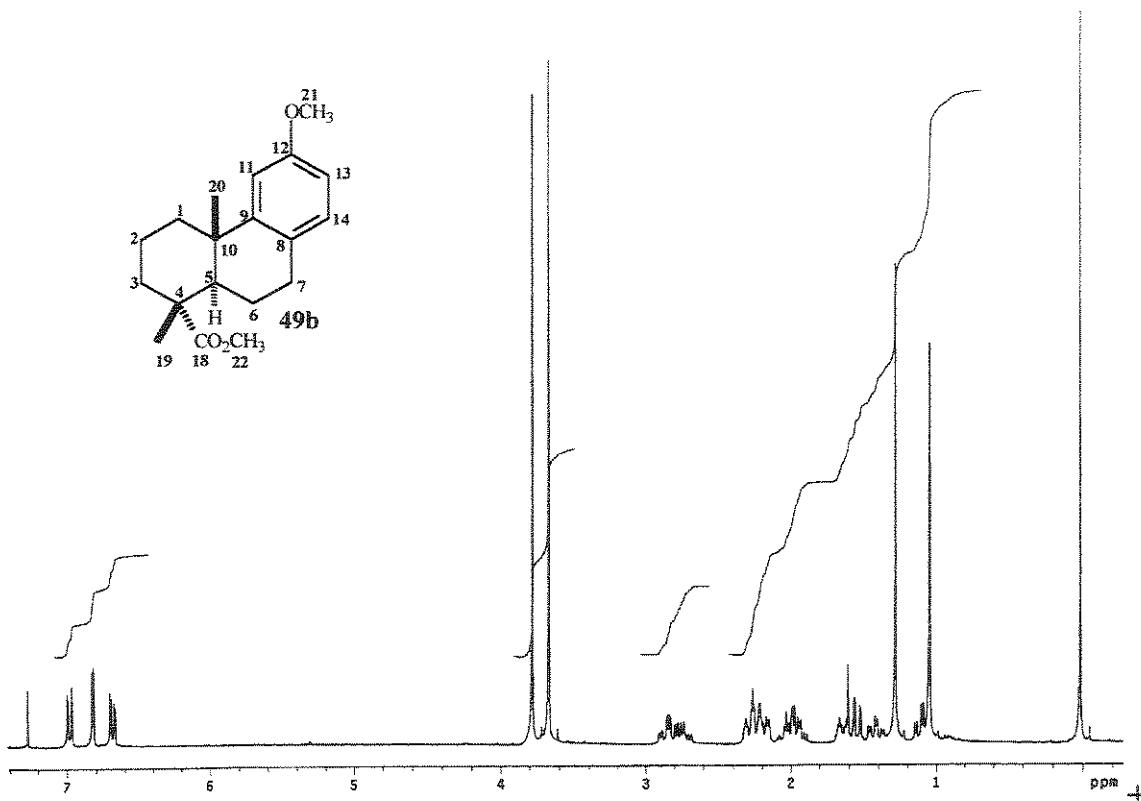


Aspecto físico: sólido branco.

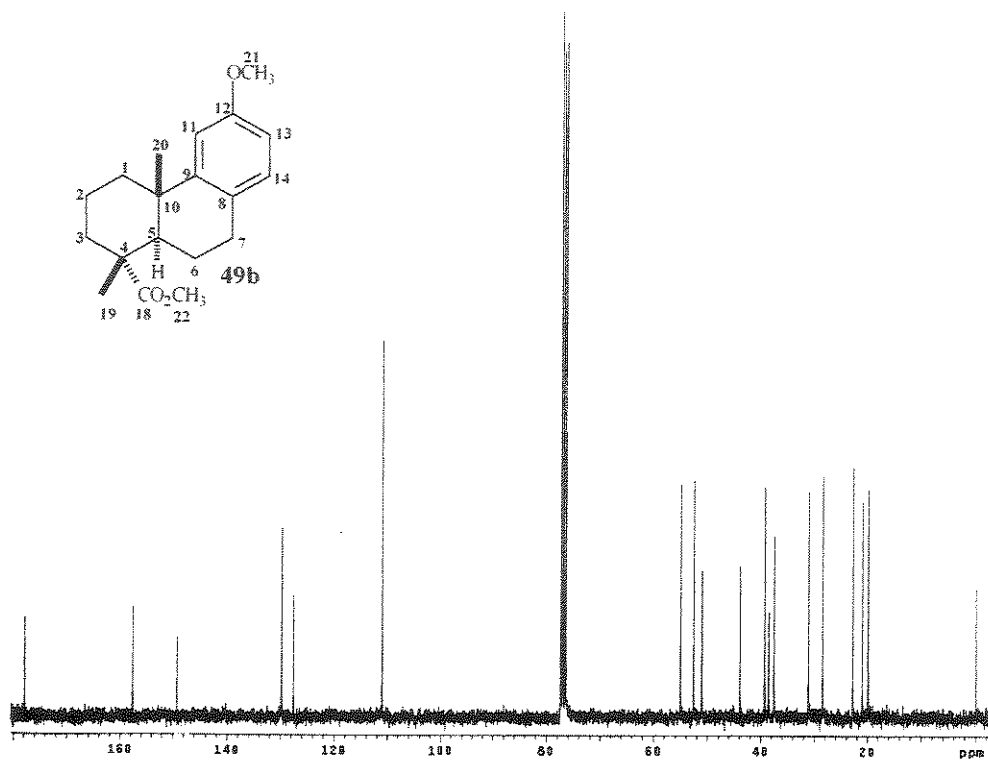
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (3H, *s*, H-20), 1,29 (3H, *s*, H-19), 3,67 (3H, *s*, H-22), 3,78 (3H, *s*, H-21), 6,68 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e $2,6$, H-13), 6,82 (1H, *d*, $J = 2,6$, H-11), 6,98 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-14).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,9 (CH_2 , C-2), 21,0 (CH_2 , C-6), 22,8 (CH_3 , C-20), 28,5 (CH_3 , C-19), 31,1 (CH_2 , C-7), 37,5 (CH_2 , C-3), 38,6 (C, C-10), 39,3 (CH_2 , C-1), 43,9 (C, C-4), 51,2 (CH_3 , C-21), 52,8 (CH , C-5), 55,2 (CH_3 , C-22), 111,2 (CH , C-11 e C-13), 127,7 (C, C-8), 129,9 (CH , C-14), 149,4 (C, C-9), 157,8 (C, C-12), 178,0 (C, C-18).

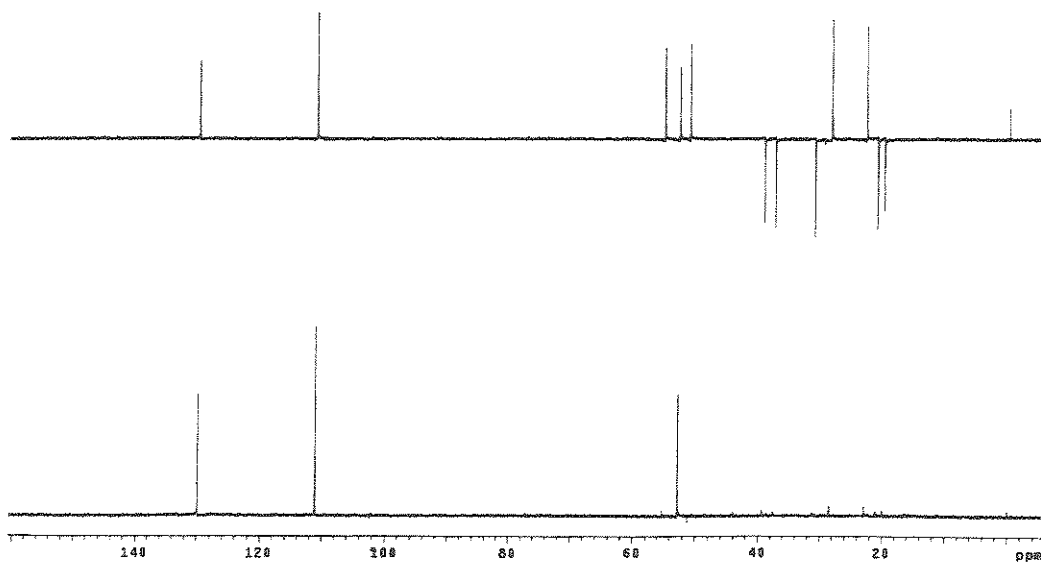
EM (70 eV) m/z (%): 302 (M^+ , 14), 288 (100), 273 (11), 227 (79), 213 (49), 171 (28), 159 (13), 147 (18), 134 (9), 121 (14), 115 (7), 91 (5).



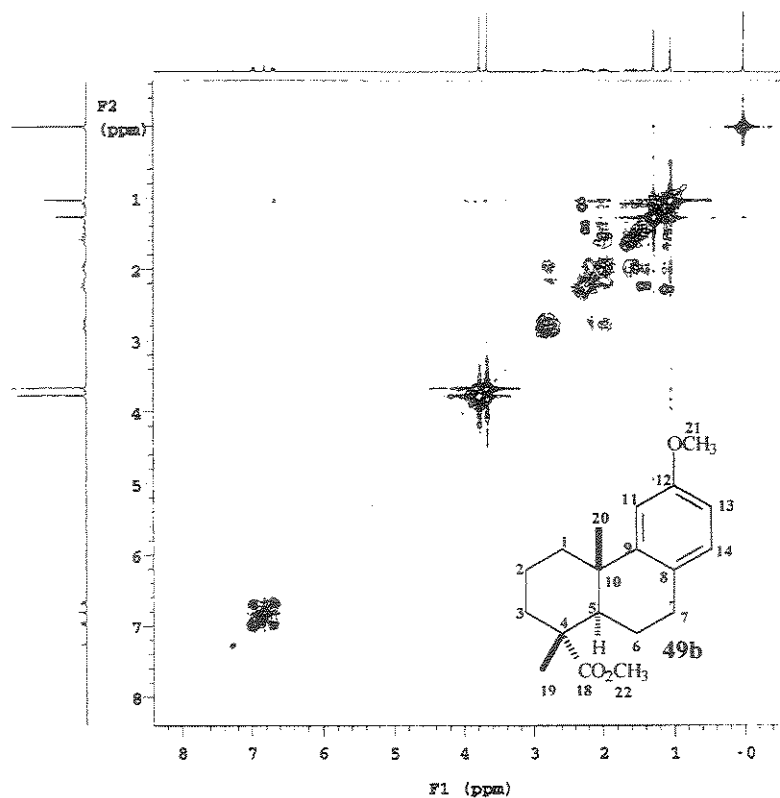
E-028 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 49b



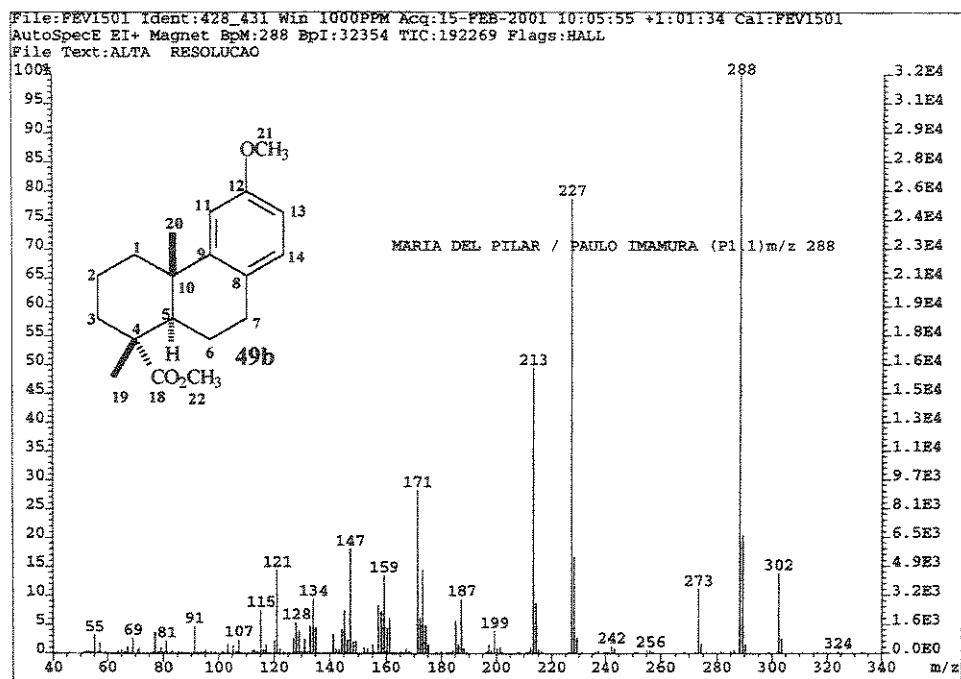
E-029 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 49b



E-030 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 49b

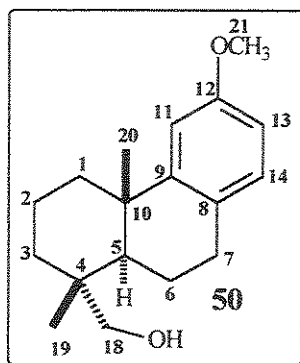


E-031 – Espectro COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto **49b**



E-032 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **49b**

Composto 50 – Em um balão de duas bocas de 100 mL equipado com barra magnética e condensador foram adicionados 125 mg (3,29 mmol) de LiAlH_4 . O sistema foi colocado sob atmosfera de argônio e o balão em banho de gelo. Em seguida adicionaram-se 15 mL de éter etílico anidro e lentamente uma solução de 316 mg (1,05 mmol) de **49b** em 15 mL éter etílico anidro. A mistura de reação foi refluxada por 5 h. Após esse tempo foi resfriada até a temperatura ambiente e logo resfriada em banho de gelo. Em seguida foram adicionadas lentamente gotas de água para eliminar o hidreto em excesso e adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de NaOH 15% até se formar um precipitado e a fase orgânica ficar transparente. O precipitado foi lavado com éter etílico. As frações orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel com éter de petróleo: acetato de etila 90:10 para fornecer **50** (312 mg) em rendimento quantitativo. CCD: $R_f = 0,41$ (éter de petróleo:acetato de etila 8:2).



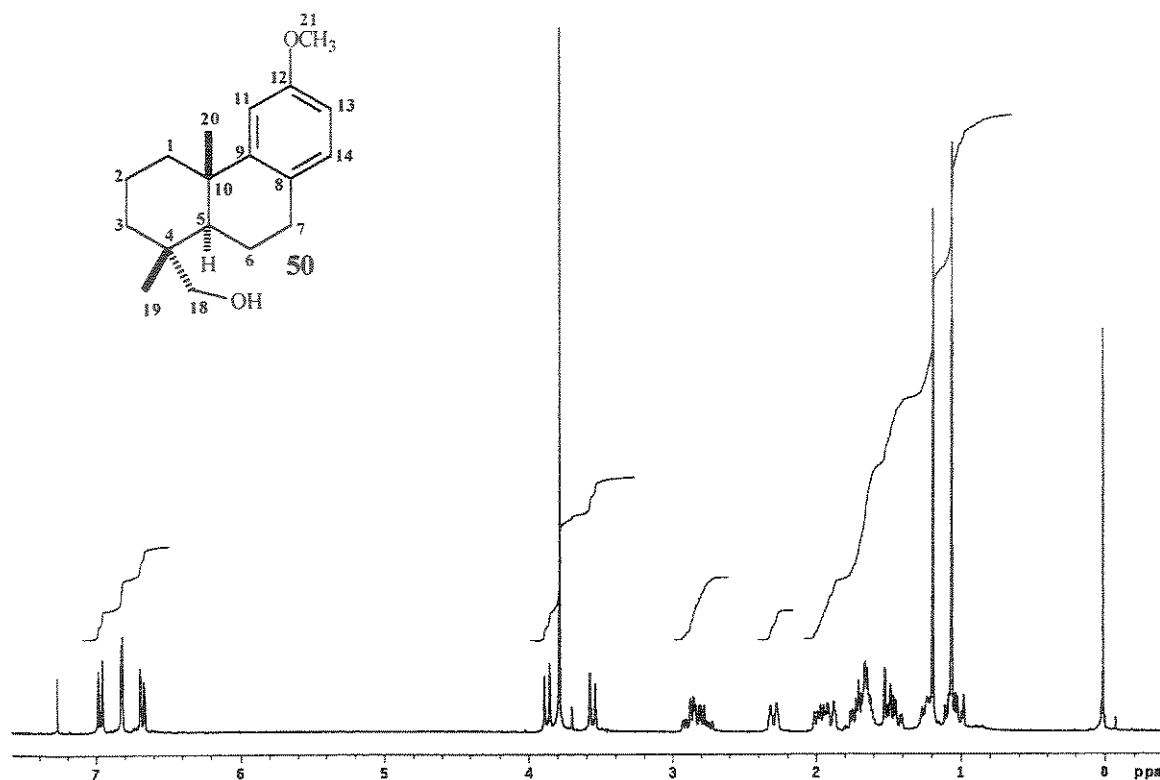
Aspecto físico: sólido branco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (3H, *s*, H-20), 1,19 (3H, *s*, H-19), 3,78 (3H, *s*, H-21), 3,56 (1H, *d*, $J = 10,6$, H-18), 3,87 (1H, *d*, $J = 10,6$, H-18), 6,68 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e $2,6$, H-13), 6,82 (1H, *d*, $J = 2,6$, H-11), 6,97 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-14).

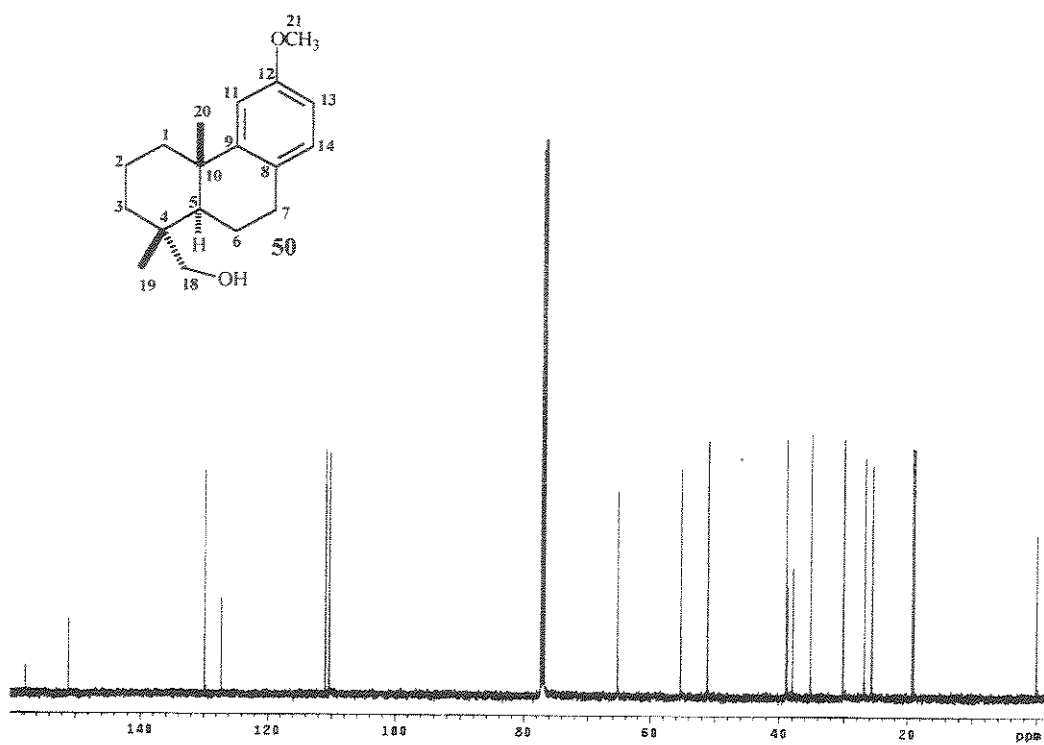
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,0 (CH_2 , C-2), 19,2 (CH_2 , C-6), 25,6 (CH_3 , C-20), 26,8 (CH_3 , C-19), 30,1 (CH_2 , C-7), 35,3 (CH_2 , C-3), 37,9 (C, C-10), 38,9 (CH_2 , C-1), 38,7 (C, C-4), 55,2 (CH_3 , C-21), 51,1 (CH, C-5), 65,3 (CH_2 ,

C-18), 110,3 (CH, C-11), 110,9 (CH, C-13), 127,1 (C, C-8), 129,8 (CH, C-14), 151,0 (C, C-9), 157,7 (C, C-12).

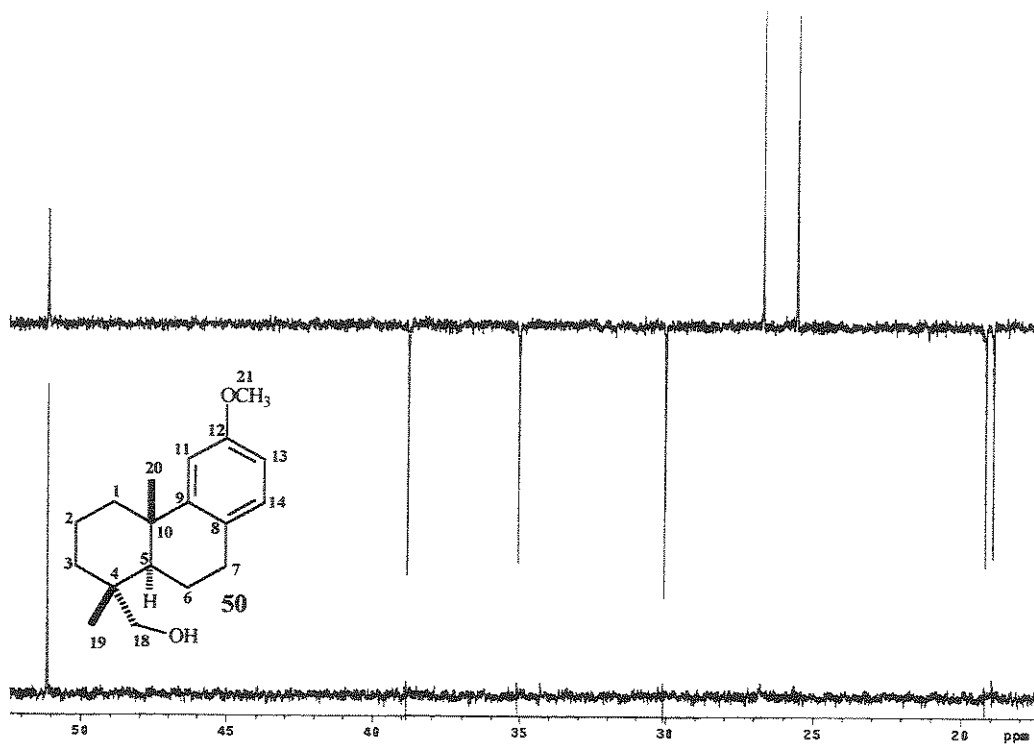
EM (70 eV) m/z (%): 274 (M^+ , 100), 241 (28), 201 (14), 187 (9), 173 (24), 161 (46), 147 (40), 121 (16), 115 (9).



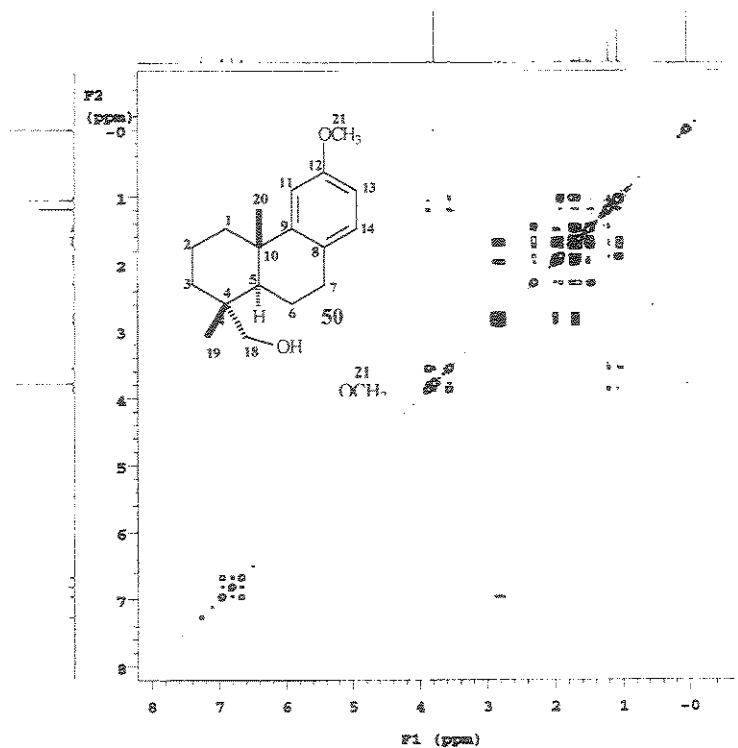
E-033 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **50**



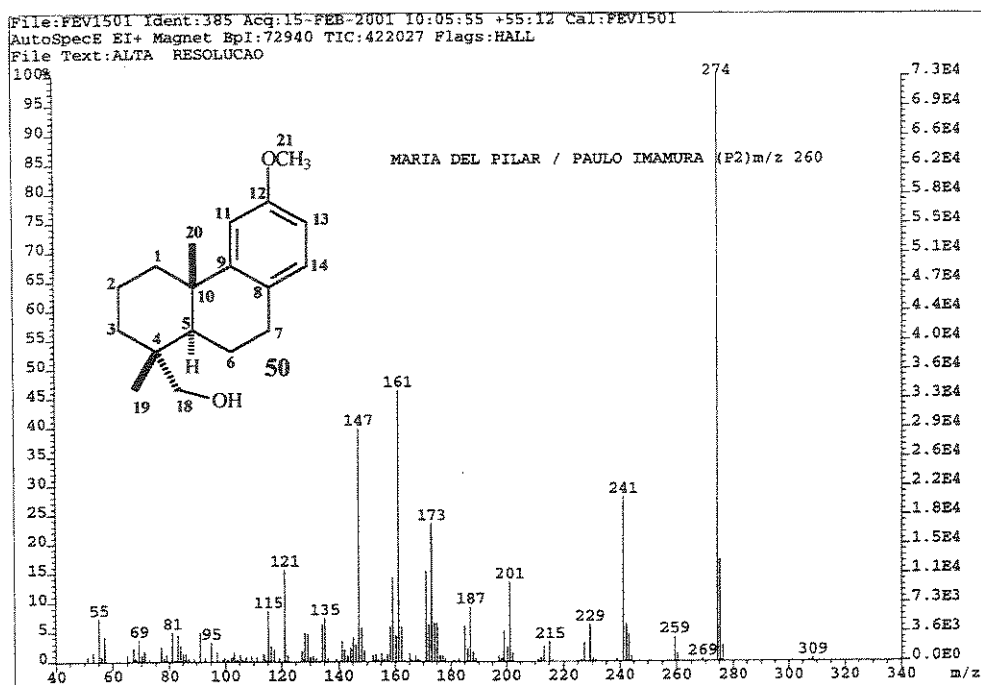
E-034 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **50**



E-035 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto **50**

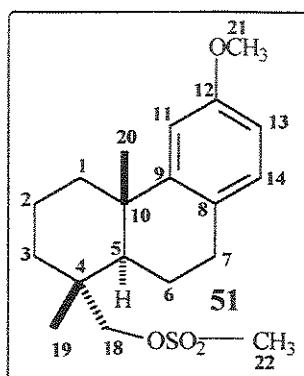


E-036 – Espectro gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do composto **50**



E-037 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **50**

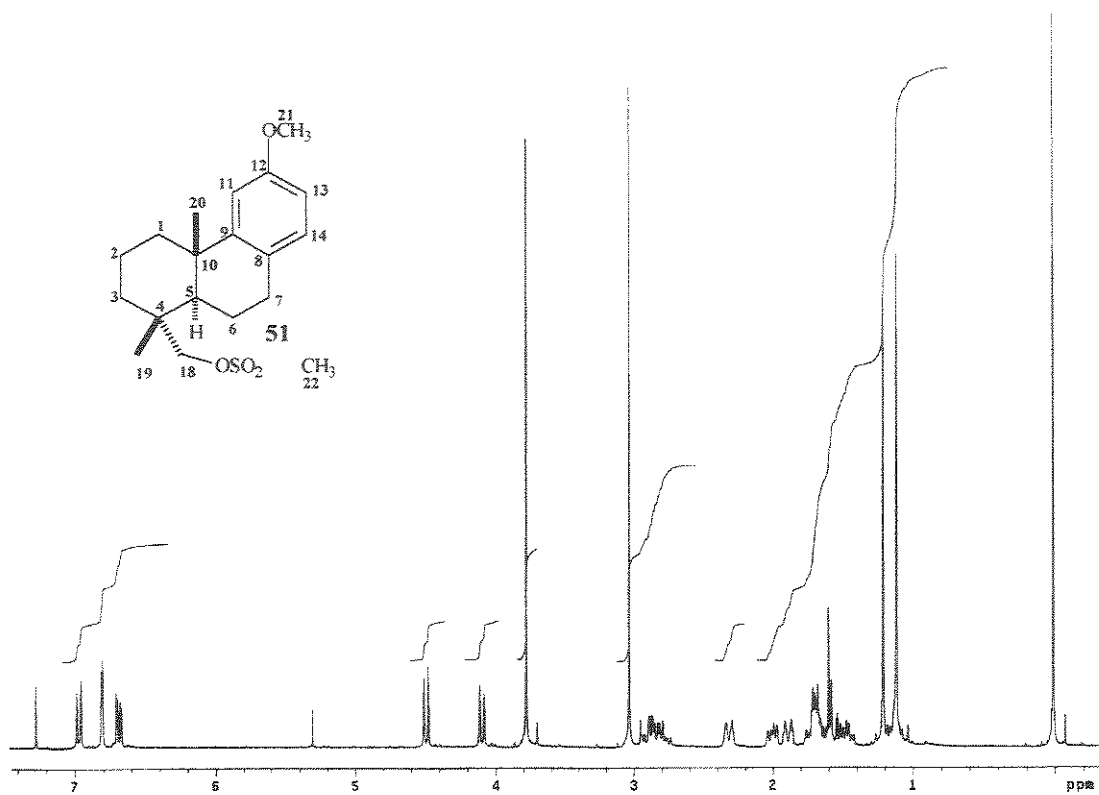
Composto 51 – Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador foram colocados 216,2 mg (0,83 mmol) do álcool **50** e 5 mL de piridina anidra. O sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio e o balão em banho de gelo. Em seguida foi acrescentada 0,1 mL de cloreto de mesila. A mistura reacional foi aquecida entre 80-90 °C por uma hora e meia. O bruto reacional foi colocado em uma mistura de gelo e HCl aquoso 5% e extraído com éter etílico (3x20 mL). A fase etérea foi lavada com solução saturada aquosa de NaCl (3x20 mL) e seca com MgSO₄ anidro. O produto bruto foi purificado por coluna de sílica gel com éter de petróleo:acetato de etila 90:10 fornecendo **51** com 82% de rendimento (220,7 mg). CCD: R_f = 0,45 (éter de petróleo:acetato de etila 8:2).



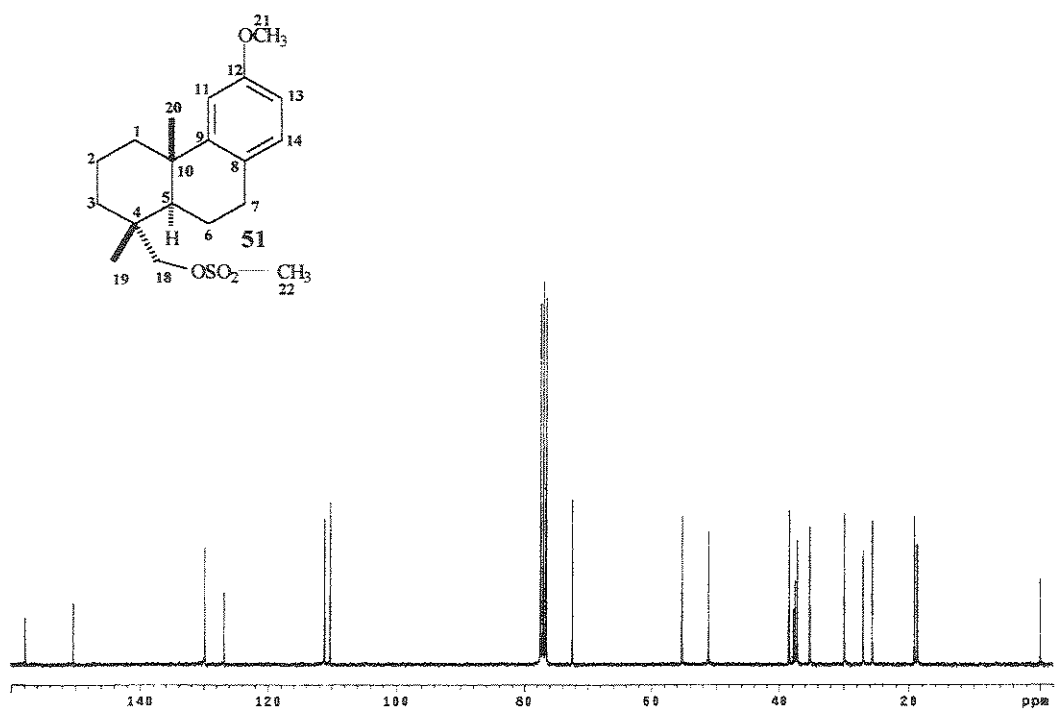
Aspecto físico: sólido branco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (3H, *s*, H-20), 1,21 (3H, *s*, H-19), 3,04 (3H, *s*, H-22), 3,78 (3H, *s*, H-21), 4,10 (1H, *d*, *J* = 9,5, H-18), 4,50 (1H, *d*, *J* = 9,5, H-18), 6,68 (1H, *dd*, *J* = 8,1 e 2,6, H-13), 6,82 (1H, *d*, *J* = 2,6, H-11), 6,97 (1H, *d*, *J* = 8,1, H-14).

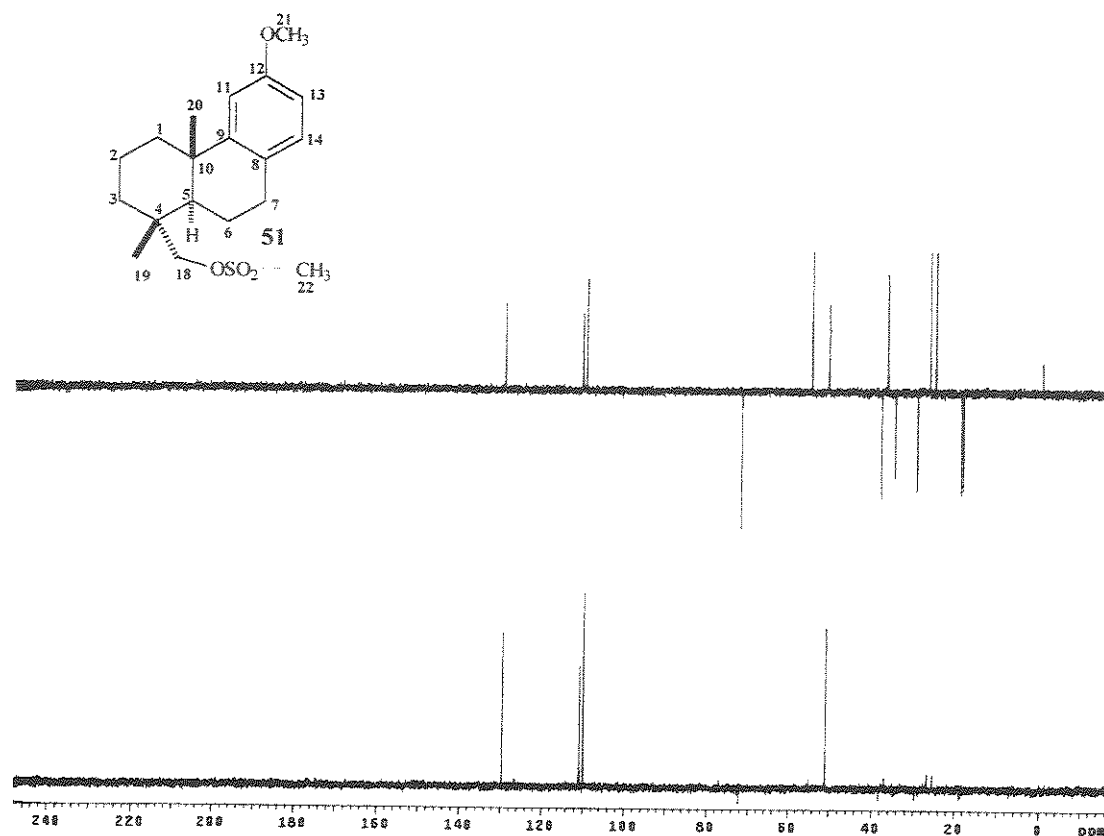
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,7 (CH₂, C-2), 19,2 (CH₂, C-6), 25,6 (CH₃, C-20), 26,5 (CH₃, C-16), 29,9 (CH₂, C-7), 35,2 (CH₂, C-3), 37,2 (CH₃, C-22), 37,5 (C, C-10), 37,8 (C, C-4), 38,5 (CH₂, C-1), 51,1 (CH, C-5), 55,2 (CH₃, C-21), 72,4 (CH₂, C-18), 110,2 (CH, C-11), 111,2 (CH, C-13), 126,7 (C, C-8), 129,8 (CH, C-14), 150,2 (C, C-9), 157,8 (C, C-12).



E-038 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **51**

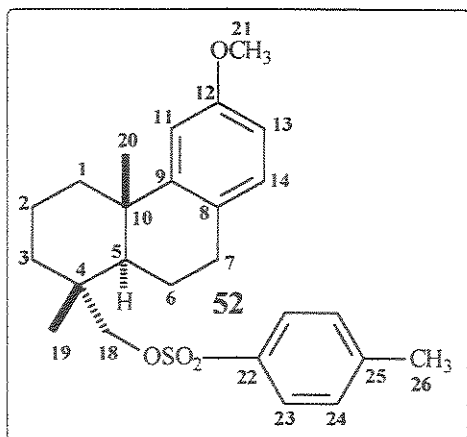


E039 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **51**



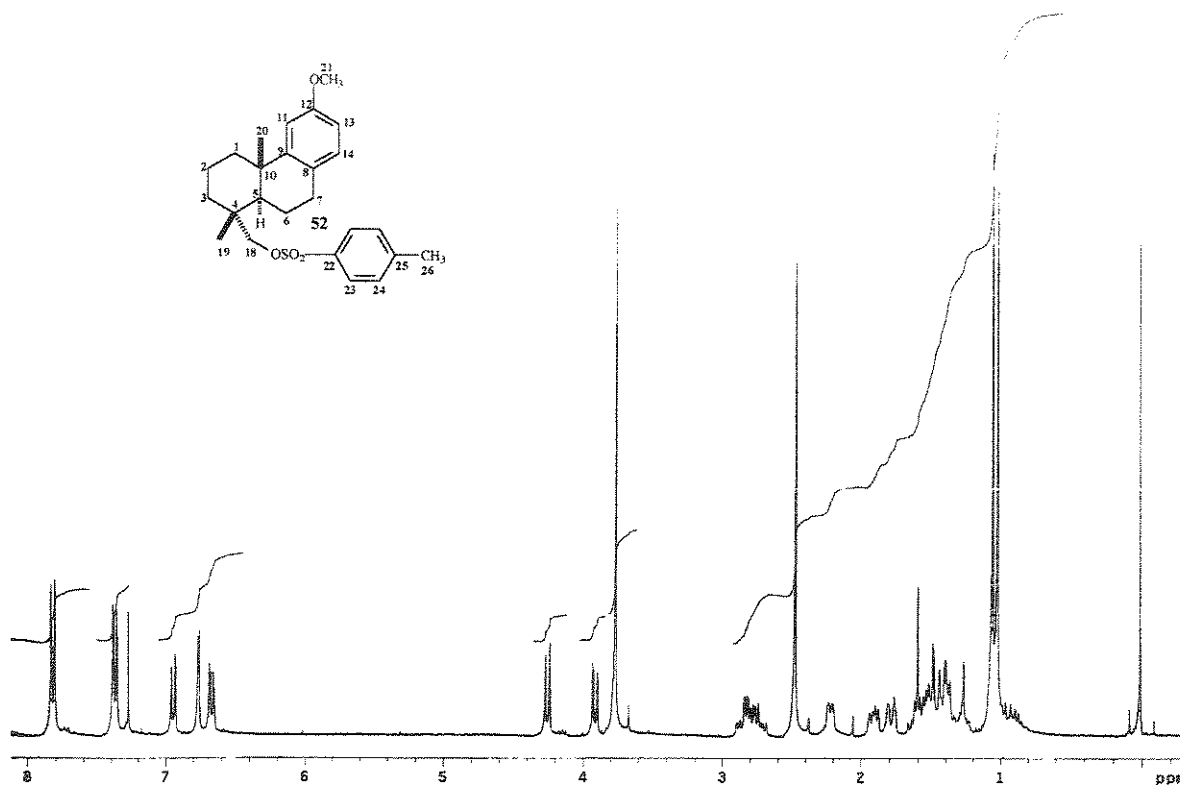
E040 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) do composto **51**

Composto 52 – Em um balão de duas bocas de 25 mL foram colocados 312 mg (1,19 mmol) do álcool **50** e 3 mL de piridina anidra. O balão de reação foi colocado sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo. A essa solução foram acrescentadas 250 mg (1,31 mmol) de cloreto de tosila. A mistura reacional permaneceu em agitação por 14 horas à temperatura ambiente. O bruto reacional foi extraído com éter etílico (3x20 mL). A fase etérea foi lavada com solução aquosa de HCl 5% e solução saturada de CuSO₄ (3x20 mL), e seca com MgSO₄ anidro. O produto bruto (460 mg) foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com hexano:acetato de etila 90:10 fornecendo **52** em rendimento quantitativo (441,4 mg). CCD: R_f = 0,45 (éter de petróleo:acetato de etila 8:2).



Aspecto físico: sólido branco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,02 (3H, *s*, H-20), 1,06 (3H, *s*, H-19), 2,47 (3H, *s*, H-26), 3,77 (3H, *s*, H-21), 3,91 (1H, *d*, $J = 9,5$, H-18), 4,25 (1H, *d*, $J = 9,5$, H-18), 6,67 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e $2,9$, H-13), 6,76 (1H, *d*, $J = 2,9$, H-11), 6,94 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-14), 7,37 (2H, *d*, $J = 8,1$, H-24), 7,82 (2H, *d*, $J = 8,1$, H-23).



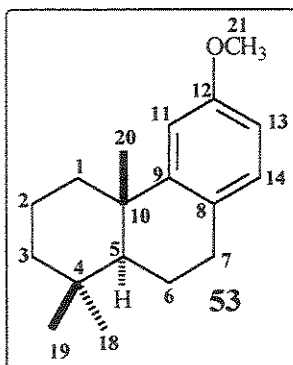
E-041 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52**

Composto 53 – Este composto foi preparado usando dois procedimentos que estão descritos a seguir.

Primeiro procedimento: Uma mistura de 30 mg (0,09 mmol) do composto mesilado **51**, 67,7 mg (0,45 mmol) de NaI e 585 mg (0,9 mmol) de Zn em pó em DMF (3mL) foi deixado reagir sob radiação de microondas de 30 em 30 segundos e 5 segundos de pausa durante 5 minutos. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada em água sob Celite. O filtrado foi diluído com 10 mL de água e extraído com éter de petróleo. A fase orgânica reunida foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo), fornecendo **53** com 40% (8,55 mg) de rendimento.

Segundo procedimento: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador foram colocados 414,4 mg (0,97 mmol) do composto tosilado **52**, 6 mL de DMF, 725 mg (4,8 mmol) de NaI seco e 316 mg (4,82 mmol) de Zn em pó previamente tratado.³⁵ A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de argônio por 22 h a 125 °C. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada sob Celite. O filtrado foi diluído em 10 mL de água e extraído com acetato de etila (15 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução aquosa de HCl 5% (4 x 15 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 5% (3 X 15 mL), solução de NaCl saturada (3 x 15 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. O produto da reação foi purificado por coluna de sílica-gel com hexano:acetato de etila (97:3) fornecendo um óleo transparente com 84,6 % (202 mg) de rendimento. Uma aliquota desse óleo foi analisada por CG/EM onde foi observado ser uma mistura de seis compostos. Os espectros de RMN

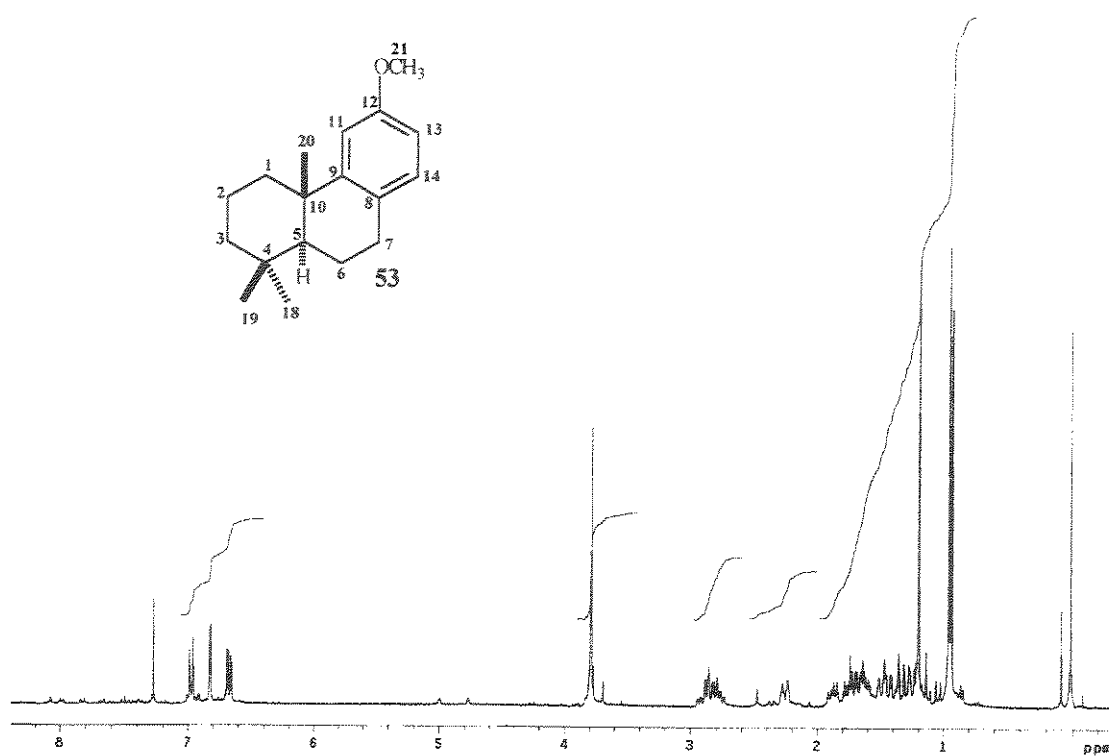
^1H e RMN ^{13}C do óleo também mostraram ser uma mistura de compostos e não apenas de **53**. Assim, decidiu-se tratar uma solução de 52 mg da mistura em 7 mL de CH_2Cl_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ com 65 mg de ácido *m*-cloroperbenzoico (a-MCPB). Após 5 minutos analisando a evolução da reação, por CCD, observou-se várias manchas mais polares. Acrescentou-se 10 mL de acetato de etila e lavou-se a fração orgânica com solução aquosa de NaOH 10 % (2 x 10 mL), água e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Após purificação por coluna de sílica gel com hexano:acetato de etila 2%, 5% e 10 %, conseguiu-se separar três compostos majoritários (9 mg, 12,1mg e 24,3mg). O composto de 9 mg mostrou ser, após análise espectroscópicas, o composto **53**. Os outros dois compostos não foram identificados.



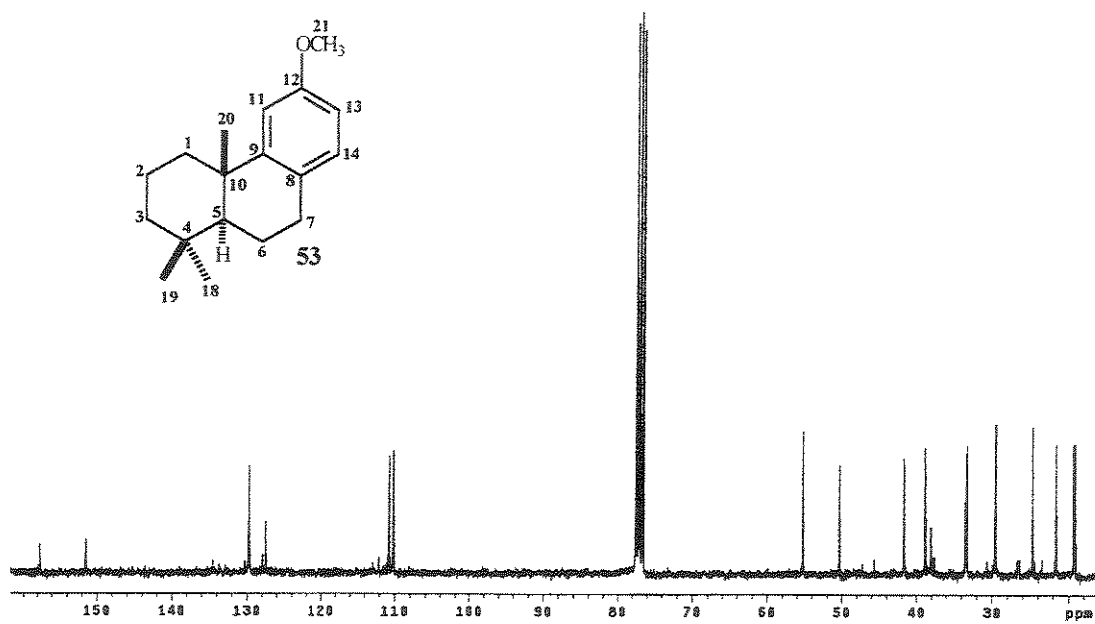
Aspecto físico: óleo transparente

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (3H, *s*, H-18), 0,96 (3H, *s*, H-19), 1,20 (3H, *s*, H-20), 3,79 (3H, *s*, H-21), 6,67 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e $2,9$, H-13), 6,82 (1H, *d*, $J = 2,9$, H-11), 6,97 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-14).

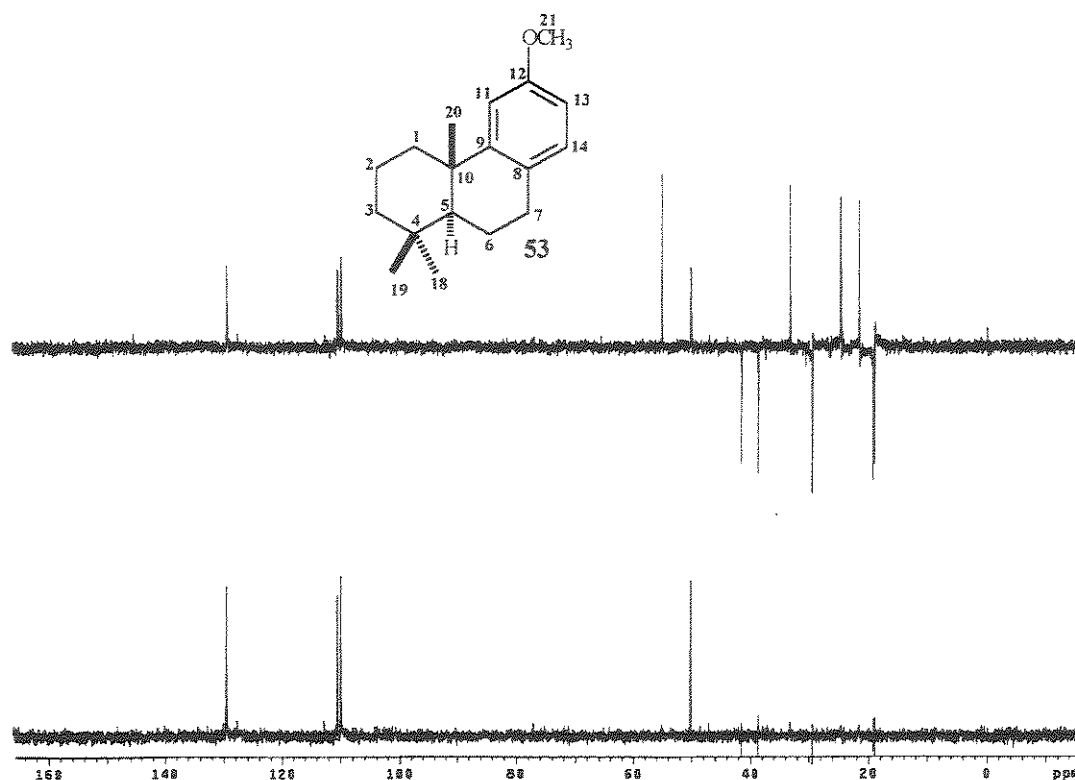
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,1 (CH_2 , C-6), 19,3 (CH_2 , C-2), 21,6 (CH_3 , C-19), 24,7 (CH_3 , C-20), 29,5 (CH_2 , C-7), 33,3 (C, C-4), 33,5 (CH_3 , C-18), 38 (C, C-10), 38,8 (CH_2 , C-1), 41,7 (CH_2 , C-3), 50,3 (CH, C-5), 55,2 (CH_3 , C-21), 110,1 (CH, C-11), 110,7 (CH, C-13), 176,5 (C, C-8), 129,7 (CH, C-14), 151,4 (C, C-9), 157,6 (C, C-12).



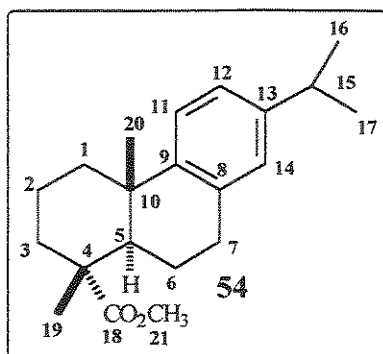
E-042 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53**



E-043 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **53**

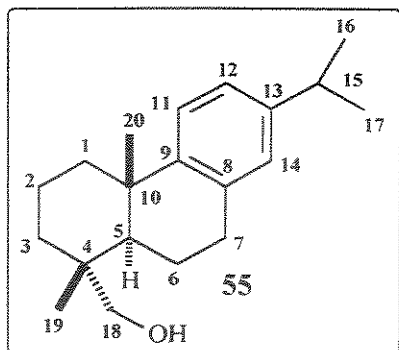


E-044 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) do composto 53



Composto 54 - Em um balão de 100 mL foram colocados 3,1491g (9,98 mmol) do abietato de metila (38) e Pd (C) 10% (5 mg). A mistura de reação foi aquecida sob banho de areia e agitada sob atmosfera de argônio por 5 h a 280 °C. Após esse período, a mistura de reação foi resfriada a

temperatura ambiente e filtrada sob Celite. O filtrado foi diluído com água (20 mL) e extraído com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica reunida foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida.

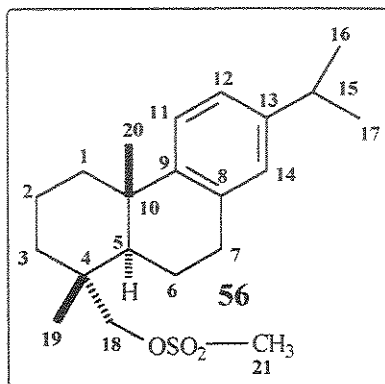


Composto 55 – Em um balão de duas bocas de 100 mL foram colocados 183,4 mg (4,83 mmol) de LiAlH_4 e 20 mL de THF anidro. O balão de reação foi colocado sob atmosfera de argônio e em banho de gelo. Em seguida foi adicionada lentamente uma solução de 2,3162 g da mistura

contendo **54** em 20 mL THF anidro. Após uma hora de reação a temperatura foi levada à temperatura ambiente e a mistura foi mantida sob agitação até que o material de partida fosse consumido (~2 h). Em seguida foi adicionada água, gota-a-gota, até destruir o excesso de LiAlH_4 e então, adicionada uma solução de NaOH 15% até formar um precipitado branco. A fase orgânica foi filtrada, seca com MgSO_4 anidro e concentrada. O produto foi uma mistura de dois compostos de difícil separação (1,915 g) e assim foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

Composto 56 – Em um balão de duas bocas de 50 mL foram colocados 1,915g da mistura contendo o álcool **55** e 19 mL de piridina anidra. O balão de reação foi colocado sob atmosfera de argônio e em banho de gelo. À solução foi acrescentada 0,7 mL de cloreto de mesila. A reação ficou sob agitação por uma noite à temperatura ambiente. Após esse período, o meio reacional foi vertido em um funil de separação e adicionaram-se 40 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 e seca com MgSO_4 anidro. Após a evaporação do solvente o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com éter de petróleo:éter etílico 90:10 fornecendo doze frações puras do composto **56**

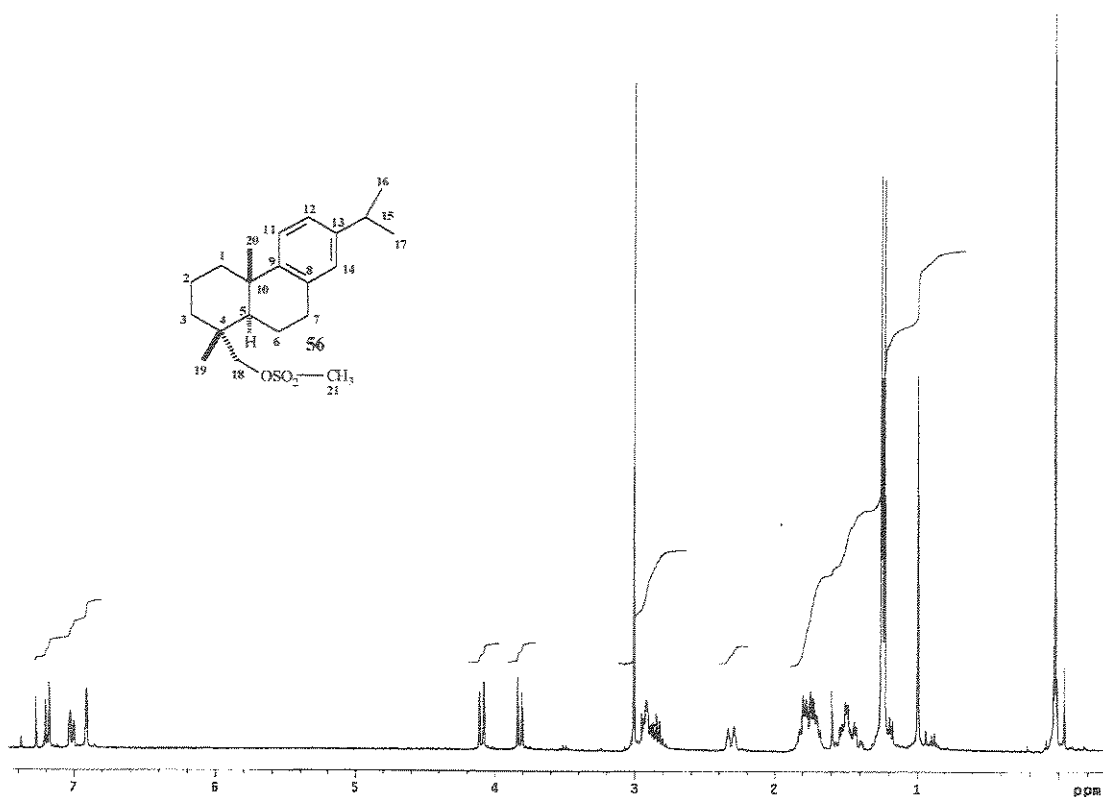
(229 mg); as outras frações se apresentaram impuras. CCD: $R_f = 0,20$ (éter de petróleo: éter etílico 9: 1).



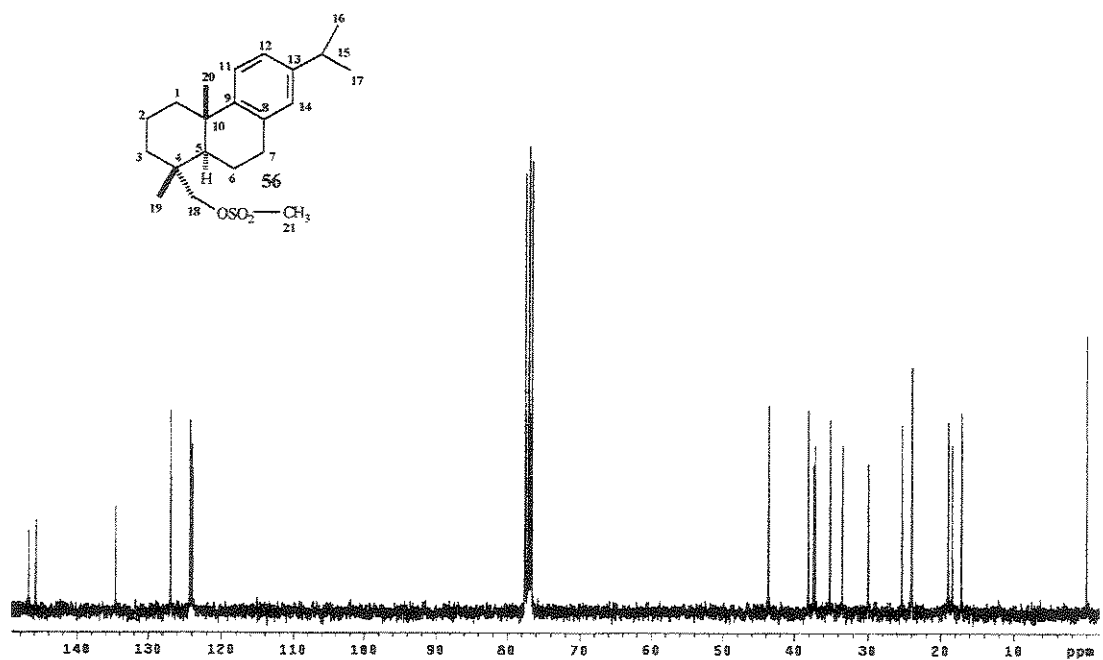
Aspecto físico: sólido branco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (3H, *s*, H-20), 1,23 (6H, *d*, $J = 7,0$, H-16 e H-17), 1,24 (3H, *s*, H-19), 2,82 (1H, *sept*, 7,0, H-15), 3,00 (3H, *s*, H-21), 3,82 (1H, *d*, $J = 9,2$, H-18), 4,09 (1H, *d*, $J = 9,2$, H-18), 6,91 (1H, *d*, $J = 1,8$, H-14), 7,01 (1H, *dd*, $J = 8,1$ e 1,8, H-12), 7,18 (1H, *d*, $J = 8,1$, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 17,1 (CH_3 , C-19), 18,3 (CH_2 , C-2), 18,9 (CH_2 , C-6), 23,9 (CH_3 , C-16), 24 (CH_3 , C-17), 25,2 (CH_3 , C-20), 29,9 (CH_2 , C-7), 33,4 (CH , C-15), 35,1 (CH_2 , C-3), 37,1 (C, C-10), 37,2 (CH_2 , C-1), 37,4 (CH , C-5), 38 (C, C-4), 43,6 (CH_3 , C-21), 76,8 (CH_2 , C-18), 123,9 (CH , C-12), 124,2 (CH , C-11), 126,8 (CH , C-14), 134,5 (C, C-8), 145,7 (C, C-13), 146,7 (C, C-9).



E-045 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **56**

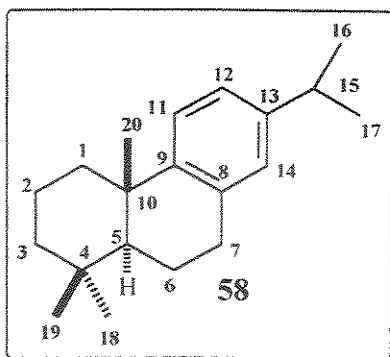


E-046 - Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **56**

Composto 58 – Este composto foi preparado usando três procedimentos que estão descritos a seguir.

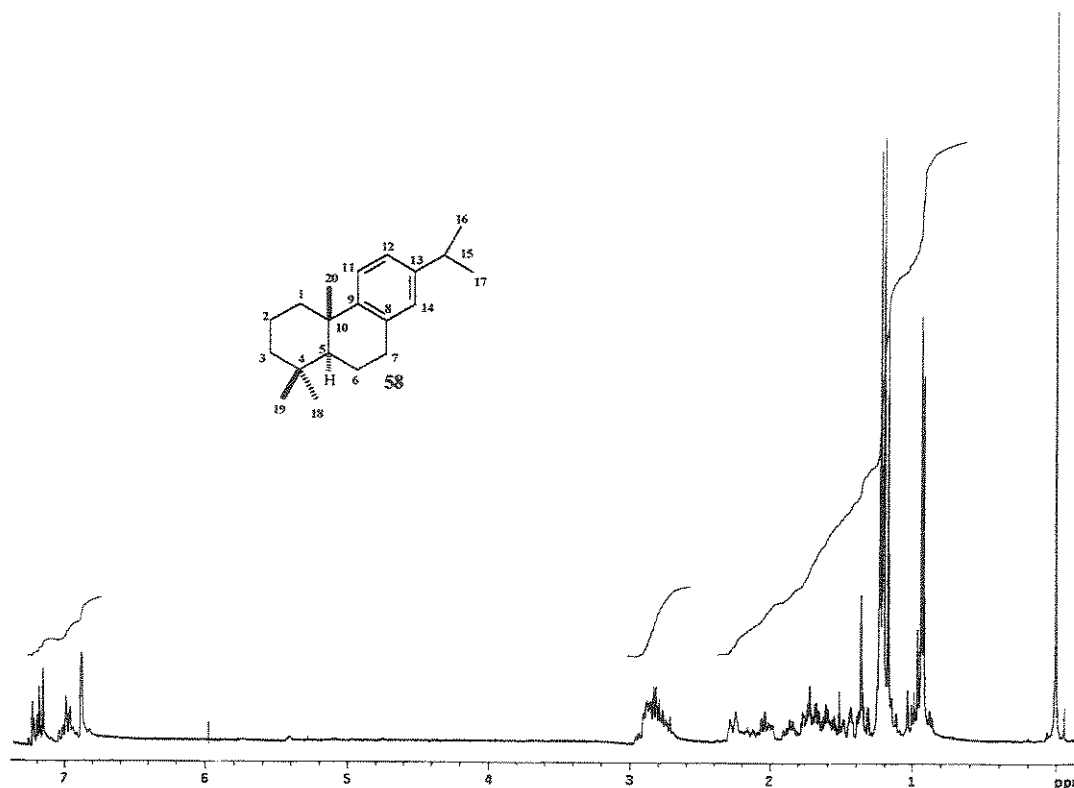
Primeiro procedimento: Uma mistura de 100 mg (1,27 mmol) do composto mesilado **56**, 956,0 mg (6,37 mmol) de NaI e 834,9 mg (12,75 mmol) de Zn em pó em DMF (3 mL) foi deixada reagir sob radiação de microondas de 30 em 30 segundos, com intervalo de 5 segundos de pausa, durante 10 minutos. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada sob Celite. O filtrado foi diluído com água (10 mL) e extraído com éter de petróleo. A fase orgânica reunida foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo:acetato de etila 98:2), fornecendo **58** em 29% de rendimento (21,8 mg). $R_f = 0,76$.

Segundo procedimento: Uma mistura de 30 mg (0,08 mmol) do composto mesilado **56**, 61,8 mg (0,41 mmol) NaI e 54,0 mg (0,82 mmol) de Zn em pó em 3 mL de diglima foi exposto a radiações de microondas, de 30 em 30 segundos, com intervalo de 5 segundos de pausa, durante uma hora. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada sob Celite. O filtrado foi diluído com água (10 mL) e extraído com éter de petróleo. A fase orgânica reunida foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em camada preparativa (éter de petróleo:acetato de etila 98:2) fornecendo **58** com 10% de rendimento (2,23 mg). $R_f = 0,76$.

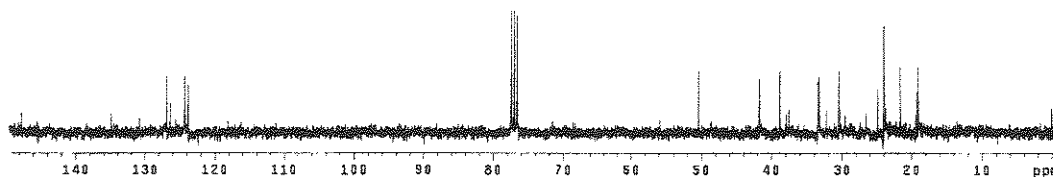
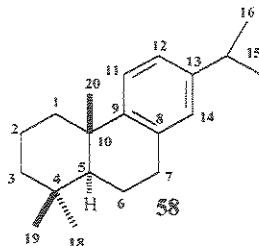


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (3H, *s*, H-18), 0,94 (3H, *s*, H-19), 1,18 (3H, *s*, H-20), 1,22 (3H, *d*, $J = 7,0$, H-16), 1,23 (3H, *d*, $J = 7,0$, H-17), 2,82 (1H, *sept*, 7,0, H-15), 6,71 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e 1,8, H-12), 6,88 (1H, *d*, $J = 1,8$, H-14), 7,17 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 19,1 (CH_2 , C-6), 19,3 (CH_2 , C-2), 21,6 (CH_3 , C-19), 23,7 (CH_3 , C-16), 23,9 (CH_3 , C-17), 24,9 (CH_3 , C-20), 30,5 (CH_2 , C-7), 32,3 (CH_3 , C-18), 33,3 (C, C-4), 33,4 (CH, C-15), 37,5 (C, C-10), 38,8 (CH_2 , C-1), 41,7 (CH_2 , C-3), 50,4 (CH, C-5), 123,8 (CH, C-12), 124,3 (CH, C-11), 126,8 (CH, C-14), 134,9 (C, C-8), 145,3 (C, C-13), 147,6 (C,C-9).



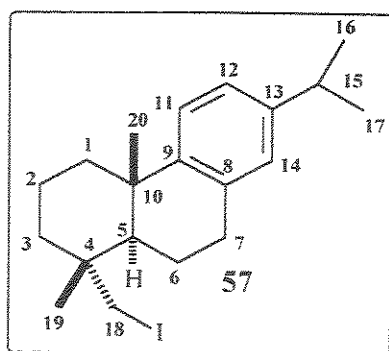
E-047 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **58**



E-048 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **58**

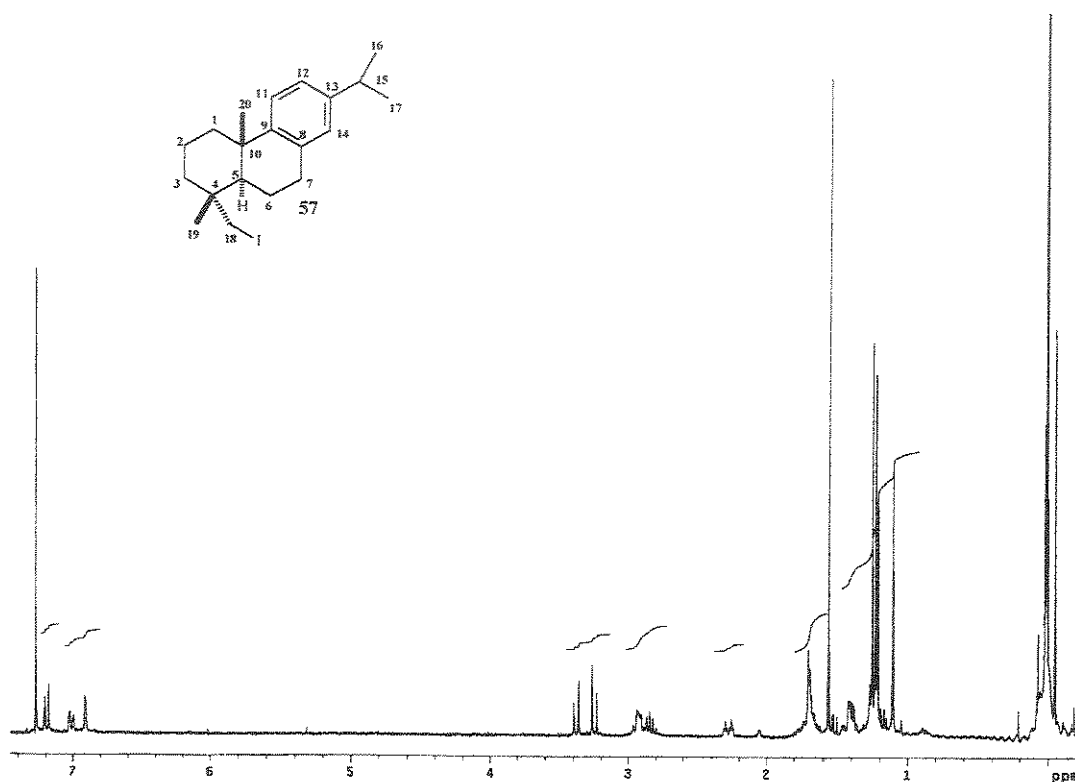
Terceiro procedimento: Uma mistura de 30 mg (0,08 mmol) do composto mesilado **56**, 61,8 mg (0,41 mmol) de NaI em 3 mL de DMF foi submetida a reação sob radiações de microondas por 5 min. Após esse tempo, se observou por CCD (*n*-hexano) que todo o material de partida tinha reagido fornecendo o composto **57**.

Em seguida o composto **57** foi submetido à reação com 53,99 mg (0,82 mmol) de Zn em pó sob ultrasom. Após 50 minutos, a análise da reação por CCD (*n*-hexano) não mostrou nenhum progresso.



Aspecto físico: óleo amarelado

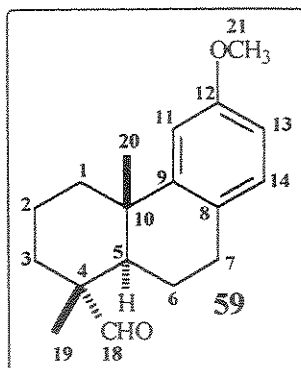
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,10 (3H, *s*, H-20), 1,22 (6H, *d*, $J = 4,0$, H-16 e H-17), 1,25 (3H, *s*, H-19), 2,82 (1H, *quint*, 7,0, H-15), 3,24 (3H, *d*, $J = 9,9$, H-18), 3,37 (1H, *d*, $J = 9,9$, H-18), 6,91 (1H, *sl*, H-14), 7,01 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e 1,8, H-12), 7,19 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-11).



E-049 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 57

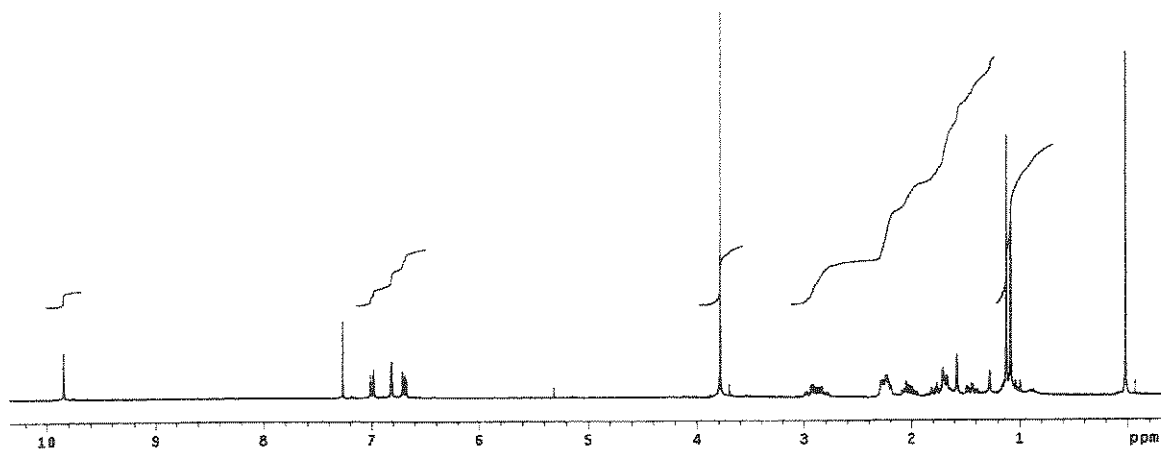
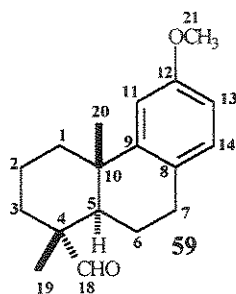
Composto 59 - Em um balão de 25 mL foram adicionados 263,1 mg (0,96 mmol) do álcool **50** e 10 mL de CH_2Cl_2 . A essa solução foram adicionados 3,4150 g de PCC⁴⁸ suportada em alumina neutra, que permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. O produto bruto foi filtrado em coluna de sílica gel e Celite com acetato de etila. Evaporamos o solvente

passando nitrogênio sob o filtrado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com éter de petróleo:acetato de etila 95:5 para fornecer o aldeído **59** com 21% de rendimento (54,6 mg). $R_f = 0,78$ (éter de petróleo:acetato de etila 8:2).

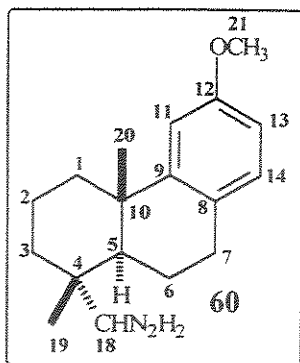


Aspecto físico: sólido branco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS): δ 1,08 (3H, *s*, H-20), 1,13 (3H, *s*, H-19), 3,80 (3H, *s*, H-21), 6,70 (1H, *dd*, $J = 8,4$ e $2,56$, H-13), 6,81 (1H, *d*, $J = 2,6$, H-11), 6,99 (1H, *d*, $J = 8,4$, H-14), 9,8 (1H, *s*, H-18).



E-050 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto **59**



Composto 60 – 54,6 mg do aldeído **59**, sem previa purificação, foi tratado com 34 μL de hidrazina hidratada (51%) em 3 mL de tolueno,⁴⁵ sob radiação de microondas por 15 minutos. Monitoramos a reação por CCD até consumo de todo o material de partida e observamos a formação de vários subprodutos. Após

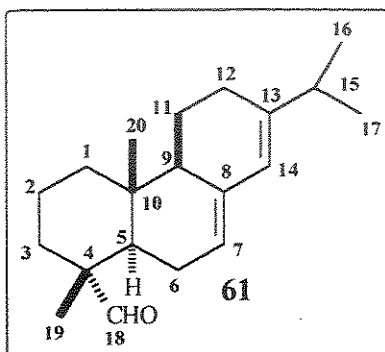
manipulação e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando éter de petróleo: acetato de etila (90:10), obteve-se a hidrazona **60** em baixíssimo rendimento (~5%). CCD: $R_f = 0,21$ (éter de petróleo:acetato de etila 9:1)

Composto 61 - O composto **61** foi preparado usando dois procedimentos que estão descritos a seguir.

Primeiro procedimento: 416,8 mg (1,54 mmol) do álcool **46** foram dissolvidos em 10 mL de CH_2Cl_2 . A essa solução foram acrescentadas 5,7641 g de PCC suportada em alumina neutra e 0,5 g de Celite. A reação ficou sob agitação à temperatura ambiente durante duas horas. O bruto reacional foi filtrado em coluna de sílica gel e Celite com CH_2Cl_2 , e o solvente foi evaporado com fluxo de nitrogênio comprimido para fornecer o aldeído **61** impuro (296 mg). Uma amostra de 20 mg do produto impuro foi purificada por cromatografia preparativa (éter de petróleo: acetato de etila 80:20) fornecendo o aldeído **61**. $R_f = 0,60$ (éter de petróleo: acetato de etila 8:2).

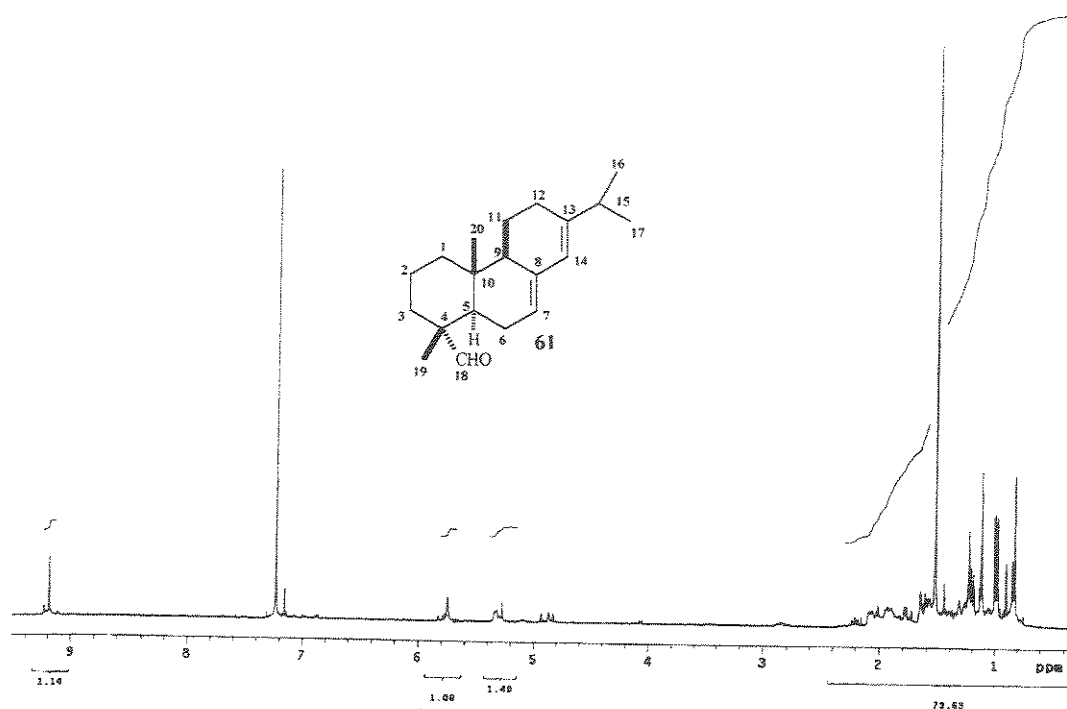
Segundo procedimento: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipados com barra magnética e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 6 mL de CH_2Cl_2 seco³⁵ e 0,4 mL de cloreto de oxalila anidro. A solução foi resfriada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ e em seguida foi acrescentada DMSO anidro³⁵ (0,65 mL), gota-a-

gota. Após 1 hora foram acrescentados lentamente 400 mg (1,39 mmol) do álcool **46** em 5 mL de CH₂Cl₂. Transcorrido 2 horas adicionaram-se 1,38 mL de TEA anidro.⁴⁹ Após 20 min, removeu-se o banho e a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ (8 mL). Em seguida a solução foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa de HCl 5% (3 x 20 mL) e água destilada (3 x 20 mL). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram juntadas e secas com MgSO₄ anidro e evaporadas. O aldeído **61** não foi purificado (348,2 mg).

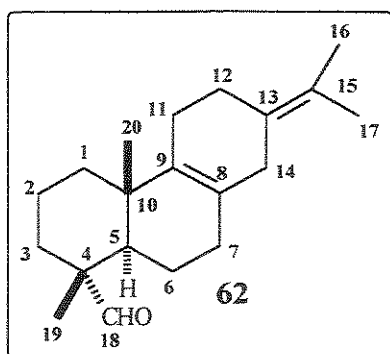


Aspecto físico: óleo amarelado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,86 (3H, *s*, H-20), 1,02 (1H, *d*, *J* = 2,4, H-16), 1,03 (1H, *d*, *J* = 2,4, H-17), 1,16 (3H, *s*, H-19), 5,36 (1H, *m*, H-7), 5,79 (1H, *sl*, H-14), 9,22 (1H, *s*, H-18).



E-051 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto **61**



Composto 62 – O composto **62** foi obtido em apenas três dos cinco procedimentos utilizados e que estão descritos a seguir.

ATRAVÉS DA OXIDAÇÃO DO ÁLCOOL **41**:

Primeiro procedimento: Em um balão de 25 mL contendo barra magnética, foi adicionada uma solução de 393,9 mg (1,37 mmol) do álcool **41** em 10 mL de CH_2Cl_2 . À essa solução, sob agitação, foram acrescentadas 4,9237g de PCC suportada em alumina neutra e 0,5 g de Celite, e a mistura foi mantida em

agitação por três horas a temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi filtrada em coluna de sílica gel com éter de petróleo:acetato de etila (80:20). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida sem aquecimento. O aldeído **62** não foi purificado.

Segundo procedimento: Em um balão de 50 mL contendo barra magnética, foram colocados 462,9 mg (1,61 mmol) do álcool **41** dissolvido em acetona (10 mL). O balão de reação foi resfriado a 0 °C e em seguida foi adicionado o reagente de Jones,⁵² gota-a-gota, até que a solução permanecesse com coloração alaranjada. O produto de reação foi filtrado sobre sílica gel. O aldeído **62** não foi purificado.

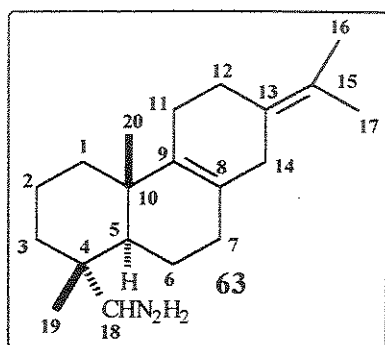
Terceiro procedimento: Em um balão de duas bocas equipado com barra magnética e atmosfera de nitrogênio foram acrescentados 100 mg (0,35 mmol) do álcool **41** dissolvidos em CH₂Cl₂ anidro. Em seguida foi acrescentado peneira molecular ativada 3-5 Å (663,3 mg) e foram adicionados 190,4 mg de NMO. Deixou-se agitando até dissolver o NMO e, em seguida, acrescentou-se o catalisador TPAP (19 mg). A mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo a mistura foi filtrada em uma coluna de sílica gel e Celite e lavada com éter etílico. O solvente foi evaporado e o aldeído **62** não foi purificado.

ATRAVÉS DA REDUÇÃO DO ÉSTER **40:**

Quarto procedimento: Em um balão de duas bocas de 25 mL com barra magnética foram adicionados 50 mg (0,16 mmol) do éster **40** e 6 mL de tolueno anidro.³⁵ O balão de reação foi agitado, resfriado a – 60 °C e em seguida foi acrescentado 0,12 mL de DIBAL (1,5 M). Após 30 min de reação

todo o material de partida tinha reagido. Após caracterização, o composto resultou ser o álcool **41** e não o aldeído **62** esperado.

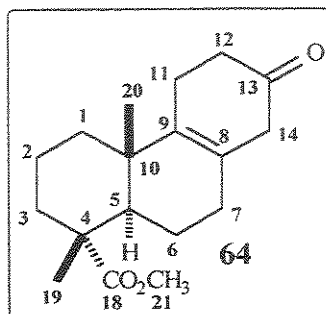
Quinto procedimento: Em um balão de duas bocas de 25 mL com barra magnética sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 42,9 mg (1,13 mmol) de LiAlH_4 , 5 mL de pentano anidro³⁵ e 65 μL de DEA anidro.³⁵ A mistura foi agitada e resfriada a 0 °C. Em seguida foi transferida para o balão uma solução de 100 mg (0,32 mmol) do éster **40** em 5 mL de THF anidro. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada a temperatura ambiente. Após 40 minutos quase todo o material de partida havia reagido. Após caracterização, o composto resultou ser o álcool **41** e não o aldeído **62**.



Composto 63 – 64 mg do aldeído **62**, sem previa purificação, foi tratado com 40 μL de hidrazina hidratada (80-90%) em 4 mL de tolueno,⁴⁵ sob radiação de microondas por 5 minutos. Monitoramos a reação por CCD até consumo de todo o material de partida. CCD: $R_f = 0,43$ (éter de petróleo:acetato de etila 6:4).

Composto 64 – 1,0249 g (3,24 mmol) do composto **40** foi dissolvido em diclorometano anidro, resfriado a -78 °C, e um fluxo de 200 mL/min de ozônio foi borbulhado na solução durante 30 minutos. Após esse tempo, um fluxo de nitrogênio foi borbulhado durante 15 minutos para eliminar o excesso de ozônio, e então, foi adicionado 0,3 mL de $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ e retirado do banho refrigerante. A solução resultante foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. O solvente e o sulfeto de dimetila foram removidos a pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo, o qual foi cromatografado em coluna

de sílica gel utilizando-se como eluente éter de petróleo:acetato de etila (90:10). CCD: Rf = 0,78 (éter de petróleo:éter etílico 6:4).



Aspecto físico: sólido branco, p.f. = 106-108 °C.

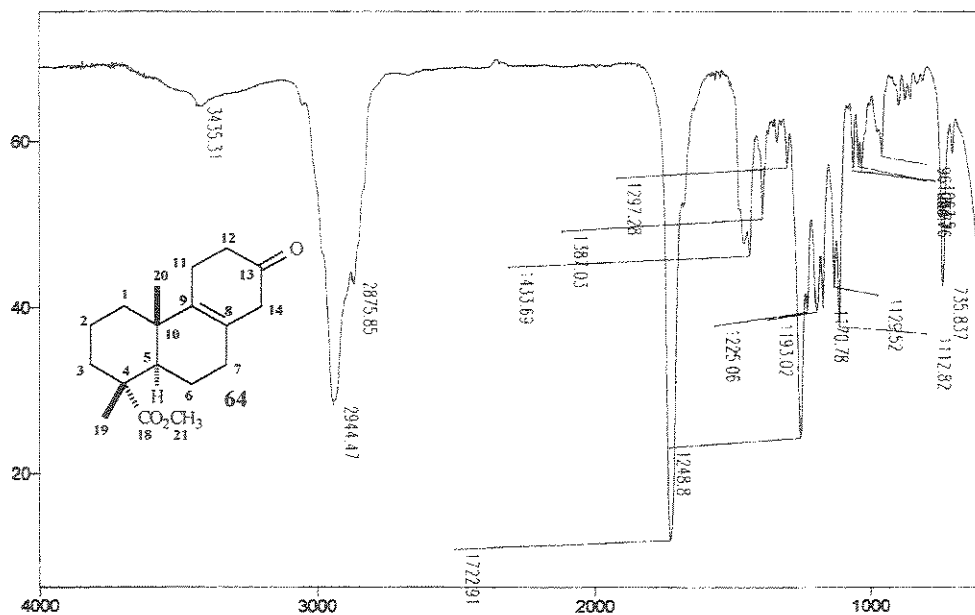
IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2944, 2876, 1723, 1434, 1387, 1297, 1249, 1225, 1193, 1171, 1130, 1113, 961.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,05(3H, *s*, H-20), 1,21 (3H, *s*, H-19), 2,71 (2H, *sl*, H-14), 3,67 (3H, *s*, H-

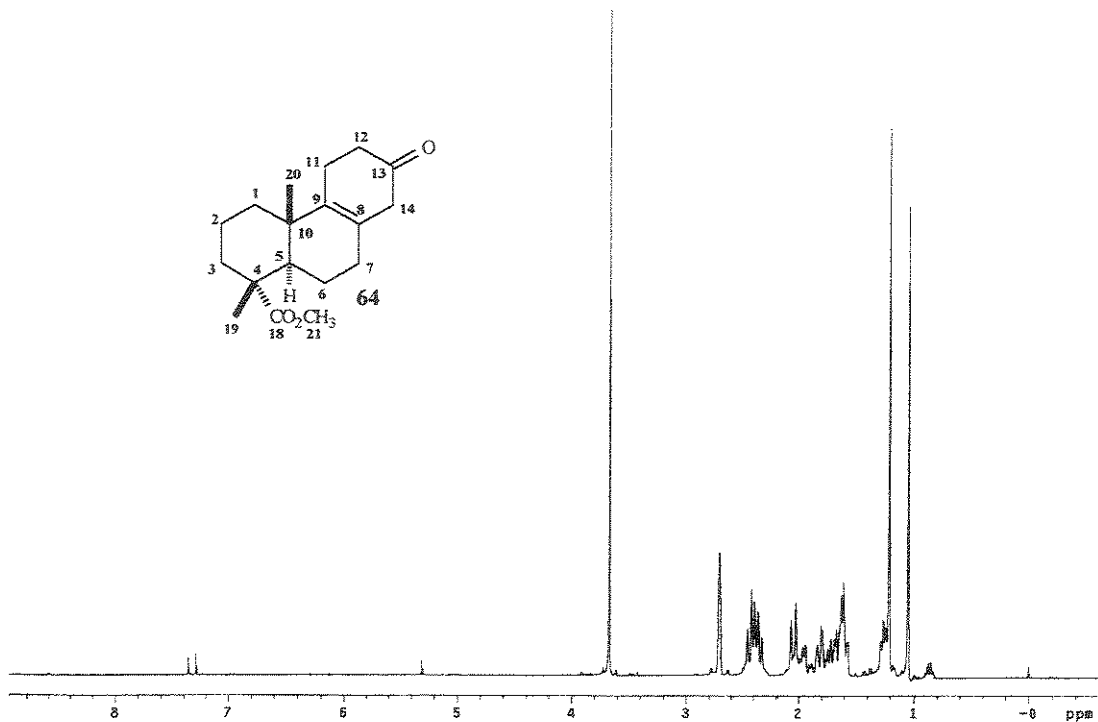
21).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 16,4 (CH₃, C-19), 18,1 (CH₂, C-2), 19,6 (CH₃, C-20), 21,3 (CH₂, C-6), 23,8 (CH₂, C-11), 31,2 (CH₂, C-7), 35,3 (CH₂, C-1), 36,6 (CH₂, C-3), 37,4 (C, C-10), 39,4 (CH₂, C-12), 44,6 (CH₂, C-14), 46,2 (CH, C-5), 47,6 (C, C-4), 51,9 (CH₃, C-21), 124,8 (C, C-8), 139,0 (C, C-9), 179,1 (C, C-18), 211,5 (C, C-13).

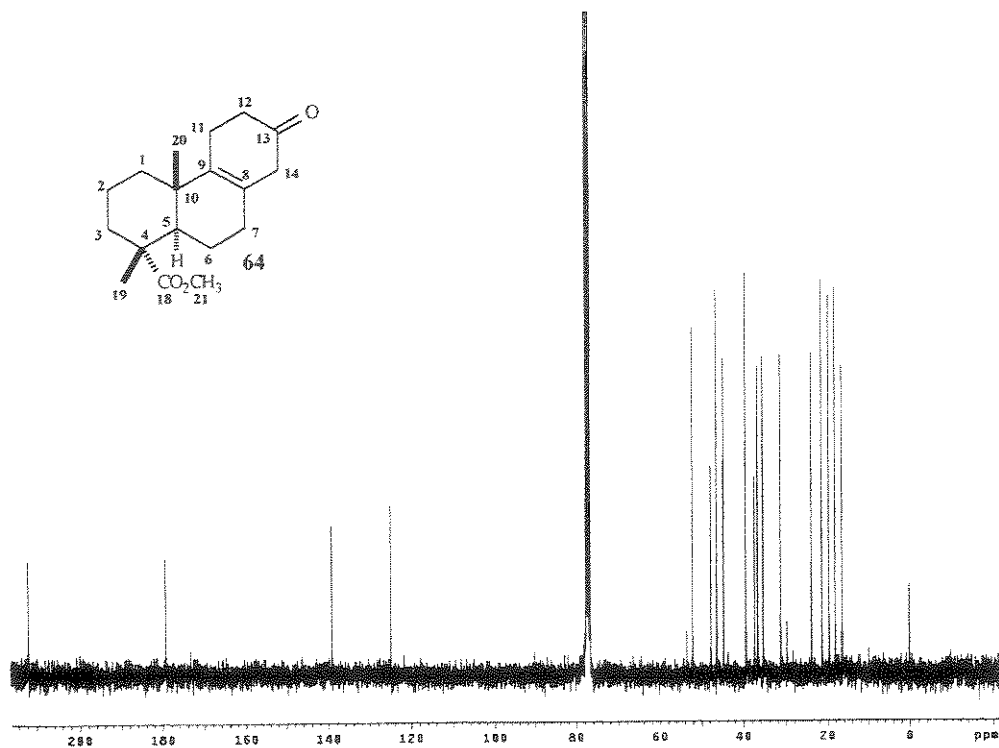
EM (70 eV) *m/z* (%): 290 (M⁺, 78), 275 (58), 231 (63), 215 (100), 197 (22), 173 (47), 159 (53), 149 (25), 131 (17), 121 (21), 107 (33), 91 (36), 79 (21), 67 (12), 55 (19).



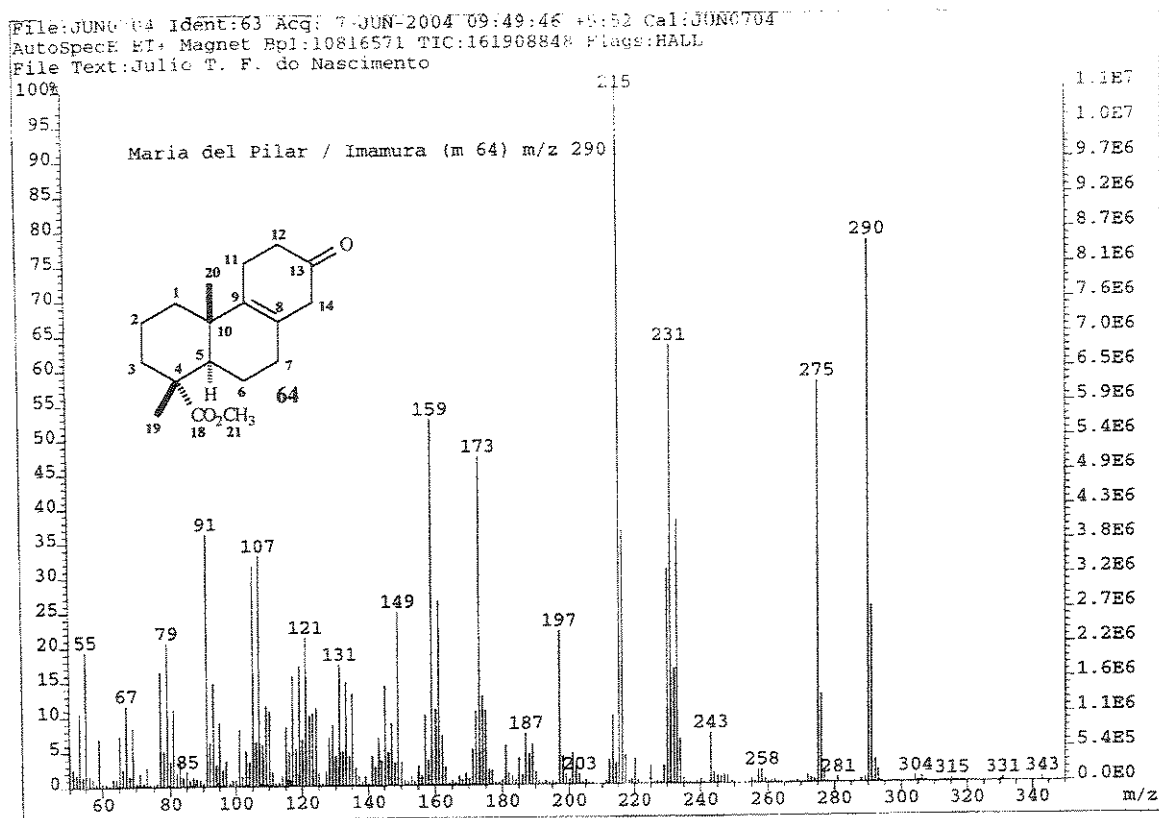
E-052 - Espectro de IV (Filme) do composto 64



E-053 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 64

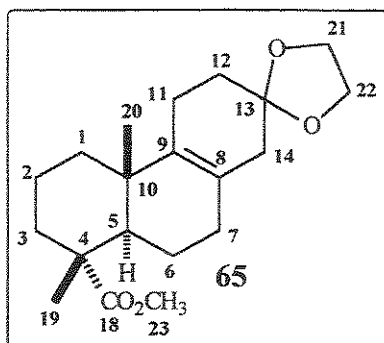


E-054 - Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 64



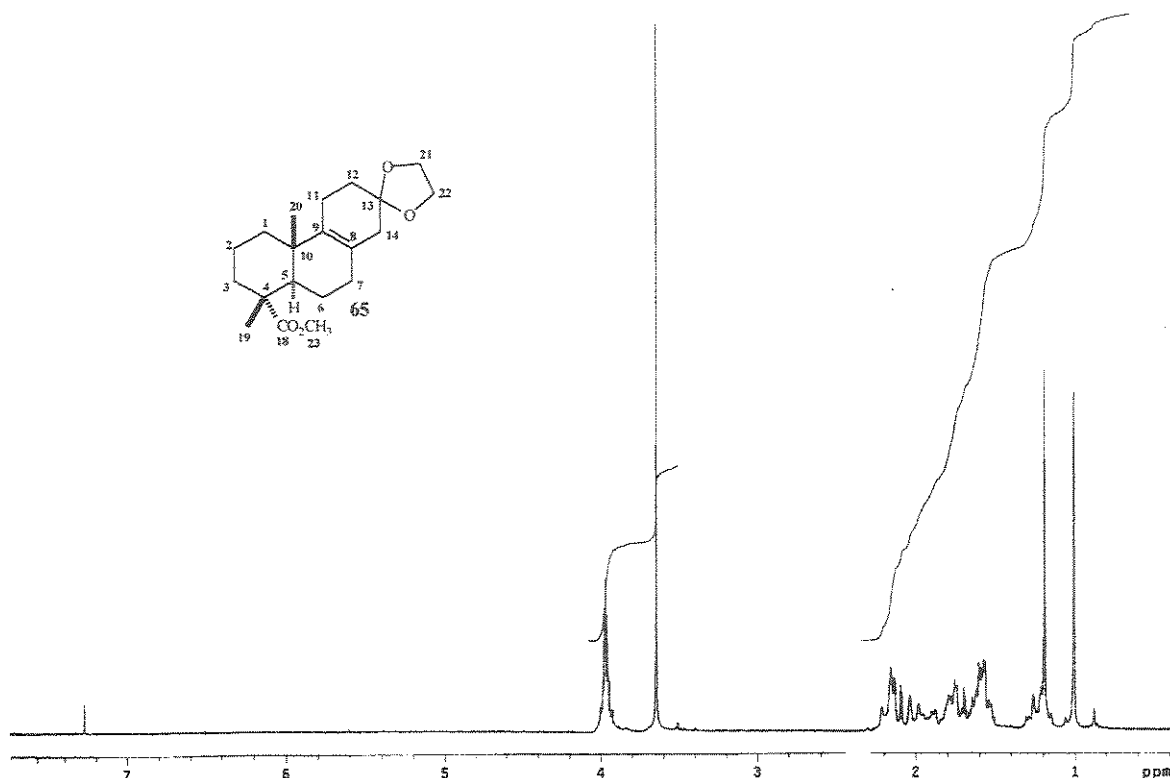
E-055 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 64

Composto 65 - Em um balão de duas bocas de 25 mL acoplado a Dean-Stark e condensador de refluxo foram adicionados 125 mg (0,43 mmol) da cetona **64** dissolvido em 10 mL de benzeno anidro. Em seguida foram adicionados 0,5 mL de etileno glicol e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. Após atingir a temperatura de refluxo, o meio reacional permaneceu durante uma hora em agitação. O aquecimento foi retirado e o produto de reação foi resfriado até temperatura ambiente e então lavado com uma solução aquosa de NaHCO_3 10 % (3 x 20 mL). Em seguida, a solução foi extraída com acetato de etila. As frações de acetato de etila foram reunidas e secas com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando éter de petróleo:éter etílico (70:30) para fornecer 100 mg do composto **65**, com 80% de rendimento. $R_f = 0,44$ (éter de petróleo:éter etílico 5:5).



Aspecto físico: óleo transparente.

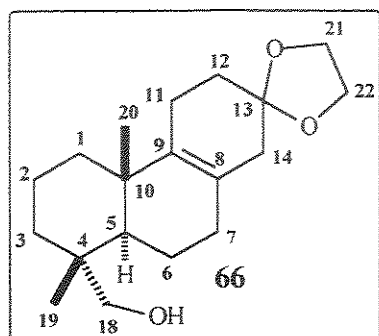
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 + TMS): δ 1,00 (3H, *s*, H-20), 1,19 (3H, *s*, H-19), 2,64 (3H, *s*, H-23), 3,96 (4H, *m*, H-21 e H-22).



E-056 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto **65**

Composto 66 - Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 114 mg (3 mmol) de LiAlH_4 e 10 mL de THF anidro. O balão de reação foi colocado sob atmosfera de nitrogênio e resfriado com gelo. Em seguida foi acrescentada lentamente uma solução de 100 mg (0,30 mmol) de éster **65** em 10 mL de THF anidro. A mistura foi refluxada por uma noite. Após esse período, o aquecimento foi retirado e o sistema de reação foi resfriado até temperatura ambiente e adicionado lentamente gotas de água para eliminar o excesso de hidreto, e em seguida uma solução de NaOH 15%, gota-a-gota, até formar um precipitado branco e a fase orgânica tornar-se límpida. A solução foi filtrada e lavada com solução de NaCl. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com éter de petróleo:acetato de etila

(85:15) para fornecer o álcool **66** com rendimento quantitativo (91 mg). Rf = 0,43 (éter etílico:éter de petróleo 7:3).



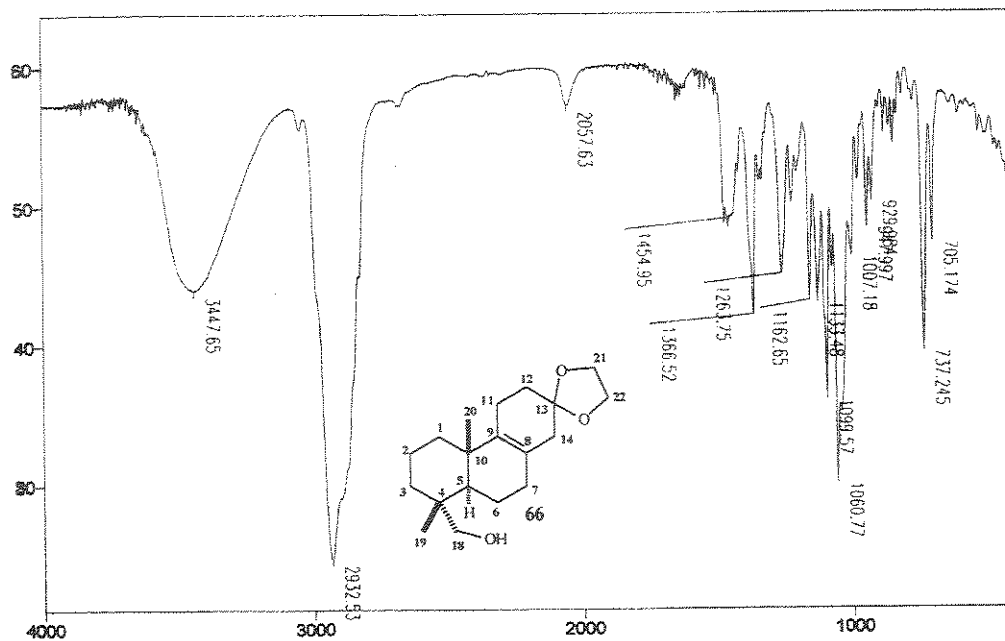
Aspecto físico: sólido incolor.

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3448, 2933, 2058, 1455, 1367, 1264, 1163, 1133, 1100, 1061, 1007, 948, 930.

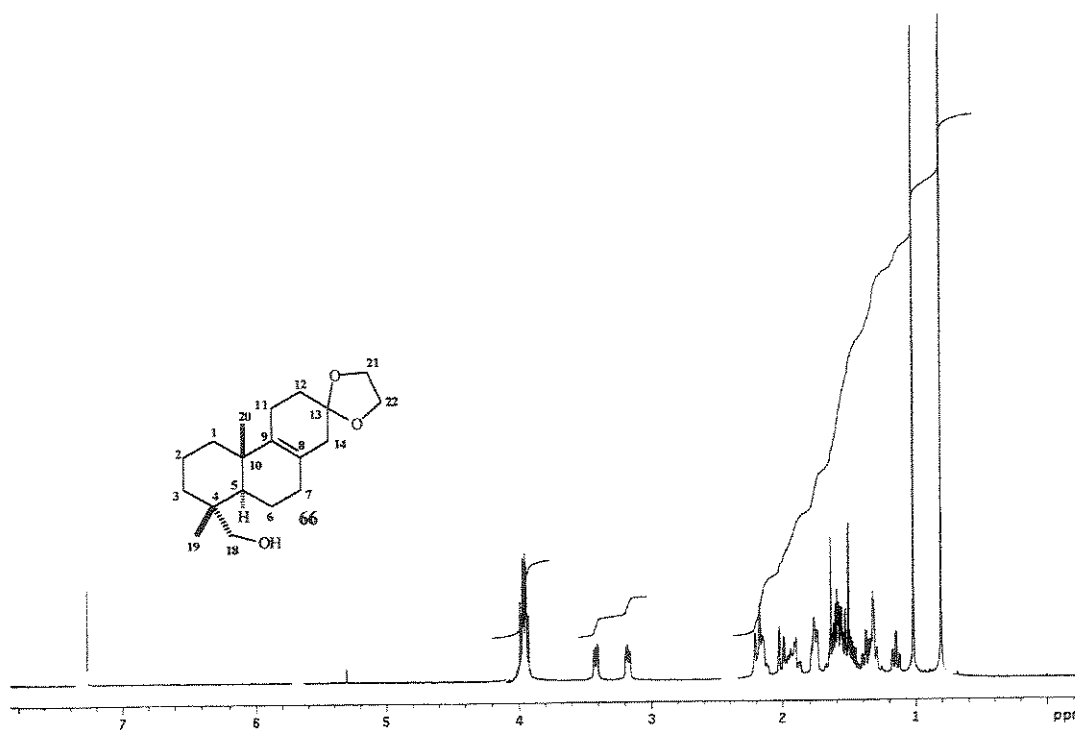
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 + TMS): δ 0,81 (3H, *s*, H-20), 1,02 (3H, *s*, H-19), 3,17 (1H, *d*, $J = 11,0$, H-18), 3,41 (1H, *d*, $J = 11,0$, H-18), 3,96 (1H, *m*, H-21 e H-22).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS): δ 17,0 (CH_3 , C-20), 18,2 (CH_2 , C-2), 18,4 (CH_2 , C-6), 19,5 (CH_3 , C-19), 22,9 (CH_2 , C-11), 31,6 (CH_2 , C-7), 31,7 (CH_2 , C-14), 35,0 (C, C-4), 35,8 (CH_2 , C-12), 37,4 (CH_2 , C-1), 37,6 (C, C-10), 40,6 (CH_2 , C-3), 44,6 (CH, C-5), 64,2 (CH_2 , C-21), 64,4 (CH_2 , C-22), 72,3 (CH_2 , C-18), 108,2 (C, C-13), 123,8 (C, C-8), 137,5 (C, C-9).

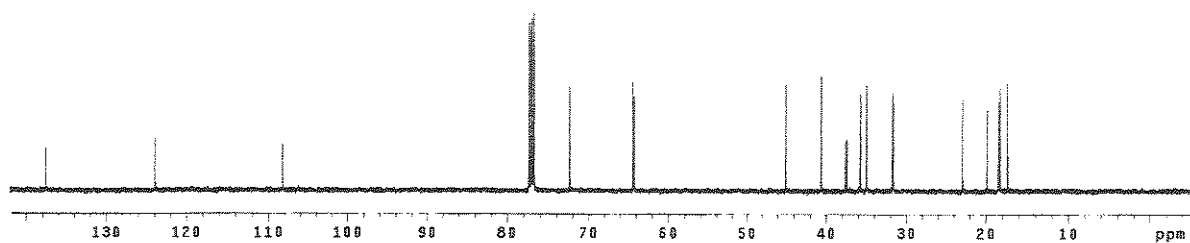
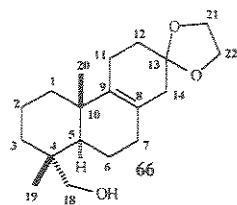
EM (70 eV) m/z (%): 306 (M^+ , 82), 291 (100), 275 (43), 261 (19), 244 (13), 229 (16), 213 (25), 205 (12), 189 (18), 179 (10), 165 (11), 145 (12), 131 (14), 119 (14), 105 (20), 99 (8), 86 (31), 79 (15), 55 (14).



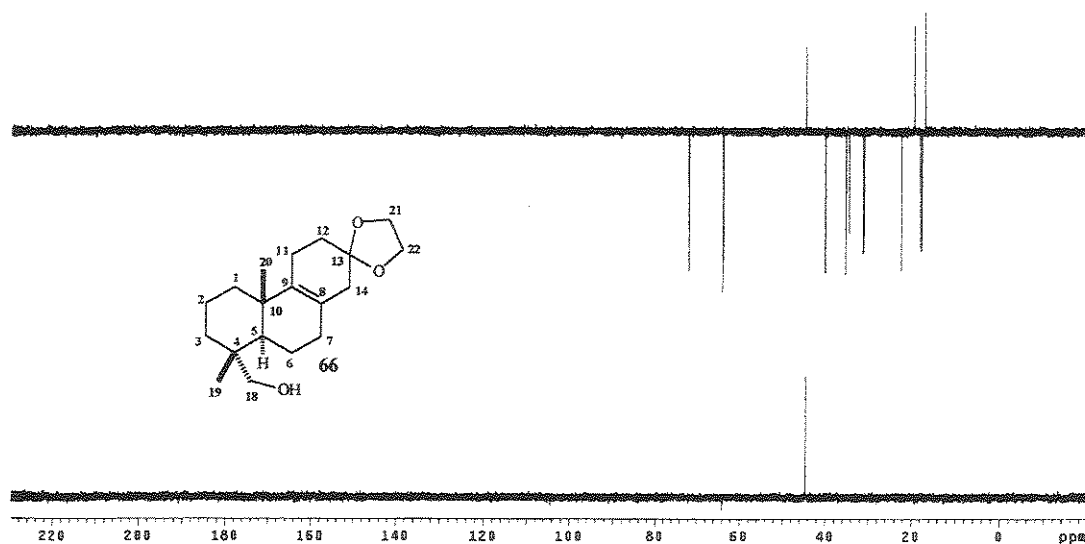
E-057 - Espectro de IV (Filme) do composto 66



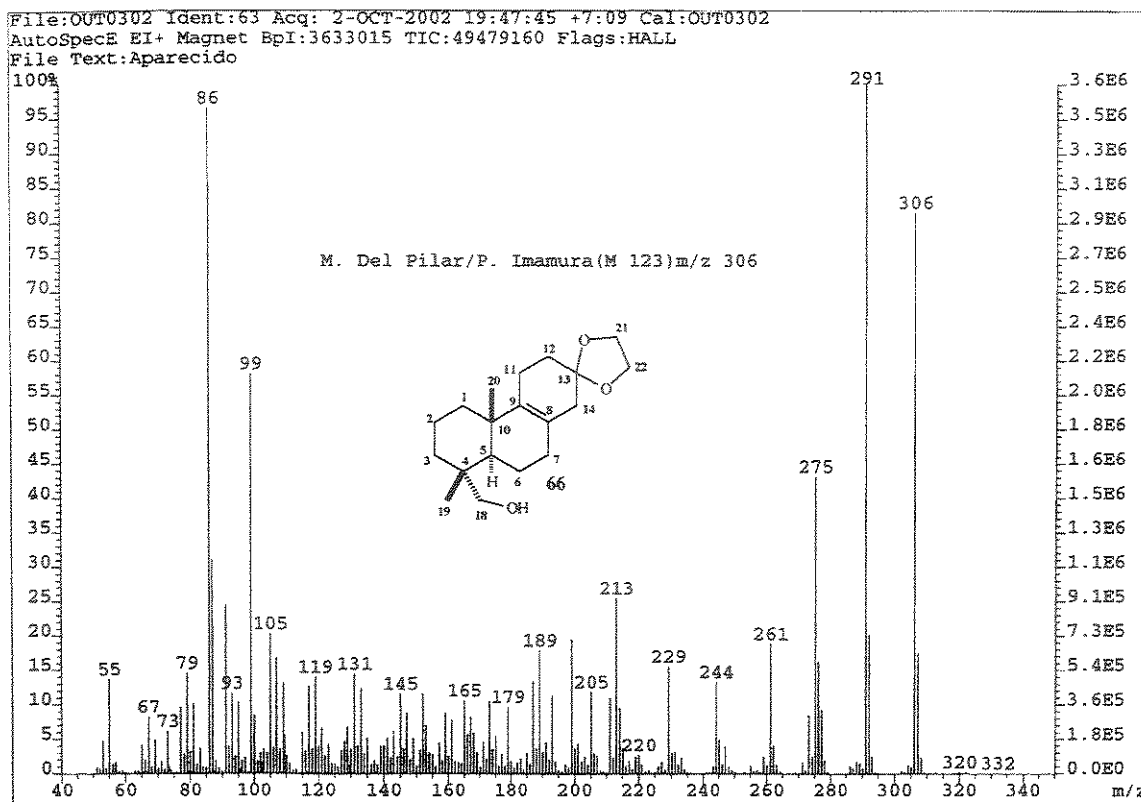
E-058 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 66



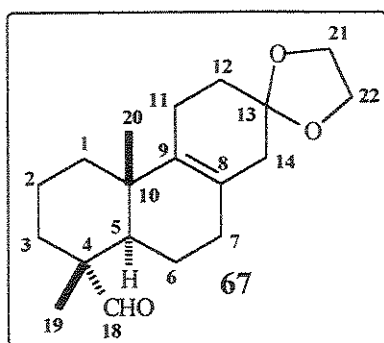
E-059- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 66



E-060 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 66



E-061 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 66



Composto 67 - Em um balão de duas bocas de 25 mL contendo barra magnética e peneira molecular 3-5 Å (487 mg), sob atmosfera de nitrogênio, foram acrescentados 91 mg (0,30 mmol) do álcool **66** dissolvido em 10 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida foram colocados 21,3 mg (0,06 mmol) de TPAP anidro e 212 mg (1,81 mmol) de NMO. A mistura de reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Após esse período, o produto de reação foi filtrado em uma coluna de sílica gel e Celite usando como eluente éter de petróleo: éter etílico (70:30). O solvente foi evaporado sem aquecimento fornecendo o aldeído **67** impuro como um sólido incolor com $R_f = 0,49$ (éter de petróleo:éter etílico 4:6).

Composto 69 - Este composto foi preparado usando quatro procedimentos que estão descritos a seguir.

Primeiro procedimento: 62 mg (0,2 mmol) do aldeído **67** foi convertido na hidrazona **68** através da reação com 60 μ L de hidrazina hidratada (80-90%) em 4 mL de tolueno sob radiações de microonda (potencia média de um forno de microondas) durante 5 min. O solvente da reação foi evaporado sob fluxo de ar comprimido e em seguida submetido à reação com KOH (236,9 mg) em dietileno glicol (1 mL) sob radiações de microonda durante 4 min. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando éter de petróleo: acetato de etila (90:10) para fornecer 20,6 mg de **69** como um óleo amarelado (24% a partir do álcool **66**).

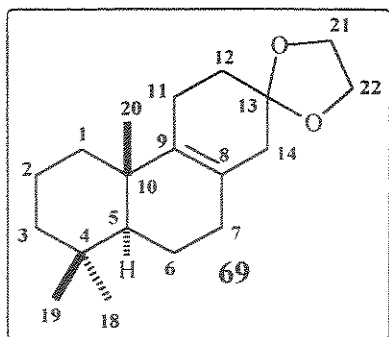
Segundo procedimento: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador foram adicionados 43,8 mg (0,09 mmol) do composto tosilado **70** em 2 mL de HMPA anidro³⁵. Em seguida, foram acrescentados 48,6 mg (0,33 mmol) de NaI³⁵ e 132,4 mg (2,02 mmol) de Zn³⁵ em pó e a temperatura foi elevada até 105 °C e a mistura reacional foi agitada por uma noite. A mistura foi resfriada, diluída em CH₂Cl₂ e filtrada. Em seguida, a solução foi lavada sucessivamente com HCl diluído e solução de tiosulfato de sódio e seca com MgSO₄ anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto bruto da reação foi submetido a purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando éter de petróleo: acetato de etila 90:10 como eluente para fornecer o hidrocarboneto **69** (6 mg), com rendimento de 22 %. R_f = 0,66 (éter de petróleo: acetato de etila 9:1)

Terceiro procedimento: Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 33,3 mg (0,08 mmol) do

composto mesilado **71** em 2 mL de HMPA anidro. Em seguida, foram acrescentados 61,5 mg (0,42 mmol) de NaI e 179,5 mg (2,74 mmol) de Zn em pó e a temperatura elevada até 105 °C e a mistura reacional foi agitada por uma noite. A mistura foi resfriada, diluída em CH₂Cl₂ e filtrada. Em seguida, a solução foi lavada sucessivamente com HCl diluído e solução de tiosulfato de sódio e seca com MgSO₄ anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto bruto de reação foi submetido a purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando éter de petróleo: acetato de etila 90:10 como eluente para fornecer o hidrocarboneto **69** (8 mg) com rendimento de 32 %. R_f = 0,66 (éter de petróleo: acetato de etila 9:1).

Quarto procedimento: Em um balão de duas bocas de 10 mL equipadas com barra magnética e condensador, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 10,8 mg (0,03 mmol) do xantato **72** em 15 mL de tolueno anidro e 15 µL de Bu₃SnH. Em seguida a temperatura foi elevada até 123 °C e então, adicionado AIBN, em quantidade catalítica, aos poucos (4 pitadas em um período de 1 hora). A mistura de reação foi agitada e aquecida até 123 °C durante 20 horas. Após esse tempo o solvente foi evaporado em um rota-evaporador e o produto bruto de reação foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando éter de petróleo acetato de etila 95:5 como eluente para fornecer o hidrocarboneto **69** (7,4 mg) com 92 % de rendimento. R_f = 0,66 (éter de petróleo:acetato de etila 9:1).

A redução do xantato **72** também foi feita usando benzeno como solvente nas mesmas condições de reação. Nesse caso o rendimento caiu para 32% devido à formação do álcool **66** (50%).



Aspecto físico: óleo amarelado.

IV (Filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2928, 2866, 1718, 1645, 1459, 1366, 1260, 1229, 1162, 1100, 1064, 1038.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 0,84 (3H, *s*, H-20), 0,87 (3H, *s*, H-18), 0,98 (3H, *s*, H-19), 3,96 (4H, *m*, H-21 e H-22).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 18,8 (CH_3 , C-20), 19,0 (CH_2 , C-2), 19,5 (CH_2 , C-6), 21,7 (CH_3 , C-19), 23 (CH_2 , C-11), 31,8 (CH_2 , C-7), 32,1 (CH_2 , C-14), 33,2 (CH_3 , C-18), 33,3 (C, C-4), 36,3 (CH_2 , C-1), 37,7 (CH_2 , C-12), 40,7 (C, C-10), 41,7 (CH_2 , C-3), 51,3 (CH, C-5), 64,2 (CH_2 , C-21), 64,4 (CH_2 , C-22), 108,2 (C, C-13), 123,7 (C, C-8), 137,5 (C, C-9).

EM (70 eV) m/z (%): 290 (M^+ , 75), 275 (91), 261 (11), 253 (48), 230 (19), 213 (30), 205 (22), 179 (17), 165 (18), 145 (21), 125 (21), 105 (30), 99 (95), 86 (100), 79 (21), 69 (27), 55 (33).

69

Mode = 2 (Mid-IR)

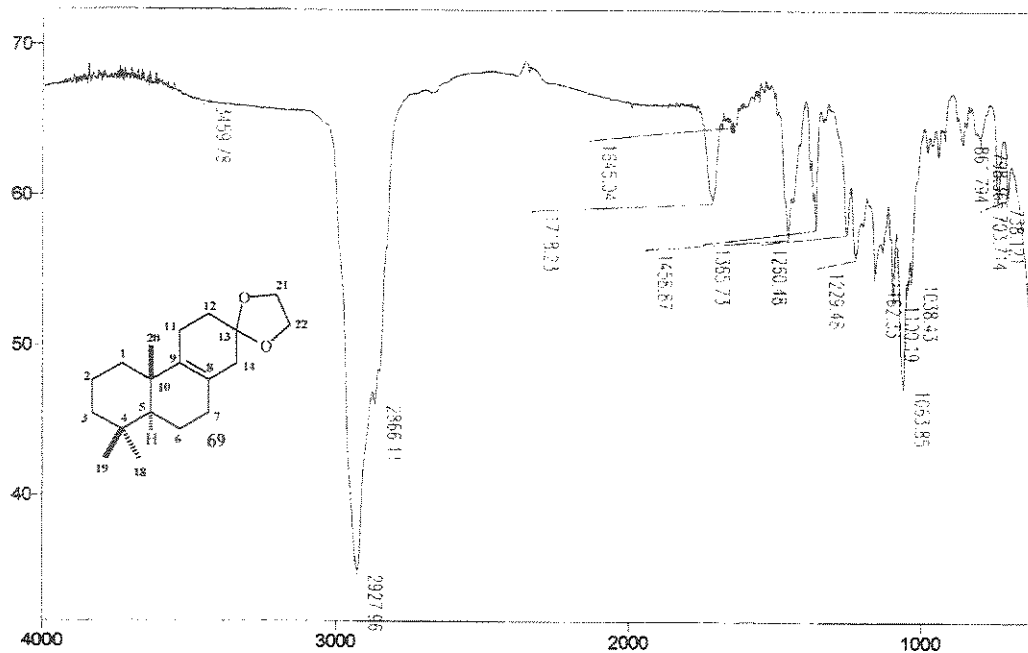
6/14/04 1:35 PM

Description: Maria Del Pilar filme

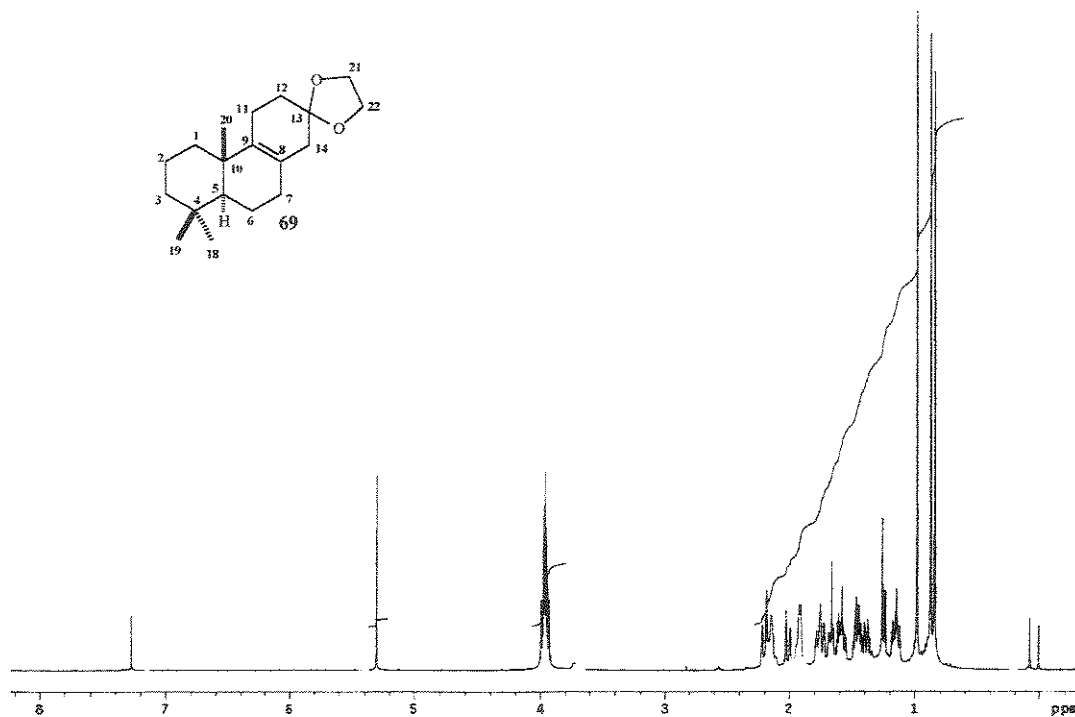
16

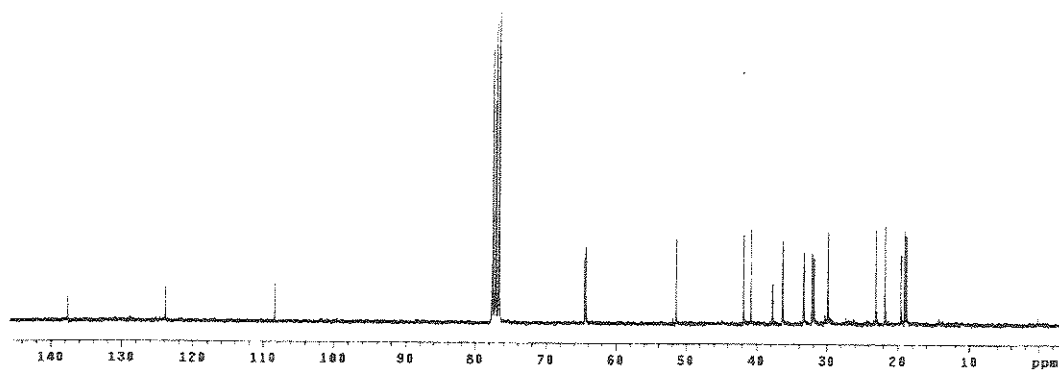
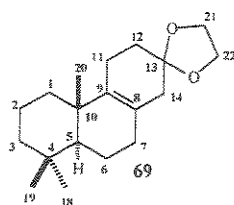
Res = 4 cm-1 20 scans/min

Apod = Cosine

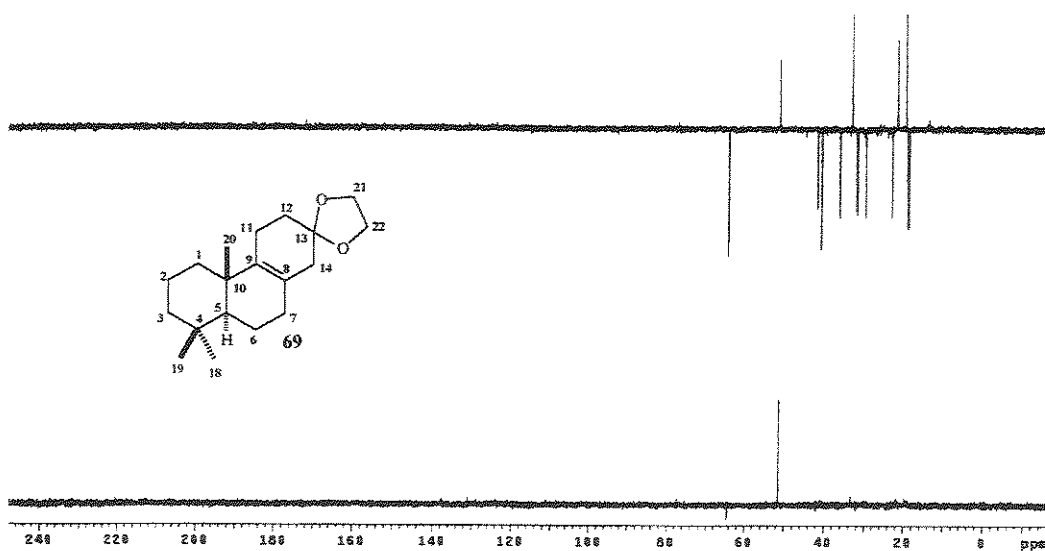


E-062 - Espectro de IV (Filme) do composto 69

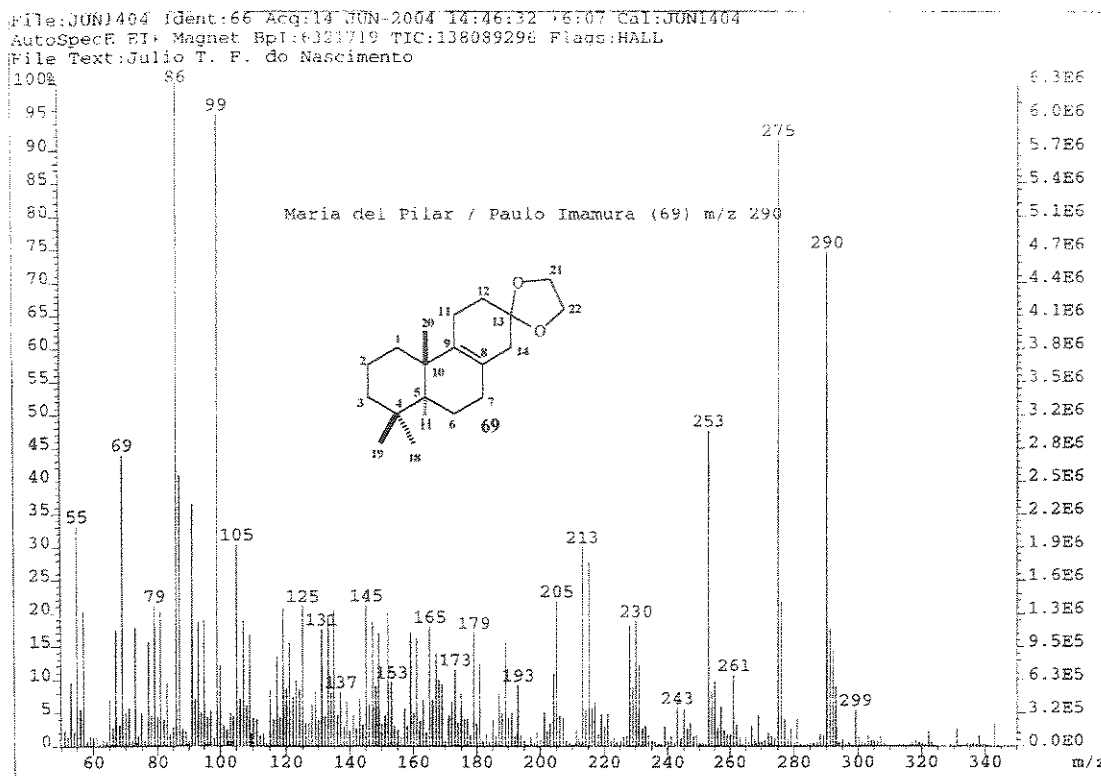
E-063 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 69



E-064- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 69



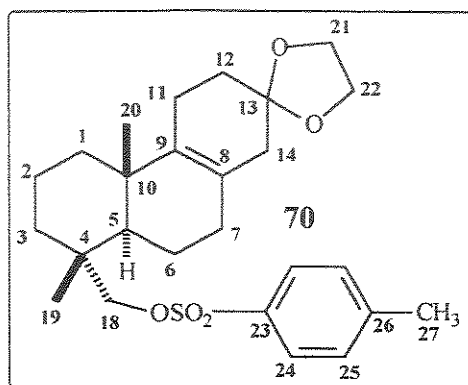
E-065 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3) do composto 69



E-066 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 69

Composto 70 - Em um balão de 10 mL com duas bocas contendo barra magnética, sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 40 mg (0,12 mmol) do álcool **66** e 3 mL de piridina anidra. A solução sob agitação, foi resfriada a 0 °C e acrescentaram-se aos poucos 45,6 mg (0,25 mmol) de cloreto de tosila. Uma vez adicionado o cloreto de tosila, o banho de gelo foi removido e a solução permaneceu sob agitação por uma noite à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi vertida a um funil de separação e adicionados 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ 10% (3 x 20 mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando como eluente éter de petróleo: acetato de

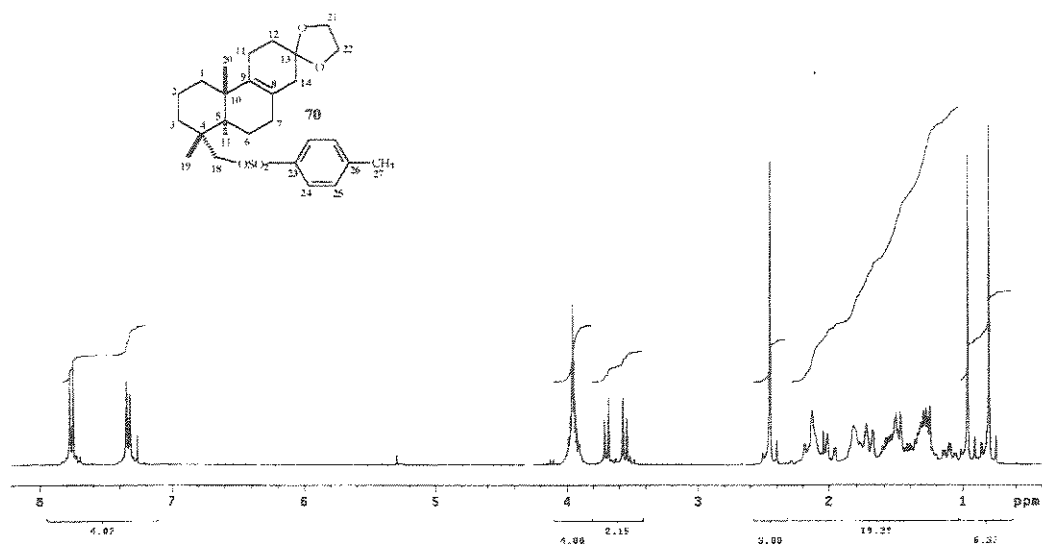
etila (85:15) para fornecer 54,7 mg do composto **70** com 95 % de rendimento.
 R_f = 0,75 (éter de petróleo: acetato de etila 7:3).



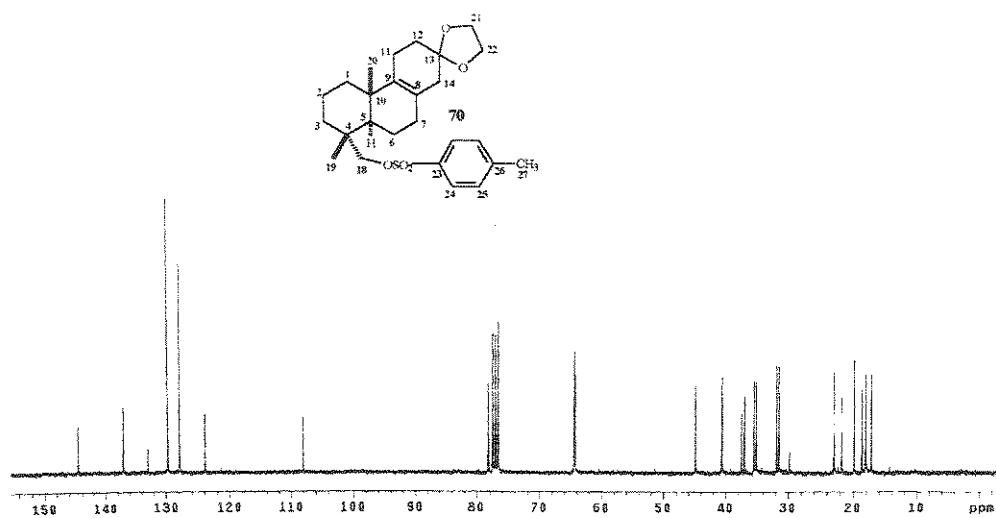
Aspecto físico: sólido incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,80 (3H, *s*, H-20), 0,97 (3H, *s*, H-19), 2,45 (3H, *s*, H-27), 3,56 (1H, *d*, *J* = 9,2, H-18), 3,7 (1H, *d*, *J* = 9,2, H-18), 3,94-3,98 (1H, *m*, H-21 e H-22), 7,34 (2H, *d*, *J* = 8,2, H-24), 7,77 (2H, *d*, *J* = 8,2, H-25).

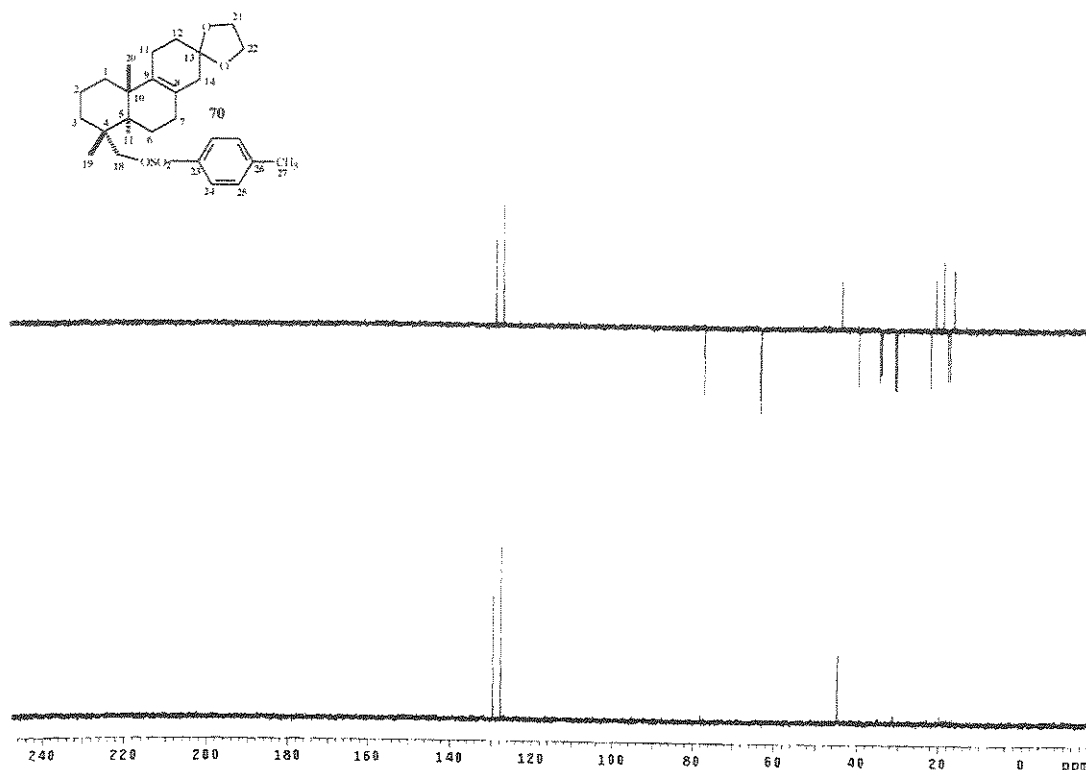
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + TMS): δ 17,1 (CH₃, C-20), 18,0 (CH₂, C-2), 18,5 (CH₂, C-6), 19,8 (CH₃, C-19), 21,7 (CH₃, C-27), 22,9 (CH₂, C-11), 35,4 (CH₂, C-12), 31,4 (CH₂, C-7), 31,8 (CH₂, C-14), 37,0 (CH₂, C-1), 40,6 (CH₂, C-3), 37,4 (C, C-10), 35,0 (C, C-4), 44,8 (CH, C-5), 64,2 (CH₂, C-21), 64,4 (CH₂, C-22), 78,2 (CH₂, C-18), 108,0 (C, C-13), 123,8 (C, C-8), 127,8 (CH, C-25), 129,6 (CH, C-24), 132,9 (C, C-26), 136,9 (C, C-9), 144,4 (C, C-23).



E-067 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 70



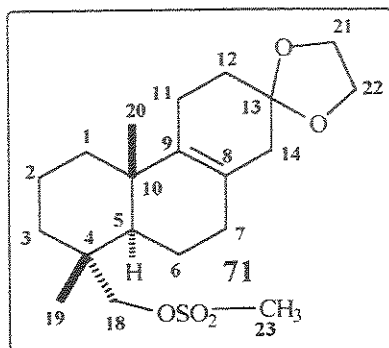
E-068- Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 70



E-069 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto **70**

Composto 71 - Em um balão de duas bocas de 10 mL sob atmosfera de nitrogênio, foram dissolvidos 40 mg (0,12 mmol) do álcool **66** em 3mL de piridina anidra. A solução foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, gota-a-gota, 20 μL cloreto de mesila. O banho foi removido e a solução foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi vertida em um funil de separação e adicionados 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com solução de HCl 5% até eliminar toda a piridina. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 10 % (3 x 20 mL) e seca com MgSO_4 anidra. Após filtração e evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando como eluente éter de petróleo: acetato de etila (85:15) para fornecer o

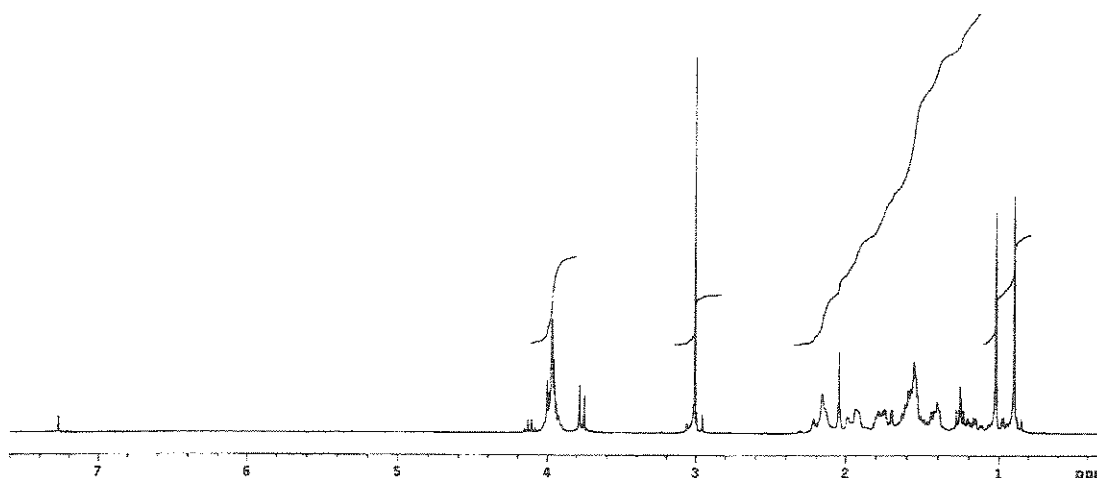
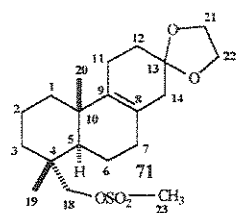
composto **71** com 96 % de rendimento (52,8 mg). R_f = 0,42 (éter de petróleo: acetato de etila 7:3).



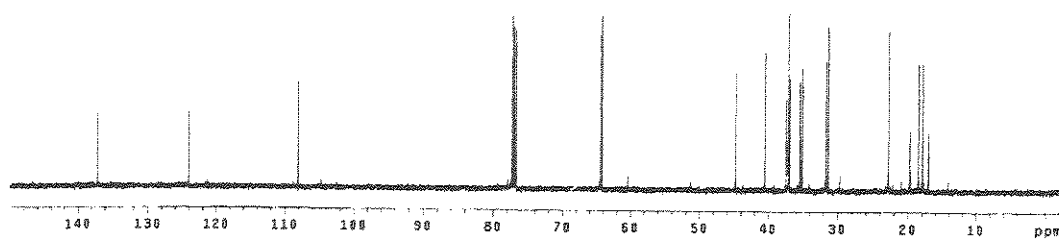
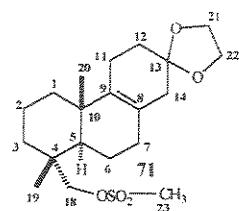
Aspecto físico: óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,90 (3H, *s*, H-20), 1,02 (3H, *s*, H-19), 3,00 (3H, *s*, H-23), 3,76 (2H, *d*, *J* = 9,5, H-18), 3,94-3,98 (1H, *m*, H-21 e H-22).

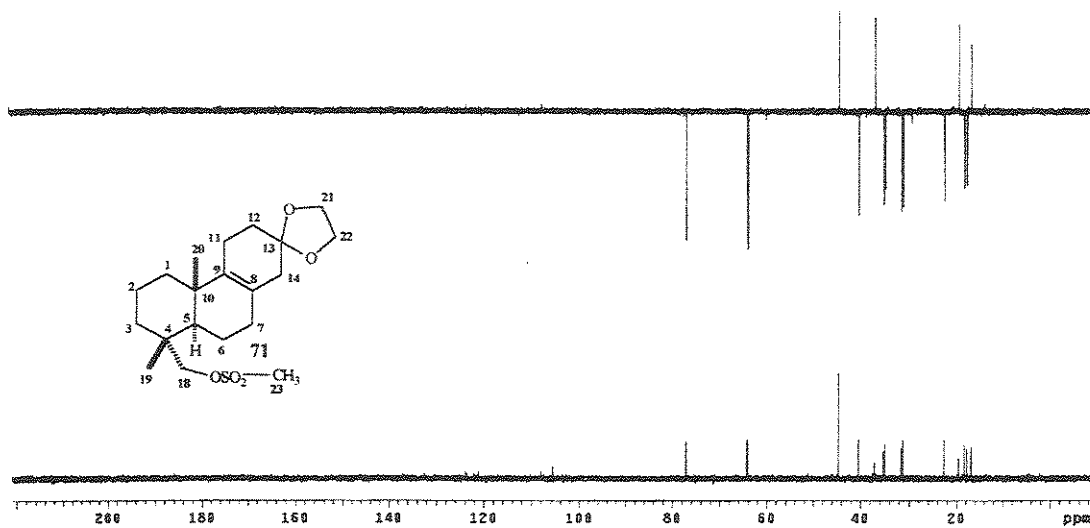
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + TMS): δ 17,0 (CH₃, C-20), 17,9 (CH₂, C-2), 18,5 (CH₂, C-6), 19,7 (CH₃, C-19), 21,7 (CH₃, C-23), 22,8 (CH₂, C-11), 36,9 (CH₂, C-12), 31,4 (CH₂, C-7), 31,7 (CH₂, C-14), 37,1 (CH₂, C-1), 40,5 (CH₂, C-3), 36,9 (C, C-10), 37,4 (C, C-4), 44,7 (CH, C-5), 64,4 (CH₂, C-21), 64,2 (CH₂, C-22), 77,3 (CH₂, C-18), 124,0 (C, C-8), 108,1 (C, C-13), 137,1 (C, C-9).



E-070 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto **71**

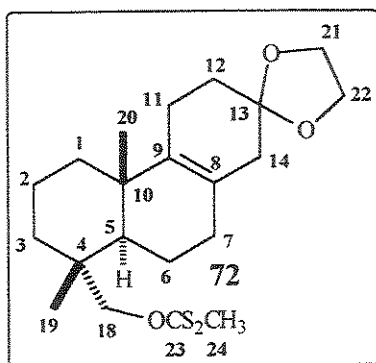


E-071- Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 71



E-072 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 71

Composto 72 - Em um balão de duas bocas de 25 mL contendo barra magnética, sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 60,3 mg (1,51 mmol) de NaH 60% em suspensão de óleo e este lavado com pentano anidro (3 x 2mL). Em seguida foram acrescentados 106,7 mg (0,33 mmol) do álcool **66** dissolvido em 11 mL de THF. A mistura de reação foi agitada e resfriada a 0 °C e foram adicionados 30 µL (37,7 mg, 0,49 mmol) de CS₂. Depois de alguns minutos o banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após esse tempo, o balão de reação foi resfriado novamente a 0 °C e foram adicionados 54 µL (119,4 mg, 0,84 mmol) de MeI. Retirou-se o banho de gelo e a mistura permaneceu uma noite, sob agitação, à temperatura ambiente. Após resfriamento com gelo, foi adicionada água gelada, gota-a-gota, até destruir o excesso de NaH. A mistura foi vertida em um funil de separação e extraída com éter etílico (4 x 30 mL). As fases etéreas foram reunidas, lavadas com solução de NaHCO₃ 10 % e secas com MgSO₄ anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando como eluente éter de petróleo: acetato de etila (80:20) para fornecer o composto **72** (118,6 mg) com 87% de rendimento. R_f = 0,68 (éter de petróleo:acetato de etila 8:2).



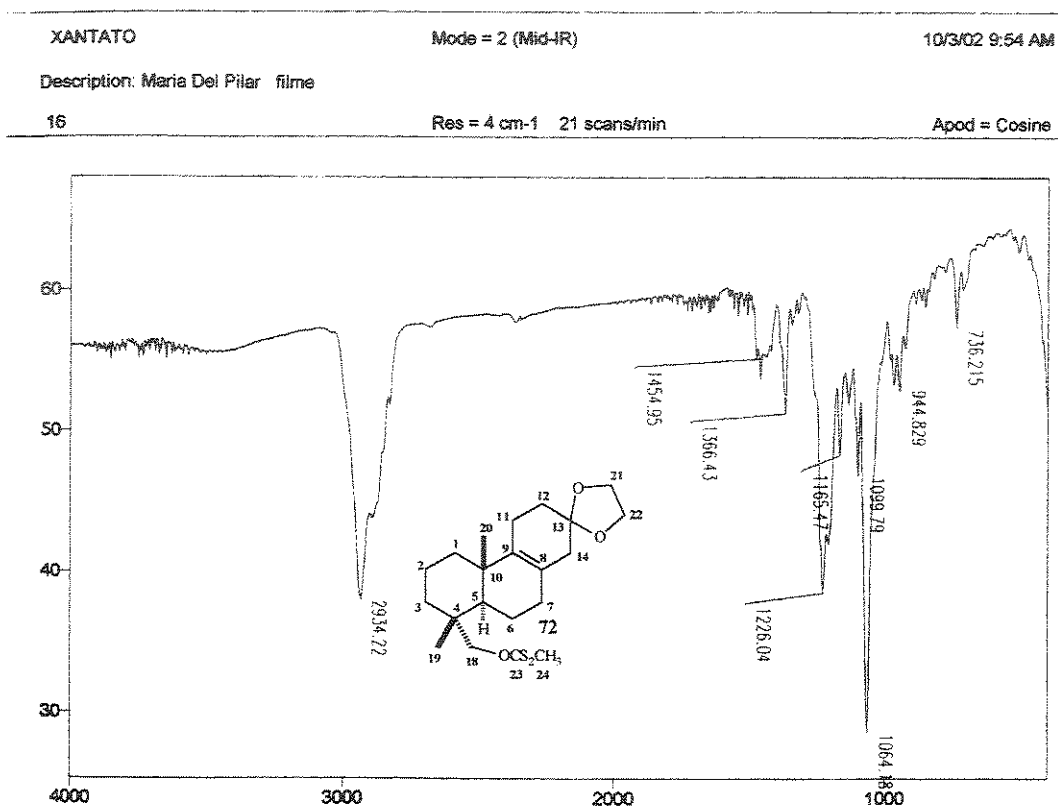
Aspecto físico: óleo amarelado

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2934, 1455, 1366, 1226, 1165, 1064, 1100, 945,.

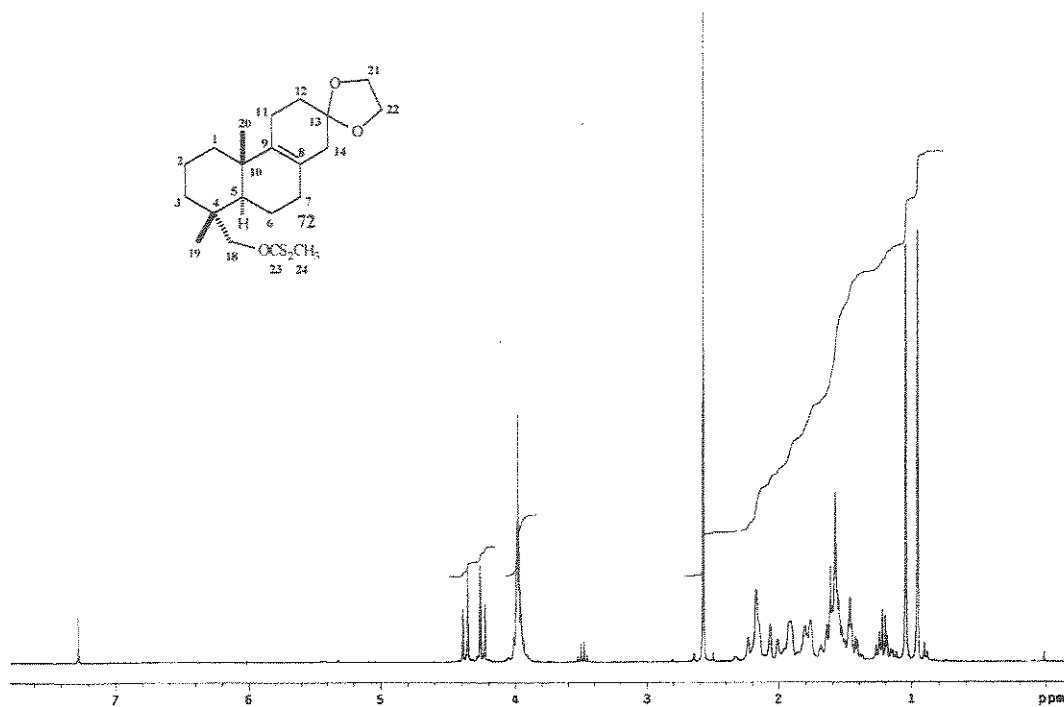
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 0,95 (3H, *s*, H-20), 1,04 (3H, *s*, H-19), 2,56 (3H, *s*, H-24), 3,96 (1H, *m*, H-21 e H-22), 4,23 (1H, *d*, *J* = 11,0, H-18), 4,36

(1H, *d*, *J* = 11,0, H-18).

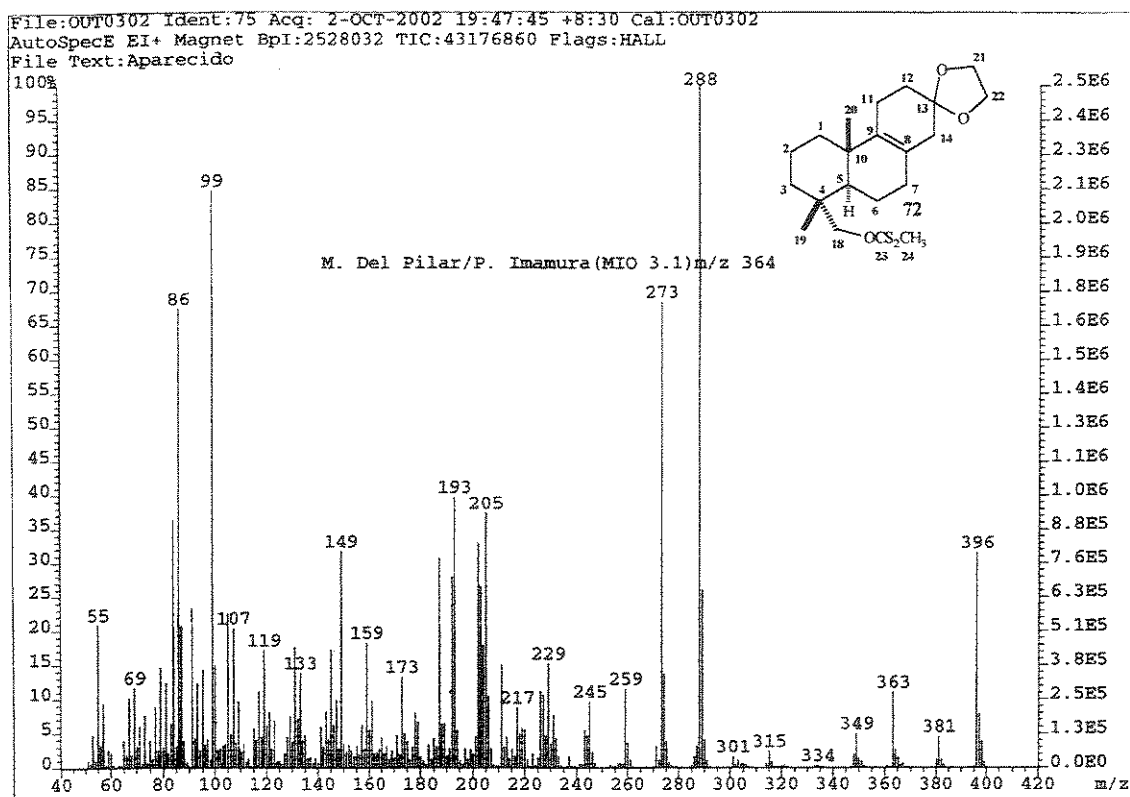
EM (70 eV) *m/z* (%): 396 (M^+ , 32), 363 (11), 288 (100), 273 (68), 229 (15), 205 (37), 193 (40), 173 (13), 159 (18), 149 (32), 133 (14), 119 (17), 107 (20), 99 (85), 86 (67), 55 (21).



E-073 - Espectro de IV (Filme) do composto 72

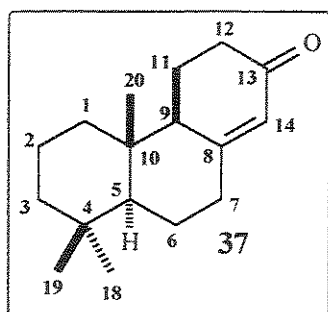


E-074 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 72



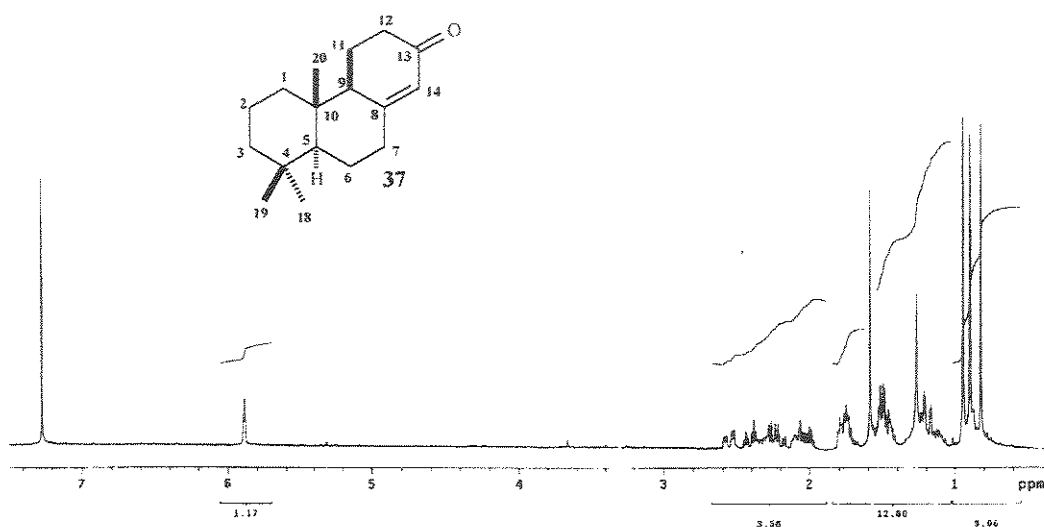
E-075 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 72

Composto 37 - Em um balão de 10 mL equipado com barra magnética e condensador, foram adicionados 6 mg (0,02 mmol) do hidrocarboneto **69**, 4mL de MeOH, 1mL de água e 0,05 mL de HCl²⁹ conc. A solução foi refluxada por 30 min e após resfriamento até temperatura ambiente, a solução foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As frações etéreas foram reunidas, lavadas sucessivamente com solução de NaHCO₃ 10% (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 20 mL), e secas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida até secura. O bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel usando como eluente: éter de petróleo/acetato de etila 9:1 para fornecer a cetona **37** com 83 % de rendimento. R_f = 0,33 (éter de petróleo:acetato de etila 9:1).

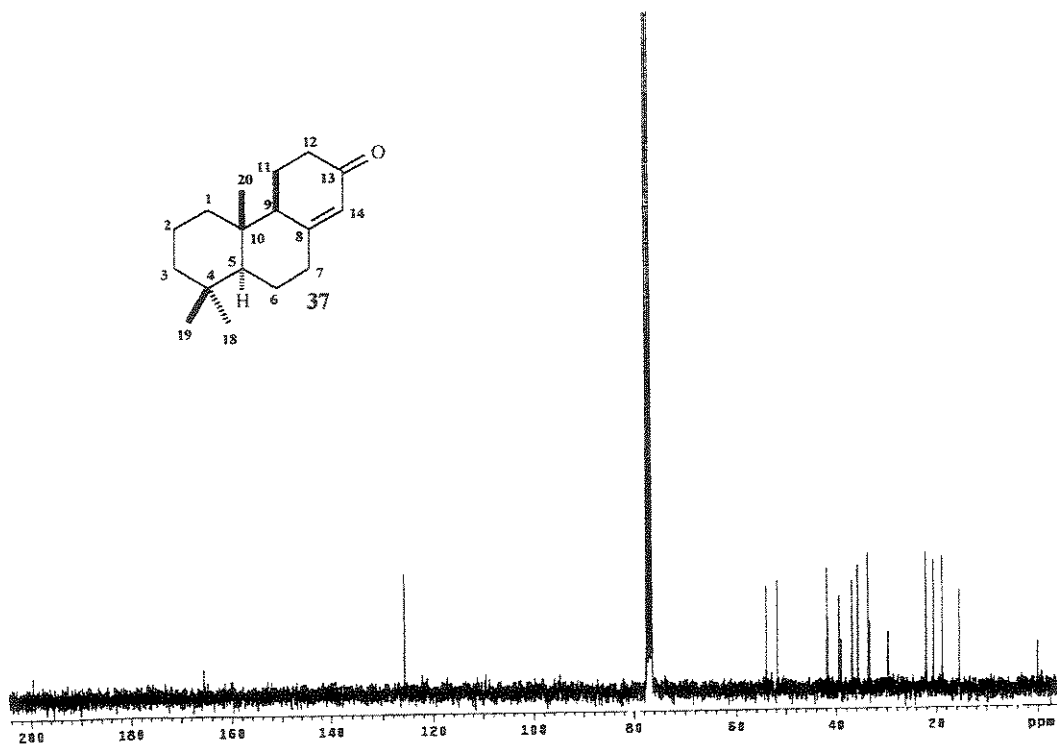


RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 0,82 (3H, *s*, H-20), 0,89 (3H, *s*, H-19), 0,94 (3H, *s*, H-18), 1,19 (1H, *dd*, *J* = 12,4, 2,6, H-5), 2,24 (1H, *dd*, *J* = 13,7, 5,3, H-9), 5,89 (1H, *t*, *J* = 1,8, H-14).

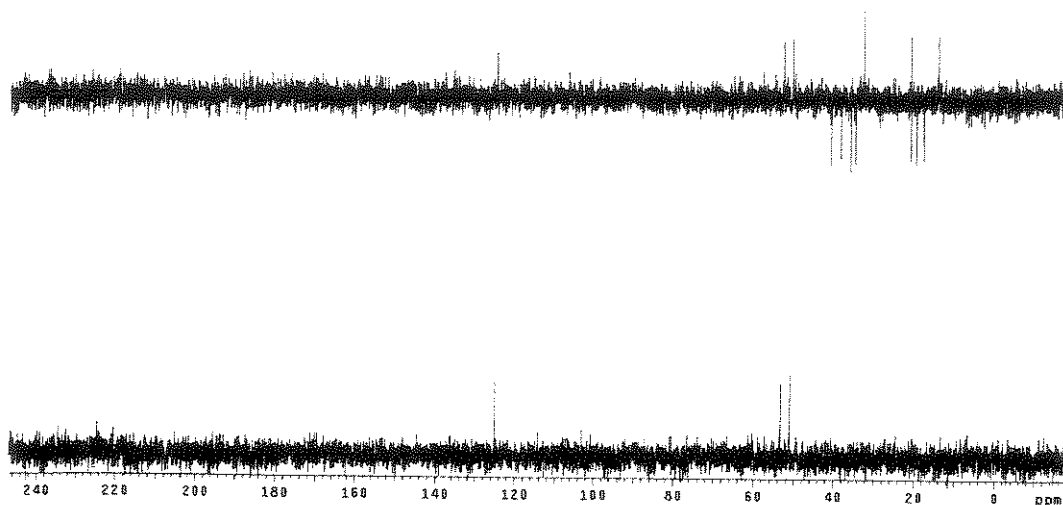
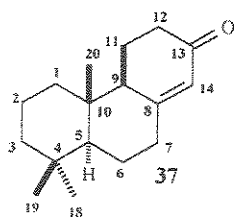
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 15,4 (CH₃, C-20), 18,8 (CH₃, C-2), 20,6 (CH₂, C-6), 22,0 (CH₃, C-19), 22,1 (CH₂, C-11), 33,5 (CH₃, C-18), 33,7 (C, C-4), 35,7 (CH₂, C-1), 36,9 (CH₂, C-7), 39,0 (C, C-10), 39,4 (CH₂, C-12), 41,8 (CH₂, C-3), 51,7 (CH, C-5), 54,0 (CH, C-9), 125,8 (CH, C-14), 199,7 (C, C-13).



E-076 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 37



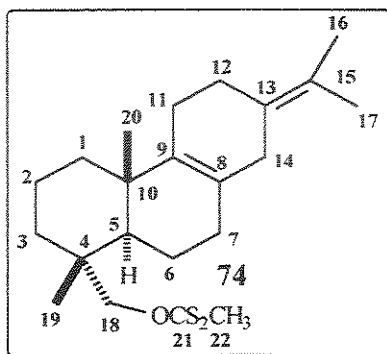
E-077- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 37



E-078 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃) do composto 37

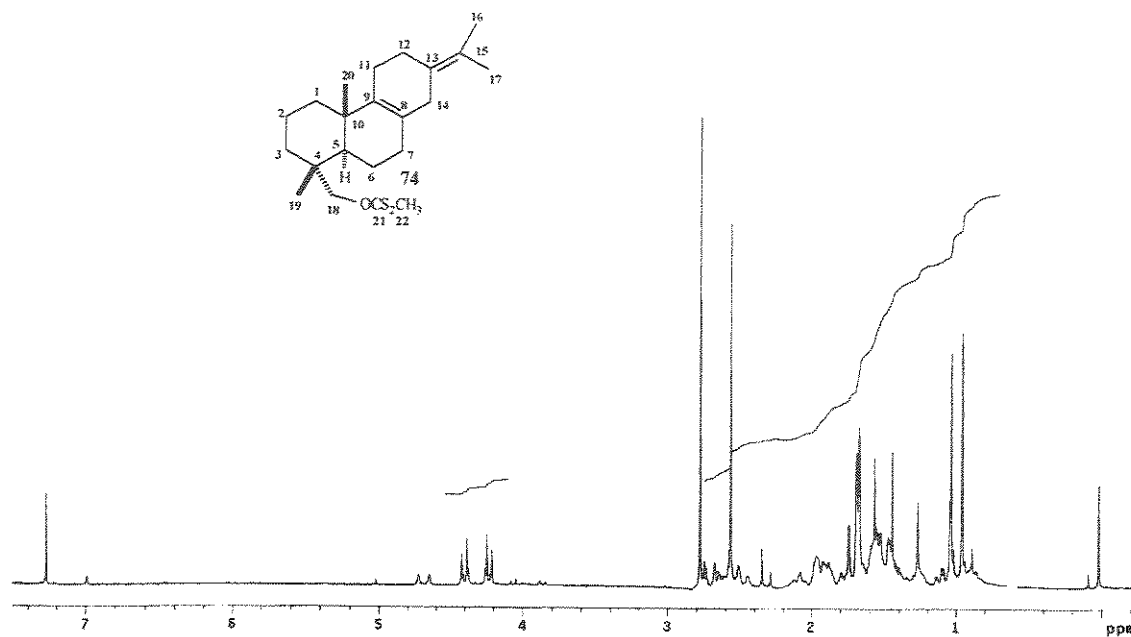
Composto 74 – Em um balão de duas bocas de 25 mL contendo barra magnética, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 36,2 mg (0,91 mmol) de NaH 60% em suspensão de óleo e este lavado com pentano anidro (3 x 2mL). Em seguida foram acrescentados 46,7 mg (0,16 mmol) do álcool **41** dissolvido em 11 mL de THF. A mistura de reação foi agitada e resfriada a 0 °C, e foram adicionados 15 µL (18,5 mg; 0,24 mmol) de CS₂. Depois de alguns minutos, o banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada por quatro horas à temperatura ambiente. Após esse período, o balão de reação foi resfriado novamente a 0 °C e foram adicionados 25 µL (57,6 mg, 0,41 mmol) de MeI. Retirou-se o banho de gelo e a mistura permaneceu uma noite, sob agitação, a temperatura ambiente. Após resfriamento com gelo, foi adicionada água gelada, gota-a-gota, até eliminar o excesso de NaH. A mistura foi vertida

em um funil de separação e extraída com éter etílico (4 x 30 mL). As fases etéreas foram reunidas, lavadas com solução de NaHCO₃ 10 % e secas com MgSO₄ anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando como eluente éter de petróleo:acetato de etila 95:5 para fornecer 11,7 mg do composto **74** com 19% de rendimento (sobrando 56% do álcool **41**). R_f = 0,34 (éter de petróleo:acetato de etila 9,5:0,5).



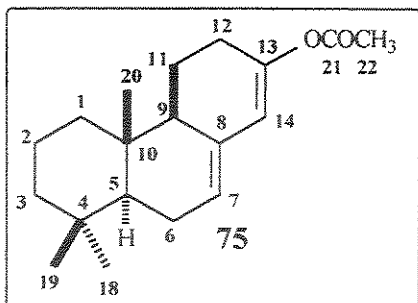
Aspecto físico: óleo incolor.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,96 (3H, *s*, H-20), 1,03 (3H, *s*, H-19), 1,67 (3H, *s*, H-16), 1,69 (3H, *s*, H-17), 2,57 (1H, *s*, H-22), 4,2 (1H, *d*, *J* = 11, 0, H-18), 4,4 (1H, *d*, *J* = 11, 0, H-18).



E-079 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto **74**

Composto 75 – Em um balão de 10 mL equipado com barra magnética e condensador sob atmosfera de nitrogênio, foram colocados 17,8 mg (0,07 mmol) da enona **37**. Em seguida, foi acrescentado 0,61 mL de Ac_2O seco e 0,23 mL de AcCl previamente destilado. Por último, foram adicionadas 26 μL de piridina seca e a reação foi agitada e aquecida até refluxo por 3,5 horas. O anidrido acético e o cloreto de acetila foram removidos por destilação, à pressão reduzida, e o resíduo escuro foi cromatografado em uma coluna de sílica gel usando como eluente éter de petróleo:acetato de etila (90:10) para fornecer o dienil acetato **75** (14,4 mg) com 76% de rendimento. $R_f = 0,63$ (éter de petróleo:acetato de etila 9:1).



Aspecto físico: óleo amarelado

IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1734, 1682, 1459, 1390, 1369, 1261, 1216, 1037, 884, 737.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 + TMS): δ 0,81 (3H, *s*, H-20), 0,88 (3H, *s*, H-19), 0,93 (3H, *s*, H-18), 1,04 (1H, *ddd*, $J = 12,3, 12, 3$ e 3,7, H-

1), 1,18 (1H, *m*, H-3), 1,26 (1H, *m*, H-5), 2,14 (3H, *s*, H-22), 2,15 (1H, *m*, H-12), 2,4 (1H, *tl*, $J = 14,3$, H-12), 5,49 (1H, *m*, H-7), 5,74 (1H, *d*, $J = 2,2$, H-14).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 + TMS): δ 13,8 (CH_3 , C-20), 18,9 (CH_2 , C-2), 21,2 (CH_3 , C-22), 22,0 (CH_3 , C-19), 22,4 (CH_2 , C-11), 24,3 (CH_2 , C-6), 28,3 (CH_2 , C-12), 33,0 (C, C-4), 33,4 (CH_3 , C-18), 35,0 (C, C-10), 39,4 (CH_2 , C-1), 42,4 (CH_2 , C-3), 49,7 (CH, C-9), 50,2 (CH, C-5), 117,9 (CH, C-14), 124,1 (CH, C-7), 132,7 (C, C-13), 148,5 (C, C-8), 169,0 (C, C-21).

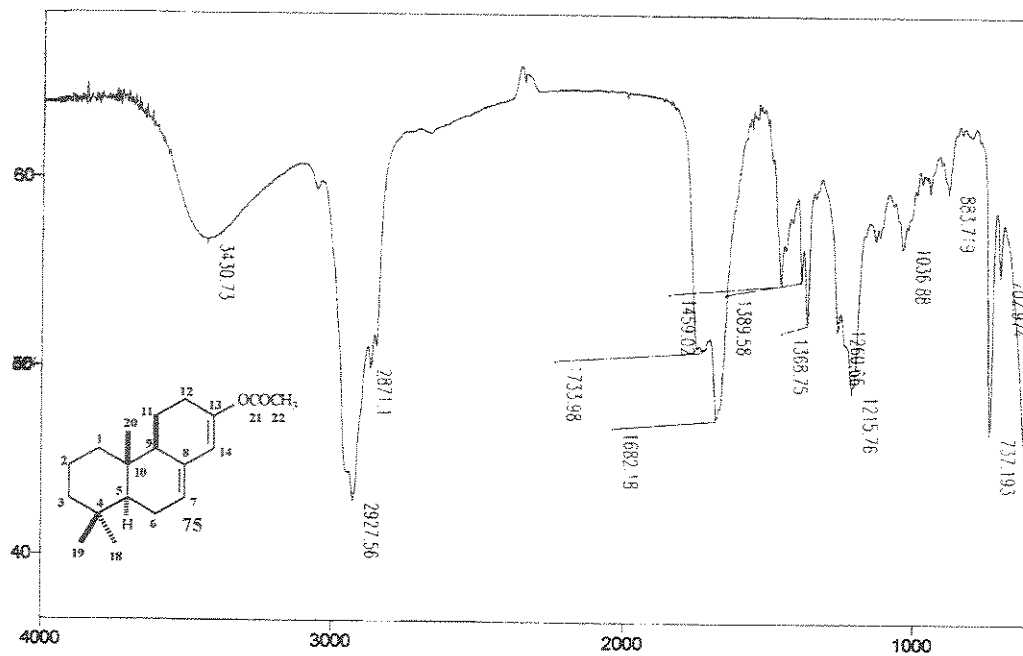
EM (70 eV) m/z (%): 288 (M^+ , 22), 262 (24), 246 (100), 231 (39), 175 (14), 161 (23), 137 (28), 123 (77), 110 (73), 95 (26), 81 (24), 69 (34), 55 (29).

Description: Maria Del Pilar filme

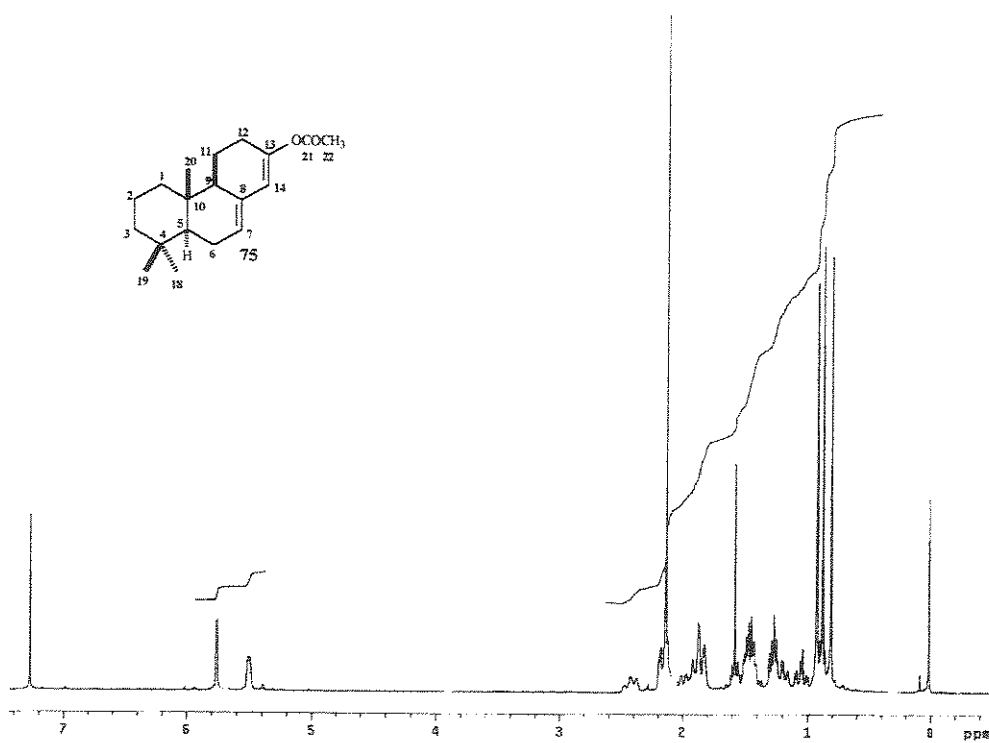
16

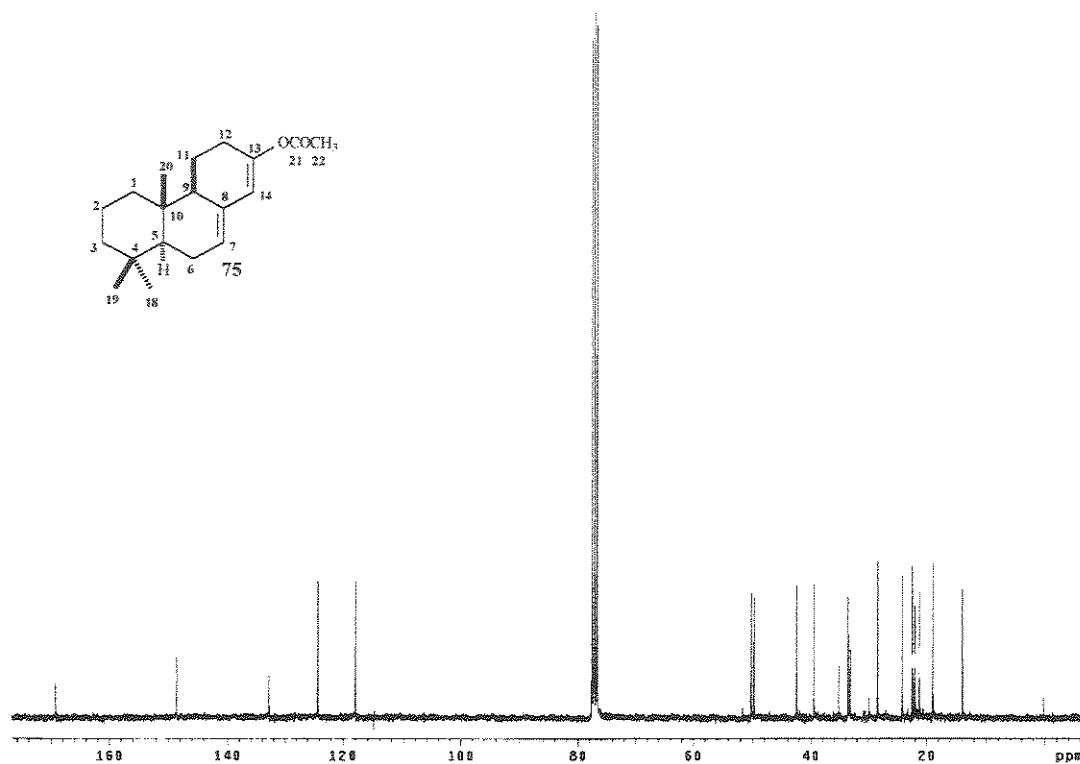
Res = 4 cm-1 20 scans/min

Apod = Cosine

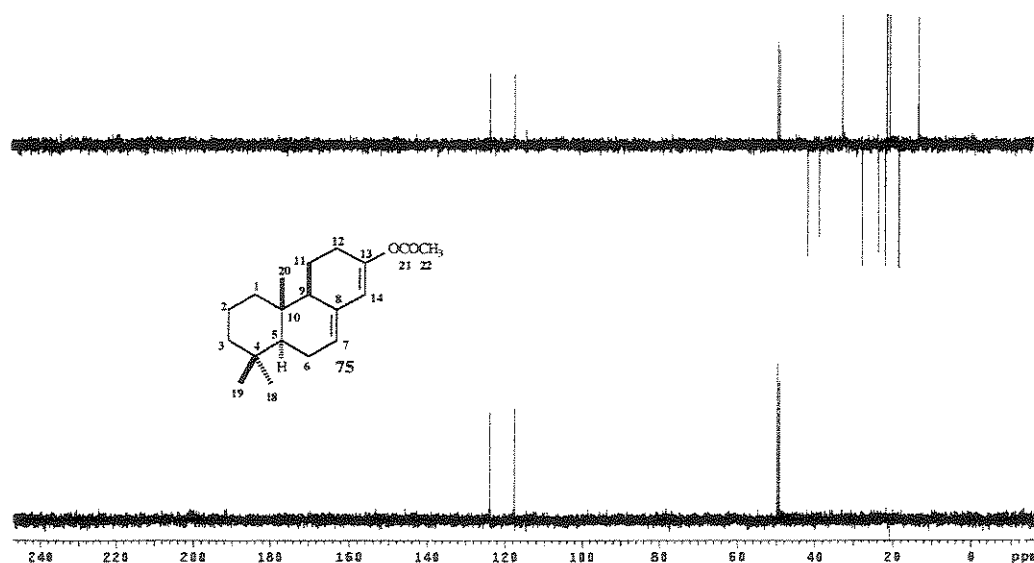


E-080 - Espectro de IV (Filme) do composto 75

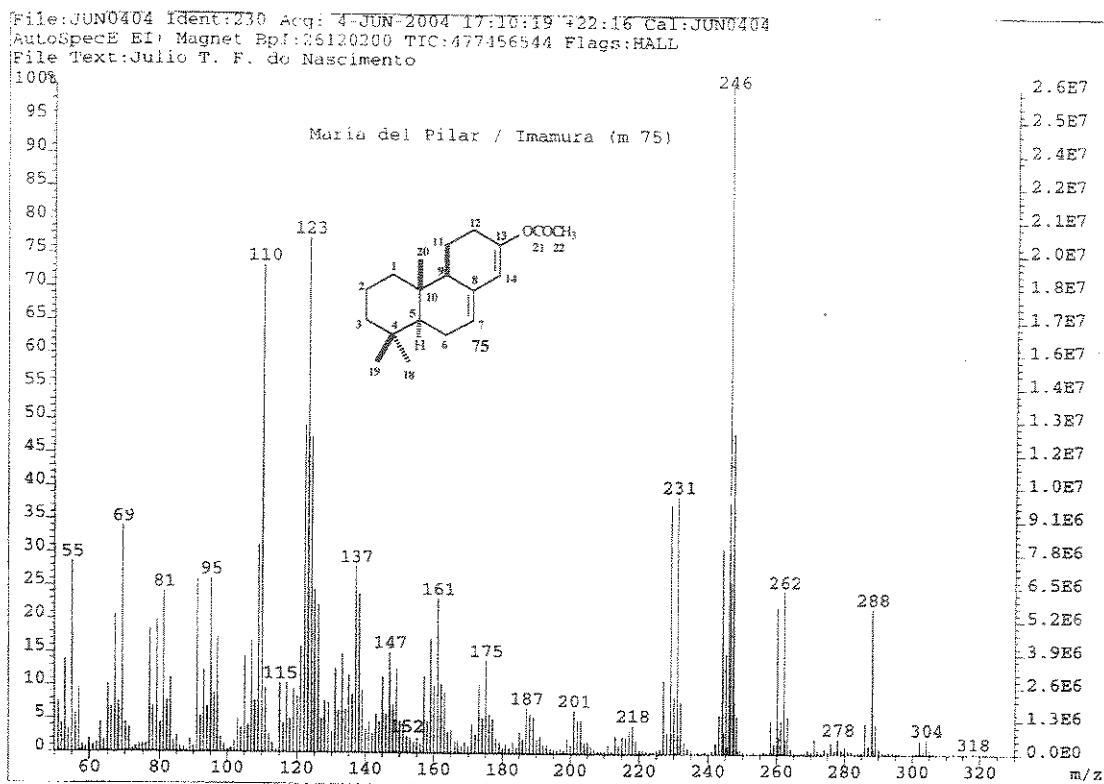
E-081 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 75



E-082- Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 75



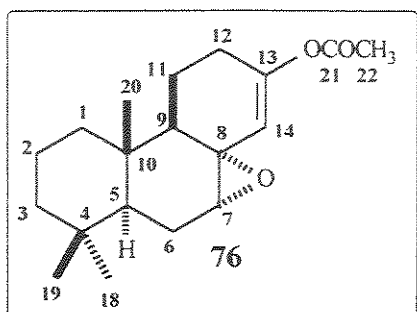
E-083 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 75



E-084 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 75

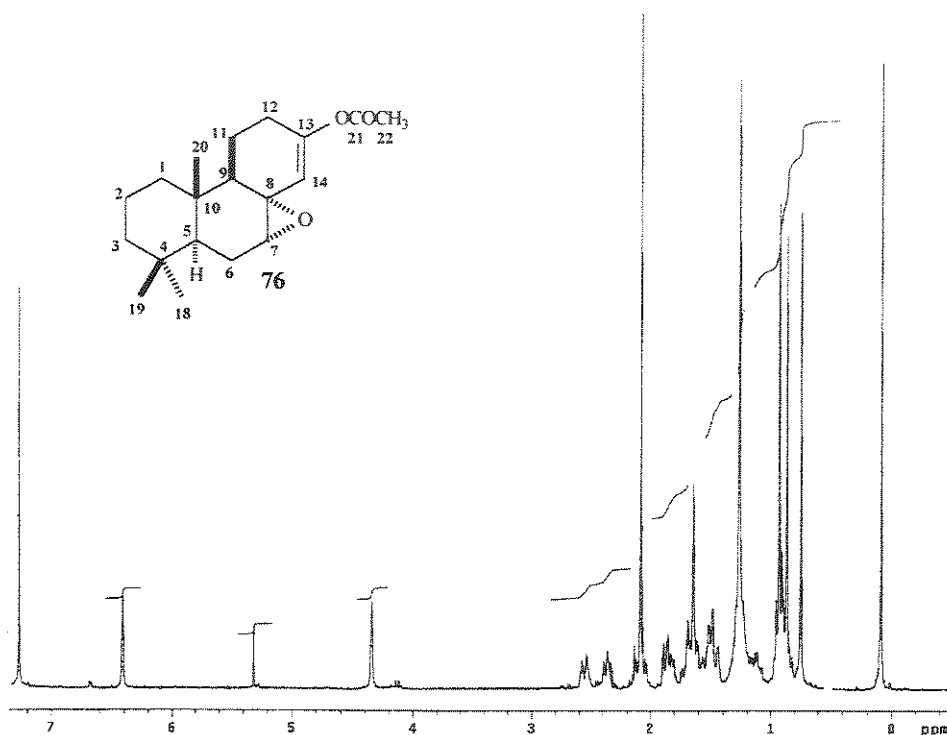
Composto 76 – Em um balão de 25 mL de duas bocas equipado com uma barra magnética foram adicionados 40,5 mg (0,13 mmol) do dienil acetato **75** dissolvido em 6 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, foram adicionadas 50 mg do ácido *m*-cloroperbenzoico (a-MCPB). A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e agitada durante 3 horas. Após esse período, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando até atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se em seguida, gota-a-gota, uma solução saturada de metabissulfito de sódio. Deixou-se agitando por mais 10 minutos e então, a fração orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 2mL) e uma solução de cloreto de sódio saturado (3 x 2 mL). A fração orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporado o solvente no rota-evaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como

eluente éter de petróleo:acetato de etila (90:10) para fornecer 9,2 mg com 21% de rendimento do epóxido **76** como um óleo transparente.



Aspecto físico: óleo transparente

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 + TMS): δ 0,74 (3H, *s*, H-20), 0,86 (3H, *s*, H-19), 0,93 (3H, *s*, H-18), 2,08 (3H, *s*, H-22), 4,34 (1H, *sl*, H-7), 5,31 (1H, *s*, H-14).



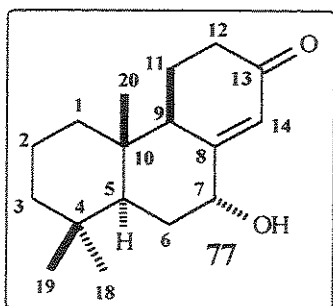
E-085 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto **76**

Composto 77 : Este composto foi preparado usando dois procedimentos que são descritos a seguir.

Primeiro procedimento: Em um balão de 10 mL foram colocados 9,2 mg (0,03 mmol) do epóxido **76** dissolvido em 6 mL de THF, seguido de 1 mL de

H₂SO₄ (1M). A reação foi mantida sob agitação magnética por uma noite à temperatura ambiente. O THF foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura de éter de petróleo:acetato de etila (95:5). Foi isolado um composto majoritário, mas não foi possível identificar o produto por análise de RMN ¹H.

Segundo procedimento: Em um balão de 10 mL foram colocados 25 mg (0,08) do dienil acetato **75** dissolvidos em etanol 98% (1 mL) e a solução foi resfriada a 0 °C. Em seguida, foi acrescentada uma solução 85 % de ácido *m*-cloroperbenzóico (46,72 mg, 0,27 mmol) em etanol 98% (0,49 mL), gota-a-gota, durante 30 min. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e, em seguida, foi acrescentada uma solução de Na₂S₂O₃ (95,3 mg) e NaHCO₃ (71,3 mg) em água (0,15 mL). A mistura de reação foi agitada por mais duas horas à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura de reação foi colocada em água gelada e extraída com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃ 10%, seguida de uma solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada. O bruto de reação foi cromatografado em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de éter de petróleo:acetato de etila (70:30) para fornecer a hidroxí-enona **77** como um sólido branco (10,9 mg) com um rendimento de 48%.

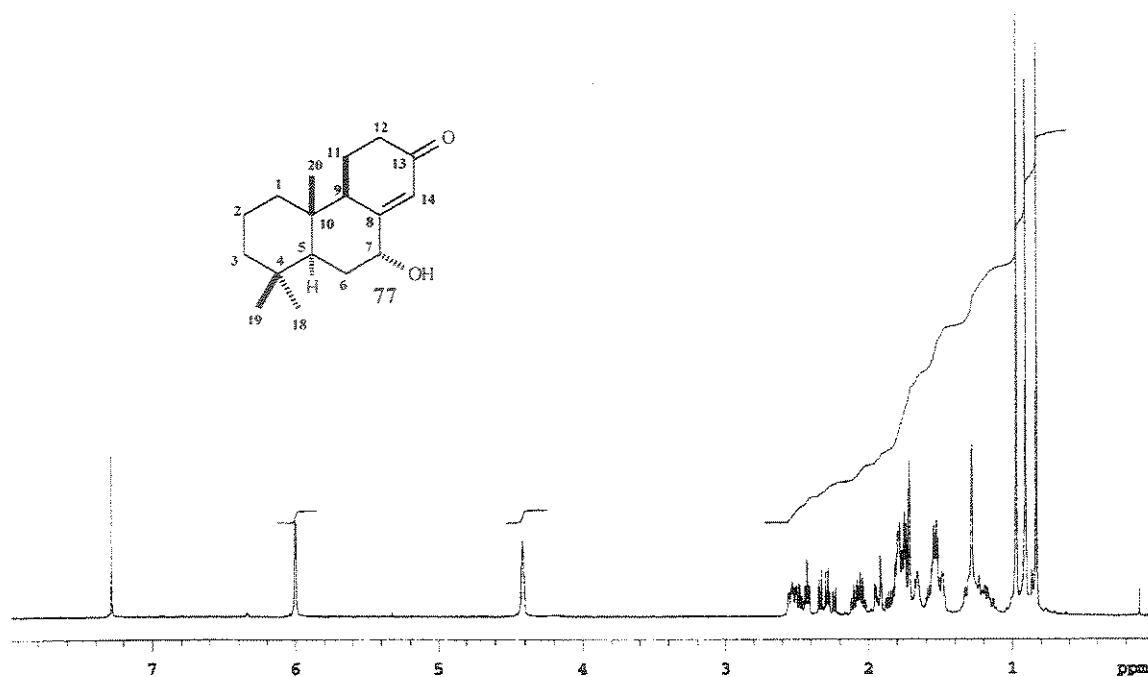


Aspecto físico: sólido branco.

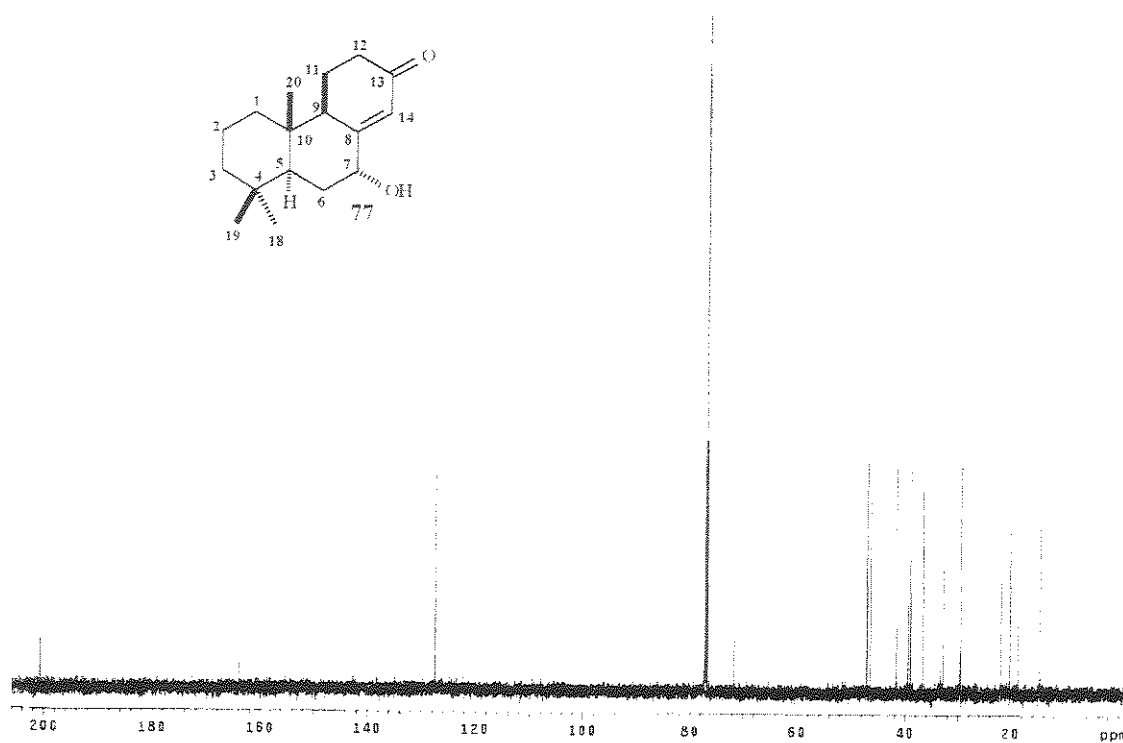
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,83 (3H, *s*, H-20), 0,90 (3H, *s*, H-19), 0,97 (3H, *s*, H-18), 4,41 (1H, *sl*, H-7), 5,99 (1H, *d*, *J* = 2,2, H-14).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃ + TMS): δ 14,7 (CH₃, C-20), 18,7 (CH₂, C-2), 20,2 (CH₂, C-11), 21,9 (CH₃, C-19), 29,5 (CH₂, C-6),

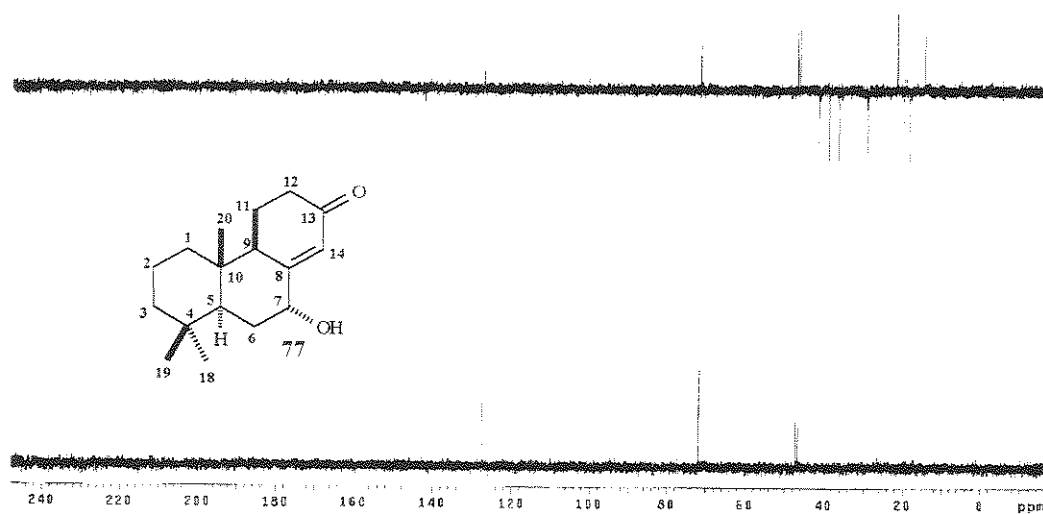
32,9 (C, C-4), 33,9 (CH₃, C-18), 36,7 (CH₂, C-12), 39,1 (CH₂, C-1), 39,6 (C, C-10), 41,7 (CH₂, C-3), 46,5 (CH, C-5), 47,1 (CH, C-9), 71,7 (CH, C-7), 127,5 (CH, C-14), 163,9 (C, C-8), 200,6 (C, C-13).



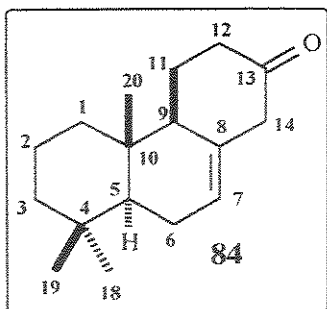
E-086 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 77



E-087- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 77



E-088 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 77



Composto 84 - Em um balão de 10 mL, uma mistura de 1 equivalente (14 mg ; 0,06 mmol) da enona **37** e 12,5 equivalentes (40,4 mg) de KOH em 4mL de DME foram agitados à temperatura ambiente por duas horas. Aparentemente todo o material de partida tinha

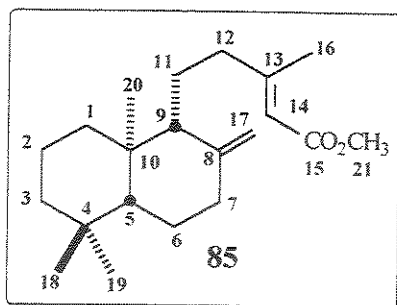
reagido. Então, foi acrescentada gota-a-gota CH_3COOH 10% até pH neutro. Em seguida, foram adicionados NaHCO_3 10%. O produto de reação foi extraído com éter etílico e seco com MgSO_4 . O produto bruto foi analisado por RMN ^1H e resultou ser a enona **37** e não o produto esperado **84**.

4 - Isolamento do ácido copálico

300 g de óleo de copaíba comercial foram dissolvidos em 600 mL de éter etílico e extraído com solução de KOH 5% (5 x 150 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl conc. até pH = 2 e extraída com éter etílico (5 x 150 mL). A fase aquosa foi descartada e a fase etérea foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada até atingir pH = 7, seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado para fornecer 48,5 g (16% de rendimento) de fração ácida.

5 - Procedimentos para a Obtenção dos compostos semi-sintéticos do Capítulo III

Composto 85 - 44 g desta fração ácida foram esterificados com excesso de solução etérea de diazometano e submetida a sucessivas colunas cromatográficas de sílica gel, utilizando *n*-hexano como eluente, para obter copalato de metila (**85**) com 24,4% de rendimento (10,74 g).

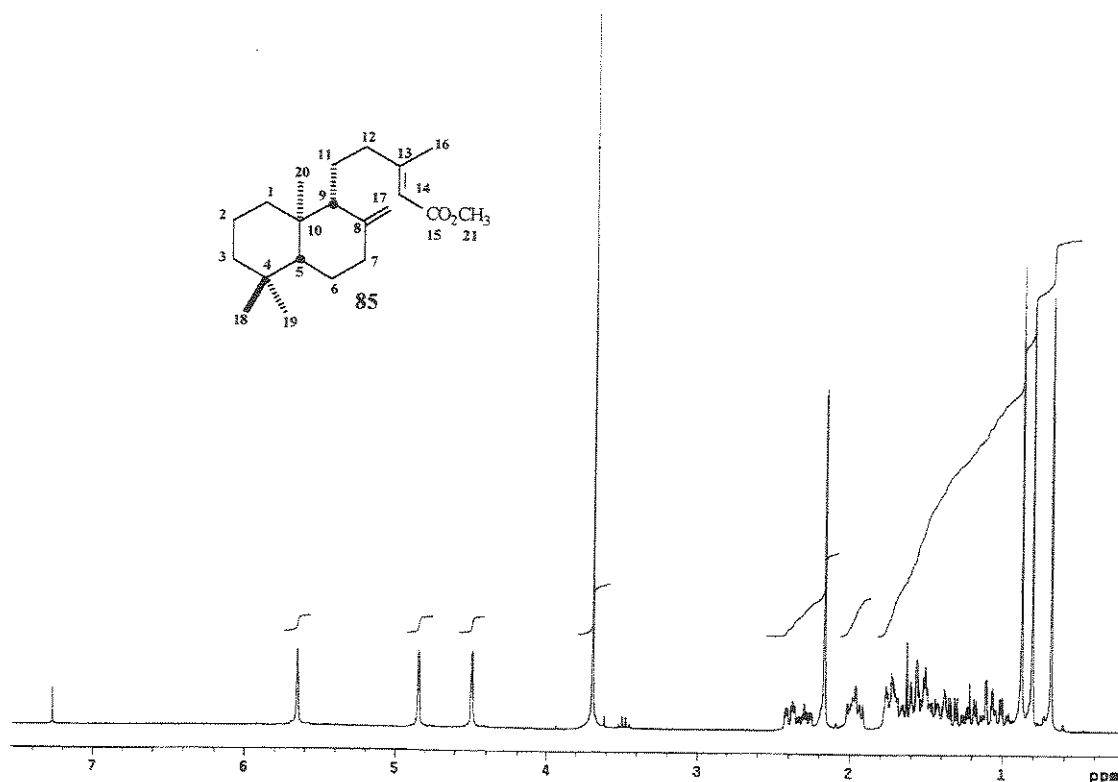


Aspecto físico: óleo amarelado.

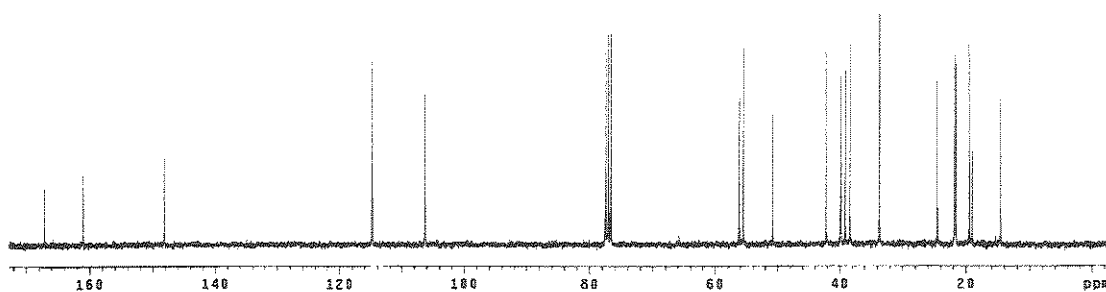
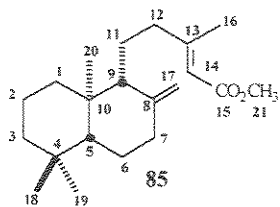
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 + TMS): δ 0,69 (3H, *s*, H-20), 0,81 (3H, *s*, H-19), 0,88 (3H, *s*, H-18), 2,17 (3H, *d*, $J = 1,47$, H-16), 3,69 (3H, *s*, H-21), 4,49 (1H, *m*, H-17), 4,84 (1H, *d*, $J = 1,1$, H-17),

5.65 (1H, *d*, $J = 1,1$, H-14).

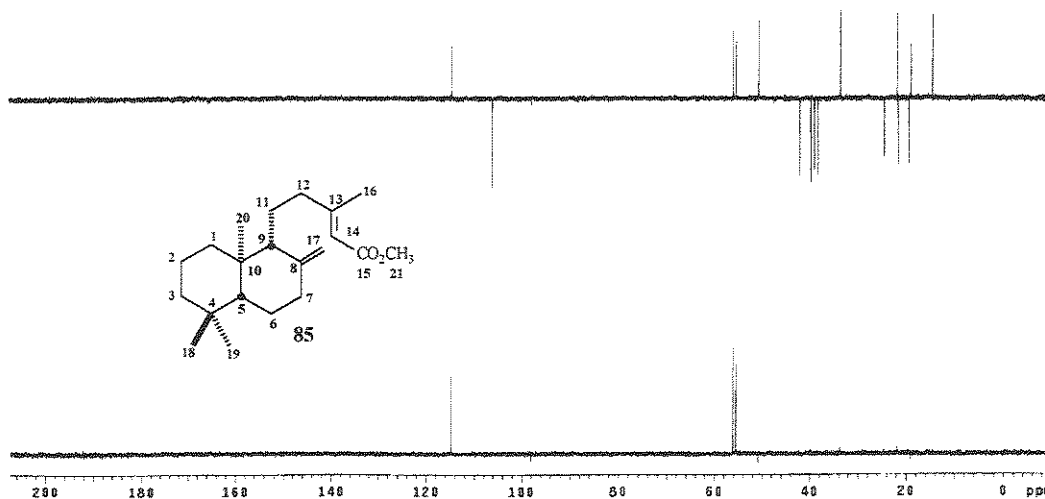
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 + TMS): δ 14,6 (CH_3 , C-20), 19,0 (CH_2 , C-2), 19,5 (CH_3 , C-16), 21,6 (CH_3 , C-19), 21,8 (CH_2 , C-11), 24,5 (CH_2 , C-6), 33,7 (C, C-4), 33,7 (CH_3 , C-18), 38,4 (CH_2 , C-7), 39,1 (CH_2 , C-1), 39,8 (C, C-10), 39,9 (CH_2 , C-12), 42,2 (CH_2 , C-3), 50,8 (CH_3 , C-21), 55,5 (CH, C-5), 56,2 (CH, C-9), 106,3 (CH_2 , C-17), 114,8 (CH, C-14), 148,2 (C, C-8), 161,0 (C, C-13), 167,1 (C, C-15).



E-089 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 85

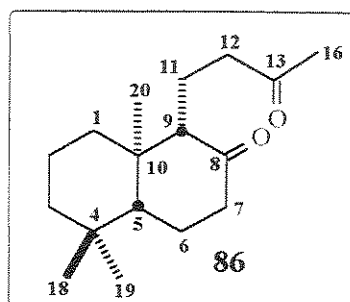


E-090- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 85



E-091 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 85

Composto 86 - 434,5 mg (1,37 mmol) de copalato de metila (**85**) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ anidro, esta solução foi resfriada a -78 °C e borbulhada um fluxo de ozônio durante 30 minutos. Após esse tempo, um fluxo de nitrogênio foi borbulhado durante 15 minutos para eliminar o excesso de ozônio, e então, foi adicionado 1,3054 g de trifenilfosfina e retirado do banho refrigerante. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. O solvente foi removido no rota-evaporador fornecendo um óleo amarelo, o qual foi cromatografado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente *n*-hexano:éter etílico (85:15). O produto **86** foi obtido com 54 % de rendimento (193,1 mg). CCD: R_f = 0,64 (eluente: *n*-hexano:éter etílico 6:4).



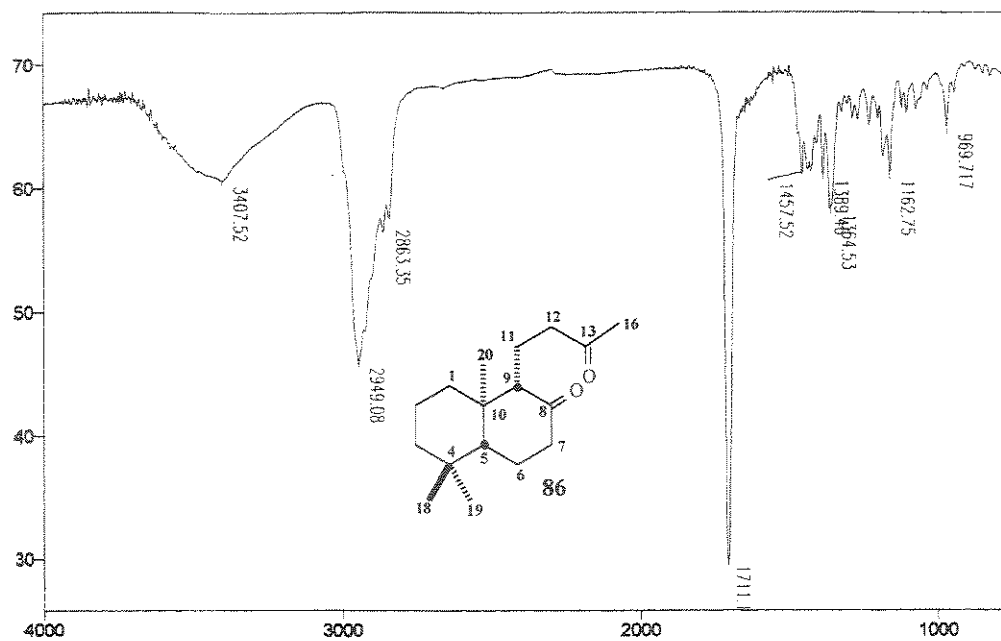
Aspecto físico: óleo incolor.

Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{25} = +8,6$ ($c = 1,77$, CH₂Cl₂).

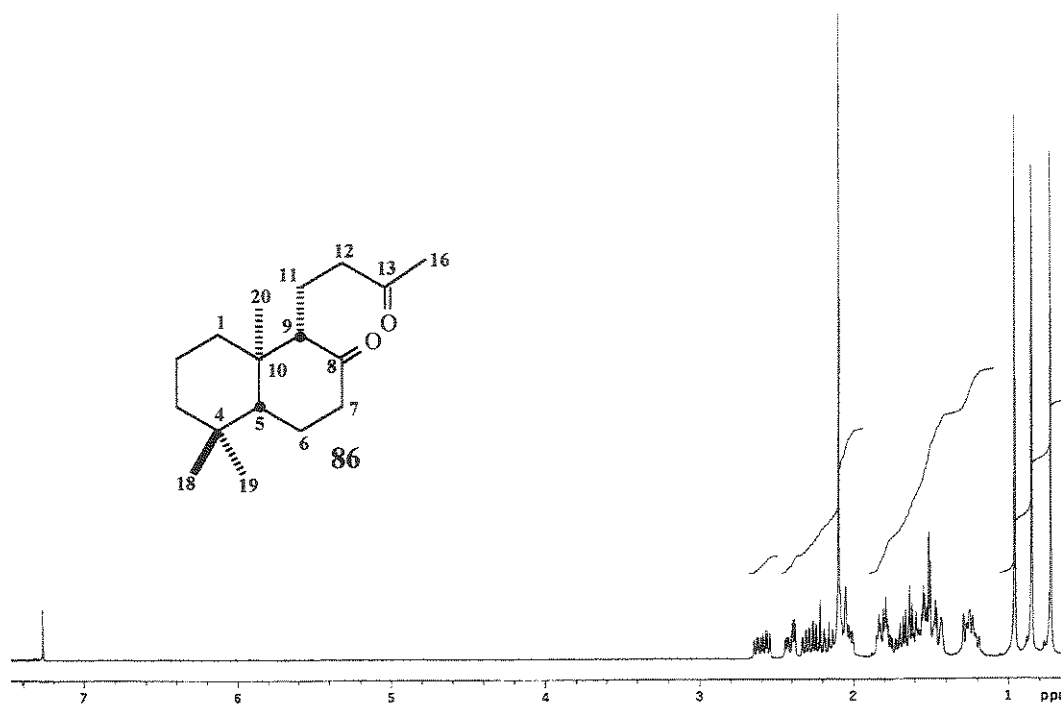
IV (filme), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2949, 2863, 1711, 1458, 1389, 1365, 1163, 970.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,73 (3H, *s*, H-20), 0,85 (3H, *s*, H-19), 0,96 (3H, *s*, H-18), 2,10 (3H, *s*, H-16).

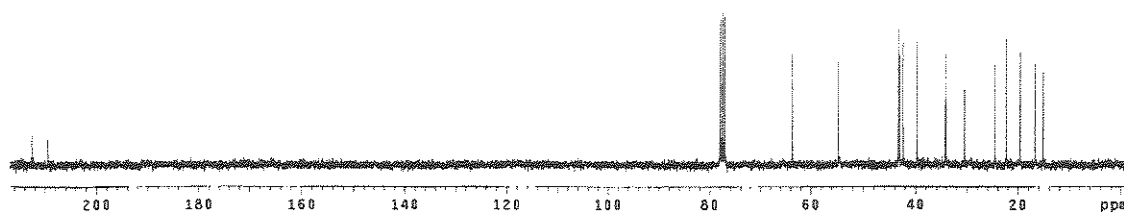
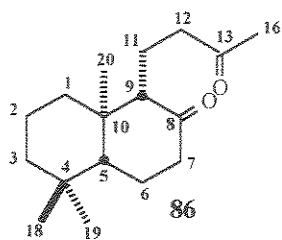
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃ + TMS): δ 15,2 (CH₃, C-20), 19,6 (CH₂, C-2), 22,3 (CH₃, C-19), 24,6 (CH₂, C-6), 26,2 (CH₂, C-11), 30,5 (CH₃, C-16), 34,1 (C, C-4), 34,3 (CH₃, C-18), 39,7 (CH₂, C-1), 42,4 (CH₂, C-3), 43,1 (CH₂, C-7), 43,2 (C, C-10), 43,3 (CH₂, C-12), 54,7 (CH, C-5), 63,7 (CH, C-9), 209,4 (C, C-13), 212,5 (C, C-8).



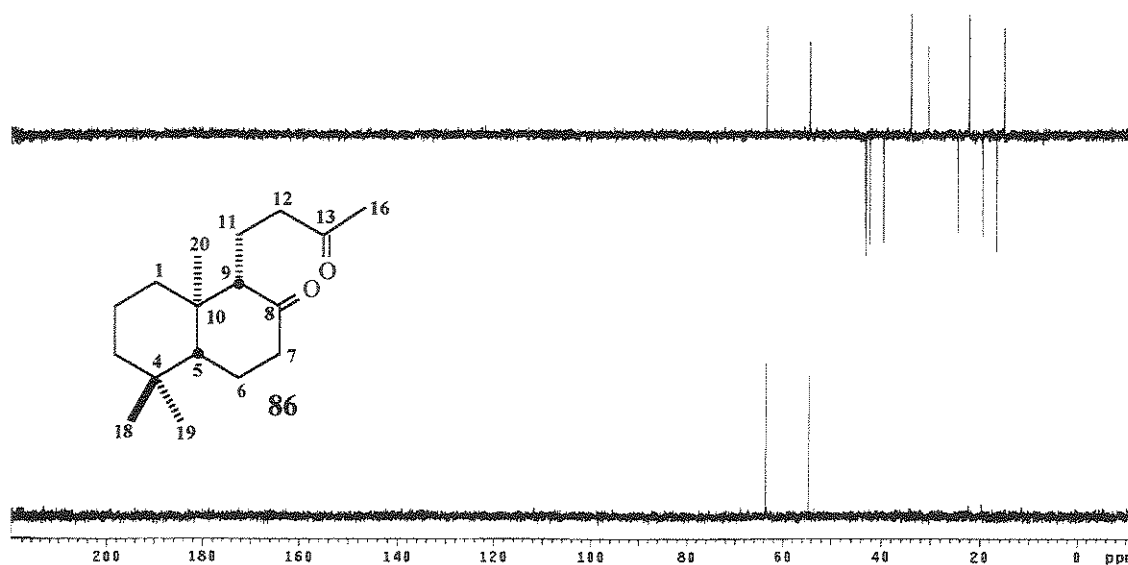
E-092 - Espectro de IV (Filme) do composto 86



E-093 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 86

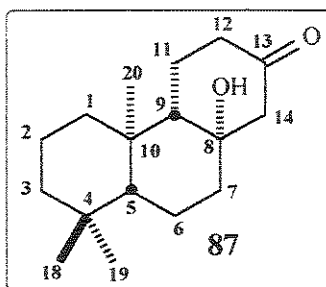


E-094- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 86



E-095 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 86

Composto 87 - 174,8 mg (0,66 mmol) de **86** foram dissolvidos em etanol absoluto (5 mL), resfriado a 0 °C e adicionado, gota-a-gota, com vigorosa agitação, uma solução de EtONa gerado *in situ* (49,8 mg de Na e 3,5 mL de EtOH absoluto) também resfriada a 0 °C. A mistura reacional foi deixada sob agitação à mesma temperatura e sob atmosfera de nitrogênio. Após duas horas de reação todo o material de partida tinha reagido e então, a mistura reacional foi diluída em água e extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fração de acetato de etila foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida até secar, fornecendo o composto **87** com 96% de rendimento (169 mg). CCD: R_f = 0,60 (eluente: *n*-hexano:éter etílico 6:4).



Aspecto físico: cristal incolor, p.f. = 212-216 °C.

Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{25} = -18,0$ (*c* = 0,5, CH₂Cl₂).

IV (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3439, 2949, 2918, 2846, 1726, 1686, 1460, 1440, 1383, 1296, 1223, 1191, 1162, 1074, 965, 922.

RMN ¹H (300MHz, Py-d₅): δ 0,89 (3H, *s*, H-20), 0,92 (3H, *s*, H-19), 1,20 (3H, *s*, H-18), 2,53 (1H, *d*, *J* = 6,6, H-14).

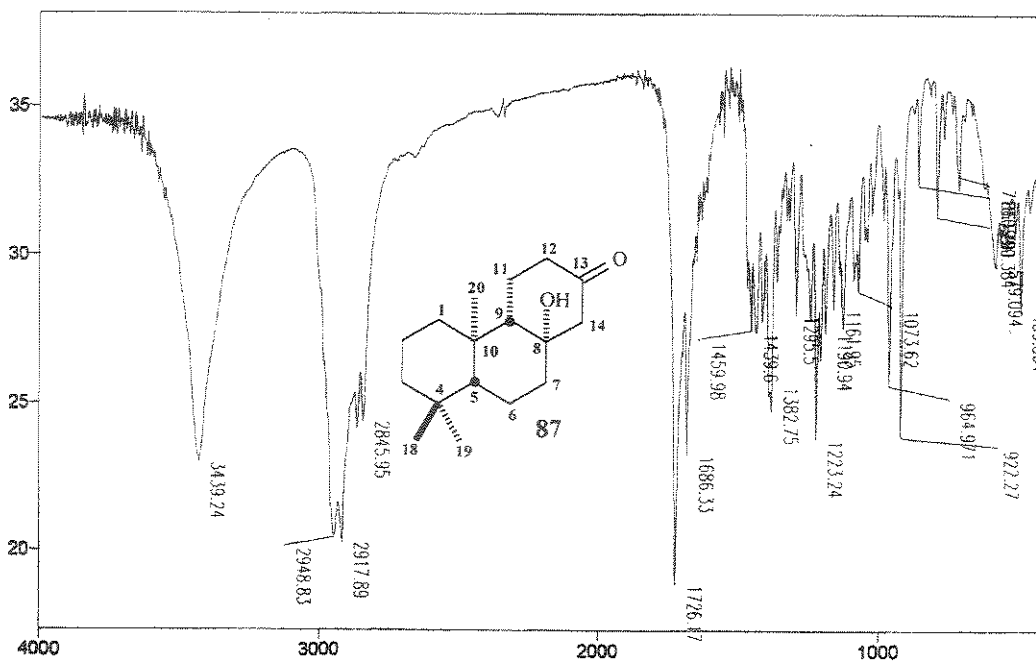
RMN ¹³C (75MHz, Py-d₅): δ 16,2 (CH₃, C-20), 19,0 (CH₂, C-2), 19,2 (CH₂, C-11), 22,3 (CH₂, C-6), 22,5 (CH₃, C-19), 30,3 (CH₃, C-18), 33,8 (C, C-4), 34,2 (C, C-10), 38,2 (CH₂, C-1), 40,5 (CH, C-7), 42,2 (CH₂, C-12), 42,6 (CH₂, C-3), 56,0 (CH, C-9), 56,5 (CH, C-5), 58,1 (CH, C-14), 74,9 (C, C-8), 210,1 (C, C-13).

Description: Maria Del Pilar KBr

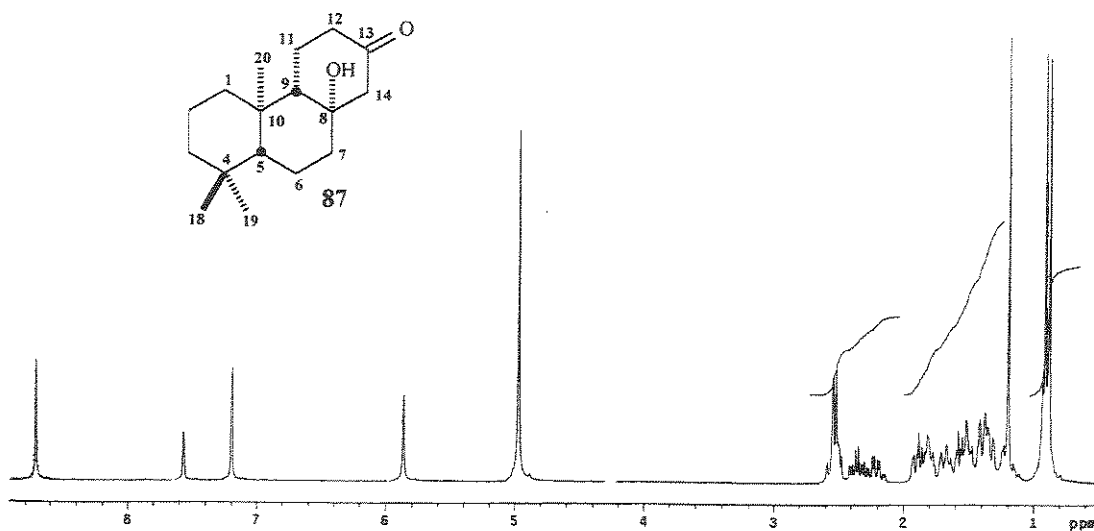
16

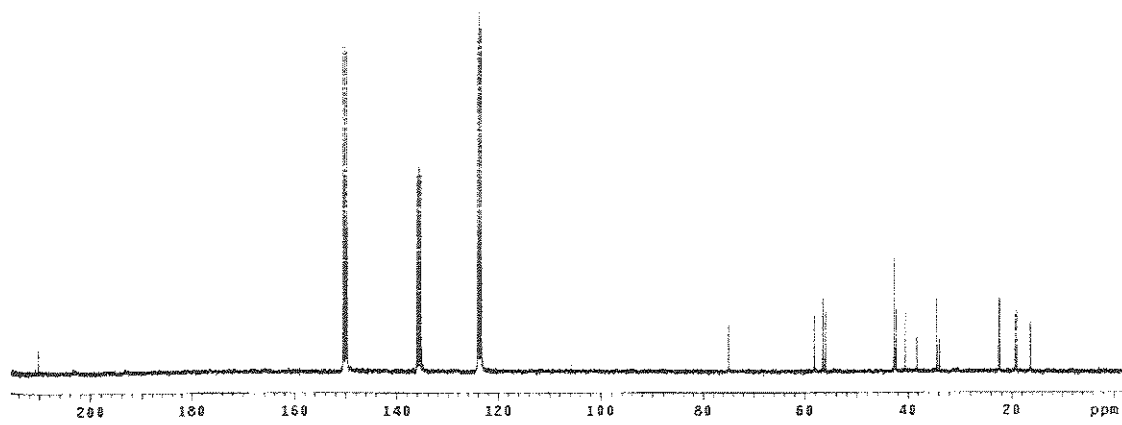
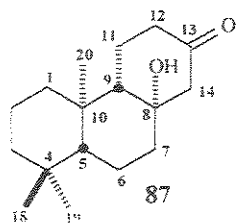
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

Apod = Cosine

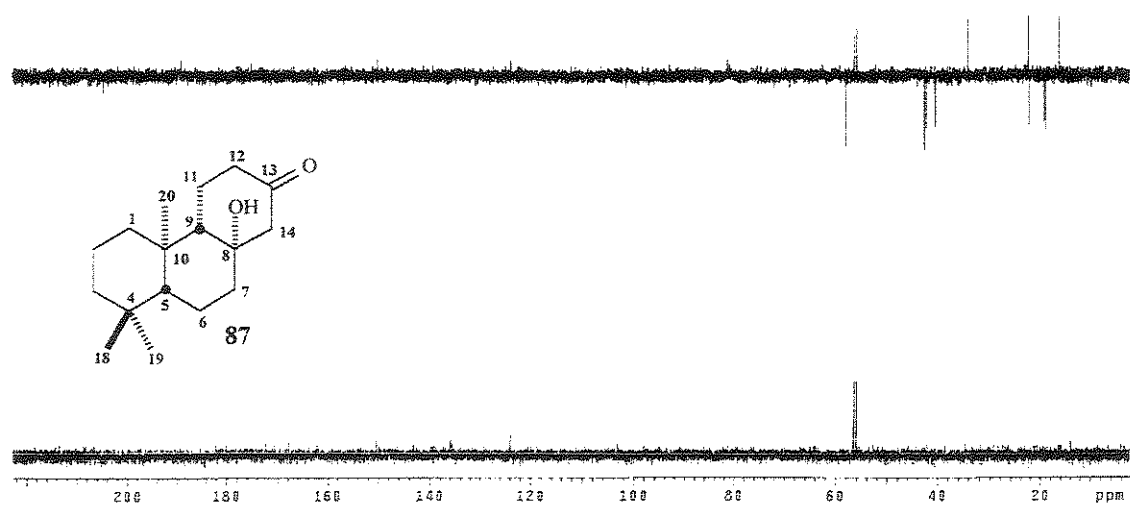


E-096 - Espectro de IV (KBr) do composto 87

E-097 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, Py-d₅) do composto 87

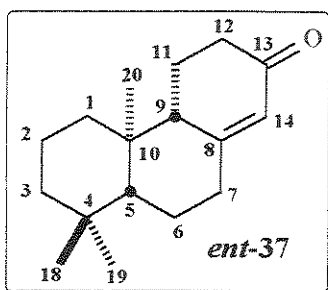


E-098- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, Py-d5) do composto 87



E-099 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, Py-d5) do composto 87

Composto *ent-37* - A uma mistura de 147,7 mg (0,56 mmol) de **87** dissolvidos em 12,2 mL de metanol absoluto foi adicionada, com vigorosa agitação, uma solução de MeONa gerado *in situ* (14,7 mg de Na e 7,7 mL de MeOH absoluto). A mistura reacional foi deixada em refluxo sob atmosfera de nitrogênio. Após cinco horas de reação todo o material de partida tinha reagido e então, a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂, lavada com HCl 2N até a neutralidade, seca com MgSO₄ anidro e evaporado o solvente a vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com éter de petróleo:éter etílico 96:4, fornecendo cristais incolores do composto *ent-37* (74 mg) com 54 % de rendimento. CCD: R_f = 0,46 (eluente: *n*-hexano:éter etílico 6:4).



Aspecto físico: cristal incolor, p.f. = 64-66 °C.

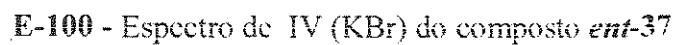
Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{25} = -21,0$ (c = 0,2, CH₂Cl₂).

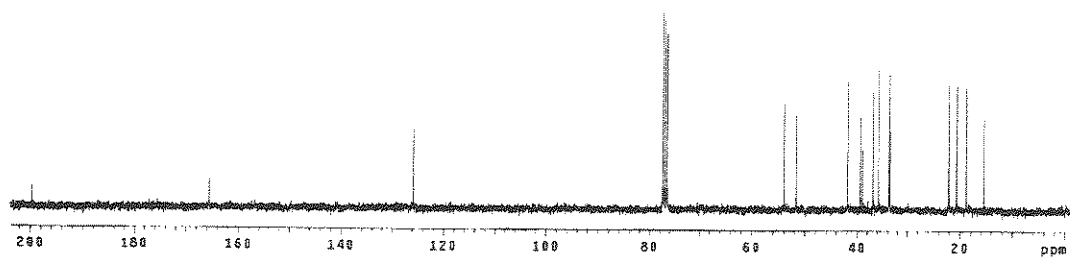
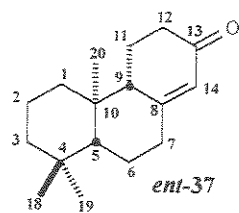
IV (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2939, 2913, 2851, 1670, 1618, 1455, 1367, 1331, 1262, 1202, 1151, 981, 955.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,81 (3H, s, H-20), 0,89 (3H, s, H-19), 0,94 (3H, s, H-18), 5,88 (1H, t, J = 1,8, H-14).

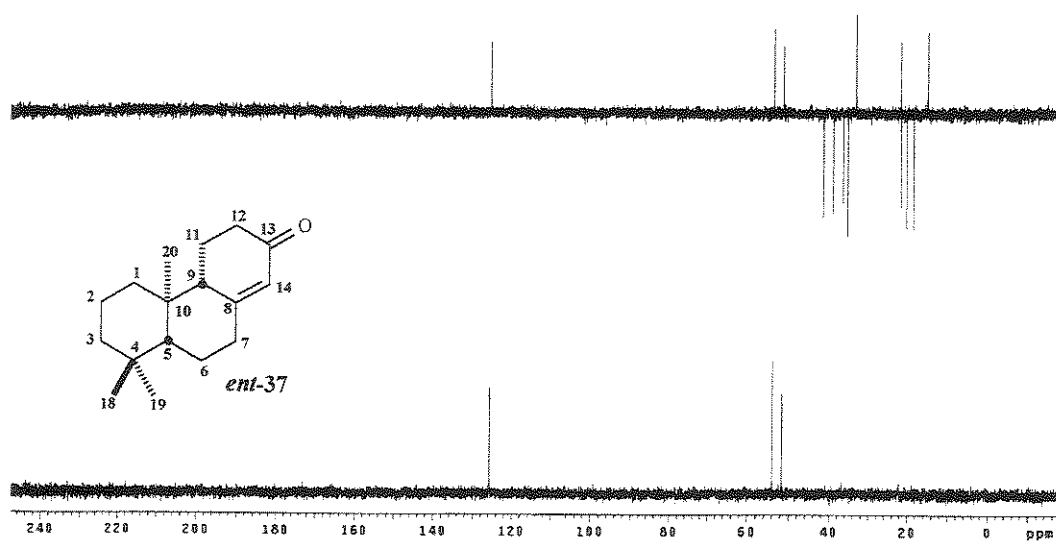
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃ + TMS): δ 15,4 (CH₃, C-20), 18,9 (CH₂, C-2), 20,6 (CH₂, C-11), 22,1 (CH₂, C-6), 22,2 (CH₃, C-19), 33,5 (C, C-4), 33,7 (CH₃, C-18), 35,7 (CH, C-7), 36,9 (CH₂, C-12), 39,0 (C, C-10), 39,4 (CH₂, C-1), 41,8 (CH₂, C-3), 51,7 (CH, C-9), 54,0 (CH, C-5), 125,8 (CH, C-14), 165,6 (C, C-8), 199,7 (C, C-13).

Apod = Cosine



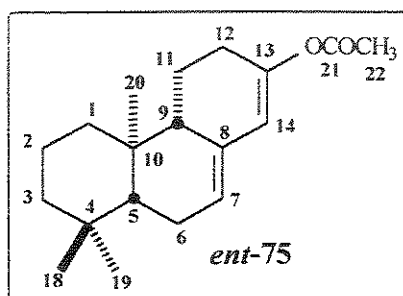


E-102- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto *ent*-37



E-103 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto *ent*-37

Composto *ent*-75 – Em um balão de 10 mL equipado com barra magnética e condensador sob atmosfera de nitrogênio foi colocado 51,6 mg (0,21 mmol) da enona *ent*-37. Em seguida foram acrescentados 1,11 mL de Ac₂O seco e 0,45 mL de AcCl recentemente destilado. Por último foram adicionadas 50 µL de piridina seca. Então a reação foi agitada e aquecida até refluxo por 3h e 30 minutos. O anidrido acético e o cloreto de acetila foram removidos por destilação sob pressão reduzida e o resíduo escuro foi cromatografado em uma coluna de sílica gel usando como eluente éter de petróleo:acetato de etila (95:5), fornecendo o dienil acetato *ent*-75 como um óleo amarelado (39,8 mg) com 66% de rendimento. R_f = 0,73 (éter de petróleo:acetato de etila 9,5:0,5).



Aspecto físico: óleo amarelado.

Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{25} = +13,0$ ($c = 0,1$, CH₂Cl₂).

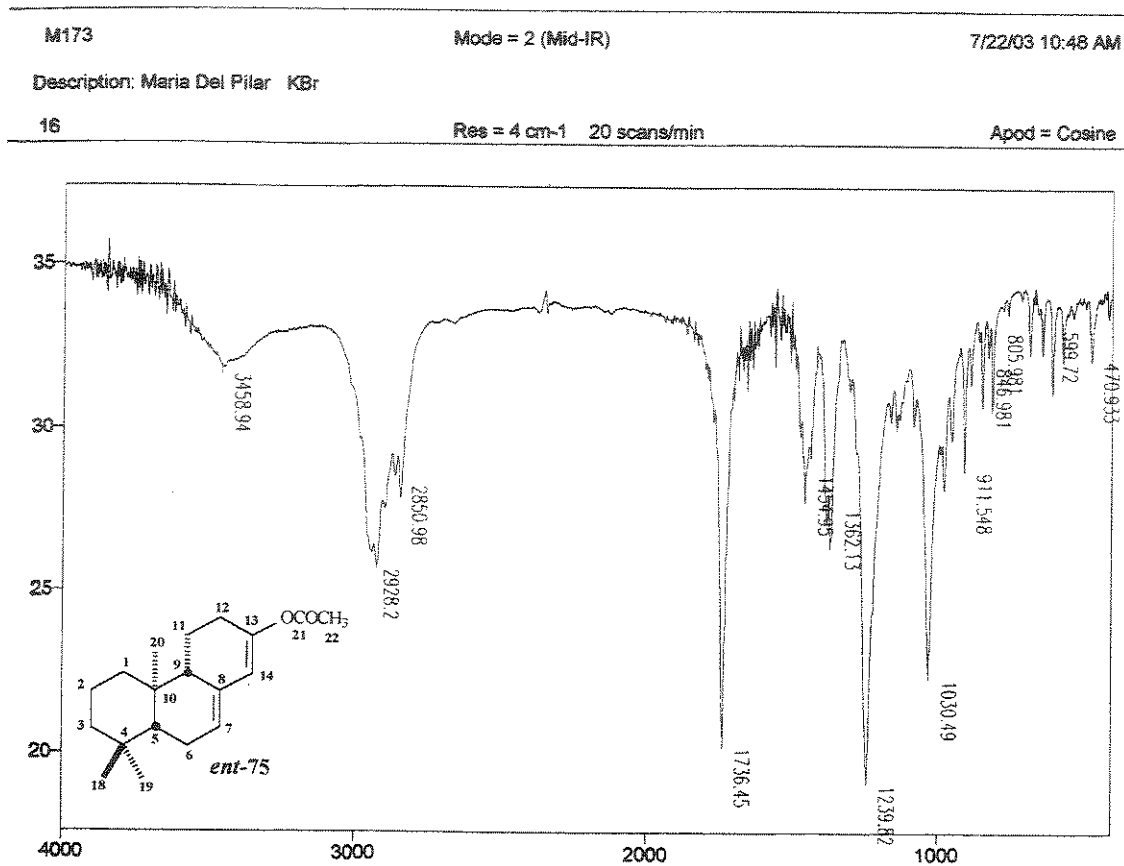
IV (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2928, 2851, 1736, 1455, 1362, 1240, 1030, 912.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,81 (3H, *s*, H-20), 0,88 (3H, *s*, H-19), 0,93 (3H, *s*, H-18), 2,14 (3H, *s*, H-22), 2,40 (1H, *tl*, $J = 13,6$, H-12 α), 5,50 (1H, *m*, H-7), 5,75 (1H, *d*, $J = 2,2$, H-14).

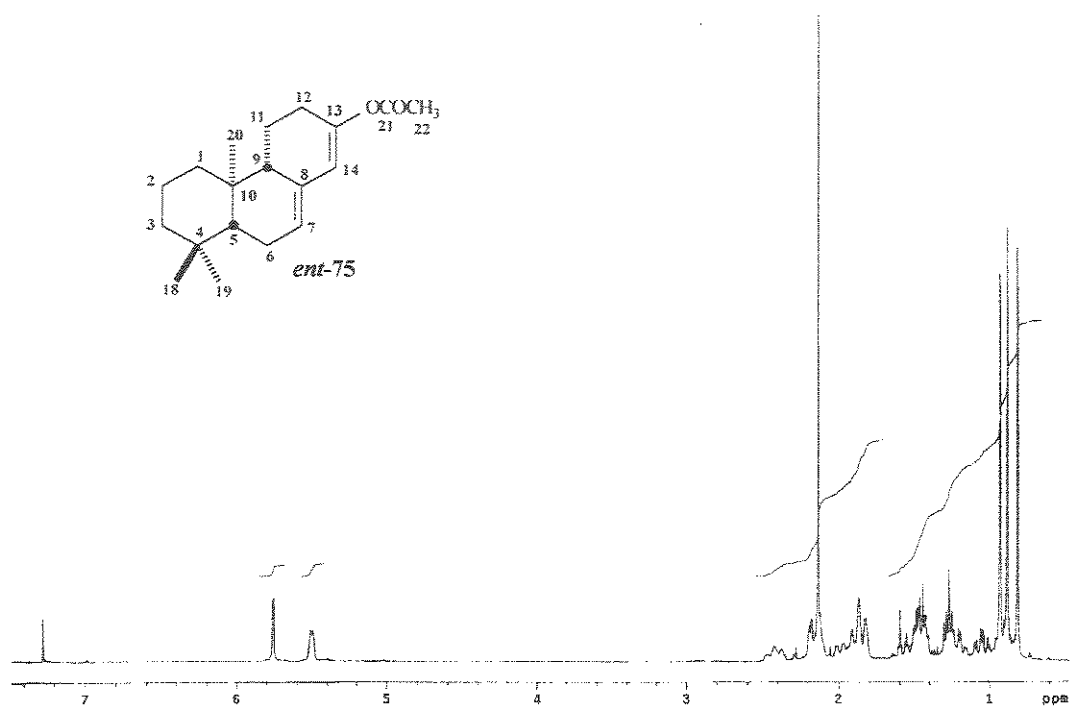
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃ + TMS): δ 13,8 (CH₃, C-20), 18,9 (CH₂, C-2), 21,2 (CH₃, C-22), 22,0 (CH₃, C-19), 22,4 (CH₂, C-11), 24,2 (CH₂, C-6), 28,3 (CH₂, C-12), 33,0 (C, C-4), 33,4 (CH₃, C-18), 35,0 (C, C-10), 39,4 (CH₂, C-1), 42,4 (CH₂, C-3), 49,7 (CH, C-9), 50,2 (CH, C-5), 117,9 (CH, C-14), 124,1 (CH, C-7), 132,7* (C, C-13), 148,5* (C, C-8), 169,1 (C, C-21).

* valores intercambiáveis

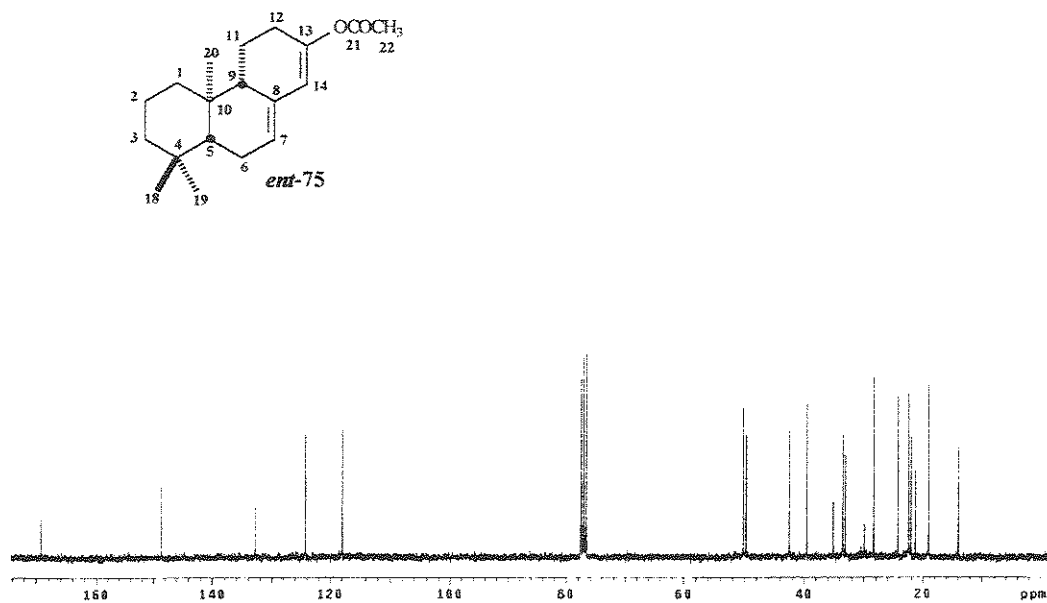
EM (70 eV) m/z (%): ausente (M^+), 244 (10), 230 (100), 215 (66), 187 (17), 159 (21), 145 (60), 137 (34), 121 (34), 106 (68), 91 (40), 81 (26), 69 (29), 55 (30).



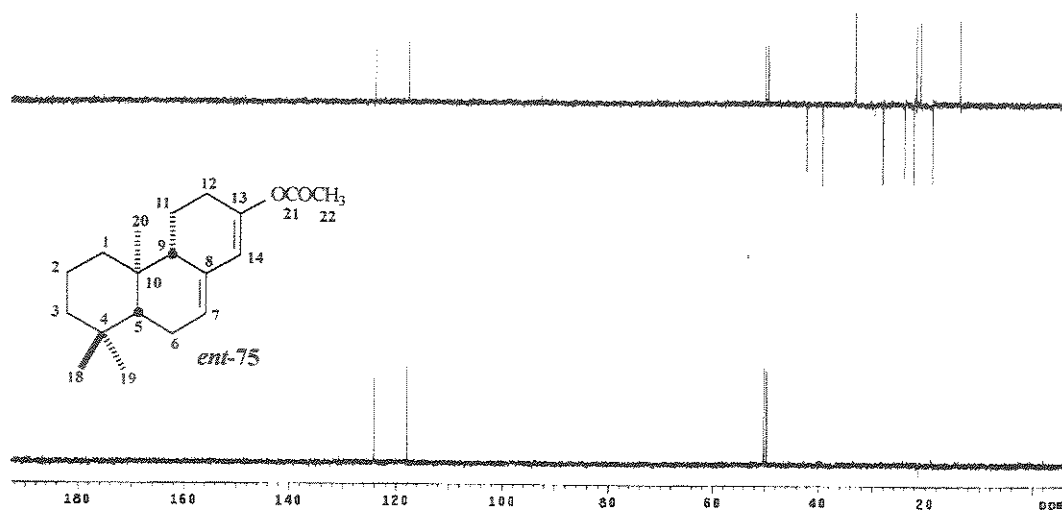
E-104 - Espectro de IV (KBr) do composto *ent-75*



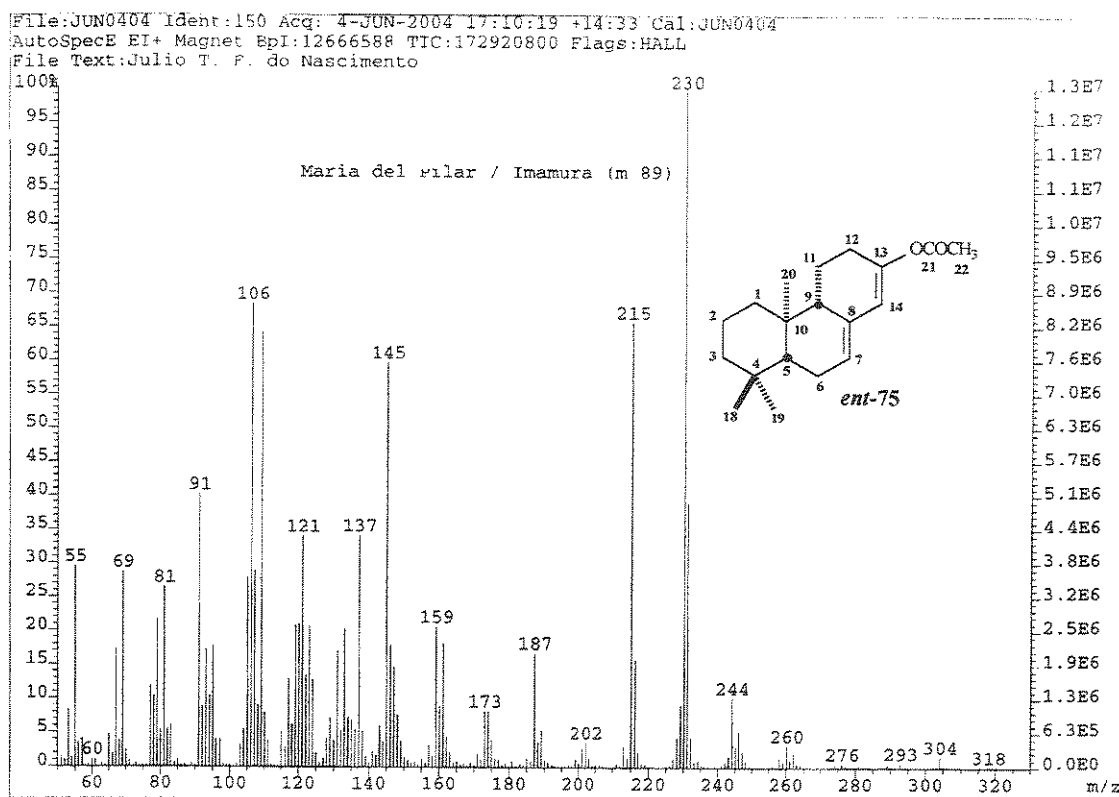
E-105 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto *ent*-75



E-106- Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto *ent*-75



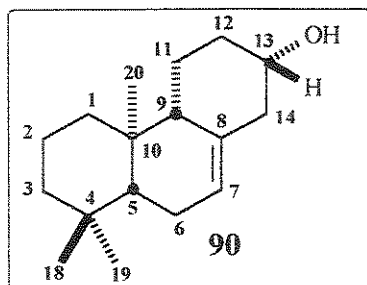
E-107 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto *ent*-75



E-108 - Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto *ent*-75

Compostos 90 e 91 - 39,8 mg (0,13 mmol) do composto *ent*-75 foram dissolvidos em 4 mL de EtOH e 1 mL de dioxano, resfriados a 0 °C e em seguida foi adicionada, gota-a-gota, uma solução de NaBH₄ (31,62 mg) dissolvido em EtOH (3,3 mL) e água (0,8 mL). O banho da reação foi mantido entre 1-5 °C. Após 3 horas de reação verificou-se, por CCD, que todo o material de partida havia reagido. O excesso de NaBH₄ foi destruído com solução de HCl 5%. O produto foi extraído em acetato de etila e logo lavado com água, solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob vácuo. O produto bruto foi então purificado por cromatografia por coluna de sílica gel usando como sistema de eluição o éter de petróleo: éter etílico (80:20), obtendo-se 4,3 mg do álcool **90** e 28 mg do álcool **91** como sólidos incolores com rendimento de 94 % na proporção de 1:7, respectivamente.

Rf₉₀ = 0,47 (éter de petróleo/éter etílico 8:2). Rf₉₁ = 0,37 (éter de petróleo/éter etílico 8:2).

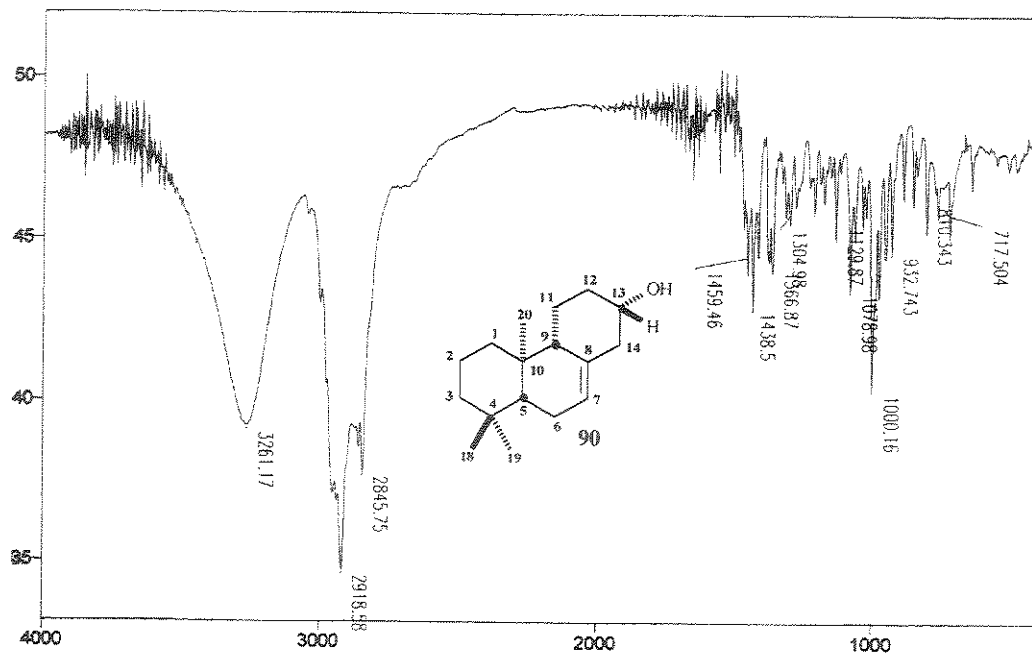


Aspecto físico: sólido branco, p.f. = 140 °C.

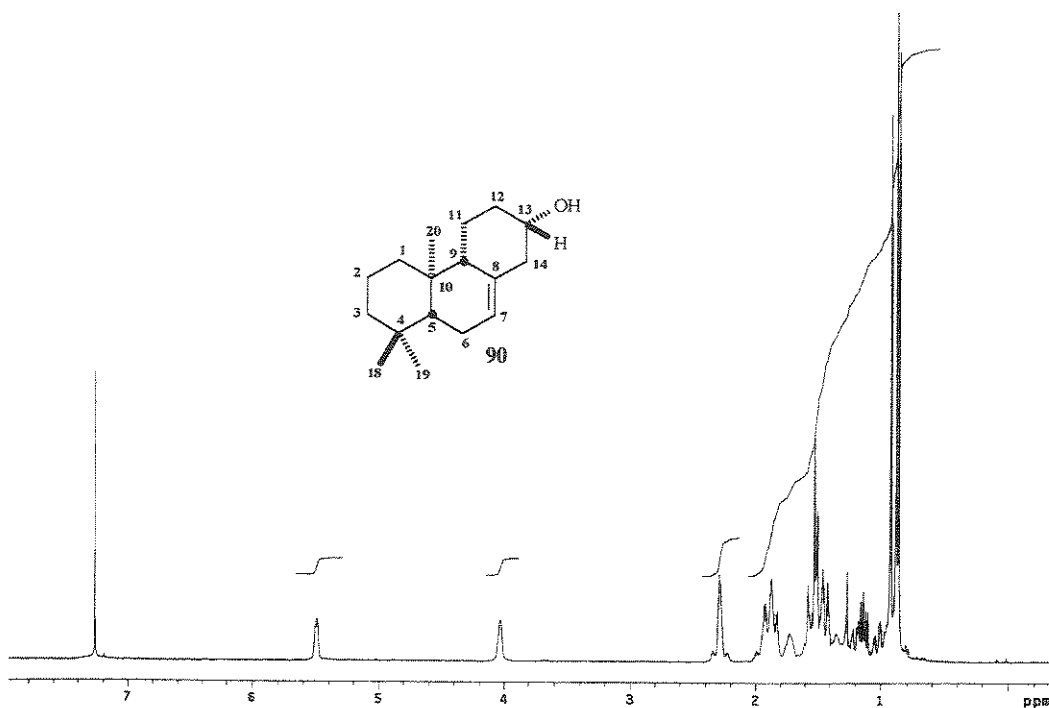
Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{25} = +13,0$ (c = 0,4, CH₂Cl₂).

IV (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3261, 2919, 2846, 1459, 1439, 1367, 1305, 1130, 1079, 1000, 933.

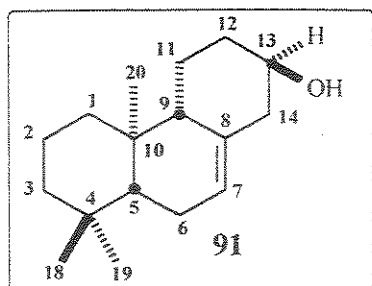
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃ + TMS): δ 0,87 (3H, s, H-20), 0,88 (3H, s, H-19), 0,93 (3H, s, H-18), 2,29 (1H, *dl*, J = 2,6, H-13), 4,00 (1H, *sl*, H-13), 5,5 (1H, *m*, H-7).



E-109 - Espectro de IV (KBr) do composto 90



E-110 - Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + TMS) do composto 90



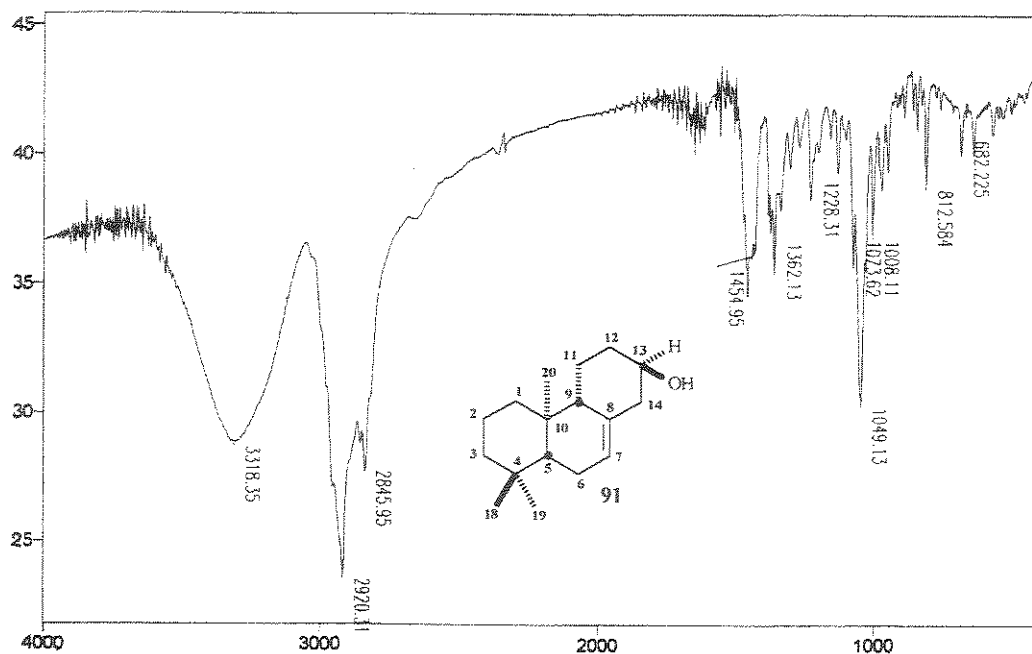
Aspecto físico: sólido branco, p.f. = 113-114 °C.

Rotação óptica relativa: $[\alpha]_D^{25} = +11,8$ ($c = 0,6$, CH_2Cl_2).

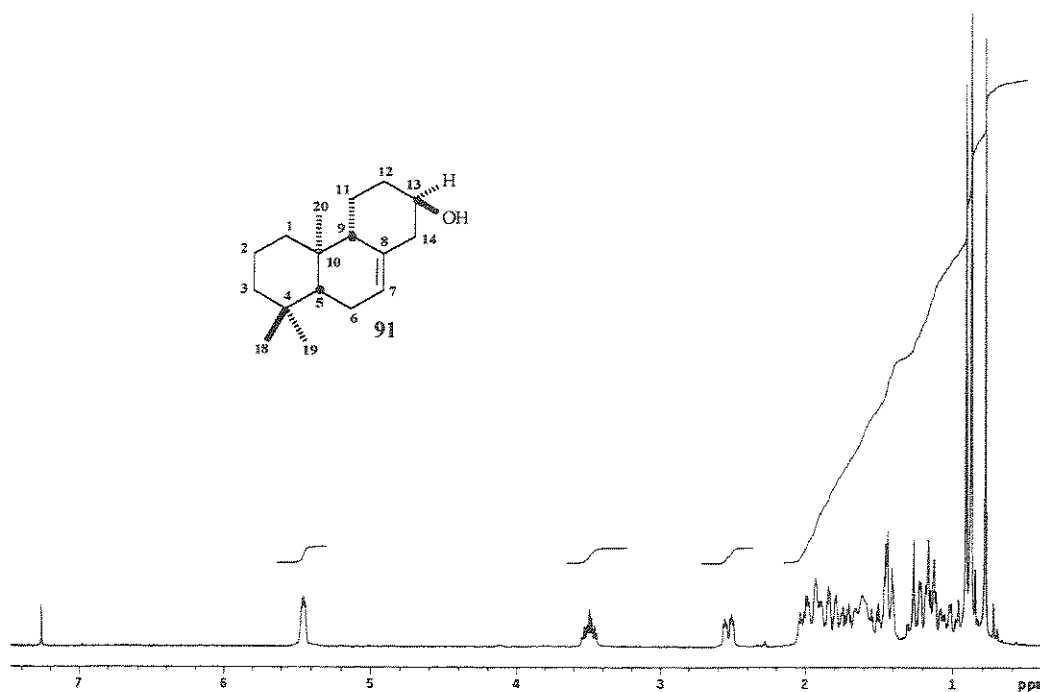
IV (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3318, 2920, 2846, 1455, 1362, 1228, 1074, 1049, 1074, 1008, 813.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 + TMS): δ 0,78 (3H, *s*, H-20), 0,87 (3H, *s*, H-19), 0,91 (3H, *s*, H-18), 2,53 (1H, dq, $J = 13,3$ e $2,7$, H-14a), 3,49 (1H, *m*, H-13), 5,45 (1H, *m*, H-7)

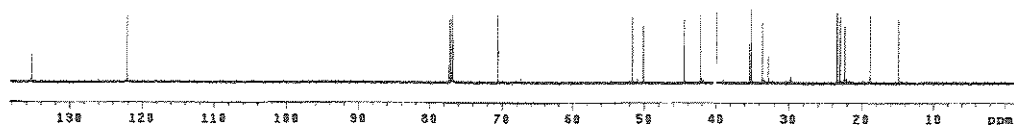
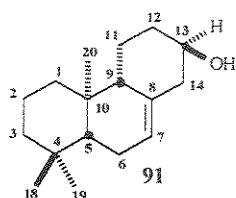
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 + TMS): δ 14,9 (CH_3 , C-20), 18,8 (CH_3 , C-2), 22,3 (CH_3 , C-19), 22,9 (CH_2 , C-11), 23,4 (CH_2 , C-6), 32,8 (C, C-4), 33,6 (CH_3 , C-18), 35,1 (CH_2 , C-12), 35,3 (C, C-10), 39,9 (CH_2 , C-1), 42,2 (CH_2 , C-3), 44,5 (CH_2 , C-14), 50,1 (CH, C-5), 51,6 (CH, C-9), 70,6 (C, C-13), 122,0 (CH, C-7), 135,3 (C, C-8).



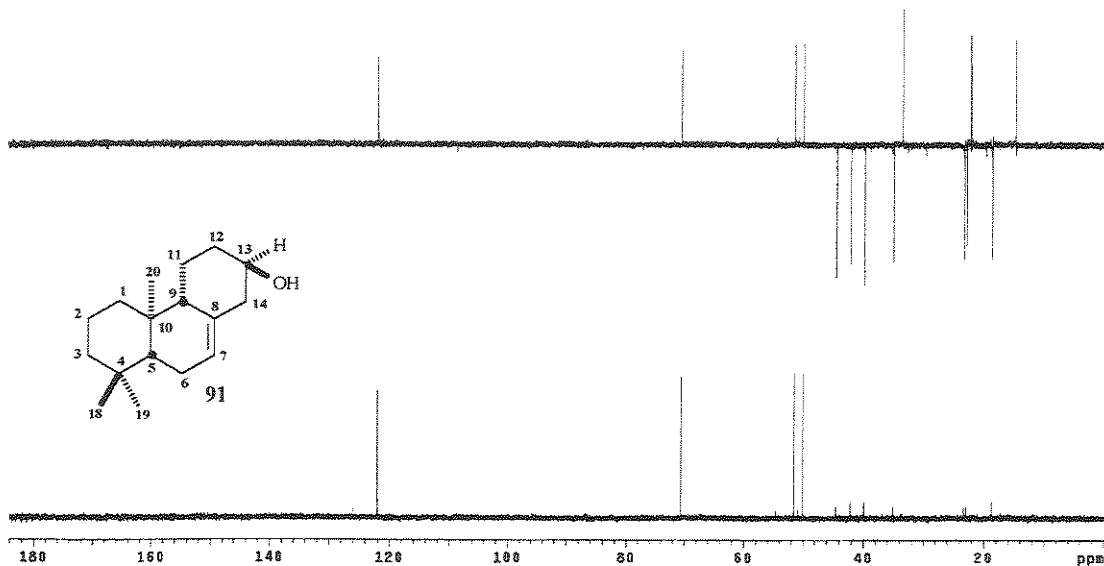
E-111 - Espectro de IV (KBr) do composto 91



E-112 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 91

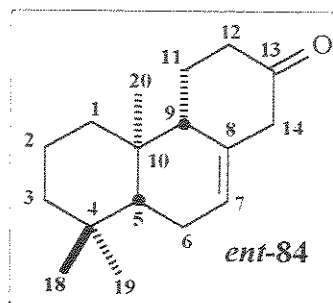


E-113 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto



E-114 - Espectro DEPT 90° e 135° (75 MHz, CDCl_3 + TMS) do composto 91

Composto *ent*-84 – O composto *ent*-84 foi obtido em apenas um dos quatro procedimentos utilizados e que estão descritos a seguir.



ATRAVÉS DA DESCONJUGAÇÃO DA ENONA *ent*-37

Primeiro procedimento: Em um balão de 10 mL, uma mistura de 1 equivalente (16,2 mg ; 0,07 mmol) da enona *ent*-37 e 12,5 equivalentes (46,29 mg) de KOH em 4mL de DME foram agitados à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi monitorada por CCD e observado que, aparentemente, o material de partida não havia reagido. Então, foi acrescentada gota-a-gota CH₃COOH 10% até pH neutro. Em seguida, foram adicionados NaHCO₃ 10%. O produto de reação foi extraído com éter etílico e seco com MgSO₄. O produto bruto foi analisado por RMN ¹H e resultou ser a enona *ent*-37 e não o produto esperado.

Segundo procedimento: Este procedimento foi semelhante ao primeiro mas desta vez deixamos reagir a enona *ent*-37 por 12 horas. Após esse tempo observamos a decomposição da enona *ent*-37.

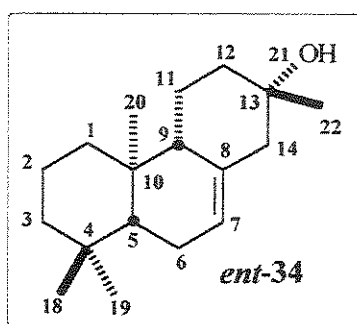
ATRAVÉS DA OXIDAÇÃO DA MISTURA DOS ÁLCOOIS 90 E 91

Terceiro procedimento: Em um balão de duas bocas equipado com barra magnética e sob atmosfera de nitrogênio foram acrescentados 23,6 mg (0,1 mmol) da mistura dos álcoois 90 e 91 dissolvidos em 4,5 mL de CH₂Cl₂

anidro. Em seguida, foram acrescentadas 16,7 mg de peneira molecular ativada 3-5 Å e foram adicionados 16,7 mg de NMO. Deixou-se agitando até dissolver o NMO, e em seguida, acrescentou-se uma pitada do catalisador TPAP. A mistura foi agitada por 30 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a mistura foi filtrada em uma coluna de sílica gel e Celite e lavada com *n*-hexano-éter etílico (60:40). O solvente foi evaporado e o produto resultante foi analisado por RMN¹H.

Quarto procedimento: Em um balão de 50 mL contendo barra magnética, foi adicionada uma solução de 108,6 mg (0,44 mmol) da mistura dos álcoois **90** e **91** em 17,5 mL de CH₂Cl₂. A essa solução, sob agitação, foram acrescentados 1,5823 g de PCC suportada em alumina neutra e 0,1624 g de Celite e a mistura foi mantida em agitação por uma hora e meia à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi filtrada em coluna de sílica gel com éter de petróleo:acetato de etila (80:20). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida sem aquecimento. A cetona *ent*-**84** não foi purificada.

Composto *ent*-34 – A preparação do composto *ent*-**34** foi testada usando quatro procedimentos que estão descritos a seguir.



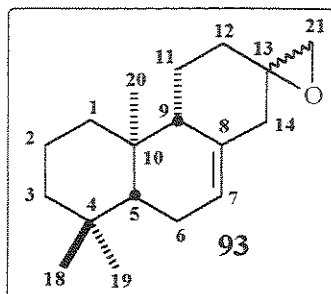
Primeiro procedimento: Em um balão, de duas bocas, equipado com barra magnética e sob atmosfera de nitrogênio foram acrescentados 109 mg da

cetona **88**, recentemente preparada, dissolvida em 8 mL de THF seco. Em seguida foram adicionados 1,5 equivalentes do MeMgI, preparado *in situ*. A reação foi deixada reagir à temperatura ambiente por 4 horas. Após esse tempo, foi acrescentado NH₄Cl (solução saturada) e a manipulação da reação resultou na enona **ent-37**.

Segundo procedimento: Este procedimento foi semelhante ao primeiro, mas desta vez a reação foi realizada a -78 °C. Novamente obtivemos, após manipulação da reação, a enona **ent-37**.

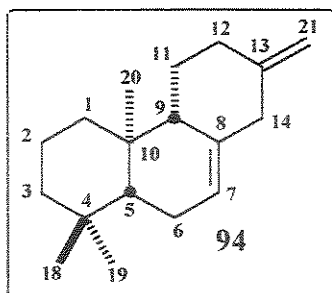
Terceiro procedimento: Este procedimento foi semelhante ao segundo, mas desta vez a reação foi realizada com outro reagente alquilante. Foi usado o CH₃Li em lugar do CH₃MgI. Novamente obtivemos, após manipulação da reação, a enona **ent-37**.

Quarto procedimento: Este procedimento foi semelhante ao terceiro, mas na reação foi acrescentado o CeCl₃ anidro. Novamente obtivemos, após manipulação da reação, a enona **ent-37**.



Composto 93 – Em um balão de 50 mL equipado com barra magnética e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 113,2 mg (0,55 mmol) de iodeto de trimetilssulfônio (1,4 equivalentes) e 5mL de THF seco. A mistura foi agitada e colocada em um banho de gelo e então, adicionou-se 0,32 mL de *n*-butil lítio (1,5M). Após 5 minutos de reação foram adicionados 98,8 mg (0,4 mmol) da cetona **88** diluída em 2 mL de THF. A agitação foi mantida durante 30

minutos em banho de gelo e 1 hora à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD e observou-se que o material de partida não havia reagido. O solvente foi removido em um rota-evaporador. O produto bruto obtido foi extraído com *n*-hexano após a adição de 5 mL de H₂O no balão. O produto bruto foi analisado por RMN ¹H. No espectro foi observado apenas sinais da enona *ent*-37.



Composto 94 – Em um balão de 25 mL equipado com barra magnética e sob atmosfera de nitrogênio foram colocados 251 mg de Zn em pó ativado³⁵, 2,1 mL de THF seco e 84 μL de dibrometano. A mistura sob agitação foi resfriada a – 40 °C e então, adicionou-se gota-a-gota 0,11 mL (0,61 mmol) de TiCl₄. O banho foi removido e a mistura permaneceu sob agitação a 5 °C por 3 dias. Após esse período, a reação foi colocada em banho de gelo (0 °C) e adicionou-se 1 mL de CH₂Cl₂. Em seguida foi acrescentada, no balão de reação, uma solução preparada com 149 mg (0,61 mmol) da cetona **88** em 1 mL de CH₂Cl₂. O banho foi removido e a reação permaneceu sob agitação por 3 horas. A reação foi monitorada por CCD e observado a formação de vários compostos. A mistura foi diluída com 5 mL de pentano e adicionaram-se cuidadosamente 2 mL de solução de NaHCO₃ saturada. A fase orgânica foi transferida para um erlenmeyer e o resíduo foi lavado com pentano. As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e evaporado o solvente em um rota-evaporador. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente éter de petróleo. Conseguiu-se purificar 2 mg de um composto que foi tentativamente caracterizado pelo seu espectro de RMN ¹H como sendo a olefina **94**.

Capítulo V

Bibliografia

1. Vogelgsang, S.; Abou-Mansour, E.; Guerin, P.; Hoballah M.E.; Turlings, T.; Tabacchi, R. "The NCCR Plant Survival at the University of Neuchâtel – The Role of Chemistry in an Interdisciplinary Swiss Research Network." *Chimia* **2003**, *57*, 630-633.
2. Paterson, I.; Florence, G.J. "The Development of a Practical Total Synthesis of Discodermolide, a Promising Microtubule-Stabilizing Anticancer Agent." *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2193-2208.
3. Nicolaou, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*. VCH Publishers, New York, 1996. 821p.
4. Smit, W.A.; Bochkov, A.F.; Caple, R. *Organic Synthesis: The Science behind the art*. The Royal Society of Chemistry, UK, 1998. 477p.
5. Thomson, R.H. *The Chemistry of Natural Products*. 2^a. Ed., Chapman & Hall, Capítulo 3, 1993. 106-128.
6. a) Holton, R.A.; Kim, H.B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R.J.; Boatman, P.D.; Shindo, M.; Smith, C.C.; Kim, S.C.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.L.; Vu, P.; Tang, S.H.; Zhang, P.S.; Murthi, K.K.; Gentile, L.N.; Liu, J.H. "First Total Synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D Rings." *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600 b) Nicolaou, K.C.; Claiborne, C.F.; Nantermet, P.G.; Couladouros, E.A.; Sorensen, E.J. "Synthesis of Novel Taxoids." *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591-1592.

7. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A.C.; García, A.B.; Giménez-Saiz, C. "Synthetic studies on the preparation of oxygenated spongiane diterpenes from carvone." *Tetrahedron* **2003**, 59, 9523.
8. Newman, A. A. *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*. Academic Press, London, 1972. 449p.
9. Dados fornecidos pela Indústria Química Carbomafra. Curitiba, Paraná.
10. Ikan, R. *Natural Product: A laboratory guide*. 2^a Ed. Academic Press, 1991. 316p.
11. Halbrook, N. J.; Lawrence, R. V. "The Isolation of Dehydroabietic Acid from Disproportionated Rosin." *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4246-4247.
12. Okawara, H.; Nakai, H.; Ohno, M. "Synthesis of (-)-Warburganal and 4 α -methoxycarbonyl Congener from l-Abietic Acid." *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1087-1090.
13. Koyama, H.; Kaku, Y.; Ohno, M. "Synthesis of (-)-Ambrox from l-Abietic Acid." *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2863-2866.
14. Cambie, R.C.; Franich, R.A.; Larsen, D.; Rutledge, P.S.; Ryan, G.R.; Woodgate, P.D. "Potential Ambergris Odorants from Abietic Acid." *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 21-46.
15. Presser, A.; Pötschger, I.; Haslinger, E.; Hübner, A. "Synthetic Transformations of Abietic Acid V: Structure Modification and Ozonization." *Monatsh. Chem.* **2002**, 133, 231-239.
16. Arnó, M.; González, M.A.; Zaragozá, R.J. "Synthesis of C-17-Functionalized Spongiane Diterpenes: Diastereoselective Synthesis of (-)-Spongian-16-oxo-17-al, (-)-Acetyldendrillol-1, and (-)-Aplyroseol-14." *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1242-1251.

17. Geiwiz, J.; Haslinger, E. "Stereoselective Partial Synthesis of (+)-Pisiferic Acid." *Helv. Chim. Acta.* **1995**, 78, 818-832.
18. Haslinger, E.; Seebacher, W.; Weis, R. "Synthesis of Diterpene Glycosides." *Monatsh. Chem.* **1997**, 128, 1009-1017.
19. Esteves, M.A.; Narender, N.; Marcelo-Curto, M.J.; Gigante, B. "Synthetic Derivatives of Abietic Acid with Radical Scavenging Activity." *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 761-766.
20. a) Corrêa, P.M. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas*. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 1984, vol.2, pp. 370-375. b) Mahajan, J.R.; Ferreira, G.A.Y. "New Diterpenoids from copaiba oil." *An. Acad. Bras. Cien.* **1971**, 43, 611. c) Cocker, W.; Moore, A.L.; Praat, A.C. "Dextrorotatory-Hardwickiic Acid. An Extractive of *Copaifera Officinalis*." *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1983-1985. d) Misra, R.; Dev, S. "Partial Synthesis of Kolavelool and Hardwickiic Acid." *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2685-2686.
21. Nunes, F.M.N.; Imamura, P.M. "Convenient Preparation Ambergris Odorants from Copalic Acid." *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 181-186.
22. Costa, M. "Síntese de terpenos com esqueleto $\Delta^{5(10)}$ - octalina e de diterpenos hidroxibutenolidos e estudo de RMN ^{13}C de clerodanos." Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1997**.
23. Ide, M.R. "Síntese de Clerodanos Contendo Unidade Hidroxibutenolida a Partir do Ácido (+)-Hardwickiico". Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP, **2002**.
24. a) Pantarotto, H.; Imamura, P.M. "Total Synthesis of *ent*- α -Polypodatetraene." *Liebigs Ann. Chim.* **1995**, 1891-1894 b) Shiojima, K.; Arai, Y.; Masuda, K. ; Kamada, T.; Ageta, H. "Fern Constituents: Polypodatetraenes, Novel Bicyclic Triterpenoids, Isolated from

- Polypodiaceous and Aspidiaceus Plants.” *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5733-5736.
25. a) Lunardi, I.; Santiago, G.M.P.; Imamura, P.M. “Synthesis of (-)- and (+)-hyrtiosal and their C-16 epimers.” *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3609-3611. b) Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. “Hyrtiosal, a New Sesterterpenoid with a Novel Carbon Skeleton from the Okinawan Marine Sponge *Hyrtios erectus*.” *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 522-524.
26. Medina, J.D.; De Santis, V. “Structure and Partial Synthesis of Eperuol.” *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 462-465.
27. Manh, D.D.K.; Fetizon, M.; Flament, J.P. “Synthese de Diterpenes Tetracycliques du Type Hibane.” *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1897.
28. Imamura, P.M.; Rúveda, E.A. “C-13 Configuration of the Bromine-Containing Diterpene Isoaplysin-20. Synthesis of Debromoisoaplysin-20 and Its C-13 Epimer.” *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 510-515.
29. Abad, A.; Arnó, M.; Domingo, L.R.; Zaragozá, R.J. “Synthesis of (+)-Podocarp-8(14)-en-13-one and Methyl-(+)-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oate from Abietic Acid.” *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4937-4940.
30. Dos Santos, C. “Ácido Abiético como Sínton Quiral em Estudo de Rotas Exploratórias Visando a Síntese de Produtos Naturais e Avaliação de Atividades Biológica dos Intermediários Sintetizados.” Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **2002**.
31. Landucci, L.L.; Zinkel, D.F. “The ^1H and ^{13}C NMR Spectra of the Abietadienoic Resin Acids.” *Holzforschung* **1991**, *45*, 341-346.
32. Cambie, R.C.; Rutledge, P.S.; Ryan, G.R.; Strange, G.A.; Woodgate, P.D. “Conversion of Abietic Acid into Analogues of Ambergris Odorants.” *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 867-881.

33. Fujimoto, Y.; Tatsuno, T. "A Novel Method for Reductive Removal of Tosyloxy and Mesyloxy Groups." *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3325-3326.
34. Heissler, D.; Ladenburger, C. "Synthesis of (+)-Tricyclohexaprenol, a Possible Precursor of a Family of Tricyclic Geoterpanes, and Synthesis of an Isomer." *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2513-2521.
35. a) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley, New York, 1967. 1457p. b) Armarego, W.L.F; Perrin, D.D. *Purification of Laboratory Chemicals*. 4ta. Ed. Butterworth Heinemann, England, 1997. 529p.
36. Usyatinsky, A.Y.; Khmelnitsky, Y.L. "Microwave-assisted Synthesis of Substituted Imidazoles on a Solid support Under Solvent-free Conditions." *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5031-5034.
37. a) Danks, T.N. "Microwave Assisted Synthesis of Pyrroles" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957-3960. b) Baptistella, L.H.B. ; Neto, A.Z.; Onaga, H. e Godoi, E.A.M. " An Improved Synthesis of 2,3- and 3,4-Unsaturated Pyranosides: The Use of Microwave Energy" *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8407-8410.
38. Grundy, J.; James, B.G.; Pattenden, G. "Esterification of Sterically Hindered Carboxylic Acids using Dimethyl Sulphate." *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 757-758.
39. Ohno, K.; Nishiyama, H.; Nagase, H. "Mild Methylation of Alcohols with Diazomethane Catalyzed by Silica Gel." *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4405-4406.
40. Matsumoto, T; Imai, S.; Yuki, S.; Mitsuki, M.; Miuchi, S.; Sunaoka, Y. "The Synthesis of (+)-Premnolal." *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 290-294.

- 41.a) Giacomini, R.A. "Estudo fitoquímico do epicarpo de *Hymenaea coubaril* var. *altíssima*. Síntese de derivados odoríferos do tipo âmbar-gris e sesquiterpenos da classe drimano a partir do (-)-ácido ózico." Tese de Doutorado, Instituto de Química, Unicamp, **2002**. b) Kocovský, P.; Cerný, V. "Reduction of Some Mesyloxy and Tosyloxy Steroids with Sodium Iodide and Zinc Dust." *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **1979**, 44, 246-250.
42. Lee, H.J.; Ravn, M.M.; Coates, R.M. "Synthesis and Characterization of Abietadiene, Levopimaradiene, Palustradiene, and Neoabietadiene: Hydrocarbon Precursors of the Abietane Diterpene Resin Acids" *Tetrahedron* **2001**, 57, 6155-6167.
43. Del Corral, J.M.M.; Gordaliza, M.; Salinero, M.A.; San Feliciano, A. "¹³C NMR Data for abieta-8,11,13-triene Diterpenoids." *Magn. Reson. Chem.* **1994**, 32, 774-781.
44. a) Smith, M.B. *Organic Synthesis*. McGraw-Hill, Singapore, 1994. 473. b) Barton, D.H.R.; Ives, D.A.J.; Thomas, B.R. "A Wolff-Kishner Reduction Procedure for Sterically Hindered Carbonyl Groups." *J. Chem. Soc.* **1955**, 2056-2056.
45. Gadhwal, S.; Baruah, M.; Sandhu, J.S. "Microwave Induced Synthesis of Hydrazones and Wolff-Kishner Reduction of Carbonyl Compounds." *Synlett* **1999**, 1573-1574.
46. Engelhardt, L.M.; Mocerino, M.; Stick, R.V.; White, A.H. "A Curious By-product in the Tipson-Cohen Reaction of a Carbohydrate Ditosylate." *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 1111-1117.
47. Yamazaki, T.; Sugiyama, H.; Yamaoka, N.; Matsuda, K.; Seto, S. "Synthesis of Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-dideoxy- β -D-erythro-hex-

- 2-enopyranoside by the Tipson-Cohen reaction.” *Carbohydr. Res.* **1976**, *50*, 279-281.
48. a) Cheng, Y.S.; Liu, W.L.; Chen, S.H. “Pyridium Chlorochromate Adsorbed on Alumina as a Selective Oxidant for Primary and Secondary Alcohols.” *Synthesis* **1980**, 223-224. b) Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. “Amber-type Odorants from Communic Acids.” *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9525-9534.
49. a) Omura, K.; Swern, D. “Oxidation of Alcohols by “Activated” Dimethyl Sulfoxide. A Preparative, Steric and Mechanistic Study.” *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. b) Afonso, C.M.; Barros, M.T. ; Maycock, C.D. “The Reactivity of Silyl Ethers to the Swern Reagent.” *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1987**, 1221-1223. c) Mancuso, A. J.; Huang, S.L.; Swern, D. “Oxydation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl Sulfoxide “Activated” by Oxalyl Chloride.” *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482. d) Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. “Total Synthesis of (+)-Phyllanthocin. Introduction of Intramolecular Hydroformylation for Complex Molecule Functionalization.” *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138-2151.
50. Paquette, Leo A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Willey & Sons, New York, 1995. v3., pp.1908-1912.
51. Cha, J.S.; Kwon, S.S. “Exceptionally Facile Reduction of Carboxylic Esters to Aldehydes by Lithium Aluminum Hydride in the Presence of Diethylamine” *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5486-5487.
52. Paquette, Leo A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Willey & Sons, New York, 1995. v2., pp.1261-1263.

53. a) Griffith, W.P.; Ley, S.V. "TPAP: Tetra-n-propylammonium Perruthenate, A Mild and Convenient Oxidant for Alcohols." *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 13. b) Tuck, S. F.; Robinson C.H.; Silverton, J.V. "Assessment of the Active-Site Requirements of Lanosterol 14 α -Demethylase: Evaluation of Novel Substrate Analogues as Competitive Inhibitors." *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1260-1266. c) Carlsen, P.H.J.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; Sharpless, K.B. "A Greatly Improved Procedure for Ruthenium Tetraoxide Catalyzed Oxidations of Organic Compounds." *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936-3938. d) Ley, S.V.; Norman, J.; Griffith, W.P.; Marsden, S.P. "Tetrapropylammonium Perruthenate, $\text{Pr}_4\text{N}^+ \text{RuO}_4^-$, TPAP: A Catalytic Oxidant for Organic Synthesis." *Synthesis* **1994**, 639-666.
54. Wenkert, E.; Mahajan, J.R.; Nussim, M.; Schenker, F. "Conversion of Neoabietic Acid into Manool." *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 2575-2579.
55. a) Iacono S.; Rasmussen, J. R. "Deoxygenation of Secondary Alcohol: 3-deoxy-1,2:5,6-di-o-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose (α -D-ribo-hexofuranose,3-deoxy-1,2:5,6-bis-o-(1-methylethylidene)-)." *Org. Synth.* **1985**, 64, 57-61. b) Barton, D.H.R. "The Invention of Chemical Reactions: The Last Five Years." *Tetrahedron* **1992**, 48, 2529-2544. c) Barton, D.H.R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. "Radical-Induced Deoxygenation of Primary Alcohols." *Synthesis* **1981**, 743-745. d) Barton, D.H.R.; McCombie, S.W. "A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohol." *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. e) Ling, T.; Chowdhury, C.; Kramer, B.A.; Vong, B.G.; Palladino, M.A.; Theodorakis, E.A. "Enantioselective Synthesis of the Antiinflammatory Agent (-)-Acanthoic Acid." *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8843-8853.

56. Mori, K.; Takemoto, I.; Matsui, M. "A Total Synthesis of ($\pm$)-Gibberellin A₁₂ Via Methyl ($\pm$)-7,16-Dioxo-17-Norkauran-19-Oate." *Tetrahedron* **1976**, 32, 1497-1502.
57. Abad, A.; Arnó, M.; Marín, M.L.; Zaragozá, R.J. "Spongian Pentacyclic Diterpenes. Stereoselective Synthesis of Aplyroseol-1, Aplyroseol-2 e Deacetylaplyroseol-2." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1861-1867.
58. Dart, M.J. "Diastereoselective Aldol Addition Reaction", Doctorate Thesis, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, **1995**.
59. a) House, H.O. *Modern Synthetic Reactions*. 2da. Ed. The Benjamin/Cummings Publ. Co., 1972. 856p. b) Ringold, H.J.; Malhotra, S.K. "Deconjugation of α,β -Unsaturated Ketones." *Tetrahedron Lett.* **1962**, 2, 669-672. c) Malhotra, S.K.; Ringold, H.J. "Chemistry of Conjugate Anions and Enols. IV. The Kinetically Controlled Enolization of α,β -Unsaturated Ketones and the Nature of the Transition State." *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1997-2003.
60. D'Incan, E.; Viout, P. "Double Bond Migration Over Solid KOH Suspended in Aprotic Solvents." *Tetrahedron* **1984**, 40, 3421-3424.
61. Nunes, F.M.N. "Síntese do *ent*-Ambrox e de Derivados Odoríferos de Ambergris e Estudo sobre a Síntese do *ent*-Eperuol", Dissertação de Mestrado, **1994**, Unicamp, Brasil
62. Hugel, G.; Oehlschlager, A.C.; Ourisson, G. "The structure and stereochemistry of diterpenes from *Trachylobium verrucosum* - V." *Tetrahedron* **1967**, 22, 203-216 (suplemento 8).
63. March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*. 3ra. Ed. John Wiley and Sons, New York, 1985. 1346p.

64. Teresa, J.D.; Mateos, A.F.; Gutierrez, L.A.; Almena, C.M.;González, R.R. "Synthesis of spiroethers related to ambergris fragrance from dimethyl agathate." *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 898-903.
65. Bevan, C.W.L.; Ekong, D.E.U.; Okogun, J.I. "West African Timbers. Part XXII. The Diterpenes of *Oxystigma Oxyphyllum harms.*" *J. Chem. Soc.* **1968**, C, 1067-1070.
66. Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. "Cerium Chloride-Promoted Nucleophilic Addition of Grignard Reagents to Ketones an Efficient Method for the Synthesis of Tertiary Alcohols." *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763-4766.
67. a) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. "Organocerium Reagents. Nucleophilic Addition to Easily Enolizable Ketones." *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233-4236. b) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. "Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride." *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392-4398. c) Imamoto, T. *Organocerium reagents In: Trost, B.M.; Fleming, I.; Schreiber, S.L. Comprehensive synthesis.* Pergamon, London, 1991. v1., pp. 231-250.
68. Corey, E.J.; Chaykovsky, M. "Dimethyloxosulfonium Methylide (CH₃)₂SCH₂. Formation and Application to Organic Synthesis" *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.
69. Seifert, K.; Pemp, A. "Enantioselective Total Synthesis of (+)-Labd-8(17)-ene-3 β ,15-diol and (-)-Labd-8(17)-ene-3 β ,7 α ,15-triol." *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2081.
70. Lombardo, L. "Methylenation of Carbonyl Compounds with Zn-CH₂Br₂-TiCl₄. Applications to Gibberellins." *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4293.