
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

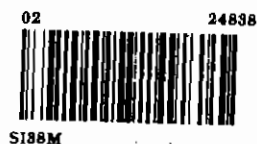
**UMA METODOLOGIA EFICIENTE PARA A SÍNTESE
DE ISOTIOCIANOTERPENOS**

Cleuza Conceição da Silva

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA

Profa. Dra. ANITA JOCELYNE MARSAIOLI



1995



IQ
24838
433/95
R\$ 11,00
08/06/95

CM-00070687-4

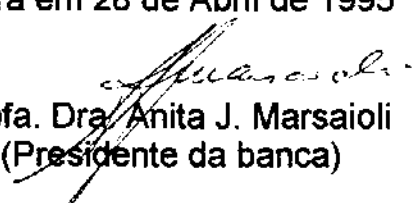
Silva, Cleuza Conceição da

Uma metodologia eficiente para
a síntese de isotiocianoterpe
DOS
T/UNICAMP/S138m
DEVCLVER NOME LEIT. (24838/95)

Banca Examinadora

Profa.Dra. Anita J. Marsaioli (orientadora)
Prof. Dr Warner Bruce Kover (UFRJ)
Prof. Dr. Mauricio Constantino (USP-Ribeirão Preto)
Profa. Dra. Raquel Marques Braga (UNICAMP)
Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli (UNICAMP)

Este exemplar corresponde à
redação final da tese de doutorado, defendida
por Cleuza C. da Silva e aprovada pela
comissão julgadora em 28 de Abril de 1995


Profa. Dra. Anita J. Marsaioli
(Presidente da banca)

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos

- à Prof. Dra. Anita J. Marsaioli pela orientação, apoio e amizade durante estes anos.

- à Universidade Estadual de Maringá pela liberação para o Doutorado e ao Departamento de Química (DQI) pelo apoio e compreensão

- à UNICAMP e ao Instituto de Química pela acolhida

- à CAPES/PACD pela bolsa de estudo

- ao Valmir pela amizade, esforço e dedicação durante seu trabalho de iniciação científica como parte integrante do projeto desta Tese e também pelo trabalho de correção da mesma

- à d. Edene e à Maria pela ajuda nas reações e separações cromatográficas dos isotiocianoterpenos

- à Paula e à Sônia pelos espectros, mas principalmente pela compreensão e amizade

- ao Marcos pela digitação da Tese

- aos funcionários do IQ de uma forma geral
- à Cecília pela acolhida e extrema ajuda na fase final desta Tese mas principalmente pela amizade, apoio, confiança e força
- ao Reinaldo, mesmo distante, pela amizade, apoio, confiança e força
- à Clara e Elza pela amizade e boa vontade no serviço "SEDEX"
- à Lídia, Carmen, Valéria, Vera, Domingos, Péricles, Denise e Beto pela amizade e convivência como grupo de trabalho durante estes anos no laboratório
- à Maria Helena pela amizade e pelos favores prestados
- à Carminha, Ivani, Gilvandete, Salete, Sula, Solange, Suzana, Sara, Vilma, Creusa, Raquel, Mariana, Eduardo, Willian, Adley, Carlos, Alberto, Marízia e Valtinho pela amizade
- aos meus pais, irmãs, irmãos, sobrinhas, sobrinho e afilhada por aceitarem minha ausência nestes anos todos, algumas vezes em momentos muito difíceis.
- ao Roberto pelo incentivo e companhia no momento decisivo desta

Tese.

ABREVIACÕES E SBOLOS

Bz : benzeno

CC : cromatografia em coluna

CCD : cromatografia em camada delgada

CCE : cromatografia em camada espessa

CG : cromatografia gasosa

CG/EM : cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

CLAE : cromatografia liquida de alta eficincia

COLOC : espectro bidimensional de correlao heteronuclear (C x H) a trs ligaes

COSY : espectro bidimensional de correlao homonuclear (H x H) a trs ligaes

d : dubleto

DEPT : melhoramento sem distoro por transferncia de polarizao

dd : duplo dubleto

ddd : triplo dubleto

DME : dimetoxietano

DMSO : dimetilssulfxido

dq : duplo quarteto

dt : duplo tripleto

E : espectro

EM : espectro de massas

eV : eltron volt

HAc : cido actico

HETCOR : espectro bidimensional de correlao heteronuclear (C X H) a uma ligao

Hz : hertz

IV : infravermelho

J : constante de acoplamento

$K_{\text{assoc.}}$: constante de velocidade de associação

$K_{\text{dissoc.}}$: constante de velocidade de dissociação

$K_{\text{ioniz.}}$: constante de velocidade de ionização

K_N : constante de velocidade para a formação de isotiocianato

K_S : constante de velocidade para a formação de tiocianato

m : multiplete

M^+ : íon molecular

Ms : mesil

MHz : megahertz

m/z : relação massa carga

nr : não resolvido

NOE : efeito Overhauser nuclear

Ph: fenil

pi : piridina

p.f. : ponto de fusão

ppm : partes por milhão

RMN¹³C : ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN¹H : ressonância magnética nuclear de próton

s : singleto

sl : singleto largo

S_N : substituição nucleofílica

S_{N1} : substituição nucleofílica unimolecular

S_{N2} : substituição nucleofílica bimolecular

t : tripleto

t.a. : temperatura ambiente

THF : tetrahidrofurano

TMS : tetrametilsilano

TosMIC : tosilmetilisocianato

t_r : tempo de retenção

Ts : tosil

UV : ultra violeta

δ : deslocamento químico em partes por milhão

[α]_D : rotação ótica específica

(((: ultrassom

NOTA EXPLICATIVA

Devido à complexidade da nomenclatura oficial optou-se pela utilização de nomenclatura usual e, em alguns casos, empregou-se também numeração arbitrária para os compostos.

10 α -aloaromadendrano 26 = [1aR, 4R-(1a α , 4 β , 4a β , 7 α , 7a β , 7b α)]-decaidro-4-isotiociano-1, 1, 4, 7-tetrametil-1H-cicloprop [e] azuleno

(-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27 = [1aR-4S-(1a α , 4 β , 4a α , 7 α , 7a β , 7b α)]-decaidro-4-isotiociano- 1, 1, 4, 7-tetrametil-1H-cicloprop [e] azuleno

(-)-aloaromadendreno 28 = [1aR-(1a α , 4a β , 7 α , 7a β , 7b α)]-decaidro-1, 1, 7-trimetil-4-metileno-1H-cicloprop [e] azuleno

(+)-aromadendreno 29 = [1aR-(1a α , 4a α , 7 α , 7a β , 7b α)]-decaidro-1, 1, 7-trimetil-4-metileno-1H-cicloprop [e] azuleno

($\pm$)- γ_2 -cadineno 32 = ($\pm$)-[4R-(4 α , 4a α , 8a β)]-6-metil-1-metileno-4-(1-metiletil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-octaidro-naftaleno

($\pm$)- γ_2 -cadinol 54a = ($\pm$)-[1S-(1 β , 4 β , 4a β , 8a)]-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-octaidro-1-naftalenol

(-)-terpineol 63 = S-2-(4-metil-3-cicloexenil)-isopropanol

(+)-limoneno 69 = R-1-metil-4-(1-metiletenil)-cicloexeno

Isotiocianomonoterpeno 70 = R-1-metil-4-(1-isotiociano-1-metiletil)-cicloexeno

Tiocianomonoterpeno 71 = R-1-metil-4-(1-metiletil-1-tiociano)-cicloexeno

Diidrolimoneno 72 = 1-metil-4-isopropil-cicloexeno

Isotiocianomonoterpeneo 73a (cis) e 73b (trans) = cis, trans-1-isotiociano-4-metil-4-isopropil-cicloexano

Tiocianomonoterpeneo 74a (cis) e 74b (trans) = cis, trans-1-metil-1-tiociano-4-isopropil-cicloexeno

Álcool isotiocianomonoterpênico 75a (cis) e 75b (trans) = cis, trans-2-(4-isotiociano-4-metil-3-cicloexil)-isopropanol

Álcool tiocianomonoterpênico 76a (cis) e 76b (trans) = cis, trans-2-(4-metil-4-tiociano-3-cicloexil)-isopropanol

(±)-isotiocianossesquiterpeneo 30a ((±)-1 α -isotiociano-6-cadineno) = (±)-[1R-(1 α , 4 α , 4a α , 8a β)]-1-isotiociano-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-octaidro-naftaleno

(±)-isotiocianossesquiterpeneo 30b ((±)-1 β -isotiociano-6-cadineno) = (±)-[1S-(1 β , 4 α , 4a α , 8a β)]-1-isotiociano-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-octaidro-naftaleno

(±)-Tiocianossesquiterpeneo 77a ((±)-1 α -tiociano-6-cadineno) = (±)-[1R - (1 α , 4 α , 4a α , 8a β)]-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-1-tiociano-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-octaidro-naftaleno

(±)-Tiocianossesquiterpeneo 77b ((±)-1 β -tiociano-6-cadineno) = (±)-[1S - (1 β , 4 α , 4a α , 8a β)]-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-1-tiociano-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-octaidro-naftaleno

(±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78a ((±)-1 β -hidróxi-6 α -tiociano-cadinano) = (±)-[1S, 6R-(1 β , 4 β , 4a β , 6 β , 8a α)]-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-6-tiociano-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-decaidro-1-naftalenol

(±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78b ((±)-1β-hidróxi-6β-tiociano-cadinano) = (±)-[1S, 6S-(1β, 4β, 4aβ, 6α, 8aα)]-1, 6-dimetil-4-(1-metiletil)-6-tiociano-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-decaidro-1-naftalenol

(-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano 79a = [1aR-4S-(1aα, 4α, 4aβ, 7α, 7aβ, 7bα)]-decaidro-4-isotiociano- 1, 1, 4, 7-tetrametil-1H-cicloprop [e] azuleno

Epipolasina B 82 = [1aS-(1aα, 4α, 4aα, 7α, 7aβ, 7bα)]-decaidro-4-isotiociano- 1, 1, 4, 7-tetrametil-1H-cicloprop [e] azuleno

ÍNDICE

- ABSTRACT	i
- RESUMO	iii
- INTRODUÇÃO	01
- OBJETIVOS	09
- MÉTODOS PARA A CONSTRUÇÃO DE CENTROS NITROGENADOS..	11
1- Métodos Utilizados nas Sínteses de Terpenos Marinhos Relatadas na Literatura	11
1.1- A partir de Carboxila	11
1.1.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Isocianato	11
1.2- A partir de Hidroxila.....	12
1.2.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Azida	12
1.2.2- Introdução de Nitrogênio na forma de Isonitrila.....	13
1.3- A partir de Carbonila	14
1.3.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Oxima	14
1.4- A partir de Insaturação	15
1.4.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Tricloroacetamida	16
1.4.2- Introdução de Nitrogênio na forma de Acetamida.....	17
2- Métodos para a Construção de Centros Nitrogenados Quaternários não Anteriormente Aplicados à Síntese de Terpenos Marinhos	18
2.1- A Partir de Carbonila.....	18
2.1.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Espiro-Aziridina	18
2.1.1.1- Via intermediário Cianoidrina	18
2.1.1.2- Via intermediário β -Azidoálcool.....	19
2.2- A partir de Insaturação	20

2.2.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Azida	20
2.2.2- Introdução de Nitrogênio na forma de β -Halo-Azida	21
- RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
1- PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS <u>31a</u> E <u>32</u>	23
1.1- ($\pm$) - Octalona <u>Trans 31a</u>	23
1.2- ($\pm$) - γ_2 - Cadineno <u>32</u>	29
2- ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS PARA ISOTIOCIANO- TERPENOS	31
2.1- Rotas Sintéticas Visualizadas para a Construção de Centro Nitrogenado Quaternário a partir de Cetona	31
2.1.1- Desenvolvimento da Rota Sintética A	33
2.1.1.1- Preparação dos Padrões ($\pm$) - γ_2 - Cadinóis <u>54a</u> e <u>54b</u>	36
2.1.1.2 -Continuação do Desenvolvimento da Rota Sintética A	39
2.1.1.3- Primeira Alternativa para a Rota Sintética A	44
2.1.1.4- Segunda Alternativa para a Rota Sintética A	46
2.1.2- Desenvolvimento da Rota Sintética B	55
2.1.2.1- Alternativa para a Rota Sintética B	58
2.1.3- Desenvolvimento da Rota Sintética C	66
2.1.3.1- Reação Teste para a Rota Sintética C	66
2.1.4- Desenvolvimento da Rota Sintética D	68
2.1.4.1- Reação Teste para a Rota Sintética D	69
2.1.5- Rota Sintética Visualizada para a Construção de Centro Nitrogenado Quaternário a partir de Cetona via Reação de Strecker	71
2.1.5.1- Teste Preliminar com a Reação de Strecker	72

2.2- Tentativas para a Construção de Centro Nitrogenado Quaternário a partir de Insaturação Dissubstituída em Posição Terminal	73
2.2.1- Testes Preliminares com a Reação de Heathcock	73
3 - O ÁCIDO ISO/TIOCLÂNICO (HNCS/HSCN)	76
3.1- Adição de HSCN/HNCS às Ligações Duplas	76
3.2- Isomerização de Tiocianatos a Isotiocianatos	79
4 - ROTA DIRETA A ISOTIOCIANOTERPENOS	82
4.1- Estudo com Monoterpenos	82
4.1.1- Adição de HSCN ao (+) - Limoneno <u>69</u>	82
4.1.2- Adição de HSCN ao Diidrolimoneno <u>72</u>	85
4.1.3- Adição de HSCN ao (-) - Terpeneol <u>63</u>	89
4.2- Estudo com Sesquiterpenos	94
4.2.1- Adição de HSCN ao ($\pm$) - γ_2 - Cadineno <u>32</u>	94
4.2.2- Adição de HSCN ao ($\pm$) - γ_2 - Cadinol <u>54a</u>	99
4.2.3- Adição de HSCN ao (-) - Aloaromadendreno <u>28</u>	104
4.2.4- Adição de HSCN ao (+) - Aromadendreno <u>29</u>	106
5- CONCLUSÃO GERAL	115
- PARTE EXPERIMENTAL	117
1- MATERIAIS E MÉTODOS	117
2- SÍNTESES	120
2.01 - Síntese da (+) - Nopinona <u>34</u>	120
2.02 - Síntese da ($\pm$) - Criptona <u>35</u>	121

2.03 - Síntese da (+) - Octalona <u>trans 31a</u>	122
2.04 - Síntese do (±) - γ_2 - Cadineno <u>32</u>	123
2.05 - Síntese do (+) - Epóxido <u>41a</u>	124
2.06 - Síntese dos (±) - γ_2 - Cadinóis <u>54a</u> e <u>54b</u>	126
2.07 - Síntese dos (±) - β -Azidoálcoois Terciários <u>42a</u> e <u>42b</u>	127
2.08 - Síntese da (+) - Vinilazida <u>56</u>	129
2.09 - Síntese dos (±) - β - Azidoálcoois Primários <u>57a</u> e <u>57b</u>	130
2.10 - Síntese do (±) - Derivado Mesilado <u>58</u>	132
2.11 - Síntese das (+) - Nitrilas <u>47a</u> e <u>47b</u>	133
2.12 - Síntese dos (±) - Aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	134
2.13 - Síntese dos (±) - Aldeídos α - Metilados <u>60a</u> e <u>60b</u>	136
2.14 - Síntese da Oxima da Cicloexanona <u>62</u>	137
2.15 - Síntese do Terpinoleno <u>64</u>	138
2.16 - Síntese do Isotiocianomonoterpeno <u>70</u> e do Tiocianomonoterpeno <u>71</u>	139
2.17 - Síntese dos Isotiocianomonoterpenos <u>73a</u> (cis) e <u>b</u> (trans) e dos Tiocianomonoterpenos <u>74a</u> (cis) e <u>b</u> (trans).....	141
2.18 - Síntese dos Álcoois Isotiocianomonoterpênicos <u>75a</u> (cis) e <u>b</u> (trans) e Tiocianomonoterpênicos <u>76a</u> (cis) e <u>b</u> (trans)	143
2.19 - Síntese dos (±) - Isotiocianossesquiterpenos <u>30a</u> e <u>30b</u> e dos (±) - Tiocianossesquiterpenos <u>77a</u> e <u>77b</u>	145
2.20 - Síntese dos (±) - Álcoois Tiocianossesquiterpênicos <u>78a</u> e <u>78b</u>	147
2.21 - Síntese do (-) - 10(S) - Isotiocianoaloomadendrano <u>79a</u>	149
2.22 - Síntese do (-) - 10(R) - Isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	150
- APÊNDICE (Análise espectral e Espectros)	152
- BIBLIOGRAFIA	289

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (+) - nopinona <u>34</u>	24
Figura 2: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (±) - criptona <u>35</u>	26
Figura 3: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (±) - octalona <u>trans31a</u>	29
Figura 4: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - γ_2 - cadineno <u>32</u>	30
Figura 5: Estereoquímica de C_1 para o (±) - epóxido <u>41a</u> , majoritário.....	35
Figura 6: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - epóxido <u>41a</u>	36
Figura 7: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - γ_2 - cadinol <u>54a</u>	38
Figura 8: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (+) - γ_2 - cadinol <u>54b</u> . ..	38
Figura 9: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - β - azidoálcool <u>42a</u>	40
Figura 10: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - β - azidoálcool <u>42b</u>	41
Figura 11: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (±) - vinilazida <u>56</u>	45
Figura 12: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - β - azidoálcool <u>57a</u>	50
Figura 13: Deslocamentos químicos de ^1H para o (±) - β - azidoálcool <u>57b</u>	50
Figura 14: Deslocamentos químicos de ^1H para o (±) - derivado mesilado <u>58</u>	53
Figura 15: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (±) - nitrila <u>47a</u>	57
Figura 16: Deslocamentos químicos de ^1H para a (±) - nitrila <u>47b</u>	57
Figura 17: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - aldeído <u>59a</u>	62
Figura 18: Deslocamentos químicos de ^1H para o (±) - aldeído <u>59b</u>	62
Figura 19: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (±) - aldeído α - metilado <u>60a</u>	65
Figura 20 Deslocamentos químicos de ^1H para a oxima <u>62</u>	67

Figura 21: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o terpinoleno <u>64</u>	70
Figura 22: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o isotiocianomonoterpeno <u>70</u>	83
Figura 23: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o tiocianomonoterpeno <u>71</u>	84
Figura 24: Deslocamentos químicos de ^1H para <u>73a</u> e <u>73b</u>	86
Figura 25: Deslocamentos químicos de ^1H para <u>74a</u> e <u>74b</u>	87
Figura 26: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a mistura de ($\pm$) - derivados isotiocianônicos <u>30a</u> e <u>30b</u>	95
Figura 27: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a mistura de ($\pm$) - derivados tiocianônicos <u>77a</u> e <u>b</u>	96
Figura 28: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o composto (+) - <u>78a</u>	101
Figura 29: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o composto ($\pm$) - <u>78b</u>	101
Figura 30: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o composto <u>79a</u> e os relatados ³⁷ para o composto <u>26</u>	105
Figura 31: Dados físicos e deslocamentos químicos de ^1H relatados para os compostos <u>80</u> ³⁸ e <u>82</u> ¹⁰	108
Figura 32: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o composto <u>27</u> e de ^{13}C relatados ³⁷ para <u>81</u>	110
Figura 33: Raio X do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	110

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Rota Sintética para as (±)- octalonas <u>31a</u> e <u>31b</u>	23
Esquema 2: Intermediários para a formação da (±) - criptona <u>35</u>	25
Esquema 3: Aproximações entre dieno e dienófilo para a formação dos produtos principais na reação de cicloadição [4+2] intermolecular entre a (±) - criptona <u>35</u> e o isopreno <u>36</u>	27
Esquema 4: Síntese do (±) - γ_2 - cadineno <u>32</u>	30
Esquema 5: Rotas sintéticas A, B, C e D propostas para o composto <u>30</u>	32
Esquema 6: Síntese do ilídeo de trimetiloxossulfônio e reação com a carbonila.....	33
Esquema 7: Intermediário para a adição de ilídeo oxossulfônico à cetona cicloexânica.....	34
Esquema 8: Abertura do anel de três membros do (±) - epóxido <u>41a</u> , majoritário, com LiAlH_4	35
Esquema 9: Síntese dos (±) - γ_2 - cadinóis <u>54a</u> e <u>54b</u>	37
Esquema 10: Abertura do anel de três membros do (±) - epóxido <u>41a</u> com NaN_3	40
Esquema 11: Intermediários para o fechamento de anel aziridínico com R_3P	42
Esquema 12: Intermediários para o fechamento de anel aziridínico com Ph_3P via oxazafosfolidina.....	43
Esquema 13: Primeira alternativa para a rota sintética A.....	44
Esquema 14: Segunda alternativa para a rota sintética A.....	46
Esquema 15: Intermediário para a abertura de epóxido com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{BF}_3$	47
Esquema 16: Produto da abertura de 2,3 - epóxi-álcoois com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$	47
Esquema 17: Proposta de intermediários para a abertura dos (±) - epóxidos <u>41</u> (<u>a</u> e <u>b</u>) com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{BF}_3$, através de C_1	49
Esquema 18: Proposta de intermediário para a abertura do (±) - epóxido <u>41b</u> com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{BF}_3$, através de C_{13}	51

Esquema 19: Formação da ($\pm$) - vinilazida <u>56</u> a partir da mistura de (+) - β - azidoálcoois <u>42a</u> e <u>42b</u>	51
Esquema 20: Reação de cetona com o TosMIC.	55
Esquema 21: Intermediários para a conversão de cetonas em nitrilas com o TosMIC.	56
Esquema 22: Alternativa para a rota sintética B.	59
Esquema 23: Intermediários para a abertura de epóxido por ácido.	60
Esquema 24: Proposta de intermediário para a abertura da mistura de ($\pm$) - epóxidos <u>41</u> (a e b) com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	61
Esquema 25: C-alkilação de aldeído usando-se KH para a formação do enolato. .	63
Esquema 26: C-alkilação dos ($\pm$) - aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	64
Esquema 27: Oximização da cicloexanona <u>61</u>	66
Esquema 28: Intermediários para a reação de oximas com compostos organolíticos.	67
Esquema 29: Intermediários para a reação de Ritter.	68
Esquema 30: Intermediários para a C-alkilação paralela a reação de Ritter.	69
Esquema 31: Rota sintética para o composto <u>44</u> via reação de Strecker.	71
Esquema 32: Intermediários para a reação de Strecker.	72
Esquema 33: Intermediários para a reação entre certos alcenos e $\text{Hg}(\text{N}_3)_2$	73
Esquema 34: Adição de HSCN ao metilpropeno	76
Esquema 35: Adição de HNCS ao estireno.	77
Esquema 36: Adição de HNCS ao norborneno.....	77
Esquema 37: Adição de HNCS aos <u>endo/exo</u> -ciclopentadienos	78
Esquema 38: Adição de HNSC/HSCN a esteróide	79
Esquema 39: Isomerização de tiocianatos saturados e benzílicos secundários e terciários via carbênio livre.	80

Esquema 40: Isomerização de tiocianatos saturados e benzílicos secundários e terciários via par iônico íntimo.....	80
Esquema 41: Isomerização do (-) tiocianato de 4 - clorobenzidril.....	81
Esquema 42: Proposta de intermediários para a adição regiosseletiva de HSCN ao diidrolimoneno <u>72</u>	88
Esquema 43: Proposta de intermediários para a adição regiosseletiva de HSCN ao (-) - terpineol <u>63</u>	91
Esquema 44: Proposta de intermediários para a adição régio e quimiosseletiva de HSCN ao ($\pm$) - γ_2 - cadineno <u>32</u>	98
Esquema 45: Alinhamento do nucleófilo na adição do HSCN ao ($\perp$) - γ_2 - cadinol <u>54a</u>	102
Esquema 46: Proposta de intermediário para a síntese de (+) - <u>78a</u> a partir de (+) - <u>78b</u>	103
Esquema 47: Proposta de intermediário para a síntese de (+) - <u>78b</u> a partir de (+) - <u>78a</u>	103
Esquema 48: Proposta de intermediários para a adição régio e estereosseletiva do HSCN ao (-)-aloaromadendreno <u>28</u>	106
Esquema 49: Semissíntese do axisotiocianato <u>80</u>	107
Esquema 50: Proposta de intermediários para a adição régio e estereosseletiva do HSCN ao (+) - aromadendreno <u>29</u>	112
Esquema 51: Sugestão para a fragmentação do (-) - 10(S)-isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	276
Esquema 52: Sugestão para a fragmentação do (-) - 10(R)-isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	288

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Adição de HSCN a monoterpenos.	92
Tabela 2: Adição de HSCN a sesquiterpenos.	113
Tabela 3: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (±) - γ_2 -cadineno <u>32</u> . ..	162
Tabela 4: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (±) - γ_2 -cadineno <u>32</u>	165
Tabela 5: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (±) - epóxido <u>41a</u>	171
Tabela 6: Correlação entre H x H do espectro COSY do (±) - epóxido <u>41a</u>	174
Tabela 7: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (±) - β - azido-álcool terciário <u>42a</u>	184
Tabela 8: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (±) - β - azidoálcool terciário <u>42a</u>	187
Tabela 9: Correlação entre C x H do espectro HETCOR da (±) - vinilazida <u>56</u>	196
Tabela 10: Correlação entre H x H do espectro COSY da (±) - vinilazida <u>56</u>	198
Tabela 11: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (±) - aldeído <u>59a</u>	217
Tabela 12: Correlação entre H x H do espectro COSY do (±) - aldeído <u>59a</u>	219
Tabela 13: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do álcool (±) - tiocianossesquiterpênicos <u>78a</u>	258
Tabela 14: Correlação entre C x H do espectro COLOC do álcool (±) - tiocianossesquiterpênicos <u>78a</u>	260
Tabela 15: Correlação entre H x H do espectro COSY do álcool (±) - tiocianossesquiterpênicos <u>78a</u>	261
Tabela 16: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (-) - 10(S) - isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	270
Tabela 17: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (-) - 10(S) - isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	272

Tabela 18: Correlação entre H x H do espectro COSY do (-) - 10(S) - isotiocianoaloomadendrano <u>79a</u>	273
Tabela 19: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	281
Tabela 20: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	283
Tabela 21: Correlação entre H x H do espectro COSY do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	285

ÍNDICES DE ESPECTROS

Espectros de Infravermelho.....	Página
E IV-1: Espectro de IV (filme/ KBr) da (+) -nopinona <u>34</u>	153
E IV-2: Espectro de IV (filme/ KBr) da (±) -criptona <u>35</u>	155
E IV-3: Espectro de IV (filme/ KBr) da (±) -octalona trans <u>31a</u>	157
E IV-4: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - γ_2 -cadineno <u>32</u>	159
E IV-5: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) -epóxido <u>41a</u>	167
E IV-6a: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - γ_2 -cadinol <u>54a</u>	176
E IV-6b: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - γ_2 -cadinol <u>54b</u>	178
E IV-7a: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - β -azidoálcool terciário <u>42a</u>	180
E IV-7b: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - β -azidoálcool terciário <u>42b</u>	189
E IV-8: Espectro de IV (filme/ KBr) da (±) -vinilazida <u>56</u>	192
E IV-9a: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - β -azidoálcool primário <u>57a</u>	201
E IV-9b: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) - β -azidoálcool primário <u>57b</u>	205
E IV-10: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) -derivado mesilado <u>58</u>	207
E IV-11: Espectro de IV (filme/ KBr) das (±) -nitrilas <u>47a</u> <u>47b</u>	209
E IV-12: Espectro de IV (filme/ KBr) dos (±) -aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	213
E IV-13: Espectro de IV (filme/ KBr) dos (±) -aldeídos α -metilados <u>60a</u> e <u>60b</u>	222
E IV-14: Espectro de IV (pastilha de KBr) da oxima <u>62</u>	226
E IV-15: Espectro de IV (filme/ KBr) do terpinoleno <u>64</u>	227

E IV-16: Espectro de IV (filme/ KBr) do isotiocianomonoterpeno <u>70</u>	229
E IV-17: Espectro de IV (filme/ KBr) do tiocianomonoterpeno <u>71</u>	233
E IV-18: Espectro de IV (filme/ KBr) dos isotiocianomonoterpenos <u>73a</u> (cis) e <u>73b</u> (trans)	237
E IV-19: Espectro de IV (filme/ KBr) dos (±) -tiocianomonoterpenos <u>74a</u> (cis) e <u>74b</u> (trans).....	240
E IV-20: Espectro de IV (filme/ KBr) dos (±) -isotiocianossesquiterpenos <u>30a</u> e <u>30b</u>	246
E IV-21: Espectro de IV (filme/ KBr) dos (±) -tiocianossesquiterpenos <u>77a</u> e <u>77b</u>	250
E IV-22a: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) -álcool tiocianossesquiterpênico <u>78a</u>	254
E IV-22b: Espectro de IV (filme/ KBr) do (±) -álcool tiocianossesquiterpênico <u>78b</u>	263
E IV-23: Espectro de IV (pastilha de KBr) do (-) -10(S)-isotiocianoaloaroma- dendrano <u>79a</u>	266
E IV-24: Espectro de IV (pastilha de KBr) do (-) -10(R)-isotiociano- aromadendrano <u>27</u>	277

Espectros de RMN de próton

E R ¹ H-1: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) da (+)-nopinona <u>34</u>	153
E R ¹ H-2: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) da (±)-criptona <u>35</u>	155
E R ¹ H-3: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) da (±)-octalona trans <u>31a</u>	157
E R ¹ H-4: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-γ ₂ -cadineno <u>32</u>	159
E R ¹ H-5: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)-epóxido <u>41a</u>	168
E R ¹ H-6a: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-γ ₂ -cadinol <u>54a</u>	176

E R ¹ H-6b: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-γ-cadinol <u>54b</u>	178
E R ¹ H-7a: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)- β-azidoálcool terciário <u>42a</u>	181
E R ¹ H-7b: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)- β-azidoálcool terciário <u>42b</u>	190
E R ¹ H-8: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) da (±)-vinilazida <u>56</u>	193
E R ¹ H-9a: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-β-azidoálcool primário <u>57a</u>	202
E R ¹ H-9b: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-β-azidoálcool primário <u>57b</u>	206
E R ¹ H-10: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)-derivado mesilado. <u>58</u>	208
E R ¹ H-11: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) das (±)-nitrilas <u>47a</u> e <u>47b</u>	210
E R ¹ H-12: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos (±)-aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	214
E R ¹ H-13: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos (±)-aldeídos α-metilados <u>60a</u> e <u>60b</u>	223
E R ¹ H-14: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) da oxima <u>62</u>	226
E R ¹ H-15: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CCl ₄ /TMS) do terpinoleno <u>64</u>	227
E R ¹ H-16: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do isotiocianomono- terpeno <u>70</u>	230

E R ¹ H-17: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do tiocianomono- terpeno <u>71</u>	234
E R ¹ H-18: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos isotiocianomono- terpenos <u>73a</u> (cis) e <u>73b</u> (trans).....	238
E R ¹ H-19: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos tiocianomono- terpenos <u>74a</u> (cis) e <u>74b</u> (trans).....	241
E R ¹ H-20: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos (±)-isotiocianossesqui- terpenos <u>30a</u> e <u>30b</u>	247
E R ¹ H-21: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos (±)-tiocianossesqui- terpenos <u>77a</u> e <u>77b</u>	251
E R ¹ H-22a: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78a</u>	255
E R ¹ H-22b: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78b</u>	264
E R ¹ H-23: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	267
E R ¹ H-24: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	278

Espectros de RMN de Carbono-13

E R ¹³ C-1: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) da (+)-nopinona <u>34</u>	154
--	-----

E R ¹³ C-2: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) da (±)-criptona <u>35</u>	156
E R ¹³ C-3: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) da (±)-octalona <u>trans 31a</u>	158
E R ¹³ C-4: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)-γ ₂ -cadineno <u>32</u>	160
E R ¹³ CH-5: Espectro de RMN ¹³ CH (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-epóxido <u>41a</u>	169
E R ¹³ C-6a: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-γ ₂ -cadinol <u>54a</u>	177
E R ¹³ C-6b: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-γ ₂ -cadinol <u>54b</u>	179
E R ¹³ C-7a: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)- β-azidoálcool terciário <u>42a</u>	182
E R ¹³ C-7b: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)- β-azidoálcool terciário <u>42b</u>	191
E R ¹³ C-8: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) da (±)-vinilazida <u>56</u>	194
E R ¹³ C-9a: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) do (±)-β-azidoálcool primário <u>57a</u>	203
E R ¹³ C-10: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) das (+)-nitrilas <u>47a</u> e <u>47b</u>	211
E R ¹³ C-11: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) dos (±)-aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	215
E R ¹³ C-12: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) dos (±)-aldeídos α-metilados <u>60a</u> e <u>60b</u>	224
E R ¹³ C-13: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CCl ₄ /TMS) do terpinoleno <u>64</u>	228

E R ¹³ C-14: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do isotiocianomono- terpeno <u>70</u>	231
E R ¹³ C-15: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do tiocianomono- terpeno <u>71</u>	235
E R ¹³ C-16: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos (±)-isotiocianossesquiterpenos <u>30a</u> e <u>30b</u>	248
E R ¹³ C-17: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) dos (±)-tiocianossesqui- terpenos <u>77a</u> e <u>77b</u>	252
E R ¹³ C-18a: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (+)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78a</u>	256
E R ¹³ C-18b: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78b</u>	265
E R ¹³ C-19: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano <u>79a</u>	268
E R ¹³ C-20: Espectro de RMN ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃ /TMS) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	279

Espectros de RMN tipo HETCOR

E HETCOR-1: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-γ ₂ -cadineno <u>32</u>	161
E HETCOR-1': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-γ ₂ -cadineno <u>32</u>	163

E HETCOR-2: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-epóxido <u>41a</u>	170
E HETCOR-2': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-epóxido <u>41a</u>	172
E HETCOR-2'': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-epóxido <u>41a</u>	172
E HETCOR-3: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)- β-azido- álcool terciário <u>42a</u>	183
E HETCOR-3': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do (±)- β-azidoálcool terciário <u>42a</u>	185
E HETCOR-4: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, da (±)-vinilazida <u>56</u>	195
E HETCOR-4': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, da (±)-vinilazida <u>56</u>	197
E HETCOR-5: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, dos (+)-aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	216
E HETCOR-5': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, dos (±)-aldeídos <u>59a</u> e <u>59b</u>	218
E HETCOR-6: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78a</u>	257
E HETCOR-6': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78a</u>	257

E HETCOR-7: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do	
(-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano <u>79a</u>	269
E HETCOR-8: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do	
(-)-10(R)-isotiocianoaloomadendrano <u>27</u>	280

Espectros de RMN tipo COLOC

E COLOC-1: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do (+)- γ_2 -cadineno <u>32</u>	164
E COLOC-1': Espectro da expansão da correlação C x H, a três ligações, do	
($\pm$)- γ_2 -cadineno <u>32</u>	166
E COLOC-2: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do ($\pm$)- β -azidoálcool	
terciário <u>42a</u>	186
E COLOC-2': Espectro da expansão da correlação C x H, a três ligações, do	
($\pm$)- β -azidoálcool terciário <u>42a</u>	187
E COLOC-3: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do	
($\pm$)-álcool tiocianossesquiterpênico <u>78a</u>	259
E COLOC-4: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do	
(-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano <u>79a</u>	271
E COLOC-5: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do	
(-)-10(R)-isotiocianoaloomadendrano <u>27</u>	282

EM-5: Espectro de massas (70 eV) dos isotiocianomonoterpenos <u>75a</u> (cis) e <u>75b</u> (trans) e dos tiocianomonoterpenos <u>76a</u> (cis) e <u>76b</u> (trans).....	245
EM-6: Espectro de massas (70 eV) dos (±)-isotiocianossesquiterpenos <u>30a</u> e <u>30b</u>	249
EM-7: Espectro de massas (70 eV) dos (±)-tiocianossesquiterpenos <u>77a</u> e <u>77b</u>	253
EM-8: Espectro de massas (70 eV) do (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	275
EM-9: Espectro de massas (70 eV) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano <u>27</u>	287

Espectros de diferença de efeito NOE

E NOE-1: Espectro de diferença de efeito NOE (irradiação em 1,34 ppm, metila-15) do (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	274
E NOE-2: Espectro de diferença de efeito NOE (irradiação em 0,13 ppm, H ₆) do (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano <u>79a</u>	274
E NOE-3: Espectro de diferença de efeito NOE (irradiação em 1,28 ppm, metila-15) do (-)-10(R)-isotiocianoaloaromadendrano <u>27</u>	286
E NOE-4: Espectro de diferença de efeito NOE (irradiação em 0,57 ppm, H ₆) do (-)-10(R)-isotiocianoaloaromadendrano <u>27</u>	286

ABSTRACT

An Efficient Methodology to the Synthesis of Isothiocyanoterpenes

Cluza Conceição da Silva

Fundação Universidade Estadual de Maringá, C. P. 331, Maringá 87020-900, PR, Brasil

Anita Jocelyne Marsaioli

Instituto de Química, UNICAMP, C. P. 6154, Campinas, 13081-970, SP, Brasil

With the purpose of providing an efficient methodology to obtain terpenes containing nitrogen atoms and particularly the isothiocyanosquiterpenes, bioactive metabolites from marine organisms, we have tested several approaches.

The main policy in the present work was directed by the observation that to obtain the tertiary isothiocyanosquiterpenes the functionalization of terpene skeletons either abundant in nature or readily available intermediates were to be used as substrates. This idea relies on the fact that this work was to not to waste any time on long strategies to build terpene skeletons but to focus on the final step, i.e. introduction of tertiary isothiocyano or nitrogen groups starting from double bonds or ketones, which are wide spread functional groups in natural terpenes and readily available terpene intermediates.

Our first attempts were mere adaptations of known methodologies and the results were rather disappointing requiring multiple steps and with final low yields.

As a final resort we have tried the direct introduction of a nitrogen function using the HSCN addition to double bonds.

This methodology was explored from the mechanistic point of view but never applied to the syntheses of natural isothiocyanoterpenes.

The *in situ*, generated HSCN was first added to the monoterpenes (+)-limonene 69, dihydrolimonene 72 and (-)-terpineol 63 leading to the production of R-1-methyl-4-(1-isothiocyano-1-methylethyl)-1-cyclohexene 70 e R-1-methyl-4-(1-methylethyl-1-thiocyano)-1-cyclohexene 71; 1-isothiocyano-1-methyl-4-isopropyl-cyclohexane 73a (cis),

73b (trans) and 1- methyl-1-thiocyano-4-isopropyl-cyclohexane 74a (cis), 74b (trans); 2-(4-isothiocyano-4-methyl-3-cyclohexyl)-isopropanol 75a (cis), 75b (trans) e 2-(4-methyl-4-thiocyano-3-cyclohexyl)-isopropanol 76a (cis) and 76b (trans) regio and chemioselectively.

This methodology was further tested with the sesquiterpene ($\pm$)- γ -cadinene 32 producing the ($\pm$)-1 α -isothiocyano-6-cadinene 30a, (+)-1 β -isothiocyano-6-cadinene 30b, ($\pm$)-1 α -thiocyano-6-cadinene 77a and ($\pm$)-1 β -thiocyano -6-cadinene 77b.

The HSCN addition to ($\pm$)-1 β -hydroxy-6-cadinene 54a was regioselective and only ($\pm$)-1 β -hydroxy-6 α -thiocyano-cadinane 78a and ($\pm$)-1 β -hydroxy-6 β -thiocyano-cadinane 78b were produced revealing a hydroxyl participation in the addition process.

A regio and stereoselective addition was observed for the reaction with (-)-alloaromadendrene 28 and (+)-aromadendrene 29 leading to the exclusive isolation of the (-)-10(S)-isothiocyanoalloaromadendrane 79a, diastereomer of the natural product 10 α -isothiocyanoalloaromadendrane 26 and the (-)-10(R)-isothiocyanoaromadendrane 27, epipolasilina B 82 enantiomer.

These allow the final conclusion that we have revealed an efficient methodology to obtain isothiocyanosesquiterpenes isolated from marine organisms.

RESUMO

Uma Metodologia Eficiente para a síntese de Isotiocianoterpenos

Cleuza Conceição da Silva

Fundação Universidade Estadual de Maringá, C. P. 331, Maringá 87020-900, PR, Brasil

Anita Jocelyne Marsaioli

Instituto de Química, UNICAMP, C. P. 6154, Campinas, 13081-970, SP, Brasil

Com o objetivo de sintetizar terpenos nitrogenados almejava-se a conseguir introduzir uma metodologia simples e eficiente cuja motivação era a obtenção de isotiocianossesquiterpenos, compostos bioativos isolados de organismos marinhos.

O estudo partiu do princípio que o ponto chave para a obtenção de isotiocianossesquiterpenos (NCS terciário) seria a fácil introdução do grupo funcional em terpenos abundantes na natureza e não a introdução de mais uma metodologia para a construção de esqueletos sesquiterpênicos. Assim, num trabalho exploratório, orientado no sentido de introduzir-se o nitrogênio em carbono terciário o qual seria posteriormente transformado em isotiociano, foram inicialmente testadas várias metodologias, para a introdução do nitrogênio em ligações duplas e em cetonas, grupos funcionais comuns à maioria dos terpenos naturais.

Os resultados obtidos nesse trabalho inicial foram desencorajadores, pois ao lado das múltiplas etapas requeridas nos métodos de introdução de nitrogênio em carbonos terciários, estava associado um baixo rendimento.

Finalmente, levantou-se a hipótese da introdução direta da função nitrogenada na forma de isotiocianato (NCS), optando-se pela adição de HSCN, gerado *in situ*, à ligações duplas.

Esta reação havia sido amplamente estudada do ponto de vista mecanístico e também quanto à interferência de grupos polares na adição, mas curiosamente, sua aplicação à síntese

de produtos naturais havia sido esquecida e a não ser pela adição a alguns esteróides ao norborneno e aos endo e exo ciclopentadienos nada foi encontrado.

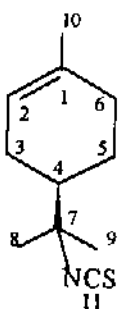
Iniciou-se o estudo com a adição de HSCN, gerado *in situ*, aos monoterpenos (+)-limoneno 69, diidrolimoneno 72 e (-)-terpineol 63 obtendo-se as misturas de R-1-metil-4-(1-isotiociano-1-metiletil)-cicloexeno 70 e R-1-metil-4-(1-metiletil-1-tiociano)-cicloexeno 71: 1-isotiociano-1-metil-4-isopropil-cicloexano 73a (cis), 73b (trans) e 1-metil-1-tiociano-4-isopropil-cicloexano 74a (cis), 74b (trans); 2-(4-isotiociano-4-metil-3-cicloexil)-isopropanol 75a (cis), 75b (trans) e 2-(4-metil-4-tiociano-3-cicloexil)-isopropanol 76a (cis) e 76b (trans) de uma forma régio e quimiosseletiva e nas proporções de 2:1; 1,9:1 e 1,5:1, respectivamente.

A aplicação da metodologia ao sesquiterpeno ($\pm$)- γ_2 -cadineno 32 levou régio e quimiosseletivamente à mistura de ($\pm$)-1 α -isotiociano-6-cadineno 30a e ($\pm$)-1 β -isotiociano-6-cadineno 30b e à mistura de ($\pm$)-1 α -tiociano-6-cadineno 77a e ($\pm$)-1 β -tiociano -6-cadineno 77b em proporções aproximadamente iguais.

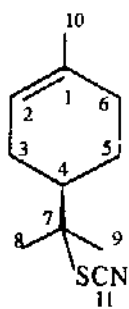
Na reação com o sesquiterpeno ($\pm$)-1 β -hidróxi-6-cadineno 54a obteve-se preferencial e regiosseletivamente os ($\pm$)-1 β -hidróxi-6 α -tiociano-cadinano 78a e o ($\pm$)-1 β -hidróxi-6 β -tiociano-cadinano 78b, em igual proporção, revelando a participação da hidroxila no processo de adição.

Na aplicação da metodologia aos sesquiterpenos (-)-aloaromadendreno 28 e (+)-aromadendreno 29 obteve-se preferencial e respectivamente o (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano 79a, diastereoisômero do produto natural 10 α -isotiocianoaloaromadendrano 26 e o (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27, enantiômero do produto natural epipolasina B 82, de uma forma régio e estereosseletiva.

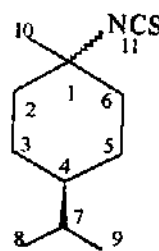
Estes resultados levaram à conclusão final que havíamos trazido à tona uma metodologia eficiente para a obtenção de isotiocianossesquiterpenos isolados de organismos marinhos.



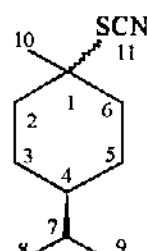
70



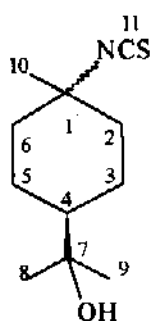
71



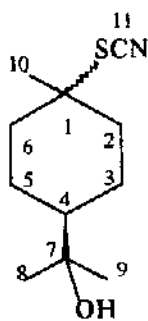
73a b



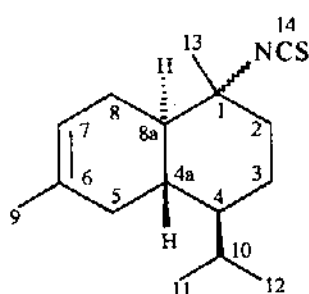
74a b



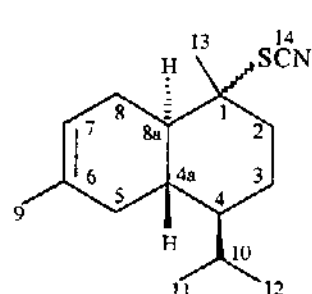
75a b



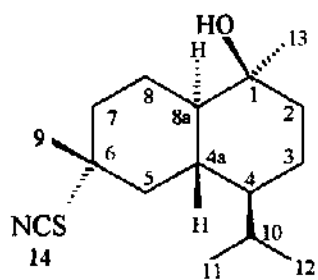
76a b



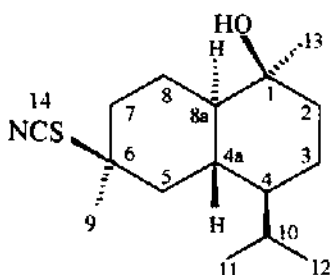
30a b



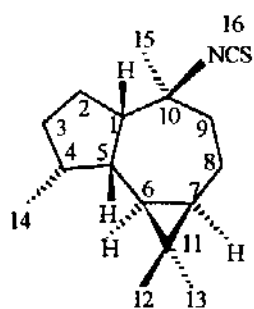
77 a b



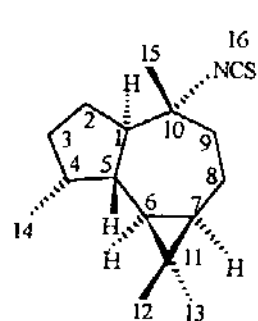
78a



78b



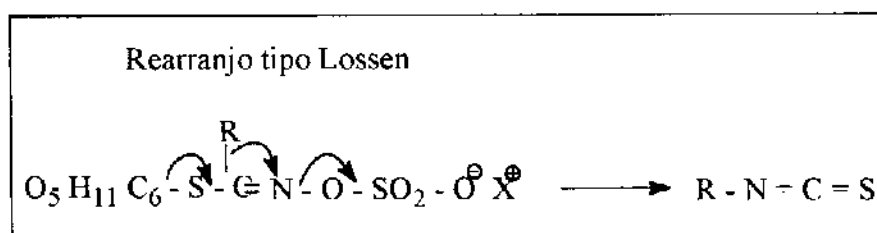
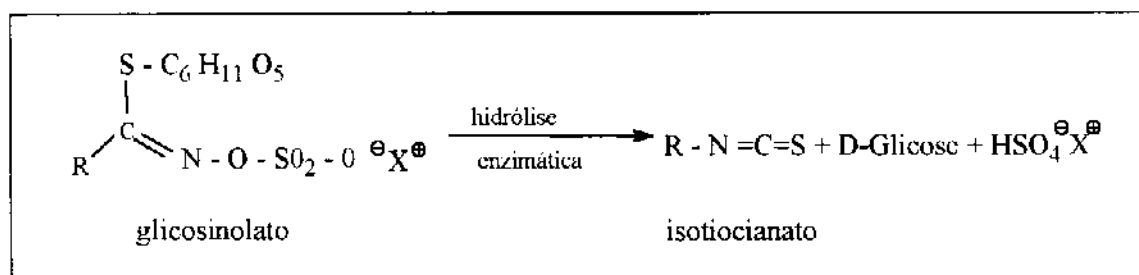
79a



27

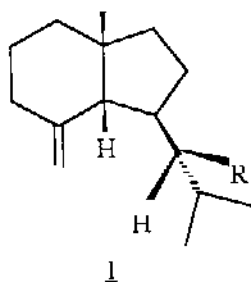
INTRODUÇÃO

Os isotiocianatos obtidos de fontes terrestres¹ raramente são terpênicos e são conhecidos como óleo de mostarda. Eles ocorrem na forma de glicosinolatos em um pequeno número de famílias de plantas, principalmente a *Cruciferae*. Estes isotiocianatos são liberados junto com a D-glicose e os hidrogenossulfatos na hidrólise enzimática dos glicosinolatos através de rearranjo intramolecular similar ao de Lossen².



Os isotiocianatos terpênicos são obtidos de organismos marinhos³ e geralmente estão acompanhados das isonitrilas e formamidas correspondentes. O isolamento a partir da esponja *Axinella cannabina* da primeira triade formada pelo axisotiocianato -1 1a,

axisonitrila -1 1b e axamida -1 1c, com o então novo esqueleto sesquiterpênico axano, data de 1973⁴.



1a, R = NCS

1b, R = NC

1c, R = NHCHO

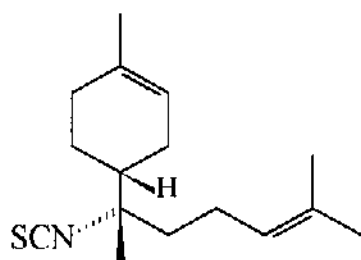
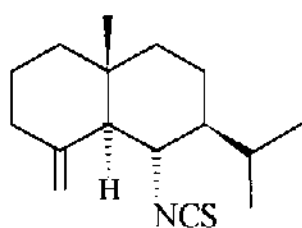
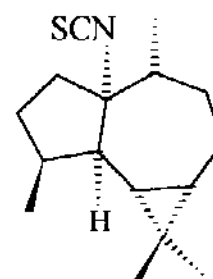
As esponjas, dentre os organismos marinhos, são notavelmente a principal fonte destes isotiocianatos. Segundo Crews e col.⁵ mais que 85% destes compostos são isolados a partir de esponjas que pertencem às ordens *Axinellida* (*Axinella*, *Pseudoaxinella* e *Agelas*), *Halicondrida* (*Halicondria* e *Ciocalipta*) e *Lithistida* (*Theonella*). Os "nudibranches", espécie de molusco, são fontes³ ocasionais dos mesmos. Estes organismos armazenam os isotiocianatos adquiridos das esponjas na dieta alimentar para usá-los como proteção química contra predadores.

Estes isotiocianatos terpênicos formam uma classe incomum de metabólitos bioativos de esponjas marinhas³ com atividades anticâncer, antielmíntica, antimicrobiana, antinutricional, citotóxica e ictiotóxica.

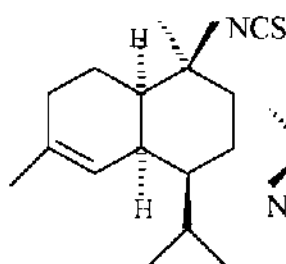
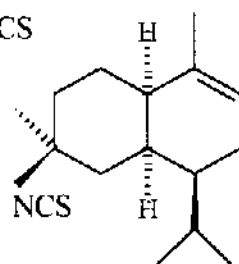
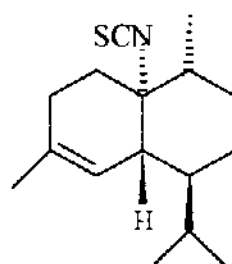
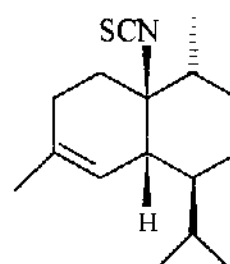
A maioria destes compostos tem a mesma fórmula molecular³, $C_{16}H_{25}NS$, mesmo sendo isolados de uma grande variedade de esponjas e moluscos de diferentes ordens, gêneros e famílias, colhidos em diferentes regiões do planeta.

São isotiocianatos sesquiterpênicos que raramente possuem outros grupos funcionais. Seus esqueletos carbônicos variam, principalmente, entre mono, bi e tricíclicos como em 2⁶, 3⁷ e 4⁸, incluindo anéis de três, cinco, seis e sete membros e são

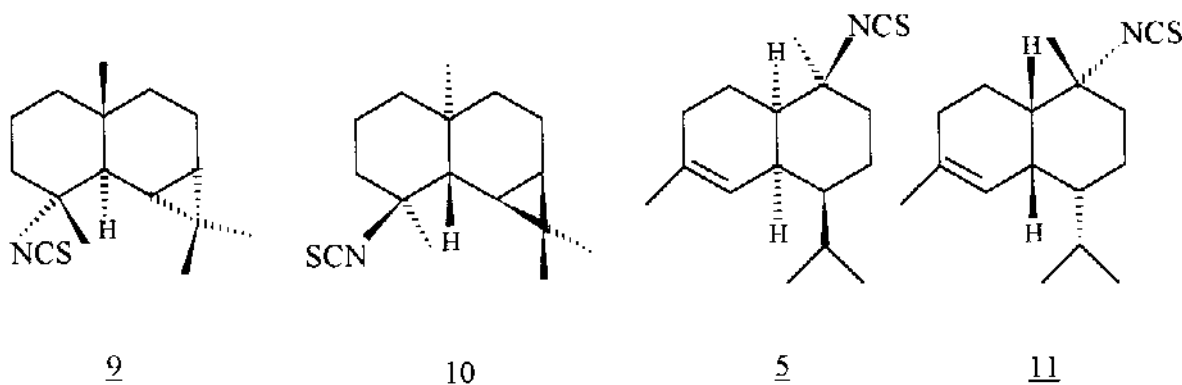
relacionados aos sesquiterpenos isolados de organismos terrestres (isoprenóides, acatenos, aloaromandendranos, cadinanos, etc.).

234

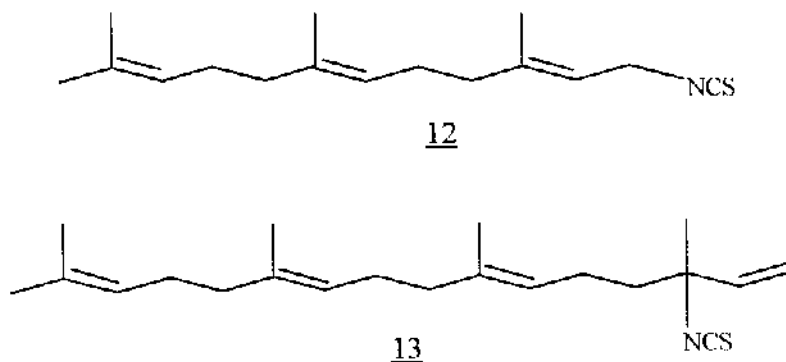
Muitos deles diferem apenas pela posição e/ou estereoquímica do grupo isotiociano como em 5⁵, 6⁵, 7³, 8⁹.

5678

Outros são pares de isotiocianatos enantioméricos como os compostos 9⁷, 10¹⁰ e 5⁵, 11¹¹.

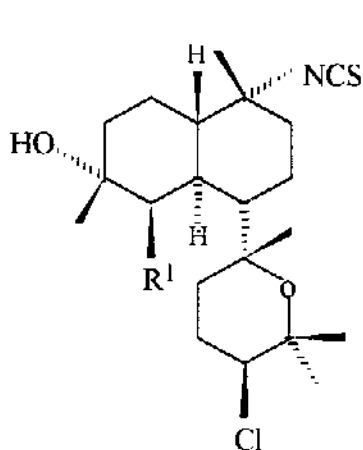


Raros são os isotiocianatos alifáticos de cadeia longa como o composto 12¹² e o composto 13¹³. Este último pertence ao grupo dos isotiocianatos com esqueletos carbônicos diterpênicos.



São conhecidos poucos compostos marinhos nitrogenados diterpênicos³ e neste grupo estão incluídos os compostos cíclicos polifuncionais 14 e 15, que são ao mesmo tempo isotiocianatos e isonitrila 14a¹⁴, ou diisonitrila 15¹⁴ ou ainda formamida 14b⁵. Ou então

diisotiocianatos 14c⁵.

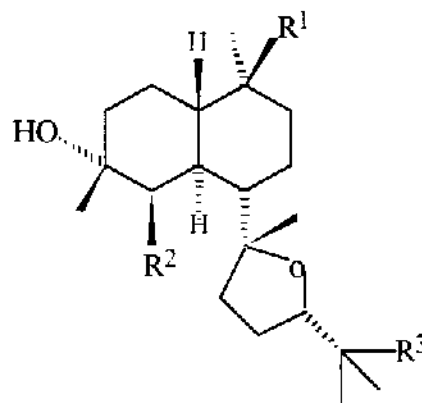


14

14a, $R_1 = \text{NC}$

14b, $R_1 = \text{NHCHO}$

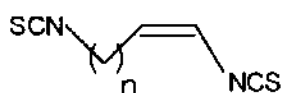
14c, $R_1 = \text{NCS}$



15

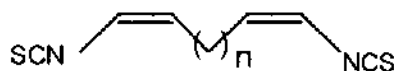
15, $R_1 = R_2 = \text{NC}$; $R_3 = \text{NCS}$

Os α , ω diisotiocianatos de cadeia longa, mono e biolefinicos 16 e 17 são os primeiros isotiocianatos não terpênicos isolados de organismos marinhos¹⁵.



16

$n = 8 \text{ a } 15$



17

$n = 9 \text{ a } 17$

A ocorrência quase frequente dos isotiocianatos juntamente com as isonitrilas e formamidas correspondentes desperta o interesse sobre a biossíntese dos mesmos.

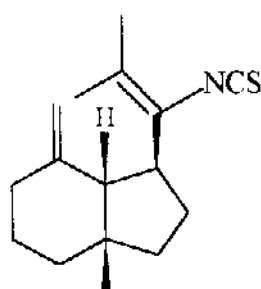
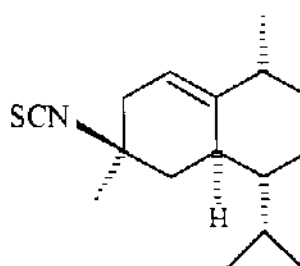
Há evidências^{7, 16} de que as isonitrilas são os precursores biogenéticos dos isotiocianatos e das formamidas, sendo sugerido⁷ que estas isonitrilas são formadas quando carbênios terpenóides são interceptados pelo íon cianeto.

Com visão preliminar sobre estrutura, fonte e origem dos isotiocianatos terpênicos, pode-se, agora, abordar alguns aspectos de sínteses já descritas na literatura, não só para estes compostos marinhos e as formamidas e isonitrilas correspondentes como também para as aminas correlatas.

No período entre 1976 e 1993 foram relatadas treze sínteses destes compostos, sendo sete delas durante a realização deste trabalho (1989 a 1993). Apenas três são de diterpenos nitrogenados e as demais de sesquiterpenos.

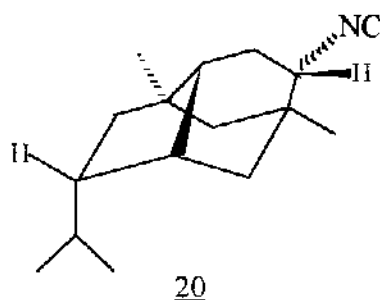
As estratégias em dez destas sínteses dão ênfase à construção dos esqueletos terpênicos através, principalmente, de alquilação intramolecular como a adição de Michael ou a condensação aldólica; ou de cicloadição de Diels-Alder intermolecular. Por outro lado, pouca novidade é apresentada no que se refere à introdução do nitrogênio.

Em cinco destas sínteses o nitrogênio é introduzido via rearranjo de Curtius^{17,18,19,20,21}, como nas sínteses do dl-axisotiocianato-4 18^{19,3} e da (+) - halipanicina 19^{20,22}, realizadas em 14 e 21 etapas e com 4,1 e 7,7% de rendimento global, respectivamente. Somente nas sínteses dos compostos 18 e 19 chega-se ao grupo isotiociano ($N=C=S$) através de três transformações consecutivas do grupo isociano ($N-C=O$).

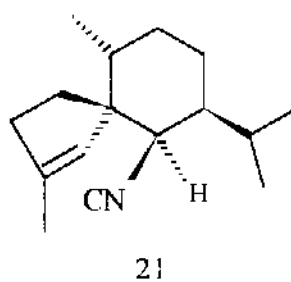
1819

Em outras três sínteses a introdução do nitrogênio é feita via oxima^{23,24,25}, como no caso do (+)-9- isocianopupuqueanano 20^{23,26}, obtido por Corey e

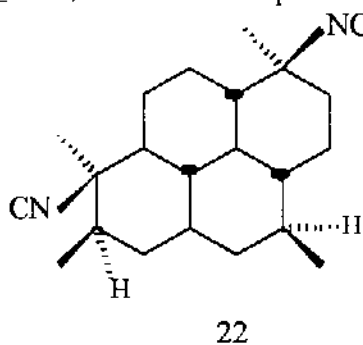
col. em 9 etapas com um rendimento global de 4,3% e por Yamamoto e col.²⁴ em 13 etapas e em 5,3% de rendimento.



O nitrogênio é introduzido na forma de azida na síntese da (-)-axisonitrila -3 21^{27,28}, obtida em 11 etapas e em 1,8% de rendimento total.

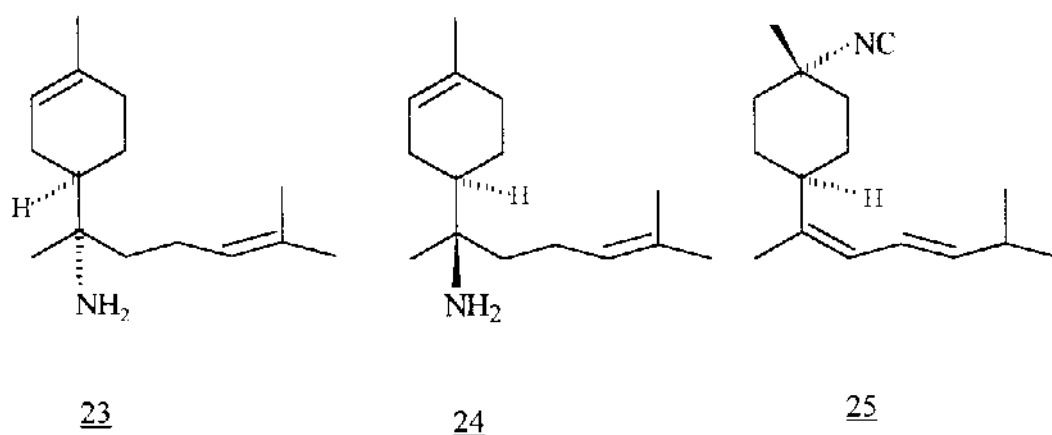


O nitrogênio entra diretamente como isonitrila na síntese do 7,20-diisocianoadociano 22^{29,30}, feita em 22 etapas e com rendimento global de 1,6%.



Somente Ichikawa enfatiza a construção de carbono nitrogenado quaternário nas duas sínteses dos precursores dos aminobisabolenos 23 e 24^{31,32,33} e na síntese do 3-isocianoteonelino 25^{32,34}. Ele emprega a reação de Overman³⁵, rearranjo hetero-Claisen

em alil imidato, para introduzir o nitrogênio durante as sínteses dos sais de cloro das aminas sesquiterpênicas 23 e 24, obtidas em 11 etapas e com rendimentos totais de 1,7% e 2,2% respectivamente. A síntese das acetamidas, precursoras destas aminas, é feita em uma única etapa com 3% de rendimento global, através de reação tipo Ritter³⁶. Ele também se utiliza desta última reação para a introdução do nitrogênio na preparação do composto 25 em 11 etapas e em 28,8% de rendimento total.



Os baixos rendimentos em doze destas treze sínteses, ocorrem em função do grande número de etapas envolvidas na construção dos esqueletos terpênicos a partir de substratos mais simples.

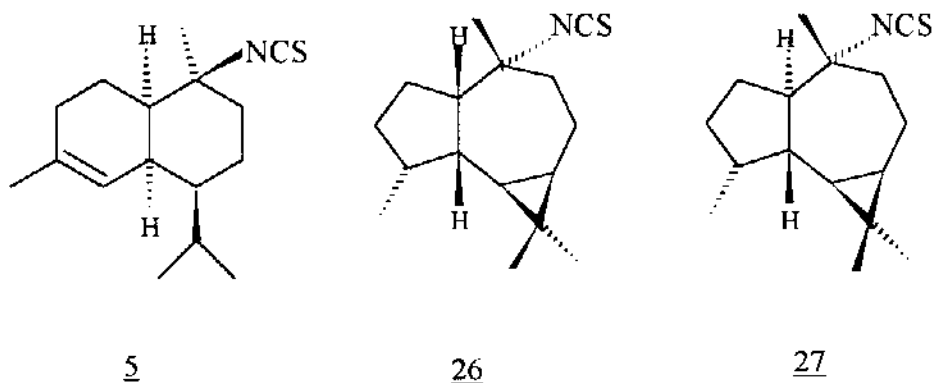
Contudo, apesar da redução drástica para apenas uma etapa na síntese das acetamidas correspondentes de 23 e 24 a partir de substrato terpênico, via reação de Ritter, nenhum aumento de rendimento foi observado.

OBJETIVOS

Como exposto na introdução os isotiocianatos terpênicos são extraídos dos organismos marinhos e a purificação dos mesmos é uma tarefa difícil pois ocorrem geralmente em tríades. Consequentemente, as determinações estruturais, as atribuições das configurações absolutas dos diversos centros assimétricos destes isotiocianatos marinhos, assim como a realização de ensaios biológicos completos, são dificultadas ou, em alguns casos, impossibilitadas em função da pouca quantidade e baixa pureza destes compostos.

Com isto, embora com atividade biológica importante, muitos destes isotiocianoterpenos ainda não tem suas estruturas totalmente elucidadas tornando-se alvos especialmente atraentes do ponto de vista sintético.

Dentre estes isotiocianossesquiterpenos interessamo-nos particularmente pelos terciários do tipo $R_1(CH_3)C(NCS)R_2$ com esqueletos básicos amorfânicos, aloaromadendrânicos e aromadendrânicos tais como 5⁵, 26³⁷ e 27^{10,38}, os quais ainda não foram sintetizados.



O objetivo deste trabalho é prover os pesquisadores no campo de isolamento destes produtos naturais e farmacólogos com uma metodologia fácil de obtenção de isotiocianoterpenos terciários em quantidades razoáveis para serem usados nas confirmações estruturais e nos testes de atividade biológica.

Esta metodologia deveria empregar substratos disponíveis na natureza ou facilmente sintetizados, permitindo que qualquer pesquisador interessado pudesse sintetizar estes isotiocianatos sem necessidade de treino prévio em síntese orgânica.

Tendo em vista que grande parte dos compostos terpênicos encontrados em fontes terrestres, a qual poderia ser usada como quiron na síntese destes isotiocianoterpenos, tem os esqueletos carbônicos comumente funcionalizados com álcoois ou cetonas, contendo uma ou mais insaturações, direcionou-se a procura de métodos para a obtenção dos centros nitrogenados quaternários de nosso interesse a partir de transformações dos grupos citados acima.

MÉTODOS PARA A CONSTRUÇÃO DE CENTROS NITROGENADOS

Antes de iniciarmos nosso trabalho consideramos oportuno ter uma visão das metodologias para a construção de centros nitrogenados quaternários ou não, utilizadas nas sínteses de terpenos marinhos relatadas na literatura e de metodologias selecionadas na literatura para a construção destes centros.

1- Métodos Utilizados nas Sínteses de Terpenos Marinhos Relatadas na Literatura

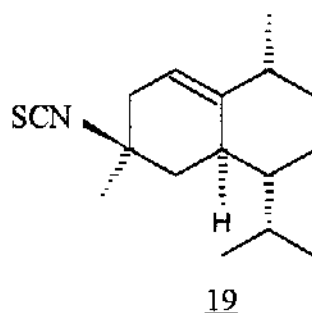
1.1- A partir de Carboxila

1.1.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Isocianato

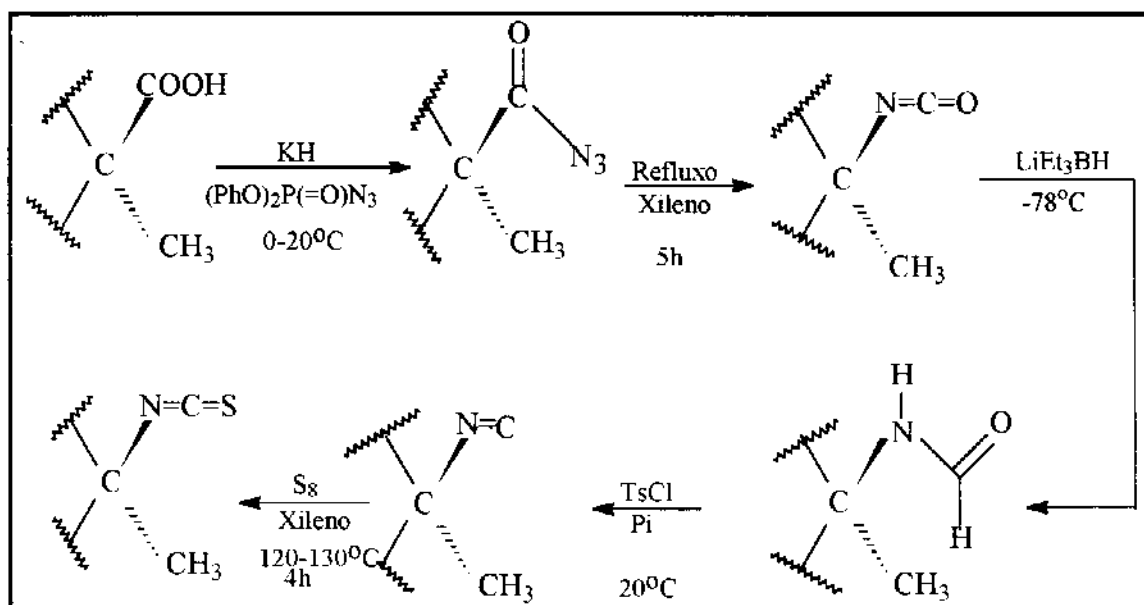
A criação do centro nitrogenado a partir de carboxila é feita com a transformação deste em acil azida seguida da entrada do nitrogênio como isocianato através do Rearranjo de Curtius.

Este isocianato é reduzido à formamida, como na síntese da ($\pm$)-halipanicina 19²⁰, uma das duas únicas sínteses de isoticianoterpenos encontradas na literatura.

A formamida é transformada na isonitrila e esta no isotiocianato correspondente.



Esta sequência de transformações é visualizada a seguir:



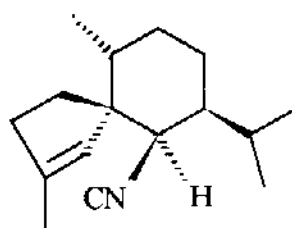
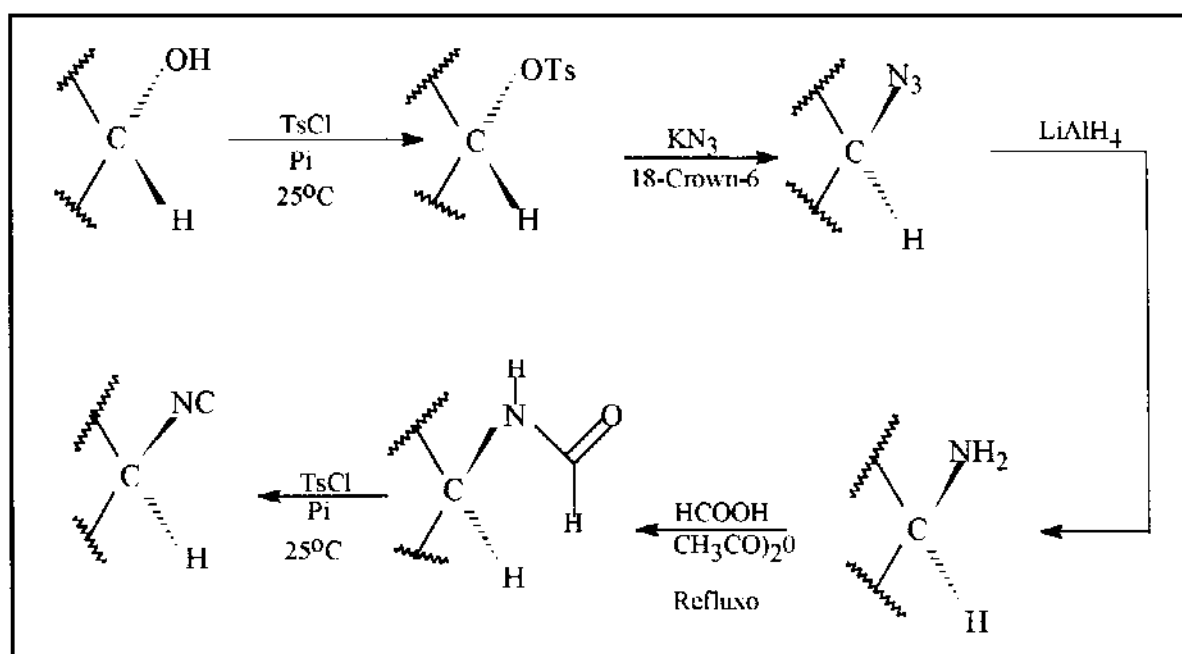
1.2- A partir de Hidroxila

Os centros nitrogenados obtidos a partir de álcoois, na forma de isonitrilas, são conseguidos por duas maneiras diferentes.

1.2.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Azida

A azida obtida na síntese da (-)-axisonitrila-3 21²⁷ por uma $\text{S}_{\text{N}}2$ no álcool tosilado, é reduzida à amina, a qual é transformada em formamida e esta na isonitrila correspondente.

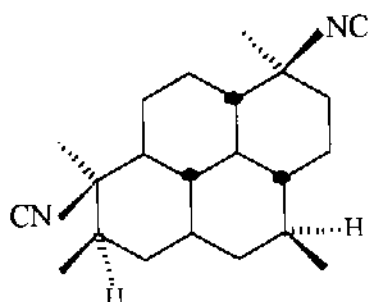
Esta sequência de transformações é visualizada a seguir:

21

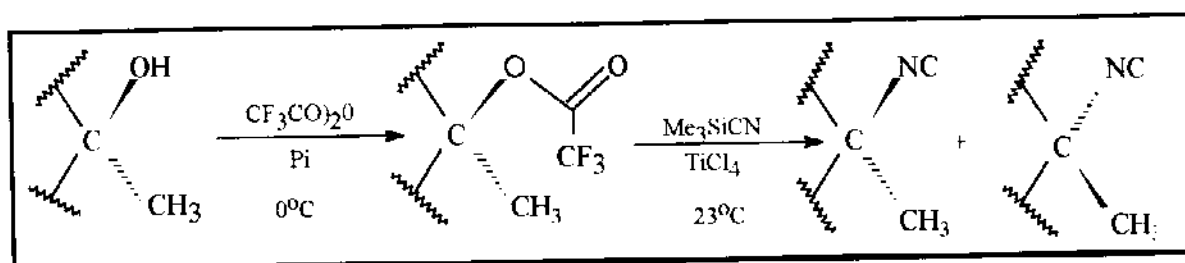
1.2.2- Introdução de Nitrogênio na forma de Isonitrila

O nitrogênio é introduzido diretamente como isonitrila na síntese do 7,20 - diisocianodociano 22²⁹, através da reação do derivado trifluoracetato, com Me_3SiCN ,

conforme visualiza-se em seguida.



22



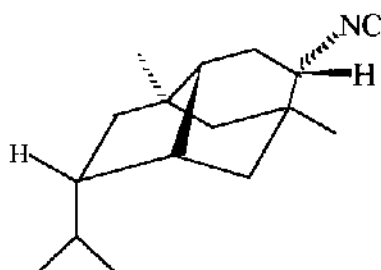
Ressalta-se que o álcool, por sua vez, é proveniente de uma cetona.

1.3- A partir de Carbonila

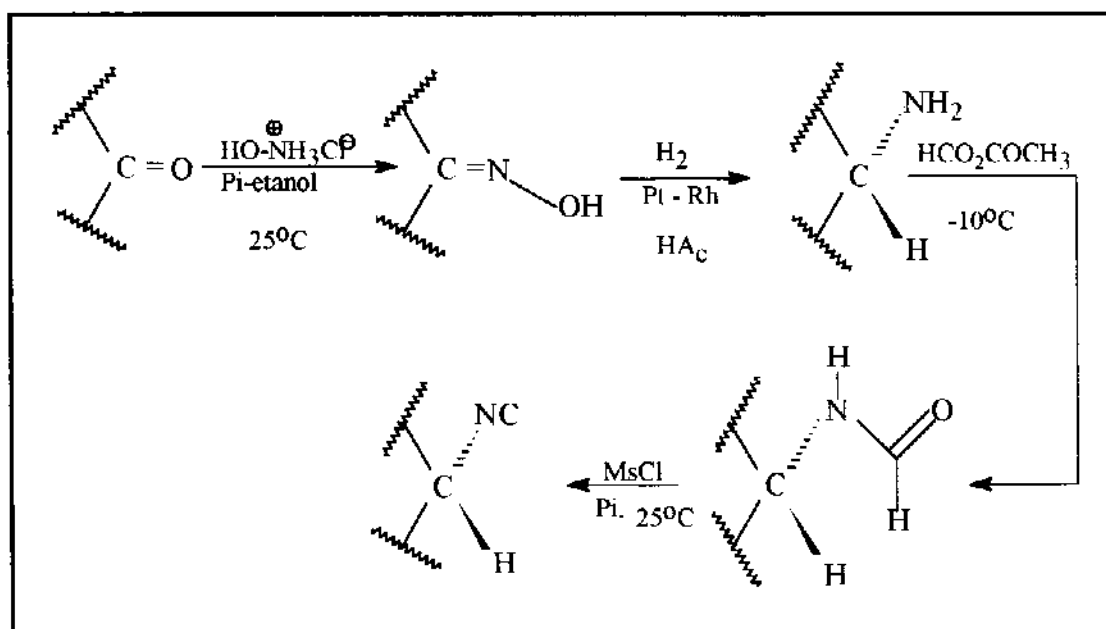
1.3.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Oxima

A criação do centro nitrogenado a partir de carbonila é conseguida com o nitrogênio sendo introduzido pela reação de oximização, como na síntese do (+)-9-isocianopupuqueanano ²⁰²³.

A oxima, obtida da cetona, é reduzida à amina correspondente, a qual é convertida em formamida e esta em isonitrila.



20



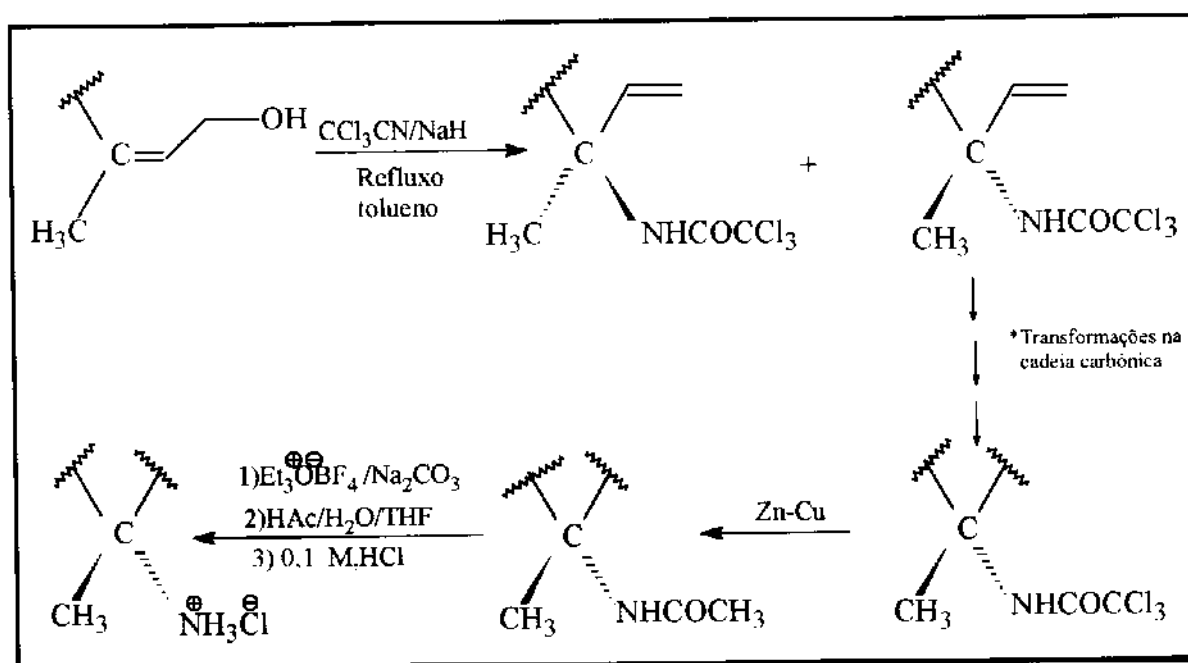
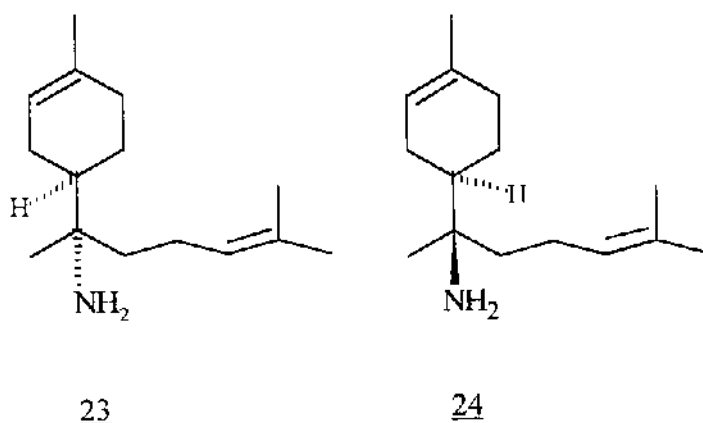
1.4-A partir de Insaturação

Os centros nitrogenados quaternários a partir de insaturações são obtidos por duas formas distintas.

1.4.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Tricloroacetamida

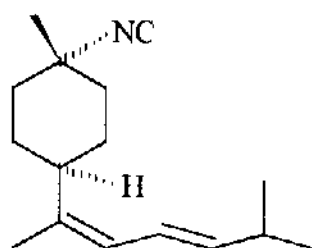
A introdução de nitrogênio é conseguida através da reação de Overman³⁵, rearranjo de Hetero-Claisen em alil imidato, na síntese dos sais de cloro dos aminobisabolenos³³ 23 e 24.

O alil imidato, instável, é obtido a partir de um álcool alílico. O produto do rearranjo hetero-Claisen é levado à acetamida correspondente, a qual é transformada no sal da amina.

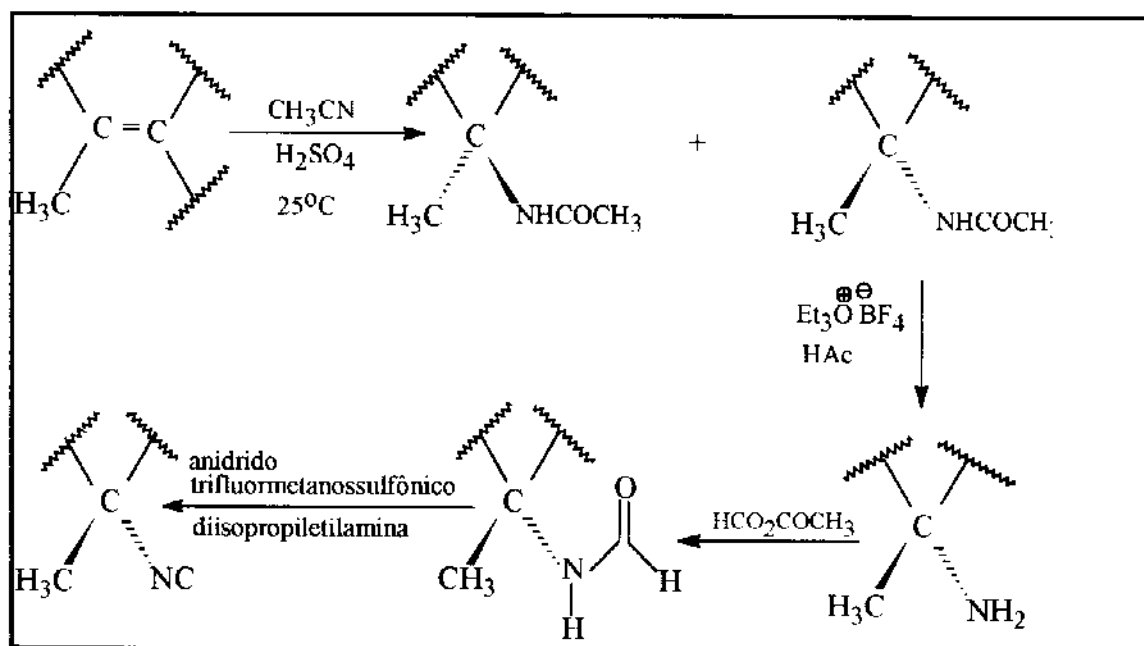


1.4.2- Introdução de Nitrogênio na forma de Acetamida

O nitrogênio é introduzido através de reação tipo Ritter na síntese do isocianoteonelino 25³⁴. A acetamida obtida nesta reação é transformada na amina correspondente. A amina é convertida na formamida e esta na isonitrila.

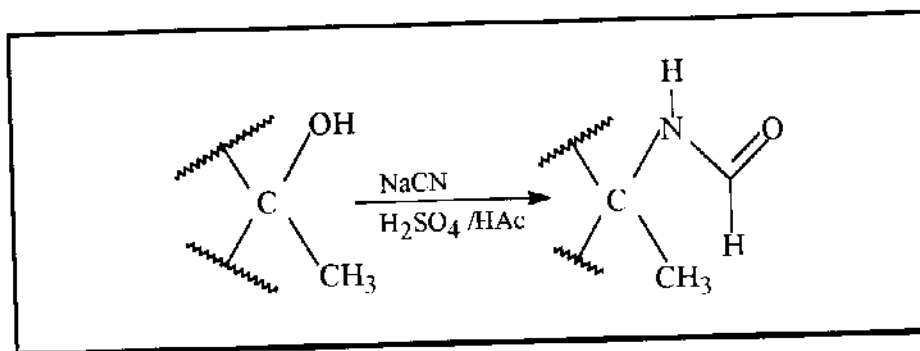


25



Pelo método de Ritter³⁶, acetamidas ou formamidas também podem ser

obtidas a partir de álcoois terciários.



2- Métodos para a Construção de Centros Nitrogenados Quaternários não Anteriormente Aplicados à Síntese de Terpenos Marinhos

2.1- A Partir de Carbonila

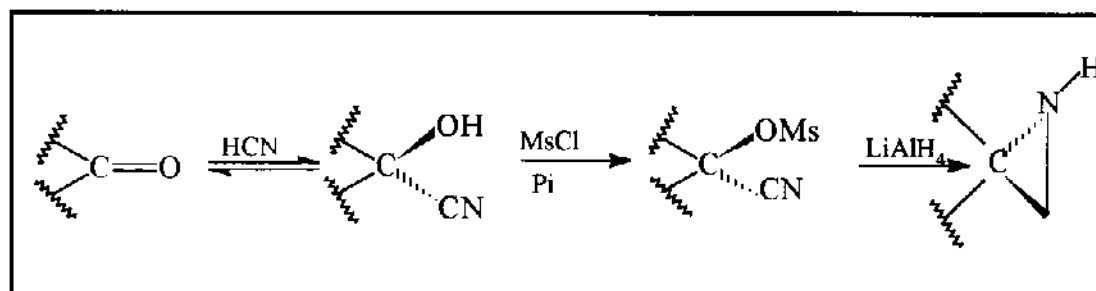
Além da reação de oximização usada para obter centro nitrogenado a partir de carbonila, são visualizados mais dois métodos brandos que produzem este centro na forma de espiro-aziridina.

2.1.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Espiro-Aziridina

2.1.1.1- Via intermediário Cianoidrina

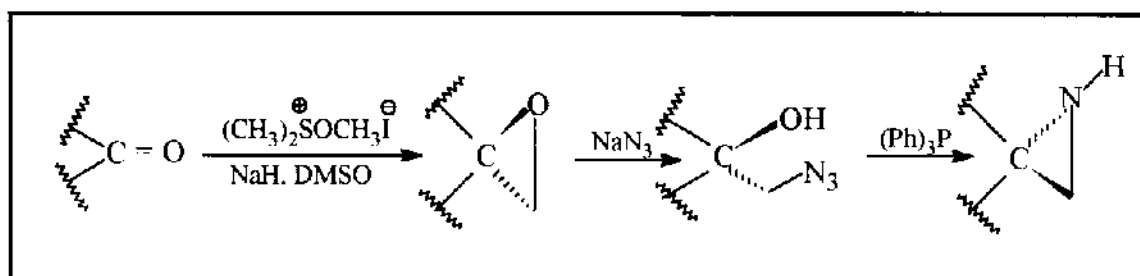
Bourgeois³⁹ publicou este método para a criação de centro nitrogenado quaternário com a ramificação CH₃-C-N em açúcar da série furanosídica no qual o anel espiro-aziridínico é obtido através da redução do derivado mesilado da cianoidrina. A cianoidrina, por

sua vez, pode ser obtida com grande estereosseletividade em função do controle cinético ou termodinâmico da reação.



2.1.1.2- Via intermediário β -Azidoálcool

Neste método o anel espiro-aziridínico é obtido pela redução do β -azido álcool com $(\text{Ph})_3\text{P}$ ⁴⁰, o qual vem da abertura do epóxido com azida de sódio⁴¹. O epóxido é formado na adição estereosseletiva do dimetioxossulfônio metililídeo⁴² à cetona.



Esta metodologia também foi utilizada por Bourgeois³⁹ para obter centros nitrogenados quaternários em açúcares.

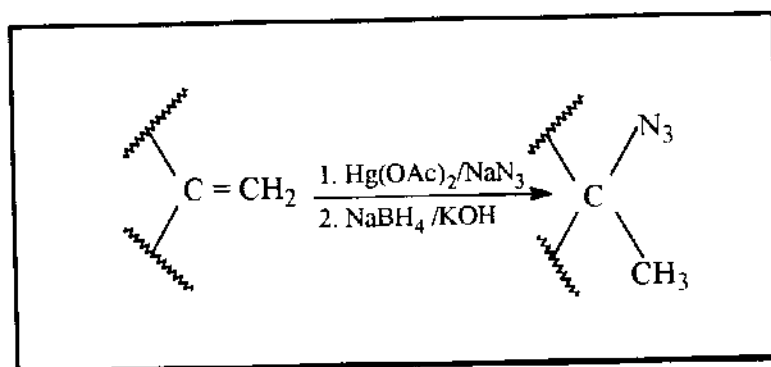
Estas duas metodologias foram usadas no nosso grupo de trabalho⁴³ com a mesma finalidade.

2.2- A partir de Insaturação

São visualizados na literatura mais dois métodos brandos para a obtenção de carbonos nitrogenados quaternários a partir de insaturação dissubstituída em posição terminal.

2.2.1- Introdução de Nitrogênio na forma de Azida

A entrada regioespecífica do nitrogênio na forma de azida acontece através de uma adaptação feita por Heathcock⁴⁴ da reação de sais de mercúrio (II) com alcenos, como é visualizado a seguir.

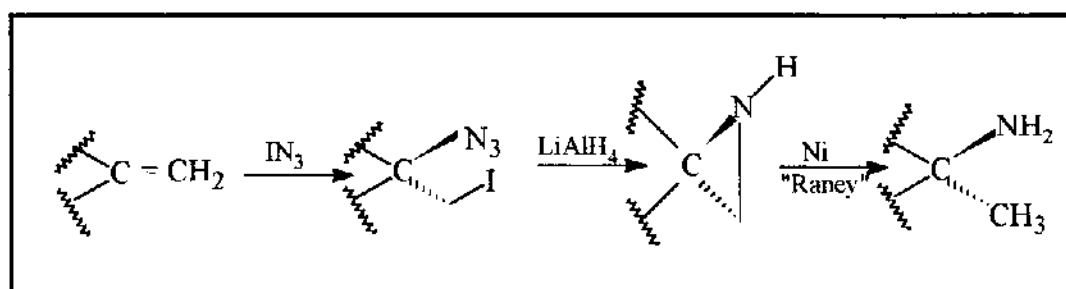


Brimacombe⁴⁵ utilizou-se desta metodologia para criar a ramificação CH₃-C-N em derivados de açúcar da série furanosídica, a qual foi também estereosseletiva.

Barluenga e col.⁴⁶ utilizam uma variação desta reação, a qual consiste na utilização de Hg(BF₄)₂ ao invés de Hg(OAc)₂, para sintetizar monoterpenos nitrogenados.

2.2.2- Introdução de Nitrogênio na forma de β -Halo-Azida

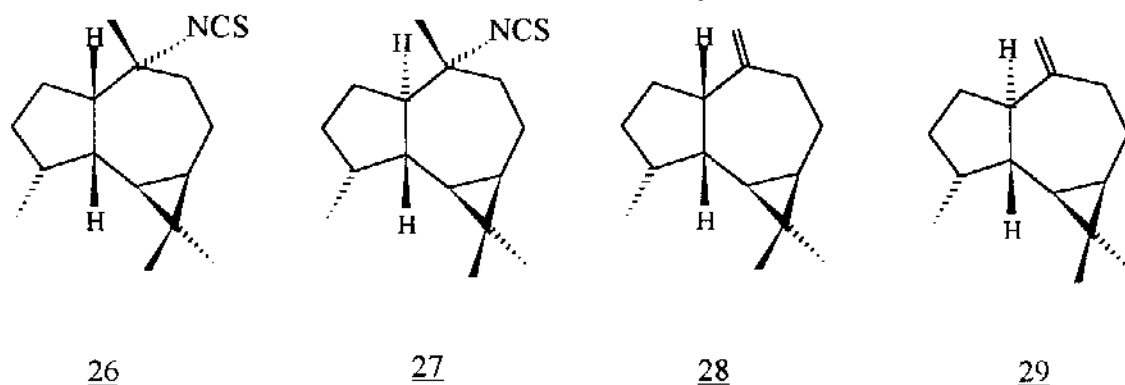
Hassner e col.⁴⁷ obtém β -halo-azidas regio e trans estereosseletivamente através das reações entre alcenos terminais e azotetos de halogênio. Estas β -halo-azidas são reduzidas às espiro-aziridinas, as quais podem ser reduzidas às aminas correspondentes.



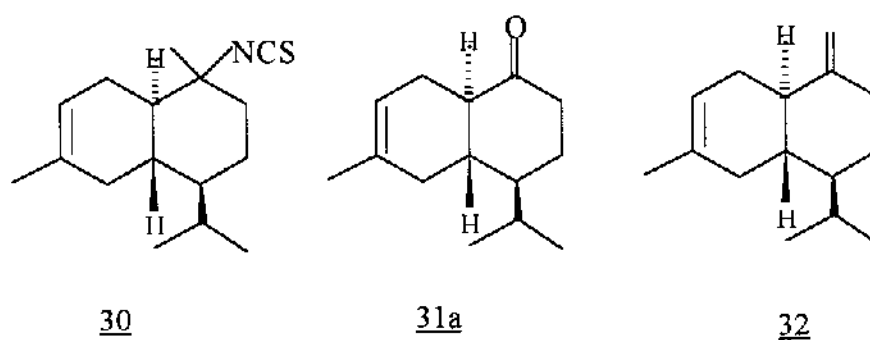
Brimacombe⁴⁸ utiliza esta metodologia para formar a ramificação $\text{CH}_3\text{-C-N}$ em açúcar da série piranosídica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a aplicação das metodologias visualizadas para a obtenção de centros nitrogenados quaternários tomou-se como alvos os isotiocianossesquiterpenos com esqueletos básicos aloaromadendrânico 26 e aromadendrânico 27, tendo como intermediários o (-) - aloaromadendreno 28 e o (+) - aromadendreno 29, disponíveis comercialmente.



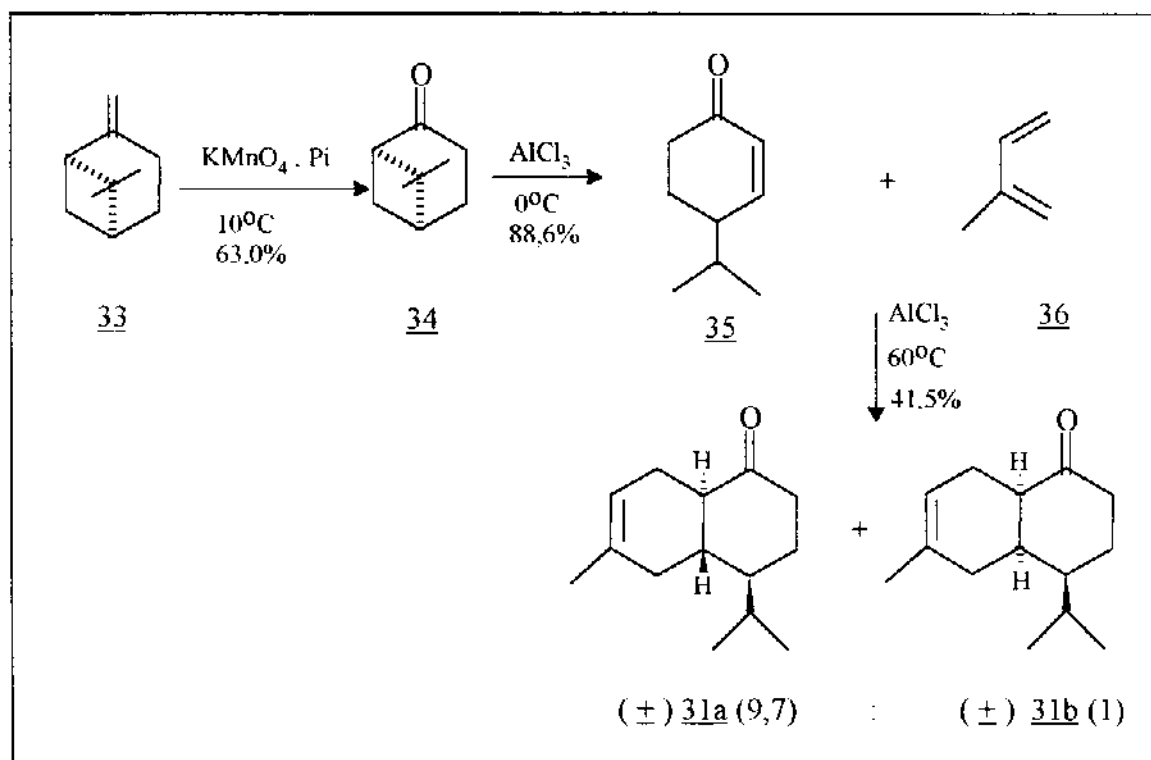
Tomou-se também como alvo sintético o isotiocianossesquiterpeno 30, com esqueleto básico de cadinano, tendo como intermediários a (+) - octalona trans 31a, e o (+) - γ_2 -cadineno 32, viabilizados através das sínteses conforme os esquemas 1 e 4.



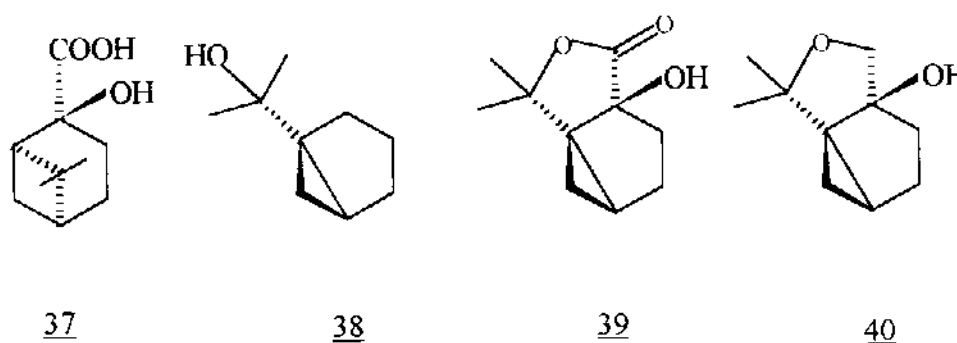
1- PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS 31a E 321.1- (±) - Octalona Trans 31a

A (+) - octalona trans 31a foi obtida a partir do (-) - β - pineno 33 em 23,2% de rendimento, em três etapas, envolvendo reações conhecidas (esquema 1).

Esquema 1: Rota Sintética para as (±) - octalonas 31a e 31b.



A primeira etapa foi a oxidação do (-) - β - pineno 33 com KMnO_4/pi a 10°C à (+) - nopinona 34, segundo Holness e col.⁴⁹. A síntese da (+) - nopinona 34 foi feita nestas condições devido ao interesse nos produtos secundários rearranjados 37, 38, 39 e 40 utilizados como substratos em outras rotas sintéticas.



A (+) - nopinona 34 obtida com 63,0% de rendimento tem $\alpha_D = +27$, banda de estiramento da carbonila em $1707,1\text{ cm}^{-1}$ (E IV - I), deslocamentos de ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) (E R ^1H - 1) e de ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) (E R ^{13}C - 1), (figura 1), condizentes com a literatura⁵⁰.

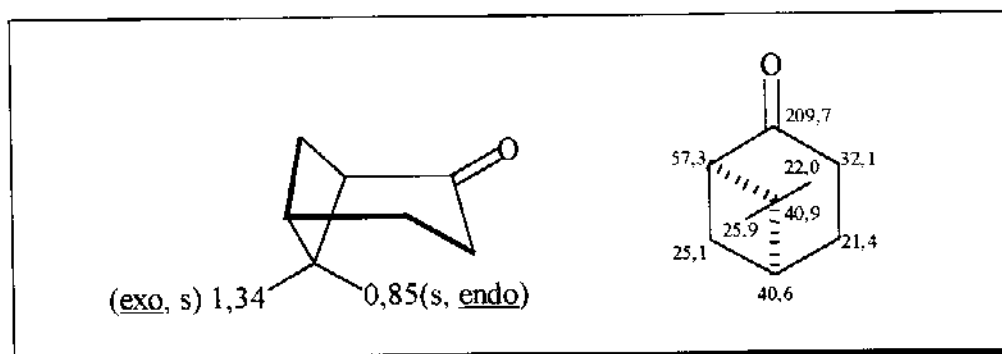
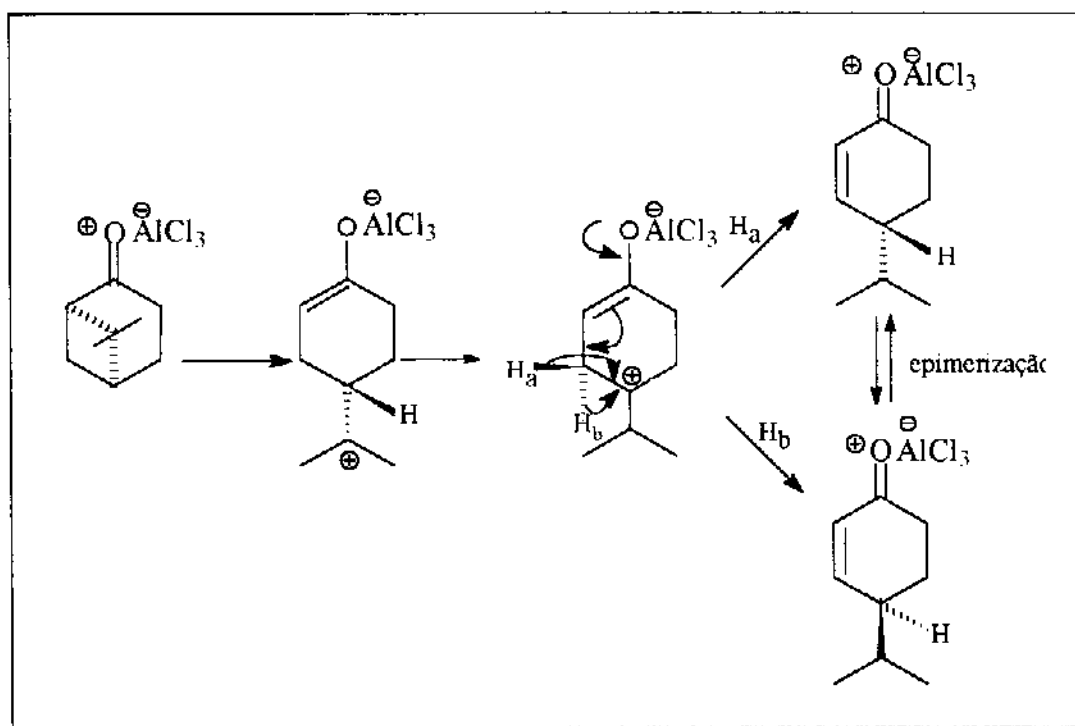


Figura 1: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (+) - nopinona 34.

Na etapa seguinte foi feita a abertura do anel de quatro membros da (+) - nopinona 34 em presença de AlCl_3 e a 0°C , numa repetição da reação realizada por Coxon e col⁵¹.

A ruptura da ligação $\text{C}_1 - \text{C}_6$ é facilitada pela tensão do anel e a perda da quiralidade do C_5 do núcleo pineno, segundo os autores, sugere um carbênio como intermediário ou a racemização do produto nas condições da reação (esquema 2).

Esquema 2: Intermediários para a formação da ($\pm$) - criptona 35.



A ($\pm$) - criptona 35 obtida em 88,6% de rendimento tem o estiramento da carbonila α, β - insaturada em $1683,7 \text{ cm}^{-1}$ (E IV - 2) e os deslocamentos químicos de

^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) (E R ^1H - 2) e de ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) (E R ^{13}C - 2), (figura 2), de acordo com os relatos anteriormente⁵¹.

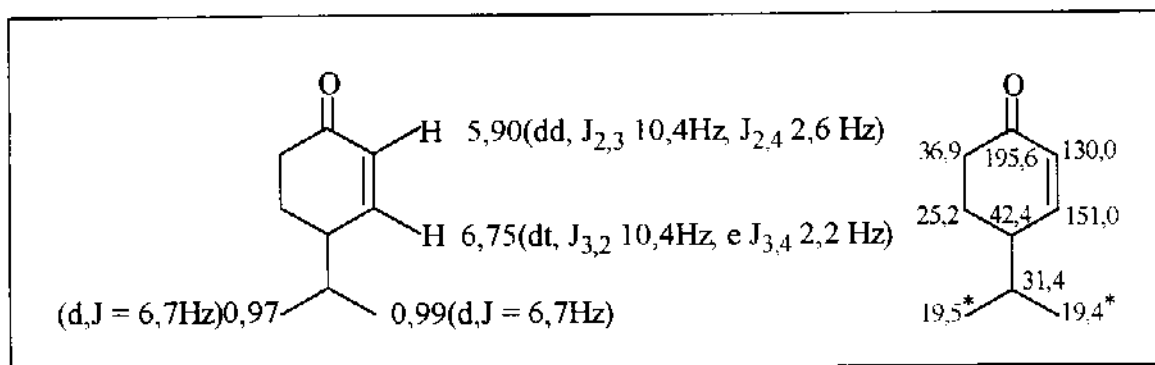
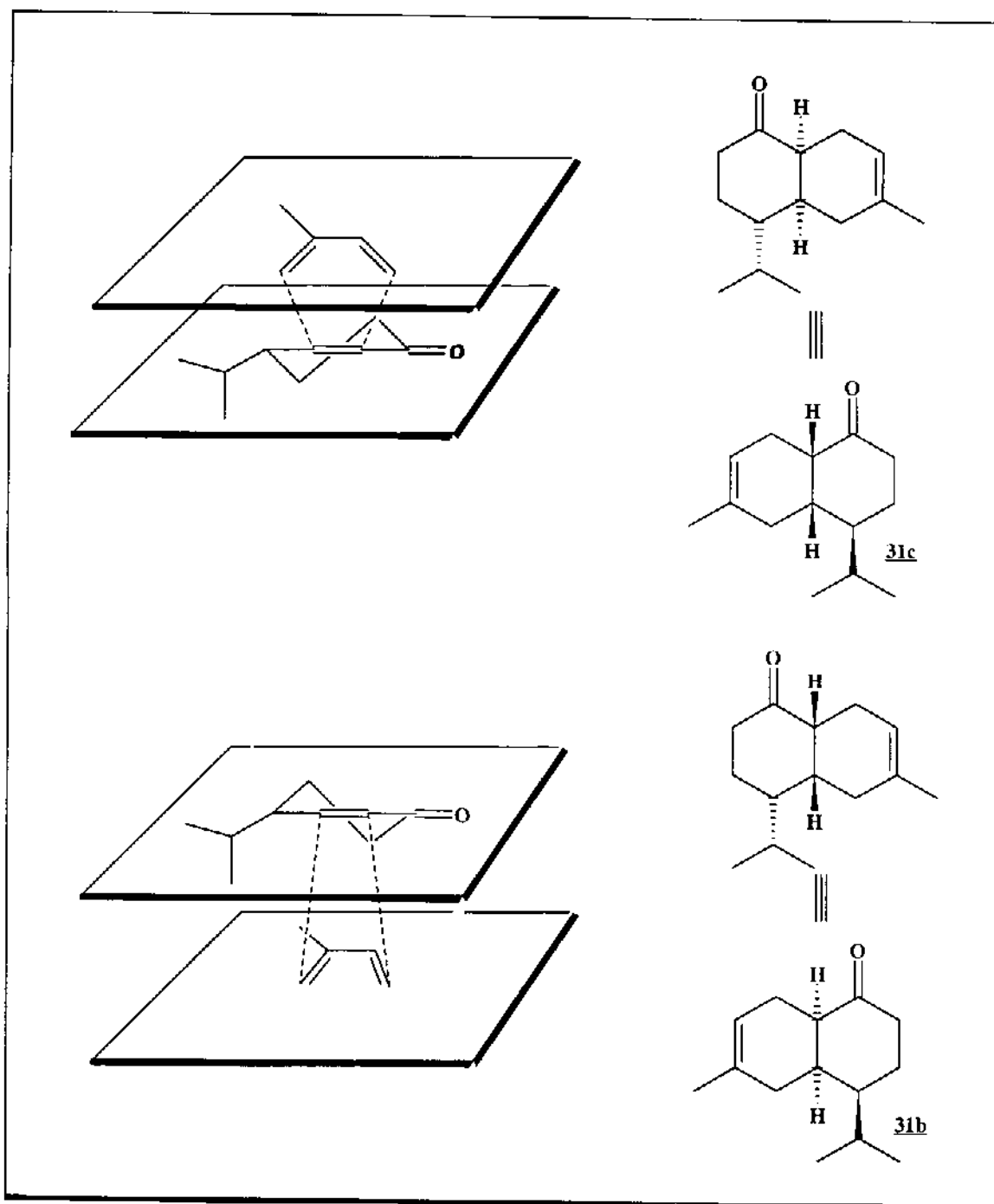


Figura 2: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a (+) - criptona 35.

Na última etapa repetiu-se a reação de Diels-Alder entre a (+) - criptona 35 e o isopreno 36 descrita por Fringuelli e col.⁵². A reação foi conduzida de forma análoga à da literatura e resultou em 41,5% da mistura das (+) - octalonas trans 31a e cis 31b, numa proporção de 9,7:1 por CG(condições nº 1), além de traços das octalonas cis 31c e trans 31d.

Segundo os autores, os produtos iniciais desta Diels-Alder são as (+) - octalonas cis 31b e 31c, obtidas nas conformações de menor energia pela aproximação antiparalela do dieno aos confôrmeros 35b e 35a do dienófilo, respectivamente (esquema 3).

Esquema 3: Aproximações entre dieno e dienófilo para a formação dos produtos principais na reação de cicloadição [4+2] intermolecular entre a (+) - criptona 35 e o isopreno 36.

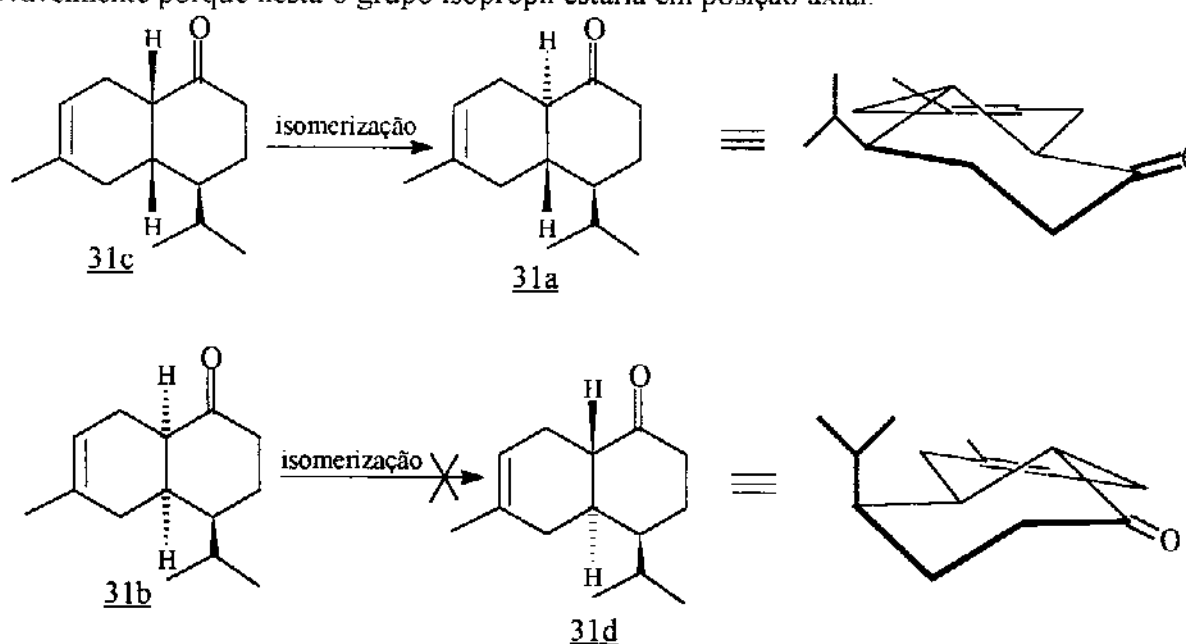


A regioquímica desta cicloadição leva às 6 - metil - cadinen - 6- onas e é definida pela interação entre os orbitais moleculares de fronteira do dieno e do dienófilo, a

qual foi confirmada em nosso grupo através de cálculos AM1⁵³. Por outro lado, a orientação espacial dos reagentes favorece a aproximação **endo** em relação a **exo**, em função das interações entre os orbitais moleculares secundários enquanto que o ataque do dieno ao dienófilo ocorre preferencialmente pelo lado oposto ao do grupo isopropil⁵⁴.

Os autores⁵⁴ ressaltam ainda que nas reações de Diels-Alder com as 4-alkilcicloexenonas os dois conformeros são importantes para as considerações sobre a diastereosseletividade, pois eles são tipo envelope com a carbonila e todos os carbonos do anel, exceto o C₅, coplanares, diminuindo muito a preferência dos substituintes C₄ pela posição equatorial.

Como pode ser observado no esquema 4, o conformero 35a com o grupo isopropil na posição axial foi o que levou à (+) - octalona cis 31c majoritária, a qual sofre isomerização induzida por ácido à (+) - octalona trans 31a, mais estável, enquanto que a (+) - octalona cis 31b, minoritária, não se isomeriza para a (+) - octalona trans 31d provavelmente porque nesta o grupo isopropil estaria em posição axial.



Na tentativa de separação destas octalonas em coluna cromatográfica eluída com pentano:éter etílico 0,75% obteve-se somente a ($\pm$) octalona trans **31a** em sua forma pura, a qual apresentou estiramento da carbonila em $1710,2\text{ cm}^{-1}$ (E IV - 3) e os deslocamentos químicos de ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) (E R ^1H - 3) e de ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS)(E R ^{13}C - 3), (figura 3) concordantes com os da literatura⁵².

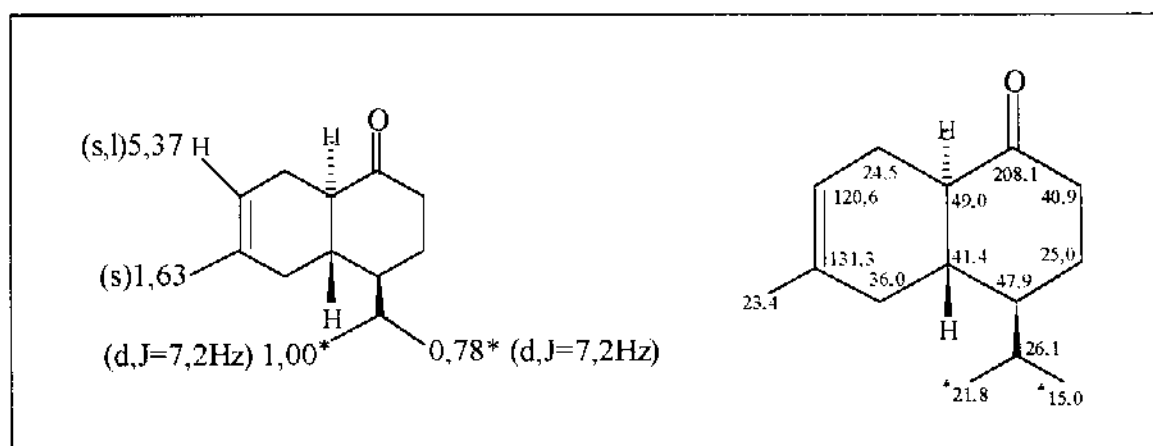


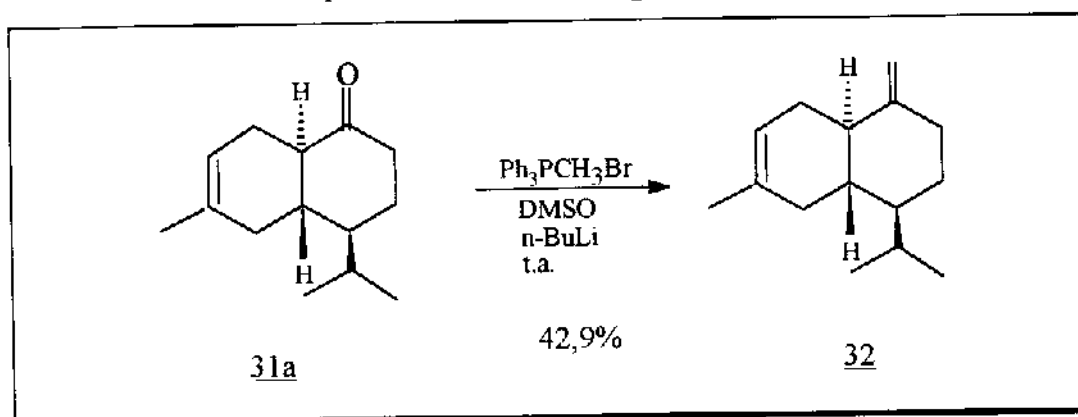
Figura 3: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para a ($\pm$) - octalona trans **31a**.

1.2- ($\pm$) - γ_2 - Cadineno **32**

O ($\pm$) γ_2 - cadineno **32** foi obtido em 42,9% de rendimento através da reação de Wittig entre ($\pm$) - octalona trans **31a** e o brometo de metiltrifenilfosfônio (esquema 4). A base empregada foi o "dimesil", gerado pela mistura de DMSO e n-BuLi⁵⁵, ao invés de somente

n-BuLi como utilizado por Kelly e col.⁵⁶.

Esquema 2: Síntese do (+) - γ 2 - cadineno 32.



A banda de deformação axial da ligação C=C em $1641,7 \text{ cm}^{-1}$ (E IV - 4) e os deslocamentos químicos de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) (E R ^1H - 4) estão de acordo com a literatura⁵⁶. A sugestão para os deslocamentos químicos de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (E R ^{13}C - 4) baseada nas correlações C x H obtidas nas análises dos espectros HETCOR (E HETCOR-1) e COLOC (E COLOC-1), encontra-se na figura 4 junto com os deslocamentos químicos de ^1H .

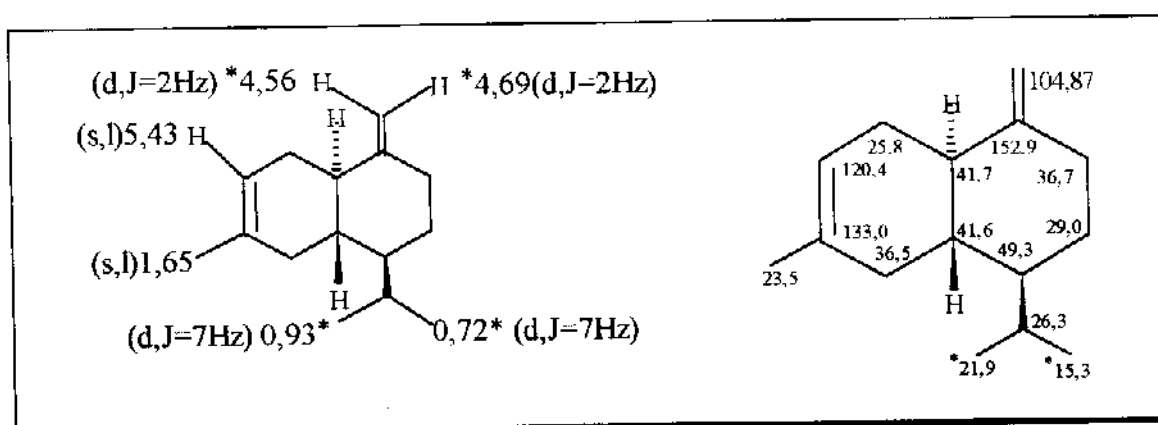


Figura 4: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (+) - γ 2 - cadineno 32.

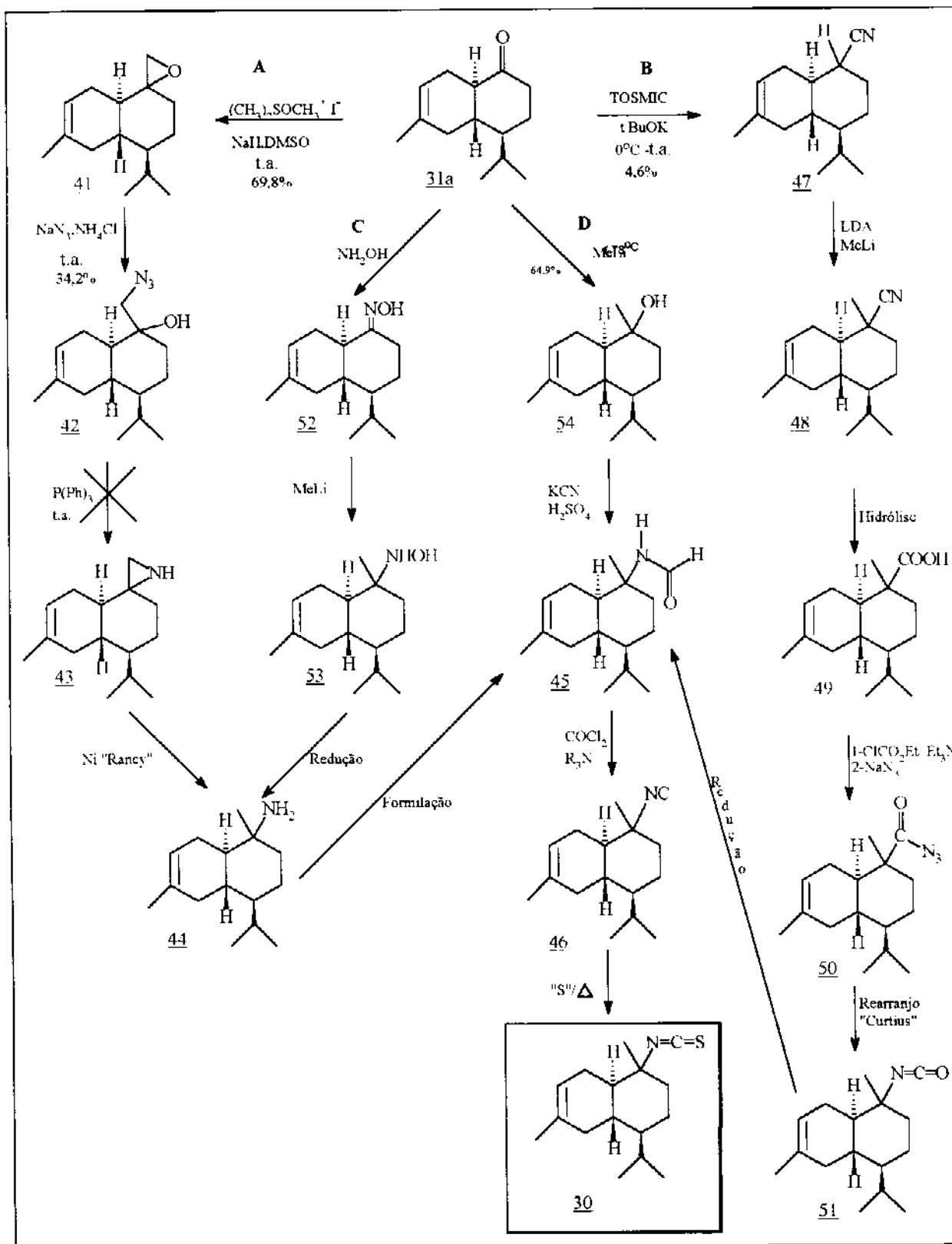
2- ROTAS SINTÉTICAS EXPLORATÓRIAS PARA ISOTIOCIANOTERPENOS

2.1- Rotas Sintéticas Visualizadas para a Construção de Centro Nitrogenado Quaternário a partir de Cetona

Iniciando-se o estudo metodológico com a tentativa de se gerar centro nitrogenado quaternário a partir de cetona, visualizou-se as rotas sintéticas A, B, C e D para o isotiocianossesquiterpeno alvo 30, tendo a (+) - octalona trans 31a como material de partida (esquema 5).

A metodologia contida na rota sintética A é a única que ainda não havia sido aplicada a esqueletos terpênicos, portanto, começou-se o estudo com a mesma.

Esquema 5: Rotas sintéticas A, B, C e D propostas para o composto **30**.

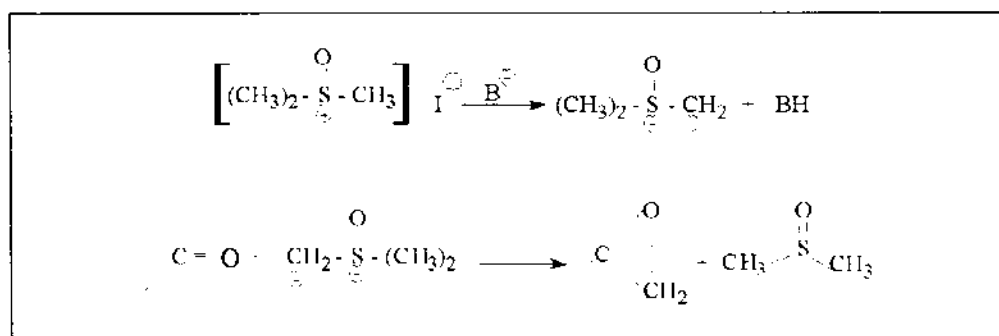


2.1.1- Desenvolvimento da Rota Sintética A

Na rota A, visualizou-se que a metila do centro nitrogenado quaternário Me-C-N seria inserida no carbono carbonílico pela reação com ílideo de enxofre. Estes ílideos são nucleófilos que atuam de modo eficiente na transferência de grupos metilênicos a carbonos eletrofílicos insaturados, com a formação de anéis de 3 centros, neste caso um epóxido.

Na reação, conduzida de forma análoga a da literatura⁴², entre a (+) - octalona trans 31a e o ílideo de trimetiloxossulfônio $[(CH_3)_2 \overset{+}{S} \overset{-}{O} CH_2]$, gerado pela abstração do próton do iodeto de trimetiloxossulfônio (Me_3SOI) (esquema 6), obteve-se uma mistura de dois compostos de difícil separação e em proporção aproximada de 5:1.

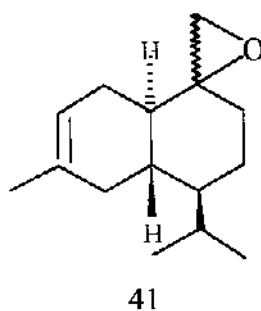
Esquema 6: Síntese do ílideo de trimetiloxossulfônio e reação com a carbonila.



A purificação pela segunda vez em coluna cromatográfica eluída com hexano forneceu apenas o produto preferencial em sua forma pura, com banda de absorção no IV em $1438,6\text{ cm}^{-1}$ (E IV -5), característica do grupo epóxi, e o íon molecular no espectro de massas em m/z 220. O seu espectro de RMN¹H (300MHz, CCl₄/MS) (E R ¹H - 5) apresentou dois dubletos em 2,29 e 2,66 ppm, com integração proporcional a um próton cada, correlacionados entre si (E COSY - 1) e correlacionados com o carbono em 49,4 ppm (E HETCOR - 2). Estes prótons puderam ser atribuídos ao grupo metilênico do anel epóxi. No espectro de RMN¹³C (75,5MHz, CCl₄/TMS) (E ¹³C - 5) apareceu um carbono

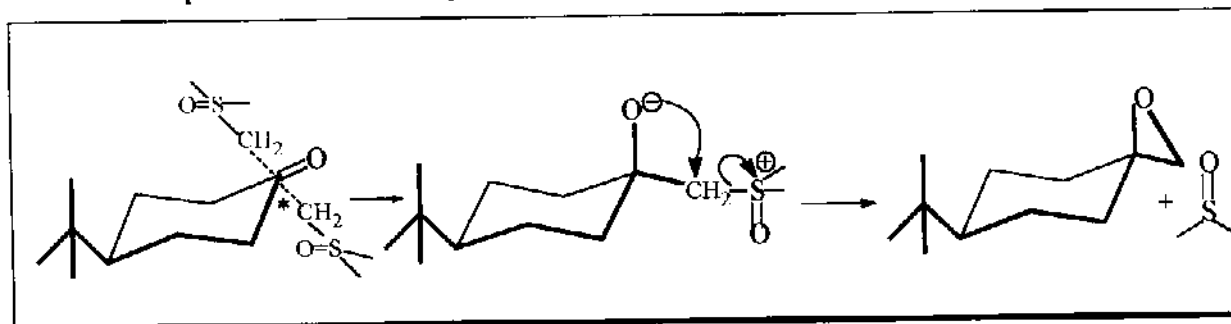
saturado não ligado a hidrogênio em 58,4 ppm que pode ser atribuído ao carbono tipo espiro (C_1).

Com estes dados concluiu-se que este composto é um dos epimeros em C_1 do ($\pm$) - epóxido 41.



A estereoquímica de C_1 foi inicialmente sugerida levando-se em consideração que a adição estereosseletiva do metileno dos ilídeos oxossulfônicos se dá pelo ataque preferencial dos mesmos à posição equatorial dos derivados cicloexânicos⁴² (esquema 7).

Esquema 7: Intermediário para a adição de ilídeo oxossulfônico à cetona cicloexânica.



Por outro lado, o fato da reação do ($\pm$) - epóxido 41a, majoritário, com $LiAlH_4$ ⁵⁷ ter levado a um produto idêntico ao ($\pm$) - cadinol 54a, esquema 8, obtido pela adição

* Ataque preferencial

de MeLi à (+) - octalona trans 31a (esquema 9), reforçou a sugestão da estereoquímica 1-S* (figura 5), que seria idêntica à de 54a (1-S*)

Esquema 8: Abertura do anel de três membros do (+) - epóxido 41a, majoritário, com LiAlH_4 .

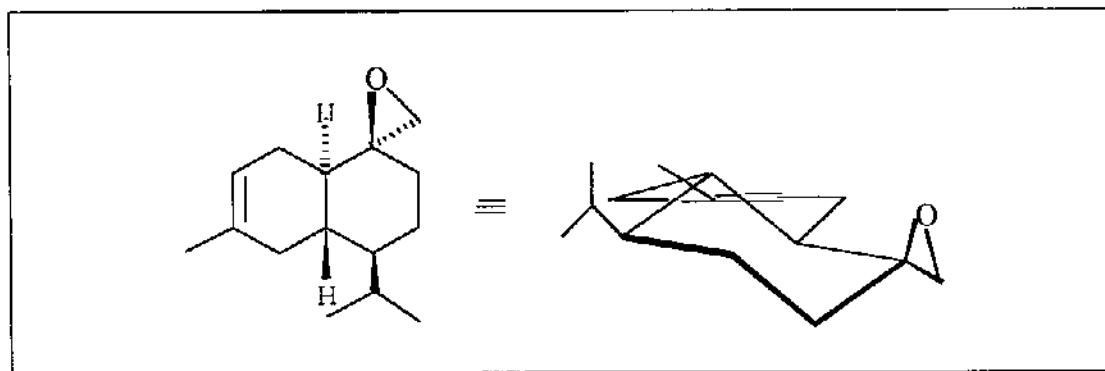
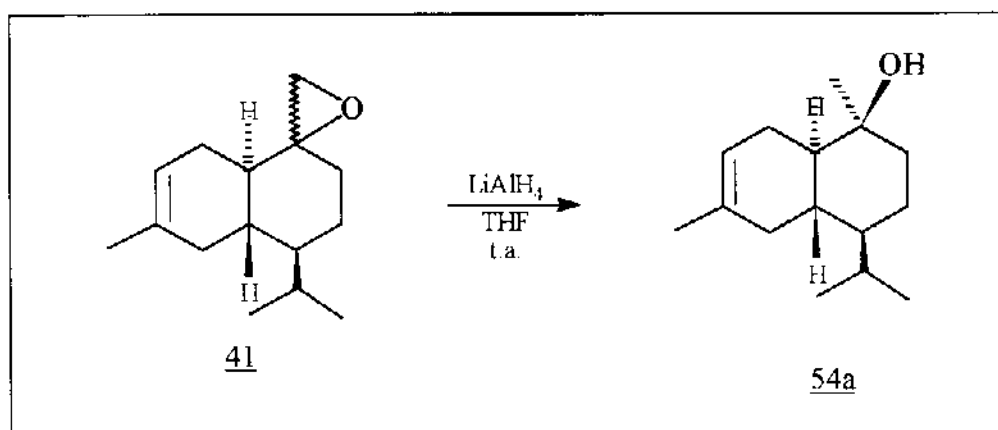


Figura 5: Estereoquímica de C_1 para o (+)-epóxido 41a, majoritário

Na figura 6 encontram-se as sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C do ($\pm$) - epóxido 41a.

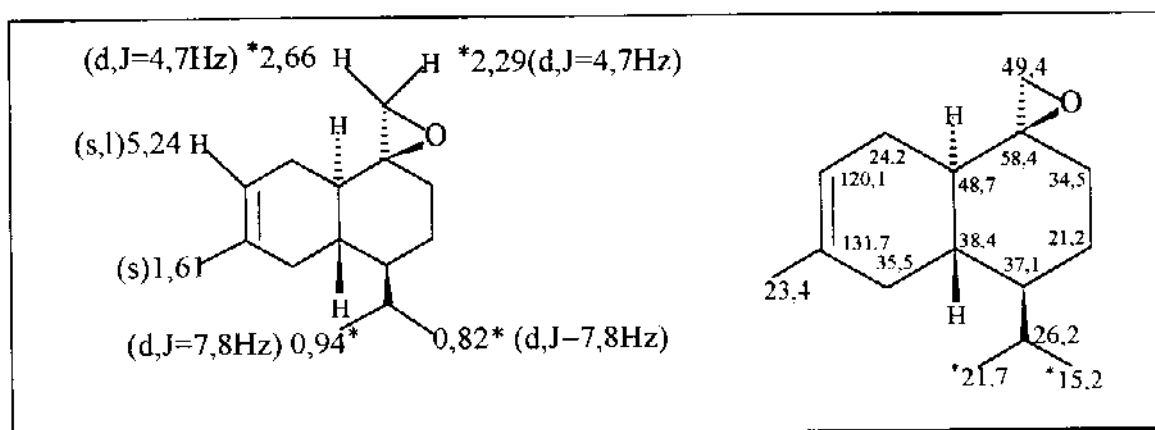
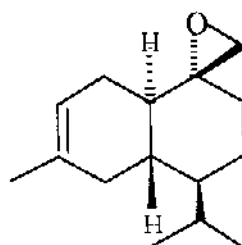


Figura 6: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (+) - epóxido 41a.

Sugeriu-se que o componente minoritário da mistura obtida em 69,8% de rendimento, não caracterizado pela dificuldade encontrada na sua purificação, fosse o epímero 41b.



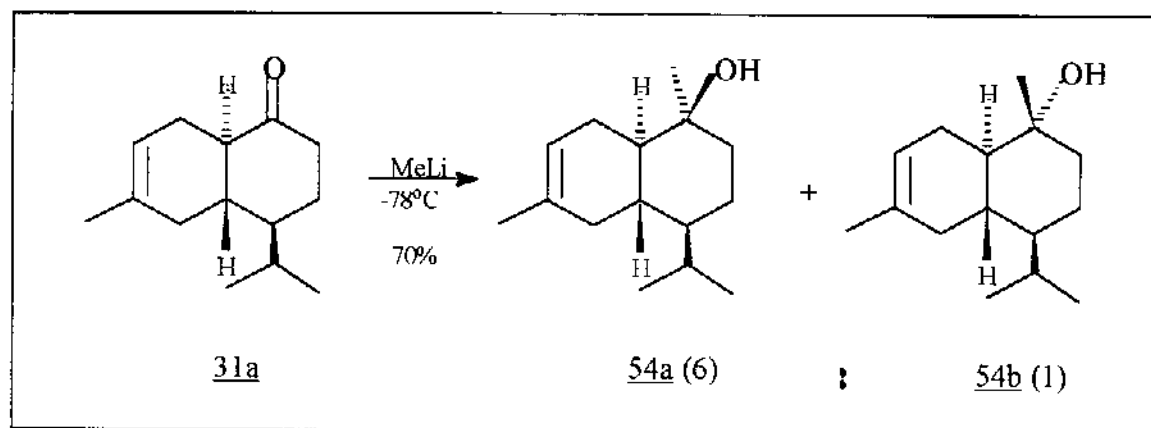
41b

2.1.1.1- Preparação dos Padrões ($\pm$) - γ_2 - Cadinóis 54a e 54b

A mistura de ($\pm$) - γ_2 - cadinóis 54a e 54b foi obtida com 64,9% de

rendimento pela adição de MeLi⁵⁸ à (+) - octalona trans 31a, conforme esquema 9.

Esquema 9: Síntese dos (±) - γ_2 - cadinóis 54a e 54b.



A maior proporção do (±) - γ_2 - cadinol 54a, com a hidroxila na posição axial, em relação a 54b (6:1) foi atribuída a fatores estéricos, em analogia às adições de nucleófilos volumosos às cicloexanonas substituídas⁵⁸, os quais favorecem a aproximação pela equatorial.

A separação destes epímeros em coluna cromatográfica forneceu o (±) - γ_2 - cadinol menos polar 54a (hidroxila axial) na eluição com hexano : acetato de etila 0,5% e o (±) - γ_2 - cadinol mais polar 54b (hidroxila equatorial) com hexano : acetato de etila 2,5%.

O composto 54a apresentou absorção no IV (E IV - 6a) em 3473,3 cm⁻¹, característica do grupo OH, e o composto 54b em 3404,4 cm⁻¹(E IV - 6b)

No espectro de RMN¹H o singlete correspondente à metila (C₁₃) está em 1,17 ppm(300MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 6a) para o composto 54a e em 1,11 ppm(300MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 6a) para 54b.

Os deslocamentos químicos para estes carbonos(C₁₃) e para os carbonos carbinólicos estão em 28,58 ppm e 70,45 ppm(75,5MHz, CDCl₃/TMS)(E R¹³C - 6a) no caso de 54a e em 21,50 ppm e 72,95 ppm(75,5MHz, CDCl₃/TMS)(E R¹³C - 6b) para 54b.

A estereoquímica relativa de C₁ foi confirmada pela comparação dos deslocamentos químicos dos prótons H_{4a} e H_{8a}. A hidroxila na posição axial, epímero 54a,

desprotege mais o próton 4a(1,44 ppm) do que o próton 8a(1,19 ppm), enquanto que estando na posição equatorial, epímero 54b, ocorre o inverso. Outra evidência para a estereoquímica de C₁ se encontra na comparação dos deslocamentos químicos das metilas sobre o mesmo. A metila na axial, 54b, apresentará deslocamento menor devido às interações γ gauche. Tendo em vista que estes ($\pm$) - γ_2 - cadinóis foram objetos de estudo de outra tese⁵³ maiores detalhes sobre eles foram discutidos na mesma. Portanto, sugere-se as atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para 54a (figura 7) e para 54b (figura 8), salientando-se que as mesmas foram feitas com base nas correlações espectroscópicas bidimensionais homo e heteronucleares (COSY, HETCOR E COLOC).

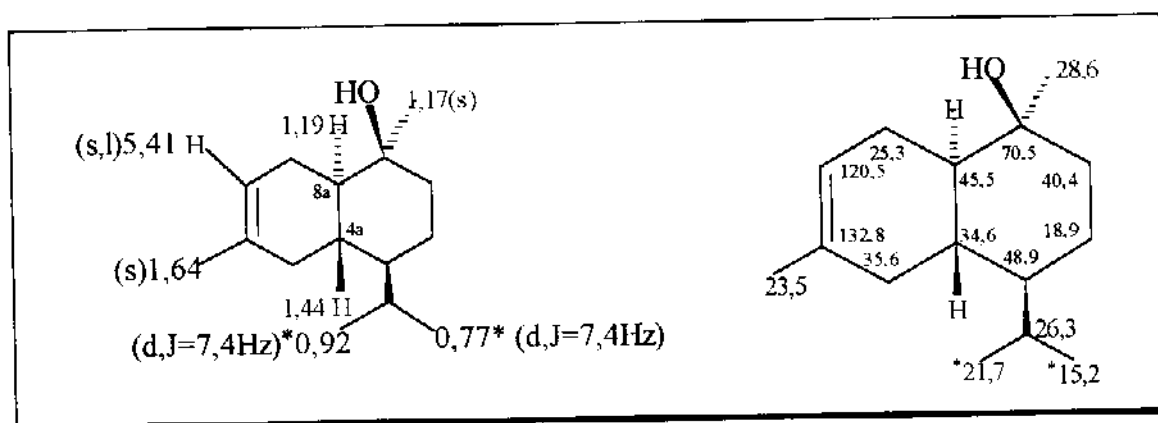


Figura 7: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o ($\pm$) - γ_2 - cadinol 54a.

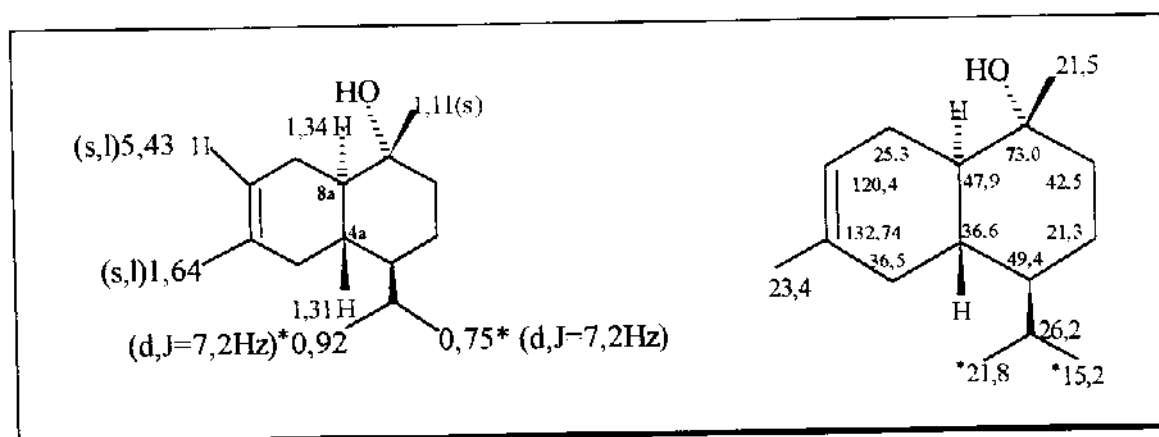


Figura 8: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o ($\pm$) - γ_2 - cadinol 54b.

2.1.1.2 -Continuação do Desenvolvimento da Rota Sintética A

A próxima etapa da rota sintética A foi a reação entre epóxido e azida de sódio⁴¹, nucleófilo que ataca facilmente os carbonos do anel de três centros, numa reação S_N2 típica, levando ao β azidoálcool correspondente.

A tentativa de abertura da mistura de ($\pm$) - epóxidos 41a e 41b com NaN_3 /dioxano⁴⁰ gerou uma mistura complexa não indentificada. Mudando-se as condições para $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, MeOH ⁵⁹, obteve-se uma mistura de dois produtos de difícil separação, numa proporção aproximada de 2:1 e em 34,2% de rendimento. A purificação pela segunda vez em coluna cromatográfica eluída com hexano : acetato de etila 1% forneceu o produto majoritário com um grau de pureza e em quantidade suficientes para a realização dos experimentos de RMN^1H e RMN^{13}C e o minoritário com grau de pureza e quantidade suficientes apenas para a realização dos experimentos básicos de RMN^1H e RMN^{13}C .

O produto principal apresentou bandas de absorção no IV em 2103,2 e 3481,2 cm^{-1} (E IV - 7a), características dos grupos $-\text{N}_3$ e $-\text{OH}$ respectivamente, e ausência do íon molecular no seu espectro de massas.

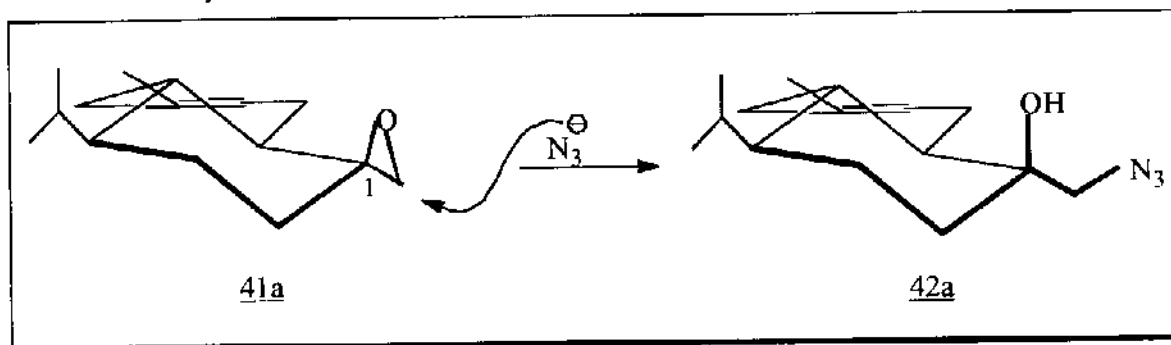
Contudo, o pico em m/z 235(14,3%) foi interpretado como sendo o fragmento que sofreu a perda de N_2 e o em m/z 221(93,7%) a perda de N_3 . No espectro de RMN^1H (300MHz, CCl_4/TMS)(E R^1H - 7a) observou-se dois dubletos em 3,14 e 3,34 ppm com integrações proporcionais a um próton cada, os quais puderam ser atribuídos a um grupo metilênico diretamente ligado a um grupo retirador de elétrons (N_3 ou OH).

Estes prótons estão correlacionados com o carbono em 59,6 ppm(75,5MHz, CCl_4/TMS)(E R^{13}C - 7a), conforme observou-se no espectro bidimensional tipo HETCOR (E HETCOR - 3), enquanto que a correlação entre o próton em 3,34 ppm e o carbono em 71,8 ppm foi observada no espectro tipo COLOC (E COLOC - 2).

Sabendo-se que a abertura de anel epóxi por íon azida ocorre através de uma reação S_N2 ⁴¹, foi suposto que o produto formado na abertura do ($\pm$) - epóxido 41a

majoritário, era o obtido pelo ataque nucleofílico à posição menos impedida do anel, o C₁₃ metilênico (esquema 10). Esta abertura do anel epóxi levaria ao (±) - β - azidoálcool terciário 42a mantendo a estereoquímica do C₁.

Esquema 10: Abertura do anel de três membros do (±) - epóxido 41a com NaN₃.



As sugestões para os deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o (±) - β - azidoálcool terciário 42a encontram-se na figura 9.

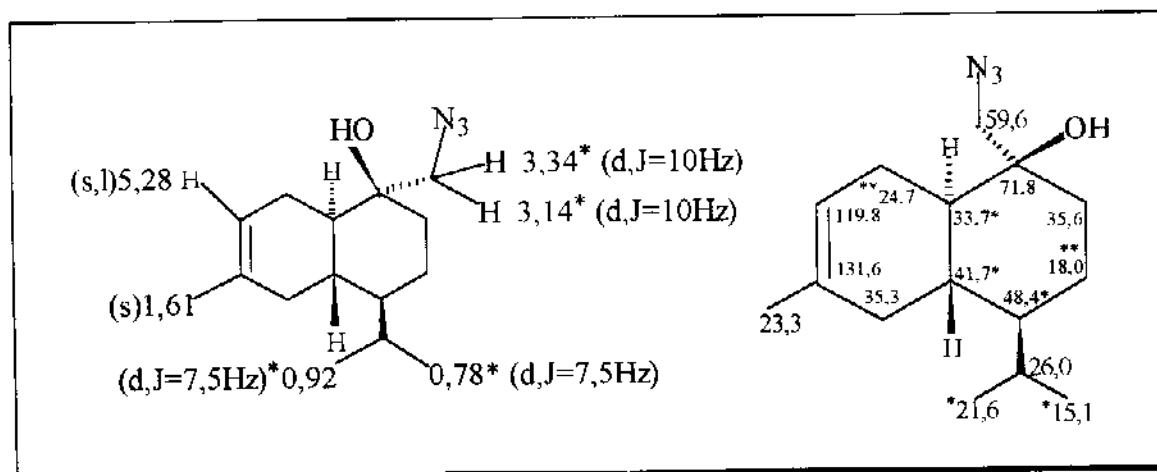


Figura 9: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o (±) - β - azidoálcool 42a.

O produto minoritário absorveu no IV em 2305,3 e 3406,0 cm⁻¹ (E IV -7b), regiões características dos grupos -N₃ e -OH, respectivamente. No espectro de

RMN¹H(300MHz, CCl₄/TMS) foram visualizados dois dubletos com integrações proporcionais a um próton cada, só que em campo mais baixo, 3,37 e 3,51 ppm.

Concluiu-se, com estes dados, que este composto era o (±) - β - azidoálcool terciário 42b, obtido a partir do (±) - epóxido minoritário 41b. As atribuições para os deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C são sugeridas na figura 10.

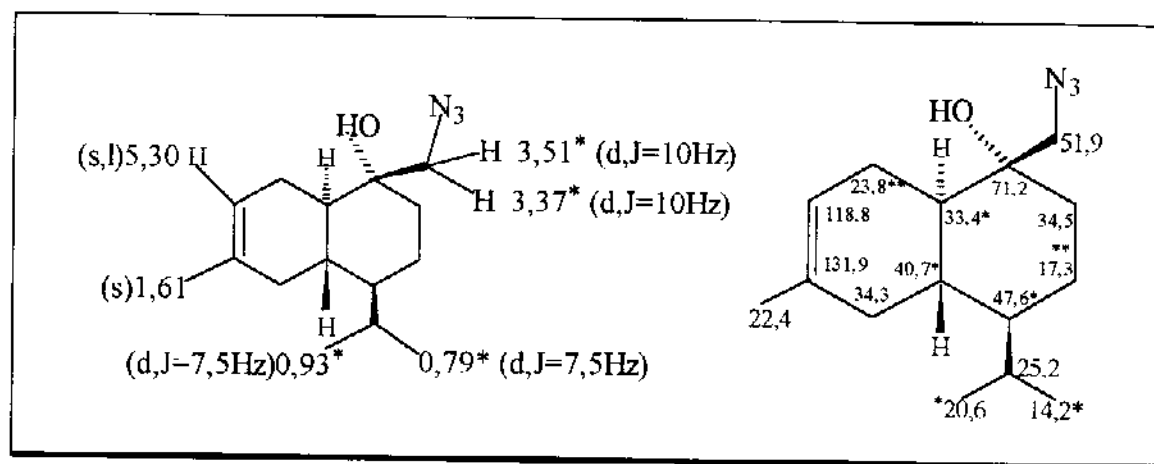


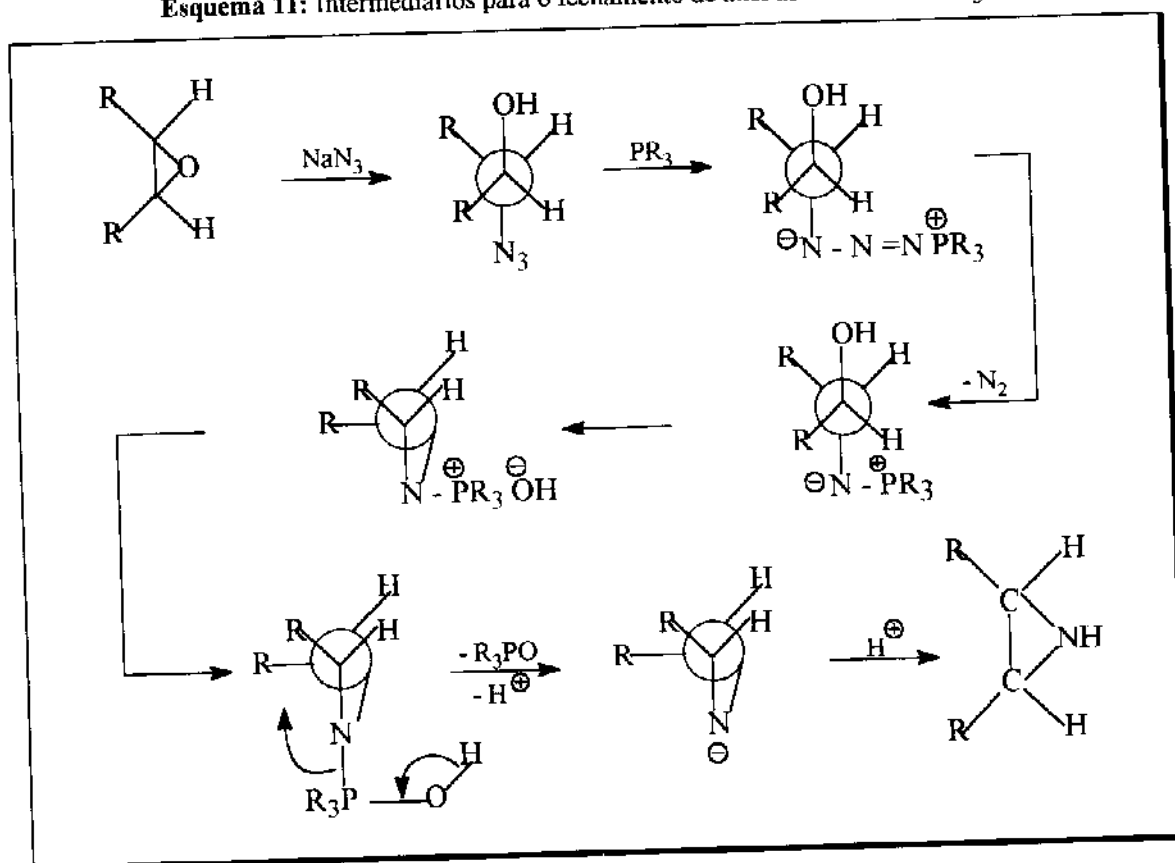
Figura 10: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o (±) - β - azidoálcool 42b.

Em seguida passou-se à reação de construção do anel aziridínico através do tratamento do β - azidoálcool com trifetilfosfina.

Blum e col⁴⁰ propõem que o fechamento do anel aziridínico, a partir de epóxido, ocorre com retenção da configuração relativa. Segundo eles, o mecanismo tem características similares ao proposto por Staudinger⁶⁰ para reação entre 2 - iodoalquilazidas e fosfinas terciárias, no qual o R₃P adiciona-se ao átomo de nitrogênio terminal do azido-álcool. A subsequente perda de N₂ e substituição nucleofílica intramolecular leva ao hidróxido de

aziridinilfosfônio. A eliminação de óxido de trifenilfosfina fornece a aziridina. (esquema 11)

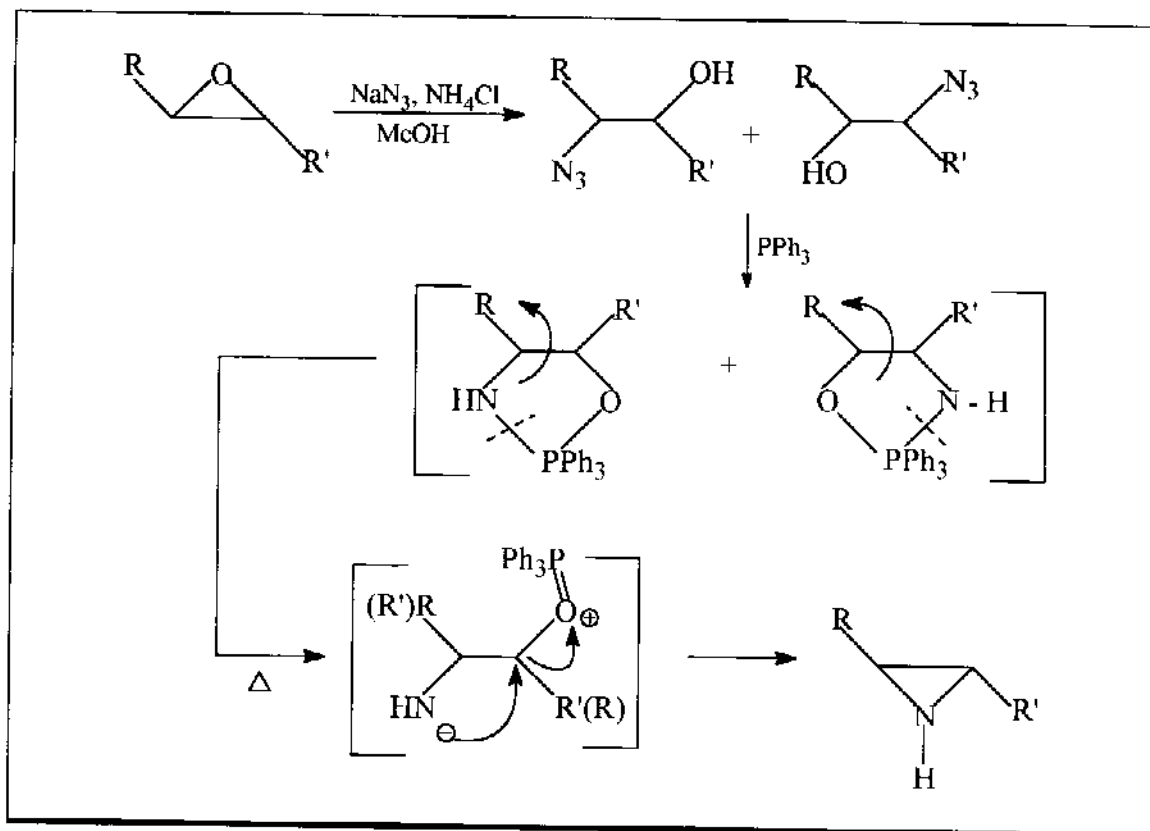
Esquema 11: Intermediários para o fechamento de anel aziridínico com R_3P .



Por outro lado, Zwanenburg e col.⁵⁹ propõem que este fechamento de anel também se dá com inversão dos centros quirais. Uma inversão ocorre na abertura do anel epóxi e a outra na construção do anel aziridínico via intermediário oxazafosfolidina. Este intermediário sofre inicialmente uma clivagem da ligação N - P e em seguida uma S_N² intramolecular,

liberando o óxido de trifenilfosfina (esquema 12).

Esquema 12: Intermediários para o fechamento de anel aziridinico com Ph_3P via intermediário oxazafosfolidina.



A primeira tentativa de transformar o ($\pm$) - β - azidoálcool 42a na aziridina correspondente foi feita pelo tratamento com PPh_3 ⁴⁰ em éter seco à temperatura ambiente, resultando em um óleo incolor obtido em 27,7% de rendimento.

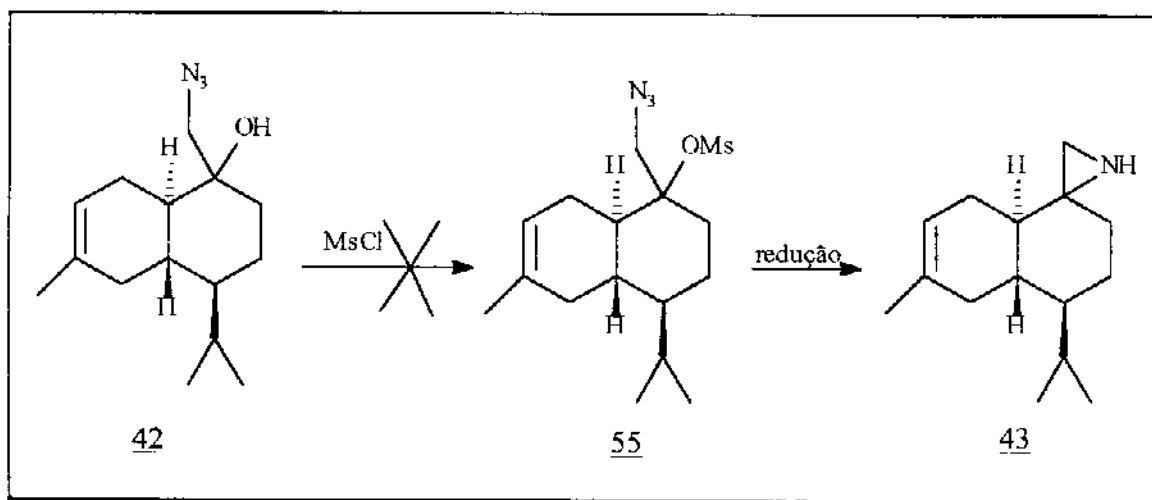
Este composto absorveu no espectro de IV em 1719 cm^{-1} , região característica de carbonilas, e apresentou íon molecular no espectro de massas em m/z 220 e um dubleto em 9,5 ppm no espectro de RMN^1H . Como estes dados não foram condizentes com os esperados para aziridinas não houve a preocupação com a elucidação da estrutura do referido composto.

Mudando-se as condições de reação para as relatadas por Zwanenburg e col.⁵⁹, ou seja; usando-se acetonitrila como solvente e aquecendo-se a mistura reacional a 80°C por 8 horas, após agitação por 1 hora à temperatura ambiente, também obteve-se o composto acima com um rendimento de 30%.

2.1.1.3- Primeira Alternativa para a Rota Sintética A

Em vista destes resultados, a alternativa para esta rota sintética foi a preparação do derivado mesilado^{39,48} de 42, o qual seria reduzido à aziridina correspondente (esquema 13).

Esquema 13: Primeira alternativa para a rota sintética A.



No tratamento do ($\pm$) - β - azidoálcool 42a com cloreto de mesila em piridina ^{39,48} recuperou-se o material de partida. Ao substituir-se a piridina por trietilamina⁶¹ obteve-se um composto cujo espectro de IV (E IV - 8) apresentou uma absorção em 2102,2 cm^{-1} , característica do grupo N_3 . No espectro de massas o íon molecular estava presente em m/z 245 e no espectro de RMN¹H (300MHz, CCl_4/TMS) (E R¹H - 8) detectou-se além do singlete largo em 5,34 ppm, referente ao próton sobre dupla do anel, um outro singlete largo em 5,77 ppm. A análise do espectro de RMN¹³C(75,5MHz, CCl_4/TMS) (E R¹³C - 8) evidencia a presença de

quatro absorções referentes a carbonos sp^2 , sendo que duas delas relativas a carbono não ligado a hidrogênio (132,5 e 134,2 ppm) e as outras duas referentes a C - H (119,7 e 117,1 ppm). Através da análise do espectro bidimensional tipo HETCOR (E HETCOR - 4) visualizou-se a correlação heteronuclear entre o próton que absorve em 5,77 ppm e o carbono em 117,1 ppm, assim como entre o próton em 5,34 ppm e o carbono em 119,7 ppm.

Com estes resultados e sabendo-se através da literatura⁶² que β -azido-álcoois terciários podem ser desidratados para vinilazidas, concluiu-se que o produto da reação era a ($\pm$) - vinilazida 56 obtida com 24,3% de rendimento.



56

As sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de 1H e de ^{13}C encontram-se na figura 11.

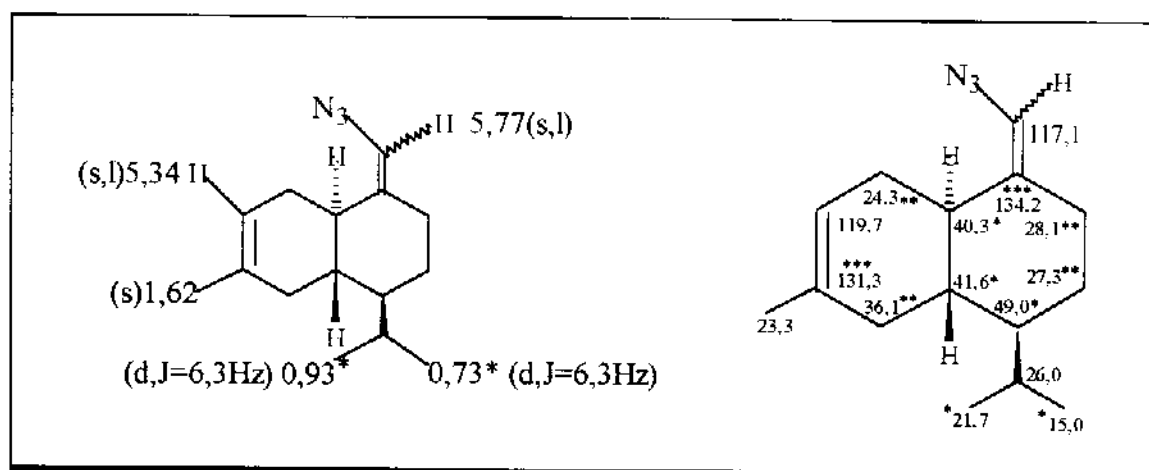


Figura 11: Deslocamentos químicos de 1H e de ^{13}C para a ($\pm$) - vinilazida 56.

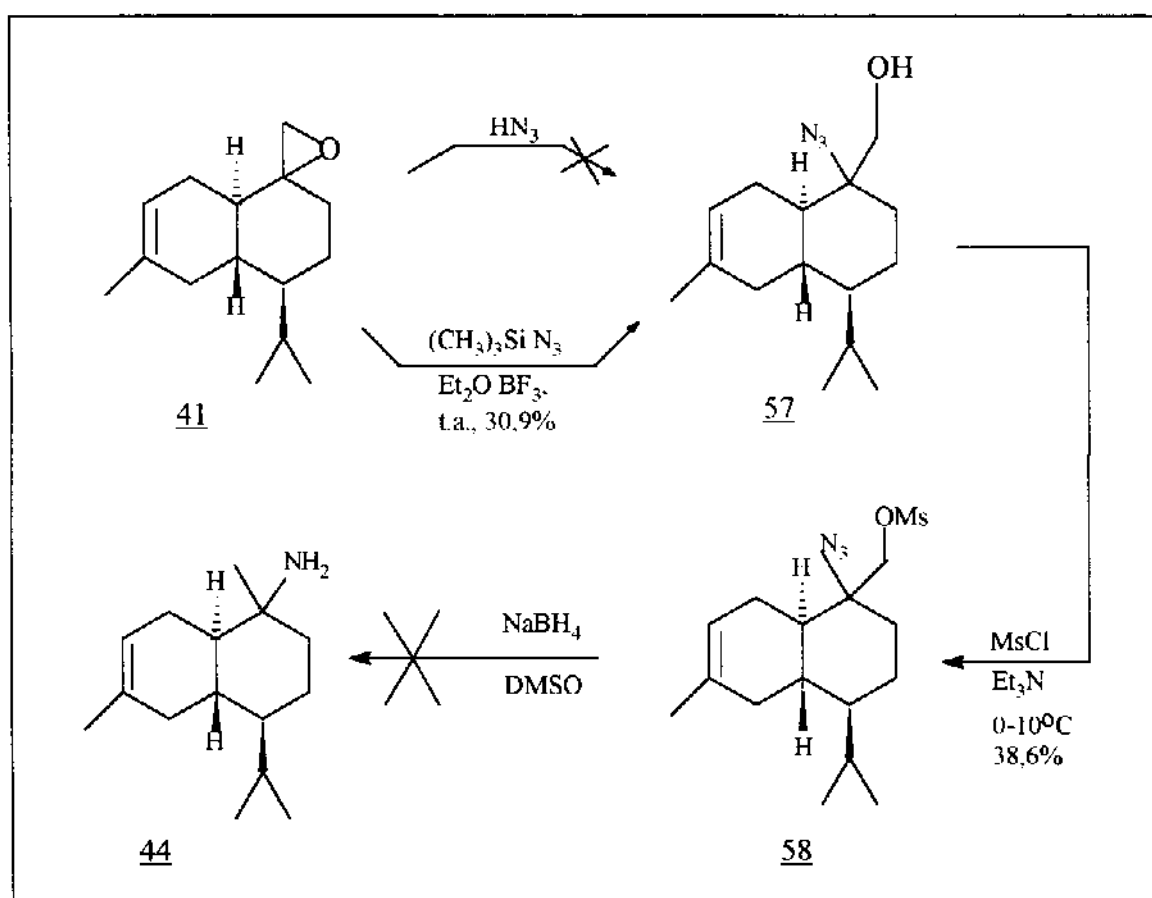
Este resultado confirmou nossa proposta de que o composto 42a, produto majoritário da abertura da mistura de ($\pm$) - epóxidos 41 com NaN_3 , era um β - azidoálcool terciário.

2.1.1.4- Segunda Alternativa para a Rota Sintética A

Outra possibilidade era fazer a abertura da mistura de epóxidos para β - azido-álcool em meio ácido, com a finalidade de inverter a regioquímica da mesma.

O β - azidoálcool primário seria então mesilado⁶¹, sem sofrer eliminação, e após reduzido^{63,64} à amina correspondente (esquema 14).

Esquema 14: Segunda alternativa para a rota sintética A.

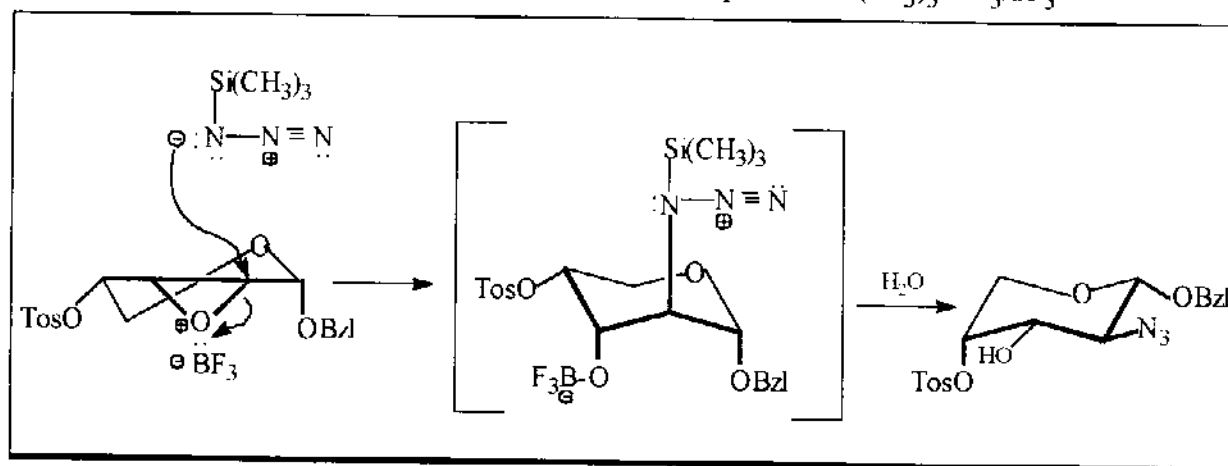


A primeira tentativa de abertura da mistura de ($\pm$) - epóxidos **41** com ácido hidrazóico(HN_3)⁶⁵ recém preparado⁶⁶, não deu resultado.

Passou-se então para a abertura com trimetilsilazida em presença de um ácido de Lewis, o $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ tendo em vista o trabalho com epóxi-açúcares relatado por

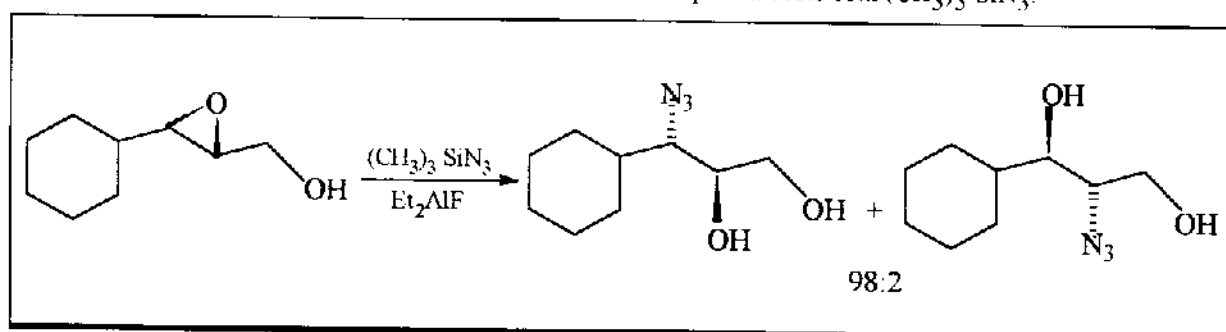
Voelter e col.⁶⁷. Neste trabalho foram obtidos azido-álcoois, produtos de adição nas reações entre epóxidos e $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, ao invés de trimetilsililóxi-azidas⁶⁸. A obtenção destes azidoálcoois foi sugerida que ocorra através da formação de sais intermediários (esquema 15).

Esquema 15: Intermediário para a abertura de epóxido com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{BF}_3$



Yamamoto e col.⁶⁹ também relataram a obtenção de azido-álcoois, ao invés de álcoois protegidos, nas reações entre 2,3-epóxi-álcoois e $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ em presença de Et_2AlF com alta regio e estereosseletividade, (esquema 16).

Esquema 16: Produto da abertura de 2,3 - epóxi-álcoois com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$.



A reação entre a mistura de $(\pm)$ - epóxidos 41a e 41b e a trimetilsililazida, recém preparada⁷⁰, em BF_3 /eterato à temperatura ambiente levou a uma mistura de quatro produtos. Na tentativa de separação em coluna cromatográfica obteve-se o produto menos polar da

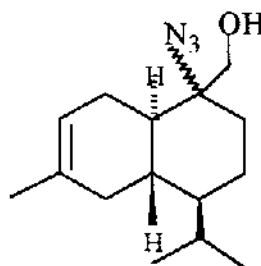
reação na eluição com éter de petróleo : acetato de etila 1%. Eluindo-se com éter de petróleo : acetato de etila 2,5% obteve-se uma mistura de dois produtos na proporção de 2:1 e na eluição a 5% o produto mais polar.

O produto principal da reação, o mais polar, apresentou no espectro de IV (E IV - 9a) uma banda fraca em $2102,7\text{ cm}^{-1}$, relacionada ao grupo -N_3 , e uma forte em $3428,3\text{ cm}^{-1}$ característica do grupo -OH .

No seu espectro de massas observou-se a ausência do ion molecular, sendo que o pico em m/z 221(3,9%) foi atribuído ao fragmento que sofre a perda do grupo -N_3 .

No espectro de RMN^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) (E R^1H - 9a) observou-se dois dubletos em 3,80 e 3,86 ppm, com integrações proporcionais a um próton cada, os quais puderam ser atribuídos a um grupo metilênico diretamente ligado a um grupo retirador de elétrons(N_3 ou OH). O espectro de RMN^{13}C (75,5MHz, CCl_3/TMS) (E R^{13}C - 9a) apresentou um CH_2 em 64,2 ppm e um carbono não ligado a hidrogênio em 81,4 ppm, os quais poderiam ser os carbonos ligados aos grupos retiradores de elétrons OH e N_3 , respectivamente. As correlações entre estes prótons e carbonos não puderam ser obtidas devido ao baixo grau de pureza do composto, em virtude da dificuldade encontrada na sua purificação.

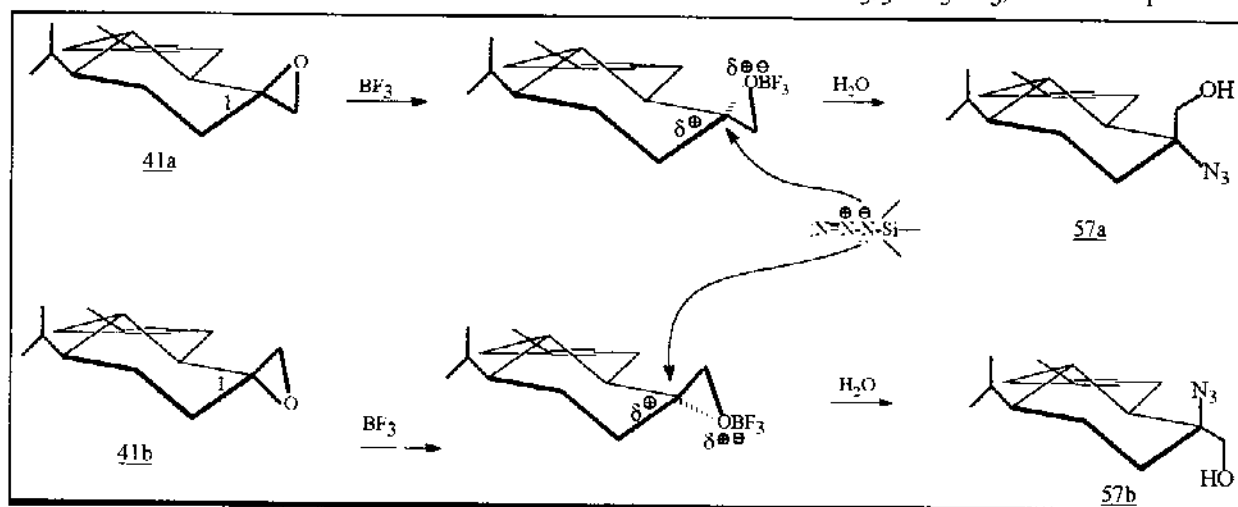
Assim, este composto deveria ser um dos epímeros do ($\pm$) - β azidoálcool primário 57, obtido pelo ataque do nucleófilo à posição mais impedida do anel epóxi de 41(a e b) (C_1), conforme esperado.



57

E a abertura do anel epóxi de **41**(a e b) com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ em meio ácido, pela posição mais impedida do mesmo, deveria se dar através de um estado de transição com caráter carbênico com o ataque do nucleófilo volumoso ocorrendo preferencialmente pela face α de C_1 , anti ao oxigênio (esquema 17).

Esquema 17: Proposta para a abertura dos ($\pm$)epóxidos **41** (a e b) com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{BF}_3$, através de C_1 .



Desta forma, tendo partido da mistura de epóxidos cujo composto majoritário possui a estereoquímica 1S^* (**41a**), sugeriu-se que o β - azidoálcool majoritário, obtido em 26,6% de rendimento pela abertura deste epóxido segundo o mecanismo supra citado, tivesse a estereoquímica 1-R^* (**57a**), e as atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C

* Configuração relativa

constantes da figura 12.

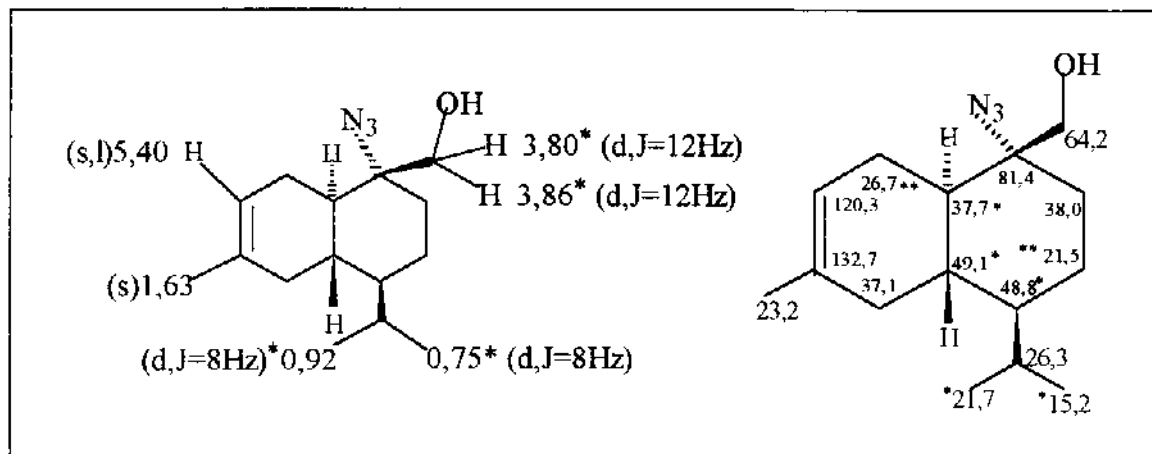


Figura 12: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o ($\pm$) - β - azidoálcool 57a

O composto minoritário da mistura de polaridade intermediária, obtida em 12,9% de rendimento, foi sugerido como sendo o epímero 57b, com as atribuições para os deslocamentos químicos de ^1H (E R ^1H - 9b) conforme figura 13.

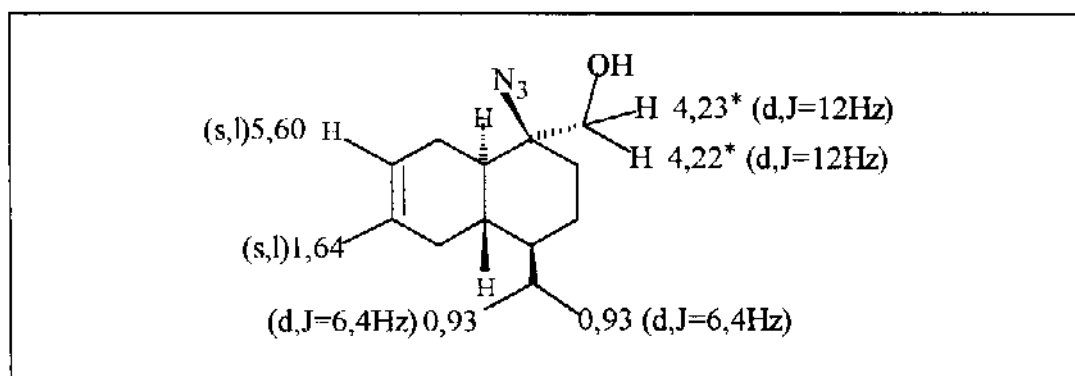
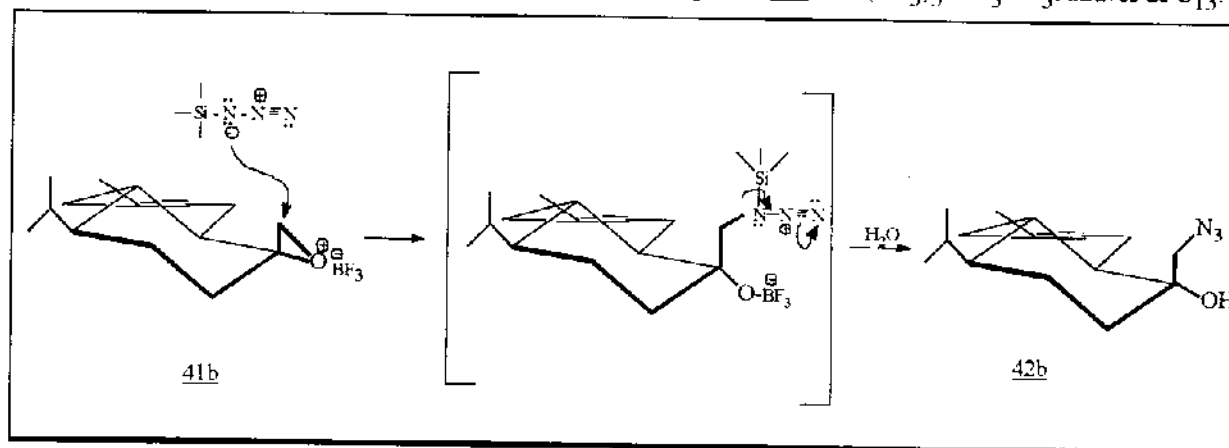


Figura 13: Deslocamentos químicos de ^1H para o ($\pm$) - β - azidoálcool 57b.

O composto majoritário desta mistura se mostrou idêntico ao obtido anteriormente na abertura do ($\pm$) - epóxido 41b com NaN_3 . Neste caso, a sua formação foi explicada através da abertura do anel de três membros deste epóxido com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ pela

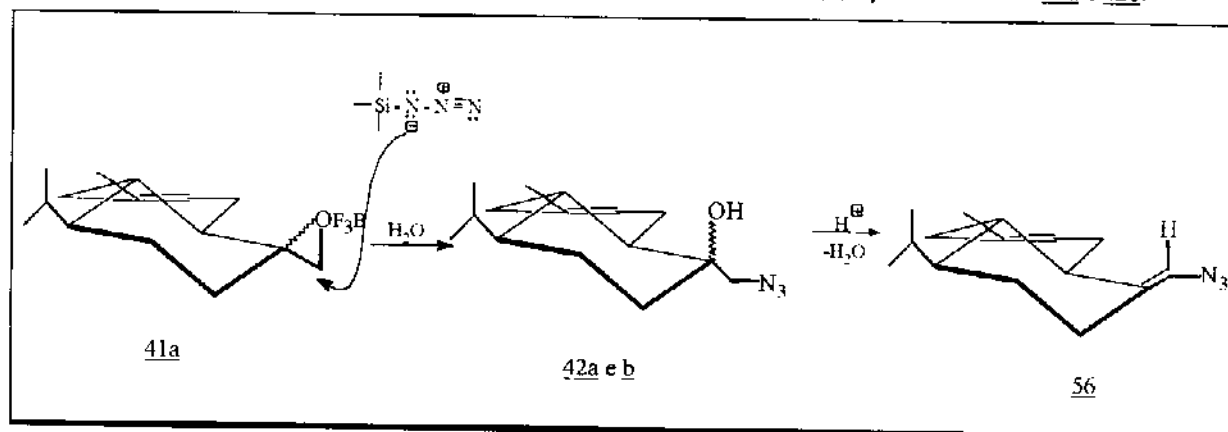
posição menos impedida do mesmo (C_{13}) (esquema 18).

Esquema 18: Proposta de intermediário para a abertura do ($\pm$) - epóxido 41b com $(CH_3)_3SiN_3/BF_3$, através de C_{13} .



O produto menos polar, a ($\pm$) - vinil-azida 56, foi obtida em 6,5% de rendimento. Sua formação também foi explicada a partir da abertura de anel dos ($\pm$) - epóxidos 41a e b, com $(CH_3)_3SiN_3$ através de C_{13} , para os ($\pm$) - β - azidoálcoois terciários 42a e b, os quais perderam água em meio ácido (esquema 19).

Esquema 19: Formação da ($\pm$) - vinilazida 56 a partir da mistura de ($\pm$) - β - azidoálcoois 42a e 42b.



Dando prosseguimento à execução desta rota sintética, partiu-se para a mesilação do produto principal da reação de abertura da mistura de ($\pm$)-epóxidos 41 com $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{BF}_3$, tido como sendo o ($\pm$) - epímero 57a do β - azidoálcool 19.

O tratamento deste composto com cloreto de mesila em Et_3N ⁶¹ levou a um produto cujo espectro de IV(E IV - 10) apresentou três bandas fortes em 1177,4, 1265,0 e 1361,2 cm^{-1} , as quais poderiam estar relacionadas com o grupo $-\text{SO}_2-$, uma banda fraca em 2305,1 cm^{-1} , a qual poderia ser devido ao grupo N_3 e estranhamente uma banda forte em 3418,2 cm^{-1} . No espectro de massas o íon molecular estava ausente.

No espectro de RMN^1H (300MHz, CCl_4/TMS) (E R^1H - 10) observou-se um singlete em 2,97 ppm, com integração proporcional a três prótons, indicando a presença do grupo $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$, e dois dubletos deslocados para campo mais baixo, 4,20 e 4,40 ppm respectivamente, os quais puderam ser atribuídos ao grupo metilênico diretamente ligado ao $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

Estes dados foram tomados como indicação da obtenção do ($\pm$) - derivado mesilado 58, em 38,5% de rendimento, com as atribuições dos deslocamentos

químicos de ^1H da figura 14.

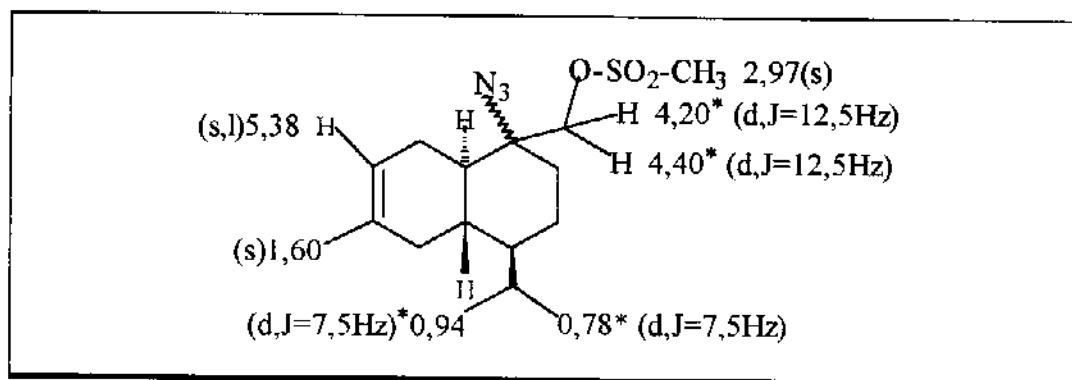
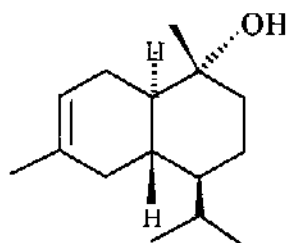


Figura 14: Deslocamentos químicos de ^1H para o ($\pm$) - derivado mesilado 58.

Após considerar os resultados obtidos por Franco Rolla⁶³ na redução de azidas com NaBH_4 , sob condição de transferência de fase, às aminas correspondentes e por Hutchins e col.⁶⁴ na redução de tosilatos aos hidrocarbonetos também com NaBH_4 , só que em DMSO, optou-se por tentar reduzir o ($\pm$) - derivado mesilado 58 à amina 44 segundo o último. Entretanto, o produto desta reação apresentou vibração forte no IV em 3424 cm^{-1} , região característica da vibração de $-\text{OH}$ de álcoois ao invés do $-\text{NH}_2$ de aminas, e ion molecular no espectro de massas em m/z 222, dados condizentes com os dos ($\pm$) álcoois 54(a e b)

O produto da tentativa de redução do ($\pm$) - derivado mesilado 58 à amina correspondente se apresentou idêntico ao padrão ($\pm$) - γ_2 - cadinol mais polar 54b, e foi obtido em 35,7% de rendimento. A sua formação ainda encontra-se em discussão.



54b

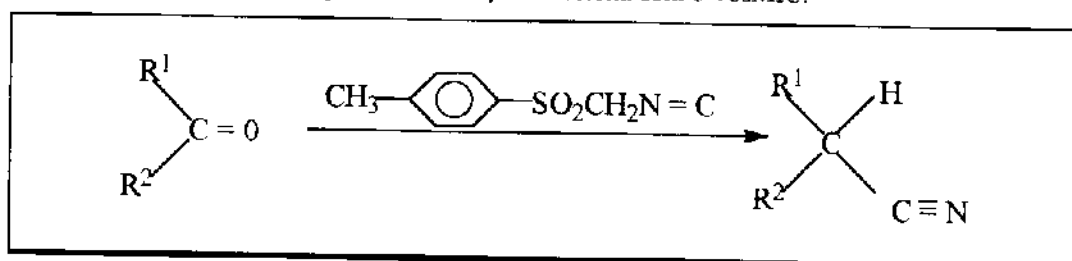
Ainda como tentativa de se chegar à aziridina 43, reagiu-se o (+) - β - azidoálcool - primário 57a com trifenilfosfina tanto em éter⁴⁰ quanto em acetonitrila⁵⁹. Em ambos os casos chegou-se a um composto com absorção no IV em 1719 cm^{-1} , íon molecular em m/z 220 e com rendimentos de 32,3% e 27,3% respectivamente. Este composto foi idêntico ao obtido nas tentativas de se chegar à mesma aziridina a partir do (+) - β - azidoálcool primário 42 nestas mesmas condições, o qual não teve a estrutura elucidada.

Diante destes resultados a rota sintética A foi abandonada, com um rendimento total até a etapa de mesilação do (+) - β - azidoálcool primário 57a de 8,3%.

2.1.2- Desenvolvimento da Rota Sintética B

Focalizando-se a rota sintética B nota-se que a nitrila é obtida diretamente de uma cetona pela reação com o tosilmetilisocianato⁷¹ (TosMIC = $\text{CH}_3\text{---}\langle\bigcirc\rangle\text{---}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$), (esquema 20)

Esquema 20: Reação de cetona com o TosMIC.

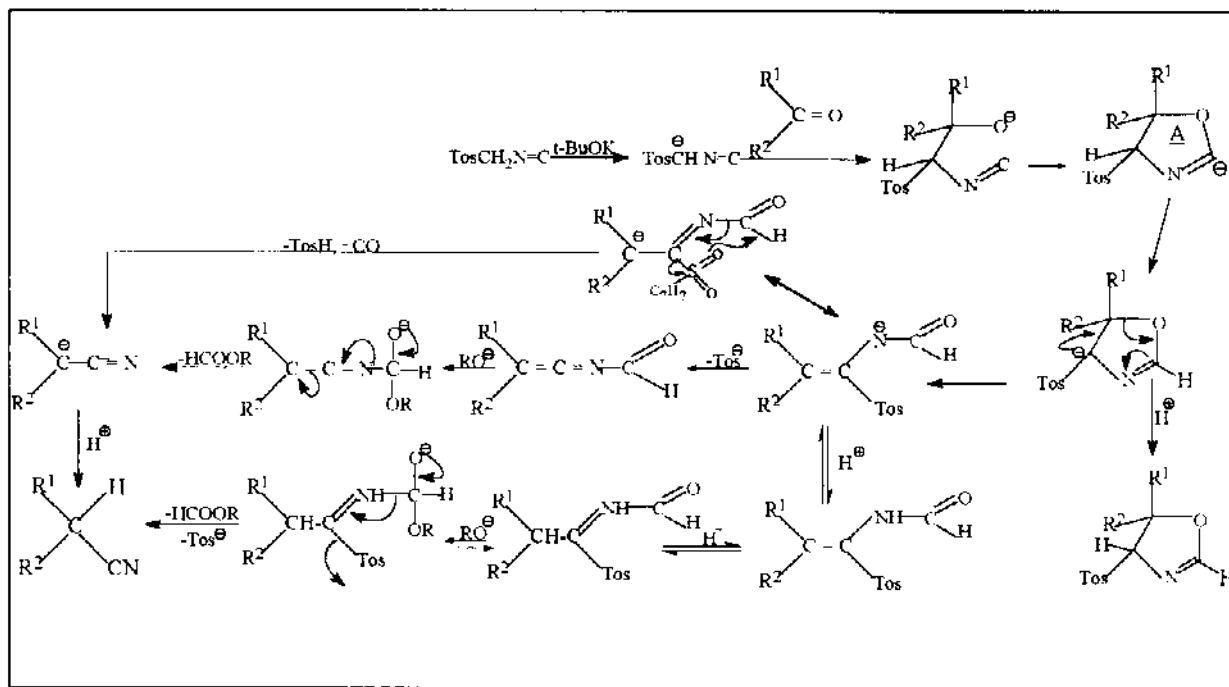


Este sinton adiciona um carbono à carbonila como na reação clássica de cianoidrina⁷², porém, sem a formação simultânea do grupo α - hidróxi. Neste sentido a reação com o TosMIC é uma cianação redutiva.

O mecanismo proposto por van Leusen⁷¹ para esta reação é apresentado no esquema 21. Segundo o próprio autor o aspecto importante do mesmo é a abertura do anel A,

obtido pela cicloadição entre o ânion do TosMIC e a carbonila da cetona, e que além desta etapa o mecanismo é mais especulativo.

Esquema 21: Intermediários para a conversão de cetonas em nitrilas com o TosMIC.



Na reação entre a ($\pm$) - octalona trans 31a e o TosMIC em DME obteve-se uma mistura de dois produtos de difícil separação e com proporção aproximada de 2:1.

A tentativa de separação em placa preparativa forneceu o produto majoritário com grau de pureza e em quantidade suficientes apenas para a realização dos experimentos básicos de RMN de ^1H (300MHz, CCl_4/TMS) (E R^1H - 11) e de ^{13}C (75,5MHz, CCl_4/TMS) (E R^{13}C - 10).

Este composto apresentou sinal de absorção no IV em $2235,5\text{ cm}^{-1}$ (E IV - 11), característica do grupo $\text{-C}\equiv\text{N}$, e íon molecular em m/z 217(32,0 %) no espectro de massas. No espectro de RMN ^1H (E ^1H - 11) apareceu um dubleto em 2,77 ppm que pode ser atribuído ao próton a ao grupo $\text{C}\equiv\text{N}$, cuja constante de acoplamento, $J=2,8\text{Hz}$, é um indicativo de que ele está na axial, trans ao H8a.

No espectro de RMN¹³C (E ¹³C - 10) apareceram três sinais referentes a carbonos insaturados, sendo que o sinal em 120,2 ppm foi atribuído ao carbono do grupo funcional CN.

Com estes dados concluiu-se que os dois compostos eram as (±)-nitrilas 47(a e b) epiméricas em C₁, obtidas com apenas 4,6% de rendimento, cujo produto principal 47a deve ter sido o originado pelo ataque do nucleófilo volumoso (ânion do TosMIC) à posição equatorial da (±) - octalona trans 31a, em analogia ao ataque do CH₃Li à mesma cetona. Sugeriram-se as atribuições de ¹H e ¹³C para o epímero (±) - 47a (figura 15) e apenas de ¹H para (±) - 47b(figura 16).

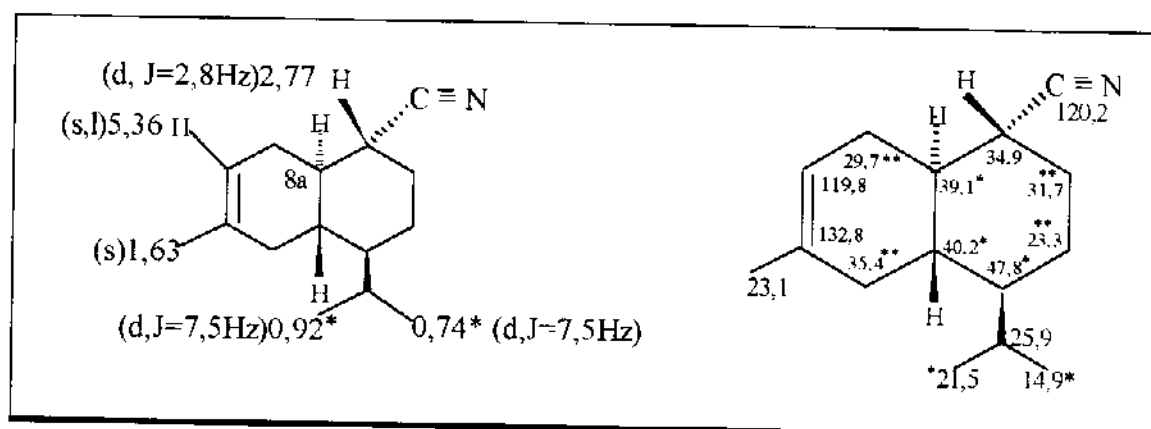


Figura 15: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para a (±) - nitrila 47a.

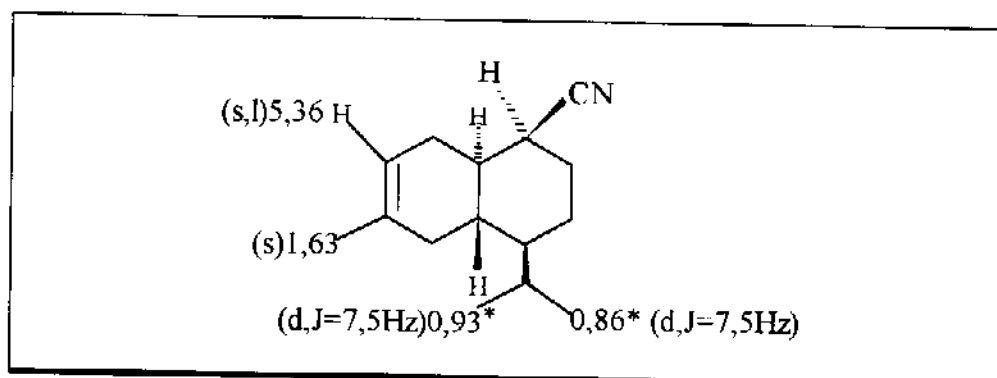


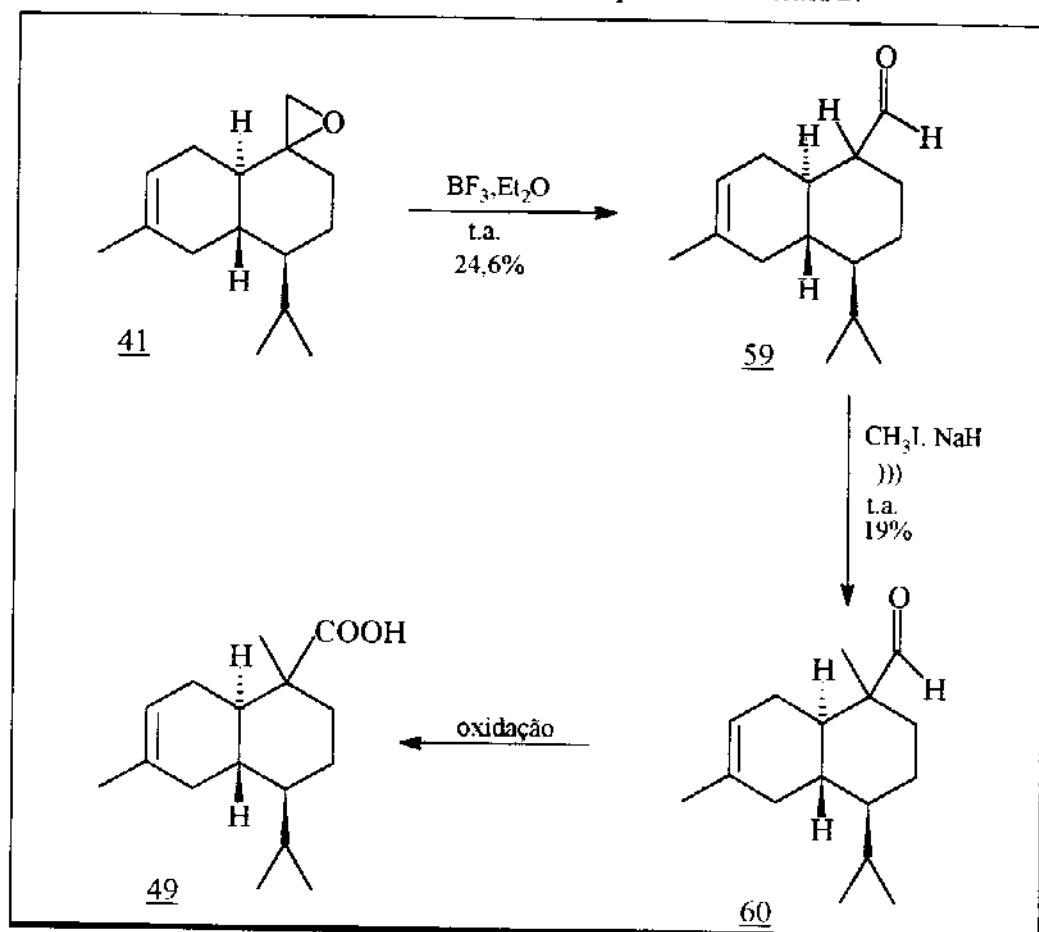
Figura 16: Deslocamentos químicos de ¹H para a (±) - nitrila 47b.

2.1.2.1- Alternativa para a Rota Sintética B

Em vista do baixo rendimento obtido para a mistura de (+)-nitrilas 47(a e b), foi proposto como alternativa para esta rota sintética a isomerização da mistura de (+) - epóxidos 41(a e b), com BF_3 ⁷³, para o (+) - aldeído 59. Esta proposta foi feita tendo em vista que esta mistura de epóxidos foi obtida em 69,8% de rendimento a partir da (+) - octalona trans 31a.

O aldeído seria alquilado^{74,75} e posteriormente oxidado⁷⁶ para o ácido carboxílico 49 (esquema 22), sendo então aplicada a metodologia para a criação de centro nitrogenado quaternário, na forma de isocianato, via Rearranjo de Curtius.

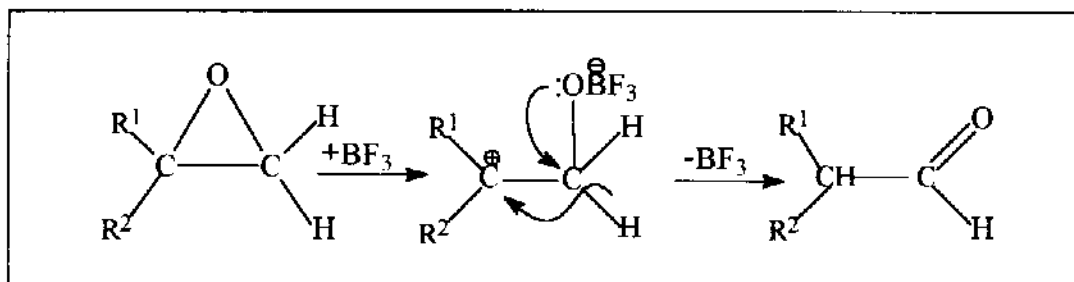
Esquema 22: Alternativa para a rota sintética B.



Vários ácidos de Lewis como os sais de magnésio, zinco, alumínio e boro tem sido catalisadores eficientes na isomerização de epóxidos a aldeídos, a qual parece envolver a formação do intermediário carbênio mais estável⁷⁷ (esquema 23), com a regioseletividade da quebra da ligação C-O dependendo, principalmente, dos substituintes dos

carbonos do anel epóxi.

Esquema 23: Intermediário para a abertura de epóxido por ácido.



Na reação da mistura de ($\pm$) - epóxidos 41(a e b) com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, foi obtido uma mistura de dois compostos de difícil separação e em proporção aproximada de 5:1, com tempos de retenção de 9,401 e 9,336 (condições nº 2) e íons moleculares em m/z 220(22,1 e 58,1%), respectivamente. Esta mistura apresentou absorção no IV (E IV - 12) em $1724,4 \text{ cm}^{-1}$, característica de $\text{C}=\text{O}$ de aldeído, e no espectro de RMN^1H (300MHz, CDCl_3/TMS) (E R^1H - 12) um dubleto em 9,49 ppm e outro em 9,40 ppm, os quais puderam ser atribuídos aos prótons aldeídicos acoplados com os prótons do C_1 dos produtos principal e minoritário, respectivamente.

No espectro de RMN^{13}C (75,5MHz, CCl_4/TMS) (E R^{13}C - 11) da mistura, o CH em 56,0 ppm pode ser relacionado ao C_1 do produto majoritário, o qual está correlacionado com o próton em 1,92 ppm (E HETCOR - 5).

Com estes dados concluiu-se que esta é uma mistura dos ($\pm$) - aldeídos 59,

Seguem-se as propostas para as atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o produto principal (figura 17) e somente de ^1H para o produto minoritário (figura 18).

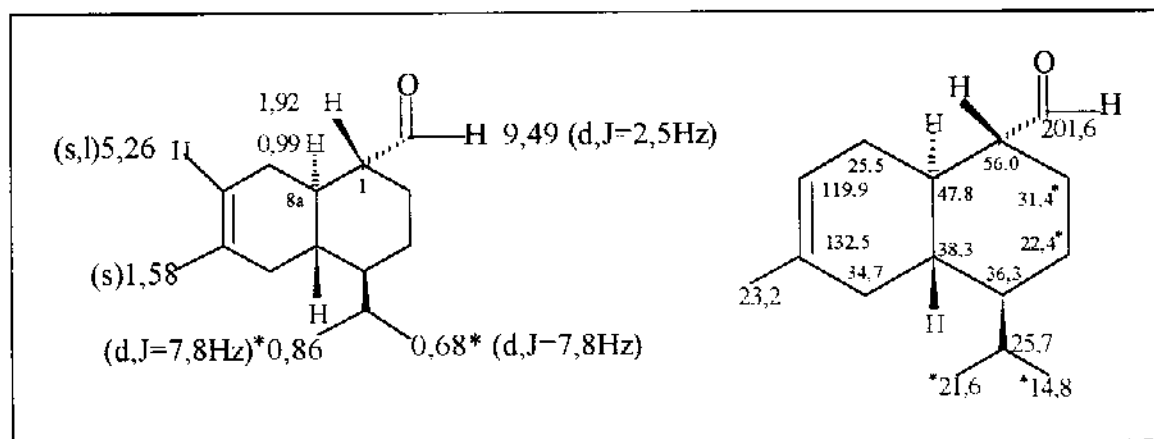


Figura 17: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (+) - aldeído 59a.

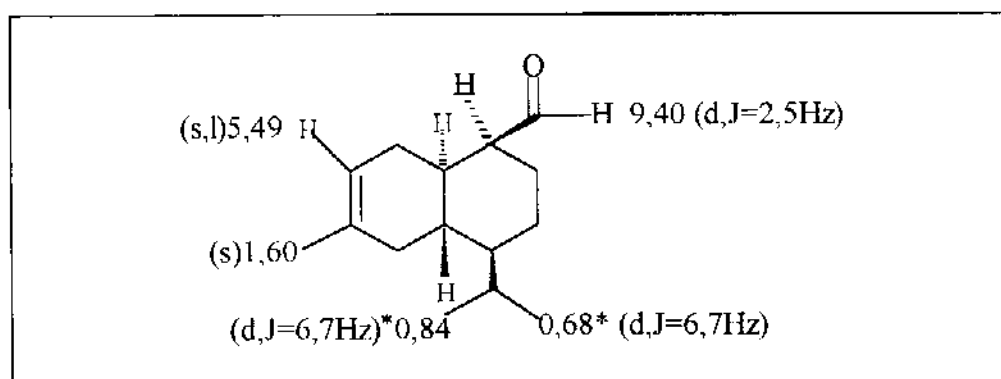


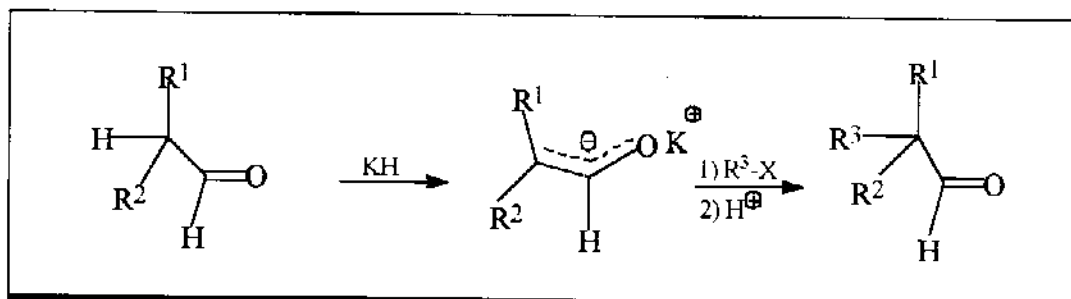
Figura 18: Deslocamentos químicos de ^1H para o (+) - aldeído 59b.

A estereoquímica supra citada não pode ser confirmada, pois os experimentos de diferença de efeito NOE realizados com este objeto não foram conclusivos.

Contudo, não houve a necessidade de dedicar-se mais tempo para a elucidação da mesma, uma vez que ela seria perdida na etapa seguinte da rota sintética (metilação do aldeído).

A C-alquilação de aldeídos, próxima etapa da alternativa proposta para a rota sintética **B**, é conseguida por van der Gen⁷⁴ de uma forma direta e com bons rendimentos. Esta C-alquilação é feita com a adição do agente alquilante aos enolatos formados pela reação do aldeído com hidreto de potássio (esquema 25).

Esquema 25: C-alquilação de aldeído usando-se KH para a formação do enolato.

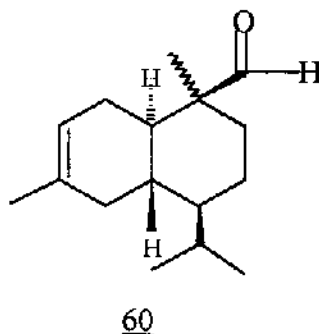


A tentativa de alquilação da mistura de (+) -aldeídos **59**, foi realizada usando-se hidreto de sódio, ao invés do de potássio, e iodeto de metila, como agente alquilante, sob ultrassom. Esta é uma combinação da metodologia citada acima com a relatada por Vega e col.⁷⁵ para a C-etoxitiocarbonilação de enolatos de cetonas sob ultrassom.

Nesta reação obteve-se uma mistura de compostos de difícil separação, em proporção aproximada de 4,3:1,0 com tempos de retenção de 9,608 e 9,529 (condições nº 2) e íons moleculares em m/z 234(14,0 e 16,3 %), respectivamente.

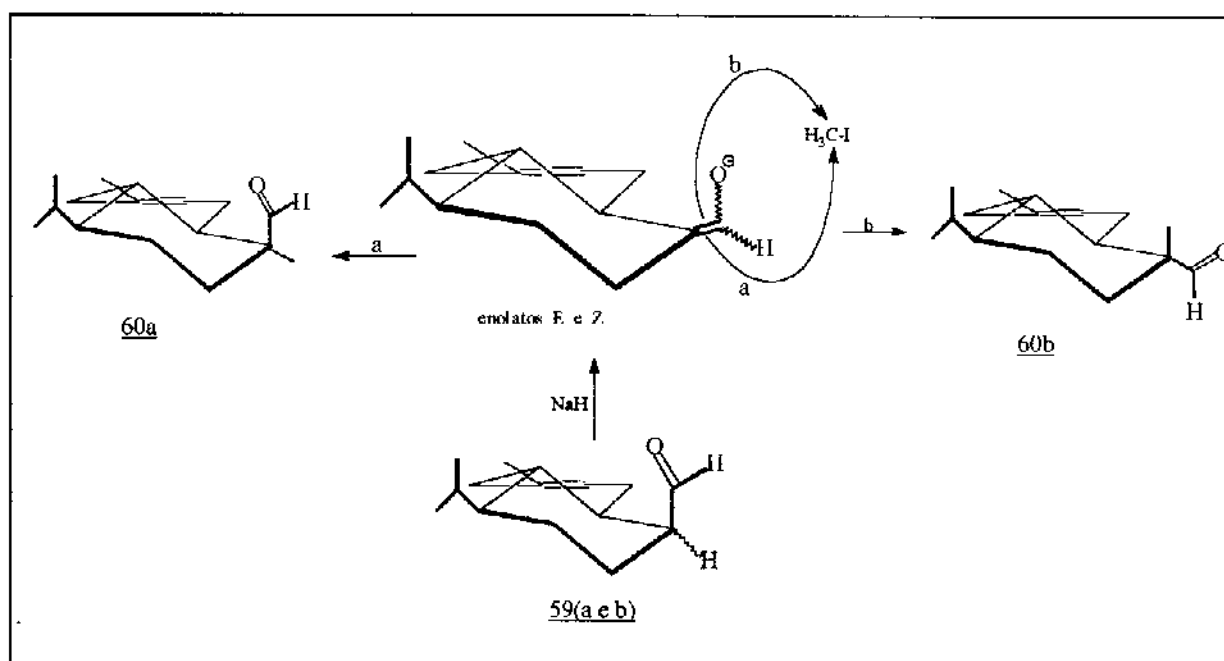
No espectro de RMN¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 13) notou-se o aparecimento de um singlete em 1,07 ppm e a transformação do dubleto que no composto **59a** aparecia em 9,49 ppm para um singlete em 9,78 ppm, indicando que a metilação ocorreu. No espectro de RMN¹H (75,5MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 12) também foram observados sinais referentes a quatro grupos CH₃.

Portanto, concluiu-se que a mistura obtida com 19,0% de rendimento era composta dos ($\pm$) - aldeídos α -metilados 60, epiméricos no C₁.



Sugere-se que o componente majoritário desta mistura deve ter sido obtido através da entrada do agente alquilante pela face Si ou Re dos enolatos exocíclicos E e Z, respectivamente (caminho a, esquema 26) analogamente às alquilações de enolatos cicloexânicos exocíclicos⁷⁸, as quais ocorrem preferencialmente por esta posição.

Esquema 26: C-alkilação dos ($\pm$) - aldeídos 59a e 59b.



As sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (+) - aldeído α -metilado 60a estão na figura 19 .

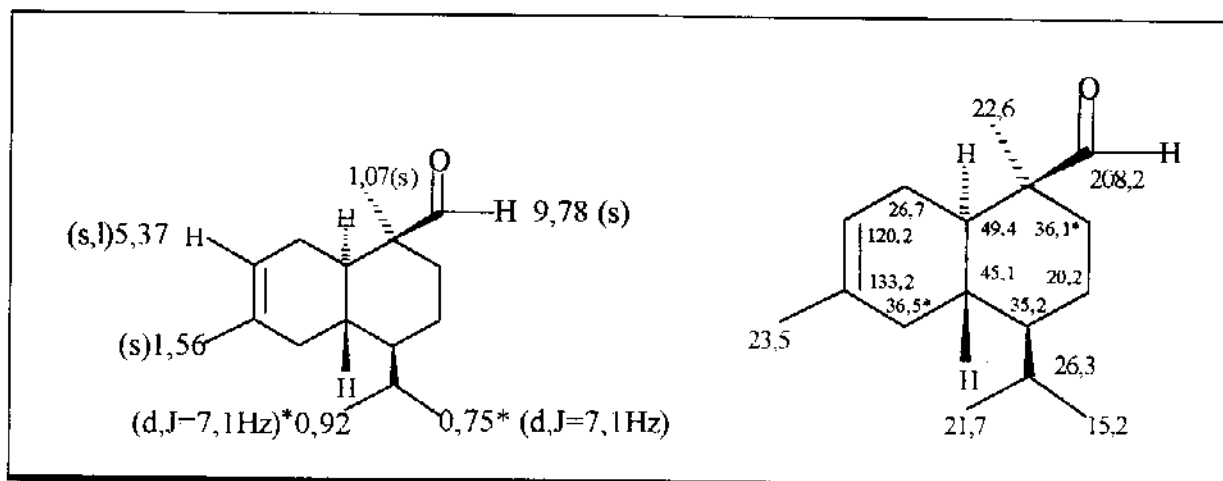


Figura 19: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o (+) - aldeído α - metilado 60a.

Fazendo-se uma avaliação total da metodologia envolvida nesta rota sintética, concluiu-se que mesmo a otimização das várias etapas testadas não garantiriam o seu sucesso, haja visto que para dar prosseguimento à mesma ter-se-ia mais três etapas até a introdução de nitrogênio na forma de isocianato e ainda mais três para transformá-lo em isotiocianato. Portanto, optou-se pelo abandono da rota sintética B, uma vez que a mesma não se enquadra nos objetivos deste trabalho, mesmo que ela envolva a metodologia mais empregada nas sínteses dos terpenos nitrogenados marinhos relatadas na literatura.

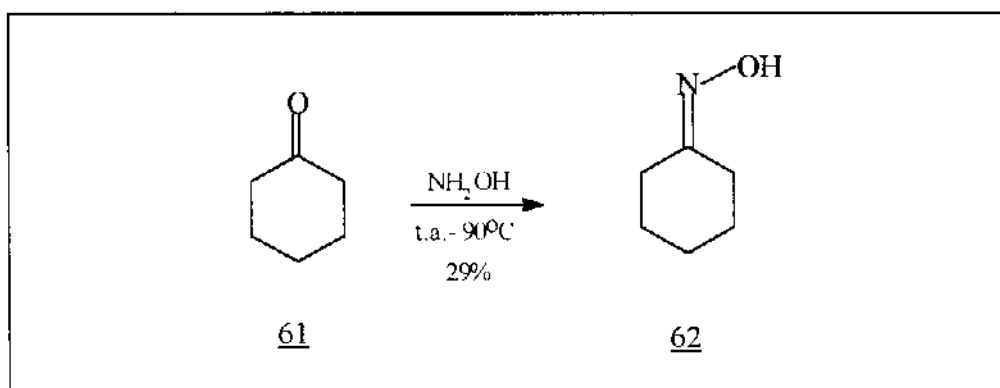
2.1.3- Desenvolvimento da Rota Sintética C

Passou-se então à rota C, na qual a criação do centro nitrogenado quaternário foi proposta pela introdução do nitrogênio diretamente à carbonila na forma de oxima, através da reação clássica de oximização.

2.1.3.1- Reação Teste para a Rota Sintética C

Antes de iniciar-se a execução desta rota sintética foi feita uma reação teste com a cicloexanona 61, utilizada como modelo, e a hidroxilamina⁷⁹, (esquema 27), na qual obteve-se um sólido branco com ponto de fusão 89-91°C.

Esquema 27: Oximização da cicloexanona 61.



As vibrações no IV (E IV - 14) em 1664,6 (C=N), 3195,9 (OH), 962,4 cm^{-1} (NO) e os deslocamentos químicos de ^1H (E ^1H - 14) (figura 20) foram condizentes com os da

literatura⁸⁰ para a oxima da cicloexanona 62.

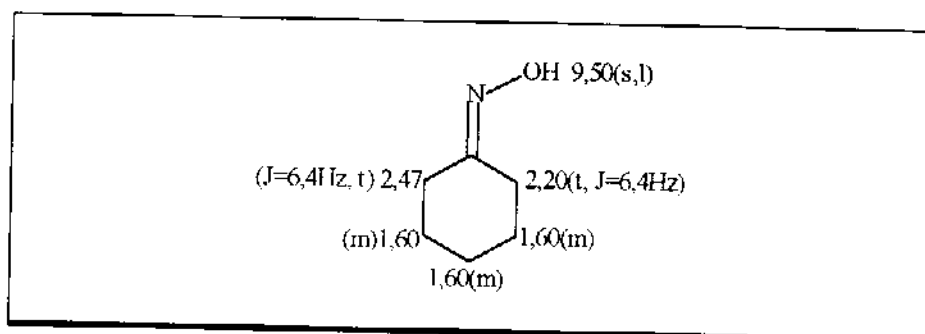
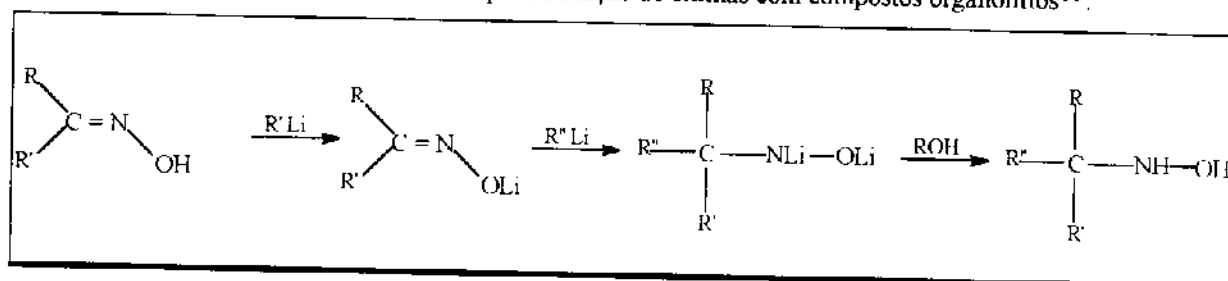


Figura 20 Deslocamentos químicos de ^1H para a oxima 62.

A próxima etapa se referia a reação de oximas com compostos organolíticos⁸¹, a qual poderia fornecer hidroxilaminas conforme mecanismo contido no esquema 28.

Esquema 28: Intermediários para a reação de oximas com compostos organolíticos⁸⁵.



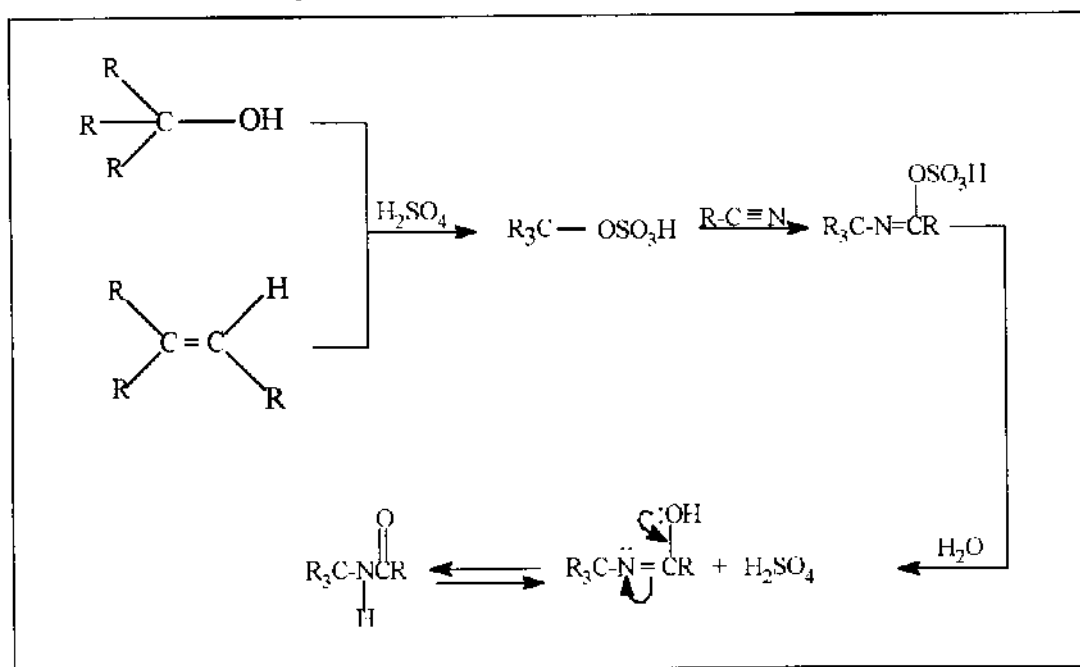
Richey e col.⁸¹ ao trabalharem com n-butil, fenil e metil lítios tiveram mais sucesso no isolamento de produtos da adição dos primeiros às oximas. Segundo eles, isto pode ser devido a inabilidade dos fenil metil lítios, menos reativos, em se adicionarem às oximas mais impedidas.

No presente caso, tentou-se a adição de metil lítio à oxima 62 e obteve-se apenas mistura complexa não indentificável.

2.1.4- Desenvolvimento da Rota Sintética D

Na rota sintética D foi proposta a obtenção do centro nitrogenado quaternário na forma de amida, via reação de Ritter³⁶. Esta reação consiste no tratamento de um álcool terciário ou alceno apropriado com acetonitrila ou cianeto de hidrogênio na presença de ácido sulfúrico (esquema 29).

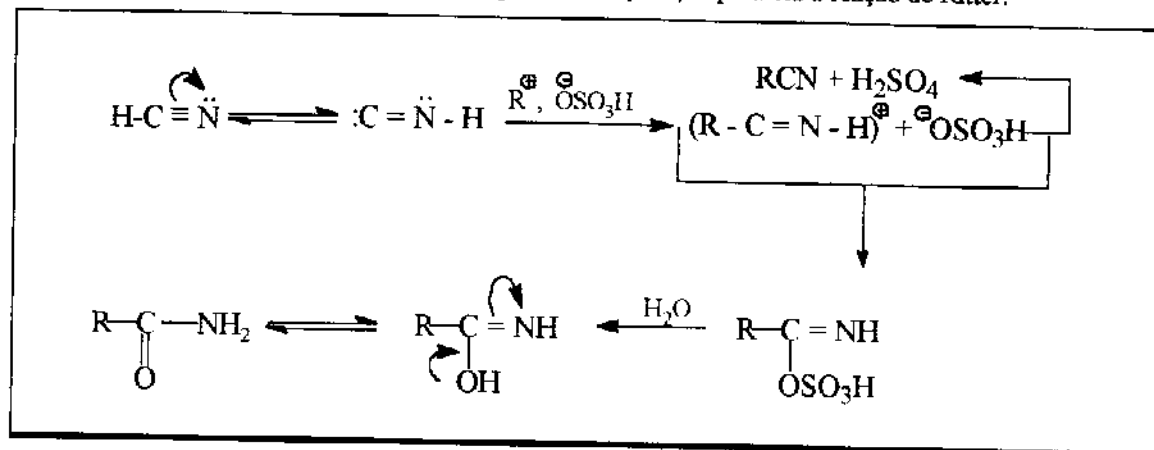
Esquema 29: Intermediários para a reação de Ritter.



Segundo Ritter e col.³⁶, a existência de formas tautoméricas para o cianeto de hidrogênio possibilitam a C-alkilação nas condições de reação, conforme

formulado abaixo (esquema 30).

Esquema 30: Intermediários para a C-alkilação paralela a reação de Ritter.



2.1.4.1- Reação Teste para a Rota Sintética D

Antes de iniciar a execução da rota sintética D, foi feito um teste usando-se o (-) - terpineol 63 como modelo, cuja reação com cianeto de potássio em ácido sulfúrico e ácido acético, forneceu um produto com ausência de bandas no espectro de IV nas regiões características dos grupos OH e NHCHO (E IV-15).



A presença no espectro de RMN¹H (E R¹H - 15) de um singlete em 1,63 ppm, com integração proporcional a seis prótons, assim como a de quatro carbonos sp² no espectro de RMN¹³C (E R¹³C - 13) indicam que ocorreu reação de eliminação. A sugestão para as

atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C é colocada na figura 21 e os dados são condizentes com os da literatura⁸² para o terpinoleno 64.

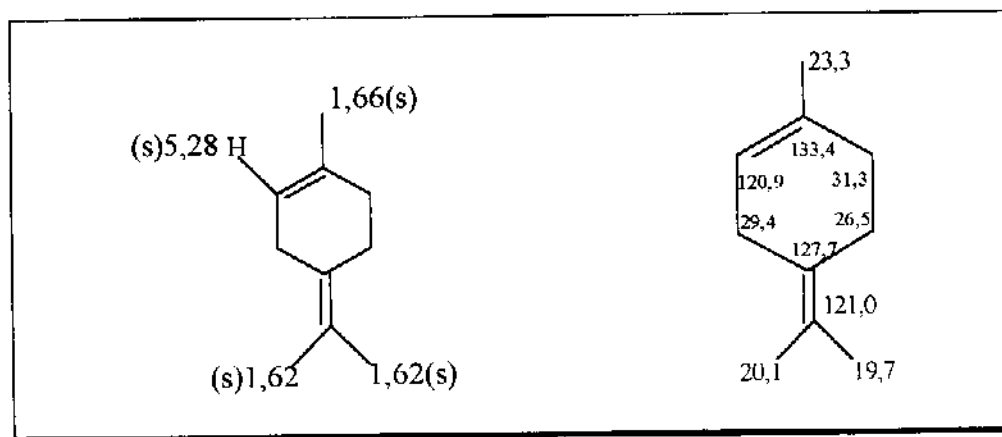
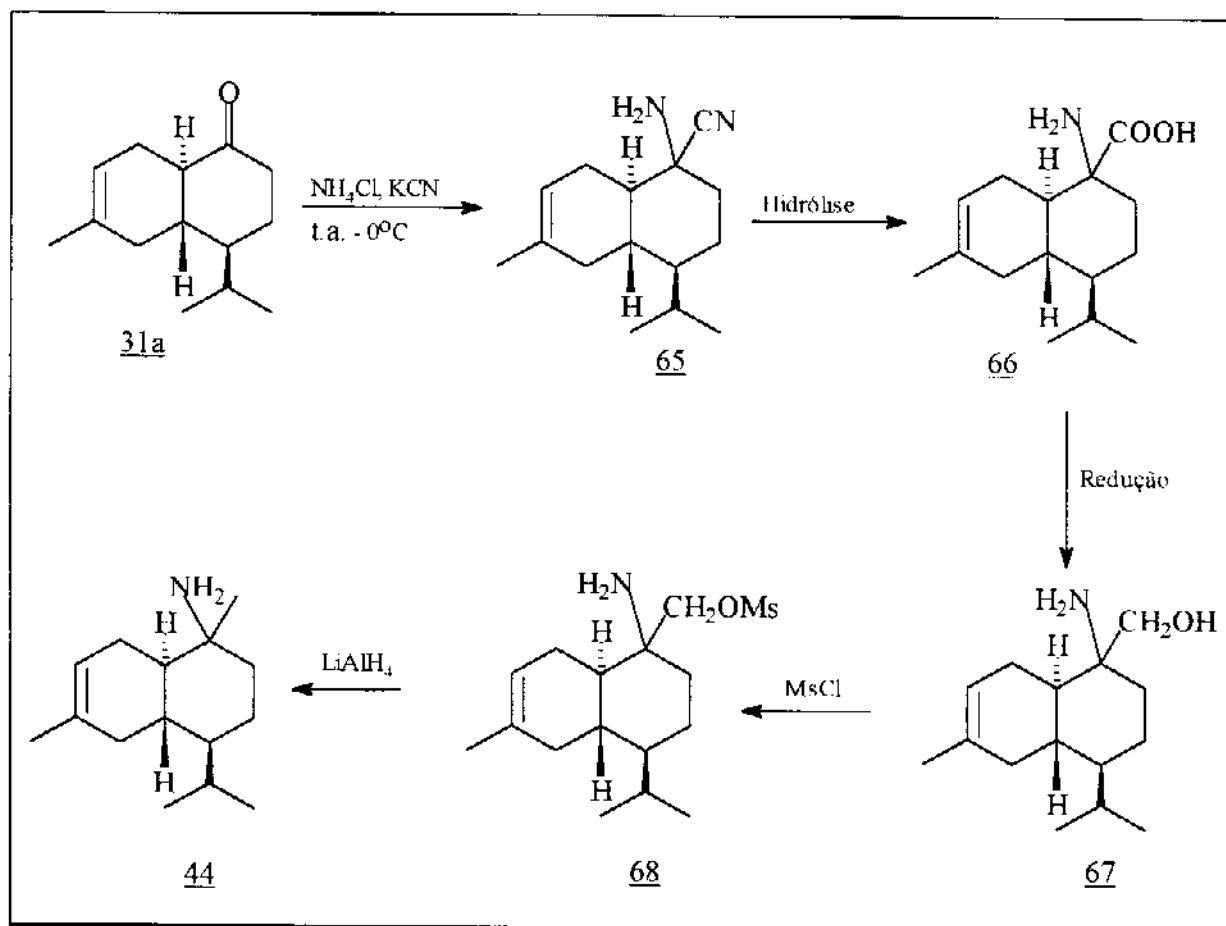


Figura 21: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o terpinoleno 64.

2.1.5 - Rota Sintética Visualizada para a Construção de Centro Nitrogenado Quaternário a partir de Cetona via Reação de Strecker

Nesta proposta de rota sintética o centro nitrogenado quaternário seria obtido pela reação de Strecker⁸³, na qual o nitrogênio seria introduzido diretamente à carbonila na forma de α - aminonitrila (esquema 31).

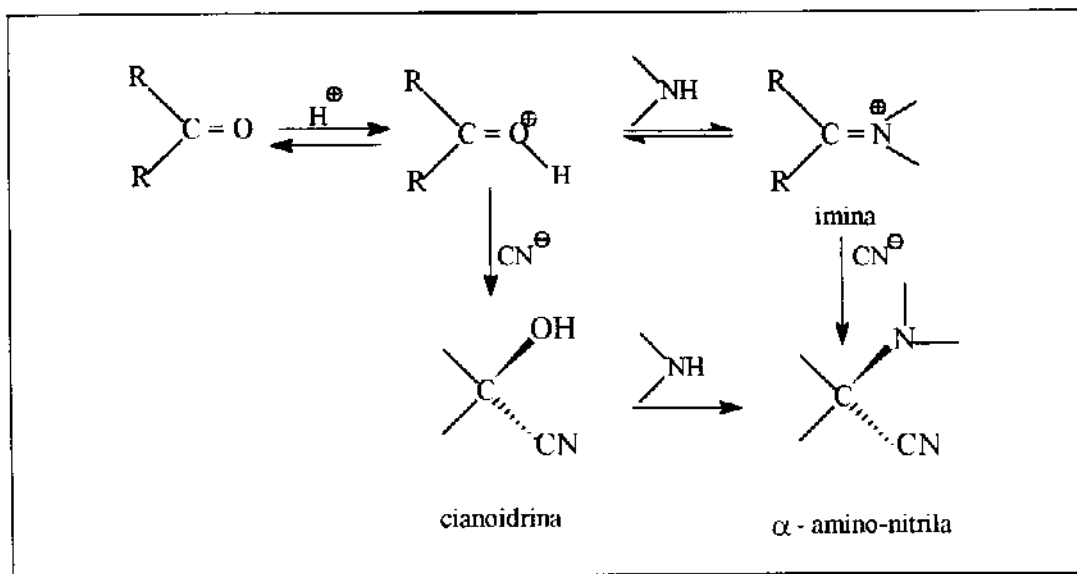
Esquema 31: Rota sintética para o composto 44 via reação de Strecker.



A formação de α - aminonitrilas, em uma única etapa, envolve a reação entre um aldeído ou cetona, uma amina e cianeto básico na presença de uma ácido, sendo que a

mesma pode se processar via intermediário cianoidrina ou imina, conforme as propostas mecanísticas^{72.84} contidas no esquema 32.

Esquema 32: Intermediários para a reação de Strecker.



Entretanto, Ogata e col.⁸⁵ em 1971 e também Walia e col.⁸⁶ em 1974, apresentaram resultados que reforçam a participação de intermediário imina.

2.1.5.1- Teste Preliminar com a Reação de Strecker

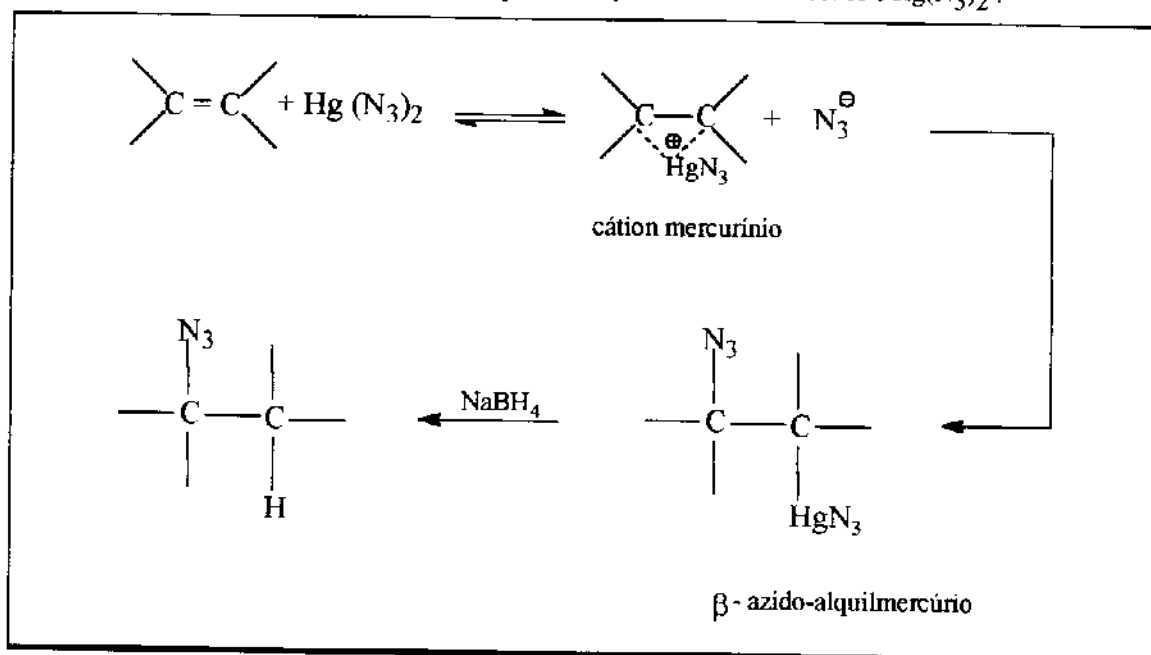
Antes da execução da rota sintética, tentou-se obter a α -aminonitrila da cicloexanona 61, usada como modelo, porém, sem resultado satisfatório.

Tendo em vista que as várias tentativas propostas para se gerar centro nitrogenado quaternário a partir de cetona não levaram ao mesmo, partiu-se para tentar obter este centro a partir de compostos insaturados.

2.2- Tentativas para a Construção de Centro Nitrogenado Quaternário a partir de Insaturação Dissubstituída em Posição Terminal

Iniciou-se o trabalho com a reação de azidomercúriação relatada por Heathcock⁴⁴. Nesta reação alcenos terminais ou cíclicos tensionados reagem com azoteto de mercúrio formando os β - azidoalquilmercúrio com orientação segundo Markovnikoff. Estes compostos são reduzidos *in situ* às alquilazidas correspondentes, conforme mecanismo representado no esquema 33.

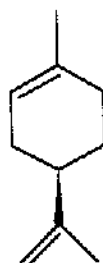
Esquema 33: Intermediários para a reação entre certos alcenos e $\text{Hg}(\text{N}_3)_2$.



2.2.1- Testes Preliminares com a Reação de Heathcock

Na tentativa de azidomercúriação do (+)-limoneno 69, usado como modelo, nas condições de laboratório e com os reagentes disponíveis no momento, obteve-se

apenas mistura complexa intratável.



69

Tentou-se então repetir a azidomercúriação do (+)-limoneno 69 realizada por Barluenga e col.⁴⁶, na qual utiliza-se HgBF_4^* ao invés de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Novamente nas condições do laboratório e com os reagentes disponíveis no momento, não foi possível reproduzir o resultado relatado. Pensando-se em problemas referentes à azida de sódio, substituiu-se esta por outra (NaN_3), recém adquirida para este fim, sem, contudo que o resultado fosse alterado.

Tentou-se ainda, a azidomercúriação do (+) - aromadendreno 29, nas mesmas condições, a qual levaria ao precursor do composto alvo 27, e da mesma forma, foi obtida uma mistura complexa não indentificável. Diante destes resultados, decidiu-se interromper estas tentativas até que fosse detectado o problema.

Fazendo-se uma retrospectiva do trabalho executado até este ponto, concluiu-se que a abordagem sintética nas diversas rotas testadas para a construção de centro nitrogenado quaternário, a partir de cetonas e de insaturações, apresentaram problemas comuns como múltiplas etapas e baixos rendimentos.

Estes aspectos também foram detectados na maioria das poucas sínteses de terpenos nitrogenados encontradas na literatura, como mencionado anteriormente.

* Agradecemos a colaboração do professor Bruce Kover e ao Dr. Márcio de Mattos pelos reagentes (HgO e HBF_4) gentilmente cedidos.

Estas características eram incompatíveis com o objetivo inicial deste trabalho de prover pesquisadores com padrões de isotiocianossesquiterpenos de fácil acesso em quantidades razoáveis a fim de permitir a confirmação estrutural e a realização de ensaios biológicos completos.

Neste ponto do trabalho foi levantada a hipótese da introdução direta da função nitrogenada na forma de isotiocianato (NCS) e uma busca na literatura sobre tal possibilidade revelou a reação de adição do ácido tiociânico gerado *in situ* à ligações duplas⁸⁷.

Coloca-se, a seguir, algumas informações sobre esta reação, a qual já foi amplamente investigada quanto ao seu mecanismo, à interferência de grupos polares, polimerizações, etc., mas não foi aplicada à síntese de terpenos.

3 - O ÁCIDO ISO/TIOCIÂNICO (HNCS/HSCN)

O ácido tiociânico, composto volátil cujo valor do pK_a , mesmo em água, é bastante controverso⁸⁸, existe nas formas tautoméricas $H-S-C\equiv N$ e $H-N=C=S$ com predominância do tautômero "iso", com as duplas cumuladas, e se polimeriza facilmente formando uma variedade de compostos heterocíclicos.

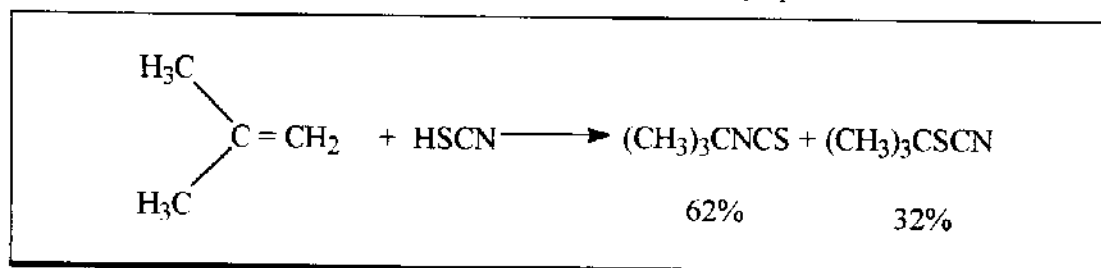
3.1- Adição de HSCN/HNCS às Ligações Duplas

O ácido iso/tiociânico comporta-se como eletrófilo na reação com alcenos em condições heterolíticas, adicionando-se à ligação dupla da mesma forma que os haletos de hidrogênio.

Entretando, o ânion tiocianato difere do ânion haleto por ser um nucleófilo ambidentado, cujas nucleofilicidades relativas do enxofre e nitrogênio dependem de fatores como solvente, contra-íon, catalisador, concentração, temperatura e estrutura do composto orgânico.

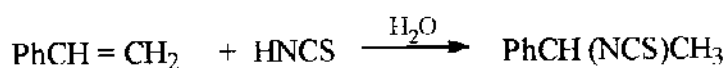
Portanto, a adição de HSCN a alcenos é regioseletiva e forma mistura de tiocianatos e isotiocianatos com orientação segundo Markovnikoff, conforme pode ser observado desde a primeira reação⁸⁹, a qual foi feita com o metilpropeno à temperatura ambiente e levou à formação de 62% de isotiocianato e de 32% do tiocianato correspondentes (esquema 34).

Esquema 34: Adição de HSCN ao metilpropeno



Já na adição de HNCS ao estireno⁹⁰ houve a formação exclusiva do isotiocianato correspondente (Esquema 35).

Esquema 35: Adição de HNCS ao estireno.

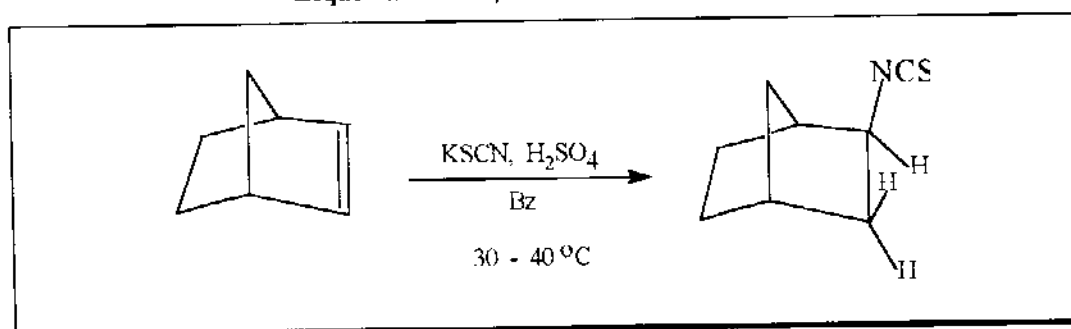


Os produtos obtidos nestas duas reações estão condizentes com a formação dos intermediários carbênios terciário e benzílico, respectivamente, e as diferentes proporções dos isotiocianatos e tiocianatos variaram com o substrato.

Quanto a adição de HSCN a sistemas policíclicos insaturados, Diveley e Col.⁹¹ verificaram que, na reação com o norborneno, a mesma ocorreu predominantemente syn e exo, provavelmente através de processo concertado, produzindo o isotiocianato sem rearranjo do anel bicíclico (esquema 36).

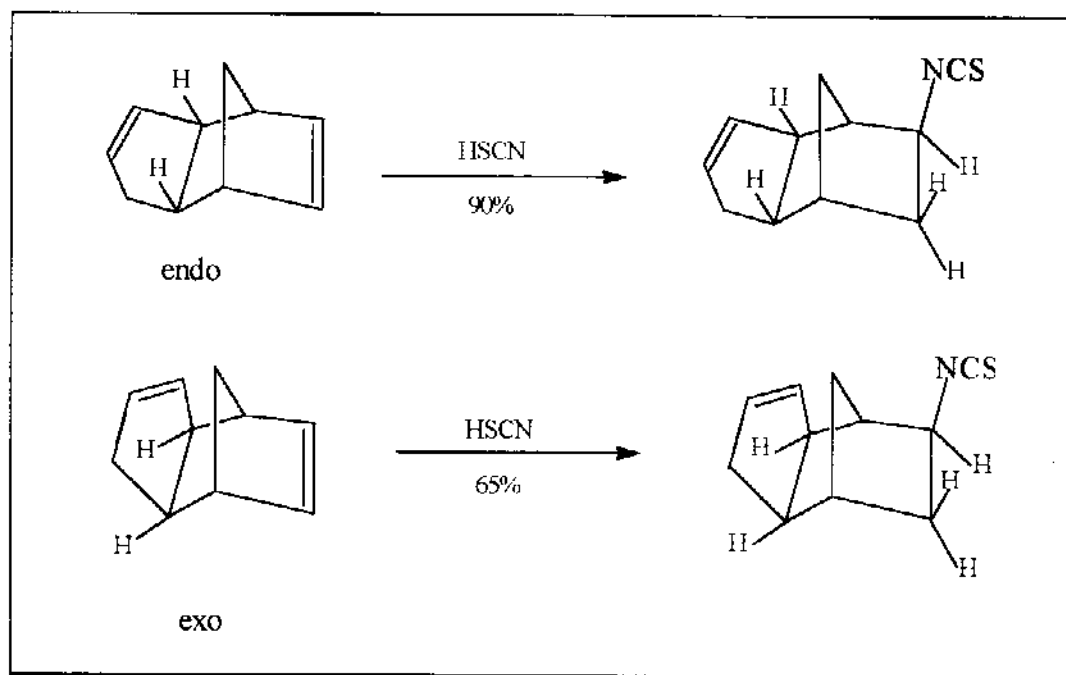
Eles concluíram que o HNCS reagiu com o norborneno de um modo diferente do de outros ácidos fortes.

Esquema 36: Adição de HNCS ao norborneno



Eles observaram também que a adição de HNCS aos endo e exo-ciclopentadienos ocorreu da mesma maneira; syn e exo, (esquema 37), em contraste aos primeiros resultados⁹² que levaram à adição de HNCS com rearranjo do sistema bicíclico.

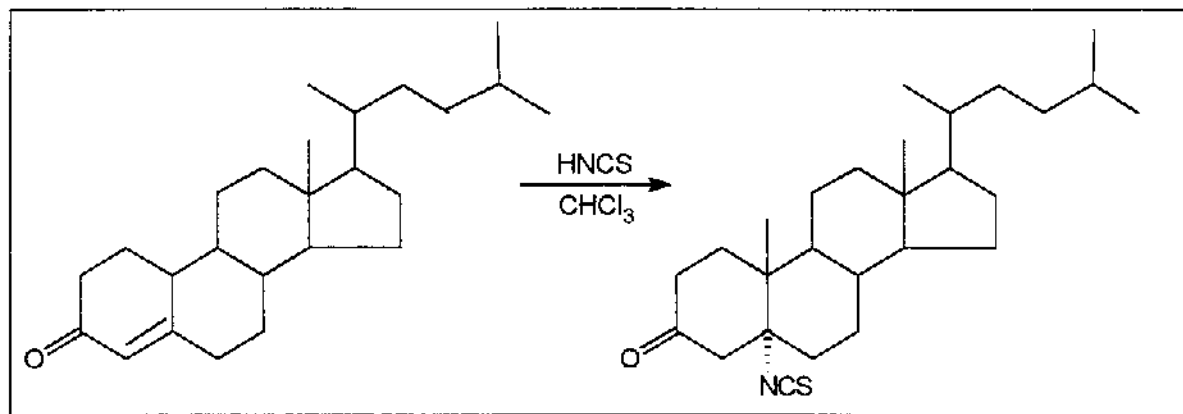
Esquema 37: Adição de HNCS aos endo/exo-ciclopentadienos



Além destas adições a sistemas policíclicos insaturados, as quais ocorreram pela face menos impedida das moléculas, o HSCN também se adiciona a

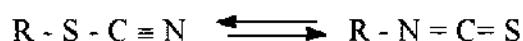
esteróides⁹³ levando a derivados isotiocianatos de interesse biológico (esquema 38).

Esquema 38: Adição de HNCS/HSCN a esteróide



3.2- Isomerização de Tiocianatos a Isotiocianatos

Estudos cinéticos e experimentos com trocas isotópicas forneceram evidências de que a isomerização de tiocianatos a isotiocianatos ocorre por diferentes mecanismos, de acordo com a natureza da porção orgânica dos mesmos.



Estes mecanismos, investigados minuciosamente por Fava⁹⁴ e Spurlock⁹⁵, envolvem rearranjo sigmatrópico no caso dos tiocianatos alílicos, S_N acílica e arílica nos acílicos e arílicos, respectivamente, e S_N2 ou S_N1 nos saturados e benzílicos, dependendo se são primários, secundários ou terciários.

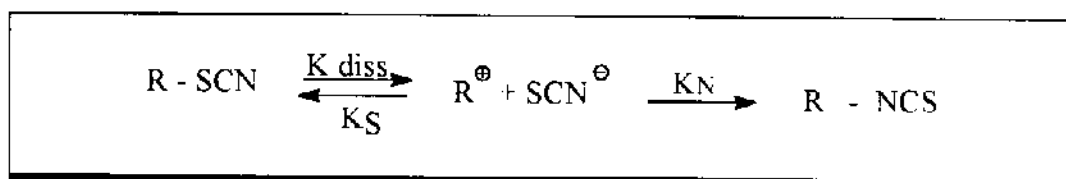
Os tiocianatos saturados e benzílicos, secundários e terciários, isomerizam-se através da ionização-recombinação via S_N1 por serem capazes de formar carbênio. Esta isomerização no caso dos saturados ocorre sob catálise de ácidos de Lewis, sendo que os secundários sob aquecimento e os terciários à temperatura ambiente, enquanto que os tiocianatos benzílicos não necessitam da catálise ácida para isomerizarem-se.

Há claramente uma relação entre a facilidade da isomerização, tanto sob catálise de ácido de Lewis ou não, e a estabilidade do carbênio formado.

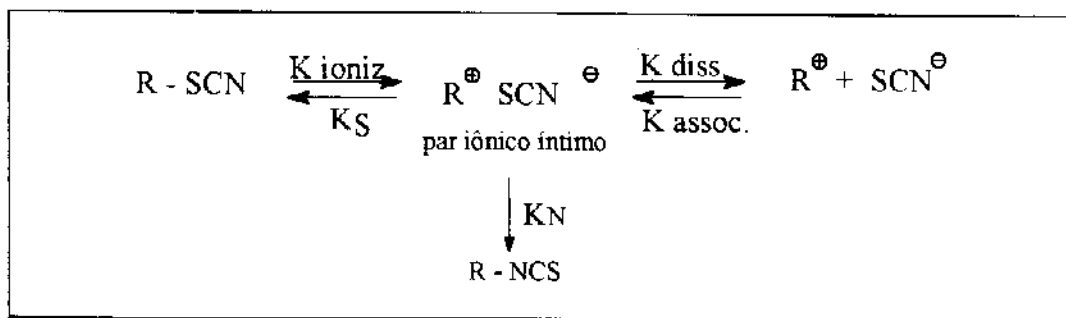
Estudos cinéticos realizados por Iliceto, Fava e Col.⁹⁶ mostram que esta é uma reação de primeira ordem e que a razão da isomerização aumenta com o aumento da polaridade do solvente.

Eles concluíram também, a partir de experimentos com marcadores isotópicos, que esta isomerização não ocorre pelo ataque nucleofílico do íon tiocianato ao carbênio livre, isto é, através de uma dissociação completa (esquema 39), mas pela recombinação interna do íon tiocianato do par iônico íntimo, o qual pode estar ou não separado pelo solvente, através do colapso do mesmo (esquema 40).

Esquema 39: Isomerização de tiocianatos saturados e benzílicos secundários e terciários via carbênio livre.

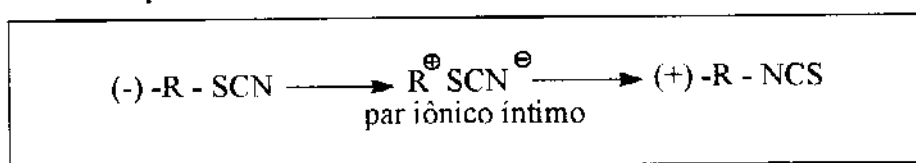


Esquema 40: Isomerização de tiocianatos saturados e benzílicos secundários e terciários via par iônico íntimo.



Este mecanismo iônico foi melhor elucidado pelos estudos estereoquímicos feitos com o (-) tiocianato de 4 - clorobenzidrila⁹⁷, cuja isomerização térmica em vários solventes (acetonitrila, acetona, benzeno e dioxano) levou ao (+) isotiocianato de 4 - clorobenzidrila (esquema 41)

Esquema 41: Isomerização do (-) tiocianato de 4 - clorobenzidrila



A correlação das configurações dos dois isômeros mostrou que a isomerização ocorreu com 100% de retenção da configuração, o que está de acordo com a noção que se tem sobre o mecanismo via par iônico íntimo.

De acordo com este mecanismo, é mais provável que a isomerização através do colapso do par iônico íntimo ocorra, preferencialmente, pelo ataque do átomo de nitrogênio do íon ambidentado pelo mesmo lado da saída do íon tiocianato, resultando na retenção da configuração.

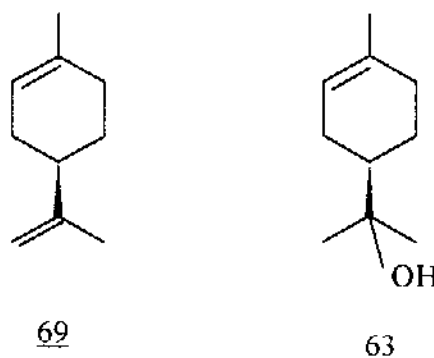
Diante destes fatos, concluiu-se que esta reação adequava-se perfeitamente ao propósito deste trabalho que era o de encontrar um acesso fácil para os isotiocianoterpenos a partir, principalmente, de terpenos abundantes na natureza, os quais têm os esqueletos carbônicos comumente funcionalizados com álcoois ou cetonas contendo uma ou mais insaturações.

Assim, a aplicação desta metodologia à síntese de isotiocianoterpenos a partir destes substratos, além de considerar a região e estereosseletividade da adição de HSCN à ligação dupla, deveria também levar em consideração a quimiosseletividade decorrente da presença de outras insaturações e as interferências de grupos polares na cinética da mesma.

4 - ROTA DIRETA A ISOTIOCIANOTERPENOS

4.1- Estudo com Monoterpenos

Com a intenção de se fazer um estudo sistemático para visualizar o comportamento da adição de HSCN *in situ* às insaturações dos terpenos, iniciou-se a aplicação desta metodologia com os monoterpenos, elegendo-se o (+) - limoneno 69 e o (-) - terpineol 63 como modelos.



4.1.1- Adição de HSCN ao (+) - Limoneno 69

Um excesso de HSCN - CHCl_3 preparado *in situ*⁹⁵ foi adicionado ao (+) - limoneno 69 e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias.

O controle da reação por CCD e por CG (condições nº 3) revelou que o (+) - limoneno 69 foi consumido totalmente formando uma mistura de dois produtos na proporção de 2:1.

Na purificação em coluna cromatográfica eluída com hexano obteve-se primeiro o produto principal e em seguida, o minoritário.

O produto principal, apresentou no seu espectro de IV (E IV - 16) uma banda larga em $2091,8 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo $\text{N}=\text{C}=\text{S}$.

O espectro de CG/EM (EM - 1) (t_r 7,3, condições nº 3) apresentou o íon molecular em m/z 195(100,0%) e um fragmento em m/z 136 (30,8%) que equivale à perda de HSCN.

O espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 16) apresentou dois singletos em 1,37 e 1,40 ppm, os quais foram atribuídos às metilas sobre o C₇ que comporta o grupo NCS. Este carbono, por sua vez, foi associado ao carbono saturado não ligado a hidrogênio em 64,03 ppm no RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 14). Com estes dados coerentes com os relatados na literatura para os isotiocianatos⁹⁸, o produto majoritário da reação foi caracterizado como o isotiocianomonoterpeno **70** obtido em 66,7%, cuja sugestão para as atribuições dos deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C encontra-se na figura 22.

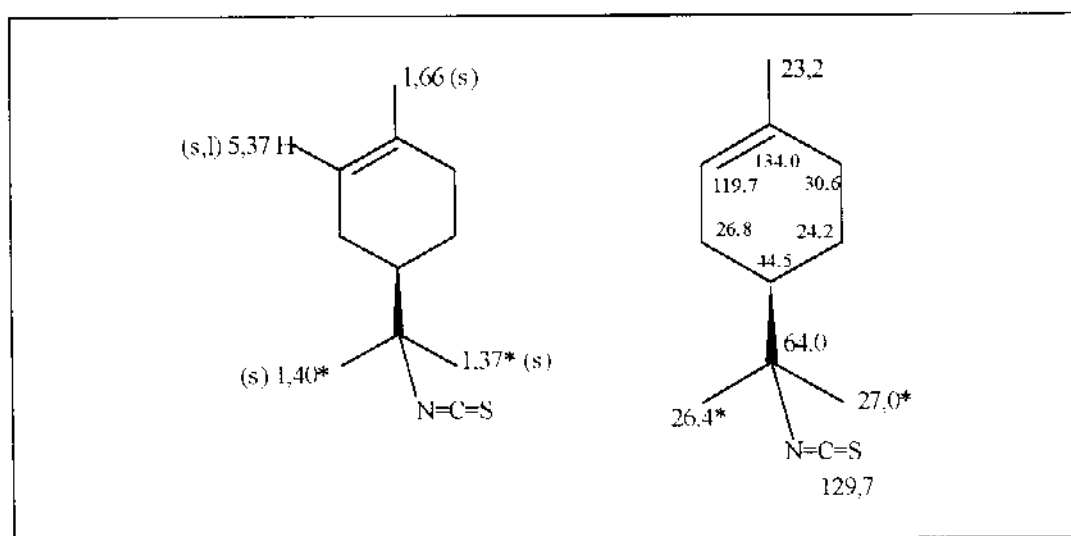


Figura 22: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o isotiocianomonoterpeno **70**.

O produto minoritário apresentou bandas na região do IV em 2091,9 (larga) e em 2140,0 cm⁻¹(fina), característica do grupo S-C≡N (E IV - 17).

No espectro de CG/EM (EM - 2) (t_r 7,559, condições nº 3) o íon molecular apareceu em m/z 195(6,9%) e um fragmento correspondente a perda de HSCN a partir do íon molecular em m/z 136(34,5%).

O espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 17) apresentou dois singletos em 1,50 e 1,55 ppm, os quais foram atribuídos às metilas sobre o C₇ que comporta o grupo SCN. O carbono C₇ foi associado ao carbono saturado não ligado a hidrogênio em 59,9 ppm no espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 15).

A partir destes dados, concordantes com os relatados na literatura para os tiocianatos⁹⁸, o produto minoritário foi caracterizado como o tiocianomonoterpeno **71**, obtido em 30,8% de rendimento, com as sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C conforme figura 23.

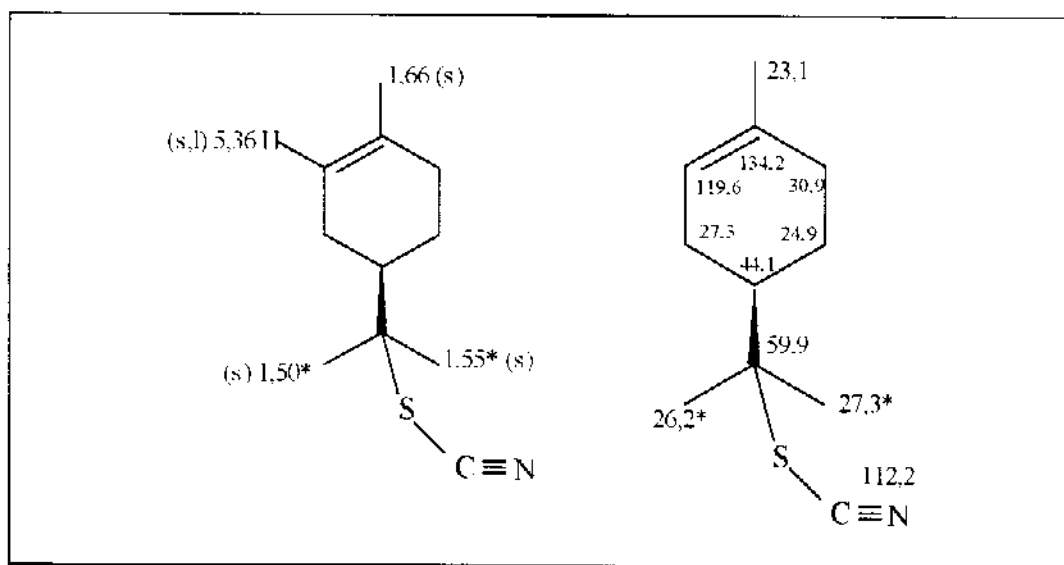


Figura 23: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o tiocianomonoterpeno **71**.

A formação da mistura dos produtos termodinâmico **70** e cinético **71**, na proporção de 2:1, era esperada devido ao fato conhecido de que os tiocianatos saturados terciários isomerizam-se, sob catálise de ácidos de Lewis e à temperatura ambiente, para os isotiocianatos correspondentes via par iônico íntimo.

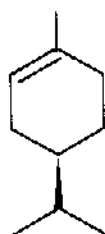
Por outro lado, observou-se que a adição de HSCN ao (+) - limoneno 69 se deu não só régio, como já era esperado, mas também quimiosseletivamente à ligação dupla terminal.

Esta seletividade à ligação dupla terminal (exocíclica) ao invés da trissubstituída (endocíclica) pode ser decorrente da não reatividade da última ou somente de uma reatividade menor.

Isto também explicaria a ausência de produto dissustituído

4.1.2- Adição de HSCN ao Diidrolimoneno 72.

Com o intuito de verificar se a ligação dupla trissubstituída (endo) do (+) - limoneno 69 reagiria com o HSCN, adicionou-se um excesso do mesmo, preparado *in situ* ao diidrolimoneno 72 obtido pela hidrogenação do (+) - limoneno 69.



72

Todo o material de partida foi consumido após 20 horas sob agitação à temperatura ambiente, obtendo-se uma mistura de compostos em 33,8% de rendimento.

Na tentativa de separação desta mistura em coluna cromatográfica eluída com pentano, obtiveram-se duas misturas as quais continham dois compostos cada, sendo que a que foi eluída primeiro encontrava-se na proporção de 1,9:1.

A mistura menos polar apresentou no seu espectro de IV (E IV - 18) uma banda larga em 2095,4 cm⁻¹, característica do grupo NCS, e no seu espectro de CG/EM

(EM - 3) (t_r 7,114 e 7,378; condições nº 3) os íons moleculares em m/z 197(21,5 e 50%, respectivamente).

No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 18) apareceu um dubleto em 0,89 ppm e um duplo dubleto em 1,05 ppm atribuídos às metilas do grupo isopropil dos dois epímeros. O singlete correspondente à metila sobre o carbono que contém o grupo NCS apareceu em 1,61 ppm.

Deste modo, esta mistura foi caracterizada como os isotiocianoterpenos 73a (cis) e 73b (trans), epiméricos em C₁, cuja sugestão para as atribuições dos deslocamentos químicos de ¹H encontra-se na figura 24.

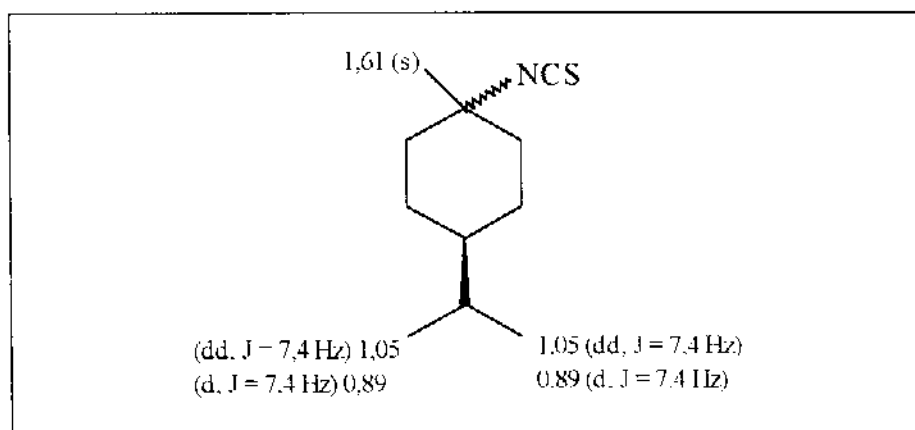


Figura 24: Deslocamentos químicos de ¹H para 73a e 73b.

A mistura mais polar apresentou no espectro de IV (E IV - 19) uma banda fina em 2148,1 cm⁻¹, característica do grupo SCN, e no espectro de CG/EM (EM - 4) (t_r 7,459 e 7,663; condições nº 3) os íons moleculares estavam ausentes e os fragmentos que representam a perda de ·SCN a partir do íon molecular apareceram em m/z 139(29,6 e 35,8%, respectivamente)

No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 19) também apareceu um dubleto em 0,89 ppm e um duplo dubleto em 0,98 ppm, os quais foram atribuídos

às metilas do grupo isopropil. O singlete correspondente à metila sobre o carbono que suporta o grupo SCN apareceu em 1,37 ppm.

Com estes dados, esta mistura foi caracterizada como os tiocianoterpenos 74a (cis) e b (trans), epiméricos em C₁, cuja sugestão para as atribuições dos deslocamentos químicos de ¹H é colocada na figura 25.

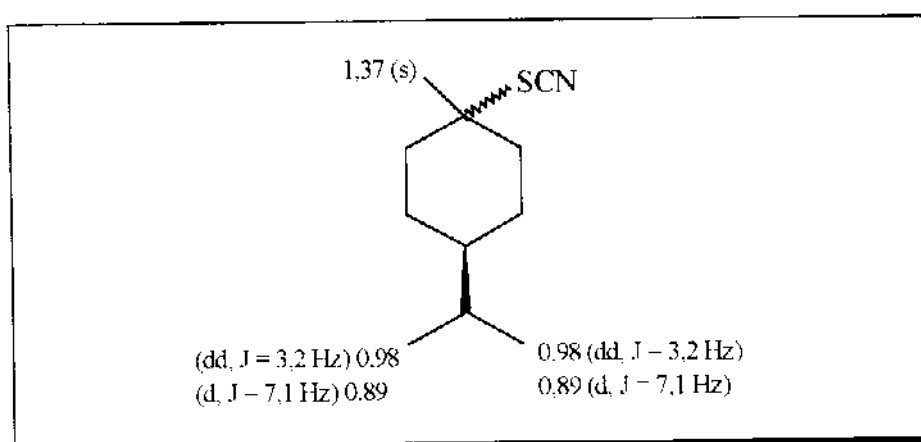
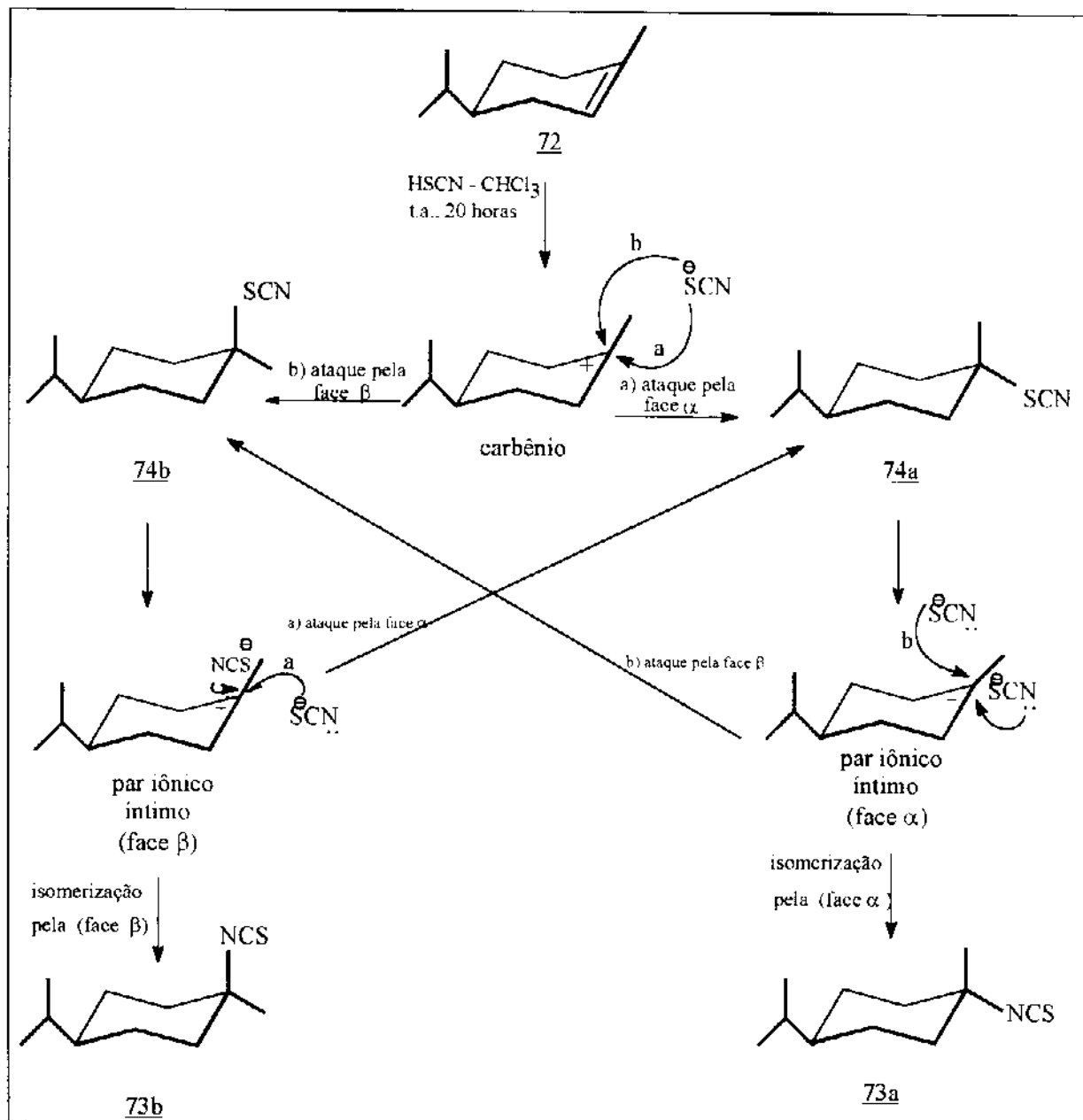


Figura 25: Deslocamentos químicos de ¹H para 74a e 74b.

A formação da mistura epimérica dos isotiocianatos 73a (cis) e b (trans) (produtos termodinâmicos) e dos tiocianatos 74a (cis) e b (trans) (produtos cinéticos), na proporção de 1,9:1, também já era esperada pelo mesmo motivo; isomerização dos tiocianatos saturados terciários aos isotiocianatos correspondentes sob catálise ácida e à temperatura

ambiente, via par iônico íntimo conforme esquema 42.

Esquema 42: Proposta de intermediários para a adição regiosseletiva de HSCN ao diidrolimoneno 72.



Com este experimento, concluiu-se que a seletividade da adição de HSCN à ligação dupla terminal (exocíclica) no (+) - limoneno 69 deveria estar associada a um

fator cinético em virtude de uma menor reatividade da ligação dupla trissubstituída (endocíclica).

Esta menor reatividade poderia ser atribuída a fatores estéricos, os quais favoreceriam a adição de HSCN à ligação dupla terminal.

Aliado a isto, a entrada do primeiro grupo polar (NCS/SCN) na molécula deveria impedir a segunda adição, pois nas reações entre os endo e exo ciclopentadienos realizadas por Diveley e col.⁹¹ constatou-se apenas a formação dos produtos de monoadição.

Guy e col.⁹⁹ observaram que a presença de grupos polares como CN, CO₂H e CO₂Me nas moléculas impediam a adição do tiocianogênio a alcenos.

Por outro lado, Cousseau e col.¹⁰⁰ chamaram a atenção para o fato de que jamais foi observada a adição de duas moléculas de ácido tiociânico às ligações triplas.

4.1.3- Adição de HSCN ao (-) - Terpeneol 63.

Com o objetivo de confirmar se a presença de um grupo polar na molécula dificultaria ou mesmo impediria a adição do HSCN à ligação dupla, reagiu-se o mesmo com o (-) - terpeneol 63, um álcool monoterpênico.

O controle da reação por CCD revelou que após sete dias, sob agitação a temperatura ambiente, ainda existia material de partida no meio reacional.

Decidiu-se interromper a reação neste estágio, e a separação em coluna cromatográfica forneceu, na eluição com hexano:acetato de etila 2,5%, traços de compostos identificados como 70 e 71, obtidos pela eliminação de água do (-) - terpeneol 63 seguidos da adição de HSCN à dupla terminal. Na eluição com hexano:acetato de etila 5% recuperou-se 3,3% do (-) - terpeneol 63 e nas eluições com hexano:acetato de etila 7,5; 10 e 12,5% obtiveram-se misturas de quatro compostos em diferentes proporções.

Estas misturas apresentaram absorções no infra-vermelho nas regiões características dos grupos -OH, banda larga variando de 3394 a 3460 cm^{-1} , -N=C-S, banda larga entre 2088,9 a 2096,6 cm^{-1} e -S-C $\equiv$ N, banda fina entre 2148,1 a 2149,7 cm^{-1} .

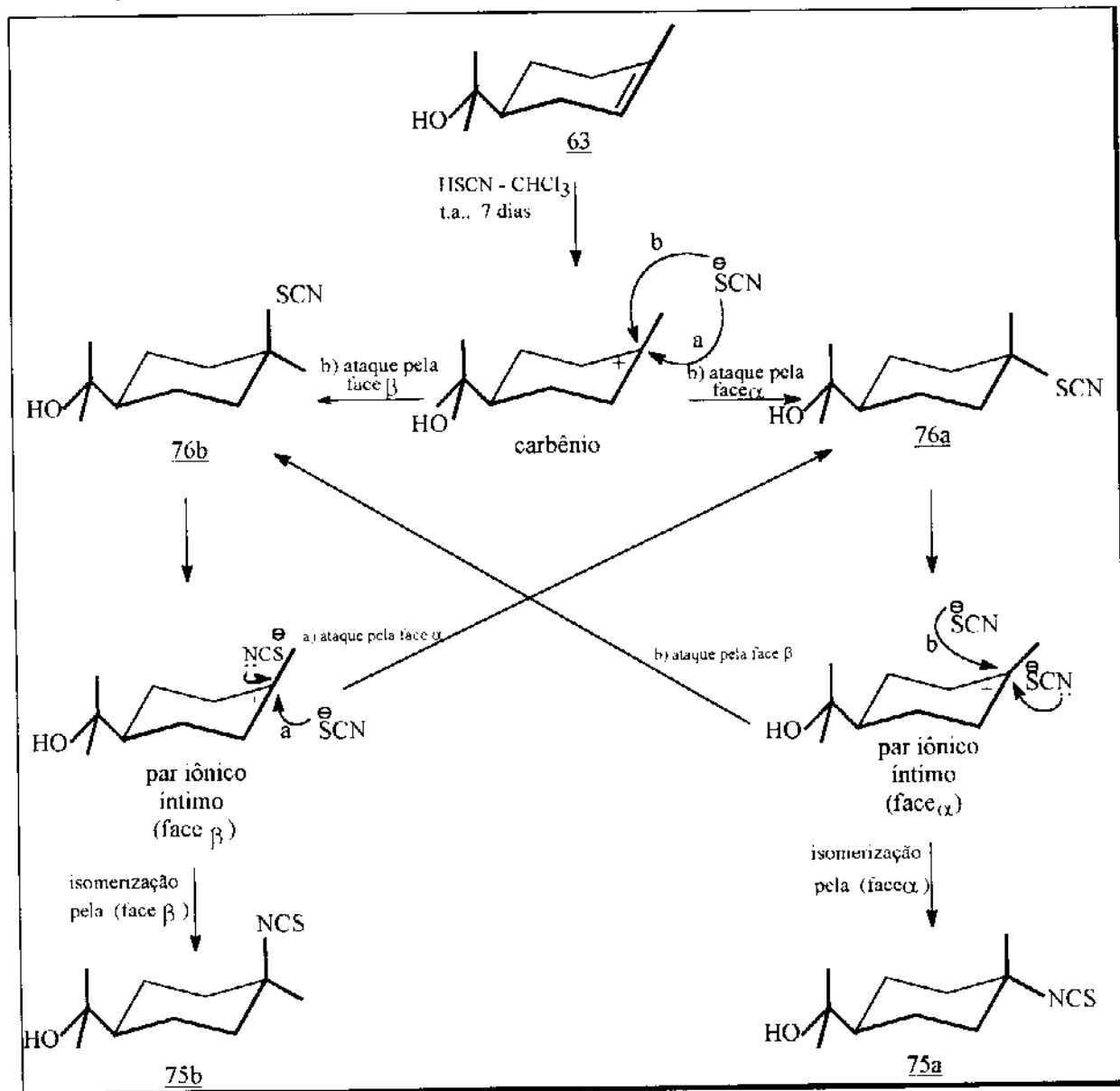
Nos espectros de RMN¹H das mesmas não foram observadas absorções na região de 5 ppm, referentes a prótons sobre dupla, enquanto que nos espectros de RMN¹³C apareceram carbonos saturados não ligados a hidrogênio nas regiões de 55 a 65 ppm, os quais foram atribuídas aos carbonos contendo os grupos -SCN e -NCS, e de 67,5 a 72 ppm, que foram atribuídos aos carbonos que suportam o grupo -OH.

Nos espectros de CG/EM (EM - 5) destas misturas observou-se a ausência dos íons moleculares para os quatro componentes, cujos t_r (condições nº 2) foram de 8,892; 9,062; 9,139 e 9,370, e os fragmentos que representam a perda de -SCN em m/z 155 com 32,6; 44,2; 37,2 e 25,0% e a subsequente perda de H₂O em m/z 137 com 23,3; 90,7; 100,0 e 45,5%, respectivamente.

Estes dados foram atribuídos à mistura de álcoois isotiocianicos 75a (cis) e 75b (trans) e tiocianicos 76a (cis) e 76b (trans) obtida em 48,5% de rendimento, considerando-se somente o substrato que reagiu, e em proporção de 1,5:1 respectivamente.

Da mesma forma que nas duas reações anteriores, a obtenção dos isotiocianatos 75a (cis) e 75b (trans) e dos tiocianatos 76a (cis) e 76b (trans) na proporção de 1,5:1 era esperada em função da isomerização dos tiocianatos saturados terciários aos isotiocianatos correspondentes representada no esquema 43.

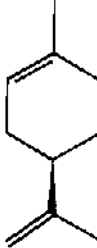
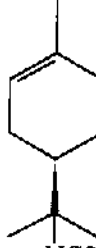
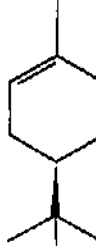
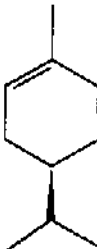
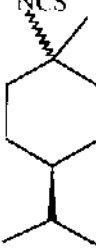
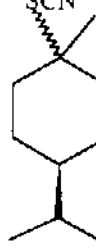
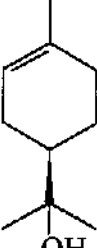
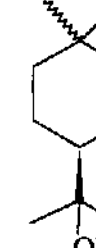
Esquema 43: Proposta de intermediários para a adição regioselectiva de HSCN ao (-) - terpineol 63.



Com estes resultados, confirmou-se que a presença do grupo polar (OH) na molécula dificulta a adição de HSCN à insaturação por torná-la mais lenta.

Desta forma encerrou-se os estudos com os monoterpenos, cujos resultados estão na tabela 1, a qual propicia uma visão global do comportamento da adição de HSCN às insaturações destes substratos.

Tabela 1: Adição de HSCN a monoterpenos.

Reagente	Produtos		Proporção	Condições de reação
				Rendimento
 <u>69</u>	 <u>70</u>	 <u>71</u>	$\frac{70}{71}$ 2 : 1	2 dias t.a. 97.5%
 <u>72</u>	 <u>73</u> (a e b)	 <u>74</u> (a e b)	(a e b) $\frac{73}{74}$ 1,9 : 1	20 horas t.a. 33.8%
 <u>63</u>	 <u>75</u> (a e b)	 <u>76</u> (a e b)	(a e b) $\frac{75}{76}$ 1,5 : 1 traços de <u>70</u> e <u>71</u>	7 dias t.a. 48.5%

Concluiu-se, portanto, que:

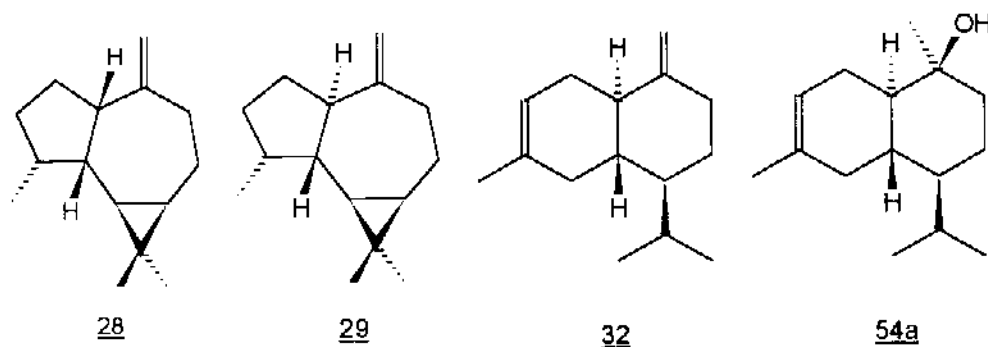
1) O HSCN adiciona-se não só *régio*, mas também quimiosseletivamente às ligações duplas terminais, provavelmente devido a fatores estéricos que favorecem a adição a esta insaturação ao invés da trissubstituída (endo).

2) A introdução de um primeiro grupo NCS/SCN na molécula dificulta a segunda adição de HSCN, provavelmente devido à cinética da reação, justificando a ausência de produtos de diss substituição.

3) A presença do grupo OH na molécula torna mais lenta a adição do HSCN à ligação dupla.

4.2- Estudo com Sesquiterpenos

Dando prosseguimento ao estudo do comportamento da adição de HSCN *in situ* às insaturações dos terpenos, aplicou-se esta metodologia aos sesquiterpenos de interesse (-) - aloaromadendreno 28, (+) - aromadendreno 29, ($\pm$) - γ_2 - cadineno 32 e ($\pm$) - γ_2 - cadinol 54a.



4.2.1- Adição de HSCN ao ($\pm$) - γ_2 - Cadineno 32

Na expectativa de confirmar a quimiosseletividade observada à ligação dupla terminal na reação com o (+) - limoneno 69, iniciou-se o estudo adicionando-se um excesso de HSCN - CHCl_3 , gerado *in situ*, ao (+) - γ_2 - cadineno 32.

Todo material de partida foi consumido após dois dias sob agitação à temperatura ambiente.

Na purificação em coluna cromatográfica obteve-se, na eluição com hexano, uma mistura de dois produtos levemente majoritária em relação a outra mistura, também de dois produtos, obtida na eluição com hexano:acetato de etila 0,5%.

O espectro de IV (E IV - 20) da mistura majoritária apresentou uma banda larga em $2088,0\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo NCS.

No espectro de CG/EM (EM - 6) (t_r 10,715 e 11,153; condições nº 3) os íons moleculares apareceram em m/z 263 (100,0 e 14,6%) e os fragmentos correspondentes à perda de HSCN a partir o íon molecular, em m/z 204 (21,1 e 27,1%).

No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 20) desapareceram os dois sinais na região de 4 ppm, referentes aos prótons sobre dupla terminal, e surgiram dois singletos em 1,26 e 1,36 ppm, os quais foram atribuídos às metilas sobre o C₁ de cada composto.

Estas metilas puderam ser associadas aos sinais em 20,7 e 27,5 ppm no espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 16), enquanto que os C₁ aos carbonos saturados não ligados a hidrogênio em 64,4 e 64,8 ppm e os carbonos do grupo NCS aos carbonos insaturados não ligados a hidrogênio em 129,8 ppm.

Com estes dados, a mistura levemente majoritária foi caracterizada como a formada pelos (+) - derivados isotiocianicos 30a e b, epiméricos em C₁, obtida em 19,4% de rendimento.

As sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para a mistura de (+) - derivados isotiocianicos 30a e b estão na figura 26.

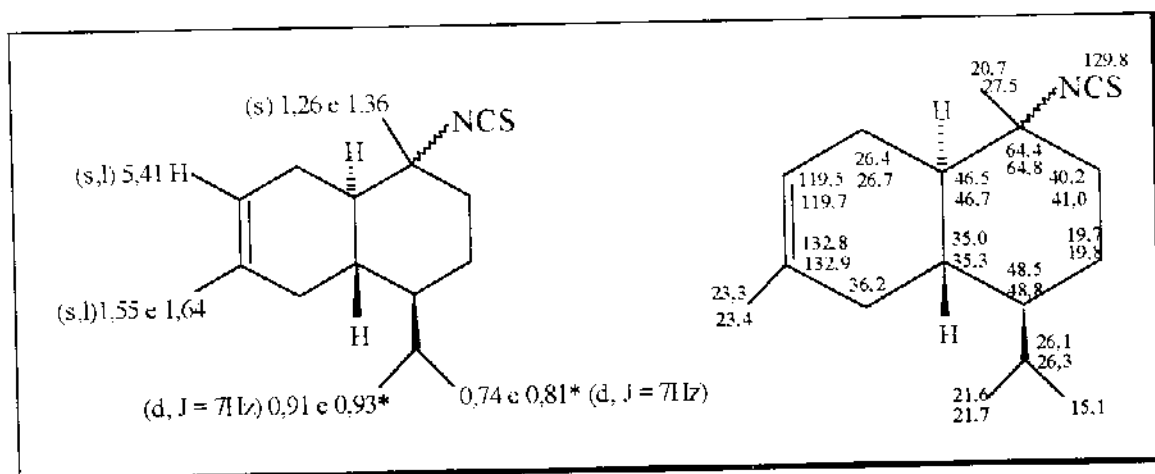


Figura 26: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para a mistura de (+) - derivados isotiocianicos 30a e 30b.

Quanto à mistura levemente minoritária, ela apresentou no seu espectro de IV (E IV -21) uma banda fina em $2147,7\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo SCN.

No espectro de CG/EM (EM - 7) (t_r 8,084 e 8,150; condições nº 3) os ions moleculares estavam ausentes e os fragmentos que correspondem à perda de HSCN a partir do ion molecular apareceram em m/z 204(49,8 e 44,2%).

No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 21) também desapareceram os dois sinais na região de 4 ppm, referentes aos prótons sobre a dupla terminal, e também apareceram dois singletos em 1,26 e 1,37 ppm, os quais puderam ser atribuídos às metilas sobre o C₁ de cada composto.

Estas metilas puderam ser associadas aos sinais em 19,8 e 29,7 ppm no espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 17), enquanto que os carbonos do grupo NCS aos carbonos insaturados não ligados a hidrogênio em 112,0 e 112,3 ppm.

Com estes resultados, a mistura levemente minoritária foi caracterizada como a formada pelos (+) - derivados tiocianicos 77a e b, obtida em 18,6% de rendimento.

As sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para a mistura de (±) - derivados tiocianicos 77a e b estão na figura 27.

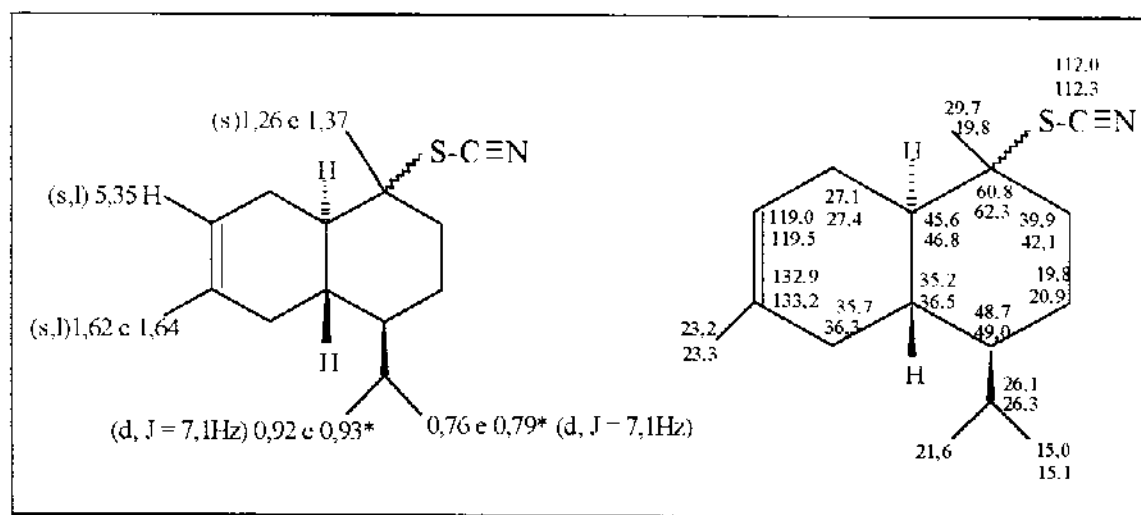


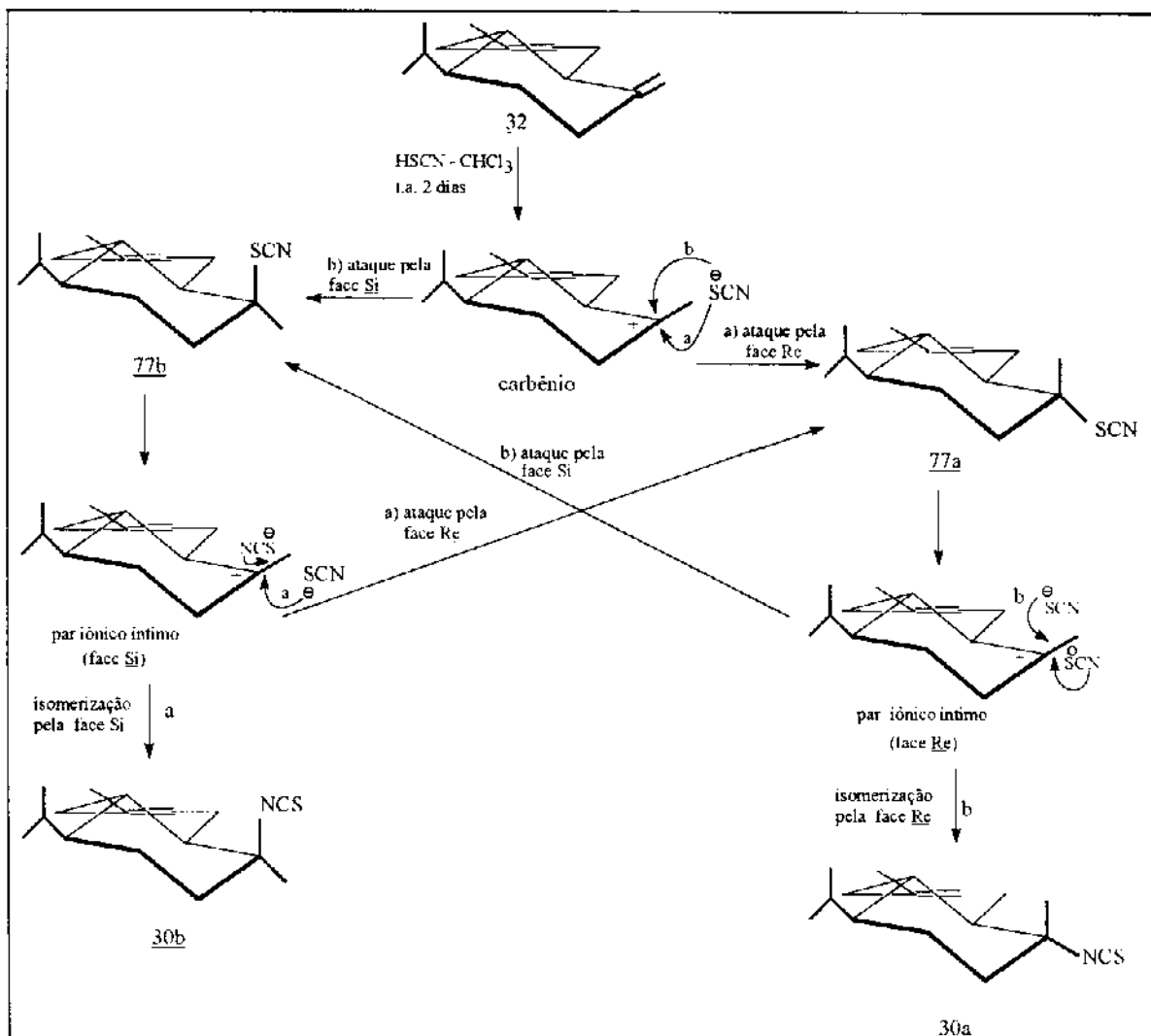
Figura 27: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para a mistura de (±) - derivados tiocianicos 77a e b

A obtenção da mistura de epímeros dos produtos cinéticos (±) - 77a e b e termodinâmicos (±) - 30a e b em proporções aproximadamente iguais pode ser atribuída ao

fato de que ambas as faces da ligação dupla terminal do ($\pm$) - γ_2 - cadineno 32 apresentam impedimentos estéricos comparáveis.

Assim, os produtos cinéticos, inicialmente formados pelo ataque do nucleófilo ambidentado a uma ou outra face do carbênio intermediário, isomerizam-se aos produtos termodinâmicos pela mesma face via par iônico íntimo, os quais também podem ser atacados pelo nucleófilo ambidentado pela face oposta ao da isomerização, levando aos produtos cinéticos epiméricos aos que lhes deram origem.

Desta forma, a qualquer momento ter-se-ia a mistura dos quatro compostos possíveis, conforme está representado no esquema 44.

Esquema 44: Proposta de intermediários para a adição régio e quimiosseletiva de HSCN ao ($\pm$)- γ_2 -cadineno 32.

A adição de ácido tiociânico ao ($\pm$)- γ_2 -cadineno 32, apesar de ter sido mais lenta que a feita ao ($\pm$)-limoneno 69, confirmou a quimiosseletividade da mesma às ligações duplas terminais.

4.2.2- Adição de HSCN ao $(\pm)$ - γ_2 - Cadinol 54a

Após a confirmação da químio ou sítiosseletividade da adição de HSCN às ligações duplas terminais prosseguiu-se o estudo com a adição de excesso de ácido tiociânico ao $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54a. Agora com a expectativa de confirmar a interferência do grupo polar (OH) na velocidade da reação e de verificar se o posicionamento da hidroxila na posição axial teria alguma influência sobre a orientação desta adição.

O controle da reação por CCD revelou que após sete dias, sob agitação e à temperatura ambiente, ainda existia material de partida.

Adotando-se o mesmo procedimento que na reação com o (-) - terpineol 63, interrompeu-se a reação neste estágio.

Na purificação em coluna cromatográfica detectou-se a presença de traços da mistura epimérica $(\pm)$ - 30a e b, na eluição com hexano, e da mistura epimérica $(\pm)$ - 77a e b, na eluição com hexano:acetato de etila 0,25%, enquanto que na eluição com hexano:acetato de etila 0,5% recuperou-se 22,2% do $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54a.

Na eluição com hexano:acetato de etila 2,5% obteve-se um composto em quantidade igual ao obtido na eluição com hexano:acetado de etila 7,5%.

No espectro de IV (E IV - 22a) o composto mais polar apresentou banda larga em $3482,1\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo -OH, e banda fina em $2149,7\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo -SCN.

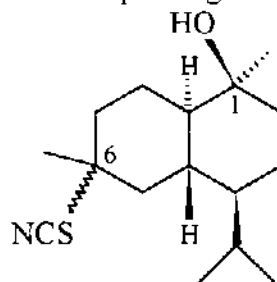
No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 22a) desapareceu o singlete em 1,64 ppm, relativo à metila sobre dupla, e o singlete largo em 5,41 ppm, correspondente ao hidrogênio vinílico, e apareceu o singlete em 1,53 ppm, atribuído à metila sobre o carbono que contem o grupo SCN.

A esta metila foi atribuído o deslocamento em 24,2 ppm (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 18a), cuja correlação com o próton em 1,53 ppm foi

visualizada nos espectros bidimensionais tipo HECTOR (E HECTOR - 6) e COLOC (E COLOC - 3).

A atribuição do carbono saturado não ligado a hidrogênio em 56,4 ppm ao carbono que comporta o grupo SCN também foi confirmada pela correlação a longa distância com o mesmo próton no espectro tipo COLOC. O carbono insaturado não ligado a hidrogênio em 111,85 ppm foi atribuído ao carbono do grupo SCN.

Com estes dados, concluiu-se que este composto seria um dos epímeros em C₆, carbono que comporta o grupo SCN, do (+) - tiocianoálcool 78, obtido em 35,5% de rendimento considerando-se somente o substrato que reagiu.



78

O composto menos polar apresentou no seu espectro de IV (E IV - 22b) uma banda larga em 3510,1 cm⁻¹, característica do grupo -OH, e uma banda fina em 2149,2 cm⁻¹, característica do grupo SCN.

No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 22b) também desapareceram os singletos em 1,64 ppm e em 5,41 ppm, e apareceu um singlete em 1,63 ppm atribuído à metila sobre o carbono que comporta o grupo SCN.

Esta metila foi relacionada ao carbono em 32,7 ppm (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 18b) cujo deslocamento a campo mais baixo que o correspondente no produto mais polar confirmou estar localizado na equatorial, portanto, mais desprotegido devido a um número menor de interações γ gauche.

Os carbonos saturado e insaturado não ligados a hidrogênio em 57,9 ppm e 112,0 ppm foram atribuídos ao carbono que contém o grupo OH e ao carbono do grupo SCN, respectivamente.

Estes dados levaram à conclusão de que o composto menos polar seria o epímero do tiocianoálcool com a metila sobre C₆ na equatorial, (+) - 78b. Portanto, o composto mais polar teria a metila equivalente na axial, (+) - 78a.

As sugestões para os deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o epímero (+) - 78a, composto mais polar, e para o epímero (+) - 78b, composto menos polar, estão nas figuras 28 e 29 respectivamente.

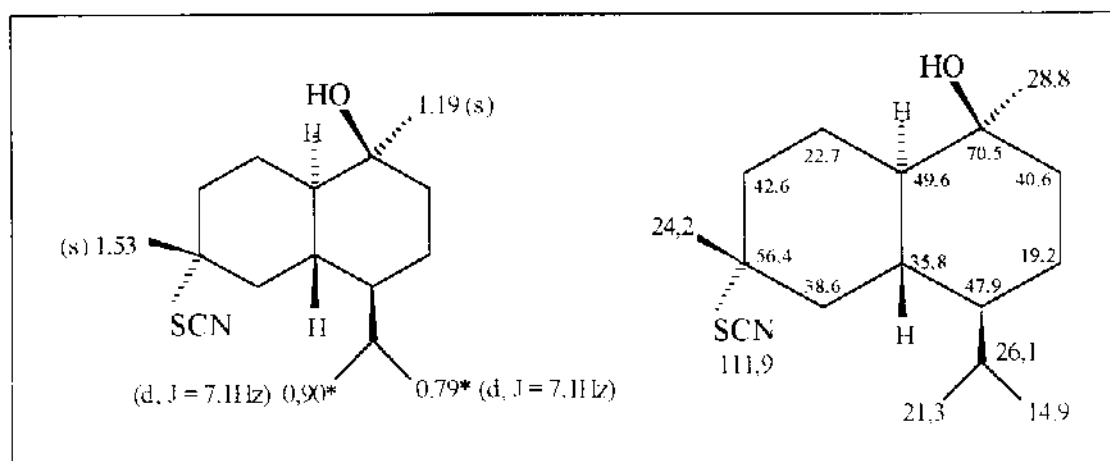


Figura 28: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o composto (+) - 78a.

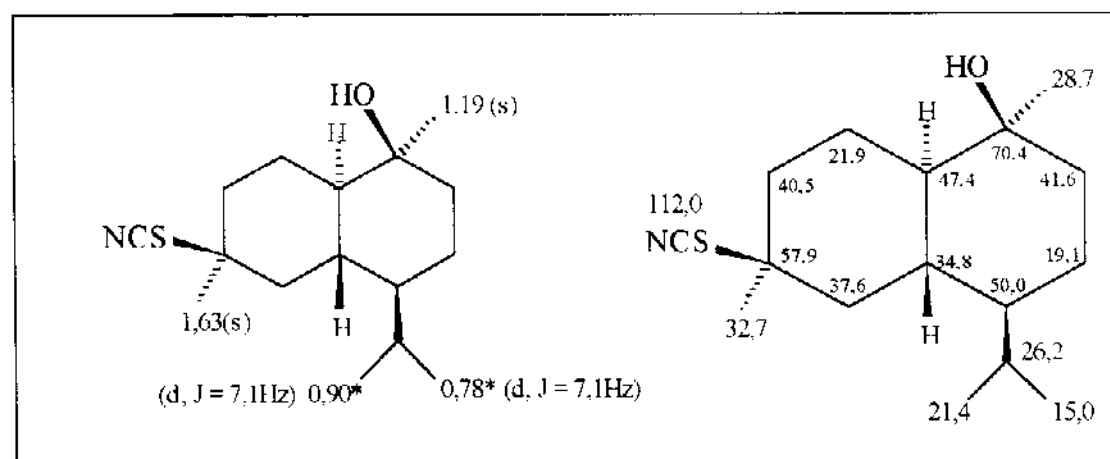


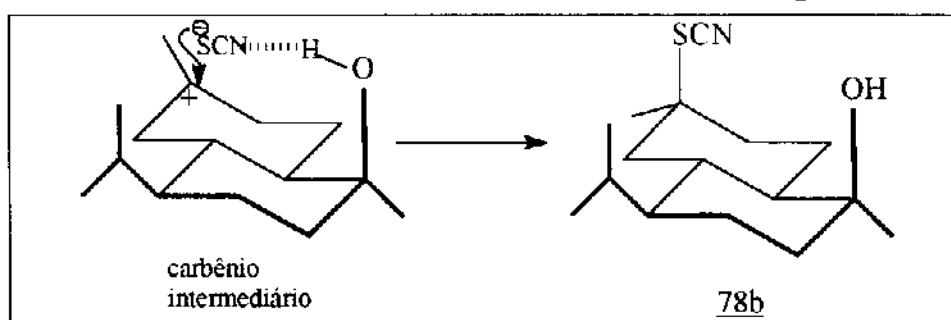
Figura 29: Deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para o composto (+) - 78b.

A reação com o $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54a reforçou a observação inicial de que a presença de um grupo polar na molécula torna a adição de HSCN à ligação dupla mais lenta, confirmando a interferência do grupo OH na velocidade desta adição.

Por outro lado, a formação preferencial dos $(\pm)$ - tiocianoalcoóisses-quiterpênicos diastereoisoméricos 78a e b (produtos cinéticos) revelou que o grupo -OH na axial influenciou na orientação da adição do HSCN. Esta influência poderia ocorrer através da assistência anquimérica do grupo vizinho (-OH), a qual deveria estar impossibilitando que o tiocianato terciário se isomerizasse para o produto termodinâmico.

A assistência anquimérica do grupo vizinho poderia ser atribuída à ligação de hidrogênio entre o -OH e o nitrogênio do nucleófilo ambidentado NCS ($-O-H \cdots NCS$), a qual deveria orientar o nucleófilo ambidentado para o ataque através do enxofre pela face β do carbênio intermediário na qual está alinhado. A isomerização deste produto cinético para o correspondente termodinâmico seria dificultada já que esta deveria acontecer pela mesma face e a presença da ligação de hidrogênio (face β) favorece somente o ataque via enxofre (esquema 45).

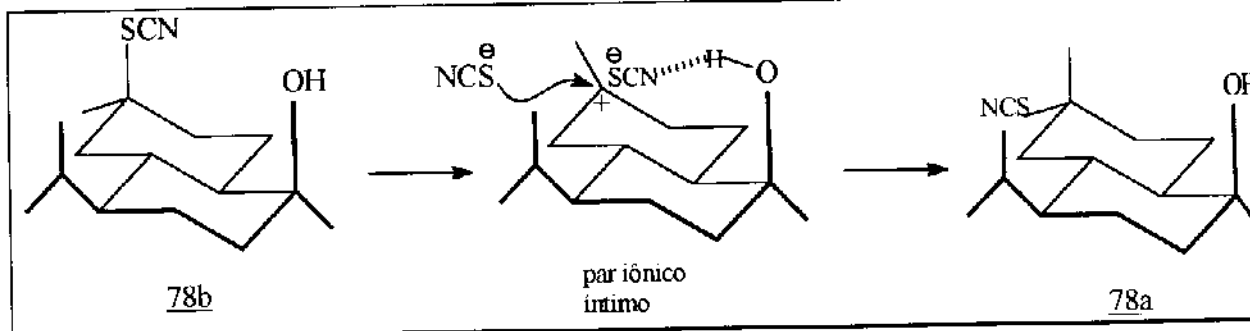
Esquema 45: Alinhamento do nucleófilo na adição do HSCN ao $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54a



Apesar da isomerização do $(\pm)$ - tiocianoalcoólssesquiterpeno 78b para o isotiocianoálcool correspondente não ocorrer, o par iônico íntimo formado durante este

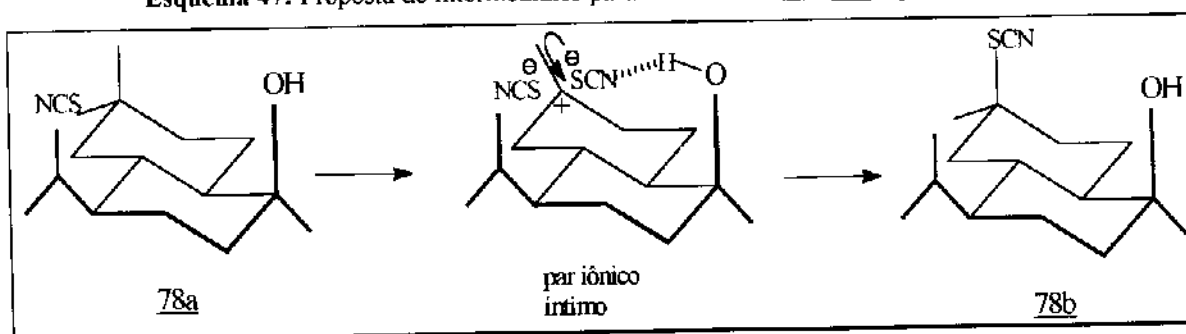
processo poderia sofrer ataque nucleofílico pela sua face α , levando ao produto cinético epimérico $(\pm)$ - **78a** (esquema 46)

Esquema 46: Proposta de intermediário para a síntese de $(\pm)$ - **78a** a partir de $(\pm)$ - **78b**



Porém, a isomerização deste produto para o termodinâmico correspondente seria desfavorecida pela fácil aproximação do nucleófilo pela face β (esquema 47).

Esquema 47: Proposta de intermediário para a síntese de $(\pm)$ - **78b** a partir de $(\pm)$ - **78a**.



Desta forma, a presença do grupo -OH na molécula na posição axial, além de diminuir a velocidade da adição de HSCN , orienta o ataque nucleofílico de maneira a formar preferencialmente os produtos cinéticos.

4.2.3- Adição de HSCN ao (-) - Aloaromadendreno 28

Dando prosseguimento ao trabalho, adicionou-se um excesso de HSCN/ CHCl_3 , gerado *in situ*, ao (-) - aloaromadendreno 28 com a finalidade de verificar se o impedimento estérico de uma das faces da ligação dupla levaria à estereosseletividade na adição, a qual conduziria à síntese de um estereoisômero do produto natural 26.

Interrompeu-se a reação após dois dias sob agitação à temperatura ambiente, recuperando-se 26% do (-) - aloaromadendreno 28 na purificação em coluna cromatográfica eluída com pentano.

Em seguida, ainda na eluição com pentano, obteve-se um composto de polaridade intermediária e uma mistura complexa mais polar, equivalente a 31% do peso do material de partida.

A cristalização do produto de polaridade intermediária em pentano forneceu cristais incolores com ponto de fusão 63-66 °C e com $[\alpha]_D^{25} -5,90$ (c, 2.1, CHCl_3) cujo espectro de IV (E IV -24) apresentou uma banda larga em 2095 cm^{-1} , característica do grupo NCS.

No espectro de massas (EM -8) o íon molecular apareceu em m/z 263 (84,3%) e no espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl_3/TMS) (E R¹H - 23) desapareceram os sinais em 4,74 e 4,71 ppm, referentes aos prótons sobre ligação dupla terminal¹⁰¹, e surgiu um singlete em 1,34 ppm, o qual foi atribuído à metila sobre o carbono que contem o grupo NCS.

A correlação entre este sinal e o carbono em 30,5 ppm (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (E R¹³C - 19) foi visualizada nos espectros bidimensionais de correlação C, H tipo COLOC (E COLOC - 4) e HETCOR (E HETCOR - 7).

A atribuição do carbono saturado não ligado a hidrogênio em 68,6 ppm ao carbono que contem o grupo NCS também foi confirmada através da correlação a longa distância com o próton em 1,34 ppm no espectro COLOC e o outro carbono insaturado não ligado a hidrogênio em 129,7 ppm foi atribuído a carbono do grupo NCS.

Através destes dados, concluiu-se que este composto é o isotiocianoaloomadendrano 79a obtido em 40,6% de rendimento, considerando-se somente o (-) - aloaromadendreno 28 que reagiu, cuja estereoquímica 10(S) foi sugerida com base no experimento de diferença de efeito NOE (E NOE -1), no qual um aumento da absorção do próton em 0,13 ppm (H_6) foi observado com a irradiação da metila -15 em 1,34 ppm, conforme figura 31 onde constam também as sugestões para as atribuições dos deslocamentos químicos de 1H e de ^{13}C .

O (-) -10 (S) - isotiocianoaloomadendrano 79a, embora ainda não tenha sido relatado na literatura, é o primeiro isotiocianato com esqueleto básico aloaromadendrânico a ser sintetizado e trata-se do epímero do isotiocianoaloomadendrano 26, isolado da esponja *Axinella cannabina*³⁷ ($[\alpha]_D - 6,95^\circ$), cujos dados de 1H e de ^{13}C também foram colocados na figura 30 para uma melhor visualização das diferenças entre os mesmos.

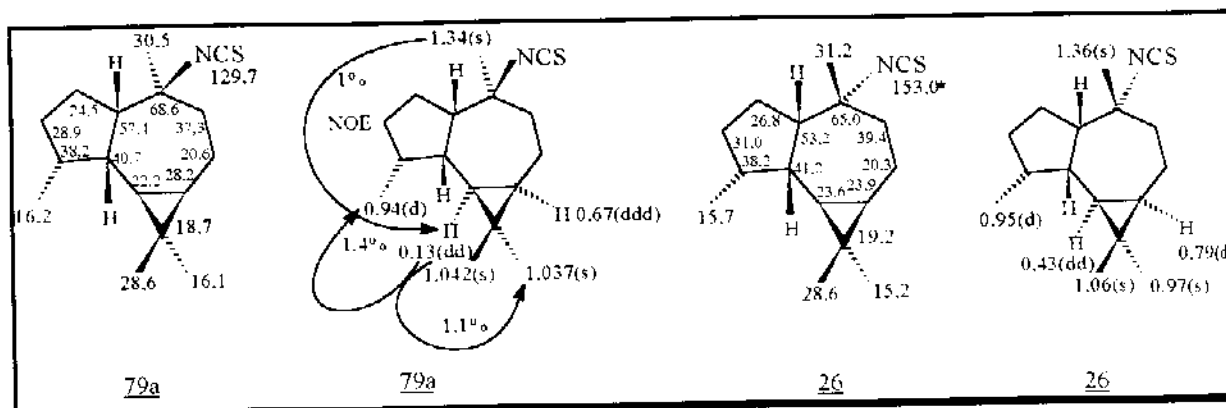


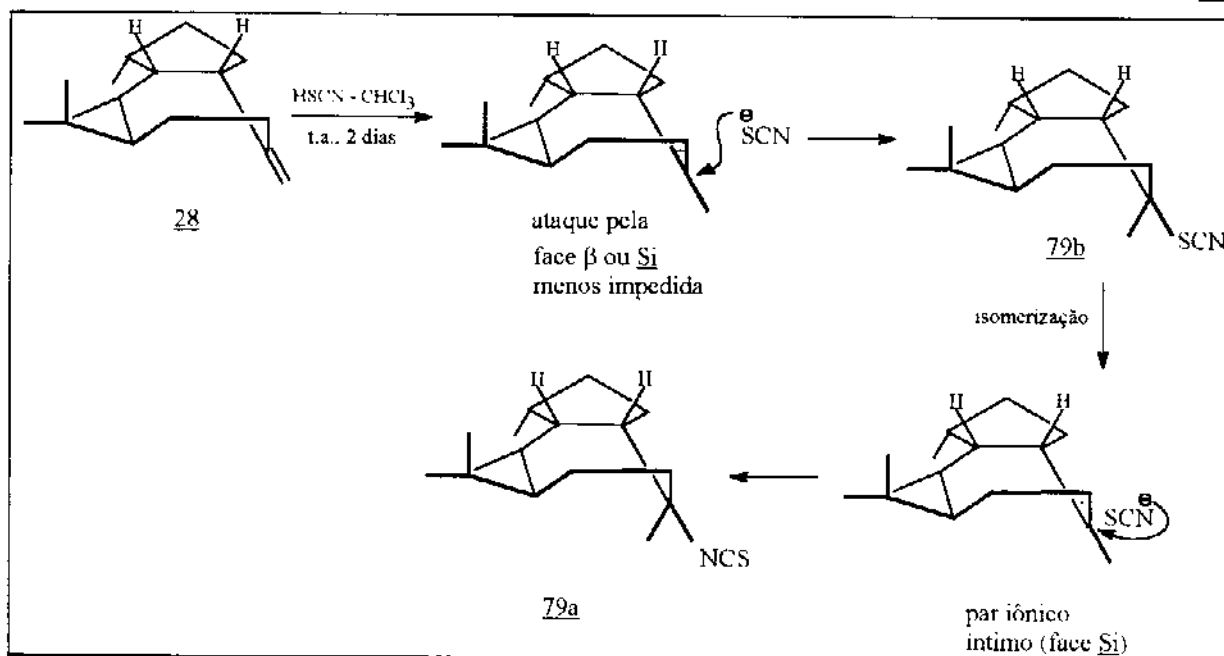
Figura 30: Deslocamentos químicos de 1H e de ^{13}C para o composto 79a e os relatados³⁷ para o composto 26

A formação exclusiva do composto enantiomericamente puro, o (-) -10 (S) - isotiocianoaloomadendrano 79a, além de mistura complexa não identificável obtida, provavelmente, por fatores inerentes ao sistema aloaromadendrânico, pode ser racionalizada em termos dos diferentes impedimentos estéricos das faces da ligação dupla do (-) - aloaromadendreno 28.

* Este valor corresponde ao deslocamento da formamida⁹⁸ relatado por engano.

Desta forma, a adição de HSCN ao composto 28 ocorreu estereosseletivamente à face β ou Si, menos impedida, levando inicialmente ao tiociano derivado 79b, produto cinético. A isomerização à temperatura ambiente ao isotiocianato correspondente 79a, produto termodinâmico, via par iônico íntimo aconteceu com retenção total da configuração do tiocianato como uma consequência dos fatores estéricos citados acima (esquema 48).

Esquema 48: Proposta de intermediários para a adição régio e estereosseletiva do HSCN ao (-)-aloaromadendreno 28



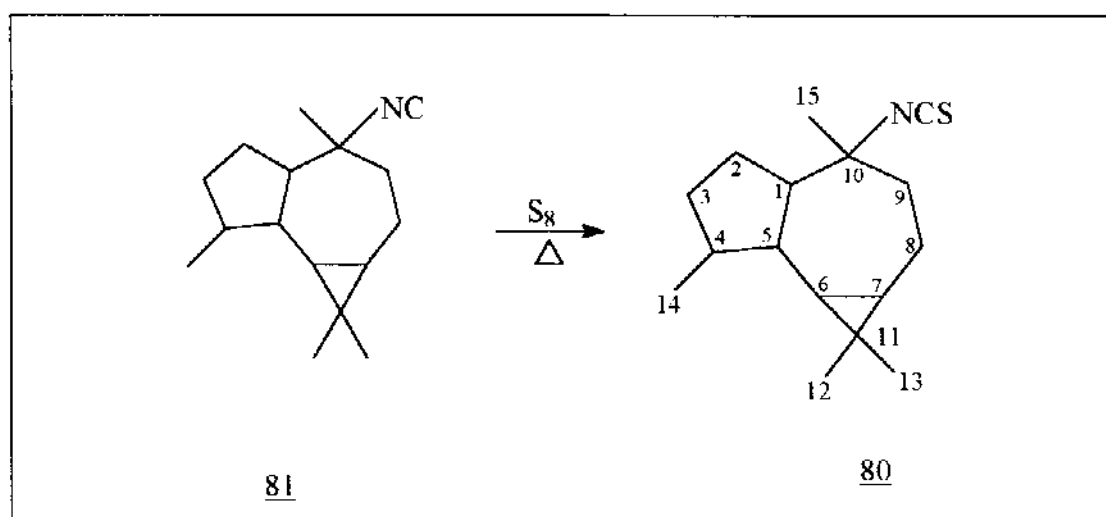
O (-) - 10 (S) - isotiocianoaloaromadendrano 79a foi ativo contra várias células cancerosas.

4.2.4- Adição de HSCN ao (+) - Aromadendreno 29

A reação com o (+) - aromadendreno 29 foi realizada para confirmar a estereosseletividade observada na adição de HSCN ao (-) - aloaromadendreno 28.

Esta estereosseletividade levaria a um isotiocianoaromadendrano enantiomericamente puro que poderia confirmar a configuração absoluta do axisotiocianato-2 80, a qual ainda permanecia controversa, apesar do mesmo ter sido isolado pela primeira vez numa mistura de quatro compostos da esponja *Axinella cannabina*³⁸ há aproximadamente vinte anos. Na época, uma amostra pura do composto 80 foi obtida através de sua semissíntese, pelo tratamento da axisonitrila-2 81, outro metabólico da mesma esponja, com enxofre fornecendo produto idêntico a um dos componentes da mistura original (CLAE) (esquema 49).

Esquema 49: Semissíntese do axisotiocianato 80.



Além disso, na revisão da literatura sobre os isotiocianossesquiterpenos deparamo-nos com a epipolasina B 82¹⁰, relatada dez anos mais tarde, a qual foi isolada da esponja *Epipolasin kushimotoensis*, cuja configuração absoluta foi relacionada ao (-) - aromadendreno.

Tada e Yasuda¹⁰ sugeriram que a epipolasina B 82 era um estereoisômero do axisotiocianato 80 devido às semelhanças entre seus dados de RMN¹H e as

diferenças de seus dados físicos (figura 31).

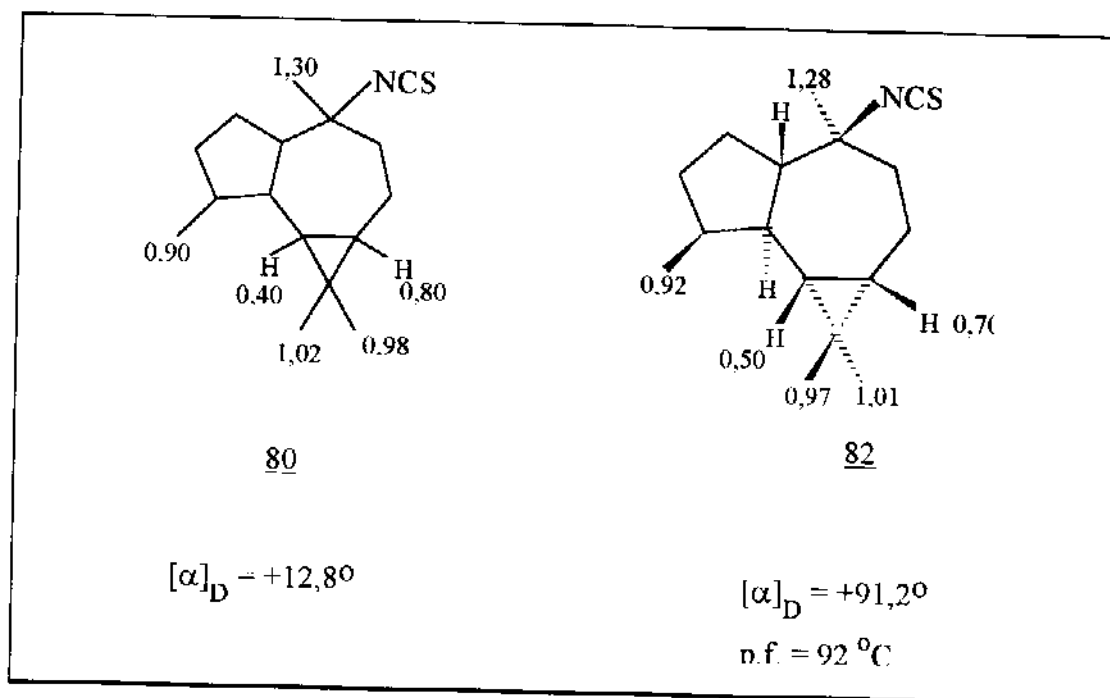
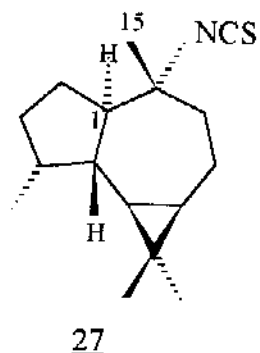


Figura 31: Dados físicos e deslocamentos químicos de ^1H relatados para os compostos 80³⁸ e 82¹⁰

Dois anos após a epipolasina B 82 ter sido relatada, Fattorusso e col.³⁷, baseados numa série de experimentos de RMN, publicaram que a metila - 15 do axisotiocianato-2 estaria trans ao próton em C_1 , logo, com uma configuração relativa idêntica a do composto 82 e do seu enantiômero 27.



Portanto, permanecia a dúvida se os compostos 80 e 82 seriam idênticos ou diastereoisoméricos.

A reação do (+) - aromadendreno 29 com HSCN foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por dois dias. Na purificação da mesma em coluna cromatográfica eluída com pentano obteve-se um composto oleoso, cuja cristalização em pentano forneceu cristais incolores com ponto de fusão 97-98 °C e com $[\alpha]_D^{20} - 90^\circ$ (c, 2.4, CHCl₃).

No espectro de IV (E IV - 24) o composto apresentou uma banda larga em 2112,3 cm⁻¹, característica do grupo NCS e no espectro de CG/EM (EM - 9) (tr 11,208, condições nº. 3 o ion molecular apareceu em m/z 263 (2,0%).

No espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 24) desapareceu o sinal em 4,64 ppm referente aos prótons sobre a ligação dupla terminal¹⁰¹ e apareceu um singlete em 1,28 ppm atribuído à metila sobre o carbono que comporta o grupo NCS.

A correlação entre este sinal e o carbono em 19,3 ppm (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 20) foi visualizada nos espectros bidimensionais de correlação C, H tipo COLOC (E COLOC - 5) e HETCOR (E HETCOR - 8).

A atribuição do carbono saturado não ligado a hidrogênio em 66,7 ppm ao carbono que contem o grupo NCS também foi confirmada pela correlação a longa distância com o próton em 1,24 ppm no espectro COLOC e o outro carbono insaturado não ligado a hidrogênio em 129,5 ppm foi atribuído ao carbono do grupo funcional NCS.

Através destes dados concluiu-se que este composto é o isotiocianoaromadendrano 27 obtido em 97,2% de rendimento, cuja estereoquímica 10(R) foi sugerida com base no experimento de diferença de efeito NOE (E NOE - 3), no qual um aumento da absorção da metila -12 em 0,98 ppm foi observado com a irradiação da metila -15 em 1,28 ppm, conforme figura 32.

Nesta figura constam também as atribuições dos deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o composto 27 e as atribuições de ^{13}C relatadas para a axisonitrila-2 81³⁷, afim de se ter uma melhor visualização das diferenças entre os dois compostos.

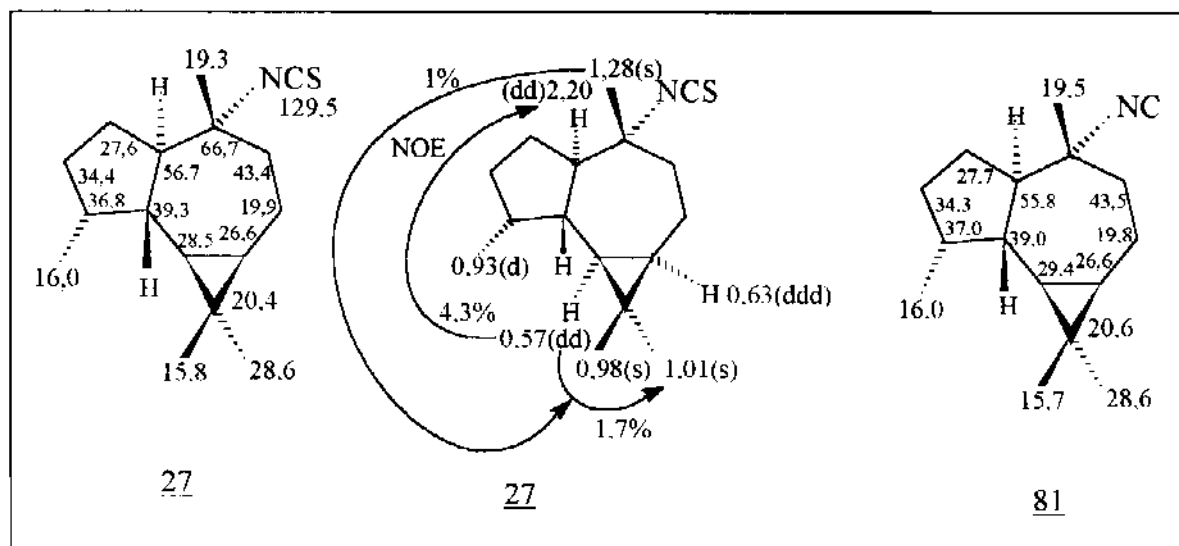


Figura 32: Deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C para o composto 27 e de ^{13}C relacionados³⁷ para 81

A determinação estrutural pela cristalografia de raio-X (figura 33) foi a prova inquestionável da estrutura 27, confirmando nossos resultados.

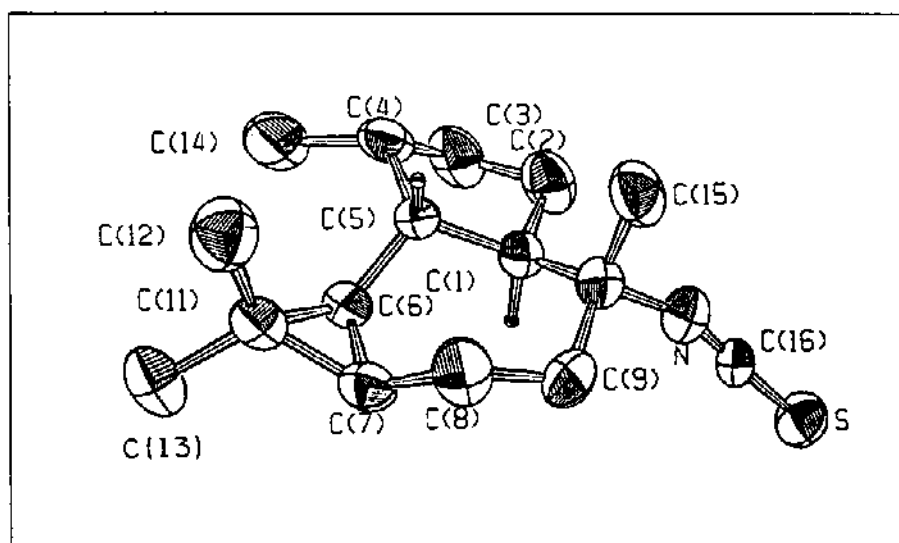


Figura 33: Raio X do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27.

As similaridades entre os dados de RMN¹³C do composto 81³⁷ e do composto 27 (figura 33) levaram à conclusão de que ambos tem a mesma configuração relativa, o que também confirma a configuração do axisotiocianato-2 80. A rotação ótica do composto 27 ($[\alpha]_D = -90^\circ$) indicou claramente que ele é o enantiômero do composto 82, $[\alpha]_D = +91,2^\circ$ (c, 1,0, CHCl₃).

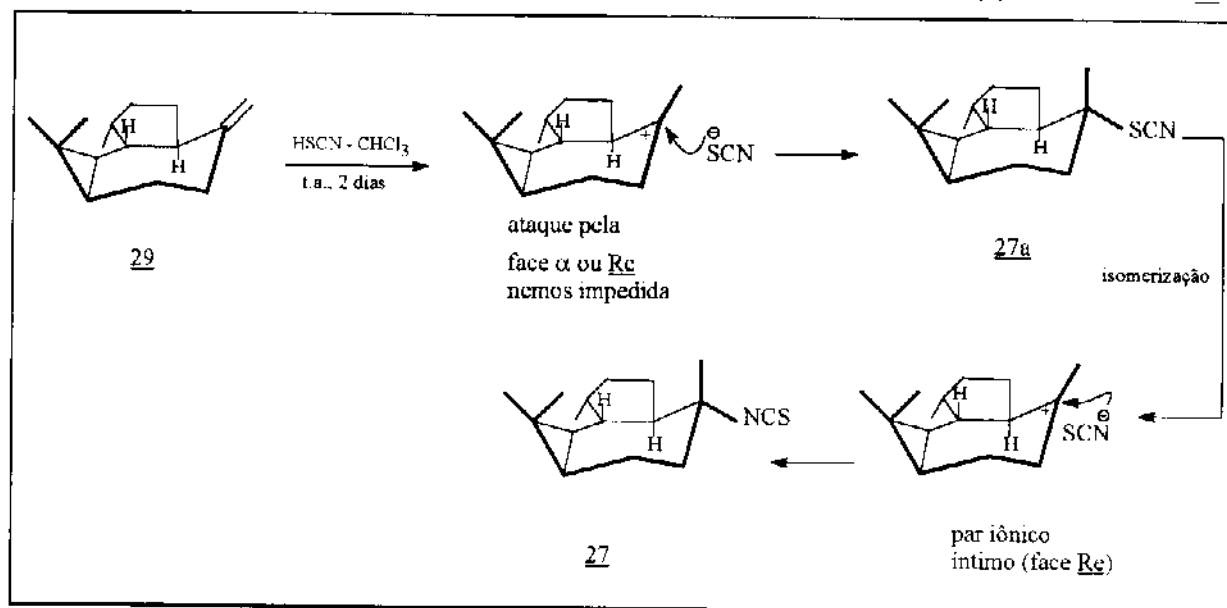
Portanto, a baixa rotação ótica do composto 80, $[\alpha]_D = +12,8^\circ$ (c, 1,5, CHCl₃), deve ter sido causada por alguma impureza e, se isto for verdade, a epipolasina B 82 e o axisotiocianato-2 80 tem a mesma configuração absoluta.

A formação exclusiva do composto enantiomericamente puro, o (-) -10(R) - isotiocianoaromadendrano 27, confirmou a estereosseletividade da adição de HSCN à ligação dupla com uma das faces impedida, e levou à confirmação da configuração absoluta do axisotiocianato-2 80.

A adição estereosseletiva do HSCN ao (+) - aromadendreno 29 ocorreu à sua face α ou Re, menos impedida, levando inicialmente ao tiociano derivado 27a, produto cinético e a isomerização à temperatura ambiente ao isotiocianato correspondente, produto termodinâmico, via par iônico íntimo se deu com retenção total da configuração do tiocianato, conforme esquema 50 da página seguinte.

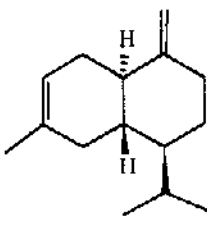
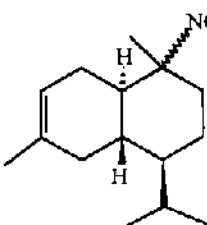
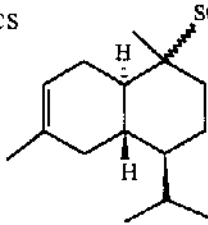
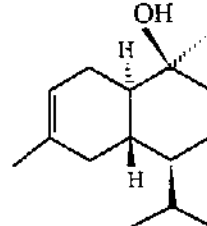
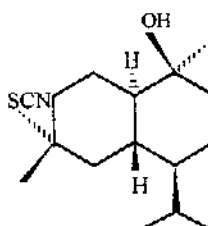
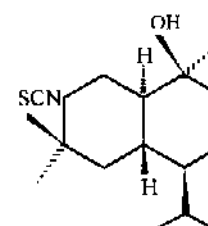
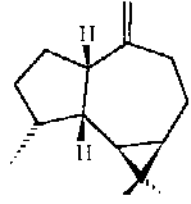
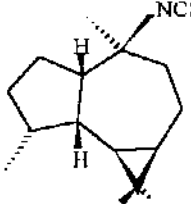
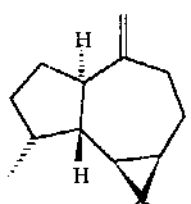
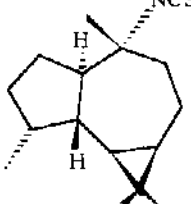
O (-) - 10 (R) - isotiocianoaromadendrano 27 foi bastante ativo contra diversas células cancerosas.

Esquema 50: Proposta de intermediários para a adição régio e estereosseletiva do HSCN ao (+) - aromadendreno 29.



Com este experimento encerrou-se os estudos com os sesquiterpenos, cujos resultados estão na tabela 2, possibilitando uma visualização global do comportamento da adição de HSCN às insaturações destes substratos.

Tabela 2: Adição de HSCN a sesquiterpenos

Reagente	Produtos	Proporção	Condições de reação	Rendimento
 <u>32</u>	 <u>30(a e b)</u>	 <u>77(a e b)</u>	<u>30 (a e b):77 (a e b)</u> 1,1:1	2 dias t.a. 38,0%
 <u>54</u>	 <u>78a</u>	 <u>78b</u>	<u>78a:78b</u> 1:1 traços de <u>30(a e b)</u> e <u>77(a e b)</u>	7 dias t.a. 71,0%
 <u>28</u>	 <u>79a</u>	+ mistura não identificada		2 dias t.a. 40,6 %
 <u>29</u>	 <u>27</u>			2 dias t.a. 97,2%

Confirmou-se, portanto, que:

- 1) a quimiosseletividade da adição de HSCN às ligações duplas terminais.
- 2) a interferência do grupo polar -OH diminuindo a velocidade da adição de HSCN às ligações duplas.

E concluiu-se que:

- 1) a presença do grupo -OH com uma orientação adequada, no caso do (+) - γ_2 - cadinol 54a na posição axial, orienta à formação preferencial dos tiocianatos (produtos cinéticos).
- 2) o HSCN adiciona-se não só regio e quimio, mas também estereosseletivamente às ligações duplas terminais com uma das faces estericamente impedida.

Conclusão Geral

Neste trabalho, foi aplicada a reação de adição de HSCN, gerado *in situ*, às ligações duplas de mono e sesquiterpenos visando a síntese de isotiocianoterpenos, compostos bioativos isolados de organismos marinhos.

Além da regioseletividade e da interferência do grupo polar OH na velocidade da reação, como já era esperado, detectou-se, pela primeira vez, a quimiosseletividade da mesma às ligações duplas terminais¹⁰².

Deparou-se, também, com a estereosseletividade da reação quando uma das faces da ligação dupla encontrava-se estericamente impedida. Este fato possibilitou a síntese estereosseletiva¹⁰³ do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano, enantiômero do produto natural axisotiocianato-2 isolado da esponja *Axinella cannabina*³⁸, e do (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano, diastereoisômero do produto natural 10- α -isotiocianoaloaromadendrano isolado da mesma esponja³⁷. Estes compostos revelaram-se bastante ativos contra diversas células cancerosas.

A síntese do (-) - 10 (R) - isotiocianoaromadendrano permitiu uma contribuição à literatura no sentido de esclarecer que o axisotiocianato - 2 e a epipolasina B são o mesmo composto.

Além disso, pode-se constatar que a adição de HSCN, gerado *in situ*, às ligações duplas é um exemplo concreto de uma reação eficiente e econômica no que diz respeito à economia de átomos, pois o reagente é inteiramente incorporado, e às condições de

respeito à economia de átomos, pois o reagente é inteiramente incorporado, e às condições de execução da mesma, uma vez que ela se processa à temperatura ambiente e se utiliza de clorofórmio ou diclorometano como solvente. Sua simplicidade permite a obtenção de grandes quantidades de produto, seja para testes farmacológicos ou então para identificação de novos isotiocianoterpenos.

Diante da facilidade em obter o (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano e o (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano aliada às suas atividades biológicas foi despertado o interesse sobre a potencialidade dos mesmos como "droga", tanto que ambos estão sendo submetidos a testes *in vivo* no "National Cancer Institute".

Considera-se, portanto, a reação de adição de HSCN, gerado *in situ*, às ligações duplas, um método simples, eficiente e bastante prático para a síntese de isotiocianoterpenos, pois a partir dos vários terpenos abundantes na natureza, pode-se obter, de uma forma direta, os diversos derivados marinhos contendo o grupo isotiocianico.

Tendo em vista o caráter exploratório desta Tese e a exiguidade do tempo entre o encontro do método e a execução do trabalho, deixam-se três grandes tópicos a serem respondidos, os quais deverão ser desenvolvidos em trabalhos futuros.

- Por que a quimiosseletividade da adição de HSCN às ligações duplas terminais?

- Continuará havendo interferência na velocidade da reação de adição de HSCN à ligação dupla se o grupo polar OH do (±)-1β-hidróxi-6-cadineno for metilado?

- Qual a interferência do grupo polar OH do (±)-1α-hidróxi-6-cadineno na reação de adição de HSCN à ligação dupla?

PARTE EXPERIMENTAL

1- MATERIAIS E MÉTODOS

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, tipo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A. G.) e não sofreram correção.

Os valores de rotação ótica $[\alpha]_D$ foram determinados num polarímetro Polamat A - Polarímetro Automático de Rutina Carl Zeiss com lâmpada de mercúrio com precisão de 0,05°, utilizando CHCl_3 como solvente.

O cálculo da rotação ótica específica em função do comprimento de onda de sódio¹⁰⁴, foi obtido segundo as relações abaixo recomendadas pelo fabricante.

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} = 1,17543[\alpha]_{\text{Na}}$$

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{\text{Na}}}{c(\text{g / ml}) \times l(\text{dm})}$$

$$[\alpha]_D = \frac{[\alpha]_{\text{Hg}}^{20}}{1,17543 \times c \times l}$$

onde: $[\alpha]_D$ = rotação específica

$[\alpha]_D$ = rotação ótica lida no aparelho

c (g/ml) = concentração da amostra

l (dm) = comprimento da cela (0,2)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filme) ou em pastilha de KBr para sólidos, em espectrofotômetro Perkin-Elmer 298 e 1600 FTIR utilizando-se como referência interna a absorção em 1601cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de RMN¹H foram obtidos em espectrômetros Bruker AC 300P (300MHz) e Gemini 300 - Varian (300MHz). Os deslocamentos químicos foram dados em ppm utilizando o TMS ($\delta=0,0$ ppm) ou o CHCl_3 ($\delta=7,23$ ppm) como referência interna. Os sinais foram caracterizados como s=singlete, d=dublete, t=triplete, q=quarteto, dd=duplo dublete, ddd=duplo duplo dublete, dt=duplo triplete, dq=duplo quarteto.

Os espectros de RMN¹³C foram obtidos em espectrômetros Bruker AC 300P (75,5 MHz) e Gemini 300 - Varian (75,5 MHz). Os deslocamentos químicos foram dados em ppm, sendo $\delta=0,0$ ppm para o TMS e 77,2 ppm para o CDCl_3 .

A interpretação dos dados foi realizada com a ajuda da técnica DEPT, onde: CH_3/CH =sinal positivo(+), CH_2 =sinal negativo(-), C (não ligado a hidrogênio) = sinal de intensidade zero (C_{quat}) e confirmada por COLOC, COSY e HECTOR.

Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro Varian MAT 311A (70 eV).

A análises por CG foram realizadas em cromatógrafo a gás Hewlett Packard - VCD 5890 A, com detector de ionização de chama, equipado com coluna capilar ULTRA 1. Utilizou-se como gás de arraste o de H_2 . A injeção foi da ordem de 0,1 ml de solução etérea da amostra com "split ratio" de 10:1. As condições utilizadas foram: condição nº 1 = 70°C (0,5 min.) - 20°C/min. - 300°C (15 min.) e condição nº 3 = 70°C (1 min.) - 20°C/min. - 280°C (15 min.).

As análises por CG/EM foram realizadas a 70 eV em espectrômetro de massas HP 5790 - MSD conectado a cromatógrafo a gás HP - 5890 A, com detector de chamas, coluna capilar ULTRA 1 e Hélio como gás de arraste (1 ml/min.). A injeção foi da ordem de 0,1 ml

de solução etérea da amostra com "split ratio" de 10:1. As condições utilizadas foram: condição nº 2 = 80° C (1 min.) - 20° C/ min. - 250° C e condição nº 3 = 70° (1 min.) - 20° C/min. - 280° C(15min.).

A análise elementar foi realizada em parelho Perkin-Elmer 2400 CHN.

As reações sob ultra-som foram realizadas em banho de limpeza Thornton T14.

Métodos Cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, granulometria 0,05-0,20, 70-230 Mesh, e solventes apenas destilados. O diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografada.

Para a cromatografia em placa preparativa ou camada espessa (CCE) foram utilizadas placas de vidro 20x20 cm, com uma camada de sílica gel G e PF₂₅₄, na proporção de 2:1 e com 0,1 mm de espessura.

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) utilizou-se placas de vidro 5x20 cm, cobertas com uma camada de sílica gel HF ou CF₂₅₄, na proporção de 1:1 e com 0,25 mm de espessura.

O controle das frações coletadas nas CC foi mediante CCD e a visualização dos compostos em CCD e CCE foi feita sob irradiação com lâmpada de UV nos comprimentos de onda 254 e 366 nm e/ou por pulverização com revelador específico seguido de aquecimento.

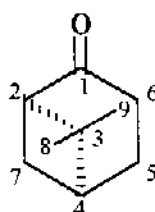
Revelador de terpenos¹⁰⁵ : p-anisaldeído : H₂SO₄ : HAc (0,5: 1,0: 0,5 ml).

Reagentes e Solventes

Os reagentes foram utilizados como adquiridos e os solventes foram purificados segundo Perrin e colaboradores¹⁰⁶.

2-SÍNTESES

2.01 - Síntese da (+) - Nopinona 34⁴⁹



A uma solução de 9,3g (10ml) (68,9 mmol) de (-) - b - pineno 33 em H₂O (200 ml) e piridina (10 ml), a 10° C, foram adicionados 24,0g (152,0 mmol) de KMnO₄ divididas em quatro porções, com uma hora sob agitação mecânica após cada adição. Em seguida, a mistura reacional foi acidificada com HCl conc., clarificada com bissulfito de sódio e extraída com acetato de etila. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em evaporador rotativo.

A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica de média pressão, eluída com hexano: acetato de etila 1%, forneceu 6,0g (63,0%) de (+) - nopinona 34.

Forma física: óleo incolor

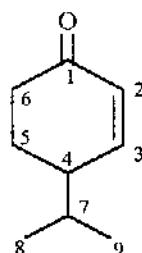
$[\alpha]_D$: +27° (c, 2,5, CH₃OH)

IV (filme/ KBr) (E IV-1): $\nu_{\max}$ 1707,1 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H - 1), δ : 0,85 (s, 3H, H₉)
1,34 (s, 3H, H₈)

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 1), δ : 21,4 (-, CH₂, C₅),
22,0 (+, CH₃, C₉), 25,1 (-, CH₂, C₇), 25,9 (+, CH₃, C₈), 32,1 (-, CH₂, C₆), 40,6 (+, CH, C₄),
40,9 (ausente, C_{quat.}, C₃), 57,3 (+, CH, C₂), 209,7 (ausente, C_{quat.}, C₁)

2.02 - Síntese da (±) - Criptona 35⁵¹



Em uma solução de 3,5g (25,4 mmol) de (+) - nopinona 34 em CH₂Cl₂ (50 ml), a 0° C e sob agitação, adicionou-se 6,7g (50,0 mmol) de AlCl₃ recém sublimado. Após 1,5 h a mistura racional foi vertida sobre H₂O gelada e extraída com CH₂Cl₂. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano:acetato de etila 0,5%, forneceu 3,1g (88,6%) de (±) - criptona 35.

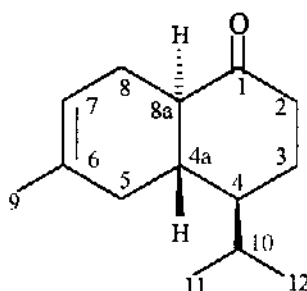
Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-2): $\nu_{\max}$ 1683,7 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H - 2), δ : 0,97 (d, J=6,7 Hz, 3H, H₈), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 3H, H₉), 5,90 (dd, J=10,4 Hz e J=2,6 Hz, 1H, H₂), 6,75 (dt, J=10,4 Hz e J=2,2 Hz, 1H, H₃).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 2), δ : 19,4 (+, CH₃, C₉), 19,5 (+, CH₃, C₈), 25,2 (-, CH₂, C₅), 31,4 (+, CH, C₇), 36,9 (-, CH₂, C₆), 42,4 (+, CH, C₄), 130,0 (+, CH, C₂), 151,0 (+, CH, C₃), 195,6 (ausente, C_{quat.}, C₁).

2.03 - Síntese da (+) - Octalona trans **31a**⁵²



Uma solução de 6,3g (45,7 mmol) da (+) - criptona **35** em tolueno anidro (30 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de 2,0g (15,0 mmol) de AlCl₃ recém sublimado dissolvido em tolueno anidro (200 ml), sob agitação e à temperatura ambiente. Após o tempo de complexação (40 min.) foi adicionada uma solução de 57,8 g (85 ml) (85,0 mmol) de isopreno **36** em tolueno anidro (70 ml).

A mistura reacional foi agitada a 60° C por 7 horas (CCD) e, em seguida, foi vertida sobre H₂O gelada e extraída com éter etílico.

As fases orgânica combinadas foram lavadas com NaHCO₃ 10%, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada à pressão reduzida. O produto bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica de média pressão eluída com hexano:acetato de etila 1% e forneceu 3,9g (41,5%) da mistura das (+) - octalonas - trans **31a** e cis **31c**, além de traços das (+) - octalonas cis **31c** e trans **31d**. Na purificação posterior em coluna cromatográfica eluída com pentano: éter etílico 0,75% obteve-se a (+) - octalona - trans **31a** na sua forma pura.

Forma física: óleo incolor

p. f.: 32-35° C

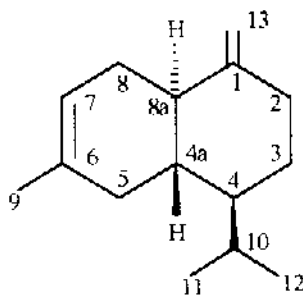
IV (filme/ KBr) (E IV-3): $\nu_{\max}$ 1710,2 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H -3), δ : 0,78 (d, J=7,2 Hz, 3H, H₁₂), 1,00 (d, J=7,2 Hz, 3H, H₁₁), 1,63 (s, 3H, H₉), 5,37 (sl, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 3), δ : 15,0 (+, CH₃, C₁₂), 21,8 (+, CH₃, C₁₁), 23,4 (+, CH₃, C₉), 24,5 (-, CH₂, C₈), 25,0 (-, CH₂, C₃), 26,1 (+, CH, C₁₀), 36,0 (-, CH₂, C₅), 40,9 (-, CH₂, C₂), 41,4 (+, CH, C_{4a}), 47,9 (+, CH, C₄), 49,0 (+, CH, C_{8a}), 120,6 (+, CH, C₇), 131,3 (ausente, C_{quat.}, C₆), 208,1 (ausente, C_{quat.}, C₁).

CG/EM [70 eV, m/z (%)] (condições nº 2) (t_r 9,112 min.): 206(62,8) [M⁺, C₁₄H₂₂O⁺], 163(31,4), 145(100,0), 136(18,6), 121(51,2), 93(41,9), 91(37,2), 79(30,2), 77(26,7), 55(27,9), 41(43,0).

2.04 - Síntese do (±) - γ_2 - Cadineno 32^{55,56}



A 1,5 ml de DMSO, recém tratado e destilado, sob agitação e à temperatura ambiente adicionou-se 3,1 ml de n-BuLi (1,6 M em hexano). A esta solução esverdeada de "dmsil", após duas horas sob agitação, adicionou-se lentamente uma solução de 1,786g (5,0 mmol) de $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3^-\text{Br}^-$ em DMSO anidro (8 ml). Após 30 min. de agitação adicionou-se à solução do ílideo de metiltrifenilfosfônio uma solução de 0,206g (1,0 mmol) da (±) - octalona trans 31a em DMSO anidro (6 ml). A mistura reacional foi mantida sob agitação

e à temperatura ambiente por 20 h. (CCD) e em seguida foi vertida sobre H₂O e extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo. Na purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica obteve-se 0,079g (42,9%) do (±) - γ₂ - cadineno 32 na eluição com hexano e recuperou-se 0,022g da (±) - octalona trans 31a na eluição com hexano: acetato de etila 5%.

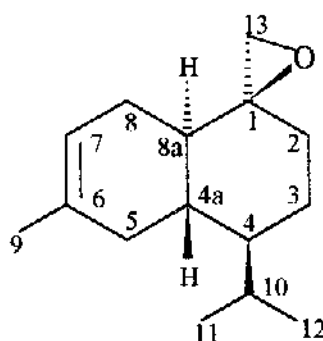
Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-4): $\nu_{\max}$ 1641,7 (C=C) cm⁻¹

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -4), δ : 0,72 (d, J=7 Hz, 3H, H₁₂), 0,93 (d, J=7 Hz, H₁₁), 1,65 (s, 1, 3H, H₉), 4,56 (d, J=2 Hz, 1H, H₁₃), 4,69 (d, J=2 Hz, 1H, H₁₃), 5,43 (sl, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 4), δ : 15,3 (+, CH₃, C₁₂), 21,9 (+, CH₃, C₁₁), 23,5 (+, CH₃, C₉), 25,8 (-, CH₂, C₈), 26,3 (+, CH, C₁₀), 29,0 (-, CH₂, C₃), 36,5 (-, CH₂, C₅), 36,7 (-, CH₂, C₂), 41,6 (+, CH, C_{4a}), 41,7 (+, CH, C_{8a}), 49,3 (+, CH, C₄), 104,9 (+, CH₂, C₁₃), 120,4 (+, CH, C₇), 133,0 (ausente, C_{quat}, C₆), 152,9 (ausente, C_{quat}, C₁).

2.05 - Síntese do (±) - Epóxido 41a



A 0,075g (2,5 mmol) de NaH (80% em óleo mineral) previamente lavado com éter de petróleo foram adicionados 0,57g (2,5 mmol) de iodeto de trimetiloxissulfônio, pulverizado e recém preparado através do refluxo por três dias da mistura de DMSO e iodeto

de metila seguido de recristalização em água, e 5 ml de DMSO anidro. Ao cessar a evolução vigorosa de hidrogênio (45 min.) adicionou-se a esta mistura, sob constante agitação, uma solução de 0,48g (2,3 mmol) de (+) - octalona trans **31a** em DMSO anidro (1,25 ml). A reação se completou após 2:45 h (CCD) sob agitação à temperatura ambiente. Adicionou-se então H₂O à mistura reacional e em seguida fez-se a extração com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com H₂O, sendo em seguida secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano forneceu 0,356g (69,8%) da mistura de (±) - epóxidos **41a** e **41b** numa proporção aproximada de 5:1. A purificação pela segunda vez em coluna cromatográfica eluída com hexano forneceu o (±) - epóxido **41a** majoritário em sua forma pura.

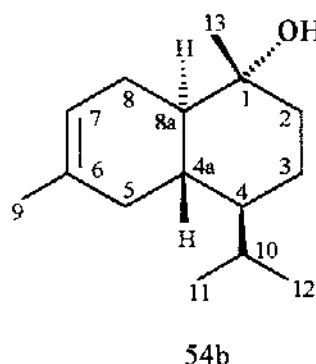
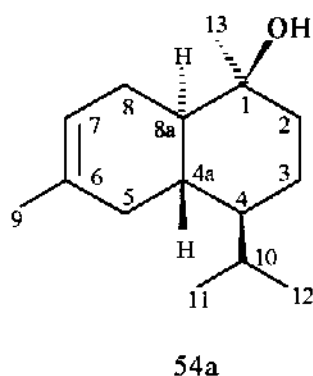
Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-5): $\nu_{\max}$ 1438,6 (C-O-C) cm⁻¹

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H -5), δ : 0,82 (d, J=7,8 Hz, 3H, H₁₂), 0,94 (d, J=7,8 Hz, H₁₁), 1,61 (s, 3H, H₉), 2,29 (d, J=4,7 Hz, 1H, H₁₃), 2,66 (d, J=4,7Hz, 1H, H₁₃), 5,24 (s, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 5), δ : 15,2 (+, CH₃, C₁₂), 21,2 (-, CH₂, C₃), 21,7 (+, CH₃, C₁₁), 23,4 (+, CH₃, C₉), 24,2 (-, CH₂, C₈), 26,2 (+, CH, C₁₀), 34,5 (-, CH₂, C₂), 35,5 (-, CH₂, C₅), 37,1 (+, CH, C₄), 38,4 (+, CH, C_{4a}), 48,7 (+, CH, C_{8a}), 49,4 (-, CH₂, C₁₃), 58,4 (ausente, C_{quat}, C₁), 120,1 (+, CH, C₇), 131,7 (ausente, C_{quat}, C₆).

EM [70 eV, m/z (%): 220 (16,2) [M⁺, C₁₅H₂₄O⁺], 189 (59,5), 159 (51,4) 105 (100,0)

2.06 - Síntese dos $(\pm)$ - γ_2 - Cadinóis 54a e 54b

Em uma solução de 0,103g (0,5 mmol) de $(\pm)$ - octalona trans 31a em THF anidro (2,5 ml) a -78°C e sob agitação adicionou-se 0,54 ml (0,75 mmol) de metil lítio. Após o término da reação (15 min., CCD) gotejou-se lentamente na mistura reacional uma solução de cloreto de amônio e em seguida extraíu-se com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , anidro e concentrada em evaporador rotativo.

Na purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica recuperou-se 0,020g do material de partida na eluição com hexano. Na eluição com hexano: acetato de etila 0,5% obteve-se 0,049g (54,8%) do $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54a e na eluição com hexano: acetato de etila 2,5% obteve-se 0,009g (10,1%) do $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54b.

$(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54a:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-6a): ν_{max} 3473,3 (OH) cm^{-1}

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) (E R^1H -6a), δ : 0,77 (d, $J=7,4$ Hz, 3H, H_{12}), 0,92 (d, $J=7,4$ Hz, H_{11}), 1,17 (s, 3H, H_{13}), 1,19 (ddd, $J=5,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\alpha}$), 1,44 (ddd, $J=1,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\alpha\beta}$), 1,64 (s, 3H, H_9), 5,41 (sl, 1H, H_7).

RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (E R^{13}C - 6a), δ : 15,2 (+, CH_3 , C_{12}), 18,9 (+, CH_2 , C_3), 21,7 (+, CH_3 , C_{11}), 23,5 (+, CH_3 , C_9), 25,3 (-, CH_2 , C_8), 26,3 (+, CH,

C₁₀), 28,6 (+, CH₃, C₁₃), 34,6 (+, CH, C_{4a}), 35,6 (-, CH₂, C₅), 40,4 (-, CH₂, C₂), 45,5 (+, CH, C_{8a}), 48,9 (+, CH, C₄), 70,5 (ausente, C_{quat}, C₁), 120,5 (+, CH, C₇), 132,8 (ausente, C_{quat}, C₆).

(±) - γ₂ - cadinol 54b:

Forma física: cristal incolor

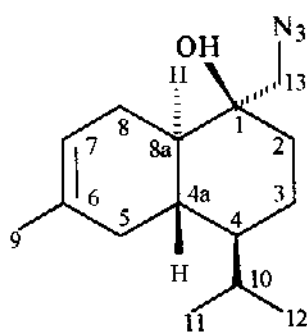
p.f.: 87-89° C

IV (filme/ KBr) (E IV-6a): V_{max} 3404,4 (OH) cm⁻¹

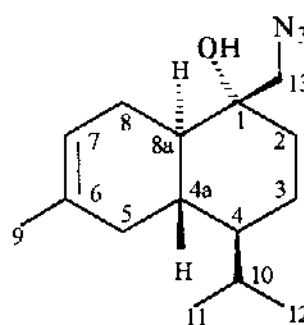
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -6b), δ: 0,75 (d, J=7,2 Hz, 3H, H₁₂), 0,92 (d, J=7,2 Hz, 3H, H₁₁), 1,11 (s, 3H, H₁₃), 1,31 (nr, 1H, H_{4aβ}), 1,34 (nr, 1H, H_{8aα}), 1,64 (sl, 3H, H₉), 5,43 (sl, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 6b), δ: 15,2 (+, CH₃, C₁₂), 21,3 (-, CH₂, C₃), 21,5 (+, CH₃, C₁₃), 21,8 (+, CH₃, C₁₁), 23,4 (+, CH₃, C₉), 25,3 (-, CH₂, C₈), 26,2 (+, CH, C₁₀), 36,5 (-, CH₂, C₅), 36,6 (+, CH, C_{4a}), 42,5 (-, CH₂, C₂), 47,9 (+, CH, C_{8a}), 49,4 (+, CH, C₄), 73,0 (ausente, C_{quat}, C₁), 120,4 (+, CH, C₇), 132,7 (ausente, C_{quat}, C₆).

2.07 - Síntese dos (±) - β-Azidoálcoois Terciários 42a e 42b



42a



42b

Uma solução de 0,022g (0,1 mmol) do (±) - epóxido 41a, 0,020g (0,3 mmol) de NaN₃ e 0,016g (0,3 mmol) de NH₄Cl em metanol (0,25 ml) foi agitada, à

temperatura ambiente, por 18 h. e refluxada por mais 42 h. (CCD). Em seguida adicionou-se água ao residuo obtido após a evaporação do solvente e extraiu-se com éter etílico.

As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano: acetato de etila 2,5% forneceu 0,009g (34,2%) da mistura dos (+) - β - azido-álcoois 42a e 42b.

Nova purificação em coluna de sílica-gel eluída com hexano: acetato de etila 1% forneceu 0,004g do (+) - β - azidoálcool 42a e 0,002g do (+) - β - azidoálcool 42b, além de 0,003g de mistura dos dois.

(+) - β - azidoálcool terciário 42a

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-7a): ν_{max} 2103,2 (N_3) e 3481,2 (OH) cm^{-1}

RMN^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) (E R¹H -7a), δ : 0,78 (d, $J=7,5$ Hz, 3H, H_{12}), 0,92 (d, $J=7,5$ Hz, 3H, H_{11}), 1,61 (s, 3H, H_9), 3,14 (d, $J=10$ Hz, 1H, H_{13}), 3,34 (d, $J=10$ Hz, 1H, H_{13}), 5,28 (sl, 1H, H_7).

RMN^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) (E R¹³C - 7a), δ : 15,1 (+, CH_3 , C_{12}), 18,0 (-, CH_2 , C_3), 21,6 (+, CH_3 , C_{11}), 23,3 (+, CH_3 , C_9), 24,7 (-, CH_2 , C_8), 26,0 (+, CH, C_{10}), 33,7 (+, CH, C_{8a}), 35,3 (-, CH_2 , C_5), 35,6 (-, CH_2 , C_2), 41,7 (+, CH, C_{4a}), 48,4 (+, CH, C_4), 59,6 (-, CH_2 , C_{13}), 71,8 (ausente, C_{quat} , C_1), 119,8 (+, CH, C_7), 131,6 (ausente, C_{quat} , C_6).

EM [70 eV, $m/z(\%)$]: [M^+ , ausente], 235 (14,3), 221 (93,7), 208 (100,0), 190 (87,3), 106 (88,9), 43 (98,4).

(+) - β - azidoálcool terciário 42b

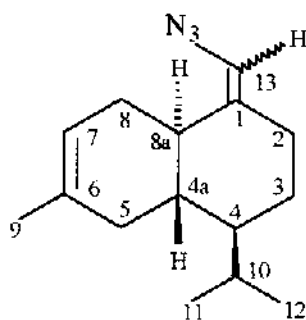
Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-7b): ν_{max} 2305,3 (N_3) e 3406,0 (OH) cm^{-1}

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H -7b), δ : 0,79 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₁₂), 0,93 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₁₁), 1,61 (s, 3H, H₉), 3,37 (d, J=10Hz, 1H, H₁₃), 3,51 (d, J=10 Hz, 1H, H₁₃), 5,30 (sl, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 7b), δ : 14,2 (+, CH₃, C₁₂), 17,3 (-, CH₂, C₃), 20,6 (+, CH₃, C₁₁), 22,4 (+, CH₃, C₉), 23,8 (-, CH₂, C₈), 25,2 (+, CH, C₁₀), 33,4 (+, CH, C_{8a}), 34,3 (-, CH₂, C₅), 34,5 (-, CH₂, C₂), 40,7 (+, CH, C_{4a}), 47,6 (+, CH, C₄), 51,9 (-, CH₂, C₁₃), 71,2 (ausente, C_{quat}, C₁), 118,8 (+, CH, C₇), 131,9 (ausente, C_{quat}, C₆).

2.08 - Síntese da ($\pm$) - Vinilazida 56



A uma solução 0,2M (0,053g) de ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42a em CH₂Cl₂ (1 ml) contendo um excesso molar de 50% de trietilamina (1,5 ml, ~10 mmol), sob agitação e entre 0° a -10° C, adicionou-se lentamente um excesso de 10% de cloreto de metanossulfonila (1,1 ml). Ao final de um período adicional de 10 a 15 min. (CCD) sob agitação juntou-se mais CH₂Cl₂ à mistura reacional, a qual foi extraída sucessivamente com H₂O gelada, HCl 10%, solução saturada de bicarbonato de sódio e solução de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo.

A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano: acetato de etila 1% forneceu 0,012g (24,3%) da ($\pm$) - vinilazida 56.

Forma física: óleo incolor

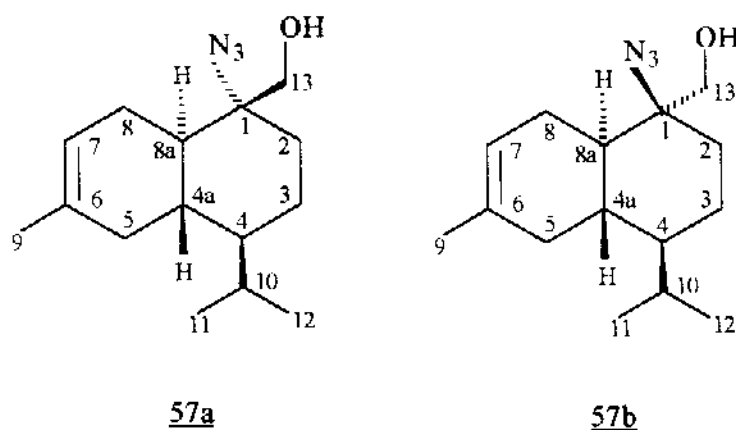
IV (filme/ KBr) (E IV-7b): $\nu_{\max}$ 2102,2 (N_3)

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H -8), δ : 0,73 (d, J=6,3 Hz, 3H, H₁₂), 0,93 (d, 3H, J=6,3 Hz, H₁₁), 1,62 (s, 3H, H₆), 5,34 (sl, 1H, H₇), 5,77 (sl, 1H, H₁₃).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 8), δ : 15,0 (+, CH₃, C₁₂), 21,7 (+, CH₃, C₁₁), 23,3 (+, CH₃, C₉), 24,3 (-, CH₂, C₈), 26,0 (+, CH, C₁₀), 27,3 (-, CH₂, C₃), 28,1 (-, CH₂, C₂), 36,1 (-, CH₂, C₅), 40,3 (+, CH, C_{8a}), 41,6 (+, CH, C_{4a}), 49,0 (+, CH, C₄), 117,1 (ausente, C_{quat}, C₁₃), 119,7 (+, CH, C₇), 131,3 (ausente, C_{quat}, C₆), 134,2 (ausente, C_{quat}, C₁).

EM [70 eV, m/z(%): 245 (8,9) [M^+ , C₁₅H₂₃N₃⁺], 202 (57,1), 148 (67,9), 105 (71,4), 101 (64,3), 83 (96,4), 55 (100,0).

2.09 - Síntese dos (+) - β - Azidoálcoois Primários 57a e 57b



Uma solução de 0,110g (0,5 mmol) do (+) - epóxido 41a, 0,5 ml de trimetilsilazida, recém preparada através do refluxo entre o clorotrimetilsilano e azida de sódio, e 0,5 ml de BF₃.Et₂O foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. (CCD). A mistura reacional foi vertida sobre gelo picado, extraída com CH₂Cl₂ e em seguida lavada com solução de Na₂CO₃. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo.

A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica forneceu 0,008g (6,5%) da (+) - vinilazida 56 na eluição com éter de petróleo: acetato de etila 1%; 0,017g (12,9%) de uma mistura em proporção aproximada de 2:1 do (+) - β - azidoálcool terciário 42b e do (+) - β - azidoálcool primário 57b na eluição com éter de petróleo: acetato de etila 2,5%; 0,035g (26,6%) do (+) - β - azidoálcool primário 57a na eluição com éter de petróleo: acetato de etila 5%.

(+) - β - azidoálcool primário 57a:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-9a): $\nu_{\max}$ 2102,7 (N_3) e 3428,3 (OH) cm^{-1}

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3/TMS) (E R¹H -9a), δ : 0,75 (d, J=8 Hz, 3H, H₁₂), 0,92 (d, J=8 Hz, 3H, H₁₁), 1,63 (s, 3H, H₉), 3,80 (d, J=12 Hz, 1H, H₁₃), 3,86 (d, J=12 Hz, 1H, H₁₃), 5,40(sl, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) (E R¹³C - 9a), δ : 15,2 (+, CH₃, C₁₂), 21,5 (-, CH₂, C₃), 21,7 (+, CH₃, C₁₁), 23,2 (+, CH₃, C₉), 26,3 (+, CH, C₁₀), 26,7 (-, CH₂, C₈), 37,1 (-, CH₂, C₅), 37,7 (+, CH, C_{8a}), 38,0 (-, CH₂, C₂), 48,8 (+, CH, C₄), 49,1 (+, CH, C_{4a}), 64,2 (-, CH₂, C₄), 81,4 (ausente, C_{quat}, C₁), 120,3 (+, CH, C₇), 132,7 (ausente, C_{quat}, C₆).

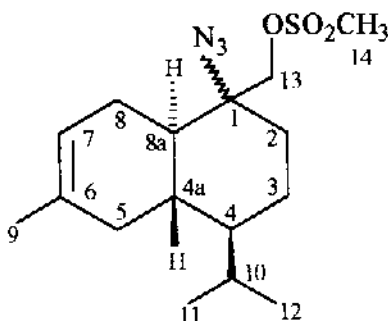
EM [70 eV, m/z(%): [M^+ , ausente], 256 (5,4), 221 (3,9), 220 (13,5), 195 (21,6), 189 (50,0), 159(44,6), 105 (100,0).

(+) - β - azidoálcool primário 57b:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-9b): $\nu_{\max}$ 3420,6 (OH) cm^{-1}

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3/TMS) (E R¹H -9b), δ : 0,93 (d, J=6,4 Hz, 6H, H₁₁, H₁₂), 1,64 (s, 1, 3H, H₉), 4,22 (d, J=12 Hz, 1H, H₁₃), 4,23 (d, J=12 Hz, 1H, H₁₃), 5,60(sl, 1H, H₇).

2.10 - Síntese do ($\pm$) - Derivado Mesilado 58

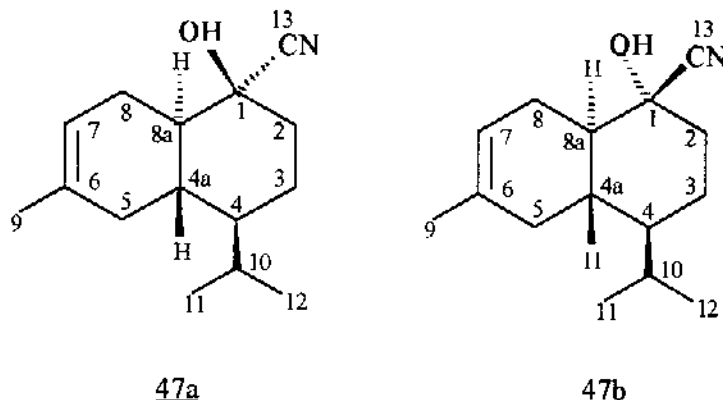
A uma solução 0,2 M (0,010g) de ($\pm$) - β - azidoálcool primário 57a em CH_2Cl_2 (0,2 ml) contendo um excesso molar de 50% de trietilamina (0,3 ml), sob agitação e entre 0° a 10° C, adicionou-se lentamente um excesso de 10% de cloreto de metanossulfonila (0,22ml). Ao final de um período adicional de 10 a 15 min. (CCD) sob agitação juntou-se mais CH_2Cl_2 à mistura reacional, a qual foi extraída sucessivamente com H_2O gelada, HCl 10%, solução saturada de Na_2CO_3 e solução de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano: acetato de etila 2,5% forneceu 0,005g (38,5%) do ($\pm$) - derivado mesilado 58.

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-10): ν_{max} 1177,4; 1265,0; 1361,2 (SO_2), 2305,1 (N_3) cm^{-1}

RMN^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) (E R^1H -10), δ : 0,78 (d, $J=7,5$ Hz, 3H, H_{12}), 0,94 (d, $J=7,5$ Hz, 3H, H_{11}), 1,60 (s, 3H, H_9), 2,97 (s, 3H, H_{14}), 4,20 (d, $J=12,5$ Hz, 1H, H_{13}), 4,40 (d, $J=12,5$ Hz, 1H, H_{13}), 5,38 (sl, 1H, H_7).

EM [70 eV. $m/z(\%)$]: [M^+ , ausente], 158 (23,1), 137 (60), 133 (33,9), 119 (29,2), 105 (29,2), 93 (38,5), 81 (100,0).

2.11 - Síntese das ($\pm$) - Nitrilas **47a** e **47b**

A uma solução de 0,188g (0,9 mmol) da ($\pm$) - octalona trans 31a em DME (2,5 ml) anidro, terc-butanol (0,2 ml) e 0,585g (3 mmol, 3 eq.) de TosMIC a 0° C e sob agitação foram adicionados 0,560g (5 mmol, 5 eq.) de terc-butoxido de potássio recém preparado. A temperatura foi elevada a 10° C nos primeiros 15 min. e em seguida à temperatura ambiente, na qual a mistura reacional permaneceu sob agitação por 65 h., sendo então aquecida a 45° C por 36 horas (CCD). Após, extraiu-se com éter etílico, sendo que a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo. A purificação do produto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano: acetato etila 2,5% seguida por cromatografia de placa preparativa eluída com hexano: acetato de etila 5% forneceu 0,009g (4,6%) da mistura das ($\pm$) - nitrilas **47a** e **47b** na proporção de 2:1.

($\pm$) - nitrila **47a**:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-11): $\nu_{\max}$ 2235,5 (CN) cm⁻¹

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H -11), δ : 0,74 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₁₂), 0,92 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₁₁), 1,63 (s, 3H, H₉), 2,77 (d, J=2,8 Hz, 1H, H_{1 β}), 5,36 (sl, 1H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 10), δ : 14,9 (CH₃, C₁₂), 21,5 (CH₃, C₁₁), 23,1 (CH₃, C₉), 23,3 (CH₂, C₃), 25,9 (CH, C₁₀), 29,7 (CH₂, C₈), 31,7 (CH₂, C₂), 34,9 (C_{quat}, C₁), 35,4 (CH₂, C₅), 39,1 (CH, C_{8a}), 40,2 (CH, C_{4a}), 47,8 (CH, C₄), 119,8 (CH, C₇), 120,2 (C_{quat}, C₁₃), 132,8 (C_{quat}, C₆).

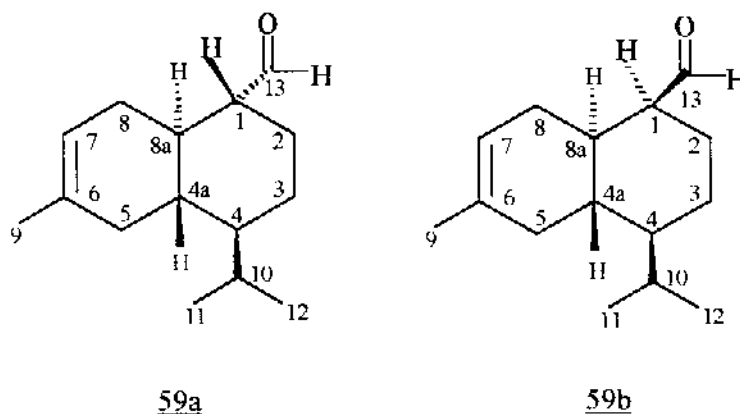
EM [70 eV, m/z(%): 217 (48,8)[M⁺, C₁₅H₂₃N⁺], 174 (98,4), 41 (100,0).

(±) - nitrila 47b

Forma física: óleo incolor

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -11), δ : 0,86 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₁₂), 0,93 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₁₁), 1,63 (s, 3H, H₉), 5,36 (sl, 1H, H₇).

2.12 - Síntese dos (±) - Aldeídos 59a e 59b



A uma solução de 0,110g (0,5 mmol) da mistura dos (±) - epóxidos 41a e 41b em THF (2,5 ml) anidro à temperatura ambiente e sob agitação, adicionou-se 0,05 ml (0,25 mmol) de BF₃. Et₂O recém destilado. Após 1 min., a mistura reacional foi lavada com água gelada (2 vezes), sendo que a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo.

A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano forneceu 0,027g (24,6%) da mistura dos ($\pm$) - aldeídos 59a e 59b na proporção de 5:1.

($\pm$) - aldeído 59a:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-12): $\nu_{\max}$ 1724,4 (C=O) cm^{-1}

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -12), δ : 0,68 (d, J=7,8 Hz, 3H, H₁₂), 0,86 (d, J=7,8 Hz, 3H, H₁₁), 1,58 (s, 3H, H₉), 5,26 (sl, 1H, H₇), 9,49 (d, J=2,5Hz, 1H, H₁₃).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 11), δ : 14,8 (+, CH₃, C₁₂), 21,6 (+, CH₃, C₁₁), 22,4 (-, CH₂, C₃), 23,2 (+, CH₃, C₉), 25,5 (-, CH₂, C₈), 25,7 (+, CH, C₁₀), 31,4 (-, CH₂, C₂), 34,7 (-, CH₂, C₅), 36,3 (+, CH, C₄), 38,3 (+, CH, C_{4a}), 47,8 (+, CH, C_{8a}), 56,0 (+, CH, C₁), 119,9 (+, CH, C₇), 132,5 (ausente, C_{quat}, C₆), 201,6 (ausente, C_{quat}, C₁₃).

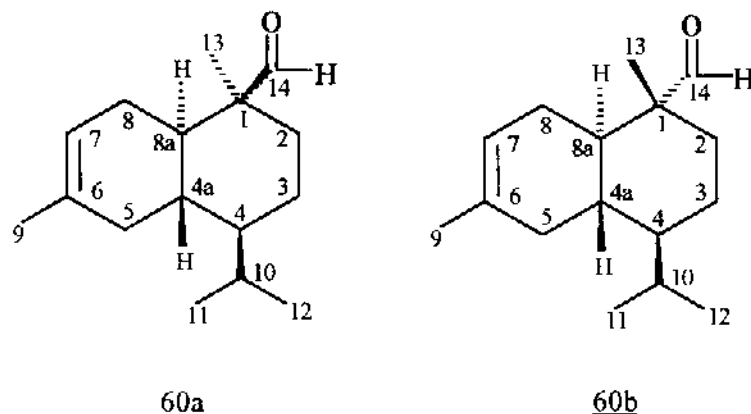
CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições nº 2), (t_r 9,401 min.): 220 (21,1)[M⁺, C₁₅H₂₄O⁺], 159 (97,7), 93 (100,0).

($\pm$) - aldeído 59b:

Forma física: óleo incolor

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -12), δ : 0,68 (d, J=6,7 Hz, 3H, H₁₂), 0,84 (d, J=6,7 Hz, 3H, H₁₁), 1,60 (s, 3H, H₉), 5,49 (sl, 1H, H₇), 9,40 (d, J=2,5Hz, 1H, H₁₃).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições nº 2), (t_r 9,336 min.): 220 (58,1)[M⁺, C₁₅H₂₄O⁺], 189 (100,0), 177 (18,4), 159 (48,8), 91 (69,8), 93 (86,1), 79 (76,7).

2.13 - Síntese dos (+) - Aldeídos- α - Metilados 60a e 60b

A uma solução de 0,003g (0,1 mmol) de NaH 80%, previamente lavado com éter de petróleo, em THF anidro (2 ml) adicionou-se uma solução de 0,020g (0,09 mmol) da mistura de (+) - aldeídos 59a e 59b em THF anidro (2 ml) e colocou-se no ultra-som por 30 min. Em seguida adicionou-se à mistura uma solução de 0,01 ml (0,1 mmol) de iodeto de metila em THF anidro (1 ml) e colocou-se novamente em ultra-som por 1,30 h. (CCD). Após a adição de água à mistura reacional, extraiu-se com éter etílico sendo que a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com hexano forneceu 0,004g (19,0%) da mistura de (+) - aldeídos α - metilados 60a e 60b na proporção de 4,3:1.

(+) - aldeído α - metilado 60a:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/ KBr) (E IV-13): $\nu_{\max}$ 1720,1 (C=O) cm⁻¹

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -13), δ : 0,75 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₂), 0,92 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₁), 1,07 (s, 3H, H₁₃), 1,56 (s, 3H, H₉), 5,37 (sl, 1H, H₇), 9,78 (sl, H, H₁₄).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 12), δ : 15,2 (+, CH₃, C₁₂), 20,2 (-, CH₂, C₃), 21,7 (+, CH₃, C₁₁), 22,6 (+, CH₃, C₁₃), 23,5 (+, CH₃, C₉), 26,3 (+, CH, C₁₀), 26,7 (-, CH₂, C₈), 35,2 (+, CH, C₄), 36,1 (-, CH₂, C₂), 36,5 (-, CH₂, C₅), 45,1 (+, CH, C_{4a}), 49,4 (+, CH, C_{8a}), 120,2 (+, CH, C₇), 133,2 (ausente, C_{quat}, C₆), 208,2 (+, CH, C₁₄).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições n° 2), (tr 9,608 min.): 234 (14,0) [M⁺, C₁₆H₂₆O⁺], 173 (79,0), 93 (100,0).

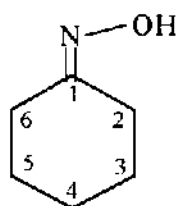
(±) - aldeído α - metilado 60b:

Forma física: óleo incolor

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -13), δ : 0,75 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₂), 0,90 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₁), 1,09 (s, 3H, H₁₃), 1,65 (s, 3H, H₉), 5,53 (sl, 3H, H₇), 9,74 (s, 1H, H₁₄).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições n° 2), (t, 9,529 min.): 234 (16,3%) [M⁺, C₁₆H₂₆O⁺], 150 (93,0), 135 (100,0).

2.14 - Síntese da Oxima da Cicloexanona 62⁷⁹



Em uma solução de 1,100g (16,3 mmol) de cloreto de hidroxilamina em água (10 ml), sob agitação à temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, 1,58 ml (15,3 mmol) de cicloexanona. A mistura reacional foi neutralizada com uma solução aquosa de amônia a 28% e em seguida foi aquecida por 30 min. (CCD) a 80-90° C. A seguir, a mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂, e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro sendo então

concentrada em evaporador rotativo. O produto bruto da reação foi cristalizado em CH_2Cl_2 /éter de petróleo fornecendo 0,503g (29,1%) da oxima 62.

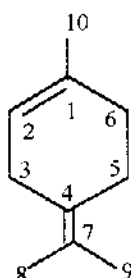
Forma física: cristais brancos

p. f.: 89-91° C

IV (pastilha KBr) (E IV-14): V_{max} 3195,9 (OH), 1664,6 (C=N), 962,4(NO) cm^{-1}

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3/TMS) (E R¹H -14), δ : 1,60 (m, 6H, H₃, H₄ e H₅), 2,20 (t, J=6,4 Hz, 2H, H₂), 2,47 (t, J=6,4 Hz, 2H, H₆), 9,50 (sl, 1H, -OH).

2.15 - Síntese do Terpinoleno 64



A uma solução de 0,154g (1,0 mmol) de (-) - terpineol 63 e 0,041g (1,0 mmol) de acetonitrila em éter etílico (2,5 ml), à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de 0,098g (1mmol) de H_2SO_4 conc. em éter etílico (2,5 ml). Após 24 h. (CCD) sob agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre H_2O , neutralizada com NaCO_3 e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca sobre NaSO_4 anidro e concentrada em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica, eluída com hexano, forneceu 0,020g (14,7%) do terpinoleno 64.

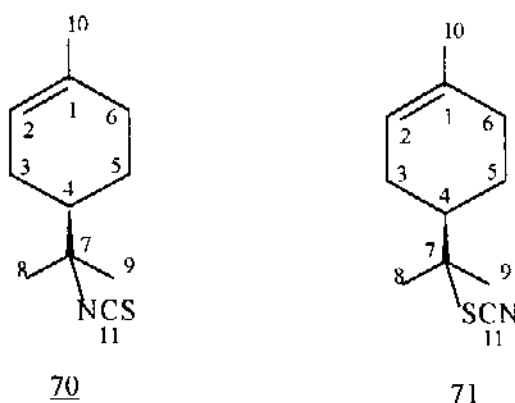
Forma física: óleo incolor

IV (filme/KBr) (E IV-15): $\nu_{\max}$ 1673,9 (C=C) cm^{-1} .

RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹H -15), δ : 1,62 (s, 6H, H₈ e H₉), 1,66 (s, 3H, H₁₀), 5,28 (sl, 1H, H₂).

RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) (E R¹³C - 13), δ : 19,7 (CH₃, C₉), 20,1 (CH₃, C₈), 23,3 (CH₃, C₁₀), 26,5 (CH₂, C₅), 29,4 (CH₂, C₃), 31,3 (CH₂, C₆), 120,9 (CH, C₂), 121,0 (C_{quat}, C₇), 127,7 (C_{quat}, C₄), 133,4 (C_{quat}, C₁),

2.16 - Síntese do Isotiocianomonoterpeno 70 e do Tiocianomonoterpeno 71



-Preparação da solução de HSCN-CHCl₃

Uma suspensão de 7,3g (0,75 mol) de KSCN, pulverizado, em CHCl₃ (30 ml) foi triturada com 11,2g (0,75 mol) de KHSO₄ por 5 min. Após decantar a solução de HSCN-CHCl₃, adicionou-se mais CHCl₃ (10 ml) à mistura sólida e triturou-se por mais 5 min., filtrando-se então sobre algodão. A solução de HSCN-CHCl₃, foi combinada para dar 33ml (0,8 mmol de HSCN). A proporção de solução de HSCN-CHCl₃ e substrato utilizada em todas as reações foi de 10 moles para 1 mol.

0,408g (3mmol) de (+) - limoneno 69 e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por dois dias (CCD). Após filtração para eliminar os produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica forneceu na eluição com hexano 0,390g (66,7%) do isotiocianomonoterpeno 70, produto menos polar, e 0,180g (30,8%) do tiocianomonoterpeno 71, produto mais polar.

Isotiocianomonoterpeno 70:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/KBr) (E IV-16): $\nu_{\max}$ 2091,8 (larga, NCS) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -16), δ : 1,37 (s, 3H, H₉), 1,40 (s, 3H, H₈), 1,66 (s, 3H, H₁₀), 5,37 (sl, 1H, H₂).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 14), δ : 23,2 (+, CH₃, C₁₀), 24,2 (-, CH₂, C₅), 26,4 (+, CH₃, C₈), 26,8 (-, CH₂, C₃), 27,0 (+, CH₃, C₉), 30,6 (-, CH₂, C₆), 44,5 (+, CH, C₄), 64,0 (ausente, C_{quat}, C₇), 119,7 (+, CH, C₂), 129,7 (ausente, C_{quat}, C₁₁), 134,0 (ausente, C_{quat}, C₁).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições n° 3), (EM - 1) (t_r 7,3): 195 (100,0) [M⁺, C₁₁H₁₇NS⁺], 136 (30,8), 121 (79,0), 100(50,0), 95(57,9), 93(84,1), 81(75,7), 67(57,0), 41(79,4).

Tiocianomonoterpeno 71:

Forma física: óleo incolor

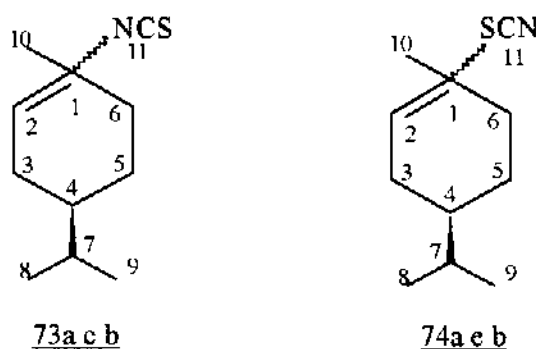
IV (filme/KBr) (E IV-17): $\nu_{\max}$ 2140,0 (fina, SCN) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -17), δ : 1,50 (s, 3H, H₈), 1,55 (s, 3H, H₉), 1,66 (s, 3H, H₁₀), 5,36 (sl, 1H, H₂).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 15); δ : 23,1 (+, CH₃, C₁₀), 24,9 (-, CH₂, C₅), 26,2 (+, CH₃, C₈), 27,3 (-, CH₂, C₃), 27,3 (+, CH₃, C₉), 30,9 (-, CH₂, C₆), 44,1 (+, CH, C₄), 59,9 (ausente, C_{quat}, C₇), 112,2 (ausente, C_{quat}, C₁₁), 119,6 (+, CH, C₂), 134,2 (ausente, C_{quat}, C₁).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições nº 3), (EM - 2) (t_r 7,599): 195 (6,9) [M⁺, C₁₁H₁₇NS⁺], 136 (34,5), 121 (27,6), 95(29,9), 93(62,1), 81(100,0), 69(39,1), 67 (39,1), 41(50,6).

2.17 - Síntese dos Isotiocianomonoterpenos 73a (cis) e b (trans) e dos Tiocianomonoterpenos 74a (cis) e b (trans).



0,207g (1,5 mmol) de diidrolimoneno 72, recém preparado pela hidrogenação sob Pd/carvão do (+) - limoneno 69, e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por 20 horas (CCD). Após filtração para eliminar os produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado em evaporador rotativo, fornecendo 0,100g de uma mistura de quatro compostos obtida em 33,8% do rendimento. A tentativa de separação desta mistura em coluna cromatográfica eluída com pentano forneceu a mistura dos isotiocianomonoterpenos 73a (cis) e b (trans), menos polar, e a mistura dos tiocianomonoterpenos 74a (cis) e b (trans), mais polar, na proporção de 1,9:1.

Isotiocianomonoterpenos 73a (cis) e 73b (trans):

Forma física: óleo incolor

IV (filme/KBr) (E IV-18): $\nu_{\max}$ 2095,4 (larga, NCS) cm^{-1} .

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -18), δ : 0,89 (d J=7,4 Hz, H₈), 0,89 (d, 7,4 Hz, H₉), 1,05 (dd, J=7,4 Hz, H₈), 1,05 (dd J=7,4 Hz, H₉), 1,61 (s, H₁₀).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições n° 3), (EM - 3) (t_r 7,114): 197 (18,5) [M^+ , C₁₁H₁₉NS⁺], 197 (21,5) 161 (18,5), 139(37,0), 97(22,2), 55(74,1).

(t_r 7,378) = 197 (50,0) [M^+ , C₁₁H₁₉NS⁺], 154 (58,6), 139 (67,2), 83 (75,9).

Tiocianomonoterpenos 74a (cis) e 74b (trans):

Forma física: óleo incolor

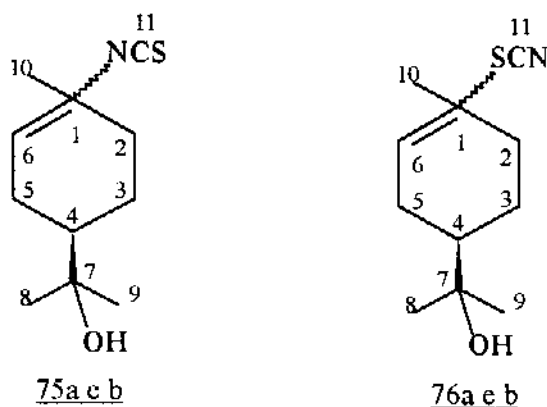
IV (filme/KBr) (E IV-19): $\nu_{\max}$ 2148,1 (fina, SCN) cm^{-1} .

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -19), δ : 0,89 (d J=7,1 Hz, H₈), 0,89 (d, 7,1 Hz, H₉), 0,98 (dd, J=3,2 Hz, H₈), 0,98 (dd, J=3,2 Hz, H₉), 1,37 (s, H₁₀).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições n° 3) (EM - 4) (t_r 7,459): [M^+ , ausente], 139 (29,6), 83 (100,0), 55(66,7).

(t_r 7,663): [M^+ , ausente], 139 (35,8), 83 (100,0), 55 (59,0).

2.18 - Síntese dos Álcoois Isotiocianomonoterpênicos 75a (cis) e b (trans) e Tiocianomonoterpênicos 76a (cis) e b (trans)



0,154g (1 mmol) de (-) - terpineol 63 e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por sete dias (CCD). Após filtração para eliminar os produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado em evaporador rotativo. Na tentativa de purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica obteve-se na eluição com hexano: acetato de etila 2,5% traços da mistura dos isotio e tiocianomonoterpenos 70 e 71. Na eluição com hexano: acetato de etila 5% recuperou-se 0,005g do (-) - terpineol 63 e nas eluições com hexano: acetato de etila 7,5, 10,0 e 12,5% obteve-se 0,100g da mistura dos álcoois isotiocianomonoterpênicos 75a (cis) e b (trans) e tiocianomonoterpênicos 76a (cis) e b (trans) em diferentes proporções.

A mistura dos álcoois isotiocianônicos 75a (cis) e b (trans) e tiocianônicos 76a (cis) e b (cis) foi obtida em 48,5 % de rendimento, considerando-se somente o substrato que reagiu, e com uma proporção relativa de 1,5:1.

IV (filme/KBr) (E IV-19): $V_{\max}$ 2148,1 a 2149,7 (fina, SCN) e 2088,9 a 2096,6 (larga, NCS), 3394 a 3460 (larga, OH) cm⁻¹.

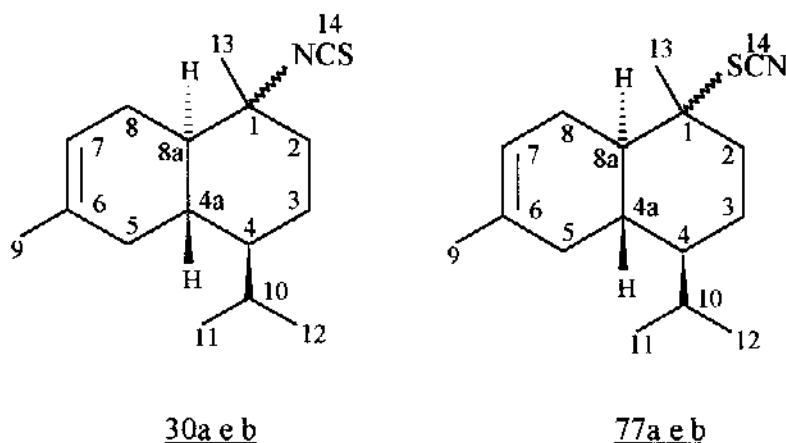
CG/EM [70 eV, m/z(%)] (condições nº 2) (EM - 5) (t_r 8,892):
[M^+ , ausente], 155 (32,6), 137 (23,3), 81 (100,0), 59(41,9).

(t_r 9,062): [M^+ , ausente], 155 (44,2), 137 (90,7), 100 (46,5),
95 (51,2), 81 (100,0).

(t_r 9,139): [M^+ , ausente], 155 (37,2), 137 (100,0), 100 (37,2),
95 (46,5), 81 (62,8).

(t_r 9,370): [M^+ , ausente], 155 (25,0), 137 (45,5), 81 (100,0),
59 (61,4).

2.19 - Síntese dos $(\pm)$ - Isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b e dos $(\pm)$ - Tiocianossesquiterpenos 77a e 77b



0,050g (0,25 mmol) de $(\pm)$ - γ_2 - cadineno 32 e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por dois dias (CCD). Após filtração para eliminar produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ e concentrado em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica forneceu 0,0125g (19,4%) dos $(\pm)$ - isotiocianossesquiterpenos 30a e b na eluição com hexano e 0,012g (18,6%) dos $(\pm)$ - tiocianossesquiterpenos 77a e b na eluição com hexano: acetato de etila 0,5%.

$(\pm)$ - Isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/KBr) (E IV-20): $\nu_{\max}$ 2088,0 (larga, NCS) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -20), δ : 0,74 (d, J=7 Hz, 3H, H₈), 0,81 (d, J=7 Hz, 3H, H₁₂), 0,91 (d, J=7 Hz, 3H, H₁₁), 0,93 (d, J=7 Hz, 3H, H₁₁), 1,26 (s, 3H, H₁₃), 1,36 (s, 3H, H₁₃), 1,55 (sl, 3H, H₈), 1,64 (s, 3H, H₉), 5,41 (sl, 2H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 16), δ : 15,1 (+, CH₃, C₁₂), 19,7 e 19,8 (-, CH₂, C₃), 20,7 (+, CH₃, C₁₃), 21,6 e 21,7 (+, CH₃, C₁₁), 23,3 e 23,4 (+, CH₃,

C₉), 26,1 e 26,3 (+, CH, C₁₀), 26,4 e 26,7 (-, CH₂, C₈), 27,5 (+, CH₃, C₁₃), 35,0 e 35,3 (+, CH, C_{4a}), 36,2 (-, CH₂, C₅), 40,2 e 41,0 (+, CH₂, C₂), 46,5 e 46,7 (+, CH, C_{8a}), 48,4 e 48,8 (+, CH, C₄), 64,4 e 64,8 (ausente, C_{quat}, C₁), 119,5 e 119,7 (+, CH, C₇), 129,8 (ausente, C_{quat}, C₁₄), 132,8 e 132,9 (ausente, C_{quat}, C₆).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (EM - 6) (condições n° 3) (t_r 10,715): 263 (100,0) [M⁺, C₁₆H₂₅NS⁺], 204 (21,1), 161 (48,4), 119(61,1), 91(25,3), 41(21,1).

(t_r 11.153): 263 (14,6) [M⁺, C₁₆H₂₅NS⁺], 204 (27,1), 205 (100,0), 161(46,6), 149 (41,7), 121(29,2), 105(25,0), 93(27,1), 41 (37,5).

(+) - tiocianossesquiterpenos 77a e 77b:

Forma física: óleo incolor

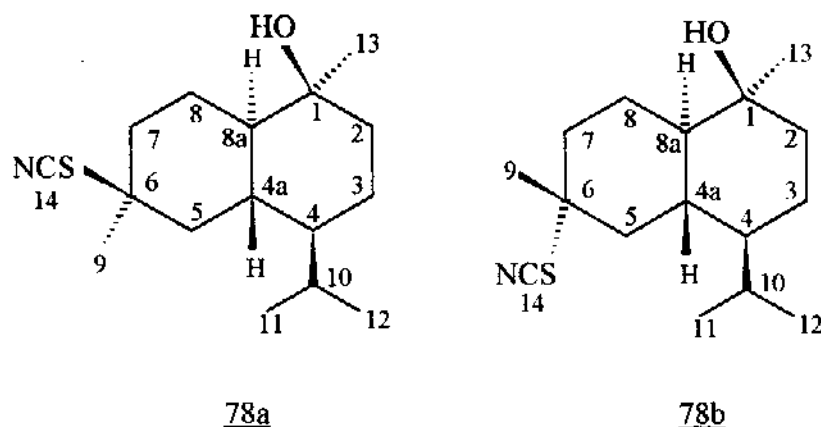
IV (filme/KBr) (E IV-21): ν_{max} 2147,7 (fina, SCN) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -21), δ: 0,76 (d, 3H, J=7,1 Hz, H₁₂), 0,79 (d, 3H, J=7,1 Hz, H₁₂), 0,92 (d, 3H, J=7,1 Hz, H₁₁), 0,93 (d, 3H, J=7,1 Hz, H₁₁), 1,26 (s, 3H, H₁₃), 1,37 (s, 3H, H₁₃), 1,62 (sl, 3H, H₉), 1,64 (sl, 3H, H₉), 5,35 (sl, 2H, H₇).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 17), δ: 15,0 e 15,1 (+, CH₃, C₁₂), 19,8 (+, CH₃, C₁₃), 19,8 e 20,9 (-,CH₂, C₃), 21,6 (+, CH₃, C₁₁), 23,2 e 23,3 (+, CH₃, C₉), 26,1 e 26,3 (+, CH, C₁₀), 27,1 e 27,4 (-, CH₂, C₈), 29,7 (+, CH₃, C₁₃), 35,2 (+, CH, C_{4a}), 35,7 e 36,3 (-, CH₂, C₅), 36,5 (+, CH, C_{4a}), 39,9 e 42,1 (-, CH₂, C₂), 45,6 e 46,8 (+, CH, C_{8a}), 48,7 e 49,0 (+, CH, C₄), 60,8 e 62,3 (ausente, C_{quat}, C₁), 112,0 e 112,3 (ausente, C_{quat}, C₁₄), 119,0 e 119,5 (+, CH, C₇), 132,9 e 133,2 (ausente, C_{quat}, C₆).

CG/EM [70 eV, m/z(%)] (EM - 7) (condições n° 3) (t_r 8,084): 263 (100) [M⁺, ausente], 204 (49,8), 161 (71,6), 119(100), 105(81,4), 91(48,8), 41 (34,9).

(t_r 8.150 min.): [M⁺, ausente], 204 (44,2), 161 (46,5), 105(65,1), 93 (100,0), 41 (25,6).

2.20 - Síntese dos (+) - Álcoois Tiocianossesquiterpênicos 78a e 78b

0,045g (0,2 mmol) de (+) - γ_2 - cadinol 54a e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por sete dias (CCD). Após filtração para eliminar produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ e evaporado em evaporador rotativo. Na purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica detectou-se a presença de traços dos (+) - isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b, na eluição com hexano e dos (+) - tiocianossesquiterpenos 77a e 77b na eluição com hexano: acetato de etila 0,25%, e recuperou-se 0,010g (22,2%) do (+) - γ_2 - cadinol 54a na eluição com hexano: acetato de etila 0,5%.

Na eluição com hexano: acetado de etila 2,5% obteve-se 0,0158g(35,5%) do (+) - álcool tiocianossesquiterpênico 78b (SCN na axial) e na eluição hexano: acetado de etila 7,5% obteve-se também 0,0158g (35,5%) do (+) - álcool tiocianossesquiterpênico 78a (SCN na equatorial).

(+) - álcool tiocianossesquiterpênico 78a:

Forma física: óleo incolor

IV (filme/KBr) (E IV-22a): $\nu_{\max}$ 3482,1 (fina, SCN) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -22a), δ : 0,79 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₂), 0,90 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₁), 1,19 (s, 3H, H₁₃), 1,53 (s, 3H, H₉).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 18a), δ : 14,9 (+, CH₃, C₁₂), 19,2 (-, CH₂, C₃), 21,3 (+, CH₃, C₁₁), 22,7 (-, CH₂, C₈), 24,2 (+, CH₃, C₉), 26,1 (+, CH, C₁₀), 28,8 (+, CH₃, C₁₃), 35,8 (+, CH, C_{4a}), 38,6 (-, CH₂, C₅), 40,6 (-, CH₂, C₂), 42,6 (-, CH₂, C₇), 47,9 (+, CH, C₄), 49,6 (+, CH, C_{8a}), 56,4 (ausente, C_{quat}, C₆), 70,5 (ausente, C_{quat}, C₁), 111,9 (ausente, C_{quat}, C₁₄).

(±) - álcool tiocianossesquiterpênico 78b:

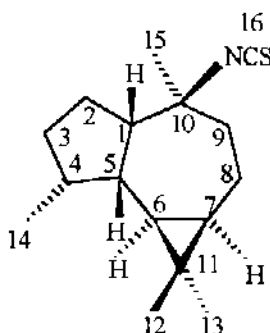
Forma física: óleo incolor

IV (filme/KBr) (E IV-22b): $\nu_{\max}$ 3510,1 (fina, SCN) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -22b), δ : 0,78 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₂), 0,90 (d, J=7,1 Hz, 3H, H₁₁), 1,19 (s, 3H, H₁₃), 1,63 (s, 3H, H₉).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 18b), δ : 15,0 (+, CH₃, C₁₂), 19,1 (-, CH₂, C₃), 21,4 (+, CH₃, C₁₁), 21,9 (-, CH₂, C₈), 26,2 (+, CH, C₁₀), 28,7 (+, CH₃, C₁₃), 32,7 (+, CH₃, C₉), 34,8 (+, CH, C_{4a}), 37,6 (-, CH₂, C₅), 40,5 (-, CH₂, C₇), 41,6 (-, CH₂, C₂), 47,4 (+, CH, C_{8a}), 50,0 (+, CH, C₄), 57,9 (ausente, C_{quat}, C₆), 70,4 (ausente, C_{quat}, C₁), 112,0 (ausente, C_{quat}, C₁₄).

2.21 - Síntese do (-) - 10(S) - Isotiocianoaloomadendrano 79a



0,204g (1 mmol) de (-) - aloomadendreno 28 e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por dois dias (CCD). Após filtração para eliminar produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado em evaporador rotativo. Na purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica recuperou-se 0,053g (26,0%) do (-) - aloomadendreno 28 na eluição com pentano e obteve-se 0,079g (40,6%) do (-) - 10(S) - isotiocianoaloomadendrano 79a, além de 0,063g de mistura complexa não identificada.

Forma física: cristais incolores (pentano)

p.f.: 63-66° C

[α]_D - 5,9° (c, 2.1, CHCl₃)

IV (pastilha KBr) (E IV-23): ν_{max} 2095,1 (larga, NCS) cm⁻¹.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H -23), δ: 0,13 (dd, J=9,6 Hz, 1H, H₆), 0,67 (ddd, J=6,4 Hz, 1H, H₇), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3H, H₁₄), 1,037(s, 3H, H₁₃), 1,042(s, 3H, H₁₂), 1,34 (s, 3H, H₁₅).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 19), δ: 16,1 (+, CH₃, C₁₃), 16,2 (+, CH₃, C₁₄), 18,7 (+, CH, C₁₁), 20,6 (-, CH₂, C₈), 22,2 (+, CH, C₆), 24,5 (-, CH₂,

C₂), 28,2 (+, CH, C₇), 28,6 (+, CH₃, C₁₂), 28,9 (-, CH₂, C₃), 30,5 (+, CH₃, C₁₅), 37,3 (-, CH₂, C₉), 38,2 (+, CH, C₄), 40,7 (+, CH, C₅), 57,4 (+, CH, C₁), 68,6 (ausente, C_{quat}, C₁₀), 129,7 (ausente, C_{quat}, C₁₆).

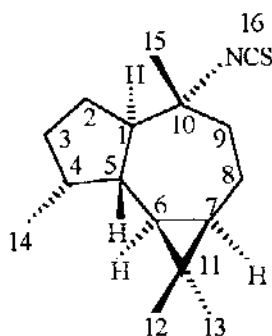
EM [70 eV, m/z(%)] (EM - 8): 263 (84,3) [M⁺, C₁₆H₂₅ NS⁺], 248 (20,1), 230 (15,2), 205 (15,8), 204 (20,3), 189 (22,7), 181 (17,5), 163 (25,1), 161 (44,7), 149 (35,7), 147 (19,0), 135 (25,8), 133 (15,7), 123 (20,1), 122 (30,6), 121 (30,0), 119 (23,9), 109 (43,6), 108 (15,2), 107 (48,9), 105 (39,2), 95 (43,4), 93 (43,7), 91 (37,3), 83 (15,8), 82 (17,9), 81 (51,6), 79 (35,4), 77 (25,8), 69 (100,0), 67 (35,2), 55 (50,0), 53 (23,5).

Análise elementar para C₁₆H₂₅NS

Calculada: 72,95% (C), 9,57% (H), 5,32% (N) e 12,16% (S).

Encontrada: 73,00% (C), 9,53% (H), 6,55% (N) e 10,92% (S).

2.22 - Síntese do (-) - 10(R) - Isotiocianoaromadendrano 27



0,110g (0,54 mmol) de (+) - aromadendreno 29 e um excesso de solução de HSCN-CHCl₃ foram deixados à temperatura ambiente, sob agitação e protegidos da luz por dois dias (CCD). Após filtração para eliminar produtos de polimerização, o filtrado foi lavado com H₂O, seco sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado em evaporador rotativo. A purificação do produto bruto da reação em coluna cromatográfica eluída com pentano forneceu 0,138g (97,2%) do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27.

Forma física: cristais incolores (pentano)

p.f.: 97-98° C

$[\alpha]_D - 90^\circ$ (c, 2.4, CHCl₃)

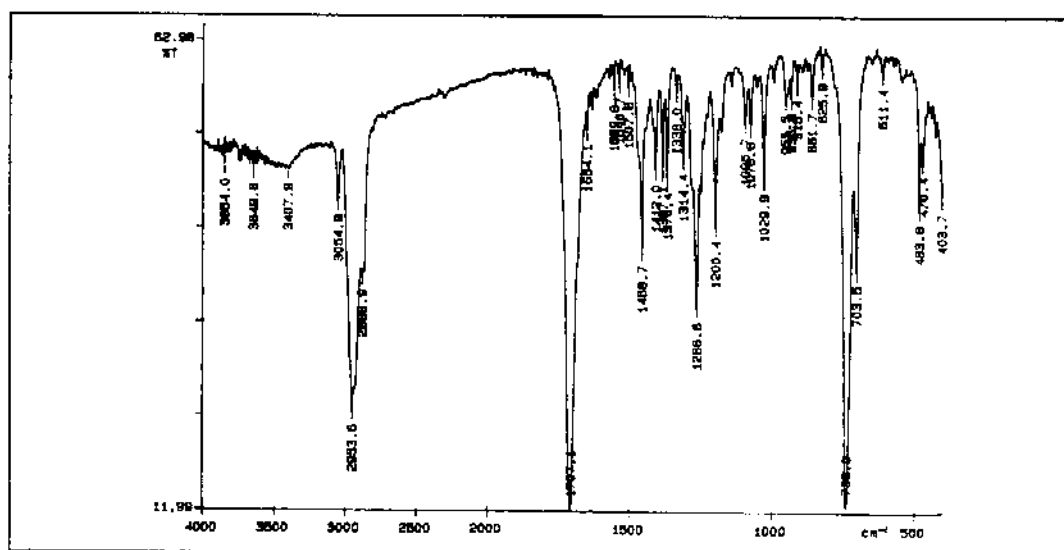
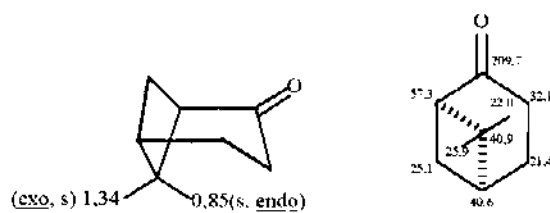
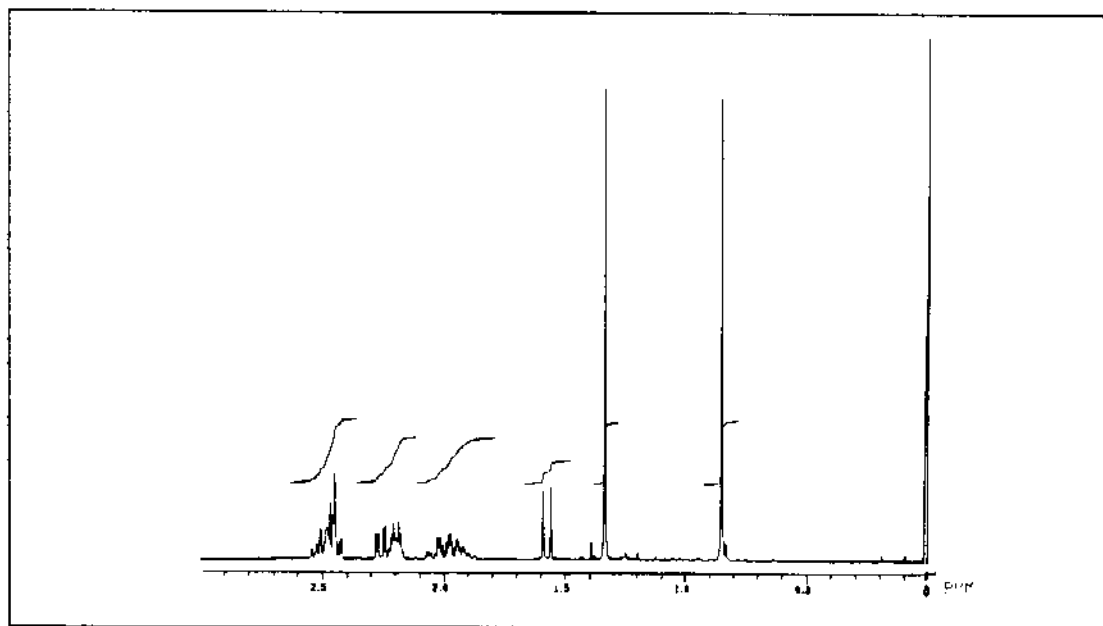
IV (pastilha KBr) (E IV-24): $\nu_{\max}$ 2112,3 (larga, NCS) cm⁻¹.

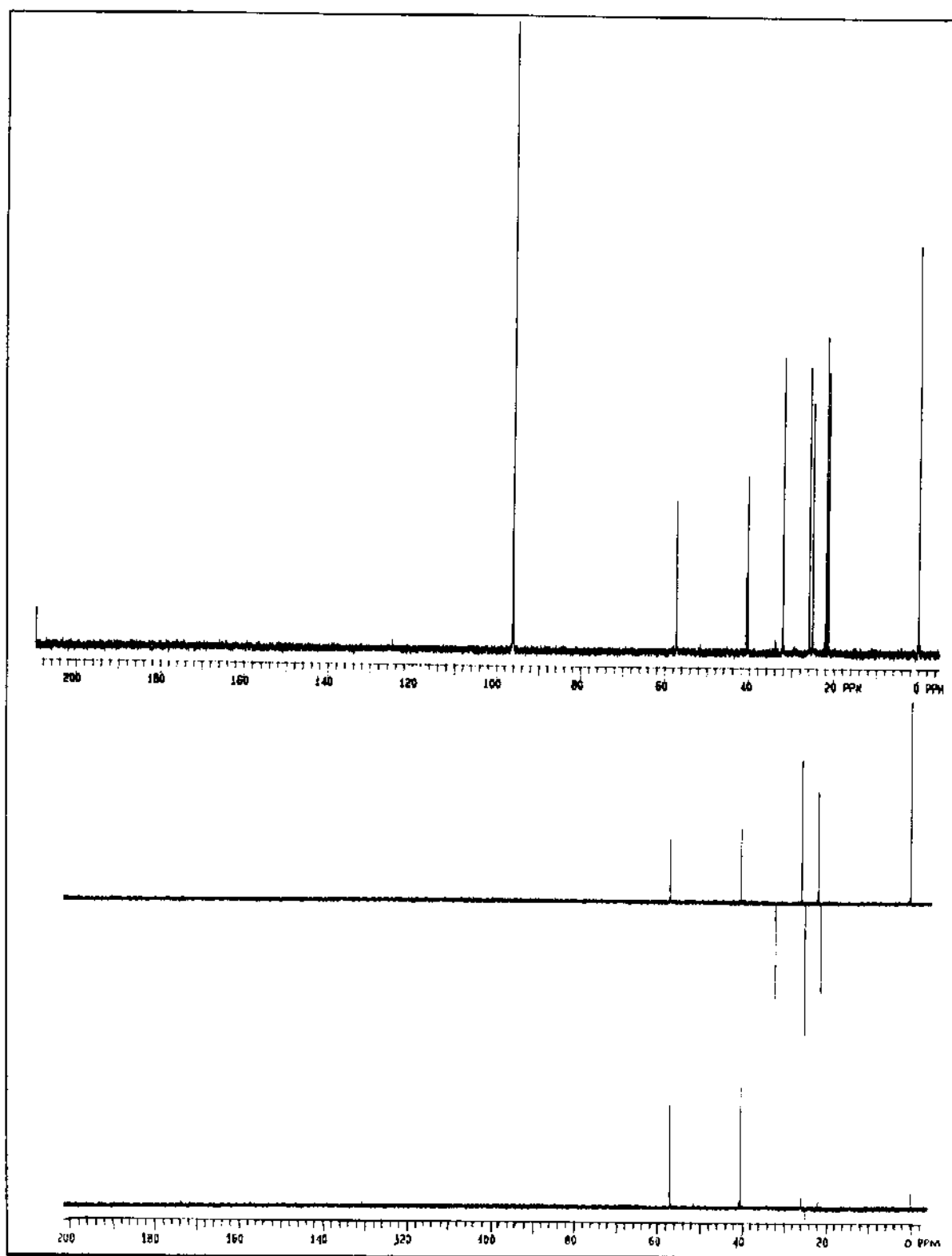
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹H - 24), δ : 0,57 (dd, J=10,4 Hz, 1H, H₆), 0,63 (ddd, J=5,9 Hz, 1H, H₇), 0,93 (d, J=7,2 Hz, 3H, H₁₄), 0,98 (s, 3H, H₁₂), 1,01 (s, 3H, H₁₃), 1,28 (s, 3H, H₁₅).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) (E R¹³C - 20), δ : 15,8 (+, CH₃, C₁₂), 16,0 (+, CH₃, C₁₄), 19,3 (+, CH₃, C₁₅), 19,9 (-, CH₂, C₈), 20,4 (+, CH, C₁₁), 26,6 (+, CH, C₇), 27,6 (-, CH₂, C₂), 28,5 (+, CH, C₆), 28,6 (+, CH₃, C₁₃), 34,4 (-, CH₂, C₃), 36,8 (+, CH, C₄), 39,3 (+, CH, C₅), 43,4 (-, CH₂, C₉), 56,7 (+, CH, C₁), 66,7 (ausente, C_{quat}, C₁₀), 129,5 (ausente, C_{quat}, C₁₆).

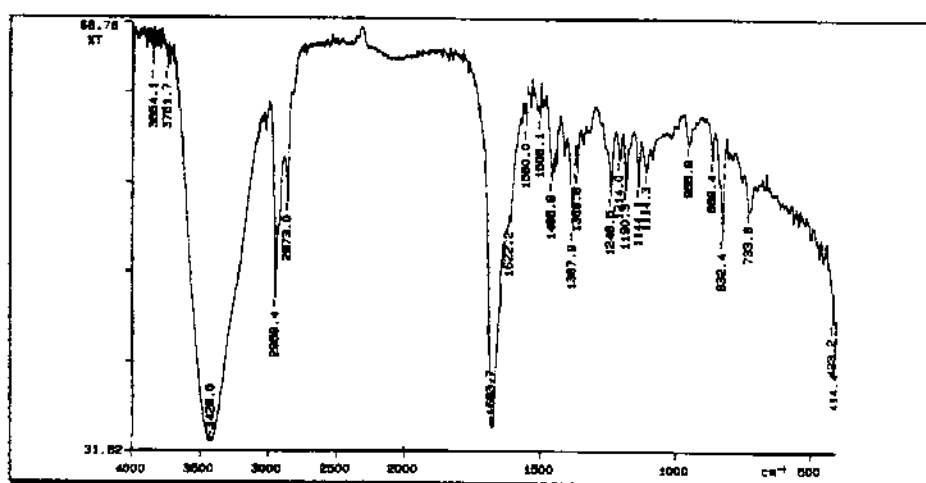
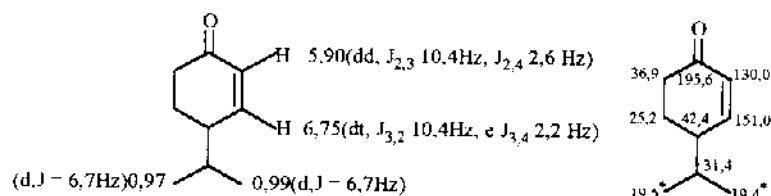
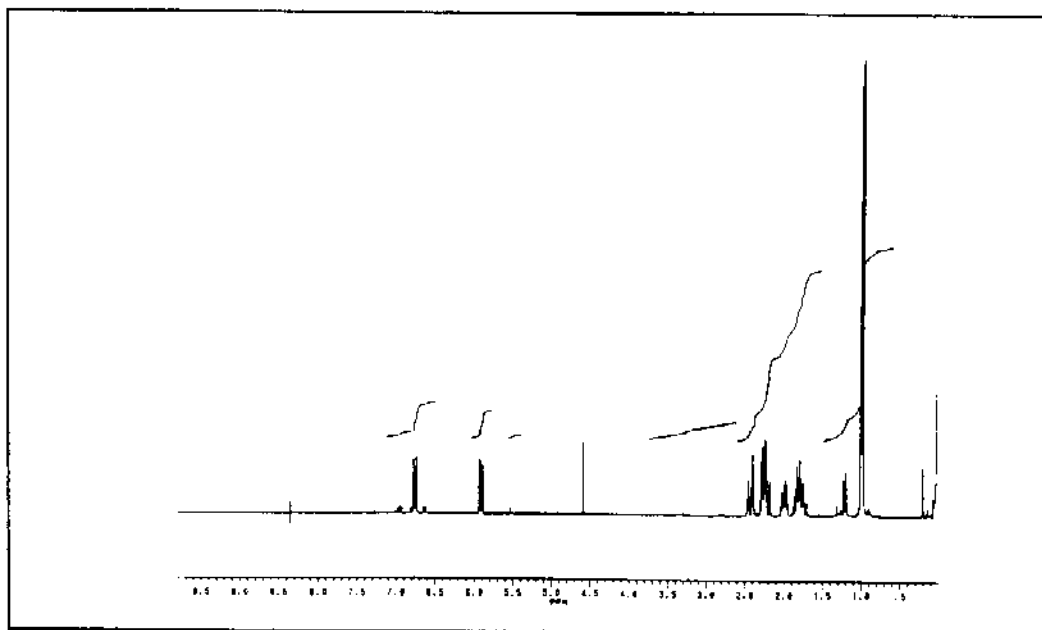
CG/EM [70 eV, m/z(%)] (EM - 9) (condições n° 3) (t_r 11,208): 263 (2,0) [M⁺, C₁₆H₂₅ NS⁺], 248 (20,0), 230 (18,0), 204 (20,3), 181 (60,0), 161 (30,0), 149 (55,0), 107 (80,0), 69 (100,0).

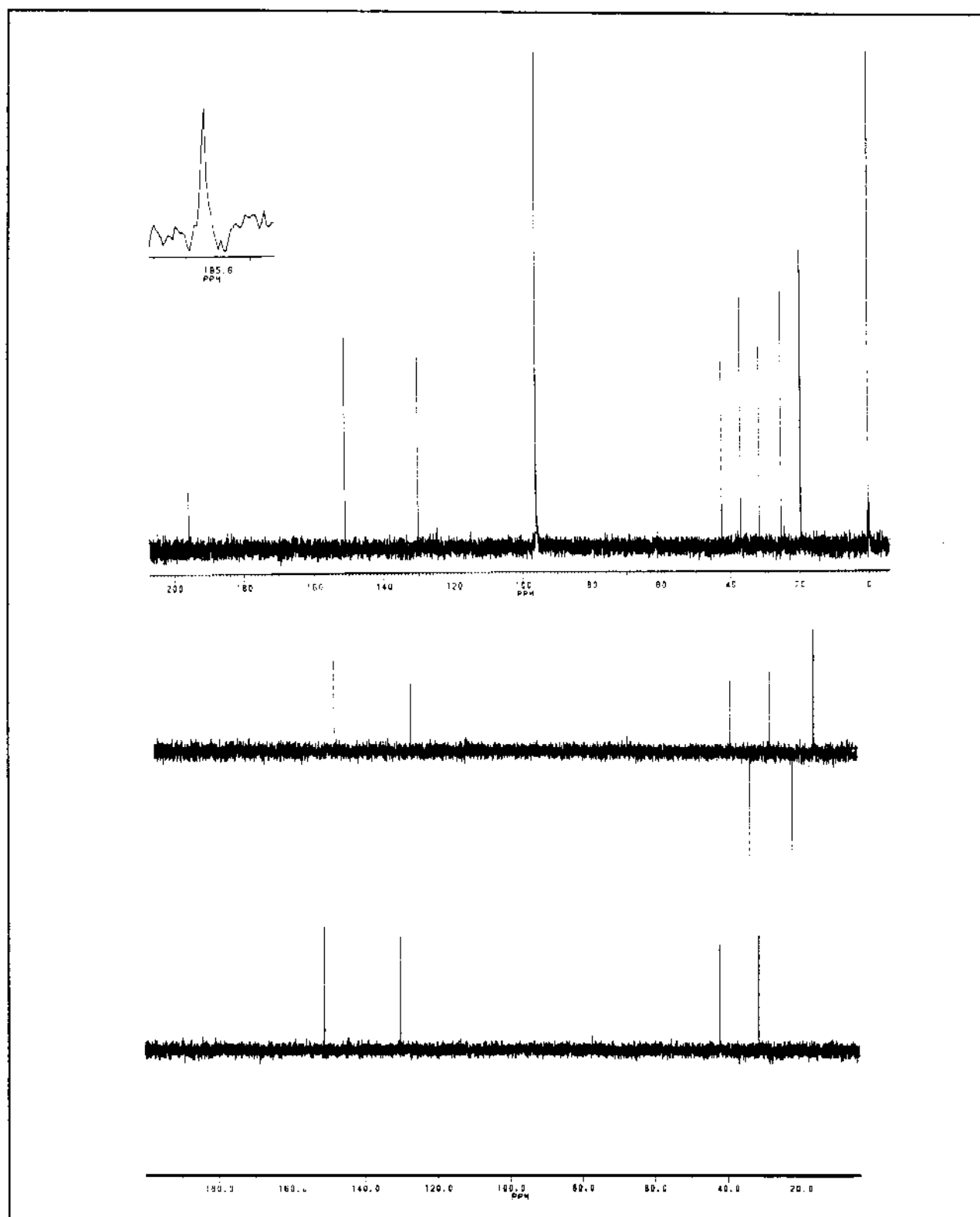
Análise Espectral e Espectros

- Espectros da (±)- Nopinona 34EIV-1: Espectro de IV (filme/KBr) da (±)- Nopinona 34ER¹H-1: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) da (±)- Nopinona 34

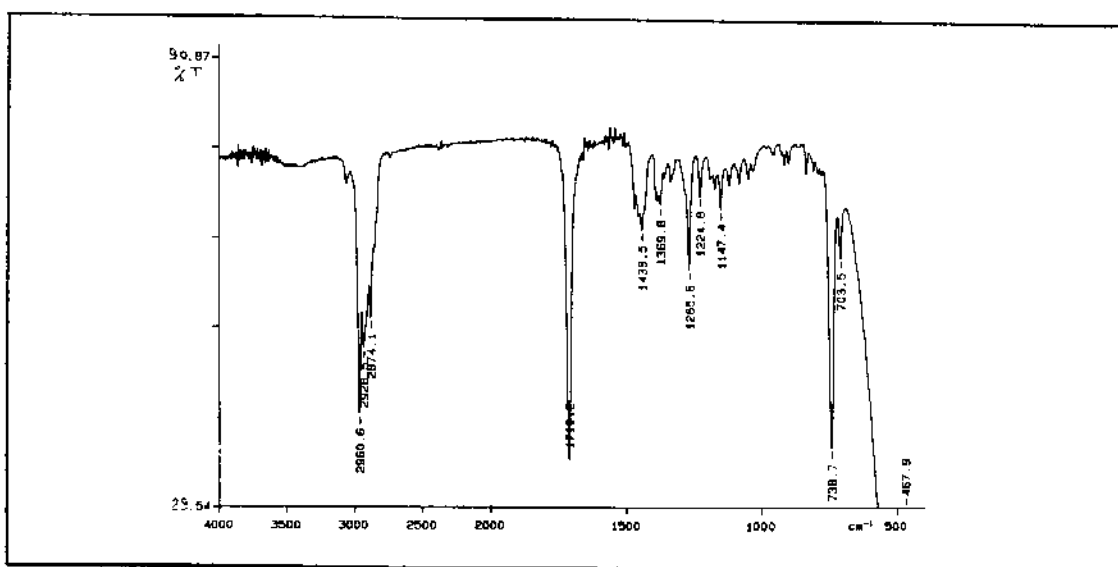
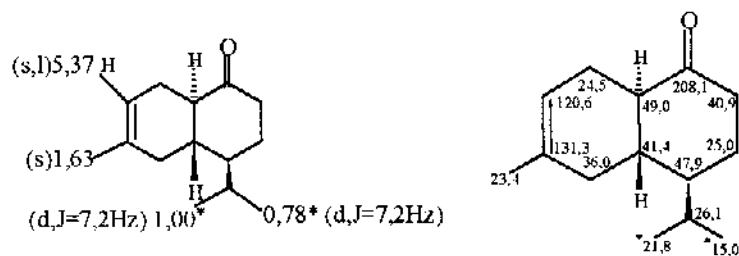
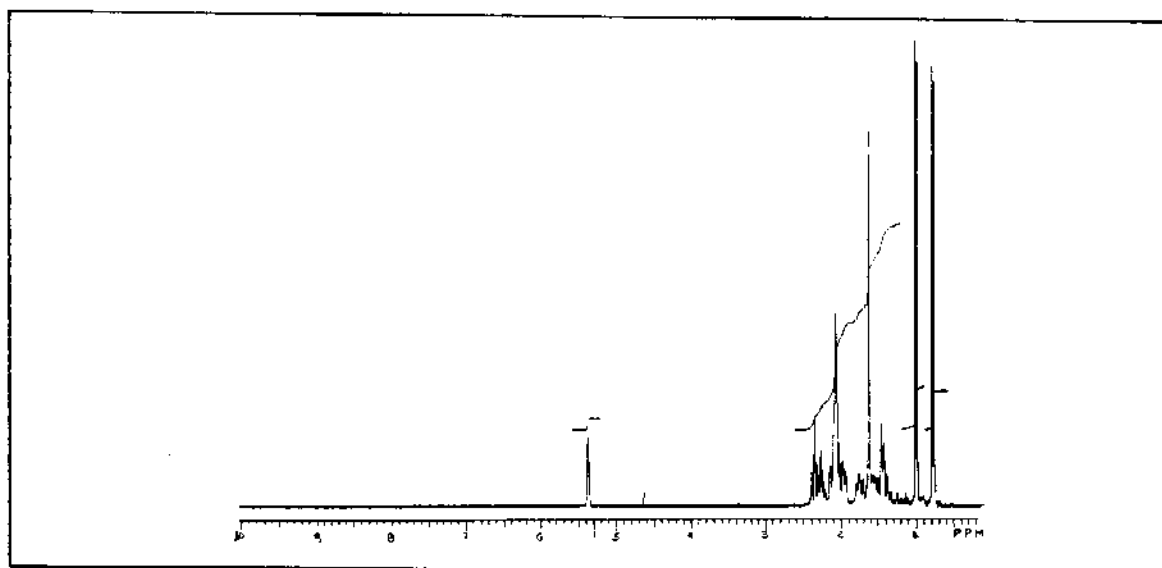


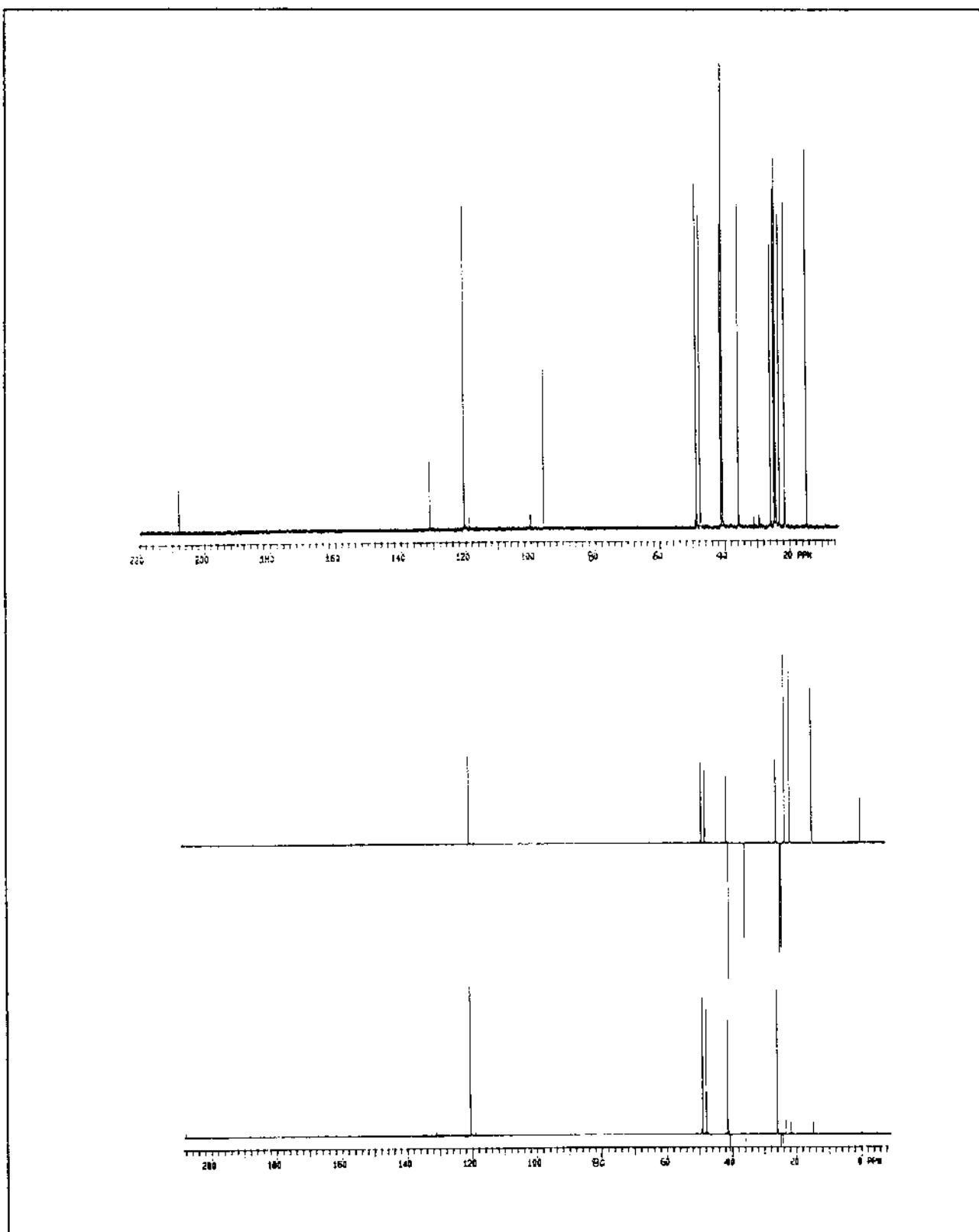
ER¹³C-1: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da (±)-Nopinona 34

- Espectros da (±)- Criptona 35E IV-2: Espectro de IV (filme/KBr) da (±)-criptona 35ER¹H-2: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) da (±)- Criptona 35

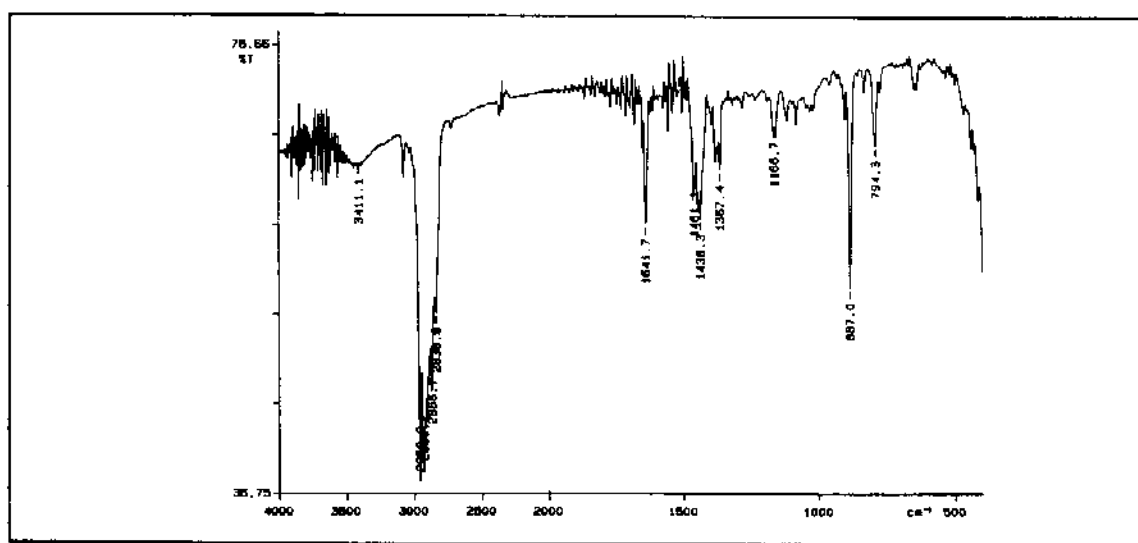
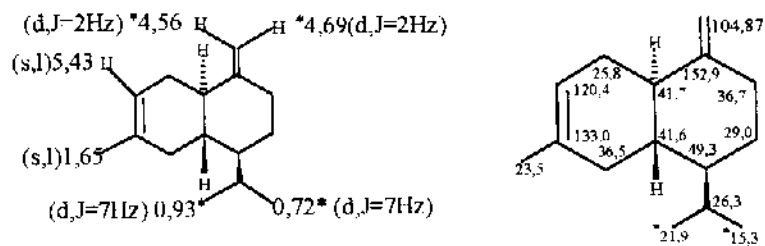
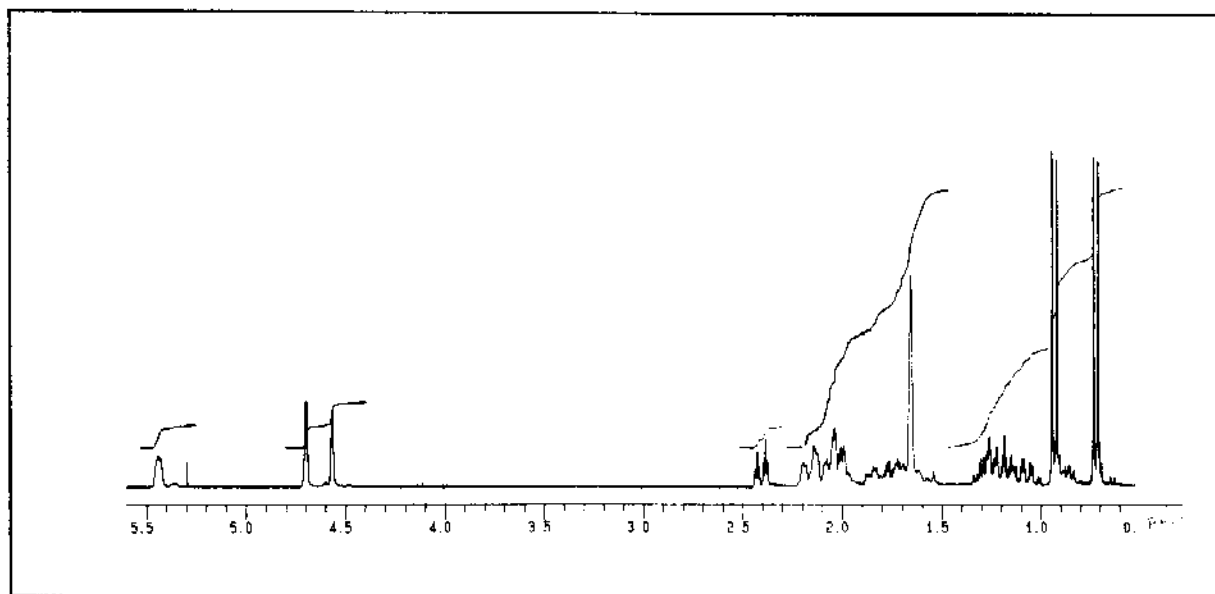


ER ^{13}C -2: Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da (±)- Criptona 35

- Espectros da (±)- Octalona trans **31a**EIV-3: Espectro de IV (filme/KBr) da (±)- Octalona trans **31a**ER¹H-3: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl_4/TMS) da (±)- Octalona trans **31a**

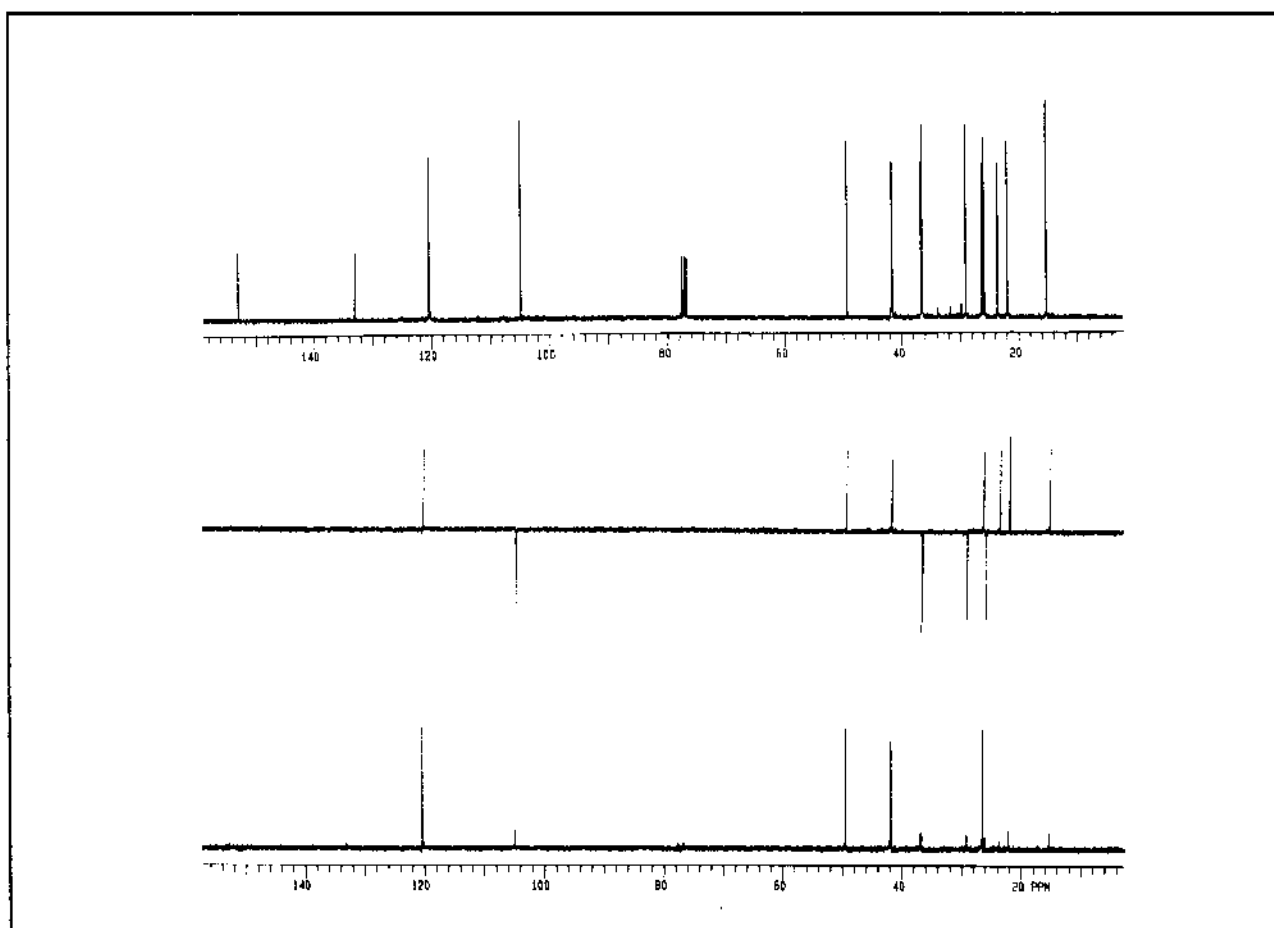


ER ^{13}C -3: Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da (±)- Octalona trans 31a

- Análise Espectral e Espectros do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32EIV-4: Espectro de IV (filme/KBr) do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32ER¹H-4: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl_3/TMS) do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32

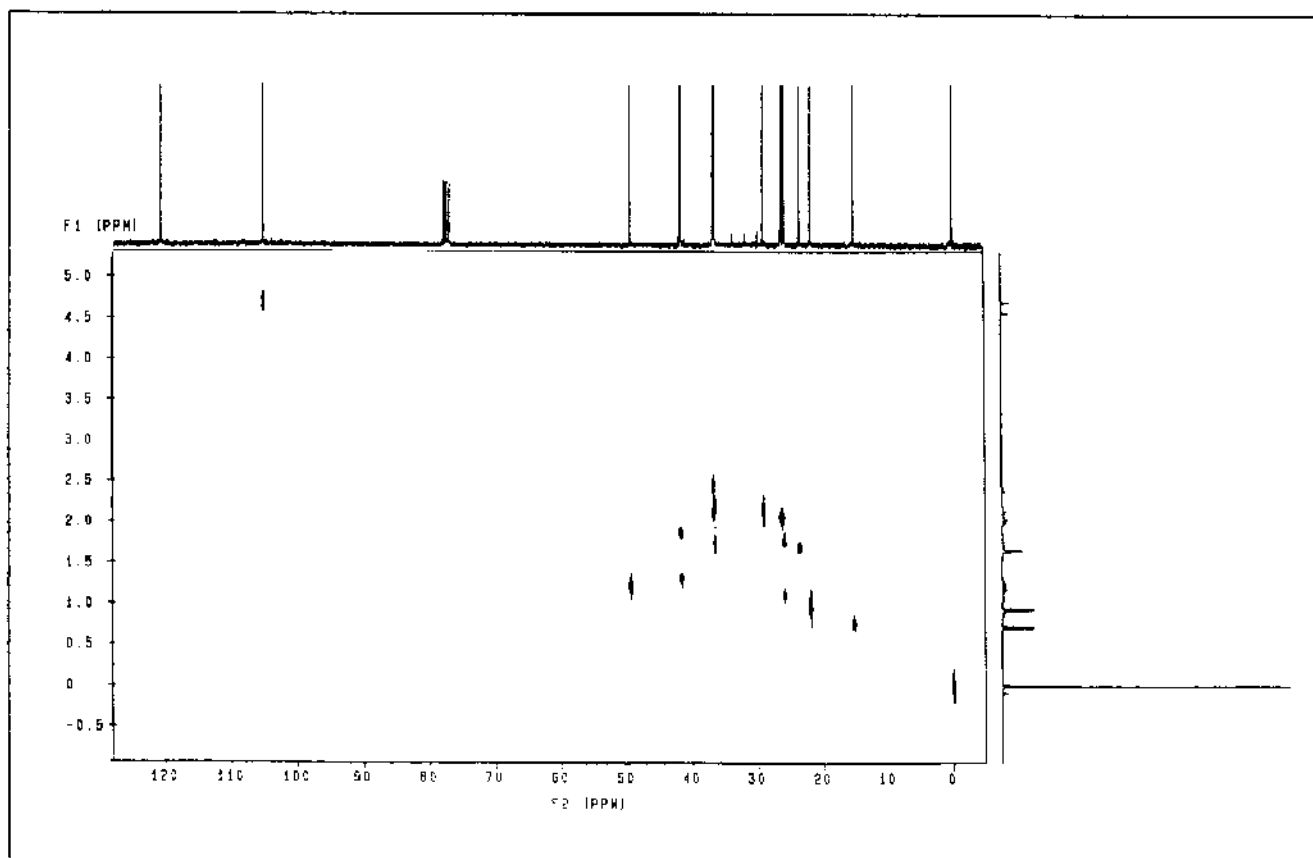
A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos-13 do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através da análise dos espectros unidimensionais de RMN de ^{13}C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT e DEPT 90) e também dos espectros de RMN bidimensionais de correlação heteronucleares (HETCOR e COLOC).

A partir do espectro de RMN/ DEPT (ER^{13}C -4) foram atribuídos os carbonos C_{13} (104,9 ppm) e C_7 (120,4 ppm).



ER^{13}C -4: Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32

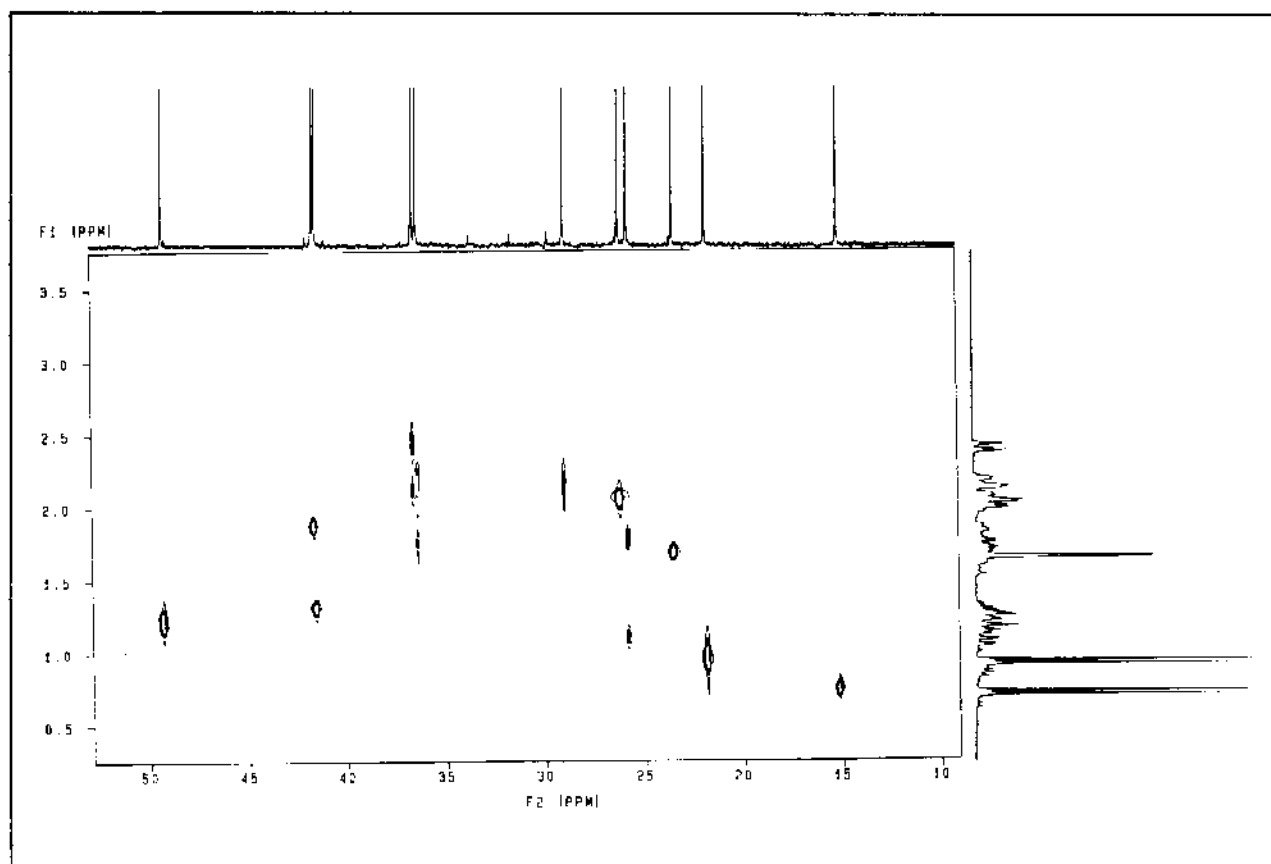
As correlações C x H obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR-1), contidas na tabela 3, possibilitaram a atribuição dos carbonos C₁₂ (15,3 ppm), C₁₁ (21,9 ppm), C₉ (23,5 ppm), C₆ (133,0 ppm) e C₁ (152,9 ppm).



E HETCOR-1: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)- γ_2 -Cadineno 32

Tabela 3: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32

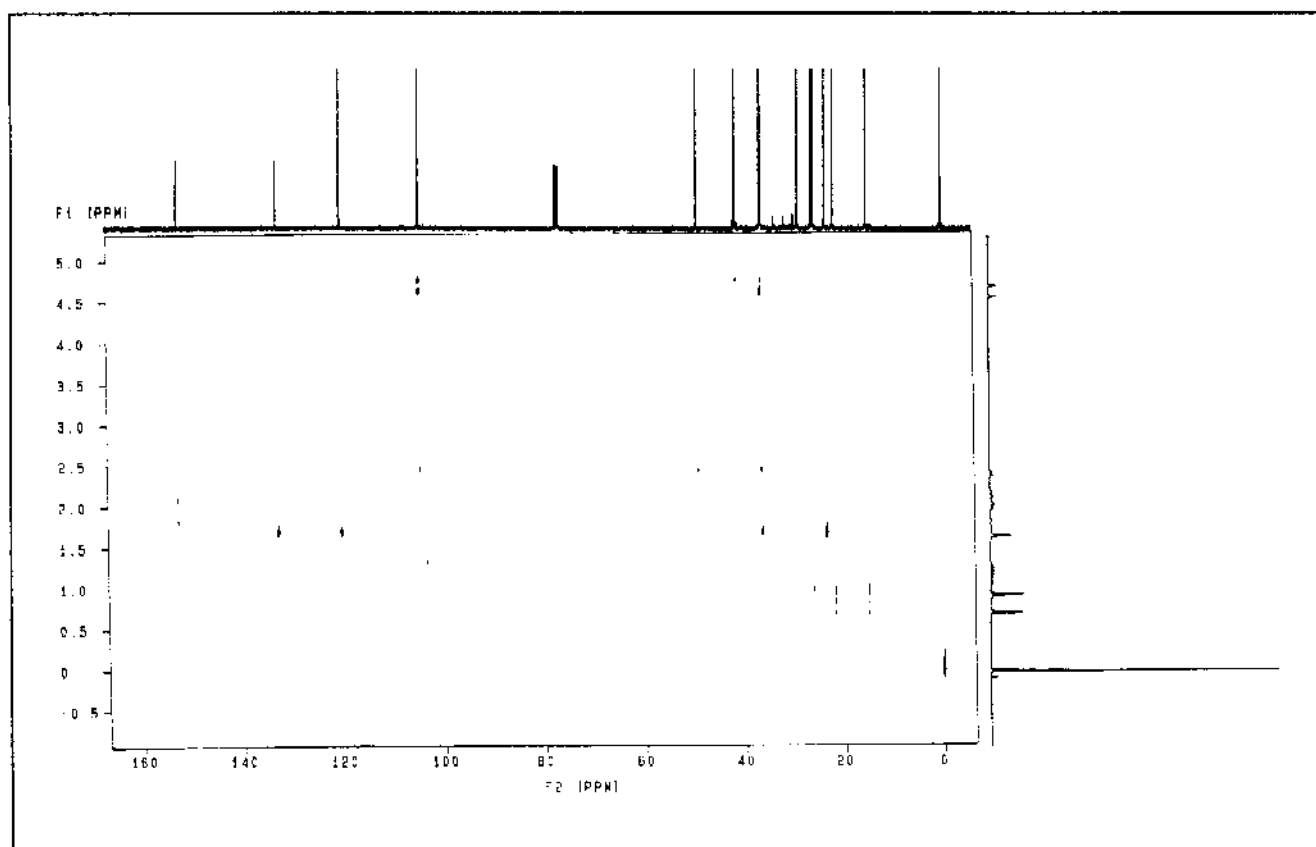
No. do Carbono	δC (ppm)	δH (ppm)
C ₇	120,4	5,43
C ₁₃	104,9	4,69 e 4,56
C ₄	49,3	1,22
C _{8a}	41,7	1,88
C _{4a}	41,6	1,32
C ₂	36,7	2,44 e 2,11
C ₅	36,5	1,77 e 2,27
C ₃	29,0	2,16
C ₁₀	26,3	2,04
C ₈	25,8	1,79 e 1,13
C ₉	23,5	1,65
C ₁₁	21,9	0,93
C ₁₂	15,3	0,72



E HETCOR-1': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32

As correlações a longa distância obtidas na análise do espectro COLOC (E COLOC-1), tabela 4, propiciaram a atribuição dos carbonos C₁₀ (26,3 ppm) distanciado a duas ligações dos prótons H₁₁; C₅ (36,5 ppm) separado por três ligações do próton H₉; C₂ (36,7 ppm) distanciado por três ligações dos prótons H₁₃; C_{8a} (41,7 ppm)

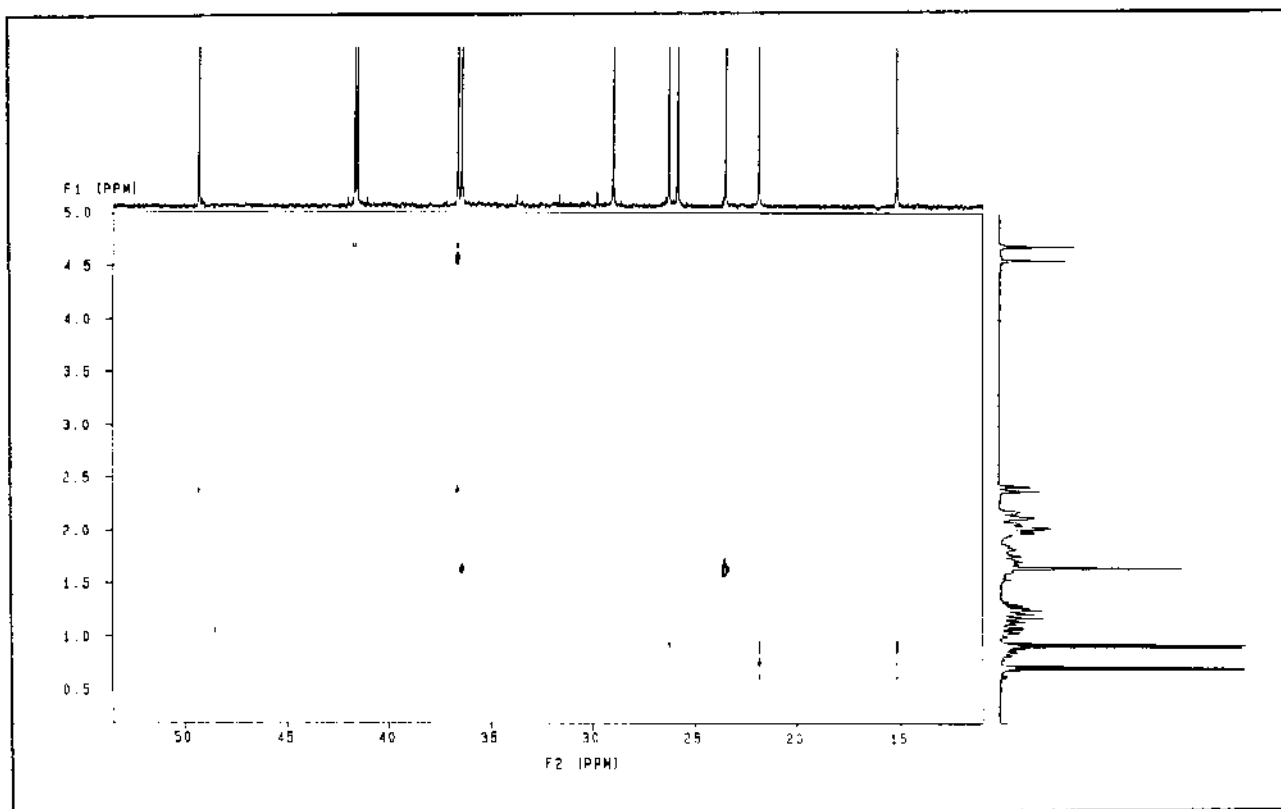
separado por três ligações dos prótons H_{13} .



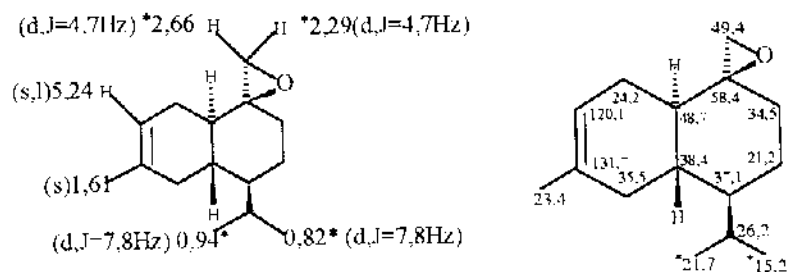
E COLOC-1: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do $(\pm)\text{-}\gamma_2\text{-Cadineno}$ 32

Tabela 4: Correlação entre C x H do espectro COLOC do ($\pm$)- γ_2 -Cadineno 32

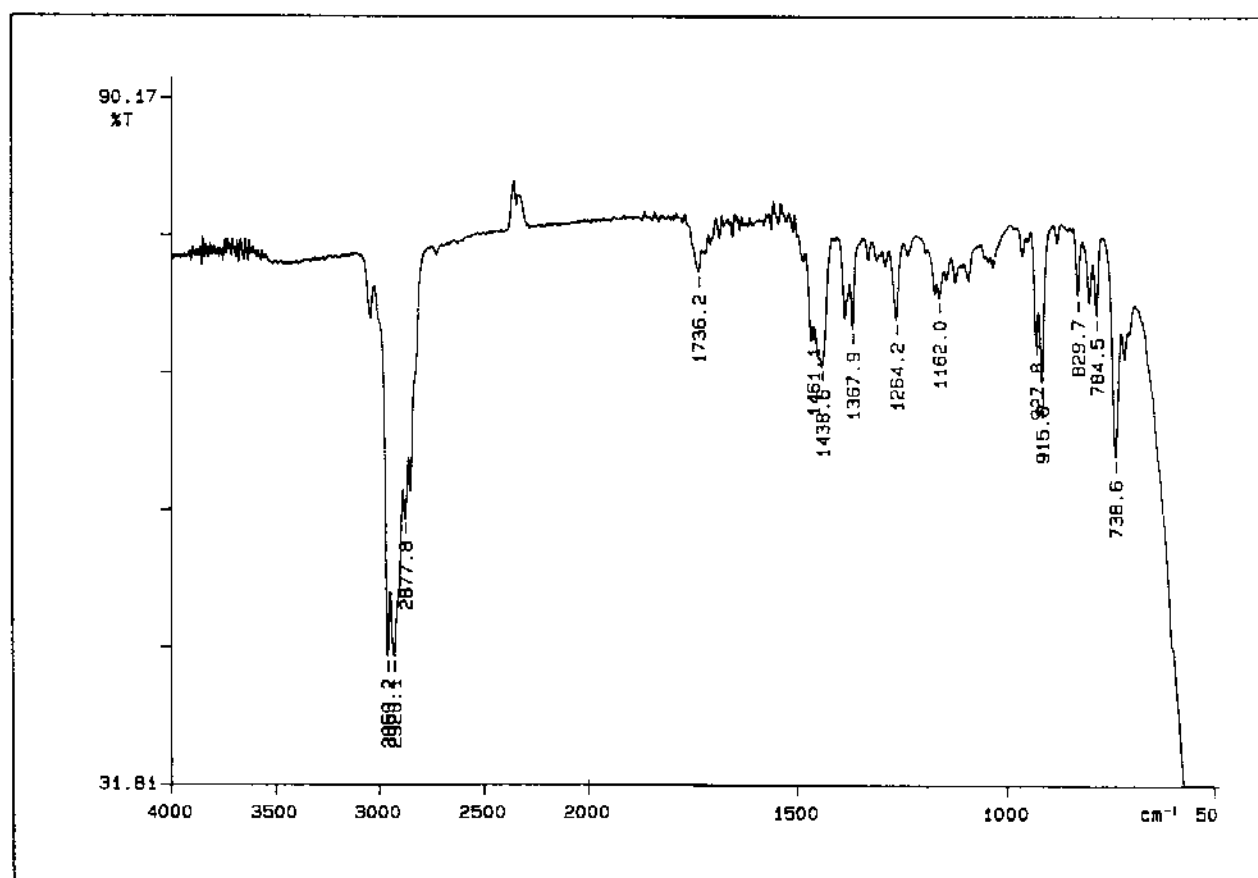
(No. do C) δC (ppm)	(ppm) δH (No. do H)
(C ₁) 152,9	2,11 (H ₂) e 1,79 (H ₈)
(C ₁) 133,0	1,65 (H ₉)
(C ₁) 120,4	1,65 (H ₉)
(C ₁) 104,9	2,44 (H ₂)
(C ₁) 49,3	2,44 (H ₂)
(C ₁) 41,7	4,69 (H ₁₃)
(C ₁) 36,7	4,69 (H ₁₃) e 4,56 (H ₁₃)
(C ₁) 36,5	1,65 (H ₉)
(C ₁) 26,3	0,93 (H ₁₁)
(C ₁) 23,5	1,65 (H ₉)
(C ₁) 21,9	0,72 (H ₁₂)
(C ₁) 15,3	0,93 (H ₁₁)



E COLOC-1': Espectro da expansão da correlação C x H, a três ligações, do (±) - γ 2-cadineno **32**

- Análise Espectral e Espectros do (+) - Epóxido 41a

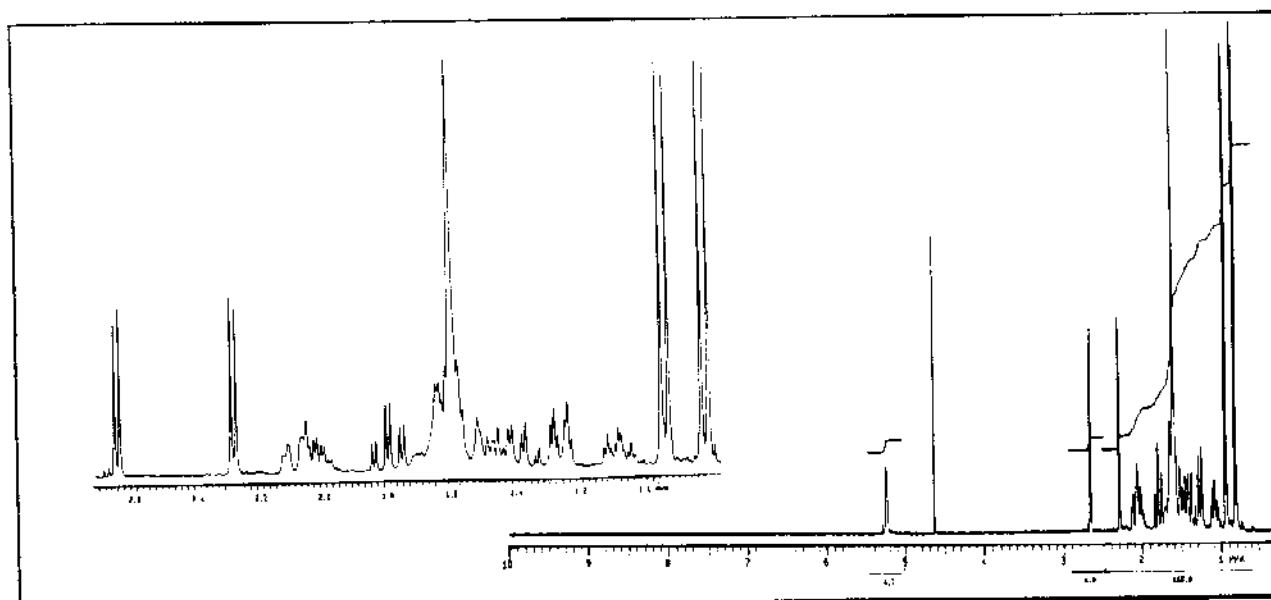
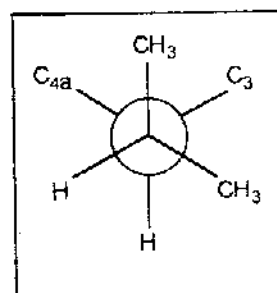
O espectro do IV (E IV - 5) do (+) - epóxido 41a apresentou uma banda larga em $1438,6\text{ cm}^{-1}$ característica do grupo C - O - C.



E IV-5: Espectro de IV (filme/ KBr) do (+)-epóxido 41a

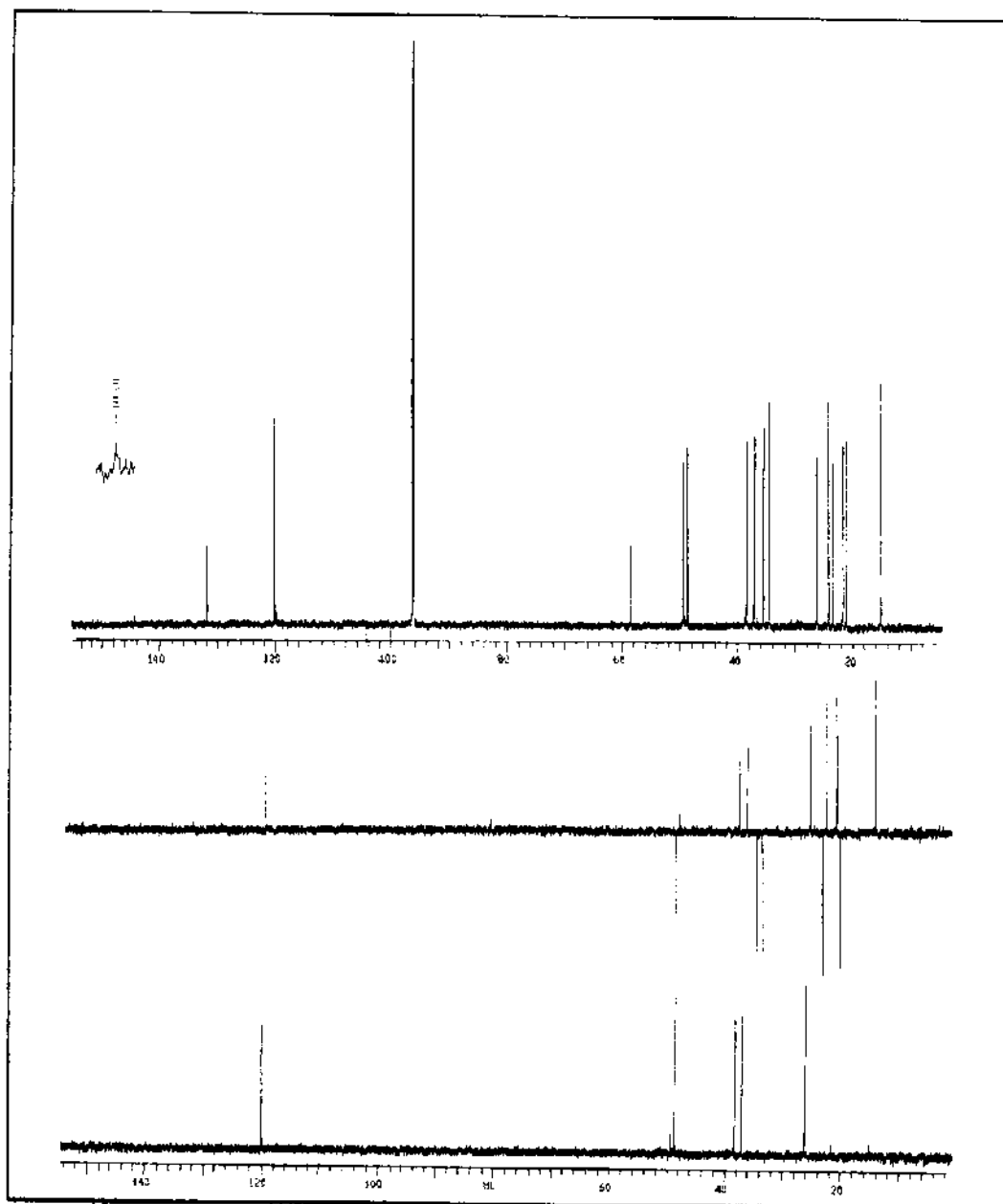
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para o (+) - epóxido 41a, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através da análise de seus espectros unidimensionais de RMN de ^1H e de ^{13}C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90) e também dos espectros de RMN bidimensionais de correlação hetero e homonucleares (HETCOR e COSY).

O espectro de RMN ^1H (E R ^1H - 5) apresentou dois dubletos em 0,82 e 0,94 ppm ($J = 7,8$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos H_{11} e H_{12} do grupo isopropila, evidenciando a existência de um rotâmero preferencial⁵² (quadro ao lado) para este grupo; dois dubletos em 2,29 e 2,66 ppm, ($J = 4,7$ Hz) atribuídos aos prótons metilênicos H_{13} do anel epóxi; um singlete em 1,61 ppm atribuído à metila-9 e um singlete largo em 5,24 ppm atribuído ao próton vinílico H_7 .



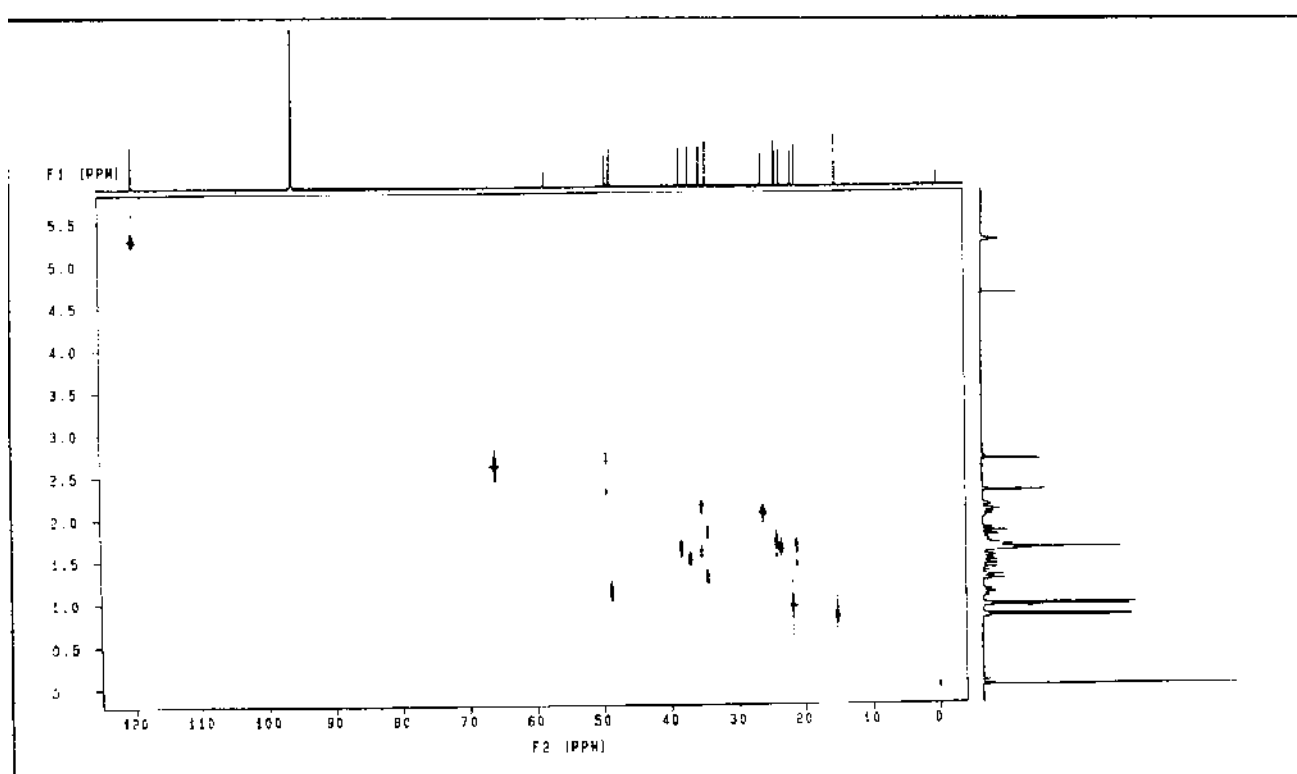
E R ^1H -5: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) do (+)- epóxido 41a

A partir do espectro de RMN¹³C/DEPT (E R¹³C - 5) foram atribuídos os carbonos C₁ (58,4 ppm), C₆ (131,7 ppm) e C₇ (120,1 ppm).



E R¹³C-5: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) do (±)- epóxido 41a

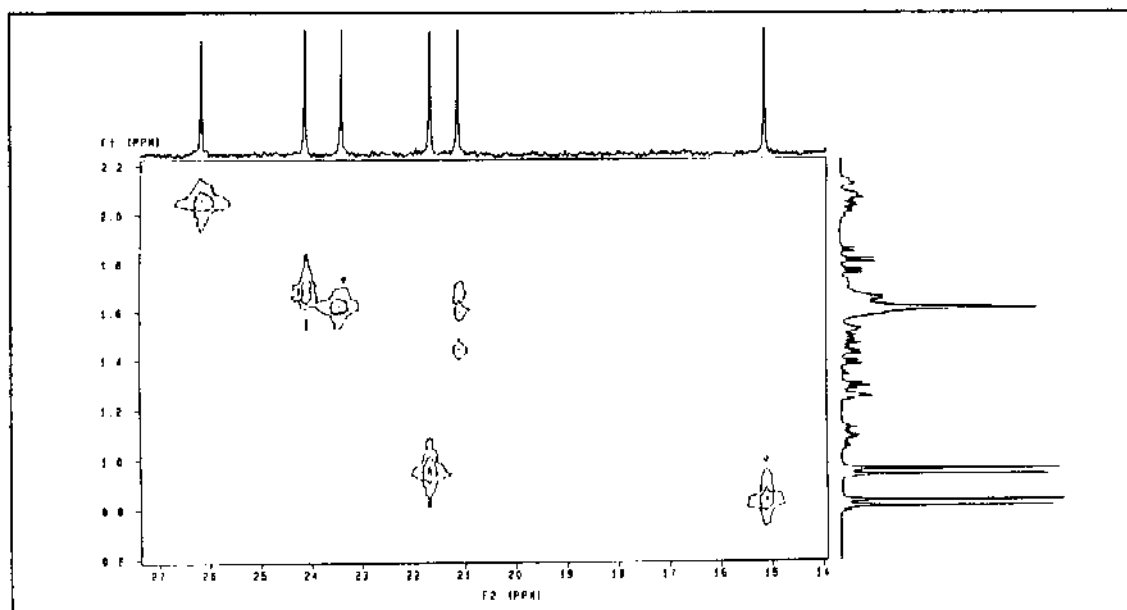
As correlações C X H obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR - 2), a partir das informações do espectro DEPT, estão na tabela 5 e com elas atribuíram-se os carbonos C₉ (23,4 ppm), C₁₁ (21,7 ppm), C₁₂ (15,2 ppm) e C₁₃ (49,4 ppm). O fato de uma das metilas do grupo isopropila ser mais protegida que a outra confirma a existência de um rotâmero preferencial para o mesmo, no qual uma das metilas está envolvida em duas interações γ -gauche e a outra em apenas uma.



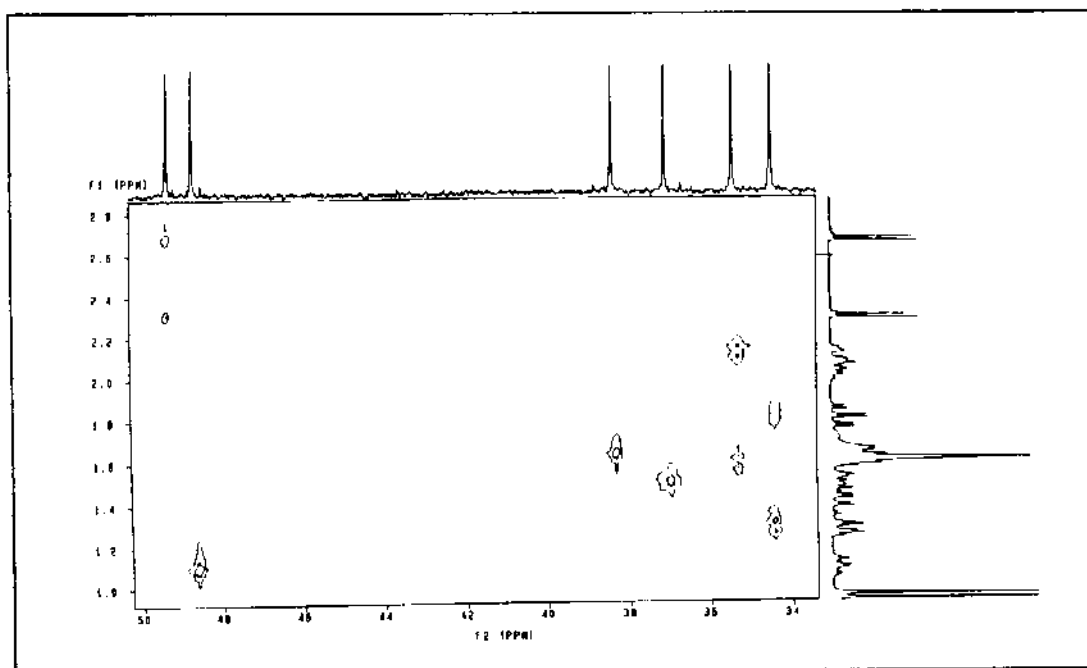
E HETCOR-2: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-epóxido 41a.

Tabela 5: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (±) - epóxido 41a.

n ^o do C	δC (ppm)	δH (ppm)
C ₇	120,1 (CH)	5,24
C ₁₃	49,4 (CH ₂)	2,66 e 2,29
C _{8a}	48,7 (CH)	1,09
C _{4a}	38,4 (CH)	1,64
C ₄	37,1 (CH)	1,50
C ₅	35,5 (CH ₂)	2,12 e 1,58
C ₂	34,5 (CH ₂)	1,81 e 1,27
C ₁₀	26,2 (CH)	2,02
C ₈	24,2 (CH ₂)	1,68
C ₉	23,4 (CH ₃)	1,61
C ₁₁	21,7 (CH ₃)	0,94
C ₃	21,2 (CH ₂)	1,64 e 1,40
C ₁₂	15,2 (CH ₃)	0,82

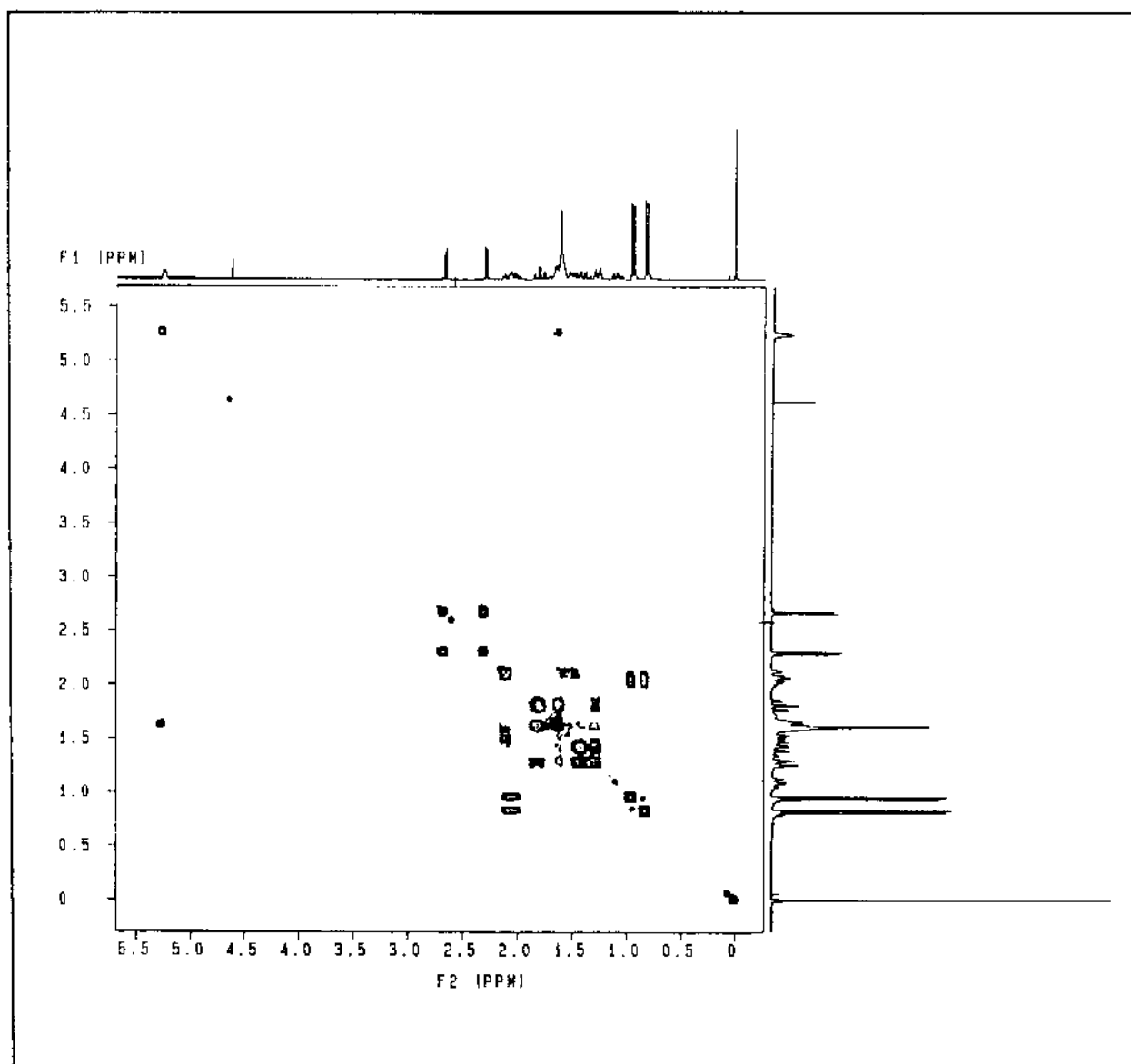


E HETCOR-2': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do ($\pm$)-epóxido 41a.



E HETCOR-2'': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do ($\pm$)-epóxido 41a.

As correlações H x H obtidas na análise do espectro COSY (E COSY-1), tabela 6, possibilitaram a atribuição de outros sinais de deslocamentos químicos de carbonos.



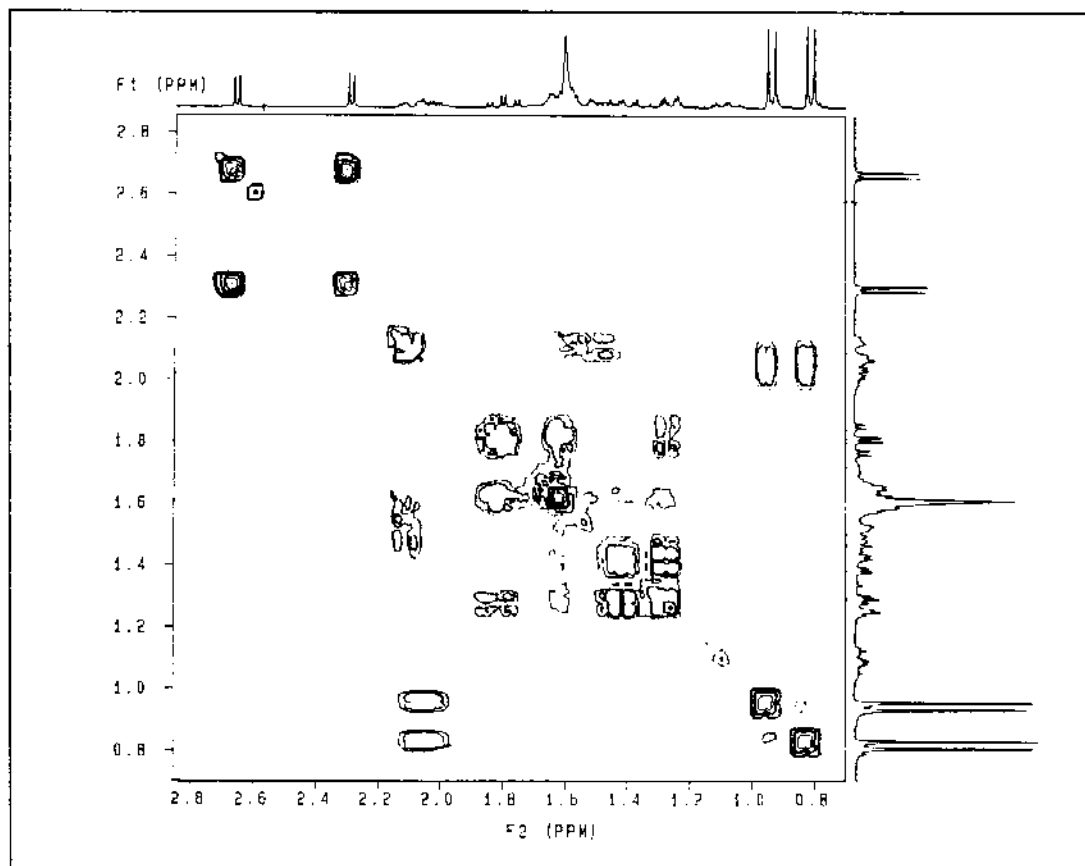
E COSY-1: Espectro da correlação H x H do ($\pm$)-epóxido 41a.

Tabela 6: Correlação entre H x H do espectro COSY do ($\pm$) - epóxido 41a.

H (no.) x H (no.)	δ H (ppm)	δ H (ppm)
H ₂ x H ₂	1,81 (ddd)	1,27 (dt)
H ₃ x H ₂	1,64 (nr)	1,27 (dt)
H ₃ x H ₃	1,64 (nr)	1,40 (dq)
H ₅ x H ₅	2,12 (nr)	1,58 (nr)
H ₇ x H ₈	5,24 (s,l)	1,68 (nr)
H ₁₀ x H ₄ (α)	2,02 (dq)	1,50 (nr)
H ₁₀ x H ₁₁	2,02 (dq)	0,94 (d)
H ₁₀ x H ₁₂	2,02 (dq)	0,82 (d)
H ₁₁ x H ₁₂	0,94 (d)	0,82 (d)
H ₁₃ x H ₁₃	2,66 (d)	2,29 (d)

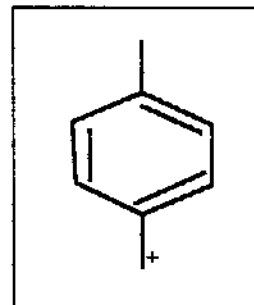
A partir destas correlações atribuíram-se facilmente os carbonos C₁₀ (26,2 ppm), C₄ (37,1 ppm) e C₈ (24,2 ppm). Verificou-se, também, que o próton em 1,27 ppm (CH₄ em 34,5 ppm) é vizinho do próton em 1,64 ppm (CH₂ em 21,2 ppm) e como existe somente um segmento CH₂ - CH₂ atribuíram-se o sinal em 34,5 ppm ao C₂ e o sinal em 21,2 ppm ao C₃.

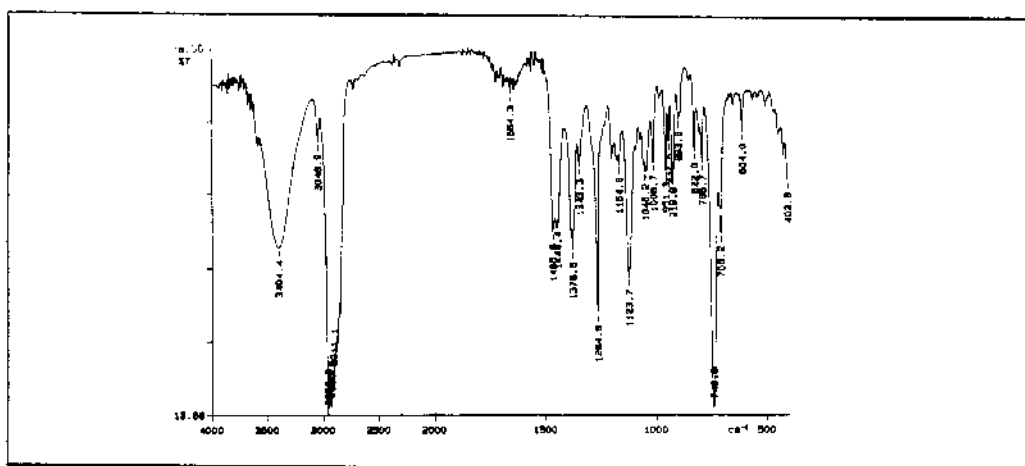
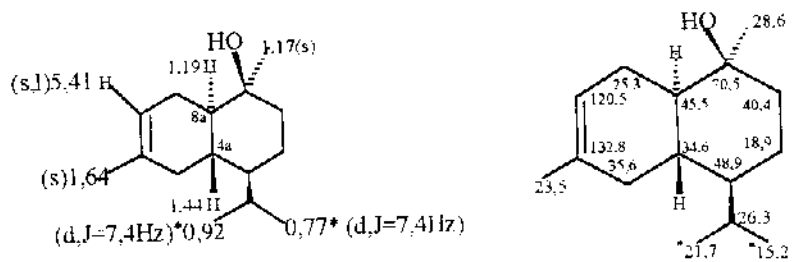
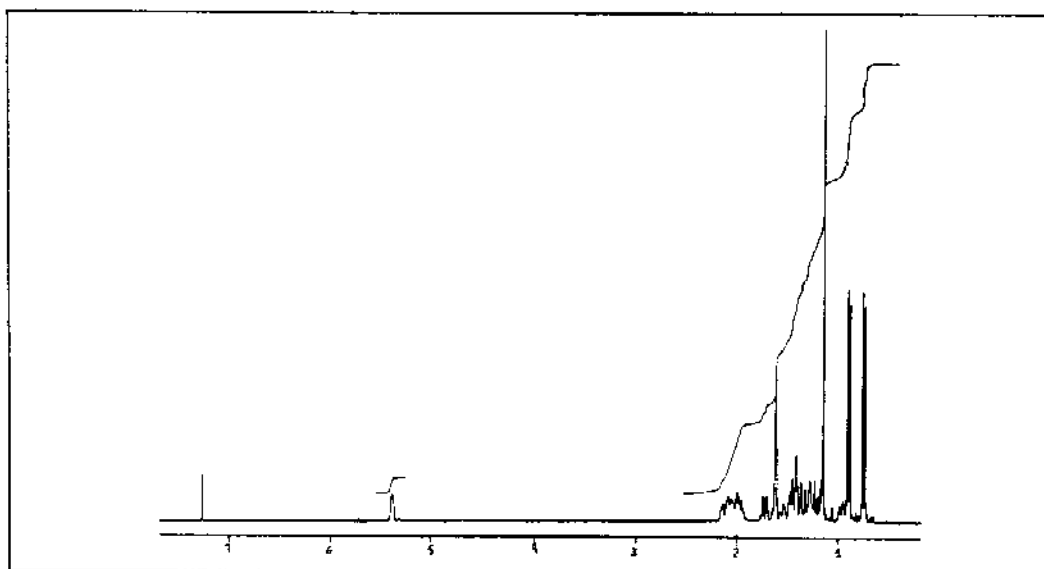
O último CH₂ que sobrou foi atribuído ao C₅ (35,5 ppm) e os carbonos C_{4a} (CH em 38,4 ppm) e C_{8a} (CH em 48,7 ppm) foram atribuídos por analogia com os deslocamentos químicos do (±) - γ₂ - cadinol 54b atribuídos anteriormente⁵³.

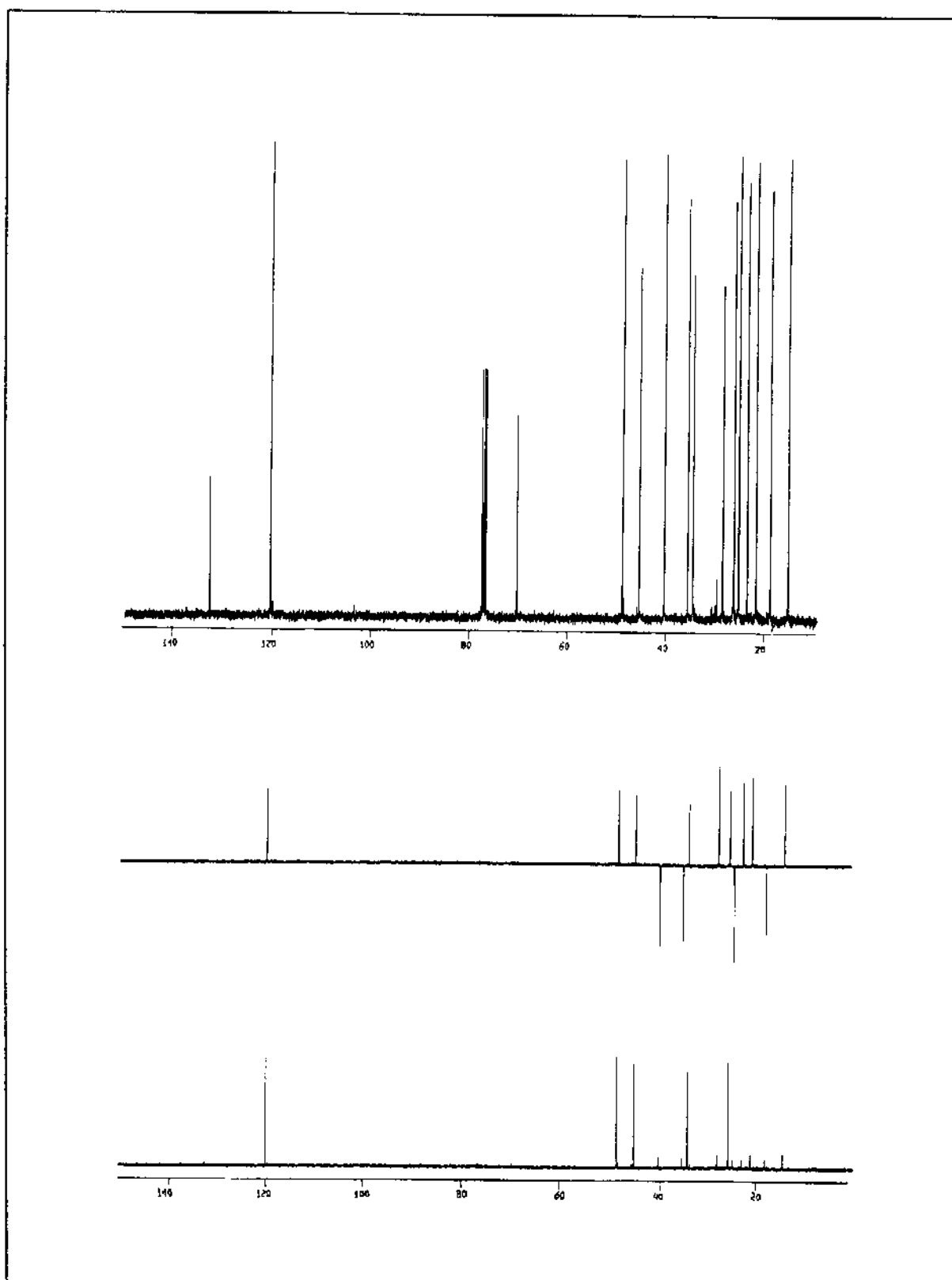


E COSY-1': Espectro da expansão da correlação H x H do (±)-epóxido 41a.

No espectro de massas o íon molecular com 16,2% de intensidade apareceu em m/z 220 e o fragmento correspondente à perda de CH₃O, a partir do mesmo, apareceu em m/z 189 (59,5%). A fragmentação após a perda de CH₃O pode ter ocorrido segundo a fragmentação do δ-cadineno¹⁰⁷, com o pico base em m/z 105 correspondendo ao quadro ao lado.

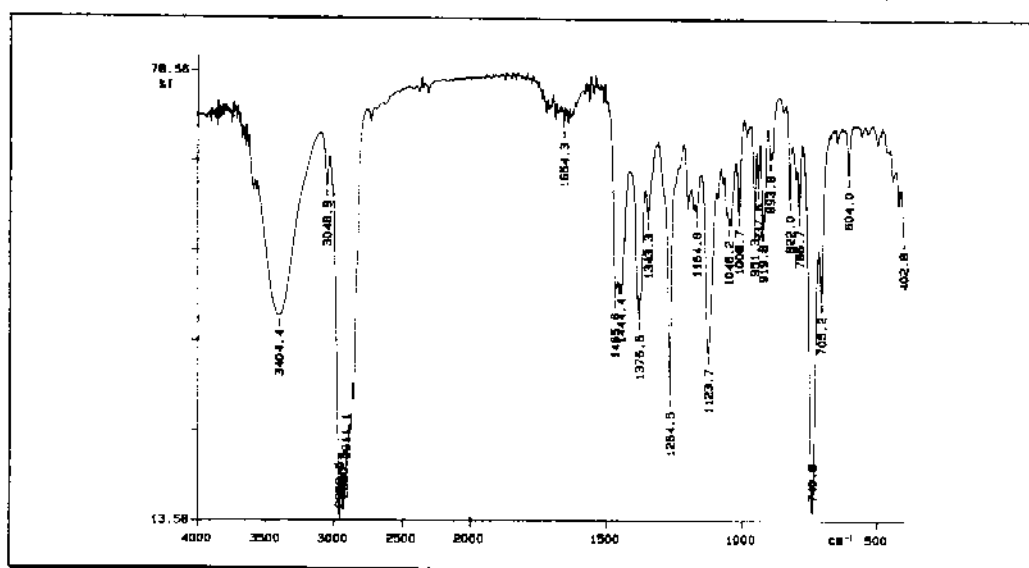
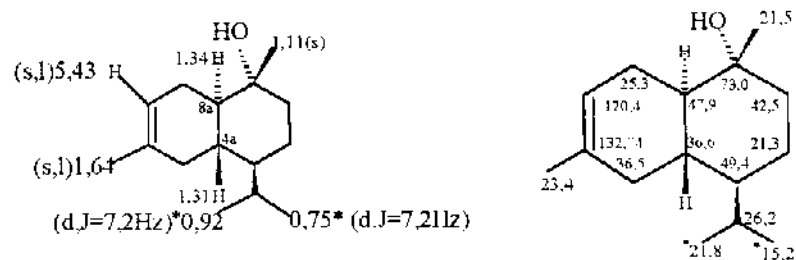


- Espectros do ($\pm$)- γ_2 -cadinol 54aE IV-6a: Espectro de IV (filme/ KBr) do ($\pm$)- γ_2 -cadinol 54aE R¹H-6a: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 / TMS) do ($\pm$)- γ_2 -cadinol 54a

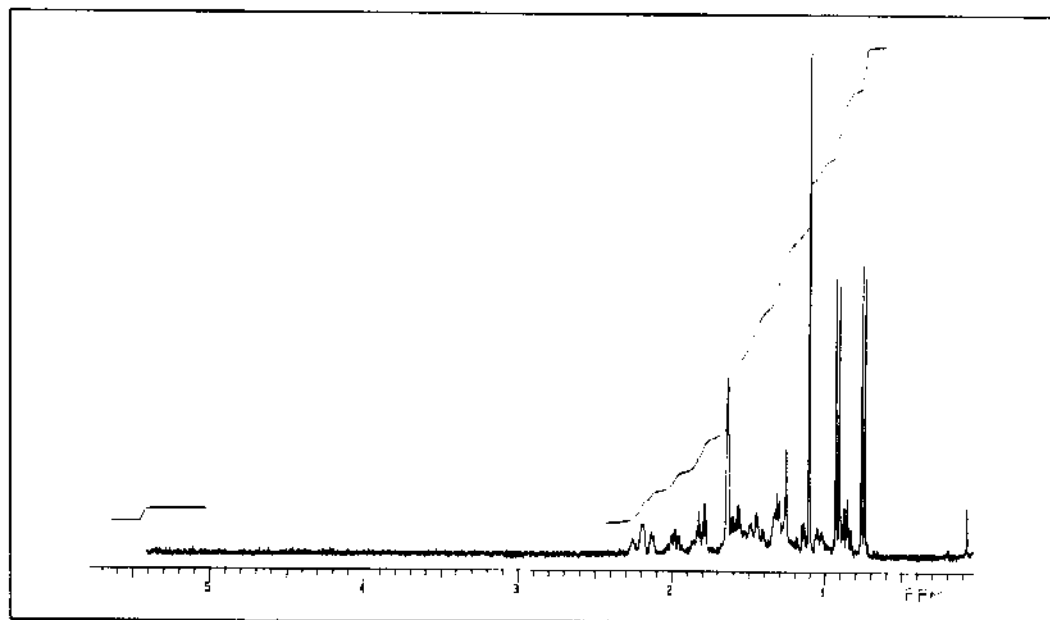


ER¹³C-6a: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do $(\pm)\text{-}\gamma_2\text{-cadinol 54a}$.

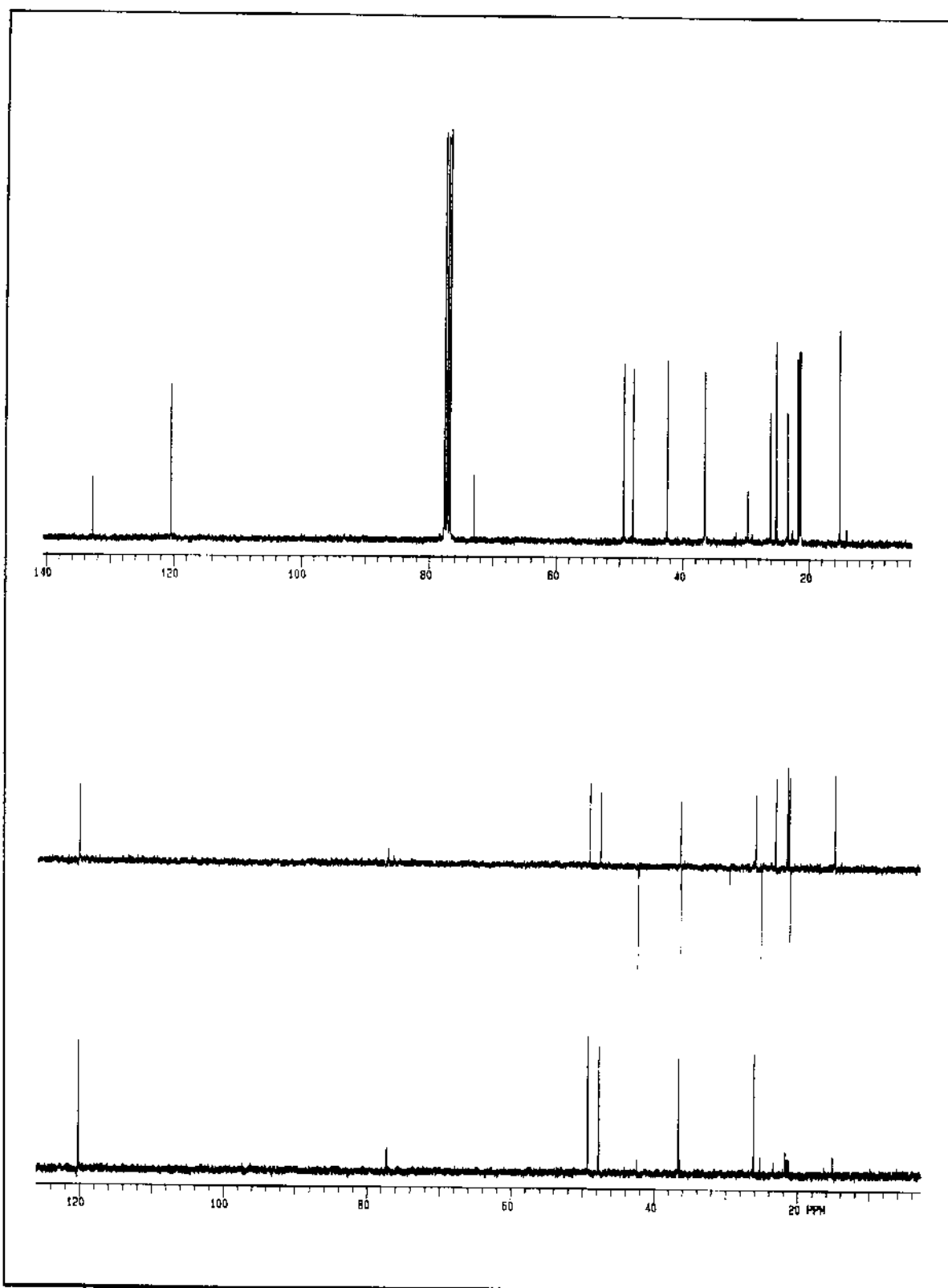
- Espectros do ($\pm$)- γ_2 -cadinol **54b**



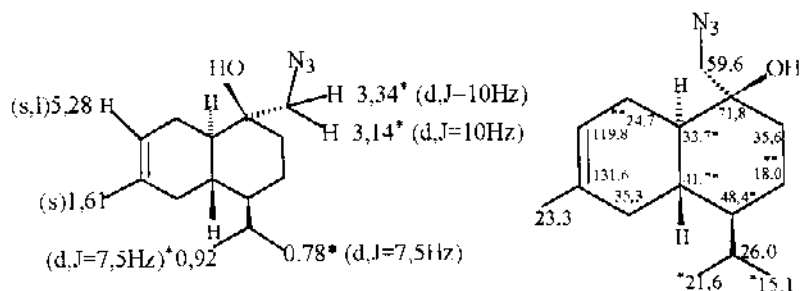
E IV-6b: Espectro de IV (filme/ KBr) do ($\pm$)- γ_2 -cadinol **54b**



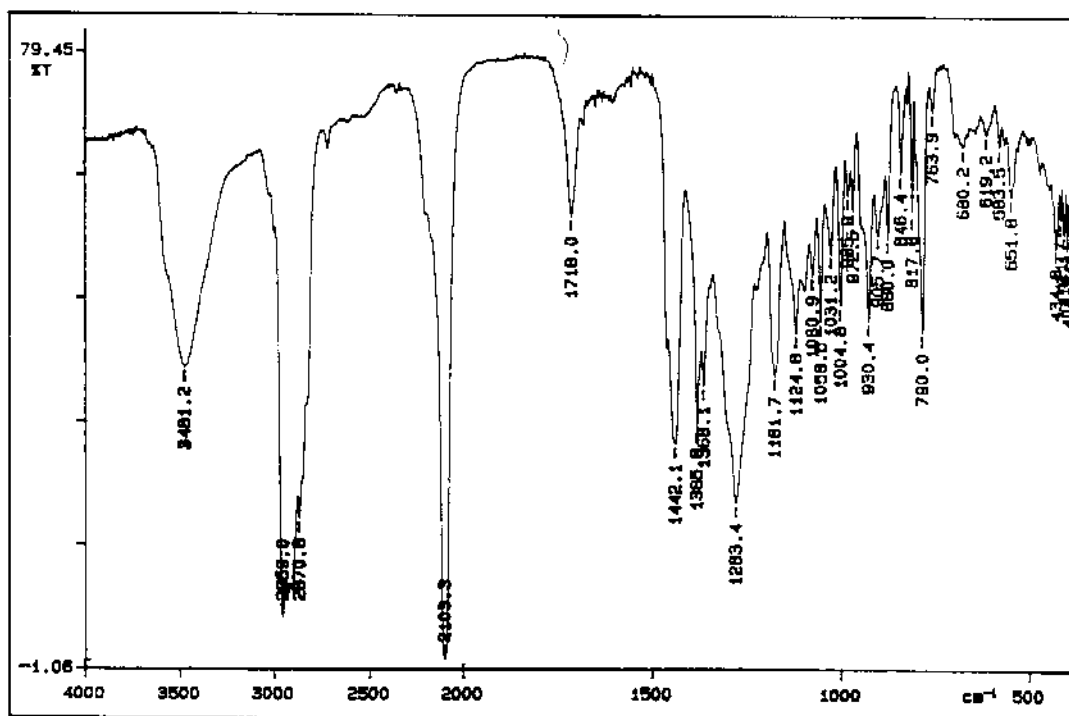
E R¹H-6b: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 /TMS) do ($\pm$)- γ_2 -cadinol **54b**



ER ^{13}C -6b: Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do $(\pm)$ - γ_2 -cadinol **54b**.

- Análise dos Espectros do $(\pm)$ - β - Azidoálcool Terciário 42a

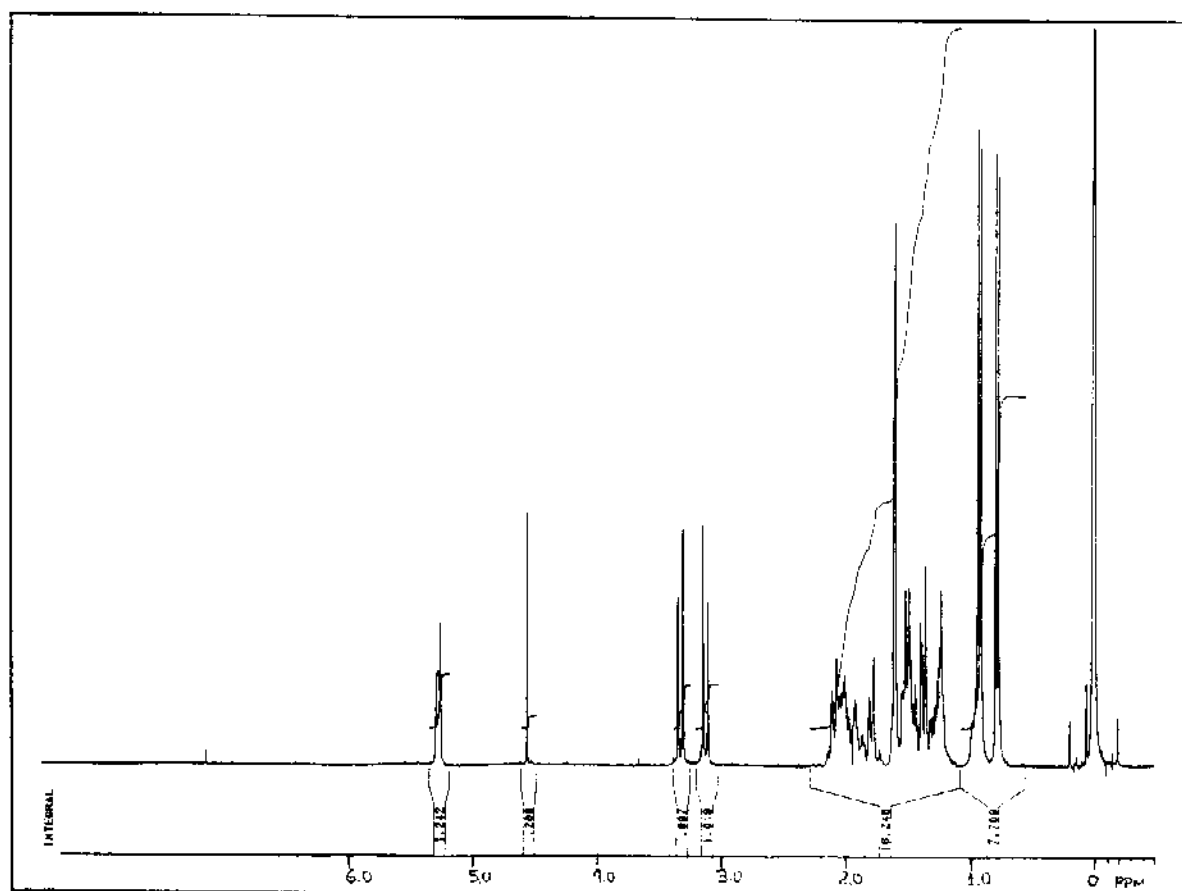
O espectro do IV (E IV - 7a) do $(\pm)$ - β - azidoálcool terciário 42a apresentou uma banda intensa e fina em $2103,3\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo $-N_3$, e uma banda larga em $3481,2\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo $-OH$.



E IV-7a: Espectro de IV (filme/ KBr) do $(\pm)$ - β -azidoálcool terciário 42a

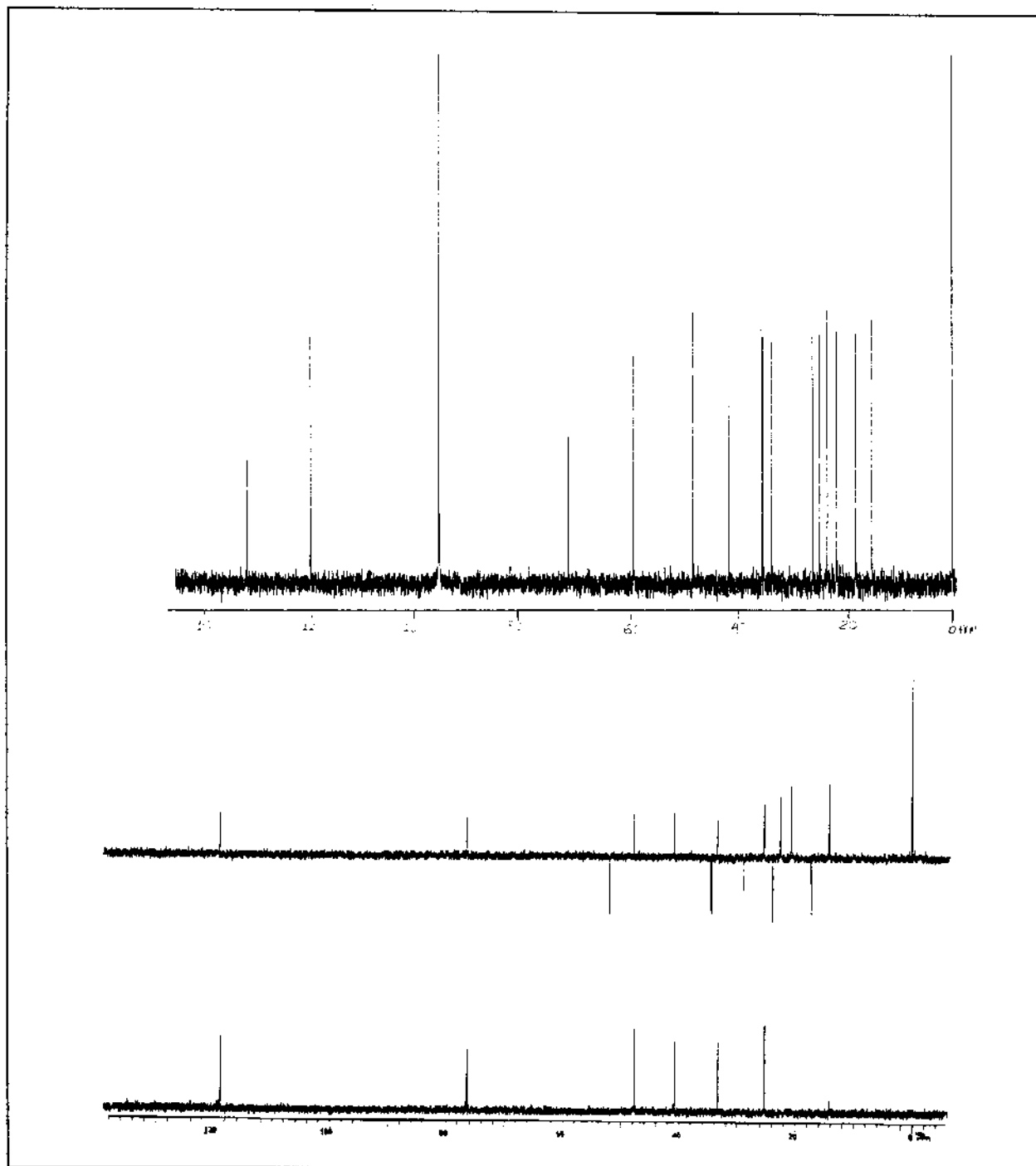
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 do ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42a, baseada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através das análises dos espectros unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90) e dos espectros de RMN bidimensionais de correlação heteronucleares (HETCOR e COLOC).

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 7a) apresentou dois dubletos em 0,78 e 0,92 ppm ($J = 7,5$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singleto em 1,61 ppm atribuído à metila-9; dois dubletos em 3,14 e 3,34 ppm ($J = 10$ Hz) atribuídos aos prótons metilênicos H₁₃ e um singleto largo em 5,28 ppm atribuído ao próton vinílico H₇.



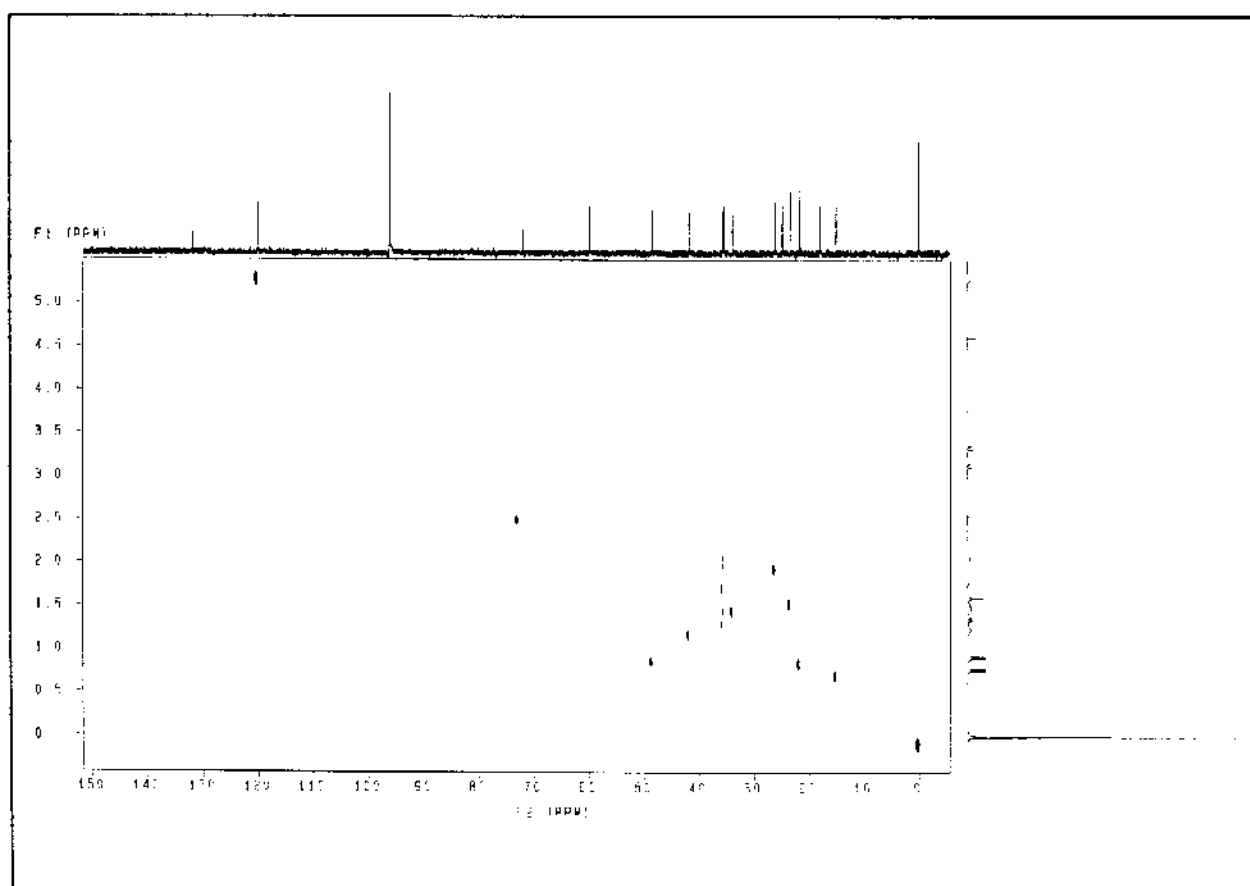
E R¹H-7a: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) do ($\pm$)- β -azidoálcool terciário 42a

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 7a) foram atribuídos os carbonos C₁₃ (59,6 ppm), C₁ (71,8 ppm), C₇ (119,8 ppm) e C₆ (131,6 ppm).



ER¹³C-7a: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) do (±)-β-azidoálcool terciário 42a

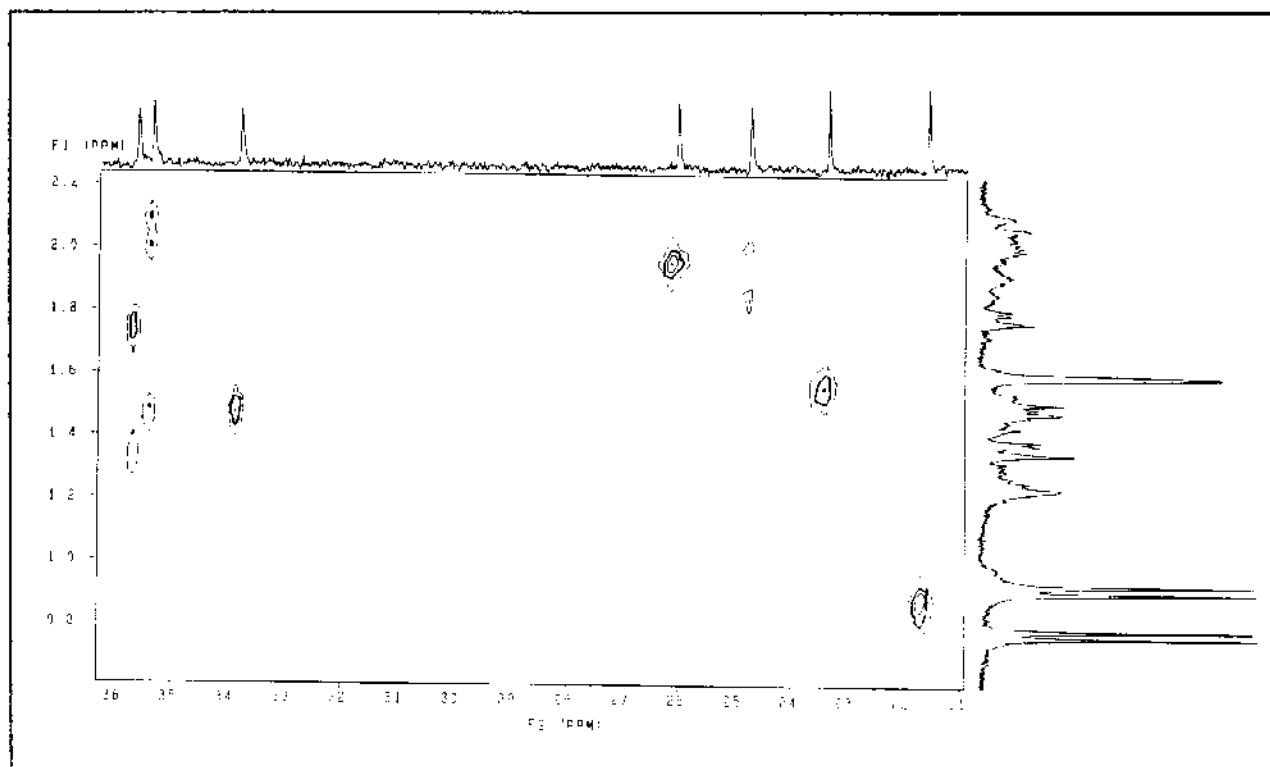
As correlações C x H obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR - 3), tabela 7, possibilitaram as atribuições dos carbonos C₁₂ (15,1 ppm), C₁₁ (21,6 ppm), C₉ (23,3 ppm) e a confirmação da atribuição de C₁₃ (59,6 ppm).



E HETCOR-3: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-β-azidoálcool terciário 42a

Tabela 7: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42a.

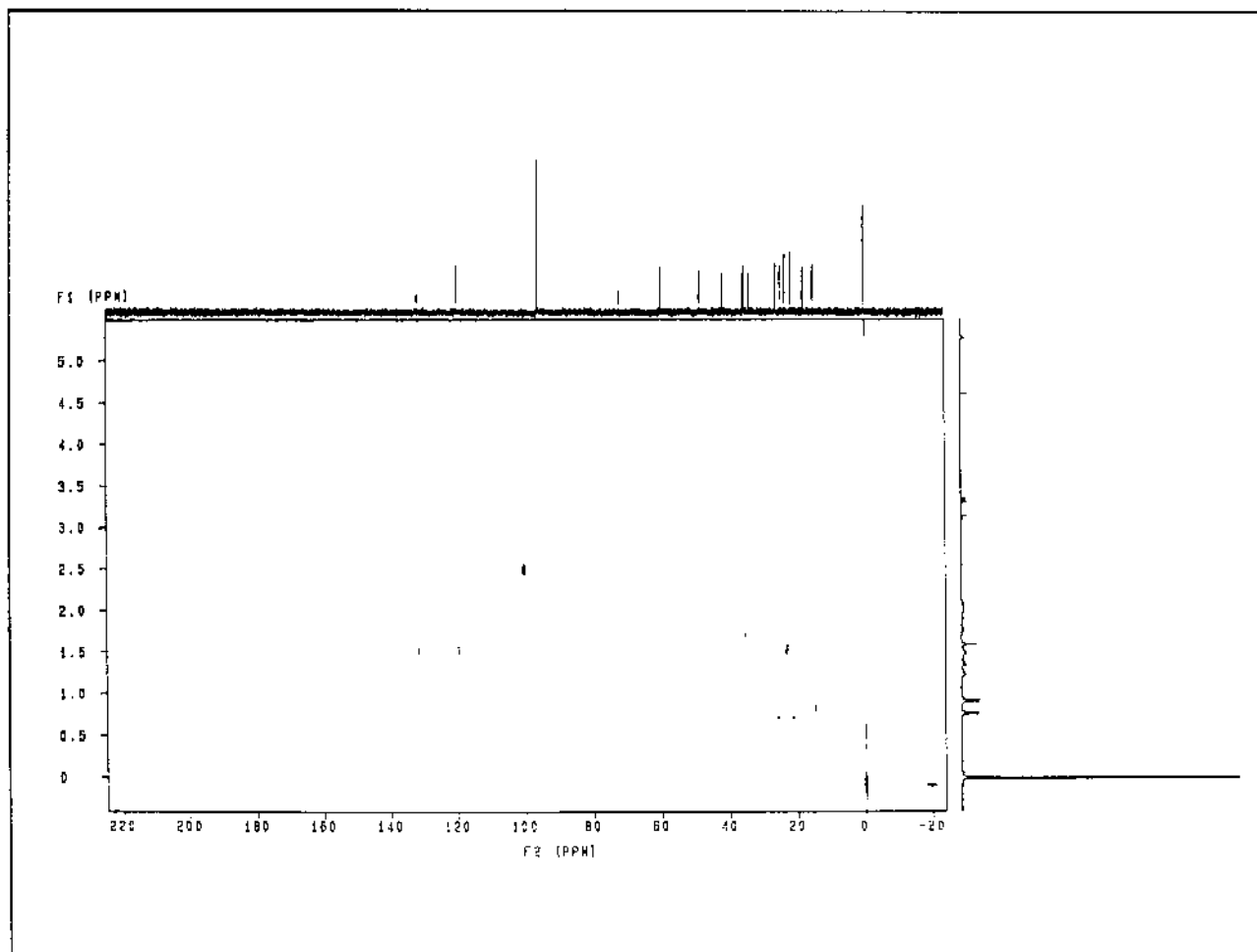
no. do C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C ₇	119,8 (CH)	5,28
C ₁₃	59,6 (CH ₂)	3,14 e 3,34
C ₄	48,4 (CH)	1,73
C _{4a}	41,7 (CH)	1,21
C ₂	35,6 (CH ₂)	1,74 e 1,33
C ₅	35,3 (CH ₂)	2,05 e 1,49
C _{8a}	33,7 (CH)	1,48
C ₁₀	26,0 (CH)	1,96
C ₈	24,7 (CH ₂)	2,02 e 1,85
C ₉	23,3 (CH ₃)	1,61
C ₁₁	21,6 (CH ₃)	0,92
C ₃	18,0 (CH ₂)	1,45
C ₁₂	15,1 (CH ₃)	0,78



E HETCOR-3': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do ($\pm$)- β -azidoálcool terciário 42a

As correlações a longa distância obtidas na análise do espectro COLOC (E COLOC - 2), tabela 8, permitiram a atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos C₁₀ (26,0 ppm) separado por três ligações dos prótons do grupo isopropila, C₅ (35,3 ppm) distante três ligações dos prótons H₉ e C₂ (35,6 ppm) que acopla a longa

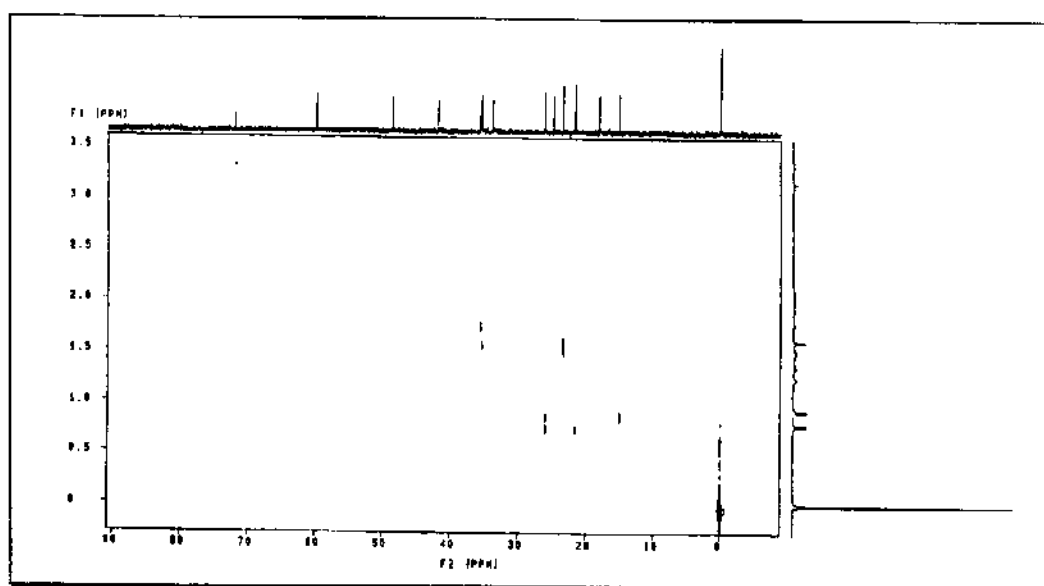
distância (3 ligações) com os prótons H_{13} .



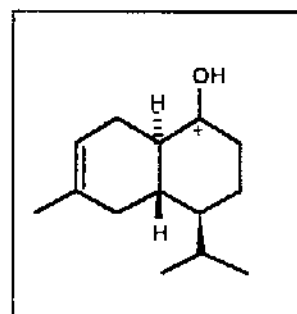
E COLOC-2: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do ($\pm$)- β -azidoálcool terciário 42a

Tabela 8: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (+) - β - azidoálcool terciário 42a.

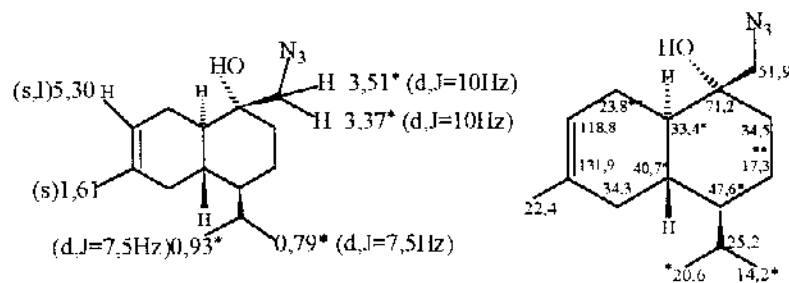
(no. do C) δ C(ppm)	(ppm) δ H (no. do H)
(C ₆) 131,6	1,61 (H ₉)
(C ₇) 119,8	1,61 (H ₉)
(C ₁) 71,8	3,34 (H ₁₃)
(C ₂) 35,6	3,34 (H ₁₃)
(C ₅) 35,3	1,61 (H ₉)
(C ₁₀) 26,0	0,92 (H ₁₁) e 0,78 (12)
(C ₁₁) 21,6	0,78 (H ₁₂)
(C ₁₂) 15,1	0,92 (H ₁₁)

E COLOC-2': Espectro da expansão da correlação C x H, a três ligações, do (+)- β -azidoálcool terciário 42a

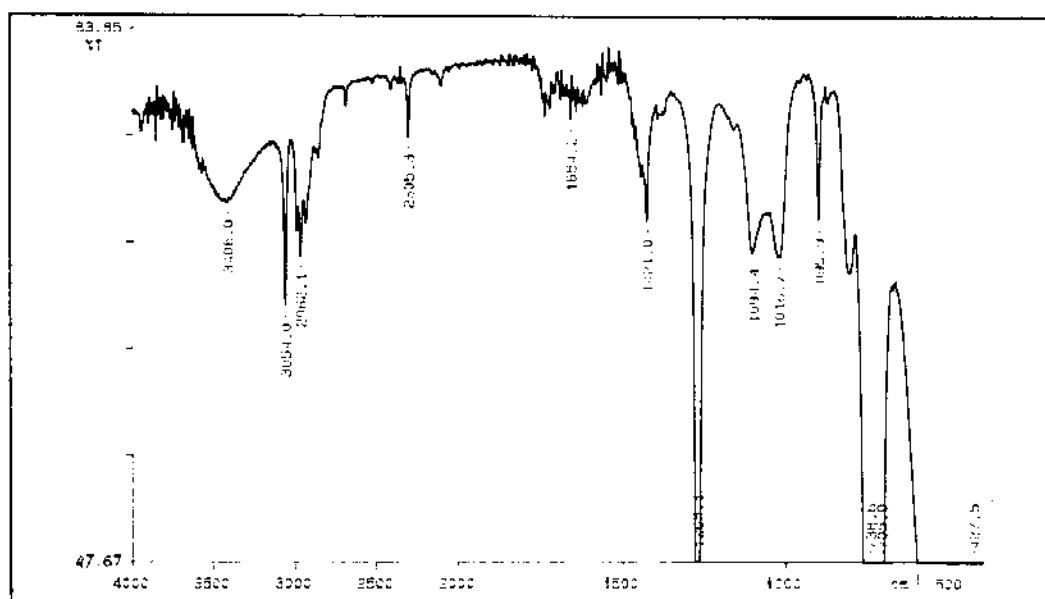
No espectro de massas, o íon molecular estava ausente e os fragmentos correspondentes à perda de N_2 e N_3 , a partir do mesmo, apareceram em m/z 235 (14,3%) e 221 (93,7%), respectivamente. Sugere-se o fragmento ao lado para o pico base em m/z 208, com a subsequente perda de água aparecendo em m/z 190 (87%).



- Análise dos Espectros ($\pm$) - β - Azidoálcool Terciário 42b



O espectro do IV (E IV - 7b) do ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42b apresentou uma banda fraca em $2305,3 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo -N_3 , e uma banda larga em $3406,0 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo -OH .

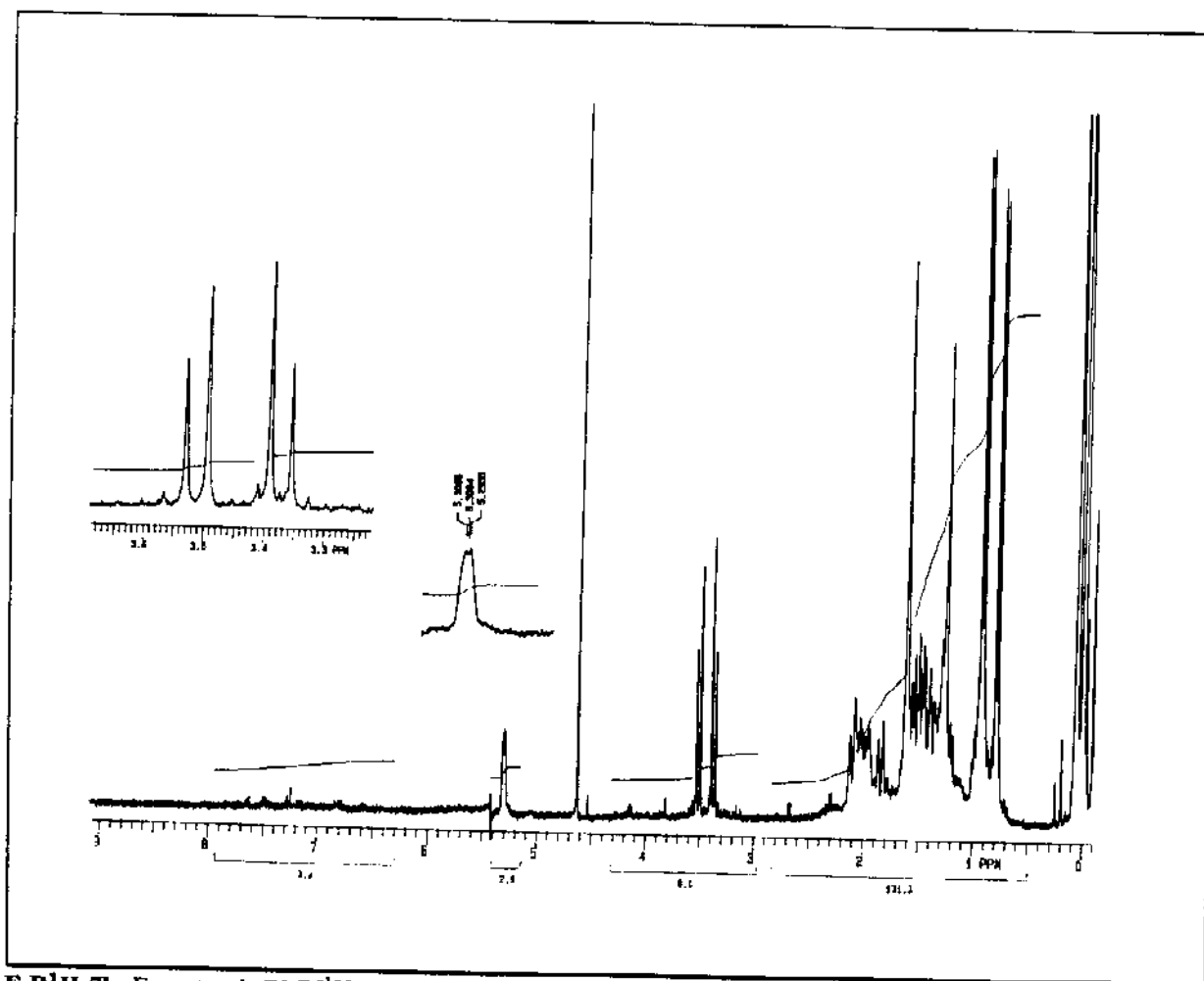


E IV-7b: Espectro de IV (filme/ KBr) do ($\pm$)- β -azidoálcool terciário 42b

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 do ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42b, baseada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita a

partir das análises dos espectros unidimensionais de RMN^1H e de ^{13}C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90) e também foi baseada na atribuição feita para o $(\pm)$ - β - azidoálcool terciário 42b, epimérico no C_1 .

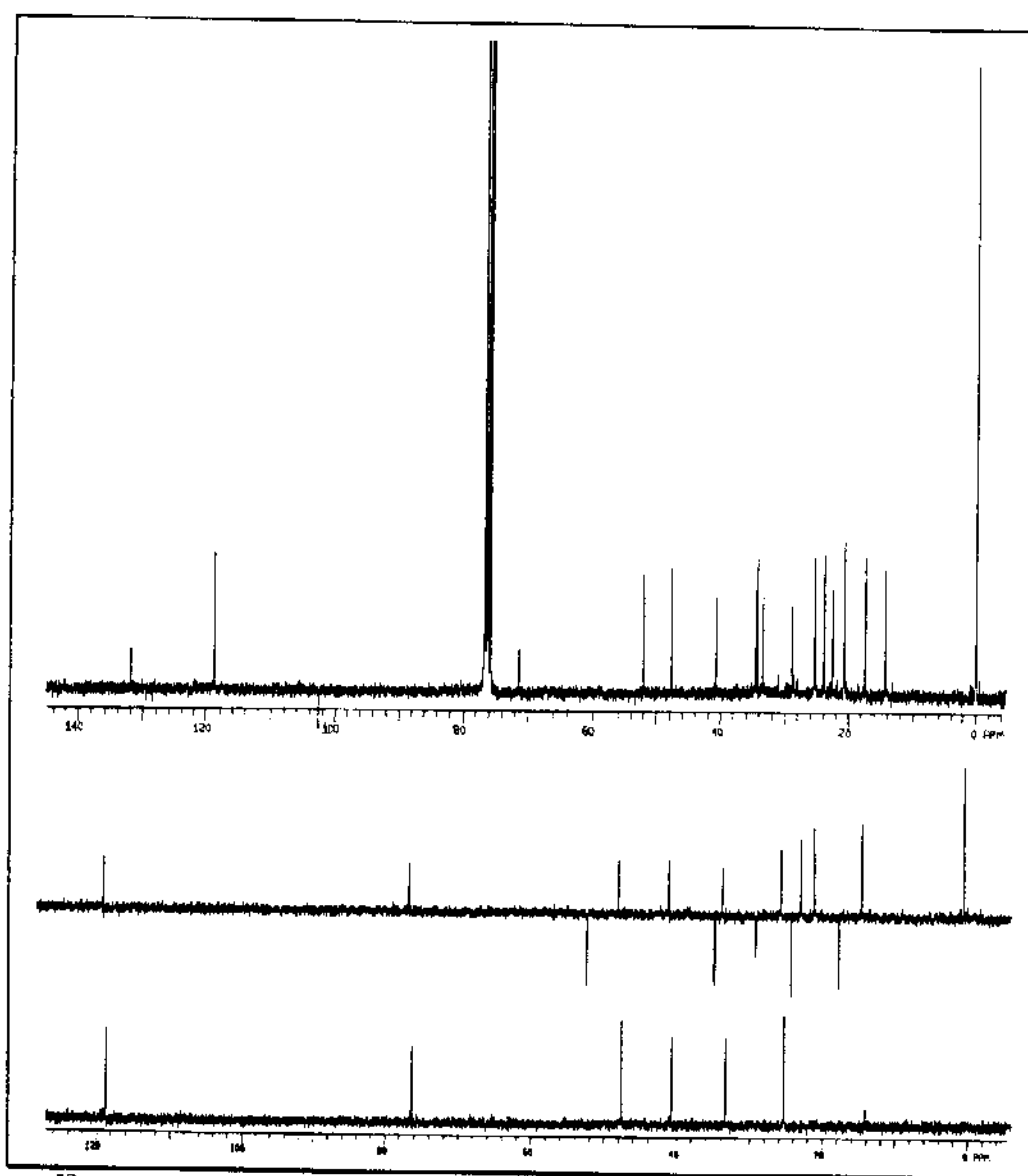
O espectro de RMN^1H (E R¹H - 7b) apresentou dois dubletos em 0,79 e 0,93 ppm ($J = 7,5$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,61 ppm atribuído à metila-9; dois dubletos em 3,37 e 3,51 ppm ($J = 10$ Hz) atribuídos aos prótons metilênicos H_{13} e um singlete largo em 5,30 ppm atribuído ao próton vinílico H_7 .



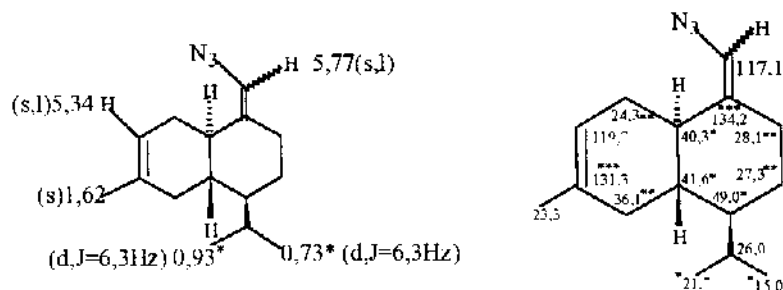
E R¹H-7b: Espectro de RMN^1H (300 MHz, CCl_4/TMS) do $(\pm)$ - β -azidoálcool terciário 42b

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 7a) atribuíram-se os carbonos C₁ (71,2 ppm), C₇ (118,8 ppm) e C₆ (131,9 ppm).

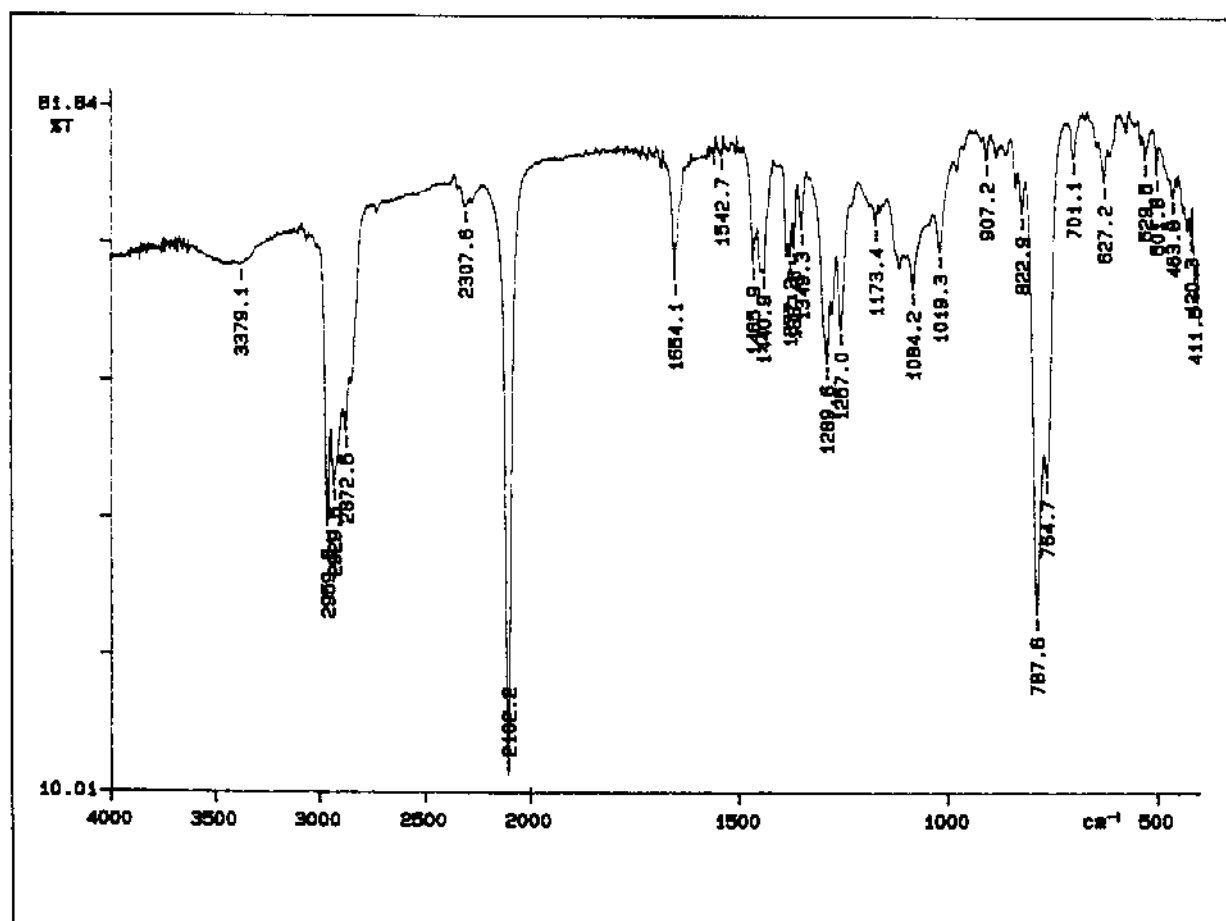
Os deslocamentos químicos dos demais carbonos foram atribuídos com base na atribuição do β - azidoálcool terciário 42a.



ER¹³C-7b: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) do (±)-β-azidoálcool terciário 42b

- Análise dos Espectros da (+) - Vinilizada 56

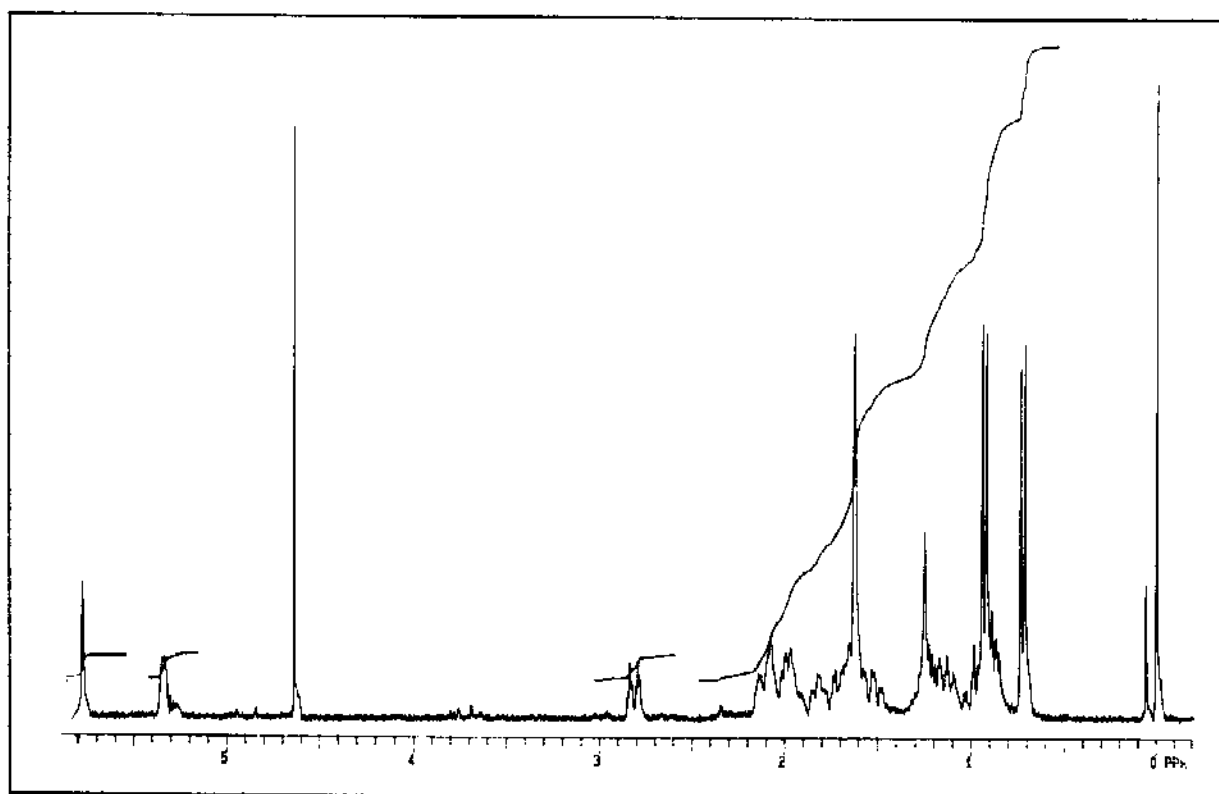
O espectro do IV (E IV - 8) da (+) - vinilizada 56 apresentou uma banda intensa e fina em $2102,2\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo -N_3 .



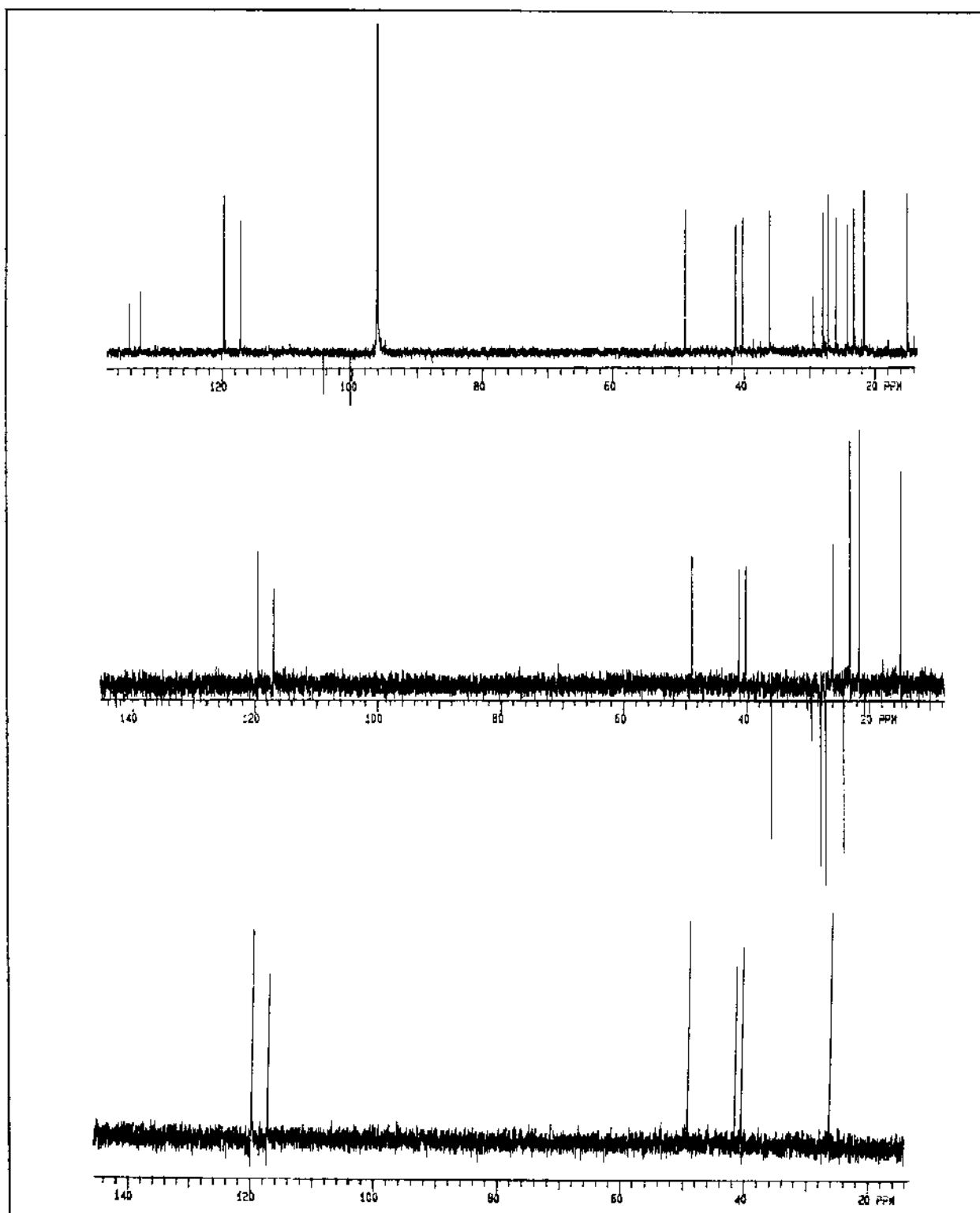
E IV-8: Espectro de IV (filme/ KBr) da (+)-vinilizada 56

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 da vinilazida 56, baseada na teoria dos deslocamentos químicos, foi realizada a partir das análises dos espectros unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90) e dos espectros de RMN bidimensionais de correlação homo e heteronucleares (COSY e HETCOR), sendo também baseada nos deslocamentos químicos de carbono do (±) - γ₂ - cadineno 32.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 8) apresentou dois dubletos em 0,73 e 0,93 ppm (*J* = 6,3 Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,62 ppm atribuídos à metila-9; dois singletos largos em 5,34 e 5,77 ppm atribuídos aos prótons vinílicos H₇ e H₁₃, respectivamente.

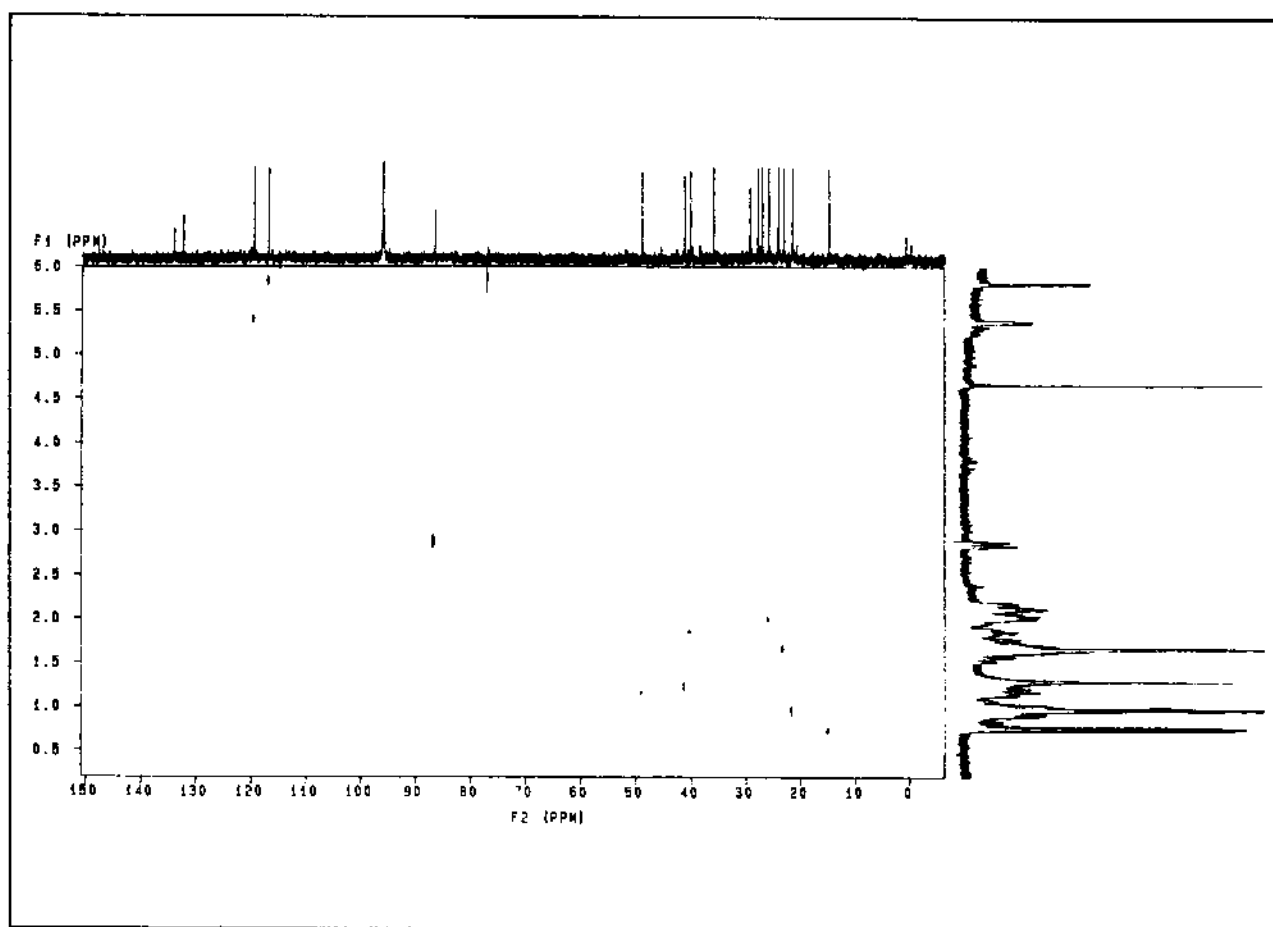


E R¹H-8: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) da (±)-vinilazida 56



ER ^{13}C -8: Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) da (±)-vinilazida 56

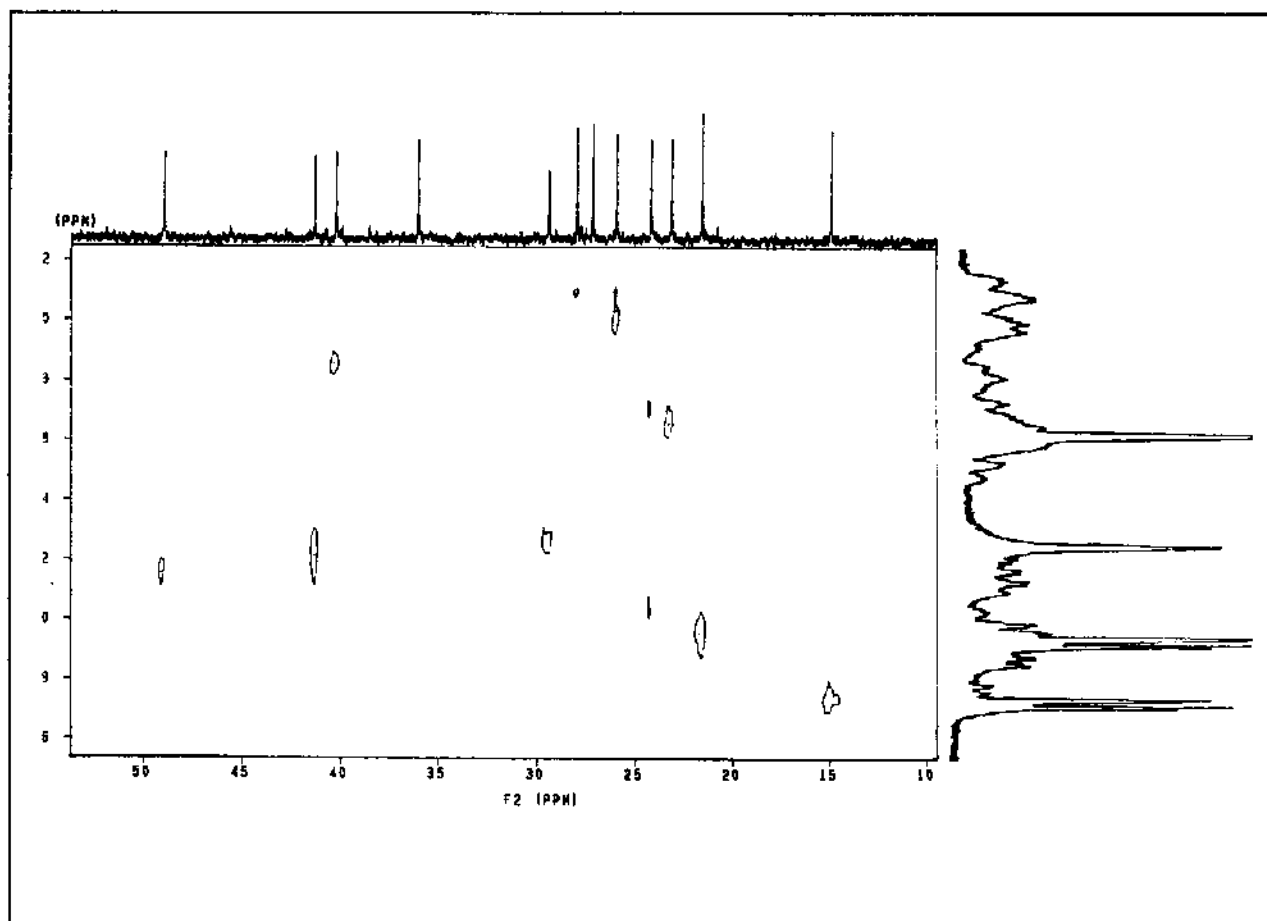
A partir das correlações C x H que aparecem no espectro HETCOR (E HETCOR - 4), tabela 9, atribuíram-se os carbonos C₁₂ (15,0 ppm), C₁₁ (21,7 ppm), C₉ (23,3 ppm), C₁₃ (117,1 ppm) e C₇ (119,7 ppm)



E HETCOR-4: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, da (±)-vinilazida 56

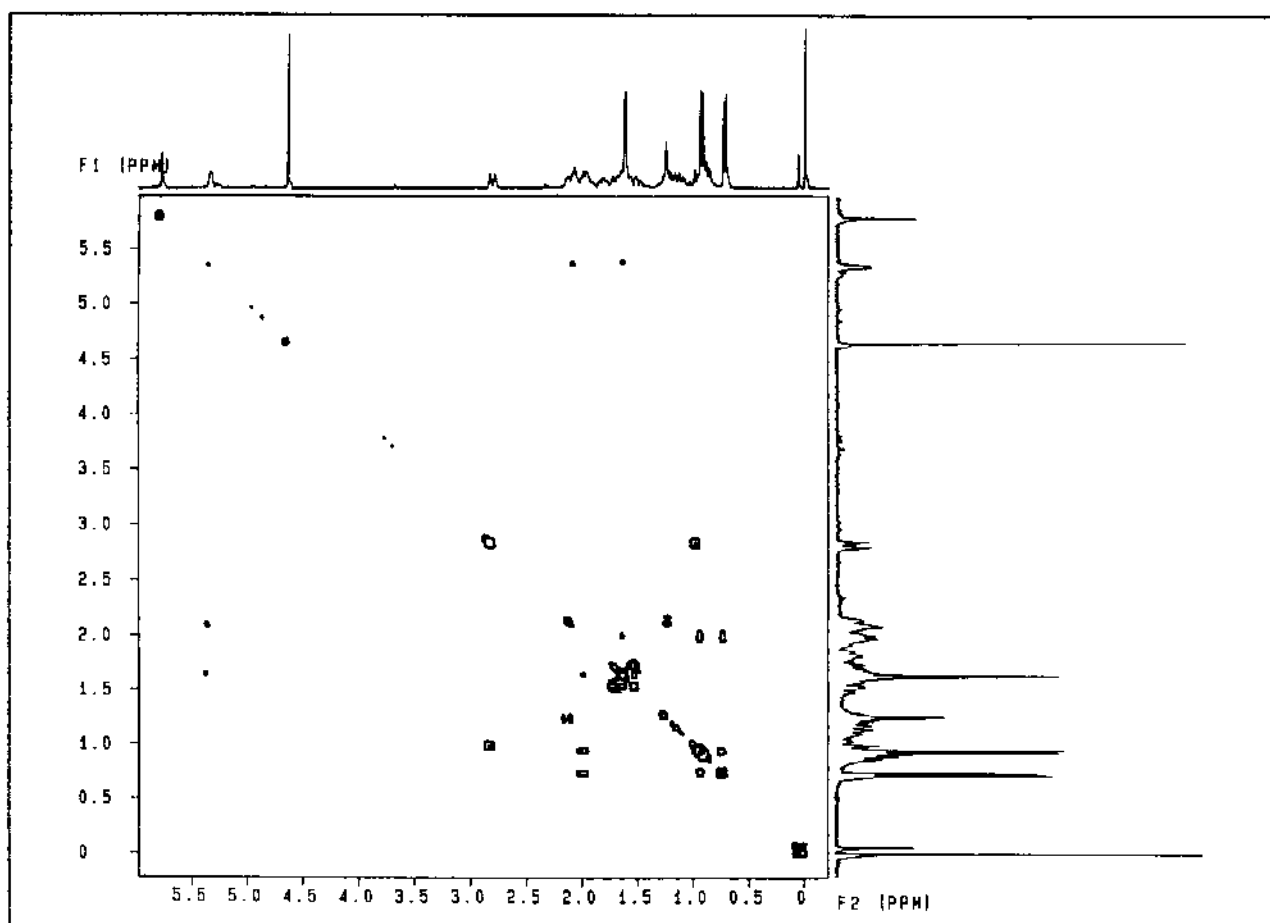
Tabela 9: Correlação entre C x H do espectro HETCOR da (+) - vinilazida 56.

no. do C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C ₇	119,7 (CH)	5,34
C ₁₃	117,1 (CH)	5,77
C ₄	49,0 (CH)	1,15
C _{4a}	41,6 (CH)	1,21
C _{8a}	40,3 (CH)	1,85
C ₂	28,1 (CH ₂)	2,11
C ₁₀	26,0 (CH)	2,03
C ₈	24,3 (CH ₂)	1,71 e 1,04
C ₉	23,3 (CH ₃)	1,62
C ₁₁	21,7 (CH ₃)	0,93
C ₁₂	15,0 (CH ₃)	0,73



E HETCOR-4': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, da (±)-vinilazida 56

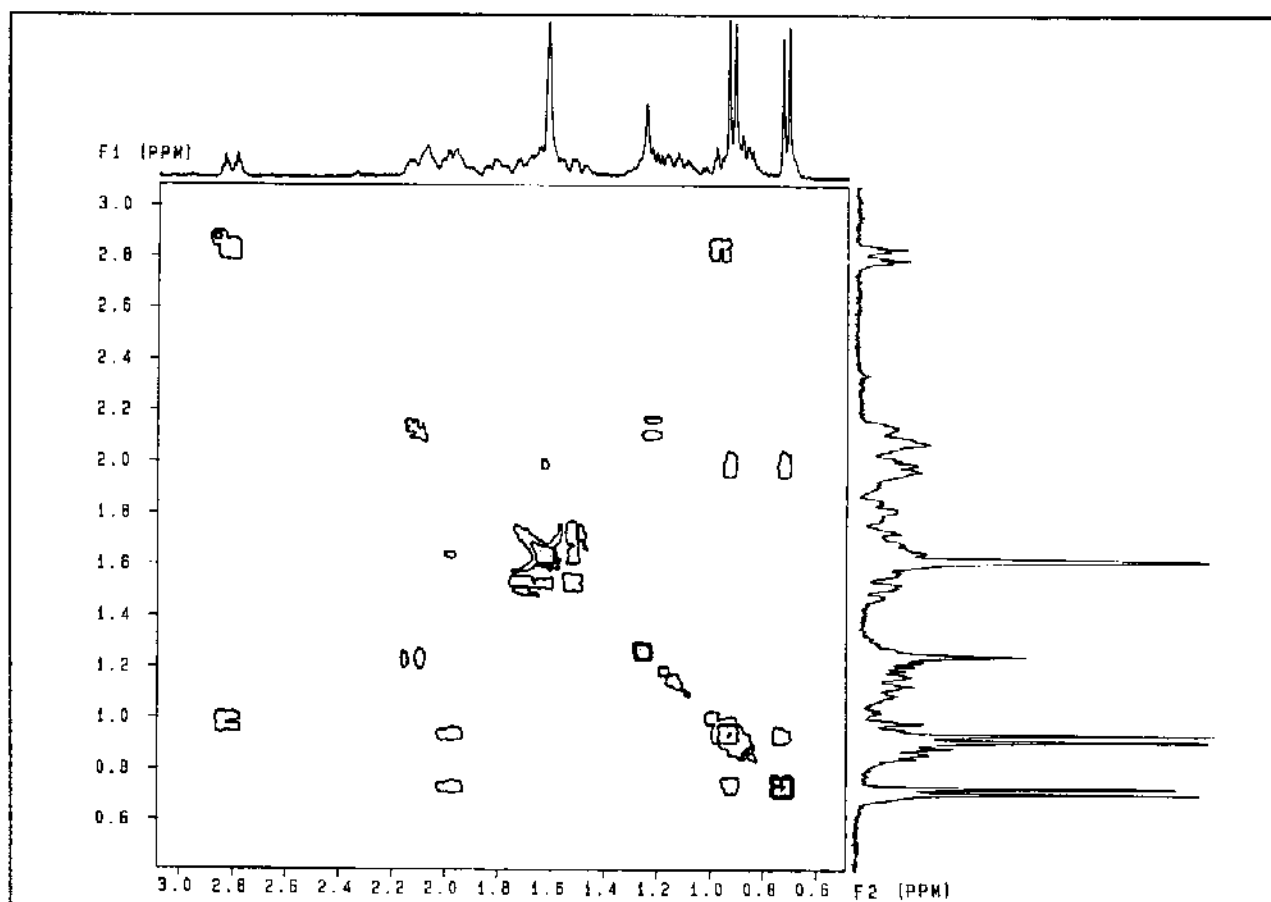
Para a atribuição de outros sinais de deslocamentos químicos de carbono tentou-se o estudo da correlação H x H, espectro COSY (E COSY - 2), listado na tabela 10.



E COSY-2: Espectro da correlação H x H da ($\pm$)-vinilazida 56

Tabela 10: Correlação entre H x H do espectro COSY da ($\pm$) - vinilazida 56.

(n ^o) H x H (n ^o)	δ H (ppm) x δ H (ppm)
H ₇ x H ₉	5,34 (s,l) x 1,62 (s)
H ₁₀ x H ₁₂	2,03 (nr) x 0,73 (d)
H ₁₁ x H ₁₂	0,93 (d) x 0,73 (d)
H ₁₀ x H ₁₁	2,03 (nr) x 0,93 (d)



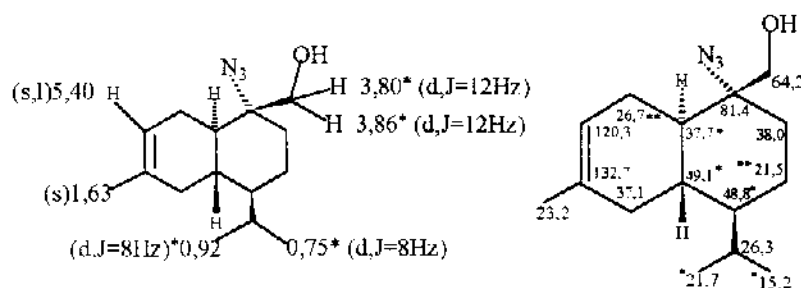
E COSY-2': Espectro da expansão da correlação H x H da ($\pm$)-vinifazida 56

O não aparecimento no espectro HETCOR das correlações $C_3 \times H_3$ e $C_5 \times H_5$, e de uma das correlações $C_2 \times H_2$, devido à pequena quantidade de material, permitiu somente a atribuição do sinal em 26,0 ppm ao C_{10} .

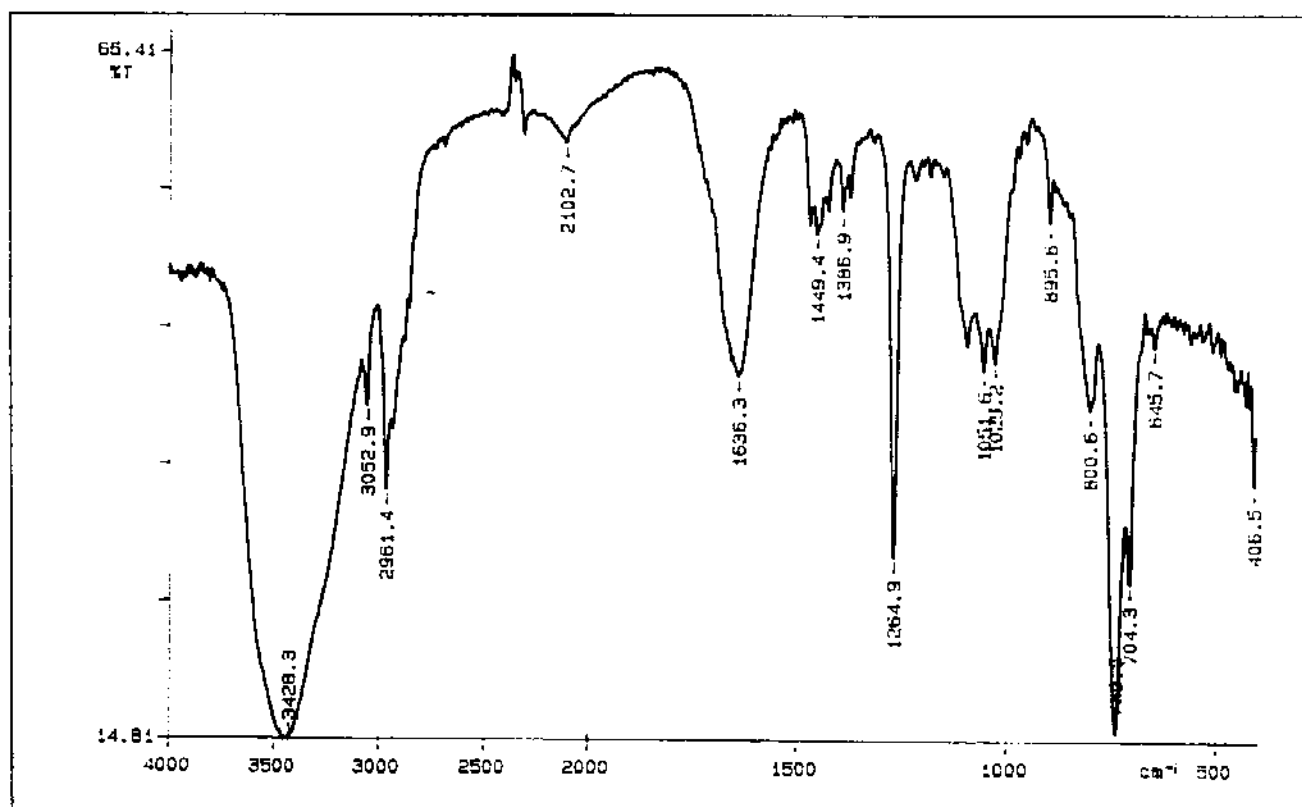
A atribuição dos deslocamentos químicos dos outros carbonos foi feita tendo a atribuição feita ao ($\pm$) - γ_2 - cadineno 32 como modelo.

No espectro de massas, o ion molecular apareceu em m/z 245 com 8,9% de intensidade e o fragmento referente à perda de $-N_3$, a partir do mesmo, apareceu em m/z 202 (57,1%). Sugere-se o fragmento $C_4H_7^+$ para o pico base m/z 55.

- Análise Espectral e Espectros do (+) - β - Azidoálcool Primário 57a



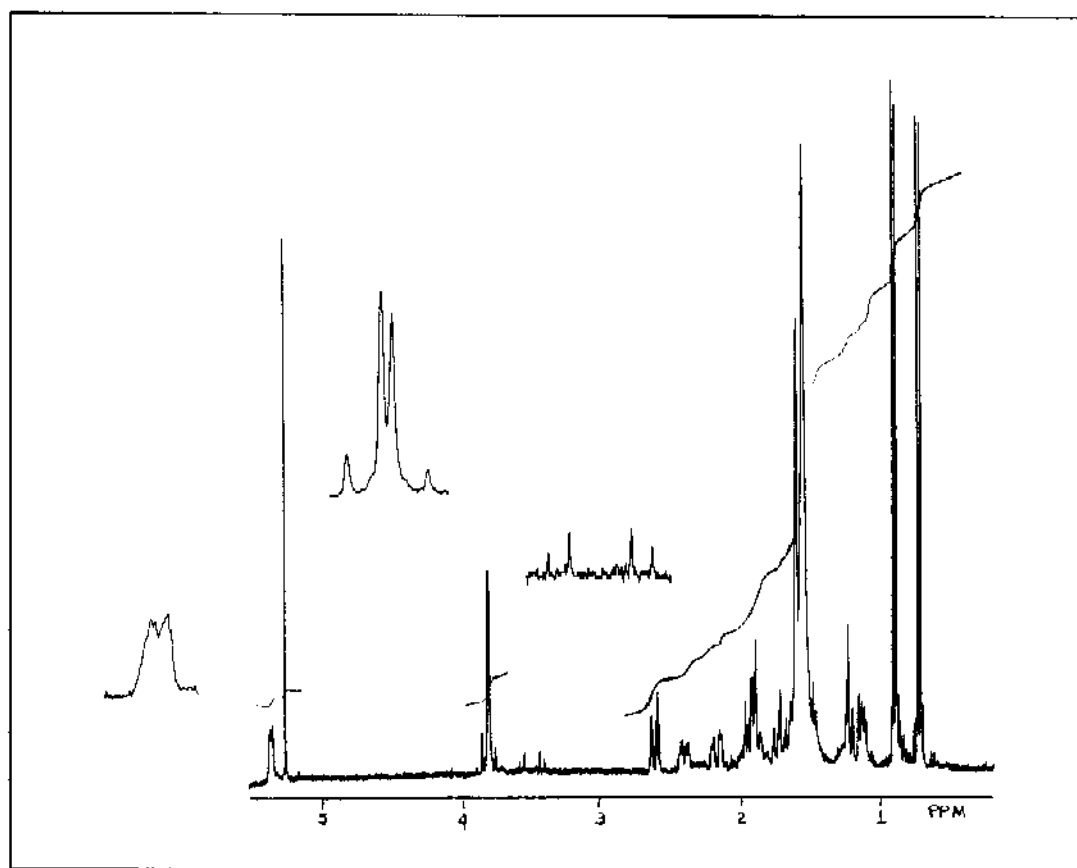
O espectro do IV (E IV - 9a) do (+) - β - azidoálcool primário 57a apresentou uma banda fraca em $2102,7\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo $-\text{N}_3$, e uma banda larga em $3428,3\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo $-\text{OH}$.



E IV-9a: Espectro de IV (filme/ KBr) do (+)- β -azidoálcool primário 57a

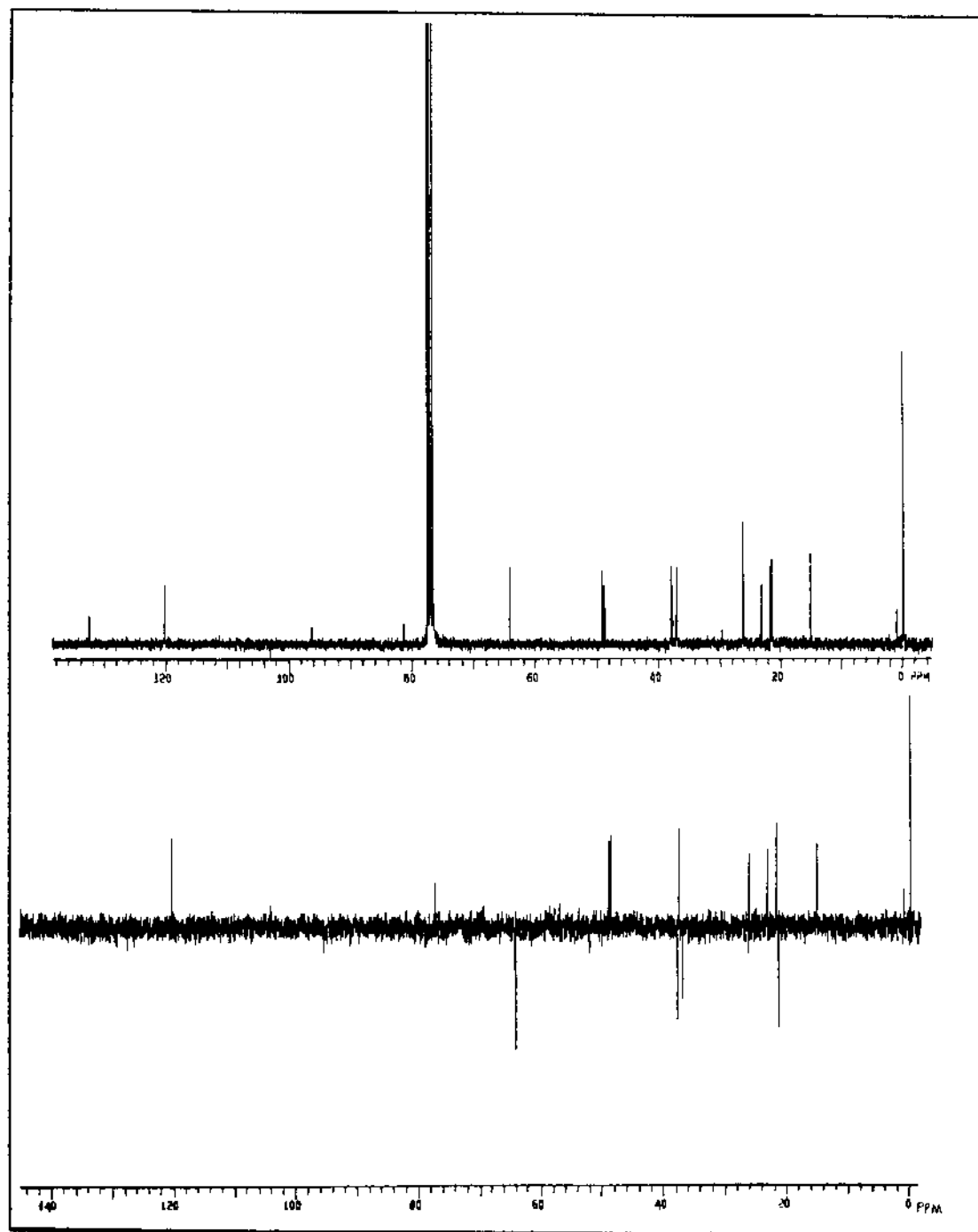
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 do ($\pm$) - β - azidoálcool primário 57a, baseada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através dos espectros unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135) e também foi baseada na atribuição feita ao ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42a.

O espectro de RMN¹H (E R¹H -9a) apresentou dois dubletos em 0,75 e 0,92 ppm ($J = 8$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,63 ppm atribuído à metila-9; dois dubletos em 3,80 e 3,86 ppm ($J = 12$ Hz) atribuídos aos prótons metilênicos H₁₃ e um singlete largo em 5,40 ppm atribuído ao próton vinílico H₇.



E R¹H-9a: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do ($\pm$)- β -azidoálcool primário 57a

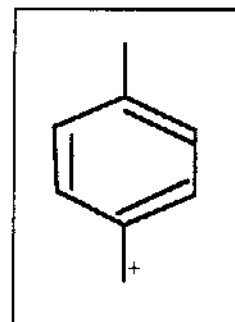
A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT(E R¹³C -9a) foram atribuídos os carbonos C₁₃ (64,2 ppm), C₁ (81,4 ppm), C₇ (120,3 ppm) e C₆ (132,7 ppm).



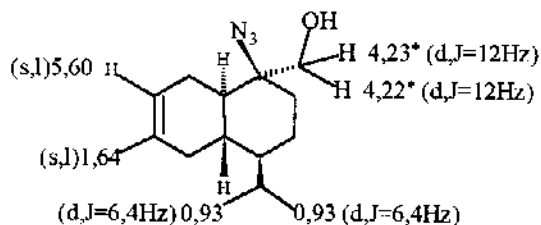
ER¹³C-9a: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do (±)-β-azidoálcool primário 57a

A atribuição dos demais carbonos foi feita com base na atribuição feita ao ($\pm$) - β - azidoálcool terciário 42a.

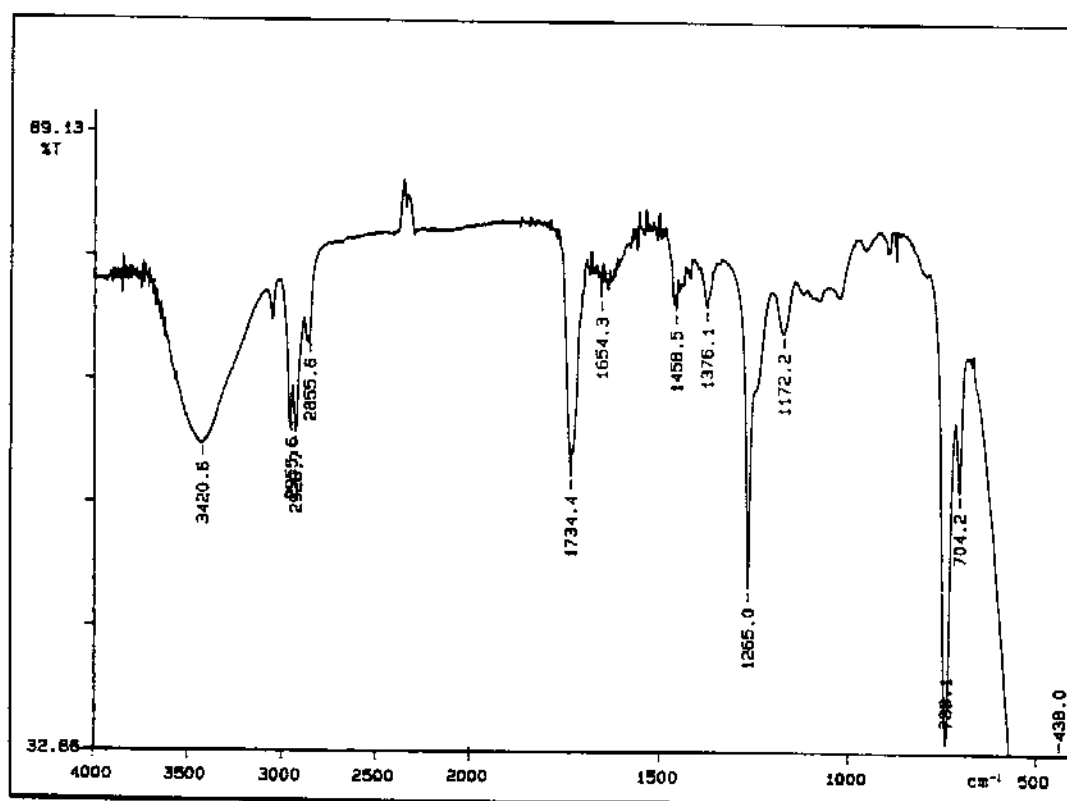
No espectro de massas, o íon molecular estava ausente e o fragmento correspondente à perda de N_3 , a partir do mesmo, apareceu em m/z 221 (3,9%). A fragmentação a partir da perda de N_3 pode ter seguido a do δ -cadineno¹⁰⁷ com o pico base m/z 105 correspondendo ao fragmento do quadro ao lado.



- Análise Espectral e Espectros do ($\pm$) - β - Azidoálcool Primário 57b

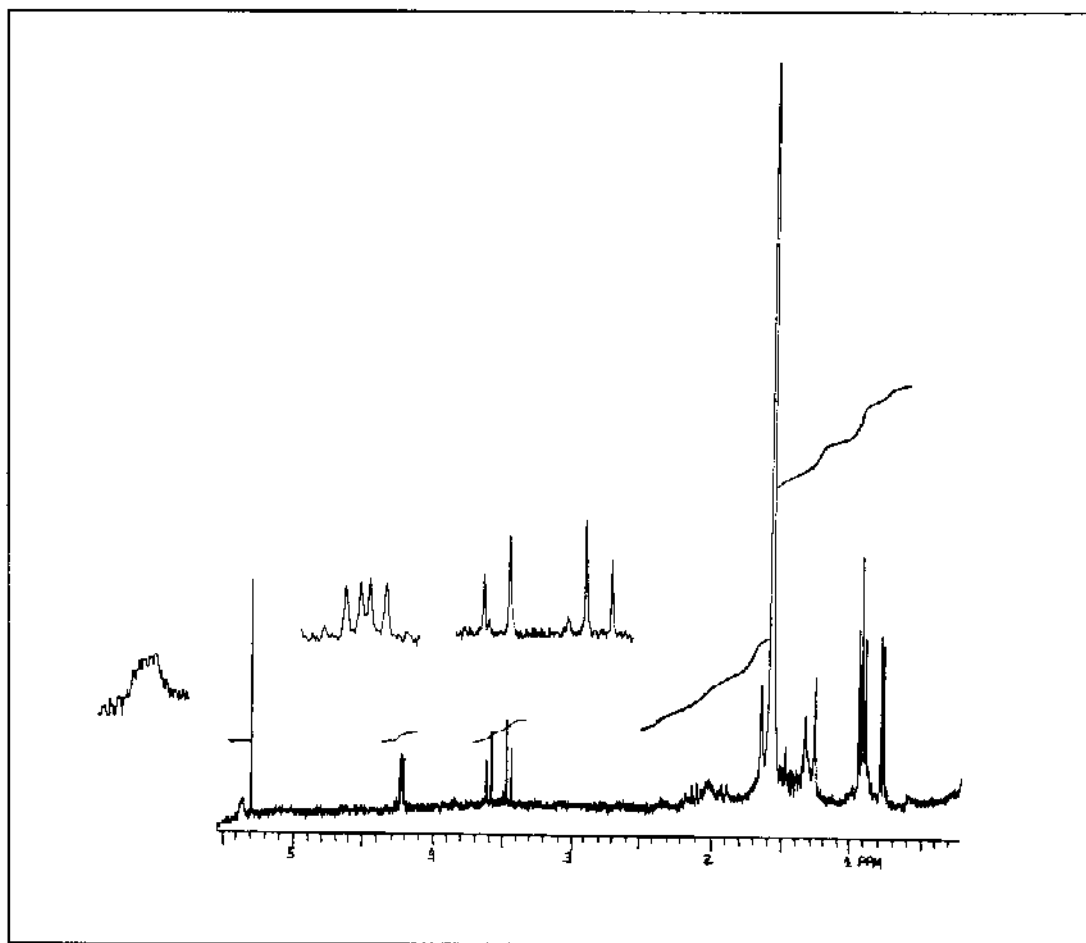


No espectro de IV (E IV - 9b) do ($\pm$) - β - azidoálcool primário 57b a banda referente ao grupo $-N_3$ estava ausente e a banda referente ao grupo $-OH$ apareceu em $3420,6\text{ cm}^{-1}$.

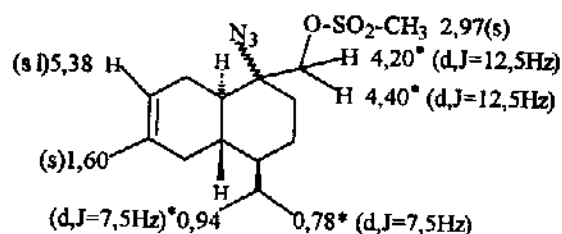


E IV-9b: Espectro de IV (filme/ KBr) do ($\pm$)- β -azidoálcool primário 57b

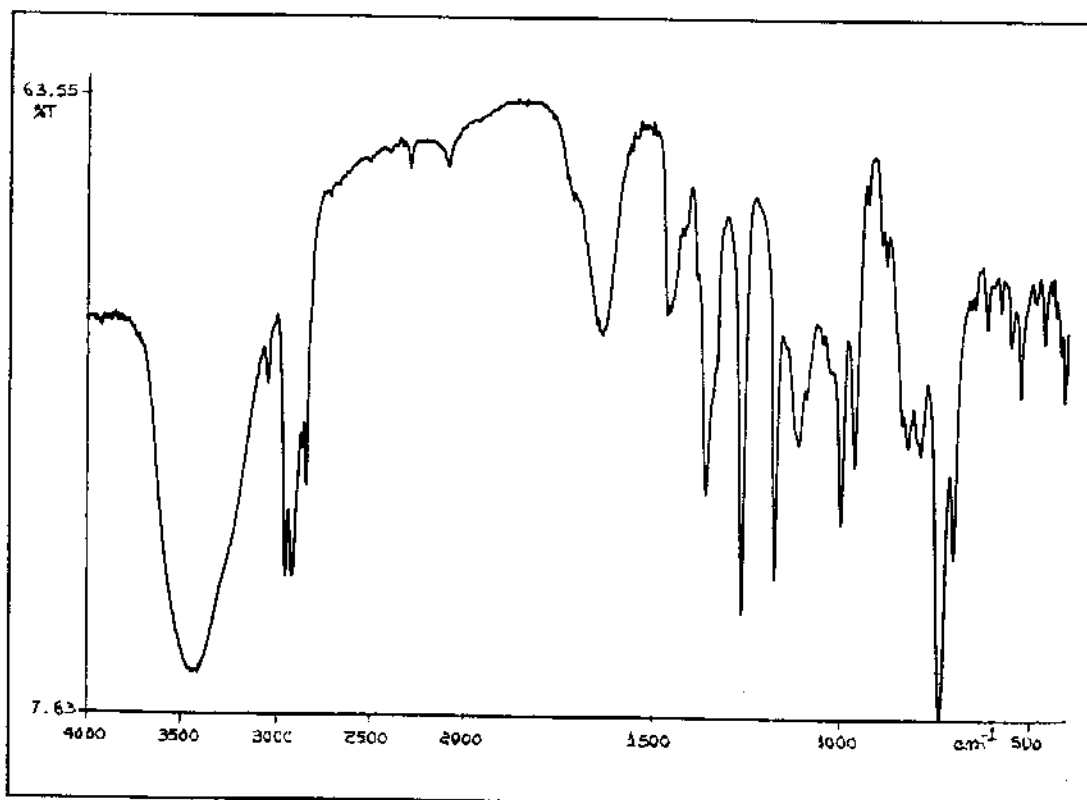
O espectro de RMN¹H (E R¹H -9b) do (±) - β - azidoálcool primário 57b apresentou um dubleto em 0,93 ppm (J= 6,4 Hz) atribuído aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete largo em 1,64 ppm atribuído à metila-9; dois dubletos em 4,22 e 4,23 ppm (J = 12 Hz) atribuídos aos prótons metilênicos H₁₃ e um singlete largo em 5,60 ppm atribuído ao próton vinílico H₇.



E R¹H-9b: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (±)-β-azidoálcool primário 57a

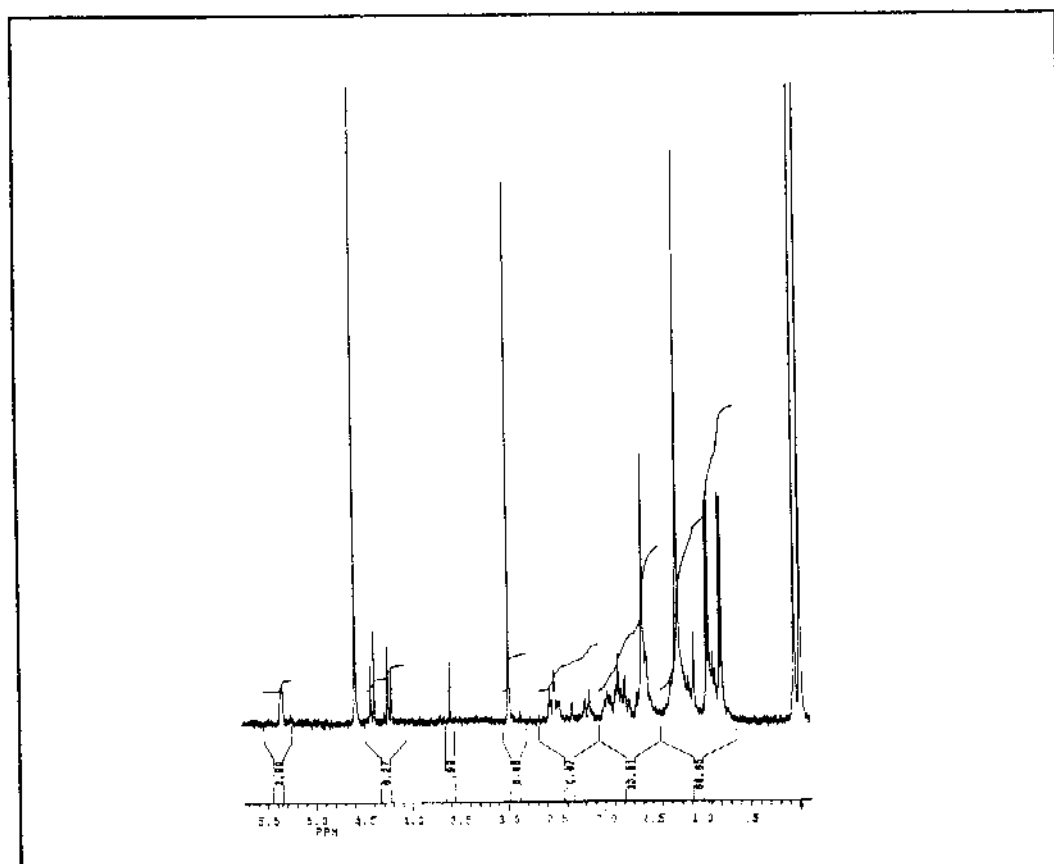
- Análise dos Espectros do ($\pm$) - Derivado Mesilado 58

O espectro de IV (E IV - 10) apresentou três bandas fortes em 1177,4, 1265,0 e 1361,2 cm^{-1} , relacionadas ao grupo $-\text{SO}_2-$, e uma banda fraca em 2103 cm^{-1} , relacionada ao grupo $-\text{N}_3$.



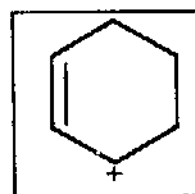
E IV-10: Espectro de IV (filme/ KBr) do ($\pm$)-derivado mesilado 58

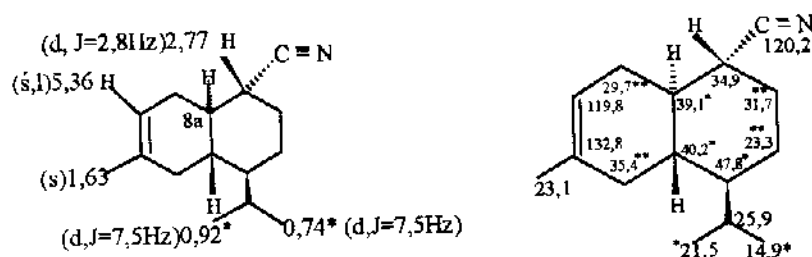
O espectro RMN¹H (E R¹H - 10) do (±) - derivado mesilado 58 apresentou dois dubletos em 0,78 ppm e 0,94 ppm (J = 7,5 Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,60 ppm atribuído à metila-9; um singlete em 2,97 ppm atribuído à metila-14, dois dubletos em 4,20 e 4,40 ppm (J = 12,5 Hz) atribuídos aos prótons metilênicos H₁₃ e um singlete largo em 5,38 ppm atribuído ao próton vinílico H₇.



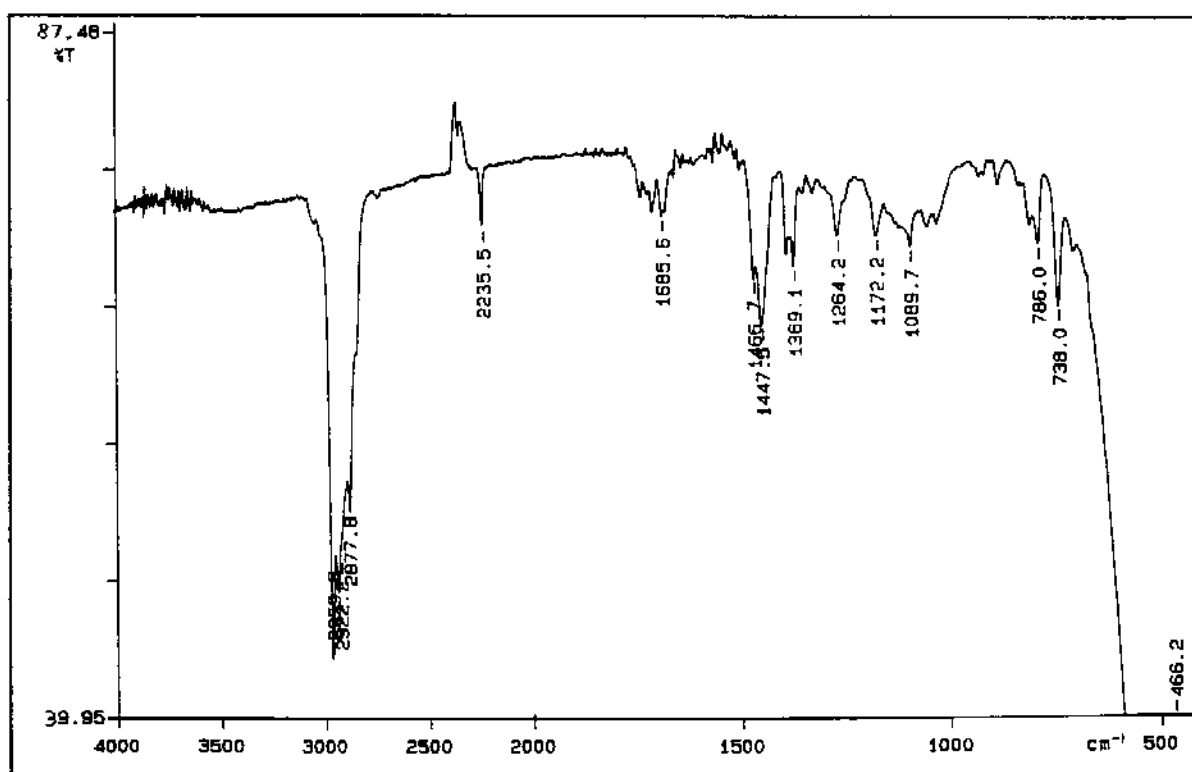
E R¹H-10: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) do (±)-derivado mesilado 58

No espectro de massas, o íon molecular estava ausente e para o pico base em m/z 81 sugere-se o fragmento do quadro ao lado.



- Análise Espectral e Espectros da (+) - Nitrila 47a

O espectro de IV (E IV - 11) da mistura de (+) - nitrilas 47a e 47b apresentou uma banda fina em $2235,5 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo CN.

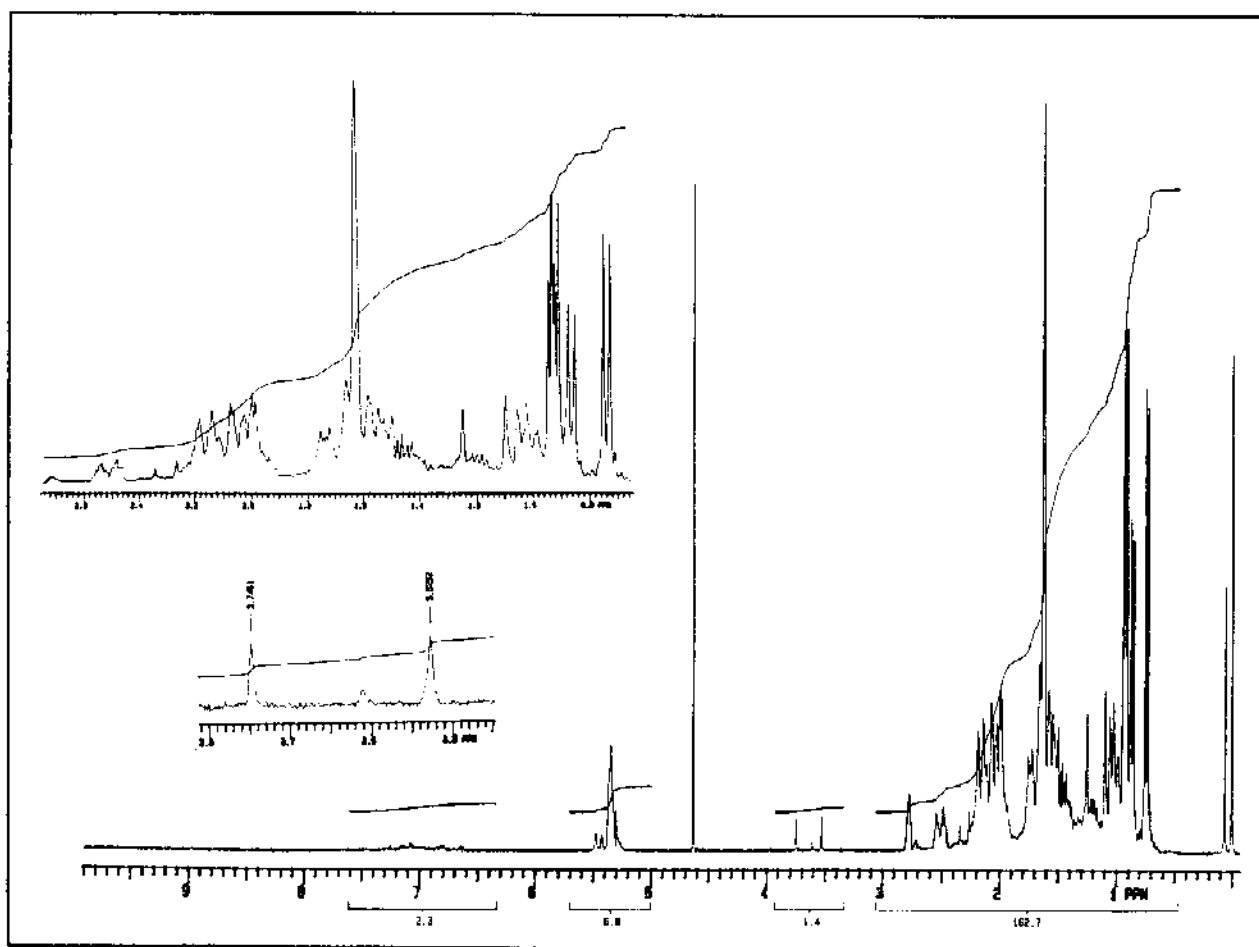


E IV-11: Espectro de IV (filme/ KBr) das (+)-nitrilas 47a e 47b

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-¹³ da (+) - nitrila 47a, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi realizada pela análise dos espectros unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa

larga) e também foi baseada na atribuição do $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54b⁵³.

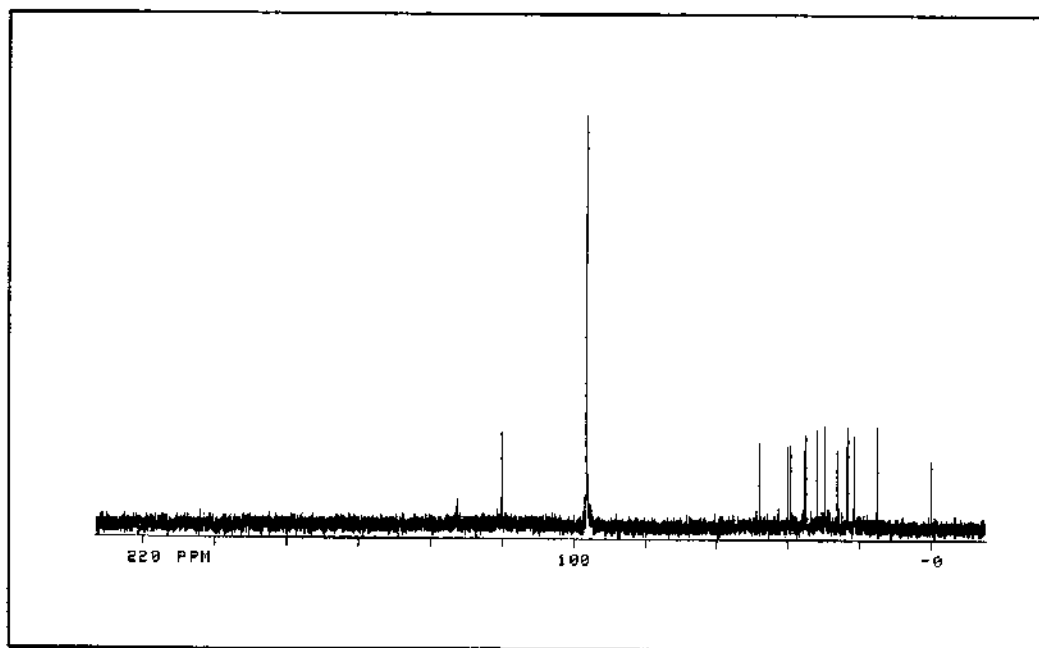
O espectro de RMN¹H (E R¹H -11) da mistura de $(\pm)$ - nitrilas 47a e 47b apresentou dois dubletos em 0,74 e 0,92 ppm ($J = 7,5$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,63 ppm atribuído à metila-9 e um singlete largo em 5,36 ppm atribuído ao próton vinílico H₇.



E R¹H-11: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) das $(\pm)$ -nitrilas 47a e 47b

A partir do espectro de RMN¹³C (E R¹³C -10) pode-se apenas atribuir os C₇ (119,8 ppm), C₁₃ (120,2 ppm) e o C₆ (132,8 ppm).

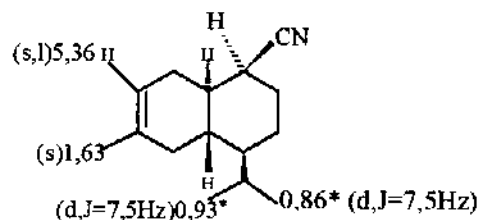
A atribuição para os demais carbonos foi feita tomando-se como base a atribuição do $(\pm)$ - γ_2 - cadinol 54b⁵³.



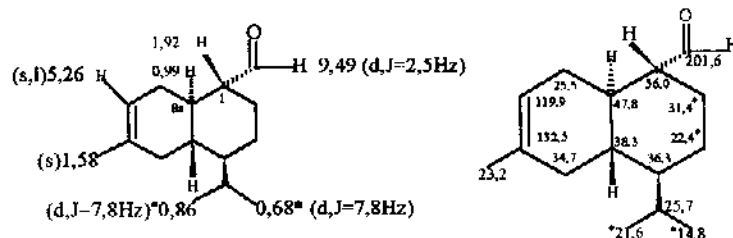
ER¹³C-10: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) das $(\pm)$ -nitrilas 47a e 47b

No espectro de massas da mistura de $(\pm)$ - nitrilas 47b o ion molecular apareceu em m/z 217, com 48,8% de intensidade, sugerindo-se para o pico base em m/z 41 o fragmento $C_3H_5^+$.

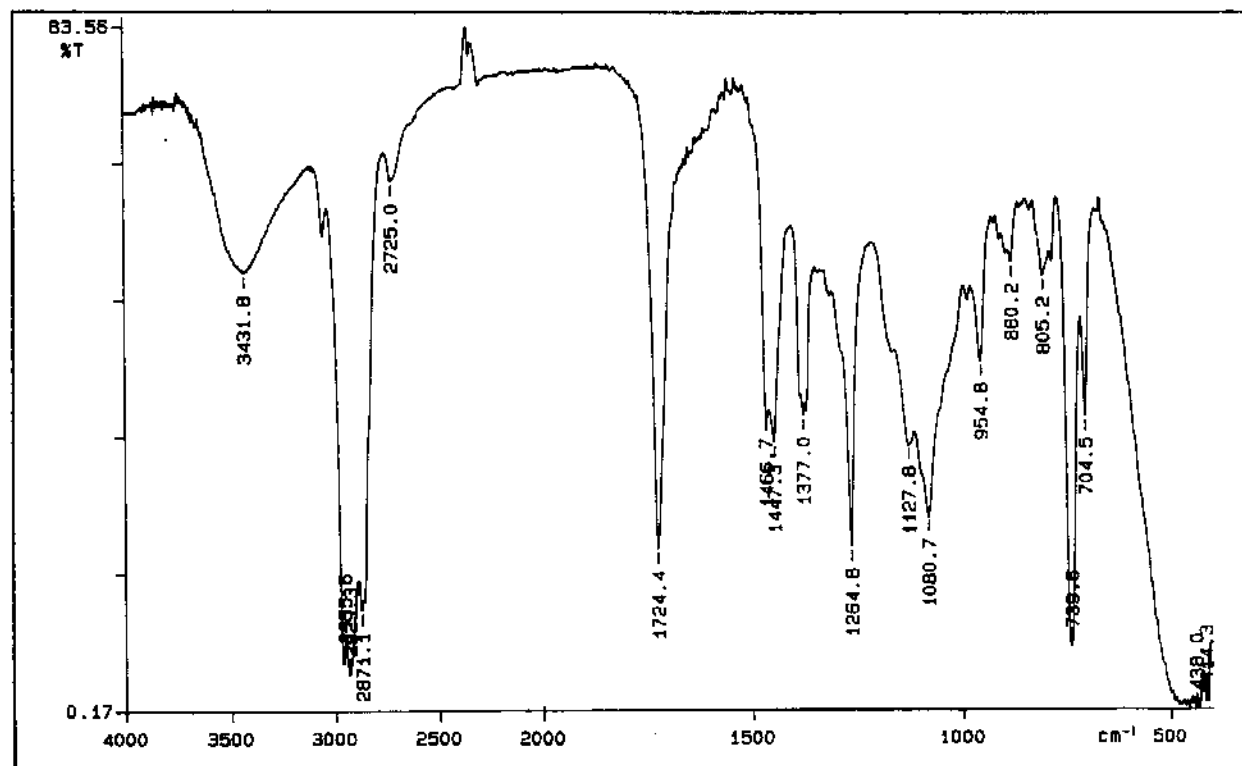
- Análise do Espectro de RMN¹H da (+) - Nitrila 47b



O espectro de RMN¹H (E R¹H -11) da mistura de (+) - nitrilas de 47a e 47b apresentou dois dubletos de menor intensidade em 0,86 e 0,93 ppm (7,5 Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila da nitrila 47b. Os singletos correspondentes à metila-9 da nitrila 47b foram coincidentes com os da nitrila majoritária 47a.

Análise Espectral e Espectros do (+) - Aldeído 59a

O espectro de IV (E IV - 12) da mistura de (+) - aldeídos 59a e 59b apresentou uma banda intensa em $1724,4\text{ cm}^{-1}$, característica de carbonila de aldeído.

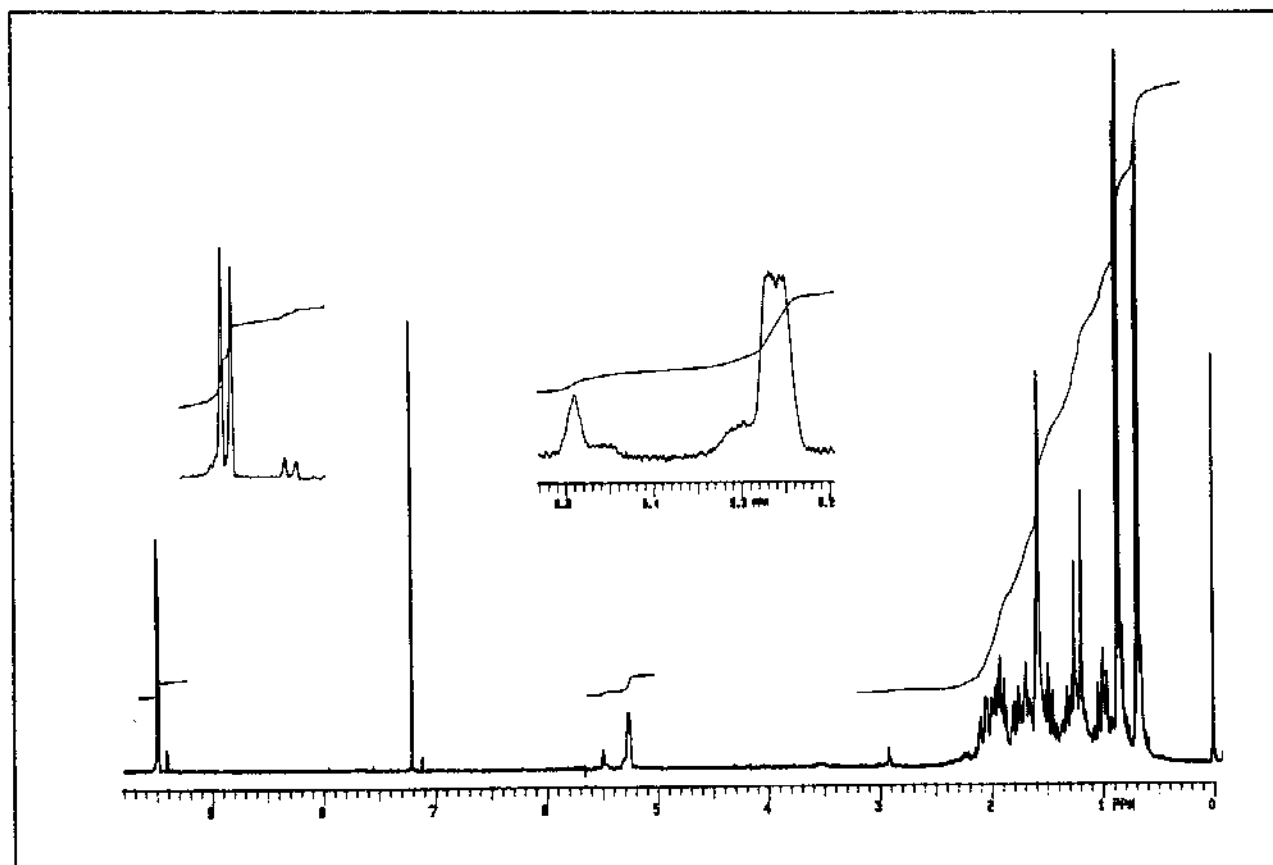


E IV-12: Espectro de IV (filme/ KBr) dos (+)-aldeídos 59a e 59b

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 do (+) - aldeído 59a, baseada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através da análise

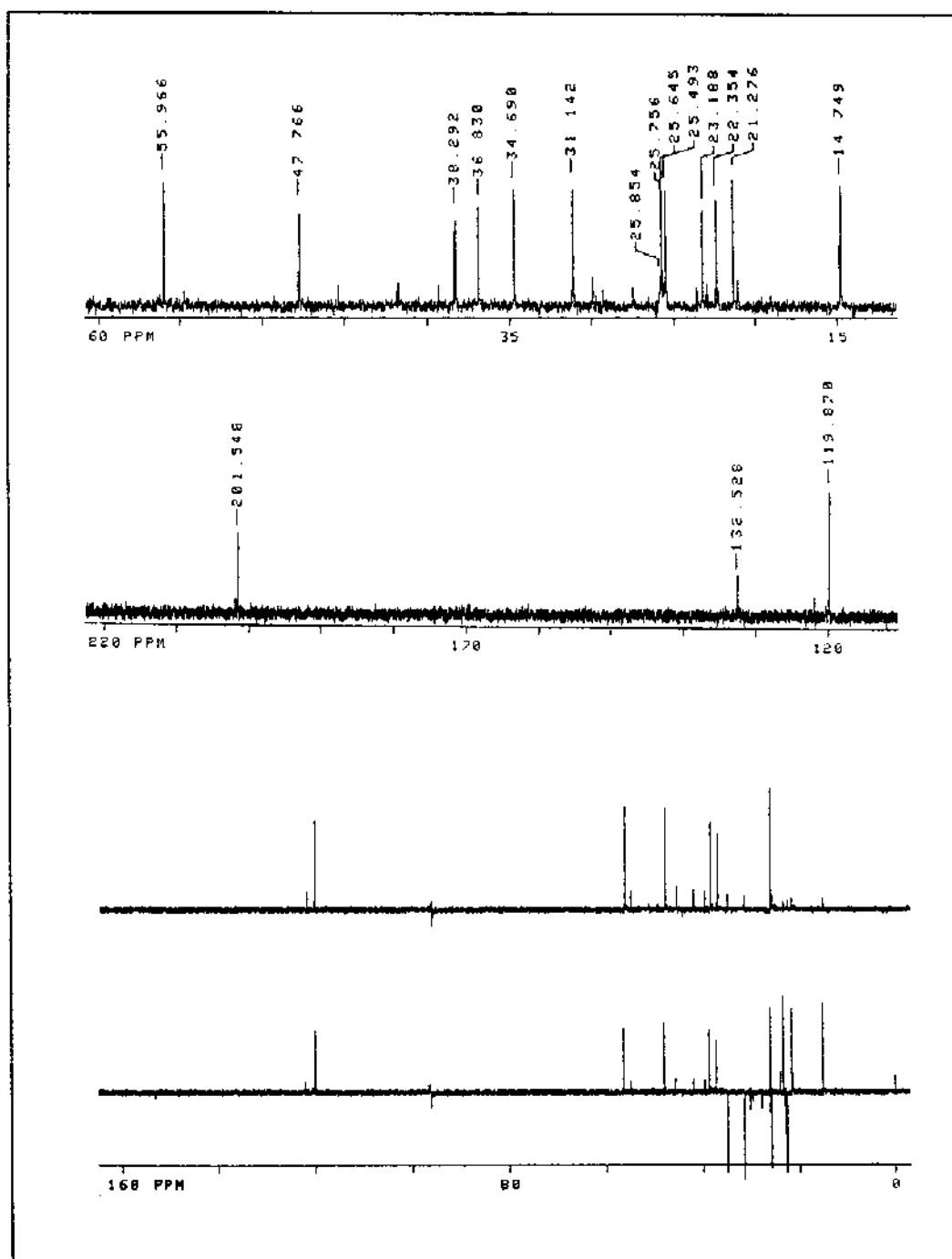
dos espectros unidimensionais de RMN^1H e de ^{13}C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90) e dos espectros de RMN bidimensionais de correlação homo e heteronucleares (COSY e HETCOR).

O espectro de RMN^1H ($E R^1\text{H}$ - 12) da mistura de $(\pm)$ - aldeídos 59a e 59b apresentou os seguintes sinais mais intensos associados ao $(\pm)$ - aldeído 59a: dois dubletos em 0,68 e 0,86 ppm ($J = 7,8$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,58 ppm atribuído à metila-9; um singlete largo em 5,26 ppm atribuído ao próton vinílico H_7 e um dubleto em 9,49 ppm ($J = 2,5$ Hz) atribuído ao próton aldeídico H_{13} .



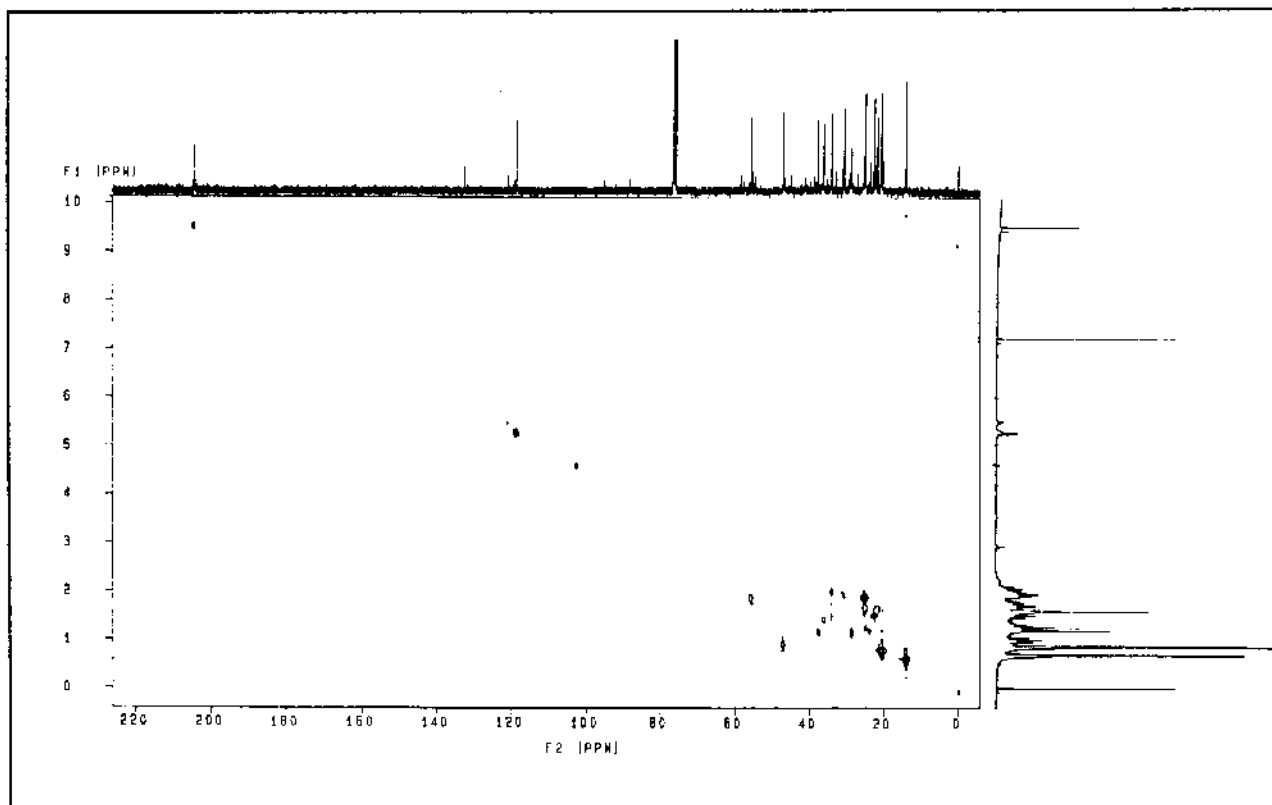
E R¹H-12: Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) dos $(\pm)$ -aldeídos 59a e 59b

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT(E R¹³C -11) foram atribuídos os carbonos C₁ (56,0 ppm), C₇ (119,9 ppm), C₆ (132,5 ppm) e C₁₃ (201,6 ppm).



ER¹³C-11: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄/TMS) dos (±)-aldeídos 59a e 59b

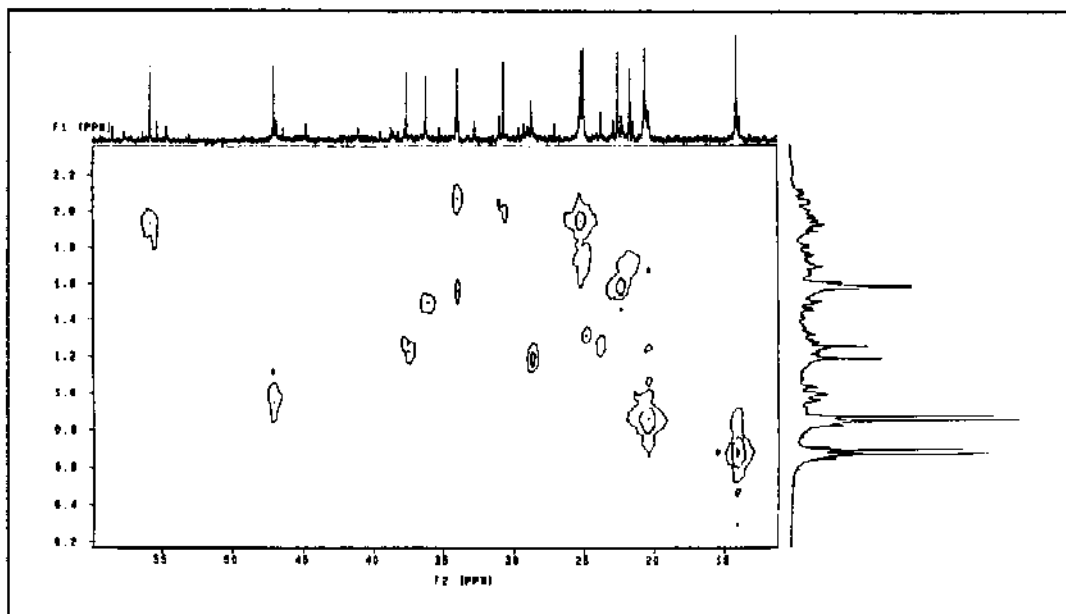
A partir das correlações C x H obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR - 5), tabela 11, atribuíram-se os carbonos C₁₂ (14,8 ppm), C₁₁ (21,6 ppm) e C₉ (23,2 ppm).



E HETCOR-5: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, dos (±)-aldeídos 59a e 59b

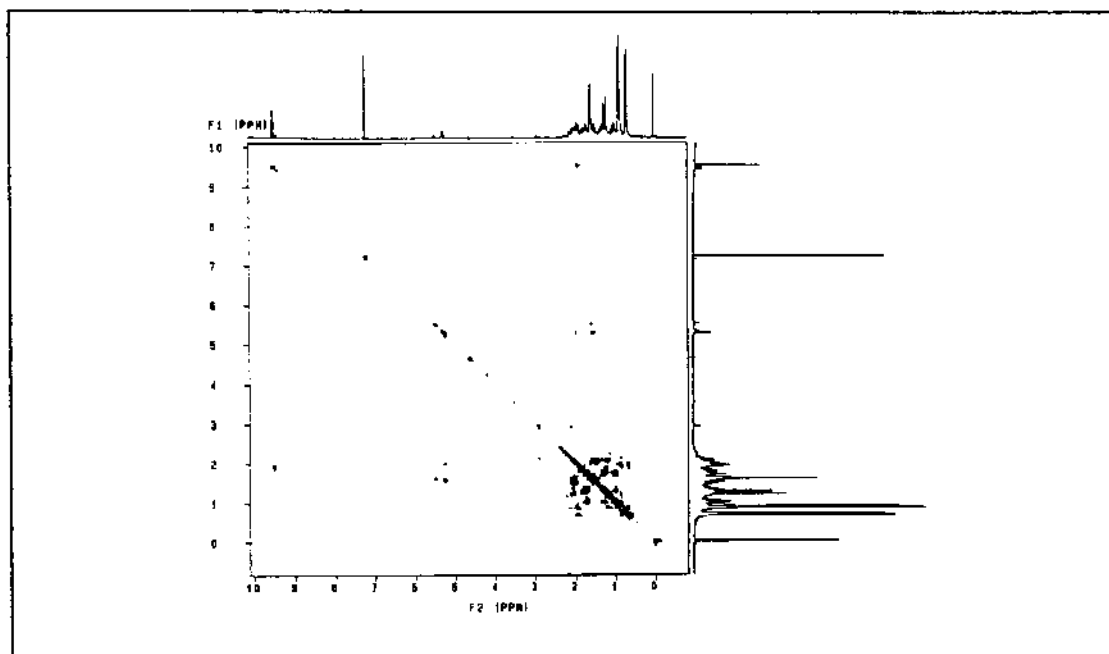
Tabela 11: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (+) - aldeído 59a.

no. do C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C ₁₃	201,6 (CH)	9,49
C ₇	119,9 (CH)	5,26
C ₁	56,0 (CH)	1,92
C _{8a}	47,8 (CH)	0,99
C _{4a}	38,3 (CH)	1,24
C ₄	36,3 (CH)	1,50
C ₅	34,7 (CH ₂)	2,08 e 1,56
C ₂	31,4 (CH ₂)	1,99
C ₁₀	25,7 (CH)	1,95
C ₈	25,5 (CH ₂)	1,76 e 1,32
C ₉	23,2 (CH ₃)	1,58
C ₃	22,4 (CH ₂)	1,70
C ₁₁	21,6 (CH ₃)	0,86
C ₁₂	14,8 (CH ₃)	0,68



E HETCOR-5': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, dos ($\pm$)-aldeídos 59a e 59b

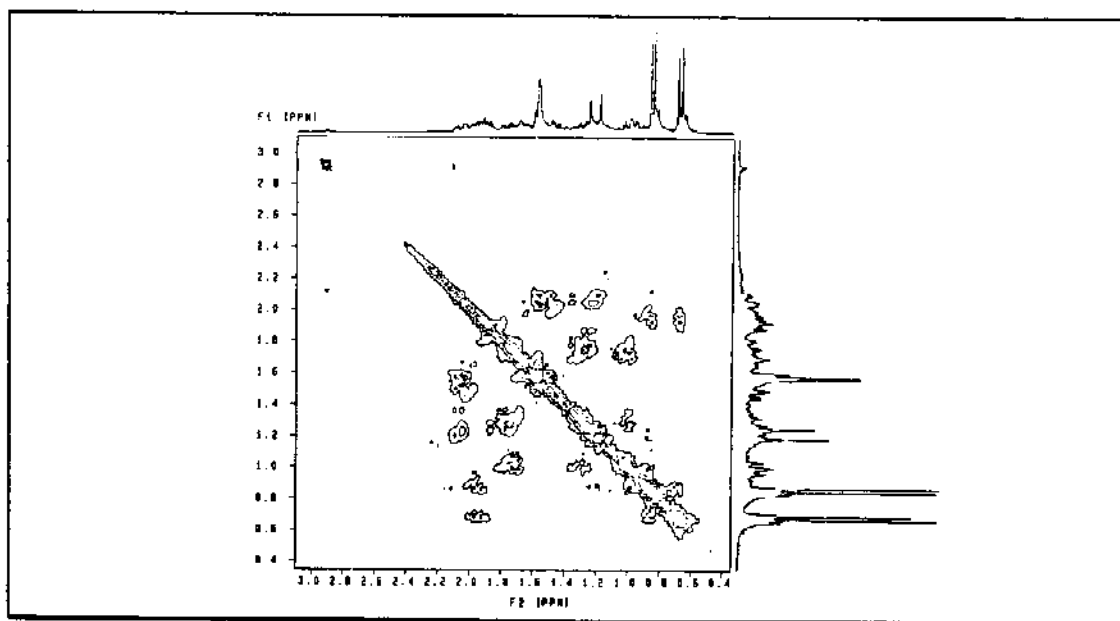
As correlações H x H obtidas na análise do espectro COSY (E COSY - 3) estão na tabela 12.



E COSY-3: Espectro da correlação H x H dos ($\pm$)-aldeídos 59a e 59b

Tabela 12: Correlação entre H x H do espectro COSY do (+) - aldeído 59a.

H (n°) x H (n°)	δ H (ppm) x δ H (ppm)
H ₁₀ x H ₁₂	1,95 (nr) x 0,68 (s)
H ₁₀ x H ₁₁	1,95 (nr) x 0,86 (s)
H ₇ x H ₉	5,26 (sl) x 1,58 (d)
H ₁₃ x H ₁ (β)	9,49 (d) x 1,92 (dd)
H ₈ x H _{8a} (α)	1,76 (nr) x 0,99 (ddd)
H ₅ x H _{4a} (α)	2,08 (nr) x 1,24 (nr)
H ₈ x H ₈	1,76 (nr) x 1,32 (dt)
H ₅ x H ₅	2,08 (nr) x 1,56 (nr)

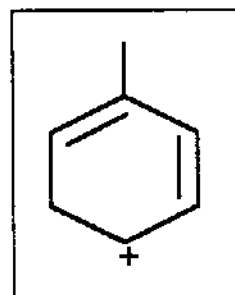
E COSY-3': Espectro da expansão da correlação H x H dos (±)-aldeídos 59a e 59b

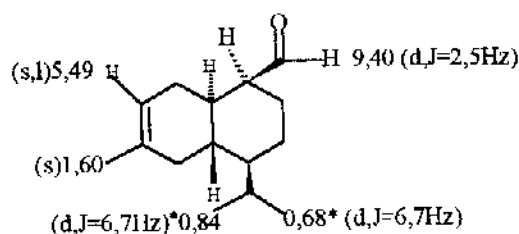
As correlações do próton em 1,95 ppm (CH em 25,7 ppm) com os prótons em 0,68 ppm (CH₃ em 14,8 ppm) e em 0,86 (CH₃ em 21,6 ppm) permitiram a atribuição do sinal em 25,7 ppm ao C₁₀ como parte do segmento C₁₁ - C₁₀ - C₁₂.

A correlação entre o próton em 1,76 ppm (CH₂ em 25,5 ppm) e o próton em 0,99 ppm (CH em 47,8 ppm) indicou o segmento C₈ - C_{8a}, enquanto que a correlação entre o próton em 2,08 ppm (CH₂ em 34,7 ppm) com o próton em 1,24 ppm (CH em 38,3 ppm) indicou o segmento C₄ - C_{4a}.

Desta forma, o último sinal correspondente a CH (36,3 ppm) foi atribuído ao C₅.

No espectro de CG/ EM da mistura de (±) - aldeídos 59a e 59b, o íon molecular correspondente ao (±) - aldeído 59a (t, 9,401) apareceu em m/z 220 com 22,1% de intensidade. A fragmentação deste composto parece seguir a do δ-cadineno¹⁰⁷, pois o pico base em m/z 93 pode ser relacionado ao fragmento do quadro ao lado.

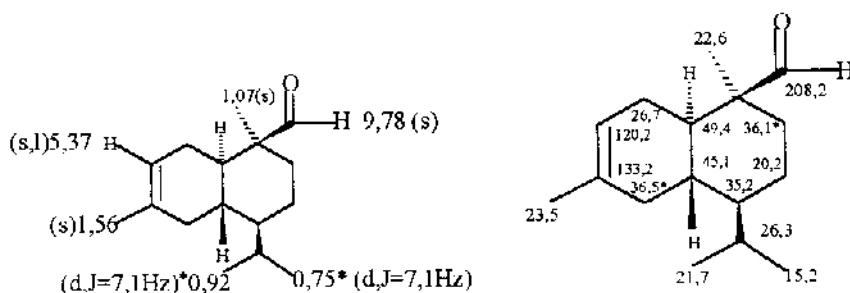


- Análise dos Espectros do (+) - Aldeído 59b

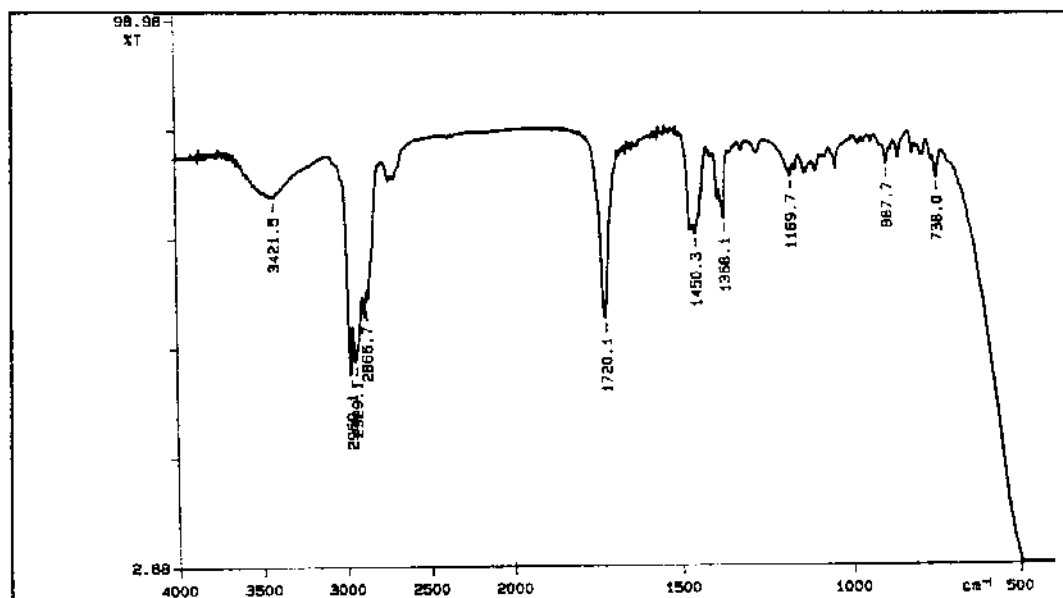
O espectro de RMN¹H (E R¹H -12) da mistura de (+) - aldeídos 59a e 59b também apresentou os seguintes sinais menos intensos correspondentes ao aldeído 59b: dois dubletos em 0,70 e 0,84 ppm ($J = 6,7$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,60 ppm atribuído à metila-9; um singlete largo em 5,49 ppm atribuído ao próton vinílico H₇ e um dubleto em 9,40 ppm ($J = 2,5$ Hz) atribuído ao próton aldeídico H₁₃.

No espectro de CG/EM da mistura de (+) - aldeídos 59a e 59b, o íon molecular correspondente ao (+) - aldeído 59b (t_r 9,336) apareceu em m/z 220 com 58,1% de intensidade e o fragmento relacionado à perda de H_3CO^+ , a partir do mesmo, que também corresponde ao pico base apareceu em m/z 189.

- Análise Espectral e Espectros do (+) - Aldeído α - metilado 60a



O espectro de IV (E IV - 13) do da mistura de (+) - aldeídos α - metilados 60a apresentou uma banda em $1720,1\text{ cm}^{-1}$, característica de carbonila de aldeído

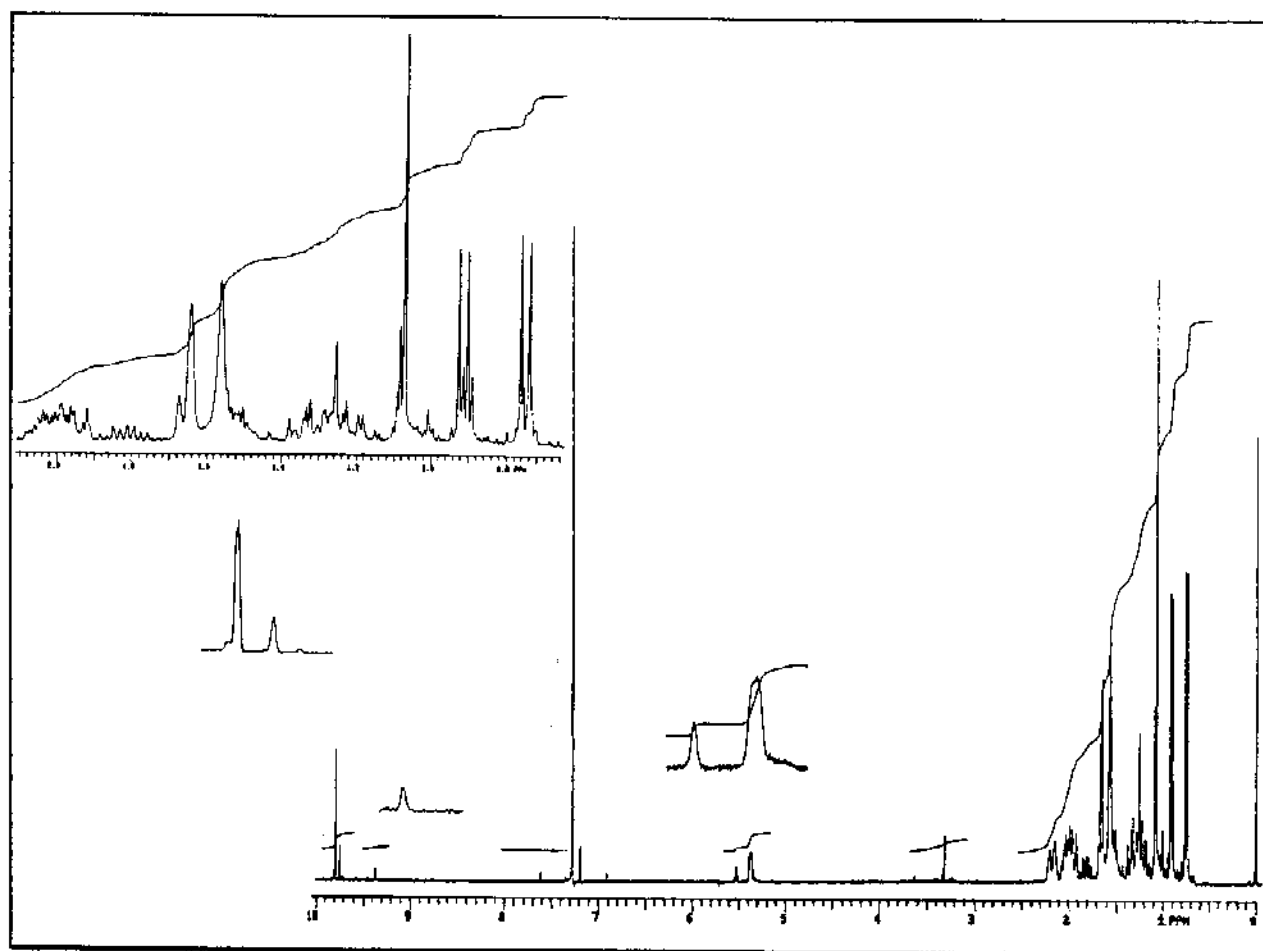


E IV-13: Espectro de IV (filme/ KBr) dos ($\pm$)-aldeídos α -metilados 60a e 60b

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos- ^{13}C do (+) - aldeído α - metilado 60a, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através da análise dos espectros unidimensionais de RMN^1H e de ^{13}C (espectro

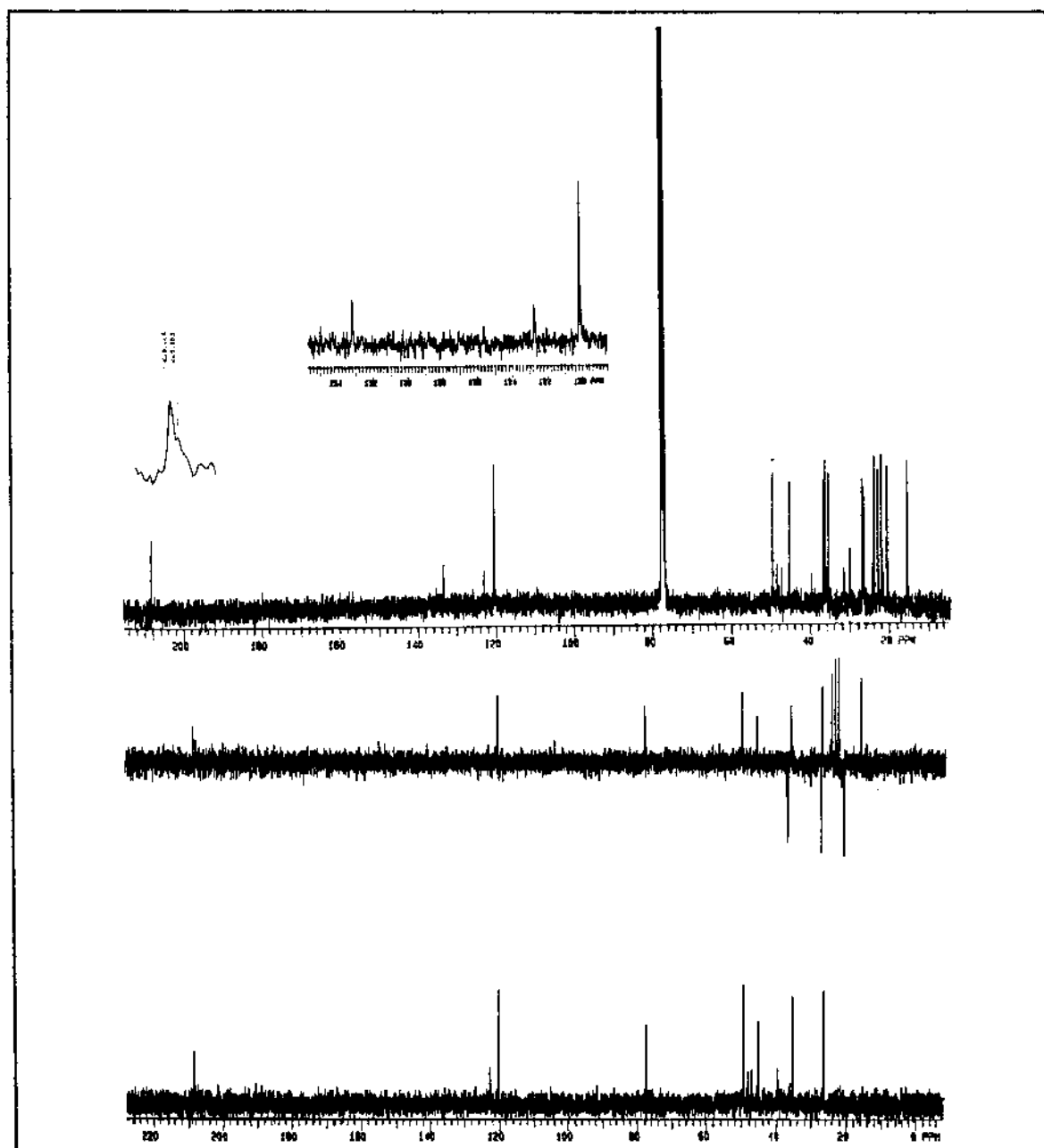
desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90) e também foi baseada na atribuição feita ao ($\pm$) - aldeído 59a.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 13) da mistura de ($\pm$) - aldeídos α - metilados apresentou os seguintes sinais mais intensos associados ao aldeído 60a: dois dubletos em 0,75 e 0,92 ppm ($J = 7,1$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropil; um singlete em 1,07 ppm atribuído à metila-13; um singlete dem 1,56 ppm atribuído à metila-9; um singlete largo em 5,37 ppm atribuído ao próton vinílico H₇ e um singlete em 9,78 ppm atribuído ao próton aldeídico H₁₄.



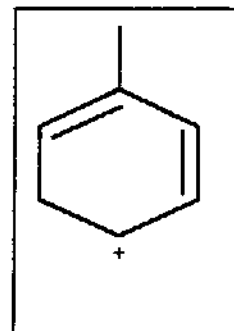
E R¹H-13: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) dos ($\pm$)-aldeídos α -metilados 60a e 60b

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 12) foram atribuídos os carbonos C₇ (120,2 ppm), C₆ (133,2 ppm) e C₁₄ (208,2 ppm), sendo que o C₁ não apareceu. Os deslocamentos químicos dos demais carbonos foram atribuídos tomando-se como base a atribuição feita ao (±) - aldeído 59a.

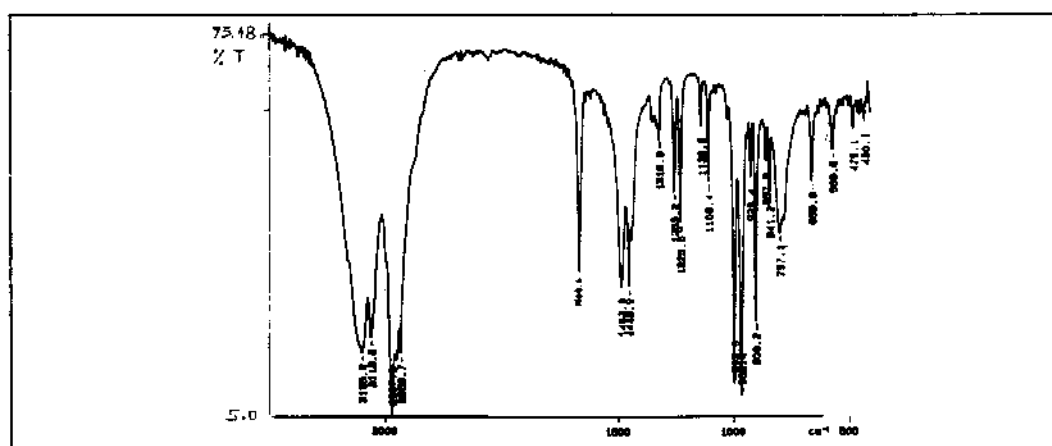
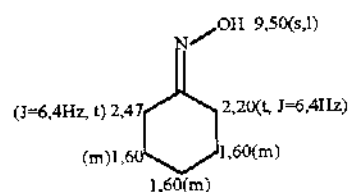


ER¹³C-12: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) dos (±)-aldeídos α-metilados 60a e 60b

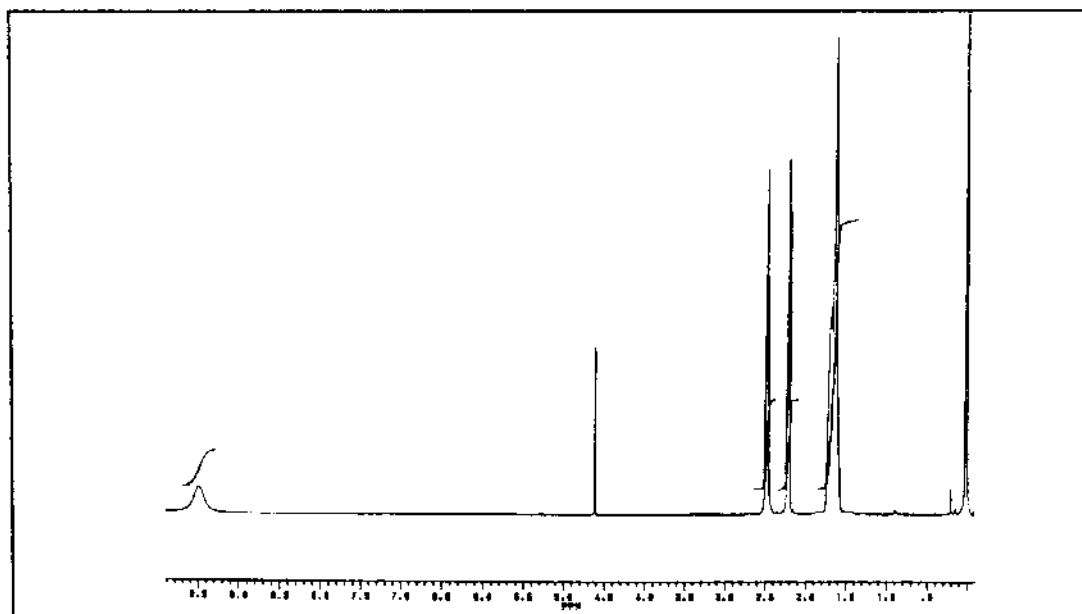
No espectro de CG/EM da mistura de $(\pm)$ - aldeídos α - metilados 60a e 60b, o íon molecular correspondente ao $(\pm)$ - aldeído α -metilado 60a (t_r 9,608) apareceu em m/z 234, com 14,0% de intensidade. A fragmentação deste aldeído parece obedecer a do δ -cadineno¹⁰⁷, com o pico base em m/z 93, correspondendo ao fragmento do quadro ao lado.



- Espectros da Oxima 62

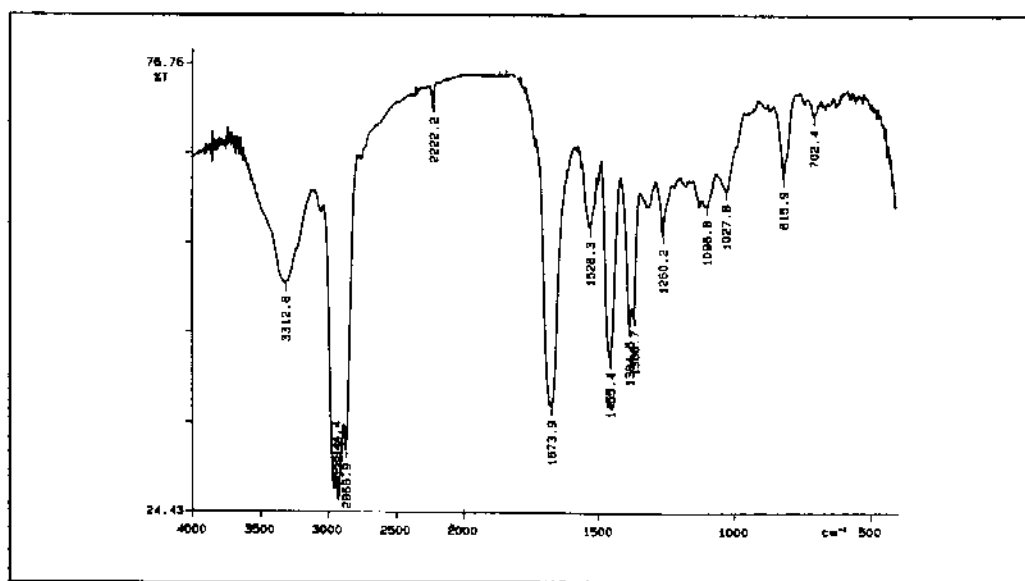
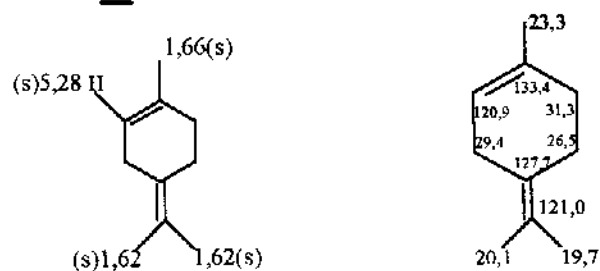


E IV-14: Espectro de IV (pastilha KBr) da oxima 62

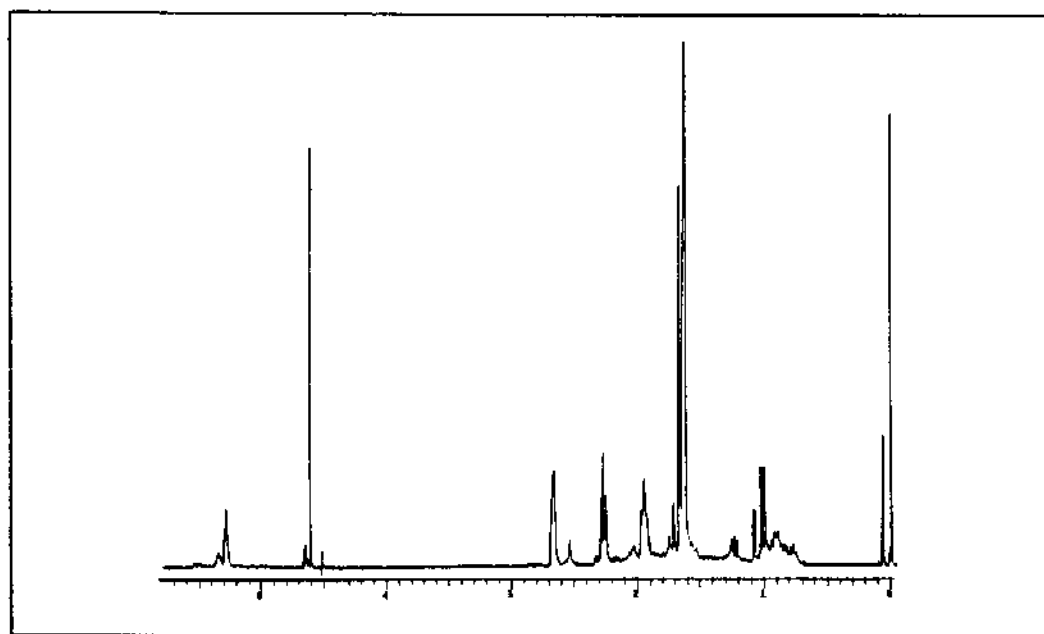


E R¹H-14: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) da oxima 62

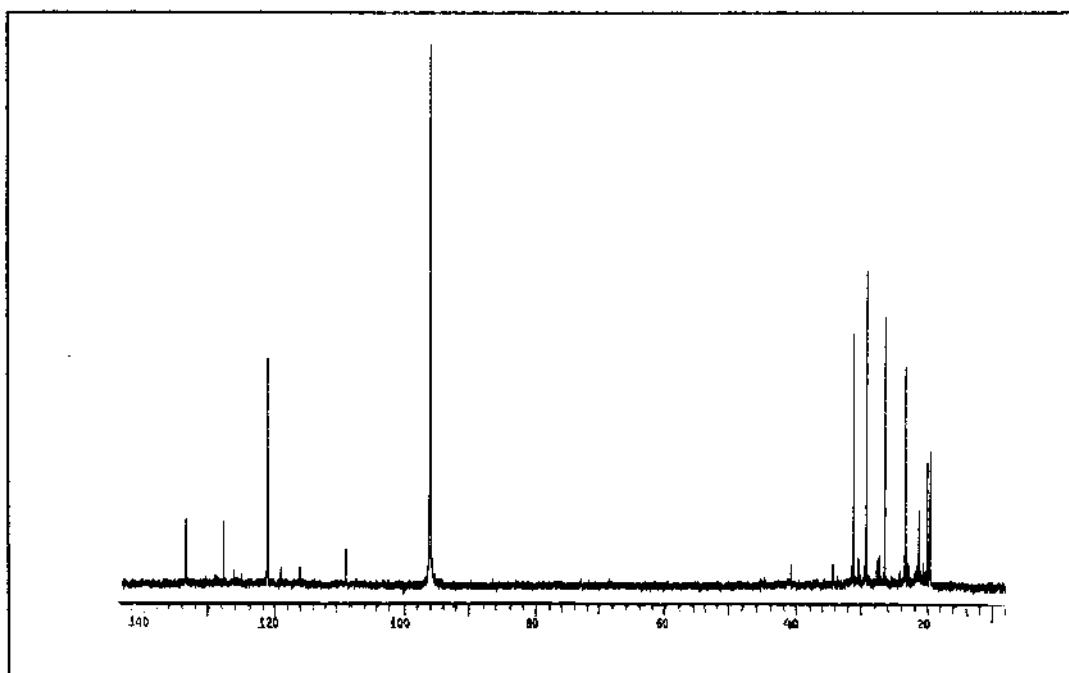
- Espectros do Terpinoleno 64



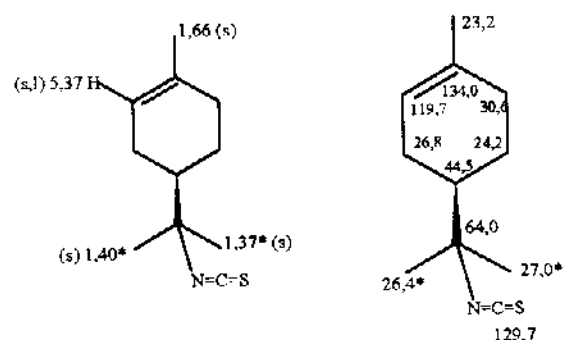
E IV-15: Espectro de IV (filme/KBr) do terpinoleno 64



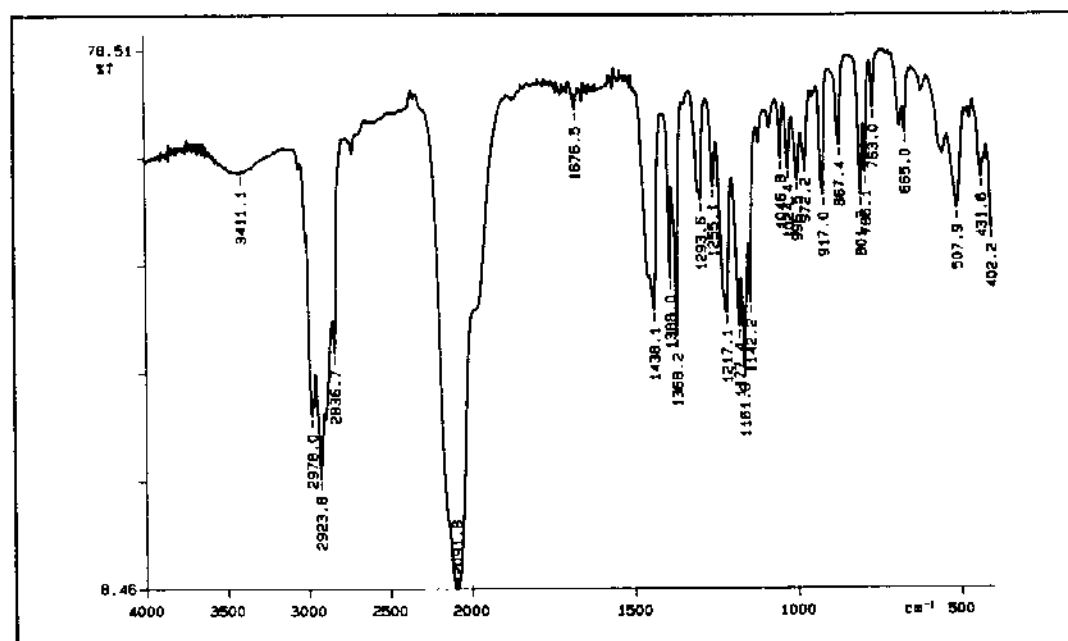
E R¹H-15: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS) do terpinoleno 64



ER ^{13}C -13: Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4/TMS) do terpinoleno **64**

- **Análise Espectral e Espectros do Isotiocianomonoterpeno 70**

O espectro de IV (E IV - 16) do isotiocianomonoterpeno 70 apresentou uma banda larga em $2091,8 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo NCS.

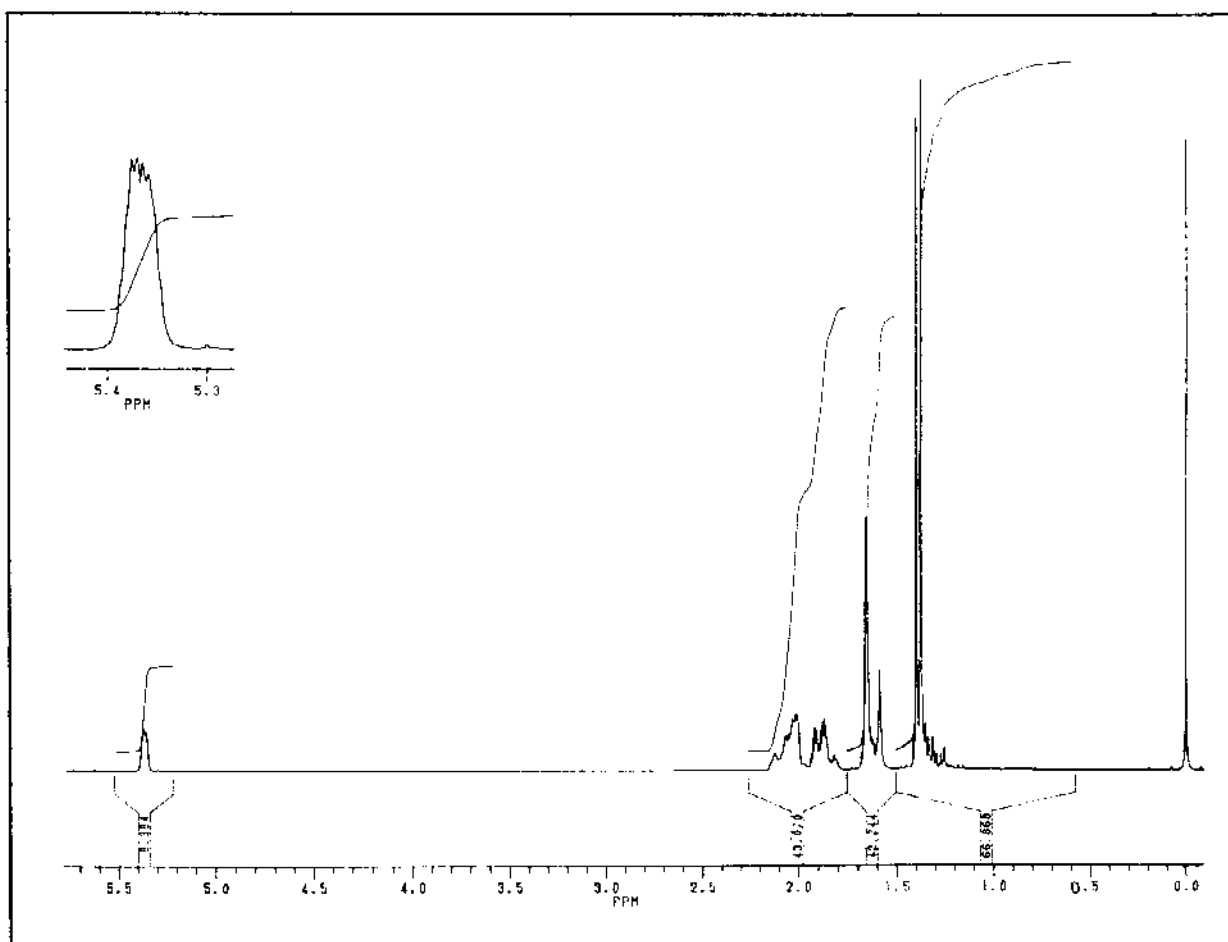


E IV-16: Espectro de IV (filme/KBr) do isotiocianomonoterpeno 70

A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para o isotiocianomonoterpeno 70, baseada na teoria dos deslocamentos químicos, foi realizada

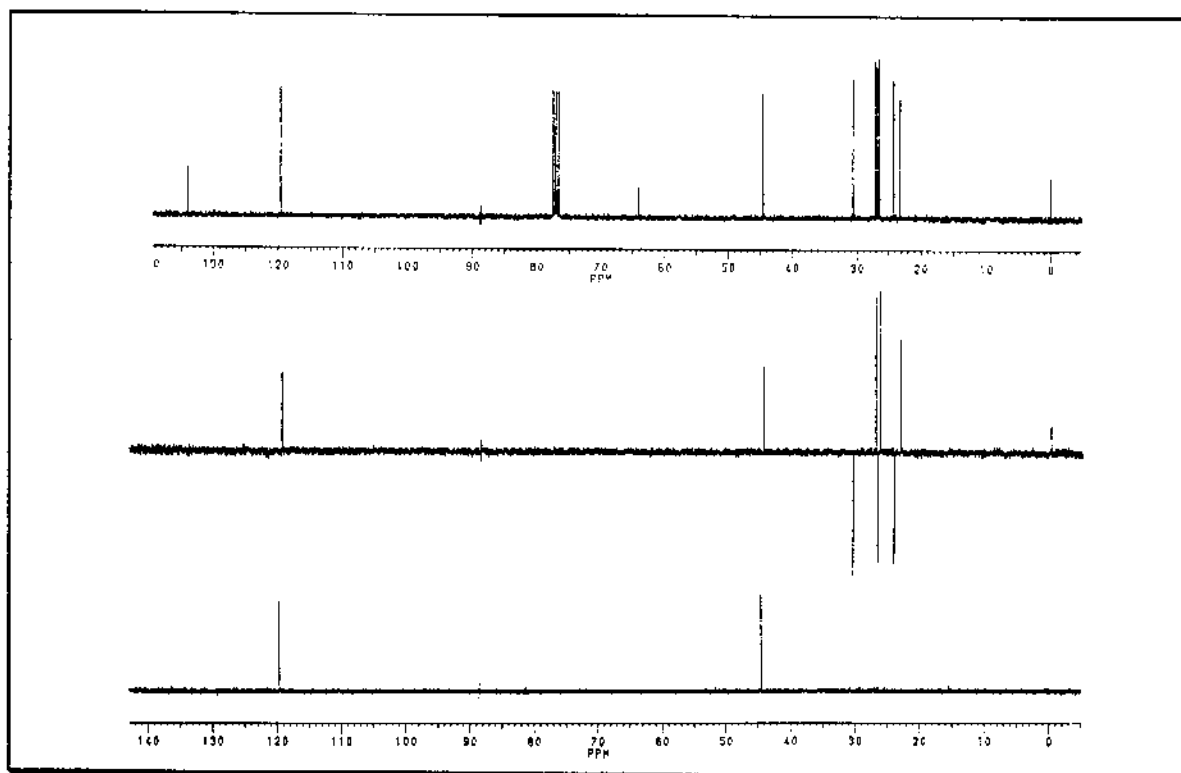
usando-se as técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90).

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 16) apresentou dois singletos em 1,37 e 1,40 ppm atribuídos as metilas-8 e 9; um singlete em 1,66 ppm atribuído à metila-10 sobre dupla e um singlete largo em 5,37 ppm atribuído ao próton vinílico H₂.



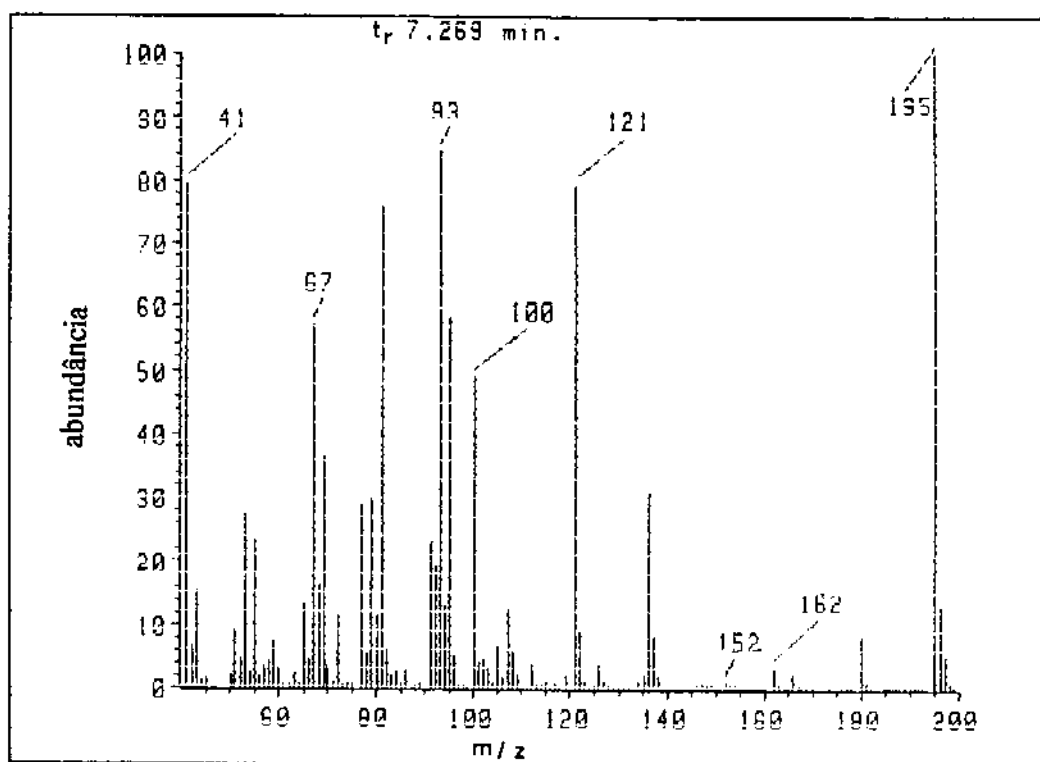
E R¹H-16: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do isotiocianomonoterpeneo 70

A partir das informações dos espectros de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 14) atribuíram-se, facilmente, os carbonos C₄ (CH em 44,5 ppm) e C₂ (CH em 119,7 ppm). O sinal de carbono insaturado não ligado a hidrogênio em 129,7 ppm foi atribuído ao carbono do grupo funcional NCS⁹⁸, enquanto que os outros sinais de carbonos saturado e insaturado, não ligados a hidrogênio em 64,0 e 134,0 ppm foram atribuídos aos carbonos C₇ e C₁, respectivamente. O sinal de grupo metílico em 23,2 ppm foi atribuído ao C₁₀, mais protegido que os grupos metílicos em 26,4 e 27,0 ppm atribuídos aos carbonos C₈ e C₉. Os sinais de grupos metilênicos em 26,8 e 30,6 ppm foram atribuídos aos carbonos alílicos C₃* e C₆*, mais desprotegidos que o carbono C₅ (24,2 ppm).

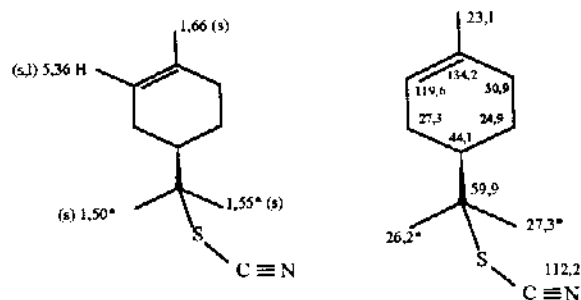


E R¹³C-14: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do isotiocianomonoterpeneo 70

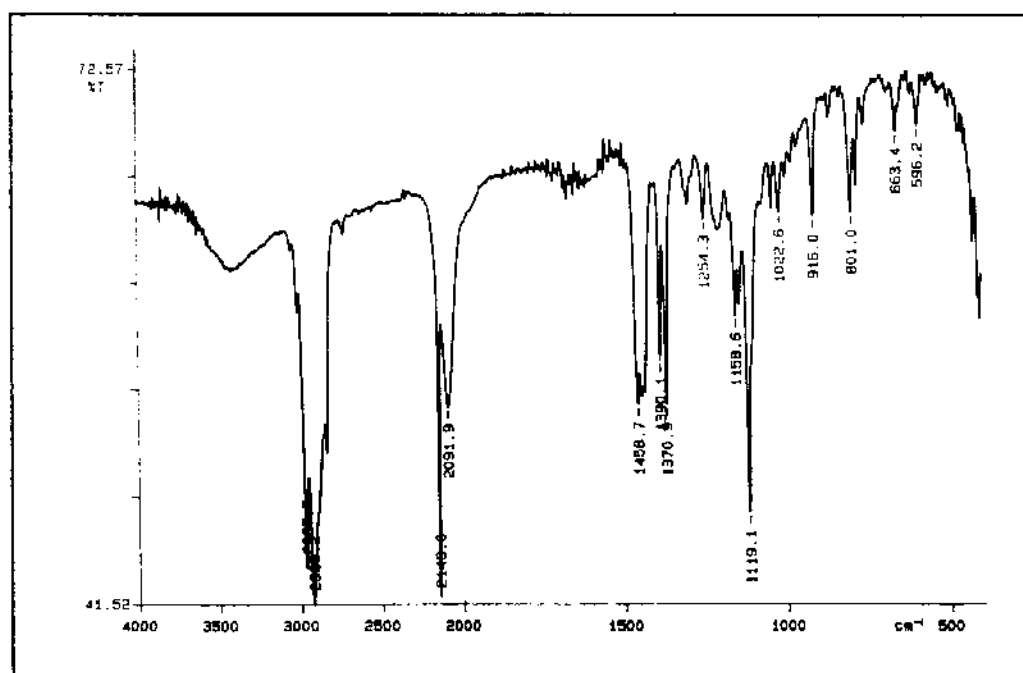
No espectro de CG/EM (EM - 1) o íon molecular apareceu em m/z 195 (t_r 7,269), com intensidade de 100,0% e o fragmento correspondente à perda de HSCN, a partir do mesmo, apareceu em m/z 136 (30,8%). O pico base, neste caso, é o próprio íon molecular.



E M-1: Espectro de massas (70 eV) do isotiocianomonoterpeneo 70

- Análise Espectral e Espectros do Tiocianomonoterpeno 71

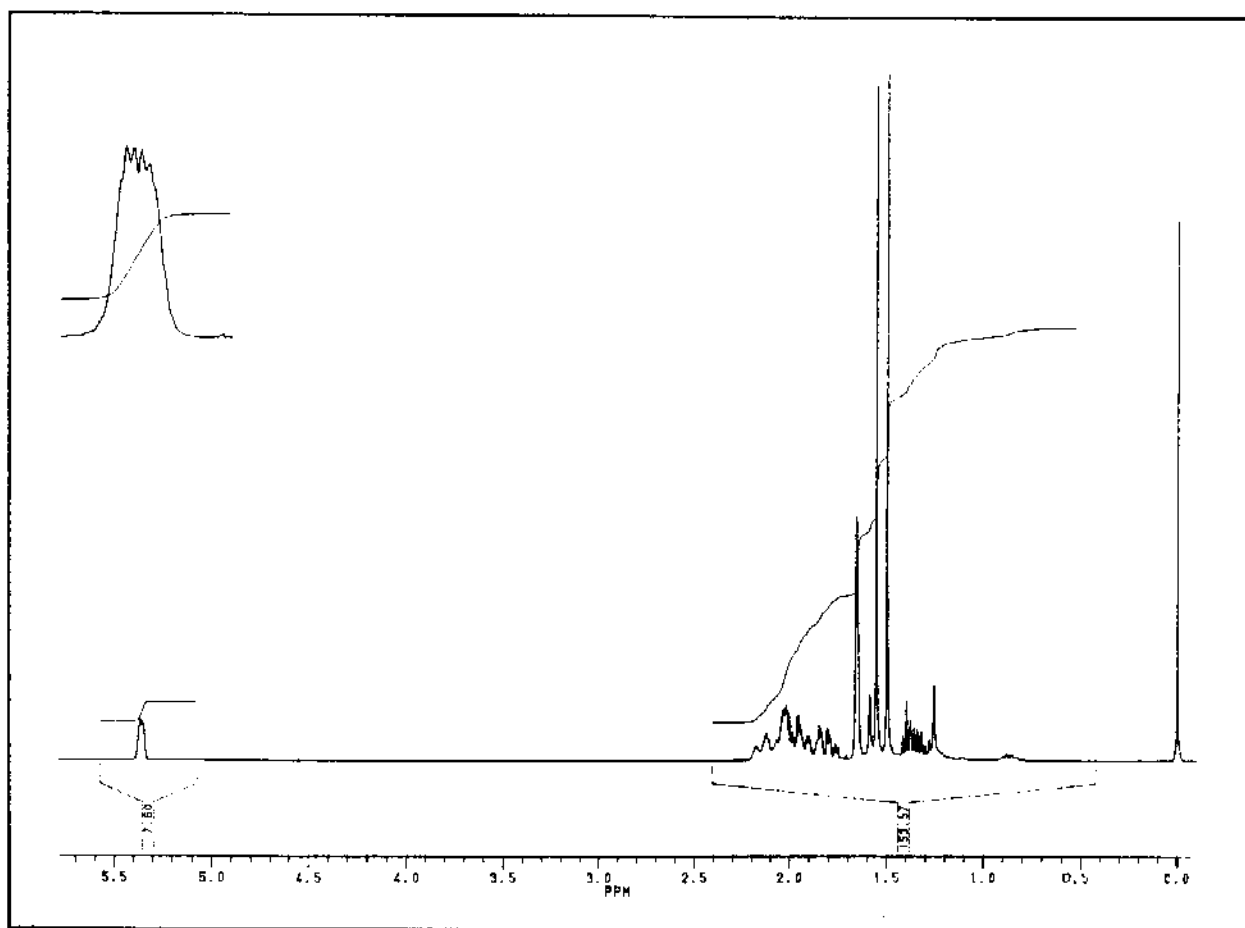
O espectro de IV (E IV - 17) do tiocianomonoterpeno 71 apresentou uma banda fina em $2140,0\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo SCN.



E IV-17: Espectro de IV (filme/KBr) do tiocianomonoterpeno 71

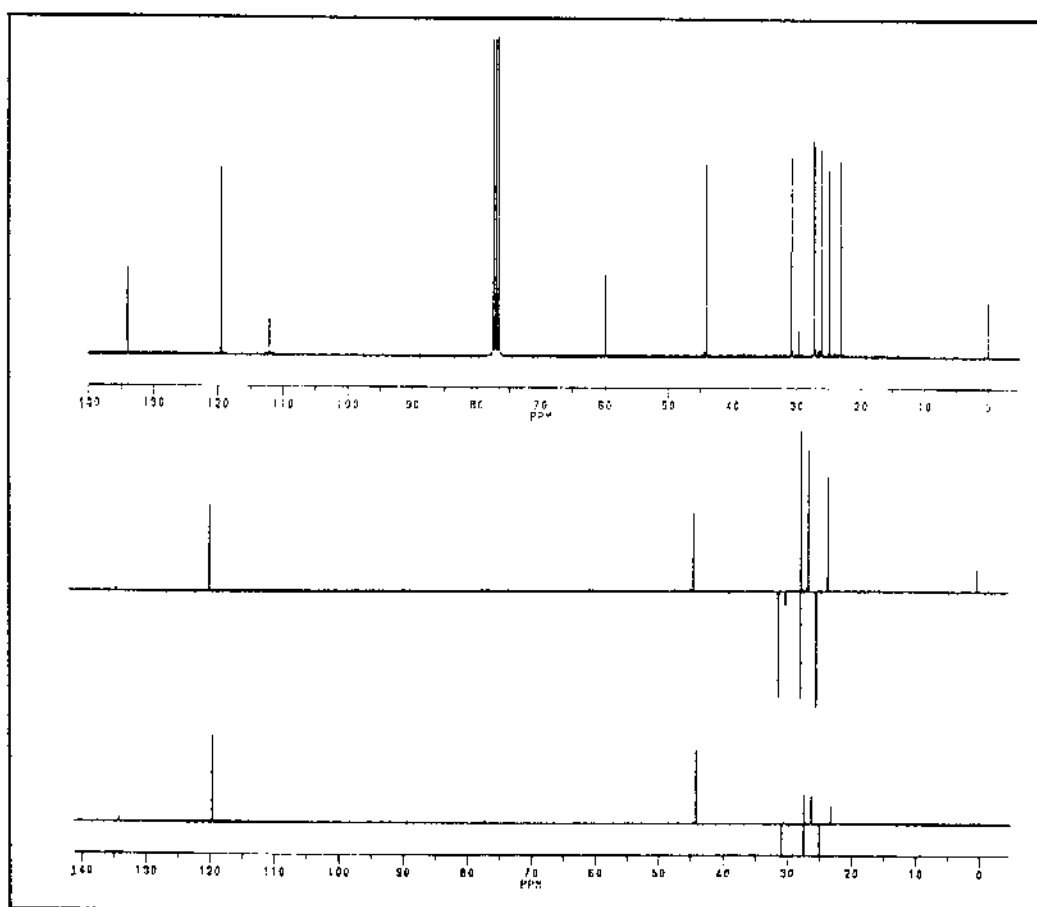
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para o tiocianomonoterpeno **71**, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através das técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90).

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 17) apresentou dois singletos em 1,50 e 1,55 ppm atribuídos às metilas-7 e 8; um singlete em 1,66 ppm atribuído à metila-10 e um singlete largo em 5,36 ppm atribuído ao próton vinílico H₂.



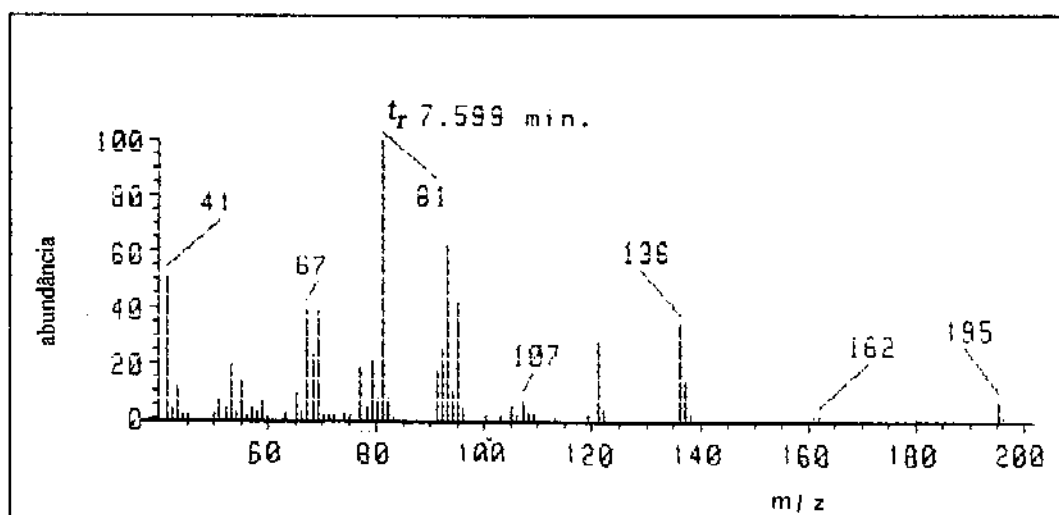
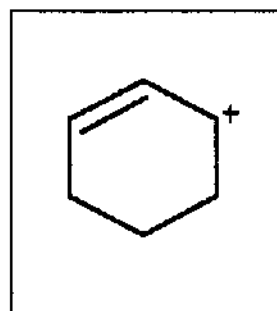
E R¹H-17: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do tiocianomonoterpeno **71**

A partir das informações dos espectros de $\text{RMN}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ ($E\text{ R}^{13}\text{C} - 15$), atribuíram-se, prontamente, os carbonos C_4 (44,1 ppm) e C_2 (119,6 ppm). O sinal de carbono insaturado não ligado a hidrogênio em 112,2 ppm foi atribuído ao carbono do grupo funcional NCS^{98} , os demais sinais de carbonos saturado e insaturado não ligados a hidrogênio, em 59,9 e 134,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C_7 e C_1 , respectivamente. O sinal de grupo metílico em 23,1 ppm foi atribuído ao C_1 , mais protegido que os grupos metílicos em 26,2 ppm (C_8^*) e 27,3 ppm (C_9^*). O sinal do grupo metilênico em 24,9 ppm foi atribuído ao C_5 , mais protegido que os carbonos alílicos C_3^* (27,3 ppm) e C_6^* (30,9 ppm).



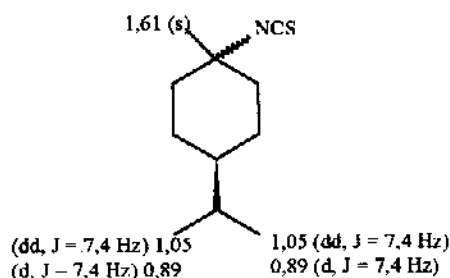
E R¹³C-15: Espectro de RMN^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3/TMS) do tiocianomonomereno **71**

No espectro de CG/EM (EM - 2) o ion molecular apareceu em m/z 195 (t_r 7,599), com 6,9% de intensidade, e o fragmento correspondente à perda de HSCN, a partir do mesmo, apareceu em m/z 136 (34,5%). Para o pico base em m/z 81, sugere-se o fragmento do quadro ao lado.

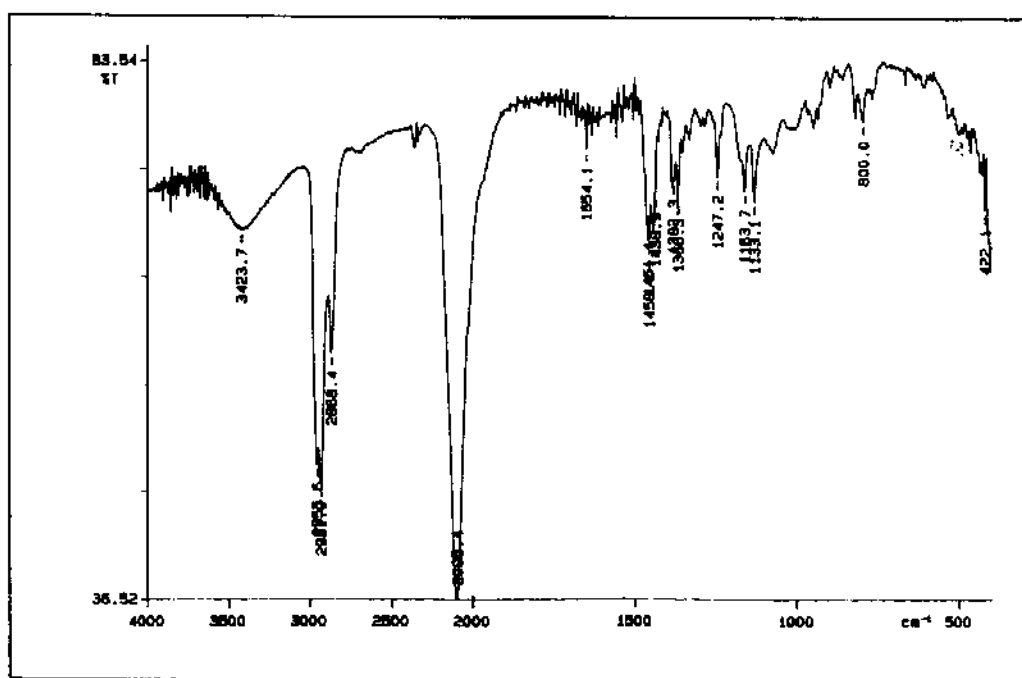


E M-2: Espectro de massas (70 eV) do tiocianomonomerpo 71

- Análise Espectral e Espectros dos Isotiocianomonoterpenos **73a** (cis) e **73b** (trans)

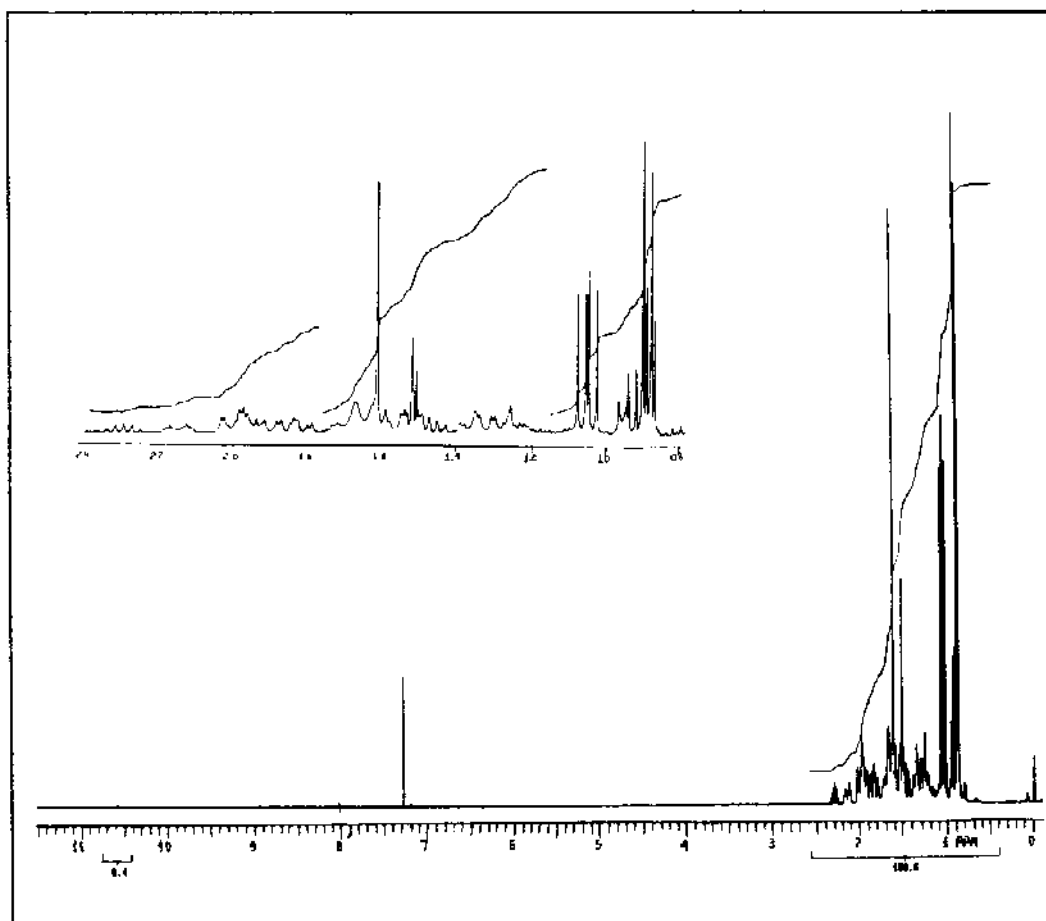


O espectro de IV (E IV - 18) dos isotiocianomonoterpenos **73a** (cis) e **73b** (trans) apresentou uma banda larga em $2095,4\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo NCS.



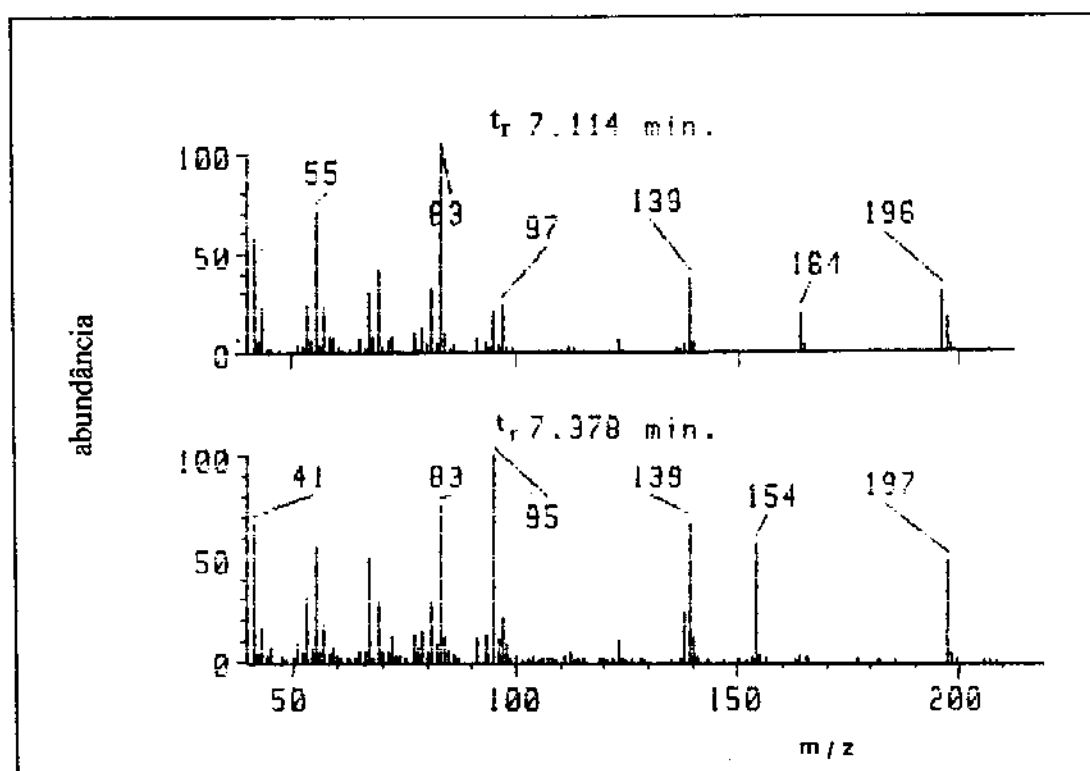
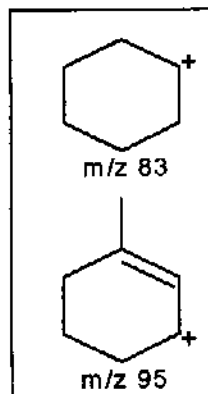
E IV-18: Espectro de IV (filme/KBr) dos isotiocianomonoterpenos **73a** (cis) e **73b** (trans)

O espectro de RMN^1H ($E\text{ R}^1\text{H}$ - 18) da mistura dos isotiocianomonoterpenos 73a (cis) e 73b (trans) apresentou um dubleto em 0,89 ppm ($J = 7,4$ Hz) atribuído aos prótons metílicos H_8 e H_9 de um dos epímeros; um duplo dubleto em 1,05 ppm ($J = 7,4$ Hz) atribuído aos prótons metílicos H_8 e H_9 do outro epímero e um singlete em 1,61 ppm atribuído à metila-10.



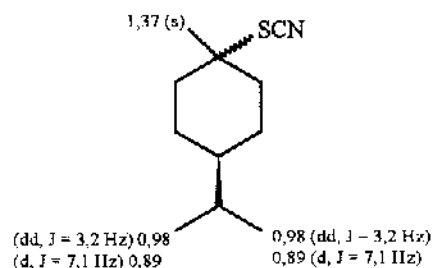
E R^1H -18: Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) dos isotiocianomonoterpenos 73a (cis) e 73b (trans)

No espectro de CG/EM (EM - 3) os íon moleculares apareceram em m/z 197 com t_r 7,114 e 7,378 e com 18,5 e 50,0% de intensidade, respectivamente. Os fragmentos correspondentes à perda de $\bullet$ NCS, a partir dos íons moleculares, apareceram em m/z 139 com 37,0 e 67,2% de intensidade, respectivamente. No quadro ao lado, são sugeridos os fragmentos para os picos base em m/z 83 (t_r 7,114) e m/z 95 (t_r 7,378).

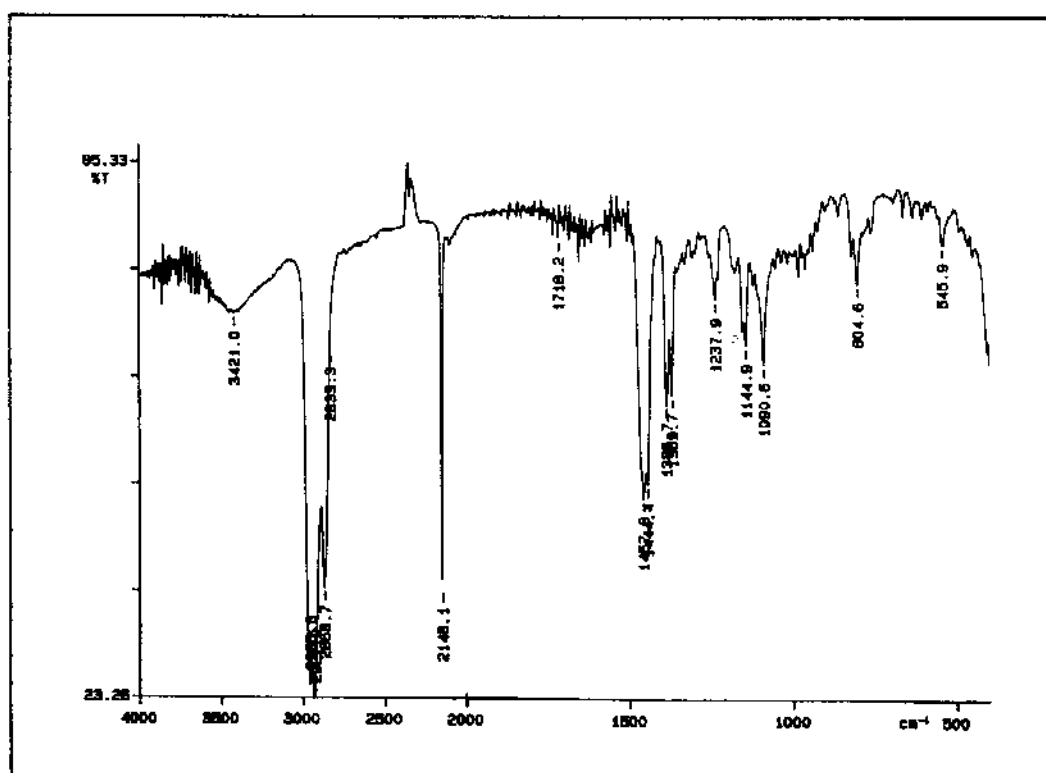


E M-3: Espectro de massas (70 eV) dos ($\pm$)-isotiocianomonoterpenos **73a** e **73b**

- Análise Espectral e Espectros dos Tiocianomonoterpenos **74a** (cis) e **74b** (trans)

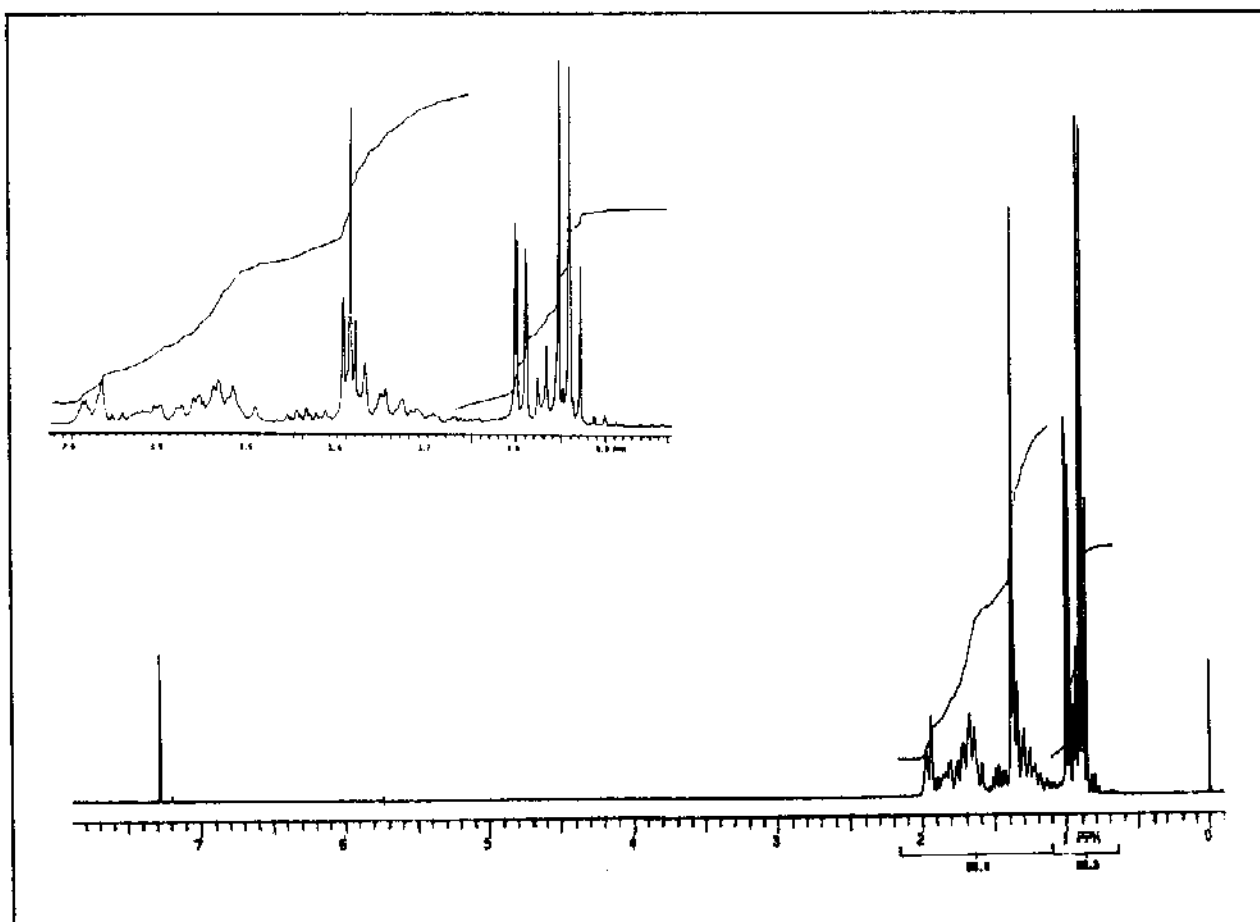


O espectro de IV (E IV - 19) dos Tiocianomonoterpenos **74a** (cis) e **74b** (trans) apresentou uma banda fina em $2148,1\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo SCN.



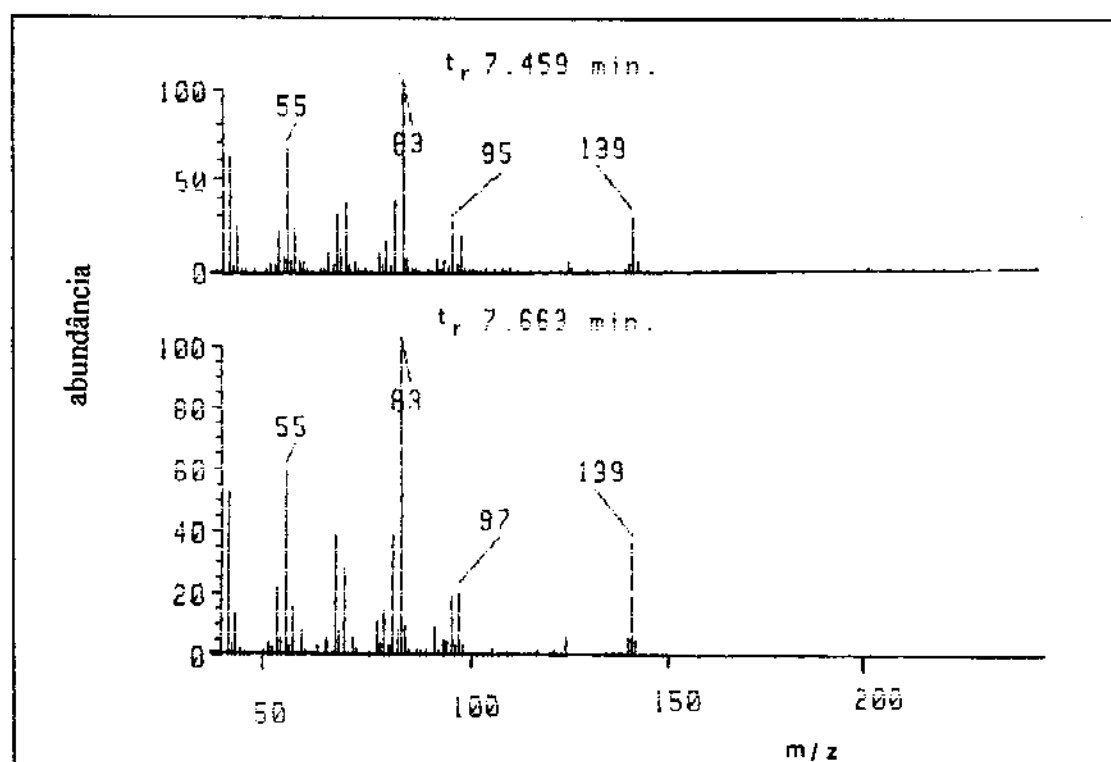
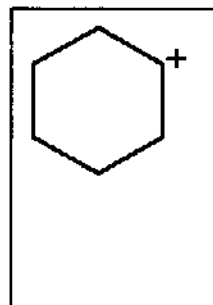
E IV-19: Espectro de IV (filme/KBr) dos tiocianomonoterpenos **74a** (cis) e **74b** (trans)

O espectro de RMN^1H ($\text{E R}^1\text{H}$ - 19) da mistura dos tiocianomonoterpenos 74a (cis) e 74b (trans) apresentou um dubleto em 0,89 ppm ($J = 7,1$ Hz) atribuído aos prótons metílicos H_8 e H_9 do grupo isopropila de um dos epímeros; um duplo dubleto em 0,98 ppm ($J = 3,2$ Hz) atribuído aos prótons metílicos H_8 e H_9 do outro epímero e um singlete em 1,37 ppm atribuído à metila-10.



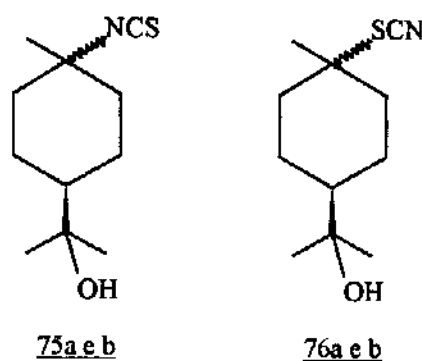
$\text{E R}^1\text{H}$ -19: Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) dos tiocianomonoterpenos 74a (cis) e 74b (trans)

No espectro de CG/EM (EM - 4), os íons moleculares estavam ausentes e os fragmentos correspondentes à perda de $\bullet\text{SCN}$, a partir dos mesmos, apareceram em m/z 139 com 29,6% (t_r 7,459) e 35,8% (t_r 7,663) de intensidade. Os picos base, em ambos os casos, estão em m/z 83 e são sugeridos como o fragmento do quadro ao lado.



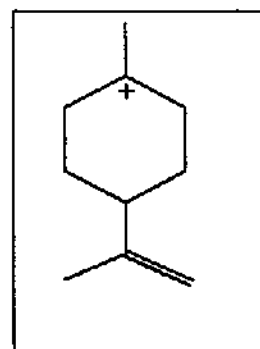
E M-4: Espectro de massas (70 eV) dos ($\pm$)-tiocianomonomoterpenos 74a e 74b

- **Análise Espectral e Espectros dos Álcoois Isotiocianomonoterpênicos 75a (cis) e b (trans) e Tiocianomonoterpênicos 76a (cis) e b (trans)**



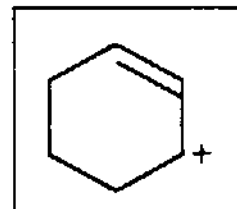
Os espectros de IV (E IV - 20) destas misturas de álcoois isotiocianomonoterpênicos 75a (cis) e b (trans) e tiocianomonoterpênicos 76a (cis) e b (trans) apresentaram absorções nas regiões características dos grupos HO, banda larga variando entre 3394 a 3460 cm^{-1} , NCS, banda larga entre 2088,9 a 2096,6 cm^{-1} e SCN, banda fina entre 2148,1 a 2149,7 cm^{-1} .

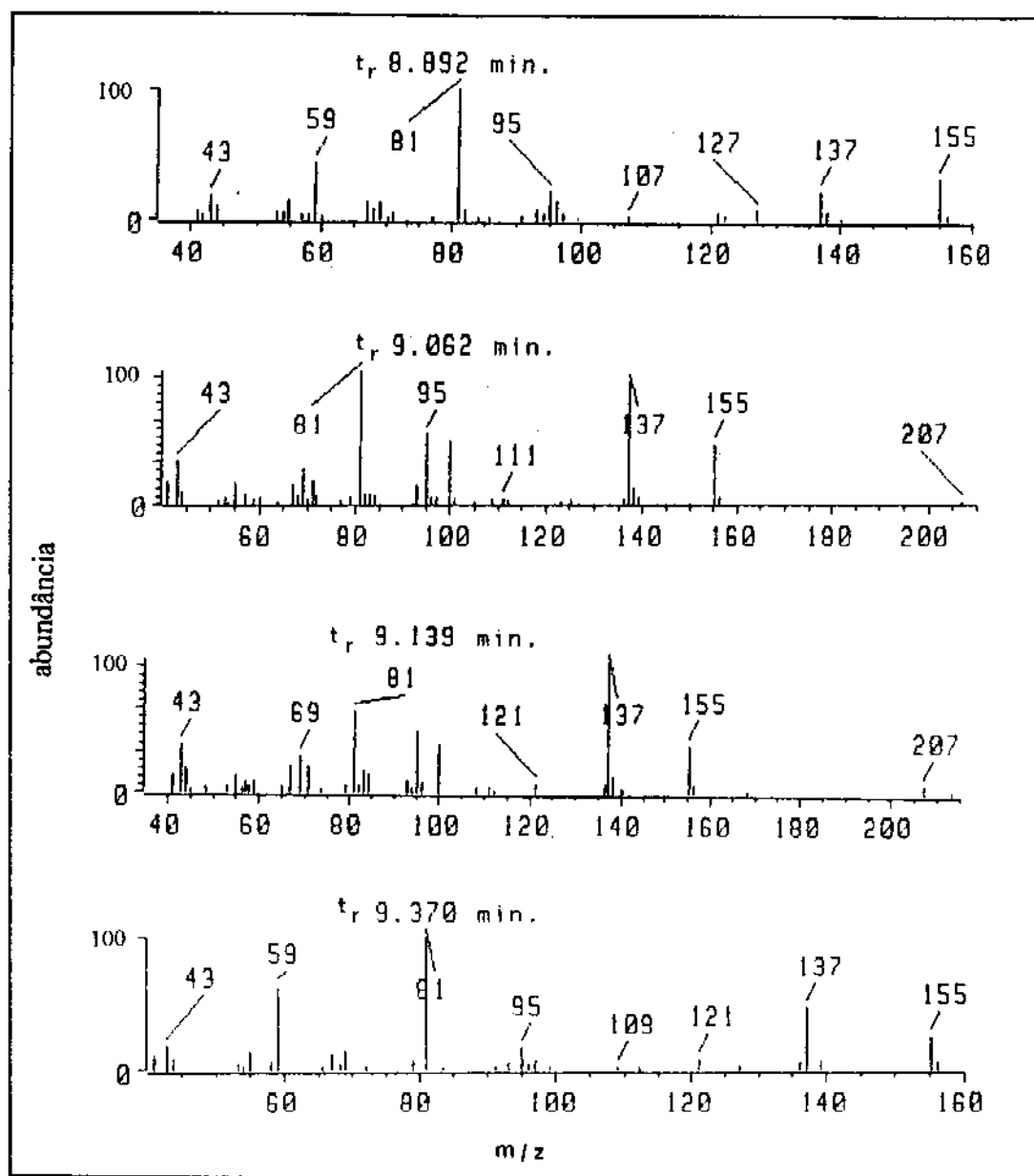
No espectro de CG/EM (EM - 5) destas misturas os íons moleculares estavam ausentes e os fragmentos correspondentes à perda de $^*\text{SCN}$ a partir dos íons moleculares, apareceram em m/z 155 com 32,6 (t_r 8,892), 44,2 (t_r 9,062), 37,2 (t_r 9,139) e 25% (t_r 9,370) de intensidade. Os fragmentos



correspondentes à perda subsequente de H_2O apareceram em m/z 137 (quadro ao lado) com 23,3; 90,7; 100,0 e 45,5% de intensidade, respectivamente, sendo que para o composto com t_r 9,139 min., trata-se do pico base.

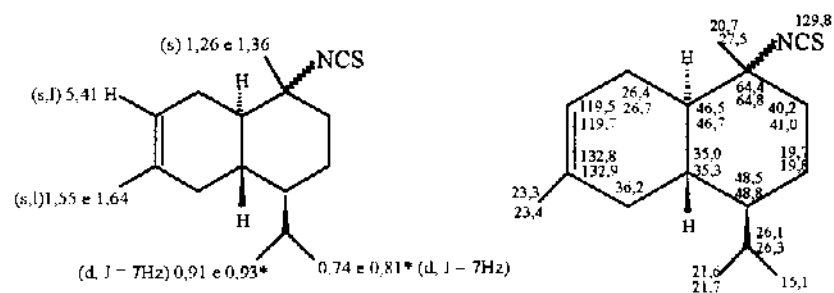
Para os picos base em m/z 81 (t_r 8,892, 9,062, 9,370), sugere-se o fragmento ao lado.



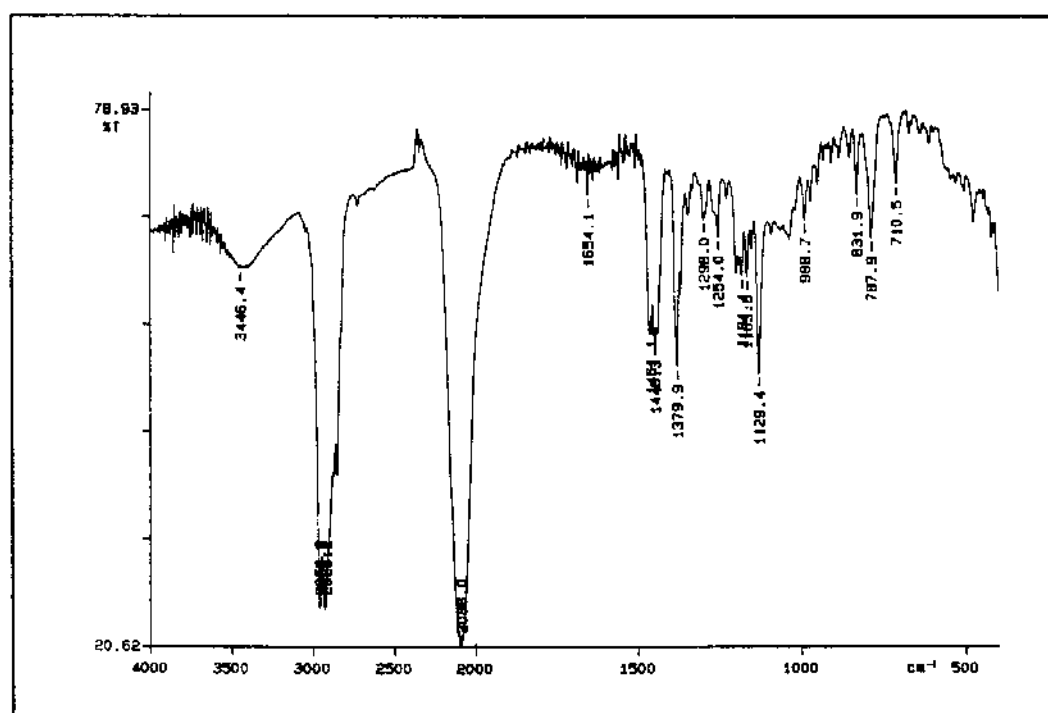


E M-5: Espectro de massas (70 eV) dos isotiocianomonoterpenos 75a (cis) e 75b (trans) e dos tiocianomonoterpenos 76a (cis) e 76b (trans)

- Análise Espectral e Espectros dos ($\pm$) - Isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b



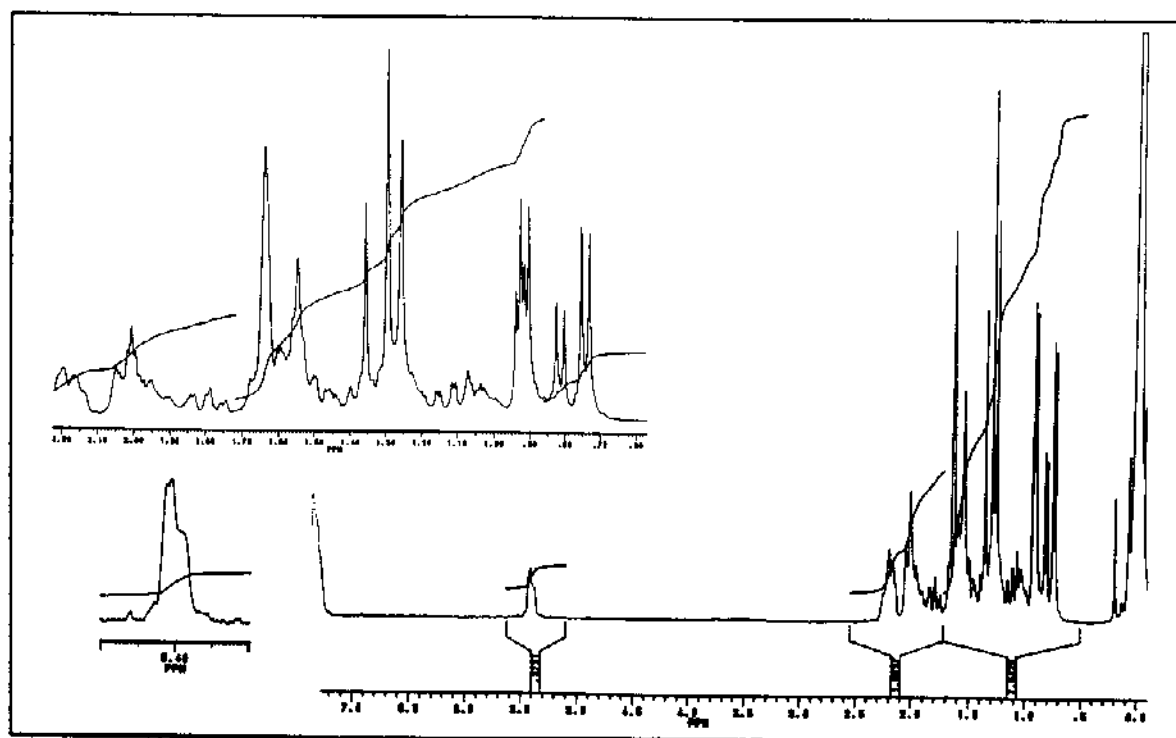
O espectro de IV (E IV - 20) dos ($\pm$) - isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b apresentou uma banda fina em $2088,0\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo NCS.



E IV-20: Espectro de IV (filme/KBr) dos ($\pm$)-isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b

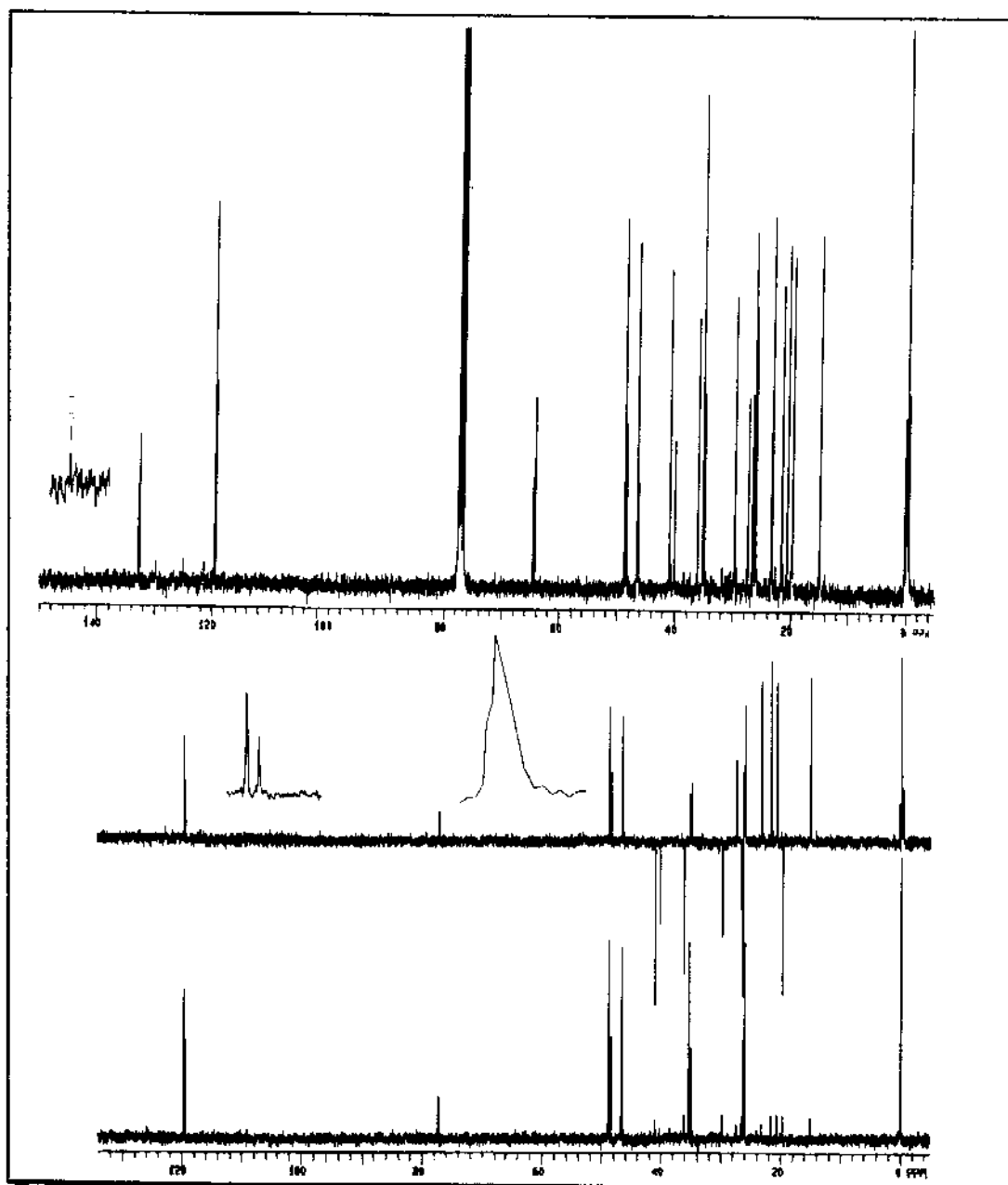
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para a mistura de ($\pm$) - isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita através das técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90), e também foi baseada nas atribuições de compostos correlatos^{5,11}.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 20) apresentou os dubletos em 0,74 e 0,81 ppm ($J=7,1\text{Hz}$) atribuídos às metilas-12 do grupo isopropila; os dubletos em 0,91 e 0,93 ppm ($J=7,1\text{ Hz}$) atribuídos às metilas-11 do grupo isopropila; os singletos em 1,26 e 1,36 ppm atribuídos às metilas-13; os singletos largos em 1,55 e 1,64 ppm atribuídos às metilas-9 e o singlete largo em 5,41 ppm atribuído ao próton vinílico H₇ da mistura de ($\pm$) - isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b.



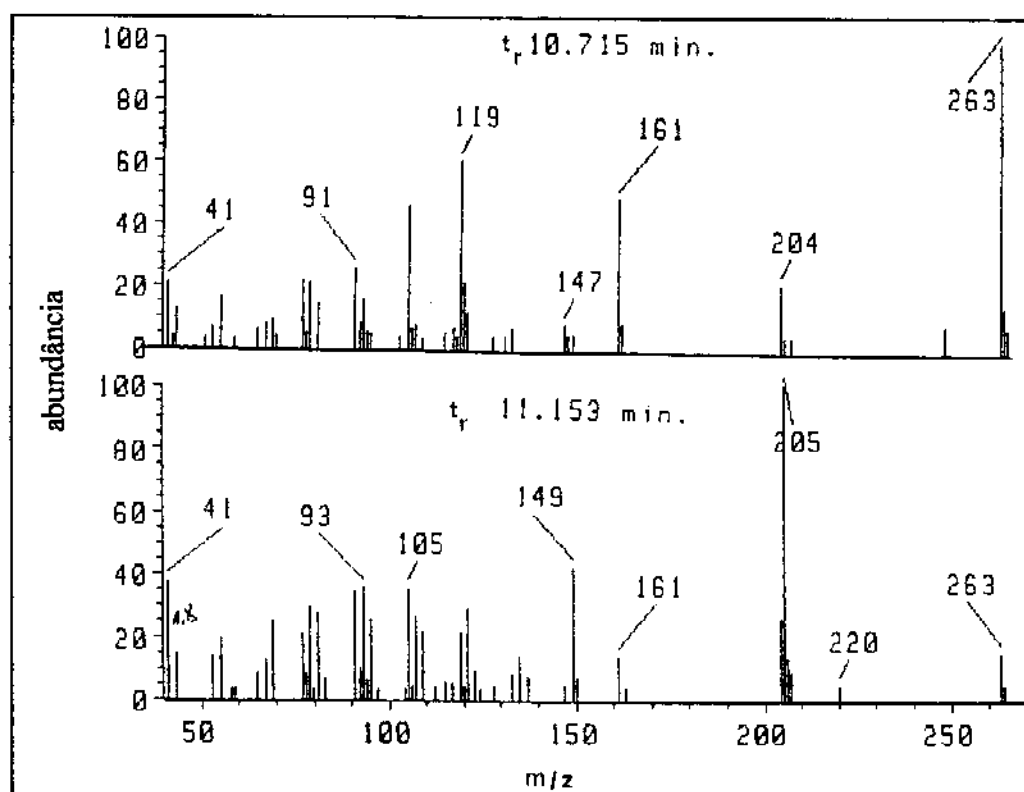
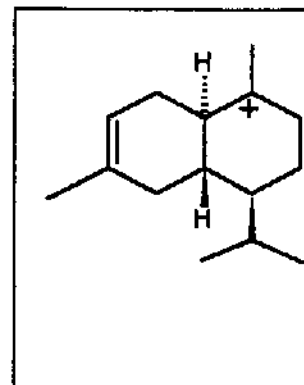
E R¹H-20: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) dos ($\pm$)-isotiocianossesquiterpenos 30a e 30b

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT(E R¹³C - 16) foram atribuídos os carbonos C₁ (64,4 e 64,8 ppm) e C₇ (119,5 e 119,7 ppm), C₆ (132,8 e 132,9 ppm) e C₁₄ (129,8 ppm). A atribuição dos demais carbonos foi feita tomando-se como base os deslocamentos químicos de carbonos de compostos correlatos.

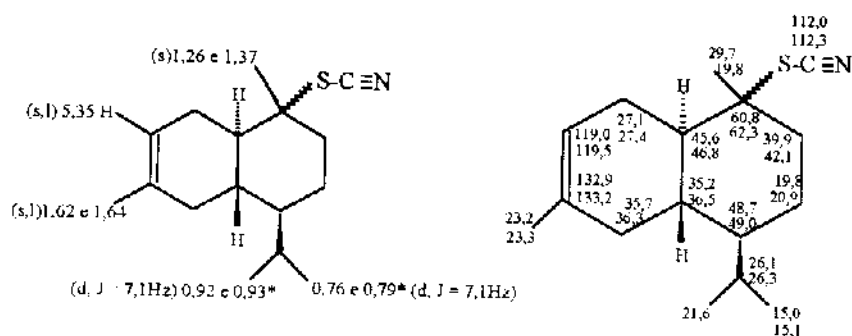


E R¹³C-16: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) dos (±)-isothiocabanosesquiterpenos 30a e 30b

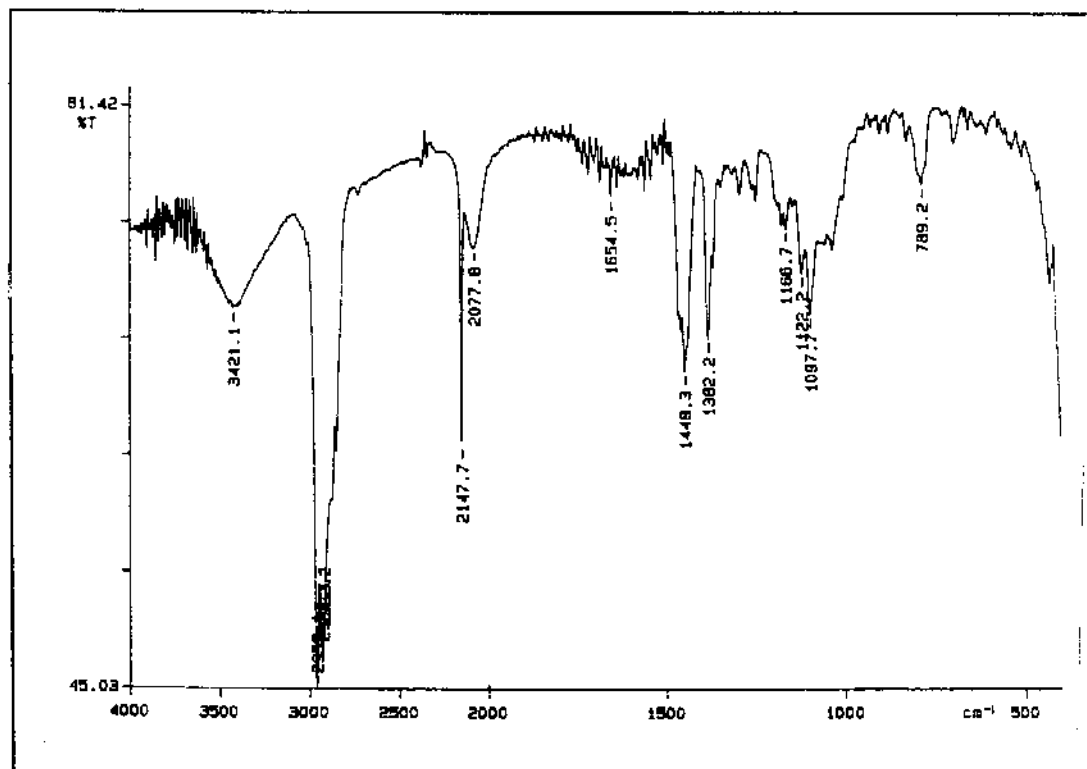
No espectro de CG/EM (EM - 6) os íons moleculares apareceram em m/z 263 (t_r 10,715 e 11,153) com 100,0 e 14,6% de intensidade e os fragmentos correspondentes à perda de HSCN, a partir dos mesmos, apareceram em m/z 204 com 21,1 e 27,1% de intensidade, respectivamente. O pico base p/ o epímero com t_r 10,715 min. é o próprio íon molecular e para o outro composto sugere-se o fragmento do quadro ao lado.



E M-6: Espectro de massas (70 eV) dos ($\pm$)-isotiocianossesquiterpenos **30a** e **30b**

Análise Espectral e Espectros dos (±) - Tiocianossesquiterpenos **77a** e **77b**

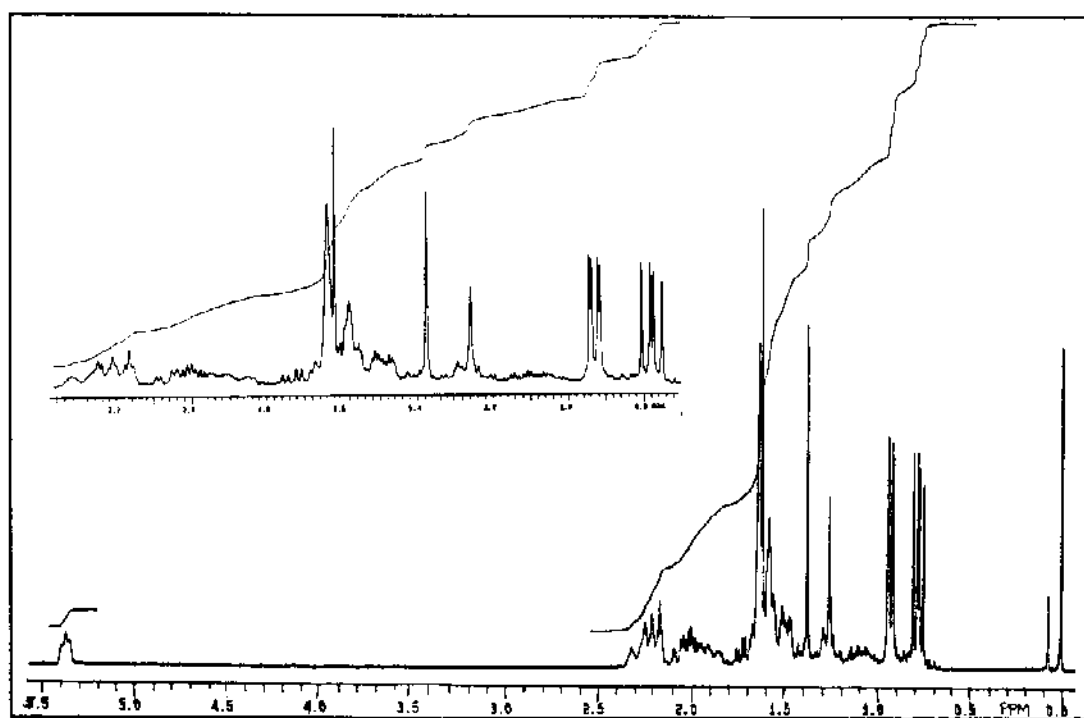
O espectro de IV (E IV - 22) do (+) - tiocianossesquiterpenos **77a** e **77b** apresentou uma banda fina em $2147,7 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo SCN.



E IV-21: Espectro de IV (filme/KBr) dos (±)-tiocianossesquiterpenos **77a** e **77b**

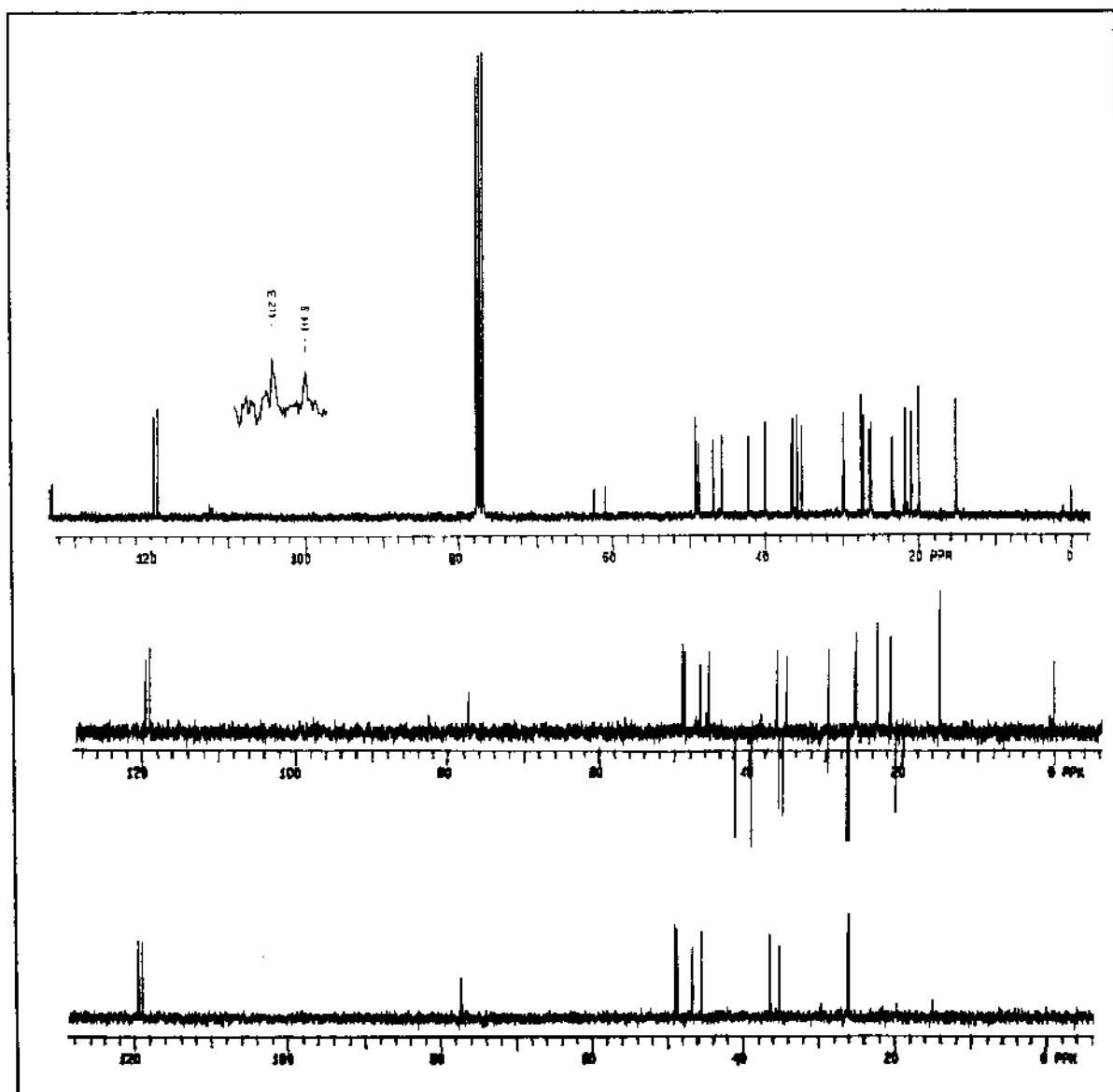
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para a mistura de ($\pm$) - tiocianossesquiterpenos 77a e 77b, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi realizada utilizando-se as técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90), tendo sido também baseada nas atribuições de compostos correlatos⁵.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 21) apresentou os dubletos em 0,76 e 0,79 ppm ($J=7,1$ Hz) atribuídos às metilas-12 do grupo isopropila; os dubletos em 0,92 e 0,93 ppm ($J=7,1$ Hz) atribuídos às metilas-11 do grupo isopropila; os singletos em 1,26 e 1,37 ppm atribuídos às metilas-13; os singletos largos em 1,62 e 1,64 ppm atribuídos às metilas-9 e o singlete largo em 5,35 ppm atribuído ao próton vinílico H₇ da mistura de ($\pm$) - tiocianossesquiterpenos 77a e 77b.



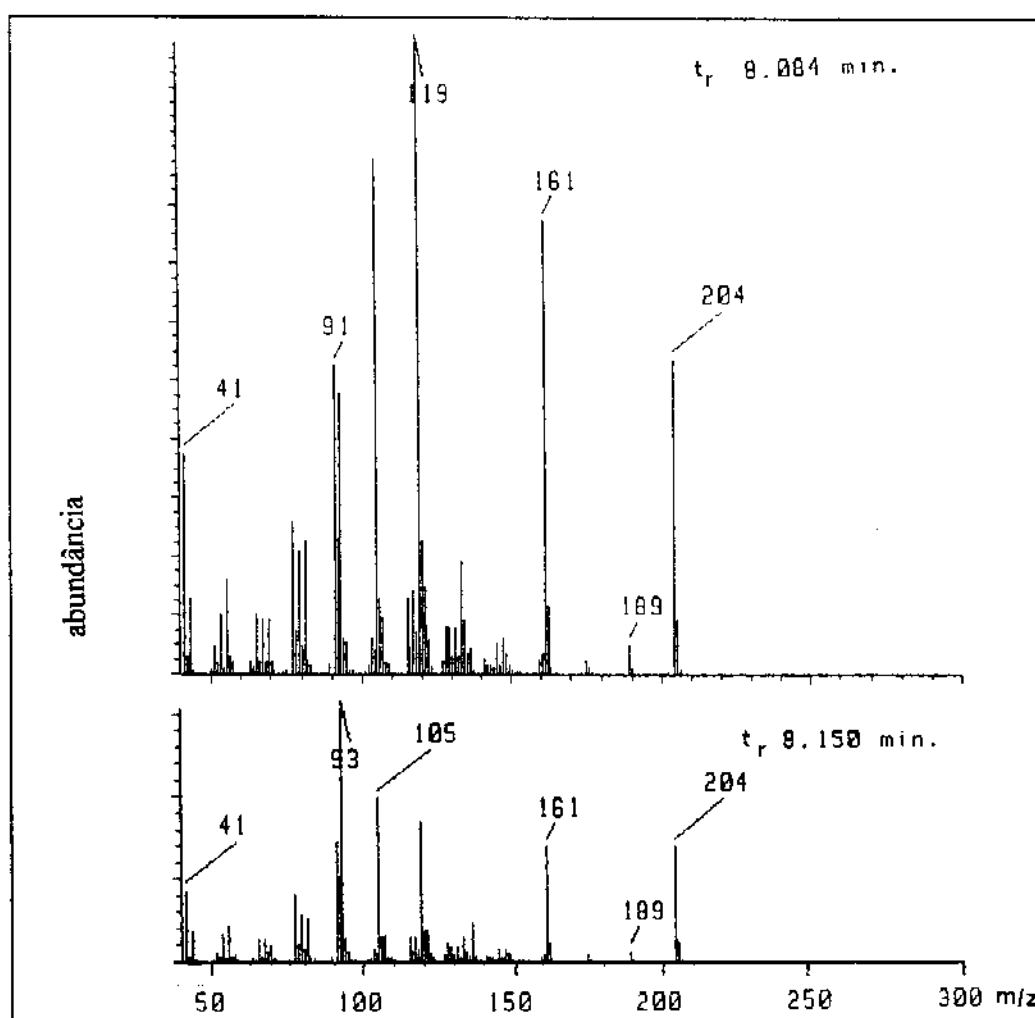
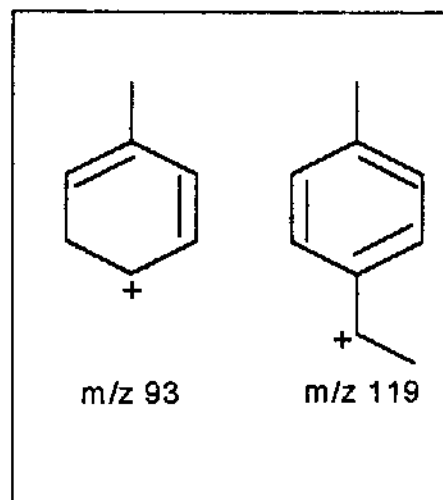
E R¹H-21: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) dos ($\pm$)-tiocianossesquiterpenos 77a e 77b

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT(E R¹³C - 17) atribuíram-se os carbonos C₁ (60,8 e 62,3 ppm), C₁₄ (112,0 e 112,3 ppm), C₇ (119,0 e 119,5 ppm) e o C₆ (132,9 e 133,2 ppm). A atribuição dos demais carbonos foi realizada tendo como base os deslocamentos químicos de carbonos de compostos correlatos.

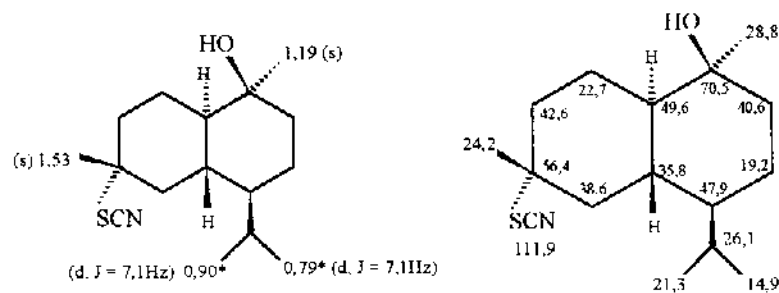


E R¹³C-17: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) dos (±)-tiocianossesquiterpenos 77a e 77b

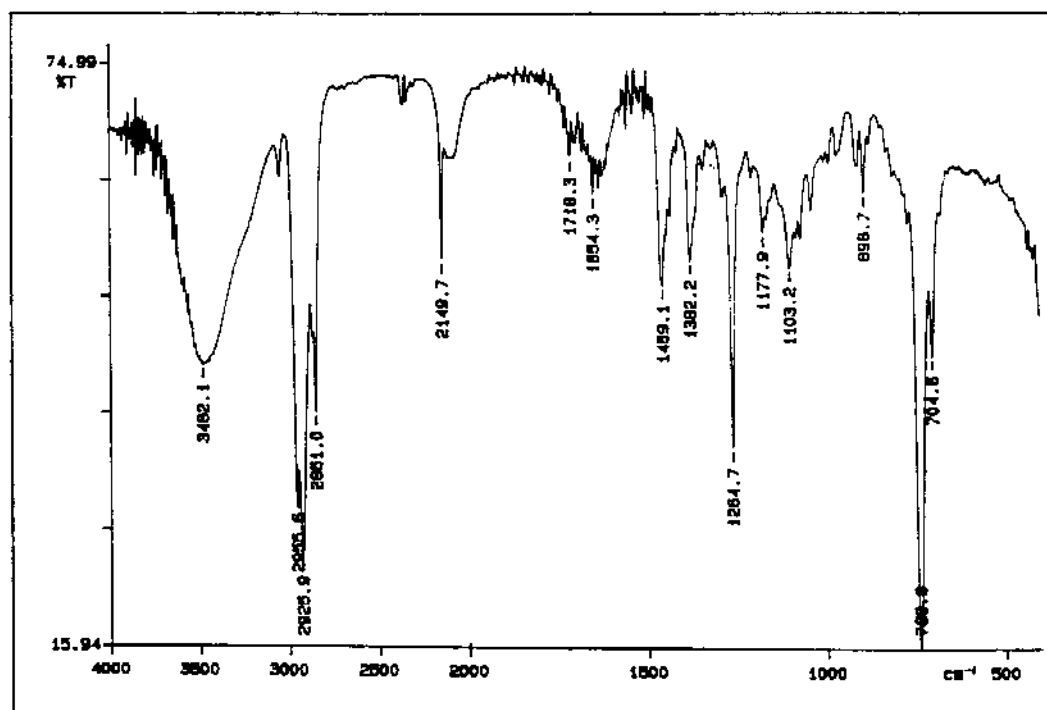
No espectro de CG/EM (EM - 7), os íons moleculares estavam ausentes e os fragmentos correspondentes à perda de HSCN, a partir do íon molecular, apareceram em m/z 204 com 49,76% (t_r 8,084) e 44,2% (t_r 8,150) de intensidade. A fragmentação, a partir da perda de HSCN, parece ocorrer segundo a do δ -cadineno¹⁰⁷, com os picos base em m/z 93 (t_r 8,084) e m/z 119 (t_r 8,150) correspondendo aos fragmentos do quadro ao lado.



E M-7: Espectro de massas (70 eV) dos ($\pm$)-tiocianossesquiterpenos 77a e 77b

Análise Espectral e Espectros do (+) - Álcool Tiocianossesquiterpênico **78a**

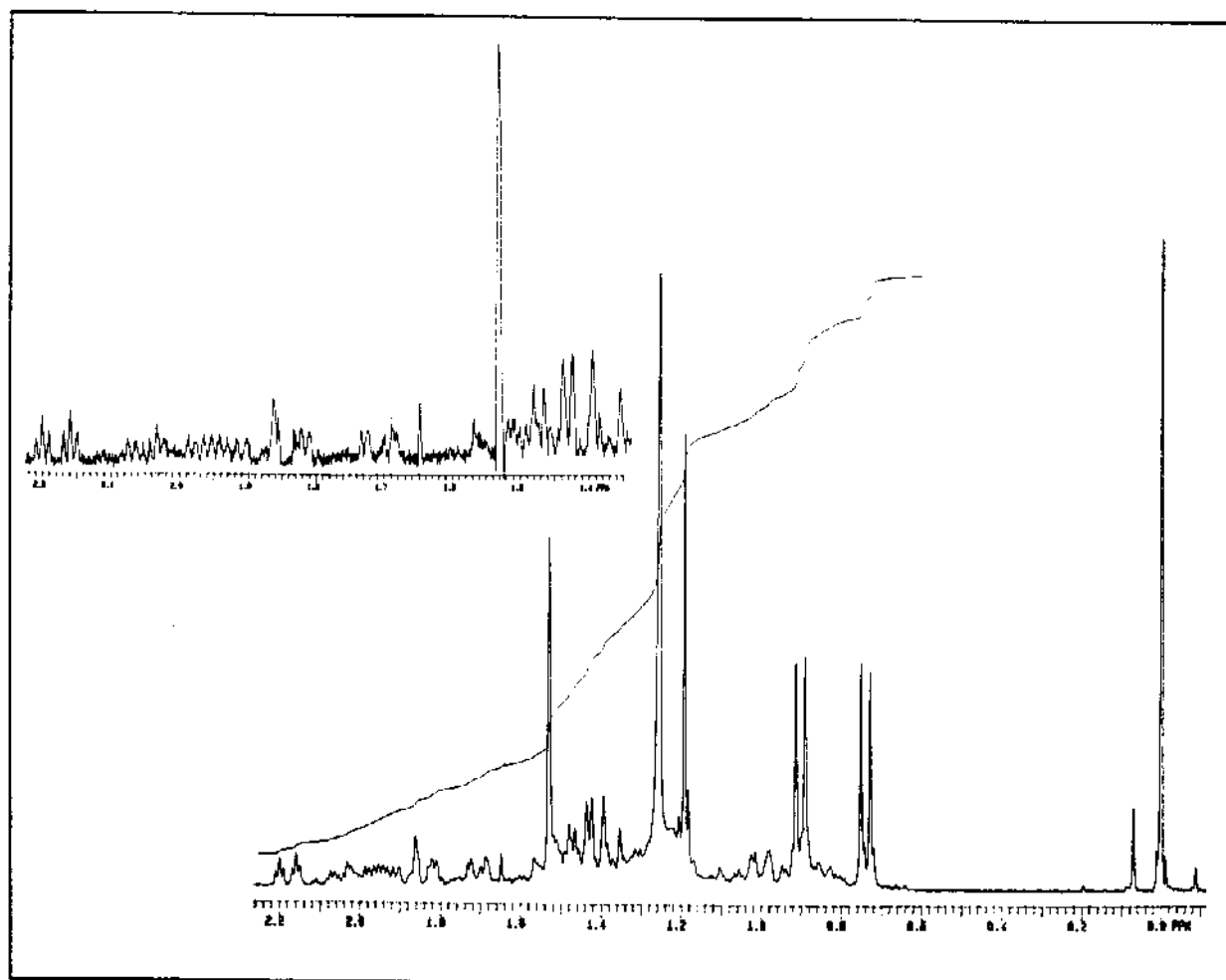
O espectro de IV (E IV - 22a) do (+) - álcool tiocianossesquiterpênico **78a** apresentou uma banda fina em $2149,7\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo SCN, e uma banda larga em $3482,1\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo OH.



E IV-22a: Espectro de IV (filme/KBr) do (+)-álcool tiocianossesquiterpênico **78a**

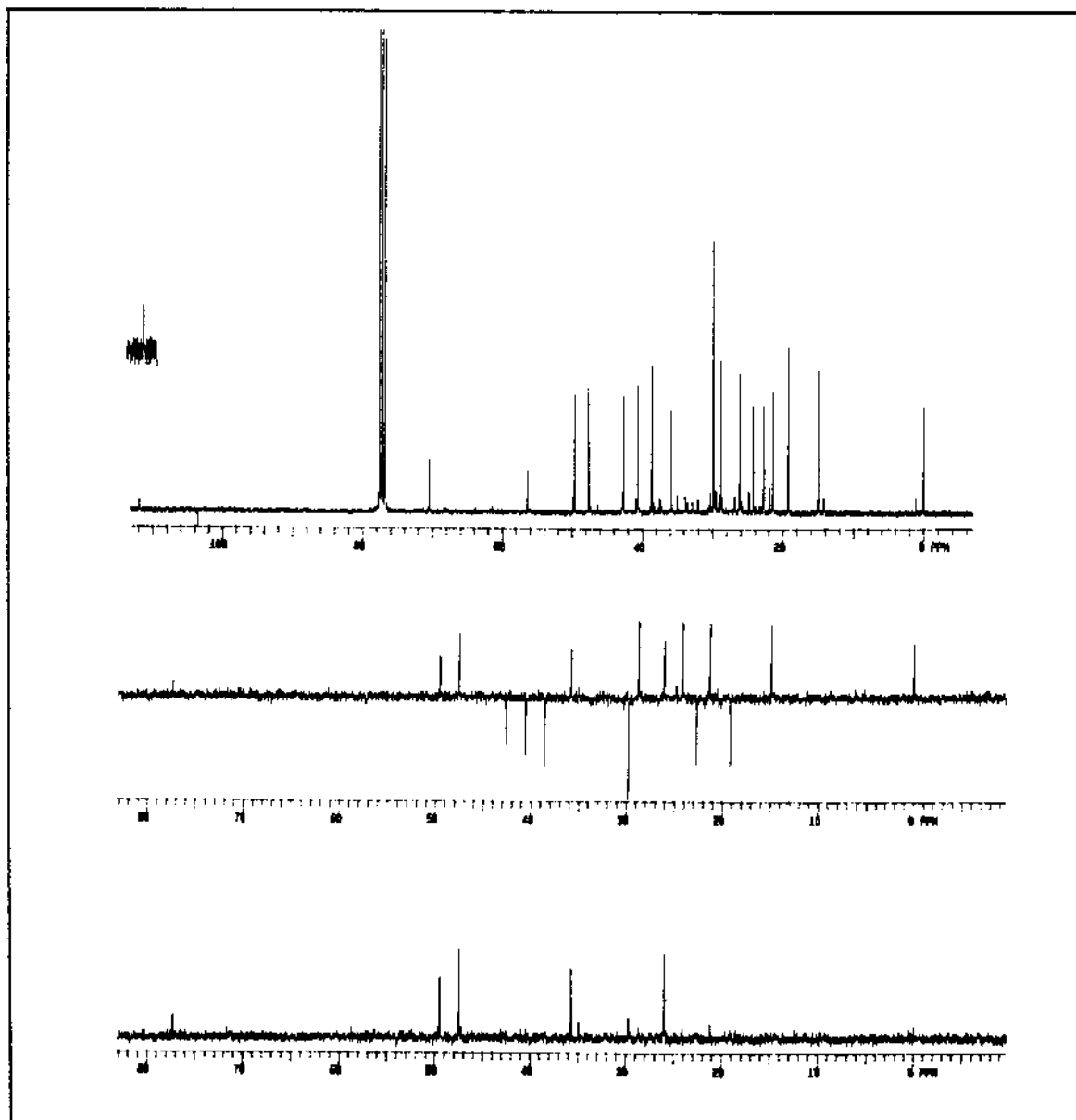
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para o ($\pm$)- álcool tiocianossesquiterpênico 78a, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita usando-se das técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 135 e DEPT 90), e as técnicas de RMN bidimensionais de correlação homo e heteronucleares (COSY, COLOC e HECTOR).

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 22a) apresentou dois dubletos em 0,79 ppm e 0,90 ppm ($J=7,1$ Hz) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila; um singlete em 1,19 ppm atribuído à metila-13; um singlete em 1,53 ppm atribuído à metila-9.



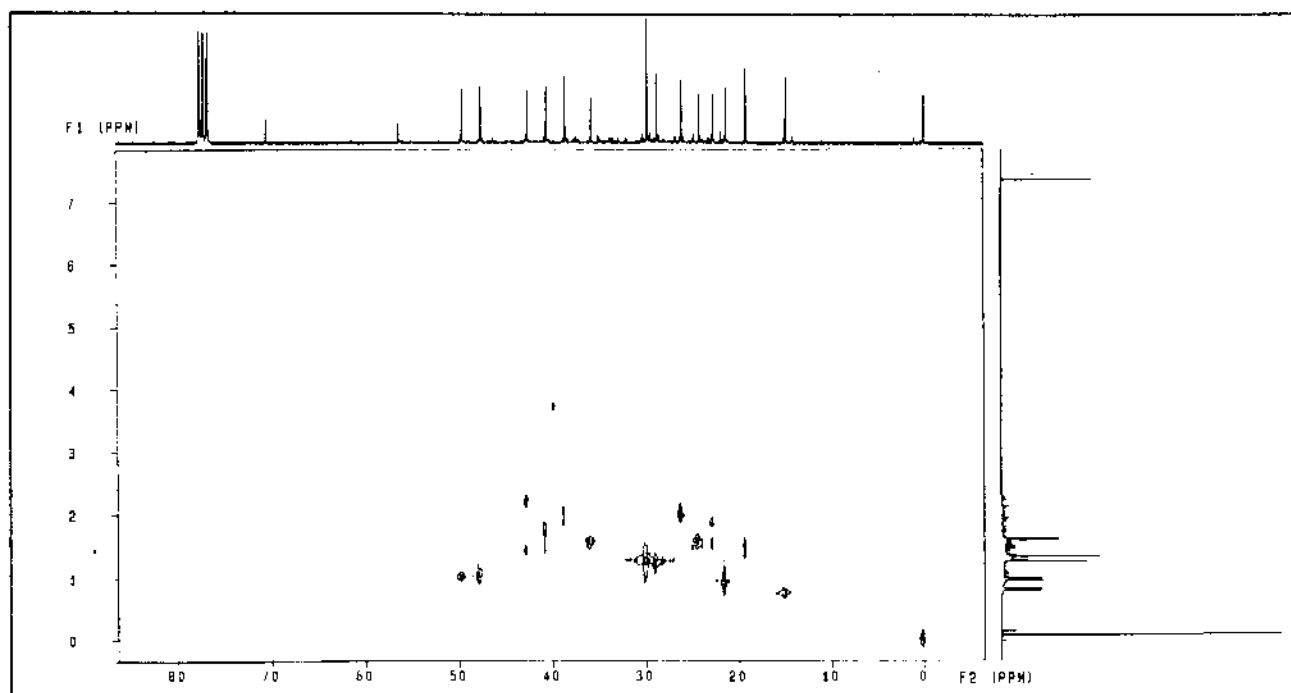
E R¹H-22a: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do ($\pm$)-álcool tiocianossesquiterpênico 78a

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 18a) atribuíram-se prontamente os carbonos C₆ (56,4 ppm), C₁ (70,5 ppm) e C₁₄ (111,9 ppm).

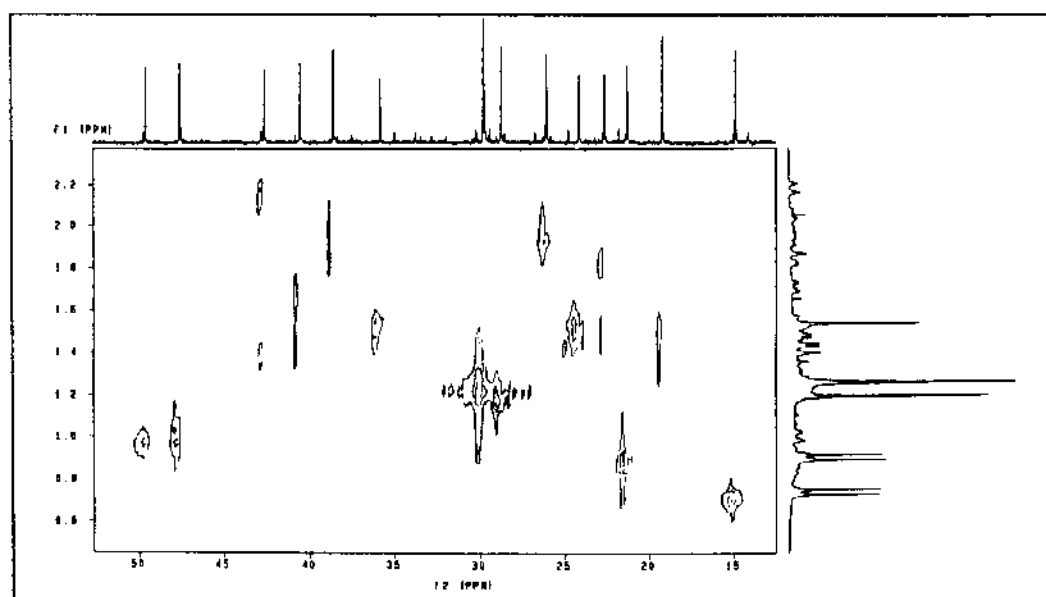


E R¹³C-18a: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78a

As correlações C x H obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR - 6), a partir dos dados do espectro DEPT, estão na tabela 13 e com elas podem-se atribuir os carbonos C₁₂ (14,9 ppm), C₁₁ (21,3 ppm), C₉ (24,2 ppm) e C₁₃ (28,8 ppm).



E HETCOR-6: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78a



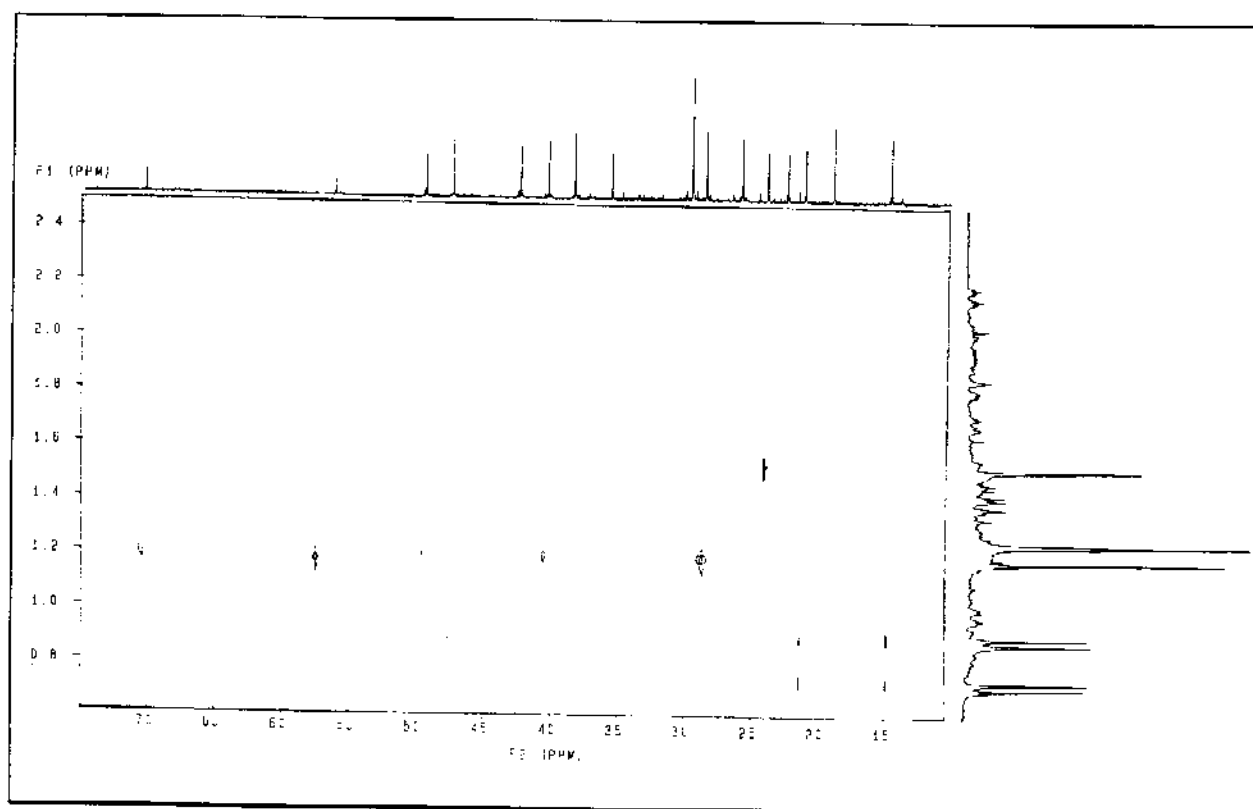
E HETCOR-6': Espectro da expansão da correlação C x H, a uma ligação, do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78a

Tabela 13: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (±) - álcool tiocianossesquiterpênico 78a.

No. do C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C _{8a}	49,6 (CH)	0,96
C ₄	47,9 (CH)	1,00
C ₇	42,6 (CH ₂)	2,18 e 1,38
C ₂	40,6 (CH ₂)	1,66 e 1,42
C ₅	38,6 (CH)	2,01 e 1,84
C _{4a}	35,8 (CH)	1,52
C ₁₃	28,8 (CH ₃)	1,19
C ₁₀	26,1 (CH)	1,93
C ₉	24,2 (CH ₃)	1,53
C ₈	22,7 (CH ₂)	1,84 e 1,48
C ₁₁	21,3 (CH ₃)	0,90
C ₃	19,2 (CH ₂)	1,49 e 1,32
C ₁₂	14,9 (CH ₃)	0,79

As correlações a longa distância entre C x H obtidas na análise do espectro COLOC (E COLOC - 3) tabela 14, possibilitaram a atribuição dos deslocamentos

químicos do C₂ (40,6 ppm) distanciado de três ligações dos prótons H₁₃, do C₄ (47,8 ppm), separado por três ligações dos prótons H₁₁ e do C_{8a} (49,6 ppm) a três ligações dos prótons H₁₃.



E COLOC-3: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78a

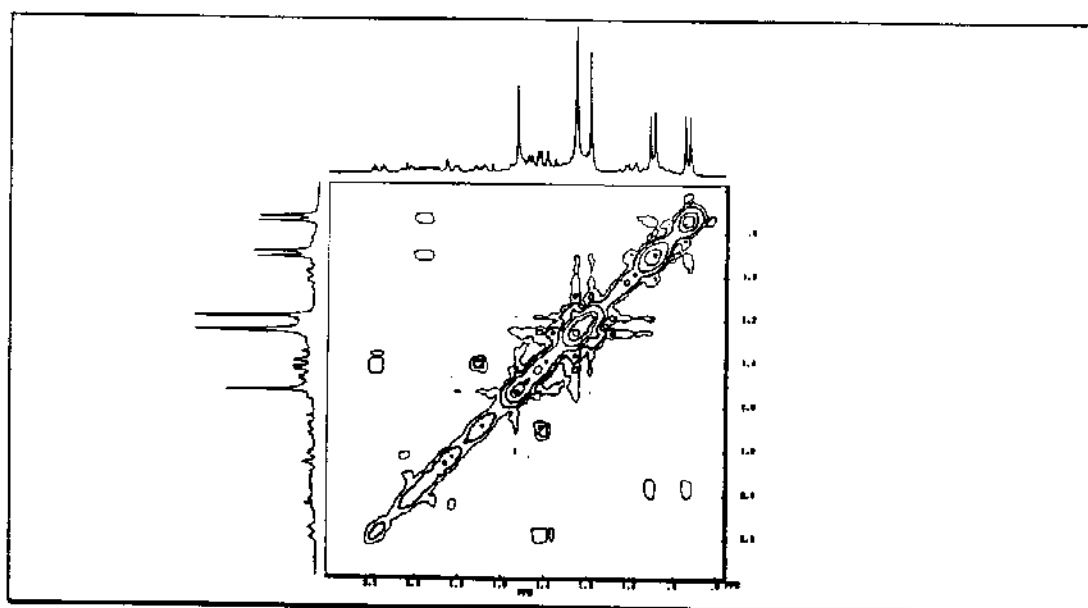
Tabela 14: Correlação entre C x H do espectro COLOC do ($\pm$) - álcool tiocianossesquiterpênico 78a.

(Nº do C) δ C (ppm)	(ppm) δ H (Nº do H)
(C ₁) 70,5	1,19 (H ₁₃)
(C ₆) 56,4	1,53 (H ₉)
(C _{8a}) 49,6	1,19 (H ₁₃)
(C ₄) 47,9	0,90 (H ₁₁)
(C ₂) 40,6	1,19 (H ₁₃)
(C ₁₁) 21,3	0,90 (H ₁₁) e 0,79 (H ₁₂)
(C ₁₂) 14,9	0,90 (H ₁₁) e 0,79 (H ₁₂)

As correlações H x H obtidas na análise do espectro COSY (E COSY - 4), tabela 15, possibilitaram a atribuição de um dos dois CH e de três dos CH₂ restantes.

Tabela 15: Correlação entre H x H do espectro COSY do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico **78a**

H (No.) x H (No.)	δ H (ppm) x δ H (ppm)
H ₁₁ x H ₁₂	(d) 0,90 x 0,79 (d)
H ₁₀ x H ₁₁	1,93 x 0,90 (d)
H ₁₀ x H ₁₂	1,93 x 0,79 (d)
H ₇ x H ₇	2,18 x 1,38
H ₇ x H ₈	2,18 x 1,48
H ₂ x H ₂	1,66 x 1,42
H ₅ x H _{4a} (β)	1,84 x 1,52

**E COSY-4:** Espectro da correlação H x H do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico **78a**

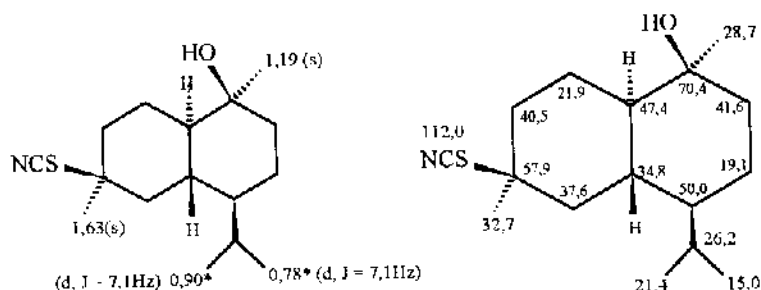
Através dos dados da tabela 15, verificou-se que o próton H_{10} em 1,93 ppm (CH em 26,1 ppm) é vizinho dos prótons H_{12} (0,79 ppm) e H_{11} (0,90 ppm).

Portanto, o CH em 26,1 ppm foi atribuído ao C_{10} e o último sinal de CH em 35,8 ppm foi atribuído ao C_{4a} .

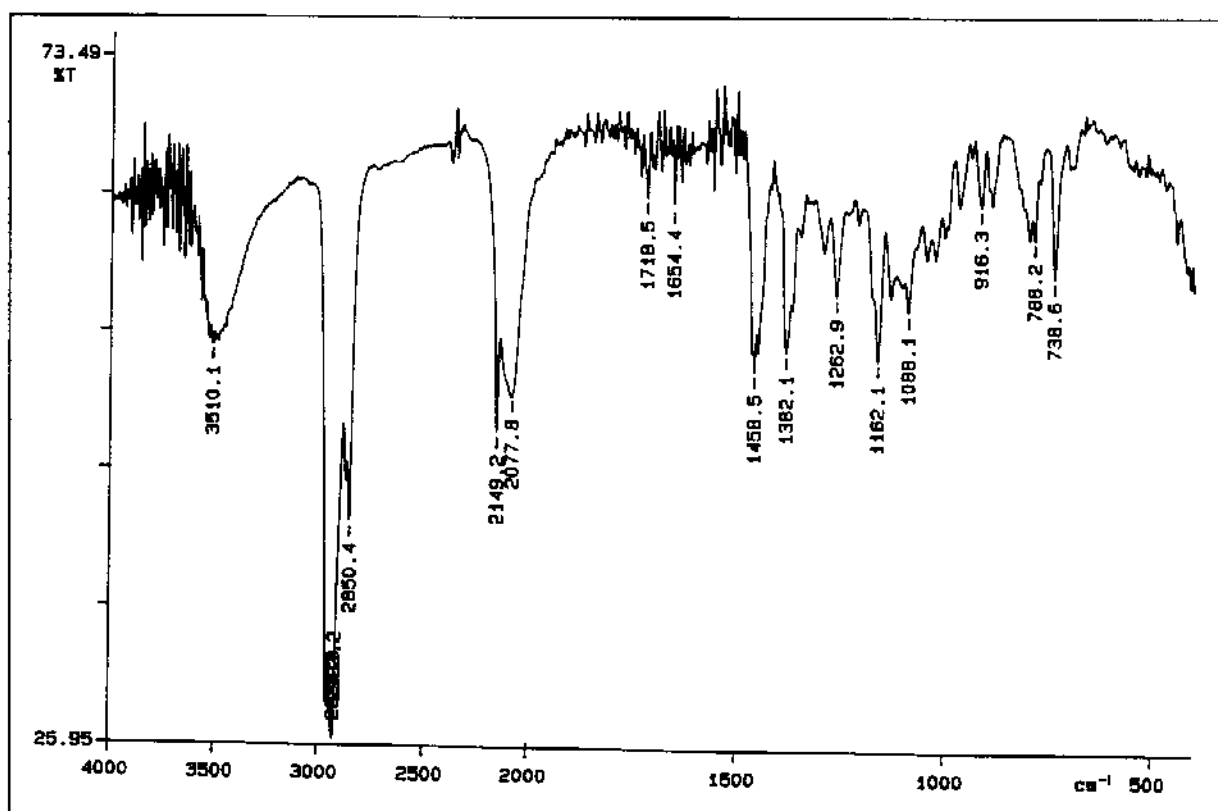
A atribuição de C_{4a} permitiu a atribuição do C_5 (CH_2 em 38,6 ppm), pois observou-se que o próton em 1,52 ppm (H_{4a}) é vizinho do próton em 1,84 ppm (H_5).

Verificou-se ainda que o próton em 2,18 ppm (CH_2 em 42,6 ppm) é vizinho do próton em 1,48 ppm (CH_2 em 22,7 ppm) e como restava apenas um segmento $CH_2 - CH_2$ para ser atribuído, estes sinais foram relacionados a C_7 e C_8 , respectivamente.

O último sinal de CH_2 em 19,2 ppm foi atribuído, por exclusão, ao C_3 .

Análise Espectral e Espectros do (+) - Álcool Tiocianossesquiterpênico **78b**

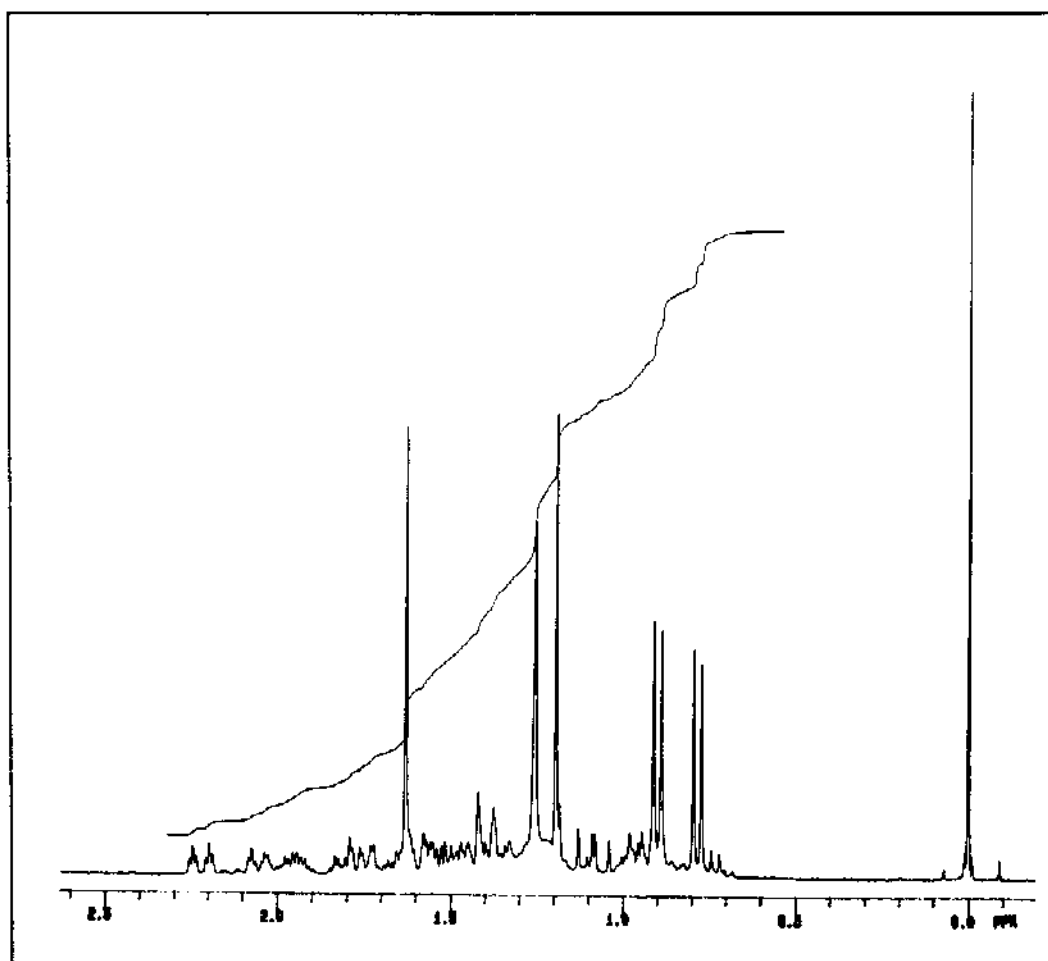
O espectro do IV (E IV - 22b) do (+) - álcool tiocianossesquiterpênico **78b** apresentou uma banda fina em $2149,2\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo SCN, e uma banda larga em $3510,1\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo OH.



E IV-22b: Espectro de IV (filme/KBr) do (+)-álcool tiocianossesquiterpênico **78b**

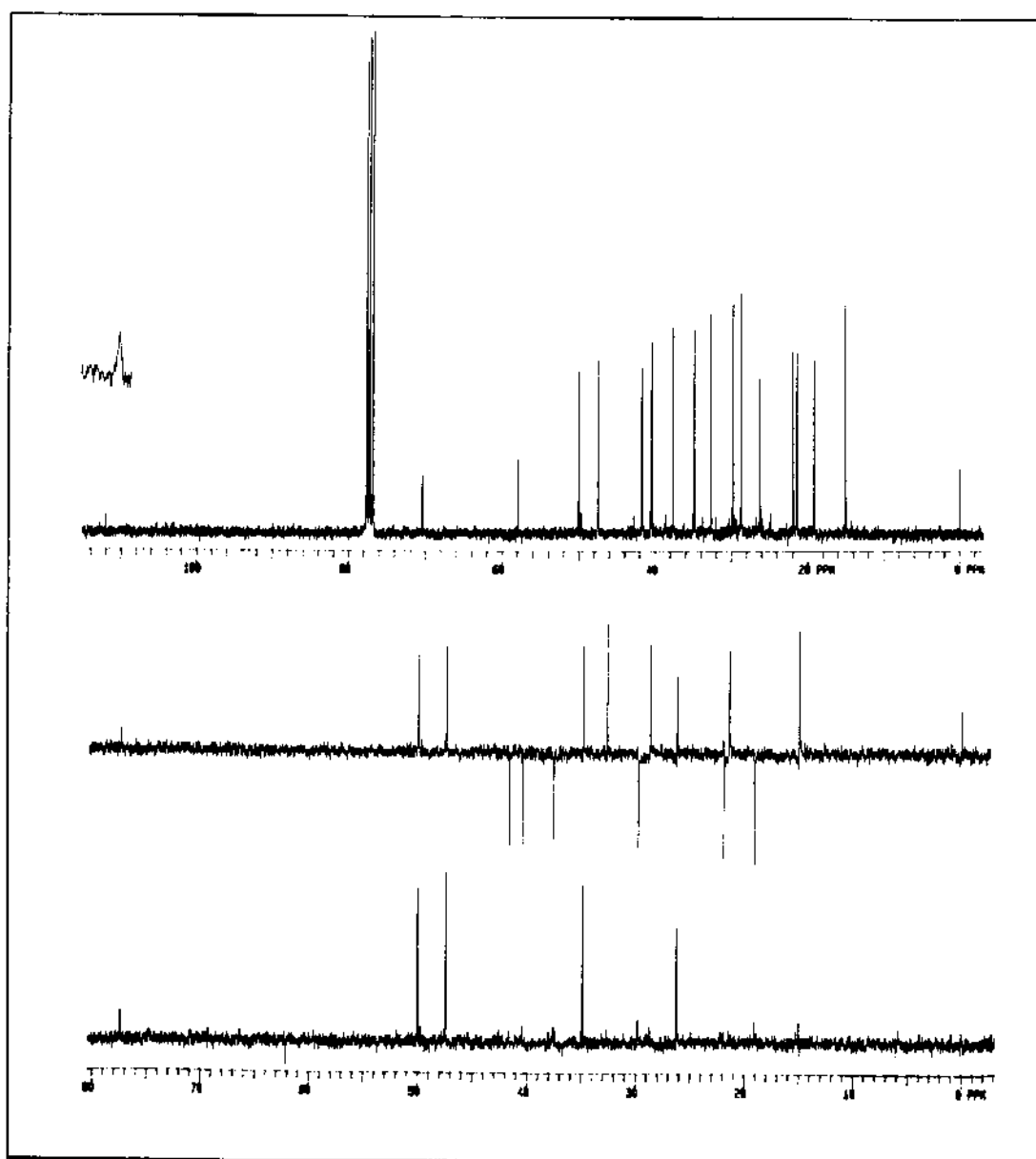
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 do ($\pm$) - álcool tiocianossesquiterpênico 78b, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi realizada utilizando-se as técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 90 e DEPT 135), e tendo a atribuição feita ao ($\pm$) - álcool tiocianossesquiterpênico 78a como modelo.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 22b) apresentou dois dubletos em 0,78 ppm e 0,90 ppm ($J=7,1\text{Hz}$) atribuídos aos prótons metílicos do grupo isopropila, um singlete em 1,19 ppm atribuído à metila-13 e um singlete em 1,63 ppm atribuído à metila-9.



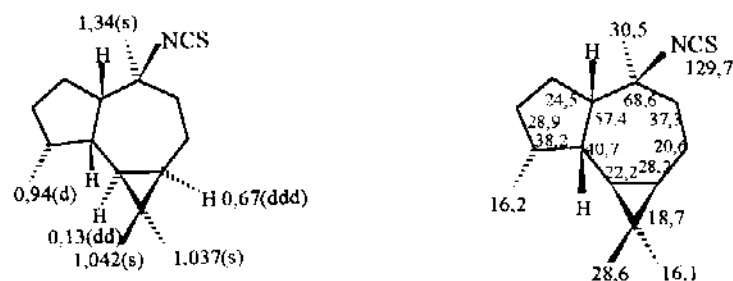
E R¹H-22b: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do ($\pm$)-álcool tiocianossesquiterpênico 78b.

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 18b), puderam ser atribuídos diretamente os carbonos C₆ (57,9 ppm), C₁ (70,4 ppm) e C₁₄ (112,0 ppm). A atribuição dos demais carbonos foi feita tomando-se como base a atribuição feita ao (±) - álcool tiocianossesquiterpênico 78a.



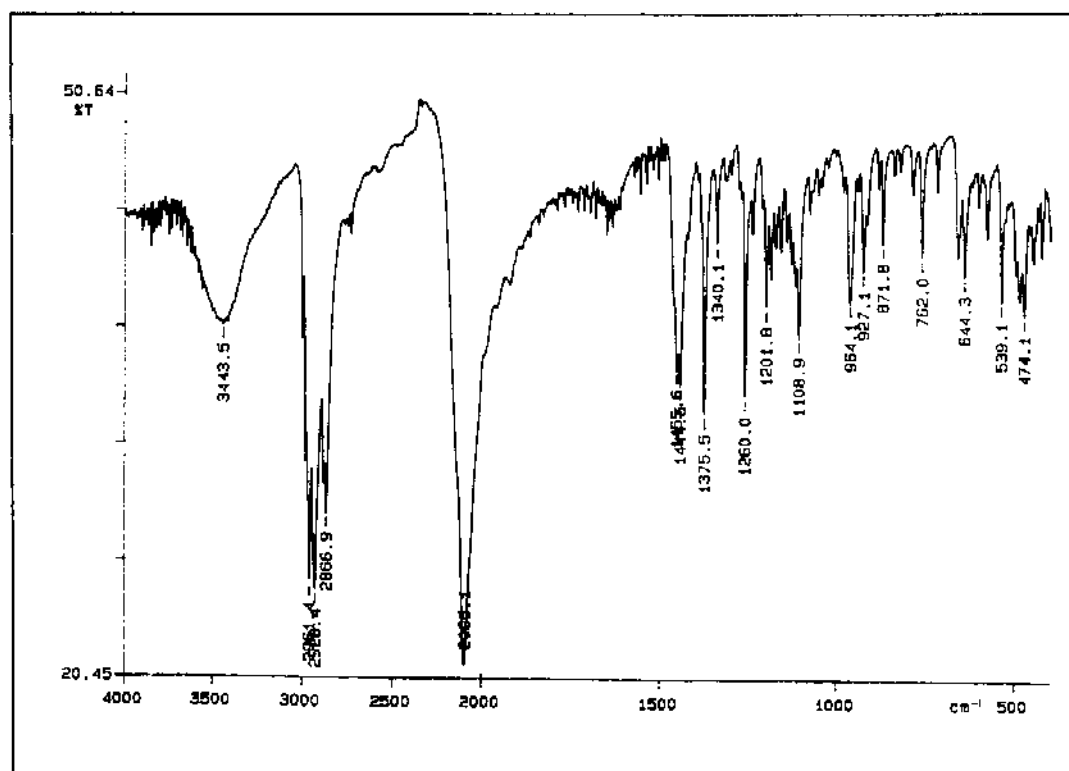
E R¹³C-18b: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do (±)-álcool tiocianossesquiterpênico 78b

- Análise Espectral e Espectros do (-) - 10(S) - Isotiocianoaloaromadendrano 79a



O espectro de IV (E IV - 23) do (-) - 10(S) - isotiocianoaloaromadendrano

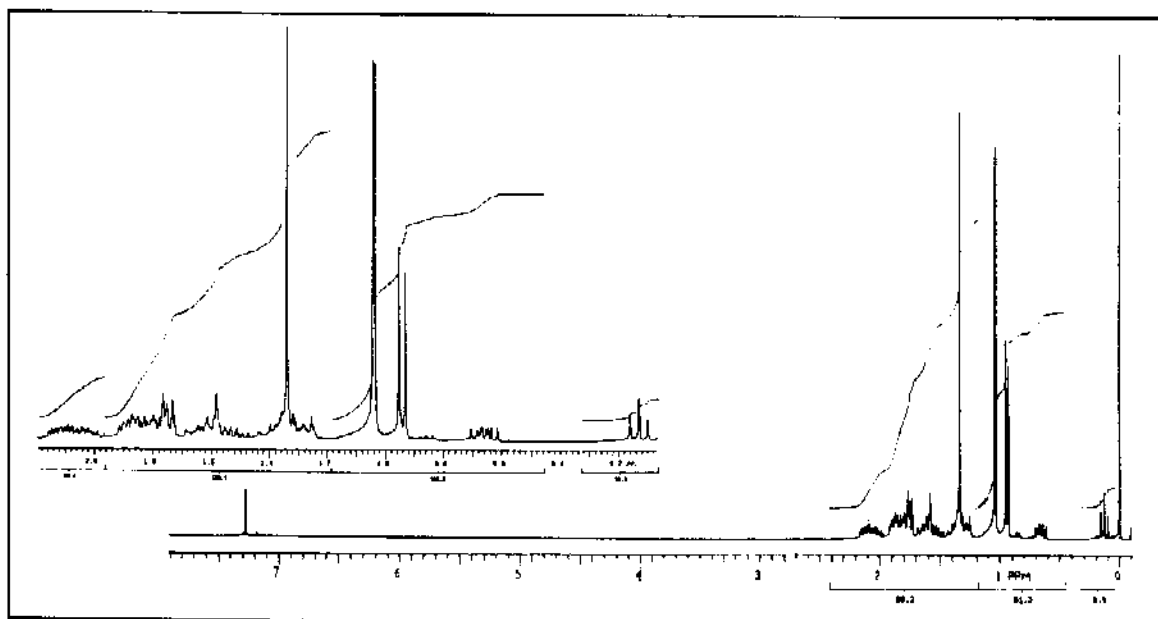
79a apresentou uma banda larga em $2095,1 \text{ cm}^{-1}$, característica do grupo NCS.



E IV-23: Espectro de IV (pastilha KBr) do (-)-10(S)-isotiocianoaloaromadendrano 79a

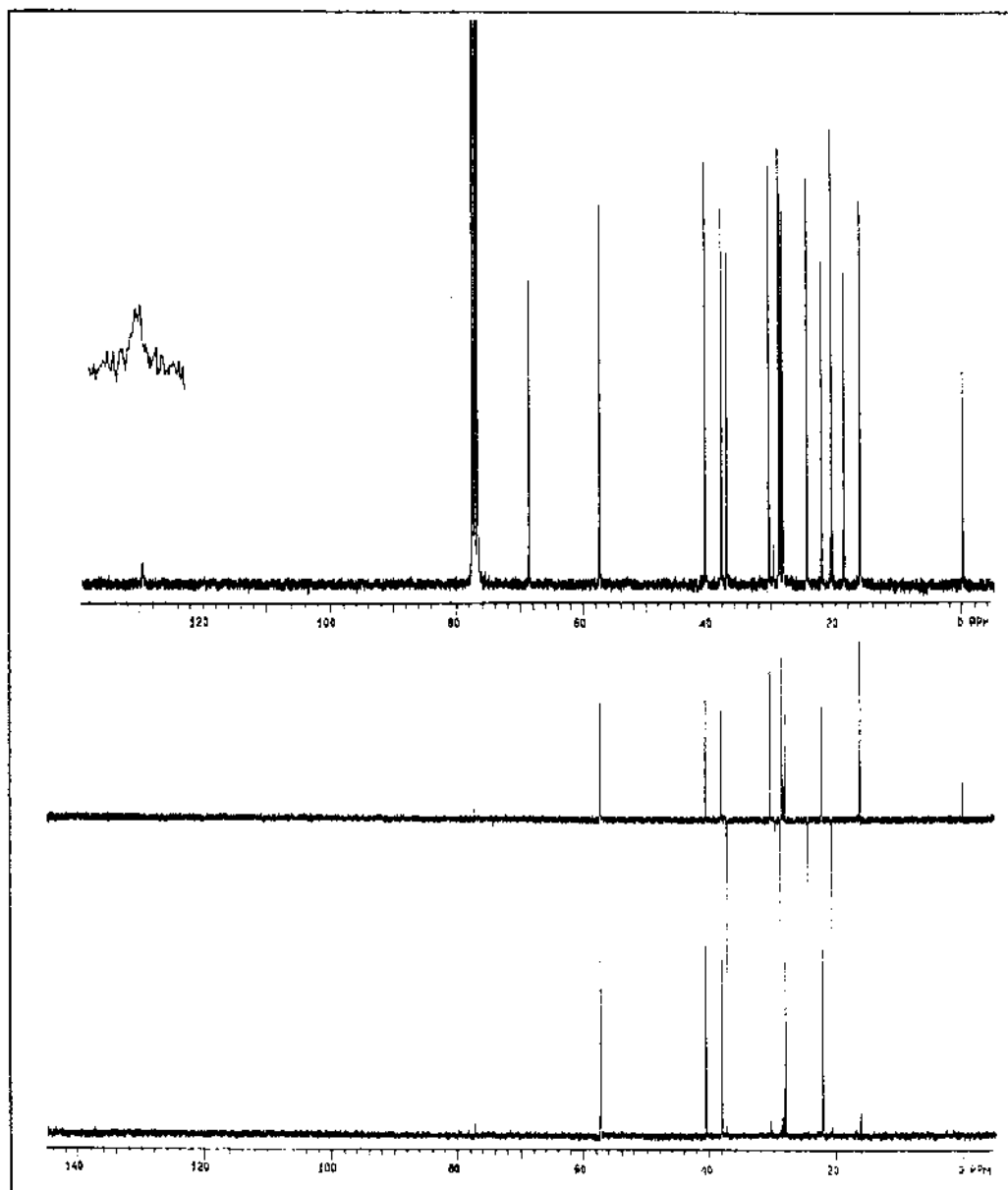
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para o (-) - 10(S) - isotiocianoaloomadendrano **79a**, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi feita usando-se as técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 90 e DEPT 135), e as técnicas de RMN bidimensionais de correlação homo e heteronucleares (COSY, COLOC e HECTOR), sendo que também foi baseada nos deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C do (-) - 10(S) - isotiocianoaloomadendrano **26**³⁷.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 23) apresentou o duplo dubleto em 0,13 ppm (J=9,6 Hz) atribuído ao próton H₆α; o tripleto de dubleto em 0,67 ppm (J=6,4 Hz) atribuído ao próton H₇α; o dubleto em 0,94 ppm (J=6,4 Hz) atribuído à metila-14; os singletos em 1,037 e 1,042 ppm atribuídos às metila-13 e 12, respectivamente e o singlete em 1,34 ppm atribuído à metila-15.



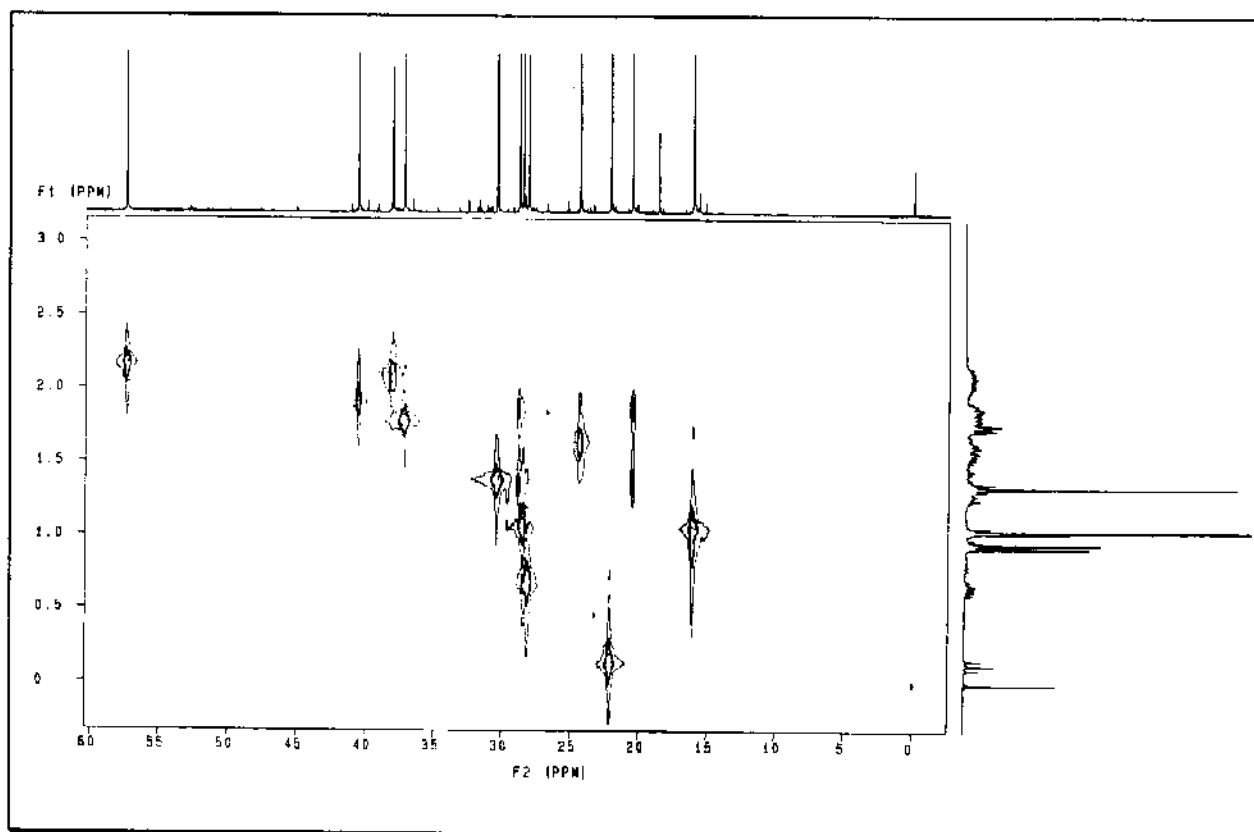
E R¹H-23: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano **79a**.

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT(E R¹³C - 19) atribuíram-se facilmente apenas os carbonos C₁₁ (18,7 ppm), C₁₀ (68,6 ppm) e C₁₆ (129,7 ppm).



E R¹³C-19: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do (-)-10(S)-isotiocianoaromadendrano 79a

Com as correlações C x H obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR - 7), tabela 16, puderam ser atribuídos os deslocamentos químicos dos carbonos C₁₃ (16,1 ppm), C₁₄ (16,2 ppm), C₁₂ (28,6 ppm) e C₁₅ (30,5 ppm).

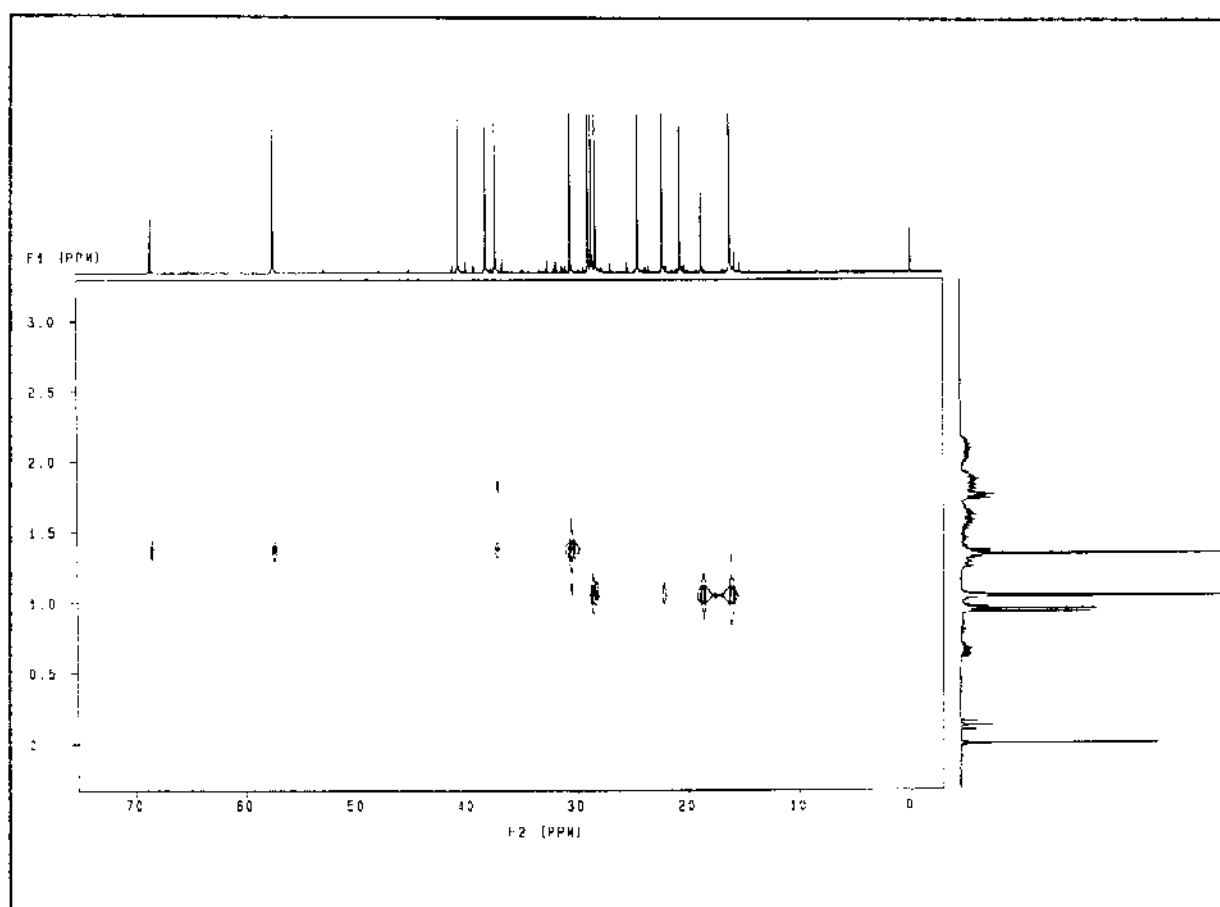


E HETCOR-7: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (-)-10(S)-isotiocianoalooaromadendrano 79a

Tabela 16: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (-) - 10(S) - isotiocianoalcoaromadendrano 79a.

No. do C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C ₁	57,4 (CH)	2,15
C ₅	40,7 (CH)	1,89
C ₄	38,2 (CH)	2,09
C ₉	37,3 (CH ₂)	1,77
C ₁₅	30,5 (CH ₃)	1,34
C ₃	28,9 (CH ₂)	1,36 e 1,86
C ₁₂	28,6 (CH ₃)	1,042
C ₇	28,2 (CH)	0,67
C ₂	24,5 (CH ₂)	1,63
C ₆	22,2 (CH)	0,13
C ₈	20,6 (CH ₂)	1,86 e 1,38
C ₁₄	16,2 (CH ₃)	0,94
C ₁₃	16,1 (CH ₃)	1,037

As correlações a longa distância entre C x H a partir do espectro COLOC (E COLOC - 4), tabela 17, permitiram a atribuição dos carbonos C₆ (22,7 ppm) e C₇ (28,2 ppm) separados por três ligações dos prótons H₁₂, e H₁₃, e do C₁ (57,4 ppm), distanciado de três ligações dos prótons H₁₅.

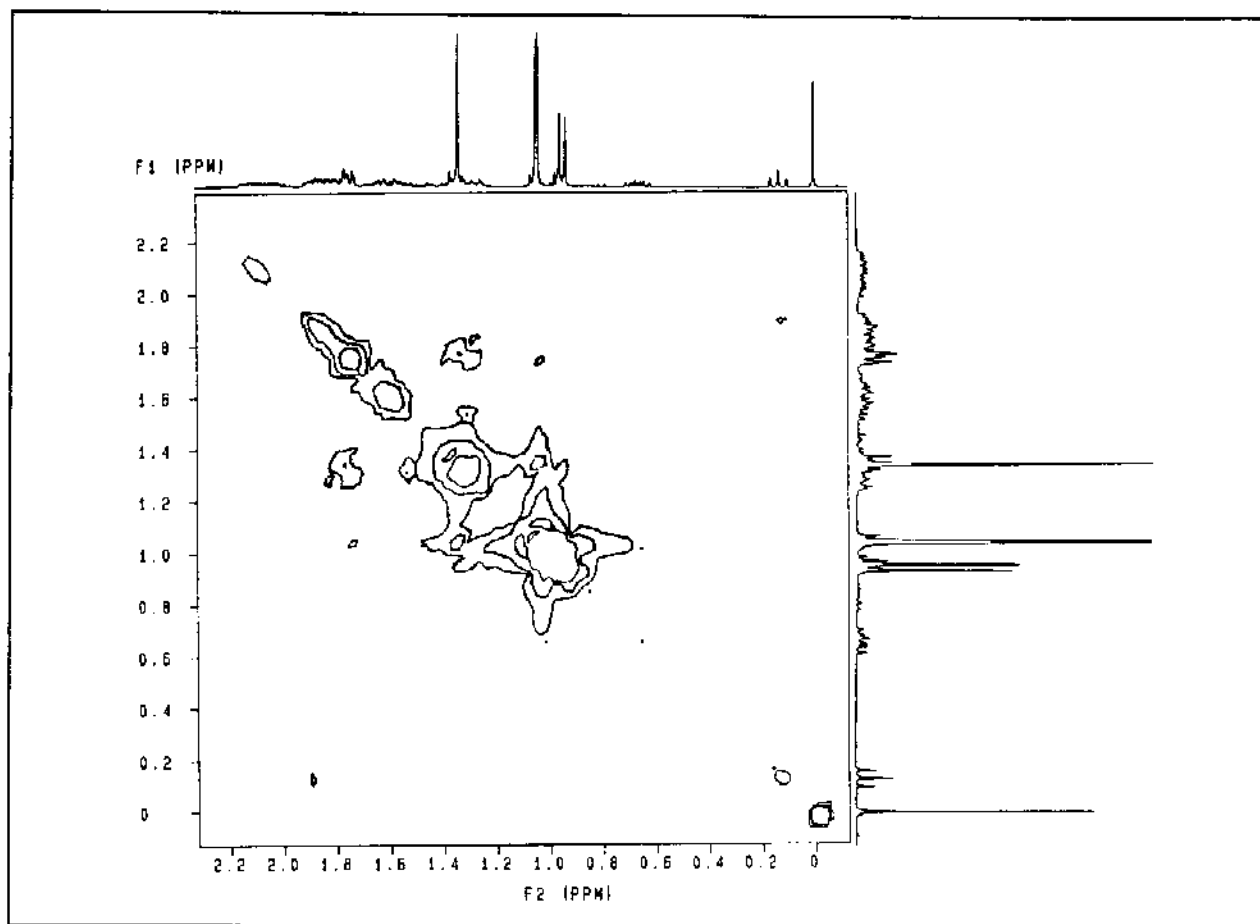


E COLOC-4: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do (-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano 79a

Tabela 17: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (-) - 10(S) - isotiocianocalcaromadendrano 79a.

(Nº. do C) δ C (ppm)	(ppm) δ H (Nº. do H)
(C ₁₀) 68,6	1,34 (H ₁₅)
(C ₁) 57,4	1,34 (H ₁₅)
(C ₉) 37,3	1,86 (H ₈) e 1,38 (H ₈)
(C ₁₅) 30,5	1,34 (H ₁₅) e 1,10
(C ₁₂) 28,6	1,037 (H ₁₃)
(C ₇) 28,2	1,042 (H ₁₂) e 1,037 (H ₁₃)
(C ₆) 22,2	1,042 (H ₁₂) e 1,037 (H ₁₃)
(C ₁₁) 18,7	1,042 (H ₁₂) e 1,037 (H ₁₃)
(C ₁₃) 16,1	1,042 (H ₁₂)

A partir das correlações H x H obtidas na análise do espectro COSY (E COSY - 5), tabela 18, pode-se atribuir um dos dois últimos CH restantes e um dos dois segmentos CH₂ - CH₂.



E COSY-5: Espectro da correlação H x H do (-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano 79a

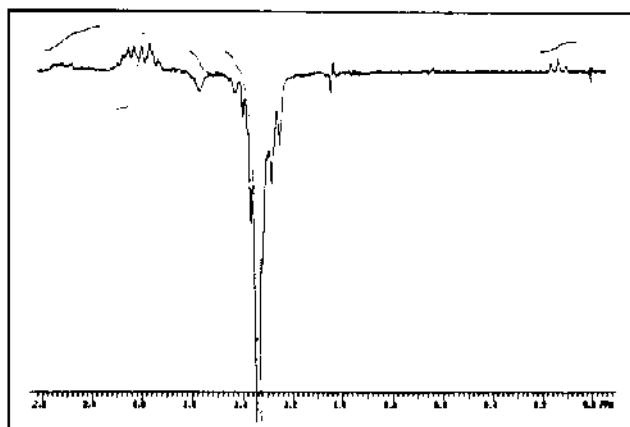
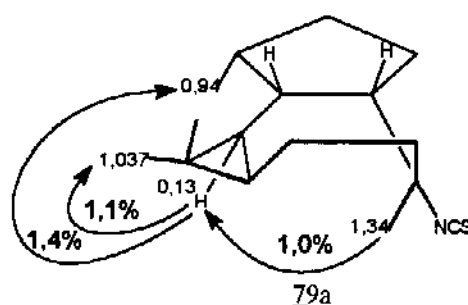
Tabela 18: Correlação entre H x H do espectro COSY do (-) - 10(S) - isotiocianoaloomadendrano 79a

H (N ^o) x H (N ^o)	δ H (ppm) x δ H (ppm)
H _{5β} x H _{6α}	1,89 x 0,13 (dd)
H ₉ x H ₈	1,77 x 1,38

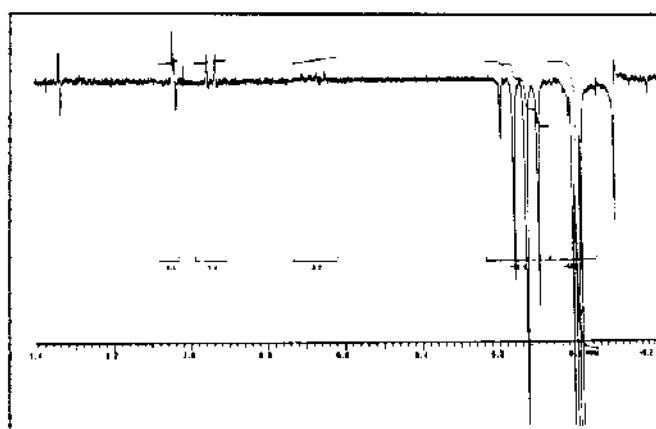
Com os dados da tabela 16, verificou-se que o próton em 1,89 ppm (CH em 40,7 ppm) é vizinho do próton $H_{6\alpha}$ em 0,13 ppm. Portanto, o CH em 40,7 ppm foi atribuído ao C_5 e o último sinal de CH em 38,2 ppm ao C_4 .

Verificou-se também que o próton H_9 em 1,77 ppm (CH_2 em 37,3 ppm) é vizinho do próton em 1,38 ppm (CH_2 em 20,6 ppm), tratando-se, portanto, do segmento $C_9 - C_8$.

Nos experimentos de diferença de efeito NOE, a irradiação da metila-15 em 1,34 ppm (E NOE-1) provocou aumento da absorção do próton H_6 em 0,13 ppm e a irradiação deste próton (E NOE-2) levou a aumentos nas absorções das metilas-14 (0,94 ppm) e 13 (1,037 ppm).

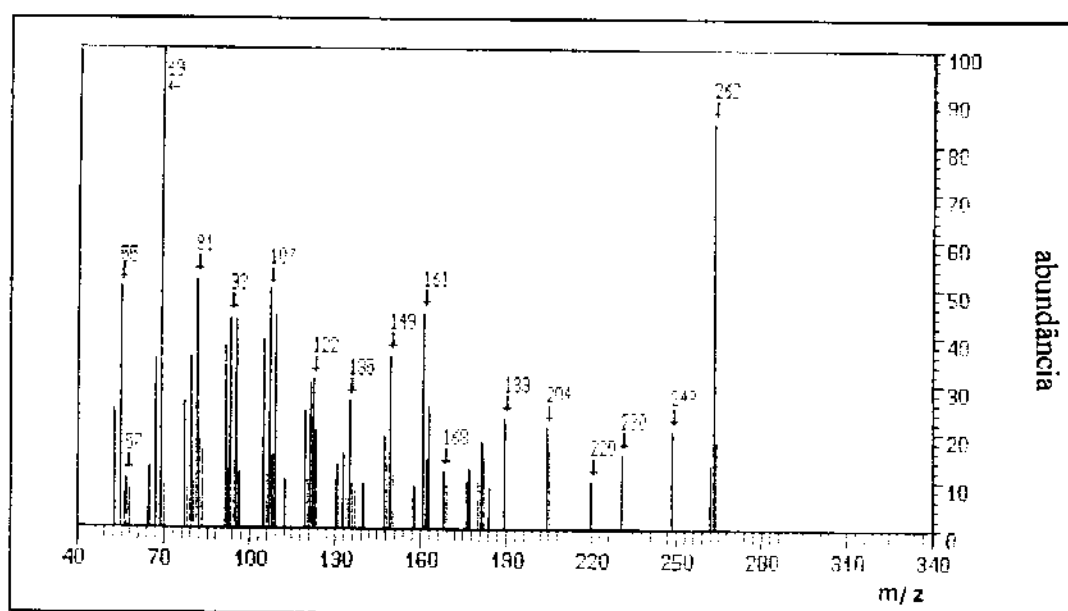
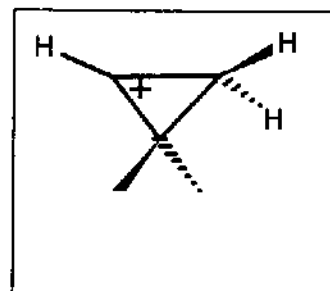


E NOE-1: Espectro de diferença de efeito NOE (irradiação em 1,34 ppm, metila-15) de 79a

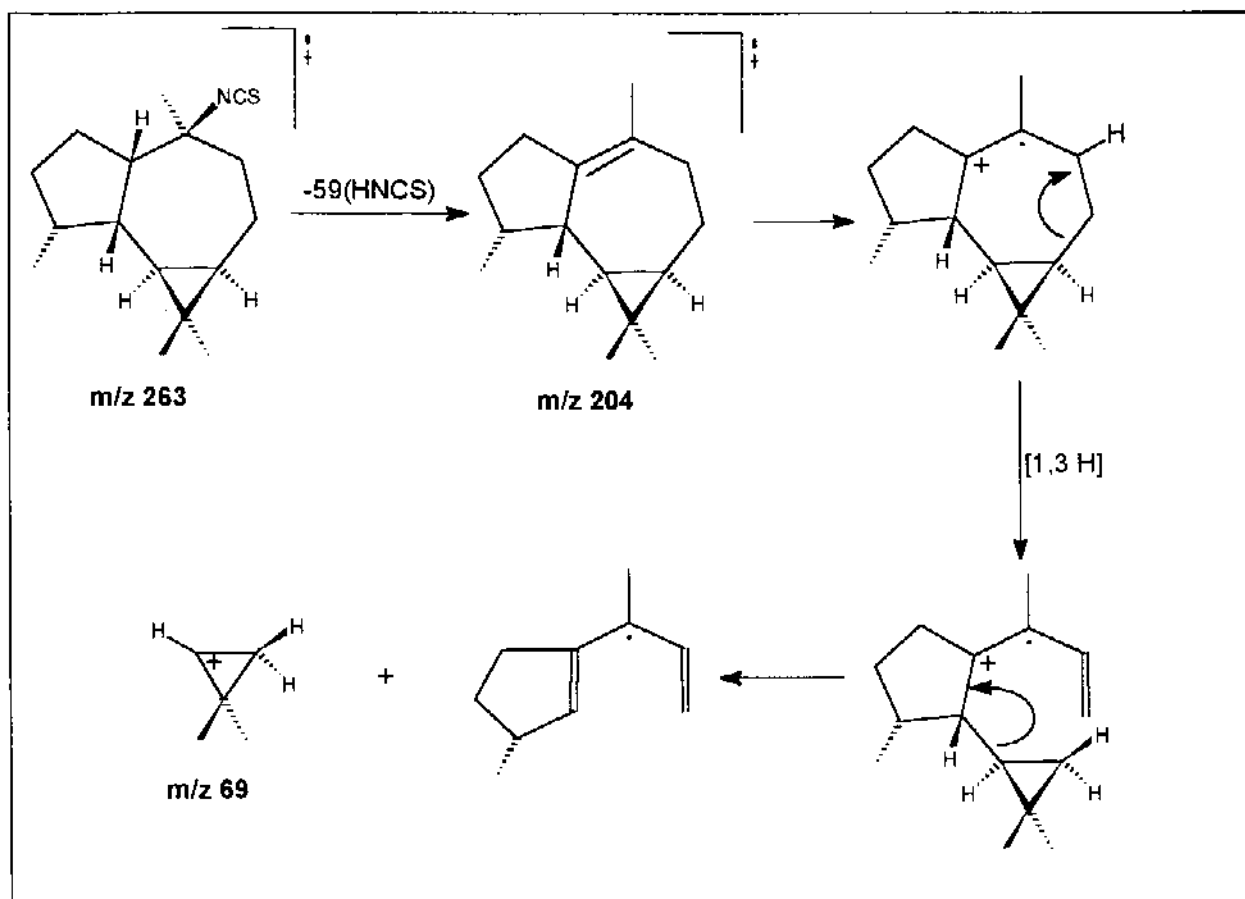


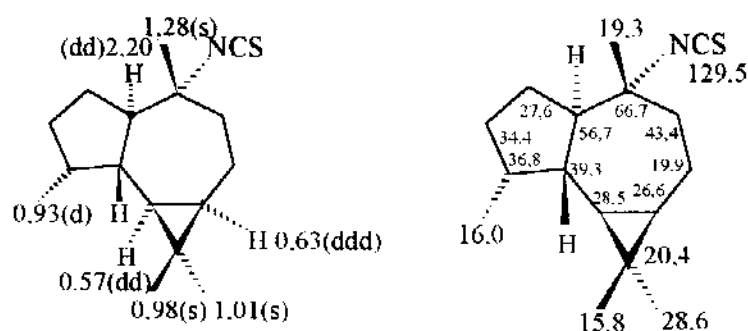
E NOE -2: Espectro de diferença de efeito NOE (irradiação em 0,13 ppm, H_6) de 79a

No espectro de massas (EM - 8) do (-) - 10(S) - isotiocianoaloomadendrano 79a, o íon molecular apareceu em m/z 263 com 84,3% de intensidade e o fragmento correspondente à perda de HSCN, a partir do mesmo, apareceu em m/z 204 com 20,3% de intensidade. Para o pico base em m/z 69 propõe-se o fragmento do quadro ao lado e sugere-se a fragmentação a partir da perda de HSCN segundo o esquema 51.

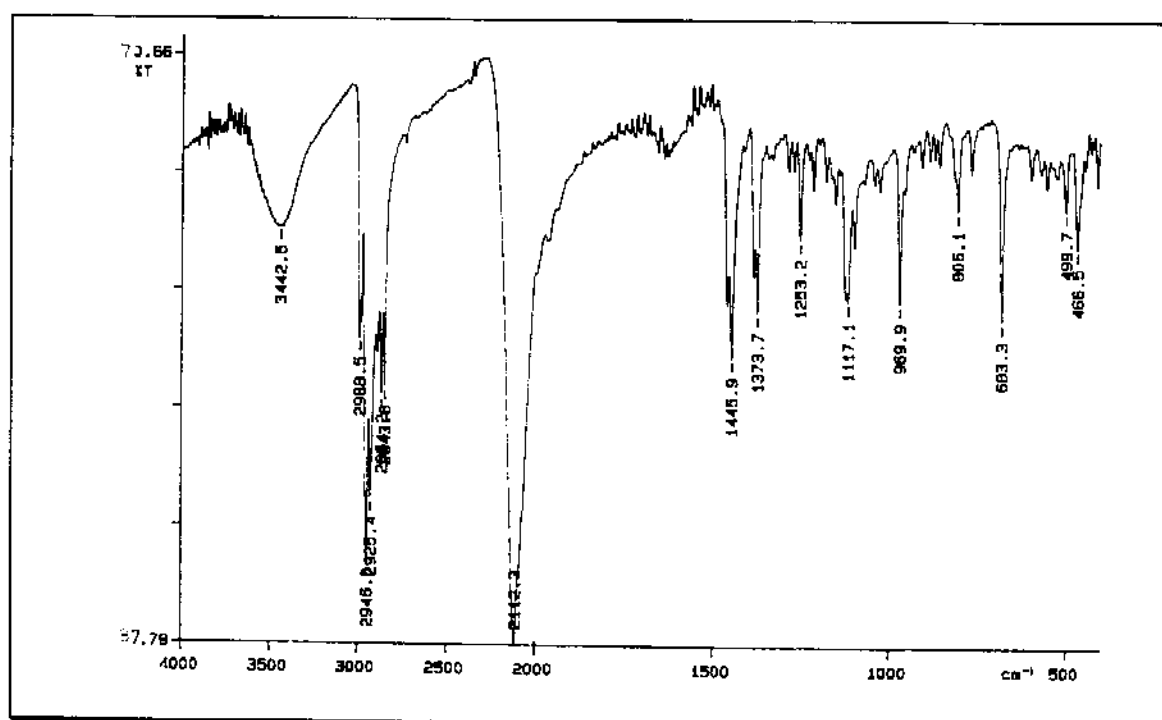


E M-8: Espectro de massas (70 eV) do (-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano 79a

Esquema 51: Sugestão para a fragmentação do (-)-10(S)-isotiocianoaloomadendrano **79a**

- Análise Espectral e Espectros do (-) - 10(R) - Isotiocianoaromadendrano 27

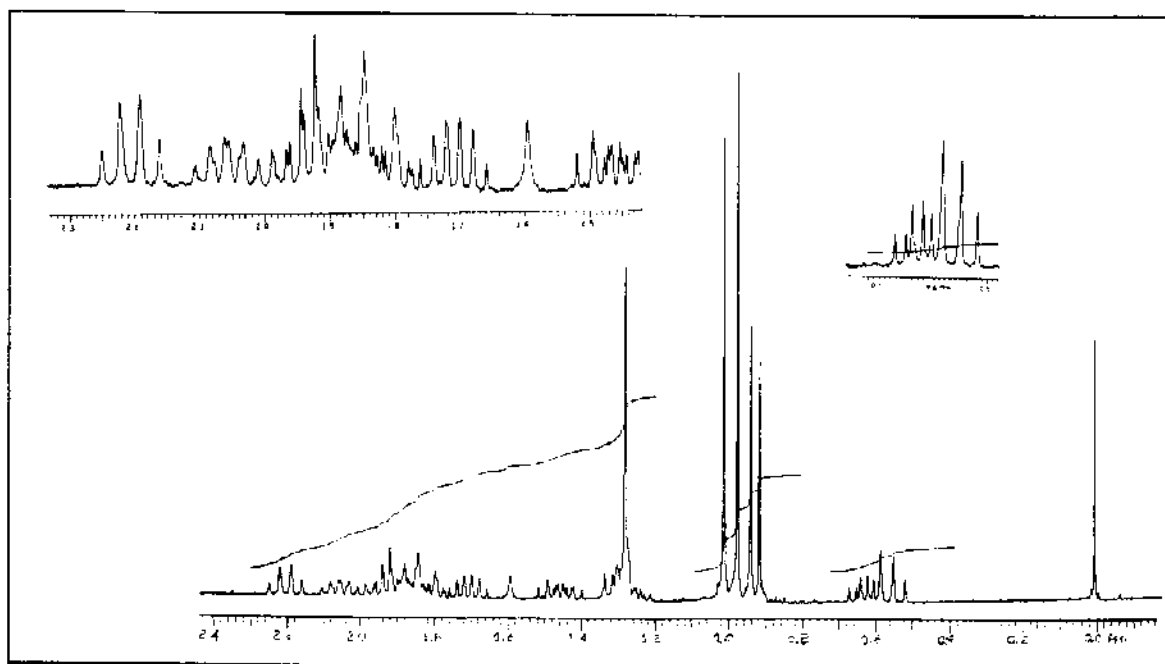
O espectro de IV (E IV - 24) do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27 apresentou uma banda larga em $2112,3\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo NCS.



E IV-24: Espectro de IV (pastilha KBr) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

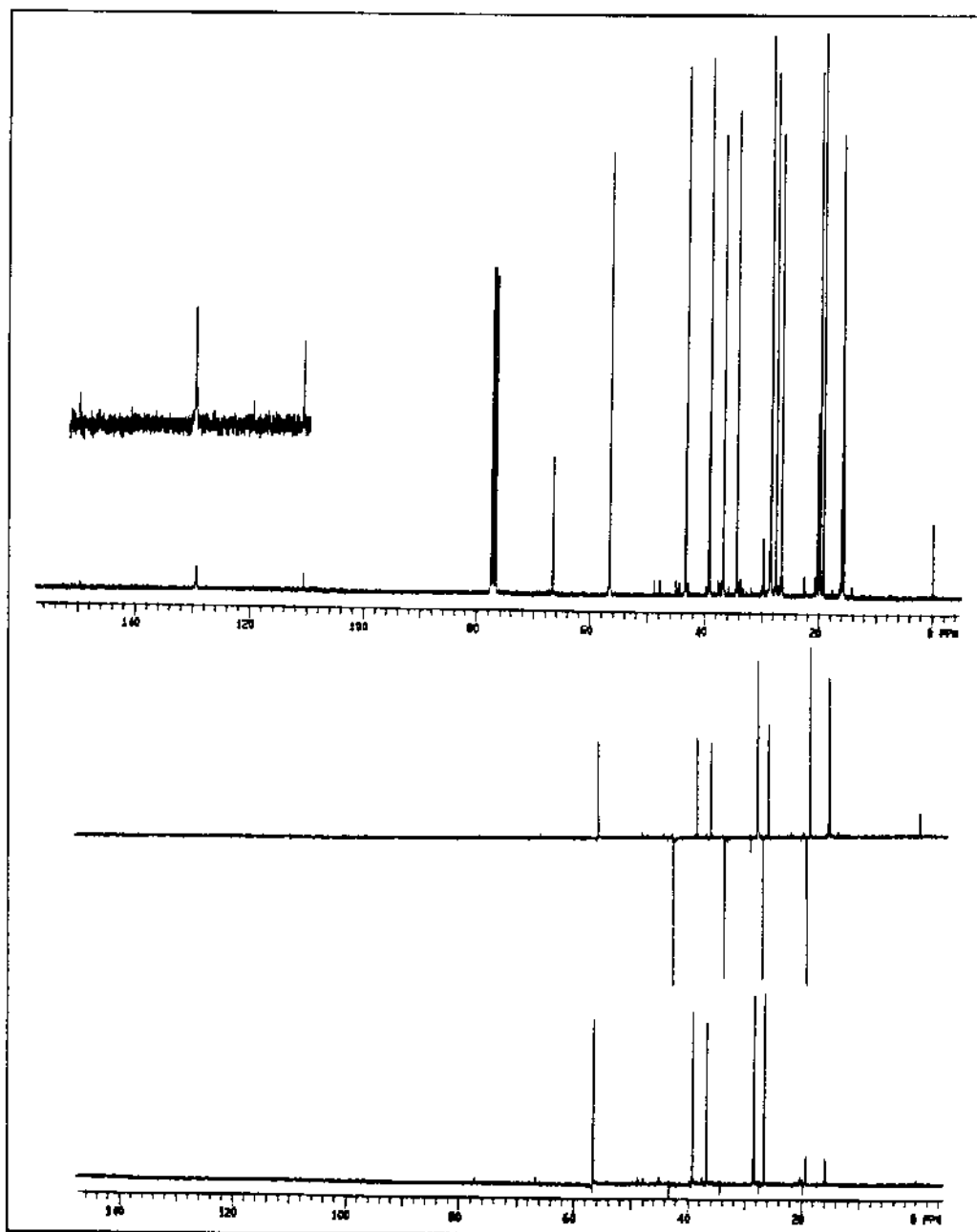
A atribuição dos deslocamentos químicos dos prótons e dos carbonos-13 para o (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27, fundamentada na teoria dos deslocamentos químicos, foi realizada utilizando-se as técnicas unidimensionais de RMN¹H e de ¹³C (espectro desacoplado em faixa larga e do tipo DEPT 90 e DEPT 135) e de RMN bidimensionais de correlação homo e heteronucleares (COSY, COLOC e HECTOR), tendo como base os deslocamentos químicos da axisonitrila - 81³⁷ e seu enantiômero, a epipolasina B 82¹⁰.

O espectro de RMN¹H (E R¹H - 24) apresentou um duplo dubleto em 0,57 ppm ($J=10,4$ Hz) atribuído ao próton H₆ α ; um tripleto de dubleto em 0,63 ppm ($J=5,9$ Hz) atribuído ao próton H₇ α ; um dubleto em 0,93 ppm ($J=7,9$ Hz) atribuído à metila-14; três singletos em 0,98, 1,01, e 1,28 ppm atribuídos às metilas-12, 13 e 15, respectivamente e um duplo dubleto em 2,20 ppm ($J=9$ Hz) atribuído ao próton H₁.



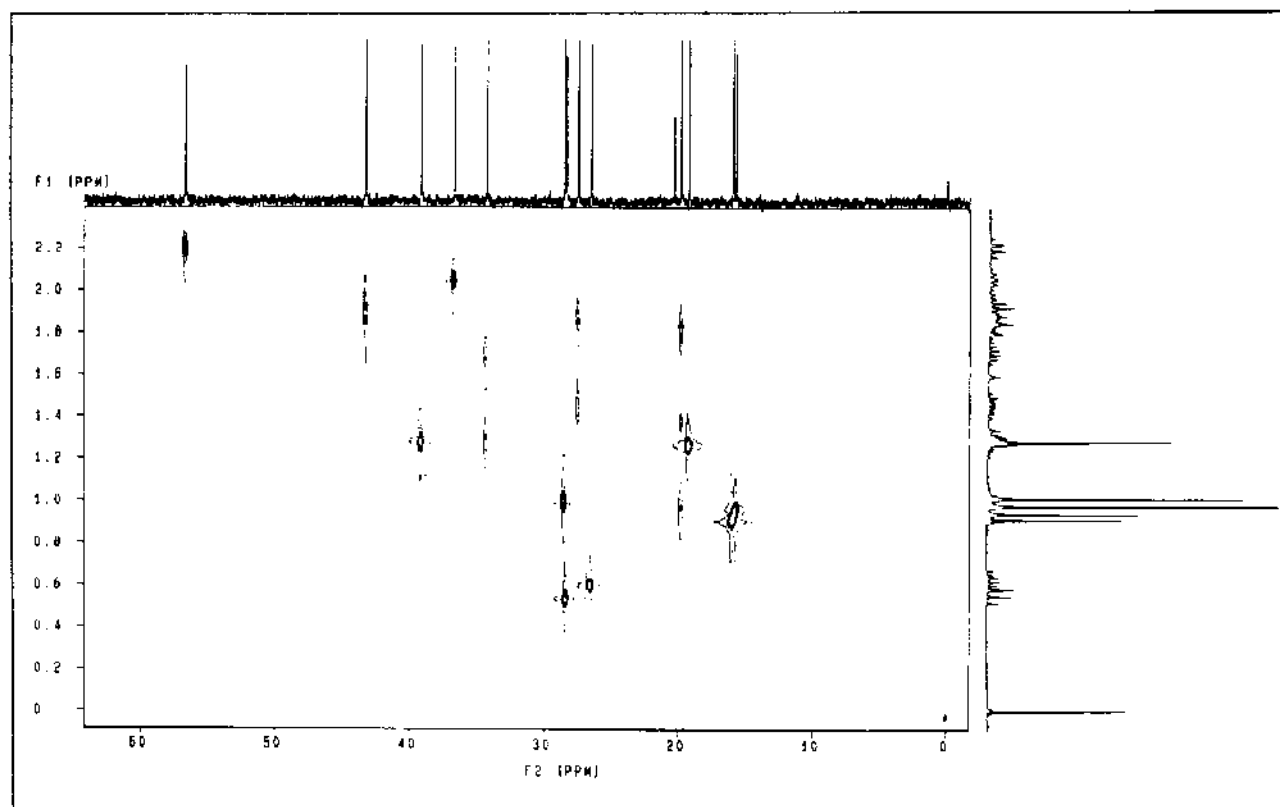
E R¹H-24: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

A partir do espectro de RMN¹³C/ DEPT (E R¹³C - 20) foram atribuídos, prontamente, apenas os carbonos C₁₁ (20,4 ppm), C₁₀ (66,7 ppm) e C₁₆ (129,5 ppm).



E R¹³C-20: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃/TMS) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

Através das correlações C x H contidas na tabela 19 e obtidas na análise do espectro HETCOR (E HETCOR - 8), puderam ser atribuídos os deslocamento químicos dos carbonos C₁₂ (15,8 ppm), C₁₄ (16,0 ppm), C₁₅ (19,3 ppm) e C₁₃ (28,6 ppm).



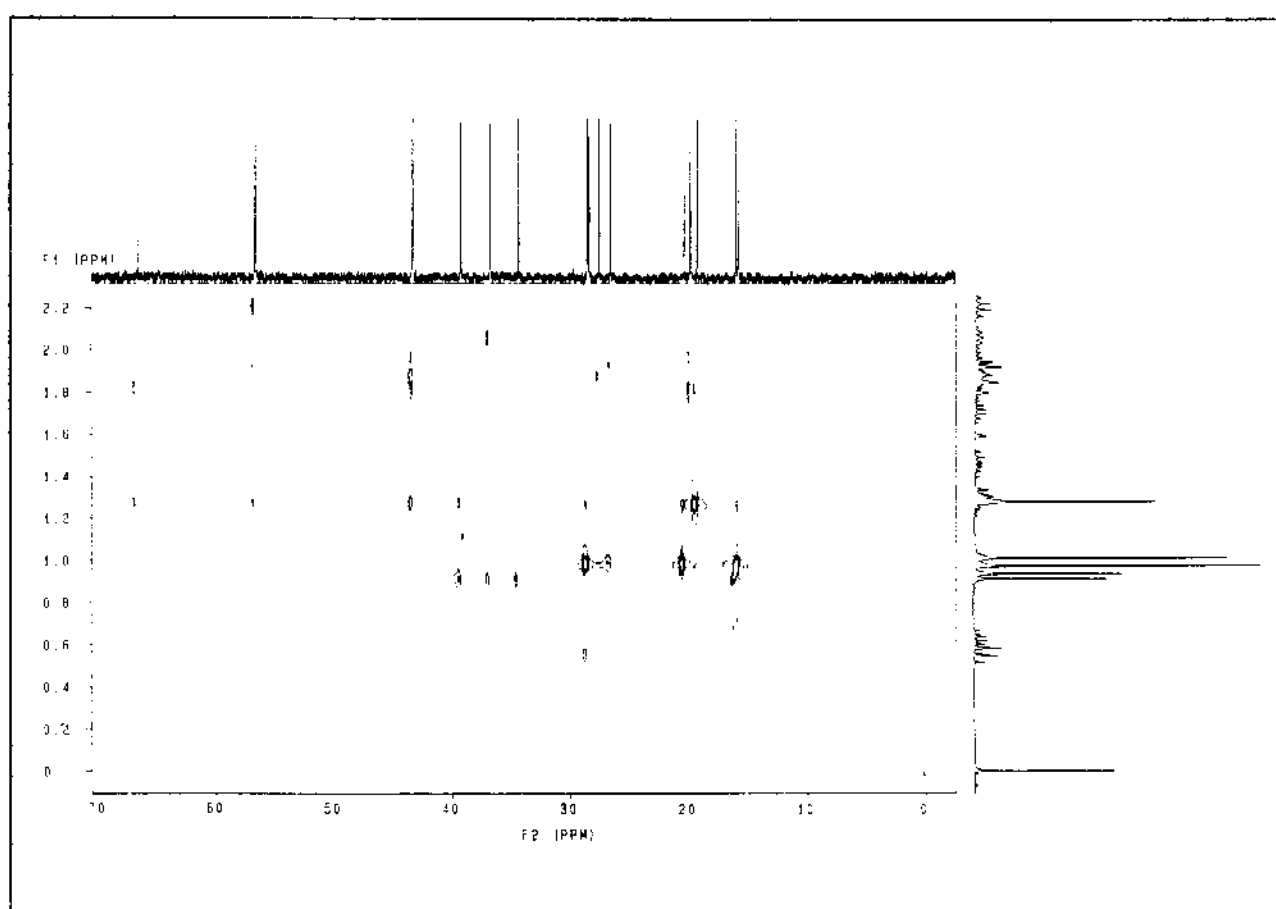
E HETCOR-8: Espectro da correlação C x H, a uma ligação, do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

Tabela 19: Correlação entre C x H do espectro HETCOR do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27.

No. do C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
C ₁	56,7 (CH)	2,20
C ₉	43,4 (CH ₂)	1,93 e 1,83
C ₅	39,3 (CH)	1,28
C ₄	36,8 (CH)	2,05
C ₃	34,4 (CH ₂)	1,30 e 1,70
C ₁₃	28,6 (CH ₃)	1,01
C ₆	28,5 (CH)	0,57
C ₂	27,6 (CH ₂)	1,89 e 1,48
C ₇	26,6 (CH)	0,63
C ₈	19,9 (CH)	1,82 e 0,97
C ₁₅	19,3 (CH ₃)	1,28
C ₁₄	16,0 (CH ₃)	0,93
C ₁₂	15,8 (CH ₃)	0,98

As correlações a longa distância entre C x H obtidas na análise do espectro COLOC (E COLOC - 5), tabela 20, tornaram possível a atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos C₇ (26,6 ppm) distanciado de três ligações dos prótons H₉, e H₁₃; C₆

(28,5 ppm), separado por três ligações dos prótons H_{13} e por duas ligações do próton H_5 ; C_3 (35,4 ppm) distanciado de três ligações dos prótons H_{14} ; C_4 (36,8 ppm) separado por duas ligações dos prótons H_{14} ; C_5 (39,3 ppm) distanciado de três ligações dos prótons H_{14} e C_1 (56,7 ppm) separado por três ligações dos prótons H_{15} e H_9 .



E COLOC-5: Espectro da correlação C x H, a três ligações, do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

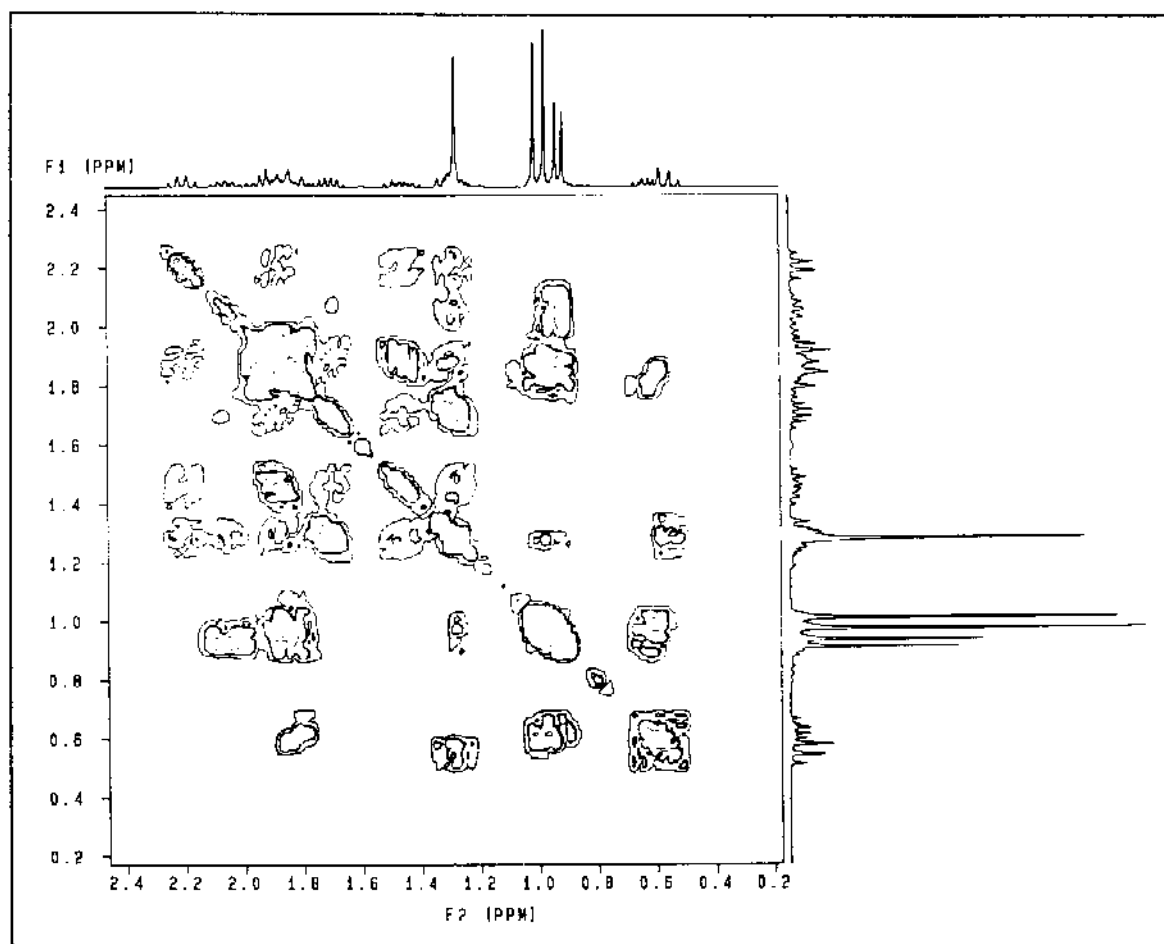
Tabela 20: Correlação entre C x H do espectro COLOC do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27.

(Nº do C) δ C (ppm)	(ppm) δ H (Nº do H)
(C ₁₀) 66,7	1,83 (H ₉), 1,82 (H ₈) e 1,28 (H ₁₅)
(C ₁) 56,7	1,93 (H ₉) e 1,28 (H ₁₅)
(C ₉) 43,4	1,83 (H ₉) e 1,28 (H ₁₅)
(C ₅) 39,3	0,93 (H ₁₄)
(C ₄) 36,8	0,93 (H ₁₄)
(C ₃) 34,4	0,93 (H ₁₄)
(C ₆) 28,5	1,28 (H ₅) e 1,01 (H ₁₃)
(C ₇) 26,6	1,93 (H ₉) e 1,01 (H ₁₃)
(C ₁₁) 20,4	1,28 (H ₅) e 1,01 (H ₁₃)
(C ₈) 19,9	1,93 (H ₉) e 1,83 (H ₉)
(C ₁₅) 19,3	1,83 (H ₉)
(C ₁₄) 16,0	1,28 (H ₅)

As correlações H x H obtidas na análise do espectro COSY (E COSY - 6), permitiram a atribuição dos deslocamentos químicos dos três grupos CH₂ restantes.

A partir das correlações entre H x H contidas na tabela 21 verificou-se que os prótons em 1,82 e 0,97 ppm (CH_2 em 19,9 ppm) são vizinhos do próton H_7 (0,63 ppm), logo, o deslocamento químico em 19,9 ppm corresponde ao C_8 .

Verificou-se também que os prótons em 1,89 e 1,48 ppm (CH_2 em 27,6 ppm) são vizinhos do próton H_1 (2,20 ppm), portanto, o sinal em 27,6 ppm correspondente a CH_2 foi atribuído ao C_2 . Desta forma, o sinal em 43,4 ppm referente a CH_2 foi atribuído, por exclusão, ao C_9 .



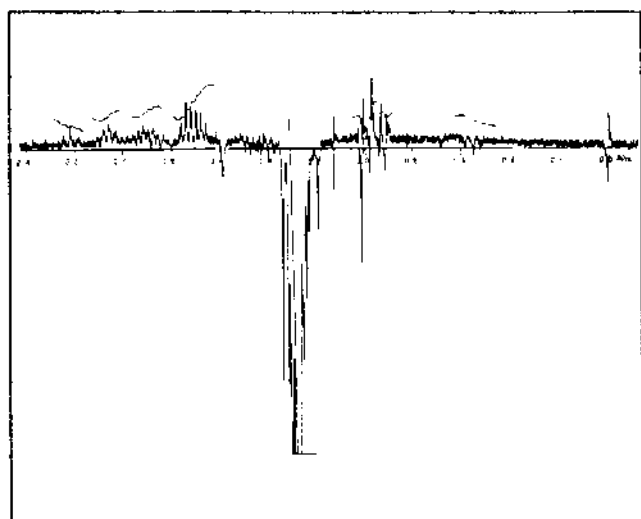
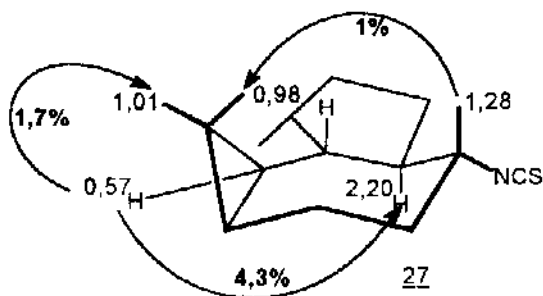
E COSY-6: Espectro da correlação H x H do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

Tabela 21: Correlação entre H x H do espectro COSY do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27.

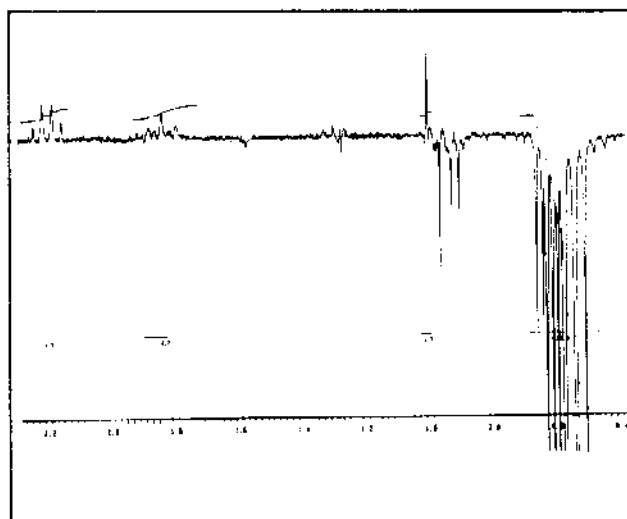
H (N ^o .) x H (N ^o .)	δ H (ppm) x δ H (ppm)
H _{1α} x H ₂	(dd) 2,20 x 1,89
H _{1α} x H ₂	(dd) 2,20 x 1,48
H ₈ x H _{7α}	1,82 x 0,63 (ddd)
H ₈ x H _{7α}	0,97 x 0,93 (d)
H _{5β} x H ₆	1,28 x 0,57 (dd)
H ₉ x H ₈	1,83 x 0,97
H _{4β} x H ₁₄	2,05 x 0,93 (d)
H ₃ x H ₃	1,70 x 1,30
H ₂ x H ₃	1,89 x 1,30
H ₂ x H ₂	1,89 x 1,48
H _{4β} x H _{5β}	2,05 x 1,28
H _{4β} x H ₃	2,05 x 1,70

Nos experimentos de diferença de efeito NOE, a irradiação da metila-15 em 1,28 ppm (E NOE-3) produziu um aumento na absorção da metila-12 em 0,98 ppm e a

irradiação do próton H_6 em 0,57 ppm (E NOE-4) acarretou aumentos nas absorções da metila-11 em 1,01 ppm e do próton H_1 em 2,20 ppm.

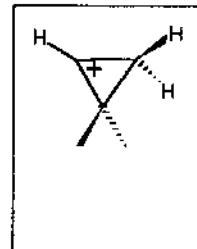


E NOE-3: Espectro de diferença de efeito NOE
(irradiação em 1,28 ppm, metila-15) de **27**

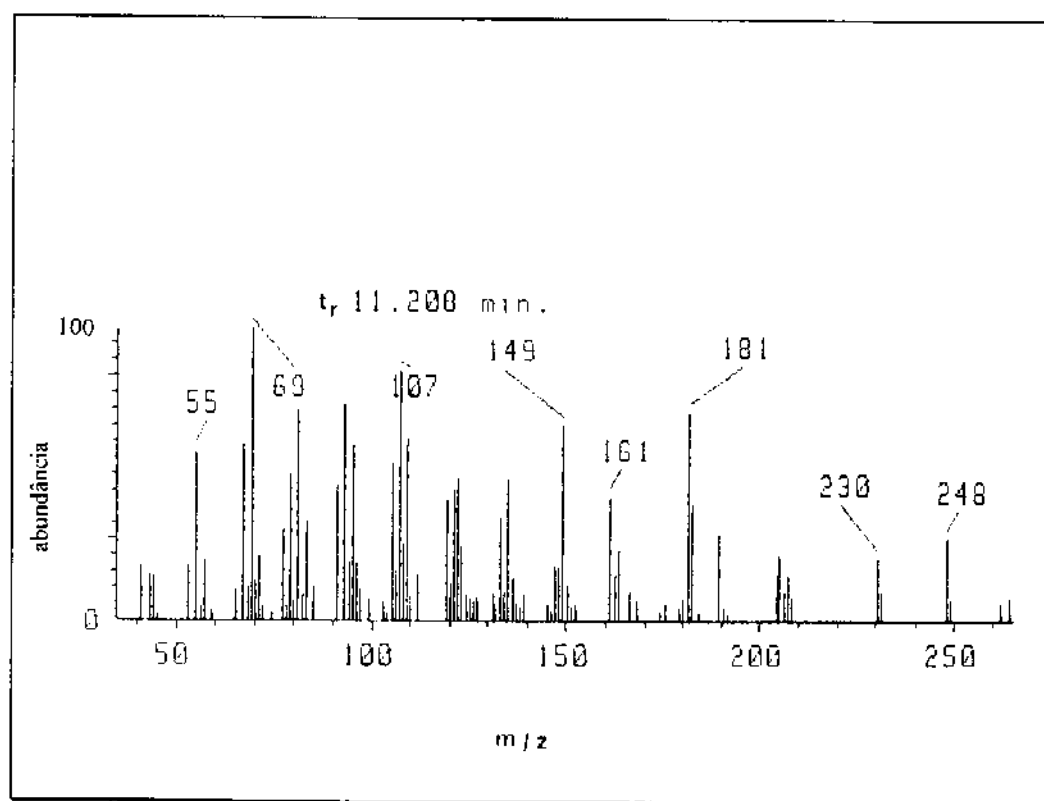


E NOE-4: Espectro de diferença de efeito NOE
(irradiação em 0,57 ppm, H_6) de **27**

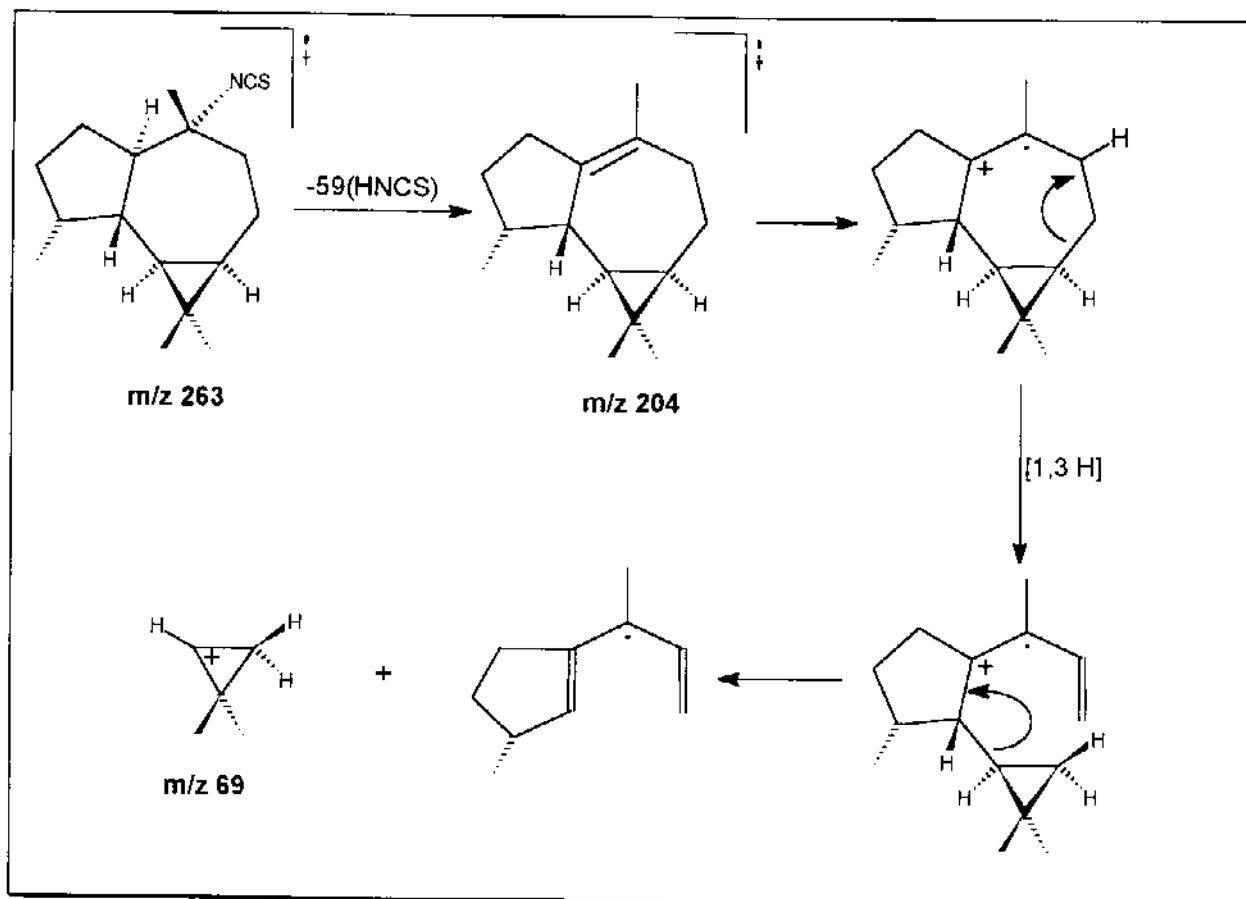
No espectro de CG/EM (EM - 9) do (-) - 10(R) - isotiocianoaromadendrano 27, o íon molecular apareceu em m/z 263 (t_r 11,208) com 2,0% de intensidade e o fragmento correspondente à perda de HSCN, a partir do mesmo, apareceu em m/z 204 com 20,3% de intensidade.



Propõe-se o fragmento do quadro ao lado para o pico base em m/z 69, sugerindo-se a mesma fragmentação, a partir da perda de HSCN, que a do composto 79a.



E M-9: Espectro de massas (70 eV) do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

Esquema52: Sugestão para a fragmentação do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendrano 27

Bibliografia

1. A. Kjaer; *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, **1960**, 18, 122-176.
2. R. Bright; C. R. Hauser; *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 618-629.
3. M. S. Edenborough; R. B. Herbert; *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, 229-245; D. J. Faulkner; *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 355-394; *ibid*, **1993**, 497-539; *ibid*, **1992**, 323-364; *ibid*, **1991**, 97-147; *ibid*, **1990**, 269-309; *ibid*, **1988**, 613-663; *ibid*, **1987**, 539-575; B. M. Fraga; *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 533-554; *ibid*, **1993**, 397-419; *ibid*, **1992**, 217-241; *ibid*, **1990**, 515-537; *ibid*, **1990**, 61-84; *ibid*, **1988**, 497-521.
4. F. Cafieri; E. Fattorusso; S. Magno; C. Santacroce; D. Sica; *Tetrahedron*, **1973**, 29, 4259-4262.
5. K. A. Alvi; L. Tenenbaum; P. Crews; *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54(1), 71-78.
6. K. E. Kassühlke; B. C. M. Potts; D. J. Faulkner; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3747-3750.
7. D. L. Burgoyne; E. J. Dumdei; R. J. Andersen; *Tetrahedron*, **1993**, 49(21), 4503-4510.
8. H-Y, He; J. Salvá; R. F. Catalos; D. J. Faulkner; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3191-3194.
9. R. J. Capon; J. Macleod; *Aust. J. Chem.*, **1988**, 41, 979-983.
10. H. Tada; F. Yasuda; *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33(5), 1941-1945.
11. B. J. Burrenson; C. Christophersen; P. J. Scheuer; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97(1), 201-201-202; *ibid*, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2015-2018.
12. S. J. Wratten; D. J. Faulkner; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 16, 1391-1394.
13. B. J. Burrenson; P. J. Scheuer; *J. Chem. S., Chem. Commun.*, **1974**, 1035-1036.
14. C. W. J. Chang; A. Patra; J. A. Baker; P. J. Scheuer; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6119-6123.
15. P. Karuso; P. J. Scheuer; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(40), 4633-4636.
16. M. J. Garson; *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1699-1733.
17. E. Piers; B. W. A. Yeung; S. J. Rettig; *Tetrahedron*, **1987**, 43(23), 5521-5535; E. Piers; B. W. A. Yeung; *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 2475-2476.

18. E. Piers; M. Llinas-Brunet; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54(7), 1483-1484.
19. B. Chenera; C.-P. Chuang; D. J. Hart; C.-S. Lai; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2018-2029.
20. H. Nakamura; B. Ye; A. Murai; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33(52), 8113-8116.
21. E. Piers; M. A. Romero; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 49(26), 5791-5800.
22. H. Nakamura; S. Deng; M. Takamatsu; J. I. Kobayashi; Y. Ohizumi; Y. Hirata; *Agric. Biol. Chem.*, **1991**, 55(2), 581-583.
23. E. J. Corey; M. Behforouz; M. Ishiguro; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101(6), 1608-1609.
24. H. Yamamoto; H. L. Sham; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101(6), 1609-1611.
25. E. J. Corey; M. Ishiguro; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 30, 2745-2748.
26. B. J. Burrenson; P. J. Scheuer; J. Finer; J. Clardy; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97(16), 4763-4764.
27. D. Caine; H. Deutsch; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100(25), 8030-8031.
28. B. Di Blasio; E. Fattorusso; S. Magno; L. Mayol; C. Pedone; C. Santacroce; D. Sica; *Tetrahedron*, **1976**, 32, 473-478.
29. E. J. Corey; P. A. Magriotis; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 287-289.
30. J. T. Baker; R. J. Wells; W. E. Oberhänsli; G. B. Hawes; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98(13), 4010-4012.
31. B. W. Sullivan; D. J. Faulkner; K. T. Okamoto; M. H. M. Chen; J. Clardy; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5134-5136.
32. N. K. Gulavita; E. D. de Silva; M. P. Hagadone; P. Karuso; P. J. Scheuer; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5136-5139.
33. Y. Ichikawa; *Chem. Lett.*, **1990**, 1347-1350.
34. Y. Ichikawa; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 2135-2139; *ibid*, *Synlett*, **1991**, 10, 715-716.
35. L. E. Overman; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98(10), 2901-2909.
36. J. J. Ritter; P. P. Minieri; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 4045-4048; J. J. Ritter; J. Kalish; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 4048-4050.

37. P. Ciminiello; E. Fattorusso; S. Magno; L. Mayol; *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 518-522.
38. E. Fattorusso; S. Magno; L. Mayol; C. Santacroce; D. Sica; *Tetrahedron*, **1975**, 31, 269-270.
39. J. M. Bourgeois; *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 2114-2124; *ibid*, **1975**, 58, 363-372.
40. Y. Ittah; Y. Sasson; I. Shahak; S. Tsaroom; J. Blum; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43(22), 4271-4273.
41. C. A. VanderWerf; R. Y. Heisler; W. E. McEwen; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1231-1235.
42. E. J. Corey, M. Chaykovsky; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87(6), 1353-1364; C. R. Johnson; C. W. Schroeck; J. R. Shanklin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7424-7431.
43. L. H. B. Batistela; *Tese de Doutorado*, **1987**.
44. C. H. Heathcock; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8(2), 134-135.
45. J. S. Brimacombe; J. A. Miller; U. Zakir; *Carbohydr. Res.*, **1976**, 49, 233-242.
46. M. C. S. de Mattos; W. B. Kover; F. Aznar; J. Barluenga; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33(34), 4863-4866.
47. A. Hassner; G. J. Matthews; F. W. Fowler; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91(18), 5046-5054.
48. J. S. Brimacombe; M. S. Saeed; J. R. Weakley; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1980**, 2061-2064.
49. S. Winstein; N. J. Holness; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3054-3061.
50. J. M. Coxon; G. J. Hydes; P. J. Steel; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1984**, 1351-1355.
51. J. M. Coxon; G. J. Hydes; P. J. Steel; *Tetrahedron*, **1985**, 41(22), 5213-5217.
52. F. Fringuelli; F. Pizzo; A. Taticchi; V. F. Ferreira; E. L. Michelotti; B. Porter; E. Wenkert; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 890-891.
53. C. L. Queiroga; *Tese de Doutorado*, I. Q. / UNICAMP, **1994**.
54. E. C. Angell; F. Fringuelli; F. Pizzo; B. Porter; A. Taticchi; E. Wenkert; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2642-2649.

55. J. P. Parente; P. Cardon; Y. Leroy; J. Montreuil; B. Fournet; *Carbohydr. Res.*, **1985**, 141, 41-47.
56. R. B. Kelly; J. Eber; *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 2246-2249.
57. R. Focus; C. A. Vanderwerf; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5917-5918; C. M. Beechan; C. Djerassi; H. Eggert; *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2503-2508.
58. A. S. Cieplak; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4540-4552; M-H. Rei; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2760-2767.
59. J. Legeters; L. Thijs; B. Zwanenburg; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(36), 4881-4884; *ibid*; *Tetrahedron*, **1991**, 47(28), 5287-5294.
60. H. Staudinger; M. Meyer; *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 635-646.
61. R. K. Crossland; K. L. Servis; *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3195-3196.
62. G. Smolinski; C. A. Pryde; "The Chemistry of the azido group"; S. Patai, John Wiley & Sons, N. Y. (1971), cap. 10, p. 560.
63. F. Rolla; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4327-4329.
64. R. O. Hutchins; D. Hoke; J. Keogh; D. Koharski; *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 40, 3495-3498; R. O. Hutchins; D. Kandasamy; F. Dux III; C. A. Maryanoff; D. Rotstein; B. Goldsmith; W. Burgoyne; F. Cistone; J. Dalessandro; J. Puglis; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2259-2267.
65. H. B. Mereyala; B. Frei; *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69(2), 415-418 in *Chem. Abst.* 105: 190746 e (1986).
66. H. Wolff; "Organic Reactions" ; vol. III, R. Adams; W. E. Bachmann; L. F. Fieser; J. R. Johnson; H. R. Snyder; John Wiley & Sons, N. Y., (1946), p. 327-329.
67. G. Janairo; W. Kowollik; W. Voelter; *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 165-167.
68. L. Birkofer; W. Kaiser; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 266-274; C. Blandy; R. Choukroun; D. Gervais; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24(39), 4189-4192; D. Sinou; M. Emziane; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27(37), 4423-4426; M. Emziane; P. Lhoste; D. Sinou; *Synthesis*, **1988**, 541-544; C. Blandy; D. Gervais; *J. Mol. Cat.*, **1986**, 34, 39-46.
69. K. Maruoka; H. Sano; H. Yamamoto; *Chem. Lett.*, **1985**, 599-602.

70. R. West; J. S. Thayer; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1763-1764; J. W. Connolly; G. Urry; *Inorg. Chem.*, **1962**, 1(3), 718-719.
71. O. H. Oldenziel; D. van Leusen; A. M. van Leusen; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3114-3118.
72. D. T. Mowry; *Chem. Rev.*, **1948**, 42, 189-283.
73. D. J. Reif; H. O. House; "Organic Synthesis"; vol IV, N. Rabjohn; R. T. Arnold; T. L. Cairns; J. Cason; A. C. Cope; W. S. Johnson; N. J. Leonard; C. C. Price; R. S. Schreiber; J. C. Sheelran; M. Tishler; John Wiley & Sons, N. Y. (1963), p. 375-377.
74. P. Groenerwegen; H. Kallenberg; A. van der Gen; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5, 491-494.
75. M. A. Palominos; R. Rodrigues; R. C. Vega; *Chem. Lett.*, **1986**, 1251-1254.
76. R. C. Larock; "Comprehensive Organic Transformations- A Guide to Functional Group Preparation", VCH Publishers Inc., N. Y. (1989), p. 838-840.
77. J. N. Coxon; M. P. Hartshorn; W. J. Rae; *Tetrahedron*, **26**, **1970**, 1091-1095; A. Miyashita; T. Shimada; A. Sugawara; H. Nohira; *Chem. Lett.*, **1986**, 1323-1326.
78. J. Klein; *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3349-3353; H. O. House; "Modern Synthetic Reactions", 2a.ed., R. Breslow; W. A. Benjamin Inc., Phillipines (1972), p. 593.
79. A. I. Vogel; "Elementary Practical Organic Chemistry", parte II, 2a. ed., Longman, London (1966), p. 117.
80. M. Hesse; H. Meier; B. Zeeh; "Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie", 4a. ed., George Thien, Verlag Stuttgart, N. Y. (1991), p. 191.
81. H. G. Richey Jr.; R. C. McLane; C. J. Phillips; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4, 233-234.
82. C. W. J. Chang; I. Flament; J. A. Matson; T. Nishida; P. G. Ohloff; F. W. Wehrli; A. J. Weinheimer; "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", W. Herz; H. Grisebach; G. W. Kirby; Wien-Springer-Verlag, N. Y. (1979), p. 26.
83. D. F. Reinhold; R. A. Firestone; W. A. Gaines; J. M. Chemerda; M. Sletzing; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33(3), 1209-1213.
84. W. C. Bain; P. D. Ritchie; A. W. Wright; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1454-1463.
85. Y. Ogata; A. Kawasaki; *J. Chem. Soc.(B)*, **1971**, 325-329.

86. J. S. Walia; S. N. Bannore; A. S. Walia; L. Guillot; *Chem Lett.*, **1974**, 1005-1008.
87. R. G. Guy; "The Chemistry of the Cyanates and their Derivatives", S. Patai; John Wiley & Sons, N. Y. (1977), cap. 18, p. 819-886.
88. T. I. Crowel; M. G. Hankins; *J. Phys. Chem.*, **1969**, 73(5), 1380-1383; S. Tribalat; J. M. Caldero; *Bull. Soc. Chem. France*, **1966**, 774-775.; J. H. Boughton; R. N. Keller; *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1966**, 28, 2851-2859; T. D. B. Morgan; G. Stedman; P. A. E. Whincup; *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4813-4814.
89. M. S. Kharasch; E. M. May; F. R. Mayo; *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 1580-1581.
90. L. S. Luskin; G. E. Gantert; W. E. Craig; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4965-4967.
91. W. R. Diveley; G. A. Buntin; A. D. Lohr; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34(3), 616-624.
92. H. A. Bruson; T. W. Riener; *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1178-1180.
93. K. Takeda; T. Kubota; J. Kawanami; *Chem. Pharm. Bull.*, **1960**, 8, 615-620.
94. A. Fava; "The Chemistry of Organic Sulfur Compounds", vol II, N. Kharasch; C. Meyers; Pergamon Press, Ltd, N. Y. (1966), p. 73-91.
95. L. A. Spurlock; "Mechanisms of Reactions of Sulfur Compounds", vol III, Intra-Science Research Foundation, Santa Monica-California (1968), p. 161-168.
96. A. Iliceto; A. Fava; U. Mazzucato; O. Rossetto; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2729-2734.
97. U. Tonellato; O. Rossetto; A. Fava; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 4032-4034.
98. E. Pretsch; T. Clerc; J. Seibl; W. Simon; "Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds"; F. L. Boschke; W. Fresenius; J. F. K. Huber; E. Pungor; G. A. Rechnitz; T. S. West; Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg (1983), p. 180 e 200.
99. R. Bonnett; R. G. Guy; D. Lanigan; *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2439-2444.
100. M. Giffard; J. Cousseau; L. Gouin; M-R. Crahe; *Tetrahedron*, **1985**, 41(4), 801-810.
101. R. Faure; A. R. P. Ramanoelina; O. Rakotonirainy; J-P. Bianchini; E. M. Gaydou; *Mag. Res. Chem.*, **1991**, 29, 969-971.
102. C. C. da Silva; V. Almagro; A. J. Marsaioli; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(42), 6717-6720.

103. C. C. da Silva; V. Almagro; J. Zukerman-Schpector; E. E. Castellano; A. J. Marsaioli; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(10), 2880-2881.
104. N. L. Allinger; M. P. Cava; D. C. de Jongh; C. R. Johnson; N. A. Lebel; C. L. Stevens; "Química Orgânica", 2a. ed., Guanabara Dois, R. J., (1978), p. 88.
105. "Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography", Merck; Darmstadt, Germany (1971), p. 07.
106. D. D. Perrin; W. L. F. Armacego; D. R. Perrin; "Purification of Laboratory Chemicals", 2a. ed., A. Wheaton & Co. Ltd., Great Britain, (1980).
107. S. Hayashi; H. Satô; N. Hayashi; *J. Scr. Hiroshima Univ. Ser. A-II*, **1967**, 31(3), 217-231.