

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

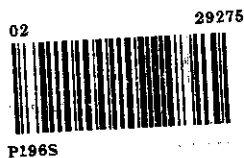
**SÍNTESE DO TRITERPENO BICÍCLICO
ent-α-POLIPODATETRAENO.
CONFIRMAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO
ABSOLUTA DO PRODUTO NATURAL.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

HELDER PANTAROTTO

ORIENTADOR : PROF. Dr. PAULO M. IMAMURA

CAMPINAS - 1996



UNIDADE	I 3	
N.º CHAMADA:		
V	Ex.	
T. 100 B.	29275	
PROC.	203/1E	
C	☐	D ☒
PREÇO	7.611,90	
DATA	22.12.96	
N.º CPD		

CMC00954924

Pantarotto, Helder

Síntese do triterpeno bicíclico *ent-α*-polipodatetraeno: confirmação da configuração absoluta
T/UNICAMP/P196s
DEVOLVER NOME LEIT. (29275/96)

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

Pantarotto, Helder
P196s Síntese do triterpeno bicíclico *ent-α*-Polipodatetraeno: confirmação da configuração absoluta do produto natural / Helder Pantarotto. -- Campinas, [SP : s.n.], 1996.

Orientador: Paulo Mitsuo Imamura.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. Terpeno. 2. Polipodatetraeno. I. Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Aos meus pais, Silvio e Zilda por
todas as condições e apoio dedicados
à minha formação.

À minha filha Nathalia, não este
trabalho em si, mas a ela um
prelúdio de esforço, fé, dedicação
e perseverança necessários para a
concretização de qualquer atividade.

"Para mim só existe percorrer os caminhos que tenham coração, qualquer caminho que tenha coração.

Ali viajo, e o único desafio que vale é atravessá-lo em toda a sua extensão. E por ali viajo olhando, olhando, arquejante".

Carlos Castañeda
Os ensinamentos de Dom Juan

"A verdadeira aquisição é somente aquela que se encontra confirmada em nossa própria vida. O valor dos escritos de um homem depende do grau em que sua própria vida patenteia seus ensinamentos".

Heinrich Zimmer
Filosofias da Índia

"Não há heróis da ação, há somente heróis da renúncia e do sofrimento".

Albert Schweitzer

"It's easier to criticize somebody else than to see yourself; it's easier to see the books upon the shelf than to see yourself"

George Harrison
33 1/3 - See Yourself

AGRADECIMENTOS

- Ao meu pai (*in memorian*), por sempre ter me mostrado o caminho.
- À Cecília, por ter acompanhado minha trajetória, e participado de muitas das minhas dificuldades e anseios.
- Ao Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura por ter me concedido a oportunidade para a realização deste trabalho e principalmente pela sua paciência, em todas as situações.
- A todos os amigos e colegas de laboratório, Antônio, César, Décio, Fabíola, Gil, Marta, Raquel e Trigo, pela colaboração e compartilhamento.
- À prof. Anita pelo fornecimento das condições de análises via CG/EM.
- Ao Prof. José Augusto R. Rodrigues, pela responsabilidade sobre meus créditos obrigatórios cursados.
- Ao amigo Caetano, pelas sugestões na redação desta tese.
- Aos funcionários do I.Q que contribuíram para a realização deste trabalho, entre eles Sônia e Paula pelos espectros de RMN, Manuela pelas análises CHN, Márcia pelos espectros no infravermelho, Mara e Maria pelas placas c.c.d e preparativa e Fontana da vidraria.
- Ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

RESUMO

O α -polipodatetraeno é um triterpeno bicíclico isolado da polipodiácea *Polipodium fauriei* e a sua estrutura e configuração absoluta foi determinada por Ageta e colaboradores.

No presente trabalho desenvolvemos a síntese do *ent*- α -polipodatetraeno (1) a partir do ácido copálico (2), em 9 etapas com um rendimento total de 3,2 %.

O ácido copálico (2) utilizado nesta síntese foi isolado do óleo de copaíba comercial onde ele é um dos principais constituintes da fração ácida.

Foram elaboradas cinco rotas de síntese, no entanto, a extensão da cadeia lateral foi possível apenas quando se fez a alquilação do sulfonato de geranila 25 com o brometo 24 preparado a partir do ácido copálico (2).

Através da comparação da rotação óptica do produto natural ($[\alpha]_D = +27,4^\circ$) com o do produto sintético ($[\alpha]_D = -18,9^\circ$), pudemos confirmar a configuração absoluta do α -polipodatetraeno como sendo enantiômero de 1.

A diferença observada nos valores absolutos da rotação óptica foi atribuída ao fato do ácido copálico utilizado ter pureza óptica de 46 % .

O presente trabalho foi publicado na revista Liebigs Ann. 1995, 1891.

ABSTRACT

α -Polypodatetraene is a bicyclic triterpene isolated from *Polypodium fauriei* which the structure and absolute configuration were established by Ageta and collaborators.

In the present work we developed the synthesis of the *ent*- α -polypodatetraene (**1**) starting from the copalic acid (**2**), in 9 steps with 3,2 % overall yield.

The copalic acid (**2**) used in this work was isolated from commercial copaiba oil, which is one of the major components of the acidic fraction.

Five routes of synthesis were developed to perform the side chain extension of copalic acid. The successful synthesis of *ent*- α -polypodatetraene **1** was achieved when the geranyl sulfonate **25** was alkylated with the bromine **24**, which was prepared from copalic acid.

The comparison of the optical rotation of the natural product ($[\alpha]_D = +27,4^\circ$) with the synthetic product ($[\alpha]_D = -18,9^\circ$), let us to confirm the absolute configuration of α -polypodatetraene enantiomer of **1**.

The difference between the absolute values of both optical rotations was attributed due to the copalic acid used in this work was 46%.

The present work was published in Liebigs Ann. 1995, 1891.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

arom	aromático
ax	axial
c	concentração em g / ml
c.c.d	cromatografia em camada delgada
C.G	cromatografia gasosa
CG/EM	espectrômetro de massa acoplado a cromatógrafo a gás
d	dubleto
DEPT	aumento por transferência de polarização sem distorção
EM	espectro de massas
<i>ent</i>	enantiômero
eq	equatorial
ev	elétron-volt
f	fraco
F	forte
fig.	figura
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento em Hertz
m	multiplete (RMN), médio (IV)
m/z	relação massa-carga
M ⁺	íon molecular
Me	metila
PCC	cloro cromato de piridínio
p.	página
ppm	partes por milhão
q	quarteto
RMN- ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RMN- ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono-13
s	singleto
t	tripleto
TBAB	brometo de tetrabutilamônio
TBI	tribromoimidazol
t.r	tempo de retenção
[α]	rotação específica
δ	deslocamento químico em ppm
δ _s	deformação simétrica no IV (cm ⁻¹)
ν	estiramento no infravermelho (cm ⁻¹)

ÍNDICE

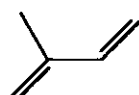
- AGRADECIMENTOS.....	i
- RESUMO.....	ii
- ABSTRACT.....	iii
- ABREVIATURAS.....	iv
I - INTRODUÇÃO.....	02
II - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
II.1 - Fracionamento do óleo de copaíba.....	17
II.2 - Intermediário comum a todas as rotas de síntese.....	19
II.2.1 - Síntese da cetona 3	19
II.2.2 - Síntese do éster 4a	25
II.2.3 - Síntese do álcool 5	26
II.3 - Rota de síntese - esquema I.....	27
II.3.1 - Síntese do brometo 6	27
II.3.2 - Síntese do sal de fosfônio 7	29
II.3.3 - Síntese do <i>ent</i> - α -polipodatetraeno 1	30
II.4 - Rota de síntese - esquema II.....	31
II.5 - Intermediário comum às rotas de síntese III, IV e V.....	32
II.5.1 - Síntese do aldeído 12	32
II.5.2 - Síntese do éster 18	33
II.5.3 - Síntese do álcool 19	34
II.6 - Rota de síntese - esquema III.....	35
II.6.1 - Síntese do aldeído 20	35
II.6.2 - Síntese do álcool 22	36
II.7 - Rota de síntese - esquema IV.....	38
II.8 - Rota de síntese - esquema V.....	39
III - CONCLUSÃO.....	45

IV	- EXPERIMENTAL.....	47
IV.1	- Métodos Gerais.....	47
IV.1.1	- Métodos Cromatográficos.....	47
IV.1.2	- Métodos Espectroscópicos.....	47
IV.2	- Observações gerais.....	48
IV.3	- Obtenção do material de partida.....	48
IV.3.1	- Fracionamento do óleo de copaíba.....	48
IV.3.2	- Esterificação da fração ácida do óleo de copaíba.....	49
IV.4	- Intermediário comum a todas as rotas de síntese.....	50
IV.4.1	- Síntese da cetona 3	50
IV.4.2	- Síntese do éster 4a	51
IV.4.3	- Síntese do álcool 5	52
IV.5	- Rota de síntese I.....	53
IV.5.1	- Síntese do brometo 6	53
IV.5.2	- Síntese do sal de fosfônio 7	54
IV.5.3	- Síntese do cloreto de geranila 9	54
IV.5.4	- Síntese da geranilacetona 11	55
IV.5.5	- Síntese do <i>ent</i> - α -polipodatetraeno 1 - 1 ^o tentativa.....	56
IV.6	- Rota de síntese II.....	56
IV.6.1	- Síntese do aldeído 12	56
IV.6.2	- Síntese do sal de fosfônio 15	57
IV.7	- Rota de síntese III.....	58
IV.7.1	- Síntese do éster 18	58
IV.7.2	- Síntese do álcool 19	59
IV.7.3	- Síntese do aldeído 20	60
IV.7.4	- Síntese do cloreto de geranil-magnésio 21	60
IV.7.5	- Síntese do álcool 35	61
IV.8	- Rota de síntese IV.....	62
IV.8.1	- Síntese do brometo 24	62
IV.9	- Rota de síntese V.....	63
IV.9.1	- Síntese do <i>trans</i> - <i>p</i> -toluil-sulfonato de geranila 25	63
IV.9.2	- Síntese do sulfonato 26	63
IV.9.3	- Síntese do <i>ent</i> - α -polipodatetraeno 1	64
V	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
VI	- FIGURAS (espectros e cromatogramas).....	73

I-INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

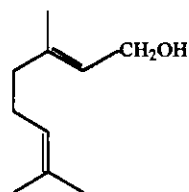
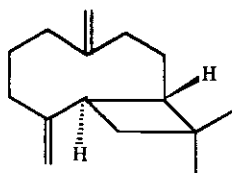
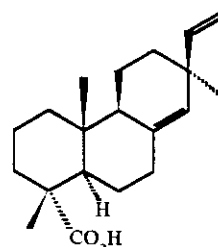
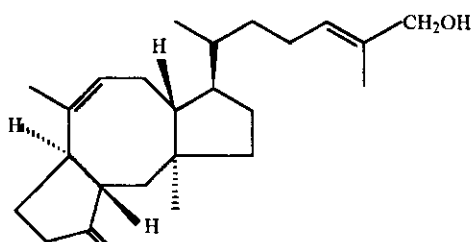
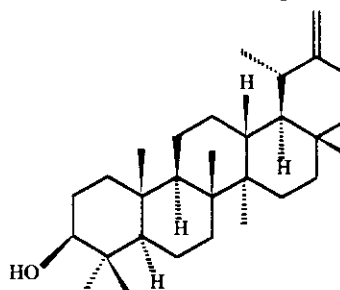
Os terpenos estão entre os grupos de produtos naturais mais interessantes quimicamente. Apesar de sua diversidade estrutural, eles apresentam um aspecto simples que pode ser utilizado em sua definição/classificação. Compostos terpenóides apresentam estruturas que derivam de unidades de isopreno e, dependendo do número em que essas unidades se repetem, podem ser classificados como se segue [01]:



ISOPRENO

UNIDADES ISOPRENO	CLASSIFICAÇÃO	NÚMERO DE CARBONOS
2	Monoterpenos	10
3	Sesquiterpenos	15
4	Diterpenos	20
5	Sesterterpenos	25
6	Triterpenos	30

Como exemplo podemos citar

GERANIOL
(monoterpeno) α -CARIOFILENO
(sesquiterpeno)ÁCIDO PIMÁRICO
(diterpeno)CEROPLASTOL-1
(sesterterpeno)TARAXASTEROL
(triterpeno)

Unidades estruturais de terpenos

Esta relação do isopreno com os terpenóides é absolutamente formal, já que, pelo que se sabe do caminho biogenético destes compostos, os vegetais não o sintetizam a partir do isopreno, o qual nunca foi isolado como produto natural [02].

A química de terpenos contribuiu significativamente para o desenvolvimento de teorias básicas da química orgânica (como o rearranjo de Wagner-Meerwein), bioquímica e nos estudos de enzimologia [01].

Séculos de civilização envolvem a história dos terpenos. Óleos essenciais, particularmente o óleo de terebentina, já era conhecido no antigo Egito. A cânfora foi introduzida na Europa pelos árabes e muitos manuscritos do século XI se referem a ela [01]. O processo de extração de óleos essenciais por gordura, o chamado processo "euflerage", era conhecido desde a Idade Média. Arnald de Villanova descreveu nessa época a destilação de óleo de alecrim e o preparo de uma solução alcoólica de óleo de terebentina e alecrim, "conhecido como óleo milagroso" [01].

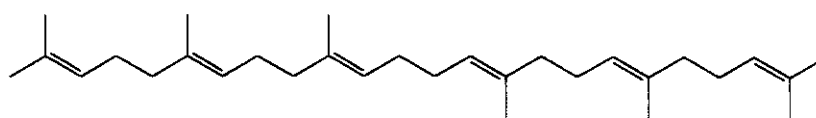
Os terpenos foram objetos de estudos químicos no início da química moderna onde a análise do óleo de terebentina foi reportada em 1818 por J.J. Houton de la Billardiére, que mostrou que a razão de carbono-hidrogênio nesse óleo era de cinco para oito. Posteriormente dados físico-químicos da terebentina foram reportados no trabalho de Dumas e Berthelot em 1830. O mesmo Dumas, em 1833, determinou a fórmula $C_{10}H_{16}O$ para a cânfora. O nome terpeno, derivado de terebentina, parece ter sido originado nos escritos de Kékulé em 1866. Wallach, foi quem propôs em 1887 a regra do isopreno, posteriormente enunciada por Ruzicka em 1953, para distinguir os monoterpenos dos sesquiterpenos [01].

A segunda metade da década de 40 foi marcada por um imenso crescimento na química de produtos naturais, estimulada pelo advento de técnicas espectroscópicas e métodos cromatográficos mais refinados. Triterpenos como o lanosterol, o ácido oleanólico e a β -amirina tiveram suas estruturas elucidadas. Logo após este período, os químicos orgânicos sintéticos tiveram suas atenções voltadas para os terpenos superiores. A síntese do lanosterol foi realizada em 1954 por Woodward e Barton, e muitos outros foram sintetizados principalmente devido a descoberta de novos reagentes [01].

Em 1956 foi comprovado que o ácido mevalônico é um precursor biossintético irreversível do colesterol. A partir daí, muitas técnicas foram desenvolvidas para o estudo de biossíntese de esteróides [01].

No início de década de 1970, um grande número de substâncias terpênicas mostraram ser responsáveis pela atividade biológica de vários sistemas. Foi encontrado um considerável número de antibióticos entre sesqui- e diterpenos. É conhecido que hormônios inseto-juvenis derivam de sesquiterpenos e que hormônios de crescimento de plantas, as giberelinas, são diterpenos. Um certo número de sesquiterpenos são ativos contra tumores [01, 02]. Atividades antiherbívora, antimicrobiana, citotóxica e moluscicida também foram observadas em triterpenóides [02].

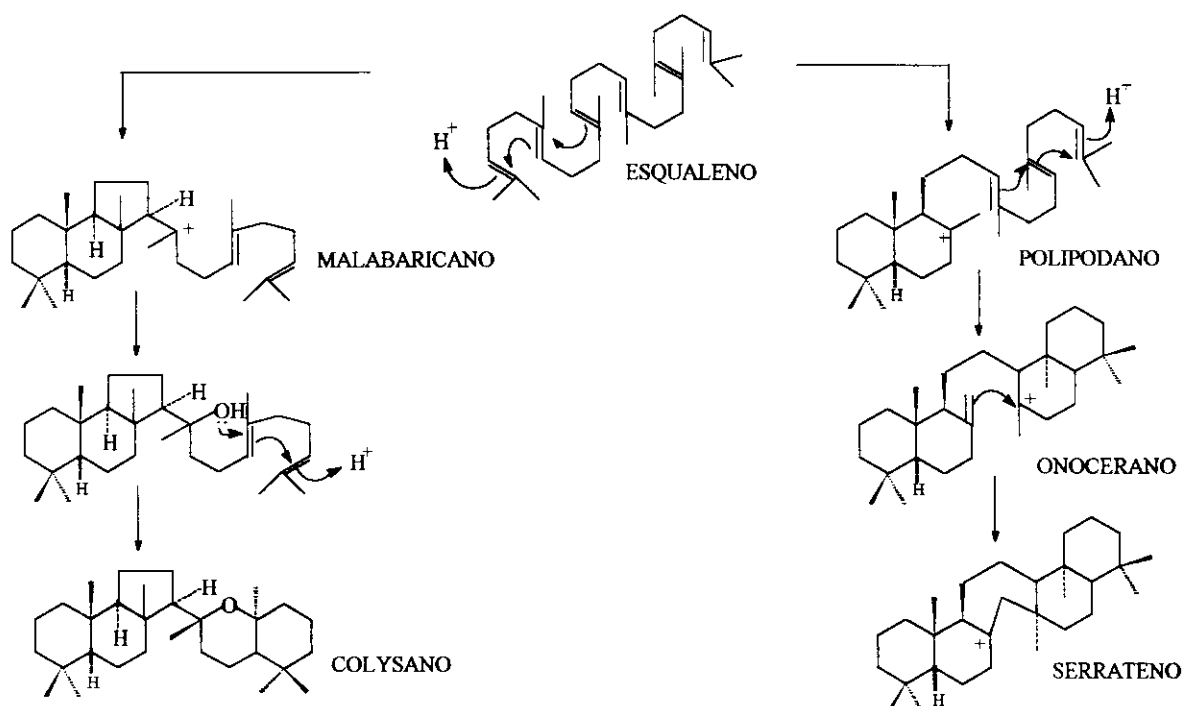
Os triterpenos formam um vasto grupo de produtos naturais amplamente difundidos no reino vegetal. Um pequeno, mas importante grupo é de origem animal (p.ex. o lanosterol). São produtos formados a partir da ciclização do esqualeno, podendo posteriormente sofrer rearranjos como veremos adiante.



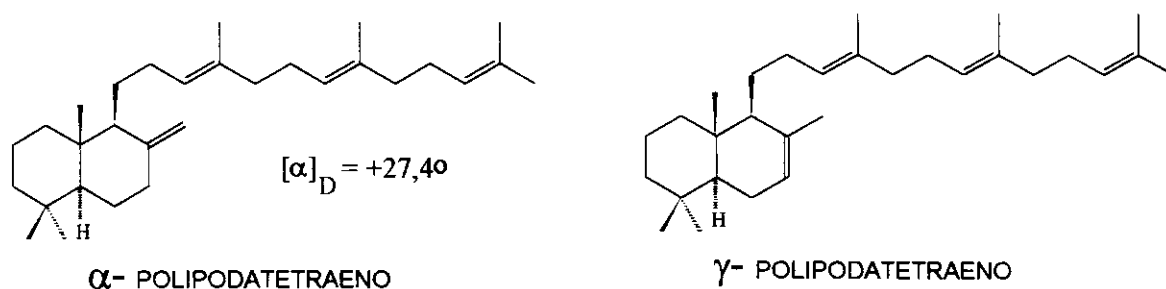
ESQUALENO

Inicialmente, a classificação dos triterpenos se baseava em poucos compostos conhecidos [01]. Devido a grande quantidade de compostos isolados fez-se necessário ampliar a sua classificação. Segundo a biossíntese, os triterpenos podem ser classificados em quatro grupos [03]. No primeiro grupo temos os hopanos, gamaceranos, filicanos, neohopanos, isohopanos, fermanos e adiananos. Ao segundo grupo pertencem os oleanos, ursanos, friedelanos, damaranos e shionanos. No terceiro grupo encontram-se os polipodanos, onoceranos, serratenos, malabaricanos e colysanos e no quarto grupo situam-se os intermediários biogenéticos dos fitosteróis (derivados do 2,3-oxidoesqualeno).

Dentro do terceiro grupo, os polipodanos, malabaricanos e demais derivados originam-se a partir do esqualeno como podemos ver abaixo [03]:

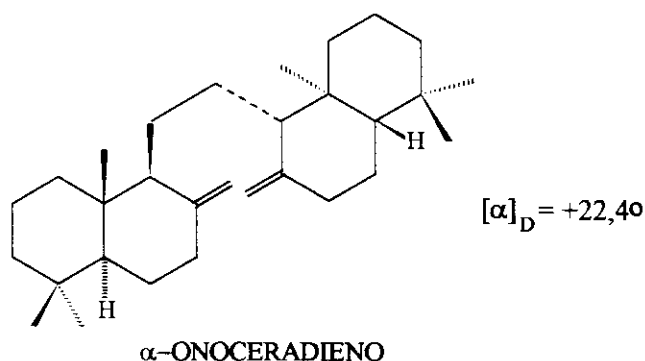


Segundo um critério mais comum para a classificação de triterpenos, eles são divididos em : acíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos e pentacíclicos [02], sendo que triterpenos bicíclicos são incomuns na natureza [04]. Poucos representantes desta classe foram isolados até o momento e os primeiros compostos identificados, foram isolados das folhas das polipodiáceas *Polypodium fauriei* e *Lemmaphyllum microphyllum* (α -polipodatetraeno) e *Polystichum ovato-paleaceum* e *P. polyblepharum* (γ -polipodatetraeno) por Ageta e colaboradores em 1983 [05] :

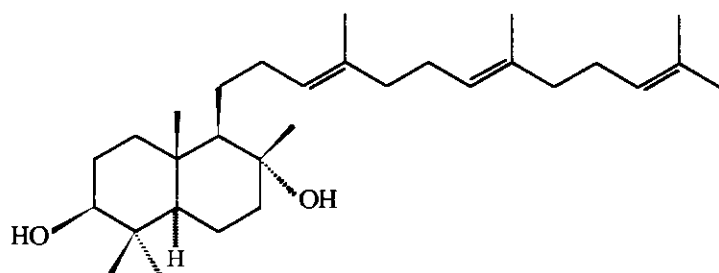


Esse grupo de pesquisadores determinou através de estudos espectroscópicos a estrutura dos polipodatetraenos, e sua estereoquímica absoluta foi sugerida através da comparação do sinal de sua rotação óptica com a do conhecido α -onoceradieno. Devido ao fato de ambos apresentarem valores positivos nas suas rotações ópticas, foi proposto que o α -polipodatetraeno

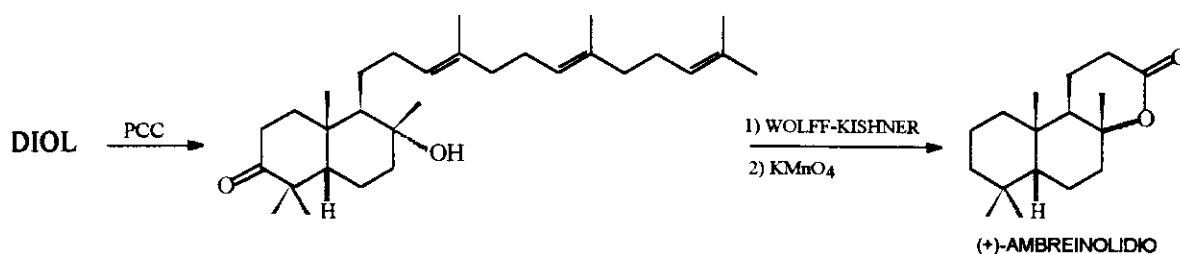
teria a mesma configuração absoluta que o α -onoceradieno, visto este último possuir os mesmos centros estereogênicos (em dobro) que o do α -polipodatetraeno :



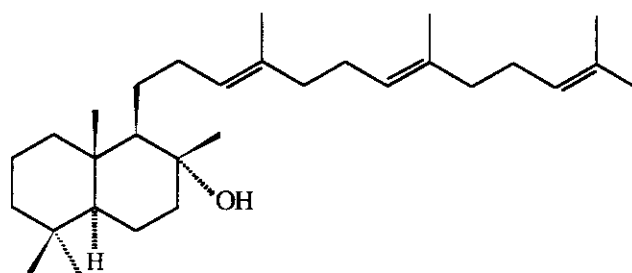
Desde então, outros triterpenos bicíclicos foram isolados. Boar^[06] em 1984 isolou de um arbusto do mediterrâneo, *Pistacia lentiscus*, um triterpeno bicíclico com o esqueleto carbônico do polipodano mostrado abaixo :



A estereoquímica dos centros estereogênicos deste diol foi determinada através da sua conversão química para o (+)-ambreinolídio, cuja configuração já havia sido estabelecida ^[06] :

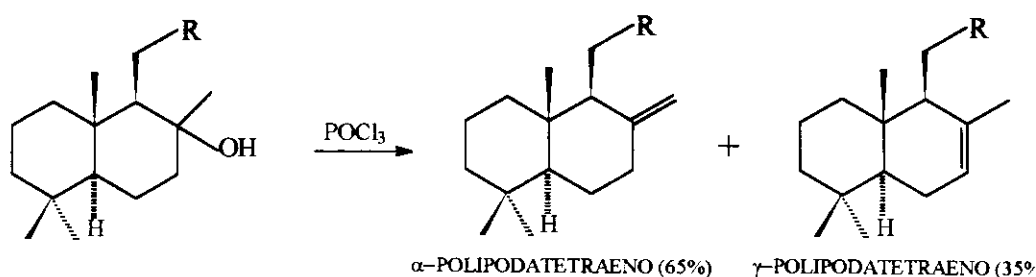


Recentemente o grupo de Ageta ^[04] isolou da polipodiácea *Polipodium formosana* um novo triterpeno, o 8- α -hidroxipolipoda-13,17,21-trieno :



8-α-HIDROXIPOLIPODA-13,17,21-TRIENO

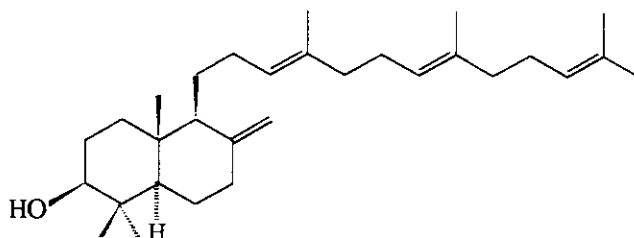
A estereoquímica absoluta deste composto foi determinada através da sua conversão a α- e γ- polipodatetraeno, através da reação de desidratação :



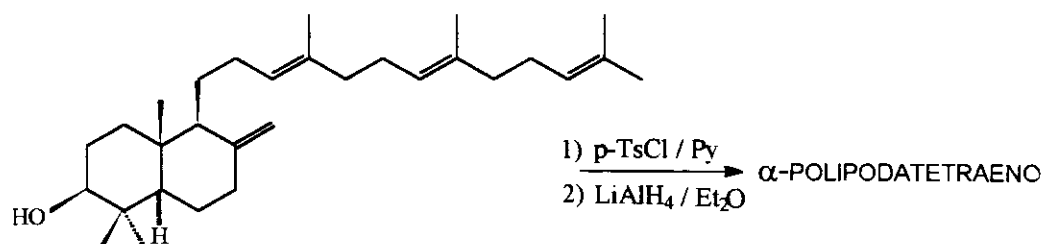
R = Farnesil ($C_{15}H_{25}$)

Este álcool foi recentemente sintetizado na sua forma racêmica por Nishizawa a partir do brometo de farnesila [07]. Vale a pena mencionar aqui que a primeira síntese total racêmica de um polipodano (α- e γ-polipodatetraeno) foi realizada pelos mesmos autores em 1984 [08].

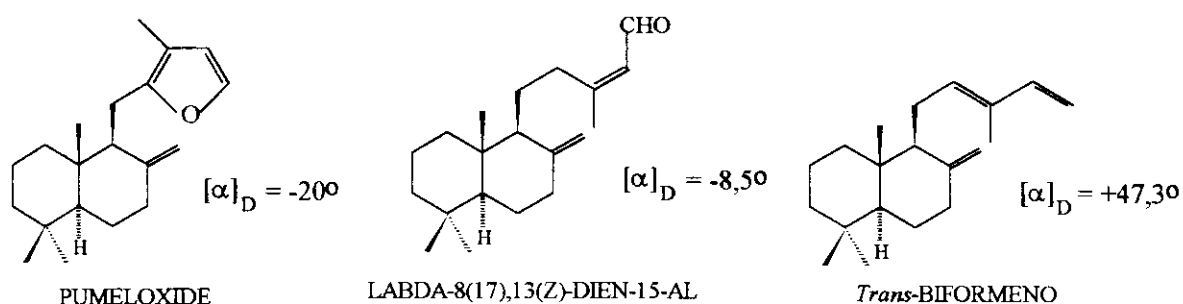
Da casca de *Cratogeomys cochinchinense* (Hypericaceae), um outro álcool triterpênico bicíclico foi isolado por Bennet em 1993 [09], o polipoda-8(26)-13,17,21-tetraen-3β-ol



A conversão deste álcool no α-polipodatetraeno e a determinação de sua rotação específica, indicou o mesmo sinal do produto natural, evidenciando a sua configuração absoluta :



Verifica-se que nem sempre as substâncias que possuem os mesmos centros estereogênicos têm o mesmo sinal de rotação óptica, como podemos ver nos exemplos abaixo [10] :



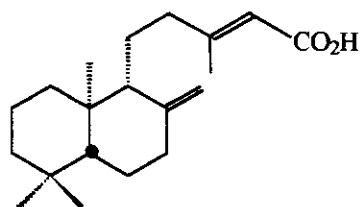
Isto nos fez pensar sobre a validade da proposição feita por Ageta [05] , quando ele fez a comparação de rotação óptica do α-polipodatetraeno com o α-onoceradieno.

Não se tem até o momento nenhum método que comprove as proposições feitas no que se refere às atribuições estereoquímicas absolutas do α- e γ-polipodatetraeno e conseqüentemente dos álcoois isolados por Bennet [09] e Ageta [04]. Considerando que o α-onoceradieno foi isolado de *Lemnaphyllum microphyllum* [05] de onde se isolou também o α-polipodatetraeno [05], é bem provável, considerando os processos biossintéticos, que eles tenham os mesmos centros quirais já que o α-polipodatetraeno é um provável precursor do α-onoceradieno [03].

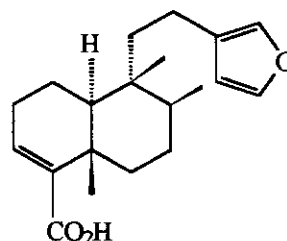
No sentido de se comprovar a estereoquímica dos compostos mencionados, resolvemos sintetizar o α-polipodatetraeno opticamente ativo a partir de um produto natural que contivesse os centros assimétricos definidos.

Faz algum tempo que nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com ácido copálico, um diterpeno da classe *ent*-labdanólica, usando-o como substrato quiral em síntese orgânica. Uma das fontes deste diterpeno é o óleo de copaíba extraído do tronco de várias espécies de copaíferas, encontradas principalmente na região Amazônica [11]. O óleo é usado principalmente como fixador em perfumes [11] e como agente aromatizante [12].

O óleo de copaíba pode ser fracionado em duas partes: uma leve, rica em sesquiterpenos contituídos principalmente por α -cariofileno, denominada fração neutra, e outra resinosa composta por ácidos diterpênicos principalmente o copálico e o hardwiickico (fração ácida) :



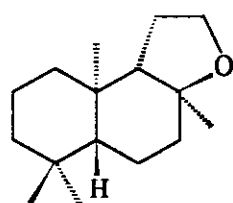
ÁCIDO COPÁLICO



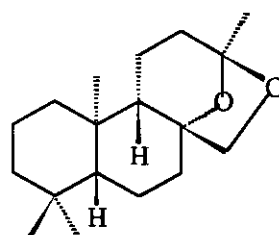
ÁCIDO HARDWIICKICO

Vale a pena mencionar que o ácido copálico foi isolado pela primeira vez do óleo comercial chamado "Brasil Copal" por Nakano e Djerassi [13].

O ácido copálico tem se mostrado uma matéria prima versátil para a síntese de vários outros compostos como os derivados odoríferos de ambreris, *ent*-ambrox e *ent*-(8)-*epi*-ambracetol [14]

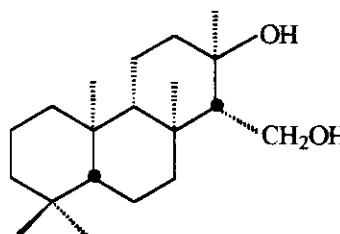


ent-AMBROX



ent-(8)-EPI-AMBRACETA

e a debromoisoaplisina-20 [15]



DEBROMOISOAPLISINA-20

Utilizamos o ácido copálico como matéria-prima para a síntese do *ent*- α -polipodatetraeno, tendo como objetivo a confirmação da estereoquímica absoluta proposta por Ageta [05] para o produto natural.

II-RESULTADOS E DISCUSSÃO

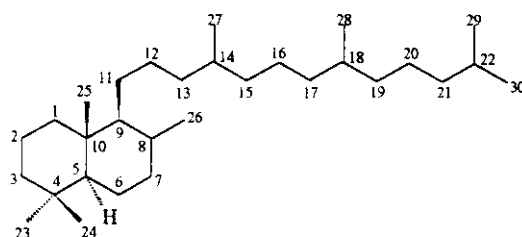
II - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciamos o nosso trabalho fazendo uma análise retrossintética do *ent*- α -polipodatetraeno (**1**) (esquemas I a V). Como vemos, o ácido copálico (**2**) que é o nosso material de partida, possui todos os centros estereogênicos definidos e necessários para a síntese de **1**, restando apenas a construção da cadeia lateral de forma adequada. Foram elaboradas durante o desenvolvimento do projeto, cinco rotas de síntese, sendo que duas delas envolveram uma desconexão entre os carbonos C-13 e C-14* (ESQUEMAS I e II) e as outras três, desconexão entre os carbonos C-15 e C-16 (ESQUEMAS III, IV e V). Discutiremos a seguir em ordem cronológica, as tentativas de síntese do *ent*- α -polipodatetraeno **1** realizadas no laboratório, até a rota que nos levou ao produto desejado.

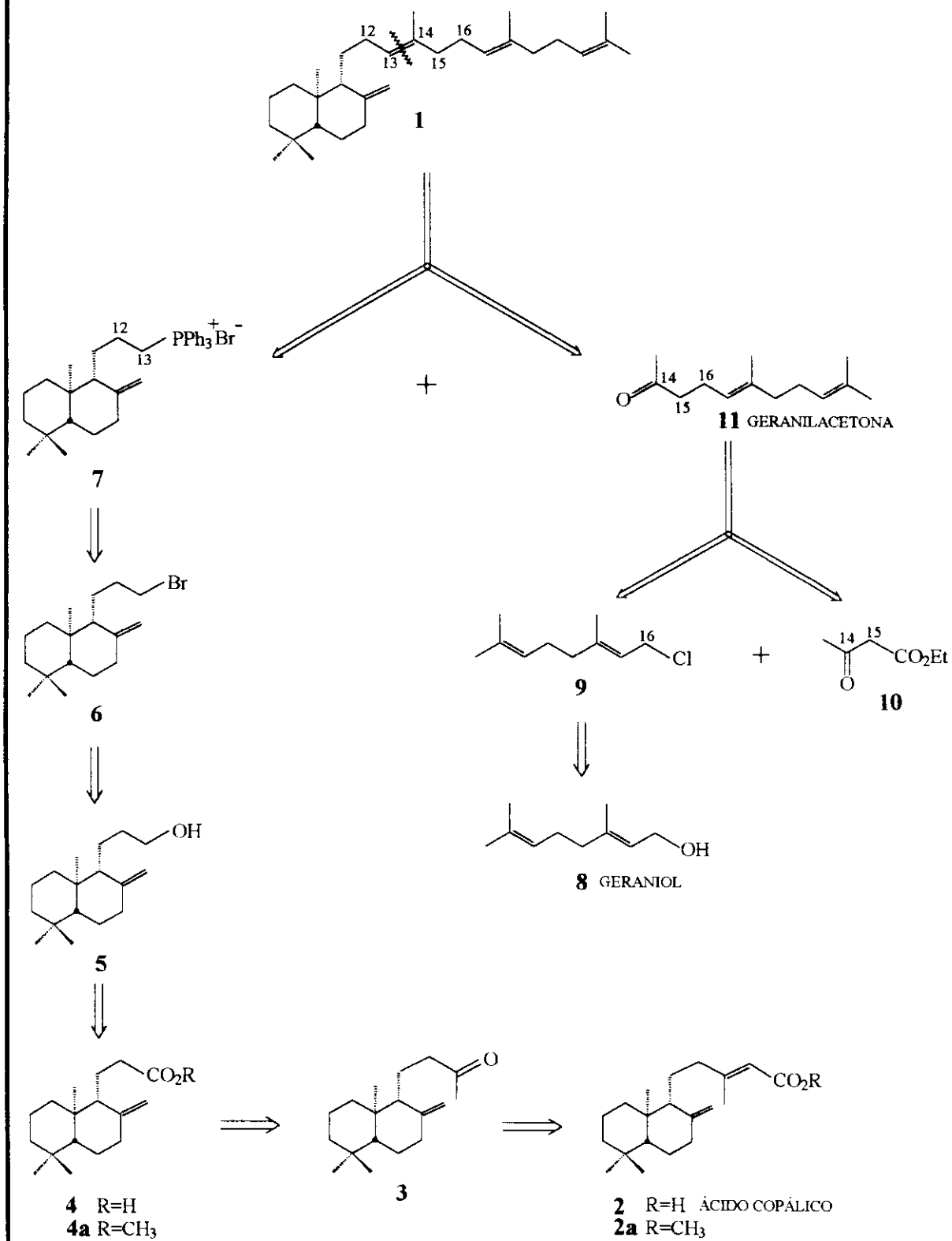
Para a formação da ligação entre os carbonos C-13 e C-14, visualizamos de início a utilização da reação de olefinação do tipo Wittig entre os compostos **7** e **11** (ESQUEMA I) ou entre os compostos **12** e **15** (ESQUEMA II). Os compostos **7** e **12** seriam preparados a partir do mesmo álcool **5**, e este por sua vez, preparado a partir do ácido copálico **2**.

Com relação à formação da ligação entre os carbonos C-15 e C-16, são várias as opções. Numa delas (ESQUEMA III), a reação de Grignard entre o cloreto de geranil magnésio **21** e o aldeído **20**, levaria à formação de uma mistura epimérica dos álcoois correspondentes em C-15 (**22**). Este por sua vez seria em seguida submetido a uma reação de deoxigenação (via seu acetato **23**). A reação de acoplamento entre os carbonos C-15 e C-16 poderia ser feita também entre o brometo **24** e o cloreto de geranil-magnésio **21** catalizado por Li_2CuCl_4 [16-18] (ESQUEMA IV). Uma outra opção para a formação da ligação entre C-15 e C-16 seria a reação entre o ânion do sulfonato de geranila **25** e o brometo **24**. O produto **26** seria em seguida, submetido a uma reação de dessulfonação como mostrado no ESQUEMA V.

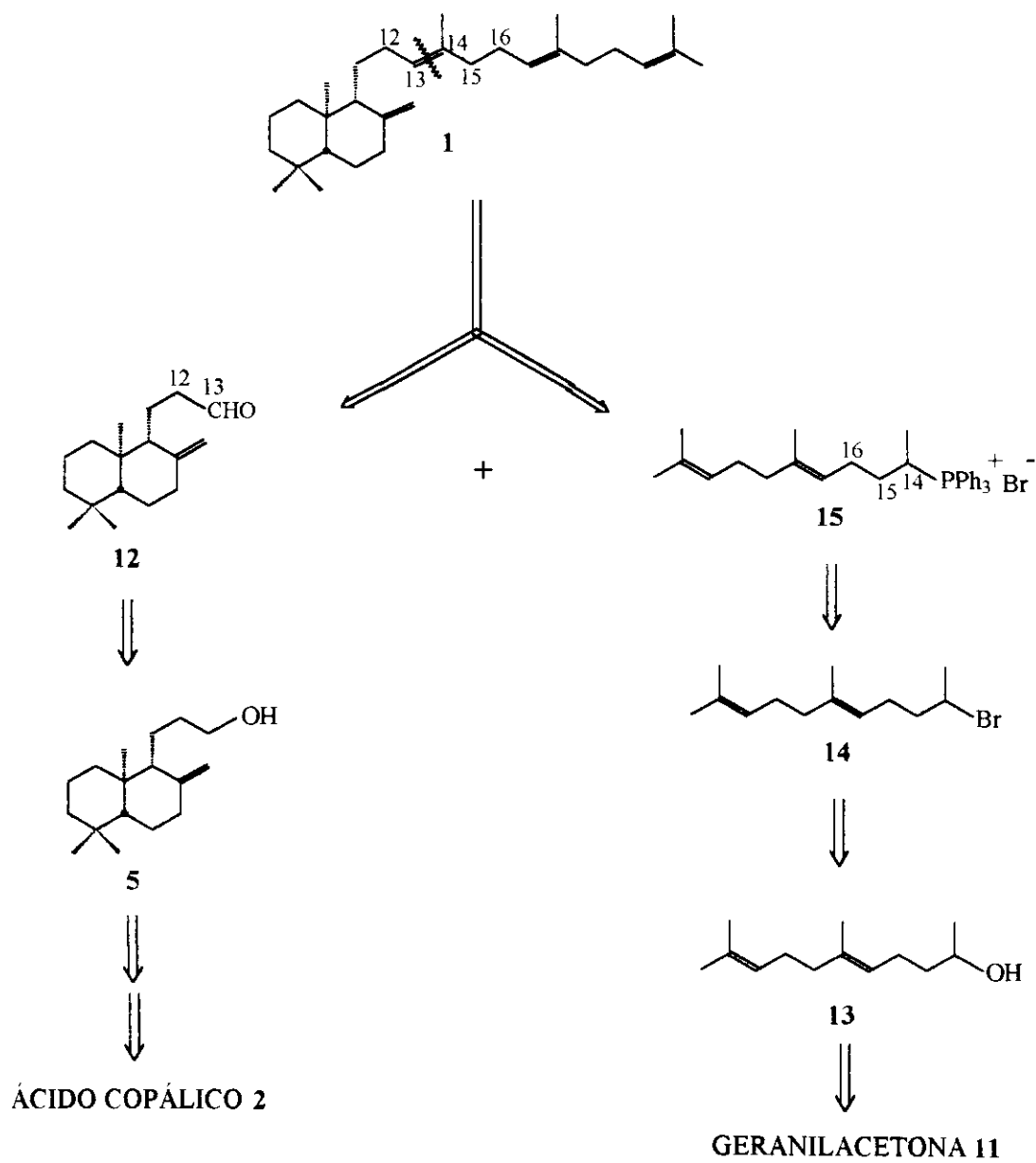
* Numeração do esqueleto polipodano^[03] :



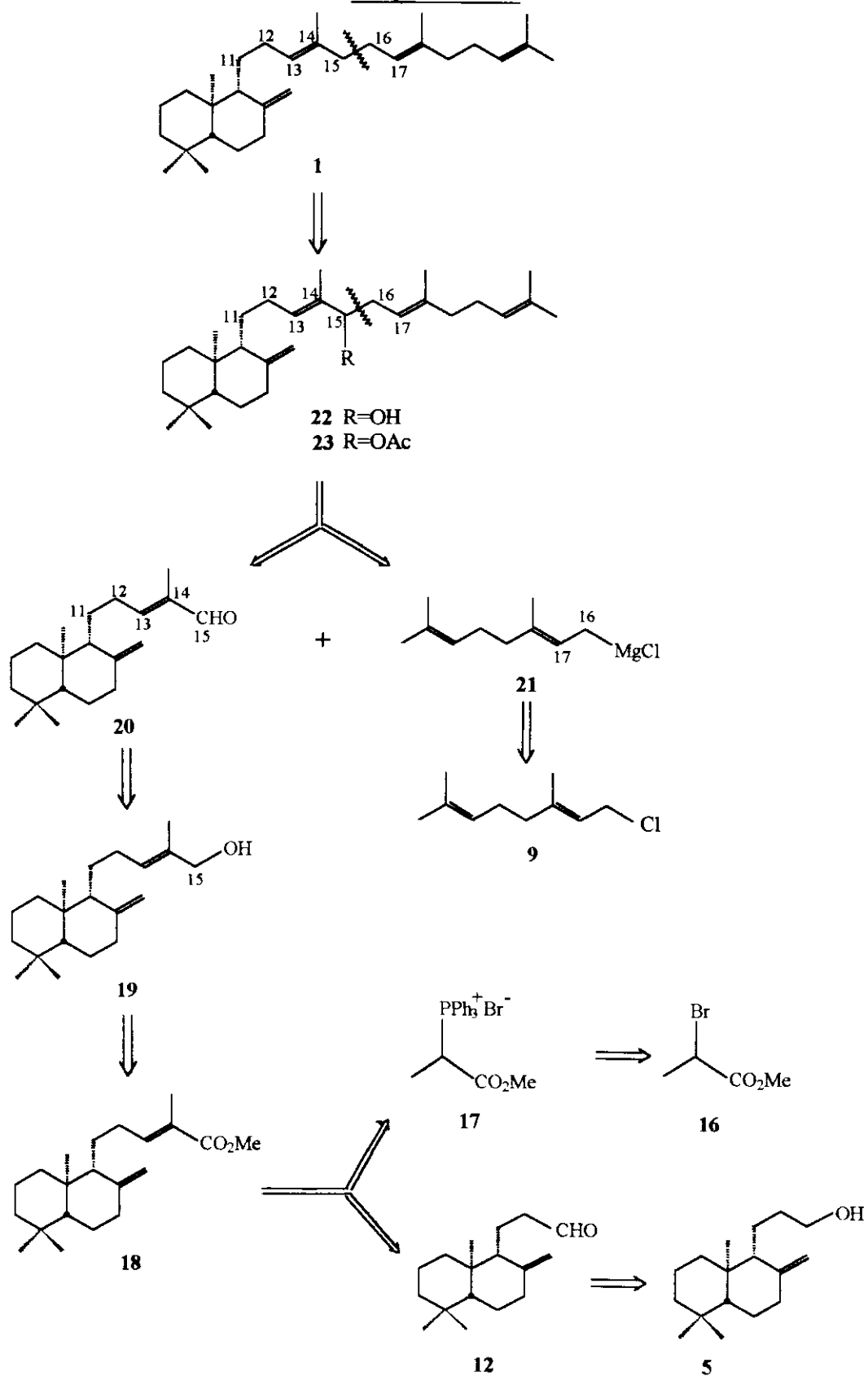
ESQUEMA I

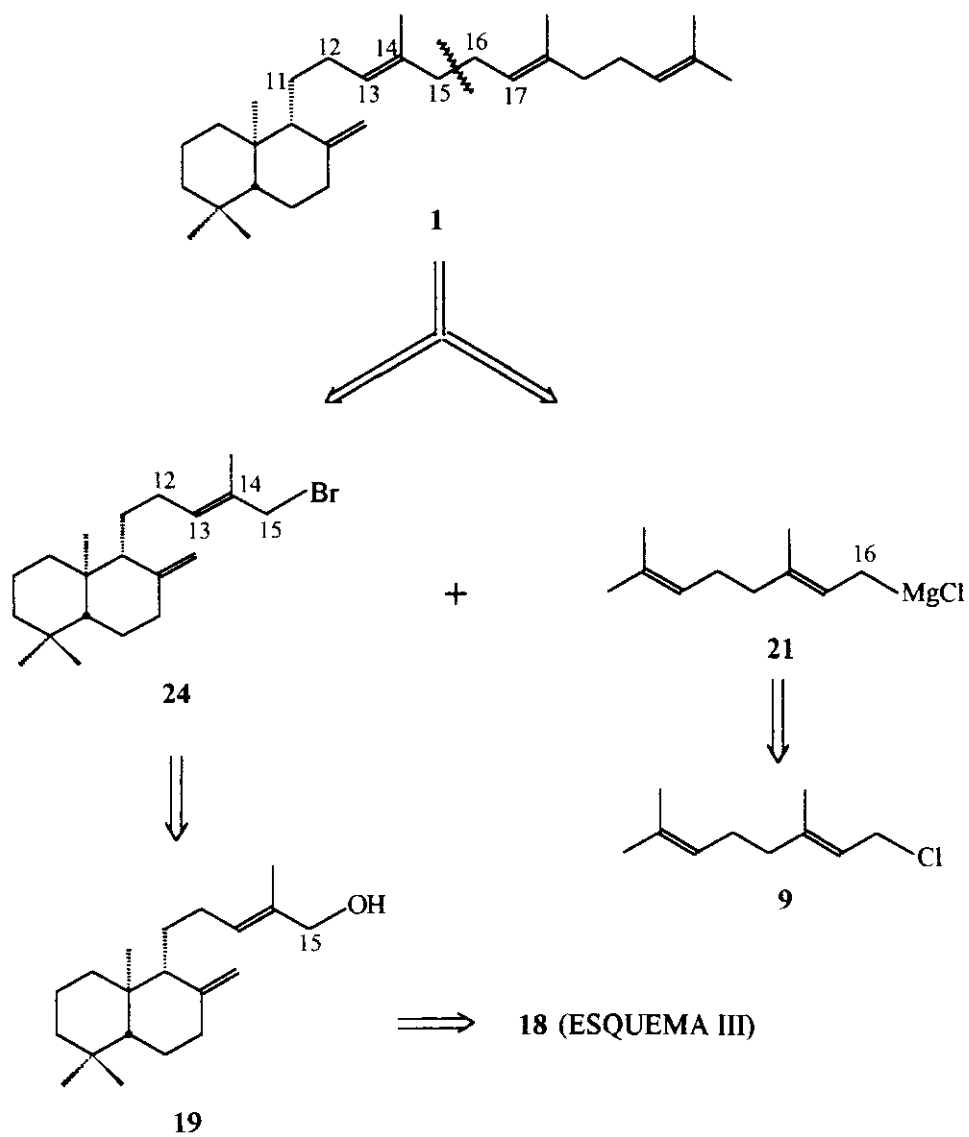


ESQUEMA II

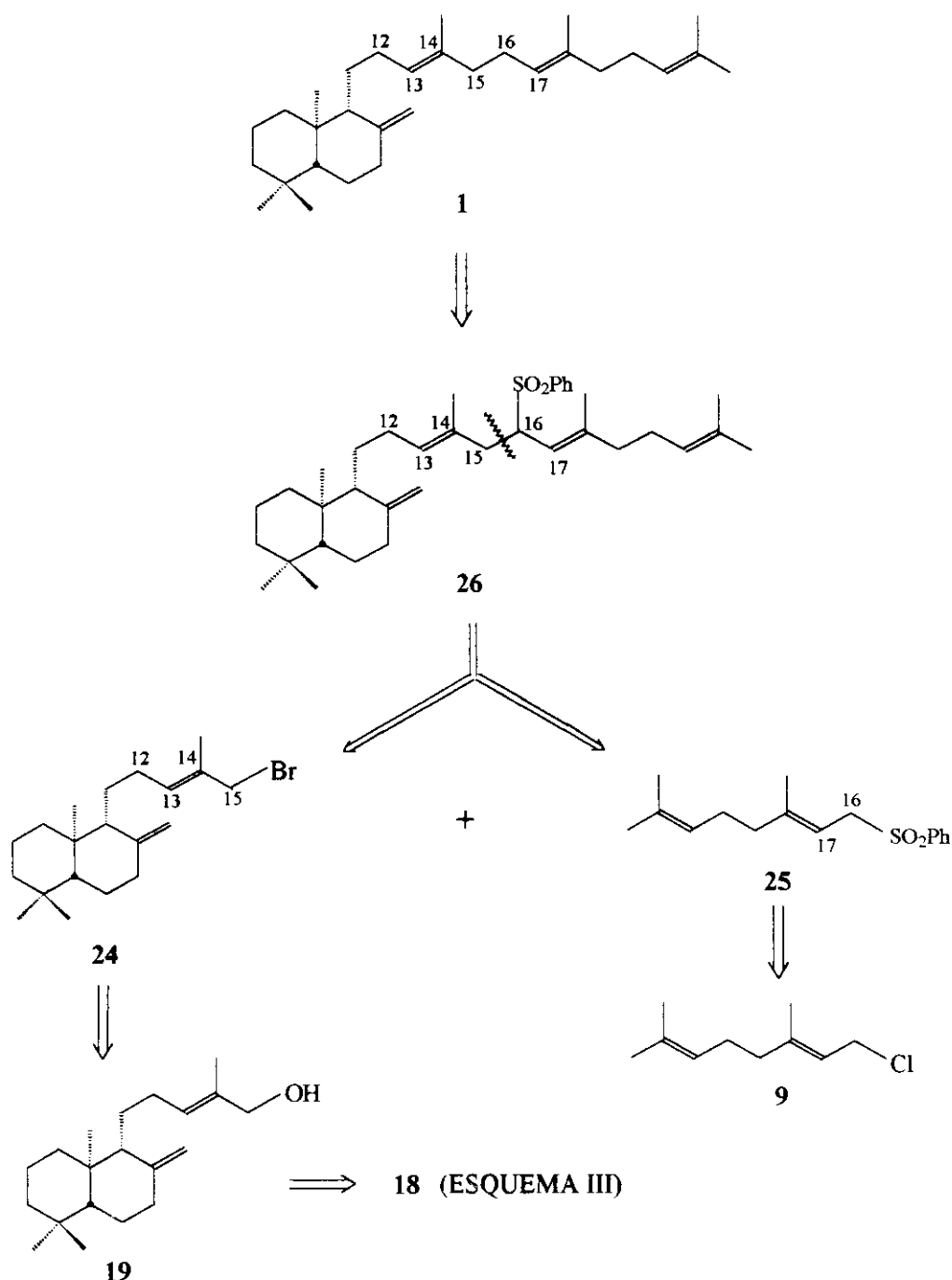


ESQUEMA III



ESQUEMA IV

ESQUEMA V

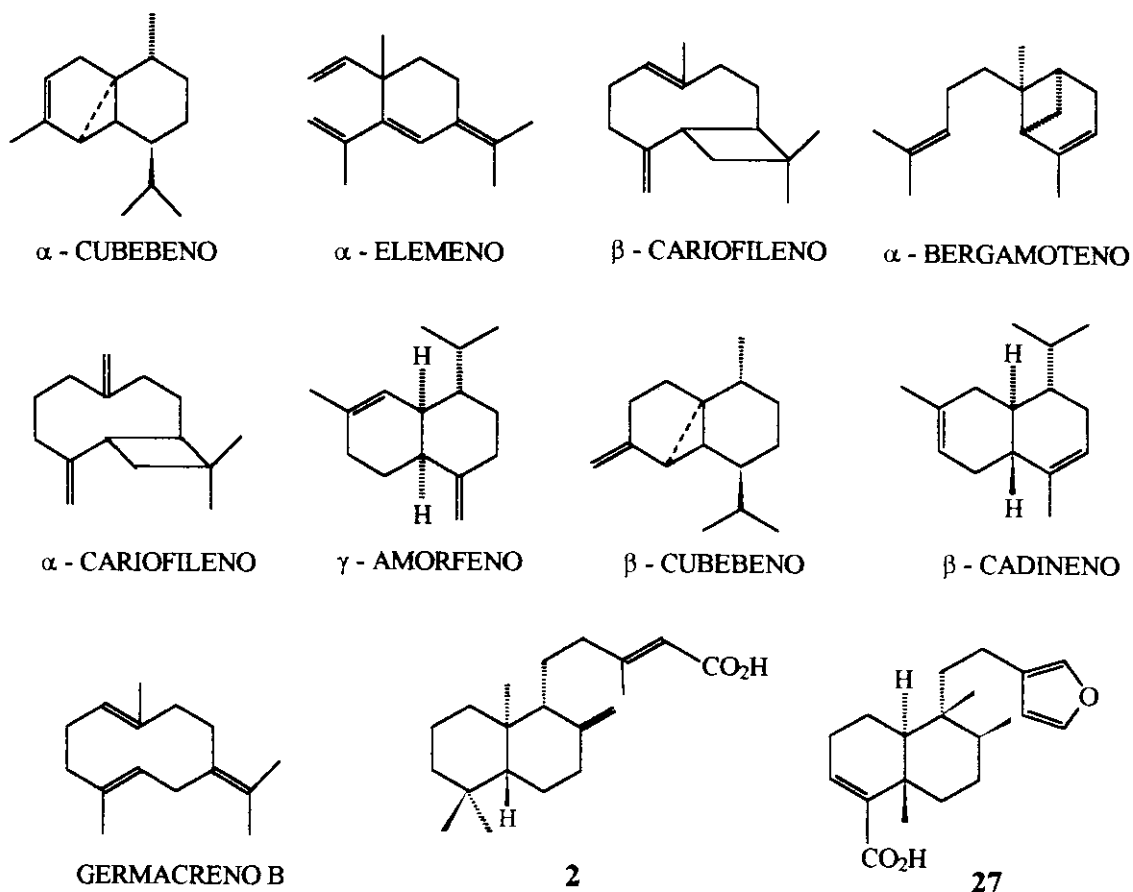


Como pode-se observar nos esquemas acima, o álcool 5 é comum a todas as rotas de síntese e o álcool 19 é comum às três últimas rotas estudadas.

Iniciaremos nossa discussão com o isolamento do ácido copálico (2) a partir do óleo de copaíba e a seguir, os resultados obtidos em cada uma das rotas sintéticas estudadas em laboratório.

-II.1 - FRACIONAMENTO DO ÓLEO DE COPAÍBA. OBTENÇÃO DO COPALATO DE METILA (2a)

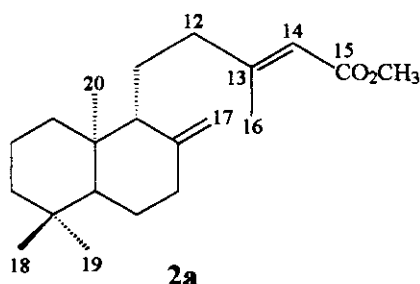
O óleo de copaíba comercial tem uma composição bastante variada de sesqui e diterpenos, e esta variação pode ainda aumentar em função de sua origem, i.e., óleo proveniente de diversas espécies de *Copaifera*. Trabalhamos com um óleo procedente de Belém do Pará, que apresentou seu espectro no infravermelho (fig.1) semelhante ao reportado na literatura (fig.2) [12]. A análise de uma amostra (esterificada com diazometano) desse óleo por CG/EM (fig. 3), indicou a presença de uma série de sesquiterpenos e de ésteres metílicos dos ácidos copálico (2) e hardwickico (27). Abaixo estão indicados cada um dos produtos identificados pelo banco de dados NBS43K e as suas estruturas:



A extração ácido-base do óleo de copaíba comercial [19] resultou numa fração ácida, livre dos sesquiterpenos neutros, tendo-se como principais constituintes o ácido copálico (2) e o ácido hardwickico (27).

Devido à dificuldade encontrada para separar esses dois compostos na forma ácida, fizemos a esterificação com sulfato de dimetila [20]. A separação dos ésteres metílicos, foi feita por cromatografia em coluna de sílica gel.

A caracterização do copalato de metila (**2a**) foi feita através da análise de seus dados espectroscópicos:

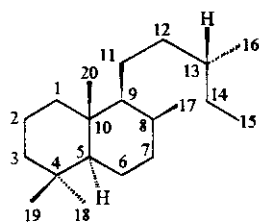


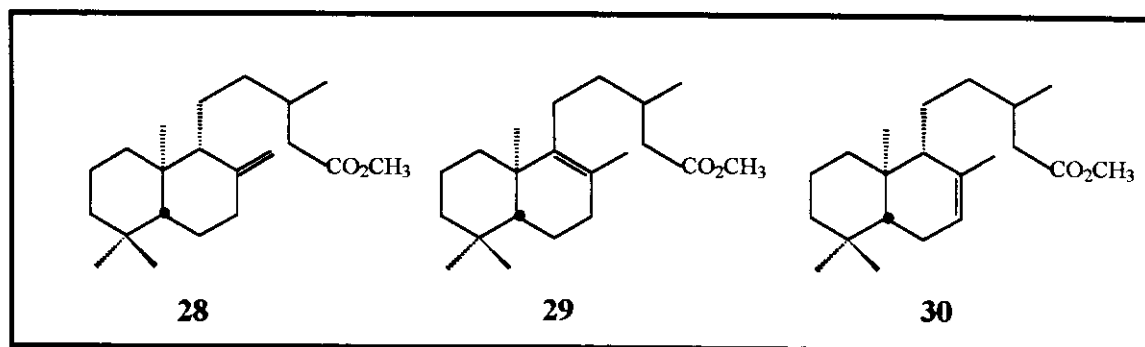
O espectro no I.V (fig.4) mostra as absorções referentes ao estiramento do grupo carbonila de éster conjugado em 1720 cm^{-1} e dos estiramentos simétrico e assimétrico da ligação C-O em 1148 e 1225 cm^{-1} , respectivamente. No espectro de RMN- ^1H (fig.5) observa-se um singlete (3H) em 3,61 ppm, característico de prótons metoxílicos. Os dois singletos largos em 4,48 (1H) e 4,81 (1H) ppm são característicos dos prótons metilênicos exocíclicos situados sobre C-17* e o singlete em 5,54 ppm, refere-se ao próton olefínico ligado ao C-14. Os prótons metílico em C-16 aparecem como um singlete em 2,12 ppm e os prótons metílicos em C-20, C-18 e C-19 aparecem em 0,67, 0,80 e 0,87 ppm.

Todos estes dados estão em concordância com os da literatura [21].

A análise por CG/EM da principal fração de cromatografia em coluna contendo o copalato de metila, apresentou no cromatograma (fig.6), além do pico referente ao copalato de metila (t.r 8,156 min.) outros dois picos (t.r 7,482 e 7,519 min.) com espectros apresentando m/z 320 para o íon molecular, duas unidades de massa atômica a mais que o copalato de metila o que nos faz supor que se trata dos compostos **28**, **29** ou **30**:

* Esta numeração é utilizada para o esqueleto Labdano[10], sendo seguida por nós até a construção do esqueleto polipodano.

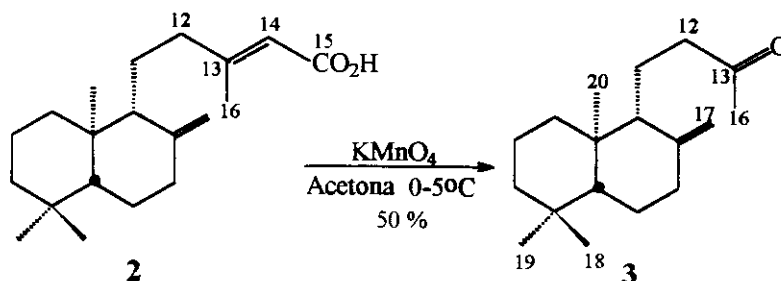




O espectro de massa de um deles (t.r 7,519 min.) tem um pico base com m/z 191 e o do outro (t.r 7,482 min.) um pico com m/z 137 entre os três mais intensos. Como veremos mais adiante, com base na fragmentação, o composto com t.r = 7,482 min. foi identificado como sendo **28** e o composto com t.r = 7,519 min. como **29**.

II.2 - PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL (5) - INTERMEDIÁRIO COMUM A TODAS AS ROTAS DE SÍNTESE.

II.2.1 - Síntese da cetona **3** :

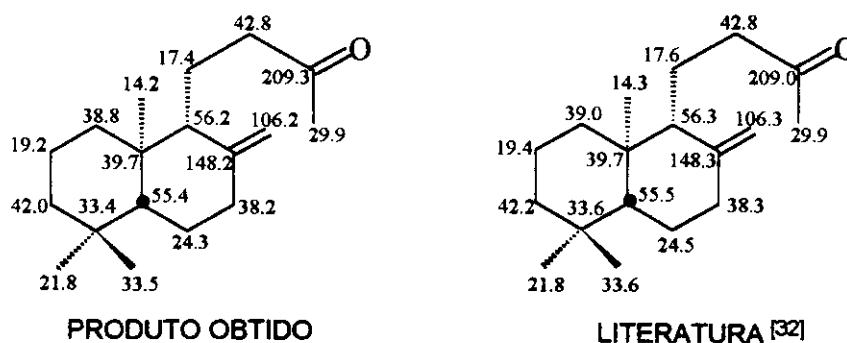


Como mostrado no esquema I (p.12), o primeiro passo para a síntese de **1**, foi fazer a modificação da cadeia lateral do ácido copálico (**2**) oxidando-o para a metil cetona **3**.

Inicialmente seguimos o procedimento descrito por Wolf [22], oxidando o copalato de metila (**2a**) com permanganato de potássio.

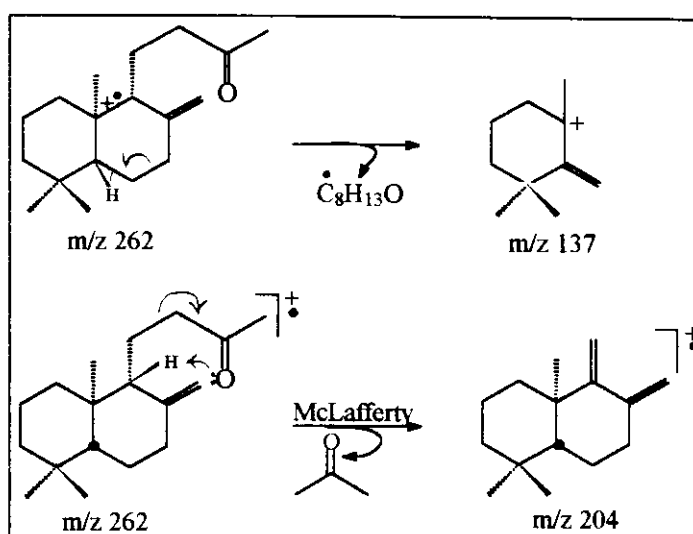
Purificando o bruto de reação por cromatografia em coluna de silicagel, obtivemos uma fração principal que apresentou apenas uma mancha por c.c.d, cujo espectro de RMN-¹H (fig.7) mostra um singlete em 2,02 ppm (3 H) correspondente aos prótons da metil-cetona C-16 e sinais em 4,40 ppm (s,1H) e 4,47 ppm (s,1H) correspondentes aos prótons ligados ao metileno exocíclico C-17. Sinais em 0,62, 0,73 e 0,79 ppm atribuídos respectivamente às metilas

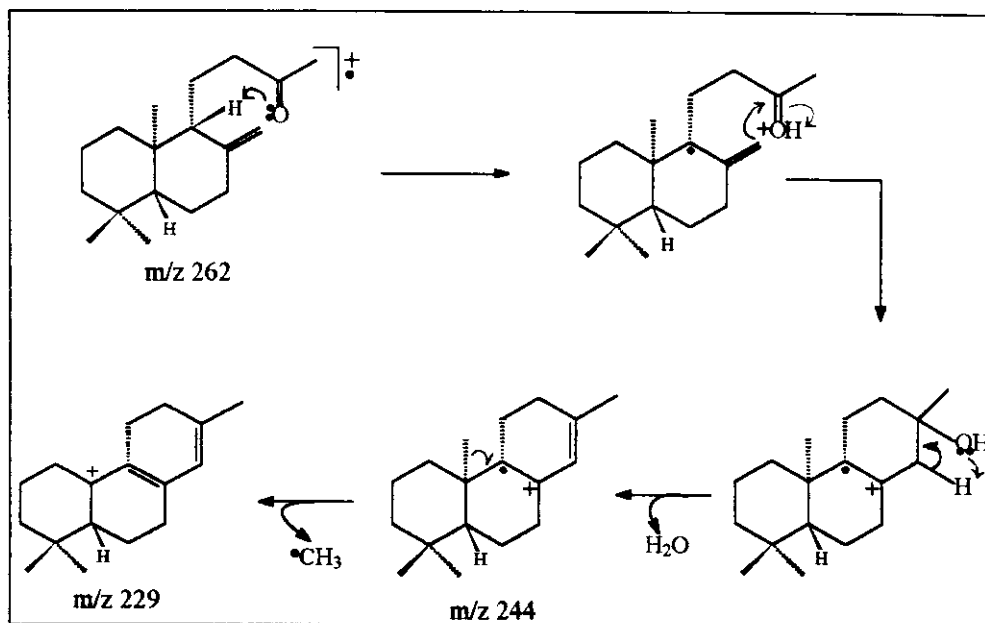
C-20, C-18 e C-19 também foram observados. No espectro no I.V (fig. 8), observam-se as absorções do estiramento da carbonila de cetona a 1717 cm^{-1} e do estiramento assimétrico do grupo $\text{CH}_3\text{-C=O}$ a 1459 cm^{-1} . O espectro de RMN- ^{13}C (fig. 10) apresenta sinais de 18 carbonos com deslocamentos químicos coerentes com o esperado para a cetona **3** :



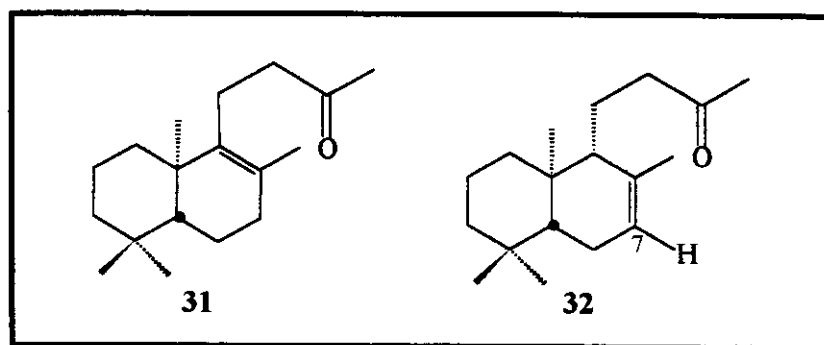
Todos os demais dados espectroscópicos estão de acordo com os valores publicados na literatura [22-27].

A análise desta fração por CG/EM indicou tratar-se de uma mistura de dois produtos. No cromatograma (fig. 11) nota-se a presença de dois picos (t.r 5,204 e 5,408 min), ambos apresentando espectros de massa (fig. 9 e 12) com relação m/z 262, esperado para o íon molecular da cetona **3**. No entanto apenas o pico com t.r 5.204 min. (mais intenso) apresentou o espectro com fragmentação coerente para **3** de acordo com os dados publicados na literatura[27]:



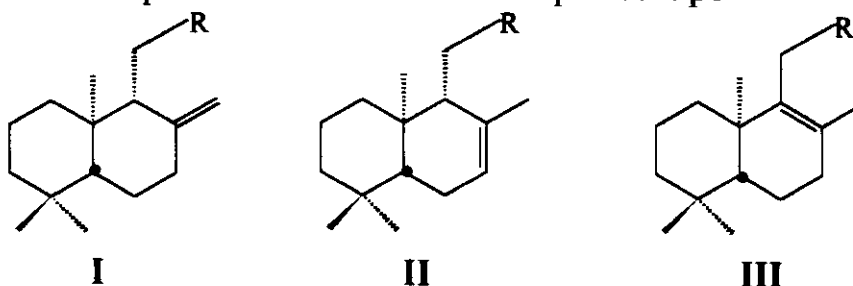


Sugerimos que o produto com t.r 5,408 min. fosse um dos possíveis isômeros da cetona **3**, isto é, **31** ou **32**:

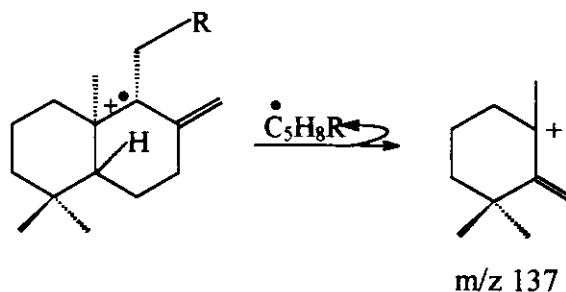


Observa-se no espectro de RMN- ^1H da fração purificada (fig.7), a presença de um sinal em $\delta = 1,5$ ppm que poderia ser atribuído à metila sobre carbono sp^2 , como em **31** ou **32**. Não foi observado nenhum sinal na região de 5 a 6 ppm, referente ao próton olefínico sobre o carbono 7 em **32**, o que nos levou a concluir que o composto com t.r de 5,408 min, corresponde à estrutura **31**.

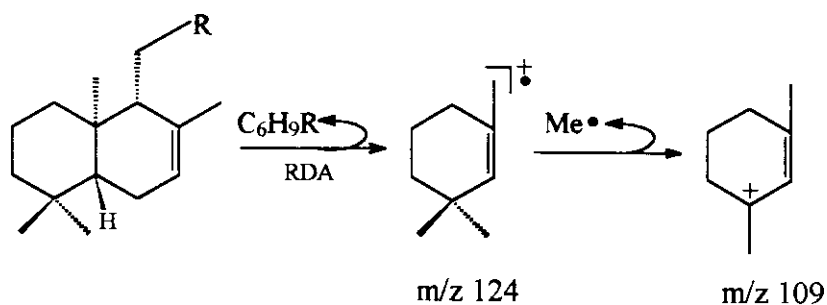
A conclusão acima é confirmada também através da fragmentação característica no espectro de massa dos compostos tipo



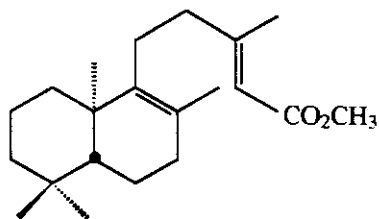
Num estudo anterior feito por Rebouças [27], foi observado que para compostos tipo I, o fragmento com m/z 137 era geralmente o pico base do espectro, proveniente do rearranjo abaixo



Foi verificado também que para compostos do tipo II, os picos mais abundantes do espectro eram geralmente relativos aos fragmentos com m/z 124 e/ou 109, provenientes de um rearranjo tipo retro Diels-Alder [28] abaixo



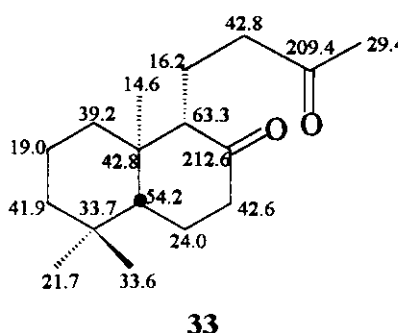
e que não seria observado para compostos do tipo III [28]. Para os compostos do tipo III é observado um fragmento bastante intenso em m/z 191, observado para compostos como



Voltando ao espectro de massa referente ao composto com t.r de 5,408 min (fig. 12), observamos o pico com m/z 191 bastante intenso, que de acordo com o que foi discutido acima, reforça a análise anterior (p.21) onde concluímos em se tratar do composto 31.

De uma outra fração da cromatografia em coluna, obtivemos um produto cujo espectro de massa apresenta íon molecular com m/z 264 (fig. 15). No espectro infravermelho (fig.14), o composto apresenta uma absorção em 1709

cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila de cetona, e em 1458 cm^{-1} , referente ao estiramento assimétrico do grupo metila ligado à carbonila. No espectro de RMN- ^1H (fig.13) observamos um singleto (3H) do grupo metilcetona em 2,10 ppm e ausência dos sinais de prótons olefinicos (metileno exocíclico) observados para a cetona **3**. O espectro de RMN- ^{13}C (fig.16) apresenta 17 sinais de carbono, sendo dois deles na região de carbonila de cetona (209,4 e 212,6 ppm). Todos esses dados estão coerentes para a dicetona **33** :



conforme verificado na literatura [22-26]. Portanto, houve também a oxidação da ligação dupla exocíclica durante a reação.

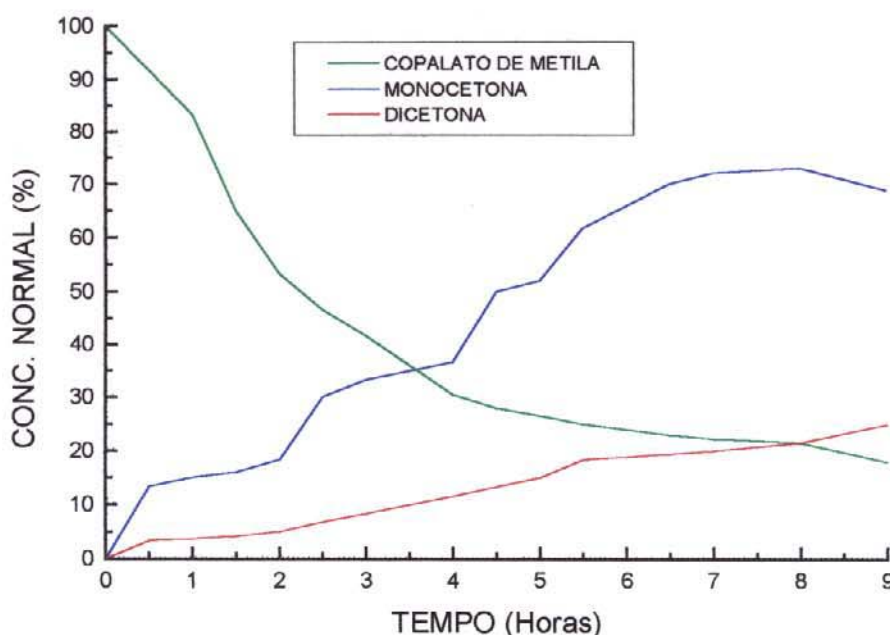
A análise por CG/EM de uma outra fração, mostrou além do pico referente ao copalato de metila não oxidado, outros dois picos referentes aos compostos **28** e **29**, contaminantes do produto de partida.

Tendo por base as observações acima, iniciamos um estudo mais detalhado da reação com o objetivo de otimizarmos a obtenção de **3**. No primeiro teste realizado foi modificado o tempo de reação, de maneira que aumentando o tempo de reação esperávamos que ocorresse o consumo total da matéria prima. O que se observou no entanto, foi o aumento da quantidade da dicetona **33**, restando ainda o copalato de metila (**2a**) sem reagir.

Quando a reação foi conduzida sob refluxo, notamos o total consumo de copalato de metila mas apenas a formação da dicetona **33**.

Noutro teste, procedemos a mudança na forma de adição de permanganato de potássio, que foi feita em pequenas porções durante o transcorrer da reação [22], sendo o curso da reação monitorado por cromatografia a gás. O gráfico seguinte (fig. 17) mostra a variação da concentração do substrato e dos produtos formados com o tempo de reação :

FIGURA 17 - OXIDAÇÃO DO COPALATO DE METILA



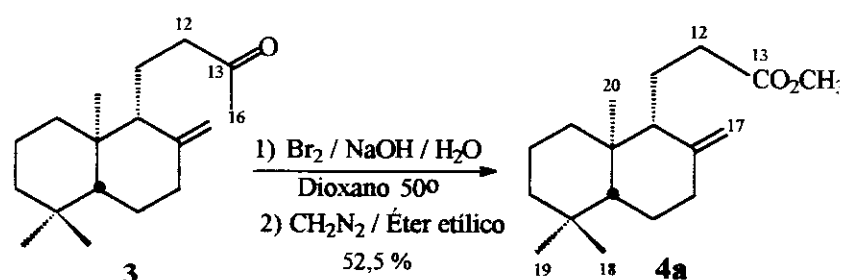
Nota-se no gráfico que a concentração de monocetona **3** aumenta significativamente após as adições de permanganato (início, 2, 4, 5 e 6 horas), havendo também um aumento (em proporções menores) na concentração de diketona **33**. Observa-se também que após algum tempo da adição de oxidante, as concentrações da monocetona e da diketona tendem a se estabilizar enquanto a concentração do copalato de metila **2a** decresce continuamente. Para tempos acima de 8 horas diminui o consumo de copalato de metila e a concentração de monocetona, aumentando a concentração da diketona. Isso nos levou a conclusão que após esse período há um consumo maior de monocetona para formar a diketona.

O melhor tempo de reação foi quando a concentração da monocetona **3** alcançou seu maior valor com relação às concentrações da diketona **33** e do copalato de metila **2a**, fato ocorrido com 8 horas de reação.

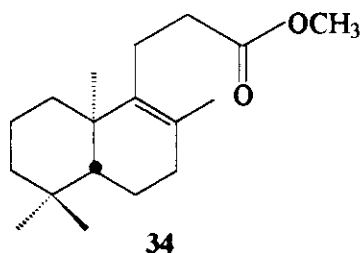
Com a intenção de obter a monocetona **3** de maneira mais direta, decidimos realizar alguns testes de oxidação da fração ácida (não esterificada) do extrato do óleo de copaíba, nas condições descritas acima. Assim, após reação e extração do produto, obtivemos um óleo com odor bastante agradável. A análise deste óleo por c.c.d indicou a presença da monocetona **3** como produto principal, juntamente com a diketona **33**. Este resultado foi confirmado também por análise de CG/EM (do produto bruto derivatizado com

diazometano) (fig.18), que se mostrou semelhante ao produto obtido na oxidação do copalato de metila puro. Purificando esse óleo por cromatografia em coluna obtivemos a monocetona **3** com um rendimento de 50% (baseado na concentração do ácido copálico presente na fração ácida), que é superior ao obtido na oxidação do éster (46%).

-II.2.2 - Síntese do éster **4a** :



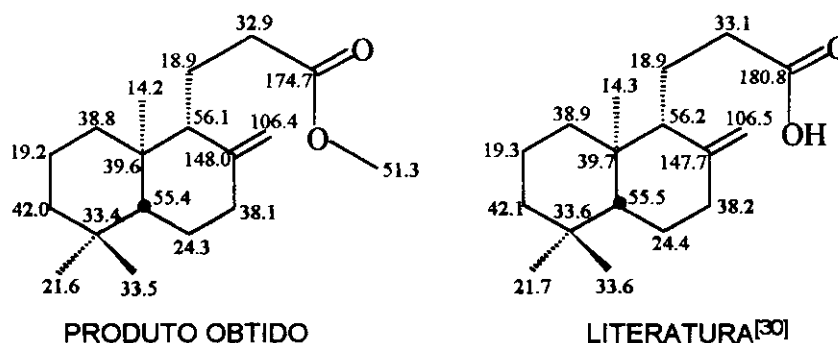
O ácido **4** foi obtido através da reação de bromofórmio da cetona **3** utilizando o procedimento descrito por Demole e Wuest [29], isto é, reação da cetona **3** com Br_2/NaOH . O bruto da reação foi esterificado com diazometano e purificado por cromatografia em coluna de silicagel, fornecendo um óleo incolor. A análise por CG/EM mostra a presença de dois picos na proporção de 8 : 1, ambos apresentando espectros com relação m/z para o íon molecular de 278 esperado para o éster com fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$. O produto principal com t.r 5.373 min. apresenta o fragmento m/z 137 bastante intenso (fig. 21) o que nos leva a concluir pelo padrão de fragmentação (ver discussão p. 22) que se trata do éster **4a**, e o outro pico com t.r 5,638 min., cujo espectro de massa mostra um pico com m/z 191, é provavelmente referente ao composto **34**.



A purificação deste produto por cromatografia de placa preparativa de silicagel, forneceu uma fração contendo o produto principal **4a**. Caracterizamos esse produto por RMN- ^1H (fig.19), que mostrou um singlete em 3.64 ppm (3H) característico de prótons metoxílicos, singletos característicos dos prótons das metilas em C-20, C-18 e C-19 (0,67; 0,79 ; 0,85 ppm respectivamente) e prótons metilênicos terminais (C-17) em 4,48 e 4,82 ppm.

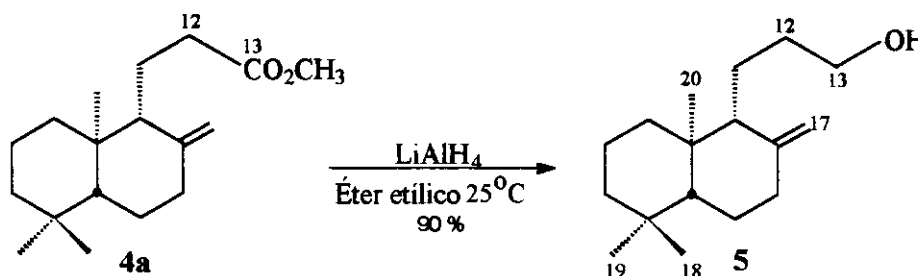
O espectro no I.V. (fig.20) mostra uma absorção a 1741 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carbonila de éster e uma banda forte em 1164 cm^{-1} característico de estiramento da ligação C-O.

No espectro de RMN- ^{13}C (fig.22) observam-se 18 sinais de carbono coerentes com o esperado para a estrutura de **4a**, confirmado também pelos dados de análise elementar para a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$:



Os demais dados espectroscópicos deste composto estão também de acordo com o reportado na literatura ^[30].

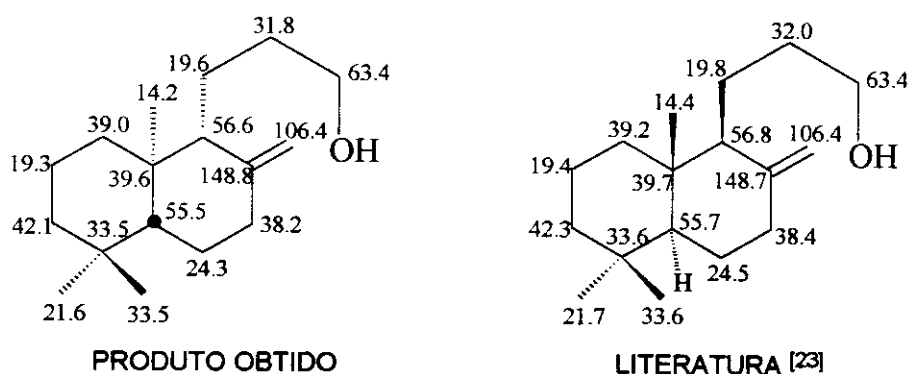
- II.2.3 - Síntese do álcool **5** :



Obtivemos o álcool **5** a partir da redução do éster **4a** com hidreto de lítio e alumínio em éter etílico e, após purificação por cromatografia em coluna de silicagel o produto foi analisado por métodos espectroscópicos.

O espectro de RMN- ^1H (fig.23) do produto, mostra um triplete (2H, $J=6,2\text{ Hz}$) correspondente aos prótons carbinólicos (C-13) em 3.62 ppm, os singletos em 0,68 ppm, 0,80 ppm e 0,87 ppm referentes aos prótons das metilas C-20, C-18 e e C-19, e sinais dos prótons metilênicos terminais (C-17) como singletos largos em 4,51 ppm e 4,82 ppm. No espectro na região do infravermelho (fig.24) pode-se observar claramente uma banda larga em 3348

cm^{-1} (ν O-H) e uma banda em 1057 cm^{-1} (ν C-O) além das absorções em 1643 cm^{-1} e 888 cm^{-1} referentes à olefina exocíclica. Seu espectro de massa (fig. 25) mostra íon molecular em m/z 250 e fragmento com m/z 137, confirmando a estrutura do álcool **5**. No espectro de RMN- ^{13}C (fig.26) foram registrados 17 sinais de carbono coerentes com a estrutura de **5** :

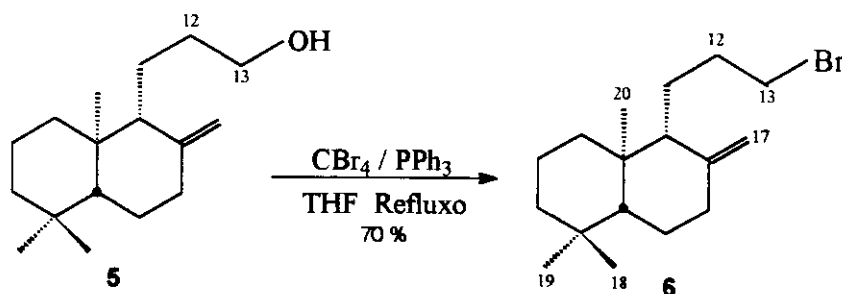


Esses dados espectroscópicos estão de acordo com os publicados para o enantiômero do álcool **5** [23,31,32], sintetizado por Hinder e Stoll a partir do ambreinolídio em 1950 [33]. Este produto (*ent*-**5**), se apresentou como um versátil intermediário na síntese de produtos odoríferos do tipo ambrergris, de largo interesse das indústrias de perfumes [31, 32, 34].

CONEXÃO ENTRE OS CARBONOS C-13 E C-14

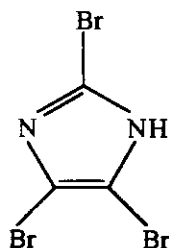
II.3 - ROTA DE SÍNTESE - ESQUEMA I :

II.3.1 - Síntese do brometo **6**



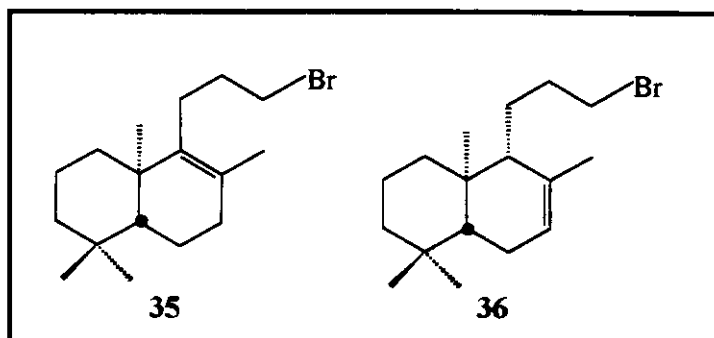
A preparação do enantiômero do brometo **6** em duas etapas a partir do álcool correspondente, foi descrita pela primeira vez por Corey em 1963, através de tosilção seguido pela reação de substituição com brometo de lítio em acetona, com um rendimento de 56 % [35].

Com a intenção de obter o brometo **6** em uma única etapa, realizamos três ensaios de conversão de álcool para brometo. No primeiro deles, empregamos o reagente PBr_3 , bastante utilizado para estas conversões. No segundo, a reação foi conduzida a partir de um reagente empregado com frequência para a conversão de hidroxilas de carboidratos na preparação de bromodesoxi-açúcares [36], o tribromoimidazol (TBI),



Por último, utilizamos os reagentes trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono[37].

Os produtos de cada uma destas reações foram analisados por CG/EM, e seus cromatogramas mostraram a presença além do brometo **6**, dos compostos isômeros **35** e **36** :

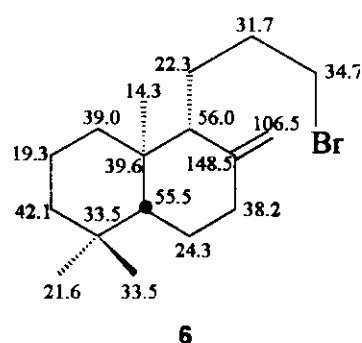


Os resultados para cada uma destas reações são apresentados na tabela abaixo onde apresentamos as proporções relativas dos compostos **6**, **35** e **36** :

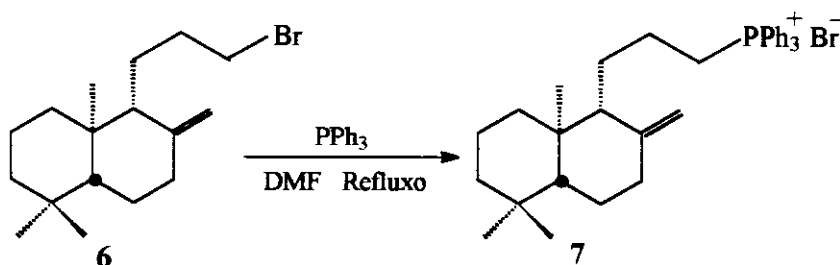
REAÇÃO	6 (%)	35 (%)	36 (%)
PBr_3	53	26	21
TBI	71	13	16
CBr_4	89	11	-

Como pode-se observar, a reação conduzida com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina foi mais seletiva, sendo portanto mais conveniente para o processo.

Purificamos o produto por uma coluna de cromatografia "flash" sobre silicagel. O espectro de RMN- ^1H (fig.27) mostra sinais (singletos, 3H cada) referentes às metilas C-20, C-18 e C-19 em 0,61, 0,73 e 0,80 ppm, sinais de prótons olefinicos (C-17) (singleto largo, 1H cada) em 4,76 e 4,44 ppm e um multiplete (2H) referente a prótons ligados ao carbono com bromo (C-13) em 3,33 ppm. O espectro de massa (fig.28) apresenta sinais coerentes com o esperado. No espectro de RMN- ^{13}C (fig.29) foram registrados 17 sinais de carbono coerentes para com a estrutura de **6** :



II.3.2 - Síntese do sal de fosfônio **7**



O objetivo da síntese do sal de fosfônio **7**, era obter diretamente o produto final desejado (**1**), através da reação de Wittig entre seu ílideo correspondente e a geranilacetona (**11**). Para isso a nossa estratégia inicial se resumiu na preparação de **7** a partir do haleto **6** e trifenilfosfina.

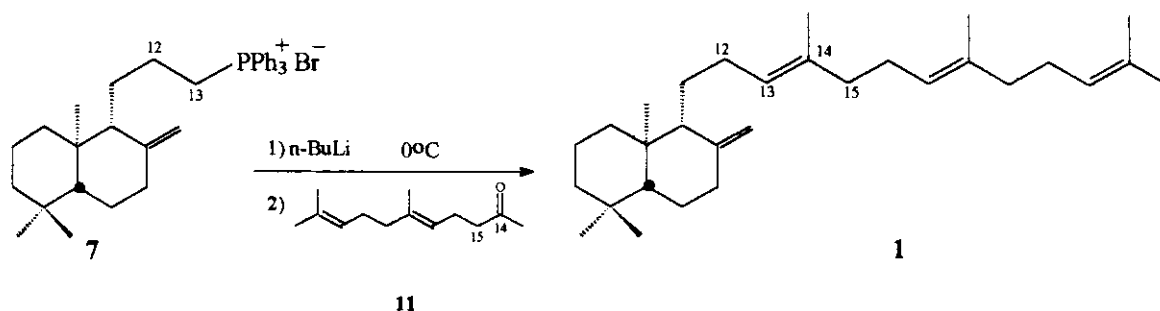
Conduzimos a reação em benzeno sob refluxo [38] e em ampola a 140°C [39]. Em nenhum dos casos houve a formação do produto desejado, mesmo após um período de 3 dias.

Quando fizemos a reação do brometo **6** e trifenilfosfina em N,N-dimetilformamida sob refluxo [40], observamos por c.c.d, o total consumo de **6** assim como de trifenilfosfina. Após manipulação usual obtivemos um produto de cor bege e consistência pastosa. Não obtivemos êxito nas tentativas de

purificação por recristalização, mas mesmo assim no espectro de RMN- ^1H desse produto observamos sinais referentes aos prótons metílicos em C-20, C-18 e C-19 em 0,60, 0,70 e 0,80 ppm e sinais de prótons da olefina exocíclica em 4,30 e 4,70 ppm, além dos sinais de prótons aromáticos em 7,70 e 7,90 ppm. Outros sinais "estranhos" à estrutura de **7** estão presentes no espectro, o que pode ser atribuído às impurezas contaminantes do produto, já que o mesmo não foi purificado.

II.3.3 - Síntese do *ent*- α -Polipodatetraeno **1** via reação de Wittig

Nossa primeira tentativa de síntese do *ent*- α -polipodatetraeno (**1**) consistiu no acoplamento de geranilacetona **11** com o ílidio preparado a partir do sal de fosfônio **7** através de uma reação de Wittig (ESQUEMA I).

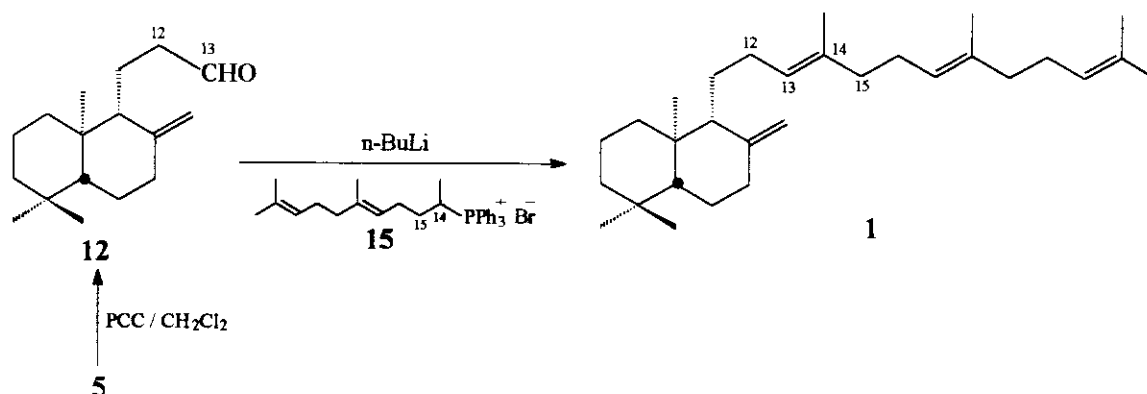


Realizamos a reação nas condições descritas por Khimii [41] e Shimizu[42], onde o sal de fosfônio (bruto de reação) foi adicionado em THF anidro a 0°C seguido pela adição de n -butil-lítio e a cetona **11**.

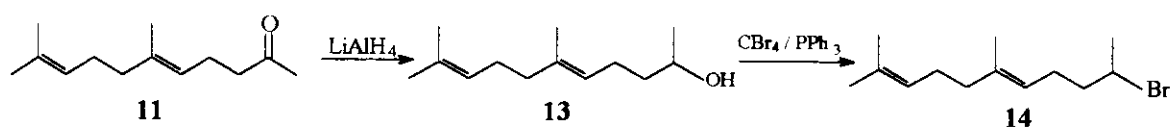
Após 2 horas de reação observamos por c.c.d, uma mancha referente à geranilacetona que foi empregada em excesso e uma mancha menos polar. Deixamos sob agitação por mais 30 minutos à temperatura ambiente e após manuseio adequado, o bruto de reação foi analisado por CG/EM. No cromatograma encontramos dois picos principais, um referente à geranilacetona **11** e outro com possível íon molecular a $m/z = 234$ (produto não identificado). Nenhum outro pico que apresentasse íon com $m/z = 410$ esperado para o *ent*- α -polipodatetraeno **1**, foi observado. Dessa maneira resolvemos inverter as funções orgânicas como mostrado no esquema II a seguir.

-II.4 - ROTA DE SÍNTESE - ESQUEMA II :

Nessa rota de síntese planejamos executar a formação da ligação entre os carbonos C-13 e C-14 utilizando também a reação de Wittig, agora entre o aldeído **12** e o sal de fosfônio **15** :



Para prepararmos o sal de fosfônio **15**, submetemos a geranilacetona **11** a uma redução com hidreto de lítio e alumínio obtendo-se o álcool **13**. Este foi então convertido ao haleto **14** que foi posto a reagir com trifenilfosfina para se obter o sal de fosfônio **15**. Não obtivemos êxito nessa última reação :

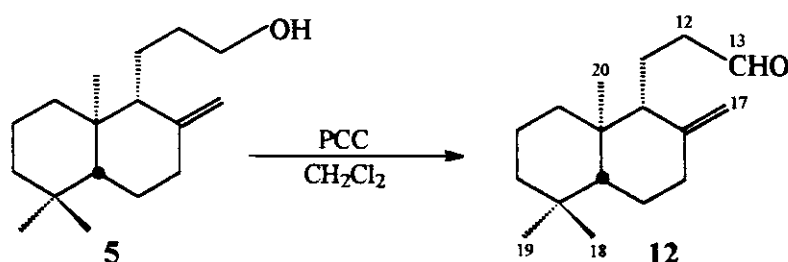


Como os resultados obtidos até o momento não haviam sido satisfatórios, decidimos executar a síntese do ent-α-polipodatetraeno (**1**) através de estratégias envolvendo a desconexão entre os carbonos C-15 e C-16 (ESQUEMAS III a V). As três rotas de síntese têm em comum o intermediário **19** que foi obtido a partir do álcool **5**, como discutido a seguir.

CONEXÃO ENTRE OS CARBONOS C-15 E C-16

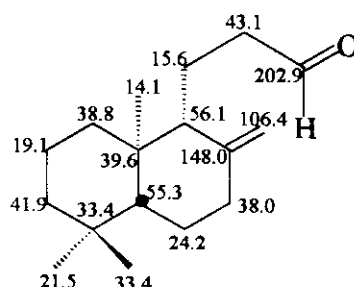
- II.5 - OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO COMUM (ÁLCOOL 19) ÀS ROTAS DE SÍNTESE DOS ESQUEMAS III, IV E V.

- II.5.1 - Síntese do aldeído 12



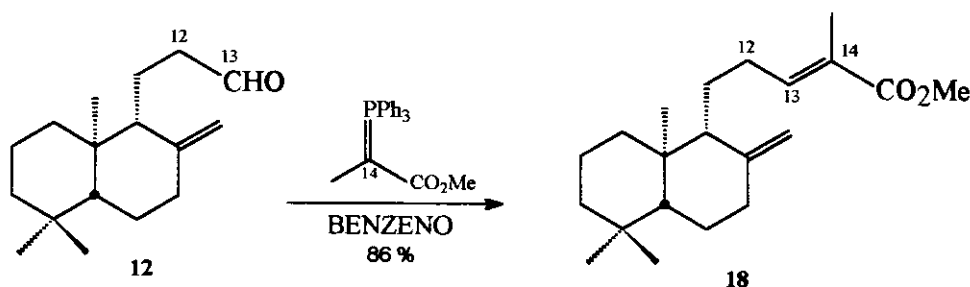
Preparamos o aldeído **12** com 85% de rendimento a partir da oxidação do álcool **5** com PCC, de acordo com o procedimento descrito por Corey [43].

Caracterizamos o produto através do seu espectro de RMN-¹H (fig. 30) que mostra um triplete ($J = 1$ Hz) em 9,74 ppm característico de próton de aldeído. Observamos também sinais (singletes, 3H) em 0,67, 0,78 e 0,84 ppm atribuídos respectivamente aos prótons metílicos sobre C-20, C-18 e C-19 e os sinais referentes aos prótons metilênicos sobre C-17 em 4,40 e 4,81 ppm. O espectro no infravermelho (fig.31) apresenta absorções em 2716 cm^{-1} e 1725 cm^{-1} referentes respectivamente aos estiramentos dos grupos $\text{H}-\text{C}=\text{O}$ e $-\text{C}=\text{O}$. O espectro de massa do produto apresenta íon molecular a $m/z = 248$ (fig.32) e dados de RMN-¹³C (fig.33) mostrou ser coerente para o produto obtido :



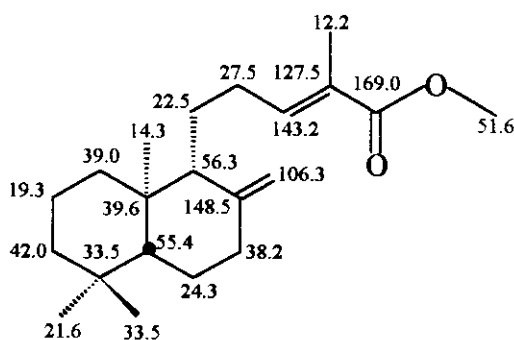
Estes dados (exceto RMN- ^{13}C) estão de acordo com os publicados para o composto *ent*-**12** [30].

- II.5.2 - Síntese do éster **18**



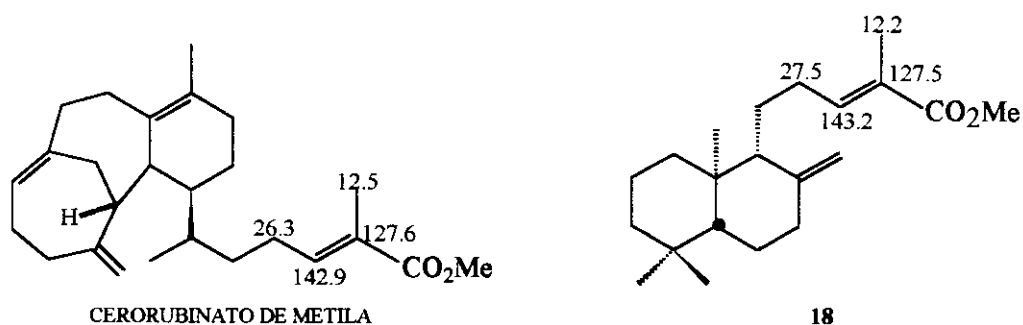
Obtivemos o éster **18** através da reação de Wittig entre o aldeído **12** e o íldio preparado a partir do sal de fosfônio **17**. Preparamos o sal a partir da reação do α -bromo-propionato de metila (**16**) com trifenilfosfina e o íldio obtido a partir do tratamento de **17** com hidróxido de sódio 2N [44].

O produto **18** foi caracterizado pelo seu espectro de RMN- ^1H (fig.34), onde verificamos a presença de um singleto (3H) em 3,74 ppm, característico de prótons metoxila de éster e o tripleto ($J = 7,5$ Hz) em 6,75 ppm referente ao próton olefinico em C-13. Seu espectro no infravermelho (fig.35) apresenta absorção de carbonila de éster em 1716 cm^{-1} e uma absorção forte em 1436 cm^{-1} correspondente à deformação assimétrica do grupo $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$. No espectro de massa (fig.36) observamos o pico do íon molecular a $m/z = 318$ e dados de RMN- ^{13}C (fig.37) mostram ser coerentes com o produto obtido :



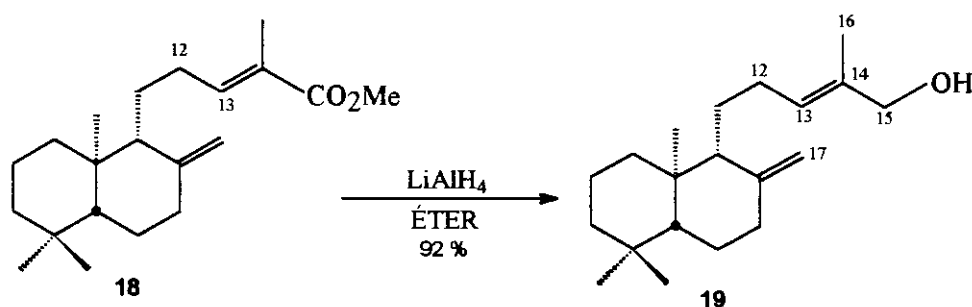
18

Considerando-se que a reação de Wittig utiliza um íldio estabilizado, seria de se esperar uma maior probabilidade na obtenção de uma olefina com configuração E [45]. Os dados de RMN- ^{13}C comparados com o cerorubinato de metila [46] (composto com olefina E e substituição análoga ao éster 18), apresentam uma grande semelhança, reforçando nossa proposição :

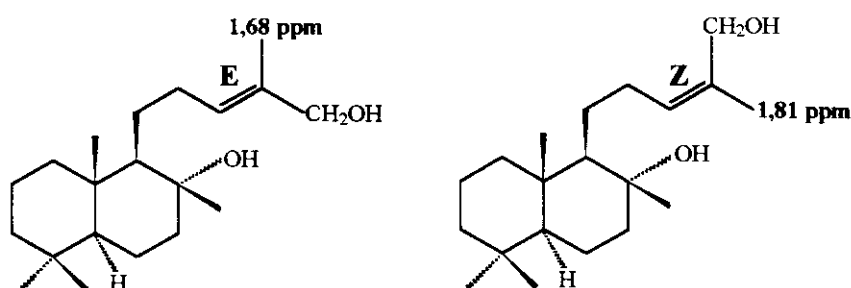


Outra evidência da obtenção da olefina com configuração E será discutida a seguir.

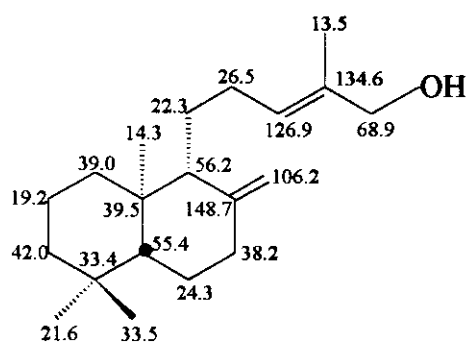
- II.5.3 - Síntese do álcool 19



Preparamos o álcool 19 a partir da redução do éster 18 com hidreto de lítio e alumínio. A formação do produto foi confirmada através da análise de seu espectro no infravermelho (fig. 39) que apresenta uma banda larga em 3327 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo hidroxila e a ausência da absorção referente à carbonila do éster de partida e absorção em 1643 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{C}$). No espectro de RMN- ^1H (fig.38) observamos um singlete em 3,99 ppm (2 H) relativo aos prótons carbinólicos (C-15), um singlete em 1,62 ppm referentes aos prótons metílicos (C-16) ligados à olefina de configuração E, coerentes com o deslocamento químico observado para o modelo abaixo [47] :

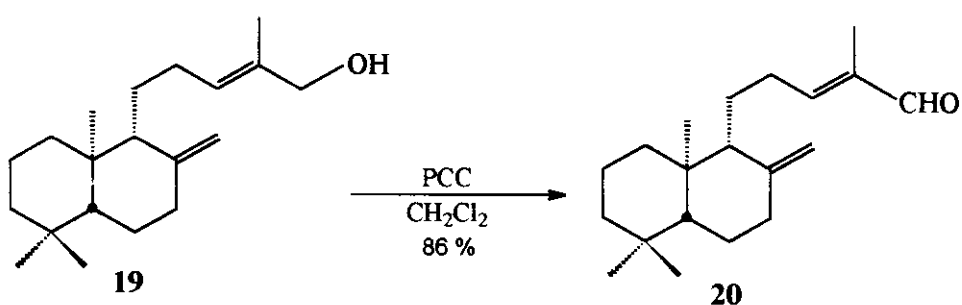


Sinais característicos dos prótons olefinicos sobre C-17 em 4,52 e 4,82 ppm, e sobre C-13 em 5,39 ppm também estão presentes. O espectro de massa (fig.40) de **19** apresenta pico do íon molecular com m/z 290. Dados de análise elemental e RMN- ^{13}C (fig.41) estão coerentes com o produto **19** :

**19**

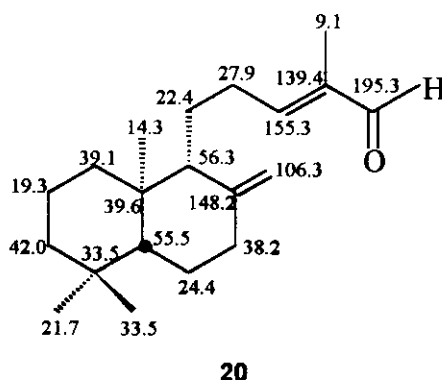
- II.6 - ROTA DE SÍNTESE - ESQUEMA III :

- II.6.1 - Síntese do aldeído **20**



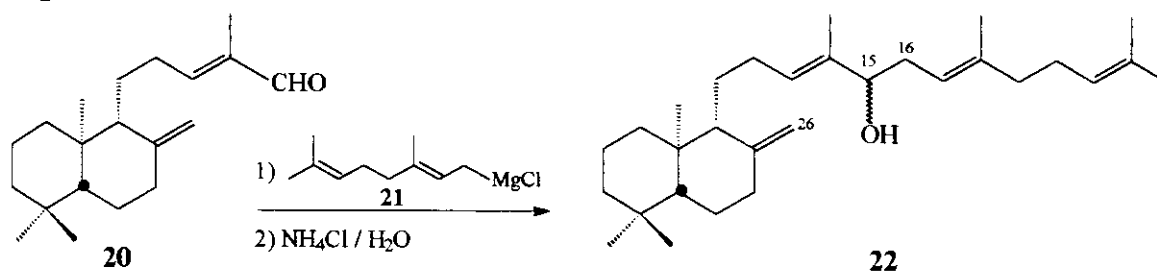
De maneira análoga à síntese do aldeído **12**, obtivemos o produto **20** através da oxidação do álcool **19** com PCC em diclorometano. A presença da absorção em 1689 cm^{-1} no espectro I.V (fig.43), é a principal indicação da

ocorrência de oxidação já que é um sinal característico da absorção de carbonila de aldeídos conjugados. Outra evidência da obtenção de **20** foi a observação no seu espectro de RMN- ^1H (fig. 42), um singlete em 9,39 ppm referente ao próton aldeídico. No espectro de massa (fig.44) é observado o pico do íon molecular com m/z 288 e os dados de análise elementar e de RMN- ^{13}C (fig. 45) também confirmam a obtenção do aldeído **20** :

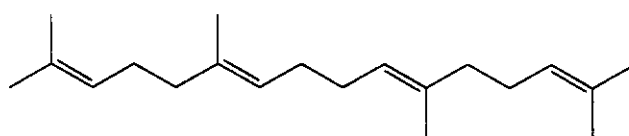


- II.6.2 - Síntese do álcool **22**

A síntese do álcool **22** corresponde a uma das alternativas de síntese proposta envolvendo a conexão entre os carbonos C-15 e C-16 (ESQUEMA III). Para isso submetemos o aldeído **20** a uma reação de Grignard com o cloreto de geranil-magnésio (**21**) preparado *in situ* a partir do cloreto **9** e magnésio.



A preparação do reagente de Grignard em THF, provocou um rápido aumento de temperatura logo após a adição do cloreto **9**. A análise do bruto reacional (isto é, solução resultante após a adição do aldeído **20**) por CG/EM, mostra a presença de um pico principal no espectro de massa com sinal $m/z = 274$ (M^+). A análise de seu espectro, por comparação com a biblioteca NBS43K, indica ser o dímero de geranila **29**.



29

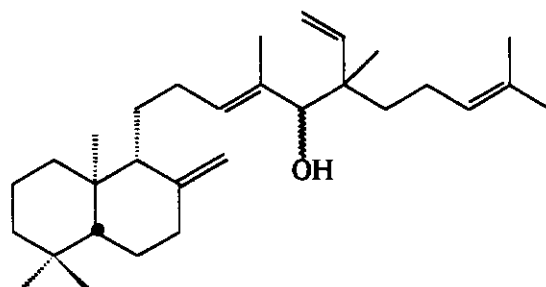
Não identificamos nenhum outro pico que correspondesse ao produto desejado **22**.

A formação de **29** pode ser explicada através da ocorrência de uma reação de acoplamento de Wurtz [48] do cloreto de geranila.

Já a reação conduzida em éter etílico na presença de iodo, levou à formação do reagente de Grignard que reagiu com o aldeído **20**, resultando num produto mais polar que o material de partida. Após purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel, analisamos o produto através de métodos espectroscópicos. Apesar de apresentar uma única mancha em c.c.d, o espectro de RMN-¹³C (fig.48), mostra se tratar de uma mistura complexa. Entre os vários sinais apresentados na região de carbono sp², observamos além do sinal correspondente a C-26 (106,2 ppm), um sinal negativo (CH₂) no espectro DEPT em 114,4 ppm, não esperado para o álcool **22**.

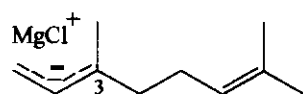
No espectro de RMN-¹H (fig.46), observamos vários sinais em campo de prótons olefinicos que não correspondem ao álcool **22**. O espectro no infravermelho (fig.47) do produto, apresenta no entanto, absorção em 3427 cm⁻¹ correspondente ao estiramento de hidroxila de álcool e também a absorção em 1011 cm⁻¹ (ν C-O).

As análises destes dados, sugere que devemos ter na mistura, a presença de um composto como **35**, não sendo possível a identificação do produto esperado **22**.

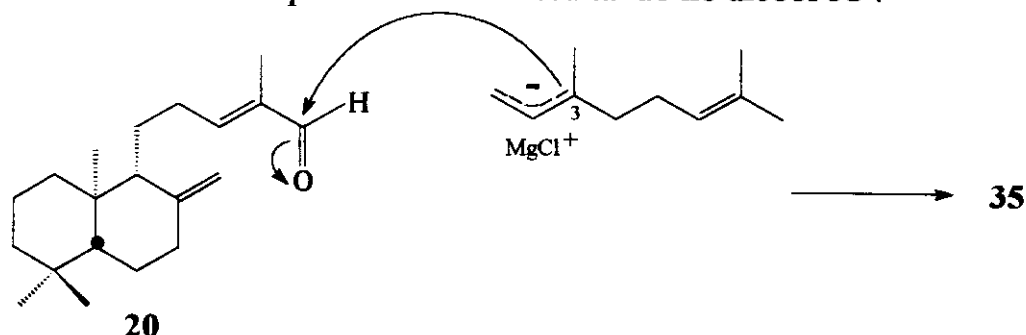


35

Um provável mecanismo envolvendo a formação do álcool **35** pode ser dado a partir da formação de um ânion como

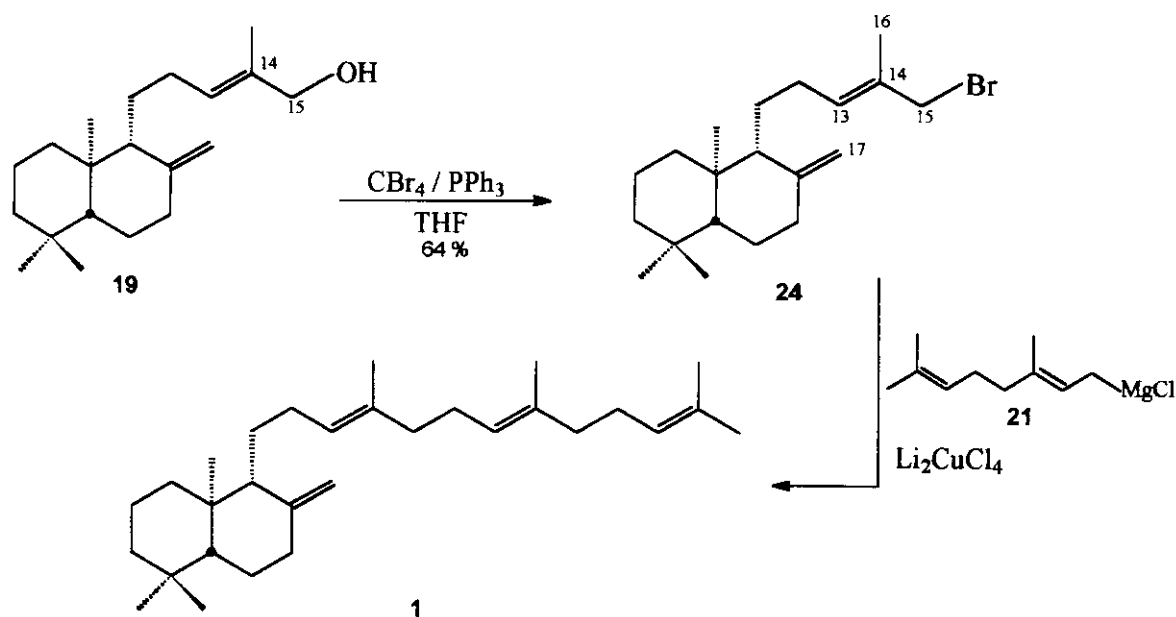


formado a partir do cloreto de geranyl-magnésio. Este ânion atacaria então a carbonila do aldeído **20** pelo carbono 3 resultando no álcool **35** :

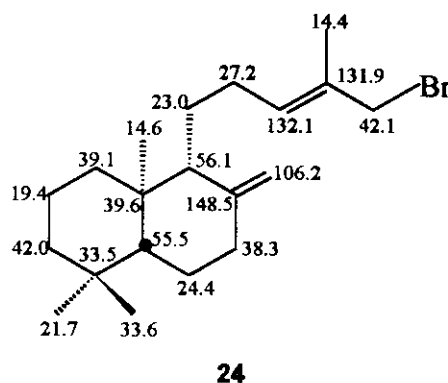


- II.7 - ROTA DE SÍNTESE - ESQUEMA IV :

Nesta rota planejamos a síntese do *ent*- α -polipodatetraeno (**1**) utilizando uma reação conhecida na literatura, que consiste na formação de uma ligação carbono-carbono a partir de haletos alílicos e reagentes de Grignard catalizados por tetracloreto de lítio [16-18][49].



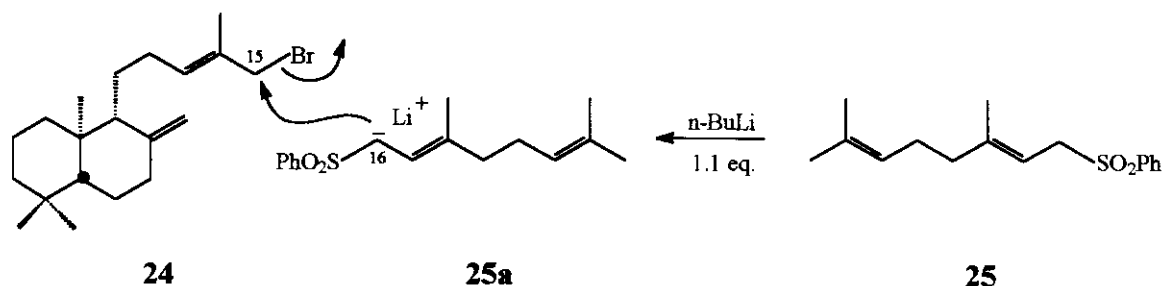
Para isso preparamos o brometo **24** a partir do álcool **19** reagindo este com trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono, de maneira análoga à síntese do cloreto de geranila (**9**). No seu espectro de RMN- ^1H (fig. 49) observamos um singlete em 3,98 ppm (2H) referente aos prótons sobre o carbono-15 (ligado ao bromo), um singlete em 1,71 ppm (3H) referente aos prótons metílicos ligados à olefina (C-16) e sinais de prótons olefinicos em 4,51 e 4,83 ppm (sobre C-17) e sobre C-13 em 5,58 ppm. Seu espectro no infravermelho (fig.50) apresenta absorções em 1642 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), em 1203 cm^{-1} ($\delta\text{s C-Br}$) e em 610 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro de massa (fig.51) de **24** mostra sinais com m/z 352 e 354 com a mesma intensidade, característicos de compostos bromados. O espectro de RMN- ^{13}C (fig.52), apresenta sinais coerentes com o esperado :



Apesar de várias tentativas de acoplamento realizadas entre o brometo **24** e o cloreto de geranila **9**, utilizando o catalizador Li_2CuCl_4 e em diferentes condições de reação como variação de temperatura, tempo de reação, etc., essa rota não se mostrou eficaz para a obtenção do produto desejado.

- II.8 - ROTA DE SÍNTESE - ESQUEMA V :

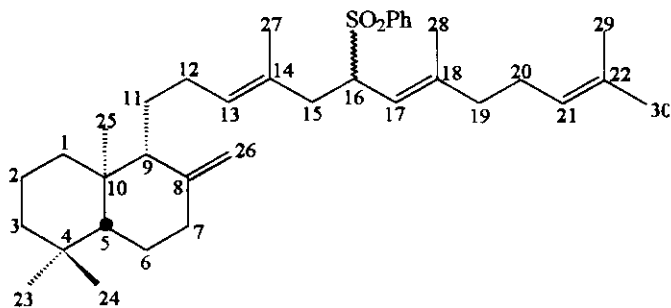
Em decorrência das reações utilizadas não levarem à formação do *ent*- α -polipodatetraeno (**1**), partimos para uma terceira alternativa. Nesse caso, para fazer o acoplamento entre os carbonos C-15 e C-16, verificamos a possibilidade de se fazer uma reação de alquilação de um ânion sulfonato com um haleto alílico [50-53]:



A sulfona **25** foi preparada a partir da reação entre o cloreto de geranila (**9**) e benzenosulfinato de sódio em THF, na presença do catalisador TBAB [08][53].

O tratamento da sulfona **25** com 1.1 equivalente de n-butil-lítio levou à formação do ânion sulfonato **25a** e este foi alquilado com o brometo **24**.

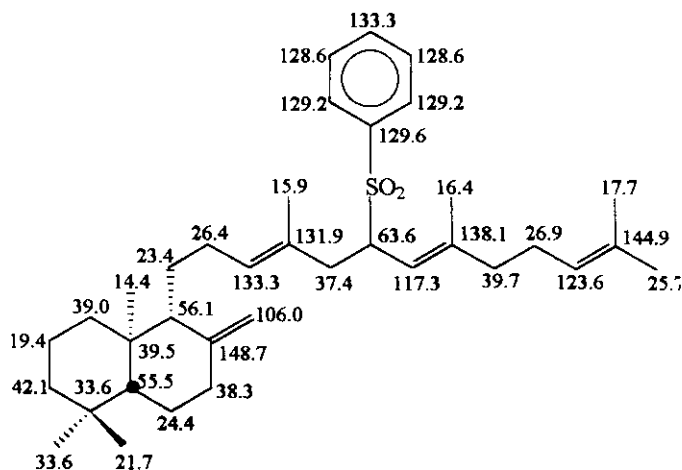
Após manipulação e purificação do bruto reacional por cromatografia em coluna de silicagel, isolamos o composto **26**, que apresenta bandas de absorção no infravermelho (fig.54) na região de 1305 cm^{-1} e 1146 cm^{-1} , atribuídas respectivamente à deformação assimétrica e simétrica do grupo $\text{-SO}_2\text{-}$.



26

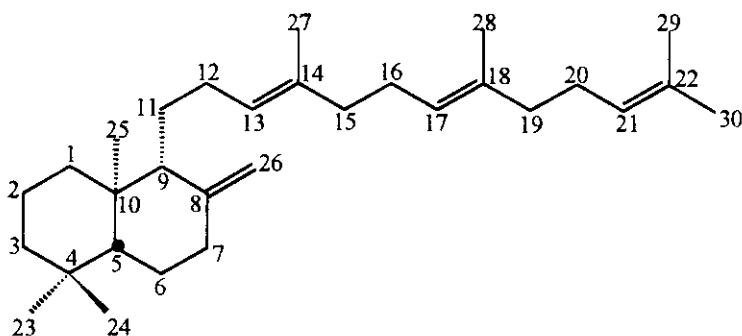
Seu espectro de RMN- ^1H (fig.53) mostra três singletos em 0,64, 0,80 e 0,87 ppm referentes aos prótons metílicos em C-25, C-24 e C-23, respectivamente. Observamos também sinais em δ 4,45 e 4,79 ppm referente aos prótons sobre C-26, um dublete em 4,92 ppm, atribuído ao próton sobre C-17 e dois multipletos em 5,02 e 5,14 ppm (triplete, cada) atribuídos respectivamente aos prótons sobre C-21 e C-13, assim como sinais na região de prótons aromáticos (7,50 a 7,80 ppm) correspondentes ao grupo fenil da sulfona.

No espectro de RMN- ^{13}C (fig.55), observa-se um total de 34 sinais atribuídos como se segue :

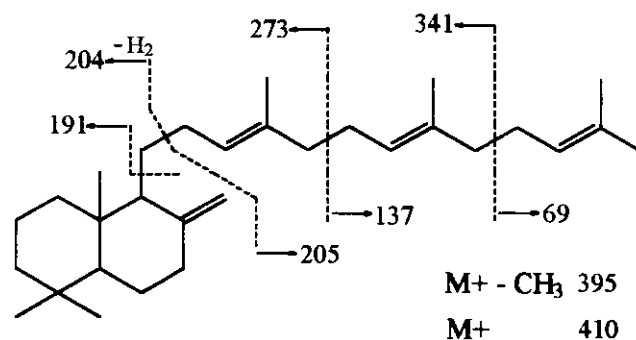
**26**

O resultado de análise elementar de carbono e hidrogênio está coerente para o composto **26** com a fórmula molecular $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{SO}_2$.

Finalmente para a obtenção do *ent*- α -polipodatetraeno **1**, nos restava fazer a dessulfonação de **26**. O tratamento da sulfona **26** com uma solução azulada de lítio em etilamina a -78°C [52], levou à formação de um produto menos polar, observado por c.c.d . O bruto reacional mostrou 6 picos por CG/EM (fig.56), sendo que o principal apresenta íon molecular com $m/z = 410$. A purificação da mistura por cromatografia sobre placa preparativa levou à obtenção do *ent*- α -polipodatetraeno **1** :

**1**

Seu espectro de massa (fig.59), além do íon molecular, apresenta os picos com m/z de 69, 137, 191, 204, 205, 273, 341 e 395, referentes aos fragmentos formados como indicado abaixo e coerentes com o publicado na literatura [05, 41, 54] :

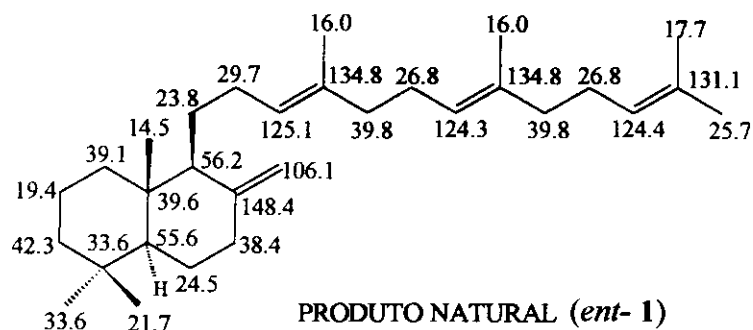
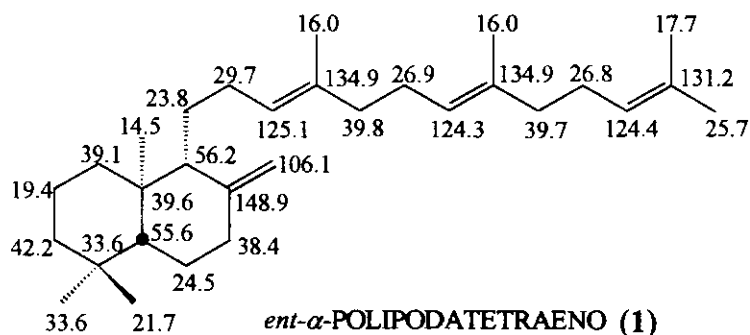


Seu espectro no infravermelho (fig.58) apresenta as principais bandas de absorção em 3080 cm^{-1} ($\nu =C-H$) e 1642 cm^{-1} ($\nu C=C$) e no espectro de RMN- 1H (fig.57), observamos sinais dos prótons sobre as metilas em C-23 (0,88 ppm), C-24 (0,81 ppm) e C-25 (0,67 ppm), um singlete atribuído aos prótons sobre C-27 (1,57 ppm) e mais dois outros singletes em 1,61 ppm (prótons em C-28 e C-29) e 1,69 ppm (prótons sobre C-30). Na região de prótons olefinicos estão presentes os sinais em 4,54 e 4,83 ppm (prótons em C-26) e um sinal largo de 5,10 a 5,12 ppm referentes aos prótons sobre C-13, C-17 e C-21, todos concordantes com os valores publicados na literatura para o seu enantiômero [05]. A tabela abaixo mostra os dados de deslocamento químico de prótons do *ent*- α -polipodatetraeno 1 por nós sintetizado, comparado com os mesmos dados do produto natural (*ent*-1), publicado na literatura [55] :

TABELA 1 - Deslocamentos químico de RMN- 1H dos compostos 1 e *ent*-1 :

PRÓTONS em C-	23	24	25	26	27	28	29	30	13,17,21
1	0,88	0,81	0,67	4,54 4,83	1,57	1,61	1,61	1,69	5,10-5,12
Pr. Natural (<i>ent</i> -1)	0,87	0,80	0,66	4,54 4,82	1,57	1,61	1,61	1,69	5,10-5,12

O espectro de RMN- ^{13}C (fig.60) também apresenta todos os sinais coerentes com os da literatura, conforme as atribuições abaixo :



O dado de análise elementar é coerente com a fórmula $\text{C}_{30}\text{H}_{50}$ do *ent*- α -polipodatetraeno 1.

Confirmada a estrutura do produto final 1, determinamos a sua rotação óptica que apresentou o valor de $-18,9^\circ$ ($c = 0,8$; CHCl_3). Comparando-se este valor com o da rotação específica do produto natural, $+27,4^\circ$ ($c = 0,4$; CHCl_3), podemos concluir que os dois compostos são de série enantioméricas. Como o produto sintético pertence à série *ent*-labdanólica, ratificamos a configuração absoluta do produto natural estabelecida por Ageta como sendo da série labdano normal, isto é, 5S, 9R, 10S. A diferença no valor absoluto da rotação específica deve ser atribuída ao ácido copálico utilizado que apresentou um excesso enantiomérico de 46%.

III - CONCLUSÃO

III - CONCLUSÃO

A síntese do (5R, 9S, 10R)- α -polipodatetraeno (**1**) foi realizada com sucesso a partir do ácido copálico em 9 etapas. A rotação específica do produto sintético foi de $[\alpha]_D = -18,9^\circ$ ($c = 0,8$; CHCl_3), com o sinal oposto ao observado para o produto natural, $[\alpha]_D = +27,4^\circ$ ($c = 0,4$; CHCl_3). Através desta comparação pudemos confirmar a configuração absoluta do α -polipodatetraeno isolado das folhas de *Polipodium fauriei*, como sendo (5S, 9R, 10S), de acordo com o sugerido por Ageta e colaboradores. Isso confirma também, a estereoquímica dos álcoois triterpênicos isolados por Bennet e Ageta (ver p.7).

A homologação da cadeia lateral de **24** para a síntese de **1**, só foi possível através da alquilação da sulfona de geranila seguido da dessulfonação com lítio em etilamina^[56] (rota V). Por esta rota, o produto **1** foi obtido com um rendimento de 14% a partir do álcool **5**. O álcool **5**, intermediário chave em todas as rotas de síntese estudadas, foi preparado com 23% de rendimento total, a partir da fração ácida do óleo de copaíba.

Através das outras rotas de síntese (I a IV), não foi possível obter o *ent*- α -polipodatetraeno. A adição de reagente de Grignard (cloreto de geranilmagnésio) ao aldeído **20**, originou vários isômeros (rota III), mostrando-se inadequada para a síntese de **1**. A introdução da cadeia lateral do *ent*- α -polipodatetraeno através de uma reação de Wittig apresentou sérias dificuldades na preparação de seus ilídios de fósforo, sendo uma rota inviável para a preparação de **1**. Embora o uso do catalizador tetracloro-cuprato de dilítio esteja bem descrito na literatura para o acoplamento de haletos alílicos com reagentes de Grignard, não tivemos êxito em nosso caso.

Além destes fatos, verificamos que a fração ácida do óleo de copaíba pode ser oxidada diretamente com permanganato de potássio para a obtenção da cetona **3**.

IV-EXPERIMENTAL

IV - EXPERIMENTAL

IV.1 - MÉTODOS GERAIS

IV.1.1 - MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS :

- Cromatografia em camada delgada (ccd) : realizadas em gel de sílica GF₂₅₄ marca Merck, sobre suporte de vidro (espessura 0,25 mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254 nm) e/ou pulverizados com revelador para terpenos - ácido acético glacial (100 ml), ácido sulfúrico conc. (2 ml) e anisaldeído (1 ml).

- Cromatografia em camada preparativa : realizadas em gel de sílica GF₂₅₄ (espessura 1,0 mm) marca Merck. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254 nm).

- Cromatografia em coluna : realizadas com gel de sílica 60 (0,06 - 0,2 mm) marca Merck, como fase estacionária. A proporção de sílica é cerca de 30 vezes o peso do produto bruto a ser purificado. Cromatografia tipo "flash" foi realizada com gel de sílica G, marca Merck, na proporção de 5 vezes o peso do produto bruto a ser purificado, sobre sucção a vácuo.

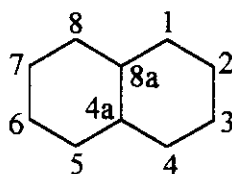
- Cromatografia gasosa : Realizadas com o cromatógrafo HP-5890-II com detector de massa e coluna capilar 0,25 mm de filme, 15 metros, fase DB-1, tendo-se Hélio como gás de arraste a 1 ml/min. Condições gerais de temperaturas : coluna - 70°C (1 min.), 20°C/min. até 280°C (23 min.); injetor - 280°C; detector - 290°C.

IV.1.2 - MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS

- Absorção no Infravermelho (I.V) : Registrados num espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1430, em filmes sobre cela de NaCl.
- Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN-¹H) : Registrados num espectromêtro Varian Gemini - 300 (300 MHz). O solvente utilizado foi CDCl₃ ou CCl₄ utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS).
- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-¹³C) : Obtidos nos espectrometros Varian Gemini-300 (75.6 MHz) e Bruker A.C.P-300 (75.6 MHz), em CDCl₃.
- Rotação óptica ([α]_D): Medidos num polarímetro Carl Zeiss Jena Polamat A com lâmpada de mercúrio (546 nm) e posteriormente corrigidos para o sódio pela equação $[\alpha]_D = \alpha_{\text{leit.}} / 1,17543 \times c \text{ (g/ml)} \times d \text{ (dm)}$, utilizando CHCl₃ como solvente.

IV.2 - OBSERVAÇÕES GERAIS

- As análises CHN foram realizadas com o Analisador Elementar CHN Perkin Elmer modelo 2400.
- A nomenclatura dos compostos sintetizados segue a IUPAC, com a numeração correspondente aos decaidronaftalenos:



- Todos os solventes utilizados foram purificados segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores [56].

IV.3 - OBTENÇÃO DO MATERIAL DE PARTIDA

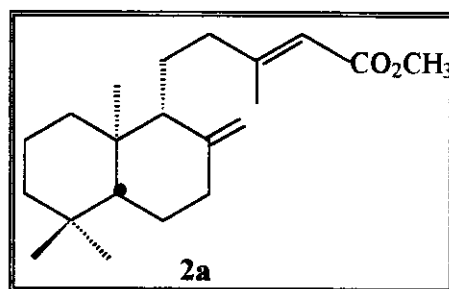
IV.3.1 - *FRACIONAMENTO DO ÓLEO DE COPAÍBA* :

A 300 g de óleo de copaíba comercial, foram adicionados 300 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 10%, mantendo-se sob vigorosa agitação por 5 minutos. Adicionaram-se a seguir, 100 ml de éter etílico procedendo-se extração por agitação. Após repouso, observou-se a formação de três fases. A fase superior (fração neutra) foi separada e as outras duas juntadas, prosseguindo-se com estas, novas extrações (2x100ml). A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH ~1 procedendo-se a seguir, três extrações com 100 ml de éter etílico. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, e após filtração e evaporação do solvente, obteve-se 60 g de um óleo bastante viscoso (fração ácida). O mesmo tratamento efetuado à fração neutra, resultou em 225 g de um óleo pouco viscoso.

IV.3.2 - *ESTERIFICAÇÃO DA FRAÇÃO ÁCIDA DO ÓLEO DE COPAÍBA* :

A uma solução de hidróxido do sódio (2,5 g, 0,062 mol) e carbonato de sódio (6,0 g, 0,057 mol) em água (45 ml), foram adicionados a fração ácida da extração do óleo de copaíba (15,0g) e sulfato de dimetila (12,0 g, 0,095 mol). A solução resultante foi aquecida a 100°C, mantendo-se sob agitação nesta temperatura durante 24 horas.

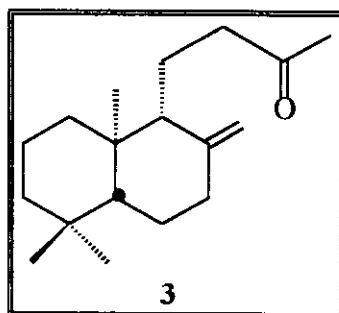
Após resfriamento, procedeu-se extrações com éter etílico (3 x 100 ml), lavando-se a fase etérea com solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio e filtração seguida por remoção do solvente, obteve-se 15,2 g de um óleo marrom. A filtração deste óleo sobre silicagel, eluída com diclorometano (~ 200 ml) resultou numa fração que continha 10,3 g de um óleo alaranjado, rico em copalato de metila, que foi então purificado por cromatografia em coluna, resultando em 3,0 g de copalato de metila (**2a**) -



$[\alpha]_D = -12,9(c = 0,33, \text{ em } \text{CHCl}_3)$ - IV (filme)(fig.4): $\nu = 3079 \text{ cm}^{-1}$ [f, (C=)C-H], 1720 (F, C=O), 1643 (m, C=C), 1148 (F, C-O), 888 (F, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.5) : $\delta = 0,67$ (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 0,87 (s, 3H, CH₃), 2,12 (s, 3H, CH₃-C=), 3,61 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,48 e 4,81 (s, 2H, C=CH₂), 5,54 (s, 1H, CH=).

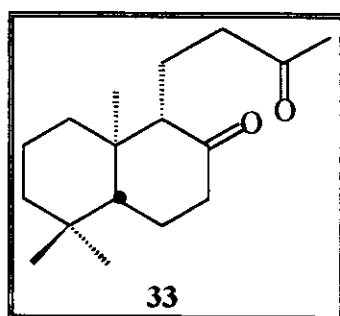
IV.4 - PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL 5 - INTERMEDIÁRIO COMUM A TODAS AS ROTAS DE SÍNTESE :

IV.4.1 - Síntese do (1'R,4a'R,8a'R)-(-)-3-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'- Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-2-butanona (3)



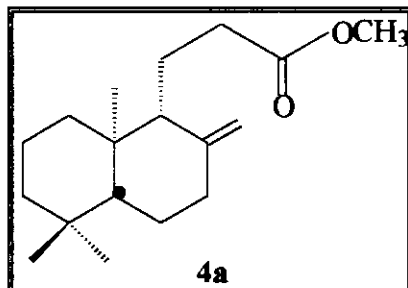
A uma solução (resfriada em banho de gelo) da fração ácida de extração do óleo de copaíba (60 g, teor de 19% em ácido copálico) em acetona (400 ml), foi adicionado, sob agitação, permanganato de potássio (40 g, 0,25 mol) em cinco porções no transcorrer da reação : 15 g (início), 10 g (2 horas), 5g (4, 5 e 6 horas). Após 7 horas, foram adicionados 30 g de sulfito de sódio (saturado em água) ao meio reacional, agitando-se por mais 5 minutos. O dióxido de manganês formado foi removido por filtração a vácuo sobre Celite e o filtrado foi tratado com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (200 ml) e extraído com éter etílico (3 x 100 ml). A fase orgânica foi lavada com solução

saturada de cloreto de sódio (100 ml), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada a vácuo. Obteve-se 12,5 g de um óleo alaranjado (fração neutra). A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 1 e extraída com éter etílico (3 x 50 ml). Após tratamento usual, obteve-se 43 g de um óleo castanho (fração ácida) que foi esterificada (conforme procedimento IV.3.2), isolando-se 3,2 g de copalato de metila não reagido. A fração neutra foi cromatografada em uma coluna de sílicagel (hexano/éter 49:1), obtendo-se 3,6 g da cetona **3** (50,1%) e 1,0 g da dicetona **33**. **3**: $[\alpha]_D = -11,8$ ($c = 0,22$, em CHCl_3) - IV (filme) (fig.8) : $\nu = 3079 \text{ cm}^{-1}$ [f, (C=)C-H], 1717 (F, C=O), 1643 (m, C=C), 1164 (F, -C-O), 888 (F, C=CH₂) - RMN-¹H (fig. 7) : $\delta = 0,62$ (s, 3H, CH₃), 0,73 (s, 3H, CH₃), 0,79 (s, 3H, CH₃), 4,36 e 4,75 (s, 2H, C=CH₂) - RMN-¹³C (fig.10): $\delta = 14,2$ (8a'-CH₃), 17,4 (C-4), 19,2 (C-7'), 21,8 (5'-axCH₃), 24,3 (C-4'), 29,9 (C-1), 33,4 (C-5'), 33,5 (5'-eqCH₃), 38,2 (C-3'), 38,8 (C-8'), 39,7 (C-8a'), 42,0 (C-6'), 42,8 (C-3), 55,4 (C-4a'), 56,2 (C-1'), 106,2 (=CH₂), 148,2 (C-2'), 209,3 (C-2) - EM (70 eV) (fig.9) : m/z (%) = 262 (25) [M⁺], 244 (35), 229 (43), 204 (49), 177 (38), 137 (81), 107 (45), 95 (59), 81 (56), 43 (100).



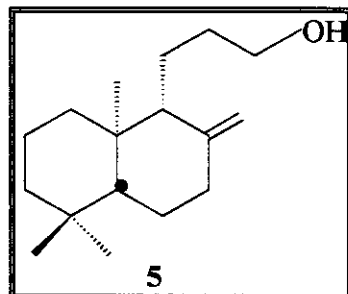
33: IV (filme) (fig.14) : $\nu = 1709 \text{ cm}^{-1}$ (s, C=O), 1458 (CH₃-C=O), - ¹H-RMN (fig. 13) : $\delta = 0,73$ (s, 3H, CH₃), 0,85 (s, 3H, CH₃), 0,96 (s, 3H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃) - ¹³C-RMN (fig.16): $\delta = 14,6$ (8a'-CH₃), 19,0 (C-4), 19,0 (C-7'), 21,7 (5'-axCH₃), 24,0 (C-4'), 29,4 (C-1), 33,7 (C-5'), 33,6 (5'-eqCH₃), 42,6 (C-3'), 39,2 (C-8'), 42,8 (C-8a'), 41,9 (C-6'), 42,8 (C-3), 55,2 (C-4a'), 63,3 (C-1'), 212,6 (C-2'), 209,4 (C-2) - EM (70 eV) (fig.15) : m/z (%) = 264 (13) [M⁺], 249 (100), 231 (13), 137 (10), 121 (12), 95 (13), 43 (33).

IV.4.2 - Síntese do (1'R,4a'R,8a'R)-(-)-3-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-1-propanoato de metila (4a) :



A uma solução de hidróxido de sódio (8 g, 200 mmol) em água (50 ml) a 20°C, foi adicionado bromo (3 ml, 58 mmol) de forma que a temperatura do meio reacional não ultrapassasse a 50°C, mantendo-se a solução sob agitação (entre 2 a 50°C) durante 30 minutos. Uma solução da cetona **3** (3,5g, 13,3 mmol) em dioxano (25 ml) (previamente resfriado a 150°C) foi a seguir adicionada gota-a-gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas, seguido de aquecimento entre 45-500°C por 2 horas. O meio reacional foi diluído com água (20 ml) e extraído com éter etílico (3x 30 ml). A fase aquosa foi resfriada a 50°C e acidificada com ácido sulfúrico 50% até pH 2, observando-se turvação do meio. Em seguida procedeu-se uma nova extração com éter etílico (4x 30 ml) e após tratamento usual obteve-se 3,1 g de um óleo marrom bastante viscoso. Esterificação do bruto reacional com diazometano seguido por purificação por cromatografia em coluna de silicagel (hexano/éter, 49:1), resultou em 1,95g de um óleo incolor caracterizado como o éster **4a** (52,5%), $[\alpha]_D = -12,1$ ($c = 0.84$, em CHCl_3) - IV(filme) (fig.20) : $\nu = 3079 \text{ cm}^{-1}$ [f, (C=)C-H], 1741 (F, C=O), 1643 (m, C=C), 1164 (F, -C-O), 890 (F, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.19) : $\delta = 0,67$ (s, 3H, CH₃), 0,79 (s, 3H, CH₃), 0,85 (s, 3H, CH₃), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 4,48 e 4,82 (s, 2H, C=CH₂) - RMN-¹³C (fig.22) : $\delta = 14,2$ (8a'-CH₃), 18,9 (C-5), 19,2 (C-7'), 21,6 (5'-axCH₃), 24,3 (C-4'), 32,9 (C-4), 33,4 (C-5'), 33,5 (5'-eqCH₃), 38,1 (C-3'), 38,8 (C-8'), 39,6 (C-8a'), 42,0 (C-6'), 51,3 (-OCH₃), 55,4 (C-4a'), 56,1 (C-1'), 106,4 (=CH₂), 148,0 (C-2'), 174,7 (C-3) - EM (70 eV) (fig.21) : m/z (%) = 278 (37) [M⁺], 263 (100), 191 (22), 177 (53), 137 (62), 107 (32), 95 (49), 81 (53), 55 (36).

IV.4.3 - Síntese do (1'R,4a'R,8a'R)-(-)-3-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno--1'-naftil)-1-propanol (5**) :**

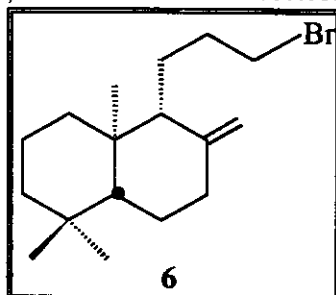


Uma solução do éster **4a** (1,90 g, 6,82 mmol) em éter etílico (5 ml), foi adicionada gota-a-gota e sob agitação, a uma suspensão (em banho de gelo) de hidreto de lítio e alumínio (1,30 g, 34,1 mmol) em éter etílico (20 ml). Retirou-se o banho de gelo, mantendo-se à temperatura ambiente, durante 3 horas. Destruuiu-se o excesso de LiAlH_4 pela adição, gota-a-gota, de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 30%. O sólido foi removido por filtração a vácuo sobre Celite secando-se a solução etérea com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado a vácuo. Obteve-se 1,7 g de um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de silicagel (flash-chromatography) (hexano/éter, 49:1) resultando no álcool **5** (1,54 g, 90%).

$[\alpha]_D = -7,6$ ($c = 1.00$, em CHCl_3) - IV(filme) (fig.24): $\nu = 3348 \text{ cm}^{-1}$ (m, O-H), 3079 [f,(C=)C-H], 1643 (m, C=C), 1057 (m, C-O), 888 (m, C=CH₂) RMN-¹H (fig. 23) : $\delta = 0,68$ (s, 3H, CH₃), $0,80$ (s, 3H, CH₃), $0,87$ (s, 3H, CH₃), $3,62$ (t, 2H, HOCH₂-), $4,51$ e $4,82$ (s, 2H, C=CH₂) - RMN-¹³C (fig.26) : $\delta = 14,2$ (8a'-CH₃), $19,3$ (C-7'), $19,6$ (C-3), $21,6$ (5'-axCH₃), $24,3$ (C-4'), $31,8$ (C-2), $33,4$ (C-5'), $33,5$ (5'-eqCH₃), $38,2$ (C-3'), $39,0$ (C-8'), $39,6$ (C-8a'), $42,1$ (C-6'), $55,5$ (C-4a'), $56,6$ (C-1'), $63,4$ (C-1), $106,4$ (=CH₂), $148,8$ (C-2') - EM (70 eV) (fig.25) : m/z (%) = 250 (25) [M^+], 235 (38), 177 (44), 137 (79), 121 (28), 95 (73), 81 (75), 69 (49), 67 (47), 55 (59), 41 (100) - $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$ (250,4): calculado C 81,54; H 12,07; encontrado C 81,87; H 12,37.

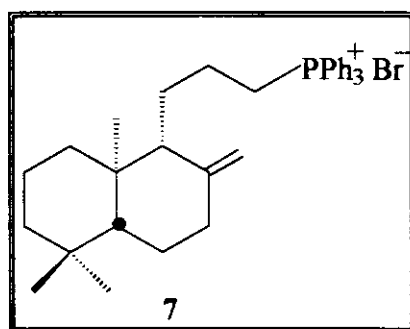
IV.5 - ROTA DE SÍNTESE I :

IV.5.1 - Síntese do (1'R,4a'R,8a'R)-(-)-1-Bromo-3-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno--1'-naftil)-propano (6) :



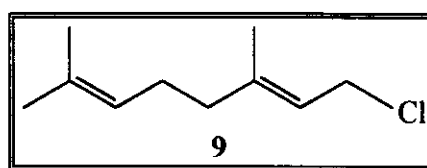
Tetrabrometo de carbono (265 mg, 0,80 mmol) e trifenilfosfina (210 mg, 0,80 mmol) foram adicionados a uma solução, sob agitação, do álcool **5** (100 mg, 0,40 mmol) em THF (2 ml) à temperatura ambiente. Após aquecimento da mistura por 16 horas, sob refluxo, resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se pentano (2 ml) a -10°C. Houve a seguir a formação de um sólido que foi removido por filtração a vácuo sobre Celite. O filtrado foi então evaporado, resultando num resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/éter 97:3) obtendo-se 20 mg do álcool de partida **5** e 88 mg (70% baseado no material reagido) do brometo **6** que foi imediatamente utilizado na etapa seguinte - RMN-¹H (fig.27) : δ = 0,61 (s, 3H, CH₃), 0,73 (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 3,33 (m, 2H, BrCH₂-), 4,44 e 4,76 (s, 2H, C=CH₂) - RMN-¹³C (fig.29) : δ = 14,3 (8a'-CH₃), 19,3 (C-7'), 21,6 (5'-axCH₃), 22,3 (C-3), 24,3 (C-4'), 31,7 (C-2), 33,4 (C-5'), 33,5 (5'-eqCH₃), 34,7 (C-1), 38,2 (C-3'), 39,0 (C-8'), 39,6 (C-8a'), 42,1 (C-6'), 55,5 (C-4a'), 56,0 (C-1'), 106,5 (=CH₂), 148,5 (C-2') - EM (70 eV) (fig.28) : m/z (%) = 314 (1,2) - 312 (1,5) [M⁺], 232 (1,2), 191 (3,5), 137 (100), 123 (27), 95 (48), 81 (55), 69 (37), 67 (34), 55 (40), 41 (72).

IV.5.2- Síntese do Brometo de trifenil-(1'R,4a'R,8a'R)-(-)-3-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-1-propil-fosfônio (7) :



A uma solução do brometo **6** (79 mg, 0,25 mmol) em dimetilformamida anidra (3 ml) foi adicionado trifenilfosfina (68 mg, 0,26 mmol). Após refluxo (153°C) durante 18 horas, o solvente foi removido a vácuo (10 mmHg) resultando num resíduo castanho que foi dissolvido em clorofórmio (2 ml). Adicionou-se à solução resultante, éter de petróleo (3 ml) obtendo-se um óleo viscoso castanho que foi lavado (3 x 2 ml) com éter de petróleo/clorofórmio 9:1. O produto foi secado a vácuo (10 mmHg) a 50°C, obtendo-se 90 mg (62%) do composto **7**.

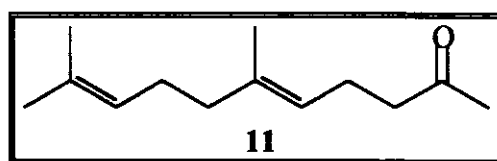
IV.5.3 - Síntese do cloreto de Geranila (9) [57]:



A uma solução de geraniol (4,01 g, 26 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml, 0,26 mol) foi adicionado trifenilfosfina (8,87 g, 0,34 mol), refluxando-se por 1 hora. Retirou-se o aquecimento, mantendo-se sob agitação, até que se atingisse a temperatura ambiente (25°C). Ao meio reacional foi então adicionado pentano (25 ml) agitando-se por mais 5 minutos. O sólido branco formado foi removido por filtração a vácuo sobre Celite e lavado com pentano. O solvente foi evaporado e o líquido amarelo pálido resultante foi purificado por destilação a vácuo (66°C, 3 mmHg), resultando em 3,77 g (84%) de **9** como um

líquido incolor. IV(filme) : $\nu = 3079 \text{ cm}^{-1}$ [f, (C=)C-H], 1741 (F, C=O), 1643 (m, C=C), 1164 (F, -C-O), 890 (F, C=CH₂) - RMN-¹H : $\delta = 1,61$ (s, 3H, =C-CH₃), 1,69(s, 3H, =C-CH₃), 1,73(s, 3H, =C-CH₃), 4,11(d, 2H, CH₂-Cl), 5,08 (m, 1H, C=CH-), 5,45 (t, 1H, C=CH-) - MS (70 eV); m/z (%) = 172 (0,1) [M⁺], 157 (0,5), 137 (2), 129 (6), 81 (6), 69 (100), 41 (69).

IV.5.4 - Síntese da *geranilacetona* (**11**) [58] :



Uma solução a 30% de metóxido de sódio em metanol (253 mg de sódio em 2 g de metanol- 11 mmol em metóxido de sódio) foi adicionada gota-a-gota sob agitação a 1,43g de acetoacetato de etila (11 mmol), mantendo-se à temperatura ambiente por 1 hora. Ao meio reacional foi então adicionado, em 30 minutos, cloreto de geranila (1,73 g, 10 mmol), agitando-se por mais 15 minutos à temperatura ambiente. A seguir adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (5 ml) e aqueceu-se a 60°C por duas horas. Após atingir a temperatura ambiente, foram adicionados 3 ml de água, procedendo-se extração com éter etílico (3 x 20 ml). A fase etérea foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e após evaporação do solvente, obteve-se um líquido amarelo que foi purificado por destilação a vácuo (110°C, 5 mmHg), resultando no composto **11** como um líquido incolor (1,55 g, 80%). - IV(filme) : $\nu = 3079 \text{ cm}^{-1}$ [f, (C=)C-H], 1710 (F, C=O), 1643 (m, C=C), 1164 (F, C-O), 890 (F, C=CH₂)- RMN-¹H : $\delta = 1,5$ (s, 3H, =C-CH₃), 1,6(s, 3H, =C-CH₃), 2,0 (s, 3H, O=C-CH₃), 5,2 (m, 2H, C=CH-) - RMN-¹³C: $\delta = 15,7$ (C-12), 17,5 (C-13), 22,1 (C-4), 25,5 (C-11), 26,4 (C-8), 29,3 (C-1), 39,5 (C-7), 43,2 (C-3), 123,2 (C-5), 124,6 (C-9), 130,9 (C-10), 135,8 (C-6), 205,1 (C-2) - EM (70 eV); m/z (%) = 194 (1) [M⁺], 136 (6), 121 (2), 107 (7), 93 (4), 83 (3), 69 (25), 43 (100).

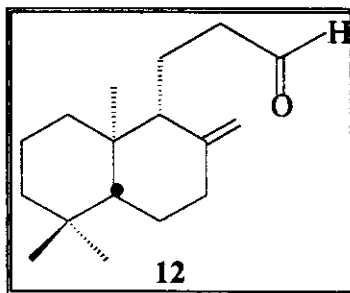
IV.5.5 - Síntese do ent- α -polipodatetraeno (1) - 1^o tentativa :

A uma solução do sal de fosfônio 7 (57 mg, 0,10 mmol) em THF anidro (1 ml), foi adicionado n-butil-lítio (1,6 molar em hexano, 100 μ l) até que resultasse numa solução vermelho escuro. Manteve-se sob agitação durante 5 minutos. A solução resultante foi então adicionada a uma outra solução previamente preparada, de geranilacetona 11 (22 mg, 0,11 mmol) em THF anidro (1 ml), refrigerada a 0^o C.

Após 3 horas de reação foram adicionados uma solução saturada de cloreto de amônio (2 ml), agitando-se vigorosamente. As fases foram separadas, e a fase aquosa extraída com éter etílico (2 x 5 ml). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e após remoção do solvente, foram obtidos 60 mg de um óleo alaranjado. A análise por CG/EM deste óleo não indicou a presença do composto 1.

IV.6 - ROTA DE SÍNTESE II :

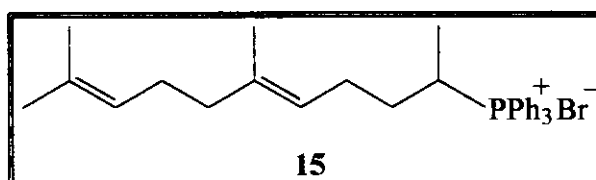
IV.6.1 - Síntese do (1'R,4a'R,8a'R)-(-)-3-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-1-propionaldeído (12) :



A uma suspensão de PCC (650 mg, 3,0 mmol) em diclorometano (16 ml), foi adicionada uma solução do álcool 5 (500 mg, 2,0 mmol) em diclorometano (4 ml). Após a mistura reacional ter sido agitada à temperatura ambiente por 3 horas, filtrou-se sobre Celite e o filtrado foi concentrado a vácuo. Obteve-se 440 mg de um óleo amarelado pouco viscoso que foi purificado por cromatografia flash sobre silicagel (hexano) resultando no aldeído 14 (420 mg, 85%), como um óleo incolor : $[\alpha]_D = -7,2$ (c = 1,9, em CHCl_3). - IV (filme) (fig.31) : $\nu = 3078 \text{ cm}^{-1}$ [f, (C=)C-H], 2716 (f, H-C=O), 1725 (F, C=O), 1642 (m, C=C), 888 (m, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.30) : $\delta = 0.67$ (s, 3H, CH₃), 0,78 (s, 3H,

CH₃), 0,84 (s, 3H, CH₃), 4,40 e 4,81 (s, 2H, C=CH₂), 9,72 (s, 1H, CHO) - RMN-¹³C (fig.33): δ =14,2 (8a'-CH₃), 15,6 (C-3), 19,1 (C-7'), 21,5 (5'-axCH₃), 24,2 (C-4'), 33,4 (C-5'), 33,4 (5'-eqCH₃), 38,0 (C-3'), 38,8 (C-8'), 39,6 (C-8a), 41,9 (C-6'), 43,1 (C-6'), 43,1 (C-2), 55,3 (C-4a'), 56,1 (C-1'), 106,4 (=CH₂), 148,0 (C-2'), 202,9 (C=O) (Fig. 29). - EM (70 eV) (Fig.32) : m/z (%) = 248 (2) [M⁺], 233 (3), 137(35), 121 (11), 95 (42), 81 (51), 69 (48), 67 (38), 55 (55), 41 (100) - C₁₇H₂₈O (248,4): calculado C 82,20, H 11,36; encontrado C 82,04, H 11,42.

IV.6.2 - Síntese do sal de fosfônio 15 :



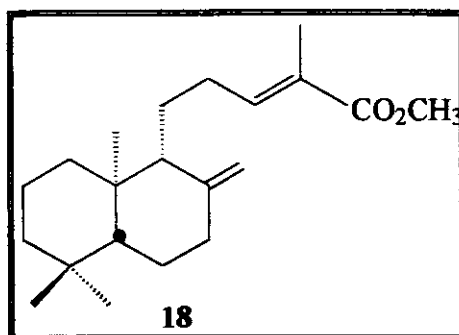
A uma solução resfriada (~ 5° C) de geranilacetona 11 (200 mg, 1,03 mmol) em éter etílico (5 ml), foram adicionados hidreto de lítio e alumínio (195 mg, 5,15 mmol) em porções, agitando-se por 2 horas. Adicionou-se a seguir, uma solução aquosa de hidróxido de potássio a 40% (3 ml), filtrando-se a solução resultante sobre Celite. Secagem com sulfato de sódio e remoção do solvente após filtração, resultou em 190 mg do álcool 13 como um óleo incolor. RMN-¹H : δ =1,1ppm (d, 3H, CH₃); 1,6 (s, 3H, CH₃); 1,7 (s, 3H, CH₃); 3,7 (q, 1H, CH-O); 5,1 (m, 2H, =CH).

O produto resultante (150 mg, 0,80 mmol) foi então dissolvido em hexano (2,5 ml) e resfriado a 5°C adicionando-se gota-a-gota a esta solução, tribrometo de fósforo (250 mg, 0,92 mmol) em hexano (0,50 ml). O meio reacional foi agitado durante 1 hora ao fim da qual adicionou-se gelo picado (1g) agitando-se por mais 5 minutos. Separou-se as fases, lavando a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio, filtração e remoção do solvente, obteve-se 130 mg de um óleo amarelado (brometo 14), menos polar por c.c.d que o produto de partida.

Tentativas de reação do brometo anteriormente obtido com trifetilfosfina (10% em excesso molar) em benzeno a 130°C ou acetonitrila sob refluxo, não levaram ao produto desejado 15.

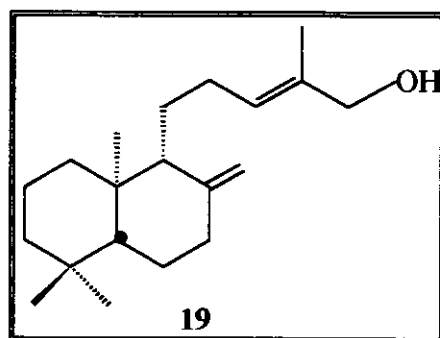
IV.7 - ROTA DE SÍNTESE III :

IV.7.1 - Síntese do Metil-(1'R,2E,4a'R,8a'R)-(-)-5-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a',-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-2-metil-2-pentenoato (18) :



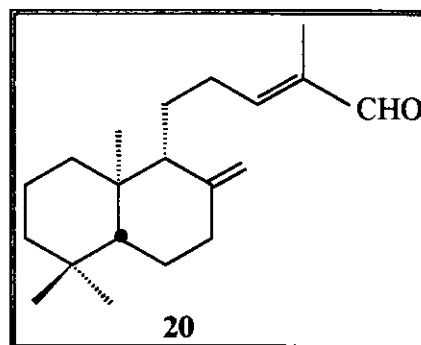
A uma solução de α -metoxycarbonil-etilideno-trifenil fosforano (455 mg 1,30 mmol) em benzeno (20 ml), foi adicionada gota-a-gota, a uma solução sob agitação do aldeído 12 (260 mg, 1,05 mmol) em benzeno (30 ml). Aqueceu-se a mistura reacional a 70°C por 3 horas e deixou-se à temperatura ambiente por mais 15 horas. O solvente foi removido a vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi cromatografado sobre silicagel (hexano/éter 97:3) resultando no éster 18 (288 mg, 86%) como um óleo levemente amarelado: $[\alpha]_D = -8,5$ ($c = 2,88$, em CHCl₃). - IV (filme) (fig.35) : $\nu = 3078 \text{ cm}^{-1}$ [f = (C=)C-H], 1716 (F, C=O), 1644 (m, C=C), 888 (F, C=CH₂). - RMN-¹H (fig.34) : $\delta = 0,67$ (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 0,87 (s, 3H, CH₃), 1,79 [d, J = 1,2 Hz, 3H, (=C-CH₃)], 3,74 (s, 3H, OCH₃), 4,51 e 4,85 (s, 2H, C=CH₂), 5,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H, C=CH) - RMN-¹³C (fig.37) : $\delta = 12,2$ (2- CH₃), 14,3 (8a'-CH₃), 19,3 (C-7'), 21,6 (5'- ax CH₃), 22,5 (C-5), 24,3 (C-4'), 27,5 (C-4), 33,5 (C-5'), 33,5 (5'- eqCH₃), 38,2 (C-3'), 39,0 (C-8'), 39,6 (C-8a'), 42,0 (C-6'), 51,6 (OCH₃), 55,4 (C-4a'), 56,3 (C-1'), 106,3 (=CH₂), 127,5 (C-2), 143,2 (C-3), 148,5 (C-2'), 169,0 (C=O) - EM (70 eV) (fig.36) : m/z (%) = 318 (9) [M⁺], 303 (16), 205 (26), 149 (38), 137 (78), 114 (89), 95 (79), 81 (100), 69 (65), 55(60), 41 (89). - C₂₁H₃₄O₂ (318,5) calculado C 79,19, H 10,76; encontrado C 79,06, H 10,85.

IV.7.2 - Síntese do (1'R,2E,4a'R,8a'R)-(-)-5-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-2-metil-2-penten-1-ol(19) :



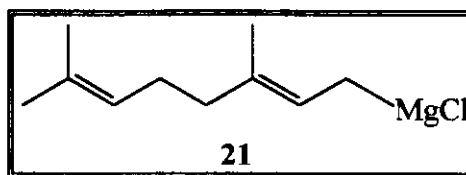
Uma solução do éster **18** (250 mg, 0,78 mmol) em éter etílico (2 ml) foi adicionada gota-a-gota, sob agitação, a uma suspensão de LiAlH₄ (200 mg, 5,26 mmol) em éter etílico (6 ml) esfriado em um banho de gelo, que foi removido após o final da adição. O meio reacional foi então mantido sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. O excesso de LiAlH₄ foi destruído com a adição cuidadosa de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 30%. O sólido formado foi removido por filtração à vácuo sobre sílica e o filtrado secado com sulfato de sódio anidro. Após filtração e evaporação do solvente, obteve-se o álcool **19** (210 mg, 92%), puro, como um óleo incolor: $[\alpha]_D = -8,2$ ($c = 0,79$, em CHCl₃) - IR (filme) (fig.39) : $\nu = 3327 \text{ cm}^{-1}$ (F, OH), 1643 (m, C=C), 888 (m, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.39): $\delta = 0,66$ (s, 3H, CH₃), 0,79 (s, 3H, CH₃), 0,86 (s, 3H, CH₃), 1,62 [s, 3H, (=C-CH₃)], 4,00 (s, 2H, CH₂O), 4,52 e 4,83 (s, 2H, C=CH₂), 5,39 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H, C=CH) - RMN-¹³C (fig.41) : $\delta = 13,5$ (2- CH₃), 14,3 (8a'-CH₃), 19,2 (C-7'), 21,6 (5'- axCH₃), 23,3 (C-5), 24,3 (C-4'), 26,5 (C-4), 33,4 (C-5'), 33,5 (5'- eqCH₃), 38,2 (C-3'), 39,0 (C-8'), 39,5 (C-8a'), 42,1 (C-6'), 55,4 (C-4'a), 56,3 (C-1'), 68,9 (C-1), 106,2 (=CH₂), 126,9 (C-3), 134,6 (C-2), 148,7 (C-2'). - EM (70 eV) (fig.40) : m/z (%) = 290 (1) [M⁺], 275 (9), 272 (9), 257 (15), 229 (11), 205 (8), 149 (20), 137 (42), 95 (55), 81 (70), 69 (56), 41 (100). - C₂₀H₃₄O (290,5): calculado C 82,69, H 11,80; encontrado C 82,64, H 12,08.

IV.7.3 - Síntese do (1'R,2E,4a'R,8a'R)-(-)-5-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil- 2'-metileno-1'-naftil)- 2-metil-2-pentalnal (20) :



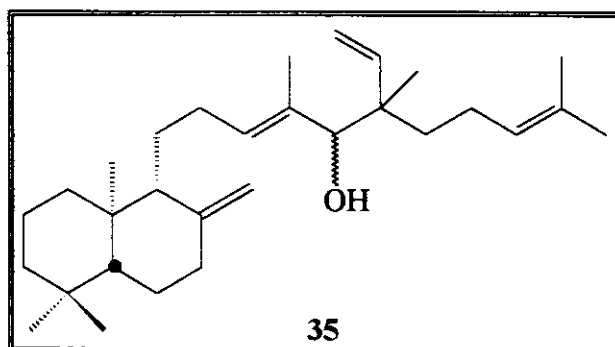
A uma suspensão de PCC (53,5 mg, 0,25 mmol) em diclorometano (2 ml), foi adicionado, sob agitação, uma solução do álcool 19 (48,6 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (1,0 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, filtrando-se a seguir, sobre uma camada de silicagel. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi purificado por placa preparativa de silicagel (hexano/ éter 20:1) obtendo-se o aldeído 20 (41,1 mg, 86%) como um óleo incolor - $[\alpha]_D = -8,5$ ($c = 0,47$, em CHCl_3). - IV (filme) (fig. 43) : $\nu = 3078 \text{ cm}^{-1}$ (f, =C-H), 1689 (F, -C=O), 1643 (m, C=C), 888 (m, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.42) : $\delta = 0,68$ (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 0,87 (s, 3H, CH₃), 1,70 (s, 3H, =C-CH₃), 4,51 e 4,87 (s, 2H, C=CH₂), 6,47 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, C=CH), 9,39 (s, 1H, O=C-H) - RMN-¹³C (fig.45) : $\delta = 9,1$ (2-CH₃), 14,4 (8a'-CH₃), 19,3 (C-7'), 21,7 (5'-axCH₃), 22,4 (C-5), 24,4 (C-4'), 27,9 (C-4), 33,5 (5'-eqCH₃), 33,5 (C-5'), 38,2 (C-3'), 39,1 (C-8'), 39,7 (C-8a'), 42,0 (C-6'), 55,5 (C-4a'), 56,3 (C-1'), 106,3 (=CH₂), 139,4 (C-2), 148,2 (C-2'), 155,3 (C-3), 195,3 (C-1) - EM (70 eV) (fig.44) : m/z (%) = 288 (5) [M⁺], 273 (10), 245 (4), 230 (16), 205 (16), 149 (21), 137 (56), 109 (44), 95 (58), 81 (72), 69 (55), 41 (100). - C₂₀H₃₂O (288,4): calculado C 83,27, H 11,18; encontrado C 83,19, H 11,30.

IV.7.4 - Síntese do cloreto de geranil-magnésio (**21**) :



Em um balão contendo 8 ml de éter etílico anidro, magnésio em aparas (90 mg, 3,7 mmol) (previamente tratado com solução de HCl 1N) e um pequeno cristal de iodo (~ 5 mg), foi adicionado cloreto de geranila (**9**) (585 mg, 3,4 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 20 horas resultando numa solução turva utilizada imediatamente na reação seguinte.

IV.7.5 - Reação de Grignard entre o aldeído **20** e o reagente **21** - Obtenção do (1'R,3,9E,4a'R,8a'R)-(-)-1-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-4,6,10-trimetil-6-etileno-3,9-undecen-5-ol (**35**) :

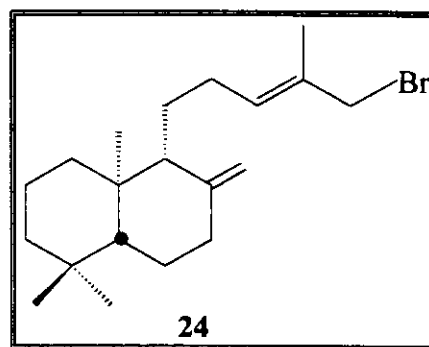


Uma solução do aldeído **20** (29 mg, 0,10 mmol) em éter etílico seco (1 ml) foi adicionada com o auxílio de uma seringa, à solução contendo o reagente de Grignard obtido anteriormente (IV.7.4). Após 45 minutos de agitação, observou-se por c.c.d, o consumo total do aldeído **20**. A seguir, foi adicionado ao meio reacional, uma solução saturada de cloreto de amônio (3 ml) seguido pela adição de ácido clorídrico 1N (1 ml). Filtrou-se a solução sobre Celite, lavando-se com éter e em seguida as duas fases foram separadas. A fase etérea foi secada com sulfato de sódio e filtrada. Após remoção do solvente, obteve-se 34 mg de produto bruto como um óleo amarelo que foi purificado por

cromatografia em coluna de silicagel. Obteve-se 18 mg de um óleo incolor que apresentou uma única mancha por c.c.d. A análise por CG deste óleo mostrou que se tratava de uma mistura de vários compostos dentre os quais o álcool **35**. Alguns dados espectroscópicos característicos desta fração estão apresentados a seguir : - IV (filme) (fig.47) : $\nu = 3427 \text{ cm}^{-1}$ (F, O-H), 3079 (f, =C-H), 1641 (m, C=C), 1011 (m, C-O), 888 (m, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.46) : $\delta = 0.68$ (s, 3H, CH₃), 0,81 (s, 3H, CH₃), 0,88 (s, 3H, CH₃), 1,07 (d, 3H, -CH₃), 3,77 (s, 1H, -CH-O) 4,53 e 4,84 (s, 2H, C=CH₂), 5,09 (m, 2H, C=CH₂), 5,18 (t, 1H, =CH), 5,34 (t, 1H, =CH), 5,76-5,91 (m, 1H, =CH) - RMN-¹³C (fig.48) : $\delta = 14,5$ (8a'-CH₃), 17,6 (4-CH₃), 19,4 (C-7'), 21,7 (5'-axCH₃), 23,2 (C-1), 24,5 (C-4'), 25,7 (C-11), 26,5 (C-8), 26,2 (C-2), 33,5 (5'-eqCH₃), 33,6 (C-5'), 38,4 (C-3'), 39,1 (C-8'), 39,6 (C-8a'), 42,2 (C-6'), 45,5 (C-6), 55,6 (C-4a'), 56,1 (C-1'), 83,3 (C-5), 106,2 [2'-(=CH₂)], 114,4 [6-(CH₂=)], 124,9(C-9), 125,0 (C-3), 130,5 (C-10), 134,6 (C-4), 144,5 [6-(CH=)], 148,6 (C-2') - C₃₀H₅₀O (426,7): calculado C 84,44; H 11,81; encontrado C 84,35; H 11,99.

IV.8 - ROTA DE SÍNTESE IV :

IV.8.1 - Síntese do (1'R,2E,4a'R,8a'R)-(-)-1-Bromo-5- (1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)- 2- metil- 2 - penteno (24**) :**

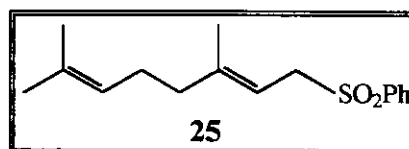


Tetrabrometo de carbono (480 mg, 1,44 mmol) e trifenilfosfina (377 mg, 1,44 mmol) foram adicionados sob agitação a uma solução do álcool **19** (210 mg, 0,72 mmol) em THF (5 ml) à temperatura ambiente. Após refluxar a mistura de reação por 16 horas, resfriou-se à temperatura ambiente, adicionou-se pentano (3 ml) e refrigerou-se a -10°C. Houve a precipitação de um sólido que

foi removido por filtração a vácuo sobre Celite. O filtrado foi então evaporado, resultando num resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/éter 97:3) obtendo-se 37 mg do álcool de partida **19** e 135 mg (64% baseado no material reagido) do brometo **24**. - IV (filme) (fig.50): $\nu=3078\text{ cm}^{-1}$ [f,(C=)C-H], 1642 (m, C=C), 888 (m, C=CH₂), 610 (m, C-Br) - RMN-¹H (fig.49) : δ = 0.66 (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 0,87 (s, 3H, CH₃), 1,71 [d, J = 1 Hz, 3H, (=C-CH₃), 3,98 (s, 2H, CH₂Br), 4,51 e 4,83 (s, 2H, C=CH₂), 5,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H, C=CH) - RMN-¹³C (fig.52) : δ = 14,4 (2- CH₂), 14,6 (8a'-CH₃), 19,4 (C-7'), 21,7 (5'- ax CH₃), 23,0 (C-5), 24,4 (C-4'), 27,2 (C-4), 33,6 (C-5'), 33,6 (5'- eqCH₃), 38,3 (C-3'), 39,1 (C-8'), 39,6 (C-8a'-CH₃), 42,0 (C-6'), 42,1 (C-1), 55,5 (C-4a'), 56,1 (C-1'), 106,2 (=CH₂), 131,9 (C-2), 132,1 (C-3), 148,5 (C-2')- EM (70 eV) (fig.51) : m/z (%) = 354 (1), 352 (1), 339 (2), 337 (2), 273 (62), 205 (19), 149 (43), 137 (81), 109 (67), 95 (95), 81 (95), 69 (100), 41 (95).

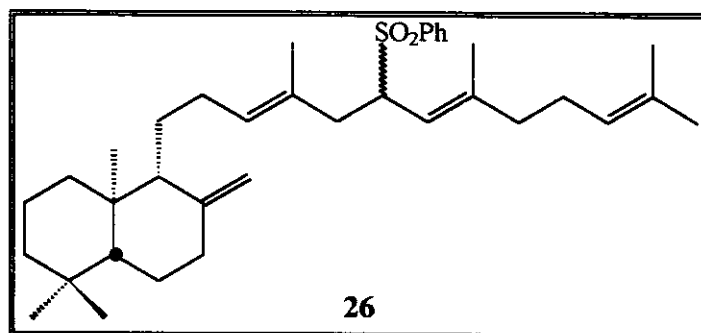
IV.9 - ROTA DE SÍNTESE V :

IV.9.1 - Síntese do *trans*-fenilsulfonato de geranila (**25**) :



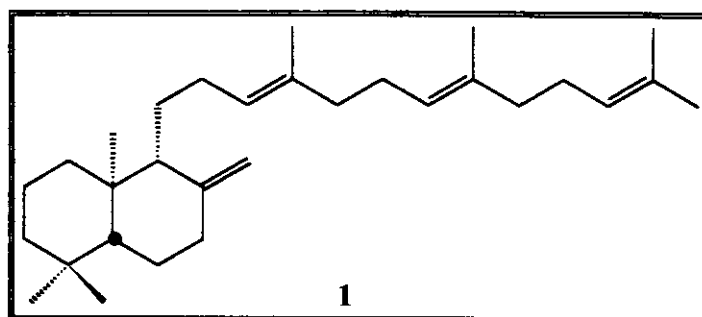
A uma solução de cloreto de geranila (**9**) (600 mg, 3,5 mmol) em THF anidro (3 ml), foram adicionados brometo de tetrabutilamônio (55 mg, 0,17 mmol) e benzenosulfonato de sódio (632 mg, 3,85 mmol). A mistura foi refluxada por 1 hora. Após resfriamento, adicionou-se água (10 ml) e extraiu-se com éter etílico (3 x 20 ml). A fase etérea foi secada com sulfato de sódio anidro e após filtração e remoção do solvente, obteve-se um óleo alaranjado que foi purificado por coluna cromatográfica sobre silicagel (hexano/éter 90:10), resultando num óleo levemente amarelado (783 mg, 81%).

IV.9.2 - Síntese do (1'R,3E,4a'R,6RS,7E,8a'R)-(-)-1-(1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-4,8,12-trimetil-6-fenilsulfonil-3,7,11-tridecatrieno (26) :



A uma solução de *trans*-fenilsulfonato de geranila (**25**) (170 mg, 0,61 mmol) em THF (2 ml), resfriada a -78°C , foi adicionada uma solução de *n*-butil-lítio (2,5 M em hexano, 250 μl , 0,63 mmol), também resfriada à mesma temperatura. Após agitação por 1,5 horas, uma solução do brometo **24** (73 mg, 0,20 mmol) em THF (500 μl) foi adicionada à mistura, mantendo-se a agitação a -78°C por mais 5 horas, seguido por mais 12 horas de agitação à temperatura ambiente. Após adição de metanol (2 ml) e água (2 ml), a mistura foi extraída com éter etílico (3 x 10 ml) e os extratos combinados foram secados com sulfato de sódio anidro. Após filtração e evaporação do solvente, obteve-se um resíduo oleoso que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/éter 9:1) resultando em 20 mg do brometo de partida **24** e 53 mg (64% baseado no brometo reagido) da sulfona **26** como um óleo. - IV (filme) (fig.54): $\nu = 3067\text{ cm}^{-1}$ [f,(C=)C-H], 1642 (m, C=C), 888 (m, C=CH₂) - RMN-¹H (fig.53) : $\delta = 0,64$ (s, 3H, CH₃), 0,80 (s, 3H, CH₃), 0,87 (s, 3H, CH₃), 1,18 (s, 3H, CH₃), 1,49 (s, 3H, =C-CH₃), 1,59 (s, 3H, =C-CH₃), 1,69 (s, 3H, =C-CH₃), 1,94[s, 4H, 2(CH₂)], 3,89 (dt, J=0,9 e 10,8 Hz, 1H, CHSO₂Ph), 4,46 e 4,79 (s, 2H, =CH₂), 4,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H, =CH), 5,00 (m, 1H, =CH), 5,14 (m, 1H, =CH), 7,50 (m, 2H, arom.), 7,60 (m, 1H, arom.), 7,80 (m, arom.) - RMN-¹³C (fig.56) : $\delta = 14,4$ (8a'-CH₃), 15,9 (4-CH₃), 16,4 (8-CH₃), 17,7 (C-13), 19,4 (C-7'), 21,7 (5'-axCH₃), 23,5 (C-1), 24,2 (C-4'), 25,7 (12-CH₃), 26,4 (C-2), 26,9 (C-10), 33,6 (C-5'), 33,6 (5'-eqCH₃), 37,4 (C-5), 38,3 (C-3'), 39,1 (C-8'), 39,5 (C-8a'), 39,7 (C-9), 42,1 (C-6'), 55,6 (C-4a'), 56,1 (C-1'), 63,6 (C-6), 106,0 (CH₂=), 117,3 (C-7), 123,6 (C-11), 129,4 (C-3), 129,6 (C-4), 131,9 (C-12), 138,1 (C-8), 148,7 (C-2')- EM (70 eV) (fig.55) : C₃₆H₅₄SO₂ (550,9): calculado C 78,49, H 9,89; encontrado C 78,11, H 9,52.

IV.9.3 - Síntese do (1'R,3E,4a'R,7E,8a'R)-(-)-1-1',2',3',4',4a',5',6',7',8',8a'-Decahidro-5',5',8a'-trimetil-2'-metileno-1'-naftil)-4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrieno [ent- α -polipodatetraeno (1)] :



Uma solução da sulfona **26** (20 mg, 0,036 mmol) em dietilamina anidra (1,0 ml), a -78°C , foi titulada com uma solução (azul) de lítio em dietilamina até que a cor azul persistisse por um minuto. A temperatura do meio reacional foi elevada gradualmente até a temperatura ambiente e a seguir foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio (3 ml). A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 10 ml) e os extratos combinados secados com sulfato de magnésio anidro. Após filtração e remoção do solvente à pressão reduzida, obteve-se um óleo amarelado purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano/éter 9:1), resultando no ent- α -polipodatetraeno (**1**) (7,6 mg, 51%): $[\alpha]_{\text{D}} = -18,9$ ($c = 0,8$, em CHCl_3). - IV (filme) (fig.58) : $\nu = 3080 \text{ cm}^{-1}$ [f,(C=)C-H], 2887 (s, C-H), 1642 (m, C=C), 888 (m, C=C-H₂)- RMN-¹H (fig.57) : $\delta = 0,67$ (s, 3H, CH₃), 0,81 (s, 3H, CH₃), 0,88 (s, 3H, CH₃), 1,57 (s, 3H, =C-CH₃), 1,61 [s, 6H, 2(=C-CH₃)], 1,69 (s, 3H, =C-CH₃), 4,54 e 4,83 (s, 2H, C=CH₂), 5,11 [m, 2H, 2(C=C-H)], 5,31 (m, 1H, C=C-H)- RMN-¹³C (fig.60) : $\delta = 14,5$ (8a'-CH₃), 16,0 (4-CH₃), 16,0 (8-CH₃), 17,7 (C-13), 19,4 (C-7'), 21,7 (5'-axCH₃), 23,8 (C-1), 24,5 (C-4'), 25,7 (12-CH₃), 26,8 (C-6), 26,9 (C-10), 29,7 (C-2), 33,6 (5'-eqCH₃), 33,6 (C-5'), 38,4 (C-3'), 39,1 (C-8'), 39,6 (C-8a'), 39,7 (C-9), 39,8 (C-5), 42,2 (C-6'), 55,6 (C-4a'), 56,2 (C-1'), 106,1 (=CH₂), 124,3 (C-7), 124,4 (C-11), 125,1 (C-3), 131,2 (C-12), 134,9 (C-4), 134,9 (C-8), 148,9 (C-2') - EM (70 eV) (fig.59) : m/z (%) = 410 (68) [M⁺], 395 (87), 341 (5), 273 (9), 205 (7), 204 (6), 191 (20), 137 (100). - C₃₀H₅₀ (410,7): calculado C 87,73, H 12,27; encontrado C 87,51, H 12,38.

V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

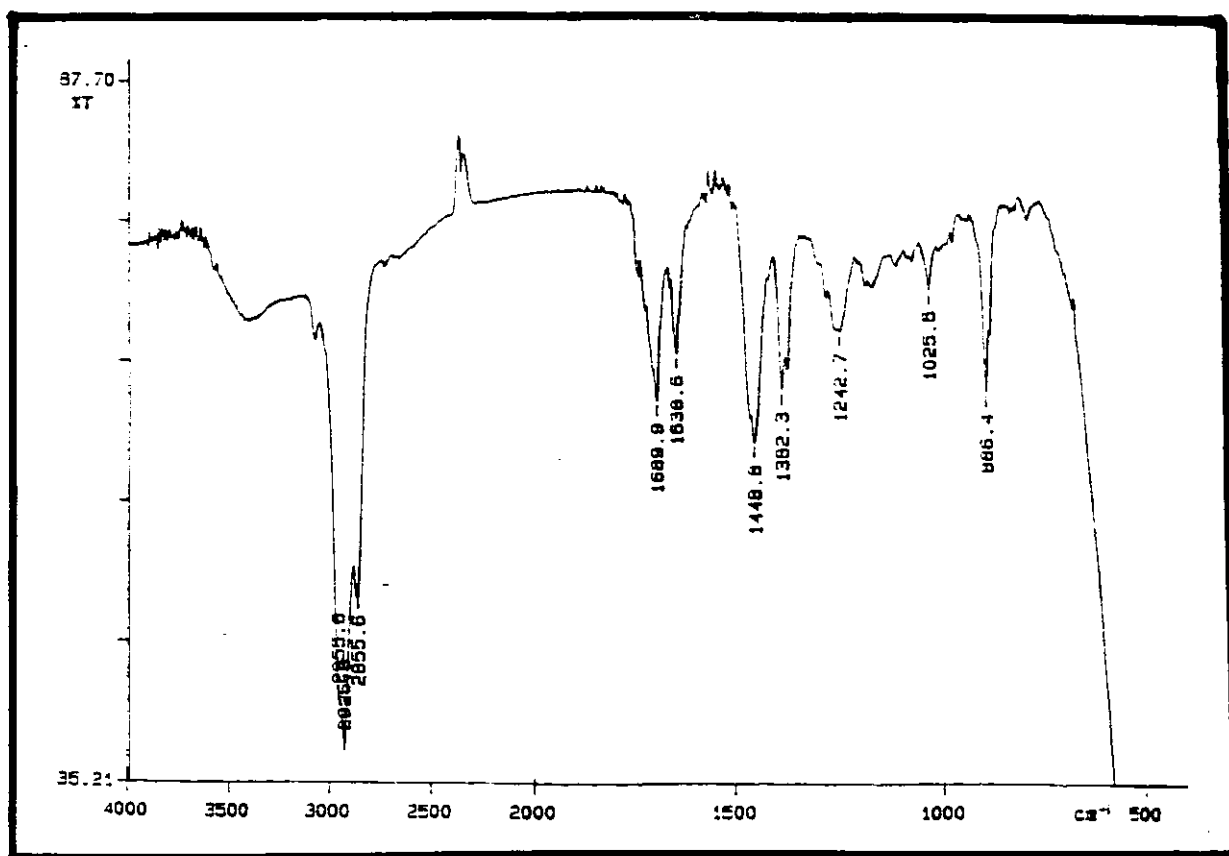
1. Newman, A.A; *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*, 1972, Academic Press Inc., London.
2. Bittner, M.; Gladys,T. F.; Hoeneisen, M.; Campos, V.; Marambis, O.; Silva, M.; Gonzalez, F.; Cespedes, C.; Becerra, J., *Quimica de los Terpenos* - 1992 - p. 3-5, Ed. Gladys Torres F., Washigton.
3. Murakami, T.; Tanaka N., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 1988, 54, 73.
4. Arai, Y.; Hirohara, M.; Ageta, H.; Hsu, H.Y., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 1325.
5. Ageta, H.; Shiojima, K.; Masuda, K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 2272.
6. Boar, R. B.; Couchman, L.A; Jaques, A.J.; Perkins, M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 2476.
7. Nishizawa, M.; Nishide, H.; Hayashi, Y., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 5071.
8. Nishizawa, M.; Nishide, H.; Hayashi, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 467.
9. Bennet, G.J., Harrison, L.J.; Sia, G.L.; Sim, K.Y. , *Phytochemistry*, 1993, 32, 1245.
10. Dev., S.; Misra, R., *CRC Handbook of Terpenoids - Diterpenoids Vol. II*, CRC Press. Inc., 1985, Boca Raton, Florida.
11. Bauer, K.; Garbe, D., *Common Fragrance and Flavor Materials*, p. 147, VCH, 1985, Weinheim.
12. *Food Chemical Codex - Food and Nutrition Research Council*, National Press, 3rd. ed., Washigton, D.C, 1981, p.89.
13. Nakano, T.; Djerassi, C., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 167.

14. Nunes, F.M.N. - "Síntese de *ent*-ambrox e de derivados odoríferos de ambergris e estudo sobre a síntese do *ent*-eperuol" Tese de Mestrado - Instituto de Química - UNICAMP - 1994.
15. Imamura, P.M.; Ruveda, E.A., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 510.
16. Tanis, S.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3115.
17. Anderson, R.J.; Henrick, C.A.; Siddal, J.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 735.
18. Tamura, M.; Kochi, J., *Synthesis*, **1971**, 303.
19. Nakano, T. ; Djerassi, C., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 167.
20. Grundy, J.; James, B.G.; Pattenden, G., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 757
21. Imamura, P.M.- "Determinação da estereoquímica do C-13 e tentativa de síntese do diterpeno bromado isoaplisina-20" - Tese de Doutorado - Instituto de Química - UNICAMP - 1981.
22. Dey, A.K.; Wolf, H.R., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 1004.
23. Bastard, J.; Francis, M.J.; Grant, P.K.; Kaneko, C.; Baddeley, G.V., *J. Nat. Prod.*, **1984**, 47, 592.
24. Grant, P.K.; Weavers, R.T., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2385.
25. Hugel, G.; Oehlschlager, A.C.; Ourisson, G., *Tetrahedron*, **1966**, Supl. 8, parte I, 203.
26. Tereza, J.P.; Mateos, A.F.; Gutierrez, L.A; Almena, C.M.; Gonzáles, R.R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1991**, 128, 898.
27. Rebouças, L.M.C. - "Ácidos naftênicos de petróleo do campo Albacora, bacia de Campos e síntese de biomarcadores - Tese de Doutorado, p.35- Instituto de Química - UNICAMP - 1992
28. Ibid p. 50
29. Demole, E.; Wuest, H., *Helv. Chim. Acta*, **1967**, 50, 1314.

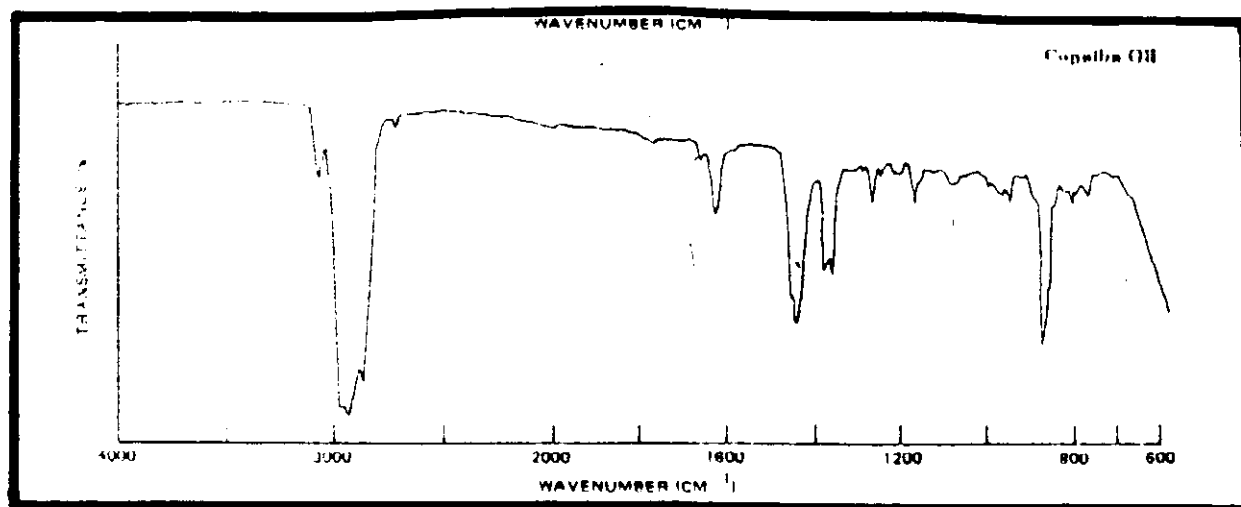
30. Ohloff, G.; Vial, C.; Wolf, H.R.; Job, K.; Jégou, E.; Polansky, J.; Lederer, E. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1932.
31. Cambie, R.C.; Palmer, B.D., *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 1265.
32. Grant, P.K.; Rowan, D.D., *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 1959.
33. Hinder, M.; Stool, M., *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, 1308.
34. Vlad, P.F.; Ungur, N.D.; Perutskii, V.B., *Chem. Heterocy. Comp.*, **1990**, *26*, 746.
35. Corey, E.J.; Hess, H.J.; Proskow, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3979.
36. Classon, B.; Goregg, P.J.; Samuelsson, B., *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 339.
37. Hooz, J.; Gilani, S.S.H., *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 86.
38. Bestmann, H.J.; Vostrowsky, O., *Top. Curr. Chem.*, **1983**, *109*, 85.
39. Horner, L.; Hoffmann, H.; Klink, W.; Ertel, H.; Toscano, V.G., *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 581.
40. Maercker, *Org. React.*, **1965**, *14*, 389.
41. Khimii, U., *Russ. Chem. Rev.*, **1961**, *30*, 347.
42. Shimizu, J.; Hayashi, K.; Ide, N.; Oshima, M., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2991.
43. Corey, E.J.; Suggs, W., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
44. Isler, V.O.; Gutmann, H.; Montovan, M.; Rüeg, R.; Ryser, G.; Zeller, P., *Helv. Chim. Acta*, **1957**, *40*, 1242.
45. Carey, F.A.; Sundberg, R.J., "Advanced Organic Chemistry", 3rd ed. Part B, **1990**, Plenum Press, New York, p. 98.
46. Crews, P.; Naylor, S., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1985**, *48*, 247.
47. Oritani, T.; Yamashita, K.; Matsui, M., *Agric. Biol. Chem.*, **1990**, *54*, 571.

48. March., J., *Advanced Organic Chemistry*, 3rd.ed., **1985**, John Wiley and Sons Inc., p. 399, New York.
49. Bullpitt, M.; Kitching, W., *Synthesis*, **1977**, 316.
50. Altman, L.J.; Ash, L.; Marson, S., *Synthesis*, **1974**, 129.
51. Sum, F.W.; Weiler, L., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 303.
52. Dodd, D.S.; Oehlschlager, A.C., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2794.
53. Wildeman, J.; Leusen, A.M., *Synthesis*, **1979**, 733.
54. Ageta, H.; Arai, Y., *J. Nat. Prod.*, **1990**, 53, 325.
55. Arai, Y.; Yamaide, M.; Yamazaki, S.; Ageta, H., *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3369.
56. Imamura, P.M; Pantarotto, H., *Liebigs Ann.*, **1995**, 1891.
57. Perrin, D.D.; Armarego e Perrin, D.R., "*Purification of laboratory Chemicals*"; Pergamon Press : New York, **1980**, 2nd ed.
58. Calzada, G.; Hooz, J., *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, **1988**, 634, John Wiley and Sons, Inc., New York.
59. Baumann, M.; Hoffmann, W.; Pommer, H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 1626.

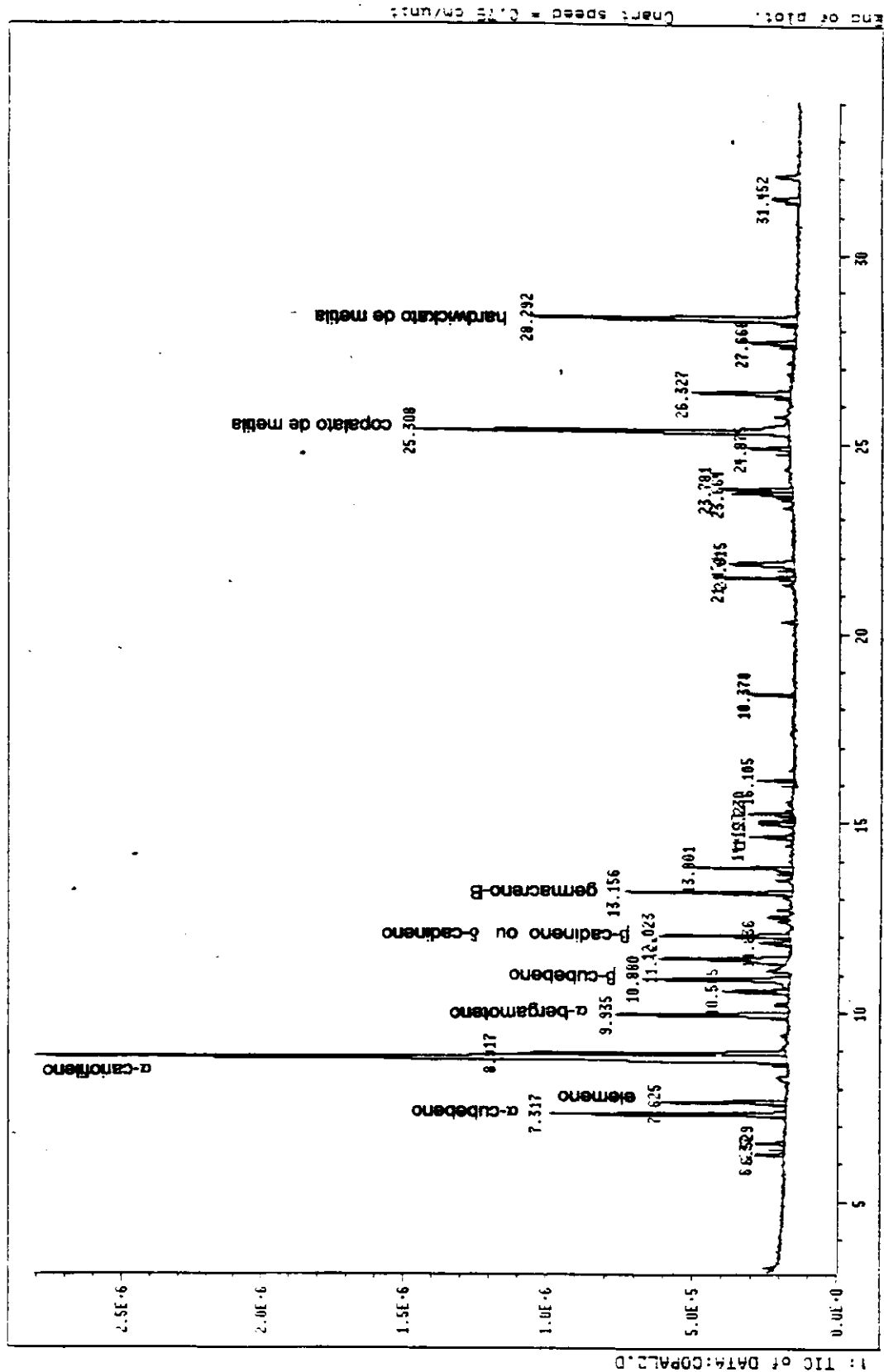
VI - F I G U R A S
(ESPECTROS E CROMATOGRAMAS)



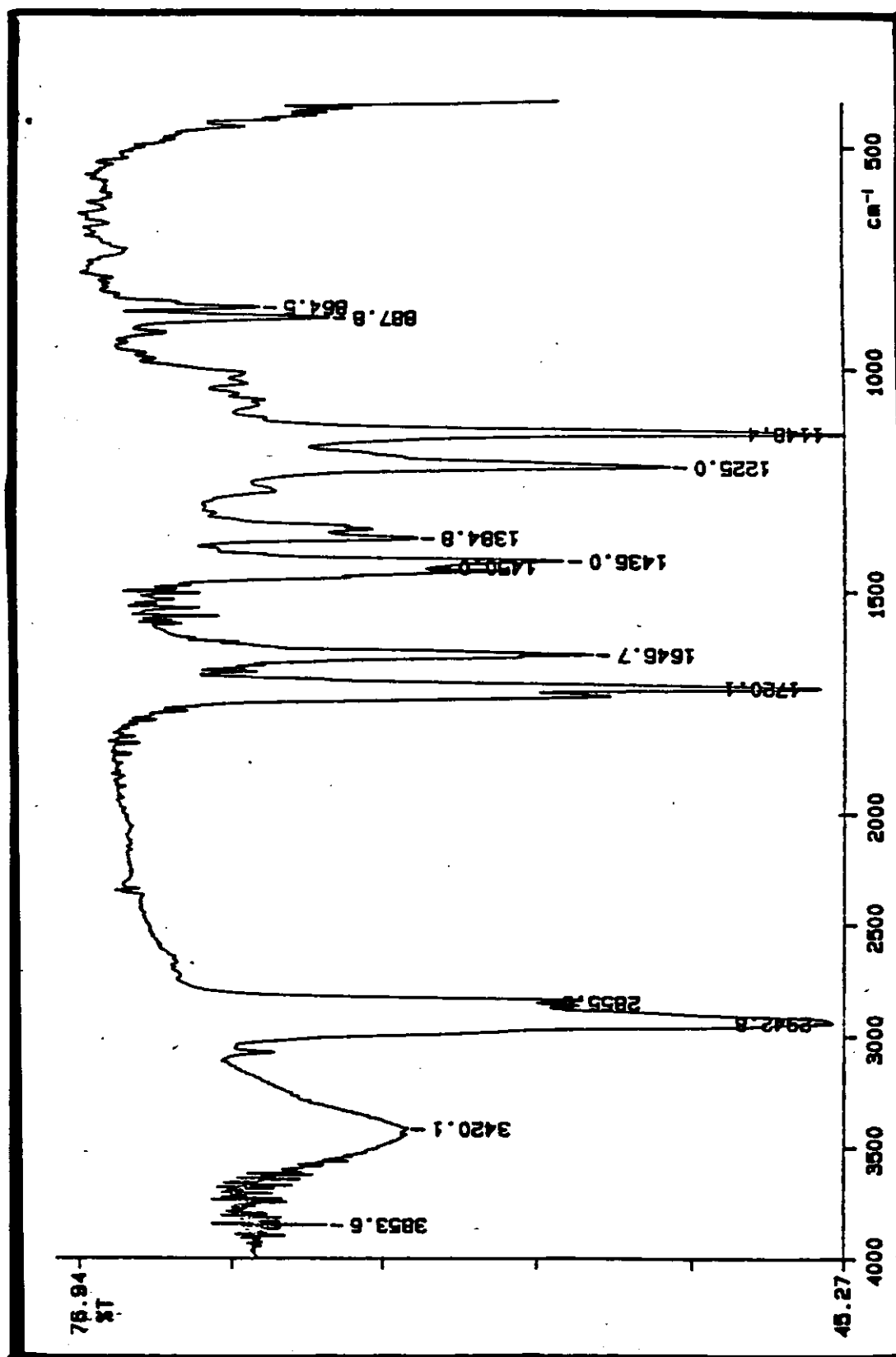
(fig. 1) Espectro de absorção no infravermelho do óleo de copaíba
(Belém - PA)



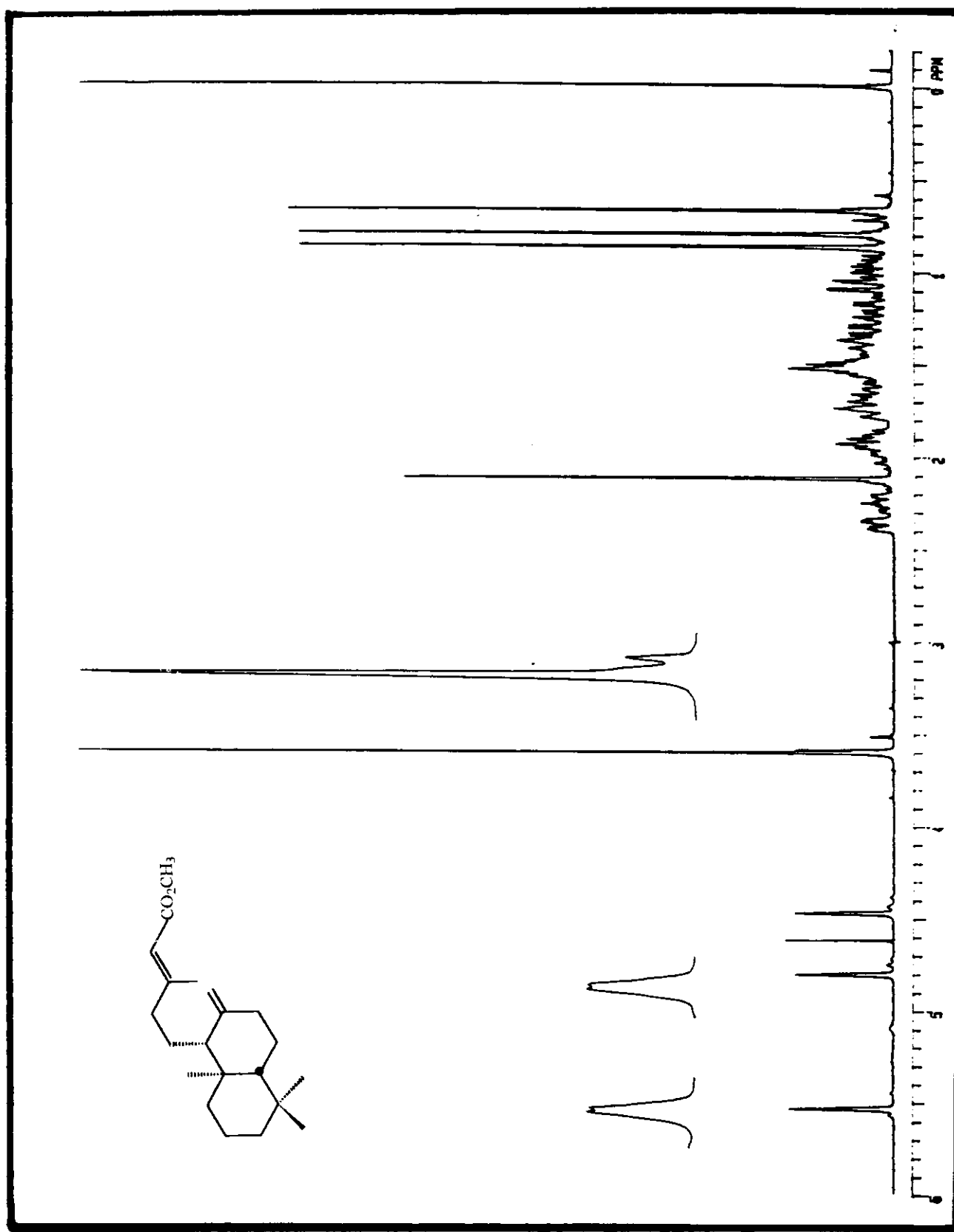
(fig. 2) Espectro de absorção no infravermelho do óleo de copaíba
(literatura [12])

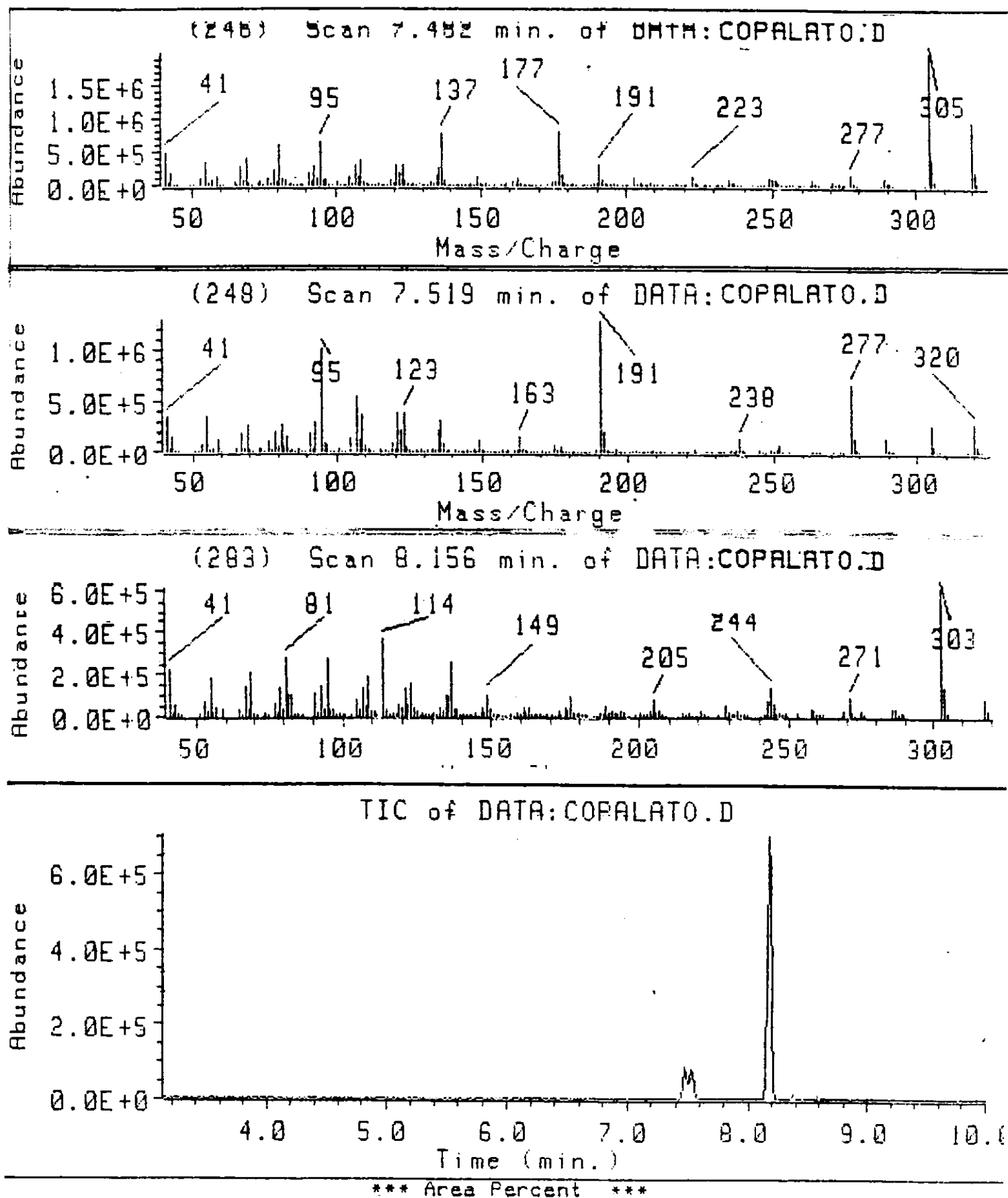


(fig. 3) Cromatograma do óleo de copaíba esterificado

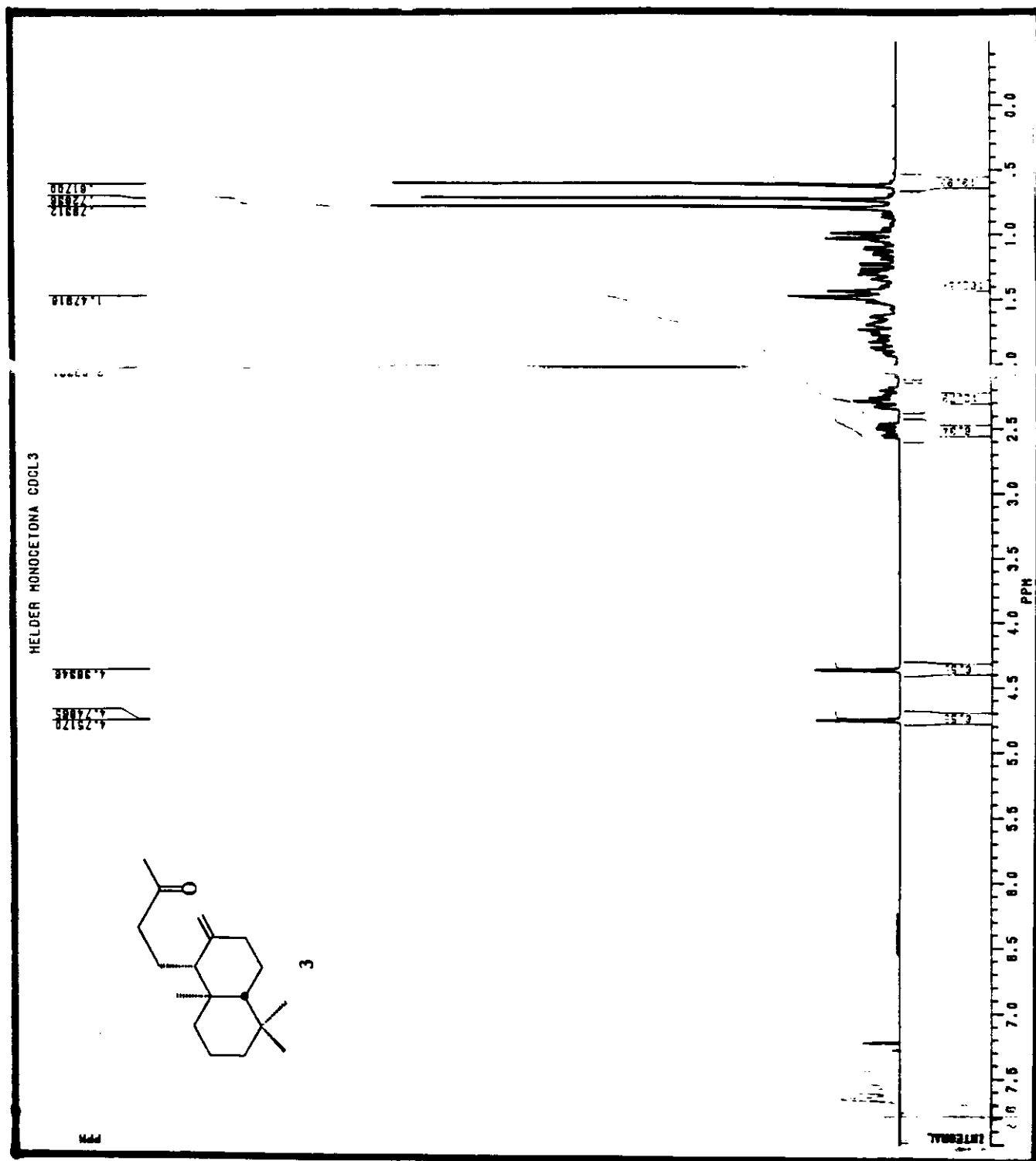


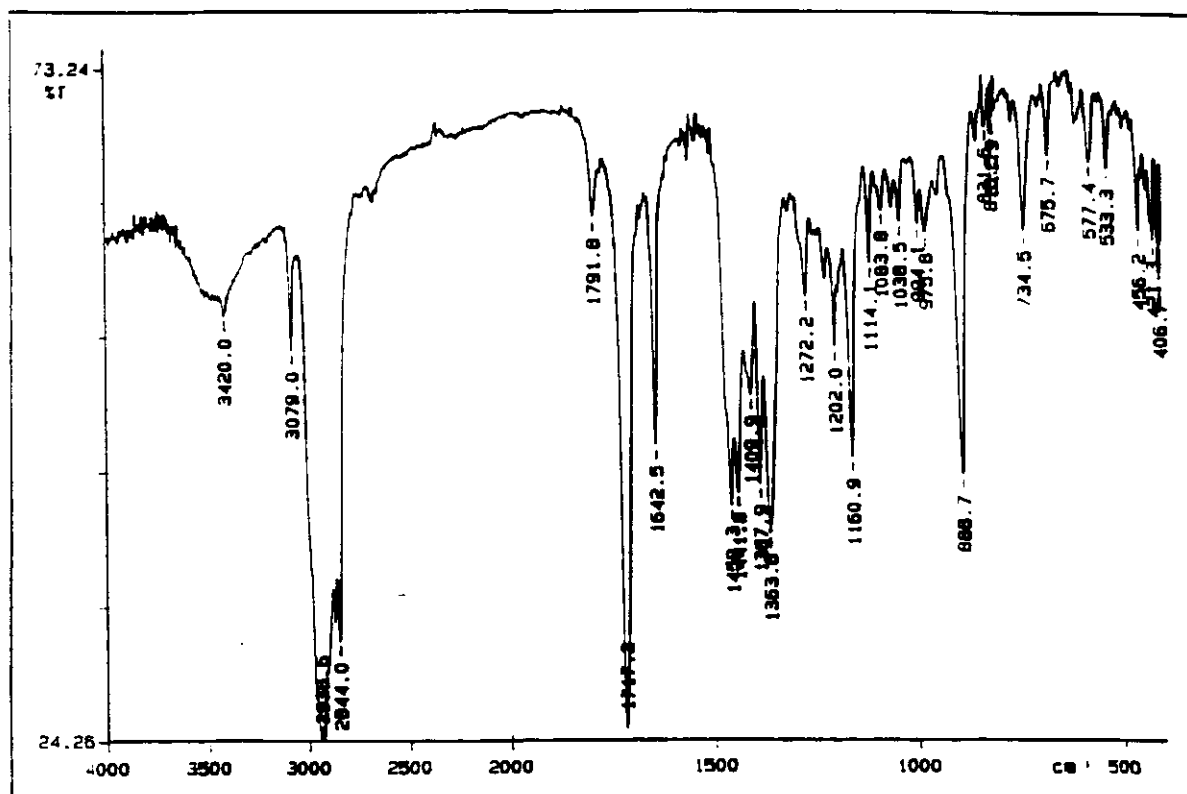
(fig. 4) Espectro de absorção no infravermelho do copolato de metila (2a)



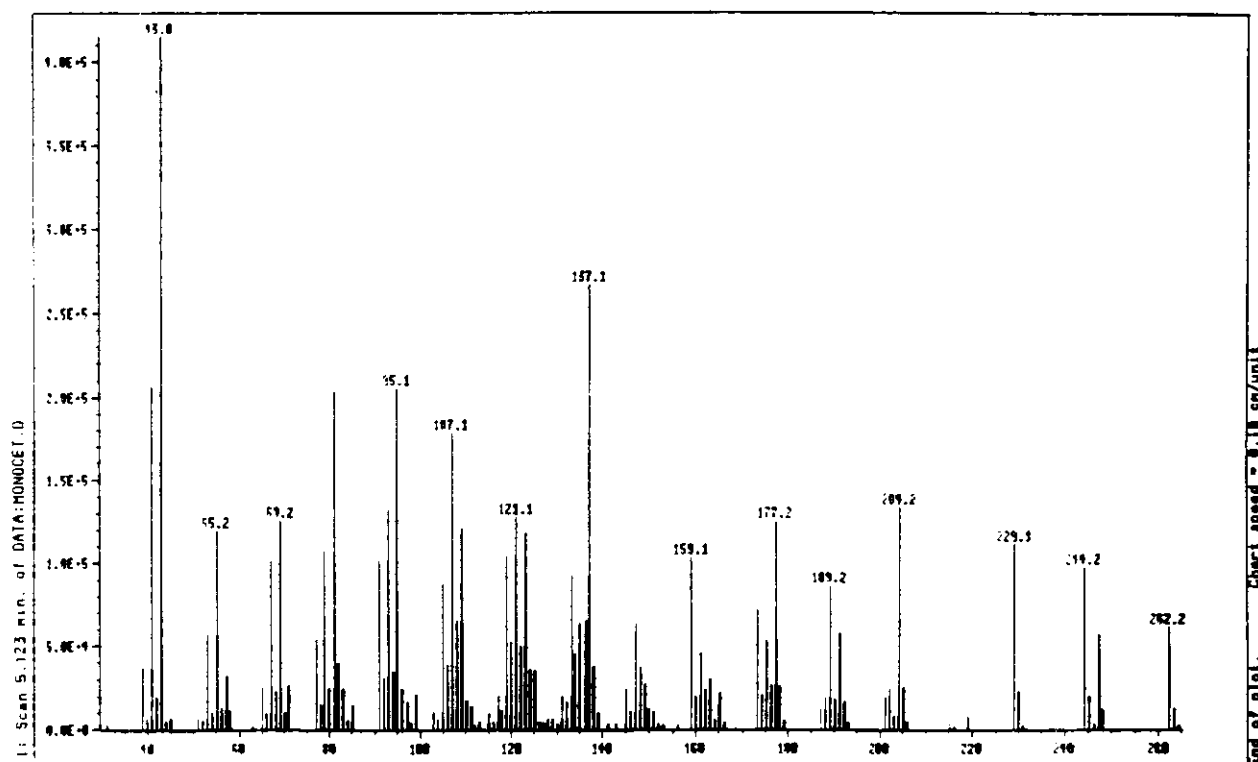


(fig. 6) Cromatograma (CG/EM) de fração do copalato de metila (2a)

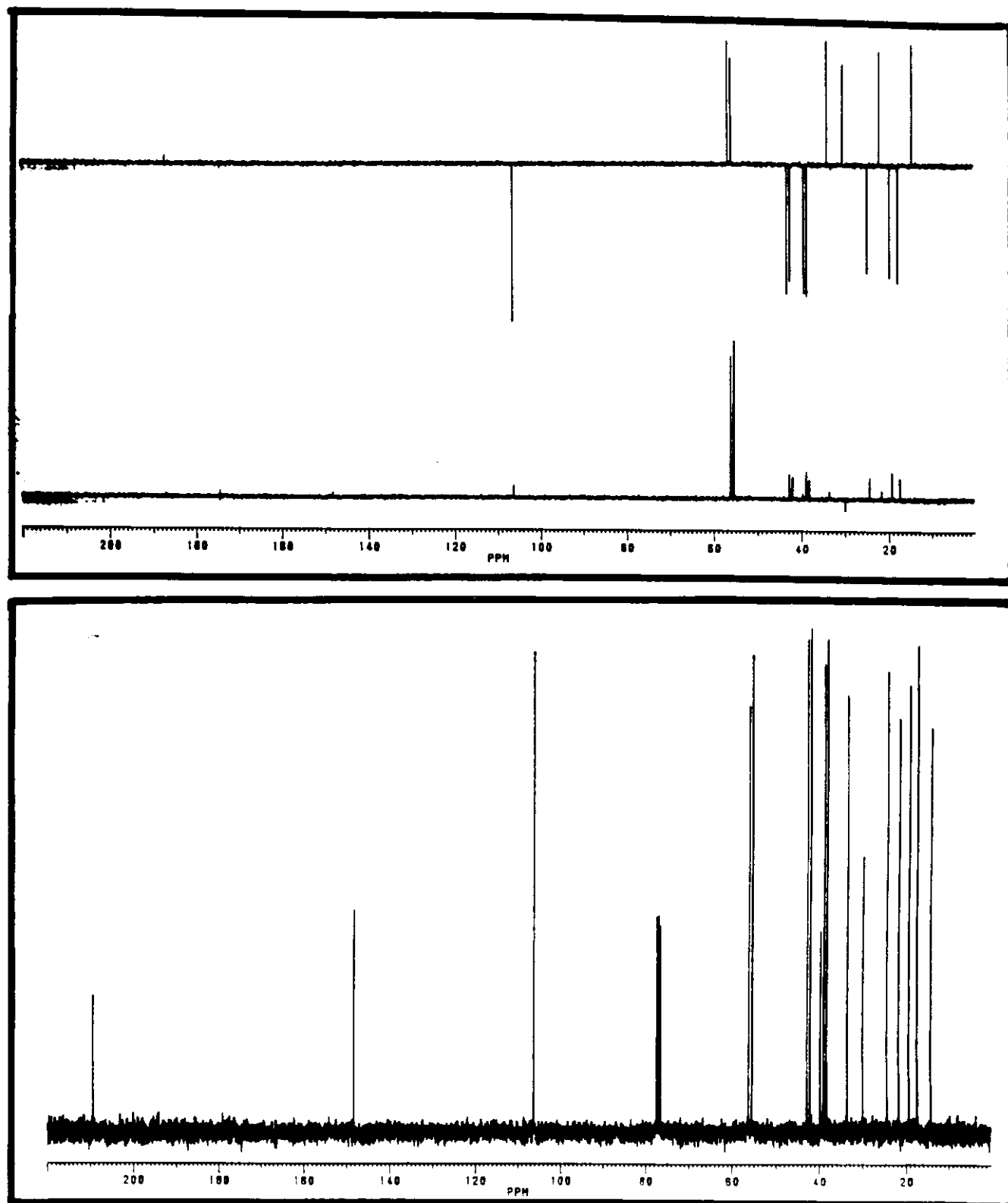
(fig. 7) Espectro de RMN-¹H da cetona 3



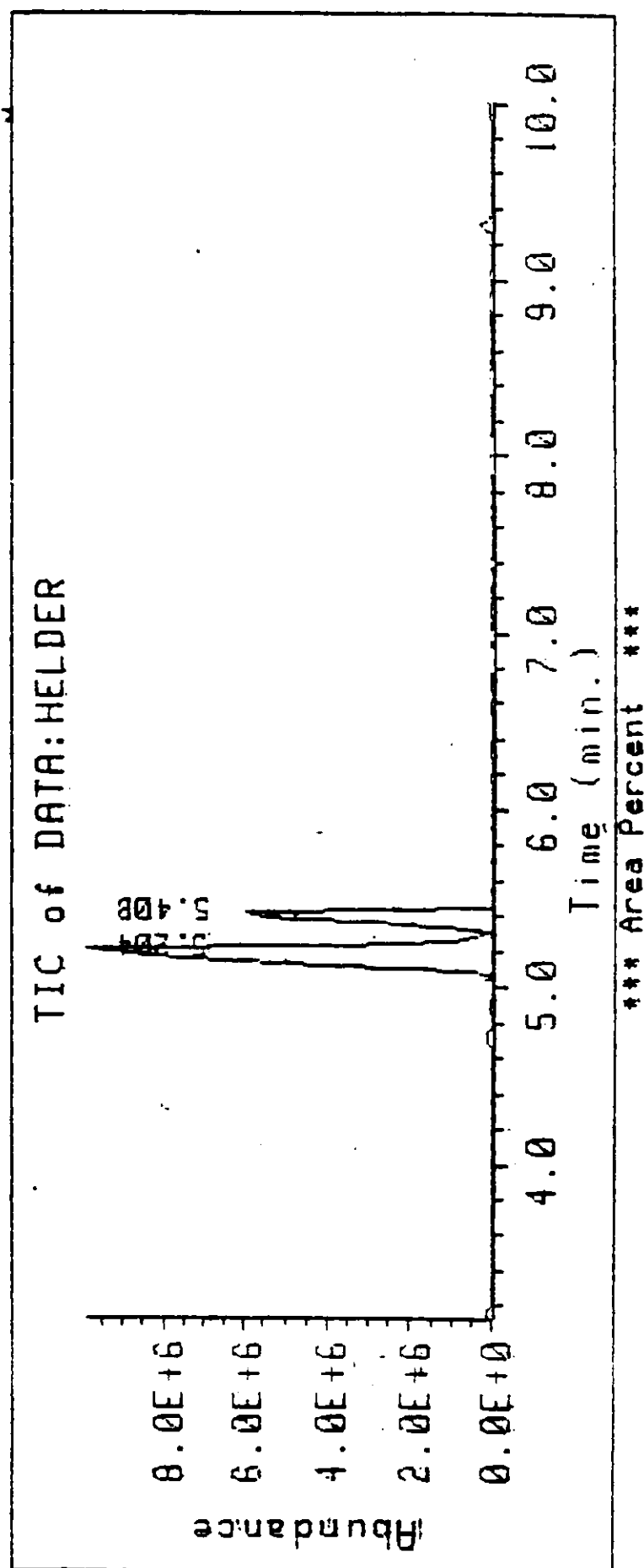
(fig. 8) Espectro de absorção no infravermelho da cetona 3



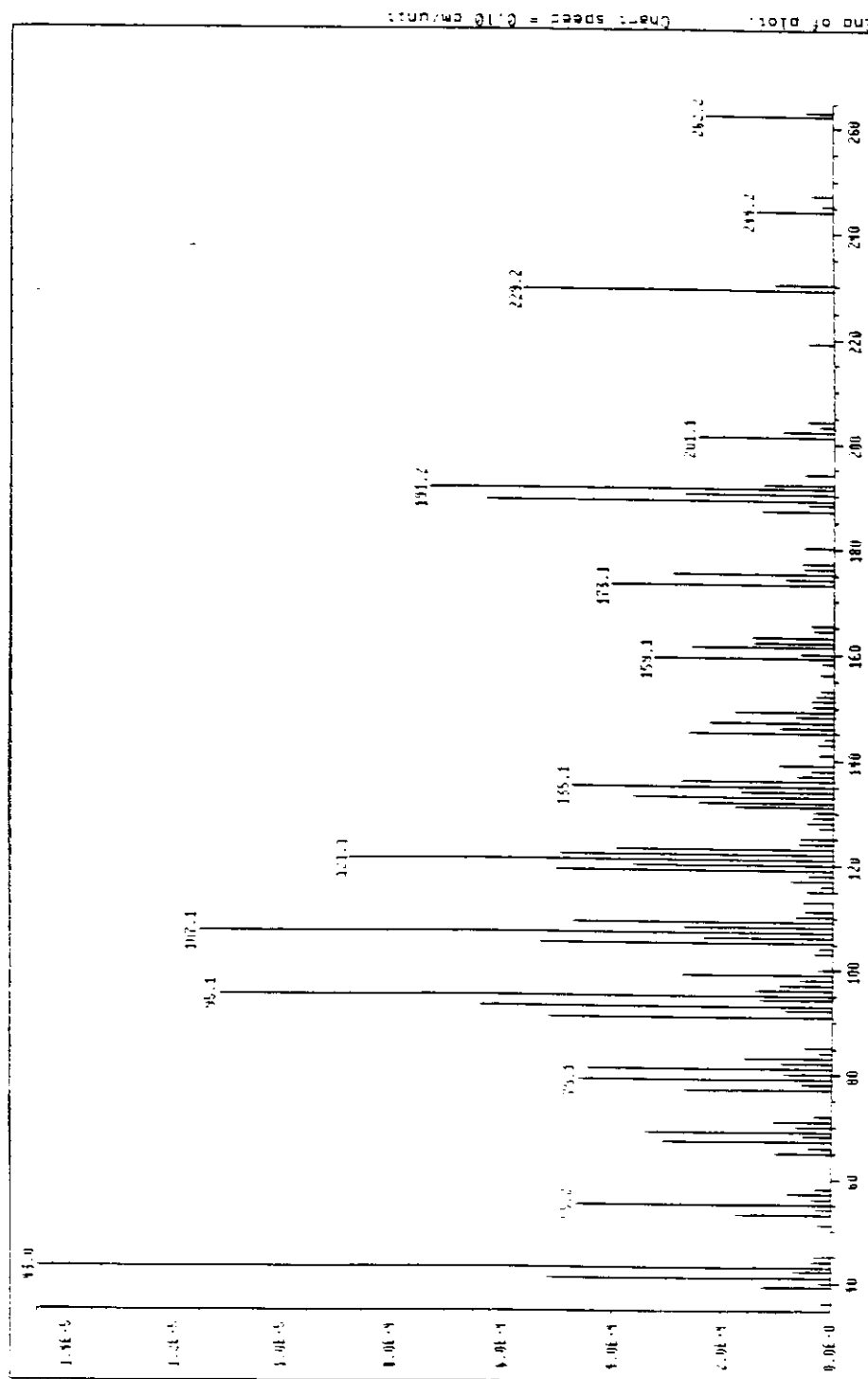
(fig. 9) Espectro de massa da cetona 3



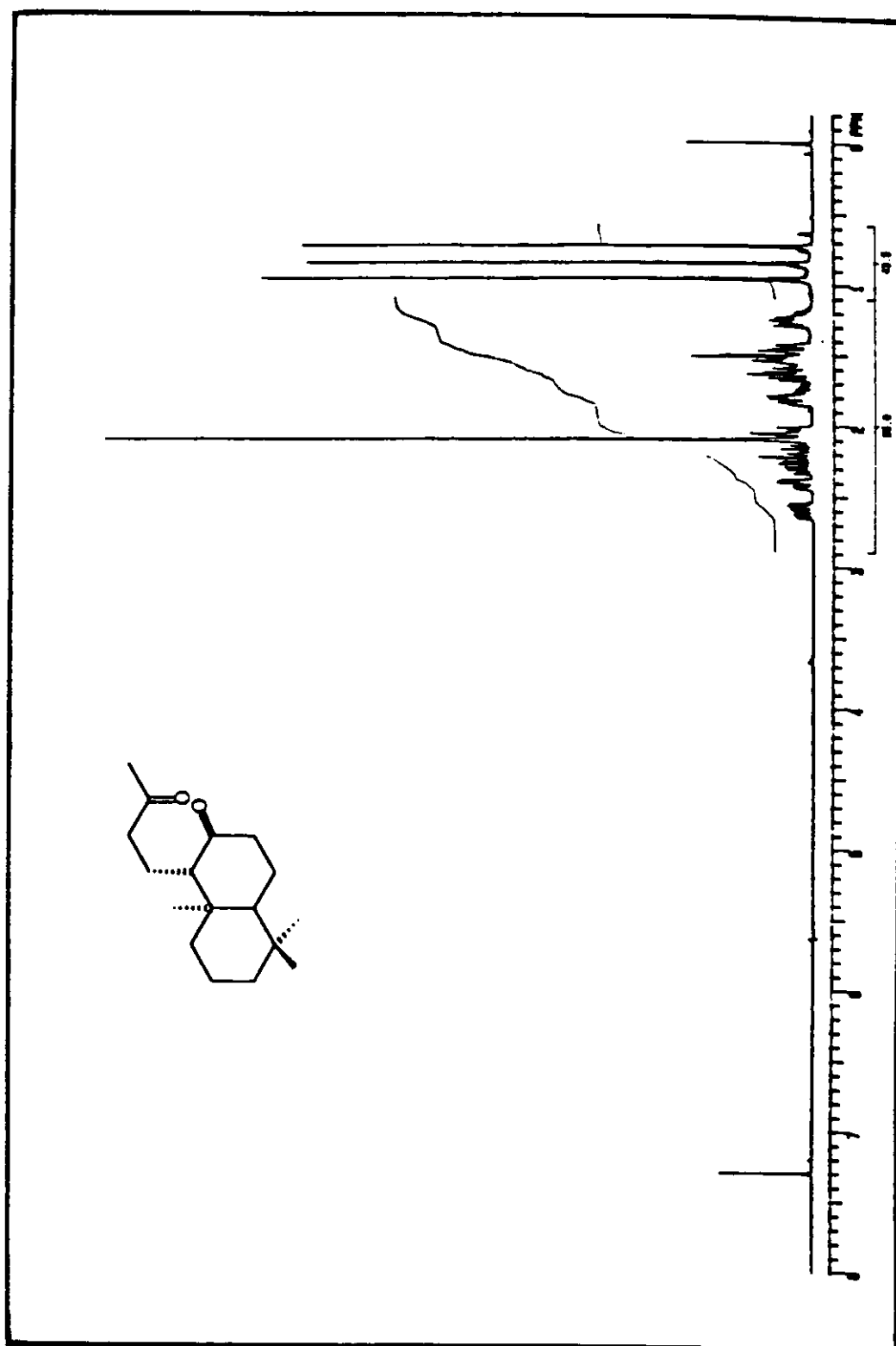
(fig. 10) Espectro de RMN- ^{13}C da cetona 3



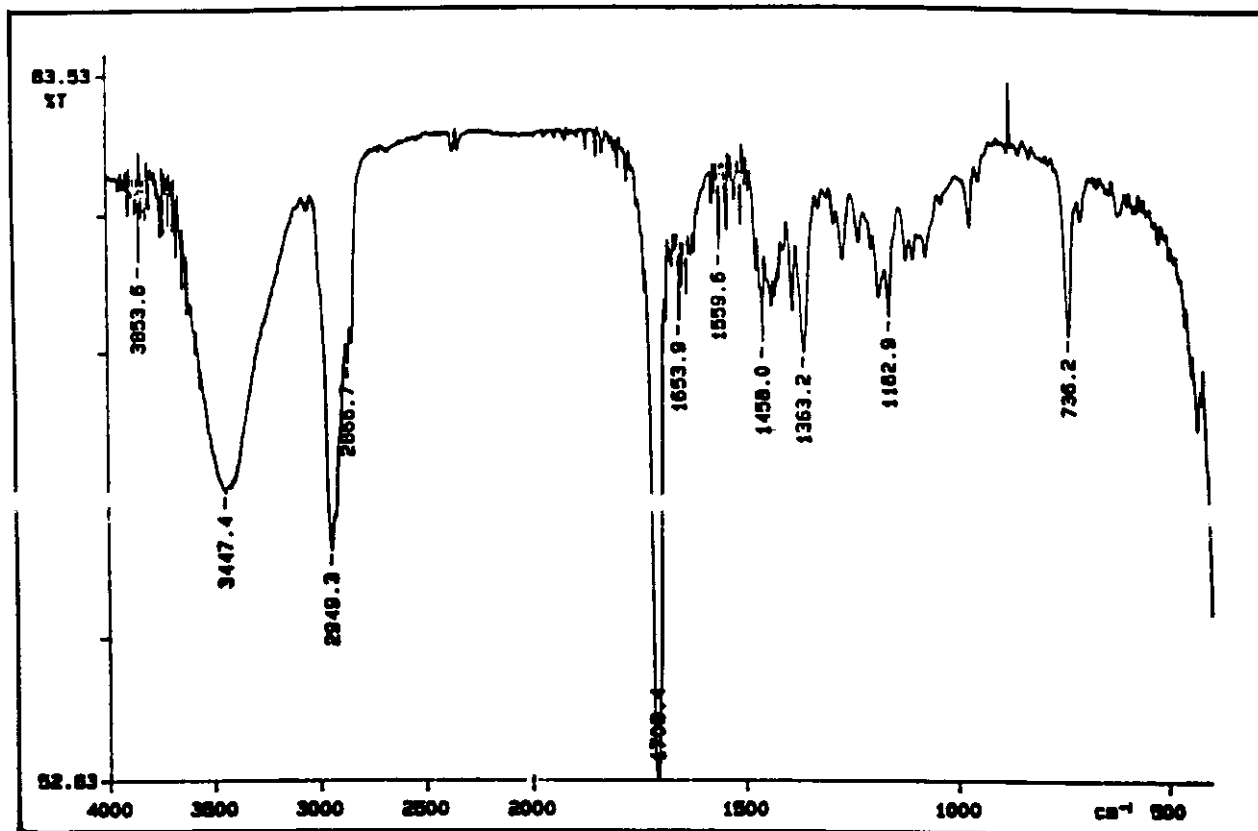
(fig. 11) Cromatograma (CG/EM) da fração principal de purificação da cetona 3



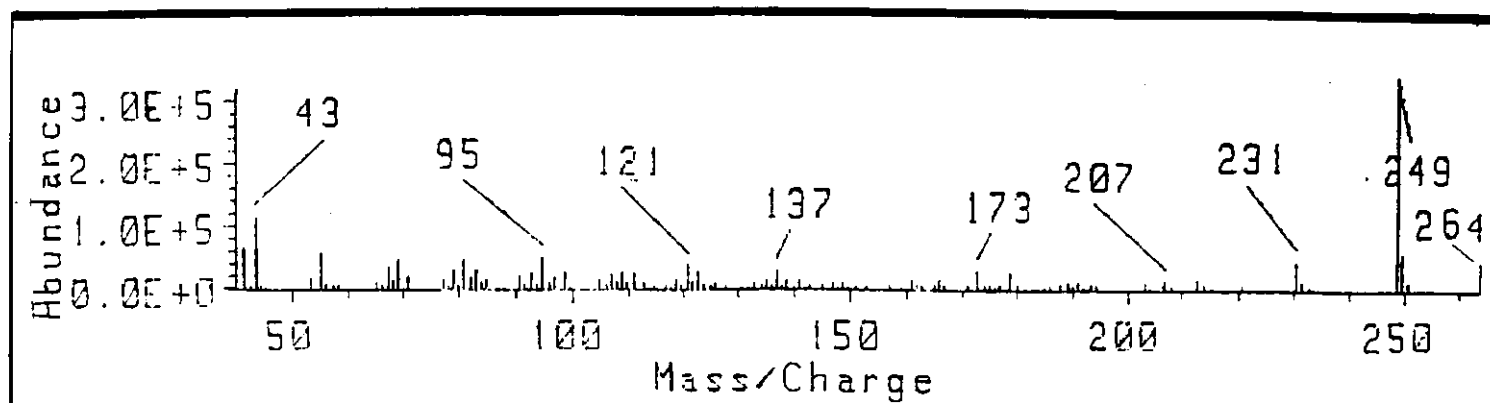
(fig. 12) Espectro de massas do produto com t.r 5,408 min - ver fig. 11



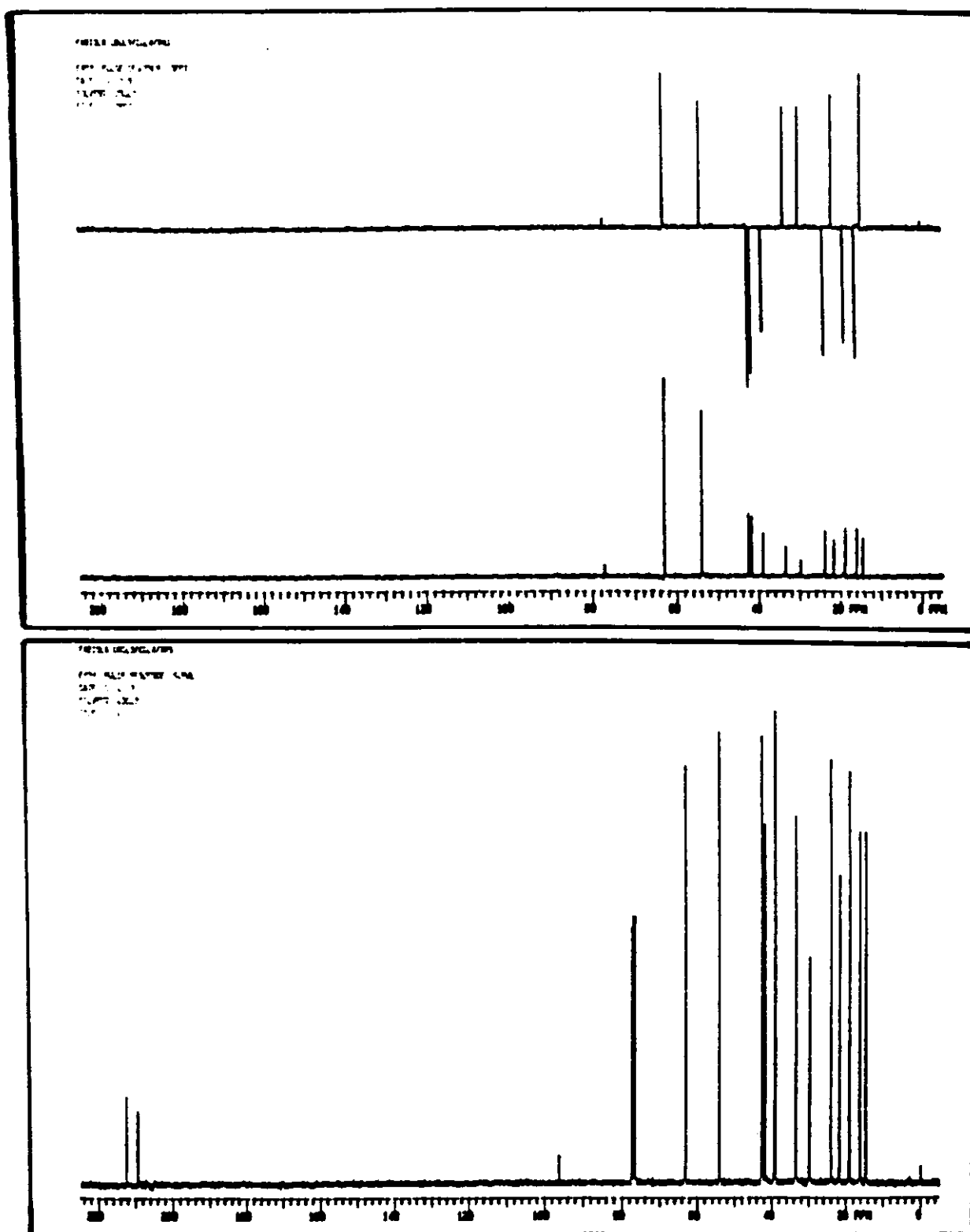
(fig. 13) Espectro de RMN- ^1H da dicetona 33



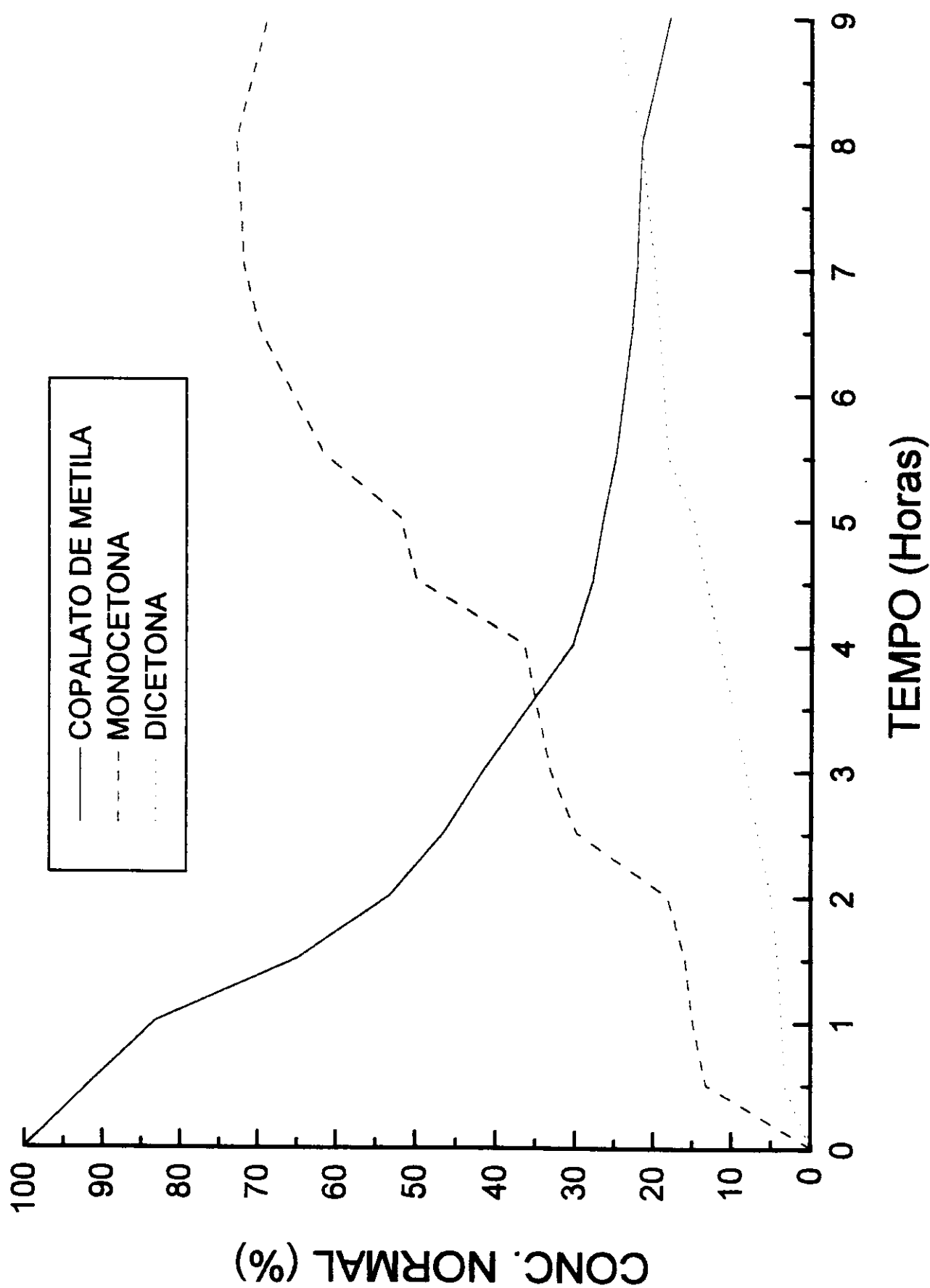
(fig. 14) Espectro de absorção no infravermelho da dicetona 33



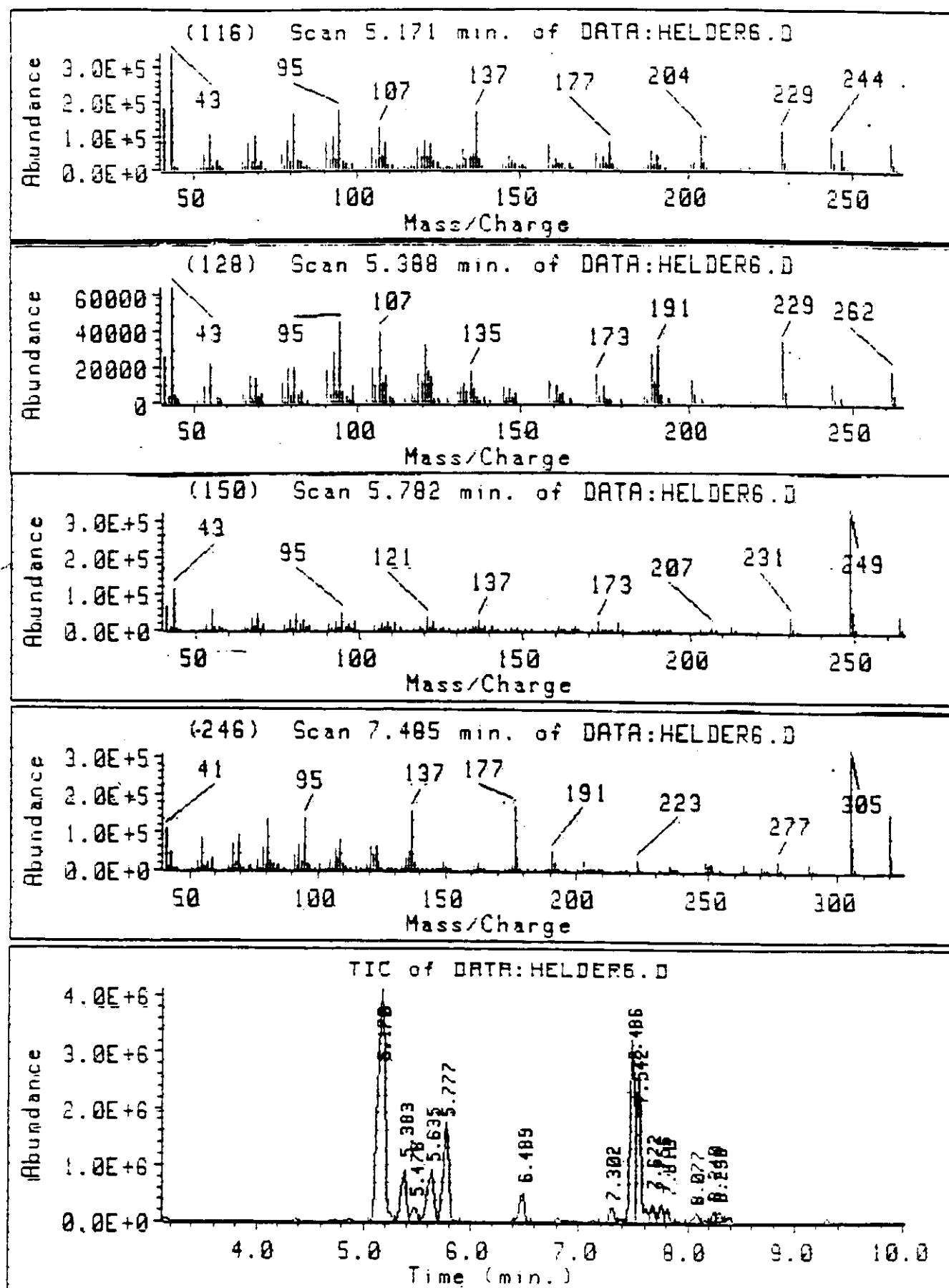
(fig. 15) Espectro de massa da dicetona 33



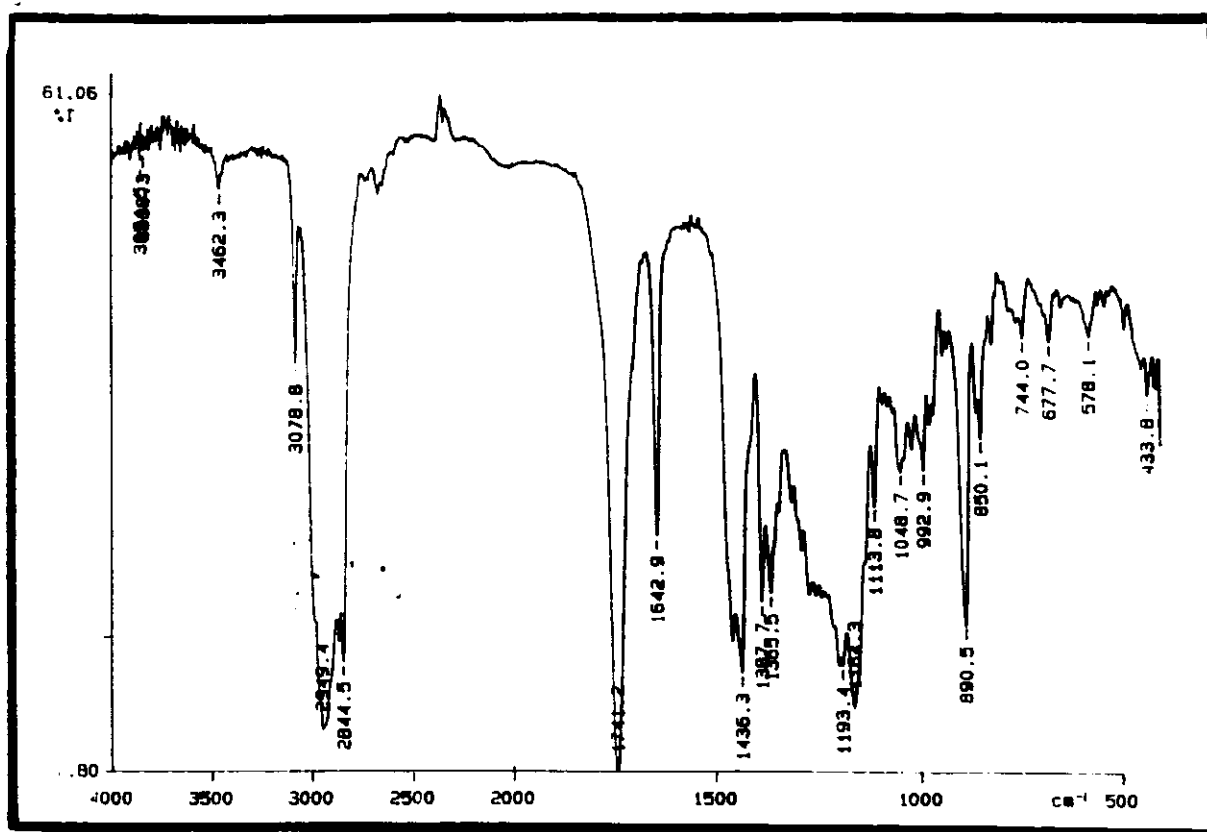
(fig. 16) Espectro de RMN- ^{13}C da dicetona 33



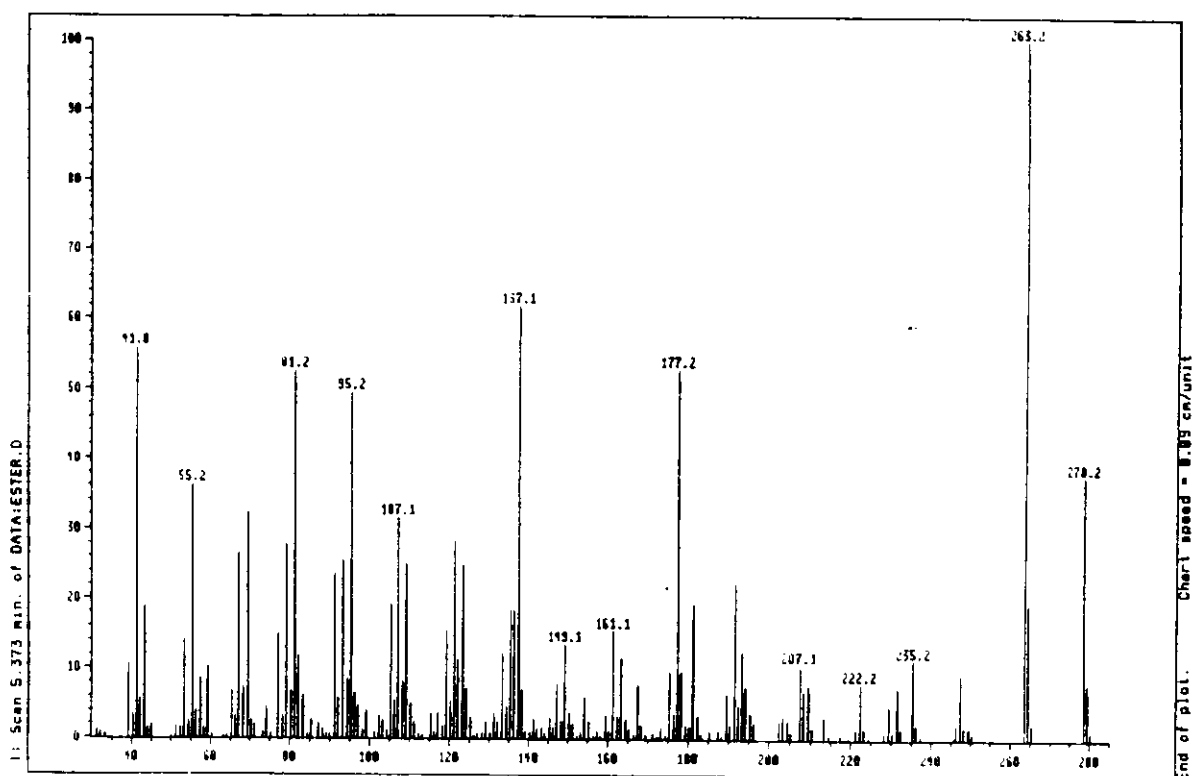
(fig. 17) Curva de oxidação do copalato de metila 2a



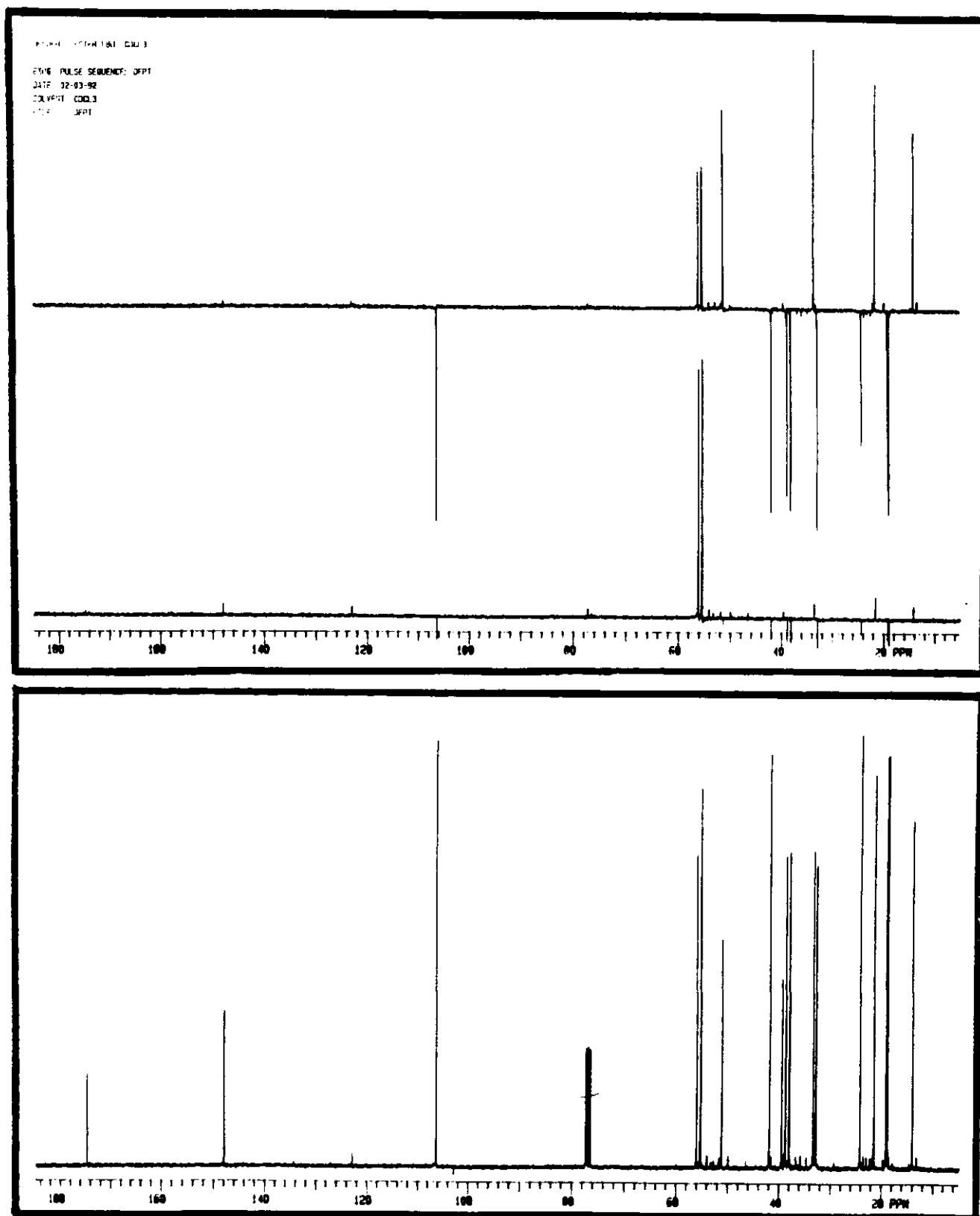
(fig. 18) Cromatog. da fr. ácida oxidada do óleo de copaíba (deriv. c/ CH_2N_2)



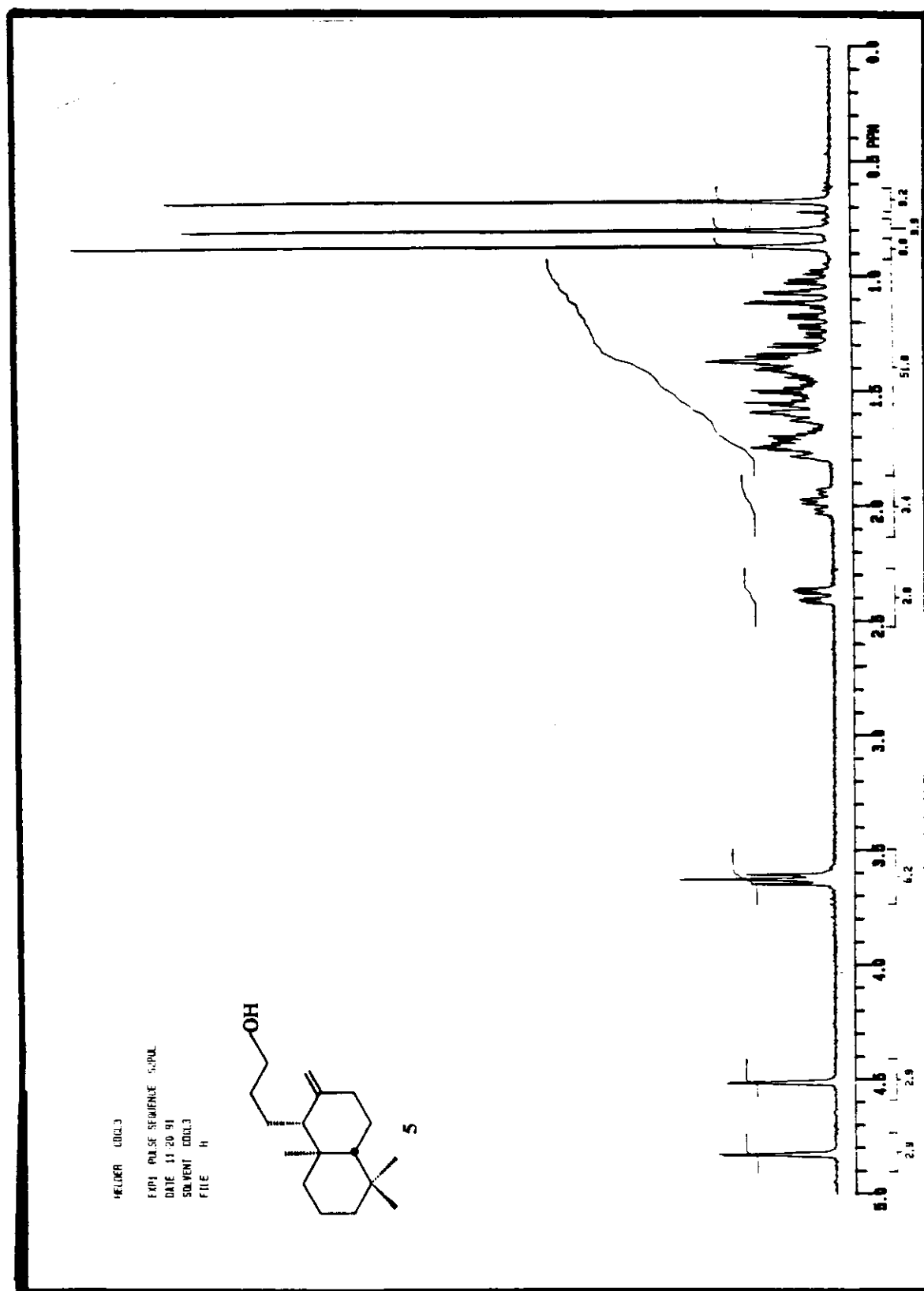
(fig. 20) Espectro de absorção no infravermelho do éster 4a

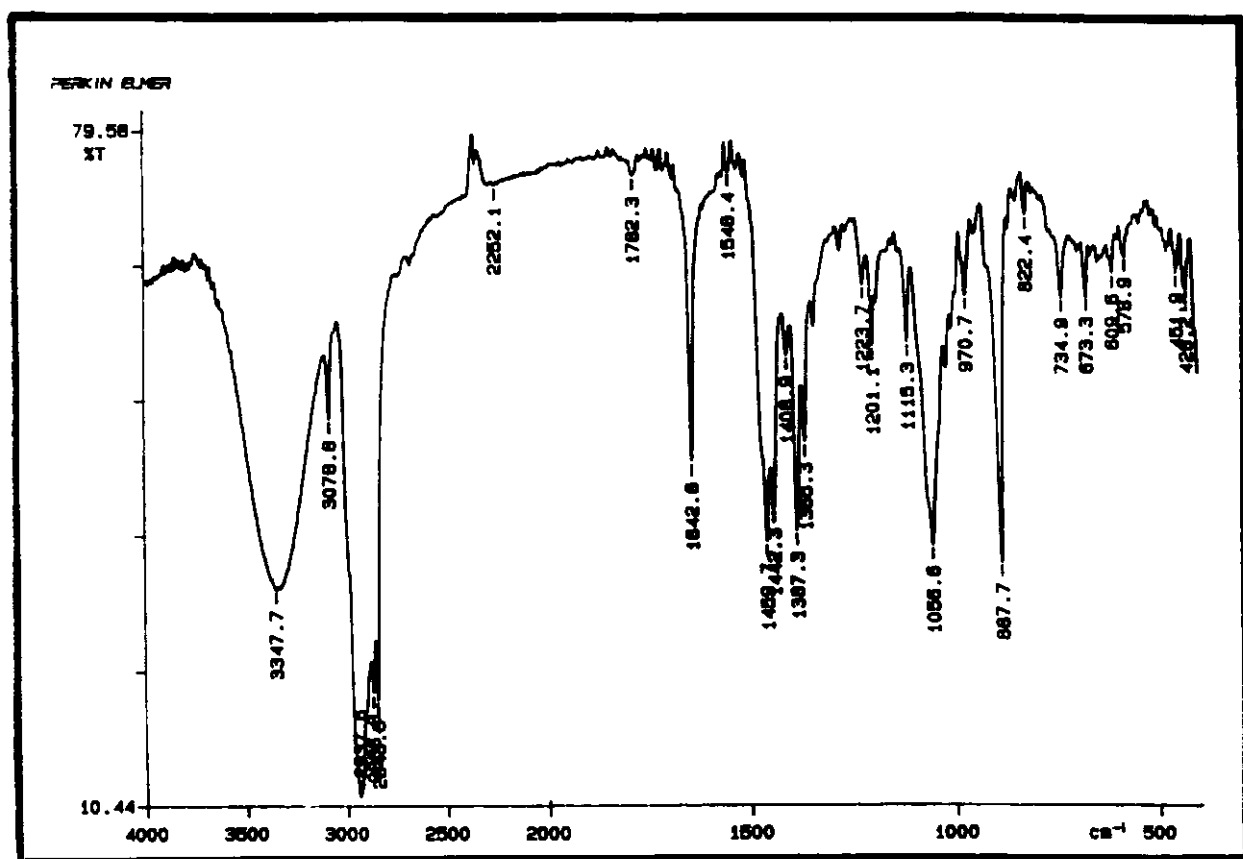


(fig. 21) Espectro de massa do éster 4a

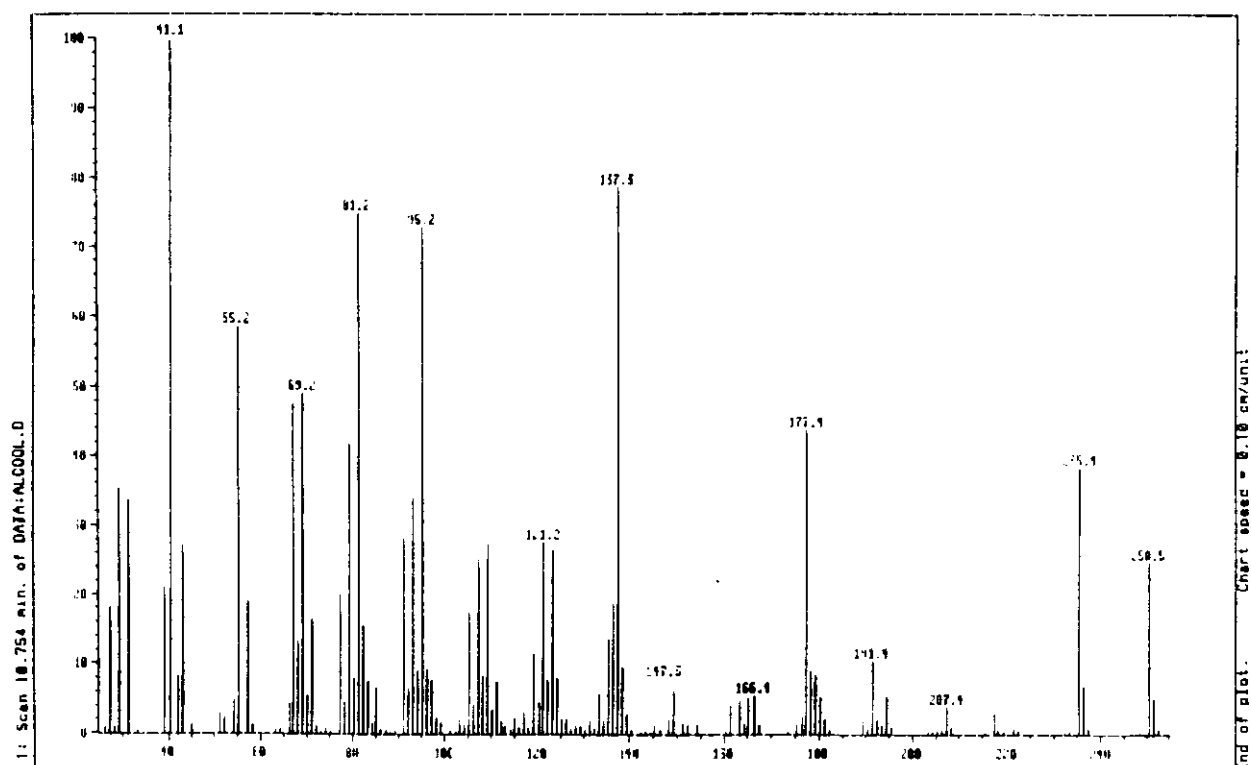


(fig. 22) Espectro de RMN-¹³C do éster 4a

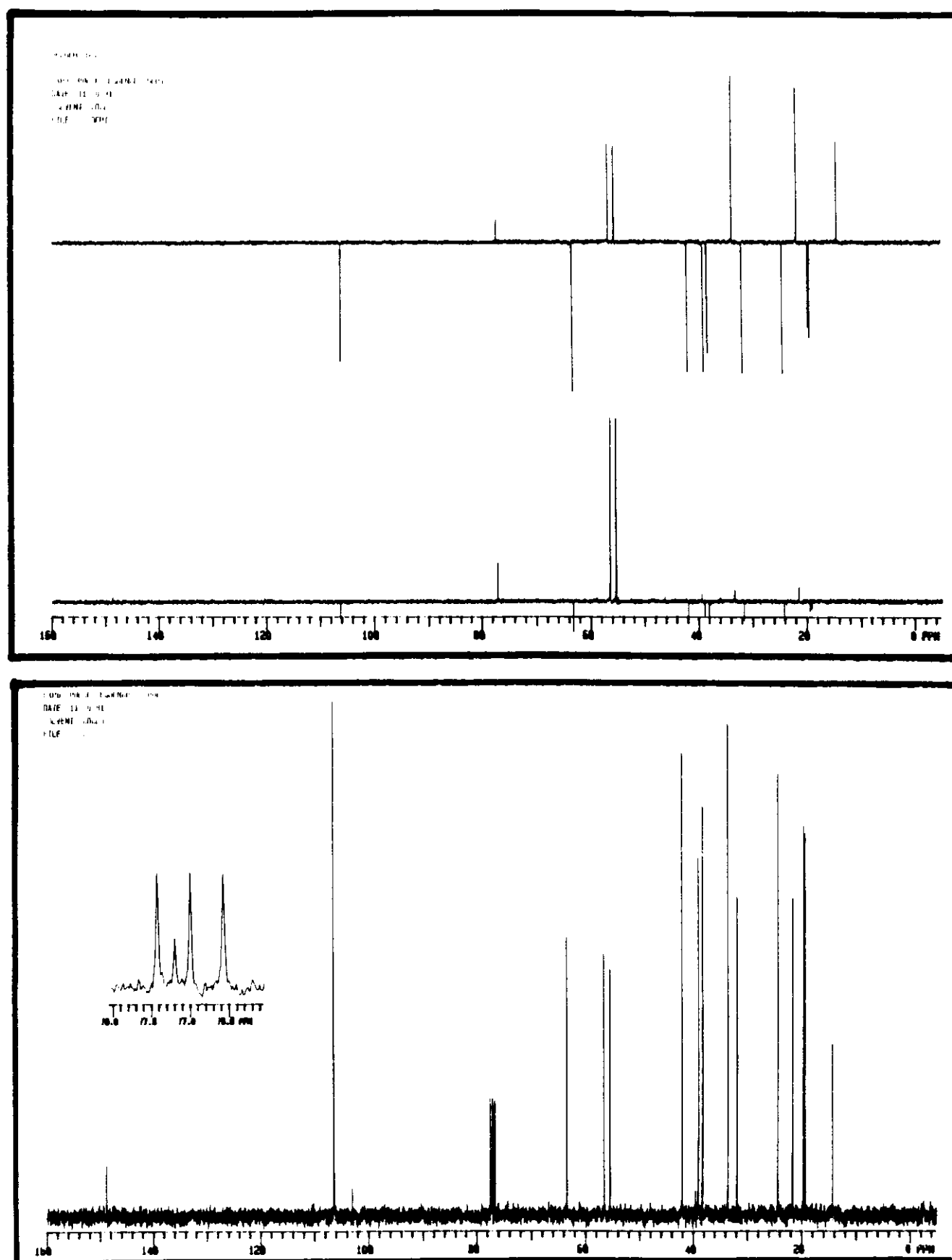


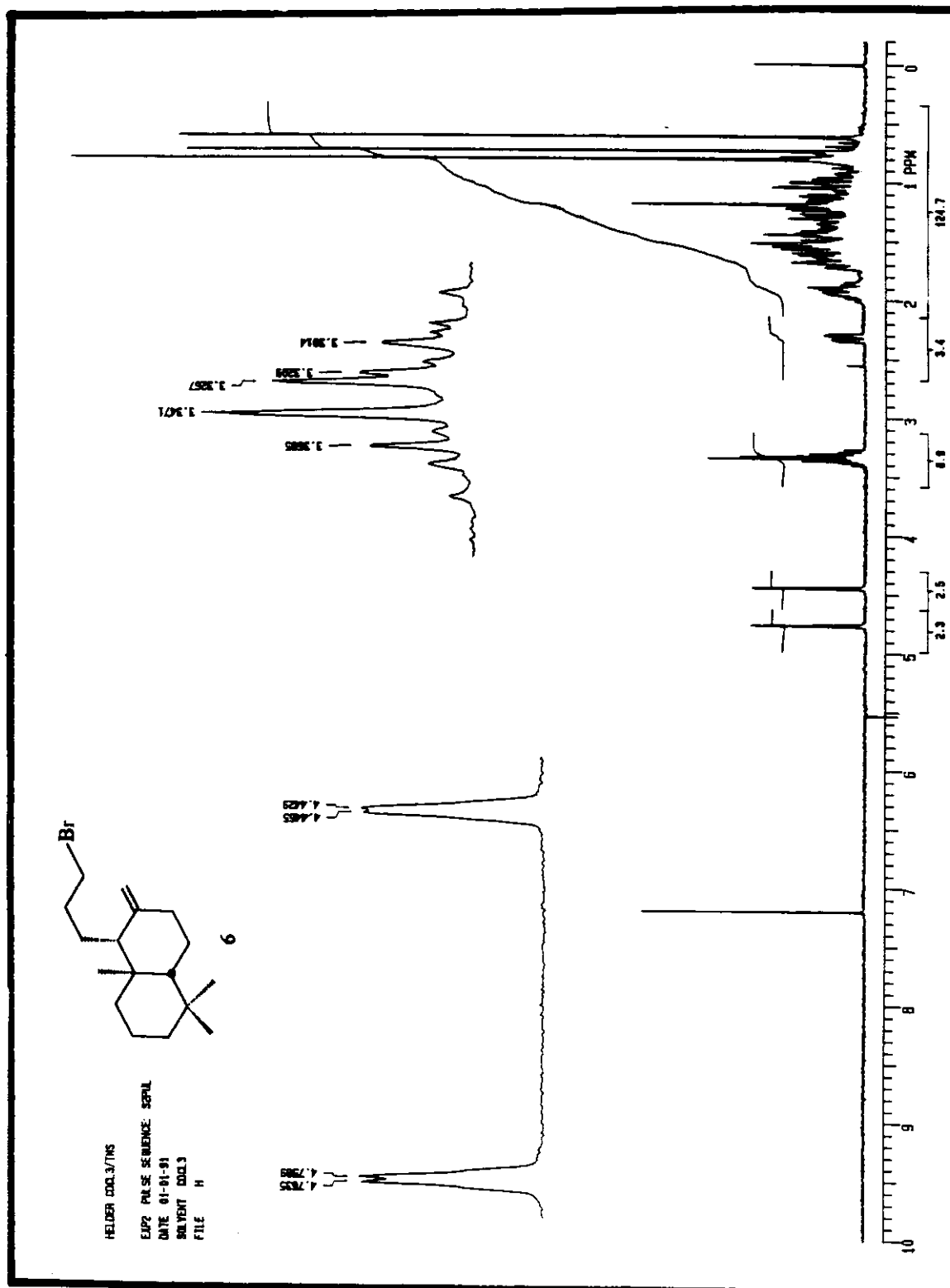


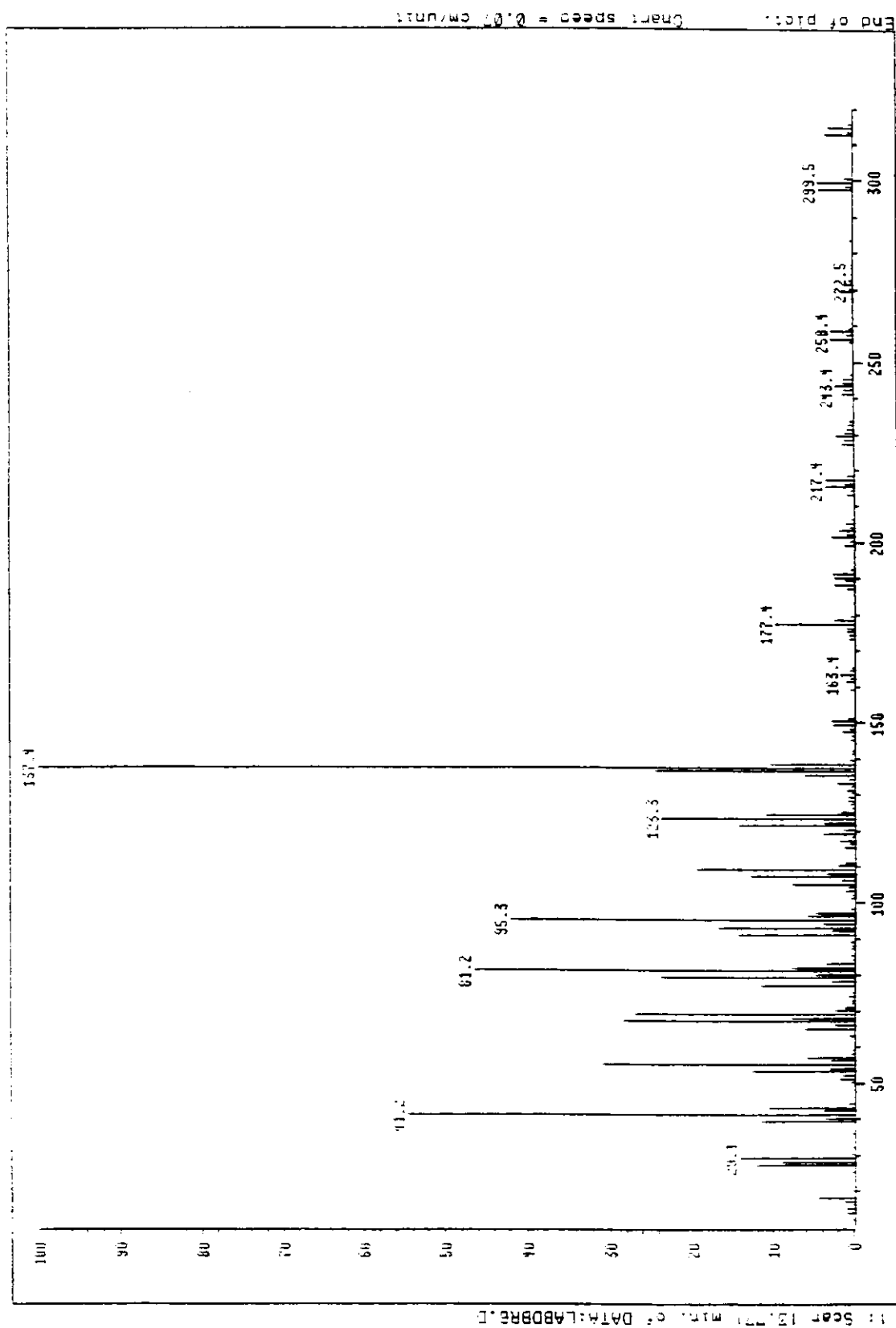
(fig. 24) Espectro de absorção no infravermelho do álcool 5



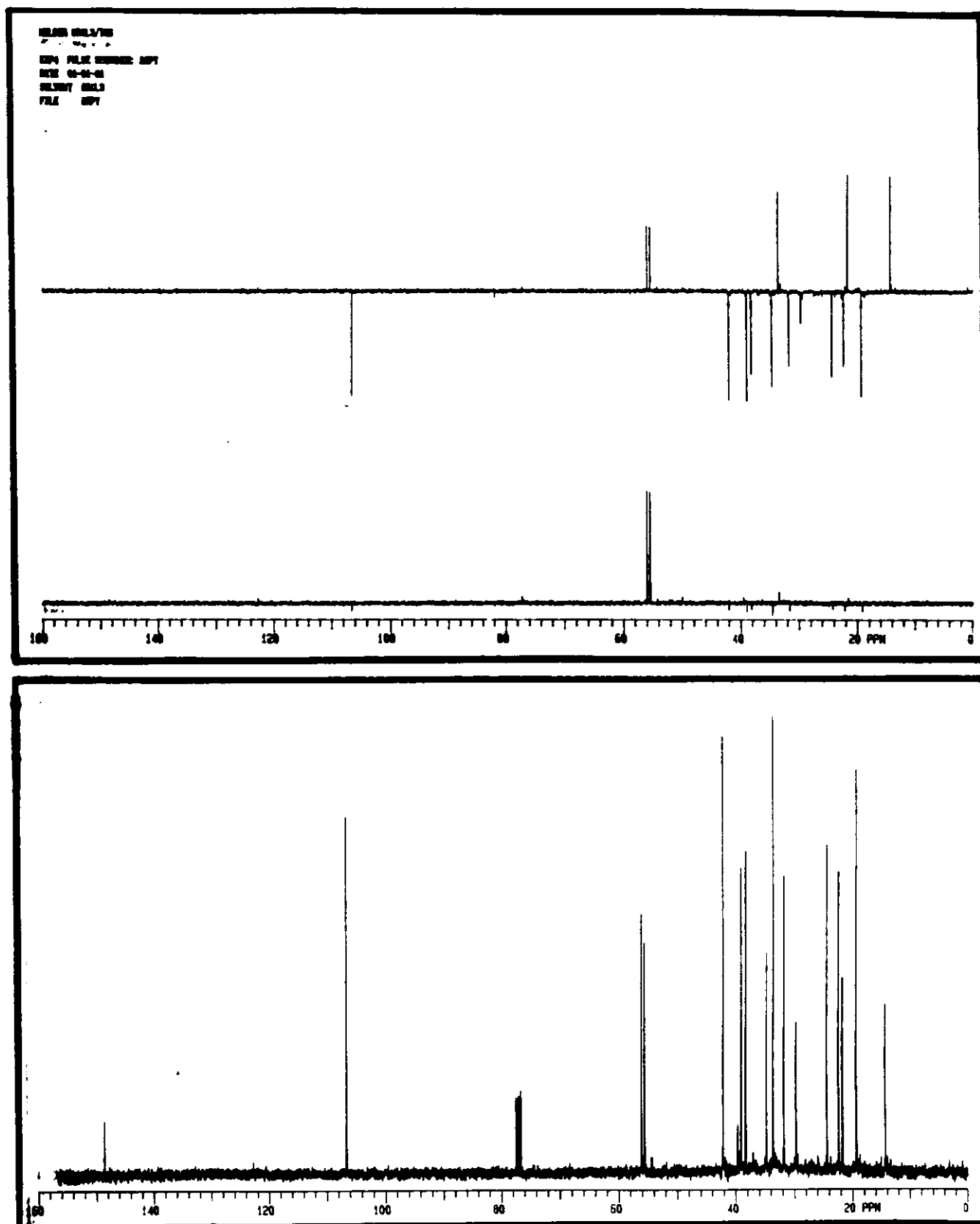
(fig. 25) Espectro de massa do álcool 5

(fig. 26) Espectro de RMN- ^{13}C do álcool 5

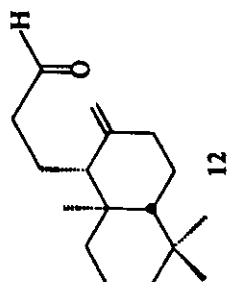
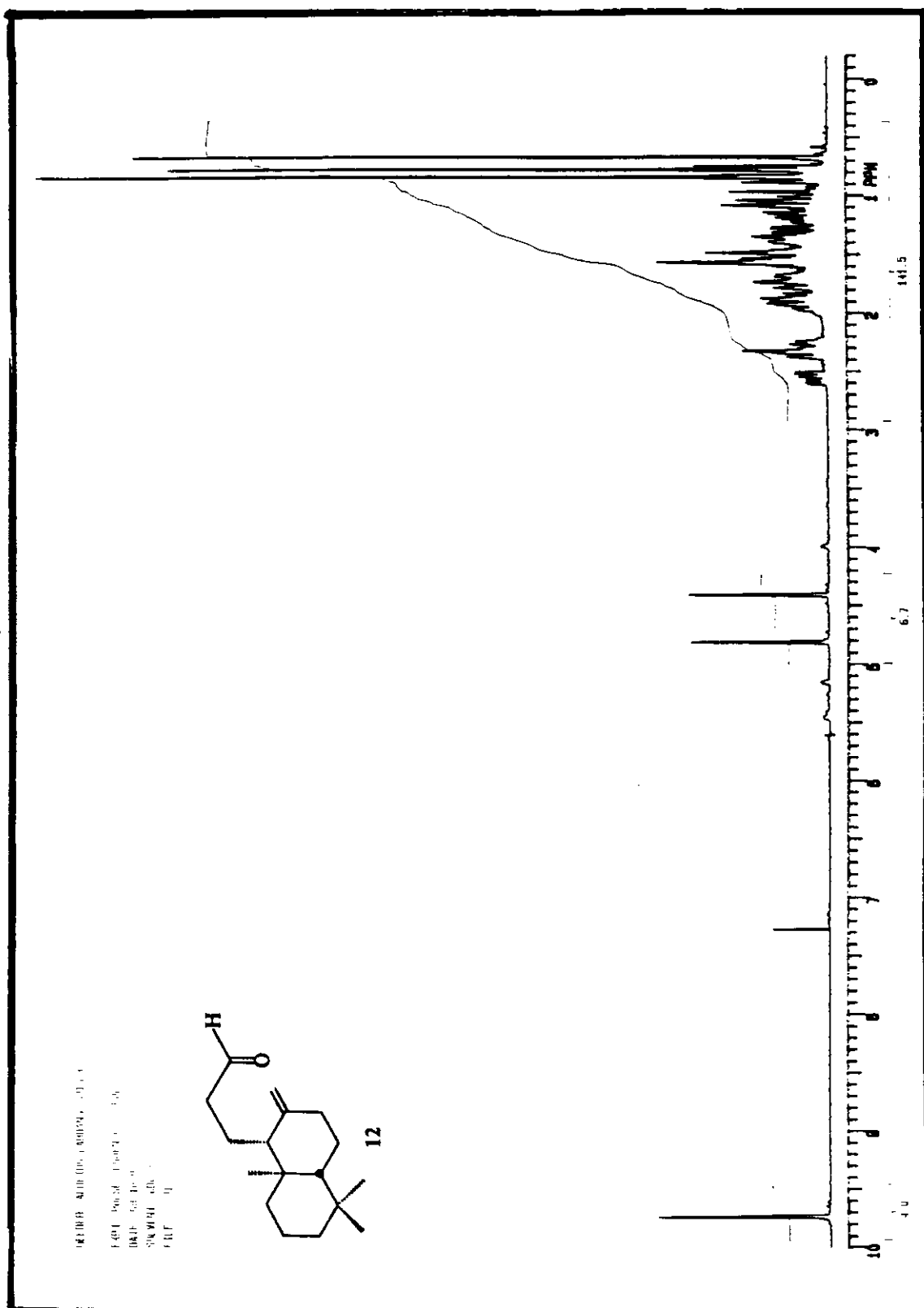
(fig. 27) Espectro de RMN-¹H do brometo 6

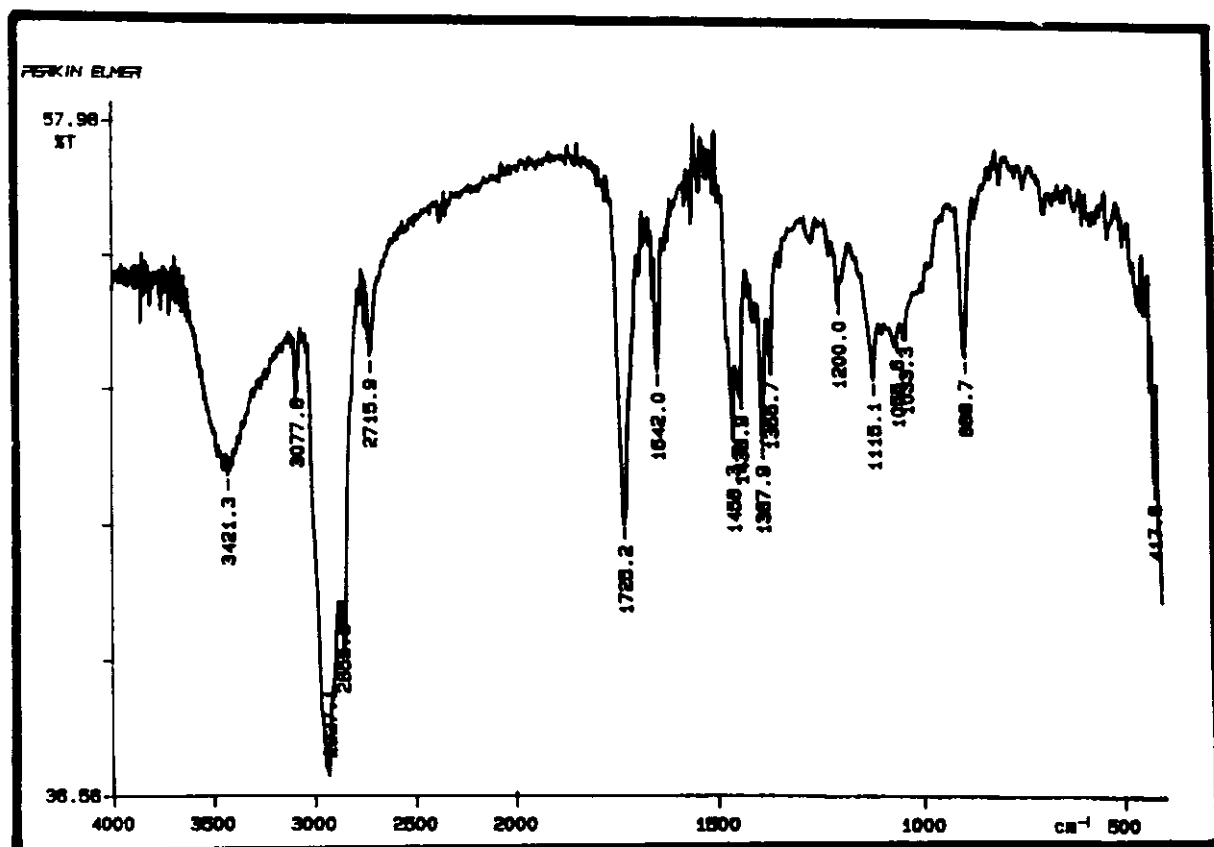


(fig. 28) Espectro de massa do brometo 6

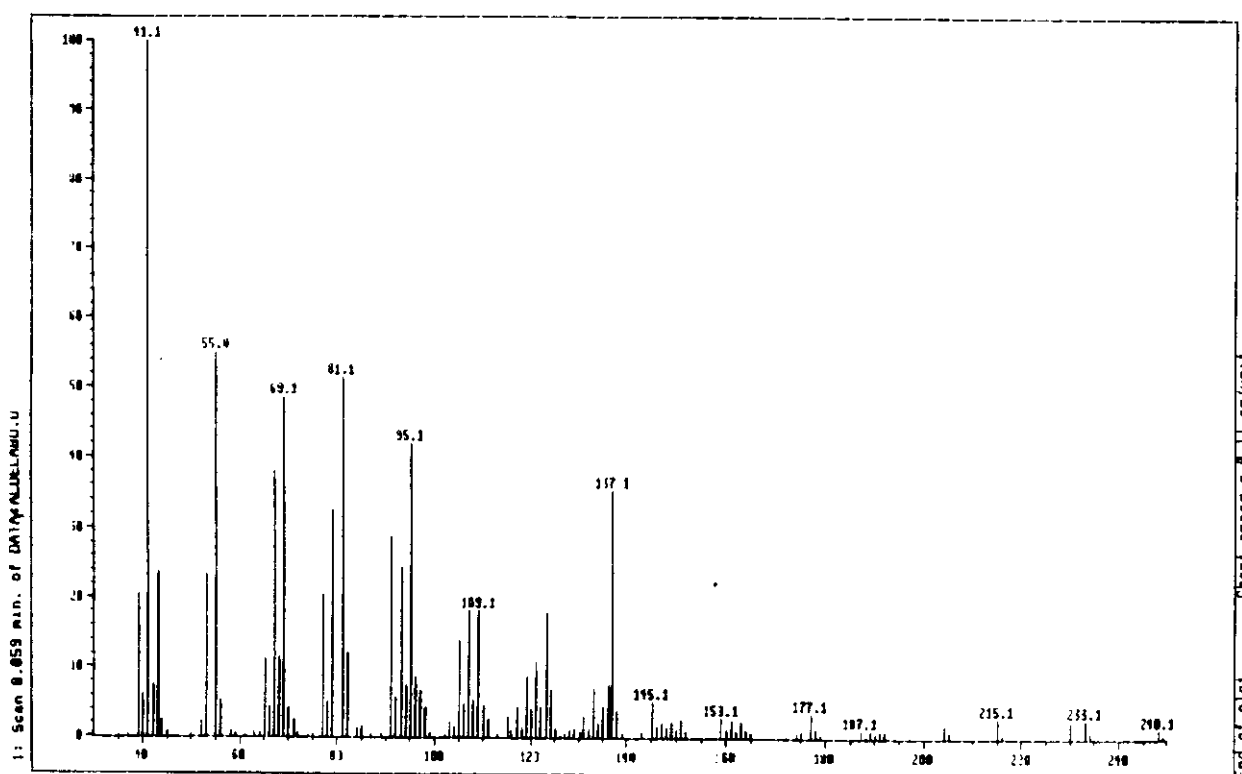


(fig. 29) Espectro de RMN- ^{13}C do brometo 6

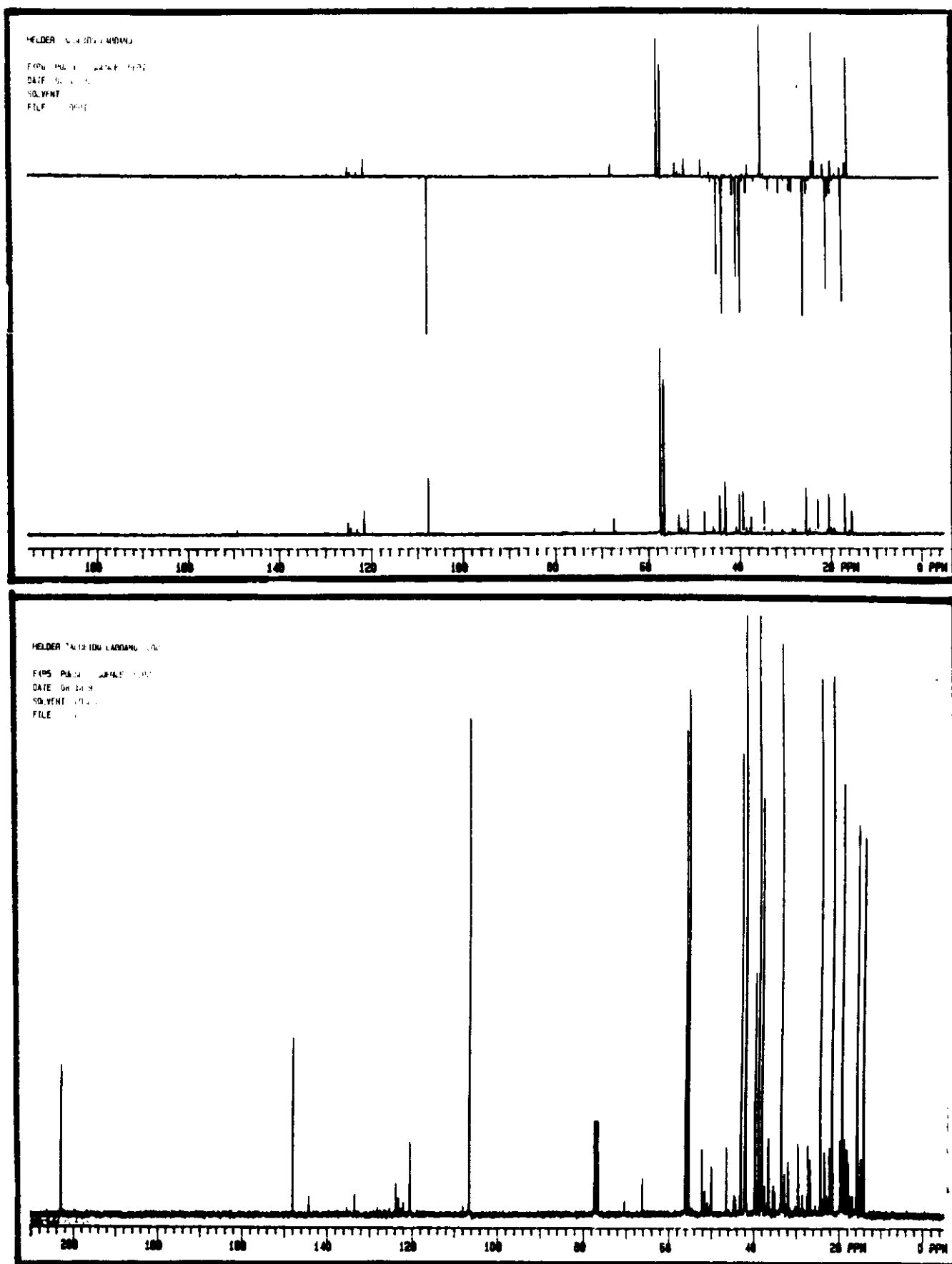




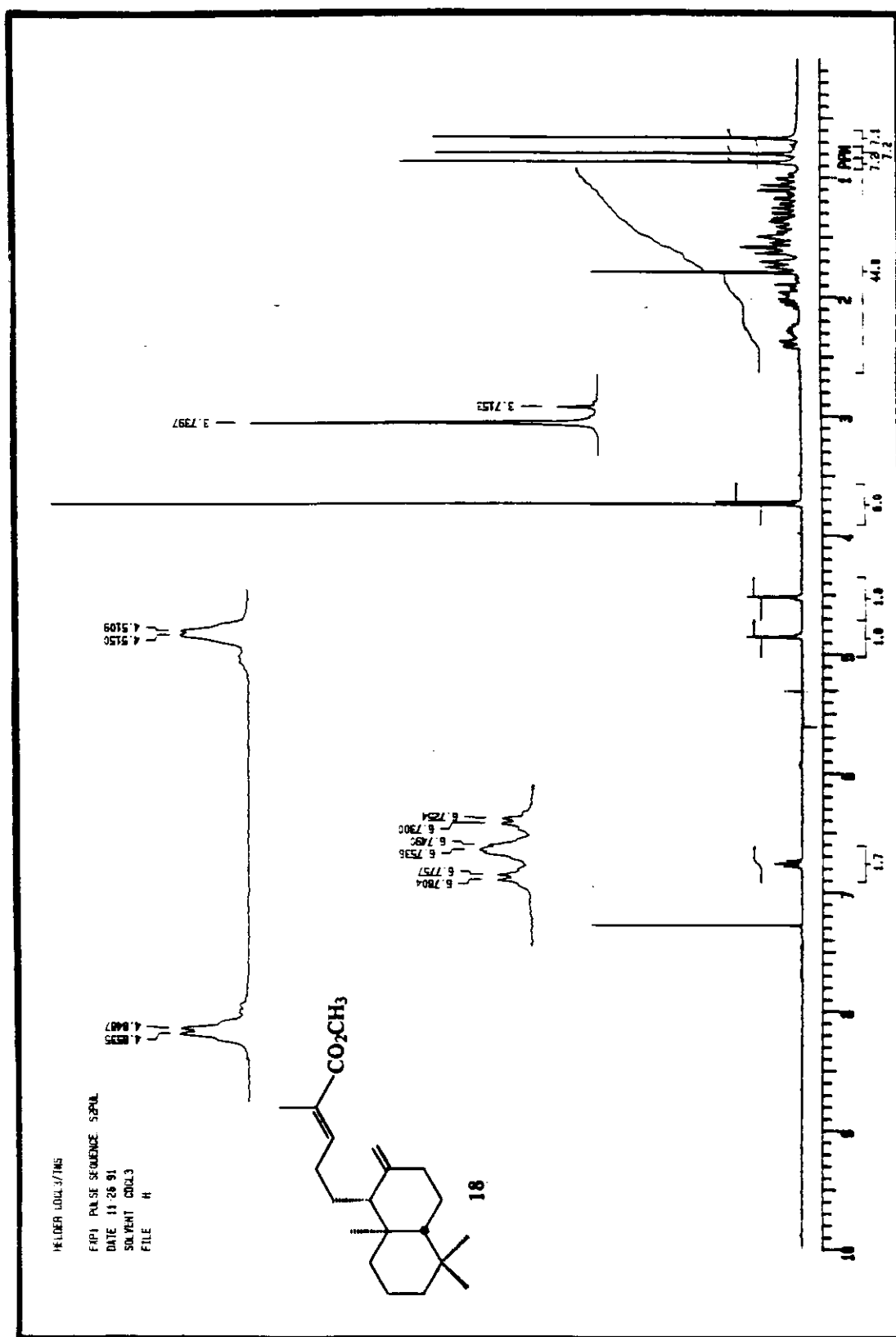
(fig. 31) Espectro de absorção no infravermelho do aldeído 12

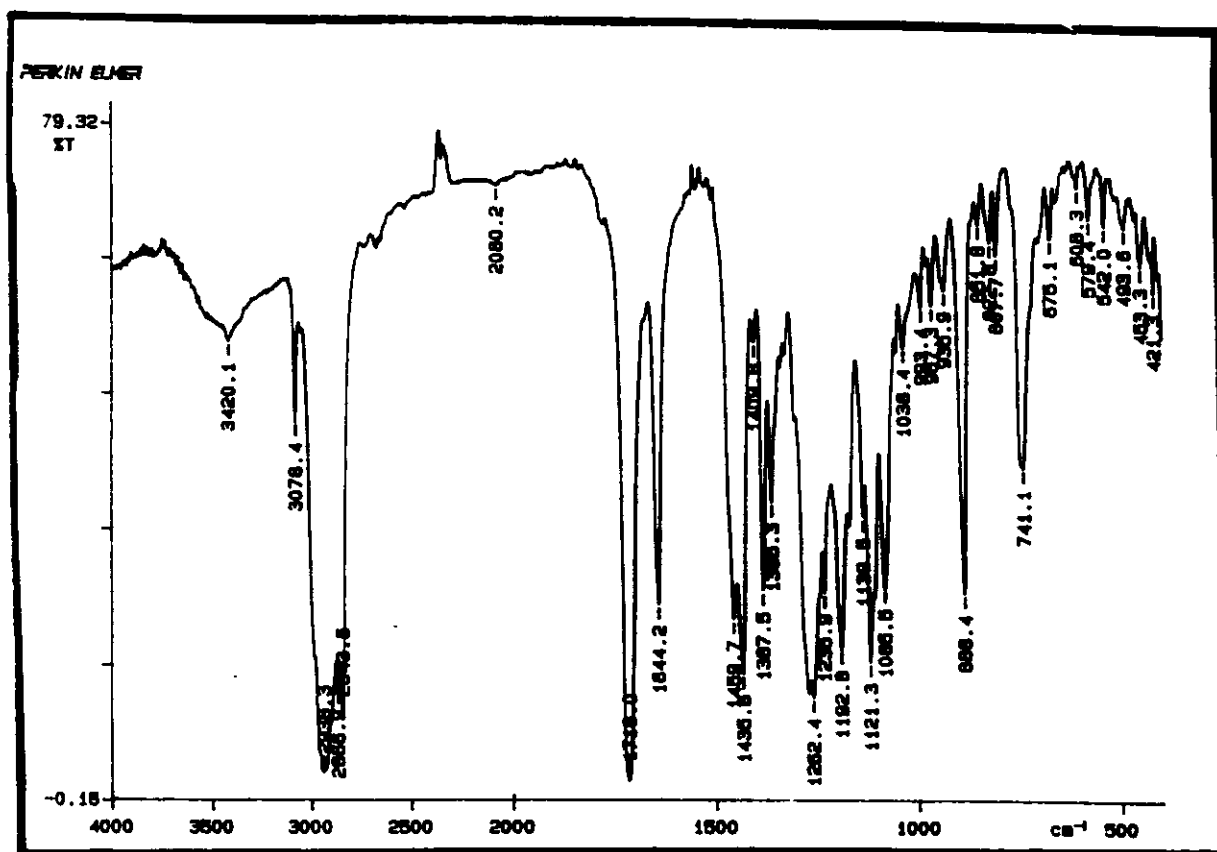


(fig. 32) Espectro de massa do aldeído 12

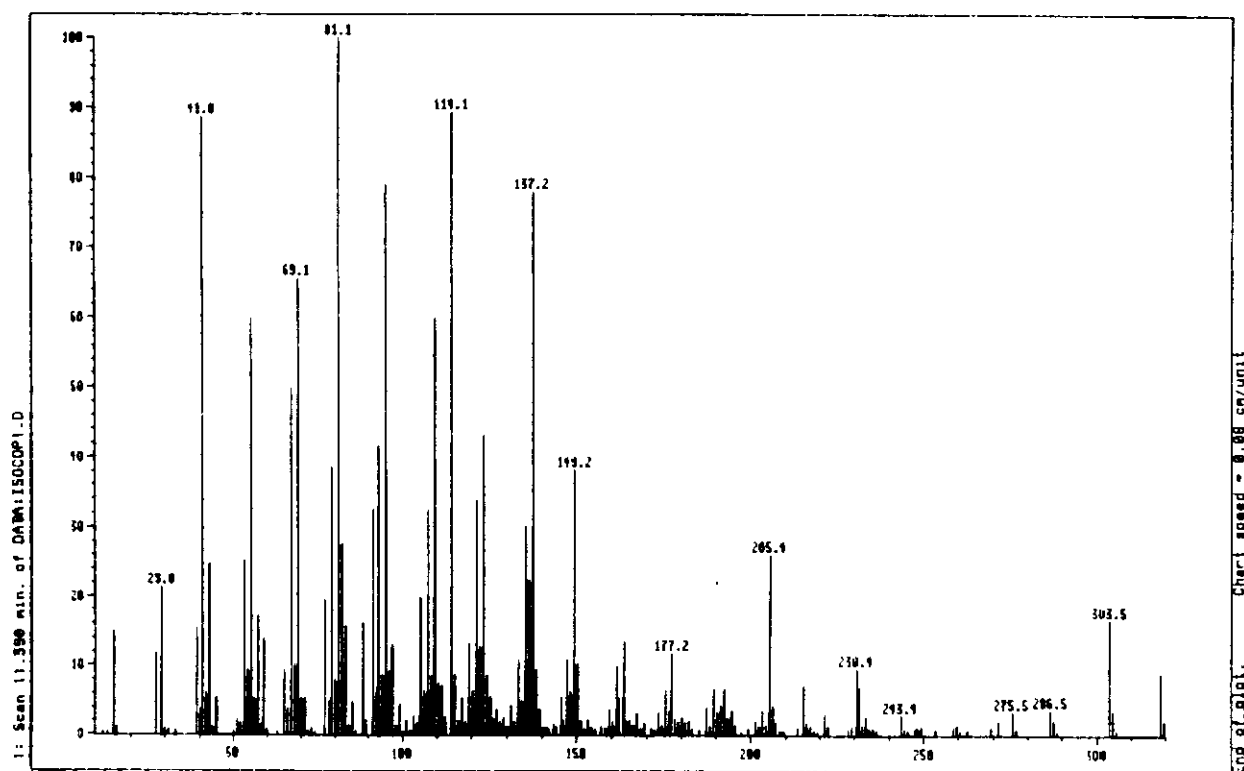


(fig. 33) Espectro de RMN-¹³C do aldeído 12

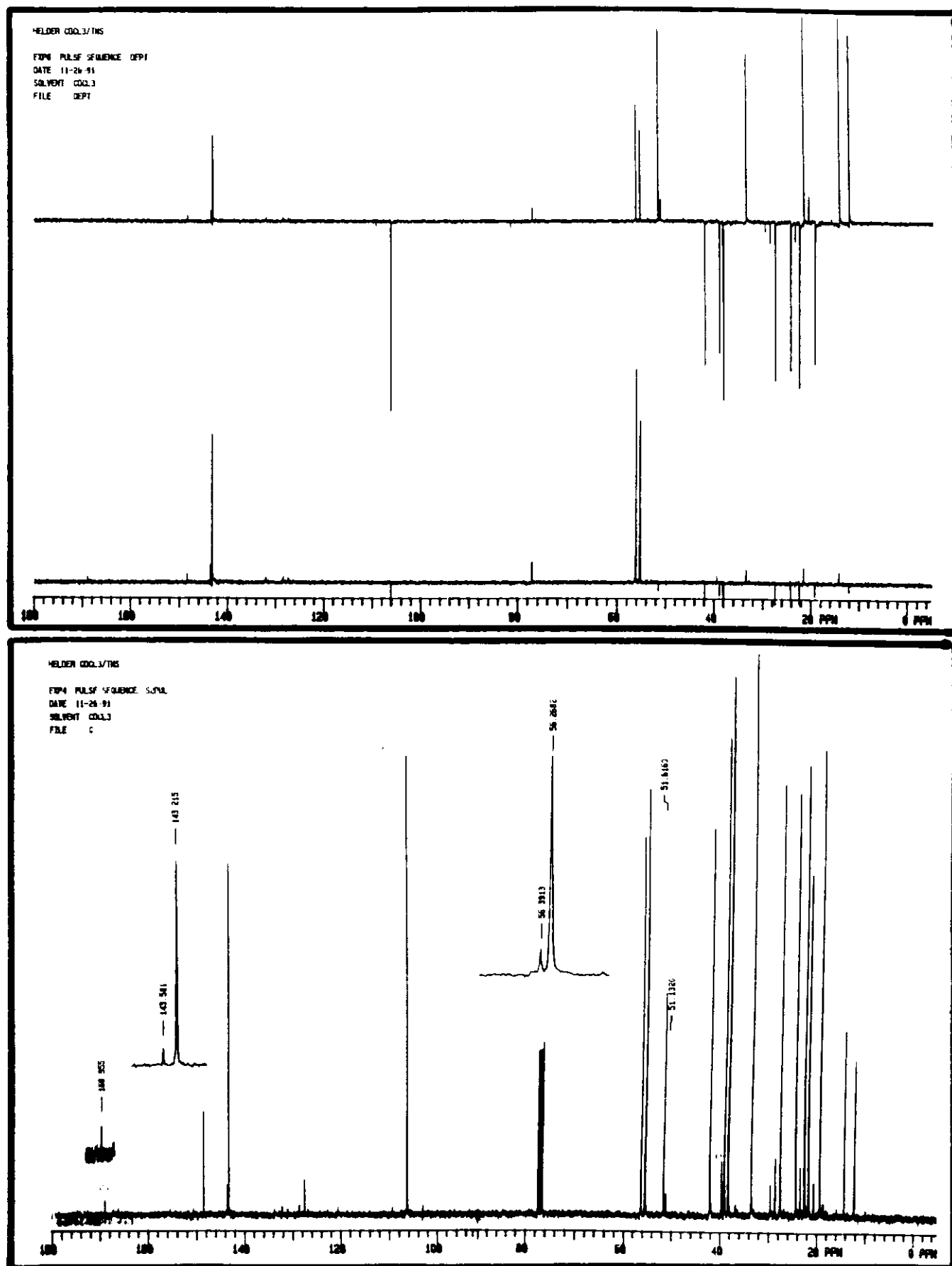


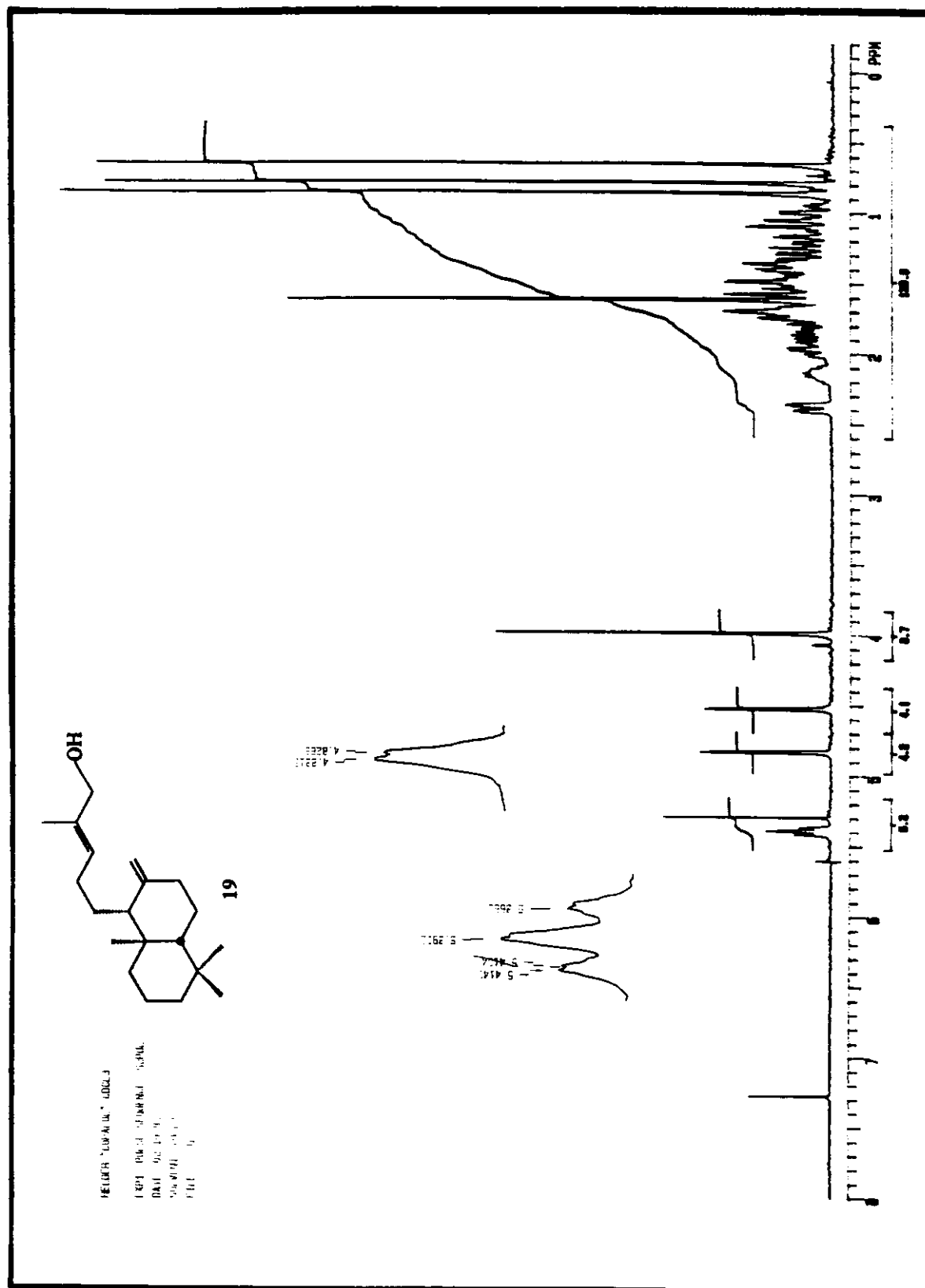


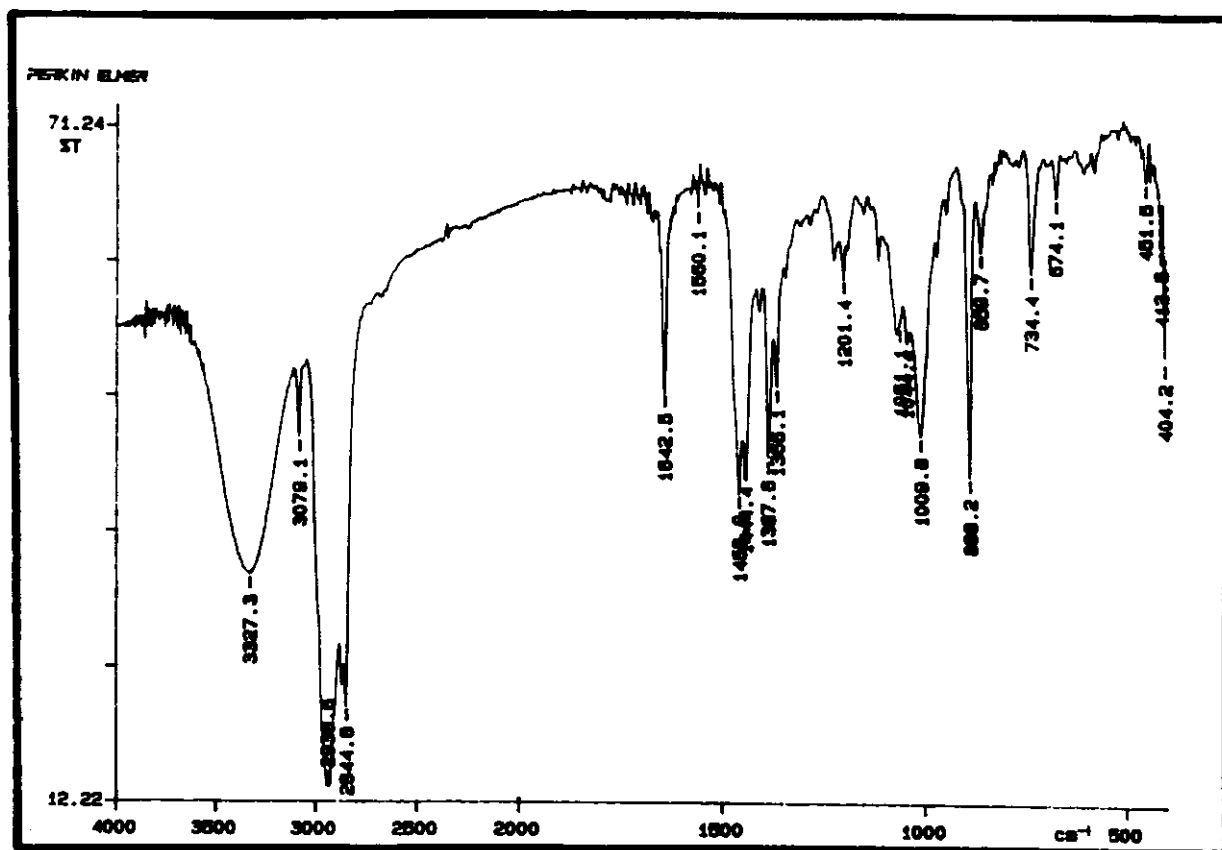
(fig. 35) Espectro de absorção no infravermelho do éster 18



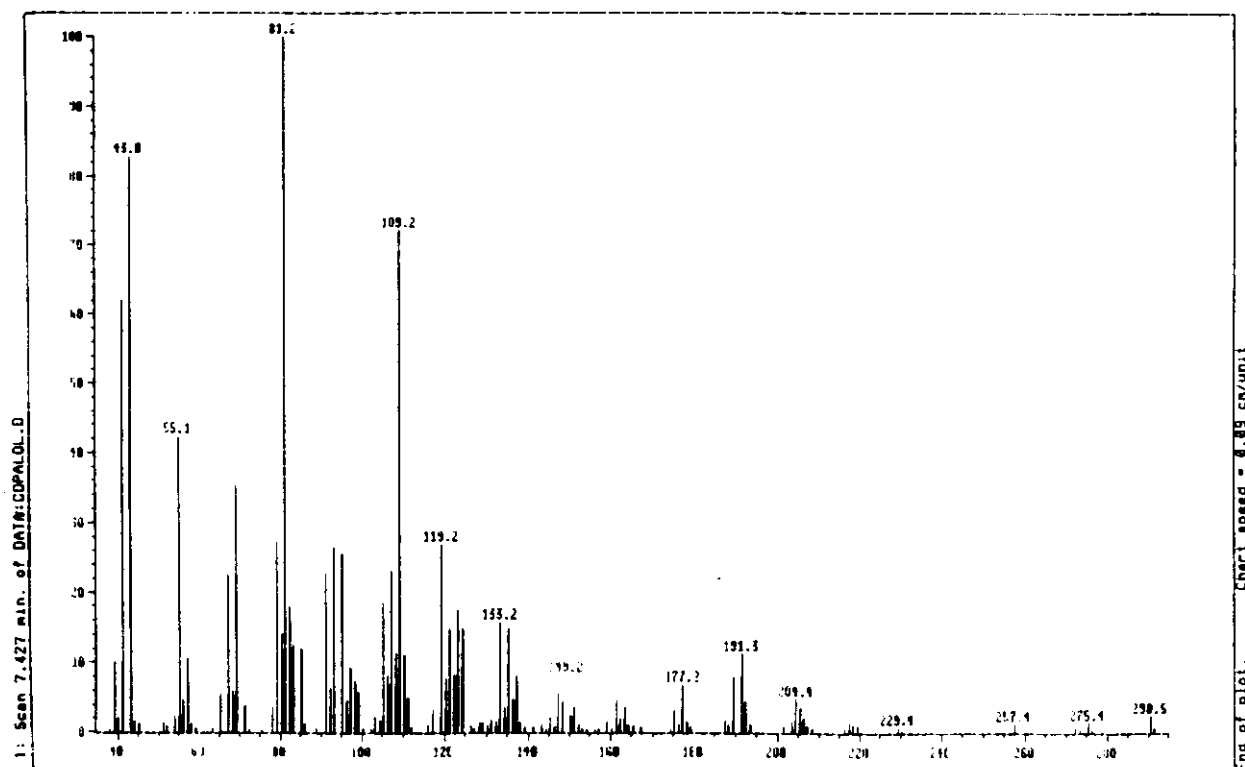
(fig. 36) Espectro de massa do éster 18

(fig. 37) Espectro de RMN-¹³C do éster 18

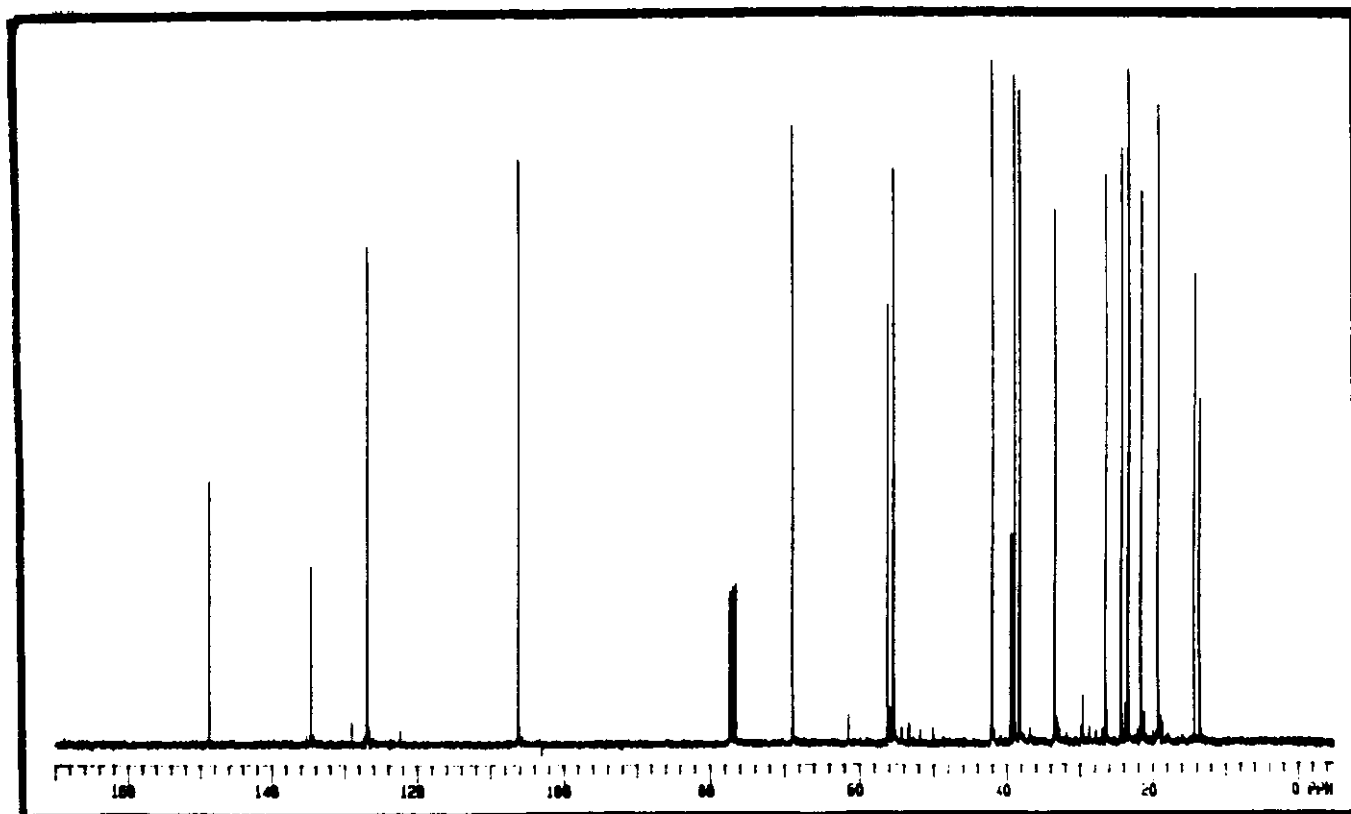
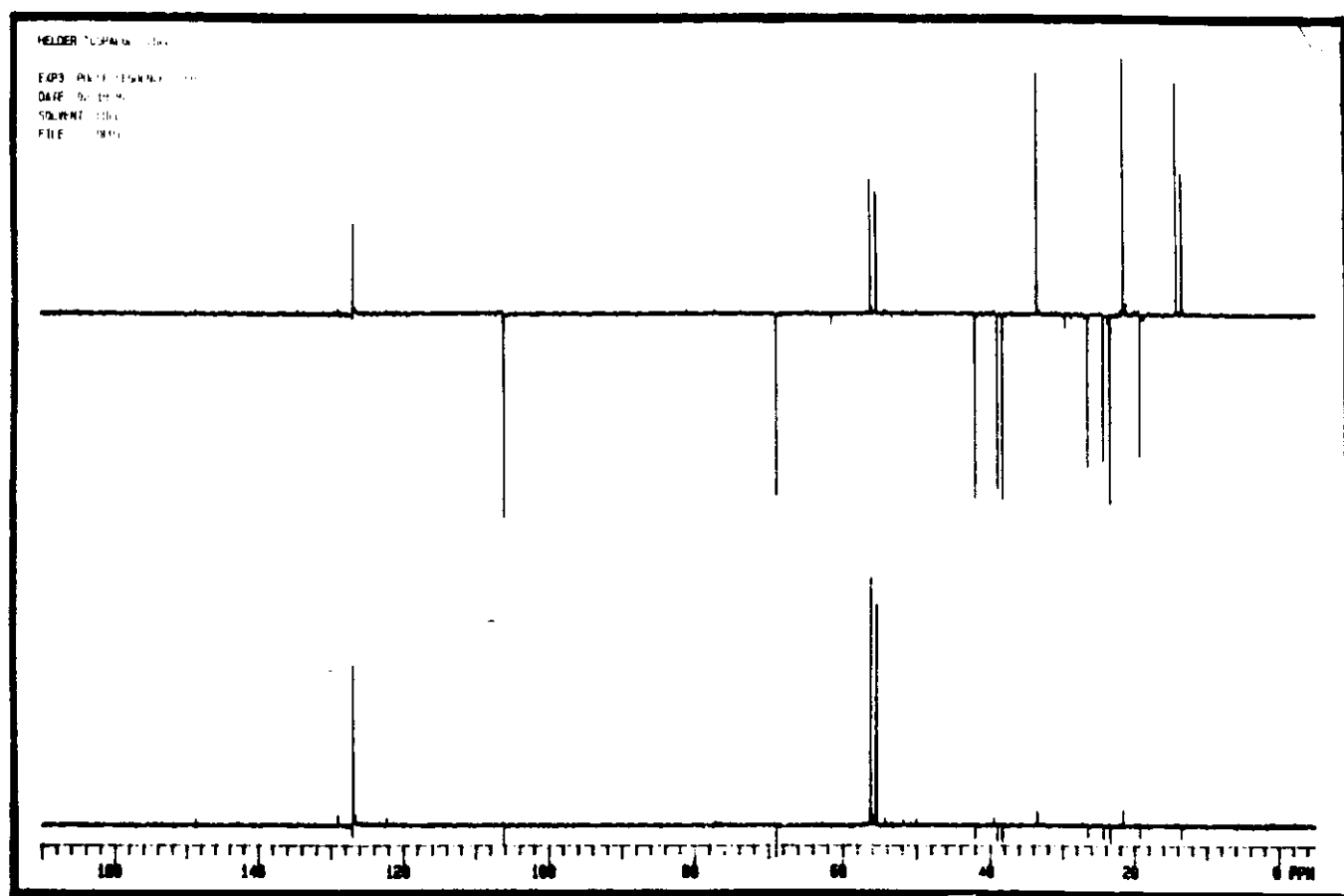




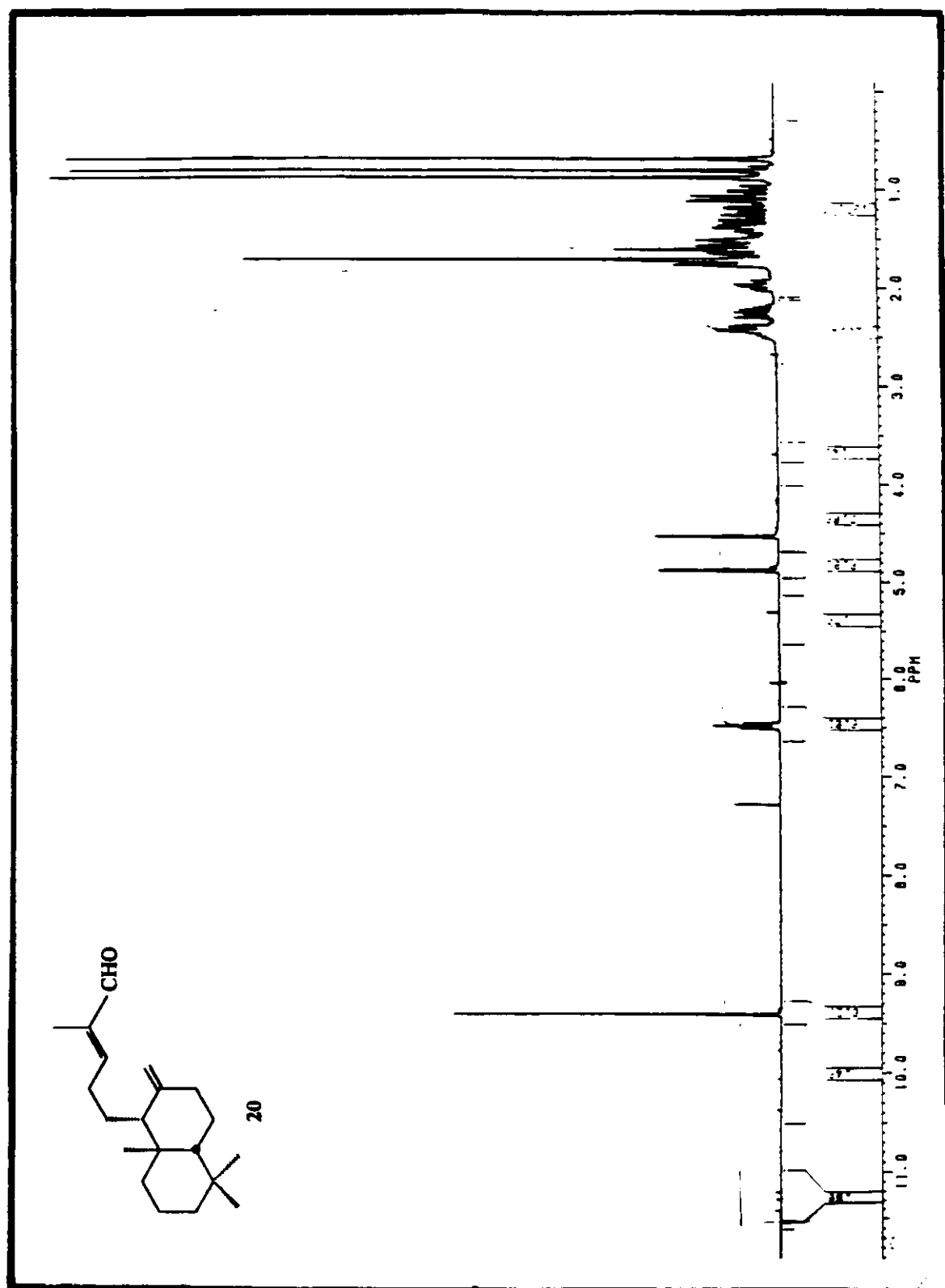
(fig. 39) Espectro de absorção no infravermelho do álcool 19



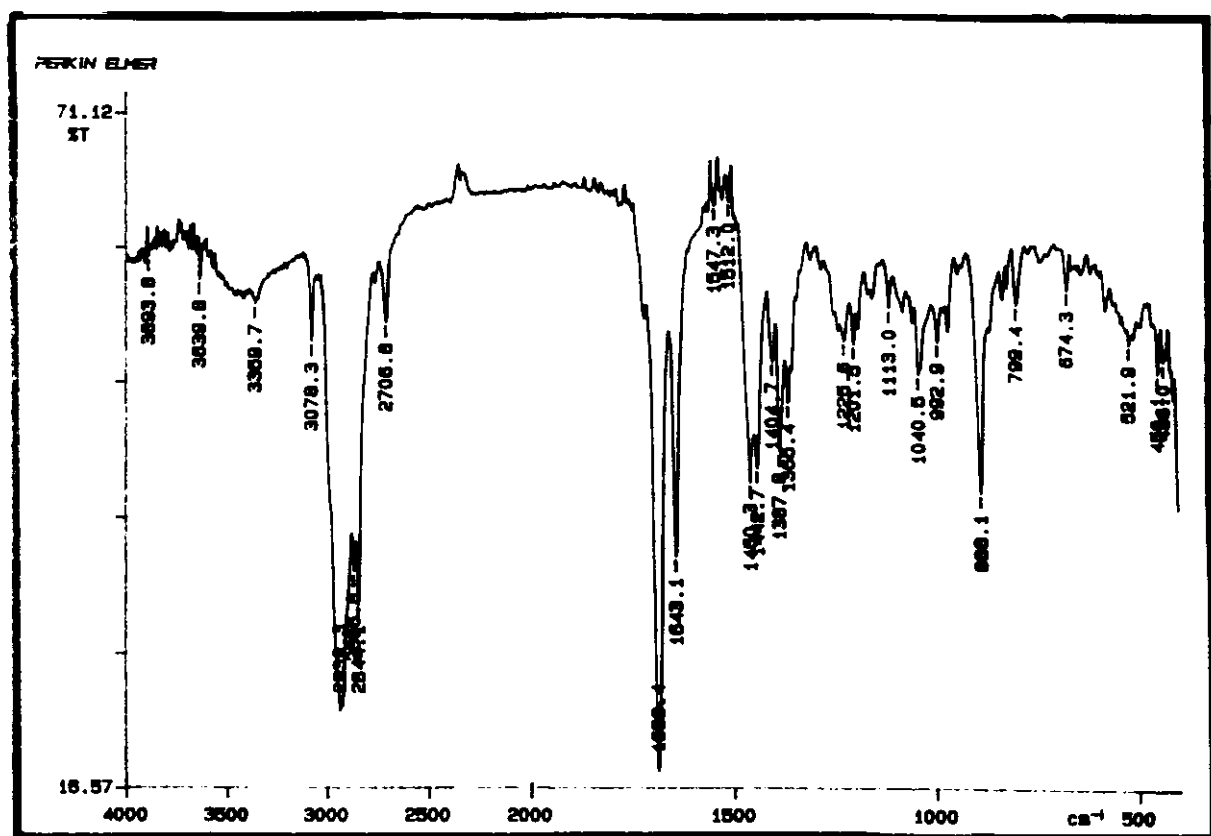
(fig. 40) Espectro de massa do álcool 19



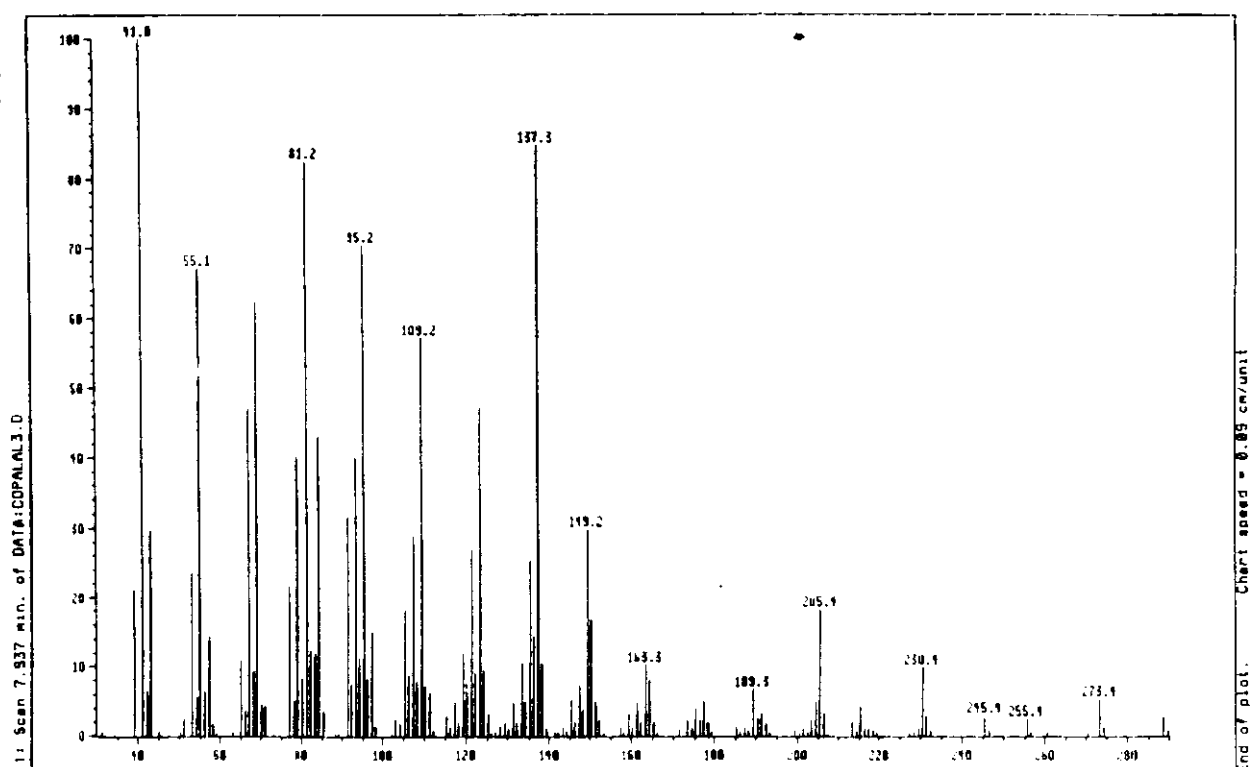
(fig. 41) Espectro de RMN- ^{13}C do álcool 19



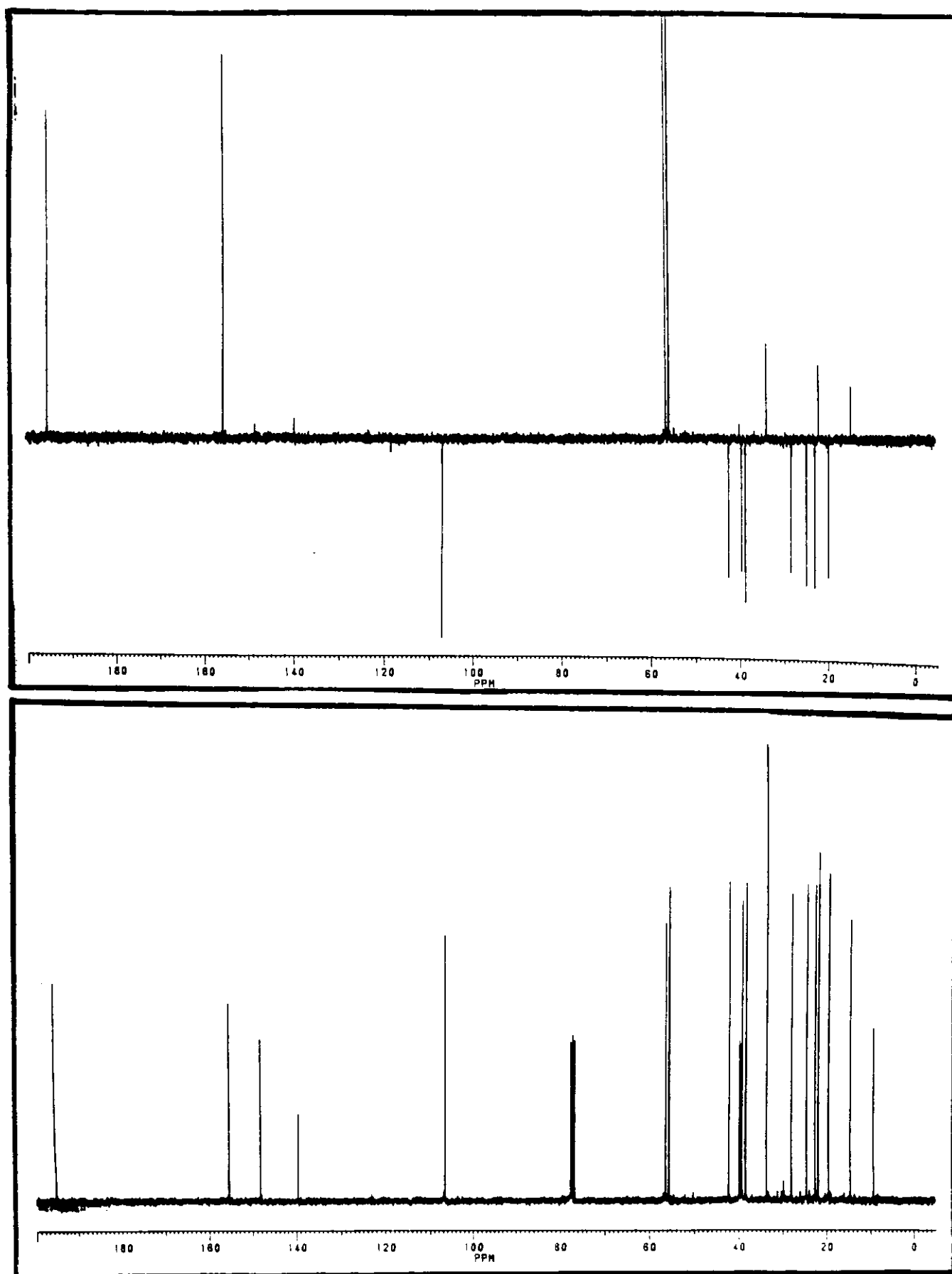
(fig. 42) Espectro de RMN- ^1H do aldeído 20



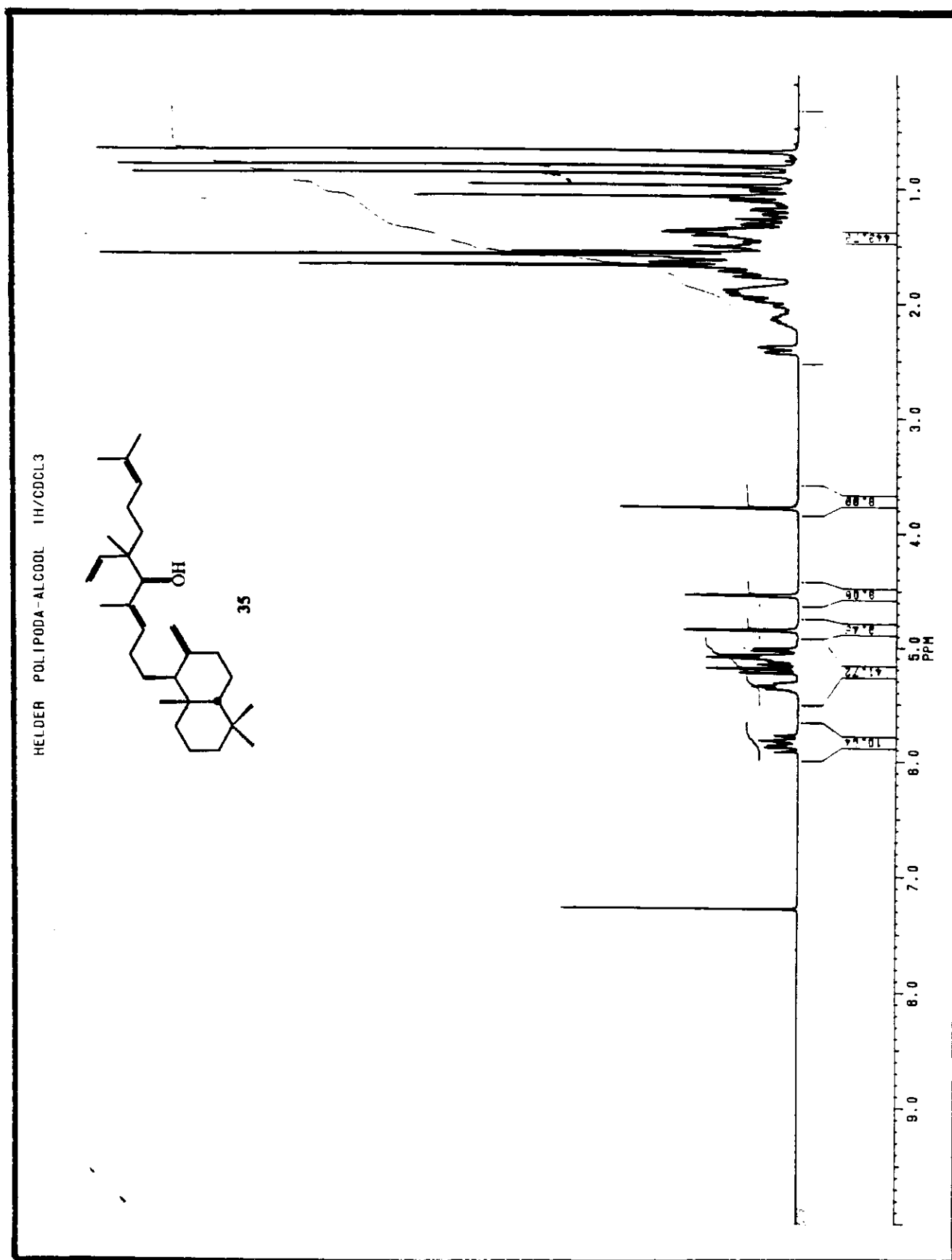
(fig. 43) Espectro de absorção no infravermelho do aldeído 20

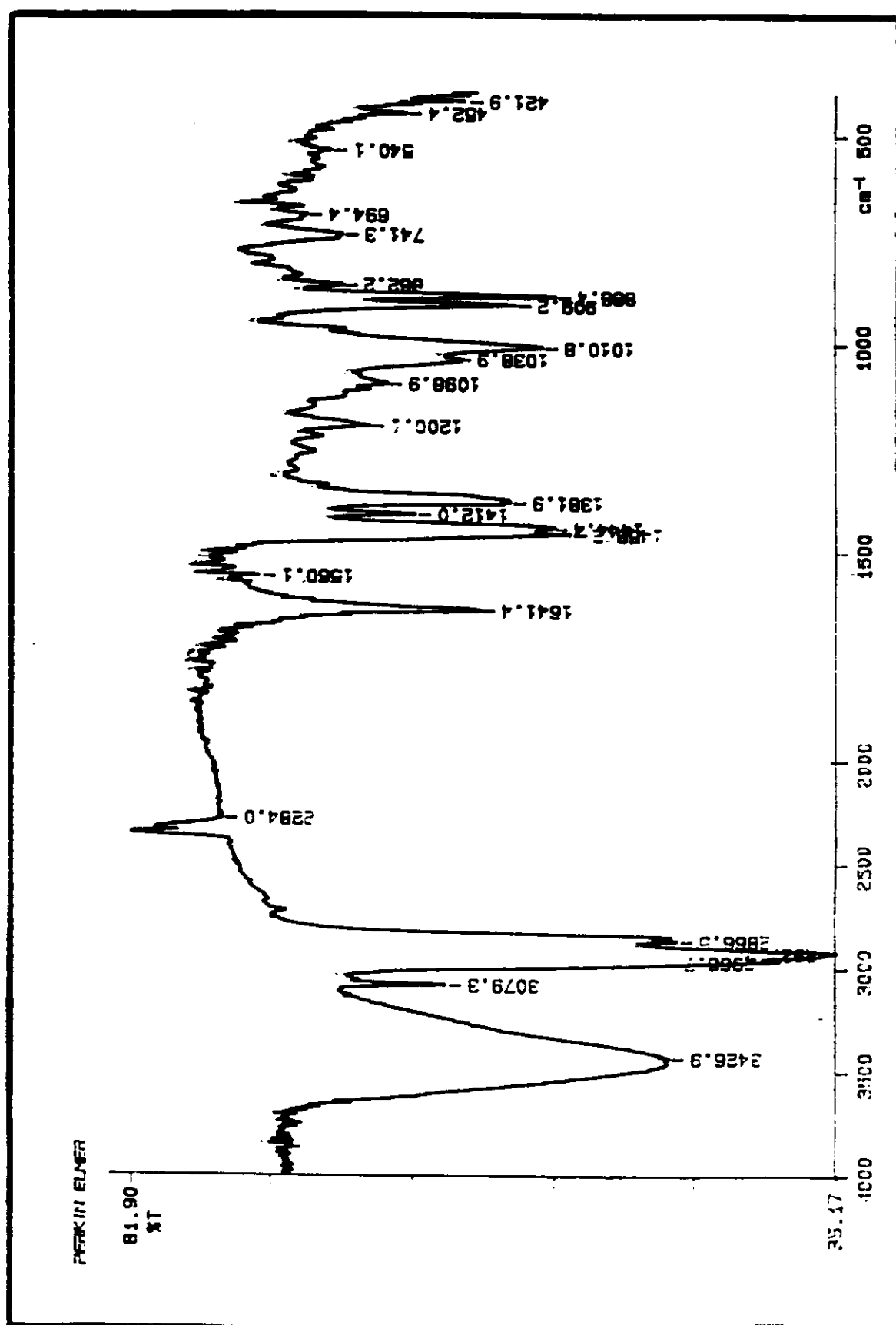


(fig. 44) Espectro de massa do aldeído 20

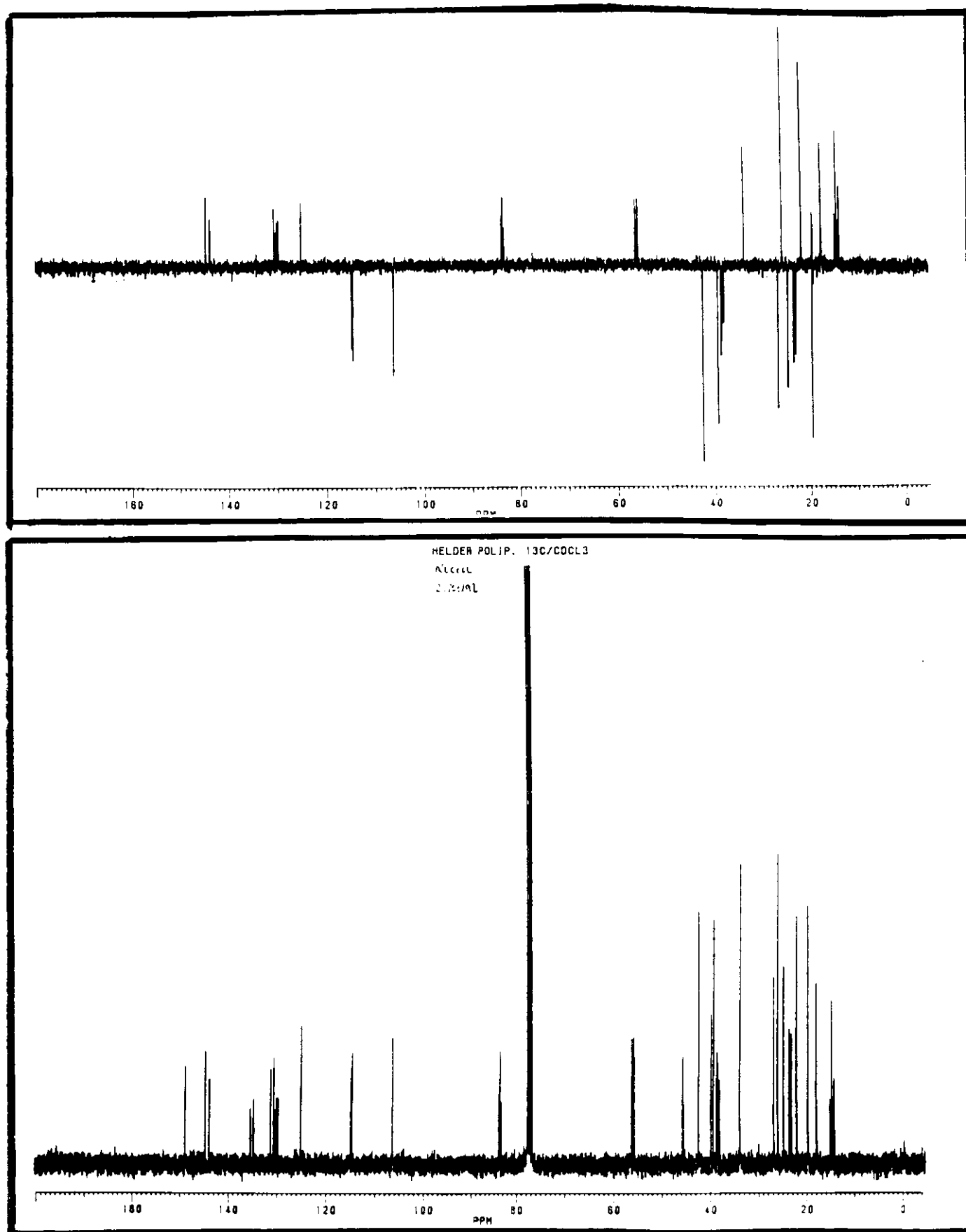


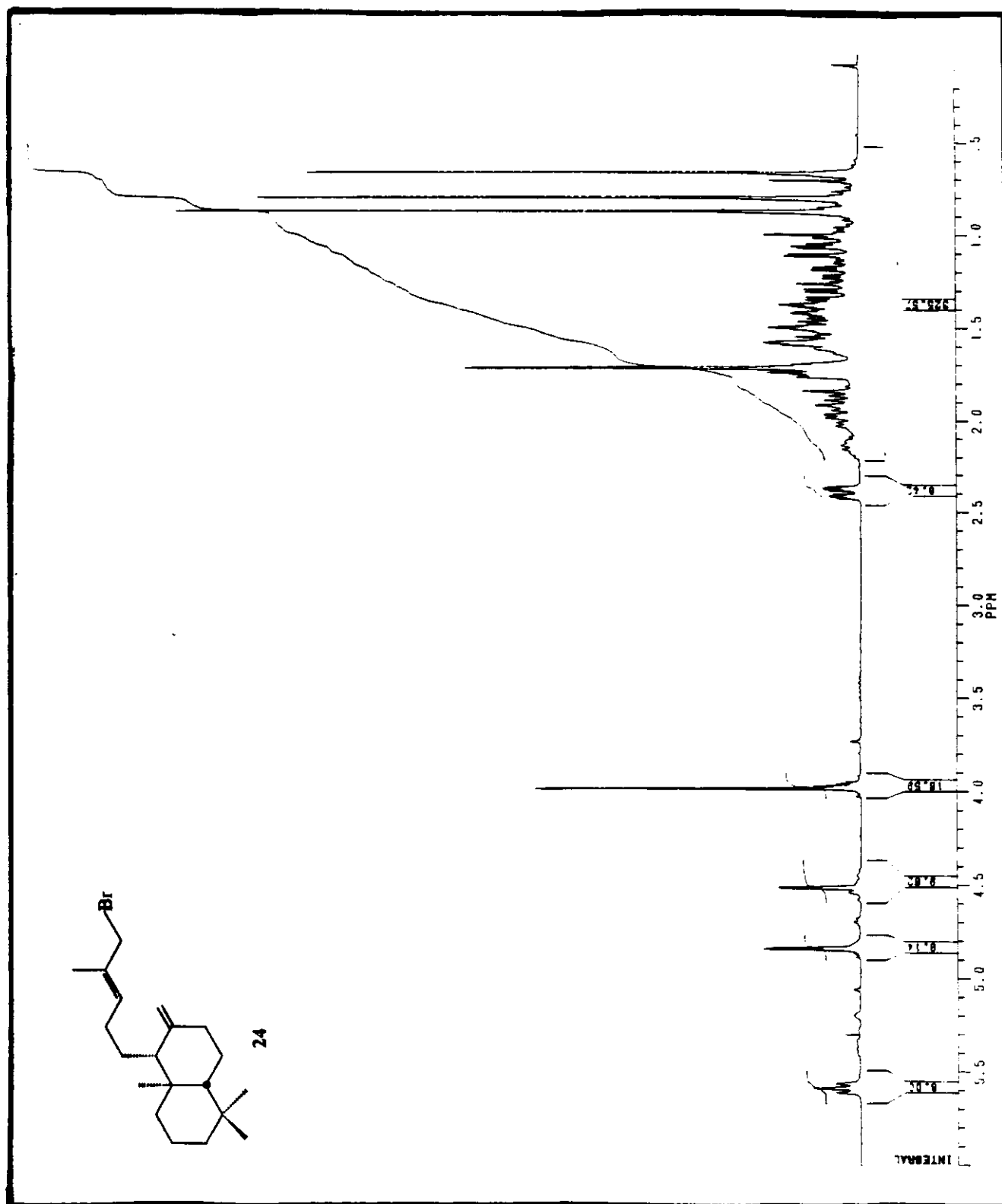
(fig. 45) Espectro de RMN- ^{13}C do aldeído 20

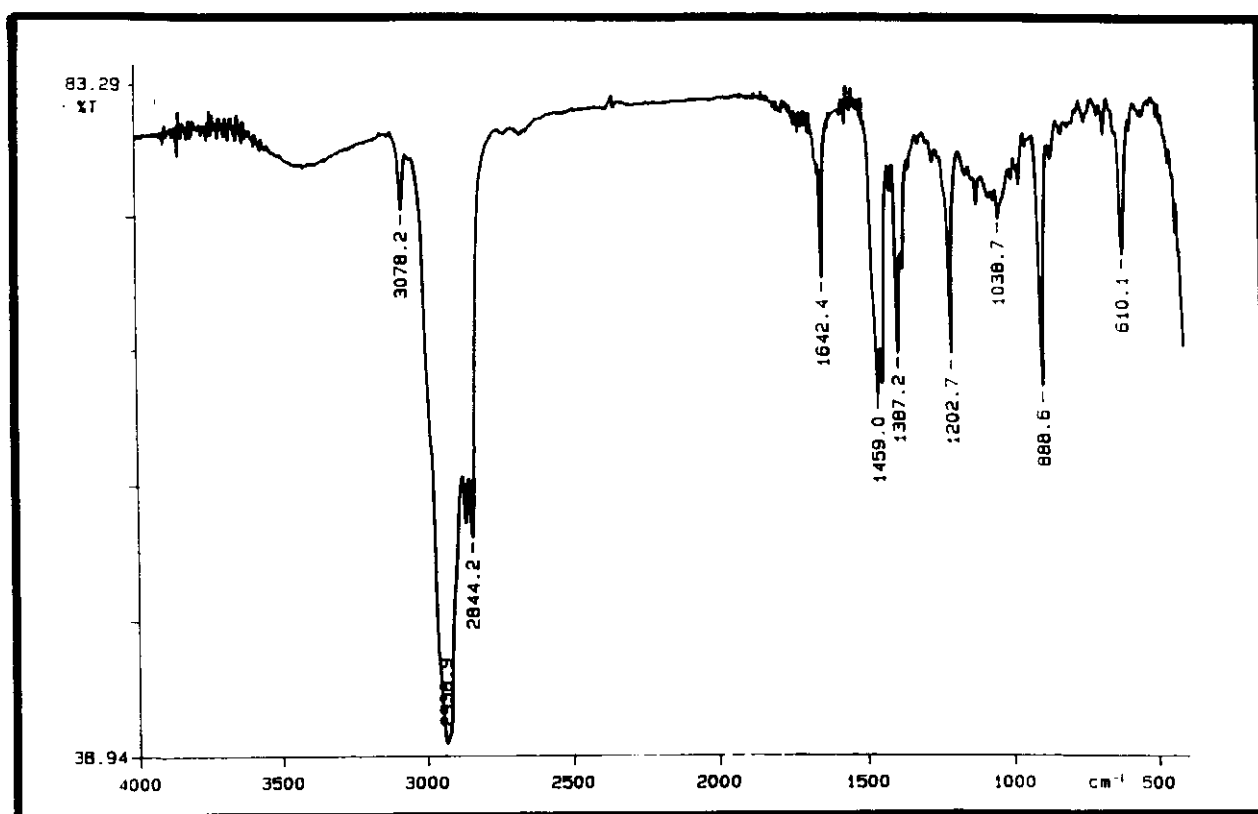
(fig. 46) Espectro de RMN- ^1H do álcool **35**



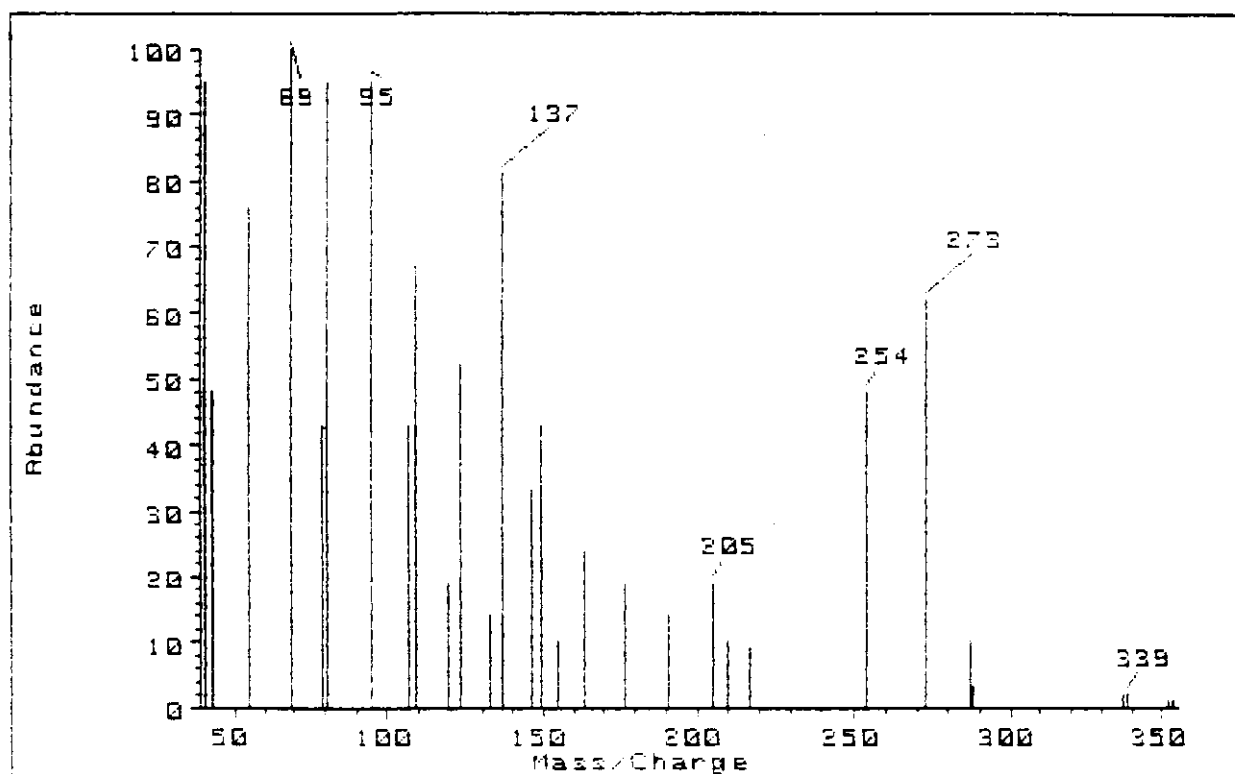
(fig. 47) Espectro de absorção no infravermelho do álcool 35

(fig. 48) Espectro de RMN- ^{13}C do álcool 35

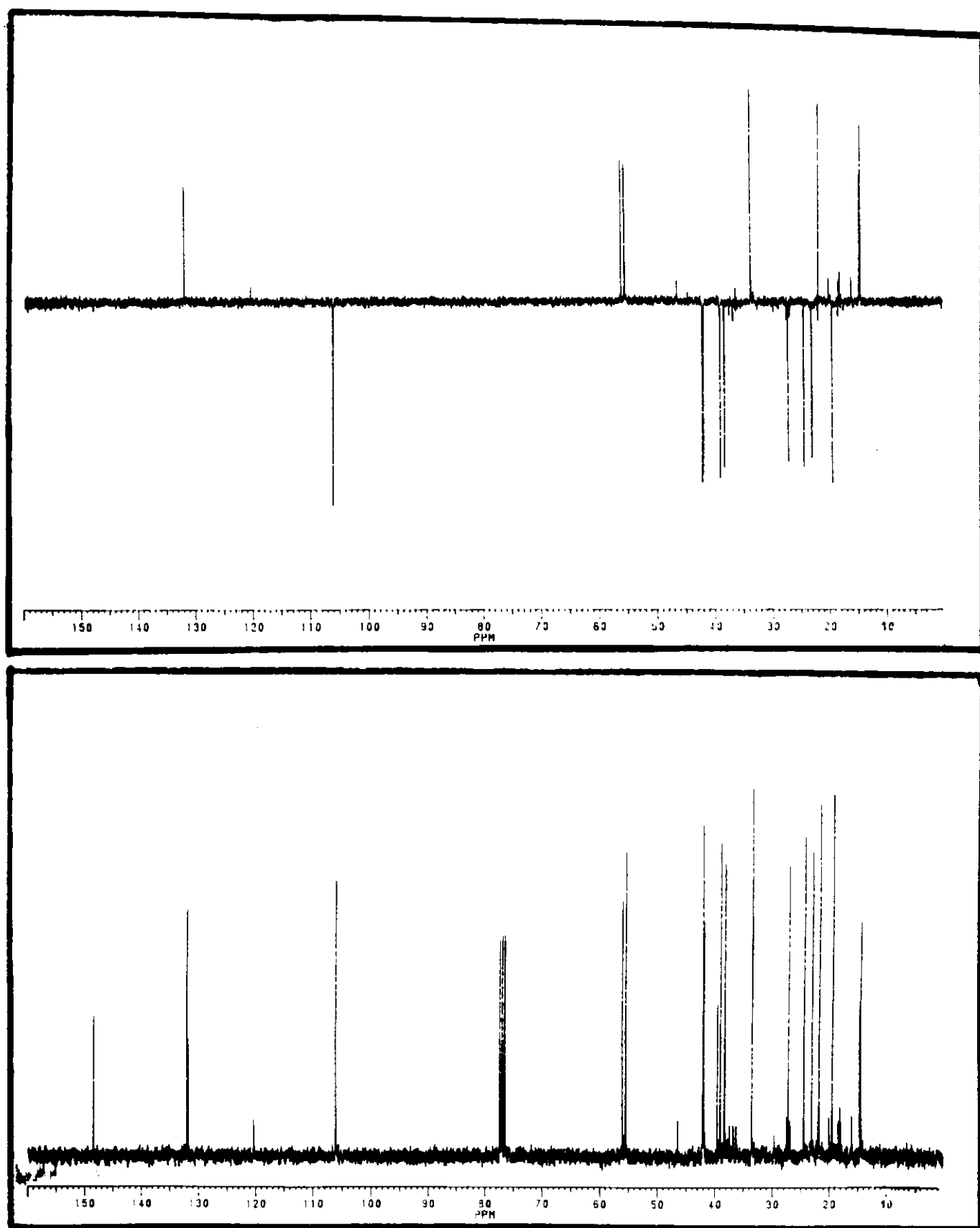
(fig. 49) Espectro de RMN- ^1H do brometo 24



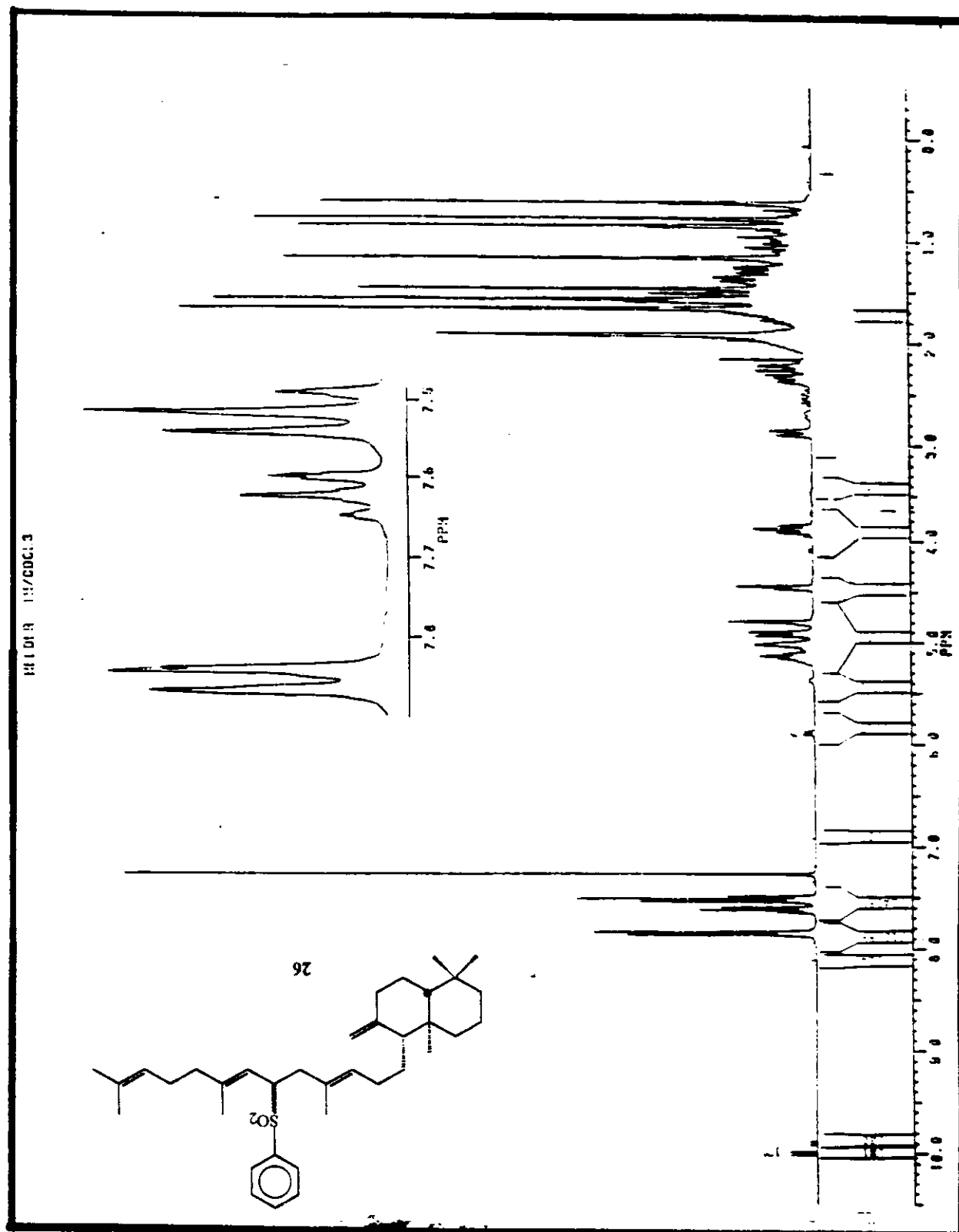
(fig. 50) Espectro de absorção no infravermelho do brometo 24

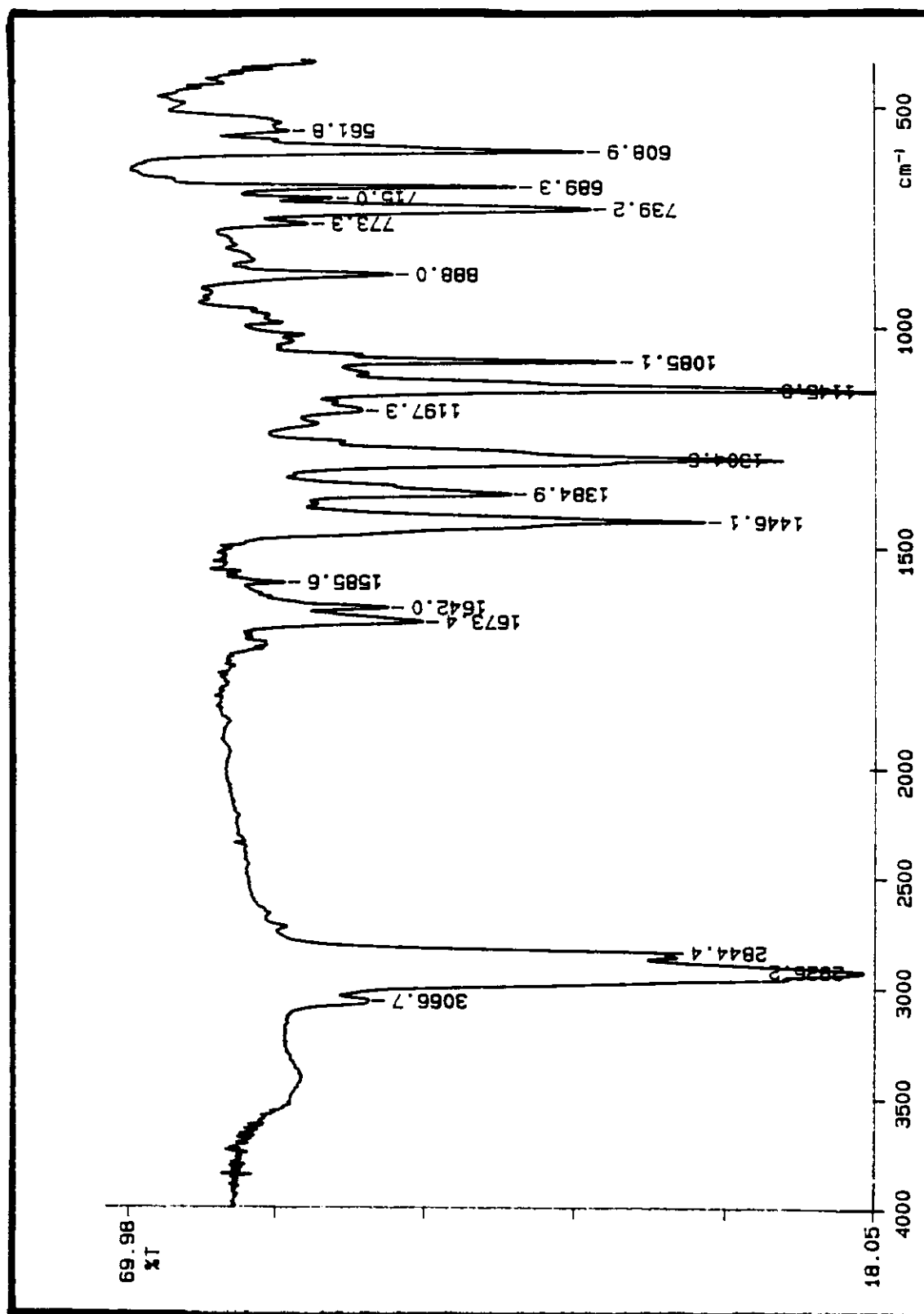


(fig. 51) Espectro de massa do brometo 24

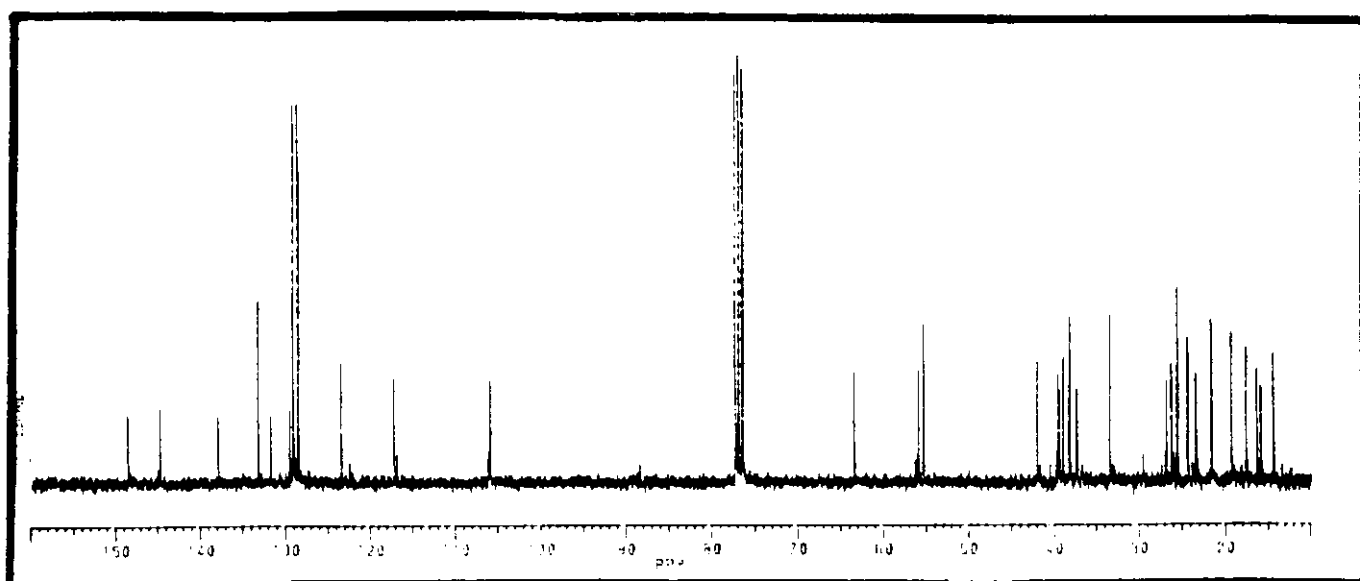
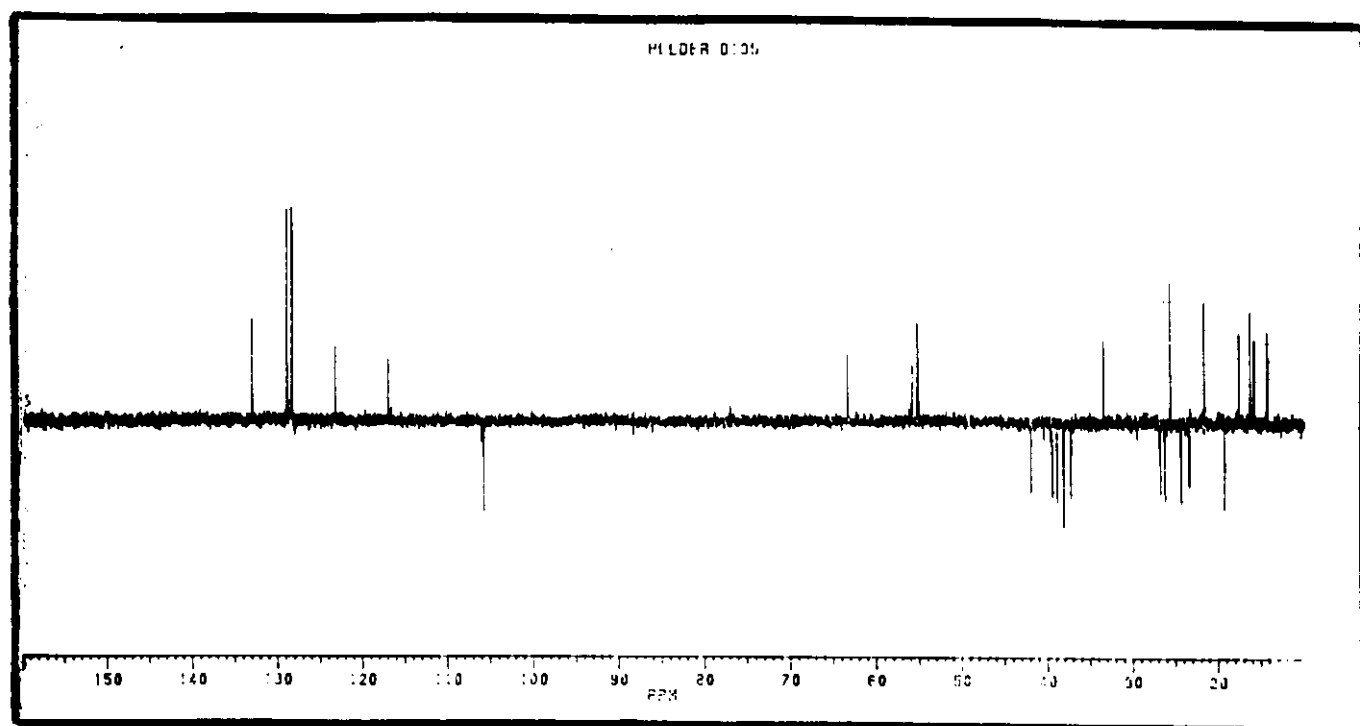


(fig. 52) Espectro de RMN- ^{13}C do brometo 24

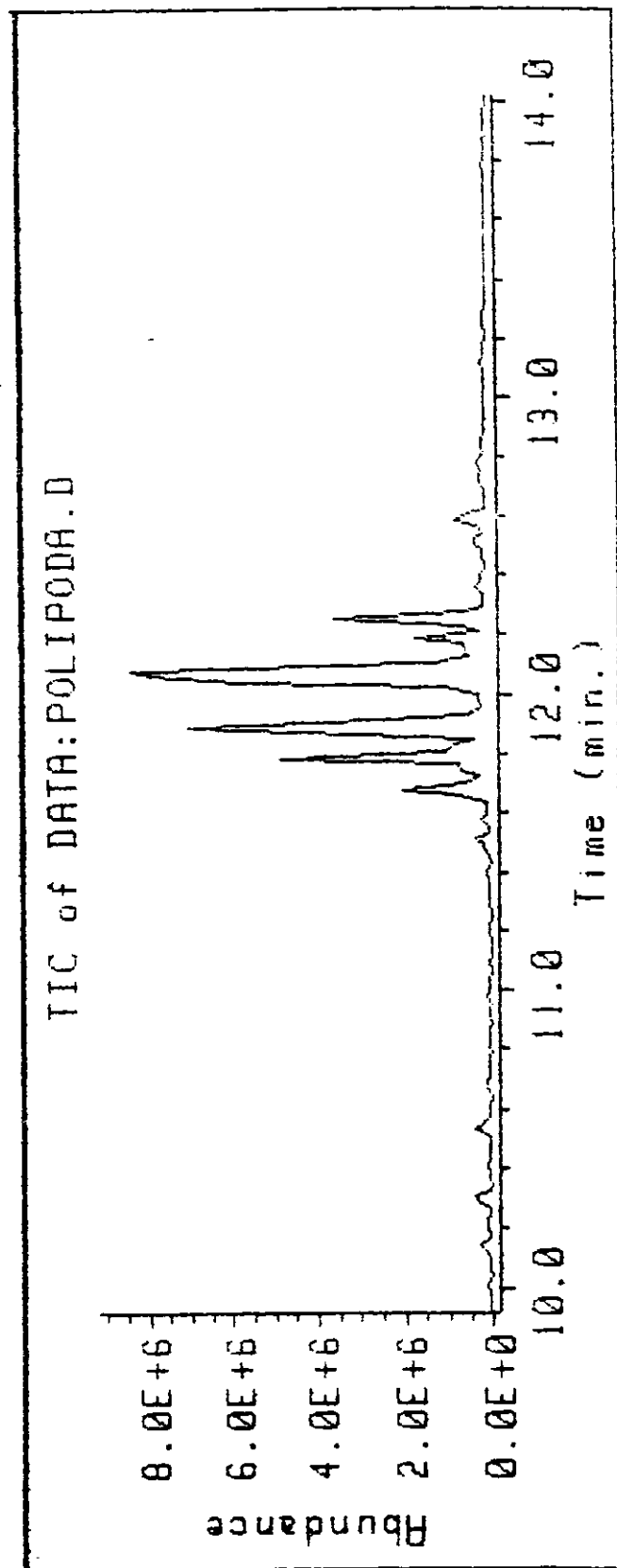
(fig. 53) Espectro de RMN- ^1H da sulfona 26



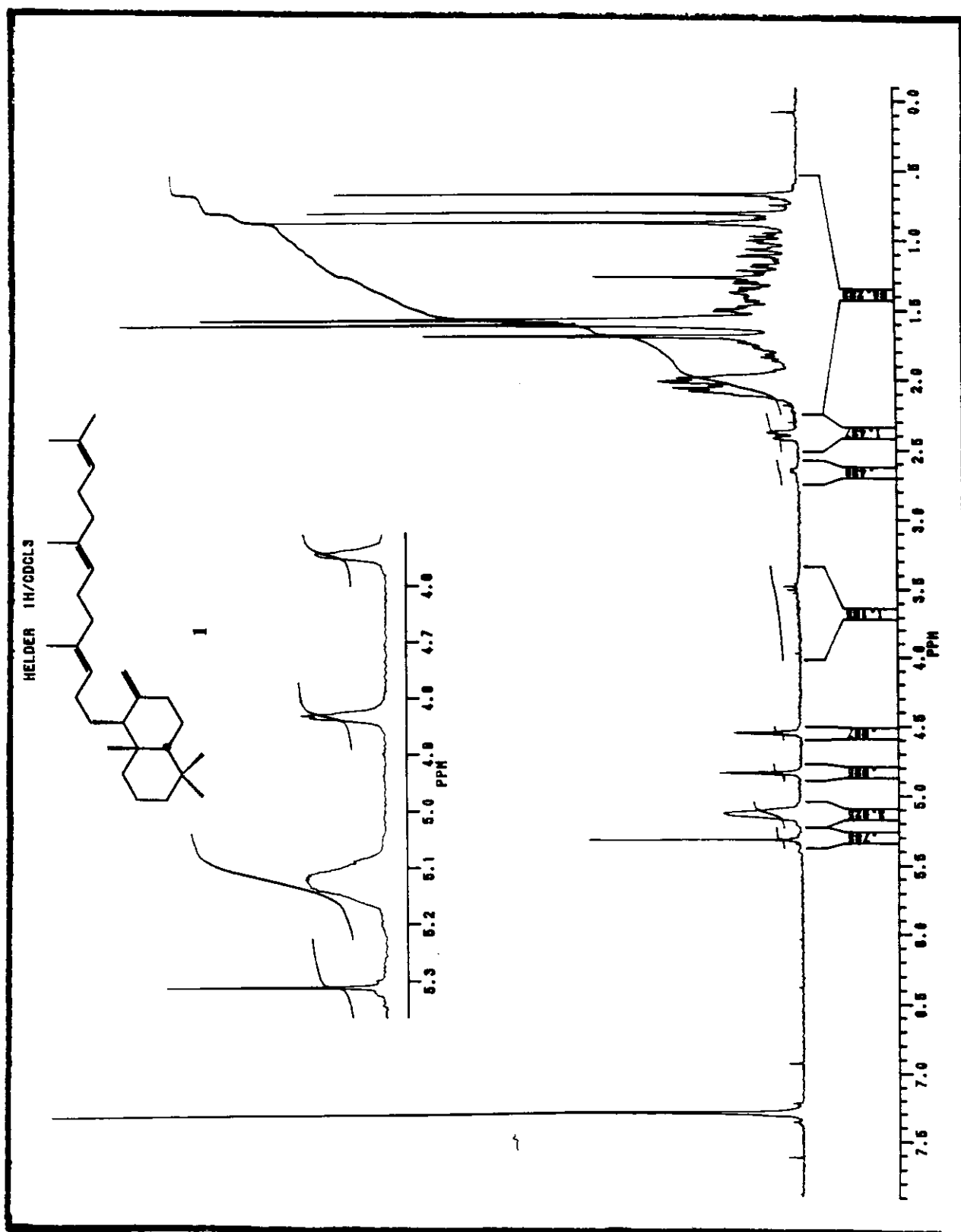
(fig. 54) Espectro de absorção no infravermelho da sulfona 26



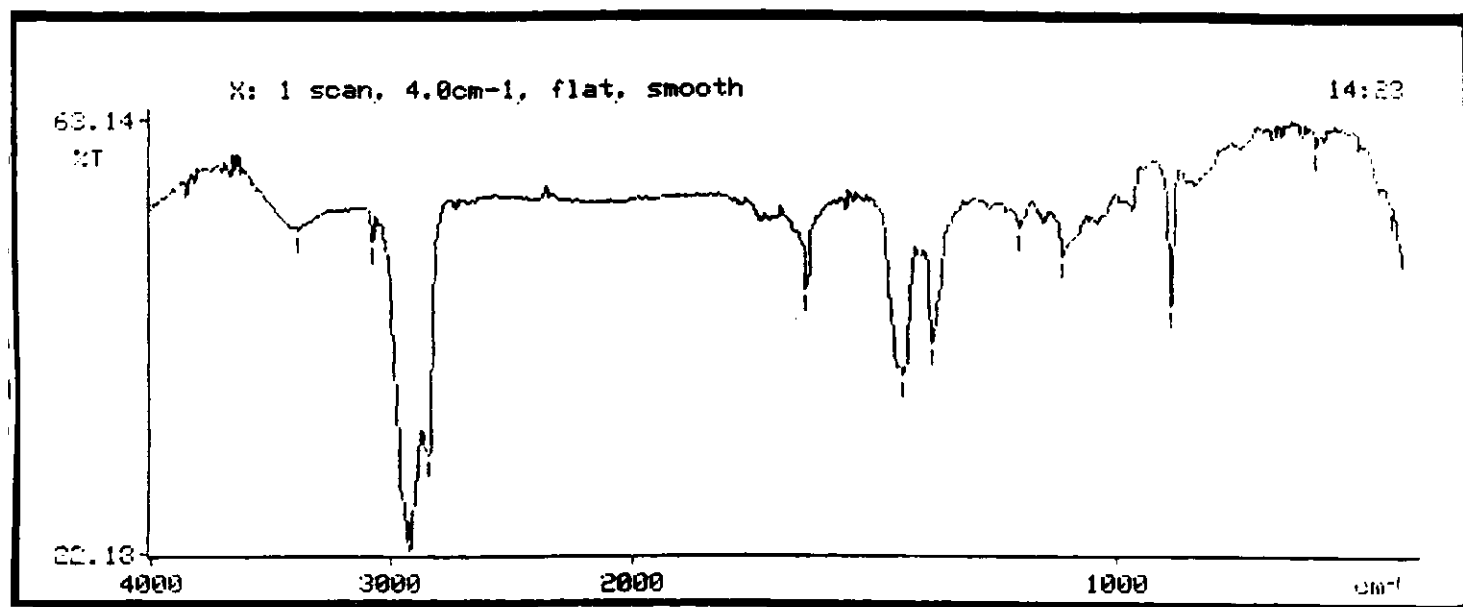
(fig. 55) Espectro de RMN- ^{13}C da sulfona 26



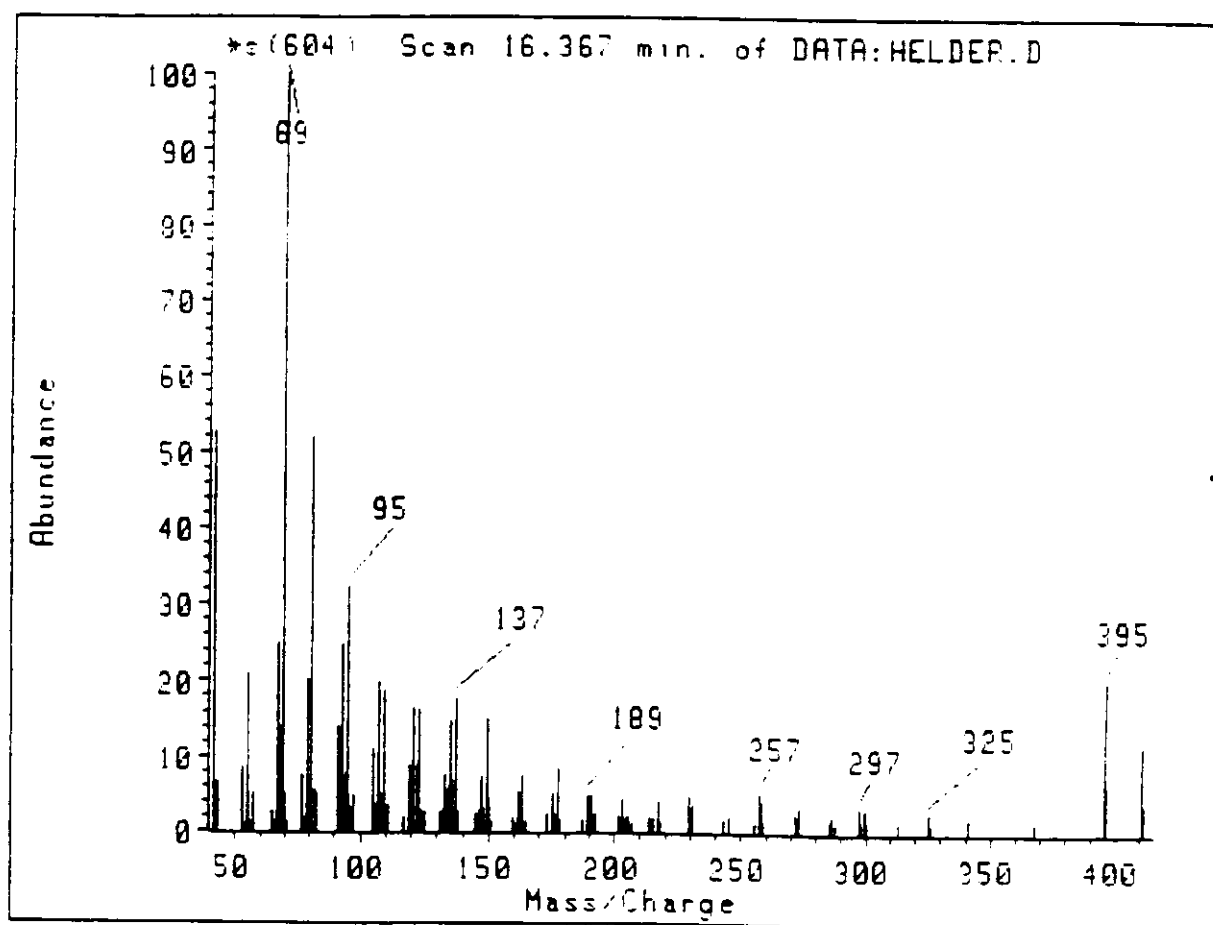
(fig. 56) Cromatograma (CG/EM) do produto da reação de dessulfonação da sulfona 26 - obtenção do produto 1



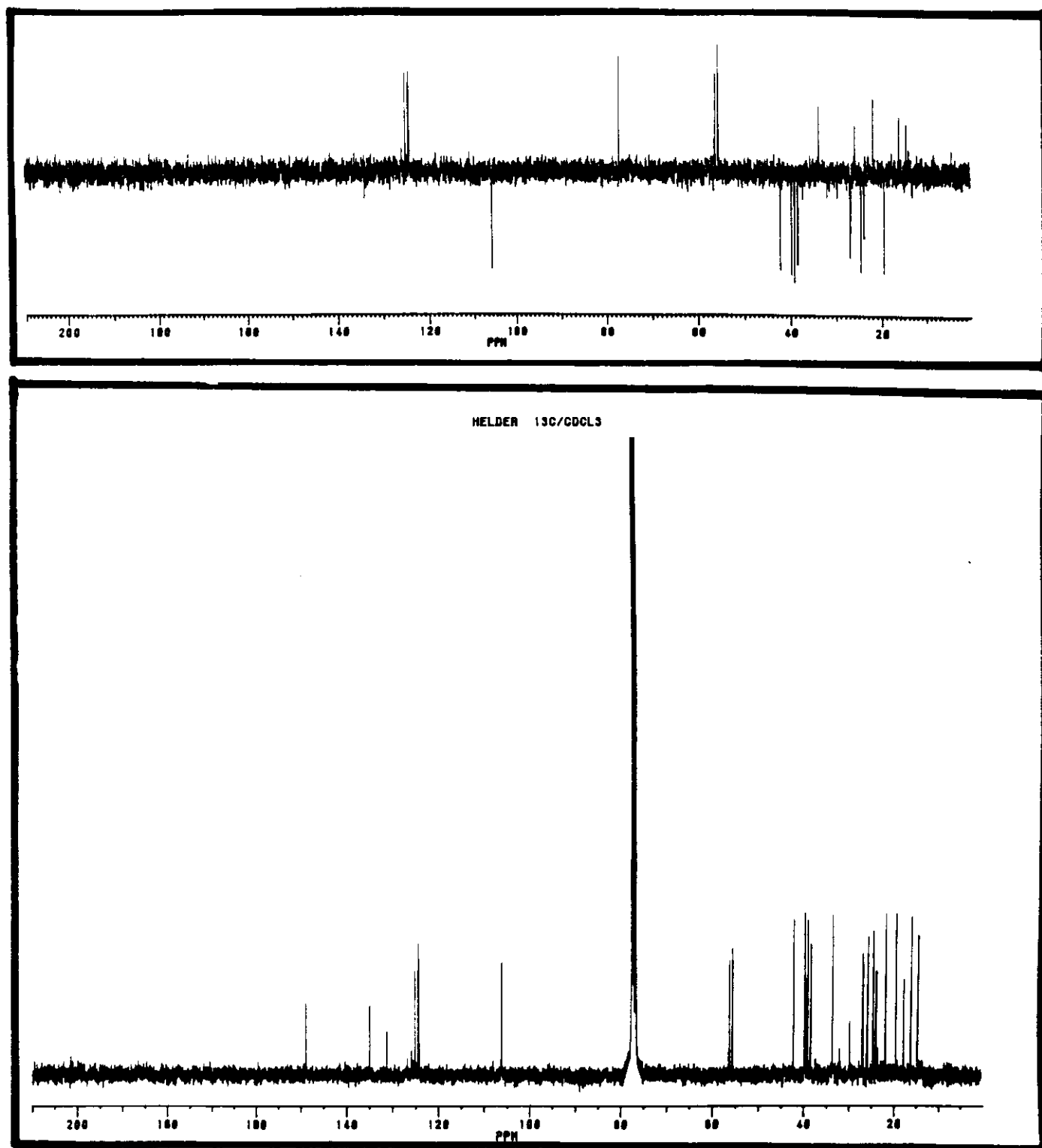
(fig. 57) Espectro de RMN- ^1H do ent- α -polipodatetraeno **1**



(fig. 58) Espectro de absorção no infravermelho do *ent*- α -polipodatetraeno 1



(fig. 59) Espectro de massa do *ent*- α -polipodatetraeno 1



(fig. 60) Espectro de RMN- ^{13}C do *ent*- α -polipodatetraeno 1