

Este exemplar corresponde a redação final da tese, defendida por Valéria Bittencourt de Lima, e aprovada pela comissão julgadora. Campinas, 05 de dezembro 1994 / lu... sl.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica de alguns derivados ciclo-decânicos.

Valéria Bittencourt de Lima *7/628*

Tese de Mestrado

Orientadora:- Profa. Dra Anita J. Marsaloli *opeluz*

Co-orientador:- Prof. Dr Fred Y. Fujiwara *t.*

1994

*Aos meus pais
(Wilson e Beatriz)
e às minhas irmãs
(Maria Beatriz e Adriana)
pelo amor e apoio em
todos os momentos.*

*Ao Celso por ser
metade de mim - txai.*

*"...pelo nosso amor
maduro e não moderno,
convivência de felicidade
e paciência - fruta boa..."*

Agradeço ("Amigo é coisa pra se guardar...")...

...à Anita pela oportunidade concedida e orientação deste trabalho.

...ao Fred pela co-orientação e realização dos cálculos.

...aos colegas de laboratório, em especial à Carmen, à Cleuza, à Ivani e à Lídia, pelo apoio e companheirismo.

...à dona Nena e à Maria pela ajuda carinhosa no laboratório.

...à Marcia, à Bia e à Dry pelos computadores, lares e pela "força".

...à Bia, à Priscila e ao Adilson pela Amizade.

...à Direção e aos funcionários do Instituto de Química da UNICAMP, pelas facilidades concedidas durante a realização deste trabalho.

...especialmente e com muito carinho à Paula e à Sonia.

...ao CNPq e à FAEP pelas bolsas concedidas.

ÍNDICE

Índice de figuras

Índice de espectros

Índice de tabelas

Índice de esquemas

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	iii
Abreviações	v
1. Introdução	
1.1. A RMN e sua importância	1
1.2. A RMN e exemplos de sua utilização	2
1.3. Objetivos	9
2. Discussão - Proposta sintética	11
2.1. Síntese do acetato <u>2</u>	12
2.2. Síntese do acetato hidrogenado <u>3</u>	13
2.3. Síntese da dicetona <u>4</u> e da enodiona <u>5</u>	14
2.4. Síntese do monoálcool <u>6</u> e do álcool <u>7</u>	16
2.5. Síntese do diol <u>8</u>	22
2.6. Síntese da cetona olefinica <u>9</u>	25
3. Discussão - Estudo Espectroscópico	
3.1. Dicetona <u>4</u>	27
3.2. Monoálcool <u>6</u>	36
3.3. Diol <u>8</u>	59
3.4. Cetona olefinica <u>9</u>	77

3.5. Álcool <u>7</u>	85
3.6. Cetona $\alpha\beta$ insaturada <u>10</u>	98
4. Parte Experimental	
4.1. Métodos Gerais.....	108
4.2. Reações.....	111
4.2.1. Síntese do acetato <u>2</u>	111
4.2.2. Síntese do acetato hidrogenado <u>3</u>	114
4.2.3. Síntese da dicetona <u>4</u> e da enodiona <u>5</u>	116
4.2.4. Síntese do monoálcool <u>6</u> e do álcool <u>7</u>	123
4.2.5. Síntese do diol <u>8</u>	134
4.2.6. Síntese da cetona olefínica <u>9</u>	138
4.2.7. Cetona $\alpha\beta$ insaturada <u>10</u>	142
5. Conclusões	146
6. Bibliografia	148

ÍNDICE DE FIGURAS

- Fig. 1** - Mobilidade intramolecular da ligação nitrogênio-carbono carbonílico da N,N-dimetil-formamida - p. 3.
- Fig. 2** - Espectros de RMN1H dos grupos metílicos da N,N-dimetil-formamida em função da temperatura (em CCl4) - p. 4.
- Fig. 3** - Fórmula estrutural e projeção de Newmann do t-butil-ciclo-heptano - p. 5.
- Fig. 4** - Inversão de configuração do 2,3-diazabicyclo-[2.2.1]-hept-5-eno - p. 6.
- Fig. 5** - Espectro de RMN1H do 2,3-diazabicyclo-[2.2.1]-hept-5-eno em função da temperatura - p. 7.
- Fig. 6** - Espectro de RMN1H do [18]-anuleno em função da temperatura - p. 8.
- Fig. 7** - Reação de equilíbrio da acetil-acetona - p. 9.
- Fig. 8** - a) Fórmula estrutural geral para os 8,9-seco-lanostanos.
b) Fórmula estrutural geral para os ciclo-decanos - p. 10.
- Fig. 9** - Reação de acetilação do lanosterol 1 - p. 12.
- Fig. 10** - Deslocamentos químicos de RMN1H do lanosterol 1 e do acetato 2 - p. 13.
- Fig. 11** - Reação de hidrogenação do acetato 2 - p. 14.
- Fig. 12** - Deslocamentos químicos de RMN1H do acetato 2 e do acetato hidrogenado 3 - p. 14.
- Fig. 13** - Reação de oxidação do acetato hidrogenado 3 - p. 15.
- Fig. 14** - Reação de redução da dicetona 4 - p. 17.
- Fig. 15** - Espectro de RMN13C do monoálcool 6 à temperatura ambiente - p. 18.
- Fig. 16** - Possibilidades de ataque do hidreto às carbonilas C8 ou C9 da dicetona 4 - p. 19.
- Fig. 17** - Reação de ciclização intramolecular da dicetona 4 - p. 20.
- Fig. 18** - Estrutura do cetol 7a - p. 21.
- Fig. 19** - Conformação no estado sólido do cetol 7a - p. 21.
- Fig. 20** - Reação de redução do monoálcool 6 - p. 22.
- Fig. 21** - Espectro de RMN13C do diol 8 à temperatura ambiente - p. 24.
- Fig. 22** - Reação de desidratação do monoálcool 6 - p. 25.
- Fig. 23** - Deslocamentos químicos de RMN1H do monoálcool 6 e da cetona olefínica 9 - p. 26.
- Fig. 24** - Conformação no estado sólido da dicetona 4 - p. 27.

- Fig. 25** - Deslocamentos químicos de ^{13}C de derivados do lanosterol 1 - p. 28.
- Fig. 26** - Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H da dicetona 4 - atribuição completa - p. 29.
- Fig. 27** - Conformação do monoálcool 6 considerada para os cálculos do tipo MM2 - p. 39.
- Fig. 28** - Perfil de energia hipotético para exemplificar os cálculos do tipo MM2 - p. 40.
- Fig. 29** - Gráfico de energia versus ângulo diédrico feito a partir dos resultados obtidos nos cálculos do tipo MM2 para o monoálcool 6 - p. 41.
- Fig. 30** - Espectro simulado a partir do programa DNMR.3 para o monoálcool 6 - p. 43.
- Fig. 31** - Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H do monoálcool 6 - atribuição completa - p. 44.
- Fig. 32** - Deslocamentos químicos de carbonos vizinhos a carbonos carbinólicos de compostos modelos - p. 47.
- Fig. 33** - Deslocamentos químicos de ^{13}C de cetonas e álcoois modelos - p. 47.
- Fig. 34** - Deslocamentos químicos dos carbonos C11 da dicetona 4 e do monoálcool 6 - p. 48.
- Fig. 35** - a) Deslocamentos químicos dos carbonos C10, C13 e C14 da dicetona 4 e do monoálcool 6.
b) Deslocamentos químicos de carbonos vizinhos a carbonos carbonílicos e carbinólicos de compostos modelos - p. 48.
- Fig. 36** - Conformação do diol 8 considerada para os cálculos do tipo MM2 - p. 65.
- Fig. 37** - Conformers de menor energia do diol 8 - p. 66.
- Fig. 38** - Gráfico de energia versus ângulo diédrico feito a partir dos resultados obtidos nos cálculos do tipo MM2 para o diol 8 - p. 68.
- Fig. 39** - Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H do diol 8 - atribuição completa - p. 70.
- Fig. 40** - Deslocamentos químicos de carbonos vizinhos a carbonos carbinólicos de compostos modelos - p. 71.
- Fig. 41** - a) Deslocamentos químicos de ^{13}C propostos para o monoálcool 6.
b) Deslocamentos químicos de ^{13}C previstos para o diol 8 a partir dos modelos.
c) Deslocamentos químicos de ^{13}C propostos para o diol 8 - p. 71.
- Fig. 42** - Estruturas dos derivados 6, 8 e 9 - p. 77.
- Fig. 43** - Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H da cetona olefínica 9 - atribuição completa - p. 78.

Fig. 44 - Produtos obtidos na reação de redução da dicetona 4 - p. 85.

Fig. 45 - Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H do álcool 7 - atribuição completa - p. 86.

Fig. 46 - Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - atribuição completa - p. 98.

Fig. 47 - Deslocamentos químicos dos carbonos C5 e C10 dos derivados 8 e 9 - p. 99.

Fig. 48 - a) Deslocamentos químicos de ^{13}C propostos para o álcool 7.

b) Deslocamentos químicos de ^{13}C previstos para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 a partir dos modelos.

c) Deslocamentos químicos de ^{13}C observados para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 100.

Fig. 49 - Deslocamentos químicos dos carbonos C13 a C18 e C28 dos derivados 6 e 8 - p. 100.

Fig. 50 - a) Deslocamentos químicos de ^{13}C propostos para o álcool 7.

b) Deslocamentos químicos de ^{13}C previstos para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 a partir dos modelos.

c) Deslocamentos químicos de ^{13}C observados para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 101.

ÍNDICE DE ESPECTROS

- Esp. 1 - Espectro do tipo HETCOR da dicetona 4 - p. 31 e 32.
- Esp. 2 - Espectro do tipo COLOC da dicetona 4 - p. 33 e 34.
- Esp. 3 - Espectro do tipo COSY da dicetona 4 - p. 35.
- Esp. 4 - Espectro de RMN¹³C do monoálcool 6 à temperatura ambiente - p. 36.
- Esp. 5 - Espectros de RMN¹³C do monoálcool 6 à temperaturas baixas p. 38.
- Esp. 6 - Espectro de RMN¹³C do monoálcool 6 à 0°C - p. 46.
- Esp. 7 - Espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE do monoálcool 6 - p. 50.
- Esp. 8 - Espectro do tipo COSY com fase sensível (Phase Sensitive COSY) do monoálcool 6 - p. 52.
- Esp. 9 - Espectro do tipo HETCOR do monoálcool 6 - p. 53 e 54.
- Esp. 10 - Espectro do tipo COLOC do monoálcool 6 - p. 55 e 56.
- Esp. 11 - Espectro do tipo COSY do monoálcool 6 - p. 57 e 58.
- Esp. 12 - Espectro de RMN¹³C do diol 8 à temperatura ambiente - p. 59.
- Esp. 13 - Espectros de RMN¹³C do diol 8 à temperaturas baixas - p. 61 e 62.
- Esp. 14 - Espectro de RMN¹³C do diol 8 à 50°C (em CDCl₃) - p. 63.
- Esp. 15 - Espectro de RMN¹³C do diol 8 à 90°C (em DMSO) - p. 64.
- Esp. 16 - Espectro do tipo HETCOR do diol 8. - p. 72 e 73.
- Esp. 17 - Espectro do tipo COSY do diol 8. - p. 74.
- Esp. 18 - Espectro do tipo COLOC do diol 8. - p. 75 e 76.
- Esp. 19 - Espectro do tipo HETCOR da cetona olefínica 9. - p. 80 e 81.
- Esp. 20 - Espectro do tipo COSY da cetona olefínica 9. - p. 82.
- Esp. 21 - Espectro do tipo COLOC da cetona olefínica 9. - p. 83 e 84.
- Esp. 22 - Espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE do álcool 7. - p. 89.
- Esp. 23 - Espectro do tipo NOESY do álcool 7. - p. 91.
- Esp. 24 - Espectro do tipo HETCOR do álcool 7. - p. 92 e 93.
- Esp. 25 - Espectro do tipo COLOC do álcool 7. - p. 94 e 95.
- Esp. 26 - Espectro do tipo COSY do álcool 7. - p. 96 e 97.
- Esp. 27 - Espectro do tipo HETCOR da cetona αβ insaturada 10. - p. 102 e 103.
- Esp. 28 - Espectro do tipo COLOC da cetona αβ insaturada 10. - p. 104 e 105.

- Esp. 29 - Espectro do tipo COSY da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 106 e 107.
- Esp. 30 - Espectro no infra-vermelho do acetato 2. - p. 113.
- Esp. 31 - Espectro de RMN¹H do acetato 2. - p. 113.
- Esp. 32 - Espectro no infra-vermelho do acetato hidrogenado 3. - p. 115.
- Esp. 33 - Espectro de RMN¹H do acetato hidrogenado 3. - p. 115.
- Esp. 34 - Espectro no infra-vermelho da dicetona 4. - p. 119.
- Esp. 35 - Espectro de RMN¹H da dicetona 4. - p. 119.
- Esp. 36 - Espectro de RMN¹³C da dicetona 4. - p. 120.
- Esp. 37 - Espectro no infra-vermelho da enodiona 5. - p. 122.
- Esp. 38 - Espectro de RMN¹H da enodiona 5. - p. 122.
- Esp. 39 - Espectro no infra-vermelho do monoálcool 6. - p. 128.
- Esp. 40 - Espectro de RMN¹H do monoálcool 6. - p. 128.
- Esp. 41 - Espectro no infra-vermelho do álcool 7. - p. 132.
- Esp. 42 - Espectro de RMN¹H do álcool 7. - p. 132.
- Esp. 43 - Espectro de RMN¹³C do álcool 7. - p. 133.
- Esp. 44 - Espectro no infra-vermelho do diol 8. - p. 137.
- Esp. 45 - Espectro de RMN¹H do diol 8. - p. 137.
- Esp. 46 - Espectro de RMN¹H da cetona olefínica 9. - p. 141.
- Esp. 47 - Espectro de RMN¹³C da cetona olefínica 9. - p. 141.
- Esp. 48 - Espectro no infra-vermelho da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 144.
- Esp. 49 - Espectro de RMN¹H da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 144.
- Esp. 50 - Espectro de RMN¹³C da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 145.

ÍNDICE DE TABELAS

- Tab. 1 - Resultados obtidos a partir dos cálculos do tipo MM2 para o diol 8 - p.66.
- Tab. 2 - Dados espectroscópicos da dicetona 4 - p. 118.
- Tab. 3 - Correlações obtidas no espectro do tipo COSY do monoalcool 6 - p. 125.
- Tab. 4 - Dados a respeito do aumento de sinais obtidos a partir dos espectros provenientes da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE - p.126.
- Tab. 5 - Dados espectroscópicos do monoalcool 6 - p. 127.
- Tab. 6 - Correlações obtidas no espectro do tipo COSY do álcool 7 - p. 130.
- Tab. 7 - Dados espectroscópicos do álcool 7 - p. 131.
- Tab. 8 - Correlações obtidas no espectro do tipo COSY do diol 8 - p. 135.
- Tab. 9 - Dados espectroscópicos do diol 8 - p. 136.
- Tab. 10 - Dados espectroscópicos da cetona olefinica 9 - p. 140.
- Tab. 11 - Dados espectroscópicos da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 - p. 143.
- Tab. 12 - Deslocamentos químicos de ¹³C dos derivados ciclo-decânicos - p. 151.

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esq. 1 - Esquema da rota sintética utilizada para a obtenção dos derivados dos tipos 8,9-seco-lanostanos e 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos - p. 11.

RESUMO

ABSTRACT

ABREVIACOES

RESUMO

Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica de alguns derivados ciclo-decânicos.

Autora:- Valéria Bittencourt de Lima.

Orientadora:- Profa. Dra. Anita J. Marsaioli.

Co-orientador:- Prof. Dr. Fred Y. Fujiwara.

Caixa Postal:- 6154, CEP-13081-970, Campinas-S.P.

O objetivo deste trabalho é o estudo espectroscópico de derivados 8,9-seco-lanostanos e 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos utilizando-se espectros de RMN¹H e ¹³C em 1 e 2 Dimensões, que atualmente, são utilizados de forma rotineira.

A partir do lanosterol 1, obtivemos 4 derivados do tipo 8,9-seco-lanostanos, sendo que um deles é inédito e, 2 derivados do tipo 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos, sendo que um deles é inédito.

O estudo espectroscópico destes 6 derivados foi bastante minucioso.

Dentre os derivados estudados, a **3 β -acetoxi-9-hidroxi-5 α -8,9-seco-lanostan-8-ona (monoálcool 6)** e o **3 β -acetoxi-8,9-dihidroxi-5 α -8,9-seco-lanostano (diol 8)**, sofrem processos de permuta intramoleculares lentos para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear, fazendo com que alguns carbonos e prótons destes dois derivados, tenham vizinhanças químicas e magnéticas diferentes.

Para o monoálcool 6 foram feitos cálculos de mecânica molecular do tipo MM2, que nos mostraram a existência de dois confôrmeros preferenciais (de menor energia) com barreiras de energia iguais a 48,72 e a 55,41 KJ/mol.

A razão entre as populações dos confôrmeros de 6 é de aproximadamente 1:21 e isso faz com que, nos espectros de RMN¹³C à temperaturas baixas, observemos somente os sinais referentes ao confôrmero que tem maior população.

Já no caso do diol 8, os cálculos de mecânica molecular do tipo MM2, mostraram a existência de 4 confôrmeros de menor energia. Entretanto, observando-se os valores de suas populações, notamos que no caso de 2 destes confôrmeros, estes valores são desprezíveis.

Assim, a relação entre as populações dos 2 confôrmeros preferenciais do diol 8 é de aproximadamente 1:2 e os valores de barreiras de energia entre eles são iguais a 47,28 e a 48,59 KJ/mol.

Os sinais observados no espectro de RMN¹³C à 90°C do diol 8, se referem à média dos sinais dos 2 confôrmeros.

No caso do estudo espectroscópico dos outros 2 derivados ciclo-decânicos (**3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-lanostano-8,9-dicetona - dicetona 4** e **3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-(9E)-lanost-ten-8-ona - cetona olefínica 9**) e dos derivados lanostânicos contendo anéis fundidos de 5 e 7 membros (**3 β -acetoxi-8,9-dihidro-8,9-seco-7,9-ciclo-5 α ,7 α -lanostano - álcool 7** e **3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-7,9-ciclo-7-lanosten-8-ona - cetona $\alpha\beta$ insaturada 10**) não foram observados processos de permuta intramoleculares.

Vale salientar que a existência de interconversões intramoleculares para derivados do tipo ciclo-decânicos como os estudados por nós é bastante incomum.

ABSTRACT

Dynamic Nuclear Magnetic Resonance of some cyclodecane derivatives.

Author:- Valéria Bittencourt de Lima.

Supervisor:- Profa. Dra. Anita J. Marsaioli.

Co-supervisor:- Prof. Dr. Fred Y. Fujiwara.

Caixa Postal:- 6154, CEP-13081-970, Campinas-S.P..

This work is concerned with the spectroscopic study of 8,9-seco-lanostanes and 8,9-seco-7,9-cyclo-lanostanes using 1 and 2 dimensional NMR spectroscopy.

From lanosterol 1, we have obtained four 8,9-seco-lanostane derivatives and two 8,9-seco-7,9-cyclo-lanostane derivatives. Two of these lanostane derivatives have not been previously reported in the literature.

The **3 β -acetoxy-9-hydroxy-5 α -8,9-seco-lanostan-8-one** (monoalcohol 6) and **3 β -acetoxy-8,9-dihydroxy-5 α -8,9-seco-lanostane** (diol 8), undergo slow intramolecular exchange processes in the NMR time scale.

MM2 empirical method was used to calculate the energies of the two preferred conformers of monoalcohol 6 and their populations. The interconversion barriers were 48,72 and 55,41 KJ/mol and the population ratio was 1:21. From these results, we could to explain the presence of only one set of carbon signals at low temperatures corresponding to the signals of the most stable conformer of 6.

For diol 8, the MM2 calculations suggested the existence of 4 conformers, but only two of them had detectable populations in a 1:2 ratio with 47,28 and 48,59 KJ/mol energy barriers between them. At low temperatures, the superimposed spectra of the two conformers were too complex to interpret.

However, the carbon-13 NMR spectrum of diol 8, obtained at 90oC, showed only one set of carbon signals indicating a fast interconversion process. The signal were assigned to the structure.

The spectra of two additional cyclodecane derivatives (diketone 4 and keto-olefin 9), and the two lanostane derivatives containing 5 and 7 membered fused rings (alcohol 7 and $\alpha\beta$ insaturated ketone 10) revealed that these compounds were conformationally rigid at room temperature.

Finally, this study brought new contributions to the slow intramolecular exchange processes in cyclodecane derivatives.

ABREVIACÕES

CCD - Cromatografia em camada delgada.

COLOC - Espectro em 2D que correlaciona carbonos e prótons a três ligações (Correlation via Long-range couplings).

COSY - Espectro em 2D que correlaciona prótons a três ligações (Correlated Spectroscopy).

δ - deslocamento químico (em ppm).

1D - 1 dimensão.

2D - 2 dimensões.

DMSO - dimetilsulfóxido.

HETCOR - Espectro em 2D que correlaciona carbonos e prótons a uma ligação.

HPLC - Cromatografia Líquida de alta eficiência.

Hz - Hertz.

IV - infra-vermelho.

J - constante de acoplamento (em Hertz).

MM2 - cálculos de mecânica molecular.

NOE - efeito Overhauser nuclear.

p.f. - ponto de fusão (em graus - °C).

Phase Sensitive COSY - Espectro do tipo COSY com sensibilidade de fase.

RMN¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Próton.

RMN¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13.

seco - designa a clivagem de uma ligação entre dois átomos do esqueleto padrão. É precedido pelos números que formavam a ligação que foi clivada.

TMS - tetrametilsilano.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A RMN e sua importância

1.2. A RMN e exemplos de sua utilização

1.3. Objetivos

1. INTRODUÇÃO

1.1. A RMN E SUA IMPORTÂNCIA

Muito embora alguns pesquisadores considerem a espectrometria um método ultrapassado para a determinação estrutural argumentando que o difratômetro de Raio X resolve de forma inequívoca toda e qualquer estrutura cristalina, existem muitos aspectos estruturais nos quais a Ressonância Magnética Nuclear tem um papel de destaque.

A palestra do Prêmio Nobel de 1992, Prof. Richard R. Ernst durante o 34º Congresso da IUPAC na China, demonstrou a enorme potencialidade da Ressonância Magnética Nuclear na elucidação estrutural, e em particular, no estudo da dinâmica interna das moléculas em solução. [1]

Foi evidenciado que as técnicas desenvolvidas nas últimas décadas e os espectros a 2, 3 e n-dimensões, envolvendo transferência de polarização e coerência homo e heteronucleares, transformaram-se em ferramentas rotineiras na análise conformacional de macromoléculas biológicas. É importante notar que nenhuma outra técnica espectrométrica supera a Ressonância Magnética Nuclear no estudo da mobilidade conformacional em solução.

Outro avanço no campo da Ressonância Magnética Nuclear que tem tornado esta técnica valiosíssima para a análise estrutural é o acoplamento da RMN e da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) para a detecção e identificação de metabólitos em fluidos biológicos (plasma sanguíneo, urina, bile, etc), que são reconhecidamente, misturas bastante complexas. [2]

Esta técnica vem sendo desenvolvida pela Bruker e já vem sendo utilizada de forma rotineira pelas indústrias farmacêuticas, com inúmeras vantagens sobre as técnicas convencionais. [2]

Outra técnica que vem sendo utilizada é a RMN-SNIF (Site Specific Natural Isotope Fractionation by NMR). Esta técnica possibilita a elaboração de um "mapa" da quantidade e da posição dos átomos de deutério nas amostras analisadas. [3]

Por exemplo, o "mapa" isotópico do etanol proveniente da fermentação de um vinho a partir do açúcar da uva é diferente do "mapa" do etanol produzido a partir do açúcar de beterraba ou de qualquer outra fonte. Estas diferenças tornam possível a detecção de adulterações em produtos alimentícios. [3]

Os resultados descritos nestes artigos demonstram as inúmeras possibilidades da utilização da Ressonância Magnética Nuclear em diversas outras áreas, através de técnicas uni e bidimensionais já existentes e facilmente disponíveis, e também, do acoplamento da RMN com outras técnicas.

Vale lembrar que a Ressonância Magnética Nuclear já vem sendo utilizada na Medicina com bastante sucesso e, também no acompanhamento de processos bioquímicos *in vivo*, já que se trata de uma técnica não destrutiva.

1.2. A RMN DINÂMICA E EXEMPLOS DE SUA UTILIZAÇÃO

Os sinais dos espectros de RMN¹H e ¹³C são extremamente sensíveis aos processos de mudanças químicas (mudanças de vizinhança dos núcleos), e por esta razão, a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear pode ser utilizada para o estudo de reações reversíveis, processos de mobilidade intramoleculares, tautomerismo de ligações, compostos que tenham ligações com caráter parcial de dupla, etc, de compostos orgânicos e inorgânicos. [4,5,6]

A RMN dinâmica estuda os efeitos destes processos de permuta química, onde os núcleos magnéticos sofrem alterações de seus ambientes químicos e magnéticos. [7]

Um exemplo clássico da utilização da RMN dinâmica é no estudo da N,N-dimetil-formamida. A ligação N-CO deste composto tem caráter parcial de dupla ligação e, portanto, existe um equilíbrio entre seus isômeros s-cis e s-trans (Figura 1).

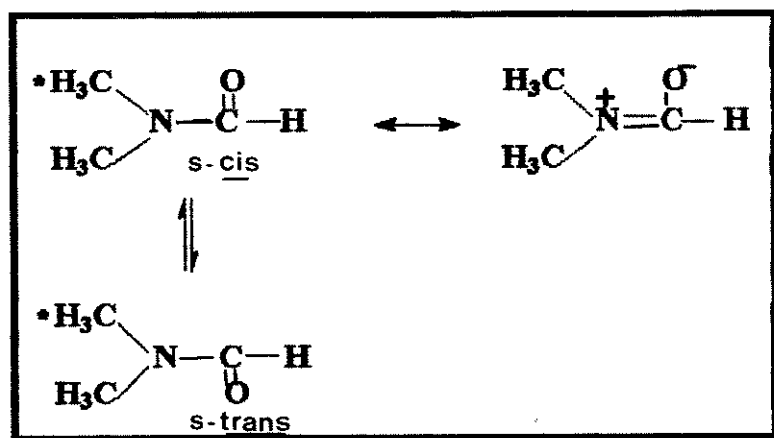


Figura 1:- Mobilidade intramolecular da ligação nitrogênio-carbono carbonílico da N,N-dimetil-formamida. [4]

À temperatura ambiente, a rotação da ligação N-CO é restrita e a conformação da N,N-dimetil-formamida é planar. Com isso, os prótons das duas metilas têm ambientes químico e magnético diferentes e, conseqüentemente, têm deslocamentos químicos diferentes. [4,5]

Isto acontece porque, à temperatura ambiente, a barreira de rotação da ligação N-CO é alta (88KJ/mol ou 21 Kcal/mol) e portanto, o tempo de residência de um determinado grupo metila na posição cis (ou trans) é relativamente longo, o que possibilita a observação de um sinal para cada um dos grupos metílicos, com intensidades relativas iguais a 3. [4,7]

Quando a amostra de N,N-dimetil-formamida é aquecida, a rotação da ligação N-CO se torna bem mais rápida e conseqüentemente, o tempo em que um determinado grupo metila fica na posição cis (ou trans) é curto, o que faz com que observemos um sinal médio referente às duas metilas, com intensidade relativa igual a 6. Dizemos que, a esta temperatura, o sistema está em regime de troca rápida para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear. [4,7]

À temperaturas intermediárias a estas, ocorre a coalescência dos sinais relativos às duas metilas e, portanto, observamos um sinal largo, conforme mostrado na figura 2.

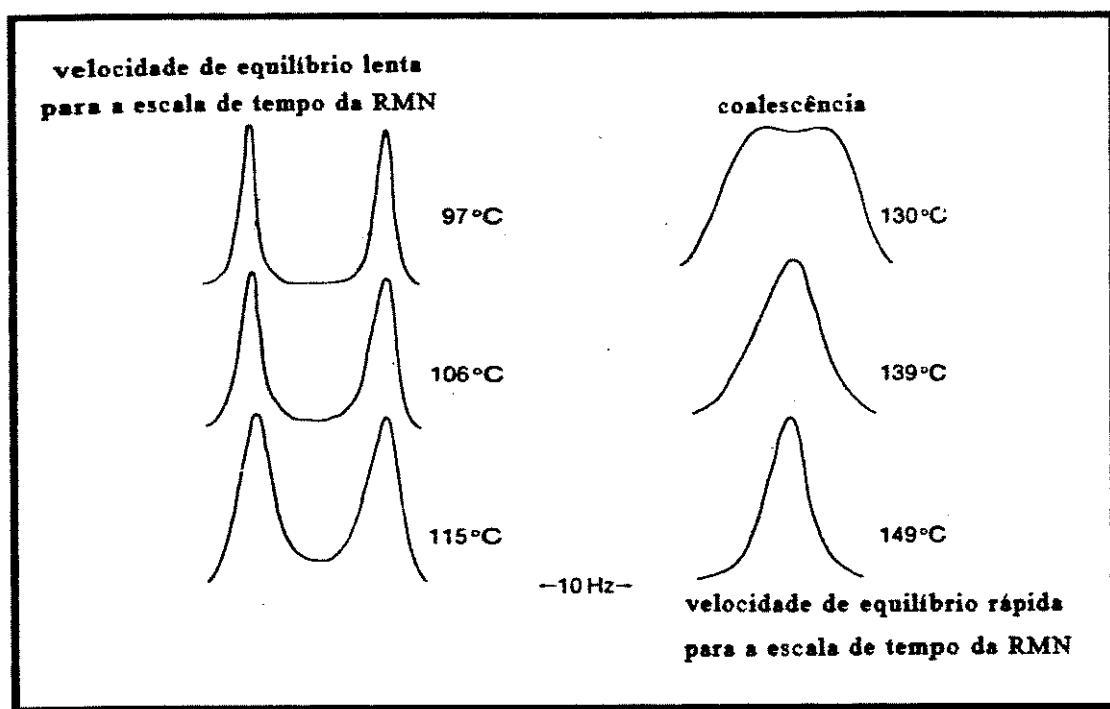


Figura 2:- Espectros de RMN¹H dos grupos metílicos da N,N-dimetil-formamida em função da temperatura (em CCl₄). [7]

Citaremos a seguir alguns exemplos para demonstrar a abrangência da utilização da Ressonância Magnética Nuclear dinâmica.

1.1.a. De maneira semelhante ao caso da N,N-dimetil-formamida, moléculas que tenham grupos doadores e aceitadores de elétrons (por exemplo: tioamidas, carbamatos, benzaldeídos, nitrosaminas, etc), podem ser estudadas utilizando-se a Ressonância Magnética Nuclear dinâmica. [4]

1.1.b. Outro caso bastante interessante é o estudo da rotação de ligações carbono-carbono. Sabe-se que a presença de grupamentos volumosos ligados aos átomos de carbono aumenta a altura da barreira de energia de ativação da interconversão conformacional, indicando que as interações estéricas têm um papel fundamental na restrição da rotação de ligações carbono-carbono.

A RMN dinâmica tem fornecido dados experimentais muito importantes a respeito das conformações preferenciais e das barreiras de rotação de etanos substituídos.

Por exemplo, no caso do espectro de RMN¹H do t-butilcicloheptano, são observados sinais com alturas relativas de 2:1 para os prótons metílicos. Esta observação é consistente com a conformação alternada, onde existe dois grupamentos metílicos equivalentes, conforme mostrado na figura 3. [4]

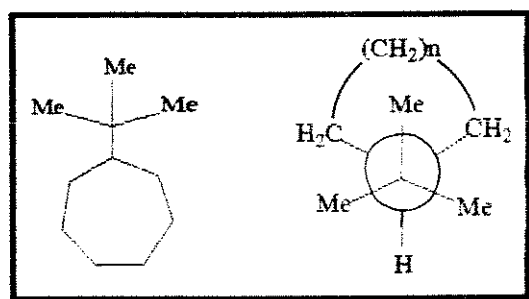


Figura 3:- Fórmula estrutural e projeção de Newmann do t-butilcicloheptano. [4]

1.1.c. O caso da amônia é um exemplo típico de inversão de configuração, que foi bastante estudado com o auxílio da espectroscopia de micro-ondas.

No caso do 2,3-diazabicyclo-[2.2.1]-hept-5-eno, também ocorre a inversão dos átomos de nitrogênio, sendo que o equilíbrio entre os conformeros (a) e (a') é caracterizado por uma barreira de 60,7 KJ/mol (ou 14,5 Kcal/mol) (Figura 4).

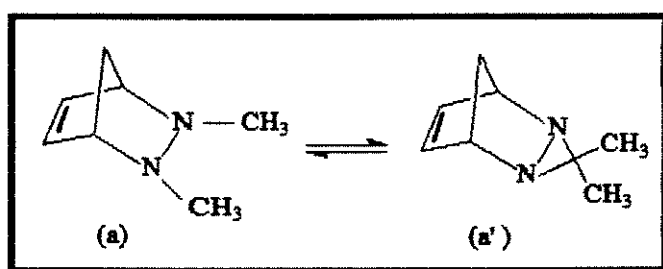


Figura 4:- Inversão de configuração do 2,3-diazabicyclo-[2.2.1]-hept-5-eno. [8]

O espectro de RMN¹H deste composto a 57°C mostra um único sinal relativo aos prótons metílicos, já que a simetria da molécula torna os dois grupamentos metílicos equivalentes (Figura 5).

À temperaturas baixas, a simetria da molécula é perdida e, conseqüentemente, o espectro de RMN¹H a -39°C mostra um sinal relativo à cada metila (Figura 5). [8]

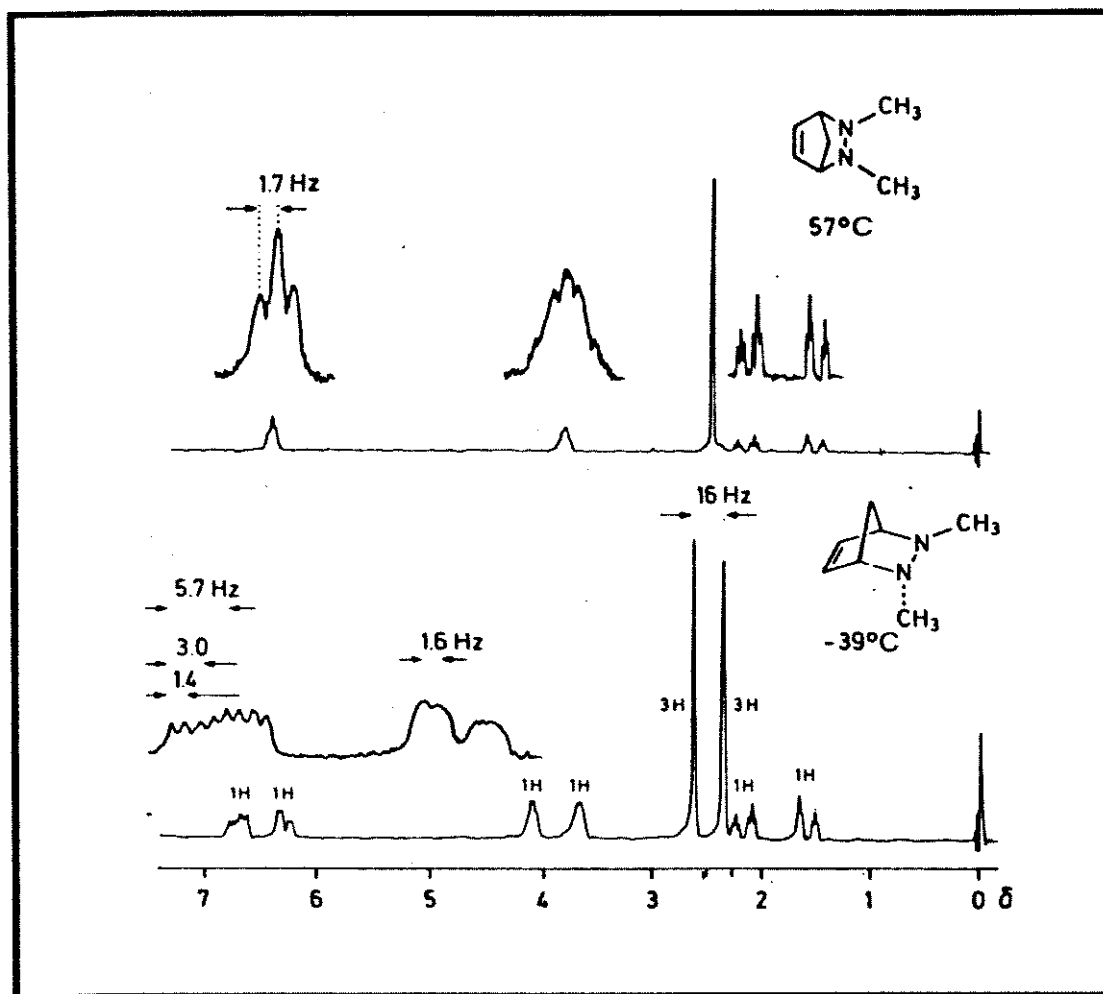


Figura 5:- Espectro de RMN¹H do 2,3-diazabicyclo-[2.2.1]-hept-5-eno em função da temperatura. [8]

1.1.d. A RMN dinâmica tem contribuído significativamente para o entendimento da mobilidade conformacional de anéis saturados e insaturados.

Um exemplo de equilíbrio conformacional bastante interessante é o do [18]-anuleno, cujo espectro à -60°C mostra um sinal relativo aos prótons internos e outro relativo aos prótons externos.

À 40°C , observa-se a coalescência dos sinais, o que indica a existência da troca conformacional entre os prótons internos e externos, e finalmente à 100°C , observa-se um único sinal relativo a todos os prótons da molécula, conforme mostrado na figura 6. [4]

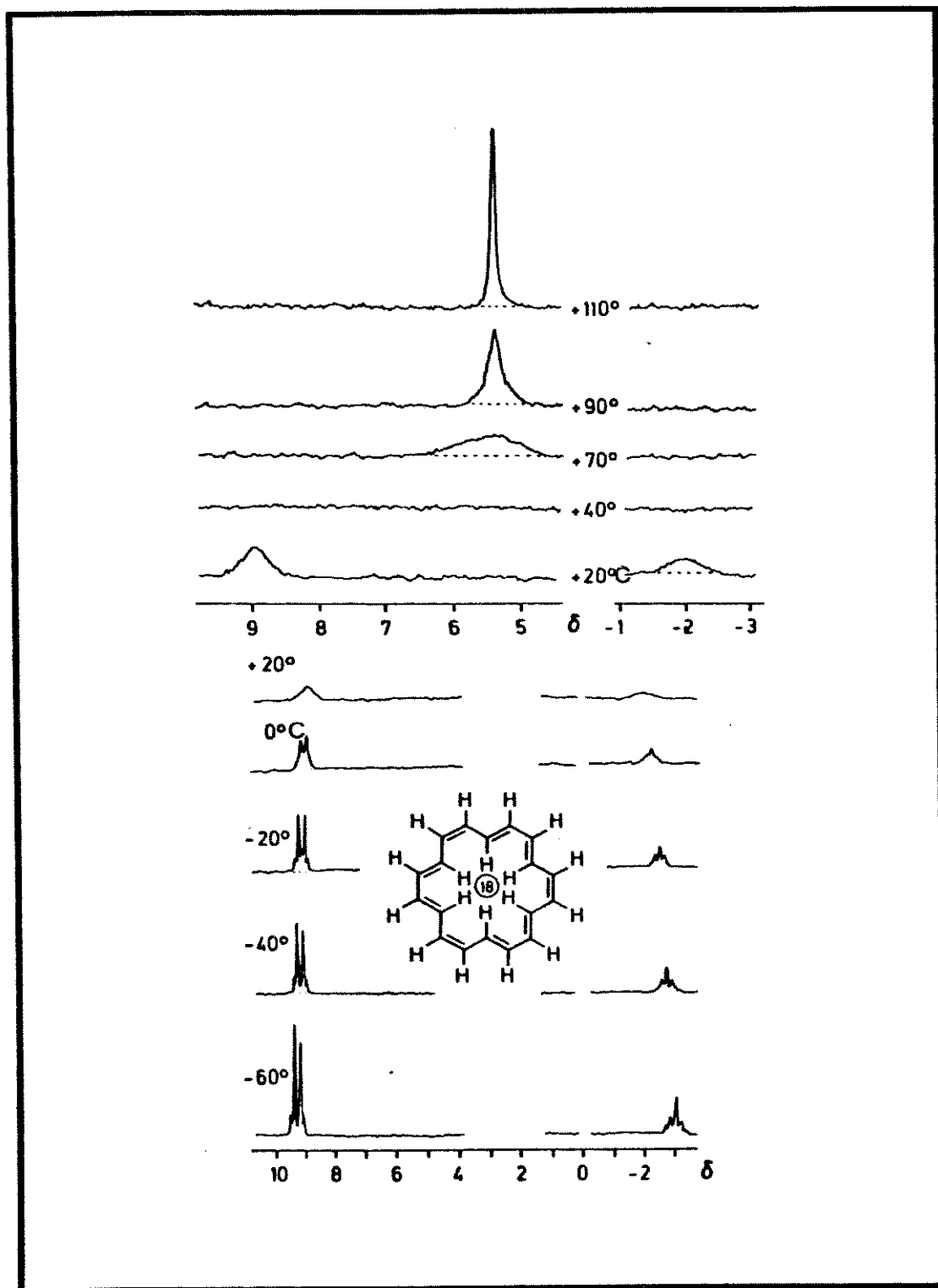


Figura 6:- Espectro de RMN^1H do [18]-anuleno em função da temperatura. [4]

1.1.e. Como último exemplo da utilização da RMN dinâmica, temos os processos de trocas intermoleculares, que incluem praticamente todas as reações de transferência de prótons.

No espectro de RMN¹H da acetil-acetona por exemplo, são observados os sinais relativos à forma ceto ($\delta(\text{CH}_3)=2,2$ e $\delta(\text{CH}_2)=3,7$) e também os sinais relativos à forma enólica ($\delta(\text{CH}_3)=2,0$ e $\delta(\text{CH})=5,7$).

Isto nos indica que a velocidade da reação de equilíbrio da acetil-acetona é pequena para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear (Figura 7).

À medida que se adiciona base à acetil-acetona, ou se aumenta a temperatura na qual o espectro de RMN¹H é obtido, o valor da constante de velocidade aumenta e ocorre um alargamento das linhas até o momento da coalescência destes, obtendo-se ao final, um espectro médio. [4]

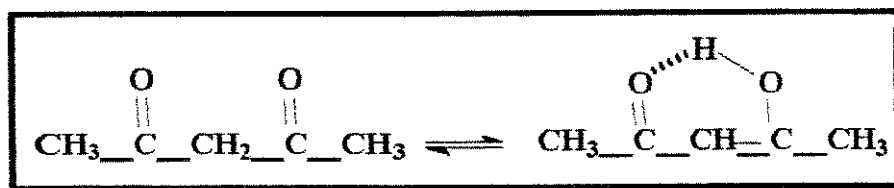


Figura 7:- Reação de equilíbrio da acetil-acetona. [4]

1.3. OBJETIVOS

Nosso objetivo é o estudo do comportamento, em solução, de compostos que tenham anéis de 10 membros com restrições espaciais em suas estruturas.

Os compostos escolhidos para este estudo foram os derivados do tipo 8,9-seco-lanostanos que, no nosso laboratório, eram de fácil acesso.

2. Discussão - Proposta sintética

2.1 Síntese do acetato 2

2.2. Síntese do acetato hidrogenado 3

2.3. Síntese da dicetona 4 e da enodiona 5

2.4. Síntese do monoálcool 6 e do álcool 7

2.5. Síntese do diol 8

2.6. Síntese da cetona olefínica 9

Estes derivados têm anéis de 10 membros posicionados entre anéis de 6 e 5 membros (Figura 8a), restringindo o número de interconversões intramoleculares possíveis. Eles foram estudados do ponto de vista da Ressonância Magnética Nuclear dinâmica e por cálculos empíricos do tipo MM2.

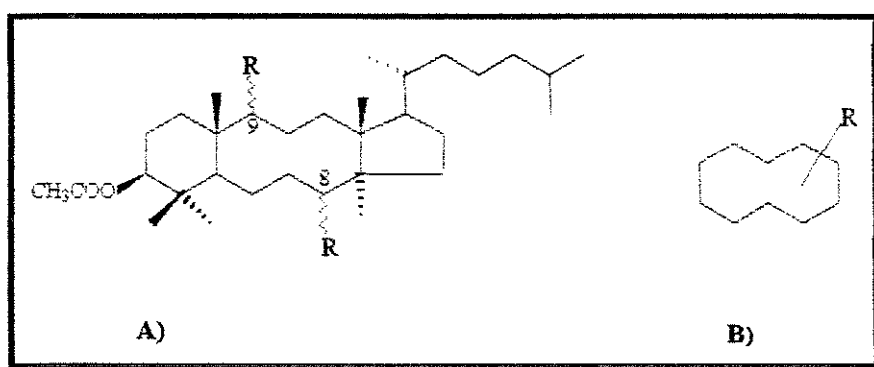
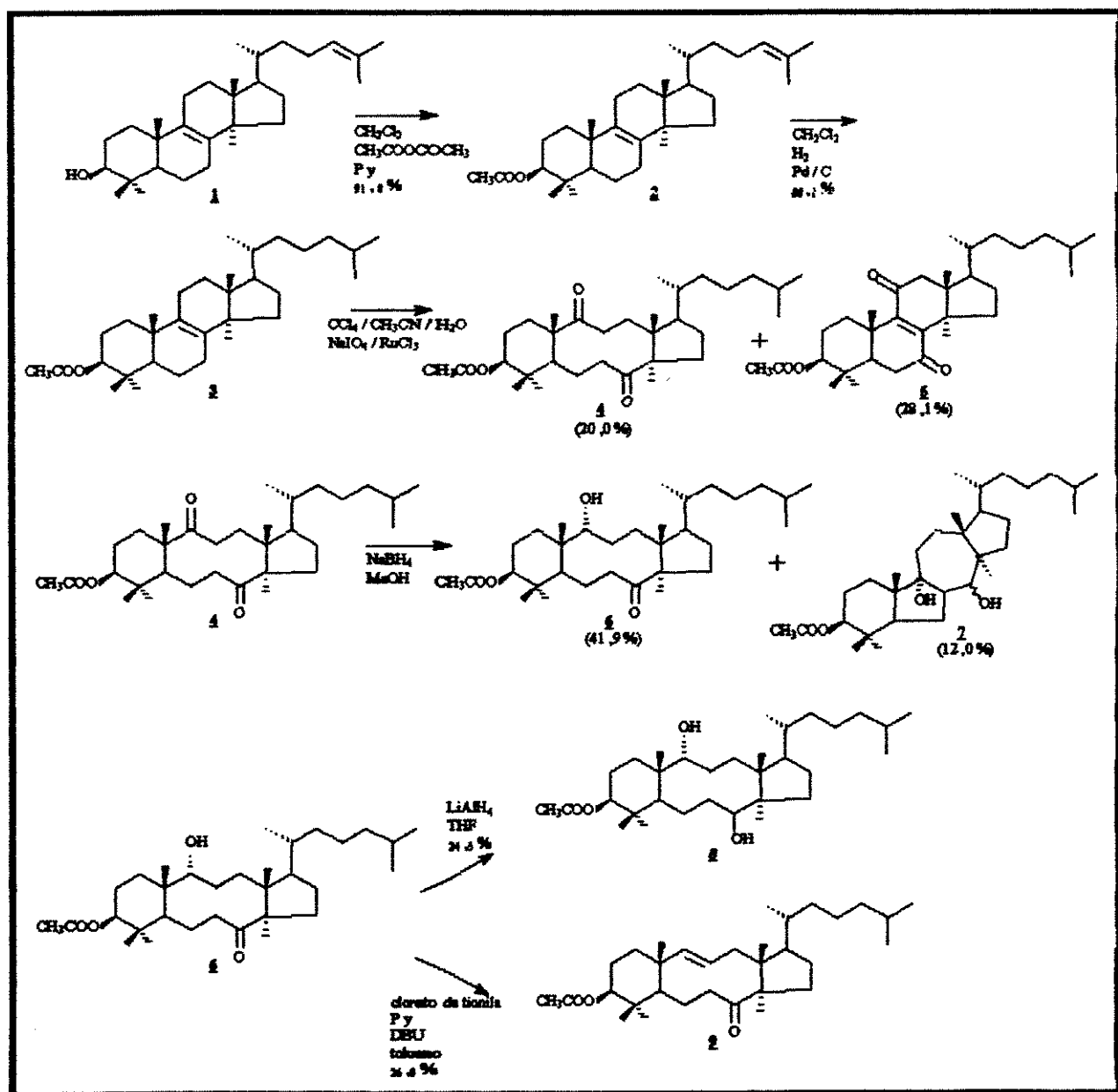


Figura 8:- a) Fórmula estrutural geral para os 8,9-seco-lanostanos. b) Fórmula estrutural geral para os ciclo-decanos livres.

Desta forma, nosso trabalho contribui com dados de RMN^1H e ^{13}C de derivados do tipo 8,9-seco-lanostanos e 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos, além destes poderem ser utilizados como modelos no estudo espectroscópico de compostos correlatos.

2. DISCUSSÃO - PROPOSTA SINTÉTICA

A rota sintética utilizada para a obtenção dos derivados dos tipos 8,9-seco-lanostanos e 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostano, é mostrada a seguir:



Esquema 1:- Esquema da rota sintética utilizada para a obtenção dos derivados dos tipos 8,9-seco e 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos.

2.1. Síntese do acetato 2.

Como indicado na rota sintética mostrada anteriormente (Esquema 1), o lanosterol comercial 1 foi acetilado utilizando-se anidrido acético e piridina como catalisador. [9]

O produto foi facilmente purificado em coluna cromatográfica, obtendo-se o acetato 2 com um rendimento de 91,8%.

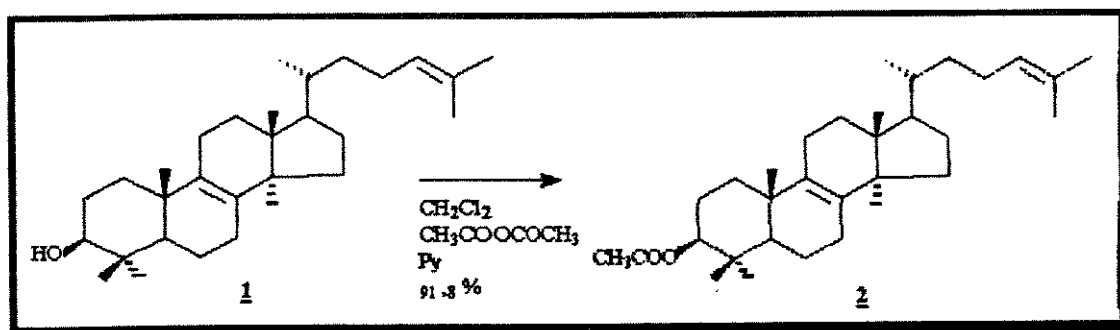


Figura 9:- Reação de acetilação do lanosterol 1.

O acetato 2 foi caracterizado através de seus espectros de IV e RMN^1H e também dos valores de p.f. e $[\alpha]_D$, comparando-se estes valores com aqueles descritos na literatura. [9,11,14]

O espectro de 2 no infra-vermelho mostra absorções características em 1715 e 1268 cm^{-1} relativas a estiramentos do grupamento éster.

Os sinais de RMN^1H do acetato 2 estão de acordo com os dados da literatura, conforme mostrado na figura 10. [9,11,14]

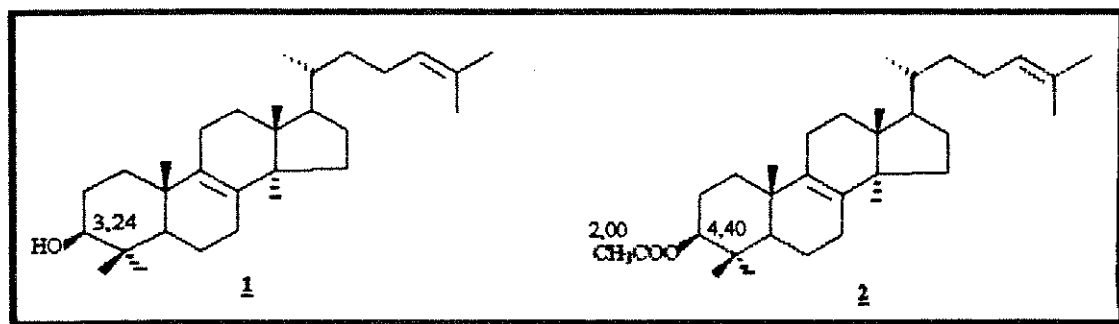


Figura 10:- Deslocamentos químicos de RMN¹H do lanosterol 1 e do acetato 2.

2.2. Síntese do acetato hydrogenado 3.

A etapa seguinte envolveu a redução da ligação dupla entre os carbonos C24 - C25.

A hidrogenação é um dos métodos mais gerais para a conversão de ligações duplas em ligações simples. O que ocorre durante a reação é a adsorção dos reagentes na superfície finamente dividida do catalisador. Acredita-se que a superfície do catalisador (heterogêneo) quebre a ligação π do alceno, antes que este reaja com o hidrogênio. [13]

Dependendo das condições utilizadas, a hidrogenação é uma reação quimiosseletiva. No nosso caso ela o é, já que a dupla ligação entre os carbonos C8 e C9 é tetra-substituída e necessitaria, para sua redução, de condições mais drásticas (275°C - 100 atm) do que as que foram por nós utilizadas (t.a. - 2,5 atm). [13]

A reação foi feita utilizando-se quantidades catalíticas de Pd/C, obtendo-se após purificação, o acetato hydrogenado 3 com um rendimento de 90,1%.

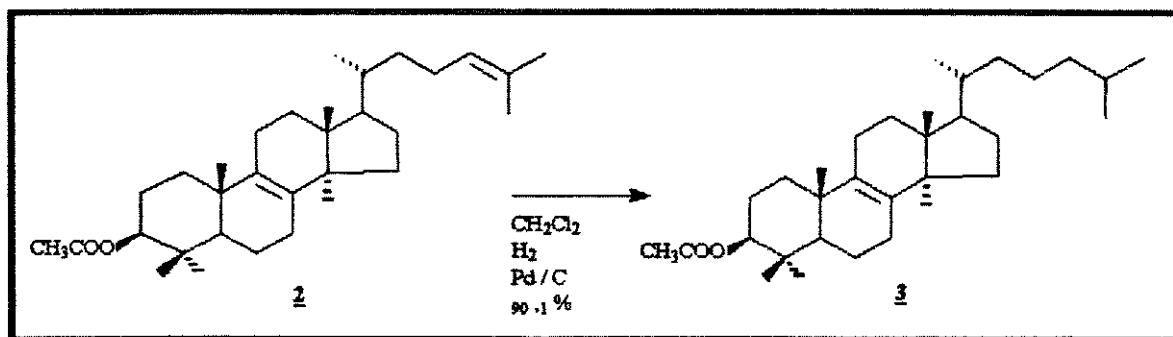


Figura 11:- Reação de hidrogenação do acetato 2.

O acetato hidrogenado 3 foi caracterizado através de seus espectros de IV e RMN^1H , comparando-se estes valores com aqueles descritos na literatura, conforme mostrado na figura 12. [12]

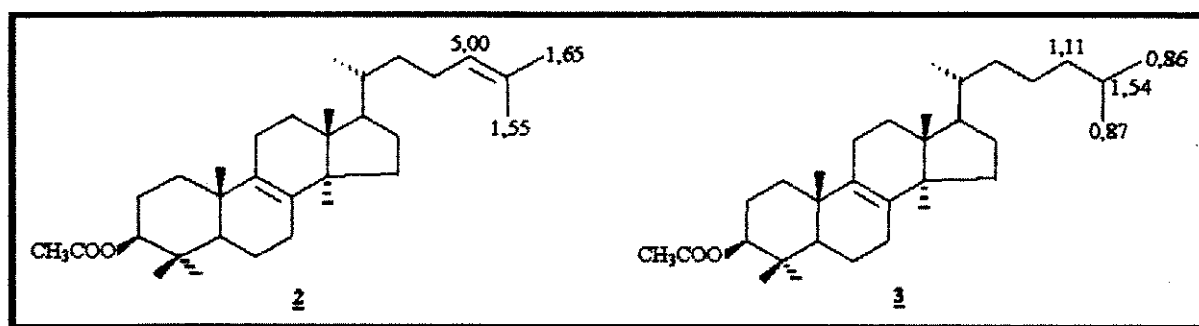


Figura 12:- Deslocamentos químicos de RMN^1H do acetato 2 e do acetato hidrogenado 3.

2.3. Síntese da dicetona 4 e da enodiona 5.

A etapa seguinte tinha como objetivo a oxidação do acetato hidrogenado 3. Esta reação poderia ser feita utilizando-se tetróxido de rutênio em tetracloreto de carbono, conforme descrito por Snatzke G. et al. [14] Entretanto, optamos pela utilização de tricloreto de rutênio e metaperiodato de sódio em tetracloreto de carbono, acetonitrila e água, conforme descrito por Sharpless K. B. et al., [15] e otimizado em nosso laboratório. [9]

O rutênio (III) é oxidado pelo NaIO_4 "in situ" a tetróxido de rutênio, sendo que este último atua como oxidante do acetato hydrogenado 3. Inicialmente o RuO_4 cliva a ligação dupla entre os carbonos C8 e C9 fornecendo o diol 3a que é, em seguida, oxidado pelo metaperiodato de sódio em excesso no meio, à dicetona 4 conforme mostrado na figura 13.

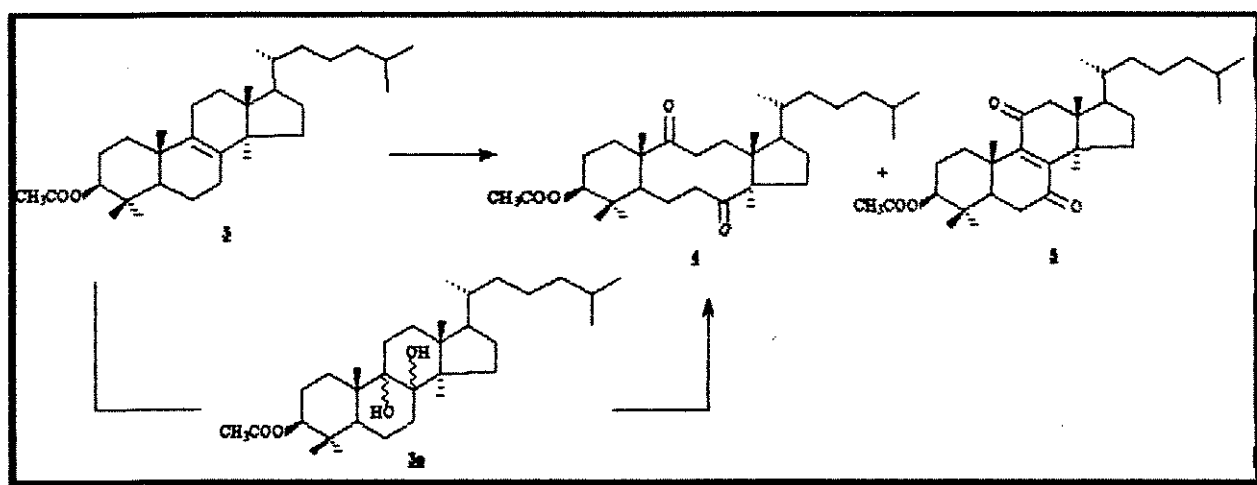


Figura 13:- Reação de oxidação do acetato hydrogenado 3.

As condições em que a reação se processa são brandas (t.a.) e o tempo de reação é bastante curto (20 min.). O sistema de solventes utilizado (CCl_4 , CH_3CN e água) e a proporção entre eles (2 : 2 : 3 respectivamente) são muito importantes, sendo que, mudanças nesta proporção podem aumentar o tempo de reação e diminuir seu rendimento. [15]

Após a extração, fez-se a filtração da mistura em celite, o que não foi suficiente para reter o rutênio. Fez-se então a purificação da mistura (viscosa e escura) em coluna cromatográfica utilizando-se como eluente o hexano. Apesar da utilização de um solvente bastante apolar, o rutênio também foi sendo eluído da coluna juntamente com os produtos da reação: a dicetona 4 com um rendimento de 20,0% e a enodiona 5 com um rendimento de 28,1%.

A dicetona 4 foi caracterizada através de seus espectros de IV, RMN¹H e ¹³C, DEPT, HETCOR e COLOC e também dos valores de p.f. e $[\alpha]_D$, comparando-se estes valores com aqueles descritos na literatura. [9,14]

O espectro de 4 no infra-vermelho mostra absorções em 1728 e 1265 cm⁻¹ relativas a estiramentos do grupamento éster e, em 1693 cm⁻¹ relativa a estiramentos C-O das carbonilas cetônicas C8 e C9.

A atribuição dos deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C da dicetona 4 foi confirmada através das correlações homo e heteronucleares obtidas. Esta atribuição será discutida no capítulo 3.

Na reação de oxidação do acetato hidrogenado 3 obteve-se, além da dicetona 4 proveniente da clivagem da dupla ligação C8 - C9, a enodiona 5 proveniente da oxidação dos carbonos alílicos (C7 e C11) à dupla ligação, pelo fato desta ser bastante impedida estericamente.

A enodiona 5 foi caracterizada através de seus espectros de IV e RMN¹H e também dos valores de p.f. e $[\alpha]_D$, comparando-se estes valores com aqueles descritos na literatura. [11]

O espectro de 5 no infra-vermelho mostra absorções em 1729 e 1250 cm⁻¹ relativas a estiramentos do grupamento éster e em 1674 cm⁻¹ relativa a estiramentos C-O de carbonilas cetônicas (C7 e C11), ambas em posição $\alpha\beta$ insaturada.

2.4. Síntese do monoálcool 6 e do álcool 7.

Fez-se a redução da dicetona 4 utilizando-se NaBH₄ em excesso, conforme descrito por Rehder V. L. G., [9] que inicialmente havia tentado fazer esta mesma redução utilizando quantidades estequiométricas de NaBH₄ conforme Brown H. C. et al., [16] porém havia recuperado o material de partida.

Utilizando-se um excesso de NaBH₄, obteve-se dois produtos: o monoálcool 6 com um rendimento de 41,9% e o álcool 7 com um rendimento de 12,0%.

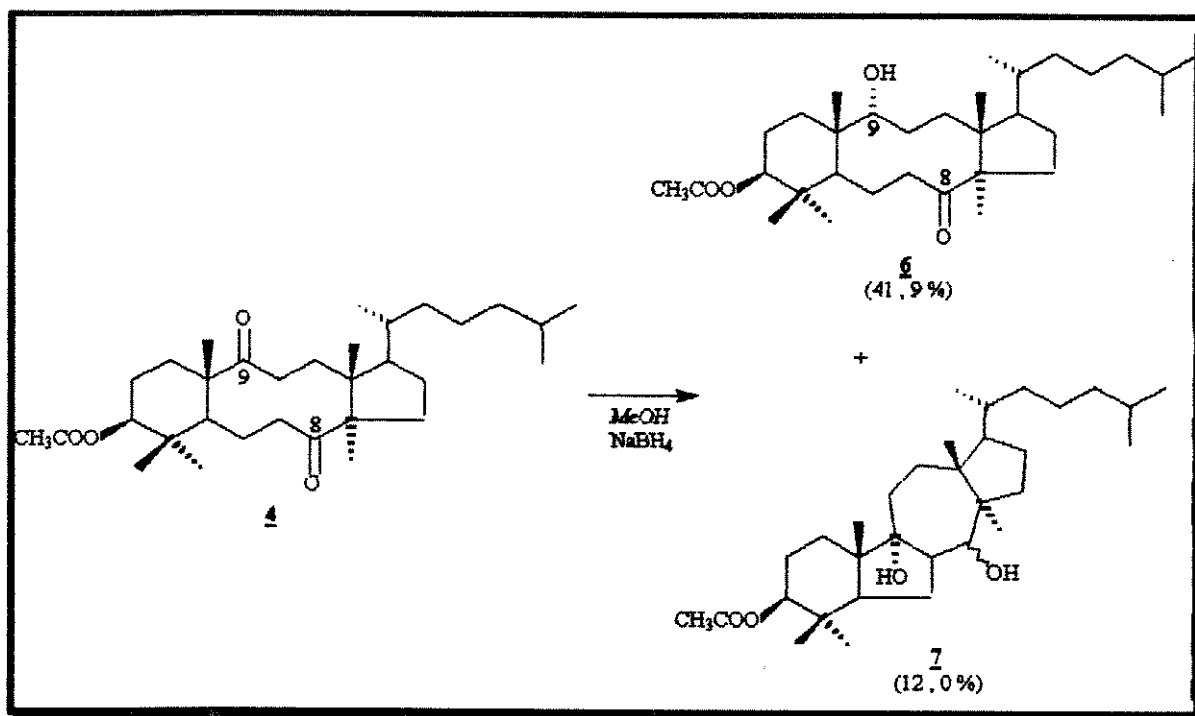


Figura 14 :- Reação de redução da dicetona **4**.

Nos chama a atenção o fato do espectro de RMN¹³C do monoálcool **6** ter apenas um sinal relativo à carbono carbinólico e um sinal relativo à carbono carbonílico, indicando-nos que houve a redução de apenas uma das duas carbonilas (C8 ou C9), e que portanto, esta reação é quimiosseletiva (Figura 15).

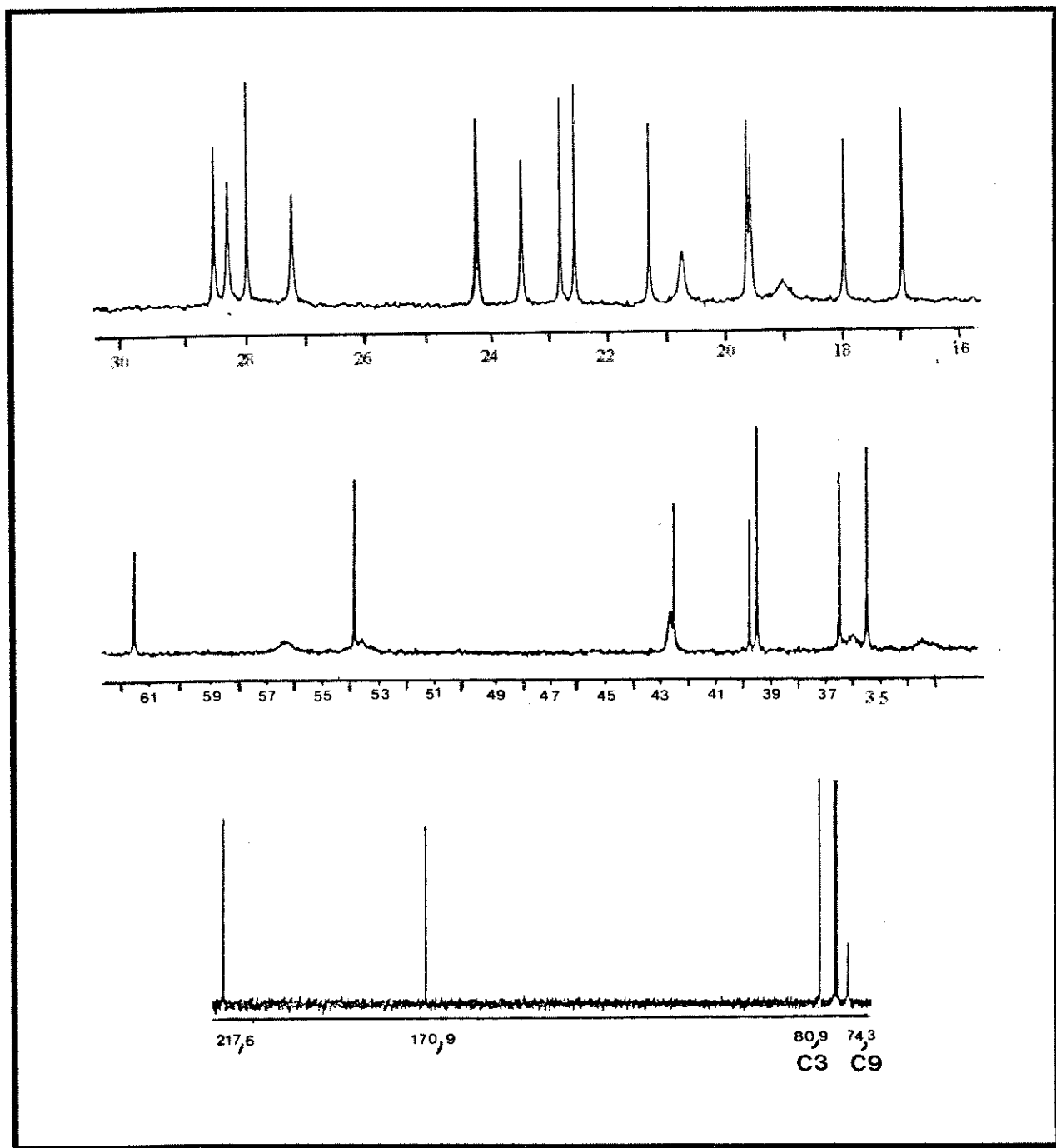


Figura 15:- Espectro de RMN ^{13}C do monoálcool **6** (em CDCl_3 e à temperatura ambiente).

Era importante determinarmos qual das duas carbonilas havia sido reduzida.

Observando-se a estrutura da dicetona 4 no estado sólido e, considerando-se que esta conformação se mantenha em solução, nota-se que este derivado tem as faces Si da carbonila C9 e Re da carbonila C8 (faces exo nos dois casos) livres para serem atacadas pelo hidreto, podendo levar à formação dos produtos 6 e 6a respectivamente, conforme mostrado na figura 16.

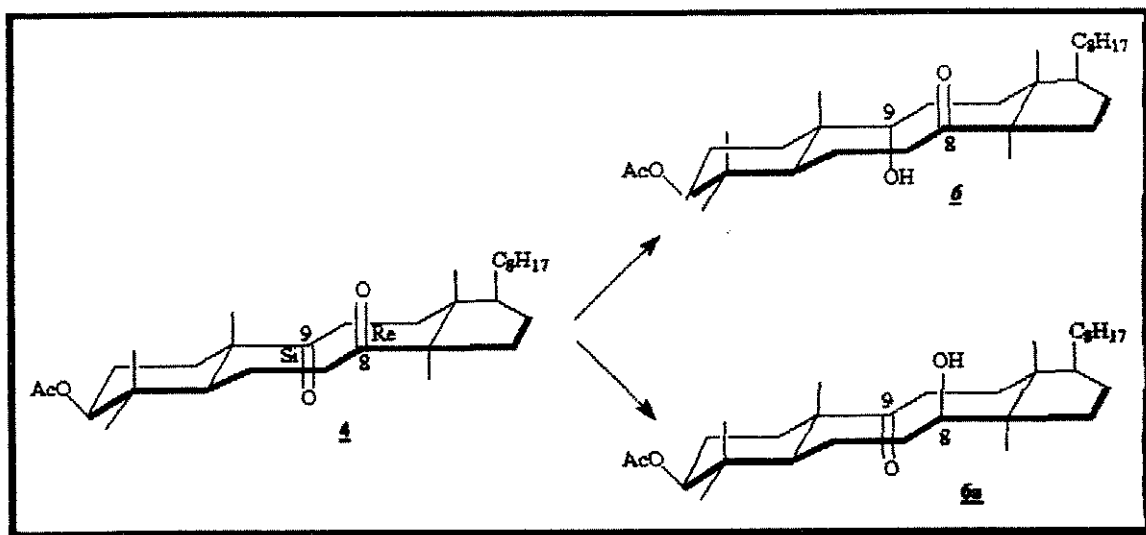


Figura 16 :- Possibilidades de ataque do hidreto às carbonilas C8 ou C9 da dicetona 4.

Podemos notar que a carbonila C9 está α ao anel hexânico, enquanto a carbonila C8 está α ao anel pentânico. Sabe-se que os efeitos torsionais têm uma importância muito grande em reações que envolvem mudanças de hibridização de átomos em anéis. Por exemplo, a redução de ciclohexanonas com NaBH_4 é 23 vezes mais rápida que a redução de ciclo-pentanonas análogas. [17]

Observando-se o modelo molecular da dicetona 4, notamos que a redução da carbonila C9 leva a um número menor de ligações eclipsadas que quando comparada à redução da carbonila C8.

Assim sendo, sugerimos que o hidreto tenha se aproximado da carbonila C9 pela face Si, obtendo-se como produto o monoálcool 6, conforme mostrado na figura 16.

Esta sugestão foi confirmada posteriormente através das correlações homo e heteronucleares obtidas, que serão discutidas no capítulo 3 (item 3.2.).

Outro fato que nos chamou a atenção, foi a existência de vários sinais largos e de baixa intensidade no espectro de RMN¹³C de 6, que nos indica se tratar de um sistema em troca conformacional lenta. Isto também voltará a ser discutido no capítulo 3.

O espectro de 6 no infra-vermelho mostra absorções em 3447 (larga) e 1248 cm⁻¹ relativas à hidroxila (C9) e em 1636 cm⁻¹ relativa à estiramentos C-O de carbonilas cetônicas (C8).

Na reação de redução da dicetona 4 obtivemos, além do monoálcool 6, o álcool 7 proveniente da ciclização intramolecular de 4, conforme mostrado nas figuras 14 e 17.

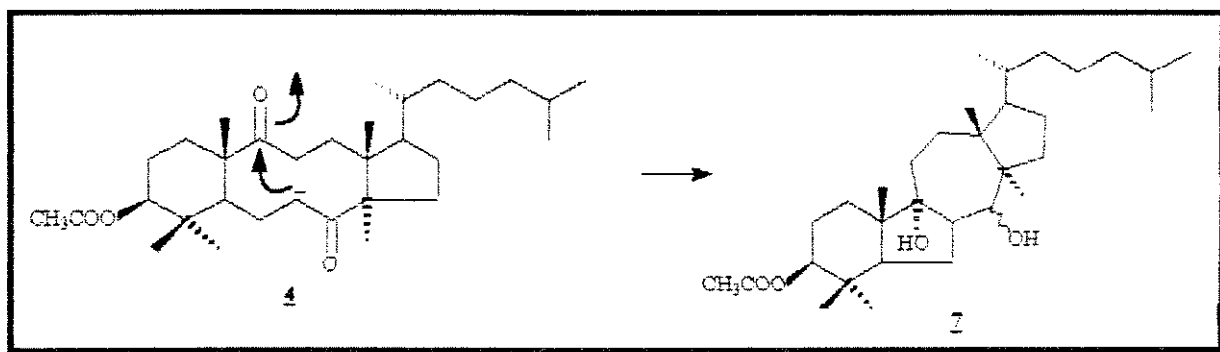


Figura 17:- Reação de ciclização intramolecular da dicetona 4.

A ciclização da dicetona 4 também poderia ocorrer pelo ataque do carbânion C11 à carbonila C8. Entretanto, isto levaria à formação de um produto com 2 anéis pentânicos fundidos.

O álcool 7 apresentou características bastante distintas daquelas do cetol 7a, obtido na redução da dicetona 4 efetuada anteriormente em nosso laboratório (Figura 18). [9]

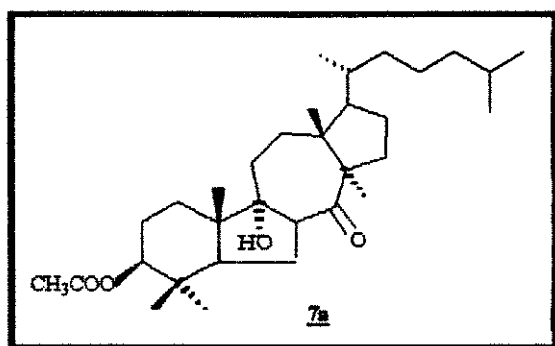


Figura 18:- Estrutura do cetol 7a. [9]

A análise de difração de Raio X do cetol 7a mostra que a junção dos anéis de 5 e 7 membros é cis, conforme mostrado na figura 19. [9]

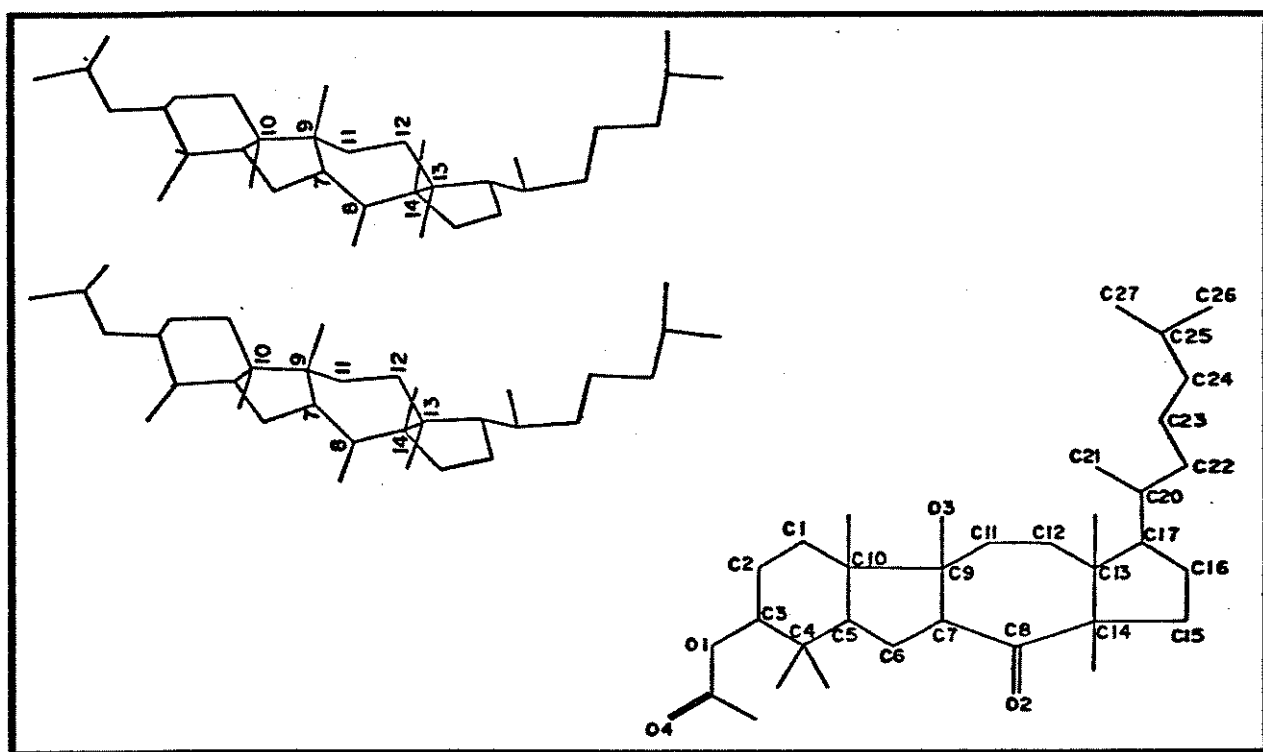


Figura 19:- Conformação no estado sólido do cetol 7a. [9]

Sugerimos que no nosso experimento inicialmente tenha ocorrido a formação do cetol 7a seguida da redução da carbonila C8 pelo excesso de NaBH_4 no meio reacional, levando à formação do álcool 7.

Desta forma, acreditamos que a junção dos anéis de 5 e 7 membros do álcool 7 seja, como no caso do cetol 7a, cis.

O álcool 7 foi caracterizado através de seus espectros de IV, RMN^1H e ^{13}C , DEPT, HETCOR, COLOC e COSY.

O espectro de 7 no infra-vermelho mostra absorções em 3464 e 1264 cm^{-1} relativas às hidroxilas (C8 e C9) e em 1718 cm^{-1} relativa à estiramentos do grupamento éster.

2.5. Síntese do diol 8.

Dando sequência à rota sintética para a obtenção de derivados ciclo-decânicos, realizamos a redução do monoálcool 6.

Em uma primeira tentativa, utilizamos NaBH_4 em MeOH conforme descrito por Rehder V. L. G., [9] entretanto, após várias horas recuperamos o material de partida.

A reação foi repetida utilizando-se LiAlH_4 em THF, conforme descrito por Brown H. C. et al., [16] obtendo-se o diol 8 com um rendimento de 24,5% e um produto mais polar (em CCD - vários sistemas de solventes), de difícil caracterização (Figura20).

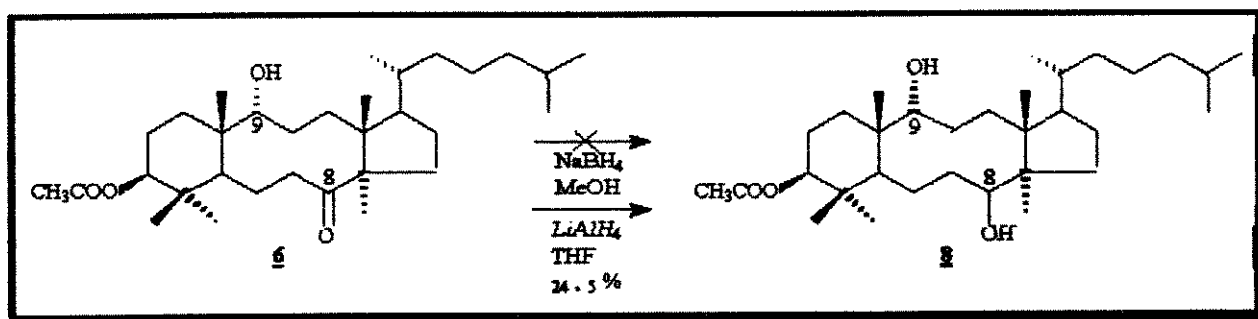


Figura 20:- Reação de redução do monoálcool 6.

Sugerimos que, assim como no caso da dicetona 4, o hidreto deva se aproximar da carbonila C8 pela face menos impedida da molécula (face Re), obtendo-se a hidroxila na posição axial.

A observação dos espectros de RMN¹³C e IV do diol 8 confirmam de forma inequívoca a redução da carbonila C8.

No espectro de RMN¹³C, observamos o desaparecimento do sinal relativo à carbono carbonílico e a presença agora, de dois sinais relativos à carbonos carbinólicos (C8 e C9) (Figura 21).

No espectro de 8 no IV, também observamos bandas relativas a estiramentos de hidroxilas e o desaparecimento da banda relativa a estiramento de carbonila cetônica.

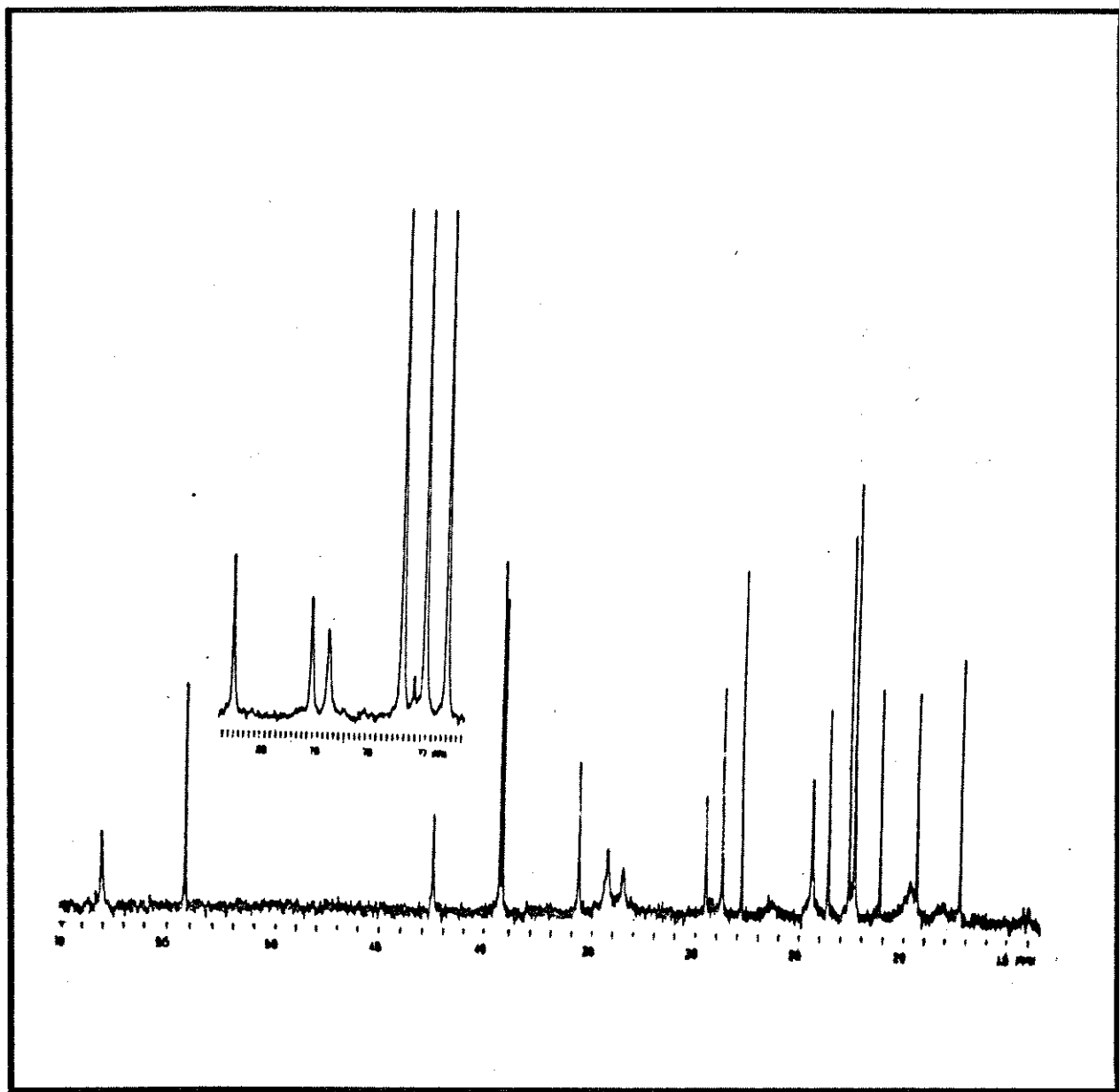


Figura 21:- Espectro de RMN¹³C do diol 8 (em CDCl₃ e à temperatura ambiente).

Outro fato importante que se observa no espectro de RMN¹³C de 8 é a ausência de vários sinais e a presença de alguns sinais largos e de baixa intensidade, o que nos indica tratar-se também o diol 8 de um sistema em troca conformacional. Isto voltará a ser discutido no capítulo 3 (item 3.3.).

O diol **8** foi caracterizado através de seus espectros de IV, RMN¹H e ¹³C, DEPT, HETCOR, COLOC e COSY.

O espectro de **8** no infra-vermelho mostra absorções em 3489 (larga) e 1263 cm⁻¹ relativas às hidroxilas (C8 e C9), e em 1715 cm⁻¹ relativa a estiramentos do grupamento éster.

2.6. Síntese da cetona olefínica **9**.

A obtenção de um quarto derivado ciclo-decânico foi visualizada a partir da desidratação do monoálcool **6** utilizando-se cloreto de tionila, piridina e a amidina bicíclica DBU (1,8-diazabicyclo-5,4,0-undec-7-eno), conforme descrito por Grieco P.A. et al.,^[18] levando à cetona olefínica **9** com um rendimento de 26,0% (Figura 22).

As vantagens deste método, em relação à desidratação catalisada por ácido por exemplo, é que neste caso, as condições são brandas (0°C) e o tempo reacional é bastante curto (15 min.).

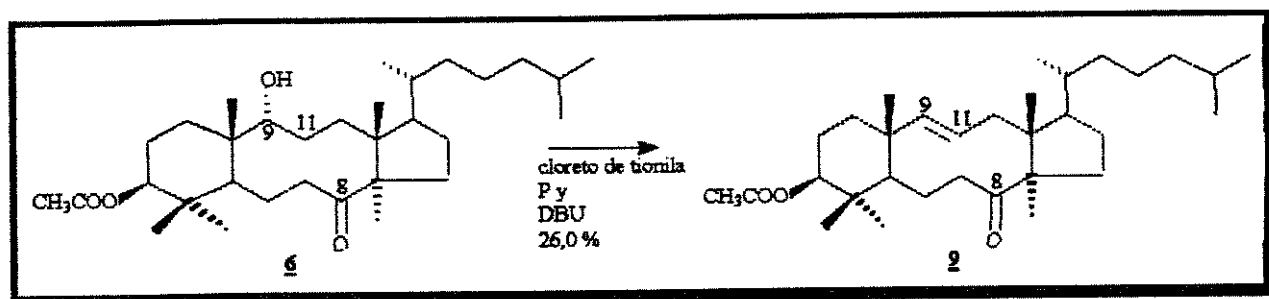


Figura 22:- Reação de desidratação do monoálcool **6**.

O desaparecimento no espectro de RMN¹H do sinal a 3,15 ppm (relativo ao próton carbinólico H9 do monoálcool **6**) e o aparecimento dos sinais a 5,23 e a 5,28 ppm relativos aos prótons olefínicos H11 e H9 respectivamente, confirmam a formação da cetona olefínica **9** (Figura 23).

A cetona olefínica **9** foi caracterizada através de seus espectros de RMN¹H e ¹³C, DEPT, HETCOR, COLOC e COSY e também dos valores de p.f. e $[\alpha]_D$, comparando-se estes valores com aqueles descritos na literatura. [9]

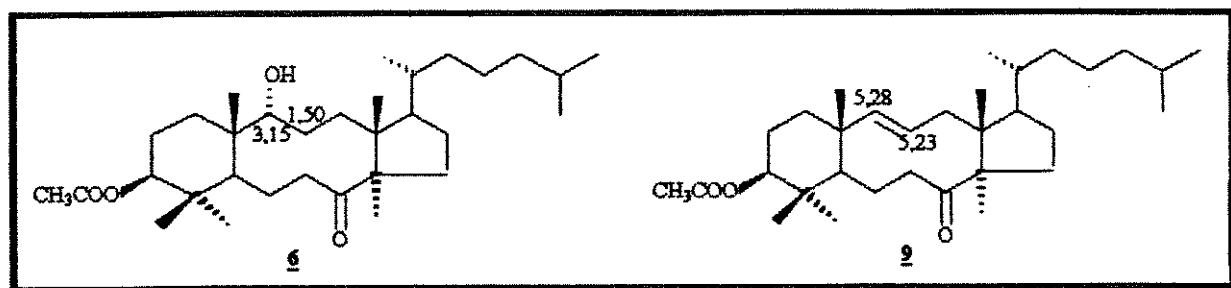


Figura 23:- Deslocamentos químicos de RMN¹H do monoálcool 6 e da cetona olefínica 9.

Com a finalização da rota sintética mostrada no esquema 1, obtivemos 4 derivados ciclo-decânicos (produtos 4, 6, 8 e 9) e 1 derivado contendo anéis fundidos de 5 e 7 membros (produto 7). O estudo espectroscópico completo destes derivados é apresentado no capítulo a seguir.

3. Discussão - Estudo Espectroscópico

3.1. Diketona 4

3.2. Monoálcool 6

3.3. Diol 8

3.4. Cetona olefínica 9

3.5. Álcool 7

3.6. Cetona $\alpha\beta$ insaturada 10

3. DISCUSSÃO - ESTUDO ESPECTROSCÓPICO DE DERIVADOS 8,9-SECO E 8,9-SECO-7,9-CICLO-LANOSTANOS

3.1. Estudo Espectroscópico da dicetona 4.

O primeiro derivado da série dos 8,9-seco-lanostanos estudado espectroscopicamente foi a **dicetona 4**. Este derivado já havia sido estudado anteriormente, [9] no entanto, sua atribuição de prótons e carbonos necessitava ser revista. Sua estrutura no estado sólido é mostrada na figura 24, [9, 19] sendo que a conformação do anel de 10 membros é cadeira-cadeira e as carbonilas C8 e C9 encontram-se em posição anti uma em relação à outra. (C8 - β e C9 - α).

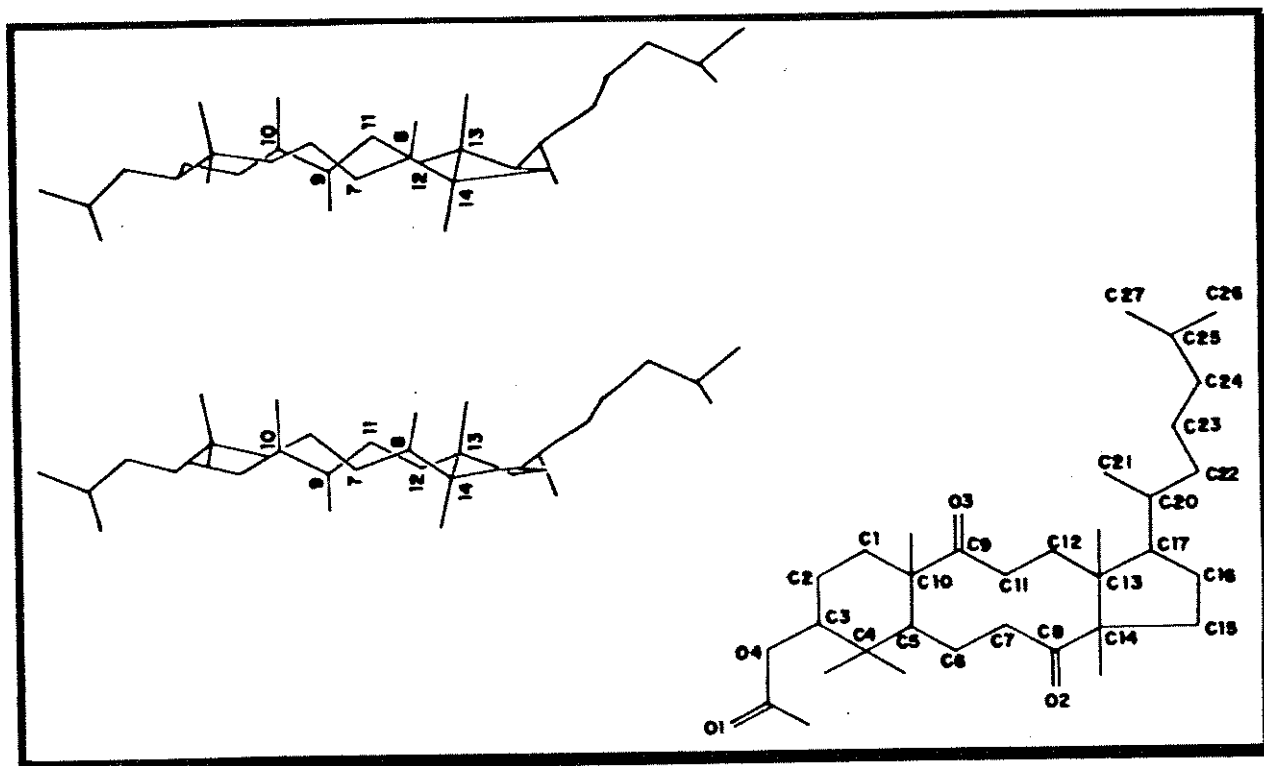


Figura 24:- Conformação no estado sólido da dicetona 4. [9]

— A atribuição de todos os sinais de ^{13}C dos derivados 8,9-seco-lanostanos estudados neste capítulo, estão agrupados em tabela (p. 151) e em figuras no final desta tese.

As atribuições dos sinais de RMN¹H e de RMN¹³C dos derivados 8,9-seco-lanostanos estudados, foram feitas com base na análise de seus espectros uni e bidimensionais.

Para o estudo espectroscópico da dicetona 4, utilizamos como modelos, derivados do lanosterol 1, conforme mostrado na figura 25. [21, 22]

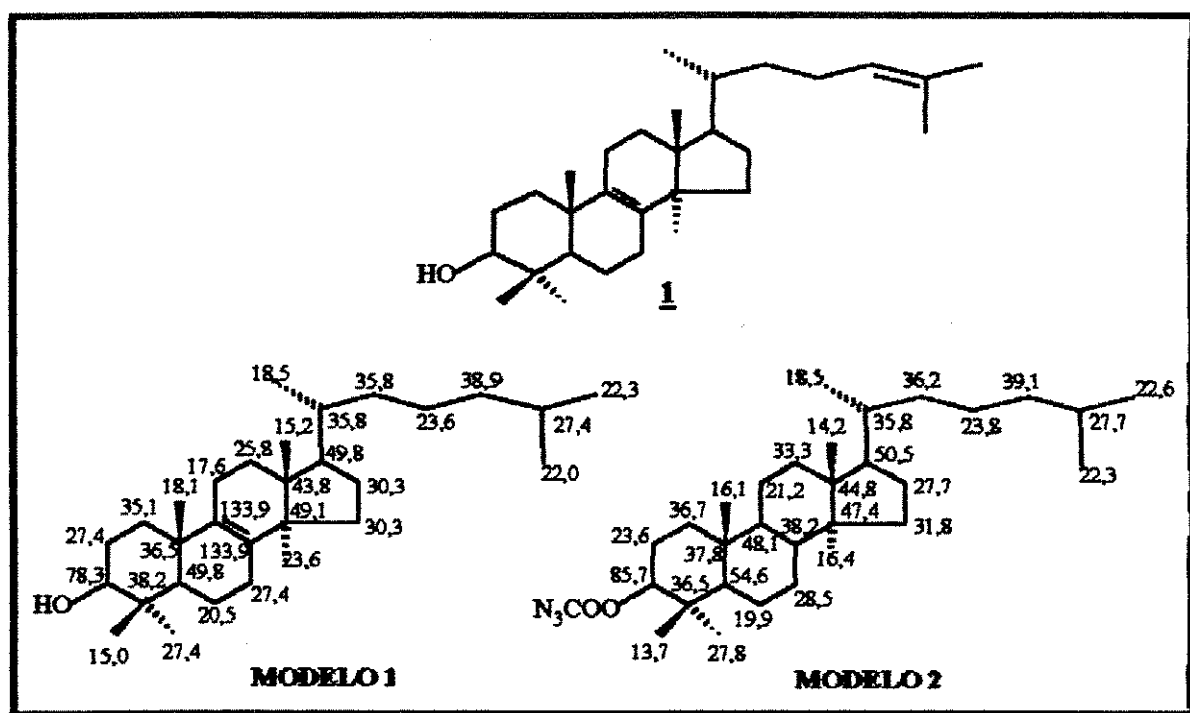


Figura 25:- Deslocamentos químicos de ¹³C de derivados do lanosterol 1. [21, 22]

A atribuição completa de prótons e carbonos da dicetona 4 é mostrada a seguir e os pontos mais relevantes desta, serão discutidos em seguida (Figura 26).

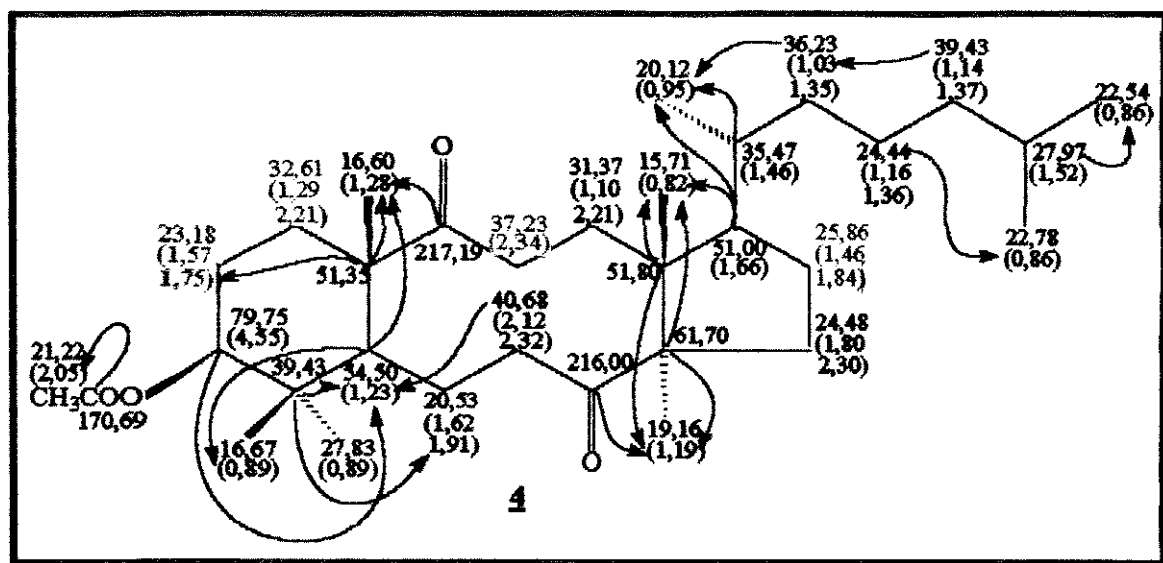


Figura 26:- Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H (entre parênteses) da dicetona 4, confirmados pela análise dos espectros em 1D e 2D (HETCOR, COSY e COLOC - sendo que as correlações heteronucleares a longa distância estão indicadas por setas).

Como pode ser visto nas figuras 25 e 26, os deslocamentos dos carbonos da cadeia lateral (C20 a C27) da dicetona 4 não têm diferenças significativas quando comparados àqueles das cadeias laterais dos modelos 1 e 2. Isso era esperado pelo fato da cadeia lateral estar distante dos carbonos C8 e C9, cuja ligação foi clivada (no acetato hidrogenado 3), para a obtenção da dicetona 4 (capítulo 2 - item 2.3.).

Entre os sinais referentes à carbonos metilênicos, 4 deles têm valores de deslocamentos bastante próximos: 23,18, 24,44 e 24,48 e 25,86 ppm, que foram atribuídos aos carbonos C2, C23, C15 e C16 respectivamente.

Os sinais a 24,48 e a 25,86 ppm têm correlações heteronucleares a uma ligação com prótons bastante desprotegidos. Esta desproteção é esperada principalmente para os prótons H15 - β e H16 - β , que estão próximos do cone de desproteção anisotrópica da carbonila C8.

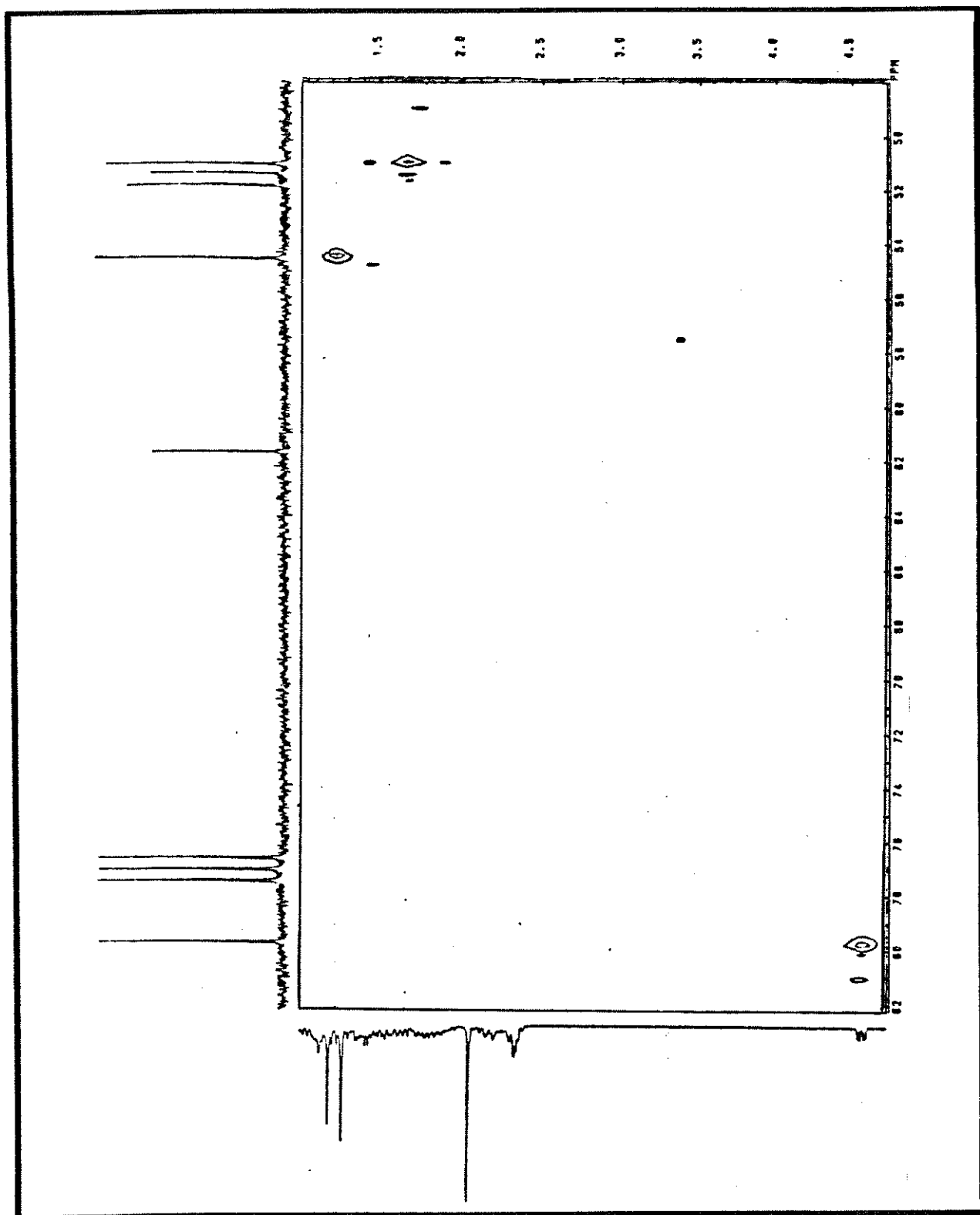
O sinal a 23,18 ppm foi atribuído ao carbono C2 pela observação das correlações homonucleares existentes entre um dos prótons ligados a este carbono (1,57 ppm) e os sinais a 4,55 ppm (H3) e a 1,29 ppm (H1).

Inicialmente, os sinais referentes a carbonos carbonílicos a 216,00 e a 217,19 ppm, foram atribuídos aos carbonos C8 e C9 respectivamente. A confirmação dessa atribuição foi feita com base nas correlações heteronucleares a longa distância destes sinais. O sinal a 216,00 ppm (C8) tem correlação com os prótons metílicos H28 a 1,19 ppm e o sinal a 217,19 ppm (C9) tem correlação com os prótons metílicos H19 a 1,28 ppm.

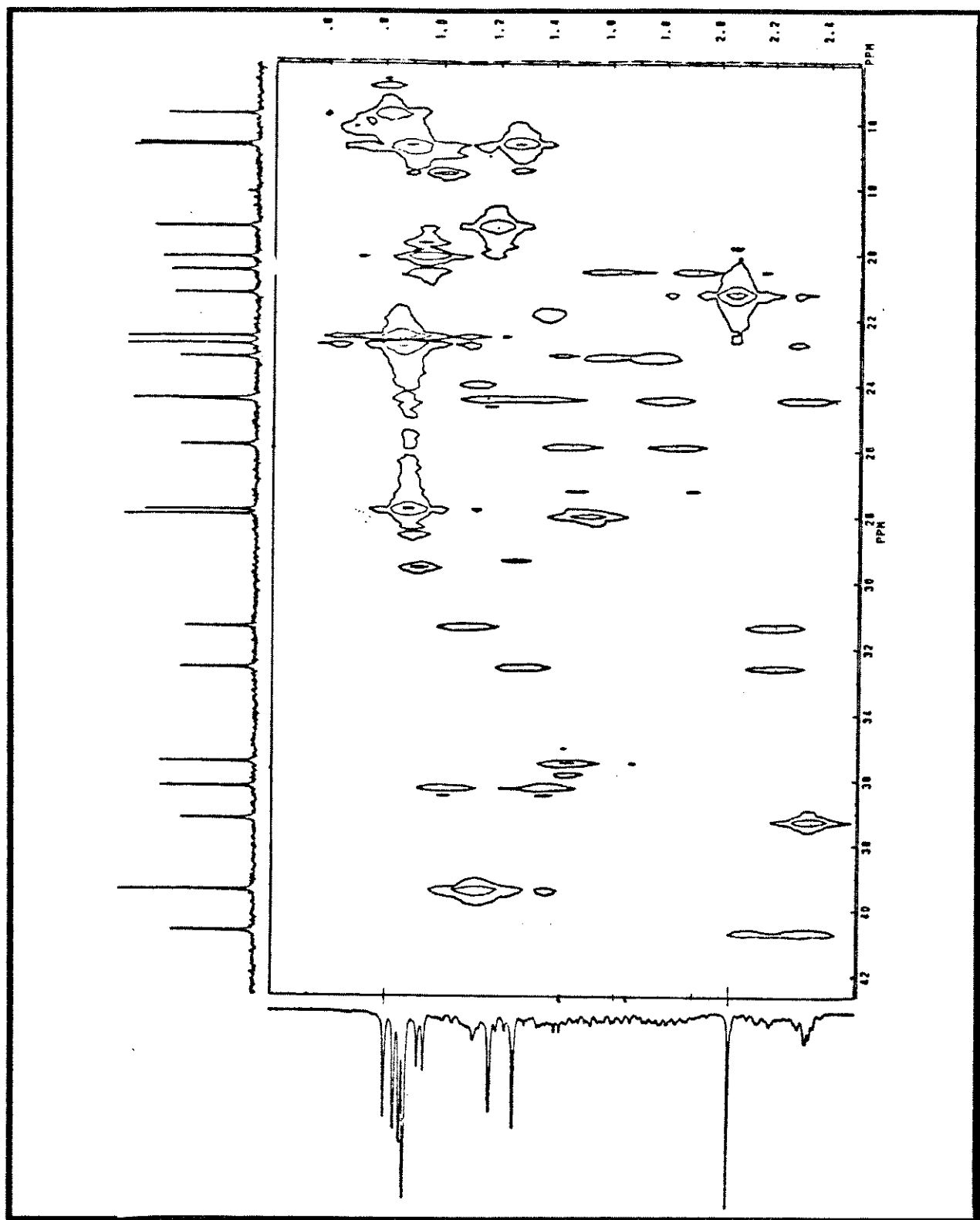
Outras correlações heteronucleares a longa distância que confirmam indiretamente a atribuição dos carbonos carbonílicos são: as dos sinais a 51,80 (C13) e a 61,70 ppm (C14) com os prótons metílicos H28 a 1,19 ppm e as dos sinais a 51,35 (C10) e a 54,50 ppm (C5) com os prótons metílicos H19 a 1,28 ppm.

Os carbonos C6 e C7, próximos à carbonila C8 e os carbonos C11 e C12, próximos à carbonila C9 têm seus prótons desprotegidos por estarem próximos às carbonila e/ou também por se encontrarem próximos ao cone de desproteção anisotrópica das carbonilas.

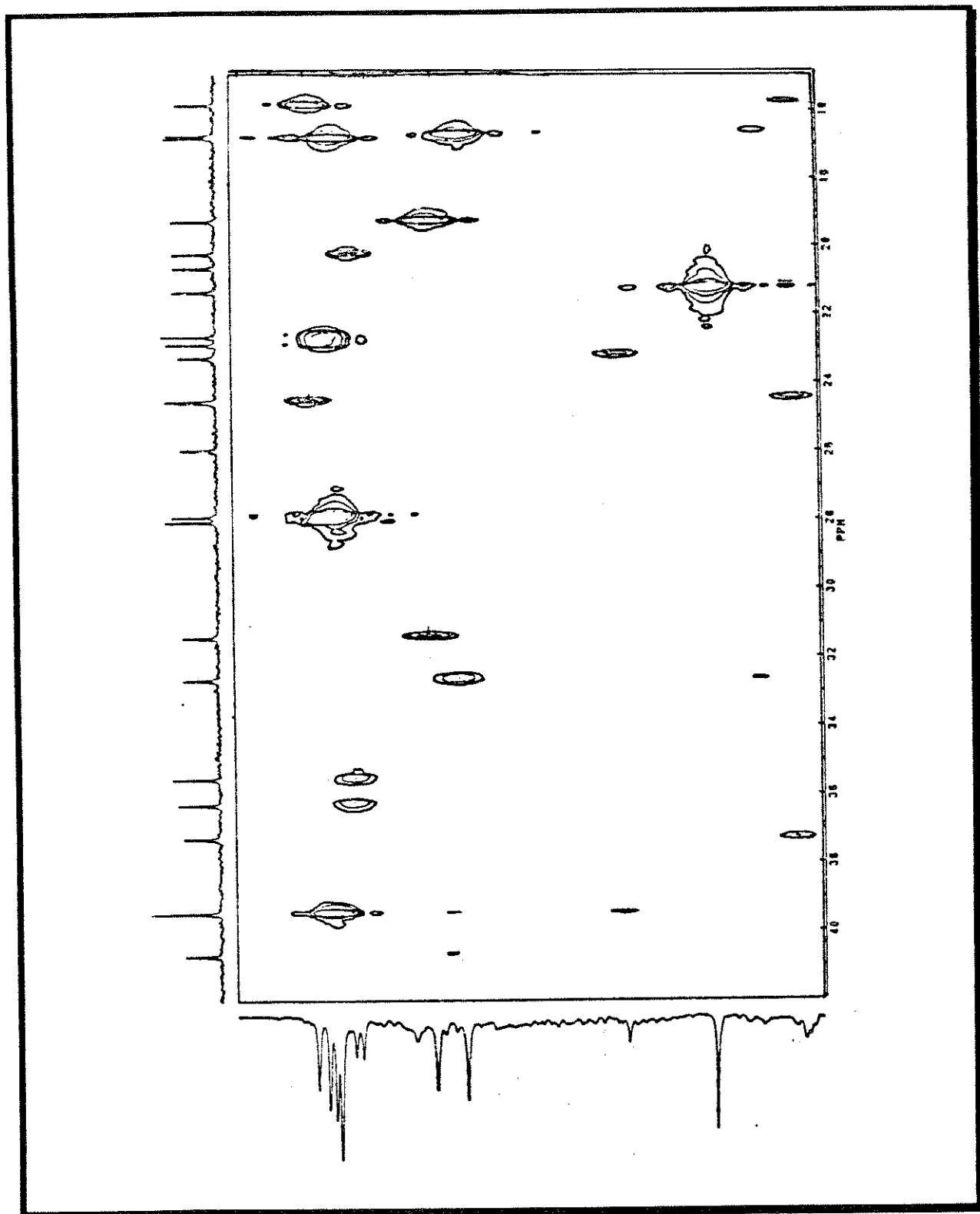
A seguir são apresentados os espectros dos tipos HETCOR, COLOC e COSY da dicetona 4.



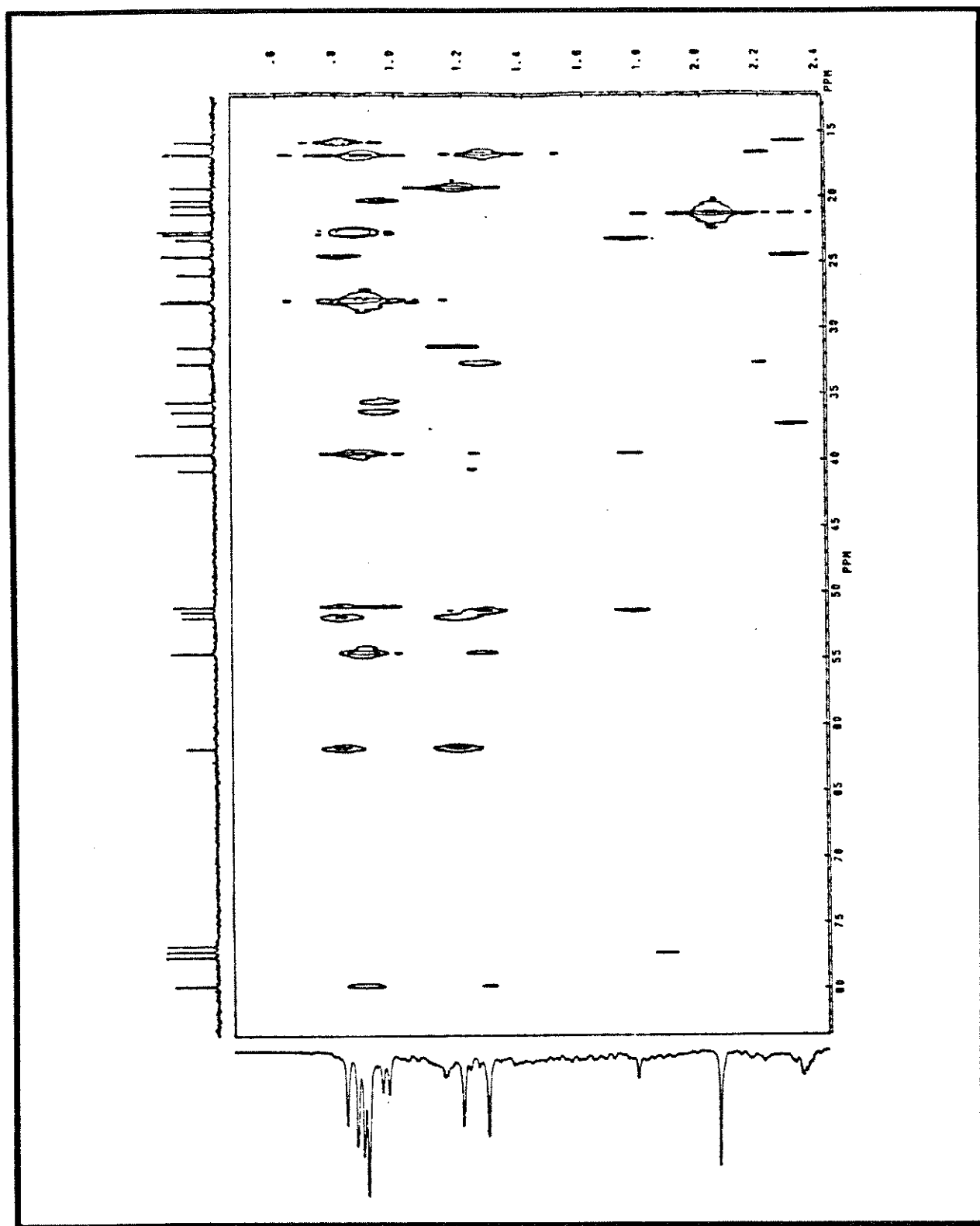
Espectro 1:- Espectro do tipo HETCOR da dicetona 4 (CDCl₃ - t. amb.).



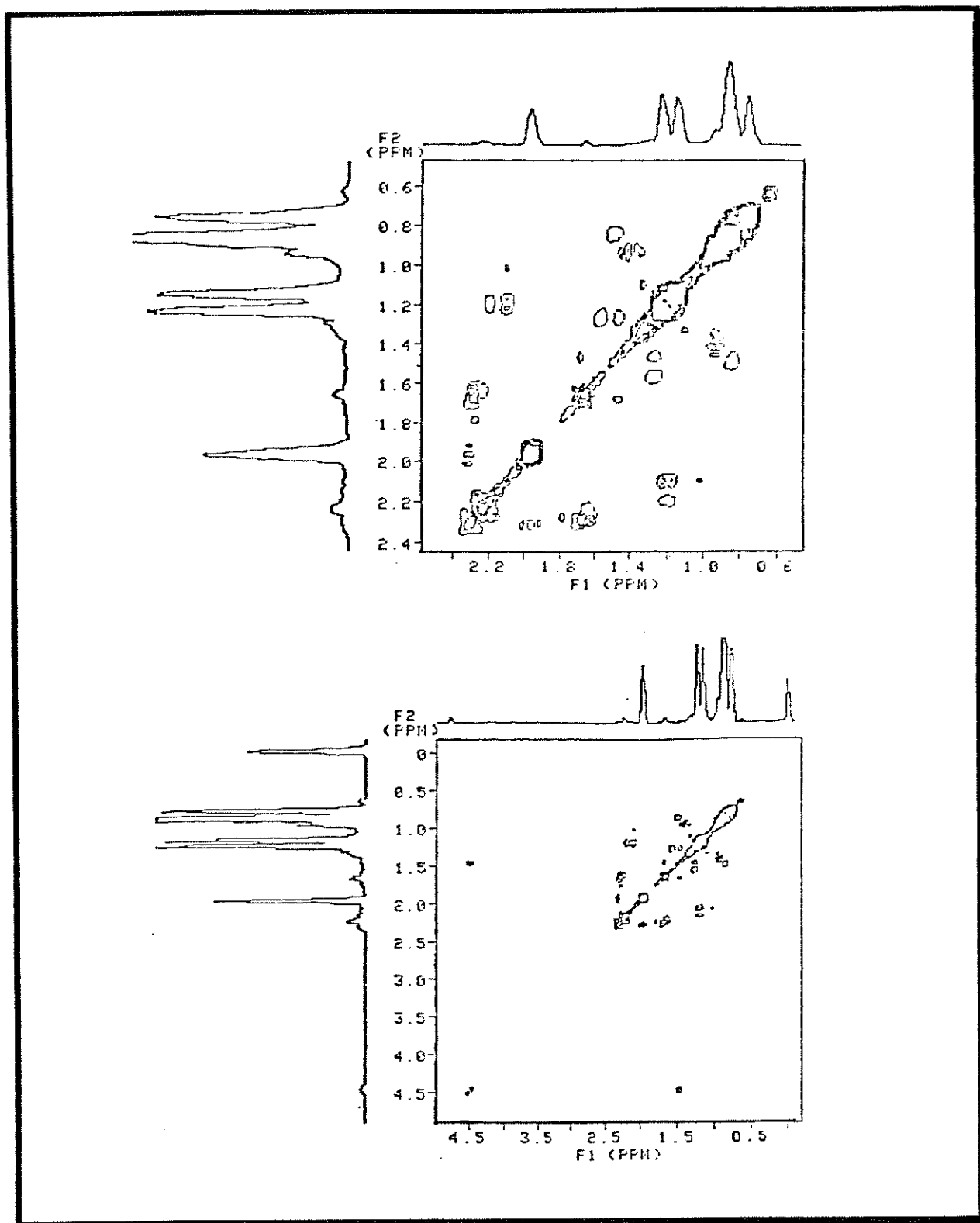
Espectro 1:- Espectro do tipo HETCOR da dicetona 4 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 2:- Espectro do tipo COLOC da dicetona 4 (CDCl₃ - t. amb.).



Espectro 2:- Espectro do tipo COLOC da dicetona 4 (CDCl_3 - t. amb.).

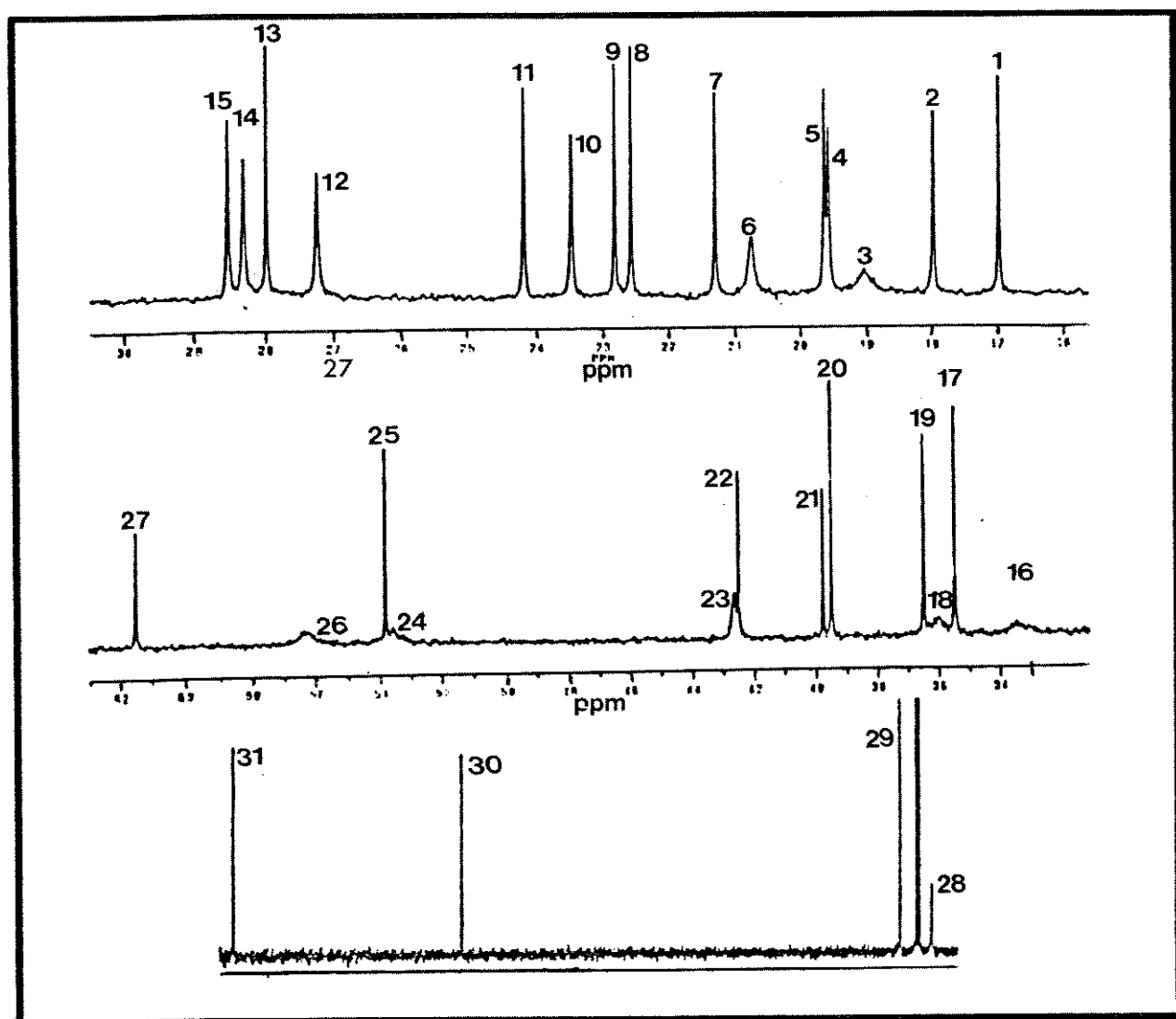


Espectro 3:- Espectro do tipo COSY da dicetona 4 (CDCl_3 - t. amb.)

3.2. Estudo Espectroscópico do monoálcool 6.

Com a atribuição da dicetona 4 finalizada, passamos ao estudo espectroscópico do segundo derivado da série dos 8,9-seco-lanostanos, o monoálcool 6.

A análise preliminar do espectro de RMN¹³C de 6 à temperatura ambiente, mostrou 7 sinais largos e de intensidades baixas quando comparados aos 24 sinais restantes, totalizando 31 sinais, enquanto o monoálcool 6 tem 32 carbonos em sua estrutura (Espectro 04).



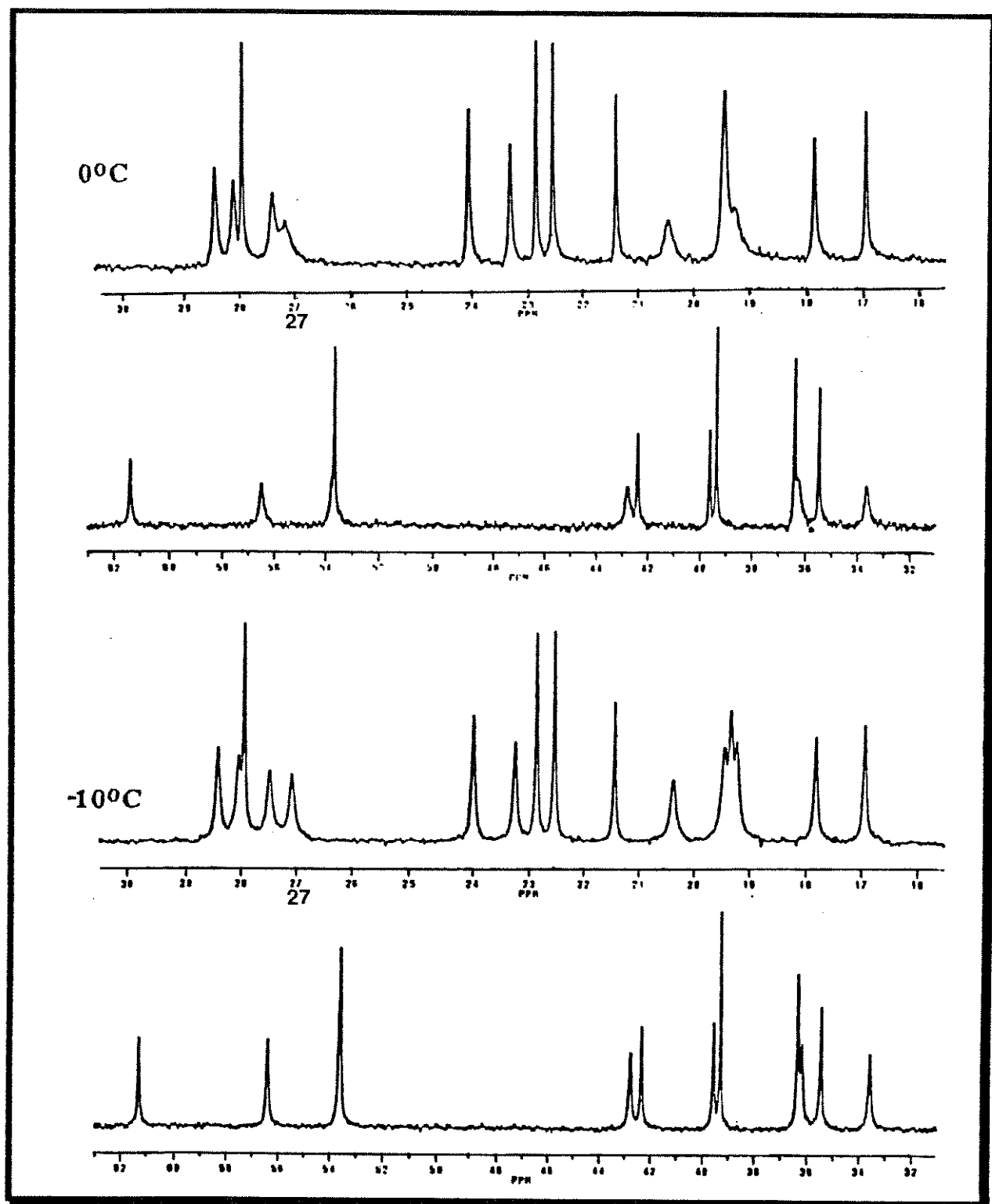
Espectro 4 :- Espectro de RMN¹³C do monoálcool 6 (CDCl₃ - t. amb.).

O perfil do espectro de RMN¹³C de 6 nos fez suspeitar de que tivéssemos dois ou mais confôrmeros em troca conformacional. A observação dos 7 sinais largos e de intensidades baixas nos levou a pensar que a temperatura ambiente correspondesse à temperatura de coalescência dos sinais dos confôrmeros em equilíbrio.

É conhecido da literatura que os espectros de RMN de sistemas em troca conformacional são dependentes das temperaturas em que são obtidos. [4,5,7]

Para nos certificarmos de que nosso sistema realmente estava em troca conformacional, foram feitos espectros de RMN¹³C à temperaturas baixas (0, -10, -20 e -30°C). Com isso, esperávamos visualizar o afinamento dos 7 sinais largos observados no espectro de RMN¹³C à temperatura ambiente e também os sinais referentes aos deslocamentos químicos de outro(s) confôrmero(s).

A medida que a temperatura foi sendo diminuída, observamos um afinamento dos 7 sinais que antes eram largos, sendo que, no espectro de RMN¹³C a 0°C foi possível notar o desdobramento do sinal a 27,22 ppm em dois sinais com deslocamentos químicos iguais a 27,08 e 27,50 ppm, totalizando assim os 32 sinais esperados. Os espectros de RMN¹³C à temperaturas baixas são mostrados a seguir (Espectros 05).



Espectros 5:- Espectros de RMN^{13}C do monoálcool **6** à temperaturas baixas (0 e -10°C).

Entretanto, nestes espectros à temperaturas baixas não foram observados sinais que pudessem ser atribuídos aos carbonos de um outro conformêro como era esperado.

O não desdobramento dos sinais em pares (no caso de dois conformêros em equilíbrio, por exemplo) poderia ser justificado caso houvesse uma grande diferença de população entre os conformêros em equilíbrio.

A fim de confirmarmos a hipótese acima, realizamos cálculos de mecânica molecular do tipo MM2 a fim de determinarmos o número possível de conformêros e a diferença de população entre estes conformêros. [23]

A conformação do monoálcool 6, considerada para o início dos cálculos, tem a carbonila (C8 - β) e a hidroxila (C9 - α) em posição anti uma em relação à outra, com ângulo diédrico entre o OH e os carbonos C9, C10 e C19 igual a $177,23^\circ$, conforme mostrado na figura 27. Esta conformação é semelhante à conformação da dicetona 4 determinada por raio X (mostrada anteriormente na figura 24). [9,19]

Além disso, substituímos a cadeia lateral (C_8H_{17}), ligada ao anel de 5 membros, pelo grupamento isopropila a fim de facilitar os cálculos.

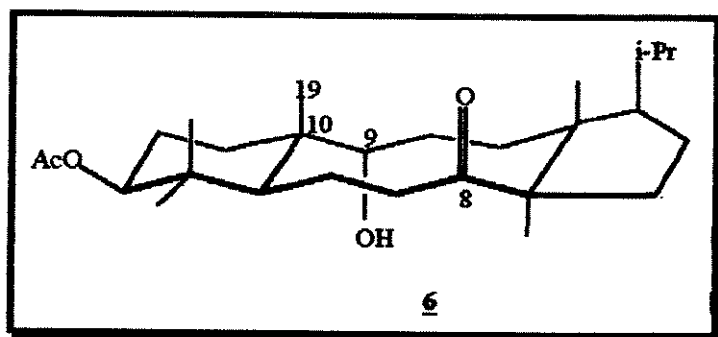


Figura 27:- Conformação do monoálcool 6 considerada para os cálculos do tipo MM2.

O ângulo diédrico entre o OH e os carbonos C9, C10 e C19 foi sendo variado gradualmente e obtivemos assim, um perfil de energia para o monoálcool 6 com dois mínimos locais de energia.

Para esclarecer melhor o que entendemos por mínimos locais, daremos um exemplo explicativo.

Caso fosse fornecido ao computador um valor de ângulo diédrico igual a x , os cálculos forneceriam o ponto y como sendo a situação de menor energia; isto é, a barreira de potencial não seria ultrapassada para se chegar à situação w com menor energia, quando comparada à do ponto y , conforme mostrado na figura 28.

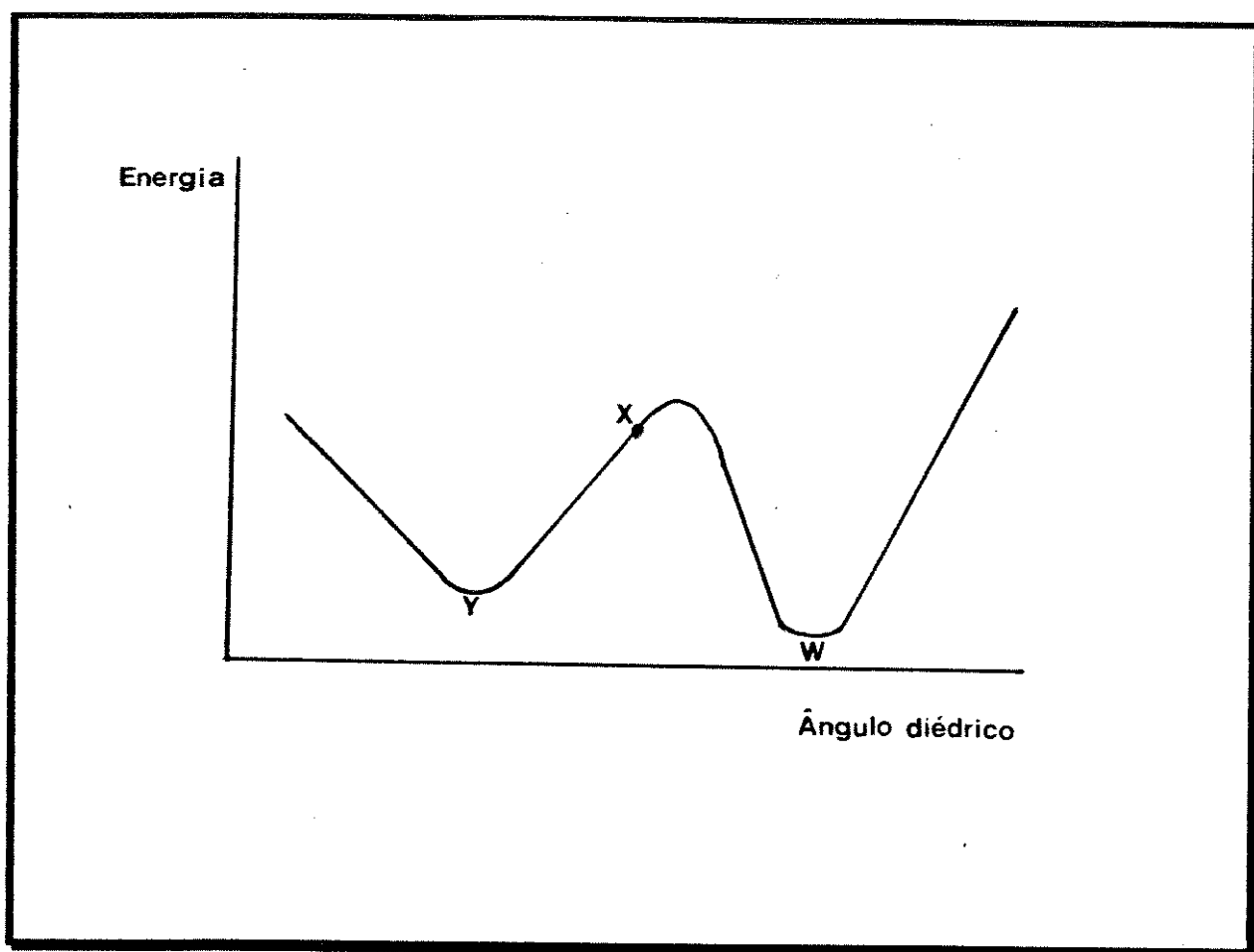


Figura 28:- Perfil de energia hipotético para exemplificar os cálculos do tipo MM2.

Assim sendo, o programa foi alimentado com vários valores de ângulos diédricos a fim de obtermos um perfil de energia para o monoálcool 6.

A partir dos resultados obtidos, foram feitos novos cálculos variando-se o ângulo diédrico (entre o OH e os carbonos C9, C10 e C19) de incrementos constantes e iguais a 10° a fim de construirmos de maneira mais refinada, o gráfico de *energia versus ângulo diédrico* (perfil de energia) para o monoálcool 6.

Obtivemos como resultado duas situações de energias mínimas locais, correspondentes aos confôrmeros 6a e 6b (energias de 348,36 e de 341,67 KJ/mol respectivamente), que correspondem às duas conformações preferenciais do monoálcool 6, conforme mostrado na figura 29.

Os valores das barreiras entre os confôrmeros 6a e 6b são iguais a 48,72 e a 55,41 KJ/mol e portanto, facilmente transponíveis à temperatura ambiente.

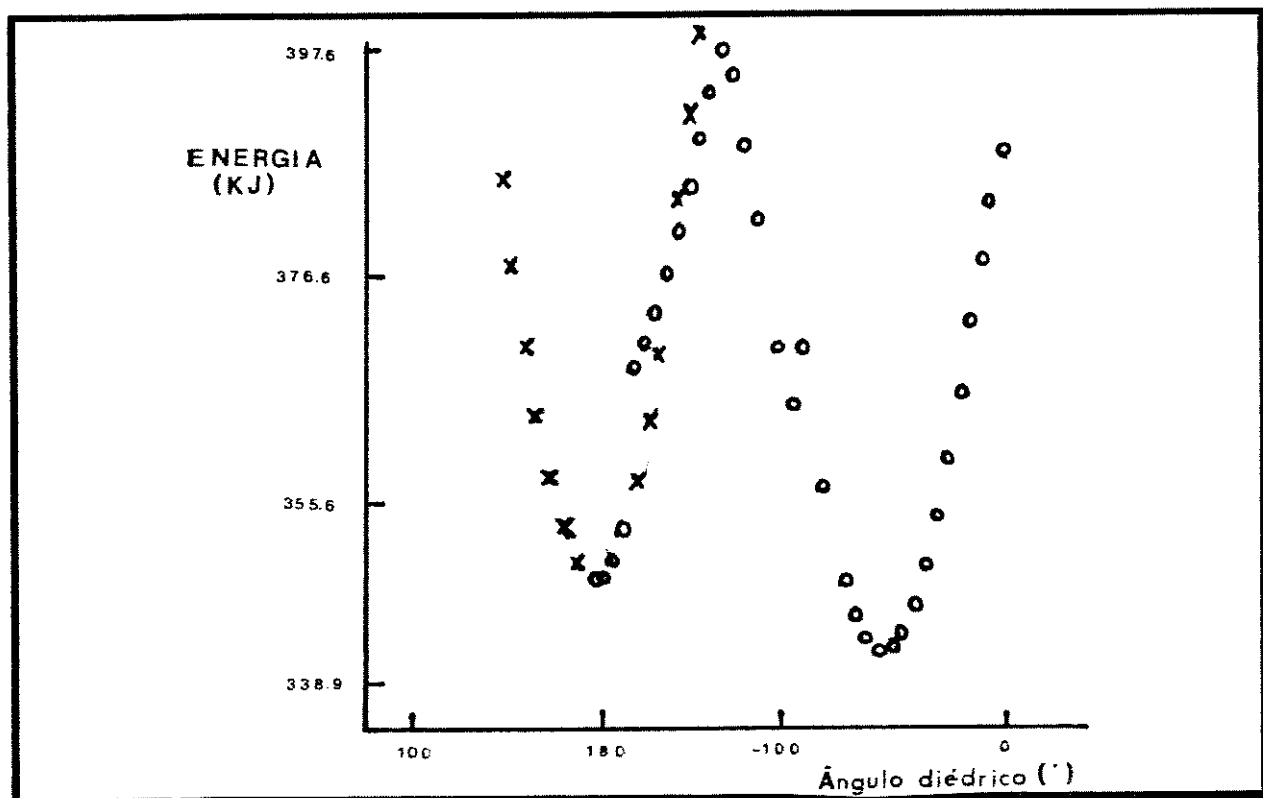


Figura 29 :- Gráfico de energia versus ângulo diédrico feito a partir dos resultados obtidos nos cálculos do tipo MM2 para o monoálcool 6.

O confômero 6a tem ângulo diédrico (OH, C9, C10 e C19) igual a $177,23^\circ$ (igual à conformação considerada no início dos cálculos), enquanto o confômero 6b tem este ângulo igual a $-53,62^\circ$.

O gráfico da figura 29 fornece o valor da diferença de energia (ΔE) entre os confômeros 6a e 6b, possibilitando calcular a razão entre suas populações a partir da relação de Boltzmann ($N_1/N_2=e^{-\Delta E/RT}$).

À -10°C (temperatura em que são observados os 32 sinais no espectro de RMN¹³C de 6), a razão entre as populações dos confômeros é de aproximadamente 1:21.

A grande diferença de população entre os confômeros 6a e 6b pode justificar estarmos observando nos espectros de RMN¹³C à temperaturas baixas, somente os sinais referentes ao confômero 6b, que tem maior população.

Para confirmarmos esta hipótese, foi feita uma simulação utilizando-se o programa DNMR.3 e a relação entre as populações dos confômeros 6a e 6b (1:21). [24]

Observamos no espectro simulado que, quando a velocidade de equilíbrio entre os 2 confômeros é zero ($k=0$), existe uma grande diferença entre as intensidades de seus sinais como de fato era esperado.

Em uma situação onde a velocidade é lenta para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear ($k=1,0$), observamos um alargamento do sinal referente ao confômero de menor população e um alargamento pouco significativo do outro sinal.

Finalmente, quando a velocidade de equilíbrio entre os confômeros é rápida para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear ($k=10.000$), observamos um único sinal referente aos 2 confômeros.

Portanto, o resultado desta simulação justifica não estarmos visualizando sinais relativos à 6a nos espectros de RMN¹³C do monoálcool 6 (Figura 30).

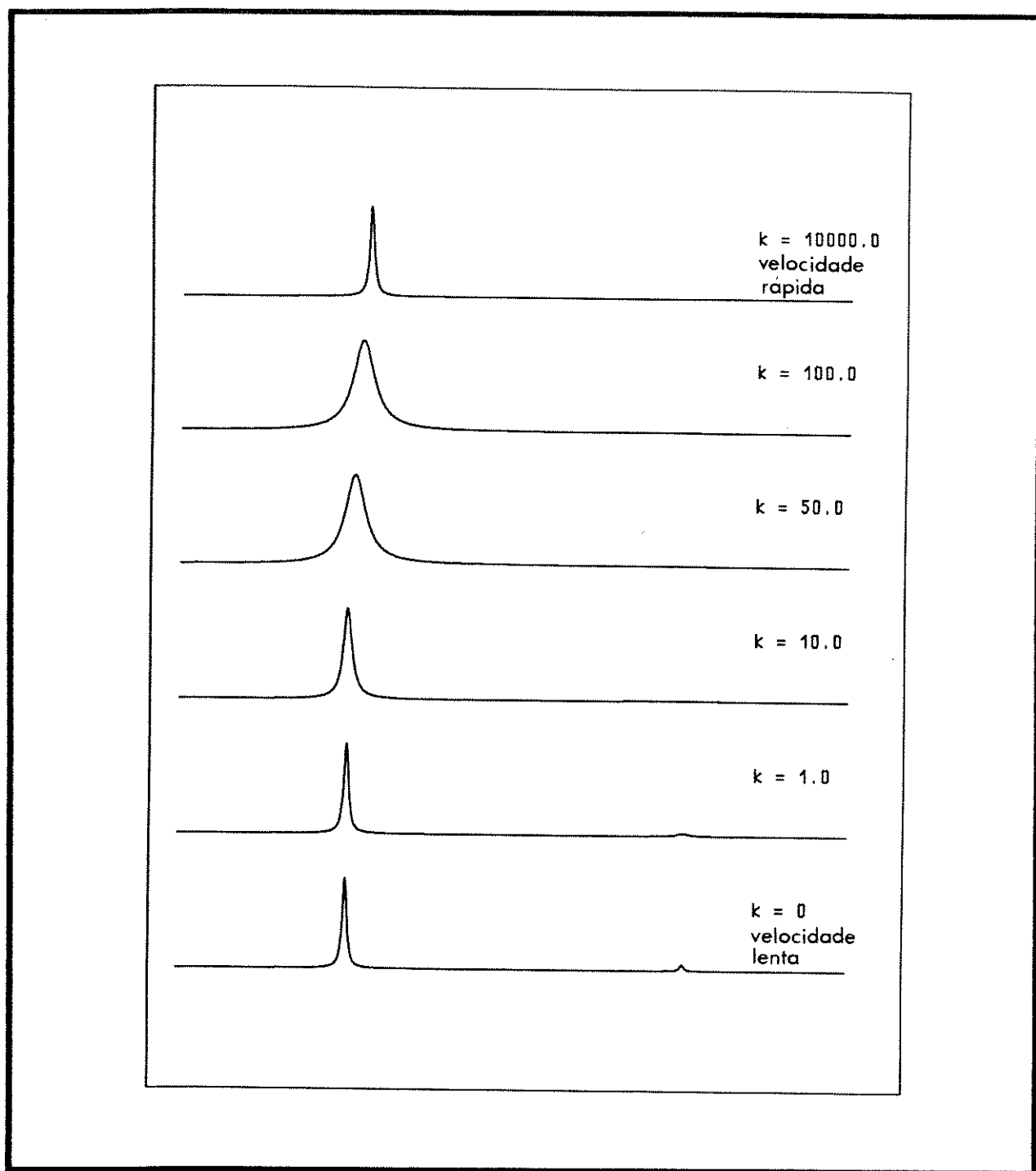


Figura 30:- Espectros simulados a partir do programa DNMR.3, para uma situação onde a diferença de população entre os 2 confôrmeros é de 1:21 e a velocidade de interconversão entre eles passa de lenta à rápida, para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear.^[24]

Com base nos resultados dos cálculos de mecânica molecular do tipo MM2 e nos experimentos de RMN¹³C à temperaturas variadas, iniciamos a atribuição dos sinais de ¹H e ¹³C do monoálcool 6, considerando para isto, sua estrutura igual à do conformero preferencial 6b (figura 29).

Utilizamos como modelo para o estudo espectroscópico do monoálcool 6, a atribuição de prótons e carbonos proposta para a dicetona 4 (figura 26).

A atribuição completa do monoálcool 6 é mostrada na figura 31 e os pontos mais relevantes desta atribuição serão discutidos em seguida.

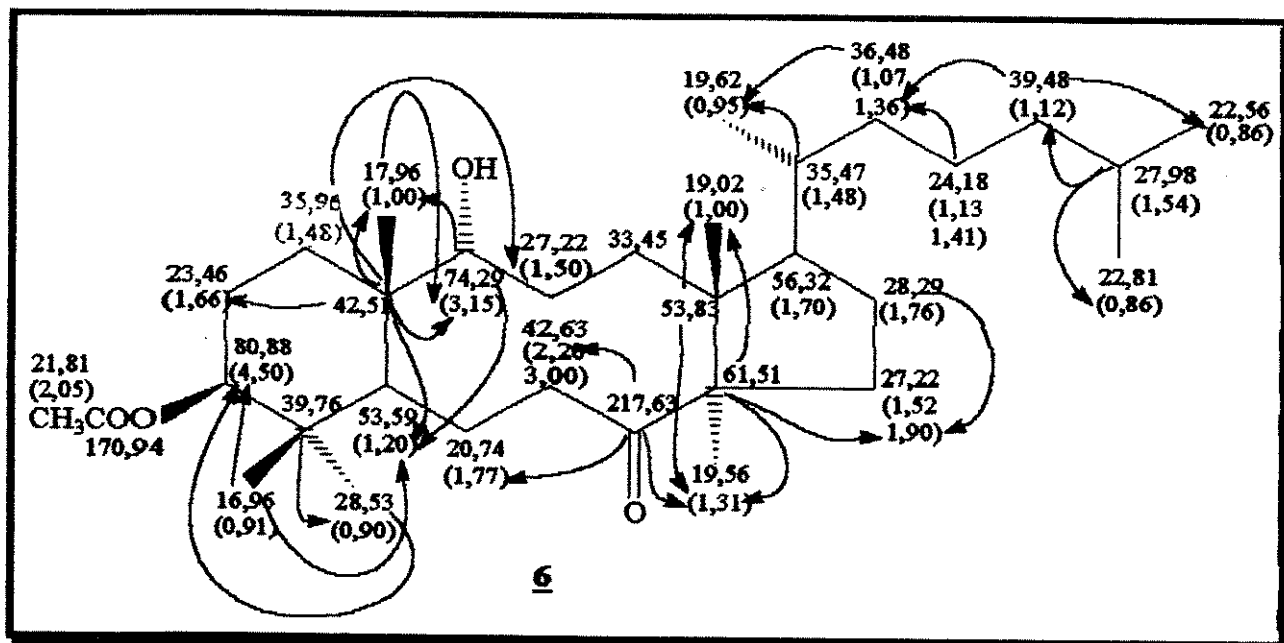


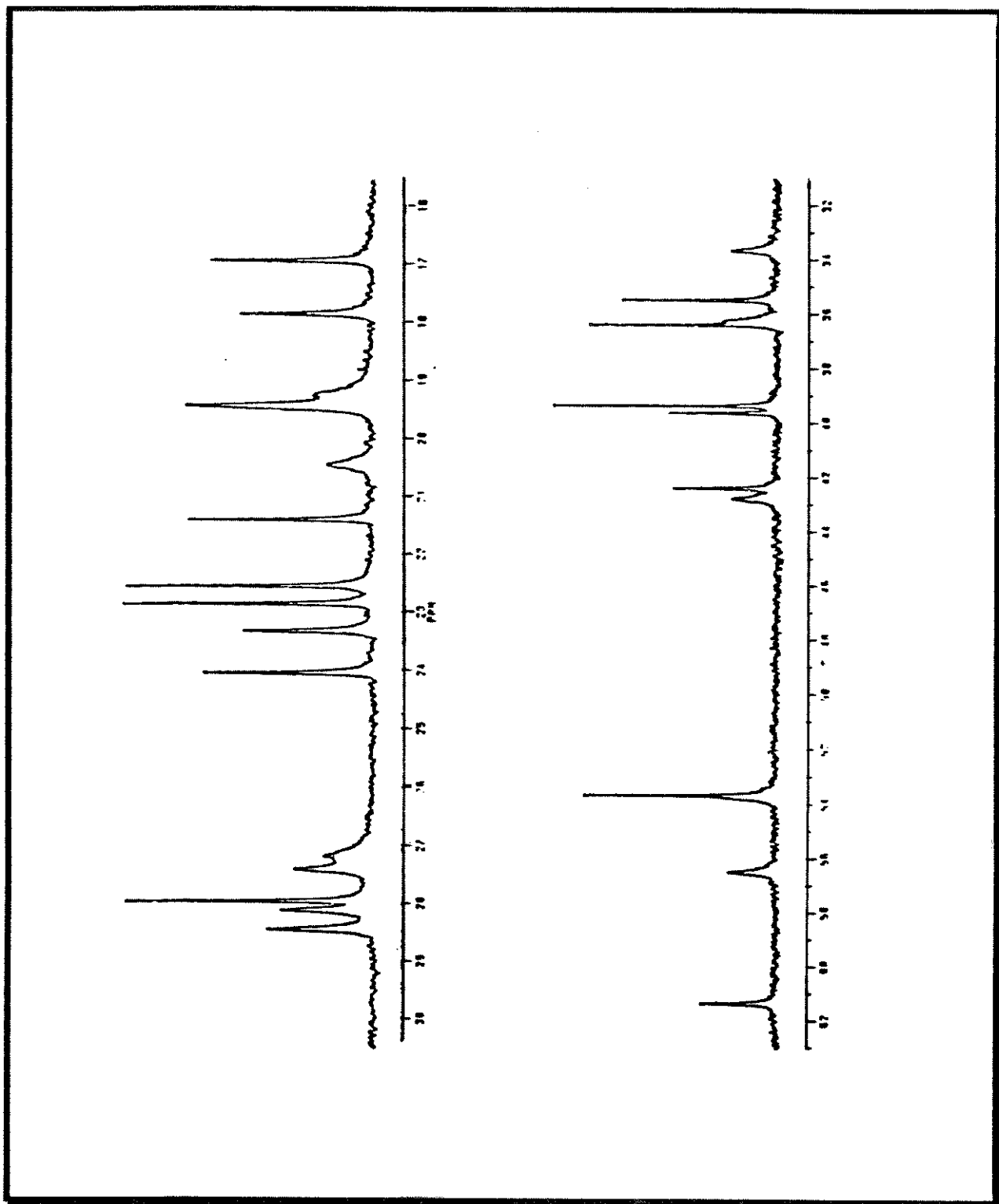
Figura 31:- Deslocamentos químicos de ¹³C e ¹H (entre parênteses) do monoálcool 6, confirmados pela análise dos espectros em 1D e 2D (HETCOR, COSY, espectros provenientes da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE, COSY com fase sensível e COLOC - sendo que as correlações heteronucleares a longa distância estão indicadas por setas).

Ao compararmos os deslocamentos de prótons e carbonos da cadeia lateral (C20 a C27) dos produtos 4 e 6 notamos que, como era esperado, não existem diferenças significativas entre eles, já que estes carbonos se encontram distantes do carbono C9 (que na dicetona 4 tem hibridização sp^2 e no monoálcool 6 tem hibridização sp^3).

Como já foi dito no capítulo 2, tanto o espectro no infra-vermelho, como o espectro de RMN¹³C do monoálcool 6, são coerentes com a redução de apenas uma das duas carbonilas da dicetona 4.

A atribuição dos carbonos carbinólico e carbonílico foi feita com o auxílio das correlações homo e heteronucleares obtidas. O sinal a 217,63 ppm foi atribuído ao carbono C8 e tem correlações heteronucleares a longa distância com os prótons H6 a 1,77 ppm, com um dos prótons H7 a 2,20 ppm e também com os prótons metílicos H28 a 1,31 ppm.

O sinal a 74,29 ppm foi atribuído ao carbono C9 e tem correlações heteronucleares a longa distância com o próton H5 a 1,20 ppm e com os prótons metílicos H19 a 1,00 ppm. Por sua vez, tanto o sinal a 17,96 ppm (C19) como o sinal a 42,51 ppm (C10) têm correlações heteronucleares a longa distância com o próton carbinólico H9 a 3,15 ppm.



Espectro 6:- Espectro de RMN^{13}C do monoálcool 6 à 0°C .

Observando alguns modelos da literatura, notamos que os deslocamentos químicos dos carbonos vizinhos aos carbonos carbinólicos estão entre 32,0 e 36,0 ppm, [5] bastante diferentes do valor atribuído ao carbono C11 do monoálcool 6 (27,22 ppm).

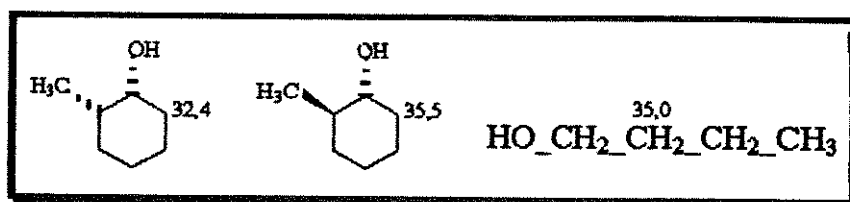


Figura 32 :- Deslocamentos químicos de carbonos vizinhos a carbonos carbinólicos de compostos modelos. [5]

Entretanto, observando modelos de cetonas e álcoois análogos, notamos que a diferença de deslocamentos destes carbonos é de aproximadamente 10 ppm, conforme mostrado na figura 33.

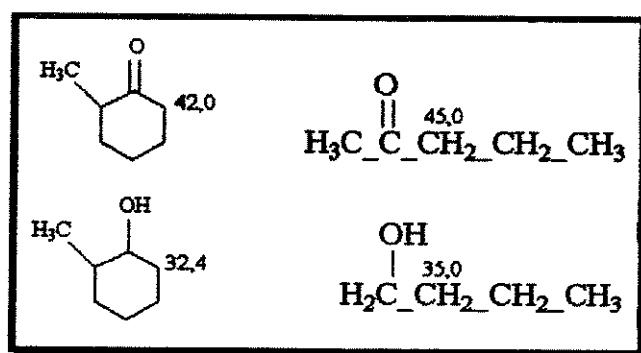


Figura 33:- Deslocamentos químicos de ^{13}C de cetonas e álcoois modelos. [5]

Comparando os deslocamentos químicos do carbono C11 da dicetona 4 e do monoálcool 6, notamos, que a diferença de seus deslocamentos é de aproximadamente 10 ppm, o que é coerente com a diferença de deslocamentos observada no caso de compostos análogos modelos (Figura 34).

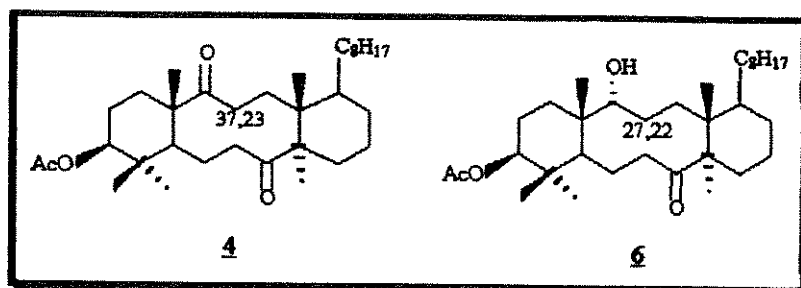


Figura 34 :- Deslocamentos químicos dos carbonos C11 da dicetona 4 e do monoálcool 6 .

Além disso, confirmamos esta atribuição através da correlação heteronuclear a longa distância entre o carbono C10 (a 42,51 ppm) e um dos prótons H11 a 1,50 ppm.

Como era esperado, os deslocamentos químicos dos carbonos C13 e C14 do monoálcool 6 são semelhantes aos deslocamentos químicos destes mesmos carbonos na dicetona 4 (Figura 35-a). Já no caso do carbono C10, ligado diretamente ao carbono C9, observamos uma diferença de 8,84 ppm entre os deslocamentos dos carbonos C10 dos produtos 4 e 6; diferença semelhante àquela observada para compostos modelos (Figura 35-b). [5]

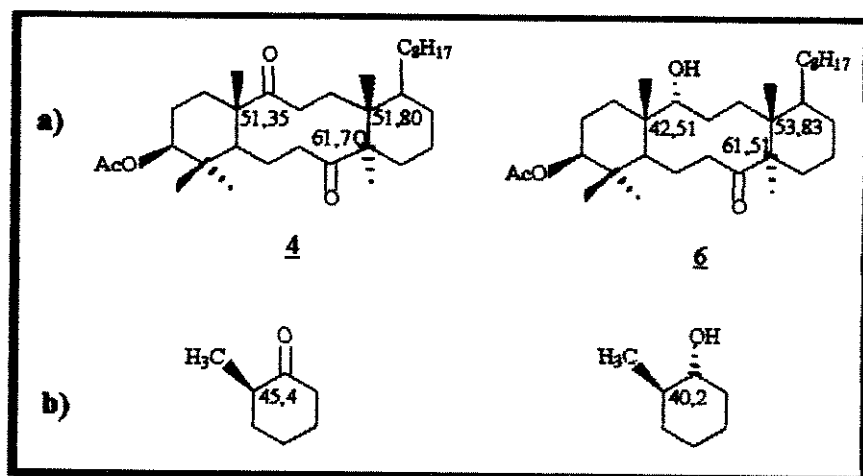


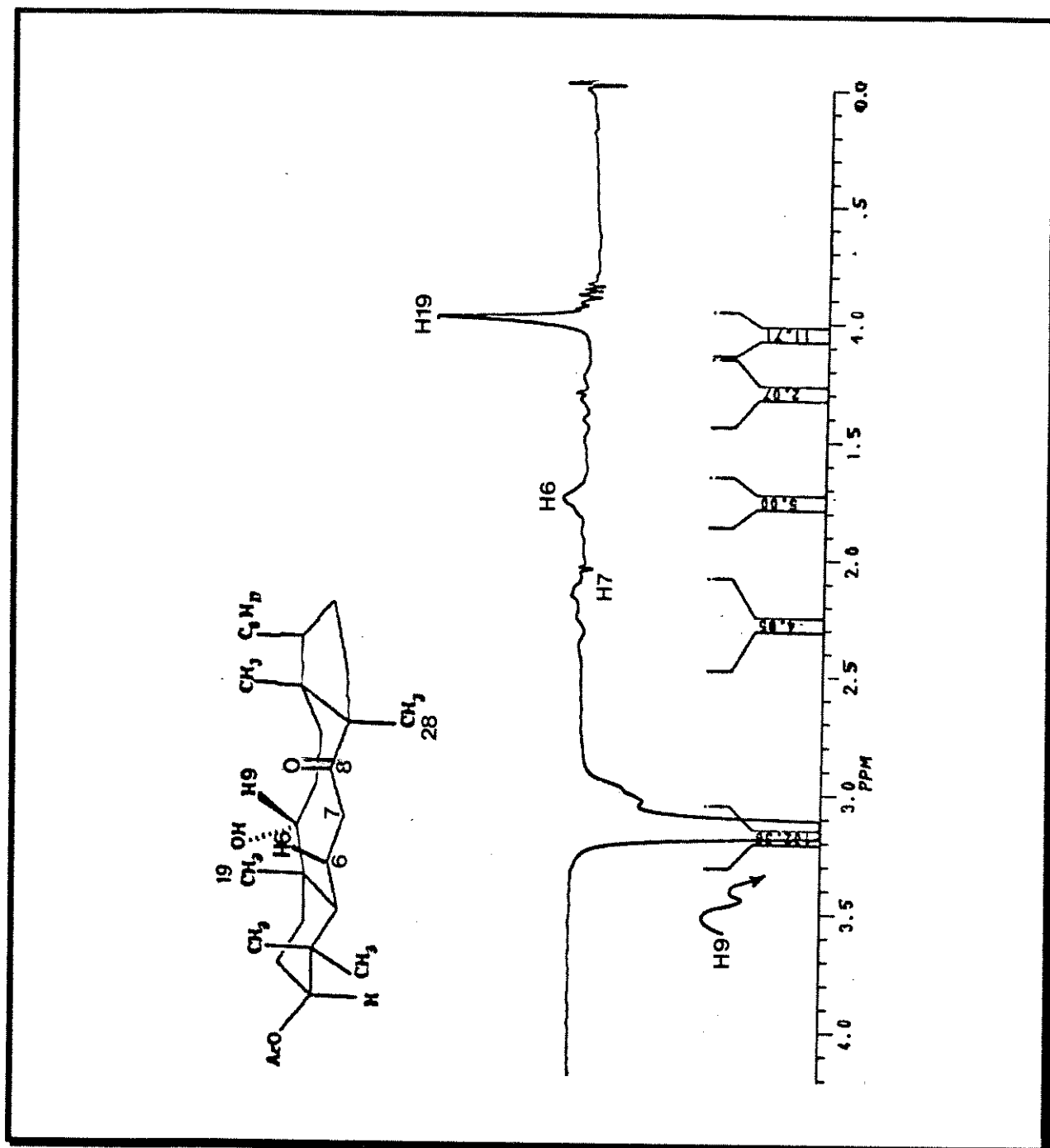
Figura 35:- a) Deslocamentos químicos dos carbonos C10, C13 e C14 da dicetona 4 e do monoálcool 6. b) Deslocamentos químicos de carbonos vizinhos a carbonos carbonílicos e carbinólicos de compostos modelos. [5]

Procuramos então nos certificar de que a conformação considerada para o estudo espectroscópico de 6 como sendo igual a 6b (confômero preferencial), estava correta. Para isto, contamos com a ajuda de duas técnicas de RMN muito importantes: o espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito nuclear Overhauser (NOE), e o espectro do tipo COSY com sensibilidade de fase (Phase Sensitive COSY).

Observamos no espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE (Espectro 7), o aumento dos sinais a 1,77 ppm (H6), a 2,20 ppm (H7) e a 1,00 ppm (H19) quando o próton carbinólico H9 (a 3,15 ppm) foi irradiado.

Estes sinais não teriam sofrido aumento caso a conformação do monoálcool 6 fosse igual a 6a, já que neste caso, o próton carbinólico H9 estaria muito distante dos prótons H6, H7 e H19.

Estes resultados confirmaram de forma inequívoca a conformação do monoálcool 6 como sendo igual à do confômero 6b (Figura 29).



Espectro 7:- Espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN^1H com e sem o efeito NOE do monoálcool 6.

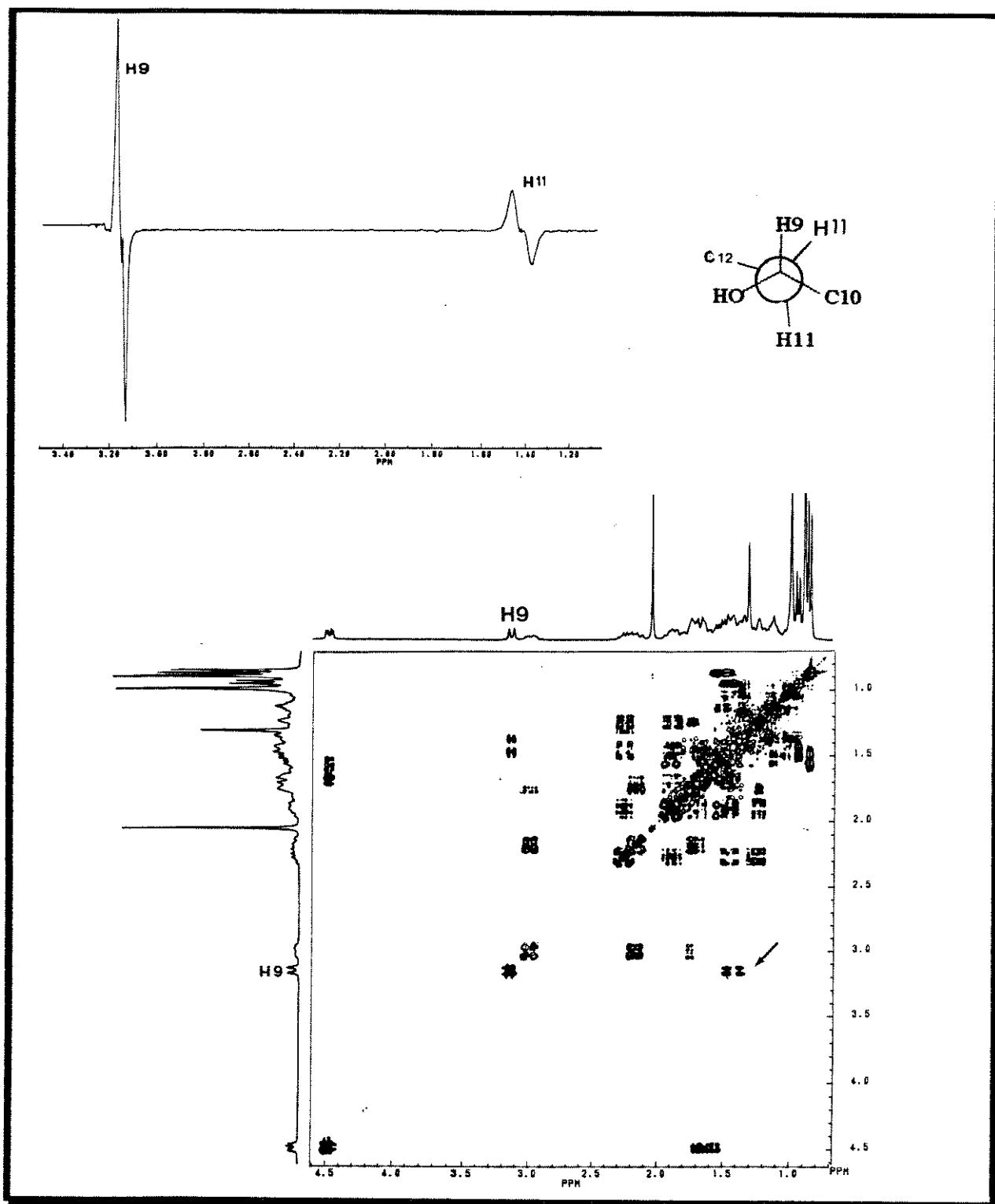
Em um espectro de RMN¹H de 1ª ordem (para o monoálcool 6), esperaríamos que o sinal referente ao próton H9 se apresentasse na forma de um duplo dubleto, já que este próton juntamente com os prótons H11 formam um sistema de 3 spins.

Observando-se o espectro de RMN¹H de 6 notamos que o sinal referente ao próton H9 se apresenta na forma de um dubleto. Este fato poderia ser justificado caso este espectro fosse de 2ª ordem, ou então, caso a constante de acoplamento entre o próton H9 e um dos prótons H11 fosse igual a zero.

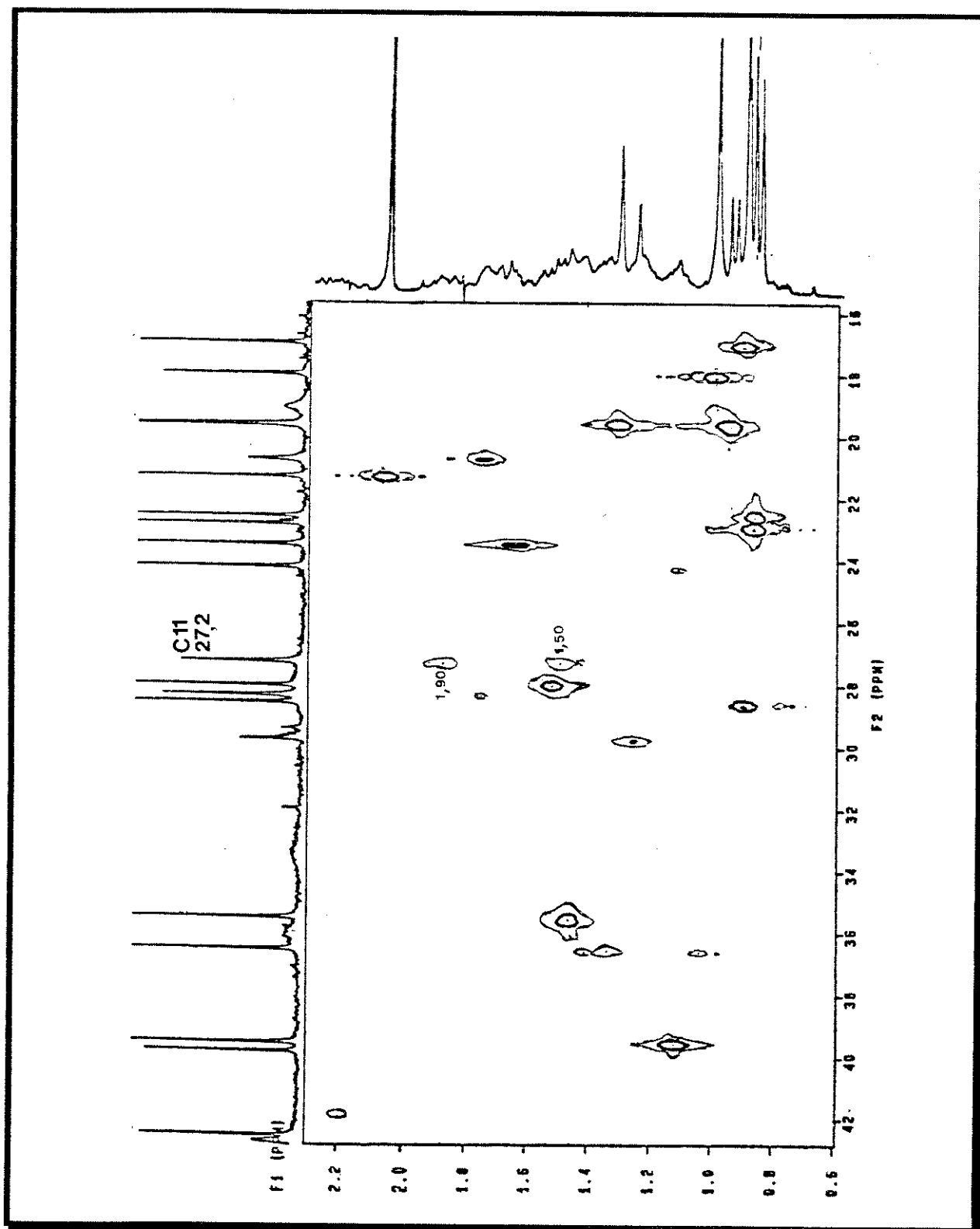
Caso o espectro de RMN¹H de 6 fosse de 2ª ordem, observaríamos no Espectro do tipo COSY com sensibilidade de fase, o acoplamento do próton H9 (a 3,15 ppm) com os 2 prótons H11 (a 1,50 e a 1,90 ppm), já que este espectro fornece, além das correlações entre prótons vizinhos, os valores das constantes de acoplamento entre eles (Espectro 8).

Entretanto, no espectro do tipo COSY com sensibilidade de fase, observamos o acoplamento de H9 somente com um dos prótons H11 (a 1,50 ppm). Esta observação é coerente com a estrutura do confômero 6b, onde o ângulo diédrico entre o próton H9 e um dos prótons H11 é aproximadamente igual a 180° (constante de acoplamento alta e igual a 13,0 Hz) e o ângulo diédrico entre o próton H9 e o outro próton H11 é aproximadamente igual a 90° (constante de acoplamento igual a zero), conforme mostrado na projeção de Newmann para o confômero 6b.

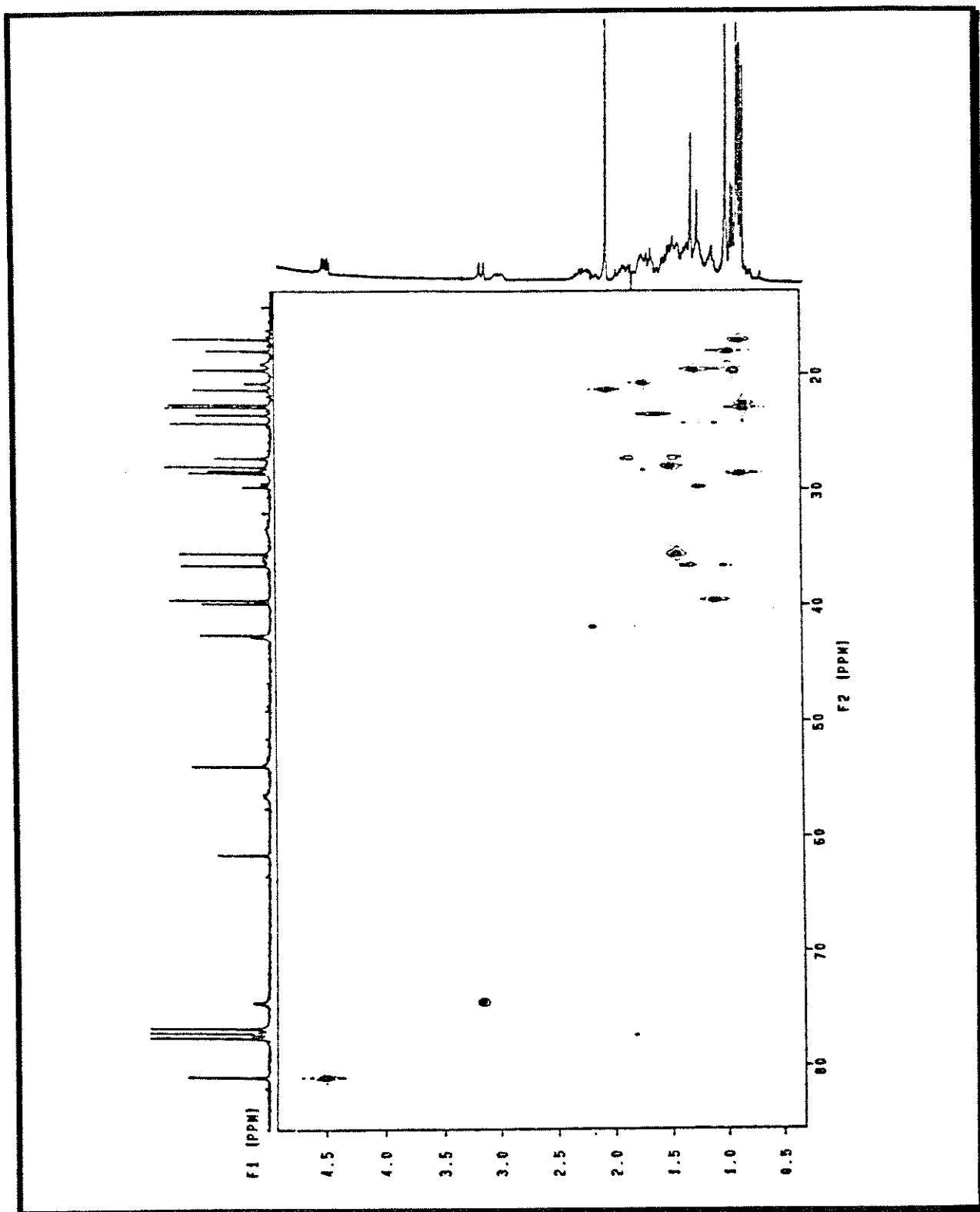
Estas observações são bastante coerentes com os resultados indicados pelos cálculos de Mecânica Molecular do tipo MM2, nos quais a conformação predominante do monoálcool 6 é igual a 6b.



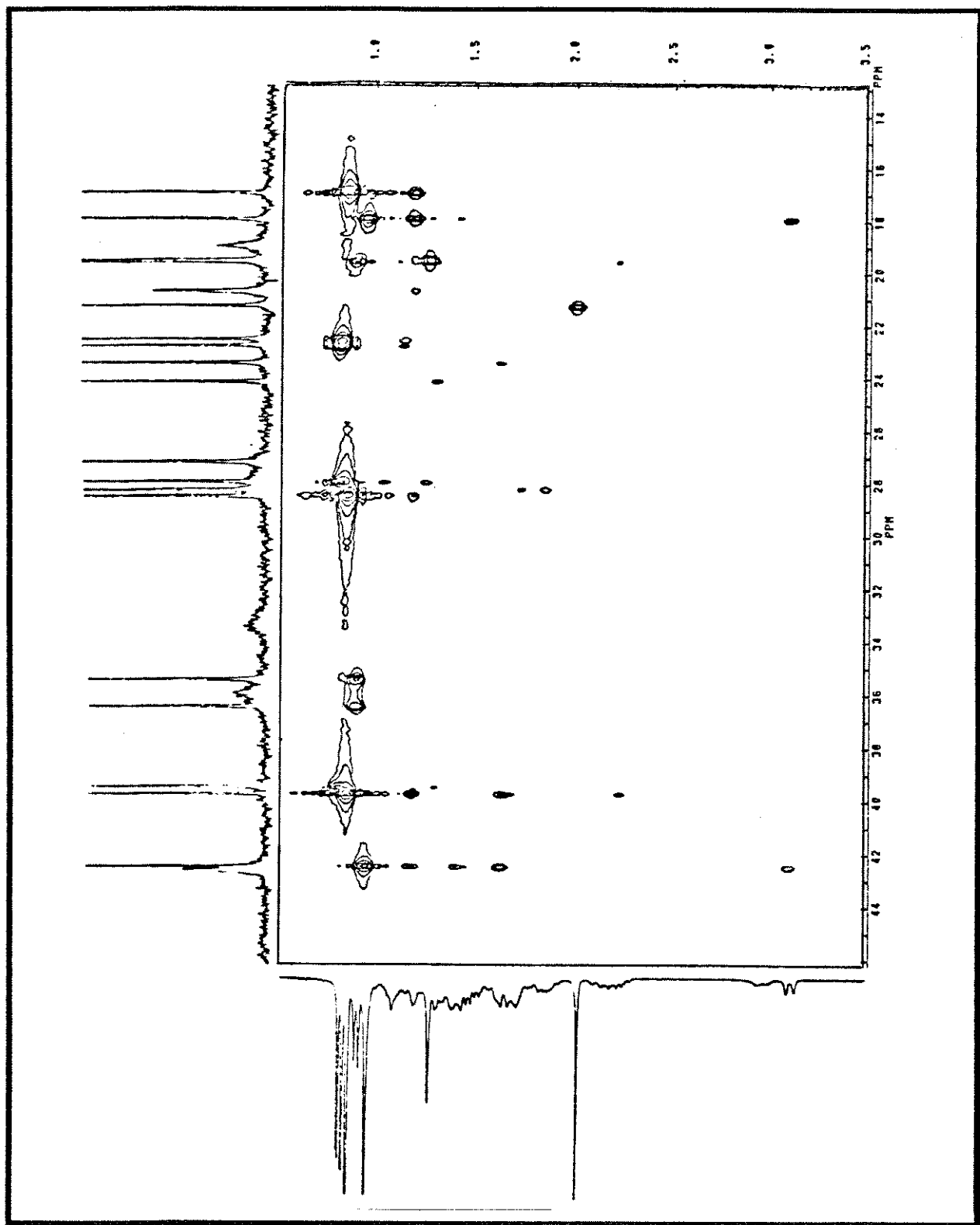
Espectro 8:- Espectro do tipo COSY com sensibilidade de fase (Phase Sensitive COSY) do monoálcool **6**.



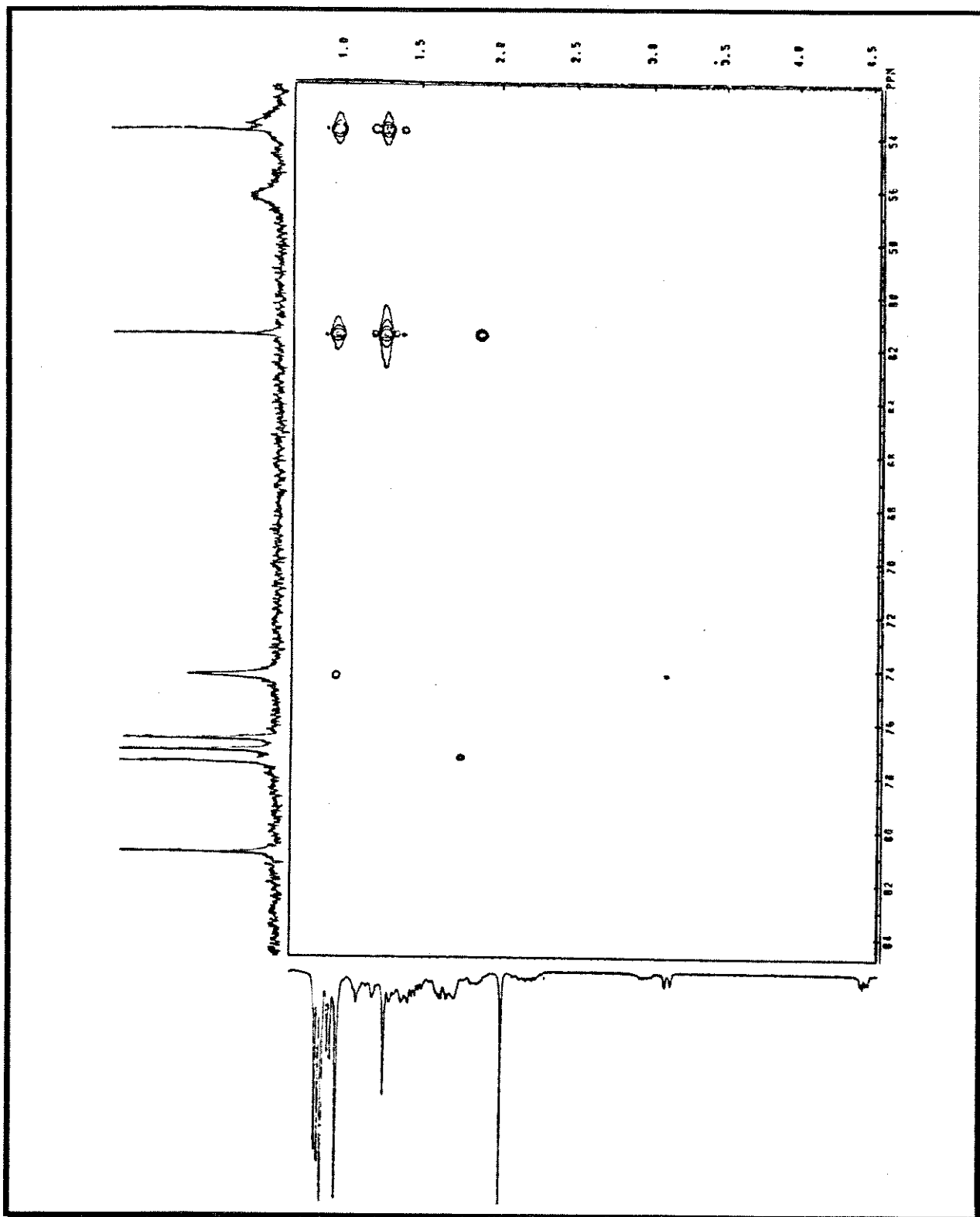
Espectro 9:- Espectro do tipo HETCOR do monoálcool 6 ($\text{CDCl}_3/-10^\circ\text{C}$)



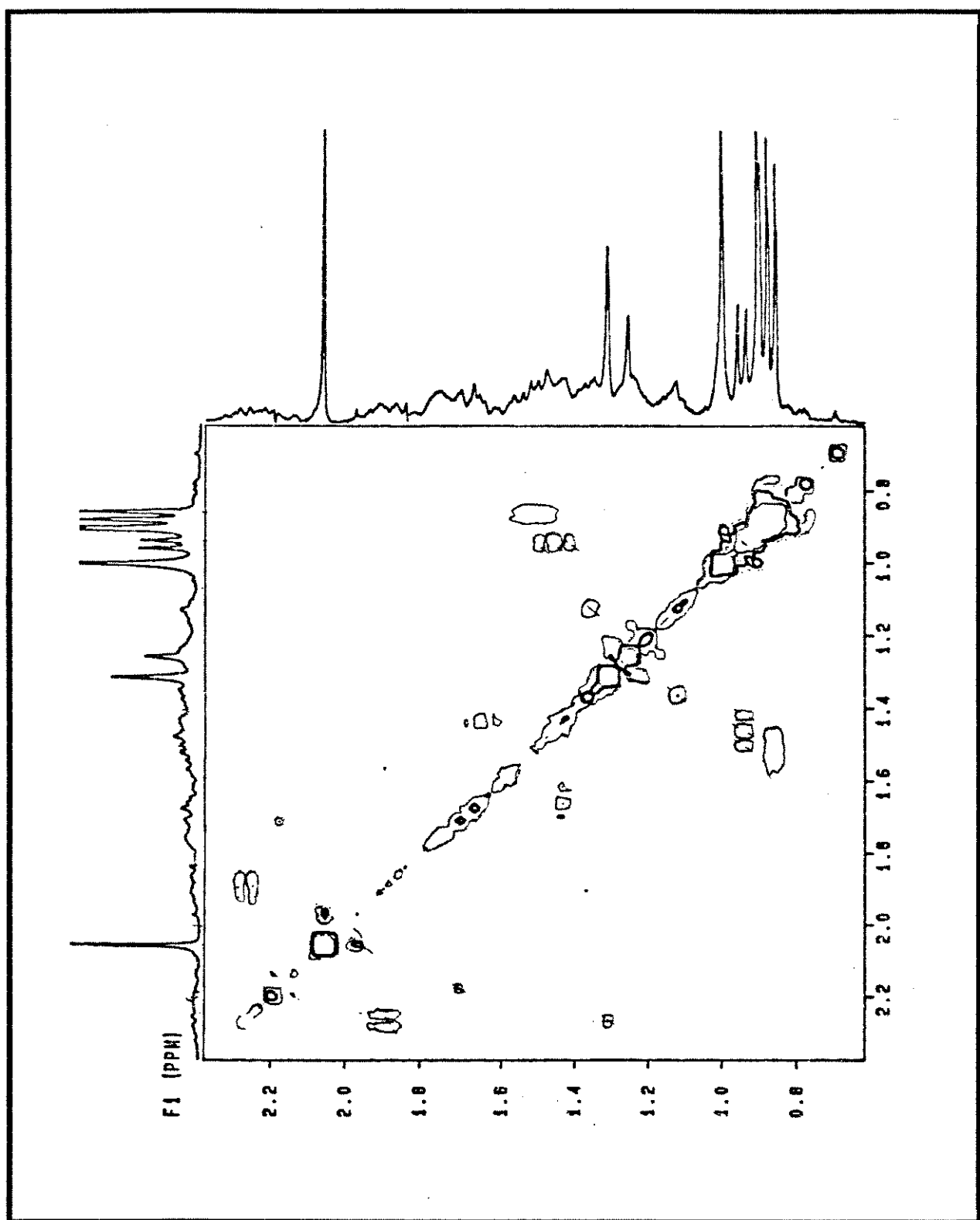
Espectro 9:- Espectro do tipo HETCOR do monoálcool 6 ($\text{CDCl}_3/-10^\circ\text{C}$).



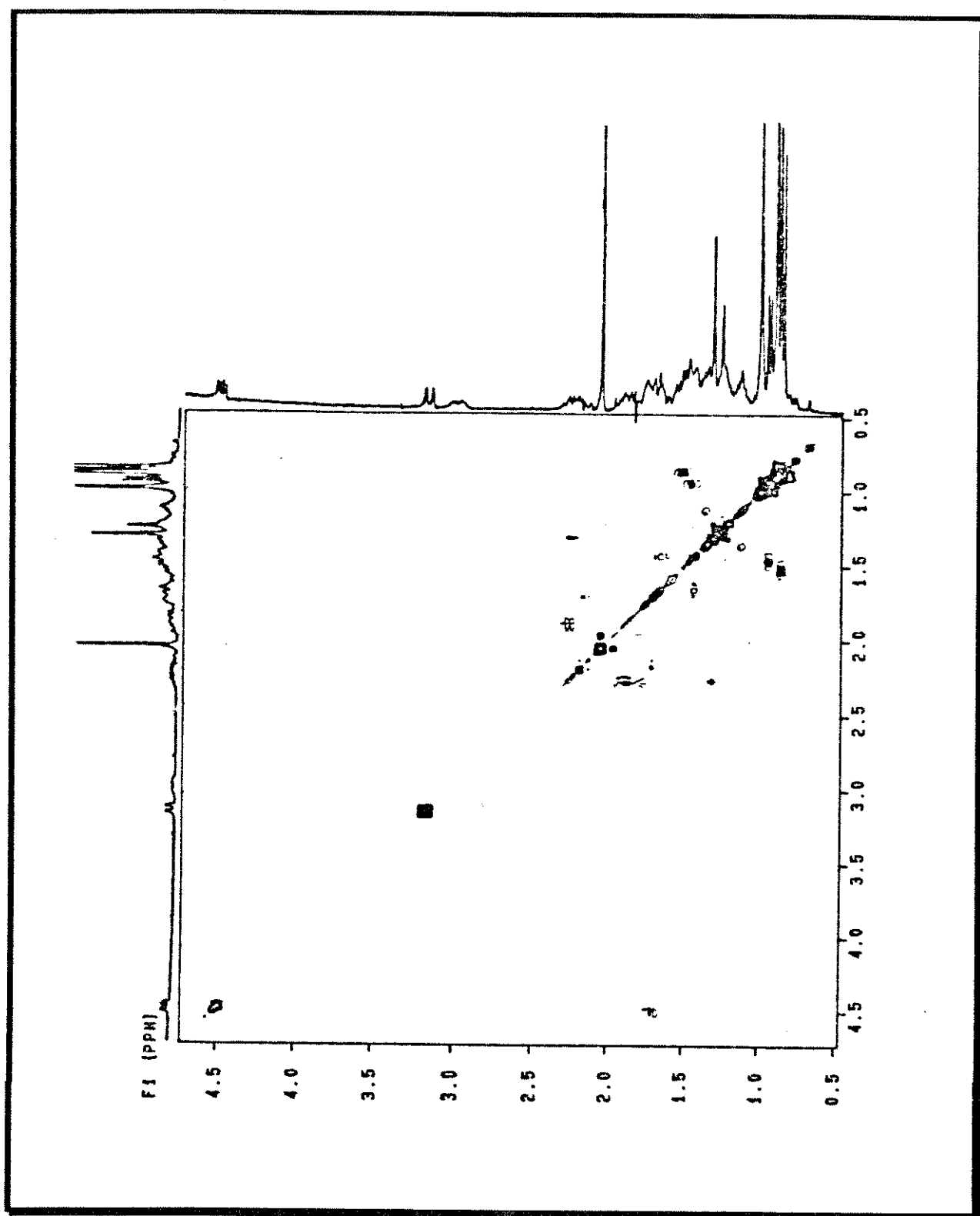
Espectro 10:- Espectro do tipo COLOC do monoálcool 6 (CDCl₃/-10°C).



Espectro 10:- Espectro do tipo COLOC do monoálcool 6 ($\text{CDCl}_3/-10^\circ\text{C}$).



Espectro 11:- Espectro do tipo COSY do monoálcool 6 ($\text{CDCl}_3/-10^\circ\text{C}$).



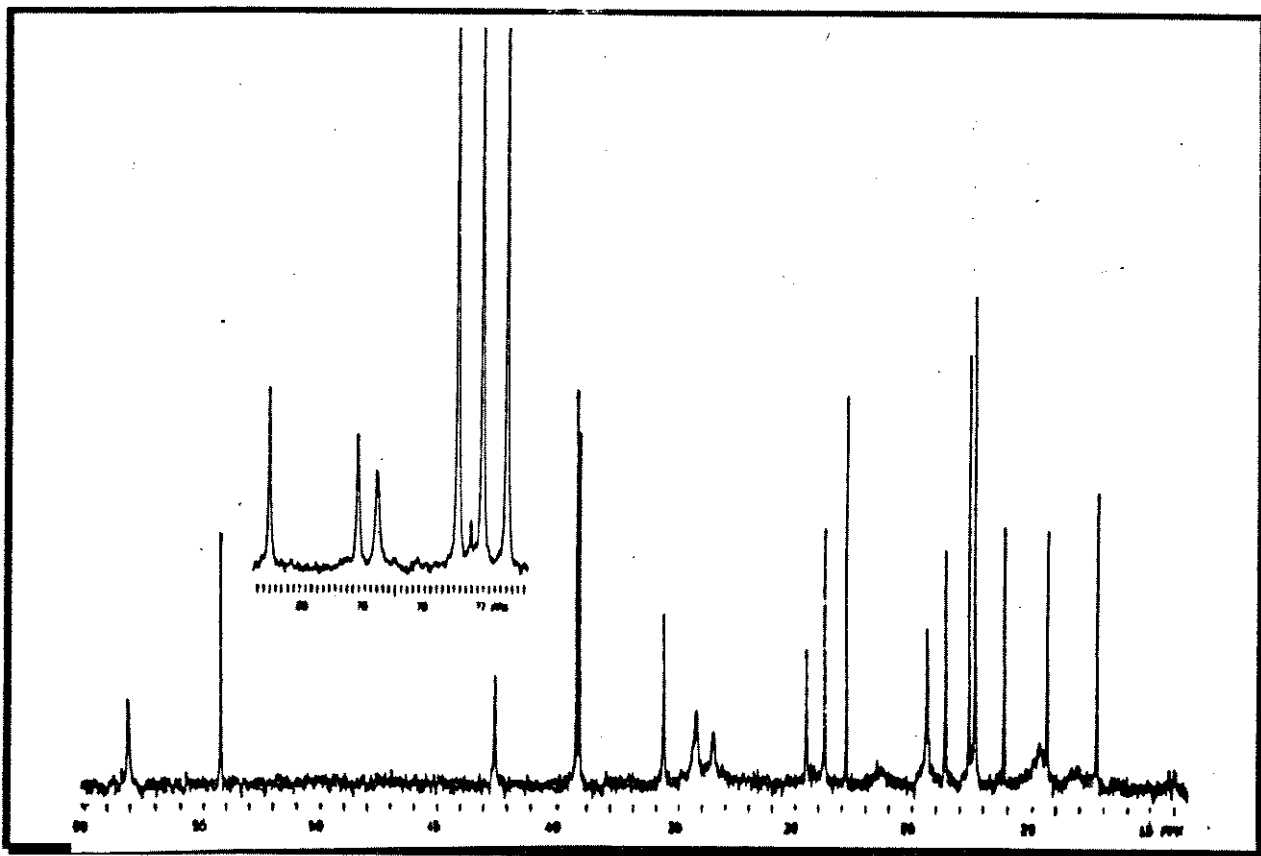
Espectro 11:- Espectro do tipo COSY do monoálcool 6 (CDCl₃/-10°C).

3.3. Estudo espectroscópico do diol 8.

Com a atribuição do monoálcool 6 finalizada, passamos ao estudo espectroscópico do terceiro derivado da série dos 8,9-seco-lanostanos, o diol 8.

Nosso interesse inicial foi saber se este derivado teria comportamento semelhante ao do monoálcool 6 no que se refere à ressonância magnética nuclear dinâmica e se existiriam dois ou mais conformeros em equilíbrio.

A análise preliminar do espectro de RMN¹³C de 8 à temperatura ambiente, mostrou 2 sinais largos e de intensidades baixas quando comparados aos 20 sinais restantes, totalizando 22 sinais enquanto o diol 8 tem 32 carbonos em sua estrutura (Espectro 12).

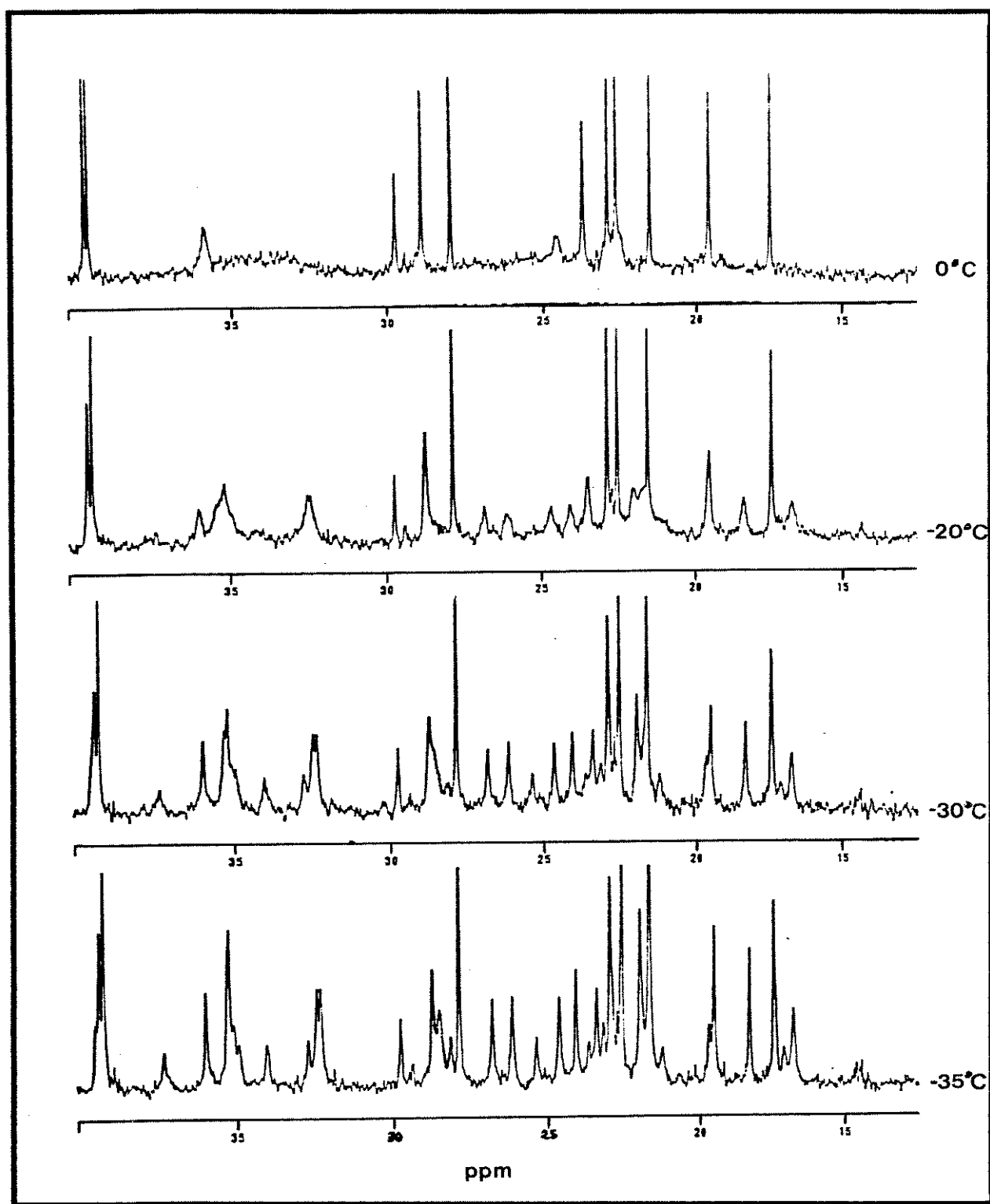


Espectro 12:- Espectro de RMN¹³C do diol 8 (em CDCl₃ - t. amb.).

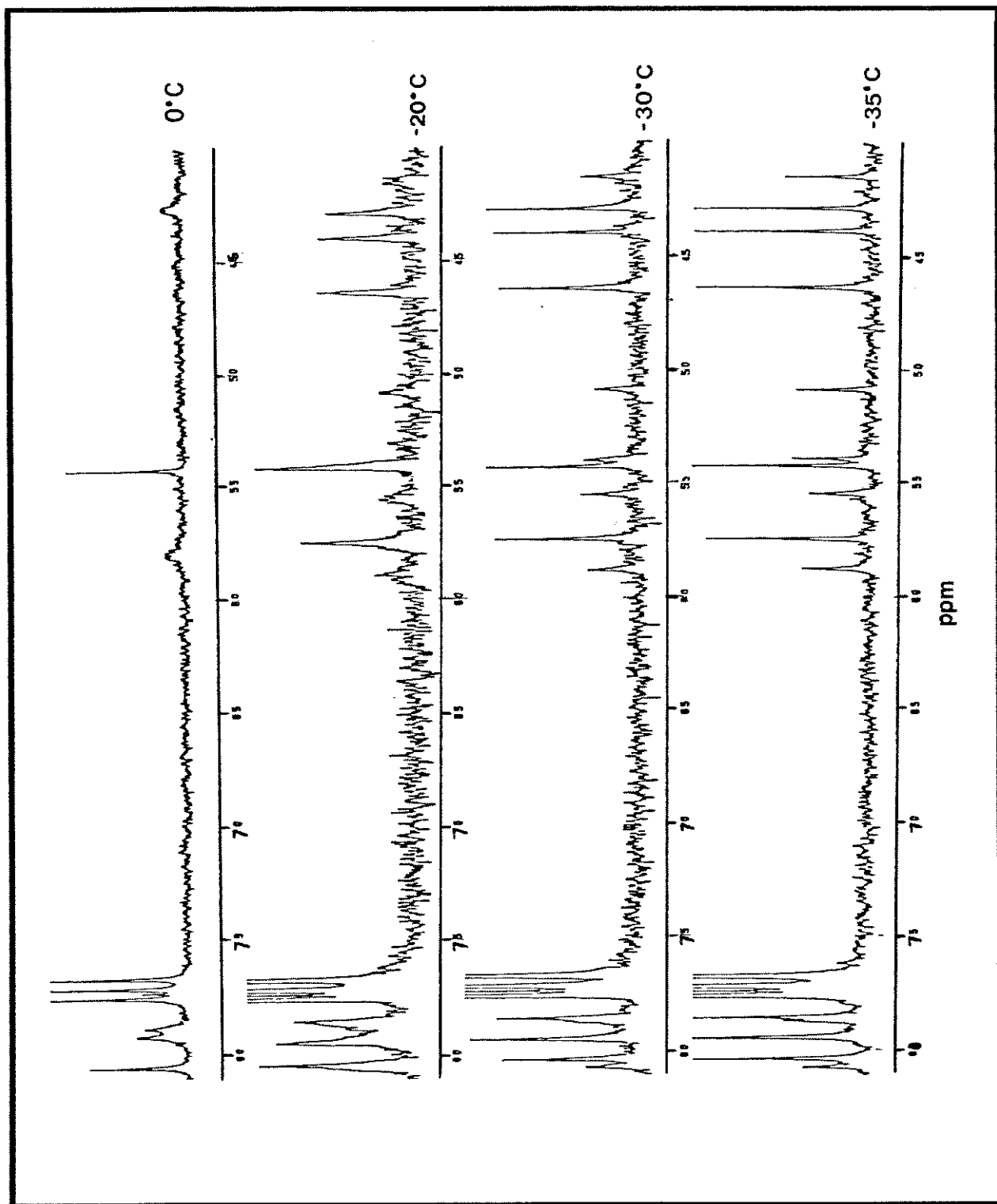
O perfil do espectro de RMN¹³C do diol 8 nos fez suspeitar de que tivéssemos, como no caso do monoálcool 6, dois ou mais confôrmeros em troca conformacional. Foram feitos então, espectros de RMN¹³C à temperaturas baixas (0, -20, -30 e -35°C) na tentativa de visualizarmos o afinamento dos 2 sinais largos (observados no espectro à temperatura ambiente), o aparecimento dos 10 sinais que não são vistos (no espectro à temperatura ambiente) e também o aparecimento de sinais referentes aos deslocamentos químicos de outro(s) confôrmero(s) (Espectros 13).

Notamos que a medida que a temperatura vai sendo diminuída, observamos uma grande quantidade de sinais, o que dificulta muito a análise destes espectros (Espectros 13).

Entretanto, o grande número de sinais observados nos espectros à temperaturas baixas, nos indica que existe um equilíbrio conformacional **lento** para a escala de tempo da Ressonância Magnética Nuclear, sendo que os sinais nestes espectros se referem aos confôrmeros em equilíbrio.

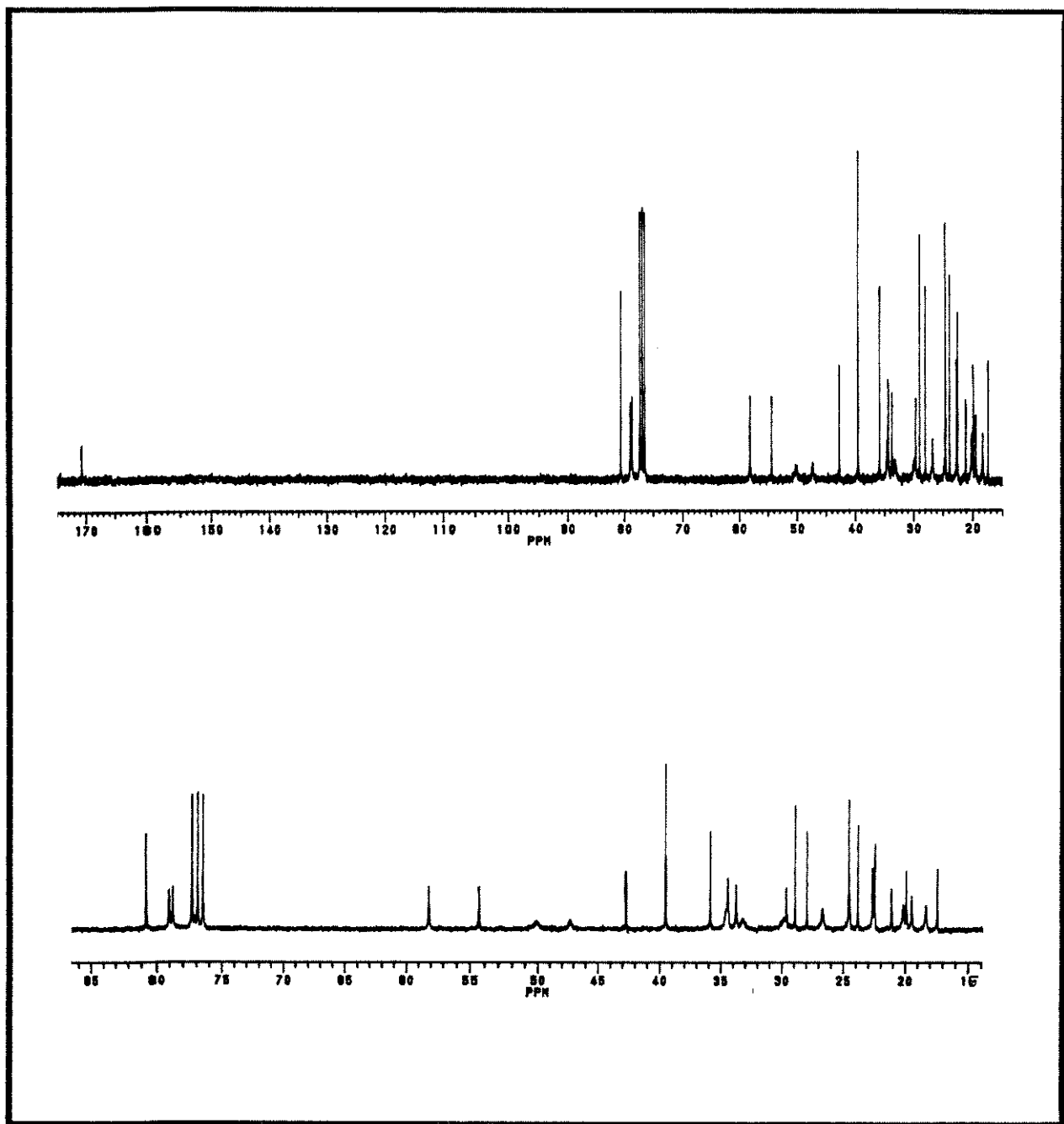


Espectros 13:- Espectros de RMN^{13}C do diol **8**. (em CDCl_3 , à 0 , -20 , -30 e -35°C).



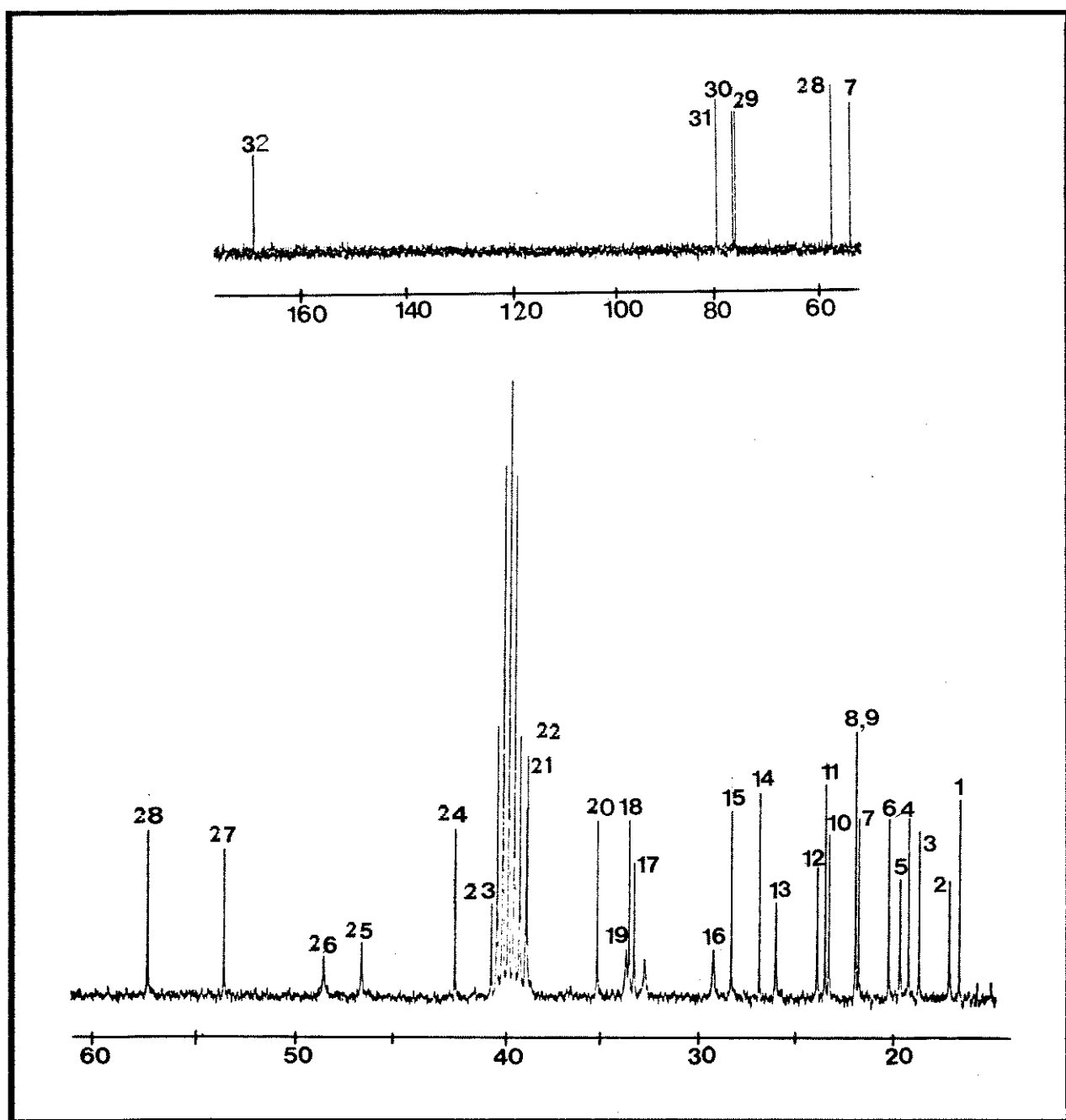
Espectros 13 :- Espectros de RMN^{13}C do diol **8** (em CDCl_3 , à 0 , -20 , -30 e -35°C).

Fizemos o espectro do diol 8 à 50°C, no intuito de fazer com que o equilíbrio conformacional se tornasse rápido para a escala de tempo da ressonância magnética nuclear, e assim, pudéssemos visualizar todos os sinais relativos aos carbonos do produto (Espectro 14).



Espectro 14:- Espectro de RMN^{13}C do diol 8 à 50°C (em CDCl_3).

Como os resultados obtidos a 50°C não foram satisfatórios, optamos pela realização de espectros à temperatura superior a esta (90°C), e para tanto, foi necessária a troca de solventes de clorofórmio deuterado para dimetil sulfóxido deuterado (Espectro 15).



Espectro 15:- Espectro de RMN^{13}C do diol 8 à 90°C (em DMSO).

Foram feitos cálculos de mecânica molecular do tipo MM2 para o diol 8.

A conformação do diol 8 considerada para o início dos cálculos tem as hidroxilas (C8 - β e C9 - α) em posição anti uma em relação à outra (figura 36), e é semelhante à estrutura considerada para os cálculos do monoálcool 6 (figura 27).

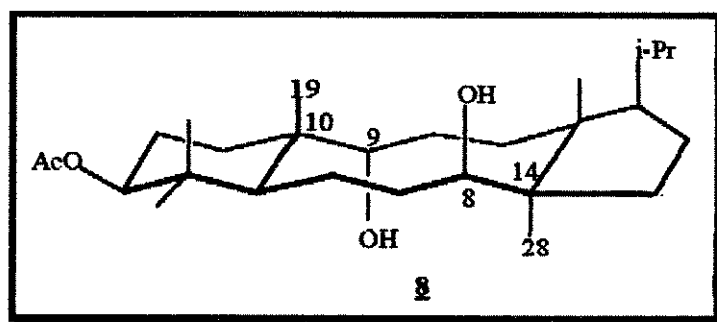


Figura 36- Conformação do diol 8 considerada para os cálculos do tipo MM2.

Da mesma forma que para os cálculos do monoálcool 6, substituímos a cadeia lateral (C_3H_7), ligada ao anel de 5 membros, pelo grupamento isopropila a fim de facilitar os cálculos.

Inicialmente os ângulos diédricos entre o grupo OH e os carbonos C9, C10 e C19 e, entre o outro grupo OH e os carbonos C8, C14 e C28 foram sendo variados pouco a pouco, e obtivemos ao final, um perfil de energia para o diol 8 com quatro mínimos locais de energia, conforme mostrado na figura 37.

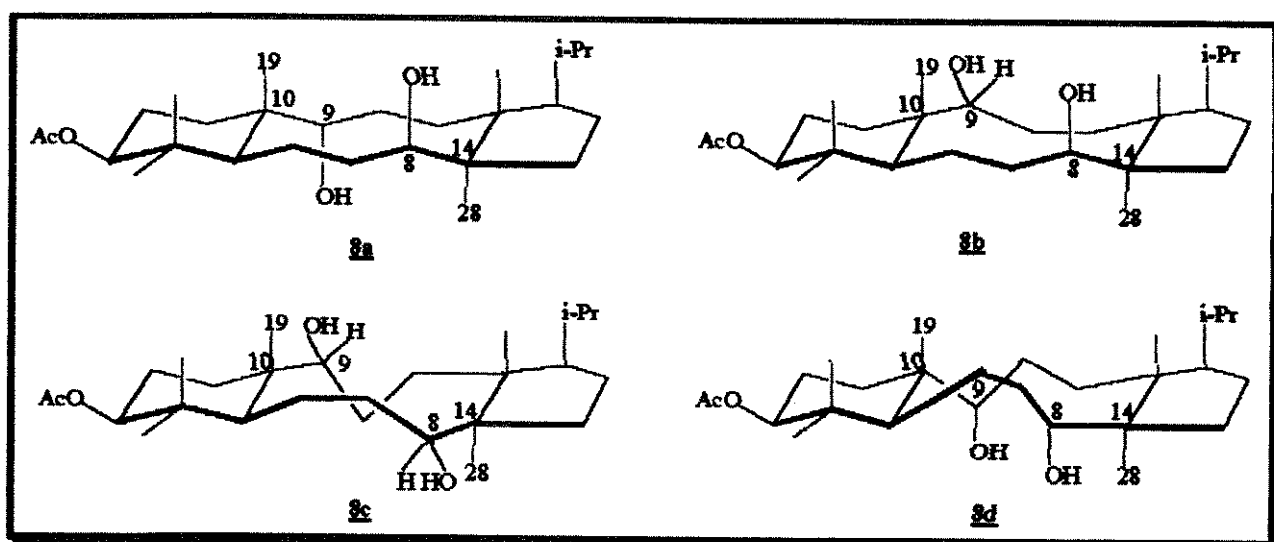


Figura 37:- Confôrmeros de menor energia obtidos para o diol **8** a partir dos cálculos do tipo MM2.

Os valores de energias locais mínimas obtidos e, os valores de energias relativas e populações calculados para cada confôrmero são mostrados na tabela 1.

confôrmeros	âng. diédrico OH, C9, C10 e C19	âng. diédrico OH, C8, C14 e C28	Energia KJ/mol	Energia relativa	$Z = \sum e^{-\Delta E/RT}$	popu- lação
8a	179	178	374,44	0,312	0,517	0,34
8b	-75	172	373,13	0,000	1,000	0,66
8c	-57	68	382,31	2,193	0,010	0,00
8d	-165	77	398,55	6,078	0,000	0,00

Tabela 1:- Resultados obtidos a partir dos cálculos do tipo MM2 para o diol **8**.

Como pode ser visto na tabela 1, os confôrmeros 8a e 8b têm energias relativas menores que as dos confôrmeros 8c e 8d, e conseqüentemente, populações maiores.

Pelo fato das populações dos confôrmeros 8c e 8d serem desprezíveis, elas não foram consideradas para os cálculos que seriam feitos em seguida.

Durante os novos cálculos, mantivemos fixo o ângulo diédrico entre o grupamento OH e os carbonos C8, C14 e C28 (igual a 175°) e variamos o ângulo diédrico entre o OH e os carbonos C9, C10 e C19 de incrementos constantes e iguais a 10° .

O valor do ângulo diédrico entre o OH e os carbonos C8, C14 e C28 foi mantido constante pois, tanto no caso do confôrmero 8a como no do confôrmero 8b, estes ângulos têm valores bastante próximos (178° e 172° respectivamente).

A partir dos resultados destes cálculos construímos de maneira mais refinada, um gráfico de *energia versus ângulo diédrico* (perfil de energia) para o diol 8.

Obtivemos como resultado duas situações de energias mínimas locais (energias iguais a 373,13 e a 374,44 KJ/mol), correspondentes às duas conformações preferenciais do diol 8 (8a e 8b respectivamente), conforme mostrado na figura 38.

Os valores das barreiras entre os confôrmeros 8a e 8b são iguais a 47,28 e a 48,59 KJ/mol e portanto, facilmente transponíveis à temperatura ambiente.

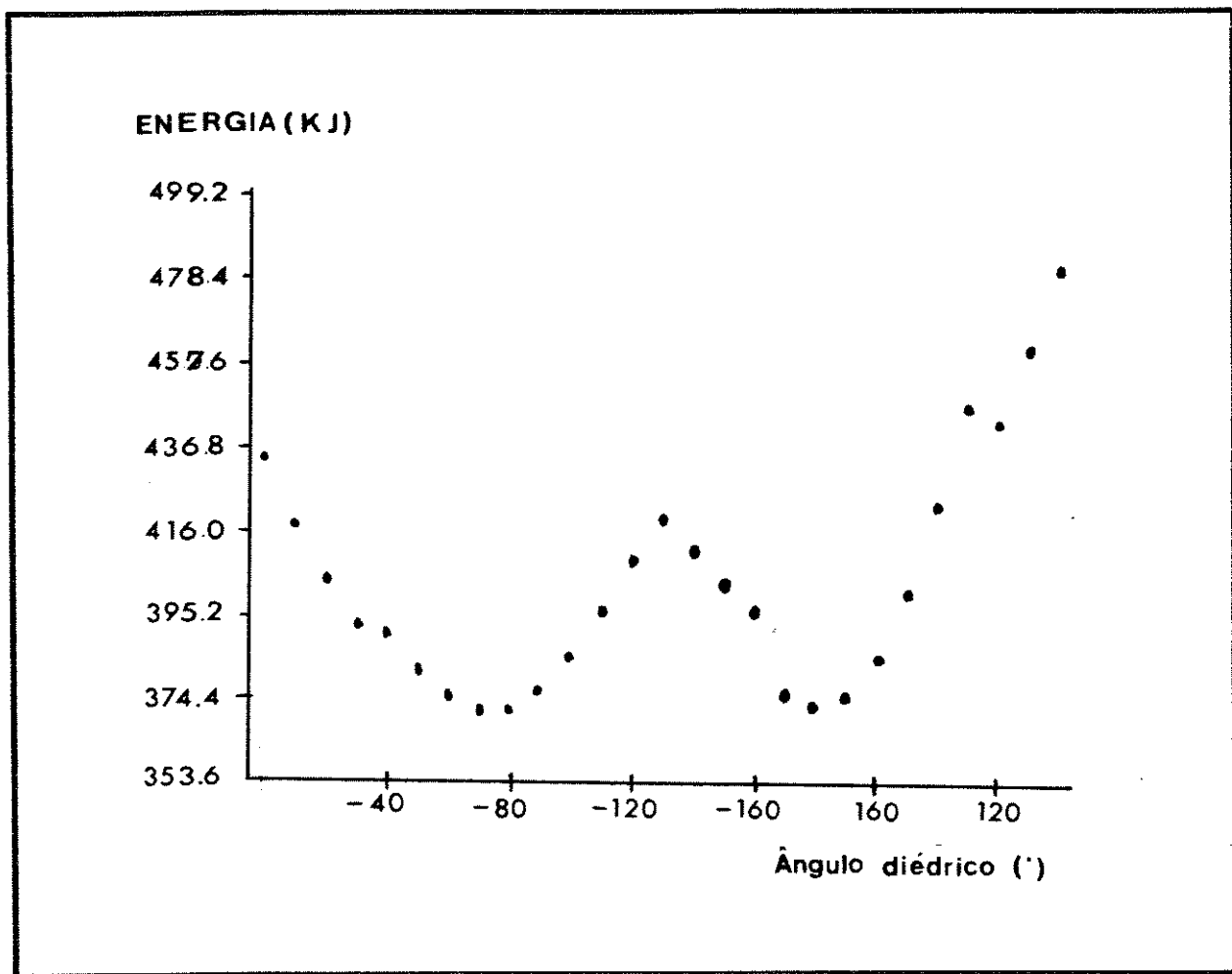


Figura 38:- Gráfico de energia versus ângulo diédrico feito para o diol 8 a partir dos resultados obtidos nos cálculos do tipo MM2.

A partir dos resultados fornecidos pelo gráfico (Figura 38) e da relação de Boltzmann ($N_1/N_2 = e^{-\Delta E/RT} = 0,34/0,66 = 1/1,94$ - Tabela 1), obtivemos a razão entre as populações dos conformeros 8a e 8b como sendo igual a 1:2.

Com base nestes resultados indicados pelos cálculos do tipo MM2, sugerimos que os espectros de RMN¹³C à temperaturas baixas estejam mostrando os sinais correspondentes aos confôrmeros 8a e 8b, sendo que em algumas regiões dos espectros é possível notar pares de sinais com alturas relativas de aproximadamente 1:2 (Espectros 13).

A 90°C, a velocidade de permuta entre os confôrmeros 8a e 8b é rápida e portanto, observamos somente os sinais referentes à média das frequências destes dois confôrmeros.

Utilizamos como modelos as atribuições de ¹H e ¹³C propostas para a dicetona 4 e para o monoálcool 6, mostradas nas figuras 26 e 31.

Entretanto, precisamos salientar que, além dos espectros do diol 8 terem sido obtidos à uma temperatura superior às dos espectros da dicetona 4 e do monoálcool 6, o solvente utilizado neste caso também foi diferente.

Além disso, no caso do monoálcool 6, os sinais de ¹³C se referem ao confôrmero 6b (sendo que as populações dos confôrmeros 6a e 6b estão numa proporção de 1:21), enquanto no caso do diol 8, os sinais de ¹³C se referem à média das frequências dos confôrmeros 8a e 8b (cujas populações estão numa proporção de 1:2).

A atribuição completa do diol 8 é mostrada na figura 39 e os pontos mais relevantes desta atribuição serão discutidos em seguida.

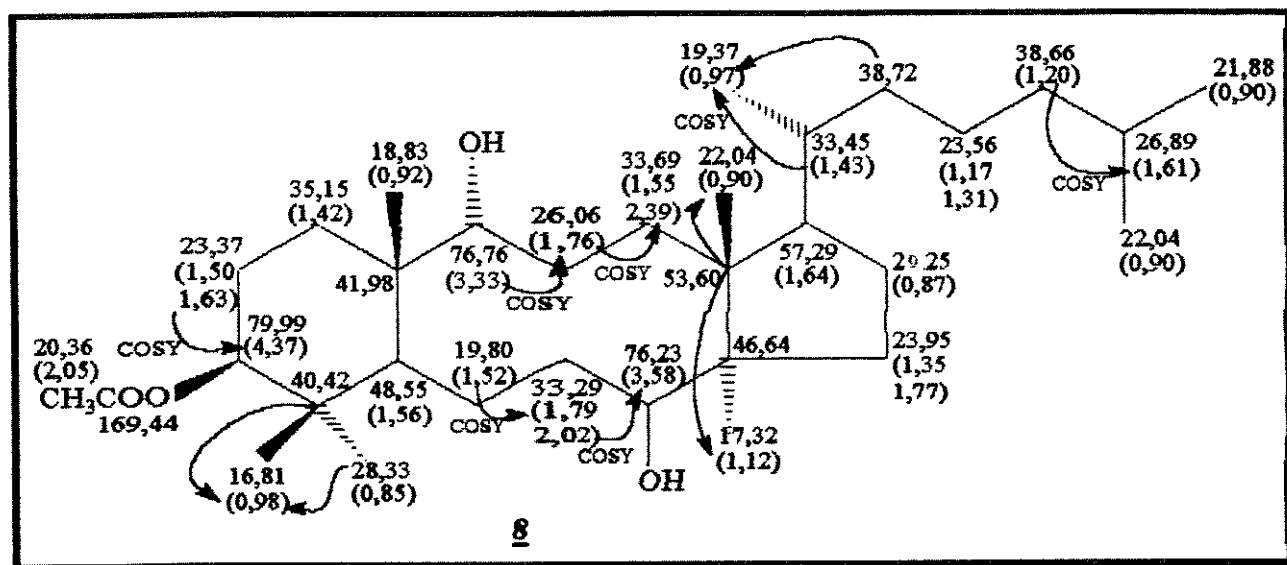


Figura 39:- Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H (entre parênteses) do diol **8**, confirmados pela análise dos espectros em 1D e 2D (HETCOR, COSY e COLOC - sendo que as correlações heteronucleares a longa distância estão indicadas por setas).

As correlações homo e heteronucleares obtidas nos auxiliaram na atribuição dos sinais a 76,23 , a 76,76 e a 79,99 ppm aos carbonos C8, C9 e C3 respectivamente.

O sinal a 79,99 ppm (C3) tem correlação heteronuclear a uma ligação com o duplo-dublete a 4,37ppm, característico do próton H3, que por sua vez, tem correlação homonuclear com um dos prótons H2 a 1,63 ppm.

Os sinais referentes a carbonos carbinólicos a 76,23 (C8) e a 76,76 ppm (C9) têm correlações heteronucleares a uma ligação com os prótons a 3,58 ppm (H8) e a 3,33 ppm (H9) respectivamente.

O próton carbinólico a 3,58 ppm (H8) tem correlação homonuclear com um dos prótons H7 a 2,02 ppm, enquanto o outro próton H7 a 1,79 ppm tem correlação homonuclear com os prótons H6 a 1,52 ppm.

Já o próton a 3,33 ppm (H9), tem correlação homonuclear com os prótons H11 a 1,76 ppm, sendo que, estes últimos têm correlação homonuclear com um dos prótons H12 a 2,39 ppm.

Os deslocamentos químicos de RMN¹³C de alguns modelos encontrados na literatura, [5] nos auxiliaram na atribuição dos carbonos próximos ao carbono carbinólico do diol **8** (Figura 40).

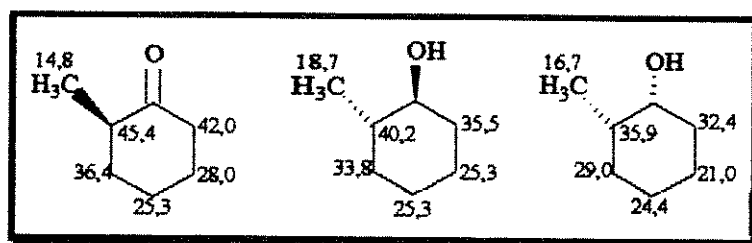


Figura 40:- Deslocamentos químicos de carbonos vizinhos a carbonos carbinólicos de compostos modelos. [5]

A partir dos deslocamentos químicos dos modelos (Figura 40) e da atribuição sugerida para o monoálcool **6** (Figura 41 - a), pudemos prever os deslocamentos químicos dos carbonos C7, C13 e C14 (Figura 41 - b), valores estes muito próximos da atribuição proposta para o diol **8** (Figura 41 -c).

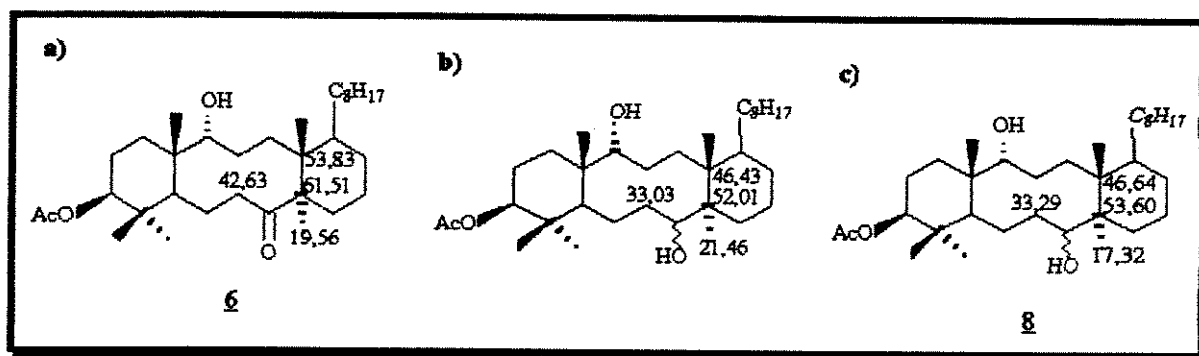
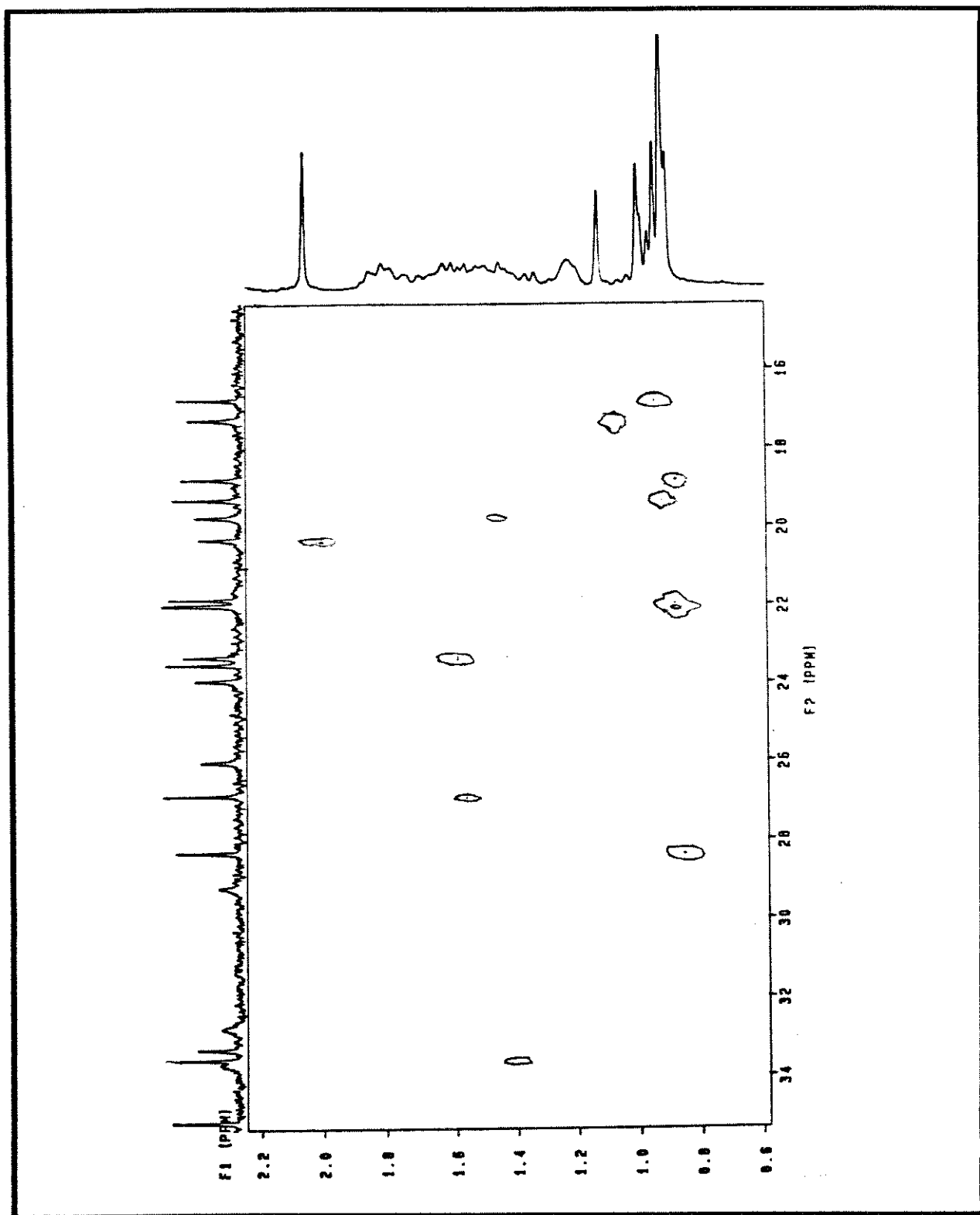
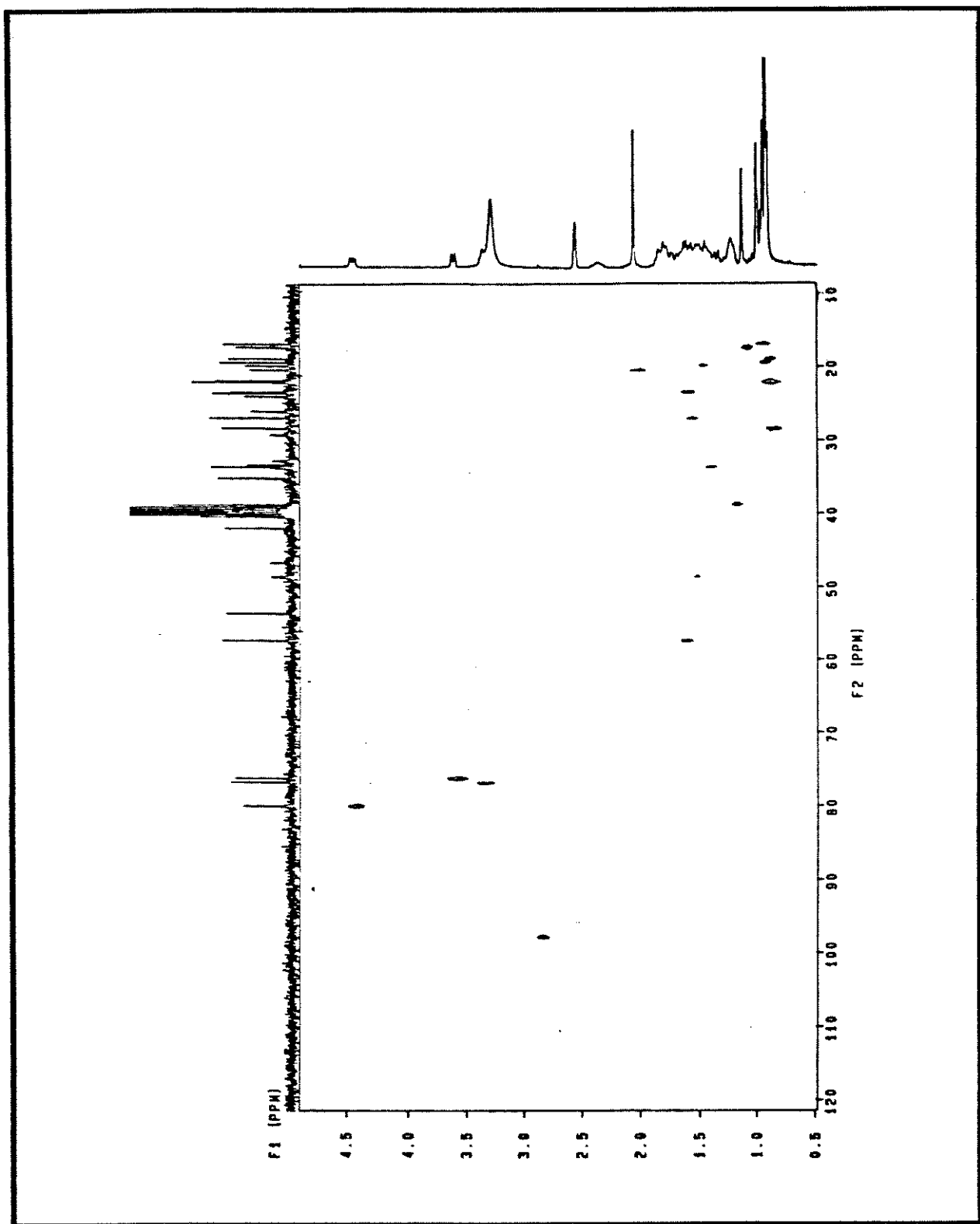


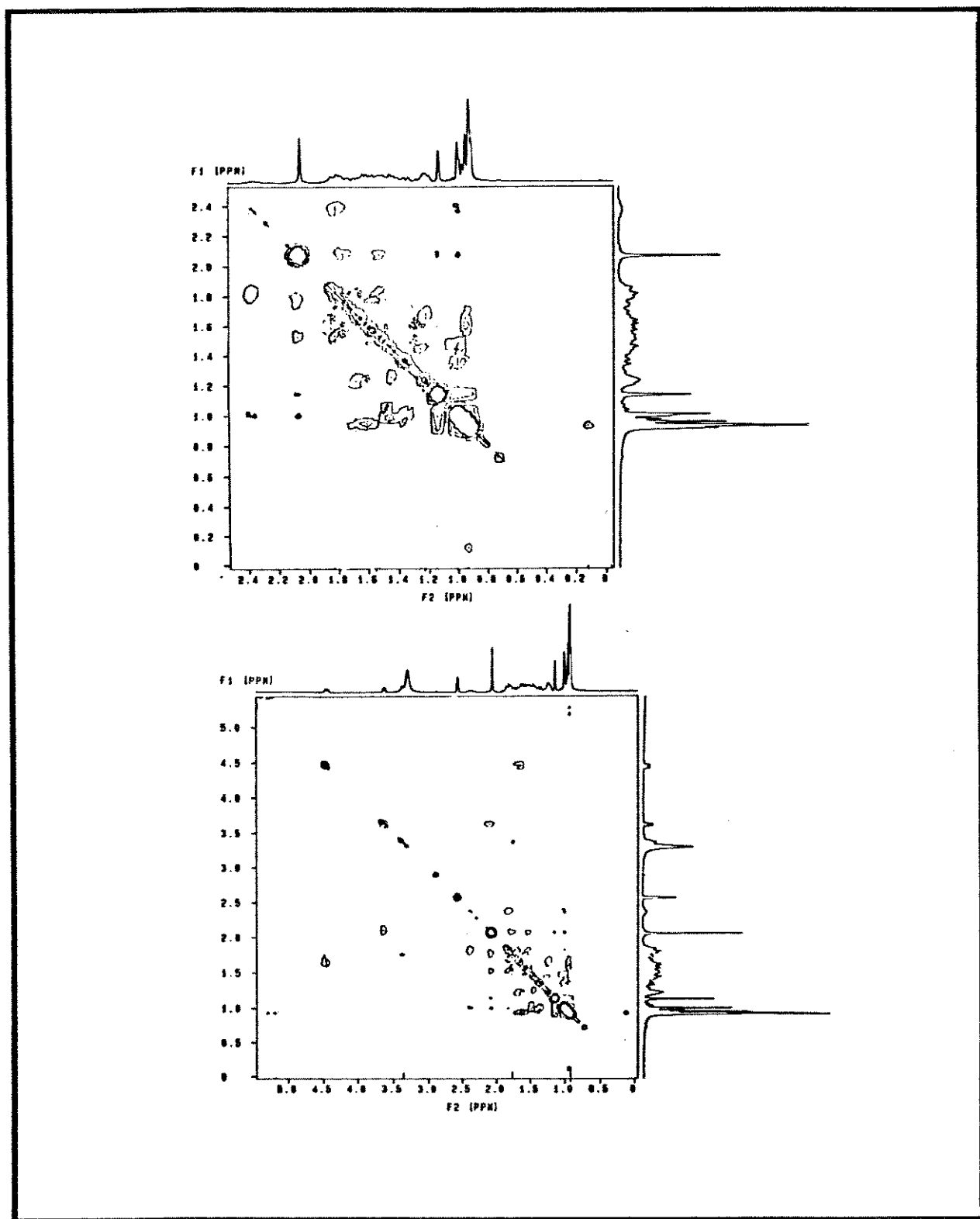
Figura 41:- a) Deslocamentos químicos de ¹³C propostos para o monoálcool **6** (Figura 31- CHCl₃) b) Deslocamentos químicos de ¹³C previstos para o diol **8** a partir dos modelos c) Deslocamentos químicos de ¹³C propostos para o diol **8** (Figura 39 - DMSO).



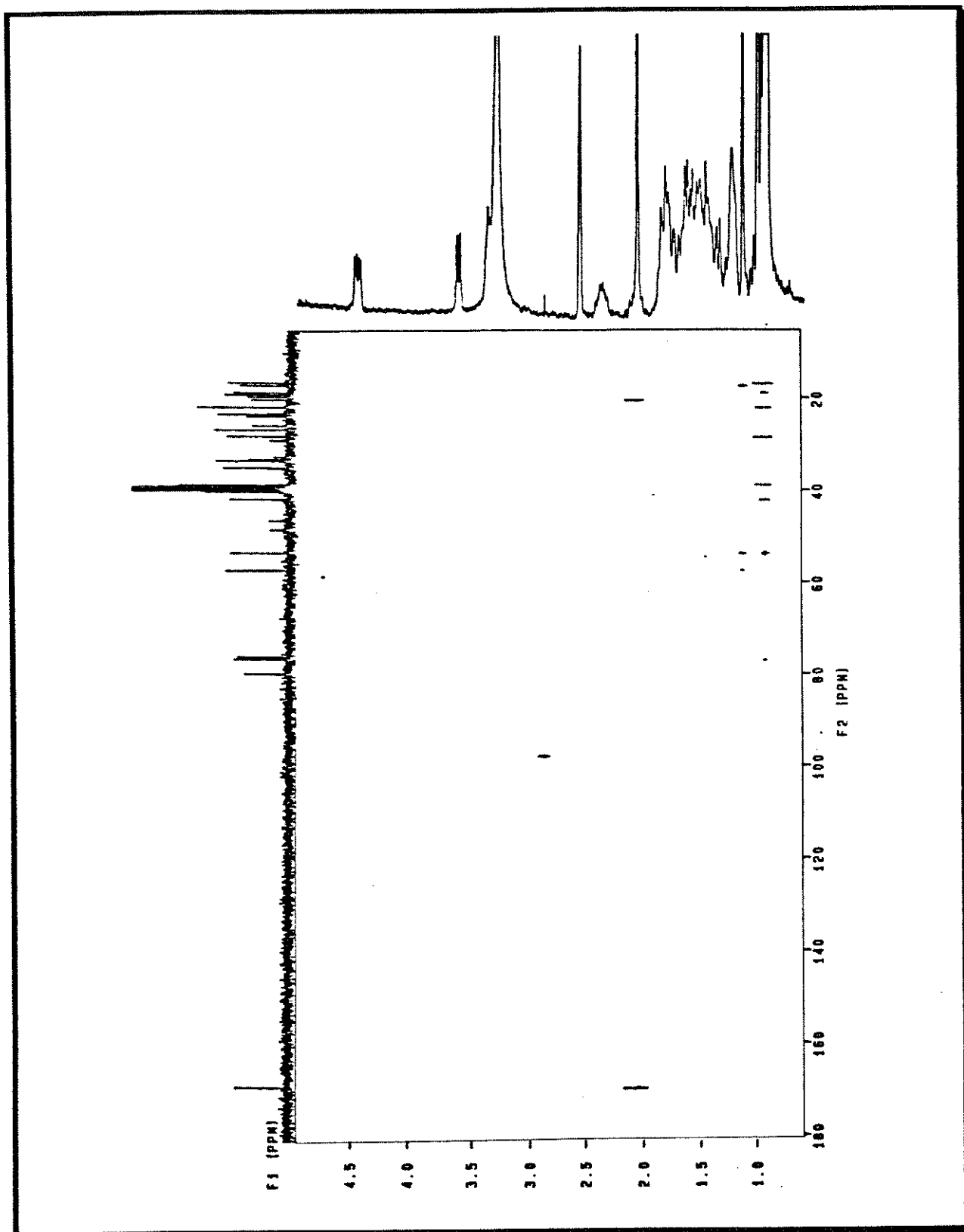
Espectro 16:- Espectro do tipo HETCOR do diol 8 (DMSO - 90°C).



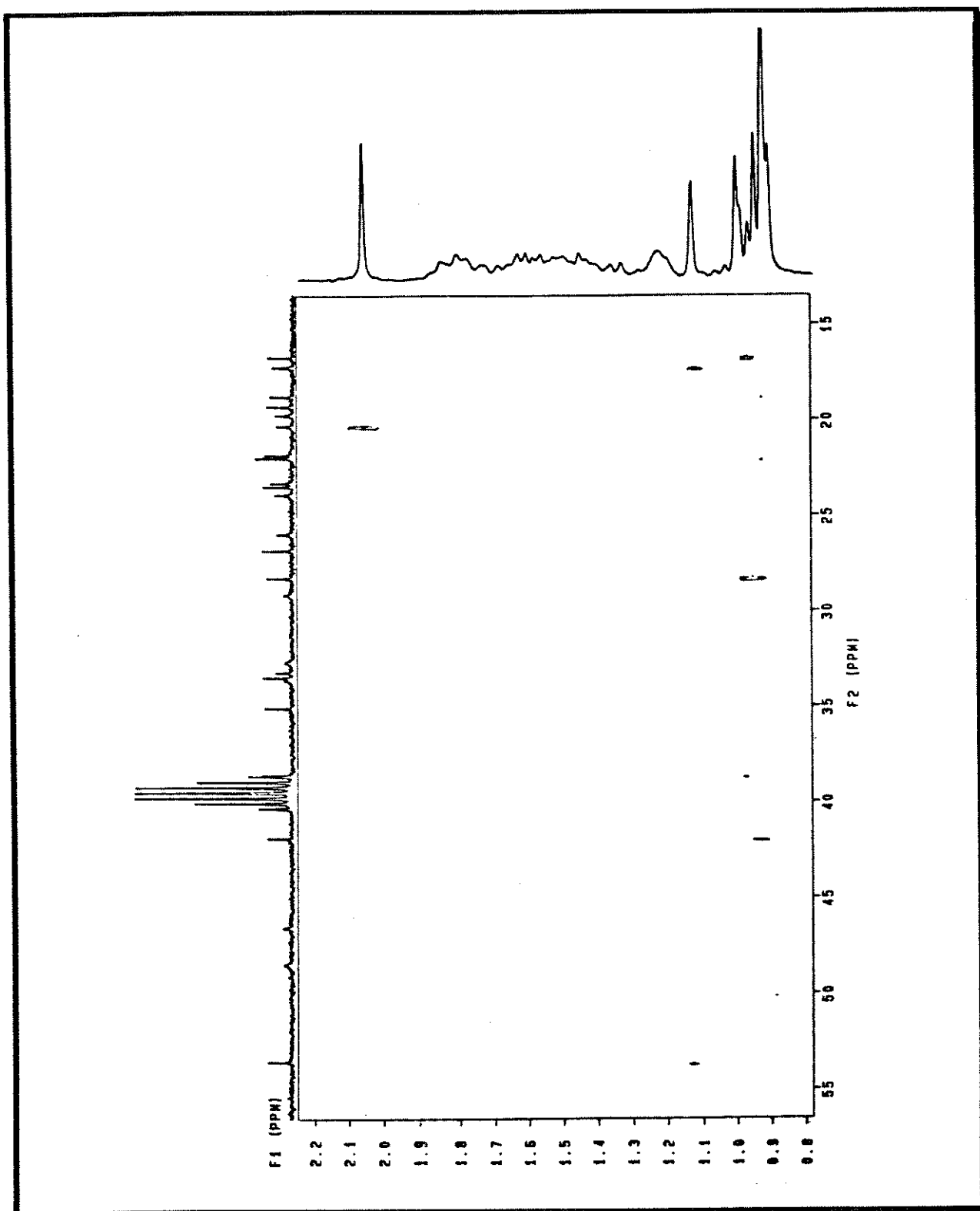
Espectro 16:- Espectro do tipo HETCOR do diol 8 (DMSO - 90°C).



Espectro 17:- Espectro do tipo COSY do diol 8 (DMSO - 90°C).



Espectro 18:- Espectro do tipo COLOC do diol 8 (DMSO - 90°C).



Espectro 18:- Espectro do tipo COLOC do diol 8 (DMSO - 90°C).

3.4. Estudo espectroscópico da cetona olefínica 9.

Com a atribuição do diol 8 finalizada, passamos ao estudo espectroscópico do quarto e último derivado cciclo-decânico, a cetona olefínica 9.

Nosso interesse inicial foi saber se este derivado teria comportamento semelhante ao do monoálcool 6 e do diol 8 no que se refere à ressonância magnética nuclear dinâmica e, se existiria dois ou mais confôrmeros em equilíbrio conformacional.

No espectro de RMN¹³C de 9 são observados 32 sinais referentes aos 32 carbonos da cetona olefínica 9 e, em nada semelhantes aos sinais largos e de intensidades baixas observados nos espectros dos derivados 6 e 8 estudados anteriormente.

A mudança dos carbonos C9 e C11 de hibridização sp³ (no caso do monoálcool 6 e do diol 8) para hibridização sp² (no caso da cetona olefínica 9), proporcionou uma maior rigidez à estrutura da cetona olefínica 9 dificultando mudanças na conformação deste produto.

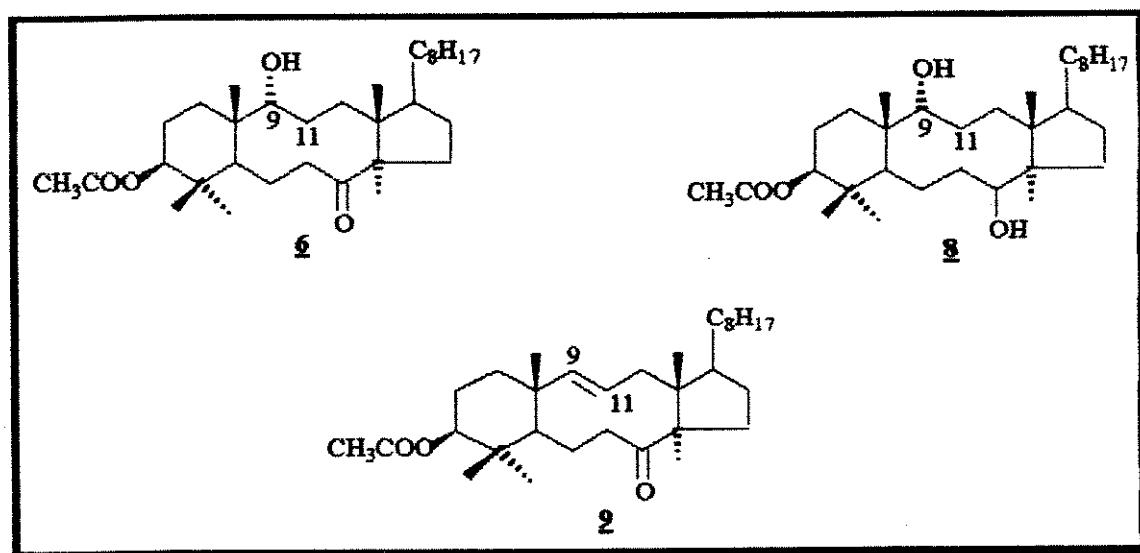


Figura 42:- Estruturas dos derivados 6, 8 e 9.

Utilizamos como modelos para o estudo espectroscópico da cetona olefínica 9, as atribuições dos sinais de ^1H e ^{13}C propostas para a dicetona 4, para o monoálcool 6 e para o diol 8, mostradas nas figuras 26, 31 e 39.

A atribuição completa da cetona olefínica 9 é mostrada na figura 43 e os pontos mais relevantes desta atribuição serão discutidos em seguida.

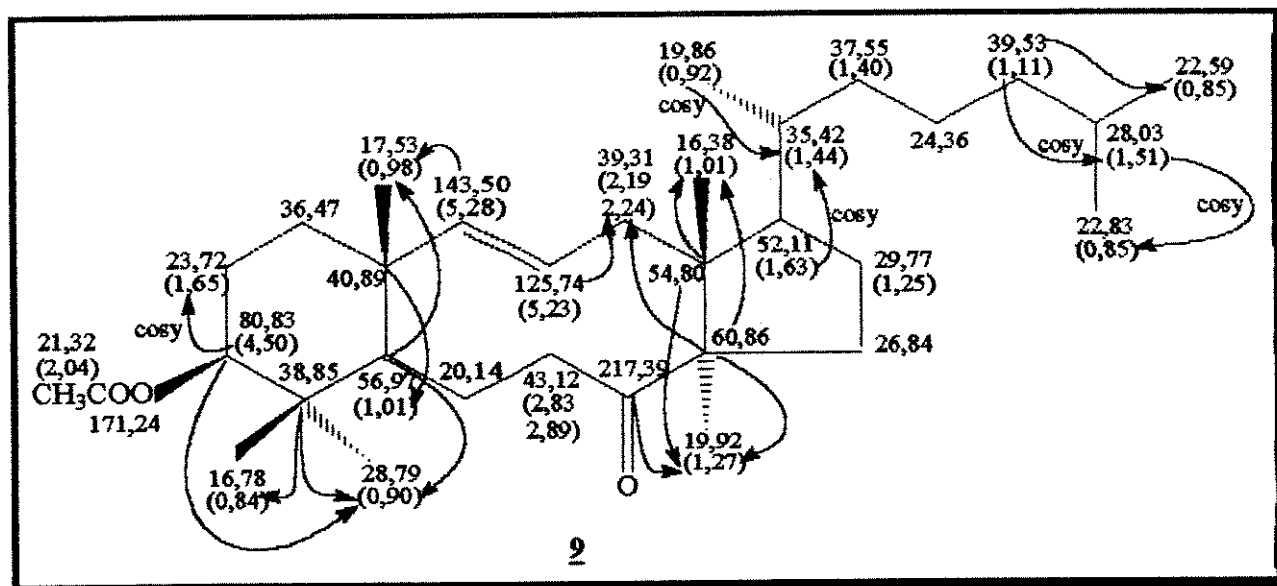


Figura 43:- Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H (entre parênteses) da cetona olefínica 9, confirmados pela análise dos espectros em 1D e 2D (HETCOR, COSY e COLOC - sendo que as correlações heteronucleares a longa distância estão indicadas por setas).

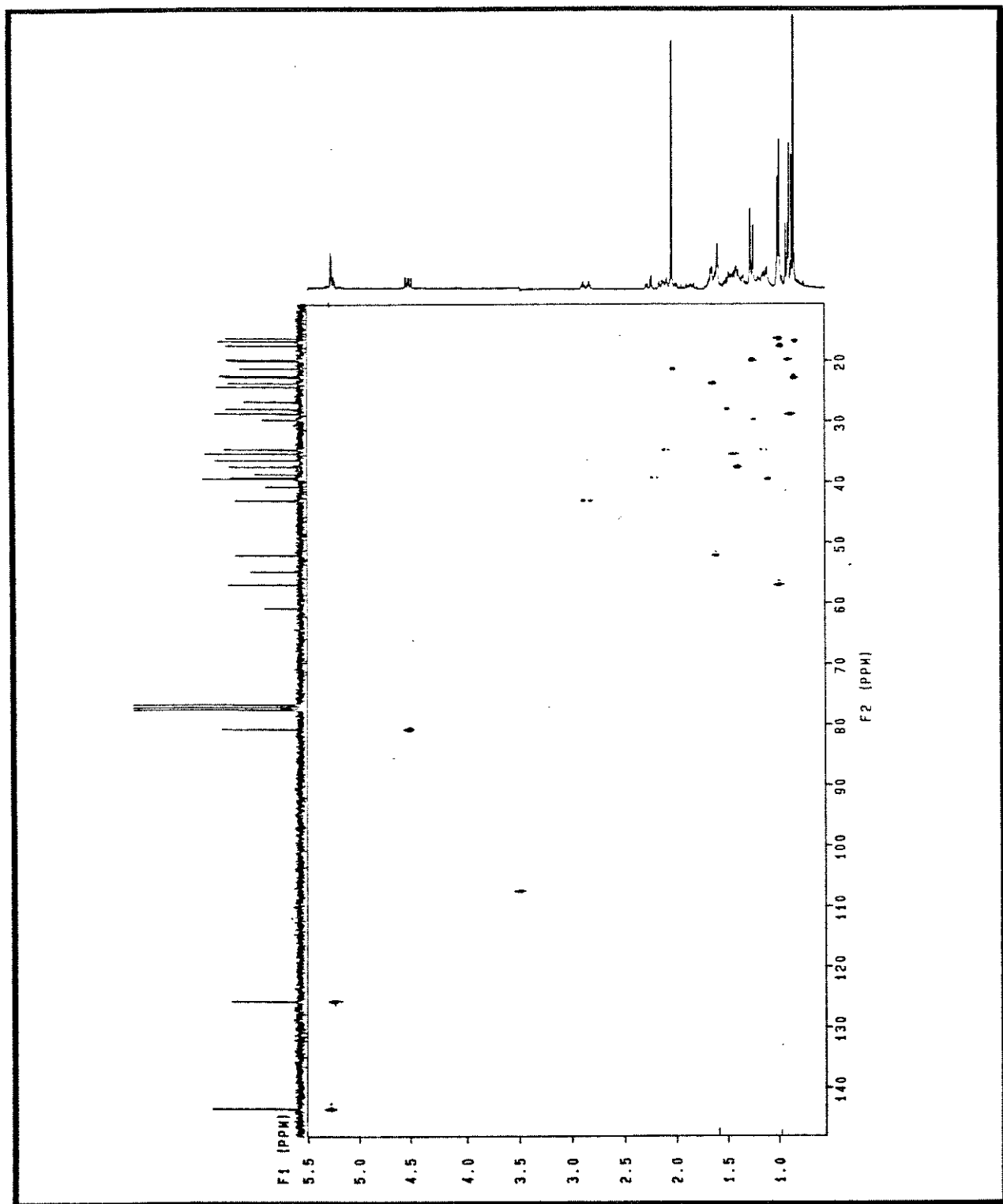
Ao compararmos os deslocamentos químicos de prótons e carbonos da cadeia lateral (C20 a C27) dos produtos 4, 6, 8 e 9 notamos, como era esperado, que não existem diferenças significativas entre eles.

Passamos então à atribuição dos sinais a 125,74 e a 143,50 ppm aos carbonos C11 e C9 respectivamente.

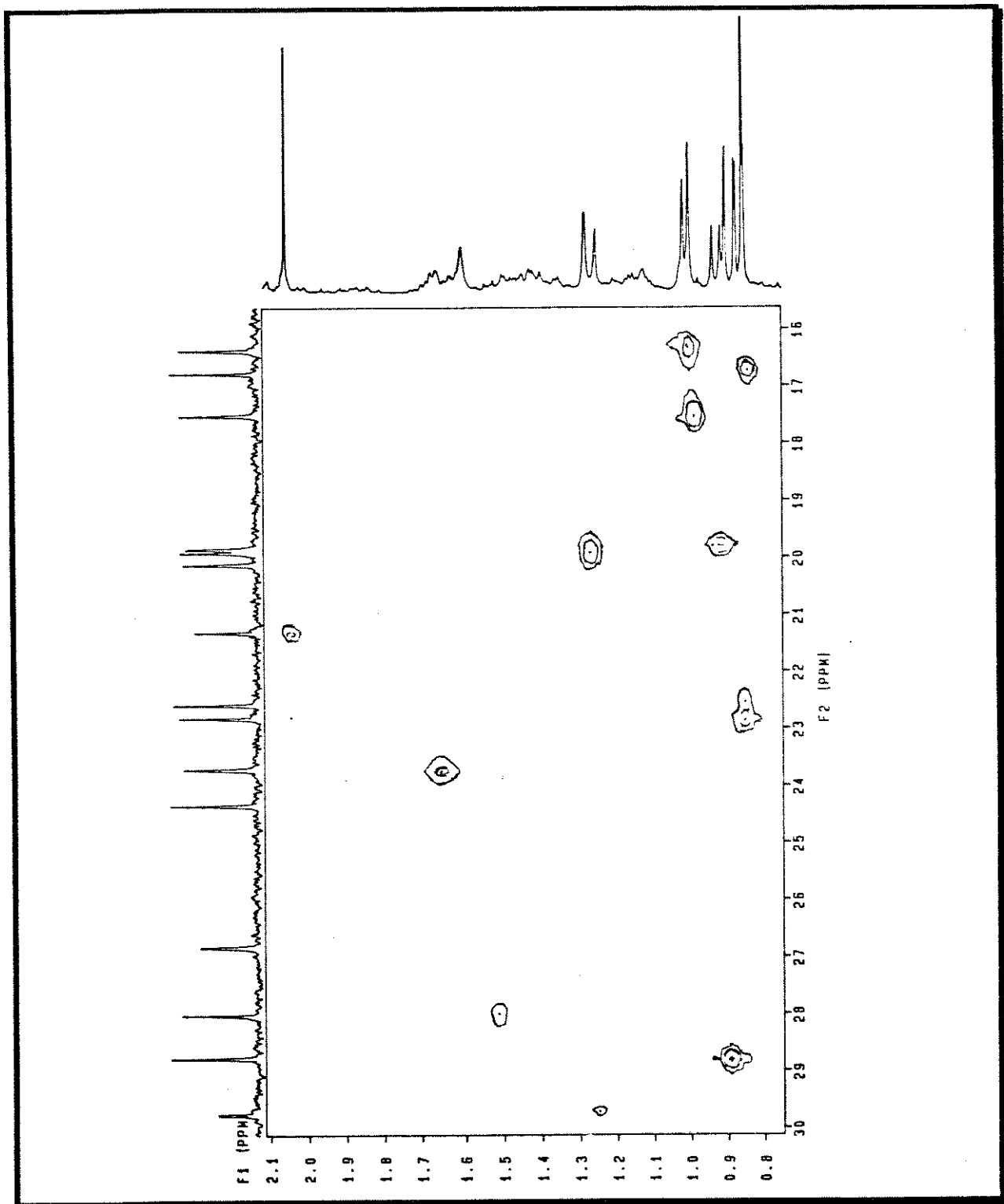
O sinal a 125,74 ppm (C11) tem correlação heteronuclear a uma ligação com o sinal a 5,23 ppm, que por sua vez, tem correlações homonucleares com os prótons H12 a 2,19 e a 2,24 ppm. Este mesmo sinal a 125,74 ppm tem correlação heteronuclear a longa distância com um dos prótons H12 a 2,24 ppm.

Por sua vez, o sinal a 143,50 ppm (C9) tem correlação heteronuclear a longa distância com os prótons metílicos H19 a 0,98 ppm, sendo que estes últimos têm correlação heteronuclear a longa distância com o sinal a 56,97 ppm (C5).

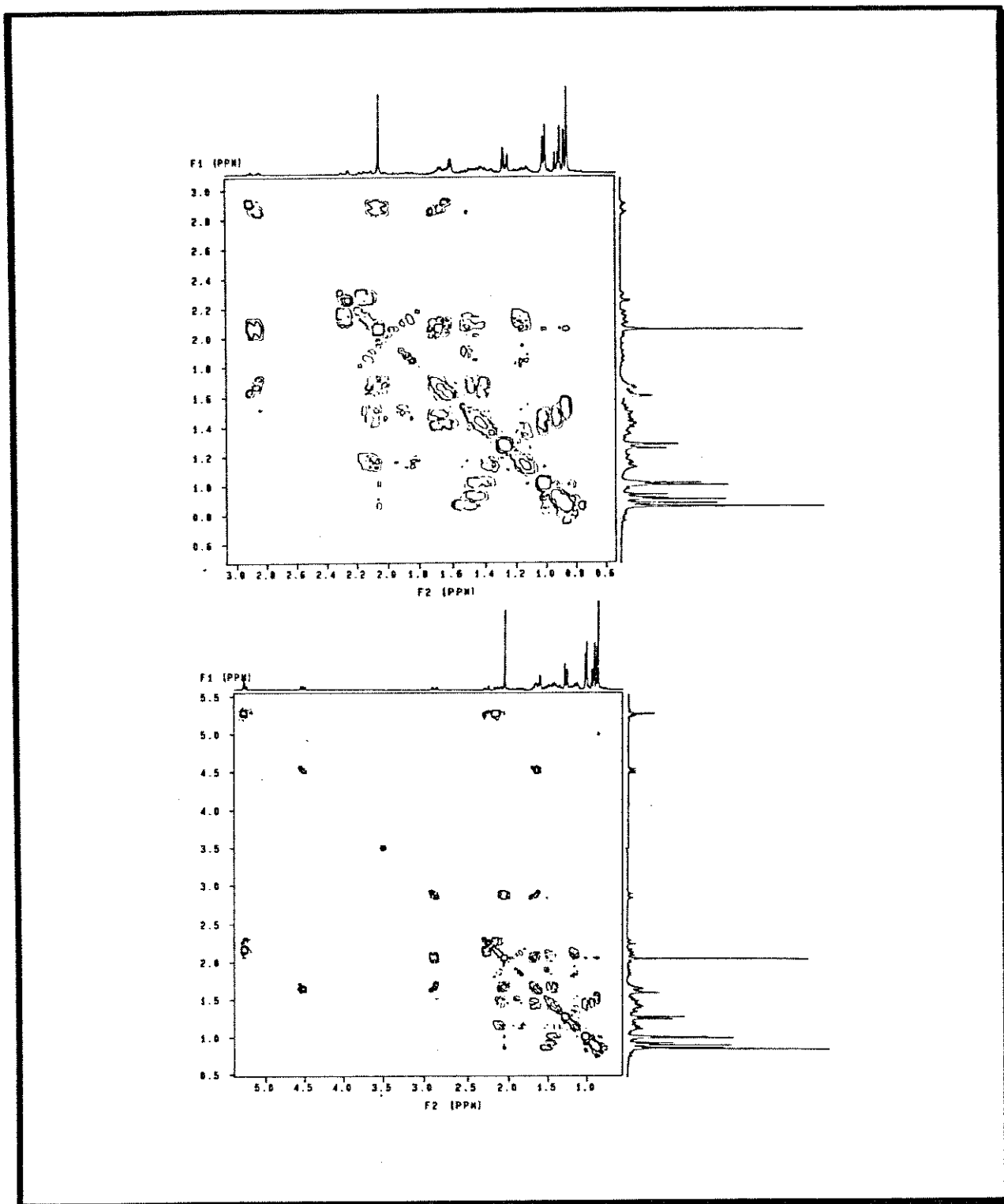
Os sinais a 54,80 ppm (C13) e a 60,86 ppm (C14) têm correlações heteronucleares a longa distância com os prótons H18 e H28, enquanto o sinal a 217,39 ppm, referente à carbonila C8, também tem correlação com os prótons metílicos H28.



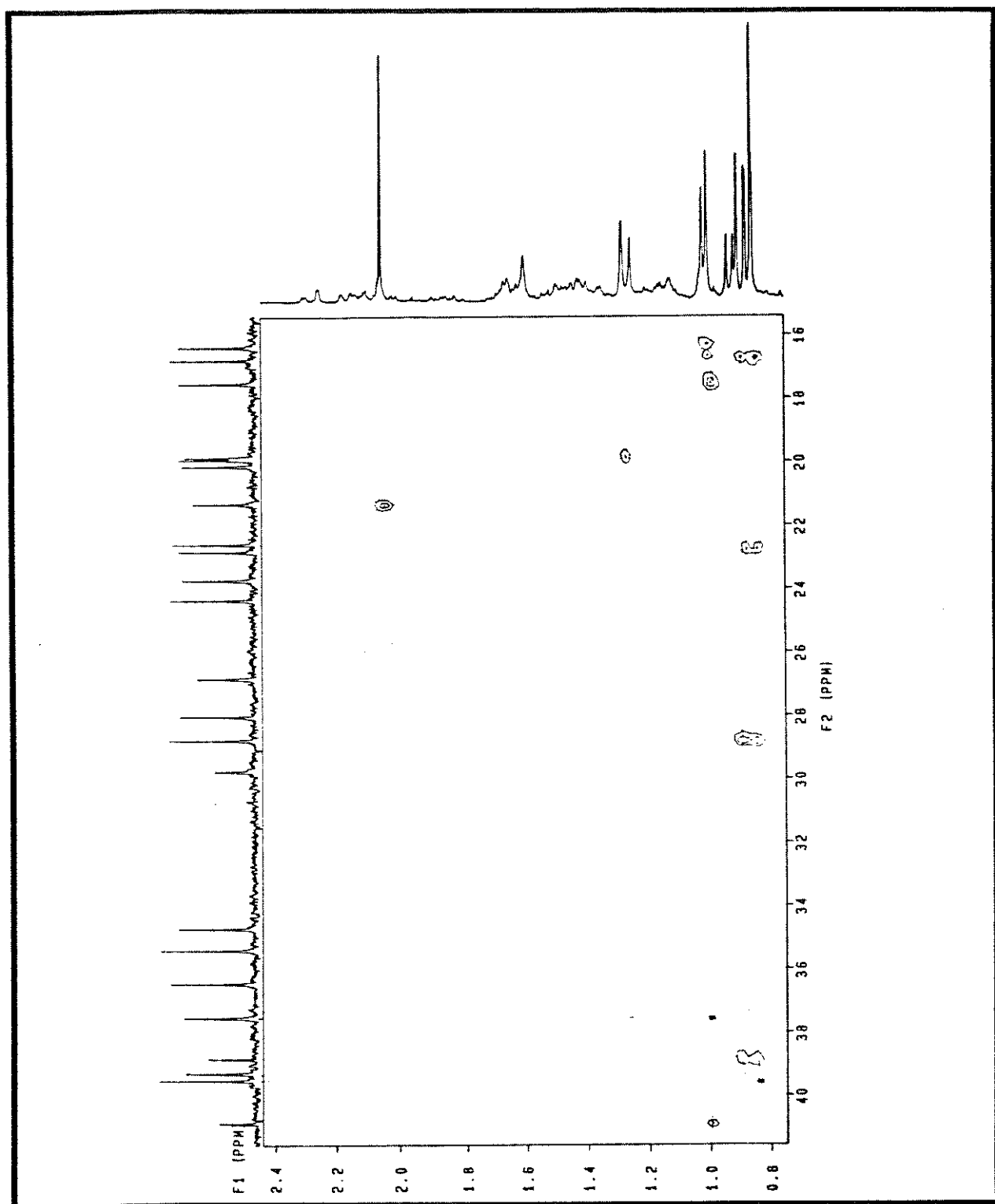
Espectro 19:- Espectro do tipo HETCOR da cetona olefinica 9 (CDCl₃ - t. amb.).



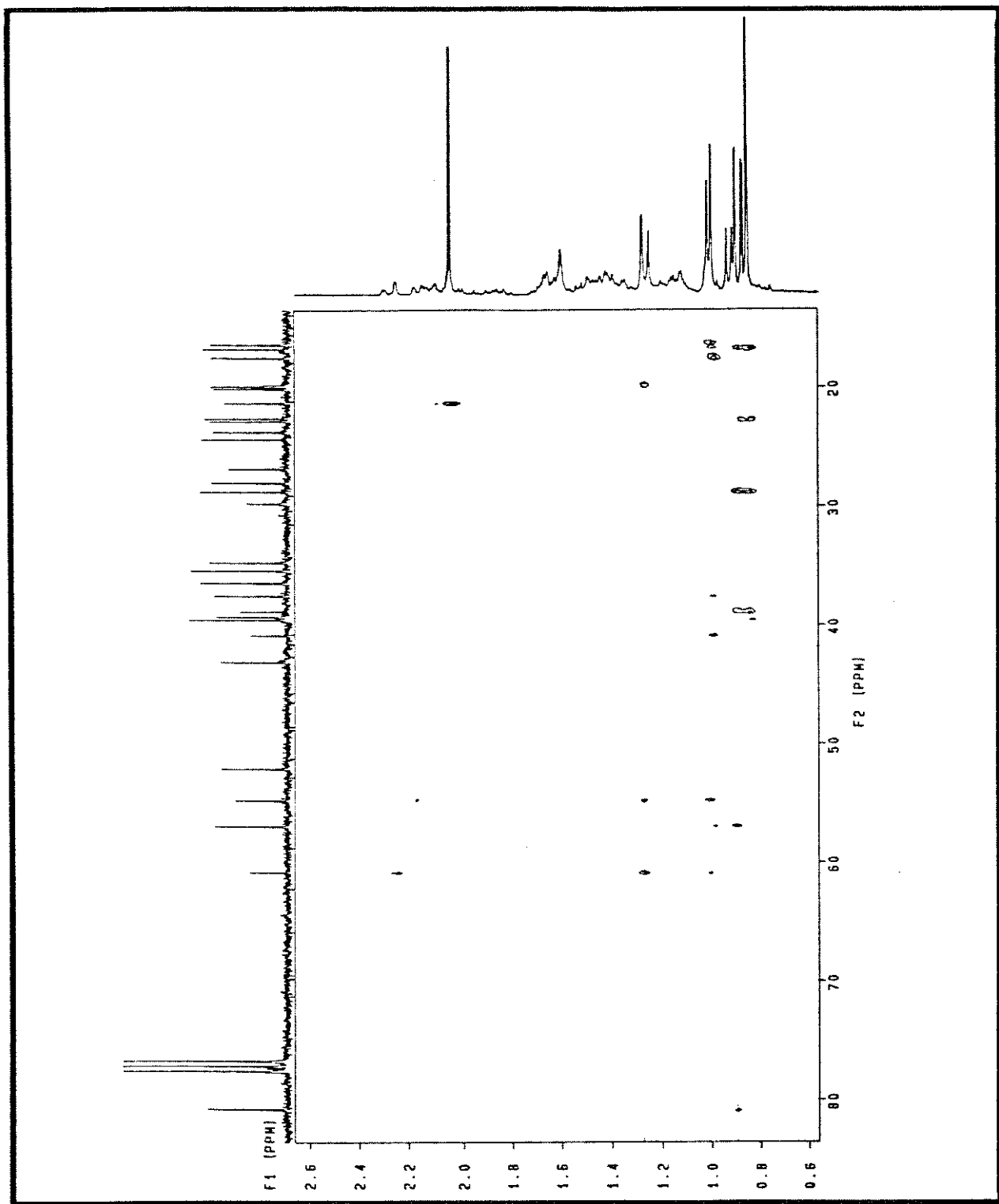
Espectro 19:- Espectro do tipo HETCOR da cetona olefinica 9 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 20:- Espectro do tipo COSY da cetona olefinica 9.(CDCl₃ - t. amb.).



Espectro 21:- Espectro do tipo COLOC da cetona olefinica 9 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 21:- Espectro do tipo COLOC da cetona olefinica 9 (CDCl_3 - t. amb.).

3.5. Estudo espectroscópico do álcool 7.

Com a finalização do estudo espectroscópico dos derivados 8,9-seco-lanostanos, passamos ao estudo do álcool 7, um derivado do tipo 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostano, obtido juntamente com o monoálcool 6 na redução da dicetona 4 (Figura 44).

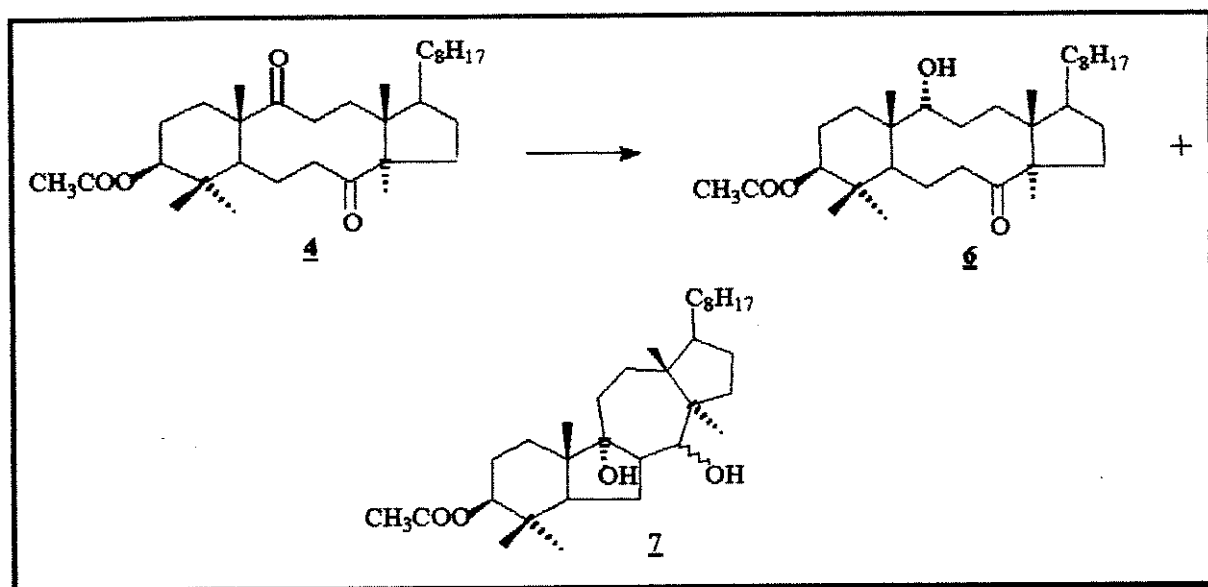


Figura 44:- Produtos obtidos na reação de redução da dicetona 4.

O estudo espectroscópico deste derivado é bastante interessante, já que ele tem em sua estrutura anéis fundidos de 5 e 7 membros, de forma semelhante a alguns produtos naturais, tais como aromadendrano, guaiano, zierano, daucano, etc.

A atribuição completa do álcool 7 é mostrada na figura 45 e os pontos mais relevantes desta atribuição serão discutidos em seguida.

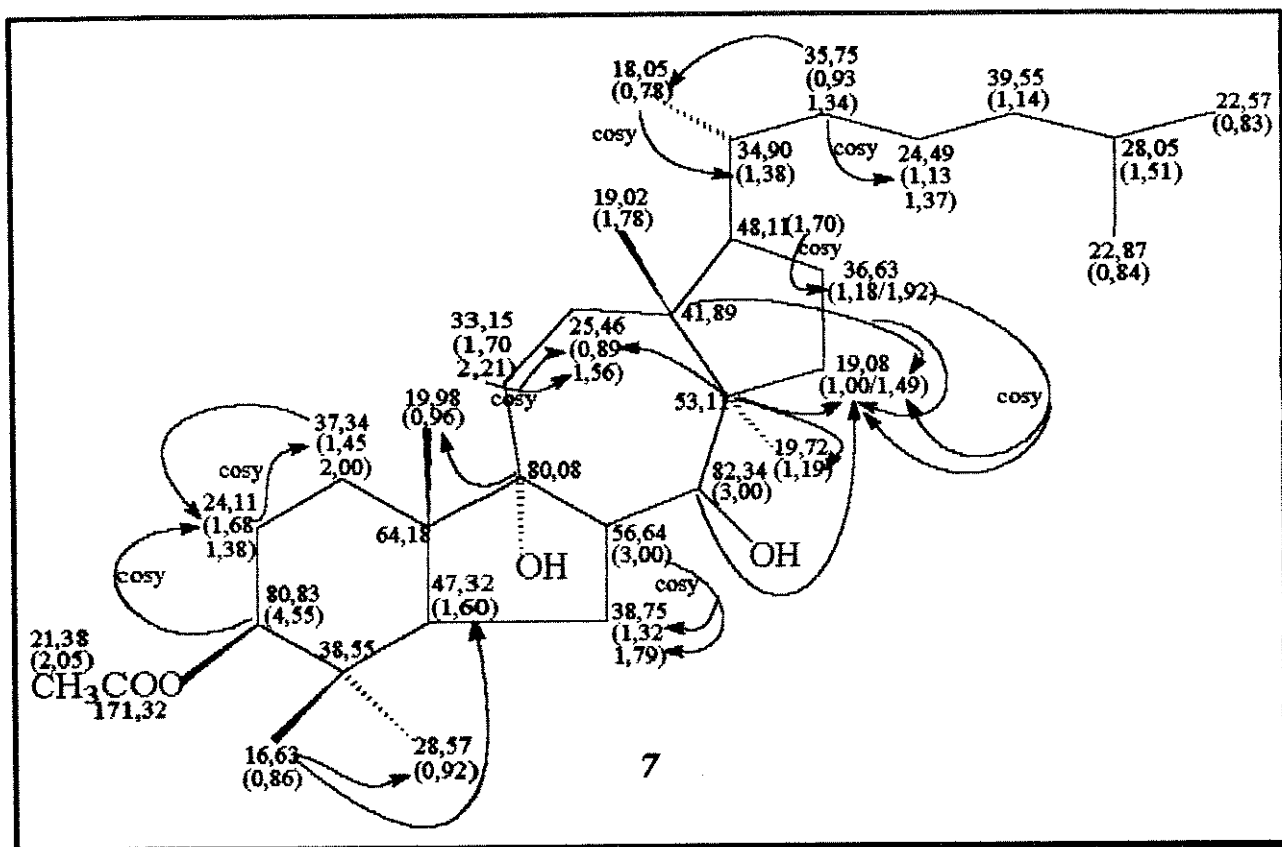


Figura 45:- Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H (entre parênteses) do álcool **7**, confirmados pela análise dos espectros em 1D e 2D (HETCOR, COSY, espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN^1H com e sem o efeito NOE, NOESY e COLOC - sendo que as correlações heteronucleares a longa distância estão indicadas por setas).

Utilizamos como modelos para o estudo espectroscópico do álcool **7** as atribuições dos sinais de ^1H e ^{13}C propostas para o anel A e a cadeia lateral dos derivados ciclo-decânicos estudados até aqui.

Ao compararmos os deslocamentos de prótons e carbonos da cadeia lateral (C20 a C27) dos modelos e do álcool **7**, notamos que não existem diferenças significativas entre eles.

As correlações homo e heteronucleares obtidas e a paridade dos carbonos carbinólicos, nos auxiliaram na atribuição dos carbonos C3, C8 e C9.

O sinal a 80,83 ppm (C3) tem correlação heteronuclear a uma ligação com o duplo dubleto a 4,53 ppm, característico do próton H3, que por sua vez, tem correlação homonuclear com um dos prótons H2 a 1,68 ppm.

Os sinais a 80,08 ppm (carbono quaternário) e a 82,34 ppm (carbono metínico) foram atribuídos aos carbonos C9 e C8 respectivamente.

O sinal a 80,08 ppm (C9) tem correlações heteronucleares a longa distância com os prótons metílicos H19 a 0,96 ppm e com o próton carbinólico H8 a 3,00 ppm.

O sinal a 82,34 ppm (C8) tem correlações heteronucleares a longa distância com um dos prótons H15 a 1,00 ppm e com o próton H7 a 3,00 ppm.

O sinal a 53,11 ppm (C14) tem correlação heteronuclear a longa distância com os prótons metílicos H28 a 1,19 ppm, enquanto o sinal a 19,72 ppm (C28), tem correlação heteronuclear a longa distância com os prótons metílicos H18 a 1,78 ppm. As correlações heteronucleares a longa distância envolvendo as metilas 18 e 28 e os carbonos C13 e C14 os fixam nestas posições pela sua proximidade.

Observamos um grande número de sinais referentes a carbonos do tipo CH₂ na região entre 33,15 e 38,75 ppm.

O sinal a 37,34 ppm (C1) tem correlação heteronuclear a longa distância com um dos prótons H2 a 1,68 ppm, que por sua vez, tem correlação homonuclear com um dos prótons H1 a 1,45 ppm.

O sinal a 2,21 ppm, referente a um dos prótons H11 (δ C11 - 33,15 ppm), tem correlações homonucleares com os prótons H12 a 1,56 e a 0,89 ppm, sendo que este último tem correlação heteronuclear a longa distância com o sinal a 53,11 ppm, referente ao carbono C14.

O sinal a 1,00 ppm, referente a um dos prótons H15, tem várias correlações heteronucleares a longa distância: com os sinais a 82,34 ppm (C8), a 41,89 (C13), a 53,11 ppm (C14) e a 36,63 ppm (C16).

Enquanto isso, o sinal a 1,92 ppm, referente a um dos prótons H16, tem correlações homonucleares com os prótons H15 a 1,00 e a 1,49 ppm.

O sinal a 56,64 ppm, atribuído ao carbono C7, tem correlação heteronuclear a uma ligação com o próton H7 a 3,00 ppm, bastante desprotegido pelo fato de estar posicionado entre dois carbonos carbinólicos, e também, correlação heteronuclear a longa distância com um dos prótons H6 a 1,79 ppm. Além disso, o próton H7 tem correlações homonucleares com os prótons H6 a 1,32 e a 1,79 ppm ($\delta C6 - 38,75$ ppm).

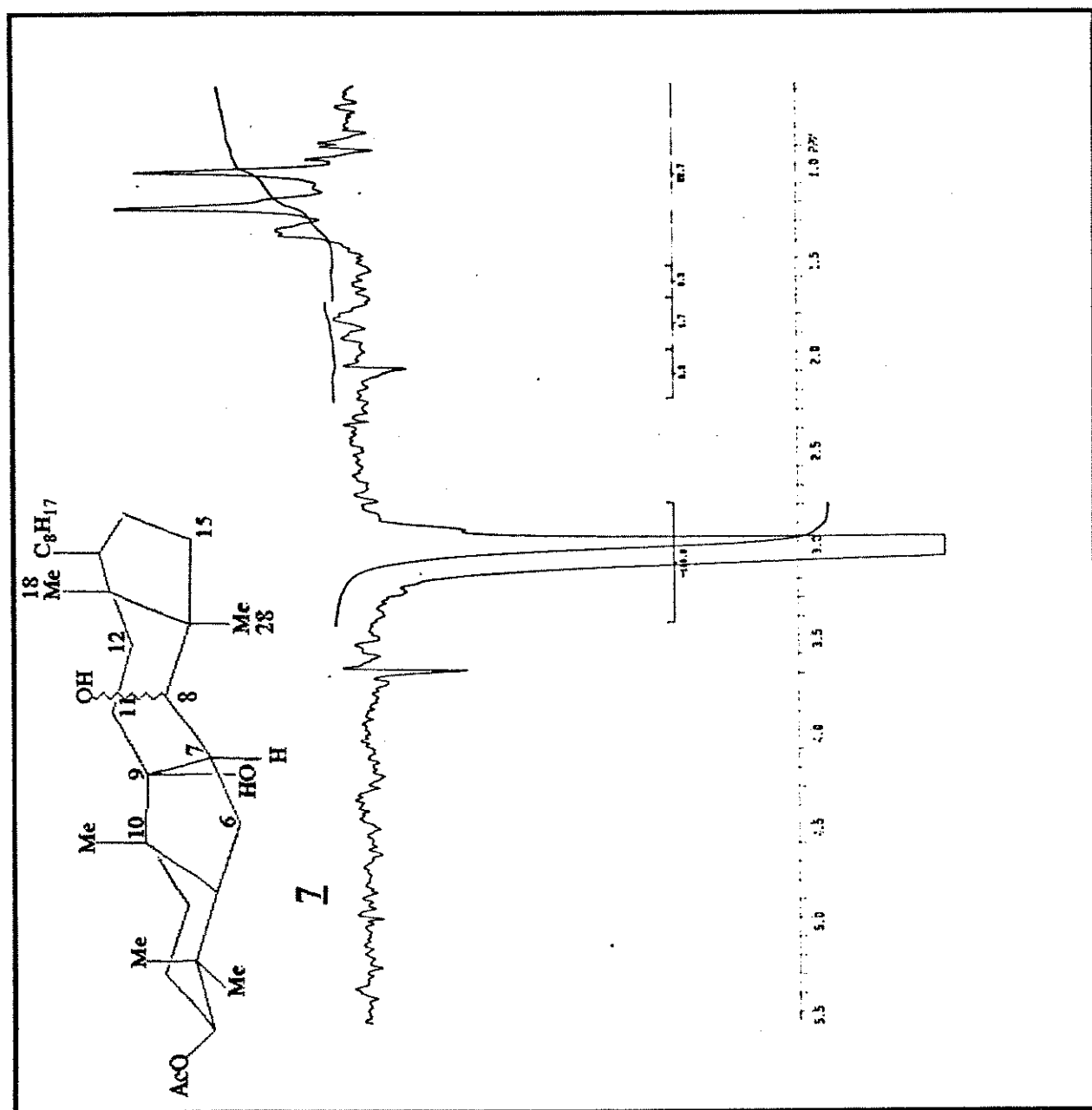
Para confirmarmos nossa sugestão inicial de que a junção dos anéis de 5 e 7 membros fosse cis (capítulo 2 - item 2.4.), e também para sabermos qual a posição adotada pelo grupo hidroxila ligado ao carbono C8, fizemos uso de duas técnicas de RMN: o espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito nuclear Overhauser (NOE) e o espectro do tipo NOESY.

O fato dos deslocamentos dos prótons H7 e H8 serem iguais (3,00 ppm) nos atrapalhou bastante na análise do espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE, pois esperávamos obter informações valiosas ao irradiarmos esta posição (Espectro 22).

Ao irradiarmos o próton a 3,00 ppm (H7 e H8), ocorre um aumento dos sinais a 0,89 ppm (H12), a 1,00 ppm (H15), a 1,19 ppm (H28), a 1,32 ppm (H6) e a 1,80 ppm (H6 ou H18).

Analisando-se o modelo molecular do álcool 7, notamos que o aumento destes sinais, se deve à proximidade destes prótons ora com o próton H7, ora com o próton H8 (axial ou equatorial).

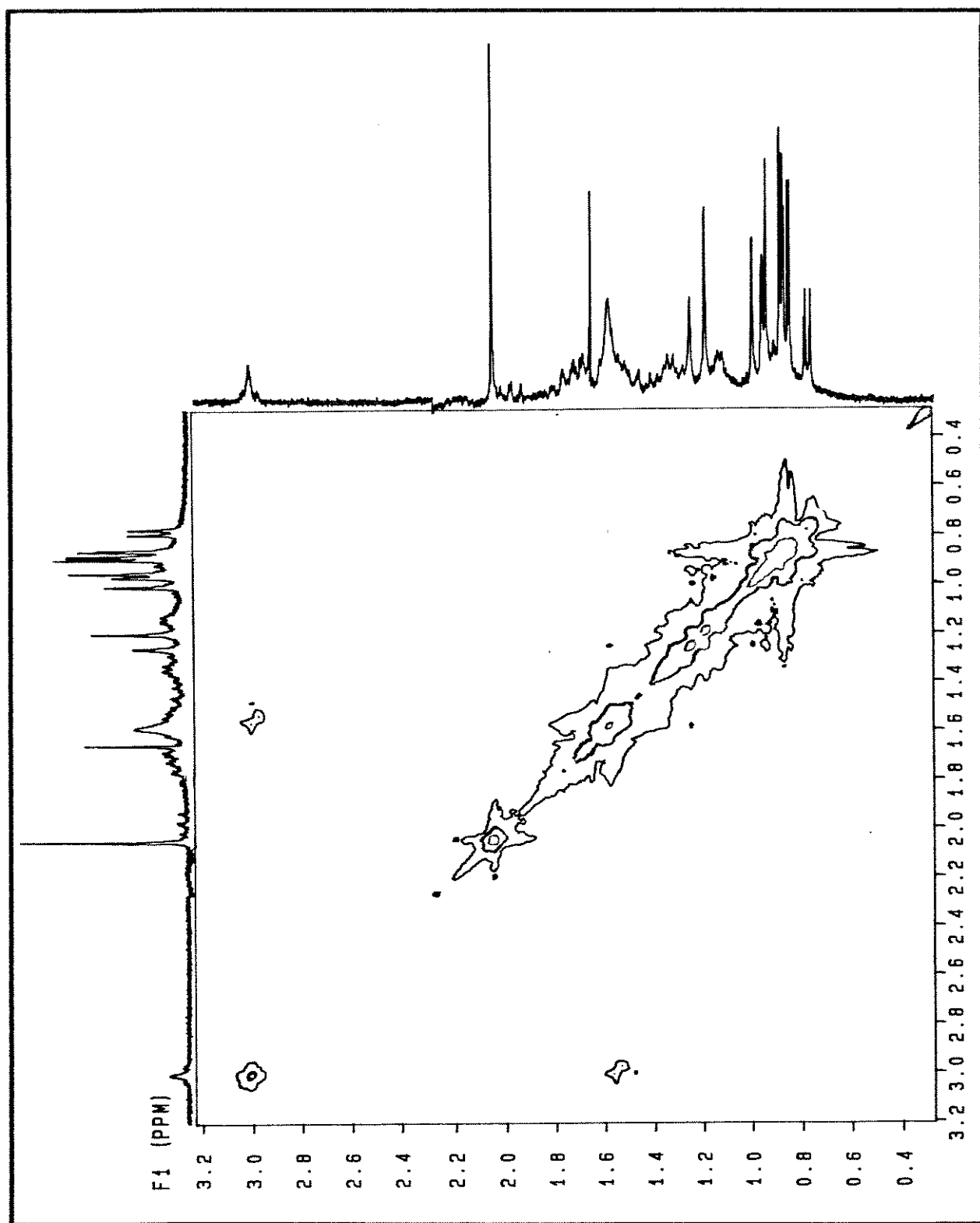
Os resultados obtidos a partir deste espectro, não nos levam a resultados conclusivos a respeito da posição do grupo hidroxila do carbono C8, mas reforçam nossa sugestão de que a junção dos anéis de 5 e 7 membros seja cis.



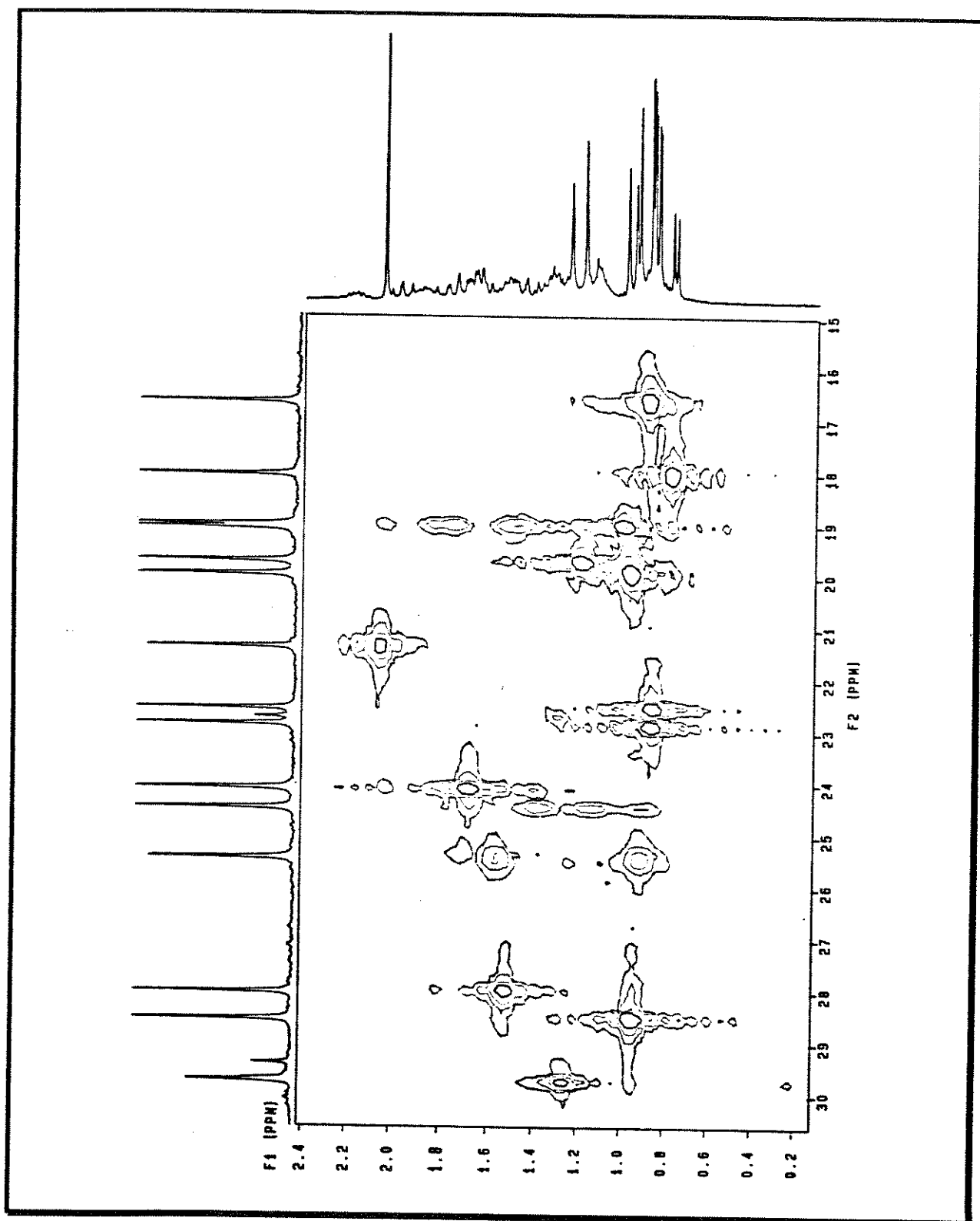
Espectro 22:- Espectro proveniente da diferença dos espectros de RMN^1H com e sem o efeito NOE do álcool 7 (CDCl_3 - t. amb.).

No espectro do tipo NOESY observamos a correlação do sinal a 3,00 ppm (H7 ou H8) com o sinal a 1,55 ppm. Esta correlação provavelmente se deve à proximidade espacial entre o próton H7 e os prótons H5 (a 1,60 ppm) e/ou H12 (a 1,56 ppm) (Espectro 23).

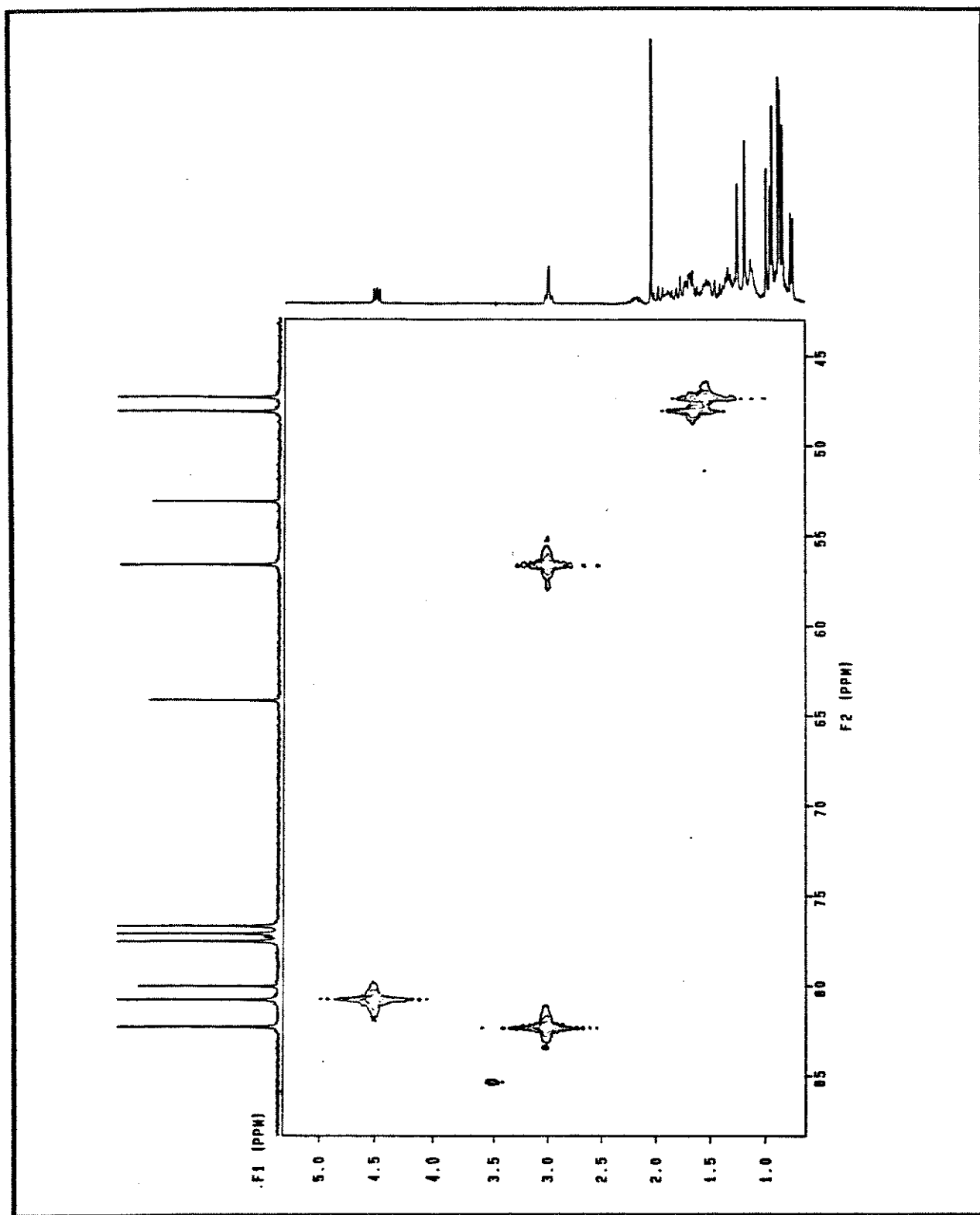
A correlação observada no espectro do tipo NOESY, confirma que a junção dos anéis de 5 e 7 membros é *cis* mas, novamente, não nos diz nada a respeito da posição adotada pelo grupo hidroxila do carbono C8.



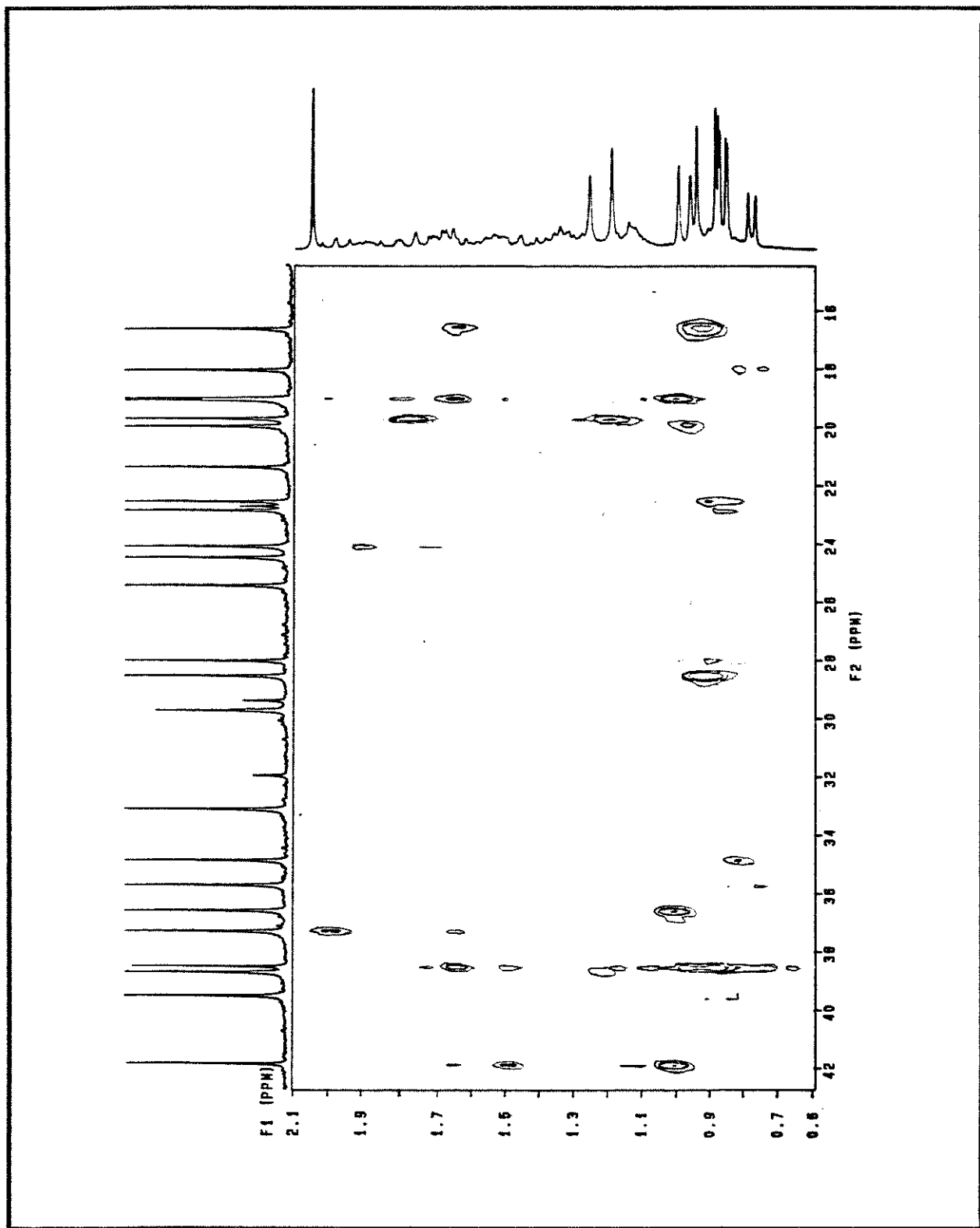
Espectro 23:- Espectro do tipo NOESY do álcool 7 (CDCl_3 - t. amb.).



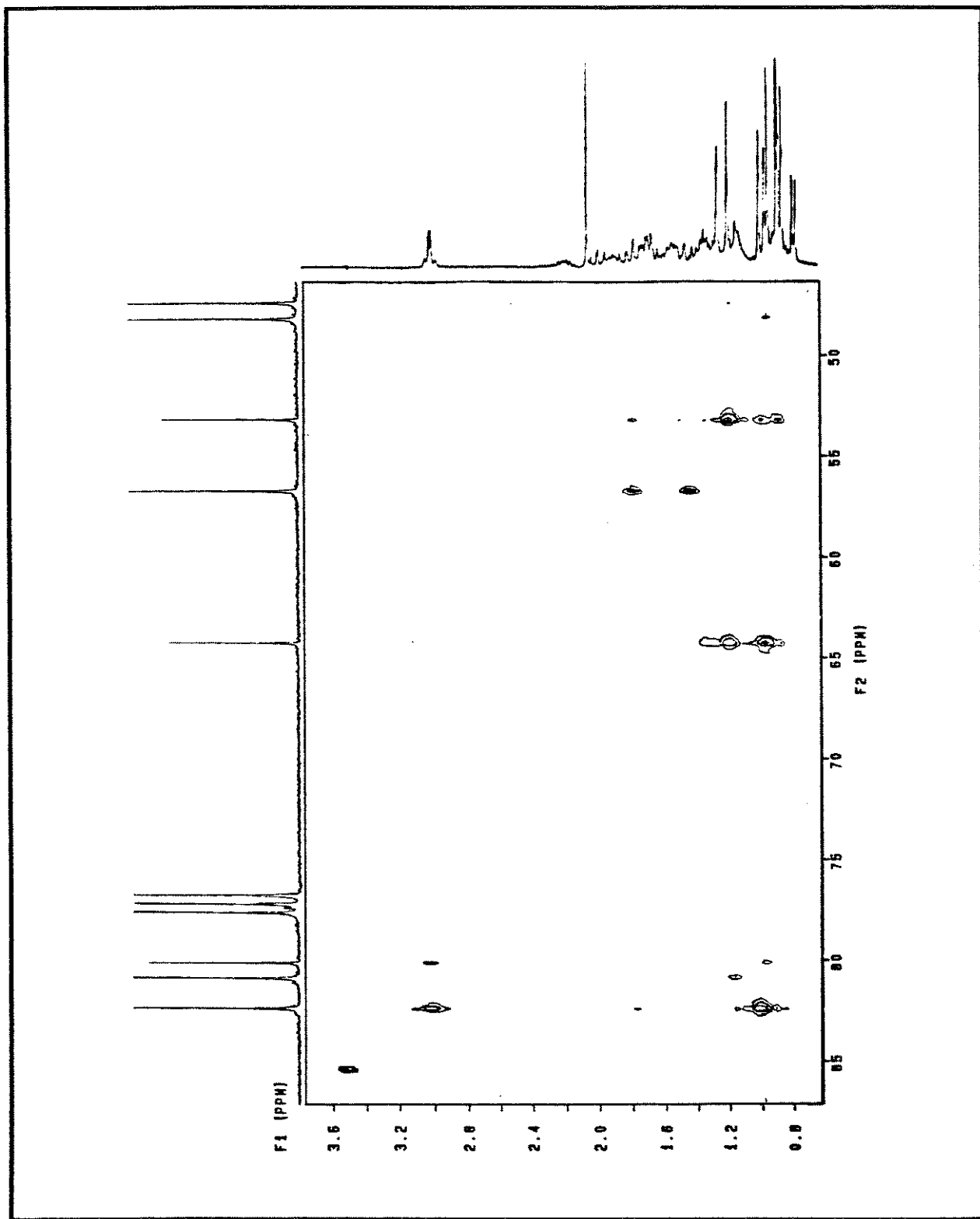
Espectro 24:- Espectro do tipo HETCOR do álcool 7 (CDCl_3 - t. amb.).



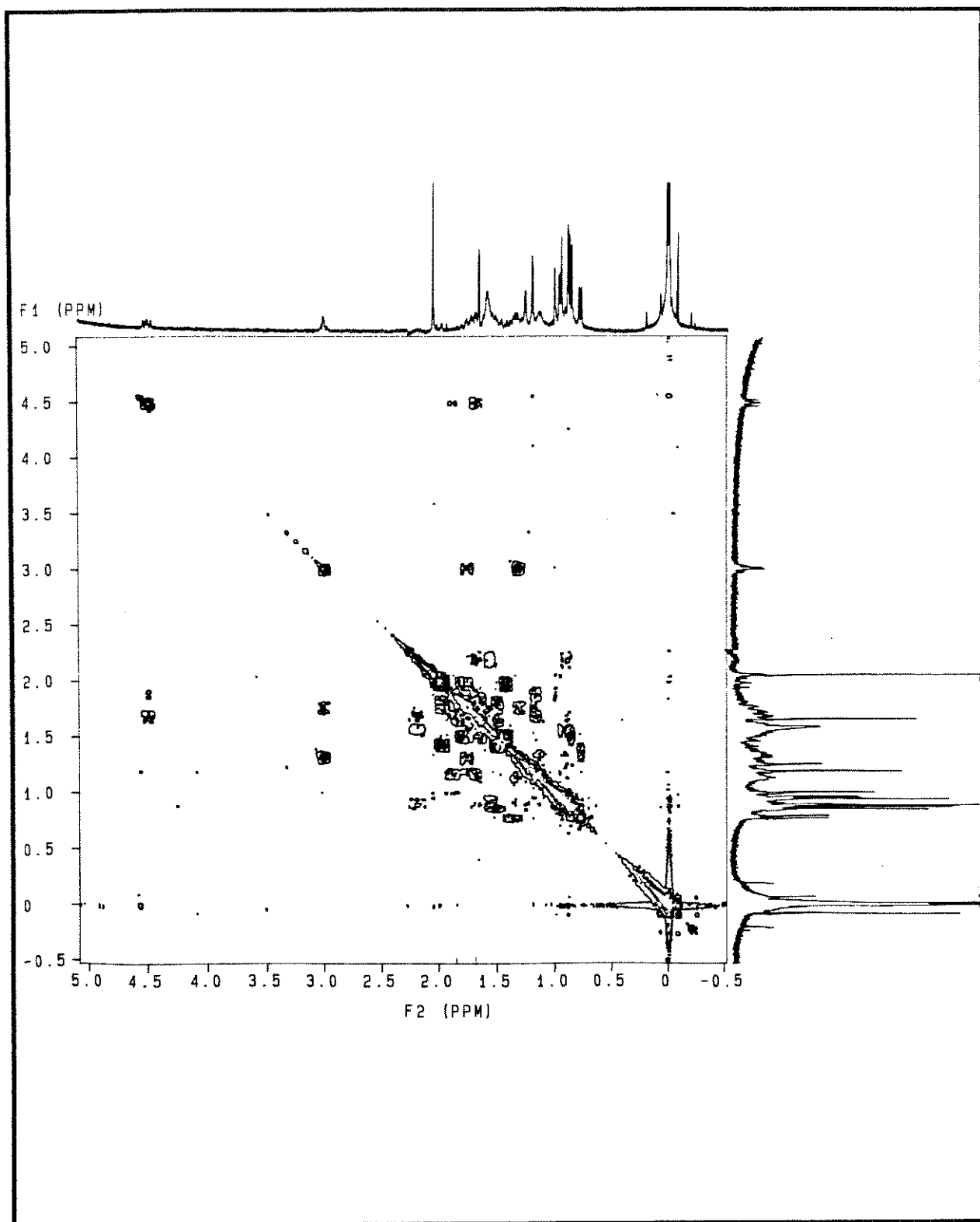
Espectro 24:- Espectro do tipo HETCOR do álcool 7 (CDCl_3 - t. amb.).



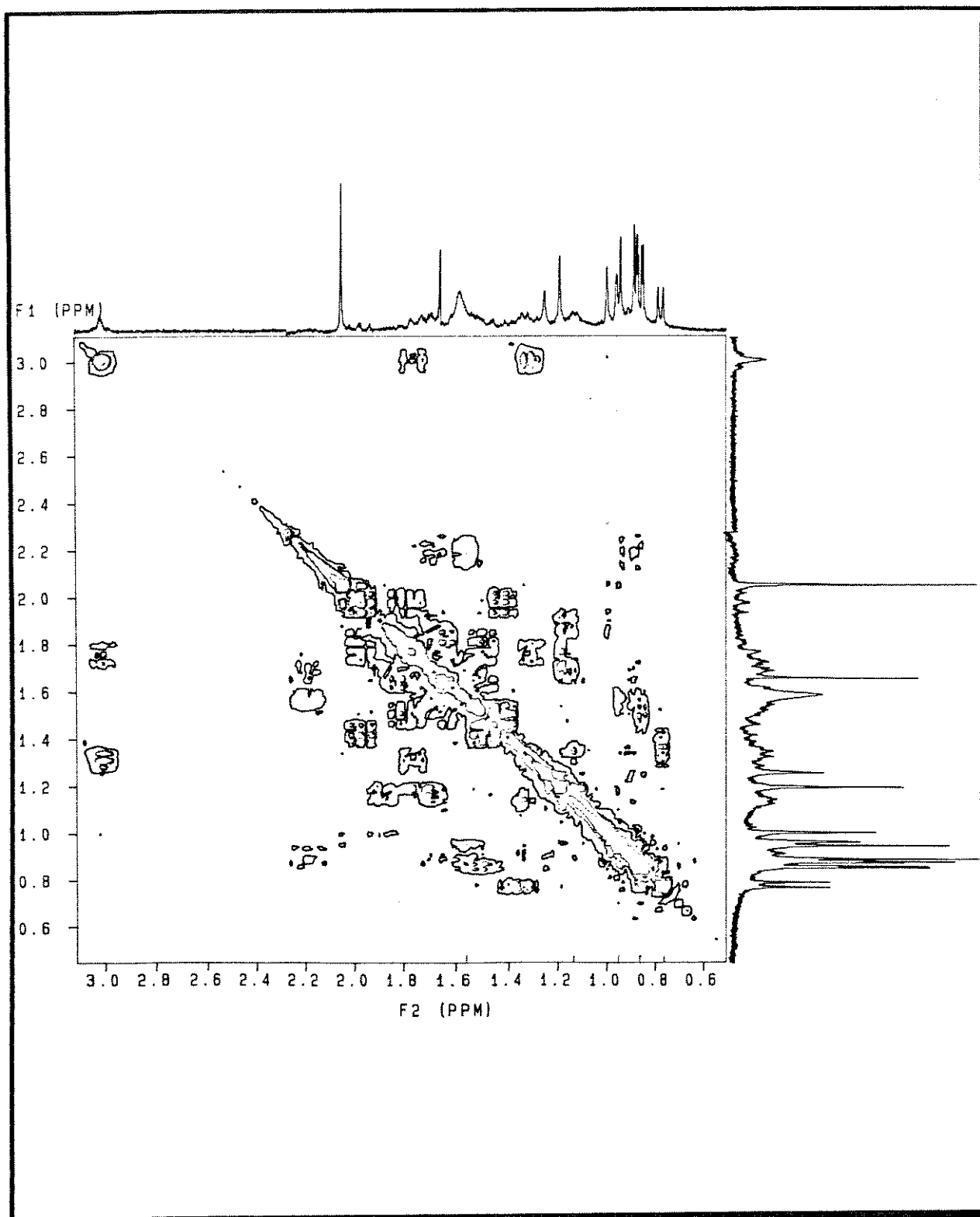
Espectro 25:- Espectro do tipo COLOC do álcool 7 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 25:- Espectro do tipo COLOC do álcool 7 (CDCl₃ - t. amb.).



Espectro 26:- Espectro do tipo COSY do álcool 2 (CDCl₃ - t. amb.).



Espectro 26:- Espectro do tipo COSY do álcool **7** (CDCl_3 - t. amb.).

3.6. Estudo espectroscópico da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10.

O segundo e último derivado do tipo 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostano estudado espectroscopicamente foi a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10. Este produto havia sido obtido anteriormente em nosso laboratório, [9] e, estudá-lo espectroscopicamente foi interessante devido à semelhança de sua estrutura com a do álcool 7.

A atribuição completa da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 é mostrada na figura 46 e os pontos mais relevantes desta atribuição serão discutidos em seguida.

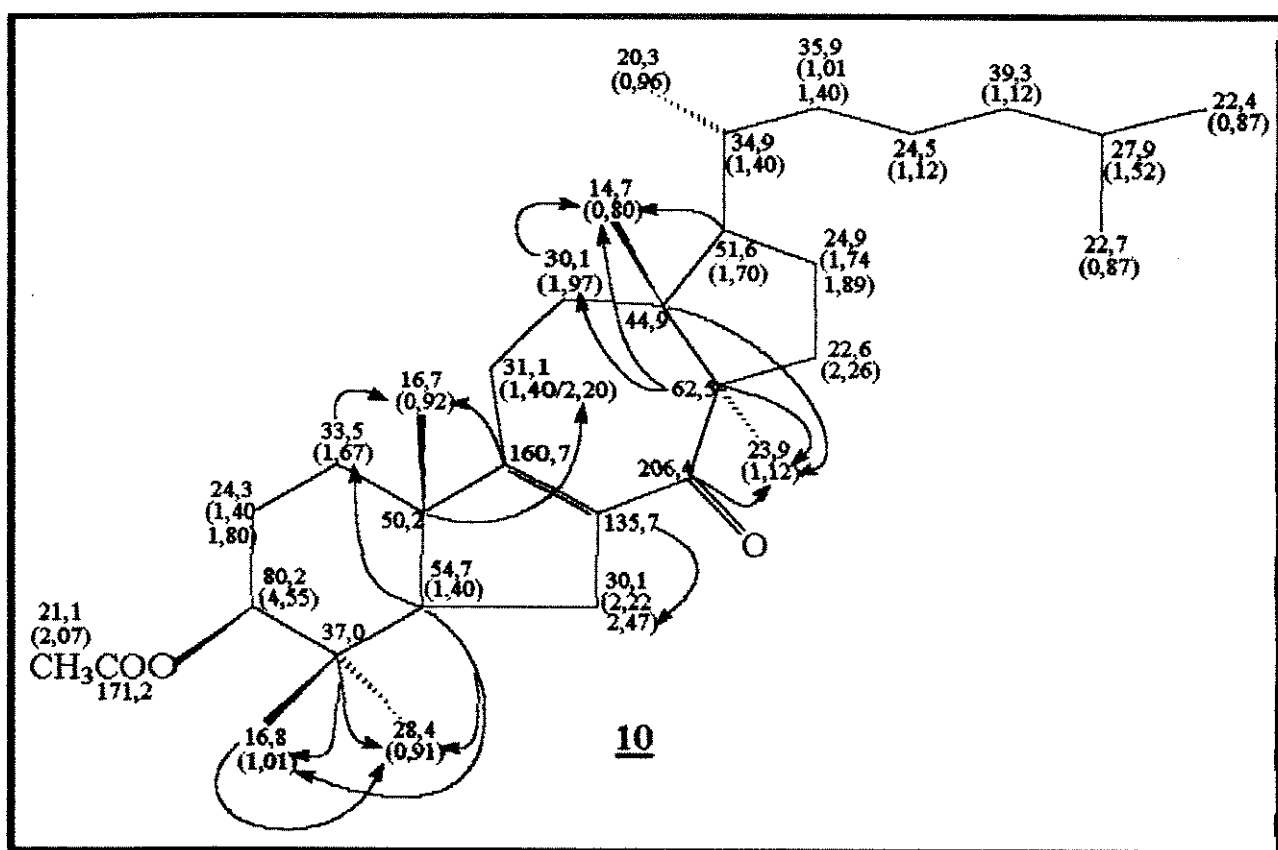


Figura 46:- Deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H (entre parênteses) da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10, confirmados pela análise dos espectros em 1D e 2D (HETCOR, COSY e COLOC - sendo que as correlações heteronucleares a longa distância estão indicadas por setas).

Os deslocamentos de prótons e carbonos da cadeia lateral (C20 a C27) da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 se assemelham bastante àqueles do álcool 7.

O sinal a 135,7 ppm foi atribuído ao carbono C7 e apresenta correlação heteronuclear à longa distância com um dos prótons H6 a 2,47 ppm enquanto o sinal a 160,7 ppm foi atribuído ao carbono C9 e apresenta correlação heteronuclear a longa distância com os prótons metílicos H19 a 0,92 ppm, que por sua vez, tem correlação heteronuclear a longa distância com o carbono C1 a 33,5 ppm.

Para nos auxiliar na atribuição de alguns carbonos da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10, observamos a diferença de deslocamentos existentes entre os carbonos dos derivados já estudados.

Apesar dos derivados ciclo-decânicos não serem modelos adequados para nos auxiliar no estudo dos derivados 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos, utilizamos somente a diferença de deslocamentos de carbonos correlatos.

Observamos inicialmente, as diferenças entre os carbonos C9 e C10 do álcool 7, do diol 8 e da cetona olefínica 9, conforme mostrado nas figuras 47 e 48.

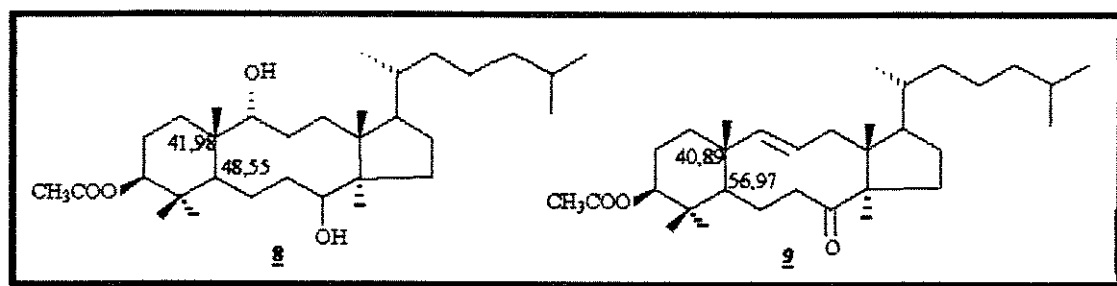


Figura 47:- Deslocamentos químicos dos carbonos C5 e C10 dos derivados 8 e 9.

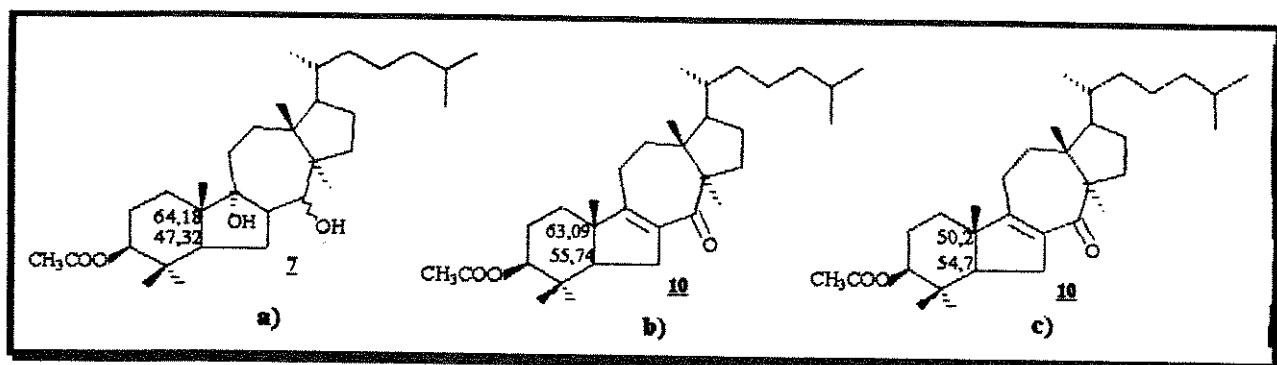


Figura 48:- a) Deslocamentos químicos de ¹³C propostos para o álcool 7 (Figura 45). b) Deslocamentos químicos de ¹³C previstos para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 a partir dos modelos (Figura 47). c) Deslocamentos químicos de ¹³C observados para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (Figura 46).

Em seguida, observamos as diferenças entre os carbonos C13 a C18 e C28 do monoálcool 6, do álcool 7 e do diol 8, conforme mostrado nas figuras 49 e 50.

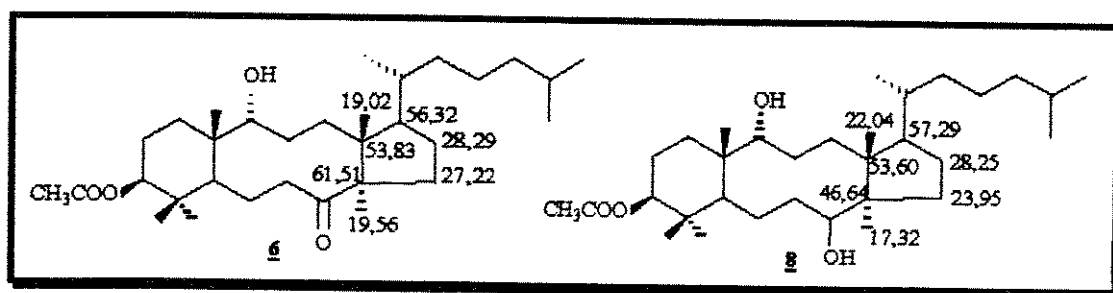


Figura 49:- Deslocamentos químicos dos carbonos C13 a C18 e C28 dos derivados 6 e 8.

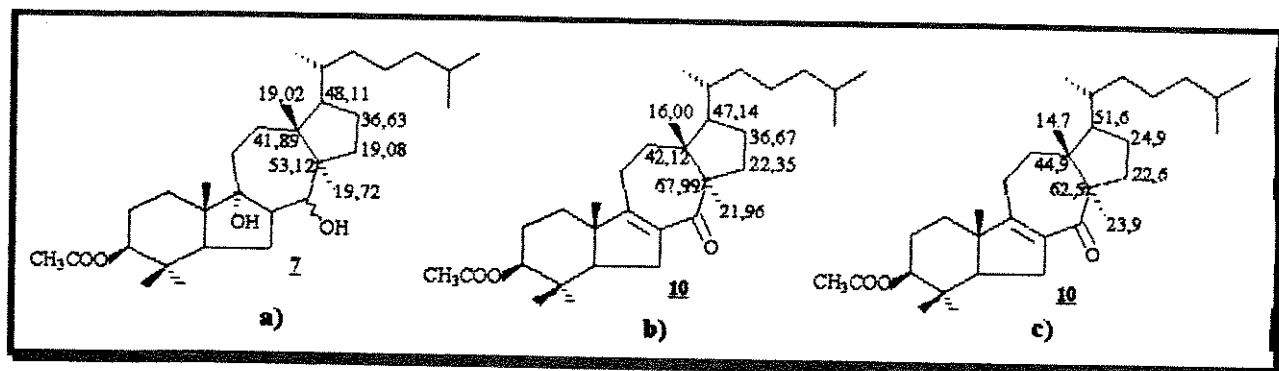
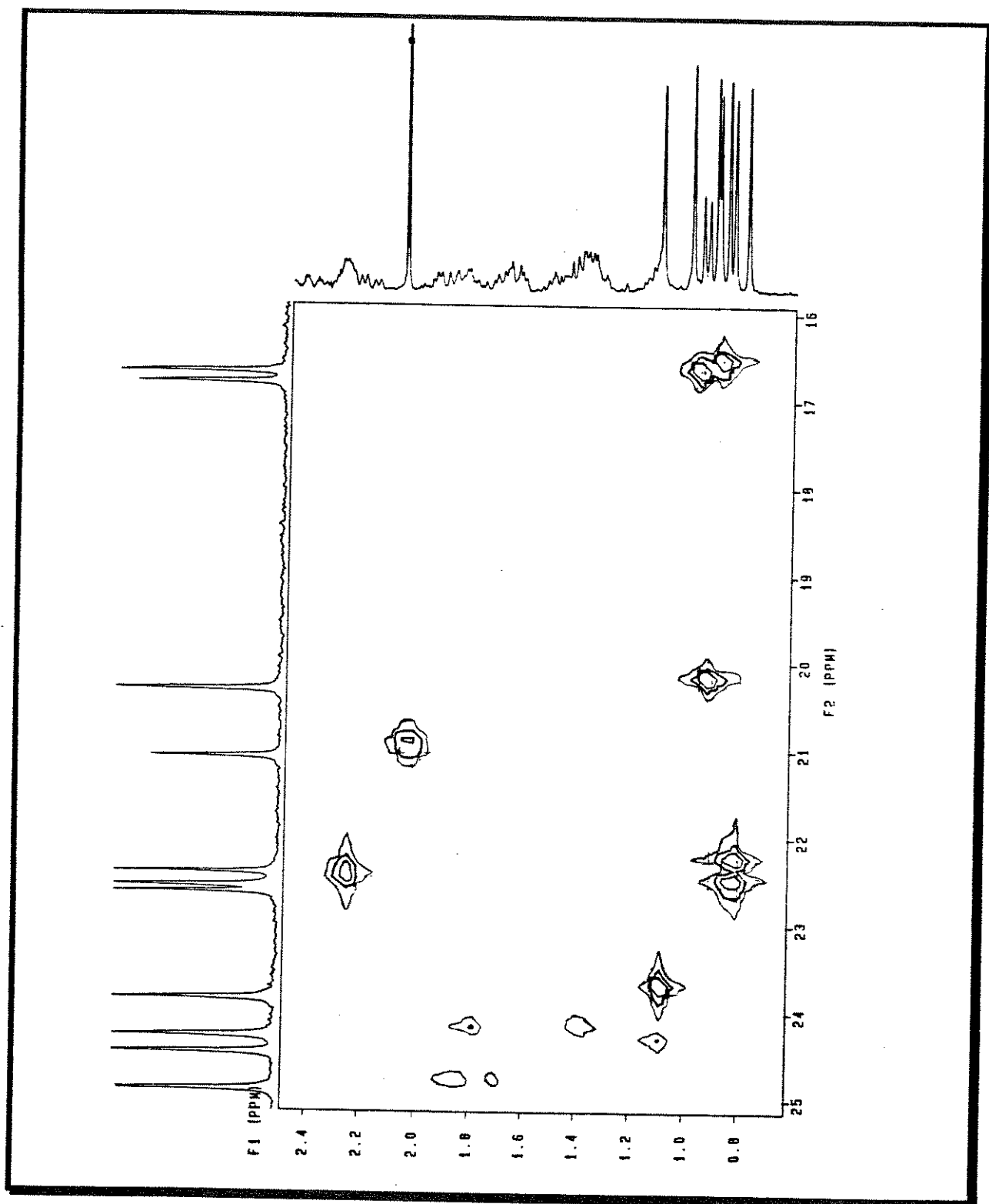
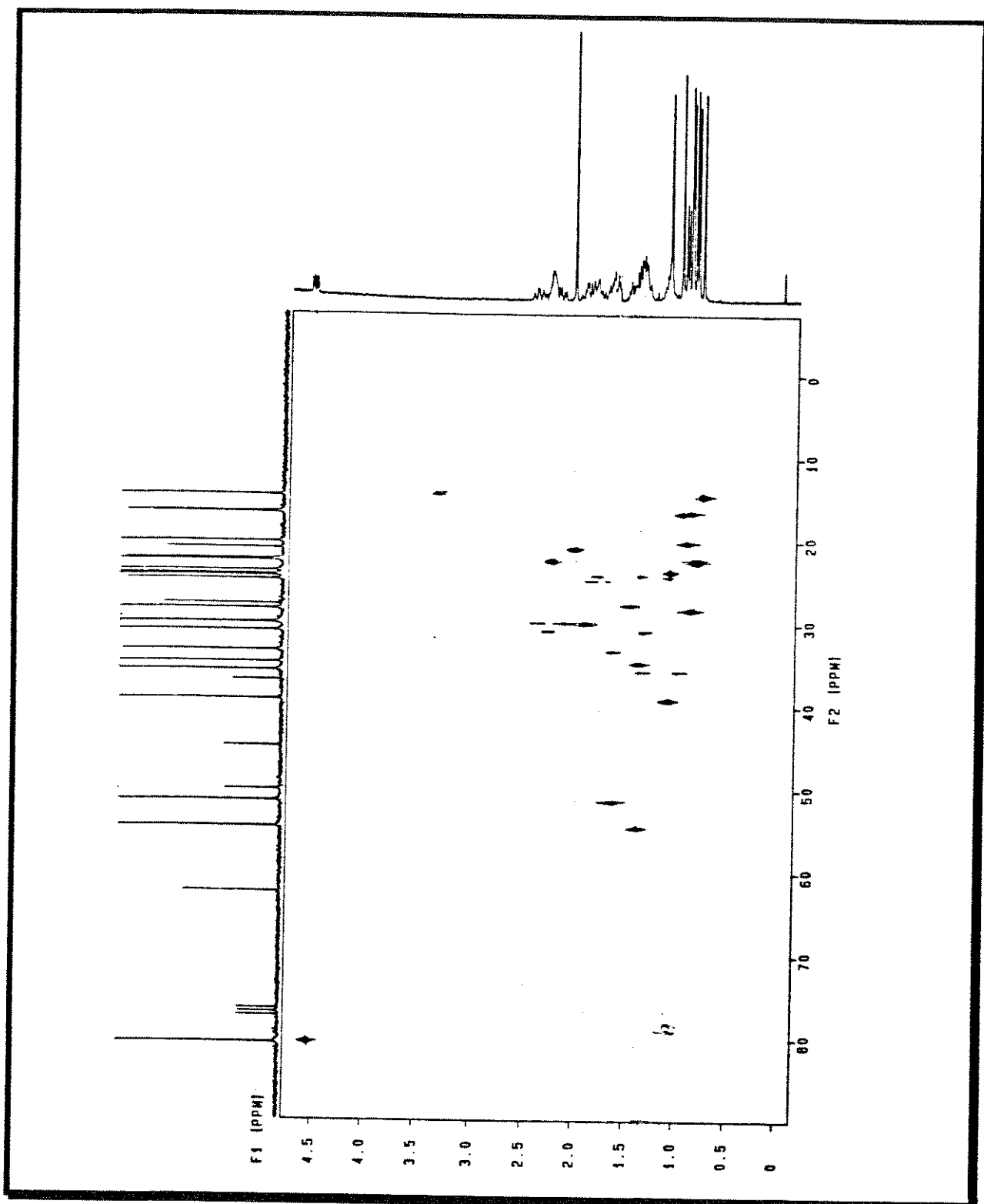


Figura 50:- a) Deslocamentos químicos de ^{13}C propostos para o álcool 7 (Figura 45). b) Deslocamentos químicos de ^{13}C previstos para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 a partir dos modelos (Figura 49). c) Deslocamentos químicos de ^{13}C observados para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (Figura 46).

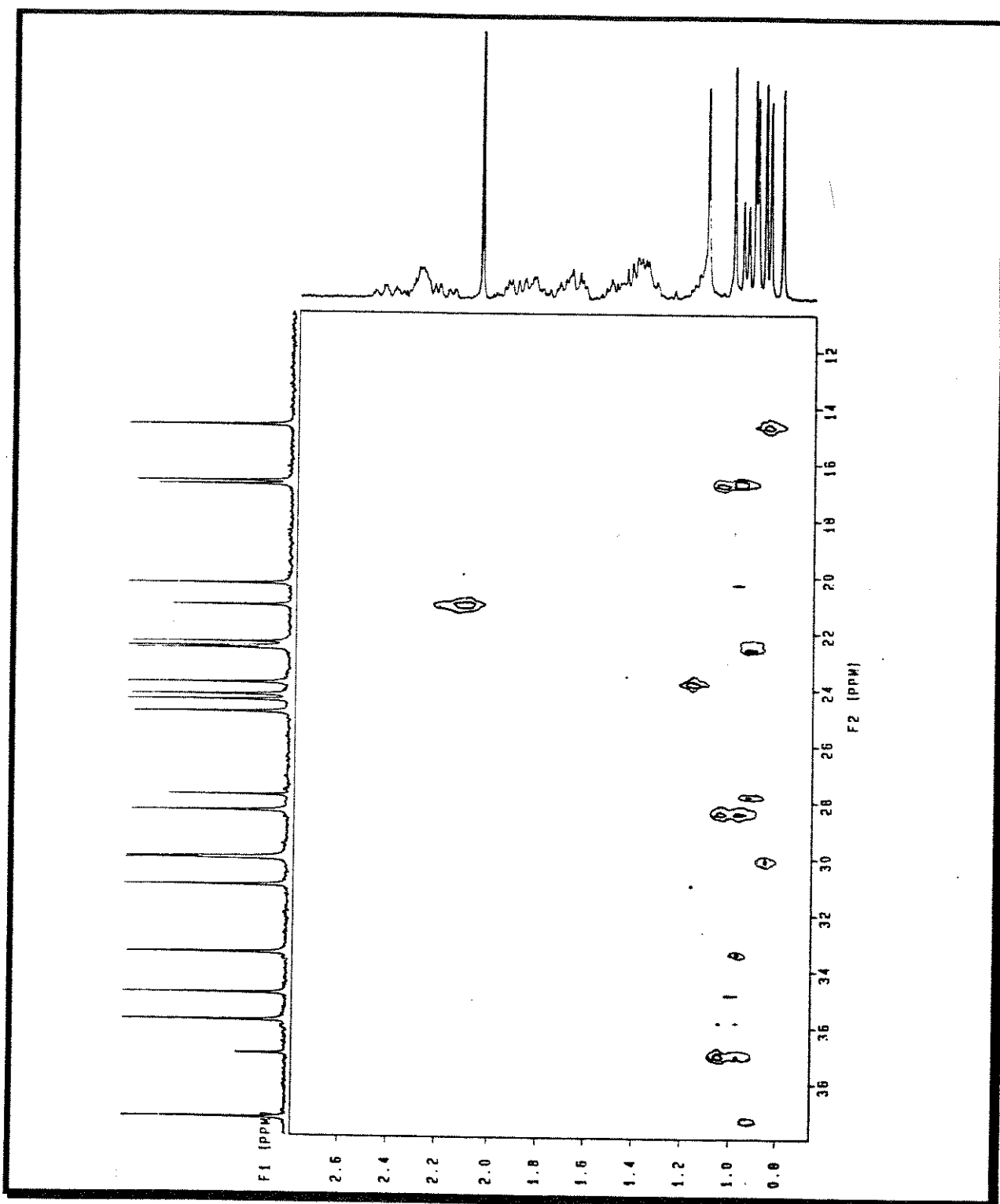
Observando-se as figuras 47 a 50, podemos notar que alguns dos deslocamentos previstos são coerentes com a atribuição sugerida para a cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (Figura 46).



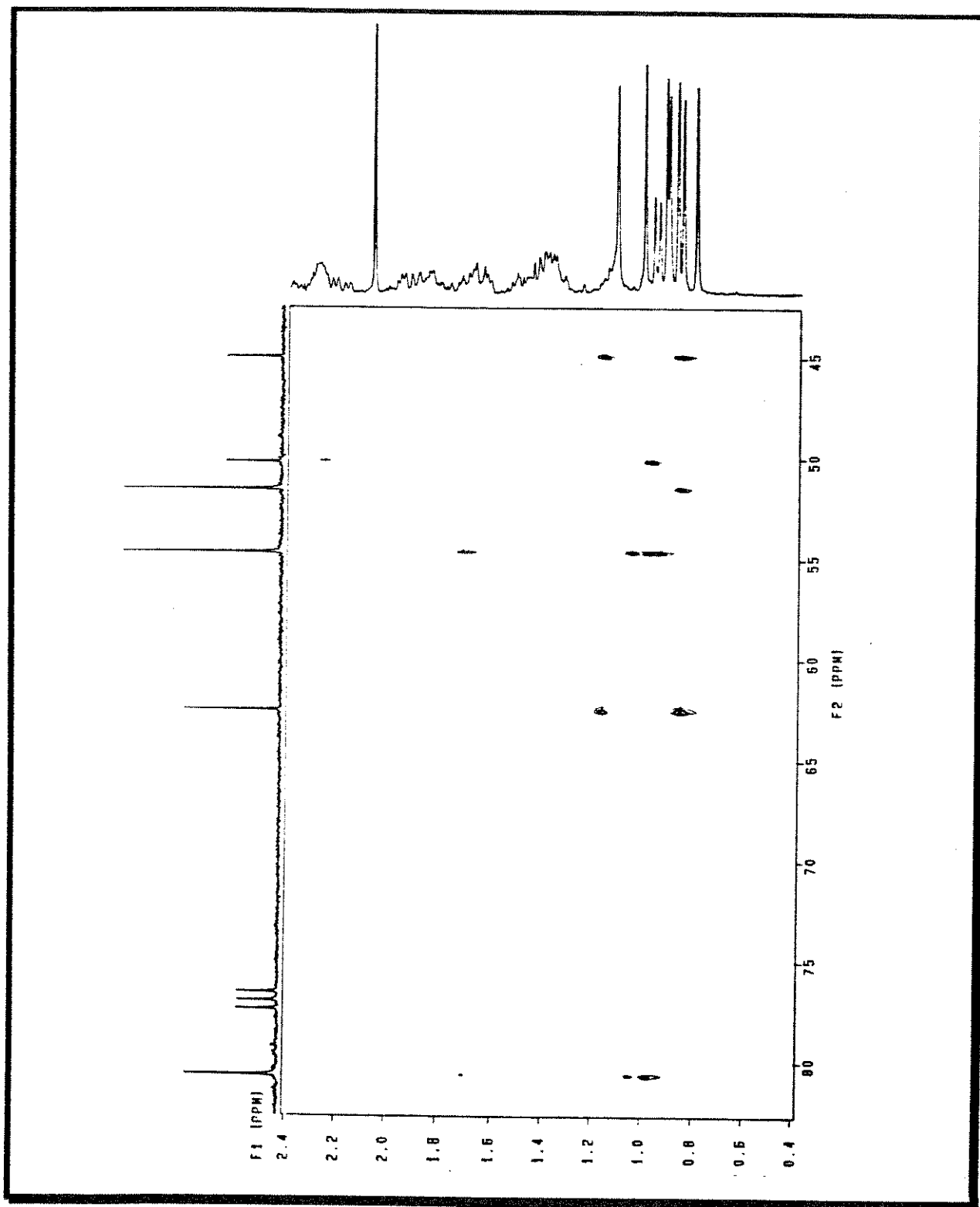
Espectro 27:- Espectro do tipo HETCOR da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (CDCl_3 - t. amb.).



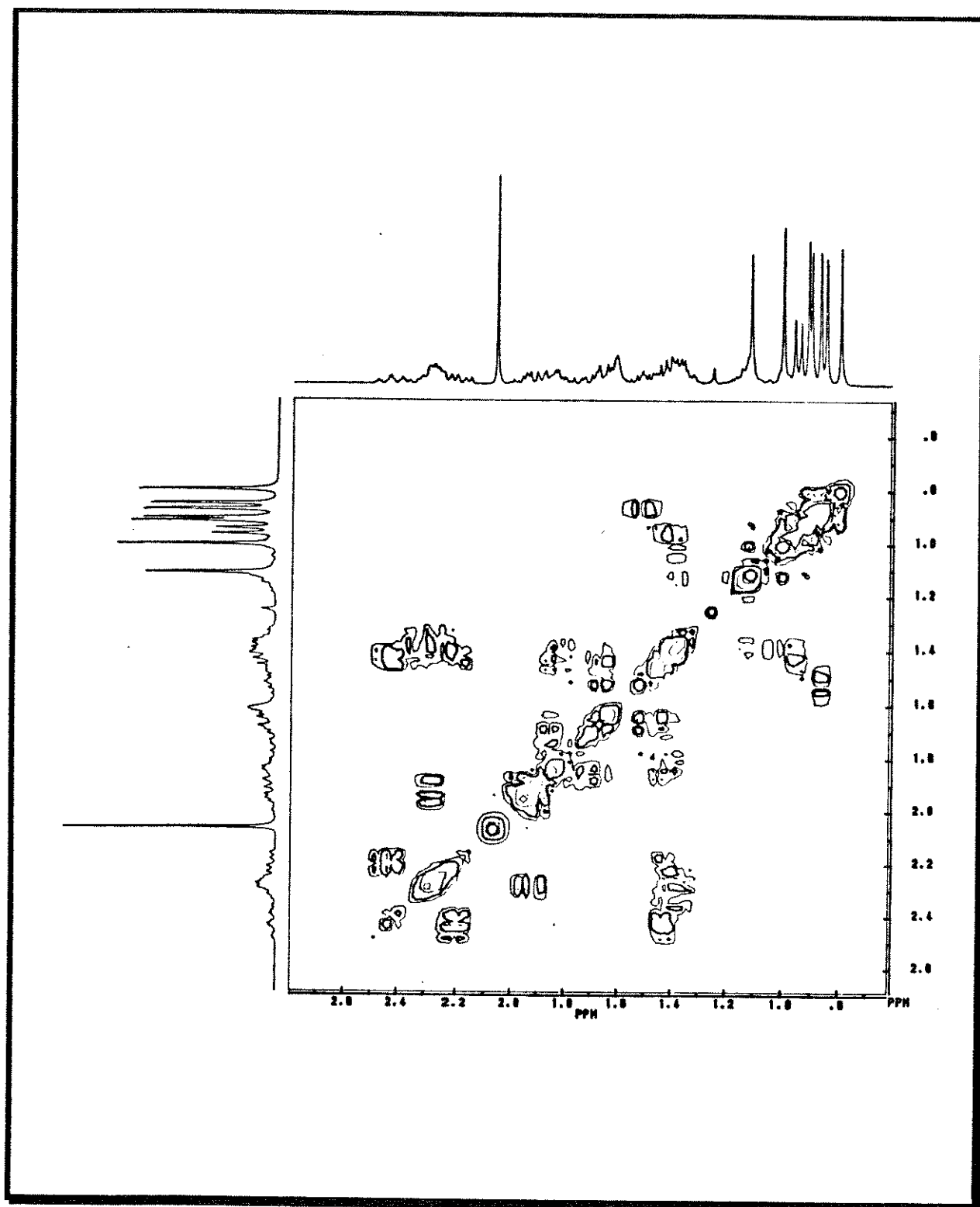
Espectro 27:- Espectro do tipo HETCOR da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (CDCl_3 - t. amb.).



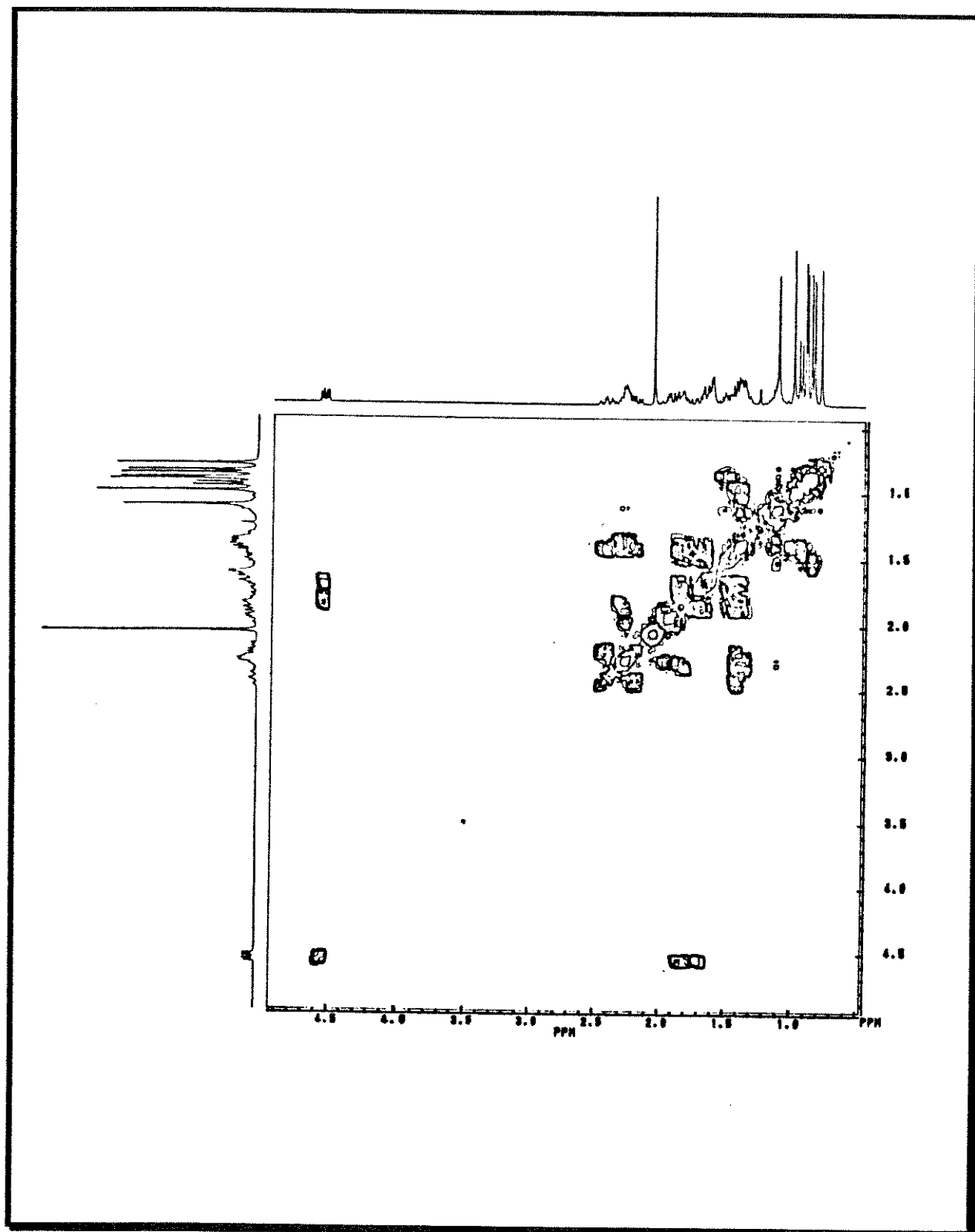
Espectro 28:- Espectro do tipo COLOC da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 28:- Espectro do tipo COLOC da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 29:- Espectro do tipo COSY da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 29:- Espectro do tipo COSY da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (CDCl_3 - t. amb.).

4. Parte Experimental

4.1. Métodos Gerais

4.2. Reações

4.2.1. Síntese do acetato 2

4.2.2. Síntese do acetato hidrogenado 3

4.2.3. Síntese da dicetona 4 e da enodiona 5

4.2.4. Síntese do monoálcool 6 e do álcool 7

4.2.5. Síntese do diol 8

4.2.6. Síntese da cetona olefínica 9

4.2.7. Cetona $\alpha\beta$ insaturada 10

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Métodos Gerais

As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas foram efetuadas em sílica-gel GF₂₅₄ sobre placas de vidro 5x20 cm em camadas de espessura 0,25 mm. Para a detecção dos compostos utilizou-se irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254 nm e pulverização com revelador de terpenos (ácido acético glacial (50,0 ml), ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml) e anisaldeído (0,5 ml)), seguida de carbonização em placa de aquecimento.

As cromatografias em camada delgada (CCD) preparativas foram efetuadas em sílica-gel GF₂₅₄ ou PF₂₅₄ sobre placas de vidro 20x20 cm em camadas de espessura 1,00 mm. Para a detecção dos compostos utilizou-se irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254 nm ou pulverização com revelador de terpenos e carbonização das laterais da placa, tendo-se o cuidado de proteger o centro para que as substâncias pudessem ser extraídas posteriormente.

As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica-gel. Adicionou-se a quantidade conveniente de sílica-gel (1:30 - produto a ser purificado:sílica) em um erlenmeyer contendo o eluente escolhido e esta suspensão era transferida para uma coluna de diâmetro adequado conforme a quantidade de material a ser purificado. Após empacotamento da coluna, o produto era transferido para a superfície da sílica: ou dissolvido em uma pequena quantidade do eluente ou então adsorvido em sílica.

Os solventes orgânicos utilizados foram previamente destilados e tratados, quando necessário, conforme as técnicas descritas por Perrin et. al. [25]

Por tratamento normal entende-se que adicionou-se água à fase orgânica e fez-se a extração com solventes orgânicos, seguido da adição de sulfato de sódio anidro, filtração da mistura e evaporação do solvente em rotaevaporador.

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em um microscópio acoplado à uma placa aquecedora Reichert.

Os espectros no Infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin Elmer 1600 - Series FTIR em pastilhas de KBr ou filme.

Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos em um aparelho Carl Zeiss Polaromat A (cela - 20 mm), com lâmpada de mercúrio.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados em espectrômetros Bruker AC300P e Gemini 300 (Varian) operando a 300,13 MHz para ^1H e a 75,47 MHz para ^{13}C (δ em ppm e J em Hz).

O TMS foi utilizado como referência e o deutério do clorofórmio foi utilizado como trava interna para os experimentos registrados à temperatura ambiente. No caso do monoálcool 6 e do diol 8 foram feitos experimentos à temperaturas variadas e no caso de 8, o deutério do DMSO foi utilizado como trava interna. Alterações destes parâmetros serão descritas quando necessário.

Para os espectros bidimensionais foram utilizadas as sequências de impulsos disponíveis na programação dos espectrômetros Bruker AC300P e Gemini 300 (Varian).

Os experimentos em 2D de correlações químicas heteronucleares C,H (HETCOR) foram registrados utilizando-se uma janela espectral de 14.000 Hz x aproximadamente 2.600 Hz (otimizado para cada amostra) e os FIDs foram adquiridos utilizando-se uma matriz complexa de dados no domínio do tempo de 4 K x 256 e um $^1J_{(C,H)}$ médio de 140 Hz.

Isto foi multiplicado por uma função Gaussiana (^{13}C) e por uma função em forma de seno (^1H) em t_1 , e estendido dando uma matriz real no domínio da frequência de 4096 x 512.

Os experimentos em 2D de correlações químicas heteronucleares C,H a longa distância (COLOC) foram registrados utilizando-se janelas espectrais otimizadas em uma matriz de dados complexos de aproximadamente 14.000 Hz (^{13}C) x 2.600 Hz (^1H) e otimizadas para correlações a longa distância utilizando-se experimentos do tipo INEPT para determinar os melhores valores de $J_{(C,H)}$ para cada amostra ($J_{(C,H)}$ variando entre 10 e 20 Hz).

Os experimentos em 2D de correlações químicas homonucleares H,H (COSY) e o COSY com fase sensível foram registrados no modo absoluto utilizando-se janelas espectrais otimizadas e 1 K de pontos complexos em t_2 e 256 t_1 incrementos.

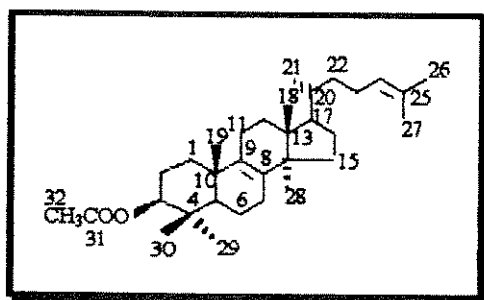
Os experimentos provenientes da diferença dos espectros de RMN ^1H com e sem o efeito NOE foram feitos sem degaseificação da amostra, com intervalos otimizados, com base nos tempos de relaxação. Os incrementos de NOE são listados na forma de porcentagem.

Os cálculos de Mecânica Molecular foram feitos utilizando-se o programa MM2 para a obtenção de perfis com os mínimos locais de energia. [23]

Os espectros de RMN simulados na presença de permuta química, foram feitos utilizando-se o programa DNMR.3. [24]

4.2. Reações

4.2.1. Síntese do 3 β -acetoxi-5 α -lanostan-8,24-dieno 2



Em um balão de 250 ml, munido de um agitador magnético e condensador para refluxo, adicionou-se o lanosterol 1 (20,8 g - 48,7 mmol), CH₂Cl₂ (80,0 ml), piridina (38,0 ml) e anidrido acético (38,0 ml - 0,40 mol).

A mistura foi deixada sob agitação e refluxo durante 4 horas.

Transferiu-se a mistura para um béquer de 500 ml contendo água e gelo (200,0 g) e fez-se a extração em um funil de separação também de 500 ml com CH₂Cl₂ (3 vezes 100,0 ml). A fase orgânica foi lavada com solução 5% de HCl (3 vezes 50,0 ml), seguida de água (3 vezes 100,0 ml) até pH neutro.

Após tratamento normal da fase orgânica e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano e quantidades crescentes de acetato de etila como eluentes, obteve-se o acetato 2 com um rendimento de 91,8% (21,0 g).

Acetato 2 (C₃₂H₅₂O₂)

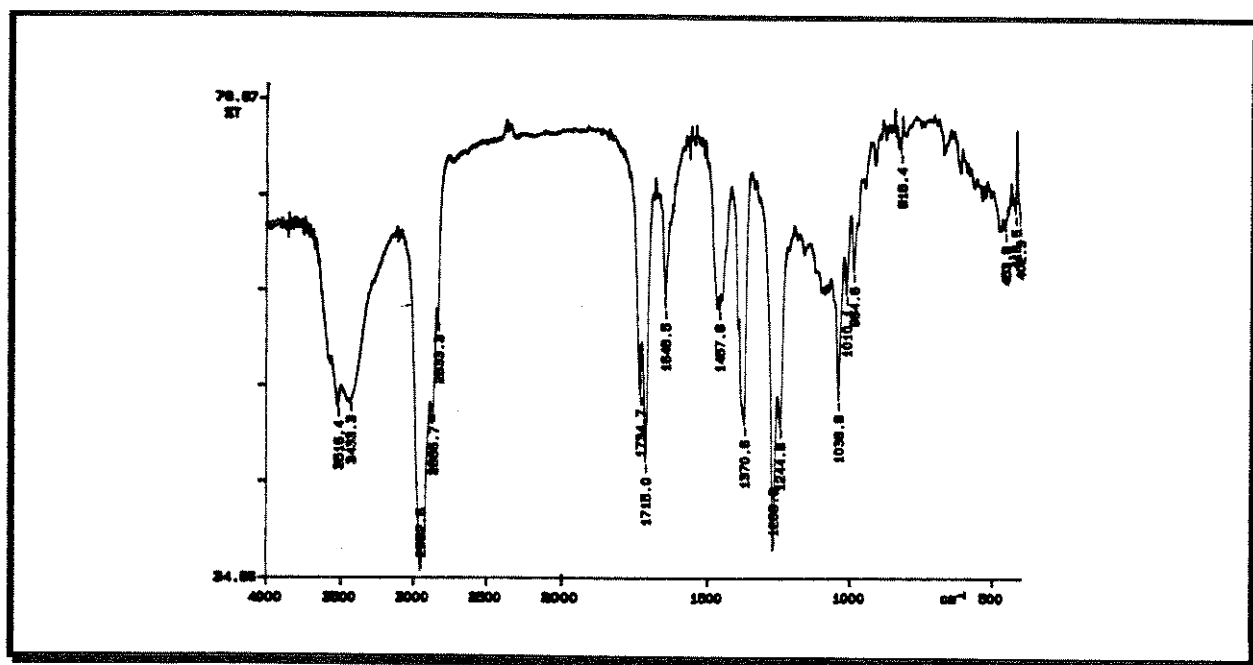
rf - 0,60 (hexano : acetato de etila 9 : 1); p.f. - 128-132°C (literatura:- 130-132°C); [11] [α]_D: +60 (c=1,0 - CHCl₃)

IV - $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (Espectro 30).

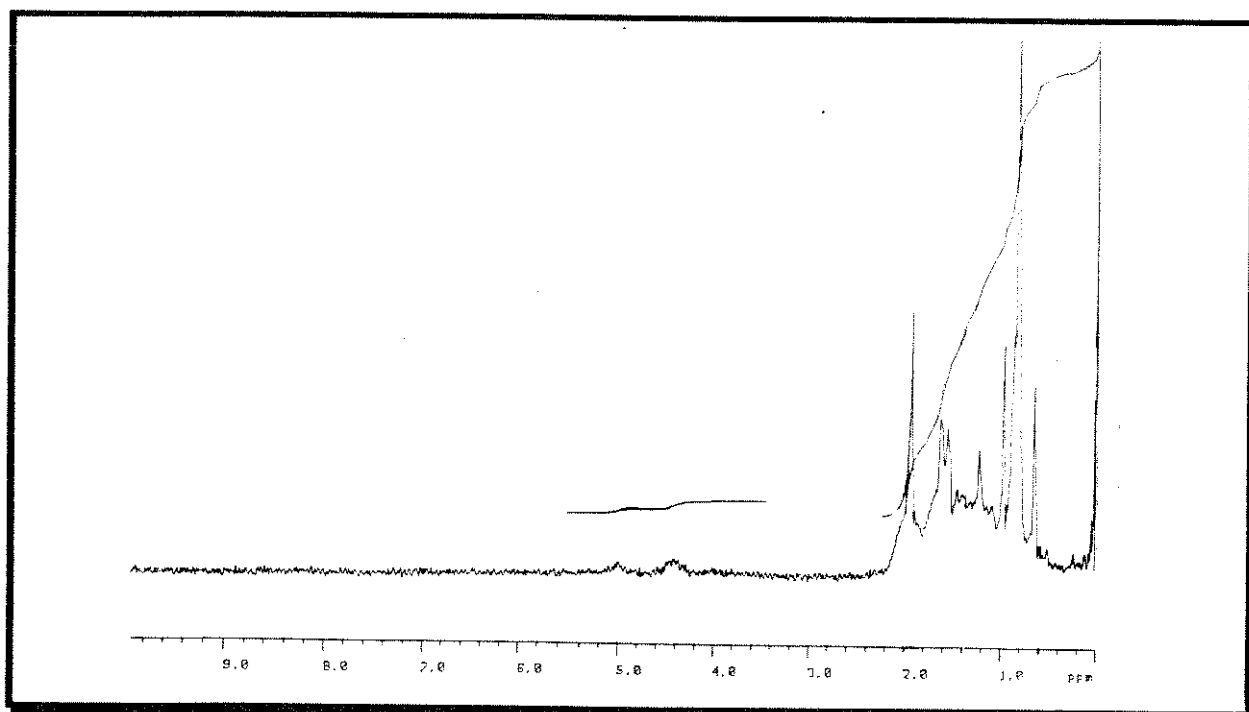
1715 e 1268 cm^{-1} - carbonila de éster (C31), 1457 e 1370 cm^{-1} - metila do grupamento acetoxi (C32).

RMN¹H (80,0 MHz - CCl_4/TMS) (Espectro 31).

δ : 0,60 a 1,40 (18H, H18, H19, H21, H28, H29 e H30), 1,55 (3H, s, H27), 1,65 (3H, s, H26), 2,00 (3H, s, H32), 4,40 (1H, m, H3) e 5,00 ppm (1H, m, H24).

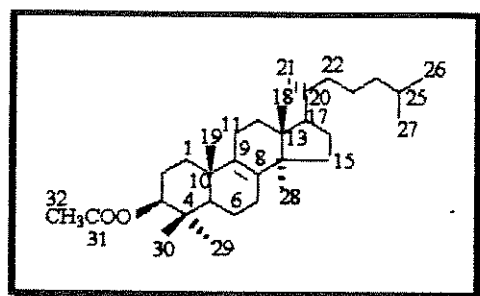


Espectro 30:- Espectro no infra-vermelho do acetato 2.



Espectro 31:- Espectro de RMN¹H do acetato 2 (CCl₄ - t. amb.).

4.2.2. Síntese do 3 β -acetoxi-5 α -lanostan-8-eno 3



À uma solução do acetato de lanosterila 2 (8,92 g - 19,1 mmol) em CH₂Cl₂ (100,0 ml), contida em um recipiente adequado para reações de hidrogenação, adicionou-se o catalisador Pd/C ativado (0,84 g - 10%).

Aplicou-se uma pressão de 40 psi de hidrogênio à mistura e esta foi deixada em agitação durante 8 horas. A reação foi controlada através de RMN¹H.

Filtrou-se a mistura em celite contida em um funil de placa porosa e, após purificação do produto em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano e quantidades crescentes de acetato de etila como eluentes, obteve-se o acetato hidrogenado 3 com um rendimento de 90,1% (8,07 g).

Acetato hidrogenado 3 (C₃₂H₅₄O₂)

rf - 0,57 (hexano : acetato de etila - 9 : 1)

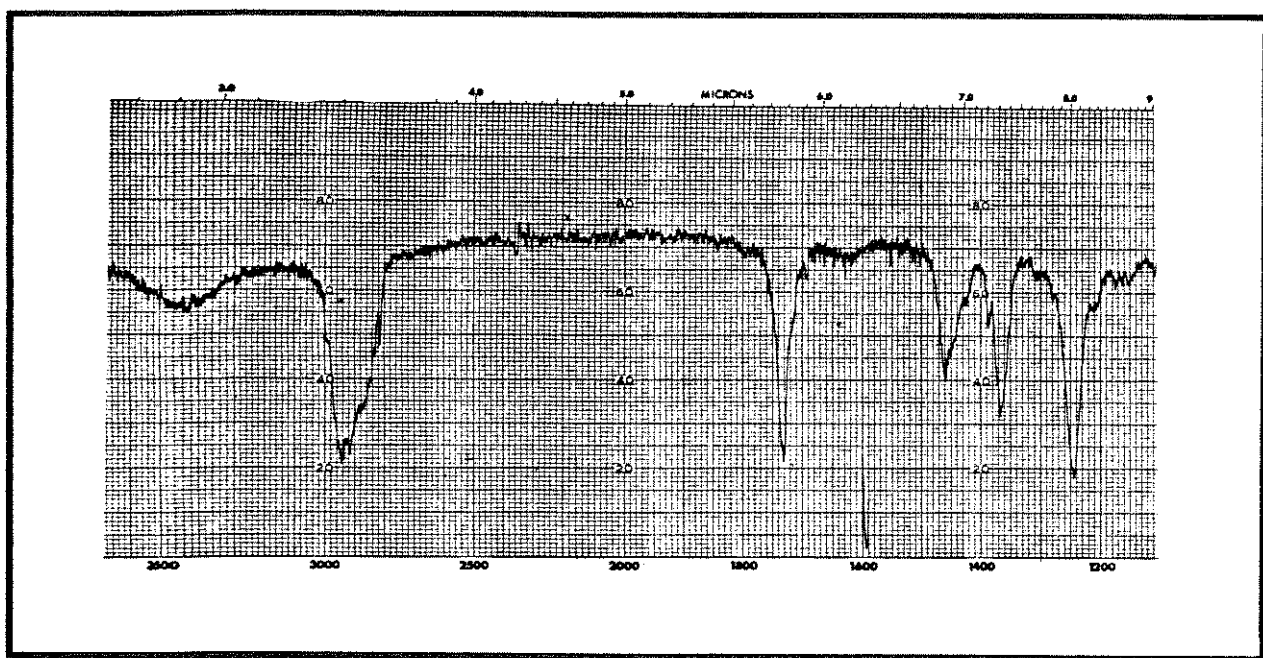
IV - ν^{KBr} (Espectro 32)

max

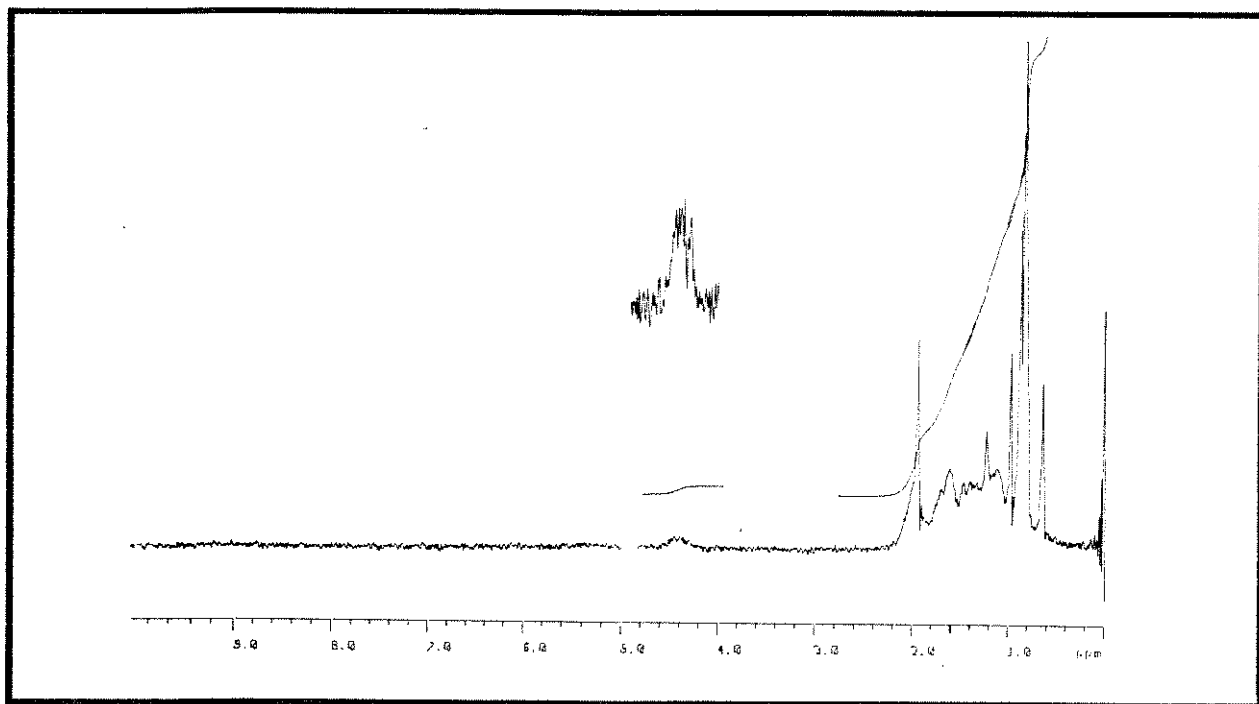
1730 e 1245 cm⁻¹ - carbonila de éster (C31), 1460 e 1370 cm⁻¹ - metila do grupamento acetoxi (C32).

RMN¹H (80,0 MHz - CCl₄/TMS) (Espectro 33)

δ: 0,60 a 1,40 (24H, H18, H19, H21, H26, H27, H28, H29 e H30), 2,00 ppm (3H, s, H32) e 4,40 ppm (1H, m, H3)

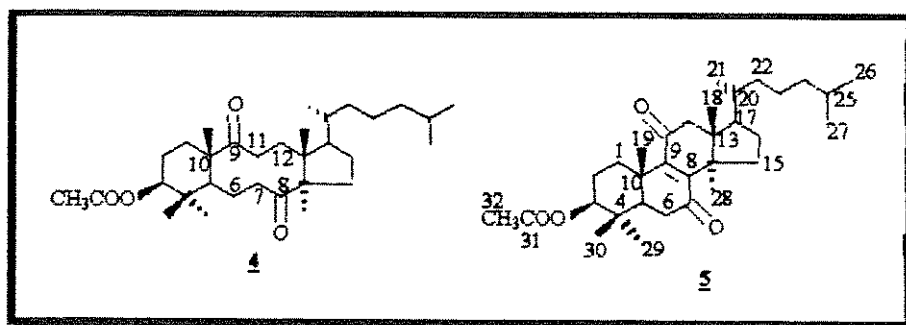


Espectro 32:- Espectro no infra-vermelho do acetato hidrogenado 3.



Espectro 33:- Espectro de RMN¹H do ac. hidrogenado 3 (CCl₄- t. amb.).

4.2.3. Síntese da 3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-lanostano-8,9-dicetona 4 e da 3 β -acetoxi-5 α -lanostan-8-eno-7,11-diona 5



Em um balão de 250 ml munido de agitador magnético, adicionou-se o acetato hidrogenado 3 (1,00 g - 2,14 mmol), CCl₄ (20,0 ml), acetonitrila (20,0 ml) e água (30,0 ml). Sob agitação vigorosa, transferiu-se para o sistema, metaperiodato de sódio (1,91 g - 8,9 mmol) e cloreto de rutênio triidratado (0,10 g - 10%). A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 20 minutos.

Adicionou-se água (100,0 ml) e CH₂Cl₂ (100,0 ml) e fez-se a extração em um funil de separação de 500 ml com CH₂Cl₂ (3 vezes 65,0 ml).

Após tratamento normal da fase orgânica, a mistura escura foi solubilizada em CH₂Cl₂ e filtrada em celite contida em um funil de placa porosa. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se hexano e quantidades crescentes de éter etílico como eluentes. Obteve-se a dicetona 4 (214,5 mg - 20,0%) e a enodiona 5 (299,0 mg - 28,1%).

Dicetona 4 (C₃₂H₅₄O₄)

rf - 0,45 (hexano : éter etílico - 8 : 2); p.f. - 166-170°C (literatura: - 167-170°C); [11] [α]_D: -12,5° (c=1,0 - CHCl₃) (literatura: -18°) [11]

IV (filme) (Espectro 34)

1728 e 1265 cm^{-1} - carbonila de éster (C31), 1693 cm^{-1} - carbonilas dos grupamentos cetônicos (C8 e C9), 1466 e 1366 cm^{-1} - metila do grupamento acetoxi (C32).

RMN¹H (300,075 MHz - CDCl_3/TMS):- ver tabela 2, (Espectro 35).

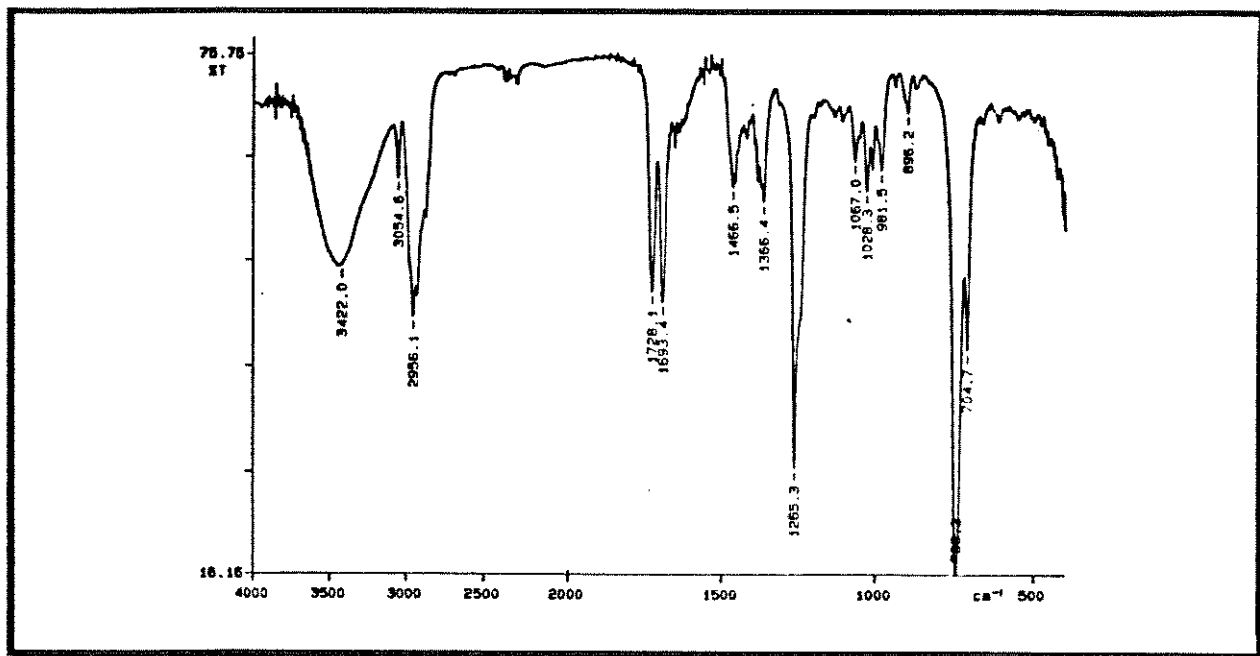
δ : 0,82 (3H, s, H18), 0,86 (3H, d, H26 - J= 6,6 Hz), 0,87 (3H, d, H27 - J=6,6 Hz), 0,89 (6H, s, H29 e H30), 0,95 (3H, d, H21 - J= 6,6 Hz), 1,19 (3H, s, H28), 1,28 (3H, s, H19), 2,05 (3H, s, H32) e 4,55 ppm (1H, dd, H3 - $J_{\text{ax-ax}}= 11,7$ Hz e $J_{\text{ax-equ}}= 4,5$ Hz)

RMN¹³C (75,462 MHz - CDCl_3/TMS):- ver tabela 2, (Espectro 36).

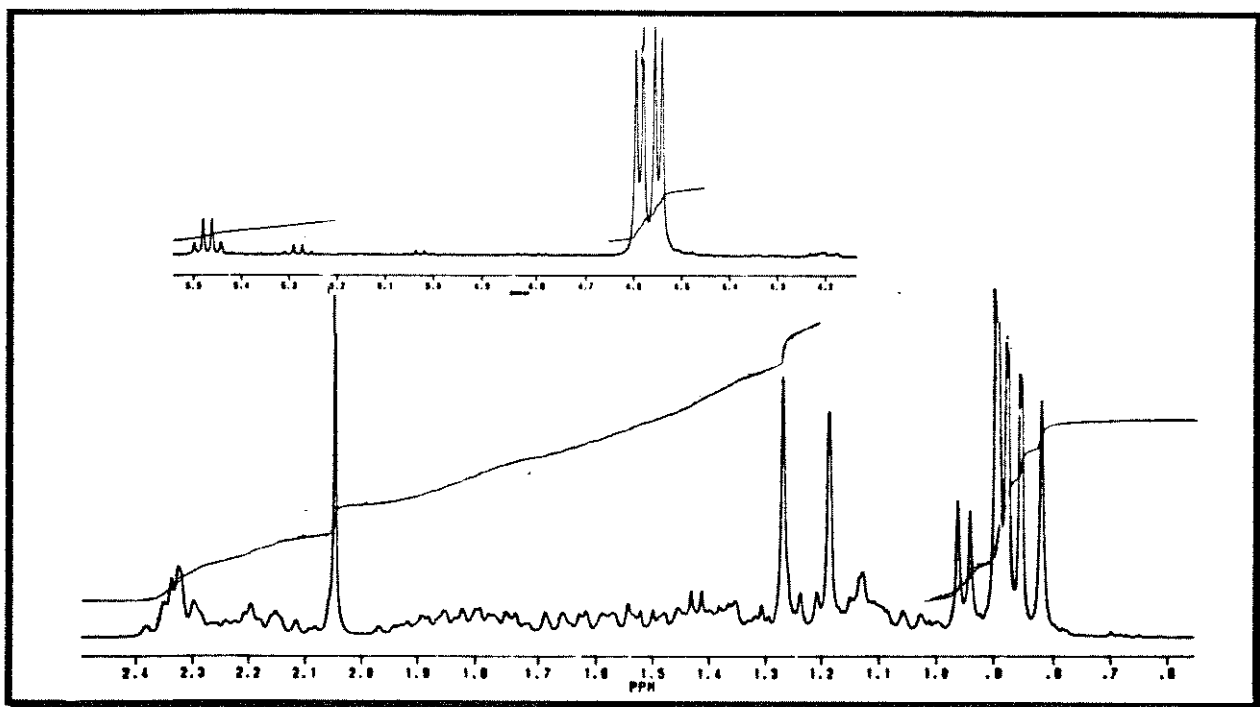
DEPT, HETCOR (Esp.1 - p. 31 e 32) e **COLOC** (Esp.2 - p. 33 e 34) (CDCl_3/TMS):- ver tabela 2.

Tabela 2:- Dados espectroscópicos da dicetona 4.

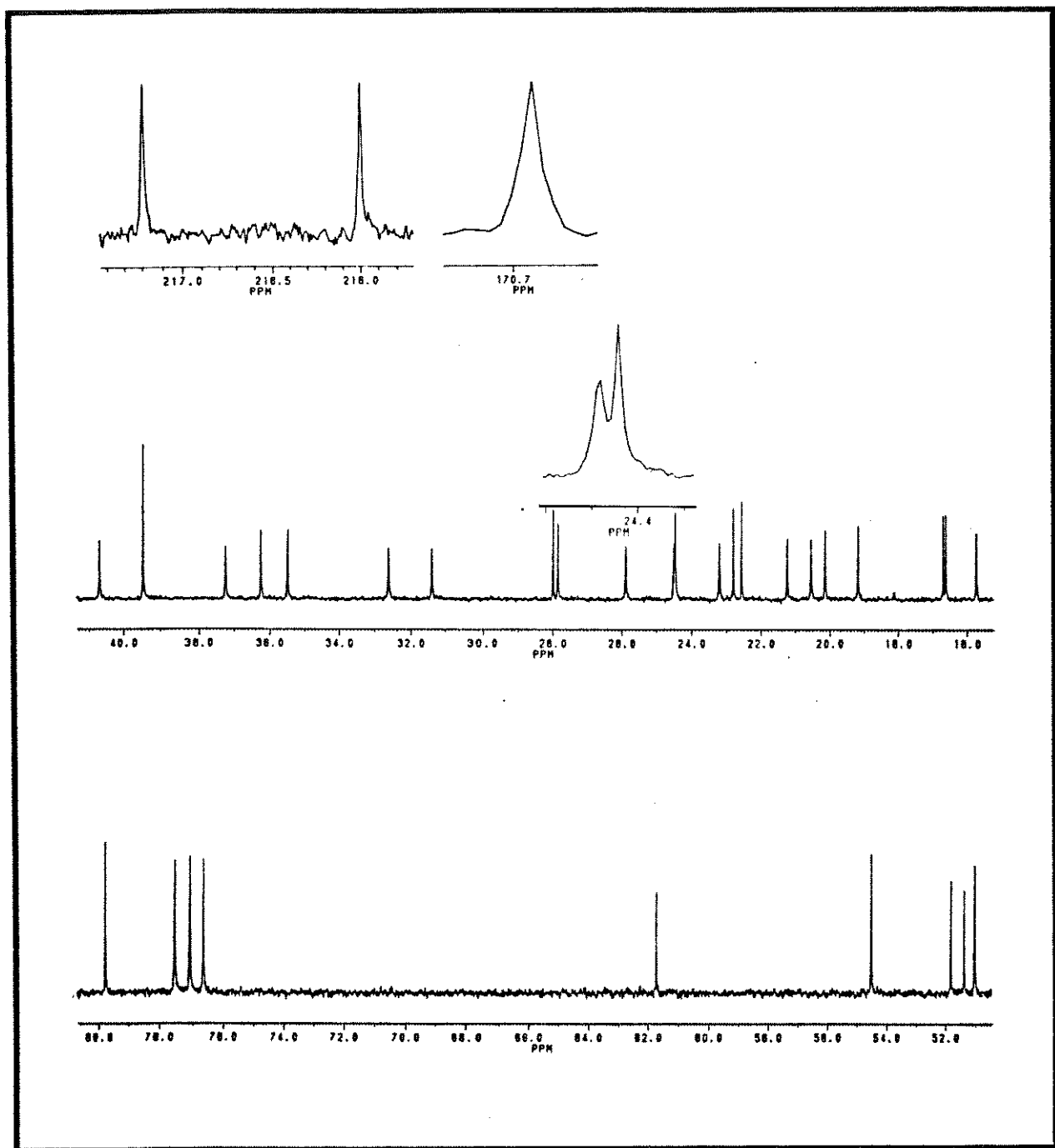
$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT	HETCOR	COLOC	C(ppm)
15,71	CH ₃	0,82	0,81	18
16,60	CH ₃	1,28	1,26	19
16,67	CH ₃	0,89	0,88	30
19,16	CH ₃	1,19	1,19	28
20,12	CH ₃	0,95	0,95	21
20,53	CH ₂	1,62/1,91	----	6
21,22	CH ₃	2,05	2,05	32
22,54	CH ₃	0,86	0,86	26
22,78	CH ₃	0,86	0,86	27
23,18	CH ₂	1,57/1,75	1,75	2
24,44	CH ₂	1,16/1,36	0,82	23
24,48	CH ₂	1,80/2,30	2,30	15
25,86	CH ₂	1,46/1,84	----	16
27,83	CH ₃	0,89	0,89	29
27,97	CH	1,52	0,89	25
31,37	CH ₂	1,10/2,21	1,19	12
32,61	CH ₂	1,29/2,21	1,26/2,21	1
35,47	CH	1,46	0,95	20
36,23	CH ₂	1,03/1,35	0,95	22
37,23	CH ₂	2,34	2,32	11
39,43	CH ₂	1,14/1,37	1,10	24
39,43	Co	---	0,88/1,97/1,24	4
40,68	CH ₂	2,12/2,32	1,24	7
51,00	CH	1,66	0,82/0,96	17
51,35	Co	----	1,27/1,77	10
51,80	Co	----	1,18/0,82	13
54,50	CH	1,23	0,89/1,27	5
61,70	Co	----	0,83/1,18	14
79,75	CH	4,55	0,82/1,26	3
170,69	Co	----	2,05	31
216,00	Co	----	1,19	8
217,19	Co	----	1,27	9



Espectro 34:- Espectro no infra-vermelho da dicetona 4.

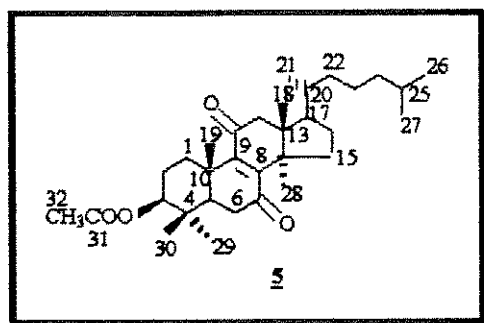


Espectro 35:- Espectro de RMN¹H da dicetona 4 (CDCl₃ - t. amb.).



Espectro 36- Espectro de RMN^{13}C da dicetona 4 (CDCl_3 - t. amb).

Enodiona 5 (C₃₂H₅₀O₄)



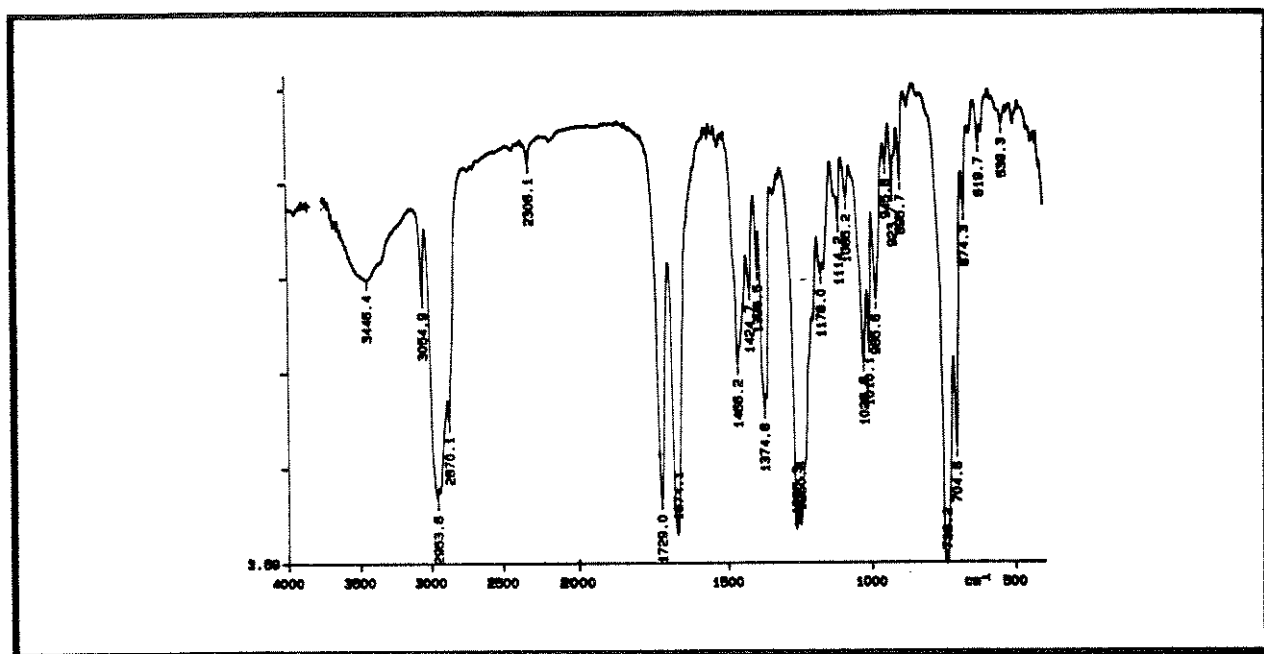
rf - 0,55 (hexano : éter etílico - 8 : 2); p.f. - 152-156°C (literatura:- 151-154°); [11,15] $[\alpha]_D$: +87,5° (c=1,0 - CHCl₃) (literatura: +88,2° [11,15])

IV (filme) (Espectro 37).

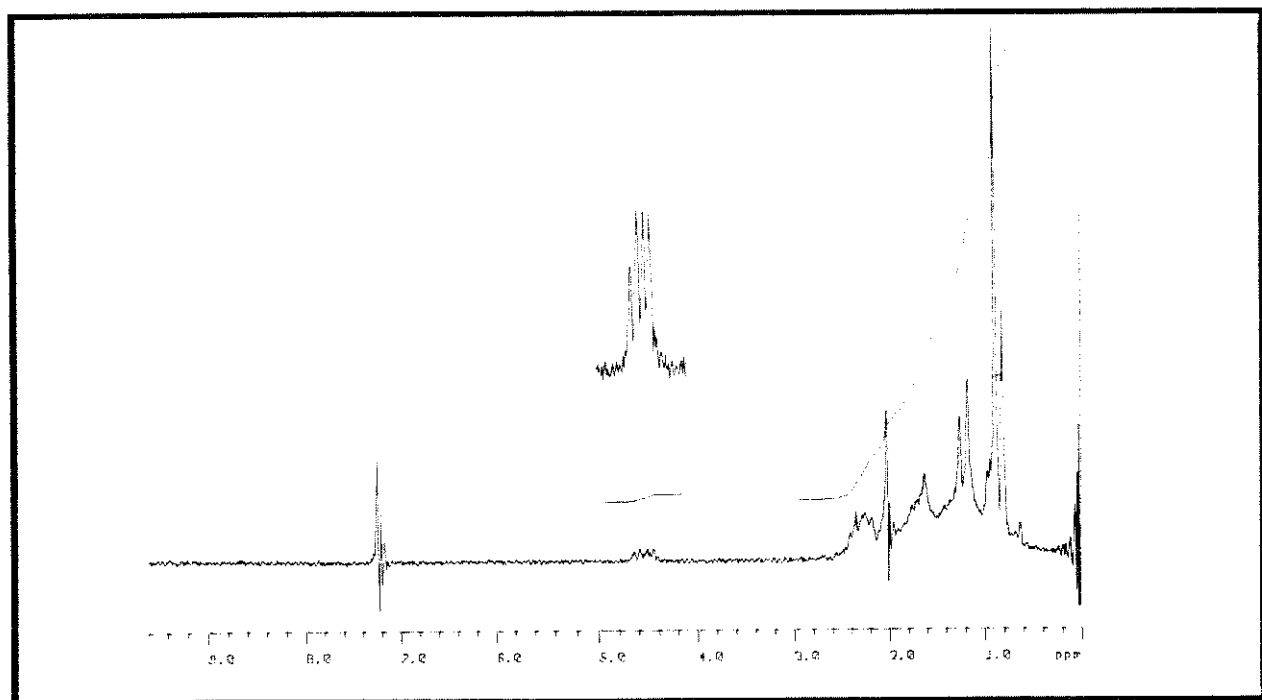
1729 e 1250 cm⁻¹ - carbonila de éster (C31), 1674 cm⁻¹ -carbonilas dos grupamentos cetônicos αβ insaturados (C7 e C11), 1466 e 1374 cm⁻¹ - metila do grupamento acetoxi (C32).

RMN¹H (80,0 MHz - CDCl₃/TMS) (Espectro 38).

δ: 2,00 (3H, s, H32), 2,20 a 2,60 (5H, H6 α e β e H12 α e β) e 4,45 ppm (1H, m, H3).

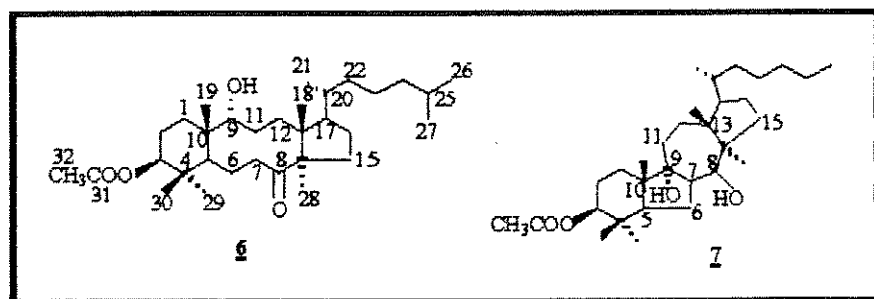


Espectro 37:- Espectro no infra-vermelho da enodiona 5.



Espectro 38:- Espectro de RMN¹H da enodiona 5 (CDCl₃ - t. amb.).

4.2.4. Síntese da 3 β -acetoxi-9-hidroxi-5 α -8,9-seco-lanostan-8-ona 6 e do 3 β -acetoxi-8,9-dihidro-8,9-seco-7,9-ciclo-5 α ,7 α -lanostano 7



Em um balão de 125 ml, munido de agitador magnético, adicionou-se a dicetona 4 (0,43 g - 0,87 mmol), metanol anidro (18,6 ml) e, sob uma campânula passando argônio, NaBH₄ (0,14 g - 3,7 mmol) em pequenas porções.

A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 5 horas.

O metanol foi evaporado em rotaevaporador, adicionou-se éter etílico (25,0 ml), água (25,0 ml) e fez-se a extração em um funil de separação de 125 ml com éter etílico (3 vezes 37,0 ml).

Após tratamento normal da fase etérea e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano e quantidades crescentes de éter etílico como eluentes, obteve-se o monoálcool 6 (182,1 mg - 41,9%) e o álcool 7 (52,5 mg - 12,0%)

Monoálcool 6 (C₃₂H₅₆O₄)

rf - 0,20 (hexano : éter etílico - 8:2); p.f. - 190-194°C
(literatura:- 194-197°C); [9] $[\alpha]_D$: -7,0° (c=1,0 -CHCl₃)

IV - $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (Espectro 39)

3447 e 1248 cm⁻¹ - hidroxila (C9), 1721 cm⁻¹ - carbonila de éster (C31), 1636 cm⁻¹ - carbonila do grupamento cetônico (C8).

RMN¹H (300,133 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 5 (Espectro 40).

δ : 0,86 (3H, d, H26 - J=6,6 Hz), 0,87 (3H, d, H27 - J=6,6 Hz), 0,90 (3H, s, H29), 0,91 (3H, s, H30), 0,95 (3H, d, H21 - J=6,5 Hz), 1,00 (6H, s, H18 e H19), 1,31 (3H,s, H28), 1,60 (1H, s, OH - sinal não observado no espectro com D₂O), 2,05 (3H, s, H32), 2,20 (1H, m, H7), 3,00 (1H, m, H7), 3,15 (1H, d, H9 - J=12,2 Hz) e 4,50 ppm (1H, dd, H3 - J_{ax-ax}= 11,3 Hz e J_{ax-equ}= 4,7 Hz)

RMN¹³C (75,47 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 5, (Espectro 4 (à temperatura ambiente) - p. 36). Foram feitos espectros de RMN¹³C desacoplados, à temperaturas variadas: 0, -10, -20 e -30°C - Espectros 5 - página 38.

DEPT, HETCOR (Esp.9 - p. 53 e 54), **COLOC** (Esp.10 - p. 55 e 56) e **COSY** (Esp.11 - p. 57 e 58) (CDCl₃/TMS):- ver tabela 5.

Foram feitos espectros do tipo COLOC utilizando-se valores de J_(C,H) iguais a 8 e a 10 Hz.

Tabela 3:- Correlações obtidas no espectro do tipo COSY do monoálcool 6 (Espectro 11 - p. 57 e 58).

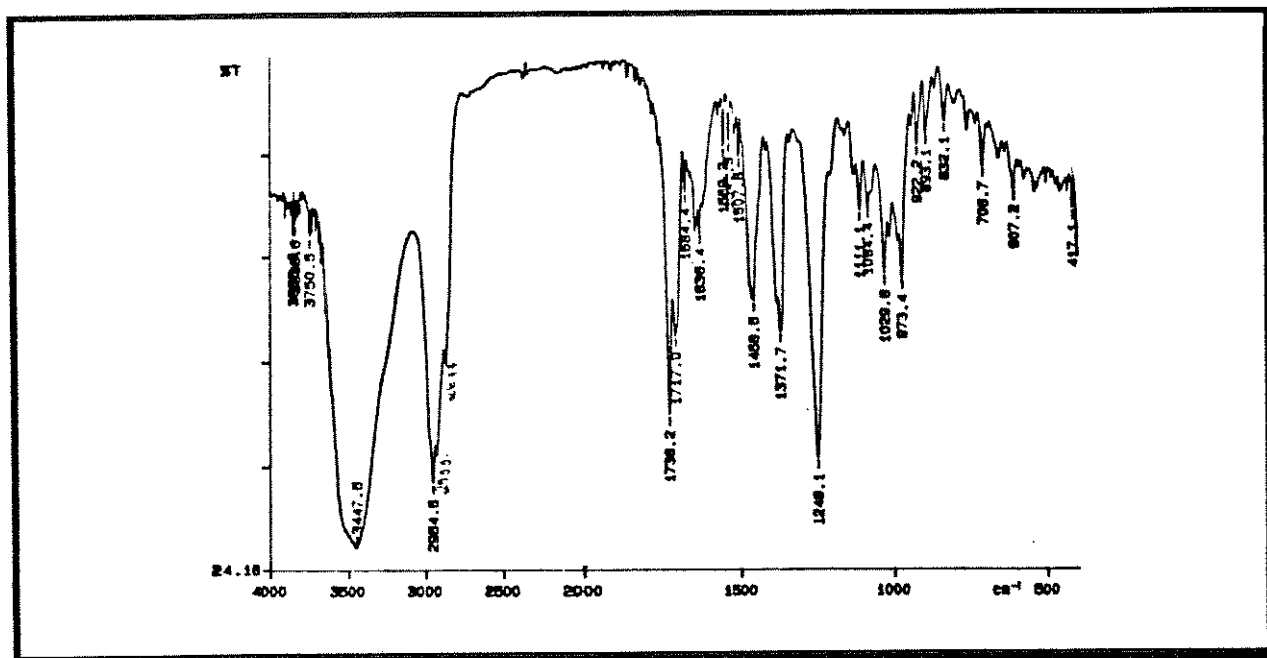
4,50 (H3) x 1,66 (H2)
2,17 (H7) x 1,71 (H6)
1,69 (H17) x 1,48 (H20)
1,61 (OH) x 1,48 (H11)
1,52 (H25) x 0,84 (H26)
1,46 (H20) x 0,94 (H21)
1,41 (H22) x 0,94 (H21)
1,36 (H22) x 1,11 (H23)

Tabela 4:- Dados a respeito do aumento de sinais obtidos a partir dos espectros provenientes da diferença dos espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE (Espectro 7 - p. 50).

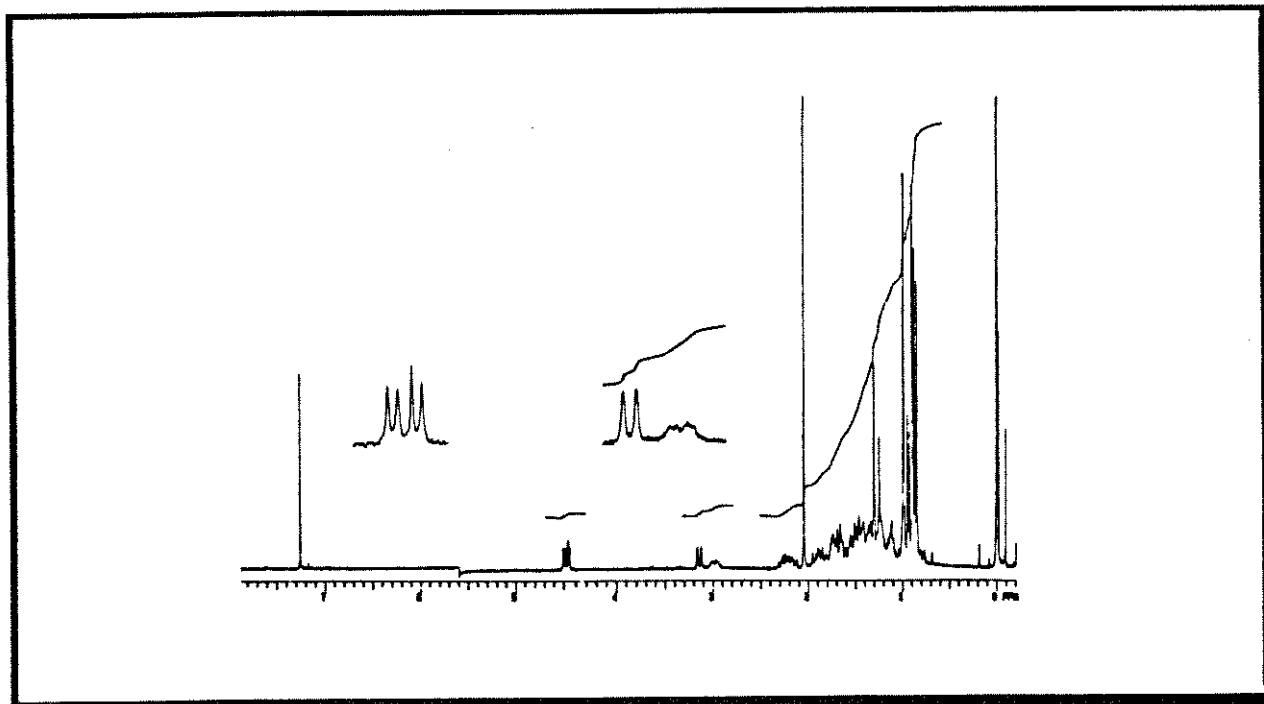
Prótons irradiados e deslocamentos correspondentes.	Prótons cujos sinais sofreram diferença de NOE, deslocamentos (ppm) e % de aumento, respectivamente.				
H3 4,50 ppm	H29	H5	H1	H2	H32
	0,90	1,25	1,55	1,70	2,05
	2,4%	1,3%	1,4%	4,0%	0.01%
H28 1,3 ppm	H15	H7	H7'	H3	
	1,85	2,18	2,95	4,50	
	13,8%	14,7%	2,5%	2,6%	
H5 1,2 ppm	H7	H7'	H3		
	2,25	3,05	4,50		
	14,7%	2,5%	2,6%		
H7' 3,0 ppm	H28	H15	H7		
	1,30	1,80	2,20		
	10,7%	3,9%	16,7%		
H32 2,05 ppm	H7				
	3,05				
H9 3,2 ppm	H19	H6	H7		
	1,05	1,75	2,25		
	11,7%	5,0%	4,9%		

Tabela 5:- Dados espectroscópicos do monoálcool 6

δC (ppm)	DEPT	HETCOR	COLOC (J=10)	COLOC (J=8)	C
16,96	CH ₃	0,91	0,90/1,23	1,25/4,50	30
17,96	CH ₃	1,00	1,00	1,25/3,15	19
19,02	CH ₃	1,00	----	----	18
19,56	CH ₃	1,31	1,31	1,31	28
19,62	CH ₃	0,95	0,95	0,96	21
20,74	CH ₂	1,77	----	----	6
21,28	CH ₃	2,06	2,06	2,06	32
22,56	CH ₃	0,86	0,94	0,85/1,20	26
22,81	CH ₃	0,86	0,94	0,86/1,20	27
23,46	CH ₂	1,66	1,63	1,68	2
24,18	CH ₂	1,13/1,41	----	1,35	23
27,22	CH ₂	1,50/1,90	1,50	----	11
27,22	CH ₂	1,52/1,90	----	----	15
27,98	CH	1,54	0,85	0,85/1,1	25
28,29	CH ₂	1,76	----	1,90	16
28,53	CH ₃	0,90	0,90	1,25/4,50	29
33,45	CH ₂	----	----	----	12
35,47	CH	1,48	0,94	0,95	20
35,96	CH ₂	----	----	----	1
36,48	CH ₂	1,07/1,36	0,94	0,95	22
39,48	CH ₂	1,12	0,85	1,35	24
39,76	Co	----	0,89	0,90	4
42,51	Co	----	0,98/1,22	1,00/1,24/1,47/1,68/3,15	10
42,63	CH ₂	2,20/3,00	----	----	7
53,59	CH	1,20	----	----	5
53,83	Co	----	0,98/1,29	1,00/1,24/1,40	13
56,32	CH	1,70	----	----	17
61,51	Co	----	0,98/1,29	1,00/1,30/1,90	14
74,29	CH	3,15	1,23/1,00	1,00	9
80,88	CH	4,50	0,89/1,45	----	3
170,94	Co	----	2,00	2,00/1,45	31
217,63	Co	----	2,15/1,73	1,30/2,20	8

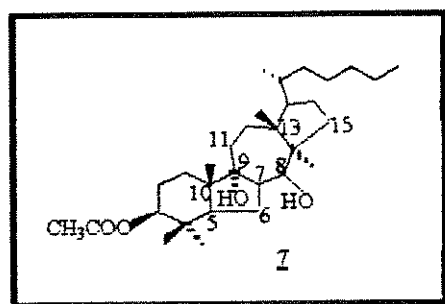


Espectro 39:- Espectro no infra-vermelho do monoálcool 6.



Espectro 40:- Espectro de RMN¹H do monoálcool 6 (CDCl₃ - t. amb.).

Álcool 7 (C₃₂H₅₆O₄)



rf - 0,38 (hexano : éter etílico - 8 : 2)

IV - ν_{KBr} (Espectro 41)
_{max}

3464 e 1264 cm⁻¹ - hidroxilas (C8 e C9) e 1718 cm⁻¹ - carbonila de éster (C31).

RMN¹H (300,133 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 7 (Espectro 42)

δ : 0,78 (3H, d, H21 - J=6,3 Hz), 0,86 (3H, d, H26 - J=6,6 Hz), 0,87 (3H, d, H27 - J=6,6 Hz), 0,89 (3H, s, H30), 0,92 (3H, s, H29), 0,96 (3H, s, H19), 1,19 (3H, s, H18), 1,78 (3H, s, H28), 2,05 (3H, s, H32), 3,00 (2H, m, H7 e H8) e 4,50 ppm (1H, dd, H3).

RMN¹³C (75,47 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 7 (Espectro 43).

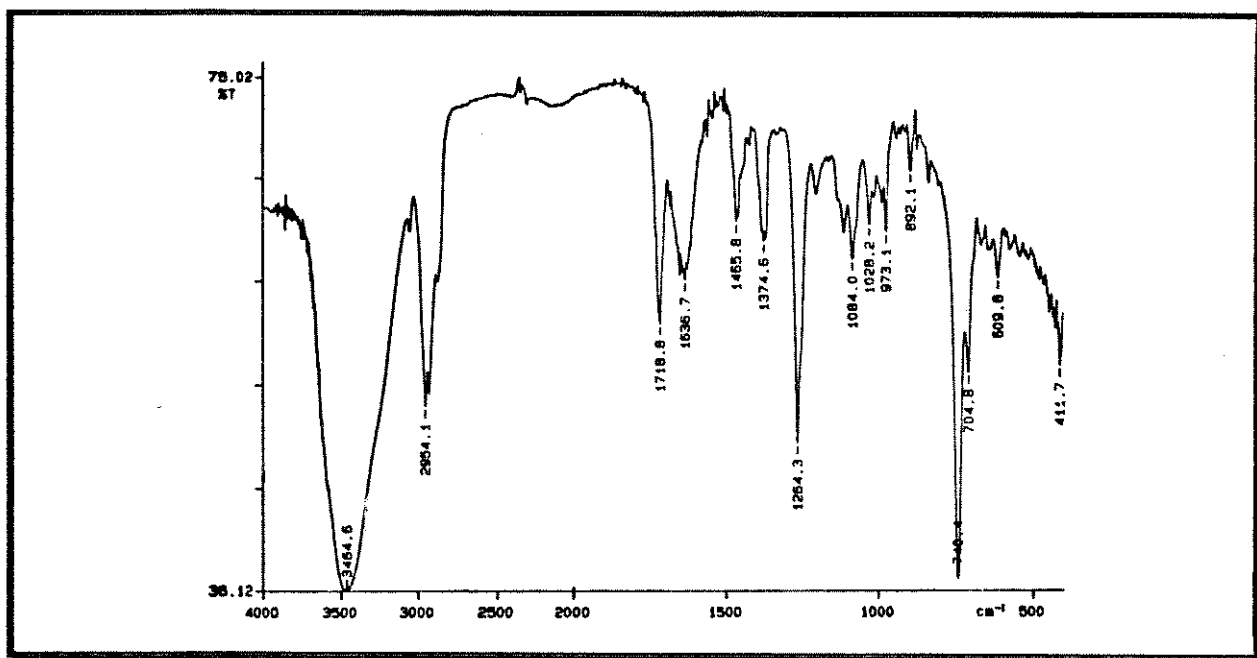
DEPT, HETCOR (Esp.24 - p. 92 e 93), **COLOC** (Esp.25 - p. 94 e 95) e **COSY** (Esp.26 - p. 96 e 97) (CDCl₃/TMS):- ver tabela 7.

**Tabela 6:- Correlações obtidas no espectro do tipo COSY do álcool 7
(Espectro 26 - página 96 e 97)**

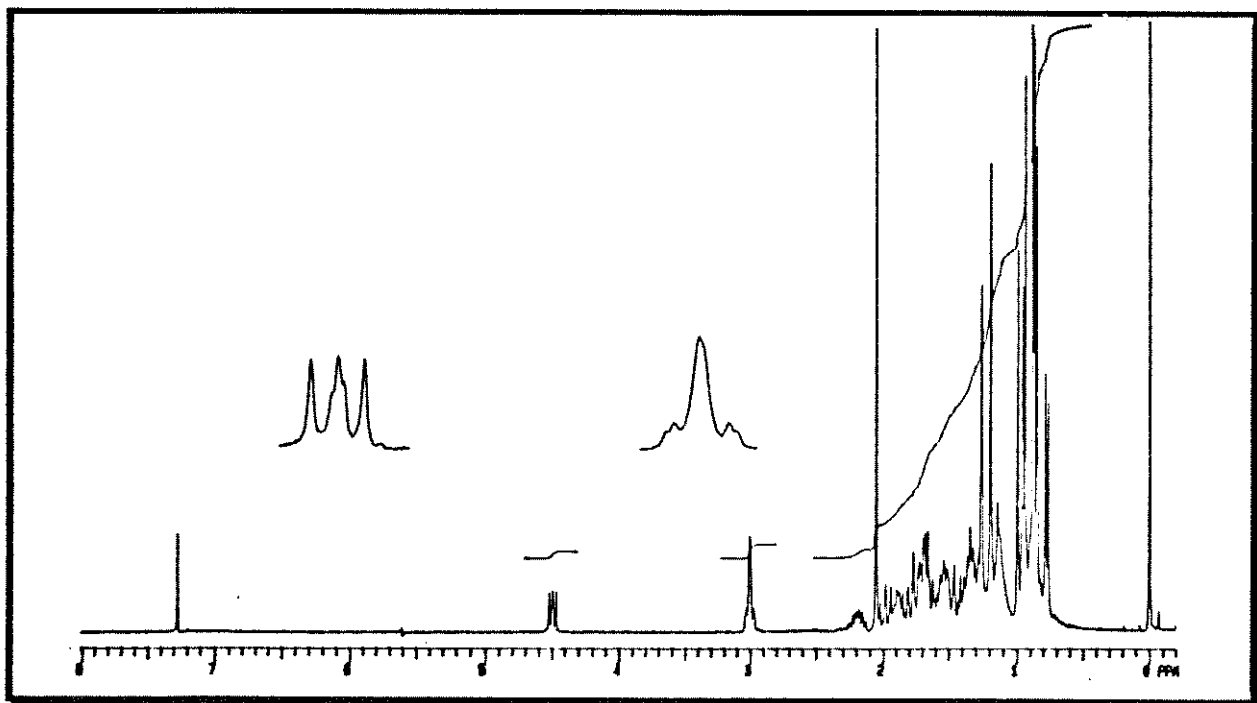
4,55 (H3) x 1,68 (H2)
3,00 (H7) x 1,79 (H6)
3,00 (H7) x 1,32 (H6')
2,21 (H11) x 0,89 (H12)
2,21 (H11) x 1,56 (H12')
1,92 (H16) x 1,49 (H15)
1,92 (H16) x 1,00 (H15')
1,68 (H2) x 1,45 (H1)
1,34 (H22) x 1,13 (H23)
1,38 (H20) x 0,78 (H21)

Tabela 7:- Dados espectroscópicos do álcool 7

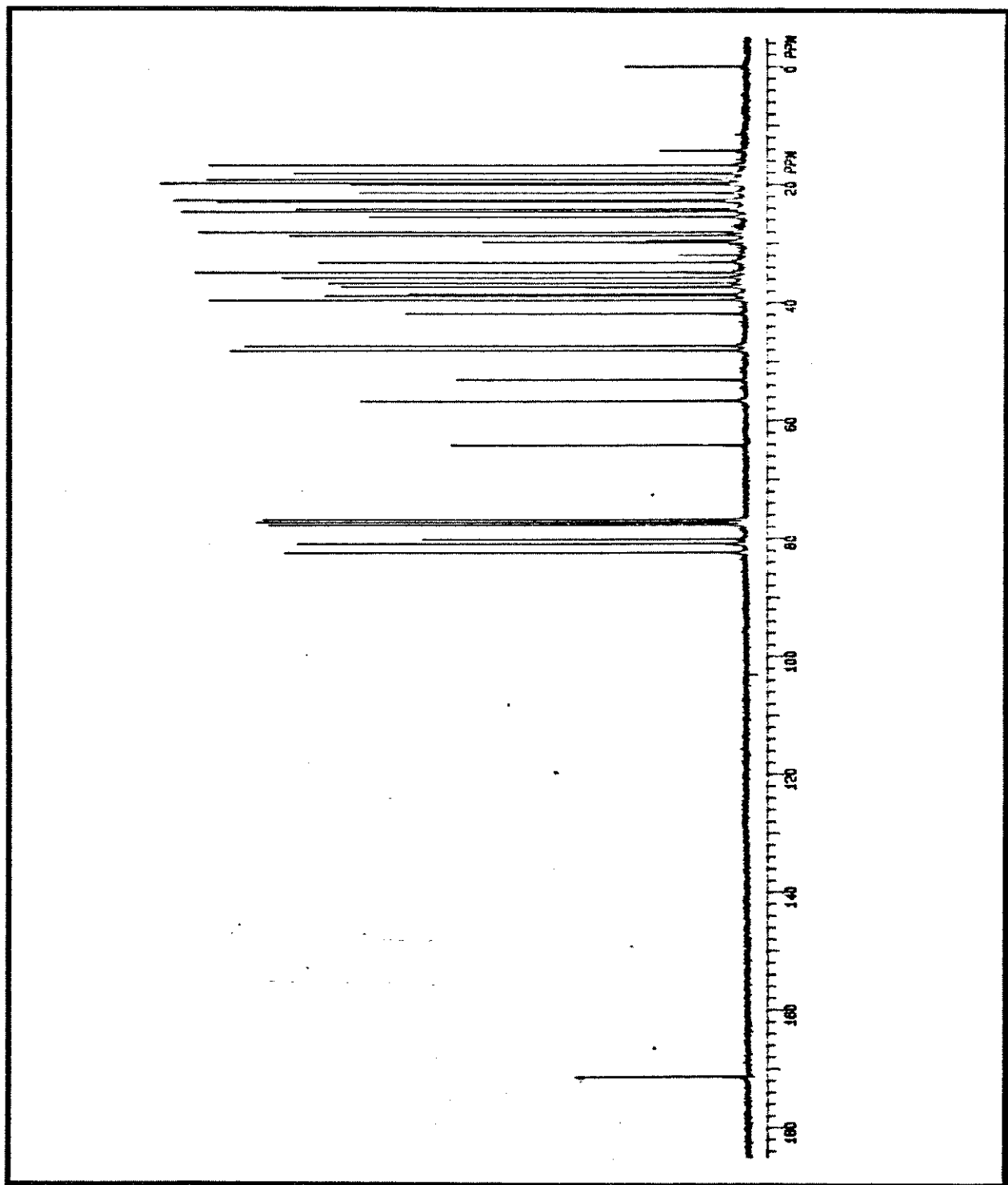
$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT	HETCOR (ppm)	COLOC (ppm)	C
16,63	CH ₃	0,86	0,92/1,64	30
18,05	CH ₃	0,78	0,73/0,80	21
19,02	CH ₃	1,78	----	19
19,08	CH ₂	1,00/1,49	1,01	15
19,72	CH ₃	1,19	1,21/1,78	28
19,98	CH ₃	0,96	0,98	18
21,38	CH ₃	2,05	----	32
22,57	CH ₃	0,83	----	26
22,87	CH ₃	0,84	0,87	27
24,11	CH ₂	1,38	1,73	2
24,49	CH ₂	1,13/1,37	----	23
25,46	CH ₂	0,89/1,56	----	12
28,05	CH	1,51	0,90	25
28,57	CH ₃	0,92	0,92	29
33,15	CH ₂	1,70/2,21	----	11
34,90	CH	1,38	0,81	20
35,75	CH ₂	0,93/1,34	0,75	22
36,63	CH ₂	1,18/1,91	1,00	16
37,34	CH ₂	1,45/2,00	1,65	1
38,55	Co	----	1,49/1,65	4
38,75	CH ₂	1,32/1,79	0,92/1,21	6
39,55	CH ₂	1,14	----	24
41,89	Co	----	1,00/1,49	13
47,32	CH	1,60	----	5
48,11	CH	1,70	0,98	17
53,11	Co	----	0,86/0,99/1,19	10
56,64	CH	3,00	1,48/1,82	7
64,18	Co	----	1,00/1,21	14
80,08	Co	----	0,98/3,04	9
80,83	CH	4,53	1,18	3
82,34	CH	3,00	1,03/3,00	8
171,32	Co	----	2,07	31



Espectro 41:- Espectro no infra-vermelho do álcool 7.

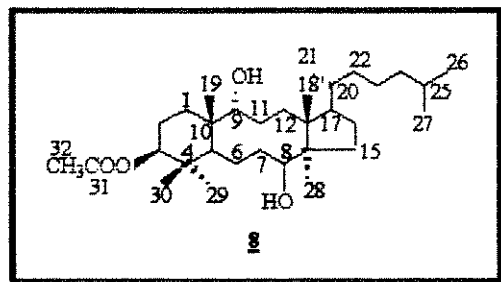


Espectro 42:- Espectro de RMN¹H do álcool 7 (CDCl₃ - t. amb.).



Espectro 43:- Espectro de RMN^{13}C do álcool **7** (CDCl_3 - t. amb.).

4.2.5. Síntese do 3 β -acetoxi-8,9-diidro-5 α -8,9-seco-lanostano 8



Em um balão de 50 ml, munido de agitador magnético, adicionou-se o monoálcool 6 (221,44 mg - 0,44 mmol), THF recém-destilado (15,0 ml) e, sob uma campânula passando argônio, um excesso de LiAlH_4 em porções.

A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 30 horas.

Adicionou-se CH_2Cl_2 saturado com água (20,0 ml) à mistura e, em seguida, solução diluída de HCl até o desaparecimento do precipitado cinza formado. Fez-se a extração em um funil de separação de 125 ml com CH_2Cl_2 (3 vezes 30,0 ml).

Após tratamento normal da fase orgânica e purificação do produto bruto em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano e quantidades crescentes de acetato de etila como eluentes, obteve-se o diol 8 (54,46 mg - 24,5%) e uma mistura extremamente polar de difícil purificação (126,58 mg).

Diol 8 ($\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_4$).

rf - 0,40 (hexano : acetato de etila : metanol - 77,4 : 19,4 : 3,2)

IV - $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (Espectro 44)

3489 e 1263 cm^{-1} - hidroxilas (C8 e C9) e 1715 cm^{-1} - carbonila de éster (C31).

RMN¹H (300,133 MHz - DMSO - 90°C):- ver tabela 9 (Espectro 45)

δ : 0,85 (3H, s, H29), 0,87 (3H, H26), 0,89 (3H, H7), 0,90 (3H, s, H18), 0,92 (3H, s, H19), 0,97 (3H, d, H21 - J=6,8 HZ), 1,12 (3H, s, H28), 2,05 (3H, s, H32), 3,33 (1H, t, H9), 3,58 (1H, d, H8 - J=7,7 Hz) e 4,37 ppm (1H, dd H3 - Jax-ax= 10,5 Hz e Jax-equ= 5,0 Hz).

RMN¹³C (75,47 MHz - DMSO - 90°C):- ver tabela 9 (Espectro 15 - p. 64)

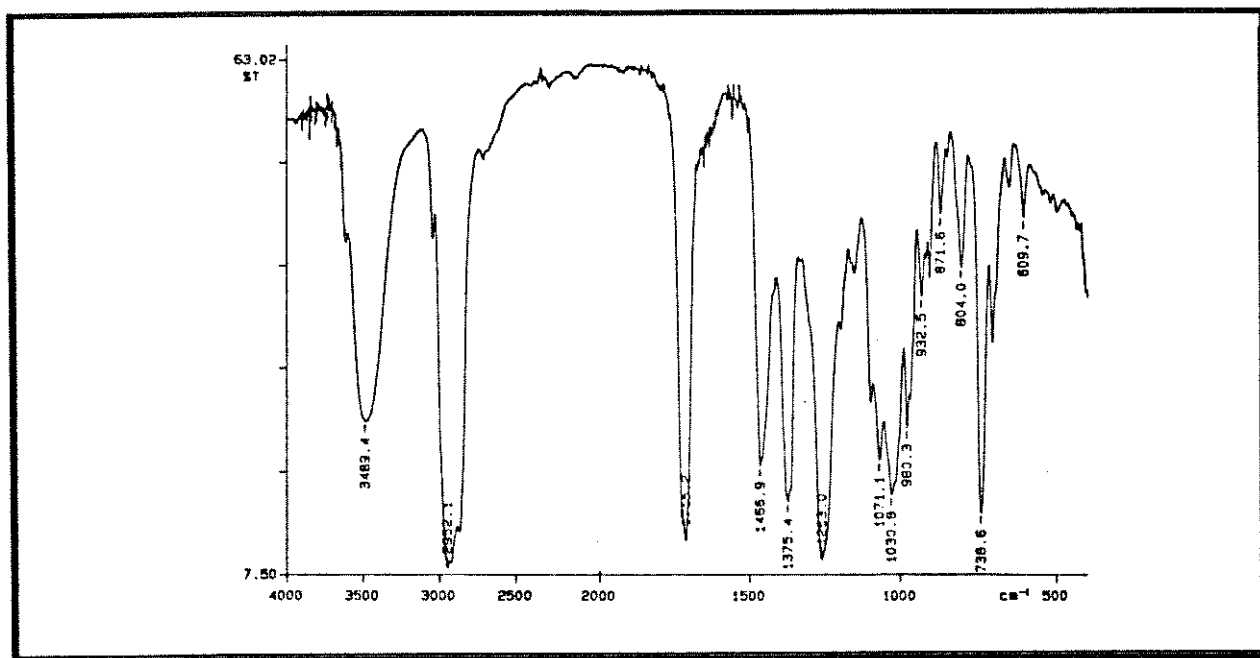
DEPT, HETCOR (Esp.16 - p. 72 e 73), **COSY** (Espectro 17 - p. 74) e **COLOC** (Esp.18 - p. 75 e 76) (DMSO - 90°C):- ver tabela 9.

Tabela 8:- Correlações obtidas no espectro do tipo COSY do diol **8**
(Espectro 17 - p. 74)

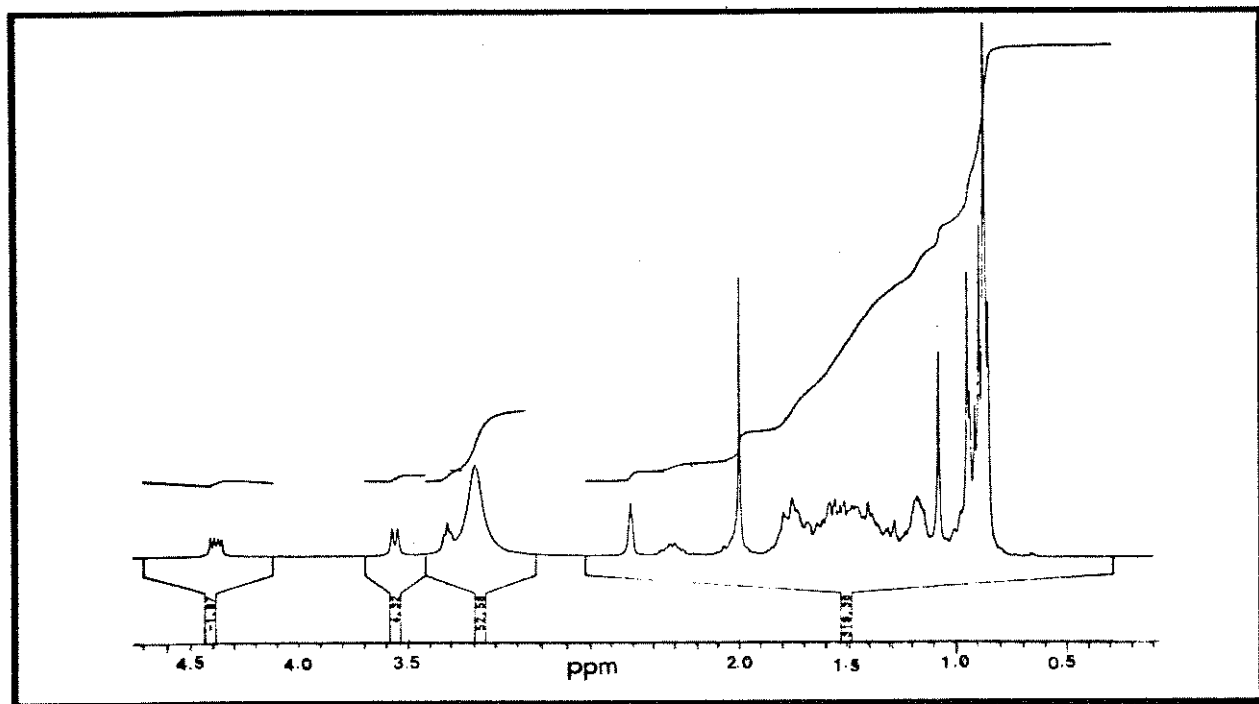
4,37 (H3) x 1,65 (H2)
3,31 (H9) x 1,76 (H11)
2,30 (H12) x 0,94 (H18)
1,83 (H23) x 1,55 (H25)
1,78 (H11) x 1,55 (H12)

Tabela 9:- Dados espectroscópicos do diol 8.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT	HETCOR (ppm)	COLOC(ppm)	C
16,81	CH ₃	0,98	0,96	30
17,32	CH ₃	1,12	1,12	28
18,83	CH ₃	0,92	0,93	19
19,37	CH ₃			21
19,80	CH ₂	1,52	----	6
20,36	CH ₃	2,05	2,05	32
21,88	CH ₃	0,90	----	26
22,04	2CH ₃	0,90	0,93	27 e 18
23,37	CH ₂	1,50/1,63	----	2
23,56	CH ₂	1,17/1,31	----	23
23,95	CH ₂	1,35/1,77	----	15
26,06	CH ₂	1,76	----	11
26,89	CH	1,61	----	25
28,33	CH ₃	0,85	0,95	29
29,25	CH ₂	0,87	----	16
33,29	CH ₂	1,79/2,02	----	7
33,45	CH	1,43	----	20
33,69	CH ₂	1,55/2,39	----	12
35,15	CH ₂	1,42	----	1
38,66	CH ₂	1,20	----	24
38,72	CH ₂	----	0,97	22
40,42	Co	----	----	4
41,98	Co	----	0,93	10
46,64	Co	----	----	13
48,55	CH	1,56	----	5
53,60	Co	----	0,93/1,13	14
57,29	CH	1,64	----	17
76,23	CH	3,58	----	8
76,76	CH	3,33	----	9
79,99	CH	4,37	----	3
169,44	Co	----	2,07	31

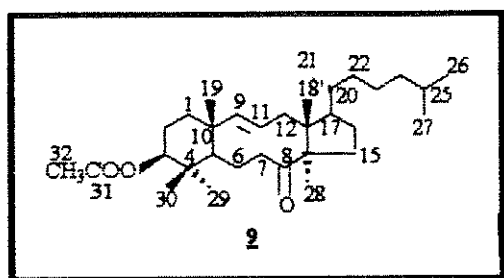


Espectro 44- Espectro no infra-vermelho do diol 8.



Espectro 45:- Espectro de RMN^1H do diol 8. (CDCl_3 - t. amb.).

4.2.6. Síntese da 3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-(9E)-lanost-ten-8-ona 9



Em um balão de 10 ml, munido de agitador magnético, adicionou-se o monoálcool 6 (54,74 mg - 0,11 mmol), tolueno recém-destilado (1,0 ml) e piridina (0,7 ml). Sob agitação vigorosa e a 0°C, adicionou-se à mistura cloreto de tionila (0,02 ml - 0,2 mmol) gota a gota e em seguida DBU (1,8- diazabicyclo 5,4,0 undec-7-eno) (0,20 ml - 0,58 mmol). A mistura foi deixada em agitação durante 15 minutos.

Adicionou-se água (7,0 ml) à mistura e fez-se a extração em um funil de separação de 50 ml com éter etílico (3 vezes 10,0 ml). Após tratamento normal da fase etérea e purificação em coluna cromatográfica, utilizando-se hexano e quantidades crescentes de acetato de etila como eluentes, obteve-se a cetona olefínica 9 com um rendimento de 26,0 % (13,71 mg).

Cetona Olefínica 9 (C₃₂H₅₄O₃)

rf - 0,71 (hexano : acetato de etila - 8 : 2); p.f. - 172-176°C (literatura:- 171-175°C), [9]

RMN¹H (300,133 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 10 (Espectro 46)

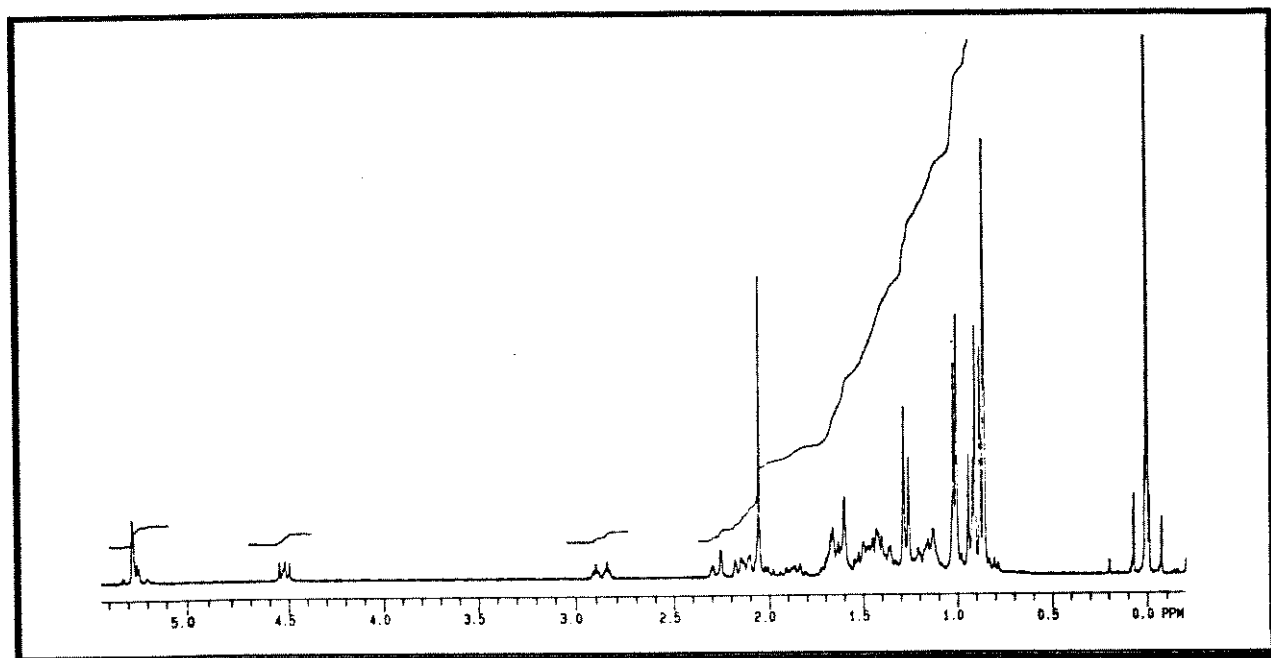
δ: 0,84 (3H, s, H30), 0,85 (6H, d, H26 e H27), 0,90 (3H, s, H29), 0,92 (3H, d, H21), 0,98 (3H, s, H19), 1,01 (3H, s, H18), 1,27 (3H, s, H28), 2,04 (3H, s, H32), 4,50 (1H, dd, H3), 5,23 (1H, m, H11) e 5,28 ppm (1H, s, H9).

RMN¹³C (75,47 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 10 (Espectro 47).

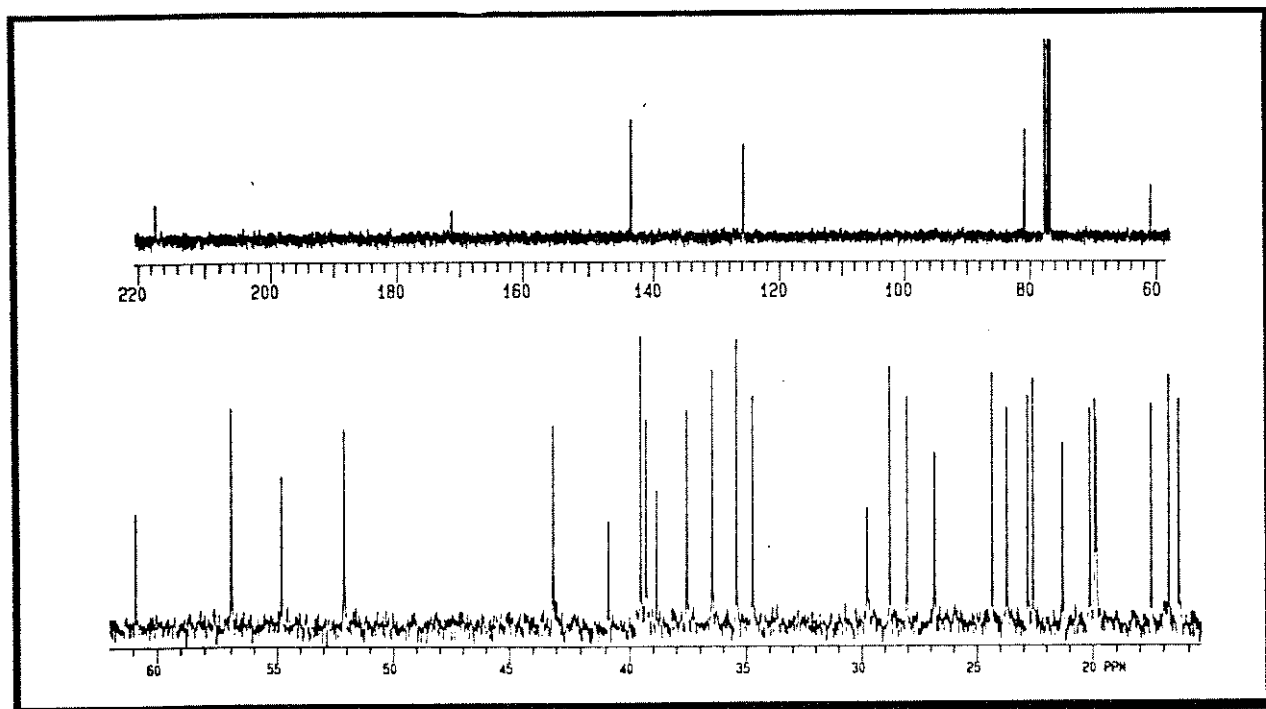
DEPT, HETCOR (Esp.19 - p. 80 e 81), **COSY** (Esp.20 - p. 82) e **COLOC** (Esp.21 - p. 83 e 84) (CDCl₃/TMS):- ver tabela 10.

Tabela 10:- Dados espectroscópicos da cetona olefínica 2

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT	HETCOR	COLOC	C
16,38	CH ₃	1,01	1,00	18
16,78	CH ₃	0,84	0,89/1,00	30
17,53	CH ₃	0,98	1,00	19
19,86	CH ₃	0,92	1,27	21
19,92	CH ₃	1,27	----	28
20,14	CH ₂	----	----	6
21,32	CH ₃	2,04	2,04	32
22,59	CH ₃	0,85	----	26
22,83	CH ₃	0,85	0,84/0,87	27
23,72	CH ₂	1,65	----	2
24,36	CH ₂	----	----	23
26,84	CH ₂	----	----	15
28,03	CH	1,51	----	25
28,79	CH ₃	0,90	0,86	29
29,77	CH ₂	1,25	----	16
34,74	CH ₂	1,12/1,16/2,07/2,12	----	7
35,42	CH	1,44	----	20
36,47	CH ₂	----	----	1
37,55	CH ₂	1,40	1,00	22
38,85	Co	----	0,84/0,89	4
39,31	CH ₂	2,19/2,24	----	12
39,53	CH ₂	1,11	0,83	24
40,89	Co	----	1,00	10
43,12	CH ₂	2,83/2,89	----	7
52,11	CH	1,63	----	5
54,80	Co	----	1,01/1,27	13
56,97	CH	1,01	0,88/0,95	17
60,86	Co	----	1,01/1,27/2,24	14
80,83	CH	4,50	0,88	3
125,74	CH	5,23	2,25	11
143,50	CH	5,28	0,98	9
171,24	Co	----	2,05	31
217,39	Co	----	1,25	8

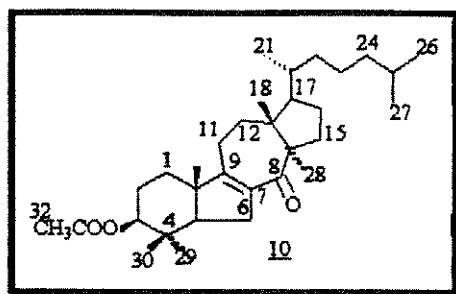


Espectro 46:- Espectro de RMN ^1H da cetona olefinica 9 (CDCl_3 - t. amb.).



Espectro 47:- Espectro de RMN ^{13}C da cetona olefinica 9 (CDCl_3 - t.amb.).

4.2.7. 3 β -acetoxi-5 α -8,9-seco-7,9-ciclo-7-lanosten-8-ona 10.



Cetona $\alpha\beta$ insaturada 10 (C₃₂H₅₂O₃)

rf - 0,55 (hexano : acetato de etila - 8 : 2); p.f. - 164-168°C
(literatura:- 165-166°C). [14]

IV - $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (Espectro 48)

1727 cm⁻¹ - carbonila de éster (C31), 1640cm⁻¹ - carbonila de grupamentos cetônicos (C8), 1605 cm⁻¹ - ligação insaturada.

RMN¹H (300,133 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 11 (Espectro 49).

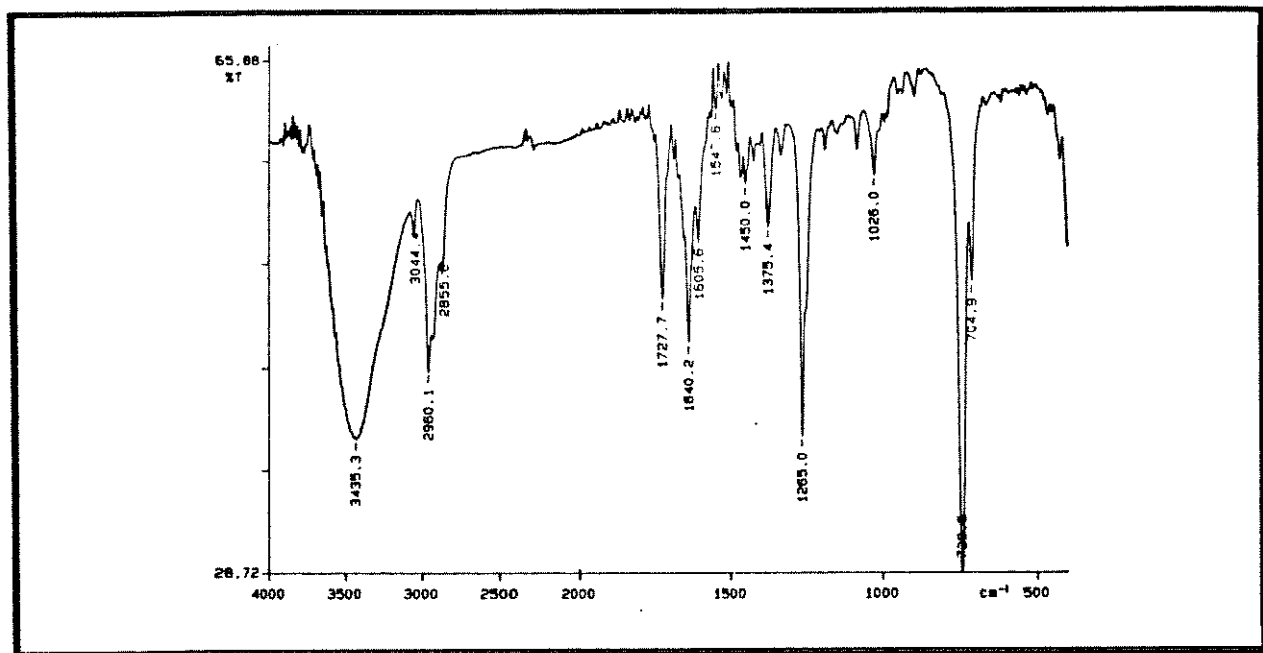
δ : 0,80 (3H, s, H18), 0,86 (3H, d, H26), 0,87 (3H, d, H27), 0,91 (3H, s, H29), 0,92 (3H, s, H19), 0,96 (3H, d, H21 - J=6,6 Hz), 1,01 (3H, s, H30), 1,12 (3H, s, H28), 2,07 (3H, s, H32) e 4,55 ppm (1H, dd, H3).

RMN¹³C (75,47 MHz - CDCl₃/TMS):- ver tabela 11 (Espectro 50).

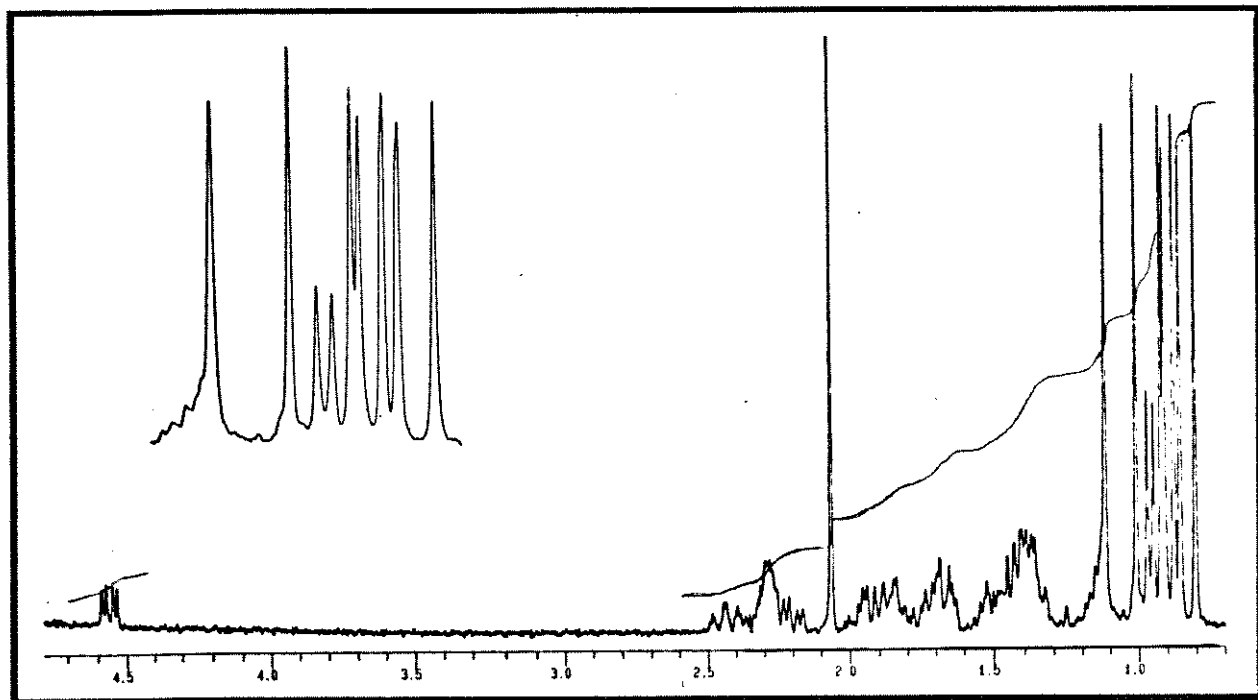
DEPT, HETCOR (Esp.27 - p. 102 e 103), **COLOC** (Esp.28 - p. 104 e 105) e **COSY** (Esp.29 - p. 106 e 107).

Tabela 11:- Dados espectroscópicos da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10.

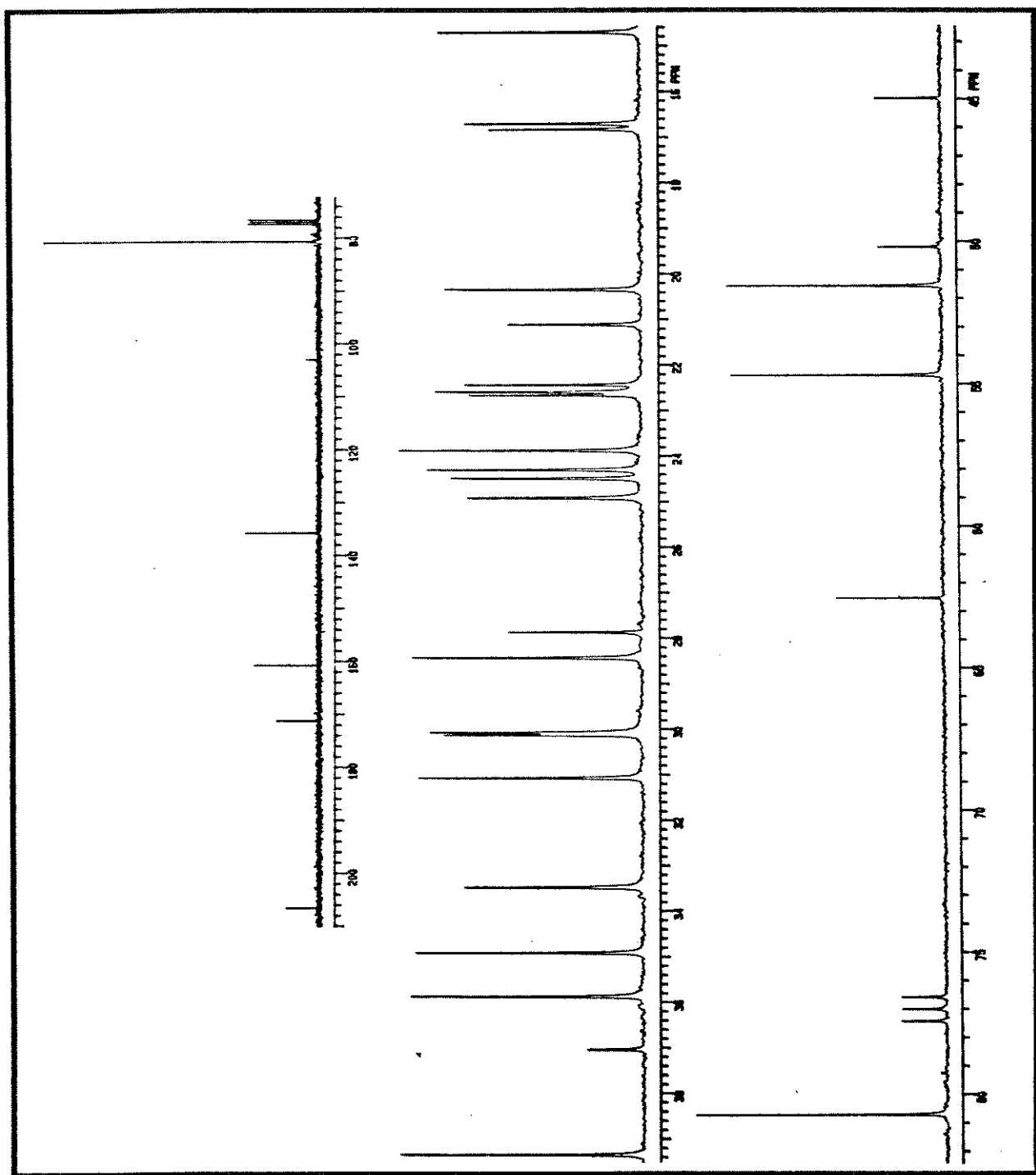
$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT	HETCOR	COLOC	C
14,7	CH3	0,80	0,80	18
16,7	CH3	0,92	0,91/1,01	19
16,8	CH3	1,01	0,91	30
20,3	CH3	0,96	0,91	21
21,1	CH3	2,07	2,07	32
22,4	CH3	0,86	0,86	26
22,6	CH2	2,26	2,07/2,26	15
22,7	CH3	0,87	0,86	27
23,9	CH3	1,12	1,12	28
24,3	CH2	1,40/1,80	----	2
24,5	CH2	1,12	----	23
24,9	CH2	1,74/1,89	----	16
27,9	CH	1,52	0,86	25
28,4	CH3	0,91	0,91/1,01	29
30,1	CH2	2,22/2,47	2,28	6
30,1	CH2	1,97	0,80	12
31,1	CH2	1,40/2,20	1,34	11
33,5	CH2	1,67	0,91/1,67	1
34,9	CH	1,40	0,96	20
35,9	CH2	1,01/1,40	1,01	22
37,0	Co	----	0,91/1,01	4
39,3	CH2	1,12	0,86	24
44,9	Co	----	0,80/1,10	13
50,2	Co	----	2,20	10
51,6	CH	1,70	0,80	17
54,7	CH	1,40	0,91/1,01/1,67	5
62,5	Co	----	0,80/1,12/1,96	14
80,2	CH	4,55	0,96	3
135,7	Co	----	2,44	7
160,7	Co	----	0,92	9
171,2	Co	----	1,12	8
206,4	Co	----	2,07	31



Espectro 48:- Espectro no infra-vermelho da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10.



Espectro 49:- Espectro de RMN¹H da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10.



Espectro 50:- Espectro de RMN¹³C, da cetona $\alpha\beta$ insaturada 10.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

A partir do lanosterol 1, obtivemos 4 derivados do tipo 8,9-seco-lanostanos, sendo que um deles é inédito e, 2 derivados do tipo 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos, sendo que um deles é inédito.

O estudo de equilíbrios conformacionais em solução dos derivados do tipo 8,9-seco-lanostanos utilizando a Ressonância Magnética Nuclear, mostrou que a introdução de carbonos insaturados no sistema saturado de 10 membros, torna as estruturas dos derivados mais rígidas e, conseqüentemente, dificultam a existência de processos de permutas intramoleculares.

No caso do 3 β -acetoxi-8,9-diidroxí-5 α -8,9-seco-lanostano (diol 8), onde não existem carbonos insaturados no anel ciclo-decânico, observamos a existência de 2 confôrmeros de menor energia.

A relação entre as populações destes 2 confôrmeros preferenciais é de aproximadamente 1:2. Os valores de barreiras de energia entre eles são iguais a 47,28 e a 48,59 KJ/mol.

Já no caso do 3 β -acetoxi-9-hidroxí-5 α -8,9-seco-lanostan-8-ona (monoálcool 6), onde temos 1 carbono do tipo sp² no anel ciclo-decânico, observamos a existência de 2 confôrmeros preferenciais, sendo que a relação entre as suas populações é de 1:21 e os valores de barreiras de energia entre eles é de 48,72 e a 55,41 KJ/mol.

Por sua vez, a dicetona 4 e a cetona olefínica 9, têm 2 e 3 carbonos do tipo sp² respectivamente, o que torna suas estruturas mais rígidas. Com isso, não observamos interconversões intramoleculares para estes derivados.

No caso dos derivados lanostânicos com anéis fundidos de 5 e 7 membros, também não foram observados processos de interconversões intramoleculares devido à rigidez das estruturas de 7 e 10.

A existência de interconversões intramoleculares para derivados do tipo ciclo-decânicos como os estudados por nós é bastante incomum, e este estudo enriqueceu muito nossa formação interdisciplinar.

Takeda K. e colaboradores já haviam investigado a existência de equilíbrios conformacionais de alguns sesquiterpenos que também têm anéis ciclo-decânicos: os germacrano. Estes possuem menos restrições torsionais quando comparadas às dos derivados do tipo 8,9-seco-lanostanos estudados por nós. A partir de modelos moleculares, de espectros de RMN¹H e ¹³C à temperaturas variadas e de espectros provenientes da diferença de espectros de RMN¹H com e sem o efeito NOE, os autores sugerem a existência de equilíbrios conformacionais para alguns derivados do tipo germacrano. [26]

No nosso caso, gostaríamos de salientar a importância dos espectros de RMN¹H e ¹³C à temperaturas variadas, bem como das técnicas espectroscópicas em 1 e 2 dimensões, que muito nos auxiliaram durante o trabalho.

Também não podemos nos esquecer da importância dos cálculos de Mecânica Molecular realizados, que nos forneceram indicações valiosas acerca dos equilíbrios conformacionais dos derivados 6 e 8.

Com este trabalho, contribuimos para a literatura com dados de RMN¹H e ¹³C de 4 derivados ciclo-decânicos: os 8,9-seco-lanostanos e de 2 derivados com anéis fundidos de 5 e 7 membros: os 8,9-seco-7,9-ciclo-lanostanos.

A Ressonância Magnética Nuclear demonstrou mais uma vez, ser uma técnica importantíssima para o estudo da dinâmica de compostos em solução e também para a elucidação estrutural de moléculas complexas.

6. BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] *Chemistry Internacional* (1994), 16 (3), 83 - 88.
- [2] Spraeue M., Hofmann M., Dvortsak P., Nicholson J. K. e Wilson I. D., *Anal. Chem.* (1993), 65 (4), 327 - 330.
Spraeue M., Hofmann M., Dvortsak P., Nicholson J. K. e Wilson I. D., *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* (1992), 10 (8), 601 - 605.
- [3] Tara Patel, *New Scientist* (1994), 26 - 29.
- [4] Gunther H., "NMR Spectroscopy - An Introduction", John Wiley & Sons, New York, 1980, 235 - 280.
- [5] Breitmaier E. e Voelter W., "Carbon-13 NMR Spectroscopy", 3ª edição, VCH, New York, 1990.
- [6] Sanders J. K. M. e Hunter B. K., "Modern NMR Spectroscopy", Oxford University Press, New York, 1987, 208 - 236.
- [7] Gil V. M. S. e Geraldês C. F. G. C., "Ressonância Magnética Nuclear - Fundamentos, métodos e aplicações.", Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1987, 501 - 553.
- [8] Anderson J. E. e Lehn J. M., *J. Am. Chem. Soc.* (1967), 89, 81.
- [9] Rehder V. L. G., "Viabilidade de obtenção de Blocos Quirais a partir do lanosterol e Estudo Fitoquímico da *Baccharis eleagnoides Stend*", Tese de Doutorado, Campinas, 1991.
- [10] Itoh T., Tamura T. e Matsumoto T., *Phytochemistry* (1977), 16, 1723 - 1726.

[11] Mendes M. C. S., "Estudo químico do *Solanum granuloso leprosum*", Tese de Mestrado, Campinas, 1980.

[12] Seo S. e outros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* (1991), 2065 - 2072.

[13] March J., "Advanced Organic Chemistry. Reactions, mechanisms and structures" 3ª edição, John Wiley & Sons, New York, 1985.

[14] Snatzke G. e Fehlhaber H. W., *Liebigs Ann. Chem.* (1963), 663, 123 - 135.

[15] Carlsen H. J., Katsudi T., Martin V. S. e Sharpless K. B., *J. Org. Chem.* (1981), 46, 3936 - 3938.

[16] Brown H. C. e Shoaf C. J., *J. Am. Chem. Soc.* (1964), 86, 1079 - 1085.

[17] Carey F. A. e Sundberg R. J., "Advanced Organic Chemistry", 2ª edição, Plenum Press, New York, 1984, 99 - 160.

[18] Grieco P. A., Oguri T. e Gilman S., *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 5886 - 5891.

[19] Castellano E. E., Shpector J. Z., Marsaioli A. J. e Rehder V. L. G., *Acta Cryst.* (1989), C45, 966 - 970.

[20] Rehder V. L. G., Fujiwara F. Y. e Marsaioli A. J., *Química Nova* (1990), 13 (4), 266 - 272.

[21] Lukacs G., Khuong-Huu F., Behett C. R., Buckwalter B. L. e Wenkert E., *Tetrahedron Lett.* (1972), 3515 - 3518.

[22] Jones A. J., Alewood P. F., Benn M. e Wong J., *Tetrahedron Lett.* (1976), 1655 - 1658.

[23] Hase Y., *J. C. P. E. News.* (1990), 2, program PO35.
Allinger N. L., *J. am. Chem. Soc.* (1977), 99, 8127.
Allinger N. L. e Yuh Y. M., *QCPE* (1980), 11, N°.395.
Allinger N. L., Kok R. A. e Iman M. R., *J. Comput. Chem.* (1988), 9, 591.

[24] Binsch G. e Kleier D. A., *J. Magn. Reson.* (1970), 3, 146.
Modificado por: Daleman S., Dept. Chem. & Biochem., University of Guelph, Ont., Canada (1993).

[25] Perrin D. D. e Amarego W. L. F., "Purification of laboratory chemical", 3ª edição, Pergamon Press, Oxford, 1988.

[26] Takeda K., *Tetrahedron* (1974), 30, 1525 - 1534.

Tori K., Horibe I., Tamura Y., Kuriyama K., Tada H. e Takeda K., *Tetrahedron Lett.* (1976), 387 - 390.

Tabela 12:- Deslocamentos químicos de ^{13}C dos derivados ciclo-decânicos

DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (ppm)

C	dicetona <u>4</u>	monoálcool <u>6</u>	diol <u>8</u>	cetona olefínica <u>9</u>
1	32,61	35,96	35,15	36,47
2	23,18	23,46	23,37	23,72
3	79,75	80,88	79,99	80,83
4	39,43	39,76	40,42	38,85
5	54,50	53,59	48,55	56,97
6	20,53	20,74	19,80	20,14
7	40,68	42,63	33,29	43,12
8	216,00	217,63	76,23	217,39
9	217,19	74,29	76,76	143,50
10	51,35	42,51	41,98	40,89
11	37,23	27,22	26,06	125,74
12	31,37	33,45	33,69	39,31
13	51,80	53,83	53,60	54,80
14	61,70	61,51	46,64	60,86
15	24,48	27,22	23,95	26,84
16	25,86	28,29	29,25	29,77
17	51,00	56,32	57,29	52,11
18	15,71	19,02	22,04	16,38
19	16,60	17,96	18,83	17,53
20	35,47	35,47	33,45	35,42
21	20,12	19,62	19,37	19,86
22	36,23	36,48	38,72	37,55
23	24,44	24,18	23,56	24,36
24	39,43	39,48	38,66	39,53
25	27,97	27,98	26,89	28,03
26	22,54	22,56	21,88	22,59
27	22,78	22,81	22,04	22,83
28	19,16	19,56	17,32	19,92
29	27,83	28,53	28,33	28,79
30	16,67	16,96	16,81	16,78
31	170,69	170,94	169,44	171,24
32	21,22	21,81	20,26	21,22

