

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



UNICAMP

**INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**

TESE DE DOUTORADO

**ÁCIDO ABIÉTICO COMO SÍNTON QUIRAL EM
ESTUDO DE ROTAS EXPLORATÓRIAS VISANDO A
SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS E AVALIAÇÃO
DE ATIVIDADE BIOLÓGICA.**

**ALUNA: CATARINA DOS SANTOS
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO MITSUO IMAMURA**

2002

UNIDADE	32
Nº CHAMADA	
TITULO	TIJUNICAMP
Sa59a	
VOLUME	48864
Nº	16-837102
VALOR	R\$ 11,00
DATA	08/05/02
Nº CPD	

CM00166940-9

BIBID. 244109

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

Sa59a	Santos, Catarina dos Ácido abiético como sinton quiral em estudo de rotas exploratórias visando a síntese de produtos naturais e avaliação de atividade biológica / Catarina dos Santos. -- Campinas, SP: [s.n], 2002. Orientador: Paulo Mitsuo Imamura. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Ácido abiético. 2. Sinton quiral. 3. Atividade biológica. I. Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título
-------	--

Aos meus pais, ao meu irmão Rui, a
minha cunhada Janice e a meu
querido sobrinho Tiago,
eu dedico esta Tese, fruto de muito
trabalho e esforço

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr Paulo M. Imamura pela orientação, amizade, apoio e infinita paciência.

Ao prof. Fred Y. Fujiwara e profa. Anita Marsaioli pelas lições de uso dos aparelhos de RMN .

Ao prof. Dr. Rogério Custódio e ao Ângelo H. de Lira Machado pelos cálculos no Hyperchem e SPARTAN.

À Sonia Fanelli e Sonia Crisóstomo pela amizade e dicas nos aparelhos de RMN.

À Ilustre Marisa A. Nogueira pela amizade e apoio dentro e fora dos laboratórios e a eterna amiga Ana Lucia D'elia V. R. de Souza pela força, carinho e amizade

Ao pessoal do laboratório: Maria del Pilar, Inês, Elaine, Samísia, Bia, Marizinha, Lourdinha, Miriam, Celira, Ana Lucia, Gelson, Sérgio, Ricardo, André (os dois!), Claudio, Luiz, Bira, Paulo e tantos outros agradeço a constante ajuda, incentivo, amizade e companheirismo, dentro e fora do laboratório.

A Mariazinha pela “assessoria técnica”.

Ao Cidão, Zelinda, Claudinha e Márcia, sempre rápidos em atender meus apelos nos espectros de massas, rotação óptica e IV.

Aos colegas Fontana e Marcão pelo socorro na hora de “vidros quebrados”, e ao pessoal do xerox Paula, Iara (*in memorian*) e Samuel.

Ao pessoal da biblioteca, em especial, Toninho, Nelson, Neusa, Lúcia, Dara e Rose.

Aos colegas da CPG: André, Bel, Celi e Rodrigo.

À Universidade Estadual de Campinas através do Instituto de Química pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho e ao CNPQ e FAEP pelas bolsas e auxílio concedidos.

E a todos que, direta e indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

“... todas as vezes que se comprometerem a fazer algo na vida, procurem fazer do melhor modo, com honestidade, sinceridade e acima de tudo, com bom senso e sensibilidade.
...não se curvem às críticas insensatas, descomedidas, de pessoas que nem sempre têm consciência do seu momento. Façam de sua vidas uma eterna conquista, rumo ao conhecimento, à grandeza de ser, à autencidade e serão, sempre, vencedores”.

M. Gandhi.

“Em nenhum momento consegui a grandeza. Em todos, procurei escapar da mediocridade”

Roberto Campos.

RESUMO

O ácido abiético é um composto diterpênico abietânico geralmente extraído a partir da resina ácida do pinheiro *Pinus elliottii*. Devido à sua abundância, quiralidade e facilidade de isolamento é uma matéria-prima muito utilizada em síntese orgânica.

Nesta tese, descrevem-se os esforços e os resultados obtidos no sentido da geração de síntons quirais versáteis a partir do ácido abiético (**1**), utilizando para isto, reações que levaram a uma clivagem regioseletiva do anel C deste ácido, para formar os síntons quirais inéditos **49**, **50**, **51**, **54** e **56** e o composto, já descrito na literatura, **52**. A partir de **50**, foram sintetizados alguns os compostos tricíclicos inéditos **63** e **64**, e os compostos tetracíclicos **73a** (inédito) e **73b** (descrito na literatura). O composto **63** pôde ser útil na síntese do análogo da oidiolactona **66**, e o composto **64** foi utilizado na síntese dos compostos inéditos: **65a** e **65b**, **69** e **70**. A partir de **51** foram sintetizados os compostos inéditos **81** e **84a** e **84b**.

Aliado a estes esforços foram também realizados alguns ensaios biológicos dos intermediários sintetizados. Foram feitos ensaios para verificar atividades como: inseticida e citotóxica contra as larvas de *Artemia salina*, e bactericida e fúngica através de Bioautografia. Para os compostos **49** e **50** foram feitos também testes *in vitro* no NCI (National Cancer Institute) contra sessenta linhagens de células cancerígenas e contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv pelo TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility – Southern Research Institute). Ensaios biológicos feitos a partir dos compostos sintetizados levaram a observação de uma maior tendência de atividade inseticida e anti-câncer para os compostos **49** a **56**, e fungicida e bactericida para os compostos **63**, **64**, **65a** e **65b**, **69** e **73**. Os compostos **49** e **50** não mostraram atividade contra o *M.tuberculosis* H₃₇Rv.

ABSTRACT

Abietic acid is a abietane diterpene and It is usually isolated from the resinic acid of pine tree *Pinus elliottii*. Due to its natural abundance, chirality and facility for the extraction, it became a raw material for organic synthesis.

In this thesis is described the attempts and results which were made with the objective to get some new chiral syntons from abietic acid (**1**) through regioselective cleavage of the C ring. Thus, it were obtained the unpublished chiral syntons **49**, **50**, **51**, **54** and the compound described on the literature: **52** from **1**. Starting from **50**, it was also synthesized some more advanced intermediates like the unpublished the tricyclic compound **63** and **64**, and tetracyclic compounds **73a** (unpublished) and **73b** (published on the literature). The compound **63** which was used in the synthesis of analogue of natural product oidiolactone **66**; and the compound **64** which was used in the synthesis of compounds **65a** and **65b**, **69** and **70**. Starting from **51**, it was also synthesized unpublished intermediates like the compounds **81** and **84a** and **84b**.

Screenings of some biological activities were also made with the synthesized compounds as: inseticide and citotoxicity activity against *Artemisa salina's nauplii*, and bactericide and fungicide through Bioautography assay. The compounds **49** and **50** were also submitted for *in vitro* screening against sixty lineage of cancerous cell at National Cancer Institute (NCI) and screening against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv at Southern Research Institute (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility -TAACF). From all of these biological tests, it were observed a tendency of the compounds **49** and **56** to have better anti-cancer and insecticide activity and compounds **63**, **64**, **65**, **69** and **73** to have activities as fungicide and bactericide. The compounds **49** and **50** didn't shown any activities against *M. tuberculosis*.

CURRICULUM VITAE

1. EDUCAÇÃO

1.1 Doutorado em Química Orgânica

Área de Concentração: Síntese de Produtos Naturais e Ensaios de Atividade Biológica

Local: Universidade Estadual de Campinas UNICAMP-SP

Defesa: 24/01/02

1.2 Mestrado em Química Orgânica

Mestrado em Química Orgânica: Ressonância Magnética Nuclear e Síntese Orgânica

Local: Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP- SP

Defesa: 20/11/1995

1.3 Graduação: Universidade Estadual de Campinas: UNICAMP

Cursos: Bacharelado em Química Tecnológica e Licenciatura em Química

Obtenção: 03/01/1992

2. CURSOS DE EXTENSÃO

2.1 Introdução à Química Computacional

Local: Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo – CENAPAD-UNICAMP

Período: 25 a 29 de Setembro de 2000.

2.2 Marine Natural Products: Structure, Bioactivity and Biosynthesis

Local: Universidade de São Paulo – Instituto de Química de São Carlos

Período: 19 a 23 de Novembro de 1999.

2.3 Catálise Enantiosseletiva.

Local: 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Poços Caldas- MG

Período: 25 a 28 de Maio de 1998.

2.4 Simple Bioassay: Brine Shrimp and Potato Discs

Local: Facultad de Farmacia e Bioquímica de la Universidad de Tucumán-Argentina

Período: 11 a 14 de Novembro de 1997.

3. RESUMOS PUBLICADOS

3.1 Santos, C. & Imamura, P.M *Estudo de Atividade Biológica de alguns Peridrobenz[e]indanos sintetizados a partir do Ácido Abiético*. 1st Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry: New Approaches in Drug Design, 2001, Caxambu, MG, SYB 06, 2001.

3.2 Santos, C. & Imamura, P.M. *Synthesis of Perhydrobenz[e]indane derivatives and ambraketol analogous from methyl abietate*. 9th. Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 9th. BMOS, 2001, Curitiba, PR, PS-49.

3.3 Santos, C. & Imamura, P.M. *Abietic Acid as chiral synton toward synthesis of malabaricane skeleton*. 22nd. IUPAC – International Symposium on Chemistry of Natural Products, 2000, S.Carlos, SP, PSA-41.

- 3.4 Santos, C. & Imamura, P.M. *Estudo de atividade bactericida e citotóxica do Abietato de metila e seus derivados*. III Reunião Latino-Americano de Fitoquímica, 1999, Gramado, RS, P208.
- 3.5 Santos, C. & Imamura, P.M. *Obtenção de novos sintons quirais a partir do ácido abiético*. Suplemento da 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1999, Poços de Caldas, MG, QO 071.
- 3.6 Imamura, P. M.; Santos, C. e Rosso, C. R. S. *Ozonolysis of methyl abietate*. 12th. ICOS - Internacional Conference on Organic Synthesis, 1998, Veneza, Itália, B 095, 1998.
- 3.7 Santos, C. & Imamura, P. M. *Estudos de atividades biológicas de intermediários de síntese de ácido abiético*. Suplemento do XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 1998, Águas de Lindóia, SP, PT 03.175 p. 159, 1998.
- 3.8 Santos, C. & Neto, R. R. *Síntese de brometos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos e haletos de N-acetonil-N,N-dimetilglicinas*. 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1998, Poços de Caldas, MG, QO 062.
- 3.9 Santos, C. & Imamura, P.M. *Clivagem regioseletiva do anel C do ácido abiético*. Suplemento da 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1998, Poços de Caldas, MG, QO 040.
- 3.10 Santos, C. A. & Imamura, P.M. *Further studies towards synthesis of drimane sesquiterpenes through regioselective cleavage of C-ring of methyl abietate*. 8th. Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 8th. BMOS, 1998, Poços de Caldas, MG, PS-199, 246.

4. TRABALHO PUBLICADO

- 4.1 Santos, C. Rosso, C. R. S. e Imamura, P. M. *Synth. Commun.* **1999**, 1903

5. PATENTE

- 5.1 Santos, C. Rosso, C. R. S. e Imamura, P. M. Patente Requerida n°. 7.127-7 requerida junto ao INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)

6. ATIVIDADES PROFISSIONAIS

- 6.1 Pesquisa e desenvolvimento de novos adesivos, síntese de pré-polímeros em escala piloto e realização de testes de performance adesiva.

Local : Lord Industrial Ltda.

Período: outubro/1993 à março 1994.

7. EXPERIÊNCIA EM DIDÁTICA

- 7.1 Professora de Química e Ciências no C.E.I. “ANGLO

Período: Ano letivo de 1996.

- 7.2 Professora de Química e Física (Professora III) no EEPSP Dr. Honorino Fabbri.

Período: Ano letivo (I e II Semestre) de 1995.

ÍNDICE

	Página
Abreviações e símbolos	xix
Lista de espectros	xxi
 <u>INTRODUÇÃO GERAL</u>	 01
Considerações gerais	01
Objetivos	14
 <u>RESULTADOS E DISCUSSÕES: CAPÍTULO I</u>	 17
Introdução	19
Parte A: Estudos das reações regiosseletivas feitas a partir do ácido abiético.....	19
Parte B: Reações a partir do epoxi-ozonídeo 49	32
B1. Clivagem do epoxi-ozonídeo 49	32
B2. Reações de rearranjo a partir do epoxi-ozonídeo 49	35
Parte C: Outras reações a partir do epóxi-ozonídeo 49	39
 <u>RESULTADOS E DISCUSSÕES: CAPÍTULO II</u>	 41
Introdução	43
Parte A	44
A1. Remoção do grupo isobutiril e/ou isopropil a partir do ceto-aldeído 50	44
A2. Remoção do grupo isobutiril e/ou isopropil a partir do ceto-éster 51	67
Parte B	72
B1. Reações para homologação da cadeia lateral do anel B a partir do ceto-éster 51	72
B2. Reações para homologação da cadeia lateral do anel B a partir do diol 52	74
Parte C: Ensaios para abertura e/ou deoxigenação do epóxido dos compostos 50 e 51	75

ENSAIOS BIOLÓGICOS: CAPÍTULO III.....79

Introdução.....	81
Parte A: Materiais e métodos.....	82
A1. Letalidade contra <i>Artemia salina</i>.....	82
A2. Testes de bioautografia.....	84
A3. Testes <i>in vitro</i> realizados pelo NCI (National Câncer Institute).....	85
Parte B: Resultados e discussão	86
B1. <i>Artemia salina</i> x Bioautografia.....	86
B2. Testes <i>in vitro</i>.....	95
B2.1 Curvas Dose-resposta	98
B2.2 Gráficos das médias.....	100
B2.3 Interpretação dos dados obtidos a partir das curvas dose-resposta e dos gráficos da média.....	103
B3. Avaliação <i>in vitro</i> contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.....	105
Conclusão Final	107

PARTE EXPERIMENTAL.....111

Parte A: Materiais e Métodos.....	113
A.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono: RMN de ^1H e ^{13}C.....	113
A.2 Espectroscopia no infravermelho – IV.....	114
A.3 Rotação óptica.....	114
A.4 Métodos cromatográficos.....	114
A.5 Observações finais	115
Experimental referente ao Capítulo I	116
Experimental referente ao Capítulo II	127
<u>BIBLIOGRAFIA</u>.....	145
<u>ESPECTROS</u>.....	151
<u>ANEXOS</u>.....	265

ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$: rotação óptica específica

δ : deslocamento químico

$\nu_{\max}$: estiramento máximo

AcO: acetato

aMPCB: ácido *meta*-cloroperbenzóico

Bu: butil

CCD: Cromatografia em Camada Delgada.

COSY: “correlated spectroscopy”

DBU: 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DEPT: Espectro de RMN utilizando transferência de polarização

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

DMSO: dimetilsulfóxido

EM : Espectro de massas

eV: elétron volts

gCOSY: “gradient correlated spectroscopy”

HETCOR: “heteronuclear correlated spectroscopy”

HMPA: hexametilfosforotriamida

HSQC: “heteronuclear single quantum correlation”

IV: Infravermelho

J: Constante de acoplamento

LDA: diisopropilamideto de lítio

M^+ : Íon molecular

MHz: Megahertz

m/z: Relação massa/carga

NOE: “nuclear Overhauser effect”

NOESY: “nuclear Overhauser effect spectroscopy”

[O] : oxidação

PCC : clorocromato de piridina

Ph: fenil

PF: Ponto de fusão

py: piridina

RMN de ^1H : Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1

RMN de ^{13}C : Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

SOCl_2 : cloreto de tionila

t.a. : temperatura ambiente

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

TBDMSCl: cloreto de *t*-butildimetilsilano

TMSCl: cloreto de tetrametilsilano

Ts: tosil (*p*-toluenossulfonil)

LISTA DE ESPECTROS

E 01: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do abietato de metila (1a).....	153
E 02: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do abietinol.....	153
E 03: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 49	154
E 04: Expansão do espectro de E 03 (0,9 a 2,2) do composto 49	154
E 05: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 49	155
E 06: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 49	155
E 07: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 49	156
E 08: Expansão do espectro E 07 do composto 49	157
E 09: Espectro de IV (KBr) do composto 49	158
E 10: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 50	158
E 11: Expansão do espectro de E 10 (δ 0,8 a 2,7) do composto 49	159
E 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 50	159
E 13: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 50	160
E 14: Expansão do espectro de E 13 (δ 0,0 a 60) do composto 50	160
E 15: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 50	162
E 16: Expansão do espectro E 15 do composto 50	162
E 17: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 50	163
E 18: Expansão do espectro E 17 do composto 50	164
E 19: Espectro de IV (filme) do composto 50	165
E 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 51	165
E 21: Expansão do espectro de E 20 (δ 0,9 a 0,4) do composto 51	166
E 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 51	166
E 23: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 51	167
E 24: Expansão do espectro de E 13 (δ 15 a 58) do composto 51	167
E 25: Espectro de IV (filme) do composto 51	168
E 26: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 52	168
E 27: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 52	169
E 28: Expansão do espectro de E 27 (δ 14 a 65) do composto 52	169
E 29: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 52	170
E 30: Espectro de IV (filme) do composto 52	170

E 31: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 54	171
E 32: Expansão do espectro de E 31 (δ 0,5 a 4,5) do composto 54	171
E 33: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 54	172
E 34: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 54	172
E 35: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 54	173
E 36: Expansão do espectro E 35 do composto 54	174
E 37: Expansão do espectro E 35 do composto 54	175
E 38: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 54	176
E 39: Expansão do espectro E 38 do composto 54	177
E 40: Espectro de IV (KBr) do composto 54	178
E 41: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 54	178
E 42: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 56	179
E 43: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 56	179
E 44: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 56	180
E 45: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do composto 56	181
E 46: Expansão do espectro E 45 do composto 56	182
E 47: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 56	183
E 48: Expansão do espectro E 47 do composto 56	184
E 49: Espectro de IV (KBr) do composto 56	185
E 50: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 59	185
E 51: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 59	186
E 52: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 59	186
E 53: Experimento de diferença de NOE (δ 1,07) do composto 59	187
E 54: Expansão do espectro E 53 do composto 59	187
E 55: Experimento de diferença de NOE (δ 3,90) do composto 59	188
E 56: Expansão do espectro E 55 do composto 59	188
E 57: Experimento de diferença de NOE (δ 5,17) do composto 59	189
E 58: Expansão do espectro E 57 do composto 59	189
E 60: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 59	190
E 61: Expansão do espectro E 60 do composto 59	191
E 62: Espectro de IV (filme) do composto 59	192
E 63: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 63	192

E 64: Expansão do espectro de E 63 (δ 0,5 a 4,0) do composto 63.....	193
E 65: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 63.....	193
E 66: Experimento DEPT 135 $^\circ$ e 90 $^\circ$ para o composto 63.....	194
E 67: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 63.....	194
E 68: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 63.....	195
E 69: Espectro de IV (filme) do composto 63.....	195
E 70: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do composto 63.....	196
E 71: Expansão do espectro E 70 do composto 63.....	197
E 72: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 63.....	198
E 73: Expansão do espectro E 72 do composto 63.....	199
E 74: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 64.....	200
E 75: Expansão do espectro de E 74 (δ 0,8 a 4,0) do composto 64.....	200
E 76: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 64.....	201
E 77: Experimento DEPT 135 $^\circ$ e 90 $^\circ$ para o composto 64.....	201
E 78: Experimento de diferença de NOE (δ 3,00) do composto 64.....	202
E 79: Experimento de diferença de NOE (δ 3,27) do composto 64.....	202
E 80: Experimento de diferença de NOE (δ 3,99) do composto 64.....	203
E 81: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do composto 64.....	204
E 82: Expansão do espectro E 81 do composto 64.....	205
E 83: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 64.....	206
E 84: Expansão do espectro E 83 do composto 64.....	207
E 85: Espectro de IV (filme) do composto 64.....	208
E 86: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 64.....	208
E 87: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 64.....	209
E 88: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65a.....	209
E 89: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65a.....	210
E 90: Experimento DEPT 135 $^\circ$ e 90 $^\circ$ para o composto 65a.....	210
E 91: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 65a.....	211
E 92: Expansão do espectro E 91 do composto 65a.....	212
E 93: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 65a.....	213
E 94: Expansão do espectro E 93 do composto 65a.....	214
E 95: Espectro de IV (filme) do composto 65a.....	215

E 96: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 65a	215
E 97: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 65a	216
E 98: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65b	216
E 99: Expansões do espectro de E 98 (δ 0,5 a 3,3) e (δ 4,3 a 4,4) do composto 65b	217
E 100: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65b	217
E 101: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 65b	218
E 102: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 65b	219
E 103: Expansão do espectro E 102 do composto 65b	220
E 104: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 65b	221
E 105: Espectro de IV (filme) do composto 65b	222
E 106: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 65b	222
E 107: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 66	223
E 108: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 66	223
E 109: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 66	224
E 110: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 66	225
E 111: Expansão do espectro E 110 do composto 66	226
E 112: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 66	227
E 113: Expansão do espectro E 112 do composto 66	228
E 114: Espectro de IV (filme) do composto 66	229
E 115: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 66	229
E 116: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 69	230
E 117: Expansão do espectro de E 116 (δ 0,5 a 5,5) do composto 69	230
E 118: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 69	231
E 119: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 69	231
E 120: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 69	232
E 121: Expansão do espectro E 120 do composto 69	233
E 122: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 69	234
E 123: Expansão do espectro E 122 do composto 69	235
E 124: Espectro de IV (filme) do composto 69	236
E 125: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 69	236
E 126: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 69	237
E 127: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 70	237

E 128: Expansão do espectro de E 03 (δ 0,8 a 5,5) do composto 70	238
E 129: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 70	238
E 130: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 70	239
E 131: Espectro de IV (filme) do composto 70	239
E 132: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 70	240
E 133: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73a	240
E 134: Expansão do espectro de E 135 (δ 0,8 a 4,4) do composto 73a	241
E 135: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73a	241
E 136: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 73a	242
E 137: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 73a	243
E 138: Expansão do espectro E 137 do composto 73a	244
E 139: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 73a	245
E 140: Expansão do espectro E 139 do composto 73a	246
E 141: Espectro de IV (filme) do composto 73a	247
E 142: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 73a	247
E 143: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73b	248
E 144: Expansão do espectro de E 143 (δ 0,8 a 4,2) do composto 73b	248
E 145: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73b	249
E 146: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 73b	249
E 147: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 73b	250
E 148: Expansão do espectro E 147 do composto 73b	251
E 149: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 73b	252
E 150: Expansão do espectro E 149 do composto 73b	253
E 151: Espectro de IV (filme) do composto 73b	254
E 152: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 81	254
E 153: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 81	255
E 154: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 73b	255
E 155: Expansão do espectro de E 153 (δ 10 a 75) do composto 81	256
E 156: Espectro de IV (filme) do composto 81	256
E 157: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 81	257
E 158: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 83	257
E 159: Expansão do espectro de E 157 (δ 0,5 a 4,2) do composto 83	258

E 160: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 83	258
E 161: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 83	259
E 162: Espectro de IV (filme) do composto 83	259
E 163: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 83	260
E 164: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 83	260
E 165: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de compostos 84a e 84b	261
E 166: Expansão do espectro de E 165 (δ 5,0 a 5,5) da mistura de compostos 84a e 84b	261
E 167: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) da mistura de compostos 84a e 84b	262
E 168 : Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 84a e 84b	262
E 169: Espectro de IV (filme) da mistura de compostos 84a e 84b	263
E 170: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) da mistura de compostos 84a e 84b	263

INTRODUÇÃO GERAL

INTRODUÇÃO GERAL

Considerações gerais

O desenvolvimento de novos fármacos, nos últimos 60 anos, possibilitou um grande avanço na medicina, uma vez que permitiu encontrar a cura para doenças que antes eram consideradas fatais. Um dos papéis dos químicos orgânicos neste processo é encontrar novos candidatos a fármacos. Estes candidatos a novos fármacos são identificados, de uma maneira geral, por três abordagens (Katzung, 1998):

1. ***Projeto racional de desenvolvimento de novos medicamentos com base no conhecimento dos mecanismos biológicos e estruturas químicas.*** Uma das propostas para o tratamento da AIDS consiste na inibição da enzima protease do vírus HIV (HIV PR). Esta enzima é essencial no ciclo de vida do vírus já que é o responsável pela montagem e maturação do mesmo em seu estágio infeccioso. Sua inativação, por mutação ou inibição química, leva a produção de partículas virais imaturas e não infecciosas que são incapazes de estabelecer um novo ciclo infeccioso. Por esta razão, inibidores de HIV têm sido objeto de intenso estudo na modelagem computacional de novas drogas anti-AIDS (Wlodawer e Vondrasek, 1998). Baseados neste princípio, algumas drogas como Saquinavir, Ritonavir e Indinavir já foram aprovados pelo FDA (Food & Drug Administration)
2. ***Modificação química de uma estrutura com atividade biológica conhecida,*** como, por exemplo: a cocaína teve sua estrutura modificada sinteticamente para análogos em atividade biológica, como, por exemplo, a lidocaína e procaína.

INTRODUÇÃO GERAL

3. *Avaliação da atividade biológica de substâncias isoladas a partir de produtos naturais.*

Como exemplo, pode-se citar, a artemisinina, substância extraída da planta *Artemisia annua* L. e utilizada no tratamento da malária.

Em todos os três casos a síntese orgânica exerce um papel fundamental. No primeiro caso, obviamente, os fármacos modelados por computador precisam ser sintetizados para que possam ter suas atividades biológicas testadas. No segundo, as modificações introduzidas no esqueleto de um determinado fármaco, por síntese, podem melhorar a atividade biológica de uma certa substância ou “suavizar” a mesma, caso seja muito tóxica. E no terceiro caso, a síntese das substâncias vindas de produtos naturais, na maioria das vezes, se constitui numa necessidade, uma vez que, na grande maioria dos casos somente uma quantidade muito pequena é disponível a partir de suas fontes naturais tornando o processo de obtenção destas substâncias muito dispendioso. Como exemplo, pode-se citar: a cafeína, o ácido acetil-salicílico, a papaverina etc. Só quando a síntese química se torna inviável técnica e economicamente é que os princípios ativos continuam sendo isolados de suas fontes naturais, como exemplo disto, pode-se citar a própria artemisinina. Por este motivo, a descoberta de novos produtos naturais com atividade biológica, têm estimulado, ainda mais o desenvolvimento de novas rotas sintéticas.

Em alguns estudos, porém, as sínteses destes compostos apresentam de dois problemas: primeiro, usam rotas sintéticas que envolvem muitas etapas; segundo, na maioria das vezes estas sínteses resultam na formação de produtos racêmicos. Porém, sabe-se que, como regra geral, somente um dos isômeros ópticos possui a atividade biológica desejada. Por esta razão, compostos quirais naturais como, di, sester, triterpenóides naturais têm sido largamente usados em sínteses parciais (semi-sínteses) de compostos biologicamente ativos.

INTRODUÇÃO GERAL

Uma fonte barata e abundante destes materiais quirais úteis para a síntese de outros produtos naturais, é a resina oleosa secretada por pinheiros, como, por exemplo, o *Pinus elliotti*. Esta resina, na natureza, possui a função de prevenir o ataque de insetos e fungos e se constitui principalmente de ácidos diterpênicos e monoterpenos voláteis (terebintina). Os ácidos diterpênicos são compostos que possuem esqueleto carbônico com 20 carbonos e constituído de quatro unidades de isopreno (Harbone, 1984). Estes recebem denominações especiais conforme seus esqueletos e podem ser dos seguintes tipos: abietânicos, pimarânicos, isopimarânicos e labdânicos. Os compostos abietânicos mais comumente encontrados em pinheiros e coníferas estão representados na **Figura 1**.

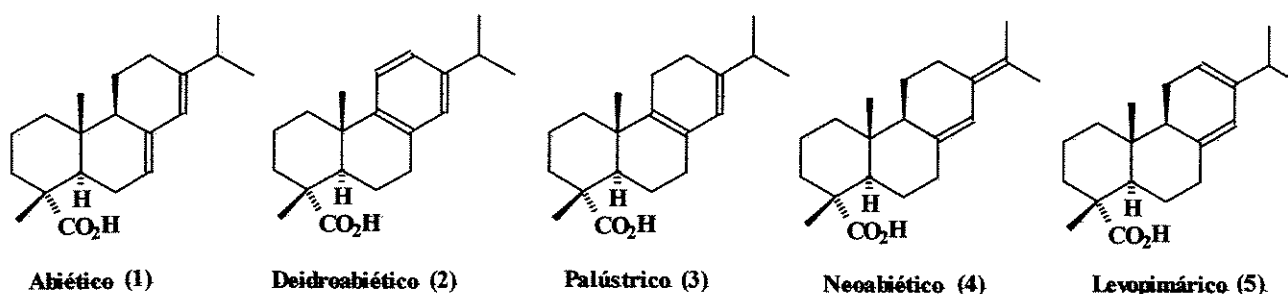


Figura 1: Ácidos diterpênicos mais comuns de compostos Abietânicos.

Estes compostos diterpênicos abietânicos, principalmente na sua forma ácida, são resíduos obtidos da extração da polpa de celulose e do papel a partir da madeira. Quando os efluentes resultantes do tratamento da madeira são indevidamente descartados, estes compostos causam sérios danos ao meio ambiente porque são resistentes à degradação química. Por outro lado, possuem um grande valor comercial porque são utilizados como aditivos na indústria de adesivos, tintas e vernizes, etc.

Dentre os compostos diterpênicos presentes na resina do *P. elliottii* se destaca o ácido abietico (1) (Dewick, 1997). Este ácido pode ser isolado como principal produto a partir da reação

INTRODUÇÃO GERAL

de isomerização de outros ácidos presentes na resina quando refluxado em meio ácido (Ikan, 1969). Devido a facilidade de isolamento, este ácido têm sido amplamente utilizado como material de partida em síntese orgânica (Haslinger e Hufner, 1995; Kuzakov et al., 1994; Abad, et al., 1989 e 1985; Valverde et al., 1986; Escudero, 1983).

Reações descritas na literatura para o ácido abiético(1)/abietato de metila(1a)

O ácido abiético têm sido intensamente estudado desde a década de 50. No início, vários autores fizeram os mais variados estudos de degradação química com o objetivo de se elucidar a estrutura deste diterpeno, porém devido à sua abundância e facilidade de isolamento, logo tornou-se um material altamente utilizado em sínteses orgânicas. Devido ao grande número de sínteses descritas a partir de ácido abiético (1) ou de seu éster metílico, o abietato de metila (1a), optou-se por colocar apenas alguns exemplos mais ilustrativos das reações feitas a partir deste substrato. (Banerjee e Mahapatra, 1960; Rao e Bagchi, 1958) (Figura 2)

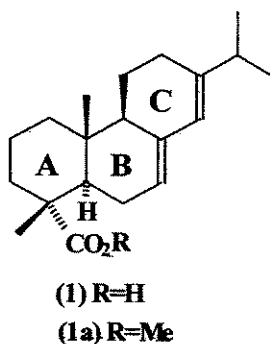
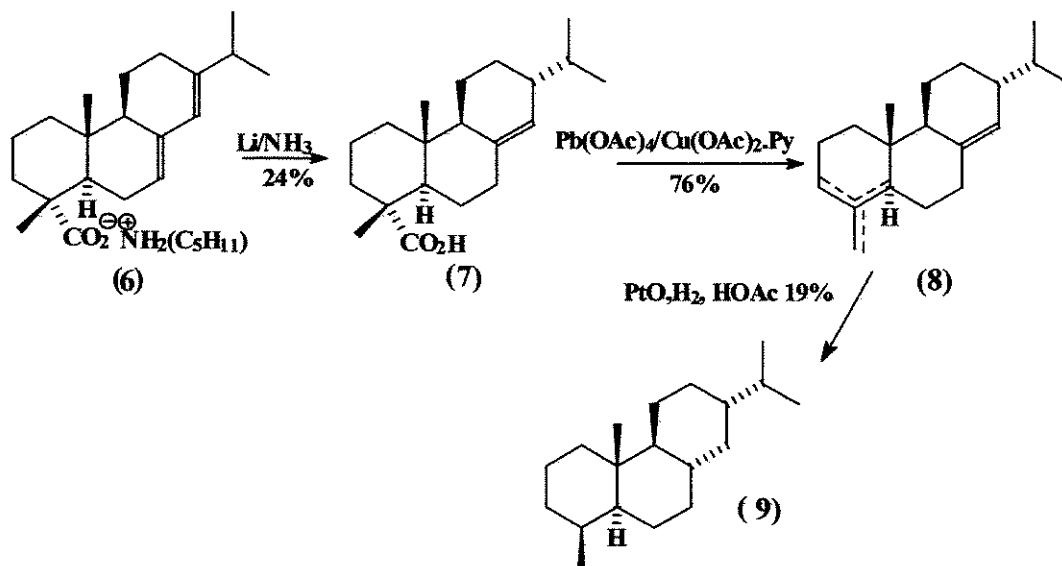


Figura 2: O ácido abiético e o seu éster metílico.

Uma das primeiras transformações feitas a partir de (1), foi a sua conversão para o fichtelite (9) em três etapas (Jensen e Johnson, 1967). Neste procedimento, os autores fizeram uma redução do sal de diamilamina do ácido abiético (6) com lítio em amônia líquida para o ácido

INTRODUÇÃO GERAL

$\Delta^{8(14)}$ -deidroabiético (7), este composto por sua vez foi tratado com tetraacetato de chumbo e um sal de piridina-cobre, o que resultou na mistura de dienos 8 em 76%. Esta mistura de dienos foi hidrogenada com óxido de platina em ácido acético de onde se obteve 9 em 19% de rendimento, isto é, um rendimento global de 3,5% (Esquema 1).



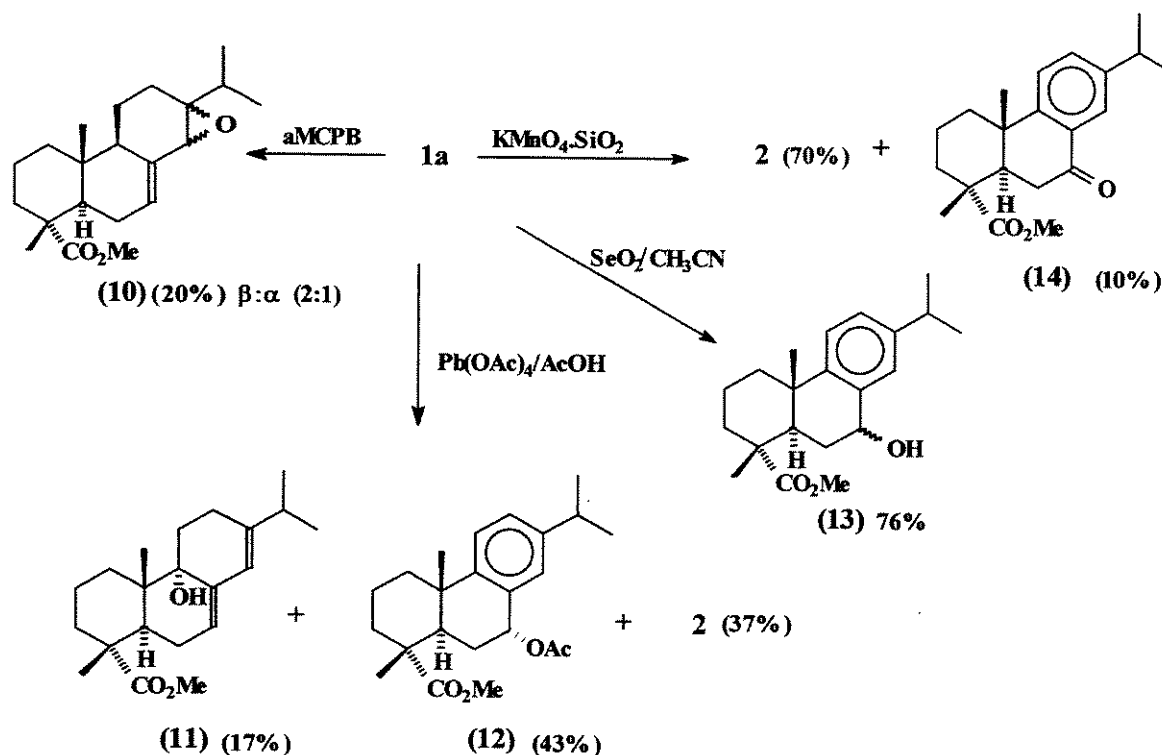
Esquema 1: O composto Fichtelite obtido a partir do ácido abiético (1).

Porém, alguns autores chegaram a considerar o ácido abiético (1) não seria um material de partida “ideal” porque suas reações resultavam freqüentemente em baixos rendimentos e também porque sofriam isomerização e aromatização no anel C com uma certa facilidade (Steindl e Haslinger, 1985).

Sabe-se também que a ação de oxidantes como, por exemplo, tetraacetato de chumbo (Suryawanshi et al., 1989) e dióxido de selênio (Escudero et al., 1983) pode levar a formação de produtos de oxidação alílica e derivados de deidroabietanos (11, 12 e 13) e, sob condições mais severas, ocorre a “decomposição” do esqueleto carbônico (Banerjee e Mahapatra, 1960). Mesmo quando foi feita a reação do ácido abiético (1) com reagentes oxidantes impregnados em sílica ou

INTRODUÇÃO GERAL

em alumina, o produto predominante formado foi o derivado do ácido deidroabiético (14) (Kuzakov et al., 1994). Em reações de epoxidação, os epóxidos 10 são formados com baixo rendimento e são instáveis (Valverde et al., 1986) (Esquema 2).

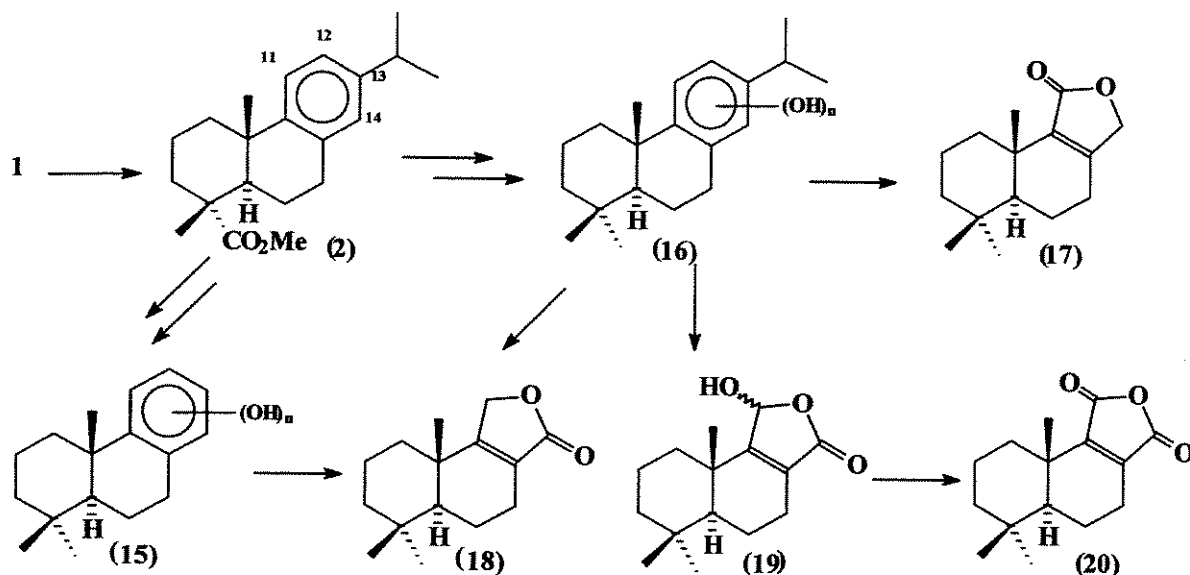


Esquema 2: Reação do abietato de metila (1a) com oxidantes

Por este motivo, alguns autores preferiram converter o ácido abiético (1) em deidroabiético (2), ou em seus análogos, e a partir daí, seguir a rota de síntese para os produtos desejados. Como exemplo deste tipo de abordagem, isto é, a conversão do ácido abiético (1) para deidroabiético (2), pode-se citar os trabalhos desenvolvidos por Akita e Oishi (Akita e Oishi, 1981). Neles, o ácido abiético (1) foi convertido em seus derivados deidroabietanos fenólicos. Estes, por sua vez, foram clivados por ozônio, que seguido de tratamento com reagentes apropriados levou a

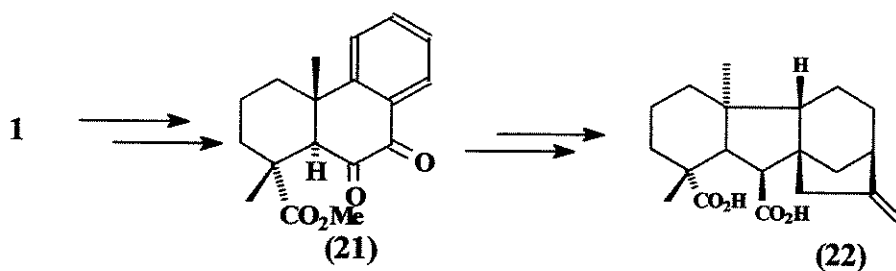
INTRODUÇÃO GERAL

formação de drimanos como: isodrimenin (17), confertifolin (18), valdiviolide (19) e winterin (20), em rendimentos que variaram de 10 a 60% (Esquema 3).



Esquema 3: Produtos sintetizados por Akita e Oishi a partir do Ácido abiético (1).

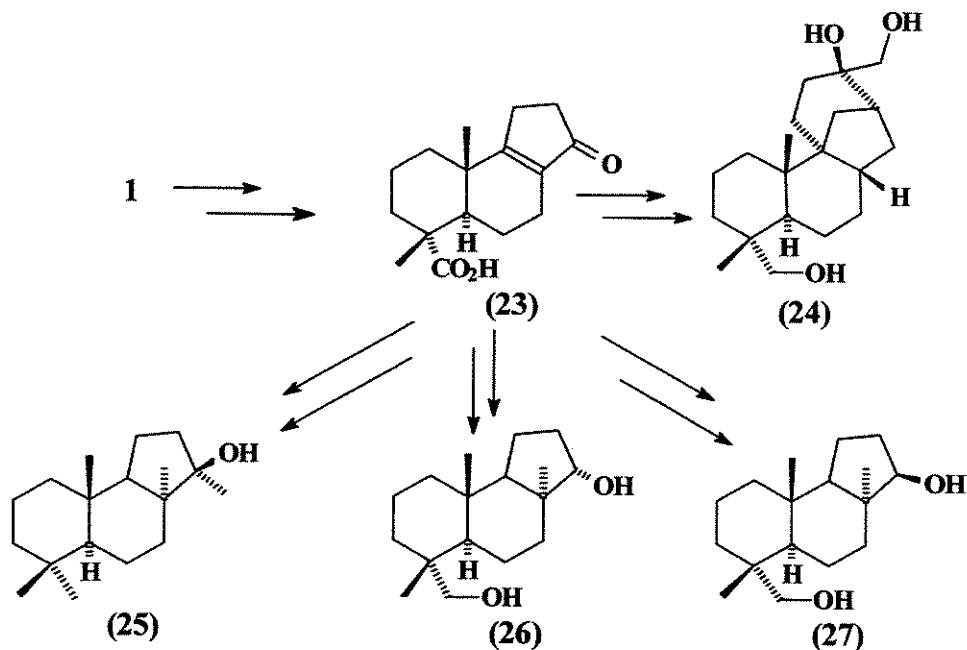
Existem vários outros exemplos na literatura onde se utiliza este tipo de conversão. Um dos mais interessantes é aquele proposto por Nakata e Tahara onde o ácido abiético (1) foi convertido na giberilina A₁₂ (22), em um rendimento global de 3%, via dioxo-éster 21 (Nakata e Tahara, 1976) (Esquema 4).



Esquema 4: Síntese da giberilina A₁₂ a partir do ácido abiético (1)

INTRODUÇÃO GERAL

Apesar das dificuldades descritas para sínteses de outros produtos naturais a partir do ácido abiético, alguns autores perceberam que ao fazer modificações no esqueleto tricíclico de **1** poderiam gerar síntons quirais mais versáteis. Como exemplo disto, pode-se citar a modificação proposta no trabalho de Mehta, Pattaik e Kapoor. Eles sintetizaram uma enona tricíclica **23** a partir de **1**, que foi usada posteriormente por Koyama e colab. na síntese da (+)-3-deoxifidicolina (**24**) e por Cambie e colab. na síntese dos compostos odoríferos **25**, **26** e **27** (Cambie et al., 1985; Koyama et al., 1985; Mehta, Pattaik e Kapoor, 1972) (Esquema 5).

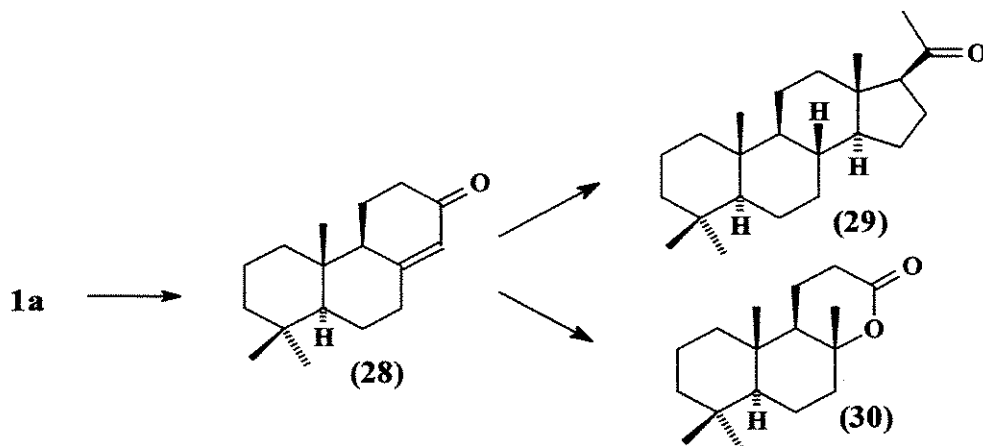


Esquema 5: Produtos obtidos a partir da enona cíclica **16**.

Outro exemplo do uso desta modificação do esqueleto do ácido abiético foi a conversão do abietato de metila (**1a**) no podocarpano **28** descrito por Abad e colab. Este composto foi, por

INTRODUÇÃO GERAL

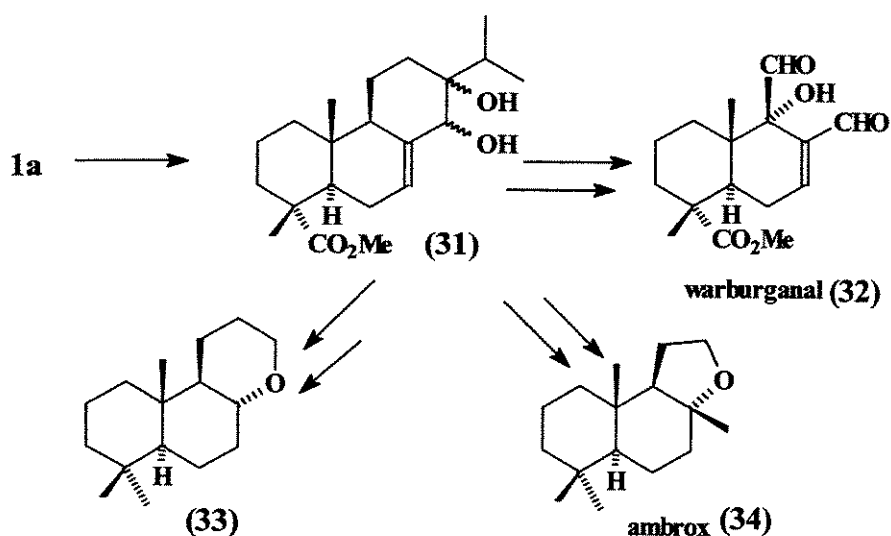
sua vez, utilizado na síntese de um análogo de um esteróide pregnano **29** e um ambreinolídeo (**30**) (Abad et al., 1991, 1989 e 1985) (Esquema 6).



Esquema 6: Produtos obtidos a partir do podocarpano 28.

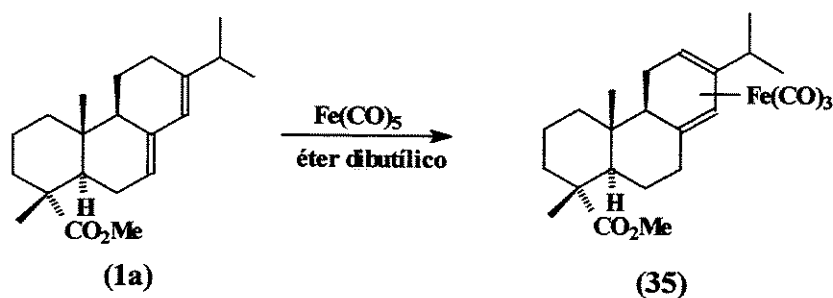
Paralelamente a estes estudos, também se encontram descritas na literatura, tentativas para o desenvolvimento de reações regioseletivas nas duplas ligações do ácido abiético (**1**).

Dentre os vários estudos vale citar o trabalho desenvolvido por Okawara, Nakai e Ohno na síntese do warburganal (**32**) a partir do ácido abiético (**1**). Na primeira etapa foi feita a reação de dihidroxilação do anel C, com tetróxido de ósmio/óxido de N-trimetilamina (Okawara, Nakai e Ohno, 1982), de forma regioseletiva e com excelente rendimento (85%), se comparado com as reações feitas anteriormente por outros autores. Este mesmo sinton foi utilizado por Buchbauer e colab. na síntese do composto odorífero **33** e por Koyama, Kaku e Ohno na síntese do ambrox (**34**) (Buchbauer et al., 1985; Koyama, Kaku e Ohno, 1987) (Esquema 7)



Esquema 7: A partir do produto diidroxilado (31) pode ser sintetizado os produtos odoríferos (32) a (34).

Michl e colab. também conseguiram fazer uma interessante reação de isomerização de duplas a partir do ácido abiético (1) utilizando ferro-pentacarbonila para obter 35, em um rendimento de 60%. Este método não parece ser muito “reprodutível” uma vez que ele foi citado apenas duas vezes na literatura (Michl, Rettenbacher e Haslinger, 1988) (Esquema 8)



Esquema 8: Isomerização e complexação de duplas conforme procedimento descrito por Michl e colab.

Muelner e colab. conseguiram, recentemente, preparar o endo-peróxido 36 a partir do ácido abiético (1), em um rendimento de 20%, utilizando a reação de fotoxigenação. Apesar do

INTRODUÇÃO GERAL

baixo rendimento, o composto foi formado em uma etapa, e teria, segundo os autores, uma atividade anti-malária similar à artemisinina. (Muelner, Huefner e Haslinger, 2000) (Figura 3).

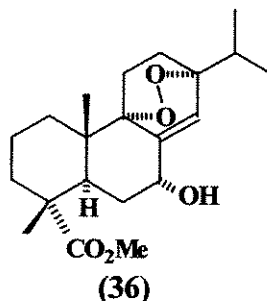


Figura 3: Produto de fotoxigenação do abietato de metila

Uma outra possibilidade, também já bastante explorada, foi a reação de Diels-Alder a partir do ácido abiético (1). Por exemplo, a adição de anidrido maleico em 1 em temperaturas elevadas é um processo bastante conhecido e rotineiramente utilizado na indústria. O produto, ácido maleopimárico (37), é formado pela adição do dienófilo ao ácido levopimárico (5) que é fornecido no meio reacional através da isomerização das duplas de 1. Mais recentemente, Haslinger e colab. prepararam diversos adutos a partir do ácido abiético, dentre eles, pode-se citar a reação entre a 2-cloroacrilonitrila e o composto 1 resultando na formação de 38. (Hofner e Haslinger, 1998; Steindl e Haslinger, 1985) (Figura 4).

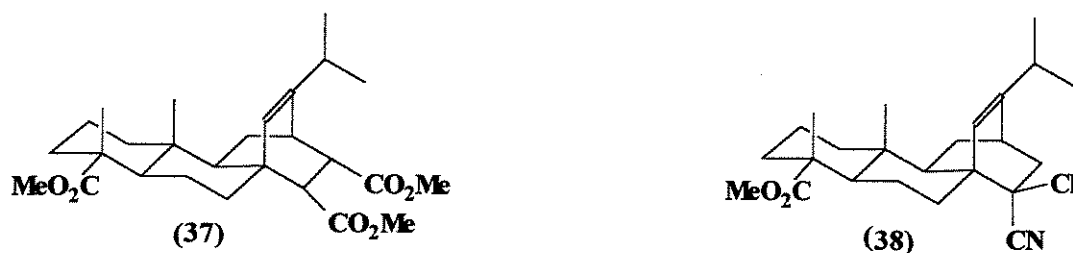


Figura 4: Exemplos de produtos obtidos a partir da reação de Diels-Alder com ácido abiético (1).

INTRODUÇÃO GERAL

Para finalizar, existe uma série de trabalhos onde o grupo isopropil foi utilizado na construção do anel D como na síntese estereosseletiva do filocladeno (39) por Shimagaki e Tahara, e mais recentemente na síntese de um C-aril noresteróide executada por Steindl e Haslinger (Shimagaki e Tahara, 1975; Steindl e Haslinger, 1985) (Figura 5)

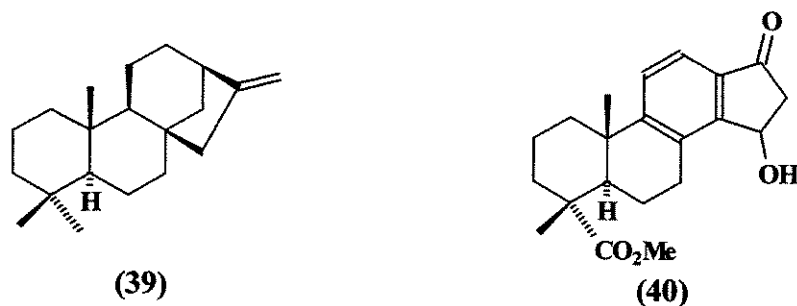


Figura 5: Exemplo de um kaureno e de um C-aril-esteróide sintetizado a partir do abietato de metila.

Em suma, embora existam vários métodos descritos na literatura para geração de síntons quirais a partir ácido abiético (1), ainda existe muito o que ser explorado. Assim, nesta tese, serão mostrados os esforços feitos neste sentido em busca de novas aplicações sintéticas para 1.

Nosso grupo de pesquisa vêm, a vários anos, dedicando-se ao desenvolvimento de novas rotas sintéticas a partir de síntons quirais “fornecidos” pela natureza como matéria-prima em semi-síntese orgânica. Neste projeto, o sínton quiral utilizado foi o ácido abiético (1), ou o seu éster metílico, o abietato de metila (1a), com o objetivo de sintetizar intermediários que pudessem levar à síntese drimanos e polipodanos, uma vez que estes possuem um sistema *trans*-decalínico compatível com o esqueleto carbônico de 1a. (vide Esquema 9 – pág 16).

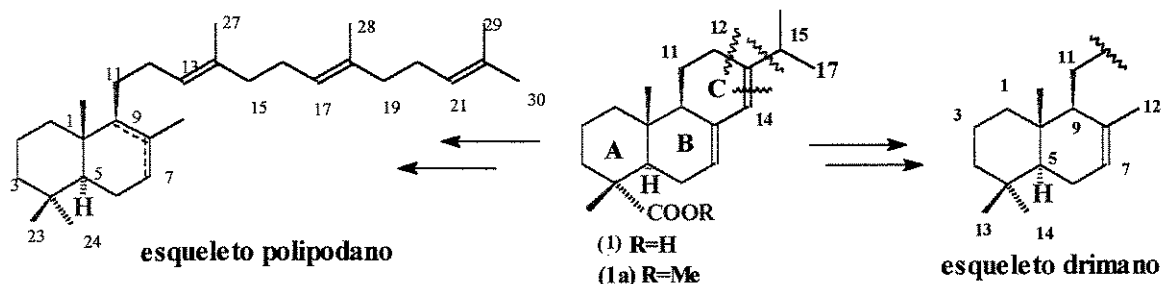
Além deste fato, a síntese de compostos drimânicos atraiu bastante interesse devido à sua extensa atividade biológica (bactericida, anti-fúngica, anti-alimentar, citotóxica etc) e uso em perfumaria (Vlad et al., 1997; Martres, et al., 1994 e 1993; Barrero, 1993). Já para a síntese dos polipodanos, existia um interesse de se sintetizar intermediários que pudessem levar a síntese de

α ou γ -polipodatetraeno com a estereoquímica do composto natural, uma vez que em nosso grupo já havia sido sintetizado o *ent*- α -polipodatetreno a partir do copalato de metila (Imamura e Pantarotto, 1995).

Objetivos

Para a síntese dos compostos contendo esqueletos drimanicos seria necessário promover uma clivagem regioseletiva na olefina do anel C, seguida da remoção do grupo isopropil ou da quebra de ligação entre C-11 e C-12. Esta última seria a mais desejável, pois levaria a formação de intermediário com um esqueleto mais próximo aos dos compostos drimânicos. Para a formação de intermediários úteis para a síntese polipodanos, seria também necessário promover a clivagem regioseletiva da olefina do anel C de **1a**, seguida da introdução de uma outra olefina entre os C-13 e C-15 e oxidação alílica no C-17.

Em suma, a partir de **1a** foi feito um estudo exploratório onde este composto foi utilizado como matéria-prima na preparação de síntons quirais úteis para a síntese de outros produtos naturais. A partir destes novos síntons sintetizados foram feitos ensaios de atividade bactericida, fungicida e anti-câncer/inseticida.



Esquema 9: Exemplos de compostos cujos esqueletos básicos *trans*-decalínicos possuem a mesma estereoquímica do ácido abiético

INTRODUÇÃO GERAL

Neste sentido, o trabalho desenvolvido está descrito em três capítulos conforme abaixo:

Capítulo 1: Neste capítulo estão descritos os estudos feitos com diversos reagentes no sentido de se promover reações regiosseletivas na olefina presente no anel C do abietato de metila (**1a**). Foram feitos vários ensaios com o intuito de explorar a diferença de reatividade do sistema diênico nos anéis B/C deste composto. Estas reações levaram a geração de um novo sinton: o composto **49**.

Capítulo 2: Neste capítulo estão descritos as reações feitas a partir de **49** com o objetivo de sintetizar intermediários mais avançados que pudessem ser utilizados na síntese dos esqueletos carbônicos de drimanos e de polipodanos propostos no **Esquema 9**. Estão descritos também a obtenção dos compostos tricíclicos [6,6,5] e um análogo da oidiolactona **66**, além de estudos para abertura seletiva do epóxido formado no anel B.

Capítulo 3: Este capítulo consiste no estudo das atividades citotóxica e inseticida através do “*pré-screening*” com larvas de *Artemia salina* (McLaughlin, 1995; Meyer, et al. 1982) e testes de bioautografia para avaliar as atividades bactericida e fungicida dos compostos sintetizados (Nogueira, 1998). Estão também descritos os resultados dos testes *in vitro* realizados pelo NCI e o TAACF.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:
CAPÍTULO I

RESULTADOS E DISCUSSÃO - CAPÍTULO I

Introdução

Existem diversas reações descritas na literatura que exploram as reatividades entre as ligações duplas conjugadas presentes no anel B/C (i.e. Δ^7 e Δ^{13}), tanto a partir do ácido abiético (**1**) como a partir de seu éster metílico (**1a**). Mas, conforme os exemplos apresentados na INTRODUÇÃO GERAL, as reações feitas nem sempre foram seletivas ou apresentaram um bom rendimento. Com a intenção de promover uma reação regiosseletiva da olefina presente no anel C, e se possível, em bom rendimento, foram investigadas diversas reações a partir de **1a** que serão apresentadas neste capítulo.

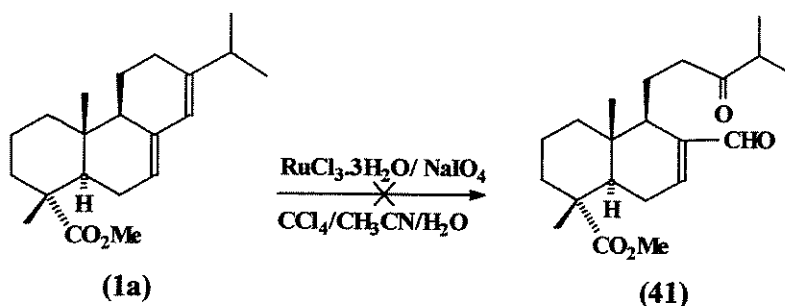
Parte A

Estudos das reações regiosseletivas feitas a partir do ácido abiético (1)

Isolou-se o ácido abiético (**1**) a partir da resina ácida do *Pinus elliottii* de acordo com o método descrito na literatura por Ikan (Ikan, 1969). O ácido abiético (**1**) foi, então, esterificado com excesso diazometano obtendo-se o abietato de metila (**1a**) em rendimento quantitativo. A estrutura do abietato de metila foi confirmada através dos dados de RMN de ^1H e por comparação destes dados com os da literatura (Felicano et al, 1993).

A primeira reação feita a partir do abietato de metila (**1a**), no sentido de obter uma clivagem regiosseletiva do anel C que levasse a formação do produto **41**, foi a reação com tetróxido de rutênio gerado *in situ*, formado a partir de cloreto de rutênio triidratado (catalítico) e periodato de sódio em excesso, conforme o procedimento descrito por Martres e colab. (Martres et al, 1993) (Figura 14). Esta reação foi feita como alternativa à reação de hidroxilação seguida de clivagem descrita por Koyama e colab., onde os autores usaram tetróxido de ósmio

e N-óxido de trimetilamina para promover a hidroxilação do anel C de **1**, seguida de tratamento de tetraacetato de chumbo para promover a clivagem do diol formado (Koyama, Kaku e Ohno, 1987) (Esquema 10 e vide também o Esquema 7 na INTRODUÇÃO GERAL).



Esquema 10: Produto pretendido usando clivagem oxidativa de **1a** seguindo a metodologia de Martres et al.

Nesta reação, houve a formação de uma mistura complexa de produtos, de onde não foi possível observar a formação do produto desejado **41**. Substitui-se, então, o periodato de sódio por N-óxido de trimetilamina, em proporção equimolar com relação a **1a**, de onde imaginava-se que o tetróxido de rutênio pudesse ser gerado no meio reacional de maneira mais lenta, levando a formação de menos subprodutos. Porém, mesmo com a introdução desta modificação, recuperou-se somente o material de partida. Com isto, pressupõe-se que a reação, a partir de tetróxido de rutênio, não é tão seletiva quanto para o tetróxido de ósmio.

Na tentativa de saber se havia diferença de seletividade entre as olefinas do anel B e o anel C foram realizados cálculos semi-empíricos AM1 e PM3 prof. Dr. Rogério Custódio e ao Ângelo H. de Lira Machado, para verificar os valores de carga de Mulliken e os valores de coeficientes de HOMO, utilizando os programas Hyperchem (Hyperchem 6.03 professional) e SPARTAN (PC SPARTAN plus –versão 1.5).

A princípio, antes de serem feitos os cálculos, pensava-se que a olefina mais rica em elétrons seria a olefina presente no anel C, pelo efeito indutivo do grupo isopropil. Com esta análise, chegar-se-ia à conclusão de que esta dupla seria mais suscetível a um ataque eletrofílico, salvo o eletrófilo fosse muito volumoso para um ataque nesta posição.

No entanto, ao se analisar os dados de densidade de carga total (cargas de Mulliken) calculados pelos métodos AM1 e PM3 nos programas Hyperchem e SPARTAN, para o ácido abiético (1), sugere-se que exista uma tendência para um ataque eletrofílico na olefina presente no anel B, uma vez que, nos dois métodos, esta olefina apresentou um maior valor de densidade de carga (**Figura 6**).

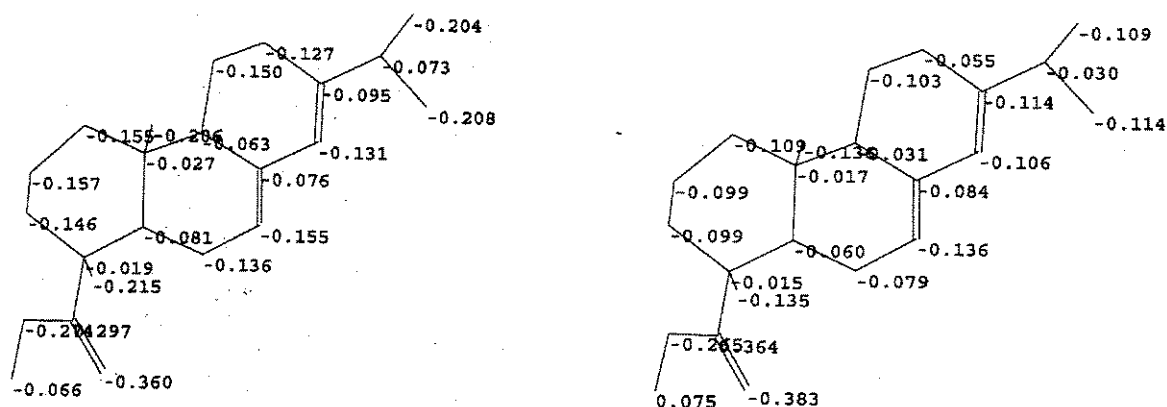


Figura 6: Resultados dos cálculos de densidade de carga para o abietato de metila (1a). A figura da esquerda representa os resultados do método AM1 e o da direita o PM3.

Os estudos de coeficientes de HOMO (*"Highest Occupied Molecular Orbital"*) foram feitos no programa SPARTAN. Os maiores valores de coeficientes do HOMO calculados para o sistema alílico estão localizados nos C-7 e C-13, tanto pelo método AM1 como pelo PM3 (**Figura 7**).

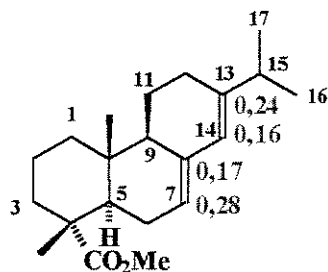


Figura 7: Resultados dos cálculos de coeficiente de HOMO (em azul) para o abietato de metila (1) ¹. Os valores calculados para o AM1 e PM3 são os mesmos. ¹

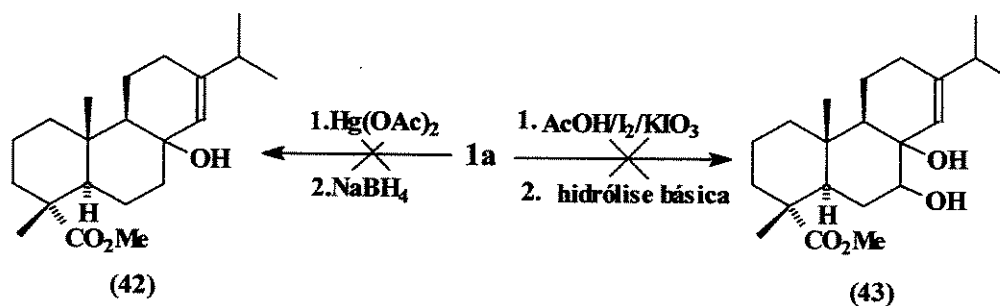
A partir deste resultado, observa-se que o valor do coeficiente de HOMO calculado para o C-7 é um pouco maior que no C-13, no entanto, isto não significa que este carbono seja mais suscetível a um ataque eletrofílico que o C-13, porque a diferença de coeficiente de HOMO entre esses dois carbonos é muito pequena. Seria mais correto afirmar que, pelos valores dos coeficientes calculados de HOMO, os C-7 e C-13 são os sítios mais reativos frente a um ataque eletrofílico do que os C-8 e C-14.

Comparando estes dois resultados, nota-se que apesar da existência de uma tendência de ataque eletrofílico na olefina do anel B, demonstrada pelos resultados da carga de Mulliken, esta tendência parece não existir, pelo menos de uma maneira clara, quando é analisado os cálculos dos coeficientes de HOMO. Por este motivo chega-se a conclusão de que um ataque eletrofílico seletivo a uma das olefinas depende muito mais do reagente a ser utilizado do que o sistema diênico em questão. É necessário lembrar de que se trata de um estudo preliminar, e que seria necessário um estudo mais aprofundado para chegar à uma conclusão mais próxima da realidade.

¹ Valores obtidos a partir da soma dos quadrados dos valores de p_x , p_y e p_z de cada carbono do sistema alílico. A listagem dos valores de coeficiente está em Anexos (pp 257).

Tendo em vista estes resultados, imaginou-se que seria possível fazer reações seletivas a partir da olefina do anel B de **1a**. Para este propósito, foram escolhidas duas reações para a hidroxilação deste anel (**Esquema 11**). Uma vez obtido o produto mono ou dihidroxilado poderia ser promovida, na sequência, a clivagem na olefina do anel C.

Na primeira reação de hidroxilação, pretendia-se obter o produto hidroxilado **42** a partir de **1a** com diacetato de mercúrio segundo o procedimento de Brown e Geochegan (**Brown e Geochegan, 1970**). Já para a segunda reação, o produto pretendido era o composto *cis* dihidroxilado **43**, a partir da reação de **1a** com I_2/KIO_3 , segundo o procedimento descrito por Mangoni e colab. (**Mangoni et al., 1975**) (**Esquema 11**).



Esquema 11: Produtos pretendidos ao se usar as reações de hidroxilação de **1a**.

A escolha do diacetato de mercúrio para reagir com o sistema diênico do abietato de metila (**1a**) para obter o composto **42**, não foi casual, pois Escudero e colab. já haviam relatado a reação de ozonólise de **1a** na presença deste reagente (**Escudero, et al. 1983**). Neste caso, os autores utilizaram os sais de Hg^{2+} para “bloquear” a olefina C-7 do anel B de maneira seletiva, enquanto a reação de ozonólise ocorria na olefina C-13. Pensou-se, então, que este bloqueio fosse feito via cátion mercurínio **A** (**Figura 8**). Caso isto realmente acontecesse, no processo de oximercurização /desmercurização, o produto esperado seria o composto hidroxilado **42**.

Foi feito, então, uma solução de acetato de mercúrio em THF/água na proporção 1:1 e sobre esta solução foi adicionado **1a** dissolvido em um mínimo de THF e deixado sob agitação a t.a. ($\sim 24^{\circ}\text{C}$) durante 5h. Adicionou-se, em seguida, uma solução de boridreto de sódio em meio fortemente básico para redução do alquil-mercúrio. Após o tratamento da reação e de análise do produto obtido constatou-se somente a presença do material de partida.

Tal resultado leva a crer que, na verdade, não se forma um cátion mercurínio **A** (**Figura 8**) necessário para que a reação de hidroxilação ocorresse. Tudo indica que ocorre apenas uma interação entre este cátion e a olefina C-7 que é, no entanto, suficientemente forte para impedir o ataque do ozônio no anel B, conforme o proposto por Escudero e colab (vide estrutura **B** da **Figura 8**) (Escudero et al, 1983).

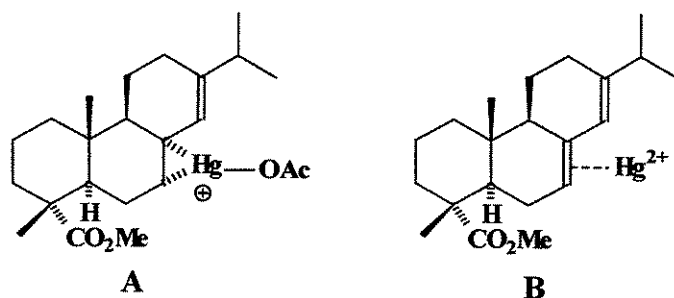


Figura 8: Propostas para interação entre o íon Hg^{2+} e a olefina C-7 do abietato de metila (**1a**).

Uma vez que reação a partir do anel B do abietato de metila (**1a**) com íons mercúrio não resultou na formação do produto esperado **42**, procurou-se obter o produto *cis* diidroxilado **43**, usando para isto a reação de Woodward modificada segundo a metodologia descrita por Mangoni e colab. (Mangoni et al., 1975) (**Esquema 11**).

O uso de iodo para reagir seletivamente com a olefina do anel B de **1a**, também não é uma idéia nova, uma vez que Presser e colab. descreveram a oxidação deste anel com iodo em

uma solução de KHCO_3 em Et_2O /água na proporção de 45:1, sob um suave refluxo (30°C , 3h), de onde obtiveram o composto **44** em um rendimento de 48% (Presser et al, 1998) (Figura 9).

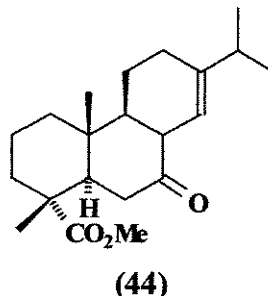
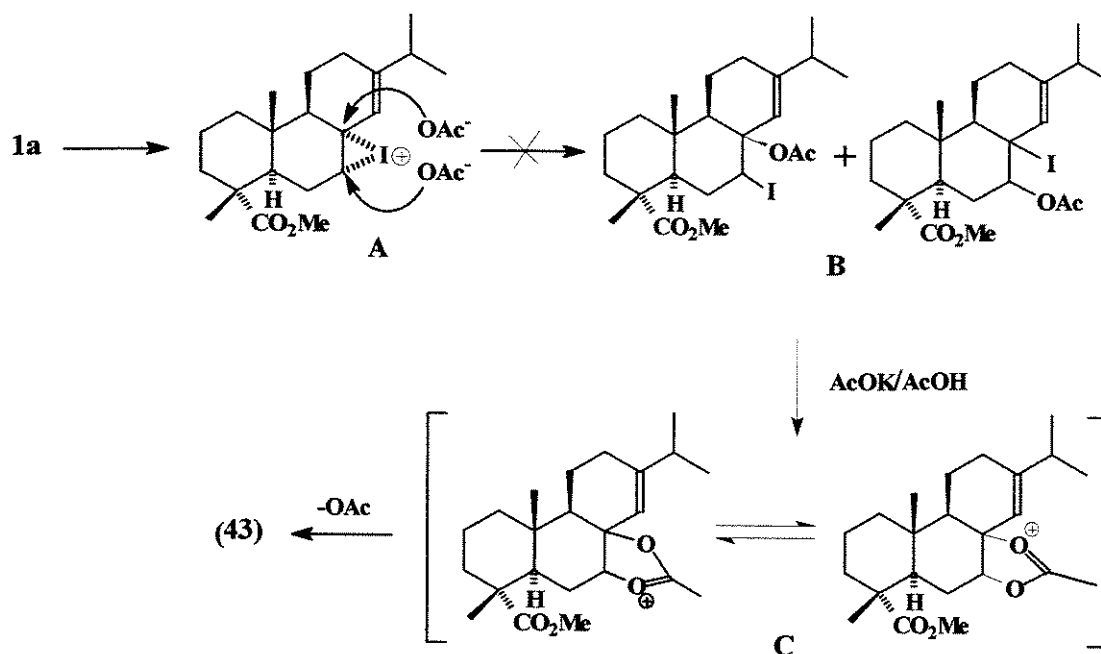


Figura 9: Produto de oxidação do anel B de **1a** segundo a metodologia descrita por Presser e colab.

Por este motivo, acreditava-se que seria possível a obtenção do produto diidroxilado **43** utilizando os reagentes I_2/KIO_3 em meio ácido segundo procedimento descrito por Mangoni.

Uma característica desta reação é a possibilidade de formação de um intermediário iodônio do tipo de **A** – Esquema 12 (Smith, 1994), seguido de um ataque dos íons acetato, que levariam a formação dos acetoxi-iodetos **B** (Mangoni et al., 1975). Estes, após tratamento com acetato de potássio em ácido acético, levaria a formação do intermediário acetoxônio **C** – Esquema 12 e que após hidrólise levaria a formação do produto hidroxilado **43**.

Numa primeira etapa, a fim de obter os acetoxi-iodetos Esquema 12, o composto **1a** mais iodato de potássio foram dissolvidos em ácido acético glacial e mantidos a uma temperatura de 60°C , quando, então, foi adicionado iodo. Esta temperatura foi mantida por 3h. Após a extração, o material bruto de reação foi analisado por RMN de ^1H onde constatou-se de que se tratava do material de partida. Ao repetir esta mesma reação, porém adicionando o iodo junto com **1a** e iodato de potássio, recuperou-se novamente o material de partida.



Esquema 12: Mecanismo proposto para a hidroxilação *cis* de Woodward.

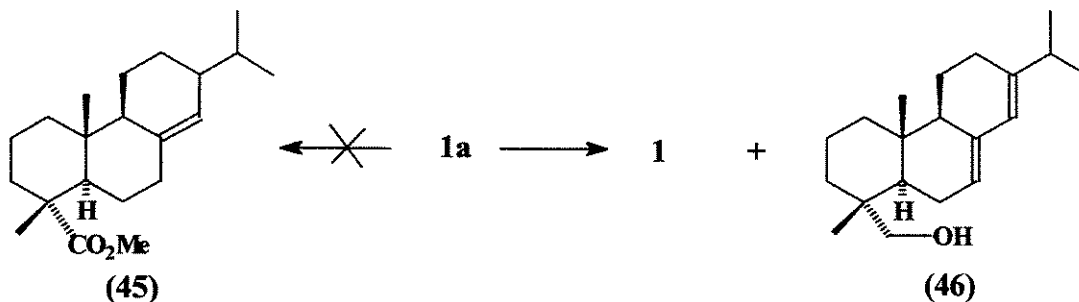
O motivo de reação não haver formado o produto 43 deve-se possivelmente ao fato de não ter havido a formação do íon iodônio descrito no **Esquema 12**. Em vista destes resultados, optou-se por fazer reações que envolvessem o sistema diênico, ao invés de uma olefina específica.

A primeira delas foi a reação de fotoxigenação do abietato de metila (**1a**), utilizando metanol seco como solvente e rosa de bengala como agente sensibilizador, conforme o procedimento descrito por Miranda (Miranda, 1981). Ao efetuar esta reação, observou-se o consumo do material de partida, mas com a formação de vários produtos não identificados.

Quando estavam sendo feitas algumas modificações no procedimento da reação de fotoxigenação, visando obter um produto majoritário e em bom rendimento; Muelner e colab.

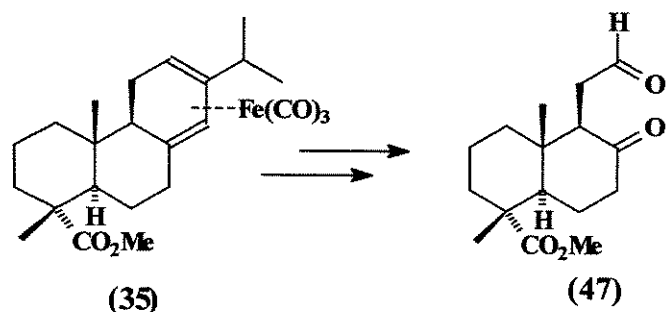
reportaram a obtenção de um peróxido diterpênico **36** (pág. 13) a partir de **1a**, através desta mesma reação, em etanol seco e azul de metileno como agente sensibilizador, em um rendimento de 20% (Muelner et al., 2000). Diante deste baixo rendimento optou-se por abandonar esta rota sintética.

É conhecido, na literatura, que dienos conjugados podem sofrer reação de redução, via radicalar, nas posições 1,4 com metais como o sódio. Com este objetivo foi feita a reação de redução de **1a** em *t*-butanol e sódio a fim de que se obtivesse o produto **45**. Esta reação foi feita a t.a. durante 18h, e após manipulação e purificação, foram isolados dois produtos que foram identificados como ácido abiético (**1**) e abietinol (**46**). Ao refazer esta mesma reação sob condição de refluxo, foi observado apenas a formação de abietinol (**46**), em rendimento quantitativo. (Teresa, Feliciano e Del Corral, 1974, Arya, Erdtman e Kubota, 1961) (Esquema 13).



Esquema 13: Produto obtido a partir da reação de Na⁰/*t*BuOH

Há algum tempo atrás, em nosso grupo, tentou-se reproduzir a reação de isomerização e complexação das duplas do abietato de metila (**1a**) com ferro-pentacarbonila conforme o procedimento descrito por Michl e colab. (Michl, Rettenbacher e Haslinger, 1988). Uma vez obtido o composto **35**, procurar-se-ia fazer testes para a descomplexação e clivagem do sistema diênico a fim de se obter o sinton quiral **47** (Esquema 14).

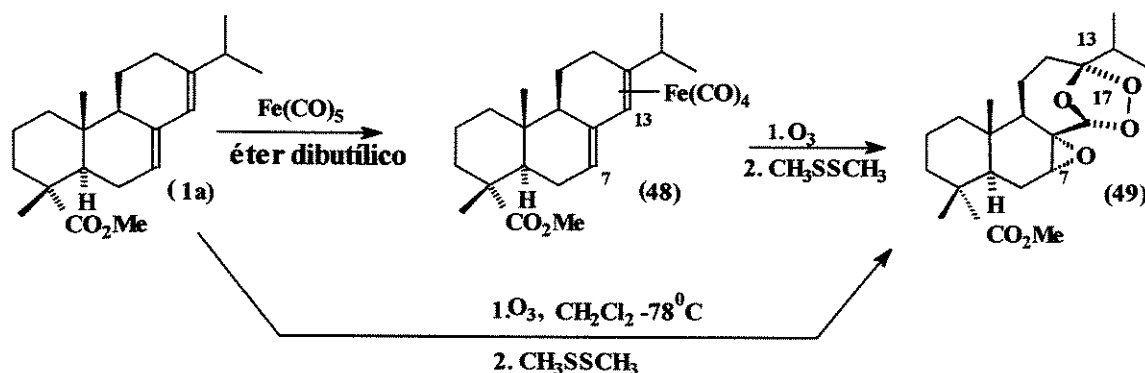


Esquema 14: Possível produto de clivagem do intermediário proposto por Michl e colab.

No entanto, por mais que esforços tenham sido despendidos, não se conseguiu reproduzir esta reação, pois o produto obtido foi sempre o complexo não-isomerizado de abietato de metila-ferro tetracarbonila **48** conforme descrito no **Esquema 15**. Foi feito, então, a reação de ozonólise deste complexo, a fim de verificar se era possível fazer o ataque do ozonídeo na olefina do anel B. Após ozonólise, seguido de tratamento com dissulfeto de dimetila, o produto obtido foi o composto **49** (Rosso, Stein, Romero e Imamura, 1996)(**Esquema 15**).

Em vista deste resultado e a título de comparação, resolveu-se fazer a ozonólise do abietato de metila (**1a**) sem que este estivesse complexado com o ferro. A ozonólise foi feita em diclorometano a -78°C , seguido de tratamento com dissulfeto de dimetila, onde verificou-se a formação do mesmo produto **49** com um rendimento de 60%.

Esta reação de ozonólise também foi feita usando diferentes condições de temperatura (0°C e a 25°C), sem que fosse observado uma melhora significativa do rendimento. Na tentativa de gerar produtos de ozonólise parcial foram feitos alguns ensaios para a redução do tempo de reação, porém em todos os casos houve a formação de uma mistura complexa de produtos.



Esquema 15: Obtenção do epoxi-ozonídeo 49.

O epóxi-ozonídeo 49 mostrou-se ser bastante estável frente ao dissulfeto de dimetila, pois não houve a redução do ozonídeo frente a este reagente. O estudo de clivagem deste composto está descrito no próximo segmento.

O composto 49 foi caracterizado através da análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H observou-se um singlete largo em δ 3,15 atribuído ao H-7 junto ao epóxido e o singlete em δ 4,73 foi atribuído para o hidrogênio do cetal H-17. Ao analisar os dados de RMN de ^{13}C observou-se os seguintes sinais de carbono relativos ao epóxido: um sinal em δ 57,8 (CH) atribuído para o C-7 e em δ 58,8 (C) atribuído para C-8. Atribuiu-se, também, os seguintes valores de deslocamento químico em δ 107,9 (CH) para o C-17 e o sinal em δ 112,4 (C) para o C-13. Os outros valores de deslocamento químico estão consistentes com os valores descritos na literatura para o abietato de metila (1a) (Landucci e Zinkel, 1991; Smith, 1978). As configurações do epóxido e do ozonídeo foram estabelecidas a partir da análise de raio X do composto e estão representadas na Figura 10. As análises de raio X foram feitas pelo prof. Julio Z. Schepctor da UFSCAR.

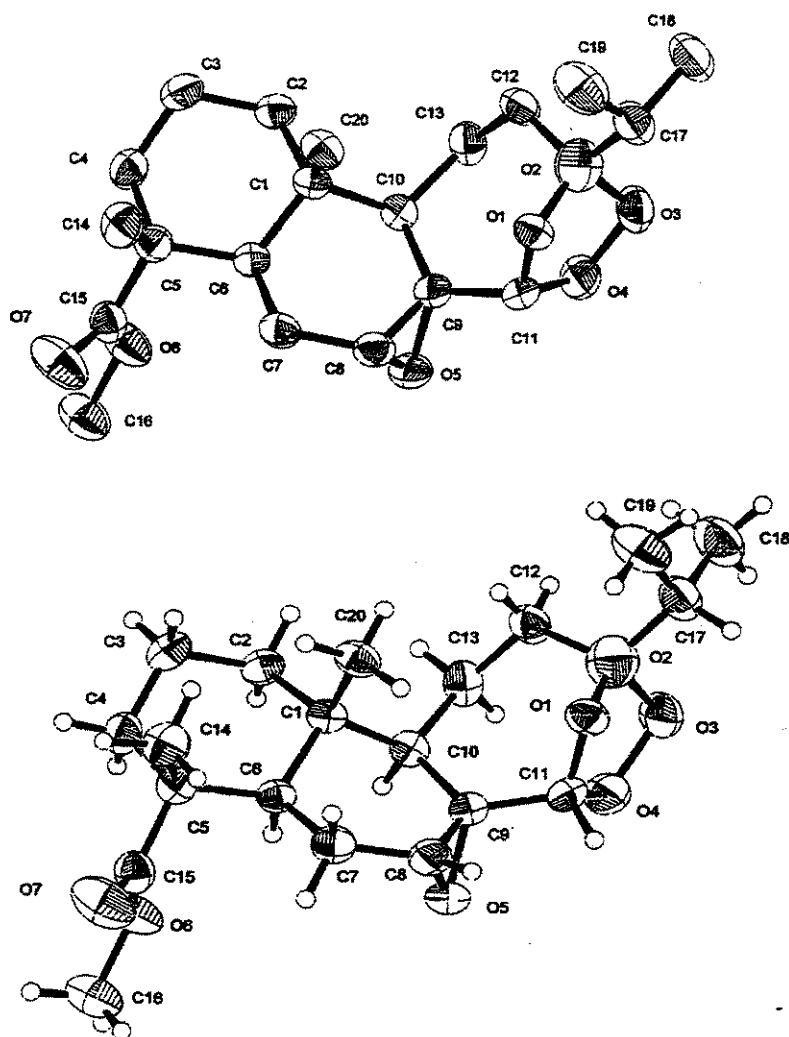
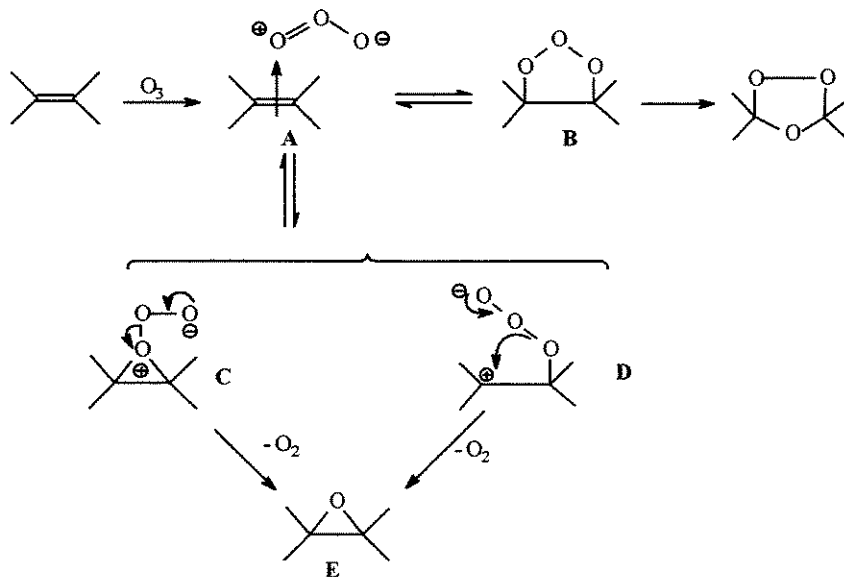


Figura 10: Raio-x do epoxi-oxonídeo 49.

Na análise do espectro na região do infravermelho de **49** foram observados os seguintes absorções mais características: em 1233 cm^{-1} um estiramento relativo ao C-O do epóxido e 1077 cm^{-1} , um estiramento relativo ao C-O do ozonídeo e estiramento em 1722 cm^{-1} relativo à C=O de éster. Foi feito também a análise elementar do composto **49**, que apresentou um valor de C 66,48 e H 8,78 para a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (calculado: C 66,29; H 8,48).

Para entender a formação do epoxi-ozonídeo **49**, recorreu-se ao modelo de Bailey para o ataque de ozônio às ligações olefinicas (Bailey, 1978). Neste modelo, Bailey propôs um mecanismo em que o complexo π A (Esquema 16) é a primeira espécie formada entre o ozônio e um sistema π . A cicloadição 1,3-dipolar para formar um 1,2,3 trioxalano B (ozonídeo primário) e a perda de oxigênio molecular, via C ou D para formar um epóxido E são processos competitivos. Ele sugere que quanto maior o impedimento estérico em torno de uma olefina, menor a possibilidade de uma cicloadição 1,3-dipolar e maior as chances de se perder oxigênio molecular para formar o epóxido (Bailey, 1978) (Esquema 16).

Baseado neste modelo, uma proposta de mecanismo para a formação de **49** pode ser vista da seguinte maneira: o ozônio ataca, em primeiro lugar, a olefina do anel C por meio de uma cicloadição 1,3-dipolar, em uma aproximação pela face α de **1a**, por ser estericamente menos impedida que a face β . Em seguida, ocorre a formação de um epóxido no anel B ao invés da formação do ozonídeo devido ao impedimento estérico existente na vizinhança.



Esquema 16: Competição entre ozonólise e clivagem parcial.

Parte B

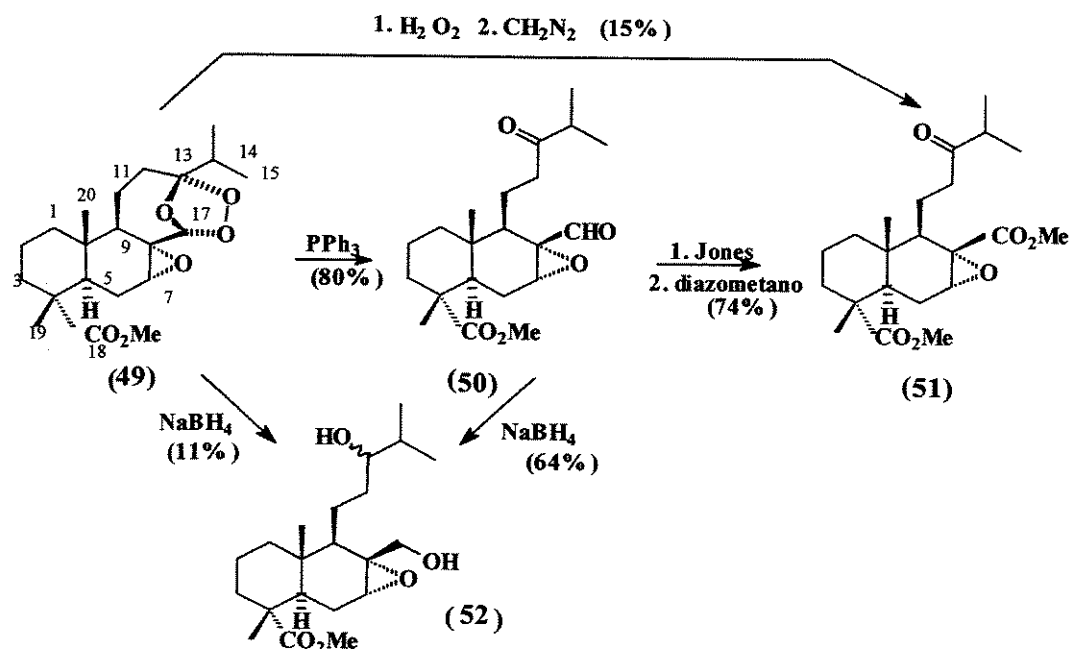
Reações a partir do epoxi-ozonídeo 49.

B1. Clivagem do epoxi-ozonídeo 49. (Santos, Rosso e Imamura, 1999)

Após a obtenção do epoxi-ozonídeo **49** foram feitos vários ensaios de clivagem tanto redutiva como oxidativa do ozonídeo, uma vez que este composto mostrou-se ser estável frente ao tratamento com dissulfeto de dimetila.

B1.1 Ensaios para clivagem redutiva

O primeiro de uma série de ensaios de clivagens redutivas feitos, foi o tratamento de **49** com Zn/HOAc em excesso, segundo o procedimento descrito por Escudero e colab. (Escudero, 1983) de onde foi obtido o ceto-aldeído **50** em um rendimento de 49%. O rendimento foi melhorado quando **49** foi tratado com trifenilfosfina, de onde obteve-se o composto **50** em 80% de rendimento (Esquema 17).



Esquema 17: Produtos obtidos após clivagem redutiva e oxidativa do epoxi-ozonídeo **49**.

No espectro de RMN de ^1H de **50** foi observado um singlete com um deslocamento químico em δ 3,22 que foi atribuído para a o H-7 junto ao epóxido e um singlete em δ 9,81 atribuído ao próton do aldeído. Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C considerados mais relevantes para este composto foram: em δ 56,0 para o C-7(CH) e em δ 61,6 (C) para o carbono C-8, ou seja, os sinais característicos da presença do epóxido; em δ 200,5 para a carbonila do aldeído (C-17) e um sinal em δ 214,5 referente à carbonila da cetona (C-13). No espectro na região do infravermelho foi observado o aparecimento de duas bandas largas com absorção em 1711 cm^{-1} e 1722 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de aldeído e de éster, respectivamente. Na análise elementar deste composto obteve-se os valores para C 68,86 e H 9,15 correspondente à fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (calculado: C 69,20 H 8,85).

O epoxi-ozonídeo **49** foi também tratado com $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ sob suave refluxo, resultando na formação do composto **52** em um rendimento de 11%. Este mesmo composto foi obtido através da redução de **50**, com boridreto de sódio e a temperatura ambiente em 64% de rendimento.

Os sinais mais característicos atribuídos para o composto **52** no RMN de ^1H foram: em δ 3,67 e δ 3,85 ($J=10,6\text{ Hz}$), dois dubletes correspondentes aos prótons carbinólicos do H-17, um multiplete em δ 3,36 correspondente ao H-13 e um singlete largo em δ 3,21 correspondente ao H-7 do epóxido. Os sinais mais característicos atribuídos para o RMN de ^{13}C do composto **52** foram: em δ 76,4 (CH) para o carbono carbinólico C-13, em δ 63,6 (CH_2) para o carbono metilênico C-17, e para os carbonos do epóxido os valores em δ 60,6 (CH) referente ao C-7 e δ 56,3 (C) referente ao C-8. Este composto já havia sintetizado, através de uma rota diferente, por Haslinger e e Hüfner, a partir de **1a** (Haslinger e Hüfner, 1995).

Outras tentativas de clivagem redutiva usando reagentes, tais como, cloreto de cromo III e sulfato ferroso heptahidratado resultaram ou na recuperação de **49** ou em uma mistura complexa de produtos.

B1.2 Ensaio para clivagem oxidativa

No ensaio de clivagem oxidativa do epoxi-ozonídeo **49**, a primeira reação feita com este propósito foi a reação com água oxigenada 30% em meio básico segundo o procedimento de Cella (Cella, 1983), seguida de esterificação com diazometano. Esta reação levou à formação do epóxi-éster **51** em um rendimento de apenas 15% (21% com relação a massa que reagiu). Um rendimento melhor foi obtido através uma rota um pouco mais longa, isto é, através da oxidação do aldeído **50** com reagente de Jones seguida de uma esterificação com diazometano levando a formação do produto **51** em 74% de rendimento. (Esquema 17)

No espectro de RMN de ^1H os sinais mais característicos observados foram dois singletes referentes às metoxilas dos ésteres: um sinal em δ 3,67 atribuído ao H-21 e outro em δ 3,74 atribuído ao H-22. No espectro de RMN de ^{13}C os sinais correspondentes aos dois carbometoxi presentes na molécula foram observados em δ 171,3 para o C-17 e em δ 178,9 para o C-18 e o sinal em δ 214,7 foi atribuído à carbonila da cetona C-13. No espectro na região do infravermelho foi observado o aparecimento de uma absorção em 1725 cm^{-1} referente ao estiramento C=O da acetona do grupo carbometoxi. Na análise elementar deste composto obteve-se os valores para C 66,76 H 8,91 correspondente à fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (calculado: C 66,98; H 8,69).

A síntese dos compostos **49**, **50** e **51** foi publicada recentemente por nós no *Synth. Commun.* (Santos, Rosso e Imamura, 1999).

B2. Reações de rearranjo a partir do epoxi-ozonídeo 49.

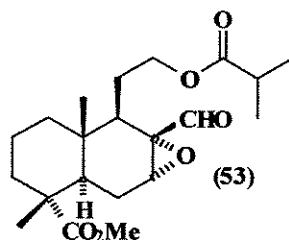
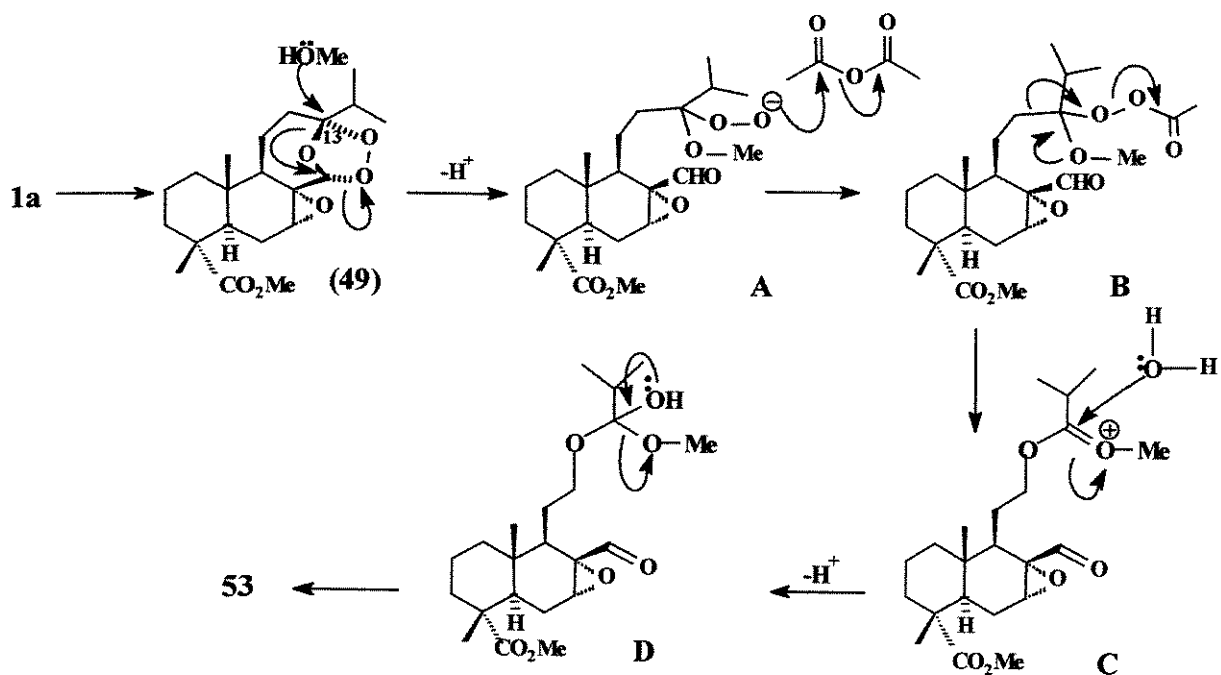


Figura 11 – Produto pretendido através da reação de rearranjo do epóxi-ozonídeo 49.

Uma primeira possibilidade testada foi a formação do produto rearranjado **53** a partir a reação de pirólise do epóxi-ozonídeo **49** (**Figura 11**). A possibilidade de rearranjo dos ozonídeos via um processo de pirólise já foi descrito por Li e seus colab. (Li et al, 1993). Para tanto, uma amostra de **49** foi aquecida com as seguintes relações tempo/temperatura: 20min/150⁰C, 60min/150⁰C, 60min/170⁰C, 3min/200⁰C e 10 min/200⁰C. Foi feito também um aquecimento vigoroso de **49** dissolvido em solventes como tolueno (110⁰C) e com diglima (122⁰C). Em todos os casos, ou houve a decomposição das amostras ou a formação de muitos produtos de difícil purificação e por este motivo este tipo de reação foi abandonado.

Outra possibilidade visualizada para a obtenção do produto **53**, foi através de um rearranjo de Criegee, conforme descrito por Schreiber e Liew (Schreiber e Liew, 1983). Este produto poderia ser obtido via mecanismo descrito no **Esquema 18**.



Esquema 18: Mecanismo visualizado para a reação de Criegee a partir do epoxi-ozonídeo 49.

Esperava-se que a medida que o ozonídeo 49 fosse formado no meio reacional, o metanol atacaria o C-13 deste composto para formar o metoxi-peroxi-aldeído A. O peroxi-éster B, seria formado a partir de A com anidrido acético. Este, por sua vez, poderia rearranjar-se para formar o dioxênio C, que após o hidrólise para formar D, seguida da saída de um metoxi levaria a formação de 53.

Com este objetivo foi feita a reação ozonólise do abietato de metila (1a) em metanol seco, seguido de tratamento do material bruto de reação com anidrido acético, de onde foi observado a formação de uma mistura complexa.

Para verificar se o problema desta reação estaria ocorrendo durante o tratamento com anidrido acético, optou-se por refazer a reação de ozonólise em metanol de **1a** seguido de tratamento com trifenilfosfina, onde foi observado a formação do epoxi-ozonídeo **49**.

Foi feito, então, uma pequena modificação no procedimento: utilizou-se $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3:1 seco como solvente para a ozonólise. Após o tratamento com trifenilfosfina obteve-se, novamente o epóxi-ozonídeo **49**. No entanto, quando a reação de ozonólise foi feita em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 seguida de tratamento com trifenilfosfina, obteve-se o produto **54** em 28% de rendimento. (**Figura 12**).

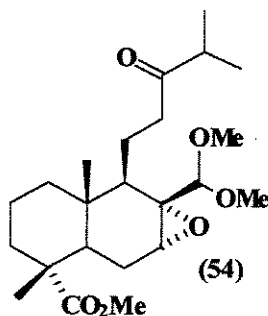
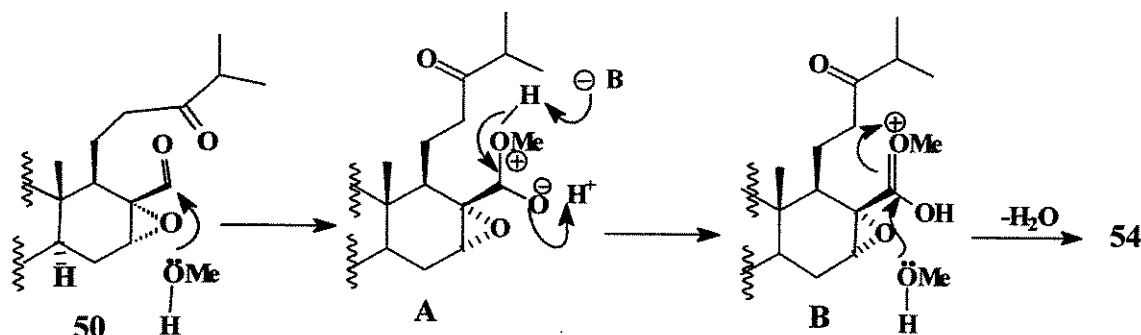


Figura 12: Produto obtido a partir da ozonólise de **1a** em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1.

Na análise do composto **54** por RMN de ^1H foram observados os seguintes sinais mais característicos: em δ 4,08 para o H-17 e em δ 3,39, δ 3,43 e δ 3,64 para os hidrogênios metoxílicos H-22, H-23 e H-21. Os deslocamentos químicos considerados mais relevantes para o espectro de RMN de ^{13}C foram: em δ 54,6 atribuído para o C-7 (CH) e δ 59,8 atribuído para o C-8 (C), em δ 56,2 (C-22) e em δ 57,1 (C-23) atribuídos para as duas metoxilas ligadas ao C-17, em δ 52,0 (C-21) atribuído para a metoxila ligada ao éster, para o carbono do cetálico C-17 (C-H) foi atribuído o valor em δ 106,7 e em δ 214,6 para a cetona C-13 (CO). Já para o espectro na região do infravermelho, a absorção mais característica observada foi em 1730 cm^{-1} relativo ao

estiramento C=O do éster. A análise do espectro de massas de alta resolução de **54** apresentou pico de íon molecular M^+ .410,26295 correspondente à fórmula molecular $C_{23}H_{38}O_6$ (calculado: 410,26684).

Uma proposta de mecanismo para a formação do composto **54** está descrito no Esquema 19.



Esquema 19: Proposta para o mecanismo de formação do epóxi-ceto-diéter **54**.

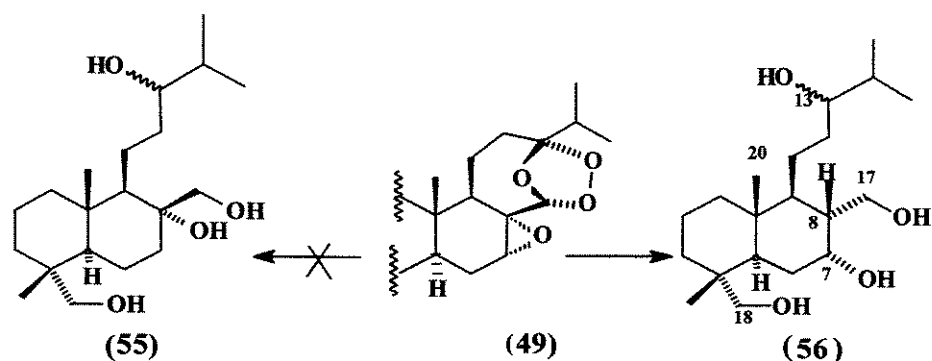
Uma possível explicação para a formação de **54**, é que durante o processo de ozonólise, o metanol não ataca a porção ozonídica de **49**. Mas, no momento em que é formado o composto **50** (reação que ocorre após a adição de PPh_3 no meio) o metanol ataca o aldeído do composto **50**, para formar o cetal A. Após um novo ataque nucleofílico do metanol para formar o intermediário B e a perda de água, forma-se, então, o composto **54**.

Parte C

Outras reações a partir do epóxi-ozonídeo **49**.

Em vista dos resultados obtidos, foi analisada a possibilidade de se fazer a redução do epoxi-ozonídeo **49** com hidreto de lítio e alumínio. *A priori*, previa-se que esta reação levaria à formação de um tetrol, que poderia ser tanto o produto **55** como o produto **56**. Feita a reação e

após uma análise criteriosa dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto, chegou-se a conclusão que o composto formado foi o **56** como uma mistura epimérica em C-13, obtido em um rendimento de 90%. (Esquema 20)



Esquema 20: Obtenção do tetrol 56 a partir do epoxi-ozonídeo 49.

Através da análise do espectro de RMN de ^1H foram atribuídos os sinais relativos aos hidrogênios: um sinal largo em δ 3,31 atribuído para o próton carbinólico H-13, os dubletes ($J=10$ Hz) em δ 3,07 e em δ 3,40 foram atribuídos para o H-18, um outro sinal largo em δ 3,34 atribuído ao próton carbinólico H-7 e por último, os dubletes ($J=12,2$ Hz) em δ 3,67 e 3,87 que foram atribuídos para o H-17.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C , observou-se a presença de diversos sinais duplicados, evidenciando a existência de epimeros em C-13. Por exemplo, ao atribuir o sinal relativo C-13 (CH) em δ 76,6 observou-se dois valores de deslocamento químico muito próximos para os carbonos vizinhos C-12 e C-14 (δ 33,3 e 33,9 atribuídos para o C-12 e δ 35,4 e 35,6 atribuídos para o C-14). O mesmo aconteceu ao analisar os deslocamentos químicos dos carbonos vizinhos ao C-8 (δ 56,9), pois os seus carbonos vizinhos, o C-9 e o C-7, também apresentaram sinais duplicados (δ 53,9 e 54,3 atribuídos para o C-9 e δ 63,4 e 63,8 atribuídos para o C-17).

É provável que a abertura do epóxido resulte na formação de uma hidroxila no C-7, em axial, devido ao ataque do hidreto no C-8, através de uma abertura 1,3-*trans*-diaxial. A estereoquímica dos carbonos C-7 e C-8 não pôde ser confirmada por estudos de NOE, uma vez que os sinais de H-7 e H-8 apareceram em regiões bastante congestionadas.

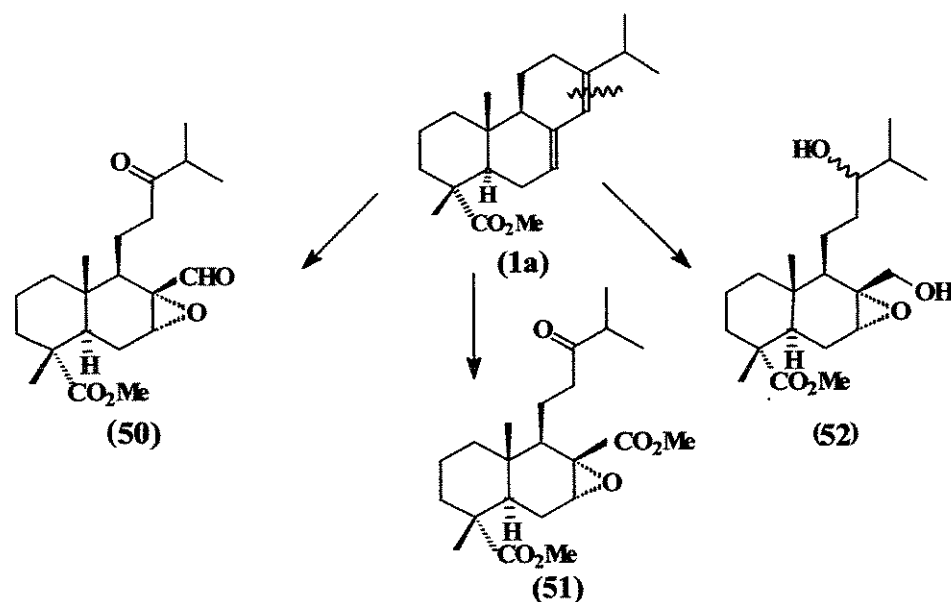
Visto que o produto **56** aparecia como uma mancha única na placa de CCD, procurou-se realizar reações de proteção seletiva de álcoois primários com cloreto de t-butil dimetilsilil e com anidrido acético/piridina, a fim de verificar uma possível separação de isômeros. Porém notou-se, na placa de CCD, a formação de várias manchas além do material de partida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:
CAPÍTULO II

RESULTADOS E DISCUSSÃO - CAPÍTULO II

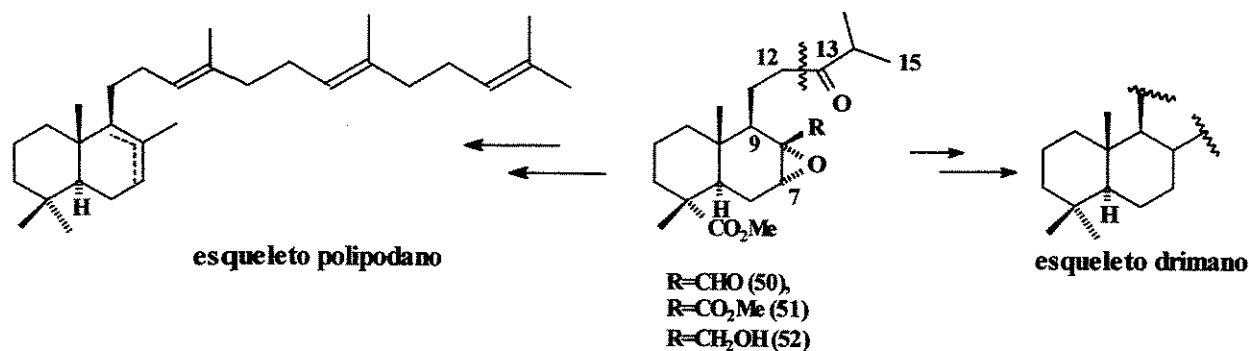
Introdução

No capítulo anterior foi visto a preparação dos síntons quirais **50**, **51** e **52** (Esquema 21), a partir da reação de ozonólise seletiva de **1a** seguido de tratamento adequado.



Esquema 21: Síntons quirais obtidos a partir do abietato de metila (**1a**).

Tendo em mente a utilização destes síntons em síntese de produtos naturais, visualizou-se que estes compostos poderiam ser úteis na síntese a partir de intermediários drimanos e polipodanos. Como primeiro passo para a síntese de intermediários contendo esqueleto drimânico seria necessário a clivagem da ligação entre os C-12 e C-13 para remover a porção isobutírfica seguida da abertura ou remoção do epóxido. Para a geração de intermediários úteis na síntese de polipodanos, a estratégia visualizada foi a homologação da cadeia lateral, a partir do C-15, e a remoção ou abertura do epóxido para se chegar ao esqueleto de polipodanos (Esquema 22).



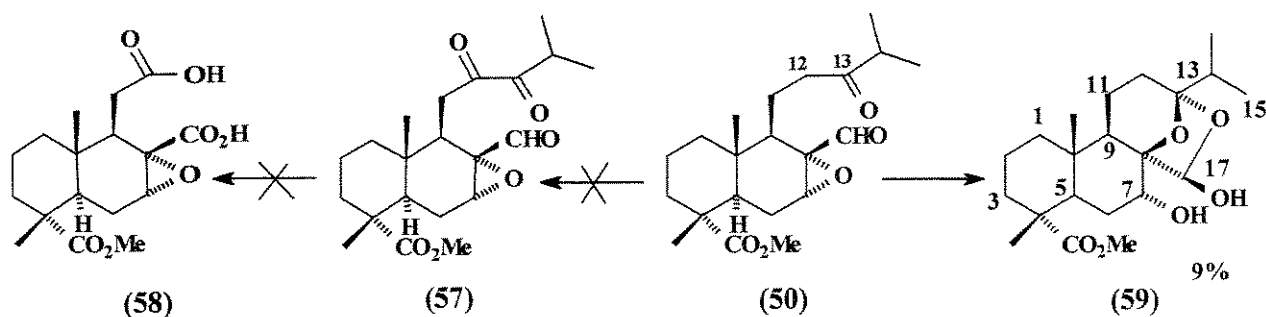
Esquema 22: Esquemas de possíveis rotas de síntese a partir dos síntons 50, 51 e 52.

Na PARTE A deste capítulo estão descritas, a partir de **50** ou **51**, as reações feitas com intuito de obter intermediários mais avançados para síntese de compostos da classe drimanos. Na PARTE B estão descritas, a partir dos compostos **51** e **52**, as reações feitas para obtenção de intermediários mais avançados na síntese de polipodanos. E por último estão descritos na PARTE C, os ensaios feitos para a abertura e/ou redução de epóxidos presentes no anel B dos compostos **50**, **51** e **52**.

PARTE A

A1. Remoção do grupo isobutiril e/ou isopropil a partir do ceto-aldeído 50.

Para a remoção do grupo isobutiril do ceto-aldeído **50**, visualizou-se a necessidade de funcionalização do C-12, para que em seguida pudesse ser promovida a quebra de ligação entre este carbono e o C-13. Por este motivo, a primeira reação feita com este objetivo foi a reação de oxidação α -carbonílica do ceto-aldeído **50** com dióxido de selênio para gerar o composto 1,2-dicarbonilado **57**, segundo o procedimento descrito por Riley e Gray (Riley e Gray, 1943). Uma vez obtida a dicetona **57**, esta poderia ser clivada com periodato de sódio para formar o composto **58** (Esquema 23).



Esquema 23: Oxidação do composto 50 com dióxido de selênio.

Usualmente, a oxidação por dióxido de selênio envolve a formação de um seleno enol éster como intermediário que através de rearranjo oxidativo resulta na formação do produto dicarbonilado. Sabendo-se que a reatividade do carbono α a carbonila frente a uma oxidação por dióxido de selênio é:



esperava-se que fosse possível a oxidação no C-12 para gerar o composto 57.

Assim, foi feito um refluxo de 50 com dióxido de selênio, em água, dioxano e gotas de anidrido acético conforme procedimento descrito por Riley e Gray (Riley e Gray, 1943). Esta reação levou a formação de uma mistura complexa de produtos, onde o produto majoritário formado foi o composto 59 em rendimento de 9% e sem que houvesse sido observado a formação de 57.

O composto 59 foi caracterizado através da análise do espectro de RMN de ^1H onde foi observado os seguintes sinais: um dublete ($J = 2,6 \text{ Hz}$) em $\delta 3,90$ atribuído ao H-7, um dublete ($J = 2,6 \text{ Hz}$) em $\delta 5,19$ relativo ao H-17 e em $\delta 1,07$ e $1,22$ os singletes atribuídos ao hidrogênios metílicos H-20 e H-19. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se os sinais: em $\delta 69,1$ (CH) atribuído ao carbono carbinólico C-7, $\delta 86,0$ (C) para o C-8, $\delta 99,2$ (CH) relativo ao carbono carbinólico C-17, e em $\delta 114,4$ (C) para o carbono do cetel C-13. Foi observado no espectro da

região do infravermelho a presença de uma absorção em 1109 cm^{-1} devido ao estiramento C-O de um álcool secundário.

O composto **59** teve sua estereoquímica relativa confirmada pelo experimento de diferença de NOE. Ao irradiar o sinal em δ 5,17 correspondente ao H-17 obteve-se um incremento nos sinais em δ 1,76 (H-9) em 5%, δ 2,58 (hidroxila ligada ao C-17) em 2% e δ 2,79 (hidroxila ligada ao C-7) em 2%, evidenciando a presença deste hidrogênio na posição axial. Quando irradiou-se o sinal em δ 3,90 (H-7) observou-se um incremento nos sinais em δ 1,34 (H_e -6) em 2 %, δ 1,85 (H_a -6) em 1,0 %, δ 2,58 (hidroxila ligada ao C-17) em 3% δ 2,79 (hidroxila ligada ao C-7) em 3% o que sugere que o H-7 esteja na posição equatorial. Irradiou-se também o sinal em δ 1,07 (H-20) de onde se observou um incremento em três sinais: δ 1,22 (H-19) em 3%, δ 1,85 (H_a -6) em 3% e δ 1,88 (H_β -12) em 2 % (**Figura 13**).

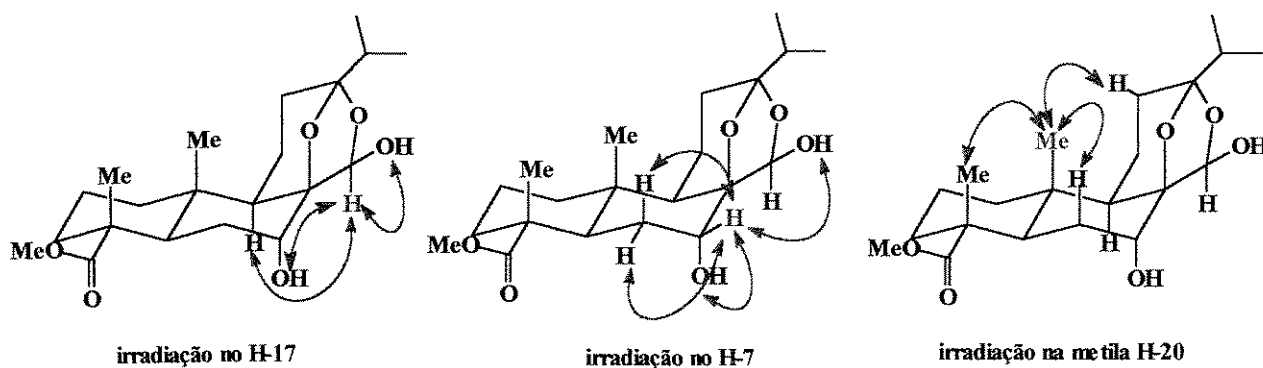


Figura 13: Diferença de NOE para o composto **59**.

Um outro dado que também corroborou na elucidação da estereoquímica de **59**, foi a comparação dos valores de deslocamento químico de RMN de ^1H da metila H-20 com o análogo descrito na literatura para o ambracetal (Scheidegger, Schaffner e Jeger, 1962). Segundo estes autores, ocorre um efeito de desproteção da metila H-20 de **60a** devido à interação do tipo 1,3-diaxial

desta metila com o oxigênio em axial do anel tetraidropirano, porém se este mesmo oxigênio, estiver em equatorial, como no composto **60b**, este efeito não seria observado. Uma vez que ocorre o efeito de desproteção da metila H-20 do composto **59**, este dado veio a corroborar a estereoquímica proposta para este composto através do NOE (Figura 14).

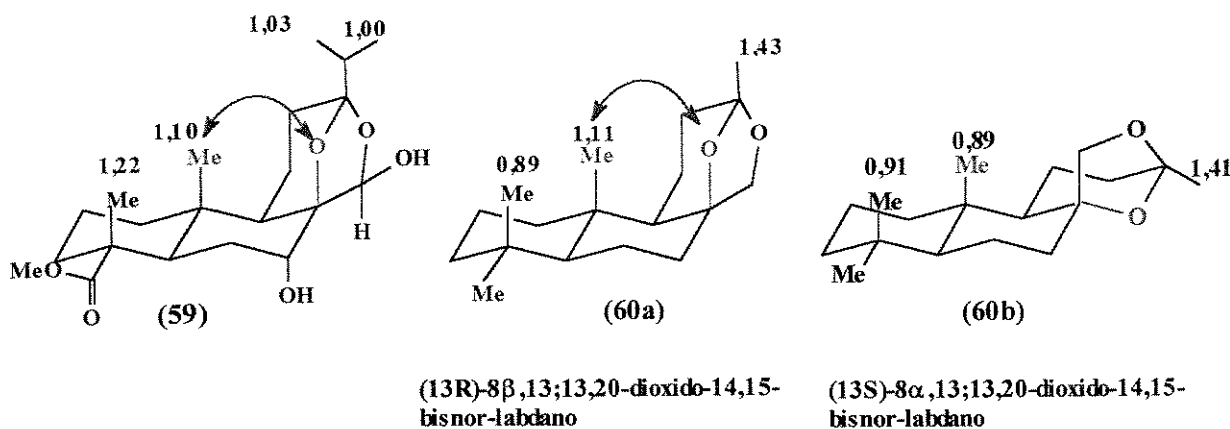
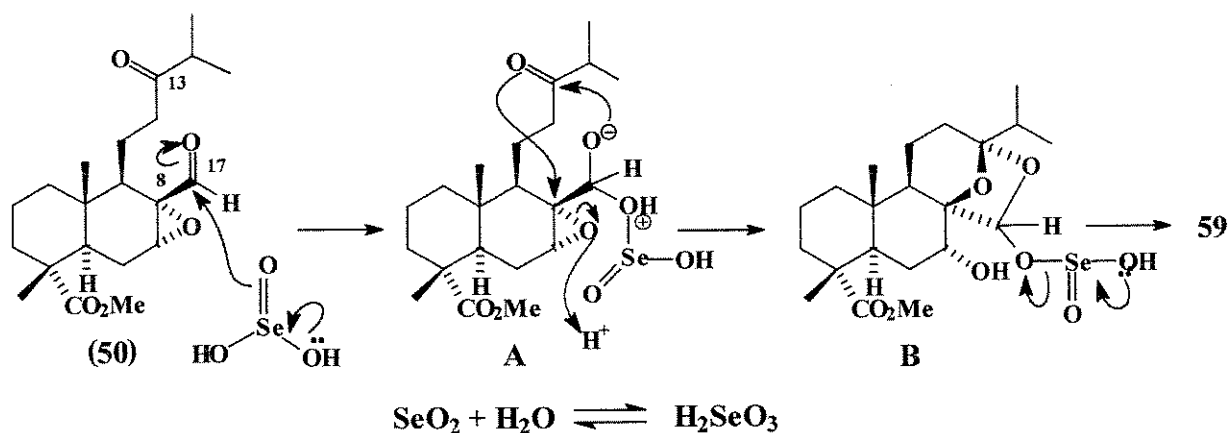


Figura 14: Comparações dos deslocamentos químicos da metila da junção de anel A/B do composto **59** com o ambracetais análogos **60a** e **60b** (Scheidegger, Schaffner e Jeger, 1962).

Uma proposta de mecanismo para a formação do composto **59** pode ser visto no Esquema

24.



Esquema 24: Mecanismo proposto para a síntese do composto **59**.

Nesta proposta em uma primeira etapa haveria a formação do ácido selenínico. Este ácido atacaria o aldeído promovendo a formação do selênio-cetal **A**. Este selênio-cetal promoveria a ciclização seguida de abertura de epóxido de **A** para formar o intermediário **B**, que após a liberação do dióxido de selênio levaria a formação do produto **59**.

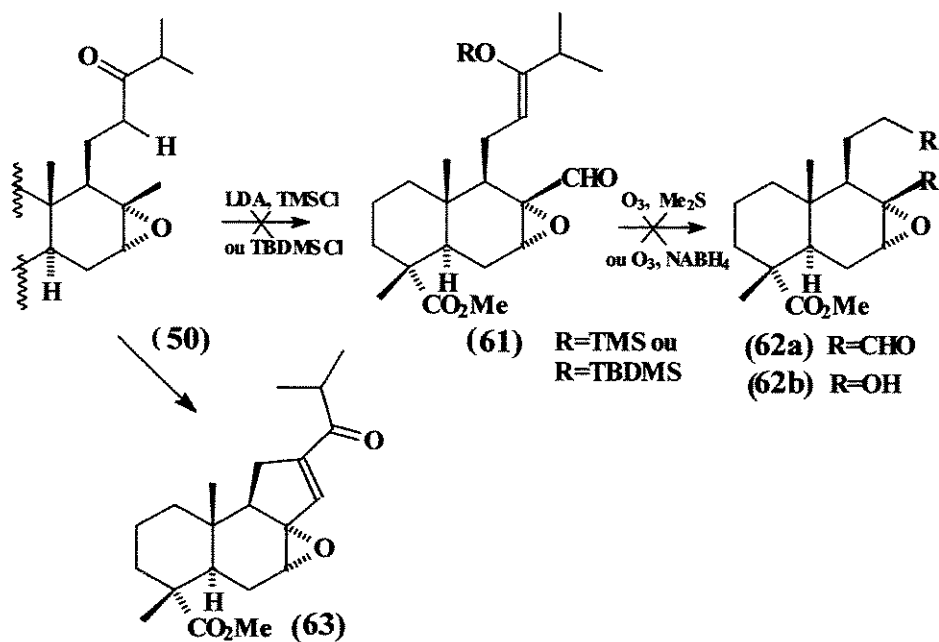
Dado às dificuldades encontradas para a oxidação do C-12 do ceto-aldeído **50**, procurou-se uma outra maneira de funcionalizar esta posição. Visualizou-se a possibilidade gerar um silil-enol-éter **61** a partir do ceto-aldeído **50**. Uma vez obtido o composto **61**, este poderia ser clivado através de um processo de ozonólise para fornecer o composto **62a** ou o composto **62b** (Esquema 25).

A primeira idéia foi proteger o aldeído existente no composto **50**, antes de fazer a reação para gerar o silil enol éter, uma vez que, por causa do meio reacional, haveria a possibilidade da formação de um produto de condensação aldólica ao invés de formar o enolato de silício **61**.

Por este motivo foi feita a de proteção seletiva da carbonila do aldeído com etileno glicol, catalisado por ácido *p*-toluenosulfônico, de onde obteve-se o produto monoprottegido em apenas 9% de rendimento. Através da análise do espectro de RMN de ^1H foi constatado que o produto obtido não era totalmente puro. Ao trocar o catalisador por ácido canforssulfônico obteve-se idênticos resultados. Em vista disto, procurou testar se era possível a geração e a interceptação do íon enolato sem a proteção do aldeído, e antes da formação do produto de condensação aldólica.

Assim, em uma primeira tentativa, ao tratar o composto **50** com LDA seguido de cloreto de trimetilsilila, foi recuperado somente o material de partida. Quando o cloreto de trimetilsilil foi substituído por cloreto de *t*-butil dimetilsilil, obteve-se o produto proveniente da reação de condensação aldólica **63** com 12% rendimento. Ao se repetir a reação somente com LDA, obteve-se o mesmo produto **63**, com o mesmo rendimento. Não se conseguiu melhorar o

rendimento dessa reação utilizando a mesma base, apesar dos esforços feitos neste sentido (reação feita a 0°C e a t.a., excesso de LDA) e nem tampouco, gerar o silil-enol-éter planejado.

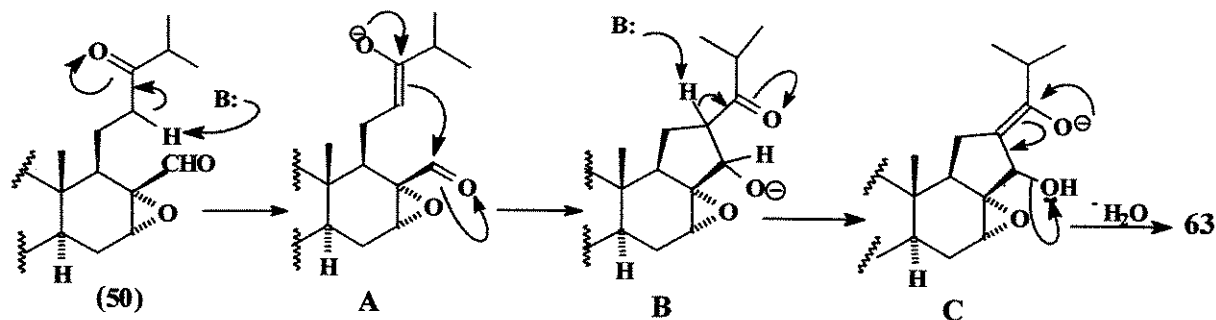


Esquema 25: Obtenção do produto tricíclico [6,6,5]

Os sinais de RMN de ^1H mais significativos observados para o composto **63** foram um triplete em δ 6,23 ($J=1,8$ Hz) atribuído ao hidrogênio vinílico H-17, um triplete em δ 3,46 ($J=1,53\text{Hz}$) atribuído ao hidrogênio junto ao epóxido H-7, os dois duplo duplo dubletes atribuídos para o H-11 em δ 2,77 ($J=18$ Hz, $J=4,9$ Hz e $J=1,8$ Hz – $\text{H}_e\text{-11}$) e δ 2,47 ($J=18$ Hz, $J=9,8$ Hz e $J=1,8$ Hz – $\text{H}_a\text{-11}$). No espectro de RMN de ^{13}C foram observados os deslocamentos em δ 140,0 para o C-17 (CH) e em δ 147,9 para o C-12 (CH), (sinais atribuídos à presença de uma olefina) e em δ 202,6 atribuído à uma cetona α,β insaturada. No espectro deste composto na região do infravermelho foi observado a presença de uma absorção em 1669 cm^{-1} , característica de estiramento de C=C de um sistema α,β insaturado. A análise do espectro de massas de alta

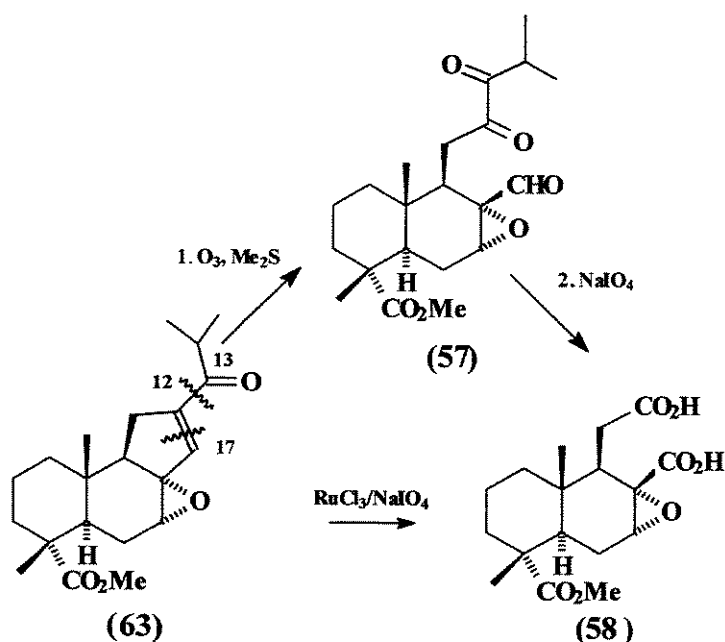
resolução de **63** apresentou pico de íon molecular $M^+.346,21458$ correspondente à fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_4$ (calculado: 346,21441).

Um mecanismo proposto para gerar o composto **63**, a partir de **50**, pode ser visualizado através do ataque enolato formado ao carbono do aldeído (A-Esquema 26) para promover uma condensação aldólica e gerar um anel de cinco membros em **B**. Novo ataque da base gera um outro enolato **C**, que acaba por promover a eliminação da água e consequentemente a formação da dupla do composto **63** (Esquema 26).



Esquema 26: Mecanismo proposto para obtenção do composto **63**.

A síntese deste composto foi bastante significativa uma vez que a única síntese de um sistema tricíclico [6,6,5], similar ao composto **63**, obtido a partir do abietato de metila (**1a**) foi o descrito na literatura por Mehta e colab. (vide Esquema 5 – INTRODUÇÃO GERAL). Este composto é um interessante sinton quiral, pois visualizou-se que a partir da remoção dos carbonos adequados de **63**, poder-se-ia obter o derivado drimânicos **58** (Esquema 27).



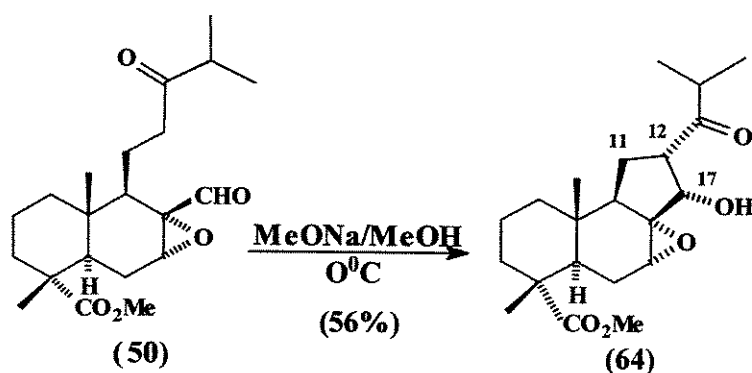
Esquema 27– Possíveis síntons quirais passíveis de serem sintetizados a partir do composto 62.

Além deste fato, é interessante notar que, a obtenção do composto **63** foi uma outra maneira de funcionalizar a posição C-12 de ceto-aldeído **50**, para depois promover a “quebra” entre este carbono e C-13. Como pode ser visto na **Esquema 27**, existiriam duas possíveis rotas para a promover esta clivagem: a primeira seria uma oxidação vigorosa de **63** com $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ para formar o composto **58** em uma única etapa; e a segunda, em duas etapas, consistiria em promover um reação de ozonólise, para primeiro obter o composto **57**, seguida de oxidação com periodato de sódio formar o composto **58**. Por este motivo, procurou-se outras condições de reação para que se levassem a formação do composto **63**.

Como dito anteriormente, não se conseguiu melhorar o rendimento do composto **63** quando a reação foi feita a partir do ceto-aldeído **50**, usando LDA como base. Sendo assim, foram feitos vários ensaios com outras bases a fim de se verificar se era possível obter **63** em um bom rendimento. Quando foram utilizadas bases como: etóxido de sódio/etanol, *t*-butóxido de

potássio em benzeno (refluxo suave e forte), estas levaram a formação de uma mistura complexa; e quando foi usado *t*-butil-lítio e *n*-butil-lítio, estes reagentes, por sua vez, levaram a recuperação do material de partida.

Ao submeter o composto **50** a uma reação de condensação aldólica utilizando o metóxido de sódio/metanol como base em condição de refluxo suave ou a t.a., novamente houve a formação de uma mistura complexa. Somente quando foi refeita a reação com metóxido de sódio/metanol a 0°C é que ocorreu a formação do composto **64** em 56% de rendimento (Esquema 28)



Esquema 28: Obtenção de novos compostos tricíclicos a partir do ceto-aldeído **50**.

O mecanismo de formação de **64** é similar ao apresentado no **Esquema 26**, sem haver, no entanto, a eliminação da água para formar a dupla ligação conjugada.

O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, e a estereoquímica foi determinada por experimento NOESY 1D (**Figura 15**).

Os sinais mais característicos de RMN de ¹H do composto **64** foram: multiplete em δ 3,00 atribuído ao H-12, singlete em δ 3,27 atribuído ao H-7 e um duplo dublete em δ 3,99 (J=14,8 Hz e 7,6 Hz) atribuído ao H-17. Os sinais de RMN de ¹³C mais característicos do

composto **63** foram: δ 55,9 (CH) atribuído ao C-12 e δ 73,5 (CH) atribuído ao C-17. No espectro na região do infravermelho para este composto foi observado uma absorção em 3478 cm^{-1} , característico de um estiramento de hidroxila. A análise do espectro de massas de alta resolução de **64** apresentou pico de íon molecular $M^+ - H_2O$ 346,22069 correspondente à fórmula molecular $C_{21}H_{32}O_5 - H_2O$ (calculado: 346,21441).

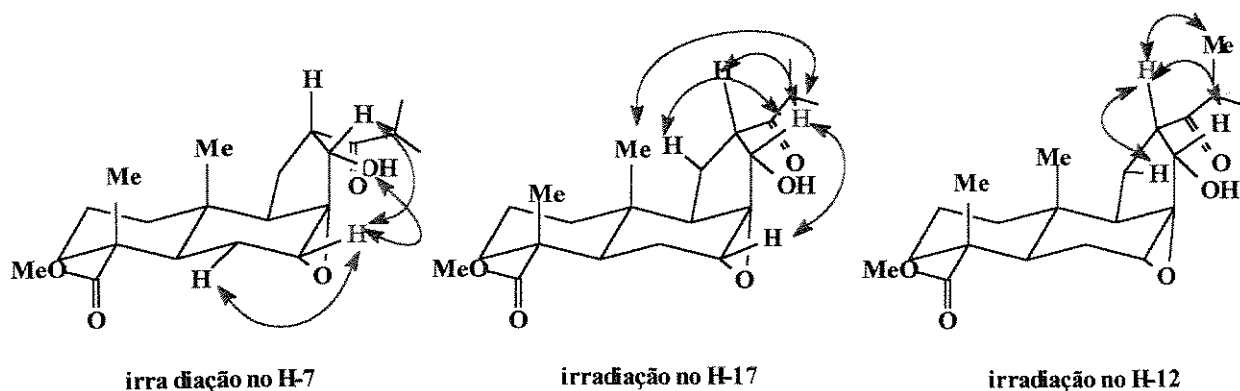


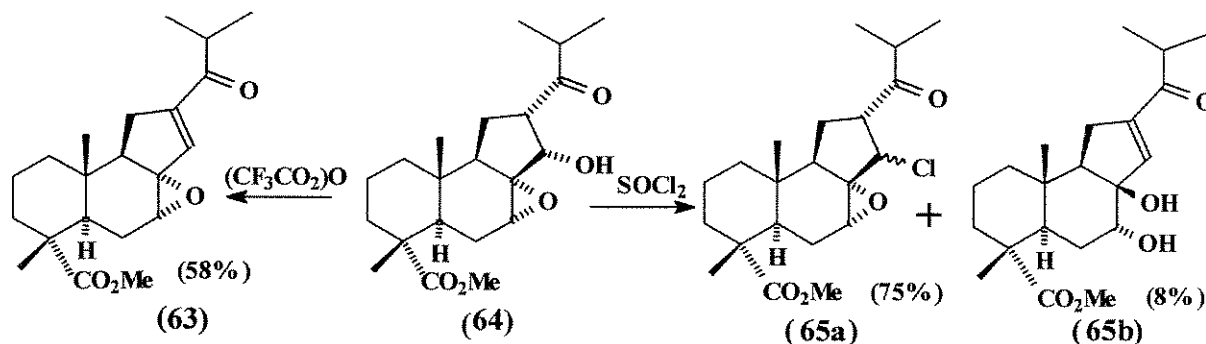
Figura 15: Diferença de NOE para o composto **64**.

Ao irradiar o sinal do H-7 observou-se um incremento de sinais em δ 3,99 (0,5%) correspondente ao H-17, em δ 2,37 (0,6%) hidroxila ligada ao C-17 e δ 1,75 (3,6%) correspondente ao H_e-6. Foi feita também uma irradiação em H-17 de onde foi observado um incremento de sinais em δ 3,27 (H-7, 1%), 3,00 (H-12, 0,2%), δ 1,48 (H _{α} -11, 1%) e δ 0,84 (H-20, 0,5%). E por último, na irradiação de H-12 houve um incremento dos sinais em δ 3,99 (H-17, 0,4%) em, δ 1,79 (H _{β} -11, 3,20%) e 1,13 (1,14%, H-16).

A partir de **64** procurou-se fazer a reação de eliminação de hidroxila a fim de obter **63**. Dentre os vários métodos descritos na literatura, o primeiro a ser testado foi a preparação de ésteres sulfônicos de mesila e a tosila, para que em seguida, fosse feita a reação de eliminação. Porém, em todas as tentativas feitas para a preparação dos ésteres sulfônicos, recuperou-se apenas

o material de partida. Reações de desidratação catalisada com ácido *p*-toluenossulfônico ou ácido canforsulfônico levaram a formação de uma mistura de produtos intratáveis.

Outra opção analisada foi o uso de reagentes que levassem diretamente a eliminação da hidroxila em uma única etapa, dentre eles o cloreto de tionila e o anidrido trifluoroacético. Foi feito primeiro a reação do composto **64** com cloreto de tionila a partir do procedimento descrito por Gaston e colab. (Gaston, Grundon e James, 1980). Embora este reagente não tenha levado à formação do produto desejado **63**, houve a formação de dois interessantes produtos: uma mistura de epímeros resultante da substituição da hidroxila pelo grupo cloreto, o composto **65a** (75% de rendimento) e outro de abertura da eliminação da hidroxila e abertura do epóxido **65b** (em 8% de rendimento). (Esquema 29).



Esquema 29: Compostos tricíclicos obtidos a partir de **64**.

Os sinais de RMN de ^1H mais característicos atribuídos para **65a** foram um multiplete em δ 3,40 atribuído para o H-7 e dois dubletes ($J=9,2$ Hz) em δ 4,81 e δ 4,95 atribuídos para os H-17 de cada epímero. Para o espectro de RMN de ^{13}C deste composto foram observados os deslocamentos em δ 54,4 e 55,2 (CH) atribuído ao C-7, e δ 62,1 e 62,2 (C) atribuídos para o C-8, ou seja os deslocamentos químicos relativos aos carbonos do epóxido. Por último foi atribuído o valor de δ 74,4 e 75,3 (C-Cl) ao C-17. No espectro da região do infravermelho, a presença da

ligação C-Cl foi confirmado por um estiramento em 737 cm^{-1} . A análise do espectro de massa de alta resolução de **65a** apresentou pico de íon molecular M^+ 382,19327 correspondente à fórmula molecular $C_{21}H_{31}ClO_4$ (calculado: 382,19108).

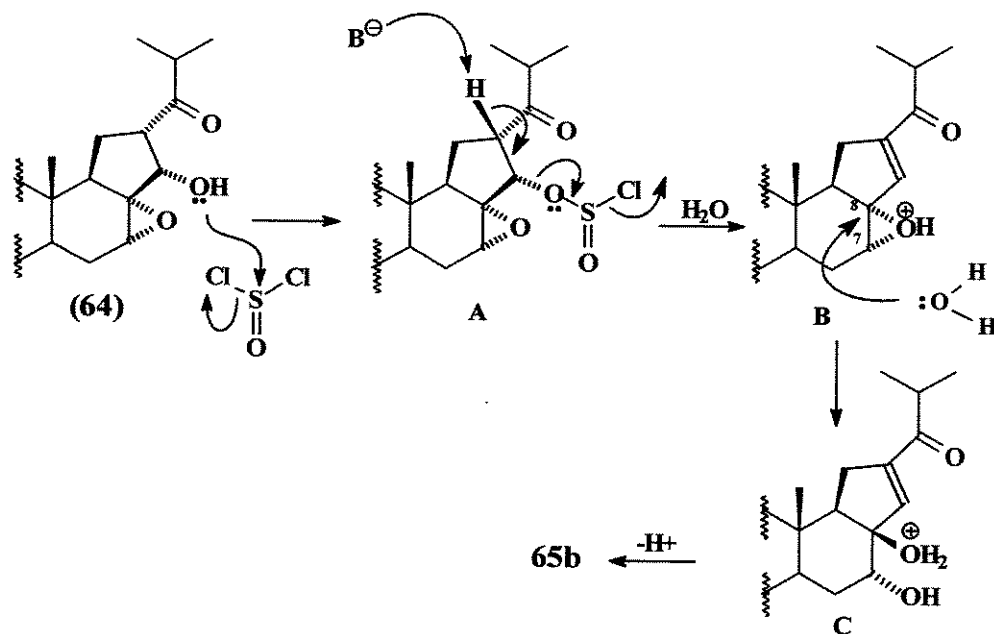
Uma vez que foi obtido mistura de epímeros de **65a**, sugere-se um mecanismo de substituição nucleofílica do tipo S_N1 onde haveria a formação do carbocátion no C-17. Com a formação de um carbocátion, existe a possibilidade de um ataque dos íons cloreto pelos dois lados da molécula o que justificaria a formação de epiméricos neste carbono.

Os sinais de RMN de 1H mais característicos para **65b** são: um duplo dublete ($J=11$ e $9,5\text{Hz}$) em δ 4,35 atribuído para o próton carbinólico H-7 e um dublete ($J=2,6\text{ Hz}$) em δ 6,92 atribuído para o H-17. Para o RMN de ^{13}C os deslocamentos químicos mais característicos para este composto foram: δ 66,9 (CH) atribuído ao C-7, δ 87,2 (C) atribuído ao C-8) e os carbonos da dupla ligação δ 140,7 (CH, C-17) e δ 148,2 (C, C-12). Já no espectro da região do infravermelho às presenças da ligações C-OH e C=C foram confirmados pelos estiramentos em 3448 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} , respectivamente. A análise do espectro de massas de alta resolução de **65b** apresentou pico de íon molecular M^+-H_2O 346,2247 correspondente à fórmula molecular $C_{21}H_{32}O_5-H_2O$ (calculado: 346,2144).

A estereoquímica da hidroxila em α no C-7 foi sugerida de acordo como os valores da constante de acoplamento de H-7, e considerando-se que a abertura do epóxido *trans*-diaxial é usualmente mais favorecida. Sugere-se, desta forma que a hidroxila ligada ao C-8 esteja possivelmente em β .

Uma proposta de um possível mecanismo para a formação do produto minoritário **65b** pode ser vista no **Esquema 30**. O par de elétrons da hidroxila do composto **64** ataca o enxofre do cloreto de tionila liberando o cloreto em A. Uma base, retira o hidrogênio vizinho à carbonila

formando o intermediário **B**, após a eliminação de SO_2 e Cl^- . Durante o hidrólise do cloreto de sulfonila forma-se, no meio reacional, ácido clorídrico e ácido sulforoso, que leva a abertura *trans*-diaxial do epóxido formando o intermediário **C**, que após perda de próton leva a formação de **65b**.



Esquema 30: Proposta de mecanismo para a formação do composto **65b**.

O produto **63** foi finalmente obtido a partir de **64**, quando se usou anidrido trifluoroacético para promover a eliminação da hidroxila em um rendimento de 58%. Esta reação foi feita através de uma cuidadosa adição de uma solução do anidrido trifluoroacético dissolvido em diclorometano anidro à uma solução de **64**, trietilamina e DMAP a 0°C também dissolvidos em diclorometano seco segundo o procedimento descrito por Naraska (Naraska, 1987).

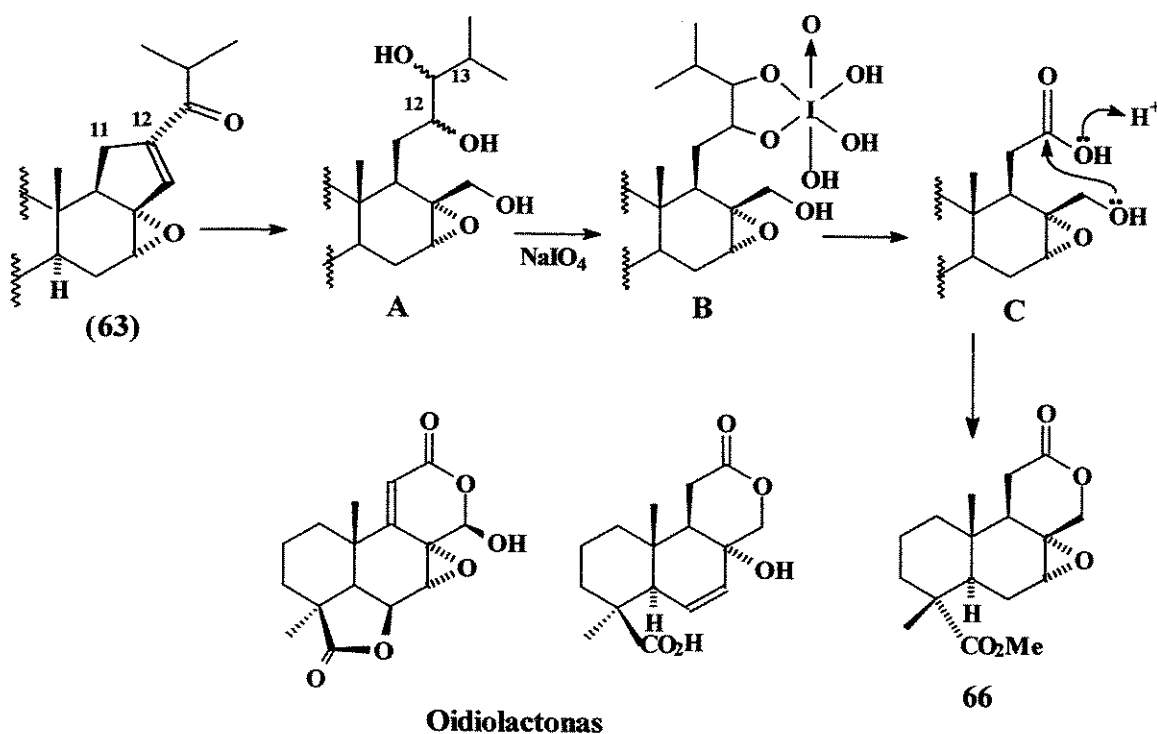
Dando sequência a reação indicada no Esquema 27, o composto **63** foi dissolvido em $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ e posto para reagir com excesso de periodato e cloreto de rutênio catalítico, à temperatura ambiente segundo a metodologia descrita por Webster e colab. (Webster, Enterrios e

Silverstein, 1987). Esta reação levou a formação de uma mistura complexa, e mesmo quando se utilizou uma solução de **63** mais diluído, ou mesmo uma temperatura mais baixa, ou quando se trocou o oxidante por permanganato de potássio, o resultado permaneceu o mesmo.

Ao fazer, como alternativa, a reação de ozonólise de **63** seguido de tratamento em dimetilssulfeto, observou-se a formação de um produto muito instável. Ao refazer a reação de ozonólise seguido de tratamento com boridreto de sódio, e este, por sua vez, posto para reagir com periodato de sódio (sem purificação o bruto de reação), obteve-se um produto que foi caracterizado sendo como o composto **66**, em um rendimento de 17% (três etapas a partir de **64**).

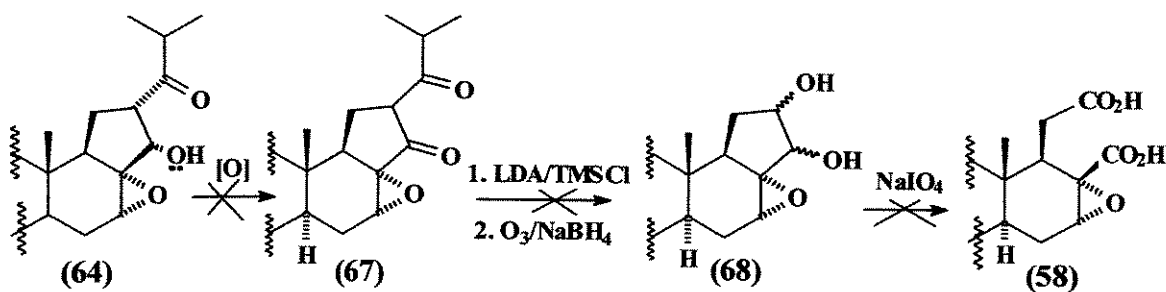
Ao analisar o espectro de RMN de ^1H os sinais mais característicos observados foram os duplos dubletes em δ 2,43 ($J=15$ e 11Hz) e δ 2,63 ($J=15$ e 9Hz), respectivamente ao H-11 equatorial e axial, juntamente com os dubletes em δ 3,98 e δ 4,27 ($J=12,8$ Hz) correspondente ao H-13. Um outro aspecto importante no espectro de RMN de ^1H de **66** foi a ausência das metilas do grupo isopropil. Já no espectro de RMN de ^{13}C , além da ausência dos sinais relativos ao grupo isobutiril, foram observados os sinais em δ 172,3 atribuído à carbonila da lactona C-12, o sinal em δ 71,9 atribuído ao carbono carbinólico C-13 e em δ 28,91 atribuído ao C-11.

Na reação de ozonólise do composto **63** seguido do tratamento com NaBH_4 sugere-se a formação do intermediário **A**, que não foi identificado devido à sua rápida decomposição. A reação de clivagem oxidativa do diol vicinal com periodato de sódio, via intermediário **B**, resulta na formação de **C**, que por sua vez cicliza-se para formar o produto **66** (Esquema 31). O composto **66** é um análogo de uma oidiolactona. A oidiolactona é um metabólito secundário extraído do fungo *Oidiodendron truncata* Baron, encontrado na montanha Enlang, na China (John, et al, 1999).



Esquema 31: Mecanismo para a formação do composto 66.

Ao mesmo tempo em que foram feitas as reações para eliminação da hidroxila do composto 64, foram também feitos alguns ensaios de oxidação deste composto a fim de obter o composto 67. A obtenção deste produto de oxidação serviria como uma alternativa para a síntese do composto com esqueleto drimânico 58, como é mostrado no Esquema 32.



Esquema 32: Rota sintética alternativa proposta para a obtenção de 58 a partir de 64.

Para tanto, foram utilizados para oxidar o composto **64** os seguintes reagentes: hipoclorito de cálcio (Nwaukwa e Keehn, 1982), oxidação de Moffatt (Albright e Goldman, 1967), reagente de Jones e PCC (Cheng, Liu e Chen, 1980). Com exceção da reação com PCC, em todas as outras reações foi recuperado material de partida.

Na reação de **64** com PCC observou-se a formação de um produto que foi caracterizado através de seus dados espectroscópicos como sendo o composto **69**, em 30% de rendimento. Não foi observado, nesta reação, a formação do produto esperado de oxidação **67** (Figura 16).

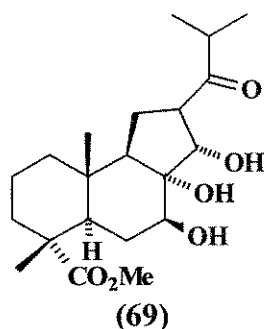


Figura 16: Produto obtido após tentativa de oxidação do composto **69** com PCC.

Ao analisar o espectro de RMN de ¹H de **69** os sinais mais característicos observados para este composto foram: um duplo dublete (J=12 Hz e J=6Hz) em δ 4,35 atribuído para o H-7 e um duplo duplo dublete (J=13,5 Hz e J=7,5Hz e J=5,2Hz) em δ 3,15 atribuído para o H-12. A mudança de deslocamento químico do H-7 (usualmente em δ 3,27 nos epóxidos), assim como os valores de constante de acoplamento, indicaram que houve uma possível abertura do epóxido.

Os dados de RMN de ¹³C de **69** também confirmam a abertura do epóxido, uma vez que os valores dos deslocamentos químicos observados para os C-7 e C-8 sofrem desproteção com relação para os mesmos carbonos do composto **64**; isto é, em **64** os carbonos C-7 (CH) e C-8 (C) foram atribuídos, respectivamente, em δ 56,2 e δ 64,4 e os encontrados para o composto **69**

foram atribuídos em δ 70,0 (C-7, CH), e δ 81,0 (C-8,C). No espectro na região do infravermelho, foram observadas três absorções relativas às hidroxilas: 3546 cm^{-1} , 3515 cm^{-1} e 3549 cm^{-1} . A análise do espectro de massas de alta resolução de **69** apresentou pico de íon molecular M^+ . 382,23553 correspondente à fórmula molecular $C_{21}H_{34}O_6$ (calculado: 382,23554).

Uma vez confirmada, pelos dados espectroscópicos, de que se tratava de um produto de abertura do epóxido, procurou-se estabelecer qual a estereoquímica dos álcoois formados. Os valores das constantes de acoplamento do H-7, isto é, um duplo dublete com valores de acoplamento $J=12\text{ Hz}$ e $J=6\text{ Hz}$, são indicativos de que este próton encontra-se na posição axial, em α , como o proposto em **B**, na **Figura 17**. Caso a abertura tivesse levado a formação da H-7 na posição β (posição equatorial **A**- **Figura 17**), o sinal relativo a este hidrogênio deveria ser um tripleto ou um duplo dublete com valores de constante de acoplamento bem próximos.

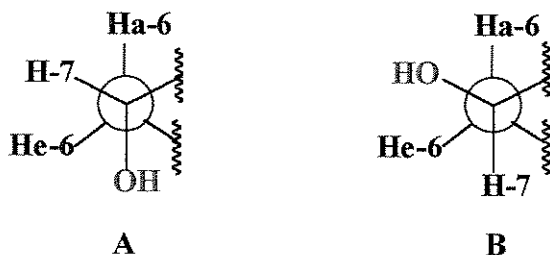
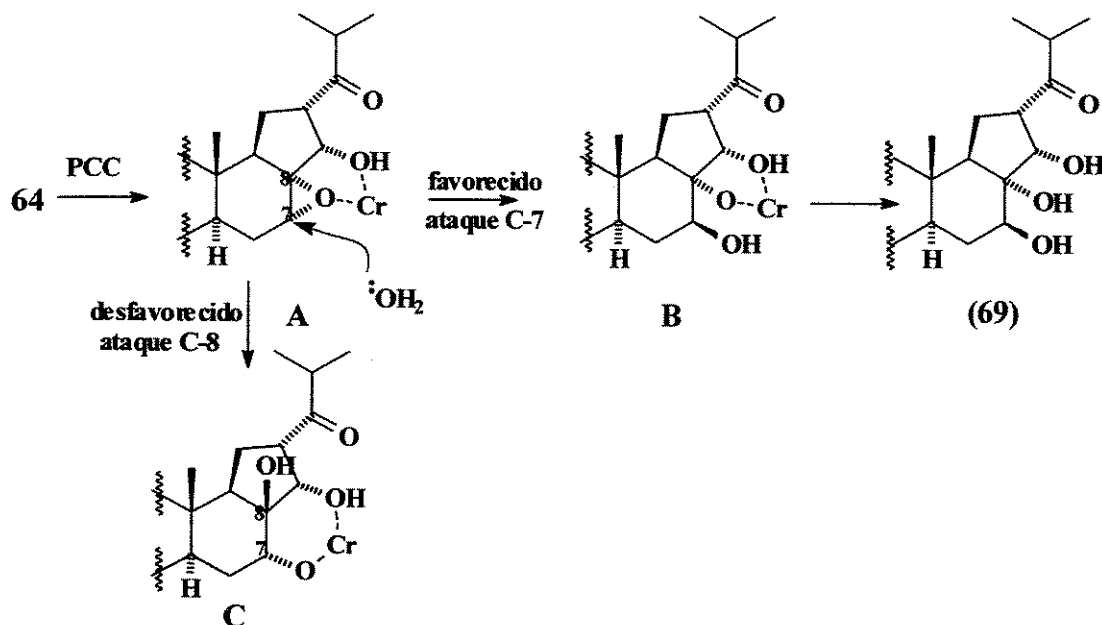


Figura 17: Possíveis estereoquímicas para o H-7 do composto **69**.

Uma proposta de mecanismo para a formação de **69** a partir de **64** está representado no Esquema 33.



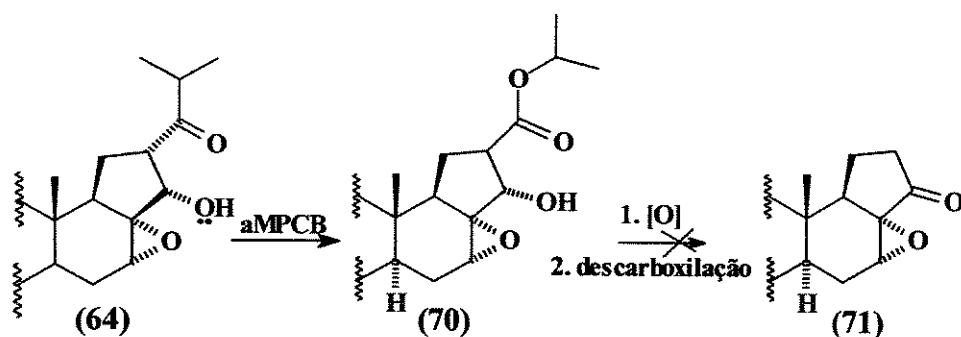
Esquema 33: Proposta de mecanismo para a formação do composto **69** a partir de **64**.

Os processos de conversão de epóxidos para formar halodrinas em alta regioselectividade a partir de epóxidos β hidroxil-substituídos como o composto **64** a partir de complexos do tipo imido(halo)metais, do tipo $[\text{Cr}(\text{N}^t\text{Bu})\text{Cl}_3(\text{dme})]$ ou $[\text{V}(\text{Ntol})\text{Cl}_3]^2$ é bem conhecido na literatura (Leung et al., 2000). A selectividade da abertura do epóxido por cromo pode ser visualizada se imaginarmos a presença de um quelato de cromo do tipo de A (Esquema 33). É descrito por Leung e colab., em compostos similares, a formação de um quelato de cinco membros é favorecido em relação à formação de um quelato de seis membros. Sendo assim, o mecanismo de formação para o composto **69** seria via um ataque da água ao C-8 ao quelato de cromo A,

² dme = 1,2-dimetoxietano; tol = p-tolyl

seguido da formação do intermediário **B**, que após a saída do crômio resultaria na formação deste produto.

Por fim, a partir do composto **64** foi visualizado a possibilidade de formação do sinton quiral **71**, possível precursor para a síntese de esqueletos malabaricanos. Para tanto, seria feita uma reação de Bayer-Villiger com aMPCB para formar o composto **70**, seguido de oxidação e descarboxilação que levaria a formação do composto **71** (Esquema 34)



Esquema 34: Proposta para a formação do sinton **71** a partir de **64**

O composto **70** foi obtido, com sucesso, a partir do refluxo de **64** com aMPCB em diclorometano seco, em 80 % de rendimento.

No espectro de RMN de ^1H do composto **70** foi observado um efeito de desproteção das metilas H-15 e H-16 quando comparados com os mesmos sinais do composto **64**. Para o composto **70** estas duas metilas foram observadas como dubletes: em δ 1,26 ($J=6,2$ Hz) atribuído para H-15 e em δ 1,28 ($J=6,2$ Hz) atribuído para H-16. Essas mesmas metilas no composto **64** foram observadas como um único deslocamento químico em δ 1,13. Este mesmo efeito de desproteção foi também observado para o H-14 quando foi feita a comparação entre os compostos **70** e **64**. No composto **70**, o sinal de H-14 aparece como um septeto em δ 5,08

($J=8\text{Hz}$), e no composto **64** o sinal correspondente a este hidrogênio aparece como um septeto em δ 2,79 ($J=7\text{Hz}$). O efeito de desproteção das metilas e do H-14 do composto **70**, quando comparados com o composto **64**, é resultado da introdução do oxigênio entre os C-13 e C-14 via reação de Bayer-Villiger.

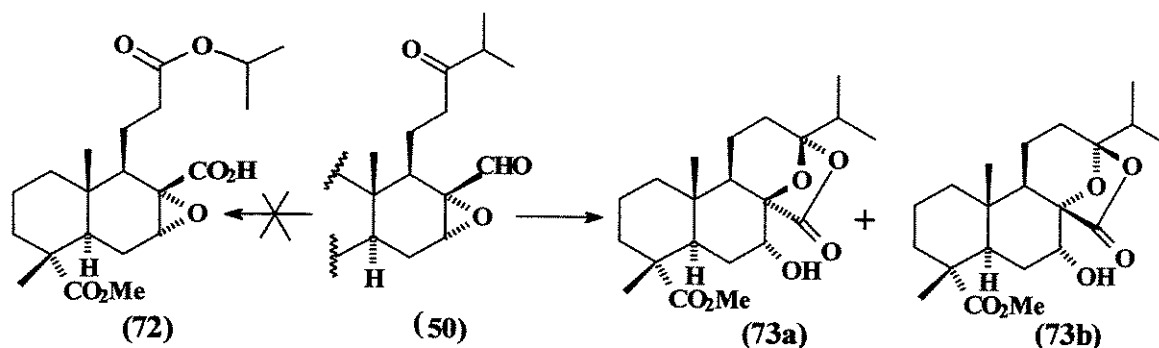
Por este mesmo motivo, observou-se este efeito de desproteção nas metilas C-15 e C-16 e do C-14 no espectro de RMN de ^{13}C do composto **70**, quando comparados com os mesmos carbonos do composto **64**. Os deslocamentos químicos observados para as metilas foram: δ 21,8 (C-15) e δ 21,9 (C-16), (δ 17,6 para C-15 e C-16 do composto **64**) e para o C-14 foi atribuído o valor em δ 68,22 (δ 41,4 para o C-14 do composto **64**). Para o C-13, notou-se a mudança de deslocamento químico de δ 215,4 (carbonila de cetona no composto **64**) para δ 173,4, no composto **70**, o que foi atribuído como a oxidação da carbonila para éster.

No espectro da região do infravermelho foi observado uma banda de absorção larga em 1725 cm^{-1} relativo ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ dos ésteres. A análise do espectro de massas de alta resolução de **70** apresentou pico de íon molecular M^+ . 380,21962 correspondente à fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (calculado: 380,21989).

No entanto, após várias tentativas de oxidação de **70** com PCC e reagente de Jones, obteve-se uma única mancha na placa de CCD, que ao analisar o espectro de RMN de ^1H , observou-se uma mistura de isômeros. Por este motivo, resolveu-se, interromper esta rota de síntese para a obtenção de **71**.

Finalmente, foi feita uma última reação com o composto **50** a fim de obter o composto **72**. Este composto poderia ser sintetizado a partir de **50** pela introdução de um oxigênio entre o C-13 e o C-14, através de uma reação de Bayer-Villiger, juntamente com a oxidação do aldeído para ácido carboxílico com aMPCB, conforme mostrado no **Esquema 35**. Porém, ao reagir o

composto **50** com aMPCB, formou-se dois compostos que foram caracterizados como **73a** e **73b**, em 50% e 33% de rendimento, respectivamente. Não foi observado a presença do composto **72**. O composto **73b** já havia sido descrito na literatura por Haslinger e Hűfner (Haslinger e Hűfner, 1995), enquanto que **73a** ainda é inédito na literatura.



Esquema 35: Novos análogos de ambracetol obtidos a partir de **50**.

A estrutura do composto **73a** foi determinada baseada na análise de seus dados espectroscópicos e também por comparação com os dados de RMN de ¹H e ¹³C do composto **59** e do composto **73b**, conforme apresentado em seguida. Observou-se através do espectro de RMN de ¹H os seguintes sinais para **73a**: um triplete (J= 2,8 Hz) em δ 3,93 atribuído ao hidrogênio carbinólico H-7, dois multipletes em δ 1,79 e δ 1,88 relativo ao H-12 (axial e equatorial, respectivamente) e em δ 1,10 e 1,22 os singletes atribuídos ao hidrogênios metílicos H-20 e H-19.

Para o espectro de RMN de ¹³C os sinais mais característicos observados foram: as metilas em δ 16,1 atribuído ao C-15 e δ 16,2 atribuído ao C-16; e δ 68,5 atribuído ao carbono carbinólico C-7, δ 114,1 atribuído ao carbono do cetol C-13 e δ 177,2 atribuído a cetona da

lactona em C-17. No espectro da região do infravermelho foi observado uma absorção em 1768 cm^{-1} relativo ao estiramento C=O de uma lactona. A análise do espectro de massas de alta resolução de **73a** apresentou pico de íon molecular M^+ . 380,21858 correspondente à fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (calculado: 380,21989).

Na análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C verificou-se que existia uma similaridade nos deslocamentos químicos dos compostos **73a** e **59**, e uma vez que o composto **59**, já tinha tido a sua estrutura determinada por NOE (vide **Figura 13** – pag.45), chegou-se a conclusão que este composto possuía a mesma estereoquímica para os anéis C e D.

O composto **73b** teve os seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C comparados com a literatura, e estes mostraram idênticos ao reportados por Haslinger e Hüffner (Haslinger e Hüfner, 1995). O espectro de RMN de ^1H apresentou os seguintes sinais característicos: o singlete em δ 0,96 atribuídos ao H-20 e um triplete em δ 3,97 ($J=3,2\text{Hz}$) atribuído ao H-7. Para o espectro de RMN de ^{13}C os sinais mais característicos observados foram: δ 114,1 atribuído ao carbono do cetel C-13 e δ 173,1 atribuído a cetona da lactona em C-17 (literatura: δ 172,9).

A exemplo do que foi anteriormente feito para o composto **59**, estes compostos também foram comparados com ambracetais análogos sintetizados por Scheidegger e colab. a fim de terem confirmadas as estereoquímicas dos anéis C e D (Scheidegger, Schaffner e Jeger, 1962). Ao comparar os compostos **73a** com **60a** nota-se o mesmo efeito de desproteção desta metila, no entanto ao comparar o os compostos **73b** com **60b**, nota-se a inexistência deste efeito. Considerando que o composto **73b**, já havia sido sintetizado e caracterizado por Haslinger e Hüffner (Haslinger e Hüfner, 1995) e que os dados deste composto mostraram-se idênticos aos reportados na literatura, a estereoquímica dos anéis C/D deve ser a que foi apresentada no **Esquema 35**.

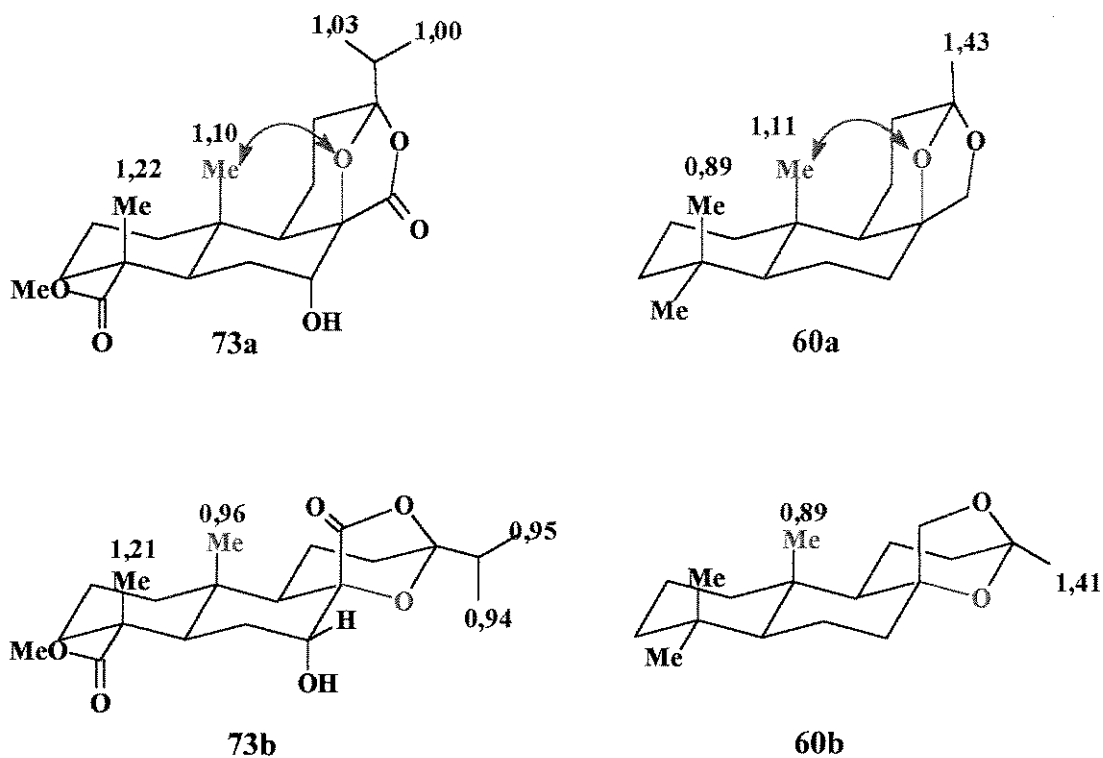


Figura 18: Comparações dos deslocamentos químicos da metila da junção de anel A/B do composto 73 com o ambracetal análogo 74 (Scheidegger, Schaffner e Jeger, 1962).

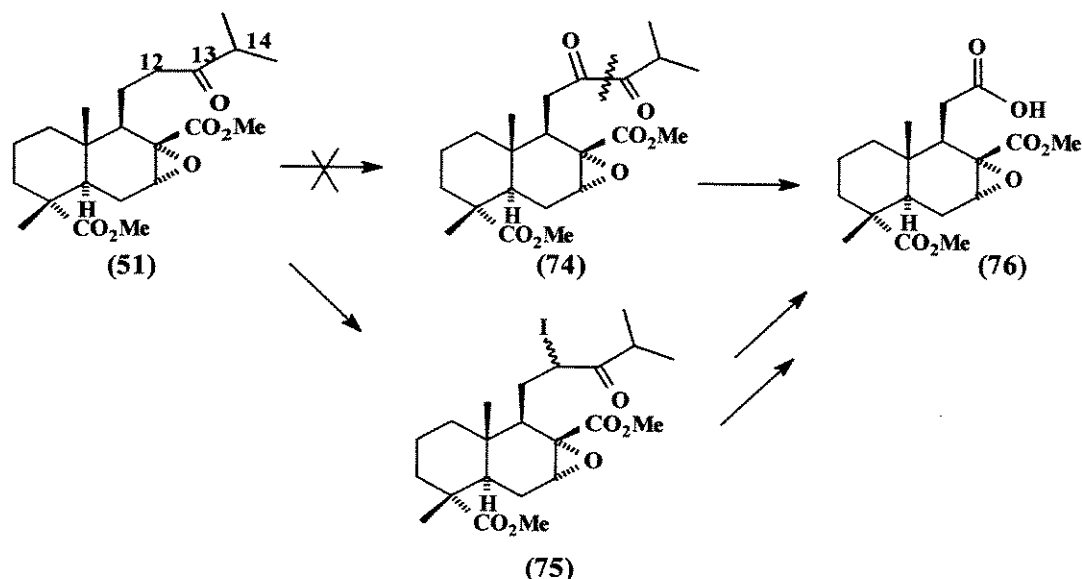
Uma proposta de mecanismo de reação envolve a oxidação do aldeído para o ácido carboxílico com aMPCB, seguido de fechamento dos anéis C/D de maneira semelhante ao apresentado para no mecanismo de obtenção do composto 59 (vide Esquema 24).

A2. Remoção do grupo isobutiril e/ou isopropil a partir do cetó-éster 51.

No item anterior, foram mostradas os vários ensaios feitos com o cetó-aldeído **50**, com o intuito de remover o grupo isobutiril através da quebra da ligação entre os C-12 e C-13. A maneira visualizada para que isto acontecesse foi através do uso de reações que pudessem funcionalizar o C-12 e que facilitasse uma futura reação de clivagem entre este carbono e o C-13. Em algumas das tentativas feitas, a presença do grupo funcional aldeído na molécula contribuiu para a formação de produtos “inesperados”, como por exemplo, o composto **59** e o **73a/73b**. Por outro lado, a presença desta funcionalidade proporcionou a formação de um novo esqueleto tricíclico, o composto **63**, produto formado através da reação de condensação aldólica seguida de eliminação.

A fim de obter uma rota mais curta para remoção do grupo isobutiril em relação ao que foi apresentado para a síntese da lactona **66**, foi visualizado a possibilidade de funcionalização do C-12 do cetó-éster **51**, utilizando a mesma estratégia planejada para o cetó-aldeído **50**.

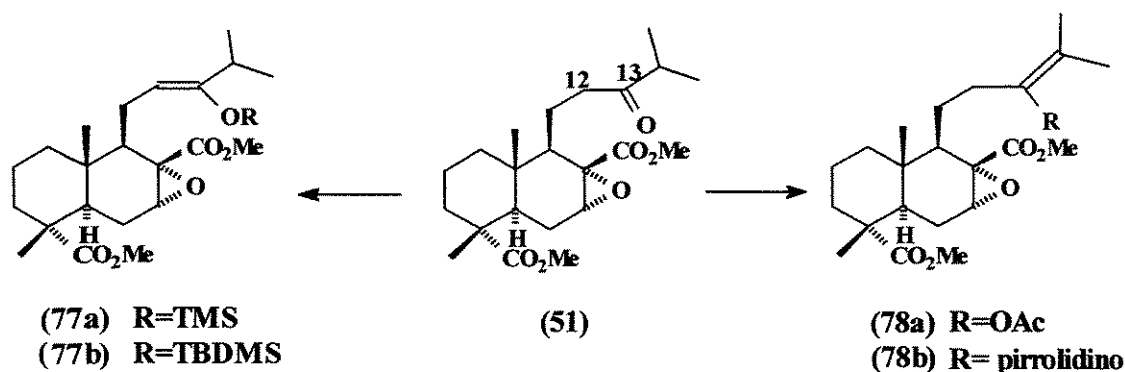
Assim, a primeira reação feita a partir do cetó-éster **51** foi a reação de oxidação no C-12 com dióxido de selênio, segundo o procedimento descrito por Riley e Gray, para obter a dicetona **74** (Riley e Gray, 1943) (Esquema 36). Uma vez formada a dicetona **74**, esta seria ser clivada com periodato de sódio para formar o composto **76**. Porém, ao fazer a reação de oxidação de **51** recuperou-se somente o material de partida. Por outro lado, mesmo usando uma variante deste procedimento, isto é, uma reação com dióxido de selênio na presença de iodo (Bekaert et al., 2000), para formar o composto **75**, o produto obtido decompôs-se rapidamente e não pôde ser identificado (Esquema 36).



Esquema 36: Ensaios feitos a partir de 51 para a funcionalização do C-12 a partir de dióxido de selênio.

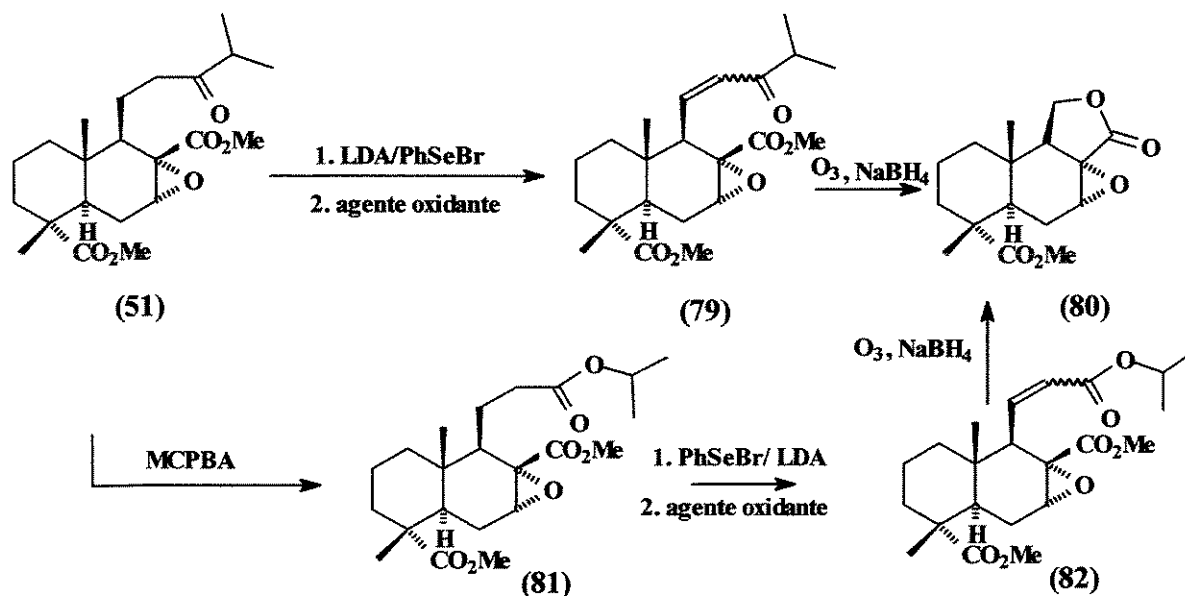
A segunda alternativa para a funcionalizar o C-12 de **51**, foi a reação para a obtenção de um silil enol-éter **77**, que em seguida seria clivada por ozonólise ou por qualquer outro agente oxidante. Para tanto foram testados dois agentes sililantes: cloreto de trimetil silil para gerar o composto **77a** ou cloreto de t-butildimetilsilil para gerar o composto **77b**. Em nenhum dos dois casos obteve-se o produto desejado, mas somente foi recuperado o material de partida. (Esquema 37).

Foi feita também a tentativa de obtenção de um enol-acetato **78a** (Choudhury, 1990; March, 1985 e Cousineau, Cook e Sicrist, 1979) e de uma enamina **78b** (Pavia, 1990), com o objetivo de promover a clivagem da olefina por um processo oxidativo. No experimento feito para a geração de enol acetato foi recuperado o material de partida, e no caso da geração da enamina, houve a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil purificação (Esquema 37).



Esquema 37: Ensaio feito para a geração de enolatos a partir de **51**.

Devido a dificuldade encontrada em formar o enolato a partir do ceto-éster **51**, procurou-se explorar outra possibilidade que foi a da formação de uma cetona α,β -insaturada **80**. Através da química do fenil-selenila descrito por Reich e colab. (Reich,1975) seria introduzido um grupo fenil-selenila no C-12 de **51**, que ao ser oxidado seria facilmente eliminado, levando a formação do composto **79**. A olefina assim obtida seria clivada por ozonólise para levar a formação da lactona drimânica **80**. (Esquema 38)



Esquema 38: Rota de síntese para a obtenção da lactona **80** a partir de **51**.

Devido a rápida decomposição do produto formado na reação de **51** com brometo de fenil selenila, optou-se por fazer a reação de oxidação a partir do bruto de reação. Testou-se os seguintes agentes oxidantes: H_2O_2 30% e 36,5%, periodato de sódio, aMCPB, reagente de Jones e ozonólise (Sharpless, Lauer e Ternanishi, 1973; Jones, Mundy e Whitehouse, 1970). Em todos os casos houve a formação de uma mistura complexa de produtos.

Uma vez que não foi obtida a cetona α,β -insaturada **79**, e considerando que Sharpless e colab. descreveram a possibilidade da formação de um éster α,β -insaturado utilizando o mesmo método, isto é, introdução de um grupo fenil selenila seguida de oxidação e eliminação deste grupo funcional (Sharpless, Lauer e Ternanishi, 1973), optou-se por gerar o triéster **81** para que fosse transformado no éster α,β -insaturado **82**, pelo procedimento de Reich e colab. (Reich, 1975). O composto **82**, por sua vez, poderia ser convertido no composto **80** conforme o descrito no Esquema 38.

O composto **81** foi obtido através de uma reação de Bayer-Villiger a partir de **51** com aMPCB, após 15 dias de reação à t.a. (rendimento de 49%). Esta reação foi otimizada quando foi aplicado um suave refluxo por 36h, de onde se obteve **81**, em um rendimento de 58%. A fim de melhorar o rendimento do composto **81**, foram testados outros reagentes oxidantes para esta reação de Bayer-Villiger como: H_2O_2 30% e ácido fórmico segundo o procedimento de Haslinger e Hüffner (Haslinger e Hüffner, 1995), com H_2O_2 50% segundo o procedimento de Kuchkova (Kuchkova et al., 1997). Os dois levaram a decomposição do material de partida.

Os sinais mais característicos observados no espectro de RMN de ^1H de **81** foram as metilas H-15 e H-16 e o hidrogênio H-14, pois estes sinais apresentam um efeito de desproteção em relação aos mesmos sinais do composto **51**. Para as metilas H-15 e H-16, foram observados, respectivamente, os deslocamentos químicos em δ 1,21 e δ 1,24. Para o H-14 foi atribuído o

septeto ($J=6,6$ Hz) em δ 5,00. No composto **51**, as metilas aparecem como dubletos ($J=6,9$ Hz) em δ 1,07 e δ 1,10 e o H-14 aparece como um septeto ($J=7,0$ Hz) em δ 2,56.

Para o espectro de RMN de ^{13}C os sinais mais importantes que foram atribuídos são: as metilas em δ 21,7 (C-15 e C-16), o C-14 em δ 67,7 (CH) (sofrem efeito de desproteção em relação aos mesmos carbonos de **51**: δ 18,3 (C-15, C-16) e δ 41,1 (C-14)), além do aparecimento do sinal em δ 170,6 relativo à carbonila do éster C-13 e desaparecimento do sinal em δ 214,7 (relativo à cetona C-13 de **51**). No espectro deste composto na região do infravermelho foi observado a presença de um estiramento em 1732 cm^{-1} , absorção característica de estiramento de C=O dos ésteres. A análise do espectro de massas de alta resolução de **81** apresentou pico de íon molecular M^+ 410,23036 correspondente à fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (calculado: 410,23045).

Foi feita, então, a reação para introdução do grupo fenil selenila no C-12 do composto **81**. Como na tentativa de obtenção do composto **79** houve, também, neste caso, uma rápida decomposição do material formado e por esse motivo, optou-se novamente por fazer a reação de oxidação a partir do bruto de reação. Testou-se dois agentes oxidantes: aMCPB e ozonólise, mas nos dois casos houve a formação de uma mistura complexa de produtos.

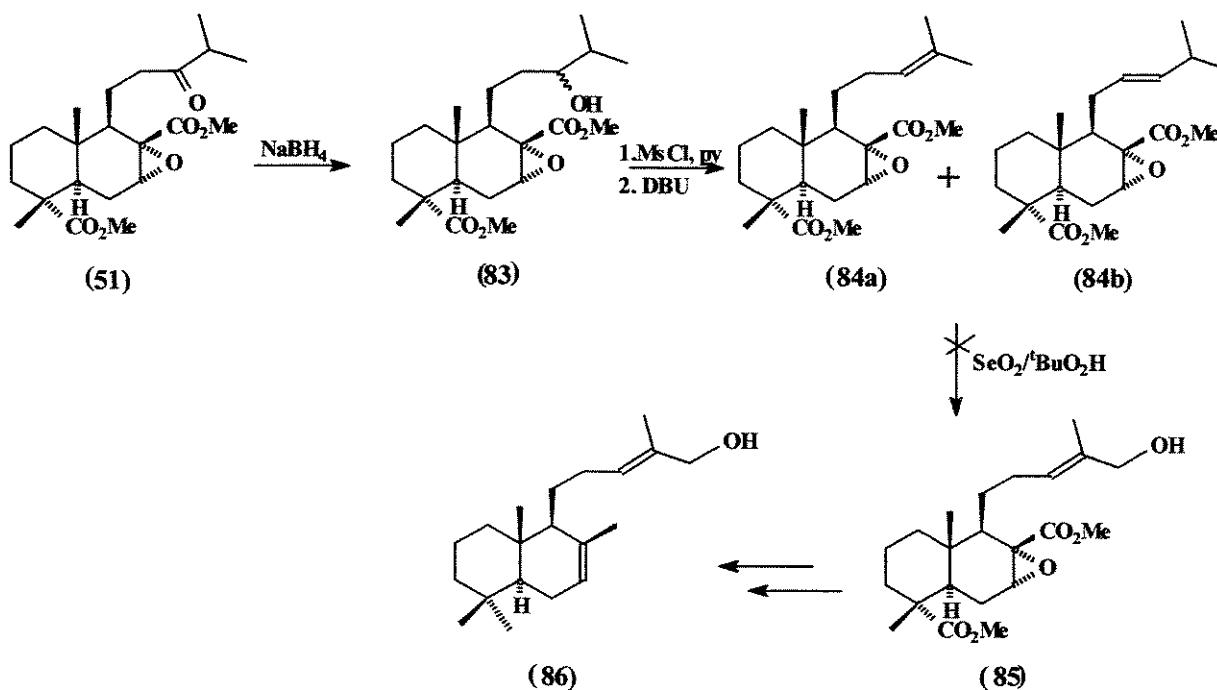
Um dos motivos da reação ter resultado em uma mistura de subprodutos, poderia ser atribuído ao ataque do ânion fenil selenila ao epóxido, tanto no composto **51**, como no **80**, visto que Sharpless e Lauer descrevem que o ânion fenil selenila pode ser usado para a abertura de epóxidos (Sharpless, Lauer e Ternanishi 1973). No entanto, como dito anteriormente, por causa da rápida decomposição do material formado ficou difícil de tentar qualquer método de purificação dos possíveis produtos obtidos. Por este motivo esta rota de síntese foi abandonada.

PARTE B

B1. Reações para homologação da cadeia lateral do anel B a partir do ceto-éster 51

Estão descritos a seguir as reações feitas a partir do compostos **51**, com o intuito de gerar intermediários mais avançados na síntese de compostos contendo um esqueleto polipodano, através da homologação da cadeia lateral no anel B.

Ao planejar a síntese para a homologação da cadeia lateral no anel B, foi visualizado a sequência de reação descrita na **Esquema 39**: redução da cetona C-13 de **83** seguida de uma reação de eliminação que levaria, preferencialmente, a formação de **84a**. Este composto, seria submetido a uma reação de oxidação alílica para gerar o composto **85**. Uma vez funcionalizada a posição C-15, poderia ser feita uma sequência de reação para chegar a formação o composto **86** que seria um intermediário útil para a síntese de polipodano.



Esquema 39: Reações propostas para a homologação da cadeia lateral do composto 51.

Assim, o composto **51** foi reduzido para o álcool **83** com boridreto de sódio em metanol, em um rendimento de 80%. O produto foi obtido como uma mistura de álcoois epiméricos em C-13, onde foi observado um multiplete em δ 3,34, no espectro de RMN de ^1H . Já no espectro de RMN de ^{13}C , observou-se o aparecimento de um sinal de carbono carbinólico em δ 76,6 referente ao sinal do C-13. No espectro da mistura **83** na região do infravermelho foi observado a presença de um estiramento em 3540 cm^{-1} , absorção característica de estiramento de hidroxila. A análise do espectro de massas de alta resolução de **83** apresentou pico de íon molecular $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ 378,24059 correspondente à fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (calculado: 378,24062 $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

A próxima etapa consistiu na eliminação do grupo hidroxila para a obtenção do composto **84a**. Em um primeiro ensaio a reação foi feita com oxicloreto de fósforo, de onde se obteve a mistura **84a** e **84b** (proporção de 88:12) em um rendimento de 33%. Melhor resultado foi obtido quando foi utilizado a sequência de reação de mesilação seguido de tratamento do bruto com DBU em benzeno (Shimoma et al, 1998), de onde foi obtido a mistura de **84a** e **84b** em rendimento de 54% (Esquema 39).

A caracterização da mistura de compostos **84a** e **84b** foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C . Os sinais de o RMN de ^1H mais característicos observados para o **84a** foram: um duplo dublete em δ 2,37 ($J=12\text{Hz}$ e $J=8\text{Hz}$) atribuído para o H-12 e um triplo largo em δ 5,04 ($J=7,2\text{ Hz}$) atribuído para o H-13. Para o **84b** foram: um duplo duplo dublete em δ 5,25 atribuído ($J=15,8\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$ e $J=4,0\text{Hz}$) para o H-12 e um duplo dublete em δ 5,41 ($J=15,8\text{Hz}$ e $J=6,0\text{Hz}$) atribuído para H-13. Já na análise por RMN de ^{13}C observou-se os seguintes sinais mais característicos para o composto **84a**: em δ 132,2 (C) atribuído para o C-14 e δ 125,2 (CH) atribuído para o C-13; para o **84b** foram observados os sinais: δ 31,2 (CH) atribuído para o C-14, δ 123,7 (CH) atribuído para o C-12 e δ 139,8 (CH) para o C-13. No espectro da mistura **84a /84b** na região do infravermelho

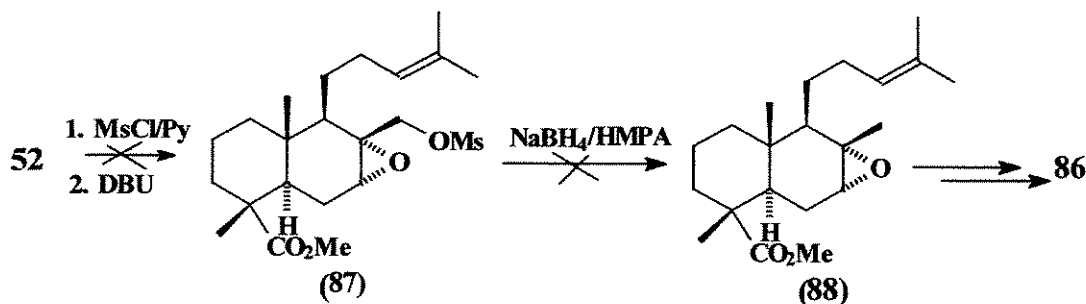
foi observado a presença de um estiramento em 893 cm^{-1} , absorção característica de estiramento de $\text{C}=\text{C}(\text{Me})_2$. A análise do espectro de massas de alta resolução de **84a** e **84b** apresentou pico de íon molecular M^+ .378,24157 correspondente à fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (calculado: 378,24062).

A próxima etapa da rota consistiu na reação de oxidação alílica de **84a** para obter o composto **85**. Foram feitas duas tentativas de reação utilizando o procedimento proposto por Umbreit e Sharpless (Umbreit e Sharpless, 1977), uma usando dióxido de selênio em quantidade catalítica e outra em quantidade estequiométrica. Nos dois casos foi observado apenas a formação de uma mistura complexa de produtos.

B2. Reações para homologação da cadeia lateral do anel B a partir do diol 52.

A partir do composto **52** visualizou-se uma rota alternativa para a obtenção do composto **86**. Para tanto, pensou-se que ao tratar **52** com excesso de cloreto de mesila e piridina seguida de refluxo com DBU, obter-se-ia o composto **87**.

Foi descrito por Aleixo em sua tese de mestrado, que o boridreto de sódio (em alguns casos, dependendo do composto o hidreto de lítio e alumínio), em solventes dipolares apróticos tais como HMPA, DMSO etc, fornece uma fonte de hidreto capaz de reduzir ésteres sulfônicos. Por este motivo, pensou-se na possibilidade de gerar o composto **88** a partir de **87** com $\text{NaBH}_4/\text{HMPA}$ (Aleixo, 1993). O composto **86** poderia, por sua vez, ser sintetizado através de rotas adequadas a partir de **88**. (Esquema 40)



Esquema 40: Reações propostas para a homologação da cadeia lateral do composto 52.

Ao fazer a reação de mesilação de 52 obteve-se um produto menos polar que o material de partida e que não foi caracterizado devido a sua rápida decomposição durante a manipulação. Todavia, foi observado que no refluxo deste bruto de reação com DBU, a cada reação feita sob as mesmas condições, formava diferentes produtos, ou seja, tratava-se de uma reação não-reprodutível, por este motivo, foi abandonada esta rota.

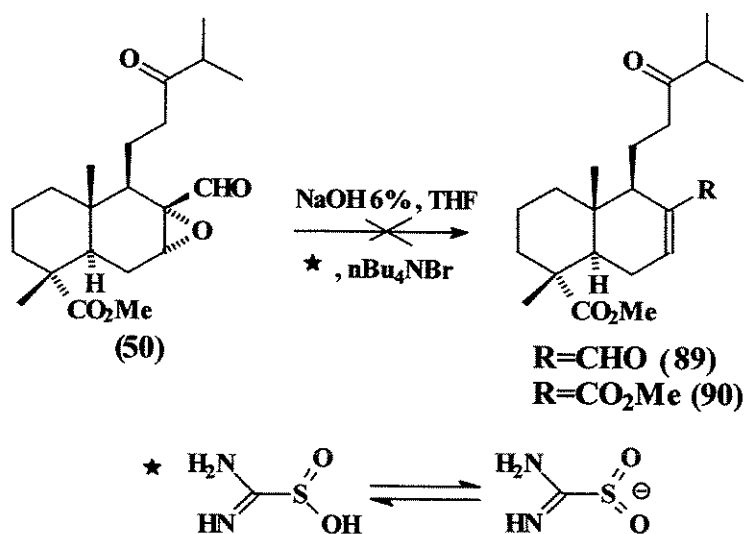
PARTE C

Ensaaios para abertura e/ou deoxigenação do epóxido dos compostos 50 e 51.

Durante o desenvolvimento desta TESE, foram apresentadas duas reações que resultaram na abertura de epóxido: o tratamento do epóxi-ozonídeo 49 com LiAlH₄ para formar o produto 56 (vide capítulo I) e a reação do composto 64 com PCC para formar o composto 69 (vide capítulo II – parte A). Na conversão de 49 para 56 foi observado um alto rendimento, porém a estereoquímica da abertura do epóxido não pôde ser confirmada e na conversão de 64 para 69, foi observado uma boa seletividade para a abertura do epóxido, mas o produto foi obtido em baixo rendimento.

Por este motivo, procurou-se fazer reações a partir dos epóxidos dos compostos **50** e **51** que levassem a formação de produtos em bom rendimento e boa seletividade, pois os produtos obtidos a partir das reações de abertura, de deoxigenação ou formação de dióis seriam, certamente, síntons ainda mais úteis para a construção de esqueletos drimanos e polipodanos.

Em uma primeira etapa procurou-se realizar uma reação de deoxigenação do epóxido do composto **50**, para a formação de um aldeído α,β -insaturado **89**, utilizando um óxido de tiuréia (ácido amino imino metanosulfinico) (Santos, Brockson e Brockson, 1997) (Esquema 41). Porém esta reação levou a formação de uma mistura complexa de produtos. O mesmo procedimento quando foi utilizado para a obtenção do éster α,β -insaturado **90** a partir de **51**, também levou a formação de uma mistura complexa de produtos (Esquema 41).



Esquema 41: Ensaio para a deoxigenação dos compostos **50** e **51**.

Testou-se também, a partir de **50**, um segundo método de deoxigenação para a gerar uma cetona α,β -insaturada **89**, conforme descrito por Garlaschelli e Vidari com PPh_3/I_2 . (Garlaschelli e

Vidari, 1987). Ao término da reação, observou-se a formação de uma única mancha na placa de CCD, que ao ser analisada por espectro de RMN de ^1H , mostrou-se ser de uma mistura de isômeros.

Neste ponto, optou-se por fazer-se somente testes para a o composto **51**, por ser mais estável que o correspondente aldeído **50**.

Em seguida foram feitos alguns ensaios para a reação de abertura do epóxido de **51** tendo em vista a obtenção do diol **91** (Figura 19). Para tanto foram feitos testes com: hidróxido de potássio e DMSO 85% (Berti, Macchia & Macchia, 1965), ácido sulfúrico e acetona (Henbest, Smith e Thomas, 1958) e, por último, hidróxido de potássio em meio aquoso. Na primeira reação observou-se a formação uma mistura complexa, e nas outras duas, recuperou-se o material de partida.

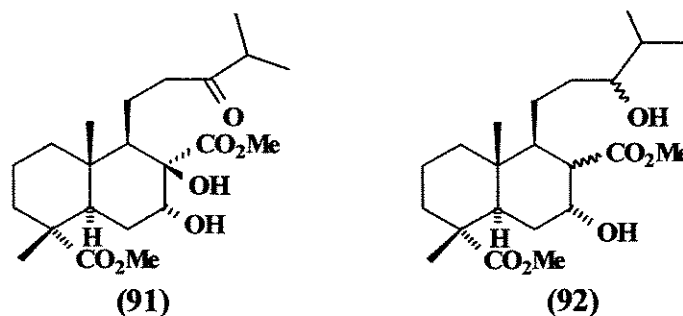


Figura 19: Produtos pretendidos para a abertura de epóxido do ceto-éster **51**.

Foi feita também uma reação para gerar telureto de sódio a partir de telúrio metálico e boridreto de sódio em etanol absoluto e ausência de oxigênio segundo o procedimento de Abad e colab (Abad et al, 1991) (Figura 19). Este reagente ao ser posto para reagir com **51** levaria a formação do produto **92**, produto este resultante da abertura do epóxido e redução da carbonila C-13. No entanto, após reação de **51** com este reagente, observou-se somente a formação do produto de redução da carbonila **83**.

ENSAIOS BIOLÓGICOS:
CAPÍTULO III

ENSAIOS BIOLÓGICOS - CAPÍTULO III

INTRODUÇÃO

Por muitos anos, o ser humano têm usado plantas como remédios, mas somente na metade do século XIX é que foram intensificados os esforços para isolar e purificar os princípios ativos. Desde então, uma grande variedade de compostos biologicamente ativos têm sido obtidos e as suas estruturas elucidadas. Como exemplo de compostos obtidos por esta via pode-se citar: a morfina do ópio, a cocaína das folhas de coca, a quinina da casca da árvore cinchona (Patrick, 1997).

Geralmente, o desenvolvimento de um novo fármaco a partir de fontes naturais passa pelas etapas de coleta de plantas, bactérias, fungos e animais marinhos (moluscos e esponjas), sempre à procura de novos produtos naturais biologicamente ativos, seguida do isolamento, purificação do princípio ativo e determinação estrutural do mesmo, por técnicas de RMN , IV, $[\alpha_D]$ e espectrometria de massas.

Estes novos produtos naturais tornaram-se alvos de um esforço sintético onde os químicos fizeram literalmente milhares de análogos na tentativa de melhorar o que é fornecido pela mãe-natureza. A síntese desses análogos é feita com o intuito de aumentar a atividade biológica desejada, a redução dos efeitos colaterais e a promoção de uma administração mais fácil e eficiente ao paciente, usando para isto diversas estratégias sintéticas como: variação de substituinte, simplificação e/ou rigidificação da estrutura, expansão e contração de anéis, etc. Tudo isto é feito com o objetivo de descobrir quais partes da molécula são importantes para a atividade biológica, ou seja, o estudo das relações estrutura-atividade.

Sabendo-se que o esqueleto abietano possui diversas atividade biológicas como antituberculose (Ulubelen, Topcu e Johanson, 1997), anti-oxidante (Ono et al, 1999), anti-bactericida (Ulubelen, Topcu e Johanson, 1996 e Dellar e Waterman, 1996), fitoalexínica (Spessard et al., 1995), citotóxica (Gao et al., 1997) etc e que um dos objetivos desta TESE era a modificação deste esqueleto para a obtenção de novos síntons quirais, visualizou-se que seria interessante verificar o que tais modificações acarretariam, em termos de atividade biológica, nas novas estruturas sintetizadas.

Desta forma os compostos **1a**, **49**, **50**, **51**, **52**, **54**, **56**, **63**, **64**, **65a**, **65b**, **69**, **70**, **73a**, **73b**, **81**, **83** e **84a** e **84b** foram submetidos aos ensaios de Bioautografia (avalia a atividade bactericida e fungicida) e Letalidade contra *Artemia salina* (avalia uma possível atividade inseticida e ou antitumoral). Os compostos **49** e **50** foram submetidos aos ensaios biológicos *in vitro* (sessenta linhagens de câncer) pelo NCI (National Câncer Institute) e de MIC (Minimum Inhibitory Concentration) *Mycobacterium Tuberculosis* H₃₇Rv pelo TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility – Southern Research Institute).

Parte A **Materiais e métodos**

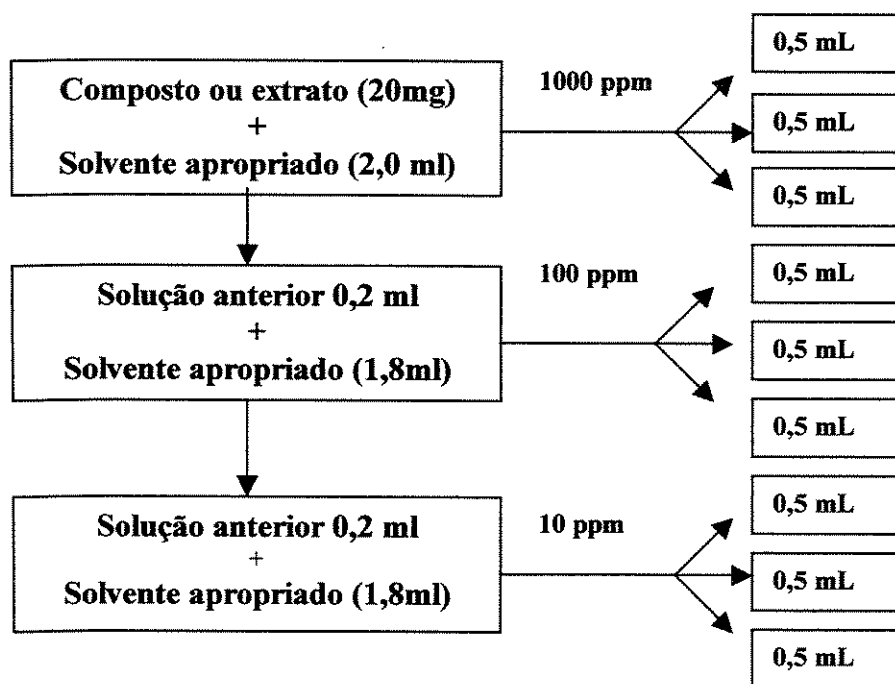
A1. Letalidade contra *Artemia salina*

Este teste foi realizado em nosso laboratório segundo o protocolo proposto por McLaughin (McLaughin, 1995).

Os ovos de *Artemia salina* foram colocados para eclodir em uma solução de sal marinho (38g/L) em um recipiente recoberto parcialmente, sob a luz e uma temperatura ambiente de cerca de 25-30°C. Após 48 h os ovos converteram-se em larvas do tipo *nauplii*. Todas substâncias

foram testadas com concentrações de 1000, 100 e 10 ppm e em triplicata (vide Esq. 39). Após a evaporação do solvente usado para o preparo das concentrações acima observadas, adicionou-se uma única gota de DMSO, cerca de 3 mL da solução de sal marinho (38 g/mL) e 10 larvas de camarões, e por fim, foi ajustado o volume com solução salina até completar 5mL

Os dados obtidos foram processados em um programa computacional baseado no método Probit, o qual foi desenvolvido pelas professoras Marinéia de Lara Haddad e Regina Célia Botequio de Moraes do departamento de entomologia da ESALQ-USP, para análise estatística e assim determinou-se os valores de LC_{50} . Segundo McLaughlin, extratos e substâncias testadas são consideradas ativas caso valores de LC_{50} sejam ≤ 1000 ppm (McLaughlin, 1995). Para os nossos propósitos as substâncias foram consideradas ativas quando LC_{50} fossem ≤ 100 ppm.



Esq. 39 – Procedimento para diluição da amostra no teste com *Artemia salina*.

Foram submetidos aos ensaios biológicos de Letalidade contra *Artemia salina* os compostos 1a, 49, 50, 51, 52, 54, 56, 63, 64, 65a, 65b, 69, 70, 73a, 73b, 81, 83 e 84a e 84b.

A2. Testes de bioautografia.

Este teste foi realizado em nosso laboratório segundo o protocolo descrito pela Prof.^a Marisa A. Nogueira do departamento de farmácia da Unioeste – PR (Nogueira, 1998) .

Foram aplicados em duas placas de CCD (Merck sílica gel GF254, 6x6 cm), 10,0 µL de uma solução da amostra a ser analisada (10 mg/µL da amostra em diclorometano) e 1,0 µL para os padrões fungicidas (ciclopirox olamina) e bactericida (cloranfenicol); e desenvolvidas em eluentes específicos. Uma das placas funcionou como controle enquanto que a outra foi colocada em placa de Petri de 90 mm de d.i. na qual, foi adicionada 20 ml de meio de cultura. Após a solidificação do meio, foi inoculado 200 µL de suspensão do microrganismo contendo 10⁶ células/mL seguido de um espalhamento com alça de Digrafski. Preparou-se o branco contendo somente meio de cultura na placa de Petri para avaliação do crescimento microbiano. Para as bactérias foram utilizados meio NA (agar nutriente)³, enquanto que para os fungos foi utilizado meio MA (agar malte)⁴. Todas as placas foram incubadas pelo tempo específico e na temperatura adequadas para cada um dos microrganismos (24 h a 37⁰C para bactérias e 7 dias a 28⁰C para os fungos).

Os microrganismos e os meios de cultura foram fornecidos pela Coleção de Culturas Tropicais (CCT) da Fundação Tropical de Pesquisa e Tecnologia “André Tosello”. As bactérias utilizadas foram: *Bacillus subtilis* (CCT 0089, grã +), *Staphylococcus aureus* (CCT 4295, grã +), *Salmonella typhimurum* (CCT 1478, grã -) e *Escherichia coli* (CCT 1457, grã -). E os fungos utilizados foram: *Aspergillus niger* (CCT 1435), *Penicillium funiculosum* (CCT 1435), *Fusarium*

³ O meio NA é constituído de peptona (5,0g), extrato de carne (3,0g) agar (15,0g) e água destilada (1L).

⁴ O meio MA é constituído de extrato de malte (20,0g), agar (20,0g) e água destilada (1L).

oxysporium (CCT 1435), *Rhizopus orizae* (CCT 4964), *Aspergillus fumigatus* (CCT 1277), *Alternaria alternata* (CCT 1250) e *Cladosporium cladosporioides* (CCT 5039).

Foram submetidos aos ensaios biológicos de Letalidade contra *Artemia salina* os compostos **1a, 49, 50, 51, 52, 56, 63, 64, 65a, 65b, 69, 70, 73a, 73b, 81 e 83**.

A3. Testes *in vitro* realizados pelo NCI (National Câncer Institute).

O “*screening*” de atividade antitumoral *in vitro* do NCI consiste no teste, em escala piloto, de 60 linhagens de células tumorais humanas como: leucemia, melanoma, câncer de pulmão, colo, rins, ovário e sistema nervoso central. O objetivo deste teste é facilitar a descoberta de novos compostos com a atividade anti-câncer específica.

Cada linhagem é pré-incubada de 24-48h. Em seguida, os compostos são adicionados em no mínimo cinco concentrações diferentes (ordem de grandeza de diluição de 10). Após 48h de exposição ao fármaco, obtém-se um perfil da curva dose-resposta para cada substância testada. O ponto final das determinações da viabilidade ou crescimento celular é feito *in situ* é feito pela fixação da células seguido pelo tingimento com o corante de proteína sulforodamina B (SRB). O SRB liga-se aos aminoácidos celulares das macromoléculas e a quantidade de corante solubilizado é medido espectrofotometricamente para determinar o crescimento da célula e a viabilidade da células tratadas e não tratadas. (Monks, et al. 1991).

O efeito medido de um composto em uma linhagem de célula é calculado de acordo com uma ou outro dos seguintes cálculos:

- Se $(\text{média DO}_{\text{teste}} - \text{média DO}_{\text{zero}}) \geq 0$ então,
$$\text{PG} = 100 \times (\text{média DO}_{\text{teste}} - \text{média DO}_{\text{zero}}) / (\text{média DO}_{\text{controle}} - \text{média DO}_{\text{zero}})$$

- Se $(\text{média DO}_{\text{teste}} - \text{média DO}_{\text{zero}}) \geq 0$ então,
$$PG = 100 \times (\text{média DO}_{\text{teste}} - \text{média DO}_{\text{zero}}) / (\text{média DO}_{\text{controle}} - \text{média DO}_{\text{zero}})$$
 onde:
- $\text{média DO}_{\text{zero}}$ = é a média das medidas de densidade óptica da cor derivada do SRB antes da exposição das células ao composto teste.
- $\text{média DO}_{\text{teste}}$ = é a média das medidas de densidade óptica da cor derivada do SRB após 48h exposição das células ao composto teste.
- $\text{média DO}_{\text{controle}}$ = a média das medidas de densidade óptica da cor derivada do SRB sem exposição das células ao composto teste.

A partir desses cálculos foi feito a partir de uma tabela contendo folha de dados que representa os dados experimentais coletados contra cada linhagem de célula. Estes dados foram usados para calcular as curvas Dose-Resposta e os Gráficos da Média.

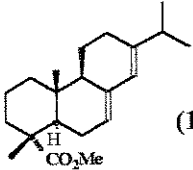
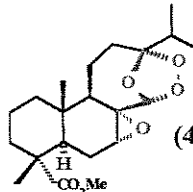
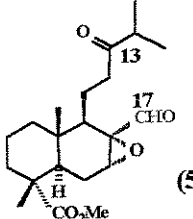
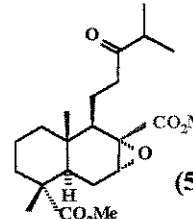
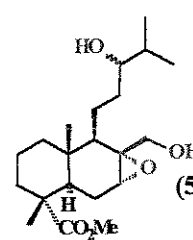
Parte B **Resultados e discussão**

B1. *Artemia salina* x Bioautografia

O sistema abietânico possui as mais variadas atividades biológicas e uma vez que foram feitas várias modificações no anel C, procurou-se verificar o que tais mudanças acarretariam em termos de atividade biológica. Os ensaios biológicos realizados contra *A. salina* e o ensaio de Bioautografia foram escolhidos devido à sua facilidade de execução em um laboratório de química, visto que estes locais não são os mais adequados para a execução de testes biológicos mais elaborados como, por exemplo, testes *in vitro*. Os dados foram apresentados em forma de tabela que serão apresentados a seguir.

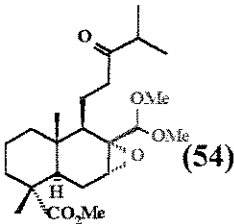
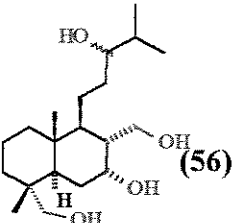
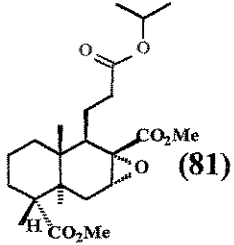
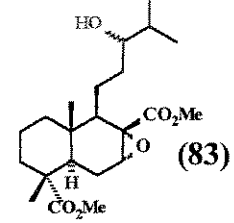
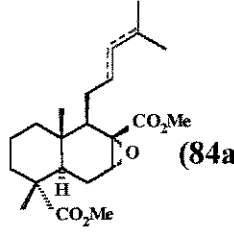
ENSAIOS BIOLÓGICOS – Cap. III

Tabela 1 – Resultados dos ensaios biológicos com os compostos obtidos a partir da clivagem do anel C de 1a.

compostos	<i>A.salina</i> (LC ₅₀)	Bactérias	Fungos
 (1a)	564,14	Não apresentou atividade	<i>C. cladosporioides</i>
 (49)	21,41	Não apresentou atividade	<i>A. fumigatus</i> <i>R. orizae</i>
 (50)	7,17	<i>B.subtilis</i>	<i>A. fumigatus</i>
 (51)	9,75	Não apresentou atividade	Não apresentou atividade
 (52)	14,82	Não apresentou atividade	Não apresentou atividade

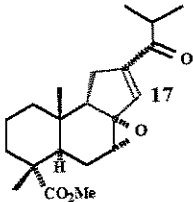
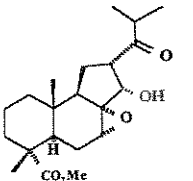
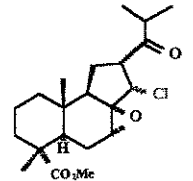
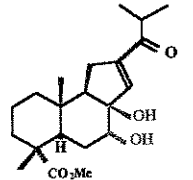
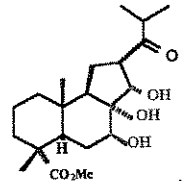
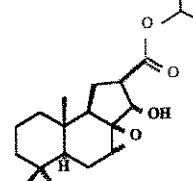
ENSAIOS BIOLÓGICOS – Cap. III

Tabela 1 – continuação

compostos	<i>A.salina</i> (LC ₅₀)	Bactérias	Fungos
	Não apresentou atividade	—	—
	182,06	Não apresentou atividade	Não apresentou atividade
	228,87	<i>B.subtilis</i> <i>S.aureus</i>	<i>P. funiculosum</i> <i>F.oxysporium</i> ^b <i>P.funiculosum</i> ^b <i>R. orizae</i> ^b
	187,88	Não apresentou atividade	<i>C. cladosporioides</i>
	935,98	—	—

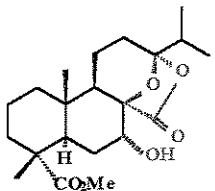
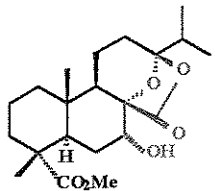
^b somente inibição da esporulação

Tabela 2 - Resultados dos ensaios biológicos dos compostos contendo esqueleto [6,6,5]

compostos	<i>A.salina</i> (LC ₅₀)	Bactérias	Fungos
 (63)	301,67	<i>B.subtilis</i> <i>S.aureus</i>	<i>F.oxysporium</i> <i>P.funiculosum</i> ^b <i>R. orizae</i> ^b
 (64)	116,75	Não apresentou atividade	<i>A. fumigatus</i> <i>P.funiculosum</i> <i>R. orizae</i> ^b
 (65a)	Não apresentou atividade	<i>B.subtilis</i>	<i>A.niger</i> <i>P.funiculosum</i> ^b <i>R. orizae</i> ^b
 (65b)	Não apresentou atividade	<i>B.subtilis</i> <i>S.aureus</i>	<i>A.niger</i> <i>P.funiculosum</i> <i>R. orizae</i> ^b
 (69)	Não apresentou atividade	Não apresentou atividade	<i>P. funiculosum</i> ^b
 (70)	83,90	Não apresentou atividade	<i>A. fumigatus</i> <i>P.funiculosum</i> ^b

^b somente inibição da esporulação

Tabela 3 - Resultados dos ensaios biológicos dos análogos de ambracetais.

compostos	<i>A.salina</i> (LC ₅₀)	Bactérias	Fungos
 (73a)	Não apresentou atividade	<i>B.subtilis</i>	<i>P. funiculosum</i> <i>F.oxysporium</i> ^b
 (73b)	Não apresentou atividade	<i>B.subtilis</i> <i>S.aureus</i>	<i>P. funiculosum</i> <i>A. fumigatus</i> <i>P. funiculosum</i> <i>R. orizae</i> ^b

^b somente inibição da esporulação

A partir dos dados dos compostos bicíclicos apresentados na Tab. 1 pôde-se chegar às seguintes conclusões:

1. Nenhum dos compostos testados apresentou atividade contra bactérias grã-negativas (*S. typhimurum* e *E. coli*). Contra bactérias grã-positivas, os únicos compostos que apresentaram atividade foram os compostos **50** e **81** (*B. subtilis* e *S. aureus*), todos os demais compostos deram resultado negativo.
2. A transformação do esqueleto de **1a** para o epoxi-ozonídeo **49** resultou em um grande aumento na atividade inseticida e/ou antitumoral detectado pelo teste da *A.salina*. O valor de LC₅₀, que para o abietato de metila era de 564,14 ppm, diminuiu para 21,41 ppm no composto **49**. Isto mostra que as alterações estruturais feitas no esqueleto do composto **1a** para gerar **49** são responsáveis pela boa atividade deste composto. Porém, tal mudança não implicou no aparecimento de atividade bactericida. O composto **49** apresentou atividade fungicida contra

R. orizae e *A. fumigatus*, enquanto que o abietato de metila (**1a**), possuía atividade apenas para o fungo *C. cladosporioides*.

3. Ao promover a clivagem do epoxi-ozonídeo **49** para ceto-aldeído **50** houve um aumento na atividade inseticida e/ou antitumoral detectado pelo teste da *A. salina*, pois o valor de LC_{50} que era de 21,41 ppm para o composto **49**, passou para 7,17 ppm para o composto **50**. Este composto apresentou atividade bactericida para o *B. subtilis* e fungicida para *A. fumigatus*. Ao fazer a oxidação do ceto-aldeído **49** e tratamento com diazometano para o seu éster correspondente **51**, notou-se que este composto possuía um valor de LC_{50} ligeiramente maior do que **49** (para o composto **49**: 7,17 e para o composto **51**: 9,75) e que também houve a perda de atividade fungicida e bactericida. Efeito semelhante aconteceu quando o ceto-aldeído **49** foi reduzido para o álcool **52**, onde novamente foi observado uma pequena redução na atividade inseticida e/ou antitumoral com o aumento do valor de LC_{50} (para o composto **49**: 7,17 e para o composto **51**: 9,75) e a perda de atividade fungicida e bactericida. O composto **54**, não apresentou qualquer atividade contra *A. salina* (atividade anti-fúngica e anti-bacteriana não foram testadas).
4. A redução do epoxi-ozonídeo **49** para o tetrol **56** resultou não somente na diminuição da atividade inseticida e/ou antitumoral, como também na perda de atividade anti-bacteriana e anti-fúngica.
5. Ao fazer a oxidação da cetona (C-13) do grupo isobutiril de **51** para o éster correspondente **81**, notou-se, um acentuado aumento no valor de LC_{50} com a conseqüente perda de atividade inseticida e/ou antitumoral detectado pelo teste da *A. salina* (para o composto **51**: 9,75 e para o composto **81**: 228,37) e aparecimento de atividade bactericida (*B. subtilis* e *S. aureus*) e

fungicida (*P. funiculosum*) e de inibição da formação de esporos dos fungos *Rhizopus orizae* e *Aspergillus fumigatus*.

6. Quando foi feita a redução da cetona do grupo isobutiril do composto **51** para formar o álcool correspondente **83**, notou-se que para o teste de *A. salina* houve um aumento no valor de LC_{50} neste composto (para o composto **51**: 9,75 ppm e para o composto **83**: 228,37 ppm), demonstrando que houve a redução da atividade inseticida e/ou antitumoral. Observou-se a perda da atividade bactericida e presença de atividade antifungicida apenas para o fungo *C. cladosporioides*. Na redução da cetona do grupo isobutiril de **51** para formar a mistura de isômeros (**84a/84b**) houve um enorme aumento no valor de LC_{50} (935,98 ppm), o que foi interpretado como uma perda da atividade inseticida e/ou antitumoral (atividade anti-fungica e anti-bacteriana não foram testadas).

Portanto, ao ser feita a análise dos compostos apresentados na **Tab. 1** observou-se que os compostos mais ativos para os três ensaios realizados, foram os compostos **49** e **50** e que o composto **81** é o que apresentou maior atividade bactericida e fungicida, sem no entanto apresentar boa atividade contra *A. salina*.

Devido aos resultados promissores obtidos para a análise com *A. salina* para o epoxi-ozonídeo **49** e ceto-aldeído **50**, estas duas amostras foram encaminhadas para teste *in vitro* no NCI – *National Cancer Institute*. Os resultados estão descritos no próximo item.

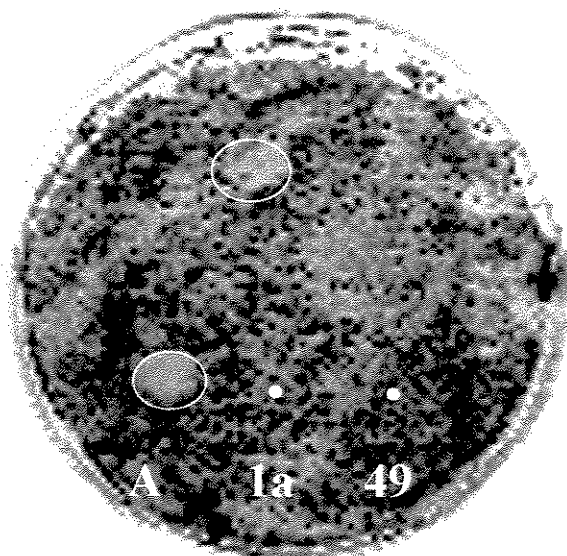
A partir dos dados dos compostos tricíclicos apresentados na **Tab. 2** pôde-se chegar às seguintes conclusões:

1. Com execução do composto **70**, que apresentou moderada atividade, todos os outros compostos apresentam muito pouca ou nenhuma atividade frente à *A. salina*. O composto **70**

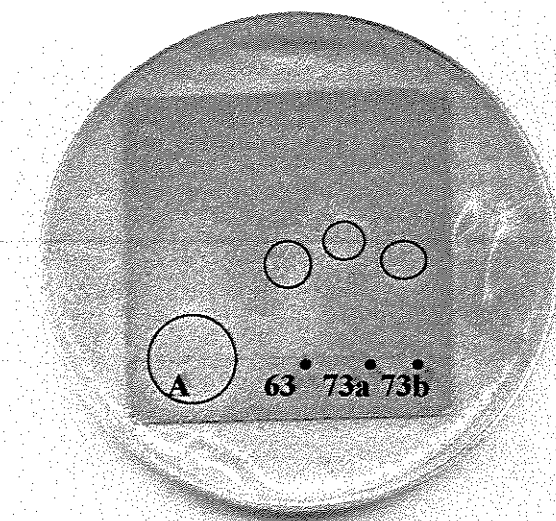
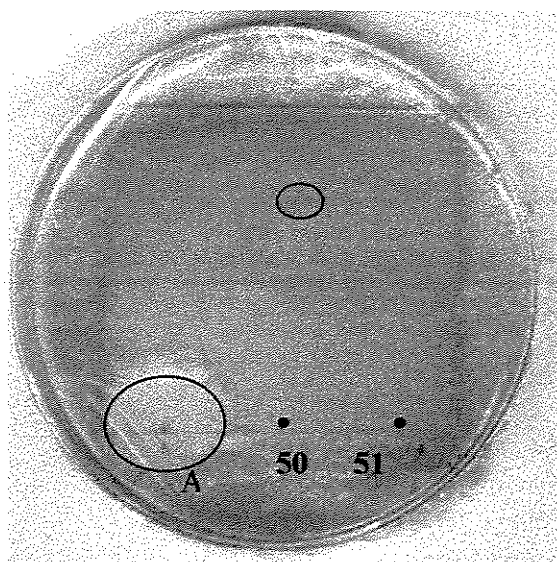
- é resultado da oxidação do grupo isobutiril de **64** para o carbo-isopropoxi, o que indica que este grupo deva ser responsável pela atividade contra *A. salina*.
2. Com exceção dos compostos **64** e **69**, todos os compostos apresentaram atividade contra as bactérias *B. subtilis* e *S. aureus* (bactérias grã-positivas). Nenhum dos compostos apresentou atividade contra bactérias grã-negativas (*Salmonella typhimurum* e *Escherichia coli*).
 3. Todos os compostos apresentaram alguma atividade fungicida, ou pelo menos de inibição de esporulação. Porém no composto **69**, nota-se que a diminuição da atividade fungicida (inibe apenas a esporulação contra *P. funiculosus*). A estereoquímica de abertura do epóxido deste composto parece ser um fator relevante para a perda atividade de fungicida. O composto **65b**, que teve a abertura do epóxido com outra estereoquímica *trans*, manteve esta atividade.
 4. Portanto, a partir da análise da **Tab.2** notou-se que os compostos contendo esqueletos tricíclicos [6,6,5] apesar de possuírem pouca atividade bactericida e contra *A. salina*, estes compostos possuíam boa atividade fungicida.

Na análise da **Tab.3**, nota-se que apesar dos **73a** e **73b** não possuírem nenhuma atividade contra *A. salina*, estes compostos possuem boa atividade contra as bactérias grã-positivas (*B. subtilis* e *S. aureus*) e fungicida.

A seguir, a título de ilustração, são colocados três placas contendo os resultados do teste de bioautografia.



A=ciclopirox olamina Microorganismo =*Cladosporium cladosporioides*
Fig. 19: Atividade fungicida do abietato de metila (1a) no ensaio de bioautografia



A=cloranfenicol Microorganismo =*Bacillus subtilis*
Fig. 20: Atividade bactericida dos compostos 50, 51, 63, 73a e 73b no ensaio de bioautografia

B2. Testes *in vitro*

A partir dos dados experimentais coletados nos tratamentos das linhagens de células com os compostos **49** e **50** foram calculados os parâmetros GI_{50} (Growth Inhibition ou inibição de crescimento (IC_{50}) em 50% das células, TGI (Total Growth Inhibition ou inibição de crescimento total das células (IC_{total}) e LC_{50} (Letal Concentration, ou concentração letal para 50% das células (CL_{50})).

Na primeira coluna das **Tabelas 4 e 5** está descrito o tipo de câncer testado (*e.g.* leucemia) e a sua linhagem (*e.g.* CCRF-CEM). A segunda e a terceira coluna descrevem a média DO_{zero} e a média DO_{ctrl} . As cinco colunas seguintes listam a média de DO_{teste} para cada uma das cinco diferentes concentrações testadas (cada concentração é expressa com $\log_{10}$ (molar ou $\mu g/ml$)) e as próximas cinco colunas listam os valores de PG (% de crescimento) para cada concentração. E por fim, as últimas três colunas estão os parâmetros GI_{50} , TGI e LC_{50} . Os parâmetros GI_{50} , TGI e LC_{50} são valores interpolados representando concentrações em que a PG está entre +50 e -50, respectivamente. Quando, por acaso, todos os valores de porcentagem de crescimento todos os valores de PG de uma dada fila excedem a +50, então nenhum deste três parâmetros pode ser obtido por interpolação. Neste caso, o valor dado para cada parâmetro de resposta é o da concentração testada e é precedida pelo sinal ">". Esta prática é estendida similarmente para outras possíveis situações onde o parâmetro da resposta não pode ser obtida por interpolação.

A partir destes foram calculados as curvas Dose-resposta e os gráficos da média dos compostos **49** e **50**.

Tabela 4 – Resultados para o teste *in vitro* do composto 49.

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program																
In-Vitro Testing Results																
NSC: 715092-I/1				Experiment ID: 0004RS32-10						Test Type: 08				Units: Molar		
Report Date: May 17, 2000				Test Date:						QNS:				MC:		
COMI: DCAT-1 (3)				Stain Reagent: SRB Dual-Pass						SSPL: OHHK						
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration										GI50	TDI	LC50	
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-3.0	-2.0	-1.0	0.0	1.0				
Leukemia																
CCRF-CRM	0.192	0.568	0.596	0.544	0.250	0.162	0.226	107	93	15	-16	9	3.60E-07		>1.00E-04	
HL-60(TB)	0.714	2.108	2.010	1.996	1.581	0.221	0.408	93	92	62	-69	-43	1.24E-06	2.98E-06		
K-562	0.271	1.311	1.511	1.451	1.081	0.112	0.174	119	113	78	-59	-36	1.60E-06	3.72E-06		
MOLT-4	0.198	0.728	0.746	0.634	0.413	0.116	0.163	103	82	40	-42	-18	5.92E-07	3.11E-06	>1.00E-04	
RFMT-8226	0.244	0.607	0.630	0.606	0.544	0.323	0.273	106	100	83	22	8	3.44E-06	>1.00E-04	>1.00E-04	
SR	0.167	0.519	0.534	0.434	0.126	0.099	0.137	104	76	-25	-41	-18	1.81E-07	5.67E-07	>1.00E-04	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.247	1.196	1.208	1.178	1.144	0.067	0.061	101	98	95	-73	-75	1.84E-06	3.67E-06	7.28E-06	
ECVX	0.741	1.347	1.366	1.359	1.338	0.173	0.110	103	102	98	-77	-85	1.89E-06	3.65E-06	7.04E-06	
HOP-62	0.217	1.240	1.244	1.212	1.051	0.185	0.122	100	97	81	-15	-44	2.12E-06	6.99E-06	>1.00E-04	
HOP-92	0.732	1.227	1.224	1.236	1.167	0.153	0.154	99	102	88	-79	-79	1.69E-06	3.36E-06	6.69E-06	
HCI-H226	0.491	1.102	1.123	1.155	1.193	0.729	0.183	103	109	115	39	-63	7.15E-06	2.41E-05	7.48E-05	
HCI-H23	0.479	1.379	1.406	1.444	1.324	0.676	0.141	103	107	94	22	-71	4.06E-06	1.72E-05	7.59E-05	
HCI-H322M	0.503	1.197	1.188	1.190	1.141	0.863	0.182	99	99	92	52	-64	1.04E-05	2.81E-05	7.59E-05	
HCI-H460	0.286	1.642	1.750	1.709	1.498	0.065	0.078	108	105	89	-77	-73	1.72E-06	3.44E-06	6.86E-06	
HCI-H522	0.539	1.706	1.683	1.693	1.360	0.115	0.070	98	99	70	-79	-87	1.37E-06	2.96E-06	6.41E-06	
Colon Cancer																
COLO 205	0.169	0.935	0.973	0.956	0.901	0.059	0.072	105	103	96	-65	-57	1.92E-06	3.92E-06	8.02E-06	
HCC-2998	0.358	0.964	1.062	1.038	0.967	0.089	0.072	116	112	100	-75	-80	1.94E-06	3.73E-06	7.18E-06	
HCT-116	0.361	2.003	2.024	1.968	1.792	0.015	0.014	101	98	87	-96	-96	1.60E-06	2.99E-06	5.61E-06	
HCT-15	0.225	1.656	1.625	1.528	1.419	0.286	0.044	98	91	83	4	-81	2.65E-06	1.12E-05	4.35E-05	
HCT29	0.228	1.168	1.185	1.136	1.059	0.069	0.074	102	97	88	-70	-68	1.75E-06	3.62E-06	7.48E-06	
HCL2	0.276	1.240	1.245	1.203	1.101	0.280	0.055	101	96	86	0	-80	2.62E-06	1.01E-05	4.21E-05	
SW-620	0.370	1.019	0.988	1.007	0.985	0.389	0.186	95	98	95	3	-50	3.06E-06	1.13E-05	>1.00E-04	
CNS Cancer																
EP-268	0.403	1.411	1.372	1.397	1.365	0.125	0.088	96	99	95	-69	-78	1.89E-06	3.80E-06	7.65E-06	
EP-295	0.435	1.525	1.480	1.514	1.478	0.114	0.036	96	99	96	-74	-92	1.86E-06	3.67E-06	7.24E-06	
EP-539	0.286	1.102	1.122	1.125	1.108	0.775	0.108	102	103	101	60	-62	2.20E-05	3.09E-05	7.92E-05	
SNB-19	0.266	0.823	0.801	0.817	0.776	0.546	0.032	96	99	92	50	-88	1.00E-05	2.31E-05	5.30E-05	
SNB-75	0.623	0.814	0.816	0.822	0.797	0.692	0.017	101	104	91	36	-97	5.59E-06	1.87E-05	4.42E-05	
U251	0.269	1.145	1.097	1.135	1.069	0.465	0.014	94	99	91	22	-95	3.98E-06	1.55E-05	4.14E-05	
Melanoma																
LOX IMVI	0.330	1.906	1.901	1.861	0.692	0.068	0.056	100	97	23	-79	-83	4.32E-07	1.68E-06	5.16E-06	
MALME-3M	0.368	1.089	1.038	1.058	1.066	0.406	0.050	93	96	97	5	-86	3.25E-06	1.14E-05	4.01E-05	
M14	0.398	1.408	1.398	1.386	1.338	0.654	0.043	99	98	93	25	-89	4.32E-06	1.66E-05	4.55E-05	
SK-MEL-2	0.808	1.626	1.641	1.634	1.716	1.557	0.081	102	101	111	92	-90	1.69E-05	3.19E-05	6.02E-05	
SK-MEL-28	0.406	0.916	0.923	0.949	0.922	0.761	0.227	101	106	101	70	-44	1.49E-05	4.09E-05	>1.00E-04	
SK-MEL-5	0.405	2.448	2.319	2.333	1.325	0.271	0.045	94	94	45	-33	-89	7.93E-07	3.77E-06	2.01E-05	
UACC-257	0.710	1.604	1.744	1.678	1.667	1.355	0.097	116	108	107	72	-86	1.38E-05	2.85E-05	5.90E-05	
UACC-62	0.637	2.003	1.984	1.974	1.936	1.236	0.088	99	98	95	44	-86	7.57E-06	2.17E-05	5.26E-05	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.329	1.149	1.108	0.985	0.092	0.056	0.092	95	80	-72	-83	-72	1.57E-07	3.36E-07	7.15E-07	
OVCA-3	0.415	1.478	1.458	1.452	1.429	0.098	0.032	98	98	95	-77	-92	1.84E-06	3.59E-06	7.01E-06	
OVCA-4	0.700	1.566	1.605	1.558	1.463	0.209	0.423	104	99	88	-70	-40	1.74E-06	3.60E-06		
OVCA-5	0.519	1.048	1.057	1.042	1.063	0.576	0.065	102	99	103	11	-87	3.74E-06	1.28E-05	4.15E-05	
OVCA-8	0.264	1.152	1.144	1.111	1.039	0.484	0.152	99	95	87	25	-43	3.94E-06	2.33E-05	>1.00E-04	
SK-OV-3	0.417	1.005	1.009	1.016	1.018	0.323	0.011	101	102	102	-23	-97	2.62E-06	6.58E-06	2.32E-05	
Renal Cancer																
786-0	0.243	0.962	0.963	0.932	0.764	0.082	0.004	100	96	72	-66	-98	1.45E-06	3.12E-06	7.61E-06	
ACHN	0.378	1.386	1.377	1.327	0.757	0.001	0.045	99	94	38	-100	-88	6.04E-07	1.88E-06	4.34E-06	
CAK1-1	0.664	2.201	2.364	2.357	2.021	0.086	0.080	111	110	88	-87	-88	1.65E-06	1.19E-06	6.15E-06	
RFP 393	0.816	1.267	1.280	1.285	1.220	1.041	0.072	103	104	90	50	-91	9.89E-06	2.25E-05	5.10E-05	
SK12C	0.511	1.486	1.489	1.433	1.372	0.639	0.052	100	95	88	13	-90	3.23E-06	1.34E-05	4.10E-05	
TK-10	0.577	1.206	1.274	1.273	1.258	0.073	0.087	111	111	108	-87	-85	1.99E-06	3.58E-06	6.44E-06	
UO-31	0.565	1.422	1.437	1.425	1.391	0.043	0.039	102	100	96	-92	-93	1.76E-06	3.24E-06	5.96E-06	
Prostate Cancer																
PC-3	0.295	0.849	0.842	0.846	0.710	0.080	0.026	99	99	75	-73	-91	1.47E-06	3.21E-06	6.99E-06	
DU-145	0.362	1.062	1.048	1.082	1.000	0.014	0.022	98	103	91	-96	-94	1.66E-06	3.07E-06	5.67E-06	
Breast Cancer																
MCF7	0.402	1.578	1.512	1.554	1.448	0.267	0.114	94	98	89	-34	-72	2.08E-05	5.31E-05	2.68E-05	
MCF/AIDH-RES	0.389	1.308	1.312	1.235	1.213	0.628	0.251	100	92	90	26	-35	4.19E-06	2.64E-05	>1.00E-04	
MDA-MB-231/ATCC	0.444	1.067	0.992	1.010	1.032	0.646	0.027	88	91	94	32	-94	5.19E-06	1.80E-05	4.49E-05	
HS 578T	0.329	0.875	0.860	0.906	0.888	0.240	0.162	97	106	102	-27	-51	2.54E-06	6.18E-06	9.29E-05	
MDA-MB-435	0.311	1.135	1.129	1.090	0.986	0.143	0.056	99	94	82	-54	-82	1.72E-06	4.01E-06	9.34E-06	
MDA-N	0.435	1.645	1.642	1.600	1.525	0.416	0.032	100	96	90	-4	-93	2.65E-06	8.99E-06	3.29E-05	
BT-549	0.851	1.630	1.659	1.641	1.608	1.246	0.038	104	101	97	51	-96	1.01E-05	2.22E-05	4.88E-05	
T-47D	0.552	0.883	0.891	0.864	0.828	0.186	0.207	102	94	83	-66	-63	1.67E-06	3.60E-06	7.77E-06	

Tabela 5 – Resultados para o teste *in vitro* do composto 50.

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program																
In-Vitro Testing Results																
NSC: 715093-J/1			Experiment ID: 0002NS18-10						Test Type: 08			Units: Molar				
Report Date: March 20, 2000			Test Date: February 28, 2000						QNS:			MC:				
COMI: DCAT-2 (6)			Stain Reagent: SRB Dual-P						SSPL: 0HHK							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration							GI50	TGI	LC50				
			Mean Optical Densities	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0				-7.0	-6.0	-5.0	-4.0
Leukemia																
CCRF-CRM	0.243	0.816	0.718	0.773	0.833	0.721	0.344	83	92	103	83	18	3.22E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
HL-60 (TB)	0.829	2.074	2.346	2.229	2.269	2.298	0.895	122	112	116	118	5	4.01E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
K-562	0.211	1.359	1.308	1.310	1.298	1.103	0.391	96	96	95	78	16	2.79E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
MOLT-4	0.427	1.575	1.597	1.590	1.551	1.416	0.544	102	101	98	86	10	2.99E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SR	0.323	1.152	1.235	1.143	1.102	1.082	0.374	110	99	94	92	6	3.07E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.278	1.286	1.283	1.292	1.262	1.297	0.913	100	101	98	101	63	>1.00E-04	>1.00E-04	>1.00E-04	
ERVX	0.517	1.392	1.363	1.391	1.362	1.424	0.780	96	100	96	104	21	4.48E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
HOP-92	0.849	1.898	2.000	1.909	1.848	1.698	1.014	110	101	95	81	16	2.98E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
NCI-H226	0.429	0.958	0.950	0.936	0.961	0.944	0.623	98	96	101	97	37	6.01E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
NCI-H23	0.568	1.635	1.611	1.632	1.613	1.509	0.601	98	100	98	88	3	2.81E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
NCI-H322M	0.434	1.286	1.193	1.282	1.258	1.353	0.821	89	100	97	108	47	8.81E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
NCI-H460	0.276	1.893	1.880	1.961	1.855	1.890	1.316	99	104	98	100	64	>1.00E-04	>1.00E-04	>1.00E-04	
NCI-H522	0.408	1.382	1.378	1.367	1.310	1.144	0.255	100	98	93	76	-38	1.68E-05	4.66E-05	>1.00E-04	
Colon Cancer																
COLO 205	0.205	1.186	1.140	1.163	1.183	1.202	0.270	95	98	100	102	7	3.50E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
HCC-2998	0.409	1.367	1.331	1.368	1.342	1.297	0.765	96	100	97	93	37	5.86E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
HCT-116	0.327	1.532	1.629	1.521	1.540	1.406	0.235	107	99	101	90	-28	2.17E-05	5.77E-05	>1.00E-04	
HCT-15	0.248	1.365	1.297	1.324	1.288	1.192	0.285	94	96	93	85	3	2.66E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
HT29	0.231	1.401	1.361	1.470	1.357	1.289	0.488	97	106	96	90	22	3.89E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
RM12	0.360	1.470	1.467	1.451	1.471	1.442	0.457	100	98	100	97	9	3.43E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SW-620	0.218	1.308	1.516	1.285	1.312	1.343	0.488	119	98	100	103	25	4.77E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
CNS Cancer																
SF-268	0.373	1.325	1.332	1.326	1.280	1.284	0.609	101	100	95	96	25	4.40E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SF-295	0.354	1.584	1.606	1.579	1.539	1.418	0.614	102	100	96	86	21	3.62E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SF-539	0.326	1.398	1.525	1.471	1.542	1.584	0.757	112	107	113	117	40	7.46E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SMB-19	0.407	0.138	1.127	1.128	1.121	1.100	0.526	98	99	98	95	16	1.72E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SRB-75	0.455	0.645	0.652	0.638	0.622	0.589	0.378	104	96	88	70	-17	1.70E-05	6.39E-05	>1.00E-04	
U251	0.183	0.792	0.783	0.787	0.780	0.771	0.234	98	99	98	96	8	3.37E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
Melanoma																
LOX IMVI	0.197	0.457	0.467	0.452	0.469	0.416	0.191	104	98	105	84	-3	2.47E-05	9.23E-05	>1.00E-04	
MALME-3M	0.490	1.290	1.387	1.287	1.290	1.237	0.759	112	100	100	93	34	5.31E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
M14	0.314	1.074	1.041	1.049	1.037	1.020	0.377	96	97	95	93	8	3.22E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SK-MEL-2	0.352	0.856	0.834	0.870	0.828	0.840	0.398	96	103	94	97	9	3.42E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SK-MEL-28	0.405	1.249	1.285	1.271	1.286	1.318	0.879	104	103	104	108	56	>1.00E-04	>1.00E-04	>1.00E-04	
SK-MEL-5	0.513	1.717	1.709	1.738	1.776	1.632	0.584	99	102	105	93	6	3.11E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
UACC-257	0.545	1.462	1.459	1.576	1.469	1.445	0.683	100	112	101	98	15	3.79E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
UACC-62	0.448	1.338	1.358	1.342	1.337	1.296	0.722	102	100	100	95	31	5.03E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
Ovarian Cancer																
OVCAR-3	0.148	0.618	0.608	0.577	0.576	0.554	0.228	98	91	91	86	17	3.34E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
OVCAR-4	0.448	0.886	0.879	0.880	0.856	0.824	0.424	98	98	93	86	-5	2.47E-05	8.73E-05	>1.00E-04	
OVCAR-5	0.749	1.758	1.696	1.738	1.802	1.881	1.568	94	98	104	112	81	>1.00E-04	>1.00E-04	>1.00E-04	
OVCAR-8	0.195	0.830	0.846	0.807	0.807	0.783	0.329	102	96	96	93	21	3.94E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
SK-OV-3	0.459	0.818	0.833	0.812	0.799	0.804	0.504	104	98	95	96	12	3.55E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
Renal Cancer																
786-O	0.259	0.863	0.877	0.887	0.876	0.797	0.335	102	104	102	89	13	3.23E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
ACHN	0.300	0.709	0.728	0.720	0.736	0.776	0.189	105	103	107	116	-37	2.71E-05	5.73E-05	>1.00E-04	
CAKI-1	0.490	1.056	1.121	1.075	1.027	0.917	0.126	111	103	95	75	-74	1.48E-05	3.19E-05	6.87E-05	
RMP 393	0.599	0.777	0.805	0.782	0.795	0.745	0.402	115	103	110	82	-33	1.90E-05	5.17E-05	>1.00E-04	
SN12C	0.304	0.716	0.726	0.708	0.691	0.686	0.325	102	98	94	93	5	3.06E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
TK-10	0.672	1.569	1.554	1.632	1.565	1.555	0.947	98	107	100	98	31	5.17E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
UC-31	0.412	1.203	1.183	1.176	1.157	1.070	0.254	98	97	94	83	-38	1.88E-05	4.84E-05	>1.00E-04	
Prostate Cancer																
PC-3	0.252	0.623	0.612	0.604	0.627	0.584	0.260	97	95	101	90	2	2.83E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
DU-145	0.237	0.807	0.803	0.806	0.835	0.790	0.339	99	100	105	97	18	3.93E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
Breast Cancer																
BCP7	0.214	0.912	0.949	0.965	0.950	0.909	0.249	105	108	105	100	5	3.34E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
NCI/ADR-RES	0.424	1.104	1.058	1.063	1.052	1.019	0.407	93	94	92	88	-4	2.57E-05	9.64E-05	>1.00E-04	
MDA-MB-231/ATCC	0.197	0.582	0.593	0.595	0.571	0.555	0.324	103	103	97	93	33	5.20E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
HS 578T	0.349	0.922	0.965	0.992	0.922	0.889	0.479	108	112	100	94	23	4.16E-05	>1.00E-04	>1.00E-04	
MDA-MB-435	0.297	0.970	0.964	0.975	0.941	0.910	0.297	99	101	96	91	0	2.82E-05	9.96E-05	>1.00E-04	
MDA-N	0.287	1.007	0.983	0.928	0.937	0.914	0.252	97	89	90	87	-12	2.36E-05	7.51E-05	>1.00E-04	
BT-549	0.762	1.496	1.424	1.442	1.432	1.420	0.676	90	93	91	90	-11	2.47E-05	7.73E-05	>1.00E-04	
T-47D	0.477	0.900	0.896	0.895	0.901	0.800	0.470	99	99	100	76	-1	2.18E-05	9.57E-05	>1.00E-04	

B2.1 Curvas Dose-resposta

A curva Dose-resposta é colocada em um gráfico PG (% de crescimento) x $\log_{10}$ da concentração correspondente de cada linhagem de célula. As curvas de linhagem de célula são agrupadas por tipo de células testadas. Nas linhas horizontais estão os valores de PG a +50 e -50. As concentrações correspondentes aos pontos onde as curvas cruzam as linhas são os GI_{50} , TGI e LC_{50} , respectivamente (vide Gráficos 1 e 2).

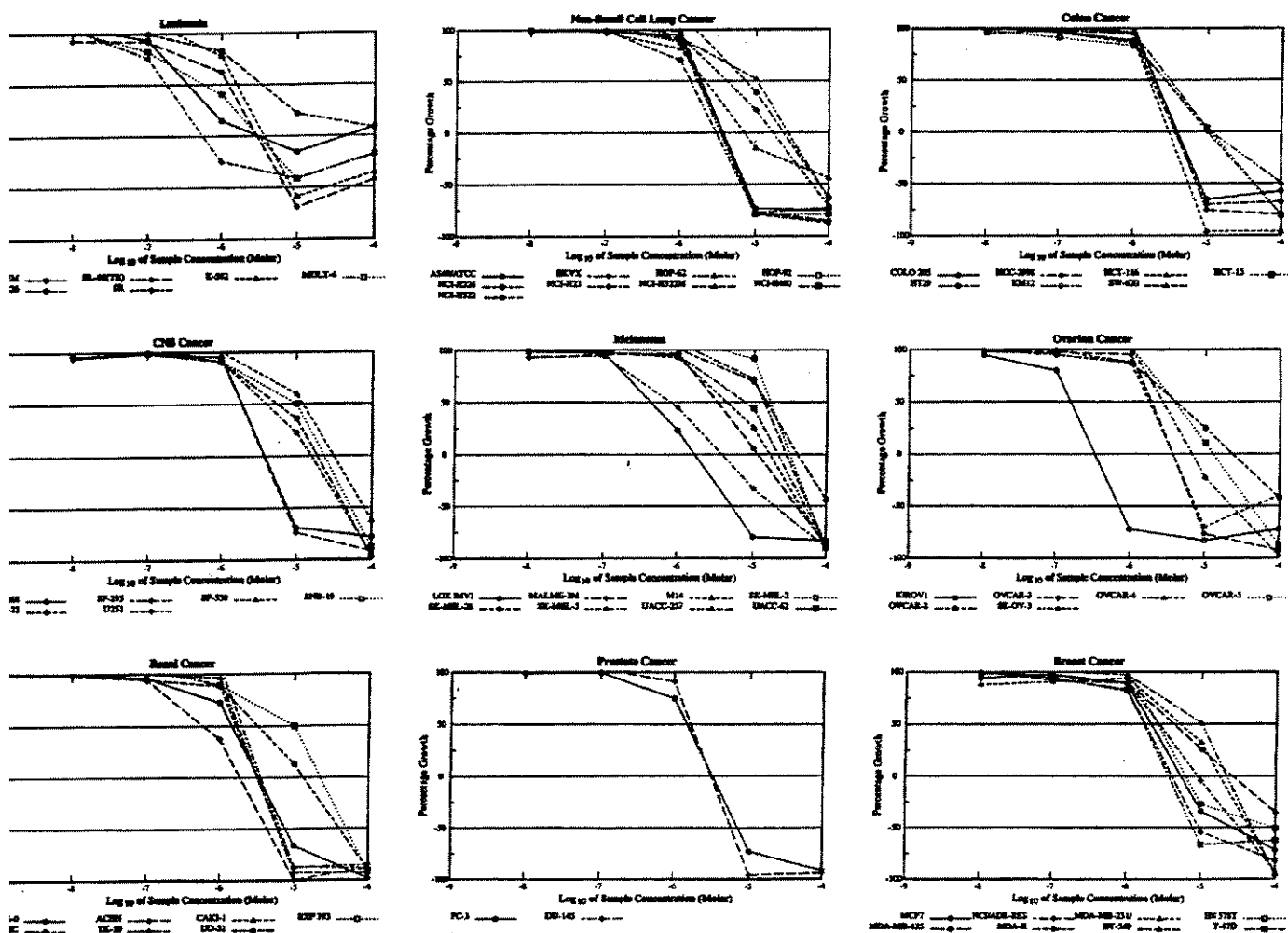


Gráfico 1 – Curva Dose-Resposta do epoxi-ozonídeo 49.

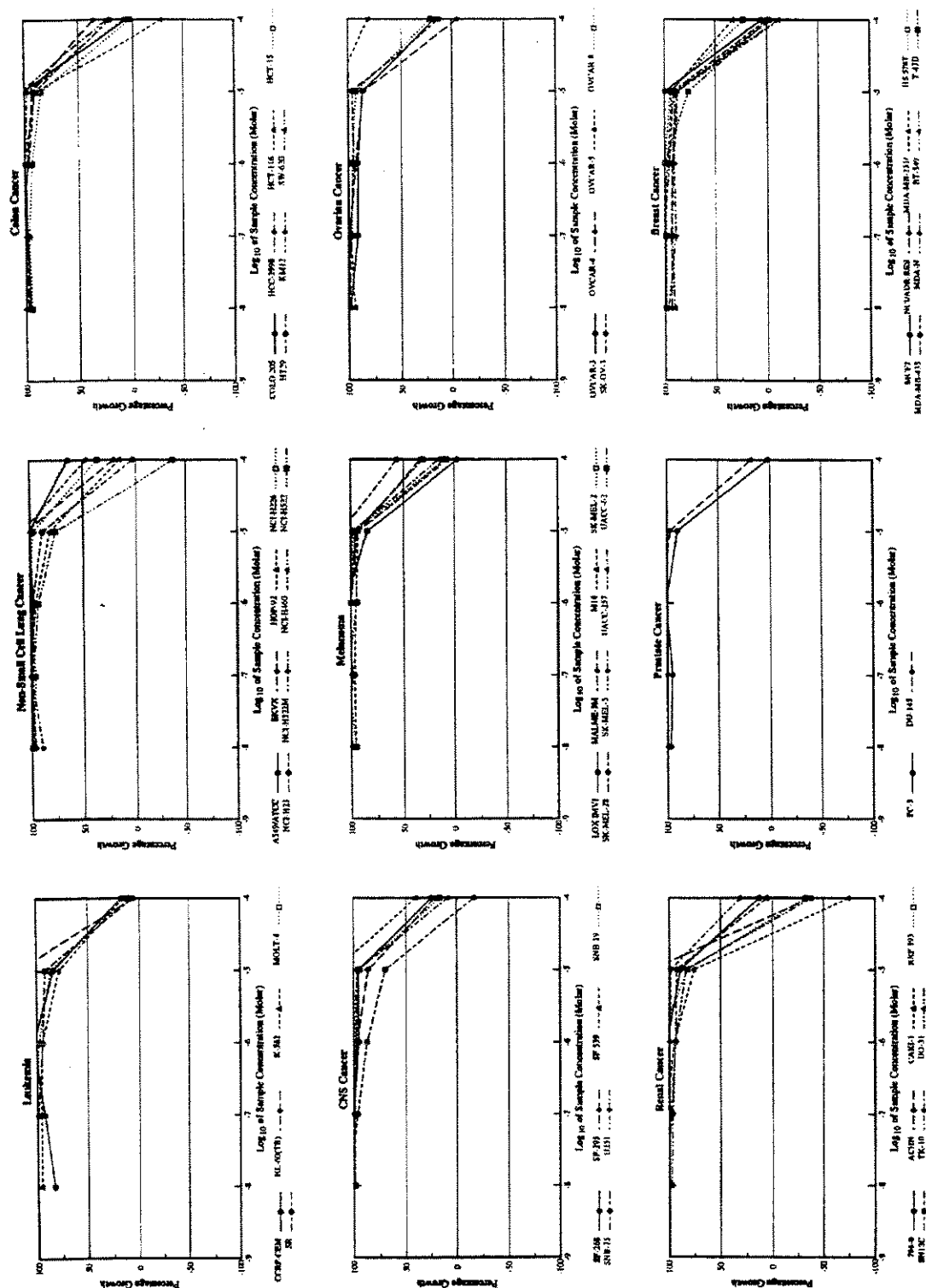
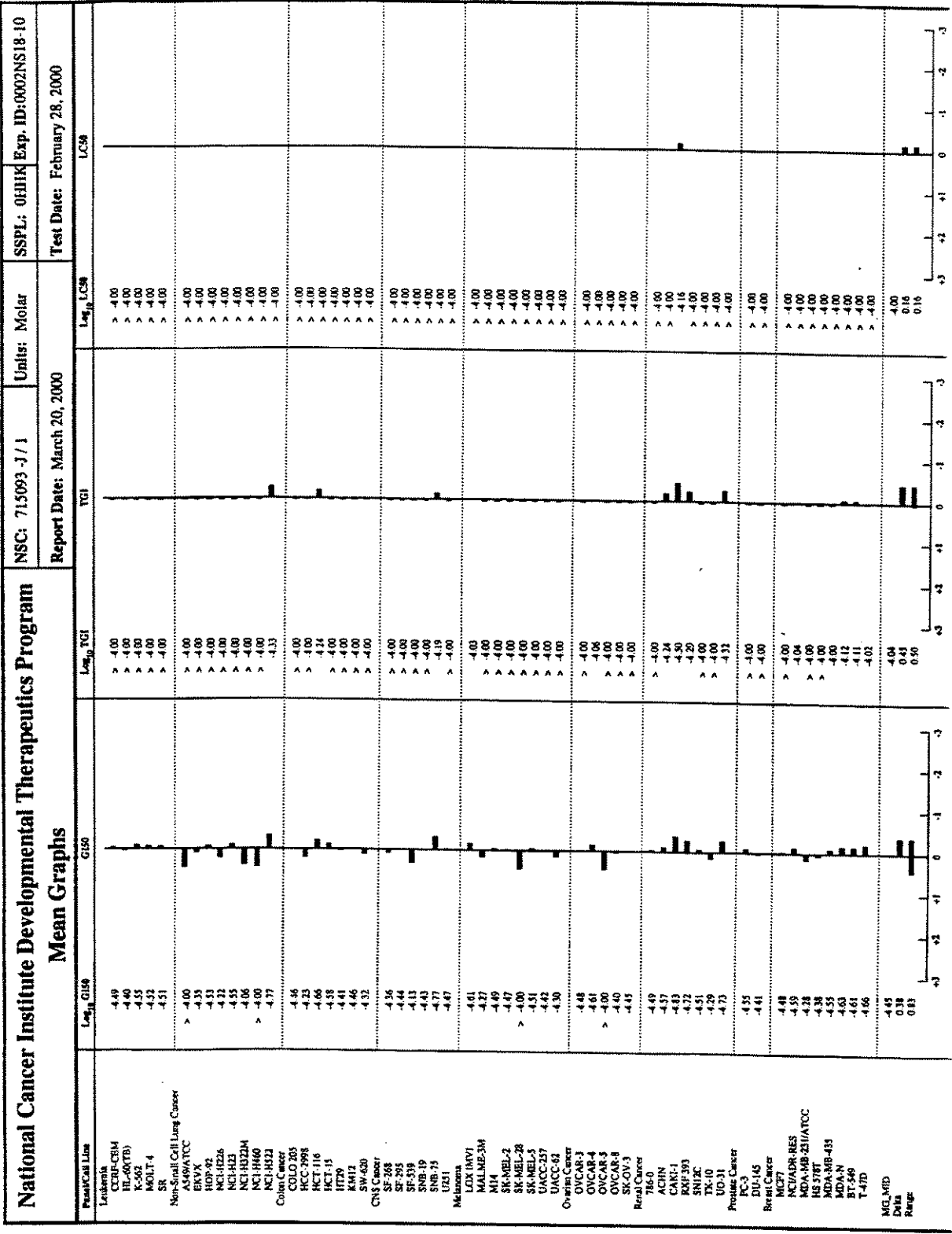


Gráfico 2 – Curva Dose-Resposta do ceto-aldeído 50.

B2.2 Gráficos das médias.

O gráfico facilita uma visualização dos dados para um padrão de seletividade aparente de uma linhagem de células com respeito a um parâmetro selecionado (GI_{50} , TGI ou LC_{50}). Diferenças de padrão de seletividade aparente podem ocorrer para um mesmo composto contra a mesma linhagem de células quando diferentes parâmetros são comparados. Barras estendendo-se para a direita representam que esta linhagem de célula é sensível ao composto e o quanto a sensibilidade de uma célula ao composto testado é maior que sensibilidade média de todas as células testadas. Desde que a escala é logarítmica, uma barra com duas unidades para a direita implica que o composto conseguiu um parâmetro de resposta (e.g. GI_{50}) para uma linhagem de célula numa concentração de um centésimo requerido sobre todas as outras linhagens de célula. Barras estendendo-se para esquerda significa que a linhagem de células é menos sensível que a média. Se para um determinado fármaco e linhagem celular não foi possível determinar o parâmetro de resposta por interpolação, o comprimento da barra mostra ou a mais alta concentração testada (e o $\log_{10}$ do parâmetro de resposta é precedido por um “>”) ou a mais baixa concentração usada (e o $\log_{10}$ do parâmetro de resposta é precedido por um “<”). Os valores para qualquer limite (> ou <) estão também nos cálculos da média do gráfico da média. Entretanto a média usada no gráfico da média pode não ser a média real para o GI_{50} . Por este razão, os autores preferem referir-se a este valor como MG_MID (o ponto médio do gráfico da média) (vide Gráficos 3 e 4).





Gráf. 4 – Gráfico das médias do ceto-aldeído 50.

B23 Interpretação dos dados obtidos a partir das curvas dose-resposta e dos gráficos da média.

A partir dos resultados fornecidos pela curvas dose-resposta e no gráfico das médias dos compostos **49** e **50**, foram feitas as **Tabelas 6** e **7**, relacionando as linhagens de câncer que apresentaram atividade e os seus parâmetros de resposta, ou seja GI_{50} (inibição de crescimento em 50%), TGI (inibição de crescimento total) e LC_{50} (concentração letal para 50% das células).

Tabela 6 – Relação entre as linhagens de câncer e parâmetros de resposta para o epoxi-ozonídeo 49.

Linhagem de câncer	GI_{50} (IC_{50})	TGI (IC_{total})	LC_{50} (CL_{50})
leucemia	todas, com exceção da RPMI-8226	HL-60(TB), K-562, MOLT-4 e SR	—
pulmão	A549/ATCC, EKVX, HOP-92, NCI-H460 e NCI-H522	A549/ATCC, EKVX, HOP-92, NCI-H460 e NCI-H522	A549/ATCC, EKVX, HOP-92, NCI-H460 e NCI-H522
cólon	COLO 205, HCC-2998, HCT-116 e HT29	COLO 205, HCC-2998, HCT-116 e HT29	COLO 205, HCC-2998, HCT-116 e HT29
CNS	SF-268 e SF-265	SF-268 e SF-265	SF-268 e SF-265
melanoma	LOX IMVI e SK-MEL-5	LOX IMVI e SK-MEL-5	LOX IMVI e SK-MEL-5
ovário	IGROVI, OVCAR-3 e OVCAR-4	IGROVI, OVCAR-3 e OVCAR-4	IGROVI e OVCAR-3
renal	786-0, ACHN, CAKI-1, TK-10 e UO-31	786-0, ACHN, CAKI-1, TK-10 e UO-31	786-0, ACHN, CAKI-1, TK-10 e UO-31
próstata	PC-3 e DU-145	PC-3 e DU-145	PC-3 e DU-145
seio	MCF-7, MDA-MB-435 e T-47D	MCF-7, MDA-MB-435 e T-47D	MCF-7, MDA-MB-435 e T-47D

ENSAIOS BIOLÓGICOS – Cap. III

Tabela. 7 – Relação entre as linhagens de câncer e parâmetros de resposta para o ceto-aldeído 50.

Linhagem de câncer	GI₅₀ (IC₅₀)	TGI (IC_{total})	LC₅₀ (CL₅₀)
leucemia	K-562, MOLT-4 e SR	_____	_____
pulmão	HOP-92, NCI-H23 e NCI-H522	NCI-H522	NCI-H522
cólon	HCT-116 e HT-15	HCT-116	_____
CNS	SNB-75	SNB-75	_____
melanoma	LOX IMVI e SK-MEL-5	LOX IMVI	_____
ovário	OVCAR-4	OVCAR-4	_____
renal	ACHN, CAKI-1, RXF 393 e UO-31	ACHN, CAKI-1, RXF 393 e UO-31	CAKI-1
próstata	PC-3	_____	_____
seio	NCI/ADR-RES, MDA-MB-435, MDA-N, BT-549 e T-47D	_____	_____

Como pôde ser visto nas tabelas acima, o epoxi-ozonídeo **49** apresentou uma melhor atividade anti-câncer (nos três parâmetros testados) quando comparado ao ceto-aldeído **50**. A princípio os resultados para o *screening* da *A. salina* levavam a crer que **49** seria mais ativo que o composto **50**. Porém ao comparar estes resultados com os resultados obtidos no teste *in vitro*, notou-se que o composto **49** não foi mais ativo que o composto **50**, por este motivo o resultado obtido no teste de *A. salina* poderia ser interpretado como sendo um falso positivo. Todavia é necessário lembrar que o teste da *A. salina* serve também medir a atividade inseticida, e como este tipo de atividade não foi testado, não pôde ser verificado se este composto realmente apresentava melhor atividade inseticida que anti-câncer.

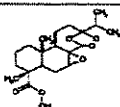
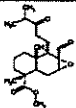
B3. Avaliação *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*

Foi realizado um teste *in vitro* contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv pelo TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility – Southern Research Institute) para os compostos **49** e **50**. O teste foi conduzido e avaliado com 6,25 µg/ml destes compostos contra a *M. tuberculosis* em meio BACTEC 12B segundo o procedimento descrito por Collins e Franzblau (Collins e Franzblau, 1997). Porém como os compostos testados mostraram uma inibição <90% com relação aos controles, não foi dado prosseguimento a este teste **Tabela 8**.

Tabela 8 – Resultados dos testes contra *M. tuberculosis* para os compostos 49 e 50.

TAACF, Southern Research Institute
Primary Assay Summary

Dr. Paulo Mitsuo Imamura
Universidade Estadual de Campinas, 1134

Sample ID	Comp ID	Structure	Assay	MIC (ug/ml)	% Inh.	Activity
143408	CAT 1	 (49)	Bactec	>6.25	21	-
143409	CAT 2	 (50)	Bactec	>6.25	0	-

CONCLUSÃO FINAL

CONCLUSÃO FINAL

CONCLUSÃO FINAL

O primeiro dos objetivos desta tese consistiu no estudo de uma reação de clivagem regioseletiva do anel C do abietato de metila (**1a**). Este objetivo foi alcançado quando foi feita a ozonólise de (**1a**) seguida de tratamento adequado para a clivagem do ozonídeo formado. Mais especificamente, a reação de ozonólise levou à formação do sinton quiral **49**, intermediário chave para diversas rotas de síntese descritas nesta tese. A partir da clivagem da porção ozonídica do epóxi-ozonídeo **49** foram obtidos o ceto-aldeído **50**, ceto-éster **51** e ceto-álcool **52**, o composto **54** e o tetrol **56** (os compostos **51** e **52** foram obtidos em melhor rendimento quando sintetizados a partir de **50**).

O segundo objetivo consistiu na obtenção de intermediários que pudessem levar à síntese de drimanos a partir dos compostos **50** e **51**, para tanto, o caminho escolhido foi a da quebra da ligação entre C-12 e C-13 destes compostos para a remoção do grupo do grupo isobutiril. Este objetivo também foi alcançado através da síntese do análogo de oidiolactona **66** (rendimento total de 3%, em oito etapas, a partir de **1a**) a partir do composto **50**.

A partir da reação de condensação aldólica do composto **50** seguido de eliminação foram obtidos compostos contendo esqueletos tricíclicos [6,6,5] que foram considerados intermediários úteis para síntese de compostos malabaricanos. Esta reação de condensação aldólica levou a formação do composto **64**, que após tratamento com anidrido trifluoroacético resultou na formação de **63**; e tratamento com cloreto de tionila levou a formação dos compostos **65a** e **65b**. A partir da reação de **64** com PCC obteve-se o produto de abertura de epóxido **69**.

Os análogos de ambracetal **59**, **73a** e **73b** foram obtidos a partir da reação do ceto-aldeído **50** com agentes oxidantes.

CONCLUSÃO FINAL

Era também objetivo da tese a formação de intermediários úteis para a síntese polipodanos. Para tanto seria necessário promover a formação de uma outra olefina entre os C-13 e C-14 e oxidação alílica no C-17 do composto **51**. Este objetivo foi parcialmente atingido uma vez que foram obtidos os compostos **84a** e **84b** após redução da cetona e eliminação do álcool correspondente de **51**. Pretendia-se a promover a abertura de epóxido a partir do composto do composto **51**, este objetivo não foi atingido.

Assim, dentro de nossos objetivos, esta parte da tese foi realizada com sucesso, visto que foi conseguido um análogo de oidiolactona, o composto **66**, a partir da clivagem seletiva do anel C do abietato de metila (**1a**) e remoção do grupo isopropil, além da formação de novos síntons quirais contendo o mesmo sistema *trans*-decalínico e um anel C modificado.

Dentro da parte de ensaios biológicos, verificou-se, como esperado, que houve a modificação da atividade biológica conforme modificações estruturais foram sendo efetuadas a partir do esqueleto de **1a**. Ensaios biológicos feitos a partir dos compostos sintetizados levaram a observação de uma maior tendência de atividade inseticida e anti-câncer para os compostos de **49** a **56**. Para os compostos tricíclicos (**63** a **69**) e análogos de ambracetal (**73a** e **73b**), notou-se uma maior atividade fungicida e bacteriana. Os compostos análogos de ambracetais e os compostos tricíclicos mostraram ter uma maior atividade bactericida e fungicida do que inseticida e anti-câncer.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

A. Materiais e Métodos

A.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono: RMN de ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P-Varian Instruments (300 MHz), Bruker AC (300 MHz) ou INOVA 500 (500 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou CHCl_3 (δ 7,27). Os sinais obtidos foram caracterizados como: s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sept = septeto, m = multiplete, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto. As constantes de acoplamento foram citadas em Hz.

Os espectros de RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P-Varian Instruments (75,5 MHz), Bruker AC (75,5 MHz) ou INOVA 500 (125,7 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou CHCl_3 (δ 77,00). O número de hidrogênios ligados aos átomos de carbono foi determinado através dos espectros de RMN de ^{13}C , com o auxílio das técnicas de RMN de ^{13}C -DEPT (90 e 135, onde CH_3/CH = sinal positivo, CH_2 = sinal negativo e C_{quater} = ausente).

A interpretação dos espectros de RMN foi realizada com o auxílio das técnicas bidimensionais de correlações homonucleares $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (COSY e gCOSY) e heteronucleares $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ a uma ligação (HETCOR e HSQC)

A.2 Espectroscopia no infravermelho – IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr (sólidos), empregando-se os espectrofotômetros Perkin-Elmer 1660 FTIR e BOMEM MB series MB-100. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1601 cm^{-1} , de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.

A.3 Rotação óptica

Os valores de rotação óptica foram determinados em um polarímetro Polamat A – Polarímetro Automático Carl Zeiss - com lâmpada de mercúrio e precisão de $0,005^\circ$, empregando-se CHCl_3 como solvente. A rotação óptica (específica), em função do comprimento de onda da raia D de sódio, foi obtida segundo as relações abaixo:

* $\alpha_{20} = \alpha_T \cdot [1 - 0,000143 \cdot (T-20)]^{-1}$, conversão da rotação obtida com a lâmpada de mercúrio à temperatura ambiente T para 20°C .

* $\alpha_{\text{Na}} = \alpha_{\text{Hg}}^{20} \cdot 1,17543^{-1}$, conversão da rotação obtida com a lâmpada de mercúrio para a lâmpada de sódio, a 20°C .

* $[\alpha]_D^{20} = \alpha_{\text{Na}}(c,1)^{-1}$, rotação óptica (específica).

T = rotação óptica lida no aparelho à temperatura T.

c = concentração da amostra em g/100mL

l(dm) = comprimento da cela

A.4 Métodos cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 mesh e os solventes destilados. O diâmetro interno e a altura das colunas cromatográficas variaram de acordo com a quantidade de material a ser separado. As

PARTE EXPERIMENTAL

placas cromatográficas em camada preparativa (CCP) foram preparadas com sílica gel GF₂₅₄ sobre placas de vidro 20 x 20 cm e com 1,0 mm de espessura.

As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas, para monitoramento das reações e acompanhamento da purificação dos produtos por cromatografia em coluna, 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). A visualização dos compostos em CCD foi feita por irradiação com lâmpada de UV nos comprimentos de onda de 254 nm e por pulverização com uma solução de anisaldeído: H₂SO₄, HOAc e MeOH, na proporção de 1:2:1:100 em volume, respectivamente e subsequente aquecimento em uma chapa elétrica destinada à esse fim.

A.5 Observações finais

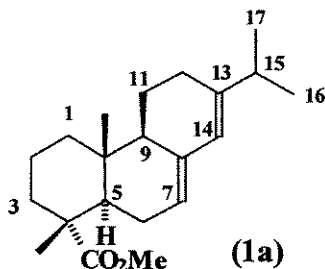
Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento Mettler FP-52, instalada em um microscópio modelo Olympus CBA-K. As análises CHN foram realizadas com o Analisador Elementar CHN Perkin Elmer modelo PE-2400. As análises por espectrometria de massas de baixa e alta resolução foram realizadas em um aparelho VG Autoespec. Todas as análises feitas por espectrometria de massas de alta resolução estão dentro da faixa de erro aceitável (50 ppm), que foi calculado da maneira que se segue:

$$\text{Erro}_{\text{aceitável}} = \text{Massa}_{\text{calculada}} - \text{Massa}_{\text{obtida}}$$
$$\text{Erro}_{(\text{ppm})} = (\text{Erro}_{\text{aceitável}} / \text{Massa}_{\text{calculada}}) \times 1.000.000$$

Os reagentes foram, em geral, padrão P.A. e empregados como adquiridos. Os solventes anidros preparados conforme as metodologias descritas por Perrin & Armarego (Perrin e Armarego, 1988)

Experimental referente ao Capítulo I

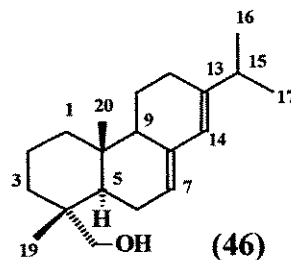
1. Abietato de metila



Isolou-se o ácido abiético a partir da resina do *Pinus elliottii* conforme procedimento descrito na literatura (Ikan, 1969). Em seguida, 405 mg (1,3 mmol) de ácido abiético foi esterificado com excesso de diazometano e a formação do produto foi acompanhado por placa de CCD. Evaporou-se o solvente e purificou-se o material resultante em uma coluna de sílica-gel com uma mistura de n-hexano/acetato de etila 10% de onde se obteve 426 mg de abietato de metila. O rendimento foi quantitativo. Os dados espectroscópicos foram comparados com os descritos na literatura, e estes mostraram ser compatíveis (Landucci e Zinkel, 1991).

► **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,82 (s, 3H, H-20) 0,88 (d, J = 6.9 Hz, H_a -1) 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H-16) 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H-17) 1,21 (m, 1H, H_a -11) 1,25 (s, 3H, H-19) 1,54 (m, 2H, H-2) 1,60 (m, 1H, H_a -3) 1,63 (m, 1H, H_e -11) 1,70 (m, 1H, H_e -1) 1,83 (m, 1H, H-9) 1,90 (m, 1H, H_e -3) 2,00 (m, 1H, H_a -6) 2,04 (m, 2H, H-12) 2,09 (m, 1H, H_e -6) 2,27 (m, 1H, H-5) 2,42 (sept, J=6,9 Hz, 1H, H-15) 3,63 (s, 3H, H-21) 5,36(d, J = 4,8 Hz, 1H, H-7) 5,77 (s, 1H, H-14).

2. Abietinol



1º. procedimento

Em uma solução de 512 mg de abietato de metila (1,6 mmol) dissolvido em 25 mL de ^tBuOH seco adicionou-se lentamente 1,62g de sódio metálico (70,5 mmol) e manteve-se a reação a temperatura ambiente por cerca de 18h. Após este período, foi adicionado metanol à mistura reacional para a destruição do sódio restante. Em seguida, a mistura reacional foi neutralizada com HCl 2N e evaporou-se o solvente do mesmo. Ao bruto de reação foi adicionado 20 mL de acetato de etila e extraído com água. A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio e eluído em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15% . Obteve-se 207,2 mg de ácido abiético (40%), 55,8 mg de abietinol (12%) e recuperou-se 13,1 mg de abietato de metila.

2º. procedimento

Em uma solução de 512 mg de abietato de metila (1,6 mmol) dissolvido em 25 mL de ^tBuOH seco adicionou-se lentamente 1,7g de sódio metálico (74 mmol). Após a adição manteve-se a mistura reacional em refluxo por 4h. Após o tratamento usual obteve-se quantitativamente o abietinol. Os seus valores de R.M.N. de ¹³C são compatíveis com os descritos na literatura para este composto (San Feliciano et al., 1993)

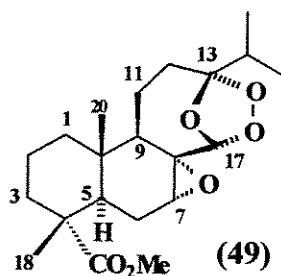
• RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,84 (s, 3H, H-20) 0,89 (s, 3H, H-19) 0,95 (d, J = 6.9 Hz, H_a-1) 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-16) 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H-17) 1,22 (m, 1H, H_a-11) 1,56 (m, 2H, H-2) 1,58 (m, 1H, H_a-3) 1,63 (m, 1H, H_e-11) 1,65 (m, 1H, H_e-1) 1,80 (m, 1H, H-9) 1,88 (m,

PARTE EXPERIMENTAL

1H, H_e-3) 2,02 (m, 1H, H_a-6) 2,06 (m, 2H, H-12) 2,09 (m, 1H, H_e-6) 2,23 (sept, J=6,9 Hz, 1H, H-15) 2,30 (m, 1H, H-5) 3,15 (d, 3H, J = 11 Hz, 1H, H'-21) 3,37 (d, 3H, J = 11 Hz, 1H, H''-21) 5,41 (sl, 1H, H-7) 5,78 (s, 1H, H-14).

► **RMN de C¹³** (75 MHz, CDCl₃) δ = 14,0 (C-20) 17,9 (C-19, C-2) 20,6 (C-16) 21,3 (C-17) 22,5 (C-11) 23,6 (C-6) 27,3 (C-12) 34,7 (C-15) 35,4 (C-10) 35,6 (C-3) 37,2 (C-4) 38,7 (C-1) 43,6 (C-5) 50,7 (C-9) 72,1 (C-18) 121,0 (C-7) 122,6 (C-14) 135,8 (C-8) 145,5 (C-13)

3. [1aR(1aβ,2aα,3a,6aβ,7a,7aβ)]-decadiidro-7a-peroxiformiacetal-7-[(4-metil-3-oxocetal)-pentil]-3,6a-dimetil-naft-[2,3b]-oxiran-3-carboxilato de metila(49).



A uma solução de 178 mg (0,59 mmol) de abietato de metila (**1a**) dissolvido em 20 mL de diclorometano foi passado um fluxo de ozônio a -78°C, até o aparecimento da cor azul. Em seguida, passou-se uma corrente de nitrogênio durante 15 min para remover o excesso de ozônio presente no meio reacional. Em seguida, evaporou-se o solvente e o bruto de reação foi eluído em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 10%, onde forneceu 128 mg (60%) do produto **49**.

► **Aspecto físico:** sólido branco.

► **R_f** : 0,58.

► **P.F.** : 122-124°C.

► **[α]_D²⁰** = + 54 (c=3,0, CHCl₃).

► **IV (KBr)**ν_{max}: 2974, 2921, 1722, 1233, 1157, 1112, 1077, 888.

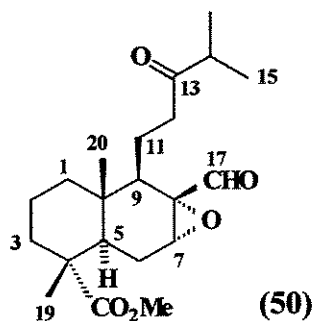
PARTE EXPERIMENTAL

► **Análise Elementar** ($C_{21}H_{32}O_6$): C 66,48 H 8,78. calculado: C 66,29 H; 8,48.

► **RMN de 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0,96 (s, 3H, H-20) 1,01 (d, J = 6,9Hz, 3H, H-15) 1,02 (d, J = 6,8Hz, 3H, H-16) 1,08 (m, 1H, H_a -1) 1,55 (m, 1H, H_a -3) 1,58 (m, 1H, H-2) 1,70 (m, 2H, H-6) 1,82 (m, 1H, H-9) 1,83 (m, 1H, H_e -3) 1,86 (m, 1H, H_e -1) 1,97 (m, 2H, H-12) 2,01 (m, 1H, H-14) 2,04 (m, 1H, H-5) 2,14 (m, 2H, H-12) 3,15 (s, 3H, H-7) 3,65 (s, 3H, H-21) 4,73 (s, 1H, H-17).

► **RMN de C^{13}** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 17,0 (C-20) 17,0 (C-15) 17,4 (C-16) 17,7 (C-19) 18,2 (C-2) 19,9 (C-11) 24,3 (C-6) 32,7 (C-12) 33,4 (C-14) 35,4 (C-10) 36,5 (C-3) 39,0 (C-1) 39,1 (C-5) 46,5 (C-4) 51,2 (C-9) 52,1 (C-21) 57,0 (C-7) 58,8 (C-8) 107,9 (C-17) 112,4 (C-13) 178,3 (C-18).

4. [1 α R(1 $\alpha\beta$,2 α ,3 α ,6 $\alpha\beta$, 7 α ,7 $\alpha\beta$)]-decadiidro-7a-formil-7-[(4-metil-3-oxopentil)]-3,6a-dimetil-naft-[2,3b]-oxiran-3-carboxilato de metila(50).



1º. procedimento

À uma solução de 425 mg de **49** (140 mmol) dissolvido em 10 mL de diclorometano foi adicionado um excesso de ácido acético (2eq.) e zinco metálico (2 equiv). Manteve-se a mistura reacional a temperatura ambiente até que a reação se completasse. Em seguida, filtrou-se a mistura reacional em papel de filtro, neutralizou-se a mesma com uma solução de bicarbonato de sódio 10% e extraiu-se quatro vezes com diclorometano. Após esta etapa, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente, e eluiu-se o bruto de reação em coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se 200 mg (49%) do produto **50**.

2ª. procedimento

A uma solução de 98,6 mg (0,25 mmol) de **49** em 4 mL de diclorometano adicionou-se 156 mg (0,6mmol) de trifenilfosfina e manteve-se a reação a temperatura ambiente durante 12h (cerca de 30⁰C). Após este período o solvente foi evaporado e o bruto da reação foi eluído em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15% obtendo-se 75,4 mg (80%) do produto **50**.

▸ **Aspecto físico:** óleo incolor.

▸ **R_f**: 0,67.

▸ **P.F.:** 85-87°C.

▸ **[α]_D²⁰** = - 7,24 (c=2,8, CHCl₃).

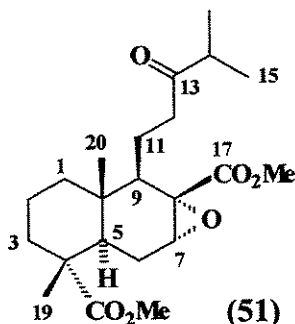
▸ **IV (filme)**ν_{max}: 2976, 2929, 1722, 1711, 1250.

▸ **Análise elementar (C₂₁H₃₂O₅):** C 68,86 H 9,15. calculado: C 69,20 H 8,85.

▸ **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,89 (s, 3H, H-20) 1,0 (m, 1H, H_a-1) 1,07 (d, J = 7,0Hz, 3H, H-15) 1,09 (d, J = 7,0Hz, 3H, H-16) 1,21 (s, 3H, H-19) 1,47 (m, 1H, H-9) 1,51(m, 2H, H-2) 1,58 (m, 2H, H-3) 1,62 (m, 2H, H-11) 1,75 (m, 1H, H-5) 1,84 (m, 2H, H-6) 1,85 (m, 1H, H_e-1) 1,90 (m, 2H, H-11) 2,41 (m, 2H, H-12) 2,59 (sept, J = 7,0Hz, 1H, H-14) 3,22 (s, 1H, H-7) 3,67 (s, 3H, H-21) 9,18 (s, 1H, H-17).

▸ **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ = 14,8 (C-20) 16,3 (C-11) 18,1 (C-15) 18,2 (C-2) 18,3 (C-16) 23,7 (C-6) 34,7 (C-10) 36,9 (C-3) 37,4 (C-1) 39,3 (C-12) 41,1 (C-14) 46,7 (C-4) 52,3 (C-21) 54,0 (C-9) 56,0 (C-7) 61,6 (C-8) 178,8 (C-18) 200,5 (C-17) 214,5 (C-13).

4. [1aR(1a β ,2 β ,2a β ,6 α ,6a α ,7a β)]-decaididro-2a,6-dimetil-7-(4-metil-3-oxopentil)-3,6a-dimetil-naft-[2,3-b]-oxiran-3-carboxilato de dimetila (51).



1º procedimento :

Procedeu-se a ozonólise a partir de 320 mg (1,0 mmol) de abietato de metila em cerca de 35mL de diclorometano conforme a maneira usual. Em seguida, sem evaporar o solvente da mistura reacional, adicionou-se uma solução contendo excesso de hidróxido de sódio, água oxigenada 30% e, por último, Adogen 464. Este último, em quantidade estequiométrica. Manteve-se agitação vigorosa por 2 dias, sendo que, no primeiro dia, a reação foi mantida em banho de gelo, e no segundo dia, a temperatura ambiente (cerca de 30°C). Separou-se a fase orgânica da mistura reacional, que foi seca em sulfato de magnésio anidro e posteriormente, evaporada. Esterificou-se a mistura reacional bruta com diazometano e após eluição em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 10% recuperou-se 41mg do ozonídeo e obteve-se 62 mg do produto **51** (18% - com relação a massa que reagiu).

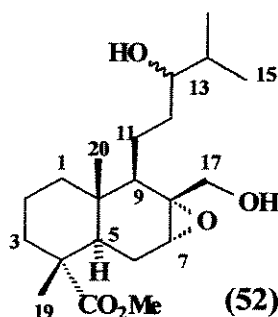
2º. procedimento

A partir de 163 mg do **50** (45 mmol) dissolvido em acetona, procedeu-se a oxidação do aldeído com o reagente de Jones como descrito no *procedimento 2*. Após a oxidação, evaporou-se o solvente e procedeu-se a esterificação do bruto de reação com diazometano. Obteve-se um

óleo incolor que após a eluição em coluna n-hexano/acetato de etila 10% resultou na obtenção de 131 mg (74%) do produto **51**.

► RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ = 14,8 (C-20) 17,1 (C-19) 18,1 (C-2, C-11) 18,3 (C-15, C-16) 23,8 (C-6) 35,0 (C-10) 36,9 (C-3) 37,6 (C-1) 39,0 (C-12) 41,1 (C-14) 46,7 (C-4) 52,3 (C-21) 52,5 (C-22) 53,8 (C-9) 57,4 (C-7) 59,3 (C-8) 171,3 (C-17) 178,9 (C-18) 214,7 (C-13).

6. 1R-[(1 α , 4 α , 5 β , 6 β , 7 α , 8 α)-decaido-7-hidroxi-6-hidroximetil-5-(3R,S-hidro-4-metilpentil)-1,4a-dimetil-naftaleno-1-carboxilato de metila (52).



1° procedimento

Em uma solução de 83 mg (0,22 mmol) de **49** dissolvido em 10 mL de metanol seco, adicionou-se 30 mg (0,79 mmol) de boroidreto de sódio. A reação foi mantida sob refluxo suave

por 12h. Após este período, o solvente foi evaporado, e a mistura reacional dissolvida em cerca de 20 ml de acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de sódio saturado. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, evaporada. Eluição do bruto de reação foi feita em uma coluna de sílica com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5% de onde se obteve de 9,1 mg (11%) produto **52**.

2° procedimento

Em uma solução de 40 mg de **50** (0,11mmol) dissolvido em 5mL de metanol seco adicionou-se 10 mg de boroidreto de sódio (0,26 mmol). A reação foi mantida sob agitação constante e em banho de gelo por 1h. Ao final deste período, evaporou-se o metanol, dissolveu-se a mistura reacional em acetato de etila, extraiu-se a mesma com uma solução de cloreto de sódio saturado, e por último, secou-se a fase orgânica em sulfato de magnésio. Após a evaporação do solvente, o bruto de reação foi eluído em uma coluna de sílica com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10% de onde se obteve 26 mg (64%) do produto **52**. Os dados espectroscópicos foram comparados com os descritos na literatura por Haslinger e Hübner, e estes mostraram ser compatíveis (Haslinger, E. e Hübner, 1995).

► **Aspecto físico:** óleo incolor.

► **R_f :** 0,52.

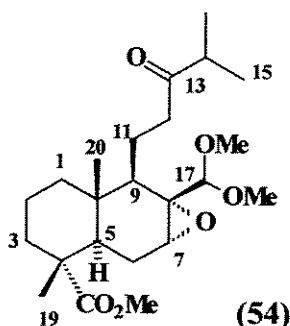
► **IV (filme) ν_{max} :** 3424, 2932, 2878, 1722, 1264, 734.

► **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,81 (s, 3H, H-20) 0,94 (m, H_a -1) 1,00 (m, 1H, H_a -1) 1,08 (d, J = 7,0Hz, 3H, H-15) 1,11 (d, J = 7,0Hz, 3H, H-16) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,38 (m, 1H, H-9) 1,46 (m, 2H, H-12) 1,48 (m, 2H, H-2) 1,50 (m, 1H, H-14) 1,52 (m, 1H, H_a -3) 1,61 (m, 2H, H-12) 1,64 (m, 1H, H-11) 1,67 (m, 1H, H-6) 1,71 (m, 1H, H_e -3) 1,79 (m, 1H, H_e -1) 1,83 (m, 1H, H-5) 3,21 (sl, 1H, H-7) 3,36 (m, 1H, H-13) 3,63 (d, J =10,6 Hz, 1H, H-17) 3,66 (s, 3H, H-21) 3,85 (d, J =10,6 Hz, 1H, H-17)

PARTE EXPERIMENTAL

► **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 14,5 (C-20) 17,1 (C-19) 17,5 (C-15) 18,0 (C-2) 18,7 (C-16) 20,0 e 20,5 (C-11) 24,2 (C-6) 33,4 e 33,9 (C-14) 35,4 (C-10) 36,1 e 36,5 (C-12) 36,9 (C-3) 37,6 (C-1) 40,9 (C-5) 46,5 (C-4) 52,1 (C-21) 54,3 e 54,4 (C-9) 56,3 (C-8) 60,6 (C-7) 63,6 (C-17) 76,4 (C-13) 178,5 (C-18)

7. Reação ozonólise de **1a** em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1: 1.



Um fluxo de ozônio foi passado a uma solução de 238 mg (0,78 mmol) de abietato de metila dissolvido em 26 mL de uma mistura de diclorometano/metanol 1:1 a -78°C . Após o término da reação passou-se uma corrente de nitrogênio durante 15 min para a remoção do ozônio restante. Adicionou-se, então, 376 mg (1,4 mmol) de PPh_3 e manteve-se a reação a temperatura ambiente (cerca de 30°C) durante 8h. Em seguida, evaporou-se o solvente e eluiu-se o bruto de reação em n-hexano/acetato de etila 15%, obtendo-se 87,3 mg de **54** (28%).

► **Aspecto físico:** óleo incolor.

► **R_f :** 0,34.

► **$[\alpha]_D^{20}$:** + 24 (c=1,0, CHCl_3).

► **IV (filme) ν_{max} :** 2936, 1725, 1467, 1387, 1247, 1083, 755.

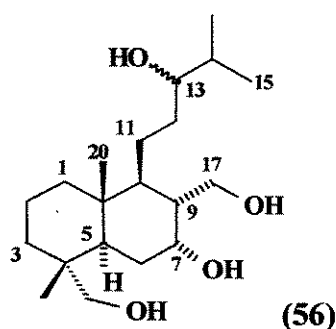
► **EM (alta resolução):** 410,26295 (M^+). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_6$: 410,26684.

► **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,80 (s, 3H, H-20) 0,98 (m, 1H, H_a -1) 1,12 (d, J = 7,0Hz, 6H, H-15, H-16) 1,19 (s, 3H, H-19) 1,38 (m, 1H, H-9) 1,50 (m, 2H, H-2) 1,53 (m, 2H, H-3) 1,65 (m, 1H, H_a -11) 1,72 (m, 2H, H-6) 1,80 (m, 1H, H-5) 1,82 (m, 1H, H_e -11) 1,84 (m, 1H, H_e -1) 2,51

(ddd, $J = 16,3$ Hz $J = 10$ Hz $J = 7,4$ Hz, 1H, H'-12) 2,62 (sept, $J = 7,0$ Hz, H-14) 2,76 (ddd, $J = 16,3$ Hz $J = 10$ Hz $J = 4,6$ Hz, 1H, H''-12) 3,39 (s, 3H, H-23) 3,43 (s, 3H, H-22) 3,64 (s, 3H, H-21) 4,08 (s, 1H, H-17).

► **RMN de C^{13}** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 14,3$ (C-20) 17,1 (C-19) 17,4 (C-11) 18,1 (C-2) 18,2 (C-15) 18,3 (C-16) 24,0 (C-6) 35,6 (C-10) 36,9 (C-3) 37,7 (C-1) 40,8 (C-14) 41,0 (C-5) 42,6 (C-12) 46,6 (C-4) 52,0 (C-21) 54,6 (C-9) 54,6 (C-7) 56,2 (C-22) 57,1 (C-23) 59,8 (C-8) 106,7 (C-17) 178,5 (C-18) 214,6 (C-13).

8. Reação de 49 com $LiAlH_4$.



1º procedimento

Sobre 42 mg (0,11 mmol) de 51 dissolvido em THF seco, adicionou-se um excesso de hidreto de lítio e alumínio (cerca de 4 equiv.) e manteve-se a reação sob banho de gelo e atmosfera de nitrogênio por 1h. Após este período, tratou-se a mistura reacional com NaOH 10%, extraiu-se com acetato de etila, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e, por último, evaporou-se o solvente. O bruto de reação assim obtido foi eluído com $CHCl_3/MeOH$ 5%. Obteve-se 15 mg (42%) do produto 56.

2º procedimento

Sobre 100 mg de 49 (0,26 mmol) dissolvido em 5mL de THF seco adicionou-se 40 mg (1,05 mmol) de hidreto de lítio e alumínio em banho de gelo. Após 2h de reação, ainda em banho de gelo, foi feito o seguinte procedimento para se destruir o excesso de hidreto presente na reação: em primeiro lugar adicionou-se um equivalente de água, gota a gota, e após 2h horas de

PARTE EXPERIMENTAL

agitação adicionou-se mais um equivalente de solução de NaOH 16% e manteve-se a agitação em temperatura ambiente por mais 8h. Após este período, foi adicionado mais três equivalentes de água e manteve-se a agitação por mais 2h. Extraiu-se a mistura reacional com acetato de etila, secou-se a fração orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. A eluição do bruto da reação em uma coluna de sílica-gel com CH₂Cl₂/ MeOH 2% resultou na obtenção de 80,6 mg (90%) do produto **56**.

▸ **Aspecto físico:** sólido branco.

▸ **R_f** : 0,64.

▸ **P.F.** : 132-134°C.

▸ **IV (KBr) ν_{max}** : 3393, 2960, 2872, 1467, 1386, 1266, 1058, 738.

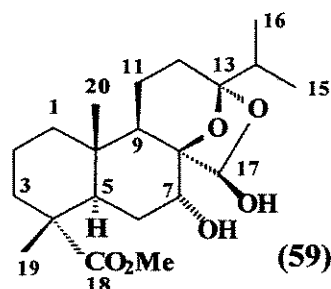
▸ **Análise elementar (C₂₀H₃₈O₄):** C 69,90; H 10,67. Calculado para C₂₀H₃₈O₄: C 70,13; H 11,18

▸ **R.M.N. de ¹H** (500 MHz, CDCl₃): 0,81 (s, 3H, H-18) 0,82 (s, 3H, H-19) 0,90 (m, 1H, H_a-1) 0,92 (d, J=6,3 Hz, 3H, H-15) 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3H, H-16) 1,30 (m, 1H, H_a-11) 1,41 (m, 1H, H-5) 1,42 (m, 1H, H-9) 1,49 (m, 2H, H-12) 1,50 (m, 2H, H-2) 1,52 (m, 2H, H_c-11) 1,54 (m, 1H, H_a-3) 1,55 (m, 1H, H-8) 1,64 (m, 1H, H-14) 1,67 (m, 1H, H_a-6) 1,70 (m, 1H, H_c-3) 1,83 (dl, J = 12,9 Hz, 1H, H_c-1) 2,04 (td, J = 10,7 Hz, J = 2,7 Hz, 2H, H-6) 3,07 (d, J=10Hz, 1H, H-20) 3,31 (sl, 1H, H-13) 3,34 (m, 1H, H-7) 3,40 (d, J=10Hz, 1H, H-20) 3,67 (d, J=12,2Hz, 1H, H-17) 3,87 (d, J=12,2Hz, 1H, H-17).

▸ **R.M.N. de ¹³C** (125,6 MHz, CDCl₃): 14,7 (C-18) 17,2 (C-15) 17,6 (C-19) 17,9 (C-2) 18,7 e 18,9 (C-16) 20,1 e 20,8 (C-11) 22,1 (C-6) 33,3 e 33,9 (C-14) 35,4 e 35,6 (C-12) 35,9 (C-10) 36,3 e 36,5 (C-3) 37,6 (C-4) 38,2 (C-1) 38,8 e 39,0 (C-5) 38,9 (C-5) 53,9 e 54,3 (C-9) 56,8 e 56,9 (C-7) 63,4 e 63,8 (C-17) 71,2 (C-20) 76,6 (C-13).

Experimental referente ao Capítulo II

9. Reação do composto 50 com SeO₂.



Refluxou-se uma solução contendo 93 mg (0,84 mol) de dióxido de selênio, 0,4 mL de dioxano, 0,12 mL de água e cinco gotas de anidrido acético. Em seguida, ainda sob refluxo, adicionou-se, gota a gota, 200mg de **50** (0,55 mmol) dissolvido em 0,5 mL de dioxano e esperou-se por 10h. Após o resfriamento da reação, a mistura reacional foi neutralizada com NaOH 10%, extraída quatro vezes com acetato de etila, seca com sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação do solvente, o bruto da reação foi eluído em uma coluna de sílica-gel primeiramente, com n-hexano/acetato de etila 30% e depois com n-hexano/acetato de etila 50%, de onde se obteve o produto **59** em 18,9 mg (9%) .

► **Aspecto físico:** óleo incolor.

► **R_f** : 0,20.

► **[α]_D²⁰** = + 22,38 (c=1,5, CHCl₃).

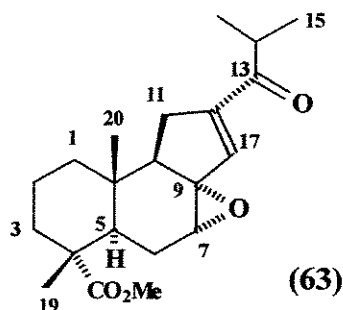
► **IV (filme)v_{max}**: 3448, 2948, 2877, 1719, 1252, 1109, 749.

► **RMN de H¹** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,88 (m, 1H, H_a-1) 0,97 (d, J=7,0 Hz, 3H, H-15) 0,99 (d, J=7,0 Hz, 3H, H-16) 1,07 (s, 3H, H-20) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,26 (t, J=7,3Hz, 1H, H_e-1) 1,34 (dt, J=20,4Hz e J=4,0 Hz, 1H, H_e-6) 1,58 (m, 1H, H_a-3) 1,62 (m, 2H, H-2) 1,76 (m, 1H, H-9) 1,79 (m, 1H, H_α-12) 1,82 (m, 1H, H_e-3) 1,85 (m, 1H, H_a-6) 1,87 (m, 1H, H_e-1) 1,88 (m, 1H, H_β-12) 1,92

(m, 1H, H-11) 1,93 (m, 1H, H-14) 2,33 (dd, $J=6,8$ Hz e $J=1,8$ Hz, 1H, H-5) 2,58 (d, $J=7,0$ Hz, OH do C-17) 2,79 (d, $J=7,0$ Hz, OH do C-7) 3,69 (s, 3H, H-21) 3,90 (d, $J=2,6$ Hz, 1H, H-7) 5,19 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H-17)

► **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 16,1 (C-11) 16,5 (C15, C-16) 16,8 (C-20) 17,0 (C-19) 17,8 (C-2) 28,0 (C-12) 28,6 (C-6) 35,0 (C-14) 36,8 (C-3) 38,1 (C-10) 39,1 (C-1) 40,6 (C-5) 43,7 (C-9) 47,2 (C-4) 52,1 (C-21) 69,1 (C-7) 86,0 (C-8) 99,4 (C-17) 114,4 (C-13) 179,4 (C-18)

10. Reação de condensação aldólica de 50 com LDA/Reação de eliminação de 64 com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$.



1º. procedimento

Adicionou-se 0,4 mL de uma solução de n-butil lítio em n-hexano (0,751 M) a uma solução de 0,4 mL de diisopropilamina (280 mg; 0,27 mmol) em 6 mL de THF anidro à 0°C. Após meia hora, abaixou-se a temperatura do banho para - 78°C. Adicionou-se, então, uma solução de 100 mg (0,27 mmol) de **50** em 6 mL de THF anidro. Manteve-se a mistura reacional a - 78°C por mais 1h e, após este período, retirou-se o banho permitindo que a reação chegasse a temperatura ambiente. Depois de 8h de reação, adicionou-se à mistura reacional uma solução de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída quatro vezes com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturado. Juntou-se as duas frações orgânicas, que foram secas com sulfato de sódio anidro. Após a filtração e a evaporação do solvente em rota-

evaporador, obteve-se um óleo que foi eluído em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15% obtendo-se 11,2mg (12%) do produto **63**.

2º. procedimento

Sobre uma solução de 835,5 mg de **64** (2,30 mmol) dissolvido em 1,3 mL de diclorometano anidro, em banho de gelo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se sucessivamente 893 μ L de trietilamina (600mg, 6 mmol) e uma solução de DMAP catalítico dissolvido em 4,5 mL de diclorometano anidro. Em seguida, adicionou-se cuidadosamente, gota a gota, uma solução de 536 μ L de anidrido trifluoroacético (794 mg; 3,1 mmol) dissolvido em 0,6 mL de diclorometano anidro. Após 15 min, removeu-se o banho de gelo e manteve-se a reação em temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio durante 24h. Após este período, adicionou-se 0,6mL de carbonato de sódio saturado e 0,6 mL de água e extraído com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Em seguida, eluiu-se o bruto de reação em uma coluna de n-hexano/acetato de etila 15% de onde se obteve 463,4 mg do produto **63** em um rendimento de 58%.

► **Aspecto físico:** sólido levemente amarelado.

► **R_f** : 0,46.

► **P.F.** : 72,5-74,5°C.

► **[α]_D²⁰** = + 86,87 (c=0,9; CHCl₃).

► **IV (filme)v_{max}**: 2969, 1723, 1669, 1455, 1386, 1255, 1196, 737.

► **EM (alta resolução)**: 346,21458 (M⁺.) Calculado para C₂₁H₃₀O₄: 346,21441

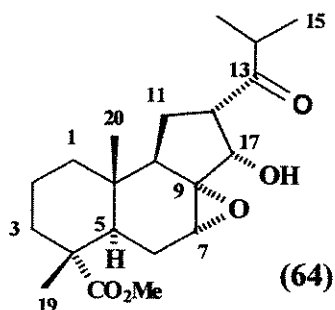
► **EM m/z (%)**: 346 (58) 317 (38) 257 (32) 195 (34) 194 (34) 179 (71) 135 (100) 107 (28) 84 (29) 71 (34) 55 (35).

► **RMN de H¹** (500 MHz, CDCl₃) δ = 0,77 (s, 3H, H-20) 0,90 (m, 1H, H_a-1) 1,10 (d, J = 7,0Hz, 3H, H-15) 1,13 (d, J = 7,0Hz, 3H, H-16) 1,24 (s, 3H, H-19) 1,48 (m, 1H, H-9) 1,50 (m, 2H, H-

2) 1,67 (m, 2H, H-6) 1,73 (m, 1H, H-5) 1,84 (m, 1H, H_e-1) 1,86 (m, 1H, H-5) 2,05 (dd, J=9,8 Hz e J=4,9 Hz, 1H, H-9) 2,47 (ddd, J=18 Hz, J=9,8 Hz e J=1,8Hz, 1H, H_a-11) 2,77 (ddd, J=18 Hz, J=4,9Hz e J=1,8Hz, 1H, H_e-11) 3,16 (sept, J=6,7 Hz, 1H, H-14) 3,46 (t, J=1,53 Hz, 1H, H-7) 3,67 (m, 3H, H-21) 6,23 (t, J=1,8 Hz, 1H, H-17).

• RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ = 13,9 (C-18) 17,3 (C-19) 17,6 (C-2) 19,0 (C-15) 19,3 (C-16) 25,0 (C-6) 30,0 (C-11) 33,8 (C-10) 36,6 (C-14) 37,0 (C-3) 39,2 (C-1) 40,2 (C-5) 46,1 (C-4) 51,2 (C-9) 52,12 (C-21) 59,0 (C-7) 70,5 (C-8) 140,0 (C-17) 147,9 (C-12) 178,3 (C-18) 202,6 (C-13).

11. Reação de condensação aldólica de 50.



Sobre uma solução de metóxido de sódio em metanol - gerado *in situ* através da adição de 20mg de Na (0,873 mmol) dissolvido em 2mL de metanol seco - adicionou-se uma solução de 94,5 mg de **50** (0,26 mmol) em 2mL de metanol seco, gota a gota, em banho de gelo. Após agitação por 2h e em banho de gelo, a reação foi neutralizada com HCl 5N. Em seguida, evaporou-se o metanol, fez-se uma extração com acetato de etila, secou-se a fração orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. O bruto da reação foi eluído através de uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se 53 mg (56%) do produto **64**.

▸ **Aspecto físico:** sólido levemente amarelado.

▸ **R_f:** 0,28.

▸ **P.F.:** 82,5-84,5⁰C.

▸ **[α]_D²⁰ =** + 25,0 (c=1,6; CHCl₃).

▸ **IV (filme)ν_{max}:** 2952, 1728, 1436, 1389, 1247, 737.

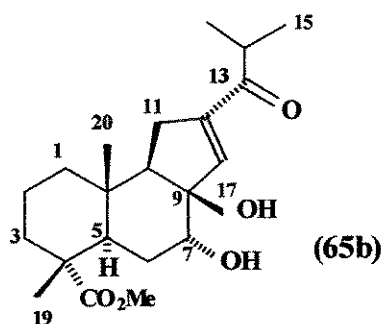
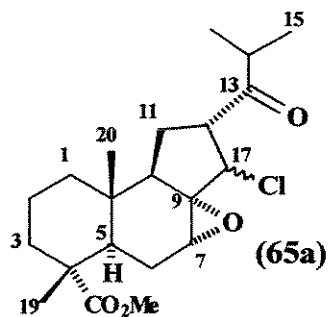
▸ **EM (alta resolução):** 346,22069 (M⁺-H₂O.) Calculado para C₂₁H₃₂O₅ - H₂O: 346,21441.

▸ **EM m/z (%):** 346 (M⁺, 1) 331 (21) 321 (37) 303 (28) 287 (17) 275 (48) 261 (15) 243 (54) 215 (52) 197 (30) 190 (24) 179 (55) 153 (38) 135 (28) 123 (47) 109 (90) 95 (21) 81 (25) 71 (100) 55 (27).

▸ **R.M.N. de ¹H** (500 MHz, CDCl₃/TMS) δ = 0,84 (s, 3H, H-20) 1,10 (m, 1H, H_a-1) 1,13 (t, J=6,6 Hz, 6H, H-15, H-16) 1,25 (s, 3H, H-19) 1,48 (m, 1H, H_α-11) 1,50 (m, 2H, H-2) 1,60 (m, 1H, H_e-1) 1,63 (m, 2H, H-3) 1,75 (m, 2H, H-6) 1,79 (m, 1H, H_β-11) 1,84 (m, 1H, H-9) 1,86 (m, 1H, H-5) 2,37 (d, J=7,8Hz, OH) 2,79 (sept, J=7,0 Hz, H-14) 3,00 (m, 2H, H-12) 3,27 (s, 1H, H-7) 3,67 (s, 3H, H-21) 3,99 (dd, J=14,8Hz e 7,6Hz, 1H, H-17).

▸ **R.M.N. de ¹³C** (125 MHz, CDCl₃/TMS) δ = 15,4 (C-20) 17,3 (C-19) 17,5 (C-2) 17,9 (C-15, C-16) 24,2 (C-11) 24,3 (C-6) 33,6 (C-10) 36,9 (C-4) 38,9 (C-1) 40,6 (C-5) 41,4 (C-14) 45,8 (C-4) 52,0 (C-21) 55,2 (C-9) 55,9 (C-12) 56,2 (C-7) 64,4 (C-8) 73,5 (C-17) 178,2 (C-18) 215,4 (C-13).

12. Reação de 63 com SOCl₂.



Adicionou-se 200μL de cloreto de tionila (0,14 mL; 1,68 mmol) em uma solução de 97,9 mg de **64** (0,27 mmol) dissolvido em 0,3 mL de piridina anidra e em banho de gelo. Após 2h de

PARTE EXPERIMENTAL

reação, a 0°C foi adicionada água gelada, gota a gota. Adicionou-se acetato de etila e a mistura reacional e foi lavada, sucessivamente, com bicarbonato de sódio 10% e ácido clorídrico 5%. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação do solvente, o bruto de reação foi eluído através de uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15%, de onde se obteve 7,7 mg (8%) de **65a** e 72,9 mg (75%) de **65b**.

• **65a**

▸ **Aspecto físico:** óleo viscoso levemente amarelado.

▸ **R_f** : 0,36.

▸ **[α]_D²⁰** = - 17,0 (c=0,9; CHCl₃).

▸ **IV (filme)v_{max}**: 3448, 2984, 1721, 1650, 1458, 1389, 1249, 1141, 738.

▸ **EM (alta resolução)**: 346,2247 (M⁺-H₂O.) Calculado para C₂₁H₃₂O₅-H₂O: 346,21441

▸ **R.M.N. de ¹H** (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0,64 (s, 3H, H-20) 1,06 (m, 1H, 1-H_a) 1,12 (s, 3H, H-15) 1,13 (s, 3H, H-16) 1,19 (s, 3H, H-19) 1,52 (m, 2H, H-2) 1,60 (m, 2H, H-3) 1,62 (m, 1H, H_e-1) 1,71 (m, 2H, H-6) 2,00 (m, 1H, H-5) 2,10 (d, J=5,9 Hz, 1H, H-9) 2,20 (s, 1H, OH) 2,46 (d, J=17,1 Hz, 1H, H_a-11) 2,81 (ddd, J=17,1 Hz, J=5,9 Hz e J=2,53 Hz, 1H, H_e-11) 3,23 (sept, J=7,1 Hz, 1H, H-14) 3,70 (s, 3H, H-21) 4,35 (dd, J=11 Hz J=9,5 Hz, 1H, H-7) 6,92 (d, J=2,6 Hz, 1H, H-17).

▸ **R.M.N. de ¹³C** (125 MHz, CDCl₃/TMS) δ = 15,8 (C-20) 17,1 (C-19) 17,3 (C-2) 18,6 (C-15) 19,4 (C-16) 31,8 (C-11) 33,2 (C-6) 36,4 (C-14) 36,8 (C-3) 36,8 (C-10) 38,8 (C-1) 46,5 (C-5) 46,8 (C-4) 52,3 (C-21) 60,8 (C-9) 66,9 (C-7) 87,2 (C-8) 140,7 (C-17) 148,2 (C-12) 178,5 (C-18) 203,6 (C-13).

• **65b**

▸ **Aspecto físico:** óleo viscoso levemente amarelado.

▸ **R_f** : 0,27.

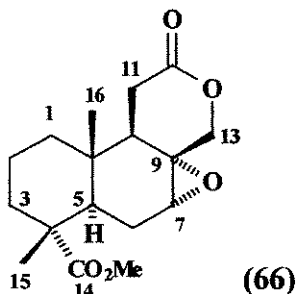
▸ **IV (filme)v_{max}**: 2969, 1723, 1469, 1434, 1251, 1192, 1155, 737, 703.

▸ **EM (alta resolução)**: 382,19327 (M⁺.) Calculado para C₂₁H₃₁ClO₄: 382,19108.

► **R.M.N. de ^1H** (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ = 0,79 e 0,82 (s, 3H, H-20) 1,06 (m, 1H, 1-H_a) 1,10 (d, 3H, J=7,0 Hz, 3H, H-15) 1,12 (d, 3H, J=7,0 Hz, 3H, H-16) 1,23 (s, 3H, H-19) 1,46 (m, 2H, H-2) 1,48 (m, 1H, H_a-11) 1,58 (m, 1H, H_c-1) 1,62 (m, 2H, H-3) 1,66 (m, 1H, H-6) 1,69 (m, 1H, H_c-11) 1,84 (m, 1H, H-5) 1,90 (sl, 1H, H-9) 2,66 e 2,70 (sept, J=7,1 Hz, 1H, H-14) 3,32 (m, 1H, H-12) 3,40 (m, 1H, H-7) 4,81 e 4,95 (d, 1H, J=9,2 Hz, 1H, H-17).

► **R.M.N. de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 15,5 e 15,6 (C-20) 17,4 e 17,5 (C-19) 17,6 (C-2) 17,6 e 17,7 (C-15, C-16) 24,2 (C-11) 24,4 e 25,5 (C-6) 33,5 e 33,6 (C-10) 36,8 (C-3) 38,9 e 39,1 (C-1) 39,8 e 40,0 (C-5) 41,0 e 41,4 (C-14) 45,8 e 45,9 (C-4) 52,0 e 52,1 (C-12) 52,3 (C-21) 53,0 (C-9) 54,4 e 55,2 (C-7) 62,1 e 62,2 (C-8) 74,4 e 75,3 (C-17) 178,2 e 178,3 (C-18) 213,5 e 213,14 (C-13).

13. Análogo da oidiolactona obtido a partir do composto 63.



Procedeu-se uma ozonólise a -78°C de uma solução de 110 mg de **63** (2,90 mmol) em diclorometano seco. Após o término da reação, passou-se uma corrente de nitrogênio durante 15 min, para se eliminar o excesso de ozônio, e em seguida, evaporou-se o solvente. Dissolveu-se, então, o bruto de reação em cerca de 10 mL de metanol seco, resfriou-se a mistura reacional em banho de gelo (0°C) e adicionou-se 329 mg de boridreto de sódio (8,7 mmol). Após o término da adição, retirou-se o banho e manteve-se a reação a t.a. (22°C) por 3h. Após tratamento usual, filtrou-se o bruto de reação em uma coluna de sílica-gel com diclorometano-metanol 6%. O material assim obtido 52 mg (0,13 mmol) foi dissolvido novamente em cerca de 10 mL de

PARTE EXPERIMENTAL

metanol. Sobre esta solução adicionou-se 40 mg de periodato de sódio (0,19 mmol) e manteve-se a reação sob t.a. (20-22°C) durante 15h, de onde se formou uma grande quantidade de um precipitado branco. Evaporou-se o solvente e precipitado foi lavado diversas vezes em acetato de etila. O precipitado foi, então, dissolvido em água e acidificado em pH 4 com HCl 5% e extraído com acetato de etila. Juntou-se o solvente fase orgânica e o da lavagem que foram secos em sulfato de magnésio e, depois, evaporados. O bruto de reação foi eluído em n-hexano/acetato de etila 15%, de onde se obteve 15mg (17%) do produto **66**.

▸ **Aspecto físico:** óleo viscoso

▸ **R_f** : 0,21.

▸ **[α]_D²⁰** = + 11,49 (c=0,7, CHCl₃);

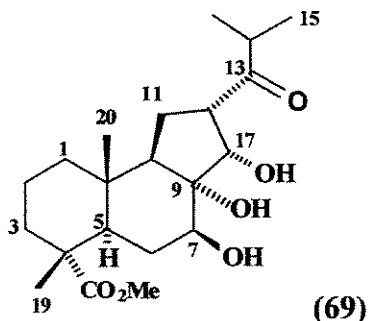
▸ **IV (filme)**ν_{max}: 3436, 2932, 1454, 1724, 1460, 1238, 1045, 735.

▸ **EM (alta resolução):** 308,16224 (M⁺) Calculado para C₁₇H₂₄O₅: 308,16237

▸ **R.M.N. de ¹H** (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0,91 (s, 3H, H-16) 1,00 (m, 1H, 1-H_a) 1,25 (s, 3H, H-15) 1,52 (m, 2H, H-2) 1,69 (m, 2H, H-3) 1,74 (m, 1H, H_e-1) 1,80 (m, 1H, H_e-6) 1,93 (dd, J=12Hz e J=6,3Hz, 1H, H-5) 1,98 (dd, J=11Hz e J=6,2Hz, 1H, H-9) 2,43 (dd, J=15Hz e J=11Hz, 1H, H_a-11) 2,64 (dd, J=15 Hz e J=6,2 Hz, 1H, H_e-11) 3,20 (s, 1H, H-7) 3,67 (s, 3H, H-17) 3,98 (d, J=12,8 Hz, 1H, H_e-13) 4,27 (d, J=12,8 Hz, 1H, H_a-13)

▸ **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ =14,8 (C-16) 17,4 (C-15) 17,6 (C-2) 24,0 (C-6) 28,9 (C-11) 34,0 (C-10) 36,6 (C-3) 37,8 (C-1) 39,2 (C-5) 46,0 (C-4) 46,4 (C-9) 52,1 (C-17) 55,7 (C-7) 56,4 (C-8) 71,9 (C-13) 172,3 (C-12) 177,6 (C-14)

14. Reação de 64 com PCC.



A uma solução de 48,7 mg de **64** (0,13 mmol) dissolvido em 2,5 mL de diclorometano seco adicionou-se 57,7 mg de PCC (0,26 mmol) a temperatura ambiente (22⁰C). Após 8h de reação, filtrou-se a mistura reacional em uma coluna de sílica com acetato de etila. O solvente foi evaporado, e o bruto de reação eluído em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol de onde se obteve 15,5 mg (30%) do produto **69**.

▸ **Aspecto físico:** sólido branco

▸ **R_f** : 0,34.

▸ **P.F.** : 103-105⁰C

▸ **[α]_D²⁰** = - 85 (c=1,8, CHCl₃);

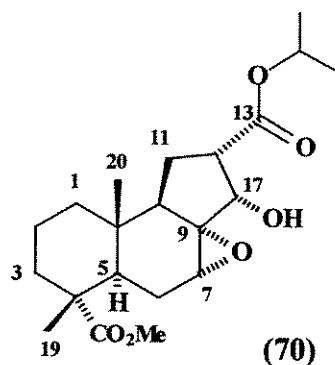
▸ **IV (filme)**ν_{max}: 3546, 3515, 3459, 2932, 1716, 1249, 736.

▸ **EM (alta resolução):** 382,23553 (M⁺). Calculado para C₂₁H₃₄O₆: 382,23554

▸ **R.M.N. de ¹H** (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 0,73 (s, 3H, H-20) 0,92 (m, 1H, H_a-1) 1,10 (d, J=6,8Hz, 3H, H-15) 1,12 (d, J=6,8Hz, 3H, H-16) 1,26 (s, 3H, H-19) 1,50 (m, 2H, H-2) 1,54 (m, 1H, H_a-6) 1,60 (m, 1H, H_e-1) 1,62 (m, 2H, H-3) 1,70 (m, 1H, H_a-11) 1,88 (m, 2H, H_e-6) 1,90 (m, 1H, H-5) 1,93 (sl, 1H, H-9) 2,35 (dt, J=13,5 Hz e J=9,4 Hz, 1H, H_e-11) 2,65 (d, J=2,6 Hz OH do C-7) 2,87 (sept, J=6,8 Hz, H-14) 3,15 (ddd, J=13,5 Hz, J=7,5 Hz e J=5,2 Hz, 1H, H-12) 3,69 (s, 3H, H-21) 3,79 (s, OH do C-8) 4,35 (dd, J=12 Hz e J=6,0 Hz, 1H, H-7) 4,66 (dd, J=8,2 Hz e J=2,7 Hz, 1H, H-17) 5,1 (m, OH do C-17)

► **R.M.N. de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 15,8 (C-20) 16,8 (C-19) 17,2 (C-2) 18,5 (C-15) 18,6 (C-16) 23,5 (C-11) 33,4 (C-6) 36,5 (C-10) 36,6 (C-3) 39,0 (C-1) 39,1 (C-14) 46,7 (C-4) 47,1 (C-5) 52,2 (C-21) 53,9 (C-12) 60,0 (C-9) 70,0 (C-7) 75,5 (C-17) 81,0 (C-8) 178,4 (C-18) 214,0 (C-13)

15. Reação de Bayer-Villiger do composto 64.



Uma solução contendo 200 mg de **64** (0,56 mmol), 192 mg de aMCPB (1,12 mmol) e 48 mg de NaHCO_3 (0,56 mmol) dissolvido em 15 mL de diclorometano foi refluxada durante 3 dias. No terceiro dia foi adicionado mais 96 mg de aMCPB (0,56 mmol) e 24 mg de NaHCO_3 e mantido o refluxo por mais 3 dias. Após este período, filtrou-se a mistura reacional e lavou-se a mesma com uma solução de bicarbonato saturado. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada. O bruto de reação foi eluído em uma coluna de diclorometano/metanol 1% de onde se obteve 167,5 mg (80%) do produto desejado **70**.

► **Aspecto físico:** sólido branco.

► **R_f :** 0,46.

► **P.F.:** 60-62 $^{\circ}\text{C}$.

► **$[\alpha]_D^{20}$:** - 9,34 (c=1,1, CHCl_3).

► **IV (filme) ν_{max} :** 3483, 2985, 1725, 1459, 1252, 1106, 736.

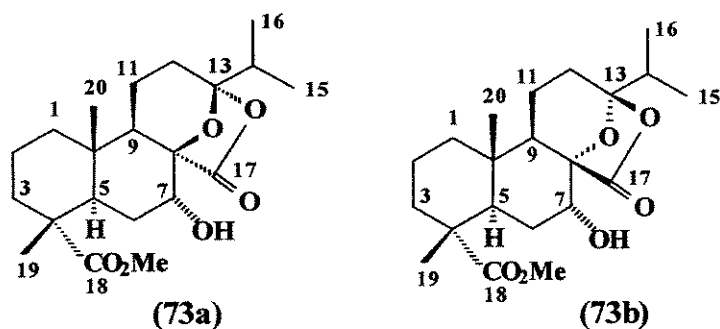
► **EM (alta resolução):** 380,21962 (M^+). Calculado para $C_{21}H_{32}O_6$: 380,21989.

► **R.M.N. de 1H** (300 MHz, $CDCl_3/TMS$): δ = 0,86 (s, 3H, H-20) 1,19 (m, 1H, H_a -1) 1,25 (s, 3H, H-19) 1,26 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, H-15) 1,28 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, H-16) 1,48 (m, 1H, H_a -11) 1,52 (m, 2H, H-2) 1,60 (m, 1H, H_e -1) 1,64 (m, 2H, H-3) 1,73 (dd, $J=4,5$ Hz e $J=1,8$ Hz, 2H, H-6) 1,85 (m, 1H, H-9) 1,88 (m, 1H, H-5) 2,00 (ddd, $J=12,7$ Hz, $J=8,2$ Hz e $J=6,2$ Hz, 1H, H_e -11) 2,30 (d, $J=7,7$ Hz, OH) 2,60 (dq, $J=9,6$ Hz e $J=6,2$ Hz, 1H, H-12) 3,28 (s, 1H, H-7) 3,67 (s, 3H, H-21) 4,10 (dd, $J=10$ Hz e $J=7,7$ Hz, 1H, H-17) 5,08 (sept, $J=6,8$ Hz, 1H, H-14).

► **R.M.N. de ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ = 15,6 (C-20) 17,4 (C-19) 17,6 (C-2) 21,8 (C-15) 21,9 (C-16) 24,3 (C-11) 24,4 (C-6) 33,5 (C-10) 37,0 (C-3) 38,9 (C-1) 40,6 (C-5) 45,9 (C-4) 51,0 (C-9) 52,2 (C-21) 52,9 (C-12) 56,1 (C-7) 64,2 (C-8) 68,2 (C-14) 73,1 (C-17) 173,4 (C-18) 178,3 (C-18).

16. [1R-(1 α ,4 α β ,5 β ,6 β ,7 β ,8 α)]-decaidro-6,7-diidroxi-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naphtalene-1,6-dicarboxilato de dimetila (73a) e

[1R-(1 α ,4 α β ,5 β ,6 α ,7 β ,8 α)]-decaidro-6,7-diidroxi-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naphtalene-1,6-dicarboxilato de dimetila (73b).



1º. procedimento

Adicionou-se 48 mg de aMCPB 99% (0,54 mmol) e 12 mg de bicarbonato de sódio (0,27 mmol) sobre uma solução de 50 mg de **50** (0,27 mmol) dissolvido em 5 mL de diclorometano. A reação foi mantida a t.a (29⁰C) e no escuro por 15 dias. Filtrou-se a mistura reacional em papel de

filtro e, em seguida, fez-se uma lavagem da mesma com uma solução de NaHCO₃ saturado. O solvente foi evaporado e o bruto de reação foi purificado em uma coluna de sílica-gel usando-se como eluente n-hexano/acetato de etila 15%. Houve a formação de dois produtos: **73a** (25,5 mg - 50%) e **73b** (17mg, 33%).

2º. procedimento

Adicionou-se 140 mg de aMCPB 99% (1,6 mmol) e 35 mg de bicarbonato de sódio (0,79 mmol) sobre uma solução de 146 mg de **50** (0,79 mmol) dissolvido em 15 mL de diclorometano. A reação foi mantida sob um suave refluxo (temperatura do banho 40⁰C) e no escuro por 36h. Após tratamento usual obteve 70 mg de **73a** (46%) e 23 mg de **73b** (15%). Os dados espectroscópicos do composto **73b** foram comparados com os descritos na literatura por Haslinger e Hüfner, e estes mostraram ser compatíveis (Haslinger, E. e Hüfner, 1995).

• **73a**

▸ **Aspecto físico:** óleo incolor.

▸ **R_f** : 0,42.

▸ **[α]_D²⁰** = -11,49 (c=1,5, CHCl₃).

▸ **IV (filme)**ν_{max}: 3511, 2975, 1768, 1725, 1389, 1250, 1162, 1072, 737.

▸ **EM (alta resolução):** 380,21858 (M⁺). Calculado para C₂₁H₃₂O₆: 380,21989

▸ **RMN de H¹** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,94 (m, 1H, H_a-1) 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H, H-15) 1,03 (d, J=7,0 Hz, 3H, H-16) 1,10 (s, 3H, H-20) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,32 (ddd, J=14,4Hz, J=3,0Hz e J=2,2Hz, 1H, H_c-6) 1,58 (m, 1H, H_a-3) 1,62 (m, 2H, H-2) 1,76 (m, 1H, H_a-6) 1,78 (m, 1H, H-9) 1,79 (m, 1H, H_a-12) 1,80 (m, 1H, H_c-1) 1,82 (m, 1H, H_c-3) 1,88 (m, 1H, H_c-12) 1,92 (m, 2H, H-11) 2,04 (sept, J=6,8Hz, 1H, H-14) 2,52 (dd, J=13 Hz e J=1,8 Hz, 1H, H-5) 3,70 (s, 3H, 1H, H-21) 3,93 (t, J=2,8 Hz, 1H, H-7) 4,07 (d, J=2,2 Hz, OH)

► **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 16,1 (C-15) 16,2 (C-16) 16,5 (C-20) 16,6 (C-11) 16,9 (C-19) 17,6 (C-2) 25,8 (C-12) 27,5 (C-6) 34,5 (C-14) 36,6 (C-3) 38,5 (C-1) 38,5 (C-10) 40,1 (C-5) 41,0 (C-9) 47,1 (C-4) 52,2 (C-21) 68,5 (C-7) 80,7 (C-8) 114,7 (C-13) 177,2 (C-17) 178,9 (C-18)

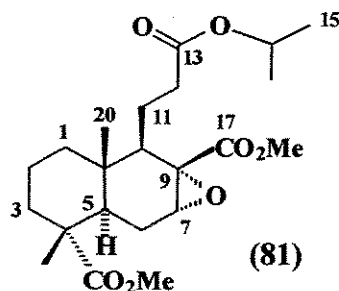
• **73b**

► **R_f** : 0,28.

► **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ = 0,96 (s, 3H, H-20) 1,00 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, H-15) 1,02 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, H-16) 1,06 (m, 1H, H_a -1) 1,21 (s, 3H, H-19) 1,45 (ddd, $J=15,5$ Hz, $J=3,6$ Hz e $J=1,8$ Hz, 1H, H_a -6) 1,55 (m, 2H, H-2) 1,58 (m, 1H, H_a -11) 1,62 (m, 1H, H_a -3) 1,64 (m, 1H, H_e -1) 1,73 (m, 1H, H_e -3) 1,78 (m, 1H, H_a -12) 1,82 (m, 1H, H_e -11) 1,87 (m, 1H, H-9) 1,96 (m, 1H, H_e -12) 2,00 (sept, $J=6,9$ Hz, 1H, H-14) 2,10 (ddd, $J=15,5$ Hz, $J=12$ Hz e $J=2,8$ Hz, 1H, H_a -6) 2,43 (dd, $J=12,5$ Hz e $J=2,8$ Hz, 1H, H-5) 3,70 (s, 3H, H-21) 3,97 (t, $J=3,2$ Hz, 1H, H-7)

► **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 13,5 (C-20) 16,2 (C15, C-16) 16,8 (C-19) 17,3 (C-11) 17,4 (C-2) 27,4 (C-12) 28,3 (C-6) 34,4 (C-14) 36,7 (C-3) 37,0 (C-10) 38,2 (C-1) 41,0 (C-5) 46,8 (C-4) 47,0 (C-9) 52,1 (C-21) 67,4 (C-7) 82,6 (C-8) 112,7 (C-13) 173,1 (C-17) 178,8 (C-18)

17. Reação de Bayer-Villiger do composto 51.



Adicionou-se sobre uma solução de 62 mg de **51** (0,16 mmol) dissolvido em 5mL de diclorometano, 27 mg de bicarbonato de sódio (0,32 mmol) e 55 mg de aMCPB (0,32 mmol). Manteve-se a reação no escuro, com agitação constante, e a temperatura ambiente (cerca de 30°C) durante 18 dias. Filtrou-se a mistura reacional em papel de filtro e, em seguida, fez-se uma

PARTE EXPERIMENTAL

lavagem da mesma com uma solução de NaHCO_3 saturado. O solvente foi evaporado e o bruto de reação foi purificado em uma coluna de sílica-gel usando-se uma solução de n-hexano/acetato de etila 15%, como eluente. Obteve-se 27,3 mg (42%) do produto **0**). Observou-se que, quando se procedeu um suave refluxo, houve uma diminuição no tempo de reação para 36h e um aumento do rendimento para 58% (37,7mg do produto **81**).

▸ **Aspecto físico:** óleo incolor

▸ R_f : 0,39.

▸ $[\alpha]_D^{20} = +22,3$ ($c=1,1$; CHCl_3).

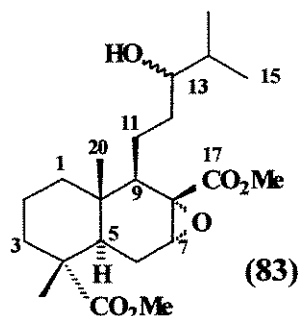
▸ **IV (filme)** ν_{max} : 3439, 2952, 1732, 1440, 753.

▸ **EM (alta resolução):** 410,23036 (M^+). Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7$: 410,23045

▸ **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,94 (s, 3H, H-20) 1,10 (m, H_a -1) 1,21 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H, H-15) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,24 (d, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H, H-16) 1,52 (m, 1H, H-9) 1,53 (m, 2H, H-2) 1,57 (m, 2H, H-3) 1,60 (m, 1H, H_a -11) 1,70 (m, 2H, H-6) 1,77 (m, 1H, H-5) 1,88 (m, 1H, H_e -1) 2,05 (m, 1H, H_e -11) 2,20 (m, 2H, H-12) 3,21 (m, 1H, H-7) 3,66 (s, 3H, H-21) 3,75 (s, 3H, H-22) 5,0 (sept, $J=6,6\text{Hz}$, 1H, H-14).

▸ **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 14,6 (C-20) 16,9 (C-19) 17,9 (C-2) 19,5 (C-11) 21,7 (C-15, C-16) 23,6 (C-6) 33,3 (C-12) 34,6 (C-10) 36,6 (C-3) 37,4 (C-1) 40,9 (C-12) 46,4 (C-4) 52,0 (C-21) 52,2 (C-22) 53,3 (C-9) 57,1 (C-7) 58,7 (C-8) 67,7 (C-14) 170,6 (C-13) 172,7 (C-17) 178,3 (C-18).

17. Reação com NaBH₄ do composto 64.



Adicionou-se sobre uma solução de 79,3 mg de **51** (0,22 mmol) dissolvido em 10mL de metanol seco, 10 mg de boroidreto de sódio (0.26 mmol). Manteve-se a reação sob agitação e em banho de gelo e agitação por 1h. Ao final deste período, evaporou-se o metanol, dissolveu-se a mistura reacional em acetato de etila, lavou-se a mesma com uma solução de cloreto de sódio saturado. Secou-se a fase orgânica em sulfato de magnésio anidro evaporou-se o solvente. Após a evaporação do solvente, o bruto de reação foi eluído em uma coluna de sílica com n-hexano/acetato de etila 15% de onde se obteve 60,8 mg (76%) do produto **83**.

► **Aspecto físico:** óleo incolor.

► **R_f**: 0,33.

► **IV (filme)** ν_{max} : 3540, 2954, 2872, 1728, 1436, 1389, 1195, 737.

► **EM(alta resolução)**: 378,24059 ($M^+ - H_2O$). Calculado para C₂₂H₃₆O₆ - H₂O: 378,24062 ($M^+ - H_2O$)

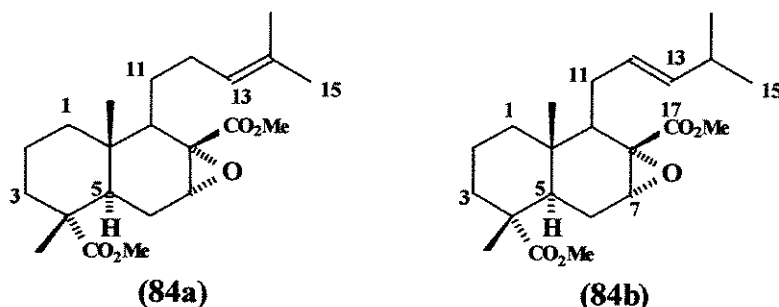
► **EM m/z (%)**: 396 (M^+ , 1) 378(2) 364(4) 346(5) 335(8) 319(14) 303(15) 287(10) 275(21) 259(10) 243(18) 228(23) 210(36) 197(20) 185(17) 169(11) 159(13) 147(11) 135(18) 123(32) 109(50) 95(21) 84(100) 69(24) 55(44).

► **RMN de H¹** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,88 (d, J=6,7Hz, 3H, H-15) 0,91 (d, J=6,7Hz, 3H, H-16) 0,94 (s, 3H, H-20) 1,04 (m, 1H, H_a-1) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,29 (m, 1H, H_a-11) 1,38 (m, 1H, H-9) 1,49 (m, 1H, H-14) 1,54 (m, 2H, H-2) 1,57 (m, 1H, H_a-3) 1,61 (m, 2H, H-12) 1,64 (m, 1H, H_e-

11) 1,66 (m, 2H, H-6) 1,78 (m, 1H, H_c-3) 1,82 (m, 1H, H_c-1) 1,86 (m, 1H, H-5) 3,20 (t, J=2,6Hz, 1H, H-7) 3,34 (m, 1H, H-13) 3,66 (s, 3H, H-21) 3,74 (s, 1H, H-22).

► **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ = 14,7 e 14,8 (C-20) 17,0 (C-19) 17,2 e 17,4 (C-15) 18,1 (C-2) 18,6 (C-16) 20,4 e 20,7 (C-11) 23,7 (C-6) 33,2 e 32,8 (C-12) 33,6 e 33,7 (C-14) 34,6 e 34,7 (C-10) 36,8 (C-3) 37,6 (C-1) 41,2 (C-5) 46,5 (C-4) 52,1 (C-21) 52,3 (C-22) 53,8 (C-9) 57,2 (C-7) 58,9 (C-8) 76,6 (C-13) 170,7 e 170,9 (C-17) 178,4 (C-18).

18. Reação de redução e eliminação da cetona C-13 do composto 51.



1º. procedimento

Sobre uma solução de 165,7mg de **83** (0,42 mmol) dissolvido em 0,5 mL de diclorometano adicionou-se 40μL (0,96mmol) de piridina seca e 75μL (0,96mmol) de cloreto de mesila, e em banho de gelo. Após 1h retirou-se o banho e manteve-se a reação em temperatura ambiente por 8h. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada, sucessivamente, com soluções de ácido clorídrico 5%, sulfato de cobre e bicarbonato de sódio saturados. Em seguida, secou-se a fração orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Ao bruto de reação foi adicionado 0,16 mL de DBU (163 mg, 1,1 mmol) e 11mL de benzeno seco e manteve-se a reação por 48 h sob um refluxo forte. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se o bruto da reação em acetato de etila, que foi, em seguida lavado com água. A fração orgânica foi seca

com sulfato de magnésio anidro, e posteriormente evaporada. Eluiu-se o bruto de reação em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15% e obteve-se 85,3mg (54% - proporção de 88 : 12 na mistura de isômeros **84a:84b**).

2º.procedimento

Para uma solução de 73 mg de **81** dissolvido em uma solução de 1mL de éter de petróleo e 1mL de piridina secos, foi adicionado uma outra solução contendo 38 µl de oxiclreto de fósforo (0,40 mmol) dissolvido em 1 mL de éter de petróleo. Refluxou-se a reação por 5h. Adicionou-se água à mistura reacional e, em seguida, extraiu-se esta mistura com acetato de etila. A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, e em seguida, evaporada. Eluiu-se o bruto de reação em uma coluna de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila 15% e obteve-se 23mg (33% - proporção de 88 : 12 na mistura de isômeros **84a:84b**).

▸ **Aspecto físico:** óleo incolor.

▸ **R_f** : 0,52.

▸ **IV (filme)**v_{max}: 2952, 1728, 1436, 1389, 1247, 737.

▸ **EM (alta resolução):** 378,24157 (M⁺.) Calculado para C₂₂H₃₄O₅: 378,24062

▸ **R.M.N. de ¹H do composto 84a** (500 MHz, CDCl₃/TMS) δ =0,92 (s,3H, H-18) 0,95 (m, 1H, H_a-1) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,48 (m, 1H, H-9) 1,53 (m, 2H, H-2) 1,55 (m, 2H, H-3) 1,60 (s, 3H, H-16) 1,66 (m, 1H-H_a) 1,69 (s, 3H, H-15) 1,77 (s, 1H, H-5) 1,82 (m, 2H, H-6) 1,84 (m, 1H, H_e-1) 1,93 (m, 1H, H_e-11) 2,37 (dd, J=12 Hz e J=8Hz, 2H, H-12) 3,18 (m, 1H, H-7) 3,66 (s, 3H, H-21) 3,73 (s, 1H, H-22) 5,04 (tt, J=7,2Hz e J=1Hz, 1H, H-13)

▸ **R.M.N. de ¹³C do composto 84a** (125 MHz, CDCl₃/TMS) δ = 14,8 (C-18) 17,0 (C-19) 17,7 (C-2) 18,1 (C-15) 23,8 (C-6) 24,2 (C-16) 25,7 (C-11) 27,0 (C-12) 34,6 (C-10) 36,7 (C-3) 37,6 (C-

PARTE EXPERIMENTAL

1) 41,2 (C-5) 46,4 (C-4) 52,0 (C-21) 52,1 (C-22) 53,5 (C-9) 57,2 (C-7) 58,8 (C-8) 123,2 (C-12) 125,2 (C-13) 132,2 (C-14) 170,6 (C-17) 176,2 (C-20)

• **R.M.N. de ^1H do composto 84b** (500 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 0,92 (s, 3H, H-18) 0,95 (m, 1H, H_a -1) 1,22 (s, 3H, H-19) 1,48 (m, 1H, H-9) 1,53 (m, 2H, H-2) 1,55 (m, 2H, H-3) 1,60 (s, 3H, H-16) 1,66 (m, 1H, 11- H_a) 1,69 (s, 3H, H-15) 1,77 (s, 1H, H-5) 1,82 (m, 2H, H-6) 1,84 (m, 1H, H_c -1) 1,93 (m, 1H, H_c -11) 2,22 (sept, $J=6,5\text{Hz}$, 1H, H-14) 3,18 (m, 1H, H-7) 3,66 (s, 3H, H-21) 3,73 (s, 1H, H-22) 5,25 (dddd, $J=15,8\text{Hz}$ $J=8\text{Hz}$ $J=4\text{Hz}$ e $J=1\text{Hz}$, 1H, H-13) 5,41(dd, $J=15,8\text{Hz}$ e $J=6\text{Hz}$, 1H, H-12)

• **R.M.N. de ^{13}C do composto 84b** (125 MHz, CDCl_3/TMS) δ = 14,8 (C-18) 17,0 (C-19) 17,7 (C-2) 22,3 (C-15) 22,4 (C-16) 23,7 (C-6) 23,8 (C-11) 31,2 (C-14) 34,6 (C-10) 36,7 (C-3) 37,6 (C-1) 41,2 (C-5) 46,4 (C-4) 52,0 (C-21) 52,1 (C-22) 53,5 (C-9) 57,2 (C-7) 58,9 (C-8) 123,7 (C-12) 139,8 (C-13) 170,6 (C-17) 178,2 (C-20)

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- Abad, A.; Agullo, M.; Arno, M.; Domingo, L. R.; Rozalen, J. e Zaragoza, R. J. *Can. J. Chem.* **1991**, 69.
- Abad, A.; Agullo, M.; Arno, M.; Domingo, L. R e Zaragoza, R.J. *Anal. Quím.* **1991**, 87, 270.
- Abad, A.; Agullo, M.; Arno, M.; Cuñat, A. C. e Zaragoza, R. J. *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 5123.
- Abad, A.; Arno, M.; Domingo, L.R.e Zaragoza, R.J. *Tetrahedron* **1985**, 21, 4937.
- Akita, H e Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 1580 b) *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 1567.
- Akita, H e Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3733.
- Albright, J. D. e Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2416.
- Aleixo, A. M. Tese de Mestrado, UNICAMP, **1993**.
- Arya, V. P.; Erdtman, H. e Kubota, T. *Tetrahedron* **1961**, 16, 255.
- Bailey, P. S. *Ozonization in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1978**, vol.1, pp 19-20 e 208-213.
- Barrero, A. F.; Marnzaneda, E. J.A.; Altarejos, J.; Solido, S. e Ramos, J. M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9525, 10405 e referências citadas.
- Banerjee, D. K. e Mahapatra, S. N. *Tetrahedron* **1960**, 11, 234
- Bekaert, A.; Barberan, O; Gervais, M. e Brion, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2903.
- Berti, G.; Macchia, B. e Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 38, 3421.
- Brown, H. C. e Geochegan Jr., P. J. *J.Org.Chem.*, **1970**, 35(6), 1844.
- Buchbauer, G.; Heneis, V. M.; Krejci, V.; Talsky, C. e Wunderer, H. *Monat. fur Chem.* **1985**, 116, 1345.
- Cambie, R. C.; Franich, R. A.; Larsen, D.; Rutledge, P. S.; Ryan, G. R. e Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 21
- Cella, J. *Synth. Commun.* **1983**, 13(2), 93.
- Cheng, Y. S.; Liu, W. L. e Chen, S. *Synthesis* **1980**, 223.
- Choudhury, P. K. *Chem & Ind.* **1990**, 299.
- Collins, L. e Franzblau, S. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1004-9
- Cousineau, T. J.; Cook, S. L. e Sicrist III, J. A. *Synth. Commun.* **1979**, 9(3), 157.
- Dellar, J. E.; Cole, M. D. e Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1996**, 41(3), 735.
- Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14(2), 111.
- Escudero, J. ; Marquez, C. Rabanal, R. M. e Valverde, S. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3170.

BIBLIOGRAFIA

- Feliciano, A. S.; Del Corral, J. M. M.; Gordaliza, M. e Salineiro, M. A. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 841.
- Gao, J. e Han, G. *Phytochemistry* **1997**, *44*(4), 759.
- Garlaschelli, L. e Vidari, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 251.
- Gaston, J. L.; Grundon, M. F. e James, K. J. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 1136.
- Harbone, J. B. *Phytochemical Methods*; Chapman e Hall: New York, 1984, p.117.
- Haslinger, E. e Hüfner, A. *Monat. fur Chem.* **1995**, *126*, 1109.
- Henbest, H. B.; Smith, M. e Thomas, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 3292.
- Hofner, D. e Haslinger, E. *Monat. fur Chem.* **1998**, *129*, 297 b) *ibid*, *Monat. fur Chem.* **1998**, *129*, 393 c) *ibid*, *Monat. fur Chem.* **1998**, *129*, 509
- Ikan, R. *Natural Products: a laboratory guide*; Israel Universities: Jerusalém, 1969, p169.
- Imamura, P. M. e Pantarotto, H. *Liebigs Ann.* **1995**, 1891.
- John, M.; Krohn, K. Florke, U. Hans-Jürgen, A. Draeger, S. e Schulz, B. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1218.
- Jensen, N. P. e Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*(6), 2045.
- Jones, D. N.; Mundy, D. e Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86
- Katzung, B. G. *Farmacologia: básica e clínica*; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1998, pp 48.
- Koyama, H.; Kaku, Y. e Ohno, M. *Tetrahedron Lett* **1987**, *24*, 2863.
- Koyama, H.; Okawara, H.; Kobayashi, S. e Ohno, M. *Tetrahedron Lett* **1985**, *22*, 2685.
- Kuchkova, K. I.; Chumakov, Y. M.; Simonov, Y. A.; Bocelli, G.; Panasenko, A. A. e Vlad, F. *Synthesis* **1997**, 1045.
- Kuzakov, E. V.; Shmidt, E. N.; Bagryanskaya, Y. e Gatilov, Y. V. *Chemistry of Nat. Compounds* **1994**, *30*, 339.
- Landucci, L. e Zinkel, D. F. *Holzforschung* **1991**, *45* (5), 341.
- Leung, W. H.; Wong, T. K.T.; Tran, J. C. H. e Yeung, L. L. *Synlett* **2000**, 677
- Li, Tongshuang; Yating, Y. e Li, Yulin *J. Chem. Res.* **1993**, 30.
- Mangoni, L.; Adinolfi, M. Barone, G. e Parrili, M. *Gaz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 377.
- MacLaughlin, J.L. *Rev. Soc. Venez. de Quim.* **1995**, *18*(4), 13.
- March, J. *Advanced Organic. Chemistr.*; John Wiley & Sons: New York, 1985; 3^a ed. pp 990-991.

BIBLIOGRAFIA

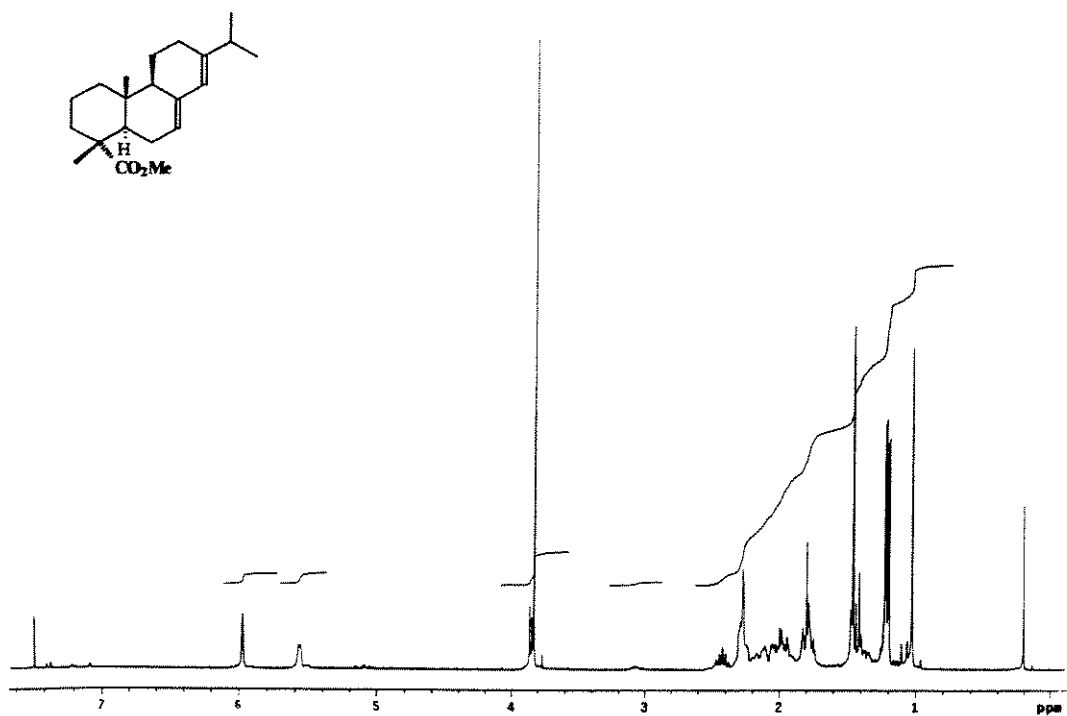
- Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P.; Waegell, B.; Giraudi, E. e Petrzilka *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 97; b) *ibid*, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 629 c) *ibid*, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 9525, 10405 e referências citadas.
- Mehta, G. Pattnaik, N. e Kapoor, K. *Tetrahedron Lett* **1972**, *49*, 4948.
- Meyer, B. N. Ferrigni, N. R.; Putman, J. E.; Jacobson, L. B.; Nichols, D. E. e MacLaughlin, J.L; *Planta Med.* **1982**, *45*, 31.
- Miranda, D. M., Tese de Mestrado, UNICAMP, 1982.
- Michl, G.; Rettenbacher, C. e Haslinger, E. *Monat. Fur Chem.* **1988**, *119*, 833.
- Monks, A.; Scudiero, D; Skehan, P.; Shoemaker, R; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C. Langley, J. Cronise, P.; Vaigrowolff, A.; Graygoodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J. e Boyd, M. *J Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*(11), 757.
- Muelner, U. Huefner, A. e Haslinger, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3893.
- Nakata, T. e Tahara, A. *Tetrahedron Lett* **1976**, *18*, 1515.
- Naraska, K. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 12.
- Nogueira, M. A.; Tese de doutorado IQ/UNICAMP Campinas, SP **1998**.
- Nwaukwa, S. O. e Keehn, P. M. *Tetrahedron Lett* **1982**, *23*, 35
- Okawara, H; Nakai, H e Ohno, M. *Tetrahedron Lett* **1982**, *23*, 1087.
- Ono, M. Yamamoto, M. Masuoka, C. Ito, Y.; Yamashita, M. e Nohara, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1532.
- Pavia, D. L. *Introduction to organic laboratory techniques: a microscale approach*; Saunders College: Philadelphia, 1990, pp 344.
- Patrick, G. L. *An introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press: Great Britain, 1997, pp 82.
- Perrin, D. D. e Armarego, W. L. *Purification of laboratory Chemicals*; 3ed, Pergamon: New York, 1988.
- Presser, A.; Haslinger, E. Wels, R. e Hüfner, A. *Monat. fur Chem.* **1998**, *129*, 921.
- Rao, P. N. e Bagghi, P. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 169.
- Reich, H. J.; Renga, J. M. e Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- Riley, H. A. Gray, A. *Org. Syn Coll.* **1943**, *2*, 509.
- Santos, R. B.; Brockson, T. J. e Brockson, U. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(5), 745.
- Santos, C. ; Rosso, C. R. S. e Imamura *Synth. Commun.* **1999**, *29*(11), 1903.

BIBLIOGRAFIA

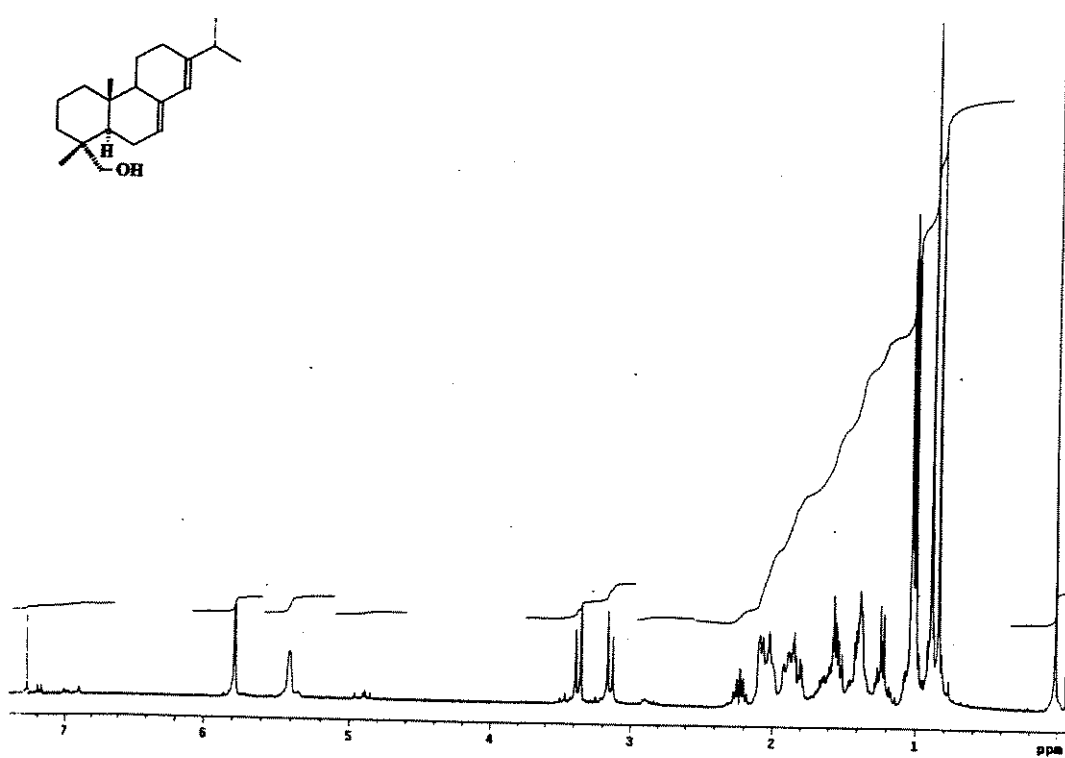
- Scheidegger, U.; Schaffner, K. E Jeger, O. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 400.
- Schreiber, S. L. e Liew, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2363.
- Sharpless, K. B, Lauer, R. F. e Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137.
- Shimagaki, M. E Tahara, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 21, 1715.
- Shimoma, F. Kondo, H. Yuuya, S.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. e Ando, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 22.
- Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill: Singapore, 1994, pp 290.
- Smith, W. B. *Org. Magn. Reson.* **1978**, 11(8), 427
- Spessard, G. O.; Matthews, D. R.; Nelson, M. D. Rajtora, T. C.; Fossum, M. J. e Giannini, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, 1690.
- Steindl, H. e Haslinger, E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3749.
- Suryawanshi, S. N.; Rani, A.; Dharmi, T. S. e Bhakuni, D. S. *Synth. Commun.* **1989**, 19 (17), 2927.
- Teresa, J. P.; Feliciano, A. S. e Del Corral, J. M. M *Anal. Quim.* **1974**, 1015.
- Ulubelen, A.; Topcu, G. e Johansson, C. B. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1275.
- Ulubelen, A.; Sönmez, U.; Topcu, G. e Johansson, C. B *Phytochemistry* **1996**, 42(1), 145.
- Umbreit, M. A. e Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 16
- Valverde, S.; Lopez, J. C.; Rabanal, R. M. e Escudero, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 573
- Vlad, P. F.; Koltsa, M. N. e Mironov, G. N. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46(5), 855.
- Webster, F. X.; Enterrios, J. R. e Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 689-691.
- Wlodaver, A. e Vondrasek. J. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1998**, 27, 249.

ESPECTROS

ESPECTROS

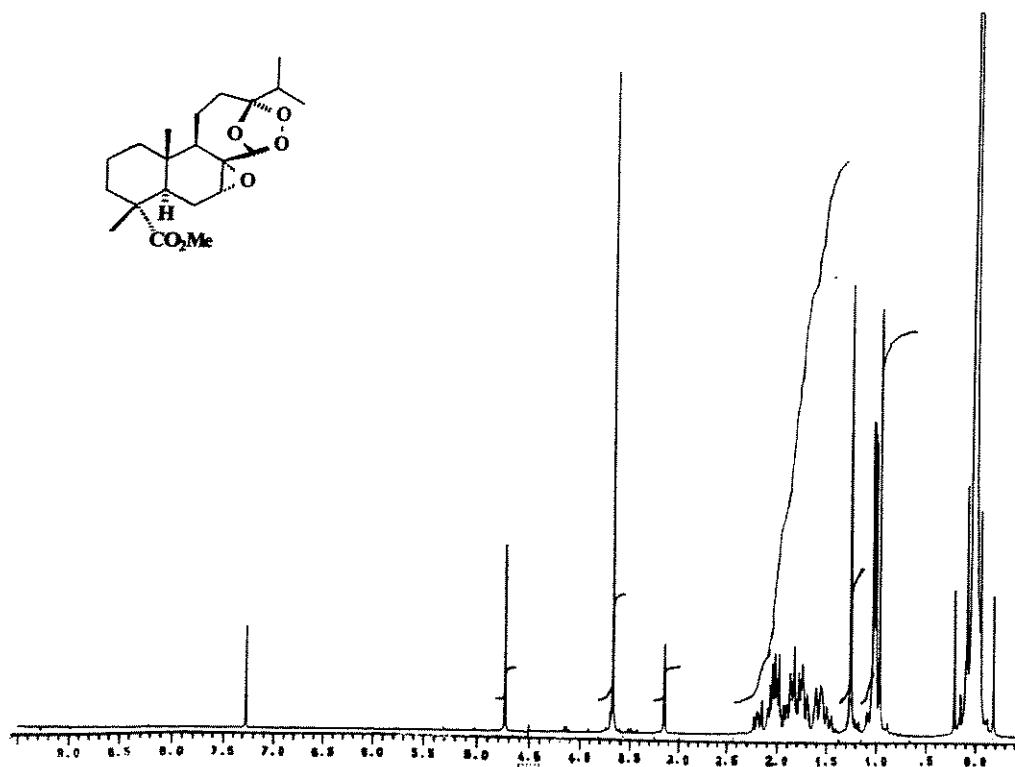


E 01: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do abietato de metila (1a).

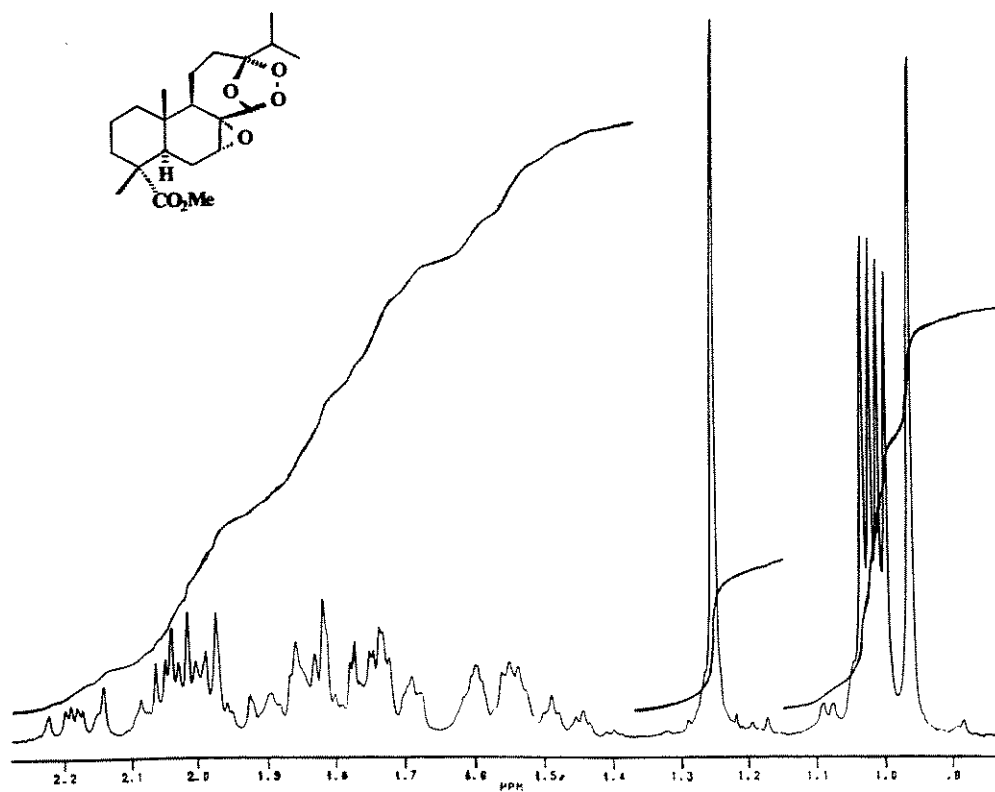


E 02: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do abietinol.

ESPECTROS

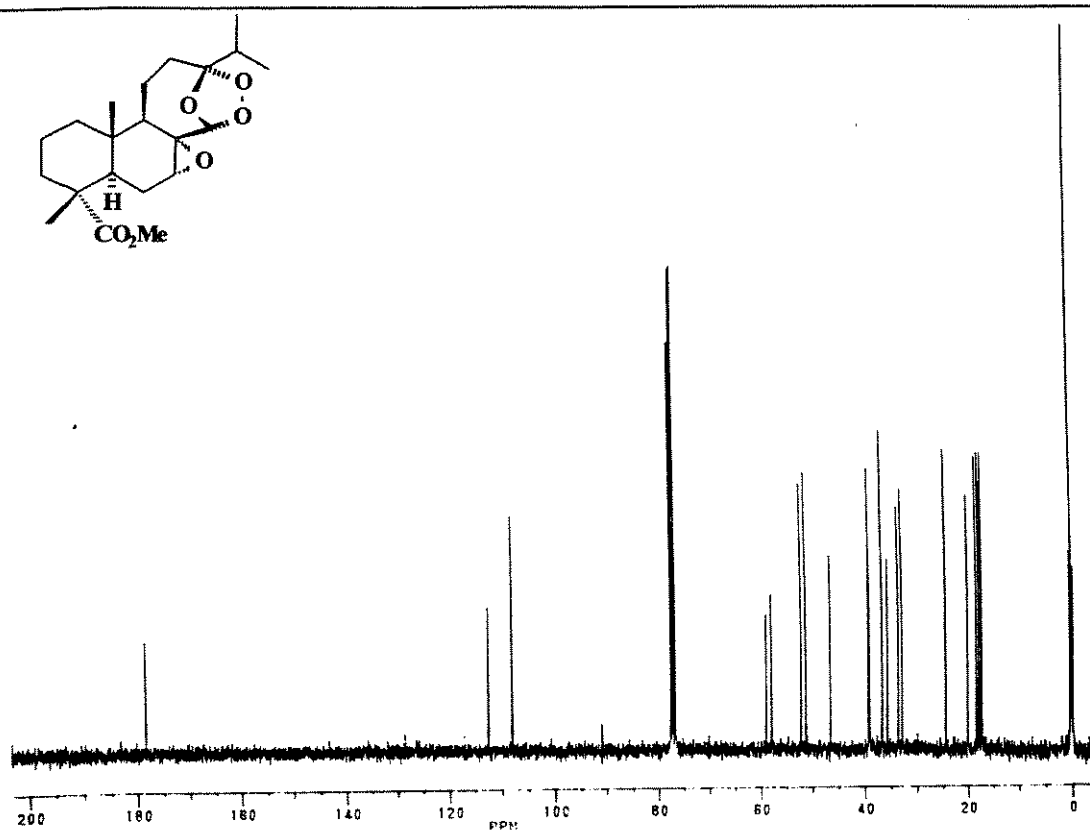


E 03: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 49.

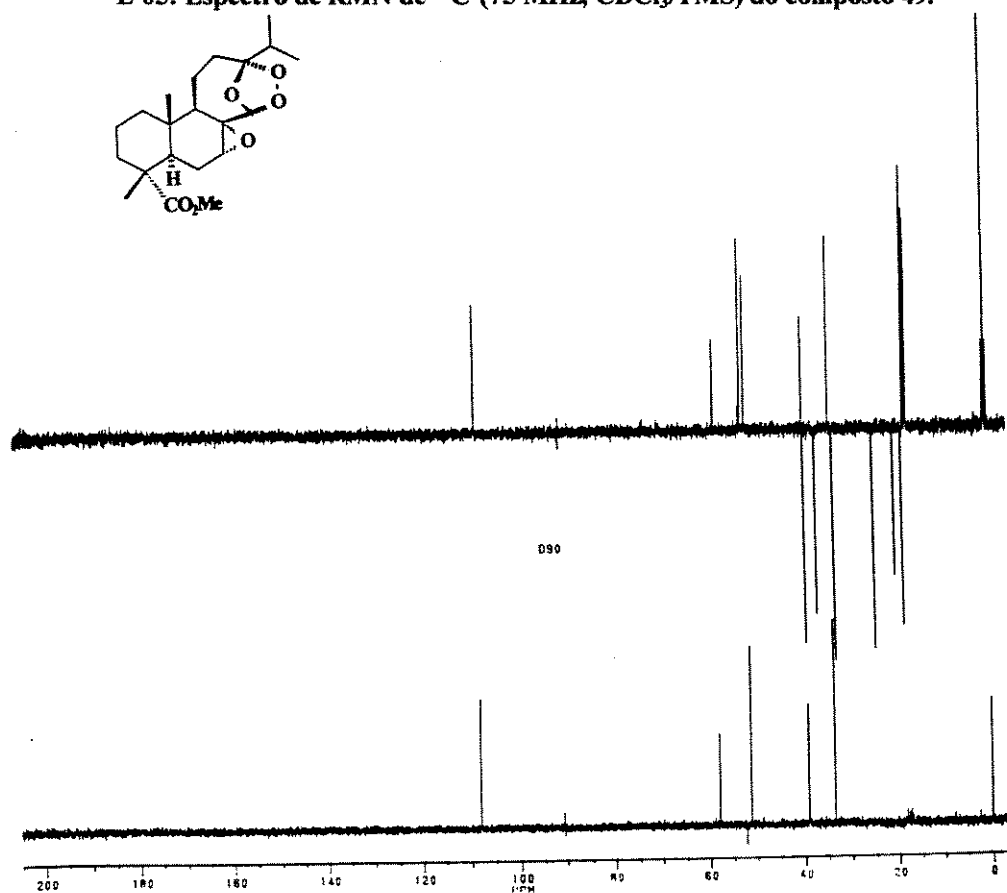


E 04: Expansão do espectro de E 03 (δ 0,9 a 2,2) do composto 49.

ESPECTROS

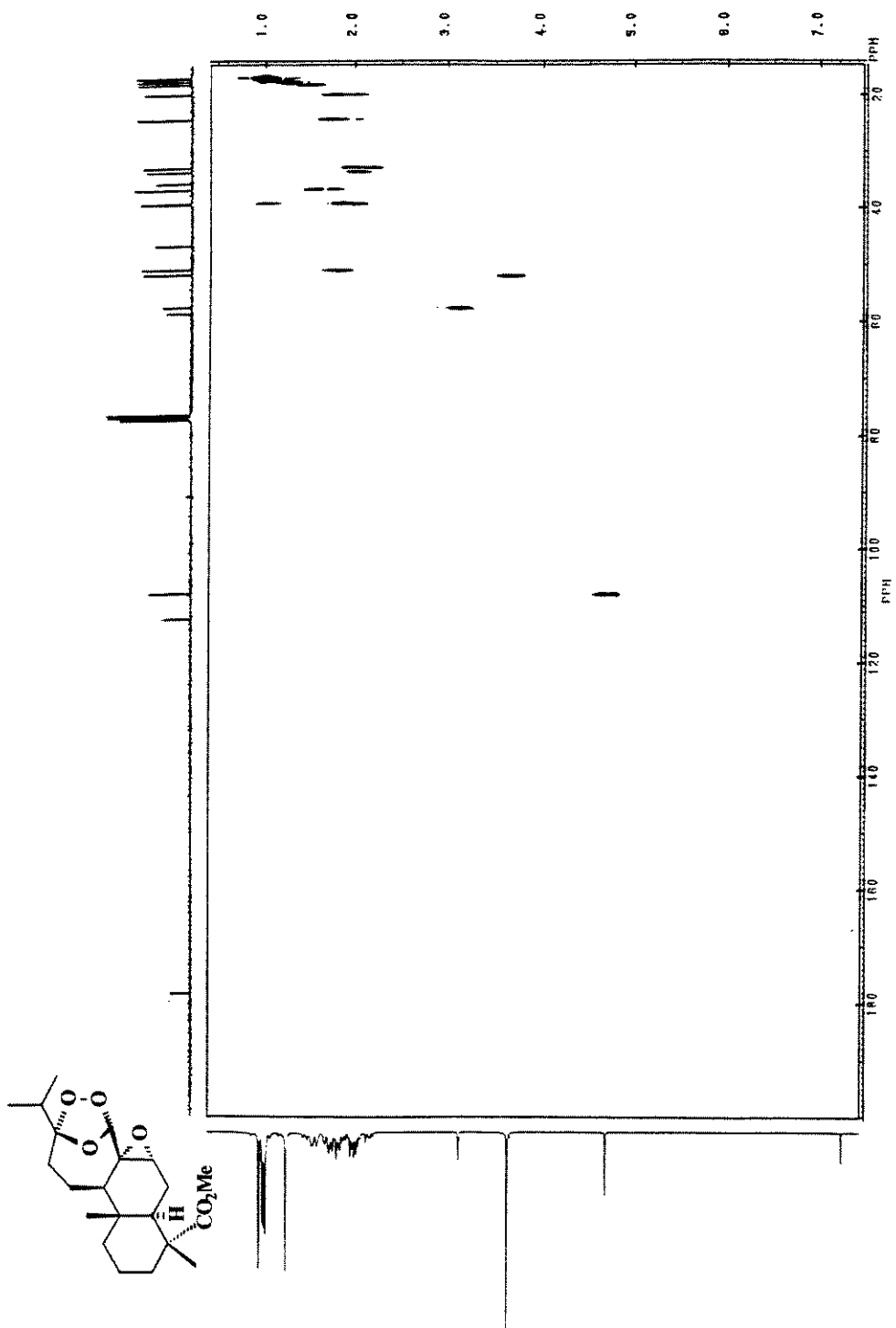


E 05: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 49.

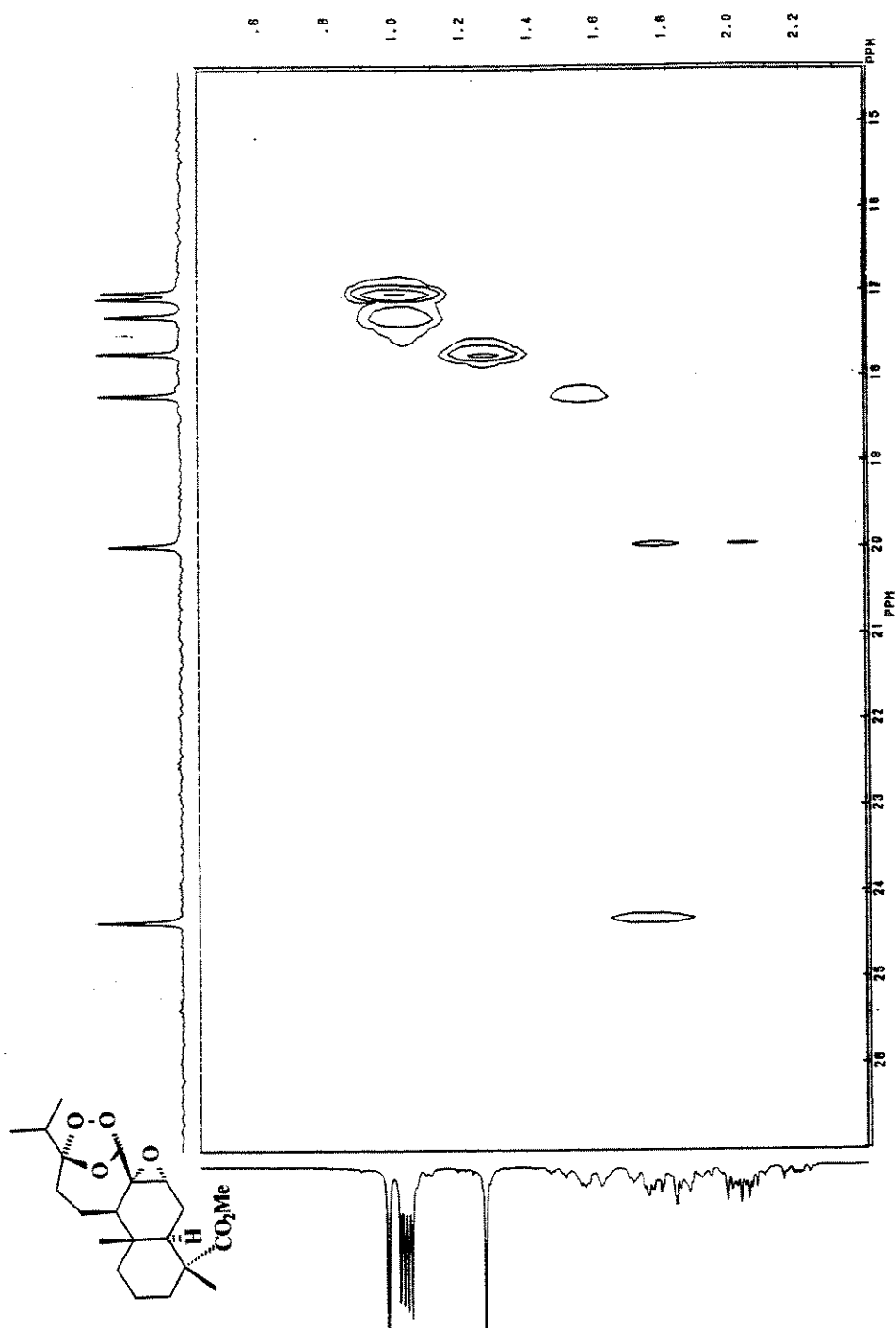


E 06: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 49.

ESPECTROS

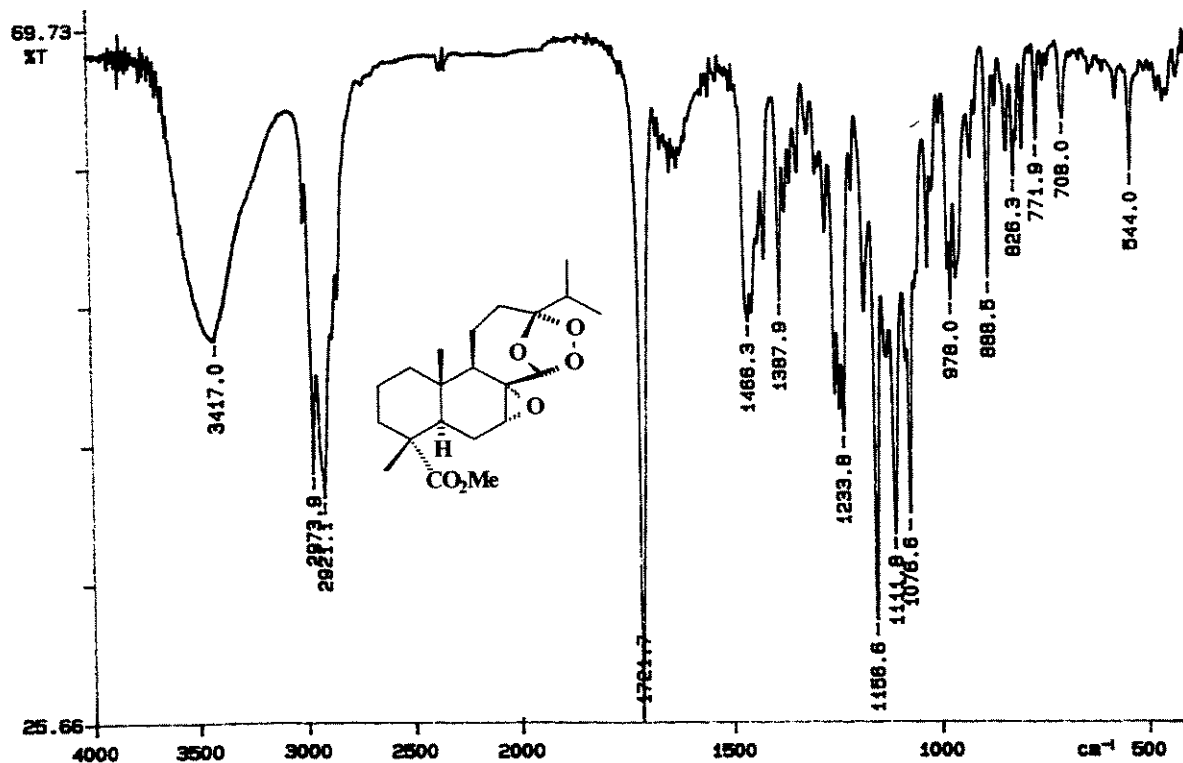


E 07: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 49.

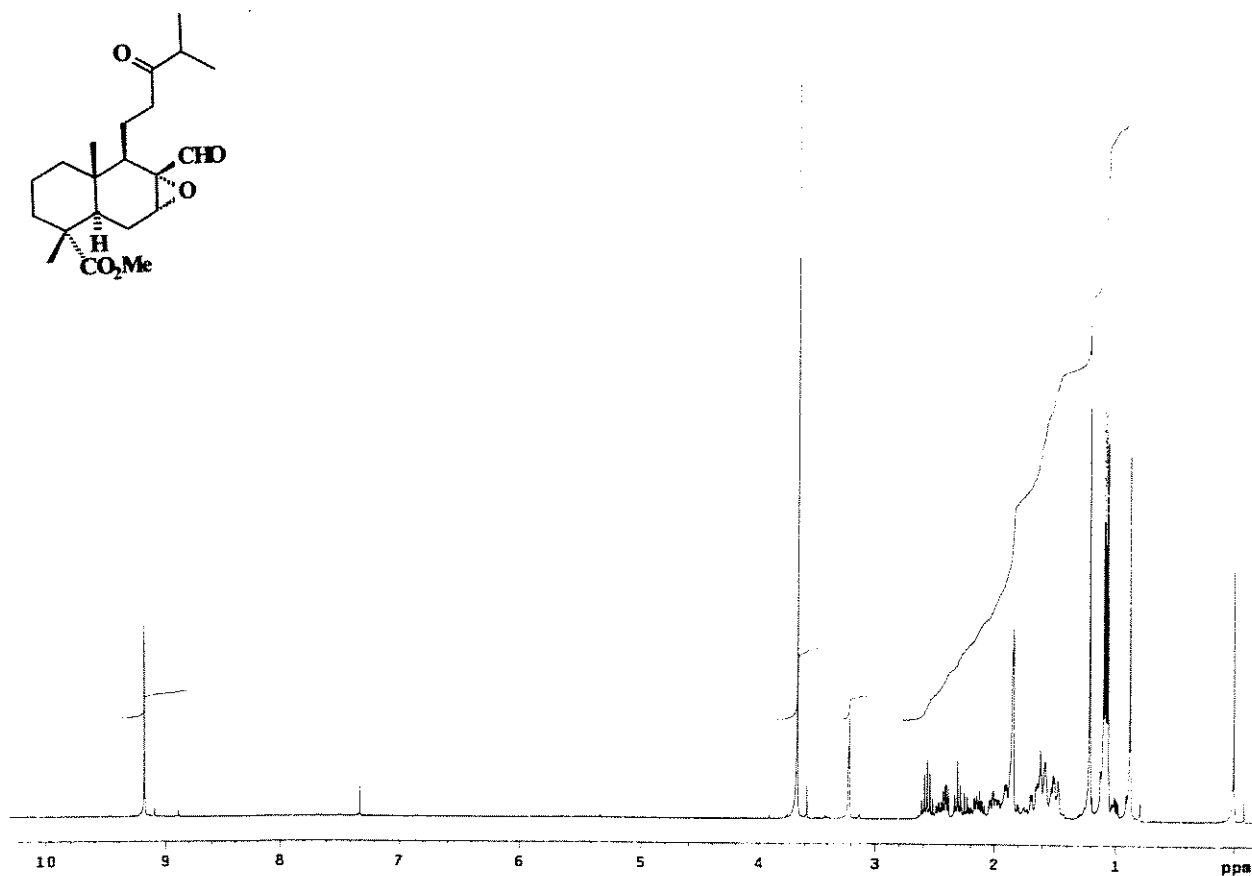


E 08: Expansão do espectro E 07 do composto 49.

ESPECTROS

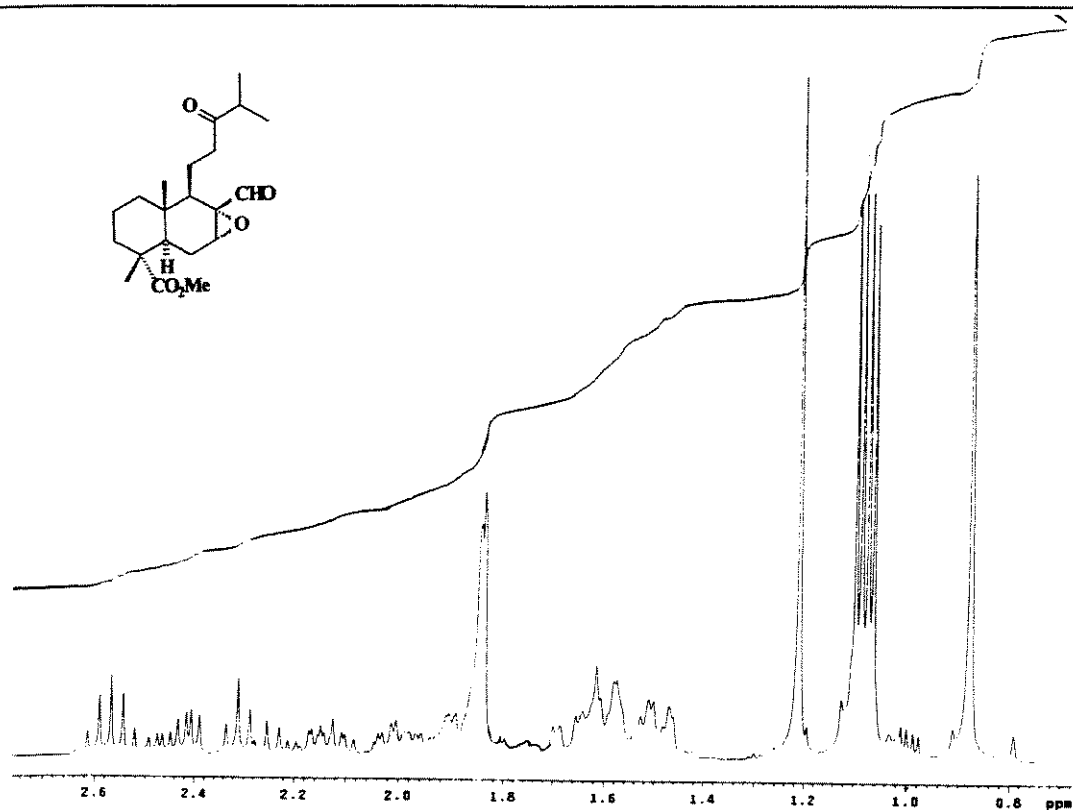


E 09: Espectro de IV (KBr) do composto 49.

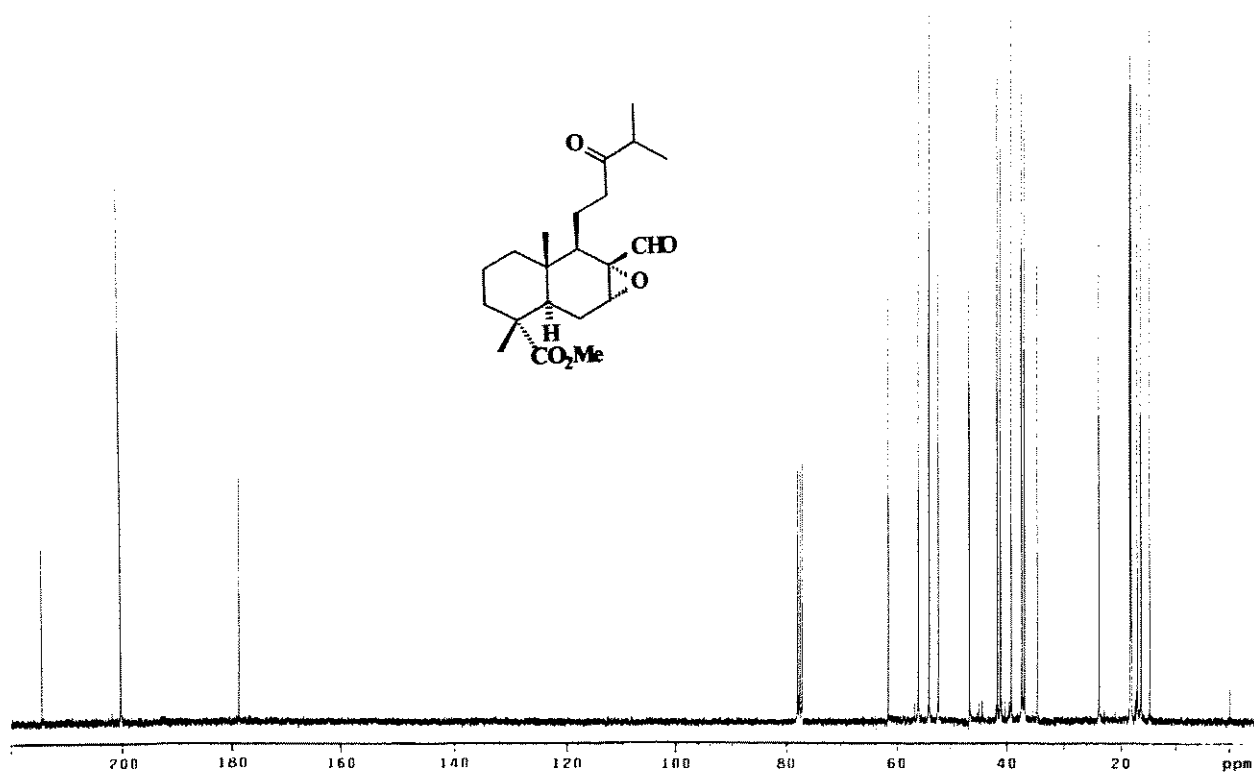


E 10: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 50.

ESPECTROS

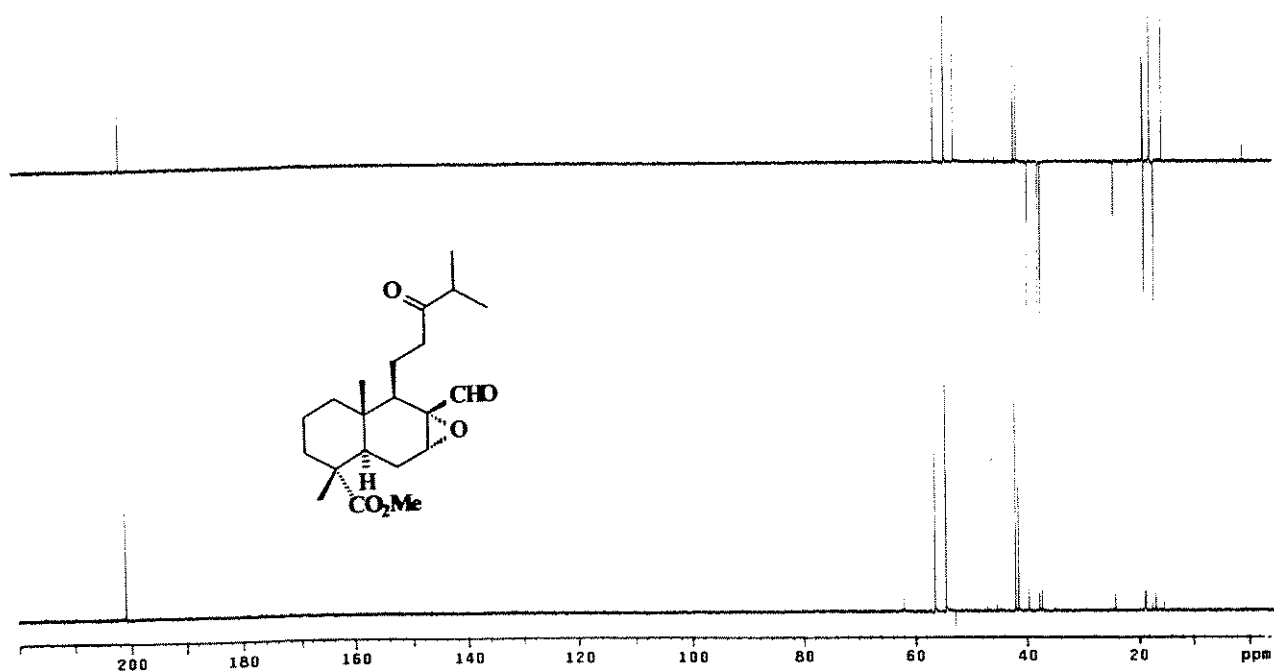


E 11: Expansão do espectro de E 10 (δ 0,8 a 2,7) do composto 49.

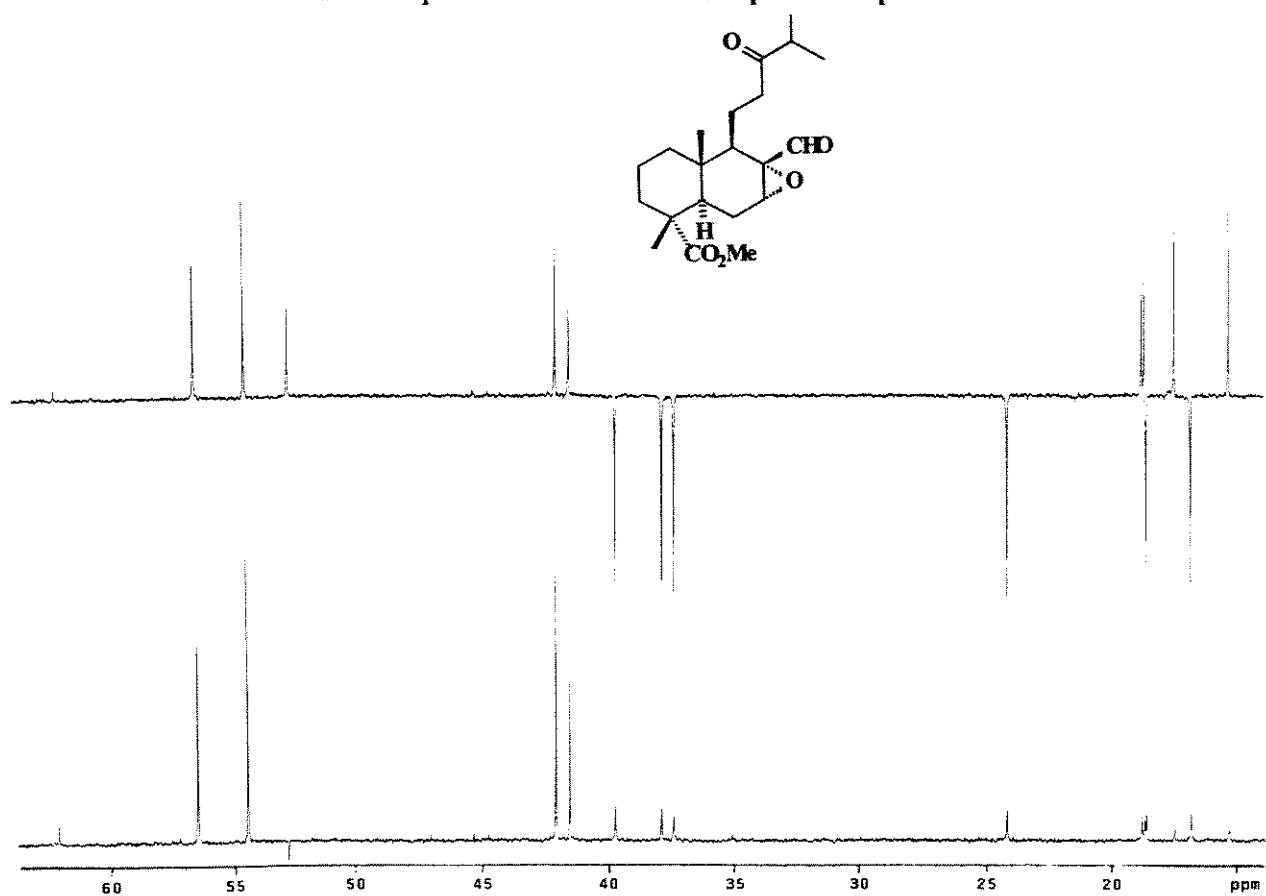


E 12: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 50.

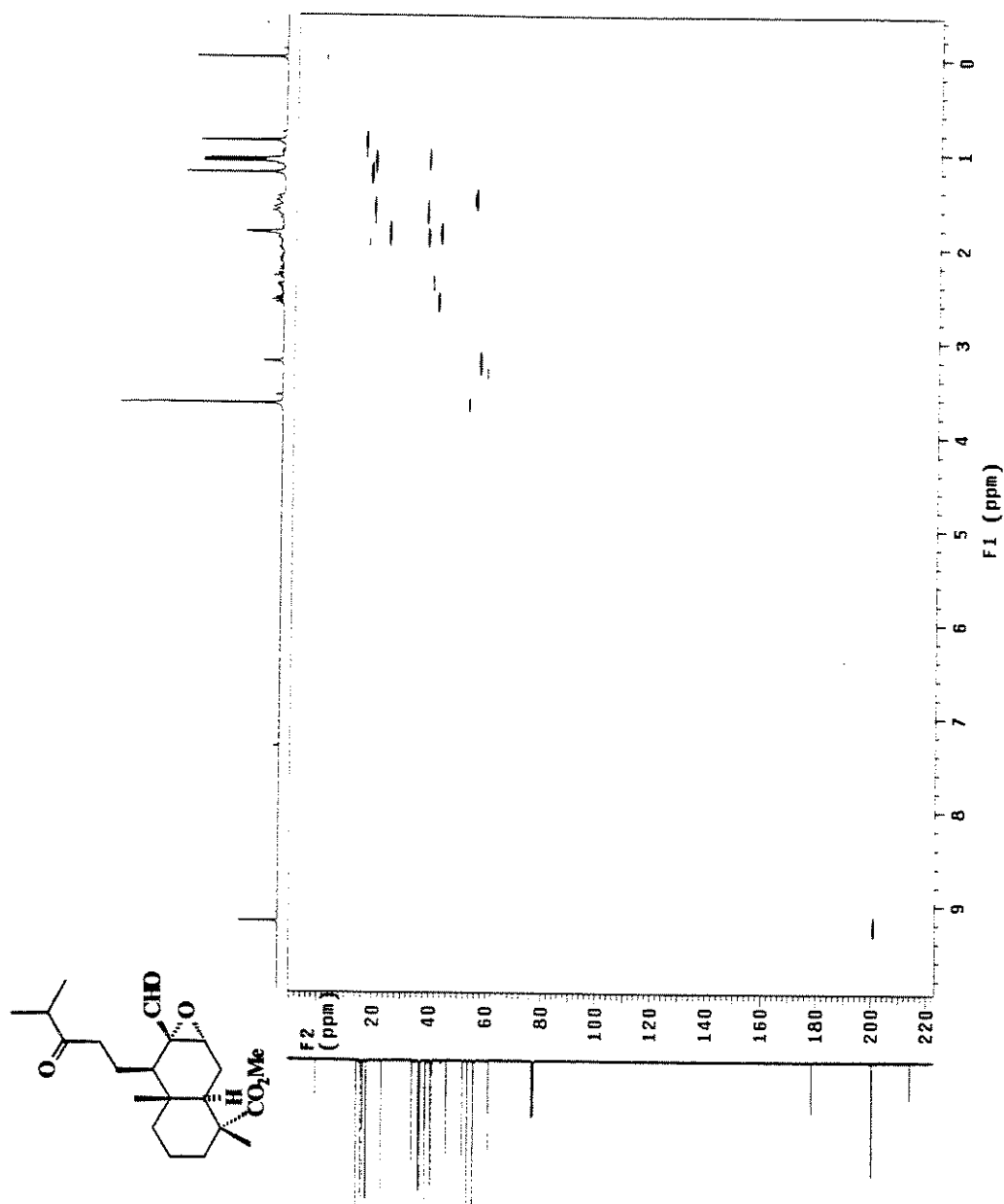
ESPECTROS



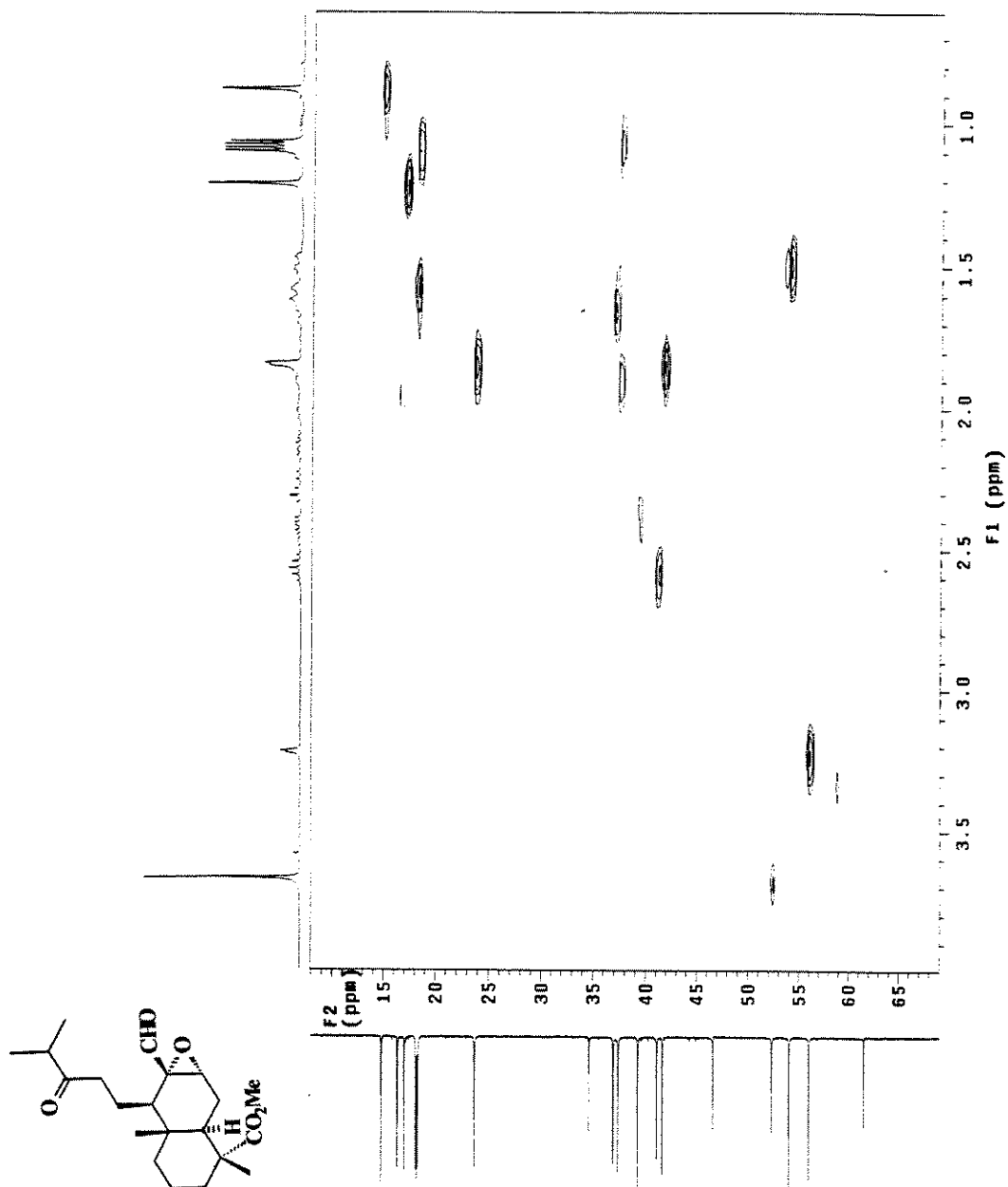
E 13: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 50.



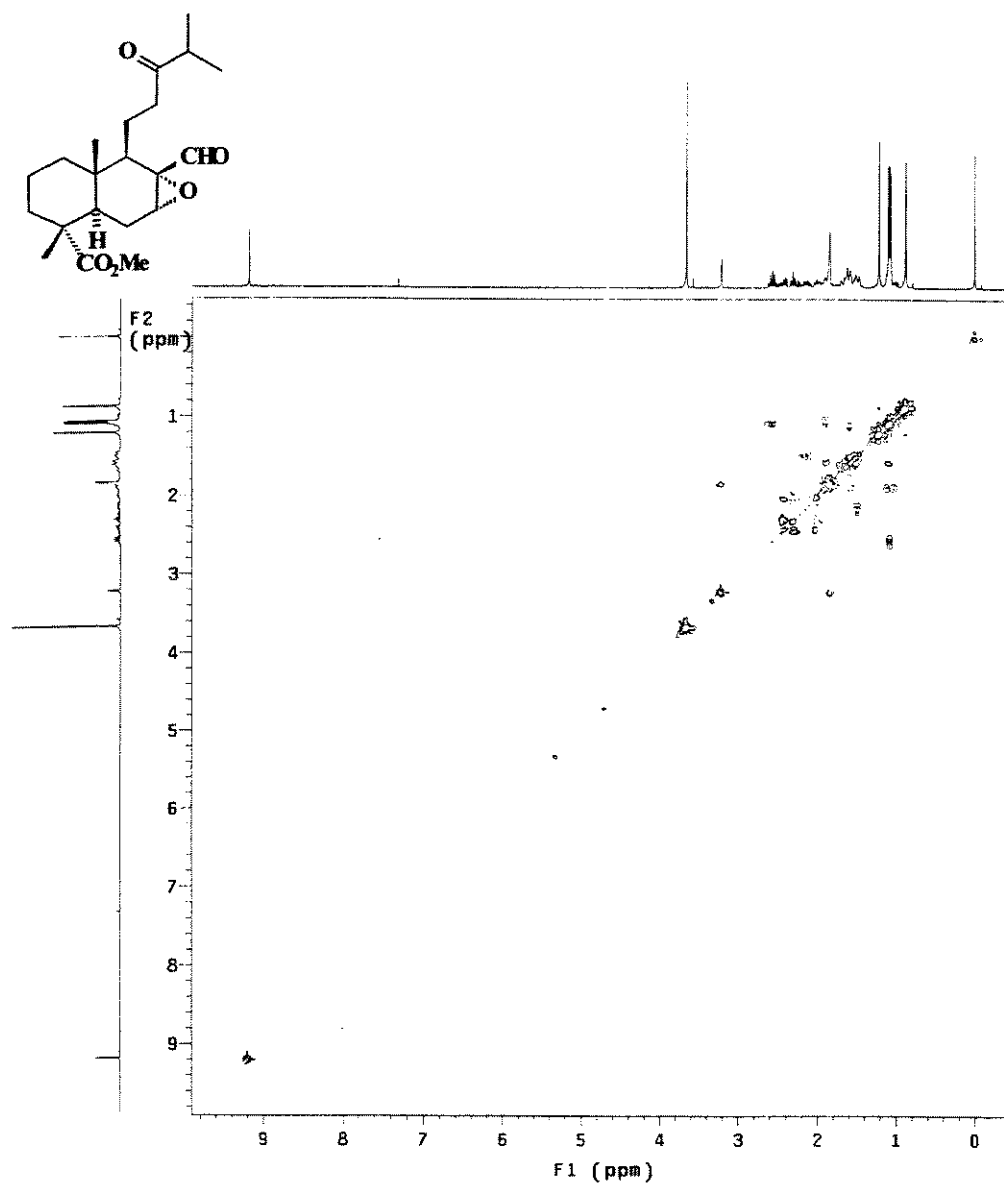
E 14: Expansão do espectro de E 13 (δ 0,0 a 60) do composto 50.



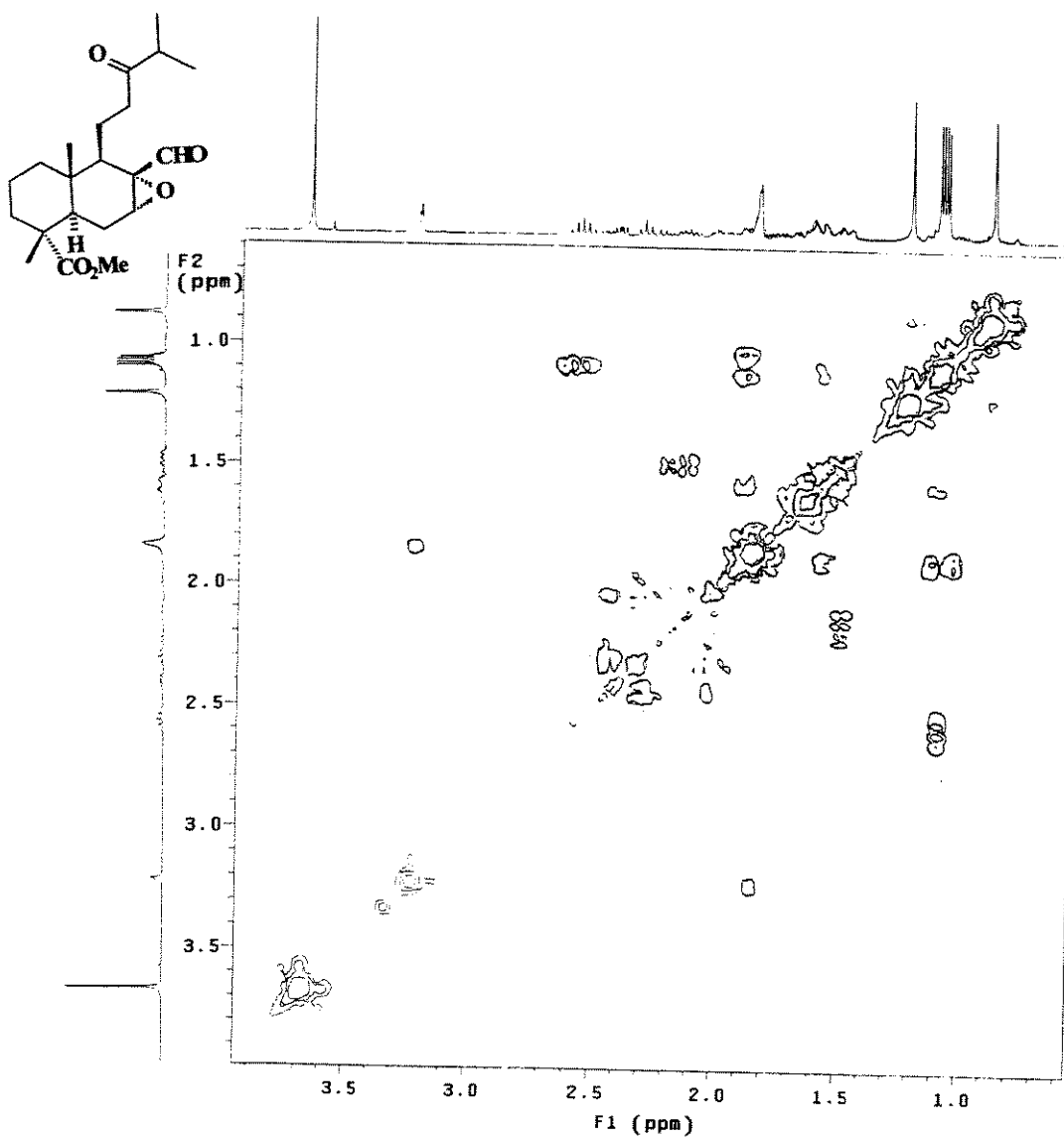
E 15: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 50.



E 16: Expansão do espectro E 15 do composto 50.

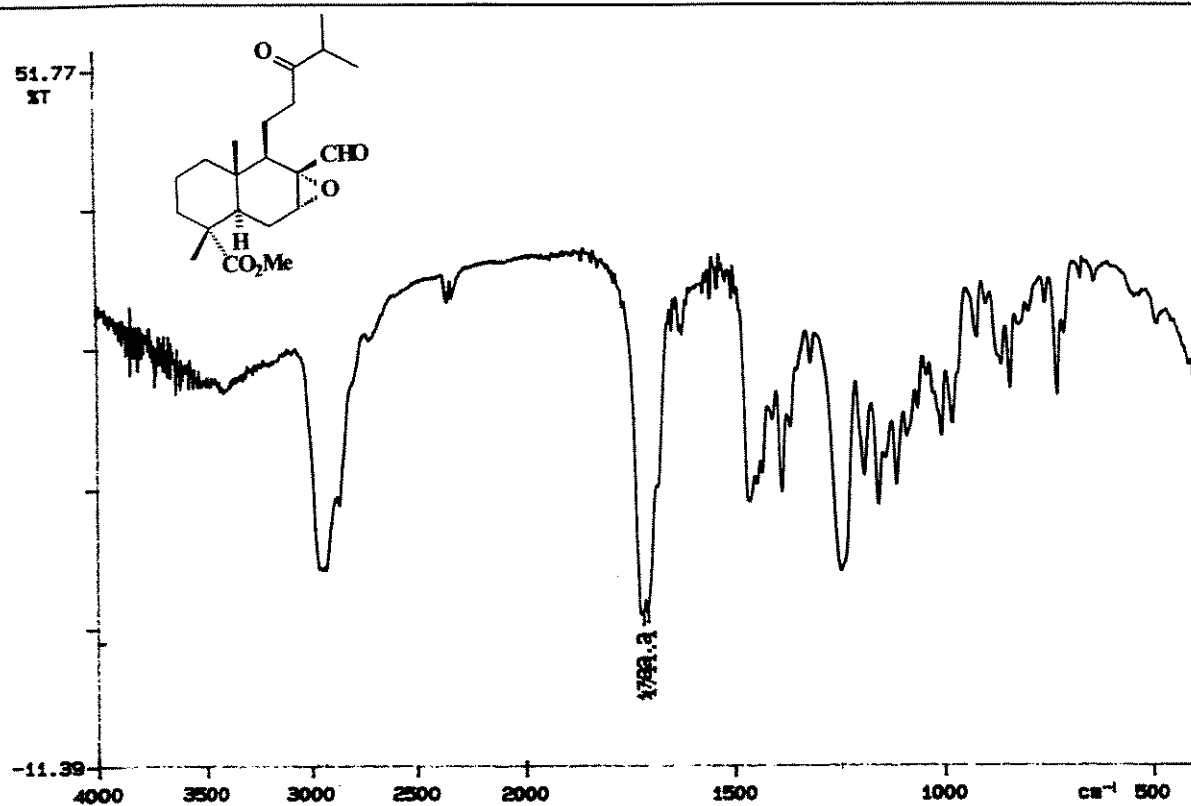


E 17: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 50.

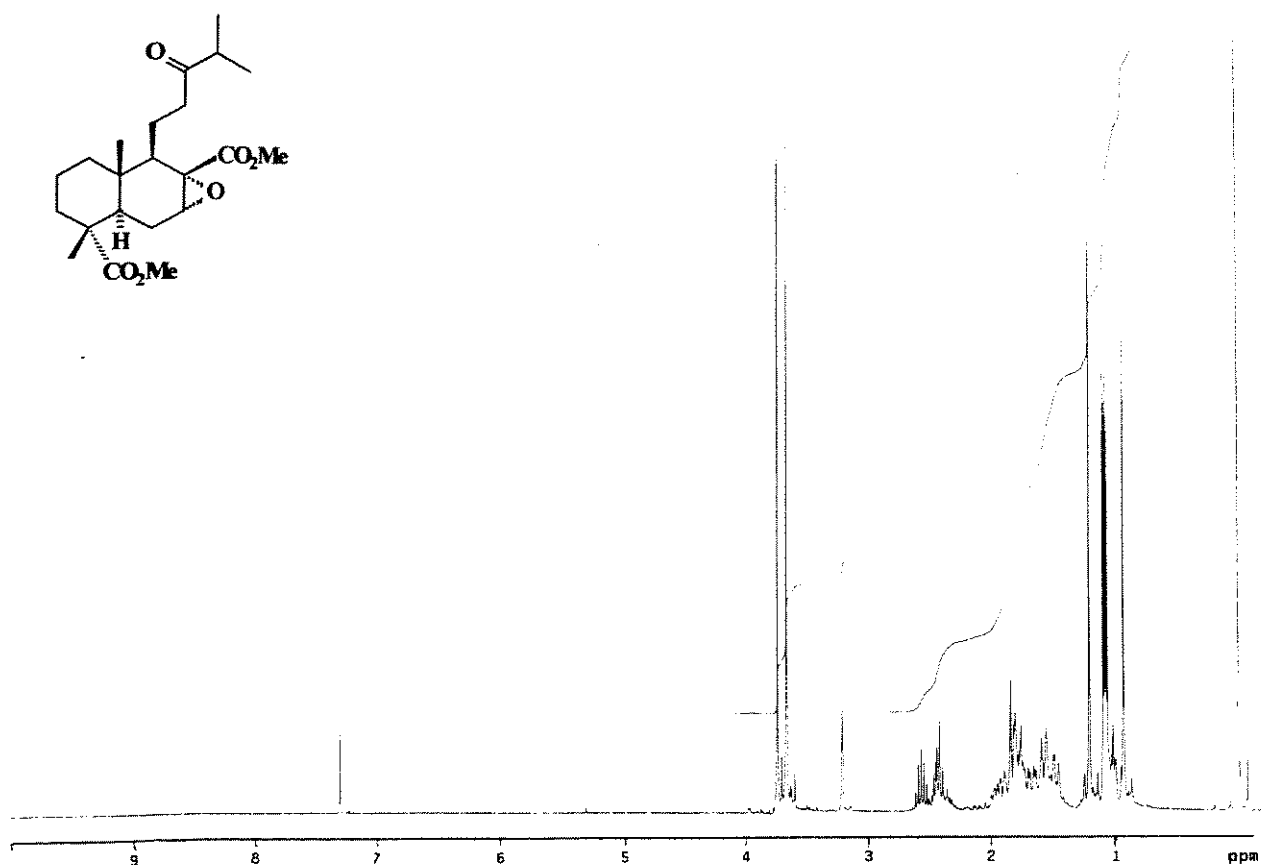


E 18: Expansão do espectro E 17 do composto 50.

ESPECTROS

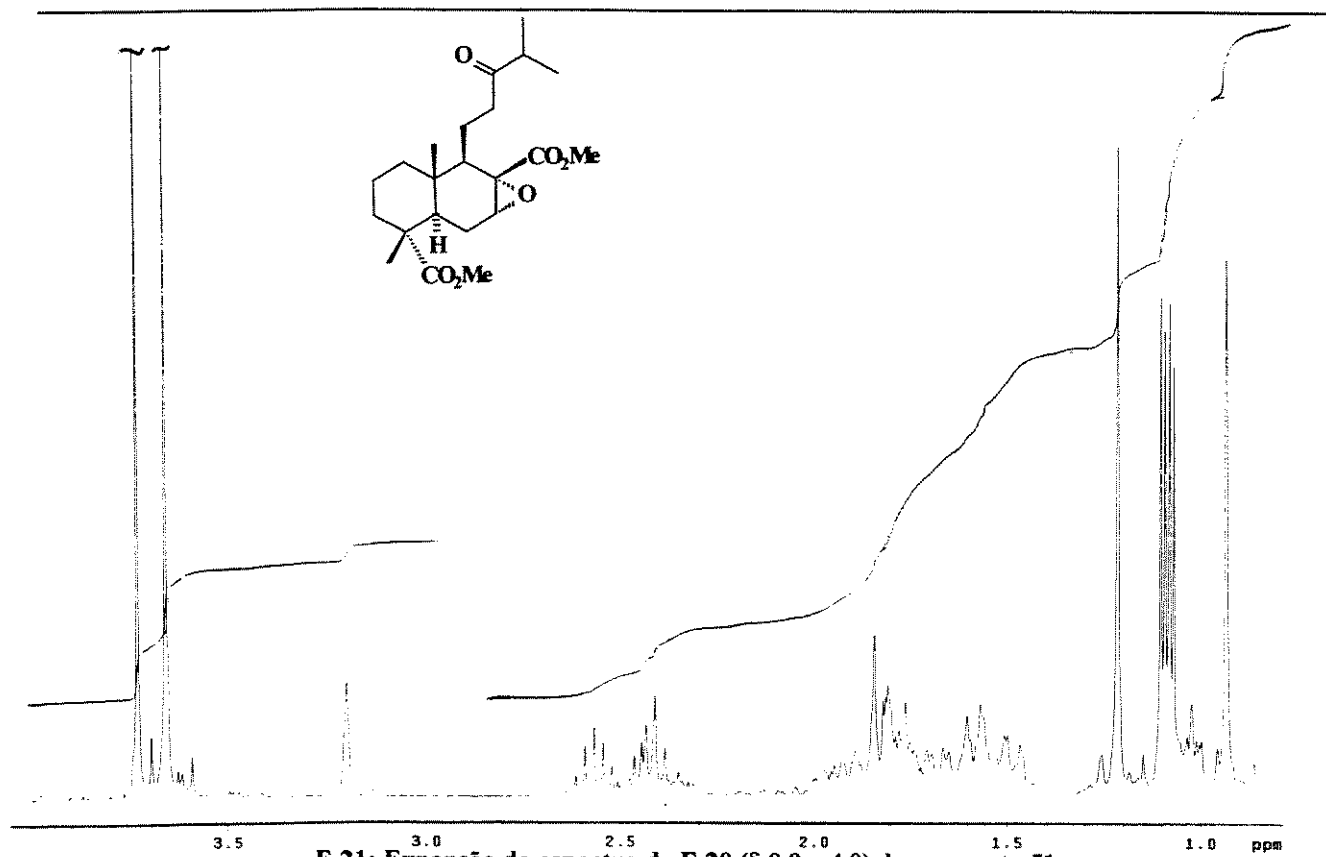


E 19: Espectro de IV (filme) do composto 50.

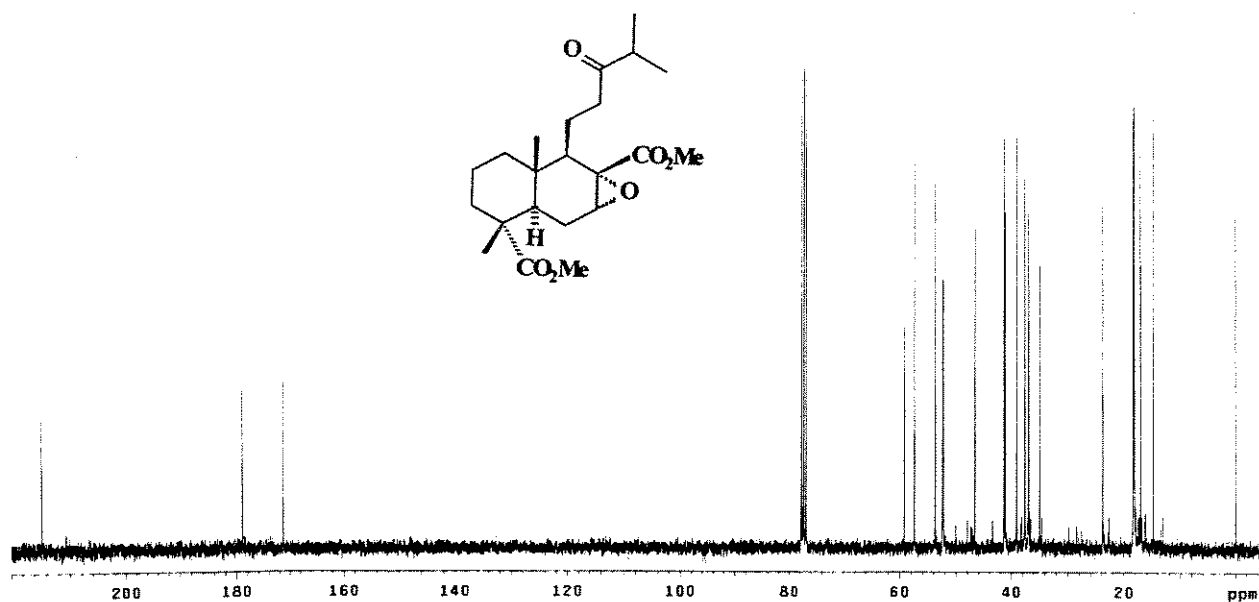


E 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 51.

ESPECTROS

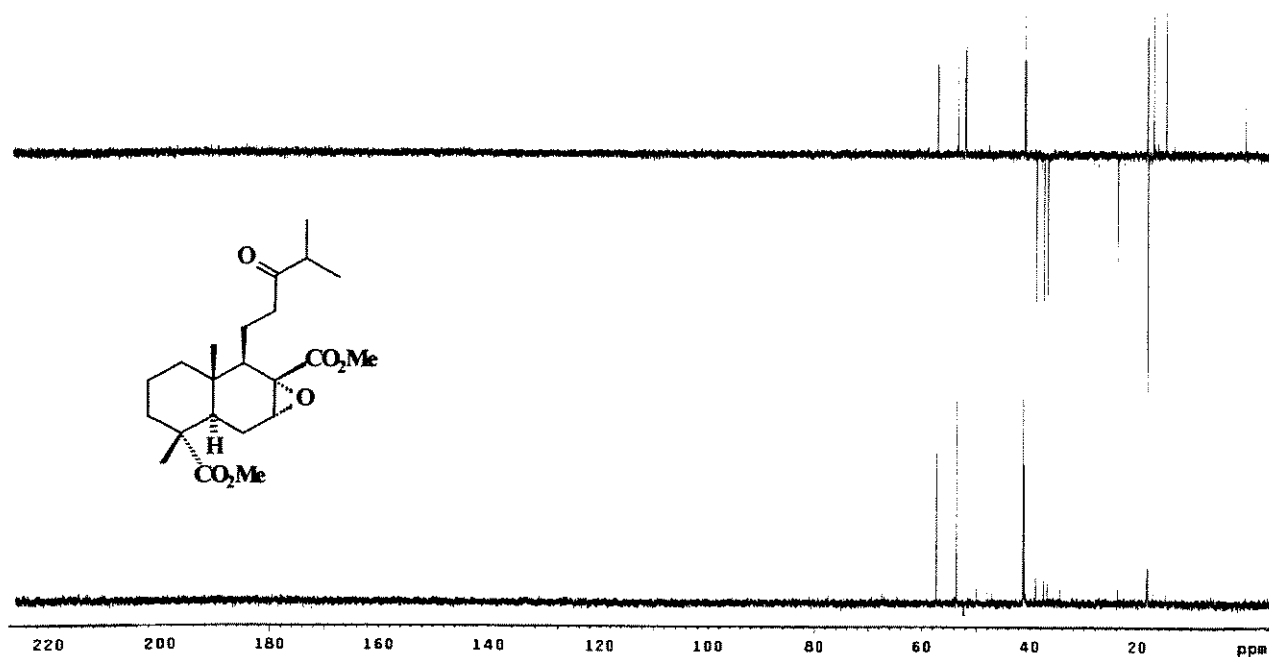


E 21: Expansão do espectro de E 20 (δ 0,9 a 4,0) do composto 51.

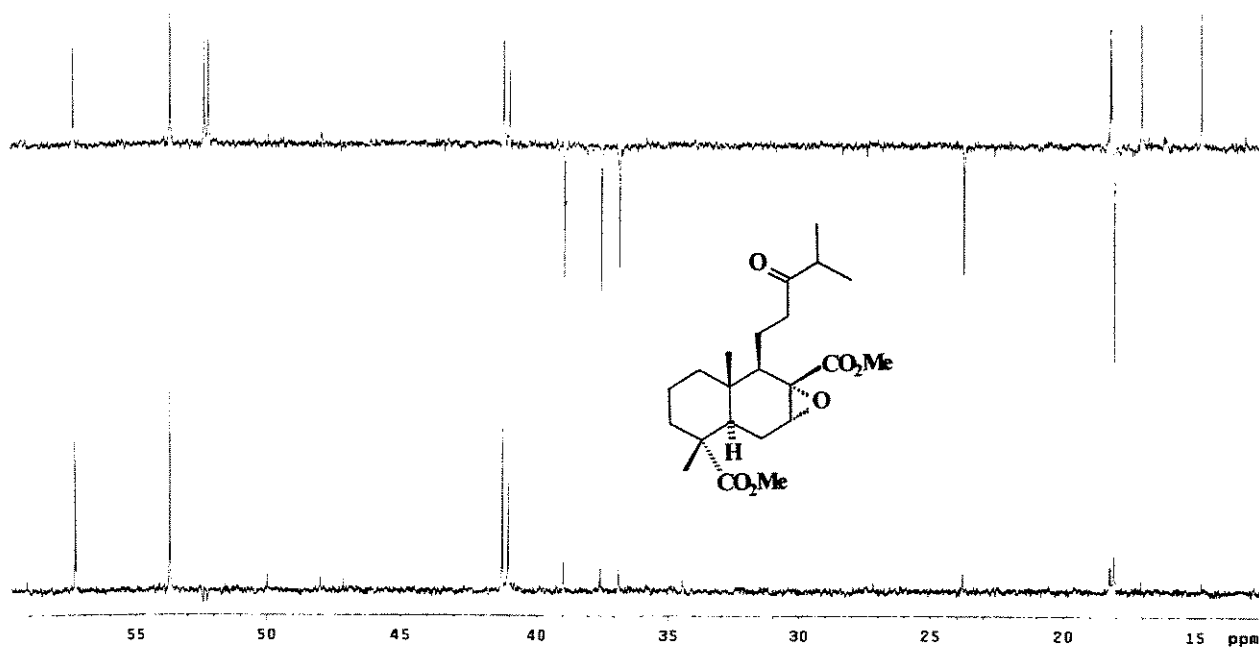


E 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 51.

ESPECTROS

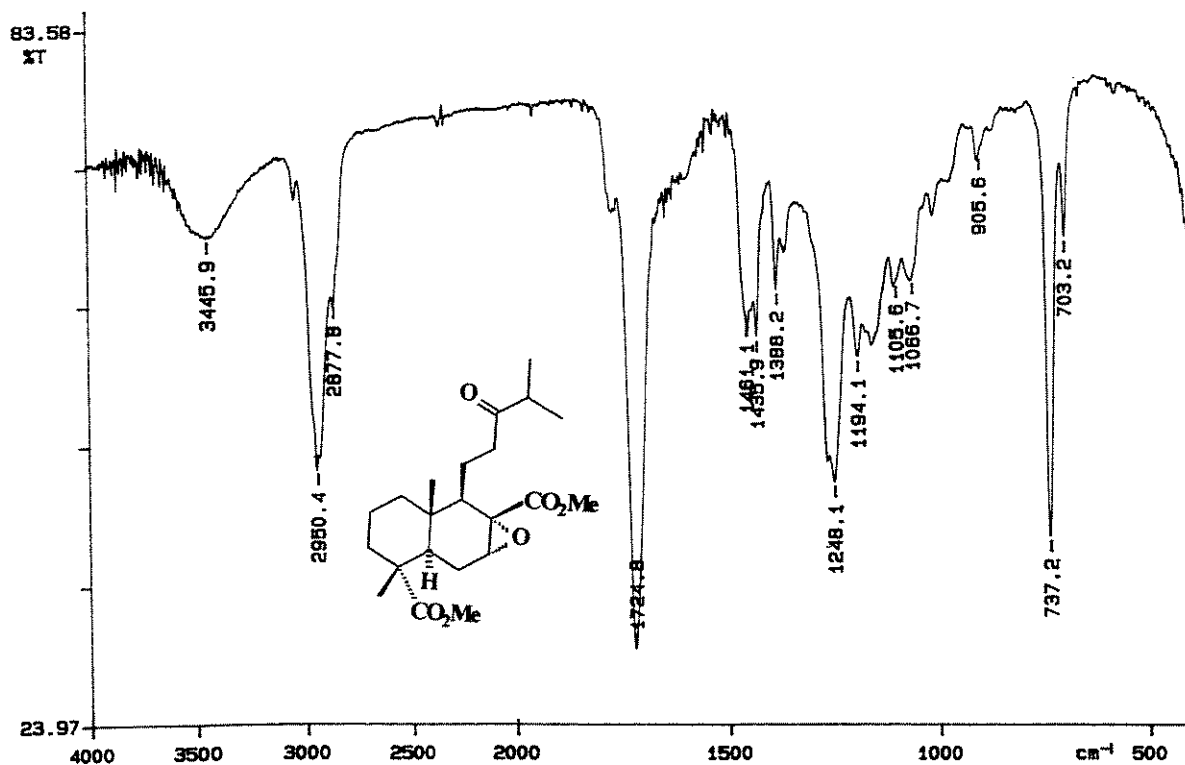


E 23: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 51.

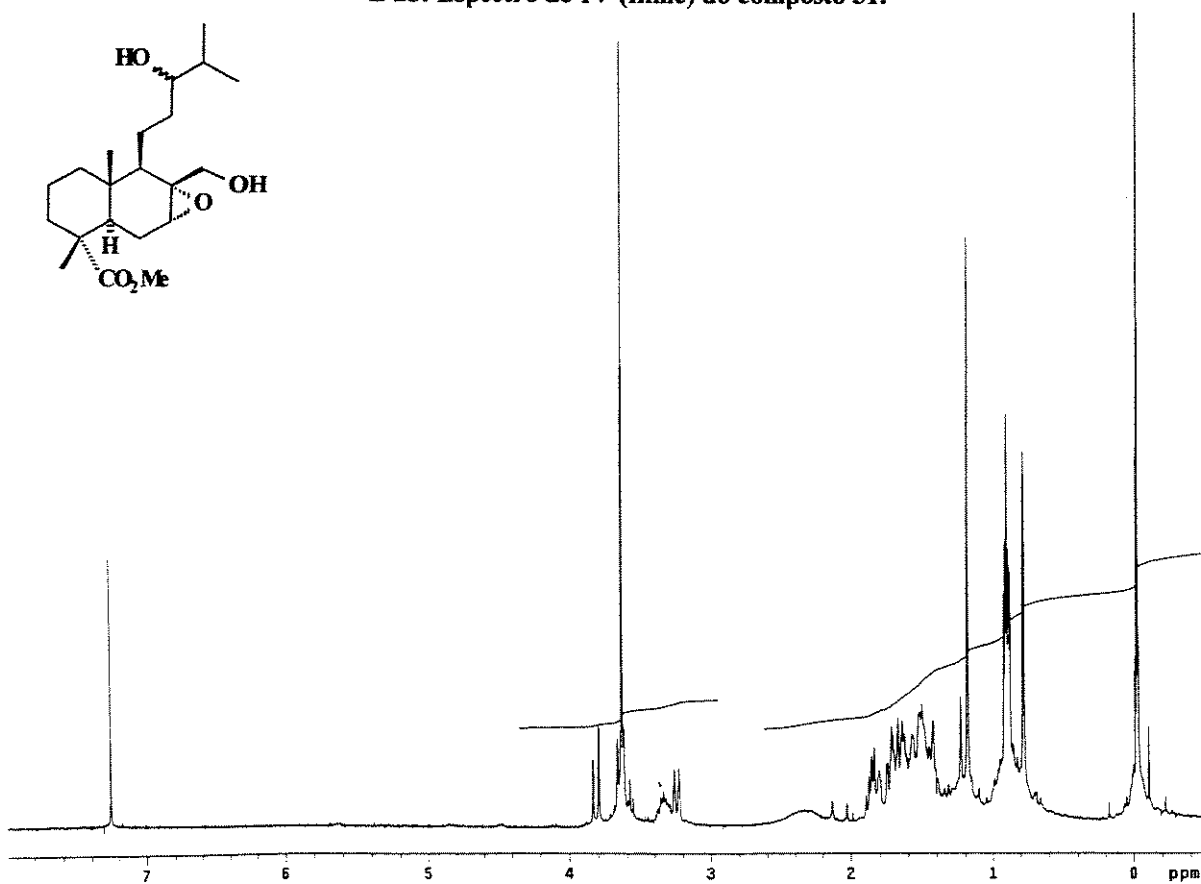


E 24: Expansão do espectro de E 13 (δ 15 a 58) do composto 51.

ESPECTROS

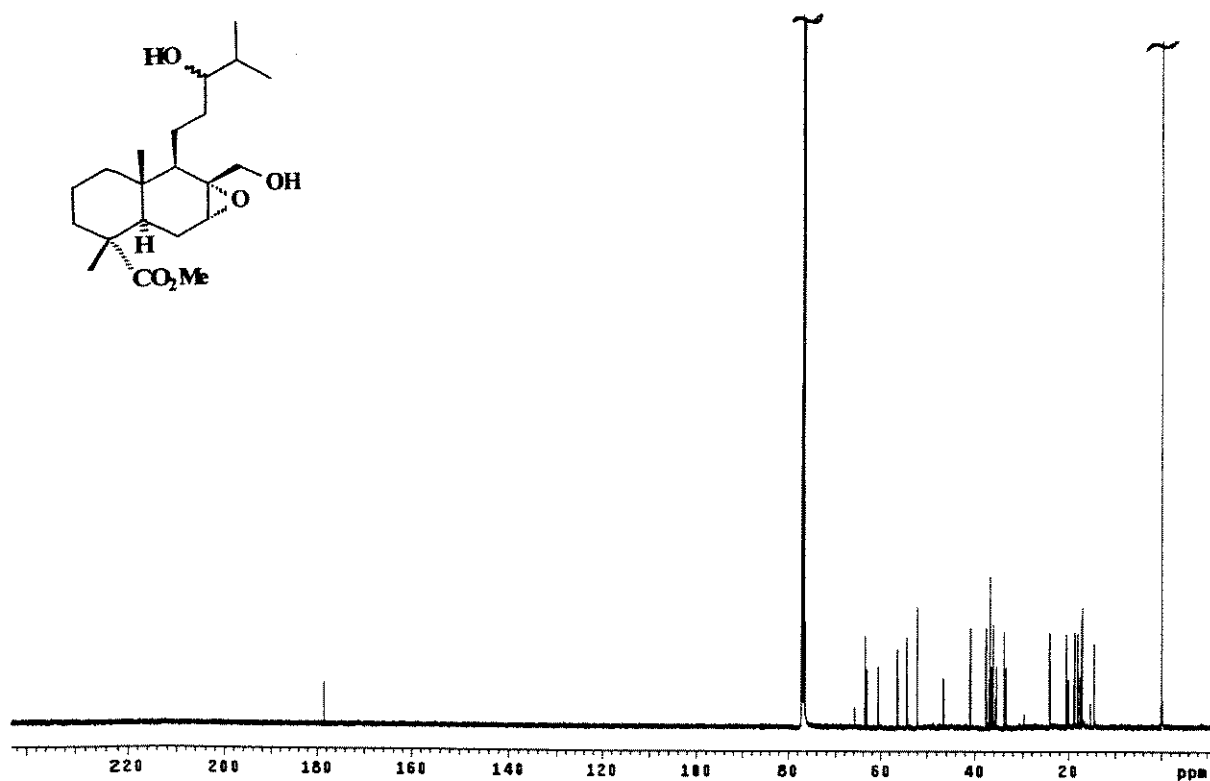


E 25: Espectro de IV (filme) do composto 51.

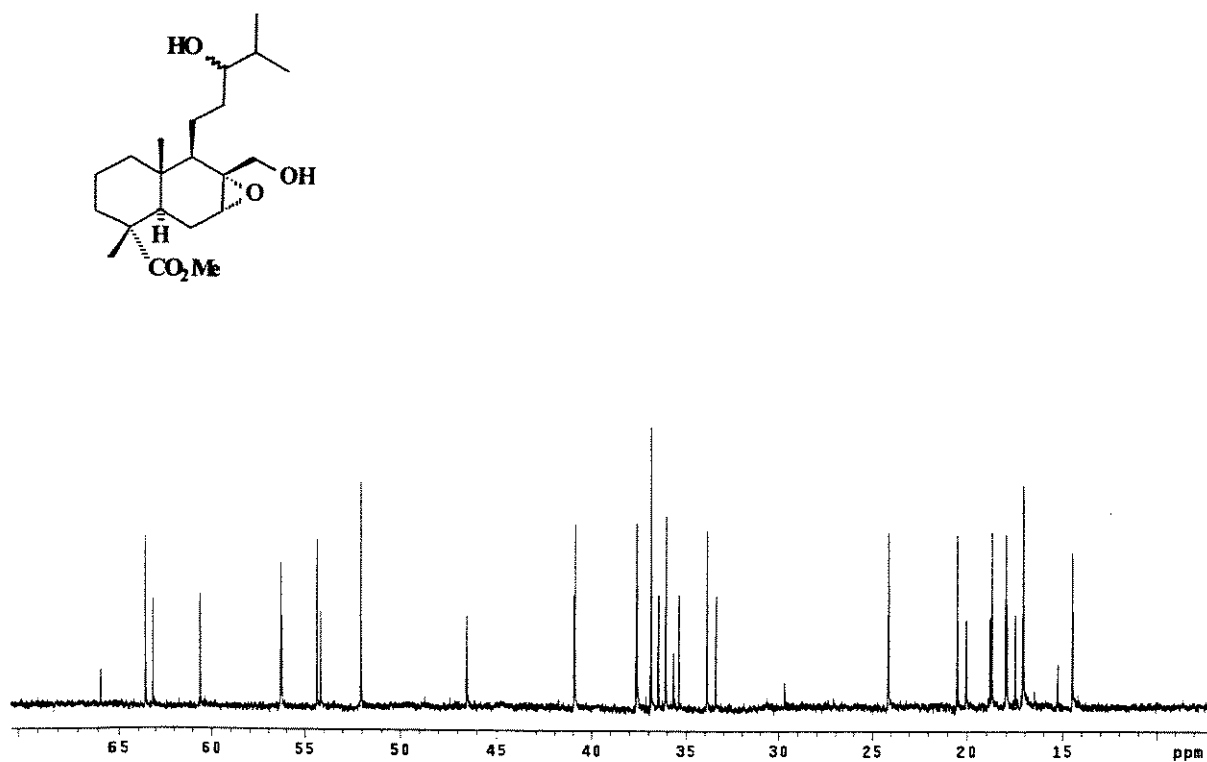


E 26: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 52.

ESPECTROS

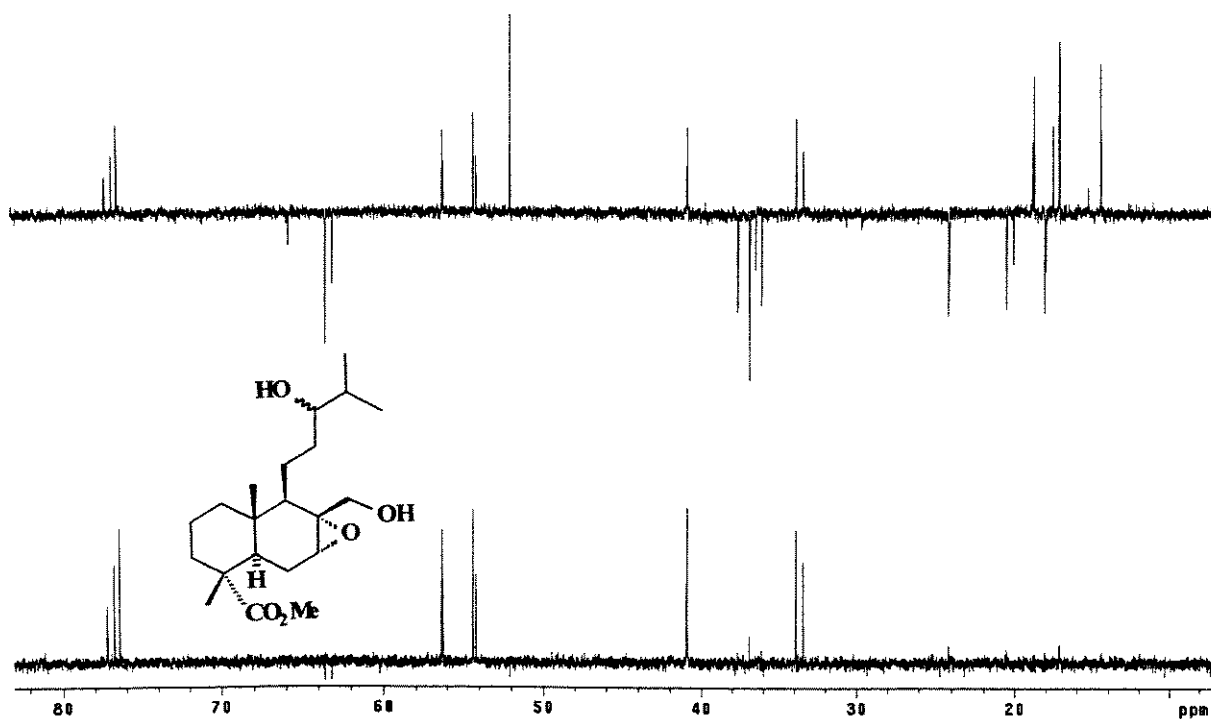


E 27: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 52.

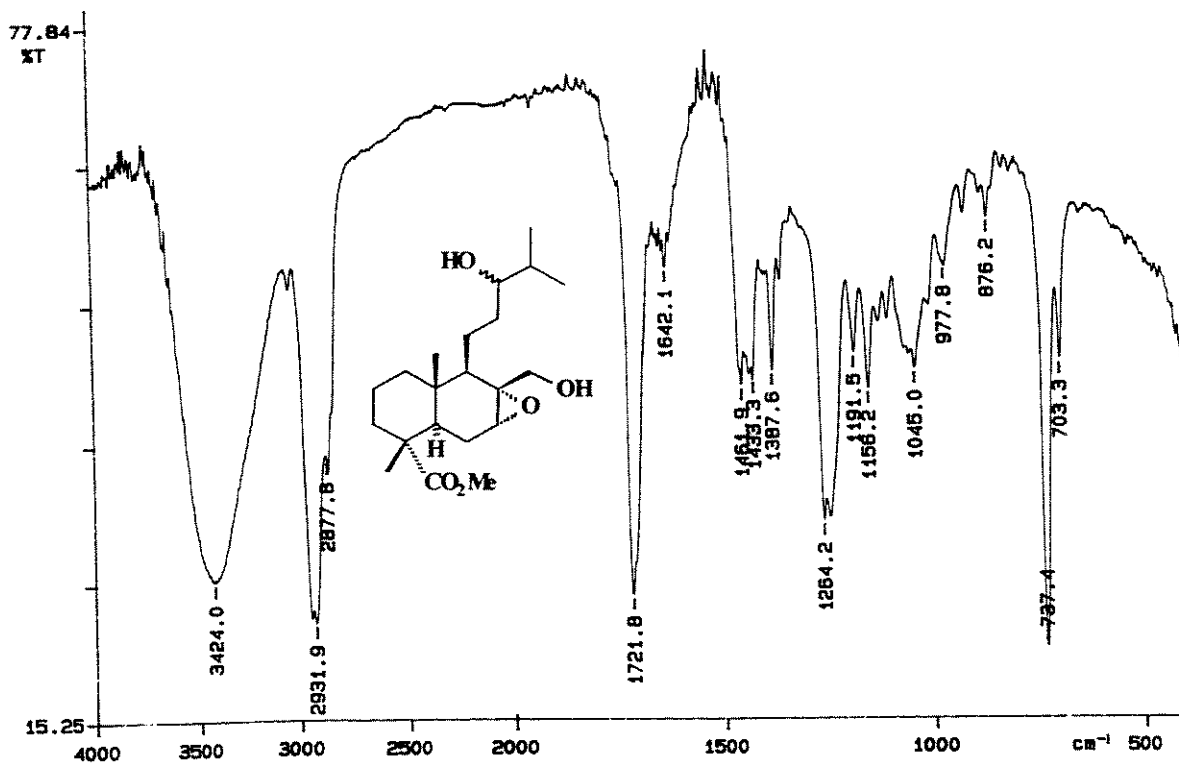


E 28: Expansão do espectro de E 27 (δ 14 a 65) do composto 52

ESPECTROS

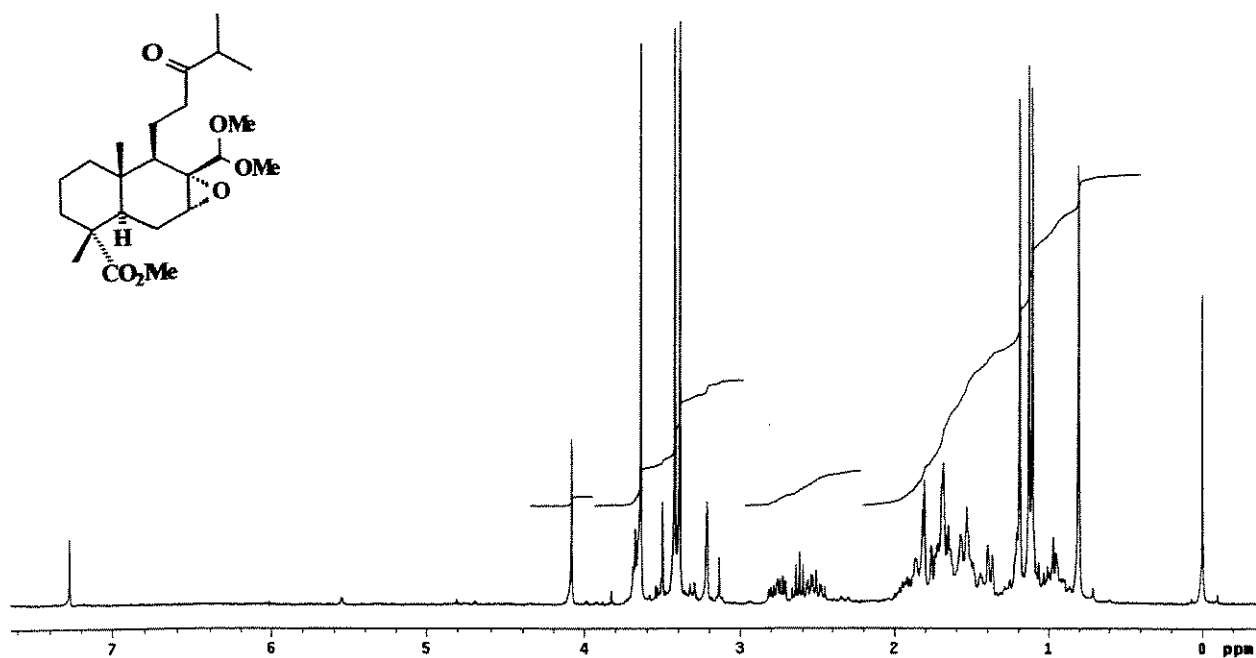


E 29: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 52.

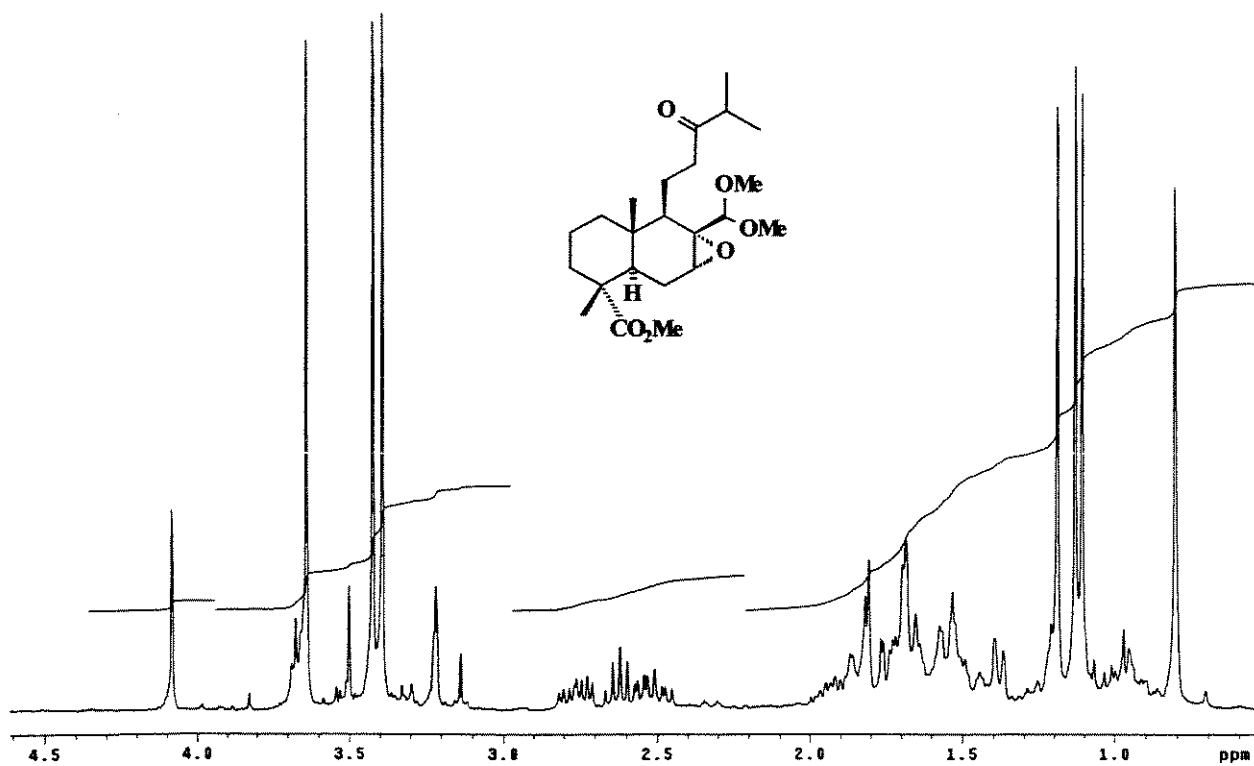


E 30: Espectro de IV (filme) do composto 52.

ESPECTROS

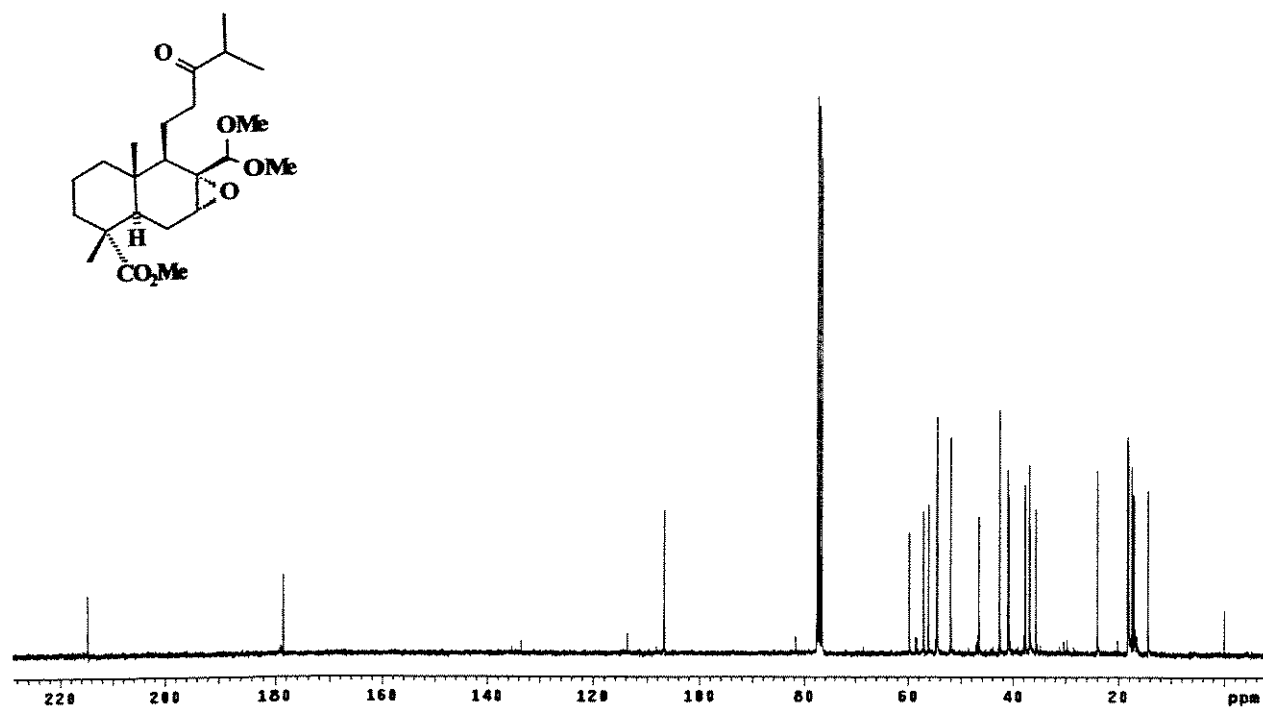


E 31: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 54

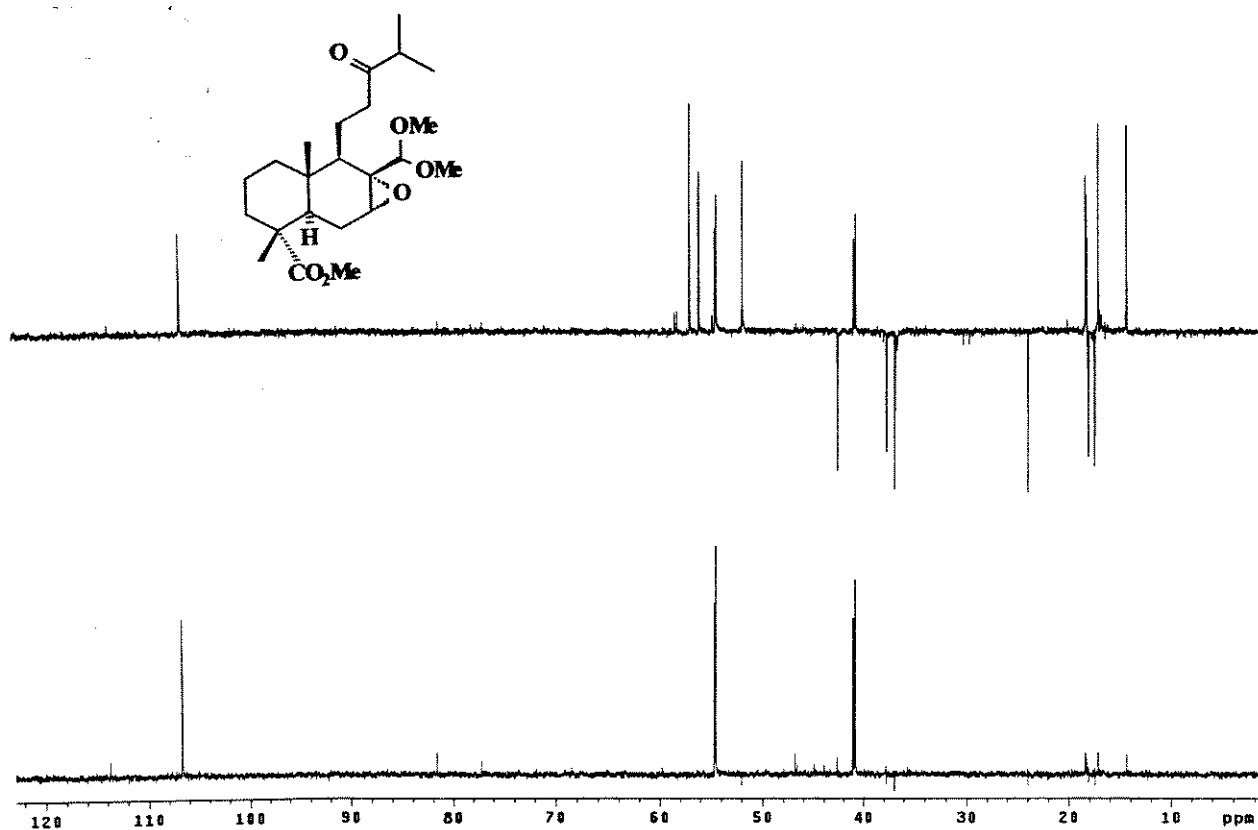


E 32: Expansão do espectro de E 31 (δ 0,5 a 4,5) do composto 54.

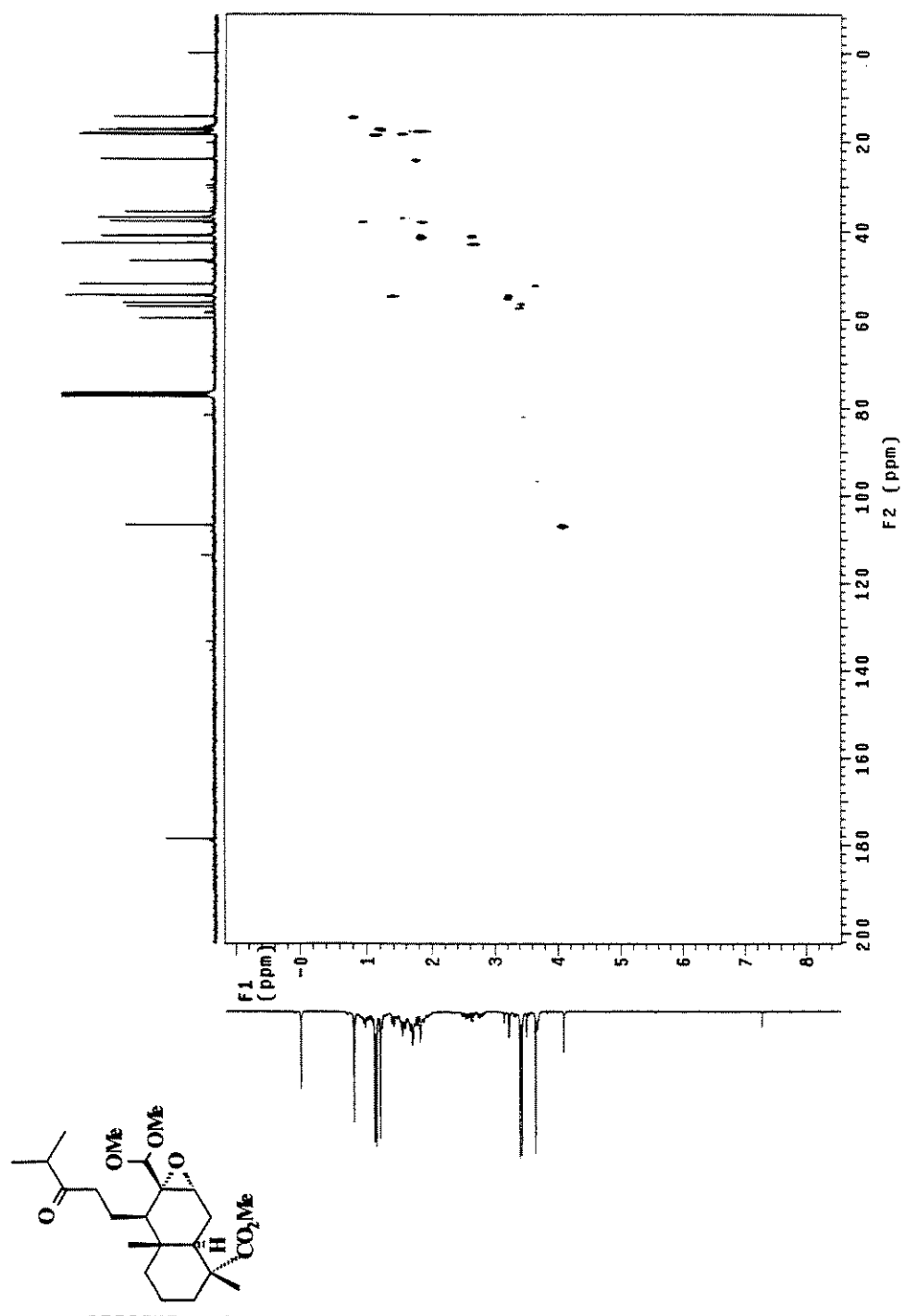
ESPECTROS



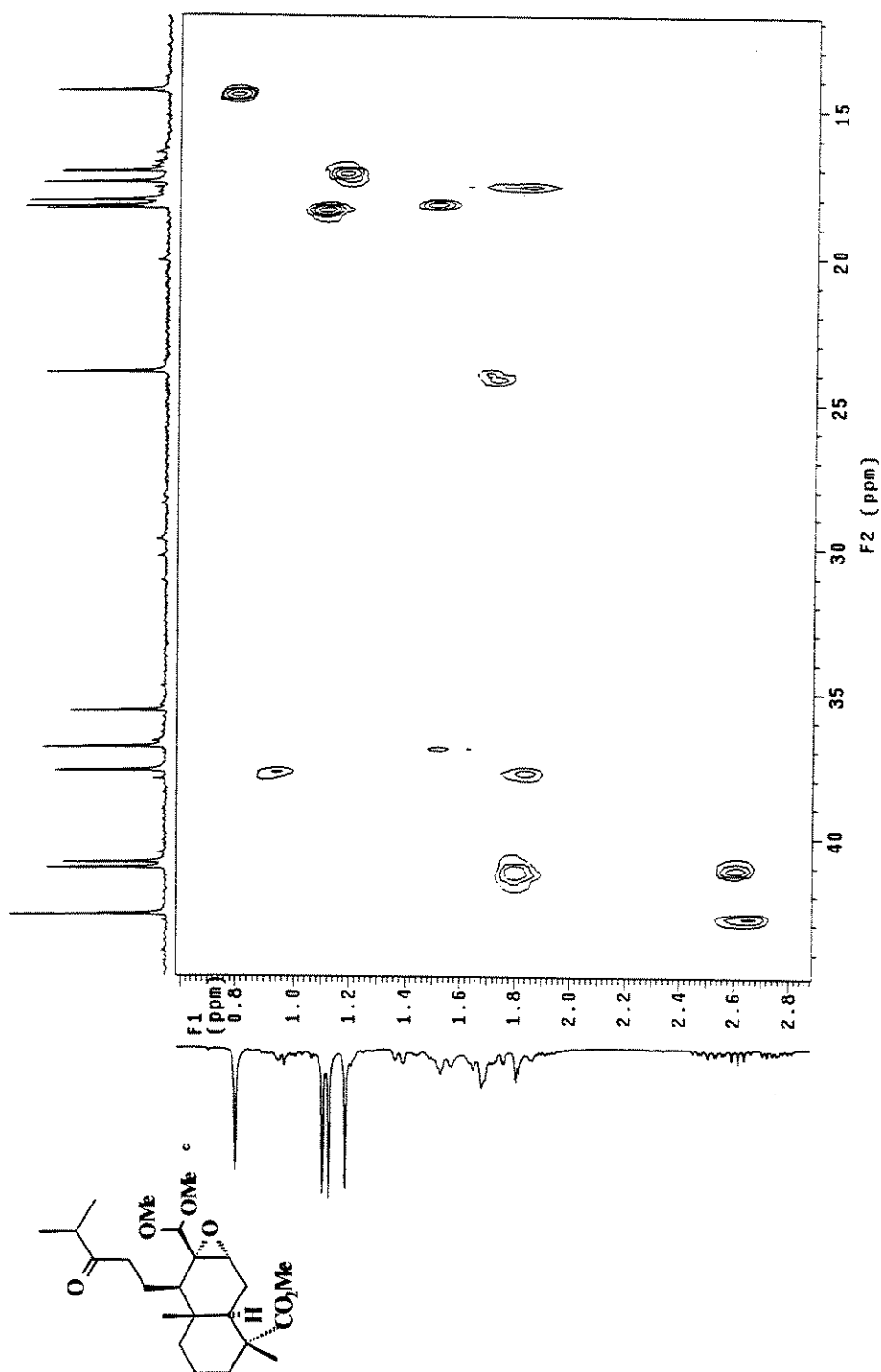
E 33: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 54.



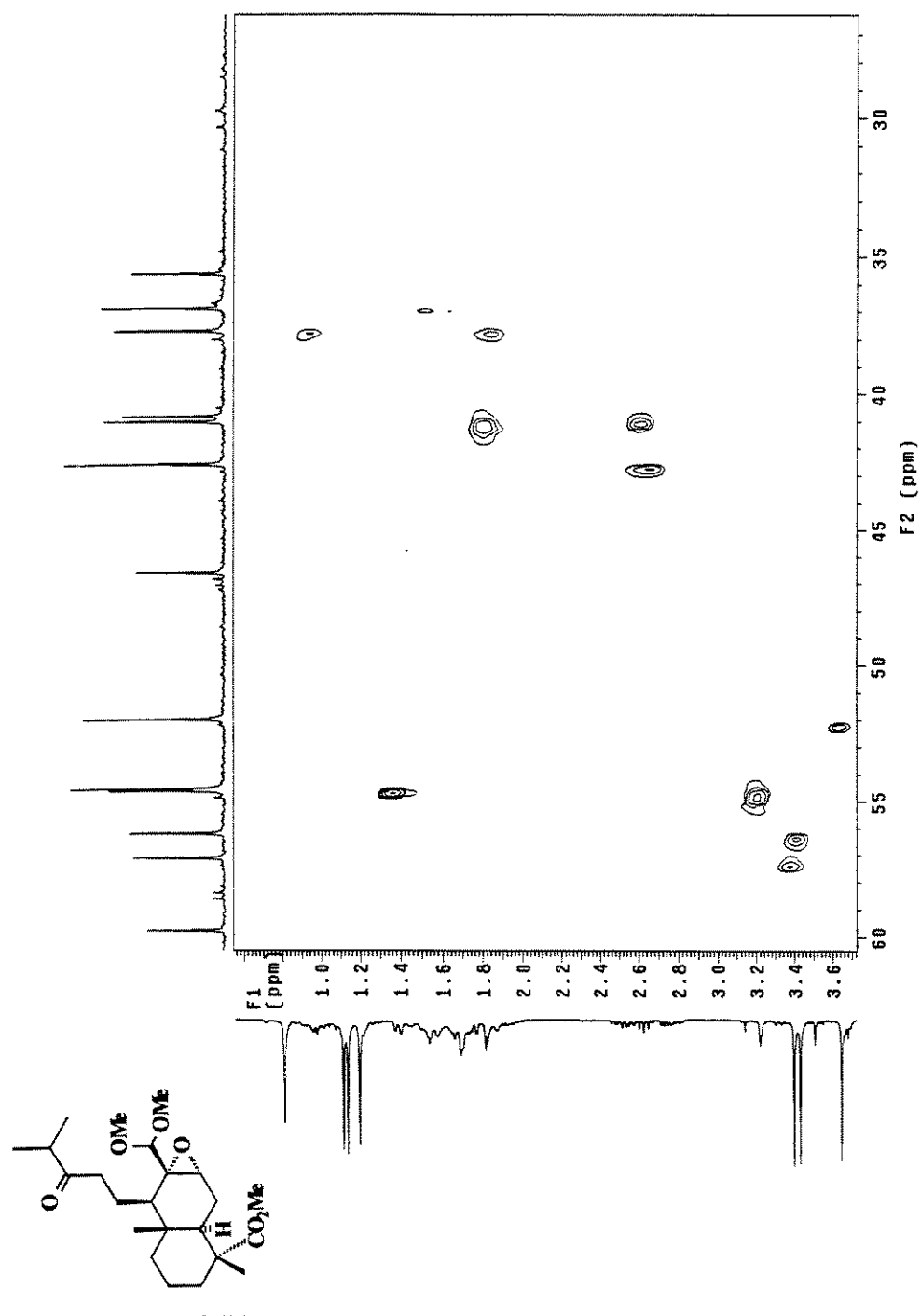
E 34: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 54.



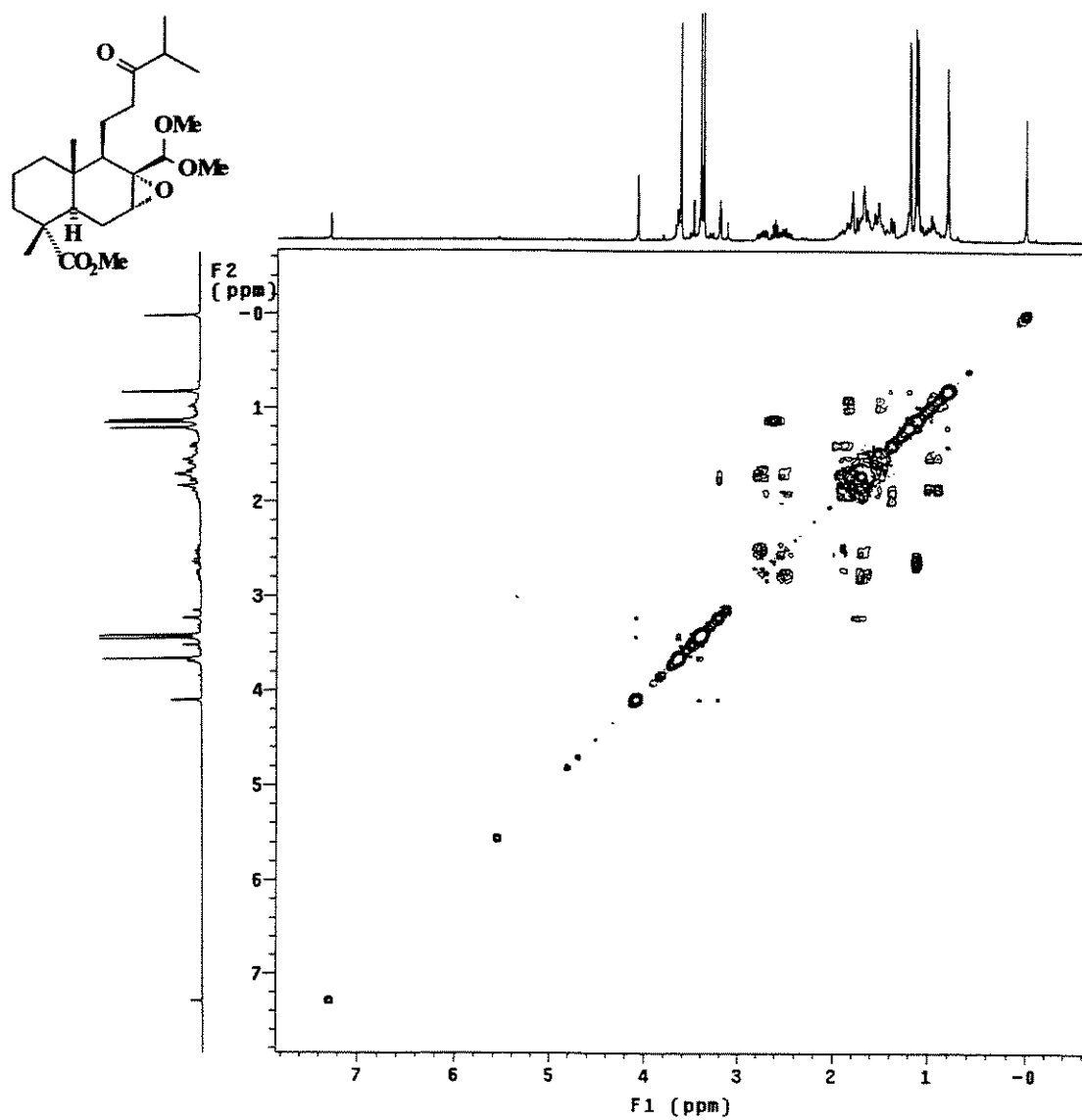
E 35: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 54.



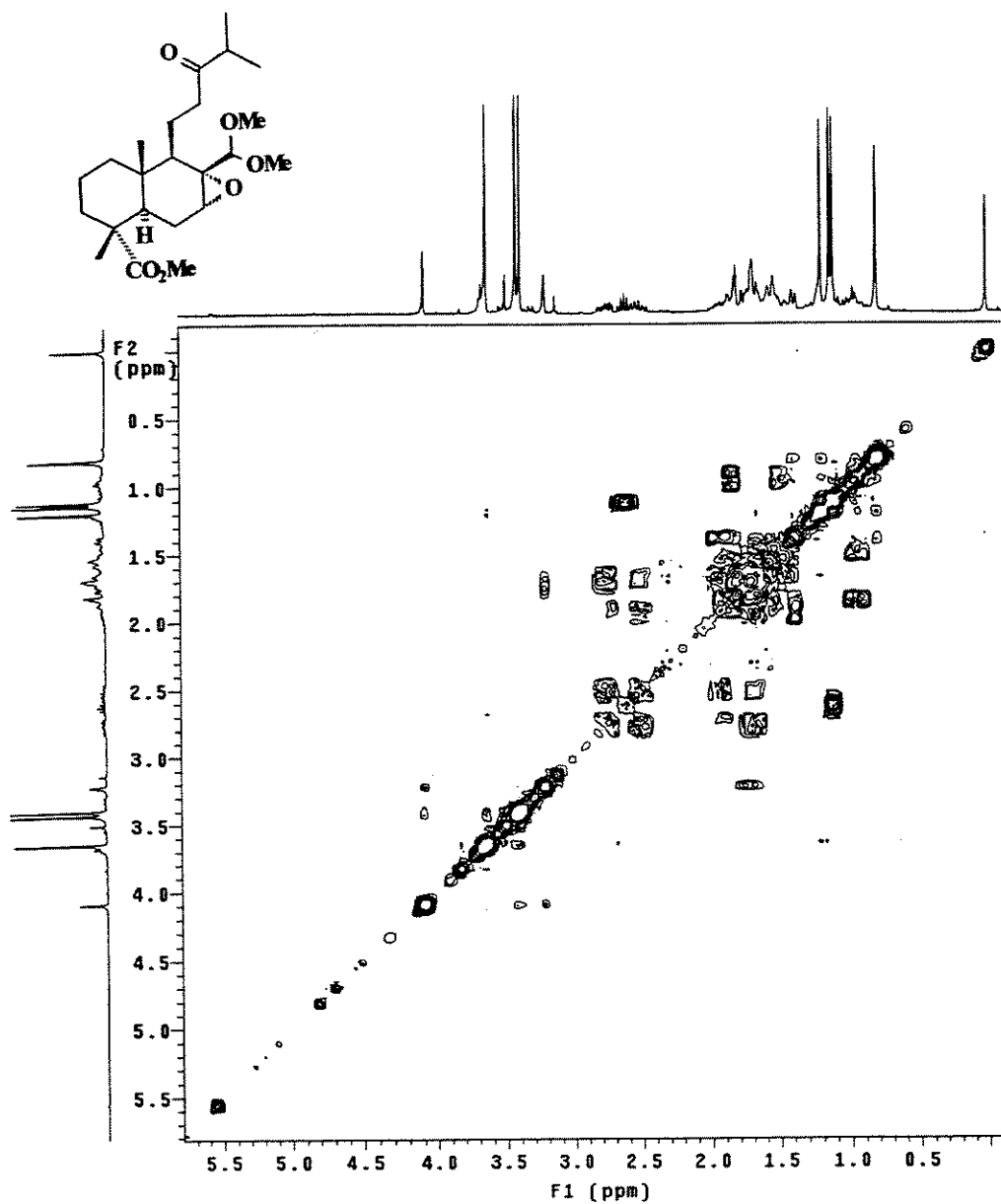
E 36: Expansão do espectro E 35 do composto 54



E 37: Expansão do espectro E 35 do composto 54.

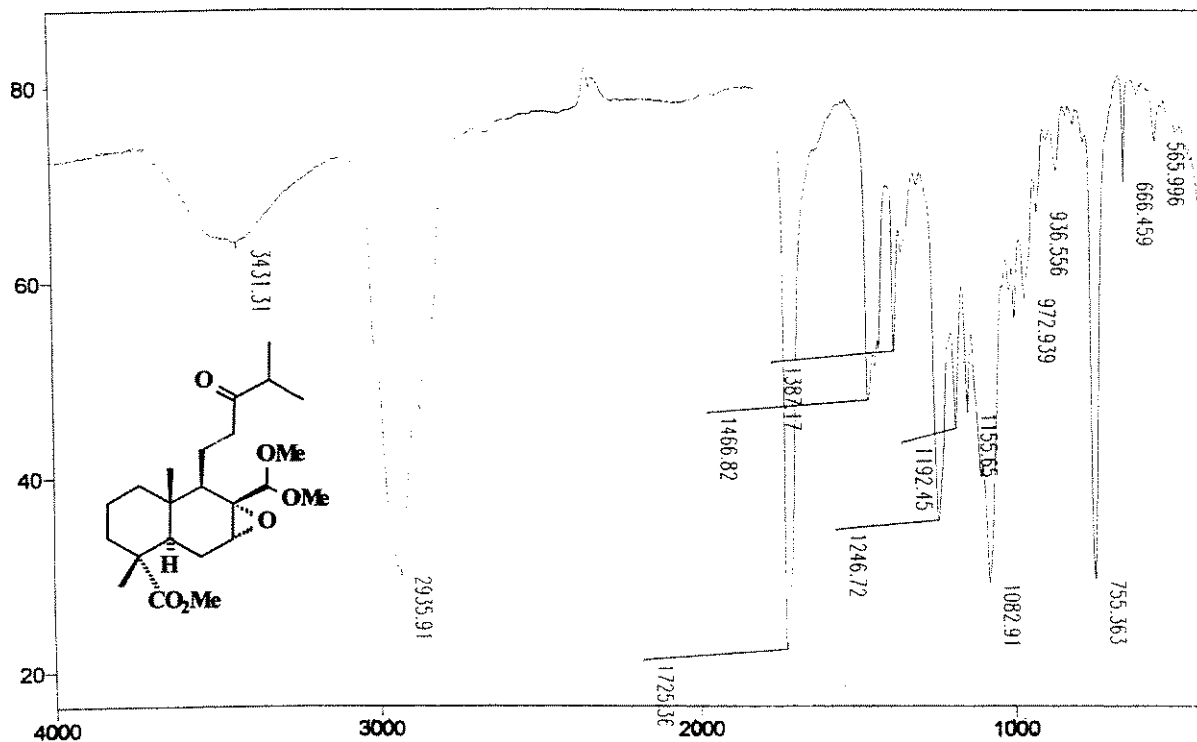


E 38: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 54.

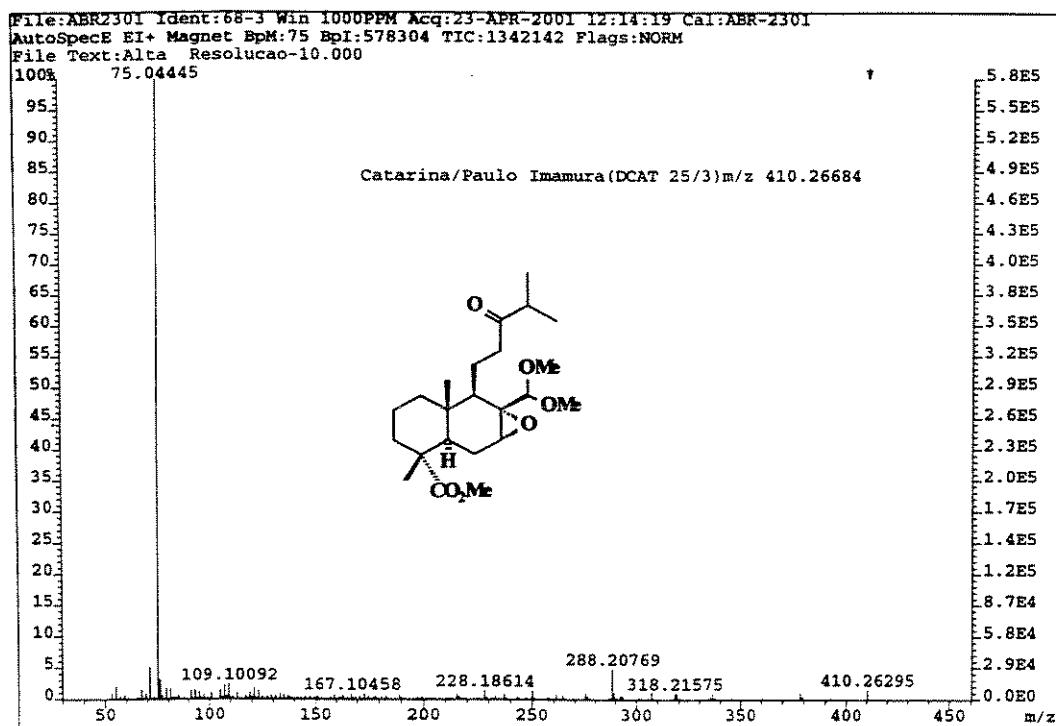


E 39: Expansão do espectro E 38 do composto 54.

ESPECTROS

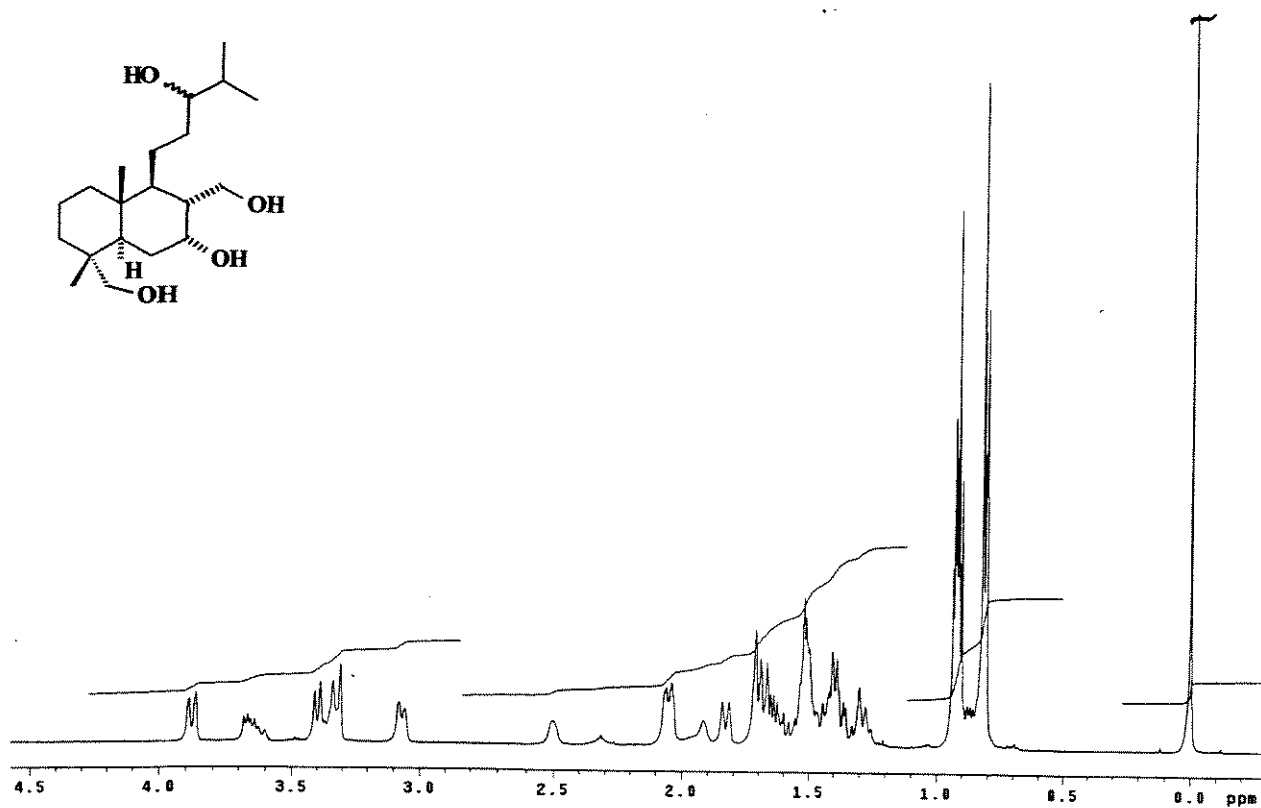


E 40: Espectro de IV (KBr) do composto 54.

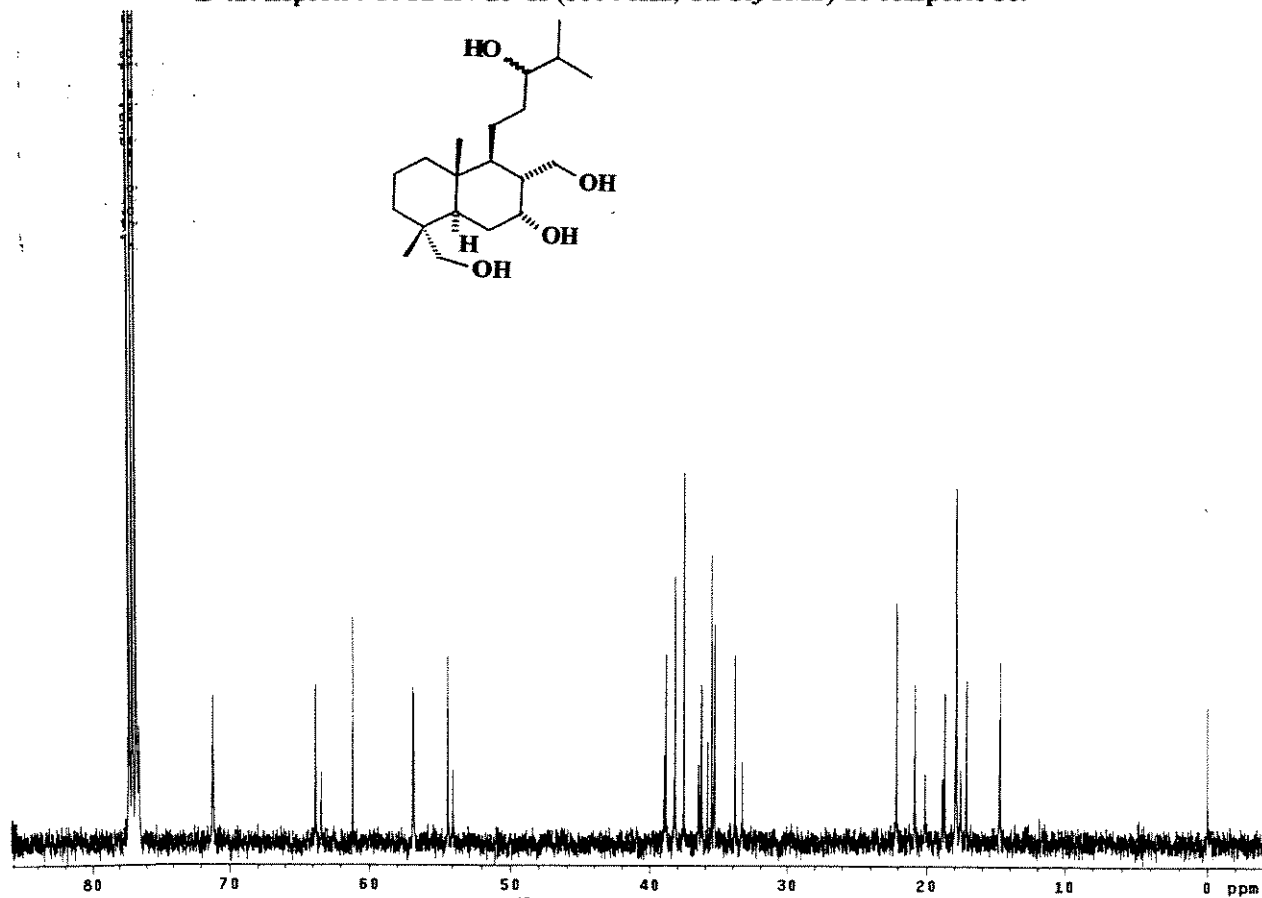


E 41: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 54.

ESPECTROS

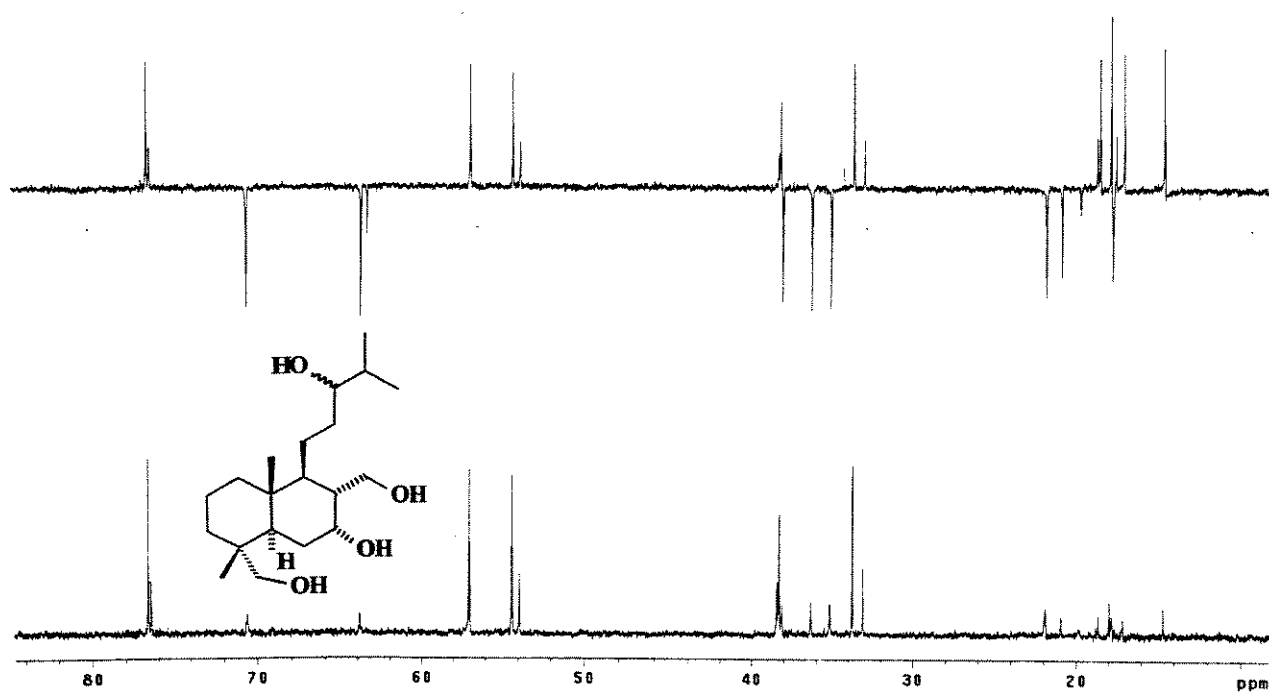


E 42: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 56.

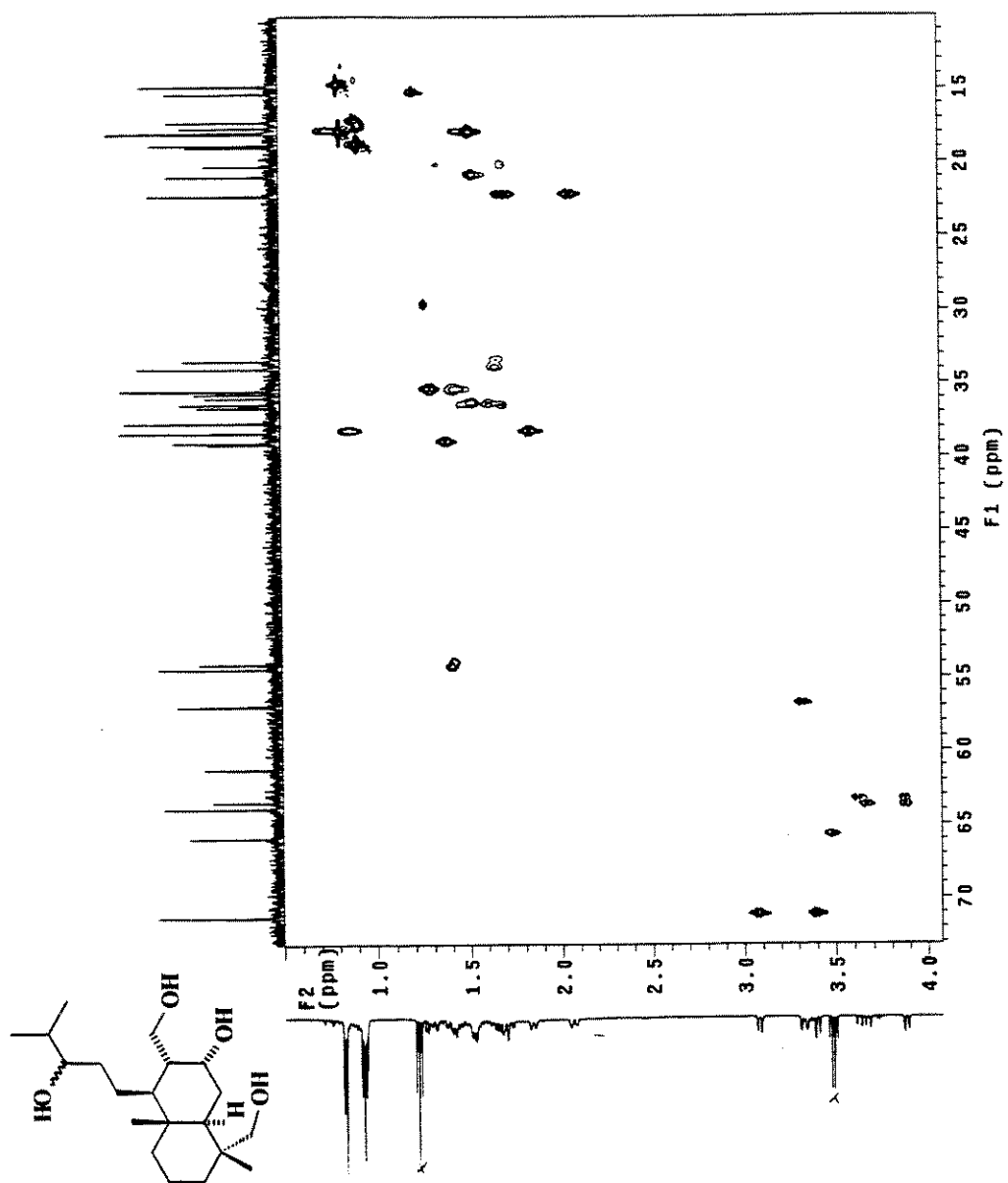


E 43: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 56.

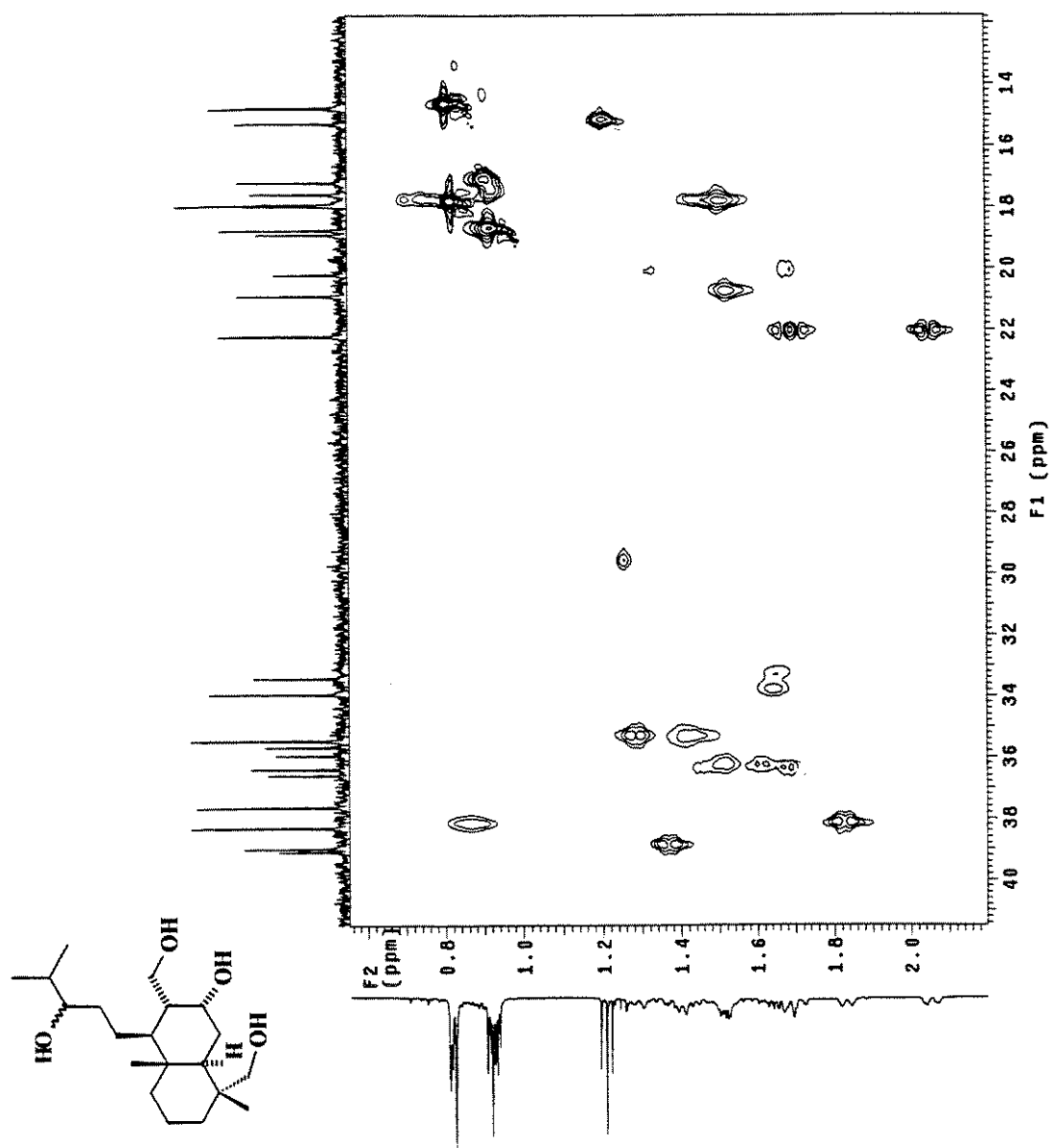
ESPECTROS



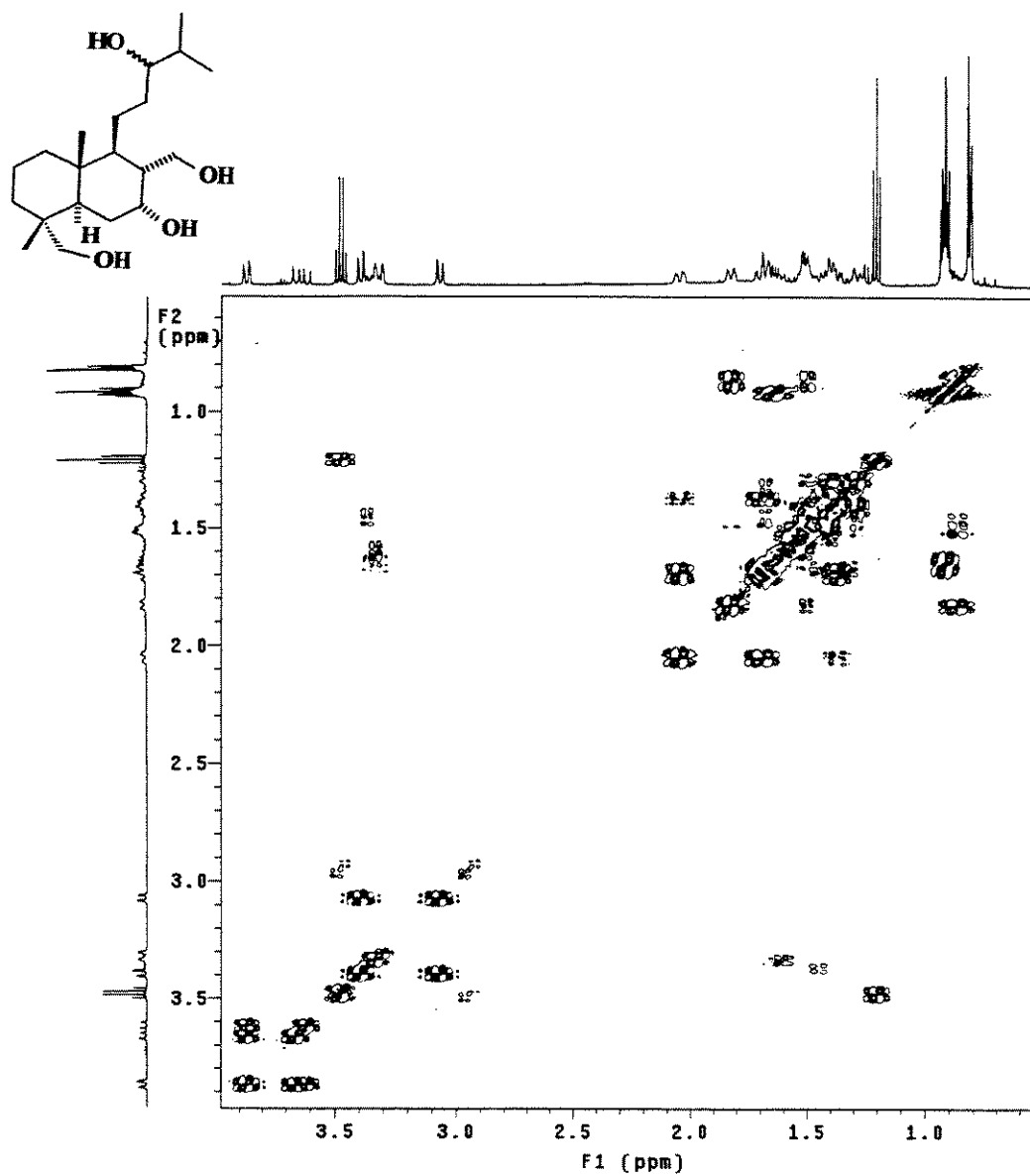
E 44: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 56.



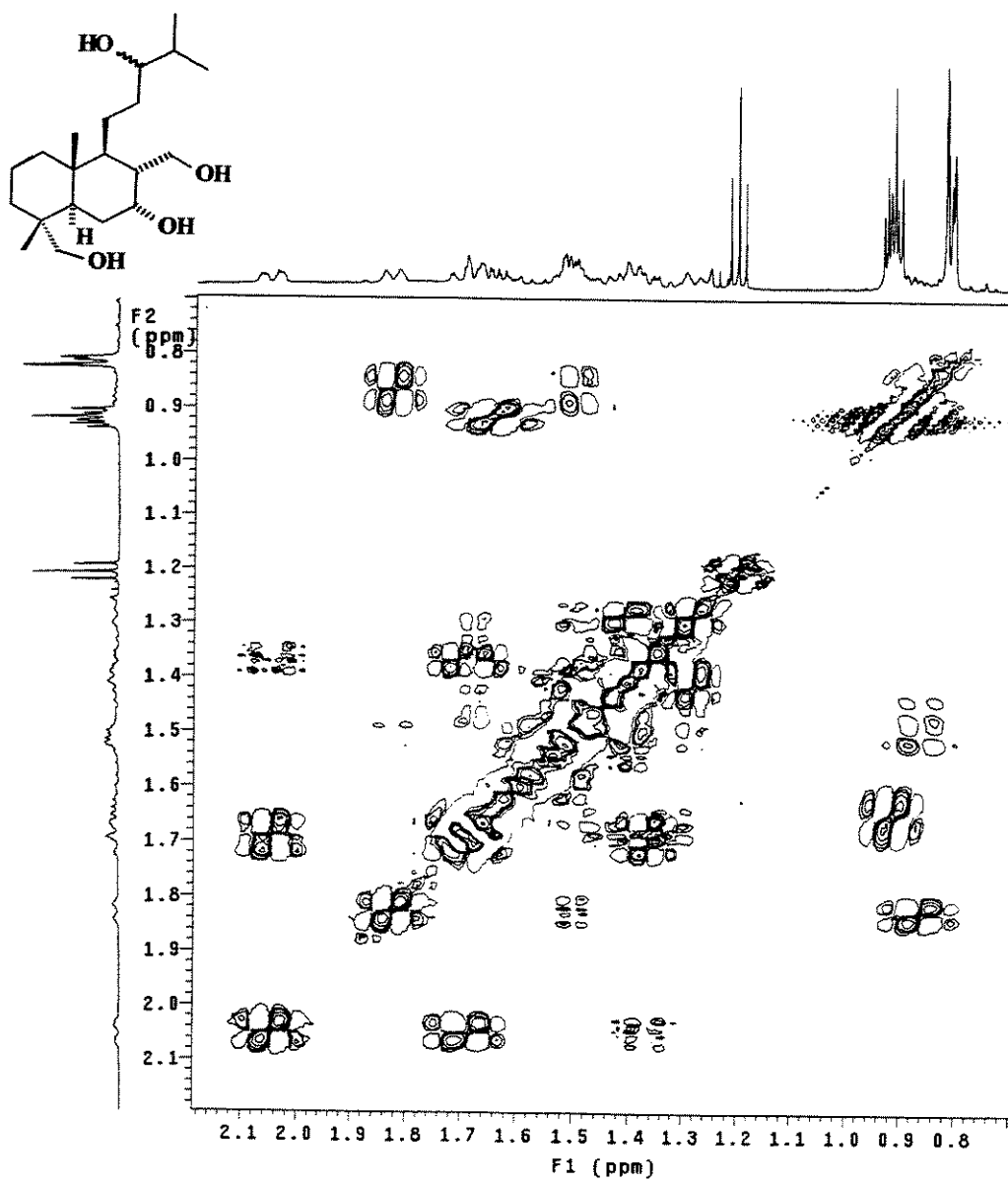
E 45: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do composto 56.



E 46: Expansão do espectro E 45 do composto 56.

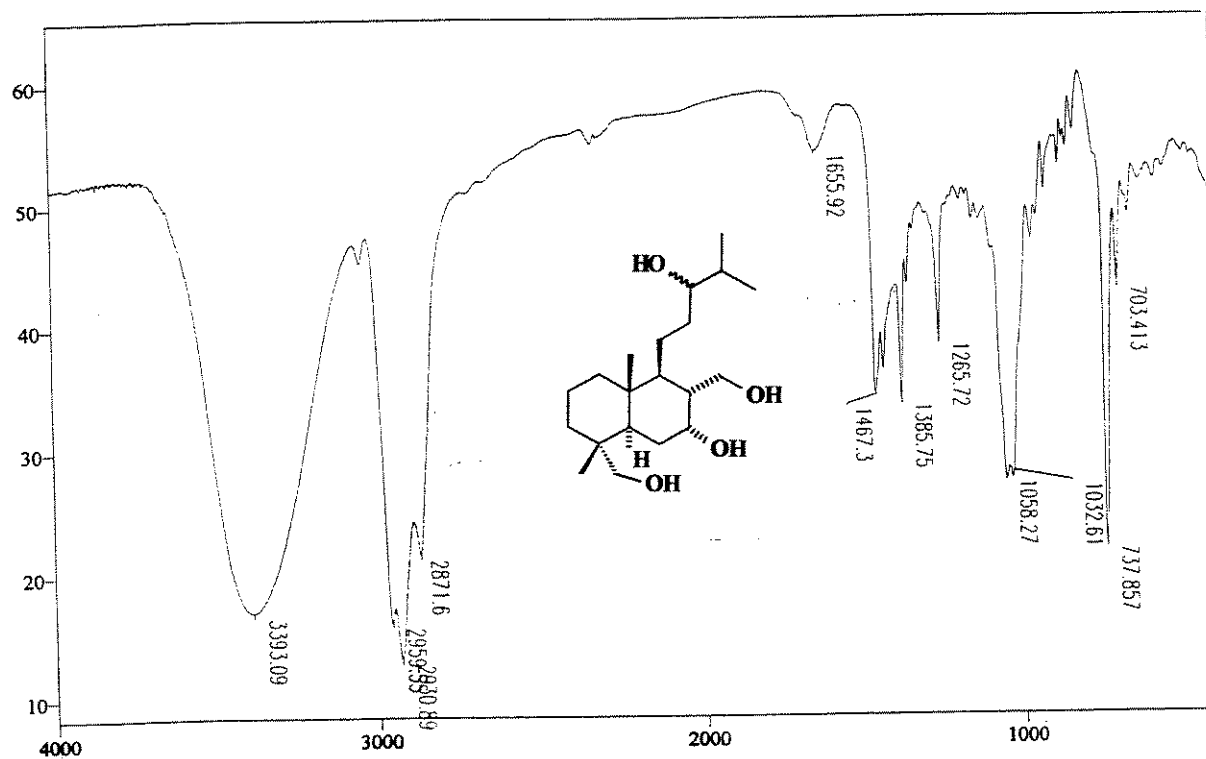


E 47: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 56.

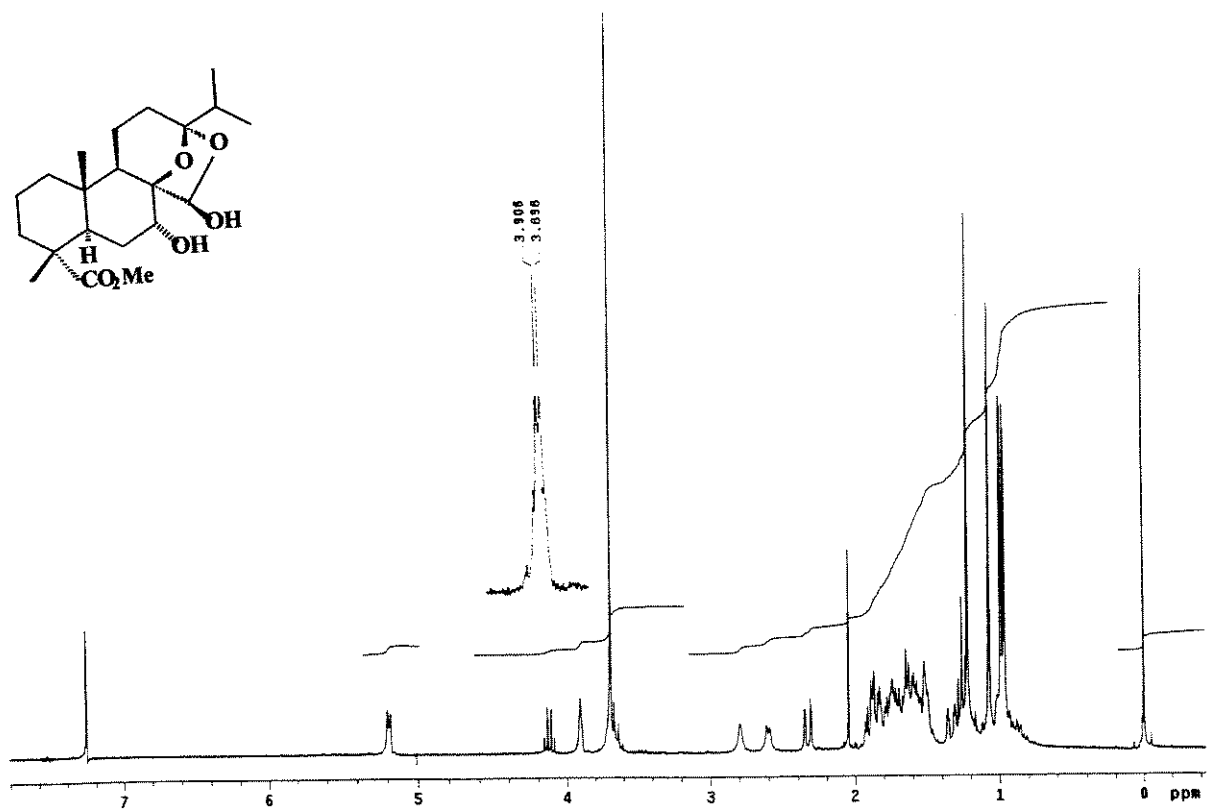


E 48: Expansão do espectro E 47 do composto 56.

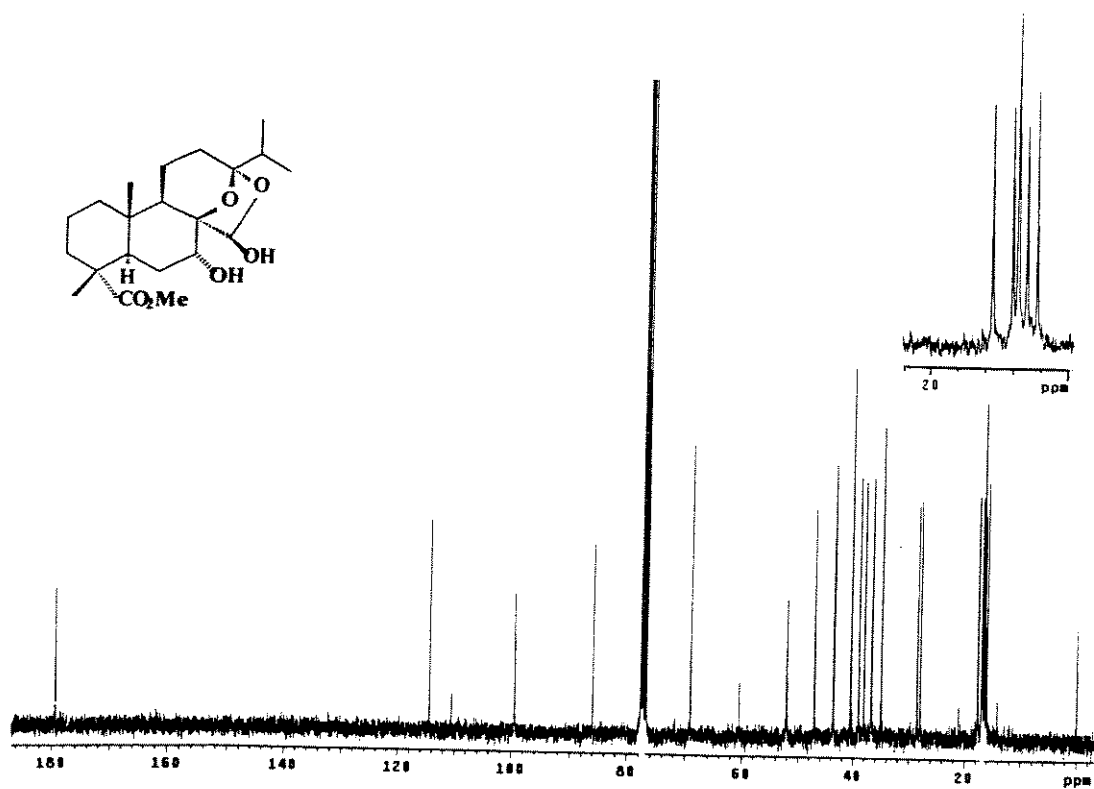
ESPECTROS



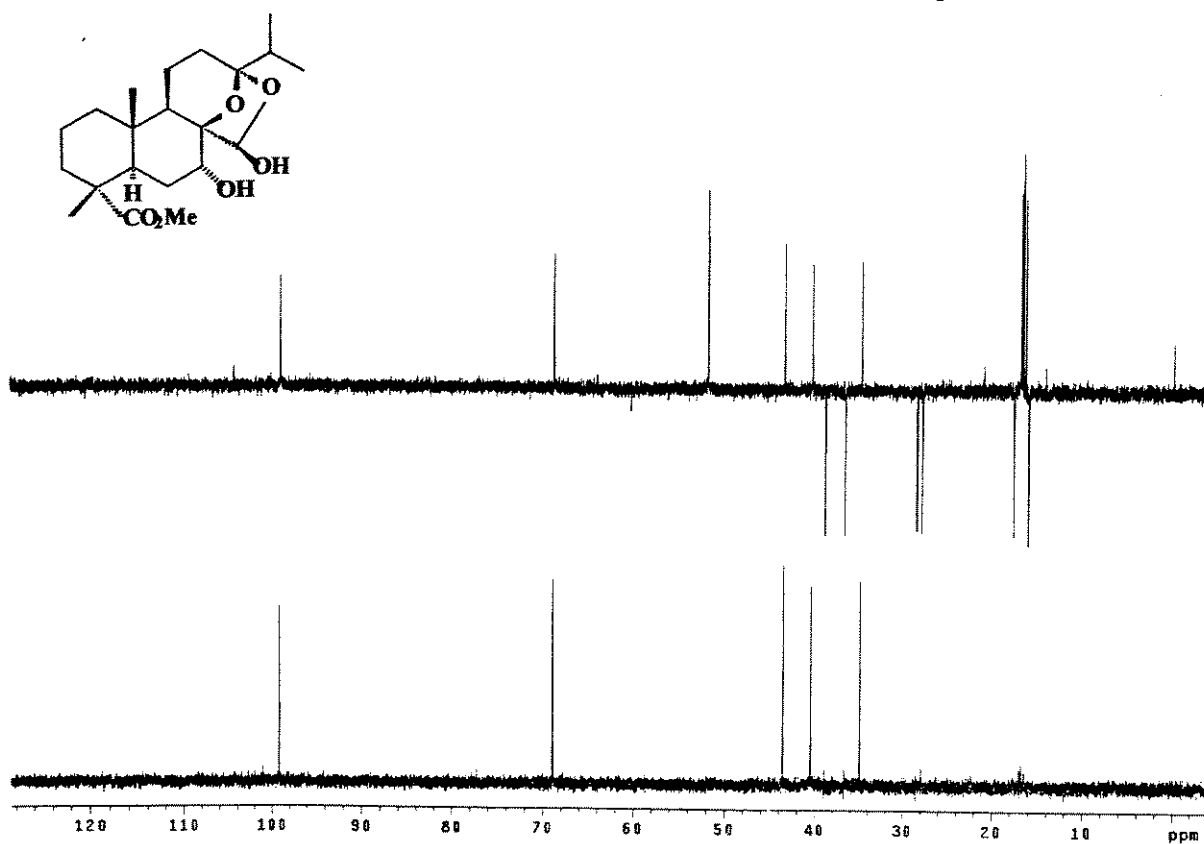
E 49: Espectro de IV (KBr) do composto 56.



E 50: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 59.

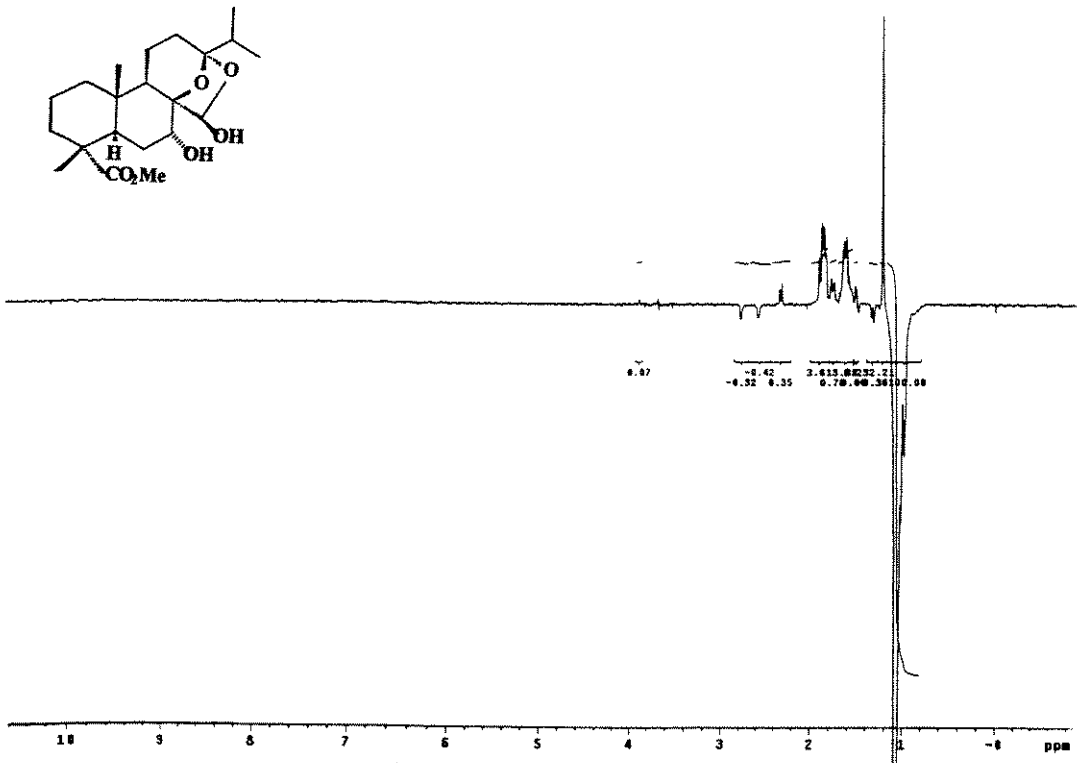


E 51: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 59.

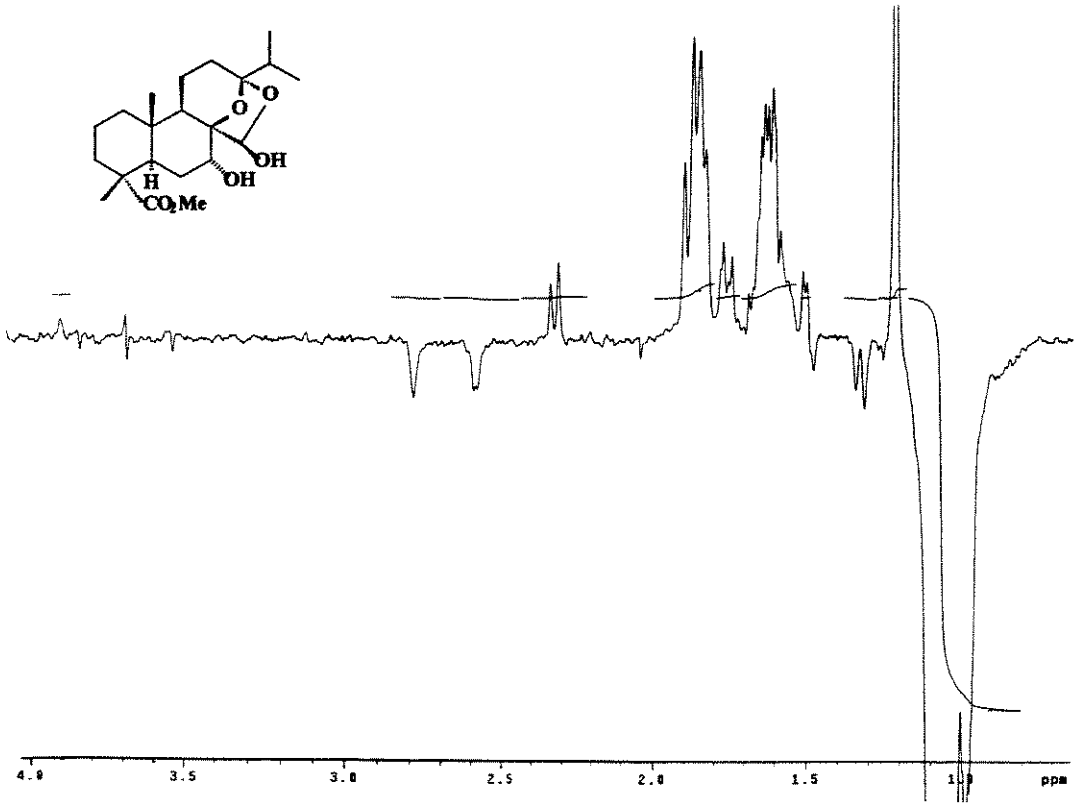


E 52: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 59.

1. **Introduction**
 2. **Background**
 3. **Methodology**
 4. **Results**
 5. **Discussion**
 6. **Conclusion**
 7. **References**
 8. **Appendix**
 9. **Figure 1**
 10. **Figure 2**
 11. **Figure 3**
 12. **Figure 4**
 13. **Figure 5**
 14. **Figure 6**
 15. **Figure 7**
 16. **Figure 8**
 17. **Figure 9**
 18. **Figure 10**
 19. **Figure 11**
 20. **Figure 12**
 21. **Figure 13**
 22. **Figure 14**
 23. **Figure 15**
 24. **Figure 16**
 25. **Figure 17**
 26. **Figure 18**
 27. **Figure 19**
 28. **Figure 20**
 29. **Figure 21**
 30. **Figure 22**
 31. **Figure 23**
 32. **Figure 24**
 33. **Figure 25**
 34. **Figure 26**
 35. **Figure 27**
 36. **Figure 28**
 37. **Figure 29**
 38. **Figure 30**
 39. **Figure 31**
 40. **Figure 32**
 41. **Figure 33**
 42. **Figure 34**
 43. **Figure 35**
 44. **Figure 36**
 45. **Figure 37**
 46. **Figure 38**
 47. **Figure 39**
 48. **Figure 40**
 49. **Figure 41**
 50. **Figure 42**
 51. **Figure 43**
 52. **Figure 44**
 53. **Figure 45**
 54. **Figure 46**
 55. **Figure 47**
 56. **Figure 48**
 57. **Figure 49**
 58. **Figure 50**
 59. **Figure 51**
 60. **Figure 52**
 61. **Figure 53**
 62. **Figure 54**
 63. **Figure 55**
 64. **Figure 56**
 65. **Figure 57**
 66. **Figure 58**
 67. **Figure 59**
 68. **Figure 60**
 69. **Figure 61**
 70. **Figure 62**
 71. **Figure 63**
 72. **Figure 64**
 73. **Figure 65**
 74. **Figure 66**
 75. **Figure 67**
 76. **Figure 68**
 77. **Figure 69**
 78. **Figure 70**
 79. **Figure 71**
 80. **Figure 72**
 81. **Figure 73**
 82. **Figure 74**
 83. **Figure 75**
 84. **Figure 76**
 85. **Figure 77**
 86. **Figure 78**
 87. **Figure 79**
 88. **Figure 80**
 89. **Figure 81**
 90. **Figure 82**
 91. **Figure 83**
 92. **Figure 84**
 93. **Figure 85**
 94. **Figure 86**
 95. **Figure 87**
 96. **Figure 88**
 97. **Figure 89**
 98. **Figure 90**
 99. **Figure 91**
 100. **Figure 92**
 101. **Figure 93**
 102. **Figure 94**
 103. **Figure 95**
 104. **Figure 96**
 105. **Figure 97**
 106. **Figure 98**
 107. **Figure 99**
 108. **Figure 100**
 109. **Figure 101**
 110. **Figure 102**
 111. **Figure 103**
 112. **Figure 104**
 113. **Figure 105**
 114. **Figure 106**
 115. **Figure 107**
 116. **Figure 108**
 117. **Figure 109**
 118. **Figure 110**
 119. **Figure 111**
 120. **Figure 112**
 121. **Figure 113**
 122. **Figure 114**
 123. **Figure 115**
 124. **Figure 116**
 125. **Figure 117**
 126. **Figure 118**
 127. **Figure 119**
 128. **Figure 120**
 129. **Figure 121**
 130. **Figure 122**
 131. **Figure 123**
 132. **Figure 124**
 133. **Figure 125**
 134. **Figure 126**
 135. **Figure 127**
 136. **Figure 128**
 137. **Figure 129**
 138. **Figure 130**
 139. **Figure 131**
 140. **Figure 132**
 141. **Figure 133**
 142. **Figure 134**
 143. **Figure 135**
 144. **Figure 136**
 145. **Figure 137**
 146. **Figure 138**
 147. **Figure 139**
 148. **Figure 140**
 149. **Figure 141**
 150. **Figure 142**
 151. **Figure 143**
 152. **Figure 144**
 153. **Figure 145**
 154. **Figure 146**
 155. **Figure 147**
 156. **Figure 148**
 157. **Figure 149**
 158. **Figure 150**
 159. **Figure 151**
 160. **Figure 152**
 161. **Figure 153**
 162. **Figure 154**
 163. **Figure 155**
 164. **Figure 156**
 165. **Figure 157**
 166. **Figure 158**
 167. **Figure 159**
 168. **Figure 160**
 169. **Figure 161**
 170. **Figure 162**
 171. **Figure 163**
 172. **Figure 164**
 173. **Figure 165**
 174. **Figure 166**
 175. **Figure 167**
 176. **Figure 168**
 177. **Figure 169**
 178. **Figure 170**
 179. **Figure 171**
 180. **Figure 172**
 181. **Figure 173**
 182. **Figure 174**
 183. **Figure 175**
 184. **Figure 176**
 185. **Figure 177**
 186. **Figure 178**
 187. **Figure 179**
 188. **Figure 180**
 189. **Figure 181**
 190. **Figure 182**
 191. **Figure 183**
 192. **Figure 184**
 193. **Figure 185**
 194. **Figure 186**
 195. **Figure 187**
 196. **Figure 188**
 197. **Figure 189**
 198. **Figure 190**
 199. **Figure 191**
 200. **Figure 192**
 201. **Figure 193**
 202. **Figure 194**
 203. **Figure 195**
 204. **Figure 196**
 205. **Figure 197**
 206. **Figure 198**
 207. **Figure 199**
 208. **Figure 200**
 209. **Figure 201**
 210. **Figure 202**
 211. **Figure 203**
 212. **Figure 204**
 213. **Figure 205**
 214. **Figure 206**
 215. **Figure 207**
 216. **Figure 208**
 217. **Figure 209**

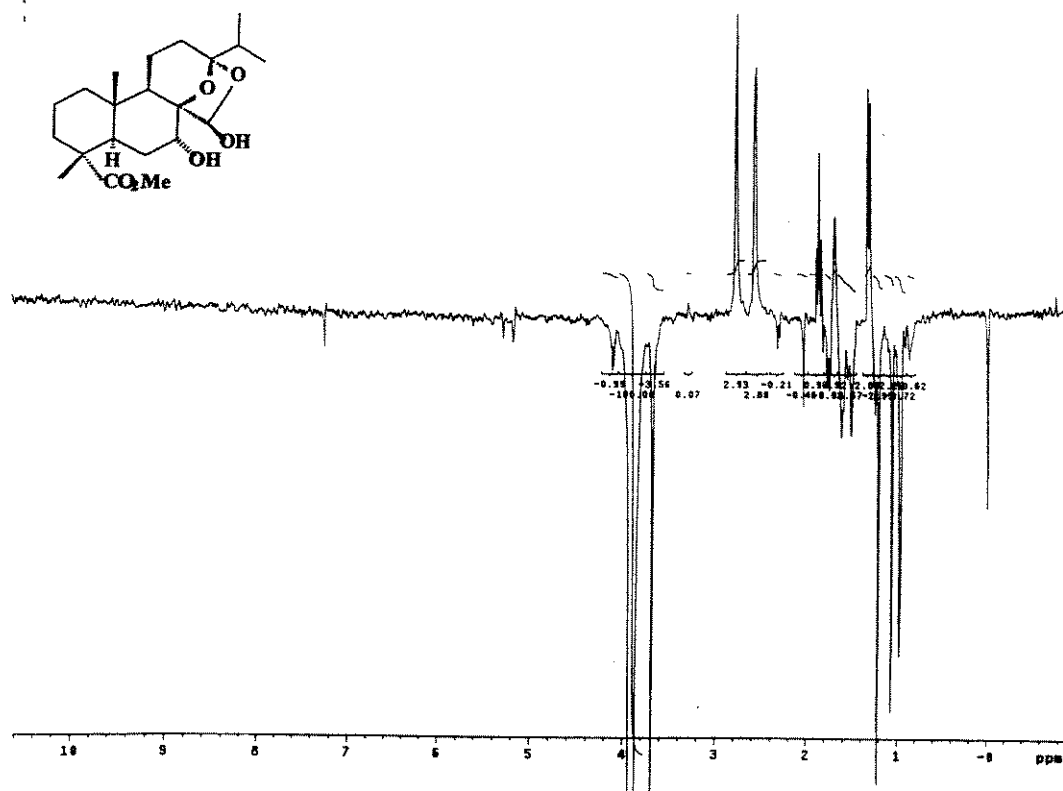


E 53: Experimento de diferença de NOE ($\delta 1,07$) do composto 59.

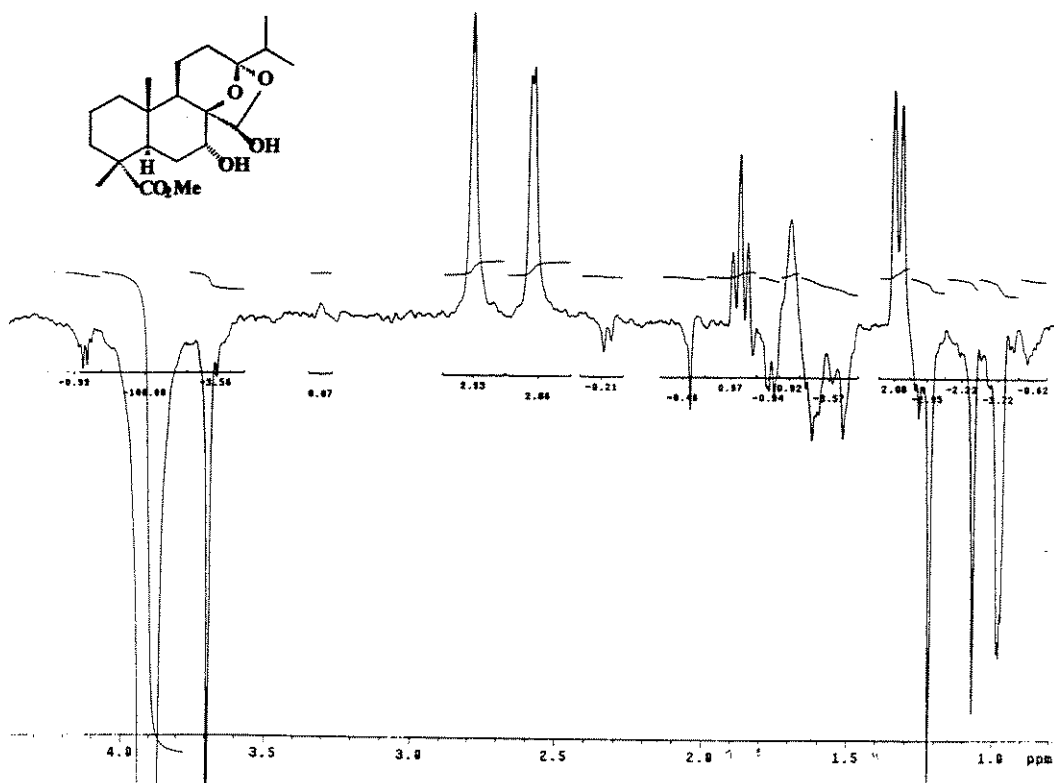


E 54: Expansão do espectro E 53 do composto 59.

ESPECTROS

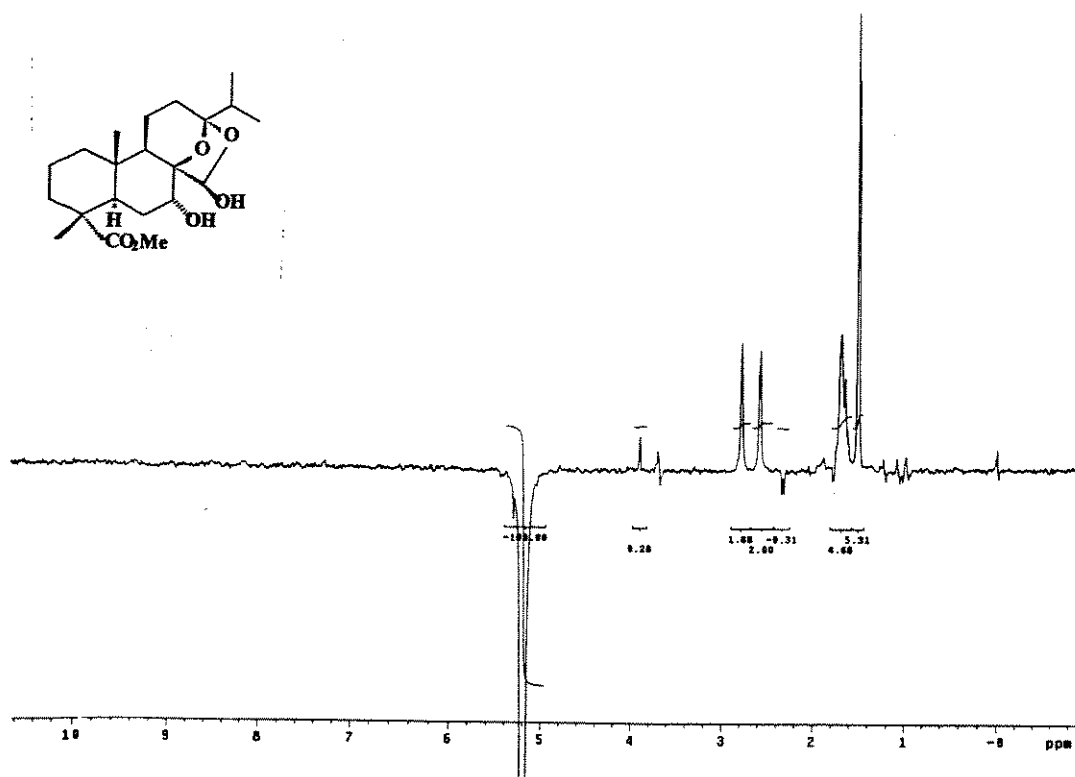


E 55: Experimento de diferença de NOE ($\delta 3,90$) do composto 59.

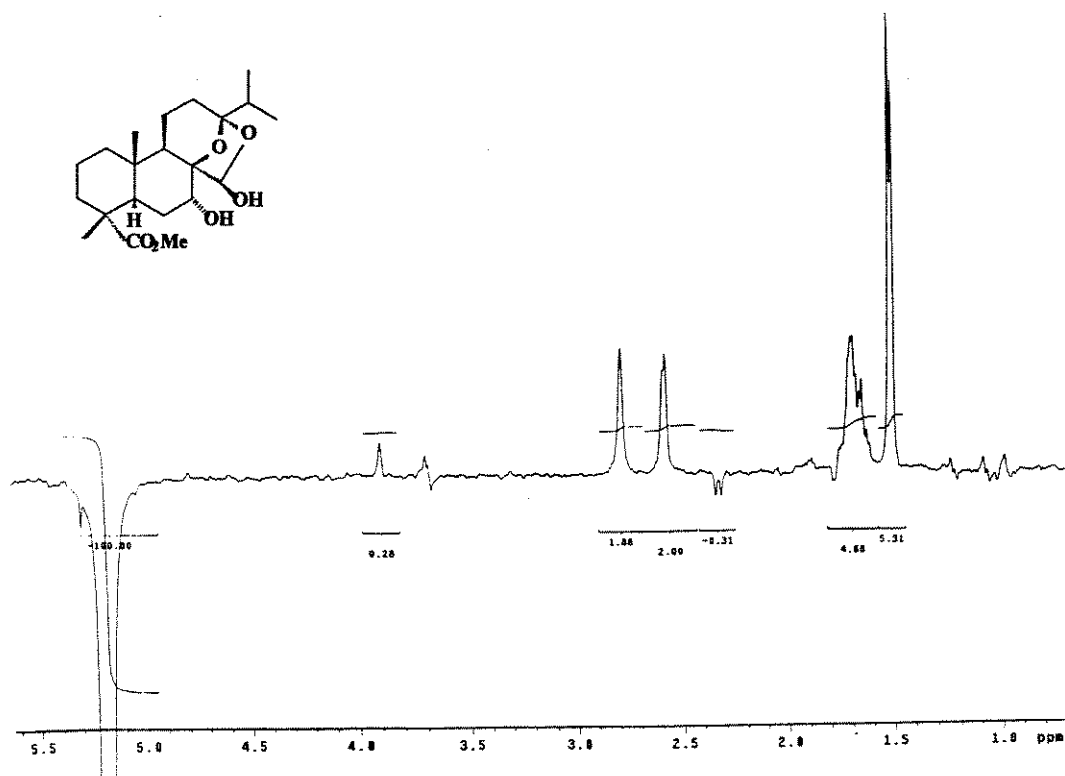


E 56: Expansão do espectro E 55 do composto 59.

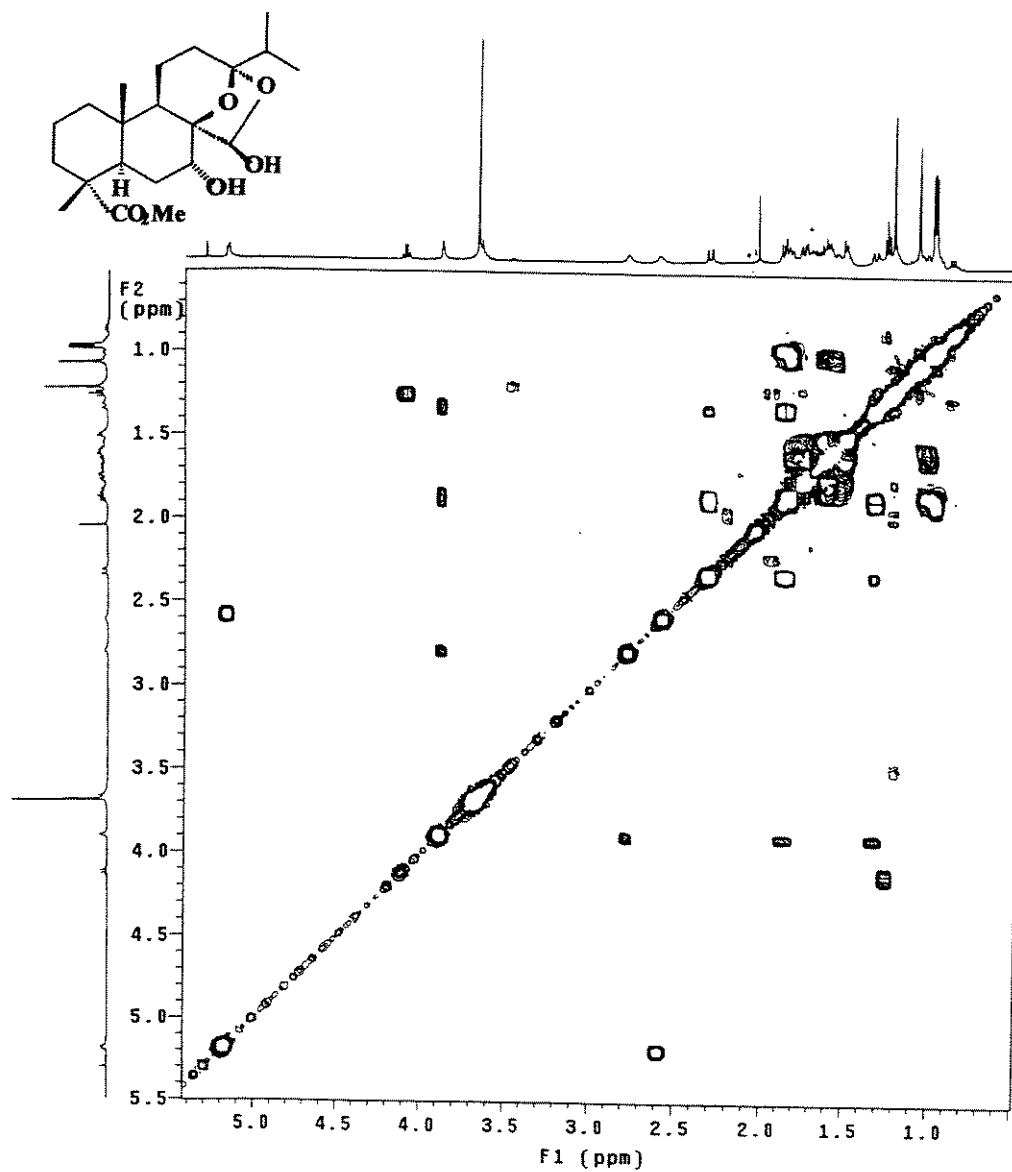
ESPECTROS



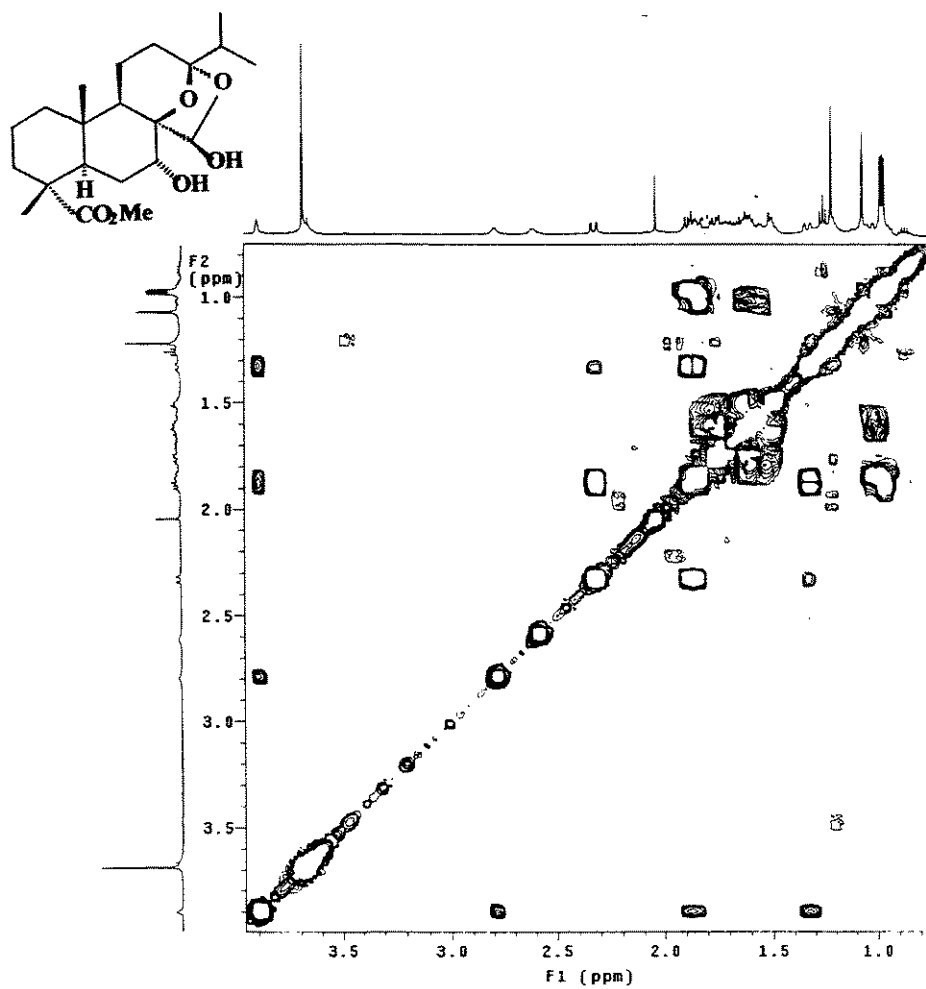
E 57: Experimento de diferença de NOE (δ 5,17) do composto 59.



E 58: Expansão do espectro E 57 do composto 59.

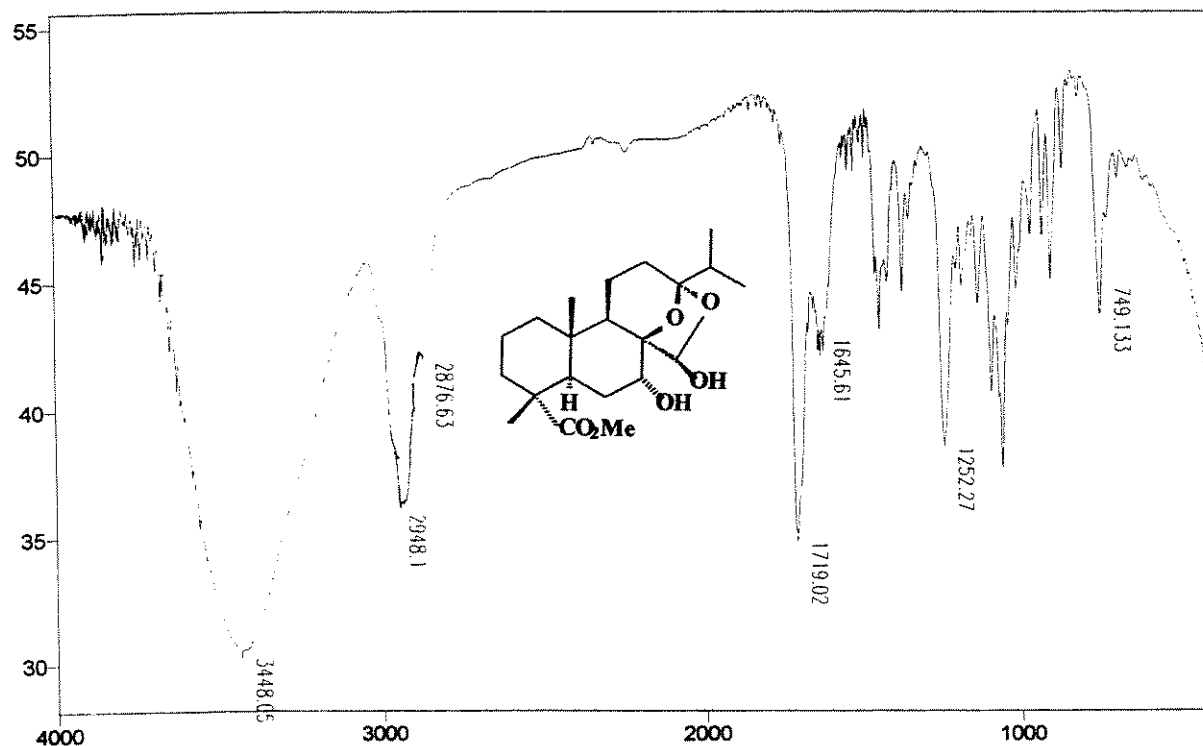


E 60: Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H, gCOSY) do composto 59.

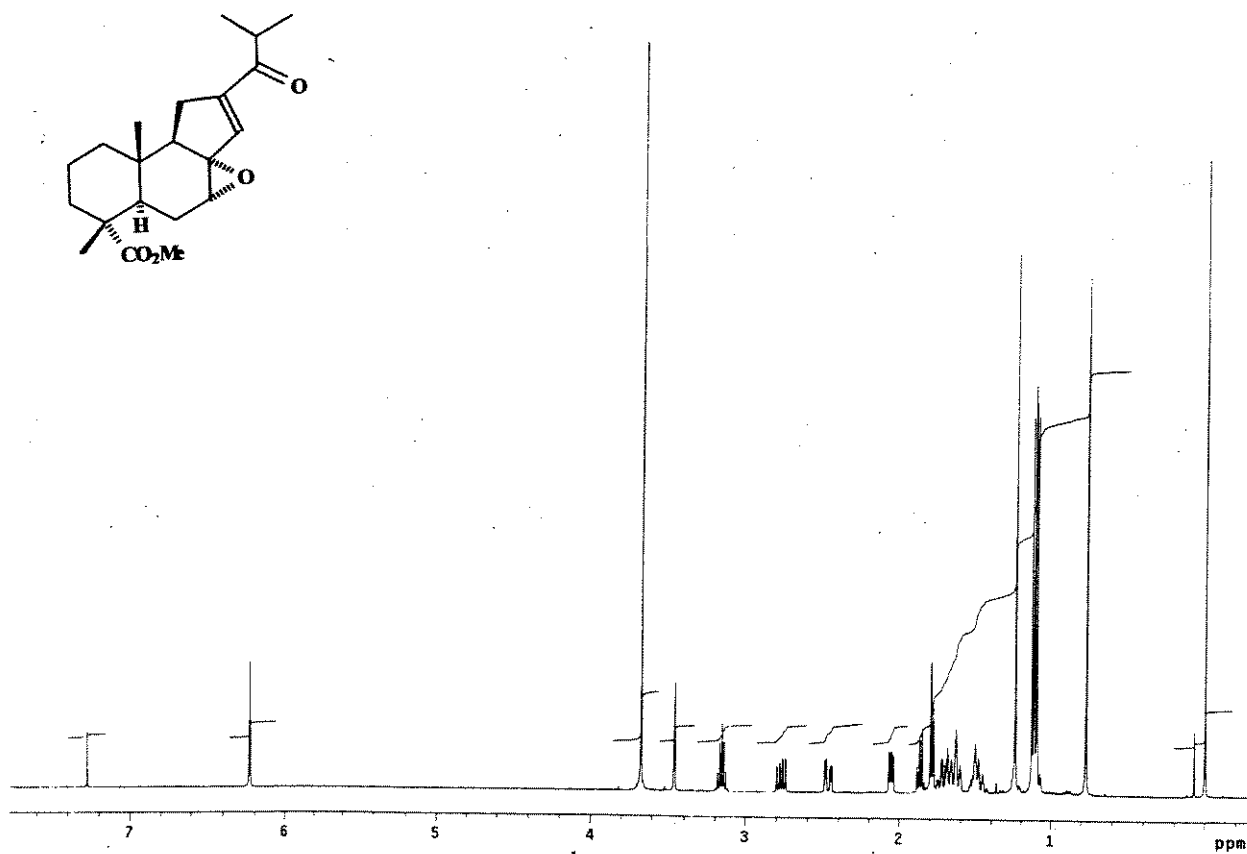


E 61: Expansão do espectro E 60 do composto 59.

ESPECTROS

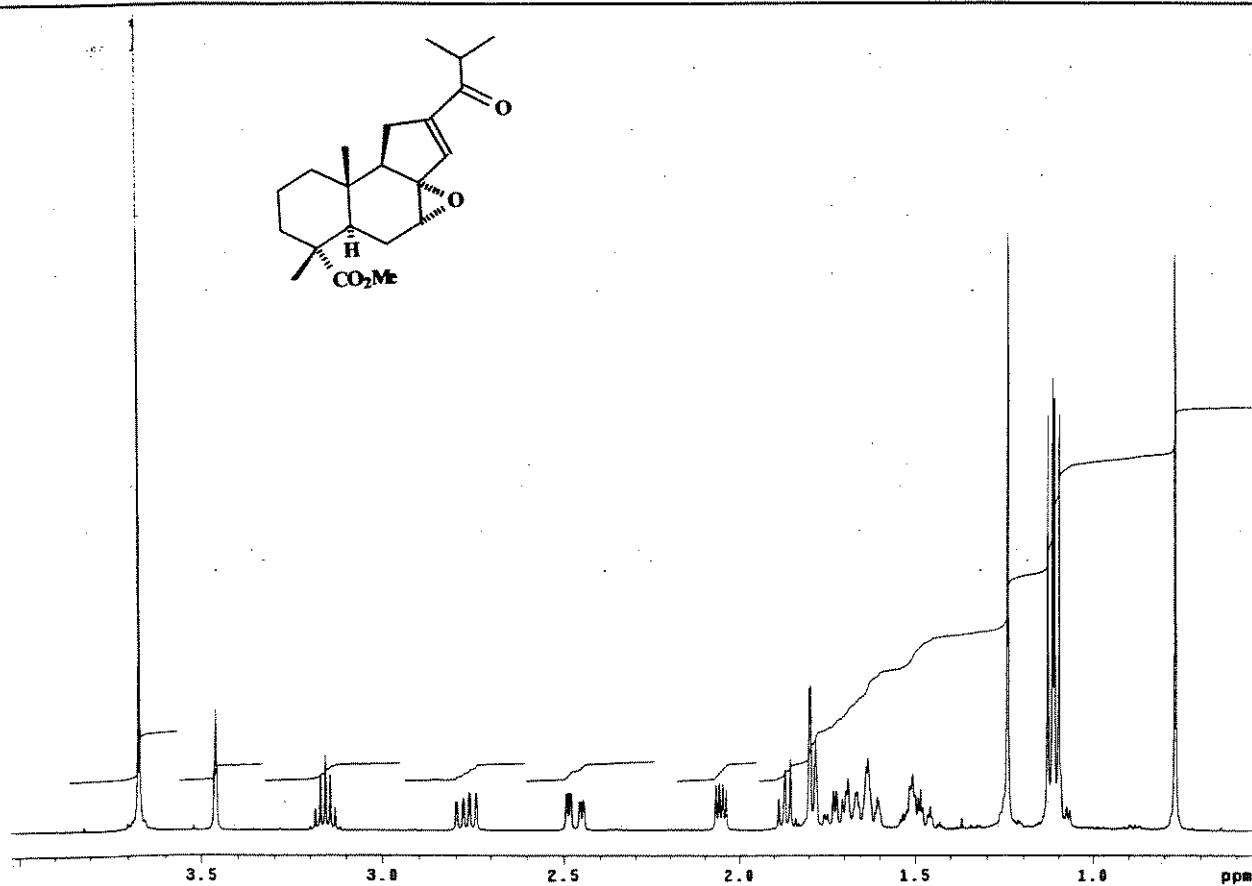


E 62: Espectro de IV (filme) do composto 59.

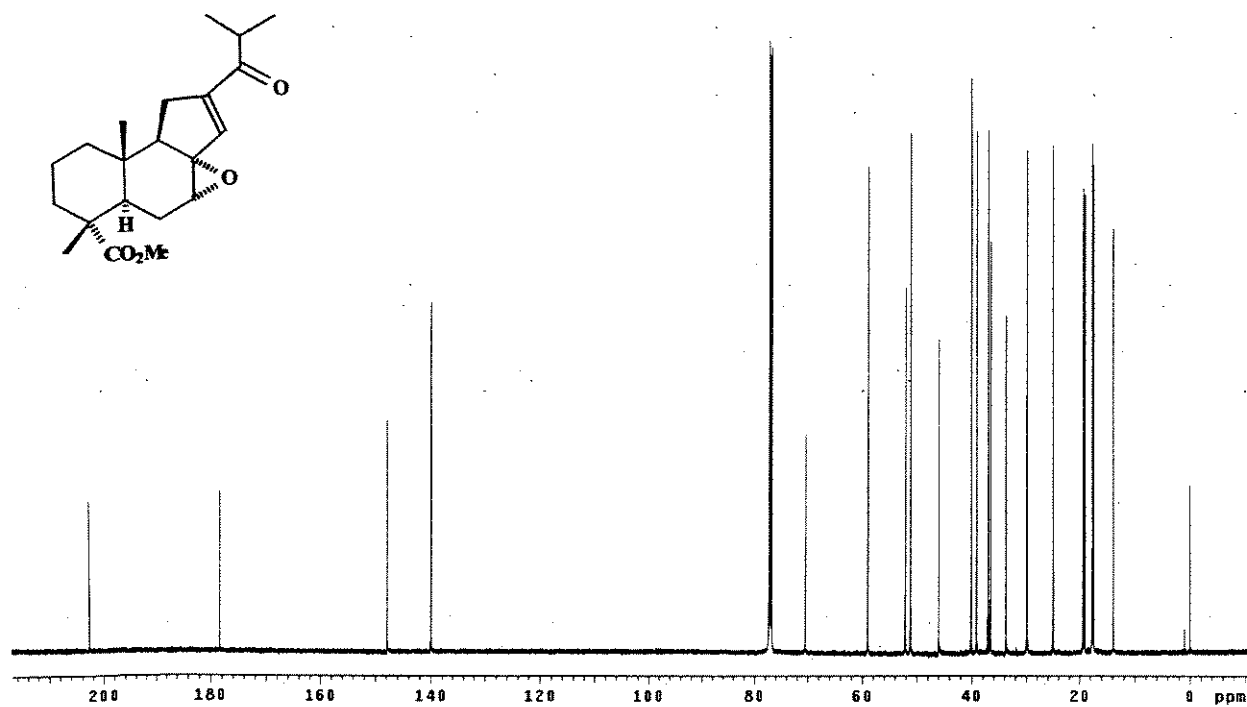


E 63: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 63.

ESPECTROS

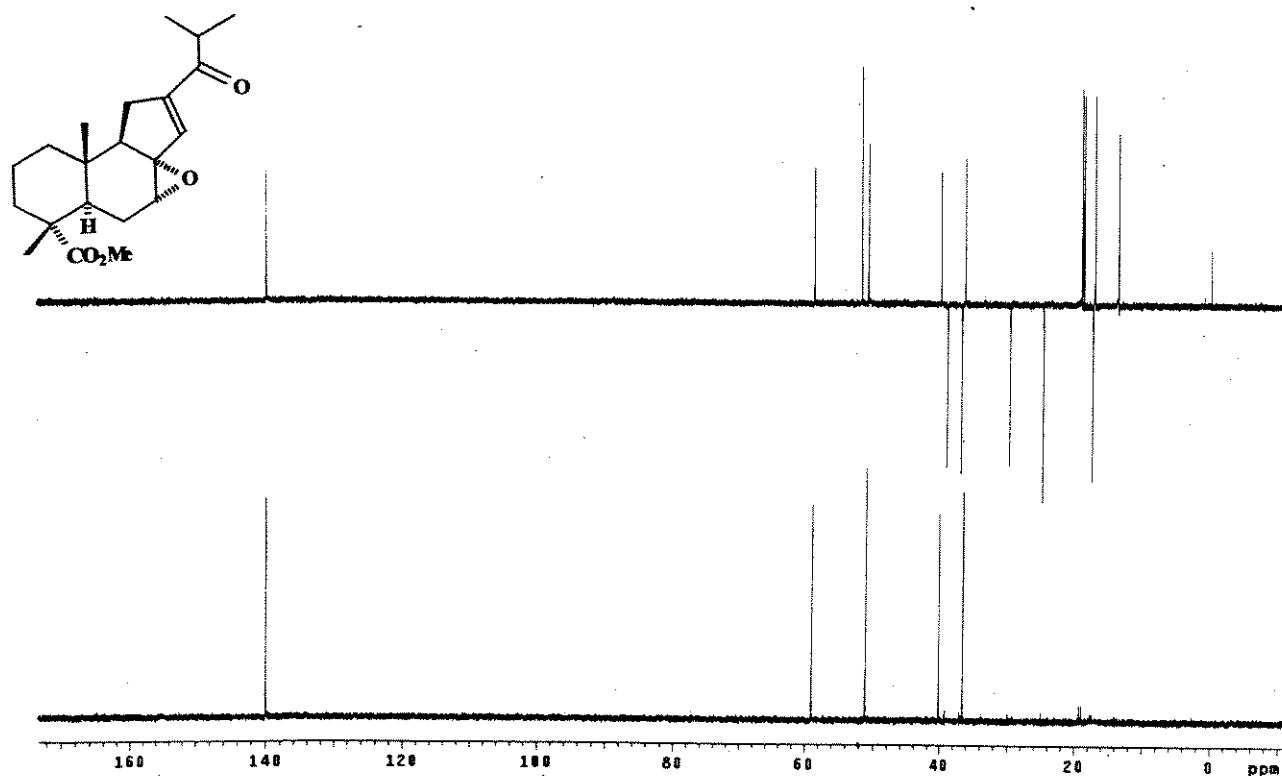


E 64: Expansão do espectro de E 03 (δ 0,5 a 4,0) do composto 63.

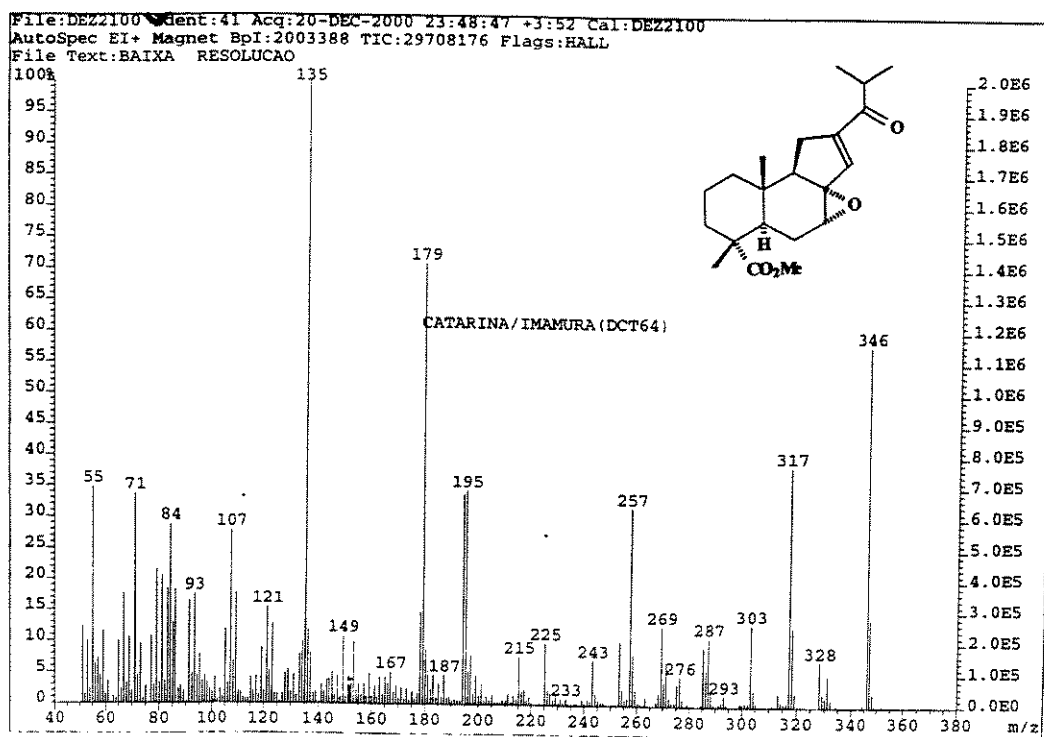


E 65: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 63.

ESPECTROS

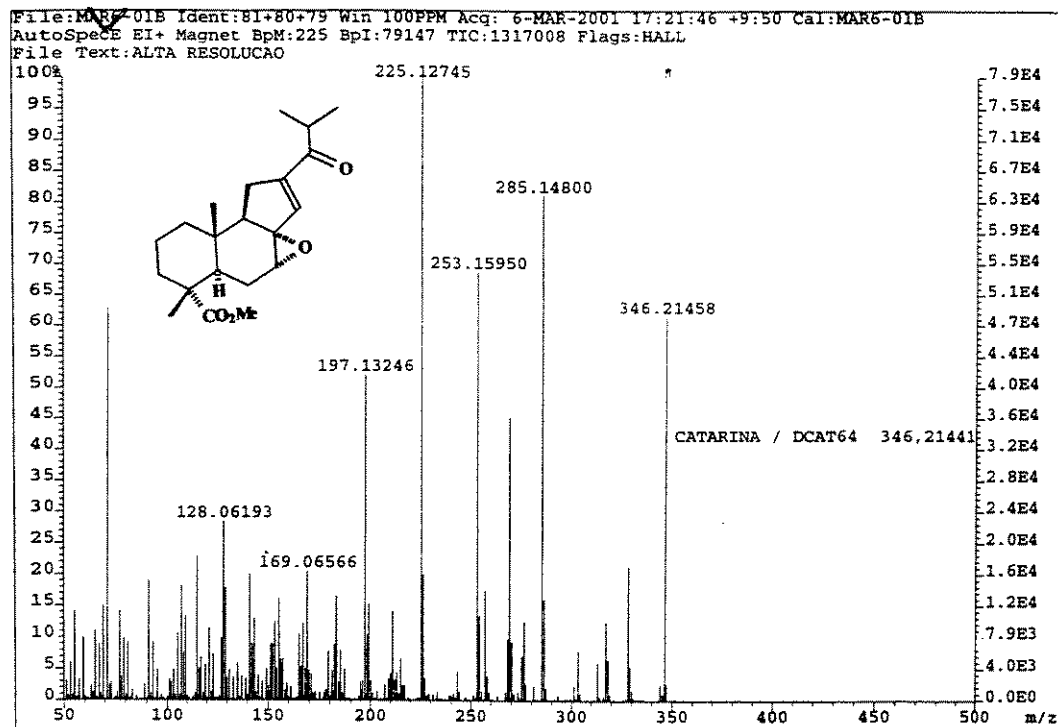


E 66: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 63

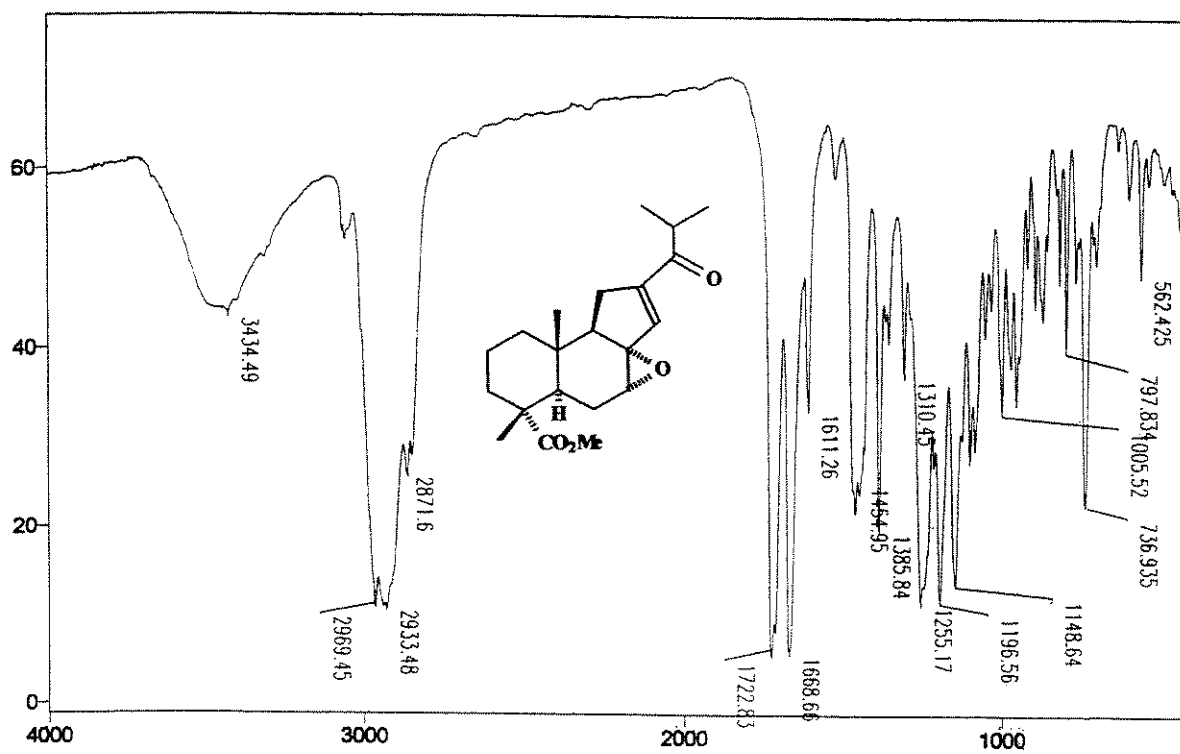


E 67: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 63.

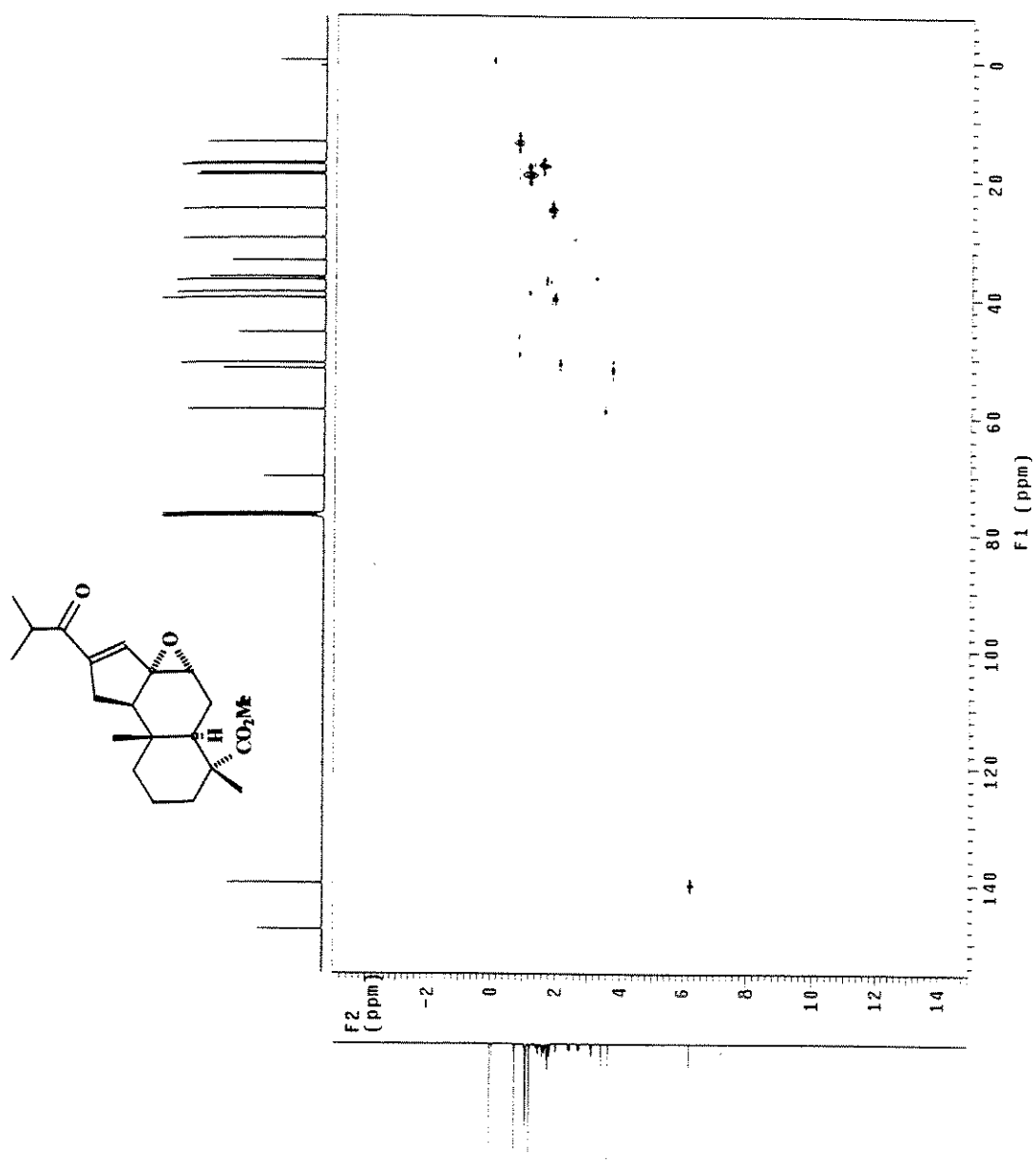
ESPECTROS



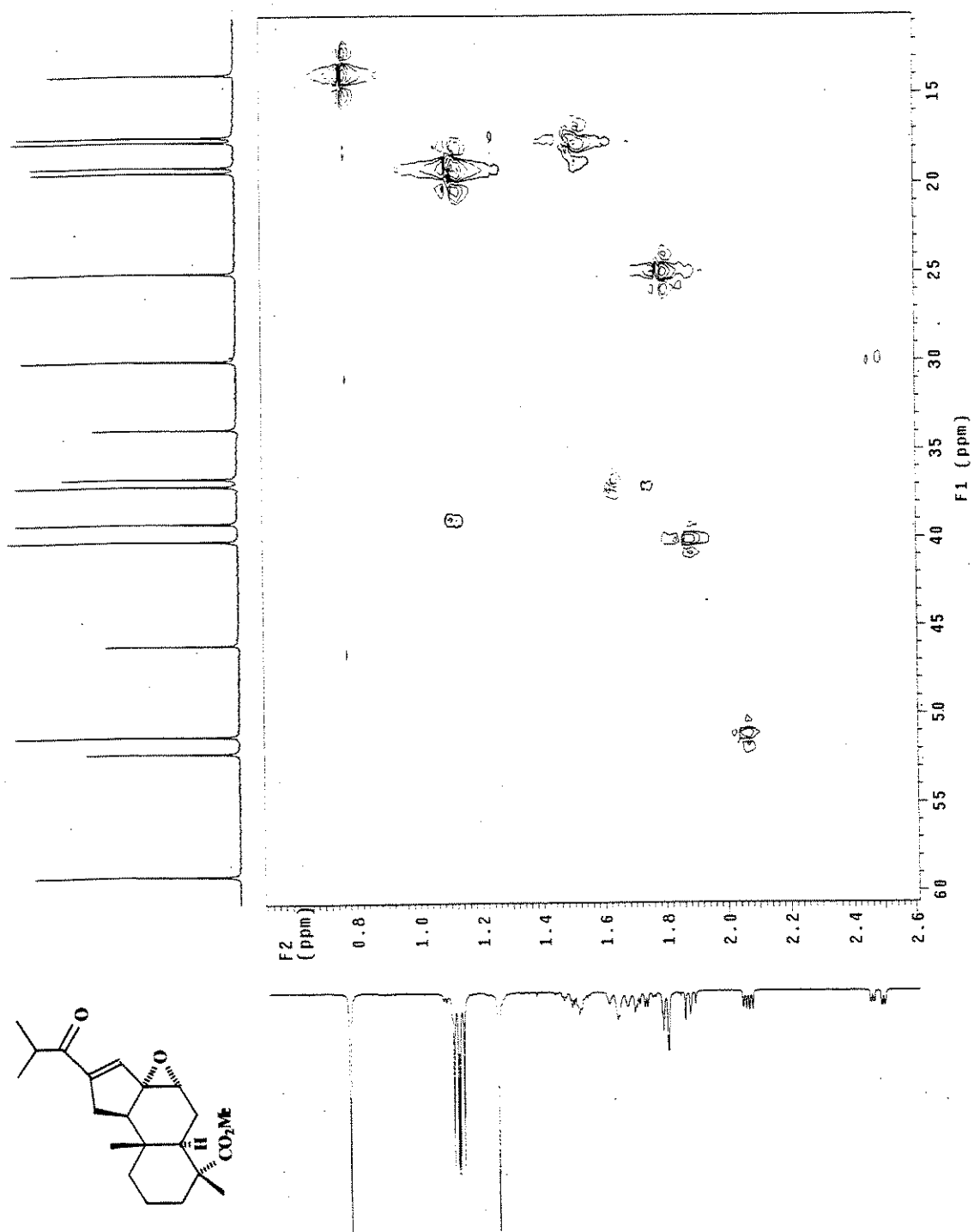
E 68: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 63.



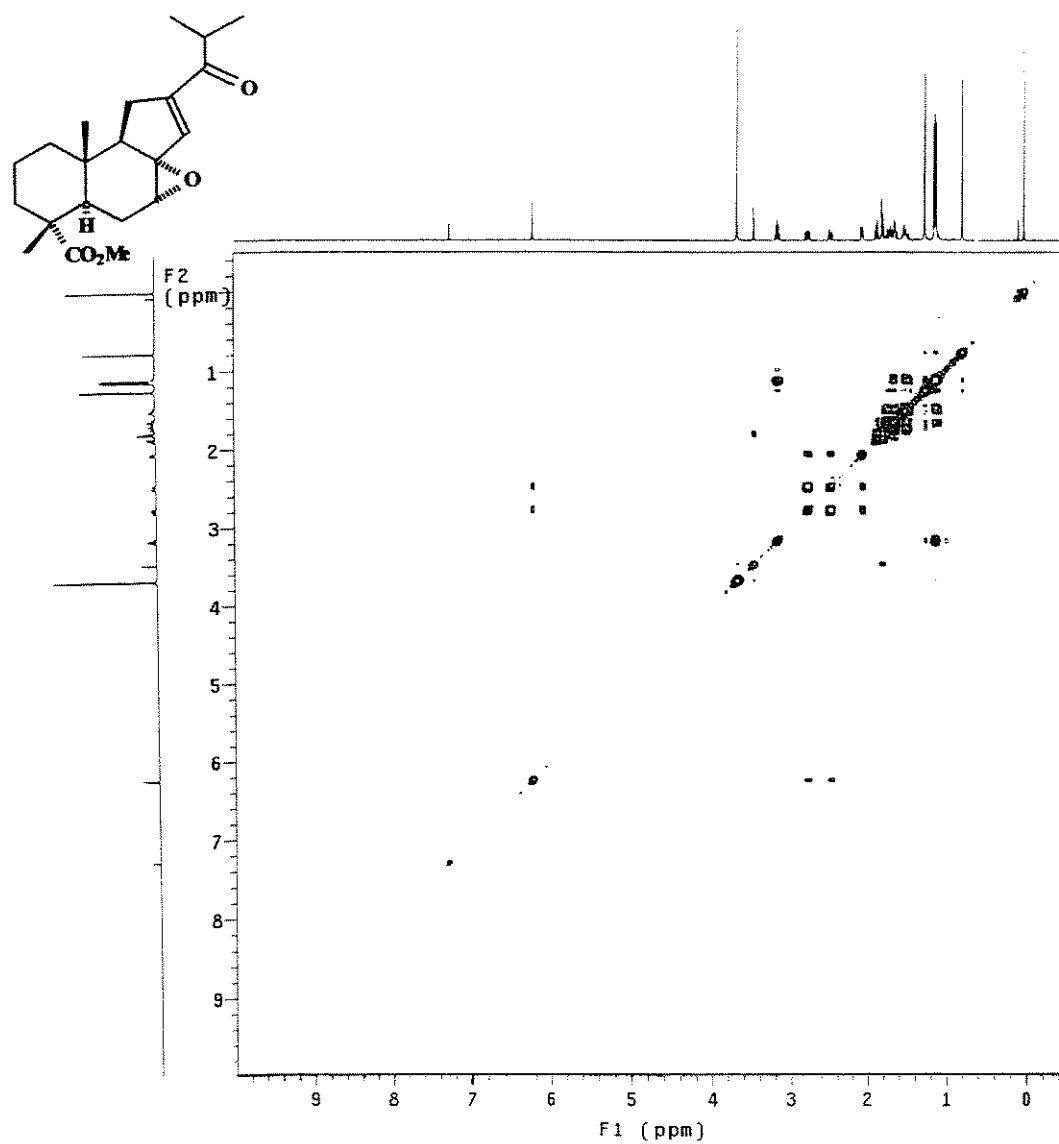
E 69: Espectro de IV (filme) do composto 63.



E 70: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do composto 63.

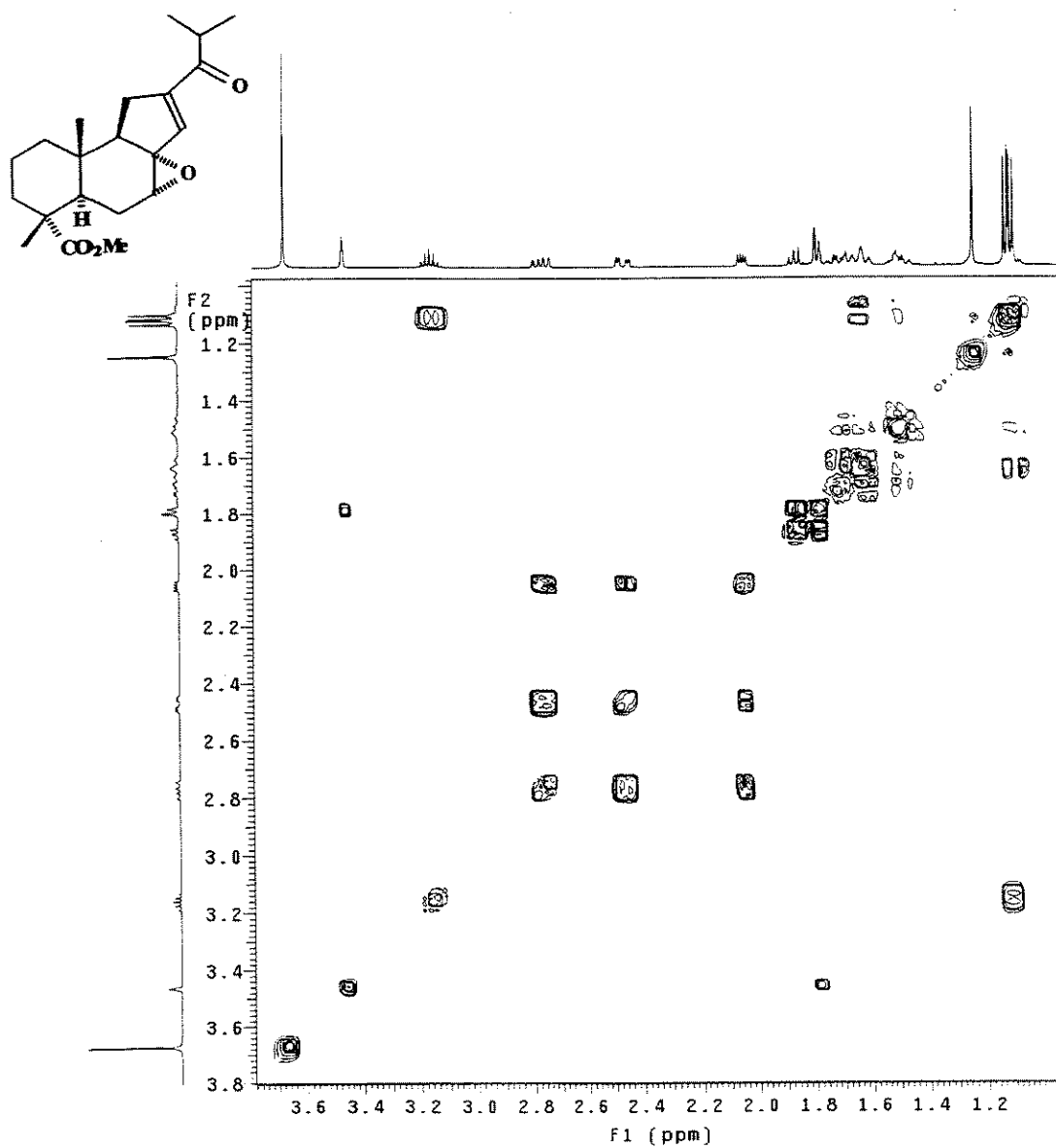


E 71: Expansão do espectro E 70 do composto 63.



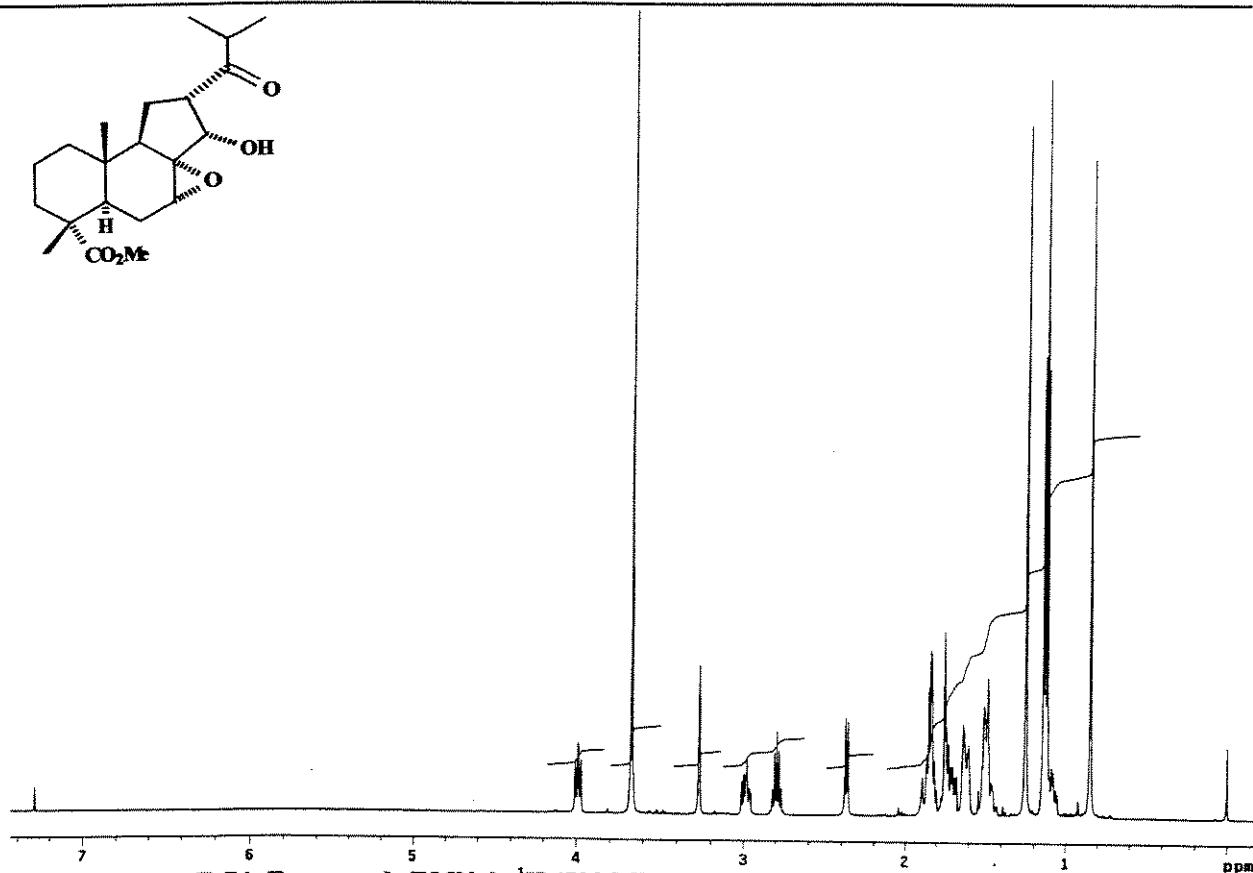
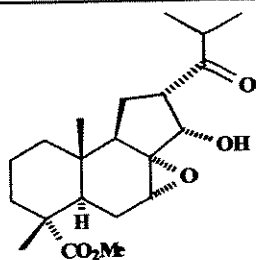
E 72: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 63.

ESPECTROS

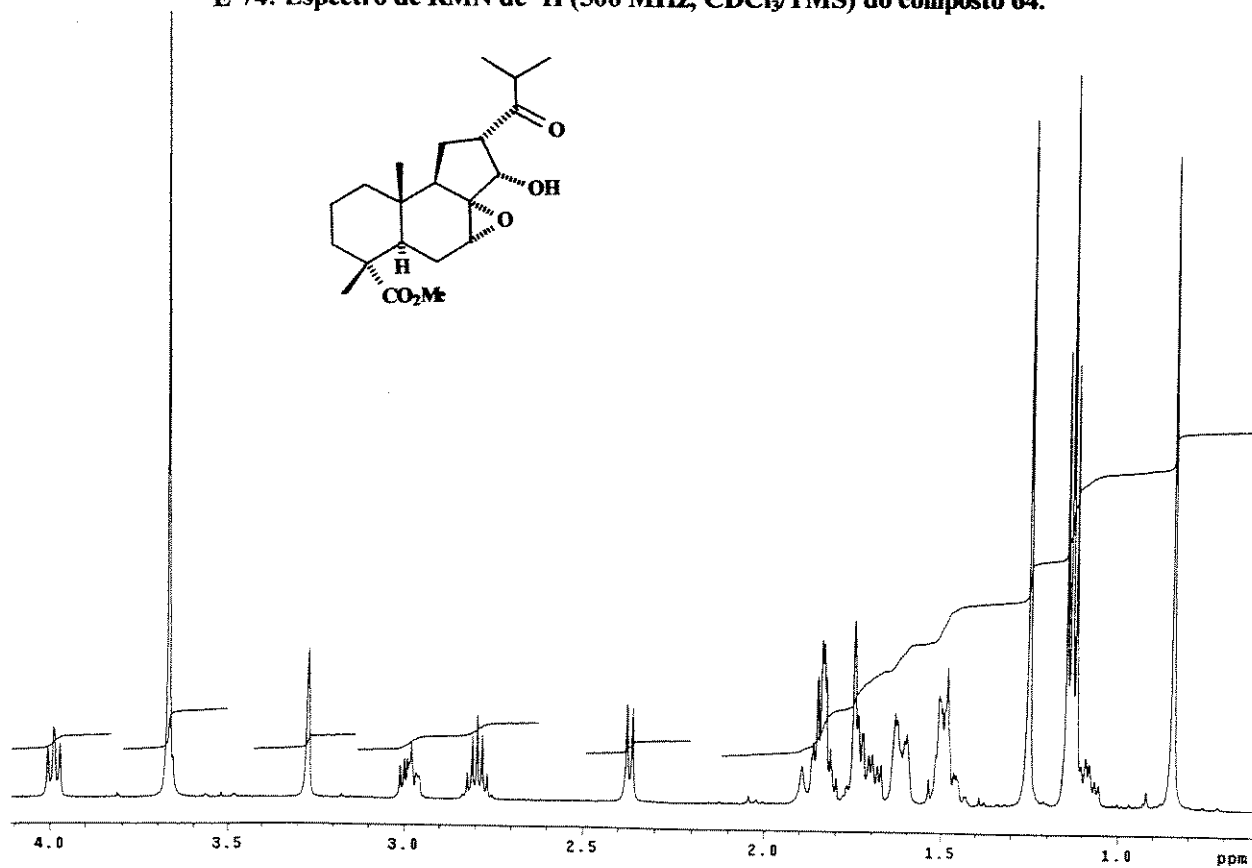
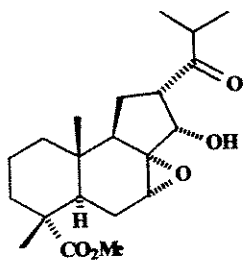


E 73: Expansão do espectro E 72 do composto 63.

ESPECTROS

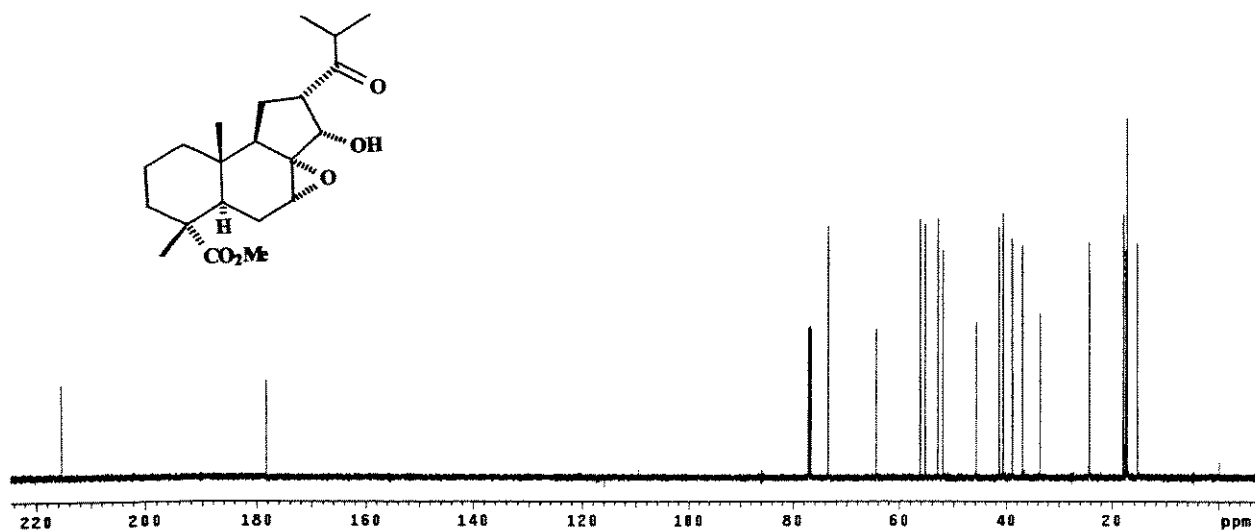


E 74: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 64.

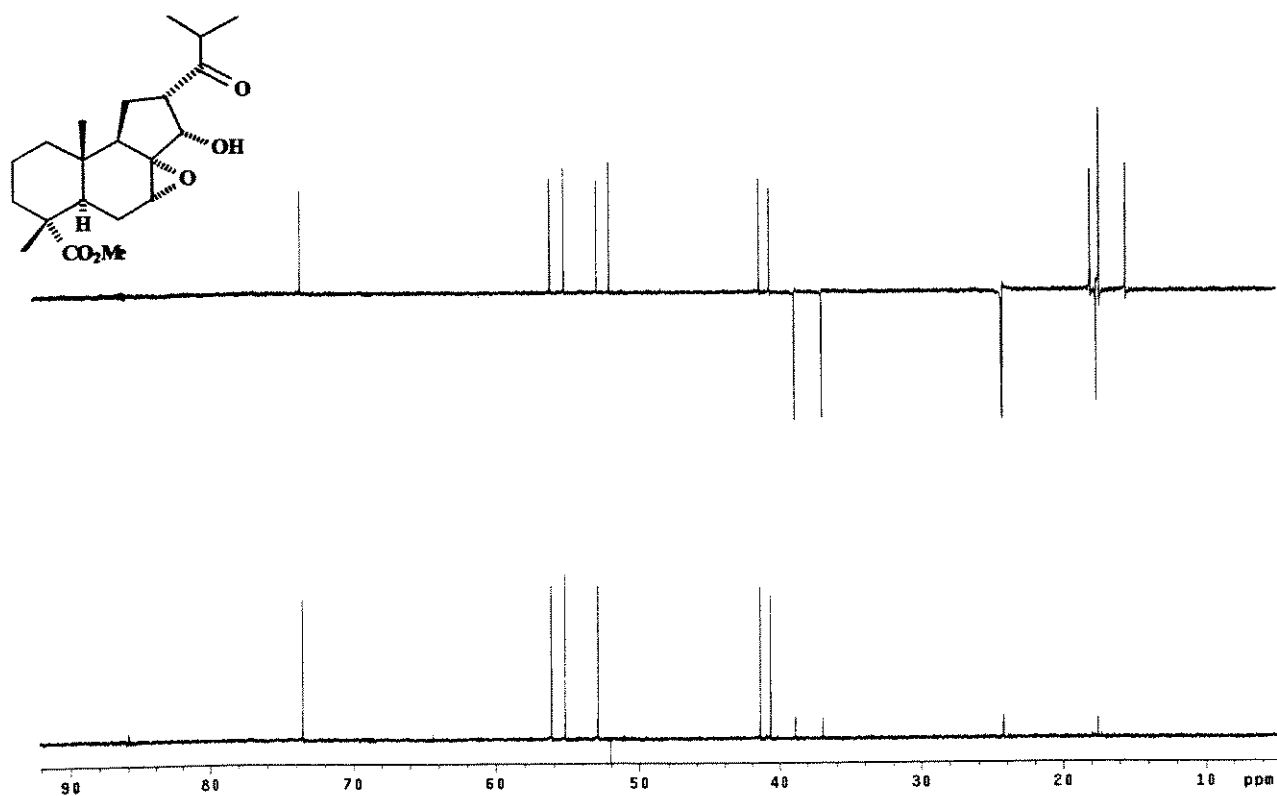


E 75: Expansão do espectro de E 74 (δ 0,8 a 4,0) do composto 64.

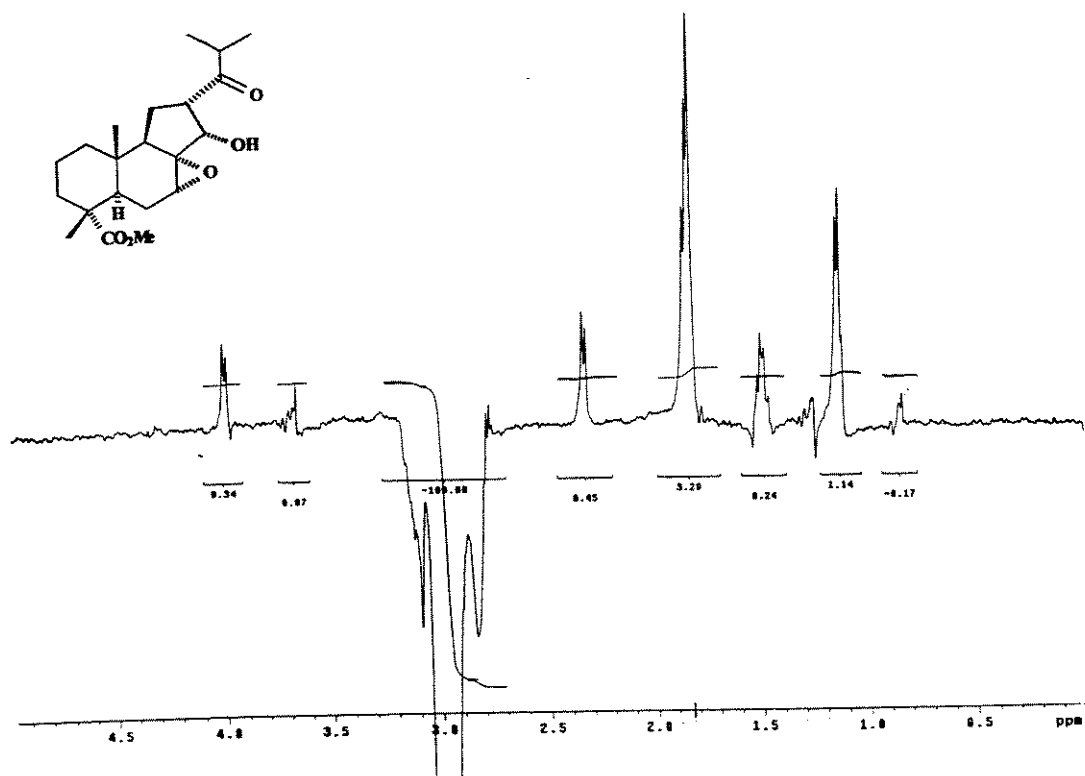
ESPECTROS



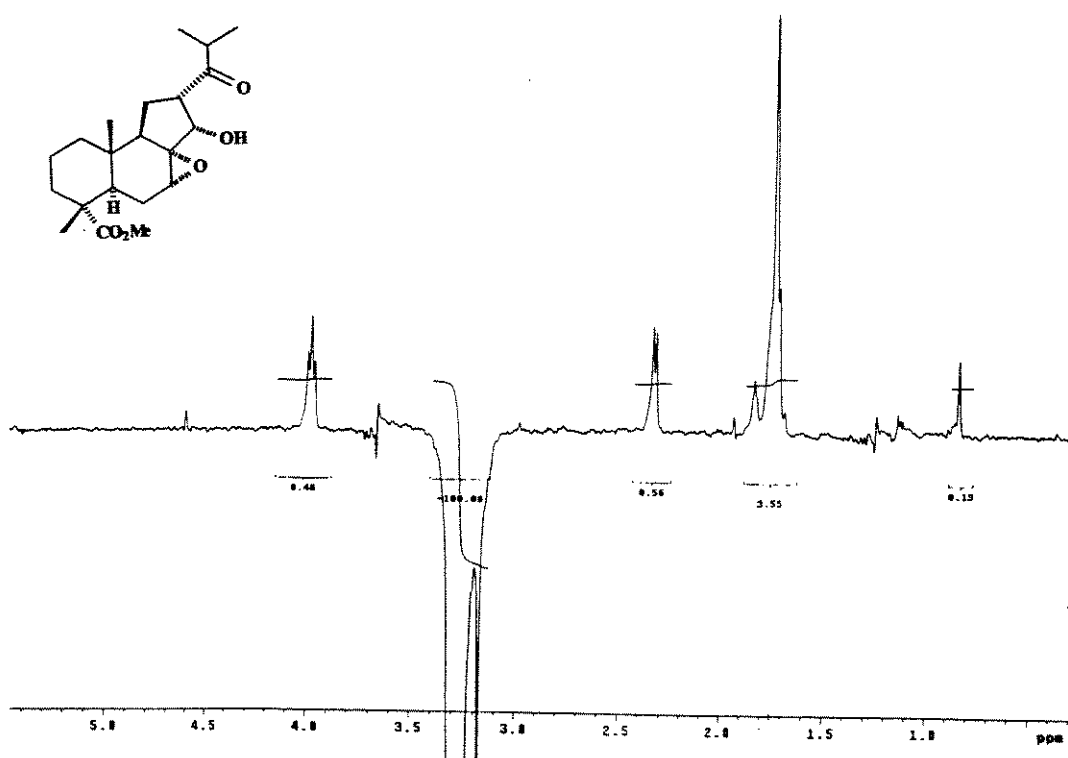
E 76: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 64.



E 77: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 64

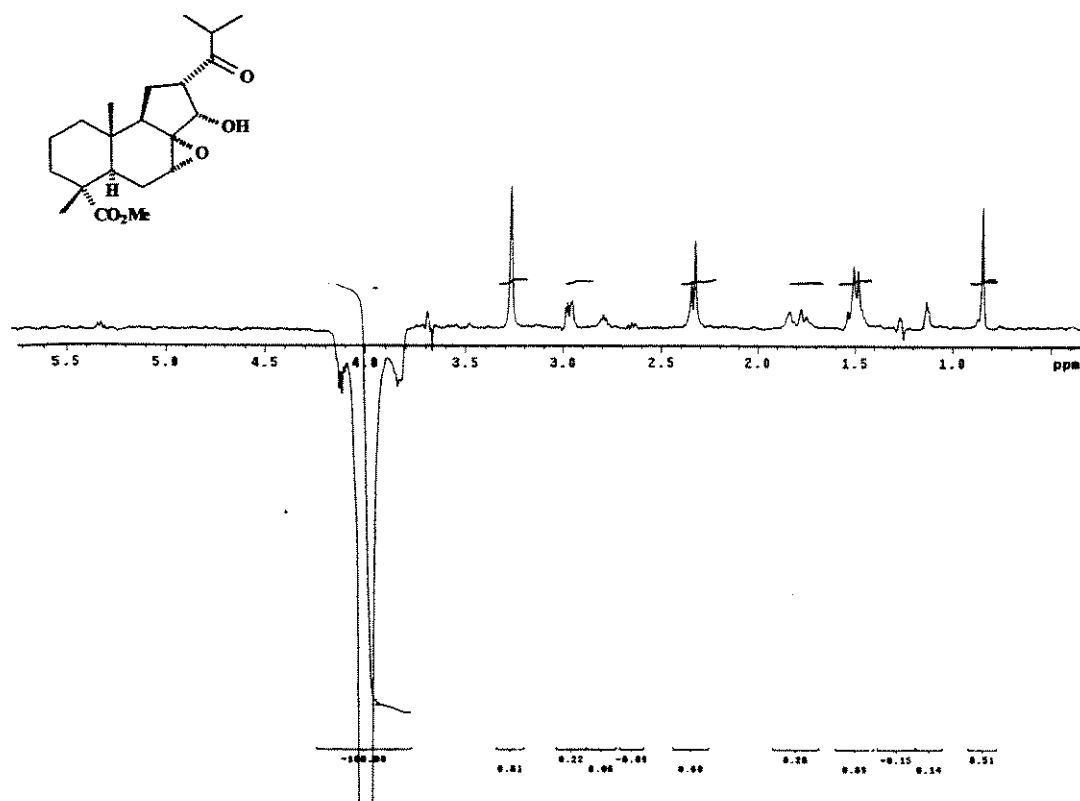


E 78: Experimento de diferença de NOE (83,00) do composto 64.

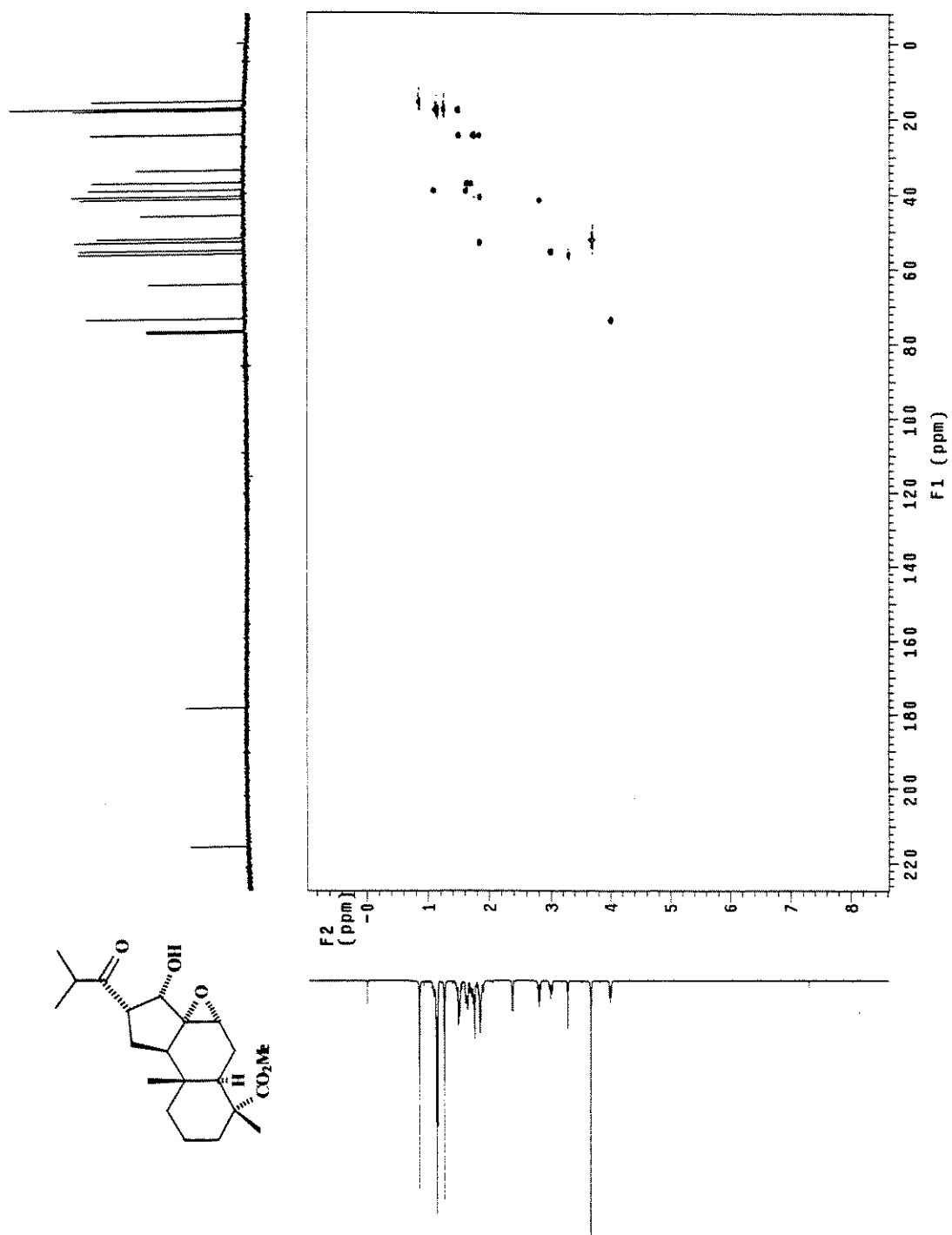


E 79: Experimento de diferença de NOE (83,27) do composto 64.

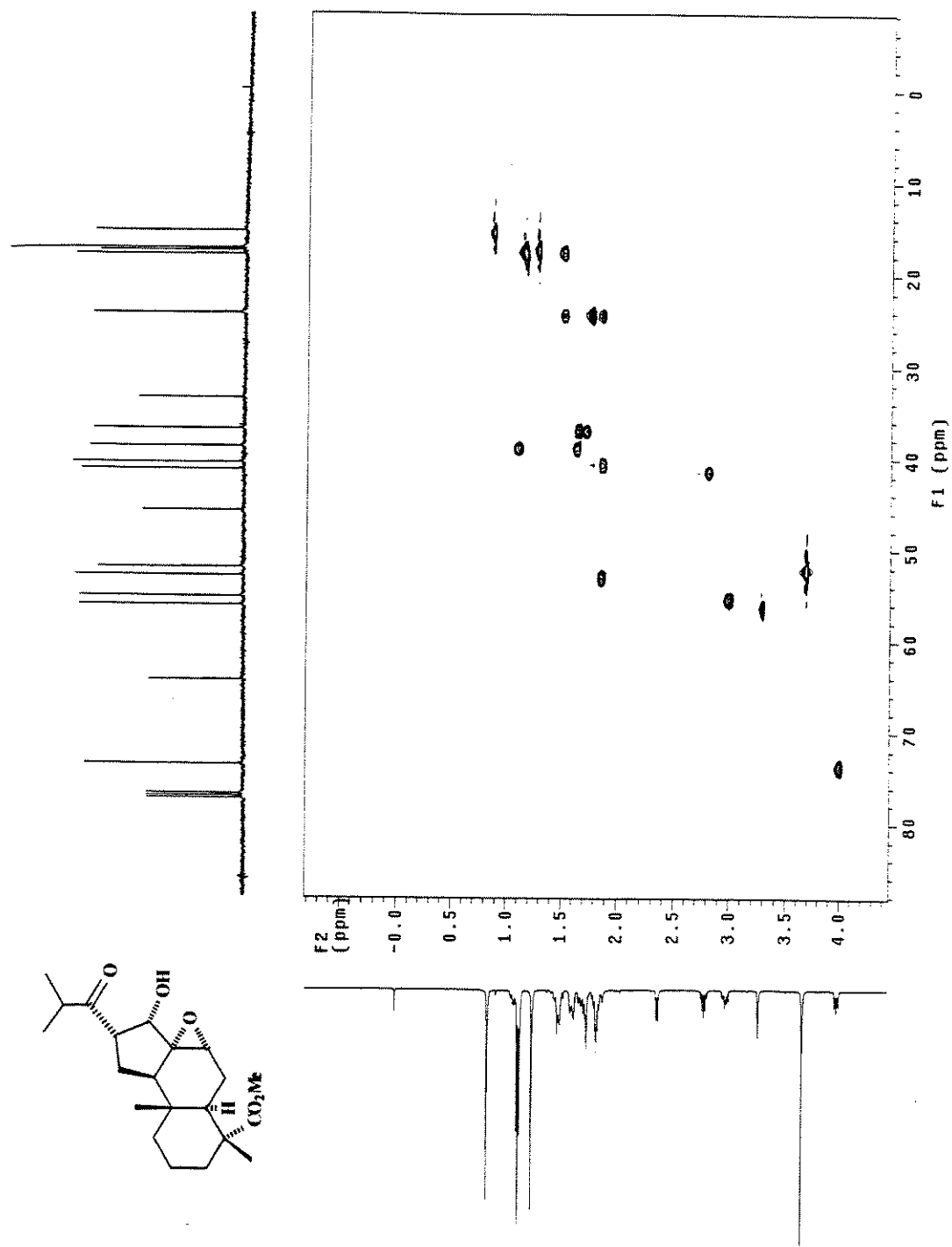
ESPECTROS



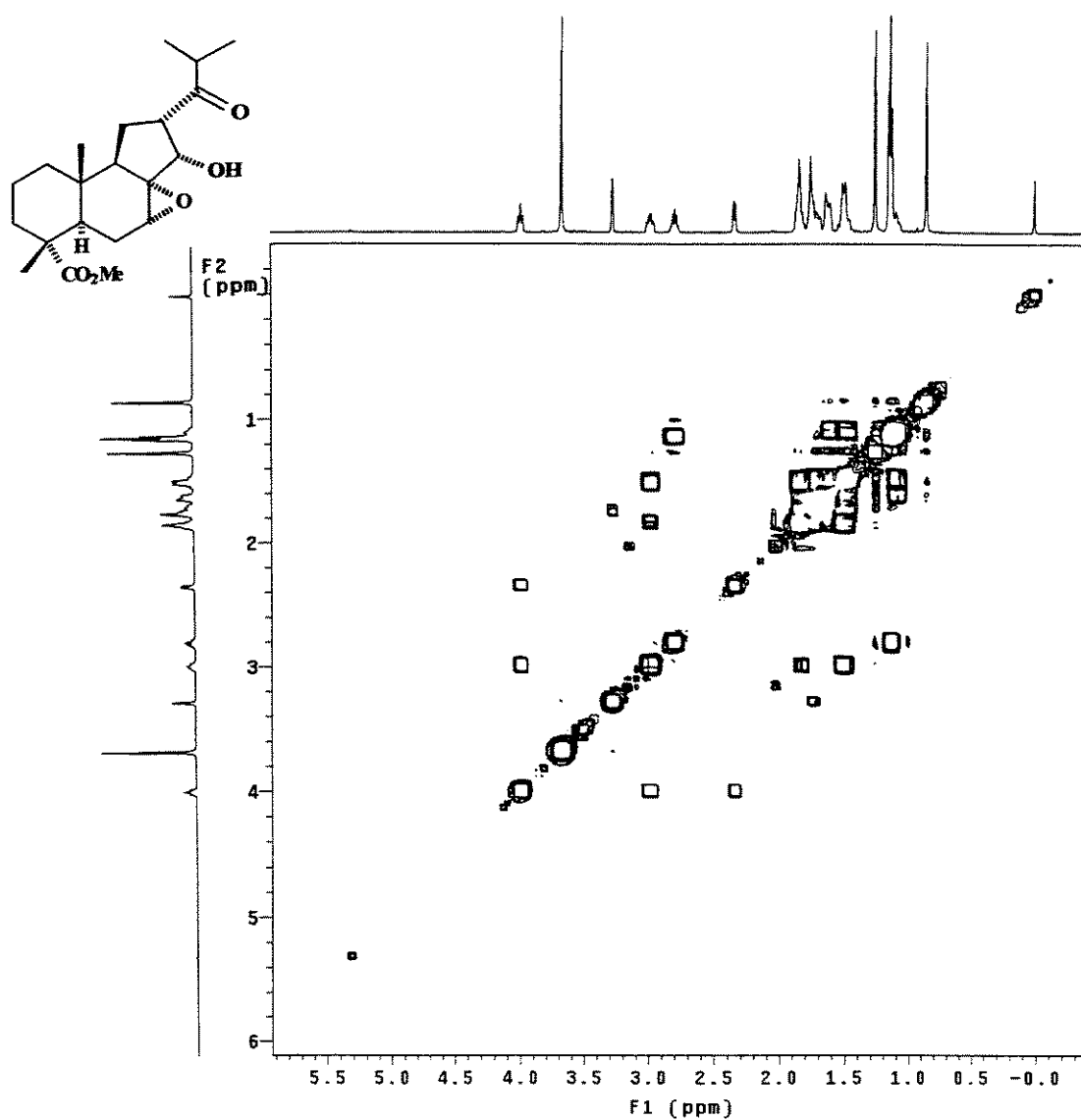
E 80: Experimento de diferença de NOE (δ3,99) do composto 64.



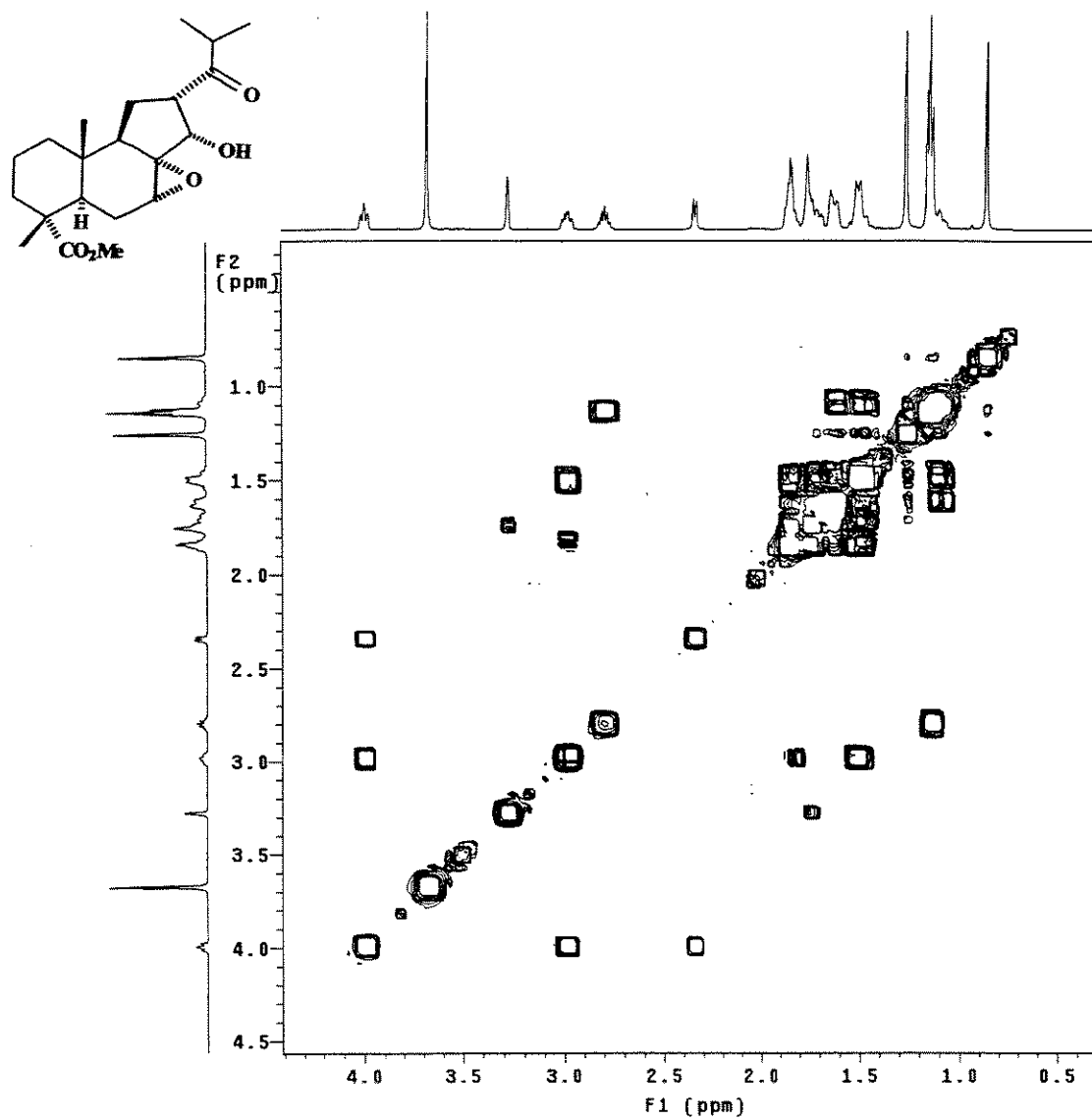
E 81: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HSQC) do composto 64.



E 82: Expansão do espectro E 81 do composto 64.

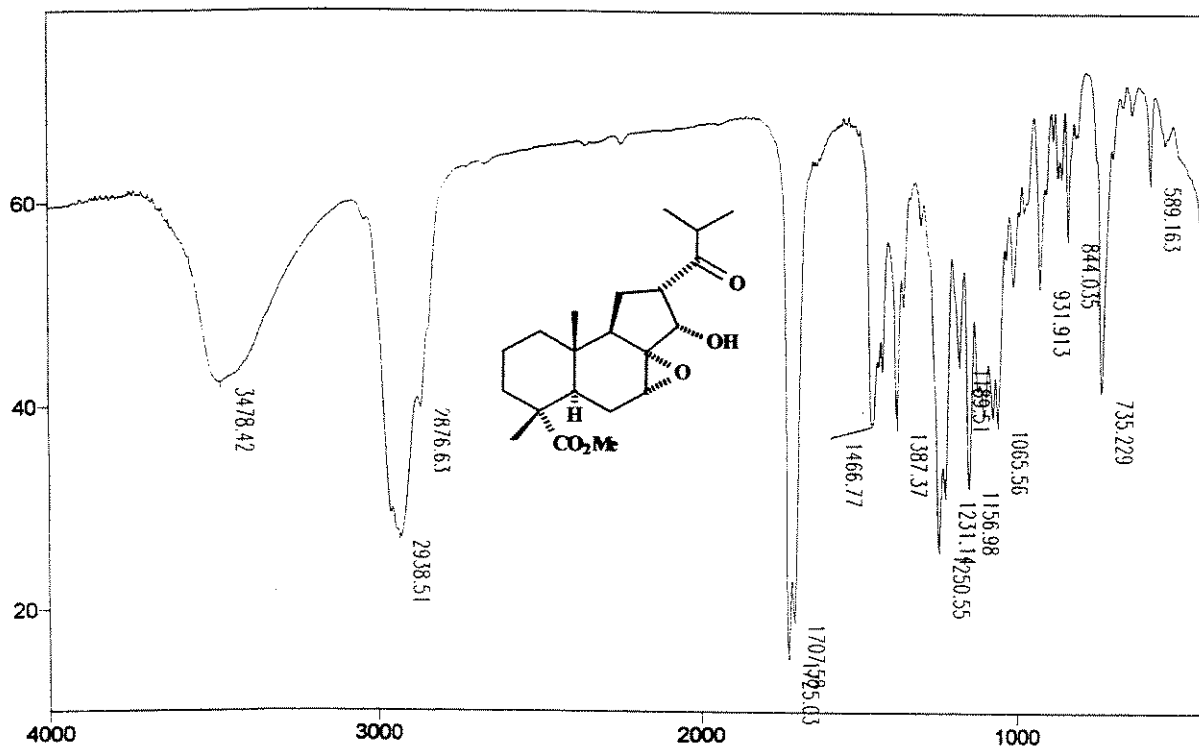


E 83: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , gCOSY) do composto 64.

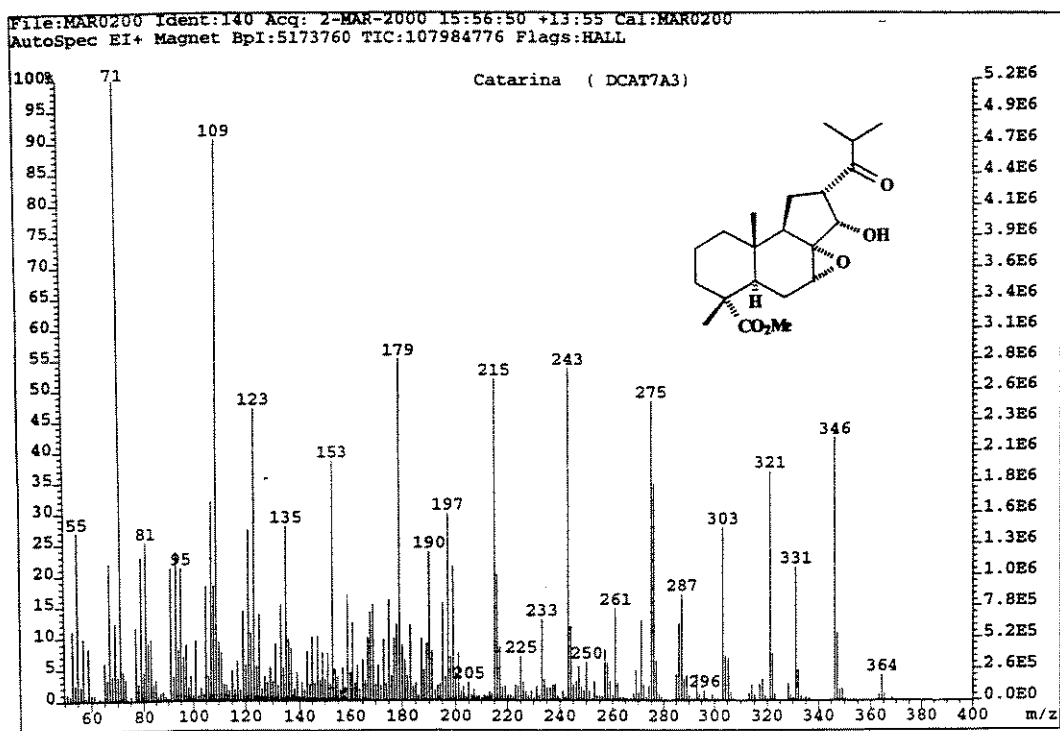


E 84: Expansão do espectro E 83 do composto 64.

ESPECTROS

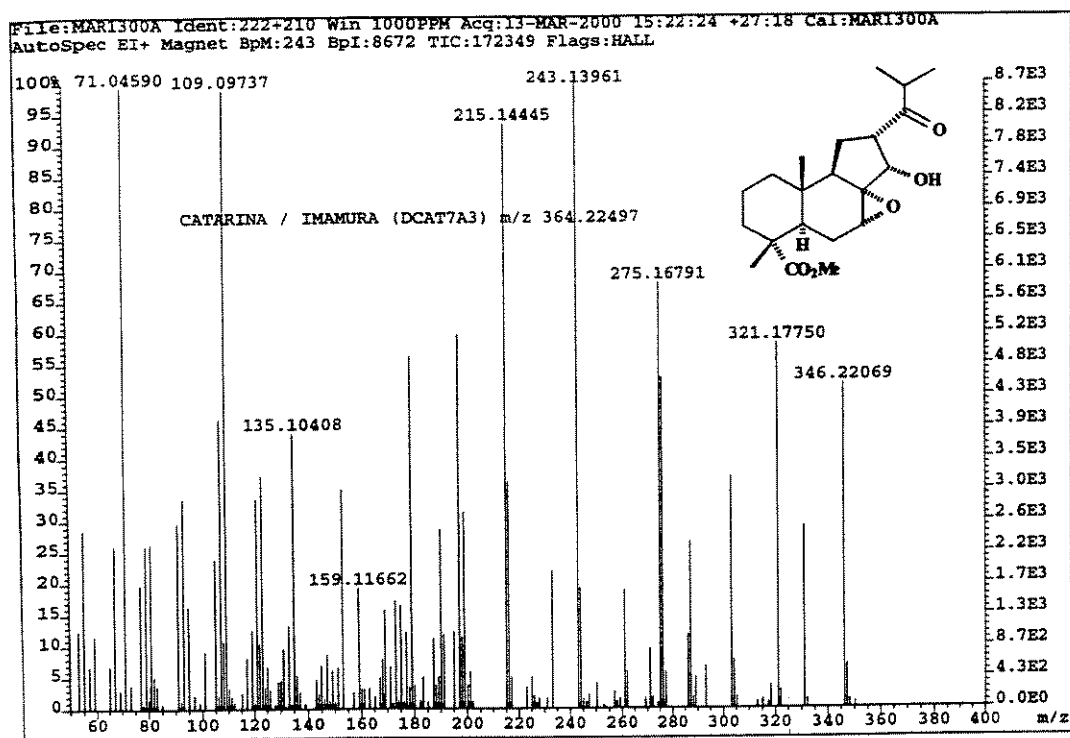


E 85: Espectro de IV (filme) do composto 64.

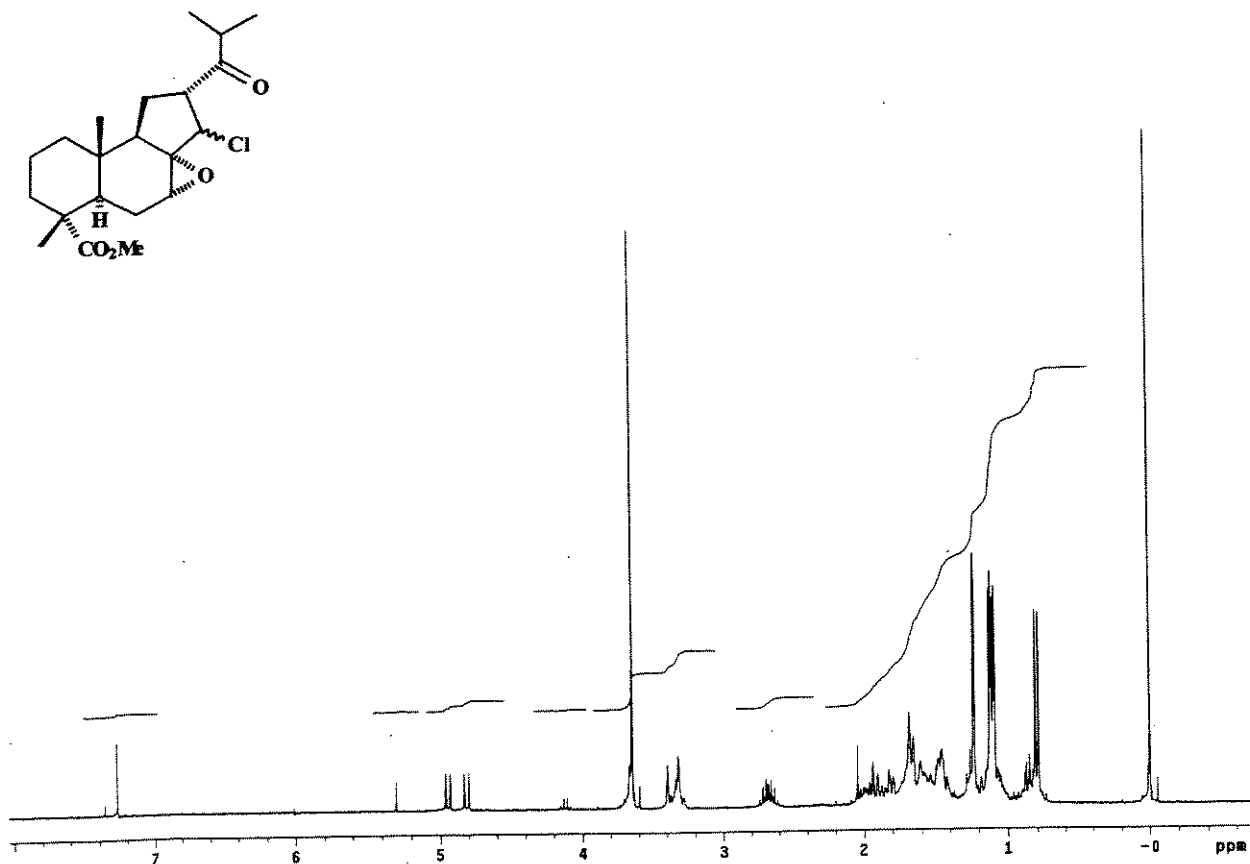


E 86: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 64.

ESPECTROS

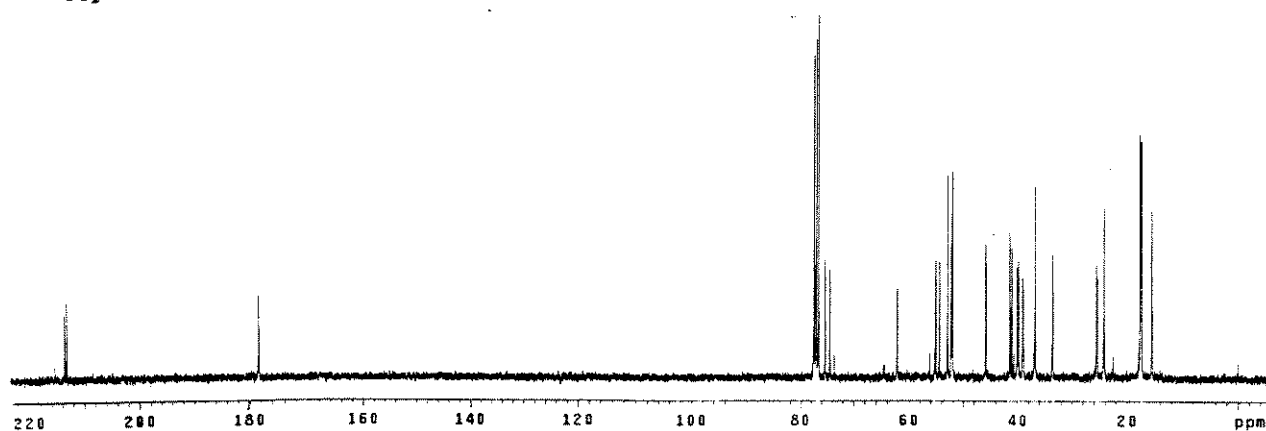
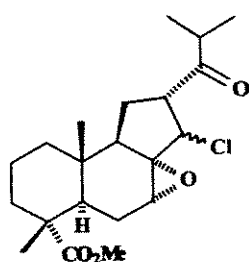


E 87: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 64.

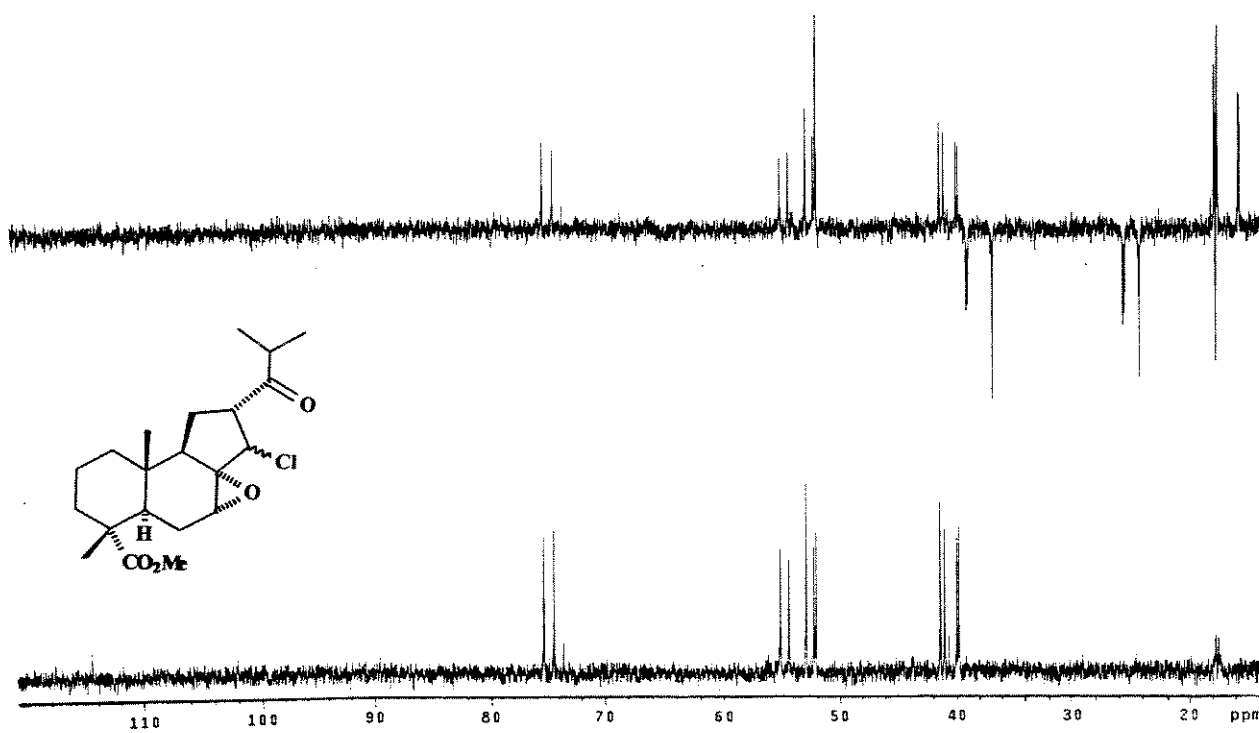


E 88: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65a.

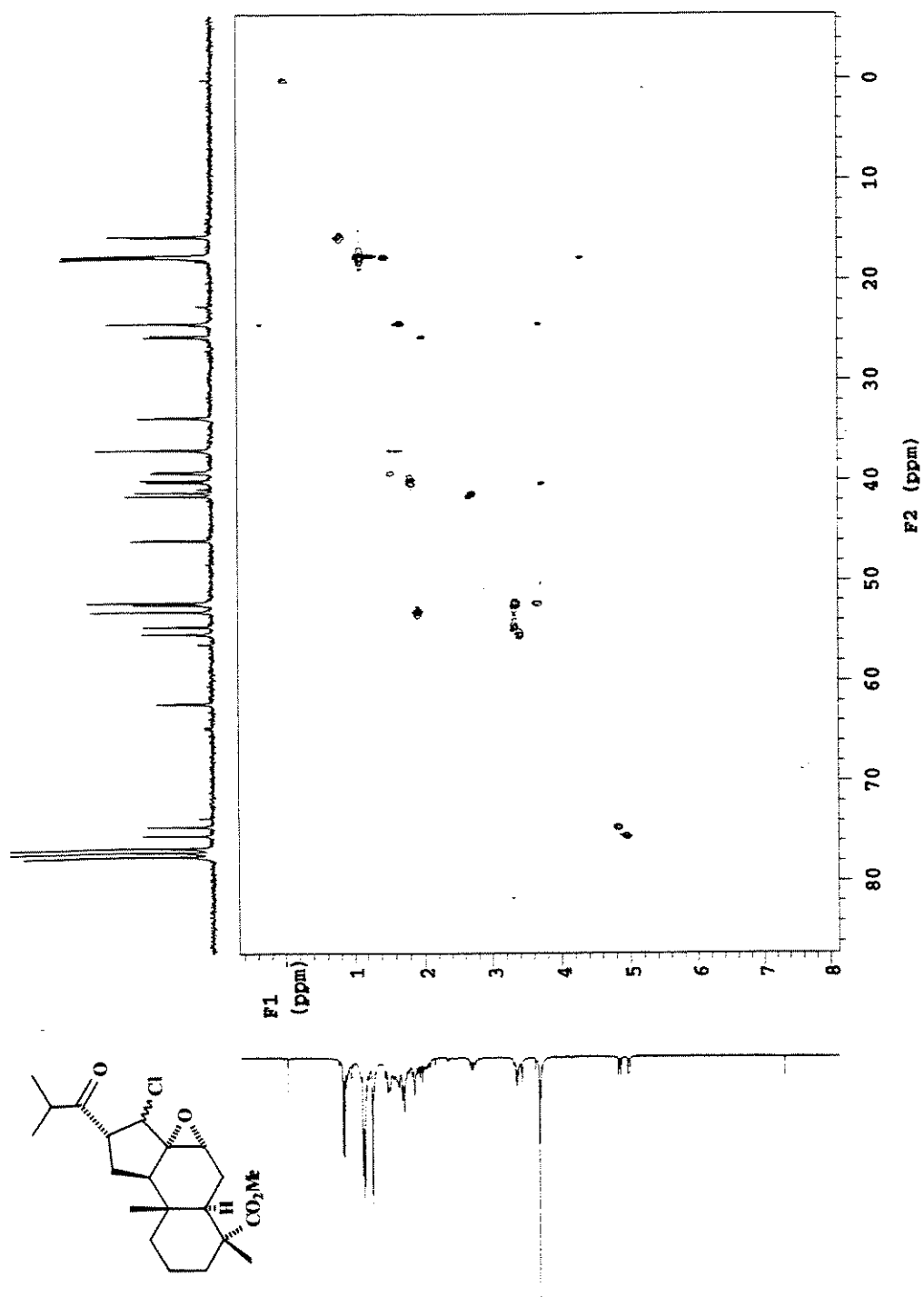
ESPECTROS



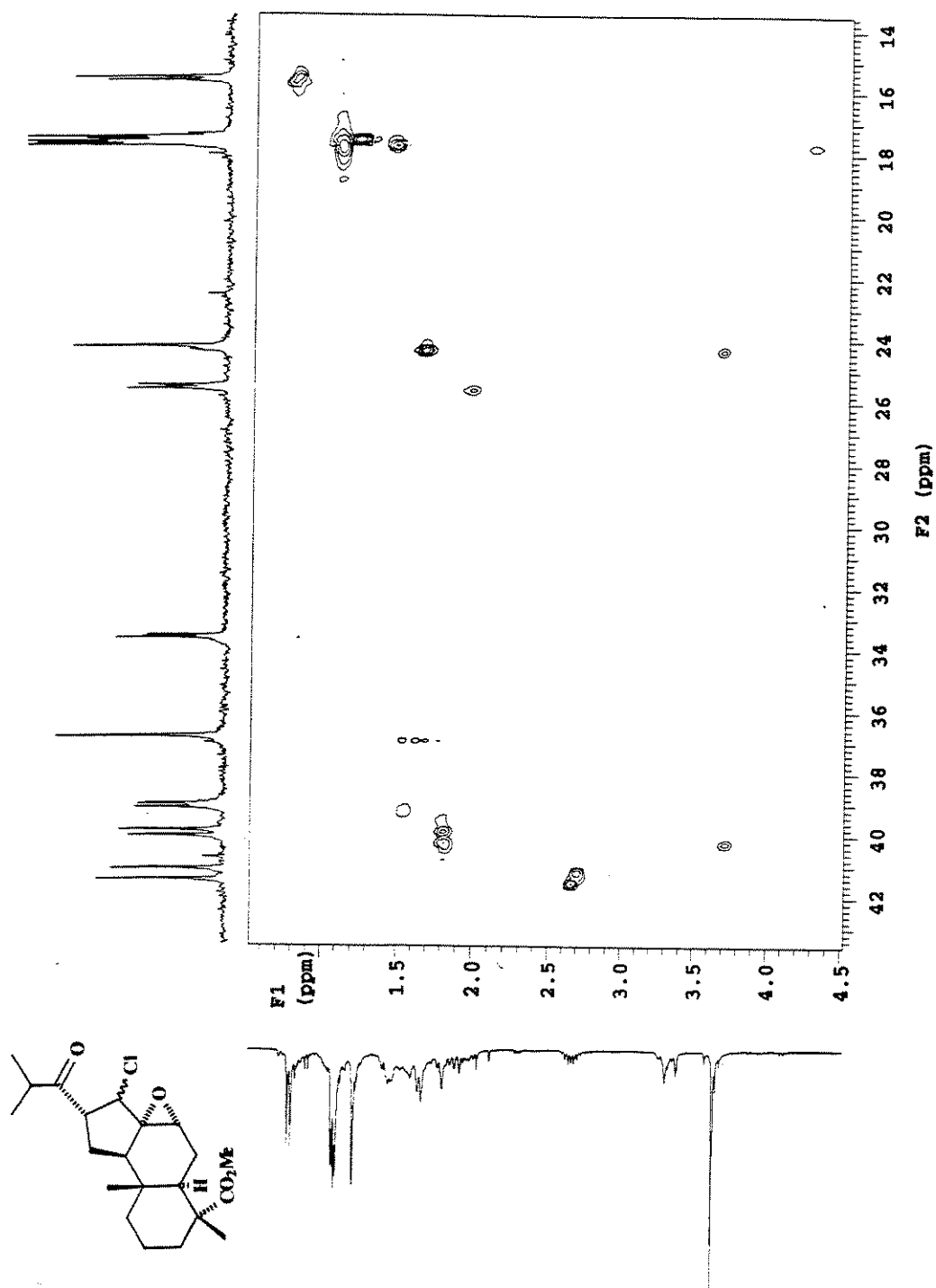
E 89: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65a.



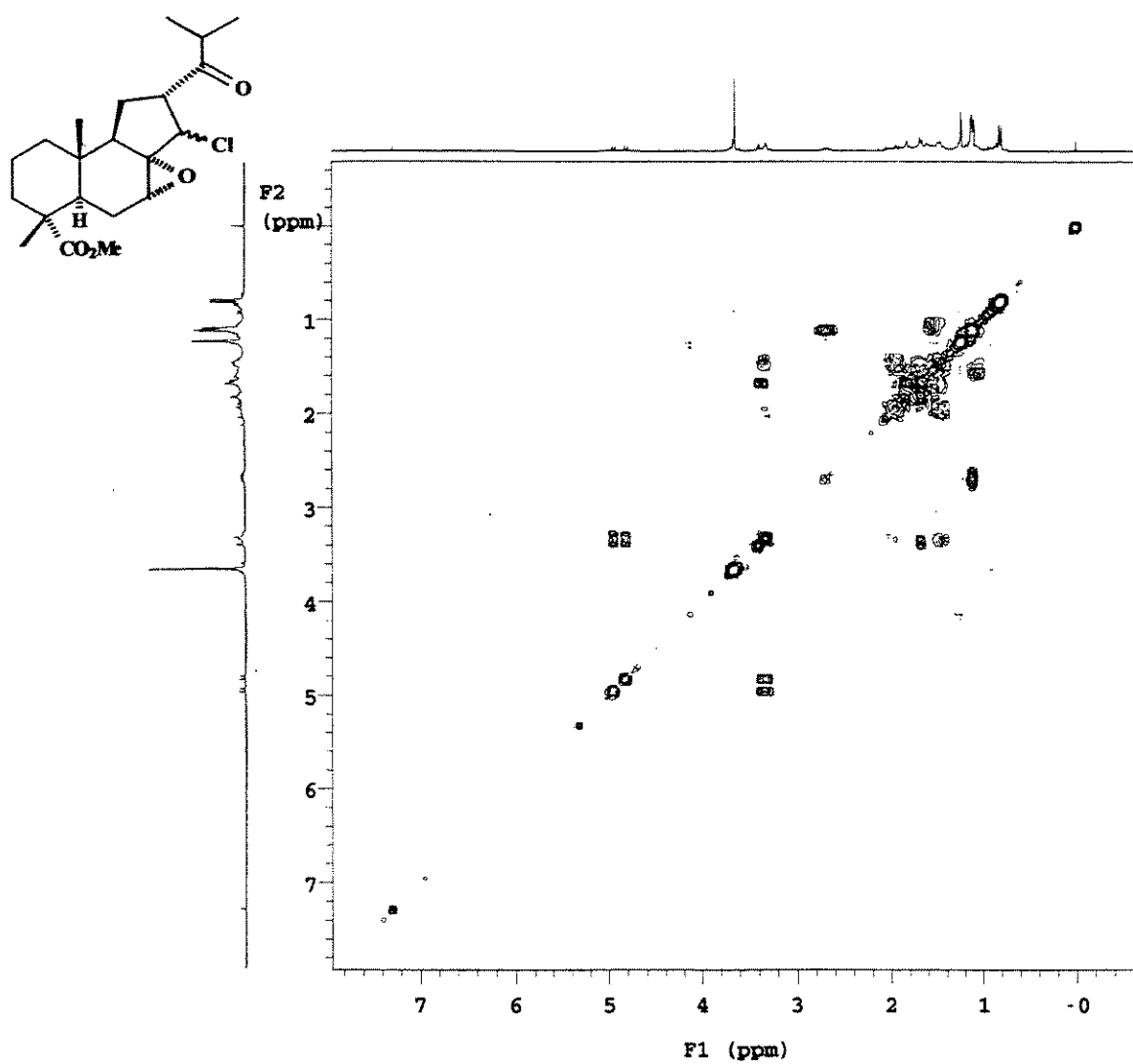
E 90: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 65a.



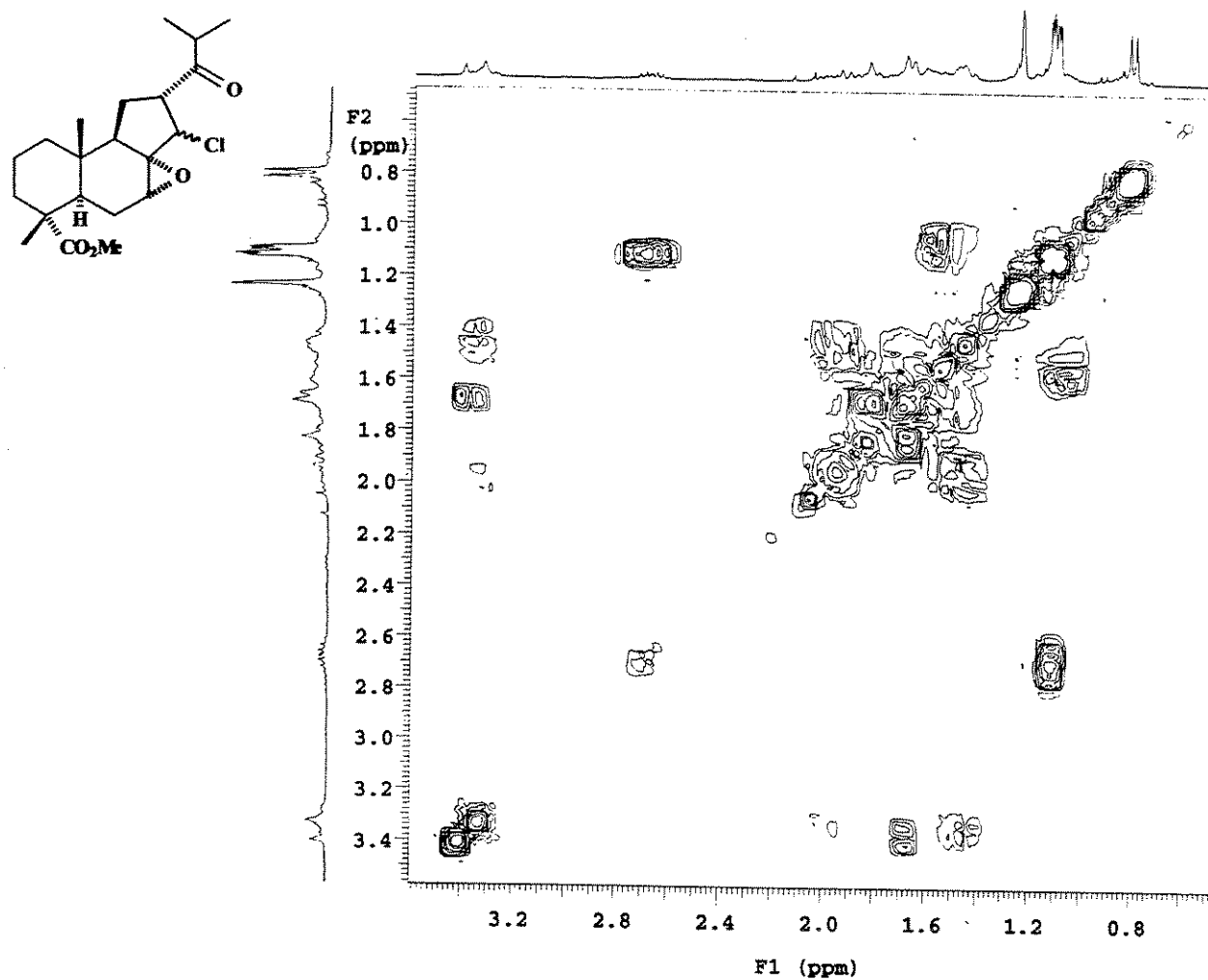
E 91: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 65a.



E 92: Expansão do espectro E 91 do composto 65a.

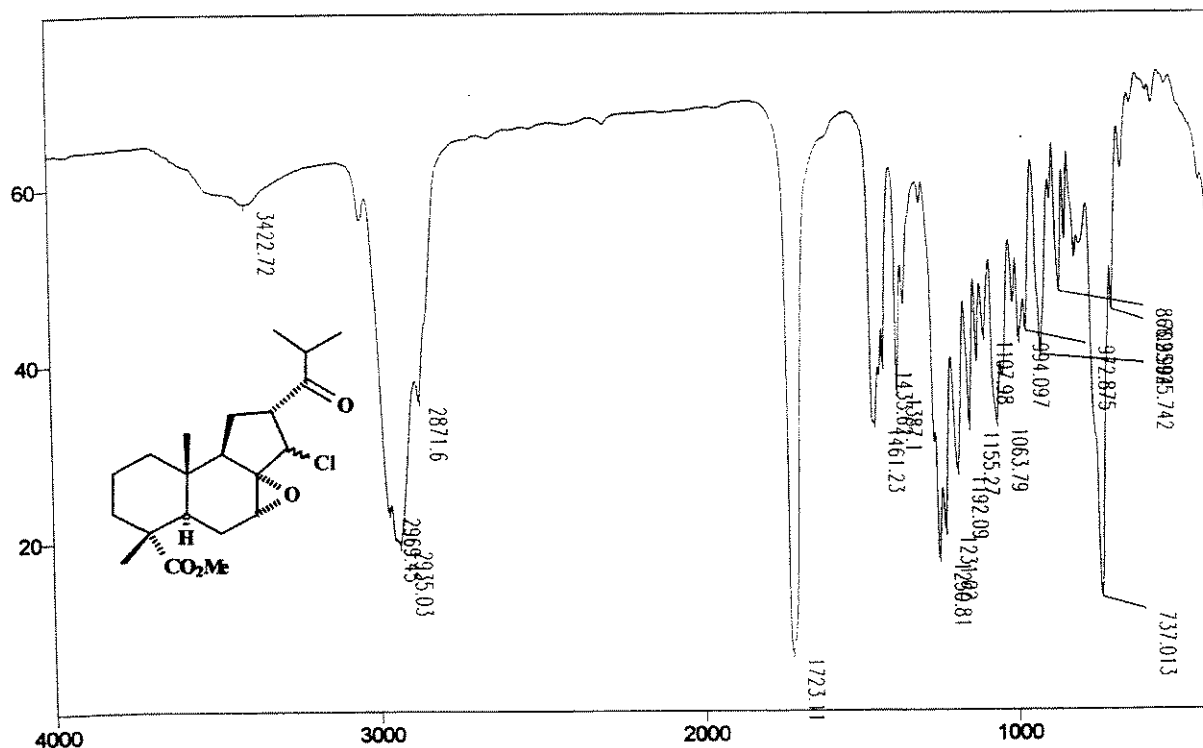


E 93: Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H, gCOSY) do composto 65a.

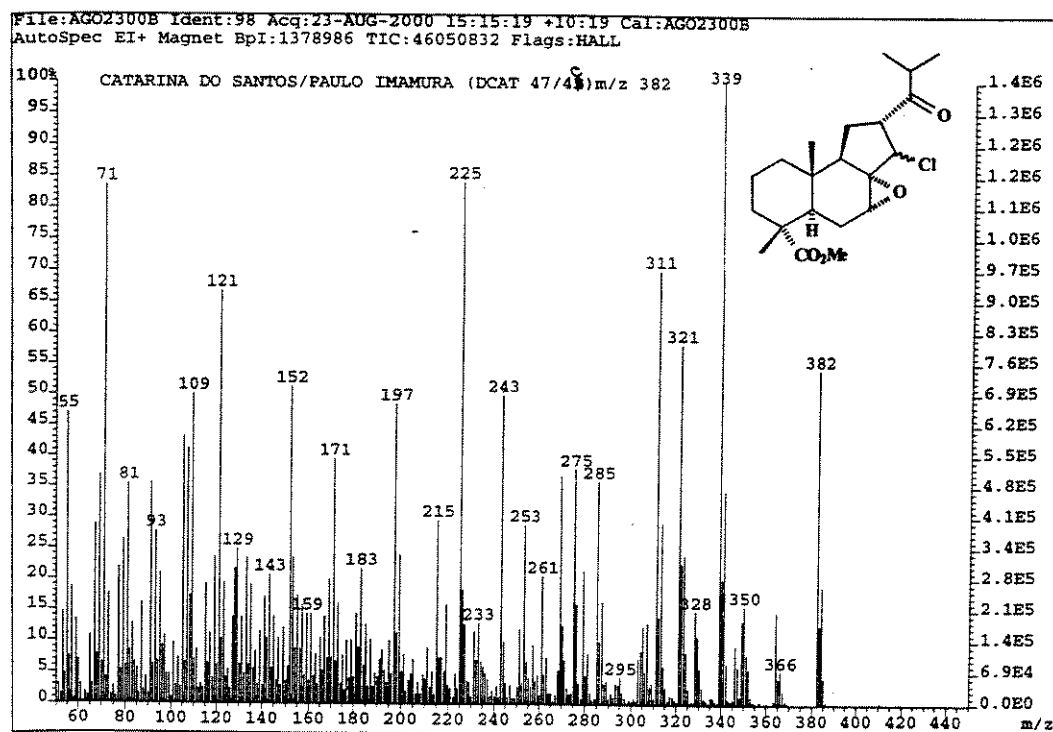


E 94: Expansão do espectro E 93 do composto 65a.

ESPECTROS

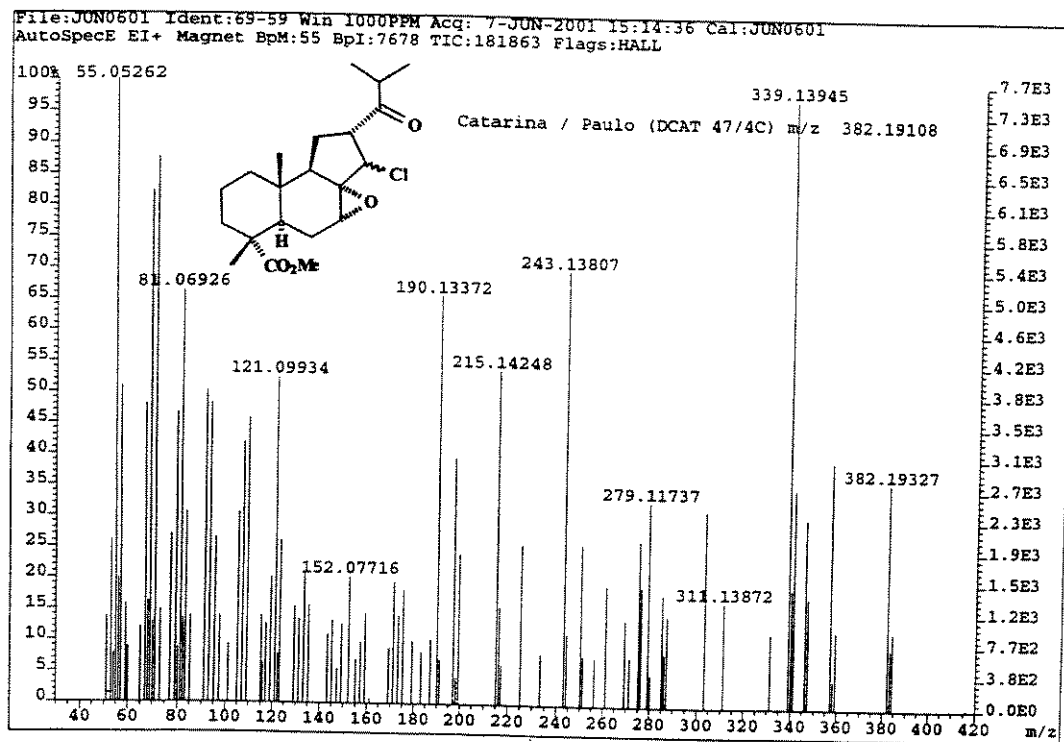


E 95: Espectro de IV (filme) do composto 65a.

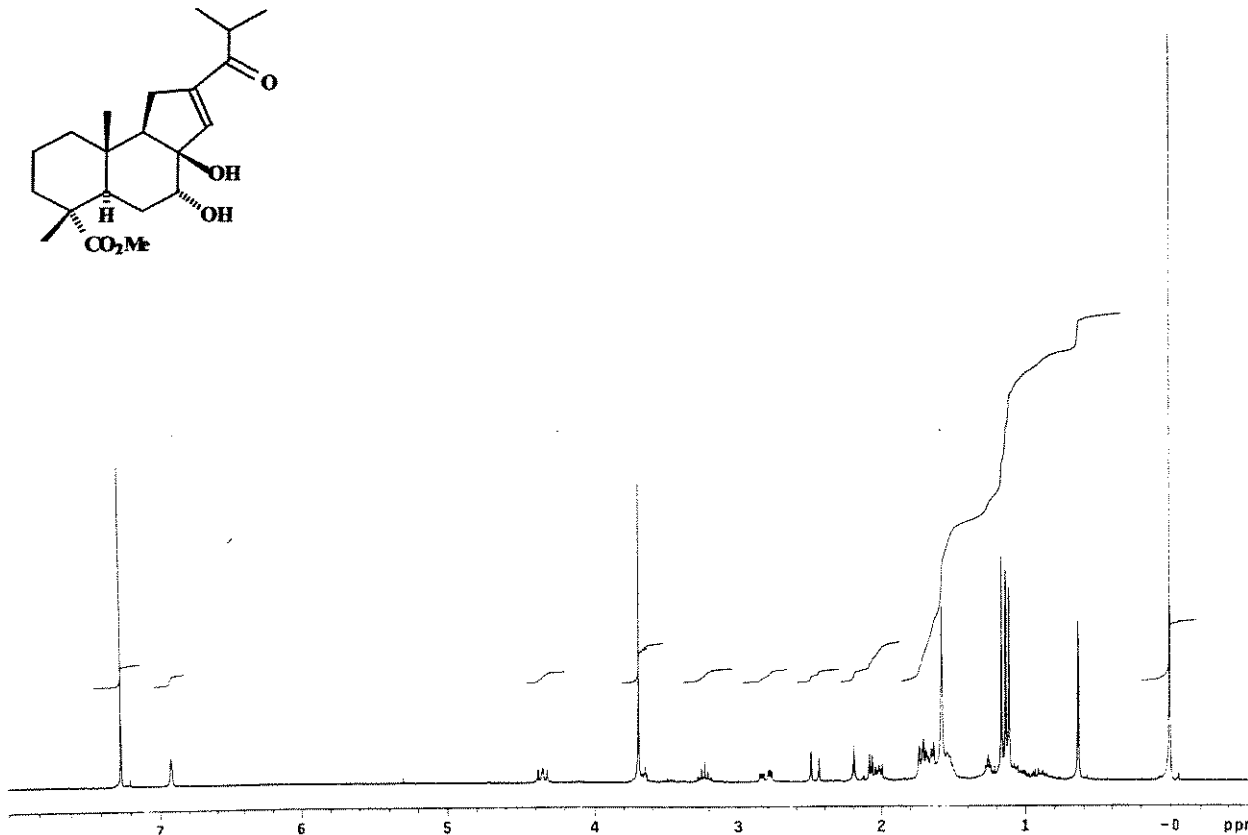


E 96: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 65a.

ESPECTROS

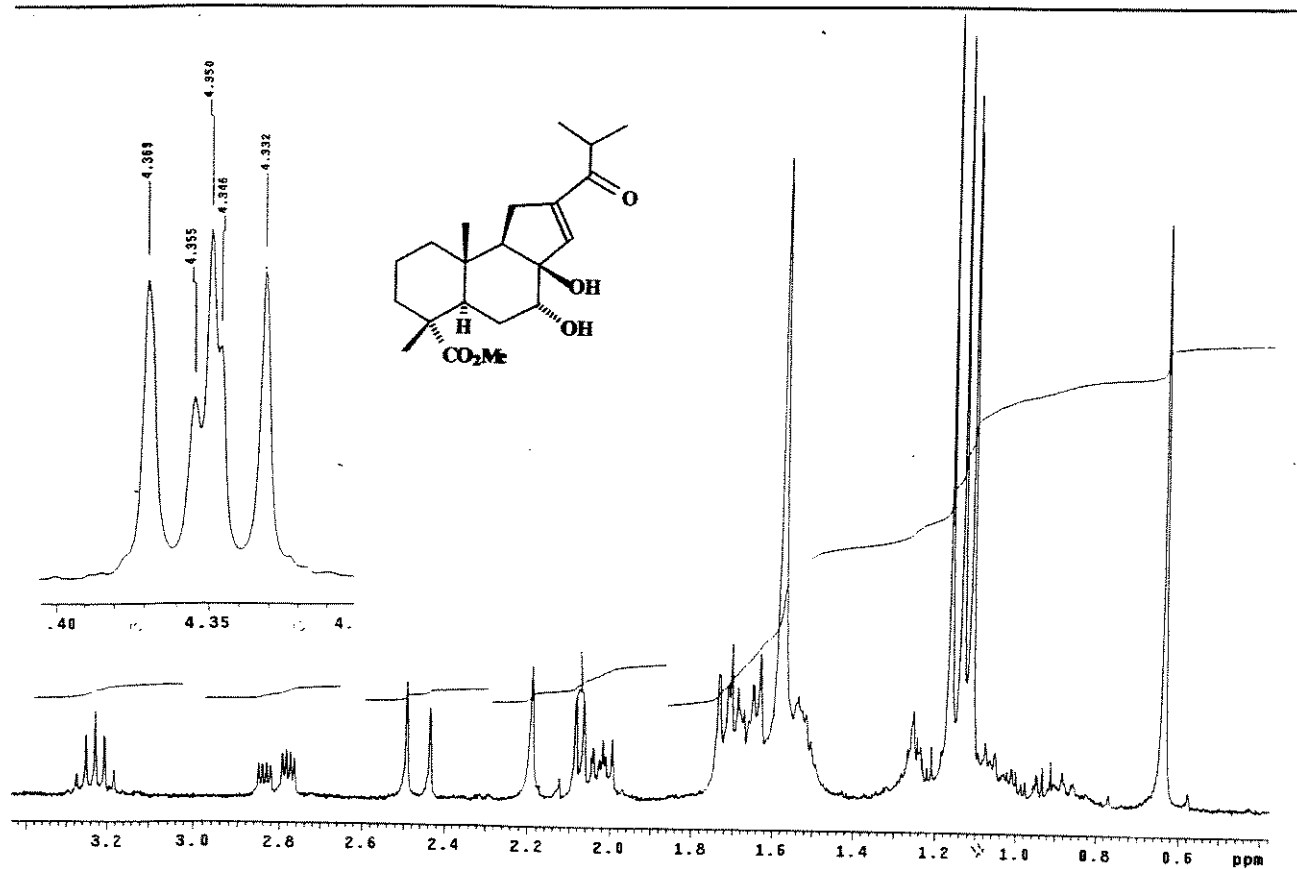


E 97: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 65a.

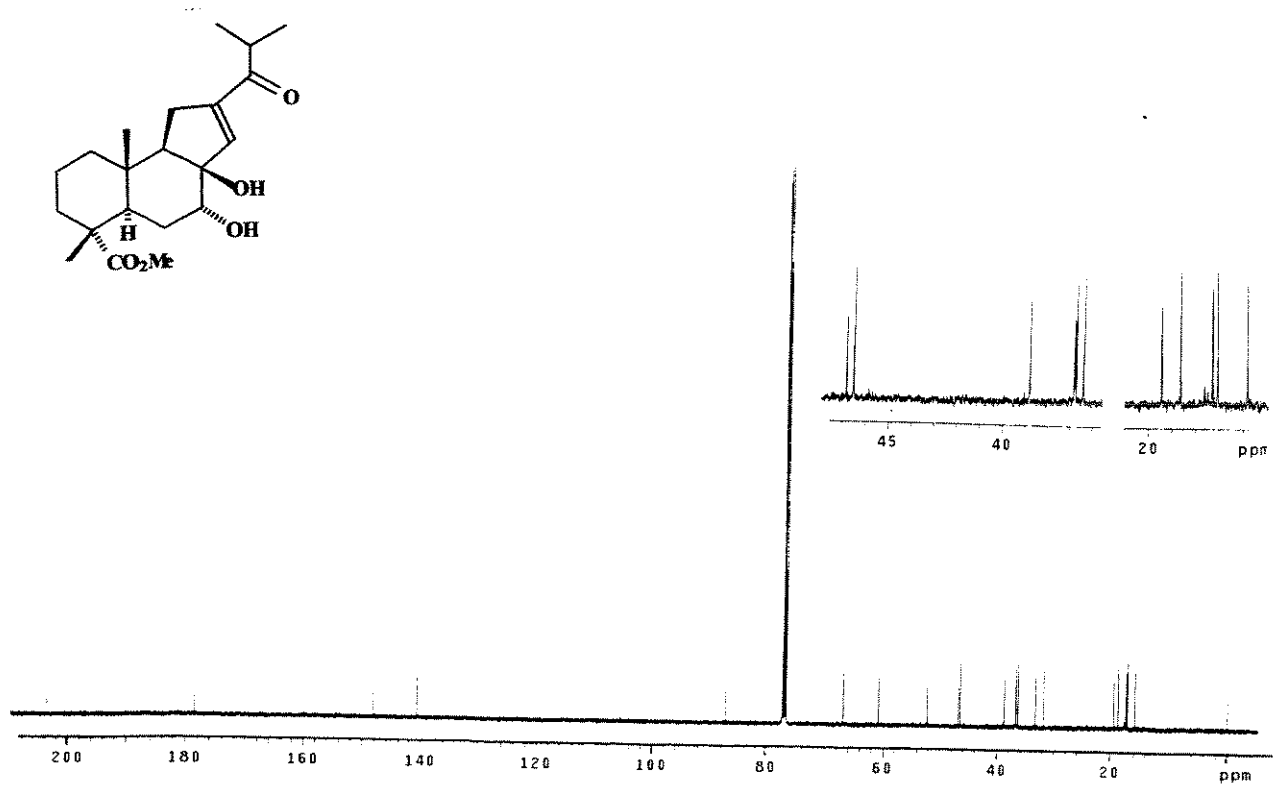


E 98: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65b.

ESPECTROS

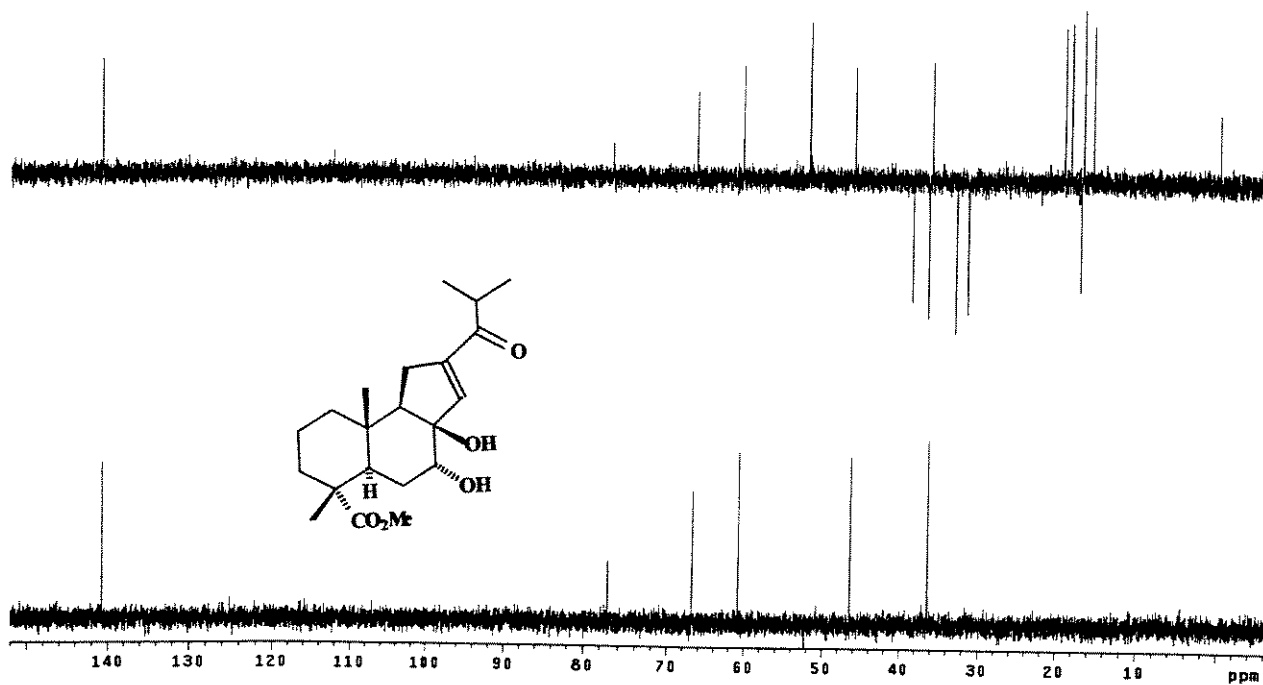


E 99: Expansões do espectro de E 98 (δ 0,5 a 3,3) e (δ 4,3 a 4,4) do composto 65b.

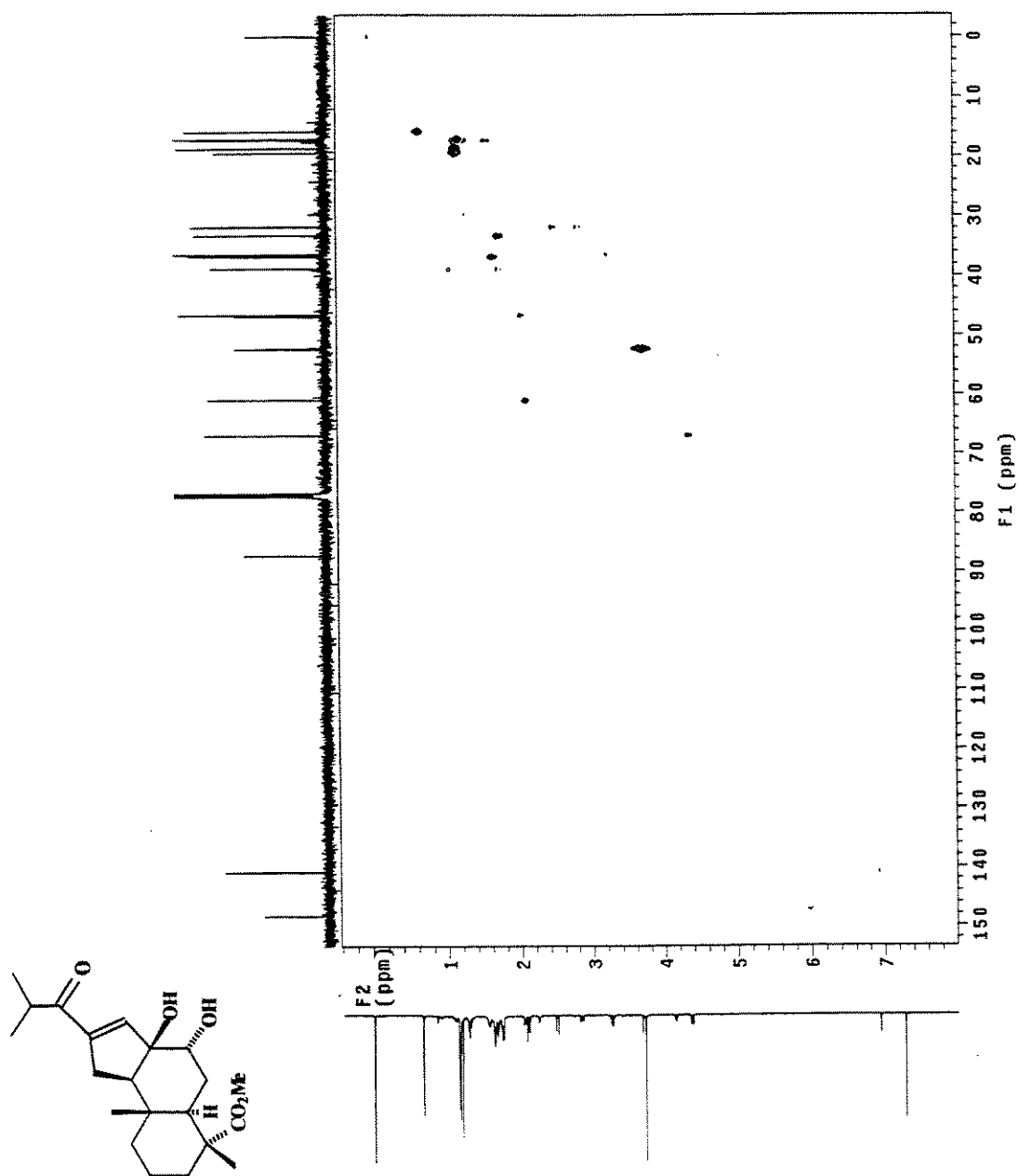


E 100: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 65b.

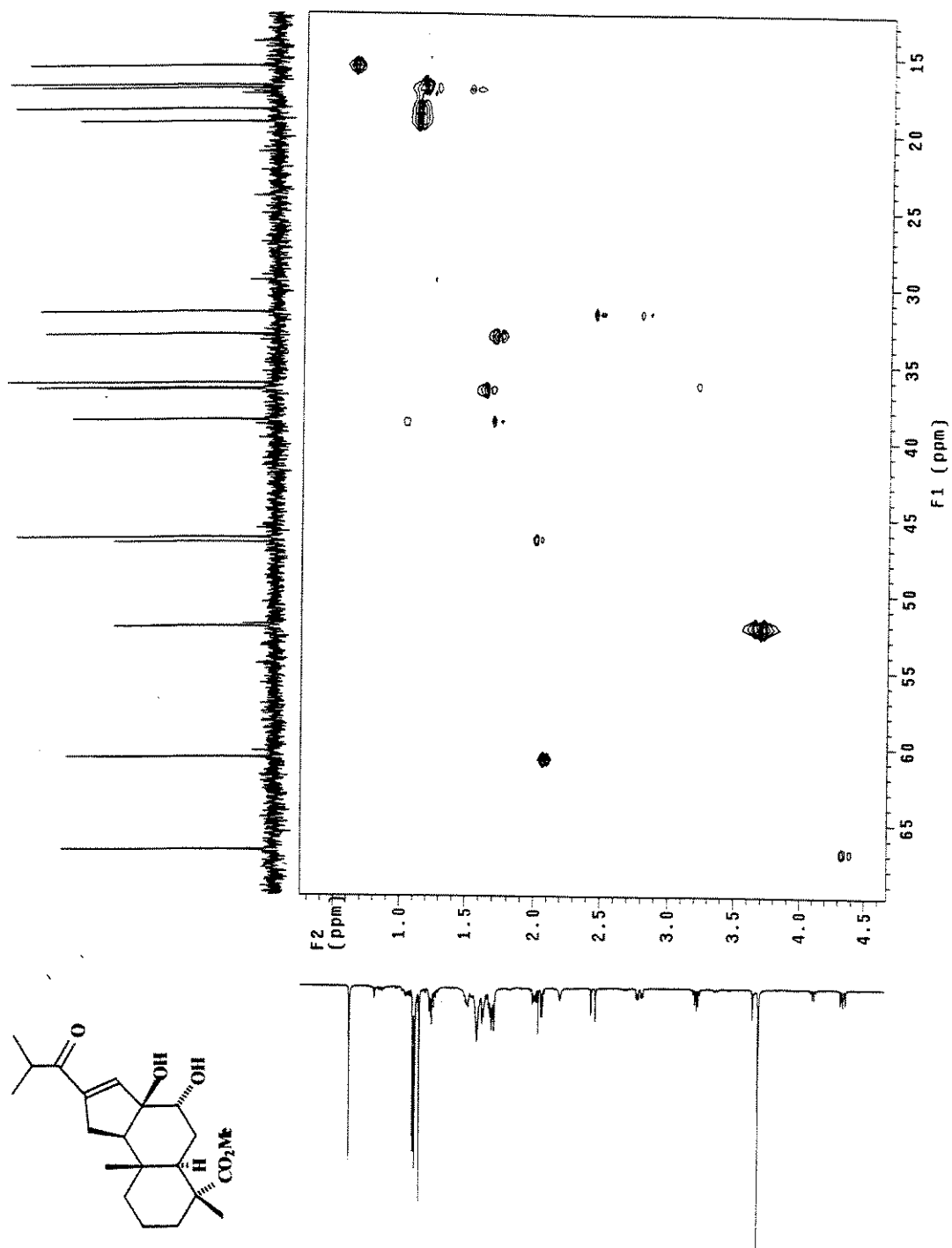
ESPECTROS



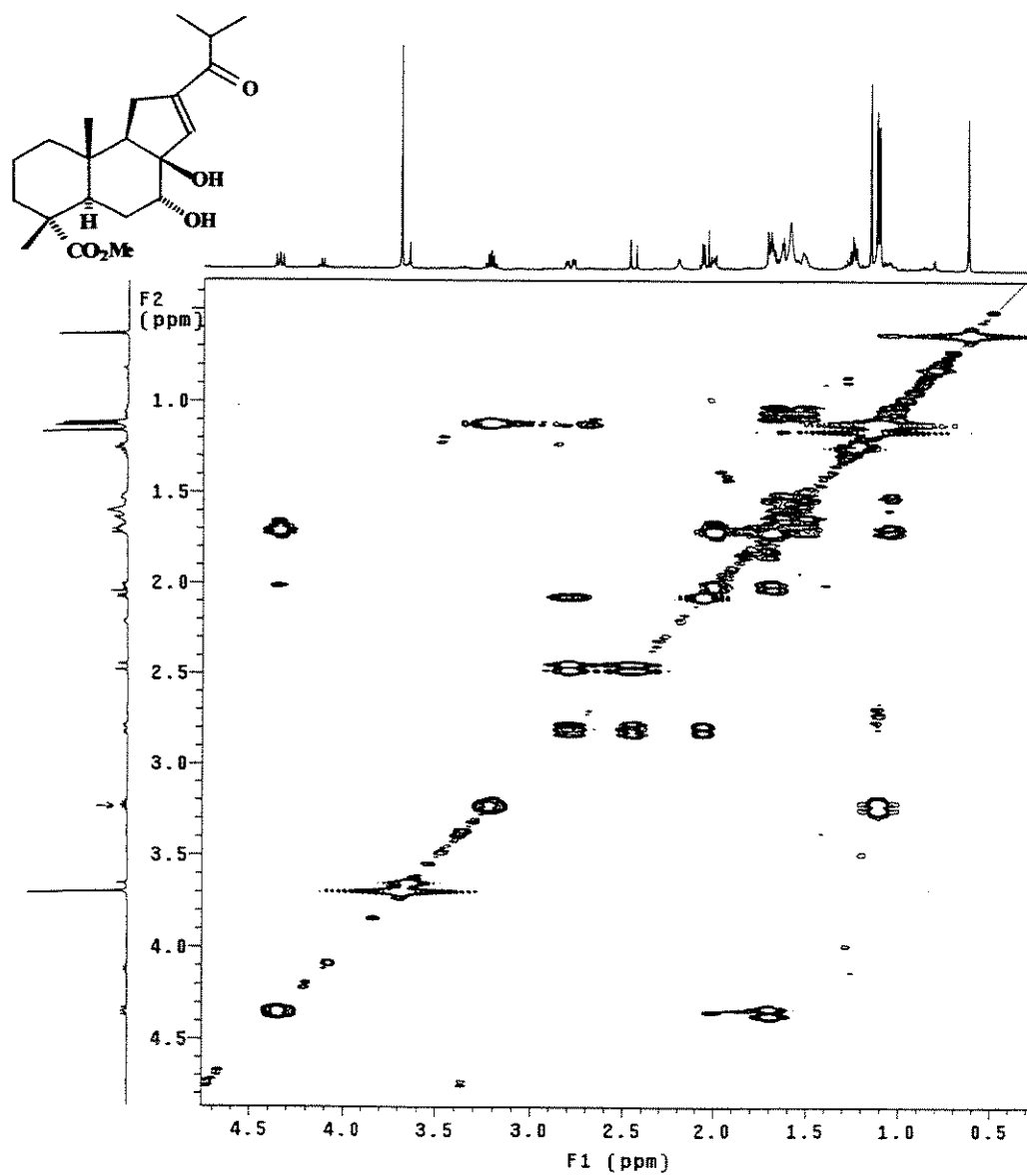
E 101: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 65b.



E 102: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 65b.

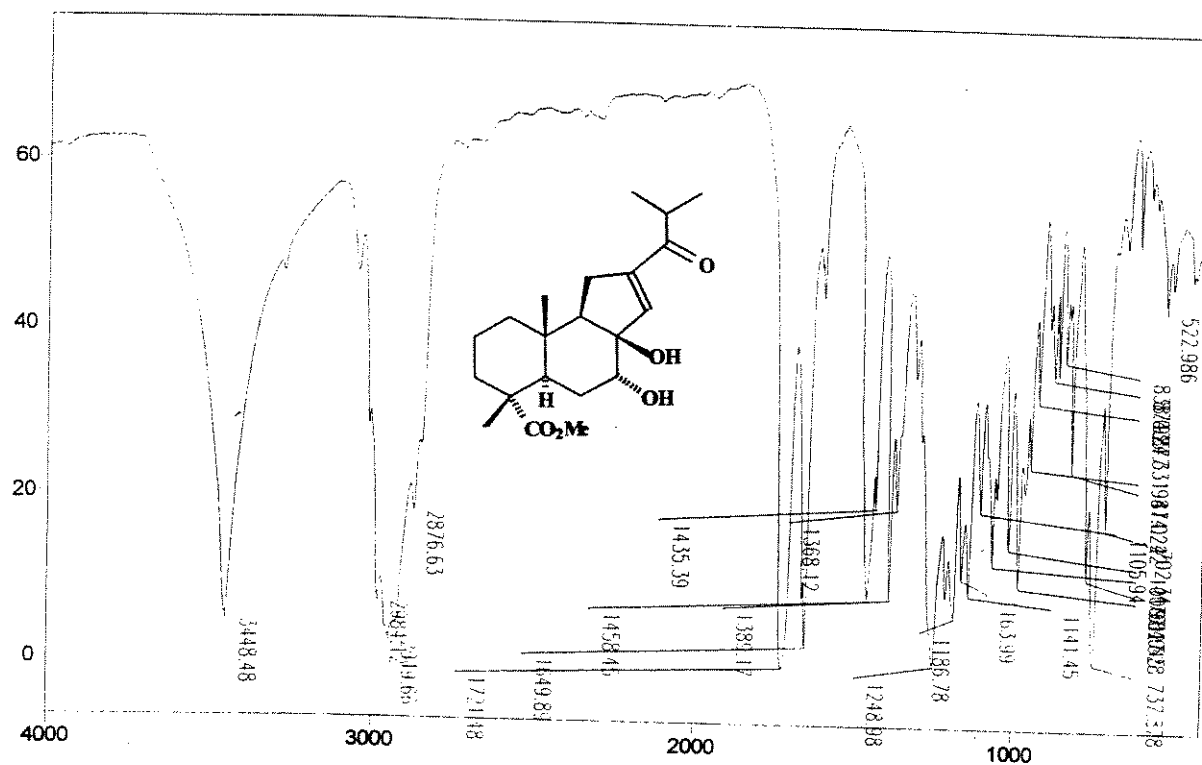


E 103: Expansão do espectro E 102 do composto 65b.

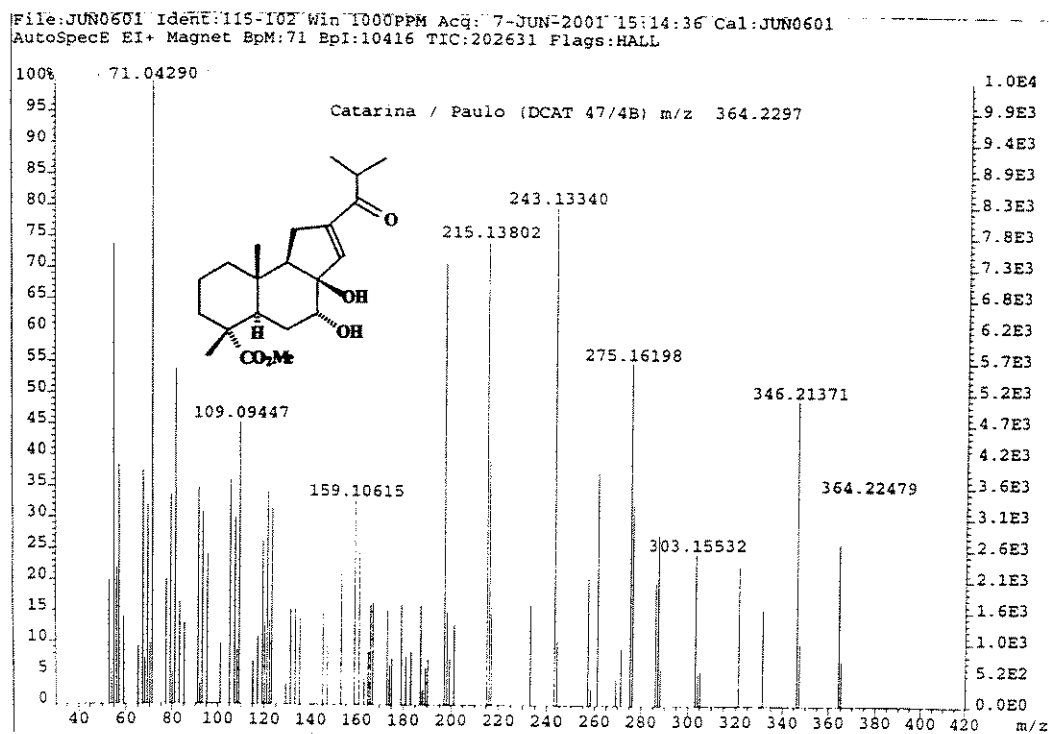


E 104: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 65b.

ESPECTROS

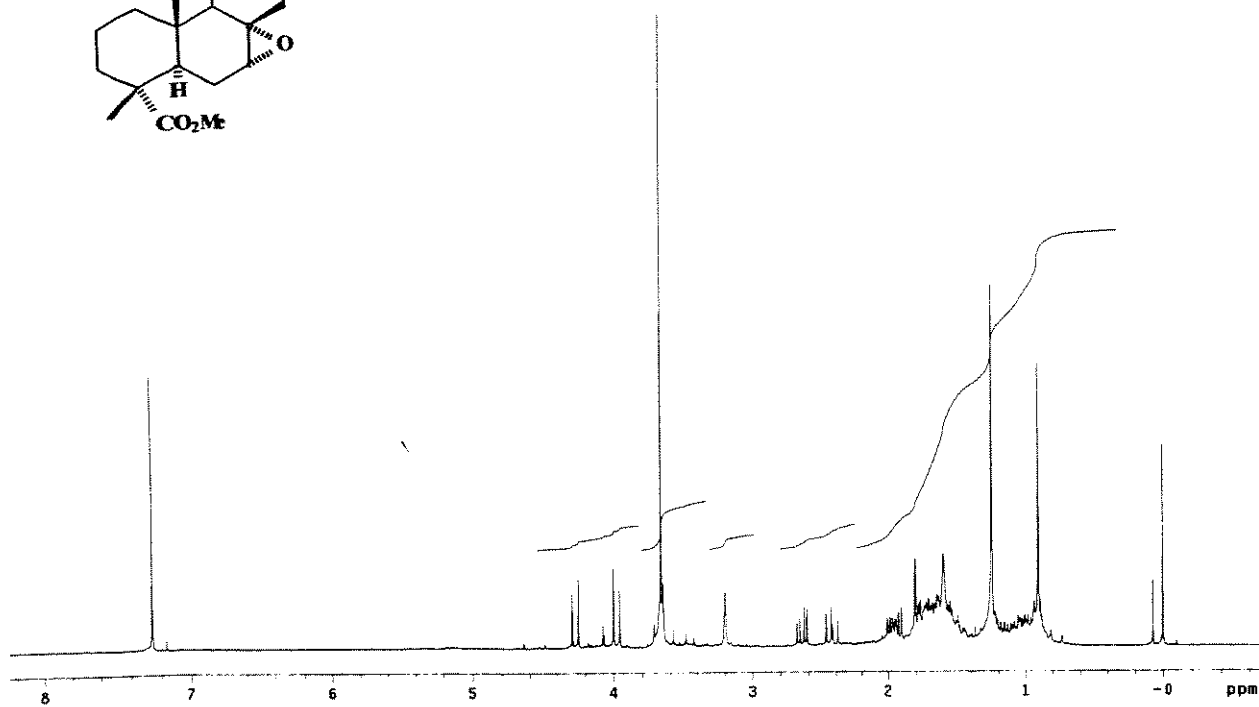
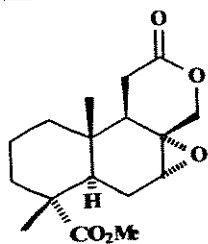


E 105: Espectro de IV (filme) do composto 65b.

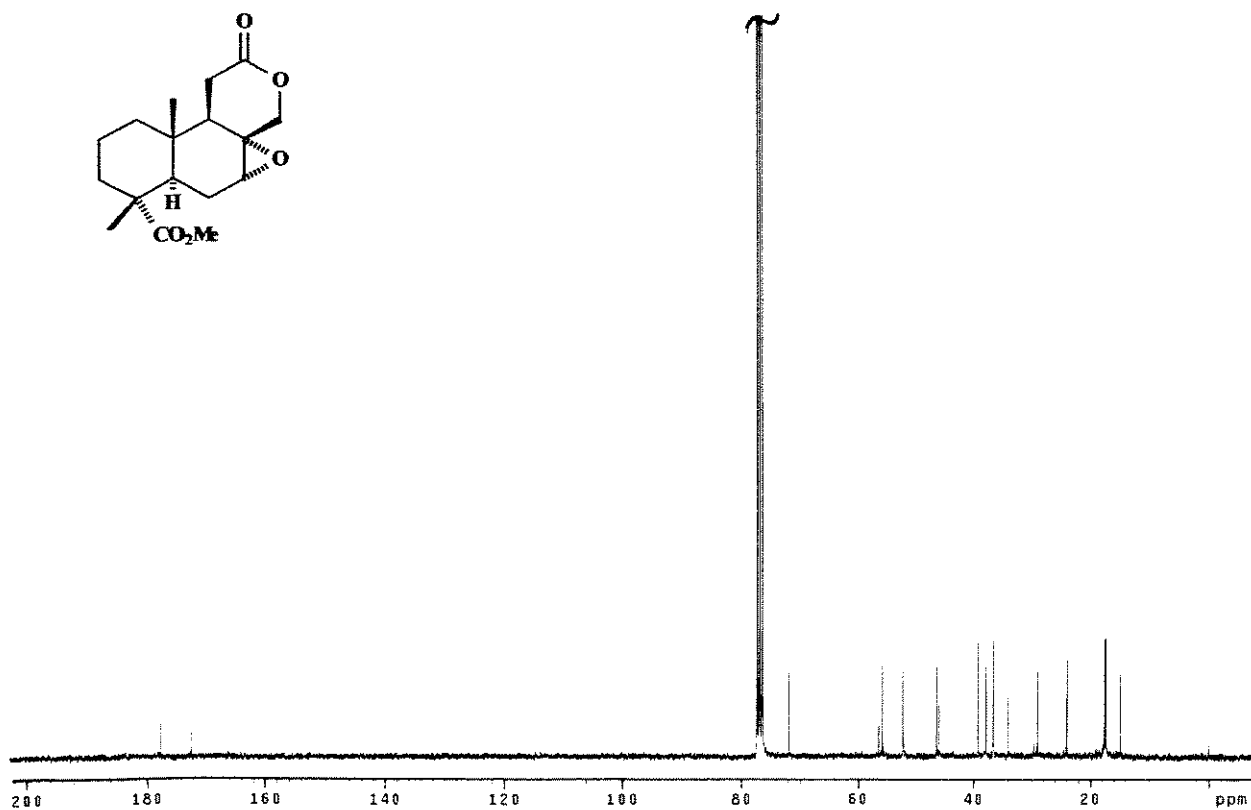
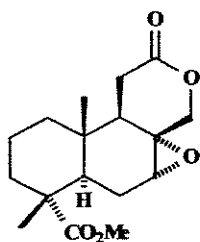


E 106: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 65b.

ESPECTROS

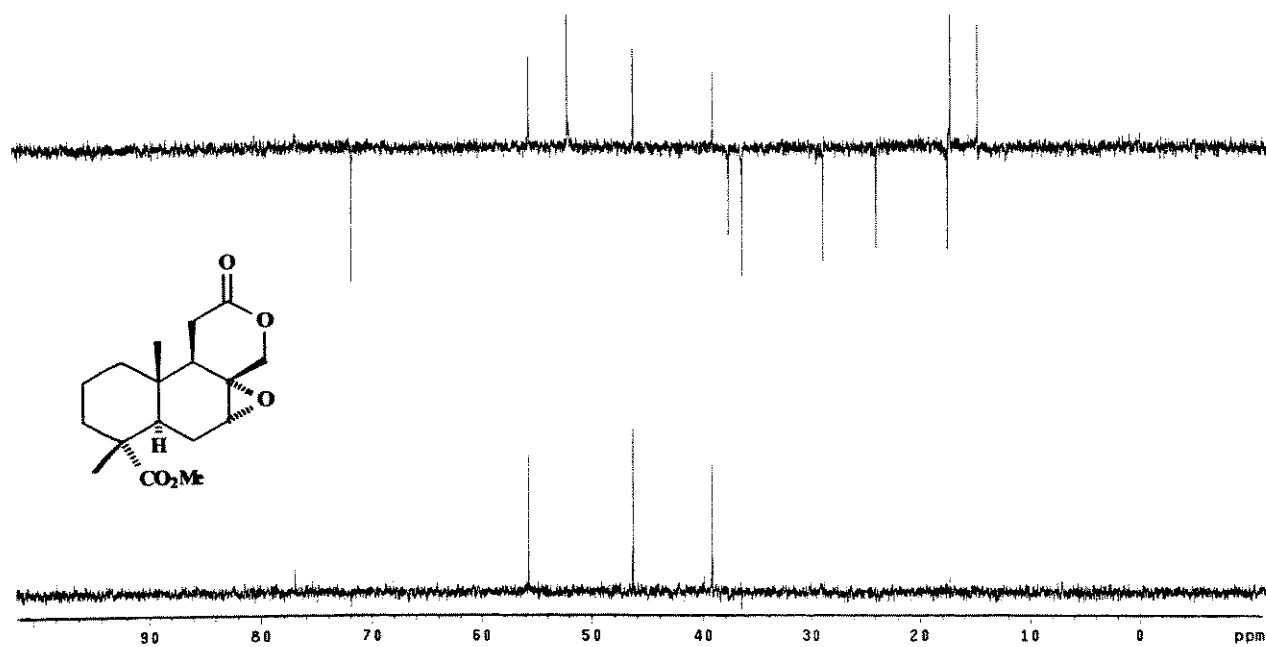


E 107: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 66.

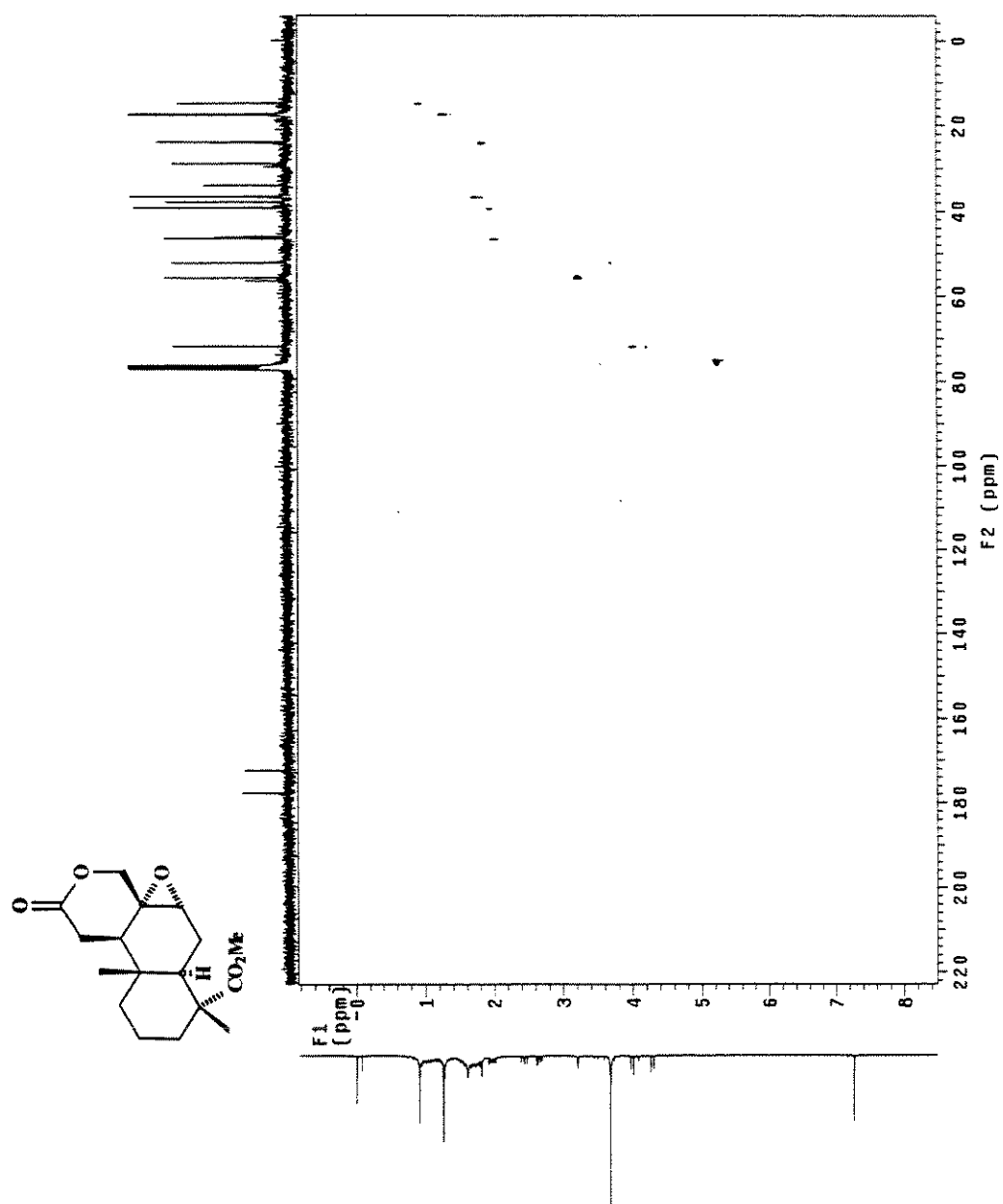


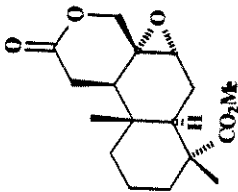
E 108: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 66.

ESPECTROS

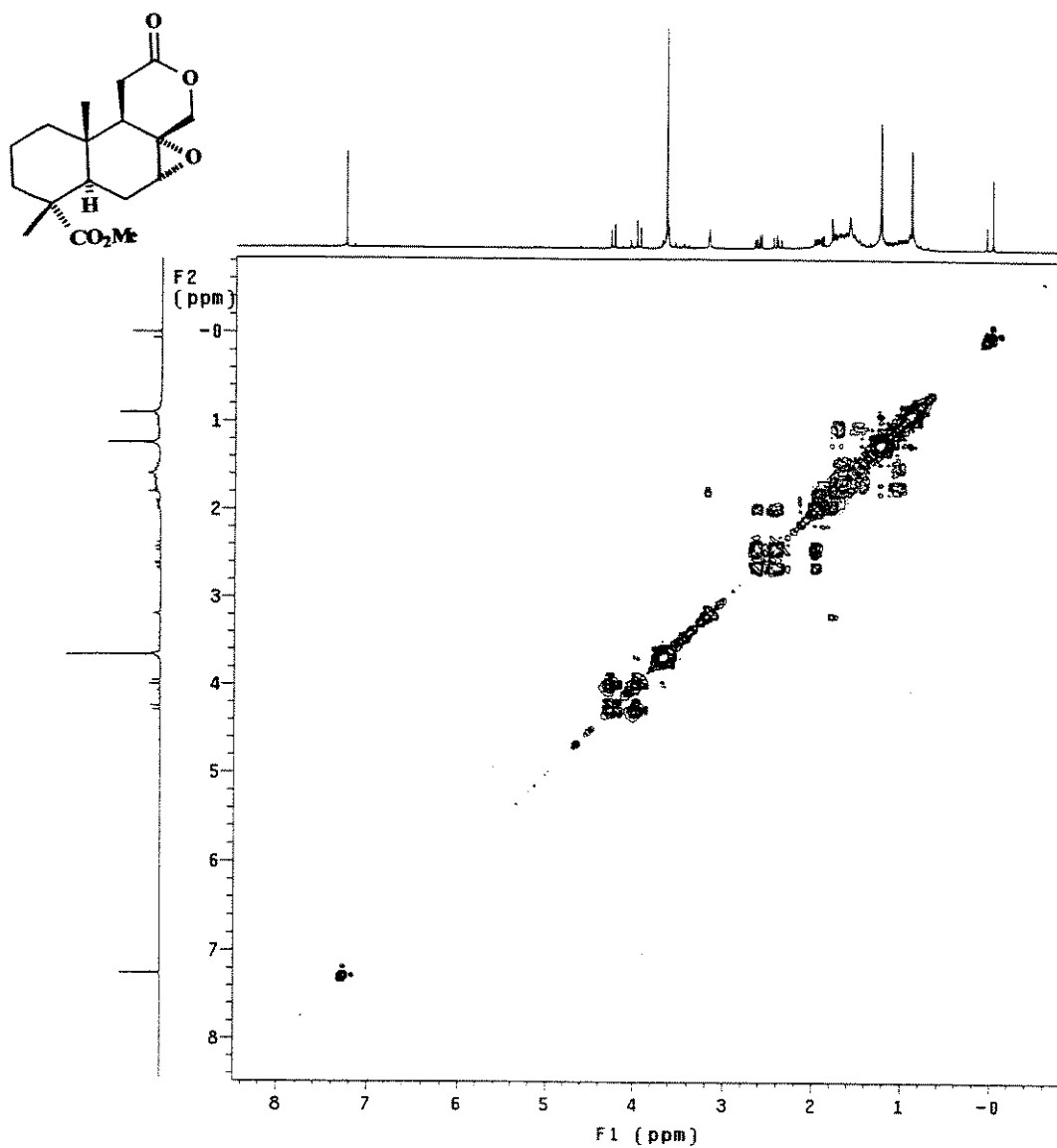


E 109: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 66.

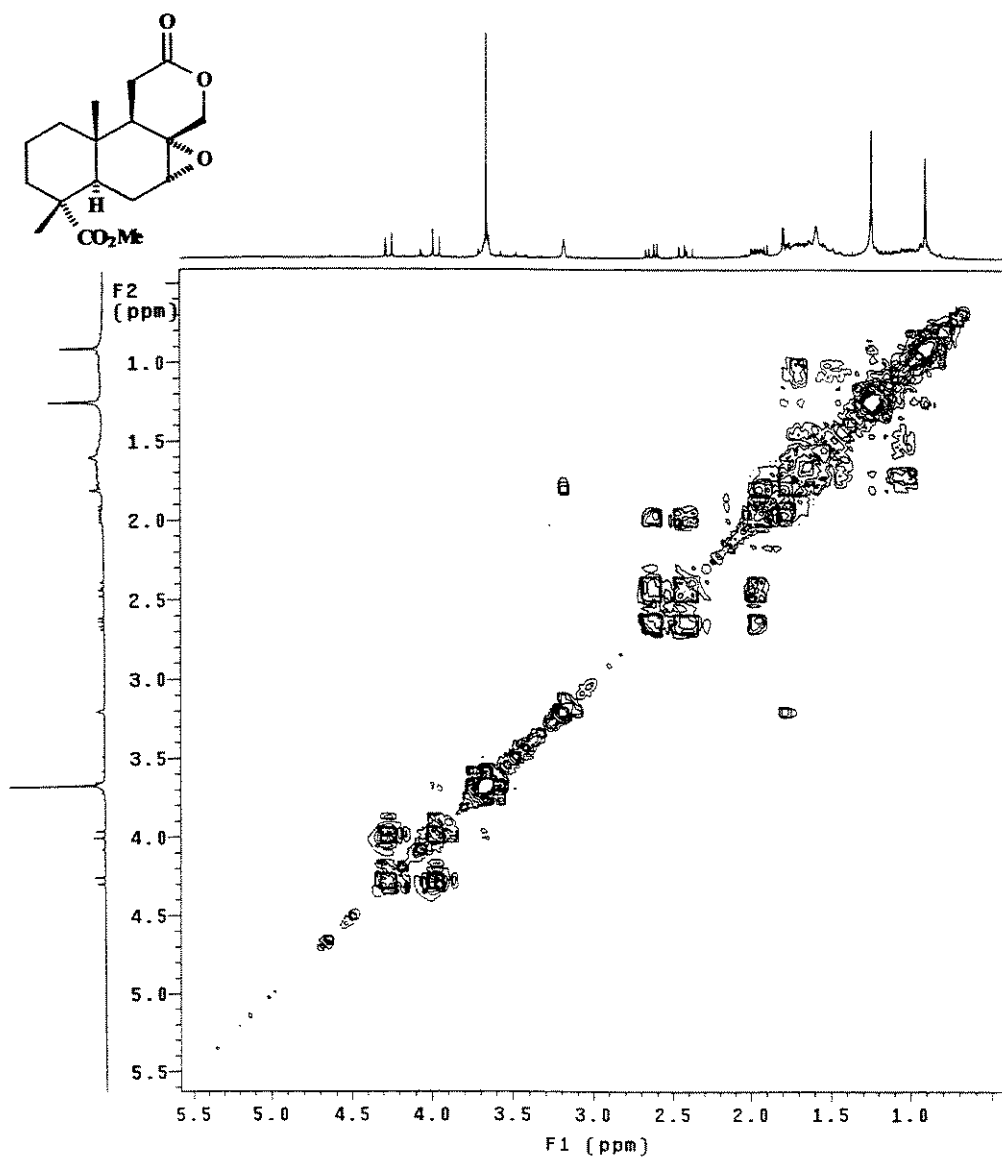
E 110: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 66.



226

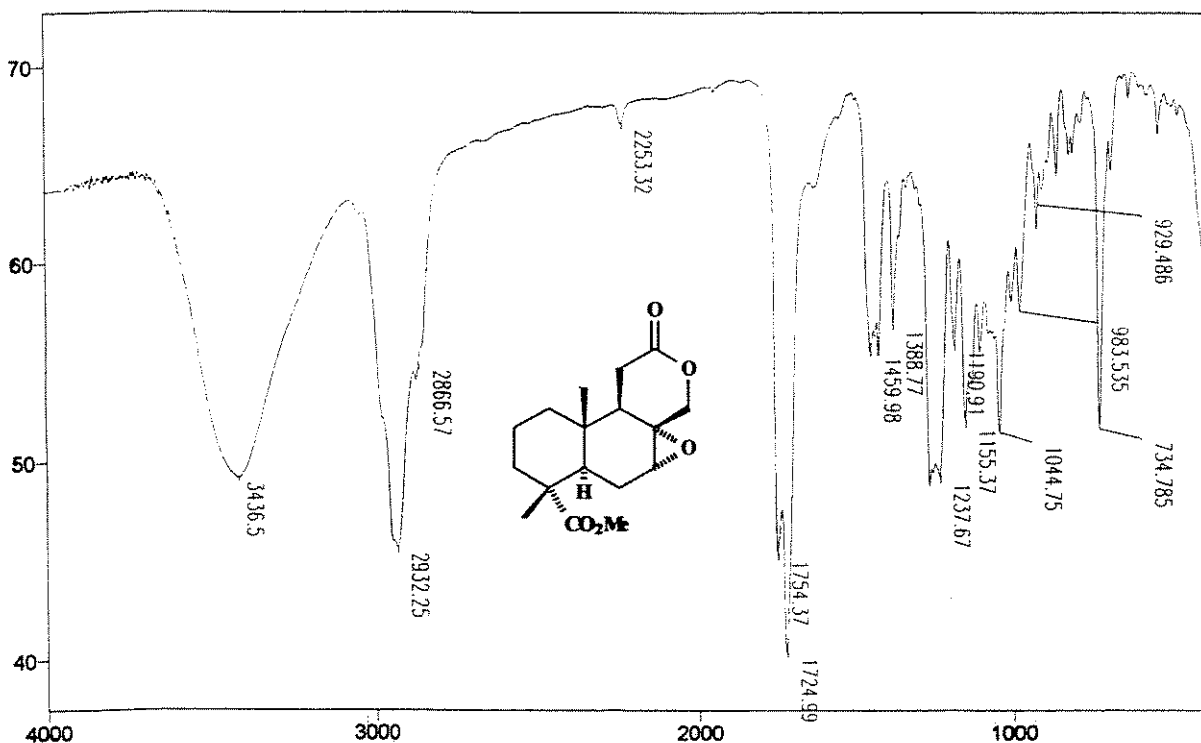


E 112: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 66

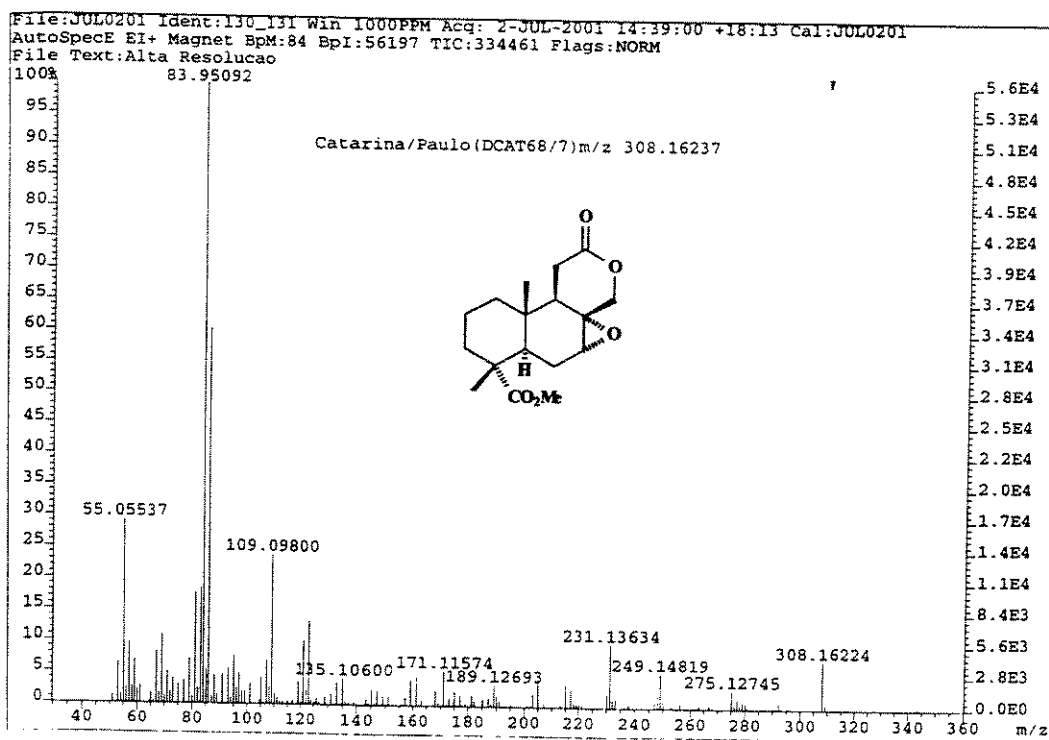


E 113: Expansão do espectro E 112 do composto 66.

ESPECTROS

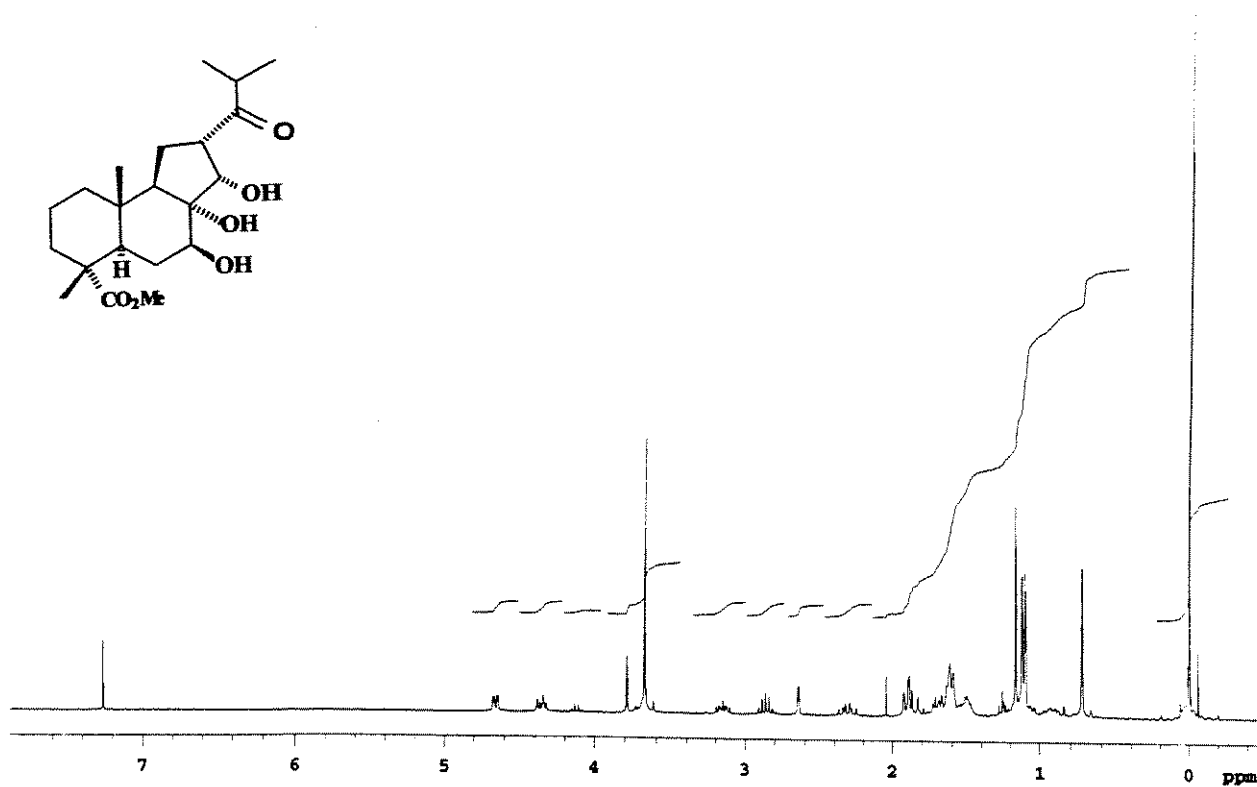


E 114: Espectro de IV (filme) do composto 66.

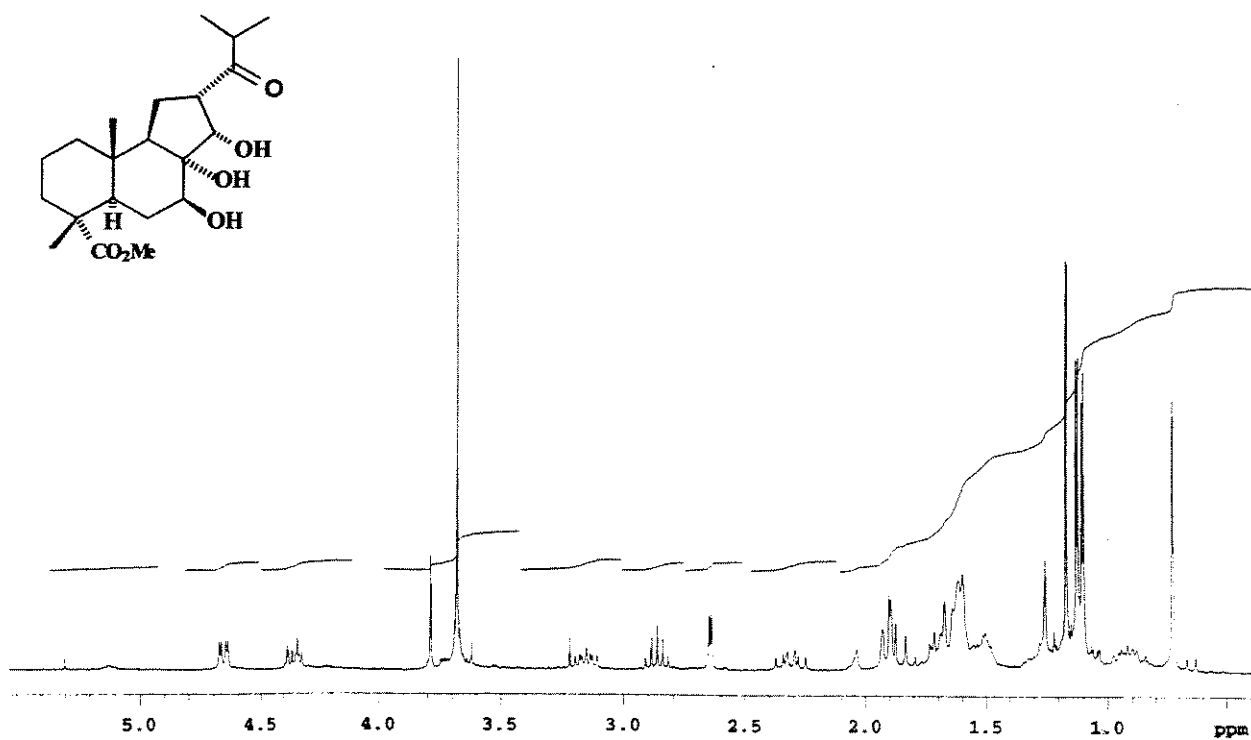


E 115: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 66.

ESPECTROS

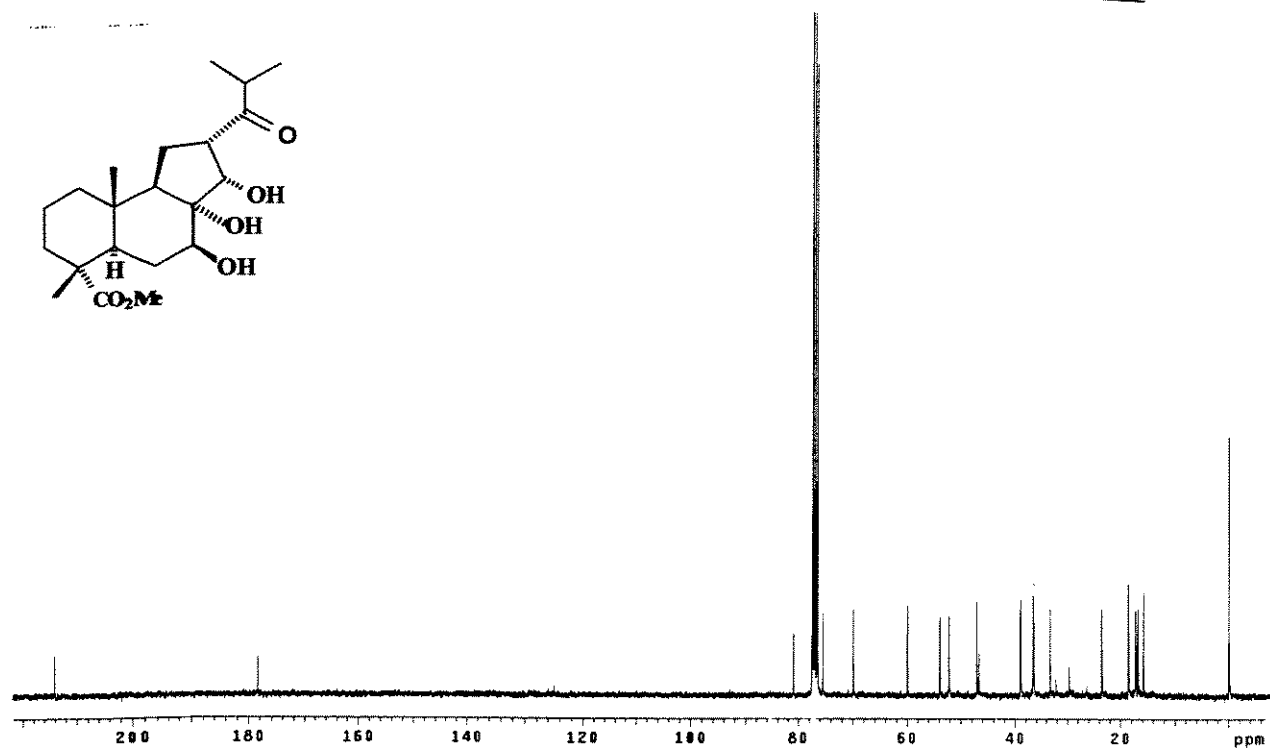


E 116: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 69.

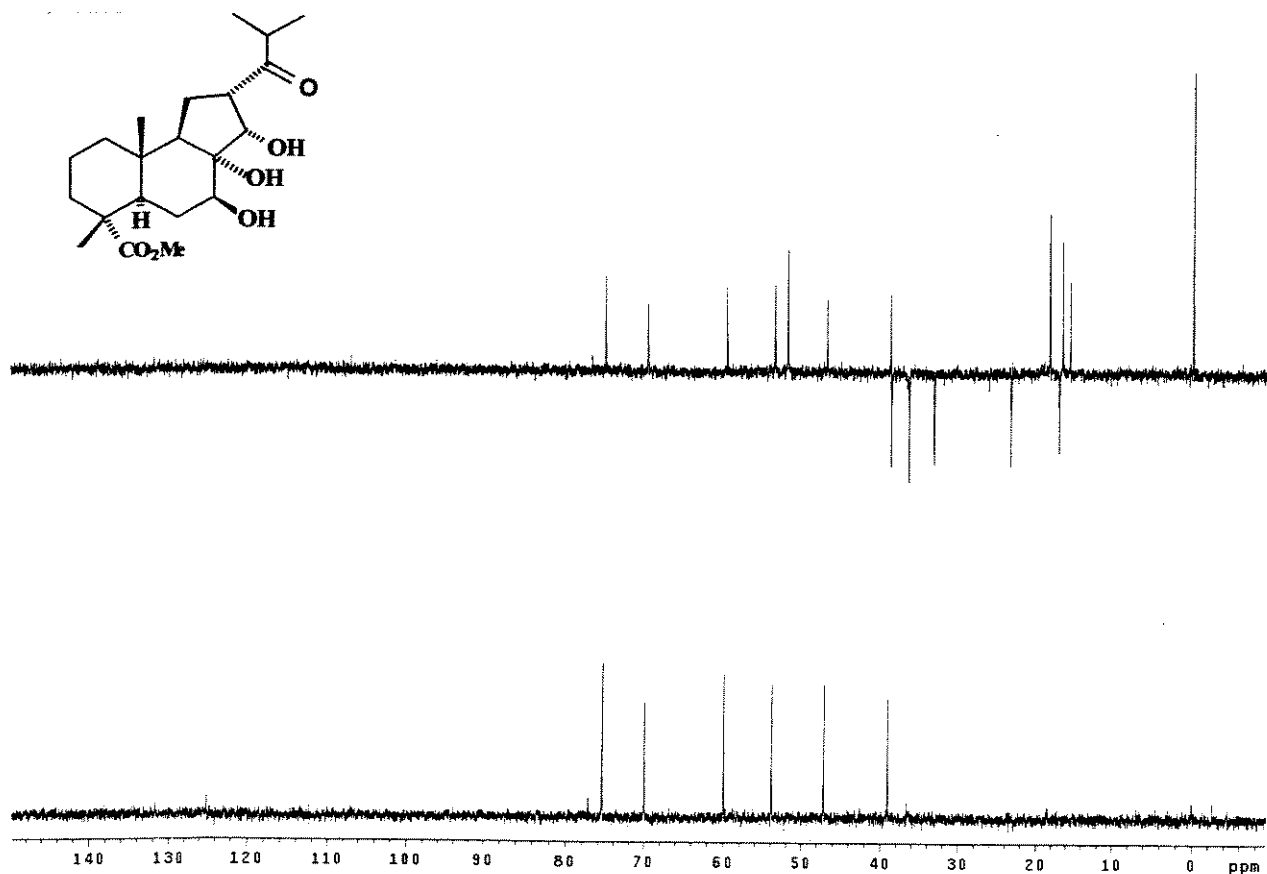


E 117: Expansão do espectro de E 113 (δ 0,5 a 5,5) do composto 69.

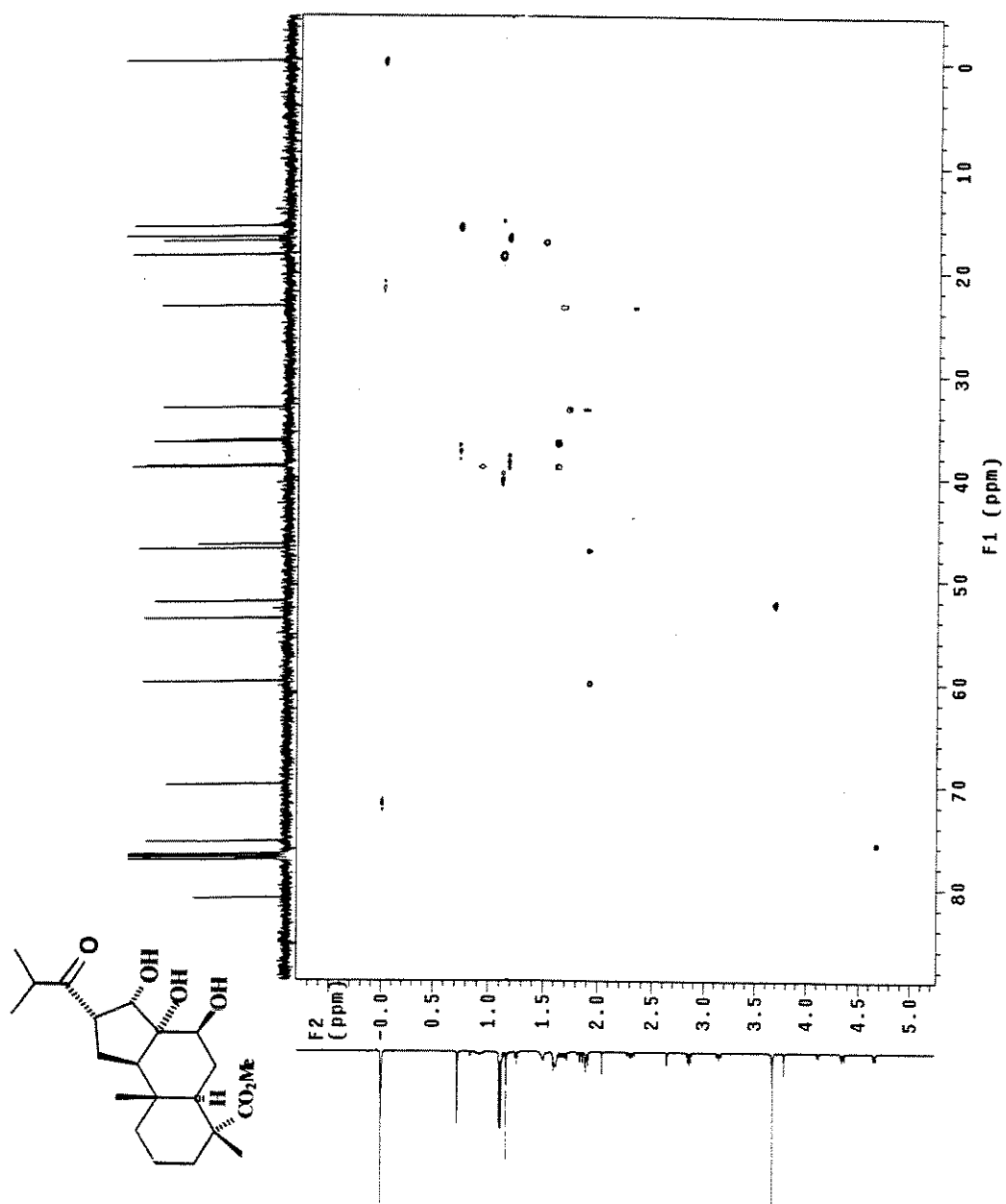
ESPECTROS



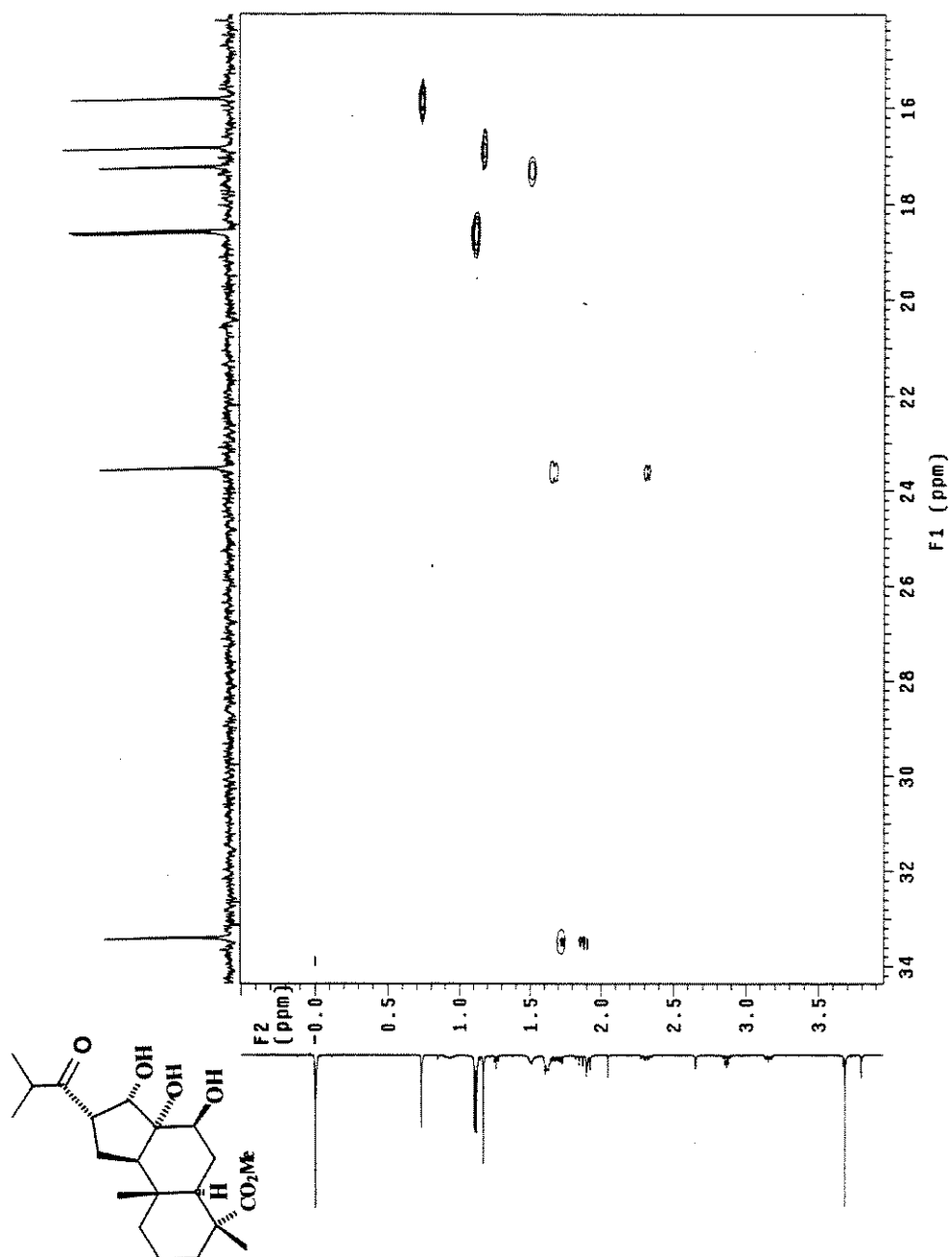
E 118: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 69.



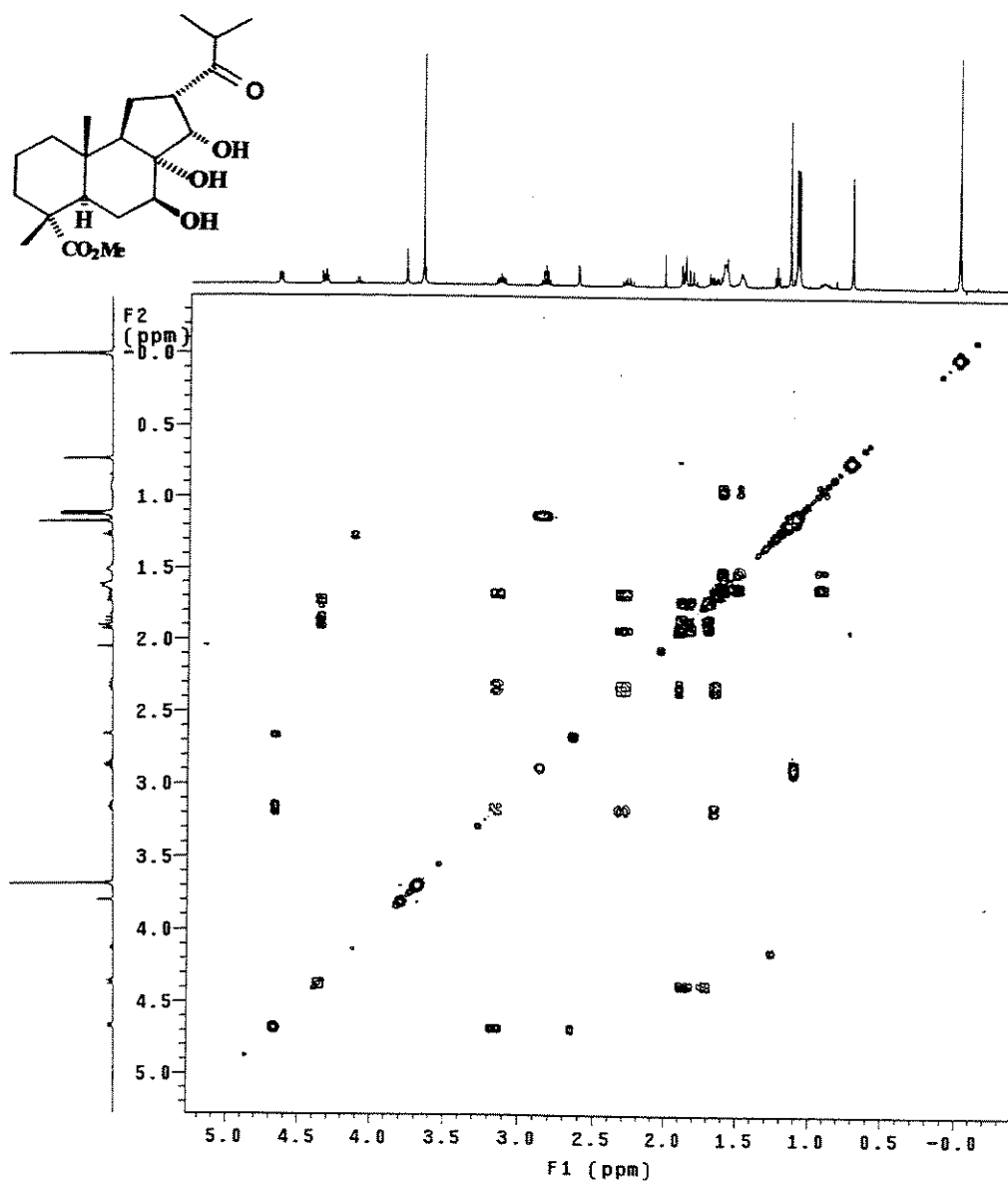
E 119: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 69.



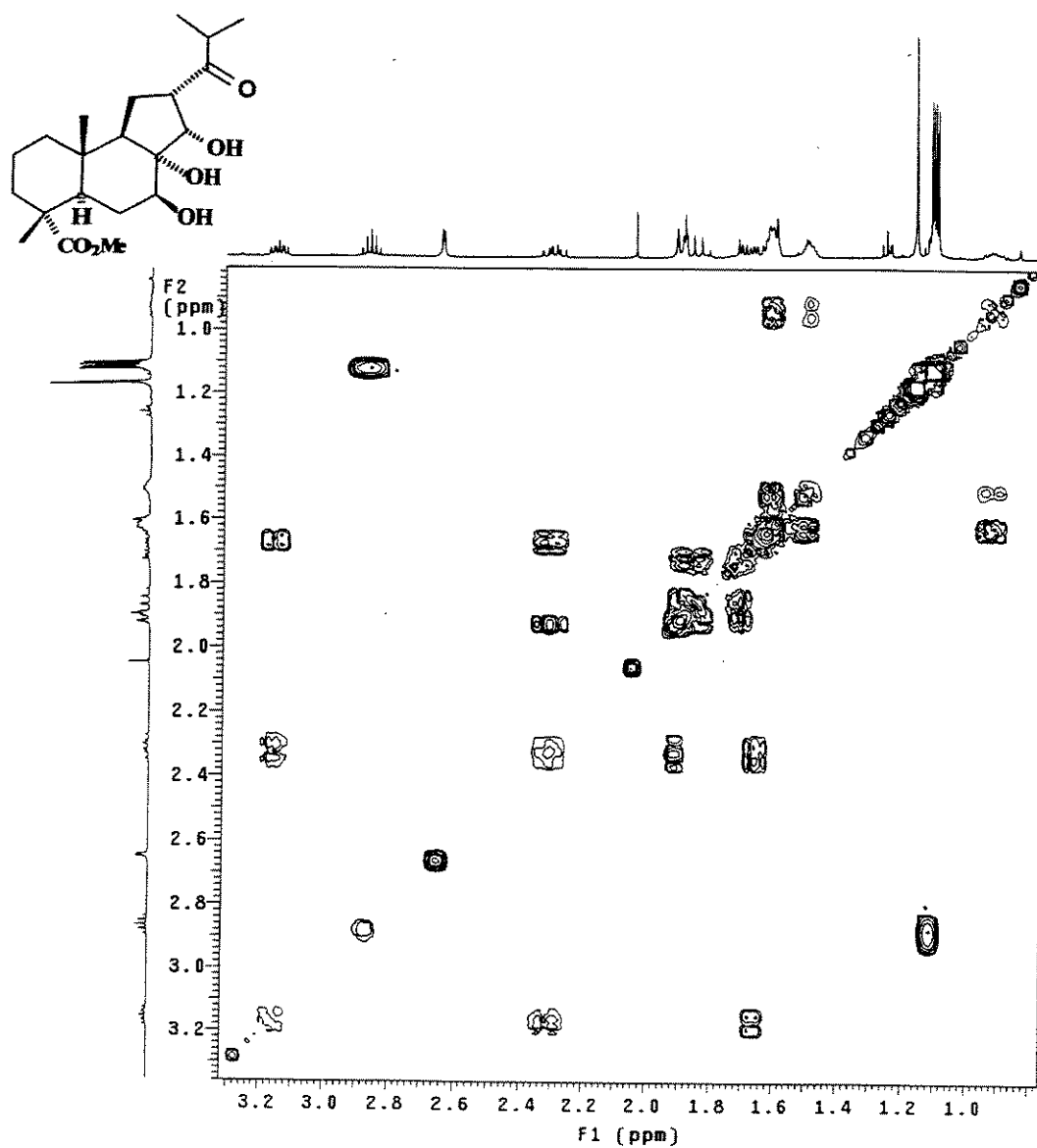
E 120: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 69.



E 121: Expansão do espectro E 120 do composto 69.

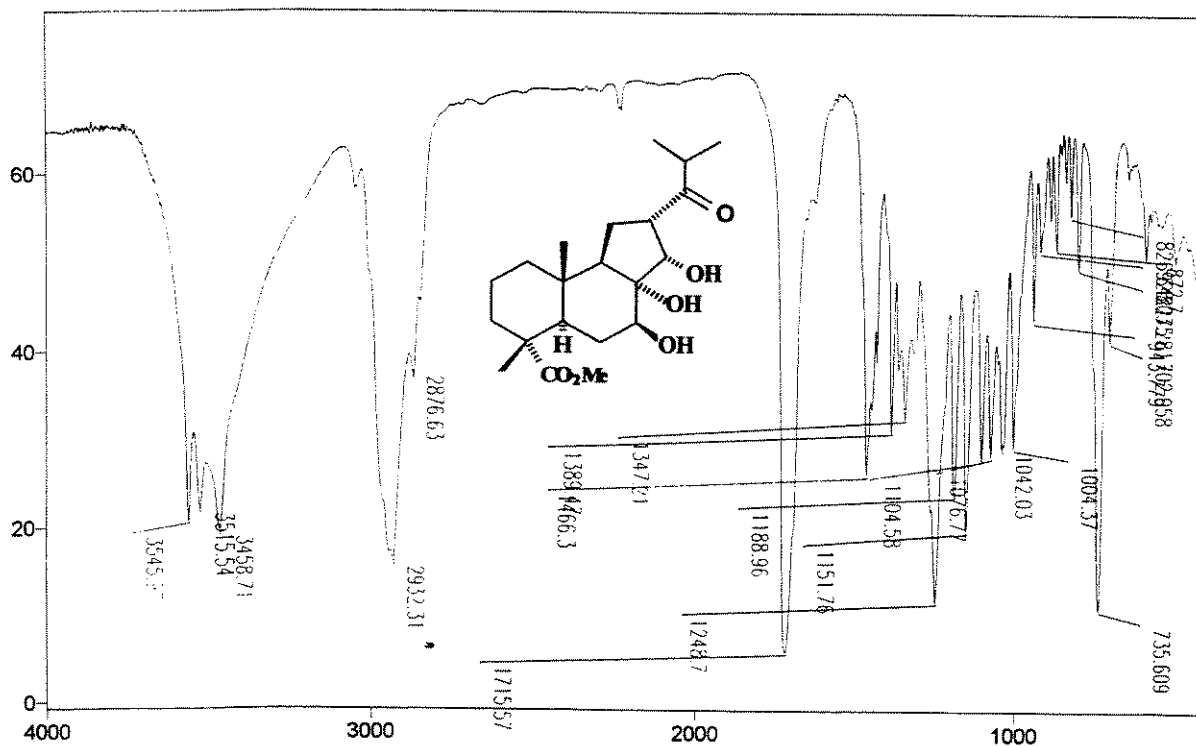


E 122: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 69.

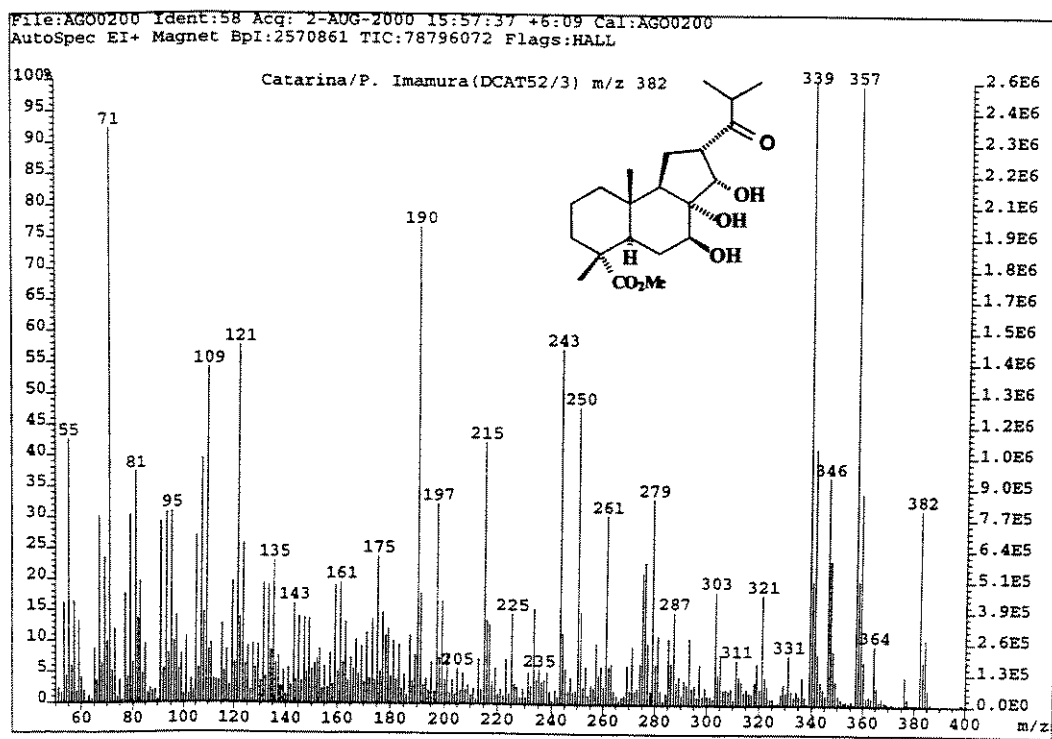


E 123: Expansão do espectro E 122 do composto 69.

ESPECTROS

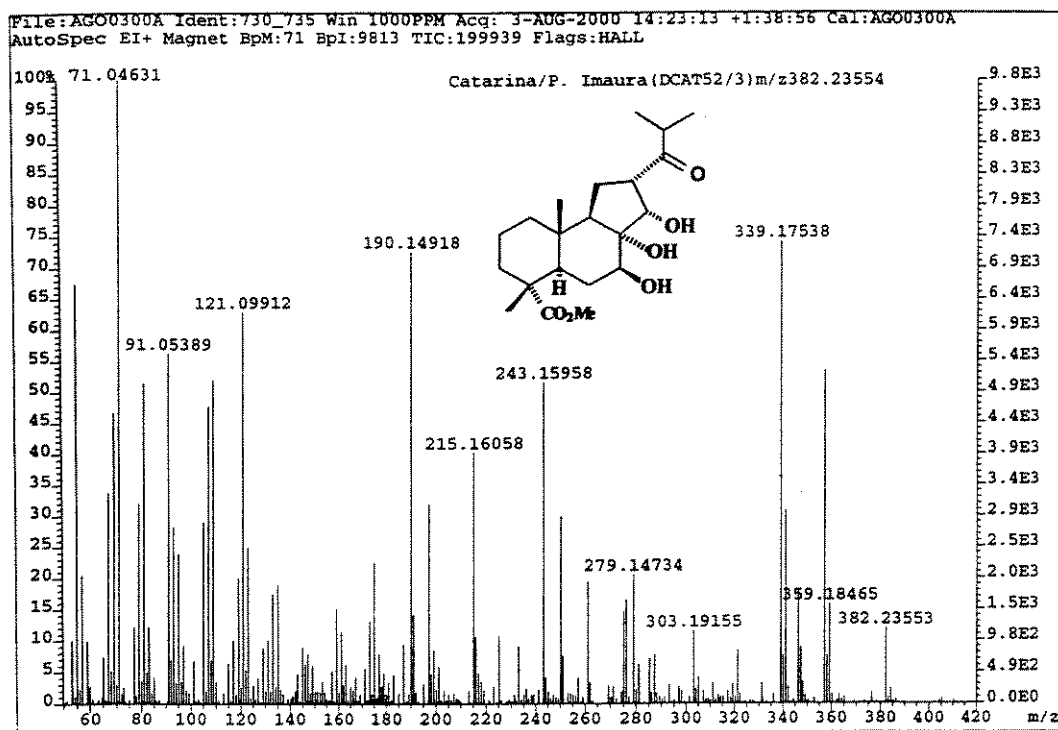


E 124: Espectro de IV (filme) do composto 69.

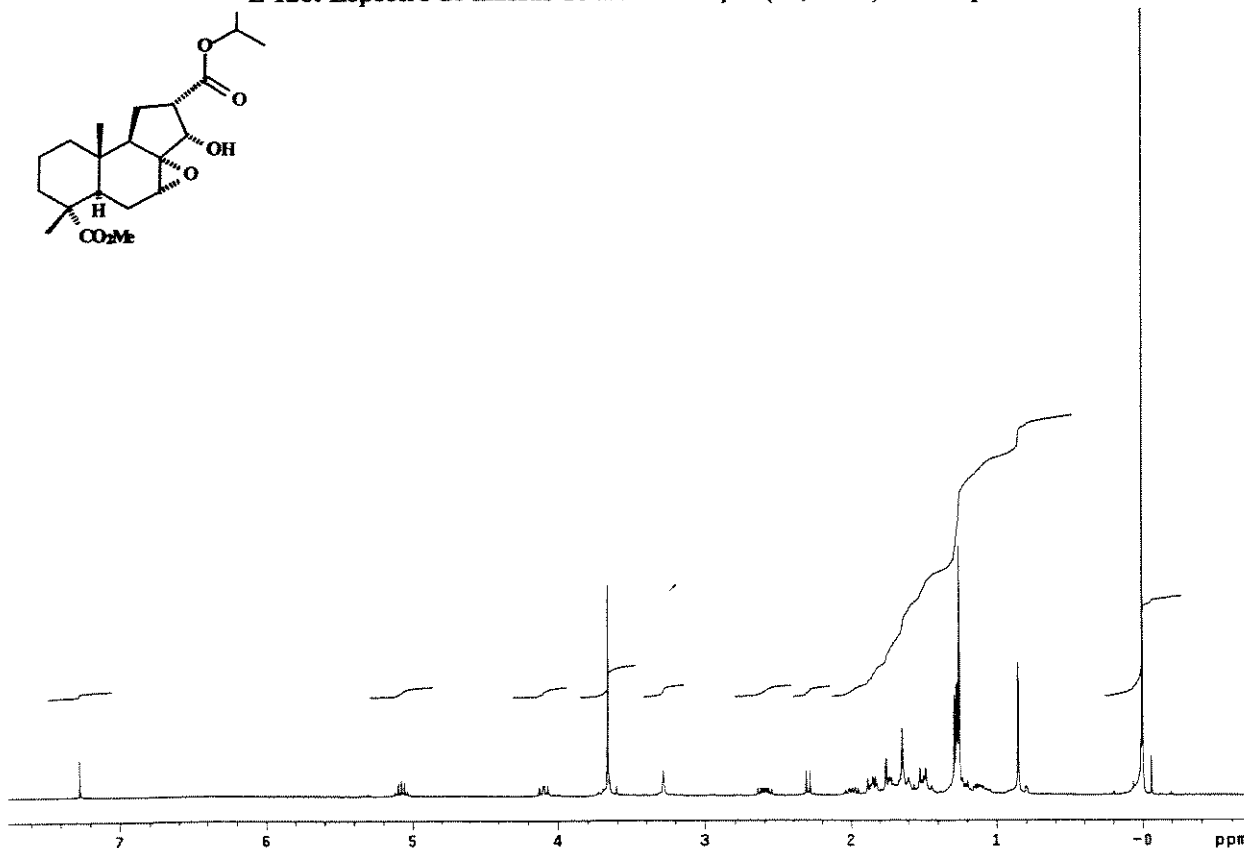


E 125: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 69.

ESPECTROS

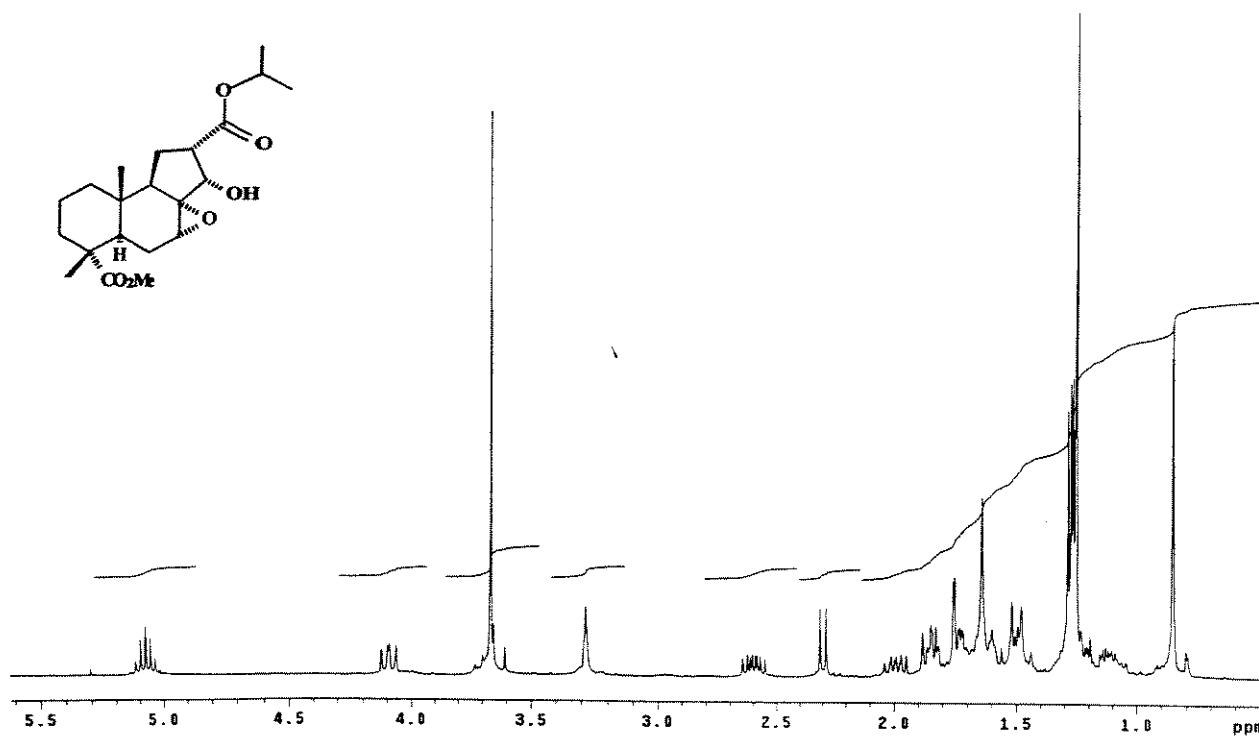


E 126: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 69.

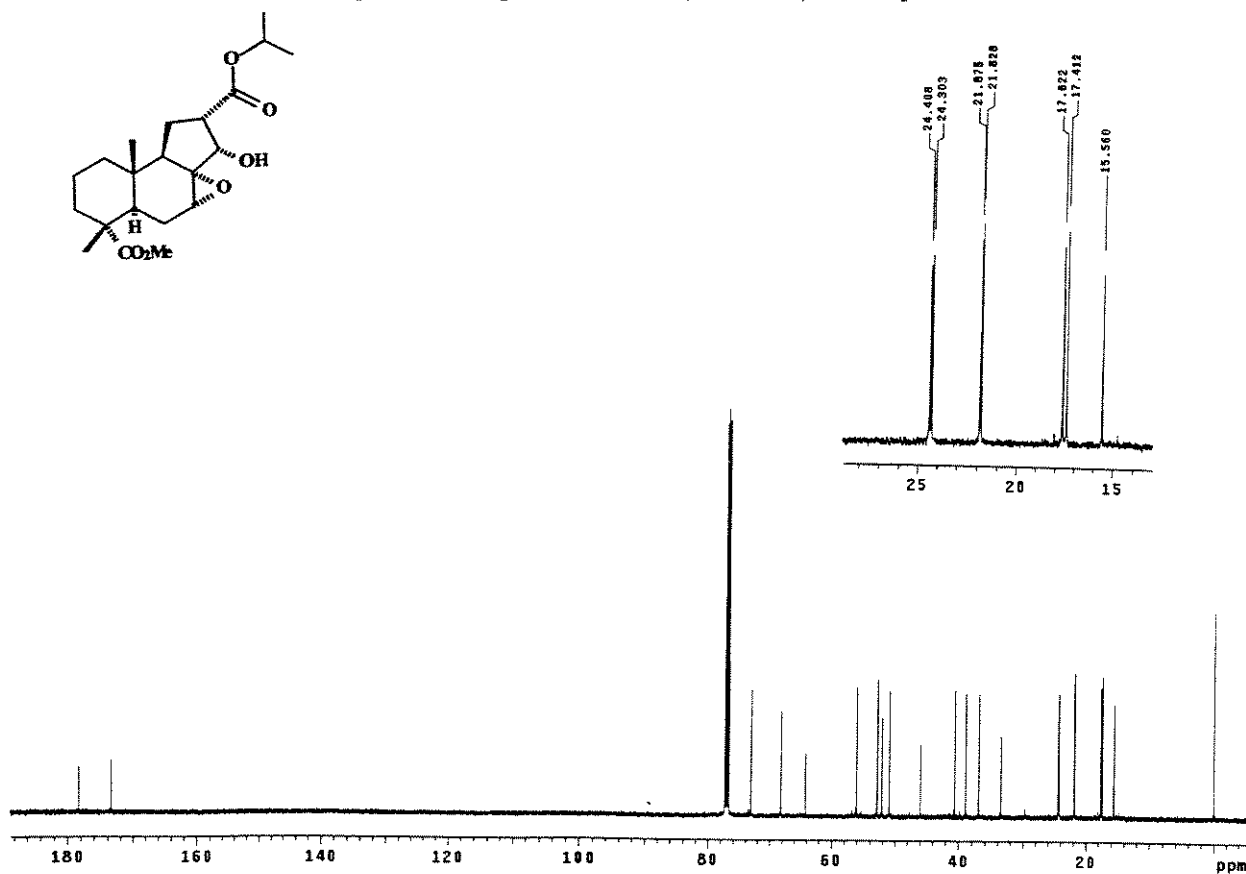


E 127: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 70.

ESPECTROS

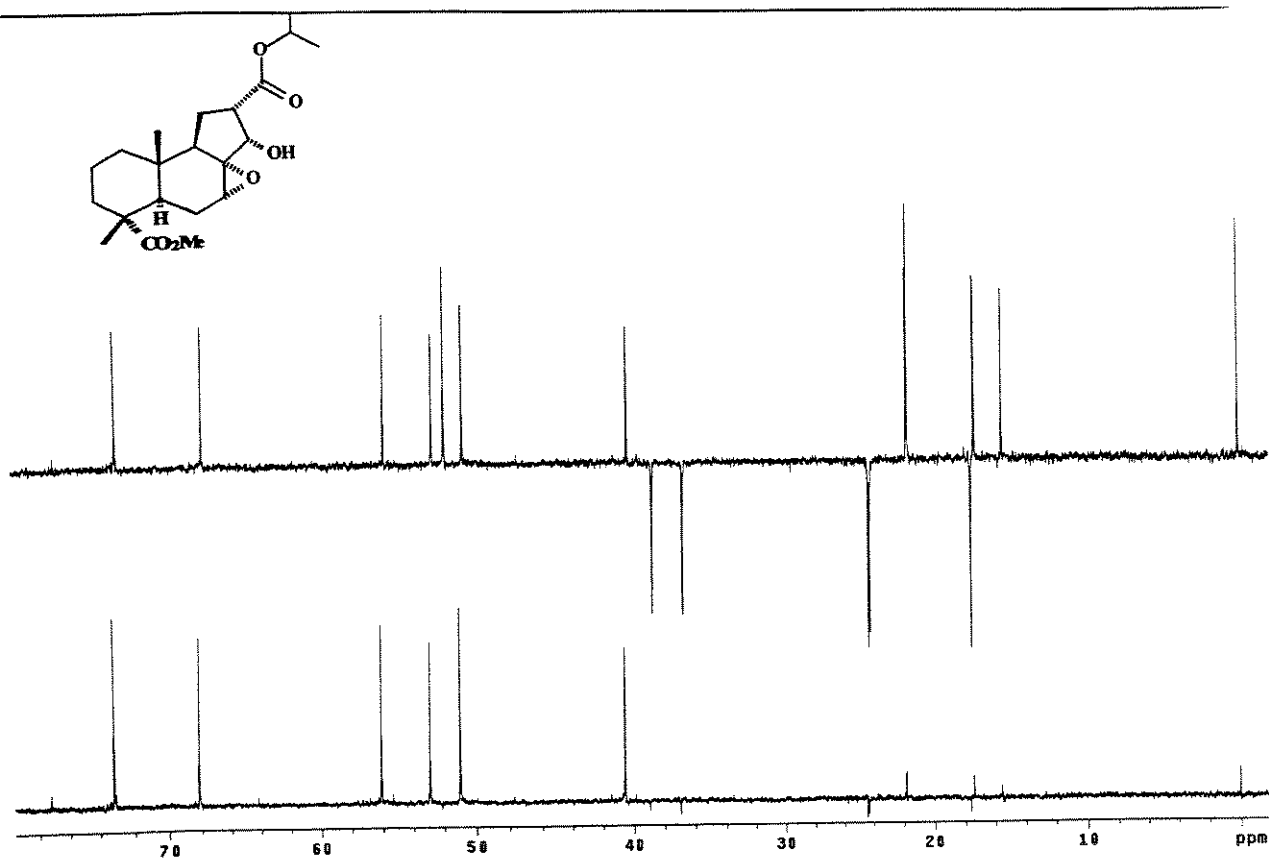


E 128: Expansão do espectro de E 03 (δ 0,8 a 5,5) do composto 70.

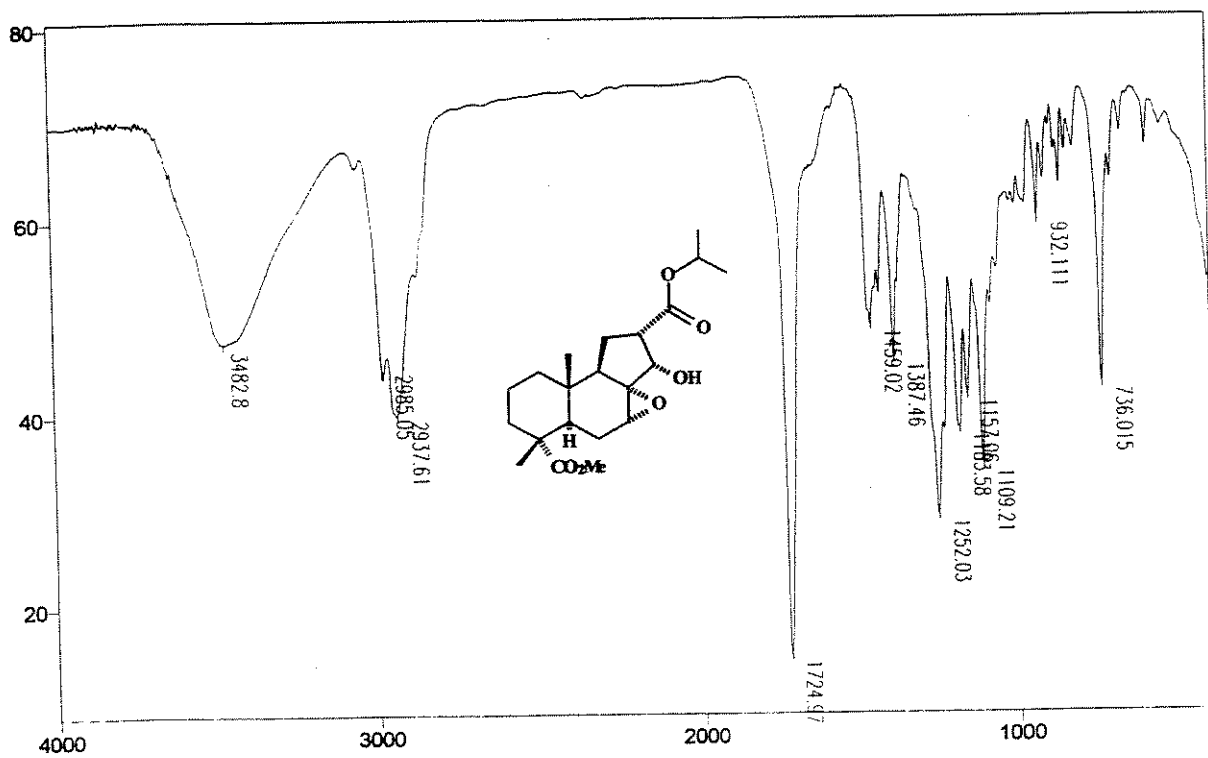


E 129: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 70.

ESPECTROS

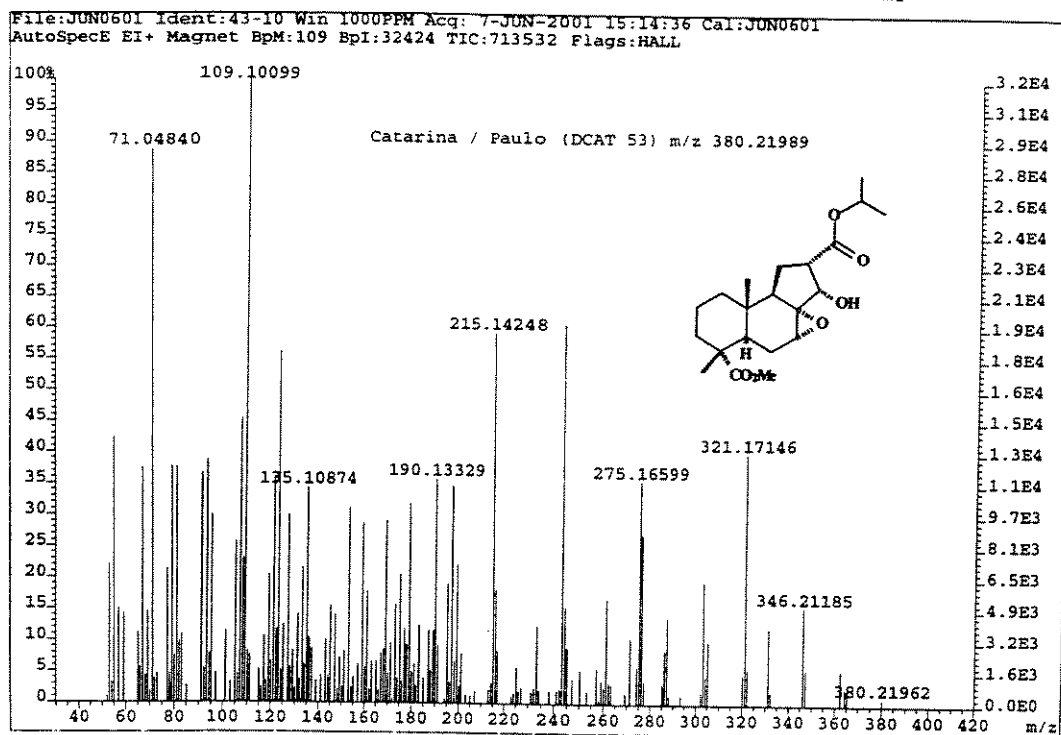


E 130: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 70.

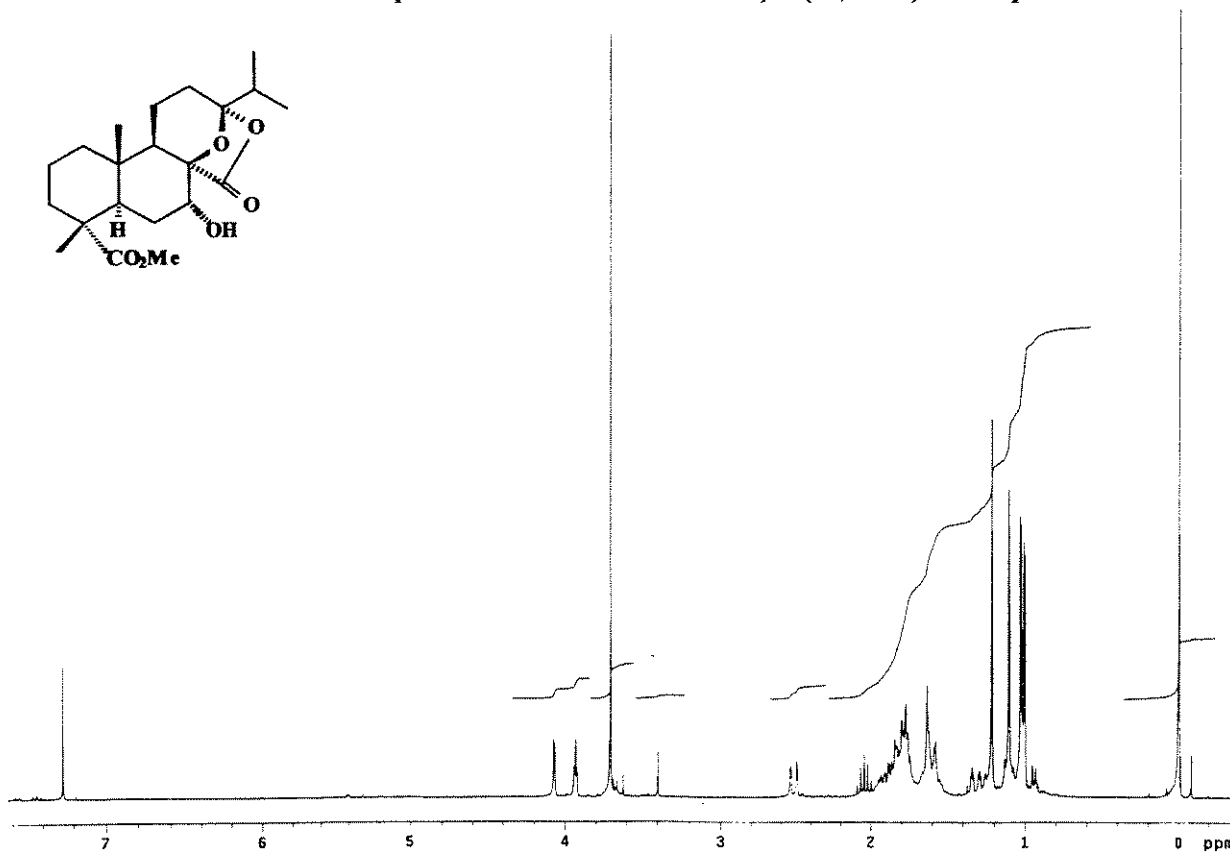


E 131: Espectro de IV (filme) do composto 70.

ESPECTROS

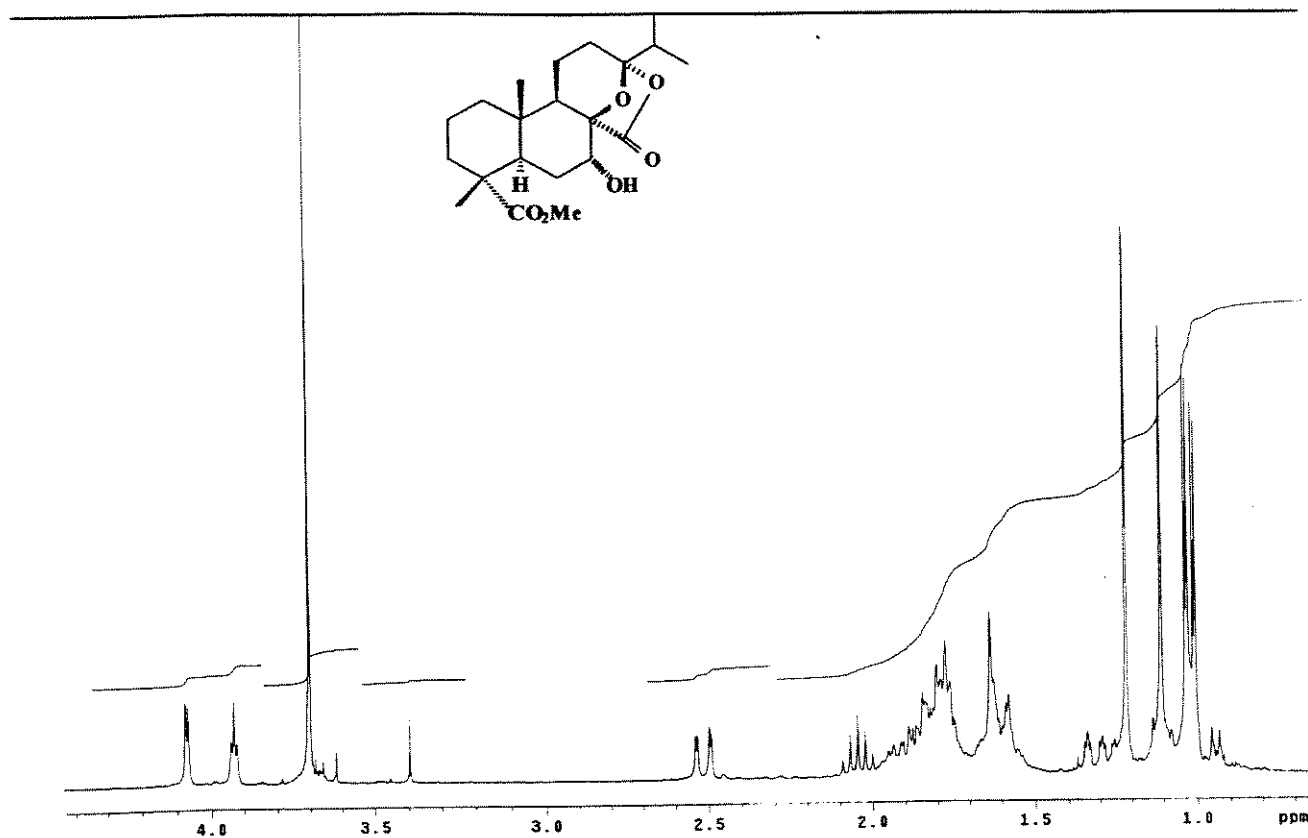


E 132: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 70.

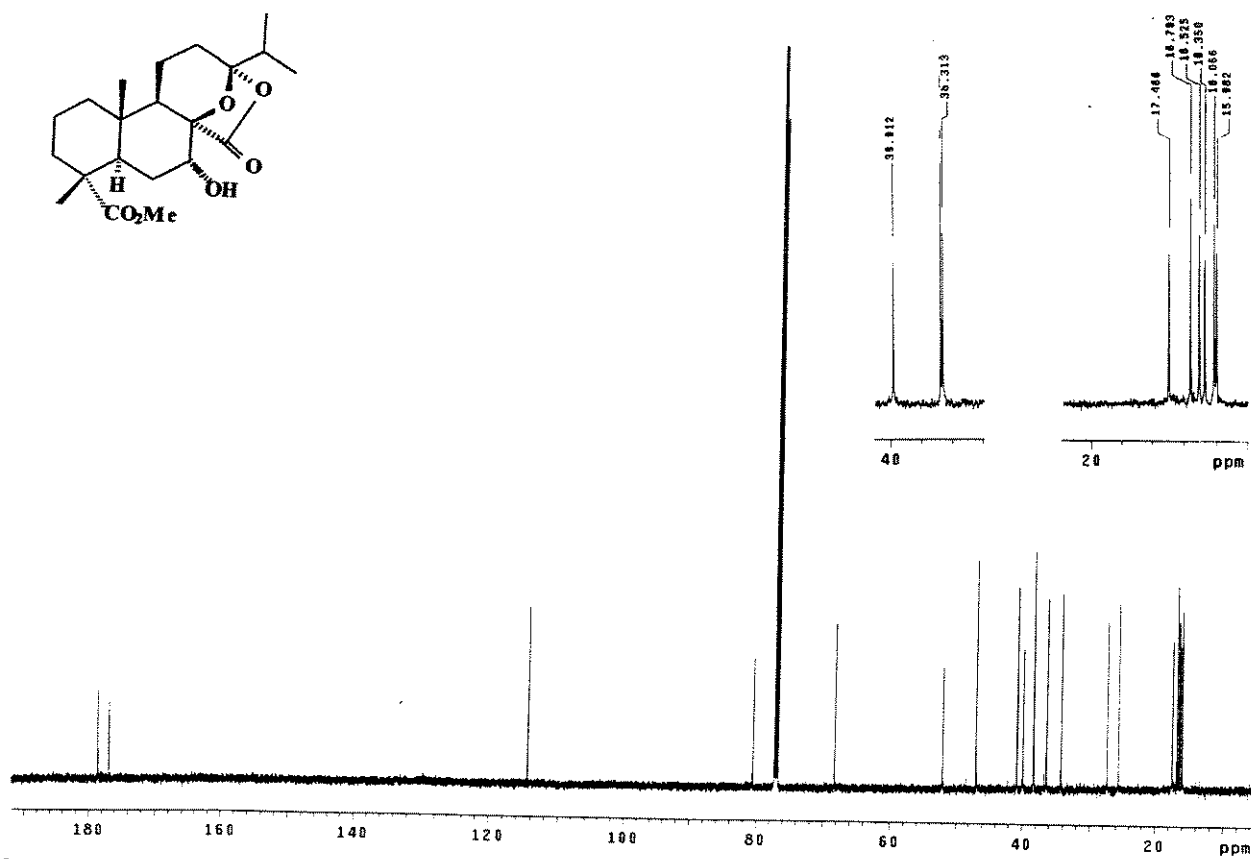


E 133: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73a.

ESPECTROS

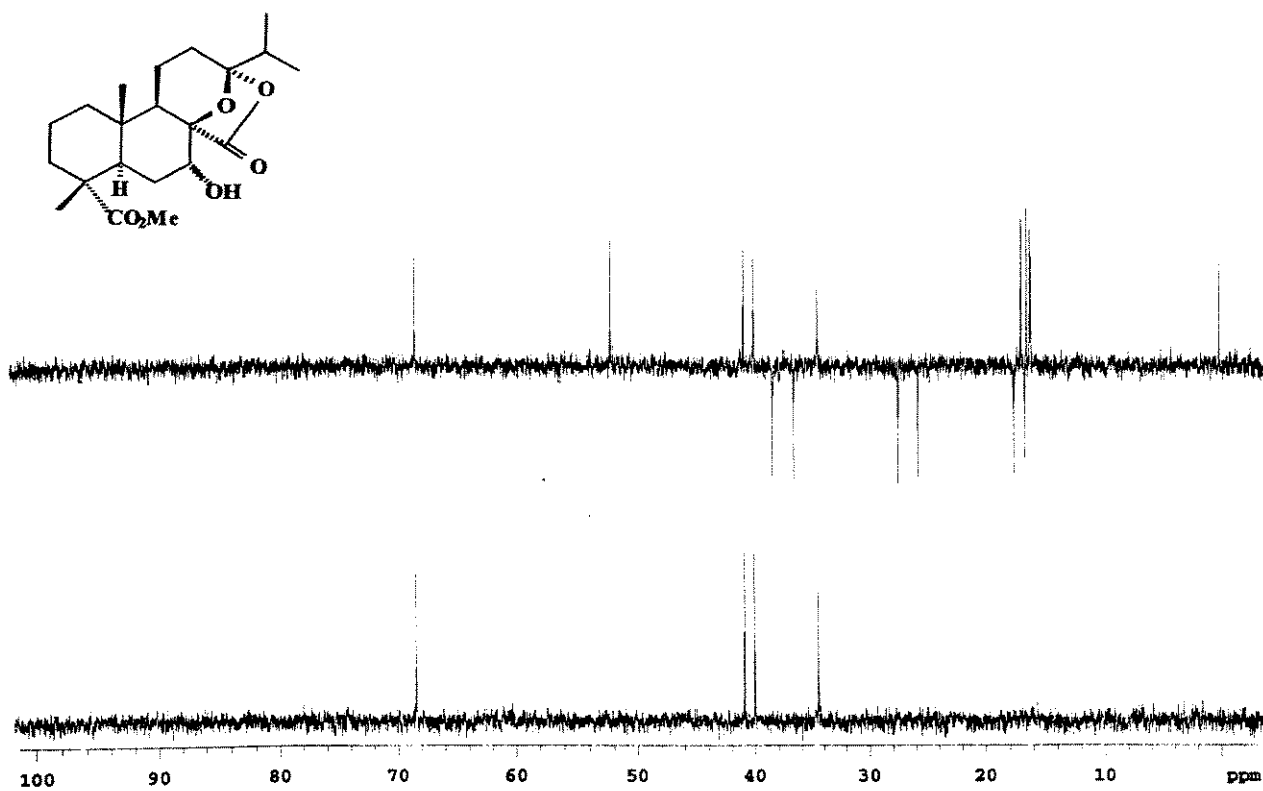


E 134: Expansão do espectro de E 135 (δ 0,8 a 4,4) do composto 73a.

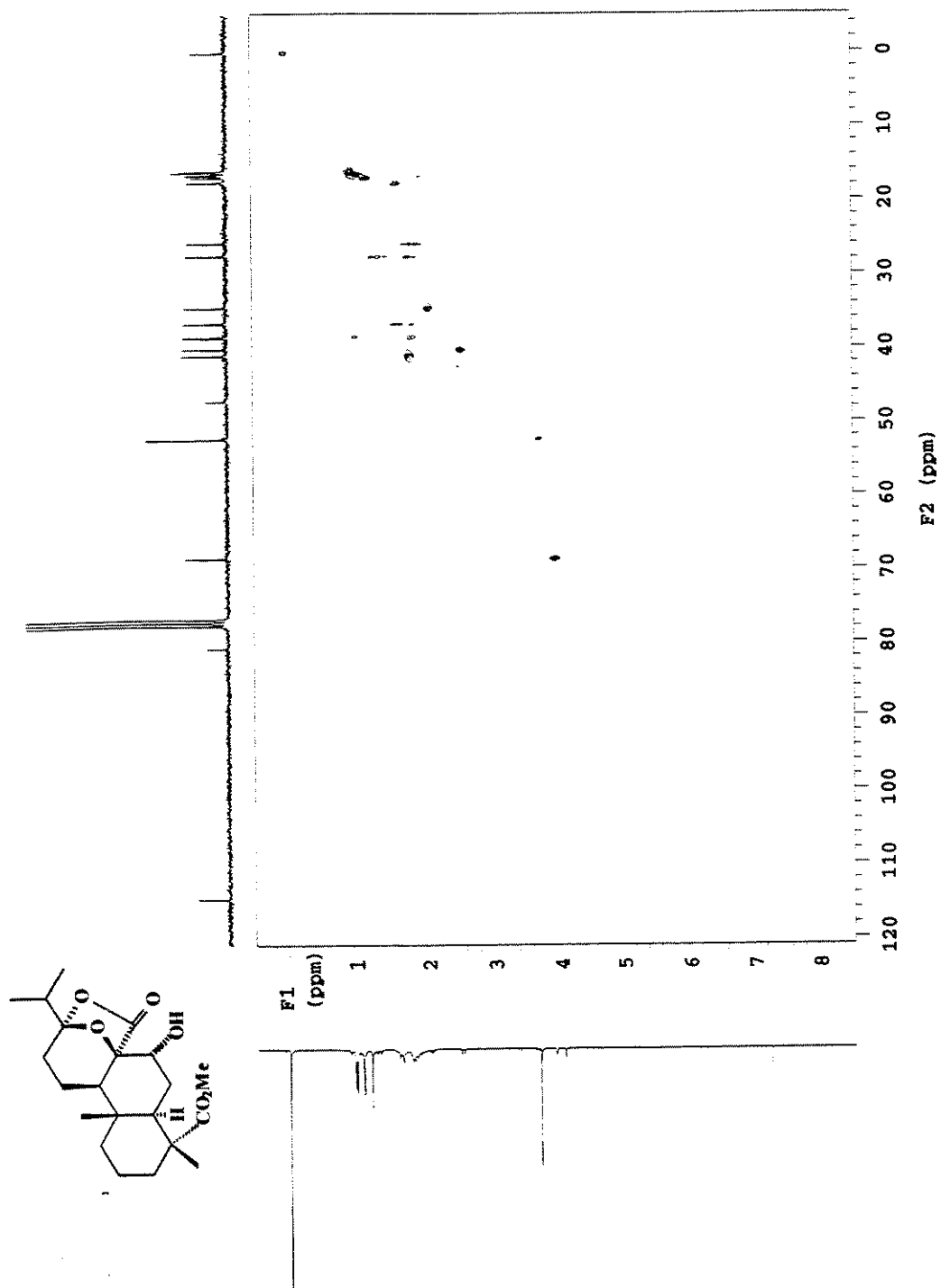


E 135: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 73a.

ESPECTROS

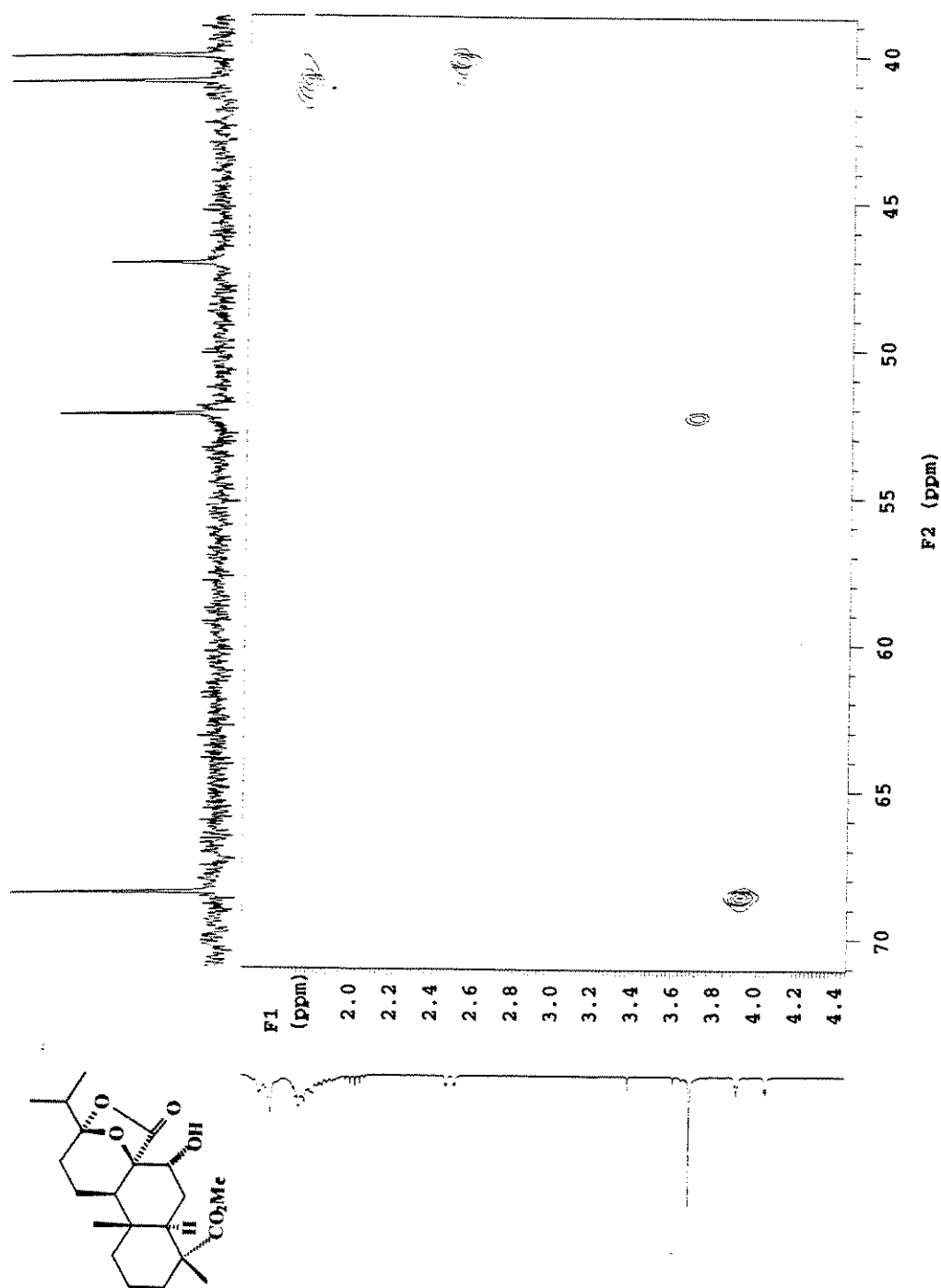


E 136: Experimento DEPT 135^o e 90^o para o composto 73 a.

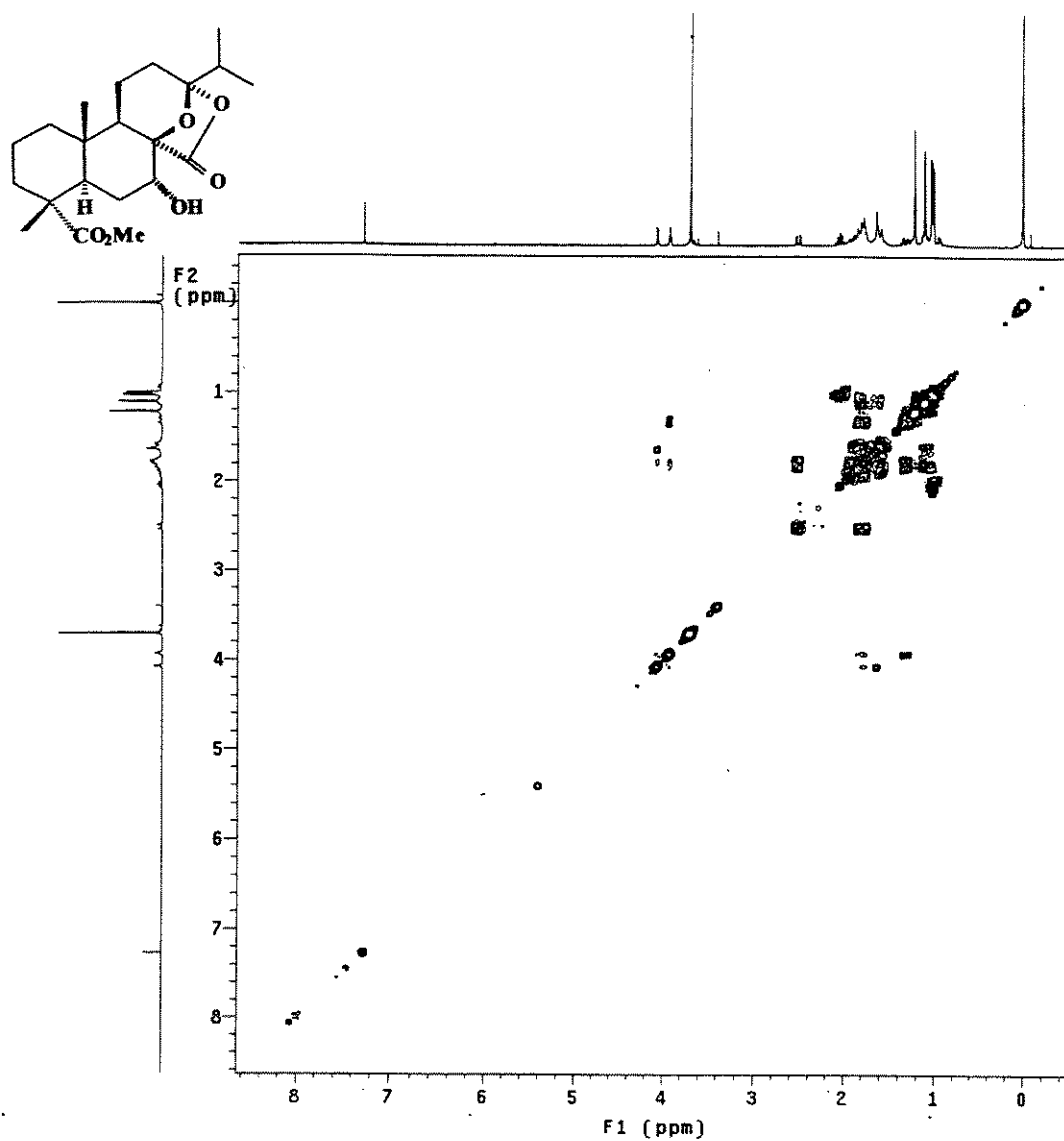


E 137: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 73a.

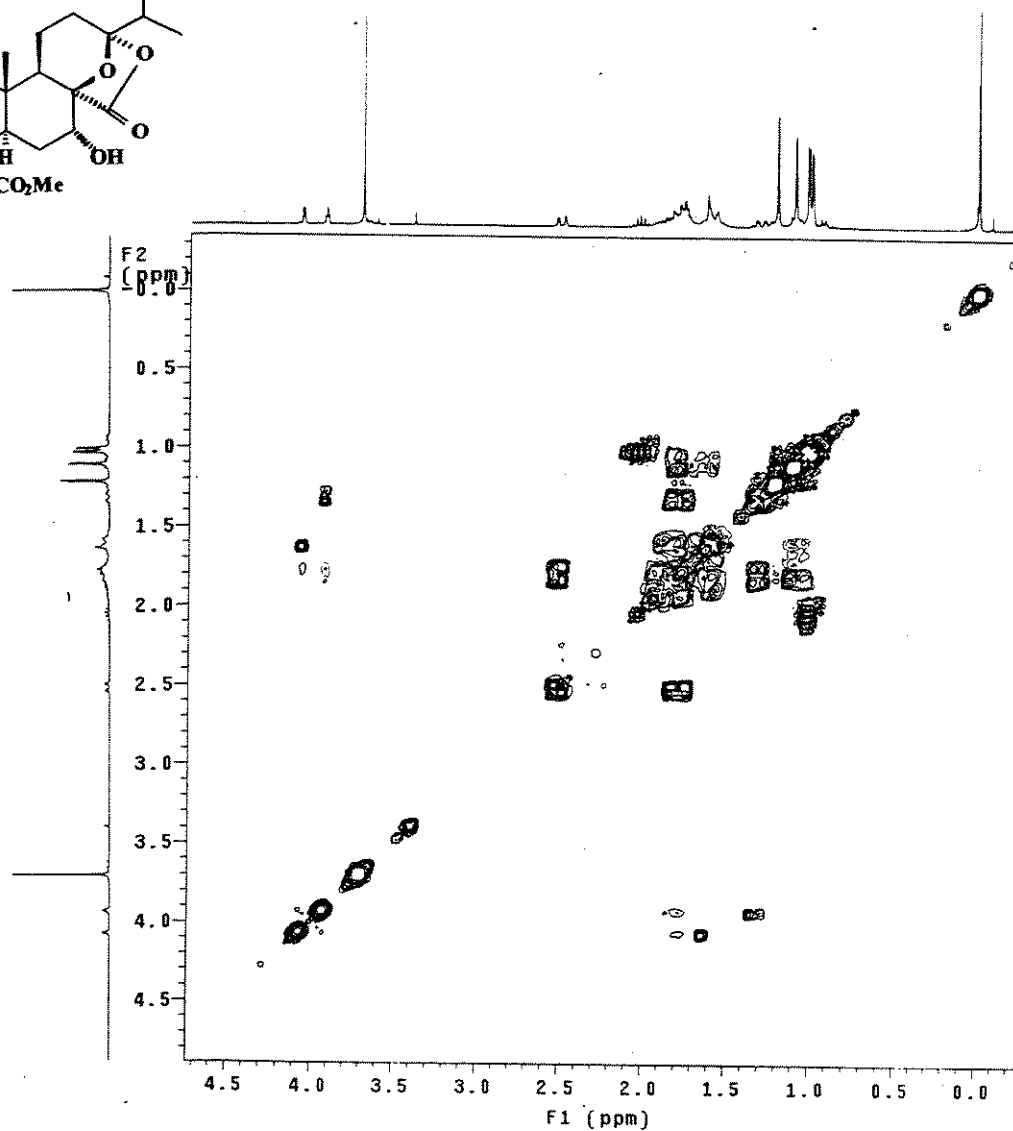
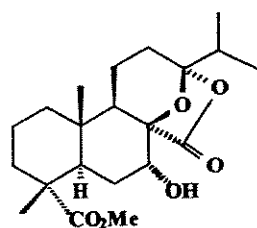
ESPECTROS



E 138: Expansão do espectro E 137 do composto 73a.

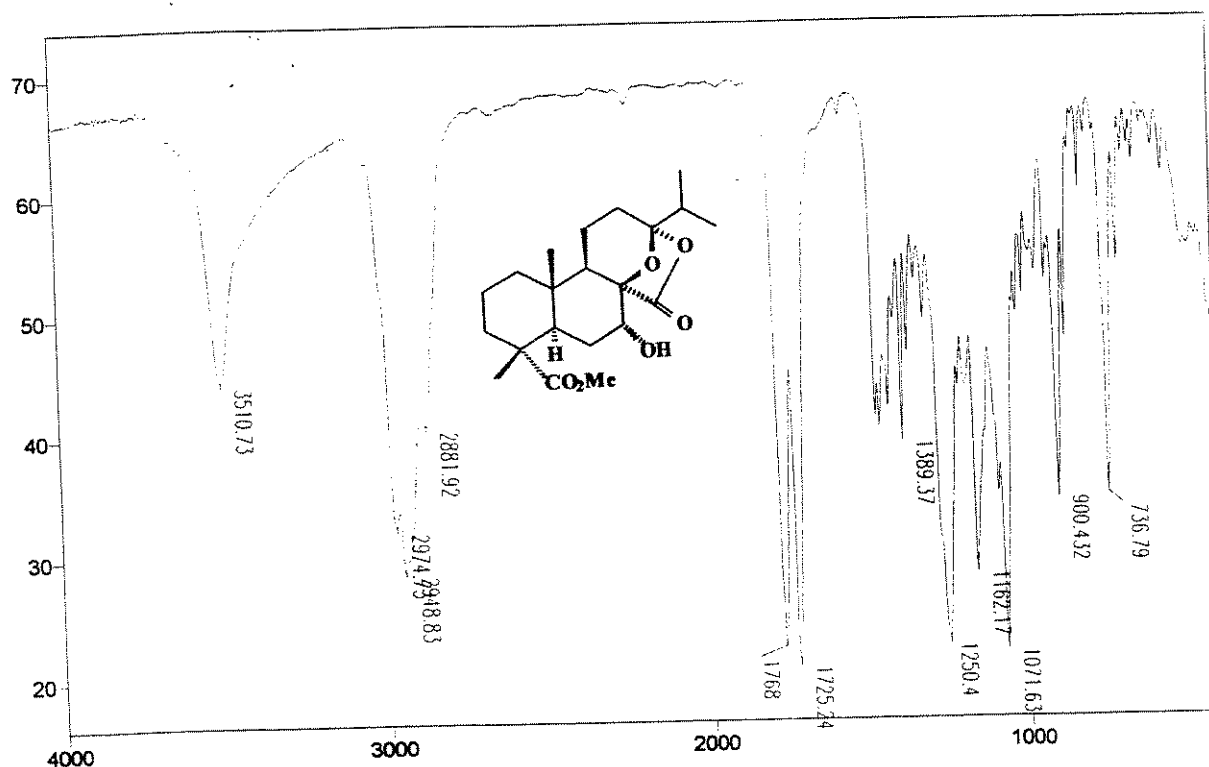


E 139: Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H , COSY) do composto 73a.

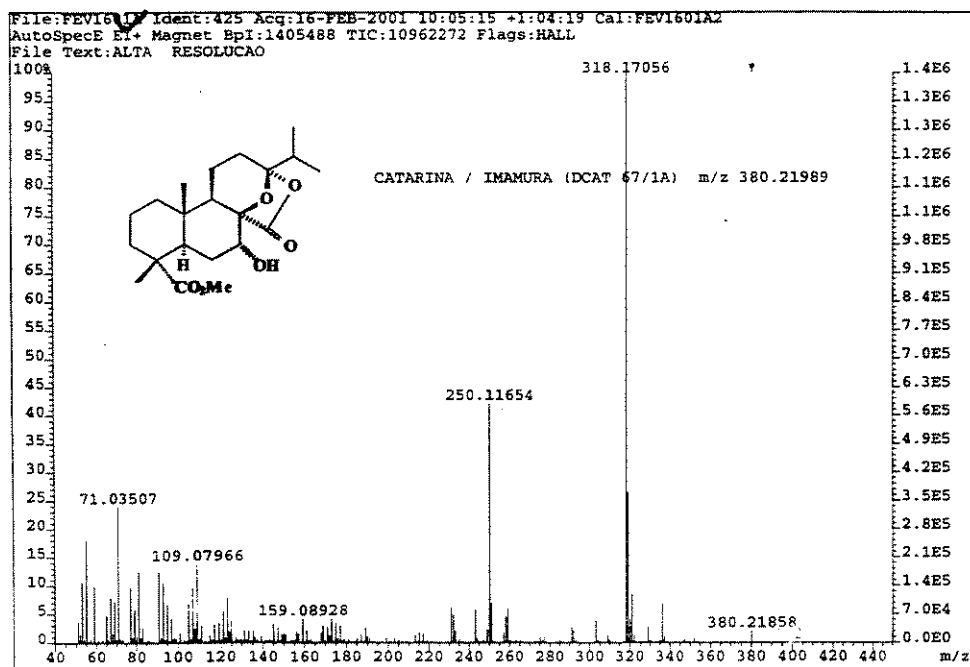


E 140: Expansão do espectro E 139 do composto 73a.

ESPECTROS

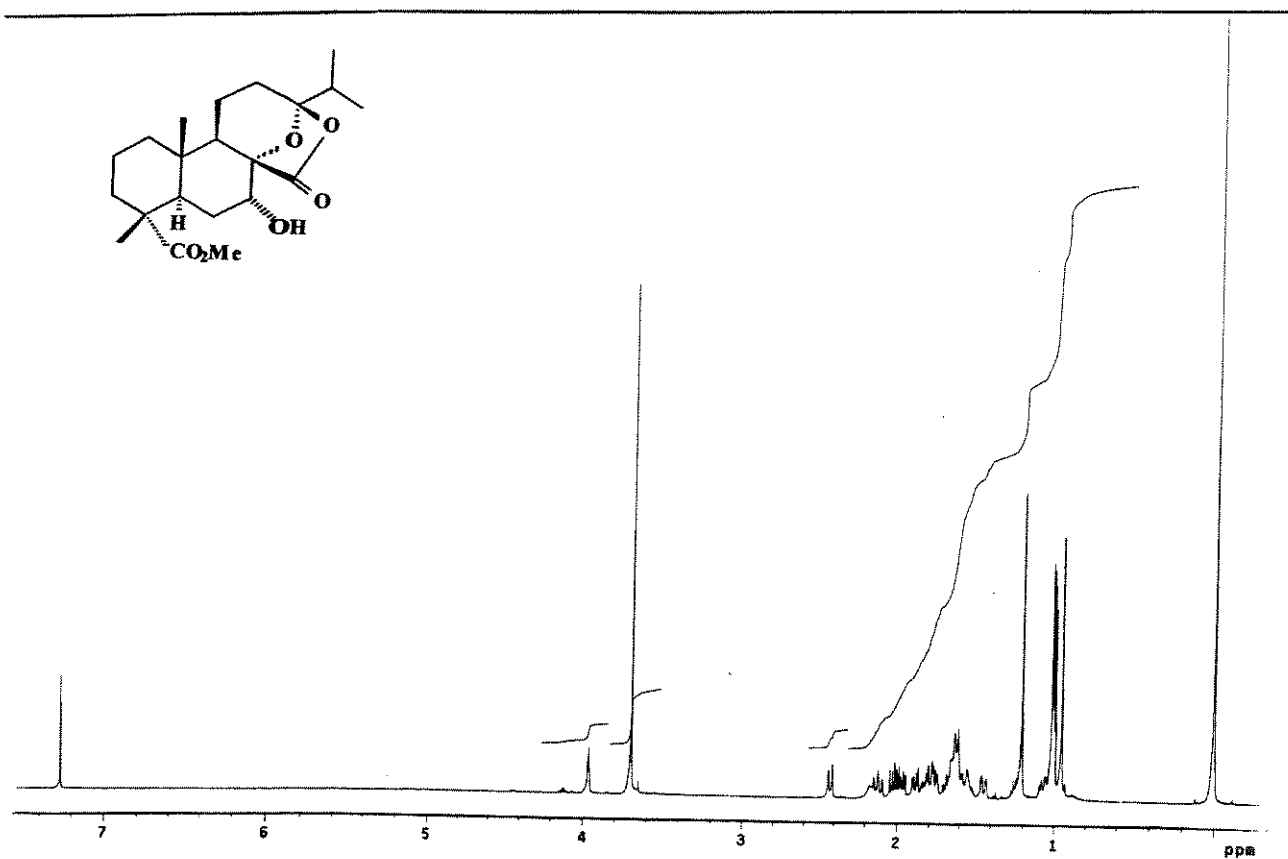


E 141: Espectro de IV (filme) do composto 73a.

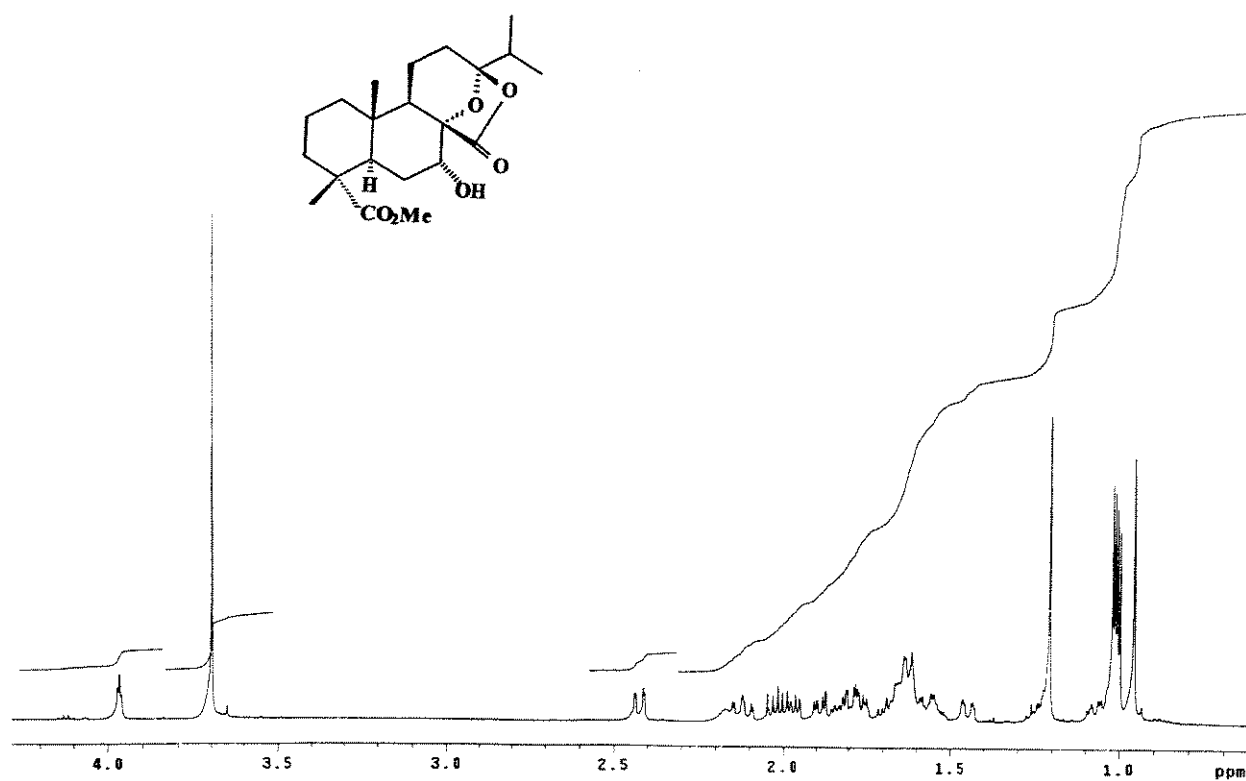


E 142: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 73a.

ESPECTROS

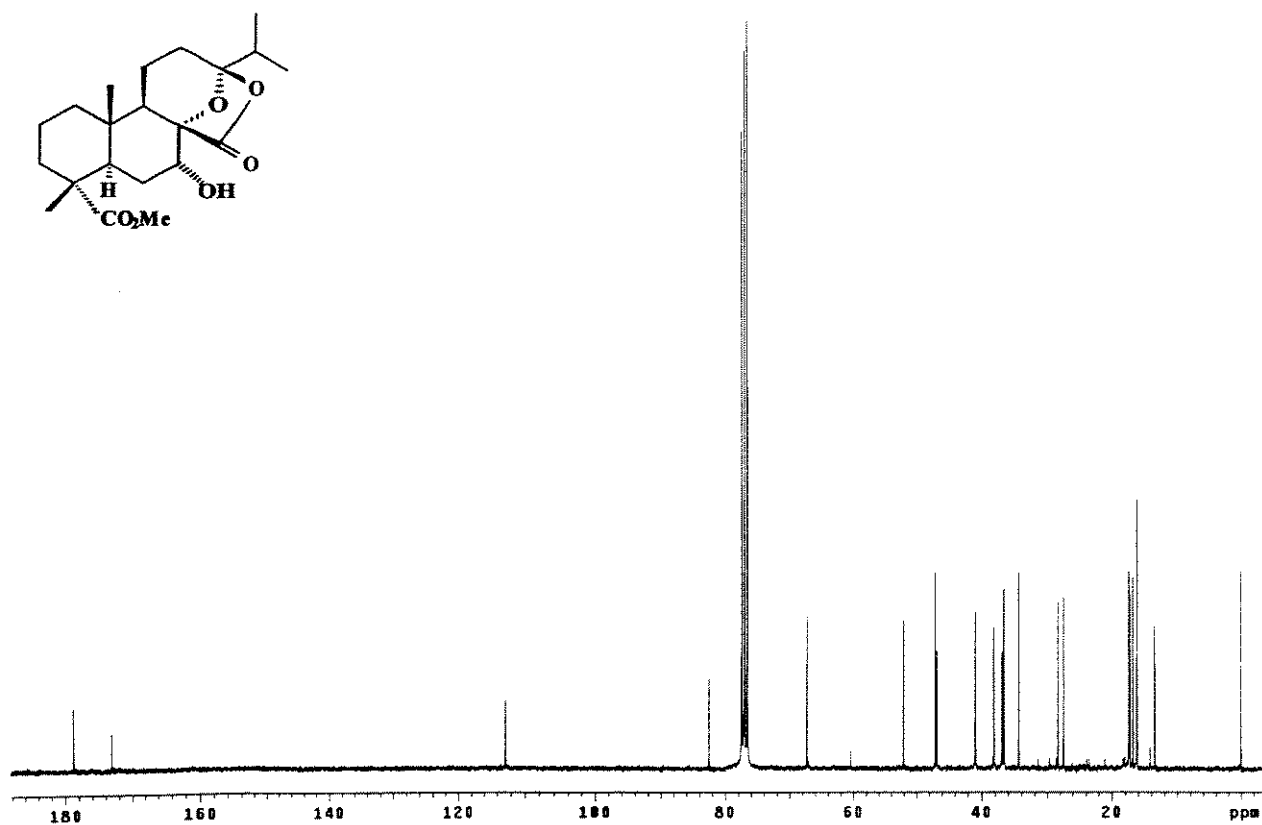


E 143: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73b.

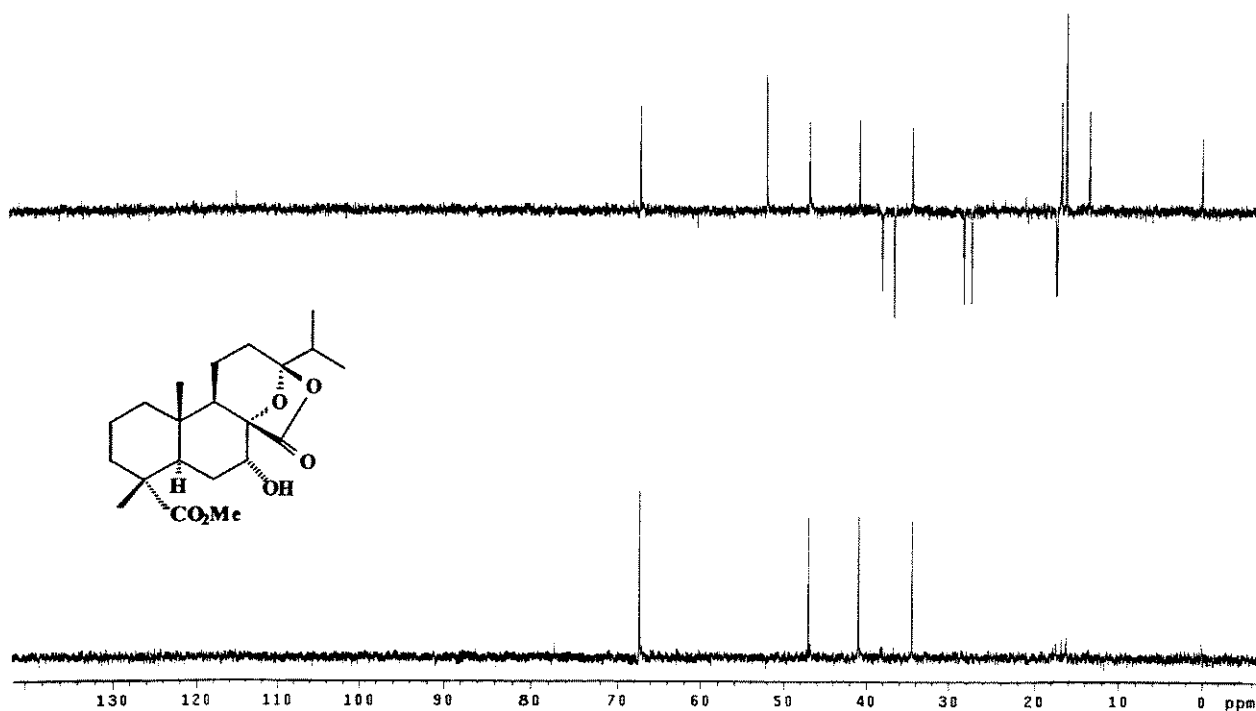


E 144: Expansão do espectro de E 143 (δ 0,8 a 4,2) do composto 73b.

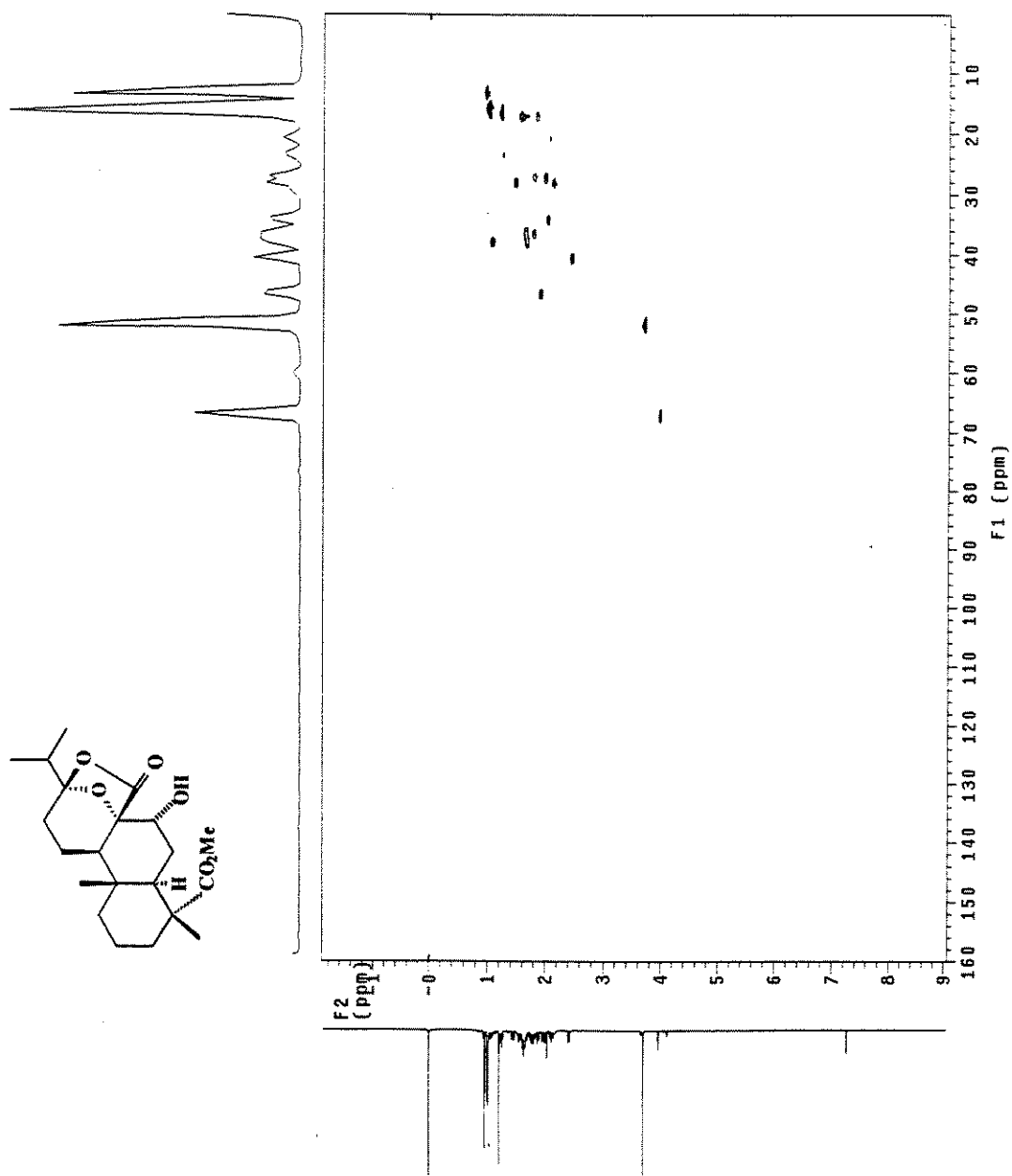
ESPECTROS



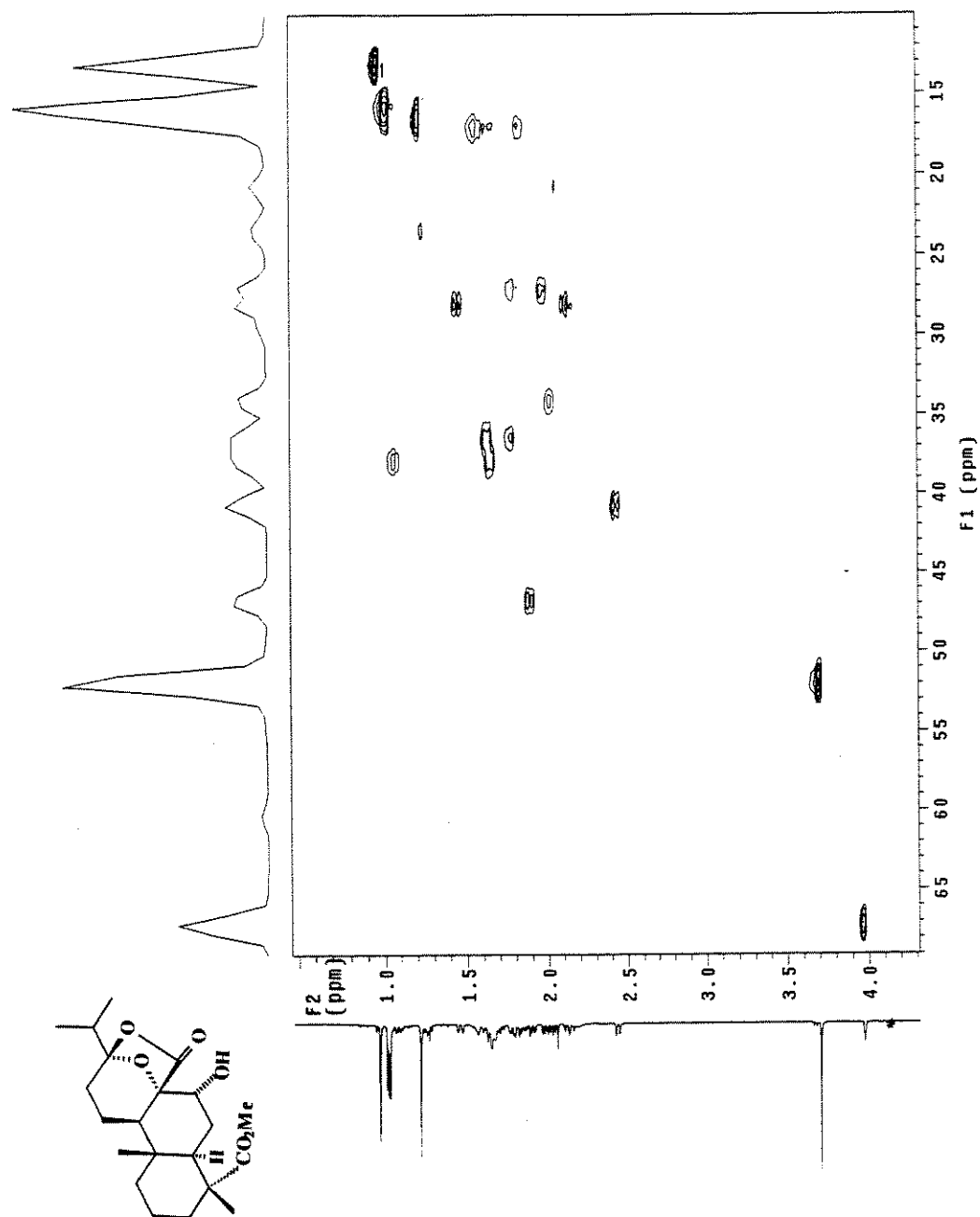
E 145: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 73b.



E 146: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 73b.



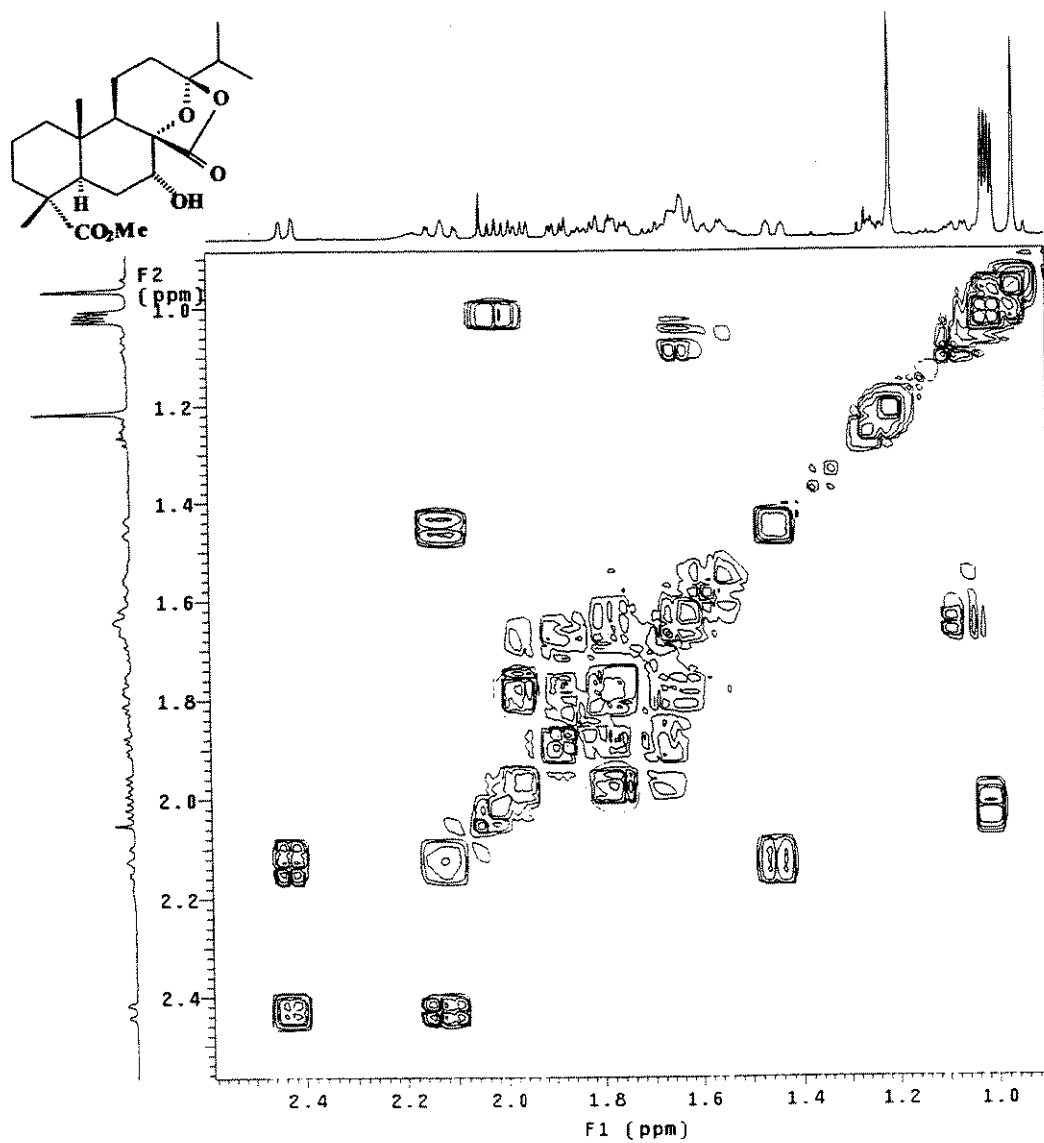
E 147: Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C , HETCOR) do composto 73b.



E 148: Expansão do espectro E 147 do composto 73b.

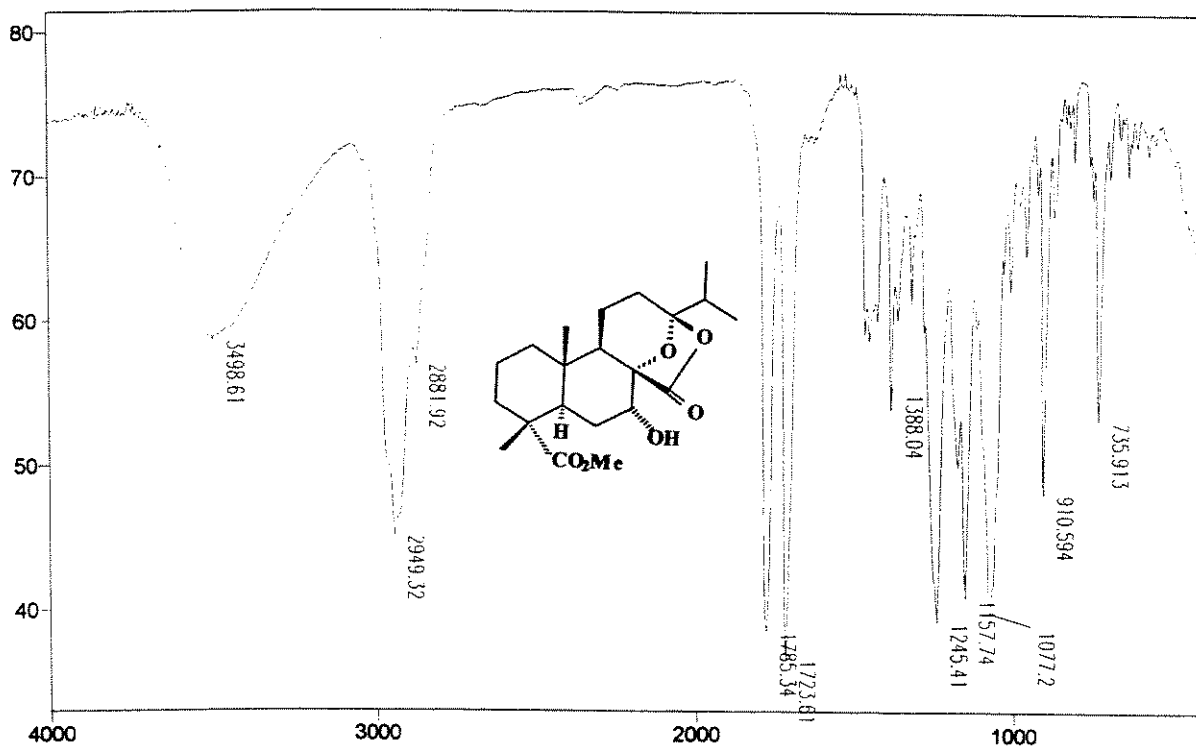
252

ESPECTROS

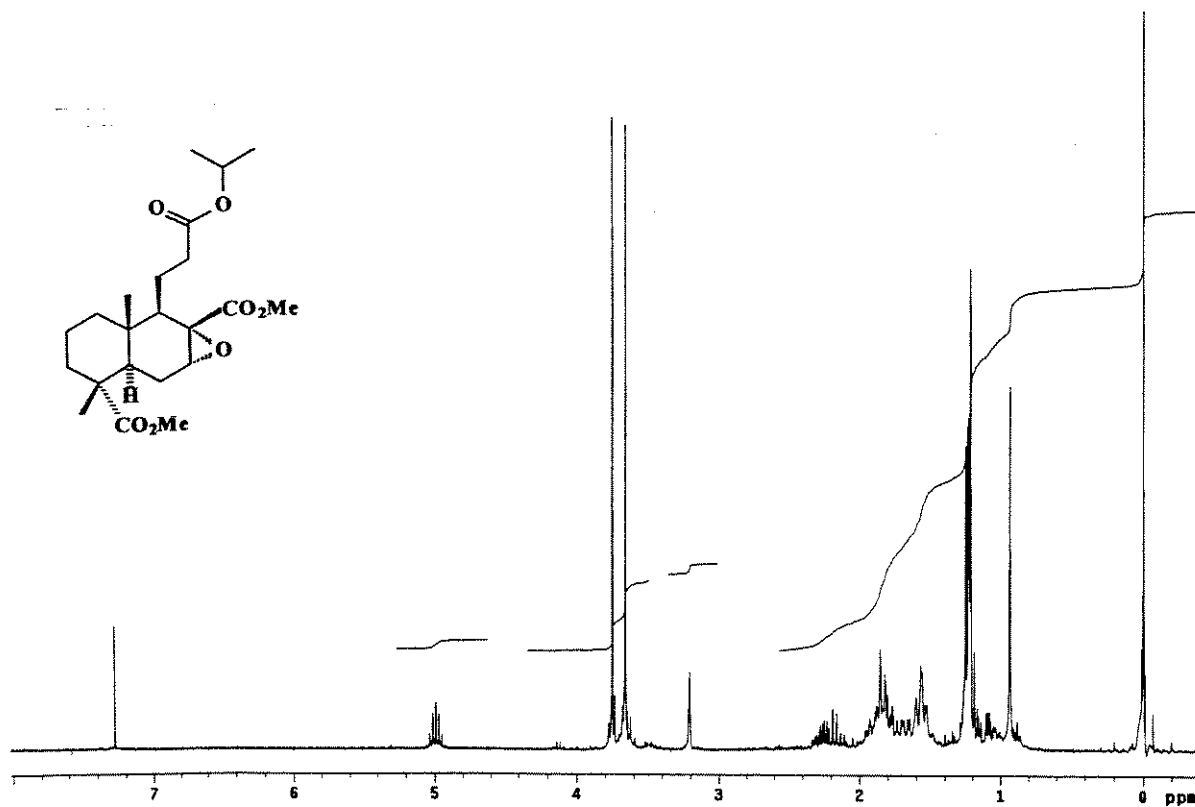


E 150: Expansão do espectro E 149 do composto 73b.

ESPECTROS

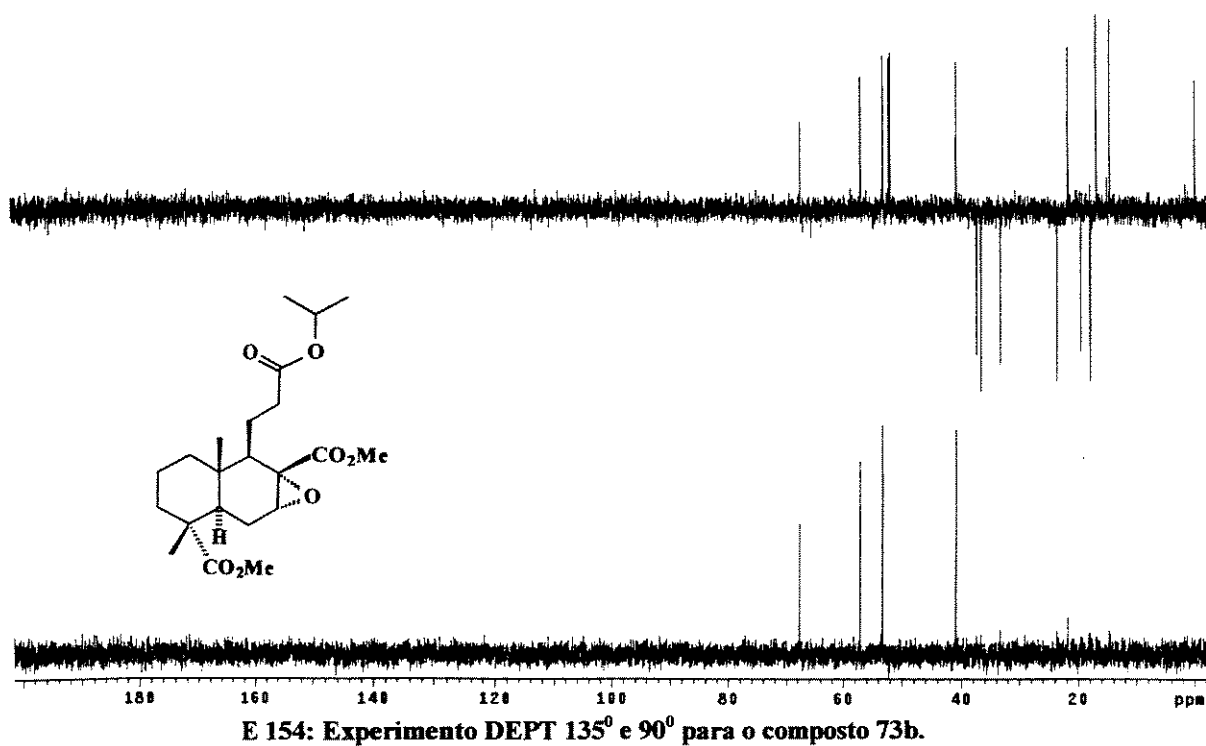
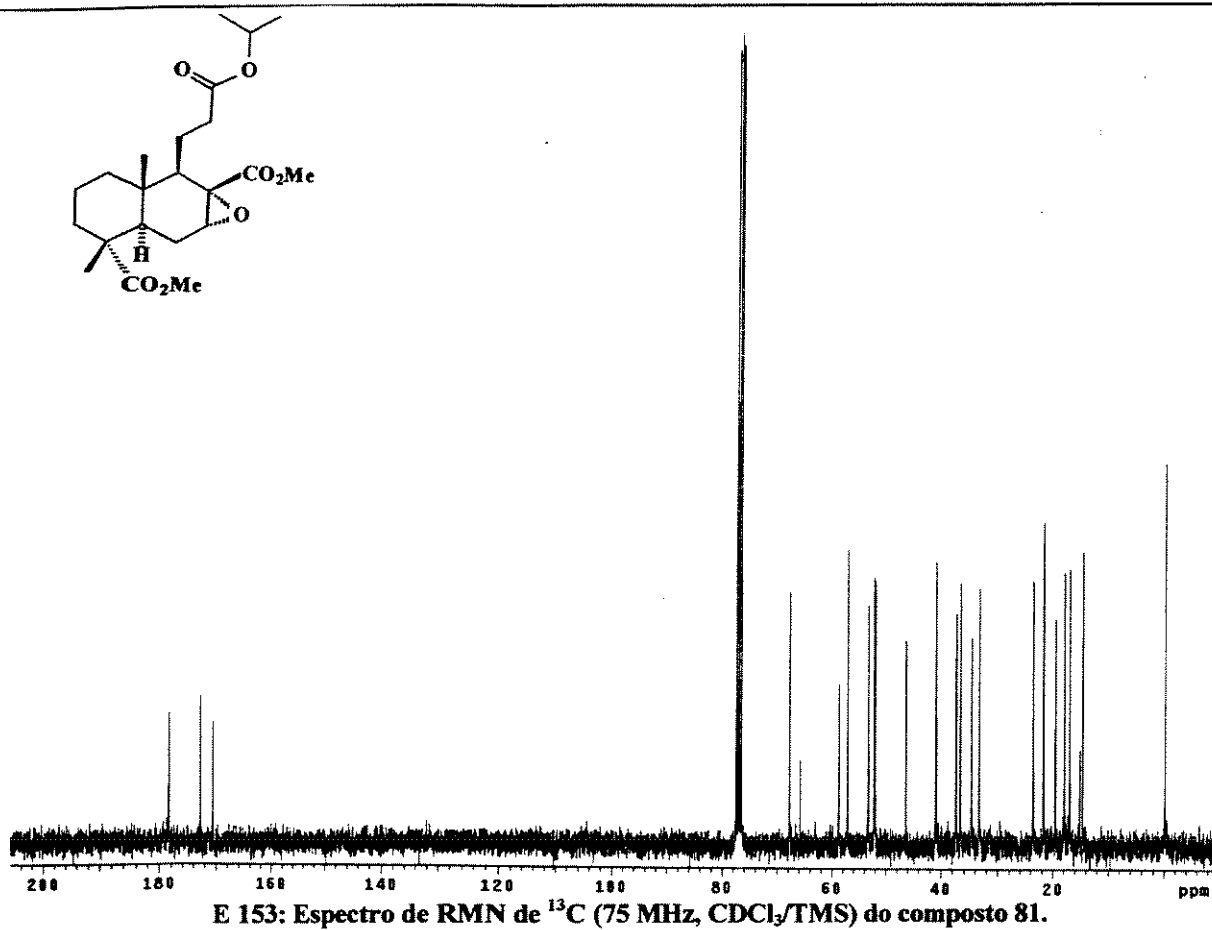


E 151: Espectro de IV (filme) do composto 73b.

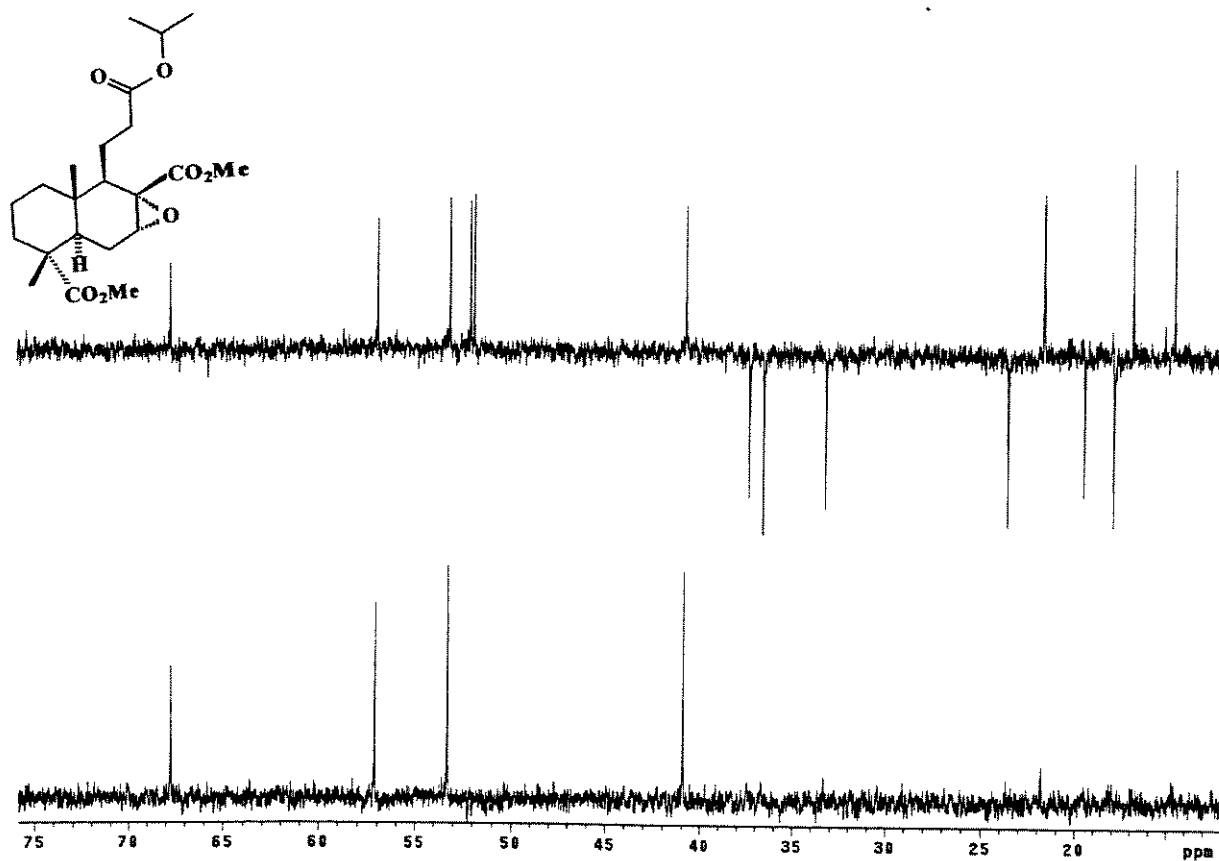


E 152: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 81.

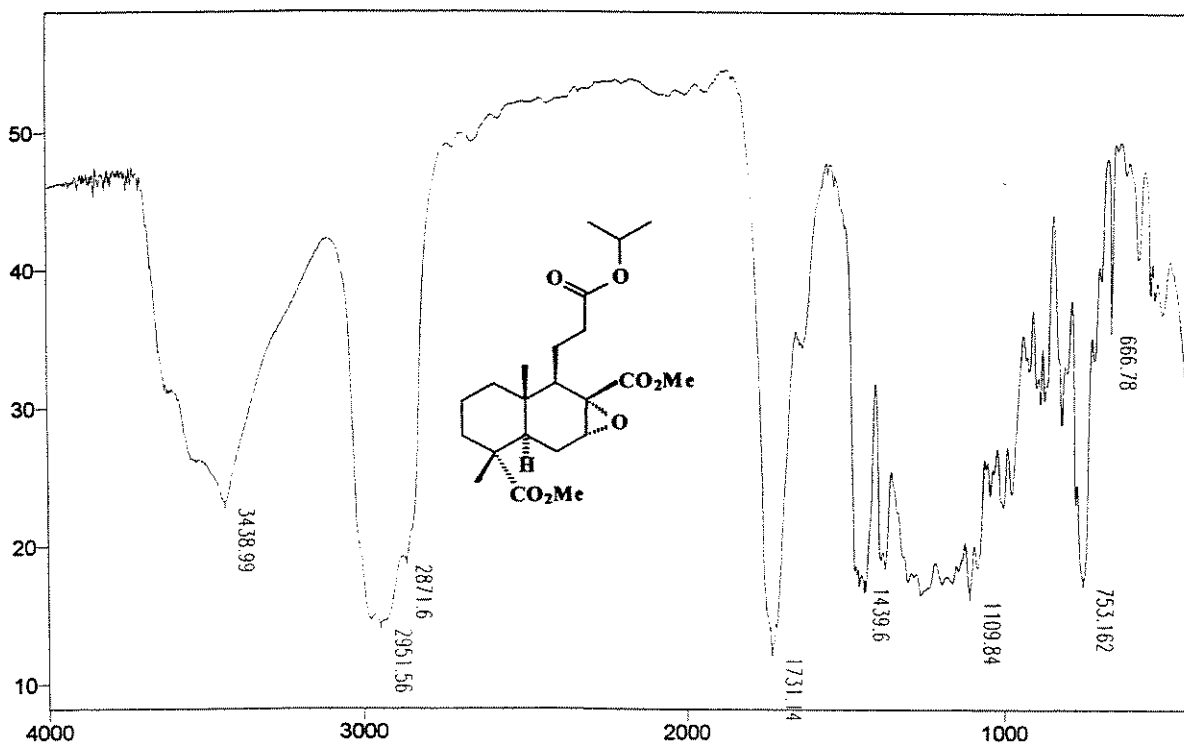
ESPECTROS



ESPECTROS

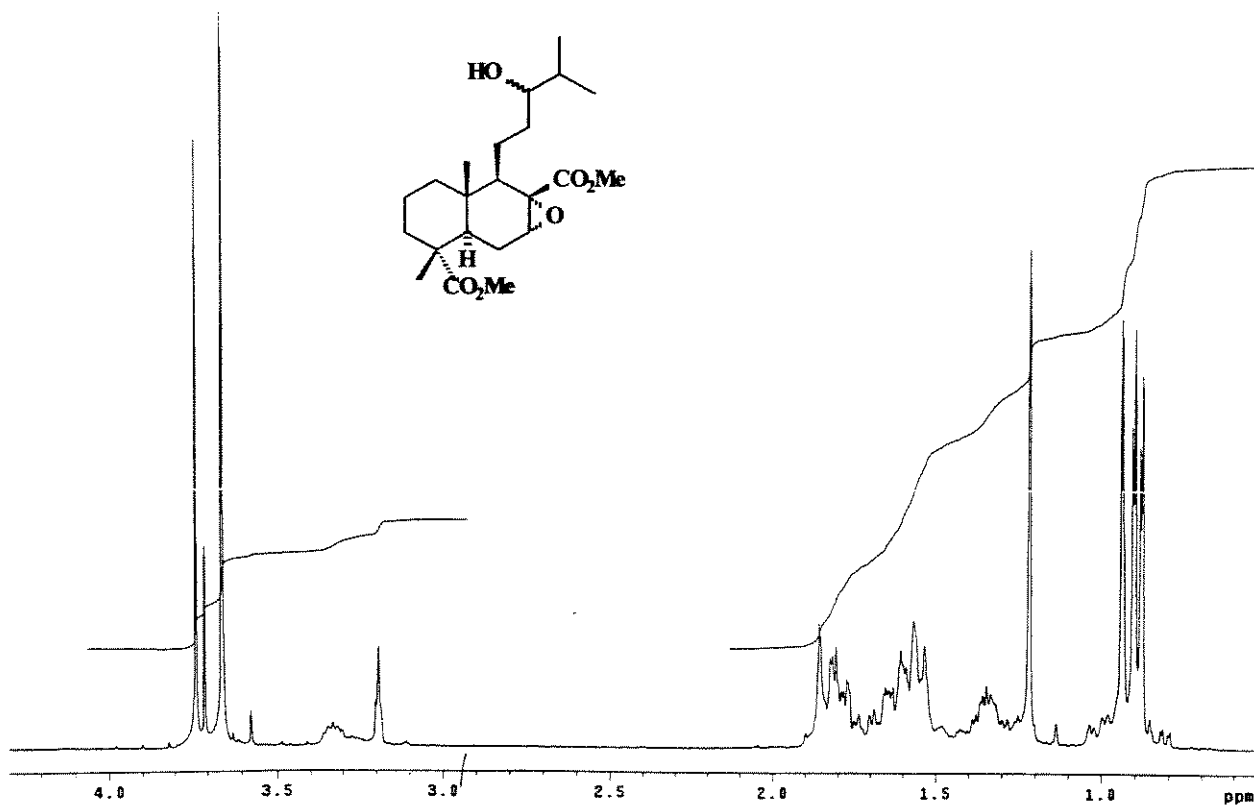


E 155: Expansão do espectro de E 153 (δ 10 a 75) do composto 81.

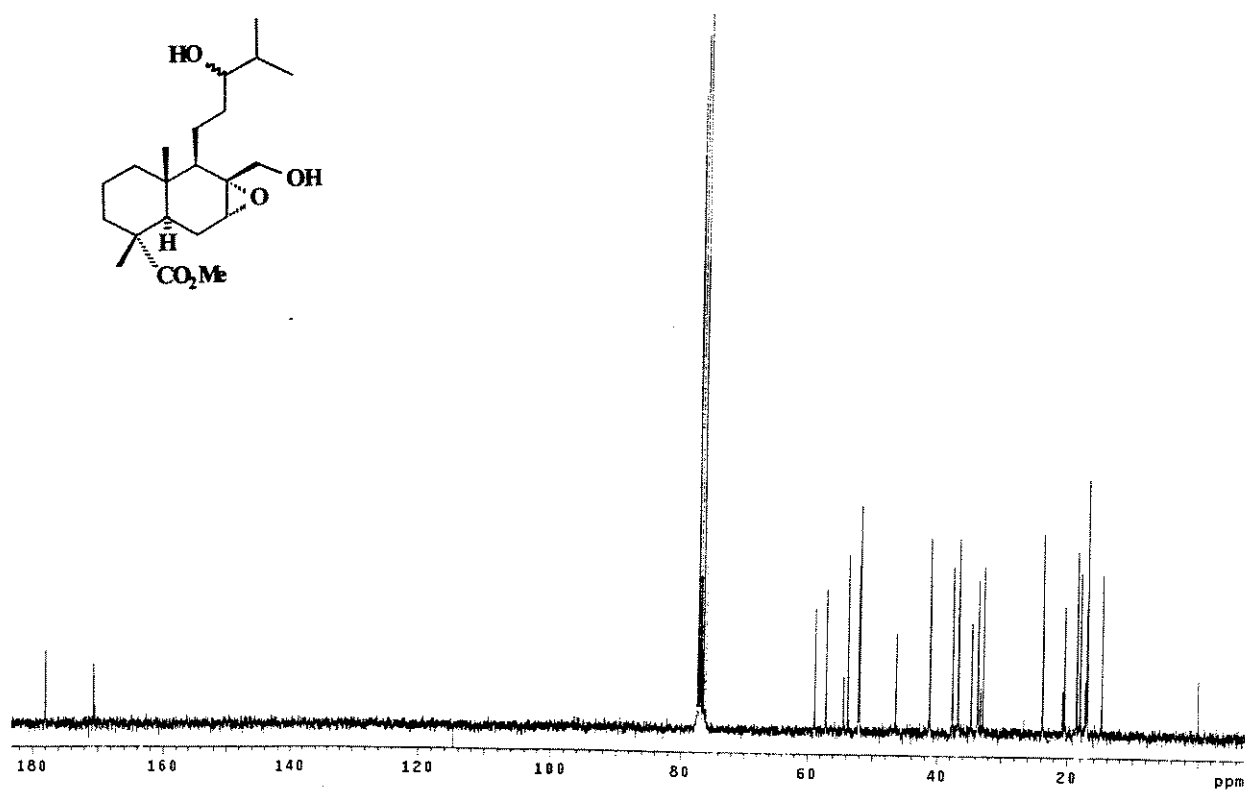


E 156: Espectro de IV (filme) do composto 81.

ESPECTROS

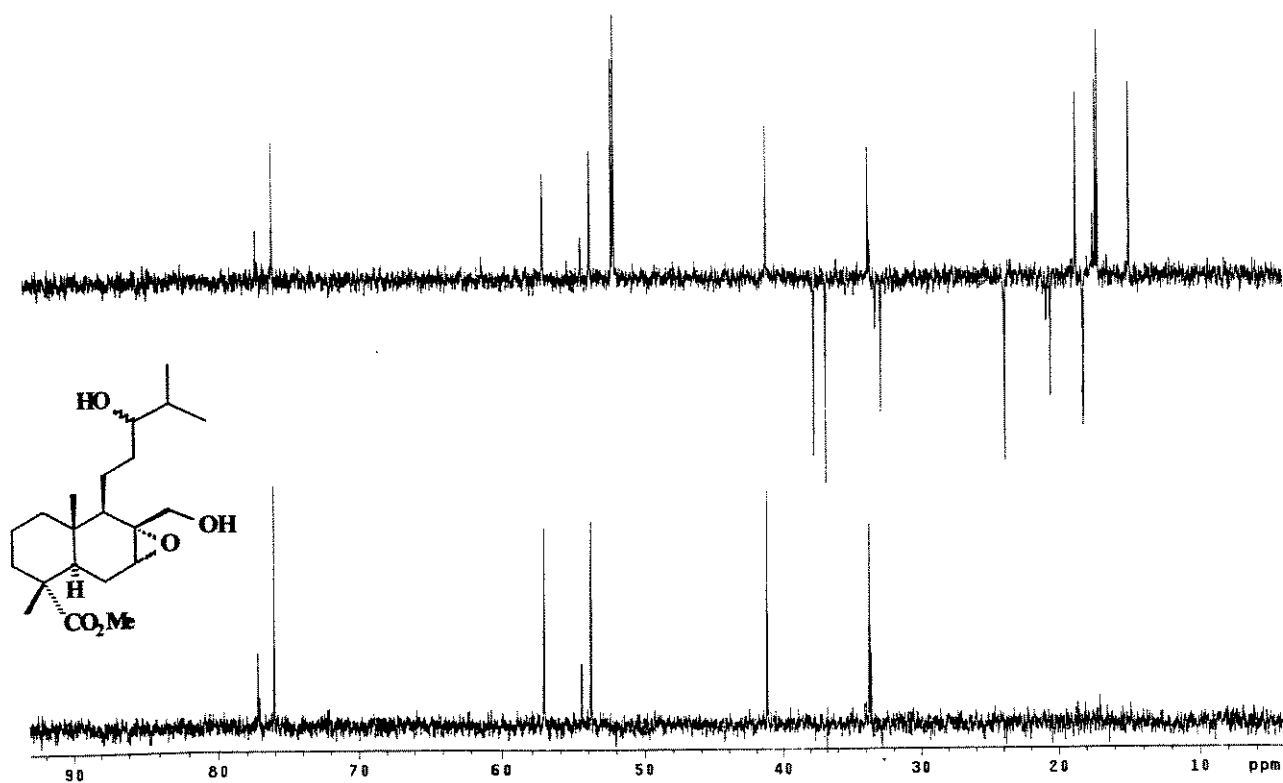


E 159: Expansão do espectro de E 157 (δ 0,5 a 4,2) do composto 83.

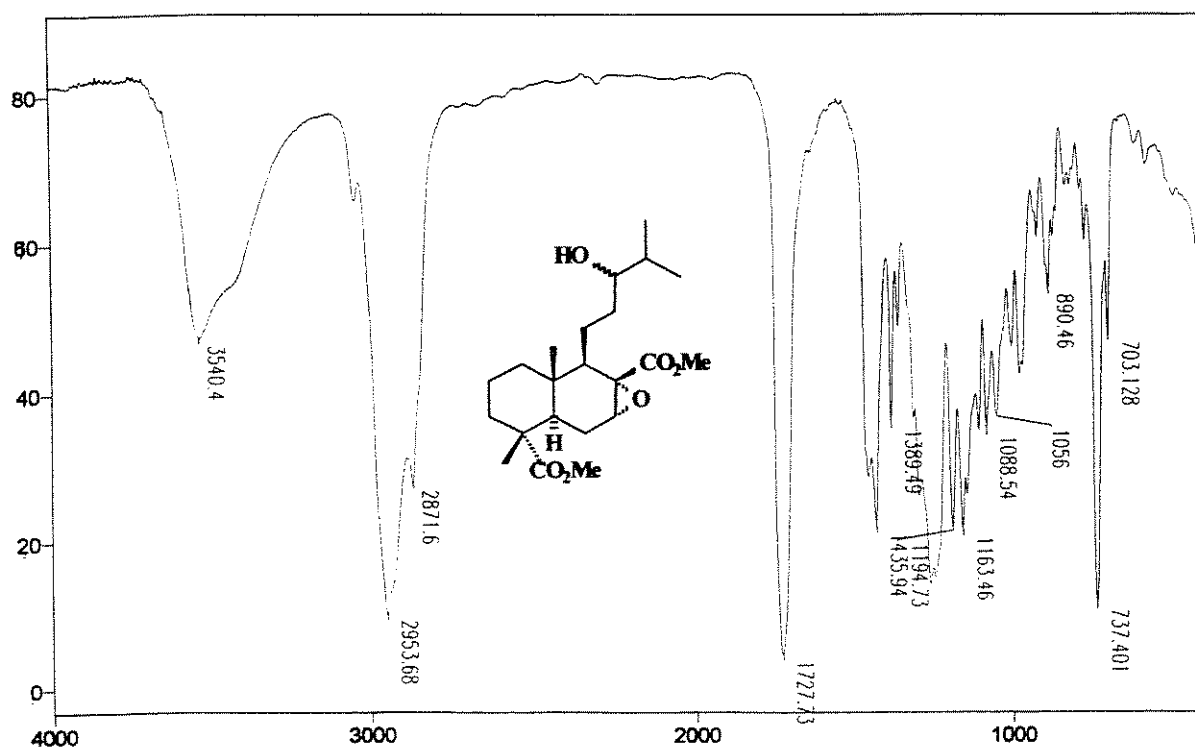


E 160: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 83.

ESPECTROS

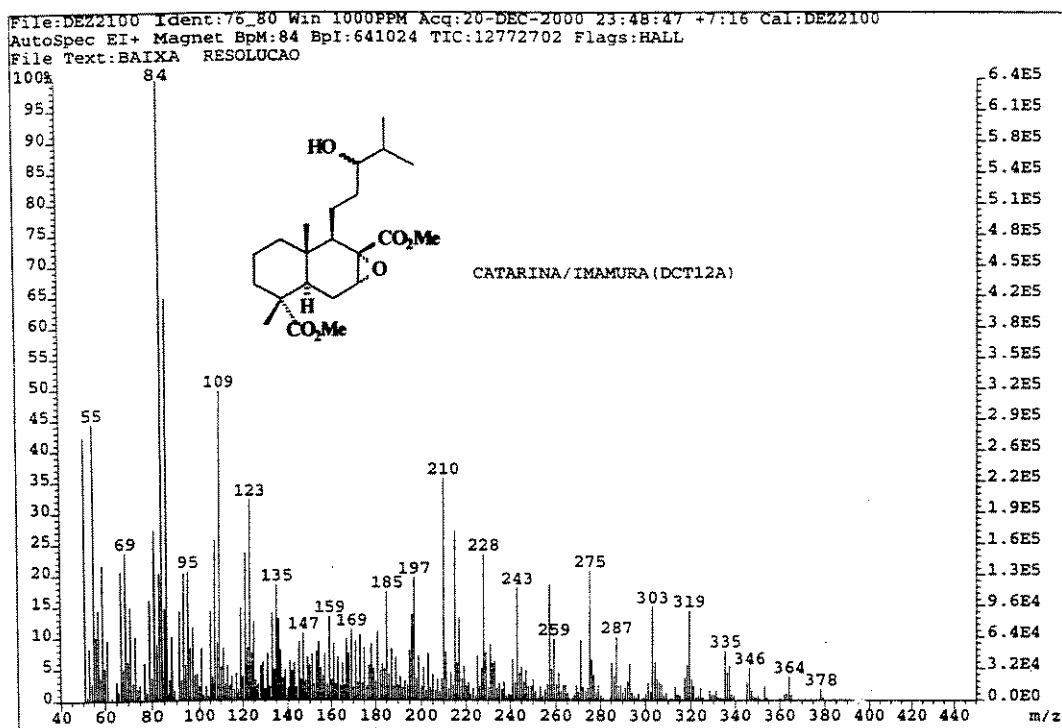


E 161: Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 83.

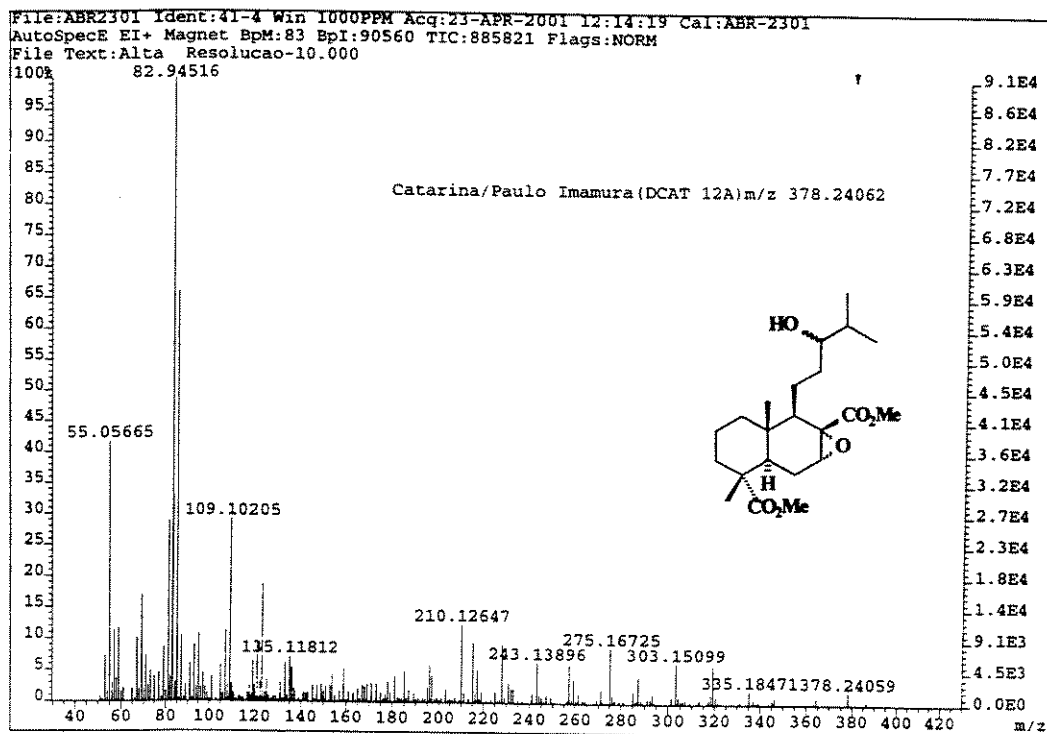


E 162: Espectro de IV (filme) do composto 83.

ESPECTROS

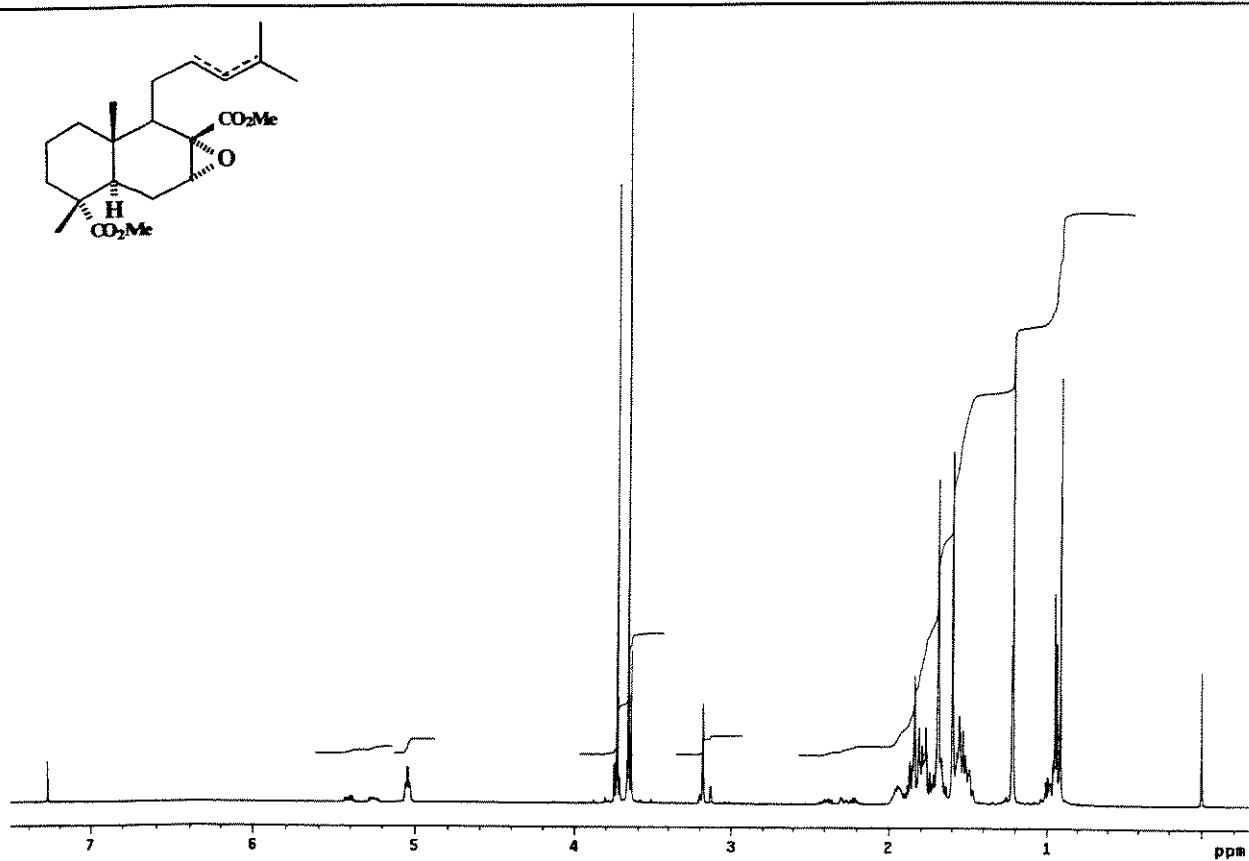


E 163: Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 83.

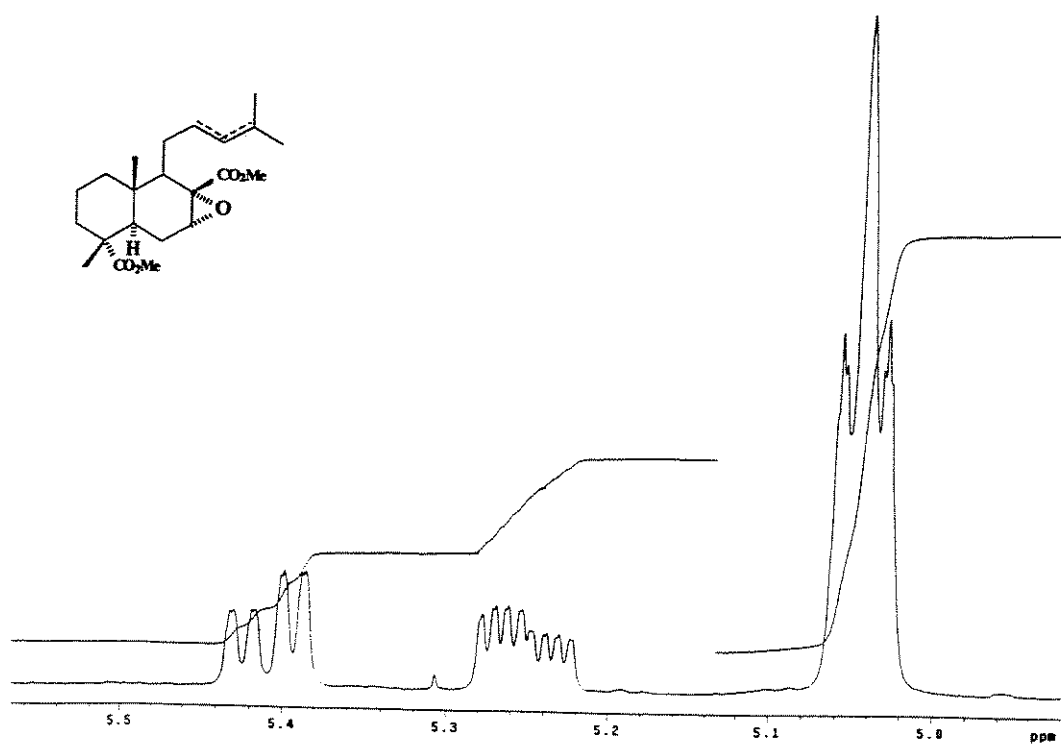


E 164: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) do composto 83.

ESPECTROS

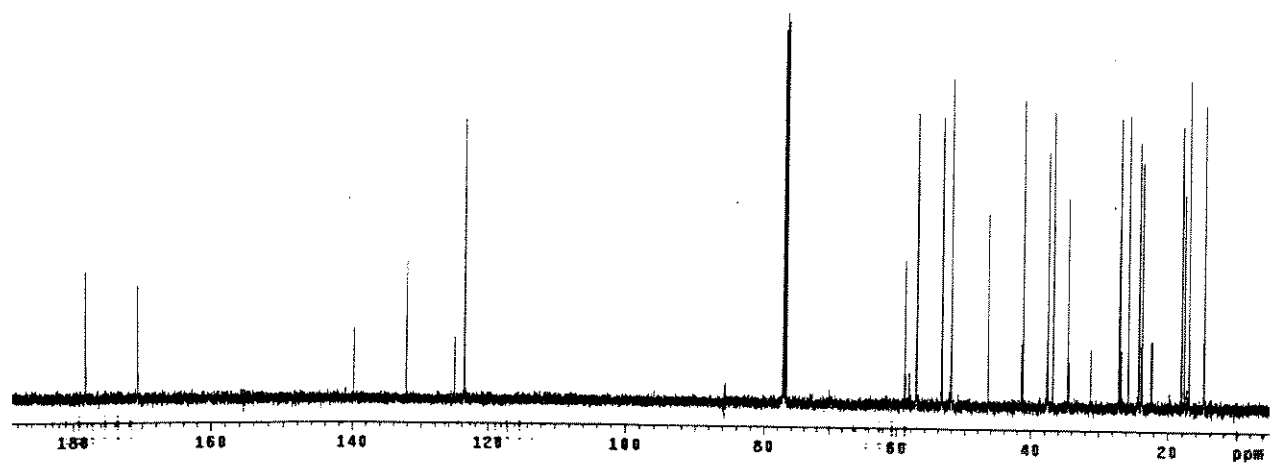
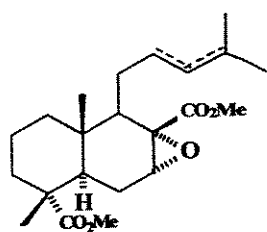


E 165: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de compostos 84a e 84b (88:12).

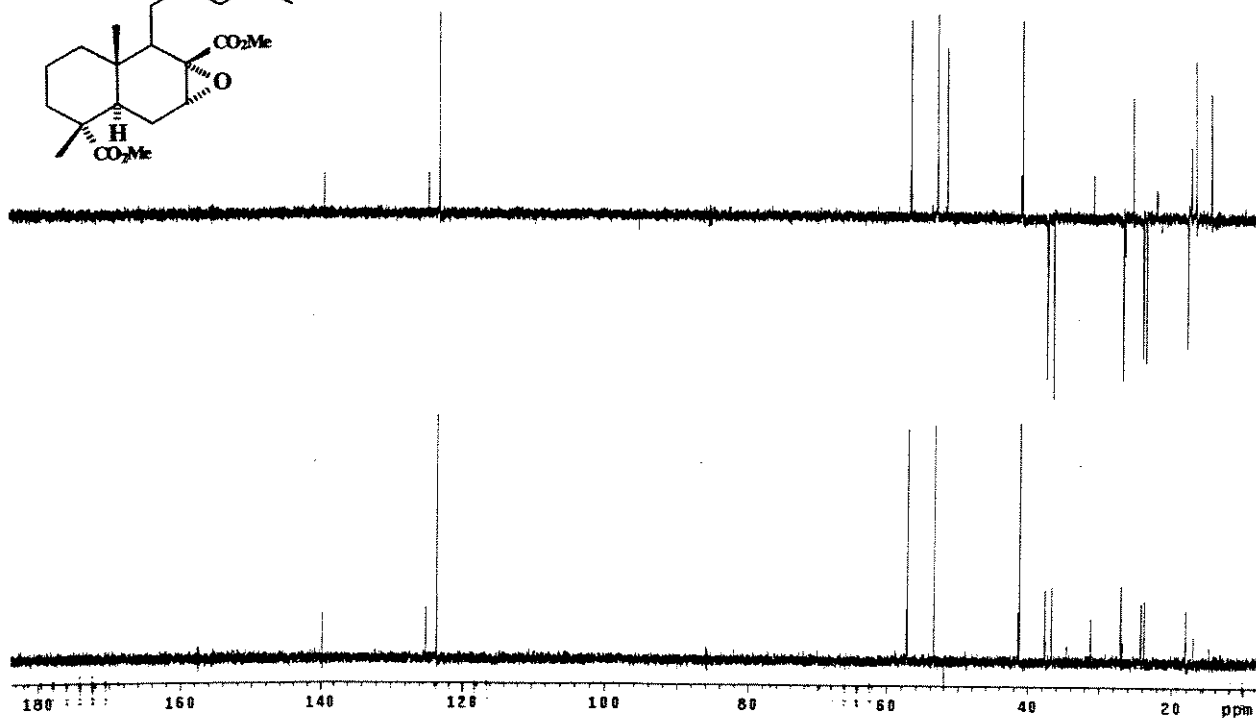
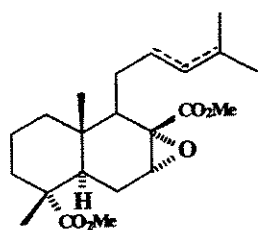


E 166: Expansão do espectro de E 165 (δ 5,0 a 5,5) da mistura de compostos 84a e 84b.

ESPECTROS

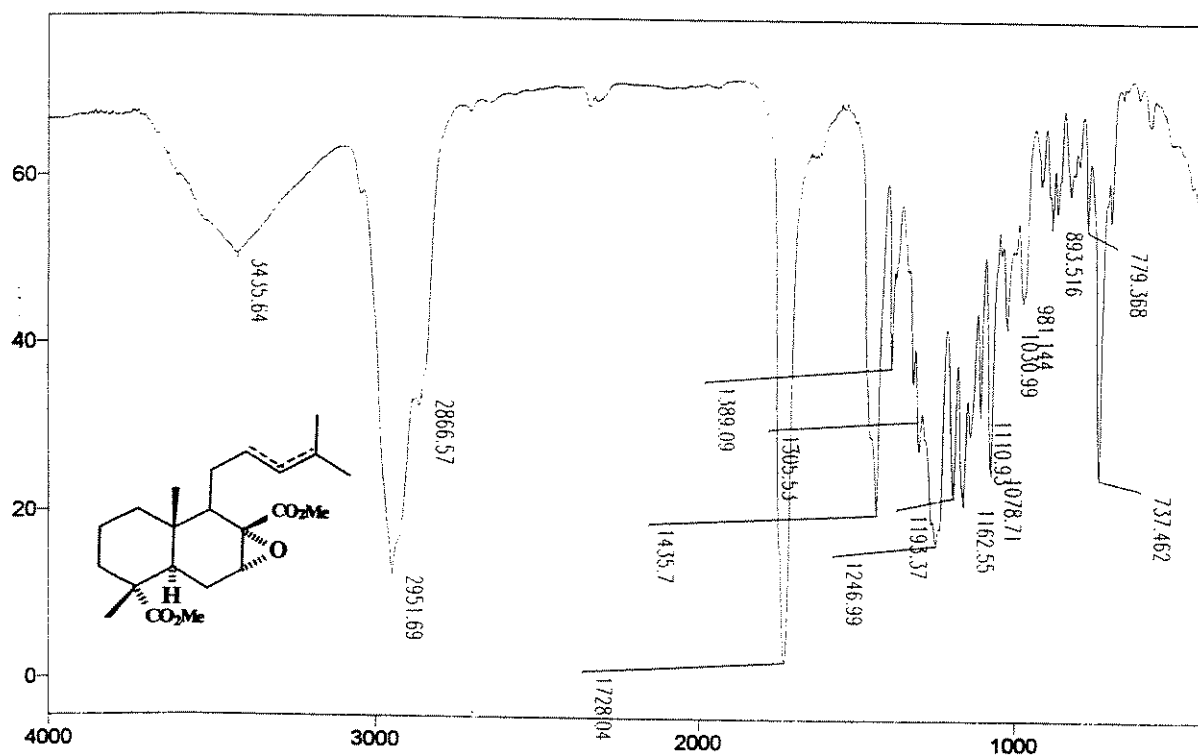


E 167: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃/TMS) da mistura de compostos 84a e 84b.

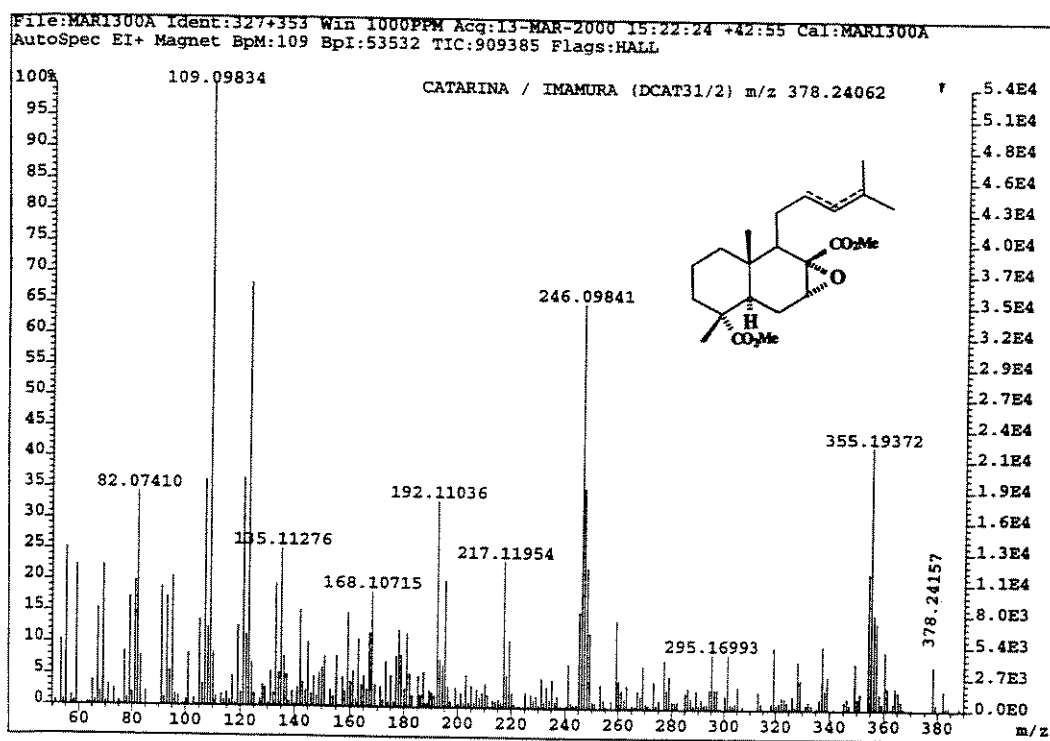


E 168 : Experimento DEPT 135° e 90° para o composto 84a e 84b.

ESPECTROS



E 169: Espectro de IV (filme) da mistura de compostos 84a e 84b.



E 170: Espectro de massas de alta resolução (IE, 70eV) da mistura de compostos 84a e 84b.

ANEXOS

A listagem contendo os resultados dos cálculos semi-empíricos AM1 e PM3 efetuados para o abietato de metila (**1a**) estão nas próximas páginas. No entanto, a numeração utilizada pelo programa não é a descrita na literatura, mas sim uma numeração aleatória proposta pelo próprio programa SPARTAN conforme mostrado na **Figura 21**.

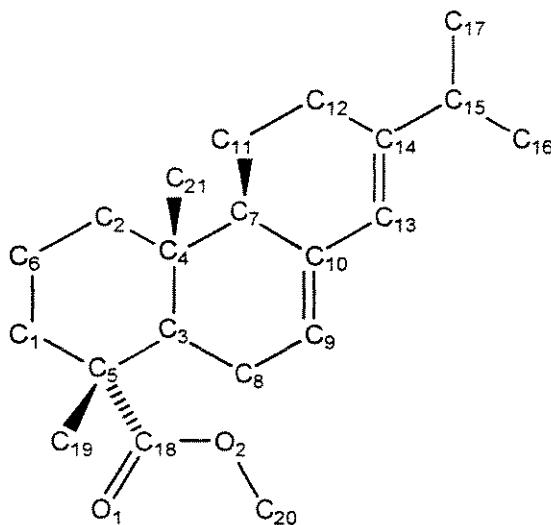


Fig. 21: Numeração para o abietato de metila (**1a**) utilizada nos cálculos AM1 e PM3.

ANEXOS

A. OUTPUT AM1.

HOMO LUMO

MO:		61	62	63	64	65
Eigenvalues:		-0.39048	-0.38950	-0.38457	-0.31557	0.01433
(ev):		-10.62547	-10.59885	-10.47562	-8.58704	0.38988
		A	A	A	A	A
1 H1	S	0.07037	-0.11029	0.06682	0.00876	0.00174
2 C1	S	0.00316	0.00284	-0.00807	-0.00572	-0.00488
3 C1	PX	-0.12821	-0.07119	-0.11117	-0.01654	-0.00949
4 C1	PY	-0.04189	-0.07849	-0.01093	0.00083	-0.00085
5 C1	PZ	-0.01826	0.12969	-0.01961	-0.00195	0.00138
6 C2	S	-0.03109	-0.01487	-0.00989	0.00194	-0.00144
7 C2	PX	-0.23993	-0.03829	-0.15640	-0.00601	0.00022
8 C2	PY	-0.06597	-0.10985	-0.01403	0.00672	-0.00211
9 C2	PZ	-0.02844	0.10489	-0.03305	0.00049	-0.00435
10 C3	S	-0.00234	0.01552	0.00729	-0.01267	-0.01840
11 C3	PX	-0.14115	-0.07056	-0.14944	-0.04397	-0.03328
12 C3	PY	-0.07573	-0.24977	-0.00749	0.01115	-0.00396
13 C3	PZ	-0.07581	0.17717	-0.01611	0.00400	0.00221
14 C4	S	0.00656	-0.00083	0.01663	0.00414	-0.01218
15 C4	PX	0.22880	0.04694	0.15747	0.00745	-0.00974
16 C4	PY	0.04488	0.20934	0.03648	-0.01321	0.00643
17 C4	PZ	0.01354	-0.24915	0.16848	0.03813	-0.02694
18 C5	S	0.01005	-0.01958	0.00653	0.00588	0.00430
19 C5	PX	0.14953	0.01715	0.12580	0.01772	-0.00037
20 C5	PY	0.00585	0.23153	-0.01906	-0.00364	-0.00024
21 C5	PZ	0.08098	-0.12982	0.04476	0.01131	0.00472
22 C6	S	0.00267	-0.00862	0.00753	0.00159	-0.00210
23 C6	PX	0.14068	0.02642	0.11193	0.00692	-0.00195
24 C6	PY	0.01298	0.10262	-0.01200	-0.00290	0.00144
25 C6	PZ	0.02987	-0.13737	0.04022	0.00239	-0.00421
26 H2	S	0.00537	0.01885	-0.00367	0.00161	0.00177
27 H3	S	-0.07018	-0.00045	0.01363	0.02336	0.00138
28 H6	S	0.01427	0.04403	0.01798	0.00369	-0.00061
29 H7	S	-0.00034	0.05069	0.01032	0.00169	0.00015
30 H8	S	0.09936	0.14526	0.04109	-0.00394	0.00294
31 H12	S	-0.14523	-0.05410	-0.11073	-0.00759	-0.00005
32 C7	S	0.00612	-0.02691	0.02204	-0.00500	0.01225
33 C7	PX	-0.26306	0.03513	-0.09754	0.03291	0.00496
34 C7	PY	0.12292	-0.12477	-0.21094	-0.05153	-0.00517
35 C7	PZ	-0.01534	0.23796	-0.18331	-0.04608	-0.00736
36 H14	S	0.21007	0.02254	-0.19538	-0.10649	0.08302
37 C8	S	0.00188	-0.01314	-0.00583	0.00098	0.00551
38 C8	PX	0.16461	0.06713	0.14356	0.02754	-0.01100
39 C8	PY	0.08599	0.08475	-0.09527	-0.11203	0.01336
40 C8	PZ	0.11171	-0.09344	-0.03609	-0.05635	0.00807
41 H17	S	0.11075	0.12282	-0.04564	-0.11330	-0.08572
42 H18	S	-0.10411	0.02658	0.12023	0.15923	0.12132
43 C9	S	0.00883	-0.00422	0.01183	-0.00351	-0.00324
44 C9	PX	-0.11049	-0.01872	-0.13888	-0.12939	-0.13760
45 C9	PY	-0.12393	-0.03033	0.18241	0.44877	0.45786
46 C9	PZ	-0.12537	0.11922	0.09654	0.24413	0.25557
47 H10	S	-0.15957	-0.01866	-0.08628	0.00507	-0.00051
48 C10	S	-0.02064	-0.00611	-0.00537	0.00439	-0.00375
49 C10	PX	0.28781	-0.00112	0.05360	-0.11480	0.10889
50 C10	PY	-0.12973	0.07890	0.28435	0.33538	-0.34200
51 C10	PZ	-0.01155	-0.07752	0.18965	0.20205	-0.19572
52 C11	S	-0.01377	0.01106	0.03768	0.00553	-0.00886
53 C11	PX	0.17581	0.01087	0.08309	-0.00139	0.00362
54 C11	PY	-0.11315	0.16725	0.17235	0.04848	-0.04413
55 C11	PZ	-0.00510	-0.12544	0.07665	-0.05711	0.05586
56 H15	S	-0.16008	-0.02117	-0.10735	-0.00369	0.00781
57 H20	S	0.17005	-0.02079	-0.11130	0.00340	-0.00266
58 C12	S	-0.00788	-0.01265	0.01583	0.00379	-0.00343
59 C12	PX	-0.16118	0.03479	-0.04680	-0.04735	-0.00530
60 C12	PY	0.09091	-0.09488	-0.14885	0.08048	0.01107

ANEXOS

61	C12	PZ	-0.00273	0.11030	-0.12099	0.04718	0.00976
62	H16	S	0.15434	-0.01513	-0.13071	0.13951	-0.11686
63	H22	S	-0.09472	0.12152	0.12291	-0.08274	0.06926
64	C13	S	0.02306	-0.01185	0.02042	-0.00256	0.00057
65	C13	PX	-0.04032	0.03023	-0.23545	0.13647	0.14711
66	C13	PY	-0.16283	-0.04895	0.30762	-0.32160	-0.32496
67	C13	PZ	-0.22887	0.10008	0.15356	-0.20940	-0.21095
68	H23	S	-0.12435	0.01293	-0.09557	-0.01398	0.01141
69	C14	S	0.00192	-0.01038	0.00190	0.00047	-0.00138
70	C14	PX	0.16652	0.00813	0.00175	0.18837	-0.20289
71	C14	PY	-0.09782	0.03412	0.22065	-0.37380	0.41703
72	C14	PZ	0.01609	-0.07513	0.16203	-0.24807	0.27544
73	C15	S	0.02368	-0.01594	0.01255	0.00290	0.00006
74	C15	PX	-0.09307	0.02000	-0.04031	-0.02359	-0.01313
75	C15	PY	0.06773	-0.03713	-0.07148	0.06371	0.02198
76	C15	PZ	-0.07793	0.07574	-0.08995	0.03432	0.01339
77	H21	S	-0.03824	-0.00827	-0.08502	0.02877	-0.02411
78	C16	S	-0.01576	0.00212	0.02338	-0.03909	0.04774
79	C16	PX	0.03873	0.00476	0.00440	-0.03288	-0.02372
80	C16	PY	-0.07815	0.03395	0.09621	-0.10683	0.08524
81	C16	PZ	0.03229	-0.02079	0.01334	0.01108	0.00971
82	H24	S	-0.00506	0.02013	-0.01095	0.00558	0.00481
83	H25	S	-0.00258	-0.01467	-0.04858	0.01476	-0.06017
84	H26	S	0.06331	-0.02482	0.00535	0.03866	-0.03211
85	C17	S	0.00336	0.00671	-0.01120	0.02690	-0.03824
86	C17	PX	0.04072	0.01718	-0.00756	0.03456	-0.03954
87	C17	PY	-0.02705	0.02206	0.02436	-0.00578	0.00374
88	C17	PZ	0.01143	-0.04500	0.06938	-0.07470	0.05623
89	H13	S	-0.01499	-0.01597	-0.02430	-0.00169	0.00353
90	H27	S	-0.03866	0.01681	0.02670	-0.01548	-0.00416
91	H28	S	0.04557	-0.03040	0.04247	-0.02793	0.02514
92	C19	S	-0.00479	0.00529	-0.00629	-0.00465	-0.00354
93	C19	PX	-0.01566	-0.03713	-0.05373	-0.01997	-0.00731
94	C19	PY	-0.00076	-0.11743	0.02765	0.00494	-0.00015
95	C19	PZ	-0.03436	0.05180	-0.00801	-0.00125	0.00126
96	H11	S	0.01614	0.11965	0.00057	0.00097	-0.00046
97	H31	S	-0.03056	-0.03004	-0.05284	-0.01354	0.00143
98	H32	S	0.03319	-0.09909	0.04270	0.01102	0.00323
99	C18	S	0.02288	0.09734	0.00509	-0.00031	0.00016
100	C18	PX	-0.01185	-0.03176	-0.00432	0.00069	-0.00789
101	C18	PY	-0.03664	-0.16765	-0.00751	-0.00014	-0.00097
102	C18	PZ	-0.00137	-0.00038	0.00130	0.00160	-0.00501
103	O1	S	0.00177	0.00946	-0.00064	-0.00012	-0.00004
104	O1	PX	0.01602	0.24851	-0.01196	-0.00019	0.00551
105	O1	PY	0.04889	0.28647	0.00881	0.00143	0.00054
106	O1	PZ	-0.04650	-0.08495	-0.03374	-0.00364	0.00455
107	O2	S	-0.00542	-0.01551	0.00026	0.00229	0.00227
108	O2	PX	0.01452	0.13264	0.01795	0.00574	0.00216
109	O2	PY	0.00772	0.00748	-0.00186	-0.00244	0.00076
110	O2	PZ	-0.05514	-0.16165	-0.00504	0.00821	0.00624
111	C20	S	0.00032	-0.00107	0.00029	-0.00004	-0.00076
112	C20	PX	-0.00696	-0.05017	-0.00464	0.00077	0.00138
113	C20	PY	-0.01727	-0.06012	-0.00218	0.00285	0.00333
114	C20	PZ	0.01952	0.04108	0.00423	-0.00049	0.00070
115	H19	S	0.01677	0.02756	0.00157	-0.00134	-0.00123
116	H29	S	-0.00724	0.00915	0.00355	0.00182	0.00100
117	H30	S	-0.01873	-0.06850	-0.00673	0.00089	0.00093
118	C21	S	0.00361	-0.00858	-0.00935	-0.00048	0.00017
119	C21	PX	-0.08621	0.01012	-0.03304	0.01975	-0.00350
120	C21	PY	0.02793	-0.07610	-0.06063	-0.00501	0.00197
121	C21	PZ	0.00145	0.12304	-0.06570	-0.00173	0.00281
122	H9	S	-0.08690	0.03193	-0.05824	0.00272	-0.00015
123	H33	S	0.02206	-0.13585	0.06074	0.00282	-0.00619
124	H34	S	0.03309	0.09994	0.04175	-0.00589	0.00279

ANEXOS

Atomic Charges from Electrostatic Potential

Resolution: 1 points per atomic unit

12063 of 50061 gridpoints used in calculation

Total Charge = 0.000000

RMS fit: 0.736535

RRMS fit: 0.164060

Atom	Charge
------	--------

H 1	0.059122
C 2	-0.064982
C 3	-0.185779
C 4	0.142875
C 5	0.192168
C 6	-0.415413
C 7	-0.006063
H 8	0.052916
H 9	0.013985
H 10	0.023091
H 11	0.057208
H 12	0.062380
H 13	0.027596
C 14	-0.004300
H 15	0.044736
C 16	-0.213123
H 17	0.091727
H 18	0.102941
C 19	-0.165172
H 20	0.112935
C 21	-0.027608
C 22	-0.090850
H 23	0.030809
H 24	0.058181
C 25	-0.111567
H 26	0.069791
H 27	0.065466
C 28	-0.218599
H 29	0.127789
C 30	-0.022016
C 31	0.054857
H 32	0.034442
C 33	-0.173168
H 34	0.052059
H 35	0.053634
H 36	0.050359
C 37	-0.182484
H 38	0.054539
H 39	0.053649
H 40	0.053754
C 41	-0.171881
H 42	0.102136
H 43	0.059824
H 44	0.065746
C 45	0.929443
O 46	-0.575588
O 47	-0.437359
C 48	-0.009758
H 49	0.069771
H 50	0.069375
H 51	0.080637
C 52	-0.166245
H 53	0.046252
H 54	0.040342
H 55	0.035420

Dipole moment from formal charges:

x = 0.5417, y = -1.5592, z = -0.5264 = 1.7325 debye

Q-minus (elesta) = -0.5756

Q-plus (elesta) = 0.1278

Mulliken Population Analysis

AO	atom type	Occupancy
1	H1 S	0.913311
2	C1 S	1.222847
3	C1 PX	0.918770
4	C1 PY	0.981734
5	C1 PZ	1.033828
6	C2 S	1.222255
7	C2 PX	0.938311
8	C2 PY	1.016758
9	C2 PZ	0.975782
10	C3 S	1.218568
11	C3 PX	0.943049
12	C3 PY	0.972780
13	C3 PZ	0.954296
14	C4 S	1.205352
15	C4 PX	0.943472
16	C4 PY	0.935910
17	C4 PZ	0.942572
18	C5 S	1.206420
19	C5 PX	0.973338
20	C5 PY	0.864728
21	C5 PZ	0.971240
22	C6 S	1.215739
23	C6 PX	1.001038
24	C6 PY	0.957931
25	C6 PZ	0.978019
26	H2 S	0.915757
27	H3 S	0.897049
28	H6 S	0.917683
29	H7 S	0.892366
30	H8 S	0.917476
31	H12 S	0.916372
32	C7 S	1.208664
33	C7 PX	0.932676
34	C7 PY	0.972899
35	C7 PZ	0.950182
36	H14 S	0.902116
37	C8 S	1.209482
38	C8 PX	0.933248
39	C8 PY	1.019956
40	C8 PZ	0.967934
41	H17 S	0.902906
42	H18 S	0.902929
43	C9 S	1.228560
44	C9 PX	0.991172
45	C9 PY	0.989854

ANEXOS

46	C9	PZ	0.949412
47	H10	S	0.875496
48	C10	S	1.198669
49	C10	PX	0.942937
50	C10	PY	0.985173
51	C10	PZ	0.944817
52	C11	S	1.219560
53	C11	PX	1.009256
54	C11	PY	0.966888
55	C11	PZ	0.953852
56	H15	S	0.918695
57	H20	S	0.910647
58	C12	S	1.208652
59	C12	PX	0.941262
60	C12	PY	1.010622
61	C12	PZ	0.965345
62	H16	S	0.909662
63	H22	S	0.911091
64	C13	S	1.215808
65	C13	PX	0.988688
66	C13	PY	0.990975
67	C13	PZ	0.940299
68	H23	S	0.875729
69	C14	S	1.214530
70	C14	PX	0.953195
71	C14	PY	0.971364
72	C14	PZ	0.951838
73	C15	S	1.198489
74	C15	PX	0.977523
75	C15	PY	0.971516
76	C15	PZ	0.926237
77	H21	S	0.910810
78	C16	S	1.226797
79	C16	PX	1.009902
80	C16	PY	0.951443
81	C16	PZ	1.016651
82	H24	S	0.922151
83	H25	S	0.926188
84	H26	S	0.926875
85	C17	S	1.226735
86	C17	PX	0.997675
87	C17	PY	1.019042
88	C17	PZ	0.963182
89	H13	S	0.926459
90	H27	S	0.922296
91	H28	S	0.926268
92	C19	S	1.227126
93	C19	PX	1.027511
94	C19	PY	1.010831
95	C19	PZ	0.938931
96	H11	S	0.915570
97	H31	S	0.907503
98	H32	S	0.918013
99	C18	S	1.260051
100	C18	PX	0.768069
101	C18	PY	0.918374
102	C18	PZ	0.758653
103	O1	S	1.913438
104	O1	PX	1.539615
105	O1	PY	1.475136
106	O1	PZ	1.427226
107	O2	S	1.869456
108	O2	PX	1.276650
109	O2	PY	1.276650
110	O2	PZ	1.620525

111	C20	S	1.243556
112	C20	PX	1.002396
113	C20	PY	0.800709
114	C20	PZ	1.019260
115	H19	S	0.915536
116	H29	S	0.915856
117	H30	S	0.899884
118	C21	S	1.228219
119	C21	PX	1.017313
120	C21	PY	0.969206
121	C21	PZ	0.991943
122	H9	S	0.915345
123	H33	S	0.924454
124	H34	S	0.926398

Atom	Occupancy	Charge
-----	-----	-----
H1	0.913311	0.086689
C1	4.157180	-0.157180
C2	4.153105	-0.153105
C3	4.088692	-0.088692
C4	4.027306	-0.027306
C5	4.015726	-0.015726
C6	4.152728	-0.152728
H2	0.915757	0.084243
H3	0.897049	0.102951
H6	0.917683	0.082317
H7	0.892366	0.107634
H8	0.917476	0.082524
H12	0.916372	0.083628
C7	4.064421	-0.064421
H14	0.902116	0.097884
C8	4.130620	-0.130620
H17	0.902906	0.097094
H18	0.902929	0.097071
C9	4.158998	-0.158998
H10	0.875496	0.124504
C10	4.071596	-0.071596
C11	4.149555	-0.149555
H15	0.918695	0.081305
H20	0.910647	0.089353
C12	4.125881	-0.125881
H16	0.909662	0.090338
H22	0.911091	0.088909
C13	4.135770	-0.135770
H23	0.875729	0.124271
C14	4.090927	-0.090927
C15	4.073765	-0.073765
H21	0.910810	0.089190
C16	4.204793	-0.204793
H24	0.922151	0.077849
H25	0.926188	0.073812
H26	0.926875	0.073125
C17	4.206635	-0.206635
H13	0.926459	0.073541
H27	0.922296	0.077704
H28	0.926268	0.073732
C19	4.204399	-0.204399
H11	0.915570	0.084430
H31	0.907503	0.092497
H32	0.918013	0.081987
C18	3.705147	0.294853
O1	6.355416	-0.355416
O2	6.275847	-0.275847

ANEXOS

20 4.065922 -0.065922
 19 0.915536 0.084464
 29 0.915856 0.084144
 30 0.899884 0.100116
 31 4.206682 -0.206682
 32 0.915345 0.084655
 33 0.924454 0.075546
 34 0.926398 0.073602

Total Charge = 0.000000

Natural Atomic Orbital Populations

Atom	Type	Basis	Occupancy
1 H1	S	MIN	0.913311
2 C1	S	MIN	1.222847
3 C1	PX	MIN	0.918770
4 C1	PY	MIN	0.981734
5 C1	PZ	MIN	1.033828
6 C2	S	MIN	1.222255
7 C2	PX	MIN	0.938311
8 C2	PY	MIN	1.016758
9 C2	PZ	MIN	0.975782
0 C3	S	MIN	1.218568
1 C3	PX	MIN	0.943049
2 C3	PY	MIN	0.972780
3 C3	PZ	MIN	0.954296
4 C4	S	MIN	1.205352
5 C4	PX	MIN	0.943472
6 C4	PY	MIN	0.935910
7 C4	PZ	MIN	0.942572
8 C5	S	MIN	1.206420
9 C5	PX	MIN	0.973338
0 C5	PY	MIN	0.864728
1 C5	PZ	MIN	0.971240
2 C6	S	MIN	1.215739
3 C6	PX	MIN	1.001038
4 C6	PY	MIN	0.957931
5 C6	PZ	MIN	0.978019
6 H2	S	MIN	0.915757
7 H3	S	MIN	0.897049
8 H6	S	MIN	0.917683
9 H7	S	MIN	0.892366
0 H8	S	MIN	0.917476
1 H12	S	MIN	0.916372
2 C7	S	MIN	1.208664
3 C7	PX	MIN	0.932676
4 C7	PY	MIN	0.972899
5 C7	PZ	MIN	0.950182
6 H14	S	MIN	0.902116
7 C8	S	MIN	1.209482
8 C8	PX	MIN	0.933248
9 C8	PY	MIN	1.019956
0 C8	PZ	MIN	0.967934
1 H17	S	MIN	0.902906
2 H18	S	MIN	0.902929
3 C9	S	MIN	1.228560
4 C9	PX	MIN	0.991172
5 C9	PY	MIN	0.989854
6 C9	PZ	MIN	0.949412
7 H10	S	MIN	0.875496
8 C10	S	MIN	1.198669

49 C10	PX	MIN	0.942937
50 C10	PY	MIN	0.985173
51 C10	PZ	MIN	0.944817
52 C11	S	MIN	1.219560
53 C11	PX	MIN	1.009256
54 C11	PY	MIN	0.966888
55 C11	PZ	MIN	0.953852
56 H15	S	MIN	0.918695
57 H20	S	MIN	0.910647
58 C12	S	MIN	1.208652
59 C12	PX	MIN	0.941262
60 C12	PY	MIN	1.010622
61 C12	PZ	MIN	0.965345
62 H16	S	MIN	0.909662
63 H22	S	MIN	0.911091
64 C13	S	MIN	1.215808
65 C13	PX	MIN	0.988688
66 C13	PY	MIN	0.990975
67 C13	PZ	MIN	0.940299
68 H23	S	MIN	0.875729
69 C14	S	MIN	1.214530
70 C14	PX	MIN	0.953195
71 C14	PY	MIN	0.971364
72 C14	PZ	MIN	0.951838
73 C15	S	MIN	1.198489
74 C15	PX	MIN	0.977523
75 C15	PY	MIN	0.971516
76 C15	PZ	MIN	0.926237
77 H21	S	MIN	0.910810
78 C16	S	MIN	1.226797
79 C16	PX	MIN	1.009902
80 C16	PY	MIN	0.951443
81 C16	PZ	MIN	1.016651
82 H24	S	MIN	0.922151
83 H25	S	MIN	0.926188
84 H26	S	MIN	0.926875
85 C17	S	MIN	1.226735
86 C17	PX	MIN	0.997675
87 C17	PY	MIN	1.019042
88 C17	PZ	MIN	0.963182
89 H13	S	MIN	0.926459
90 H27	S	MIN	0.922296
91 H28	S	MIN	0.926268
92 C19	S	MIN	1.227126
93 C19	PX	MIN	1.027511
94 C19	PY	MIN	1.010831
95 C19	PZ	MIN	0.938931
96 H11	S	MIN	0.915570
97 H31	S	MIN	0.907503
98 H32	S	MIN	0.918013
99 C18	S	MIN	1.260051
100 C18	PX	MIN	0.768069
101 C18	PY	MIN	0.918974
102 C18	PZ	MIN	0.758653
103 O1	S	MIN	1.913438
104 O1	PX	MIN	1.539615
105 O1	PY	MIN	1.475136
106 O1	PZ	MIN	1.427226
107 O2	S	MIN	1.869456
108 O2	PX	MIN	1.509216
109 O2	PY	MIN	1.276650
110 O2	PZ	MIN	1.620525
111 C20	S	MIN	1.243556
112 C20	PX	MIN	1.002396
113 C20	PY	MIN	0.800709

114 C20	PZ	MIN	1.019260
115 H19	S	MIN	0.915536
116 H29	S	MIN	0.915856
117 H30	S	MIN	0.899884
118 C21	S	MIN	1.228219
119 C21	PX	MIN	1.017313
120 C21	PY	MIN	0.969206
121 C21	PZ	MIN	0.991943
122 H9	S	MIN	0.915345
123 H33	S	MIN	0.924454
124 H34	S	MIN	0.926398

Total MIN occupancy: 128.000000
 Total RYD occupancy: 0.000000
 Total occupancy: 128.000000

Natural Atomic Populations and Charges

Atom	Occupancy	Charge
H1	0.913311	0.086689
C1	4.157180	-0.157180
C2	4.153105	-0.153105
C3	4.088692	-0.088692
C4	4.027306	-0.027306
C5	4.015726	-0.015726
C6	4.152728	-0.152728
H2	0.915757	0.084243
H3	0.897049	0.102951
H6	0.917683	0.082317
H7	0.892366	0.107634
H8	0.917476	0.082524
H12	0.916372	0.083628
C7	4.064421	-0.064421
H14	0.902116	0.097884
C8	4.130620	-0.130620
H17	0.902906	0.097094
H18	0.902929	0.097071
C9	4.158998	-0.158998
H10	0.875496	0.124504
C10	4.071596	-0.071596
C11	4.149555	-0.149555
H15	0.918695	0.081305
H20	0.910647	0.089353
C12	4.125881	-0.125881
H16	0.909662	0.090338
H22	0.911091	0.088909
C13	4.135770	-0.135770
H23	0.875729	0.124271
C14	4.090927	-0.090927
C15	4.073765	-0.073765
H21	0.910810	0.089190
C16	4.204793	-0.204793
H24	0.922151	0.077849
H25	0.926188	0.073812
H26	0.926875	0.073125
C17	4.206635	-0.206635
H13	0.926459	0.073541
H27	0.922296	0.077704
H28	0.926268	0.073732
C19	4.204399	-0.204399
H11	0.915570	0.084430
H31	0.907503	0.092447

ANEXOS

H32	0.918013	0.081987
C18	3.705147	0.294853
O1	6.355416	-0.355416
O2	6.275847	-0.275847
C20	4.065922	-0.065922
H19	0.915536	0.084464
H29	0.915856	0.084144
H30	0.899884	0.100116
C21	4.206682	-0.206682
H9	0.915345	0.084655
H33	0.924454	0.075546
H34	0.926398	0.073602

Total Charge = 0.000000

Q-minus (NAO) = -0.3554

Q-plus (NAO) = 0.1245

Molecule is non-linear

Zero-point vibrational energy is 315.520 kcal/mol

Standard Thermodynamic quantities at 298.15 K and 1.00 atm

Translational Enthalpy: 0.889 kcal/mol

Rotational Enthalpy: 0.889 kcal/mol

Vibrational Enthalpy: 327.712 kcal/mol

Translational Entropy: 43.150 cal/mol.K

Rotational Entropy: 34.829 cal/mol.K

Vibrational Entropy: 75.916 cal/mol.K

Reason for exit: Successful completion

Properties Program CPU Time : 000:00:40.2

PC SPARTAN PRO Properties Program: (PC/x86)

Release

6.0.6

Use of molecular symmetry disabled

Molecular charge: 0

Spin multiplicity: 1

Electrons: 128

		Cartesian Coordinates (Angstroms)		
Atom		X	Y	Z
1	H H1	-3.1293450	1.7348126	-3.2634850
2	C C1	-2.6311998	1.4366425	-2.3042895
3	C C2	-2.3706851	-0.4068798	-0.6485654
4	C C3	-0.3895493	1.0245493	-1.2246990
5	C C4	-0.8431360	-0.3613403	-0.7232647
6	C C5	-1.1134018	1.5934942	-2.4612486
7	C C6	-3.0235240	0.0235691	-1.9421402
8	H H2	-2.7196094	0.2658868	0.1796621
9	H H3	-0.6505011	1.7432970	-0.3864483
10	H H6	-2.7388783	-0.6829914	-2.7654802
11	H H7	-2.9888656	2.1391342	-1.5035007
12	H H8	-2.7018195	-1.4488329	-0.3985788
13	H H12	-4.1390069	-0.0276624	-1.8297539
14	C C7	-0.2761481	-0.5069248	0.7121750
15	H H14	-0.8248274	0.2351811	1.3664075

ANEXOS

16	C	C8	1.1248454	1.0459667	-1.3829113
17	H	H17	1.4576160	2.0891601	-1.6359701
18	H	H18	1.4389821	0.3821065	-2.2349342
19	C	C9	1.7995658	0.5768993	-0.1514554
20	H	H10	2.8631085	0.8464498	-0.0575002
21	C	C10	1.1800107	-0.1526913	0.7943476
22	C	C11	-0.5099710	-1.8940629	1.2956672
23	H	H15	-1.6018812	-2.1424098	1.2566782
24	H	H20	0.0374095	-2.6592713	0.6855446
25	C	C12	-0.0308138	-1.9674989	2.7327349
26	H	H16	-0.7158672	-1.3693699	3.3945887
27	H	H22	-0.0776611	-3.0332397	3.0835007
28	C	C13	1.8889986	-0.6035225	1.9821771
29	H	H23	2.9144644	-0.2171156	2.1080181
30	C	C14	1.3529355	-1.4414025	2.8893233
31	C	C15	2.1173900	-1.8661845	4.1040188
32	H	H21	3.0272166	-1.2038802	4.2032157
33	C	C16	2.6013290	-3.2979680	3.9678321
34	H	H24	3.2344395	-3.4090910	3.0553710
35	H	H25	1.7394511	-4.0031686	3.8894560
36	H	H26	3.2079998	-3.5805424	4.8616680
37	C	C17	1.2884831	-1.7041038	5.3635667
38	H	H13	0.4118060	-2.3956549	5.3522320
39	H	H27	0.9124593	-0.6568493	5.4502118
40	H	H28	1.9105903	-1.9369547	6.2611039
41	C	C19	-0.6797907	1.0251203	-3.8026422
42	H	H11	-1.0816193	-0.0040408	-3.9511975
43	H	H31	0.4321236	1.0073555	-3.8906537
44	H	H32	-1.0771213	1.6704294	-4.6255751
45	C	C18	-0.8262296	3.0935112	-2.4541669
46	O	O1	-1.3934188	3.9718646	-1.8006723
47	O	O2	0.1989964	3.4788728	-3.2758186
48	C	C20	0.5117516	4.8723382	-3.3004929
49	H	H19	0.8107771	5.2139266	-2.2804618
50	H	H29	-0.3724505	5.4550140	-3.6544216
51	H	H30	1.3627390	4.9395226	-4.0220557
52	C	C21	-0.3295356	-1.4997289	-1.5897914
53	H	H9	0.7649318	-1.6511173	-1.4212341
54	H	H33	-0.4934451	-1.2911434	-2.6717787
55	H	H34	-0.8601185	-2.4494606	-1.3343132

Point Group = C1 Order = 1 Nsymop = 1

ANEXOS

B. OUTPUT PM3.

HOMO LUMO

MO:		61	62	63	64	65
Eigenvalues:		-0.40643	-0.39662	-0.39108	-0.32043	0.00846
(ev):		-11.05951	-10.79254	-10.64170	-8.71946	0.23016
		A	A	A	A	A
1 H1	S	0.08734	0.07732	0.00729	-0.00364	0.00020
2 C1	S	0.00231	-0.00207	-0.01072	0.00504	-0.00400
3 C1	PX	-0.12926	0.10382	-0.04215	0.00891	-0.00630
4 C1	PY	-0.07511	0.06537	-0.00617	0.00064	-0.00128
5 C1	PZ	-0.04943	-0.10903	0.00409	0.00142	0.00043
6 C2	S	-0.02164	0.01371	0.00239	-0.00139	0.00102
7 C2	PX	-0.24995	0.03042	-0.03088	0.00601	0.00571
8 C2	PY	-0.11320	0.10260	0.00818	-0.00777	-0.00323
9 C2	PZ	-0.05760	-0.04914	-0.00665	0.00091	-0.00467
10 C3	S	0.00142	-0.00082	0.01646	0.00353	-0.00912
11 C3	PX	-0.17016	0.03461	-0.06386	0.02653	-0.01684
12 C3	PY	-0.01871	0.18296	0.00918	-0.01799	-0.00681
13 C3	PZ	-0.07601	-0.13782	0.05782	-0.01071	-0.00549
14 C4	S	0.00164	-0.00920	0.01479	-0.00965	-0.02201
15 C4	PX	0.23613	-0.04824	0.03403	-0.00984	-0.01142
16 C4	PY	0.01339	-0.16184	0.01552	0.02147	0.00523
17 C4	PZ	0.11864	0.16384	0.10256	-0.05062	-0.03269
18 C5	S	0.01420	-0.01476	-0.00563	-0.00020	0.00145
19 C5	PX	0.15501	-0.04993	0.03318	-0.00693	-0.00230
20 C5	PY	-0.00578	-0.27837	0.02538	-0.00251	0.00160
21 C5	PZ	0.10065	0.10126	-0.02753	0.00081	-0.00044
22 C6	S	0.00253	-0.00186	0.00490	-0.00269	-0.00199
23 C6	PX	0.13429	-0.04729	0.03105	-0.00554	-0.00115
24 C6	PY	0.04472	-0.09716	0.00453	0.00115	0.00173
25 C6	PZ	0.07093	0.08549	0.01331	-0.00652	-0.00449
26 H2	S	-0.02011	0.01992	0.00000	-0.00146	0.00193
27 H3	S	-0.00191	0.00964	0.06410	-0.03253	0.00536
28 H4	S	0.00165	-0.03049	0.01106	-0.00214	-0.00088
29 H5	S	-0.02413	-0.04644	0.01065	-0.00074	0.00096
30 H6	S	0.10949	-0.11783	0.00188	0.00613	0.00186
31 H7	S	-0.14529	0.06363	-0.03105	0.00528	0.00118
32 C7	S	0.02291	0.02556	0.01769	0.00933	0.01381
33 C7	PX	-0.27904	-0.00861	0.06446	-0.03074	-0.00333
34 C7	PY	0.01447	0.04915	-0.22136	0.04955	-0.00413
35 C7	PZ	-0.11235	-0.16268	-0.11290	0.05531	-0.00721
36 H8	S	0.09433	-0.03998	-0.24075	0.10465	0.07717
37 C8	S	0.00438	0.01188	-0.00943	0.00126	0.00352
38 C8	PX	0.19627	-0.05049	0.06716	-0.03201	-0.00831
39 C8	PY	-0.01643	-0.06037	-0.10867	0.10437	0.00912
40 C8	PZ	0.06466	0.03610	-0.11369	0.07866	0.00725
41 H9	S	0.02566	-0.07355	-0.10396	0.12865	-0.09653
42 H10	S	0.01420	-0.01424	0.15652	-0.15163	0.11215
43 C9	S	0.01716	0.00905	-0.00096	0.00256	-0.00037
44 C9	PX	-0.15025	-0.00318	-0.06244	0.12420	-0.13047
45 C9	PY	0.00776	0.06274	0.19940	-0.41927	0.42242
46 C9	PZ	-0.03881	-0.03689	0.17097	-0.30534	0.31183
47 H11	S	-0.15588	0.01339	0.00071	-0.00391	-0.00058
48 C10	S	-0.02583	0.00295	0.01696	-0.00772	-0.00675
49 C10	PX	0.27181	-0.02717	-0.11242	0.11297	0.10481
50 C10	PY	0.05049	0.00101	0.29860	-0.32019	-0.31828
51 C10	PZ	0.10186	0.06114	0.20612	-0.24302	-0.23523
52 C11	S	0.00633	0.00667	0.04991	-0.00341	-0.00395
53 C11	PX	0.25648	-0.01855	-0.03450	0.00595	0.00416
54 C11	PY	-0.06108	-0.09425	0.19593	-0.04343	-0.04077
55 C11	PZ	-0.00653	0.05023	0.07242	0.05453	0.05706
56 H12	S	-0.23652	0.02063	0.02620	-0.00127	0.00089
57 H13	S	0.14558	0.00584	-0.17929	-0.00380	-0.00140
58 C12	S	0.00261	0.00677	0.02274	-0.00476	-0.00570
59 C12	PX	-0.19497	-0.00388	0.05087	0.03889	-0.00260
60 C12	PY	0.01515	0.04041	-0.18083	-0.08401	0.00722
61 C12	PZ	-0.04153	-0.05154	-0.09745	-0.04791	0.00963

ANEXOS

62	H14	S	0.09089	-0.00593	-0.19916	-0.13144	-0.11061
63	H15	S	-0.01868	-0.04788	0.15535	0.08051	0.06689
64	C13	S	0.03995	0.00692	0.00134	0.00053	-0.00016
65	C13	PX	-0.16547	-0.03466	-0.13183	-0.10760	0.11292
66	C13	PY	0.05994	0.08302	0.35836	0.30434	-0.31893
67	C13	PZ	-0.07150	0.00367	0.29725	0.23346	-0.24490
68	H16	S	-0.14847	-0.00190	0.00046	0.00315	0.00361
69	C14	S	-0.00081	0.00476	0.00428	0.00346	0.00354
70	C14	PX	0.17196	-0.03130	-0.08566	-0.14476	-0.15794
71	C14	PY	0.04743	0.02581	0.24219	0.36864	0.41064
72	C14	PZ	0.10168	0.05475	0.17041	0.28202	0.31469
73	C15	S	0.03253	0.00645	-0.00396	-0.00152	-0.00019
74	C15	PX	-0.11782	0.00906	0.02227	0.02249	-0.00871
75	C15	PY	0.01565	0.00626	-0.06470	-0.04640	0.02516
76	C15	PZ	-0.10357	-0.03489	-0.03425	-0.03324	0.01945
77	H17	S	-0.09374	0.01788	0.00139	0.01182	0.00992
78	C16	S	0.00927	0.00422	0.01564	0.02950	0.04384
79	C16	PX	0.03278	-0.02417	0.03934	0.00736	0.00950
80	C16	PY	0.00977	-0.00227	0.08582	0.08156	0.07166
81	C16	PZ	0.02747	0.00450	-0.00144	-0.01001	0.00097
82	H18	S	-0.00673	-0.01455	-0.00620	-0.00849	-0.00110
83	H19	S	-0.04121	0.01822	-0.03461	-0.00684	-0.00208
84	H20	S	0.04441	-0.00206	-0.00788	-0.02288	-0.02678
85	C17	S	-0.00691	-0.01037	-0.02290	-0.03870	-0.05294
86	C17	PX	0.05717	-0.01247	-0.03464	-0.02792	-0.03113
87	C17	PY	-0.00192	-0.00163	0.02010	0.01383	0.02257
88	C17	PZ	0.05003	0.03303	0.07011	0.08614	0.06968
89	H21	S	-0.05191	0.00964	0.01530	0.00945	0.00599
90	H22	S	-0.00533	-0.00557	0.01662	0.00639	0.00117
91	H23	S	0.07171	0.01337	0.01342	0.02717	0.02955
92	C18	S	-0.01669	0.00088	-0.00718	0.01064	-0.00984
93	C18	PX	-0.02772	0.04220	-0.06418	0.03439	-0.01496
94	C18	PY	0.04488	0.14702	-0.00002	-0.00427	-0.00062
95	C18	PZ	-0.04399	-0.03870	0.00996	0.00349	-0.00171
96	H24	S	-0.01671	-0.14550	0.02160	-0.00449	0.00144
97	H25	S	-0.04649	0.03383	-0.04422	0.01888	0.00394
98	H26	S	0.06091	0.09393	0.00396	-0.00942	0.00346
99	C19	S	0.00610	-0.09719	0.00841	0.00015	0.00083
100	C19	PX	-0.01514	0.03998	-0.00388	-0.00082	-0.01152
101	C19	PY	-0.01115	0.17148	-0.01402	-0.00064	-0.00099
102	C19	PZ	-0.00666	-0.02710	0.00268	-0.00056	-0.01062
103	O1	S	-0.00045	0.00000	-0.00095	-0.00001	0.00033
104	O1	PX	-0.03999	-0.34296	0.03114	-0.00435	0.01018
105	O1	PY	0.02413	-0.44058	0.03919	-0.00012	-0.00057
106	O1	PZ	-0.07796	0.25290	-0.03015	-0.00061	0.00858
107	O2	S	-0.00260	0.01116	-0.00033	-0.00091	0.00064
108	O2	PX	0.03960	-0.18222	0.02803	-0.00310	0.00370
109	O2	PY	-0.00053	0.01751	-0.00328	0.00052	-0.00005
110	O2	PZ	0.00434	0.23617	-0.01380	-0.00545	0.00597
111	C20	S	-0.00057	0.01642	-0.00067	-0.00098	0.00115
112	C20	PX	-0.01227	0.05408	-0.00658	-0.00094	0.00085
113	C20	PY	-0.00588	0.04948	-0.00334	-0.00125	0.00084
114	C20	PZ	0.00274	-0.06195	0.00567	-0.00110	0.00159
115	H27	S	-0.00590	-0.03810	0.00149	0.00018	-0.00206
116	H28	S	0.01144	-0.01626	0.00499	-0.00037	0.00077
117	H29	S	-0.01100	0.09462	-0.00959	-0.00039	0.00016
118	C21	S	-0.00256	0.01745	-0.00322	0.00030	0.00259
119	C21	PX	-0.08492	-0.01935	0.00559	-0.01570	-0.00099
120	C21	PY	0.05417	0.06096	-0.07711	-0.00289	0.00408
121	C21	PZ	-0.07829	-0.11899	-0.01182	0.01152	0.00224
122	H30	S	-0.06834	0.02502	-0.01354	-0.00677	-0.00351
123	H31	S	0.11008	0.09610	0.01772	-0.00570	-0.00554
124	H32	S	-0.05789	-0.10616	0.03086	0.01075	0.00334

Atomic Charges from Electrostatic Potential

ANEXOS

Resolution: 1 points per atomic unit
10937 of 44733 gridpoints used in calculation

RMS fit: 1.722810
RRMS fit: 0.368571

Dipole moment from formal charges:

x = 0.5806, y = -1.7250, z = -0.6726 = 1.9404 debye

Q-minus(elesta) = -0.6228
Q-plus(elesta) = 0.1221

Mulliken Population Analysis

Atom	Charge
----	-----
H 1	-0.036088
C 2	0.216681
C 3	-0.029355
C 4	0.267337
C 5	0.128914
C 6	-0.534405
C 7	-0.001899
H 8	-0.026416
H 9	-0.035308
H 10	0.000056
H 11	-0.024498
H 12	0.013012
H 13	-0.019882
C 14	0.263418
H 15	-0.023780
C 16	-0.185433
H 17	0.059824
H 18	0.088947
C 19	-0.099172
H 20	0.087426
C 21	-0.214469
C 22	-0.148572
H 23	0.017348
H 24	0.062293
C 25	-0.005932
H 26	0.030574
H 27	0.038607
C 28	-0.153087
H 29	0.122133
C 30	-0.082731
C 31	0.087307
H 32	-0.012227
C 33	0.025547
H 34	-0.015498
H 35	-0.002623
H 36	-0.011307
C 37	0.041357
H 38	-0.010112
H 39	-0.008716
H 40	-0.022192
C 41	0.095120
H 42	0.020328
H 43	-0.017863
H 44	-0.016875
C 45	0.999843
O 46	-0.622773
O 47	-0.474285
C 48	0.248165
H 49	-0.008667
H 50	-0.004880
H 51	-0.001079
C 52	-0.118174
H 53	0.022655
H 54	0.032164
H 55	-0.000758

Total Charge = 0.000000

AO	atom type	Occupancy
--	----	-----
1	H1 S	0.943904
2	C1 S	1.166557
3	C1 PX	0.931607
4	C1 PY	0.977371
5	C1 PZ	1.027858
6	C2 S	1.168169
7	C2 PX	0.949089
8	C2 PY	1.019182
9	C2 PZ	0.971575
10	C3 S	1.186970
11	C3 PX	0.955308
12	C3 PY	0.973022
13	C3 PZ	0.955562
14	C4 S	1.191407
15	C4 PX	0.947839
16	C4 PY	0.938980
17	C4 PZ	0.946305
18	C5 S	1.190527
19	C5 PX	0.973245
20	C5 PY	0.890216
21	C5 PZ	0.966835
22	C6 S	1.162344
23	C6 PX	1.003875
24	C6 PY	0.964562
25	C6 PZ	0.977322
26	H2 S	0.940999
27	H3 S	0.918309
28	H4 S	0.936334
29	H5 S	0.924012
30	H6 S	0.941401
31	H7 S	0.943518
32	C7 S	1.169334
33	C7 PX	0.937808
34	C7 PY	0.971865
35	C7 PZ	0.950839
36	H8 S	0.925336
37	C8 S	1.151119
38	C8 PX	0.941563
39	C8 PY	1.001800
40	C8 PZ	0.978473
41	H9 S	0.939054
42	H10 S	0.927552
43	C9 S	1.192884
44	C9 PX	0.987682
45	C9 PY	0.990346
46	C9 PZ	0.969608
47	H11 S	0.898373
48	C10 S	1.181415
49	C10 PX	0.951817

ANEXOS

50	C10	PY	0.982083
51	C10	PZ	0.961884
52	C11	S	1.164588
53	C11	PX	1.007295
54	C11	PY	0.972140
55	C11	PZ	0.963286
56	H12	S	0.944025
57	H13	S	0.934551
58	C12	S	1.147551
59	C12	PX	0.937651
60	C12	PY	1.012336
61	C12	PZ	0.963635
62	H14	S	0.939133
63	H15	S	0.934858
64	C13	S	1.178303
65	C13	PX	0.980695
66	C13	PY	0.987703
67	C13	PZ	0.958141
68	H16	S	0.896288
69	C14	S	1.202964
70	C14	PX	0.961767
71	C14	PY	0.978592
72	C14	PZ	0.967162
73	C15	S	1.162406
74	C15	PX	0.981034
75	C15	PY	0.953322
76	C15	PZ	0.934206
77	H17	S	0.936497
78	C16	S	1.143752
79	C16	PX	1.014320
80	C16	PY	0.948478
81	C16	PZ	1.011403
82	H18	S	0.957562
83	H19	S	0.954039
84	H20	S	0.957605
85	C17	S	1.142052
86	C17	PX	1.005423
87	C17	PY	1.007009
88	C17	PZ	0.957843
89	H21	S	0.958922
90	H22	S	0.956503
91	H23	S	0.960016
92	C18	S	1.149659
93	C18	PX	1.018507
94	C18	PY	1.011295
95	C18	PZ	0.961388
96	H24	S	0.935644
97	H25	S	0.938073
98	H26	S	0.944799
99	C19	S	1.208835
100	C19	PX	0.763996
101	C19	PY	0.898225
102	C19	PZ	0.763632
103	O1	S	1.865458
104	O1	PX	1.511815
105	O1	PY	1.534909
106	O1	PZ	1.469395
107	O2	S	1.836115
108	O2	PX	1.569119
109	O2	PY	1.263093
110	O2	PZ	1.596213
111	C20	S	1.130931
112	C20	PX	0.984395
113	C20	PY	0.819164
114	C20	PZ	0.991493
115	H27	S	0.964579

116	H28	S	0.963708
117	H29	S	0.956418
118	C21	S	1.152039
119	C21	PX	1.014319
120	C21	PY	0.983532
121	C21	PZ	0.996884
122	H30	S	0.943609
123	H31	S	0.943286
124	H32	S	0.945384

Atom	Occupancy	Charge
H1	0.943904	0.056096
C1	4.103393	-0.103393
C2	4.108015	-0.108015
C3	4.070862	-0.070862
C4	4.024531	-0.024531
C5	4.020823	-0.020823
C6	4.108103	-0.108103
H2	0.940999	0.059001
H3	0.918309	0.081691
H4	0.936334	0.063666
H5	0.924012	0.075988
H6	0.941401	0.058599
H7	0.943518	0.056482
C7	4.029847	-0.029847
H8	0.925336	0.074664
C8	4.072954	-0.072954
H9	0.939054	0.060946
H10	0.927552	0.072448
C9	4.140520	-0.140520
H11	0.898373	0.101627
C10	4.077198	-0.077198
C11	4.107309	-0.107309
H12	0.944025	0.055975
H13	0.934551	0.065449
C12	4.061173	-0.061173
H14	0.939133	0.060867
H15	0.934858	0.065142
C13	4.104841	-0.104841
H16	0.896288	0.103712
C14	4.110484	-0.110484
C15	4.030967	-0.030967
H17	0.936497	0.063503
C16	4.117953	-0.117953
H18	0.957562	0.042438
H19	0.954039	0.045961
H20	0.957605	0.042395
C17	4.112326	-0.112326
H21	0.958922	0.041078
H22	0.956503	0.043497
H23	0.960016	0.039984
C18	4.140849	-0.140849
H24	0.935644	0.064356
H25	0.938073	0.061927
H26	0.944799	0.055201
C19	3.634688	0.365312
O1	6.381576	-0.381576
O2	6.264540	-0.264540
C20	3.925983	0.074017
H27	0.964579	0.035421
H28	0.963708	0.036292
H29	0.956418	0.043582
C21	4.146773	-0.146773
H30	0.943609	0.056391

H31	0.943286	0.056712
H32	0.945384	0.054616

Total Charge = 0.000000

Natural Atomic Orbital Populations

Nao	Atom	Type	Basis	Occupancy
1	H1	S	MIN	0.943904
2	C1	S	MIN	1.166557
3	C1	PX	MIN	0.931607
4	C1	PY	MIN	0.977371
5	C1	PZ	MIN	1.027858
6	C2	S	MIN	1.168169
7	C2	PX	MIN	0.949089
8	C2	PY	MIN	1.019182
9	C2	PZ	MIN	0.971575
10	C3	S	MIN	1.186970
11	C3	PX	MIN	0.955308
12	C3	PY	MIN	0.973022
13	C3	PZ	MIN	0.955562
14	C4	S	MIN	1.191407
15	C4	PX	MIN	0.947839
16	C4	PY	MIN	0.938980
17	C4	PZ	MIN	0.946305
18	C5	S	MIN	1.190527
19	C5	PX	MIN	0.973245
20	C5	PY	MIN	0.890216
21	C5	PZ	MIN	0.966835
22	C6	S	MIN	1.162344
23	C6	PX	MIN	1.003875
24	C6	PY	MIN	0.964562
25	C6	PZ	MIN	0.977322
26	H2	S	MIN	0.940999
27	H3	S	MIN	0.918309
28	H4	S	MIN	0.936334
29	H5	S	MIN	0.924012
30	H6	S	MIN	0.941401
31	H7	S	MIN	0.943518
32	C7	S	MIN	1.169334
33	C7	PX	MIN	0.937808
34	C7	PY	MIN	0.971865
35	C7	PZ	MIN	0.950839
36	H8	S	MIN	0.925336
37	C8	S	MIN	1.151119
38	C8	PX	MIN	0.941563
39	C8	PY	MIN	1.001800
40	C8	PZ	MIN	0.978473
41	H9	S	MIN	0.939054
42	H10	S	MIN	0.927552
43	C9	S	MIN	1.192884
44	C9	PX	MIN	0.987682
45	C9	PY	MIN	0.990346
46	C9	PZ	MIN	0.969608
47	H11	S	MIN	0.898373
48	C10	S	MIN	1.181415
49	C10	PX	MIN	0.951817
50	C10	PY	MIN	0.982083
51	C10	PZ	MIN	0.961884
52	C11	S	MIN	1.164588
53	C11	PX	MIN	1.007295
54	C11	PY	MIN	0.972140
55	C11	PZ	MIN	0.963286

ANEXOS

56	H12	S	MIN	0.944025
57	H13	S	MIN	0.934551
58	C12	S	MIN	1.147551
59	C12	PX	MIN	0.937651
60	C12	PY	MIN	1.012336
61	C12	PZ	MIN	0.963635
62	H14	S	MIN	0.939133
63	H15	S	MIN	0.934858
64	C13	S	MIN	1.178303
65	C13	PX	MIN	0.980695
66	C13	PY	MIN	0.987703
67	C13	PZ	MIN	0.958141
68	H16	S	MIN	0.896288
69	C14	S	MIN	1.202964
70	C14	PX	MIN	0.961767
71	C14	PY	MIN	0.978592
72	C14	PZ	MIN	0.967162
73	C15	S	MIN	1.162406
74	C15	PX	MIN	0.981034
75	C15	PY	MIN	0.953322
76	C15	PZ	MIN	0.934206
77	H17	S	MIN	0.936497
78	C16	S	MIN	1.143752
79	C16	PX	MIN	1.014320
80	C16	PY	MIN	0.948478
81	C16	PZ	MIN	1.011403
82	H18	S	MIN	0.957562
83	H19	S	MIN	0.954039
84	H20	S	MIN	0.957605
85	C17	S	MIN	1.142052
86	C17	PX	MIN	1.005423
87	C17	PY	MIN	1.007009
88	C17	PZ	MIN	0.957843
89	H21	S	MIN	0.958922
90	H22	S	MIN	0.956503
91	H23	S	MIN	0.960016
92	C18	S	MIN	1.149659
93	C18	PX	MIN	1.018507
94	C18	PY	MIN	1.011295
95	C18	PZ	MIN	0.961388
96	H24	S	MIN	0.935644
97	H25	S	MIN	0.938073
98	H26	S	MIN	0.944799
99	C19	S	MIN	1.208835
100	C19	PX	MIN	0.763996
101	C19	PY	MIN	0.898225
102	C19	PZ	MIN	0.763632
103	O1	S	MIN	1.865458
104	O1	PX	MIN	1.511815
105	O1	PY	MIN	1.534909
106	O1	PZ	MIN	1.469395
107	O2	S	MIN	1.836115
108	O2	PX	MIN	1.569119
109	O2	PY	MIN	1.263093
110	O2	PZ	MIN	1.596213
111	C20	S	MIN	1.130931
112	C20	PX	MIN	0.984395
113	C20	PY	MIN	0.819164
114	C20	PZ	MIN	0.991493
115	H27	S	MIN	0.964579
116	H28	S	MIN	0.963708
117	H29	S	MIN	0.956418
118	C21	S	MIN	1.152039
119	C21	PX	MIN	1.014319
120	C21	PY	MIN	0.983532
121	C21	PZ	MIN	0.996884

122	H30	S	MIN	0.943609
123	H31	S	MIN	0.943288
124	H32	S	MIN	0.945384

Total MIN occupancy: 128.000000
Total RYD occupancy: 0.000000
Total occupancy: 128.000000

Natural Atomic Populations and Charges

Atom	Occupancy	Charge
H1	0.943904	0.056096
C1	4.103393	-0.103393
C2	4.108015	-0.108015
C3	4.070862	-0.070862
C4	4.024531	-0.024531
C5	4.020823	-0.020823
C6	4.108103	-0.108103
H2	0.940999	0.059001
H3	0.918309	0.081691
H4	0.936334	0.063666
H5	0.924012	0.075988
H6	0.941401	0.058599
H7	0.943518	0.056482
C7	4.029847	-0.029847
H8	0.925336	0.074664
C8	4.072954	-0.072954
H9	0.939054	0.060946
H10	0.927552	0.072448
C9	4.140520	-0.140520
H11	0.898373	0.101627
C10	4.077198	-0.077198
C11	4.107309	-0.107309
H12	0.944025	0.055975
H13	0.934551	0.065449
C12	4.061173	-0.061173
H14	0.939133	0.060867
H15	0.934858	0.065142
C13	4.104841	-0.104841
H16	0.896288	0.103712
C14	4.110484	-0.110484
C15	4.030967	-0.030967
H17	0.936497	0.063503
C16	4.117953	-0.117953
H18	0.957562	0.042438
H19	0.954039	0.045961
H20	0.957605	0.042395
C17	4.112326	-0.112326
H21	0.958922	0.041078
H22	0.956503	0.043497
H23	0.960016	0.039984
C18	4.140849	-0.140849
H24	0.935644	0.064356
H25	0.938073	0.061927
H26	0.944799	0.055201
C19	3.634688	0.365312
O1	6.381576	-0.381576
O2	6.264540	-0.264540
C20	3.925983	0.074017
H27	0.964579	0.035421
H28	0.963708	0.036292
H29	0.956418	0.043582
C21	4.146773	-0.146773

ANEXOS

```

H30      0.943609      0.056391
H31      0.943288      0.056712
H32      0.945384      0.054616

```

Total Charge = 0.000000

```

Q-minus (NAO) = -0.3816
Q-plus (NAO)  =  0.1037

```

Molecule is non-linear

Zero-point vibrational energy is 307.090 kcal/mol

Standard Thermodynamic quantities at 298.15 K and 1.00 atm

```

Translational Enthalpy:      0.889 kcal/mol
Rotational Enthalpy:        0.889 kcal/mol
Vibrational Enthalpy:       319.160 kcal/mol

```

```

Translational Entropy:      43.150 cal/mol.K
Rotational Entropy:        34.829 cal/mol.K
Vibrational Entropy:       73.454 cal/mol.K

```

Reason for exit: Successful completion
 Properties Program CPU Time : 000:00:37.5

PC SPARTAN PRO Properties Program: (PC/x86)

Release 6.0.6

Use of molecular symmetry disabled

```

Molecular charge:  0
Spin multiplicity: 1
Electrons:         128

```

		Cartesian Coordinates (Angstroms)		
Atom		X	Y	Z

1 H	H1	-3.0751331	1.6214446	-3.3624409
2 C	C1	-2.6196500	1.3620982	-2.3867721
3 C	C2	-2.3426161	-0.4226069	-0.6736776
4 C	C3	-0.4429468	1.1623493	-1.1103537
5 C	C4	-0.8099820	-0.2789367	-0.6689381
6 C	C5	-1.1008665	1.6237903	-2.4416577
7 C	C6	-2.9071333	-0.0884295	-2.0422912
8 H	H2	-2.7906715	0.2414120	0.0936146
9 H	H3	-0.8633259	1.8362588	-0.3171641
10 H	H4	-2.4310120	-0.7488575	-2.8084886
11 H	H5	-3.0979051	2.0261406	-1.6381983
12 H	H6	-2.6149696	-1.4555042	-0.3706363
13 H	H7	-3.9936517	-0.2864921	-2.0769461
14 C	C7	-0.2923118	-0.4376635	0.7873978
15 H	H8	-0.8320061	0.3027242	1.4341041
16 C	C8	1.0733518	1.3585167	-1.1317152
17 H	H9	1.3073727	2.4429466	-1.1442727
18 H	H10	1.4980233	0.9532149	-2.0811027
19 C	C9	1.7654863	0.7305534	0.0199026
20 H	H11	2.8289521	0.9783317	0.1273750
21 C	C10	1.1668780	-0.0995319	0.8898021
22 C	C11	-0.5708740	-1.8335742	1.3453164
23 H	H12	-1.6633307	-2.0313086	1.3103604
24 H	H13	-0.1114500	-2.5989886	0.6807339
25 C	C12	-0.0467312	-1.9713264	2.7619549
26 H	H14	-0.6538312	-1.3636247	3.4641067
27 H	H15	-0.1394561	-3.0256219	3.1096544
28 C	C13	1.9196915	-0.6781047	1.9975240
29 H	H16	2.9704544	-0.3723060	2.0904687

ANEXOS

30	C	C14	1.3786604	-1.5418113	2.8716225
31	C	C15	2.1885086	-2.1076116	4.0067226
32	H	H17	3.2460951	-1.7559446	3.9084446
33	C	C16	2.1853383	-3.6286217	3.9551883
34	H	H18	2.7202856	-3.9999623	3.0724816
35	H	H19	1.1541052	-4.0168350	3.9014567
36	H	H20	2.6632767	-4.0610202	4.8428911
37	C	C17	1.6493002	-1.6106228	5.3404781
38	H	H21	0.6223587	-1.9584346	5.5178308
39	H	H22	1.6370314	-0.5141833	5.3817572
40	H	H23	2.2663780	-1.9686247	6.1747815
41	C	C18	-0.5248177	0.9160220	-3.6663724
42	H	H24	-0.9000367	-0.1244171	-3.7095626
43	H	H25	0.5755897	0.8713485	-3.6198320
44	H	H26	-0.8127087	1.4091716	-4.6026207
45	C	C19	-0.8970470	3.1482600	-2.5341901
46	O	O1	-1.4764870	4.0059382	-1.8959706
47	O	O2	0.0511531	3.5559433	-3.4312948
48	C	C20	0.3130382	4.9369531	-3.5627630
49	H	H27	0.6893827	5.3700583	-2.6297311
50	H	H28	-0.5700304	5.4913355	-3.8979583
51	H	H29	1.0891602	4.9538831	-4.3321228
52	C	C21	-0.2085009	-1.3641820	-1.5626997
53	H	H30	0.8535515	-1.1829445	-1.7724395
54	H	H31	-0.7415281	-1.4164025	-2.5300398
55	H	H32	-0.2824126	-2.3541991	-1.0837180

Point Group = C1 Order = 1 Nsymop = 1