

"Este exemplar corresponde à versão final da Tese defendida
por Mary Ann Foglio Leite e aprovada pelo comitê julgadora
Campinas, 23, 02/87
Marsaioli

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

Utilização de substratos quirais na determina
ção da configuração absoluta de produtos natu
rais e determinação da configuração absoluta
do (5R, 8R, 10R)-9(11)-Drimen-8-ol.

MARY ANN FOGLIO LEITE

Tese de Mestrado

Orientadora: Prof^a Dr^a Anita Jocelyne Marsaioli

Campinas - 1986

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao Paulo e toda família
pela paciência.

"Mais do que Máquinas

Precisamos de Humanidade,

Mais do que inteligência,

Precisamos de Afeição e Doçura".

Charles Chaplin

ÍNDICE DE ESQUEMAS E TABELAS

pág.

CAPÍTULO I

Esquema I	15
Esquema II	23
Esquema III	26
Esquema IV	33
Esquema V	37

CAPÍTULO II

Esquema I	45
Esquema II	47
Esquema III	51
Esquema IV	52
Esquema V	58
Esquema VI	66
Tabela I	49
Tabela II	62
Tabela III	65

ÍNDICE GERAL

	pág.
Abstract	01
Resumo	02
Abreviaturas e Símbolos	04
Objetivos	06

CAPÍTULO I

1.1. Introdução	09
1.2. Execução da Síntese	15

CAPÍTULO II

2.1. Introdução	43
2.II. Execução da Síntese	47
Conclusão	68

PARTE EXPERIMENTAL

3.I. Materiais e Métodos	70
3.II. Caminhos de Obtenção do 9(11)-drimen-8-ol	75
3.III. Caminhos de Obtenção dos Sintons Aromáticos	89
3.IV. Caminhos de Obtenção dos Sintons Terpênicos	98
3.V. Reações de Acoplamento	99
3.IV. Reações de Oxidação	104
Referências Bibliográficas	107

ÍNDICE DE ESPECTROS

	pág.
/E-1/ - Espectro IV do 14(15)-dīnorlabd-8(17)-en-13-ona 14	110
/E-2/ - Espectro RMN ¹ H do 14(15)-dīnorlabd-8(17)-en-13- ona 14.....	111
/E-3/ - Espectro IV do 8(17)-epóxi-14(15)-dīnorlabdan-13- ona 15	112
/E-4/ - Espectro RMN ¹ H do 8(17)-epóxi-14(15)-dīnorlabdan-13- ona 15	111
/E-5/ - Espectro Massa do 8(17)-epóxi-14(15)-dīnorlabdan-13- ona 15	113
/E-7/ - Espectro RMN ¹ H do cetal 23	113
/E-8/ - Espectro IV do cetal 27	114
/E-9/ - Espectro RMN ¹ H do cetal 27	115
/E-10/ - Espectro RMN ¹ H cetal 16	115
/E-11/ - Espectro IV do 8(17)-epóxi-14-labden-13-ol 29 ..	116
/E-12/ - Espectro RMN ¹ H do 8(17)-epóxi-14-labden-13- ol 29b	117
/E-13/ - Espectro RMN ¹ H do 8(17)-epóxi-14-labden-13- ol 29a	117
/E-14/ - Espectro IV do 14-labden-8,13-diol 30	118
/E-15/ - Espectro RMN ¹ H do 14-labden-8,13-diol 30a	119
/E-15'/- Espectro RMN ¹ H do 14-labden-8,13-diol 30b	120
/E-16/ - Espectro Massa do 14-labden-8,13-diol 30	121
/E-17/ - Espectro RMN ¹³ C do 14-labden-8-ol 30a	122

/E-17/ - Espectro RMN ¹³ C do	14-labden-8-ol <u>30a</u>	123
/E-18/ - Espectro IV do	8-hidr $\bar{o}$ xi-14-dinorlabdan-8-ol-13- ona <u>28</u>	124
/E-19/ - Espectro RMN ¹ H do	14(15)-dinorlabdan-8-ol-13-ona <u>28</u> ..	125
/E-20/ - Espectro RMN ¹ H do	cetal <u>31</u>	125
/E-21/ - Espectro IV do	(5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8-ol <u>2</u> ..	126
/E-22/ - Espectro RMN ¹ H do	(5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8- ol <u>2</u>	127
/E-23/ - Espectro Massa do	(5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8- ol <u>2</u>	128
/E-24/ - Espectro IV do	(5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8- ol <u>1</u>	129
/E-25/ - Espectro RMN ¹ H do	(5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8- ol <u>1</u>	130
/E-26/ - Espectro de Massa do	(5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen- ol <u>1</u>	128
/E-27/ - Espectro IV do	<u>ent</u> -14(15)-dinorlabdan-8-ol-13-ona <u>35</u>	131
/E-28/ - Espectro RMN ¹ H do	<u>ent</u> -14(15)-dinorlabdan-8-ol-13-ona <u>35</u>	132
/E-29/ - Espectro IV do	(5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol <u>33</u>	133
/E-30/ - Espectro RMN ¹ H do	(5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8- ol <u>33</u>	134
/E-31/ - Espectro Massa do	(5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8- ol <u>33</u>	132
/E-32/ - Espectro IV do	<u>ent</u> -7,13(14)-labdadien-15-oato	

de metila <u>38</u>	135
/E-33/ - Espectro RMN ¹ H do <u>ent</u> -7, 13(14)-labdadien-15- oato de metila <u>38</u>	136
/E-34/ - Espectro Massa do <u>ent</u> -7, 13(14)-labdadien-15- oato de metila <u>38</u>	136
/E-35/ - Espectro IV do <u>ent</u> -7(8)-epóxi-13(14)-labden, 15-oato de metila <u>39</u>	137
/E-36/ - Espectro RMN ¹ H do <u>ent</u> -7(8)-epóxi-13(14)-labden, 15-oato de metila <u>39</u>	138
/E-37/ - Espectro Massa do <u>ent</u> -7(8)-epóxi-13(14)-labden, 15-oato de metila <u>39</u>	138
/E-38/ - Espectro IV do <u>ent</u> -7(8)-epóxi-14(15)-dinorlabdan- 13-ona <u>40</u>	139
/E-39/ - Espectro RMN ¹ H do <u>ent</u> -7(8)-epóxi-14(15)-dinorlabdan- 13-ona <u>40</u>	141
/E-40/ - Espectro IV do (5R, 10R)-7(8)-epóxi-9(11) drimen <u>41</u>	140
/E-41/ - Espectro RMN ¹ H do (5R, 10R)-7(8)-epóxi-9(11) drimen <u>41</u>	141
/E-42/ - Espectro Massa do (5R, 10R)-7(8)-epóxi-9(11) drimen <u>41</u>	142
/E-43/ - Espectro RMN ¹ H do 4-hidroxi-5-metoxitolueno <u>69</u>	142
/E-44/ - Espectro IV do 3-hidroxi-4-metoxi-6-metilenzaldeído <u>70</u>	143
/E-45/ - Espectro RMN ¹ H do 3-hidroxi-4-metoxi-6-metilenzaldeído <u>70</u>	144
/E-46/ - Espectro IV do 2,4-dihidroxi-5-metoxitolueno <u>66</u> ...	145

/E-47/ - Espectro RMN ¹ H do 2,4-dihidroxi-5-metoxitolueno <u>66</u> .	144
/E-48/ - Espectro Massa do 2,4-dihidroxi-5-metoxitolueno <u>66</u> .	146
/E-49/ - Espectro RMN ¹ H do 4,5-dimetoxibenzaldeído <u>71</u>	146
/E-50/ - Espectro RMN ¹ H 4,5-dimetoxitolueno <u>72</u>	147
/E-51/ - Espectro IV 4,5 -dimetoxi-2-nitrotolueno <u>73</u>	148
/E-52/ - Espectro RMN ¹ H 4,5-dimetoxi-2-nitrotolueno <u>73</u>	147
/E-53/ - Espectro RMN ¹ H 4,5-dimetoxi-2-aminotolueno <u>74</u>	149
/E-54/ - Espectro Massa 4,5-dimetoxi-2-aminotolueno <u>74</u>	150
/E-55/ - Espectro IV do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno <u>67</u>	151
/E-56/ - Espectro RMN ¹ H do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno <u>67</u> .	152
/E-57/ - Espectro IV 3,4-dióxido de metileno-tolueno <u>108</u>	..
/E-58/ - Espectro RMN ¹ H 3,4-dióxido de metileno-tolueno <u>108</u> .	152
/E-59/ - Espectro IV 2-nitro-4,5-dióxido de metileno-tolueno <u>108</u>	153
/E-60/ - Espectro RMN ¹ H do 2-nitro-4,5-dióxido de metileno- tolueno <u>110</u>	155
/E-61/ - Espectro IV 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno-tolueno <u>107</u>	154
/E-62/ - Espectro RMN ¹ H do 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno- tolueno <u>107</u>	155
/E-63/ - Espectro IV do 2-bromo-1,4-dihidroxiбензено <u>113</u> ...	156
/E-64/ - Espectro RMN ¹ H do 2-bromo-1,4-dihidroxiбензено <u>113</u> ..	157
/E-65/ - Espectro IV do 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno <u>112</u>	159
/E-66/ - Espectro RMN ¹ H do 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno <u>112</u> ...	160
/E-67/ - Espectro Massa do 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno <u>112</u> ...	160
/E-68/ - Espectro IV do 8(17),13(14)-labdadien-15-al <u>87a</u>	161
/E-69/ - Espectro RMN ¹ H do 8(17),13(14)-labdadien-15-al <u>87a</u> ..	163

/E-70/ - Espectro IV do 8(17),13(14)-labdadien-15-al <u>87b</u>	162
/E-71/ - Espectro RMN ¹ H do 8(17),13(14)-labdadien-15-al <u>87b</u> ..	163
/E-72/ - Espectro RMN ¹ H do Produto Acetilado <u>77</u>	164
/E-73/ - Espectro RMN ¹ H do Produto de Ciclização <u>78</u>	164
/E-74/ - Espectro RMN ¹³ C do Produto de Ciclização <u>78</u>	165
/E-75/ - Espectro RMN ¹ H do Produto <u>115</u>	165
/E-76/ - Espectro IV do Produto <u>102</u>	166
/E-77/ - Espectro RMN ¹ H do Produto <u>102</u>	167
/E-78/ - Espectro Massa do Produto <u>102</u>	167
/E-79/ - Espectro IV do Produto <u>101</u>	168
/E-80/ - Espectro RMN ¹ H do Produto <u>101</u>	169
/E-81/ - Espectro IV do Produto <u>89</u>	170
/E-82/ - Espectro RMN ¹ H do Produto <u>89</u>	169

ABSTRACT

The determination of the absolute configuration of many natural products has turned out to be essential in the past years, because of the known fact that in certain compounds only one of the optical isomers has the desired activity. This knowledge has enabled industries, such as the pharmaceutical ones, to prepare synthetic drugs that will guarantee the expected effects caused by the similar natural products.

With these ideas in mind we proposed the determination of the absolute configuration of some known natural products that had not been determined as yet. Taking into account the variety of possible methods to accomplish this, we chose to confirm the absolute configuration using a synthetic pathway utilizing natural products whose absolute configuration were known, as templates.

In this work we described the synthesis of three drimanes, (5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 2; (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 and (5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 1, enabling us to determine the absolute configuration of the compounds isolated, from the fungus Aspergillus oryzae, by Wada and co-workers/2/ as being (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 and (5R, 8S, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 36. This fungus is widely used in the food industry, in Japan, as a fermenting agent.

We also detail, in this work, the many approaches undertaken in the tentatives to synthesize the ichthiotoxic compounds, styopodiol 3 and epistypodiol 4, isolated from the brown seaweed Styopodium zonale by Fenical and Gonzalez /3/.

RESUMO

A determinação da configuração absoluta de muitos produtos naturais tem se mostrado essencial nos últimos anos, isto decorre de que para certos compostos apenas um dos isômeros óticos apresentam a atividade desejada. Este fato tem possibilitado várias indústrias, tais como as farmacêuticas, a sintetizar drogas que produzem os mesmos efeitos que o produto natural.

Com estas idéias em mente propusemos a determinação da configuração absoluta de alguns produtos naturais conhecidos, os quais tinham apenas suas configurações relativas determinadas. Levando em consideração as várias maneiras disponíveis para efetuar esta determinação, optou-se por confirmar a configuração absoluta utilizando-se um caminho sintético que permitisse usar como substratos produtos naturais de configurações absolutas determinadas.

Neste trabalho descrevemos a síntese de três drimanos; (5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 2, (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 e (5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 1, possibilitando determinar a configuração dos compostos isolados do fungo Aspergillus oryzae por Wada e colaboradores /2/ como sendo (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 e (5R, 8S, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 36. Este fungo é vastamente utilizado nas indústrias de alimentos, no Japão, como agente de fermentação.

Também detalhamos, neste trabalho, os vários modelos tentados na expectativa de sintetizar os compostos ictiotóxicos,

stipodiol 3 e epistipodiol 4, isolados da alga marrom Stipopodium
zonale por Fenical e Gonzalez /3/.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac - Acetato

c - Concentração (g/100 ml)

CCD - Cromatografia de camada delgada

d - Dubleto

dd - Duplo dubleto

DFL - Desacoplamento em faixa larga

EM - Espectro de massa

ent - Enantiomero

EtOH- Etanol

FDF- Frequência de desacoplamento fora de faixa

IV - Espectro de absorção na região do infra-vermelho

J - Constante de acoplamento

M - íon molecular

m - Multiplete

Me - Metil

m/z - Relação massa/carga

MeOH- Metanol

mmol- Milimol

p.f.- Ponto de fusão

RMN¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13

s - Singleto

sl - Singleto largo

t - Triplete

u.m.a. - Unidade de massa atômica

φ - Fenil

py - Piridina

Bz - Benzil

éter- éter etílico

DFF - Espectro parcialmente acoplado

PCC - Clorocromato de piridina

AMCP- Ácido meta-cloroperbenzóico

I. OBJETIVO

Desde os primórdios da química houve interesse no isolamento e identificação estrutural de produtos naturais de plantas e animais. No Brasil, tais trabalhos, têm sido incentivados devido à vasta flora nacional existente, que corresponde a um terço de toda flora mundial.

As ferramentas utilizadas na elucidação estrutural de um composto novo envolve interpretação de dados espectrais, transformações químicas e utilização de raios X, para poder se chegar a estrutura e configuração absoluta do composto isolado.

Uma "síntese assimétrica" forneceria um meio alternativo para a determinação da configuração absoluta.

A "síntese assimétrica" atualmente tem-se desenvolvido além da curiosidade acadêmica sendo um método sintético intensamente estudado /1/. Temos vários casos, como nas indústrias farmacêuticas, em que é muito importante a obtenção de compostos quirais enantiomericamente puros. Esta exigência está relacionada ao fato da atividade de vários fármacos estar frequentemente atribuída a somente um dos enantiômeros.

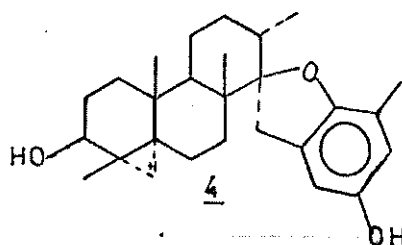
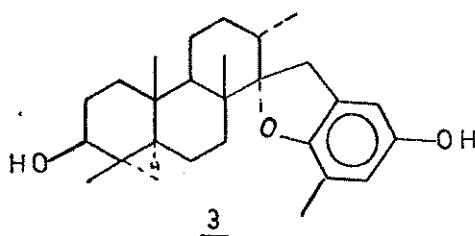
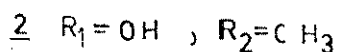
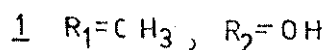
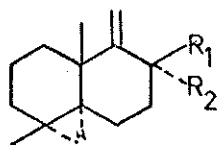
Entre as opções que permitem a "síntese assimétrica" de um composto /1/ (utilizamos o termo "síntese assimétrica" de um composto no seu contexto mais amplo possível, ou seja, obter o composto enantiomericamente puro, e com a configuração absoluta de seus centros quirais determinada), podemos citar:

- 1) Partir de substratos e reagentes aquirais atingindo-se a pureza ótica desejada, através da resolução dos enantiômeros de

um intermediário chave, cuja configuração absoluta é conhecida, o qual, através de reações estereosseletivas e estereoespecíficas fornece o composto desejado.

- 2) Utilizar substratos aquirais induzindo a quiralidade desejada com o uso de reagentes quirais e escolhendo reações que forneçam um excesso enantiomérico da configuração desejada (síntese assimétrica, propriamente dita).
- 3) Usar substratos quirais de fontes naturais, os quais já sofreram uma síntese assimétrica "in vivo" e cuja configuração absoluta já foi determinada.

Entre as alternativas expostas a última nos pareceu mais atraente e nos propusemos determinar a configuração absoluta, de dois álcoois sesquiterpênicos 1 e 2 /2/ isolados do fungo Aspergillus oryzae, e também dos diterpenos stipodiol 3 e epistipodiol 4 /3/, isolados da alga Stipopodium zonale, utilizando substratos quirais de fácil acesso.



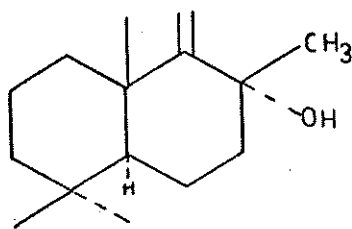
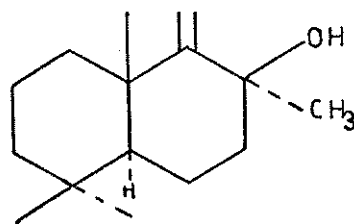
CAPÍTULO I

1.1. - INTRODUÇÃO

1.2. - EXECUÇÃO DA SÍNTESE

1.1. - INTRODUÇÃO

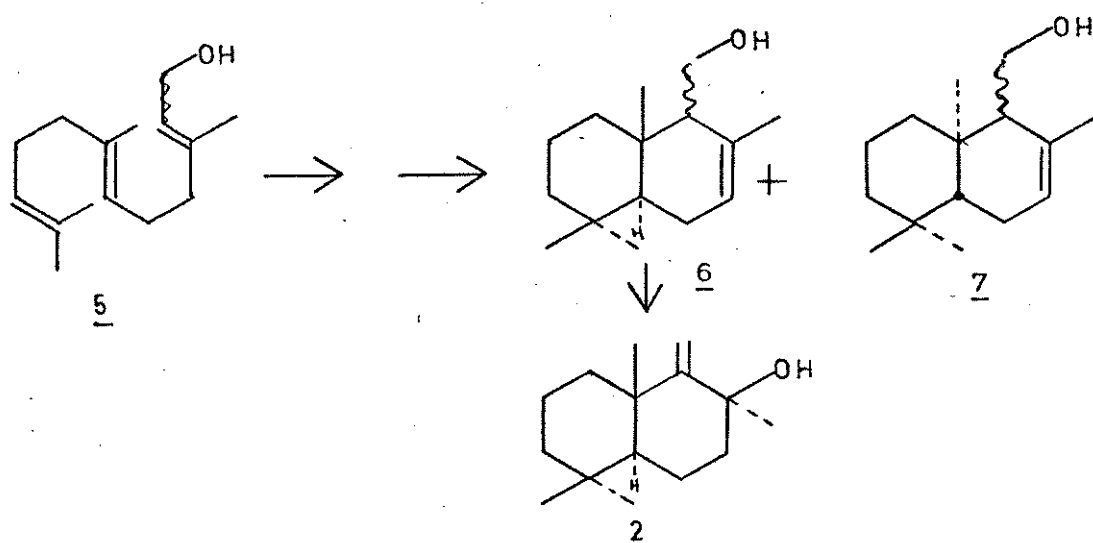
O uso do fungo *Aspergillus oryzae* nas indústrias japonesas de alimentos tem sido muito citado /4/. Este fungo tem grande utilidade nos processos de fermentação de produtos, tais como: sakê, shoyu, tamari e outros similares. Tem-se, também, verificado o uso do *Aspergillus oryzae* na produção de muitas enzimas. A extensão da esporulação, assim como, as propriedades dos esporos produzidos pelo fungo, tendem a afetar a qualidade e rendimento dos produtos de fermentação /5/. Este fato tem incentivado trabalhos sobre as substâncias esporogênicas deste fungo. Durante estes estudos Wada e colaboradores /2/ isolaram dois álcoois sesquiterpênicos e propuseram as estruturas 1 e 2 com base nos dados espectroscópicos destes compostos e na síntese racêmica de 1.

12

Com o objetivo de determinar a configuração absoluta dos compostos 1 e 2 procurou-se um caminho de síntese, que permitisse alcançar a meta proposta. Entre as várias opções encontradas poder-se-ia citar:

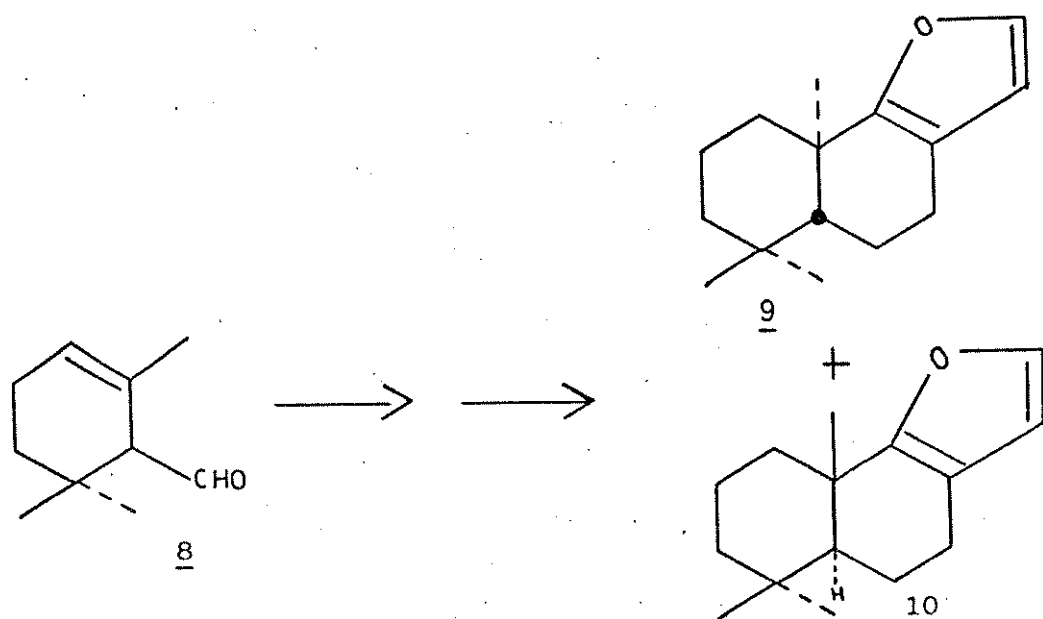
- 1) Utilizar reações de ciclização de polienos /6/, fazendo-se a resolução do racemato numa etapa apropriada, determinando a configuração absoluta dos enantiômeros, e, então, prosseguindo a síntese com um dos enantiômeros. Podemos citar como exemplo a síntese do 9(11)-drimen-8-ol 2, utilizando 6, obtido a partir da ciclização de uma mistura de 2-trans, 6-trans e 2-cis, 6-trans-farnesol 5 /2/ .

Neste caso a resolução não foi feita porém poderia ser tentada com os intermediários 6 e 7, utilizando derivados apropriados.

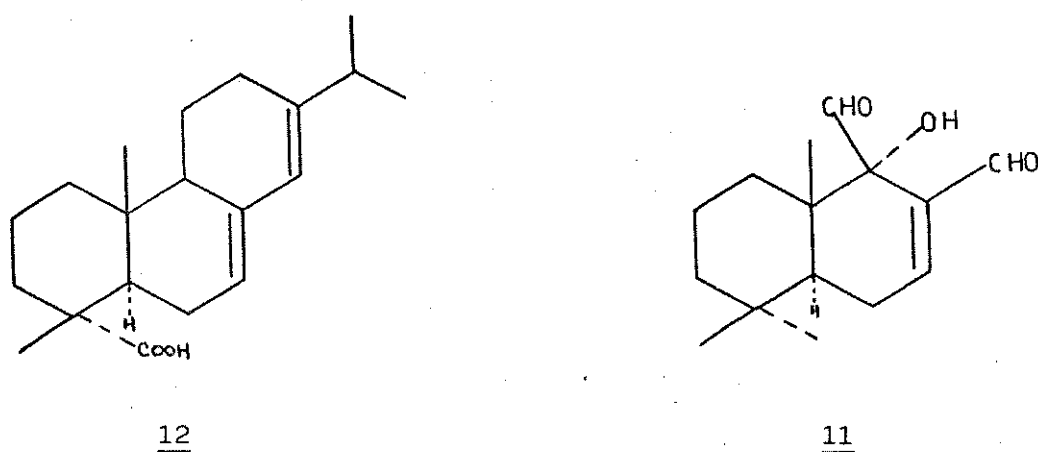


- 2) Usar como substrato um monoterpene (C-10) opticamente puro, de configuração absoluta conhecida, e construindo o resto da molécula através da adição de mais cinco átomos de carbono. Deve-se lembrar que tais reações devem ser sempre que possível, estereosseletivas permitindo obter o produto final enantiomericamente puro como produto majoritário, nos casos, de baixa estereosseletividade a mistura de diastereoisômeros deveria

ser normalmente de fácil separação. Como exemplo ilustrativo, citamos a síntese do pallescencin 9 /7/ a partir de 8.



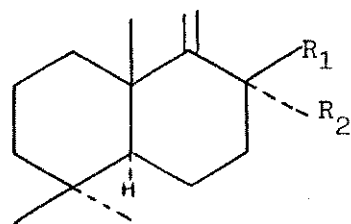
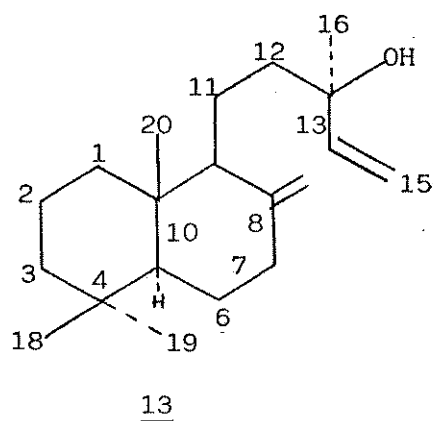
3) Utilizar como substrato quiral um composto diterpênico (C-20) o qual no decorrer da síntese poderia perder cinco átomos de carbono até chegar ao sesquiterpeno desejado (C-15). Podemos citar como exemplo a síntese do warburganal 11 a partir do ácido abiótico 12 /8/.



Considerando as três alternativas possíveis, pelas quais poder-se-ia chegar ao sesquiterpeno desejado, optou-se pela última alternativa devido a existência de várias fontes naturais de diterpenos de fácil acesso. Procurou-se então, um substrato que tivesse as seguintes características:

- 1) Possuísse configuração absoluta determinada.
- 2) Fosse de fácil acesso.
- 3) Que tivesse maior número de centros quirais com a mesma configuração relativa da molécula alvo, diminuindo desta forma, o número de centros quirais a serem criados.

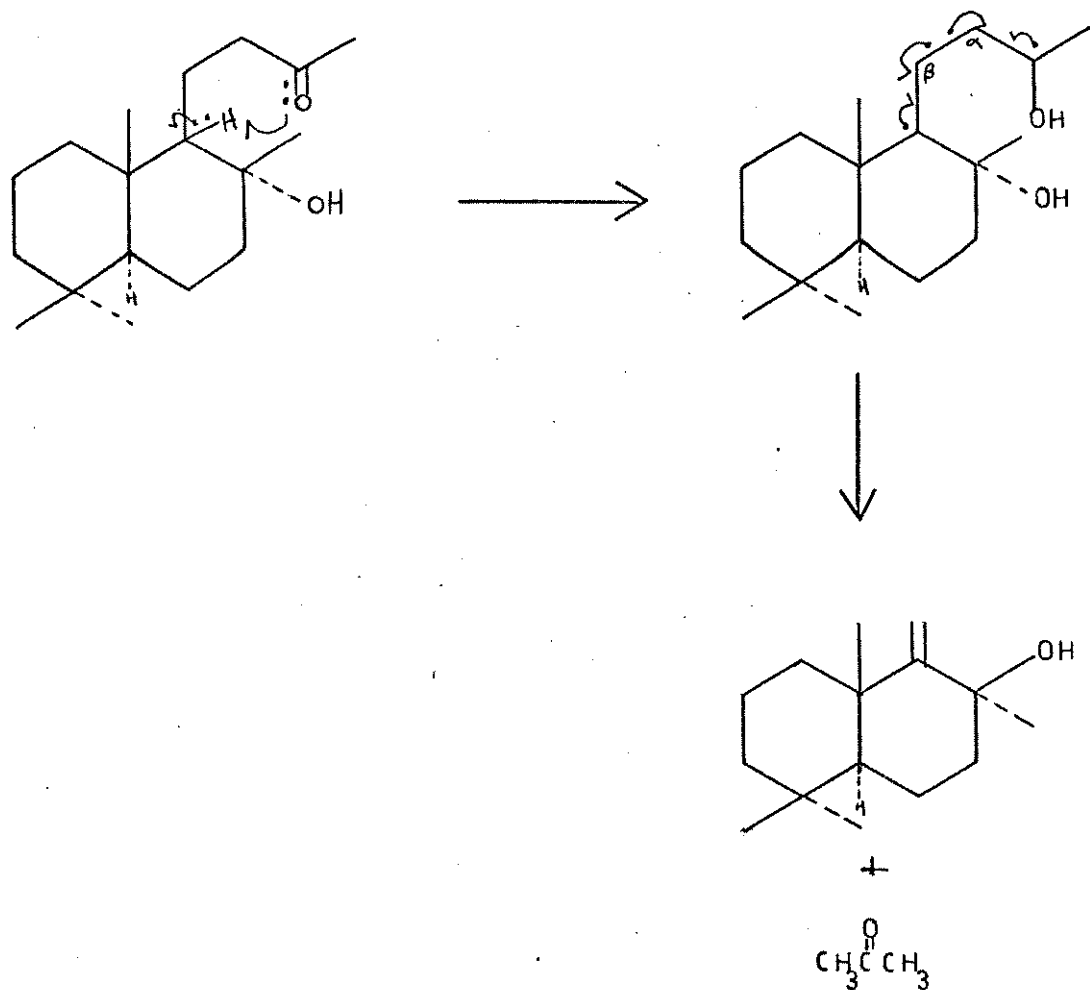
Com tais fatos em mente, optamos por utilizar como substrato quiral o diterpeno 8(17), 14-labdadien-13-ol (manool) 13, o qual apresentava os centros C-5 e C-10 com a mesma configuração relativa dos compostos 1 e 2 isolados por Wada e colaboradores /2/.



- | | | |
|---|---------------------|---------------------|
| 1 | $R_1 = \text{CH}_3$ | $R_2 = \text{OH}$ |
| 2 | $R_1 = \text{OH}$ | $R_2 = \text{CH}_3$ |

Analisando-se a molécula do manool 13, observou-se que seria necessário introduzir um centro quiral no carbono-8 da molécula, o qual poderia ser alcançado através de duas reações na dupla ligação exocíclica C-8 (17) do composto 13 (epoxidação e abertura do epóxido). Um sesquiterpeno poderia ser obtido poste-

riormente fazendo-se uma reação de fotoeliminação Norrish do tipo II /9/. Esta última reação é característica de cetonas alifáticas, as quais ao serem irradiadas sofrem ruptura na ligação $C_{\alpha}-C_{\beta}$.



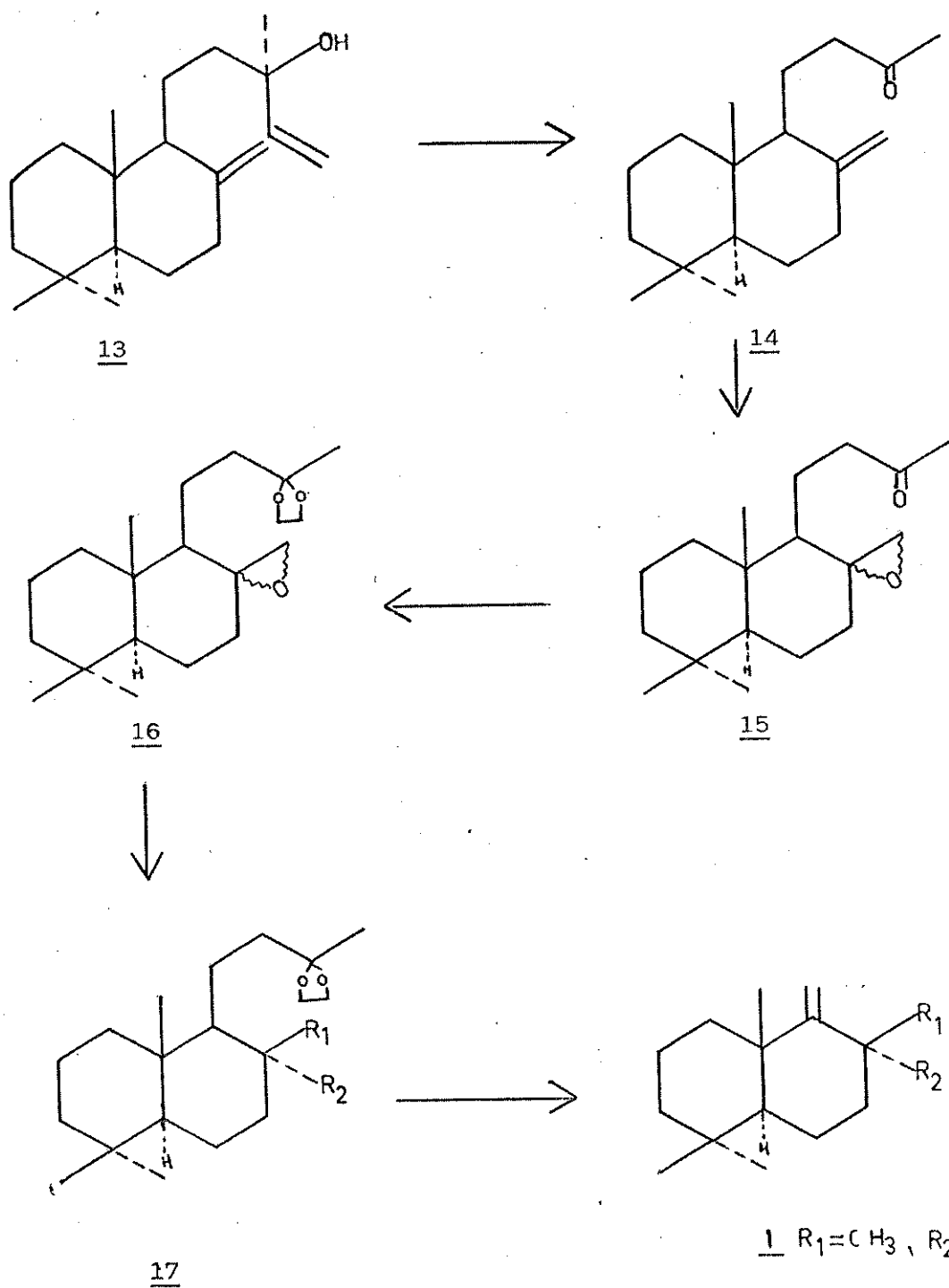
A condição necessária para que a reação fotoquímica ocorra, é que a molécula absorva luz emitida pela fonte irradiada e consequentemente, a molécula precisa ter transições eletrônicas entre os orbitais que correspondem a energia que é emitida pela fonte. Existem várias fontes de luz que podem ser utilizadas em reações fotoquímicas. As mais comuns são as lâmpadas à vapor de mercúrio que emitem a 254nm, 315nm e 366nm. A radiação que atin-

ge a amostra pode ser controlada pelo uso de filtros. Por exemplo, o vidro de borossilicato deixa passar, apenas comprimentos de onda maiores de 300-310nm, e as radiações de mais alta energia são absorvidas pelo vidro. O quartzo puro, que transmite até 2000 Å, é usado quando se deseja utilizar radiação à 254nm. Soluções filtrantes que absorvem a comprimentos de onda específicos, podem ser usadas para controlar a luz que incide sobre a amostra /9/.

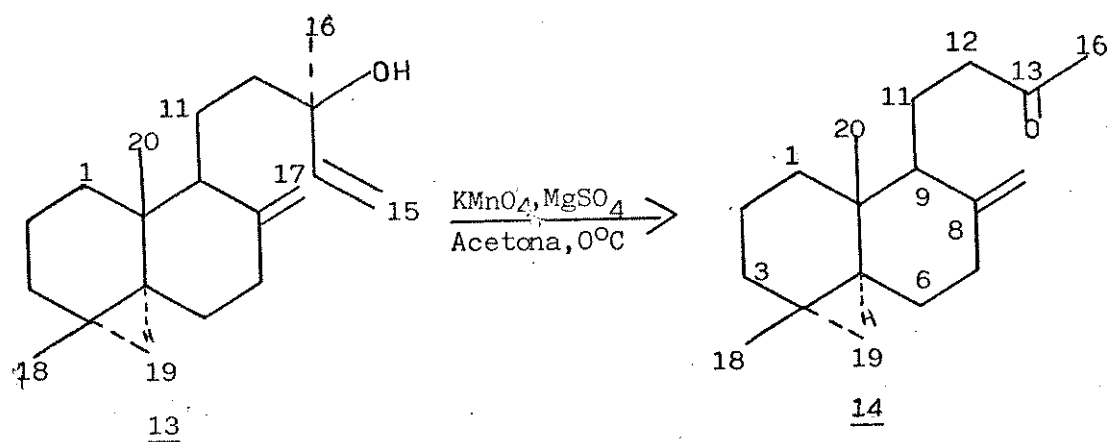
1.2. - EXECUÇÃO DA SÍNTESE

O esquema I de síntese foi elaborado levando em consideração as idéias expostas anteriormente.

ESQUEMA I:

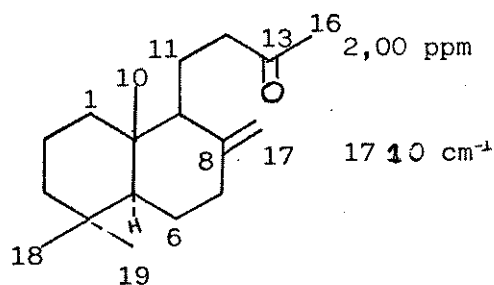
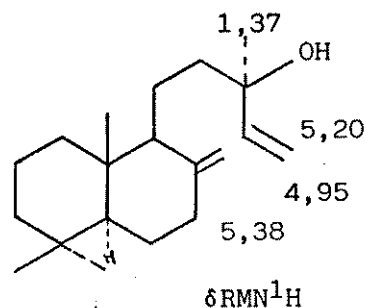


Assim a primeira etapa seria oxidar o manool 13, uma revisão de literatura mostrou que existem vários métodos pelos quais, é possível oxidar um álcool alílico a cetona. Reagentes de crômio (VI) são usados em rearranjos oxidativos levando a obtenção de aldeídos e cetonas α, β - insaturados /10/ por um meio brando. Outros oxidantes normalmente utilizados são o tetróxido de ósmio /11/ ou $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4/\text{Acetona } 0^\circ\text{C}/12/$. Este último método foi escolhido pela conveniência dos reagentes.



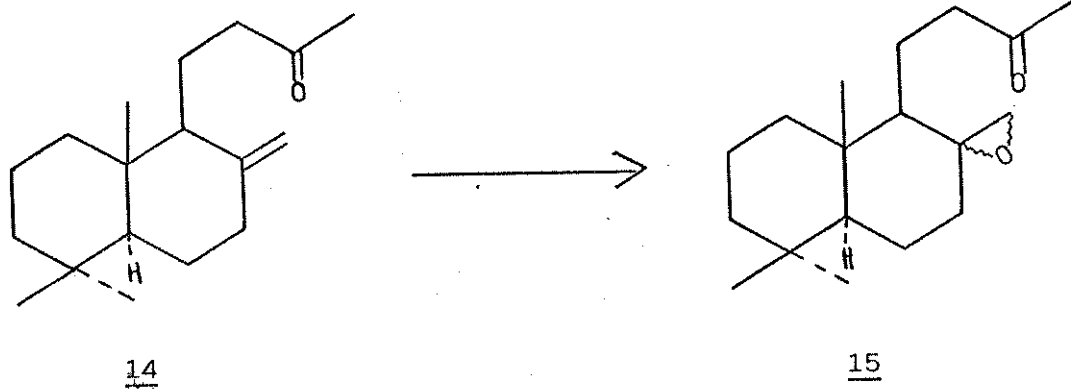
A utilização do MgSO_4 foi feita para manter a neutralidade da mistura de reação formando hidróxido de magnésio que é relativamente insolúvel no meio de reação /13/.

A formação do composto 14 foi constatada pela comparação de seus dados com os da literatura /14/. No espectro de RMN^1H observou-se que havia desaparecido o sistema ABX em 4,93-5,17ppm [E-2] correspondente à protons da dupla ligação terminal C-14,15, como também constatou-se, no espectro de infra-vermelho o aparecimento de banda, característica de cetona em 1710 cm^{-1} .



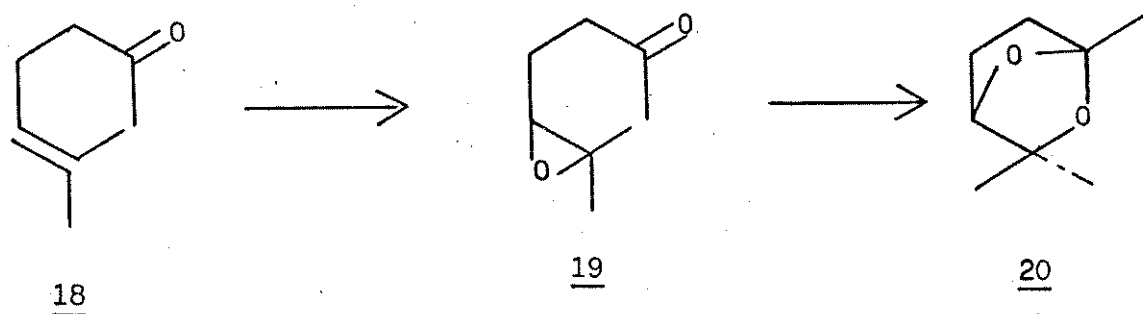
A metila-16 sofreu uma desproteção no espectro de RMN^1H , aparecendo em 2,00 ppm, deslocamento característico de grupos metílicos ligados a grupos cetônicos. /14/

Fazendo-se a reação de epoxidação de 14 num meio monofásico com ácido *m*-cloroperbenzóico em CH_2Cl_2 , observou-se no espectro de infra-vermelho que ocorria desaparecimento da banda correspondente ao grupo cetônico em 1710 cm^{-1} . Este comportamento não era esperado uma vez que Grant e colaboradores /14/ já haviam feito esta epoxidação sem maiores complicações.



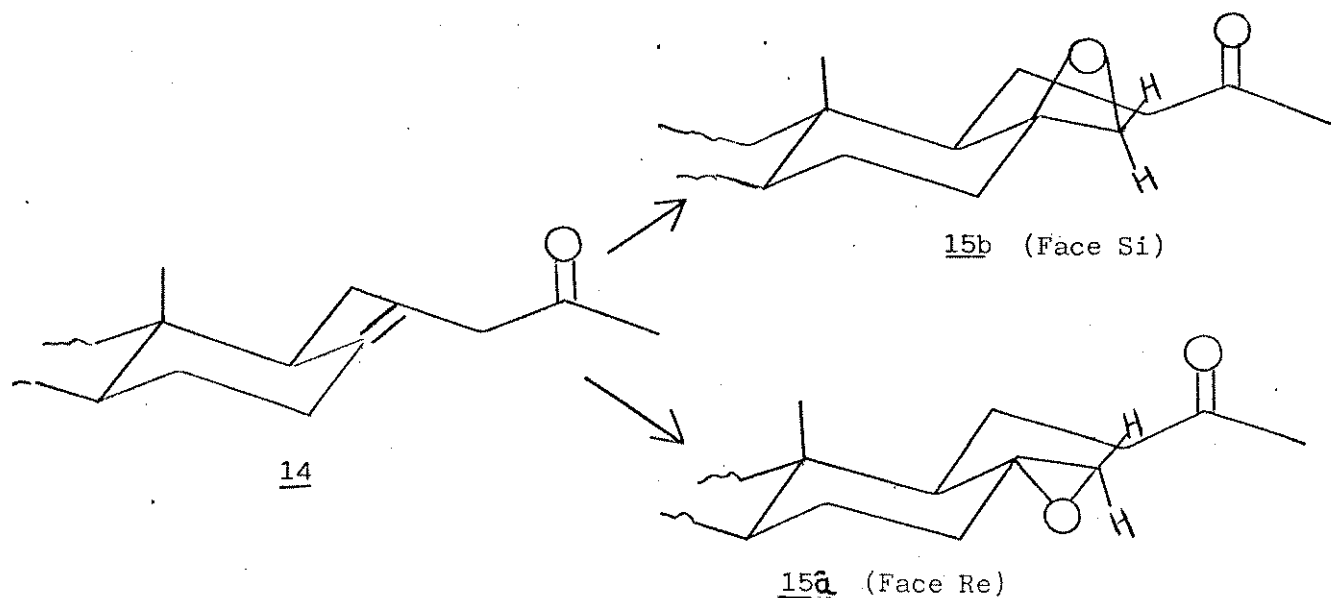
Por outro lado encontra-se na literatura /15/ que, reações de epoxidação de duplas em compostos contendo grupos cetônicos, tais como 18, utilizando ácido *m*-cloroperbenzóico em diclorometá-

no, levam a formação de cetais, 20. No nosso caso o espectro de RMN¹H apresentou-se como uma mistura não podendo concluir se havia formação de um cetal análogo ao composto 20.

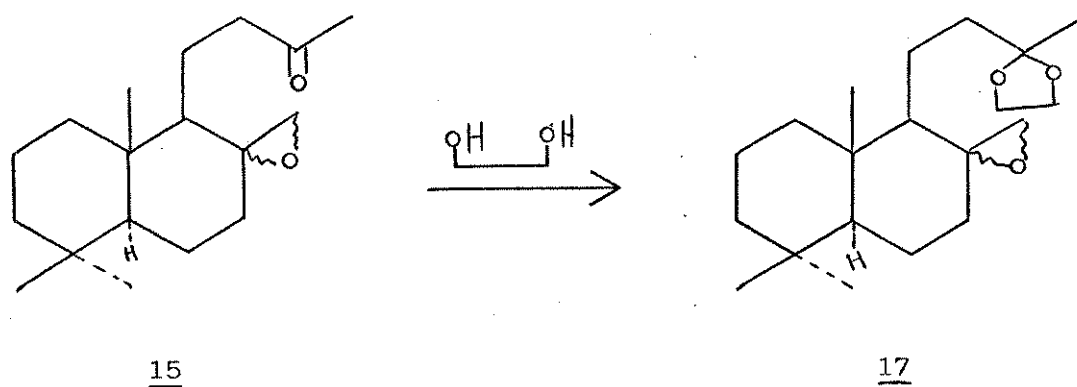


Consequentemente optou-se pela utilização de um meio brando bifásico de CH_2Cl_2 /ácido *m*-clorobenzóico/ NaHCO_3 0,5N /15/ para contornar tal problema.

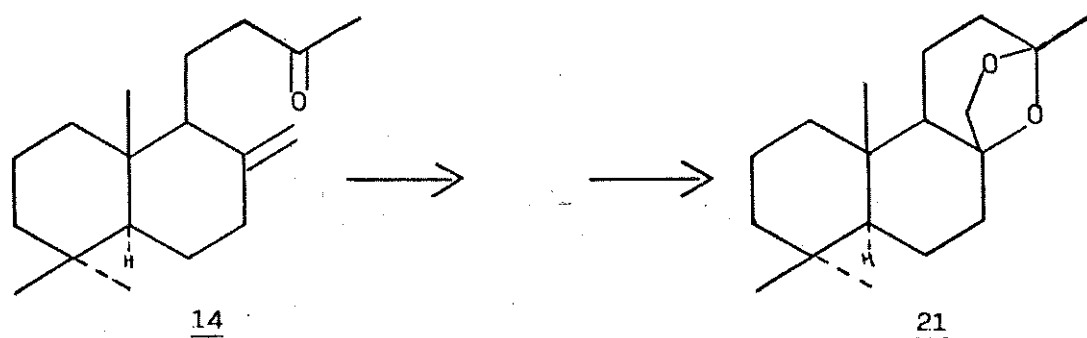
A epoxidação do composto 14 deu-se com 98% de rendimento e foi constatado por cromatografia de camada delgada, que apresentava duas manchas sobrepostas com Rfs muito próximos (0,46 e 0,43; suporte sílica/eluente-hexano/éter etílico 30%). Este fato pode ser explicado levando em consideração de que a epoxidação deve ocorrer pela face Re e Si da dupla ligação C-8,17 /14/.



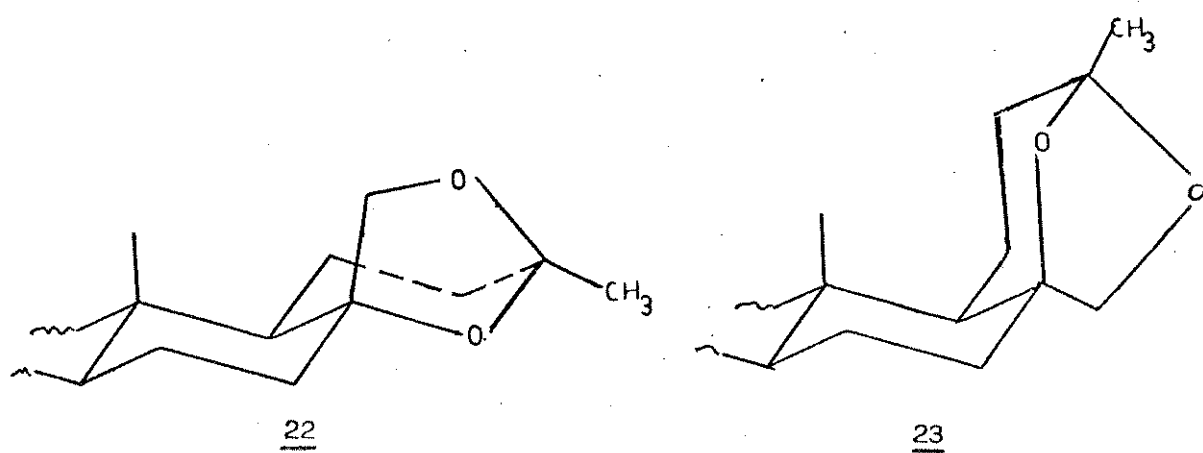
Verificou-se pela análise de RMN^1H que ocorrera a reação de epoxidação devido ao desaparecimento das absorções dos prótons H-17 da dupla ligação exocíclica, em 4,40 e 4,46 ppm e pela presença de dois multipletos em 2,70 e 2,40 ppm atribuídos aos prótons metilênicos dos epóxidos (8R) 15a e (8S) 15b. Grant e colaboradores /14/ isolaram estes epóxidos na proporção 1:18,3 (8S: 8R). No presente caso os multipletos em 2,70 e 2,40 ppm no espectro de próton [E-4] estão de acordo com uma proporção bem superior do epímero 15b (2,52 e 2,31 ppm /14/), mas a proporção exata não foi possível devido à superposição dos sinais. A etapa seguinte seria a separação dos dois epímeros, porém achou-se mais interessante continuar testando o caminho de síntese com a mistura. Proteção subsequente da cetona 15 com etilenoglicol e tosilato de piridina forneceu um produto o qual pela análise do espectro de RMN^1H não apresentou o sinal correspondente aos hidrogênios metilênicos do cetal em 3,80 ppm [E-7].



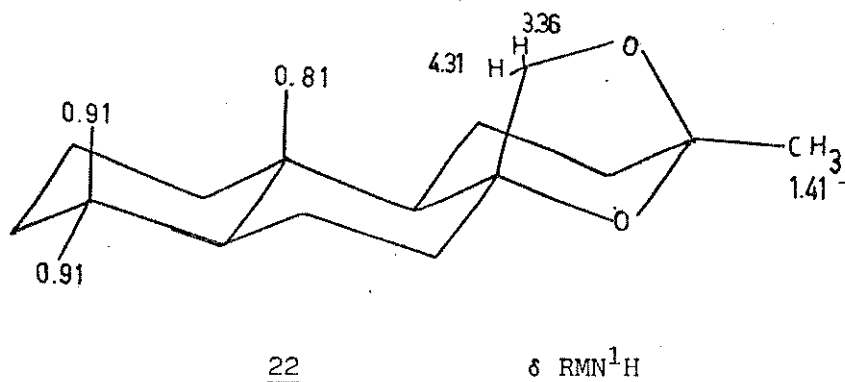
Consultando-se a literatura /14/ viu-se que sob certas condições a epoxidação leva à formação de um cetal intramolecular do tipo 21.

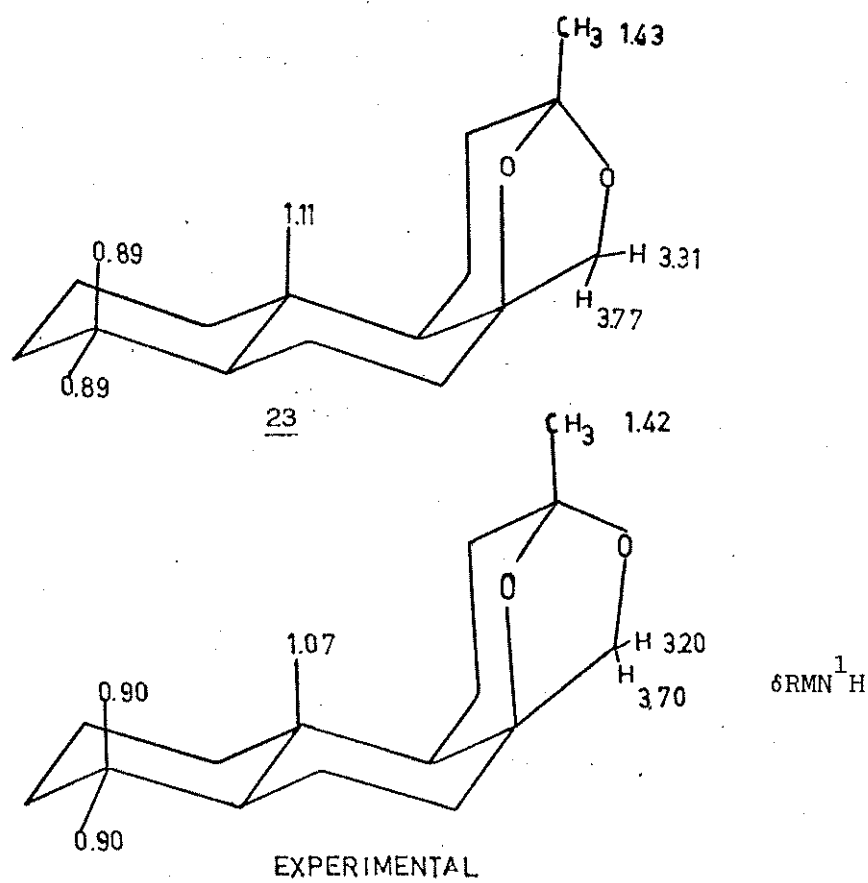


Entretanto a cetalização interna pode levar à formação de um produto com fusão de anéis de 6 carbonos trans, anti, trans como 22 ou trans, anti, cis como 23.

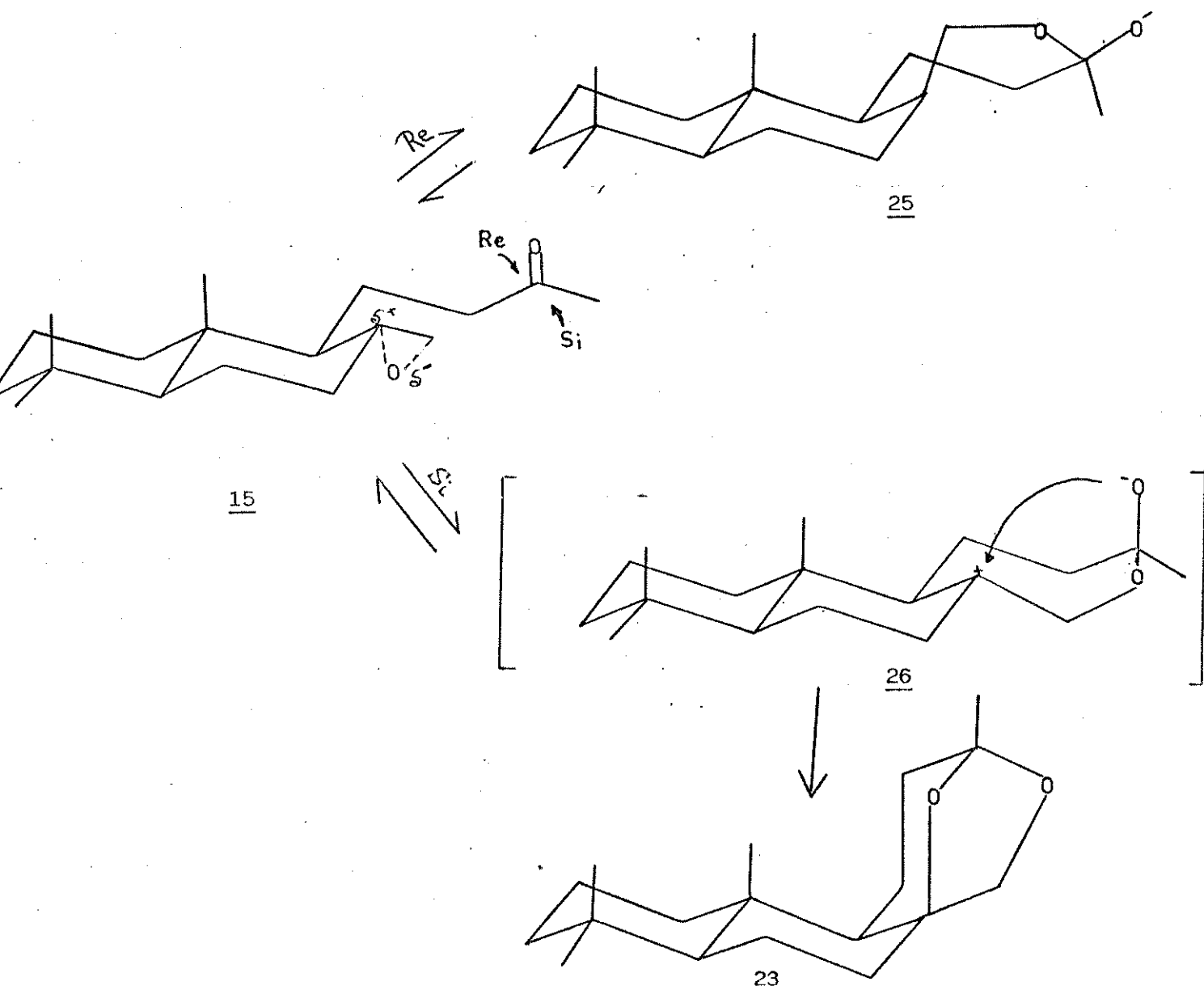


Comparando os dados de RMN¹H da literatura /11/ com os do produto obtido [E-7], com base nos deslocamentos análogos dos prótons assinalados nas estruturas abaixo verificou-se que tinha ocorrido formação do cetal 23.





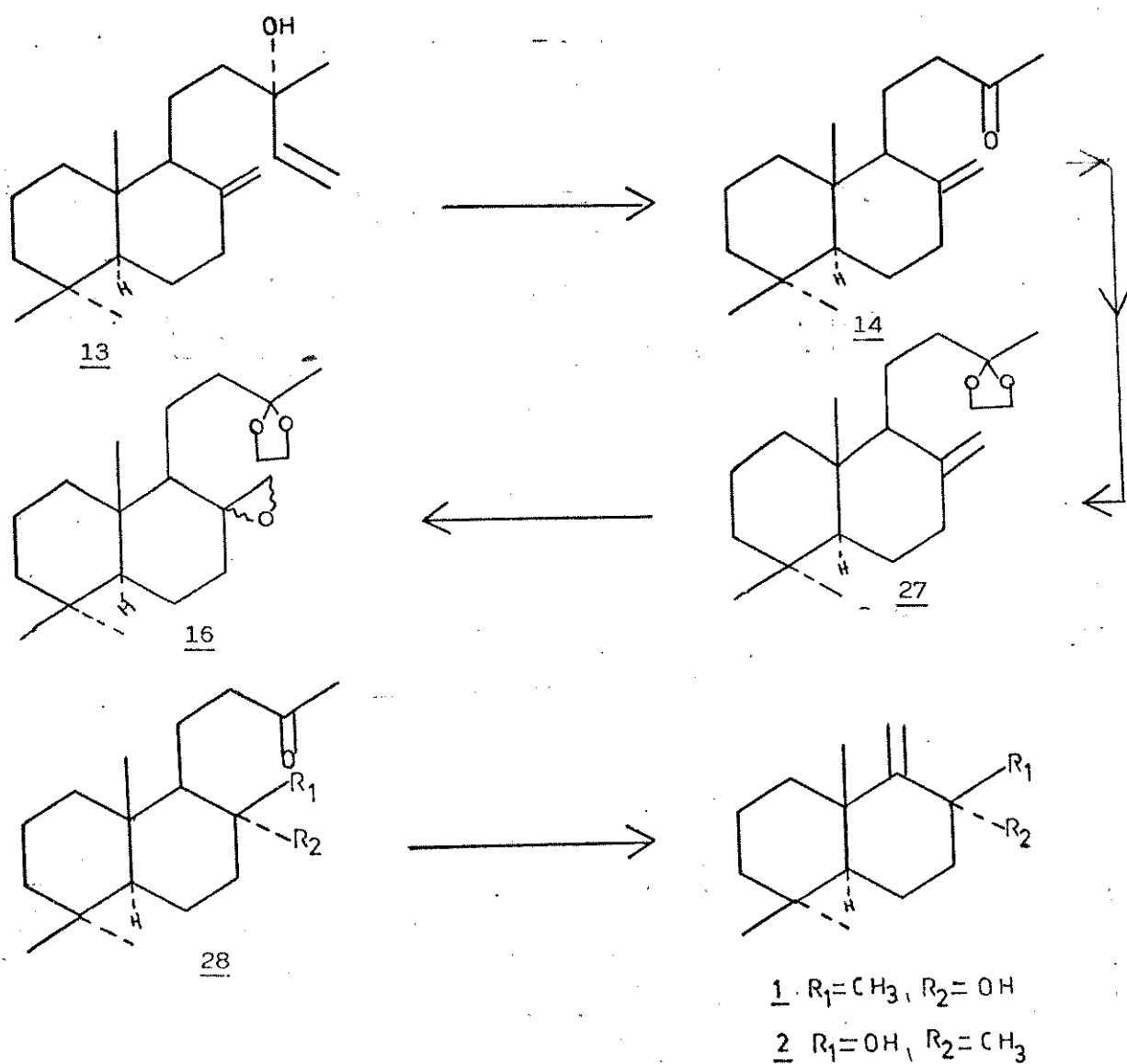
A única sugestão que se encontrou na literatura /16/ para a formação destes cetals, foi de que a abertura do anel epóxido e a reação de substituição não deveriam ocorrer simultaneamente. No nosso caso, como partimos de uma mistura de epóxidos e obtivemos quase que exclusivamente o cetal 23 podemos sugerir, que provavelmente, a abertura do anel epóxi ocorre primeiramente. Assim, a estereoquímica do intermediário formado, independe da proporção dos epóxidos na mistura. Por outro lado, o ataque nucleofílico à carbonila, pelo oxigênio do epóxido, poderá ocorrer tanto pela face Ré ou Si da molécula, fornecendo 25 e 26.

Esquema proposto

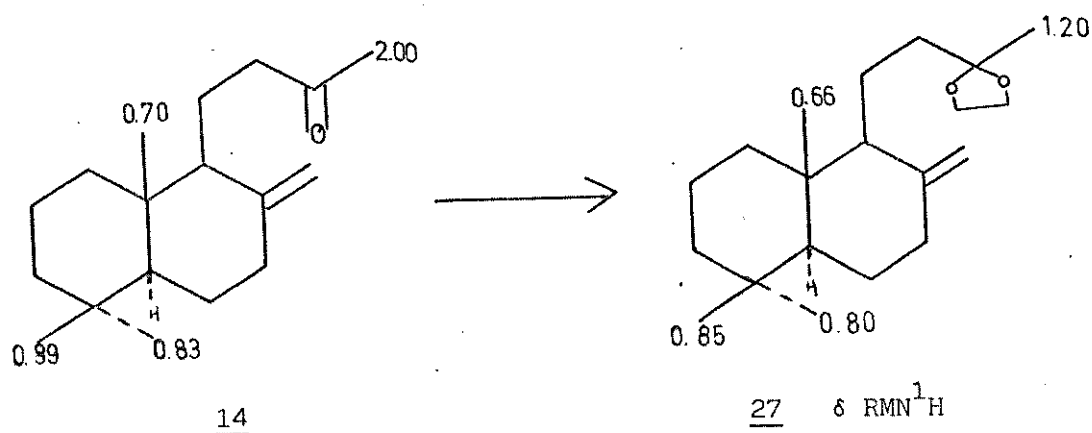
A conformação inicial 26 favoreceria a ciclização levando ao composto 23. Este fato, aliado à maior dificuldade de ciclização de 25 levaria o equilíbrio cetona 15 hemiacetal 25 a deslocar-se, levando à formação de 23 em maior proporção.

Tal impedimento na síntese nos levou a imaginar um outro caminho de síntese que permitisse proteger a cetona, sem levar à formação de um cetel. Elaborou-se então o esquema II.

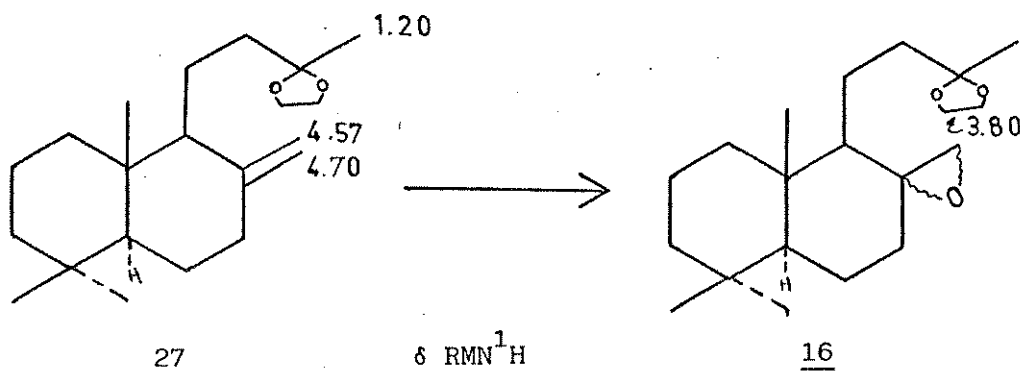
Esquema II



A primeira etapa do esquema II, consistiu na proteção do composto 14, a qual foi constatada pela análise do espectro de RMN ^1H [E-93].

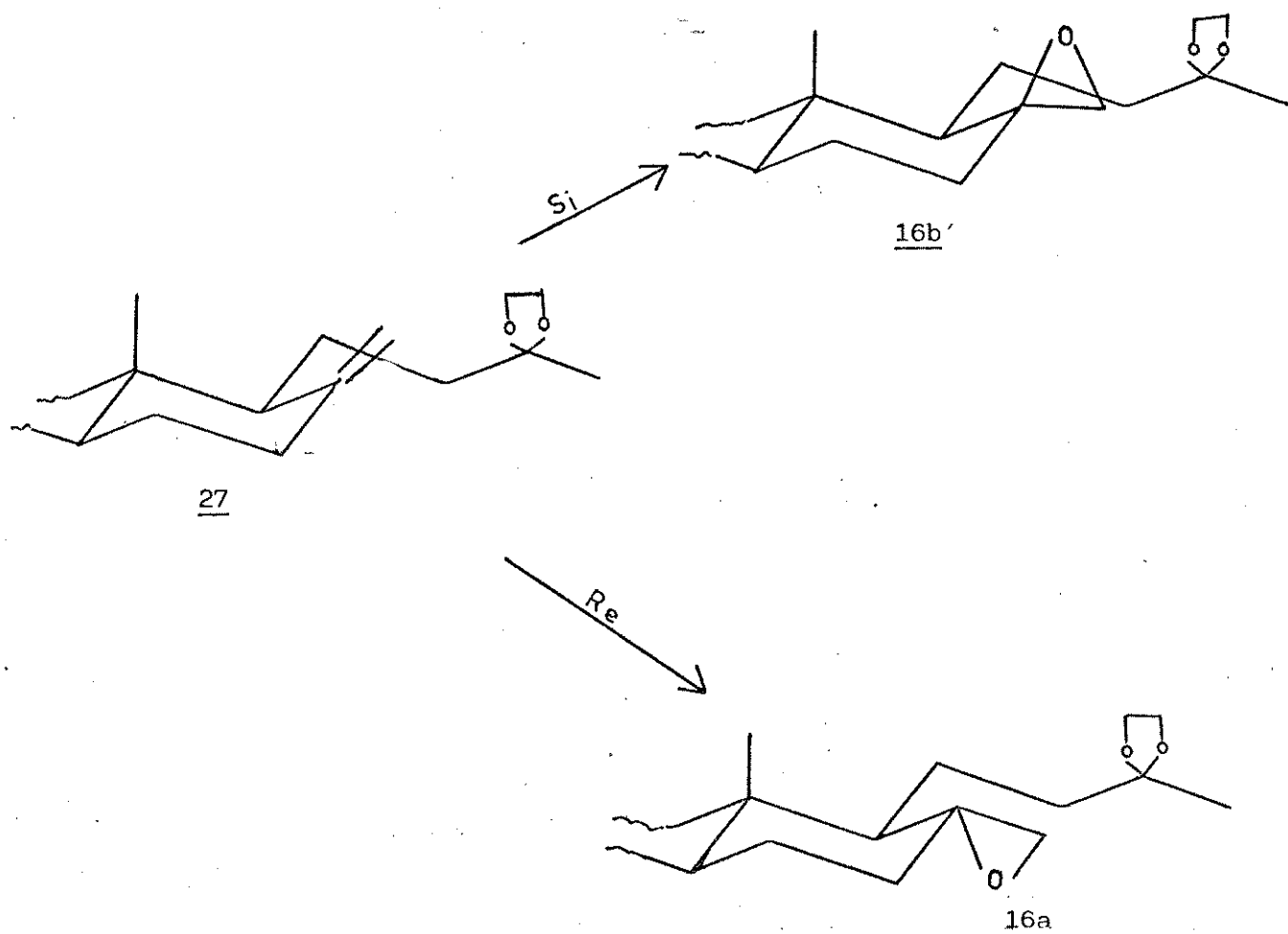


A metila-16, do produto de reação 27, foi deslocado para campo alto 1.20 ppm, como também em 3.80 ppm observou-se a absorção correspondente aos prótons metilênicos do grupo cetal, evidenciando a cetalização da cetona em C-12. No espectro de infravermelho também verificou-se que tinha ocorrido a proteção devido ao desaparecimento da banda em 1710 cm^{-1} (frequência de estiramento de grupos cetônicos) [E-8]. Lembrando, conforme já foi citado, que reações de epoxidação de compostos, tais como, 18, em meio monofásico de CH_2Cl_2 /ácido *m*-cloroperbenzóico, podem levar a cetais 20 /15/, optamos pela epoxidação do produto 27, num sistema bifásico, brando, de CH_2Cl_2 /ácido *m*-cloroperbenzóico/ NaHCO_3 0,5N /15/.

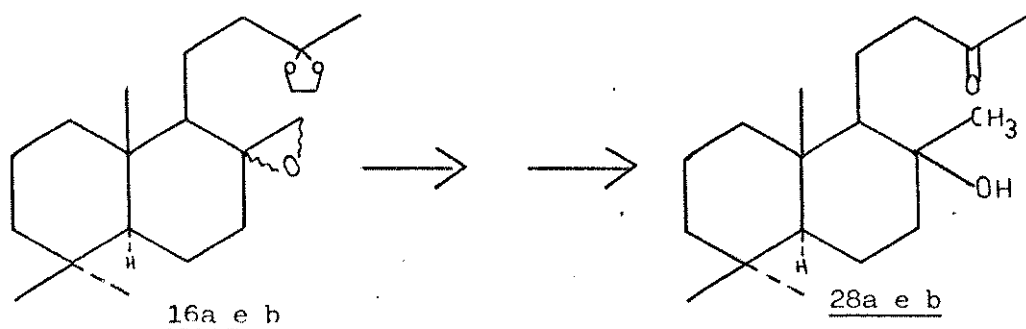


Verificou-se no espectro de RMN^1H [E-10] que os sinais correspondentes à dupla ligação exocíclica sobre C-8(17) em 4,57-4,70 ppm desapareceram. Por outro lado a presença de dois multipletos em 2,30 e 2,80 ppm atribuídos aos prótons metilênicos sobre C-17, do epóxido, confirmou a formação de 16. A epoxidação parece ter ocorrido pela face Re e Si da molécula (hidrogênios

sobre C-17 absorvem como dois multipletos e normalmente quando os epóxidos são puros absorvem como dois dubletos definidos /14/). Observou-se também por CCD a formação de duas manchas com Rfs muito próximos (0,49 e 0,47).

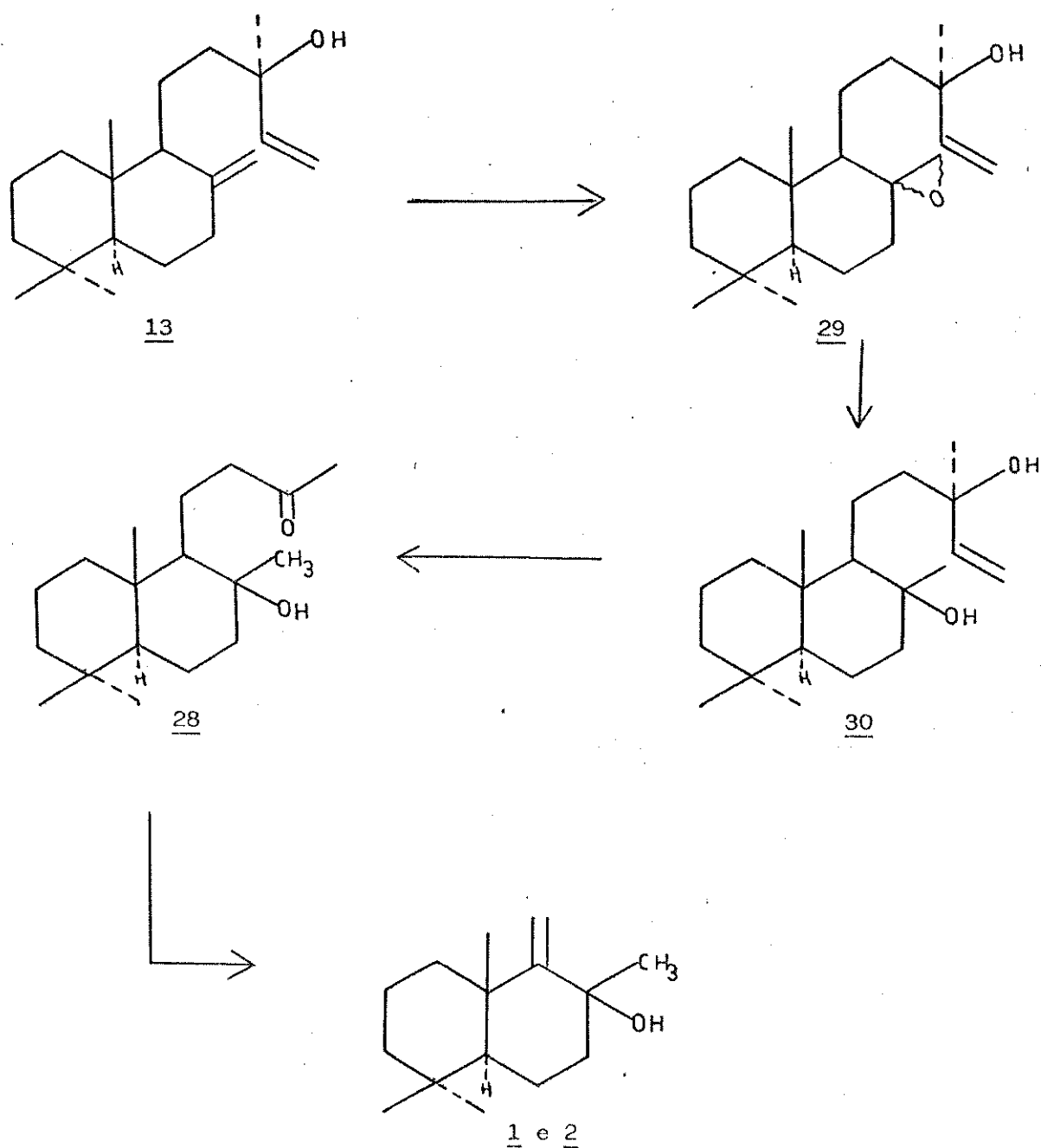


Para se fazer a abertura dos epóxidos, colocou-se a mistura de **16a** e **16b** para reagirem com LiAlH_4 em THF. A seguir, tratou-se a reação com uma mistura de HCl 1N/éter etílico.



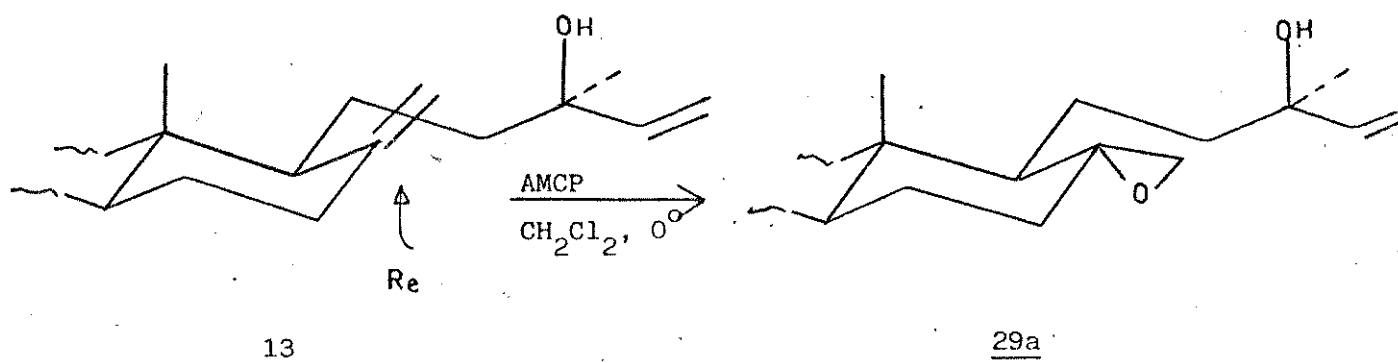
O produto da reação não apresentou no espectro de infravermelho as características esperadas para o 28a e b. Verificou-se também, por CCD de que o produto da reação era uma mistura complexa. A partir dos resultados obtidos nos esquemas I e II tomou-se as devidas precauções para evitar os problemas anteriores, sugerindo-se o esquema de síntese III.

Esquema III



Neste terceiro esquema de síntese imaginou-se criar o centro quiral em C-8, antes de formar a cetona em C-13, a qual seria posteriormente submetida a reação de fotoeliminação.

A epoxidação regiosseletiva da ligação C-8,(17) já havia sido reportada por vários autores /11,14/. Além da regiosseletividade, Grant conseguiu uma alta estereosseletividade utilizando condições brandas ($T = 0^{\circ}\text{C}$) observando então, a formação do epóxido pelo lado menos impedido desta molécula, face Re. Nos outros casos sempre foi constatado o ataque pela face Re e Si da dupla ligação.

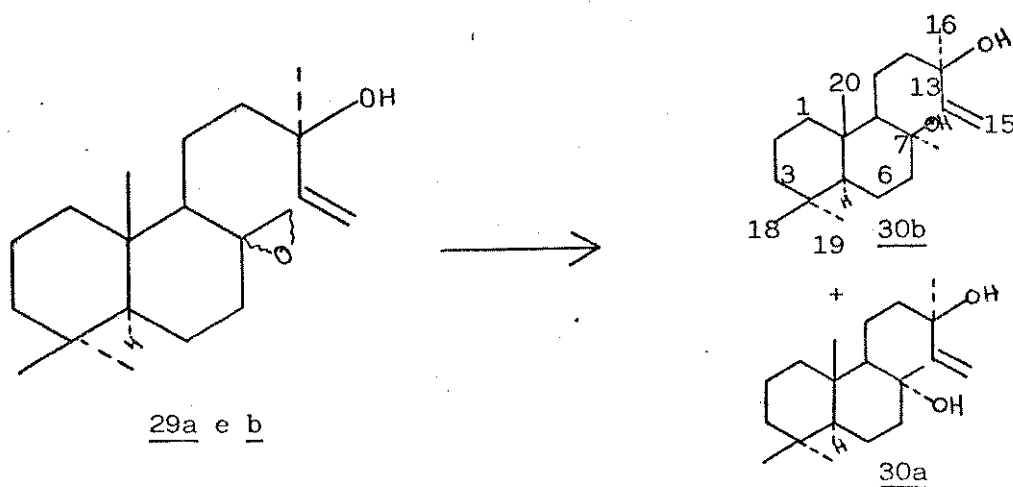


Como nosso objetivo era a obtenção de ambos diastereoisômeros 29a e 29b optou-se por condições que levassem a uma epoxidação regiosseletiva porém de baixa estereosseletividade ($T = 30^{\circ}\text{C}$).

Comparando os dados de RMN^1H do produto de reação com o da literatura /11,14/ constatou-se que tinha ocorrido a reação de epoxidação na dupla ligação exocíclica C-8(17) pelo desaparecimento dos sinais correspondentes aos prótons olefiníco C-17 em 4,40 e 4,80 ppm [E-12]. A proporção entre os compostos 29a e 29b não foi possível de ser determinada, pois as diferenças entre os deslocamentos dos epóxidos, nos espectros de RMN^1H e RMN^{13}C são muito sutis.

A reação de abertura dos epóxidos 29a e 29b foi feita com hidreto de lítio alumínio e controlada por CCD revelando a formação de dois produtos mais polares numa proporção 1:3. Uma pequena alíquota foi separada por cromatografia de média pressão fornecendo os dois dióis 30a e 30b separados. O composto 30b, o menos polar que 30a, é o produto minoritário e apresentou características idênticas às do 8-epi-sclareol, no que diz respeito à rotação ótica e RMN^1H /11/ [E-15]. O composto 30a, mais polar que 30b, produto majoritário, apresentou características idênticas às do sclareol /11/ [E-15a].

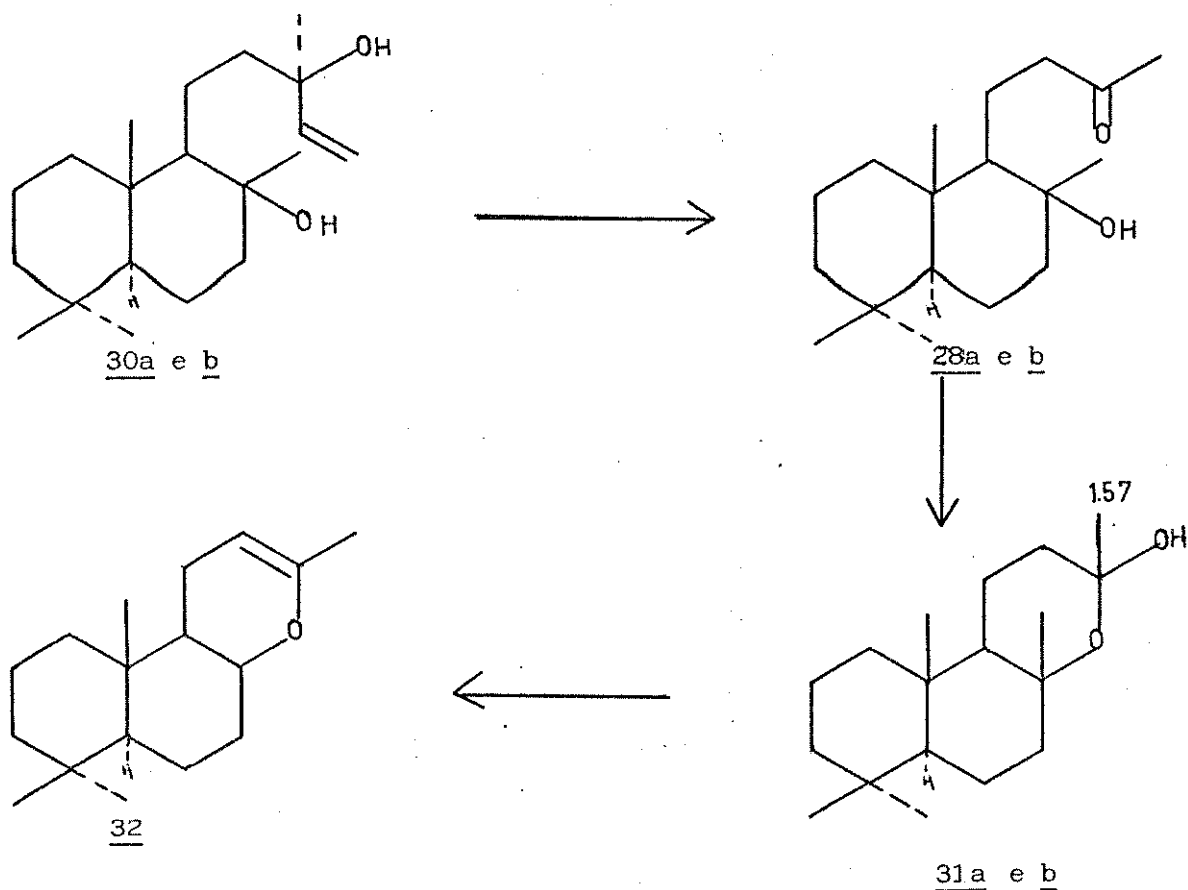
A proporção entre 30a e 30b avaliada por CCD foi confirmada com isolamento dos dois dióis. Vale aqui comentar que foi feita a abertura do epóxido obtido pelo método de Grant /14/ obtendo-se como único produto do sclareol 30a.



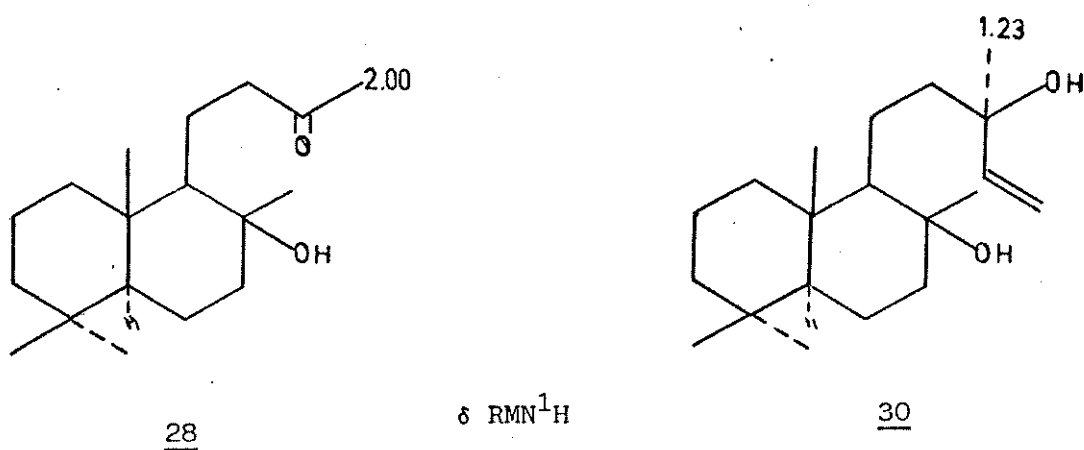
Optou-se por continuar a reação com a mistura de 30a e 30b e fazer a separação dos produtos finais.

A reação de oxidação que precede a reação de fotoeliminação mostrou-se muito delicada, pois ao oxidar os compostos 30a e 30b obtém-se as cetonas 28(a e b) que facilmente se transformam

em hemiacetais. Os hemiacetais são instáveis, podendo chegar aos enóis 31(a e b) correspondentes, por desidratação, quando a reação é aquecida, ou simplesmente na presença de traços ácidos.

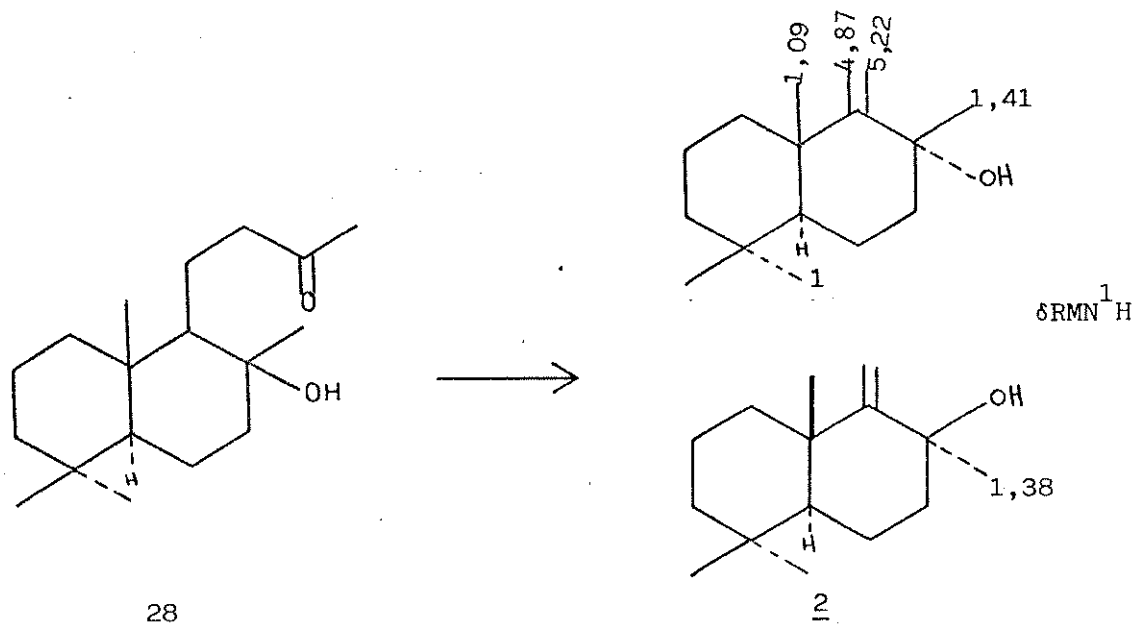


A formação do enol 32 já havia sido observada por Ohloff e colaboradores /16/, durante a oxidação do sclareol 30b. Constatou-se logo após o processamento da reação a formação do composto 28, através do espectro de RMN¹H [E-19] onde a metila-16 absorvia em 2,00 ppm apresentando-se desprotegida, quando comparada a do composto 30 (1,23 ppm).



Com o passar do tempo observou-se no espectro de RMN¹H [E-20] que o sinal em 2,00 ppm diminuía de intensidade, enquanto que o sinal em 1,57 ppm aumentava proporcionalmente indicando que a acetona 28 se transformava espontaneamente em hemiacetal 31 e enol 32.

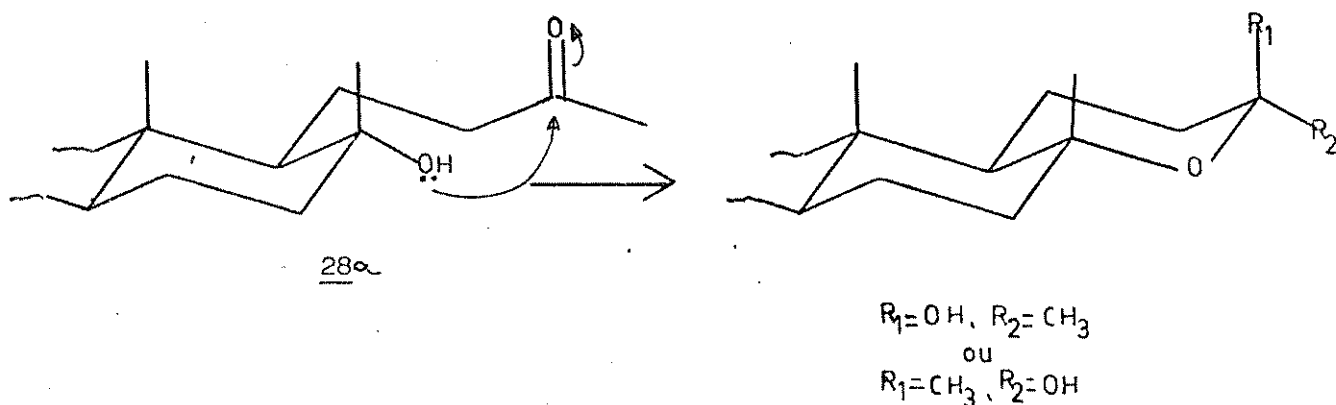
Os epímeros 1 e 2 foram obtidos após a reação de fotoeliminação.



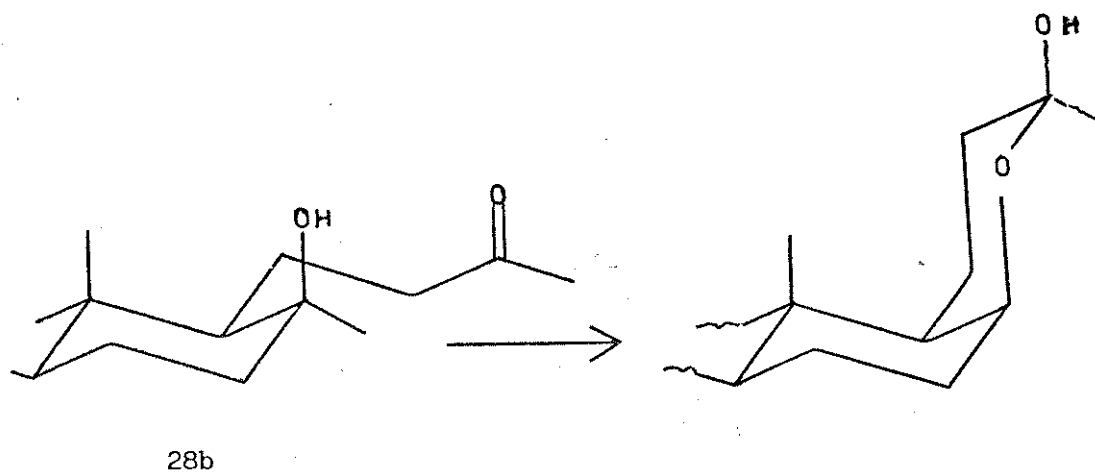
Foi constatada a formação destes pela comparação dos dados do espectro de RMN¹H da literatura /2/ com aqueles obtidos experimentalmente [E-22, E-25]. O epímero 2 foi isolado com 13% de rendimento facilmente identificado pela absorção dos prótons da dupla ligação exocíclica (9,11) em 4,87 e 5,04 ppm. O epímero 1 foi isolado com traços de impurezas (10%), este foi também facilmente caracterizado pela absorção dos prótons da dupla exocíclica em 4,84 - 5,22 ppm.

Como a proporção de 30a na mistura de álcoois era superior; esperar-se-ia uma maior proporção de 1 em relação a 2 no final da síntese. Entretanto foi verificado exatamente o contrário.

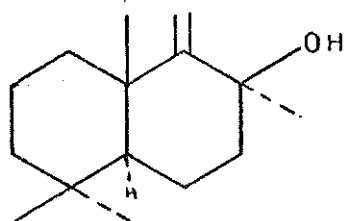
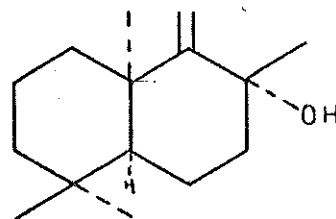
Este fato poderia ser atribuído à maior facilidade do 28a, formar hemiacetal e enol, uma vez que esta reação intra-molecular levaria à formação de um composto trans, anti, trans.



Por outro lado, a ciclização do epímero 28b levaria a uma fusão de anéis, trans, anti, cis implicando num maior número de interações butano-gauche tornando esse sistema menos favorável à ciclização.



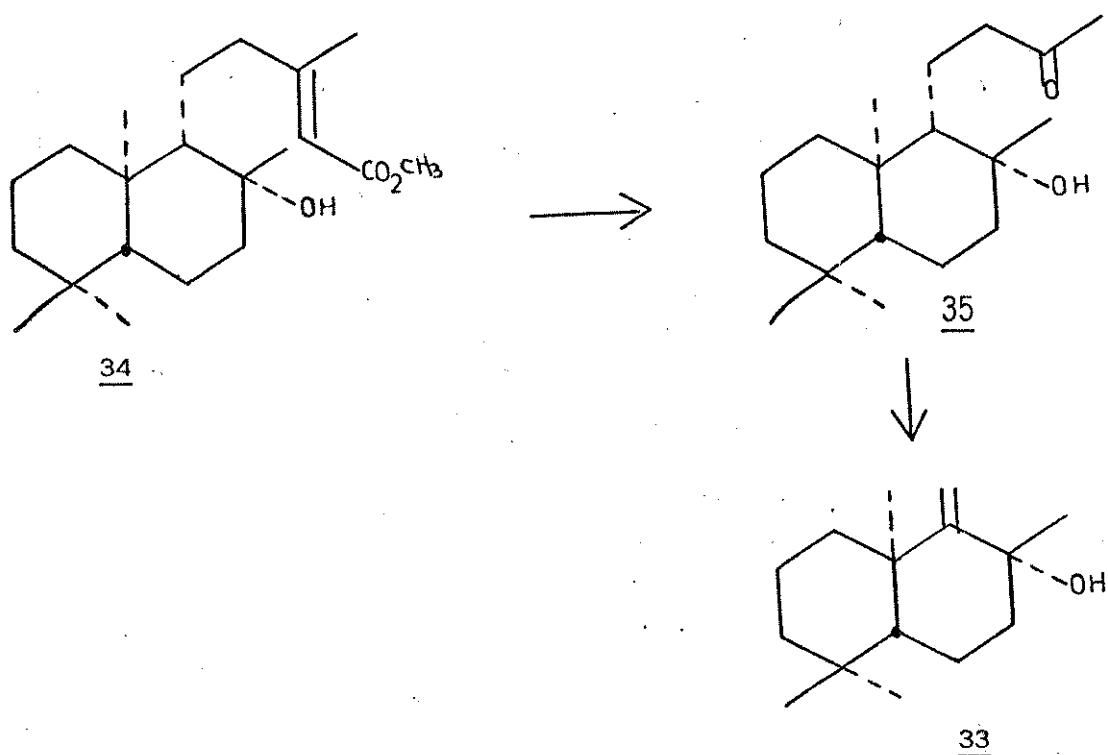
O composto 2 apresentou concordância total nos seus dados físicos com os de Wada /2/ a não ser pela rotação ótica, a qual dava um desvio de $-9,7^{\circ}$ (c.1, CHCl_2), o composto isolado por Wada /2/ forneceu uma rotação ótica de $+4,4^{\circ}$. Com base neste fato sugeriu-se que o composto sintetizado 2 era o antípoda do produto natural ou seja 33.

233

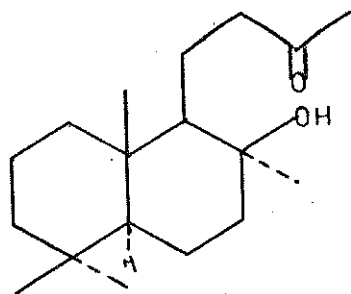
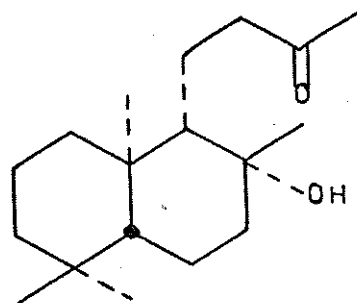
Com o objetivo de sintetizar o produto natural 33 escolheu-se como substrato quiral um composto que tivesse a quiralidade desejada nos carbonos C-5, C-8 e C-10, ou seja, (5R, 8R, 10R). O composto que se enquadrava nessas condições e ao qual se tinha acesso, foi o (5R, 8R, 9S, 10R)-labd-13-en-8-ol-15-oato de metila 34. Este composto foi isolado e metilado por Marsaioli e colaboradores /17/, os quais nos forneceram uma pequena quantidade possibilitando a obtenção do composto 33 em duas etapas como

esta ilustrado no Esquema IV.

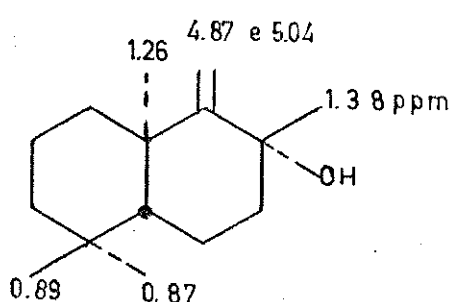
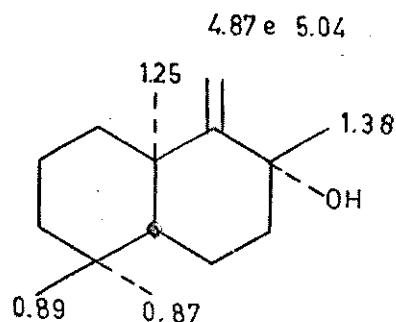
Esquema IV



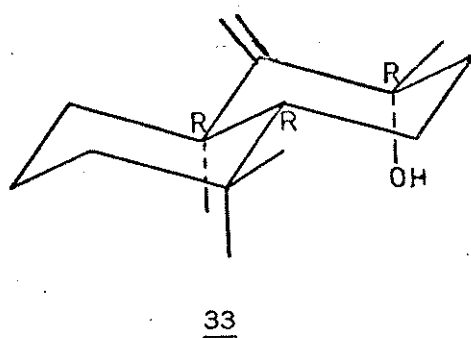
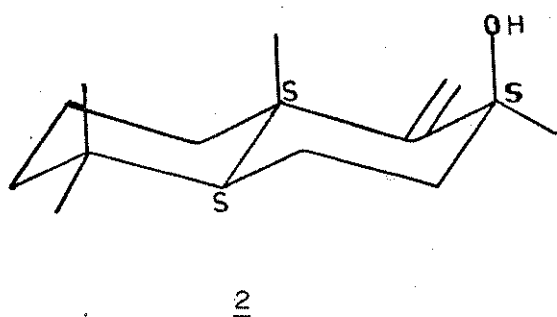
Constatou-se a formação da cetona 35 comparando seus dados espectrais com os do composto 28. O espectro no infravermelho [E-27] apresentou uma banda de cetona em 1780 cm^{-1} evidenciando a reação de oxidação. A metila-16 de 35 foi observada em $2,00\text{ ppm}$ no espectro de RMN^1H [E-28].

2835

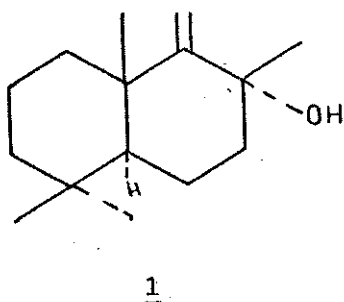
A reação de fotoeliminação forneceu o composto 33 com rendimento de 25%, o qual apresentou constantes físicas idênticas às do produto natural.

33 $[\alpha]_D^{+9,9^\circ}$ Wada /2/ $[\alpha]_D^{+4,4^\circ}$

O valor da rotação ótica observada para 33, $+9,9^\circ$, tem, aproximadamente, o mesmo valor absoluto que 2, $-9,7^\circ$, enquanto o de Wada /2/ tem uma pequena diferença, $+4,4^\circ$. Poder-se-ia atribuir isto às pequenas quantidades com que Wada trabalhou, estando o valor da medida da rotação ótica sujeita a um maior erro. Esses dados corroboram a sugestão de que o composto isolado por Wada e colaboradores /2/ é o (5R, 8R, 10R) - 9(11)-drimen-8-ol.

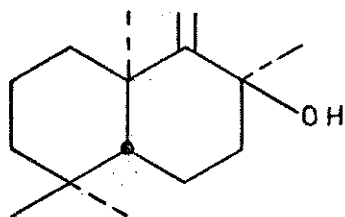


A obtenção do epímero 1 foi constatado por RMN¹H como já mencionamos anteriormente.



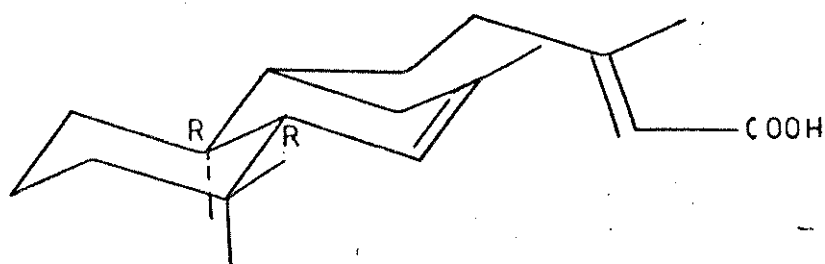
Por CCD verificou-se que havia uma impureza que apresentava R_f muito próximo ao composto 1, em vários sistemas eluotrópicos testados. Assim, não foi possível isolar este diastereoisômero completamente puro. Constatou-se ao fazer sua medida de rotação ótica que este apresentava um valor de +22° enquanto que o composto 36 isolado por Wada /2/ apresentava um desvio de -132 permitindo-nos apenas constatar que ambos os compostos pertenciam a séries antípodas.

Passou-se então a síntese do enantiômero de 1, ou seja, 36, o qual deve ser o próprio produto natural.



33

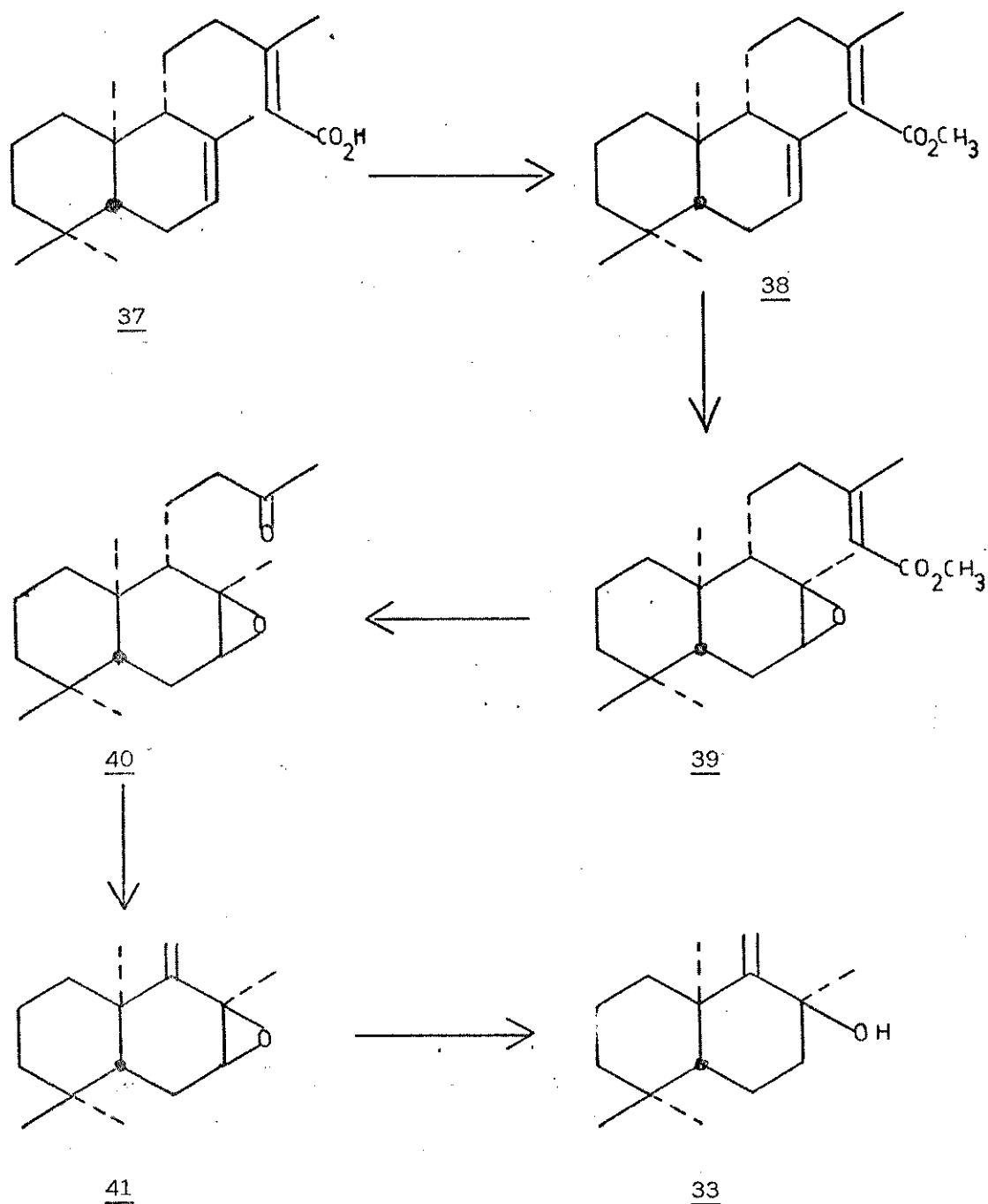
Procurou-se um substrato que tivesse o maior número de centros quirais iguais ao produto que se queria chegar escolhendo-se o ácido ent-7 (8), 13(14)-labdadien-15-óico 37.



37

O esquema de síntese envolveria cinco etapas como descrito a seguir:

ESQUEMA V:

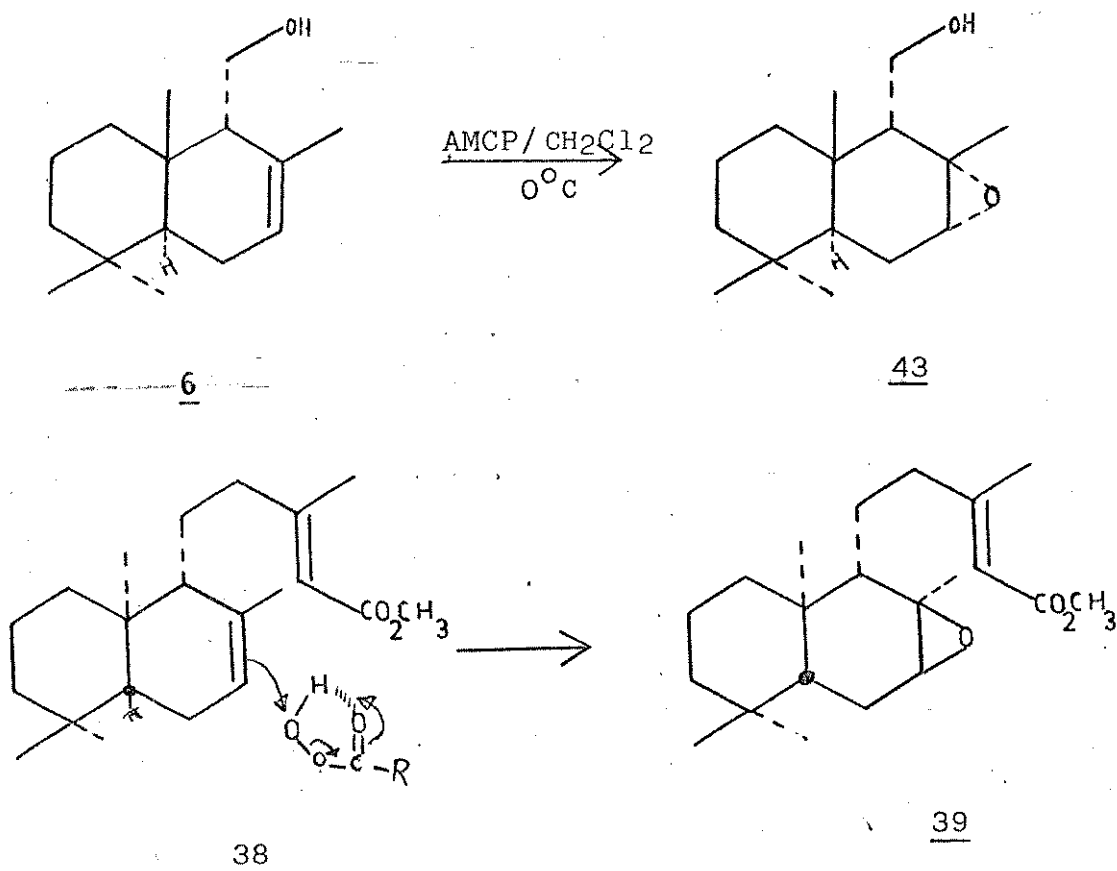


A reação de esterificação do composto 37 foi constatada pelo espectro no infra-vermelho, devido ao desaparecimento da banda larga de OH de ácido carboxílico em $3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ [E-32]. No espectro de RMN^1H observou-se o aparecimento de um sinal cor-

respondente a um grupo metila ligado a um oxigênio em 3,60 ppm [E-33].

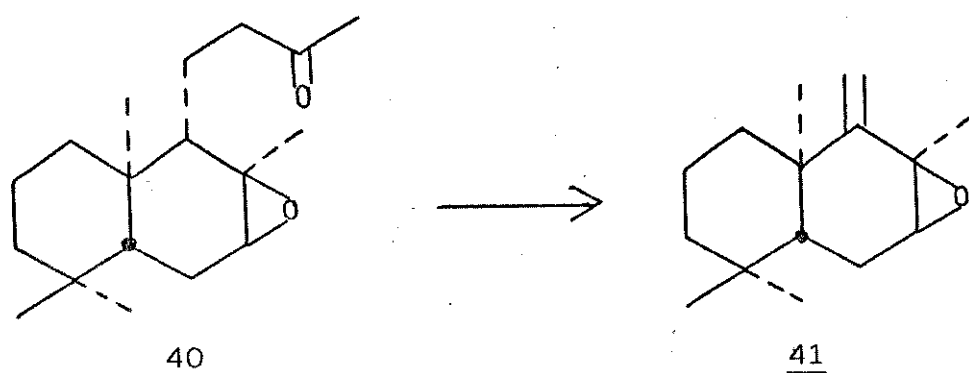
Epoxidou-se 38 constantando-se por RMN¹H que a reação ocorrera regiosseletivamente, através do desaparecimento do sinal em 5,40 ppm (H-7 de 38) e pela absorção em 2,80 ppm (H-7 de 39) [E-36]. Por espectroscopia de massa confirmou-se a obtenção do epóxido 39 pela presença do íon molecular em m/z 334 [E-37].

Baseando-se no fato de que a epoxidação de 6 forneceu 43 estereosseletivamente [2] supos-se que a epoxidação de 38 ocorrera de forma análoga fornecendo 39

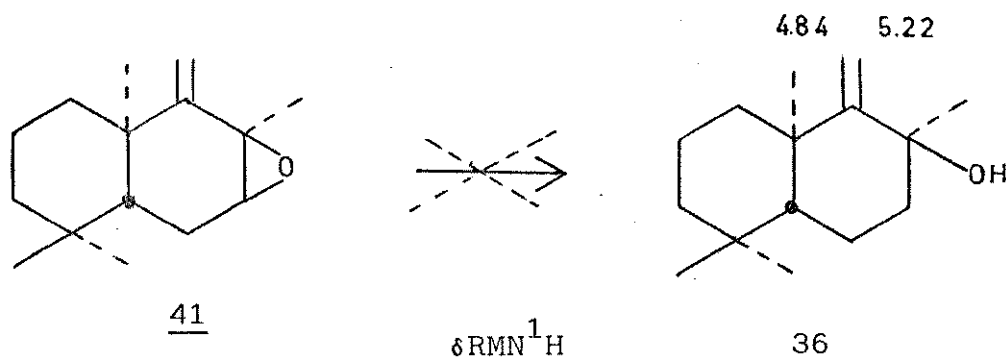


Oxidação de 39 com $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4$ forneceu o composto 40 evidenciado pela análise do espectro no infra-vermelho, através da

banda característica para cetonas em 1730 cm^{-1} [E-38]. A unidade sesquiterpênica foi formada pela fotoeliminação, com perda de três unidades de carbono. A análise do espectro de RMN^1H mostrou que ocorrera a ruptura da ligação 11-12, com formação da dupla exocíclica, devido à absorção em 5,08 e 5,20 ppm [E-41], como também pelo desaparecimento da absorção correspondente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ em 1730 cm^{-1} no infra-vermelho [E-40].

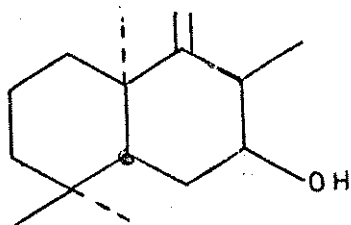


Abertura do epóxido 41 (10mg) com hidreto de lítio e alumínio, forneceu um produto de difícil purificação, o qual por RMN^1H não apresentava absorções com os deslocamentos químicos esperados.

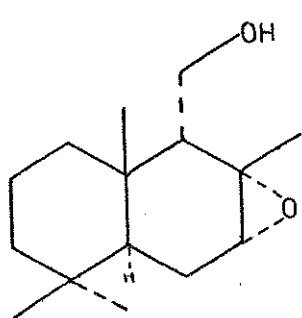
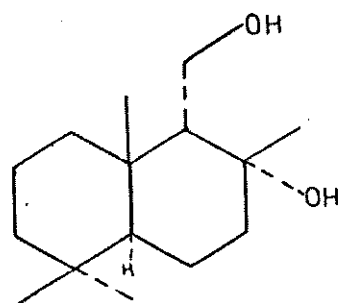
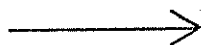


Os deslocamentos químicos dos prótons da dupla ligação foram observados em campo mais alto no RMN^1H (4,60 e 4,87 ppm) do que deveriam ser observados para 36 (4,84 e 5,22ppm), acreditando-

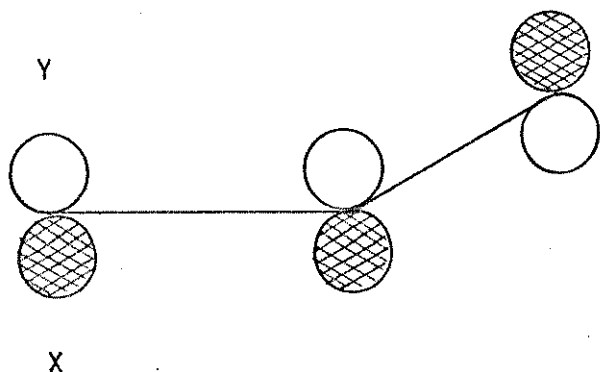
do-se que poderia ter ocorrido a formação do composto 44.

44

Wada e colaboradores /2/ ao fazerem abertura do epóxido 43 obtiveram o produto cinético ou seja o álcool terciário 45

4345

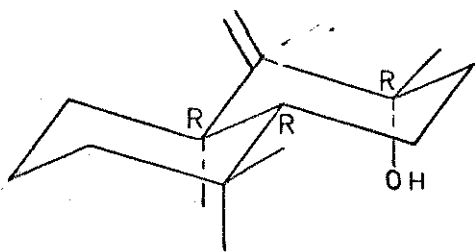
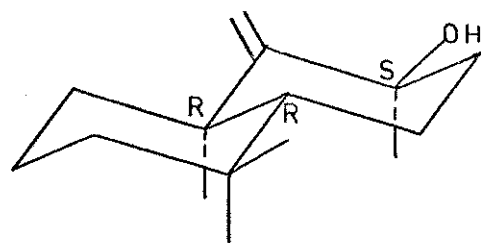
No caso do composto 41, a posição alílica-8 pode sofrer um ataque nucleofílico com maior facilidade, levando à abertura do epóxido com formação do álcool secundário 44 /18/. A abertura transdiaxial do epóxido, onde o estado de transição envolve uma conformação cadeira, também favorecerá a formação de 44.



$Y = H^-$

$X = \text{epoxido}$

Outras tentativas de abertura do epóxido 41, sob condições diversas, para alcançar o álcool 36 não foram possíveis devido o esgotamento de nosso substrato de partida. Este fator impossibilitou a síntese do composto (5R, 8S, 10R)-(9,11)-drimen-8-ol 36. Neste capítulo descrevemos a síntese dos compostos (5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 2 (5S, 8R, 10 S)-9(11)-drimen-8-ol 1 e (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33, o que nos possibilitou concluir que os compostos isolados por Wada e colaboradores /2/ são (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 e (5R, 8S, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 36.

3336

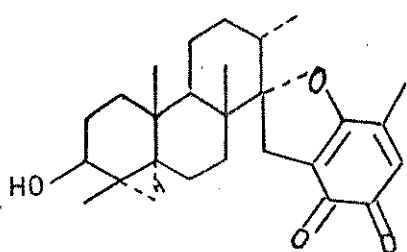
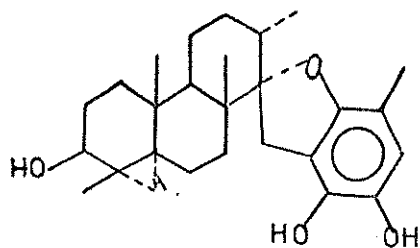
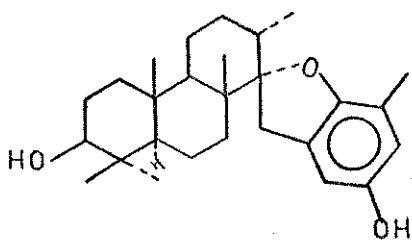
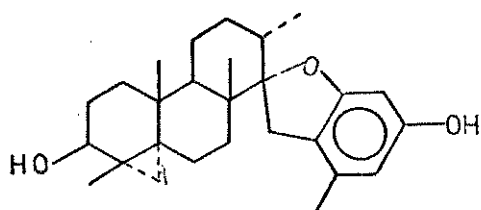
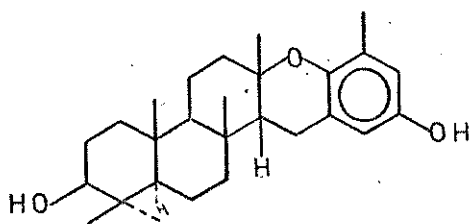
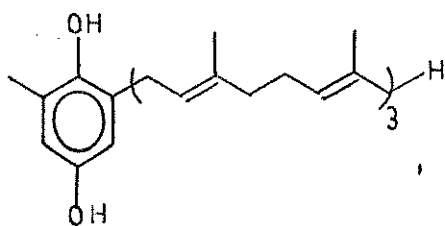
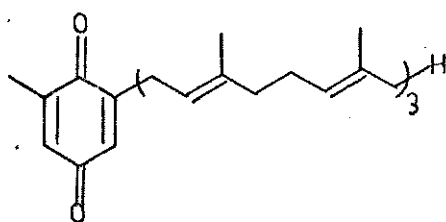
CAPÍTULO 11

2.1 - Introdução

2.11 - Execução da Síntese

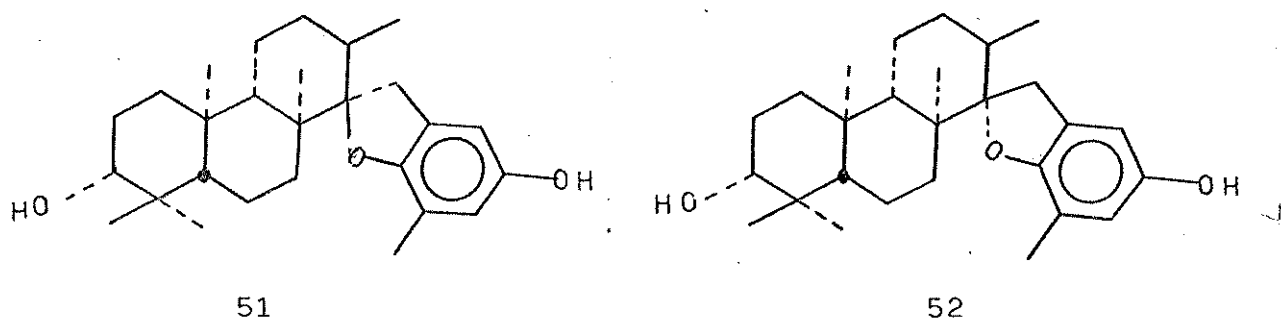
2.1. INTRODUÇÃO

Ao estudar a alga marron Stipopodium zonale, Fenical e colaboradores /3/ isolaram sete produtos naturais: stipoldiona 46, stipotriol 47, stipodiol 3, epistipodiol 4, epitandiol 48, (2-geranil-geranil)-6-metil-1,4-benzoidroquinona 49, 2-(geranio-geranil), 6-metil-1,4-benzoquinona 50.

464734484950

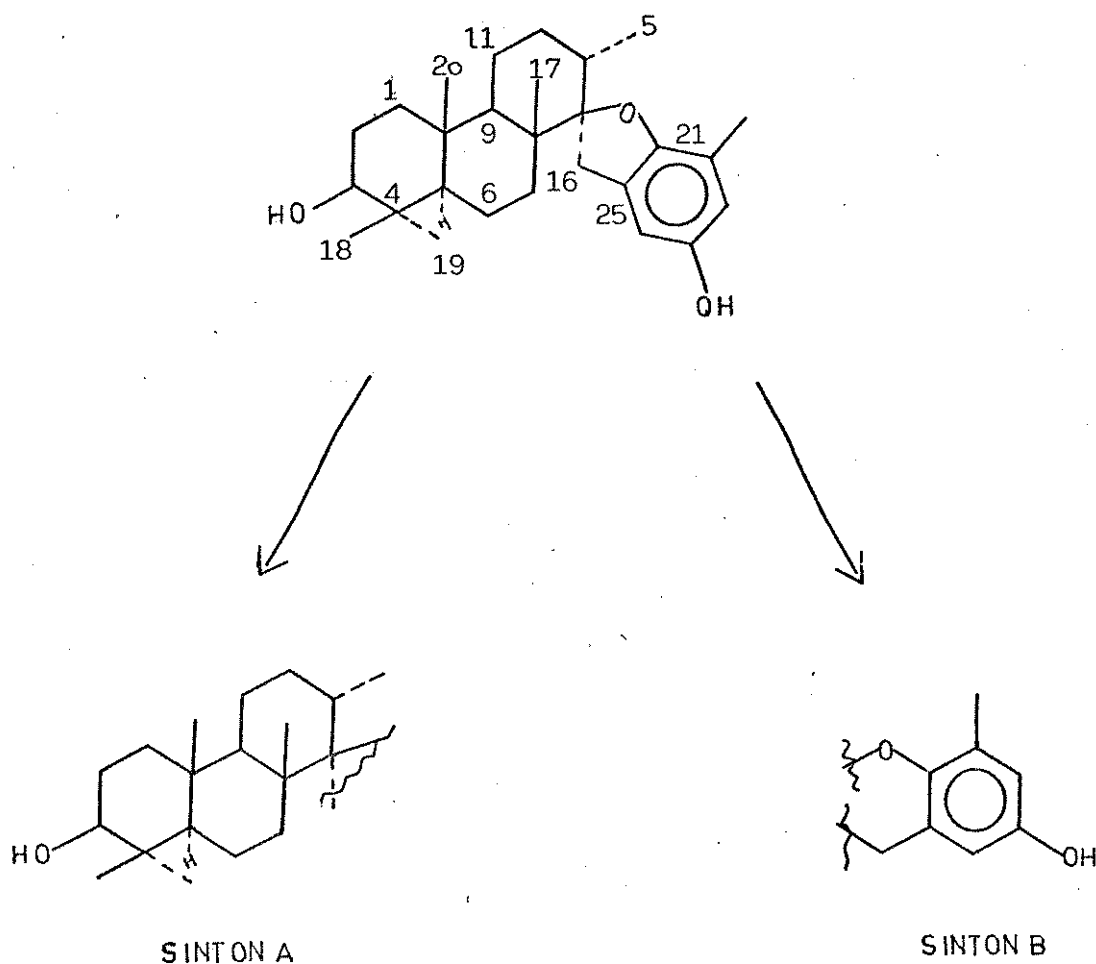
Esta alga mostrou produzir fortes efeitos ichtiotóxicos sobre os peixes herbívoros Eupomacentrus leucostictus /20/, esta toxicidade é atribuída aos compostos que foram isolados desta alga. A stipoldiona 46, também produto de oxidação do stipotriol 47, foi estudada com mais detalhes, por ser a mais estável entre os compostos isolados. Embora tóxica aos peixes, 46 mostrou-se não tóxico aos ratos como também mostrou prolongar o tempo de vida dos ratos injetados com células de leucemia linfocítica P388 ou com células do tumor Erlich ascites /21/.

A atividade das substâncias isoladas da alga por Fenical e colaboradores /3/, aliado ao fato da configuração absoluta dos mesmos ser desconhecida motivou-nos a procurar um caminho de síntese para as duas moléculas 51 e 52. Estes compostos poderiam ser enantiômeros do stipodiol 3 e epistipodiol 4, ou ainda idênticos aos isolados por Fenical e colaboradores /3/.



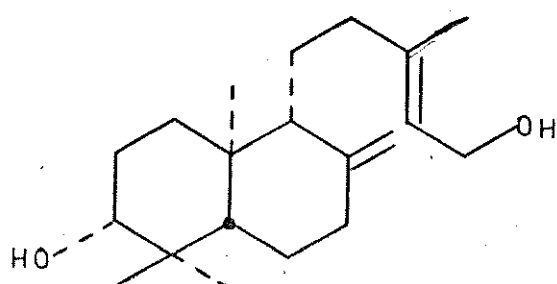
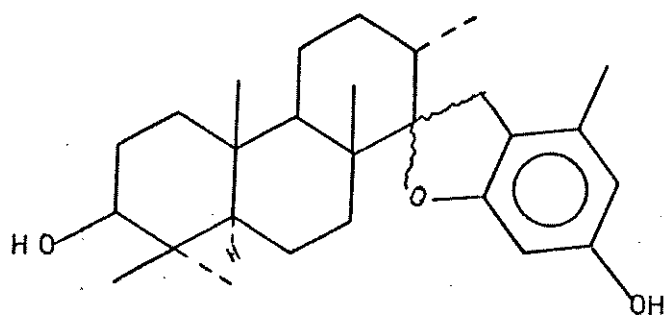
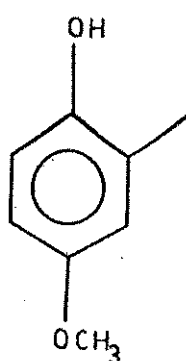
Levando em consideração que a molécula alvo pode ser desconectada em dois sintons, um retendo os centros quirais da molécula, o quiron A, e outro aromático o sinton B, conforme observado no esquema I, escolheu-se um substrato quiral tal que levaria a molécula alvo.

ESQUEMA 1:

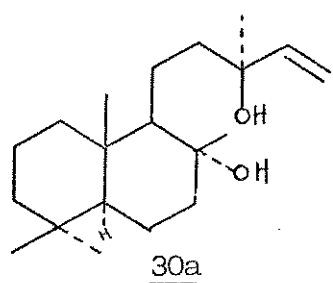
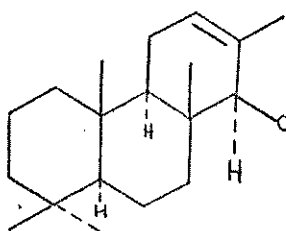
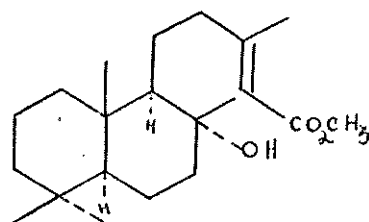
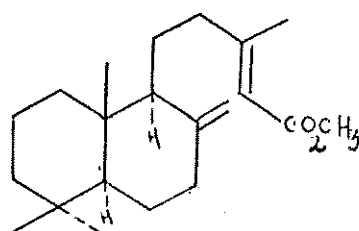


O esquema II elaborado para a síntese dos compostos 51 e 52 seria aquele que utilizaria como sinton terpênico o ent-8(17), 13(14)-labdadien-3, 15-diol 53 e como sinton aromático 2-metil-4-metoxifenol 54. A escolha do composto 53 decorre do fato deste composto possuir os centros C-5, C-9, C-10, com a mesma configuração relativa dos compostos alvo 3 e 4.

* Sinton ou quiron é um fragmento generalizado, usualmente um íon ou um intermediário de síntese /22/.

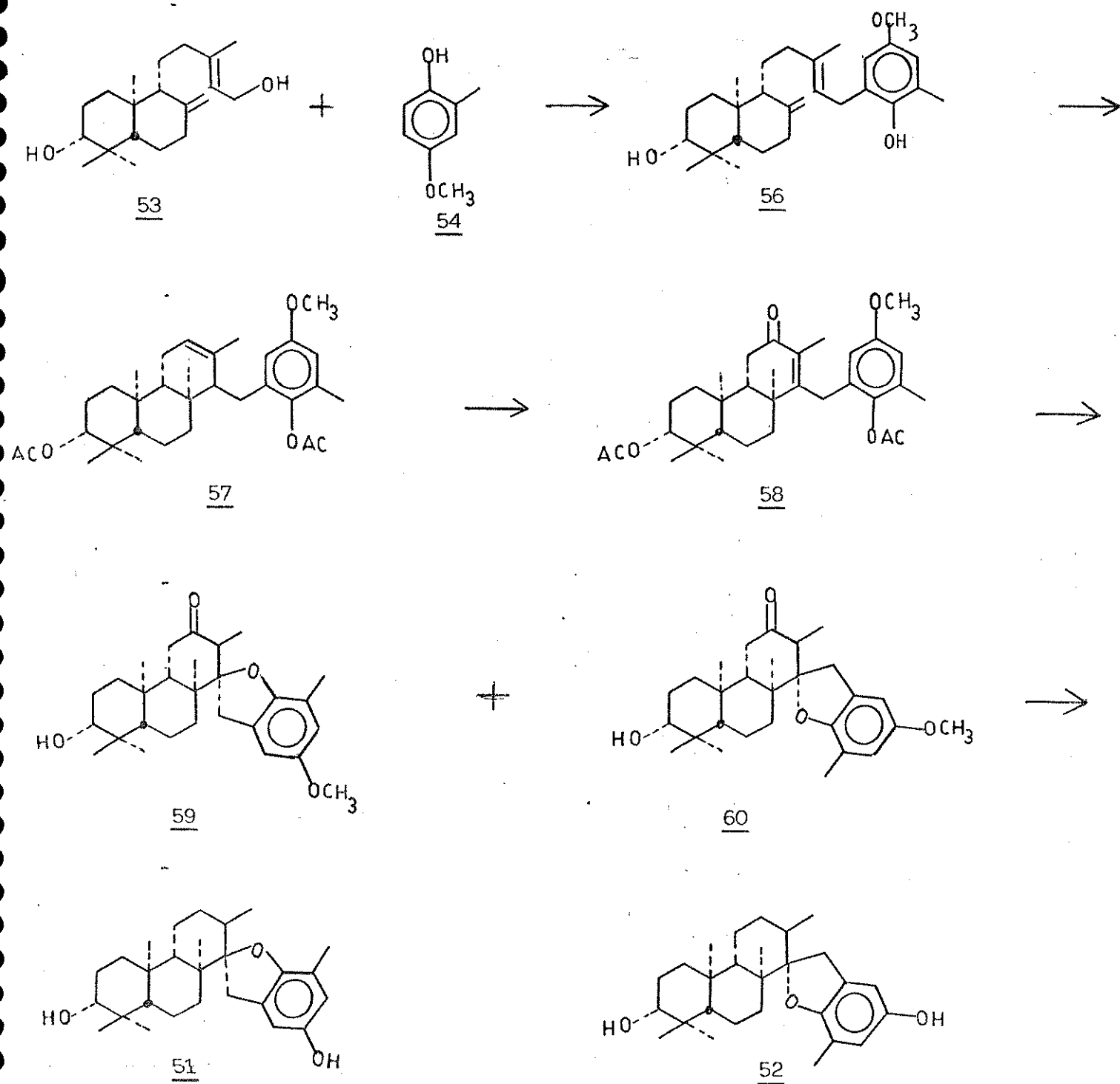
533 e 454

Imaginou-se que após algumas reações obter-se-ia 56 o qual sofreria uma ciclização estereosseletiva na dupla ligação exocíclica C-8(17) como no caso do ent-isocopalato de metila 55 /23/ a partir do sclareol 30a.

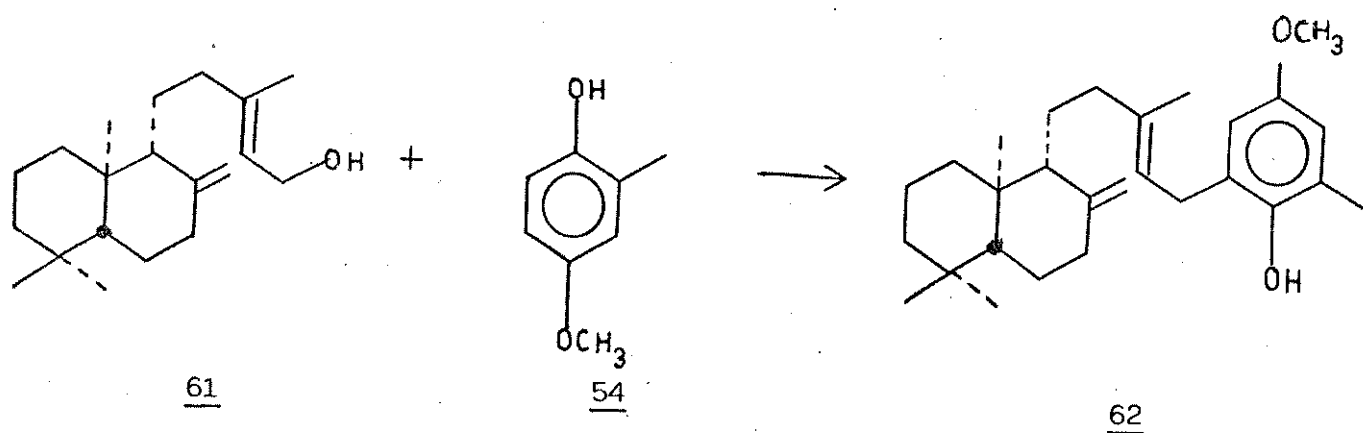
30a55

O esquema II está exposto a seguir:

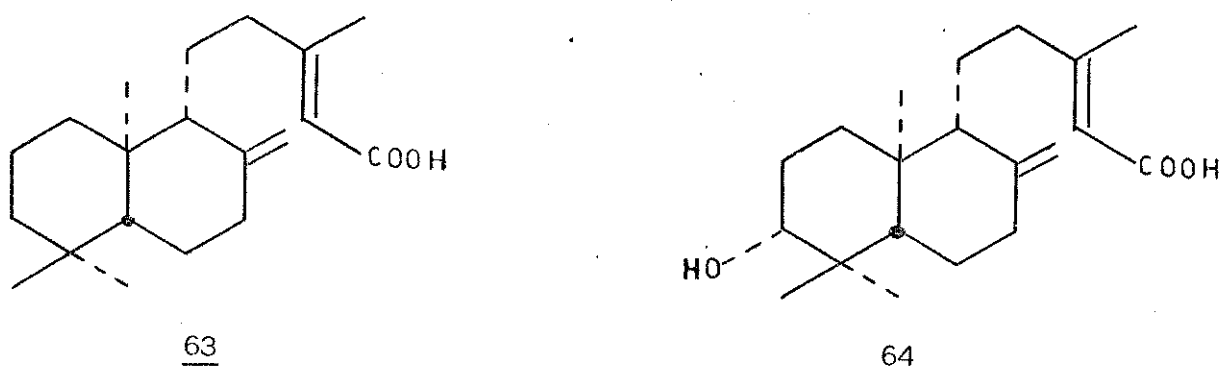
ESQUEMA II:



Em trabalho anteriormente realizado /24/, verificou-se que a reação entre o álcool alílico 61 e o toluquinol 54 forneceu o produto de acoplamento 62 desejado, muito embora os rendimentos fossem baixos, necessitando serem otimizados.

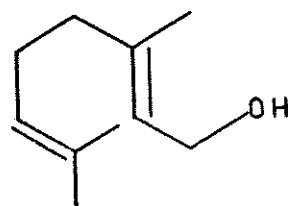
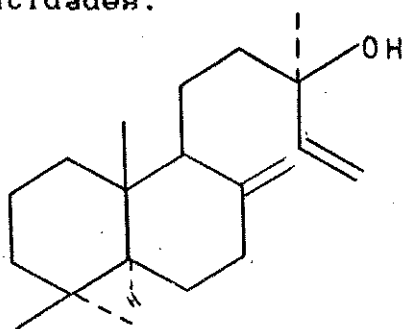


Para otimizar o esquema II, de síntese, usou-se o ent-8(17),13(14)-labdadien-15-ol 61 por este ser de fácil preparação, a partir do ácido ent-8(17), 13(14)-labdadien-15-óico 63 que tinha sido isolado em maior quantidade do óleo comercial de copaíba /34/ do que o ácido ent-3-hidroxi-8(17), 13(14)-labdadien-15-óico 64.



Outros sintons terpênicos, tais como, compostos 13 e 65, foram utilizados na otimização do modelo, por serem álcoois alí-

licos com características necessárias e disponíveis em grande quantidades.



Nas várias tentativas de otimização realizadas (Tabela 1), utilizou-se diferentes sintons aromáticos, os quais poderiam levar ao padrão de substituição do sinton aromático da molécula alvo, após a reação de acoplamento com o sinton terpênico.

TABELA I

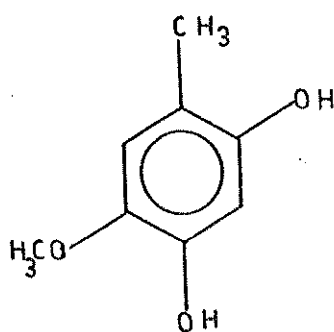
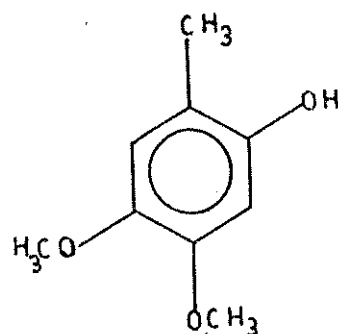
TABELA I				
Tent	Sinton Terpênico	S. Aromático	Condições	Produto
1			$\text{BF}_3/\text{dioxano}/\text{N}_2$	1
2			$\text{BF}_3/\text{dioxano}/\text{N}_2$	2
3			$\text{BF}_3/\text{dioxano}/\text{N}_2$	3
4			$\text{BF}_3/\text{dioxano}/\text{Ar}$	4
5			$\text{BF}_3/\text{dioxano}/\text{Ar}$	5
6			$\text{BF}_3/\text{dioxano}/\text{Ar}$	6

Pela análise do espectro de RMN^1H , verificou-se em 3,55 ppm e 3,10ppm a absorção de prótons benzílicos, que indicaram o acoplamento entre os sintons terpenicos e aromático, na tentativa 1.

Foram feitas as outras tentativas de acoplamento almejando aumentar o rendimento desta etapa que no caso foi de 13%.

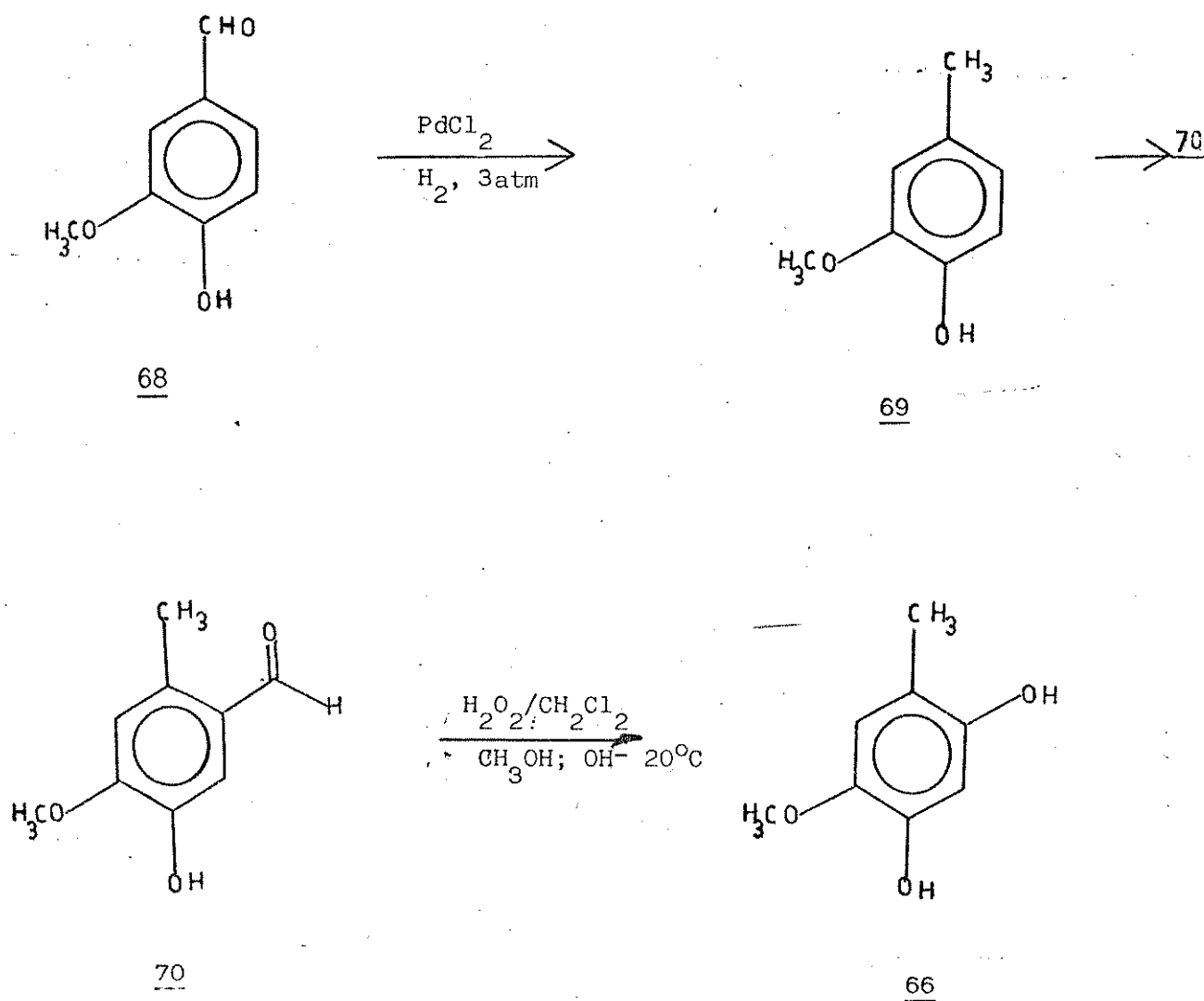
Não foram observadas as reações de acoplamento para as tentativas 2, 3 e 4.

Com a finalidade de obter sintons aromáticos mais reativos, frente a reação de acoplamento com os sintons terpênicos, elaborou-se os caminhos de síntese para 66 (Esquema III) e 67 (Esquema IV)

6667

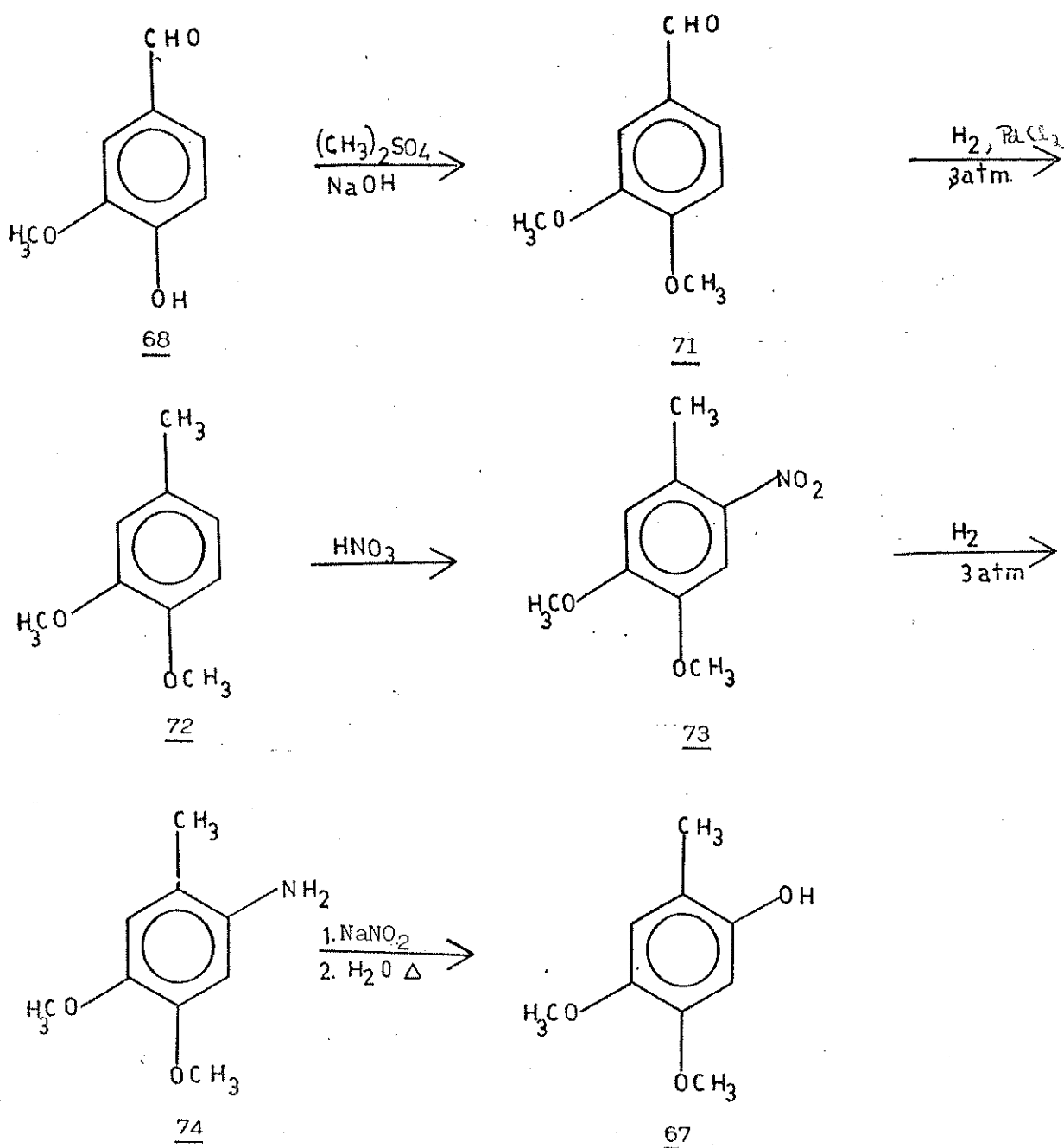
O composto 66 foi preparado segundo esquema III, conforme citado na literatura /25/ em três etapas, partindo-se de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído 68.

ESQUEMA III

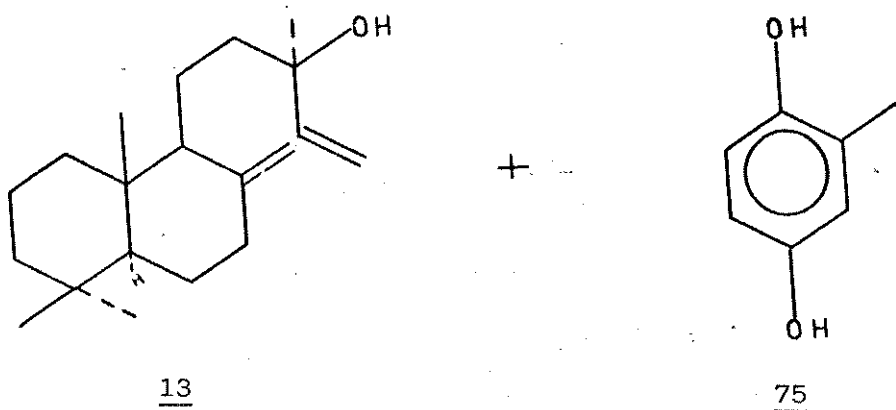


Para obter-se o composto **67** foi necessário cinco etapas de reação (esquema IV) utilizando-se vanilina **68** como substrato.

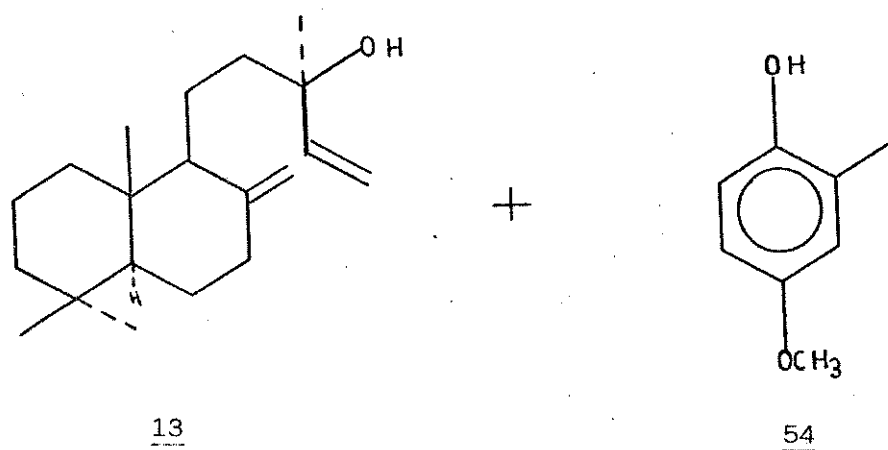
ESQUEMA IV



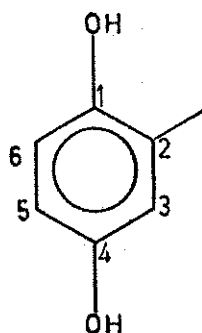
Os sintons 66 e 67 não foram utilizados nas reações de acoplamento devido a seu baixo rendimento e rápida decomposição ao serem preparados, não permitindo uma purificação. Com tais resultados, optou-se por realizar a tentativa 5.



Na literatura /26/ tem-se a descrição de acoplamento entre o manool 13 e o toluquinol 54.



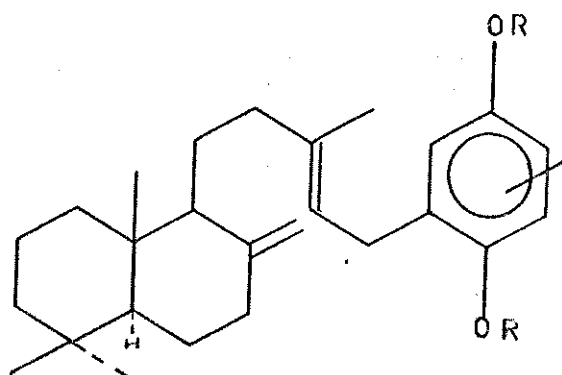
Optou-se utilizar como sinton aromático o 1,4-dihidroxi-2-metilbenzeno 75 por este ser disponível comercialmente, evitando sua preparação. Utilizando-se o composto 75 na reação de acoplamento poderia ter-se o acoplamento tanto na posição C-5 como C-6 do sinton aromático.



75

Não se levou este fator em mente desde que nesta tentativa o maior interesse estava no rendimento total da reação de acoplamento.

A ocorrência de reação de acoplamento foi melhor evidenciada pela análise do espectro de RMN¹H [E-72] do derivado diacetilado ZZ observando-se em 3,10 - 3,20ppm os prótons benzílicos, além sinais correspondentes as metilas angulares (0,65; 0,76; 0,86 ppm) e aromáticos (2,1; 2,2 ppm).

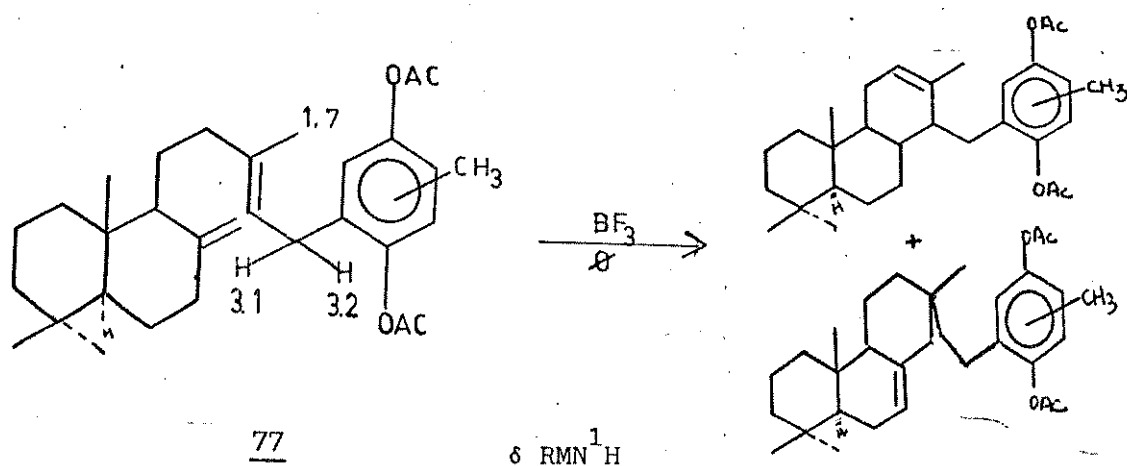


76 R=H

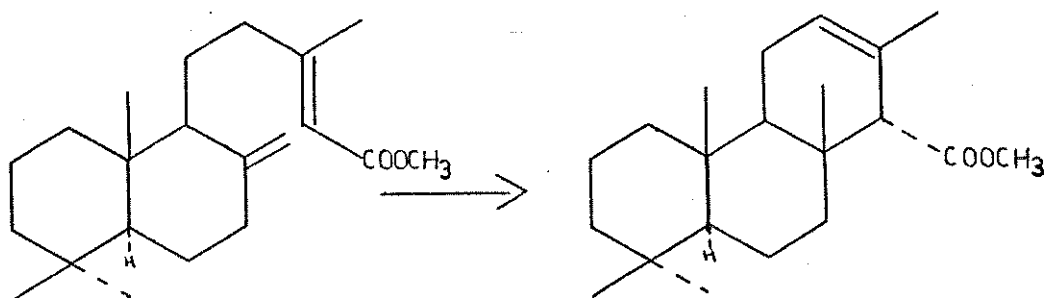
77 R=Ac

Purificou-se o produto de reação por CCD, isolando-se duas frações com R_fs diferentes (0,45 e 0,39), porém com os espectros de RMN¹H, muito semelhantes, atribuídos aos produtos da reação de acoplamento ora no C-5 do sinton aromático, ora no C-6.

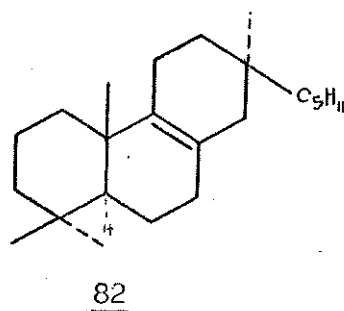
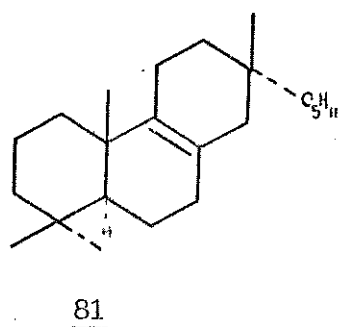
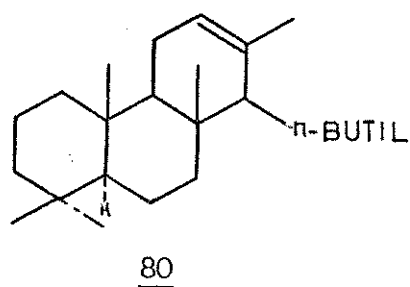
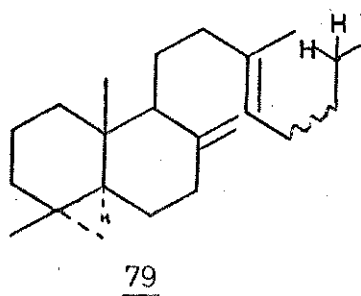
Ciclização de ZZ resultou num composto que apresentou no espectro de RMN^1H [E-73] desaparecimento dos sinais em 4,53 - 4,78ppm, correspondentes à dupla terminal C-8,17, observou-se também uma proteção dos protons benzílicos.



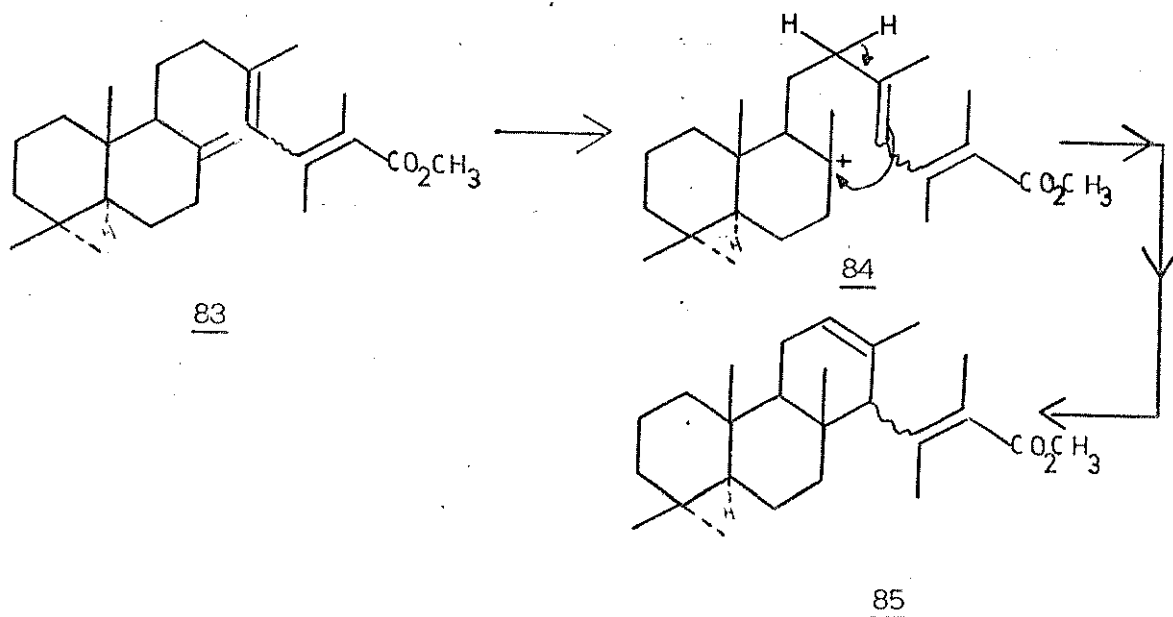
A região de absorção de prótons metílicos apresentou-se larga, evidenciando uma mistura a qual foi confirmada pelo espectro de RMN^{13}C . Esta mistura não foi detetável ou separável pelos meios convencionais de cromatografia (placa preparativa e coluna). Este resultado apresentou-se contrário ao observado na ciclização do 8(17), 13(14)-labdadien-15-oato de metila 55 /23/ que o processa estereosseletivamente.



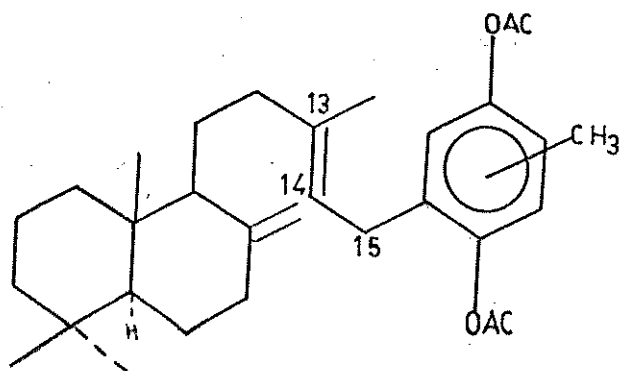
Fato análogo foi observado por Herz e colaboradores /27/ que ao tentar ciclização de 79 em meio ácido observaram a formação de vários produtos tais como 80, 81 e 82.



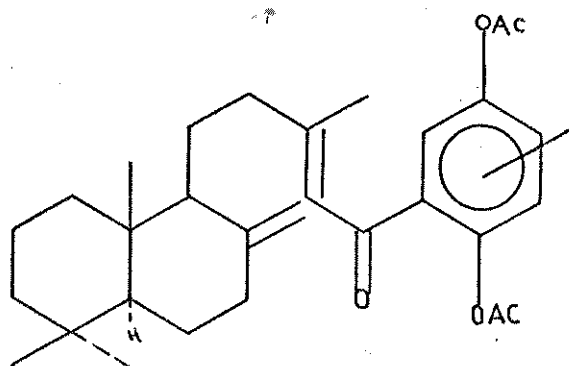
A falta de régio e estereosseletividade nesta reação de 79 foi atribuída ao fato das duas ligações C-8(17) e C-13(14) poderem iniciar a reação indistintamente. Entretanto, na ciclização do 83 a protonação inicial ocorre na dupla ligação C-8(17), como ilustrado a seguir.



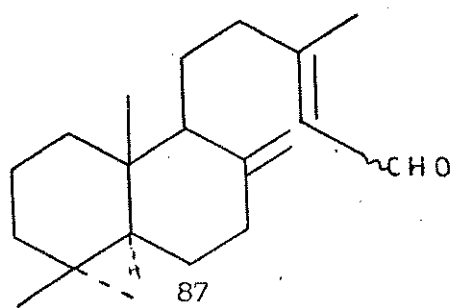
Assim sendo, para que ocorresse uma ciclização régio e estereosseletiva seria necessário desativar a dupla ligação C-13(14) do composto ZZ, orientando a ciclização na direção desejada.

77

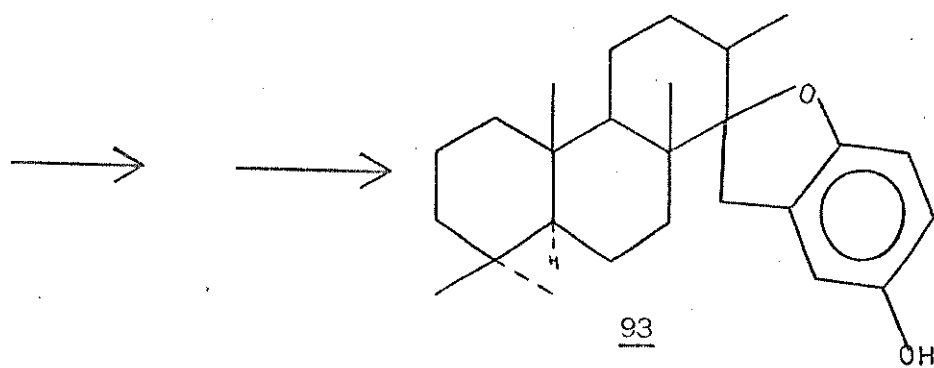
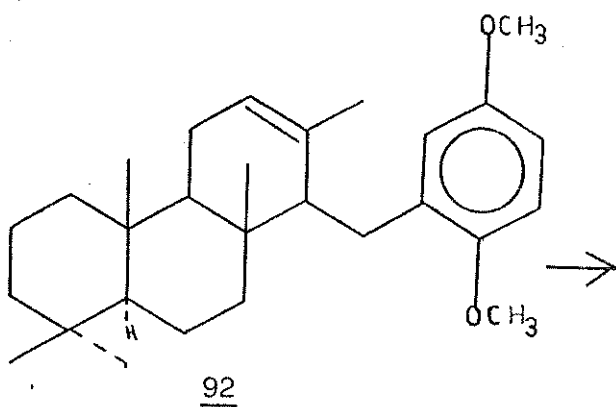
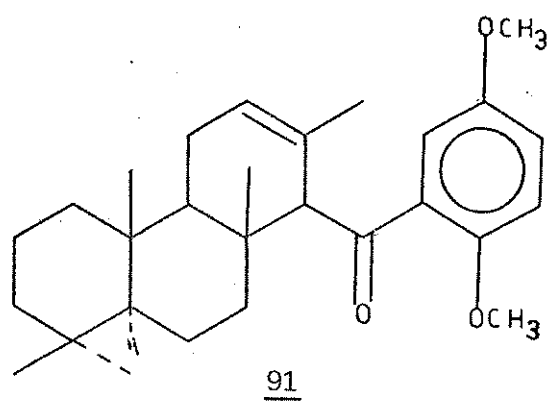
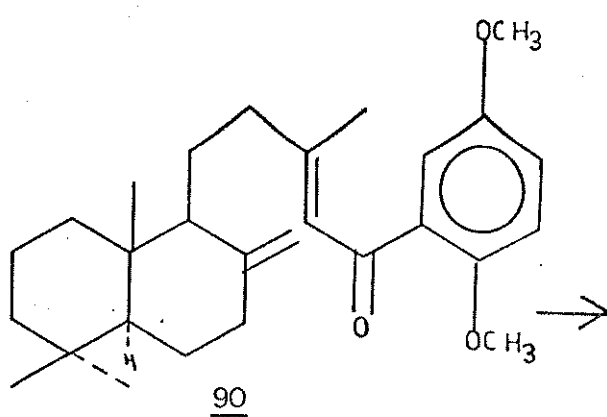
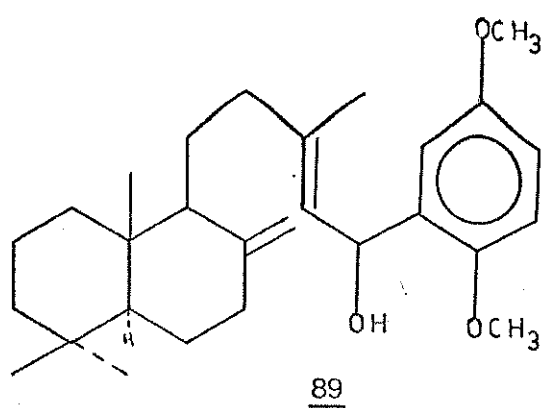
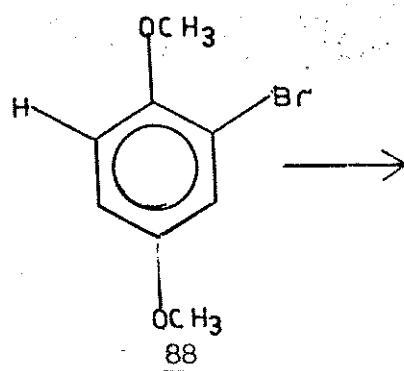
Uma maneira de desativar a dupla ligação C-13,14 seria pela introdução de um grupo cetônico na posição C-15 do composto ZZ obtendo-se um composto como 86.

86

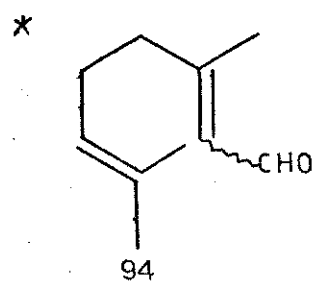
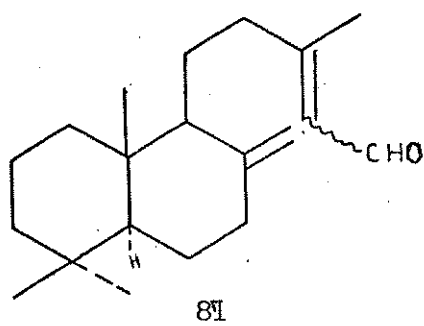
Com o objetivo de alcançar um composto tal como 86 elaborou-se o esquema V de síntese.

ESQUEMA V

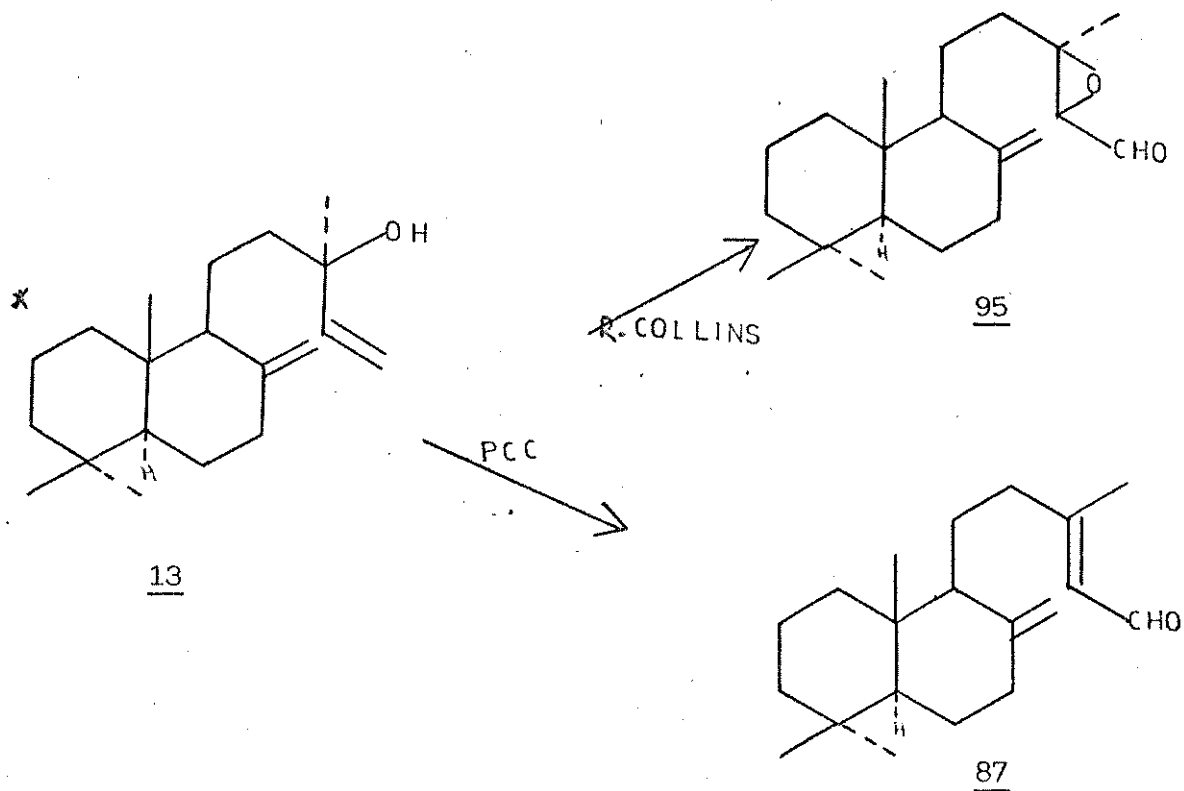
+



Usou-se como sintons terpênicos 87 e 94.



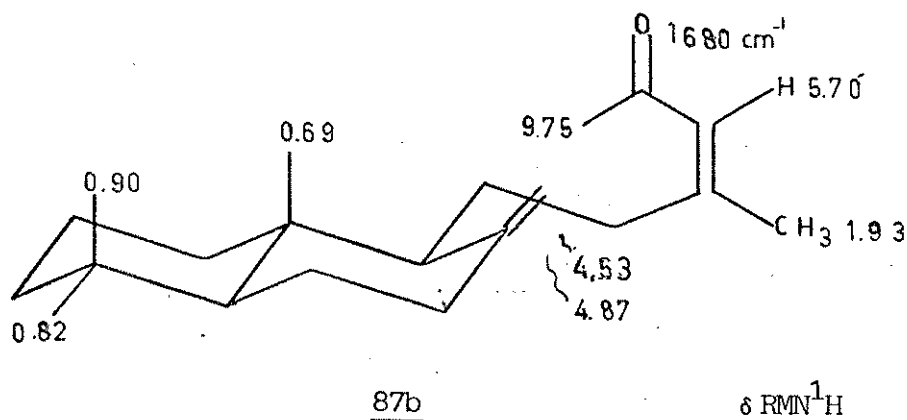
Para obtenção de 87, pensou-se partir da oxidação do manool 13. Consultando-se a literatura sobre reações de oxidação de álcoois alílicos, encontrou-se que a oxidação do manool 13 com reagente de Collins leva a um rearranjo, fornecendo aldeídos e cetonas com epóxidos nos Carbonos 13 e 14 enquanto que a oxidação dos mesmos com clorocromato de piridina (PCC) leva a aldeídos e cetonas, insaturados /10/.



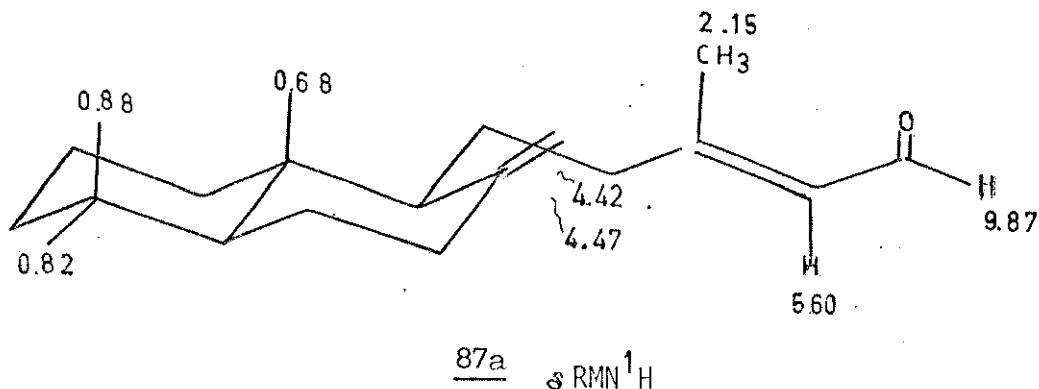
*Este composto foi gentilmente fornecido pela Firmenich.

Como resultado da reação de oxidação do manool com PCC, isolou-se o composto 8Z na forma de seus isômeros E (58,4%) 8Za e Z (7,0%) 8Zb além de uma mistura de ambos (15,7%).

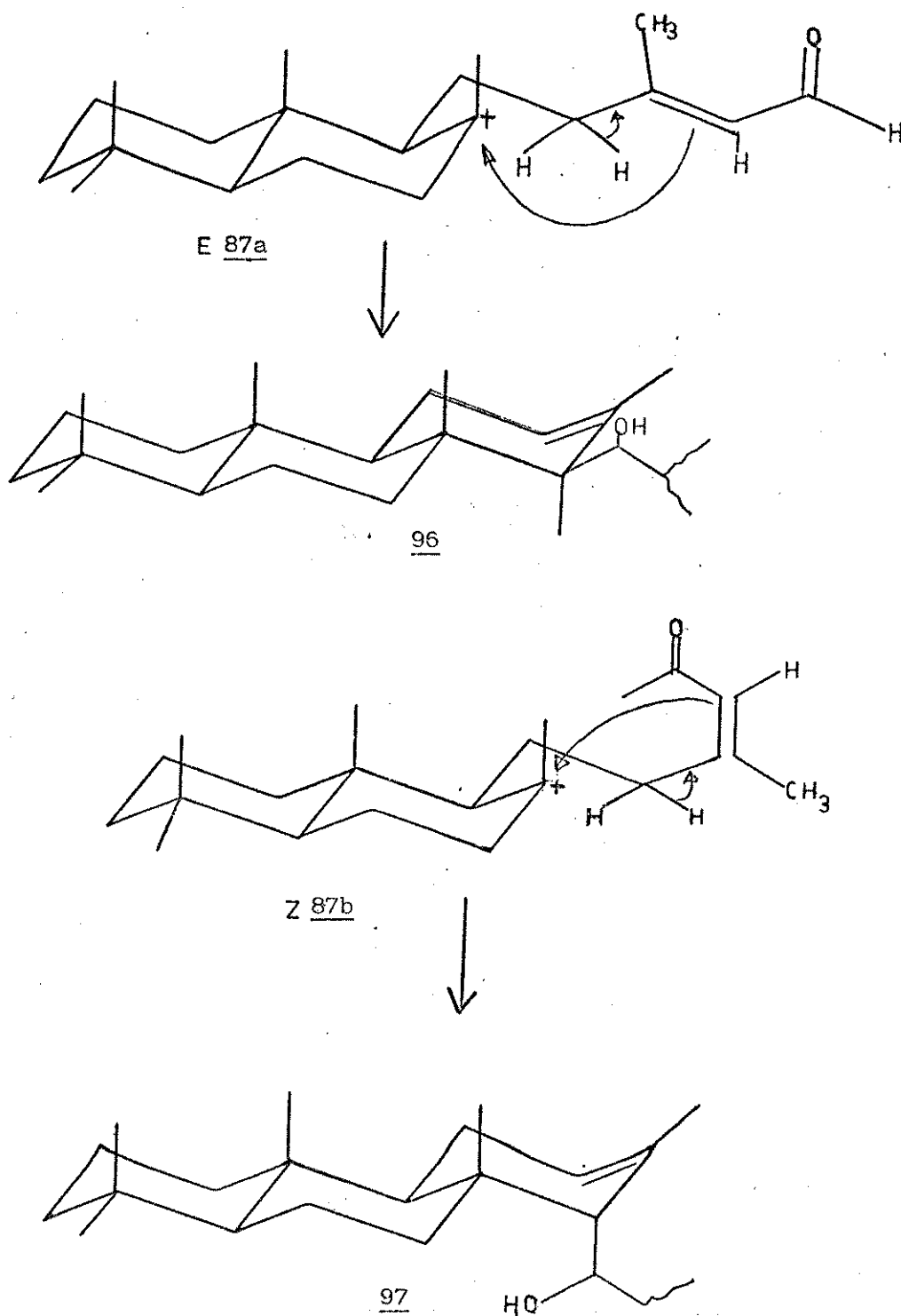
O isômero 8Zb foi caracterizado no infra-vermelho [E-70], pela banda correspondente à deformação axial de C=O de aldeído conjugado em 1680 cm^{-1} . No espectro de RMN¹H [E-71] foi facilmente constatado a presença deste grupo funcional pela absorção do próton de aldeído em 9,75ppm e pela metila-16 em 1,93ppm.



O isômero E 8Za apresentou no espectro de RMN¹H [E-69] o próton do aldeído em 9,87ppm e a metila -16 em 2,15ppm, estando esta mais desprotegida do que a observada para o isômero Z 8Zb (1,93 ppm). Isto é consequência do efeito anisotrópico de carbonila de desproteção sobre a metila -16 no isômero E, a qual se encontra em relação Z à carbonila.

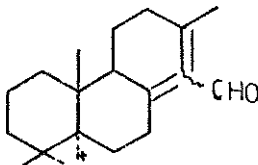
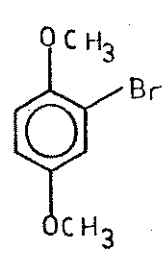
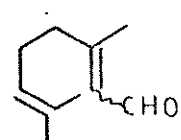
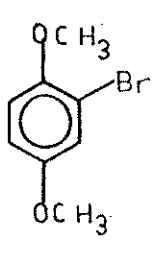
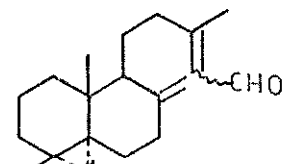
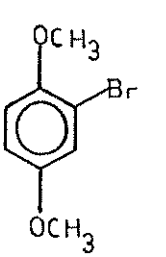
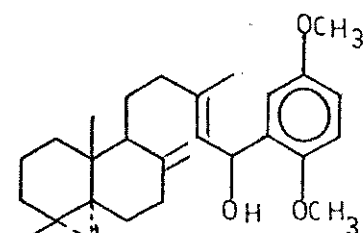
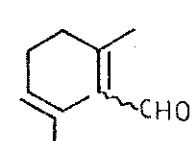
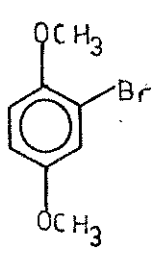
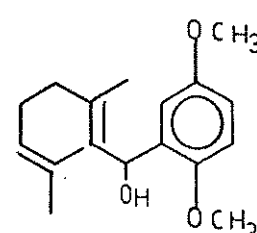


Constatou-se que com o tempo os isômeros E 87a e Z 87b se interconvertem um no outro, sendo assim, optou-se por otimizar o modelo do esquema V utilizando-se inicialmente a mistura deles. Uma vez as condições de reação determinadas esta seria repetida apenas com o isômero E 87a que levaria à ciclização estereosseletiva com a estereoquímica desejada.

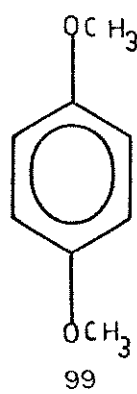
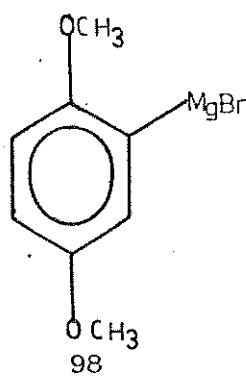


As primeiras tentativas de síntese (Tabela II) efetuadas com os sintons 87 e 94 foram feitas com solventes polares, tais como, THF e éter etílico não fornecendo os resultados desejados, recuperando-se os reagentes de partida. Logrou-se o acoplamento desejado ao utilizar-se hexano como solvente (o qual também é comumente utilizado neste tipo de reação /28/).

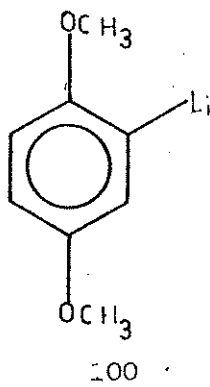
TABELA II

S.Terpênico	S.Aromático	Condições	Produto
1) 		Mg Hexano Argônio	—
2) 		"	—
3) 		n-Butil-Li Argônio	 30%
4) 		"	 30%

Ao realizar as tentativas 1 e 2 utilizando-se hexano como solvente, constatou-se que ocorria a formação do composto organo magnesiano 98 porém, não se observava a reação de acoplamento (isto se verifica após a manipulação da reação na qual recuperava-se 1,4 dimetoxi-benzeno 99).



Optou-se assim, por trabalhar com o composto de lítio 100.



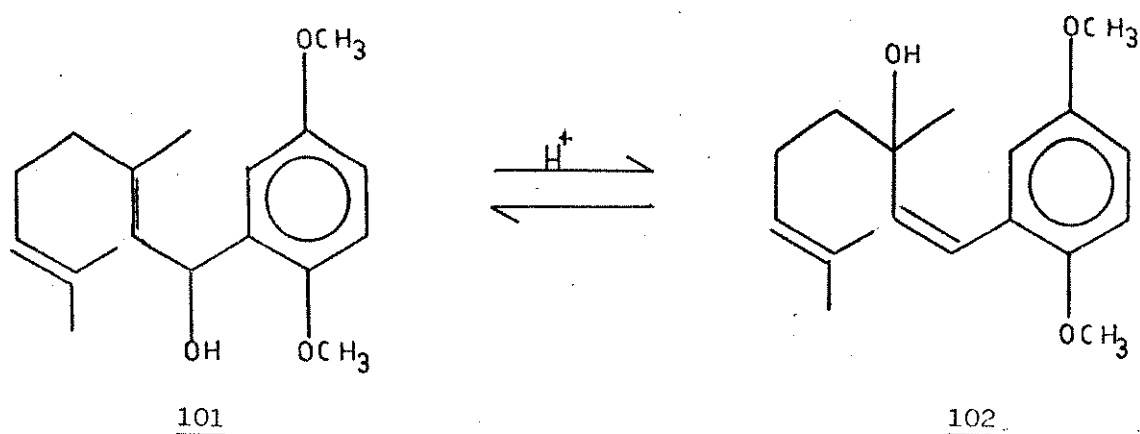
Este deveria ser mais reativo frente a reação de acoplamento, uma vez que o lítio é mais eletropositivo.

Evidenciou-se a reação de acoplamento na tentativa 4 pela análise de seus espectros no infra-vermelho e RMN¹H.

Constatou-se através do espectro no infra-vermelho [E-76] uma banda em 3400 cm⁻¹ atribuída à frequência de estiramento de OH e no RMN¹H observou-se o desaparecimento do próton de aldeído em

9,80ppm [E-77].

Constatou-se que o produto isolado apresentava a metila -10 mais protegida (1,33ppm) do que o esperado que seria ao redor de 1,60ppm por tratar-se de um grupo metila sobre olefina. Na literatura /29/ encontrou-se citado que ocorre uma isomerização da hidroxila, para este tipo de composto 101, em meio ácido.



Realmente observou-se que ao repetir a reação e fazer sua manipulação num meio neutro isolava-se o composto 101 que apresentava uma metila em 1,66ppm no espectro de RMN^1H [E-80].

Posteriormente, partiu-se para a reação de oxidação do composto 101 que nos levaria ao composto 103.

O composto 101 foi submetido a várias condições de oxidação (Tabela III) sem que nenhuma tenha fornecido um resultado desejado, o que teria sido facilmente constatado pela banda correspondente ao grupo cetônico (1680 cm^{-1}) no espectro infra-vermelho.

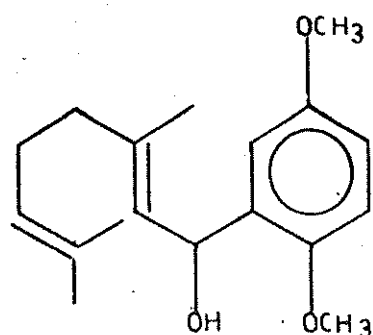
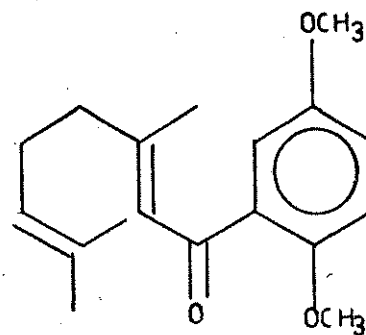
101103

TABELA III: Reações de Oxidação

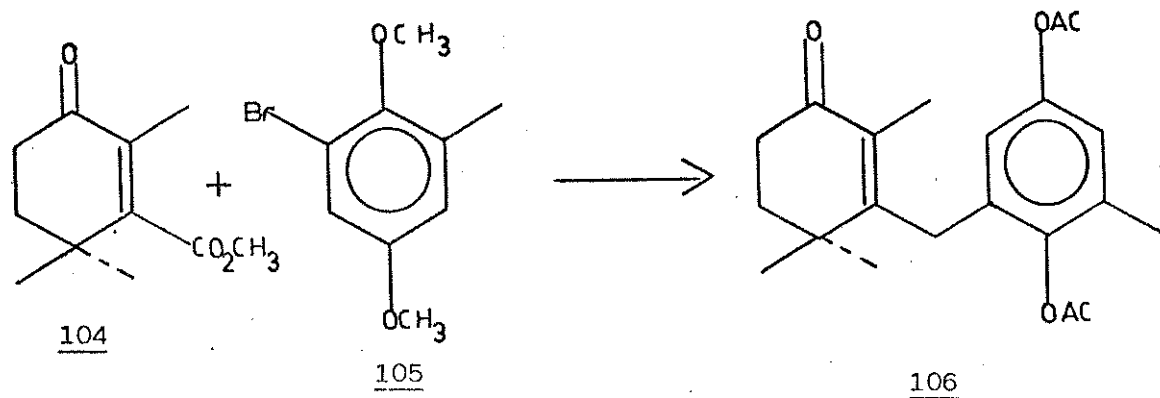
Condições/ Reagentes	Produto
MnO ₂ /Hexano/Tamb /30/	Mistura intratável
PCC/CH ₂ Cl ₂ /Tamb /10/	Mistura intratável
CrO ₃ /PY /31/	Mistura intratável
Reagente Jones /32/	Mistura intratável
(CrO ₃ /acetona, água ou H ₂ SO ₄)	Mistura intratável
DMSO/cloreto oxalila/CH ₂ Cl ₂ /33/	Mistura intratável

Procurou-se então, outras condições de oxidação que pudessem levar ao composto 103.

Nesse ínterim, nos foi enviado o manuscrito de um artigo de Rúveda e colaboradores /34/, os quais propõem um modelo de otimização para o tipo de composto com o qual estávamos trabalhando, ou seja, o stípodiol 3.

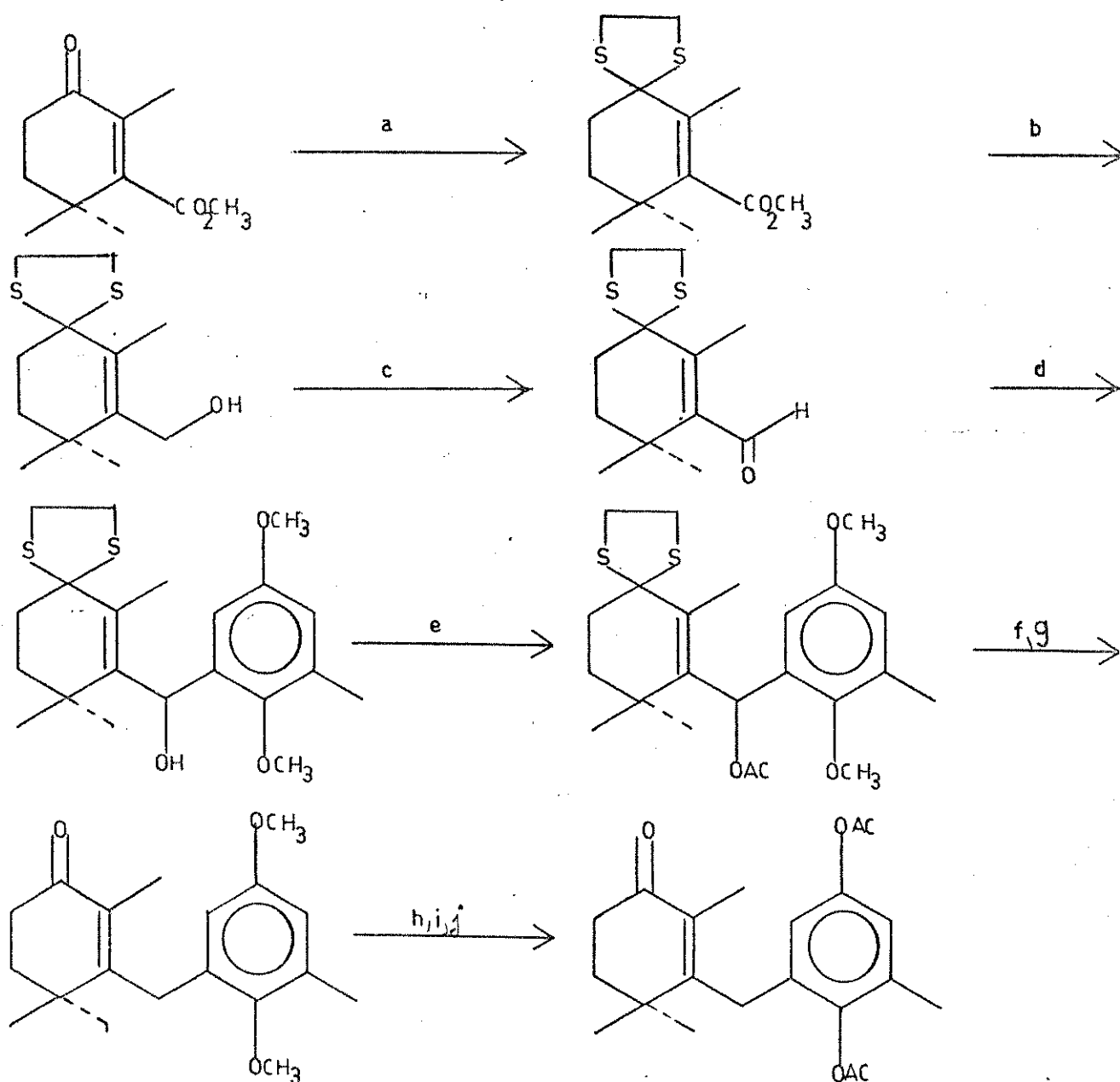
Neste trabalho foi proposto e realizado uma condensação do ceto éster 104 com a unidade aromática 105 levando ao composto

106.



O esquema proposto pelos autores está esquematizado a seguir:

ESQUEMA VI



- a) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}/\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}; \text{CH}_2\text{Cl}_2$
- b) $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}/\text{refluxo}$
- c) $\text{MnO}_2/\emptyset$
- d) $\text{Mg}, \text{THF}-\text{Et}_2\text{O}/\text{refluxo}/\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$
- e) anidrido acético, Py, DMAP cat
- f) $\text{HIO}_4/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$
- g) $\text{Zn}, \text{AcOH}, \text{refluxo}$
- h) $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ$
- i) HCl/THF
- j) Ac_2OPy

Como o modelo de síntese para 106 já foi aceito para publicação /34/ e a síntese do 3 por Ruveda e colaboradores está em fase adiantada, aliado ao fato do tempo de tese estar esgotado, optamos por encerrar nossa pesquisa nesta etapa.

CONCLUSÃO

No primeiro capítulo descrevemos o uso de substratos quirais com configurações absolutas conhecidas para sintetizar (5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 1 e (5S, 8S, 10S) - 9(11)-drimen-8-ol 2 com a mesma configuração relativa dos compostos isolados por Wada e colaboradores /2/. Comparando os valores de rotação ótica dos produtos 1 e 2 com aqueles de Wada e Colaboradores /2/, conclui-se que estes últimos eram antípodas de 1 e 2. Tal observação possibilitou-nos concluir que os compostos obtidos por Wada /2/ eram (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 e (5R, 8S, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 36. Adicionalmente pudemos sintetizar o (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33 a partir do ácido (5R, 8R, 10R)-13(14)-labden-15-olco.

A segunda parte de nosso trabalho relata as explorações de caminhos sintéticos objetivando a obtenção dos compostos isolados por Fenical e colaboradores /3/, stipoldiol 3 ou epistipoldiol 4. Vários métodos explorados não forneceram condições de se chegar aos produtos almejados. Nesse interim Rúveda e colaboradores /34/, grupo com que tínhamos contato, chegaram a otimizar um modelo de síntese do produto natural. Diante deste fato achamos conveniente encerrar nosso projeto de maneira a não duplicarmos esforços.

III - PARTE EXPERIMENTAL

- 3.I - Materiais e Métodos
- 3.II - Caminhos de Obtenção do Drim-9(11)-en-8-ol
- 3.III - Obtenção dos Sintons Aromáticos
- 3.IV - Obtenção dos Sintons Terpênicos
- 3.V - Reações de Acoplamento
- 3.VI - Reações de Oxidação

III - PARTE EXPERIMENTAL

I. Materials e Métodos

- a) Utilizou-se reagentes e solventes das marcas Aldrich, Carlo Erba, Fischer, Flucka e Merck, todos os reagentes para análise (PA). Outros reagentes com maior grau de pureza, foram obtidos através de métodos gerais de purificação tendo seus procedimentos citados na literatura /35/.
- b) As cromatografias em coluna foram desenvolvidas usando-se como adsorvente Sílica Gel Merck (0,05-0,20 nm), Sílica Gel H e Sílica Gel S. Adotamos o uso de uma técnica nova de cromatografia em coluna, conhecida como TLC Mesh Column Chromatography /36/. As dimensões das colunas e as quantidades de adsorventes variam de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado. As colunas foram eluídas usando-se solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. O controle das frações foi feito através de cromatografia de camada delgada (CCD).
- c) As cromatografias em camada delgada foram realizadas, usando-se como suporte, placas de vidro com as dimensões de 5 x 20 e 20 x 20 cm e como adsorvente uma mistura 1:1 de Sílica Gel G e Sílica GF₂₅₄, suspensa em água destilada e espalhada com um aparelho de Quickfit, em camada de 0,25 nm de espessura. Usou-se como revelador uma lâmpada ultravioleta (254 e 366 nm) e como revelador específico para terpenos, uma solução ácida de

anisaldeído.

A preparação do revelador específico para terpenos foi feita, tomando-se inicialmente 50 ml de ácido acético glacial sobre o qual adicionamos 1 ml de ácido sulfúrico concentrado 99%, e sobre a mistura ácida adicionamos 0,5 ml de anisaldeído, em seguida agitamos a mistura. A solução foi preparada a temperatura ambiente.

Usamos também como revelador não específico uma mistura 1:1 de metanol, ácido sulfúrico.

As placas depois de borrifadas com estes reveladores, foram aquecidas em uma chapa de aquecimento até o aparecimento das manchas.

As placas cromatográficas foram ativadas em estufa a 120°C.

- d) Os compostos isolados foram purificados por: cristalização, sublimação ou cromatografia em coluna até que por CCD mostrasse uma única mancha.
- e) Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Mettler, modelo FP 52, com registrador automático FP 5, acoplado a um microscópio de luz polarizada da marca Carl Zeiss. Os pontos de fusão não foram corrigidos.
- f) As determinações de rotação óptica foram feitas a temperatura ambiente. Usou-se um polarímetro fotoelétrico de marca Carl Zeiss com precisão de 0,005°, empregando como fonte de luz, uma lâmpada de vapor de sódio. O comprimento de cela foi de

0,5 dm. Usamos como solvente clorofórmio.

- g) Os espectros de absorção na região do infra-vermelho foram obtidos em um instrumento da marca Varian Associates, modelo 399. Usou-se como referência, as absorções em 1603 e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno. As absorções foram registradas em cm^{-1} .
- h) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton, em 60 e 100 MHz foram realizados a temperatura ambiente. Os instrumentos foram da marca Varian Associates, modelo T-60 e XL-100. Como padrão interno, usou-se o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ), foram registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz).
- i) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13, foram obtidos em um instrumento da marca Varian Associates, modelo XL-100 (25,2 MHz) acoplado a um computador Varian 620-L, que opera com transformada de Fourier. Como solvente usou-se clorofórmio (CHCl_3) e/ou tetracloreto de carbono (CCl_4). Como padrão interno usou-se tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) foram atribuídos em ppm.
- j) Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro da marca Varian Mat Bremen, modelo MAT 311A, à 70 eV.
- k) As reações sensíveis a umidade foram realizadas em atmosfera

de nitrogênio seco ou argônio seco. A secagem do nitrogênio foi realizada, passando o gás através de um sistema, constituído de um frasco lavador contendo ácido sulfúrico concentrado, outro contendo pastilhas de KOH e em seguida através de uma coluna metálica contendo em seu interior sílica ativada, seca a 100 °C.

- l) As reações fotoquímicas foram realizadas num reator apropriado como esquematizado na figura I. Manteve-se a reação sob atmosfera de argônio e uma temperatura de 0°C. Usou-se como fonte de luz uma lâmpada de vapor de mercúrio pura HPL N 125W Phillips, cujo espectro de emissão está esquematizado na figura II.
- m) As reações foram feitas na proporção de 1eq de substrato para 1 eq dos reagentes, a menos que seja especificado contrário.

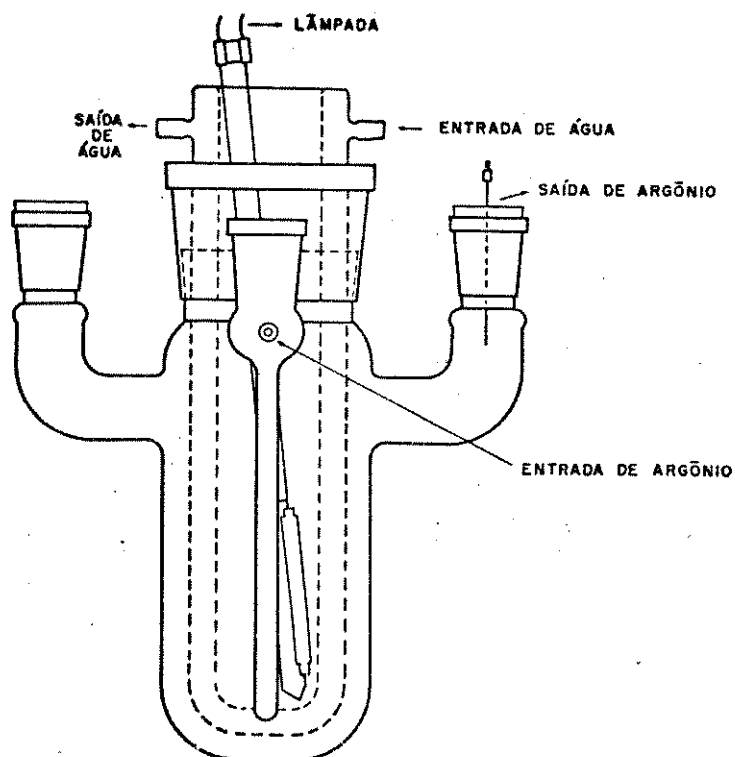


Fig. I - Reator utilizado nas reações fotoquímicas

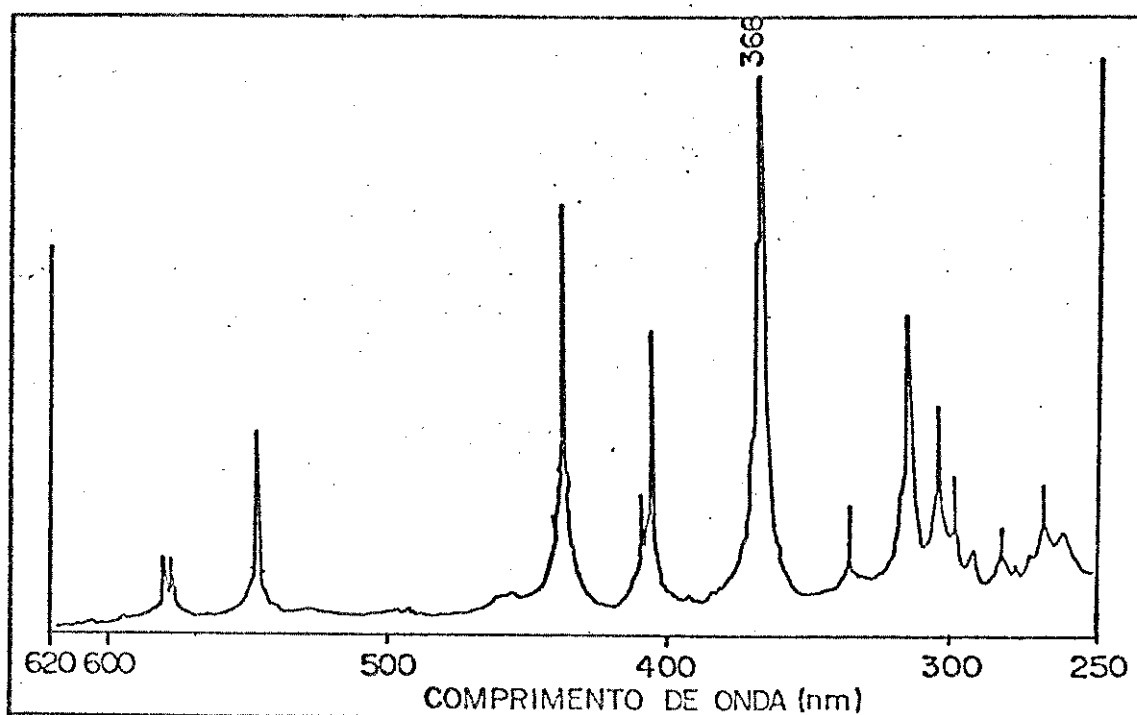


Fig. II - Espectro de emissão de lâmpada Phillips
HPL-N 125 W sem o bulbo externo.

II - Caminhos para Obtenção de Drim-9(11)-en-8-ol

Caminho 1:

a) Oxidação do 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 /12/

Colocou-se uma solução de 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 (10,0 g; 34,5 mmoles) em acetona (800 ml) num balão de fundo redondo (2 l). Abaixou-se a temperatura para aproximadamente 15°C usando-se um banho de água e gelo. Adicionou-se aos poucos (período de 5 horas) uma mistura de KMnO_4 (18,3 g; 115,8 mmoles) e MgSO_4 (15,9 g; 132,2 mmoles) previamente triturada e misturada. Após a adição deixou-se reagir por mais uma hora. Filtrou-se sobre celite e lavou-se com éter etílico. Evaporou-se o solvente e purificou-se a reação por coluna cromatográfica usando hexano como eluente. Obteve-se o 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14 em 60% (5,4 g) de rendimento e recuperou-se 25% (2,5 g) de 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 sem reagir: $[\alpha]_D^{25} +38,0^\circ$ (c.1,3; CHCl_3); [lit. /12/ $[\alpha]_D^{25} 38,0^\circ$ (c. 1,0 CHCl_3)]; IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3080 (C=C); 1710 (C=O); 1645 (C=C) [E-1], [lit. /14/ $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3080, 1709, 1645, 850; RMN^1H (CCl_4) δ 0,70 (s, 3H, H-20)*; 0,83 (s, 3H, H-19); 0,89 (s, 3H, H-18); 2,00 (s, 3H, H-16); 4,40 (sl, 1H, H-17); 4,80 (sl, 1H, H-17) [E-2]** [lit. /12/: 0,69, 0,80, 0,86, 2,09, 4,44, 4,81 ppm].

*A representação correta dos prótons seria 0,70 (s, 3H, C_{20}H) uma vez que a numeração é feita nos carbonos e não nos hidrogênios. Entretanto para facilitar o trabalho datilográfico indicaremos H-20 como hidrogênio ligado ao C-20.

**A numeração dos carbonos do produtos é igual à do composto de partida.

b) Epoxidação do 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14

b.1.- Colocou-se 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14 (535,9mg; 2,0 m moles) dissolvidos em CH_2Cl_2 (57,8 ml) num balão de fundo redondo (250 ml). Adicionou-se aos poucos ácido *m*-cloroperbenzóico (318,2 mg). Deixou-se reagir durante uma hora a temperatura ambiente. Lavou-se a reação com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 50,0 ml). Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Obteve-se um produto oleoso 15 em 98% (557,3 mg) com rendimento de 98%.

b.2.- Epoxidação de 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14.

A mistura bifásica de 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14 (539,9 mg; 2,0 mmoles) em CH_2Cl_2 (57 ml) e NaHCO_3 0,5 M (17,4ml) adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (318,2 mg). Deixou-se reagindo, a temperatura ambiente, durante quatro horas. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com uma solução de NaOH 1N (17 ml); H_2O (17 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Isolou-se a mistura de 8(17)-epóxi-14(15)-dinorlabdan-13-ona 15a e 15b como óleo, 557,3 mg com rendimento de 98%. IV: $\nu_{\text{filme max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 1710 (C=O), 950 (C-O, epóxi); 860 (C-O, epóxi) [E-3] [lit. /14/ ν (cm^{-1}) 1710; 975; 895 cm^{-1} ;

*RMN¹H (CCl₄) δ 0,87 (s, H-19, H-20); 0,93 (s, H-18); 2,03 (s, H-16); 2,40 (m, H-17); 2,70 (m, H-17) [E-4] [lit. /14/ δ 0,82; 0,89; 2,08; 2,47 e 2,70 (8R) e 0,86; 0,89; 0,90; 2,10; 2,31 e 2,52 (8S) ppm]. E.M. m/z (%) 278 (M⁺, 1); 156 (100); 139 (66) [E-5].

c) Reação de Proteção do 8(17)-epóxi-14(15)-dinorlabdan-13-ona 15.

Adicionou-se o 8(17)-epóxi-14(15)-dinorlabdan-13-ona 15 (384,6 mg, 1,4 mmoles) à uma mistura de tosilato de piridina (35,4 mg, 0,14 mmol), etileno-glicol (86,8 mg; 1,5 mmoles) e benzeno (30,0 ml). Deixou-se refluxando, num sistema Dean-Stark, durante três horas. Lavou-se a fase orgânica com H₂O, secou-se sobre Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Obteve-se um produto oleoso, 282,3 mg com rendimento de 63.4%. IV $\nu_{\text{filme max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 2580, 1730; *RMN¹H (CCl₄), δ 0,90 (s, H-18, H-19); 1,07 (s, H-20); 1,40 (s, H-16); 3,20 (d, H-17, J= 7,0 Hz); 3,70 (d, H-17, J= 7,0 Hz) [E-7]. [lit./16/: 0,89; 1,11; 1,43; 3,20; 3,70].

*Sendo uma mistura a integração relativa está alterada devido à superposição de sinais e não será indicada.

**A numeração dos carbonos do produto é igual à do composto de partida.

Caminho 11a) Reação de Proteção de 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14.

Uma mistura de 14(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14 (131,0 mg; 0,15 mmoles) em tosilato de piridina (12,4 mg; 0,05 mmoles), etileno-glicol (30,5 mg; 0,5 mmoles) e benzeno (10,55 ml) foi refluxado num sistema Dean Stark durante 4 horas. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto em coluna cromatografica usando hexano/éter etílico 10% como eluente. Isolou-se o cetal 2Z com 99% de rendimento. IV $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}) 2950 (C-H); 1050 (C-O) [E-8]; RMN^1H (CCl_4) δ 0,66 (s, 3H, H-20); 0,80 (s, 3H, H-19); 0,85 (s, 3H, H-18); 1,20 (s, 3H, H-16); 3,78 (s, 4H, H-21,22); 4,57 (s, 1H, H-17); 4,70 (s, 1H, H-17) [E-9].

b) Reação de epoxidação de cetal 2Z.

A uma mistura bifásica do cetal 2Z (612,0 mg; 2,0 mmoles) em CH_2Cl_2 (20,0 ml) e NaHCO_3 0,5 M (6,0 ml) adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico (344,0 mg; 2,0 mmoles). Deixou-se reagir durante duas horas a temperatura ambiente. Separou-se duas fases. Lavou-se a fase orgânica com NaOH 1N (30,0 ml), água (30,0 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um produto oleoso, 16, 611,8 mg com rendimento de

95%. RMN¹H (CCl₄)* δ 0,83 (s, H-20, H-19); 0,90 (s, H-18); 1,20 (s, H-16); 2,30 (m, H-17); 2,80 (m, H-17); 3,80 (s, 4H, OCH₂CH₂O) [E-10].

c) Abertura do cetal 16.

Dissolveu-se o cetal 16 (30,0 mg; 0,1 mmoles) em THF anidro (5,0 ml), Adicionou-se LiAlH₄ (200,0 mg; 5,3 mmoles) em excesso. Deixou-se reagir durante quatro horas. Abaixou-se a temperatura de reação para 0° C e cautelosamente destruiu-se o hidreto de lítio e alumínio, inicialmente com éter etílico comercial e após com água. Extraiu-se a reação com éter etílico (3 x 20 ml). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Colocou-se o produto de reação para reagir numa mistura de HCl 1N/éter etílico (1:5) (5 ml) durante quatro horas a temperatura ambiente. Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 20 ml), secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um produto oleoso, 18,0 mg, com rendimento de 60%. Por CCD, usando-se hexano/éter etílico 40% como eluente, observou-se que tratava-se de uma mistura intratável.

*Como se trata de uma mistura de epímeros colocar-se-á somente a atribuição, sem integração relativa dos prótons.

Caminho 111a) Epoxidação regiosseletiva do 8(17),14-labdadien-13-ol 13.

Dissolveu-se 8(17), 14-labdadien-13-ol 13, (1,3 g, 4,5 mmoles) em CH_2Cl_2 (45 ml) e NaHCO_3 0,5 M (13 ml). Adicionou-se rapidamente ácido *m*-cloroperbenzóico (1,6 g, 8,3 mmoles). Deixou-se reagir durante quatro horas a temperatura ambiente. Separou-se a fase orgânica e lavou-se com NaOH 1 N (3 x 13 ml), água (3 x 13 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se a reação por cromatografia em coluna usando hexano como solvente. Obteve-se 8(17)-epoxi-14-labdadien-13-ol-29a e 29b 1,1 g, com rendimento de 78%. $\text{IV } \nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 3600-3200 (OH), 3095 (C=C), 1645 (C=C), 950 (C-O, epóxido) [E-11]; [lit. /14/: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 3450; 1640; 990]; $\text{RMN}^1\text{H} (\text{CCl}_4)$: δ 0,80 (s, H-20); 0,83 (s, H-19); 0,90 (s, H-18); 1,17 (s, H-16); 2,40-2,76 (d, 2H, $J = 4\text{Hz}$, H-17); 4,87 (dd, 1H, $J = 10$ e 2Hz); 5,10 (dd, 1H, $J = 16$ e 2Hz); 5,77 (dd, 1H, $J = 16$ e 10Hz) [E-12] [lit. /14/: (CCl_4) δ 0,80; 0,83; 0,89; 1,21; 2,46-2,76; 4,85; 5,10; 5,80].

b) Epoxidação do 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 /14/.

A uma solução de 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 (1,0 g; 3,4 mmoles) em CH_2Cl_2 (35 ml), à 5°C , adicionou-se, durante um período de 12 minutos, ácido *m*-cloroperbenzóico (1,2 g, 6,4 mmoles) em CH_2Cl_2 . Deixou-se agitando meia hora a 5°C . Adicionou-

se água (10 ml). Extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), lavou-se com NaOH 1N (3 x 20 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 30% como eluente. Obteve-se 8(17)-epóxi-14-labdadien-13-ol 29a em 79% (833,6 mg) de rendimento. RMN^1H (CCl_4): δ 0,80 (s, 3H, H-20); 0,83 (s, 3H, H-19), 0,89 (s, 3H, H-18); 1,17 (s, 3H, H-16); 4,87 (dd, 1H, J= 10 e 2 Hz); 5,10 (dd, 1H, J= 16 e 2 Hz); 5,77 (dd, 1H, J= 16 e J= 10 Hz); [E-13], [lit. /14/ (CCl_4) 0,80; 0,83; 0,89; 1,21; 2,46-2,76; 4,85; 5,10; 5,80].

c) Abertura dos epóxidos 8(17)-epóxi-14-labden-13-ol 29a e 29b.

A uma solução de 8(17)-epóxi-14-labden-13-ol 29a e 29b (148,0 mg; 0,5 mmoles) em THF anidro (20,0 ml), adicionou-se um excesso de LiAlH_4 (200,0 mg; 5,3 mmoles). Deixou-se reagir durante 6 horas. Abaixou-se a temperatura de reação para 0°C e cuidadosamente destruiu-se o hidreto de lítio e alumínio. Inicialmente gotejou-se éter etílico comercial, depois água gota a gota. Extraíu-se a reação com éter etílico (3 x 3 ml), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 30% como eluente. Obteve-se um cristal branco em 75% (112,4 mg) de rendimento que consistia de uma mistura de 30a e 30b.

Purificação de uma pequena alíquota numa coluna Lobar de sílica (Merck) eluída com hexano e hexano: éter etílico forneceu

os dióis separados na razão 1:3 (30b:30a). O composto menos polar 30b: $[\alpha]_D^{25} -38^\circ$ (c.6, CHCl_3) [lit. /11/ $[\alpha]_D^{25} -5^\circ$]; RMN^1H (CDCl_3) δ 0,77 (s, 3H, H-19); 0,84 (s, 3H, H-18); 0,93 (s, 3H, H-20); 1,09 (s, 3H, H-17); 1,32 (s, 3H, H-16); 5,09 (dd, 1H, J= 11 e 1,5 Hz, H-15); 5,27 (dd, 1H, J= 18 e 1,5 Hz, H-15); 6,02 (dd, 1H, J= 18 e 11 Hz, H-14) ppm [E-15b]. O composto mais polar 30a, P.f. 94°C ; $[\alpha]_D^{25} + 5,0^\circ$ (c.2, CHCl_3), [lit. /11/ $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$]; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3400 (OH); 2940 (C=C) [E-14]; RMN^1H (CDCl_3) δ 0,77 (s, 6H, H-19 e H-20); 0,86 (s, 3H, H-18); 1,14 (s, 3H, H-17); 1,27 (s, 3H, H-16); 2,64 (sl, 2H, OH); 5,02 (dd, 1H, J= 11 e J= 1,5 Hz); 5,23 (dd, 1H, J= 18 e J= 1,5 Hz); 6,00 (dd, J= 18 e J= 11) [E-15a]; RMN^{13}C (CCl_4) δ 15,5 (q, C-20); 18,5 (t, C-11); 18,7 (t, C-2); 20,5 (t, C-6); 21,6 (q, C-19); 24,0 (q, C-17); 26,2 (q, C-16); 33,1 (s, C-4); 33,3 (q, C-18); 39,0 (s, C-10); 39,5 (t, C-1); 41,9 (t, C-3); 43,9 (t, C-7); 44,8 (t, C-12); 55,9 (d, C-5); 61,4 (d, C-9); 73,0 (s, C-13); 74,3 (s, C-8); 110,3 (t, C-15); 146,2 (d, C-14) [E-17].

d) Abertura do epóxido 8(17)-epóxi-14-labdaden-13-ol 29a

A uma solução do 8(17)-epóxi-14-labdaden-13-ol 29a (826,0 mg; 2,6 mmoles) em THF anidro (20,0 ml) adicionou-se um excesso de LiAlH_4 (1,1 g; 28,0 mmoles). Deixou-se reagir durante 6 horas. Abaixou-se a temperatura de reação para 0°C . Cautelosamente destruiu-se o hidreto de lítio e alumínio. Inicialmente gotejou-se éter comercial, depois água gota a gota. Extraiu-se a reação com éter (3 x 70 ml). Lavou-se a fase orgânica com H_2O (3

x 30,0 ml), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter éter 30% como eluente. Obteve-se o composto 30a em 77% (636,0 mg) de rendimento.

e) Oxidação do 14-labden-8,13-diol 30a e 30b.

A uma solução de 14-labden-8,13-diol 30 (a e b) (2,0 g; 6,5 mmoles) em acetona P.A. (160,0 ml) a 20 °C adicionou-se, aos poucos, uma mistura de KMnO_4 (3,4 g, 21,5 mmoles) e MgSO_4 (3,0g; 25 mmoles). Deixou-se reagir por mais meia hora. Filtrou-se sobre celite com uma camada de carvão ativo, e lavou-se com éter etílico. Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente com a bomba de vácuo. Por CCD usando hexano/éter etílico 30% como eluente, observou-se uma mistura dificilmente separável, de 28(a e b) e 31. IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3400 (OH); 2920 (C-H); 1680 (C=O) [E-18]; RMN^1H (CCl_4) δ 0,80(s); 0,88 (s); 1,08 (s); 1,25 (s); 1,33 (s) [E-19] e [E-20].

f) Fotólise de 14(15)-dinorlabdan-8-ol-13-ona 28a e 28b.

Colocou-se 14(15)-dinorlabdan-8-ol-13-ona 28(a e b) (150,0 mg, 0,5 mmoles) dissolvido em éter de petróleo no reator de quartzo para fotólise. Mantendo o sistema sob atmosfera de argônio e uma temperatura de 0 °C, ligou-se a lâmpada de vapor de mercúrio HPL N 125W Phillips. Ao final de seis horas, evaporou-se o solvente e purificou-se por cromatografia em coluna usando

hexano/éter etílico 1% como eluente. Isolou-se epímeros 1 (10%; 12,6 mg); 2 (13%, 15,6 mg). Para o epímero 2 observou-se $[\alpha]_D^{25} -9,7^\circ$ (c.1; CHCl_3) [lit. /3/ $[\alpha]_D^{25} + 4,4^\circ$]; P.f. $54-55^\circ \text{C}$; $\text{IV } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3400 (OH); 1630 (C=C); 900 (C=C) [E-21]; [lit. /2/ $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3400; 2920; 1630; 900]; $\text{RMN}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$ δ 0,87 (s, 3H, H-19); 0,89 (s, 3H, H-18); 1,26 (s, 3H, H-20); 1,38 (s, 3H, H-17); 4,87 (sl, H, H-11); 5,04 (sl, H, H-11) [E-22], [lit. /2/ δ 0,87 (s); 0,89 (s); 1,25 (s); 1,38 (s); 4,87 (s); 5,04 (s)]; E.M. m/z (%) 222 (M^+ , 35); 204 (53); 129(53); 95(93); 69(79); 43 (100) [E-23]. Epímero 1 observou-se: $[\alpha]_D^{25} + 22,4^\circ$ (c.1; CHCl_3) [lit. /2/, $[\alpha]_D^{25} -132^\circ$] $\text{IV } \nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$: 3430 (OH); 1630 (C=C); 900 (C=C) [E-24] [lit. /2/ $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 3430; 2920; 1620; 1450; 1380; 900]; $\text{RMN}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$: δ 0,85 (s, 3H, H-19); 0,87 (s, 3H, H-18); 1,09 (s, 3H, H-20); 1,41 (s, 3H, H-17); 4,87 (sl, H, H-11); 5,22 (sl, H, H-11) [E-25], [lit. /2/: 0,85 (s); 0,87 (s); 1,09 (sl); 4,81 (sl); 5,22 (sl)]; E.M. m/z (%) 222 (M^{++} , 65); 207 (40); 189 (100); 89(90) [E-26].

Caminho IV

a) Oxidação do (5R, 8R, 9S, 10R)-labd-13-en-8-ol-15-oato de metila 34.

Dissolveu-se o composto 34 (200,0 mg; 0,6 mmoles) em acetona P.A. (14,0 ml). Resfriou-se a mistura para aproximadamente $15-20^\circ \text{C}$. Adicionou-se uma mistura de KMnO_4 (313,5 mg; 2,0 mmoles) e MgSO_4 (271,0 mg, 2,2 mmoles), durante um período de uma

hora. Filtrou-se à vácuo. Isolou-se o composto 35 (99,0 mg) com 57% de rendimento. IV $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3400 (OH); 3010-2940 (C-H); 1710 (C=O); 1220 (C-O) [E-27]; ^1H RMN (CCl_4) δ 0,83 (s, 6H, H-19 e H-20); 0,87 (s, 3H, H-18); 1,08 (s, 3H, H-17); 2,05 (s, 3H, H-16) [E-28].

b) Fotólise do 14,15-dinorlabdan-8-ol-13-ona 35

Colocou-se 14(15)-dinorlabdan-8-ol-13-ona 35 (24,0 mg, 0,9 mmoles) dissolvida em éter de petróleo P.A. no reator de fotólise. Manteve-se o sistema sob atmosfera de argônio e a temperatura em torno de 0°C . Ligou-se a lâmpada de vapor de mercúrio pura HPL N 125 W Phillips e deixou-se reagindo 6 horas. Evaporou-se o solvente e purificou-se por cromatografia em coluna até obter o produto, usando-se hexano/éter etílico 1% como eluente. Isolou-se o (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33, com 25% de rendimento (4,0 mg de 21 mg que reagiu). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9,9^\circ$ (c.2, CHCl_3), [lit. /2/ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4,4^\circ$ (c.1, CHCl_3); IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3400 (OH); 1630 (C=C); 900 (C=C); [E-29]; [lit. /2/ $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3400; 1630; 900]; RMN ^1H (CDCl_3): 0,85 (s, 3H, H-20); 0,87 (s, 3H, H-19); 1,25 (s, 3H, H-18); 1,38 (s, 3H, H-17); 4,82 (s, 1H, H-11); 5,04 (s, 1H, H-11) [E-30] [lit. /2/: 0,85; 0,87; 1,25; 1,38; 4,87; 5,04] E.M. m/z (%) 222 (M^+ , 35); 204 (53); 185 (53); 95(93) [E-31]; [lit. /2/ E.M. m/z 222; 204; 185; 95].

A numeração dos carbonos segue a numeração do diterpeno de origem

Caminho_V

a) Esterificação do composto 37.

Adicionou-se uma solução de diazometano dissolvido em éter etílico (6,1 g) ao composto 37 (2,0 g; 6,6 mmoles) e deixou-se reagindo na capela até evaporar todo o excesso de diazometano.

Uma vez evaporado o excesso de diazometano purificou-se a reação por cromatografia em coluna usando-se hexano/éter etílico 20%. Obteve-se o produto 38 em 90,0% (1,9 g) de rendimento.

IV $\nu_{\text{filme max}}$ (cm⁻¹) 2920 (C=C); 1720 (C=O); 1645 (C=C) [E-32]; RMN¹H (CCl₄): δ 0,77 (s, 6H, H-19, H-20); 0,87 (s, 3H, H-18); 1,28 (s, 3H, H-17); 2,10 (t, 3H, H-16); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 5,40 (sl, 1H, H-7); 5,60 (sl, 1H, H-14) [E-33]; E.M. m/z (%) 318 (M⁺, 3); 222 (25); 123; (31); 109 (16); 97 (100); 81 (31); 69 (50) [E-34].

b) Epoxidação do ent-7(8),13(14)-labdien-15-oato de metila 38.

A uma solução do composto 38 (400,0 mg; 1,2 mmoles) em CH₂Cl₂ (76,3 ml) a 0°C adicionou-se, durante um período de 15 minutos, ácido m-cloroperbenzóico (1,3 g). Deixou-se reagir durante meia hora. Lavou-se com uma solução de NaOH 1 N (3 x 30 ml), H₂O (3 x 30 ml). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 30% como eluente. Isolou-se um óleo 39 em 80% (335,1 mg) de rendimento. $[\alpha]_D^{25} -32,2^\circ$ (c.4, CHCl₃) IV:

$\nu_{\text{filme max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 2940 (C-H); 1730 (C=O); 1645 (C=C); 1055 (C-O) [E-35]; RMN¹H (CCl₄) δ 0,77 (s, 3H, H-19); 0,87 (s, 6H, H-18, H-19, H-20); 1,25 (s, 3H, H-17); 2,15 (d, 3H, J = 2Hz, H-16); 2,98 (m, H, H-7); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 5,60 (m, 1H, H-14) [E-36]. E.M. m/z (%) 334 (M⁺, 1); 222 (25); 126 (31); 109 (56); 97 (100); 81 (31); 69 (50) [E-37].

c) Oxidação do composto 39.

Dissolveu-se o ent-7(8)-epóxi-13(14)-labden-15 oato de metila 39 (1,0 g; 3,0 mmoles) em acetona P.A. (727 ml). Mantendo-se a temperatura de reação em torno de 0°C, adicionou-se aos poucos (período de 1,0 hora) uma mistura de KMnO₄ (1,6 g) e MgSO₄ (1,3 g). Deixou-se reagir a 0°C durante mais meia hora. Filtrou-se sobre celite e uma camada de carvão ativo, lavou-se com éter etílico. Isolou-se um óleo 40 (466,0 mg) com rendimento de 51%. $[\alpha]_D^{25}$ -9,9° (c.1; CHCl₃); I.V. $\nu_{\text{filme max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 2980 (C-H); 1730 (C=O); 1480 (C=C) [E-38]; RMN¹H (CCl₄) δ 0,77 (s, 3H, H-19); 0,87 (s, 6H, H-18, H-20); 1,25 (s, 3H, H-17); 2,10 (s, 3H, H-16); 2,80 (sl, 1H, H-7) [E-39].

d) Fotólise do ent-7(8)-epóxi-14(15)-dinorlabdan-13-ona 40.

Dissolveu-se o ent-7(8)-epóxi-14(15)-dinorlabdan-13-ona 40 (466,0 mg; 1,7 mmoles) em éter de petróleo P.A. (250,0 ml) e colocou-se no reator de quartzo para fotólise. Mantendo-se o sistema sob atmosfera de argônio e uma temperatura de 0°C, ligou-se

a lâmpada de vapor de mercúrio HPL N 125 W Phillips. Ao final de um período de 6 horas evaporou-se o solvente e purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Isolou-se um óleo 41, 36,9 mg com rendimento de 10%.

$[\alpha]_D^{25} +44,9^\circ$ (c.2, CHCl_3); I.V. ν^{filme} (cm^{-1}) 2980 (C-H); 1640 (C=C); 1480 (C=C); [E-40]; RMN^1H (CCl_4) δ 0,89; 0,96 (2s, 9H, H-18,19,20); 1,40 (s, 3H, H-16); 3,0 (sl, 1H, H-11); 5,0 (s, 1H, H-11); 5,20 (s, 1H, H-11) [E-41] E.M. m/z (%) 220 (M^+ , 40); 205 (25); 162(74); 147 (100); 109 (56); 81 (25) [E-42].

III - REAÇÕES VISANDO A SÍNTESE DOS SINTONS AROMÁTICOS

1) Síntese visando 2,4-dihidroxi-3-metoxitolueno 66.

a) Hidrogenação do 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído 68.

Colocou-se num hidrogenador Parr, 4-hidroxi-5-metoxibenzaldeído 68 (5,0 g; 32,9 mmoles) em etanol tratado (50,0 ml) e PdCl_2 (30,0 mg; 0,2 mmoles) sob 3,4 atm de pressão de H_2 . Deixou-se reagir durante 12 horas. Retirou-se H_2 do sistema fazendo-se vácuo. Filtrou-se sobre celite, lavou-se com éter etílico. Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se um óleo em 97% (4,4 g) do 4-hidroxi, 3-metoxi, tolueno 69. RMN^1H (CCl_4): δ 2,20 (s, 3H, CH_3); 3,70 (s, 3H, CH_3O); 6,30-6,80 (m, 3H, H aromático) [E-43] [lit /37/ : δ 3,66 (CH_3O); 5,92 (OH); 6,50-6,88 (H aromático)].

b) Preparação do 5-hidroxi-4-metoxi-2-metilbenzaldeído 70

Dissolveu-se 4-hidroxi-3-metoxitolueno 69 (3,5 g; 28,7 mmoles) em CH_2Cl_2 anidro. Adicionou-se sob agitação constante, uma solução de TiCl_4 (5,6 ml) e éter dicloro-metil-metílico (3,7 ml) em CH_2Cl_2 (6,5 ml). Deixou-se reagindo, numa câmara seca, até a completa liberação de HCl (aproximadamente 3 horas). Abaixou-se a temperatura de reação para 0°C , gotejou-se HCl 5% (28,0 ml) e continuou-se agitando durante meia hora. Extraiu-se com éter etílico (3 x 100,0 ml). Lavou-se a fase orgânica com água

(3 x 100 ml), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna, utilizando hexano/éter etílico 40% como eluente. Obteve-se um cristal 70 em 30% (1,3 g) de rendimento. P.f. 160-163°C; [lit /25/ 161-162°C]; IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3220 (OH); 1680 (C=O) [E-44] [lit /25/: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3220, 1680); RMN^1H (CDCl_3): 2,70 (s, 3H, CH_3); 4,00 (s, 3H, CH_3O); 6,80 (s, 1H, H-5); 7,40 (s, 1H, H-2) [E-45] [lit /25/ (CDCl_3): 2,50 (s, CH_3); 3,90 (s, CH_3); 6,70 (s, H aromático); 7,10 (s, H aromático); 9,90 (s, HCO).

c) Síntese do 2,4-dihidroxi-5-metoxitolueno 66 /25/.

Adicionou-se, durante uma hora, H_2O_2 6% (7 ml) a uma mistura de 5-hidroxi-4-metoxi-2-metilbenzaldeído 70 (860,0 mg, 5,0 mmoles) em NaOH 2% (2,7 ml) em H_2O (21,7 ml). Deixou-se reagir durante 24 horas a 0°C. Acidificou-se a reação com H_2SO_4 2N. Extraiu-se com éter etílico (3 x 50 ml). Purificou-se em coluna cromatográfica usando uma mistura de benzeno/ CHCl_3 /metanol (4:4:1) como eluente. Obteve-se um óleo amarelo 66 em 10% (79,4 mg) de rendimento. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$: 3380 (OH), 1510 (C=C); 1200 (C-O) [E-46]; [lit /25/; $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$ 3600-3580]; RMN^1H (CCl_4) δ 2,20 (s, 3H, CH_3); 3,70 (s, 3H, CH_3O); 6,50 (s, 1H, H-6); 6,60 (s, H, H-3) [E-47] [lit /25/ (CCl_4) 2,20 (s, CH_3); 3,80 (s, CH_3O); 6,40 (s, H aromático); 6,60 (s, H aromático)] E.M. m/z (%) 154 (M^+ , 9); 139 (100); 111 (91); 94 (7); 82 (11); 69 (36) [E-48].

2) Síntese do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno 6Z.

a) Preparação do 3,4-dimetoxibenzaldeído Z1.

Colocou-se num balão de 3 bocas (500 ml), adaptado com condensador de refluxo e funil de adição, uma mistura de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído 6B (70,0 g, 0,5 moles) em NaOH (21,0 g) e H₂O (200 ml). Abaixou-se a temperatura para 0°C e gotejou-se (CH₃)₂SO₄ (63,0 g; 0,5 mmoles) durante uma hora. Refluxou-se durante duas horas. Deixou-se resfriar a mistura de reação e extraiu-se com éter etílico (3 x 300 ml). Lavou-se a fase orgânica com H₂O (1 x 50 ml), H₂SO₄ dil. (1 x 50 ml), H₂O (2 x 50 ml). Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Obteve-se o produto 3,4-dimetoxibenzaldeído Z1 em 76% (68,8) de rendimento. RMN¹H (CCl₄): δ 4,10 (s, 3H, CH₃O); 7,20 (d, H, J = 10 Hz, H aromático); 7,70 (sl, 1H, H aromático); 7,73 (dd, J = 10; 2Hz, H aromático) [lit /38/; (CDCl₃) δ 3,93; 3,97 (CH₃O); 6,98 (H aromático); 7,40 (H aromático); 7,45 (H aromáticos); 9,98 (H de aldeído)].

b) Síntese do 4,5-dimetoxitolueno Z2.

Colocou-se num hidrogenador Parr, 3,4-dimetoxibenzaldeído Z1 (58,8 g, 0,4 mmoles) em etanol tratado (50,0 ml) e Pd/carvão (70,0 mg) sob 3,5 atm de pressão de H₂. Deixou-se reagir durante 4 horas. Retirou-se o H₂ do sistema fazendo-se vácuo. Filtrou-se sobre celite e lavou-se com éter etílico. Evaporou-se o sol-

vente, obtendo-se 3,4-dimetoxitolueno 72 em 97% (53,9 g) de rendimento. RMN^1H (CCl_4) 2,30 (s, 3H, CH_3); 3,90 (s, 6H, CH_3O); 6,90 (s, 3H, H aromático) [E-50] [lit /37/ (CDCl_3) : δ 3,64 (s, 6H, CH_3O); 6,60 (s, 3H, H aromático)].

c) Síntese do 2-nitro-4,5-dimetoxitolueno 73.

Adicionou-se ao 3,4-dimetoxitolueno 72 (400,0 mg; 2,6 mmoles) dissolvido em éter etílico P.A. (10,0 ml) um excesso de HNO_3 conc. (300,0 mg, 4,8 mmoles). Deixou-se reagindo durante duas horas a temperatura ambiente. Abaixou-se a temperatura de reação para 0°C e neutralizou-se com KOH. Extraíu-se com éter etílico (3 x 20,0 ml). Lavou-se a fase orgânica com H_2O (3 x 20,0 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se solvente obtendo-se 98% (510,0 mg) do 2-nitro-4,5-dimetoxitolueno 73. Purificou-se por cromatografia em coluna usando hexano/éter etílico 20% como eluente p.f. $128-130^\circ\text{C}$. IV. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1570 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$); 1480 ($\text{N}=\text{O}$); 1360 ($\text{C}=\text{C}$); 1280 ($\text{N}=\text{O}$) [E-51]; RMN^1H (CDCl_3) : δ 2,60 (s, -H, CH); 3,90 (s, 6H, CH_3O); 6,60 (s, 1H, H-6); 7,50 (s, H, H-3) [E-52].

d) Síntese do 2-amino-4,5-dimetoxitolueno 74

Colocou-se num hidrogenador Parr, 2-nitro-4,5-dimetoxitolueno 73 (518,5 mg; 3,1 mmoles) em etanol tratado (10,0 ml) e Pd/carvão (5,0 mg) sob 3,0 atm de pressão de H_2 . Deixou-se reagindo durante 4 horas. Retirou-se o H_2 do sistema fazendo-se vácuo.

Filtrou-se sobre celite. Lavou-se com éter etílico, evaporou-se o solvente. Isolou-se 80% (346,0 mg) de rendimento do 2-amino-4,5-dimetoxitolueno 74. RMN^1H (CDCl_3): δ 2,10 (s, 3H, CH_3); 3,18 (s, 2H, NH_2); 3,80 (s, 6H, CH_3O); 6,30 (s, 1H, H-6); 6,40 (s, 1H, H ar) [E-53]. E.M.; m/z (%) 167 (M^+ , 100); 152 (89); 124 (29); 109 (18) [E-54].

e) Síntese do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno 67

Dissolveu-se o 2-amino-4,5-dimetoxitolueno 74 (100,0 mg; 0,6 mmoles) em CHCl_3 (0,1 ml). Adicionou-se uma solução de H_2SO_4 conc. ($0,3 \cdot 10^{-3}$ ml) em H_2O (0,2 ml). Ao término da adição evaporou-se o CHCl_3 e abaixou-se a temperatura para uma faixa entre 3-4°C. Sob agitação, adicionou-se uma solução de NaNO_2 (10,0 mg) em H_2O ($36,0 \cdot 10^{-3}$ ml). Deixou-se em repouso durante duas horas à uma temperatura entre 0-10°C. A solução fria do sal de diazono adicionou-se uma solução de Na_2SO_4 (360,0 mg) em H_2SO_4 ($24,0 \cdot 10^{-3}$ ml) e H_2O ($24,0 \cdot 10^{-3}$ ml). Fez-se refluxo durante duas horas. Resfriou-se a reação e extraiu-se com éter etílico (3 x 25,0 ml). Observou-se que ao purificar em coluna cromatográfica observava-se decomposição do produto. $\text{IV}_{\text{max}}^{\text{filme}} \text{cm}^{-1}$ 3400 (OH); RMN^1H (CDCl_3): δ 2,02 (s, 3H, CH_3); 3,84 (s, 3H, CH_3O); 3,92 (s, 3H, CH_3O); 6,68 (s, 1H, H-6); 6,84 (s, 1H, H-3) [E-56].

f) Síntese do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno 67

Colocou-se o 2-amino-4,5-metoxitolueno 74 (100,0 mg; 0,6

mmoles) em piridina (0,64 ml) e adicionou-se NaNO_2 (125,0 mg) em H_2SO_4 com (4,2 ml) em H_2O (0,3 ml) durante um período de uma hora, mantendo a temperatura de reação entre 5-10°C. Ao final deste tempo adicionou-se essa mistura a água fervendo e depois manteve-se a temperatura de reação entre 70-80°C durante uns dez minutos. Resfriou-se a reação e extraiu-se com CHCl_3 (3 x 20,0 ml). Lavou-se a fase orgânica com NaHCO_3 (20,0 ml), NaOH 1 N (20,0 ml) e H_2O (3x20 ml). Secou-se o solvente. Obteve-se o 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno bruto 54 em 40% (45,4 mg) de rendimento. IV: $\nu_{\text{filme max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3400 (OH); [E-55]: RMN^1H (CCl_4): δ 2,10 (s, 3H, CH_3); 3,84 (s, 3H, CH_3O); 3,92 (s, 3H, CH_3O); 6,68 (s, 1H, H-6); 6,84 (s, 1H, H-3) [E-56].

3) Obtenção de 2-hidroxi-4,5,-dióxido de metileno tolueno 107.

a) Preparação do composto 108.

Colocou-se num hidrogenador Parr, 3,4-dióxido de metileno-benzaldeído 109 (42,0 g, $0,3 \cdot 10^{-3}$ mmoles) em etanol tratado (50,0 ml) e PdCl_2 (30,0 mg; 0,2 mmoles) e 3,0 atm de pressão de H_2 . Deixou-se reagir durante 7 horas. Retirou-se o H_2 do sistema fazendo-se vácuo. Filtrou-se sobre celite e lavou-se com éter etílico. Evaporou-se o solvente obtendo-se 94% (38,8 g) do 3,4-dióxido de metileno-tolueno 108. RMN^1H (CCl_4): δ 2,23 (s, 3H, CH_3); 5,87 (s, 2H, CH_2); 6,53 (s, 3H, H aromático) [E-58].

b) Nitração do 3,4-dióxido de metileno-tolueno 108.

Dissolveu-se o 4,5-dióxido de metileno-tolueno 108 (250,0 mg; 1,8 mmoles) em éter de P.A. (1,5 ml) gota a gota. Deixou-se reagindo a temperatura ambiente durante duas horas. Levou-se a temperatura de reação para 0°C e neutralizou-se com NaOH. Extraiu-se com éter (3 x 25,0 ml). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se em coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 30% como eluente. Isolou-se o 2-nitro-4,5-dióxido de metileno-tolueno 110 em 61% (350,0 mg) de rendimento. P.f. 88-90 °C; IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1540 (N=O); 1400 (N=O); 1340 (N-O); 940 (C-N) [E-59]; RMN¹H (CCl₄): δ 2,57 (s, 3H, CH₃); 6,00 (s, 2H, CH₂); 6,65 (s, 1H, H aromático); 7,43 (s, 1H, H aromático) [E-60].

c) Redução do 2-nitro-4,5-dióxido de metileno tolueno 110 e obtenção do 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno tolueno 107.

Colocou-se num hidrogenador Parr, 2-nitro-4,5-dióxido de metileno-tolueno 110 (350,0 mg; 1,9 mmoles) em etanol tratado (5,0 ml) e Pd/carvão (7,0 mg) sob 3,0 atm de pressão de H₂. Deixou-se reagir durante 5 horas. Retirou-se o H₂ do sistema sob vácuo. Filtrou-se sobre celite e lavou-se com éter etílico. Evaporou-se o solvente isolando o 2-amino-4,5-dióxido de metileno-tolueno 111. Devido a sua decomposição rápida, colocou-se este num balão de fundo redondo (25 ml) e adicionou-se piridina

(16,0 ml) e NaNO_2 (3,1 g) em H_2SO_4 conc. (10,5 ml) e H_2O (6,3 ml), mantendo a temperatura de reação entre 5-10°C. Colocou-se, cautelosamente, uma mistura de uréia (2,5 g) em H_2O (14,5 ml). Verteu-se sobre água fervendo (525,0 ml) e refluxou-se durante uns 15 minutos. Resfriou-se a reação e extraiu-se com CHCl_3 (3 x 30,0 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 40% como eluente. Obteve-se o 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno tolueno 107 em 40% (1,0 g) de rendimento. IV: $\nu_{\text{filme}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3400 (OH); 2960 (C-H); 1500 (C=C) [E-611]; RMN^1H (CCl_4): δ 2,05 (s, 3H, CH_2); 5,87 (s, 2H, CH_2); 6,40 (s, H, H aromático) 6,20 (s, H aromático) [62].

4) Caminho de síntese para obtenção do 2-bromo-1,4-dimetoxi-benzeno 112.

a) Obtenção do 2-Bromo-1,4-dihidroxi-benzeno 113.

Dissolveu-se 1,4-di-hidroxi-benzeno (5,0 g; 45,5 mmoles) 114 em uma mistura de CHCl_3 /éter 2:1. Abaixou-se a temperatura para 0°C e gotejou-se Br_2 (1,2 ml). Ao término de uma hora evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo por coluna cromatográfica usando CHCl_3 como eluente. Obteve-se 2-bromo-1,4-dihidroxi-benzeno 113 em 68% (5,8 g) de rendimento. IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3400 (OH); 1500 (C=C); 1220 (C-O); 1050 (C-O) [E-631]; RMN^{13}C (CHCl_3) δ 109,3 (d, C-5); 115,6 (d, C-6); 117,1 (d, C-3); 119,1 (s, C-2); 146,7 (s, C-1); 150,6 (s, C-4) [E-641].

b) Metilação do 2-bromo-1,4-di-hidroxi-benzeno 113.

A uma mistura de 2-bromo-1,4-di-hidroxi-benzeno 113 (5,8 g; 30,8 mmoles) em NaOH (2,7 g) e água (15 ml) à 0°C, gotou-se $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (6,0 ml; 61,0 mmoles). Refluxou-se durante duas horas. Esfriou-se a reação e adicionou-se água gelada. Extraiu-se com éter etílico (3x 25 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por cromatografia em coluna usando CHCl_3 como eluente. Isolou-se 2-bromo-1,4-dimetoxi-benzeno 112 em 77% (5,3 g) de rendimento. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 2980 (C-H); 1500 (C=C); 1050 (C-C); 1050 (C-O); 680 (C-Br) [E-65]; RMN¹H (CCl_4): δ 3,70 (s, 3H, CH_3O); 3,80 (s, 3H, CH_3O) 6,70-7,03 (m, 3H, H-aromáticos) [E-66]. E.M. m/z (%) 217 (M^+ , 85); 215 (85); 203 (100); 201 (100); 175 (35); 173 (35); 107 (95); 92 (40); 79 (95); 77 (59) [E-67].

IV. OBTENÇÃO DOS SINTONS TERPÊNICOS

1) Oxidação do 8(17),14-labdadien-13-ol 13 /10/.

Dissolveu-se o 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 (1,5 g; 5,2 mmoles) em CH_2Cl_2 (15,0 ml). Adicionou-se clorocromato de piridina (PCC; 3,0 g) em CH_2Cl_2 (60,0 ml). Deixou-se reagir até completar a reação controlando por CCD, usando como eluente uma mistura de hexano/éter etílico 20%. Filtrou-se sobre uma coluna filtrante de sílica, lavou-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente. Dissolveu-se em éter etílico e lavou-se com água (3 x 80 ml). Evaporou-se o solvente e purificou-se em coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico como solvente. Isolou-se o isômero E 8Za em 58,4% (833,9 mg) de rendimento, o isômero Z 8Zb em 7,0% (100,6 mg) de rendimento, e uma mistura dos isômeros E e Z em 15,7% (225,7 mg). IV 8Za: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$ 2980 (C-H); 1690 (C=O; 1470 (C-C) [E-68]. RMN^1H (CCl_4) 8Za: δ 0,68 (s, 3H, H-20); 0,82 (s, 3H, H-19); 0,88 (s, 3H, H-18); 2,15 (d, 3H, $J = 15$ Hz, H-16); 4,42 (s1, H, H-17); 4,77 (s1, H, H-17); 5,60 (d1, $J = 8$ Hz, H, H-14); 9,87 (d, $J = 8,0$ Hz, H, H-15); [E-69]; IV 8Zb: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} \text{ cm}^{-1}$ 2980 (C-H); 1680 (C=O); 1410 (C=C); [E-70]; RMN^1H (CCl_4) 8Zb: δ 0,69 (s, 3H, H-20); 0,82 (s, 3H, H-19); 0,90 (s, 3H, H-18); 1,93 (d, 3H, $J = 10$ Hz, H-16); 4,53 (s1, H, H-17); 4,87 (s1, H, H-17); 5,70 (d, $J = 8,0$ Hz, H, H-14); 9,75 (d, $J = 8$ Hz, H, H-15) [E-71] (lit/10/IV 87a e b: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 1680; RMN^1H (CCl_4); 0,66; 0,80; 0,86; 1,90; 2,13).

V. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO

- 1) Acoplamento entre 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 e 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno-tolueno 10Z.

Dissolveu-se 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno-tolueno 10Z (160,0 mg; 1,1 mmoles) em dioxano (1,5 ml) e BF_3 (0,1 ml). Adicionou-se uma solução de 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 (500,0 mg) em dioxano (1,5 ml). Deixou-se reagir sob atmosfera de argônio e na ausência de luz, durante 22 horas. Verteu-se sobre água e extraiu-se com éter etílico (3 x 25,0 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto de reação por coluna cromatografia utilizando hexano/éter 10% como eluente. Isolou-se um produto majoritário que mostrou-se tratar de um rearranjo do manool 13. E.M. (m/z) (%) 290 (M^+ , 3), 273 (70), 258 (80), 182 (70), 165 (100).

- 2) Acoplamento entre 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 e 2-metil-1,4-dihidroxi-benzeno Z5.

A uma solução de 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 (3,0 g; 10,3 mmoles) em dioxano (15 ml) à uma temperatura de 0°C gotejou-se 2 metil-1,4-dihidroxi-benzeno (1,3 g) Z5 em dioxano (14,0 ml) e BF_3 (1,0 ml). Deixou-se reagir, sob atmosfera de argônio e na ausência de luz, durante 15 horas. Verteu-se sobre água e extraiu-se com éter etílico (3 x 100 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente isolando-se 63,0%

(2,6 g) do produto Z6 bruto. Adicionou-se ao produto de acoplamento uma solução de anidrido acético/piridina (1:1) (5,0 ml). Deixou-se reagindo, na ausência de luz, durante um período de 72 horas. Diluiu-se com água e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Lavou-se a fase orgânica com uma solução de HCl 2 N até eliminar traços de piridina. Secou-se o solvente sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente usando bomba de vácuo. Obteve-se 98,0% (3,5 g) de rendimento bruto. Purificou-se uma pequena quantidade do composto ZZ (120,0 mg) por cromatografia de placa preparativa usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Isolou-se 34,0% (40,8 mg) do composto ZZ. RMN^1H (CCl_4): δ 0,68; 0,80; 0,87(s, H-18, H-19, H-20); 1,70 (s, H-16); 2,13 (s, 2H, H-21); 2,23 (s, H-22, H-23); 3,10 (sl, H-15); 3,20 (sl, H-15); 4,53 (sl, H); 4,87 (sl, H); 5,20 (t, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,85 (s, 1H) [E-72].

3) Reação de ciclização de ZZ.

Dissolveu-se o composto ZZ (192,0 mg; 0,4 mmoles) em benzeno (50,0 ml). Gotejou-se BF_3 (0,4 ml) e deixou-se reagindo sob atmosfera de argônio e na ausência de luz durante 72 horas. Ver-teu-se a reação sobre gelo e extraiu-se com éter etílico (3 x 20 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por cromatografia de placa preparativa usando uma mistura de hexano/éter etílico 20% como eluente. Obteve-se Z8 em 50% (96 mg) de rendimento. RMN^1H (CCl_4): δ 0,68; 0,80; 0,87 (s, 9H, H-20, H-19, H-18); 2,10 (s, 3H, H-16) [E-73].

6) Reação entre 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 e 1,4-dihidroxi-benzeno 114.

A uma solução de 1,4-dihidroxi-benzeno 114 (187,0 mg; 1,7 mmoles) em dioxano (2,5 ml) e BF_3 (0,2 ml) gotejou-se uma solução de 8(17), 14-labdadien-13-ol 13 (500,0 mg) em dioxano (2,5 ml). Deixou-se reagindo sob atmosfera de argônio, na ausência de luz e a temperatura ambiente durante uma noite. Verteu-se sobre gelo e extraiu-se com éter etílico (3 x 20,0 ml). Lavou-se a fase orgânica com H_2O , NaHCO_3 5%, H_2O . Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/éter etílico 20% como eluente. Obteve-se um óleo amarelo 115 em 12% (30,0 mg) de rendimento. RMN^1H (CCl_4) δ 0,67 (s, 3H, H-20); 0,80 (s, 3H, H-19); 0,89 (s, 3H, H-18); 1,70 (s, 3H, H-16); 3,10-3,27 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-15); 4,50 (sl, 1H, H-17); 4,77 (sl, 1H, H-17), 5,26 (t, 1H, $J = 9$ Hz, H-14); 6,47 (sl, 3H, H aromático) [E-75].

4) Acoplamento entre composto 94 e 2-bromo-1,4-dimetoxi-benzeno 113.

A um balão de três bocas (50 ml), sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2-bromo-1,4-dimetoxi-benzeno 113 (631,0 mg; 2,9 mmoles) em hexano tratado (10,0 ml). Abaixou-se a temperatura para -78°C e gotejou-se n-butil-lítio (1,6 M; 0,9 ml). Observou-se a formação de um precipitado. Deixou-se reagindo durante duas horas, em seguida adicionou-se o aldeído 94 (442,0 mg) em hexano

tratado (10,0 ml). Após cinco horas de reação, verteu-se a mistura sobre uma solução aquosa ligeiramente acidificada com HCl. Extraíu-se com éter etílico (3 x 25,0 ml), lavou-se com H₂O (3 x 25,0 ml). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Isolou-se 73,2% (785,0 mg) do produto bruto 102. Purificou-se por coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 10% como eluente. Obteve-se 29,0% (307,0 mg) de produto 102. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 3400 (OH); 2980 (C-C); 1500 (C=C); 1220 (C-O); [E-76]. RMN¹H (CCl₄): δ 1,33 (s, 3H, H-10); 1,60; 1,67; (2s, 6H, H-8,9); 3,70-3,77 (s, 6H, CH₃O); 5,10 (m, H, OH); 6,63, 6,83 (m, 3H, H aromático); [E-77]. E.M.; m/z (%); 290 (M⁺; 60); 203 (13); 206 (100); 78 (87) [E-78].

5) Reação entre composto 94 e 1,4-dimetoxi-2-bromo-benzeno 113.

A um balão de três bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,4-dimetoxi-2-bromo-benzeno 113 (843,0 mg; 3,9 mmol) em hexano (10,0 ml). Abaixou-se a temperatura para -78°C e adicionou-se n-butil-lítio (1,6 M; 2,9 ml). Formou-se um precipitado branco. Deixou-se reagir durante duas horas. Após este tempo adicionou-se o composto 94 (591,0 mg) e deixou-se reagir durante 5 horas. Veteu-se sobre H₂O, extraíu-se com éter etílico (3 x 50 ml). Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se a reação em coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 10% como eluente. Obteve-se 30% (523,0 mg) de rendimento 101. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 3400 (OH); 2980 (C-H); 1500 (C=C); 1220 (C-O); [E-79]; RMN¹H (CCl₄): δ 1,60-1,73 (s, 9H,

CH_3); 3,70-3,73 (s, 6H, CH_3O); 6,70 (m, 3H, Har) [E-80].

6) Reação entre 8(17),13(14)-labdadien-13-ol 8Z e 1,4-dimetoxi-2-bromo-benzeno 113.

A um balão de três bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,4-dimetoxi-2-bromo-benzeno 113 (500,0 mg; 2,3 mmoles) em hexano. Abaixou-se a temperatura para -78°C e adicionou-se n-butil-lítio (1,6 M; 2,9 ml). Deixou-se reagir durante duas horas. Após adicionou-se 8(17),13(14)-labdadien-15-ol 8Z (666,3 mg) e deixou-se sob agitação durante 5 horas. Verteu-se sobre água e extraiu-se com éter etílico (3 x 50,0 ml). Secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 10%) obtendo-se 30% (348,5 mg) de rendimento. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 3400 (OH); 2980 (C-C); 1510 (C=C) [E-81]; RMN^1H (CCl_4): δ 0,82; 0,90; 1,33 (s, 9H, H-18,19,20); 3,7 (s, 6H, OCH_3); 6,67 (s, 3H, Har). [E-82].

VI. REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DO COMPOSTO 101

1) Oxidação com PCC.

Dissolveu-se o produto de acoplamento 101 (10,0 mg; $0,3 \cdot 10^{-1}$ mmoles) em CH_2Cl_2 (0,1 ml) e adicionou-se de uma vez uma mistura de cloro-cromato de piridina (PCC; 20,0 mg) em CH_2Cl_2 (0,4 ml). Deixou-se reagir sob atmosfera de argônio, a temperatura ambiente. Após duas horas de reação filtrou-se sobre florissil. Purificação por cromatografia de placa preparativa forneceu um produto que mostrou-se não tratar-se da cetona desejada 103.

2) Oxidação com MnO_2

Dissolveu-se o produto de acoplamento 101 (10,0 mg; $0,3 \cdot 10^{-1}$ mmoles) em hexano (2,0 ml) e adicionou-se MnO_2 (100,0 mg; 1,1 mmoles). Deixou-se reagir na ausência de luz e a temperatura ambiente durante duas horas. Filtrou-se sobre celite e lavou-se com éter etílico. Evaporou-se o solvente. Purificação por placa preparativa não resultou em compostos que apresentassem as características desejadas.

3) Oxidação com CrO_3 /Piridina

Adicionou-se ao produto de acoplamento 101 (10,0 mg; $0,3 \cdot 10^{-1}$ mmoles) uma mistura de CrO_3 (2,5 mg; $0,3 \cdot 10^{-1}$ mmoles) em piridina (2,0 ml). Deixou-se reagir durante quatro horas na ausência de luz e sob atmosfera de argônio. Filtrou-se sobre celite e lavou-se com éter etílico. Lavou-se a fase orgânica com uma solução de HCl 0,5 N. Por cromatografia de placa preparativa obteve-se um produto que não mostrou ter as características desejadas.

4) Oxidação com DMSO/anidrido acético.

Colocou-se o produto de acoplamento 101 (40,0 mg, $1,2 \cdot 10^{-1}$ mmoles) em uma mistura de dimetil-sufóxido (4,0 ml) e anidrido acético (2,8 ml). Deixou-se reagir sob atmosfera de argônio durante uma noite. Verteu-se sobre água e extraiu-se com éter etílico ($3 \times 10,0$ ml). Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 anidrido, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificação por cromatografia de placa preparativa não resultou no composto com as características desejadas.

5) Oxidação com transferência de fase.

Dissolveu-se o produto de acoplamento 101 (100,0 mg, 0,3 mmoles) em éter etílico (0,2 ml). Adicionou-se uma solução crômica (2,0 ml) que foi preparada dissolvendo dicromato de potássio

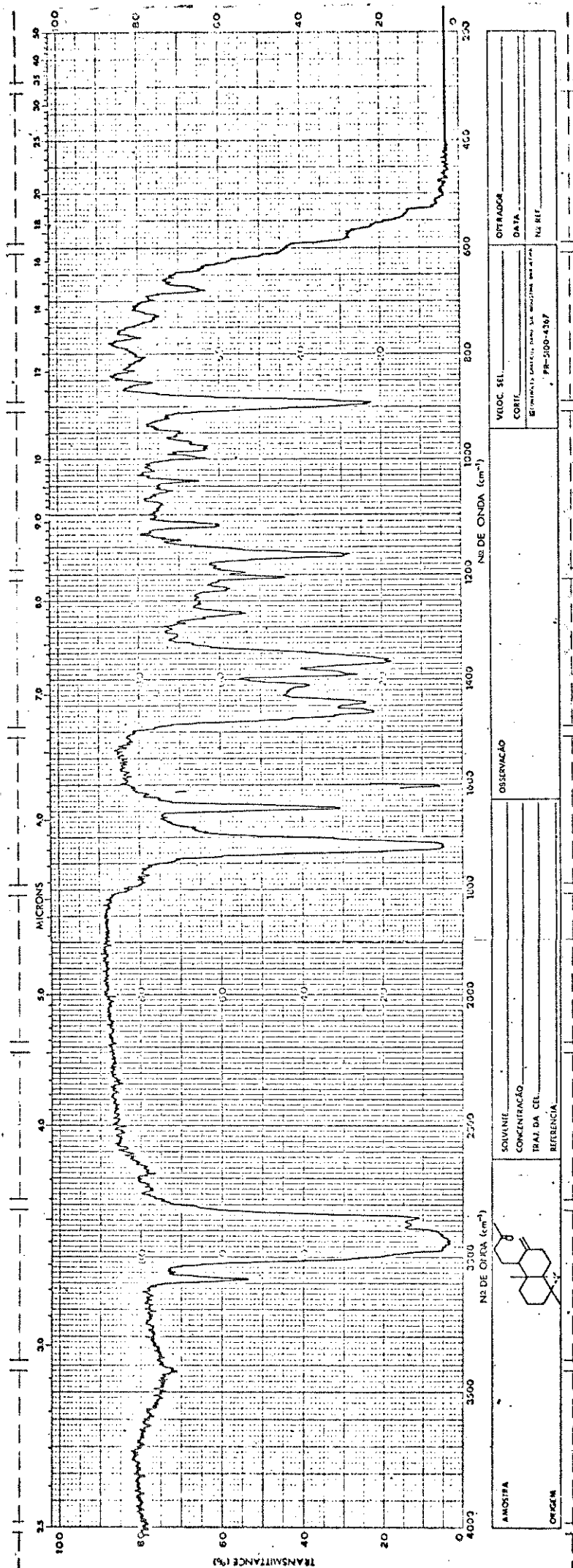
dihidratado (1,0 g) em água (30,0 ml), em seguida adicionou-se H_2SO_4 97% (0,7 ml) e completou-se o volume (5,0 ml). Deixou-se reagindo a temperatura ambiente durante uma hora. Passou-se por uma coluna filtrante de sílica e lavou-se com éter etílico. Evaporou-se o solvente. Após purificação por placa preparativa não se observou o isolamento de compostos com as características desejadas.

BIBLIOGRAFIA

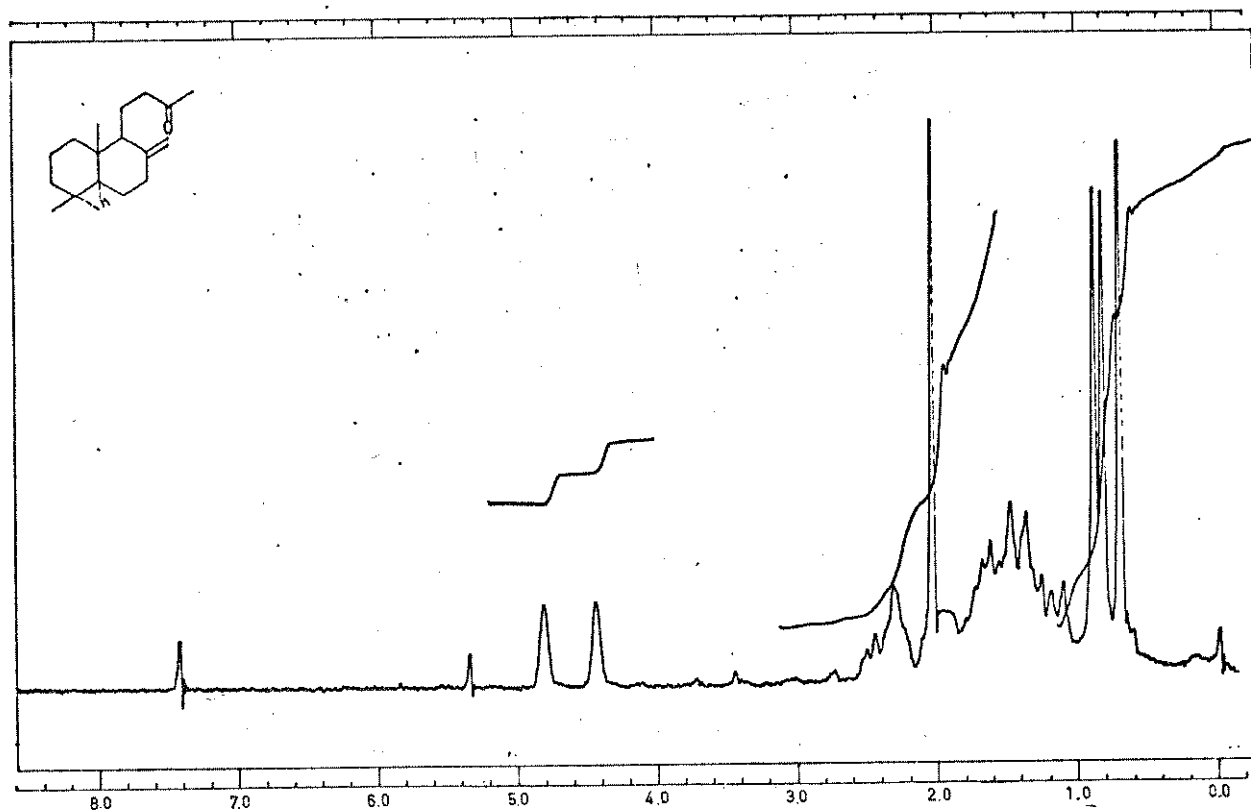
- /1/ Morrison, J.D.; "Assymetric Synthesis"; Vol. 1, Academic Press New York, (1983), p 1-10.
- /2/ Wada, K.; Tanaka, S. e Marumo, S.; Agric.Biol.Chem.; (1983), 47, 1075.
- /3/ Gerwick, W.; e Fenical, W.; J.Org.Chem.; (1981), 46, 22.
- /4/ Takahas, T.; e Yamamoto, T.; J.Coll.Agric., Tokyo, (1913) 5, 133; Vedernikova, E.I.; Fermenty_Nak._Khoz_Med., (1971), 128; Tokavo, R.R.; Kozlavo, G.; Dudina, M.V.; e Bessonova, N.G.; Khebopok_Konditer_Prom, (1972) 7, 27.
- /5/ Tanaka, S.; Wada, K.; Katayama, M; e Marumo, S.; Agric.Biol.Chem., (1984), 48, 3189.
- /6/ Greene, A.; e Charbonnier F., Tetrahedron_Letters., (1985). 26, 5525.
- /7/ Apsimon, J.; "The Total Synthesis of Natural Products", John Wiley & Son Inc (1983), p. 179.
- /8/ Okawava, H.; Nakai, H.; e Ohno, M.; Tetrahedron_Letters, (1982), 23, 1087.
- /9/ Carey, F.; e Sunderberg, R.; "Advanced Organic Chemistry" 2^o ed., Plenum Press; New York, (1984), p. 597.
- /10/ Herz, W.; e Sundararaman, P.; J._Org._Chem., (1977), 42, 813.
- /11/ Scheidegger, U.; Schaffner, K; e Jegger, O.; Helv. Chim. Acta (1962), 45, 400.
- /12/ Khac Manh, D.; Fetizon, M.; e Flament, J.; Tetrahedron, (1975), 31, 1897.

- /13/ House, H.; "Modern Synthetic Reactions"; W.A. Benjamin Inc., New York, (1972), p. 269.
- /14/ Grant, P.; e Weavers, R.; Tetrahedron; (1974), 30, 2385.
- /15/ Anderson, W.; e Veyoglu, T.; J.Org.Chem.; (1973), 38, 2267.
- /16/ Ohloff, G; Helv.Chim.Acta; (1958), 41, 845; Soucek, M.; Chem.Ind.; (1962), 1946.
- /17/ Marsaloli, A.; Leitão Filho, H.; e Campello, J.; Phytochemistry; (1975), 14, 1882; Hugel, G.; Oehlschlager, A.; e Ourison, G.; Tetrahedron Suppl., (1967), 8, 203
- /18/ Carey, F.; e Sundberg, J.; "Advanced Organic Chemistry", 2a. ed., Plenum Press, New York, (1984), p. 277.
- /19/ Murphy, D.; Alumbaugh, R.; e Rickborn, B.; J.Am.Chem.Soc.; (1969), 91, 2649.
- /20/ Fenical, W.; e Gerwick, W.; Tetrahedron Letters; (1979), 2, 145.
- /21/ O'Brian, T.; White, S.; Jacob, R.; e Wilson, L.; Department of Biological Sciences and the Marine Science Institute, University of California, Santa Barbara, CA 9310 6, USA; Eli Lilly Research Lab. Indianapolis, In., 46285, USA: Manuscript.
- /22/ Warren, S.; "Designing Organic Synthesis"; John Wiley & Sons; Great Britain, (1978), p. 8.
- /23/ Bory, S.; Manh, K.; Fetizon, H.; e Kone, M.; Bull.Soc.Chim.Fr.; (1975), 2347.
- /24/ Carvalho Bezerra, A.; "Viabilização da Síntese Quiral do Stipoldiol"; Tese de Mestrado, Campinas, S.P., (1983).

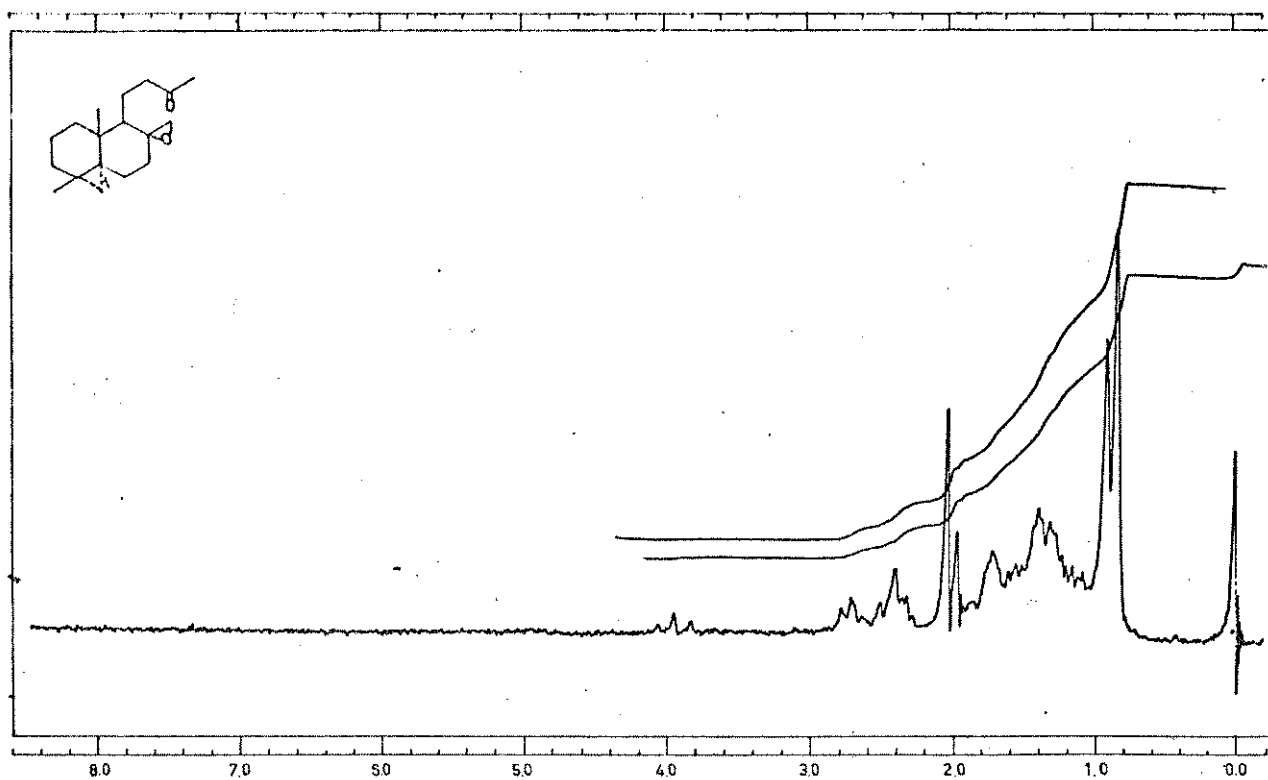
- /25/ Kozlova, I.; Obal'nikova, E.; Chupina, L.; Bekker, A.; e Samokhvalov, G.; J.Org.Chem.URSS; (1981), 17, 296.
- /26/ Gonzalez, A.; Alvarez, M.; e Martin, J.; Tetrahedron; (1982), 38, 719.
- /27/ Herz, W.; e Silva Prasad, I.; J.Org.Chem.; (1984), 49, 326.
- /28/ Ronald, R.; e Winkle, M.; J.Org.Chem.; (1982), 47, 2101.
- /29/ ApSimon, J.; "The Total Synthesis of Natural Products", vol.4, John Wiley & Sons Inc., New York, (1983), p. 201
- /30/ Korshunov, S.; e Vereschagin, L.; "Russ.Chem.Rev.", (1966), 35, 942.
- /31/ House, H.; "Modern Synthetic Reactions", 2a. ed., Benjamin Inc., (1972), p. 258.
- /32/ Brown, H.; Garg, P.; e Liu, K.; J.Org.Chem.; (1971), 36, 387.
- /33/ Swern, D.; Mauricuso, A.; e Hurang, S.; J.Org.Chem.; (1978), 43, 2480.
- /34/ Rúveda, A.; Sierra, M.; e Spanevello, R.; "Synth.Commun.", (1986), 749(1986);935(1986).
- /35/ Vogel, A.; "Vogels Practical Organic Chemistry"; 4a. ed., Longman Group Ltda, London, (1978), p. 264.
- /36/ Taber, D.; J.Org.Chem.; (1981), 46, 1351.
- /37/ Vickery, E.; e Pahlev, L.; J.Org.Chem.; (1979), 44, 4444.
- /38/ Varian High Resolution NMR Spectra Catalog Vol. 1 p. 236.



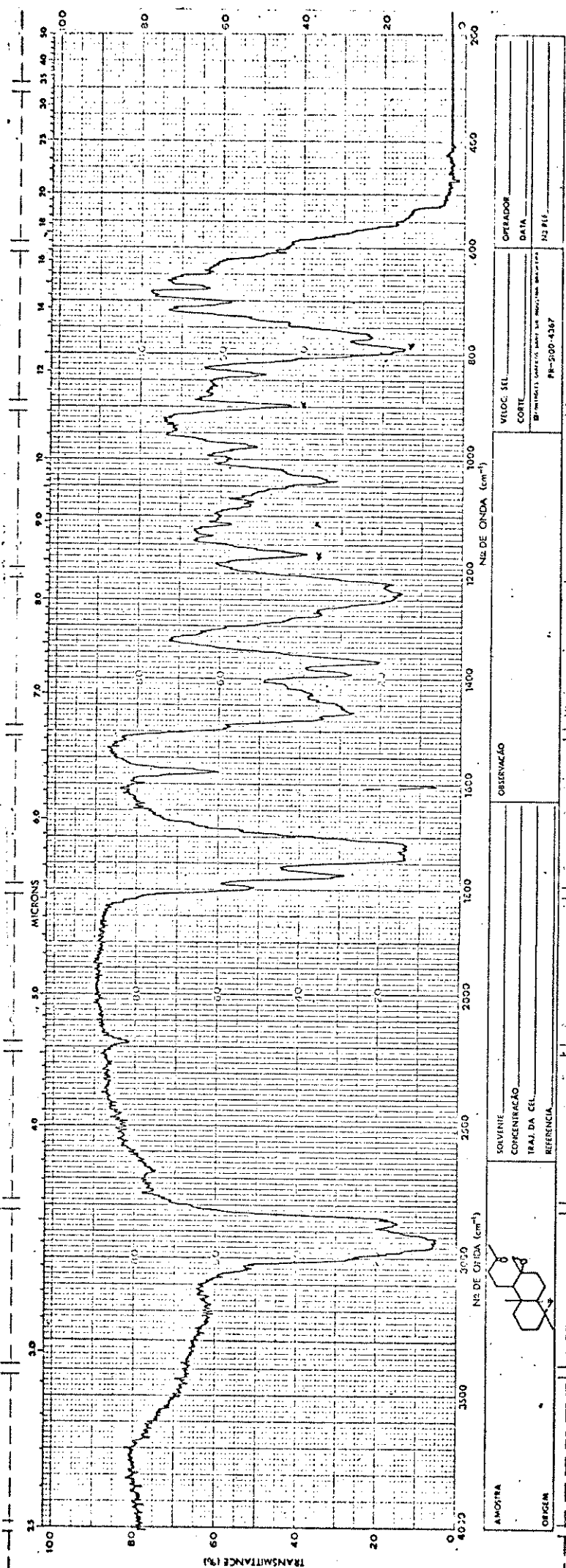
[E.1] – Espectro de IV do 14, (15)-dinorlabd-8(17)-en, 13-ona 14



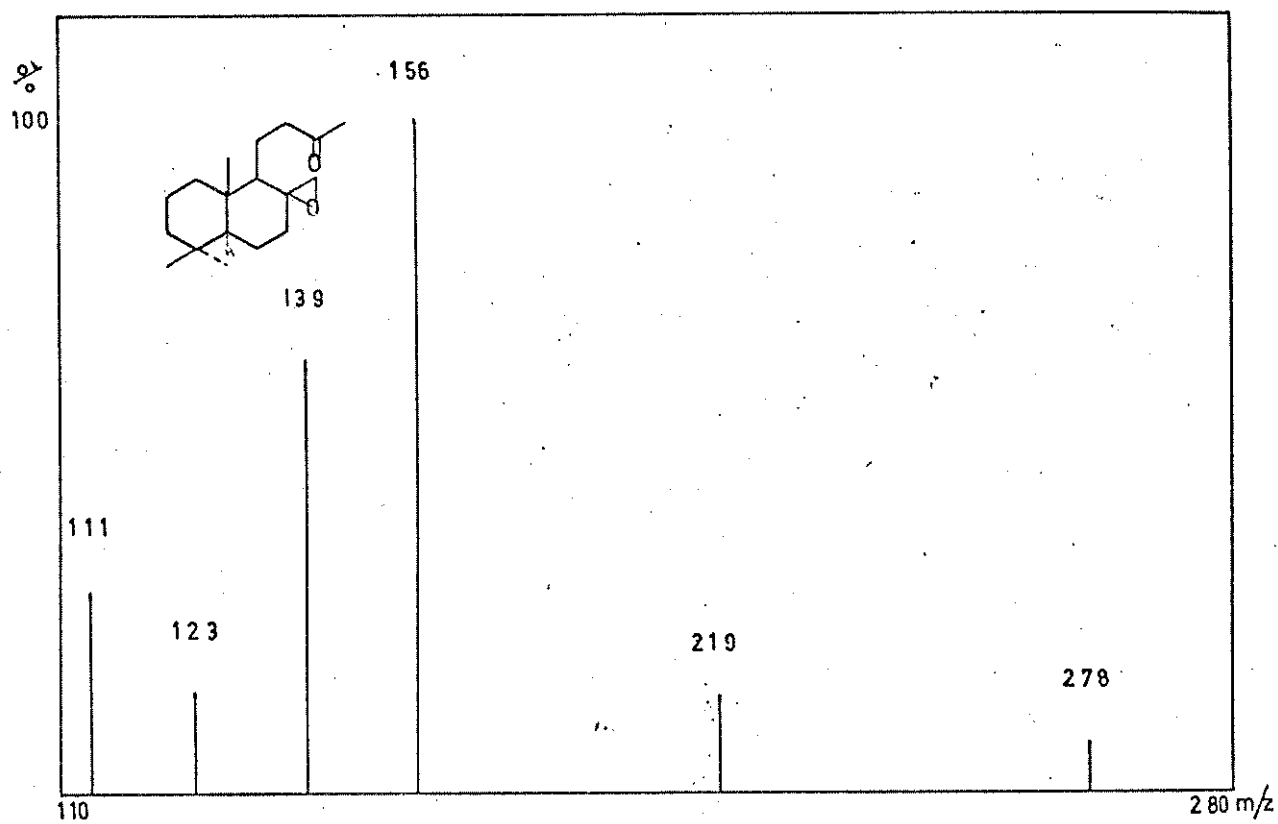
[E-2] - Espectro de RMN¹H do 14-(15)-dinorlabd-8(17)-en-13-ona 14



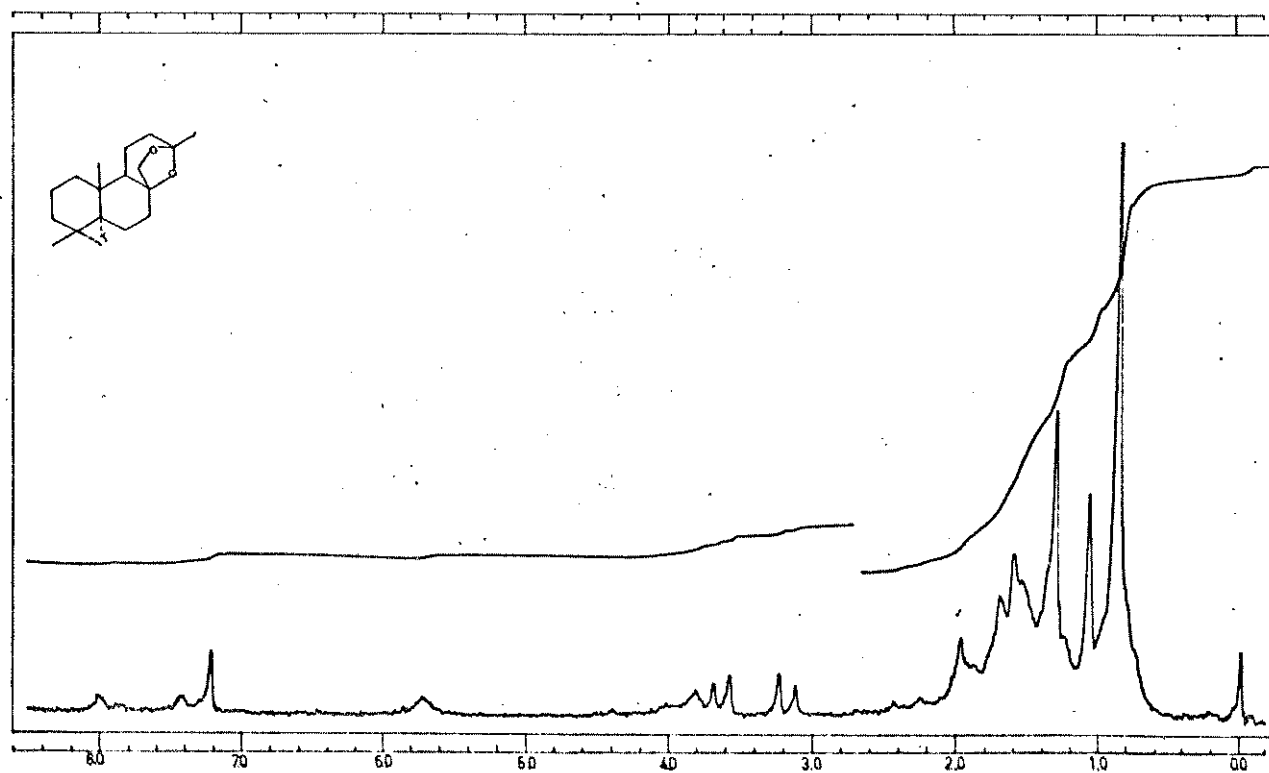
[E-4] - Espectro de RMN¹H do 8(17)epoxi-14(15)-dinorlabd-13-ona 15



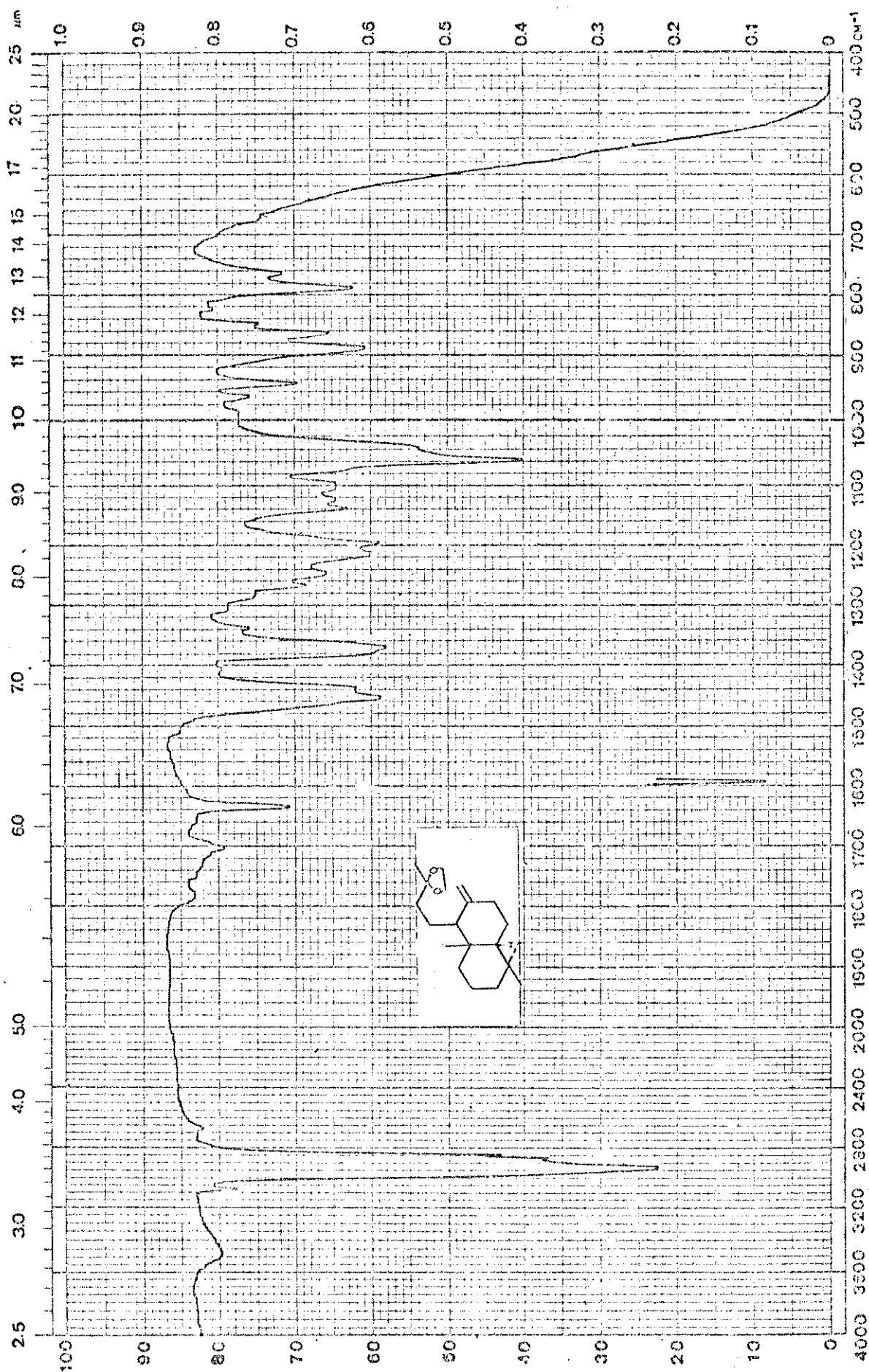
[E-3] - Espectro IV do 8(17)-epoxi-14(15)-dinorlabd-13-ona 15



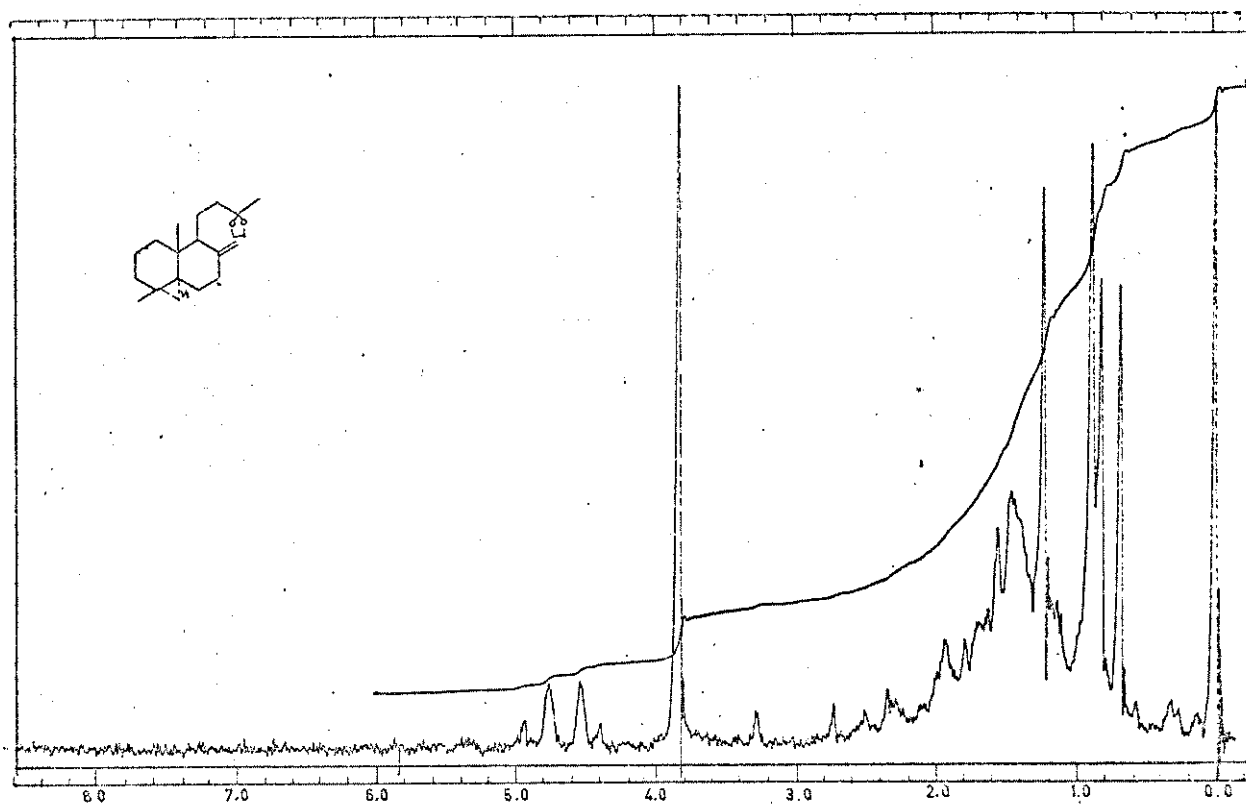
[E-5] - Espectro de massa do 8(17)-epoxi-14(15)-dinorlabd-13-ona 15



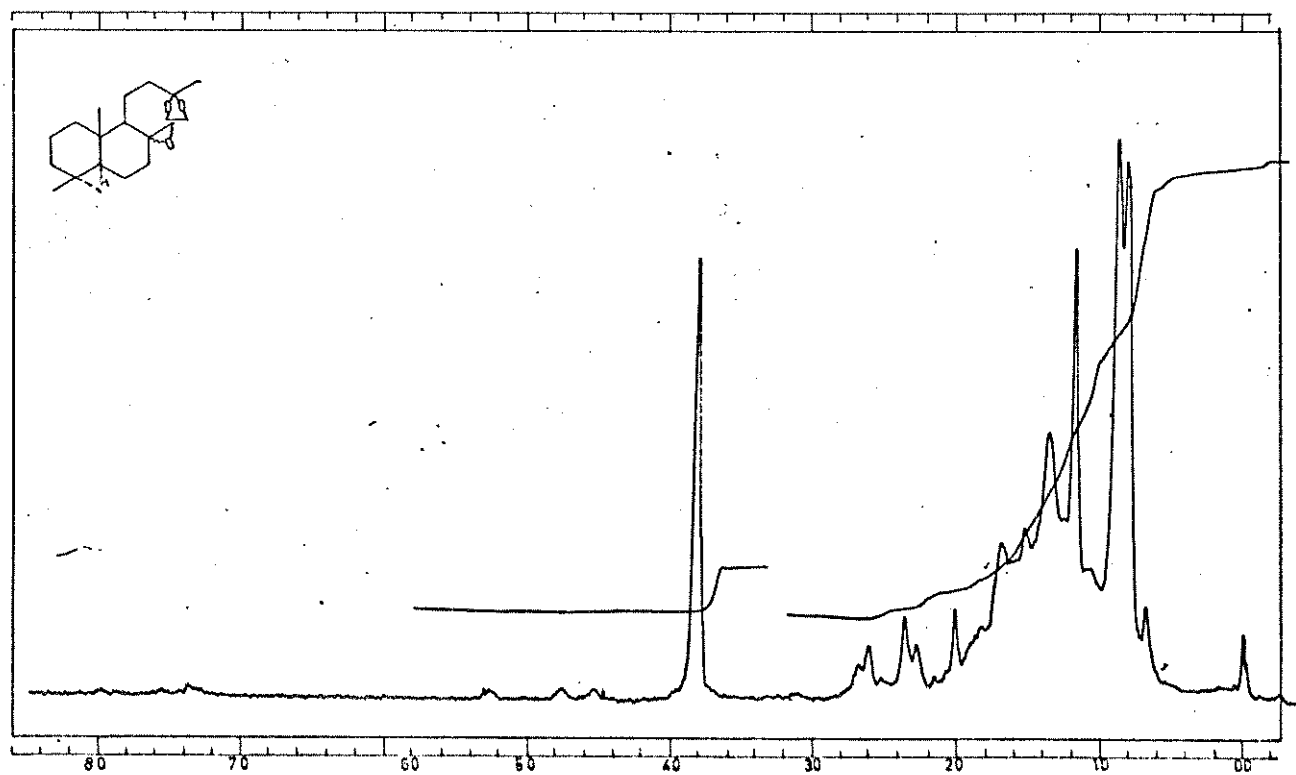
[E-7] - Espectro de RMN^1H do cetal 23



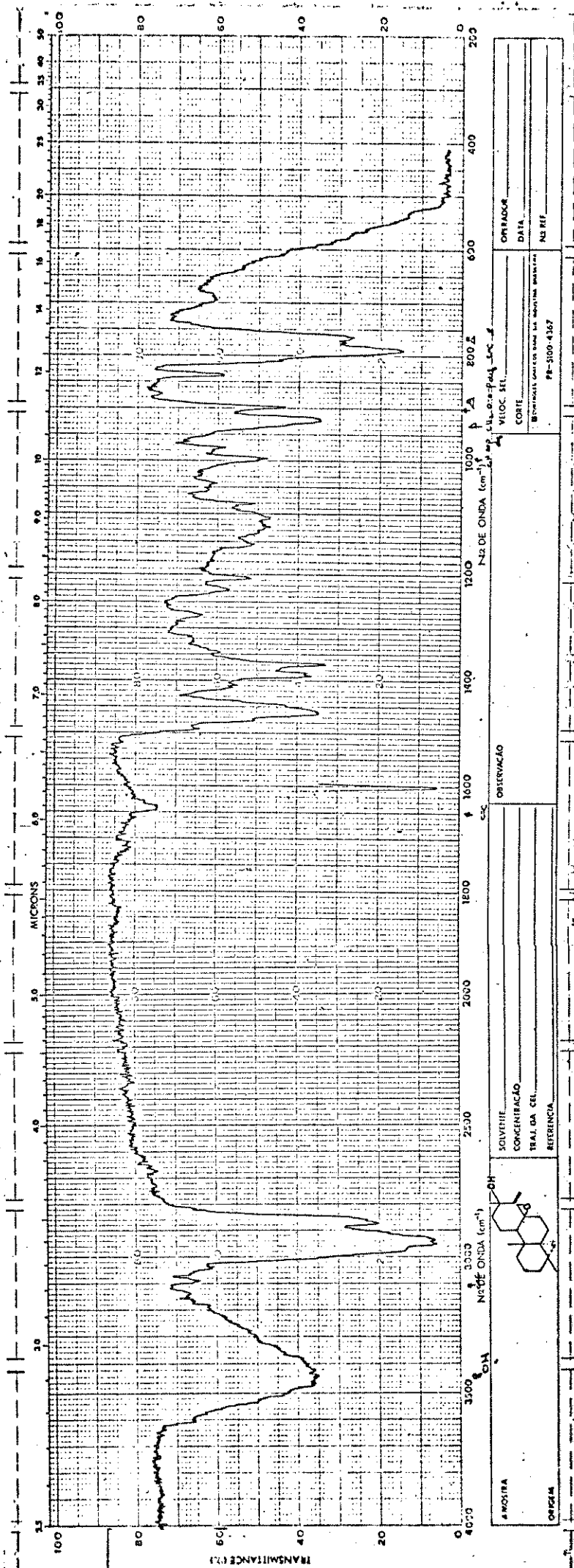
[E-8] - Espectro de IV do cetil 27

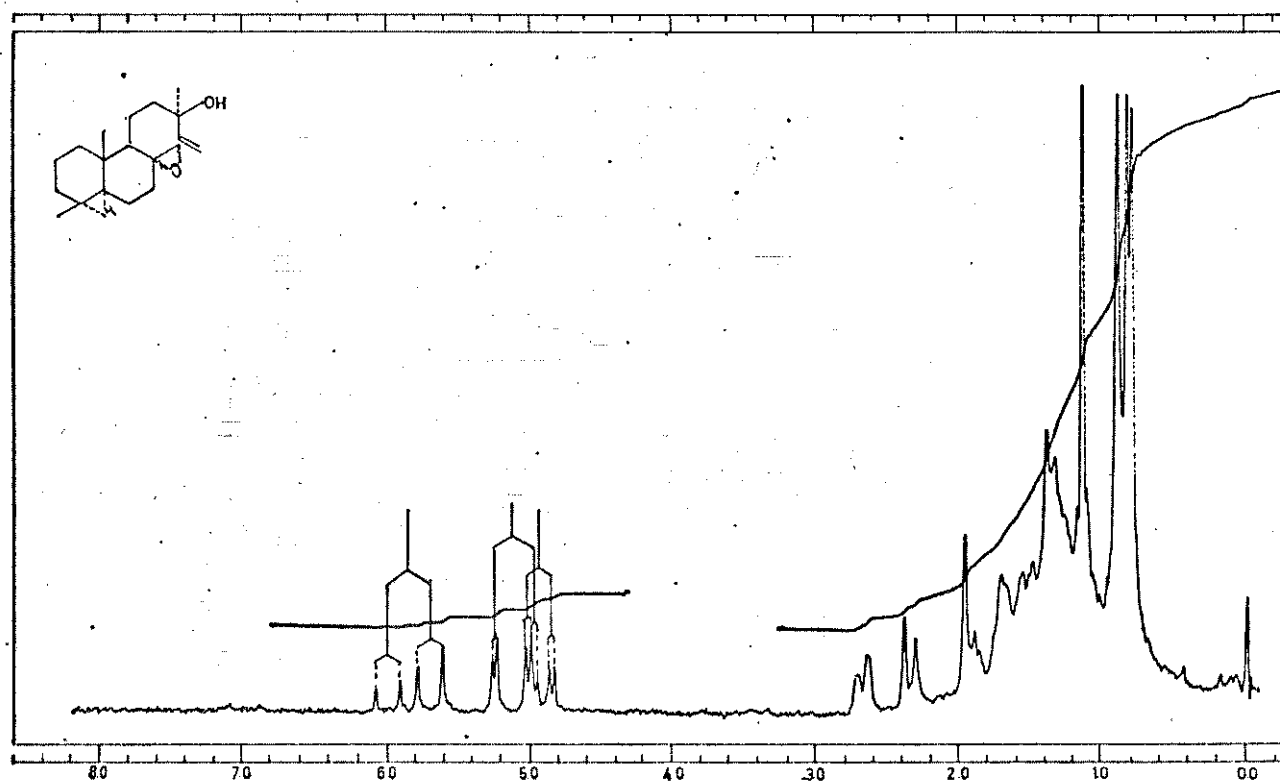


[E-9] - espectro de RMN^1H do cetal 27

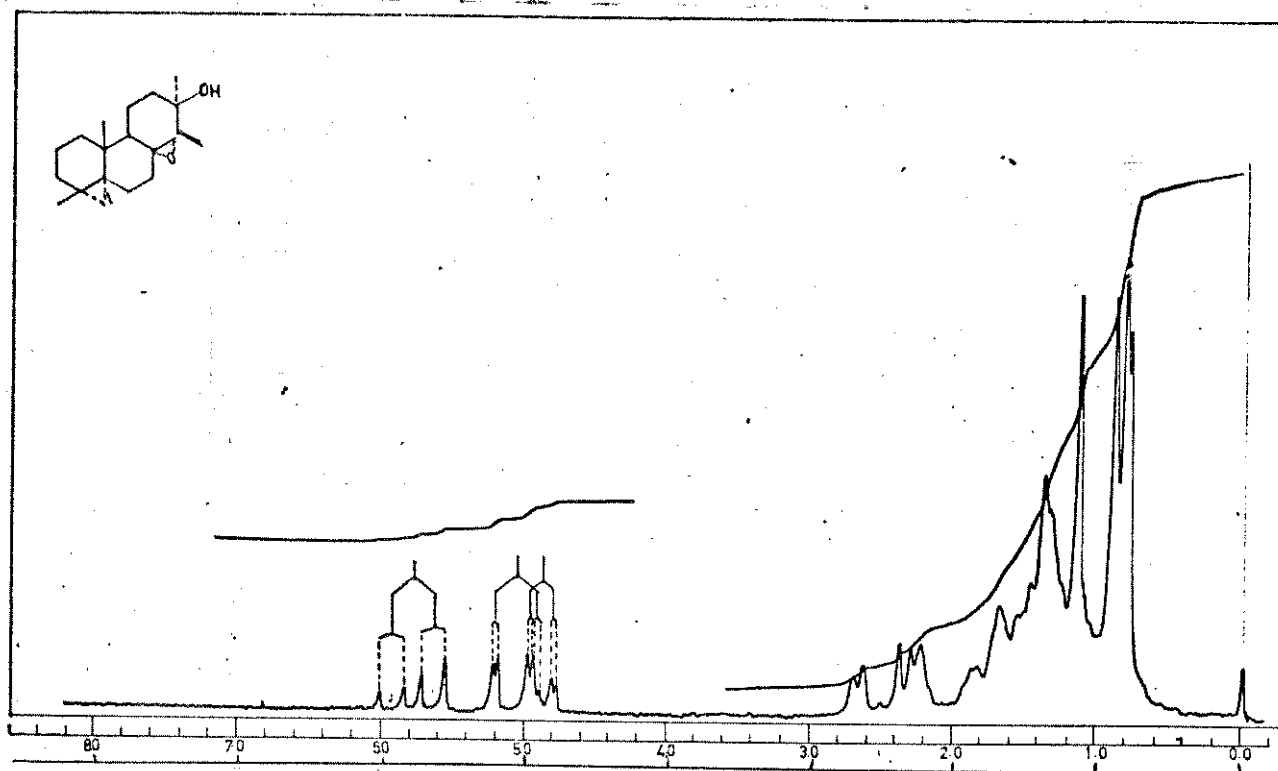


[E-10] - espectro de RMN^1H do cetal 16

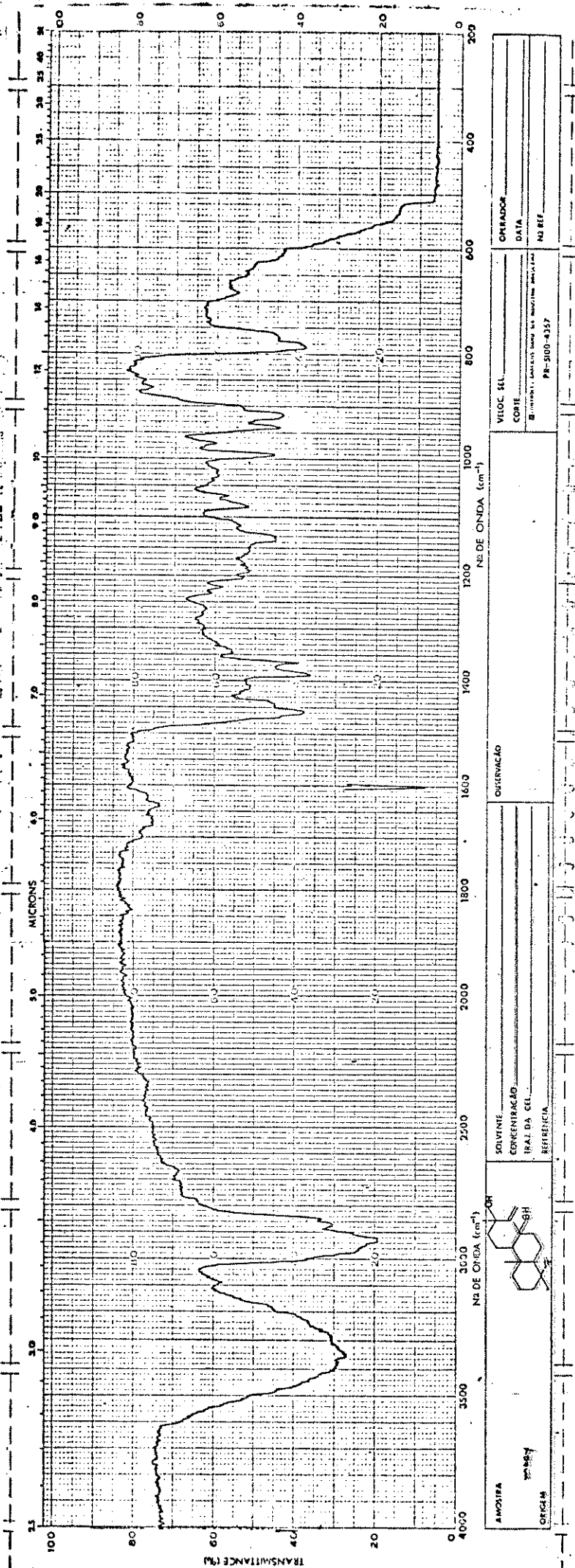




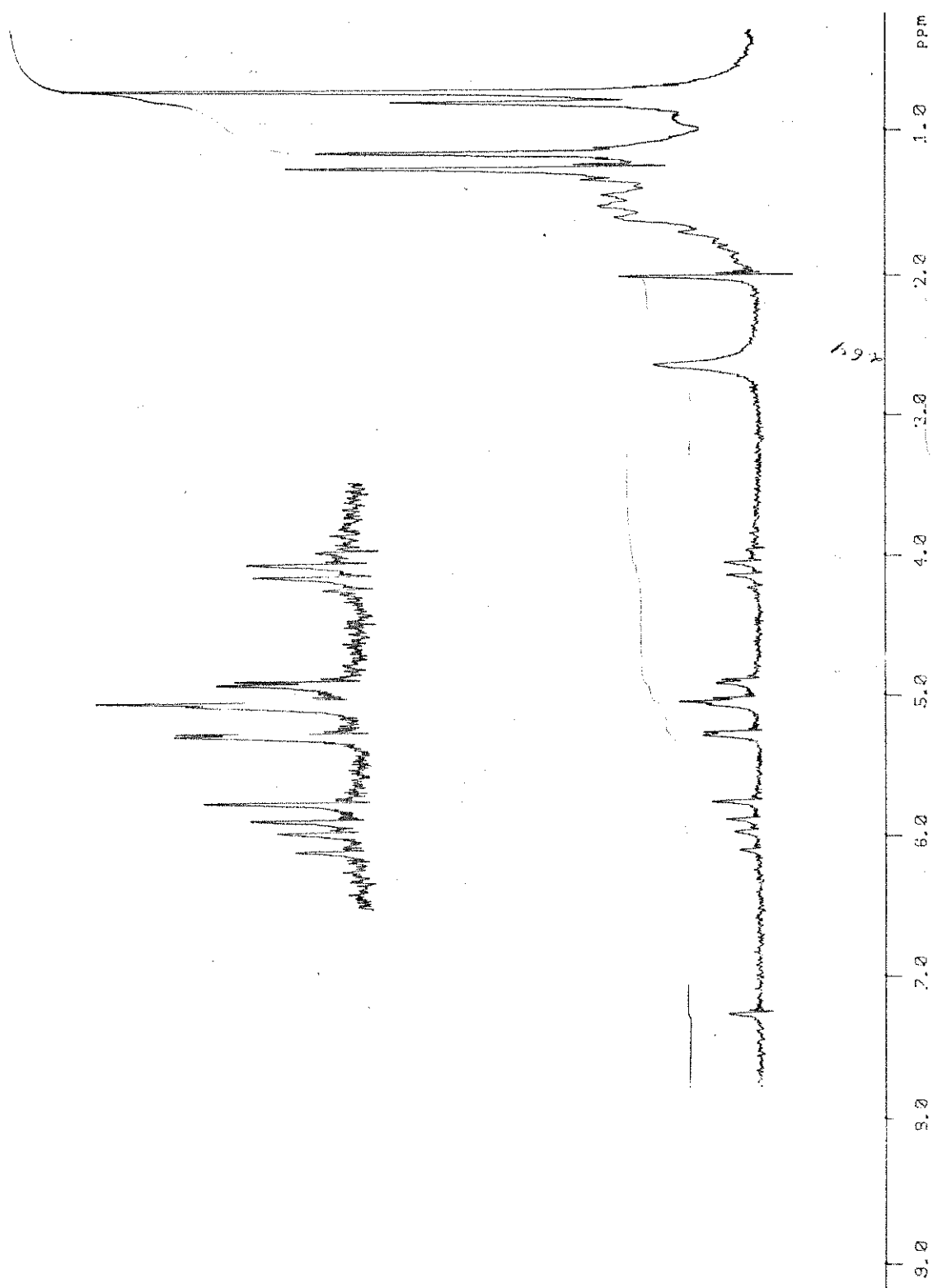
[E-13] - Espectro de RMN^1H do 8(17)-epoxi-14-labden 29a



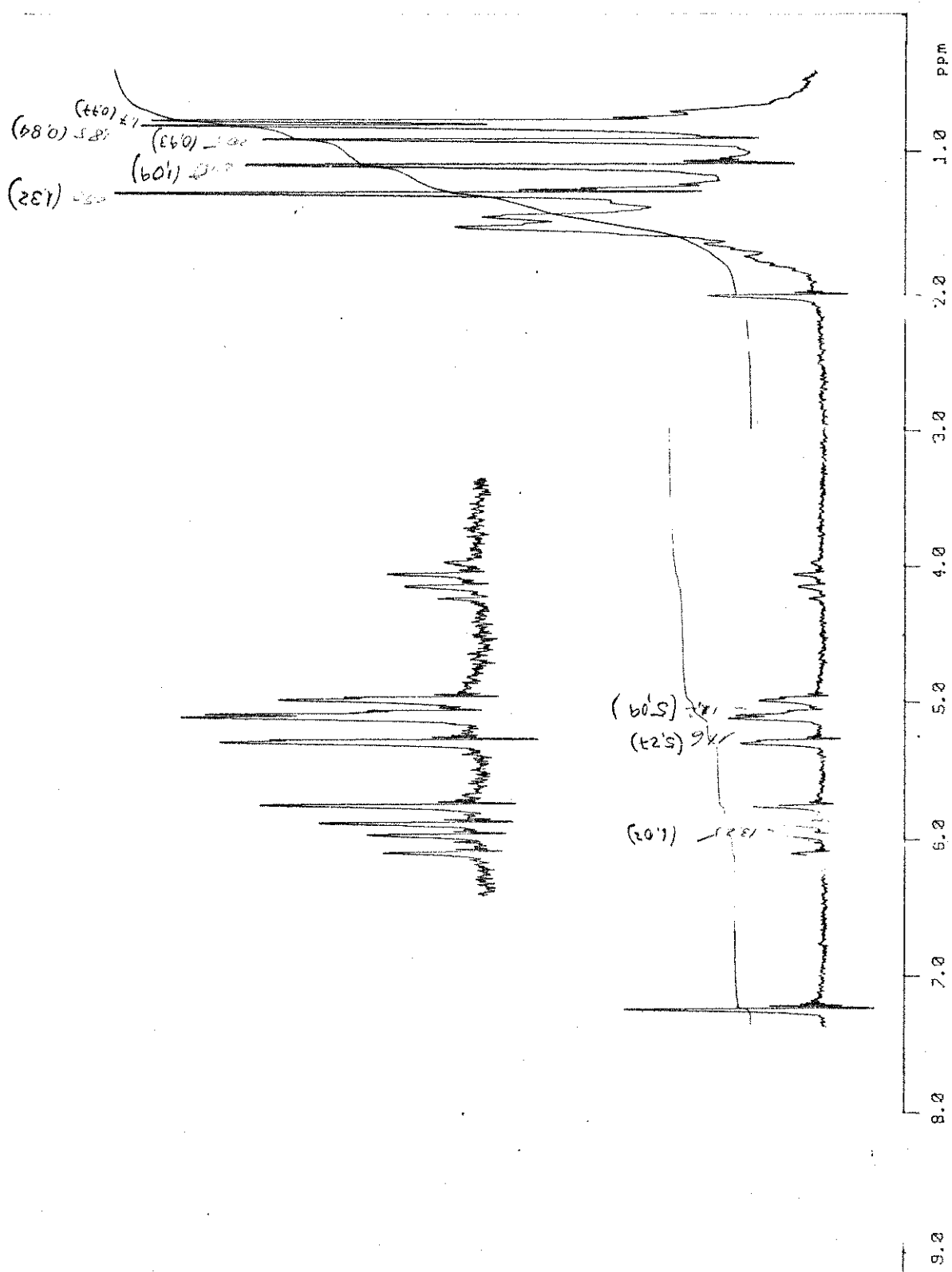
[E-12] - Espectro de RMN^1H do 8(17)-epoxi-14-labden 29b

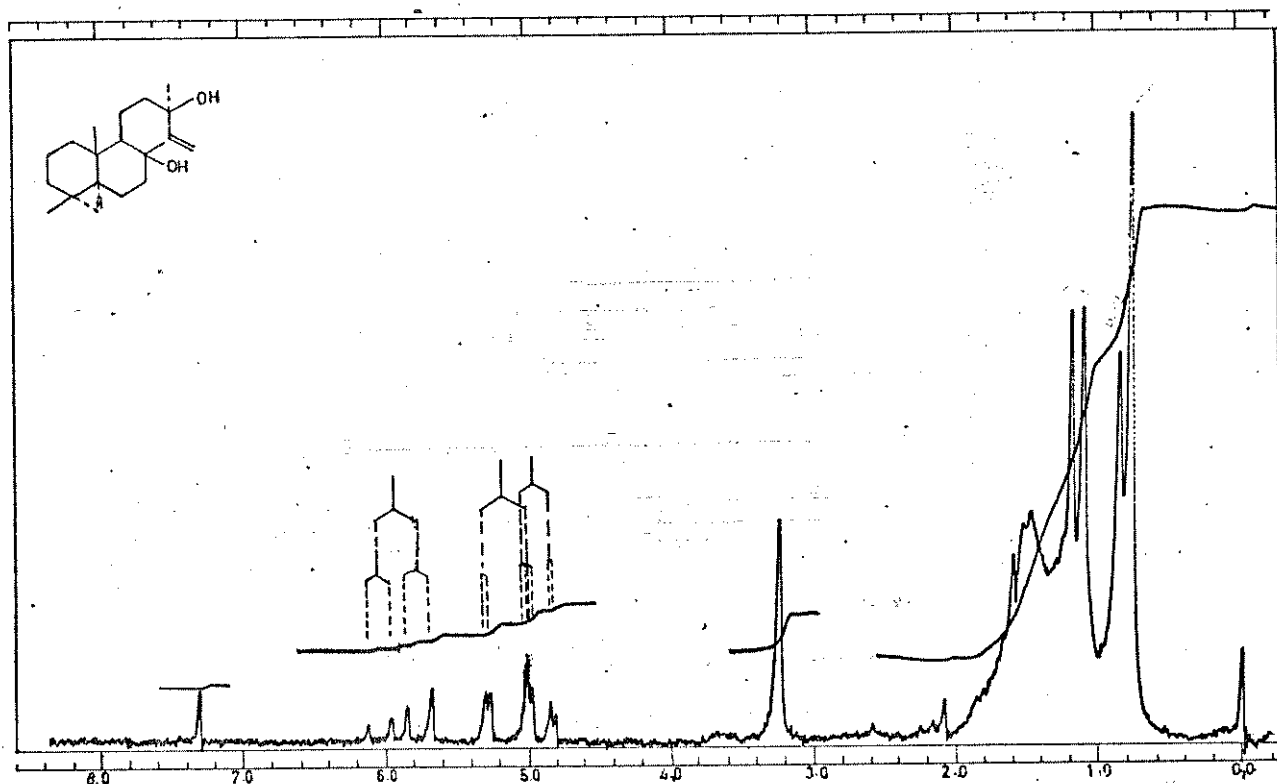


[E-14] - Espectro de IV do 14-labden-8,13-diol 30

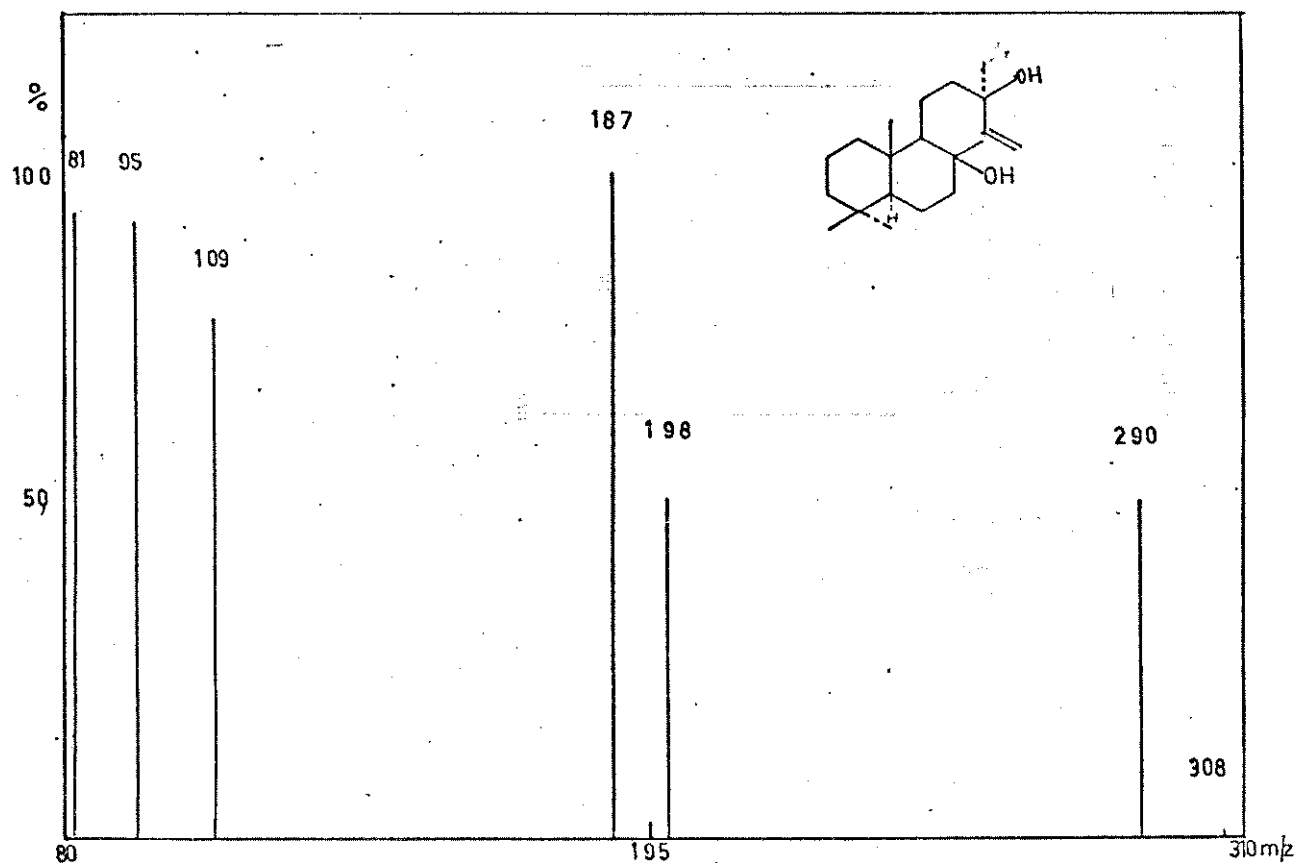


[E-15] - Espectro de RMN^1H do composto 30a

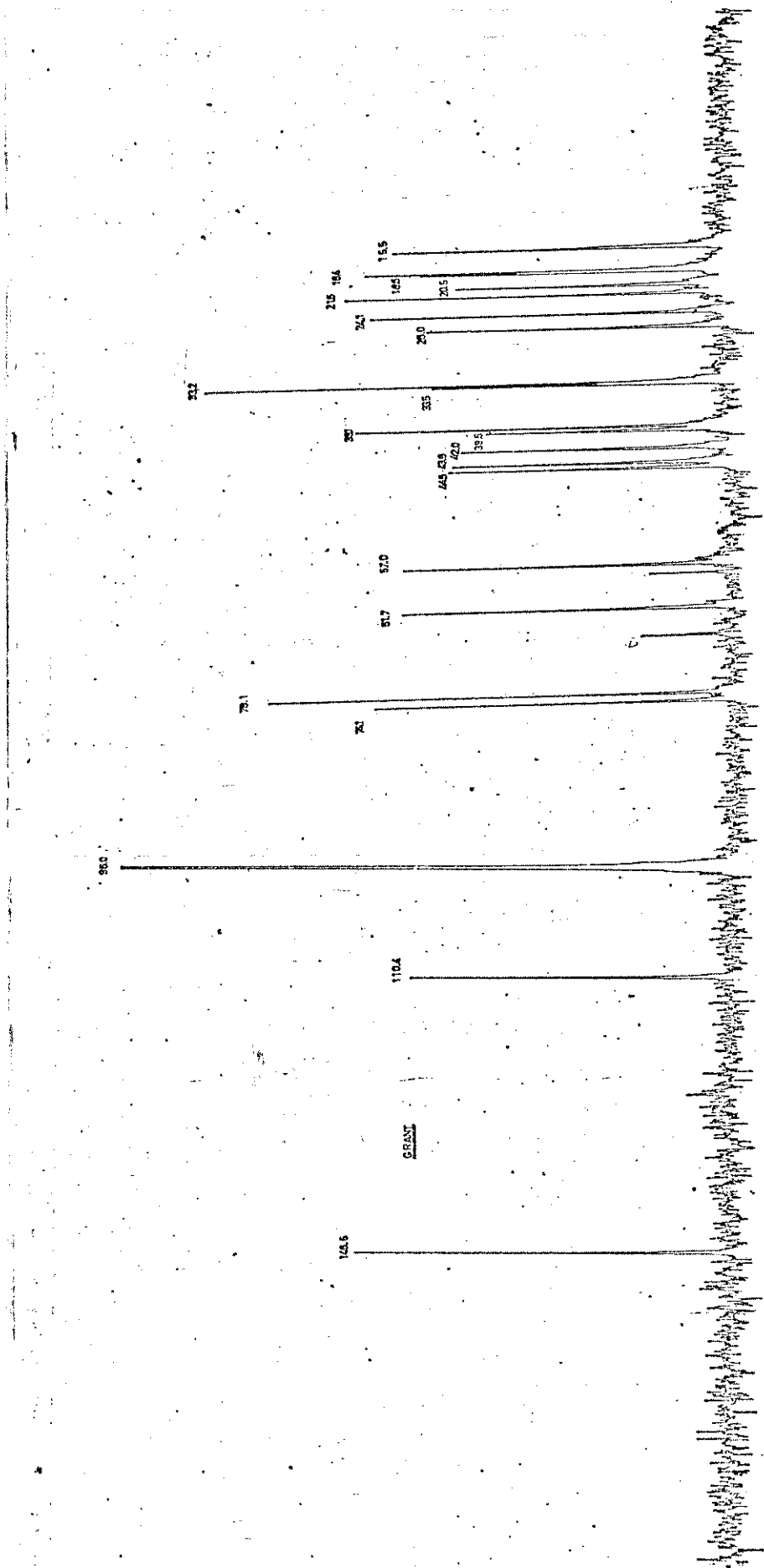
[E-15'] - Espectro de ^1H RMN do composto 30b



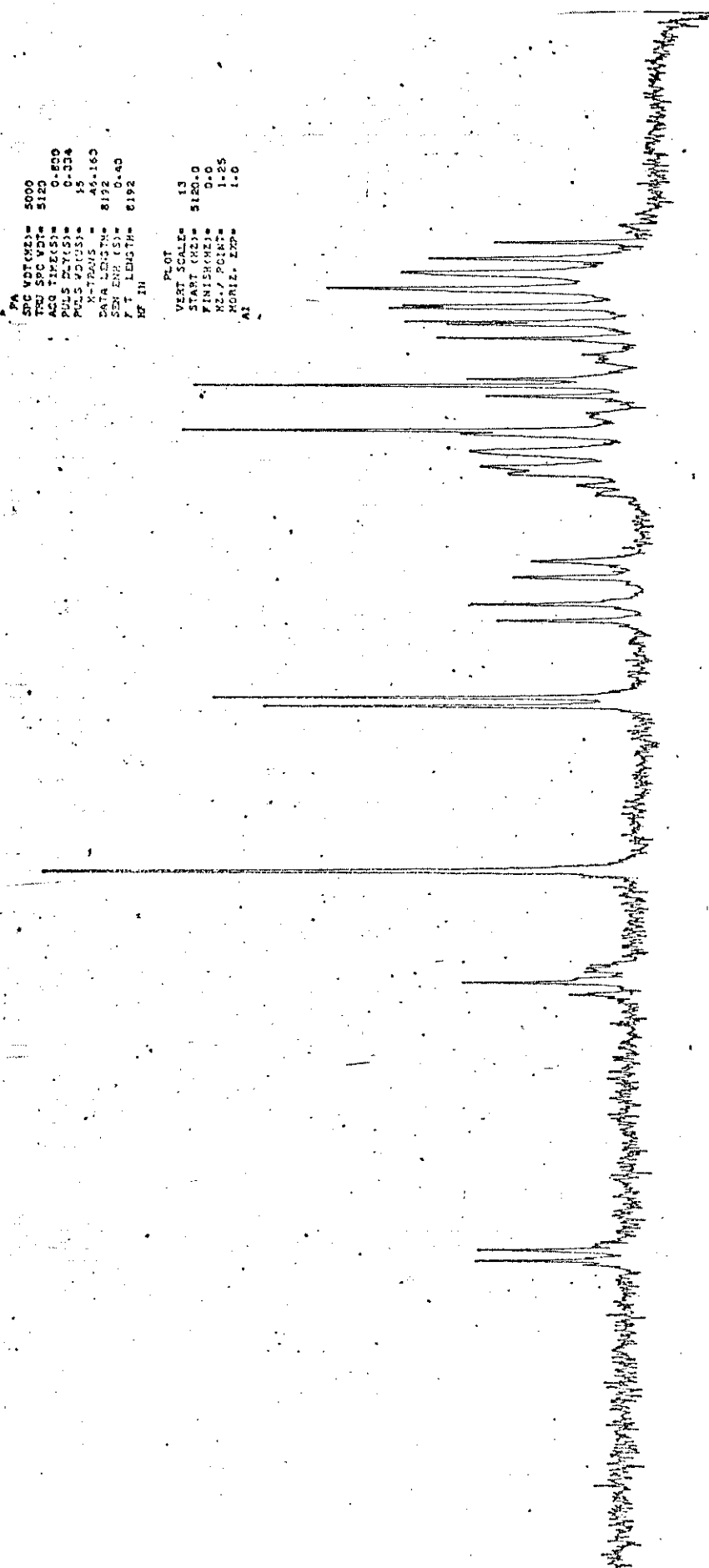
[E-15] - espectro de RMN¹H do 14-labden-8,13-diol 30



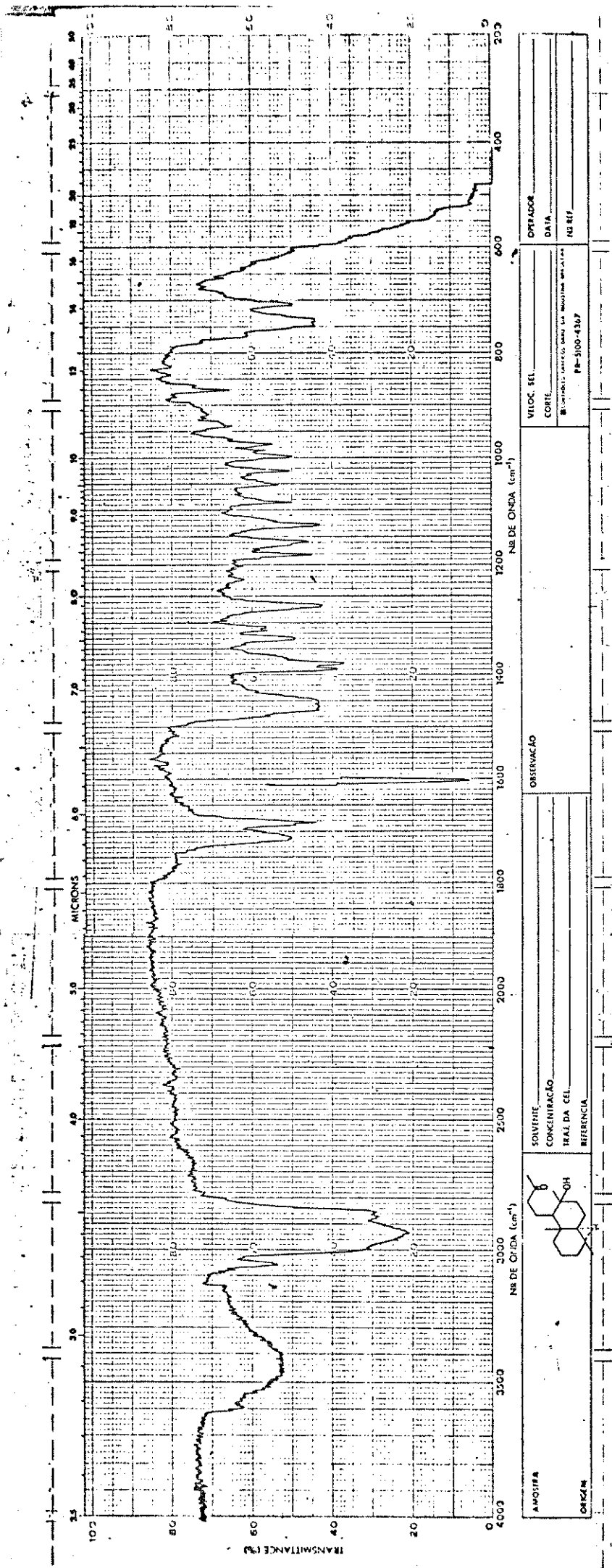
[E-16] - Espectro de massa do 14-labden-8,13-diol 30



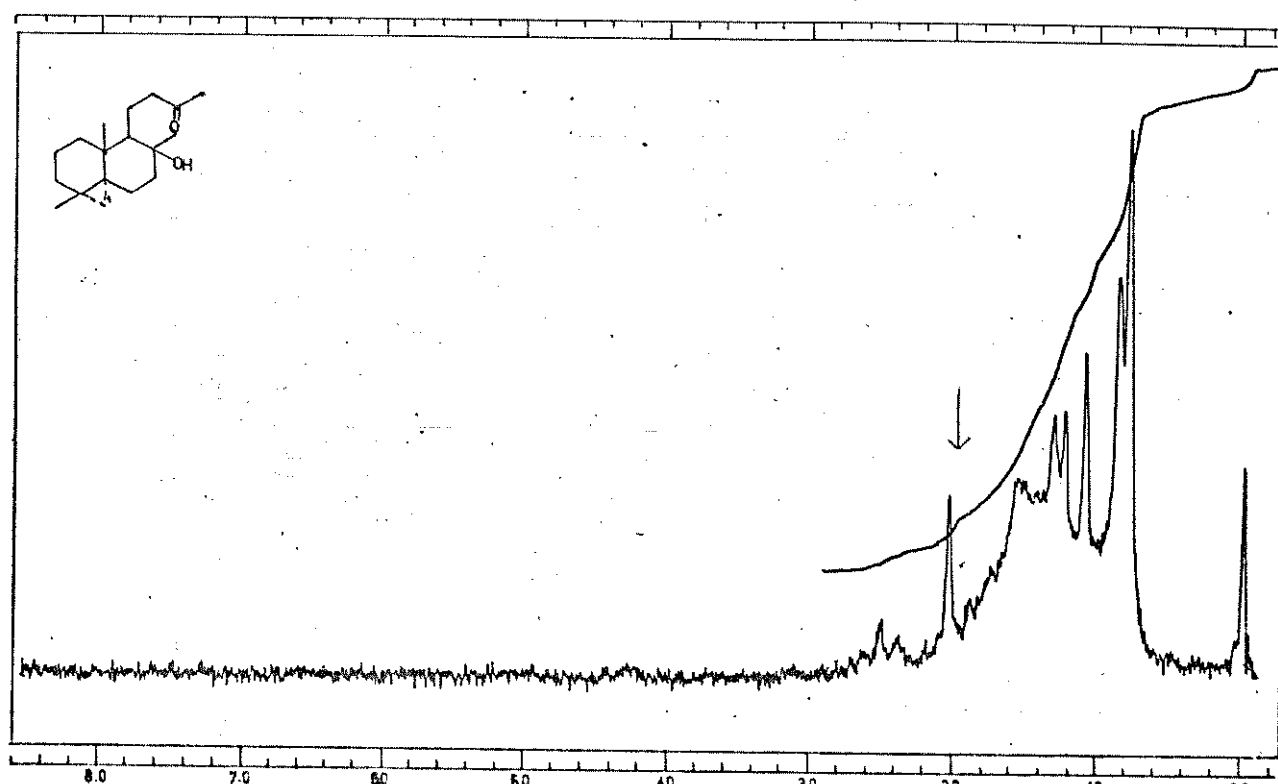
[E-17] -Espectro de RMN¹³C do 14-labden-8,13-diol 30a



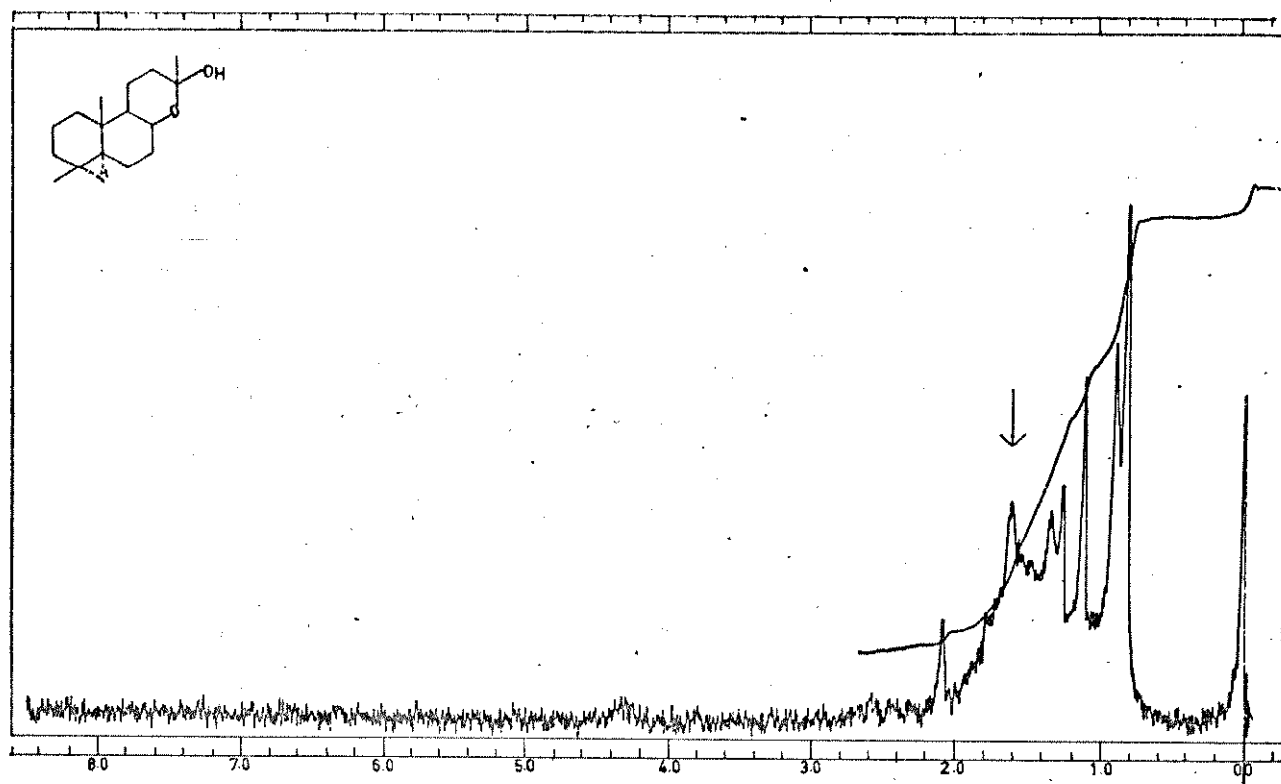
[E-17'] - Espectro de RMN¹³C do 14-labden-8,13-diol 30a



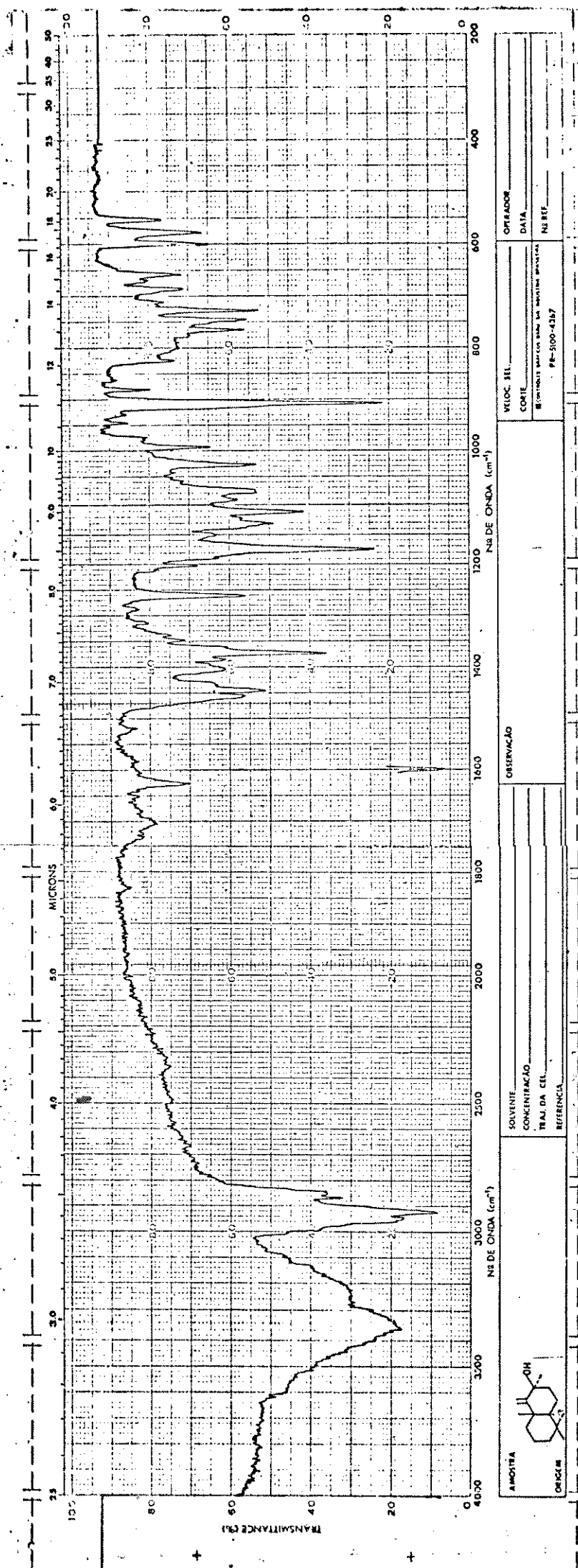
[E-18] - Espectro do IV do 14(15)-dinorlabd-8-ol-13-ona 28



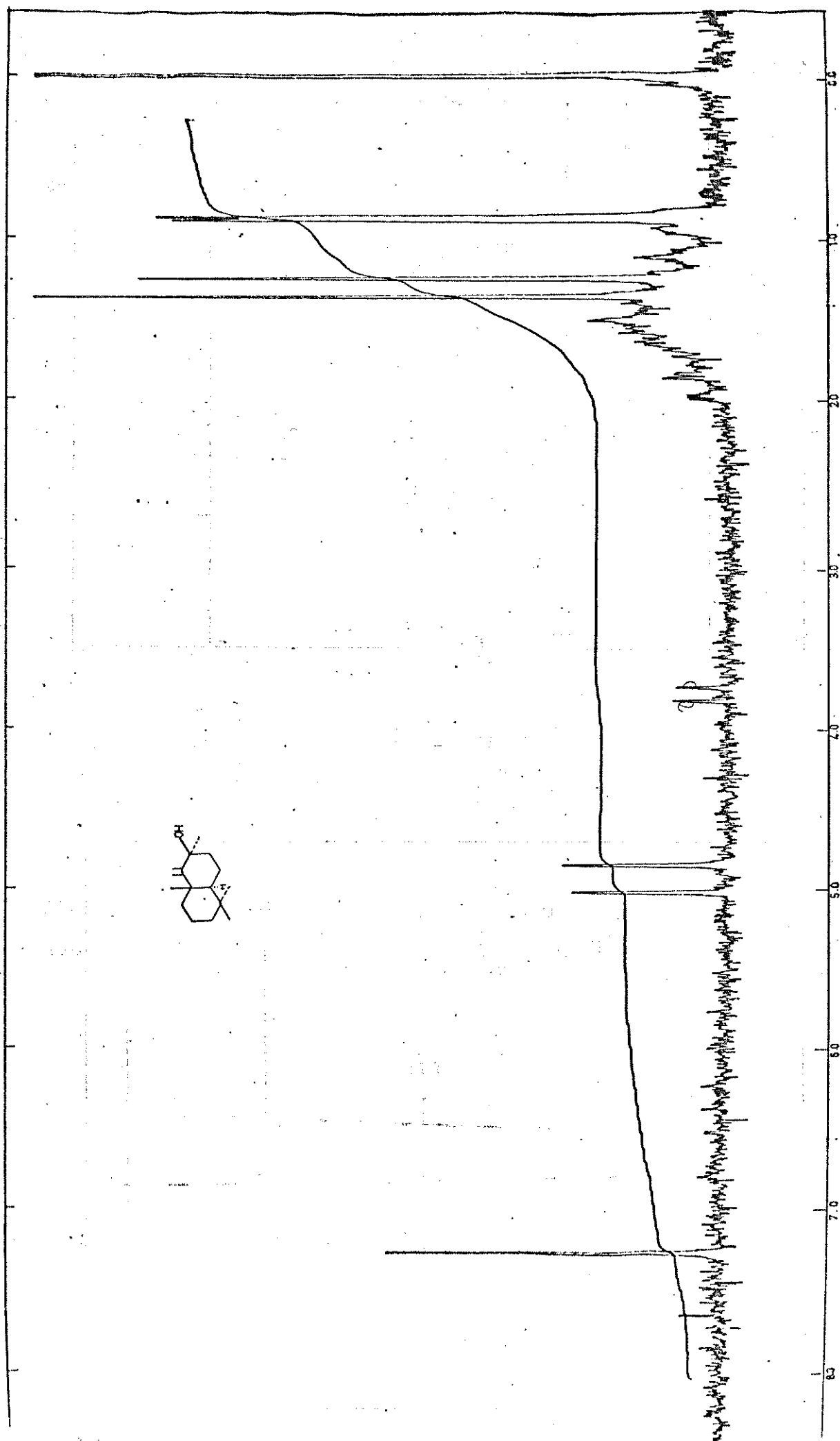
[E-19] - Espectro de RMN^1H do 14(15)-dinorlabd-8-ol-13-ona 28



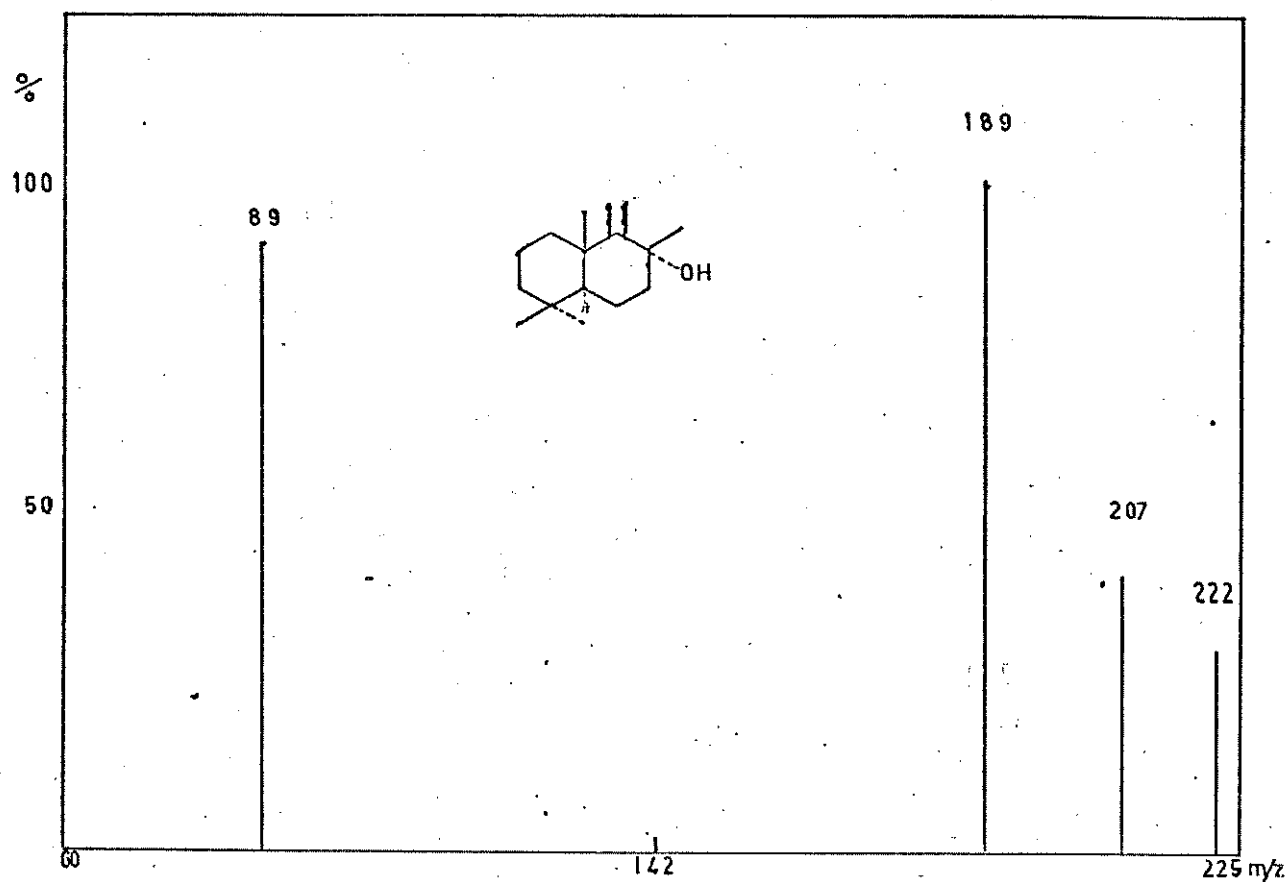
[E-20] - Espectro de RMN^1H do cetal 31



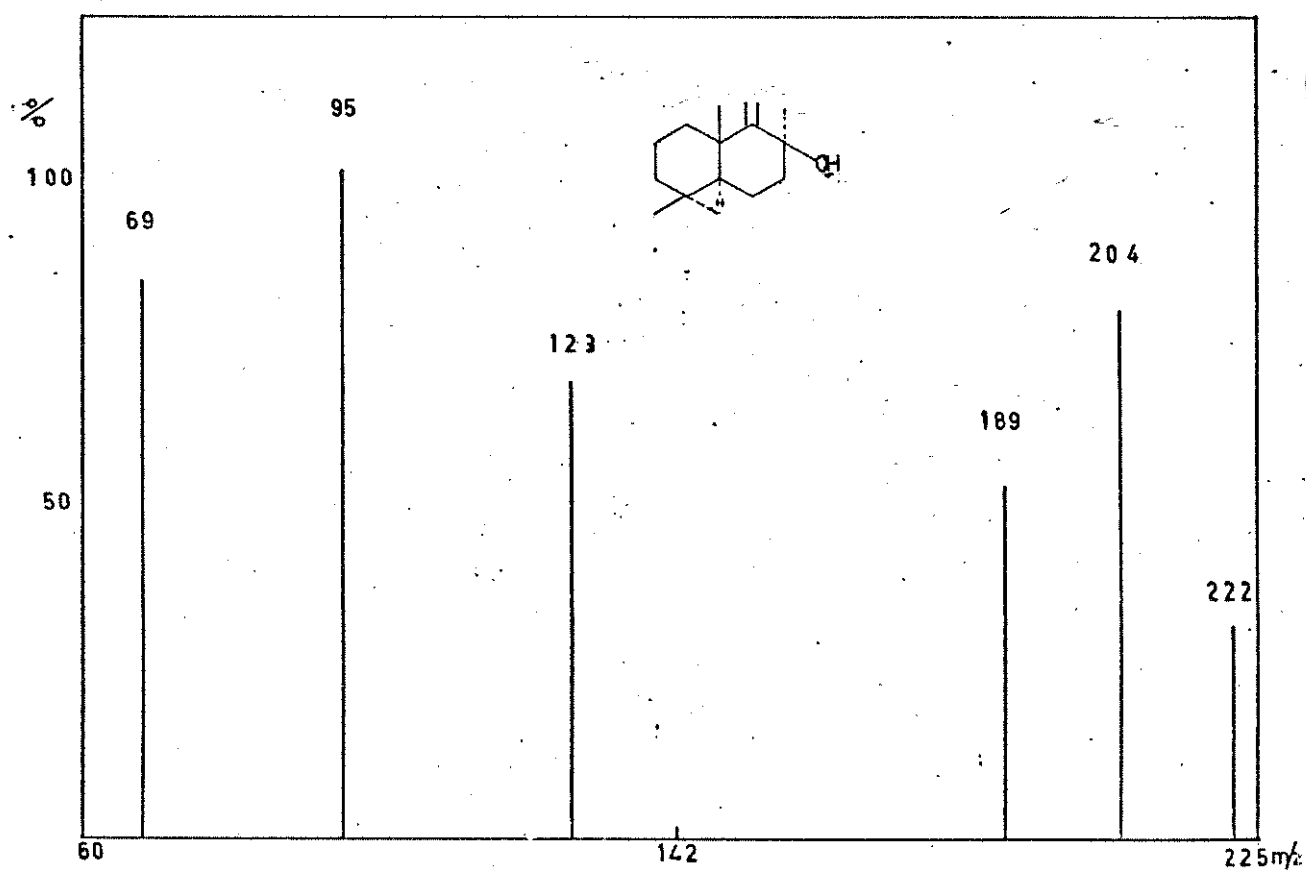
[E-21] - Espectro de IV (5S, 8S, 10S)-9(11)-dimen-8-ol 2



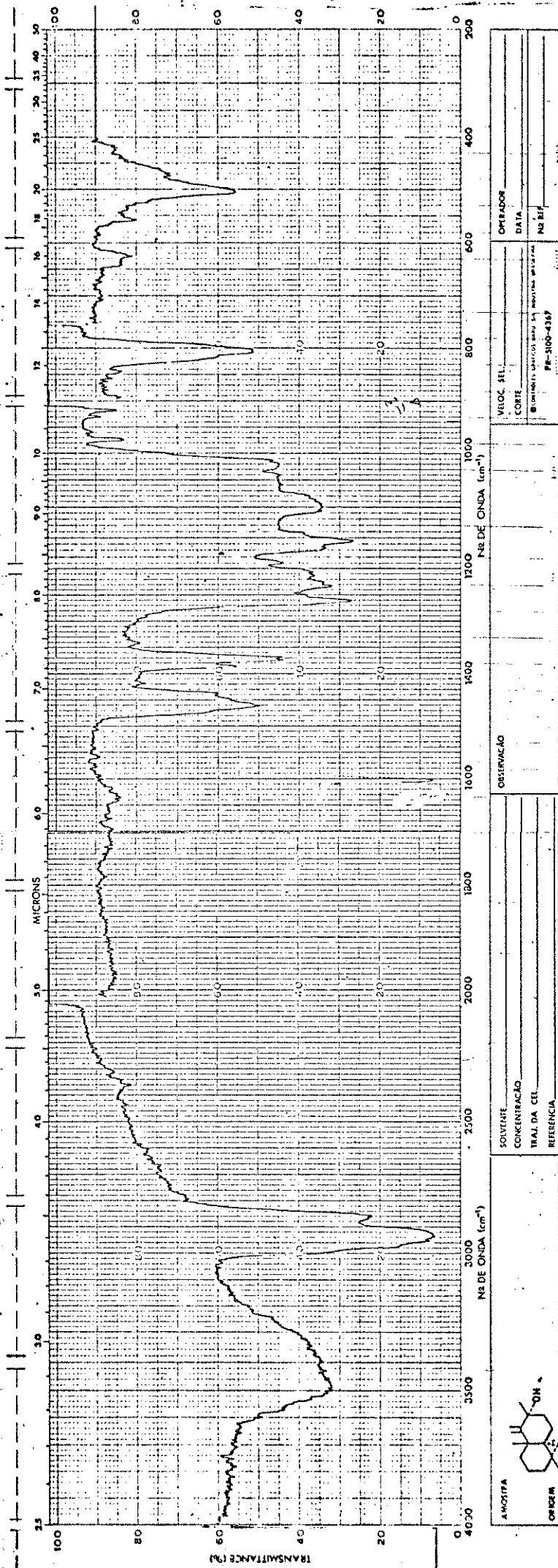
[E-22] - Espectro de RMN¹H do (5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 2



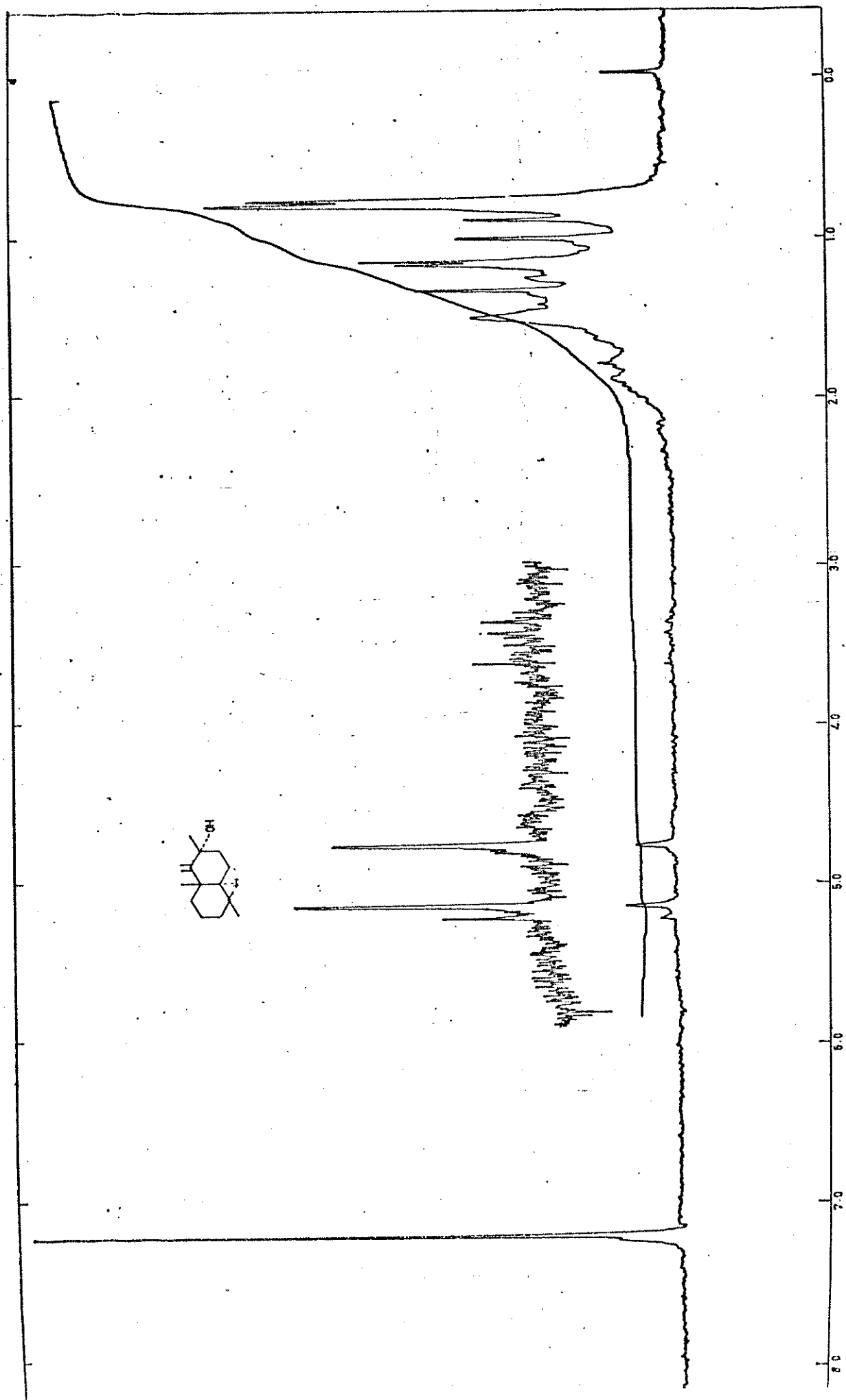
[E-23] - Espectro de massa do (5S, 8S, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 2



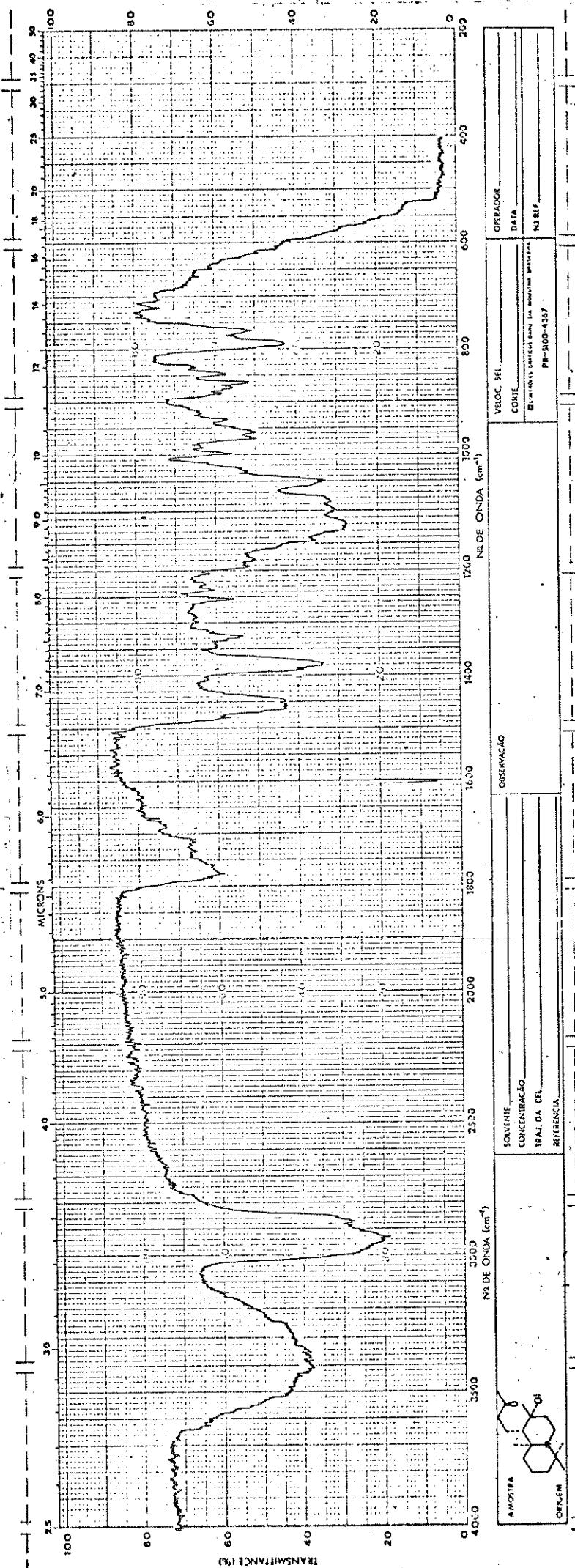
[E-26] - Espectro de massa do (5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 1



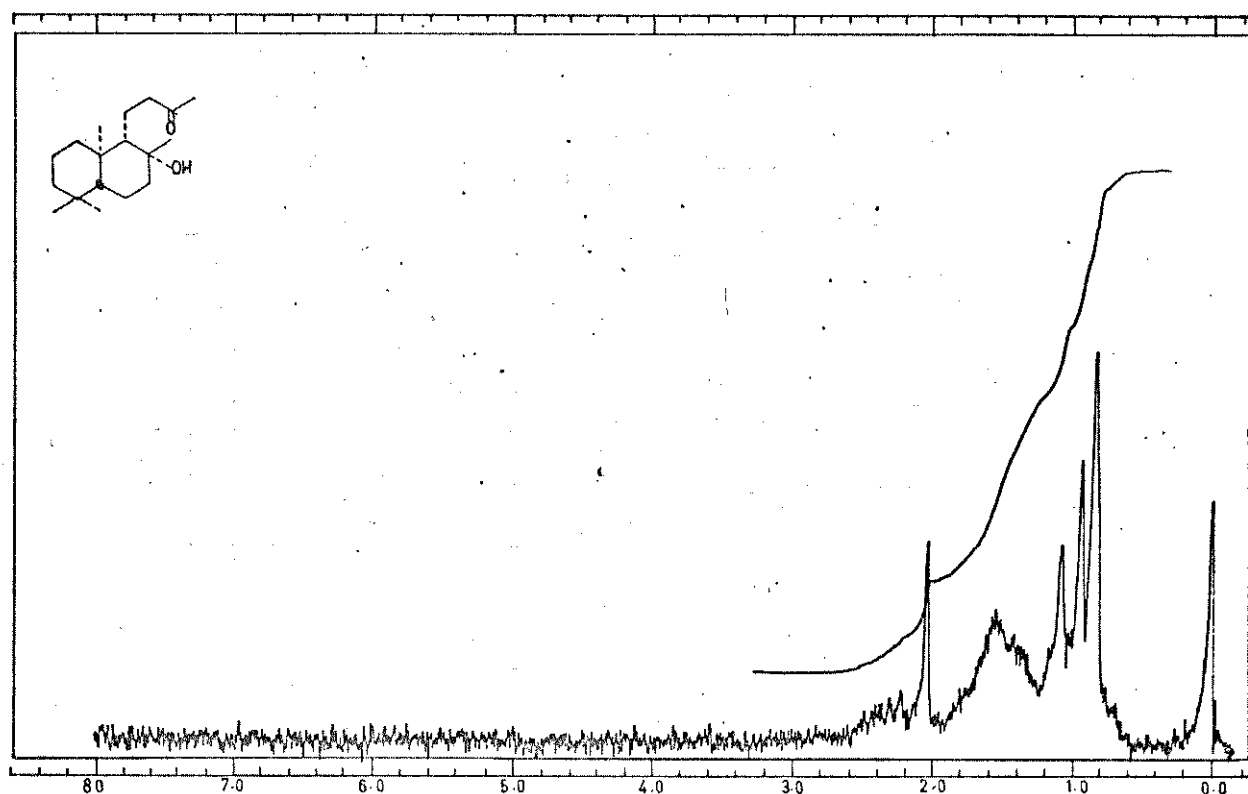
[E-24] - Espectro de IV do (5S, 8R, 10S)-9(11)drimen-8-ol 1



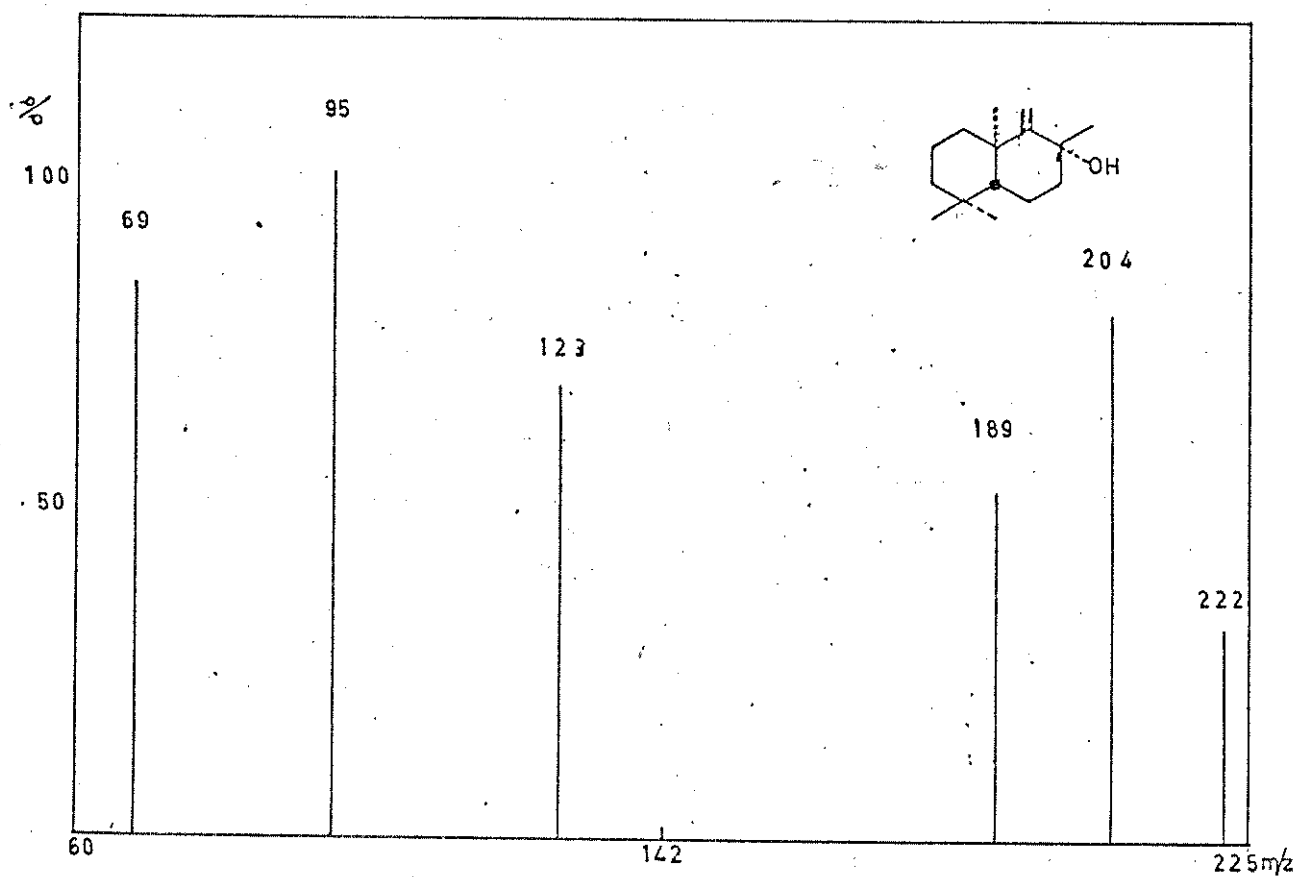
[E-25] - Espectro de RMN^1H do (5S, 8R, 10S)-9(11)-drimen-8-ol 1



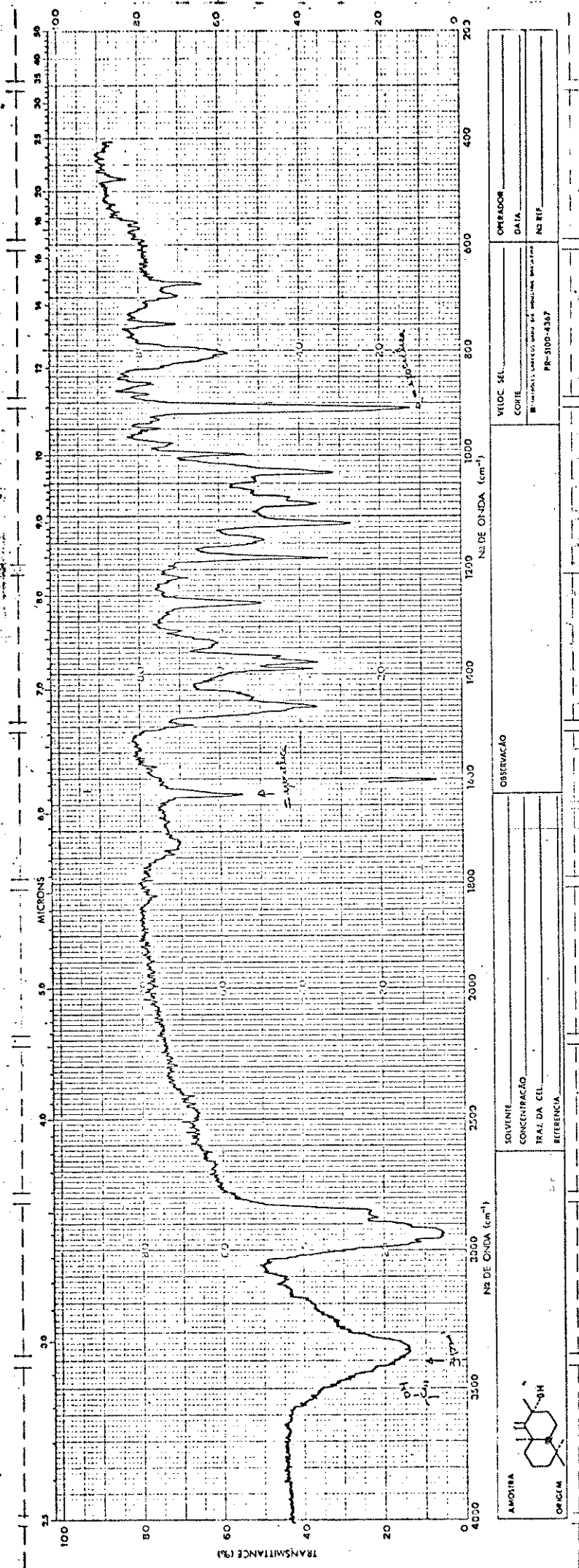
[E-27] - Espectro IV do ent-14(15)-dinorabd-8-ol-13-ona 35



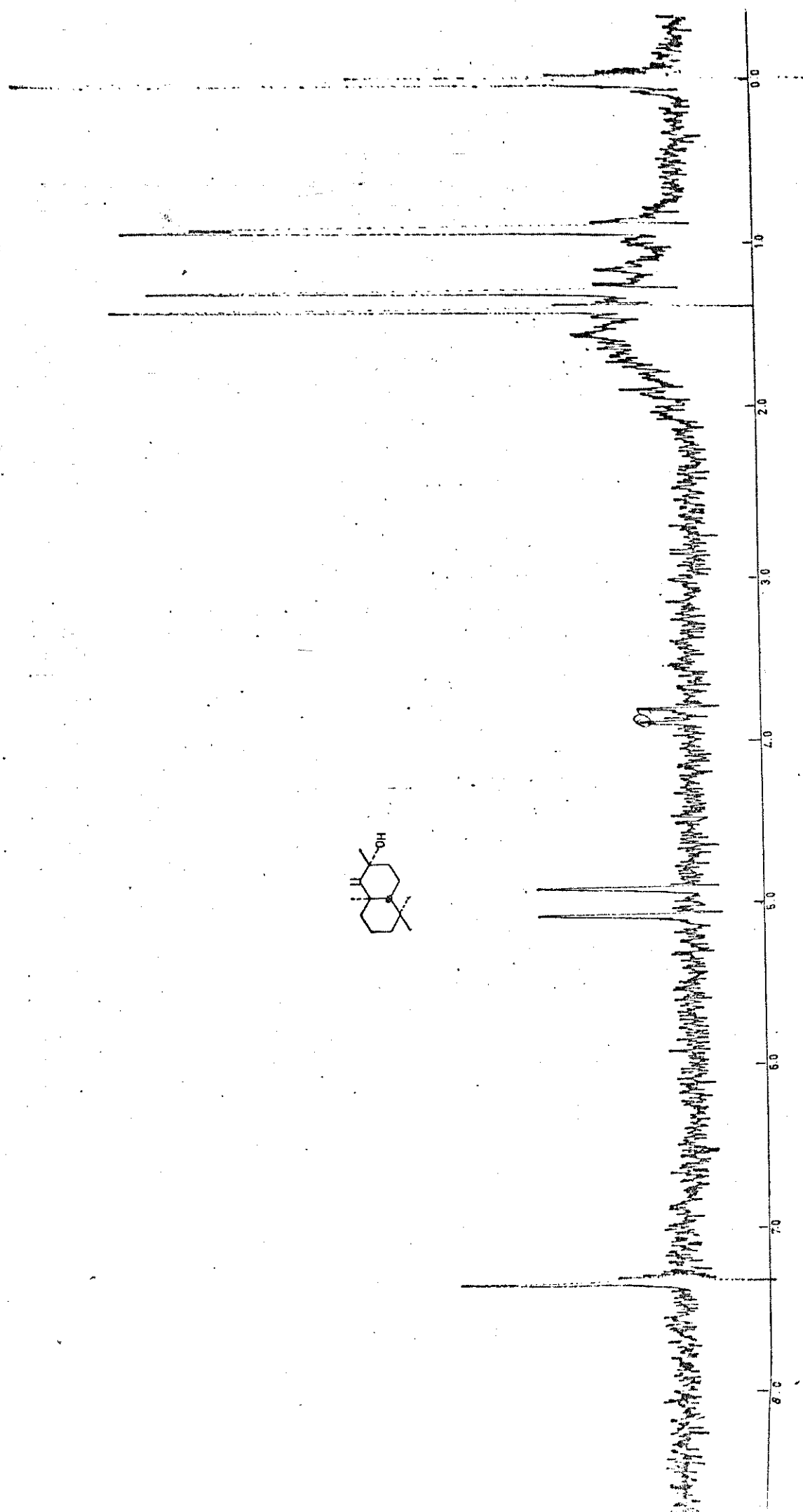
[E-28] - Espectro de RMN¹H do ent-14(15)-dinorlabd-8-ol-13-ona 35



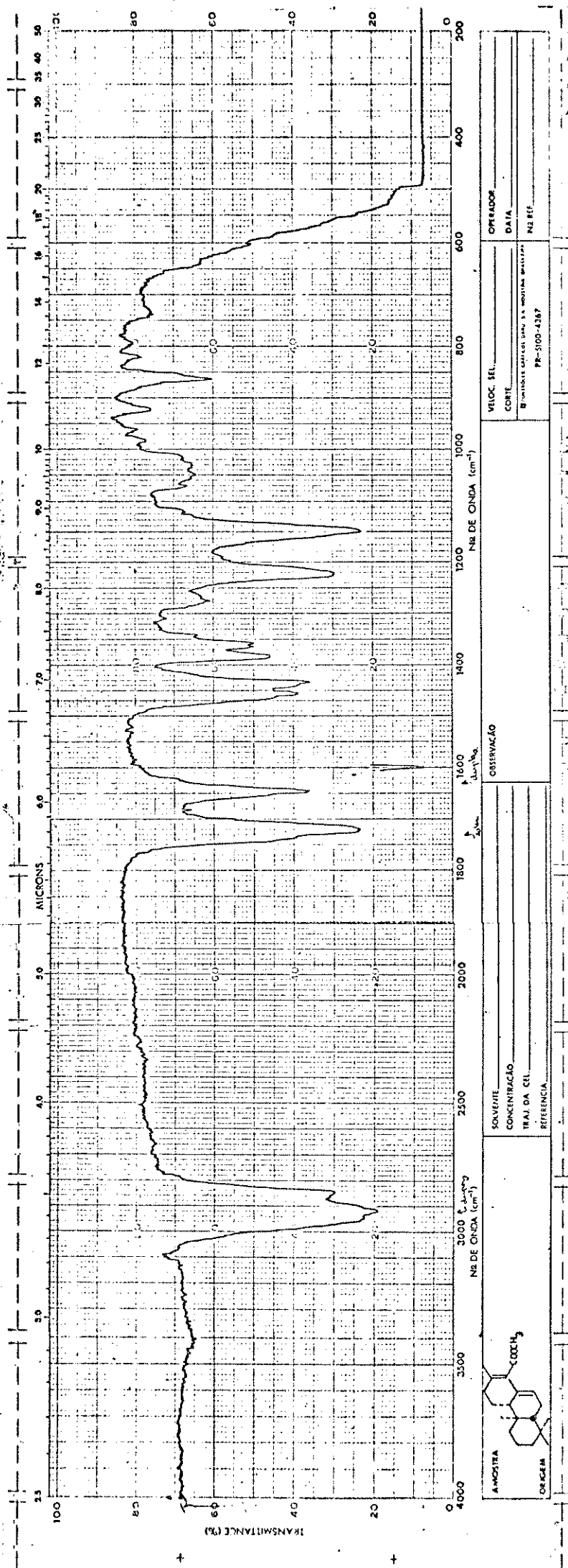
[E-31] - Espectro de massa do (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33



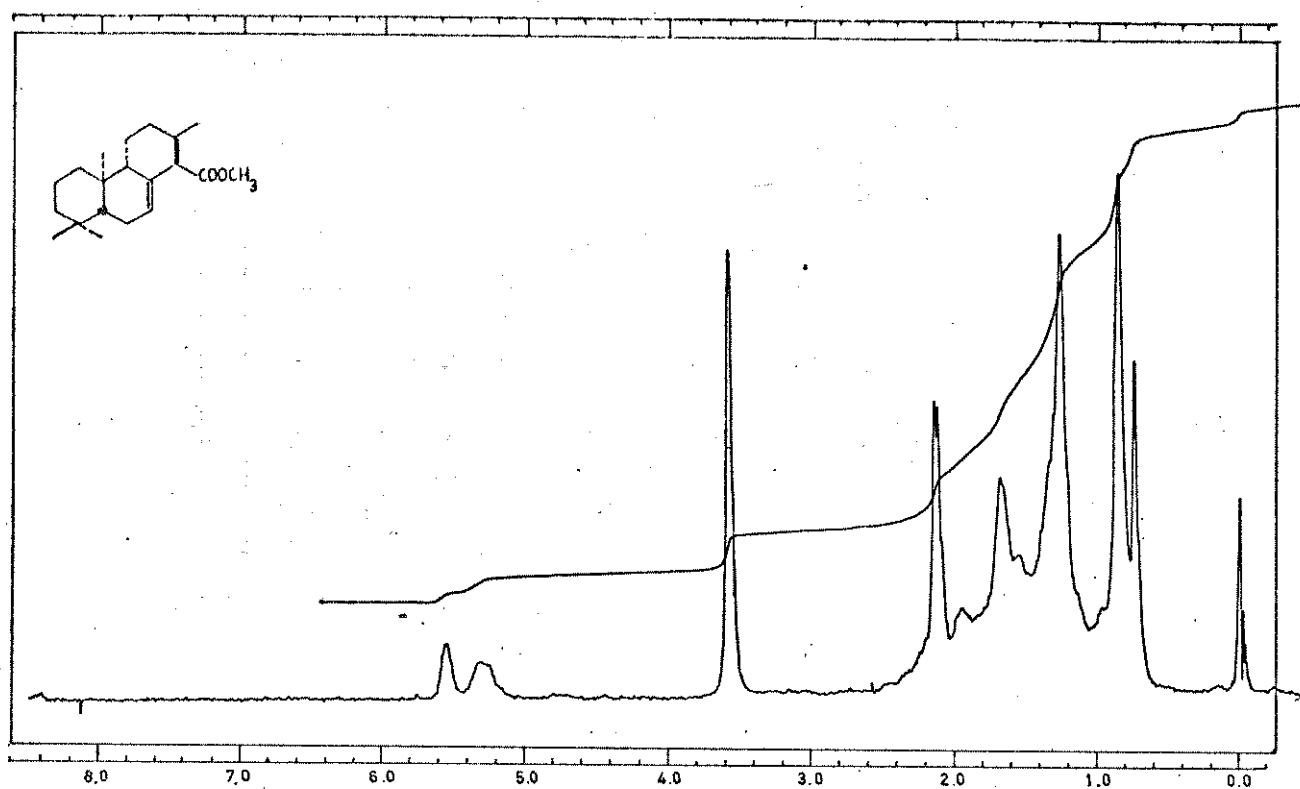
[E-29] - Espectro de IV do (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33



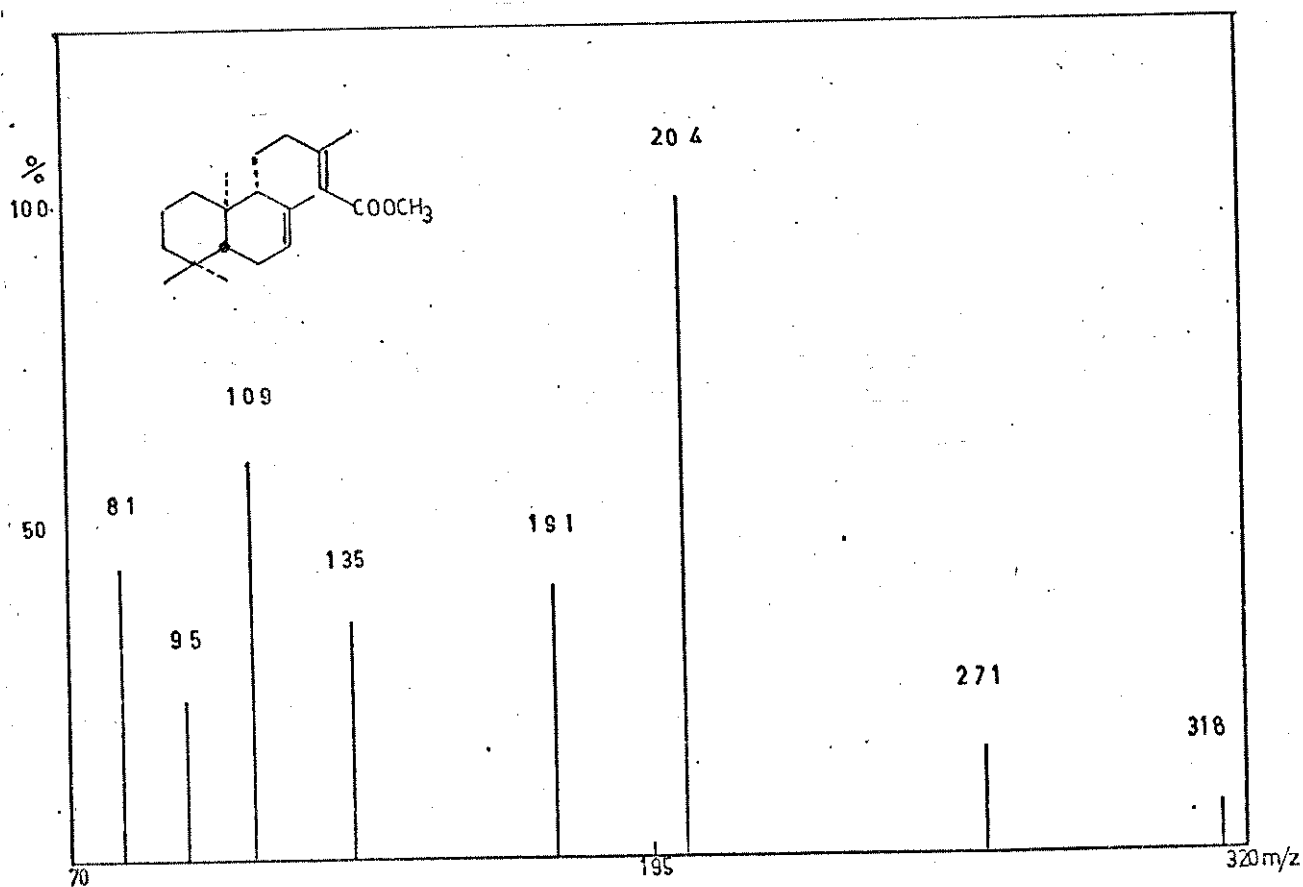
[E-30] - Espectro de RMN¹H do (5R, 8R, 10R)-9(11)-drimen-8-ol 33



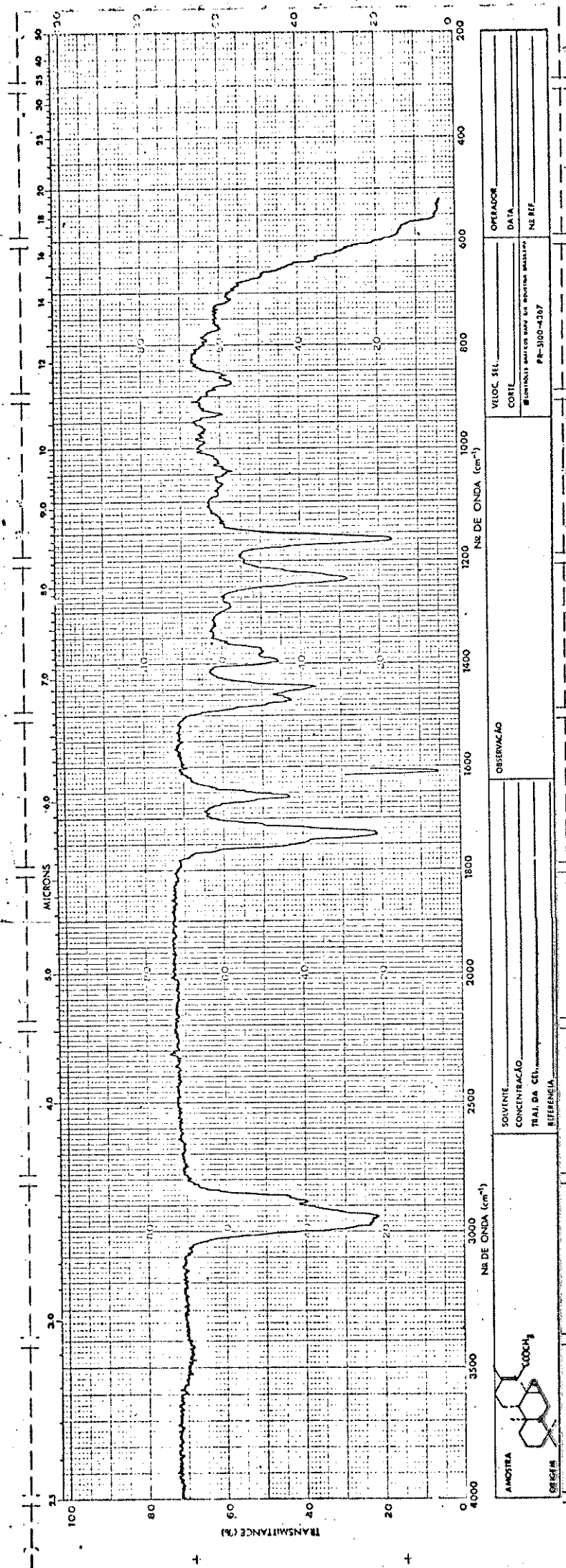
[E-32] - Espectro de IV do ent-7,13(14)-labdien-15-oato de metila 38



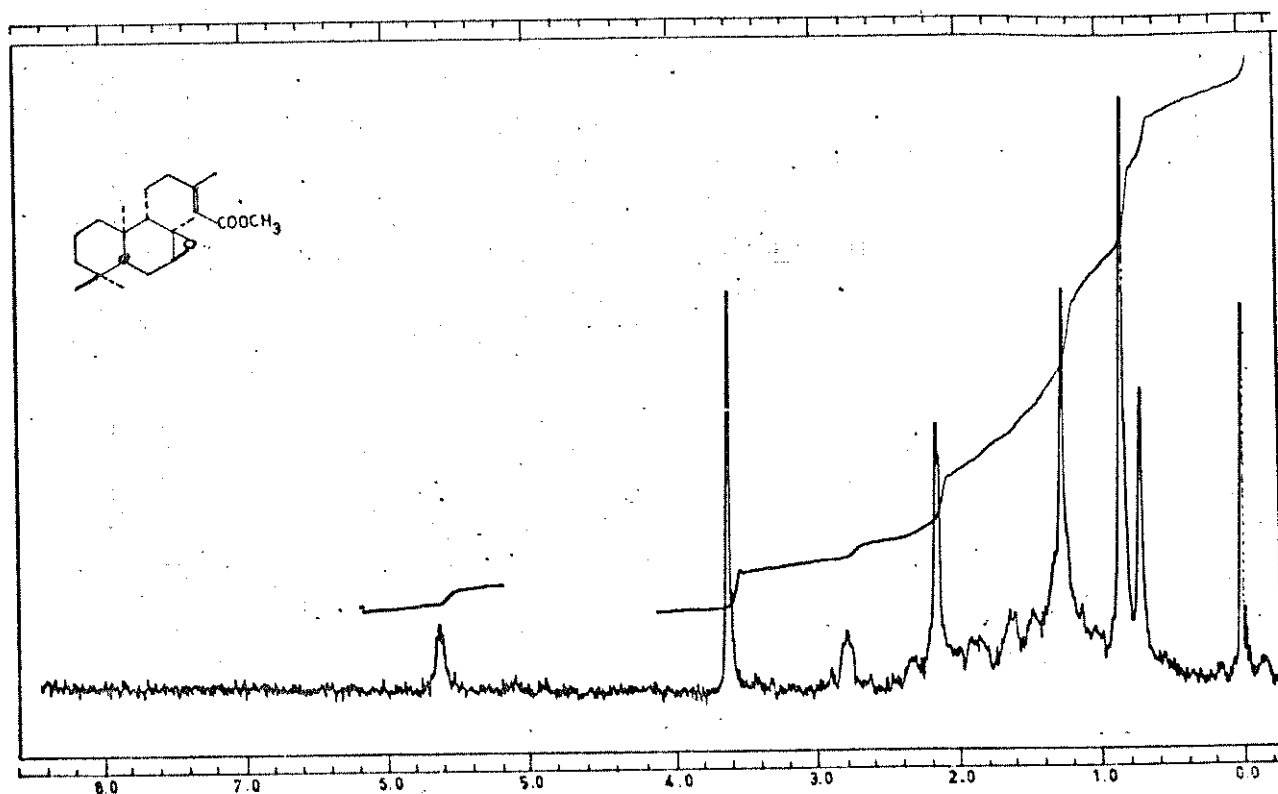
[E-33] - Espectro de RMN¹H do ent-7,13(14)-labdien-15-oato de metila 38



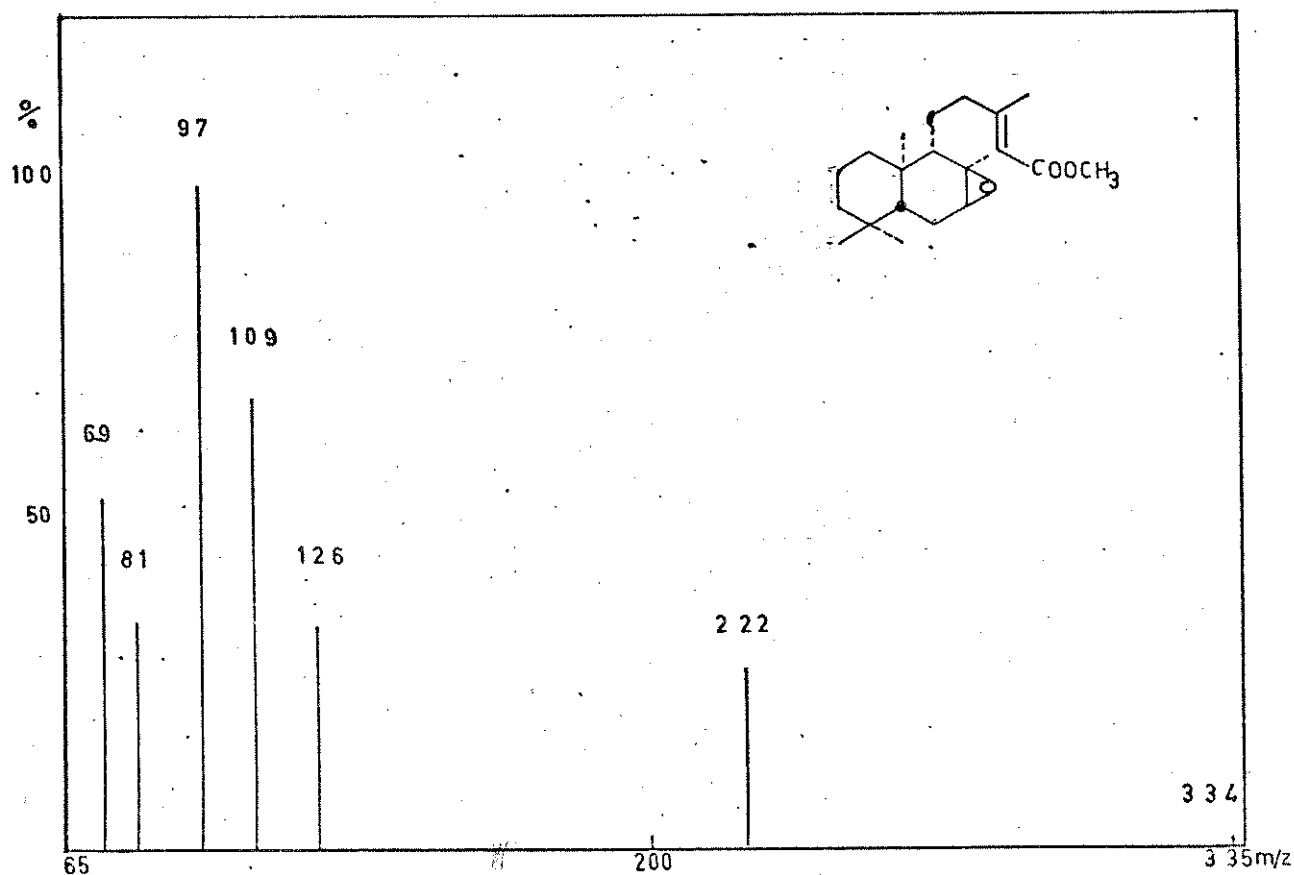
[E-34] - Espectro de massa do ent-7,13(14)-labdien-15-oato de metila 38



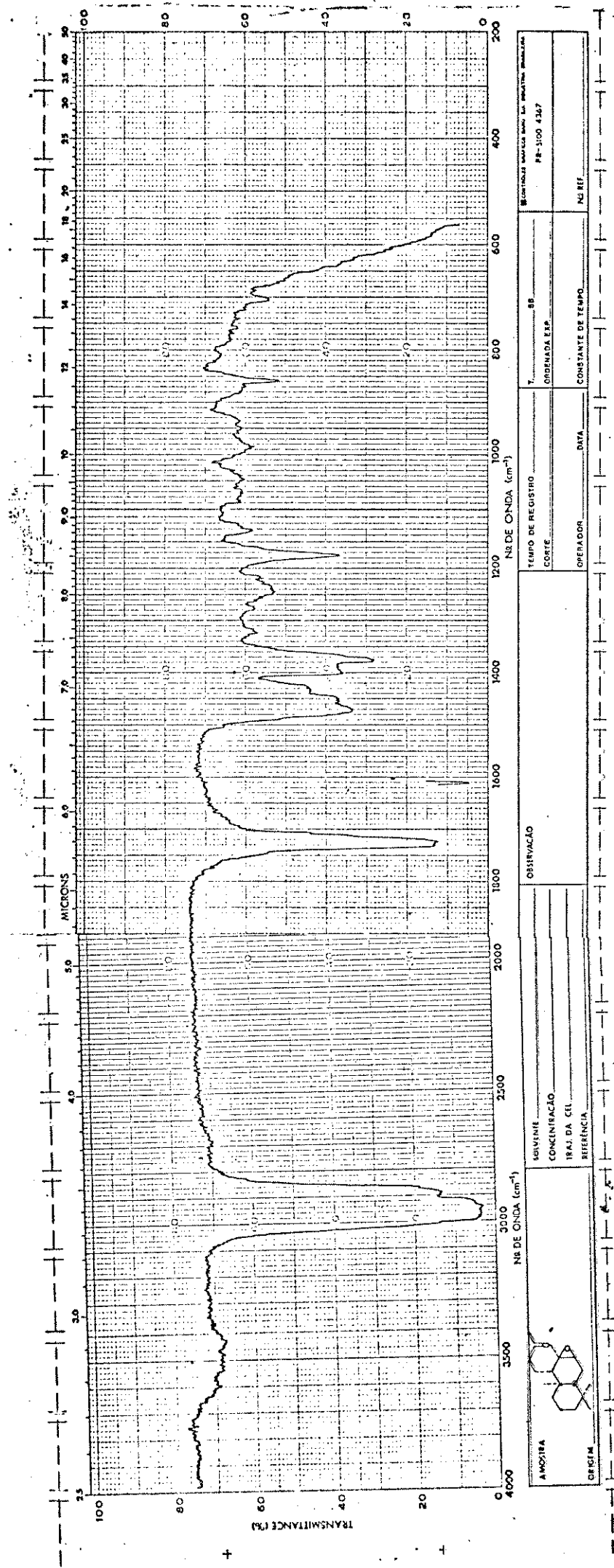
[E-35] - Espectro de IV do ent-7(8)-epoxi, 13(14)-labden-15-oato de metila 39



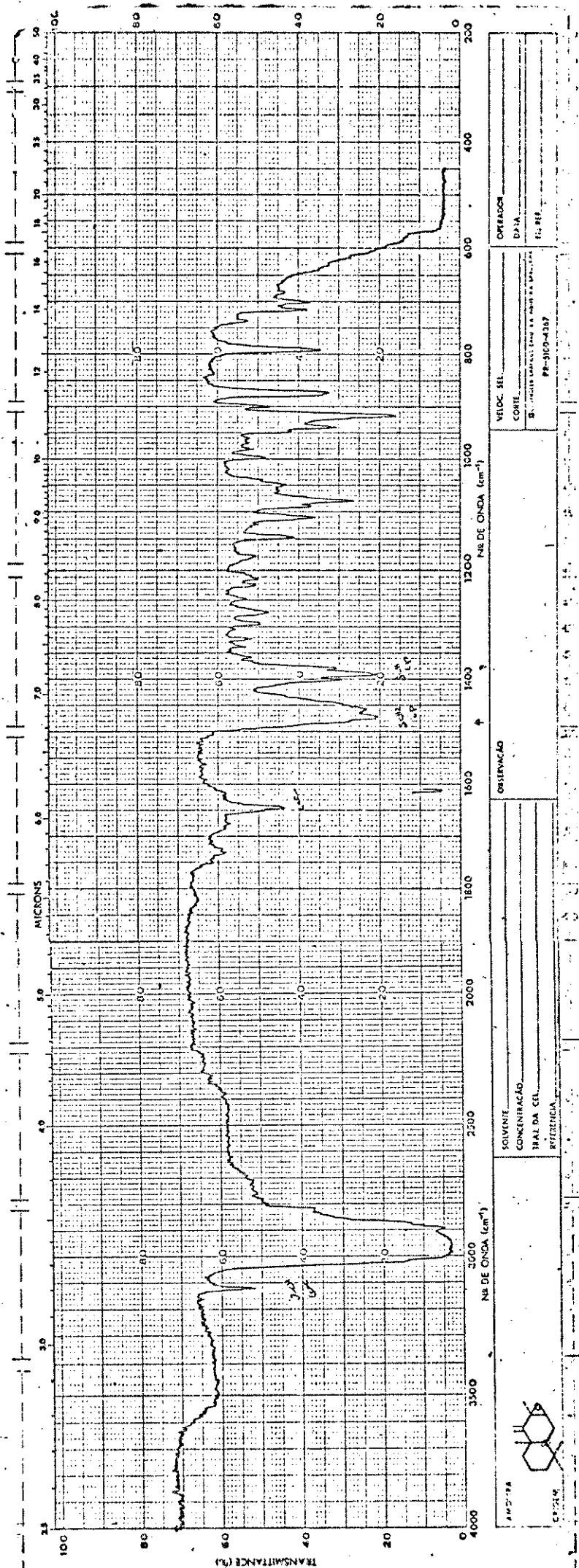
[E-36]--Espectro de RMN ^1H do ent-7(8)-epoxi,13(14)-labden-15-oato de metila 39



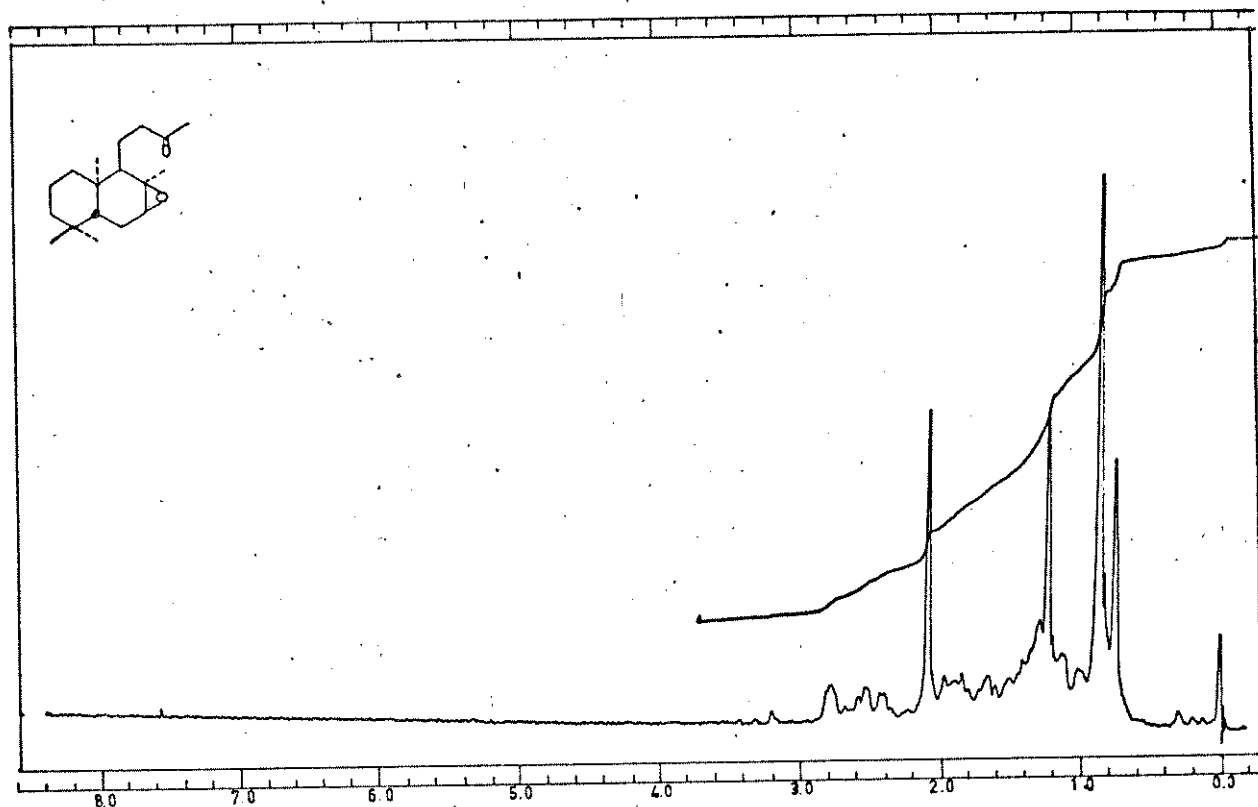
[E-37]- Espectro de massa do ent-7(8)-epoxi,13(14)-labden-15-oato de metila 39



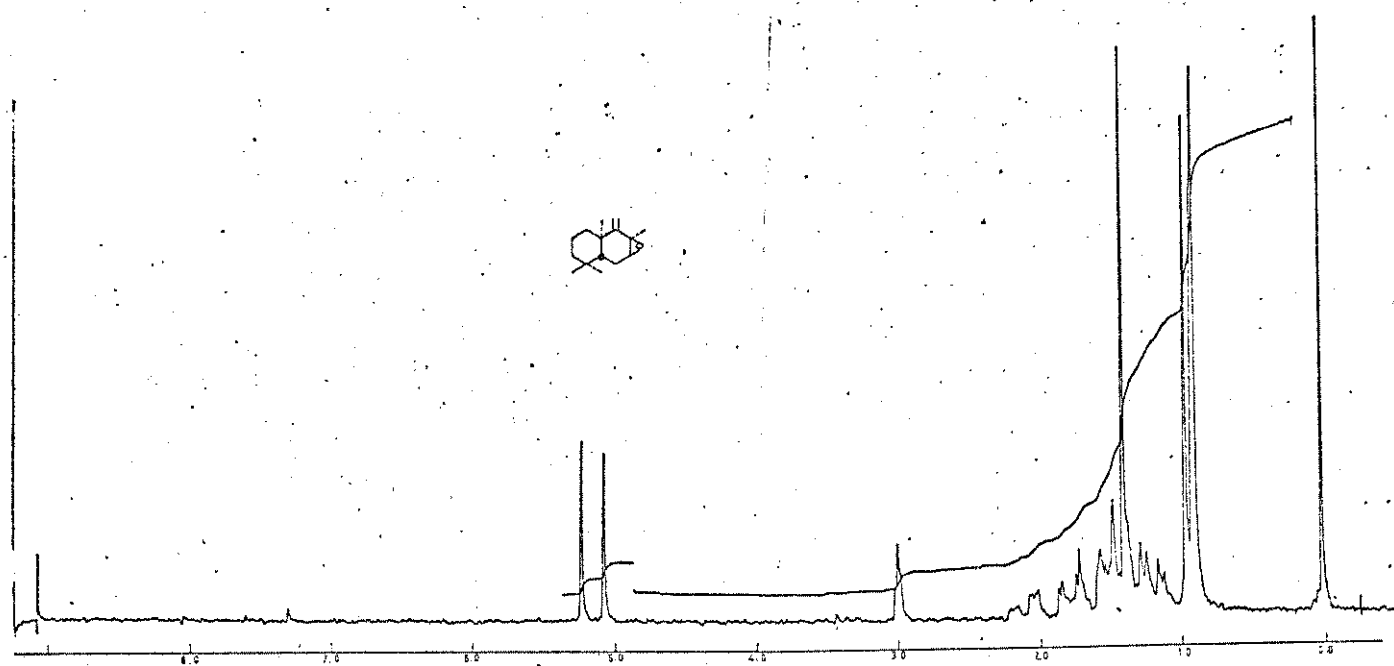
[E-38] - Espectro IV do ent-7(8)-epoxi-14(15)-dinorlabd-13-ona 40



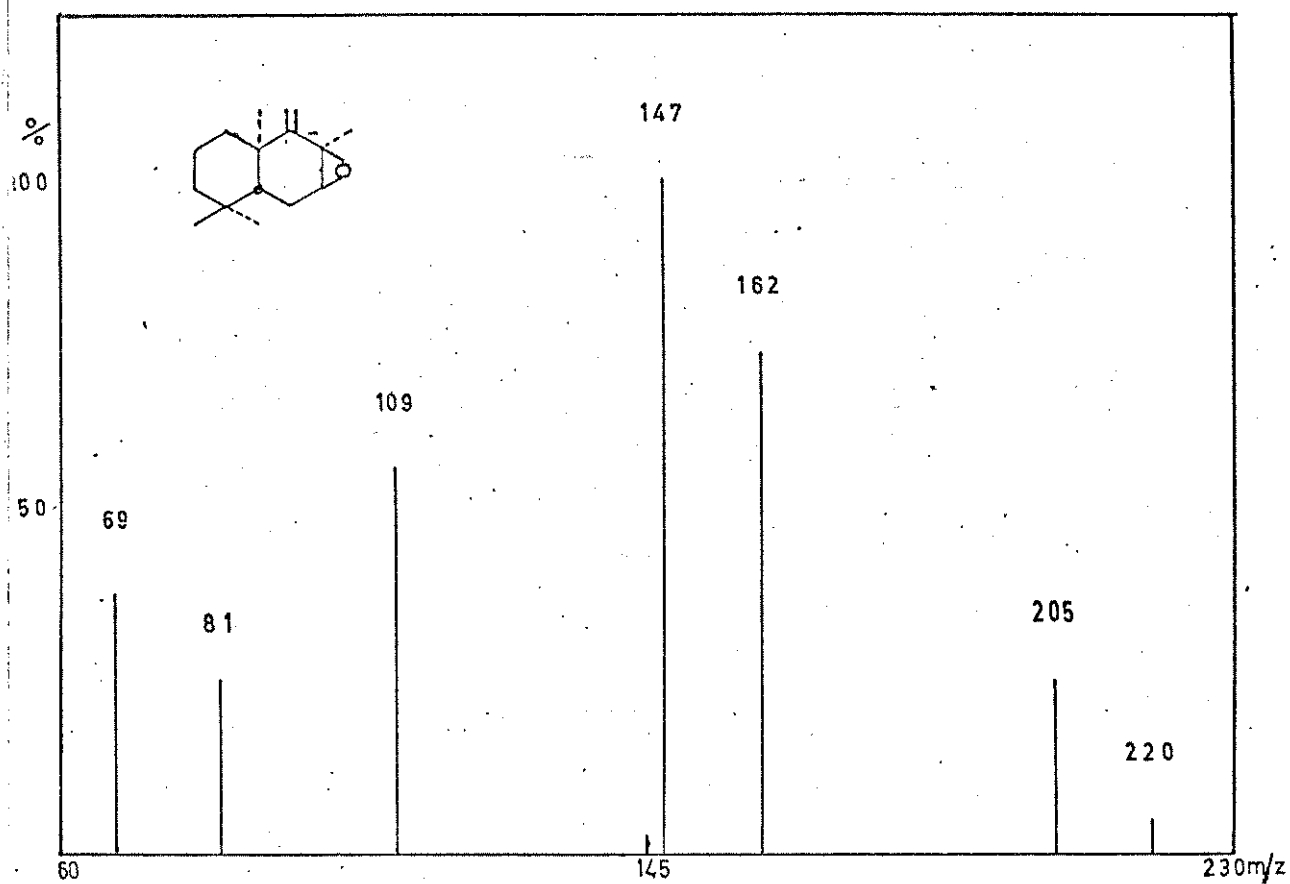
[E-40] - Espectro de IV do (5R,10R)-7(8)-epoxi-9(11)-drimen 41



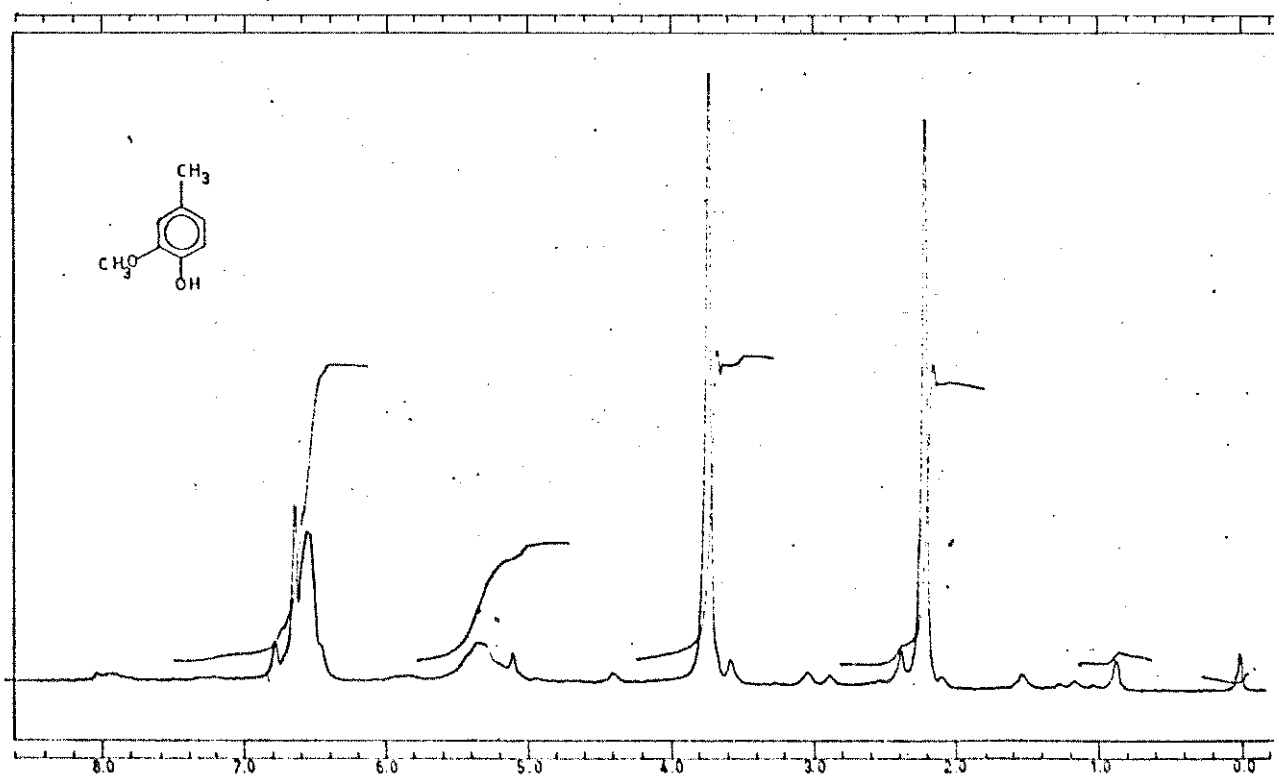
[E-39] - Espectro de RMN^1H do ent-7(8)-epoxi-14(15)-dinorlabd-13-ona 40



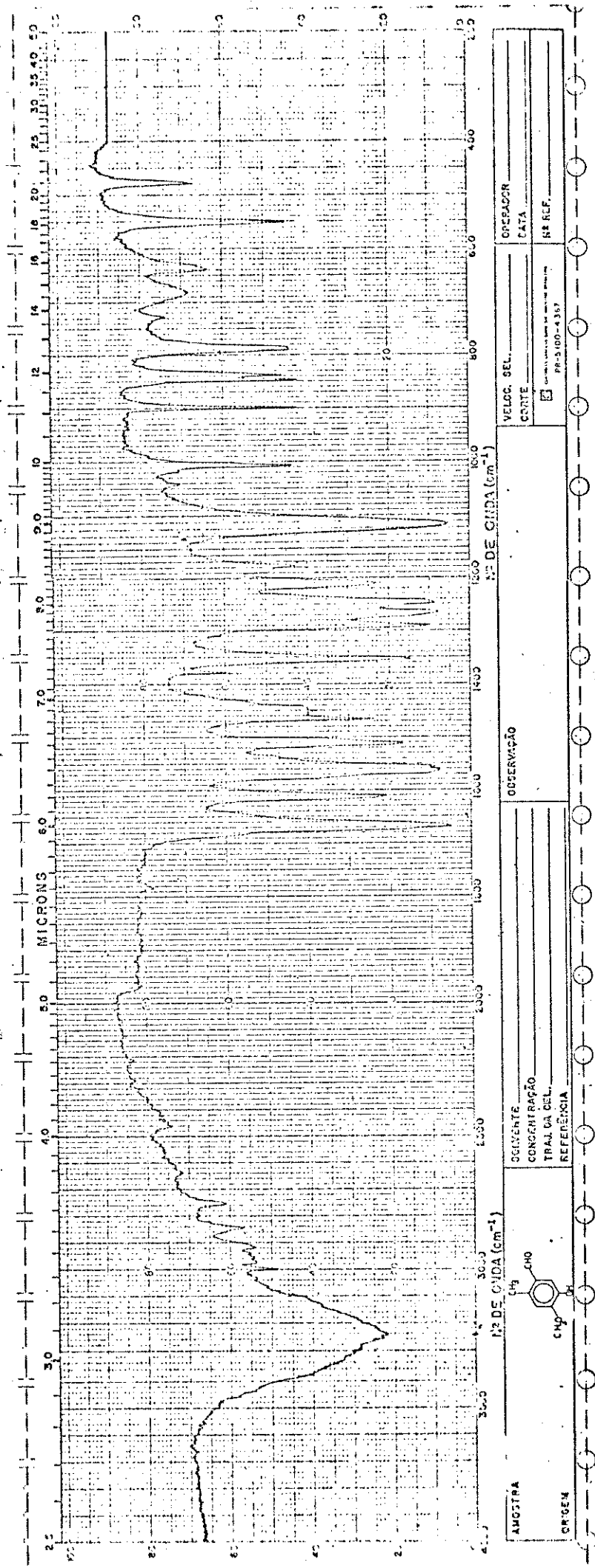
[E-41] - Espectro de RMN^1H do (5R, 10R)-7(8)-epoxi-9(11)-drimen 41



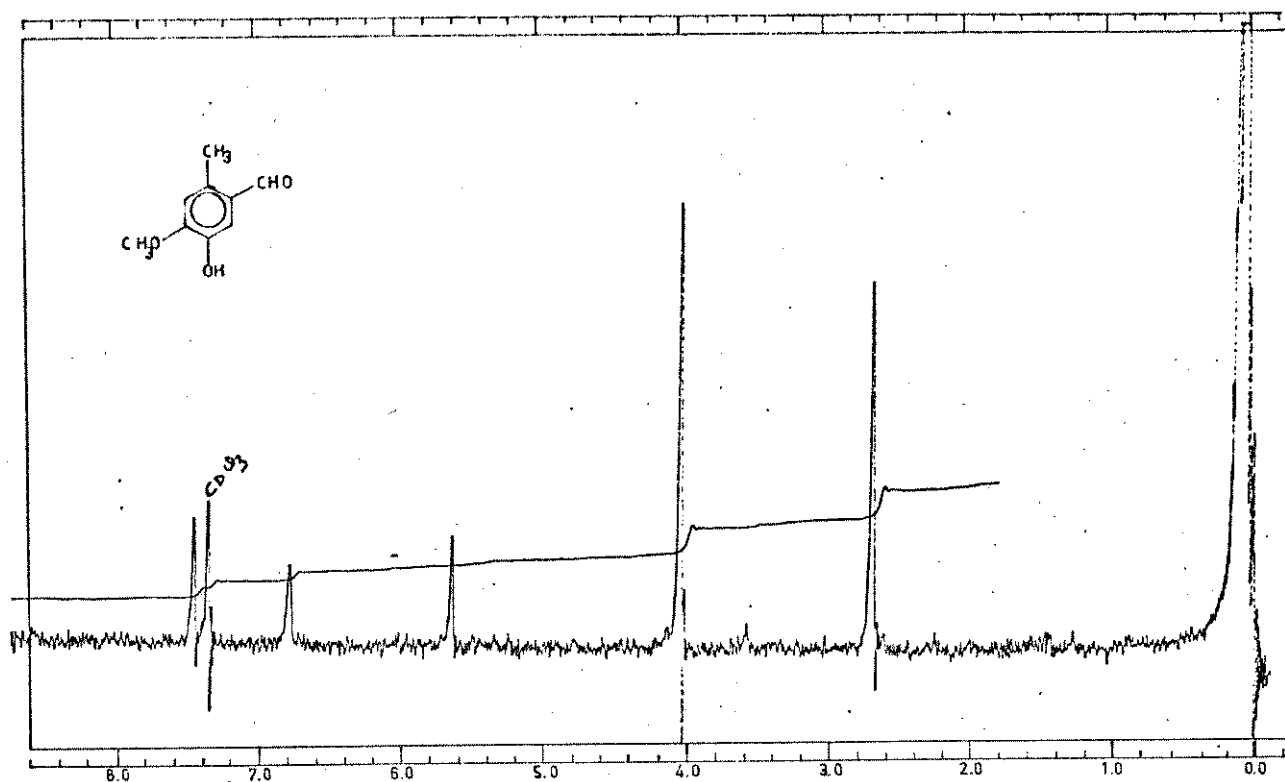
[E-42] - Espectro de massa do enantio-(5R, 10R)-7(8)-epoxi-9(11)-drimen 41



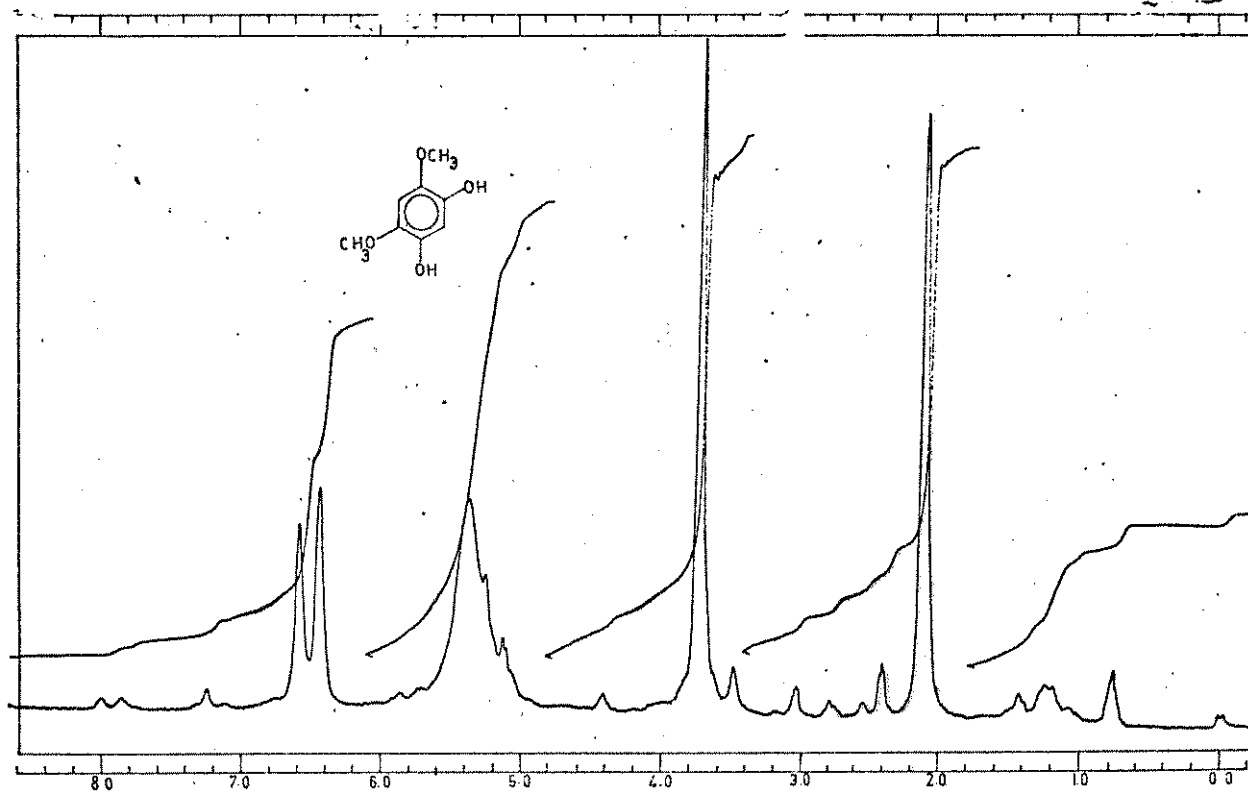
[E-43] - Espectro de RMN¹H do 4-hidroxi-3-metoxitolueno 69



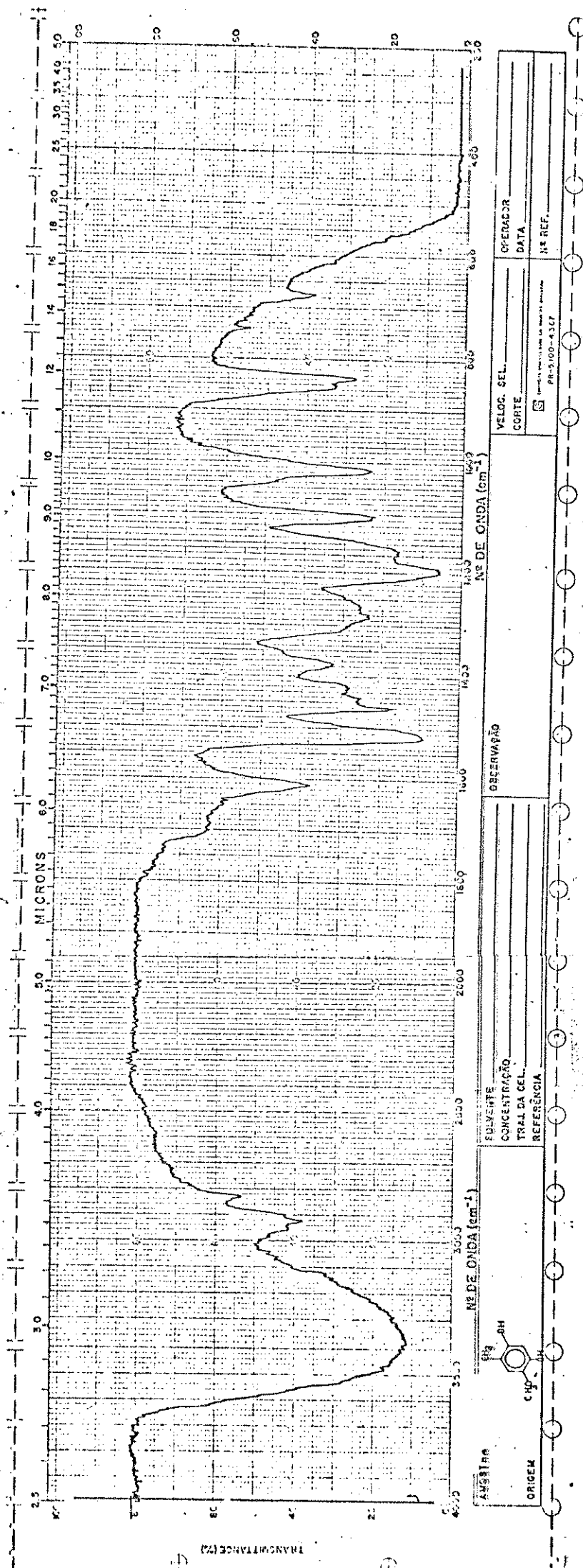
[E-44] - Espectro de IV do 3-hidroxi-4-metoxi-6-metilbenzaldeído 70



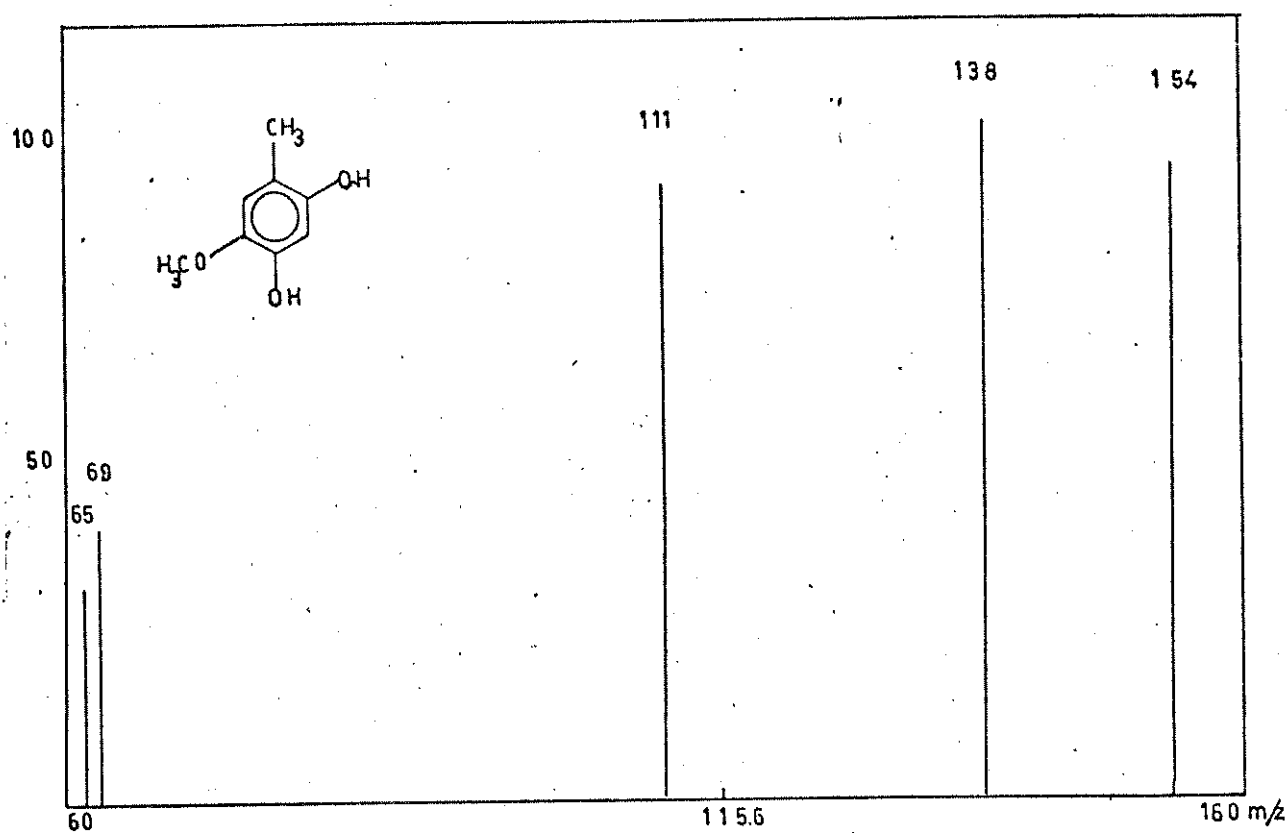
[E-45] - Espectro de RMN^1H do 3-hidroxi-4-metoxi-6-metilbenzaldeído 70



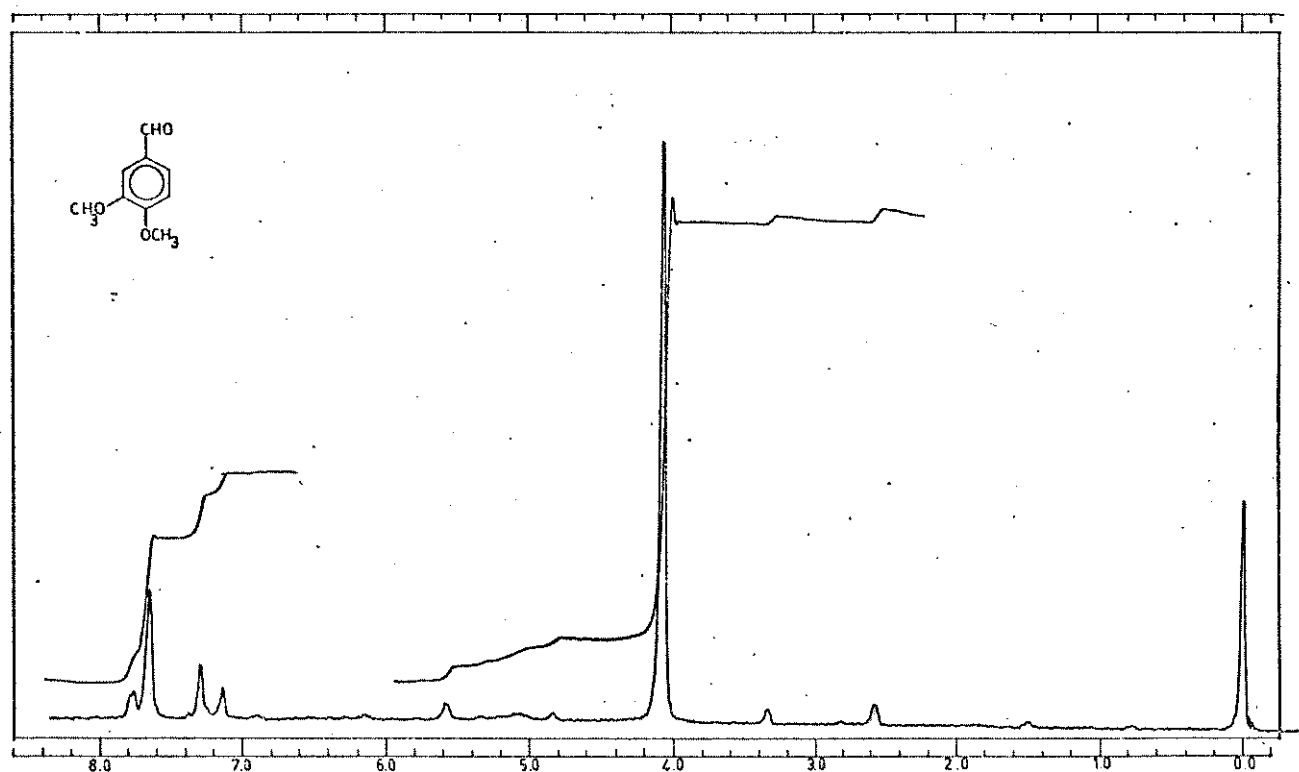
[E-47] - Espectro de RMN^1H do 2,4-dihidroxi-5-metoxitolueno 66



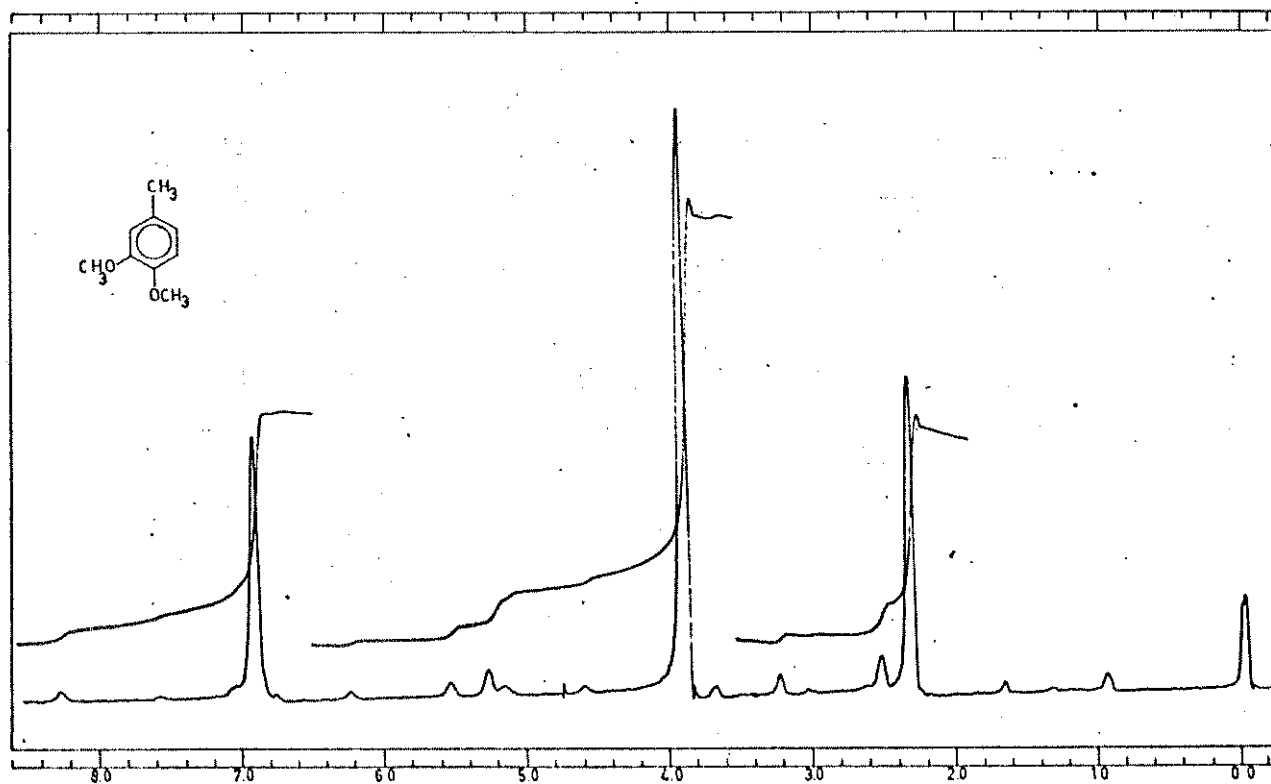
[E-46] -Espectro IV do 2,4-dihidroxi - 5-metoxitolueno 66



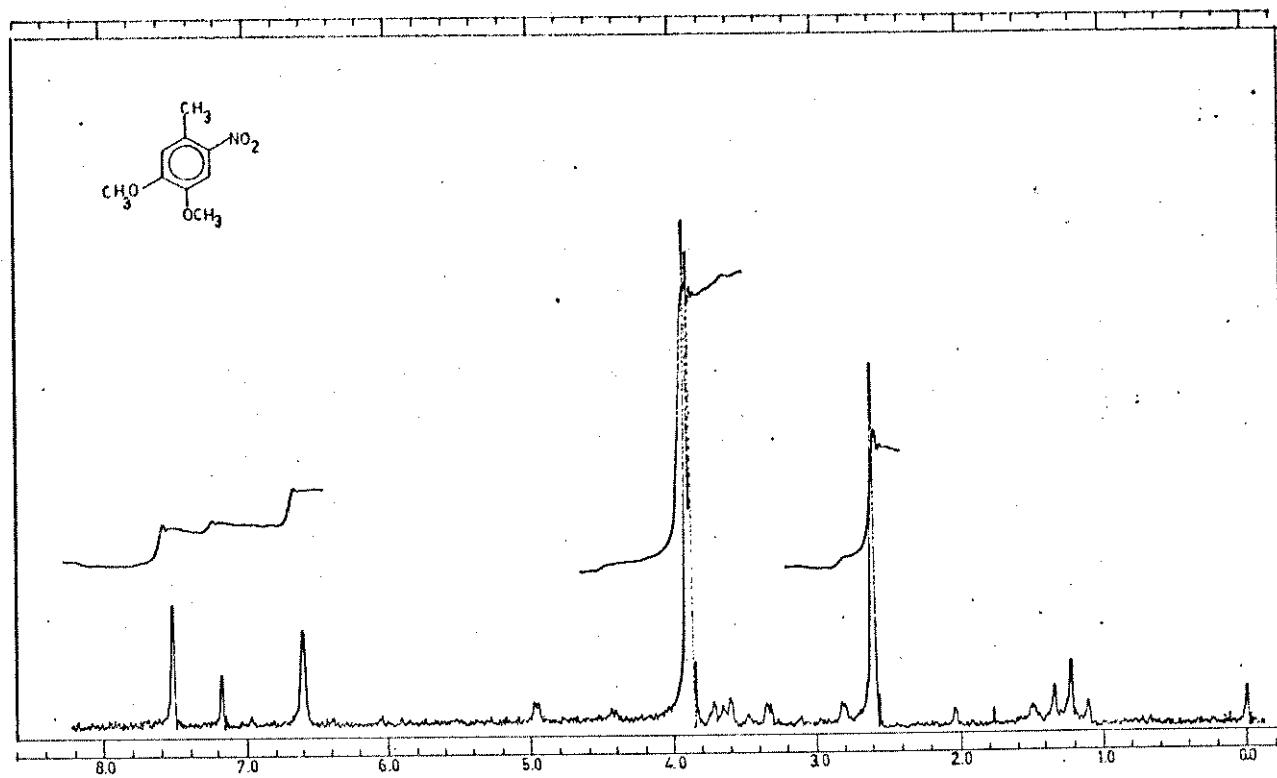
[E-48] - Espectro de massa do 2,4,-dihidroxi-5-metoxitolueno 66



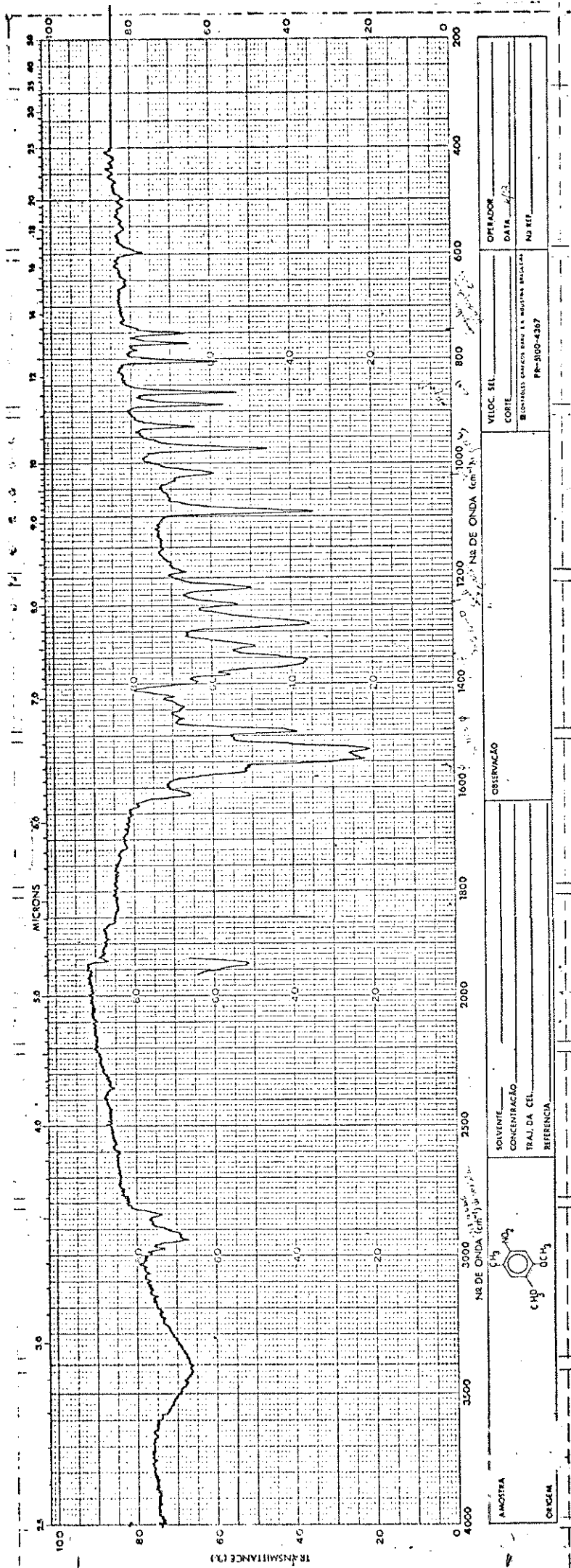
[E-49] - Espectro de RMN^1H do 3,4-dimetoxibenzaldeído 71



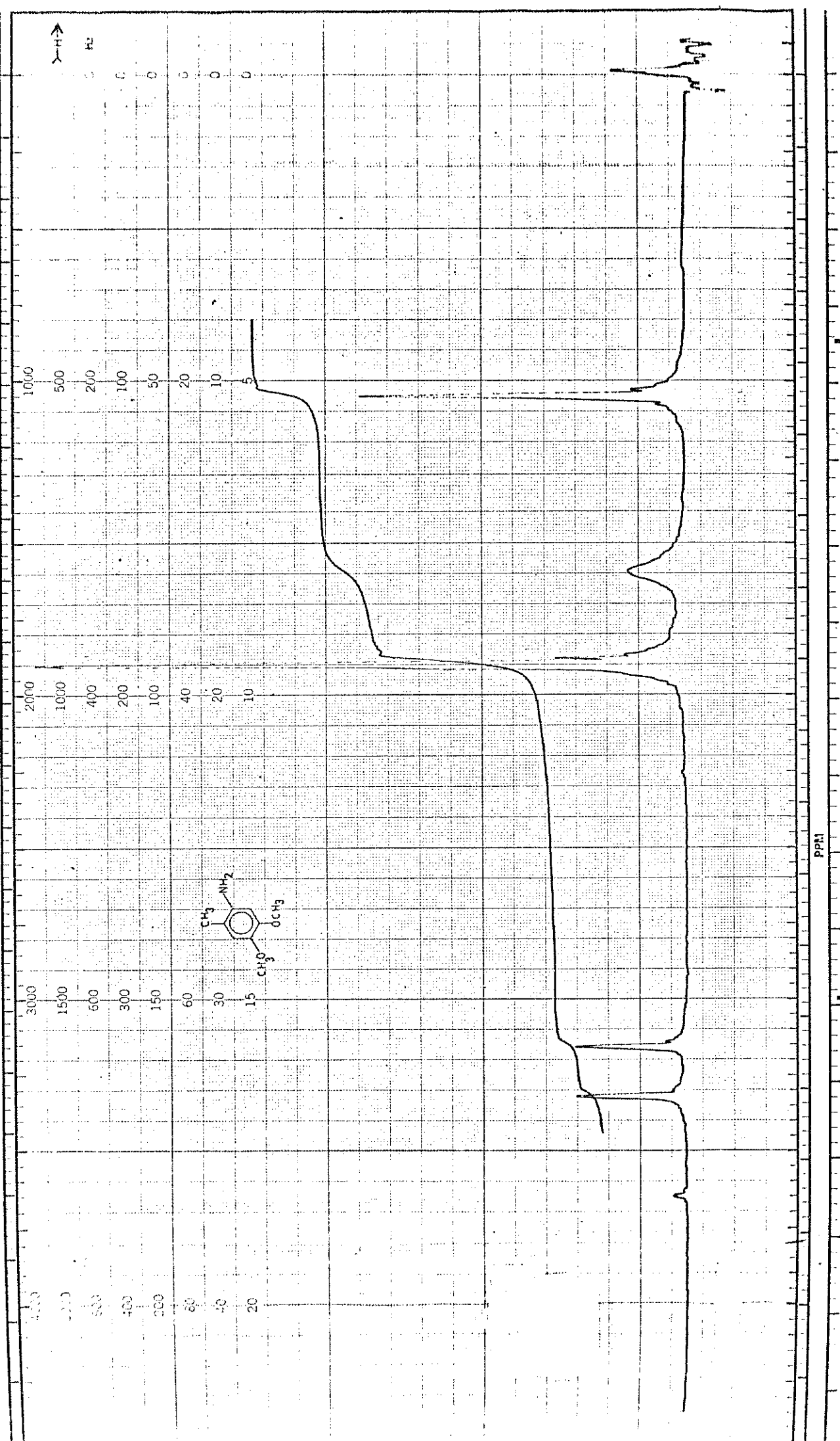
[E-50] - Espectro de RMN¹H do 4,5-dimetoxitolueno 72



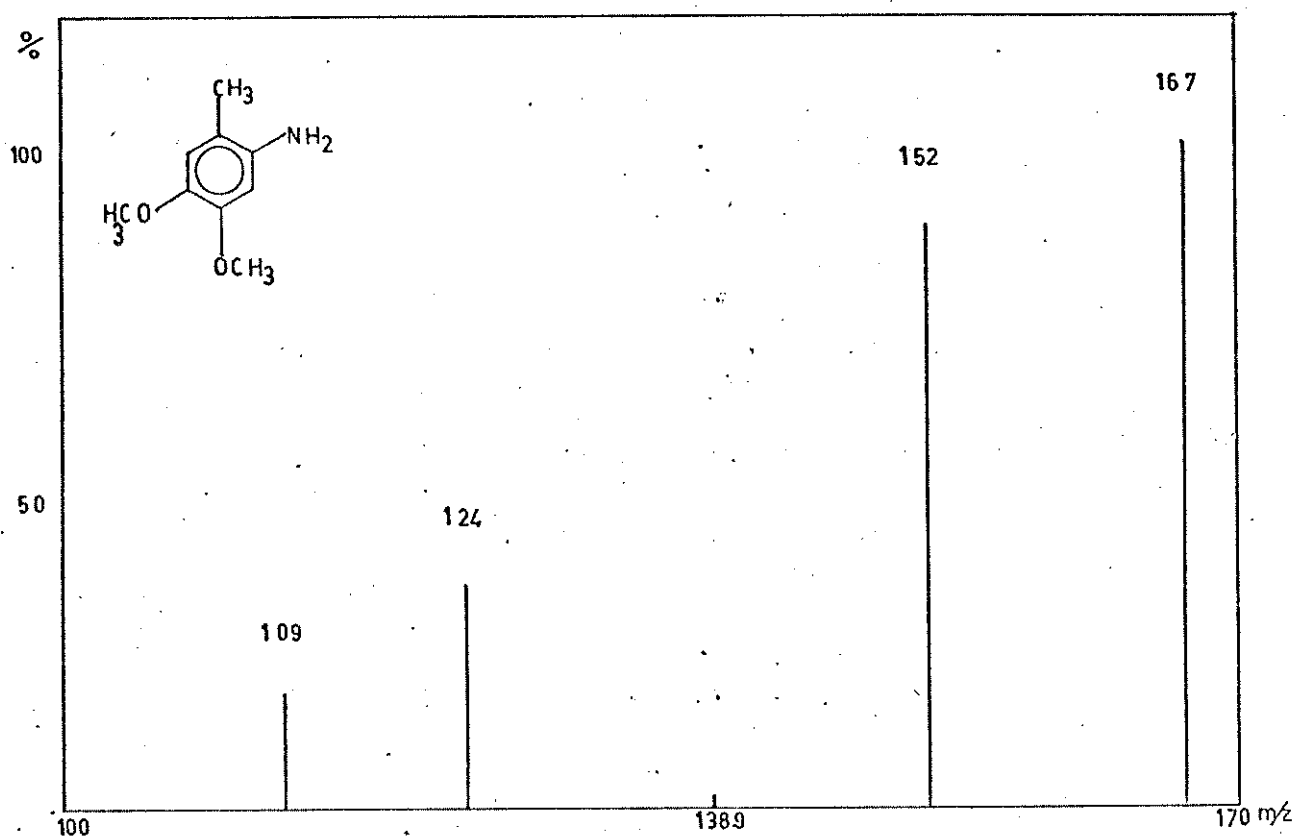
[E-52] - Espectro de RMN¹H do 4,5-dimetoxi-2-nitrotolueno 73



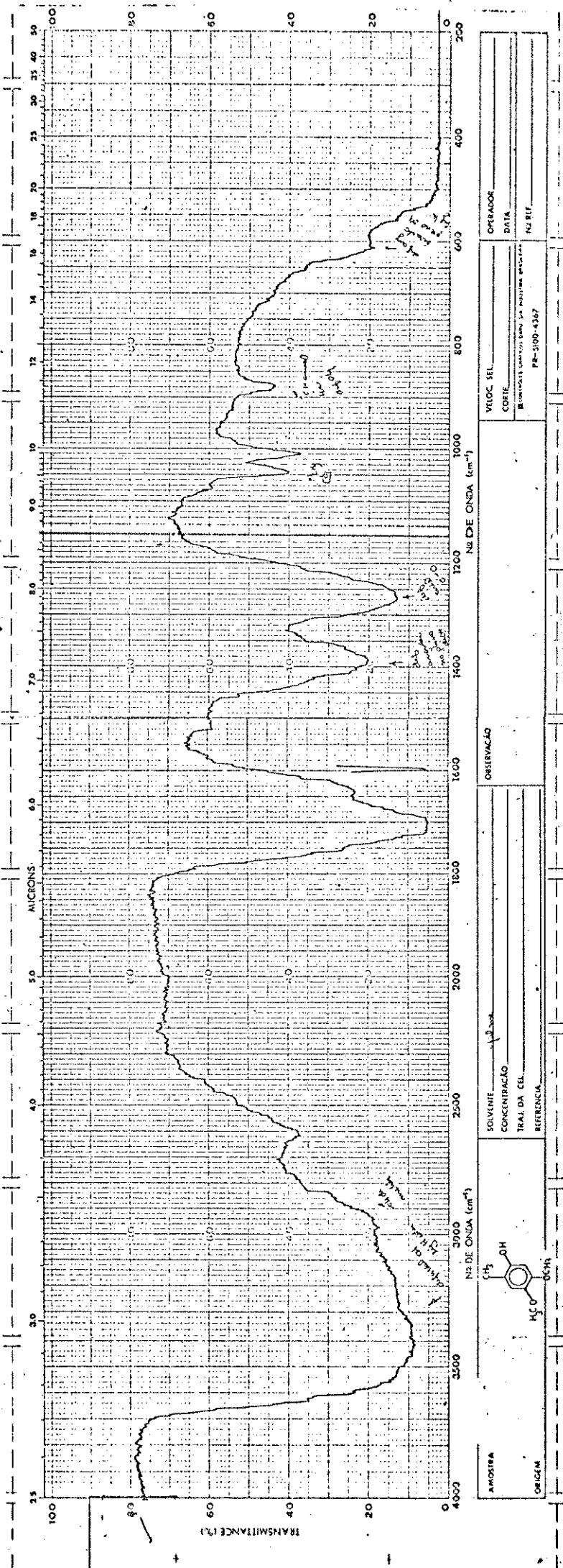
[E-51] - Espectro de IV do 4,5-dimetoxi-2-nitrotolueno 73



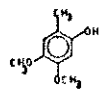
[E-53] - Espectro de RMN^1H do 4,5-dimetoxi-2-aminotolueno 74



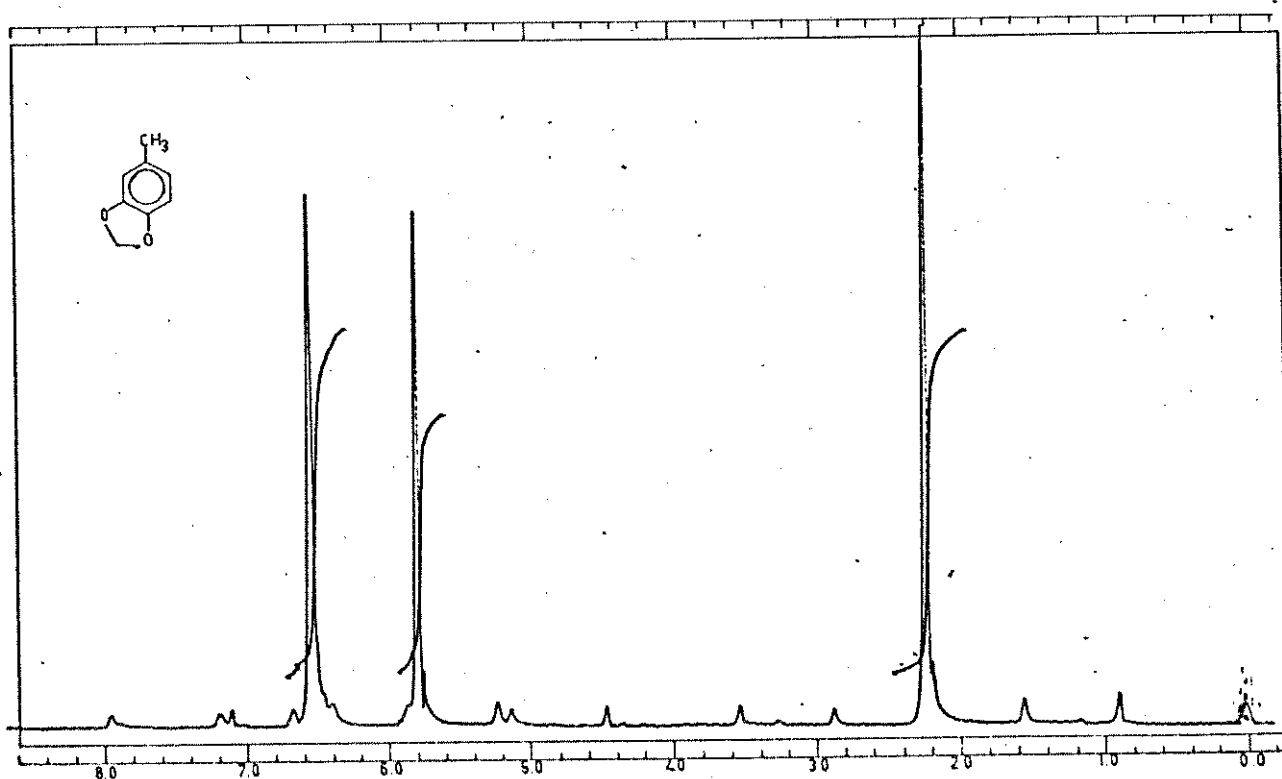
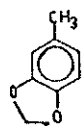
[E-54] -Espectro de massa do 4,5-dimetoxi-2-aminotolueno 74



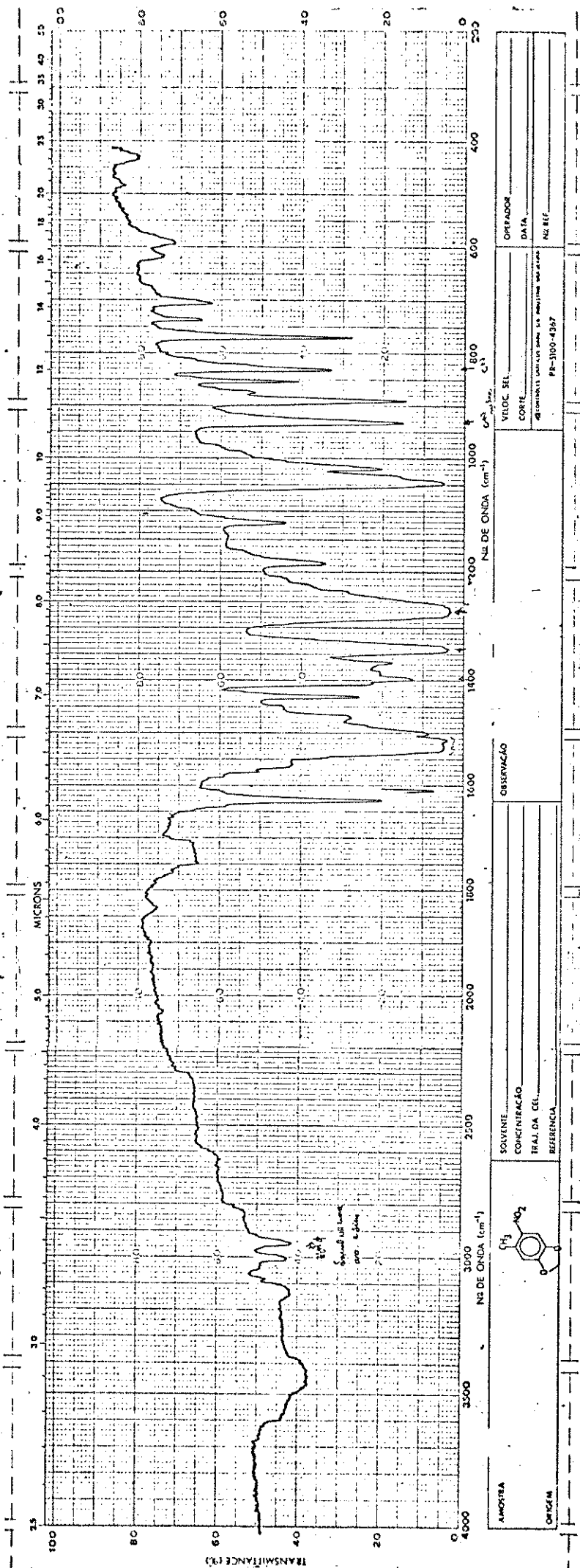
[E-55] - Espectro de IV do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno 67



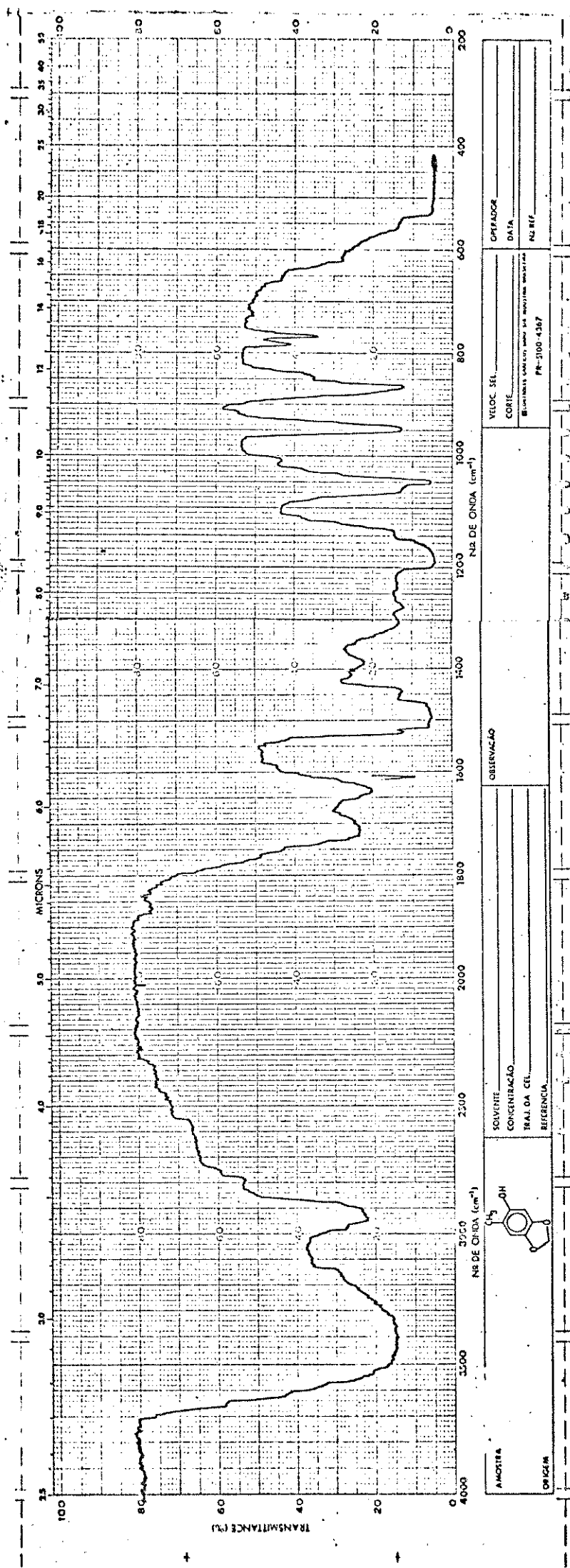
[E-56] - Espectro de RMN¹H do 2-hidroxi-4,5-dimetoxitolueno 67



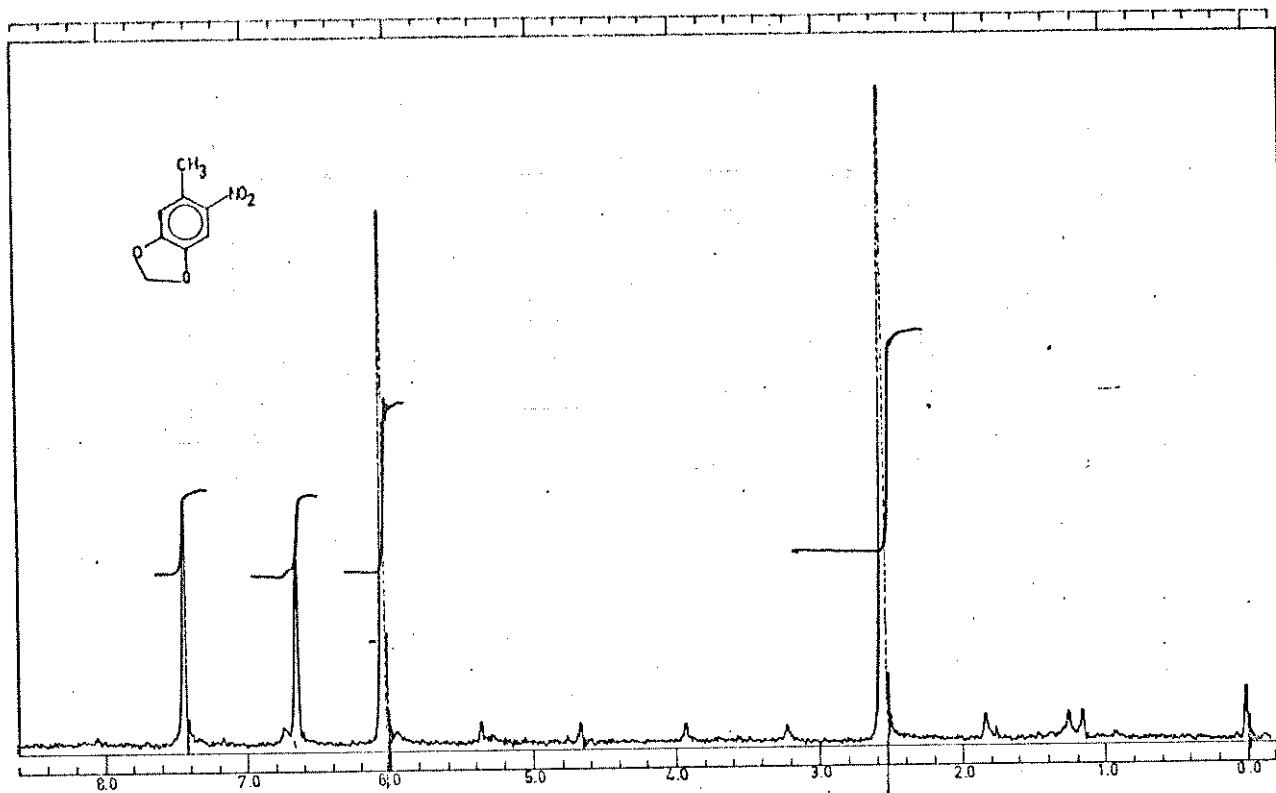
[E-58] - Espectro de RMN¹H do 3,4-dióxido de metileno-tolueno 108



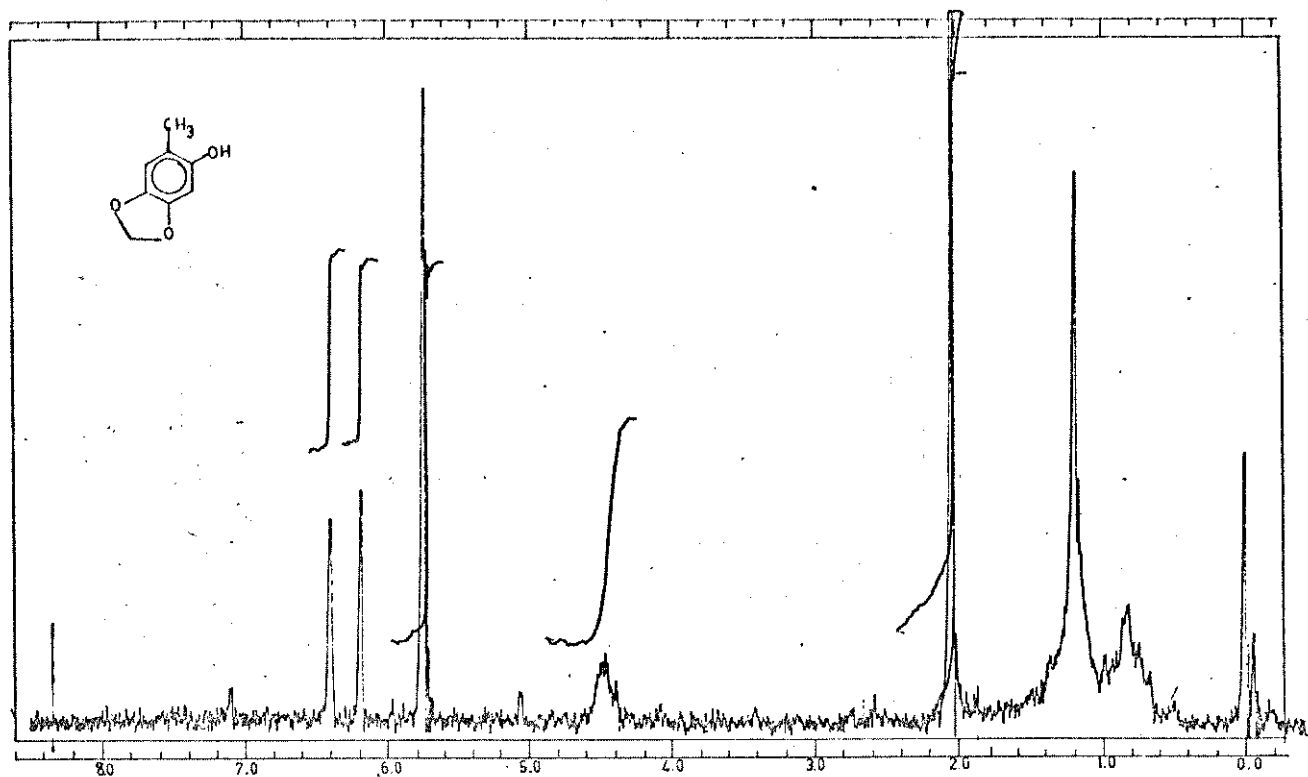
[E-59] - Espectro de IV do 2-nitro-4,5-dióxido de metileno- tolueno 110



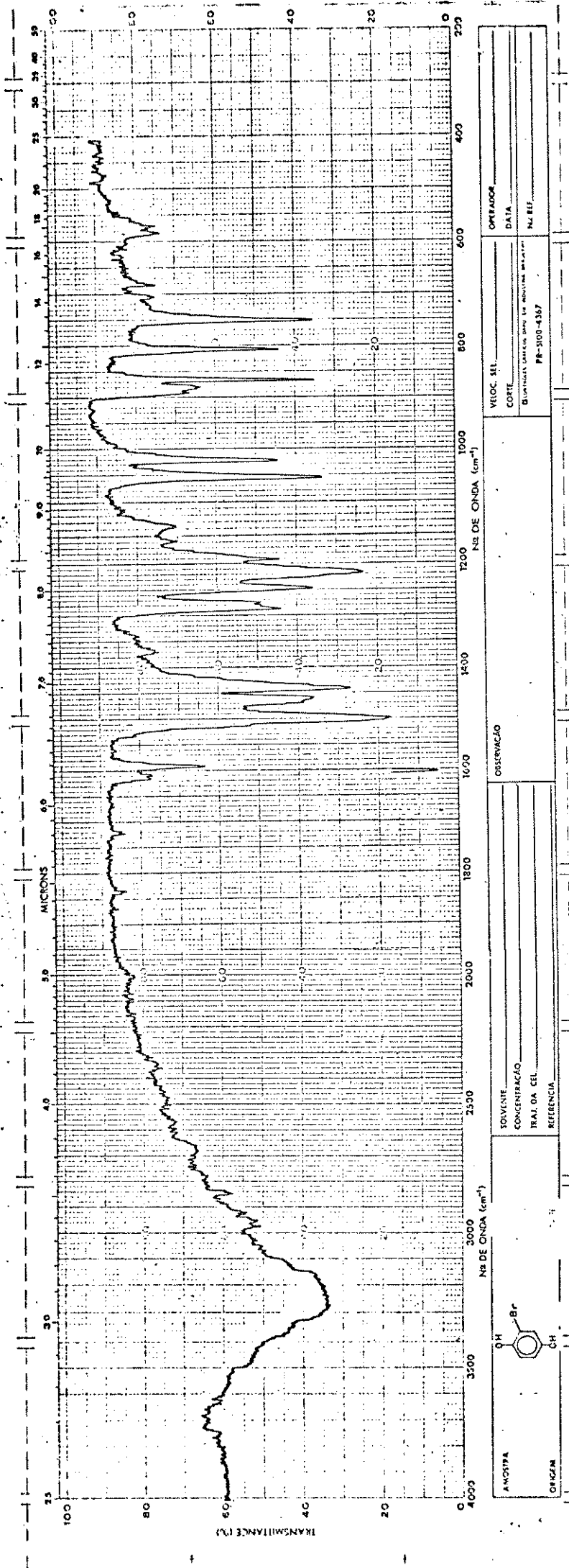
[F-61] - Espectro de IV do 2-hidroxi-4,5-dióxido de metileno-tolueno 107



[E-60] - Espectro de RMN¹H do 2-nitro- 4,5-dióxido de metileno - tolueno 110



[E-62] - Espectro de RMN¹H do 2-hidroxi- 4,5-dióxido de metileno - tolueno 107



[E-63] - Espectro de IV do 2-bromo-1,4-dihidroxi-benzeno 113

DFL

```

>PA
SPC VDT(HZ)= 6000
TRU SPC VDT= 6151
ACC TIME(S)= 0-666
PULS ELY(S)= 0-300
PULS VDT(S)= 15
K-TRANS = 1-639
DATA LENGTH= 8192
SEN ERP (S)= 0-20
F T LENGTH= 8192
HF II
PLCT
VERT SCALE= 39
START (HZ)= 6151-0
FINISH(HZ)= 0-0
OFFSET(HZ)= 400-0
HZ./ POINT= 1-52
HORIZ. EXP= 1-0
AI

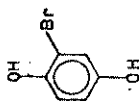
```

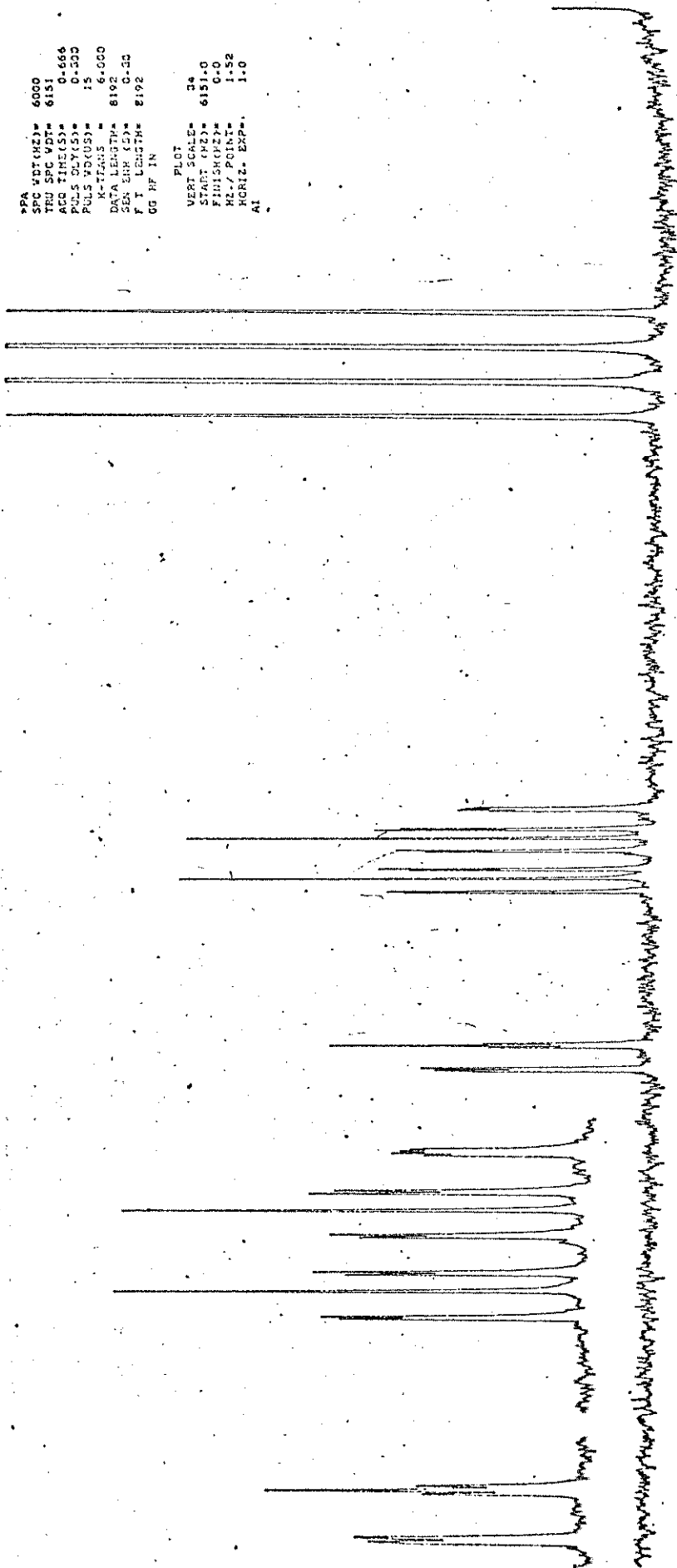
>LS

```

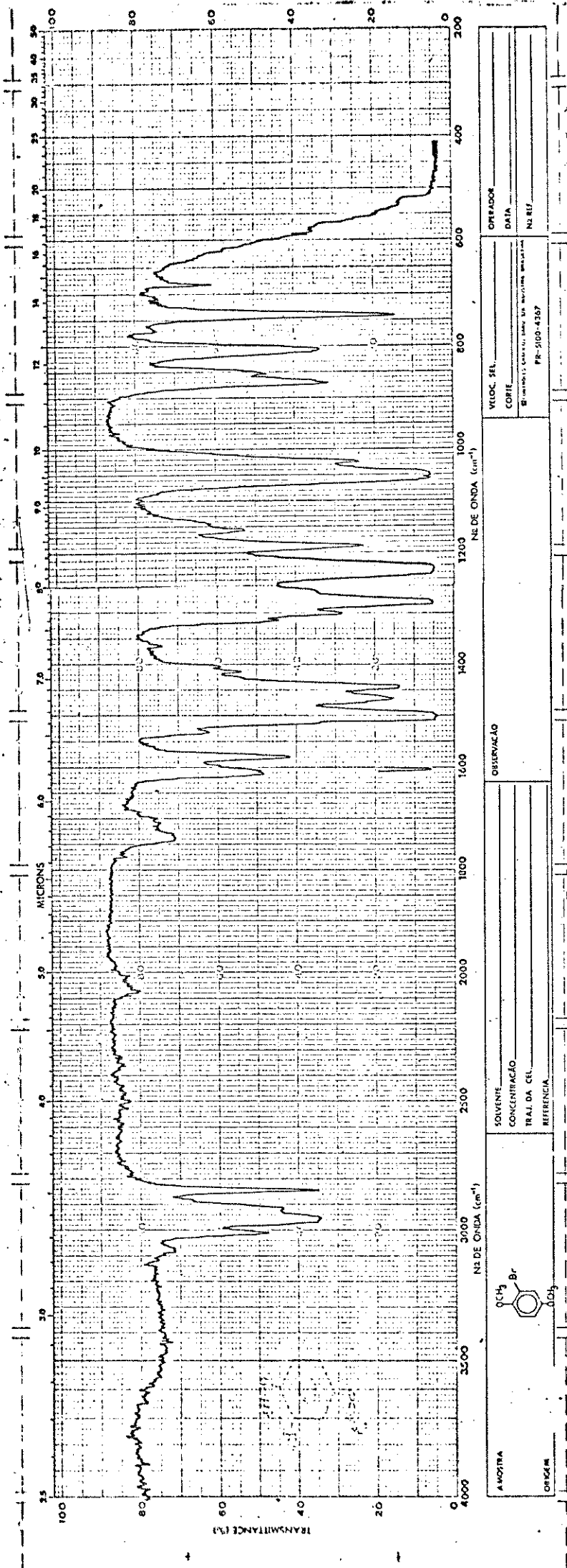
THRESH(CH)= 5-0
OFFSET(HZ)= 400-0
RF FRQ(MHZ)= 25-2000
NO. INT. OFFSET(HZ) PPM
1 124 3794-2 150-571
2 130 3696-6 146-697
3 108 3001-5 119-113
4 121 2950-2 117-075
5 101 2913-7 115-629
6 98 2755-0 109-332
7 1517 1020-6 40-501

```

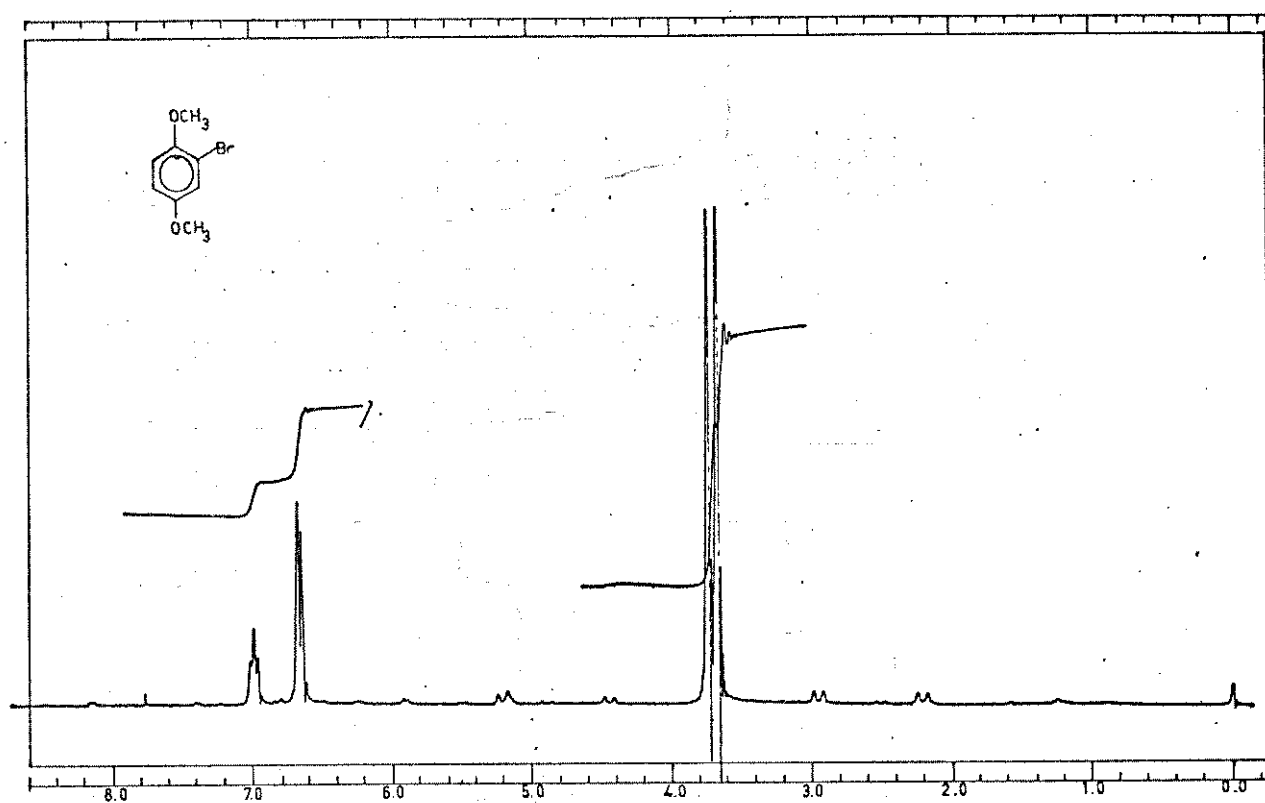




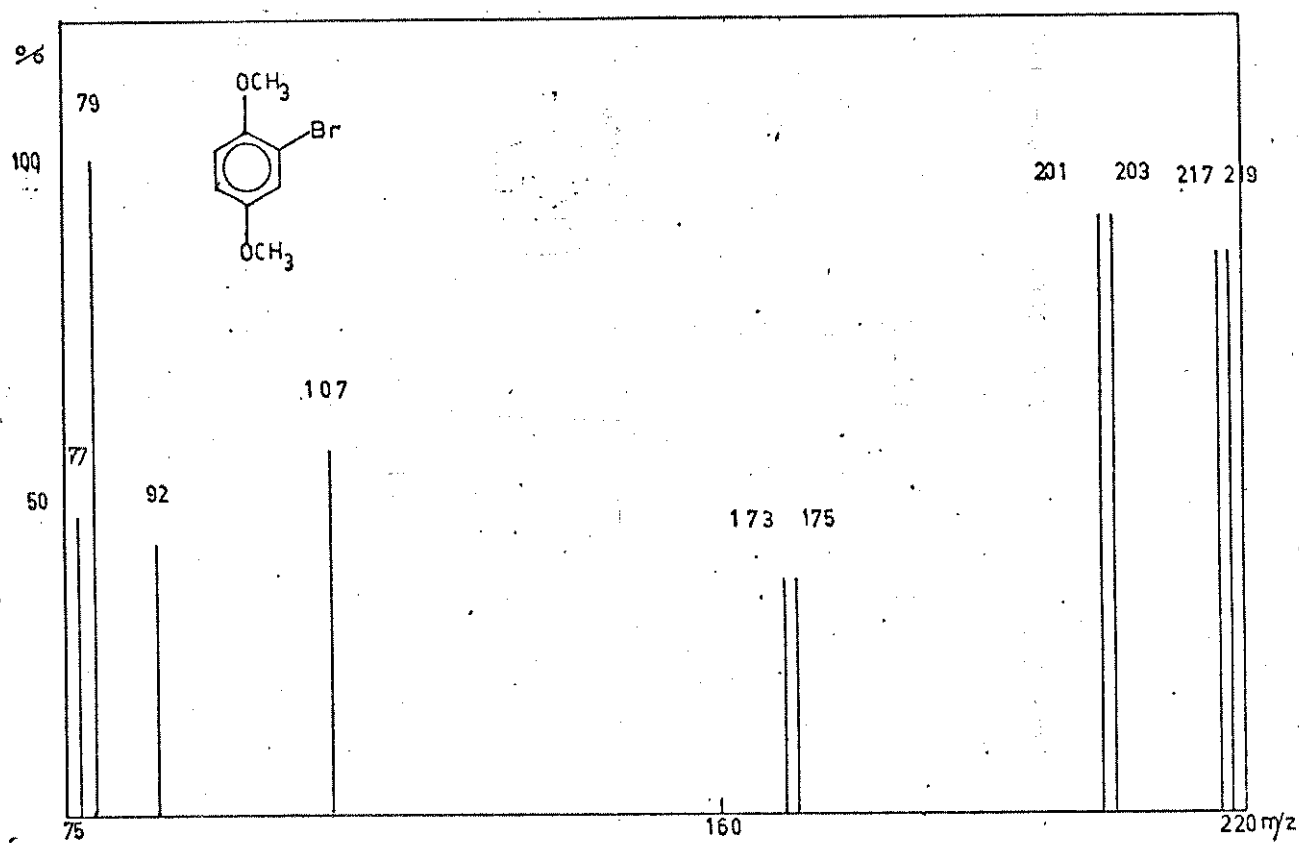
[E-64'] - Espectro de RMN¹³C do 2-bromo-1,4-dihidroxi-benzeno 113 (DFF)



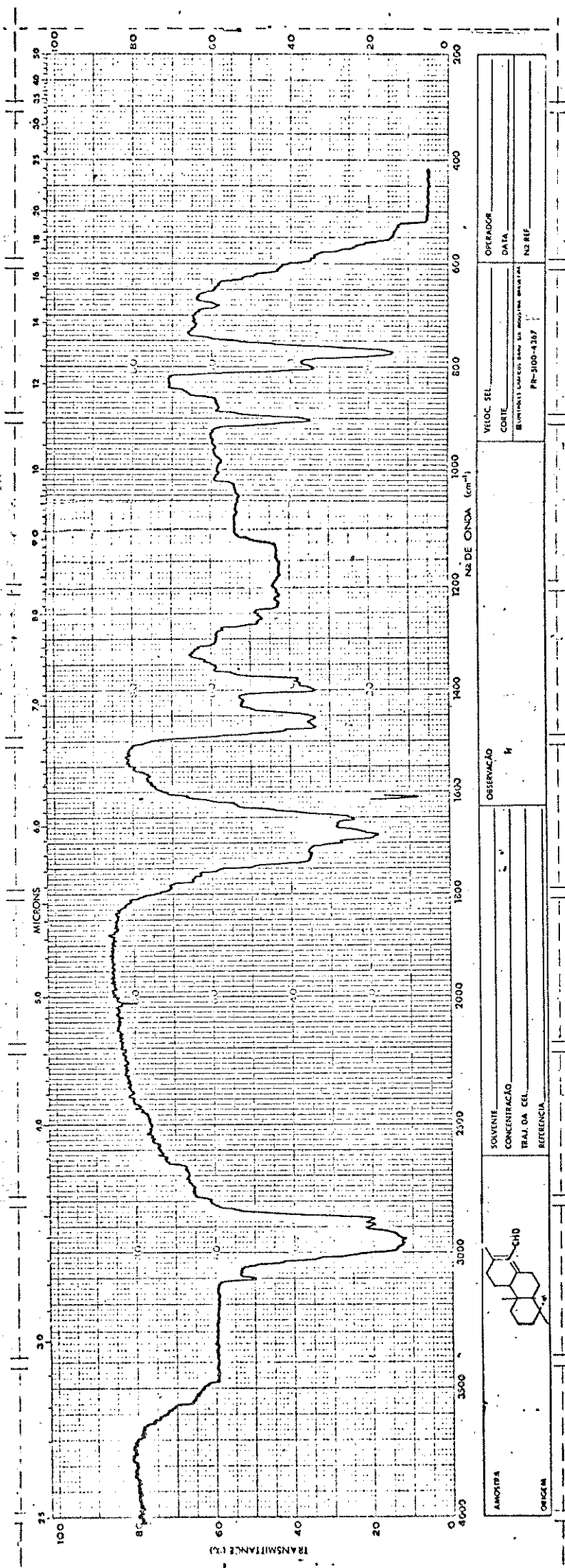
[E-65] - Espectro de IV do 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno 112



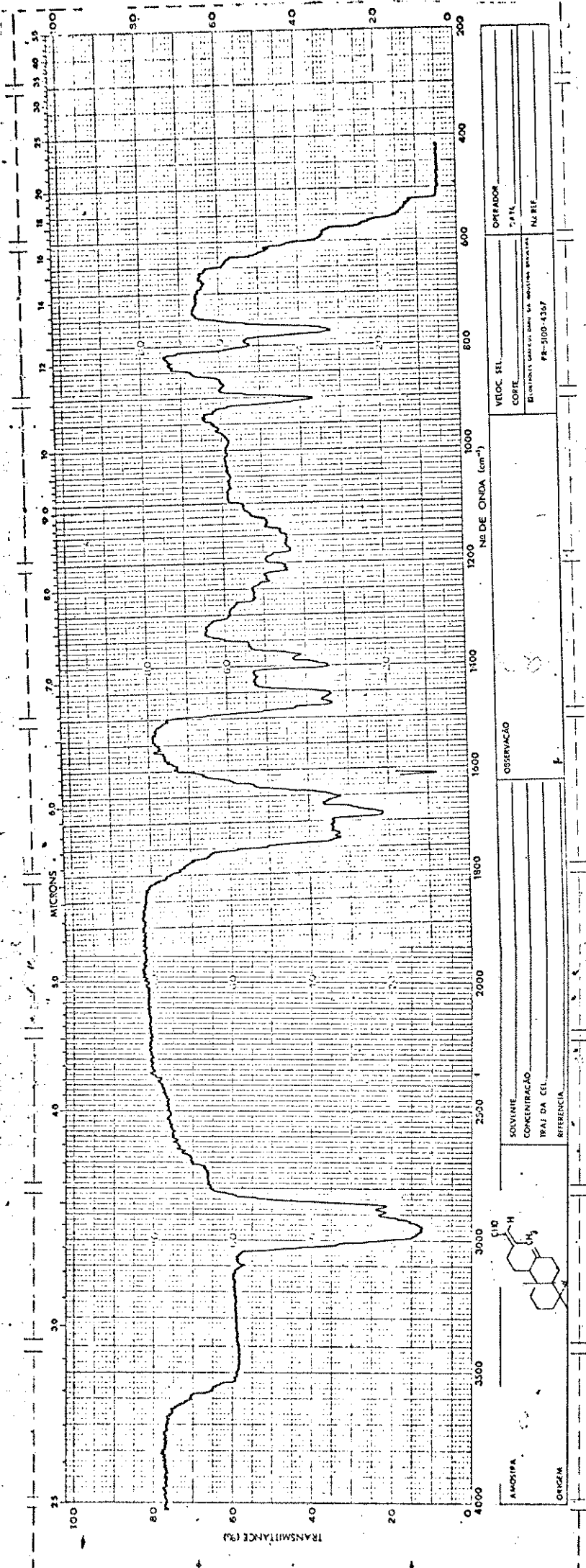
[E-66] - Espectro de RMN¹H do 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno 112



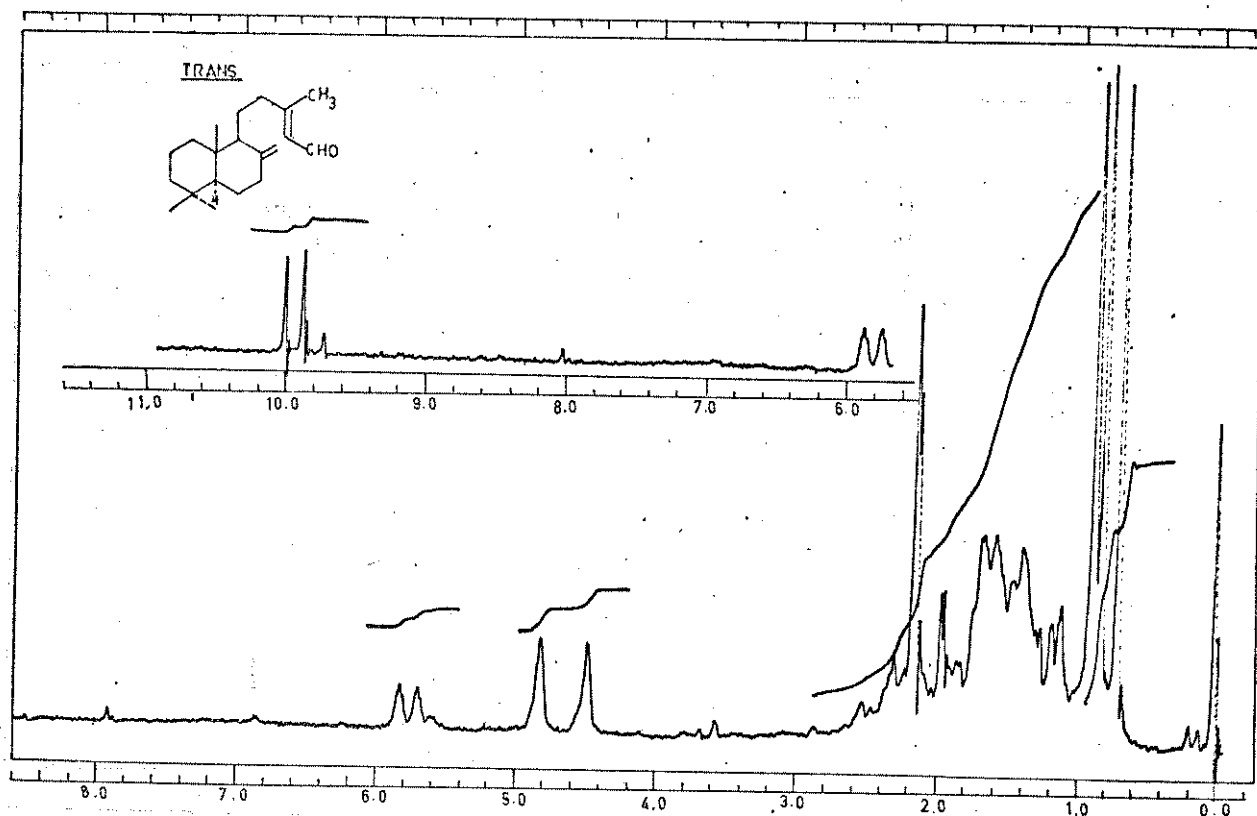
[E-67] - Espectro de massa do 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno 112



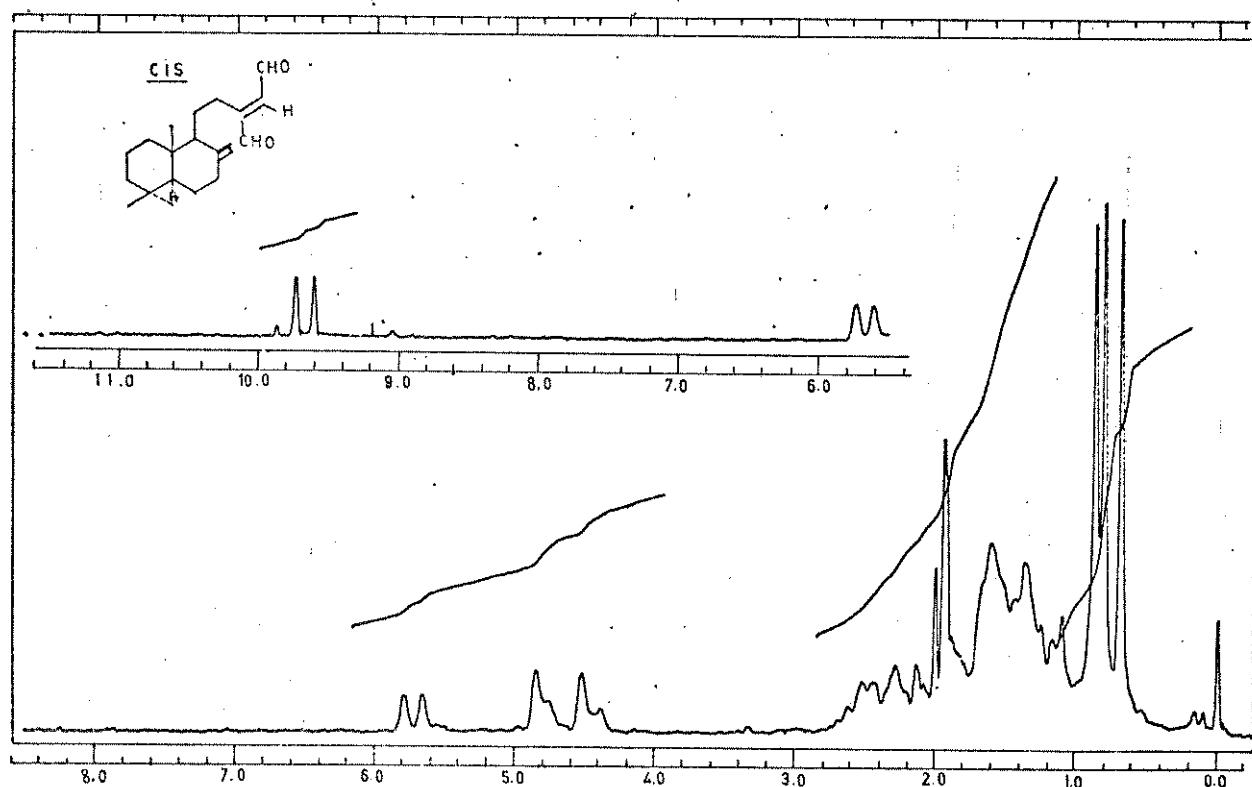
[E-68] - Espectro de IV do 8(17), 13(14)-labdien-15-al 87a



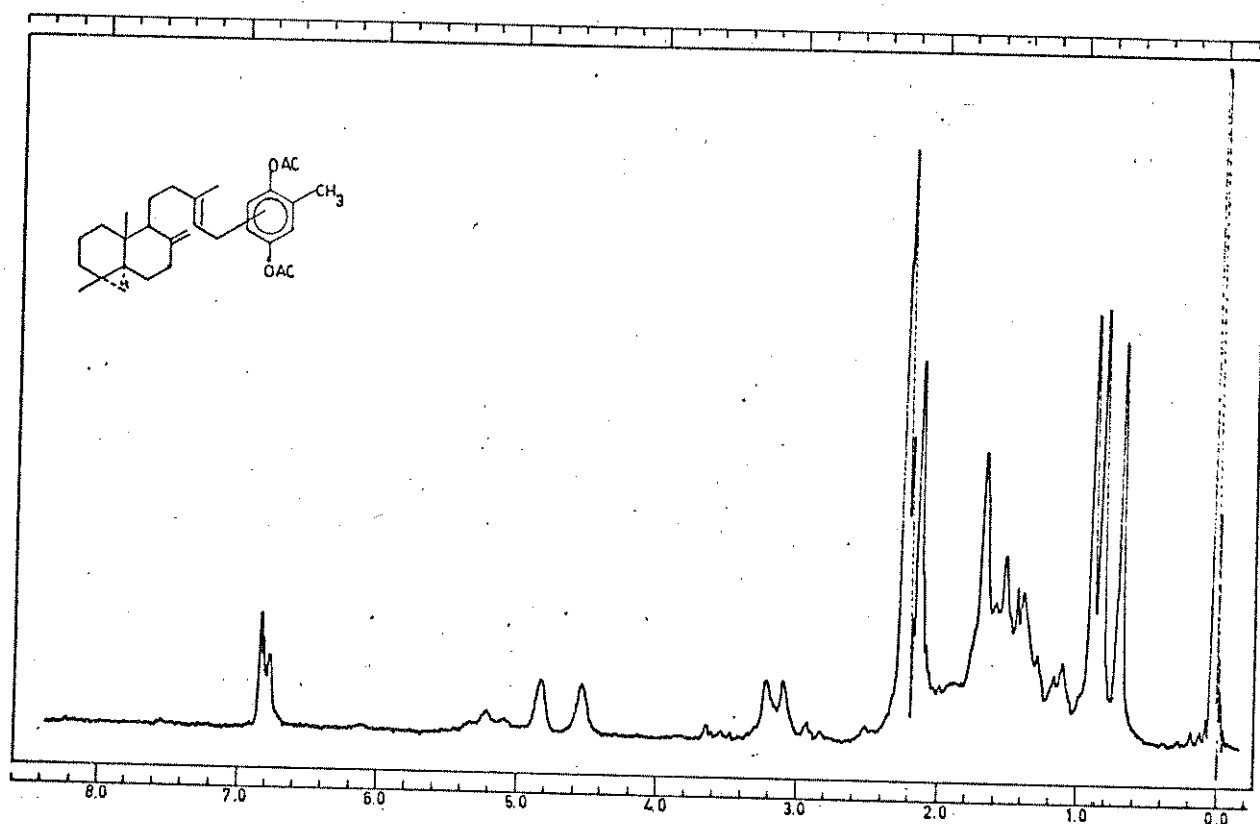
[E-70] - Espectro de IV do 8(17), 13(14)-labdien- 15-al 87b



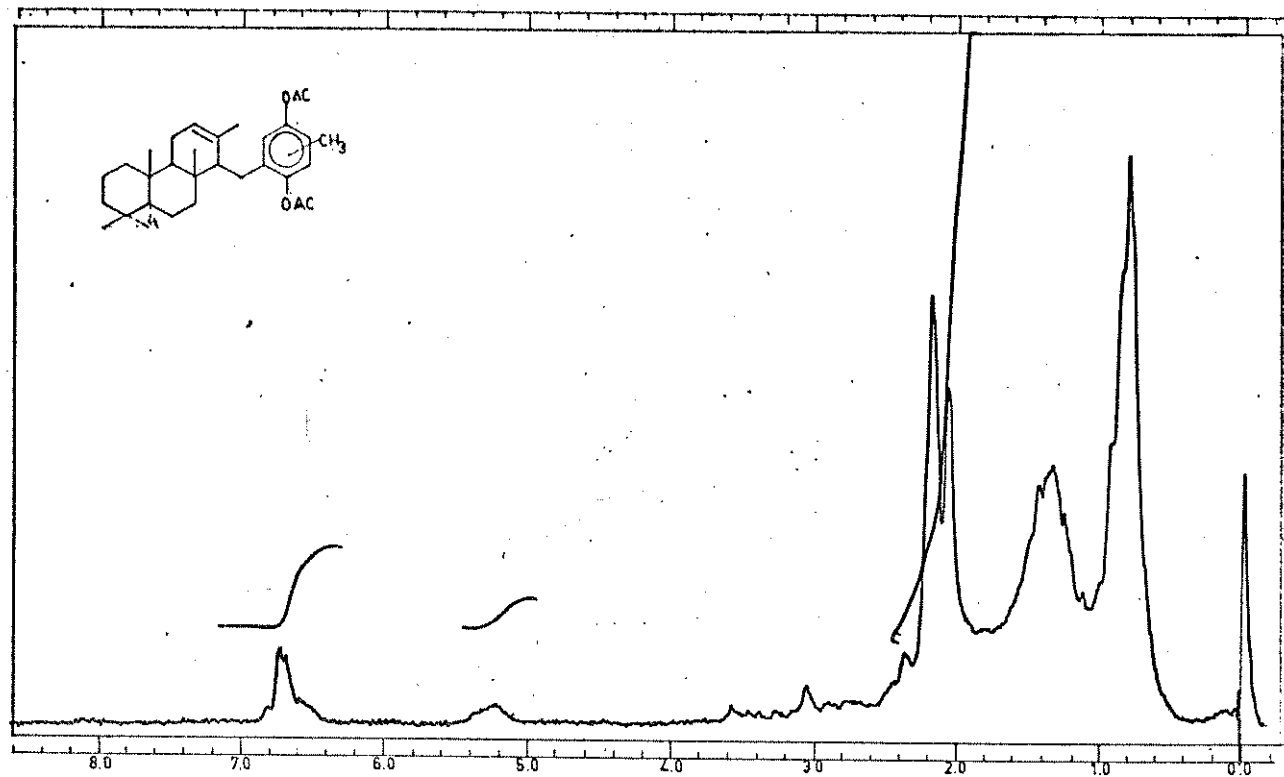
[E-69] - Espectro de RMN¹H do 8(17), 13(14)-labdien-15-al 87a



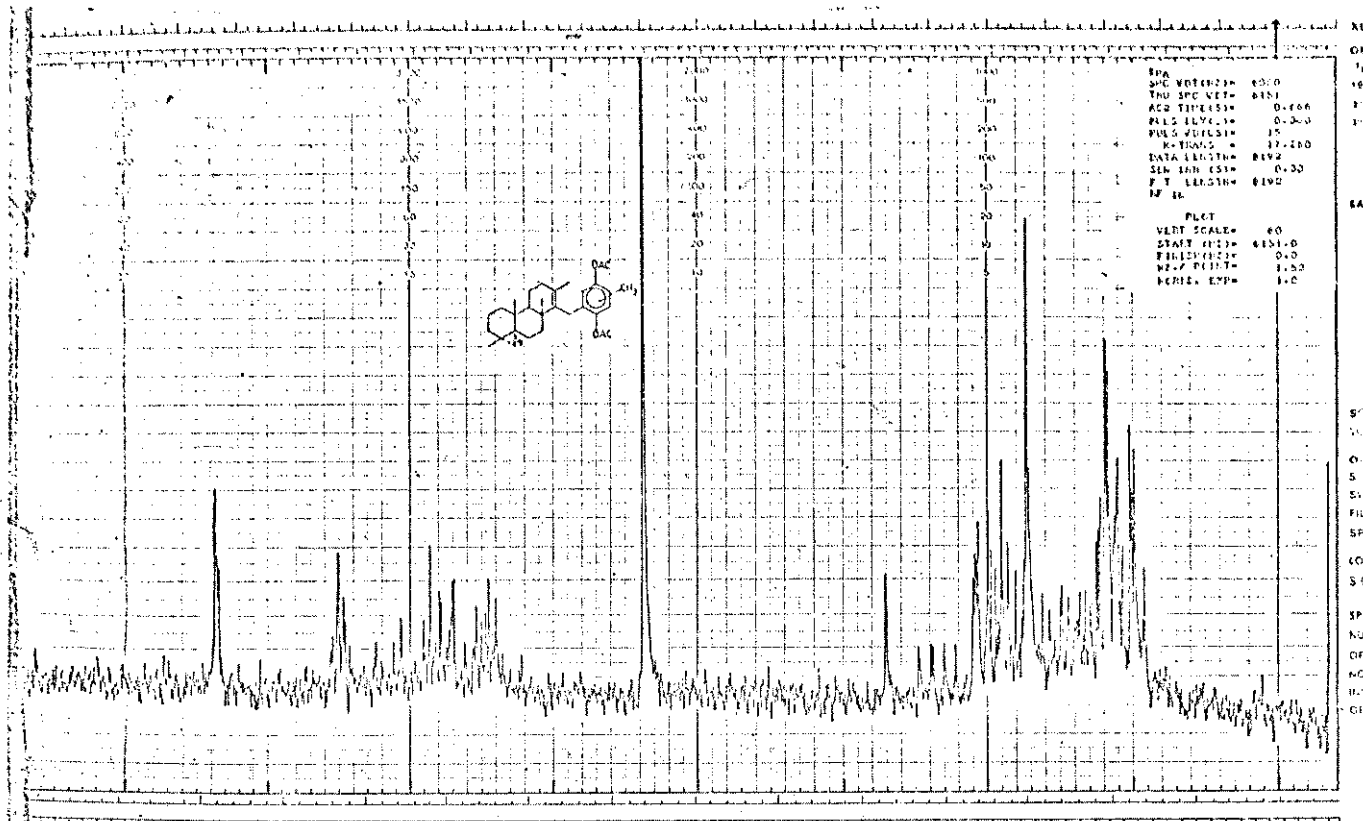
[E-71] - Espectro de RMN¹H do 8(17), 13(14)-labdien-15-al 87b



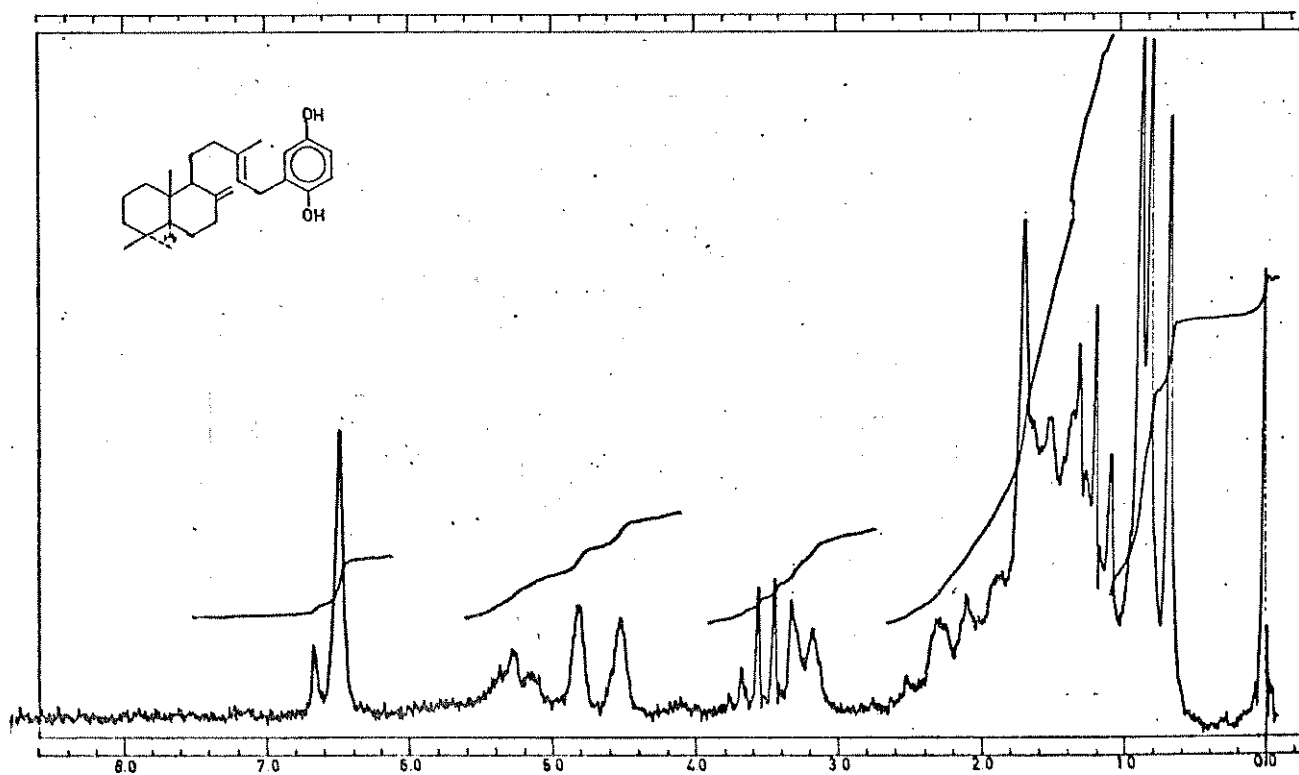
[E-72] - Espectro de RMN^1H do composto 77



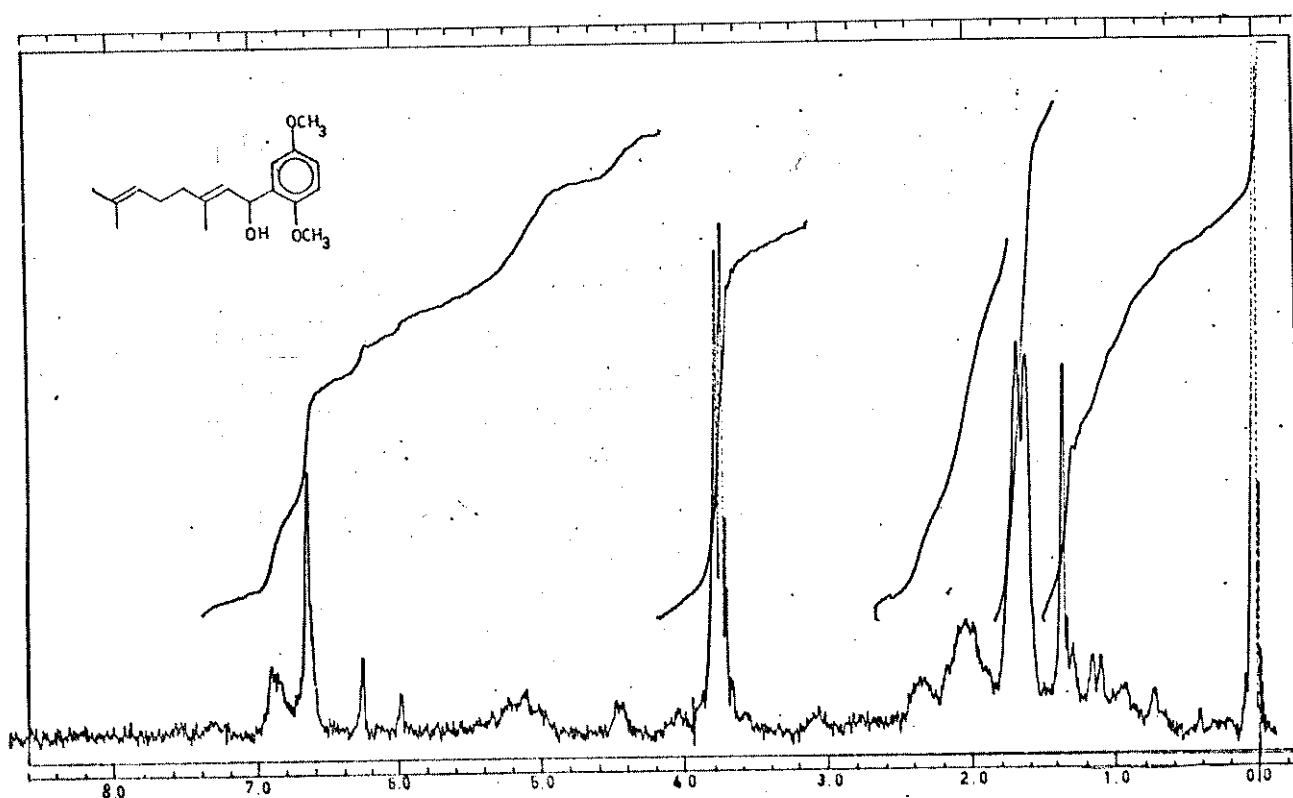
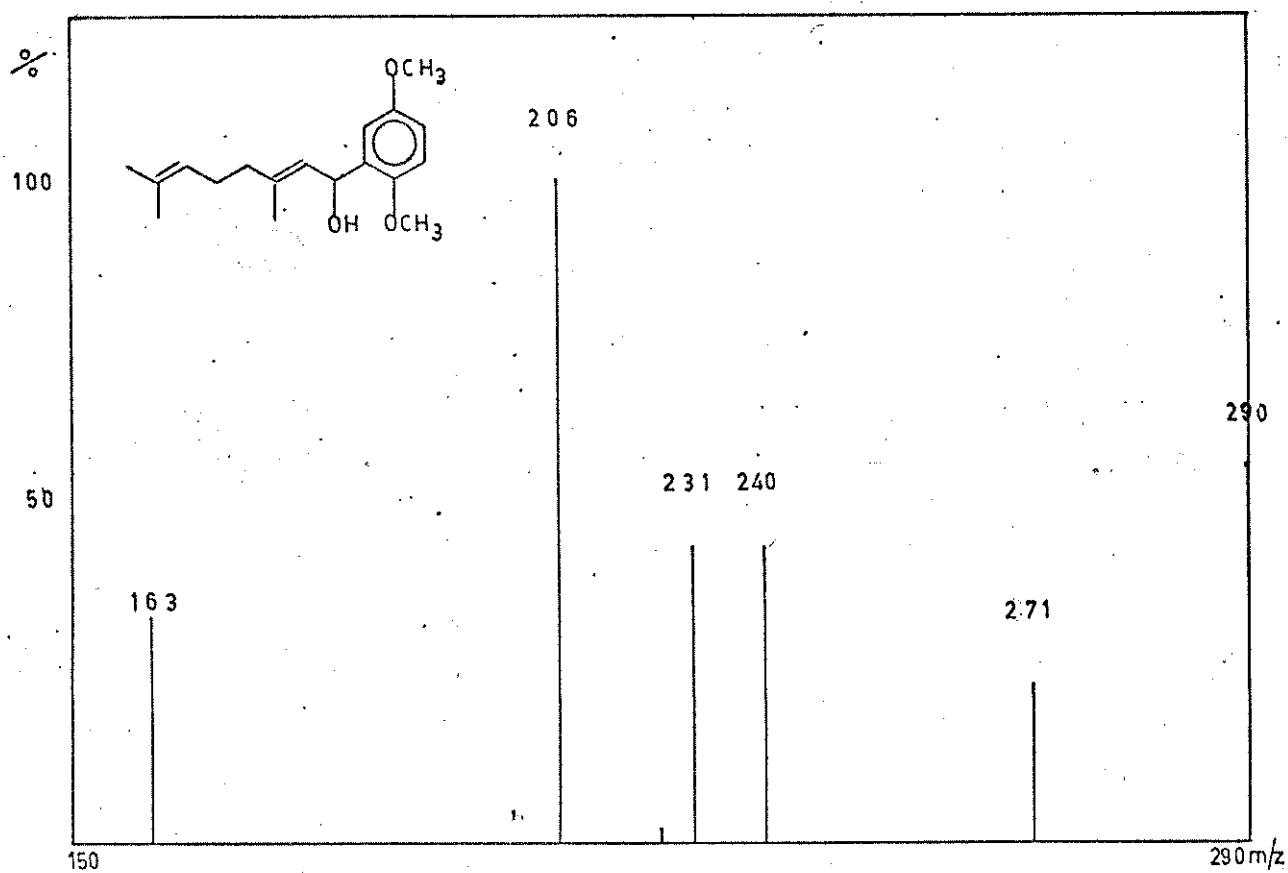
[E-73] - Espectro de RMN^1H do composto 78

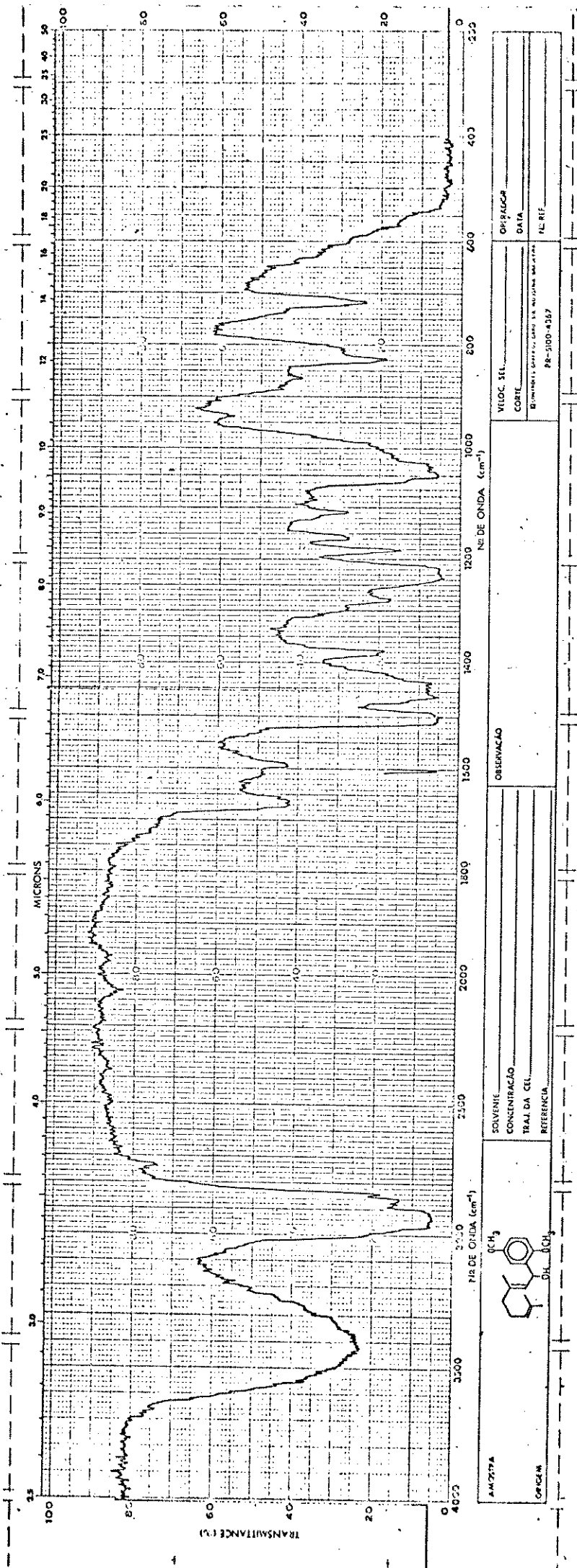


[E-74] - Espectro de RMN¹³C do composto 78

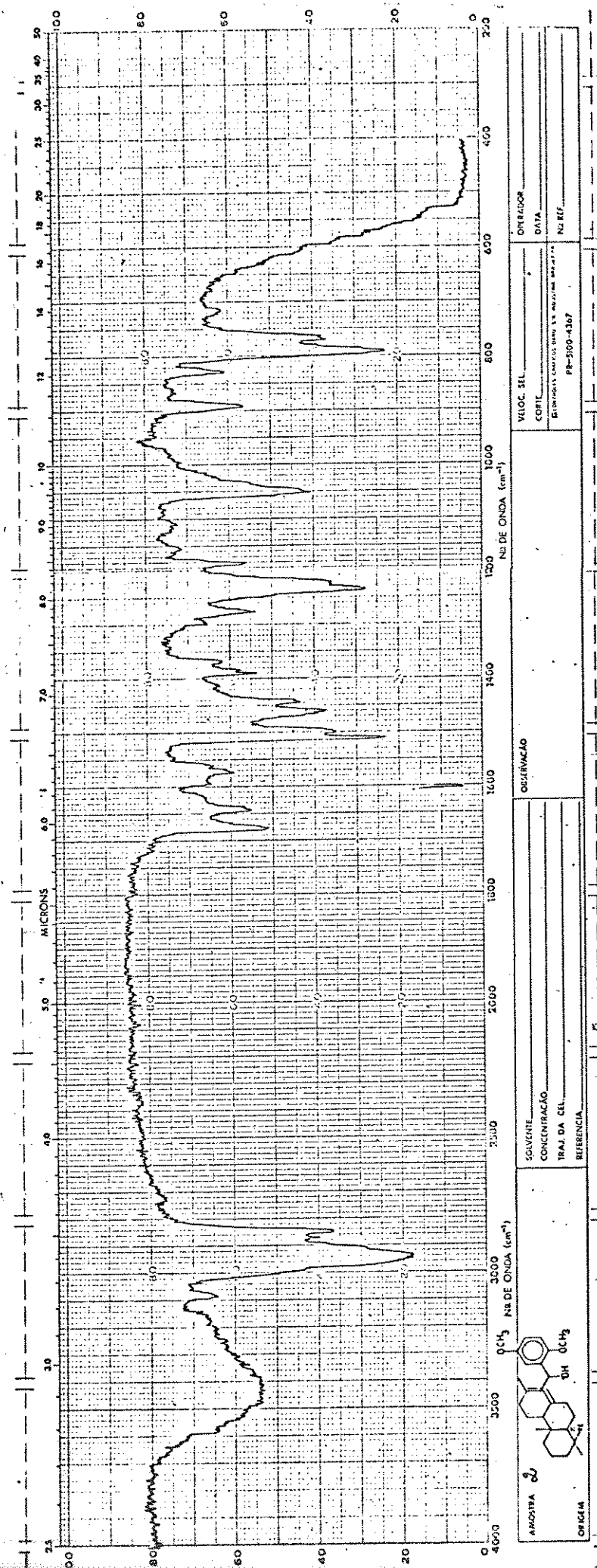


[E-75] - Espectro de RMN¹H do composto 115

[E-77] - Espectro de RMN¹H do produto 102[E-78] - Espectro de massa do produto 102



[E-79] - Espectro IV do composto 101



[E-81] -- Espectro de IV do composto 89