

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE DE SESTERTERPENOS A PARTIR DO ÁCIDO COPÁLICO:
SÍNTESE DOS ÉSTERES (S)-O-METILMANDELATOS DO HYRTIOSAL E
ENT-HYRTIOSAL E ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO *ENT*-
QUEILANTENODIOL**

**GILVANDETE MARIA PINHEIRO SANTIAGO
TESE DE DOUTORADO**

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO MITSUO IMAMURA

CAMPINAS

1997



VIDADE I. C.
 * CHAMADA: UNICAMP
22.59.5
 Ex.
 TEMPO BC/ 30.7.16
 RUC. 28.1.97
 C ☐ D ☒
 REÇO R.B. II
 ATA 29.1.5.17
 * CPD C.M. 00099425 -1

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

Sa59s Santiago, Gilvandete Maria Pinheiro
 Síntese de sesterterpenos a partir do ácido copálico :
 síntese dos ésteres (s)-o-metilmandelatos do hyrtiosal e
ent-hyrtiosal e estudo sobre a síntese do *ent*-queilantenodiol
 / Gilvandete Maria Pinheiro Santiago. -- Campinas, [SP :
 s.n.], 1997.

Orientador: Paulo Mitsuo Imamura

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
 Instituto de Química.

1. *Determinação da configuração absoluta. 2.* Modelo
 de Trost. 3.* Ciclização com ácido clorossulfônico. I.
 Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Cam-
 pinas. Instituto de Química. III. Título.

*Ao meu pai (in memoriam), à
minha mãe e à mãe Epinha, pelo
carinho, apoio e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura pela dedicada orientação, estímulo, amizade e segurança transmitida.

À Elaine pelo apoio técnico, pela grande ajuda e pela amizade.

À Aninha pela amizade e companheirismo durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Sônia Hess pela amizade, apoio e acolhida.

Aos amigos Raquel Tassara, André, Gelson, Vera, Péricles, Beth, Beto, Regina, Antônio, Lídia, Carmen, Ari e Graça por tudo.

À Sônia e Paula pelos espectros de RMN¹H e RMN¹³C.

A todos os colegas, professores e funcionários do Instituto de Química pela gostosa convivência durante a realização deste trabalho.

Ao Vítor (Bôboio) pelos momentos de descontração proporcionados durante a redação deste trabalho.

À minha irmã gêmea, Gilvanir, pelas barras seguradas durante a minha ausência.

À Dona Iara e Paula pela confecção das cópias deste trabalho.

Ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará
pela concessão do afastamento.

À CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro.

ÍNDICE GERAL

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	11
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 Síntese do hyrtiosal <u>6</u> e seu enantiômero <u>28</u>	13
3.2 Estudo sobre a síntese do <i>ent</i> -queilantenodiol <u>25</u>	63
3.2.1 Desenvolvimento da Rota A.....	63
3.2.2 Desenvolvimento da Rota B.....	77
3.3 Estudo sobre a síntese da cadeia lateral do <i>ent</i> -queilantenodiol <u>25</u> com composto modelo.....	89
4. PARTE EXPERIMENTAL	
4.1 Materiais e Métodos.....	114
4.2 Síntese do hyrtiosal <u>6</u> e seu enantiômero <u>28</u>	116
4.3 Estudo sobre a síntese do <i>ent</i> -queilantenodiol <u>25</u>	
4.3.1 Desenvolvimento da Rota A.....	141
4.3.2 Desenvolvimento da Rota B.....	144
4.4 Estudo sobre a síntese da cadeia lateral do <i>ent</i> -queilantenodiol <u>25</u> com composto modelo.....	150
5. CONCLUSÃO.....	172
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174
7. ESPECTROS.....	186

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

-Ac		Acetila
-Bn		Benzila
-Bz		Benzoíla
n-BuLi		n-Butillítio
CG/EM		Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas
c		Concentração
COSY		Espectro de Correlação Homonuclear (H x H)
DEPT		Aumento por transferência de polarização sem distorção
DMAP		4-N,N-dimetilaminopiridina
DME		Dimetoxietano
ee		Excesso Enantiomérico
E		Espectro
E2		Eliminação Bimolecular
EM		Espectro de Massas
HETCOR		Espectro de Correlação Heteronuclear
IV		Infravermelho
J		Constante de Acoplamento
M ⁺		Íon Molecular
-Mand		(S)-O-metilmandelato
-Me		Metila
-MEM		β-Metoxietoximetila
-Ms		Metanossulfonila
m/z		Relação massa/carga
NOESY		Espectroscopia de Efeito Overhauser Nuclear
Ph		Fenila

R _f		Fator de Retenção
RMN		Ressonância Magnética Nuclear
S _N 2		Substituição Nucleofílica Bimolecular
t.a.		Temperatura Ambiente
-TBDMS		ter-Butildimetilsilila
-TFA		Trifluoroacetato
THF		Tetraidrofurano
THP		Tetraidropirano
-Ts		p-Toluenossulfonila
[α] _D		Rotação Específica
α,β		Configuração ou posição relativa a um grupo funcional
δ		Deslocamento Químico em ppm
s		Singleto
sl		Singleto largo
d		Dubleto
dd		Duplo dubleto
ddd		Duplo duplo dubleto
t		Tripleto
dt		Duplo tripleto
m		Multipleto

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a síntese dos ésteres (S)-O-metilmandelatos do hyrtiosal 49 e *ent*-hyrtiosal 50 e o estudo sobre a síntese do *ent*-queilantenodiol 25, todos a partir do ácido copálico 29.

O interesse pela síntese do hyrtiosal 6 surgiu devido à atividade citotóxica *in vitro* contra células KB apresentada por este sesterterpeno e também devido ao fato da configuração absoluta do mesmo não ter sido ainda determinada. Durante o desenvolvimento deste projeto, na etapa de determinação da configuração absoluta do carbono C-16 dos intermediários 38a e 38b através da preparação dos seus respectivos ésteres (S)-O-metilmandelatos, foi observada a formação de quatro estereoisômeros 39m, 39M, 44m e 44M. Através da análise cuidadosa dos dados espectroscópicos de RMN¹H, as configurações absolutas do carbono C-16 dos quatro estereoisômeros foram determinadas possibilitando assim, a preparação dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 49 e 50 a partir dos compostos 39m e 39M. A obtenção dos quatro estereoisômeros já era esperada, uma vez que o ácido copálico 29 utilizado por nós, tinha uma pureza ótica de aproximadamente 46% ee.

Com relação ao objetivo de síntese do *ent*-queilantenodiol 25, foram desenvolvidas duas rotas sintéticas tendo como intermediário chave, em cada uma delas, a δ -lactona 51 e a γ -lactona 58. A síntese da δ -lactona 51 constituiu, na realidade, uma síntese formal do *ent*-queilantenodiol 25. Quanto aos resultados obtidos sobre o estudo da extensão da cadeia lateral da γ -lactona 58 com o composto modelo 70, não foram satisfatórios, necessitando, portanto, um estudo mais elaborado.

SUMMARY

In this work we reported the synthesis of the (S)-O- methylmandelate esters of hyrtiosal 49 and *ent*-hyrtiosal 50 and the study of the synthesis of *ent*-cheilantenodiol 25, all of them starting from copalic acid 29.

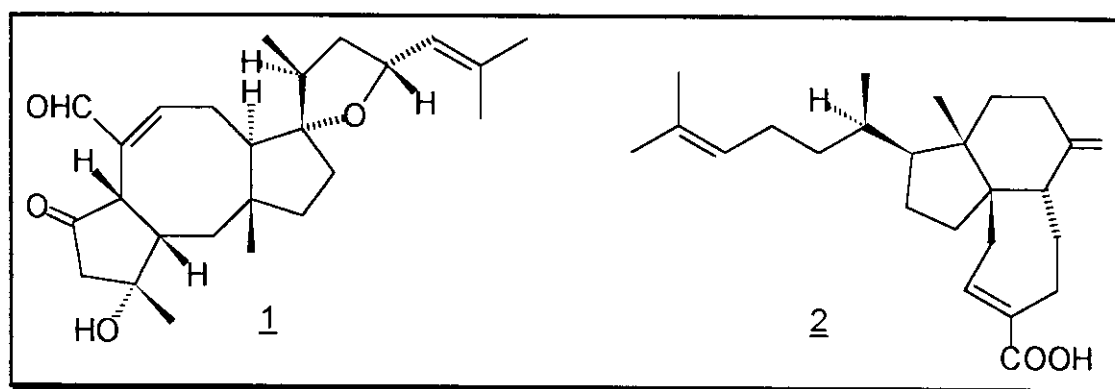
Our interest for the synthesis of hyrtiosal 49 began due to the its citotoxic activity showed against the KB cells, *in vitro*, and due to the absolute configuration of 6 was not yet established. During the development of this project, in the step of the determination of the absolute configuration at C-16 of the intermediates 38a and 38b through the (S)-O-methylmandelate esters, it was obtained 4 stereoisomers 39m, 39M, 44m and 44M. The formation of 4 stereoisomers was already expected since the optical purity of copalic acid 29 used in this work was ~46 ee. The stereochemistry at C-16 of the 4 stereoisomers was established using the Trost's model, through the careful analysis of their ¹H NMR data. The (S)-O-methylmandelates 49 and 50 was then prepared in a straight way from 39m and 39M.

Now for the project concerning the synthesis of *ent*-cheilantenodiol 25, it was developed 2 routes having the δ -lactone 51 and γ -lactone 58 as the key intermediates, in each strategies. The synthesis of the δ -lactone 51 constitutes, as matter of fact, a formal synthesis of the *ent*-cheilantenodiol 25. The extension of the side chain of γ -lactone 58, using compound 70 as the model, it was not successful and requiring more detailed study.

1. INTRODUÇÃO

Os sesterterpenos constituem um sub-grupo da classe dos terpenóides e se caracterizam por possuírem esqueletos com vinte e cinco átomos de carbono, ocorrem em diferentes fontes e são obtidos a partir de fungos terrestres, plantas e insetos, assim como de esponjas marinhas e nudibrânquios.¹

Os primeiros sesterterpenos isolados foram a ofiobolina A 1² e o ácido gascárdico 2,³ porém estes compostos não tiveram as suas estruturas determinadas na época de seus respectivos isolamentos.



Foi somente em 1965, após um estudo de cristalografia de raio-x, que a ofiobolina A 1 teve a sua estrutura e a configuração absoluta de seus centros assimétricos determinadas.⁴ Neste mesmo ano o ácido gascárdico 2 teve também a sua estrutura relativa determinada^{5,6} e a configuração absoluta de 2 foi determinada, somente em 1979 através de um estudo de cristalografia de raio-x do correspondente sal dicianolamônio,⁷ e posteriormente confirmada através de sua síntese.⁸

Muitos sesterterpenos apresentam interessantes atividades biológicas, as quais frequentemente estimulam o interesse dos químicos

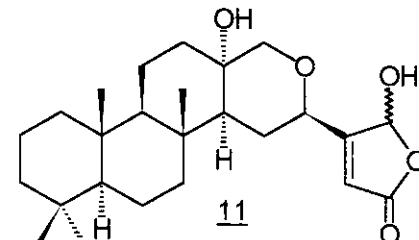
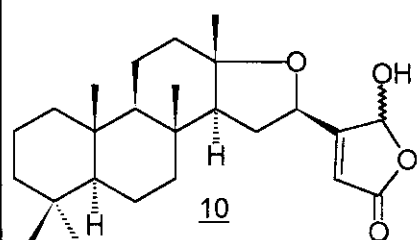
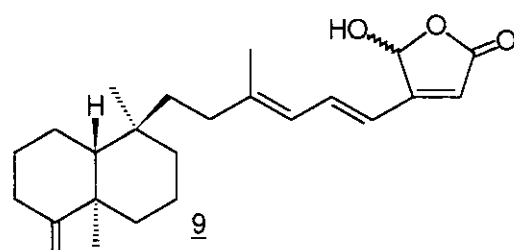
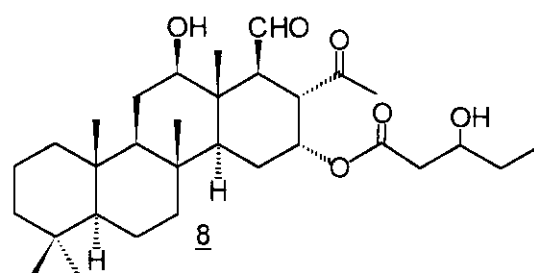
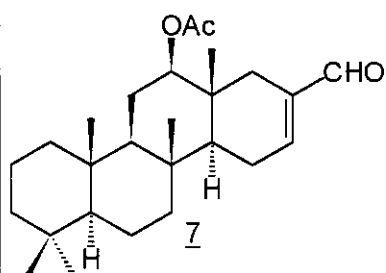
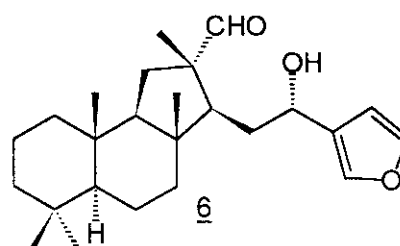
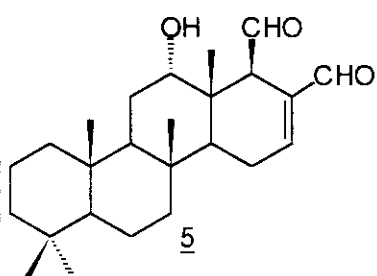
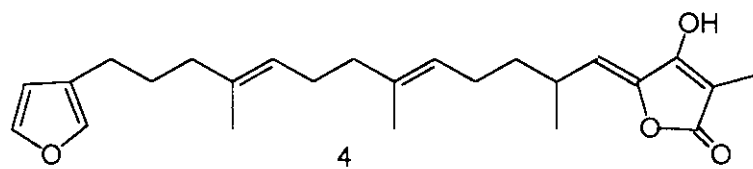
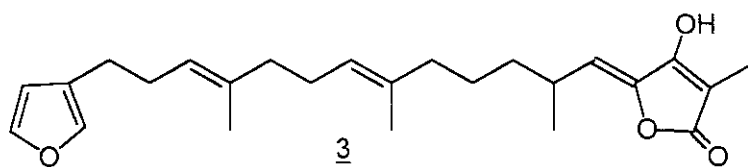
orgânicos sintéticos. A tabela I sumariza algumas atividades biológicas descritas para alguns sesterterpenos.

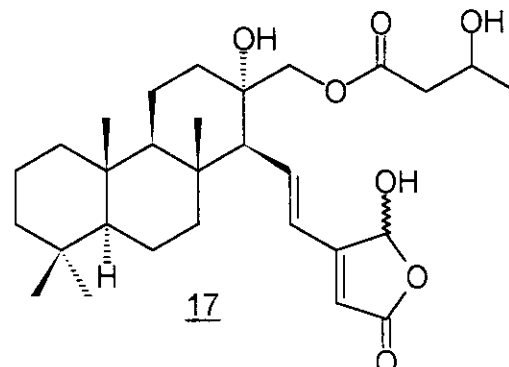
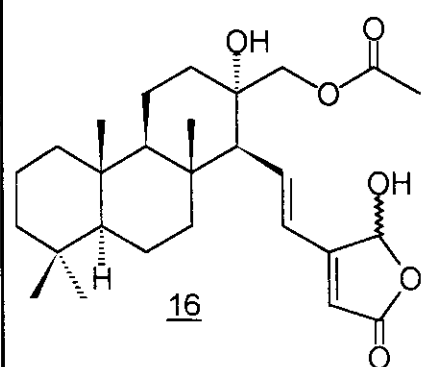
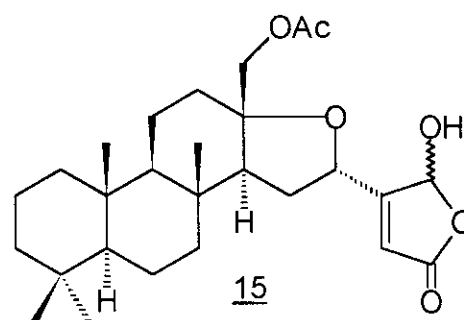
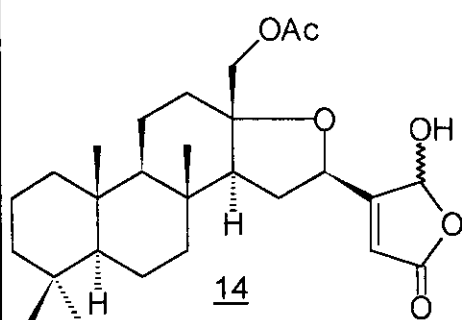
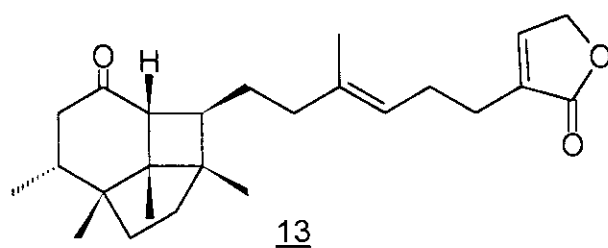
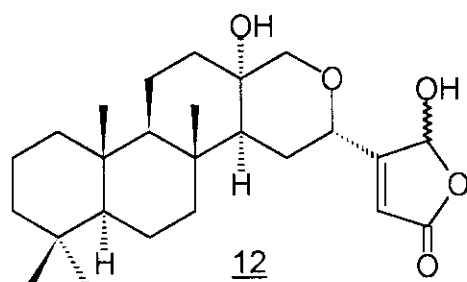
Composto	Atividade	Ref.
Variabilina <u>3</u>	Antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i>	9
Variabilina <u>3</u> e Strobilinina <u>4</u>	Antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Bacillus subtilis</i>	10
Desacetilesclaradial <u>5</u>	Citotóxica <i>in vitro</i> contra células L-1210	11
Hyrtilsal <u>6</u>	Citotóxica <i>in vitro</i> contra células KB	12
Hyrtil <u>7</u> e Foliaspongina <u>8</u>	Anti - inflamatória	13,14
Ofiobolina A <u>1</u>	Inibição do crescimento de <i>Trichophyton interdigitale</i>	15,16
Palauolídeo <u>9</u>	Inibição do crescimento de <i>Staphylococcus aureus</i>	17
Lintenolídeo C <u>10</u> Lintenolídeo D <u>11</u> Lintenolídeo E <u>12</u> e Lintenona <u>13</u>	Anti - alimentar	18,19
Lintenolídeo A <u>14</u> , e Lintenolídeo B <u>15</u>	Ictiotóxica e anti - alimentar	20
Spongianolídeo A <u>16</u> Spongianolídeo B <u>17</u>	Citotóxica	21

Tabela I

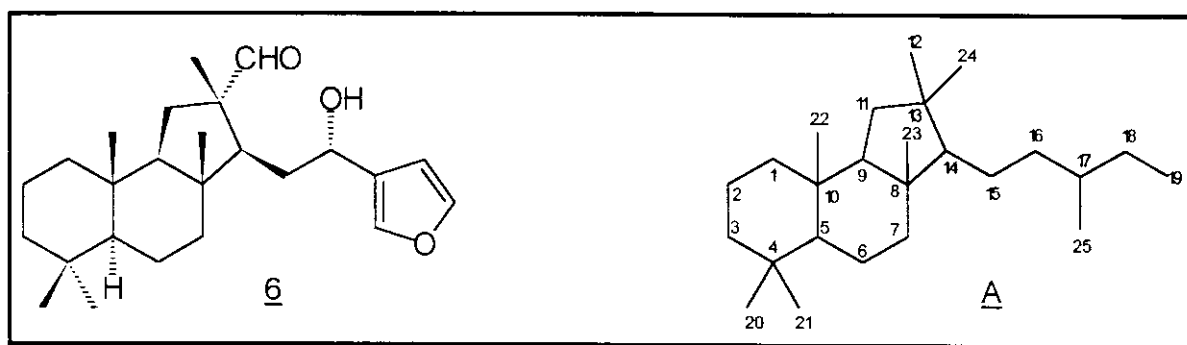
A maioria dos sesterterpenos possui esqueletos carbônicos relativamente complexos, com múltiplos centros assimétricos e duplas ligações substituídas, fatores que, conseqüentemente, contribuem para dificultar a elucidação estrutural desta classe de compostos. Por isso, os sesterterpenos têm se tornado “alvo” preferido de muitas sínteses orgânicas, pois através da síntese total destes compostos, os problemas de elucidação estrutural e de determinação da configuração absoluta podem ser

solucionados. A primeira síntese total de sesterterpenos cíclicos descrita na literatura foi a do ácido gascárdico 2 e com este trabalho⁸ foi possível confirmar a estereoquímica deste composto.



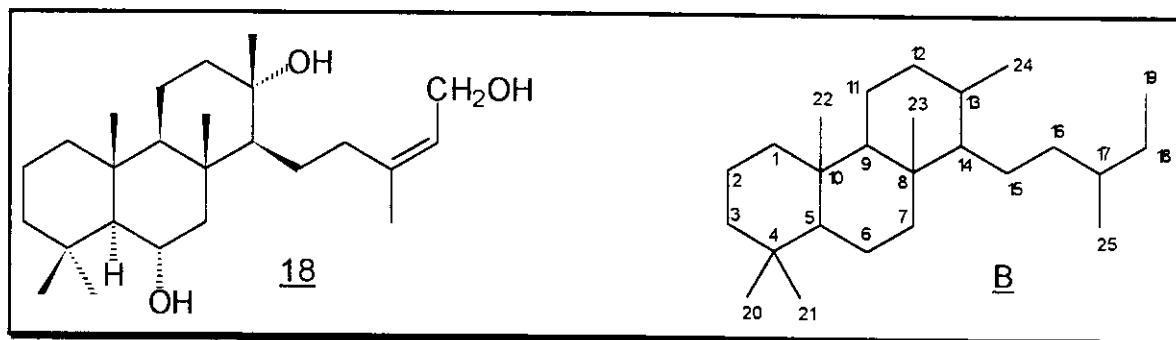


O hyrtiosal 6 foi o primeiro representante de uma nova classe de sesterterpenos tricíclicos rearranjados com esqueleto hyrtiosano A, e o seu isolamento da esponja marinha *Hyrtios erectus* por Iguchi e colaboradores,¹² e posteriormente da esponja marinha *Hyrtios* sp por Doi e colaboradores,²² nos chamou a atenção, pois este apresentou *in vitro*, atividade citotóxica contra células KB com um índice quimioterápico de 3-10 µg/mL.

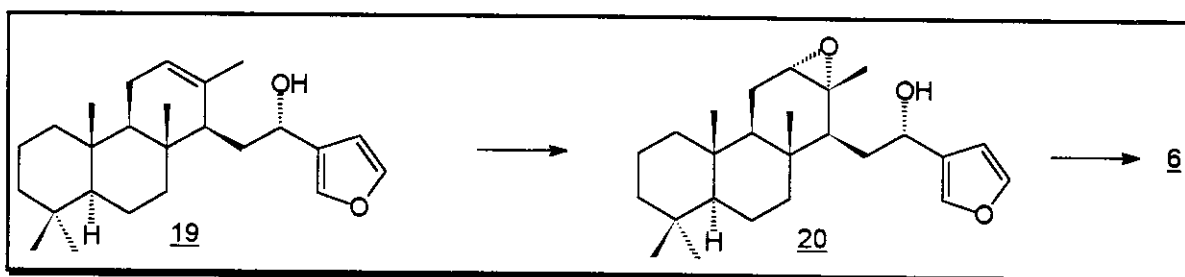


A estrutura do hyrtiosal 6 foi determinada através da análise de seus dados espectroscópicos e dos dados de alguns derivados tais como o produto da acetilação, da oxidação do aldeído a ácido com subsequente metilação e da oxidação do álcool secundário à cetona. A sua estereoquímica relativa foi determinada com base em espectros bidimensionais de NOESY faltando, no entanto, a determinação de sua configuração absoluta.

Uma comparação entre a estrutura do hyrtiosal 6 e a estrutura do queilantenotriol 18,²³ que apresenta um esqueleto queilantano B, indica claramente que o esqueleto B pode ser um possível precursor biossintético do esqueleto hyrtiosano A.

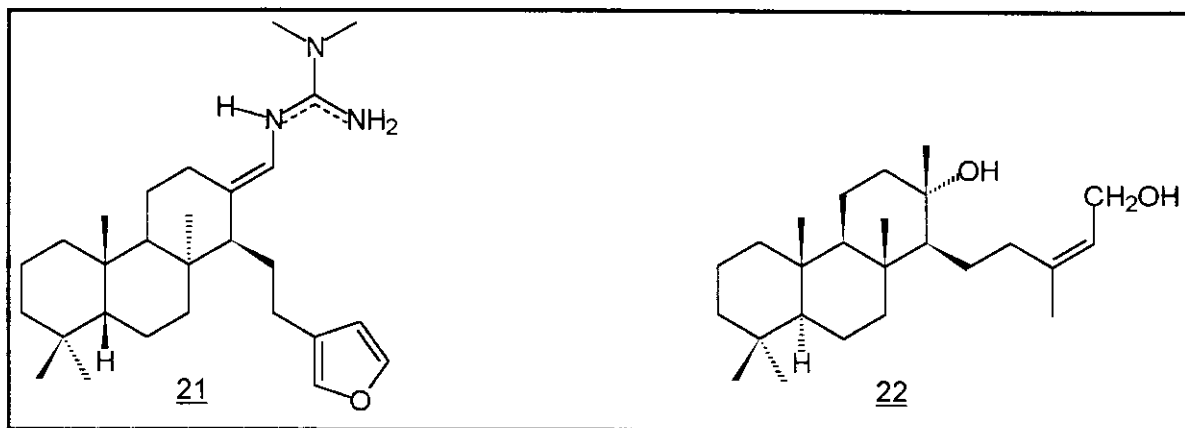


De acordo com o Esquema I, a ligação olefínica do esqueleto tricíclico queilantano de 19 seria oxidada para produzir o intermediário epoxidado 20 e, subsequente rearranjo com contração de anel de 20 produziria o hyrtiosal 6.



Esquema I - Possível biossíntese para hyrtiosal 6.

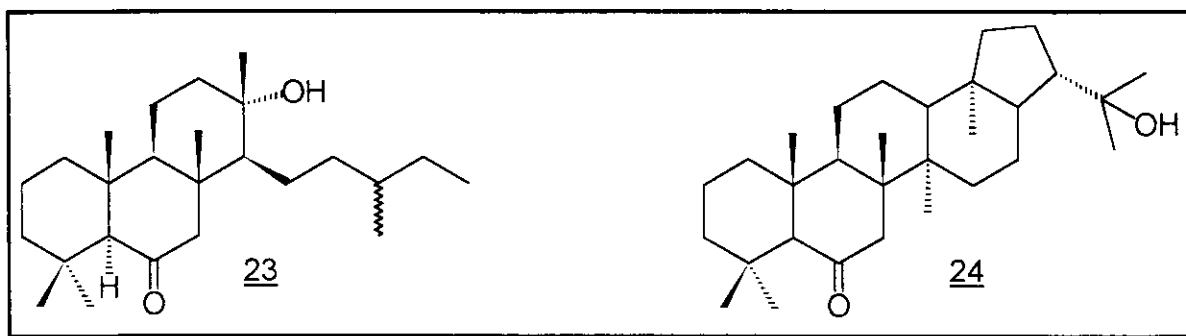
Por outro lado, o isolamento de novos produtos naturais apresentando o esqueleto queilantano B, principalmente de origem marinha, como a suvanina 21 isolada da esponja *Ircinia* sp.²⁴ e de fontes de petróleo,^{25,26} chamou a nossa atenção para o queilantenodiol 22 isolado de *Aleuritopteris khunii*.²⁷



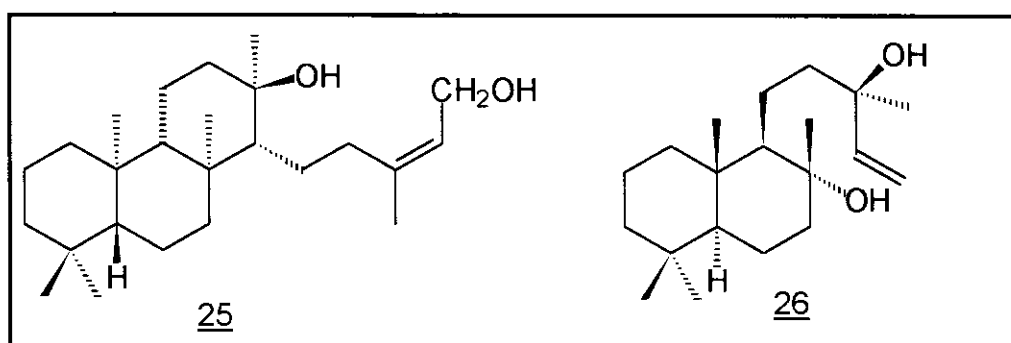
Paralelamente ao isolamento de queilantenodiol 22, foi isolado também a partir de *Aleuritopteris khunii*, o queilantenotriol 18, um sesterterpeno que havia sido previamente isolado de *Cheilantes farinosa*.²³

A elucidação estrutural de 22 foi feita através da análise de seus dados espectroscópicos de RMN¹H, RMN¹³C, IV, EM e dos dados espectroscópicos de alguns derivados tais como o monoacetato, o aldeído obtido por oxidação com dióxido de manganês e também por comparação de seus dados espectroscópicos com os de queilantenotriol 18, cuja configuração relativa já havia sido determinada por Lukacs e colaboradores,²⁸ através de um minucioso estudo de RMN¹³C.

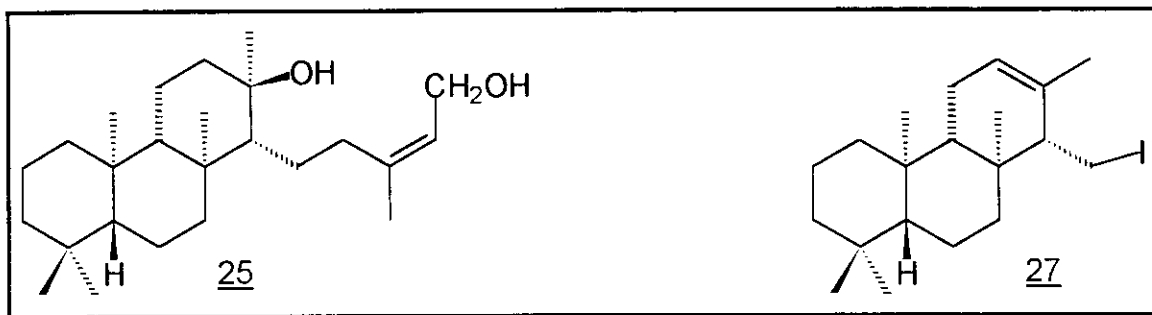
A configuração absoluta do queilantenotriol 18 foi determinada por Ageta e colaboradores²⁷ através da comparação da curva de Dicroísmo Circular do seu derivado 23 com a de zeorinona 24. Uma vez determinada a configuração absoluta do queilantenotriol 18 e considerando que o queilantenodiol foi isolado da mesma planta, e pressupondo que ambos devessem seguir o mesmo caminho biossintético, a configuração absoluta do queilantenodiol foi estabelecida indiretamente sendo como mostrada na estrutura 22.



Gostaríamos de mencionar aqui que durante o desenvolvimento do nosso projeto de síntese do *ent*-queilantenodiol **25**, deparamos com o trabalho de síntese do queilantenodiol **22** a partir do esclareol **26** publicado por Vlad e colaboradores.²⁹ Vale a pena fazer uma observação aqui que, os autores²⁹ não devem ter tomado conhecimento de que o composto **22** havia sido isolado como produto natural e, este trabalho veio na realidade aumentar a nossa dúvida quanto à configuração absoluta do queilantenodiol **22**, pois além do produto natural e do produto sintético apresentarem diferentes valores de rotação específica, os sinais são opostos para a mesma estereoquímica mostrada na estrutura **22**. A rotação específica citada na literatura para o produto natural foi $[\alpha]_D^{23} + 5,1^\circ$ (c 0,60; CHCl₃);²⁷ enquanto que a rotação específica medida para o produto sintético foi $[\alpha]_D^{20} - 12,1^\circ$ (c 2,7).²⁹

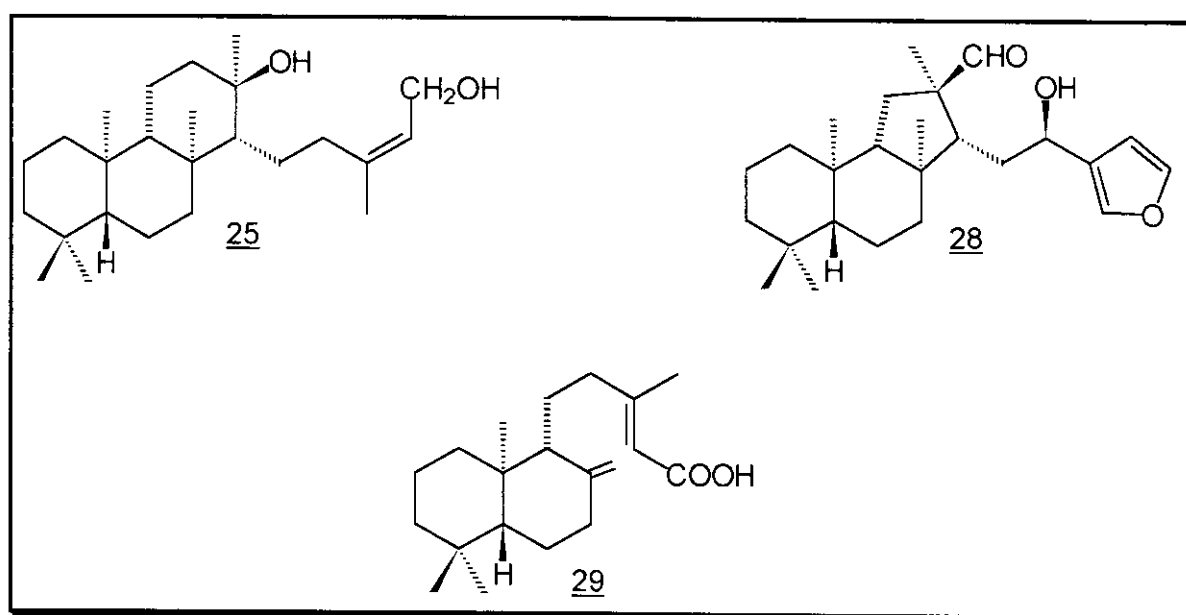


Recentemente foi publicada a síntese do *ent*-queilantenodiol 25 a partir do iodeto de isocopalenila 27,³⁰ e este trabalho poderia ter esclarecido as dúvidas quanto à configuração absoluta do queilantenodiol 22. Infelizmente os autores não citam o valor de rotação específica do *ent*-queilantenodiol 25 por eles sintetizado.



2. OBJETIVOS

Tendo como objetivo a utilização de matérias primas encontradas em nossa flora que possam servir como síntons quirais para a síntese de produtos naturais, propusemos a síntese do *ent*-hyrtiosal 28 e do *ent*-queilantenodiol 25, a partir do ácido copálico 29. Este diterpeno 29 é o principal constituinte químico da fração ácida do óleo de copaíba comercial e tem sido, até o momento, a principal fonte desta matéria prima.



O interesse na síntese do *ent*-hyrtiosal 28 se deve à atividade citotóxica *in vitro* contra células KB apresentada pelo hyrtiosal 6, e ao fato da configuração absoluta* do mesmo não ser ainda conhecida.

*Como os produtos naturais hyrtiosal 6 e queilantenodiol 22 foram representados como sendo da série "normal" de terpenos, preferimos chamar os compostos derivados do ácido copálico 29 como sendo da série enantiomérica (*ent*).

Uma vez sintetizado o *ent*-hyrtiosal 28, pretendemos submeter este composto a testes biológicos e comparar a sua rotação específica com a do hyrtiosal 6 para estabelecermos a configuração absoluta do produto natural.¹²

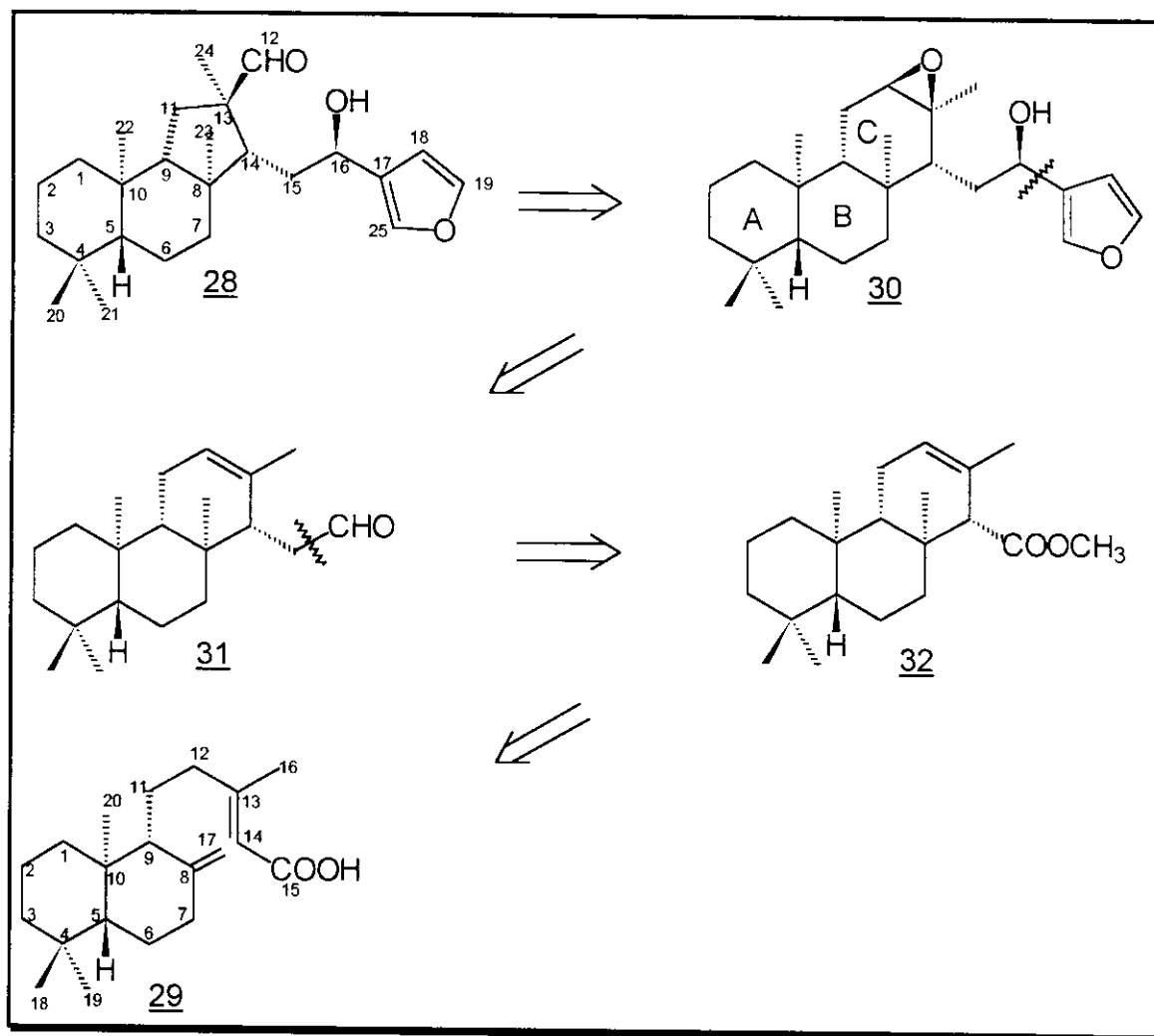
A proposta de síntese para o *ent*-queilantenodiol 25 tem como objetivo principal, a confirmação da configuração absoluta do produto natural 22.

Da mesma forma que a anterior, a configuração absoluta do produto natural 22 deverá ser estabelecida, fazendo-se a comparação da rotação específica (valor e sinal) do produto sintético 25 com a do (+) - queilantenodiol 22, reportada na literatura.²⁷

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DO HYRTIOSAL 6 E SEU ENANTIÔMERO 28

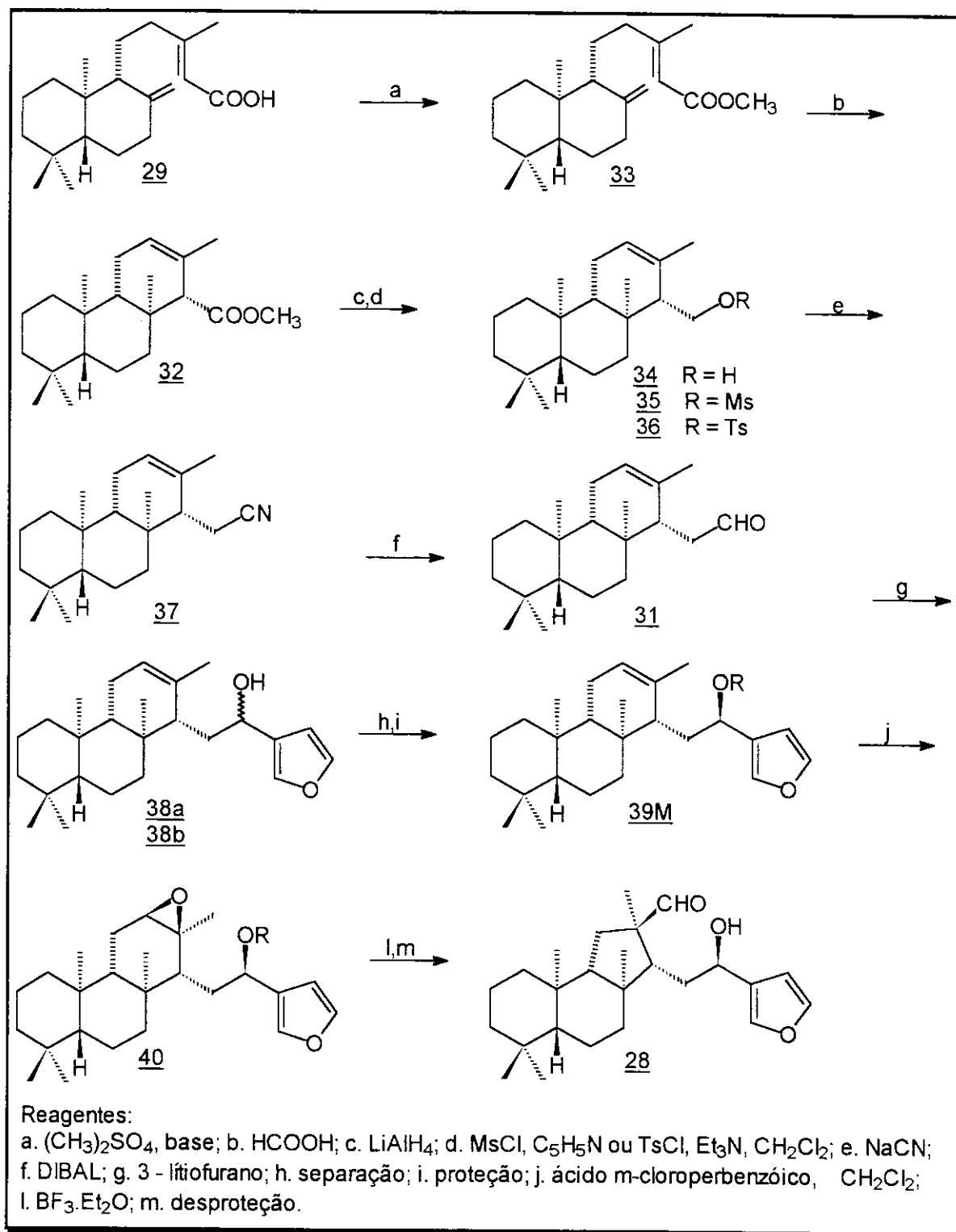
Tendo como objetivo a síntese do *ent*-hyrtiosal 28 a partir do ácido copílico 29, visualizamos a sua preparação através da análise retrossintética como ilustrada no Esquema II, abaixo.



Esquema II - Análise retrossintética do *ent*-hyrtiosal 28

A análise retrossintética sugeriu que este sesterterpeno 28 poderia ser preparado a partir de um rearranjo do epóxido 30, através de contração do anel C. Uma possível desconexão da ligação C-16 - C-17 mostra que esta etapa poderia ser feita através da alquilação do aldeído 31 com 3-lítiofurano, permitindo desta forma a funcionalização de C-16. O aldeído 31, por sua vez, poderia ser obtido através da homologação da cadeia lateral do isocopalato de metila 32.^{31,32} O isocopalato de metila 32, seria obtido a partir da ciclização eletrofílica do copalato de metila 33.^{33,34} É interessante observar que com a obtenção do isocopalato de metila 32 as configurações absolutas de C-5, C-8, C-9, C-10 e C-14 seriam conhecidas e consequentemente as configurações destes mesmos centros do produto sintético 28.

Desta forma, o planejamento da síntese do composto 28 envolveu uma estratégia conforme representada no Esquema III.

Esquema III - Planejamento da síntese do *ent*-hyrtiosal **28**

De acordo com a estratégia mostrada no Esquema III, a fração ácida do óleo de copaíba comercial rica em resinas diterpênicas, contendo o ácido copálico 29 foi metilada com sulfato de dimetila³⁵ e o éster 33 purificado por cromatografia em coluna. É válido acrescentar que as frações cromatográficas que continham 33, apesar de apresentarem apenas uma mancha quando analisadas por cromatografia em camada delgada, mostraram a presença de doze diferentes substâncias quando analisadas por CG/EM conforme mostrado no cromatograma de corrente iônica total (TIC) (Figura I). A análise do cromatograma também nos mostrou que o percentual de copalato de metila 33 existente na fração analisada foi de 42%.

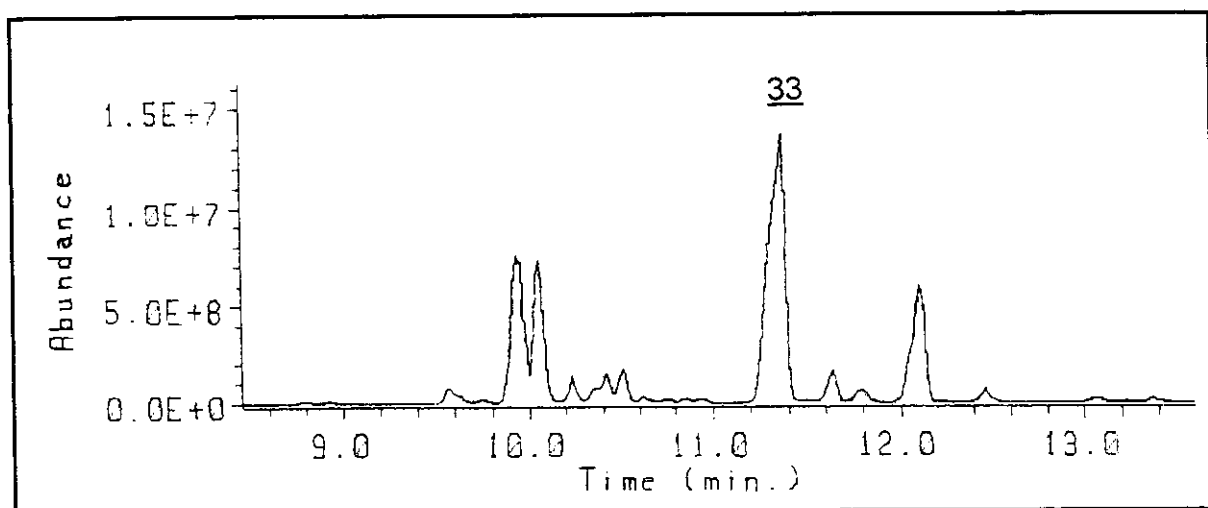


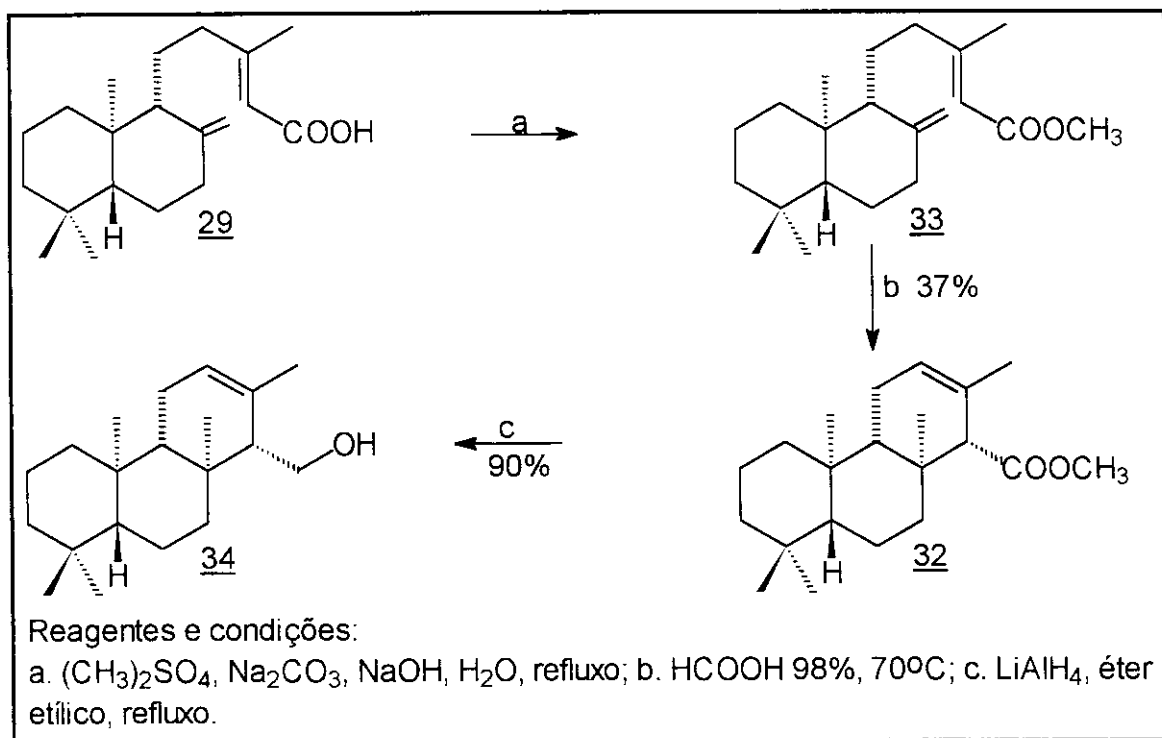
Figura I - Cromatograma de corrente iônica total (TIC) (CG/EM) do copalato de metila 33.

O copalato de metila 33 quando analisado por RMN¹H (E-02) apresentou um singlete em δ 3,61 correspondente aos hidrogênios da metoxila do éster e os demais sinais estão em concordância com a literatura.³³

O isocopalato de metila 32 foi obtido através de reação de ciclização de 33 em ácido fórmico (98%) de maneira similar à reação de ciclização do agatato de metila.³⁴ Após purificação por coluna de sílica gel, o composto 32 apresentou ponto de fusão 108 - 109°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 19,62^\circ$ (c 9,5; CHCl₃); enquanto na literatura,³³ a rotação específica observada para o composto 32 foi de $[\alpha]_D^{25} + 50,85^\circ$ (c 1,6; CHCl₃). Este baixo valor de rotação específica deve-se provavelmente ao fato do ácido copálico 29 produzido por *Copaifera* sp, conter uma mistura de ambos os enantiômeros e/ou do óleo ser proveniente de várias espécies de *Copaifera*.

Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN¹H (E-04) e RMN¹³C (E-05) para o isocopalato de metila 32 estão em pleno acordo com os dados químicos descritos na literatura.³³ Os valores de deslocamentos químicos de RMN¹³C de isocopalato de metila 32 e compostos relacionados se encontram na Tabela II (pag. 60). O espectro no IV (E-03) apresentou bandas intensas em 2934 cm⁻¹ correspondente ao estiramento de ligação C-H; em 1730 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação carbonila e em 1197 e 1168 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos de ligação O-C-C.

A redução do carbometoxi do isocopalato de metila 32 com hidreto de alumínio e lítio em éter etílico, forneceu após recristalização em metanol, isocopalenol 34 em 90% de rendimento. O álcool 34 apresentou ponto de fusão 129 - 130°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 5,29^\circ$ (c 11,6; CHCl₃) (Esquema IV).



Esquema IV

Comparando-se o espectro de RMN^1H do álcool **34** (E-06) com o espectro de RMN^1H do éster **32** (E-04), observamos o desaparecimento do singlete em δ 3,64 correspondente aos hidrogênios da metoxila do éster **32**. Foi observado também o aparecimento de dois duplos dubletos, um em δ 3,72 com constantes de acoplamento (J) de 11,3 e 5,0 Hz, e outro em δ 3,85 com constantes de acoplamento (J) de 11,3 e 3,3 Hz, correspondentes aos dois hidrogênios metilênicos em C-15.

A estrutura do álcool **34** foi também confirmada pelo espectro de RMN^{13}C (E-07), o qual apresentou dados compatíveis com os descritos na literatura³³ e cuja atribuição se encontra na Tabela II (pag. 60).

Na homologação do álcool **34** para obtenção do aldeído **31**, utilizamos uma metodologia descrita por Heissler e colaboradores³¹ na síntese do (+) - tricicloexaprenol. Seguindo a metodologia descrita, o isocopaleno **34** foi transformado após tratamento com cloreto de

metanossulfonila em piridina, no correspondente éster metanossulfonato 35 em 89% de rendimento. O composto 35, após purificação por coluna de sílica gel, apresentou ponto de fusão 120 - 123°C, rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 3,13^\circ$ (c 24,2; CHCl₃) e identificado através da análise de seus espectros de RMN¹H (E-08) e RMN¹³C (E-09).

No espectro de RMN¹H de 35 (E-08) observamos o aparecimento de um singlete em δ 2,90, correspondente ao três hidrogênios do grupo metanossulfonila e a desproteção dos dois hidrogênios metilênicos em C-15, que neste composto aparecem como dois duplos dubletos: um em δ 4,10 com constantes de acoplamento (J) de 10,1 e 6,6 Hz, e outro em δ 4,33 com constantes de acoplamento (J) de 10,1 e 3,1 Hz, respectivamente.

O espectro de RMN¹³C do composto 35 (E-09) apresentou um sinal em δ 37,2 correspondente ao carbono do grupo metanossulfonato e os demais sinais encontram-se listados na Tabela II (pag. 60).

Neste ponto foi preparado também o éster p-toluenossulfonato do isocopalenol 36, através do tratamento deste com cloreto de p-toluenossulfonila, trietilamina em diclorometano, porém o processo requereu o uso de catalisador 4-N,N-dimetilaminopiridina e maior tempo de reação. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (98 : 02), o intermediário 36 foi, no entanto, obtido em menor rendimento (57%) que o éster metanossulfonato 35.

De acordo com a literatura,³⁶ 4-N,N-dimetilaminopiridina, sozinho ou em mistura com trietilamina, é um catalisador nucleofílico superior à piridina. A função dimetilamino atua como um substituinte doador de elétrons, aumentando tanto a nucleofilia como a basicidade do nitrogênio piridínico. A inclusão de 4-N,N-dimetilaminopiridina como catalisador permite, com

sucesso, a esterificação de álcoois terciários e outros álcoois mais impedidos.³⁶

No espectro de RMN¹H (E-10) do composto 36 observamos o aparecimento de um singlete em δ 2,46 correspondente aos três hidrogênios metílicos do grupo p-toluenossulfonila e dois dubletos em δ 7,35 e 7,80 respectivamente, com constante de acoplamento (J)_{orto} de 8,2 Hz, correspondentes aos quatros hidrogênios aromáticos do grupo p-toluenossulfonila.

Conforme o objetivo apresentado anteriormente, a homologação da cadeia lateral em C-15 dos compostos 35 e 36, foi feita através da reação de substituição nucleofílica do éster sulfonato (OMs ou OTs) por cianeto sob catálise de transferência de fase, onde substituímos o Adogen 464³¹ por Armossoft (cloreto de dimetilciclooctadecil amônio), para obtenção da nitrila 37. Na reação com o éster metanossulfonato 35, além do produto de substituição 37 o qual foi obtido em 65% de rendimento após cromatografia em coluna de sílica gel, obtivemos também o produto de eliminação isocopaladieno 41 em 24% de rendimento.

A formação do produto de eliminação, isocopaladieno 41, pode ser explicada pelo possível arranjo antiperiplanar do próton pseudo-axial H-14 e do grupo mesiloxi,³¹ além do fato do nucleófilo (CN⁻) se comportar também como uma base. É válido acrescentar que isocopaladieno 41 apresentou dados espectroscópicos compatíveis com os descritos na literatura.^{31,32}

A nitrila 37 apresentou ponto de fusão 105 - 107°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 8,67^\circ$ (c 0,98; CHCl₃).

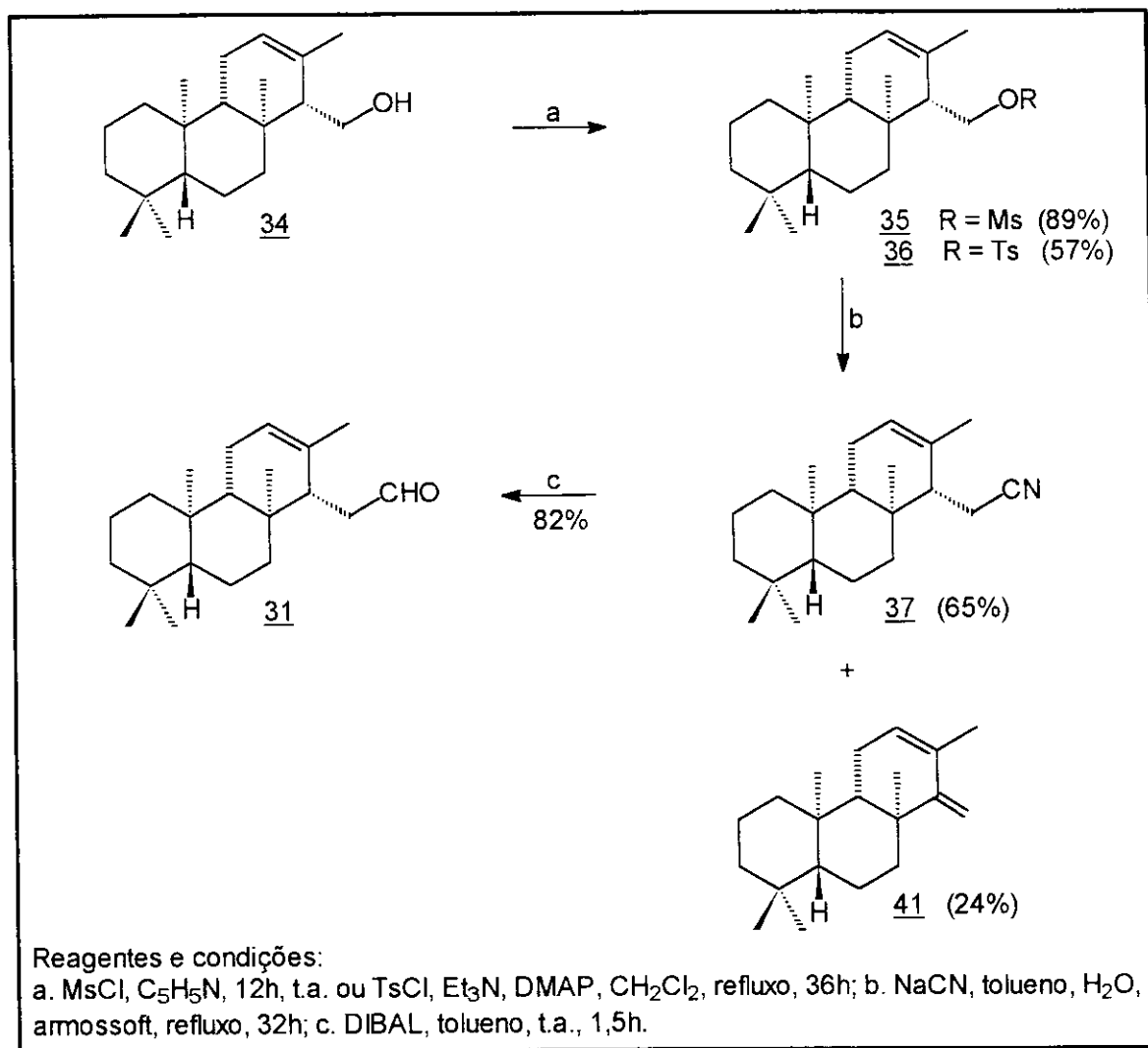
O espectro no IV (E-11) da nitrila 37 apresentou uma banda de absorção em 2239 cm⁻¹, correspondente ao estiramento da ligação CN. Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN¹H (E-12) para a nitrila 37 são compatíveis com os dados descritos na literatura.³¹ A nitrila 37

teve também sua estrutura confirmada através da análise do espectro de RMN¹³C (E-13), cuja atribuição se encontra na Tabela II (pag. 60).

A redução da nitrila 37 com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) em tolueno, forneceu após cromatografia em coluna de sílica gel, o aldeído 31 em 82% de rendimento, como um sólido incolor apresentando ponto de fusão 81 - 83°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} - 2,93^\circ$ (c 2,9; CHCl₃) (Esquema V).

A análise de seu espectro no I.V (E-14) apresentou duas bandas de absorção, uma em 2846 cm⁻¹ e outra em 2722 cm⁻¹ correspondentes ao estiramento da ligação C-H do grupo aldeído. Observamos também em 1727 cm⁻¹ uma banda de absorção correspondente ao estiramento da ligação carbonila do aldeído.

O espectro de RMN¹H do aldeído (E-15) mostrou um tripleto em δ 9,85 com constante de acoplamento (J) de 2,1 Hz, correspondente ao hidrogênio do aldeído 31, e no espectro de RMN¹³C (E-16) observamos um sinal em δ 203,9 confirmando a presença do carbono carbonílico do aldeído. Os demais valores de deslocamentos químicos de RMN¹³C se encontram relacionados na Tabela II (pag. 60).



Esquema V

Uma vez obtido o aldeído 31 passamos, então, para a etapa de alquilação de 31, tendo em vista a introdução da unidade 3-furil e funcionalização de C-16. A alquilação do aldeído 31 foi feita através do tratamento deste com 3-lítiofurano preparado *in situ* a partir de 3-bromofurano e n-butilítio em tetraidrofurano anidro. Nesta reação observamos, por cromatografia em camada delgada, a formação majoritária de dois compostos, correspondentes a dois álcoois diastereoisoméricos. Após cromatografia em coluna de sílica gel, os dois álcoois

diastereoisoméricos, um de R_f igual a 0,37 38a (eluente:hexano/éter etílico (80/20) e outro de R_f igual a 0,18 38b, foram obtidos em 74% de rendimento numa proporção de 2,2 : 1, respectivamente. O álcool furânico de maior R_f 38a apresentou rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 15,41^\circ$ (c 6,07; CHCl₃), enquanto o outro epímero 38b apresentou $[\alpha]_D^{25}$ próximo de zero, isto é, $[\alpha]_D^{25} + 0,64^\circ$ (c 13,28; CHCl₃). É válido acrescentar, que não conseguimos melhorar a leitura no polarímetro quando utilizamos concentração maior onde utilizamos uma massa de 26,0 mg do referido álcool em 1 mL de clorofórmio.

É bem conhecido que o ataque nucleofílico a um átomo trigonal, no nosso caso, ao átomo de carbono da carbonila, pode ocorrer por duas faces: face *si* e face *re*³⁷ e como esperado a reação produziu uma mistura de dois diastereoisômeros. Nesta reação de adição de 3-lítiofurano à carbonila do aldeído 31, um dos diastereoisômeros foi formado em excesso e neste caso a estereoquímica do produto majoritário pode ser prevista de acordo com o modelo de Felkin-Ahn estendido.³⁸ De acordo com este modelo o produto obtido preferencialmente é aquele no qual o nucleófilo é adicionado sobre a face *si* do grupo carbonila ocupada pelos menores substituintes, o que justifica a diastereosseletividade de 2,2 : 1 (Figura II).*

*A configuração de C-16 foi determinada posteriormente através da análise dos dados de RMN¹H dos seus derivados (S)-O-metilmandelatos (pag. 29).

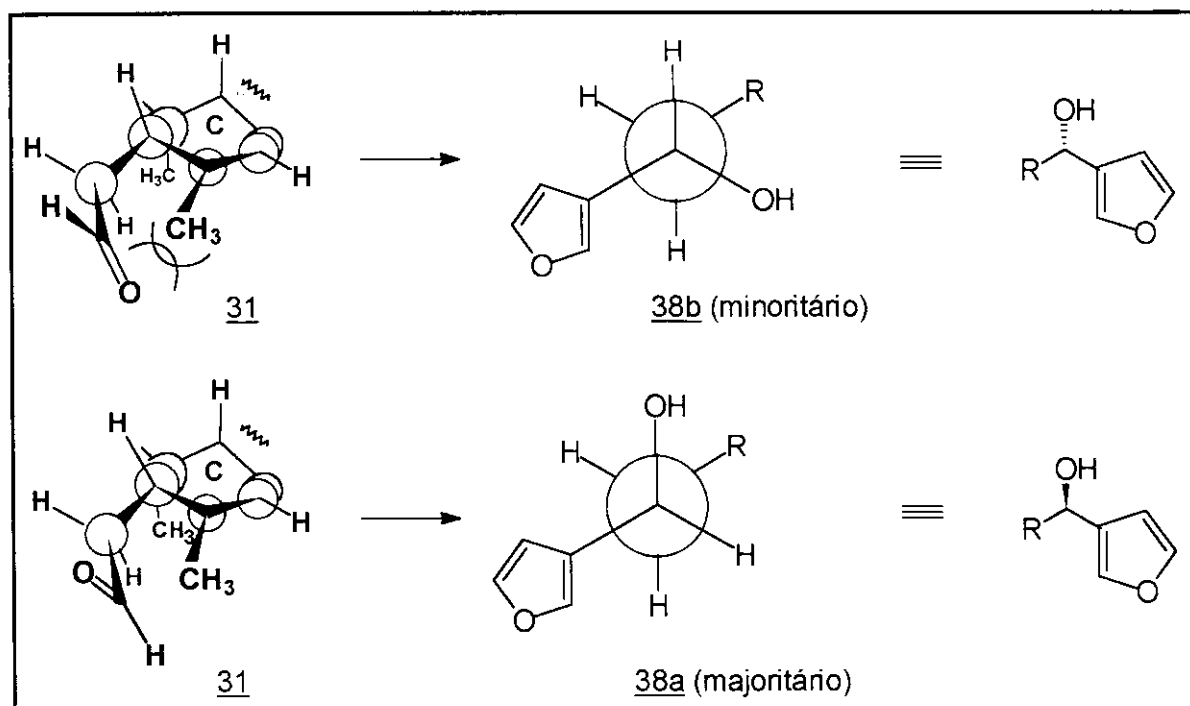
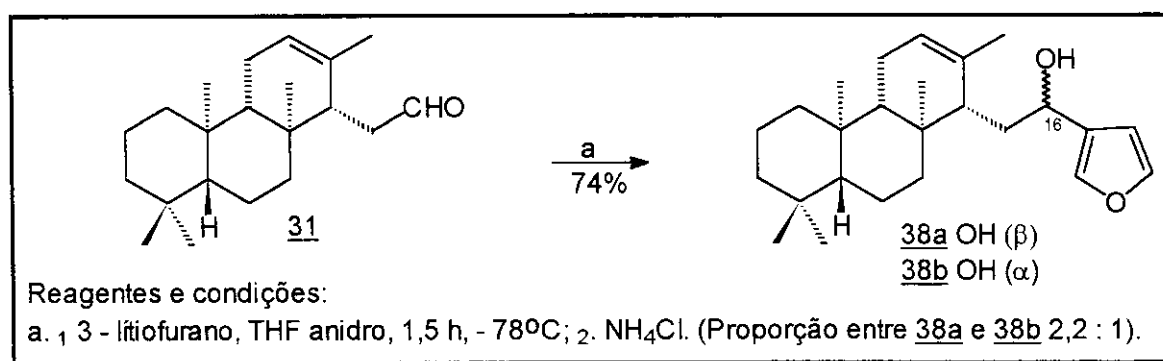


Figura II - Ataque nucleofílico do 3-lítiofurano ao aldeído 31

Os dois diastereoisômeros 38a e 38b foram separados por cromatografia em coluna e caracterizados por RMN¹H, RMN¹³C e IV. Como os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN¹H e RMN¹³C dos dois álcoois são praticamente iguais, não foi possível neste momento tirar informações que permitissem determinar a configuração de C-16 (Esquema VI).



Esquema VI

No espectro no IV do álcool 38a (E-17) observamos uma banda de absorção em 3421 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação OH.

O espectro de RMN¹H (E-18) mostrou um duplo dubleto em δ 4,73, com constantes de acoplamento (J) de 10,3 e 2,3 Hz relativo ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico. Foram observados também um tripleto em δ 6,42 com constante de acoplamento (J) de 1,5 Hz correspondente ao hidrogênio furânico ligado a C-18 e um multiplete em δ 7,38 - 7,39 correspondentes aos dois outros hidrogênios furânicos. O hidrogênio ligado a C-14 sofreu proteção, aparecendo como um multiplete em δ 2,11 em relação ao correspondente hidrogênio no aldeído 31 de partida.

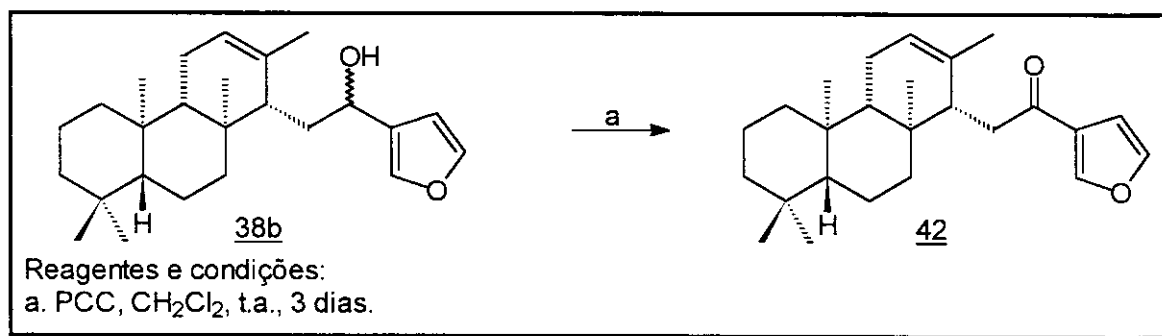
O espectro de RMN¹³C (E-19) de 38a apresentou sinal característico de álcool secundário, uma vez que foi observado um sinal em δ 67,5 correspondente a um carbono metínico. A presença do anel furânico foi confirmada pelo aparecimento de quatro sinais em δ 130,0; 108,5; 143,3 e 138,4 correspondentes a C-17, C-18, C-19 e C-25, respectivamente. Os deslocamentos químicos para os demais átomos de carbono se encontram relacionados na Tabela III (pag. 61).

De forma semelhante, o espectro no I.V (E-20) do álcool 38b apresentou uma banda de absorção em 3357 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação OH.

No espectro de RMN¹H (E-21) observamos também um duplo dubleto em δ 4,79, com constantes de acoplamento (J) de 8,8 e 5,5 Hz correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico. O hidrogênio furânico ligado a C-18 apareceu como um dubleto em δ 6,46 com constante de acoplamento (J) de 1,7 Hz; enquanto o hidrogênio ligado a C-19 apareceu em δ 7,42 como um tripleto com constante de acoplamento (J) de 1,7 Hz e o hidrogênio ligado a C-25 apareceu como um multiplete em δ 7,33.

O álcool 38b teve sua estrutura confirmada através da análise de seu espectro de RMN¹³C (E-22), o qual apresentou sinais inequívocos de álcool furânico em δ 67,8; 128,3; 108,6; 143,5 e 139,7, correspondentes a C-16, C-17, C-18, C-19 e C-25, respectivamente.

Com o objetivo de confirmar a estrutura do álcool 38, uma amostra do álcool obtido em menor proporção 38b foi tratada com clorocromato de piridínio em diclorometano, produzindo após purificação em coluna de sílica gel, a cetona 42 em 69% de rendimento. A cetona 42 apresentou ponto de fusão 77 - 80°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 25,02^\circ$ (c 1,02; CH₂Cl₂) (Esquema VII).



Esquema VII

A análise do espectro no IV (E-23) mostrou uma banda de absorção em 1670 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação carbonila. Este baixo valor de frequência é atribuído à conjugação dos elétrons π da carbonila com os elétrons π do anel furânico.³⁹

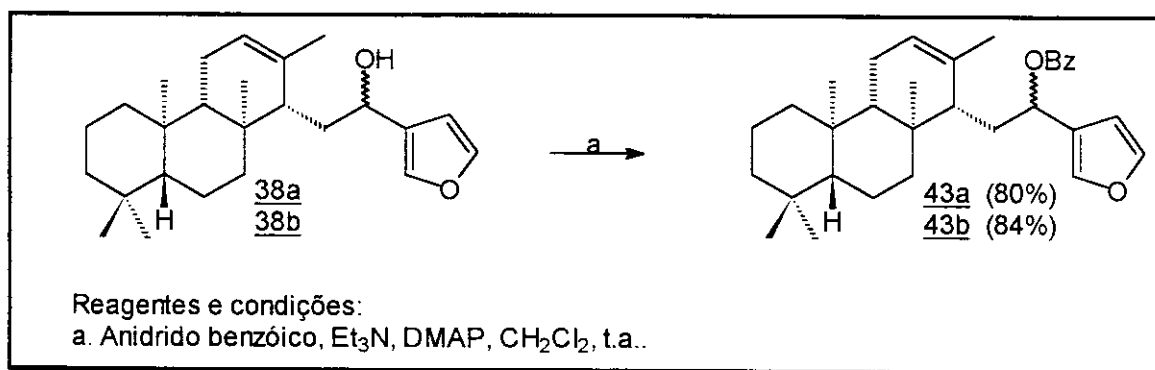
No espectro de RMN¹H (E-24) da cetona 42 observamos desproteção dos hidrogênios furânicos em relação aos hidrogênios do álcool de partida 38b, uma vez que H-18 apareceu como um duplo dubleto em δ 6,80, com constantes de acoplamento (J) de 1,8 e 0,9 Hz. O H-19 apareceu como um

duplo dubleto em δ 7,44, com constantes de acoplamento (J_1) = (J_2) de 1,8 Hz, H-25 apareceu como um singleto largo em δ 8,06.

A desproteção observada na absorção dos hidrogênios furânicos da referida cetona 42 é devida à conjugação dos elétrons π do anel furânico com os elétrons π da carbonila e este efeito de desproteção também foi observado no produto de oxidação do hyrtiosal.¹²

A presença de um sinal em δ 195,1 no espectro de RMN¹³C (E-25) correspondente ao carbono carbonílico (C-16) comprova a estrutura da cetona 42. A atribuição dos demais átomos de carbono se encontra na Tabela III (pag. 61).

De acordo com o planejamento de síntese do *ent*-hyrtiosal 28 mostrado no Esquema III, um dos próximos passos a ser executado na rota sintética seria a epoxidação dos compostos 38a e 38b. No entanto, decidimos proteger as hidroxilas destes, para diminuir a reatividade do anel furânico frente a reagentes eletrofílicos. Desta forma, os álcoois 38a e 38b foram protegidos como ésteres benzoatos (Esquema VIII).



Esquema VIII

O álcool menos polar 38a quando tratado com trietilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina e anidrido benzóico em diclorometano, forneceu após cromatografia em coluna de sílica gel o composto 43a em 80% de

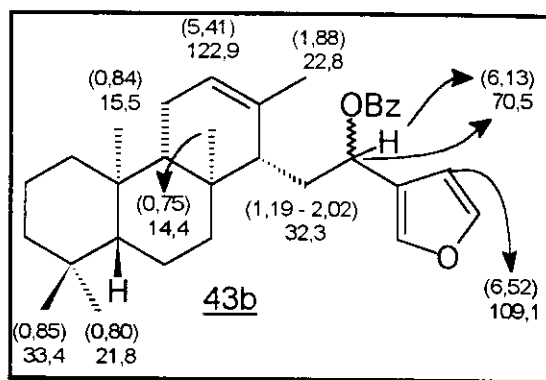
rendimento, o qual apresentou rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 24,17^\circ$ (c 1,8; CHCl_3).

O benzoato 43a foi identificado através de seu espectro de RMN^1H (E-26), que registrou o aparecimento dos hidrogênios benzênicos. A introdução do grupo benzoíla, provocou um efeito de desproteção em H-16 como esperado e este apareceu como um duplo dubleto em δ 6,19 com constantes de acoplamento (J) de 11,0 e 2,3 Hz.

A estrutura do éster 43a foi também confirmada pela análise de seu espectro de RMN^{13}C (E-27), o qual mostrou um absorção em δ 166,2 correspondente ao carbono carbonílico do éster benzoato e outras quatro absorções em δ 125,8; 128,3(X2); 129,7(X2) e 133,0 correspondentes aos seis átomos de carbono benzênicos. Os demais valores de deslocamentos químicos de RMN^{13}C se encontram relacionados na Tabela III (pag. 61).

O benzoato do álcool mais polar 43b foi obtido em 84% de rendimento de forma semelhante ao éster 43a, e este apresentou rotação específica $[\alpha]_D^{25} - 1,1^\circ$ (c 3,9; CHCl_3). De maneira análoga ao éster 43a observamos no espectro de RMN^1H (E-28) do composto 43b, a desproteção de H-16 que apareceu como um tripleto em δ 6,13 com constante de acoplamento (J) de 7,5 Hz. A análise do espectro de RMN^{13}C (E-29), cuja atribuição se encontra na Tabela III (pag. 61), confirmou a estrutura do éster 43b.

Pela análise do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) do éster 43b (Figura III - pag. 31), pudemos observar que os sinais em δ 0,75; 0,80; 0,84; 0,85 e 1,88 estão correlacionados com os carbonos metílicos em δ 14,4; 21,8; 15,5; 33,4 e 22,8 e correspondem aos hidrogênios metílicos H-23, H-21, H-22, H-20, e H-24, respectivamente.



O multiplete localizado na faixa de δ 1,19 - 2,02 foi atribuído aos dois hidrogênios (H-15), ligado ao carbono localizado em δ 32,3; assim como o sinal em δ 6,52 corresponde ao hidrogênio furânico H-18 e está ligado ao carbono localizado em δ 109,1.

É válido acrescentar que não foi possível determinar a configuração de C-16 dos ésteres **43a** e **43b** através da análise de seus espectros de RMN^1H e RMN^{13}C .

De acordo com a literatura, a configuração absoluta de um álcool secundário pode ser determinada através de um estudo de RMN^1H dos correspondentes ésteres mandelato, O-metilmandelato, α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetato⁴⁰ ou O-metilmandelato⁴¹. Assim para determinar a configuração de C-16 nos álcoois **38a** e **38b**, resolvemos utilizar o método descrito por Trost e colaboradores,⁴¹ que consiste em transformar o álcool no correspondente (S)-O-metilmandelato e fazer um estudo dos deslocamentos químicos relativos aos hidrogênios ligados aos grupos que estão próximos ao carbono carbinólico dos ésteres diastereoisoméricos. De acordo com Trost e colaboradores,⁴¹ os hidrogênios do substituinte que eclipsam com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato na correspondente projeção de Newman estendida, aparecem no espectro de RMN^1H em

campo mais alto que no outro estereoisômero onde o grupo que os contém não está eclipsado em relação ao mesmo grupo fenila (Figura IV).

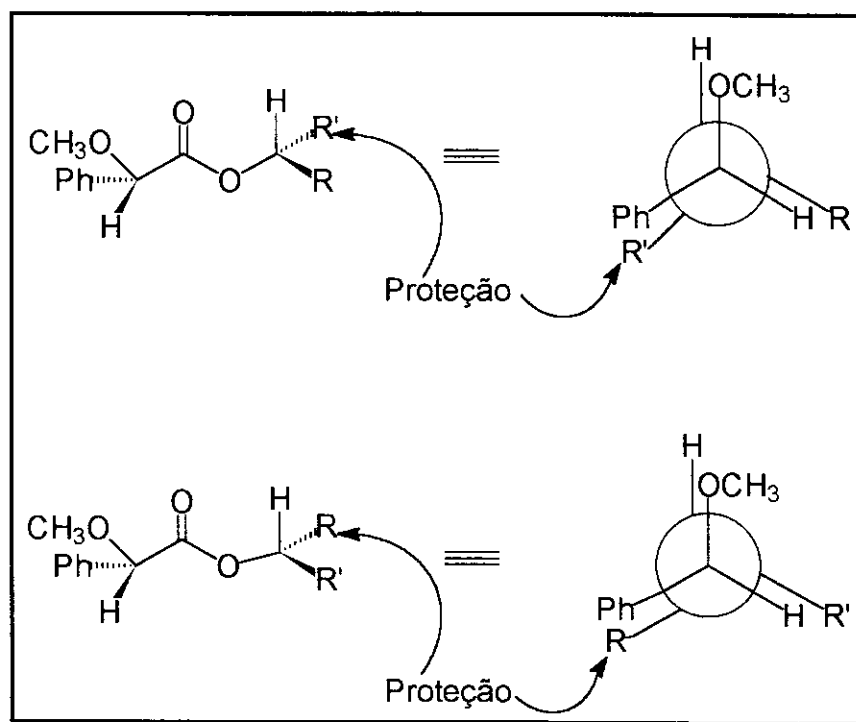


Figura IV

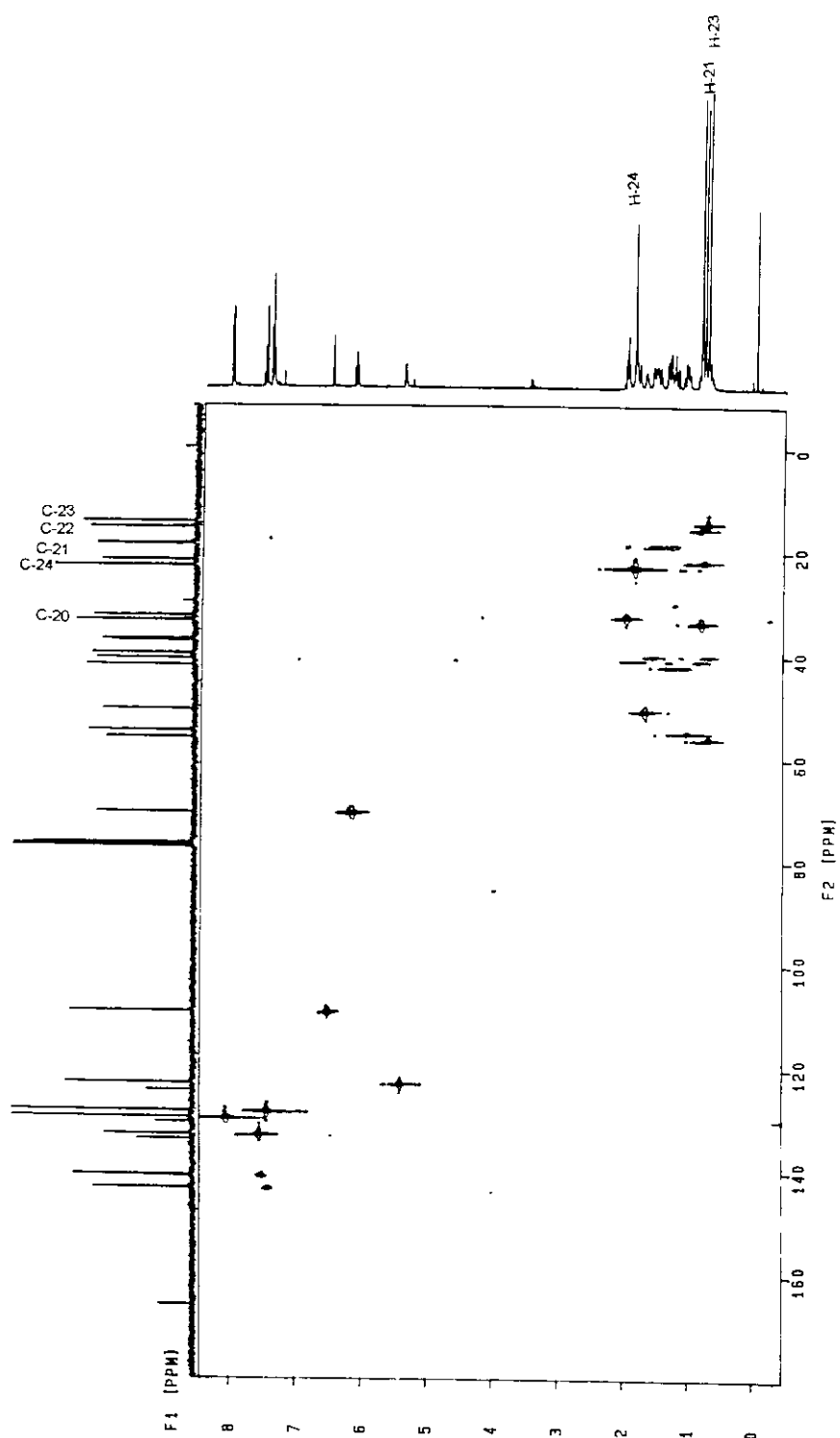
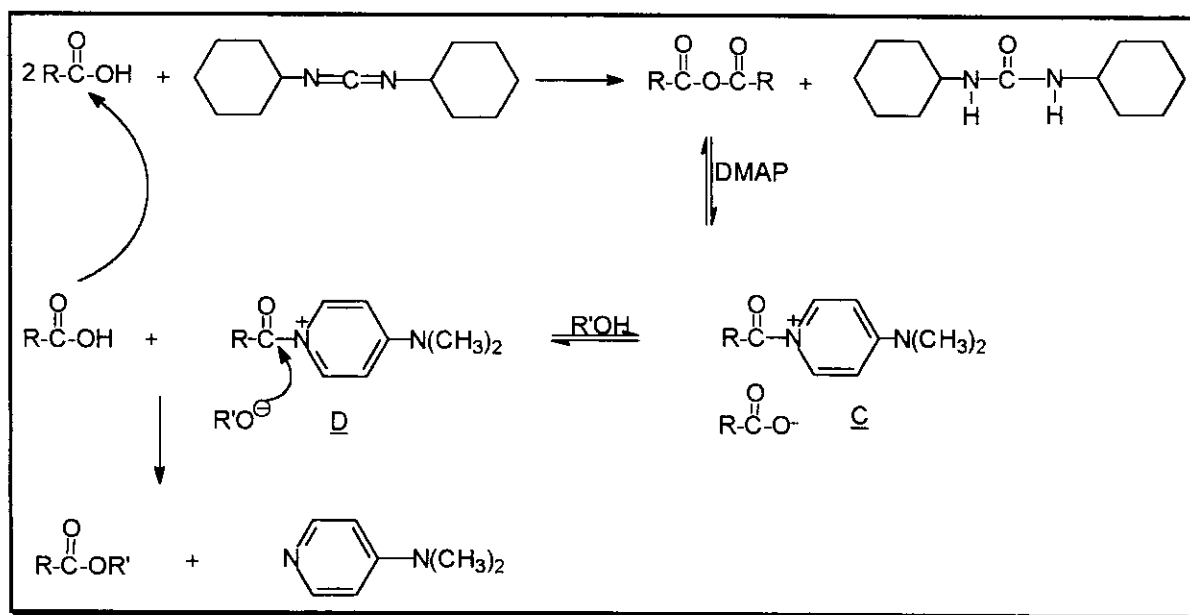


Figura III

Neste sentido o álcool 38a foi submetido à reação de preparação do correspondente (S)-O-metilmandelato, utilizando-se ácido (S)-O-metilmandélico, 4-N,N-dimetilaminopiridina e dicitcloexilcarbodiimida em diclorometano.

Aparentemente, nesta reação, o ácido carboxílico é convertido por dicitcloexilcarbodiimida ao anidrido, que forma um espécie acilpiridínio C com o catalisador, 4-N,N-dimetilaminopiridina. Isto é seguido por equilíbrio de C com o álcool para produzir o par iônico D. O ataque nucleofílico por RO^- sobre o grupo acil de D gera o éster e o catalisador. O ácido carboxílico é reciclado por dicitcloexilcarbodiimida, enquanto o catalisador é usado na formação de C⁴² (Esquema IX).



Esquema IX - Mecanismo de reação de esterificação utilizando ácido (S)-O-metilmandélico, dicitcloexilcarbodiimida e 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Após purificação em coluna de sílica gel, foram obtidos dois compostos de Rfs diferentes 39m e 39M em 30 e 63% de rendimento, respectivamente.

O (S)-O-metilmandelato 39m apresentou $R_f = 0,54$ (eluente: hexano/éter etílico (80:20)), ponto de fusão igual a 89,5 - 90,6°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} - 22,72^\circ$ (c 26,2; CHCl_3). O outro composto foi denominado 39M, apresentou $R_f = 0,42$ (mesmo eluente), ponto de fusão igual a 90,4 - 91,9°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 65,68^\circ$ (c 27,2; CHCl_3).

A análise dos espectros no IV (E-30 e E-33) dos dois ésteres 39m e 39M mostra o desaparecimento das bandas de absorção correspondente ao estiramento de hidroxila, com simultâneo aparecimento de bandas de absorção correspondentes ao estiramento de carbonila em 1734 e 1744 cm^{-1} , respectivamente.

O espectro de RMN^1H (E-31) do éster 39m apresentou um duplo dubleto em δ 5,98 com constantes de acoplamento (J) de 10,9 e 2,1 Hz correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico (H-16), um singlete em δ 3,41 é atribuído aos três hidrogênios da metoxila. O singlete em δ 4,79 é atribuído ao hidrogênio α à carbonila do O-metilmandelato, assim como o multiplete em δ 7,33 - 7,43 é correspondente aos cinco hidrogênios aromáticos do O-metilmandelato.

A análise do espectro de RMN^1H (E-34) do éster 39M revelou um sinal em δ 3,36 atribuído aos hidrogênios da metoxila, um singlete em δ 4,71 correspondente ao hidrogênio α à carbonila, um duplo dubleto em δ 6,02 com constantes de acoplamento (J) de 11,4 e 2,0 Hz atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico (H-16); um multiplete em δ 6,38 - 6,39 correspondente ao hidrogênio furânico H-18 e um multiplete em δ 7,36 - 7,44

correspondente aos dois outros hidrogênios furânicos e aos cinco hidrogênios benzênicos.

Pela análise dos espectros de RMN¹H dos compostos 39m e 39M concluímos que se trata de diastereoisômeros e que houve na realidade a resolução da mistura de enantiômeros, uma vez que, conforme descrito anteriormente, o ácido copálico 29 utilizado como material de partida não era enantiomericamente puro. Neste caso, o produto majoritário teria a configuração da série *enantio*-labdanólica.

Os derivados 39m e 39M tiveram suas estruturas confirmadas através da análise dos seus respectivos espectros de RMN¹³C (E-32 e E-35). O espectro do O-metilmandelato 39m (E-32) apresentou um sinal em δ 70,3 atribuído a C-16, um sinal em δ 170,4 correspondente ao carbono carbonílico; enquanto o outro diastereoisômero 39M apresentou os correspondentes sinais em δ 69,6 e 170,5. Os demais valores de deslocamentos químicos de RMN¹³C para os ésteres 39m e 39M se encontram relacionados na Tabela IV (pag. 62).

Considerando-se o que foi descrito anteriormente, para determinar a configuração absoluta destes diastereoisômeros, decidimos transformar o isômero mais polar 38b no correspondente (S)-O-metilmandelato⁴¹ e ampliar a análise espectroscópica dos ésteres a fim de determinar inequivocamente as suas configurações.

Dessa forma, o álcool 38b foi transformado no correspondente (S)-O-metilmandelato.⁴¹ Após purificação por coluna de sílica gel, obtivemos uma fração majoritária, que quando analisada por cromatografia em camada delgada apresentou apenas uma mancha, em 80% de rendimento.

No espectro no I.V (E-36) desta fração, observamos o aparecimento de uma banda de absorção em 1748 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação carbonila.

A análise dos espectros de RMN¹H (E-37) e de RMN¹³C (E-38) desta fração revelou, através da duplicidade de sinais, que esta continha dois diastereoisômeros 44m e 44M que apresentaram R_f iguais em diversos sistemas de solvente.

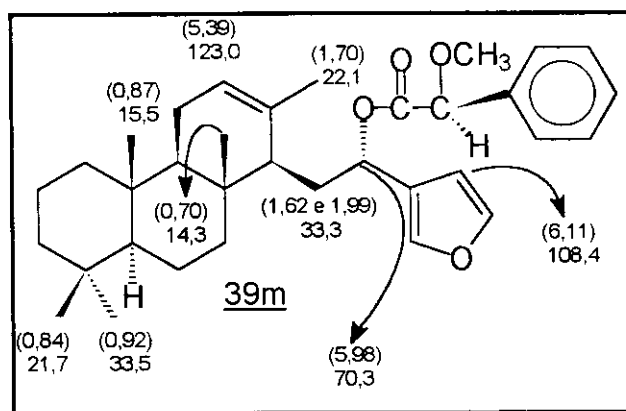
O espectro de RMN¹H (E-37) desta mistura mostrou através da integração relativa dos sinais correspondentes aos hidrogênios H-24, H-12 e H-18, que a proporção diastereoisomérica entre 44m e 44M é de 1:1,5. Neste espectro, o diastereoisômero majoritário apresentou sinais em δ 1,77; 5,41 e 6,14, correspondentes a H-24, H-12 e H-18, respectivamente. Para o isômero minoritário os sinais correspondentes aos referidos hidrogênios apareceram em δ 1,64; 5,32 e 6,39, respectivamente.

Ainda com o objetivo de determinar a configuração absoluta dos derivados 39m, 39M, 44m e 44M, a análise do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) do composto 39m e de seu espectro de RMN¹H (E-31) mostrou o sinal correspondente a H-18 em δ 6,11 (C-18 em δ 108,4) (Figura V - pag. 39) e os sinais correspondentes aos hidrogênios H-15 em δ 1,62 e 1,99 (C-15 em δ 33,3) (Figura VI - pag. 40).

Ao analisarmos o espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) do éster 39M e seu espectro de RMN¹H (E-34), observamos que o sinal correspondente a H-18 apareceu em δ 6,39 (C-18 em δ 108,7) (Figura VII - pag. 41) e os sinais correspondentes a H-15 em δ 1,50 e 1,95 (C-15 em δ 32,6) (Figura VIII - pag. 42).

Pela análise do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) do éster 39m (Figura VI - pag. 40), pudemos observar que os sinais em δ 0,70; 0,84; 0,87; 0,92 e 1,70 estão correlacionados com os carbonos metílicos em δ 14,3; 21,7; 15,5; 33,5 e 22,1 e correspondem aos hidrogênios metílicos H-23, H-20, H-22, H-21 e H-24, respectivamente. O sinal em δ 5,39 está correlacionado com um hidrogênio olefínico, ligado ao carbono localizado

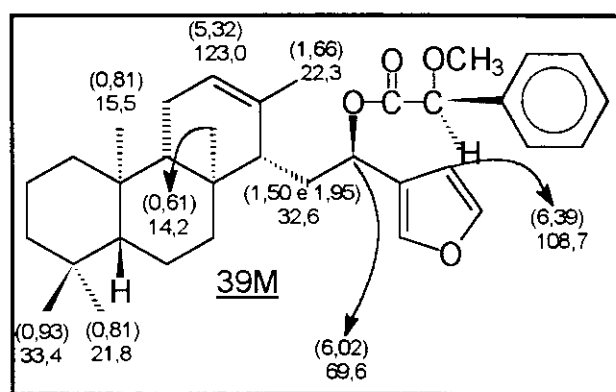
em δ 123,0 (Figura V - pag 39.) que foi atribuído ao C-12, assim o hidrogênio em discussão deve ser o H-12.



No espectro de correlação homonuclear (COSY 45°) do derivado **39m**, pudemos observar que o hidrogênio localizado em δ 5,39 (H-12) possui uma correlação com os sinais localizados em δ 1,70 e 1,90, sendo portanto atribuídos ao hidrogênio H-11 (Figura IX - pag. 43) e que pode ser confirmado pelo espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) (Figura VI - pag. 40) onde o sinal em δ 1,90 está correlacionado com o sinal do carbono em δ 22,8 (C-11). No espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) o sinal de hidrogênio em δ 5,98 está correlacionado com o carbono carbinólico em δ 70,3 o que nos leva a atribuir este sinal ao H-16 (e C-16). No espectro de correlação homonuclear (COSY 45°), o sinal em δ 5,98 apresenta correlação com os hidrogênios ligados a C-15, localizados em δ 1,62 e 1,99, o que confirma que estes sinais correspondem aos hidrogênios ligados ao carbono C-15 (δ 33,3).

Por outro lado, o espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) do O-metilmandelato **39M** (Figura VIII - pag. 42) mostrou que os sinais em δ 0,61; 0,81; 0,93 e 1,66, estão correlacionados com os carbonos metílicos

localizados em δ 14,2; 15,5; 21,8; 33,4; e 22,3 e correspondem aos hidrogênios metílicos H-23, H-22, H-21, H-20 e H-24, respectivamente. Observamos também que os hidrogênios metílicos H-24 sofreram proteção em relação aos correspondentes hidrogênios do diastereoisômero 39m e esta proteção é justificada pela presença do grupo fenila do O-metilmandelato (Figura IX - pag. 43).



Pela análise do espectro de correlação homonuclear (COSY 45°) observamos que o sinal localizado em δ 6,02 (H-16) apresenta correlação com os hidrogênios localizados em δ 1,50 e 1,95, e assim estes sinais foram inequivocamente atribuídos a H-15 (C-15 em δ 32,6) (Figura X - pag. 44).

Análogo aos dados espectroscópicos discutidos anteriormente para o composto 39m, observamos no composto majoritário 39M, o sinal correspondente ao H-18 em δ 6,39 (C-18 em δ 108,7).

Por outro lado, no espectro de RMN¹H da mistura dos dois diastereoisômeros derivados do álcool mais polar 38b, o componente majoritário 44M apresentou os sinais correspondentes a H-15 em δ 1,60 e 1,95 e o sinal correspondente ao hidrogênio furânico H-18 apareceu em

δ 6,14, enquanto o componente minoritário 44m apresentou o sinal correspondente a H-18 em δ 6,39.

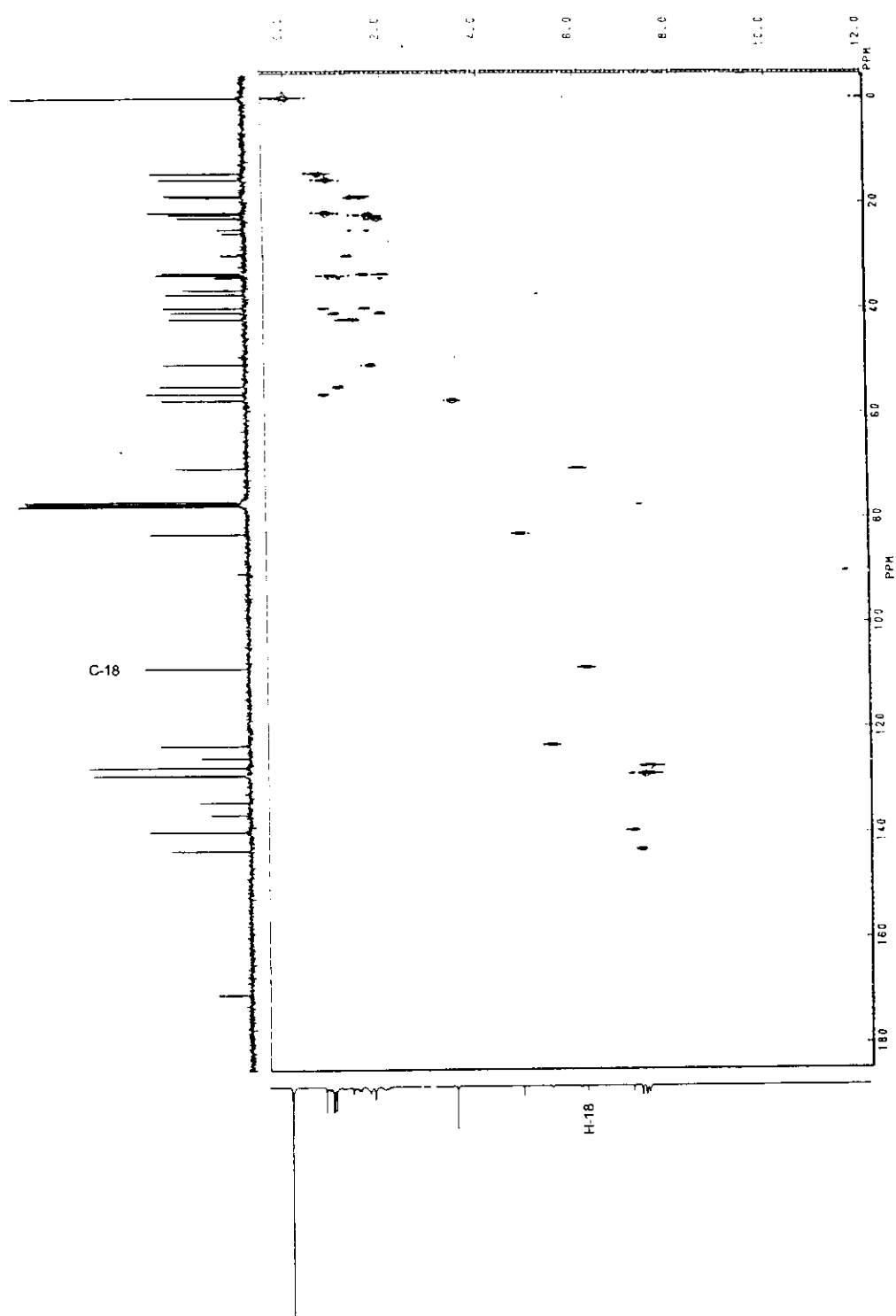


Figura V

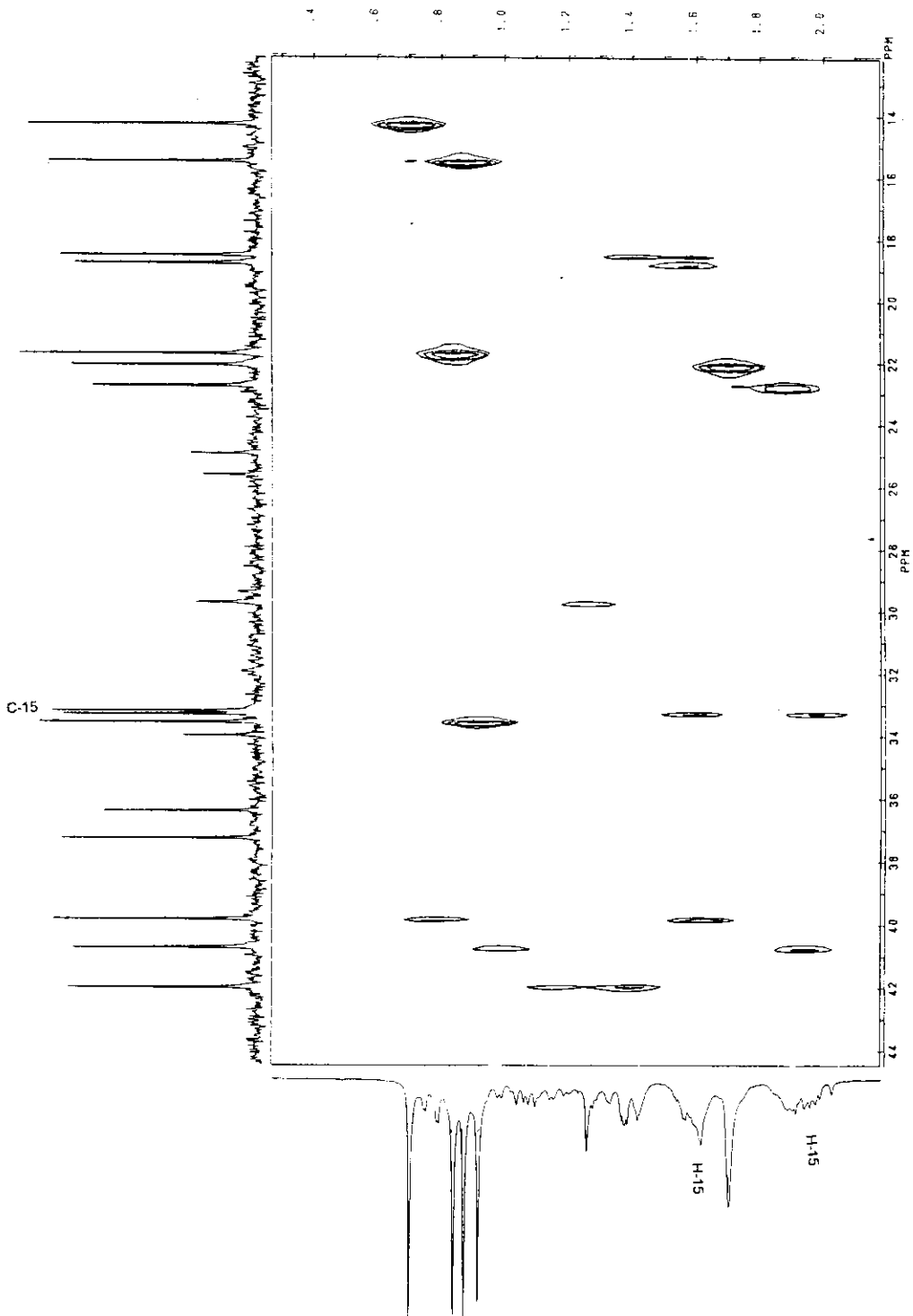


Figura VI

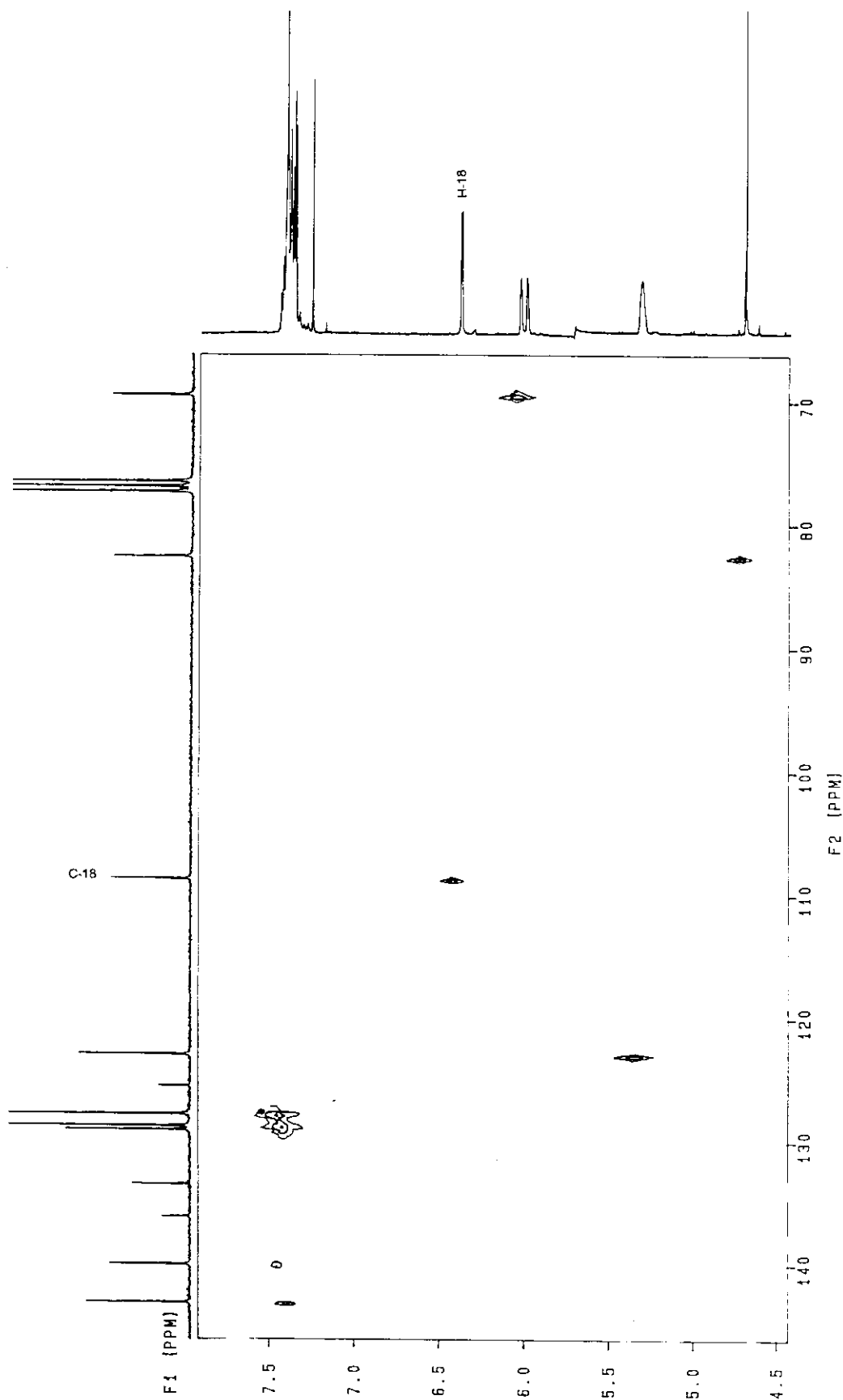


Figura VII

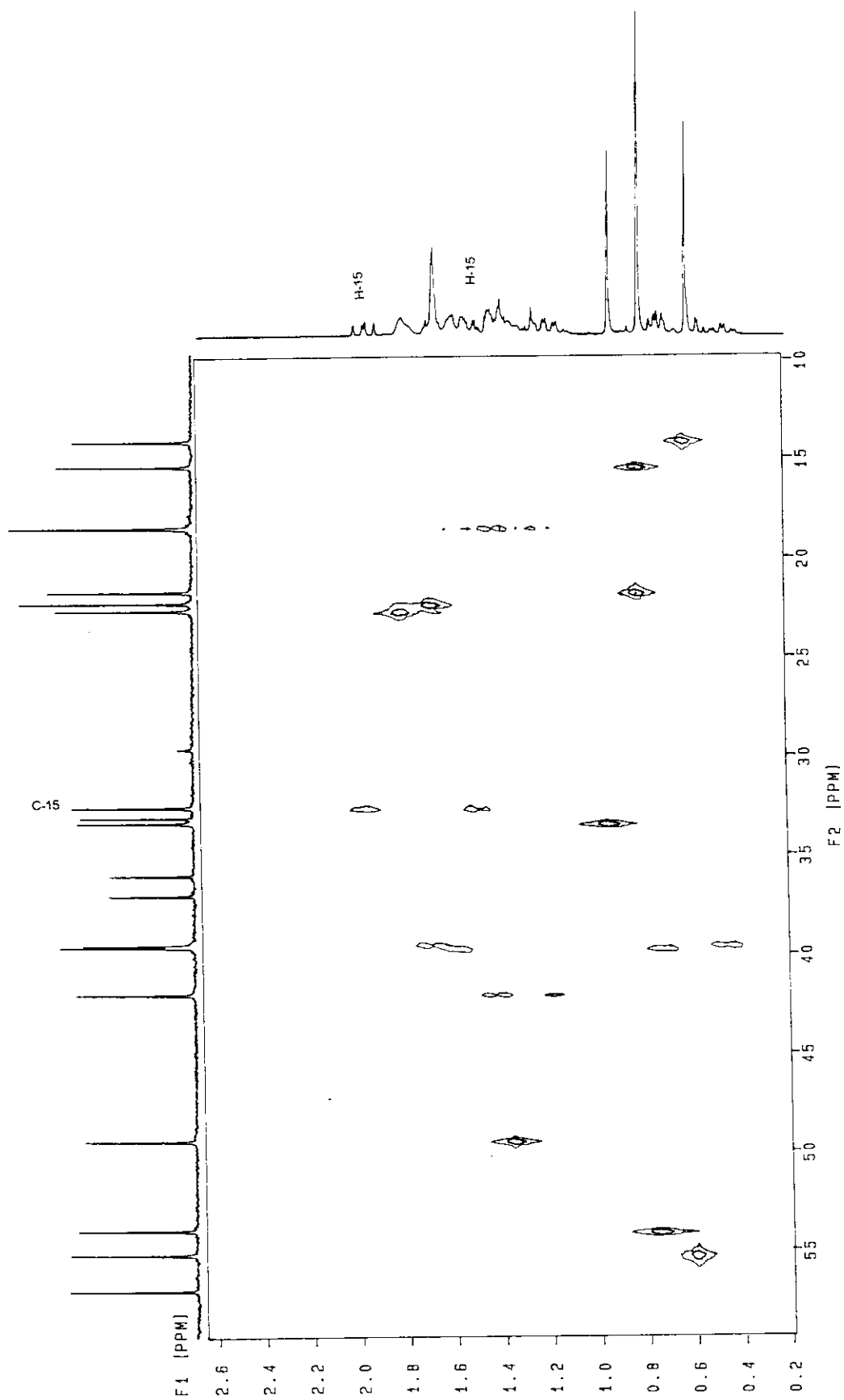


Figura VIII

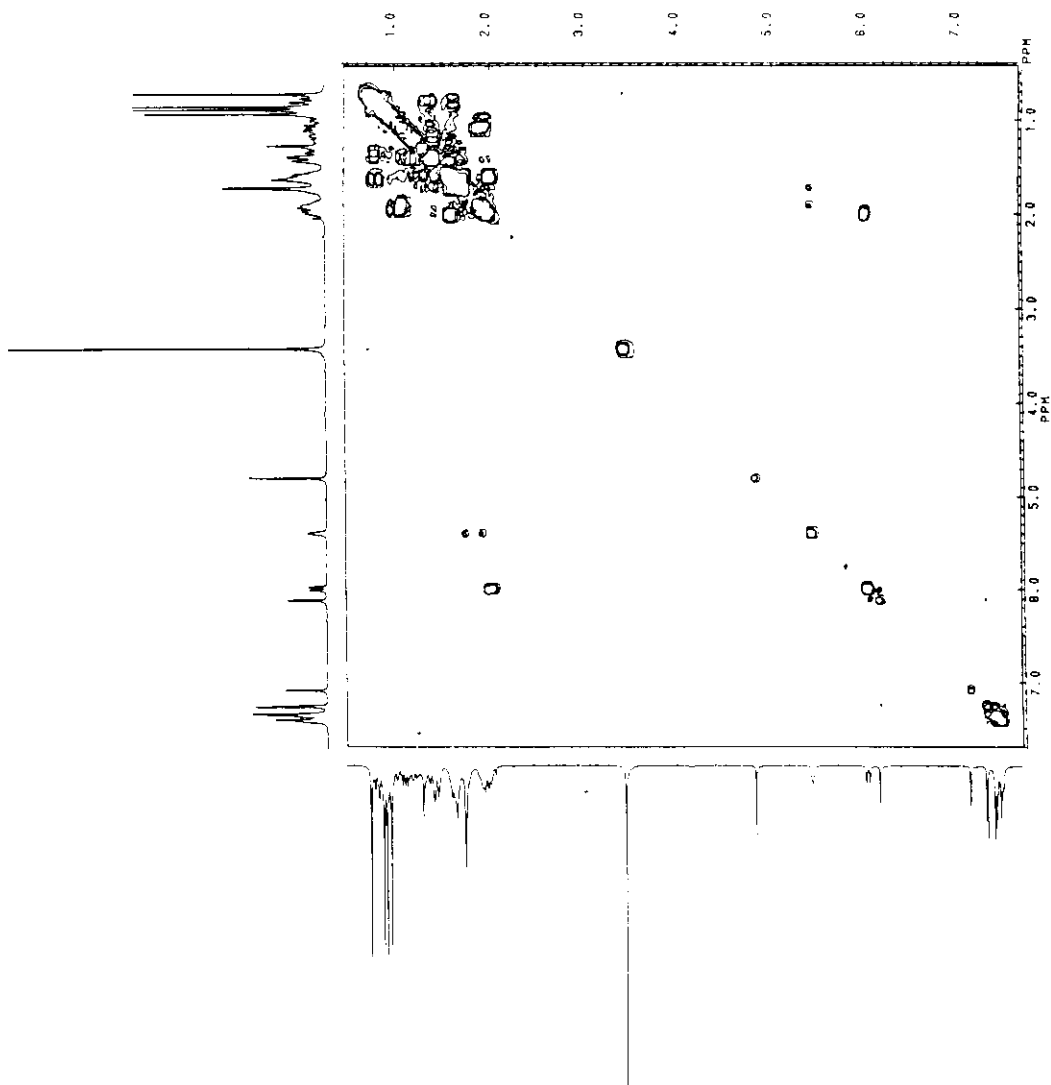


Figura IX

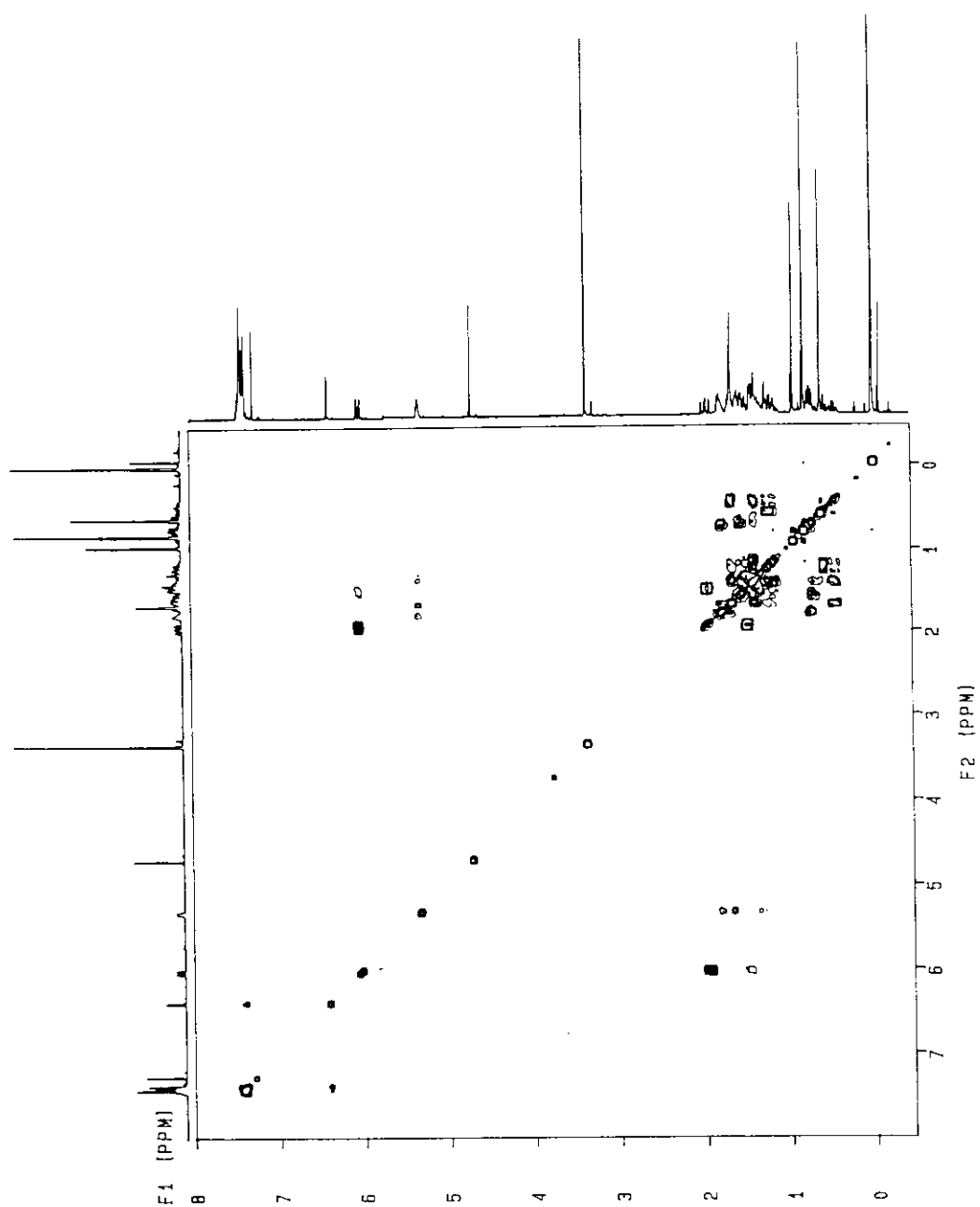


Figura X

Assim de acordo com o modelo de projeção de Newman estendido proposto por Trost e colaboradores,⁴¹ os hidrogênios H-15 do composto 39M (majoritário) estariam eclipsados com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato (Figura XI) sofrendo o efeito de proteção em relação aos mesmos hidrogênios observados para o composto 44M (majoritário). Do mesmo modo o H-18 de 44M estaria eclipsado com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato (Figura XI) sofrendo o mesmo efeito de proteção em relação ao composto 39M.

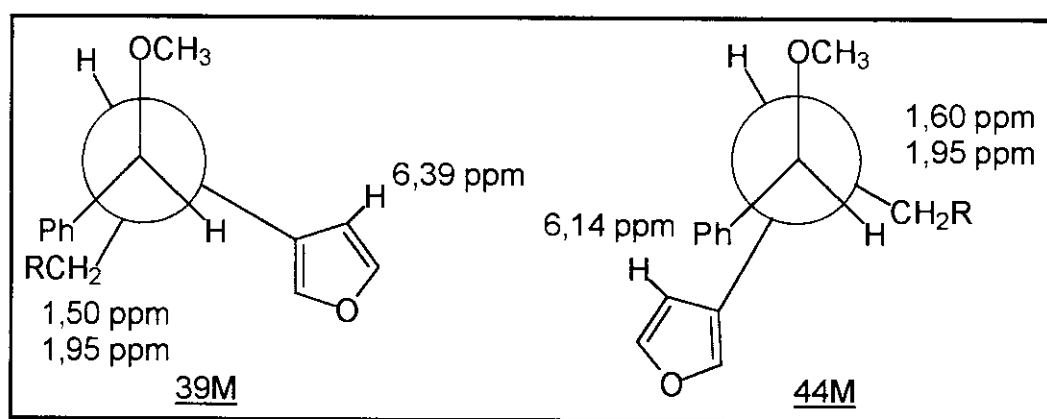


Figura XI - Projeções de Newman dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 39M e 44M.

Por outro lado, o hidrogênio H-18 de 39m estaria eclipsado com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato (Figura XII) sofrendo o efeito de proteção em relação ao mesmo hidrogênio de 44m. No composto 44m quem sofre o referido efeito são os hidrogênios H-15.

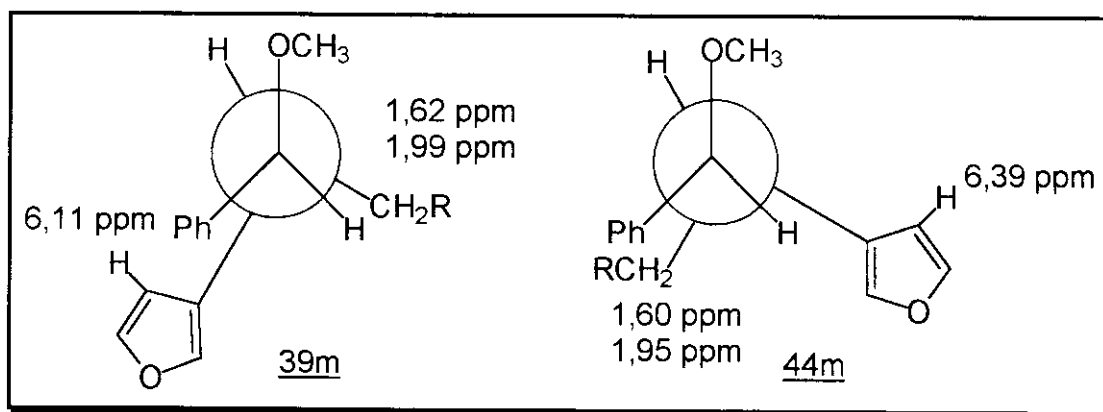
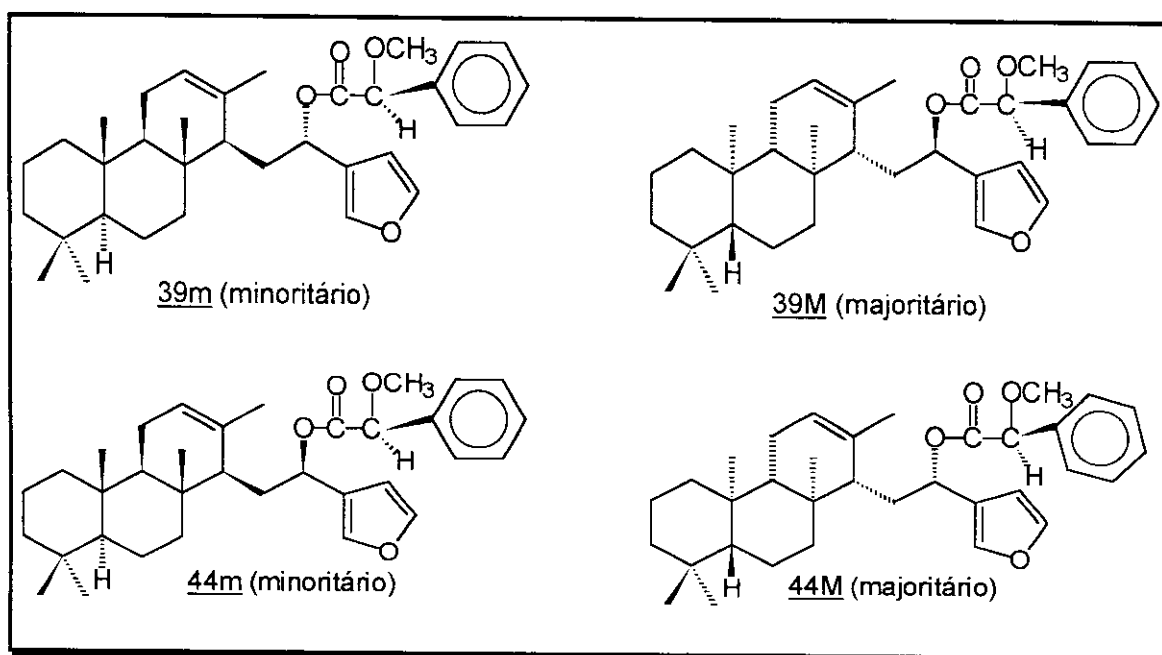


Figura XII - Projeções de Newman dos ésteres (S)-O-metilmandelatos 39m e 44m.

Desta forma, as configurações absolutas dos quatro estereoisômeros obtidos a partir da esterificação dos álcoois “38a” e “38b” com ácido (S)-O-metilmandélico foram determinadas conforme mostrado nas estruturas 39m, 39M, 44m e 44M.



Uma vez determinada a configuração de C-16 nos álcoois diastereoisoméricos 38a e 38b através de seus respectivos (S)-O-metilmandelatos, podemos concluir que os ésteres 39m e 39M derivados do álcool 38a, apresentam as configurações absolutas requeridas para a síntese tanto do hyrtiosal 6 como de seu enantiômero 28. Por este motivo denominamos os derivados de 39m como PN e os derivados de 39M como *ent*.

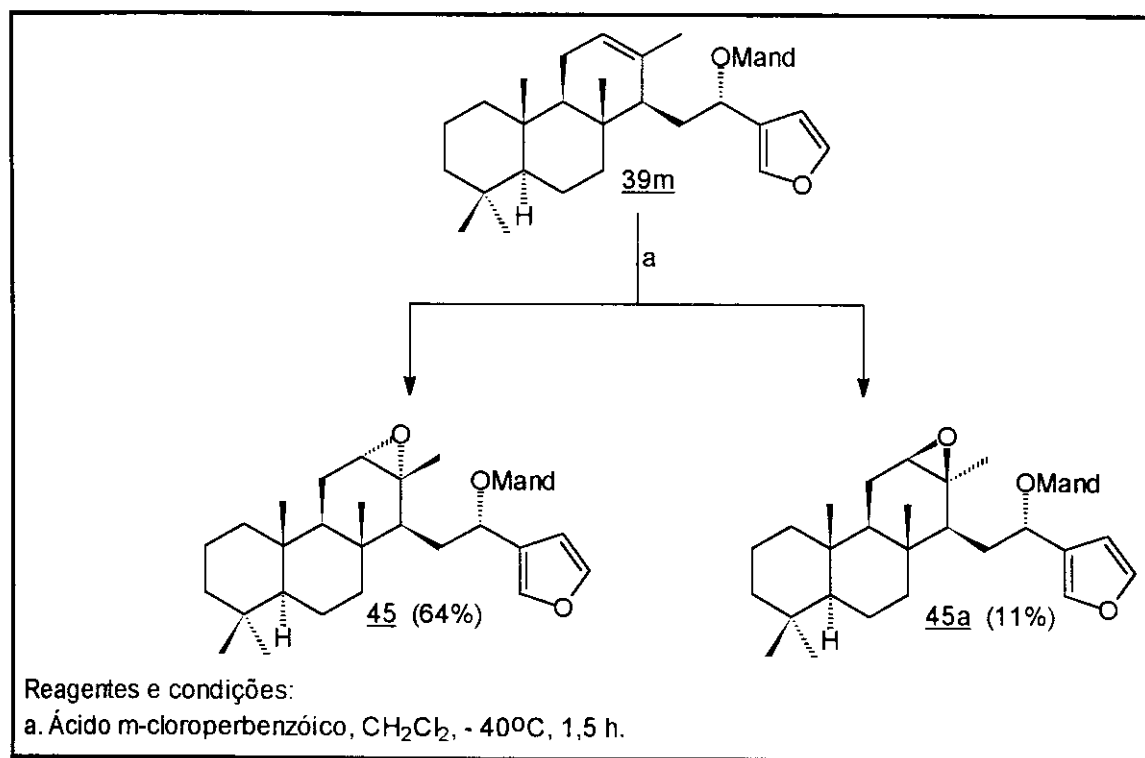
Com o objetivo de aumentar a disponibilidade do álcool 38a, que é de interesse para a síntese do hyrtiosal, a cetona 42, obtida através da oxidação do álcool 38b com clorocromato de piridínio em diclorometano, foi reduzida com boroidreto de sódio em etanol fornecendo os dois álcoois diastereoisoméricos 38a e 38b em 81% de rendimento numa proporção de 1:1.

Outra alternativa empregada para transformar o álcool 38b em 38a foi o uso da reação de Mitsunobu.⁴³ Assim o álcool 38b foi tratado com trifenilfosfina, azadicarboxilato de dietila e ácido (S)-O-metilmandélico em tetraidrofurano à temperatura ambiente, com o objetivo de inverter a configuração de C-16. O produto bruto desta reação analisado por cromatografia em camada delgada, apresentou duas manchas de R_fs correspondentes aos dos (S)-O-metilmandelatos derivados do álcool 38a, isto é, 39m e 39M. Infelizmente no processo de purificação do produto desta reação, por cromatografia em coluna sílica gel eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10), ocorreu decomposição do material devido à presença de impureza de ácido no hexano utilizado.

Dando continuidade ao planejamento de síntese do *ent*-hyrtiosal 28 mostrado no Esquema III e tendo em vista a obtenção dos intermediários 39m e 39M, temos agora condição de sintetizar também o hyrtiosal 6.

Com o objetivo de fazer a contração do anel C dos intermediários 39m e 39M, utilizamos uma metodologia que consiste na epoxidação estereosseletiva destes compostos seguida do rearranjo dos correspondentes epóxidos em meio ácido. Seguindo esta metodologia e examinando como seria a reação de epoxidação com modelo molecular, verificou-se que o ataque preferencial do eletrófilo perácido ao derivado 39m, deveria ocorrer pelo face α menos impedida da molécula, ao passo que com o éster 39M, o ataque eletrofílico deveria ocorrer pela face β da molécula.

Desta forma para evitar a destruição do anel furânico que é extremamente sensível à ação de ácidos, a oxidação foi executada à baixa temperatura (-40°C) e utilizando-se 3 equivalentes de ácido m-cloroperbenzóico.⁴⁴ Fazendo-se inicialmente a epoxidação do composto 39m sob estas condições e após purificação por coluna de sílica gel, obtivemos o α -epóxido 45 em 64% de rendimento, o qual apresentou ponto de fusão na faixa entre $144,5$ a $145,4^{\circ}\text{C}$ e rotação específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 29,59^{\circ}$ (c 1,2; CH_2Cl_2). Nesta reação obtivemos também o β -epóxido 45a em 11% de rendimento (Esquema X).

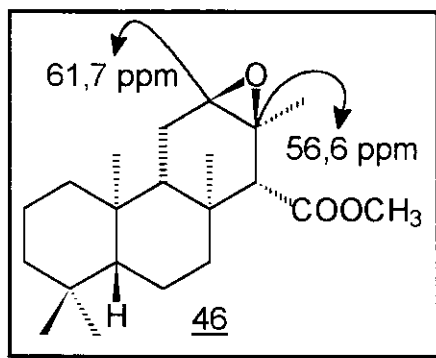


Esquema X

O epóxido **45** foi caracterizado através da análise do seu espectro de RMN¹H (E-40) onde foram observadas as seguintes modificações em relação ao correspondente espectro de **39m**: o hidrogênio olefínico H-12 que aparecia como um multipeto em δ 5,39 sofreu uma proteção aparecendo agora em δ 2,95 como um multipeto e o sinal do grupo metila de C-24 que antes aparecia em δ 1,70, também sofreu uma proteção passando para δ 1,27.

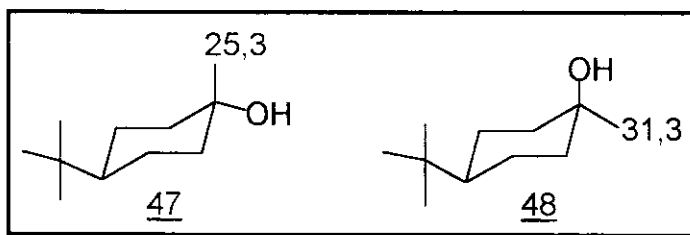
Com o objetivo de atribuir inequivocamente a stereoquímica deste epóxido, foi feita uma cuidadosa análise de seu espectro de RMN¹³C (E-41). Neste espectro, os deslocamentos químicos dos carbonos nos anéis A e B, como nos anteriores, foram atribuídos por comparação com os deslocamentos químicos de carbono dos compostos anteriormente estudados (Tabela IV - pag. 62).

Os carbonos oxigenados C-12 e C-13 foram assinalados com os sinais em δ 60,9 e 57,9, respectivamente, por comparação com os dados de 12 β -epoxiisocopalan-15-oato de metila 46.³³



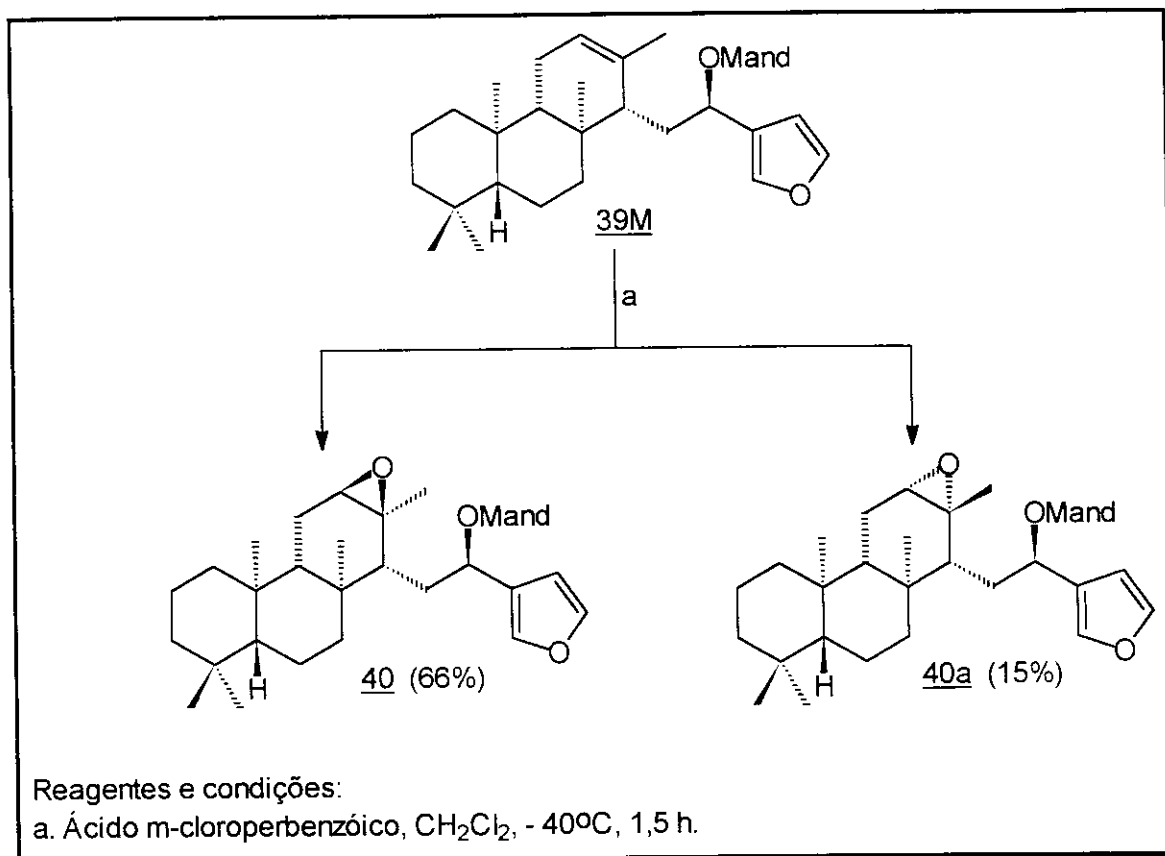
Sem dúvida, o que confirmou a estereoquímica do α -epóxido 45 foi o deslocamento químico do carbono C-24, que apresentou sinal em δ 23,2, uma evidência nítida quanto à sua orientação axial,^{28,45-48} consequentemente a estereoquímica do epóxido é α , o que já era previsto com a análise do modelo molecular. Os demais sinais de grupos metilas aparecem em δ 21,7; 15,6; 15,0 correspondentes aos grupos metilas com orientação axial C-20, C-22 e C-23, respectivamente e δ 33,5 correspondente ao grupo metila com orientação equatorial C-21 (Tabela IV - pag. 62).

Este mesmo tipo de análise foi empregado por Lucaks e colaboradores²⁸ na determinação da configuração de C-13 do queilantenotriol 18, onde utilizaram os deslocamentos químicos do grupo metila dos modelos 47 e 48.



A análise do espectro de RMN¹H (E-43) do epóxido β 45a, obtido em menor proporção, revelou o efeito de proteção sobre H-12 em relação ao composto 39m, passando de δ 5,39 para δ 2,97 como um dubleto com constante de acoplamento (J) de 5,9 Hz e o sinal do grupo metila de C-24 passou a ser observado em δ 1,29.

O intermediário 39M quando submetido às mesmas condições de reação de epoxidação descritas anteriormente, forneceu o β -epóxido 40 em 66% de rendimento. Este epóxido apresentou ponto de fusão na faixa de 151,3 - 152,2°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 72,20^\circ$ (c 2,7; CH₂Cl₂). Como no caso anterior, o α -epóxido 40a também foi obtido em 15% de rendimento (Esquema XI).



Esquema XI

De maneira semelhante ao que foi observado no espectro de RMN¹H do epóxido 45, observamos no espectro de RMN¹H (E-45) do epóxido 40, um efeito de proteção sobre os sinais correspondentes a H-12 e H-24, que antes apareciam em δ 5,32 e 1,66, aparecem agora em δ 2,87 e 1,23, respectivamente.

Finalmente, a estereoquímica β do grupo epóxi foi confirmada por análise de seu espectro de RMN¹³C (E-46).

Os deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis A e B de 40 foram atribuídos por comparação com os deslocamentos químicos de 39M (Tabela IV - pag. 62). Com a introdução do grupo epóxido, os sinais correspondentes aos carbonos oxigenados C-12 e C-13 aparecem em δ 60,6 e 57,6.

De forma semelhante ao observado no epóxido 45, o carbono metílico C-24 apresentou sinal em δ 22,9, característico de orientação axial,^{28, 45-48} confirmando a estereoquímica do epóxido 40 como sendo β , conforme prevista anteriormente. No espectro de RMN¹³C deste composto observamos a presença de mais três sinais de carbonos metílicos com orientação axial em δ 21,7; 15,5 e 15,0 correspondentes aos carbonos C-21, C-22 e C-23, respectivamente e um sinal de carbono metílico com orientação equatorial em δ 33,3 correspondente ao carbono C-20.

O epóxido α 40a, obtido como produto minoritário nesta reação, teve sua estrutura confirmada também através de seu espectro de RMN¹H (E-48).

De posse dos epóxidos 45 e 40 passamos para a etapa de contração do anel C. Nesta etapa, os epóxidos 45 e 40 quando tratados com eterato de trifluoreto de boro sofrem rearranjo contraindo o anel de 6 para 5 membros levando à formação dos aldeídos 49 e 50, respectivamente. Para que este rearranjo ocorra com contração de anel, a estereoquímica do epóxido é de fundamental importância, visto que esta contração de anel só ocorre com o epóxido α 45, e com o epóxido β 40 como mostrado na Figura XIII. Nos casos do epóxido β 45a ou do epóxido α 40a, a reação de abertura em meio ácido, levaria à formação de produto de rearranjo sem que ocorresse a contração do anel C, ou seja, com formação das cetonas 51 e 52 (Esquema XII).

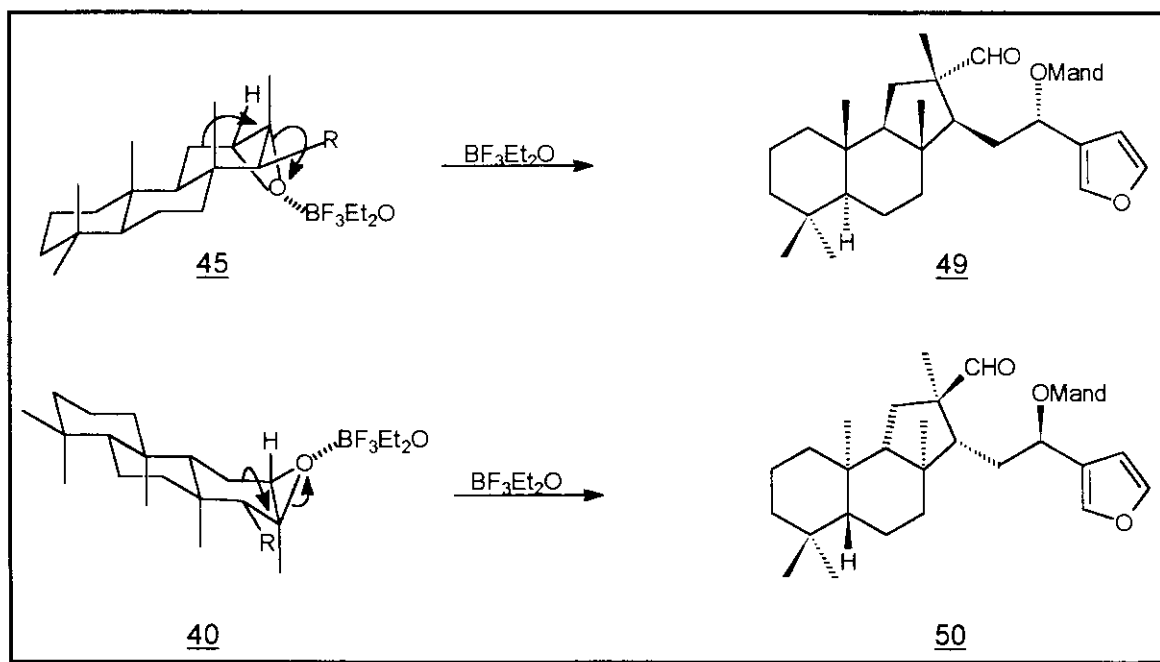
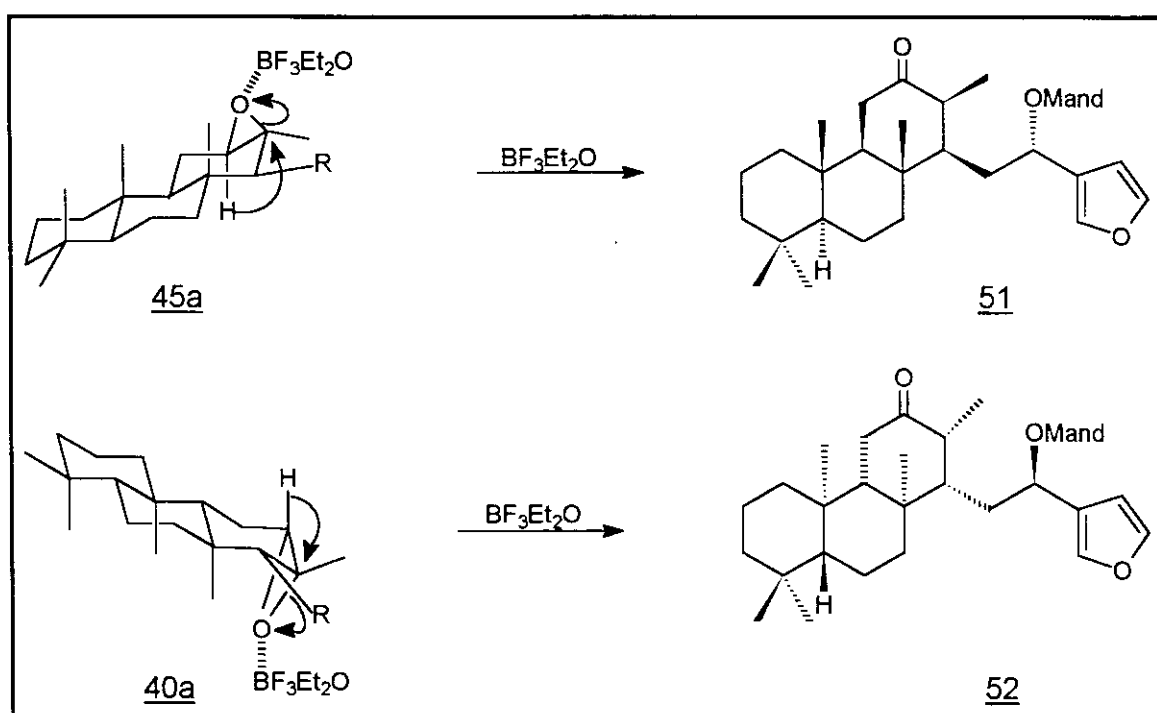
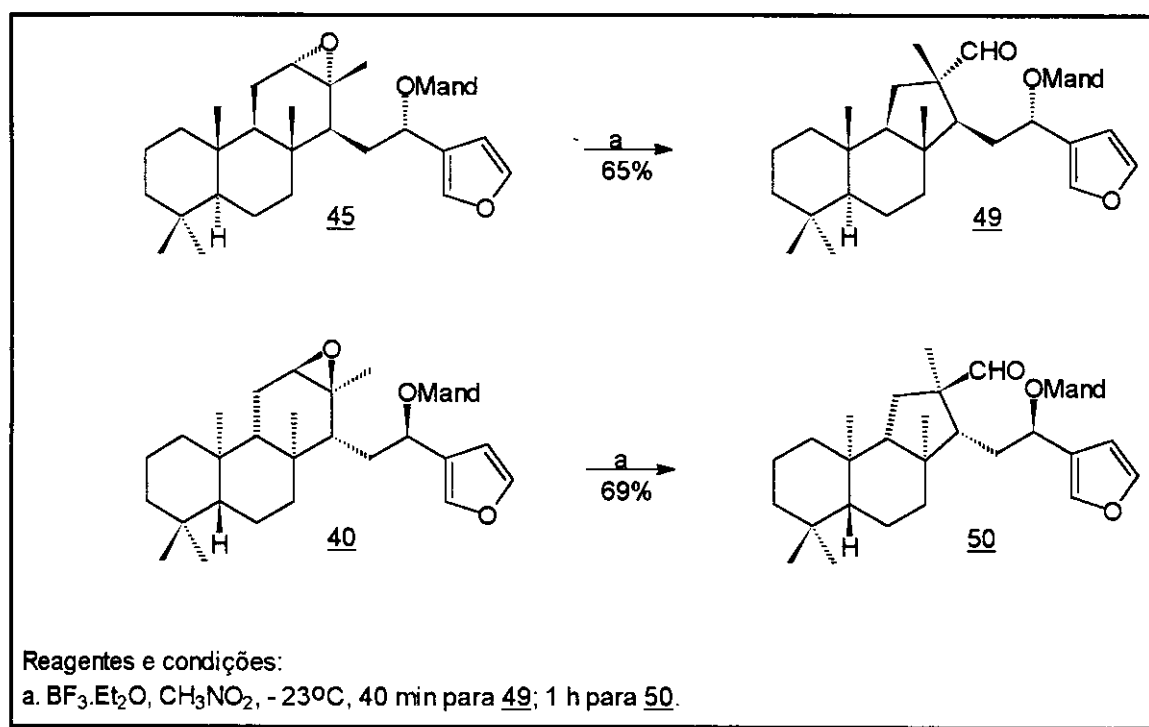


Figura XIII



Esquema XII

Desta forma, o tratamento do epóxido α 45 com eterato de trifluoreto de boro em nitrometano a -23°C , forneceu o aldeído 49 em 65% de rendimento, o qual apresentou ponto de fusão $117,5 - 118,2^{\circ}\text{C}$ e rotação específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 32,72^{\circ}$ (c 0,52; CH_2Cl_2) (Esquema XIII). O produto foi identificado através da análise de seus espectros de IV, RMN^1H , RMN^{13}C como veremos a seguir.



Esquema XIII

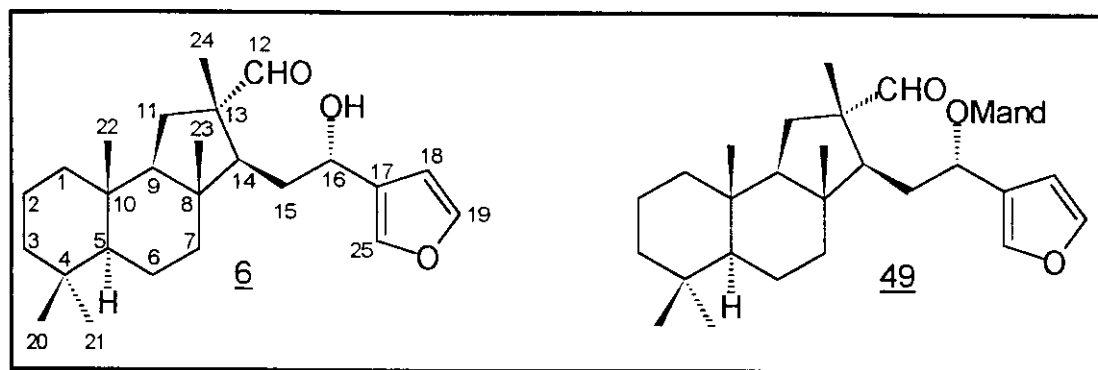
O espectro no IV (E-49) do aldeído 49 apresentou duas bandas de absorção, uma em 2846 cm^{-1} e outra em 2690 cm^{-1} , correspondentes ao estiramento da ligação C-H do grupo aldeído; observamos também em 1755 e 1727 cm^{-1} , duas bandas de absorção correspondentes aos estiramentos das ligações carbonila do éster e do aldeído, respectivamente.

No espectro de RMN¹H (E-50) deste composto foi observado um singlete em δ 9,13 correspondente ao próton do aldeído. A contração do anel C produziu também um ligeiro efeito de proteção sobre os hidrogênios metílicos de C-24, que agora aparecem em δ 1,10.

De acordo com a literatura,¹² o próton do aldeído do hyrtiosal natural, aparece em δ 9,45, e esta ligeira proteção ($\Delta\delta = 0,32$) observado para o composto 49 pode ser atribuída ao efeito do grupo fenila do (S)-O-metilmandelato.

O aldeído 49 teve a sua estrutura confirmada através da análise de seu espectro de RMN¹³C (E-51), que registrou a presença de dois carbonos carbonílicos em δ 203,8 e 169,9; o primeiro relativo ao carbono da função aldeído e o segundo correspondente ao carbono da função éster.

Os dados extraídos do espectro de RMN¹³C (E-51) do aldeído 49 para os carbonos do esqueleto hyrtiosano estão de acordo com os dados descritos por Iguchi e colaboradores¹² para o hyrtiosal 6 (Figura XIII); exceto para os carbonos C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17 e C-18 e C-25 que apresentam deslocamentos químicos ligeiramente diferentes, e estas diferenças podem ser atribuídas à presença do grupo O-metilmandelato no aldeído 49.

Dados de RMN¹³C δ 

C	6	49
1	40,2	40,2
2	18,8	18,8
3	42,4	42,5
4	33,1	33,1
5	57,4	57,4
6	18,3	18,3
7	40,3	40,3
8	44,5	44,5
9	60,4	60,2
10	36,8	36,8
11	33,7	33,6
12	205,7	203,8
13	52,8	52,1
14	48,1	48,7
15	33,7	30,5
16	64,2	67,9
17	129,3	124,2
18	109,5	108,5
19	143,2	143,1
20	21,2	21,2
21	33,5	33,5
22	15,7	15,6
23	16,5	16,4
24	19,1	19,0
25	139,8	140,3

Figura XIII

Utilizando-se o mesmo procedimento descrito para a obtenção do aldeído 49, o epóxido β 40 foi transformado no aldeído 50 em 69% de rendimento. O aldeído 50 apresentou ponto de fusão 115,7 - 116,5°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 76,64^\circ$ (c 1,1; CH₂Cl₂) (Esquema XIII).

No espectro no IV (E-52) do aldeído 50 foram observadas duas bandas de absorção em 1751 e 1719 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos das ligações carbonila do éster e do aldeído, respectivamente.

O espectro de RMN¹H (E-53) mostrou um singlete em δ 8,85 correspondente ao hidrogênio do grupo aldeído. Ao compararmos o deslocamento deste hidrogênio com o do correspondente hidrogênio no aldeído 49, observamos que este hidrogênio sofre um efeito de proteção maior quando comparado com o hidrogênio do aldeído do hyrtiosal 6.¹² Neste espectro observamos que os hidrogênios do grupo metila C-24 aparecem em δ 0,98 e também sofreram um efeito de proteção maior que o observado para o composto 49.

Assim como para o aldeído 49, o espectro de RMN¹³C do aldeído 50 (E-54) apresentou dois carbonos carbonílicos: um em δ 203,6 correspondente ao carbono da função aldeído e outro em δ 169,6 correspondente ao carbono da função éster. Os demais átomos de carbono se encontram atribuídos na Tabela IV (pag. 62).

Foram realizados alguns ensaios para remoção dos ésteres (S)-O-metilmandelatos de 49 e 50 em meio básico com hidróxido de lítio e também com metóxido de sódio em metanol. No entanto devido à pequena quantidade de material obtido, tanto de 49 e 50, não foi possível obter os álcoois 6 e 28.

Os aldeídos 49 e 50 deverão ser novamente preparados em quantidade suficiente para que quando submetidos às condições de hidrólise básica fornecerem o hyrtiosal 6 e o seu enantiômero 28. Uma vez

feita esta etapa, a comparação dos dados de rotação específica $[\alpha]_D$ dos produtos sintéticos 6 e 28 com o valor de rotação específica descrito na literatura¹² para o hyrtiosal, possibilitará a determinação da configuração absoluta do produto natural.

Tabela II - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C de isocopalato de metila 32 e compostos relacionados.

C	<u>31</u>	<u>32</u>	<u>34</u>	<u>35</u>	<u>37</u>
1	39,9	39,9	40,0	39,7	39,9
2	18,8	18,5	18,8	18,5	18,7
3	41,9	41,8	42,0	41,9	41,9
4	33,2	33,2	33,2	33,0	33,2
5	56,2	56,5	56,4	56,0	56,2
6	18,6	18,6	18,6	18,3	18,5
7	41,2	41,9	41,6	40,9	41,3
8	36,1	36,5	36,3	36,1	36,7
9	54,9	54,3	55,0	54,2	54,7
10	37,2	37,4	37,3	37,1	37,3
11	22,7	22,7	22,6	22,3	22,5
12	123,4	124,0	124,1	123,9	125,0
13	132,9	129,0	132,9	131,3	131,2
14	49,2	62,6	58,0	54,5	52,3
15	42,4	173,3	61,0	66,7	14,9
16	22,4	21,2	21,9	21,6	21,7
17	15,1	15,5	15,9	15,4	14,6
18	33,4	33,4	33,5	33,4	33,4
19	21,7	21,7	21,7	21,5	21,5
20	15,6	15,8	15,9	15,6	15,8
OMe	-	50,2	-	-	-
OSO ₂ CH ₃	-	-	-	37,2	-
CN	-	-	-	-	121,3
CHO	203,9	-	-	-	-

Tabela III - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C dos álcoois furânicos 38a, 38b e compostos relacionados.

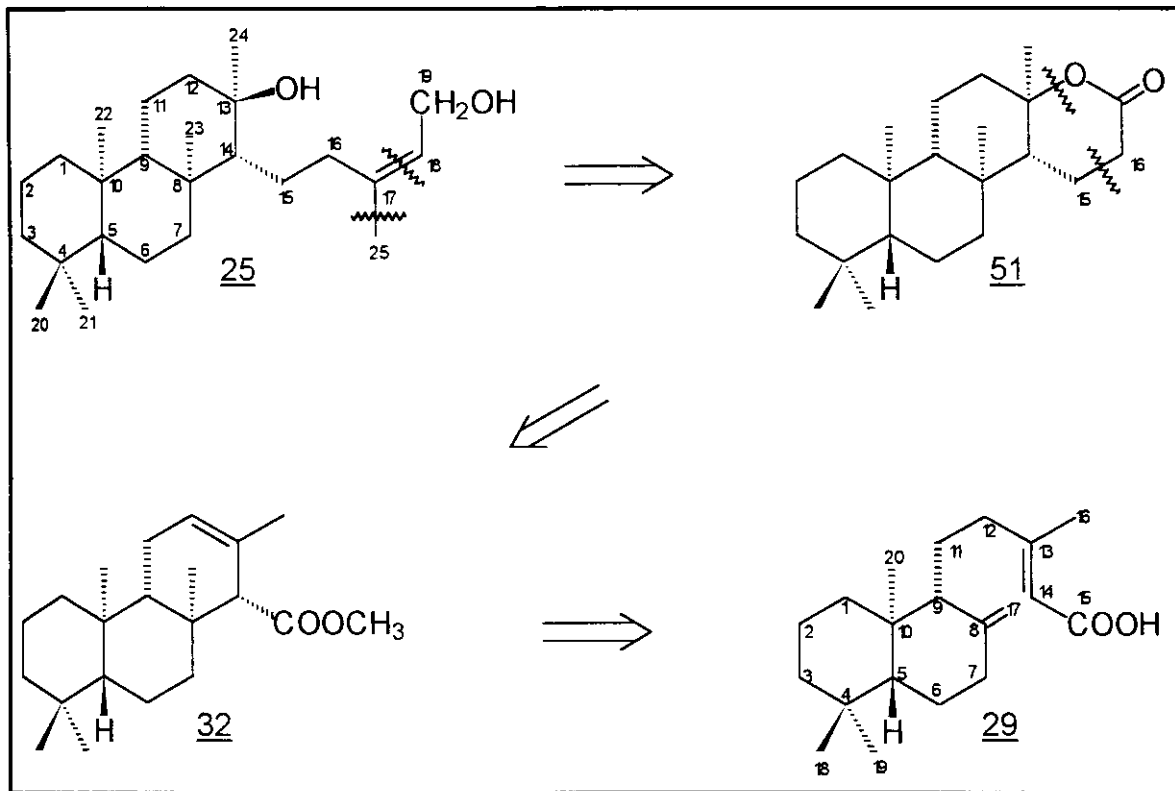
C	<u>38a</u>	<u>38b</u>	<u>42</u>	<u>43a</u>	<u>43b</u>
1	39,9	39,8	39,8	39,7	39,7
2	18,8	18,7	18,8	18,8	18,7
3	41,9	41,9	41,9	41,8	41,8
4	33,1	33,1	33,1	33,1	33,1
5	56,1	56,0	56,0	56,1	55,9
6	18,6	18,5	18,6	18,5	18,5
7	40,8	40,5	40,7	41,1	40,7
8	36,4	36,7	36,0	36,5	36,9
9	55,0	54,7	54,7	54,8	54,6
10	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2
11	22,9	22,8	22,8	22,8	22,8
12	122,8	122,8	122,4	123,0	122,9
13	134,3	134,2	133,7	133,8	133,9
14	50,8	50,6	48,9	50,8	50,5
15	36,2	35,3	38,4	33,1	32,3
16	67,5	67,8	195,1	69,8	70,5
17	130,0	128,3	127,9	130,3	130,5
18	108,5	108,6	108,8	108,8	109,1
19	143,3	143,5	146,6	143,2	143,4
20	33,4	33,4	33,4	33,2	33,4
21	21,7	21,7	21,7	21,7	21,8
22	15,5	15,5	15,6	15,5	15,5
23	14,5	14,4	15,3	14,4	14,4
24	22,2	22,7	21,9	22,1	22,8
25	138,4	139,7	144,1	139,9	140,9
C=O	-	-	-	166,2	165,9
C- <i>ipso</i>	-	-	-	125,8	124,3
C- <i>orto</i>	-	-	-	129,7	129,6
C- <i>meta</i>	-	-	-	128,3	128,3
C- <i>para</i>	-	-	-	133,0	132,9

Tabela IV - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C de derivados dos álcoois furânicos 38a e 38b.

C	<u>39m</u>	<u>39M</u>	<u>45</u>	<u>40</u>	<u>49</u>	<u>50</u>
1	39,8	39,7	39,3	39,2	40,2	40,2
2	18,9	18,6	18,7	18,5	18,8	18,7
3	42,0	42,1	41,8	41,9	42,5	42,6
4	33,2	33,2	33,1	33,1	33,1	33,1
5	56,2	55,4	55,8	55,0	57,4	57,2
6	18,6	18,6	18,5	18,5	18,3	18,2
7	40,7	39,6	40,3	39,7	40,3	39,6
8	36,4	36,1	35,7	35,8	44,5	44,1
9	54,8	54,1	51,3	50,7	60,2	60,0
10	37,2	37,1	37,3	37,1	36,8	36,7
11	22,8	22,7	21,6	21,5	33,6	33,2
12	123,0	123,0	60,9	60,6	203,8	203,6
13	133,7	133,5	57,9	57,6	52,1	51,7
14	50,6	49,6	50,6	50,1	48,7	48,6
15	33,3	32,6	32,0	31,2	30,5	30,3
16	70,3	69,6	69,6	69,3	67,9	67,0
17	125,3	125,5	124,9	125,0	124,2	124,5
18	108,4	108,7	108,4	108,7	108,5	108,8
19	143,0	143,1	143,1	143,2	143,1	143,2
20	21,7	33,4	21,7	33,3	21,2	33,6
21	33,5	21,8	33,5	21,7	33,5	21,2
22	15,5	15,5	15,6	15,5	15,6	15,5
23	14,3	14,2	15,0	15,0	16,4	16,3
24	22,1	22,3	23,2	22,9	19,0	18,5
25	139,4	140,0	139,7	140,4	140,3	140,8
C=O	170,4	170,5	170,1	170,2	169,9	169,6
CH	82,8	82,6	82,8	82,6	82,6	82,4
C- <i>ipso</i>	136,1	136,2	136,1	136,1	136,2	136,6
C- <i>orto</i>	127,1	127,8	127,0	127,9	127,1	127,9
C- <i>meta</i>	128,6	128,8	128,5	128,9	128,6	128,8
C- <i>para</i>	128,7	129,1	128,6	129,1	128,5	128,9
OCH ₃	57,4	57,2	57,5	57,2	57,3	57,2

3.2 ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO *ENT*-QUEILANTENODIOL 25

Tendo como objetivo a síntese do *ent*-queilantenodiol 25 a partir do ácido copálico 29, visualizamos inicialmente a sua obtenção de acordo com a análise retrossintética mostrada no Esquema XIV.



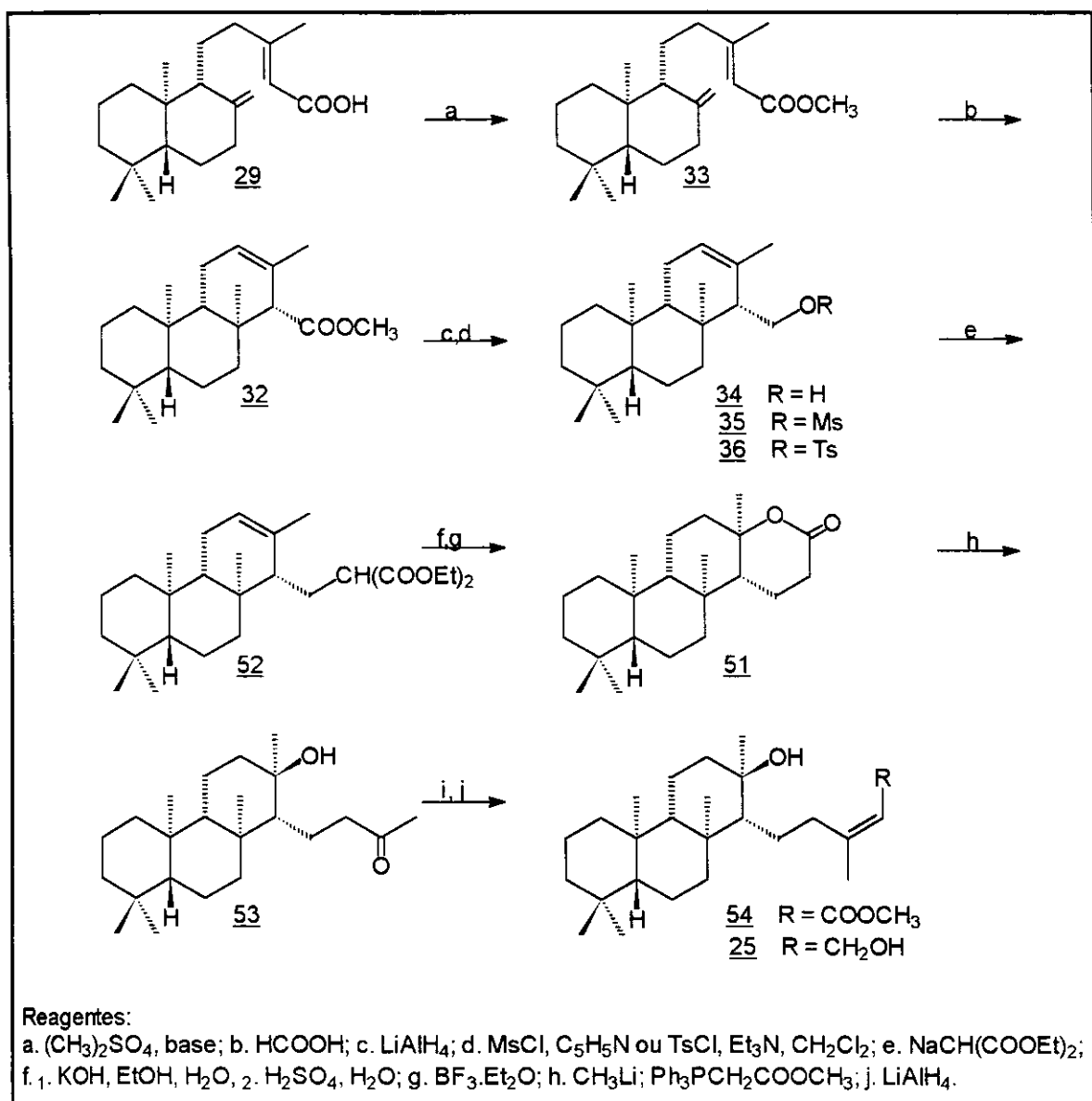
Esquema XIV - Análise retrossintética do *ent*-queilantenodiol 25

A análise retrossintética sugeriu que *ent*-queilantenodiol 25 poderia ser preparado a partir da *trans*- δ -lactona 51 através da extensão estereosseletiva da cadeia lateral, com a formação de uma unidade isoprênica com dupla ligação em Z.

A desconexão da ligação C-15 - C-16 da *trans*- δ -lactona 51, mostra que esta poderia ser obtida através da homologação da cadeia lateral do isocopalato de metila 32, de acordo com uma metodologia descrita por

Mateos e colaboradores⁴⁹ na síntese de 4,8 β -dimetil testolactona, a partir de (+) 15-O-metil isoagatato. Com a obtenção da *trans*- δ -lactona 51, o último centro estereogênico em C-13 requerido para a síntese do *ent*-queilantenodiol 25 estaria definido. O isocopalato de metila 32, conforme comentado anteriormente, pode ser facilmente obtido a partir da ciclização do copalato de metila 33 em meio ácido.^{33,34}

Desta forma, a síntese de 25 foi planejada de acordo com o Esquema XV e esta rota sintética foi denominada Rota A.



Esquema XV - Planejamento da síntese do *ent*-queilantenodiol 25 (Rota A).

3.2.1 DESENVOLVIMENTO DA ROTA A

Como pode ser observado no Esquema XV, a rota sintética tem em comum com a rota sintética planejada para o *ent*-hyrtiosal 28, os intermediários 35 e 36.

Com o objetivo de aumentar a cadeia lateral de 2 unidades de carbono em C-15 do isocopalenol 34, utilizamos a sequência de reações descrita por Mateos e colaboradores⁴⁹ onde este álcool foi transformado primeiramente nos correspondentes ésteres metano e p-toluenossulfonato 35 e 36.

De acordo com a estratégia mostrada no Esquema XV, a próxima etapa da rota sintética seria a reação de substituição nucleofílica do grupo sulfonato (OMs ou OTs) por dietil malonato de sódio em tolueno sob refluxo, tendo em vista a obtenção do diéster 52. Nesta reação a partir do éster metanossulfonato 35 obtivemos além do produto de substituição, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o produto de eliminação isocopaladieno 41 em 17% de rendimento (Esquema XVI). O diéster 52 apresentou rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 7,65^\circ$ (c 2,2; CHCl₃) e teve sua estrutura confirmada pela análise dos espectros de IV (E-55), RMN¹H (E-56) e RMN¹³C (E-57).

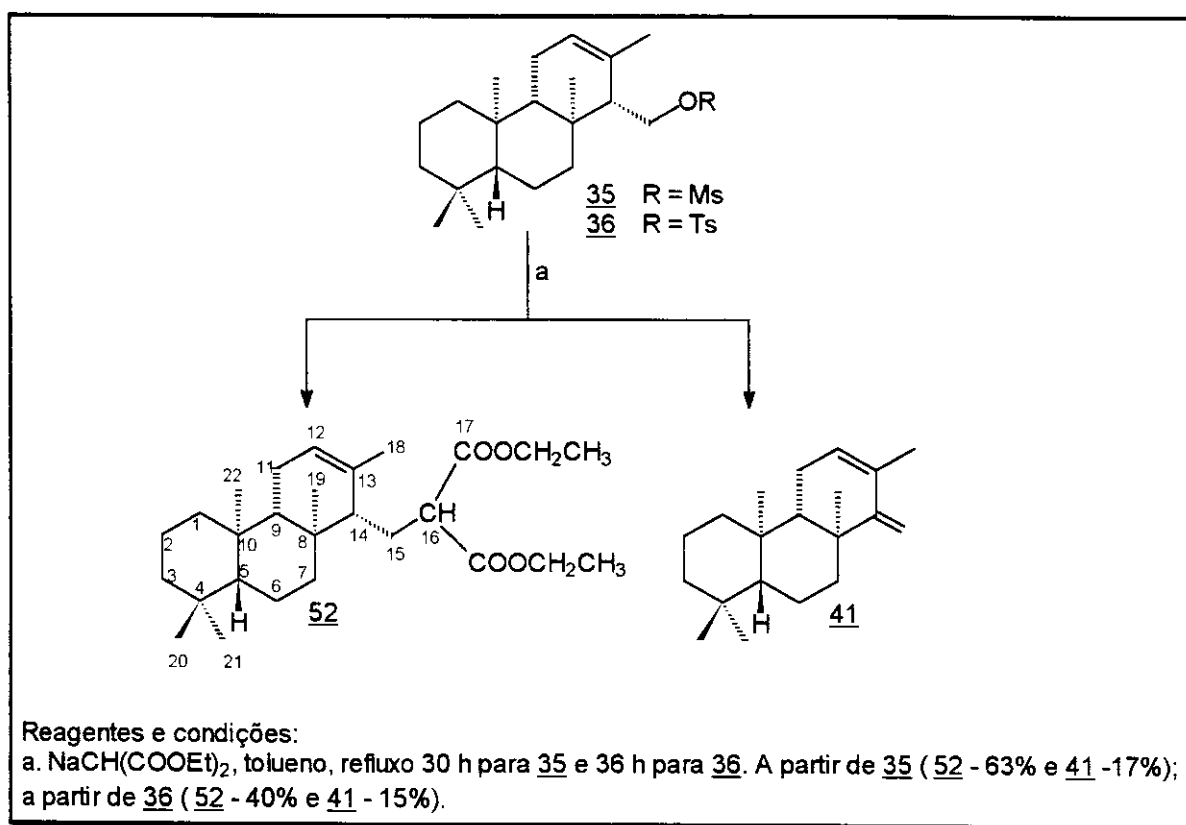
O espectro no IV mostrou duas bandas de absorção em 1752 e 1733 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos das duas ligações carbonila do diéster.

O espectro de RMN¹H mostrou dois tripletos em δ 1,27 e 1,29 com constante de acoplamento (J) de 7,0 Hz correspondentes aos seis hidrogênios metílicos dos dois grupos etoxi e um multiplete em δ 4,08 - 4,21 correspondente aos quatro hidrogênios metilênicos do mesmo grupo. O hidrogênio α às duas carbonilas do diéster 52 apareceu como um duplo dubleto em δ 3,37 com constantes de acoplamento (J) de 11,1 e 3,6 Hz.

No espectro de RMN¹³C do composto 52 foi observado o aparecimento de um sinal em δ 168,4 correspondente aos dois carbonos carbonílicos do diéster 52. Os sinais correspondentes aos carbonos metílicos do grupo etoxi aparecem juntos em δ 15,5, enquanto os sinais

correspondentes aos carbonos metilênicos deste grupo aparecem em δ 60,3 e 60,4. O carbono metínico α às duas carbonilas apresentou sinal em δ 52,4. Os deslocamentos químicos dos demais carbonos dos anéis A, B e C foram atribuídos por comparação com os dados dos compostos até o momento estudados (Tabela V - pag. 74).

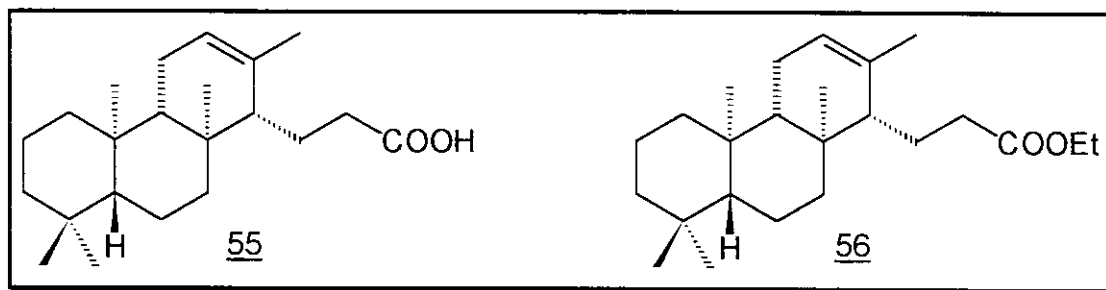
A reação de substituição nucleofílica também foi testada com o éster p-toluenossulfonato 36, porém o produto de substituição 52 foi obtido em menor rendimento (40%), após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (98 : 02).



Esquema XVI

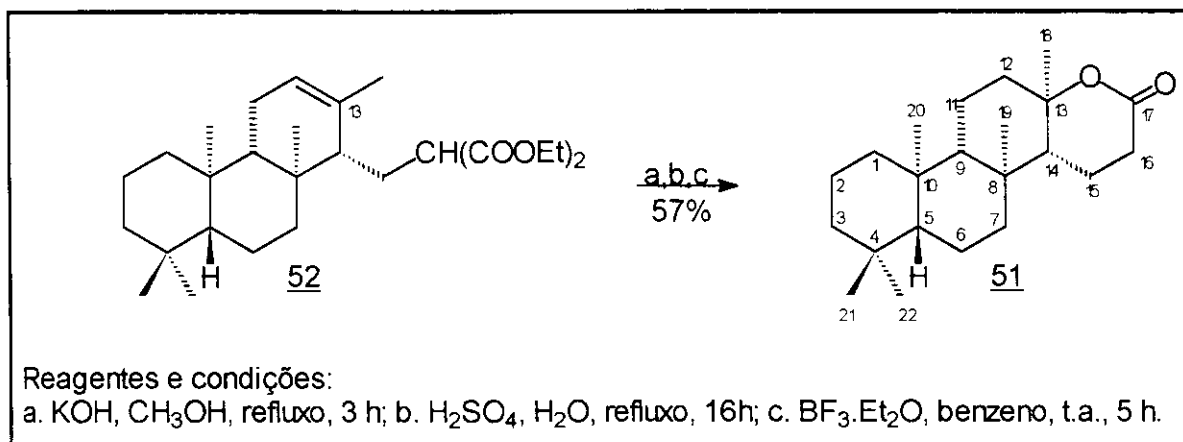
Dando continuidade à sequência reacional mostrada no Esquema XV, o próximo passo seria a obtenção do ácido 55 que de acordo com Mateos e

colaboradores,⁴⁹ este ácido 55 poderia ser obtido através da desetoxicarbonilação do diéster 52 com uma mistura de cloreto de sódio, dimetilsulfóxido e água a 180°C, visando obter-se o monoéster 56, seguida de hidrólise alcalina. No entanto, em nossa rota sintética executamos estes passos de uma forma distinta, pois consideramos o procedimento discutido anteriormente, muito vigoroso. Assim foi feito inicialmente a hidrólise alcalina do diéster 52 com hidróxido de potássio em água e metanol, seguida da descarboxilação com ácido sulfúrico em água⁵⁰ para a obtenção do ácido insaturado 55.



A introdução da hidroxila em C-13 via formação da δ -lactona 51 seria feita através de ciclização eletrofílica catalisada por ácido de Lewis,^{51,52} uma vez que como está descrito na literatura⁴⁷ a fusão estereosseletiva *trans* dos anéis C/D só ocorre quando induzida por ácido de Lewis. A reação catalisada por ácidos próticos forneceria segundo a literatura,⁴⁷ uma mistura de produtos com anéis C/D fundidos em *cis* e *trans*. Portanto a reação do ácido insaturado 55, sem prévia purificação, com eterato de trifluoreto de boro em benzeno à temperatura ambiente forneceu a *trans*- δ -lactona 51 como único produto em 57% de rendimento (a partir do diéster 52 - Esquema XVII). A *trans*- δ -lactona 51 apresentou ponto de fusão 94,3 - 95,9°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 15,07^\circ$ (c 1,7; CHCl₃) e teve sua

estrutura caracterizada através da análise de seus espectros de IV, RMN¹H e RMN¹³C.



Esquema XVII

No espectro no IV (E-58) da *trans*- δ -lactona 51, observamos uma banda de absorção em 1734 cm⁻¹, correspondente ao estiramento da ligação carbonila da δ -lactona.

Ao analisarmos o espectro de RMN¹H (E-59) da *trans*- δ -lactona 51, observamos o desaparecimento do sinal correspondente ao hidrogênio olefínico H-12 em δ 5,33. Neste espectro observamos que um dos hidrogênios H-16 apareceu como um duplo duplo dubleto em δ 2,45 com constantes de acoplamento (J) de 9,2; 9,2 e 18,2 Hz, enquanto o outro hidrogênio H-16 apareceu em δ 2,54 com constantes de acoplamento (J) de 4,9; 8,2 e 18,2 Hz e que os hidrogênios metílicos H-18 sofreram proteção passando de δ 1,68 para δ 1,30.

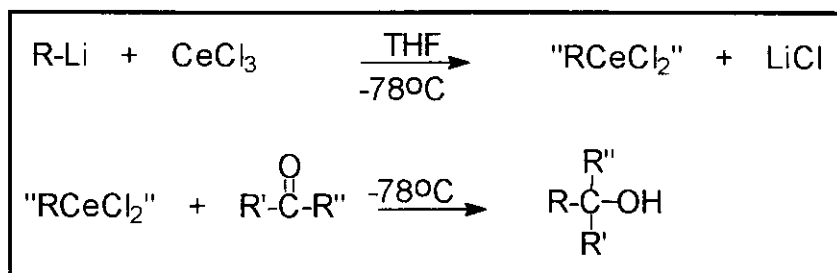
A orientação do grupo metila (C-18) ligado ao novo centro quiral criado em C-13 (fusão *trans* dos anéis C/D) foi determinada através do seu deslocamento químico em δ 22,7 correspondendo à orientação axial.^{28,45-48} Os demais sinais de carbonos metílicos com orientação axial apareceram

em δ 16,2; 16,3 e 21,3 e correspondem respectivamente a C-20, C-19 e C-22, e o sinal para o carbono metílico com orientação equatorial (C-21) apareceu em δ 33,2. Os demais carbonos foram atribuídos por comparação com os dados de compostos previamente estudados e se encontram relacionados na Tabela V (pag. 74).

Assim, através do processo de lactonização em *trans* pudemos assegurar a configuração correta de C-13 necessária para a síntese do *ent*-queilantenodiol 25, isto é, a metila em axial.

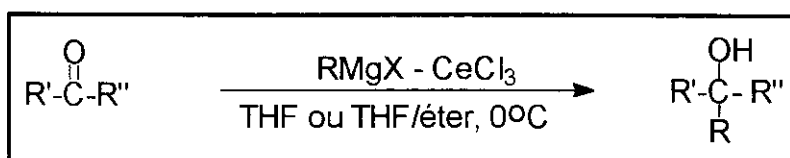
Dando continuidade ao planejamento da síntese do *ent*-queilantenodiol 25, a homologação da cadeia lateral da *trans*- δ -lactona 51 para obtenção da cetona 56 seria feita através da adição nucleofílica de um grupo metila à carbonila. Porém, nesta etapa, não conseguimos com que o metil lítio e nem o iodeto de metil magnésio se adicionassem à carbonila da lactona 51 para obtenção da hidroxí-cetona 53, provavelmente devido à enolização da carbonila. Baseados nestes resultados, tentamos novamente a adição do grupo metila à carbonila, utilizando metil lítio⁵³ ou iodeto de metil magnésio⁵⁴ na presença de cloreto de cério (III) anidro. É conhecido na literatura que este reagente minimiza a enolização de compostos carbonílicos, fornecendo produtos de adição em altos rendimentos, mesmo quando os substratos são susceptíveis a reações indesejáveis com os reagentes de Grignard ou organolítio sozinhos. Os reagentes organocério são gerados através da reação de compostos organolítio e cloreto de cério (III) anidro a - 78°C em tetraidrofurano os quais adicionados à carbonila fornecem produtos de adição em altos rendimentos (Esquema XVIII). Uma justificativa para a obtenção de produtos de adição em altos rendimentos se baseia no fato de que os reagentes organocério são menos básicos que os reagentes de Grignard e organolítio, e que estes exibem uma afinidade pronunciada por grupos carbonílicos. Estas características de reatividade

dos reagentes organocério podem ser atribuídos à forte afinidade do cério trivalente por oxigênio.



Esquema XVIII

Os reagentes organocério são também preparados adicionando o reagente de Grignard em tetraidrofurano ou éter etílico sobre uma quantidade equimolar de cloreto de cério (III) anidro suspenso em tetraidrofurano e deixada a mistura sob agitação a 0°C por 1,5 horas. O reagente resultante exibe uma afinidade aumentada por grupos carbonila e reage a 0°C produzindo os correspondentes produtos de adição em altos rendimentos (Equação I).



Equação I

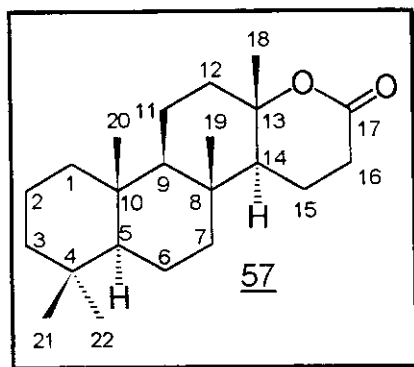
Mesmo assim, não obtivemos sucesso na adição do grupo metila à carbonila da lactona 51.

Foi durante a realização desta etapa que deparamos na literatura com o trabalho de Vlad e colaboradores,⁵⁵ no qual eles relatam a síntese do

queilantenodiol 22 sem saber, no entanto, que o mesmo havia sido isolado na mesma época como produto natural, de *Aleuritoptheris Khunii*.²⁷

Como mencionado anteriormente, o que nós observamos neste trabalho é que Vlad e colaboradores⁵⁵ sintetizaram, a partir do esclareol 26, o queilantenodiol com a estereoquímica dos centros quirais como mostrado na estrutura 22, cuja rotação específica foi de $[\alpha]_D^{25} - 12,1^\circ$ (c 2,7). No entanto, o valor de $[\alpha]_D$ reportado para o produto natural foi de $[\alpha]_D^{25} + 5,1^\circ$ (c 0,60; CHCl₃) com a mesma estereoquímica como mostrado em 22. Isto nos levou a concluir que um dos trabalhos deve se referir ao enantiômero, e que necessitaria uma reinvestigação para confirmação da configuração absoluta do produto natural. Neste trabalho Vlad e colaboradores relatam a síntese do intermediário 57 a partir do esclareol 26, o “enantiômero” da δ -lactona 51 sintetizada por nós e descrevem as mesmas dificuldades encontradas nas reações para se fazer a extensão da cadeia lateral.

Para esclarecermos as dúvidas levantadas quanto à configuração absoluta do produto natural, com a síntese descrita por Vlad e colaboradores, resolvemos comparar a rotação específica da δ -lactona 51 sintetizada por nós, a partir do ácido copálico 29 com a da δ -lactona 57 sintetizada por Vlad e colaboradores a partir do esclareol 26. O que pudemos observar comparando o valor da rotação específica da δ -lactona 51 obtida a partir do ácido copálico de $[\alpha]_D^{25} + 15,07^\circ$ (c 1,7; CHCl₃) e da δ -lactona 57 obtida a partir do esclareol 26 de $[\alpha]_D^{25} + 12,8^\circ$ (c 1,1; CHCl₃), foi que a δ -lactona 57 obtida por Vlad e colaboradores teve o mesmo sinal e portanto deve ter a mesma estereoquímica da obtida por nós, o que justificaria o sinal “trocado” do queilantenodiol sintético.

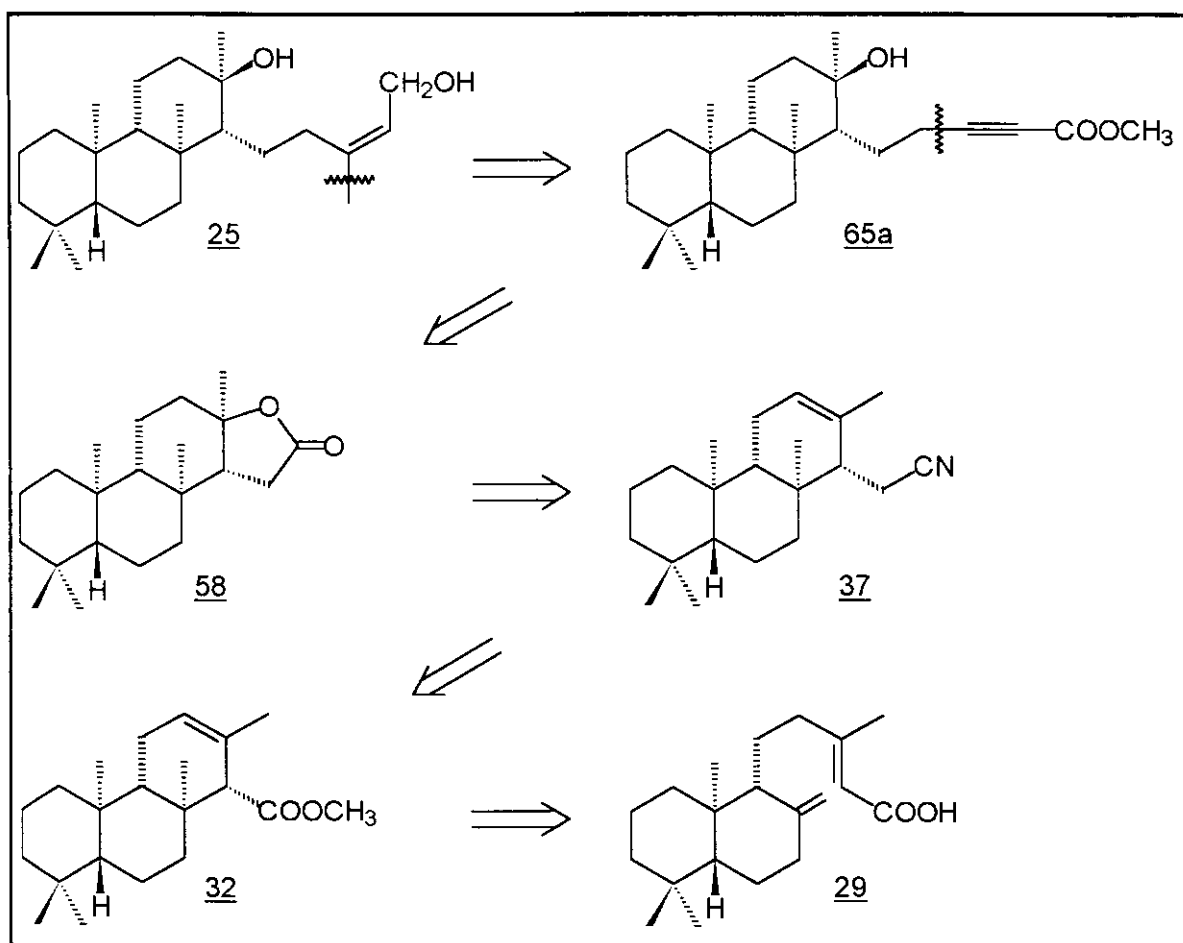


Neste ponto, apesar de termos obtido o mesmo intermediário a δ -lactona 51 e isto constituir a síntese formal do *ent*-queilantenodiol 25, resolvemos prosseguir com a nossa síntese mudando a estratégia mostrada inicialmente no Esquema XV, devido às dificuldades encontradas por nós na execução das etapas e observadas anteriormente por Vlad e colaboradores.

Tabela V - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C do diéster 52 e δ -lactona 51

C	<u>51</u>	<u>52</u>
1	39,8	39,7
2	18,5	18,6
3	41,9	41,8
4	33,2	33,0
5	56,5	56,1
6	18,5	18,4
7	41,2	40,4
8	37,4	36,7
9	53,9	54,6
10	37,5	37,1
11	15,7	22,6
12	40,8	123,0
13	83,7	133,7
14	60,4	51,7
15	18,1	26,2
16	29,0	52,4
17	171,6	168,4
18	22,7	22,2
19	16,3	14,0
20	16,2	33,4
21	33,2	21,7
22	21,3	14,1
23	-	168,4
OCH ₂	-	60,3; 60,4
CH ₃	-	15,5 (2x)
C=O	-	168,4

Assim, dando continuidade à síntese do *ent*-queilantenodiol 25, uma nova análise retrossintética foi elaborada como mostrada no Esquema XIX.



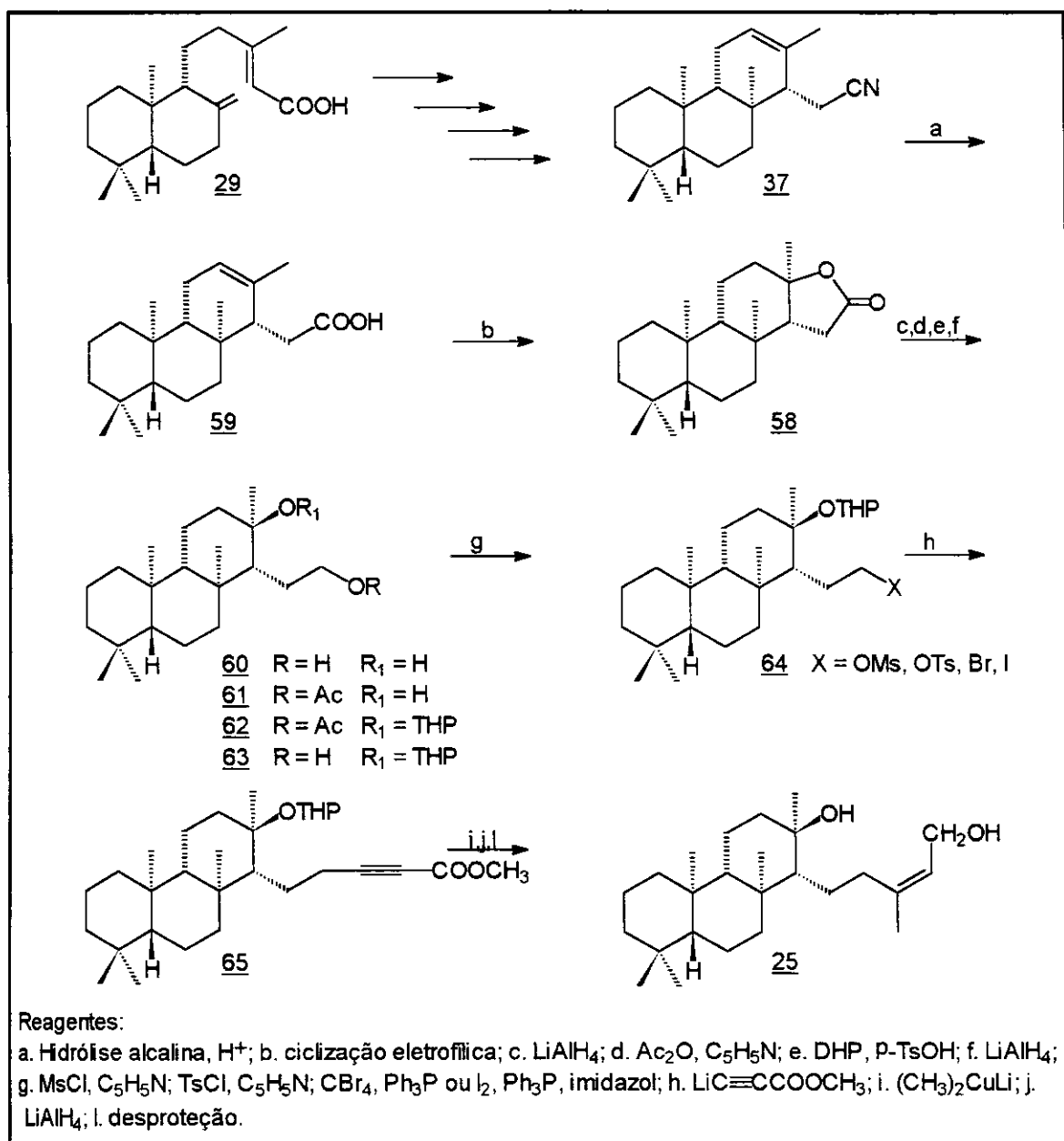
Esquema XIX - Análise retrossintética do *ent*-queilantenodiol 25.

A análise retrossintética acima mostra que o sesterterpeno *ent*-queilantenodiol 25 poderia ser preparado a partir da *trans*- γ -lactona 58 através da extensão estereosseletiva da cadeia lateral, tendo o derivado acetilênico 65a como intermediário.

A desconexão da ligação C-O mostra que a *trans*- γ -lactona 58, poderia ser obtida através da nitrila 37, a qual poderia ser obtida, conforme

comentado anteriormente, através da homologação da cadeia lateral do isocopalato de metila 32.^{31,32}

De acordo com o novo planejamento para síntese do *ent*-queilantenodiol 25, a rota sintética inicialmente proposta no Esquema XV foi modificada a partir do composto 35 obtido anteriormente por nós (pag. 19). Assim, a síntese de 25 foi planejada de acordo com o Esquema XX, denominada Rota B.

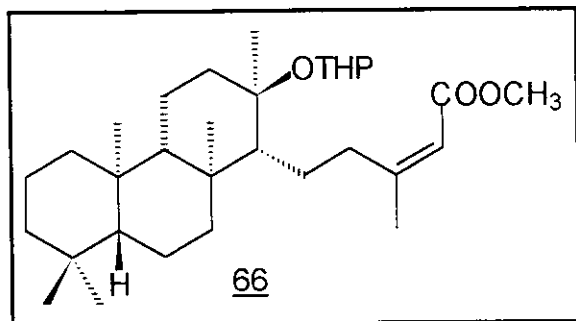


Esquema XX - Planejamento de síntese do *ent*-queilantenodiol 25 (Rota B)

3.2.2 DESENVOLVIMENTO DA ROTA B

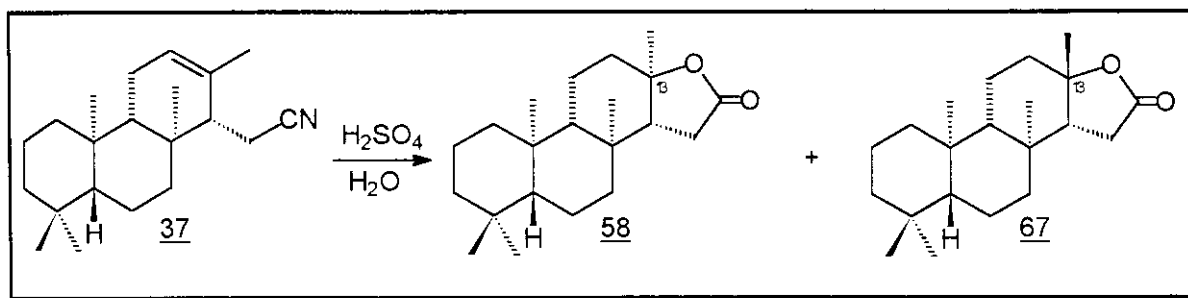
De acordo com a nova rota sintética planejada, o ácido copálico 29 deverá ser transformado na *trans*- γ -lactona 58 e a extensão da cadeia lateral desta, via intermediário 64 com o grupo propiolato de metila, deverá nos

levar ao intermediário acetilênico 65. Tratamento deste intermediário 65 com dimetilcuprato de lítio levaria à formação exclusiva da olefina 66 com configuração Z.⁵⁶⁻⁵⁹



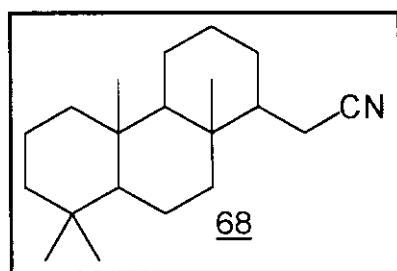
Uma vez obtida a nitrila 37, intermediário comum utilizado na síntese do hyrtiosal 6, esta foi submetida à reação de hidrólise tendo em vista a obtenção do ácido homoisocopálico 59. O intermediário 37 se mostrou, no entanto, resistente à várias condições de hidrólise básica (KOH, CH₃OH, H₂O;⁶⁰ NaOH, CH₃OH, H₂O⁶¹ e NaOH, THF e H₂O₂). Entretanto quando submetemos a nitrila 37 à hidrólise ácida⁶² utilizando ácido sulfúrico, observamos por cromatografia em camada delgada a formação de dois produtos menos polares que, após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, foram caracterizados como sendo as γ -lactonas 58 e 67, com formação majoritária do isômero 67 possuindo a estereoquímica indesejada em C-13 (Esquema XXI).

A caracterização das γ -lactonas 58 e 67 será discutida posteriormente.



Esquema XXI

A dificuldade na hidrólise de nitrila semelhante à **37** já havia sido relatada por Kaufman e colaboradores⁶³ na síntese racêmica do ácido β -norisocopalênico-15-carboxílico, na qual a nitrila **68** mostrou ser resistente às diferentes condições de hidrólise.



Para contornar o problema, decidimos reduzir parcialmente a nitrila **37** com hidreto de diisobutillalumínio, etapa já executada por nós na síntese do hyrtiosal **6**, levando ao aldeído **31** e em seguida oxidá-lo a ácido homoisocopálico **59**.

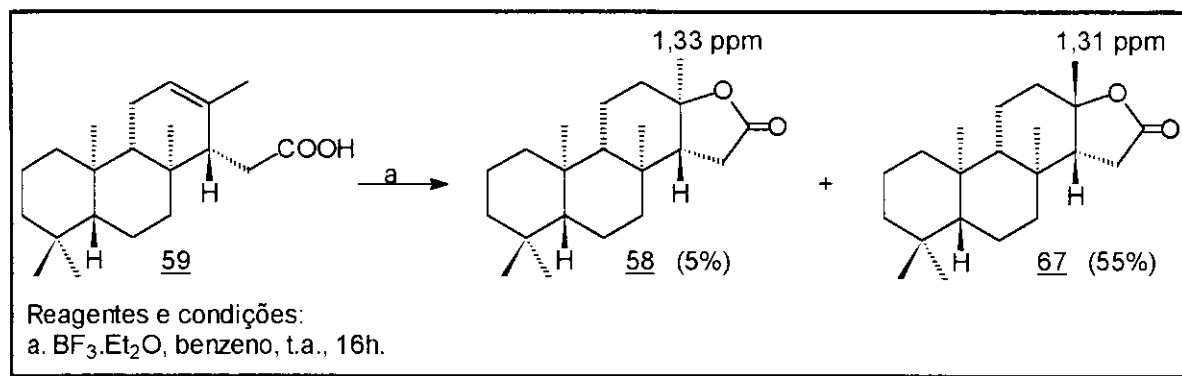
O tratamento do aldeído **31** em acetona a 0°C com reagente de Jones forneceu, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o ácido homoisocopálico **59** em 75% de rendimento. O ácido **59** apresentou ponto de fusão $109,8 - 110,4^\circ\text{C}$ e rotação específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 43,50^\circ$ (c 1,8; $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) e foi caracterizado por IV, RMN¹H e RMN¹³C.

No espectro no IV (E-61) observamos uma banda de absorção em $3422 - 2667\text{ cm}^{-1}$ correspondente ao estiramento da ligação OH, além de uma banda de absorção em 1711 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação carbonila do ácido.

Através da análise de seu espectro de RMN¹H (E-62) pudemos observar dois duplos dubletos em δ 2,45 e 2,66 correspondentes aos dois hidrogênios α à carbonila (H-15), um multiplete em δ 2,86 - 2,89 correspondente a H-14. Ao compararmos os valores destes sinais com os dos correspondentes hidrogênios no aldeído de partida, observamos que a introdução do grupo carboxila provocou efeito de desproteção sobre os referidos hidrogênios.

O ácido homoisocopálico 59 teve sua estrutura confirmada inequivocamente através da análise de seu espectro de RMN¹³C (E-63) o qual apresentou, além dos sinais esperados para os carbonos dos anéis A, B e C (Tabela VI - pag. 88), um sinal em δ 177,6 correspondente ao carbono carbonílico.

A funcionalização da posição C-13 do *ent*-queilantenodiol 25, isto é, a introdução da hidroxila neste átomo de carbono criando um novo centro quiral, foi planejada utilizando-se a mesma estratégia feita para o composto 51, ou seja, através de lactonização. Assim, o ácido homoisocopálico 59 foi inicialmente submetido à lactonização utilizando-se eterato de trifluoreto de boro. Após purificação em coluna de sílica gel do produto bruto, a *cis*- γ -lactona 67 com a estereoquímica não desejada em C-13 foi obtida em 55% de rendimento. Nesta reação a *trans*- γ -lactona 58 foi obtida em apenas 5% de rendimento (Esquema XXII).



Esquema XXII

A *cis*- γ -lactona 67 apresentou ponto de fusão 157,6 - 159,0°C e rotação específica $[\alpha]_D^{25}$ - 3,64° (c 3,5; CHCl_3) e teve sua estrutura confirmada por IV, RMN^1H e RMN^{13}C como veremos a seguir.

No espectro no IV (E-64) observamos uma banda correspondente ao estiramento da ligação carbonila de γ -lactona em 1779 cm^{-1} .

O espectro de RMN^1H (E-65) da lactona 67 mostrou um singlete em δ 1,31 correspondente aos hidrogênios metílicos H-17; um multipletto em δ 1,68 - 1,80 correspondentes aos hidrogênios H-12 β e H-14; um multipletto em δ 2,24 - 2,31 correspondente ao hidrogênio H-12 α ; um dubleto em δ 2,39, com constante de acoplamento (J) de 17,9 Hz, correspondente ao hidrogênio H-15 α e um duplo dubleto em δ 2,72, com constantes de acoplamento (J) de 17,9 e 7,9 Hz, correspondente ao hidrogênio H-15 β .

Finalmente, a confirmação da configuração de C-13 na γ -lactona 67 foi determinada por análise de seu espectro de RMN^{13}C (E-66).

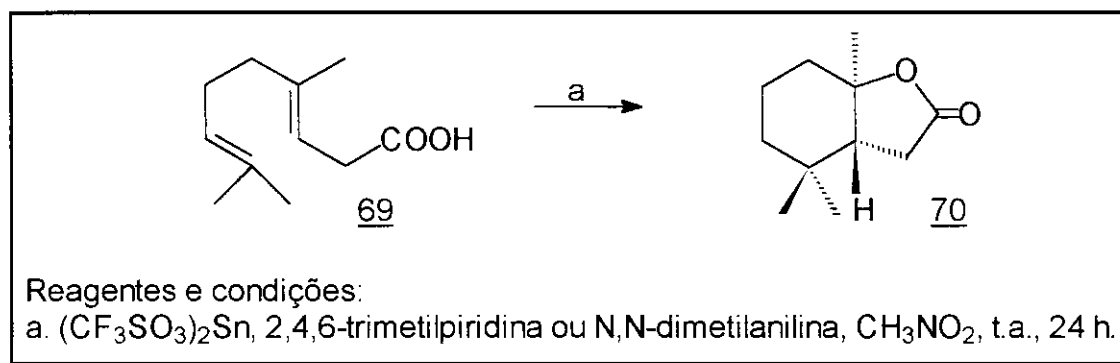
Os deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis A e B foram atribuídos por comparação com os deslocamentos químicos de 59 (Tabela VI - pag. 88).

Com a formação da lactona, o deslocamento químico dos carbonos C-12 e C-13 foram atribuídos com os sinais em δ 35,2 e 85,7,

respectivamente. O sinal em δ 29,8 correspondente ao carbono metílico C-17 é uma evidência nítida quanto à sua orientação equatorial,^{28,45-48} consequentemente a orientação do oxigênio da função lactona será axial, o que não é desejado em nosso trabalho.

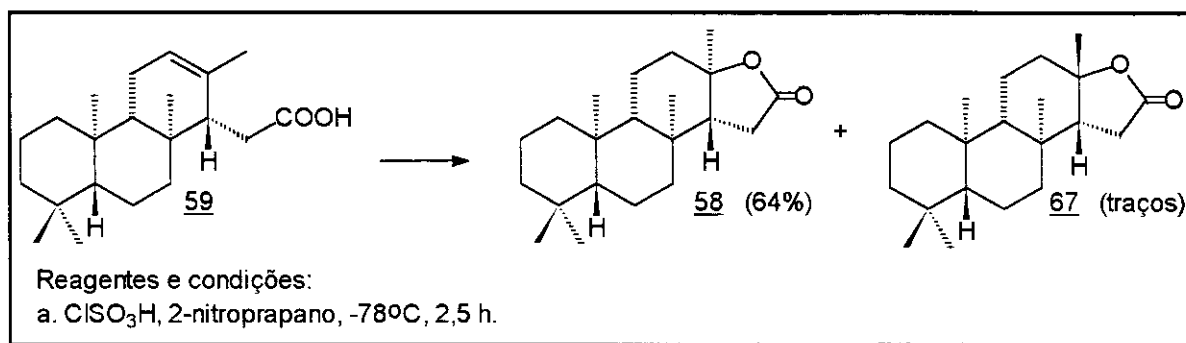
A ciclização eletrofílica do ácido homoisocopálico 59 foi também tentada com ácido sulfúrico e ácido trifluoroacético. Com ácido trifluoroacético não houve ciclização, sendo recuperado o material de partida 59. A ciclização com ácido sulfúrico nos levou também à formação majoritária da lactona 67 com fusão em *cis* em 58% de rendimento.

Uma pesquisa bibliográfica nos mostrou que a ciclização eletrofílica de ácidos homoterpenóides já foi bastante estudada.⁶⁴⁻⁷³ O tratamento destes com ácidos convencionais tais como o cloreto de estanho, brometo de estanho, ácido nítrico, ácido fluorobórico, eterato de trifluoreto de boro levaram sempre a uma mistura de *cis* e *trans*- γ -lactonas. A explicação dada para esta observação é a ocorrência de isomerização em meio ácido da *trans*- γ -lactona à *cis*- γ -lactona que é termodinamicamente mais estável.⁶⁶ Esta isomerização pode ser evitada, como mostrado por Zamarlik e colaboradores⁷² que, quando um ácido homoterpenóide é tratado com trifluorometanossulfonato de estanho (II) na presença de uma base orgânica, 2,4,6-trimetilpiridina ou N,N-dimetilanilina, leva seletivamente à formação da *trans*- γ -lactona (Esquema XXIII). Em 1991, foi publicada⁷³ a obtenção estereosseletiva de γ -lactonas com fusão *trans* a partir de ácidos homoterpenóides em rendimentos bastantes satisfatórios, através do tratamento destes com um superácido, o ácido fluorossulfônico.



Esquema XXIII

Tendo em vista o resultado da pesquisa bibliográfica e a não disponibilidade de reagentes em mãos que levariam à γ -lactona com fusão *trans*, decidimos estudar a ciclização do ácido homoisocopálico 59 com ácido clorossulfônico, cujo uso não era citado na literatura para o processo de lactonização. Somente durante a redação do nosso trabalho é que foi publicado um trabalho por Barrero e colaboradores,⁷⁴ onde utiliza o ácido clorossulfônico na ciclização de álcoois poliênicos. No nosso estudo quando o ácido homoisocopálico 59 foi tratado com ácido clorossulfônico em 2-nitropropano a -78°C , forneceu majoritariamente a γ -lactona com fusão *trans* 58 em 64% de rendimento e apenas traços de lactona com fusão *cis* 67 (Esquema XXIV). A *trans*- γ -lactona 58 apresentou ponto de fusão $186 - 189^\circ\text{C}$ e rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 14,92^\circ$ (c 2,9; CHCl_3).



Esquema XXIV

A *trans*- γ -lactona 58 foi caracterizada através do seu espectro de IV (E-67), que mostrou a ausência de absorção da ligação O-H do ácido 59 e o aparecimento de banda de absorção em 1763 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação carbonila da γ -lactona.

O espectro de RMN¹H (E-68) de 58, registrou um singlete em δ 1,33 correspondente aos hidrogênios metílicos H-17; um multiplete em δ 1,80 - 1,89 correspondente ao hidrogênio H-12 β ; um duplo dublete em δ 1,96, com constantes de acoplamento (J) de 14,8 e 6,5 Hz correspondente ao hidrogênio H-14; um multiplete em δ 2,03 - 2,08 correspondente ao hidrogênio H-12 α ; um duplo dublete em δ 2,23, com constantes de acoplamento (J) de 16,1 e 6,5 Hz correspondente ao hidrogênio H-15 β e um duplo dublete em δ 2,41, com constantes de acoplamento (J) de 16,1 e 14,8 Hz, correspondente ao hidrogênio H-15 α .

A estrutura da γ -lactona 58, assim como a configuração do carbono C-13 foram confirmadas através dos seus dados de RMN¹³C (E-69) onde os valores de deslocamento químico dos carbonos dos anéis A e B foram atribuídos por comparação com os deslocamentos de 67 (Tabela VI - pag. 88). Diferente da γ -lactona com fusão *cis* 67, a γ -lactona com fusão *trans* 58 mostrou a presença de quatro carbonos metílicos com orientação axial em δ 16,0; 16,3; 21,3 e 21,5 e um carbono metílico com orientação equatorial em δ 33,4.^{28,45-48}

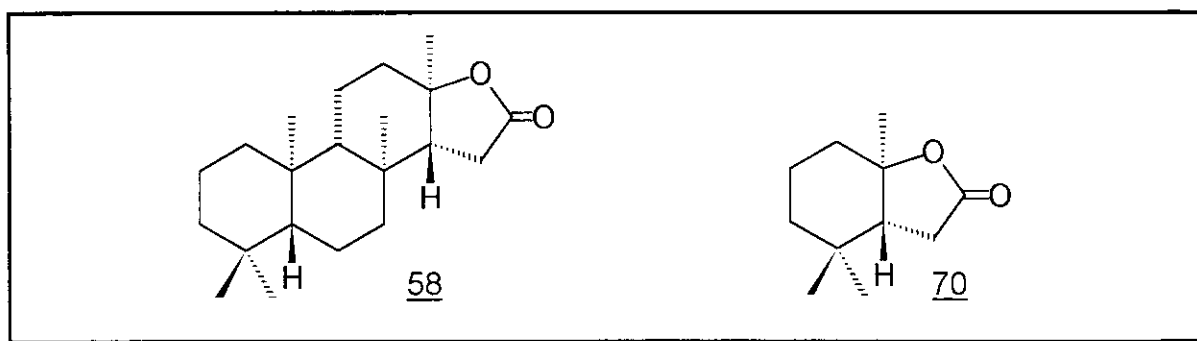
A hidroxila em C-13 requerida para a síntese do *ent*-queilantenodiol 25 foi obtida através da redução da *trans*- γ -lactona 58 com hidreto de alumínio e lítio em éter etílico, que forneceu após recristalização de hexano, o diol 60 em 85% de rendimento. O diol 60 apresentou ponto de fusão 174 - 177°C, rotação específica $[\alpha]_D^{25} + 11,07^\circ$ (c 2,1; CHCl₃) e dados de RMN¹H, RMN¹³C e IV que confirmam sua estrutura.

O espectro no IV (E-70) mostrou o desaparecimento da banda de absorção correspondente ao estiramento da ligação carbonila da γ -lactona 58, com simultâneo aparecimento de uma banda de absorção larga em 3311 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H dos álcoois e absorção referentes a deformações de álcoois primário e terciário em 1054 e 1129 cm^{-1} .

No espectro de RMN¹H (E-71) observamos um singlete em δ 1,19 correspondente aos hidrogênios metílicos H-17; um multipeto em δ 3,45 - 3,49 correspondente a um hidrogênio carbinólico H-21 e um duplo triplete em δ 3,79, com constantes de acoplamento (J) de 10,2 e 4,4 Hz, correspondente ao outro hidrogênio carbinólico H-21.

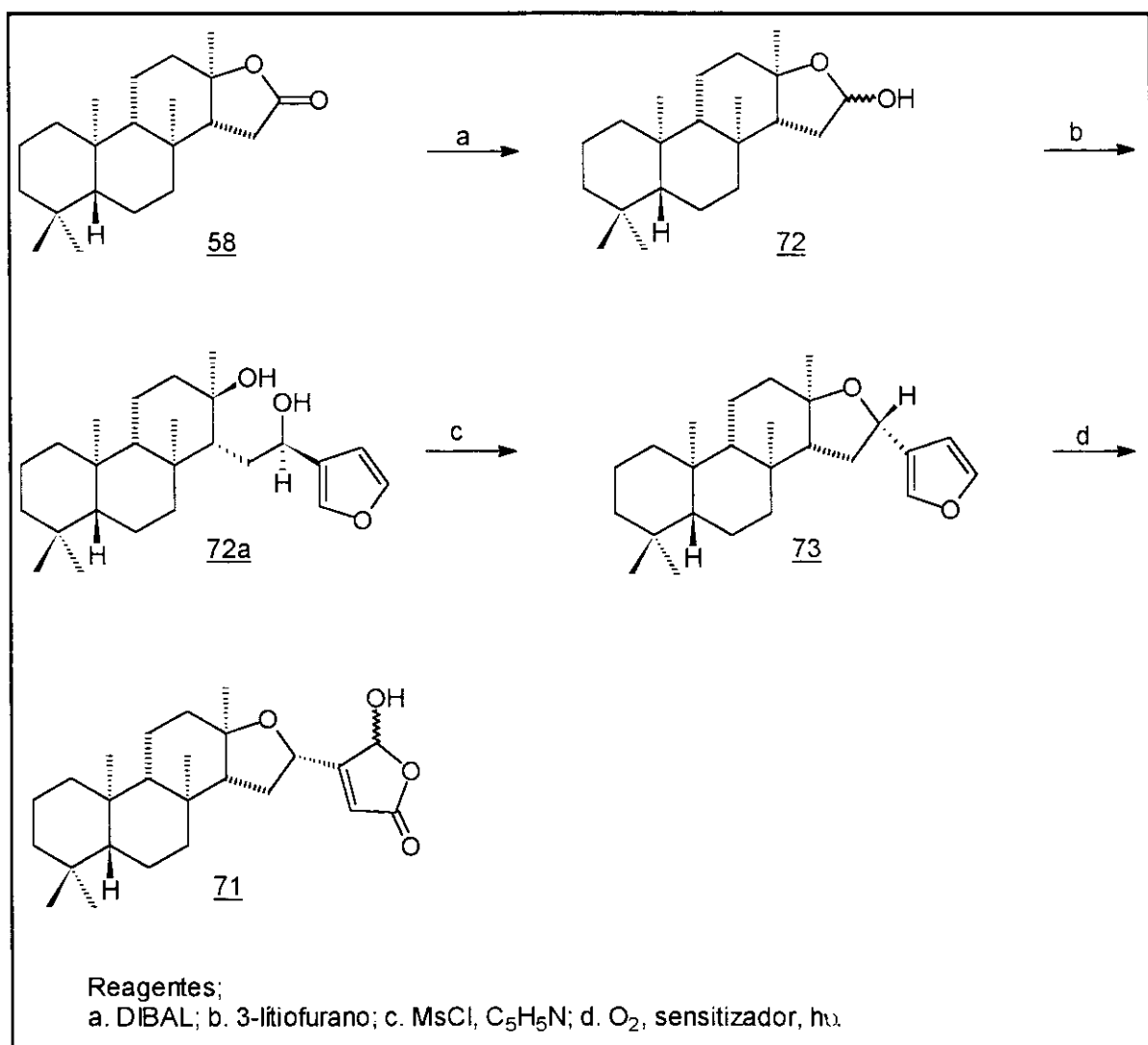
Através da análise dos dados espectroscópicos de RMN¹³C (E-72), e por comparação com os deslocamentos químicos de 58 os sinais dos carbonos dos anéis A, B e C de 60 foram atribuídos conforme mostrado na Tabela VI (pag. 88). Os sinais dos carbonos oxigenados C-13 e C-21 apareceram em δ 73,0 e 64,2, respectivamente. O sinal do carbono metílico C-16 apareceu em δ 24,6, o que comprova a sua orientação axial.^{28,45-48} Os sinais para os demais carbonos metílicos com orientação axial, C-17, C-19 e C-20, apareceram em δ 16,5; 21,4 e 16,2, respectivamente; enquanto que o sinal para o carbono com orientação equatorial, C-18, apareceu em δ 33,3.

Tendo em vista que todos os centros estereogênicos haviam sido corretamente preparados a partir do ácido copálico 29 para a síntese do *ent*-queilantenodiol 25 e, em virtude do grande trabalho encontrado na obtenção da *trans*- γ -lactona 58 a partir do ácido copálico 29, decidimos momentaneamente interromper a rota sintética denominada Rota B neste estágio, e prosseguir o estudo da extensão da cadeia lateral da *trans*- γ -lactona 58 para síntese do *ent*-queilantenodiol 25 com um composto modelo de mais fácil acesso, a lactona 70.



Gostaríamos apenas de enfatizar neste ponto que a síntese da γ -lactona **58** constitui um importante intermediário para a síntese do *ent*-lintonolídeo C **71**, um sesterterpeno inédito isolado da esponja marinha *Cacospongia* cf. *lindeiformis*.¹⁸

Uma proposta para a transformação da γ -lactona **58** em *ent*-lintonolídeo C **71** poderia ser feita conforme mostrado no Esquema XXV através da adição de 3-lítiofurano à carbonila do lactol **72**, obtendo-se o álcool furânico **72a**. Tratamento do diol **72a** com cloreto de metanossulfonila e piridina⁷⁵ levaria à formação do composto **73**. Uma vez obtido o intermediário **73**, a porção α -hidroxibutenolídeo do *ent*-lintonolídeo C **71**, poderia ser obtida através de uma reação de fotooxidação.⁷⁶



Esquema XXV

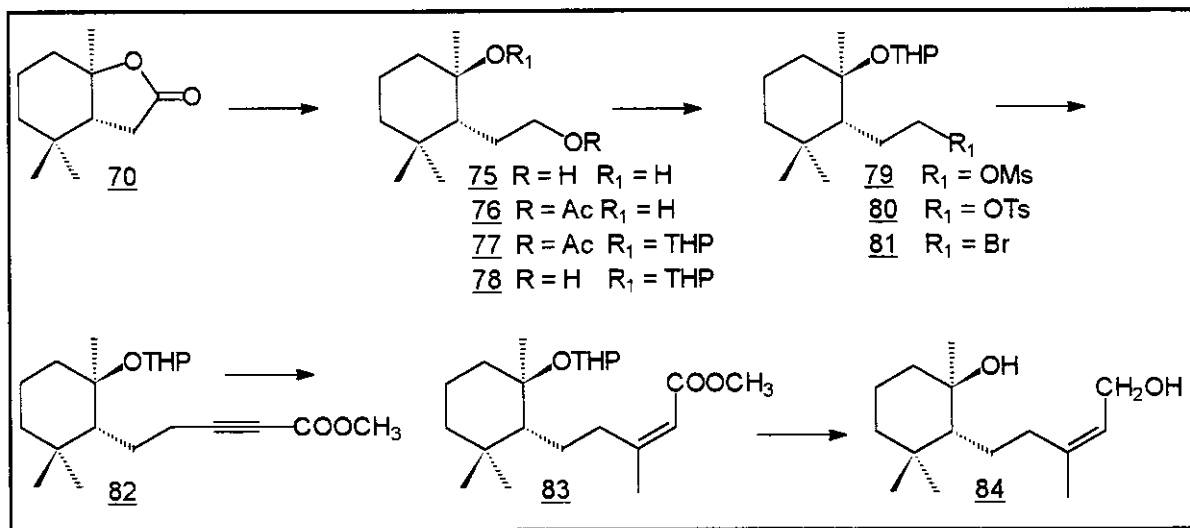
Tabela VI - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C do ácido homoisocapílico 59 e compostos relacionados.

C	<u>58</u>	<u>59</u>	<u>60</u>	<u>67</u>
1	39,8	40,0	40,0	40,1
2	18,5	19,1	18,6	18,5
3	42,1	42,1	42,1	42,1
4	33,4	33,2	33,4	33,4
5	57,3	56,1	56,5	56,6
6	17,8	18,8	18,1	18,0
7	41,2	40,8	41,1	42,6
8	36,5	36,3	39,3	36,5
9	59,5	55,1	59,5	56,8
10	37,6	37,3	37,5	37,5
11	19,5	23,1	19,3	17,2
12	38,6	122,7	44,3	35,2
13	86,5	134,7	73,0	85,7
14	60,9	51,5	60,5	55,4
15	28,8	33,1	27,7	32,5
16	177,3	21,9	24,6	178,1
17	21,3	15,1	16,5	29,8
18	16,3	33,5	33,3	16,6
19	16,0	21,7	21,4	15,7
20	33,4	15,7	16,2	33,4
21	21,5	177,6	64,2	21,6

3.3 ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DA CADEIA LATERAL DO *ENT*-QUEILANTENODIOL 25 COM COMPOSTO MODELO

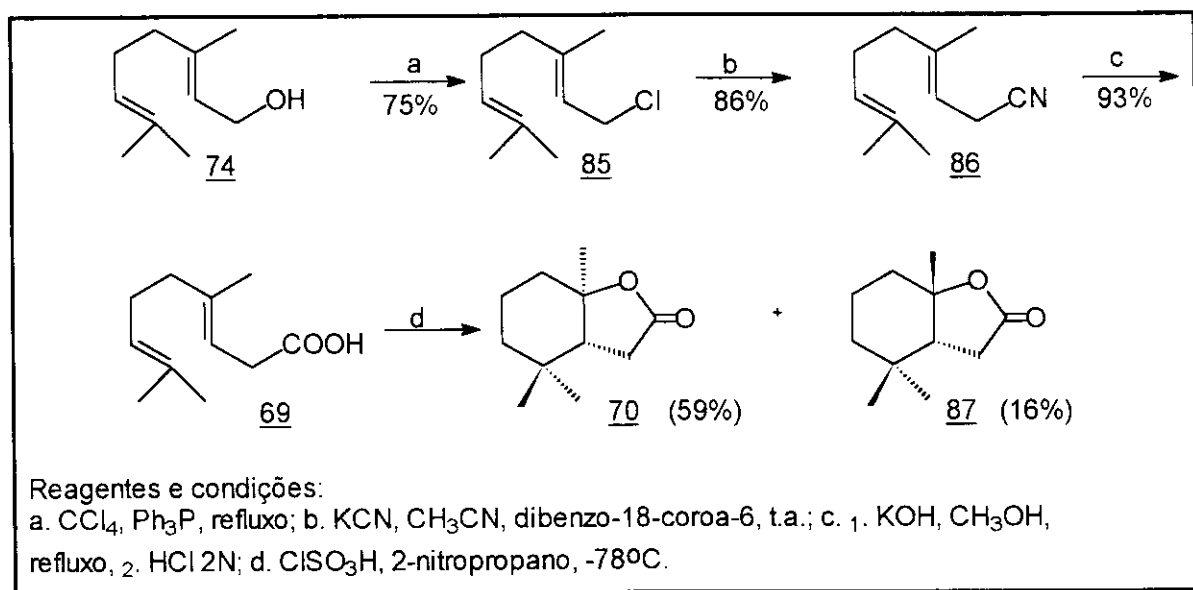
Conforme comentado anteriormente, tendo em vista o grande número de etapas necessárias para a preparação da *trans*- γ -lactona 58 a partir da resina do óleo de copaíba, decidimos desenvolver as reações subsequentes propostas no Esquema XX, (Rota B) para a síntese do sesterterpeno *ent*-queilantenodiol 25, com um composto modelo. A nova estratégia adotada se deve ao fato de que o modelo visualizado por nós, a *trans*- γ -lactona 70, ser mais acessível e facilmente preparado a partir do geraniol 74, permitindo assim que se faça um estudo mais detalhado para a otimização do processo.

Dando sequência ao planejamento de síntese análogo ao mostrado no Esquema XX (Rota B), a *trans*- γ -lactona 70 deverá ser transformada no intermediário acetilênico 82, e este por sua vez deverá sofrer adição estereosseletiva de grupo metila para obter a olefina 83 com configuração Z (Esquema XXVI).



Esquema XXVI - Planejamento da síntese da cadeia lateral do *ent*-queilantenodiol 25 com composto modelo.

A *trans*- γ -lactona 70 foi preparada a partir do geraniol 74 conforme o esquema mostrado a seguir (Esquema XXVII).



Esquema XXVII - Síntese da *trans*- γ -lactona 70

De acordo com o Esquema XXVII, o tratamento do geraniol 74 com tetracloreto de carbono e trifetilfosfina forneceu após destilação (120 - 122°C) o cloreto de geranila 85 em 75% de rendimento. Este apresentou dados de IV e de RMN¹H compatíveis com os descritos na literatura.⁷⁷

Com o objetivo de fazer a homologação de um átomo de carbono, o cloreto de geranila 85 foi submetido à reação de substituição nucleofílica com cianeto de potássio na presença de 2,3,11,12 - dibenzo - 1,4,7,10,13,16 - hexaoxaciclooctadeca - 2,11 - dieno (dibenzo-18-coroa-6), a fim de preparar a nitrila 86. Através deste processo, a nitrila 86 foi obtida em 86% de rendimento.

A análise do espectro no IV (E-73) revelou uma banda de absorção em 2248 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação CN do grupo nitrila.

Os dados de RMN¹H (E-74) para a nitrila 86 coincidem com os dados relatados na literatura.⁶⁷

O espectro de RMN¹³C (E-75) da nitrila 86 mostrou três sinais em δ 16,4; 17,7 e 25,7 correspondentes aos carbonos metílicos C-8, C-9 e C-10, respectivamente, quatro sinais em δ 111,9; 132,4; 123,7 e 142,5 correspondentes aos carbonos olefínicos C-2, C-3, C-6 e C-7. Os demais carbonos estão atribuídos na Tabela VII (pag. 112).

Nesta etapa, a reação de substituição nucleofílica ocorreu na presença de um poliéter, 2,3,11,12 - dibenzo - 1,4,7,10,13,16 - hexaoxaciclooctadeca - 2,11 - dieno e é válido acrescentar que estes poliéteres macrocíclicos têm a propriedade de "solvatar" cátions tais como Na⁺ e K⁺ no seu interior. Assim quando adicionado a solventes não polares, o éter coroa aumenta a solubilidade do material iônico, pois o cátion complexado é solubilizado no meio não polar e para manter a eletroneutralidade, o ânion é também transportado para o solvente não polar. Como o cátion está protegido pelo éter coroa, este não interage com o ânion e como resultado, o ânion não solvatado torna-se mais reativo.⁷⁸

De posse da nitrila 86, esta foi submetida à hidrólise básica (hidróxido de potássio, metanol e água) seguida de acidificação com ácido clorídrico 2N. Após purificação através de cromatografia em coluna de sílica gel, o ácido homogêrico 69 foi obtido em 93% de rendimento.

Os dados extraídos do espectro de RMN¹H (E-76) do ácido homogêrico 69 coincidem perfeitamente com os dados descritos para este composto por Hoyer e colaboradores.⁶⁷

A ciclização eletrofílica do ácido homogêrico 69 promovida por ácido clorossulfônico em 2-nitropropano a - 78°C, forneceu uma mistura de γ -lactonas diastereoisoméricas 70 e 87, as quais foram separadas por

coluna cromatográfica de sílica gel em 59 e 16% (79 : 21) respectivamente. Ambas as lactonas foram caracterizadas por IV, RMN¹H e RMN¹³C.

A *trans*- γ -lactona 70 apresentou no seu espectro na região do IV (E-77) uma banda de absorção intensa em 1774 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação carbonila, enquanto que a *cis*- γ -lactona 87 apresentou no seu respectivo espectro (E-80), a mesma banda de absorção em 1762 cm⁻¹.

A análise do espectro de RMN¹H (E-78) da *trans*- γ -lactona 70 revelou três singletos em δ 0,94; 0,97 e 1,35 correspondentes aos hidrogênios metílicos CH₃-4 α , CH₃-4 β e CH₃-7a, um duplo dubleto em δ 2,31 com constantes de acoplamento (J) de 16,3 e 6,8 Hz correspondente ao hidrogênio H-3 α , outro duplo dubleto em δ 2,42 com constantes de acoplamento (J) de 16,3 e 14,7 Hz correspondente ao hidrogênio H-3 β e um multiplete em δ 1,96 - 2,10 correspondente ao hidrogênio H-3a. Por outro lado a *cis*- γ -lactona 87 apresentou em seu espectro de RMN¹H (E-81), o hidrogênio H-3a como um duplo dubleto em δ 2,06 com constantes de acoplamento (J) de 12,7 e 8,4 Hz; o hidrogênio H-3 α apareceu como um duplo dubleto em δ 2,43 com constantes de acoplamento (J) de 17,3 e 8,4 Hz e o hidrogênio H-3 β apareceu como um duplo dubleto em δ 2,51 com constantes de acoplamento (J) de 17,3 e 12,7 Hz.

No espectro de RMN¹³C (E-79) da *trans*- γ -lactona 70 observamos que o deslocamento químico do carbono metílico angular axial ligado ao carbono carbinólico apareceu em δ 19,8, enquanto na *cis*- γ -lactona 87, o átomo de carbono correspondente apareceu em δ 28,4 evidenciando a sua orientação equatorial.^{28,45-48} Os demais átomos de carbono se encontram atribuídos na Tabela VII (pag. 112).

Na Tabela VIII é feita uma comparação de diversos ácidos utilizados na literatura, na ciclização eletrofílica do ácido homogêrico 69.

Ácido	Temperatura °C	Solvente	Proporção % <i>Trans</i> <i>cis</i>		Rendimento Total %	Referência
SnCl ₄	t.a	C ₆ H ₆	0	100	37	64
SnCl ₄	0	CH ₃ NO ₂	0	100	31	65
	-20	CH ₃ NO ₂	0	100	13	
	-70	CH ₃ (CH ₂) ₂ NO ₂	0	100	7	
SnCl ₄	-78	CH ₂ Cl ₂	88	12	5	66
	-50	CH ₂ Cl ₂	64	36	40	
	-18	CH ₂ Cl ₂	49	51	61	
	0	CH ₂ Cl ₂	40	60	40	
	20	CH ₂ Cl ₂	2	98	84	
	40	CH ₂ Cl ₂	0	100	86	
SnBr ₄	t.a	CD ₃ NO ₂	57 ^a	43	-	67
SnBr ₄	t.a	C ₆ D ₆	60 ^a	40	-	67
SnBr ₄	t.a	CDCl ₃	80 ^a	20	-	67
BF ₃ .Et ₂ O	t.a	CDCl ₃	80 ^a	20	-	67
HBf ₄ 48%	t.a	CH ₃ NO ₂	86 ^a	14	-	67
AgBF ₄ AcCl	0	CH ₃ NO ₂	0	100	22	65
	-20	CH ₃ NO ₂	0	100	25	
	-70	CH ₃ (CH ₂) ₂ NO ₂	0	100	12	
(CF ₃ SO ₃) ₂ Sn na ausência de base	t.a	CH ₃ NO ₂	50	50	92	72
(CF ₃ SO ₃) ₂ Sn na presença de base	t.a	CH ₃ NO ₂	100	0	70	72
PhSeCl, CF ₃ COOH	0	CH ₂ Cl ₂	c		-	70
CF ₃ COOH	t.a	CDCl ₃ ou CD ₃ NO ₂	-		não houve reação	67
Hg (TFA) ₂	t.a	CH ₃ NO ₂	100 ^b	0	-	68
SnCl ₄	0	CH ₃ NO ₂	100 ^d	0	75	71
FSO ₃ H	-78	(CH ₃) ₂ CHNO ₂	100	0	81	73
HNO ₃ 78%	t.a	CD ₃ NO ₂	100 ^a	0	-	67

a. As proporções (%) das lactonas *trans* e *cis* foram determinadas pelo espectro de RMN¹H dos produtos brutos das reações; b. O produto da reação não foi isolado, sendo logo submetido à reação seguinte; c. Os autores mostram somente a formação da lactona *trans*, não fornecendo rendimento; d. Nesta reação a ciclização é efetuada com a bromodrina do ácido homogêrico.

Tabela VIII

Como podemos ver o uso do ácido clorossulfônico foi bastante satisfatório para a preparação da *trans*- γ -lactona. O resultado obtido por nós é similar ao observado por Hoye e colaboradores⁶⁷ quando utilizaram tetrabrometo de estanho ou eterato de trifluoreto de boro em clorofórmio deuterado à temperatura ambiente. Observamos, no entanto, neste trabalho que as lactonas diastereoisoméricas 70 e 87 não foram isoladas e a proporção obtida foi calculada através da análise dos espectros de RMN¹H dos produtos brutos das reações.

Com o objetivo de sintetizar o composto 84 a partir da *trans*- γ -lactona 73, conforme mostrado no esquema XXVI, o processo de extensão da cadeia lateral foi iniciado, preparando-se o diol 75 através da redução da *trans*- γ -lactona 70 com hidreto de alumínio e lítio em éter etílico. O diol 75 obtido após recristalização em hexano em 89% de rendimento, apresentou ponto de fusão 104 - 105°C e teve sua estrutura confirmada por espectroscopia no IV, de RMN¹H e de RMN¹³C (Esquema XXVIII).

Ao analisarmos o espectro no IV (E-83) do diol 75, observamos o desaparecimento da banda de absorção correspondente ao estiramento da ligação carbonila e o aparecimento de uma banda de absorção larga em 3322 cm⁻¹ correspondente ao estiramento das ligações hidroxilas.

O espectro de RMN¹H (E-84) do diol 75 revelou um duplo tripleto em δ 3,49 com constante de acoplamento (J) de 10,5 e 6,0 Hz correspondente a um dos hidrogênios carbinólicos e um duplo tripleto em δ 3,81 com constantes de acoplamento (J) de 10,5 e 4,4 Hz correspondente ao outro hidrogênio carbinólico.

Os carbonos carbinólicos terciário e primário apareceram no espectro de RMN¹³C (E-85) em δ 73,0 e 63,9, respectivamente. As atribuições dos demais átomos de carbono se encontram na Tabela VII (pag. 112).

Conforme podemos observar no Esquema XXVI, a hidroxila terciária do diol 75 deverá estar devidamente protegida para que possamos fazer a extensão da cadeia lateral. Assim o diol 75, por tratamento com anidrido acético e piridina, teve a sua hidroxila primária acetilada seletivamente fornecendo o hidroxi-acetato 76 (Esquema XXVIII - pag. 97). O produto 76 obtido em 94% de rendimento, após cromatografia em coluna de sílica gel, revelou no seu espectro no IV (E-86), além da absorção de estiramento de hidroxila em 3448 cm^{-1} , uma banda de absorção em 1729 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação carbonila do acetato.

O espectro de RMN¹H (E-87) do hidroxi-acetato 76 revelou um singleto em δ 2,05 correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila. Com a introdução do grupo acetila observamos a desproteção dos dois hidrogênios carbinólicos H-2', aparecendo agora como um multipletto em δ 4,14 - 4,22.

Através da análise do espectro de RMN¹³C (E-88), o hidroxi-acetato 76 teve a sua estrutura confirmada onde, apresentou um sinal de carbono carbonílico do grupo acetila em δ 171,5. Os demais valores de deslocamentos químicos de carbono foram atribuídos por comparação com os do diol 75 e se encontram relacionados na Tabela VII (pag. 112).

Prosseguindo a sequência sintética e tendo como objetivo a proteção da hidroxila terciária, deveremos em seguida escolher um grupo protetor que seja estável em condições alcalinas, visto que no processo de extensão da cadeia lateral iremos trabalhar em tais condições. Um grupo protetor que atende às estas necessidades e que fosse também estável nas condições de remoção do grupo acetila, foi o tetraidropiranila (THP).⁷⁹

Assim, o hidroxi-acetato 76 foi tratado com 3,3-diidro-2H-pirano em benzeno na presença do catalisador ácido p-toluenossulfônico. Após manipulação da reação e purificação do produto bruto por cromatografia em

coluna de sílica gel, foi obtida uma mistura inseparável de dois diastereoisômeros 77 em 96% de rendimento (Esquema XXVIII).

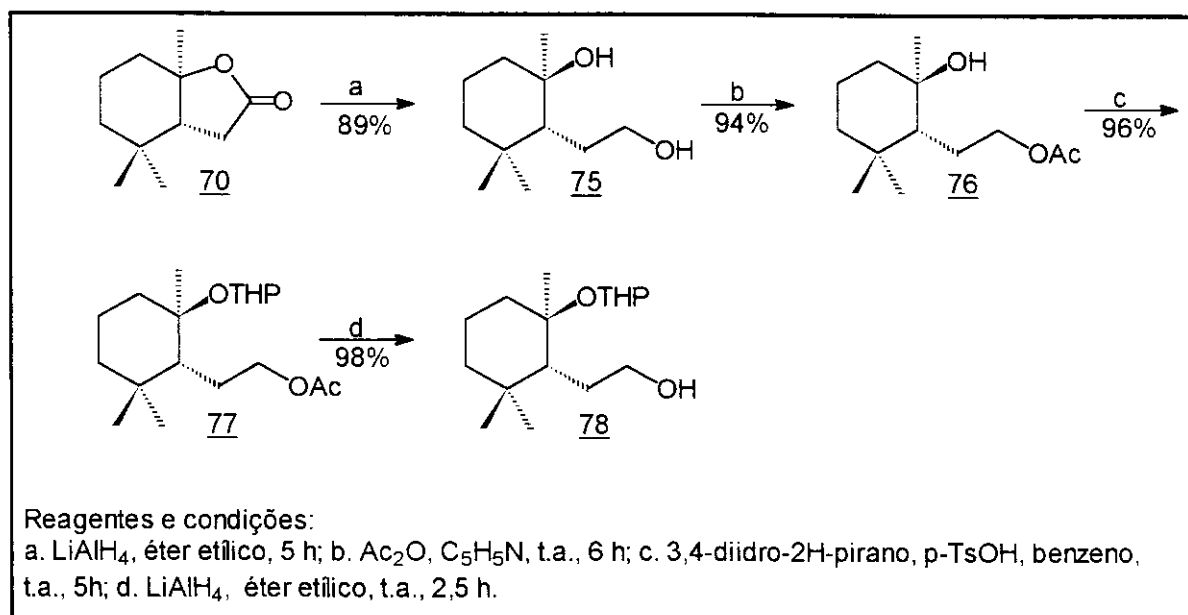
O espectro no IV (E-89) desta mistura de diastereoisômeros revelou uma banda de absorção em 1729 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação carbonila e uma banda em $1127,6\text{ cm}^{-1}$ correspondente ao estiramento da ligação C-O-C do éter.

No espectro de RMN¹H (E-90) desta mistura de diastereoisômeros, um dos hidrogênios do grupo tetraidropiranila ligado ao carbono anomérico aparece como um duplo tripleto em δ 4,86 com constantes de acoplamento (J) de 18,3 e 4,7 Hz, e no outro diastereoisômero, o hidrogênio anomérico aparece como duplo dubleto em δ 4,96 com constantes de acoplamento (J) de 5,0 e 2,7 Hz. Os hidrogênios metílicos do grupo acetila aparecem como um singleto em δ 2,05.

Seguindo-se a sequência de síntese planejada, fizemos a remoção do acetato com hidreto de alumínio e lítio em éter etílico fornecendo, após purificação em coluna de sílica gel, os hidroxí-éteres 78a e 78b em 98% de rendimento numa proporção de 1 : 1. Ao compararmos os espectros de RMN¹H (E-92) e (E-95) de ambos os diastereoisômeros 78a e 78b com o espectro de 77, constatamos o desaparecimento do singleto em δ 2,05 correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila. A análise de seus espectros no IV (E-91) e (E-94) revelou o desaparecimento da banda de absorção em 1729 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação carbonila existente no composto 77 e o aparecimento de uma banda de absorção em 3407 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação hidroxila.

Os espectros de RMN¹³C dos hidroxí-éteres 78a (E-93) e 78b (E-96), cujas atribuições se encontram na Tabela VII (pag. 112), mostraram o desaparecimento do sinal em δ 171,5 correspondente ao carbono

carbonílico do acetato, aparecendo agora os sinais de carbonos carbinólicos em δ 63,7 e 64,0.

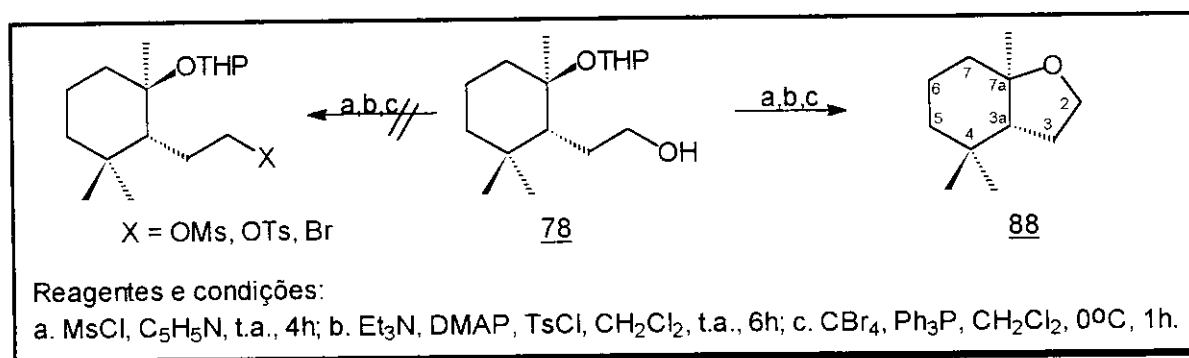


Esquema XXVIII

Conforme comentado anteriormente e de acordo com o Esquema XXVI, o próximo passo da rota sintética seria a substituição do grupo -OH do composto 78 pelo grupo propiolato de metila. Para isto deveríamos, então, transformar a hidroxila primária de 78 em um melhor grupo de saída. Escolhemos como primeira opção a preparação de um éster sulfonato e observamos, tanto na preparação do éster metanossulfonato 79 como na preparação do éster p-toluenossulfonato 80, a formação de um composto menos polar que o material de partida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e análise espectroscópica deste composto por IV, RMN^1H e RMN^{13}C , o composto foi caracterizado como sendo o derivado tetraidrofurânico 88 e foi obtido em 38 e 43% a partir dos ésteres metanossulfonato e p-toluenossulfonato, respectivamente (Esquema XXIX).

É válido acrescentar que em nenhuma outra fração observamos a presença de um éster metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

Na tentativa de substituição da hidroxila primária do composto 78 por outro grupo como brometo, através de reação com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em diclorometano,⁸⁰ observamos também a formação do derivado tetraidrofurânico 88, em 61% de rendimento (Esquema XXIX).



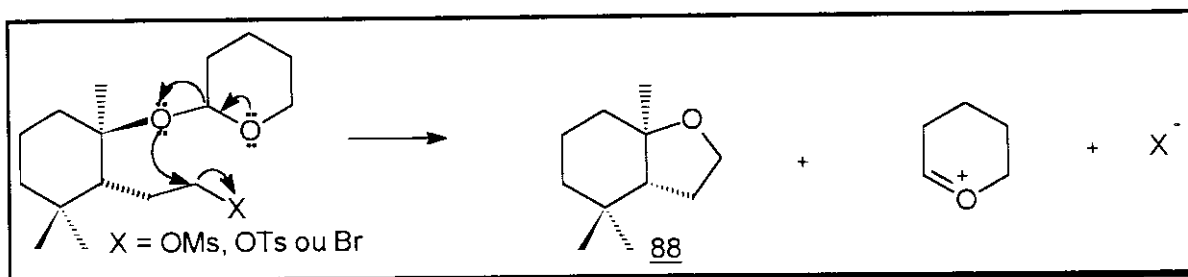
Esquema XXIX

O espectro no IV (E-97) deste composto revelou uma banda de absorção em 1158 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação C-O-C do éter.

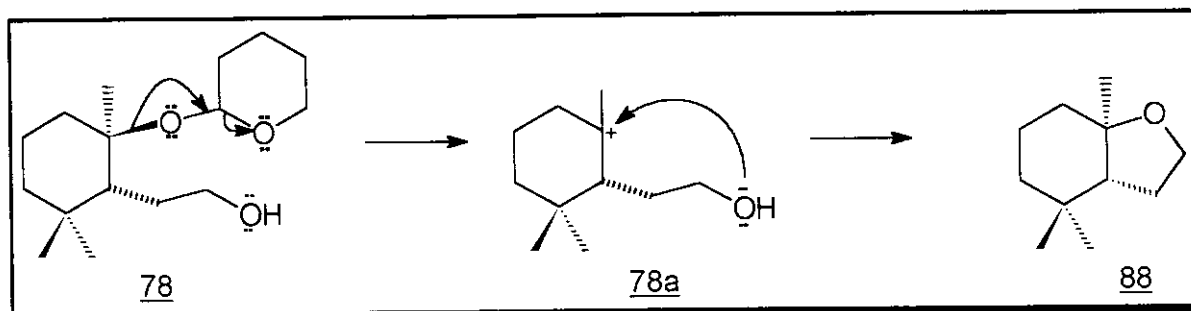
A análise do espectro de RMN¹H (E-98) nos revelou além da perda do grupo tetraidropiranila, três singletos em δ 0,85; 0,96 e 1,07 correspondentes aos hidrogênios metílicos CH₃-4 α , CH₃-4 β e CH₃-7a, respectivamente, um duplo dubleto em δ 1,16 com constantes de acoplamento (J) de 13,4 e 5,4 Hz correspondente ao hidrogênio H-3a e um multiplete em δ 3,76 - 3,92 correspondente aos hidrogênios H-2.

O espectro de RMN¹³C (E-99) mostrou os sinais de carbono conforme atribuídos na Tabela VII (pag. 112), onde temos a presença de sinais correspondentes a carbonos oxigenados: um em δ 64,0 correspondente ao carbono C-2 e outro em δ 79,9 correspondente ao carbono C-7a.

O isolamento do composto 88 nos leva a crer que devemos ter a formação do éster sulfonato ou brometo que, através da desproteção do grupo tetraidropiranila como mostrado no Esquema XXX leva à formação do éter 88 ou que talvez não tenhamos a formação do éster sulfonato ou brometo e sim a formação do intermediário 78a com subsequente ataque da hidroxila sobre o íon carbônio (Esquema XXXI).



Esquema XXX

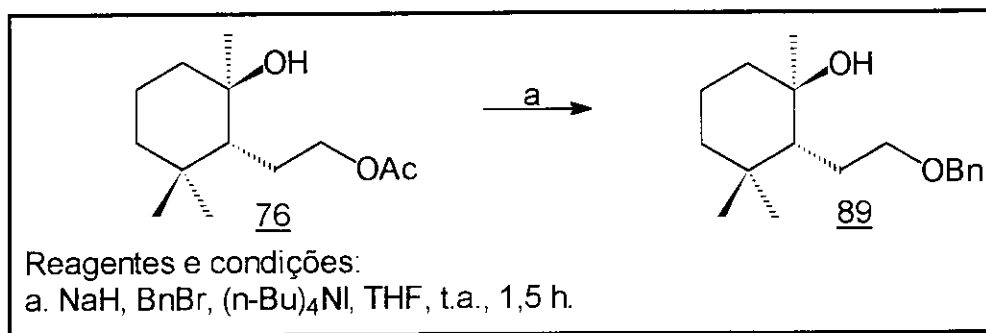


Esquema XXXI

Baseados nos resultados descritos anteriormente, concluímos que o grupo tetraidropiranila (THP) não seria um grupo protetor apropriado para os nossos propósitos e decidimos assim, substituí-lo por um outro grupo que fosse também estável em condições alcalinas, o éter benzílico.⁷⁹

Infelizmente na tentativa de proteção da hidroxila terciária de 76 com brometo de benzila e iodeto de tetra n-butilamônio usando hidreto de sódio em tetraidrofurano, ocorreu a remoção do acetato primário e benzilação da

hidroxila primária levando ao derivado 89 (Esquema XXXII) cuja caracterização será discutida posteriormente.



Esquema XXXII

Devido à instabilidade do acetato 76 às condições de benzilação, resolvemos proteger seletivamente a hidroxila primária do diol 75 como éter silila 90, para em seguida protegermos a hidroxila terciária como éter benzílico 91. A proteção seletiva da hidroxila primária de 75 com cloreto de ter-butildimetilsilila e hidreto de sódio em tetraidrofurano, ocorreu sem maiores problemas, onde o éter 90 foi isolado, após cromatografia em coluna de sílica gel, em 77% de rendimento (Esquema XXXIII).

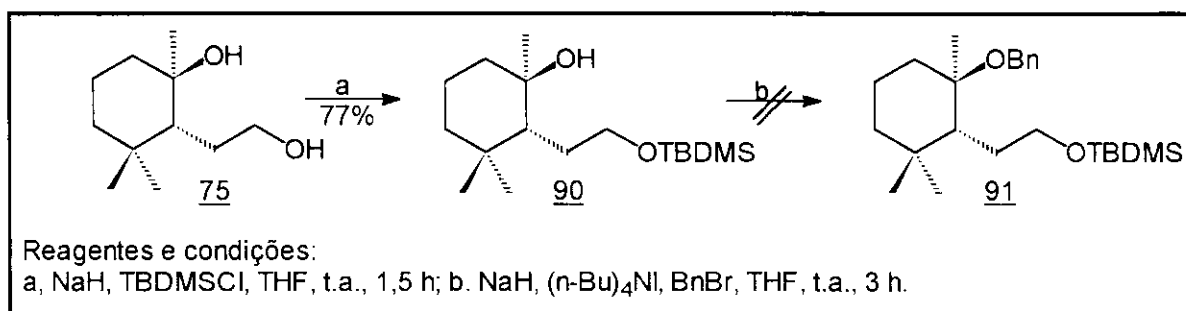
O espectro no IV (E-100) do éter silílico 90 apresentou uma banda de absorção larga em 3445 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação hidroxila.

O espectro de RMN¹H (E-101) do éter 90 mostrou um singlete em δ 0,01 correspondente aos hidrogênios dos dois grupos metílicos ligados ao átomo de silício e um outro singlete em δ 0,83 correspondente aos nove hidrogênios metílicos do grupo ter-butila, o que está de acordo com os dados descritos na literatura.⁸¹

O éter 90 teve também sua estrutura confirmada através da análise de seu espectro de RMN¹³C (E-102), o qual apresentou um sinal em δ - 5,5

correspondente aos dois carbonos metílicos ligados ao silício; um sinal em δ 18,3 correspondente ao carbono terciário do grupo ter-butila e um sinal em δ 25,9 correspondente aos carbonos metílicos do grupo ter-butila. Os demais carbonos se encontraram atribuídos na Tabela IX (pag. 113).

Como no caso anterior a benzilação de 90 nas condições descritas no Esquema XXXIII, não levou à obtenção do diéter 91.



Esquema XXXIII

Inicialmente deduzimos que a pouca reatividade da hidroxila terciária de 90 poderia ser devida ao impedimento estérico provocado pela introdução de um grupo volumoso, tal como o grupo ter-butildimetilsilila. Resolvemos desta forma mudar novamente, a estratégia antes adotada e neste ponto decidimos proteger a hidroxila primária do diol 75 como éter benzílico 89, e em seguida submetermos o éter 89 ao tratamento com cloreto de β -metoxietoxi metila (MEMCl), pois de acordo com a literatura⁸² o grupo MEM é facilmente introduzido em álcoois terciários.

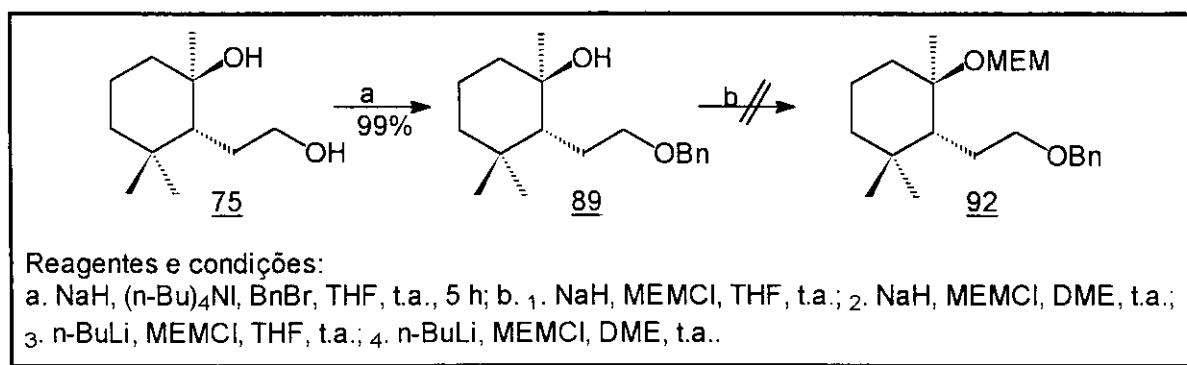
Assim, a hidroxila primária do diol 75 foi protegida como éter benzílico através do tratamento com brometo de benzila e iodeto de tetra-n-butilamônio em tetraidrofurano. O hidroxi-éter 89 foi obtido, após cromatografia em coluna de sílica gel, em 99% de rendimento, e foi caracterizado pela análise dos espectros de IV, RMN¹H e RMN¹³C (Esquema XXXIV).

O espectro no IV (E-103) revelou uma banda de absorção larga em 3424 cm^{-1} correspondente ao estiramento da hidroxila e estiramento de álcool terciário em 1161 cm^{-1} .

No espectro de RMN^1H (E-104) do hidroxi-éter 89 foram observados dois singletos em δ 0,80 e 0,90, que foram atribuídos para as metilas de C-4, um singlete em δ 1,17 atribuído para a metila de C-6. O sinal correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila apareceu como um singlete em δ 4,54, enquanto os hidrogênios aromáticos do grupo benzila apareceram como um multiplete em δ 7,26 - 7,37.

A estrutura do hidroxi-éter 89 foi comprovada através de seu espectro de RMN^{13}C (E-105), o qual apresentou o aparecimento de três sinais em δ 137,8; 127,7(X4) e 128,4 correspondentes ao carbonos aromáticos do grupo benzila e um sinal em δ 73,2 correspondente ao carbono benzílico. Os demais sinais estão atribuídos na Tabela IX (pag. 113).

Uma vez obtido o composto 89, este foi submetido à reação para introdução do grupo MEM. Novamente não obtivemos sucesso na proteção da hidroxila terciária, mesmo utilizando diferentes bases tais como hidreto de sódio e n-butilíto e diferentes solventes como tetraidrofurano e dimetoxietano (Esquema XXXIV).



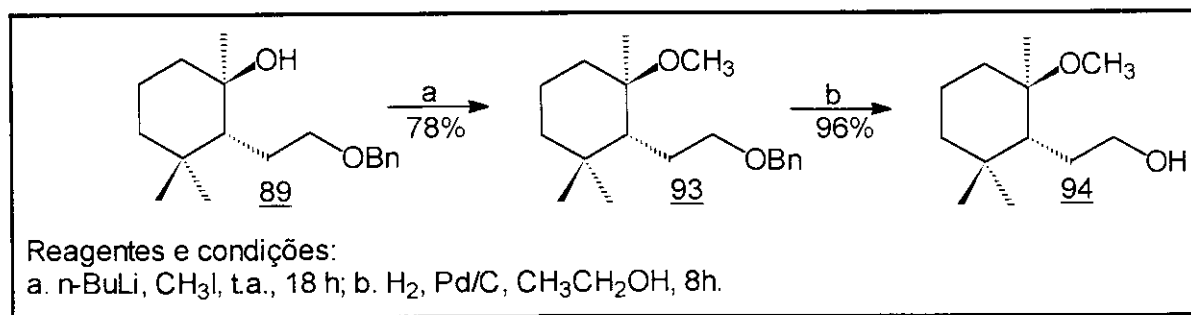
Esquema XXXIV

Diante destes resultados e após consulta à literatura,⁷⁹ decidimos fazer a proteção da hidroxila terciária do hidroxi-éter 89 como éter metílico, também estável em meio alcalino. Utilizando-se n-butilítio como base e iodeto de metila como agente alquilante em dimetoxietano, o diéter 93 foi obtido em 78% de rendimento após cromatografia em coluna de sílica gel e teve sua estrutura confirmada através da análise dos espectros de RMN¹H, RMN¹³C e IV.

A análise do espectro no IV (E-106) revelou o desaparecimento da banda de absorção em 3424 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da hidroxila observado em 89.

O espectro de RMN¹H (E-107) mostrou um sinal em δ 3,10 correspondente aos hidrogênios da metoxila e o espectro de RMN¹³C (E-110) mostrou um sinal em δ 47,6 correspondente ao carbono da metoxila.

A remoção do gupo benzila do diéter 93 foi efetuada através de hidrogenólise (H₂, Pd/C) levando ao composto 94 em 96% de rendimento (Esquema XXXV).



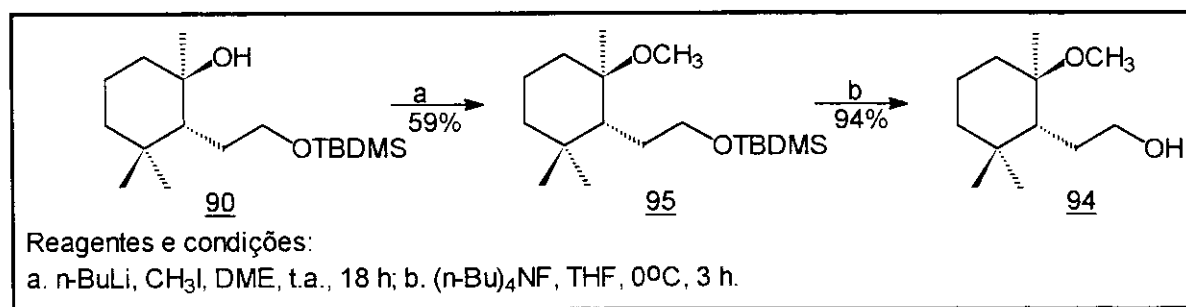
Esquema XXXV

O espectro no IV (E-112) revelou uma banda de absorção em 3407 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da hidroxila e uma banda de absorção em 1074 cm⁻¹ correspondente à deformação de álcool primário.

Ao compararmos o espectro de RMN^1H (E-113) do hidroxí-éter 94 com o espectro do diéter 93, observamos o desaparecimento dos sinais correspondentes aos cinco hidrogênios aromáticos em δ 7,26 - 7,37 e aos dois hidrogênios benzílicos em δ 4,51.

O espectro de RMN^{13}C (E-114) cujos sinais se encontram atribuídos na Tabela IX (pag. 113) confirma também o desaparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos aromáticos e ao carbono benzílico.

Tendo em vista o sucesso da proteção da hidroxila terciária do composto 89, resolvemos também testar esta proteção com o éter silila 90, onde obtivemos o diéter 95 em 59% de rendimento (Esquema XXXVI). A sua estrutura foi confirmada através da análise de seus espectros IV, RMN^1H e RMN^{13}C .



Esquema XXXVI

O espectro no IV (E-109) mostrou o desaparecimento da banda de absorção da hidroxila em 3445 cm^{-1} .

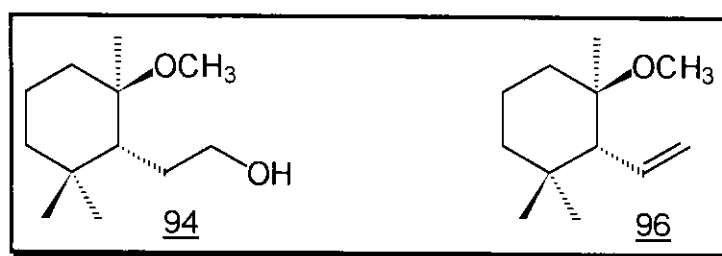
A análise do espectro de RMN^1H (E-110) revelou aparecimento de um sinal em δ 3,12 correspondente aos três hidrogênios da metoxila.

No espectro de RMN^{13}C (E-111) de 95 observamos o aparecimento de um sinal em δ 47,5 correspondente ao carbono da metoxila. Os deslocamentos químicos dos demais carbonos foram atribuídos por

comparação com os deslocamentos químicos de carbono para o éter 90 e se encontram assinalados na Tabela IX (pag. 113).

A remoção do grupo ter-butildimetilsilila do diéter 95 foi feita com fluoreto de tetra-n-butilamônio em tetraidrofurano, sendo obtido após cromatografia em coluna de sílica gel, o hidroxi-éter 94 em 94% de rendimento (Esquema XXXVI). Os dados espectroscópicos do composto 94 obtido nesta reação foram compatíveis com os dados do composto obtido através da hidrogenólise do diéter 93.

Uma vez obtido o composto 94, retomamos os testes para a transformação da hidroxila primária em um bom grupo de saída. No entanto como descrito a seguir, nos diversos testes realizados, observamos apenas a formação da olefina 96 conforme mostrado na Tabela X.



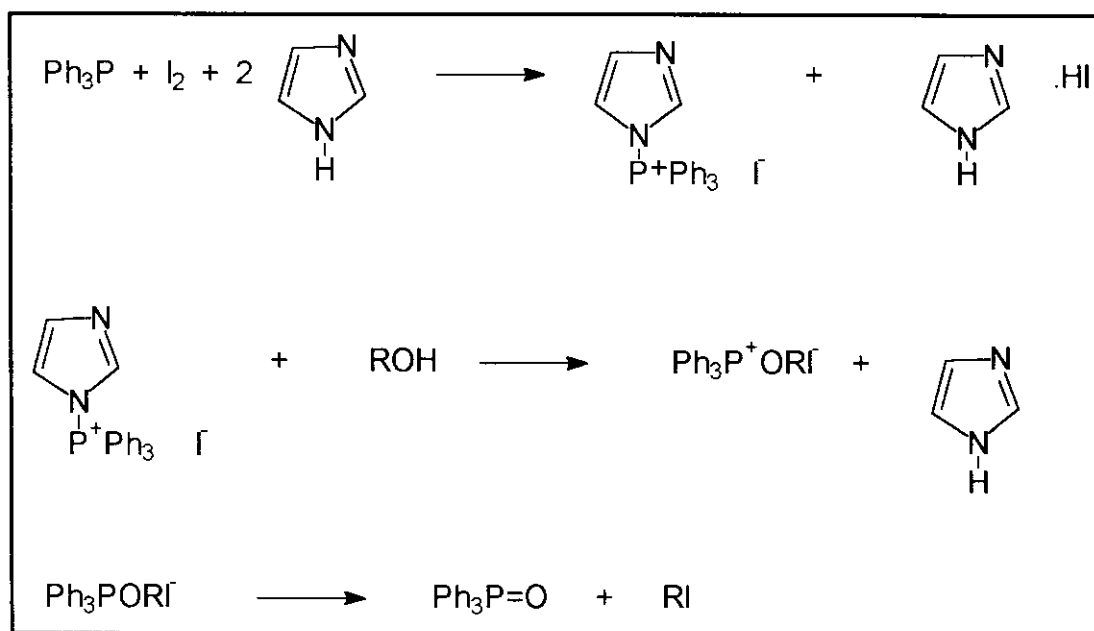
Na tentativa de preparação do éster p-toluenossulfonato do composto 94 à temperatura ambiente, a olefina 96 foi obtida em 23% de rendimento, não sendo observada em nenhuma das frações analisadas a presença do éster sulfonato esperado.

Na reação do hidroxi-éter 94 com cloreto de metanossulfonila na presença de piridina à temperatura ambiente, foi observada também a formação da olefina 96 em 71% de rendimento. A eliminação se deve provavelmente à presença de base que favorece a eliminação- β e dessa forma decidimos testar a reação de mesilação na ausência de piridina a 0°C. O monitoramento por cromatografia em camada delgada desta reação

mostrou somente a presença de material de partida, no entanto, deixando a temperatura se elevar à temperatura ambiente, a olefina 96 foi obtida em 18% de rendimento.

Na tentativa de substituição da hidroxila primária de 94 por brometo na presença de tetrabrometo de carbono e trifetilfosfina em diclorometano, a olefina 96 foi também obtida em 41% de rendimento. O mesmo aconteceu na tentativa de substituição da hidroxila de 94 por iodeto, onde utilizamos iodo, trifetilfosfina e imidazol a 0°C, obtivemos a formação da olefina 96 em 28% de rendimento.

É válido acrescentar que de acordo com a literatura,⁸³ este método de halogenação utilizando iodo, trifetilfosfina e imidazol é bastante eficiente. Na ausência de imidazol, a trifetilfosfina e o iodo formam um aduto que é virtualmente insolúvel o que limitaria o uso do método. Quando o imidazol é adicionado forma-se um complexo parcialmente solúvel que rapidamente reage com o álcool levando ao produto iodado (Esquema XXXVII).



Esquema XXXVII

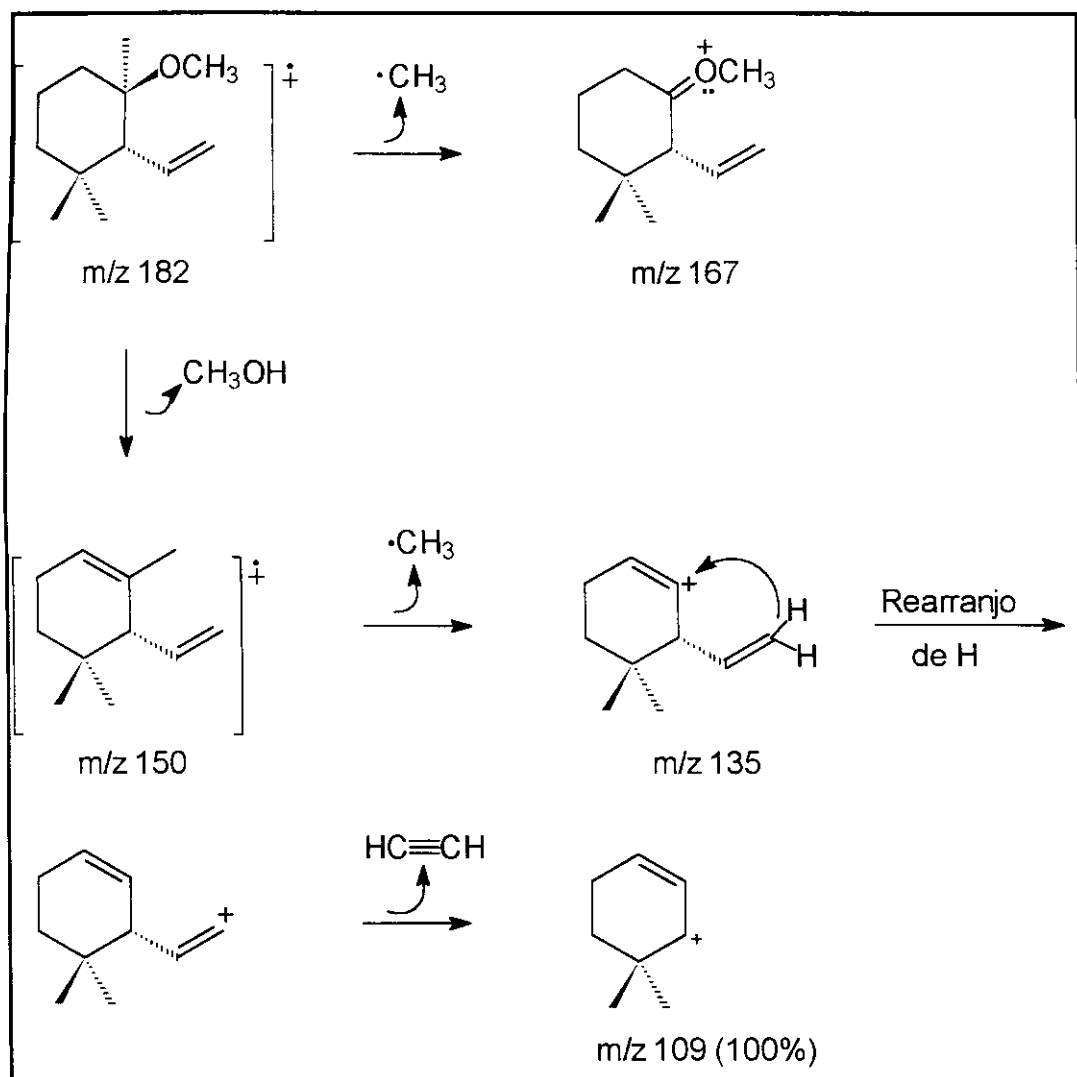
O tratamento do composto 94 com trifenilfosfina e tetracloreto de carbono forneceu também a olefina em 88% de rendimento.

Consultando a literatura encontramos outro método de conversão de álcoois nos correspondentes iodetos, que é feito através do tratamento dos álcoois com iodo em éter de petróleo sob refluxo.⁸⁴ O tratamento de 94 sob estas condições forneceu novamente a olefina 96 em 43% de rendimento.

Reagentes e condições	Rendimento %
	<u>96</u>
TsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	23
MsCl, C ₅ H ₅ N, t.a.	71
MsCl, CH ₂ Cl ₂ , 0°C a t.a.	18
CBr ₄ , Ph ₃ P, CH ₂ Cl ₂	41
I ₂ , imidazol, CH ₃ CN, éter etílico, 0°C	28
I ₂ , éter de petróleo, refluxo	43
CCl ₄ , Ph ₃ P, t.a.	88

Tabela X

A estrutura da olefina 96 foi confirmada através de seu espectro de massa (E-115) que registrou a presença do íon molecular com razão massa/carga (m/z) 182, e dos íons fragmento m/z 167; 150; 135 e 109. O Esquema XXXVIII sugere o modo de fragmentação da olefina 96.

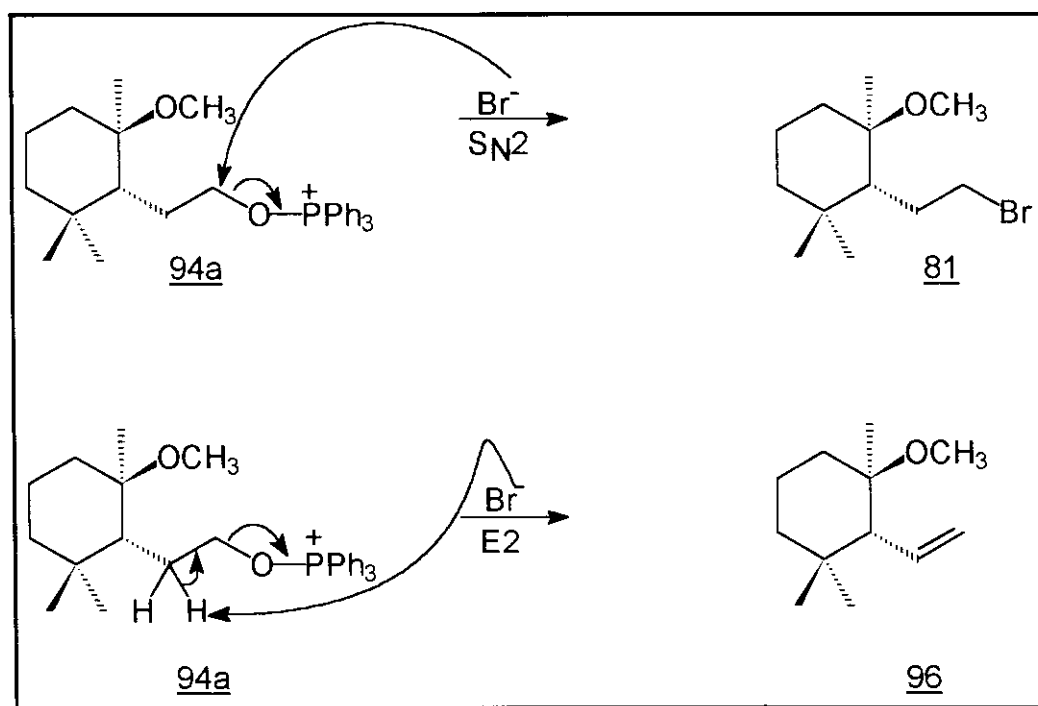


Esquema XXXVIII

A obtenção da olefina 96 nos leva a crer novamente que devemos ter, provavelmente, a formação do éster sulfonato ou haleto e estes sofrem rapidamente a reação de eliminação no meio reacional. Desta forma, decidimos tentar preparar o correspondente brometo do hidroxi-éter 94 com tetrabrometo de carbono, trifenilfosfina em diclorometano a -78°C e em seguida adicionar o ânion do propiolato de metila obtido a partir da reação deste com *n*-butillítio, pois a reação de eliminação poderia estar ocorrendo durante a manipulação da reação. Ao analisarmos o produto desta reação,

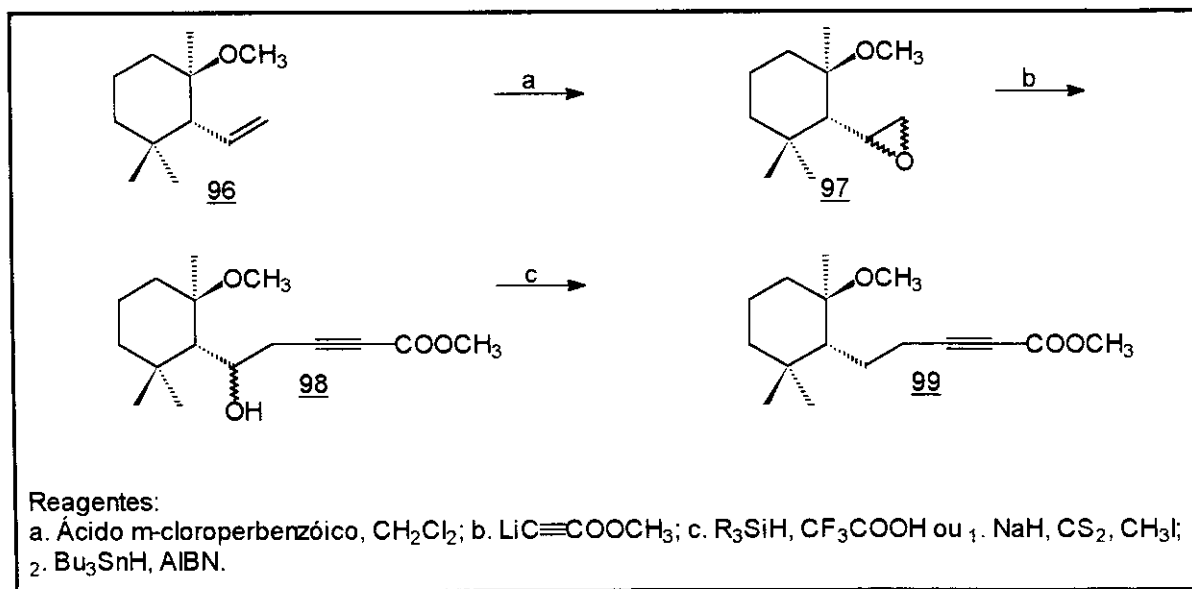
antes e depois da adição do ânion do propiolato, por cromatografia em camada delgada, observamos que o produto majoritário formado era a olefina 96. Mesmo assim, o produto bruto desta reação foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e em nenhuma das frações analisadas foi observada a presença do brometo 81 ou do intermediário acetilênico 82.

A obtenção da olefina 96 mesmo antes da adição do ânion do propiolato de metila, conforme observada quando analisamos o produto da reação com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina por cromatografia em camada delgada, antes da manipulação da reação, pode ser devida a uma possível competição entre a reação de substituição do íon alcoxifosfônio 94a e a abstração do próton β do mesmo íon 94a levando ao produto de eliminação (Esquema XXXIX).



Esquema XXXIX

Devido aos problemas que foram surgindo no decorrer do desenvolvimento do projeto, que não eram esperados e devido à escassez de tempo, o projeto foi momentaneamente deixado de lado neste ponto pois requer uma nova avaliação da estratégia adotada para fazer a extensão da cadeia lateral do *ent*-queilantenodiol 25. Apesar disto, baseados nos resultados obtidos acima, propomos aqui apenas uma modificação da rota sintética para a obtenção do derivado acetilênico análogo a 82 aproveitando o composto 96. De acordo com esta nova proposta, a olefina 96 deverá ser transformada no epóxido 97 e este, por ataque nucleofílico com o ânion do propiolato de metila deverá fornecer o intermediário 98. A reação de desoxigenação da hidroxila secundária de 98 poderá ser feita pelo método descrito por Barton e colaboradores⁸⁵ que consiste em transformar o álcool no correspondente xantato, seguido da redução deste com hidreto de tri-n-butilestanho, ou ainda por tratamento do álcool com um hidreto de alquil ou aril silano e ácido trifluoroacético^{86,87} que deverá fornecer o composto 99, análogo a 82 mostrado no Esquema XXVI (Esquema XL).



Esquema XL

Esperamos assim que a partir do derivado acetilênico 99 possamos obter a olefina 84 e concluir a síntese da cadeia lateral do *ent*-queilantenodiol 25 com composto modelo.

Tabela VII

C	<u>73</u>	<u>75</u>	<u>76</u>	<u>78a</u>	<u>78b</u>	<u>86</u>	<u>87</u>	<u>88</u>
1	-	73,0	73,7	80,4	80,2	16,2	-	-
2	176,8	55,5	53,7	52,8	53,7	111,9	175,7	64,0
3	29,3	35,5	35,3	35,5	35,3	132,4	33,2	23,6
3a	55,7	-	-	-	-	-	51,9	56,3
4	32,8	43,4	43,6	41,4	41,4	39,3	32,2	33,1
5	40,2	20,5	20,5	20,6	20,9	26,2	33,6	41,0
6	20,7	41,6	41,5	40,1	38,7	123,7	18,9	21,2
7	37,3	-	-	-	-	142,5	34,7	38,6
7a	86,7	-	-	-	-	-	86,7	79,9
8	-	-	-	-	-	16,4	-	-
9	-	-	-	-	-	17,7	-	-
10	-	-	-	-	-	25,7	-	-
11	-	-	-	-	-	118,8	-	-
4 α Me	20,5	-	-	-	-	-	26,9	20,0
4 β Me	32,3	-	-	-	-	-	30,1	32,8
7aMe	19,8	-	-	-	-	-	28,4	20,0
1-Me	-	23,7	23,2	19,2	20,3	-	-	-
3 α Me	-	21,0	21,1	21,4	21,3	-	-	-
3 β Me	-	32,6	32,7	32,8	32,7	-	-	-
1'	-	28,7	25,5	29,2	29,1	-	-	-
2'	-	63,9	66,6	63,7	64,0	-	-	-
CH ₃	-	-	21,1	-	-	-	-	-
C=O	-	-	171,5	-	-	-	-	-
2''	-	-	-	63,4	63,9	-	-	-
3''	-	-	-	32,1	32,6	-	-	-
4''	-	-	-	20,1	20,0	-	-	-
5''	-	-	-	25,3	25,2	-	-	-
6''	-	-	-	93,0	93,1	-	-	-

Tabela IX

C	<u>89</u>	<u>90</u>	<u>93</u>	<u>94</u>	<u>95</u>
1	72,1	71,5	77,7	77,5	77,6
2	55,5	55,5	49,8	53,8	49,6
3	35,4	35,3	35,1	35,4	34,9
4	41,6	41,7	41,2	41,3	41,1
5	20,4	20,3	19,8	19,8	19,8
6	42,9	42,7	36,8	37,2	36,8
1-Me	23,7	23,8	19,0	17,5	18,9
3 α -Me	21,0	21,0	22,0	21,3	22,0
3 β -Me	32,6	32,6	32,9	32,6	32,9
1'	26,1	28,6	26,9	28,9	30,4
2'	72,1	64,9	72,4	63,8	65,3
CH ₃ Si	-	-5,5	-	-	-5,2
CSi	-	18,3	-	-	18,5
CH ₃	-	25,9	-	-	26,1
-OCH ₂ -	73,2	-	72,6	-	-
1''	137,8	-	138,8	-	-
2''	127,7	-	127,6	-	-
3''	127,7	-	127,3	-	-
4''	128,4	-	128,3	-	-
5''	127,7	-	127,3	-	-
6''	127,7	-	127,6	-	-
OCH ₃	-	-	47,6	47,5	47,5

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizamos reagentes e solventes de pureza para análise (PA) das marcas Aldrich, Carlo Erba, Fischer, Fluka, Merck e Reagen. Os reagentes com maior grau de pureza foram obtidos através de métodos gerais de purificação, segundo as técnicas descritas por Perrin e Armarego.⁸⁸

Os espectros de absorção na região do infra-vermelho (IV) foram registrados em espectrofotômetro Perkin-Elmer 1600-Séries FTIR, em pastilha de KBr e em filme sobre célula de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) foram registrados em espectrômetros Bruker AC-300/P e Varian Gemini 300. Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl₃), piridina deuterada (C₅D₅N) ou tetracloreto de carbono, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento (J) são indicadas em Hertz (Hz). As multiplicidades são indicadas como: s (singlete), d (dubleto), t (triplete), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete), m (multiplete), sl (singlete largo), ddd (duplo duplo dubleto).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN¹³C) foram obtidos no aparelho Bruker AC-300/P e no aparelho Varian Gemini 300 (75,5 MHz), usando como solventes tetracloreto de carbono, clorofórmio deuterado (CDCl₃) e piridina deuterada (C₅D₅N).

As análises CG/EM foram realizadas usando um aparelho HP 5970-MSD acoplado a um cromatógrafo gasoso HP-5890 equipado com coluna capilar (30m x 0,35mm) do tipo ultra 2 (5% fenil metil silicone). Foi usado hélio como gás de arraste com energia de ionização de 70 eV. As

análises foram feitas em cromatograma de íons totais (SCAN) com massas variando de 50 a 550 u.m.a..

Os pontos de fusão foram determinados em uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não sofreram correção.

Os valores de rotação específica $[\alpha]_D$ foram medidos em polarímetro Polamat Automático, com lâmpada de mercúrio, usando como solvente clorofórmio ou diclorometano. Os valores de rotação obtidos foram convertidos para os valores de rotação específica na raia D do sódio, utilizando-se o seguinte fator de conversão: $\alpha_{Hg} = 1,17543 \alpha_{Na}$.

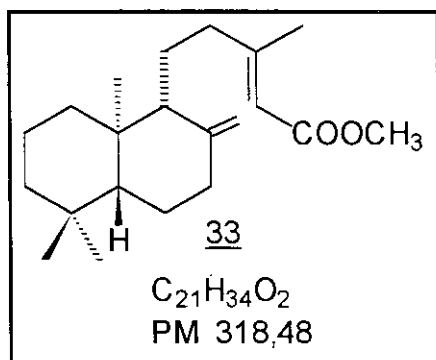
As análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin-Elmer 2400 CHN.

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) analíticas foram efetuadas em sílica gel GF₂₅₄ da Merck sobre suporte de vidro. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254 nm) ou pulverização com revelador para terpenos (ácido acético, ácido sulfúrico, anisaldeído (50,0 : 1,0 : 0,5), seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

O ácido copálico 29 utilizado como material de partida apresentou pureza ótica de 46 ee.⁹⁰

4.2 SÍNTESE DO HYRTIOSAL 6 E SEU ENANTIÔMERO 28

4.2.1 Copalato de metila 33



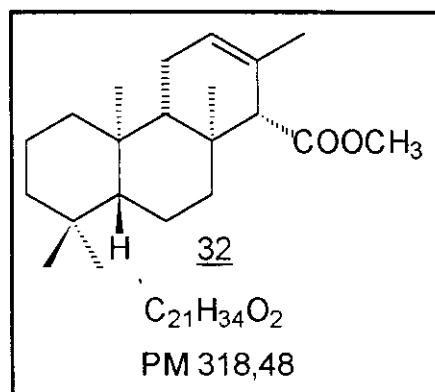
Tendo em vista a dificuldade de isolamento do ácido copálico 29, a partir do óleo de copaíba comercial, a fração ácida da resina⁸⁹ contendo os ácidos diterpênicos foi esterificada com sulfato de dimetila na presença de carbonato de sódio e hidróxido de sódio.³⁵ Os ésteres foram isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano como eluente.

O copalato de metila 33 foi identificado através de seus espectros de IV (E - 01) e de RMN¹H (E - 02).

E - 01 $\Rightarrow$ IV (filme): 2943 ; 2856; 1720; 1647; 1385 cm^{-1} .

E - 02 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CCl₄): δ 0,68 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 2,13 (sl, 3H); 3,61 (s, 3H); 4,48 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 5,54 (m, 1H).

4.2.2 Isocopalato de metila 32



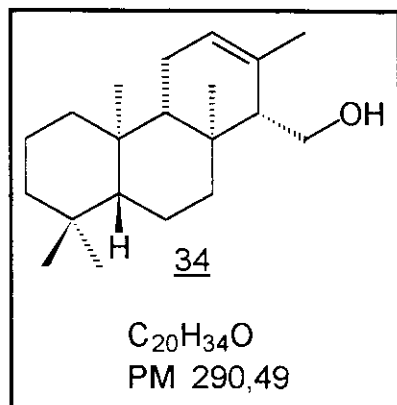
Copalato de metila 33 (4,41 g; 13,85 mmol) foi tratado com 82 mL de ácido fórmico 98% de acordo com a literatura.^{33,34} O produto bruto foi purificado por coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (99 : 01) fornecendo o isocopalato de metila 32 (1,65 g; 5,18 mmol; 37%), como um sólido incolor (ponto de fusão: 108 - 109⁰C; literatura:³³ 109 - 110⁰C; $[\alpha]_D^{25} + 19,62^0$ (c 9,5; CHCl₃); literatura³³ $[\alpha]_D^{25} + 50,85^0$ (c 1,6; CHCl₃)).

E - 03 $\Rightarrow$ IV (filme): 2934; 1730; 1197; 1168 cm⁻¹.

E - 04 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,58 (sl, 3H); 2,90 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 5,49 (m, 1H).

E - 05 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,9 (C-1); 18,5 (C-2); 41,8 (C-3); 33,2 (C-4); 56,5 (C-5); 18,6 (C-6); 41,9 (C-7); 36,5 (C-8); 54,3 (C-9); 37,4 (C-10); 22,7 (C-11); 124,0 (C-12); 129,0 (C-13); 62,6 (C-14); 173,3 (C-15); 21,2 (C-16); 15,5 (C-17); 33,4 (C-18); 21,7 (C-19); 15,8 (C-20); 50,2 (OCH₃).

4.2.3 Isocopal - 12 - en - 15 - ol 34



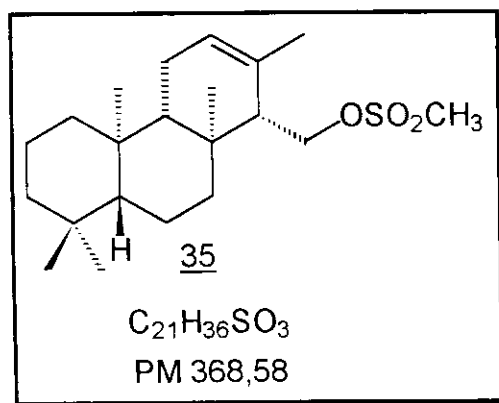
0,18 g (4,17 mmol) de hidreto de alumínio e lítio foram adicionados a uma solução de isocopalato de metila 32 (0,50 g; 1,57 mmol) em etér etílico anidro (25 mL). Após 4 horas de refluxo, o excesso de hidreto foi destruído com etér etílico hidratado e adição gota a gota de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10%. Após filtração do precipitado sobre celite, a fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto recristalizado de metanol fornecendo o isocopalenol 34 (0,41 g; 1,41 mmol; 90%) com ponto de fusão 129 - 130°C; literatura³³ 127 - 128°C; $[\alpha]_D^{25} + 5,29^0$ (c 11,6; $CHCl_3$); literatura³³ $[\alpha]_D^{25} + 13,5^0$ (c 1,0 ; $CHCl_3$).

E - 06 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,78 (sl, 3H); 2,06 (dt, 1H, J = 12,7 Hz e J = 3,3 Hz); 3,72 (dd, 1H, J = 11,3 Hz e J = 5,0 Hz) ; 3,85 (dd, 1H, J = 11,3Hz e J = 3,3 Hz); 5,51 (m, 1H).

E - 07 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ . 40,0 (C-1); 18,8 (C-2); 42,0 (C-3); 33,2 (C-4); 56,4 (C-5) ; 18,6 (C-6); 41,6 (C-7); 36,3 (C-8); 55,0 (C-9); 37,3

(C-10); 22,6 (C-11); 124,1 (C-12); 132,9 (C-13); 58,0 (C-14); 61,0 (C-15); 21,9 (C-16); 15,9 (C-17); 33,5 (C-18); 21,7 (C-19); 15,9 (C-20).

4.2.4 Metanossulfonato do isocopal - 12 - en - 15 - ol 35



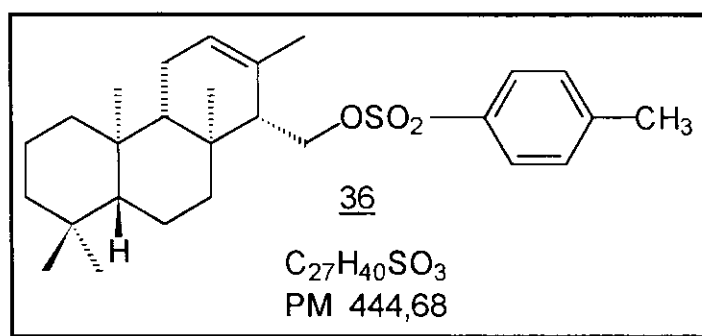
A uma solução do álcool 34 (0,30 g, 1,03 mmol) em piridina anidra (3,0 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado, gota a gota, cloreto de metanossulfonila (0,1 mL; 1,29 mmol). Após a adição do cloreto metanossulfonila, a mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente sob agitação e atmosfera de argônio durante uma noite. A mistura foi dissolvida com éter etílico e lavada com solução saturada de sulfato de cobre, até completa remoção da piridina. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (95 : 05), fornecendo o éster sulfônato 35 (0,34 g; 0,92 mmol; 89%), como um sólido incolor (ponto de fusão: 120 - 123°C; $[\alpha]_D^{25} + 3,13^\circ$ (c 24,5; $CHCl_3$)).

E- 08 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CCl_4): δ 0,81 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,72 (sl, 3H); 1,89 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,90 (s, 3H); 4,10 (dd,

1H, J = 10,1 Hz e J = 6,6 Hz); 4,33 (dd, 1H, J = 10,1 Hz e J = 3,1 Hz); 5,44 (m, 1H).

E - 09 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CCl₄): δ 39,7 (C-1); 18,5 (C-2); 41,9 (C-3); 33,0 (C-4); 56,0 (C-5); 18,3 (C-6); 40,9 (C-7); 36,1 (C-8); 54,2 (C-9); 37,1 (C-10); 22,3 (C-11); 123,9 (C-12); 131,3 (C-13); 54,5 (C-14); 66,7 (C-15); 21,6 (C-16); 15,4 (C-17); 33,4 (C-18); 21,5 (C-19); 15,6 (C-20); 37,2 (-OSO₂CH₃).

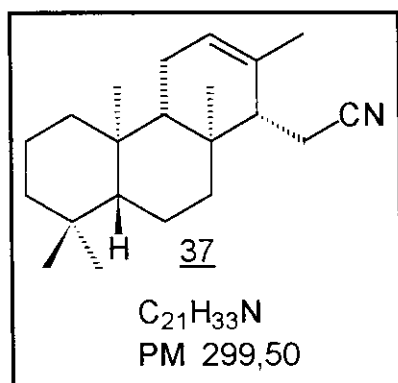
4.2.5 p - Toluenossulfonato do isocopal - 12 - en - 15 - ol 36



A uma solução do álcool 34 (0,32 g; 1,10 mmol) em diclorometano (8 mL), foram adicionados trietilamina (0,18 mL; 1,29 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (13 mg; 0,11 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (0,32 g; 1,68 mmol). A reação foi agitada sob refluxo em atmosfera de argônio durante 36 horas. Decorrido este período, a mistura foi esfriada, dissolvida com diclorometano e lavada com solução de ácido clorídrico 1N. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Após cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (98 : 02) obtivemos o éster p- toluenossulfonato 36 (0,28g; 0,63 mmol; 57%).

E - 10 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, CCl₄): δ 0,71 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,59 (sl, 3H); 1,71 (s, 1H); 1,86 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,99 (dd, 1H, J = 10,0 Hz e J = 6,4 Hz); 4,20 (dd, 1H, J = 10,0 Hz e J = 3,1 Hz); 5,44 (m, 1H); 7,35 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

4.2.6 Isocopal - 12 - en - 15 - carbonitrila 37



A uma solução do éster metanossulfonato 35 (0,17 g; 0,46 mmol) em tolueno (2,5 mL), foi adicionada uma solução de cianeto de sódio (0,12 g; 2,45 mmol) em água (1,5 mL) e 5,4 mg de armosoft (cloreto de dimetildioctadecil amônio). A mistura foi deixada sob refluxo por 32 horas. Concluída a reação, a mistura foi deixada esfriar à temperatura ambiente e em seguida a fase orgânica foi separada, a fase aquosa extraída com éter etílico (4 X 25 mL) e os extratos orgânicos combinados. A fase orgânica foi em seguida lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura hexano : éter etílico (95 : 05), fornecendo a nitrila 37 (0,09 g; 0,30 mmol, 65%) como um sólido incolor (ponto de fusão: 105 - 107°C;

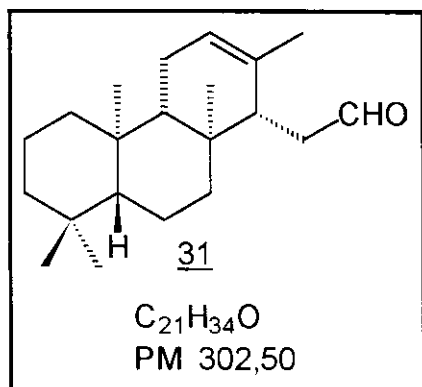
literatura:³¹ 105,5 - 106⁰C; $[\alpha]_D^{25} + 8,67^0$ (c 0,98; CHCl₃); literatura³¹ $[\alpha]_D + 14^0$ (c 0,83)) e isocopaladieno 41 (0,03 g; 0,11 mmol; 24%).

E - 11 $\Rightarrow$ IV (KBr): 2929; 2845; 2239; 1654; 1442; 1385 cm⁻¹.

E - 12 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,79 (sl, 3H); 1,91 (dt, 3H, J = 12,5 Hz e J = 2,1 Hz); 2,21 - 2,27 (m, 2H); 2,45 - 2,49 (m, 1H); 5,53 (m, 1H).

E - 13 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,9 (C-1); 18,7 (C-2); 41,9 (C-3); 33,2 (C-4); 56,2 (C-5); 18,5 (C-6); 41,3 (C-7); 36,7 (C-8); 54,7 (C-9); 37,3 (C-10); 22,5 (C-11); 125,0 (C-12); 131,2 (C-13); 52,3 (C-14); 14,9 (C-15); 21,7 (C-16); 14,6 (C-17); 33,4 (C-18); 21,5 (C-19); 15,8 (C-20); 121,3 (-CN).

4.2.7 Isocopal - 12 - en - 15 - carbaldeído 31



A uma solução da nitrila 37 (0,23 g; 0,77 mmol) em tolueno anidro (6,0 mL) resfriada a 0⁰C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada gota a gota, uma solução de hidreto de diisobutilalumínio 1M em tolueno (1,4 mL; 1,4 mmol). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 1,5 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionadas solução saturada de cloreto de amônio (2 mL) e solução de

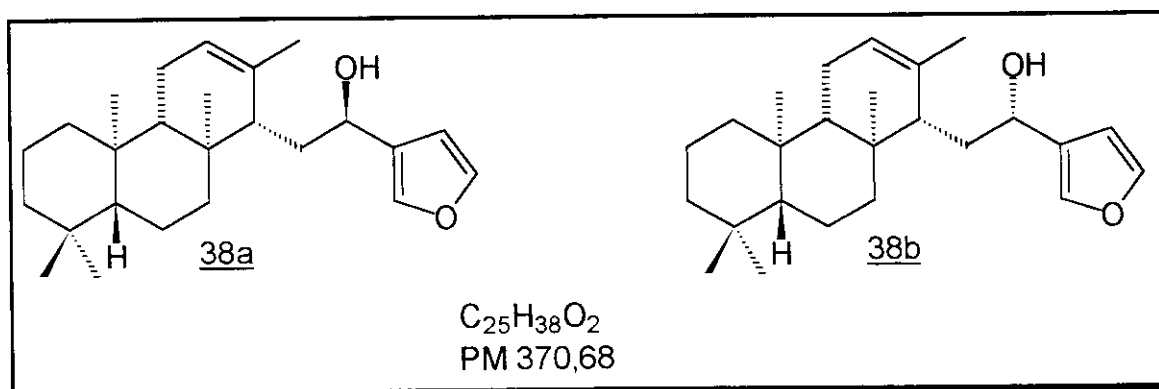
ácido clorídrico 1N (0,1 mL) e a mistura foi vigorosamente agitada por 45 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (4 X 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado a vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (98 : 02) fornecendo o aldeído 31 (0,19 g; 0,63 mmol; 82%) como um sólido incolor (ponto de fusão: 81 - 83°C; literatura:³¹ 84 - 85,5°C; $[\alpha]_D^{25}$ - 2,93° (c 2,9; CHCl₃); literatura³¹ $[\alpha]_D$ - 2,2° (c 1,15)).

E - 14 $\Rightarrow$ IV (KBr): 2921; 2846; 2722; 1727; 1385 cm⁻¹.

E - 15 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,75 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,51 (sl, 3H); 1,80 (dt, 1H, J = 12,4 Hz e J = 3,1 Hz); 2,39 - 2,42 (m, 2H); 2,54 (m, 1H); 5,45 (m, 1H); 9,85 (t, 1H, J = 2,1 Hz).

E - 16 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,9 (C-1); 18,8 (C-2); 41,9 (C-3); 33,2 (C-4); 56,2 (C-5); 18,6 (C-6); 41,2 (C-7); 36,1 (C-8); 54,9 (C-9); 37,2 (C-10); 22,7 (C-11); 123,4 (C-12); 132,9 (C-13); 49,2 (C-14); 42,4 (C-15); 22,4 (C-16); 15,1 (C-17); 33,4 (C-18); 21,7 (C-19); 15,6 (C-20); 203,9 (-CHO).

4.2.8 1 - (R) - (3'- Furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - etan -1 - ol 38a e 1 - (S) - (3'- furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametilfenantreno] - etan -1 - ol 38b



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução de n-BuLi 2,5M (5,0 mL; 6,31 mmol) em n-hexano e resfriada a $-78^{\circ}C$. Em seguida foi adicionada uma solução de 3-bromofurano (0,47 mL; 5,26 mmol) em tetraidrofurano anidro (6 mL) e deixamos sob agitação por 40 minutos. Após este período, foi adicionada a solução do aldeído 31 (0,40 g; 1,32 mmol) em tetraidrofurano anidro (4 mL). A mistura foi agitada por 1,5 horas e em seguida foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio (3 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (4 X 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de sódio anidro e evaporado a vácuo. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10), fornecendo dois álcoois furânicos

diastereoisoméricos de diferentes R_fs: 0,37 e 0,18 em cromatografia de camada delgada, (eluente hexano : éter etílico (80 : 20)), **38a** e **38b** (0,36 g; 0,97 mmol; 74%) numa proporção de 2,2 : 1. O álcool furânico de maior R_f **38a** (0,37; eluente hexano : éter etílico (80 : 20), apresentou $[\alpha]_D^{25} + 15,41^0$ (c 6,07; CHCl₃), enquanto o outro epímero **38b** (R_f 0,18) apresentou $[\alpha]_D^{25} + 0,64^0$ (c 13,28; CHCl₃).

38a

E - 17 $\Rightarrow$ **IV (filme)**: 3421; 2930; 2848; 1386; 1159; 875 cm⁻¹.

E - 18 $\Rightarrow$ **RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 0,74 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 1,69 (sl, 3H); 1,81 - 1,99 (m, 3H); 2,11 (m, 1H); 4,73 (dd, 1H, J = 10,3 Hz e J = 2,3 Hz); 5,41 (m, 1H); 6,42 (t, 1H, J = 1,5 Hz); 7,38 - 7,39 (m, 2H).

E - 19 $\Rightarrow$ **RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃)**: δ 39,9 (C-1); 18,8 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 56,1 (C-5); 18,6 (C-6); 40,8 (C-7); 36,4 (C-8); 55,0 (C-9); 37,2 (C-10); 22,9 (C-11); 122,8 (C-12); 134,3 (C-13); 50,8 (C-14); 36,2 (C-15); 67,5 (C-16); 130,0 (C-17); 108,5 (C-18); 143,3 (C-19); 33,4 (C-20); 21,7 (C-21); 15,5 (C-22); 14,5 (C-23); 22,2 (C-24); 138,4 (C-25).

Análise elementar: Calculado para C₂₅H₃₈O₂: C- 81,03% ; H- 10,34%; observado: C- 81,08%; H- 9,91%.

38b

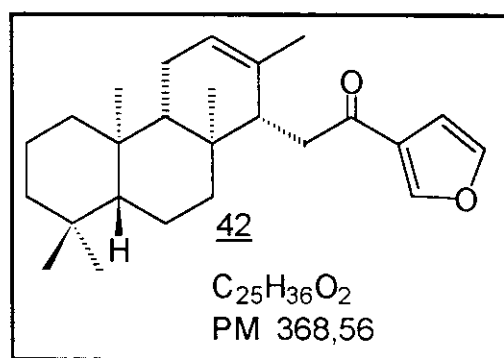
E - 20 $\Rightarrow$ **I.V (filme)**: 3357; 2928; 2848; 1456; 1385; 1156; 874 cm⁻¹

E - 21 $\Rightarrow$ **RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 0,73 (s, 3H); 0,79 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,59 (sl, 3H); 1,80 - 1,88 (m, 3H); 4,79 (dd, 1H, J = 8,8 Hz e J = 5,5 Hz); 5,40 (m, 1H); 6,46 (d, 1H, J = 1,7 Hz) ; 7,33 (m, 1H); 7,42 (t, 1H, J = 1,7 Hz).

E - 22 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,8 (C-1); 18,7 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 56,0 (C-5); 18,5 (C-6); 40,5 (C-7); 36,7 (C-8); 54,7 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 122,8 (C-12); 134,2 (C-13); 50,6 (C-14); 35,3 (C-15); 67,8 (C-16); 128,3 (C-17); 108,6 (C-18); 143,5 (C-19); 33,4 (C-20); 21,7 (C-21); 15,5 (C-22); 14,4 (C-23); 22,7 (C-24); 139,7 (C-25).

Análise elementar: Calculado para C₂₅H₃₈O₂: C - 81,03%; H - 10,34%; observado: C - 81,14%; H - 10,10%.

4.2.9 1 - (3'- Furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - 1- oxo - etano 42



Clorocromato de piridínio (0,062 g; 0,29 mmol) impregnado em celite, foi adicionado à uma solução do álcool 38b (0,035 g; 0,09 mmol) em diclorometano (10 mL). A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por três dias. Concluída a reação, acompanhada por cromatografia em camada delgada, a mistura foi filtrada sobre celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (95 : 05), forneceu

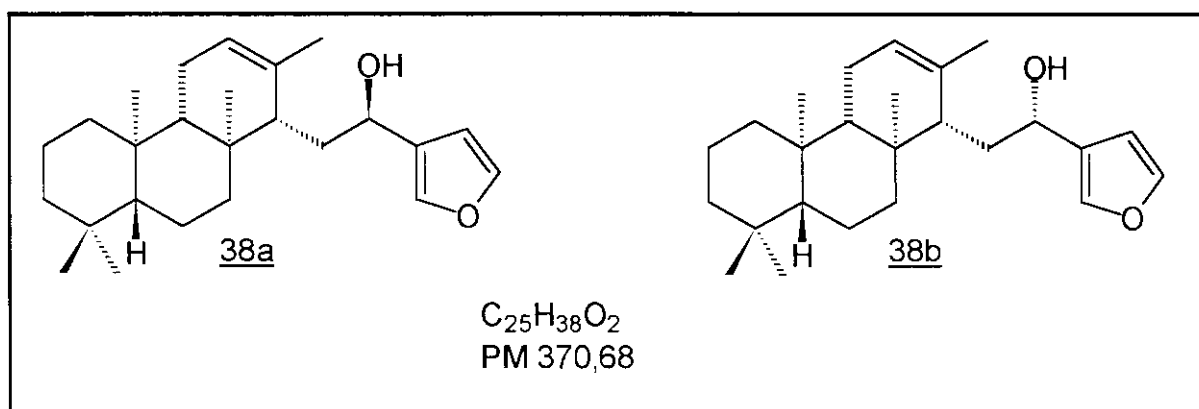
a cetona 42 (0,023 g; 0,06 mmol; 69%), ponto de fusão 77 - 80°C; $[\alpha]_D^{25} + 25,02^\circ$ (c 1,02; CH₂Cl₂).

E - 23 $\Rightarrow$ I.V (KBr): 2926; 2846; 1670; 1459; 1389; 873 cm⁻¹.

E - 24 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,45 (sl, 3H); 1,75 (dt, 1H, J = 12,1 Hz e J = 3,3 Hz); 1,92 - 1,94 (m, 2H); 2,61 - 2,83 (m, 3H); 5,40 (m, 1H); 6,80 (dd, 1H, J = 1,77 Hz e J = 0,85 Hz); 7,44 (dd, 1H, J₁ = J₂ = 1,77 Hz); 8,06 (sl, 1H).

E - 25 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,8 (C-1); 18,8 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 56,0 (C-5); 18,6 (C-6); 40,7 (C-7); 36,0 (C-8); 54,7 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 122,4 (C-12); 133,7 (C-13); 48,9 (C-14); 38,4 (C-15); 195,1 (C-16); 127,9 (C-17); 108,8 (C-18); 146,6 (C-19); 33,4 (C-20); 21,7 (C-21); 15,6 (C-22); 15,3 (C-23); 21,9 (C-24); 144,1 (C-25).

4.2.10 1 - (R) - (3'- Furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - etan -1 - ol 38a e 1 - (S) - (3'- furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametilfenantreno] - etan -1 - ol 38b

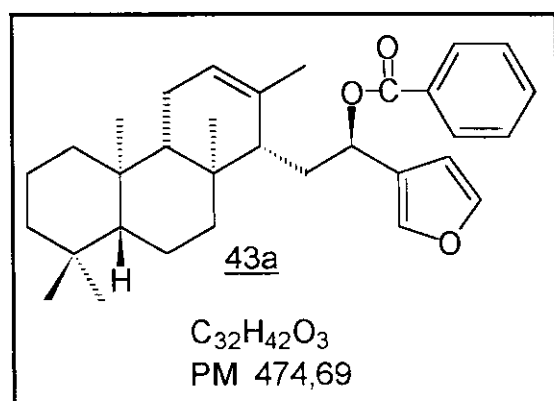


A uma solução da cetona 42 (0,026 g; 0,07 mmol) em etanol (4 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado boroidreto de sódio (0,007 g; 0,19 mmol). A reação foi deixada sob agitação por 6 horas e em seguida o excesso de boroidreto de sódio foi destruído pela adição de ácido acético.

O etanol foi removido sob pressão reduzida e em seguida foi adicionada água (5 mL) ao resíduo, e extraído com éter etílico (4 X 20 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução de bicarbonato de sódio (3 X 10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. A purificação do produto bruto por coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10) forneceu os dois álcoois diastereoisoméricos 38a e 38b (0,021 g; 0,06 mmol, 81%) numa proporção de 1:1.

Os dados espectroscópicos dos álcoois 38a e 38b se encontram descritos no item 4.2.8.

4.2.11 Benzoato de 1 - (R) - (3'- furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' - dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - 1 - etila 43a



A uma solução do álcool 38a (0,019 g; 0,05mmoles) em diclorometano (2 mL), foram adicionados sucessivamente, trietilamina (0,1 mL; 0,72 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,6 mg; 0,005 mmol) e anidrido benzóico (945,2 mg; 0,2 mmol). A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Em seguida foi adicionado diclorometano e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico 1N (3 X 5 mL) e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com uma mistura de hexano : acetato de etila (98 : 02) fornecendo

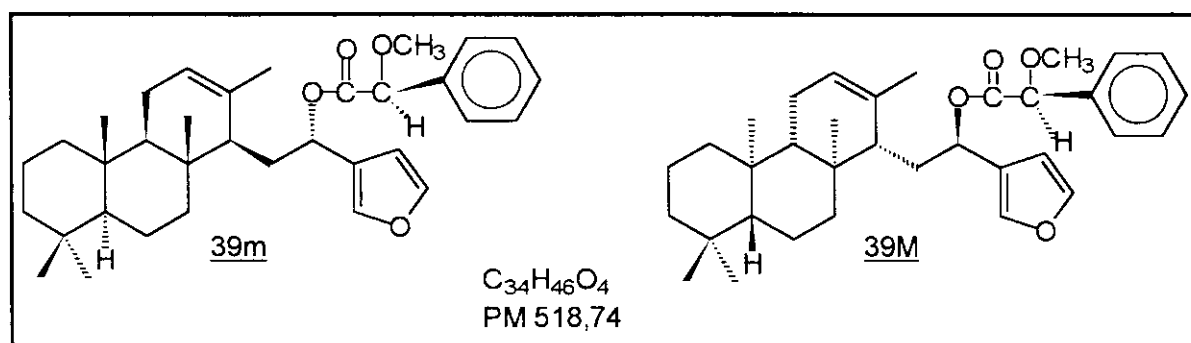
o composto **43a** (0,019 g; 0,04 mmol; 80%) que apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 24,17^{\circ}$ (c 1,8; CHCl_3).

E - 26 $\Rightarrow$ **RMN¹H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0,79 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,77 (sl, 3H); 1,88 - 1,91 (m, 3H); 2,15 (dt, 1H, $J = 12,8$ Hz e $J = 3,0$ Hz); 2,25 (dd, 1H, $J = 14,8$ Hz e $J = 14,8$ Hz); 5,42 (m, 1H); 6,19 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz e $J = 2,3$ Hz); 6,47 - 6,48 (m, 1H); 7,37 - 7,39 (m, 1H); 7,45 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 7,50 (sl, 1H); 7,75 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 8,09 (dd, 2H, $J = 7,4$ Hz e $J = 1,3$ Hz).

E - 27 $\Rightarrow$ **RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl_3):** δ 39,7 (C-1); 18,8 (C-2); 41,8 (C-3); 33,1 (C-4); 56,1 (C-5); 18,5 (C-6); 41,1 (C-7); 36,5 (C-8); 54,8 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 123,0 (C-12); 133,8 (C-13); 50,8 (C-14); 33,1 (C-15); 69,8 (C-16); 130,3 (C-17); 108,8 (C-18); 143,2 (C-19); 33,2 (C-20); 21,7 (C-21); 15,5 (C-22); 14,4 (C-23); 22,1 (C-24); 139,9 (C-25); 166,2 (C=O); 125,8 (C-*ipso*); 129,7 (C-*orto*); 128,3 (C-*meta*); 133,0 (C-*para*).

E - 29 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,7 (C-1); 18,7 (C-2); 41,8 (C-3); 33,1 (C-4); 55,9 (C-5); 18,5 (C-6); 40,7 (C-7); 36,9 (C-8); 54,6 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 122,9 (C-12); 133,9 (C-13); 50,5 (C-14); 32,3 (C-15); 70,5 (C-16); 130,5 (C-17); 109,1 (C-18); 143,4 (C-19); 33,4 (C-20); 21,8 (C-21); 15,5 (C-22); 14,4 (C-23); 22,8 (C-24); 140,9 (C-25); 165,9 (C=O); 124,3 (C-*ipso*); 129,6 (C-*orto*); 128,3 (C-*meta*); 132,9 (C-*para*).

4.2.13 (S) - O- Metilmandelato de 1 - (R) - (3'- furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - 1 - etila 39M e seu enantiômero 39m



4-N,N-dimetilaminopiridina (0,003 g; 0,25 mmol) foi adicionada a uma solução de diclorometano (5 mL) contendo o álcool 38a (0,097 g; 0,261 mmol), ácido (S)-O-metilmandélico (0,043 g; 0,261 mmol) e dicianodimetilcarbodiimida (0,054 g; 0,261 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e após 20 horas, a dicianodimetiluréia formada foi removida por filtração e o sólido resultante foi lavado com hexano. A fração orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico

1N, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano: éter etílico (92 : 08) fornecendo dois compostos diastereoisoméricos 39m (0,041 g; 0,079 mmol; 30%) e 39M (0,085 g; 0,164 mmol, 63%) de Rfs diferentes.

Nesta reação houve a separação dos dois compostos diastereoisoméricos 39m e 39M, os quais foram caracterizados por IV, RMN¹H e RMN¹³C.

O mandelato 39m apresentou Rf= 0,54 (eluente: hexano/éter etílico (80/20), ponto de fusão: 89,5 - 90,6⁰C, $[\alpha]_D^{25}$ - 22,72⁰ (c 26,2; CHCl₃). O outro diastereoisômero foi caracterizado como 39M, apresentou Rf 0,42 (eluente: hexano/éter etílico (80/20)), ponto de fusão: 90,4 - 91,9⁰C, $[\alpha]_D^{25}$ + 65,68⁰ (c 27,2; CHCl₃).

39m

E - 30 $\Rightarrow$ IV (filme): 2927; 1734; 1664; 1458; 1388; 875 cm⁻¹.

E - 31 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,70 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,70 (sl, 3H); 1,85 - 1,99 (m, 5H); 3,41 (s, 3H); 4,79 (s, 1H); 5,39 (m, 1H); 5,98 (dd, 1H, J = 10,9 Hz e J = 2,1 Hz); 6,11 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,24 - 7,26 (m, 1H); 7,33 - 7,43 (m, 5H).

E - 32 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ . 39,8 (C-1); 18,9 (C-2); 42,0 (C-3); 33,2 (C-4); 56,2 (C-5); 18,6 (C-6); 40,7 (C-7); 36,4 (C-8); 54,8 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 123,0 (C-12); 133,7 (C-13); 50,6 (C-14); 33,3 (C-15); 70,3 (C-16); 125,3 (C-17); 108,4 (C-18); 143,0 (C-19); 21,7 (C-20); 33,5 (C-21); 15,5 (C-22); 14,3 (C-23); 22,1 (C-24); 139,4 (C-25); 170,4 (C=O);

82,8 (CH); 136,1 (C-*ipso*); 127,1 (C-*orto*); 128,6 (C-*meta*); 128,7 (C-*para*); 57,4 (OCH₃).

39M

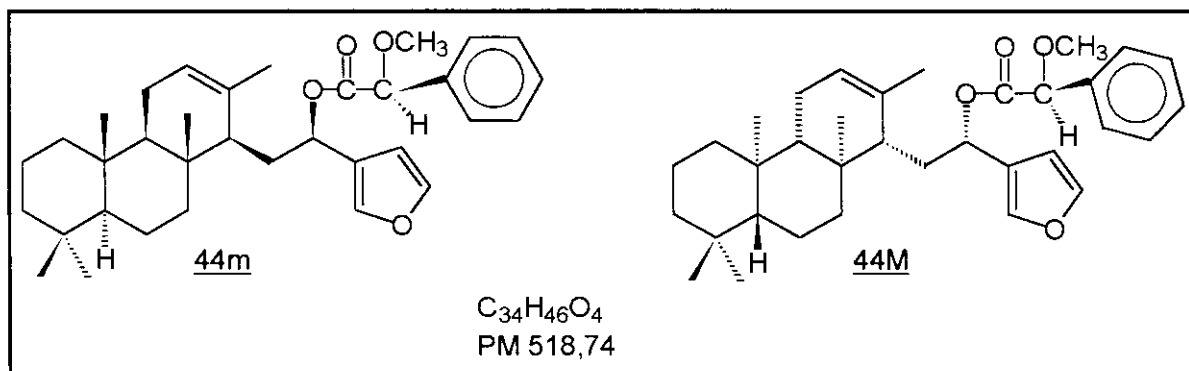
E - 33 $\Rightarrow$ I.V (filme): 2928; 1744; 1655; 1458; 1388; 875 cm⁻¹.

E - 34 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,61 (s, 3H); 0,81 (s, 6H); 0,93 (s, 3H); 1,66 (sl, 3H); 1,80 (m, 1H); 1,93 (dd, 1H, J = 14,2 Hz e J = 11,4 Hz); 3,36 (s, 3H); 5,32 (m, 1H); 6,02 (dd, 1H, J = 11,4 Hz e J = 2,0 Hz); 6,38 - 6,39 (m, 1H); 7,36 - 7,44 (m, 7H).

E - 35 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,7 (C-1); 18,6 (C-2); 42,1 (C-3); 33,2 (C-4); 55,4 (C-5); 18,6 (C-6); 39,6 (C-7); 36,1 (C-8); 54,1 (C-9); 37,1 (C-10); 22,7 (C-11); 123,0 (C-12); 133,5 (C-13); 49,6 (C-14); 32,6 (C-15); 69,6 (C-16); 125,5 (C-17); 108,7 (C-18); 143,1 (C-19); 33,4 (C-20); 21,8 (C-21); 15,5 (C-22); 14,2 (C-23); 22,3 (C-24); 140,0 (C-25); 170,5 (C=O); 82,6 (CH); 136,2 (C-*ipso*); 127,8 (C-*orto*); 128,8 (C-*meta*); 129,1 (C-*para*); 57,2 (OCH₃).

Análise elementar: calculado para C₃₄H₄₆O₄: C - 78,72%; H - 8,94%; observado: C - 78,57%; H - 8,86%.

4.2.14 (S) - O - Metilmandelato de 1 - (S) - (3'- furil) - 2- [(1''S, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 1'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' -dodecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametilfenantreno] - 1 - etila 44M e seu enantiômero 44m



4-N,N-dimetilaminopiridina (1,2 mg; 0,01 mmol) foi adicionado a uma solução de diclorometano (3 mL) contendo o álcool 38b (36,0 mg; 0,10mmoles), ácido (S)-O-metilmandélico (16,2 mg; 0,10 mmol) e dicioexilcarbodiimida (20,0 mg; 0,10 mmol). A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 18 horas e manipulada de acordo com o procedimento descrito para 39.

Após purificação por coluna de sílica gel usando como eluente hexano : éter etílico (90 : 10) obtivemos dois compostos diastereoisoméricos 44m e 44M (41,3 mg; 0,08 mmol; 80%) numa proporção de 40 : 60, determinada por RMN¹H, que apresentaram Rfs iguais em diversos sistemas de eluentes.

44m

E - 36 ⇒ I.V (filme): 2927; 2848; 1748; 1456; 1386; 874 cm⁻¹.

E - 37 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,72 (s, 3H); 0,79 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,64 (sl, 3H); 3,38 (s, 3H); 4,73 (s, 1H); 5,32 (m, 1H); 5,90 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 6,39 (dd, 1H); 7,19 - 7,42 (m, 7H).

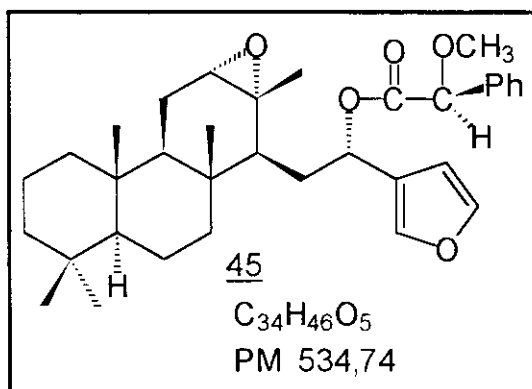
E - 38 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,8 (C-1); 18,7 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 55,9 (C-5); 18,6 (C-6); 40,7 (C-7); 36,8 (C-8); 54,6 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 122,8 (C-12); 133,7 (C-13); 50,2 (C-14); 31,7 (C-15); 70,8 (C-16); 124,0 (C-17); 109,1 (C-18); 143,3 (C-19); 21,8 (C-20); 33,4 (C-21); 15,5 (C-22); 14,3 (C-23); 22,6 (C-24); 141,1 (C-25); 170,3 (C=O); 82,8 (CH); 136,3 (C-*ipso*); 127,3 (C-*orto*); 128,6 (C-*meta*); 128,7 (C-*para*); 57,3 (OCH₃).

44M

E- 37 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,72 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 1,77 (sl, 3H); 3,39 (s, 3H); 4,76 (s, 1H); 5,41 (m, 1H); 5,90 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 6,14 (dd, 1H); 7,19 - 7,43 (m, 14H).

E - 38 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,8 (C-1); 18,7 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 55,9 (C-5); 18,6 (C-6); 40,6 (C-7); 36,9 (C-8); 54,7 (C-9); 37,2 (C-10); 22,8 (C-11); 123,0 (C-12); 133,8 (C-13); 50,5 (C-14); 32,2 (C-15); 71,1 (C-16); 123,9 (C-17); 108,7 (C-18); 143,1 (C-19); 33,4 (C-20); 21,8 (C-21); 15,5 (C-22); 14,4 (C-23); 22,7 (C-24); 140,6 (C-25); 170,0 (C=O); 82,7 (CH); 136,1 (C-*ipso*); 127,2 (C-*orto*); 128,6 (C-*meta*); 128,8 (C-*para*); 57,3 (OCH₃).

4.2.15 (S) - O - Metilmandelato de 1 - (S) - 3'- furil - 2 - [(1''R, 2''R, 3''S, 4a''R, 4b''S, 8a''S, 10a''R) - 2'' - 3'' - oxo - 1'', 2'', 3'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' - tetradecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - 1 - etila 45



Ácido m-cloroperbenzóico 50% - 60% (105,1 mg; 0,30 mmol) foi adicionado à uma solução, resfriada a -40°C , do composto 39m (52,6 mg; 0,101 mmol) em diclorometano (5 mL) e deixada sob agitação por 1,5 horas. Após este período a temperatura foi deixada elevar-se à temperatura ambiente e a mistura foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (85 : 15) forneceu o epóxido 45 (35,0 mg; 0,065 mmol; 64%) como um sólido de ponto de fusão: $144,4 - 145,4^{\circ}\text{C}$ e $[\alpha]_D^{25} - 29,59^{\circ}$ (c 1,2; CH_2Cl_2) e o epóxido β 45a (5,9 mg; 0,011mmoles; 11%).

Epóxido α 45

E - 39 $\Rightarrow$ I.V (filme): 2930; 1727; 1451; 1384; 1249; 876 cm^{-1} .

E - 40 $\Rightarrow$ **RMN¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0,70 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,79 (dt, 1H, J = 13,1 Hz e J = 3,0 Hz); 2,02 (dd, 2H, J = 15,1 Hz e J = 8,1 Hz); 2,95 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 4,80 (s, 1H); 5,89 (dd, 1H, J = 10,1 Hz e J = 2,6 Hz); 6,15 (m, 1H); 7,34 (dd, 2H, J = 5,0 Hz e J = 2,0 Hz); 7,36 - 7,42 (m, 5H).

E - 41 $\Rightarrow$ **RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ 39,3 (C-1); 18,7 (C-2); 41,8 (C-3); 33,1 (C-4); 55,8 (C-5); 18,5 (C-6); 40,3 (C-7); 35,7 (C-8); 51,3 (C-9); 37,3 (C-10); 21,6 (C-11); 60,9 (C-12); 57,9 (C-13); 50,6 (C-14); 32,0 (C-15); 69,9 (C-16); 124,9 (C-17); 108,4 (C-18); 143,1 (C-19); 21,7 (C-20); 33,5 (C-21); 15,6 (C-22); 15,0 (C-23); 23,2 (C-24); 139,7 (C-25); 170,1 (C=O); 82,8 (CH); 136,1 (C-*ipso*); 127,0 (C-*orto*); 128,5 (C-*meta*); 128,6 (C-*para*); 57,5 (OCH₃).

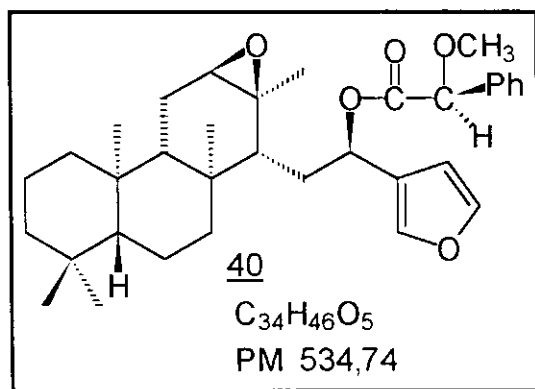
Análise elementar: calculado para C₃₄H₄₆O₅: C - 76,37%; H - 8,67%; observado: C - 75,24%; H - 8,94%.

Epóxido β 45a

E - 42 $\Rightarrow$ **I.V (filme):** 2923 1750; 1458; 1388; 1246; 877 cm⁻¹.

E - 43 $\Rightarrow$ **RMN¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 0,80 (s, 3H); 0,82 (s, 6H); 0,89 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 2,05 (dd, 2H; J = 10,7 Hz e J = 1,5 Hz); 2,97 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 3,41 (s, 3H); 4,80 (s, 1H); 6,04 (dd, 1H, J = 10,6 Hz e J = 2,9 Hz); 6,08 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,25 (t, 1H, J = 1,7 Hz); 7,33 - 7,43 (m, 5H).

4.2.16 (S) - O - Metilmandelato de 1 - (R) - 3' - furil - 2 - [(1''S, 2''S, 3''R, 4a''S, 4b''R, 8a''R, 10a''S) - 2'' - 3'' - oxo - 1'', 2'', 3'', 4'', 4a'', 4b'', 5'', 6'', 7'', 8'', 8a'', 9'', 10'', 10a'' - tetradecaidro - 2'', 4b'', 8'', 8'', 10a'' - pentametil - fenantreno] - 1 - etila 45



A uma solução de 39M (47,2 mg; 0,091 mmol) em diclorometano (5 mL) a - 40°C, foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico 50 - 60% (94,3 mg; 0,273 mmol). A reação foi mantida a - 40°C, sob agitação, por 1,5 horas e manipulada de acordo com o procedimento descrito para 45. A purificação do produto bruto através de cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (80 : 20) forneceu o epóxido β 40 (31,9 mg; 0,060 mmol; 66%) como um sólido de ponto de fusão: 151,3 - 152,2°C e $[\alpha]_D^{25} + 72,20^\circ$ (c 2,7; CH₂Cl₂) e o epóxido α 40a (7,5 mg; 0,014 mmol; 15%).

Epóxido β 40

E - 44 ⇒ IV (KBr): 2932; 2870; 1743; 1458; 1385; 1206; 876 cm⁻¹.

E - 45 ⇒ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,63 (s, 3H); 0,79 (s, 6H); 0,90 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,93 (dd, 1H; J = 15,3 Hz e J = 4,6 Hz); 1,99 - 2,04 (m,

1H); 2,87 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 4,71 (s, 1H); 5,90 (dd, 1H, $J = 10,9$ Hz e $J = 1,8$ Hz); 6,40 (m, 1H); 7,36 - 7,45 (m, 7H).

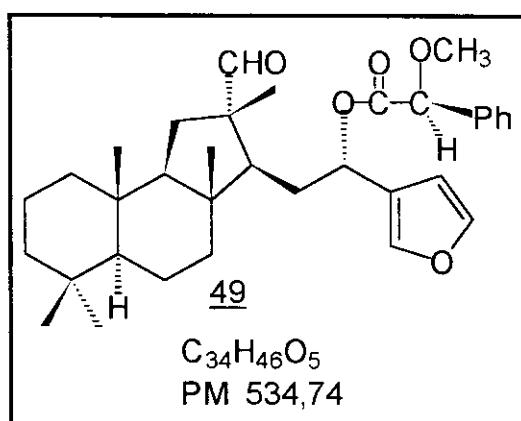
E - 46 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,2 (C-1); 18,5 (C-2); 41,9 (C-3); 33,1 (C-4); 55,0 (C-5); 18,5 (C-6); 39,7 (C-7); 35,3 (C-8); 50,7 (C-9); 37,1 (C-10); 21,5 (C-11); 60,6 (C-12); 57,6 (C-13); 50,1 (C-14); 31,2 (C-15); 69,3 (C-16); 125,0 (C-17); 108,7 (C-18); 143,2 (C-19); 33,3 (C-20); 21,7 (C-21); 15,5 (C-22); 15,0 (C-23); 22,9 (C-24); 140,4 (C-25); 170,2 (C=O); 82,6 (CH); 136,1 (C-*ipso*); 127,9 (*orto*); 128,9 (C-*meta*); 129,1 (C-*para*); 57,2 (OCH₃).

Epóxido α **40a**

E - 47 $\Rightarrow$ IV (filme): 2930; 1745; 1654; 1388; 876 cm⁻¹.

E - 48 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,70 (s, 3H); 0,76 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,99 - 2,05 (m, 1H); 2,90 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,36 (s, 3H); 4,72 (s, 1H); 6,05 (dd, 1H, $J = 11,2$ Hz e $J = 3,0$ Hz); 6,39 (m, 1H); 7,37 - 7,47 (m, 7H).

4.2.17 (S) - O - Metilmandelato do hyrtiosal **49**

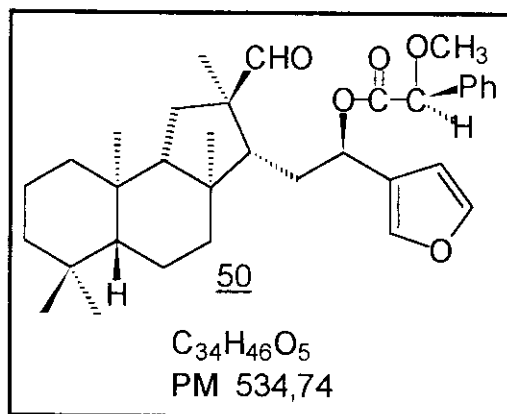


A uma solução do epóxido 45 (13,9 mg; 0,026 mmol) em nitrometano (6 mL) resfriada a - 23°C, foram adicionadas 12 gotas de uma solução de eterato de trifluoreto de boro (1 gota) em nitrometano (3 mL) também resfriada a - 23°C. A mistura foi agitada por 40 minutos a - 23°C. Após este período a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução de carbonato de sódio 10% e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida produzindo um material sólido. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10), obtendo-se o aldeído 49 (9,2 mg; 0,017 mmol; 65%) que apresentou ponto de fusão: 117,5 - 118,2°C e $[\alpha]_D^{25}$ - 32,72° (c 0,52; CH₂Cl₂).

E - 49 $\Rightarrow$ I.V (KBr): 2920; 2846; 2690; 1755; 1727; 1654; 1386; 876 cm⁻¹.

E - 50 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 6H); 0,87 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,64 - 1,84 (m, 5H); 3,42 (s, 3H); 4,78 (s, 1H); 5,62 (dd, 1H, J = 8,0 Hz e J = 5,1 Hz); 6,13 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,32 - 7,36 (m, 4H); 7,40 - 7,44 (m, 2H); 9,13 (s, 1H).

E - 51 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 40,2 (C-1); 18,8 (C-2); 42,5 (C-3); 33,1 (C-4); 57,4 (C-5); 18,3 (C-6); 40,3 (C-7); 44,5 (C-8); 60,2 (C-9); 36,8 (C-10); 33,6 (C-11); 203,8 (C-12); 52,1 (C-13); 48,7 (C-14); 30,5 (C-15); 67,9 (C-16); 124,2 (C-17); 108,5 (C-18); 143,1 (C-19); 21,2 (C-20); 33,5 (C-21); 15,6 (C-22); 16,4 (C-23); 19,0 (C-24); 140,3 (C-25); 169,9 (C=O); 82,6 (CH); 136,2 (C-*ipso*); 127,1 (C-*orto*); 128,6 (C-*meta*); 128,5 (C-*para*); 57,3 (OCH₃).

4.2.18 4.2.17 (S) - O - Metilmandelato do *ent*-hyrtiosal 50

A uma solução do epóxido 40 (22,4 mg; 0,042 mmol) em nitrometano (10 mL) resfriada a - 23°C, foram adicionadas 20 gotas de uma solução de eterato de trifluoreto de boro (1 gota) em nitrometano (3 mL) também resfriada a - 23°C. A reação foi agitada por 1 hora a - 23°C e manipulada de acordo com o procedimento descrito para o composto 49. Por purificação em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (85 : 15), foi obtido o aldeído 50 (15,6 mg; 0,029 mmol, 69%) com ponto de fusão: 115,7 - 116,5°C e $[\alpha]_D^{25} + 76,64^0$ (c 1,1; CH₂Cl₂).

E - 52 $\Rightarrow$ I.V (filme): 2925; 1751; 1719; 1387; 875 cm⁻¹.

E - 53 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,74 (s, 3H); 0,79 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,08 (dd, 2H, J = 9,9 Hz e J = 3,9 Hz); 1,66 - 1,74 (m; 3H); 3,36 (s, 3H); 4,68 (s, 1H); 5,51 (dd, 1H, J = 9,9 Hz e J = 3,9 Hz); 6,37 (m, 1H); 7,36 - 7,49 (m, 7H); 8,85 (s, 1H).

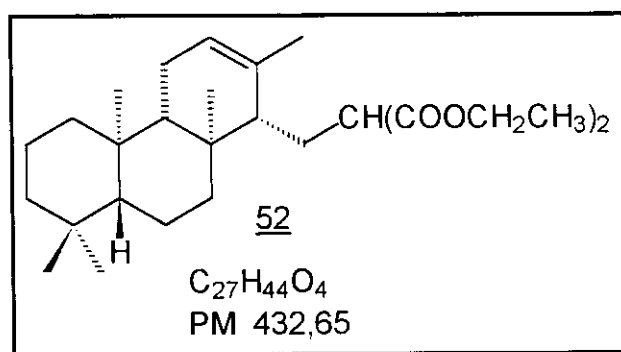
E - 54 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 40,2 (C-1); 18,7 (C-2); 42,6 (C-3); 33,1 (C-4); 57,2 (C-5); 18,2 (C-6); 39,6 (C-7); 44,1 (C-8); 60,0 (C-9); 36,7 (C-10); 33,2 (C-11); 203,6 (C-12); 51,7 (C-13); 48,6 (C-14); 30,3 (C-15); 67,0

(C-16); 124,5 (C-17); 108,8 (C-18); 143,2 (C-19); 33,6 (C-20); 21,2 (C-21); 15,5 (C-22); 16,3 (C-23); 18,5 (C-24); 140,8 (C-25); 169,6 (C=O); 82,4 (CH); 136,6 (C-*ipso*); 127,9 (C-*orto*); 128,8 (C-*meta*); 128,9 (C-*para*); 57,2 (OCH₃).

4.3 ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DO *ENT*-QUEILANTENODIOL 25

4.3.1 DESENVOLVIMENTO DA ROTA A

4.3.1.1 Homoisocopal - 12 - en - 16 - [Bis (etoxi-carbonila)] 52



Procedimento A

A uma solução de dietilmalonato de sódio preparada a partir de malonato de dietila (0,60 g; 3,47 mmol) e sódio (80,6 mg; 3,51 mmol) em tolueno anidro (3,5 mL), foi adicionada uma solução do éster metanossulfonato 35 (0,32 g; 0,87 mmol) em tolueno (3 mL). Após 30 horas sob refluxo, a mistura foi resfriada, o sólido resultante foi filtrado, lavado com tolueno e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (98 : 02) para fornecer o dieno 41 (0,04 g; 0,15 mmol; 17%) e o diéster 52

(0,2 4g; 0,55 mmol; 63%) como um óleo que apresentou $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 7,65^{\circ}$ (c 2,2; CHCl_3).

Procedimento B

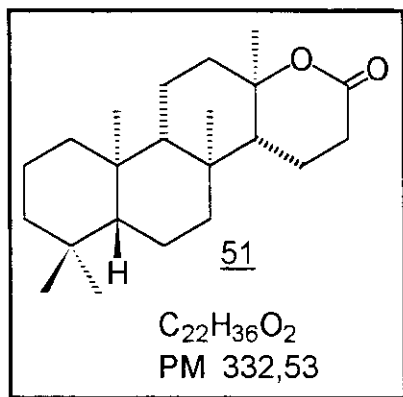
A uma solução de dietilmalonato de sódio preparada a partir de malonato de dietila (0,14 g; 0,87 mmol) e sódio (15,9 mg; 0,69 mmol) em tolueno anidro (20 mL), foi adicionada uma solução do éster p-toluenossulfonato 36 (87,8 mg; 0,20 mmol) em tolueno (2,0 mL). Após 36 horas sob refluxo, a reação foi manipulada e o produto desta foi purificado de acordo com o procedimento descrito no procedimento A, fornecendo isocopaladieno 41 (9,3 mg; 0,03 mmol; 15%) e o diéster 52 (36,7 mg; 0,08 mmol; 40%)

E - 55 $\Rightarrow$ I.V (filme): 2932; 2847; 1752; 1733; 1386 cm^{-1} .

E - 56 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CCl_4): δ 0,75 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,88 (s, 6H); 1,27 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,29 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,68 (sl, 3H); 1,84 - 1,86 (m, 2H); 1,95 - 2,08 (m, 2H); 3,37 (dd, 1H, $J = 11,1$ Hz e $J = 3,6$ Hz); 4,08 - 4,21 (m, 4H); 5,33 (m, 1H).

E - 57 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CCl_4): δ 39,7 (C-1); 18,6 (C-2); 41,8 (C-3); 33,0 (C-4); 56,1 (C-5); 18,4 (C-6); 40,4 (C-7); 36,7 (C-8); 54,6 (C-9); 37,1 (C-10); 22,6 (C-11); 123,0 (C-12); 133,7 (C-13); 51,7 (C-14); 26,2 (C-15); 52,4 (C-16); 168,4 (C-17); 22,2 (C-18); 14,0 (C-19); 33,4 (C-20); 21,7 (C-21); 14,1 (C-22); 60,4 (OCH_2); 60,3 (OCH_2); 15,5 (CH_3); 168,4 (C=O).

**4.3.1.2 (5R, 8S, 9S, 10R, 13R, 14R) - 4,4,8,10,13 - pentametila
- 16a - oxandrostan - 17- ona 51**



A uma solução do diéster 52 (0,520 g; 1,20 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (26,1 mg; 0,47 mmol) em água (3 mL) e a mistura foi refluxada por 3 horas. O resíduo foi resfriado e a este foi adicionado em seguida uma solução de ácido sulfúrico (0,331 g; 3,37 mmol) em água (0,6 mL). Após 16 horas sob refluxo, a mistura foi esfriada e extraída com éter etílico (4 X 20 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo fornecendo um resíduo oleoso (0,503 g). Este resíduo foi solubilizado em benzeno (60 mL) e adicionado eterato de trifluoreto de boro (0,6 mL), gota a gota, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. Após este período foi adicionada água e em seguida extraída com éter etílico (4 X 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavado com solução saturada de cloreto de sódio e evaporado a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (85 : 15) para fornecer a δ -lactona 51 (0,225 g; 0,68 mmol; 57%), que apresentou $[\alpha]_D^{25} + 15,07^\circ$ (c 1,7; $CHCl_3$) e ponto de fusão: 94,3 - 95,9°C.

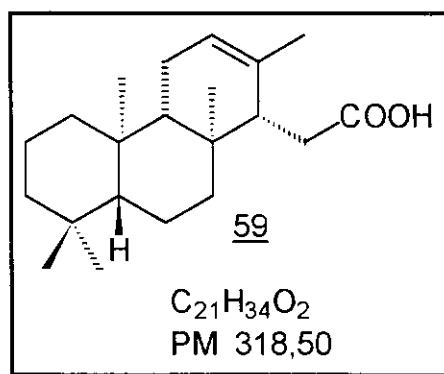
E - 58 $\Rightarrow$ I.V (KBr): 2933; 2843; 1734 cm^{-1} .

E - 59 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,74 (s, 3H); 0,76 (s, 3H); 0,78 (s, 6H); 1,30 (s, 3H); 1,32 - 1,74 (m, 14H); 1,94 (dt, 1H, $J = 12,3$ Hz e $J = 2,9$ Hz); 2,45 (ddd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 9,2$ Hz e $J = 18,2$ Hz); 2,54 (ddd, 1H, $J = 4,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz e $J = 18,2$ Hz).

E - 60 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 39,8 (C-1); 18,5 (C-2); 41,9 (C-3); 33,2 (C-4); 56,5 (C-5); 18,5 (C-6); 41,2 (C-7); 37,4 (C-8); 53,9 (C-9); 37,5 (C-10); 15,7 (C-11); 40,8 (C-12); 83,7 (C-13); 60,4 (C-14); 18,1 (C-15); 29,0 (C-16); 171,6 (C-17); 22,7 (C-18); 16,3 (C-19); 16,2 (C-20); 33,2 (C-21); 21,3 (C-22).

4.3.2 DESENVOLVIMENTO DA ROTA B

4.3.2.1 Ácido (1'S, 4a'S, 4b'R, 8a'R, 10a'S) - (+) - 1',4', 4a',4b', 5', 6',7',8', 9a', 10', 10a'- dodecaidro- 2',4b',8',8',10a'- pentametil - fenantreno -1- etanóico 59



A uma solução do aldeído 31 (0,194 g; 0,64 mmol) em acetona (15 mL) a 0°C, foi adicionada lentamente uma solução de reagente de Jones até persistência de cor amarelada (3,0 mL). A reação foi mantida sob agitação à

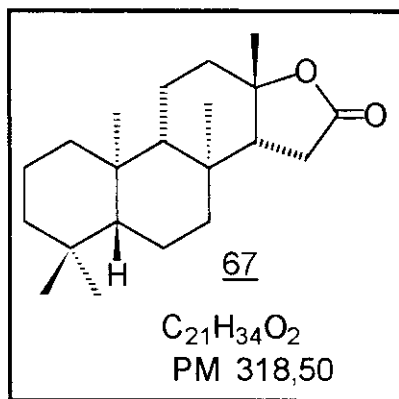
mesma temperatura por 40 minutos e em seguida, a mistura foi diluída com solução saturada de cloreto de sódio, lavada com solução de carbonato de sódio 10%, acidificada com solução de ácido sulfúrico 2N e extraída com éter etílico (4 X 20 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada a vácuo. Após purificação por coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10) foi obtido o ácido 59 (0,154 g; 0,48 mmol; 75%). Ponto de fusão: 109,8 - 110,7°C; $[\alpha]_D^{25} + 43,50^\circ$ (c 1,8; C₅H₅N).

E - 61 $\Rightarrow$ I.V (KBr): 3422; 2667; 1711; 1385 cm⁻¹.

E - 62 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, C₅D₅N): δ 0,78 (s, 3H); 0,79 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 1,88 (sl, 3H); 2,45 (dd, 1H, J = 16,6 Hz e J = 9,9 Hz); 2,66 (dd, 1H, J = 16,7 Hz; J = 2,1 Hz); 2,86 - 2,89 (m, 1H); 5,45 (m, 1H).

E - 63 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, C₅D₅N): δ 40,0 (C-1); 19,1 (C-2); 42,1 (C-3); 33,2 (C-4); 56,1 (C-5); 18,8 (C-6); 40,8 (C-7); 36,3 (C-8); 55,1 (C-9); 37,3 (C-10); 23,1 (C-11); 122,7 (C-12); 134,7 (C-13); 51,5 (C-14); 33,1 (C-15); 21,9 (C-16); 15,1 (C-17); 33,5 (C-18); 21,7 (C-19); 15,7 (C-20); 177,6 (C-21).

4.3.2.2 (5R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14R) - 4,4,8,10,13 - Pentametil - 16a - oxanorandrostano - 16 - ona 67



Procedimento A

Uma solução do ácido 59 (34,9 mg; 0,11 mmol) em benzeno anidro (6 mL) foi tratada com éterato de trifluoreto de boro (0,1 mL) e agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Após manipulação da reação e purificação do produto feitos de acordo com o procedimento descrito para a δ -lactona 51, (pag. 143) foram obtidas a *cis*- γ -lactona 67 (19,3 mg; 0,06 mmol; 55%) que apresentou ponto de fusão: 157,6 - 159,0°C; $[\alpha]_D^{25}$ - 3,64° (c 3,5; $CHCl_3$) e a *trans*- γ -lactona 58 (1,7 mg; 0,005 mmol; 5%).

Procedimento B

Ácido sulfúrico concentrado (0,3 mL) foi adicionado a uma solução do ácido 59 (61,6 mg; 0,19 mmol) em metanol anidro (2,0 mL) à temperatura ambiente e em seguida a mistura foi refluxada por 30 horas. Após remoção do aquecimento, foi adicionada água (5 mL) e a solução foi extraída com éter etílico (4 X 20 mL). A fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna

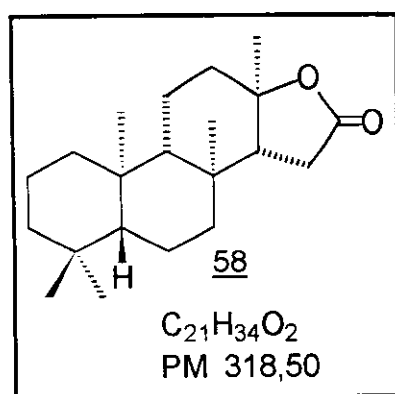
de sílica gel, usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (80 : 20) para fornecer a *cis*- γ -lactona 67 (35,3 mg; 0,11 mmol; 58%).

E - 64 $\Rightarrow$ IV (KBr): 2933; 2847; 1779; 1232; 928 cm^{-1} .

E - 65 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 0,80 - 1,65 (m, 14H); 1,68 - 1,80 (m, 2H); 2,24 - 2,31 (m, 1H); 2,39 (d, 1H, J = 17,9 Hz); 2,72 (dd, 1H, J = 17,9 Hz e J = 7,9 Hz).

E - 66 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 40,1 (C-1); 18,5 (C-2); 42,1 (C-3); 33,4 (C-4); 56,6 (C-5); 18,0 (C-6); 42,6 (C-7); 36,5 (C-8); 56,8 (C-9); 37,5 (C-10); 17,2 (C-11); 35,2 (C-12); 85,7 (C-13); 55,4 (C-14); 32,5 (C-15); 178,1 (C-16); 29,8 (C-17); 16,6 (C-18); 15,7 (C-19); 33,4 (C-20); 21,6 (C-21).

**4.3.2.3 (5R, 8S, 9S, 10R, 13R, 14R) - 4,4,8,10,13 - Pentametil -
16a - oxanorandrostan - 16 - ona 58**



A uma solução do ácido 59 (114,2 mg; 0,36 mmol) em 2-nitropropano (1,2 mL) resfriada a - 78°C, foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido clorossulfônico (209,2 mg; 1,80 mmol) em 2-nitropropano (1,4 mL), também resfriada a - 78°C. Após agitação a - 78°C

por 2,5 horas, foram adicionadas trietilamina (0,5 mL) e água (3 mL) a - 78°C e a solução foi extraída com éter etílico (4 X 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (80 : 20), forneceu a *trans*- γ -lactona 58 (73,1 mg; 0,23 mmol; 64%) (ponto de fusão: 186 - 189°C; $[\alpha]_D^{25} + 14,92^\circ$ (c 2,9; CHCl₃).

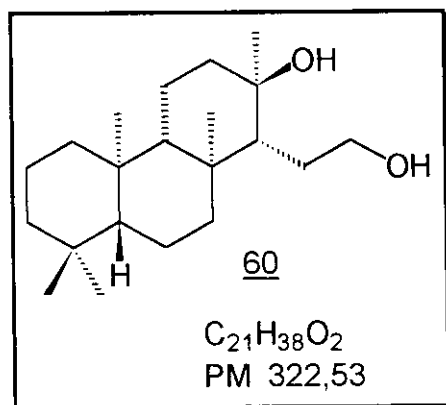
E - 67 $\Rightarrow$ IV (KBr): 2950; 2856; 1763; 1237; 946 cm⁻¹.

E - 68 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,00 - 1,70 (m, 14H); 1,80 - 1,89 (m, 1H); 1,96 (dd, 1H, J = 14,8 Hz e J = 6,5 Hz); 2,03 - 2,08 (m, 1H); 2,23 (dd, 1H, J = 16,1 Hz e J = 6,5 Hz); 2,41 (dd, 1H, J = 16,1 Hz e J = 14,8 Hz).

E - 69 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,8 (C-1); 18,5 (C-2); 42,1 (C-3); 33,4 (C-4); 57,3 (C-5); 17,8 (C-6); 41,2 (C-7); 36,5 (C-8); 59,5 (C-9); 37,6 (C-10); 19,5 (C-11); 38,6 (C-12); 86,5 (C-13); 60,9 (C-14); 28,8 (C-15); 177,3 (C-16); 21,3 (C-17); 16,3 (C-18); 16,0 (C-19); 33,4 (C-20); 21,5 (C-21).

Análise elementar: calculado para C₂₁H₃₄O₂: C - 79,19%; H - 10,76% observado: C - 79,24%; H - 10,54%.

4.3.2.4 (1'S, 4a'S, 4b'R, 8a'R, 10a'S)-(+)- 1'-(1-hidroxietano) - (2-hidroxi) - 1', 4', 2', 3', 4a', 4b', 5', 6', 7', 8', 2',4b', 8', 8', 10a'-tetradecaidro- 2', 4b', 8', 8', 10a' - pentametil-fenantreno 60



Hidreto de alumínio e lítio (14,1 mg; 0,37 mmol) foi adicionado a uma solução da *trans*- γ -lactona 58 (40,4 mg; 0,13 mmol) em éter etílico anidro (10 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 4 horas, foram adicionados éter etílico hidratado e solução de hidróxido de sódio 10% até completa destruição do excesso de hidreto. Após filtração do precipitado sobre celite, o filtrado foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de sódio anidro e concentrado a vácuo. Após recristalização de hexano foi obtido o diol 60 (36,4 mg; 0,11 mmol; 85%) como um sólido incolor (ponto de fusão: 174 - 177°C e $[\alpha]_D^{25} + 11,07^\circ$ (c 2,1; CHCl₃).

E - 70 $\Rightarrow$ IV (KBr): 3311; 2931; 2847; 1129; 1054 cm⁻¹.

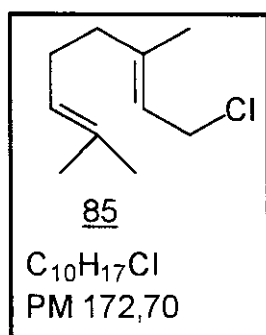
E - 71 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (s, 9H); 0,85 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,88 (dt, 1H, J = 12,2 Hz e J = 3,1 Hz); 3,45 - 3,49 (m, 1H); 3,79 (dt, 1H, J = 10,2 Hz e J = 4,4 Hz).

E - 72 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 40,0 (C-1); 18,6 (C-2); 42,1 (C-3); 33,3 (C-4); 56,5 (C-5); 18,1 (C-6); 41,1 (C-7); 39,3 (C-8); 59,5 (C-9); 37,5 (C-10); 19,3 (C-11); 44,3 (C-12); 73,0 (C-13); 60,5 (C-14); 27,7 (C-15); 24,6 (C-16); 16,5 (C-17); 33,3 (C-18); 21,4 (C-19); 16,2 (C-20); 64,2 (-CH₂OH).

Análise elementar: calculado para C₂₁H₃₈O₂: C - 78,20%; H - 11,88%; observado: C - 77,13%; H - 11,98%.

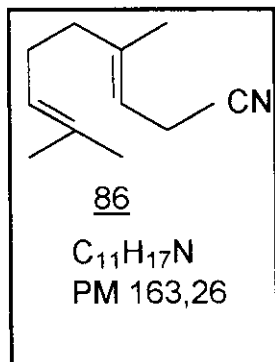
4.4 ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DA CADEIA LATERAL DO *ENT*-QUEILANTENODIOL 25 COM COMPOSTO MODELO.

4.4.1 (E)-1-Cloro - 3,7- dimetil- 2,6- octadieno - Cloreto de Geranila 85



A uma solução de geraniol 74 (7,63 g; 49,47 mmol) em tetracloreto de carbono (45 mL), foi adicionada trifenilfosfina (16,87 g; 64,32 mmol) e a reação foi deixada por 1 hora sob refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e pentano anidro (45 mL) foi adicionado. O óxido de trifenilfosfina formado foi filtrado e lavado com pentano. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida. A destilação do resíduo a vácuo forneceu o cloreto de geranila 85 (6,44 g; 37,29 mmol; 75%).

4.4.2 Homogeranonitrila 86



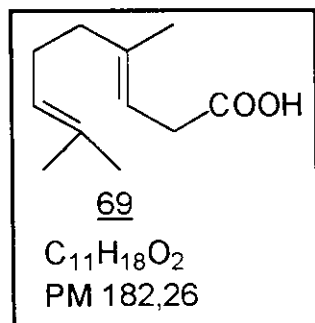
A uma solução de cloreto de geranila 85 (3,00 g; 17,37 mmol) em acetonitrila anidra (15 mL) foram adicionados sucessivamente 2,3,11,12 - dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadeca-2,11-dieno (dibenzo-18-coroa-6) (0,24 g; 0,91 mmol) e cianeto de potássio (3,47 g; 53,29 mmol). A mistura foi agitada sob proteção da luz, à temperatura ambiente, por 6 dias e filtrada. A remoção do solvente forneceu um resíduo que foi tratado com uma mistura de hexano : acetato de etila (3 : 1) para separar o éter coroa por filtração. Após a remoção do solvente foi obtido um óleo que por após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (95 : 05), forneceu a nitrila 86 (2,44 g; 14,95 mmol; 86%).

E - 73 $\Rightarrow$ IV (filme): 2921; 2856; 2248; 1448 cm^{-1} .

E - 74 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 2,05 - 2,11 (m, 4H); 3,04 (d, 2H, J = 7,0 Hz); 5,04 - 5,08 (m, 1H); 5,14 - 5,19 (m, 1H).

E - 75 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 16,2 (C-1); 111,9 (C-2); 132,4 (C-3); 39,3 (C-4); 26,2 (C-5); 123,7 (C-6); 142,5 (C-7); 16,4 (C-8); 17,7 (C-9); 25,7 (C-10); 118,8 (CN).

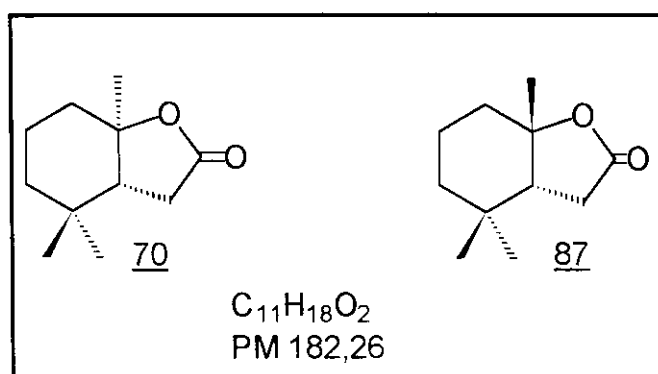
4.4.3 Ácido 4,8-dimetil-nona-3,7-dienóico (ácido homogenânico) 69



A nitrila 86 (623,8 mg; 3,82mmoles) foi dissolvida em metanol (5,0 mL) e uma solução de hidróxido de potássio (712,0mg; 12,69 mmol) em água (1,5 mL). A mistura foi refluxada por 43 horas, resfriada, diluída com água e extraída com éter etílico (2 X 20 mL). Em seguida a fase aquosa foi acidificada com solução de ácido clorídrico 2N e extraída com éter etílico (4 X 20 mL). A fase etérea foi então lavada com água, em seguida secada com sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi submetido à cromatografia de coluna em sílica gel, eluída com hexano : éter etílico (90 : 10) fornecendo o ácido homogerânico 69 (645,26mg; 3,54 mmol; 93%).

E - 76 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (s, 3H); 1,64 (sl, 3H); 1,68 (s, 3H); 2,03 - 2,11 (m, 4H); 3,09 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 5,06 - 5,10 (m, 1H); 5,29 - 5,34 (m, 1H).

4.4.4 ($\pm$)(3aR,7aR)-4,4,7a-trimetil-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octaidrobenzofuran-2(3H)-ona 70 e ($\pm$)(3aR,7aS)-4,4,7a-trimetil-2,3,3a,5,5,6,7,7a-octaidrobenzofuran-2(3H)-ona 87



A uma solução de ácido clorossulfônico (540,2 mg; 4,64 mmol) em 2-nitropropano (4 mL) resfriada a - 78°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de ácido homogêrico 69 (171,3mg; 0,94 mmol) no mesmo solvente (3 mL). Após agitação a - 78°C por 2,5 horas, foram adicionadas trietilamina (1 mL) e água (5 mL) a - 78°C e a solução foi extraída com éter etílico (4 X 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura hexano : éter etílico (80 : 20) para fornecer a *trans*- γ -lactona 70 (101,1 mg; 0,55 mmol; 59%) e a *cis*- γ -lactona 87 (27,1 mg; 0,15 mmol; 16%).

70 (*Trans*- γ -lactona):

E - 77 $\Rightarrow$ IV (filme): 2948; 2870; 1774; 737 cm^{-1} .

E - 78 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,20 - 1,38 (m, 1H); 1,51 - 1,69 (m, 3H); 1,73 - 1,83 (m, 1H); 1,96 - 2,10 (m, 1H); 2,00 (dd, 1H, J = 14,7 Hz e J = 6,8 Hz); 2,31 (dd, 1H, J = 16,3 Hz e J = 6,8 Hz); 2,42 (dd, 1H, J = 16,3 Hz e J = 14,7 Hz).

E - 79 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 176,8 (C-2); 29,3 (C-3); 55,7 (C-3a); 32,8 (C-4); 40,2 (C-5); 20,7 (C-6); 37,3 C₇; 86,7 (C-7a); 19,8 (C-7a Me); 20,5 (C-4 α Me); 32,3 (C-4 β Me).

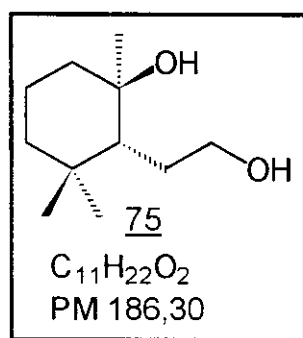
87 (Cis- γ -lactona):

E - 80 $\Rightarrow$ IV (filme): 2940; 2867; 1762; 1264; 737 cm⁻¹.

E - 81 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,20 - 1,66 (m, 5H); 1,82 - 1,90 (m, 1H); 2,06 (dd, 1H, J = 12,7 Hz e J = 8,4 Hz); 2,43 (dd, 1H, J = 17,3 Hz e J = 8,4 Hz); 2,51 (dd, 1H, J = 17,3 Hz e J = 12,7 Hz).

E - 82 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 175,7 (C-2); 33,2 (C-3); 51,9 (C-3a); 32,2 (C-4); 33,6 (C-5); 18,9 (C-6); 34,7 (C-7); 86,1 (C-7a); 28,4 (C-7a Me); 26,9 (C-4 α Me); 30,1 (C-4 β Me).

4.4.5 ($\pm$)-(1R, 2R)-1,3,3-Trimetil-2-(2'-hidroxietano)-1-cicloexanol 75



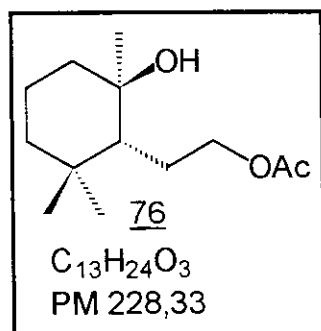
A uma solução da *trans*- γ -lactona 70 (476,9 mg; 2,62 mmol) em éter etílico anidro (15 mL), foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (299,2 mg; 7,89 mmol). Após 5 horas sob agitação, foram adicionados éter etílico hidratado e solução de hidróxido de sódio 10% até completa destruição do excesso de hidreto. Após filtração do precipitado sobre celite, o filtrado foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de sódio anidro e concentrado a vácuo. Após recristalização de hexano foi obtido o diol 75 (431,6 mg; 2,32 mmol; 89%) como um sólido incolor (ponto de fusão: 104 - 105°C).

E - 83 $\Rightarrow$ IV (KBr): 3322; 2934; 2867; 1167; 1033 cm^{-1} .

E - 84 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,81 (m, 1H); 3,49 (dt, 1H, J = 10,5 Hz e J = 6,0 Hz); 3,81 (dt, 1H, J = 10,5 Hz e J = 4,4 Hz).

E - 85 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 73,0 (C-1); 55,5 (C-2); 35,5 (C-3); 43,4 (C-4); 20,5 (C-5); 41,6 (C-6); 23,7 (C-1 Me); 32,6 (C-3 β Me); 21,0 (C-3 α Me); 28,7 (C-1'); 63,9 (C-2').

Análise elementar: Calculado para: C₁₁H₂₂O₂: C - 70,92%; H - 11,90%; observado: C - 71,00%; H - 11,77%.

4.4.6 (±)-(1R, 2R)-1,3,3-Trimetil-2-(2'acetoxietano)-1-cicloexanol 76

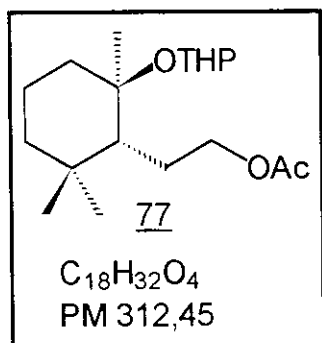
Anidrido acético (541,0 mg; 5,30 mmol) foi adicionado a uma solução do diol 75 (431,6 mg; 2,32 mmol) em piridina anidra (3,5 mL). Após 6 horas sob agitação à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com éter etílico, lavada sucessivamente com solução saturada de sulfato de cobre e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo após cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de diclorometano : metanol (98 : 02) forneceu o hidroxí-acetato 76 (495,6 mg; 2,17 mmol; 94%).

E - 86 $\Rightarrow$ IV (filme): 3448; 2934; 2867; 1729; 1265 cm^{-1} .

E - 87 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 4,41 - 4,22 (m, 2H).

E - 88 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz): δ 73,7 (C-1); 53,7 (C-2); 35,3 (C-3); 43,6 (C-4); 20,5 (C-5); 41,5 (C-6); 23,2 (C-1 Me); 32,7 (C-3 β Me); 21,1 (C-3 α -Me); 25,5 (C-1'); 66,6 (C-2'); 171,5 (-C=O); 21,1 (-CH₃).

4.4.7 Éter THP 77



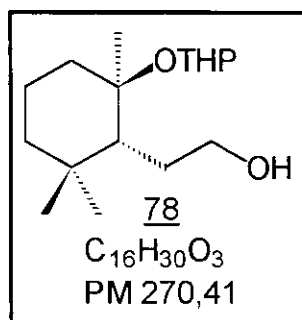
Uma solução do hidroxí-acetato 76 (450,8 mg; 1,97 mmol) em benzeno anidro (9 mL) foi tratada com 3,4-diidro-2H-pirano (737,6 mg; 8,77 mmol) recentemente destilado e ácido p-toluenossulfônico (6,0 mg; 0,03 mmol). Após agitação à temperatura ambiente, por 5 horas, a mistura foi tratada com solução aquosa de hidróxido de potássio 1%. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Após purificação do resíduo por coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10), forneceu uma mistura de dois diastereoisômeros 77 (593,4 mg; 1,90 mmol; 96%).

E - 89 $\Rightarrow$ IV (filme): 2945; 2867; 1729; 1265; 1128; 1028; 990 cm^{-1} .

E - 90 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (s, 6H); 0,95 (s, 6H); 1,20 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 2,04 (s, 3H) 2,04 (s, 3H); 3,42 - 3,56 (m, 3H); 3,85 - 3,96 (m, 3H); 4,00 - 4,15 (m, 1H); 4,25 - 4,37 (m, 1H); 4,86 (dt, 1H, $J = 18,3$ Hz e $J = 4,7$ Hz); 4,96 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz e $J = 2,7$ Hz).

Análise elementar: Calculado para $C_{18}H_{32}O_4$: C - 69,19%; H - 10,32%; observado: C - 69,26%; H - 9,92%.

4.4.8 Hidroxi-éter 78



Hidreto de alumínio e lítio (28,5 mg; 0,75 mmol) foi adicionado a uma solução de 77 (157,1 mg; 0,50 mmol) em éter anidro (15 mL). Após agitação à temperatura ambiente por 2,5 horas, a reação foi manipulada usando o mesmo procedimento descrito para o composto 75. A purificação do resíduo, por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10) forneceu dois álcoois diastereoisoméricos 78a (64,9 mg; 0,24 mmol; 48%) e 78b (66,5 mg; 0,25 mmol; 50%) numa proporção de 1:1.

78a

E - 91 $\Rightarrow$ IV (filme): 3407; 2941; 2868; 1128; 1075; 1023; 989 cm^{-1} .

E - 92 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,85 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 3,43 - 3,56 (m, 3H); 3,73 - 3,77 (m, 1H), 3,91 - 3,96 (m, 1H); 4,88 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz e $J = 2,4$ Hz).

E - 93 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ 80,4 (C-1); 52,8 (C-2); 35,5 (C-3); 41,4 (C-4); 20,6 (C-5); 40,1 (C-7); 19,2 (C-1 Me); 32,8 (C-3 β Me); 21,4 (C-3 α Me); 29,2 (C-1'); 63,7 (C-2'); 63,4 (C-2''); 32,1 (C-3''); 20,1 (C-4''); 25,3 (C-5''); 93,0 (C-6'').

Análise elementar: Calculado para $C_{16}H_{30}O_3$: C - 71,07%; H - 11,18%; observado: C - 70,72%; H - 10,79%.

78b

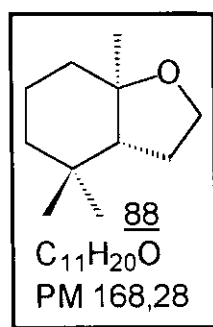
E - 94 $\Rightarrow$ IV (filme): 3407; 2941; 2868; 1128; 1075; 1023; 989 cm^{-1} .

E - 95 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,84 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,98 - 2,03 (m, 1H); 3,45 - 3,63 (m, 3H); 3,78 - 3,81 (m, 1H); 3,94 - 3,97 (m, 1H); 4,87 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz e $J = 2,4$ Hz).

E - 96 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ 80,2 (C-1); 53,7 (C-2); 35,3 (C-3); 41,4 (C-4); 20,9 (C-5); 38,7 (C-6); 20,3 (C-1 Me); 32,7 (C-3 β Me); 21,3 (C-3 α Me); 29,1 (C-1'); 64,0 (C-2'); 63,9 (C-2''); 32,6 (C-3''); 20,0 (C-4''); 25,2 (C-5''); 93,1 (C-6'').

Análise elementar: Calculado para $C_{16}H_{30}O_3$: C - 71,07%; H - 11,18%; observado: C - 69,17%; H - 10,68%.

4.4.9 ($\pm$)- (3aR, 7aR) - 4,4,7a - trimetil - 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octaidrobenzofurano 88



Procedimento A

A uma solução do hidróxi-éter 78 (152,1 mg; 0,56 mmol) em piridina anidra (2,0 mL) resfriada a 0°C foi adicionado, gota a gota, cloreto

de metanossulfonila (83,6 mg; 0,73 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida a solução foi diluída com éter etílico, lavada sucessivamente com solução saturada de sulfato de cobre e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (95 : 05) fornecendo o derivado tetraidrofurânico 88 (34,9 mg; 0,21 mmol; 38%).

Procedimento B

A uma solução do hidroxí-éter 78 (62,7 mg; 0,23 mmol) em diclorometano (4 mL) foram adicionados trietilamina (27,3 mg; 0,27 mmol), cloreto de p-toluenossulfonila (51,5 mg; 0,27 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (1,5mg; 0,01 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 6 horas, a mistura foi diluída com diclorometano, lavada sucessivamente com solução aquosa de ácido clorídrico 1N e solução saturada de cloreto de sódio e secada com sulfato de sódio anidro. Remoção do solvente sob pressão reduzida forneceu um resíduo que, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (90 : 10), forneceu o éter 88 (17,6 mg; 0,10 mmol, 43%).

Procedimento C

A uma solução do hidroxí-éter 78 (61,3 mg; 0,23 mmol) e tetrabrometo de carbono (94,2 mg; 0,28 mmol) em diclorometano (2 mL) resfriada a 0°C, foi adicionada trifetilfosfina (89,0 mg; 0,34 mmol) em pequenas porções. Após agitação por 1 hora, o solvente foi removido sob vácuo, adicionado éter etílico (8 mL) ao resíduo e filtrado. A fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e concentrada sob pressão

reduzida. Purificação por cromatografia de coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (90 : 10) do produto bruto, forneceu o éter 88 (23,1 mg; 0,14 mmol; 61%).

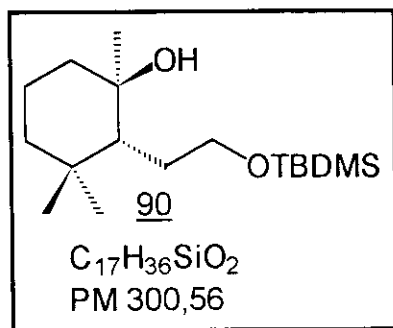
E - 97 $\Rightarrow$ IV (filme): 2951; 2868; 1458; 1375; 1158 cm^{-1} .

E - 98 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,16 (dd, 1H, $J = 13,4$ Hz e $J = 5,4$ Hz; 1,26 - 1,57 (m, 4H); 1,64 - 1,90 (m, 4H); 3,76 - 3,92 (m, 2H).

E - 99 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 64,0 (C-2); 23,6 (C-3); 56,3 (C-3a); 33,1 (C-4); 41,0 (C-5); 21,2 (C-6); 38,6 (C-7); 79,9 (C-7a); 20,0 (C-4 α Me); 32,8 (C-4 β Me); 20,0 (C-7a Me).

Análise elementar: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$: C - 78,51%; H - 11,98%; observado: C - 76,59%; H - 11,64%.

4.4.10 Éter silílico 90



A uma suspensão de hidreto de sódio (22,8 mg; 0,95 mmol) em tetraidrofurano anidro (3 mL), sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução do diol 75 (176,7 mg; 0,95 mmol) em tetraidrofurano anidro (2 mL) à temperatura ambiente e agitado por 45 minutos. Em seguida foi adicionado o cloreto de ter-butildimetilsilila (143,2 mg; 0,95 mmol) e a

reação foi deixada sob agitação por 15 horas. A mistura foi diluída com éter etílico, lavada sucessivamente com solução de carbonato de potássio 10% e seguida de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada a vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10) fornecendo o derivado sililado 90 (218,7 mg; 0,73 mmol; 77%).

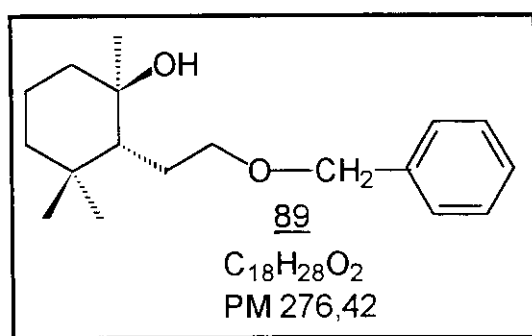
E - 100 $\Rightarrow$ I. V. (filme): 3445; 2956; 2930; 2858; 1389 cm^{-1} .

E - 101 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,01 (s, 6H); 0,72 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,08 (s, 3H); 1,10 - 1,74 (m, 9H); 3,38 - 3,50 (m, 1H); 3,77 (dt, 1H, J = 9,9 Hz e J = 4,2 Hz); 4,17 (s, 1H, troca com D₂O).

E - 102 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 71,5 (C-1); 55,5 (C-2); 35,3 (C-3); 41,7 (C-4); 20,3 (C-5); 42,7 (C-6); 23,8 (C-1 Me); 21,0 (C-3 α Me); 32,6 (C-3 β Me); 28,6 (C-1'); 64,9 (C-2'); - 5,5 (CH₃Si); 18,3 (C-Si); 25,9 (CH₃).

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₃₆SiO₂: C - 67,94%; H - 12,07%; observado: C - 67,89%; H - 11,85%.

4.4.11 Éter benzílico 89



A uma solução do diol 75 (636,8 mg; 3,42 mmol) em tetraidrofurano anidro (6,0 mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de

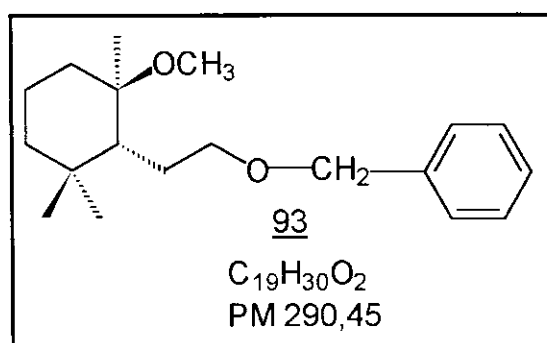
argônio, foi adicionado hidreto de sódio (83,2 mg; 3,47 mmol) em pequenas porções. Após agitação por 45 minutos, foram adicionados iodeto de tetra-*n*-butilamônio (12,6 mg; 0,034 mmol) e brometo de benzila (590 mg; 3,45 mmol). Após 5 horas sob agitação, a mistura foi filtrada sobre florissil. A remoção do solvente sob pressão reduzida, levou à obtenção de um óleo que, quando submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (80 : 20), forneceu o álcool monobenzilado 89 (937,1 mg; 3,39 mmol; 99%).

E - 103 $\Rightarrow$ IV (filme): 3424; 2931; 2865; 1455; 1161; 1101; 697 cm^{-1} .

E - 104 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,19 - 1,81 (m, 9H); 3,44 (ddd, 1H, $J = 9,4$ Hz, $J = 9,1$ Hz e $J = 4,2$ Hz); 3,64 - 3,70 (m, 1H); 4,54 (s, 2H); 7,26 - 7,37 (m, 5H).

E - 105 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 72,1 (C-1); 55,5 (C-2); 35,4 (C-3); 41,6 (C-4); 20,4 (C-5); 42,9 (C-6); 23,7 (C-1 Me); 21,0 (C-3 α Me); 32,6 (C-3 β Me); 26,1 (C-1'); 72,1 (C-2'); 73,2 (-OCH₂-); 137,8 (C-1''); 127,7 (C-2'', C-3'', C-5'' e C-6''); 128,4 (C-4'').

4.4.12 Metil, benzil - diéter 93



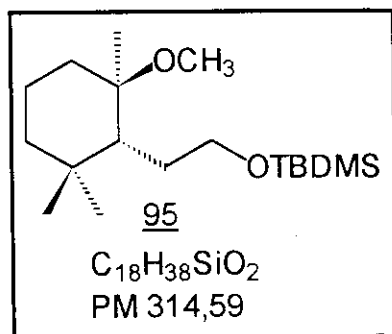
Uma solução de n-BuLi 2,5M (162,7 mg; 2,54 mmol) em n-hexano, foi adicionada a uma solução do álcool monobenzilado 89 (466,8 mg; 1,69 mmol) em dimetoxietano anidro (4 mL) a 0°C e sob atmosfera de argônio. Após agitação por 45 minutos, foi adicionado iodeto de metila (360,2 mg; 2,54 mmol). Após 18 horas, sob agitação à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com éter etílico, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (98 : 02) fornecendo o diéter 93 (381,3 mg; 1,31 mmol; 78%).

E - 106 $\Rightarrow$ IV (filme): 2935; 2867; 1458; 697 cm^{-1} .

E - 107 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 1,15 - 1,80 (m, 9H); 3,10 (s, 3H); 3,45 (ddd, 1H, J = 10,4 Hz, J = 10,4 Hz e J = 5,7 Hz); 3,65 (ddd, 1H, J = 10,4 Hz, J = 10,4 Hz e J = 5,9 Hz); 4,51 (s, 2H); 7,26 - 7,37 (m, 5H).

E - 108 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 77,1 (C-1); 49,8 (C-2); 35,1 (C-3); 41,2 (C-4); 19,8 (C-5); 36,8 (C-6); 19,0 (C-1 Me); 22,0 (C-3 α Me); 32,9 (C-3 β Me); 26,9 (C-1'); 72,4 (C-2''); 72,6 (-OCH₂-); 138,8 (C-1''); 127,6 (C-2'' e C-6''); 127,3 (C-3'' e C-5''); 128,3 (C-4''); 47,6 (-OCH₃).

Análise elementar: Calculado para C₁₉H₃₀O₂: C - 78,57%; H - 10,41%; observado: C - 78,76%; H - 10,45%.

4.4.13 Metil, terbutil - dimetil - silil diéter 95

A uma solução do álcool monossililado 90 (146,0 mg; 0,49 mmol) em dimetoxietano anidro (3 mL), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução de n-BuLi 2,5M em n-hexano (46,8 mg; 0,73 mmol). Após 15 minutos, sob agitação, foi adicionado iodeto de metila (103,6 mg; 0,73 mmol) e o banho de gelo foi retirado. Após agitação por 18 horas, à temperatura ambiente, foi adicionado éter etílico e a mistura foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com uma mistura de hexano : éter etílico (90 : 10) forneceu o diéter 95 (90,8 mg; 0,29 mmol; 59%).

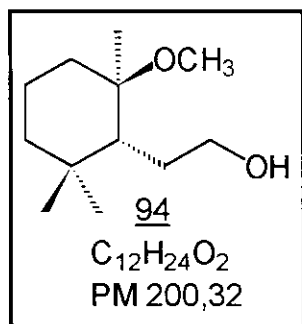
E - 109 $\Rightarrow$ IV (filme): 2931; 2857; 1378 cm^{-1} .

E - 110 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,1 (s, 6H); 0,84 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,94 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 3,12 (s, 3H); 3,48 - 3,59 (m, 1H); 3,72 - 3,83 (m, 1H).

E - 111 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 77,6 (C-1); 49,6 (C-2); 34,9 (C-3); 41,1 (C-4); 19,8 (C-5); 36,8 (C-6); 18,9 (C-1 Me); 22,0 (C-3 α Me); 32,9 (C-3 β Me); 30,4 (C-1'); 65,3 (C-2'); -5,2 (CH₃-Si); 18,5 (C-Si); 26,1 (CH₃); 47,5 (-OCH₃).

Análise elementar: Calculado para $C_{18}H_{38}SiO_2$: C - 68,72%; H - 12,18%; observado: C - 69,13%; H - 11,53%.

4.3.14 Hidroximetil 94



Procedimento A

Uma solução do diéter 93 (800,3 mg; 2,76 mmol) em etanol 95% (16 mL) contendo paládio sobre carvão ativo (201,4 mg), foi tratada com hidrogênio, adaptando-se uma bexiga contendo hidrogênio à temperatura ambiente. Após 8 horas sob agitação magnética, a mistura foi filtrada sob sílica gel fornecendo o hidroxi-éter 94 (532,3 mg; 2,66 mmol; 96%).

Procedimento B

A solução do diéter 95 (51,0 mg; 0,16 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) a 0°C, foi adicionado fluoreto de tetra-n-butilamônio (101,0 mg; 0,32 mmol). Após 3 horas, sob agitação, foi adicionado éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (80 : 20) forneceu o hidroxi-éter 94 (30,0 mg; 0,15 mmol; 94%).

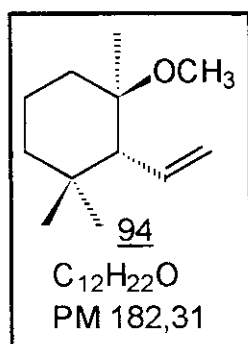
E - 112 $\Rightarrow$ IV (filme): 3407; 2939; 2867; 1074 cm^{-1} .

E - 113 $\Rightarrow$ RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,19 - 1,44 (m, 5H); 1,57 - 1,67 (m, 3H); 1,93 - 1,98 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,41 - 3,48 (m, 1H); 3,70 - 3,77 (m, 1H); 4,10 (sl, 1H).

E - 114 $\Rightarrow$ RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 77,5 (C-1); 53,8 (C-2); 35,4 (C-3); 41,3 (C-4); 19,8 (C-5); 37,2 (C-6); 17,5 (C-1 Me); 21,3 (C-3 α Me); 32,6 (C-3 β Me); 28,9 (C-1'); 63,8 (C-2'); 47,5 (-OCH₃).

Análise elementar: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C - 71,95%; H - 12,08%; observado: C - 71,44%; H - 12,21%.

4.4.15 Ofefina 96



Procedimento A

A uma solução do hidroxí-éter 94 (25,6 mg; 0,13 mmol) em diclorometano (2 mL), foram adicionados trietilamina (72,6 mg; 0,72 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (36,6 mg; 0,19 mmol). Após 5 horas sob agitação e atmosfera de argônio, foi adicionado diclorometano e a mistura foi lavada com solução de ácido clorídrico 1N, seguida de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto desta reação através de coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente

uma mistura de hexano : éter etílico (98 : 02), forneceu a olefina 96 (5,5 mg; 0,03 mmol; 23%).

Procedimento B

A uma solução do hidroxí-éter 94 (68,3 mg; 0,34 mmol) em piridina anidra (2 mL) resfriada a 0°C, foi adicionado cloreto de metanossulfonila (58,7 mg; 0,51 mmol). O banho de gelo foi removido e após 7 horas sob agitação e atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, foi adicionado éter etílico. A mistura foi lavada com solução saturada de sulfato de cobre seguida de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (98 : 02) fornecendo a olefina 96 (43,4 mg; 0,24 mmol; 71%).

Procedimento C

Uma solução do hidroxí-éter 94 (57,5 mg; 0,29 mmol) em diclorometano (2 mL) foi tratada com tetrabrometo de carbono (119,3 mg; 0,36 mmol) e trifenilfosfina (112,7 mg; 0,43 mmol), de acordo com o procedimento descrito no item 4.3.9. A purificação do produto desta reação através de cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano : éter etílico (98 : 02), forneceu a olefina 96 (224 mg; 0,12 mmol; 46%).

Procedimento D

A uma solução contendo o composto 94 (36,5 mg; 0,18 mmol), trifenilfosfina (62,4 mg; 0,24 mmol) e imidazol (17,0 mg; 0,25 mmol) em acetonitrila (0,6 mL) e éter etílico (0,9 mL), resfriada a 0°C, foram adicionados aos poucos os cristais de iodo (66,3 mg; 0,26 mmol). Após 3

horas, sob agitação a 0°C, a mistura foi diluída com éter etílico e lavada sucessivamente com solução saturada de tiosulfato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e água. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Após purificação por coluna de sílica gel eluída com hexano : éter etílico (98 : 02), foi obtida a olefina 96 (8,8 mg; 0,05 mmol; 28%).

Procedimento E

Uma solução de trifenilfosfina (82,6 mg; 0,31 mmol) em tetracloreto de carbono (0,5 mL) foi adicionada à uma solução do hidroxietér 94 (51,0 mg; 0,25 mmol) em tetracloreto de carbono (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 72 horas e extraída com pentano (4 X 20 mL). Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação do produto bruto conforme o procedimento descrito anteriormente, forneceu a olefina 96 (40,2 mg; 0,22 mmol; 88%).

Procedimento F

Uma solução do hidroxietér 94 (69,2 mg; 0,35 mmol) em éter de petróleo anidro (2 mL) foi adicionada à uma solução de iodo (87,8 mg; 0,35 mmol) em éter de petróleo anidro (5 mL). Após 2 horas sob refluxo, a mistura foi resfriada e diluída com éter de petróleo e lavada sucessivamente com solução de tiosulfato de sódio 10%, solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do produto desta reação conforme o procedimento descrito anteriormente, forneceu o composto 96 (26,5 mg; 0,15 mmol; 43%).

E - 115 $\Rightarrow$ E. M. (70eV): m/e 182(M⁺); 167;150; 109 (100%)

5. CONCLUSÃO

Conforme descrito neste trabalho durante o desenvolvimento da síntese do *ent*-hyrtiosal 28, a separação dos dois ésteres (S)-O-metilmandelatos diastereoisômeros 39m e 39M, permitiu a síntese do aldeído 49 com a configuração absoluta do hyrtiosal 6 e a síntese do aldeído 50 com a configuração absoluta do *ent*-hyrtiosal 28.

O éster (S) - O - metilmandelato do aldeído 49 com a configuração do produto natural foi preparado em, 8 etapas, a partir do isocopalato de metila 32, com rendimento total de 2,7%; enquanto, o éster (S)-O-metilmandelato do aldeído enantiomérico 50, foi preparado em igual número de etapas com rendimento de 6,3%.

A etapa chave nesta síntese é o rearranjo com contração de anel dos epóxidos 45 e 40, levando à formação dos aldeídos 49 e 50, respectivamente.

Conforme o exposto sobre a síntese do *ent*-queilantenodiol 25 podemos concluir que a obtenção da δ -lactona 51 constituiu a síntese formal do *ent*-queilantenodiol 25, uma vez que a síntese executada por Vlad e colaboradores,⁵⁵ tem como intermediário comum, a δ -lactona 57, obtida por uma estratégia diferente daquela por nós usada. Portanto, permanece a dúvida quanto à configuração absoluta do produto natural.

Por outro lado, no estudo sobre a síntese da cadeia lateral do *ent*-queilantenodiol 25 com composto modelo, pudemos observar as dificuldades que surgiram no decorrer do trabalho, principalmente na transformação das hidroxilas primárias dos intermediários 78 e 94 em bons grupos de saída, para a introdução do grupo propiolato de metila.

Podemos ainda destacar aqui, o uso do ácido clorossulfônico na ciclização eletrofílica de ácidos homoterpenóides, levando estereosseletivamente à γ -lactonas de fusão *trans* em bons rendimentos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P. Crews, S. Naylor - Sesterterpenes: An Emerging Group of Metabolites from Marine and Terrestrial Organisms. *Progr. Chem. Nat. Prod.* **1985**, 48, 203.
2. M. Orsenigo - Toxin Production by *Helminthosporium eryzae*. II. Influence of Nutrition, pH, Temperature, and Age of Culture. *Ann. Sper. Agrar.* (Rome) **1965**, 10, 1809; *Chem. Abstr.* **1957**, 51, 6791d.
3. G. Brochere - Ferreol, J. Polonsky - Structure of a New Alicyclic Acid, Gascardic Acid, Isolated from Gum Lac of the Chochineal, *Gascardia madagascariensis*. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 963.
4. S. Nozoe, M. Morisaki, K. Tsuda, Y. Iitaka, N. Takahashi, S. Tamura, K. Ishibashi, M. Shirasaka - The Structure of Ophiololin, a C₂₅ Terpenoid Having a Novel Skeleton. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4968.
5. D. Arigoni - In Chemical Society Autumn Meeting, Nottingham, **1965**.
6. R. Scartazzini - Ph.D. Dissertation, Nr. 3889, ETH, Zurich, **1966**.
7. R. K. Boeckman Jr., D. M. Blum, E. V. Arnold, J. Clardy - The Structure of Gascardic Acid from an x-ray Diffraction Study. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4609.
8. R. K. Boeckman Jr., D. M. Blum, S. D. Arthur - A Total Synthesis of Gascardic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5060.

-
9. D. J. Faulkner - Variabilin, an Antibiotic from the Sponge, *Ircinia Variabilis*. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3821.
 10. I. Rothberg, P. Shubiak - The Structure of some Antibiotics from the Sponge *Ircinia strobilina*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 769.
 11. F. Yasuda, H. Tada - Desacetilsclaradial, a Citotoxic Metabolite from the Sponge *Cacospongia scalaris*. *Experientia* **1981**, 37, 110.
 12. K. Iguchi, Y. Shimada, Y. Yamada - Hyrtiosal, a New Sesterterpenoid with a Novel Carbon Skeleton from the Okinawan Marine Sponge *Hyrtios erectus*. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 522.
 13. P. Crews, P. Bescansa, G. Bakus - A non-Peroxide Norsesterterpene from a Marine Sponge *Hyrtios erecta*. *Experientia* **1985**, 41, 690.
 14. H. Kikuchi, Y. Tsukitani, I. Shimizu, M. Kobayashi, I. Kitagawa - Foliaspongin, an Antiinflammatory Bishomosesterterpene from the Marine Sponge *Phyllospongia foliascens* (Pallas). *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1492.
 15. K. Ishibashi - Studies on Antibiotics from *Helminthosporium* sp. Fungi. *J. Antibiotic.* **1962**, 115, 88.
 16. K. Ishibashi - Studies on Antibiotics from *Helminthosporium* sp. Fungi. Part III. Ophibolin Production by *Helminthosporium tuarcicum*. *J. Agr. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 35, 323, **1961**, 36, 323.

-
17. B. Sullivan, D. J. Faulkner - An Antimicrobial Sesterterpene from a Palauan Sponge. *Tetrahedron. Lett.* **1982**, 23, 907.
 18. A. Carotenuto, E. Fattorusso, V. Lanzotti, S. Magno, L. Mayol - Lintenolides C-E: Unusual Antifeedant Sesterterpenes Isolated from the Marine Sponge *Cacospongia* cf. *Linteiformis*. *Liebigs Ann.* **1996**, 77.
 19. E. Fattorusso, V. Lanzotti, S. Magno, L. Mayol - A Novel Bioactive Based on an Unprecedented Tricyclic Skeleton from the Caribbean Sponge *Cacospongia* cf. *linteiformis*. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6921.
 20. M. R. Conte, E. Fattorusso, V. Lanzotti, S. Magno, L. Mayol - Lintenolides, New Pentacyclic Bioactive Sesterterpenes from the Caribbean Sponge *Cacospongia* cf. *linteiformis*. *Tetrahedron* **1994**, 50, 849.
 21. H. He, P. Kulanthaivel, B. J. Baker - New Cytotoxic Sesterterpene from the Marine Sponge *Spongia* sp.. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7189.
 22. Y. Doi, H. Shigemori, M. Ishibashi, F. Mizobe, A. Kawashima, S. Nakaike, J. Kobayashi - New Sesterterpenes with Nerve Growth Factor Synthesis - Stimulating Activity from the Okinawan Marine Sponge *Hyrtios* sp.. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 2190.
 23. H. Khan, A. Zaman, G. L. Chetty, A.. S. Gupta, S. Dev - Cheilanthatriol - A New Fundamental Type in Sesterterpenes. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4443.

-
24. L. V. Manes, S. Naylor, P. Crews, G. J. Bakus - Suvanine, a Novel Sesterterpene from an *Ircinia* Marine Sponge. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 284.
25. D. Heissler, R. Ocampo, P. Albrecht, J. Riehel, G. Ourisson - Identification of Long-Chain Tricyclic Terpene Hydrocarbons (C₂₁ - C₃₀) in Geological Samples. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 496.
26. F. R. Aquino Neto, A. Restle, J. Connan, P. Albrecht, G. Ourisson - Novel Tricyclic Terpanes (C₁₉, C₂₀) in Sediments and Petroleums. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2027.
27. R. Kamaya, H. A. Geta - Fern Constituents: Cheilanthetriol and Cheilanthenediol, Sesterterpenoids Isolated from the Leaves of *Aleuritopteris Khunii*. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 342.
28. A. S. Gupta, S. Dev, M. Sangare, B. Septe, G. Lukacs - Sur La Structure du cheilanthatriol. Une Étude par la RMN du ¹³C (1). *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1879.
29. M. D. Ungur, N. V. Hung, P. F. Vlad - Synthesis of 17E - and 17Z - Cheilanthene-13 α ,19- Diols. *J. Nat. Prod., URSS.* **1991**, 292.
30. T. Jenn, D. Heissler - Synthesis of *ent*-Cheilanthenediol, The Enantiomer of a Natural Tricyclopentaprenediol. *Synlett* **1995**, 607.

-
31. D. Heissler, C. Ladenburger - Synthesis of (+)-Tricyclohexaprenol, A Possible Precursor of a Family of Tricyclic Geoterpanes, and Synthesis of an Isomer. *Tetrahedron* **1988**, 44, 2513.
32. A . B . de Carvalho - Estudo Sobre a Síntese de Sesterterpeno Hirtiosano e Sobre a Síntese de Açúcares Clorados. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP **1994**.
33. P. M. Imamura, E. A. Rúveda - The C-13 Configuration of The Bromine-Containing Diterpene Isoaplysin-20. Synthesis of Debromoisoplysin-20 and Its C-13 Epimer. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 510.
34. S. Bory, M. Fétizon, P. Laszlo - Stéréochimie dans la Série de l' acide Agatique. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2310.
35. R. Ikan "Natural Products - A Laboratory Guide". Jerusalém, Israel Universities Press, **1969**.
36. F. A. Carey, R. J. Sundberg "Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis". New York, Plenum Press, **1990**, 145.
37. K. R. Hanson - Applications of the Sequence Rule. I. Naming the Paired Ligands g,g, at a Tetrahedral Xggij. II. Naming the Faces of a Trigonal Atom Yghi. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2731.
38. M. B. Smith - "Organic Synthesis". Singapore, Mc-Graw-Hill, **1994**, Chapter 4.

-
39. R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill "Spectrometric Identification of Organic Compounds". New York, John Wiley & Sons, **1991**, 114.
40. J. A. Dale, H. S. Mosher - Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, O - Methylmandelate, and α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
41. B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec - On the Use of the O-Methylmandelate Ester for Establishment of Absolute Configuration of Secondary Alcohols. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2370.
42. A. Hassner, V. Alexanian - Direct Room Temperature Esterification of Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475.
43. A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman III, M. S. Manhas - Steroids. IX. Facile Inversion of Unhindered Sterol Configuration. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1619.
44. A. F. Mateos, A. L. Barba, G. P. Coca, R. R. González, C. T. Hernández - A New Route to Model Insect Antifeedants Related to Azadiradione Via Cationic Electrocyclization. *Synlett* **1995**, 409.
45. P. M. Imamura, A. J. Marsaioli, L. E. S. Barata, E. A. Rúveda - ^{13}C NMR Spectral Analysis of Eperuane Diterpenes. *Phytochemistry* **1977**, 16, 1842.

-
46. P. M. Imamura - Isolamento, Reações e Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C de Diterpenos de *Hymenaea*. Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP **1978**.
47. A. F. Mateos, J. P. Teresa, R. R. González - Synthesis of 8 β -Methyltestolactone. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2429.
48. J. B. Stothers "Carbon-13 NMR Spectroscopy". New York, Academic Press, **1972**.
49. A. F. Mateos, O. F. Barrueco, J. P. Teresa, R. R. González - Synthesis of (-)4,8 β -Dimethyl Testolactone from (+) 0-15-Methyl Isoagathate. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4375.
50. E. B. Vliet, C. S. Marvel, C. M. Hsueh - 3-Methylpentanoic Acid. *Org. Synth.* **1955**, Coll. Vol. 3, 416.
51. J. Guenzet, M. Camps - Acides de Lewis. II - Étude Cinétique Comparative de la Réaction d'Acetoxylation de Cyclènes Catalysée par SnCl_4 et BF_3 . *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3167.
52. J. Guenzet, M. Camps - Catalyse por les Acides de Lewis - I Étude Cinétique de la Reaction d'Esterification des Olefines Catalysée par SnCl_4 . *Tetrahedron* **1974**, 30, 849.
53. T. Imamoto, Y. Sugira, N. Takiyama - Orgacerium Reagents. Nucleophilic Addition to Easily Enolizable Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233.

-
54. T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura - Cerium Chloride - Promoted Nucleophilic Addition of Grignard Reagents to Ketones. An Efficient Method for the Synthesis of Tertiary Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763.
55. P. F. Vlad, N. D. Ungur, N. V. Hung - Synthesis of 20-Deoxoluteone. *J. Nat. Prod., URSS.* **1991**, 286.
56. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen - A New Stereospecific Synthesis of Trisubstituted and Tetrasubstituted Olefins. The Conjugate Addition of Dialkylcopper - Lithium Reagents to α,β -Acetylenic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1851.
57. J. B. Siddal, M. Biskup, J. H. Fried - Synthetic Studies on Insect Hormones. VII. A New Stereospecific Synthesis of Trisubstituted Olefins from Organocopper Reagents and Acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1853.
58. B. E. Marron, K. C. Nicolau - Stereocontrolled Synthesis of the Sex Pheromones of the Green Stink Bug. *Synthesis* **1989**, 537.
59. R. Bellingham, K. Jarowicki, P. Kocienski, V. Martin - Synthetic Approaches to Rapamycin: Synthesis of a C-10-C-26 Fragment via a One-Pot Julia Olefination Reaction. *Synthesis* **1996**, 285.
60. J. R. Ruhoff - Ethyl n-Tridecylate. *Org. Synth.* **1943**, Coll. Vol. 2, 292.

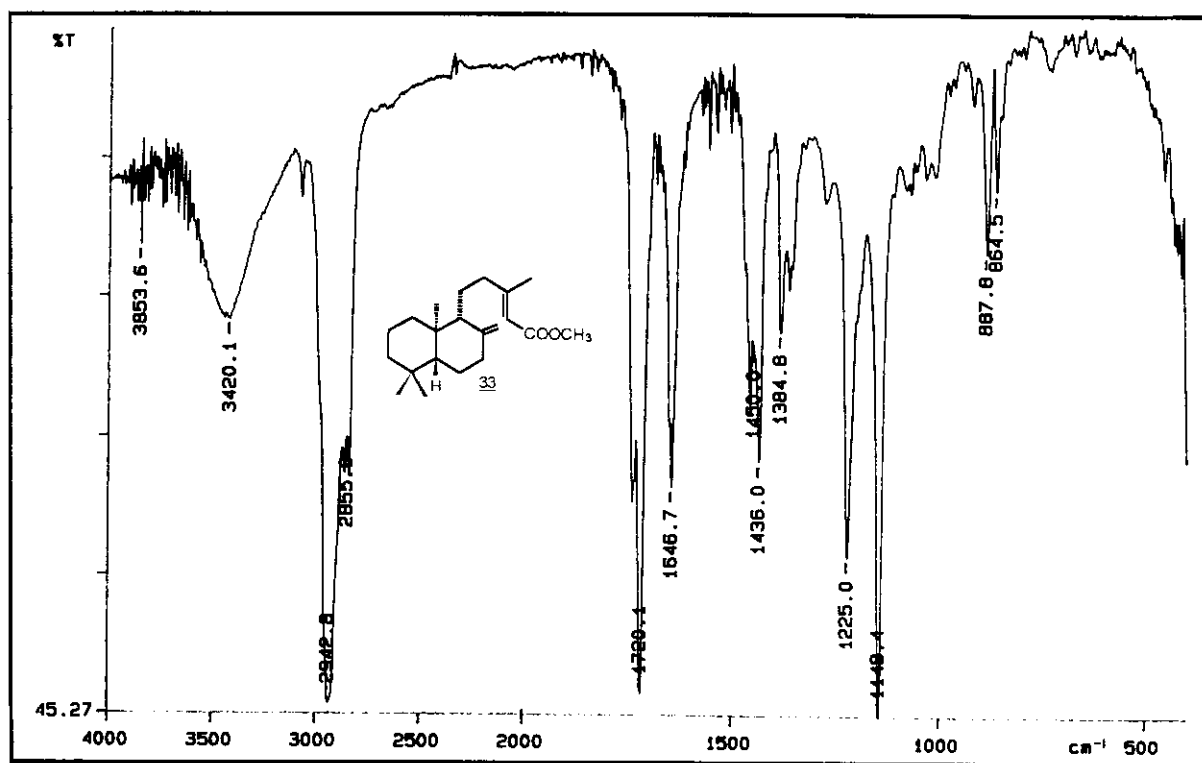
-
61. P. A. Aristoff, P. D. Jonhson, A. W. Harrison - Total Synthesis of a Novel Antiulcer Agent via a Modification of the Intramolecular Wadsworth - Emmons - Wittig Reaction *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7967.
62. R. Adams, A. F. Thal - Phenylacetic Acid. *Org. Synth* **1941**, Coll. Vol. 1, 436.
63. T. S. Kaufman, M. González-Sierra, E. A. Rúveda - Synthesis of an Alberta Oil Sand Bitumen C₂₀ Tricyclic Carboxylic Acid bearing a Novel Diterpenoid Skeleton. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2323.
64. T. Kato, S. Kumazawa, Y. Kitahara - Cyclization of Polyenes; VII. Asymmetric Cyclization of Optically Active Esters of Homogeranic Acid. *Synthesis* **1972**, 573.
65. S. Kumazawa, T. Kato, Y. Kitahara - Cyclization of Polyenes IX. Asymmetric Cyclization of Optically Active Esters. *Chem. Lett.* **1973**, 633.
66. A. Saito, H. Matsushita, Y. Tsujino, T. Kisaki, K. Kato, Masao Noguchi - Concerted Cyclization of 4,8-Dimethylnona-3,7-Dienoic Acid (Homogeranic Acid) to *Trans*-Hexahydro-4,4,7a-Trimethyl-2(3H) Benzofuranone (*Trans*-Tetrahydroactinidiolide). *Chem. Lett.* **1978**, 1065.
67. T. R. Hoye, M. J. Kurth - Brominative Cyclizations of Geranyl Derivatives. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3693.

-
68. T. R. Hoye, M. J. Kurth - Mercuric Trifluoroacetate Mediated Brominative Cyclizations of Dienes. Total Synthesis of *dl*-3 β -Bromo-8-epicaparrapi Oxide. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3461.
69. T. R. Hoye, A. J. Caruso, M. J. Kurth - Internal Nucleophilic Termination in Mercuric Ion Initiated Diene Cyclizations. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3550.
70. F. Rouessac, H. Zamarlik, N. Gnonlonfoun - Synthese du ($\pm$) Loliolide par Polycyclisation de l' Acide Homogeranique. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2247.
71. P. Gosselin, F. Rouessac - Synthese et Cyclisation Electrophile de la Bromhydrine de l' Acide Homogeranique. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5145.
72. N. Gnonlonfoun, H. Zamarlik - Cyclisation Electrophile Induite par le Triflate Stanneux: Synthese du ($\pm$) - Tetrahydroactinidiolide *Trans. Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4053.
73. P. F. Vlad, N. D. Ungur, V. B. Perutskii - Superacid Cyclization of Homo - and Bishomoisoprenoid Acids. *Chem. Heterocycl. Comp. URSS.* **1991**, 27, 246.
74. A. F. Barrero, J. Altarejos, E. J. Alvarez-Manzaneda, J. M. Ramos, S. Salido - Synthesis of ($\pm$)-Ambrox from (E)-Nerolidol and β -Ionone via Allylic Alcohol [2,3] Sigmatropic Rearrangement. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2215.

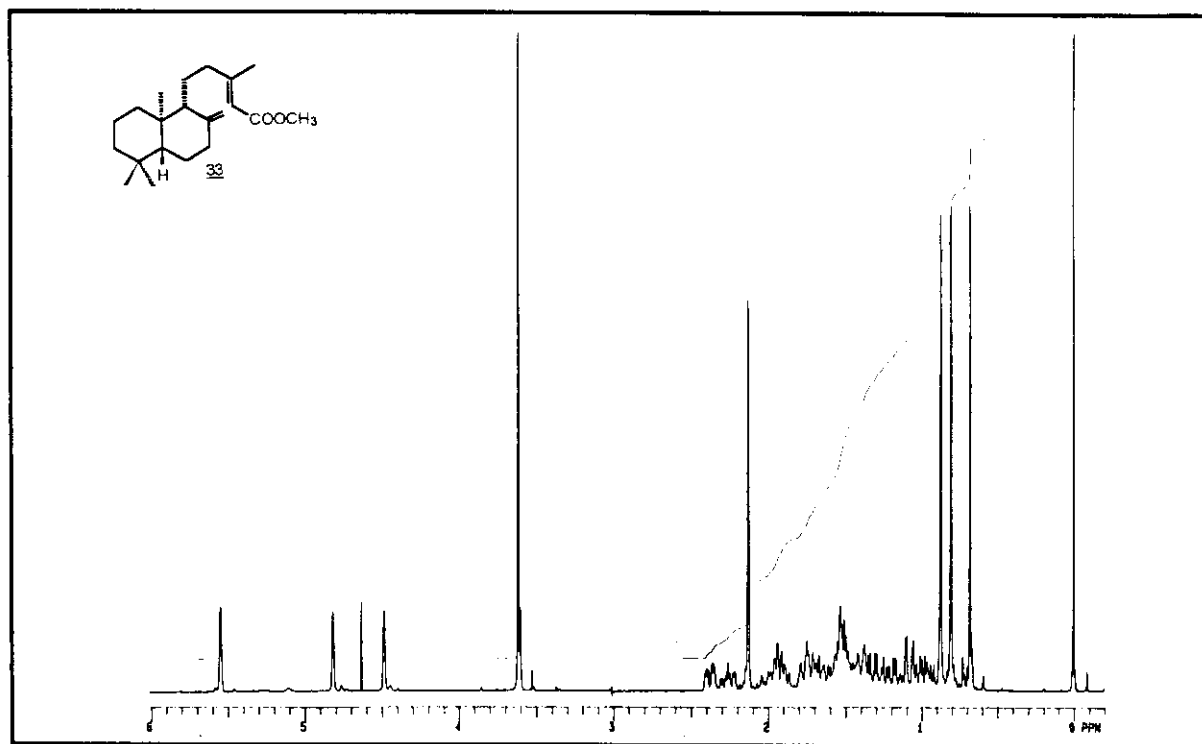
-
75. F. M. N. Nunes, P. M. Imamura - A Convenient Preparation of Ambergris Odorants from Copalic Acid. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 181.
76. H. Hagiwara, K. Inome, H. Uda - A Total Synthesis of an Antibacterial Clerodane, 16-Hydroxicleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-Olide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 757.
77. J. G. Calzada, J. Hooz - Geranyl Chloride. *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. 6, 634.
78. F. A. Carey, R. J. Sundberg "Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms". New York, Plenum Press, **1990**, 237.
79. T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis". New York, John Wiley & Sons, **1991**.
80. P. J. Kocienski, G. Cernigliaro, G. Feldstein - A Synthesis of ($\pm$)-Methyl n-Tetradeca-*trans*- 2,4,5-Trienoate, an Allenic Ester Produced by the Male Dried Bean Beetle *Acanthoscelides obtectus* (Say). *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 353.
81. P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. Oh, B. D. Condon - A Convenient Procedure for the Monosilylation of Symmetric 1, n-Diols. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3388.
82. E. J. Corey, J. Gras, P. Ulrich - A New General Method for Protection of the Hydroxyl Function. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809.

-
83. P. J. Garegg, B. Samuelsson - Novel Reagent System for Converting a Hydroxy-group into an Iodo-group in Carbohydrates with Inversion of Configuration. Parte 2. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2866.
84. R. Joseph, P. S. Pallan, a. Sudalai, T. Ravindranathan - Direct Conversion of Alcohols into the Corresponding Iodides. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 609.
85. D. H. R. Barton, S. W. McCombie - A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 5, 1574.
86. F. A. Carey, C. W. Hsu - Carbonium Ion - Silane Hydride Transfer Reactions IV. Structure and Reactivity at Silicon. *J. Organometal. Chem.* **1969**, 29.
87. F. A. Carey, H. S. Tremper - Carbonium Ion-Silane Hydride Transfer Reactions. V. *Tert*-Alkyl Cations. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 758.
88. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego "Purification of Laboratory Chemicals". New York, Pergamon Press, **1980**.
89. F. M. N. Nunes - Síntese do *Ent*-Ambrox e de Derivados Odoríferos de Ambergris e Estudo Sobre a Síntese do *Ent*-Eperuol. Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP **1994**.
90. P. M. Imamura, H. Pantarotto - Total Synthesis of *Ent*- α -Polypodatetraene. *Liebigs Ann* **1995**, 1891.

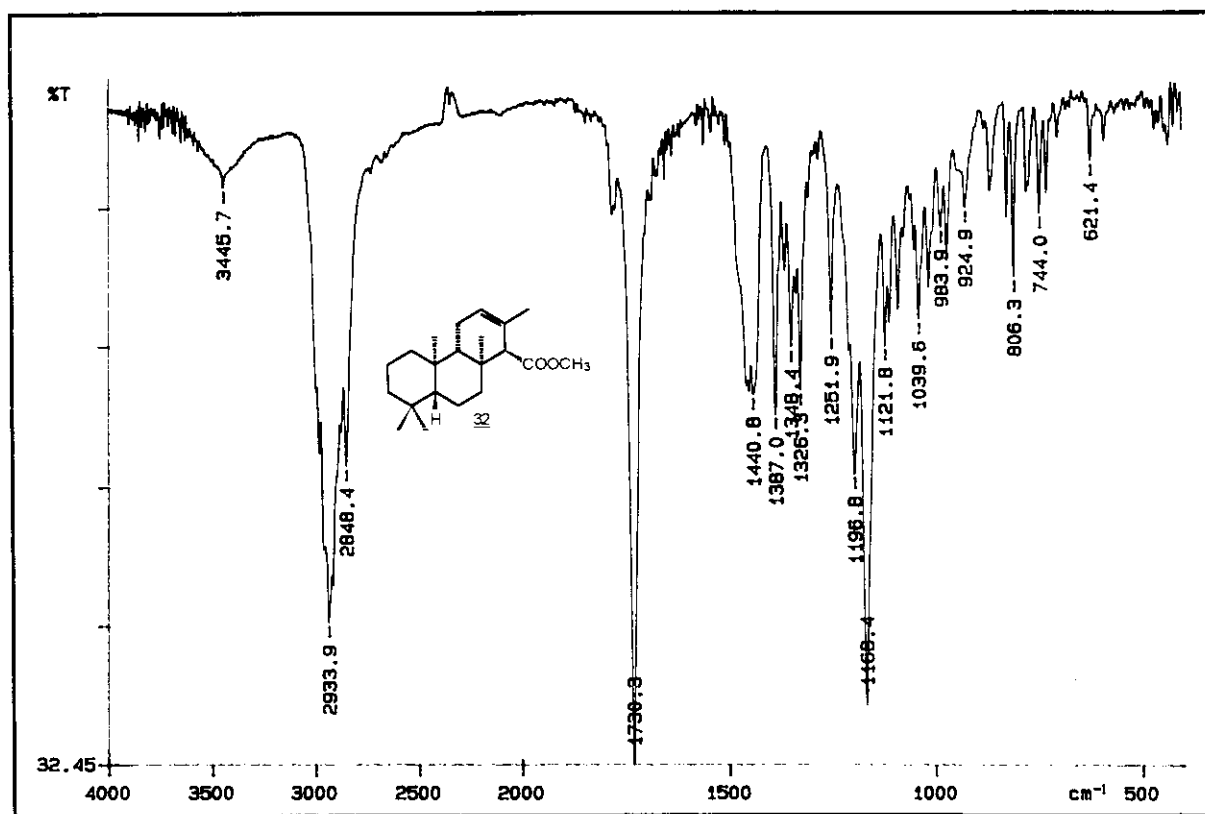
7. ESPECTROS



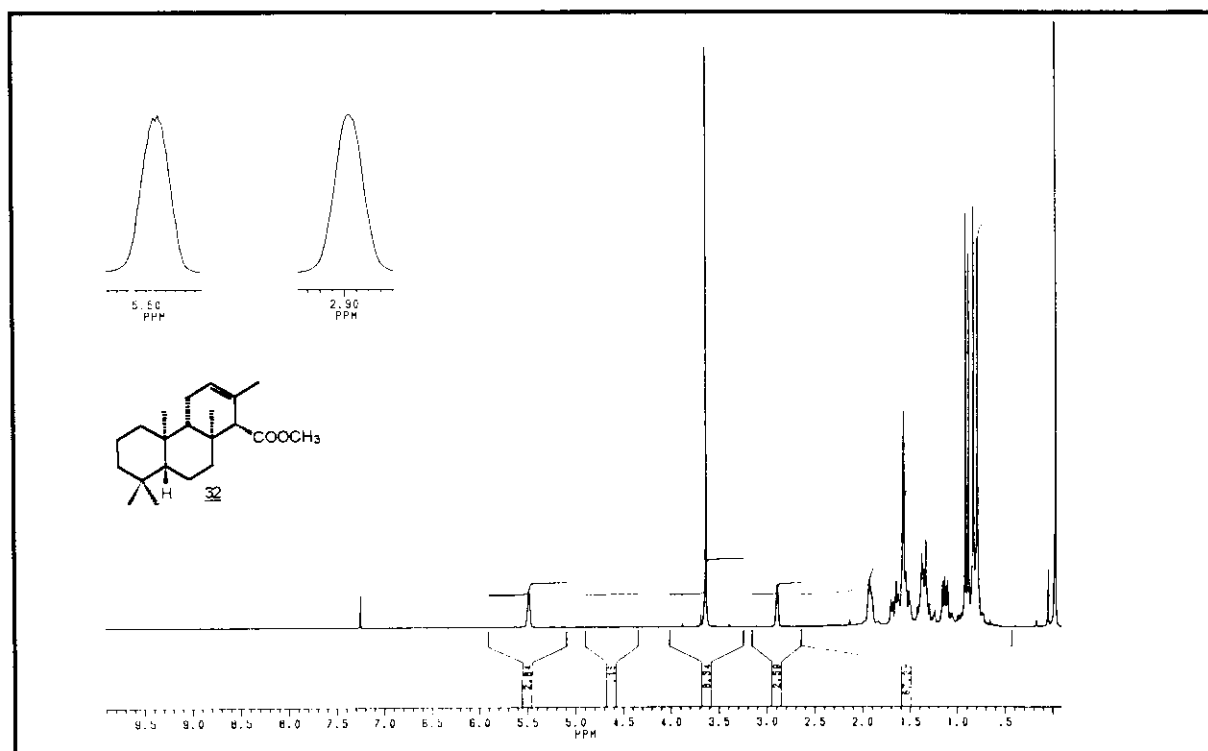
E - 01 ⇒ Espectro na região do IV do copalato de metila **33**



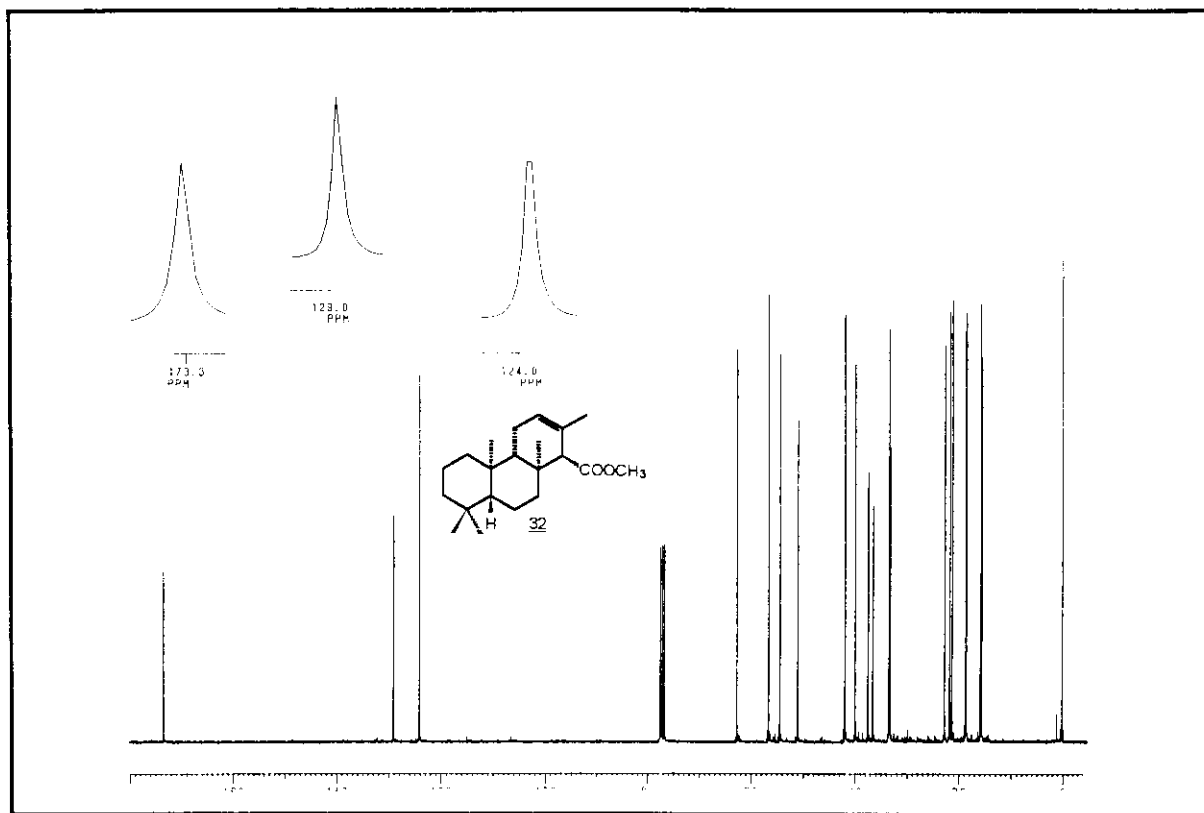
E - 02 ⇒ Espectro de RMN¹H do copalato de metila **33** (300 MHz, CDCl₃)



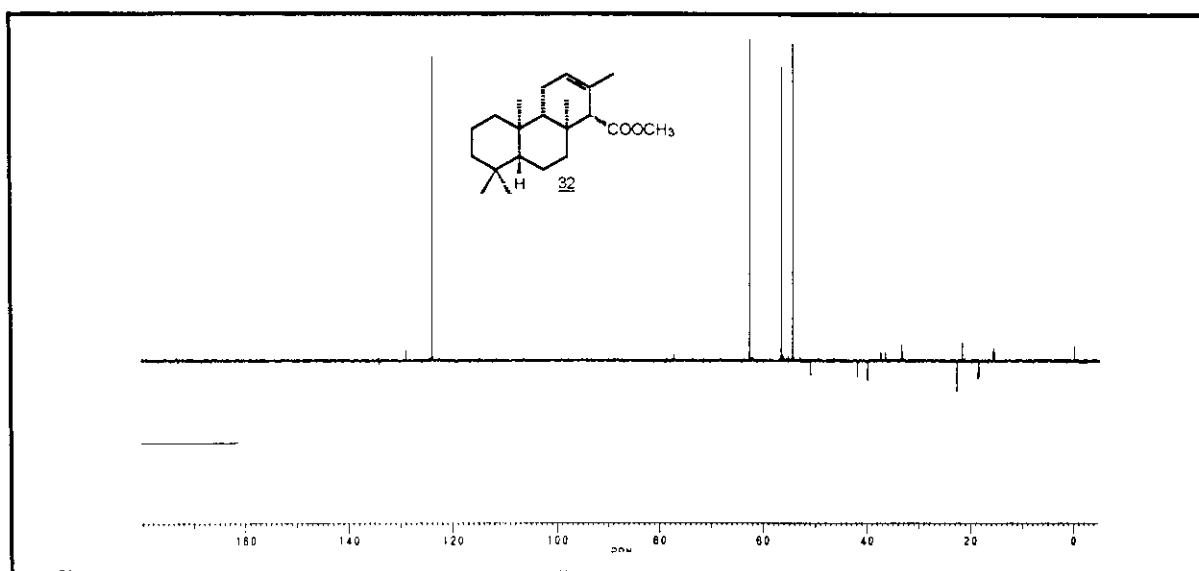
E - 03 ⇒ Espectro na região do IV do isocopalato de metila 32



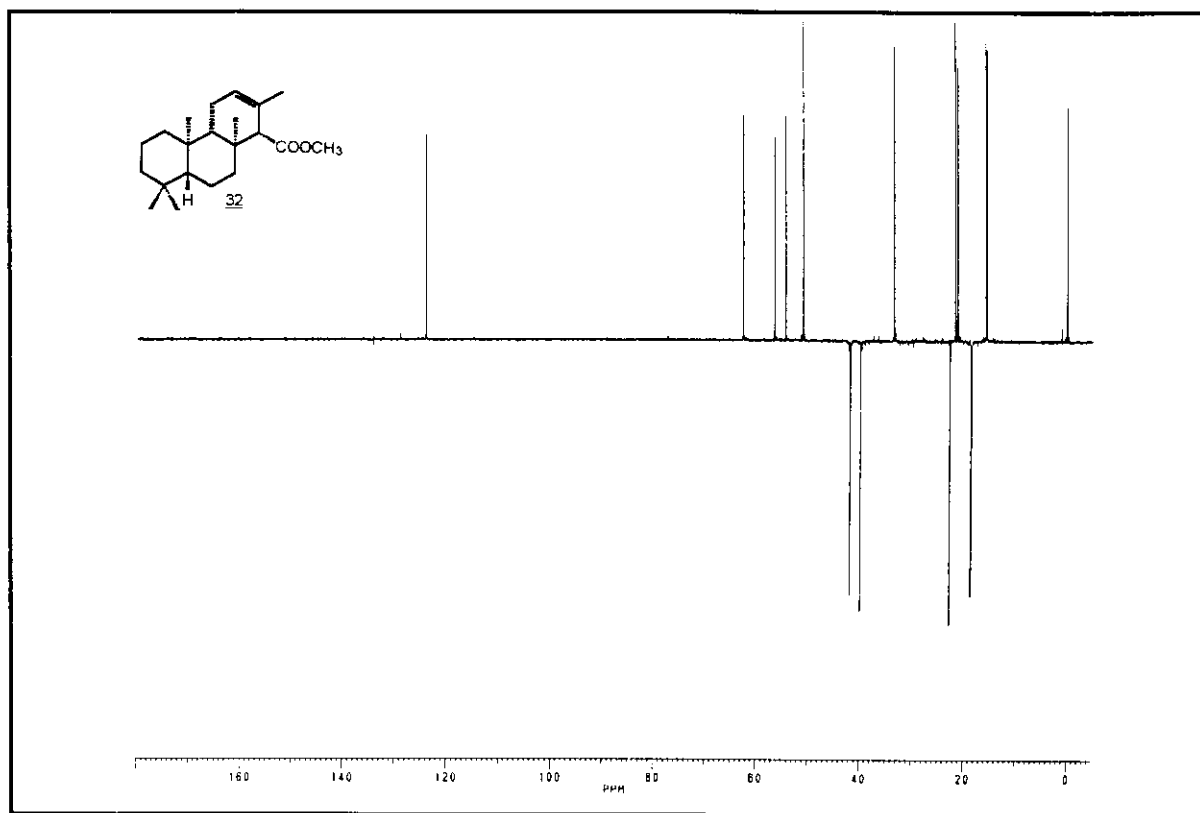
E - 04 ⇒ Espectro de RMN¹H do isocopalato de metila 32 (300 MHz, CDCl₃)



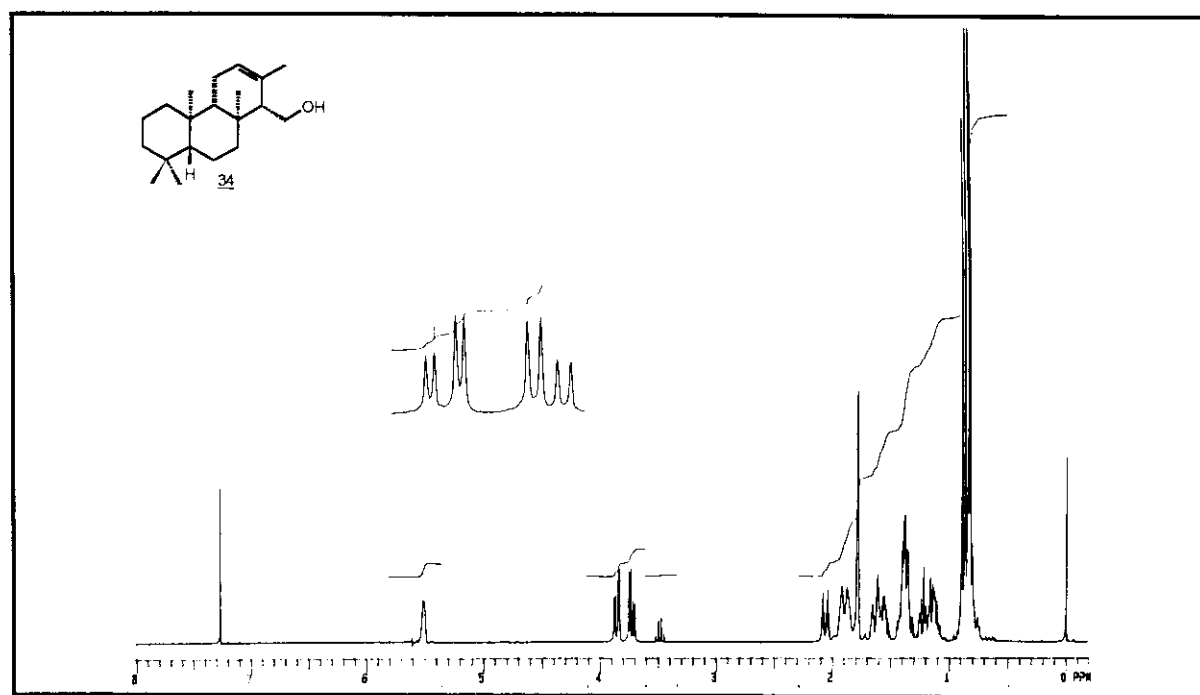
E - 05 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do isocopalato de metila **32** (75,5 MHz, CDCl_3)



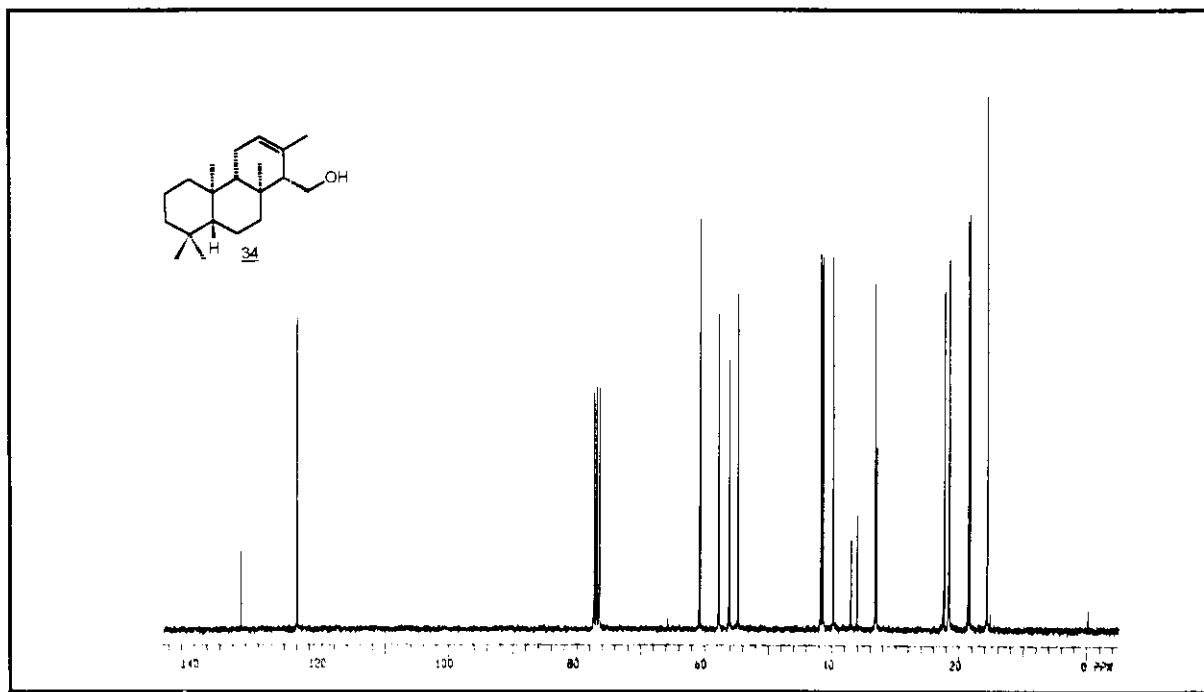
E - 05 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90°) do isocopalato de metila **32** (300 MHz, CDCl_3)



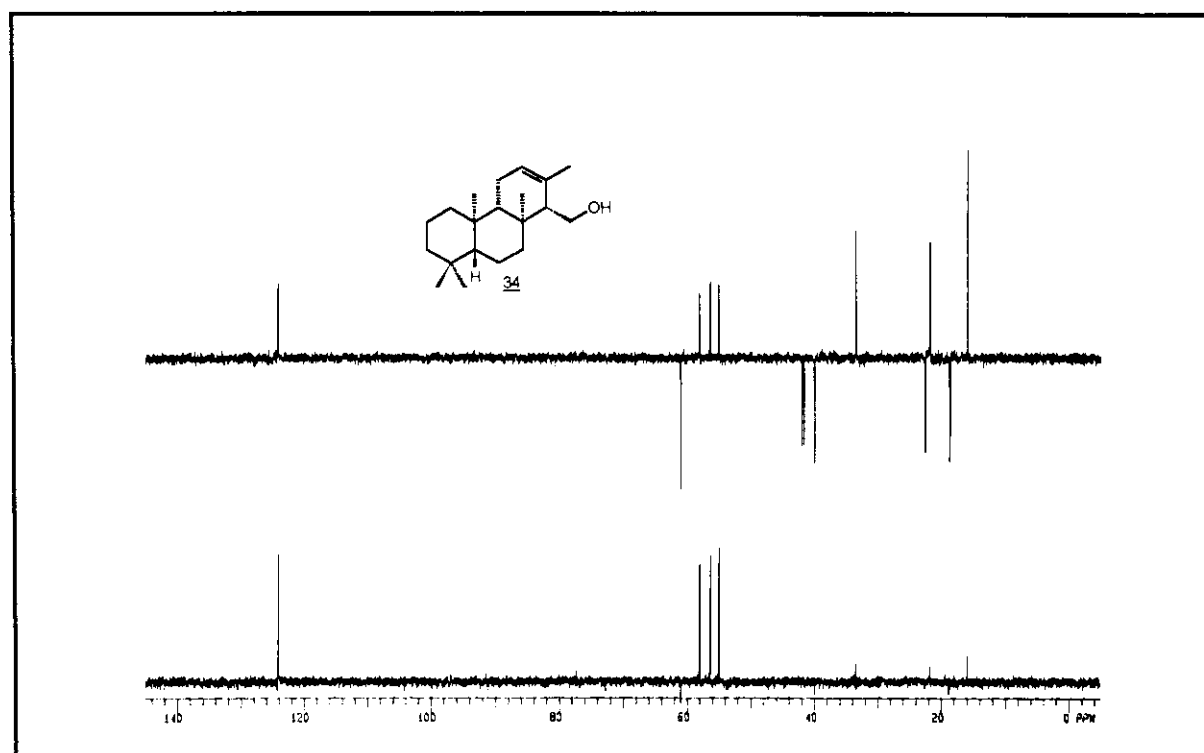
E - 05 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 135°) do isocopalato de metila **32** (300 MHz, CDCl_3)



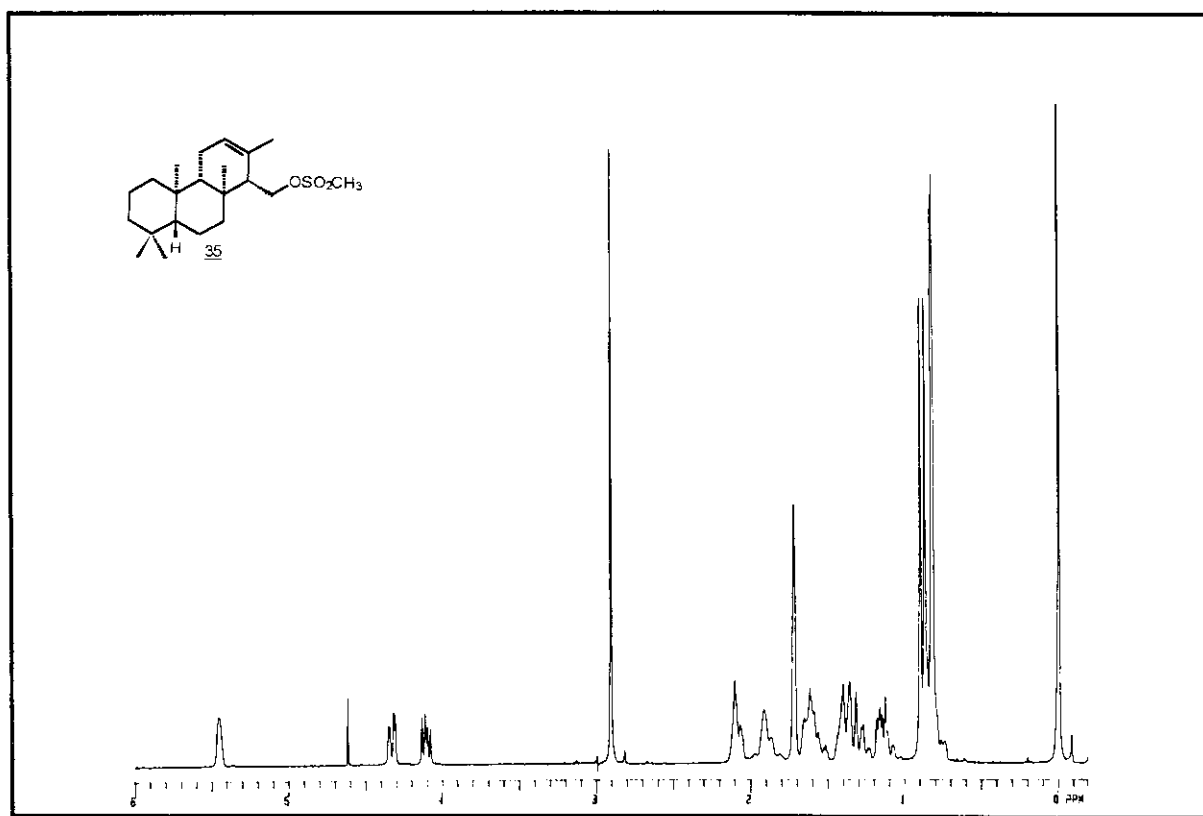
E - 06 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do isocopaleno **34** (300 MHz, CDCl_3)



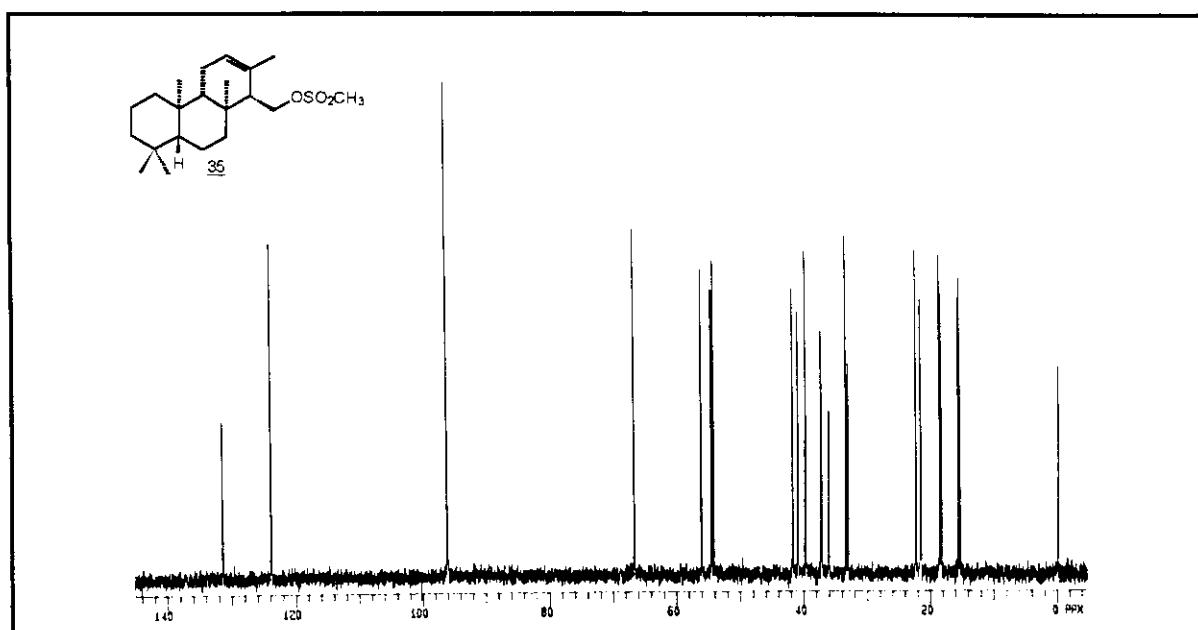
E - 07 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do isocopaleno **34** (75,5 MHz, CDCl_3)



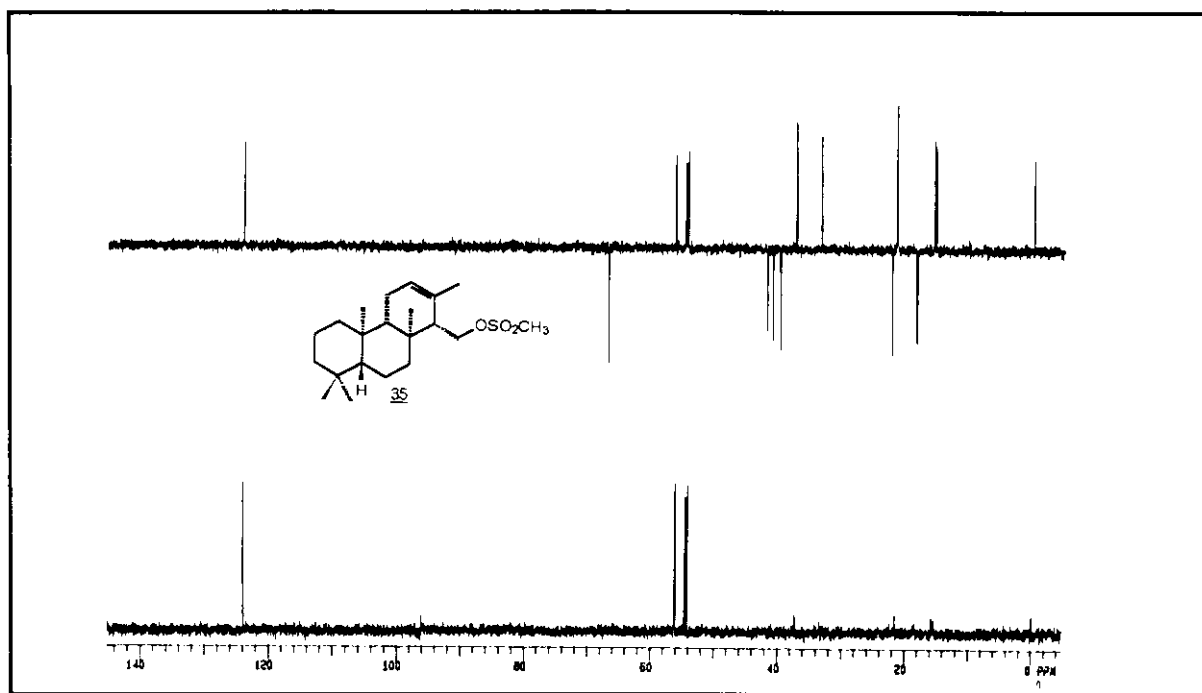
E - 07 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do isocopaleno **34**
(75,5 MHz, CDCl_3)



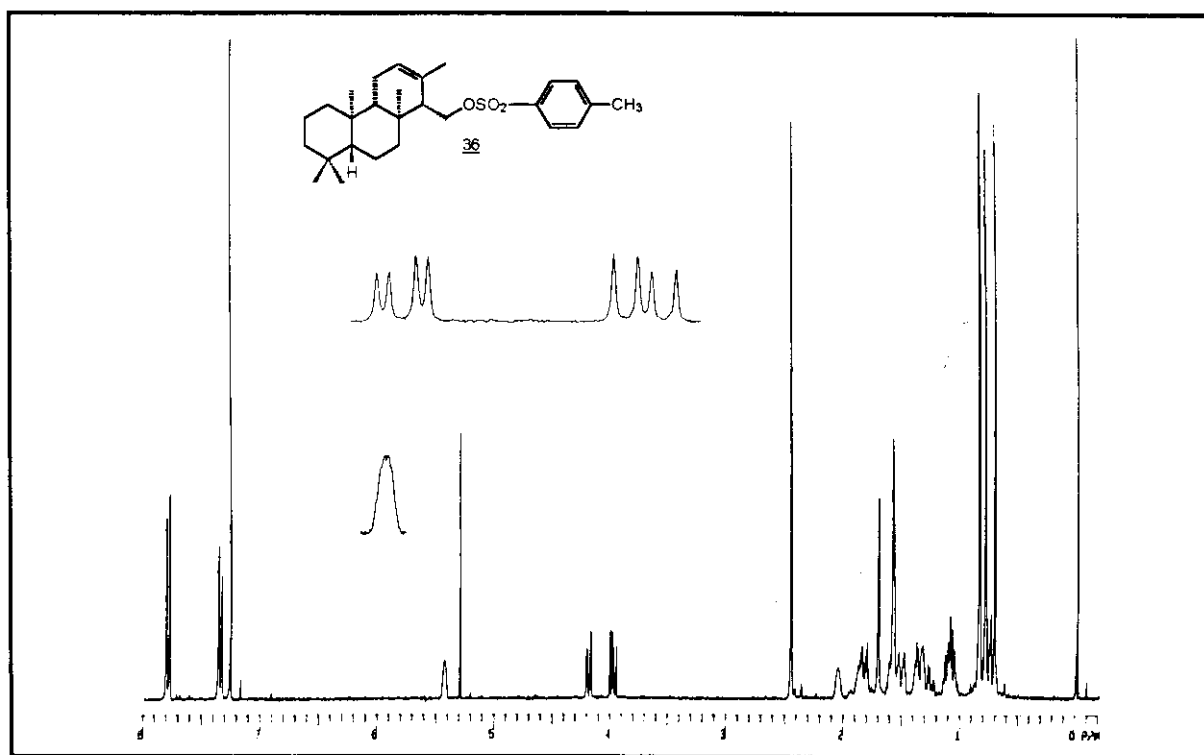
E - 08 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do éster metanossulfônico **35** (300 MHz, CCl_4)



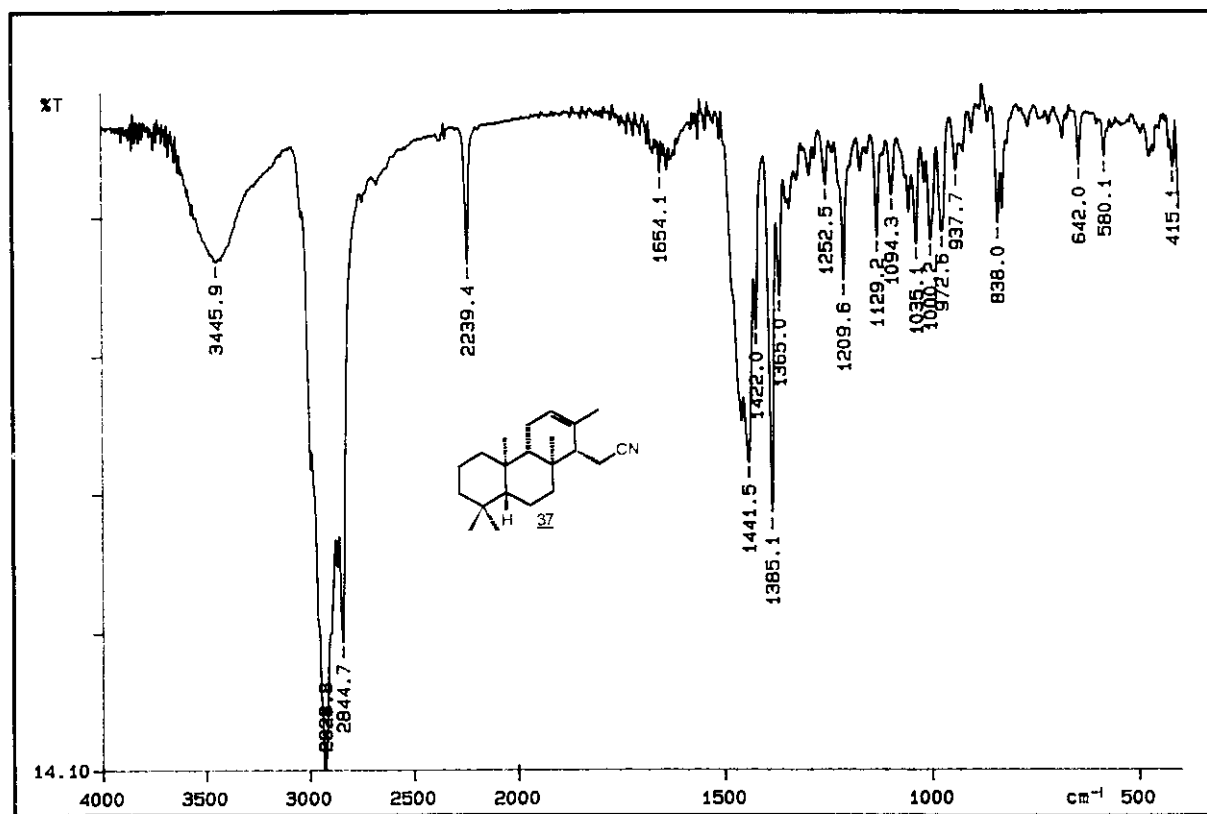
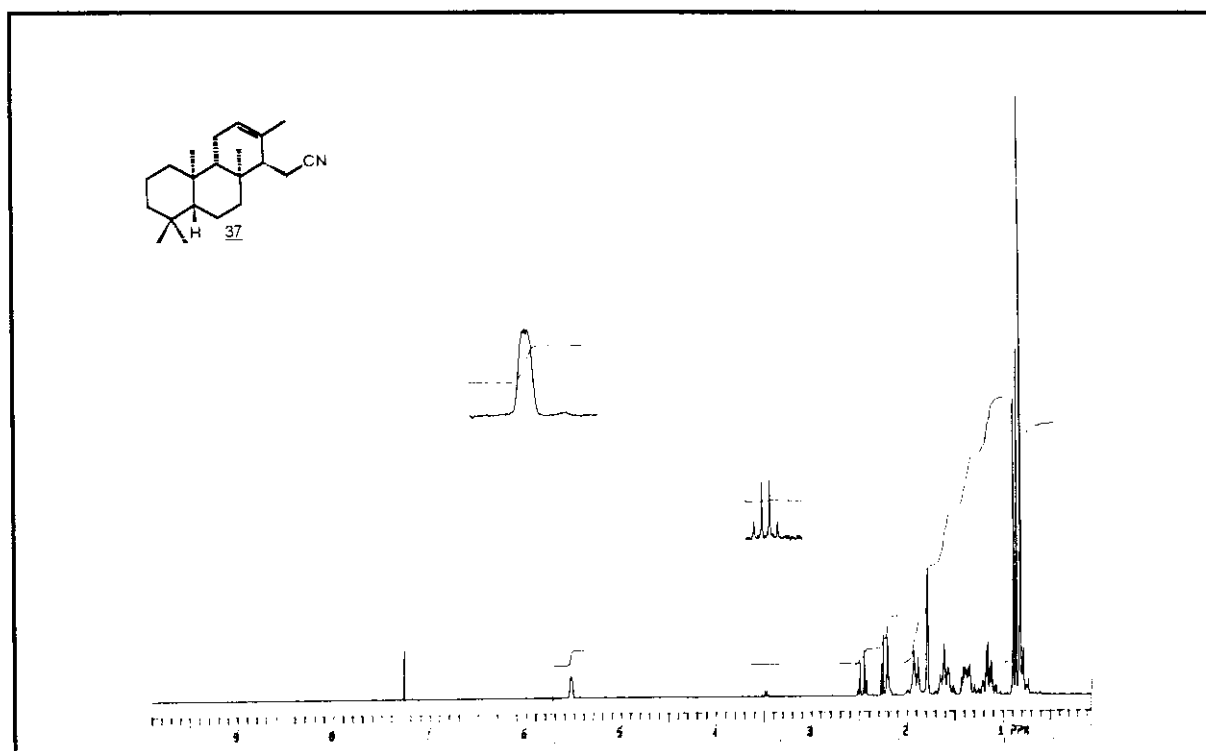
E - 09 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do éster metanossulfônico **35** (75,5 MHz, CCl_4)

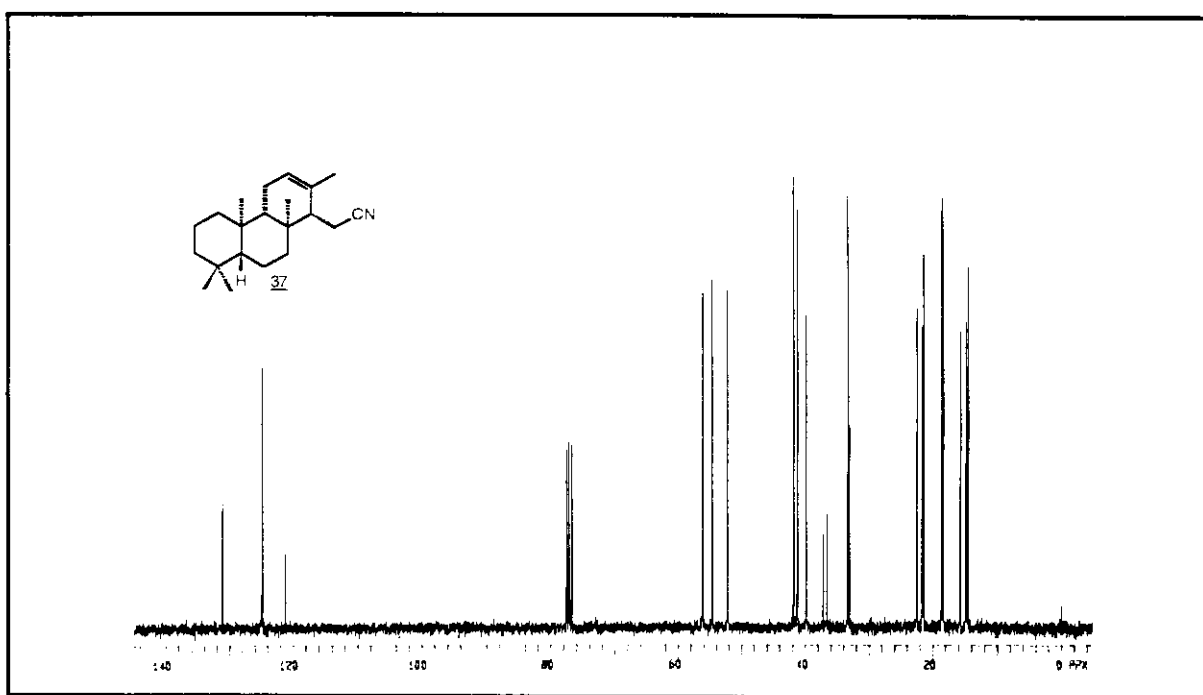


E - 09 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do éster metanossulfônico **35** (75,5 MHz, CCl_4)

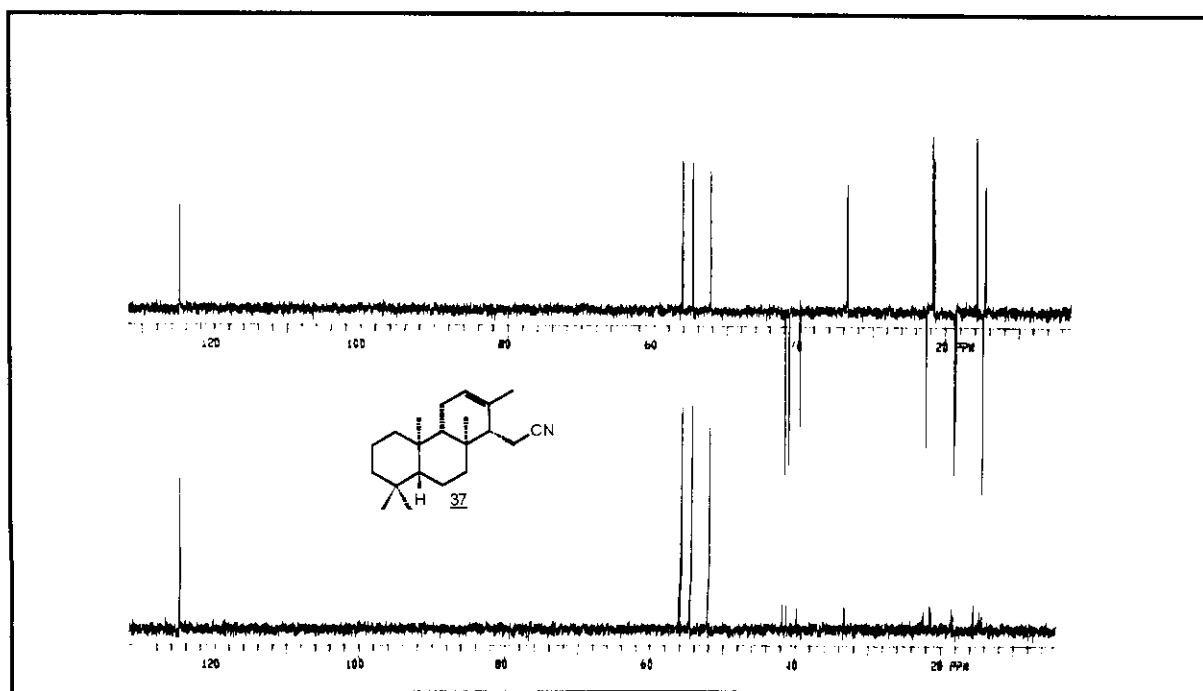


E - 10 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do éster p-toluenossulfônico **36** (300 MHz, CDCl_3 , CCl_4)

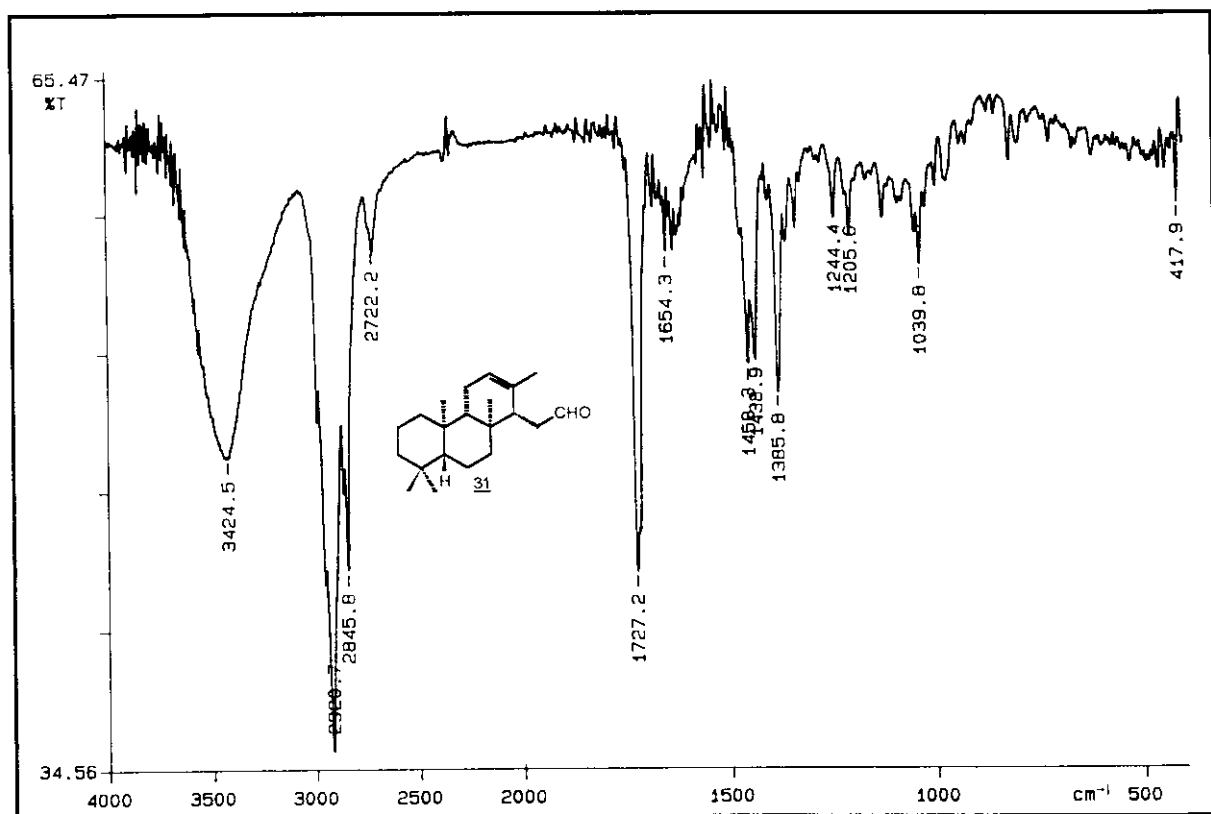
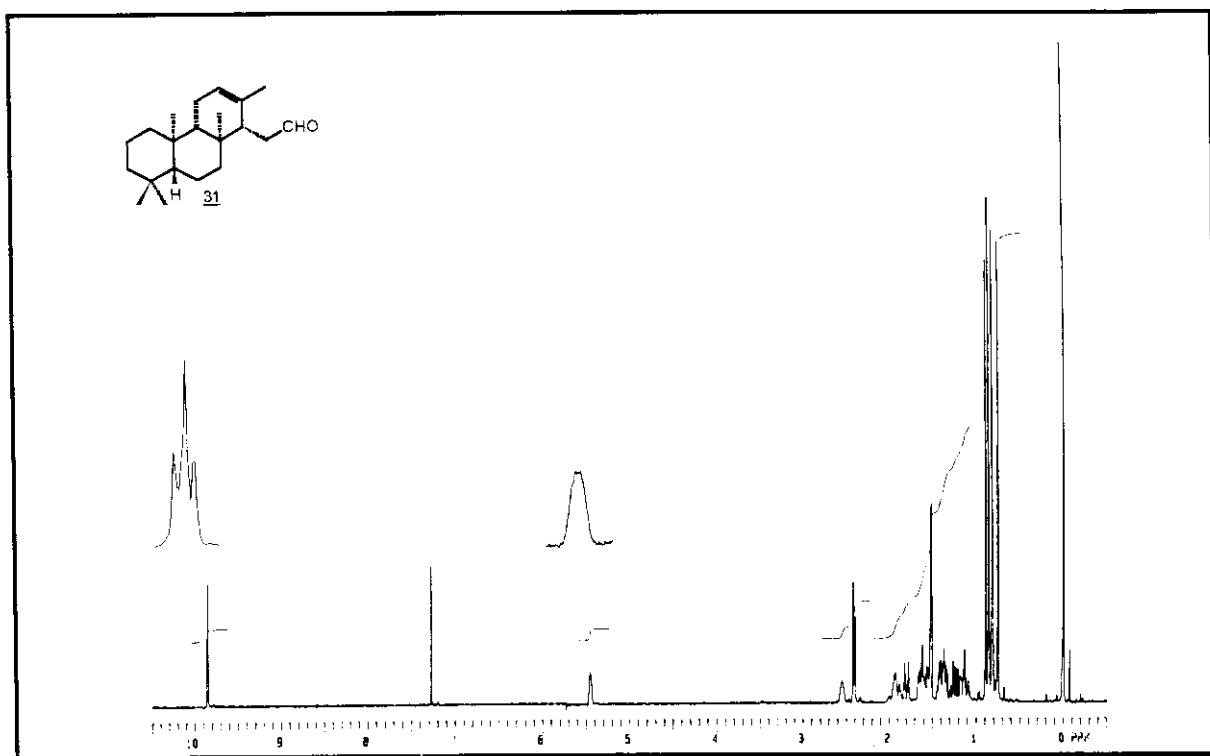
E - 11 ⇒ Espectro na região do IV da nitrila **37**E - 12 ⇒ Espectro de RMN¹H da nitrila **37** (300 MHz, CDCl₃)

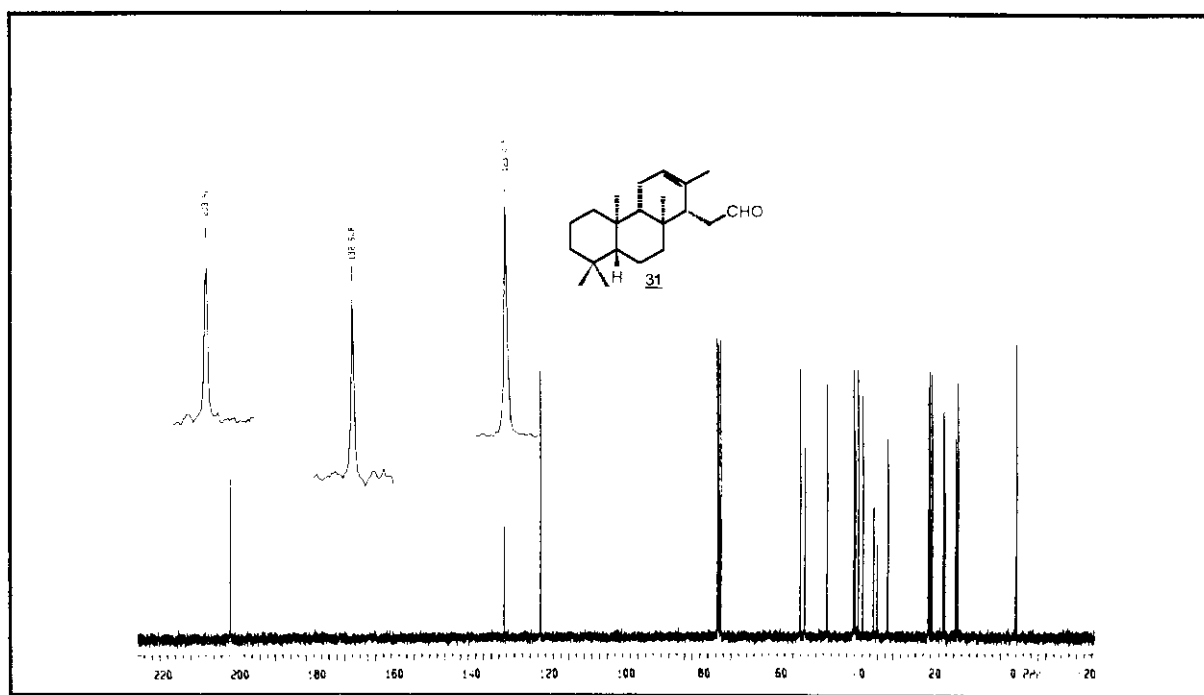


E - 13 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C da nitrila **37** (75,5 MHz, CDCl_3)

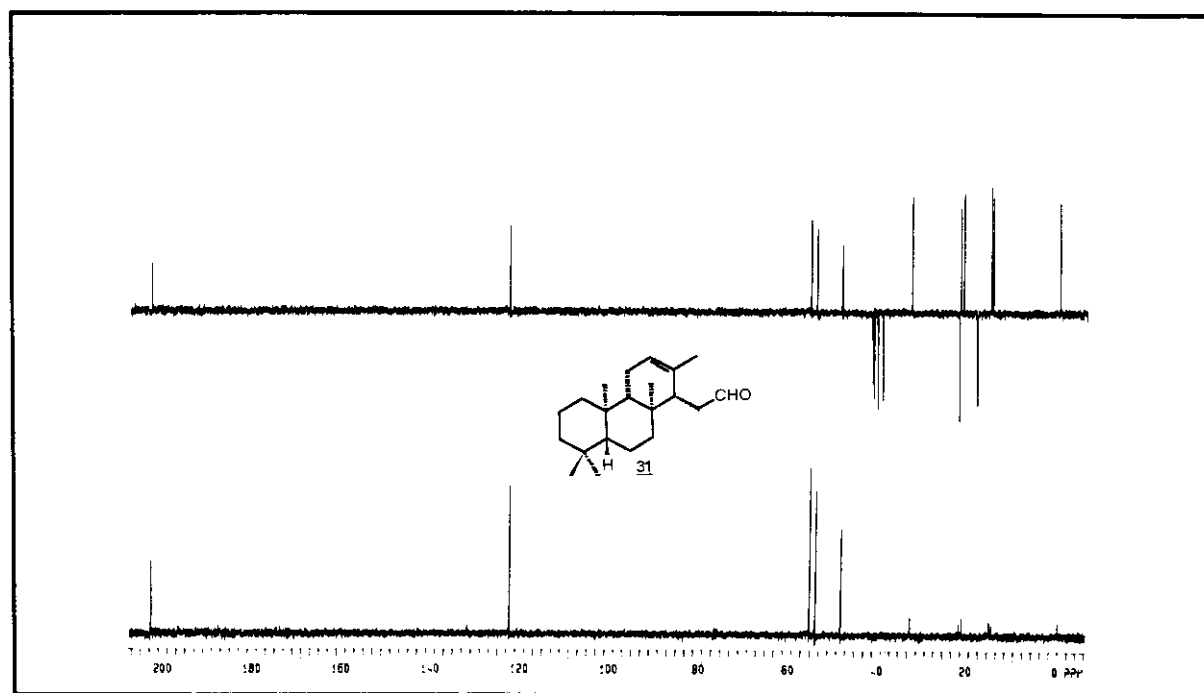


E - 13 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) da nitrila **37** (75,5 MHz, CDCl_3)

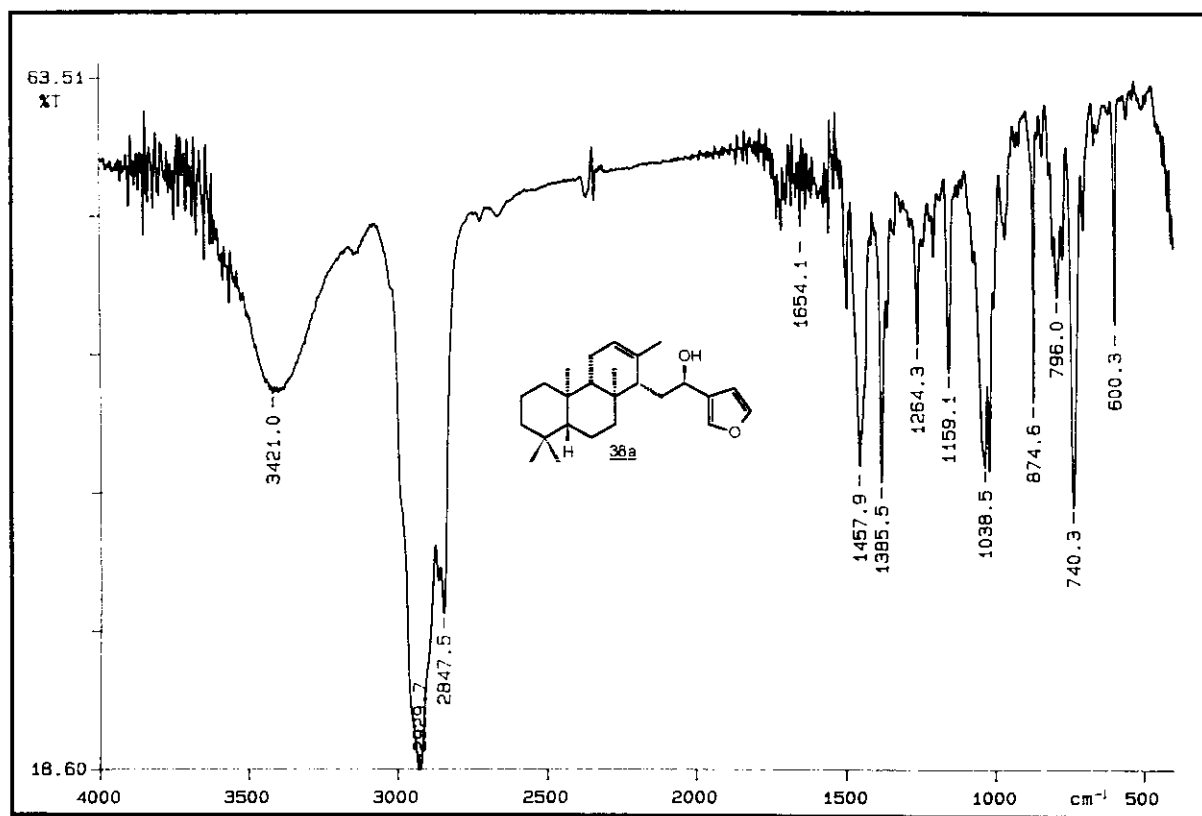
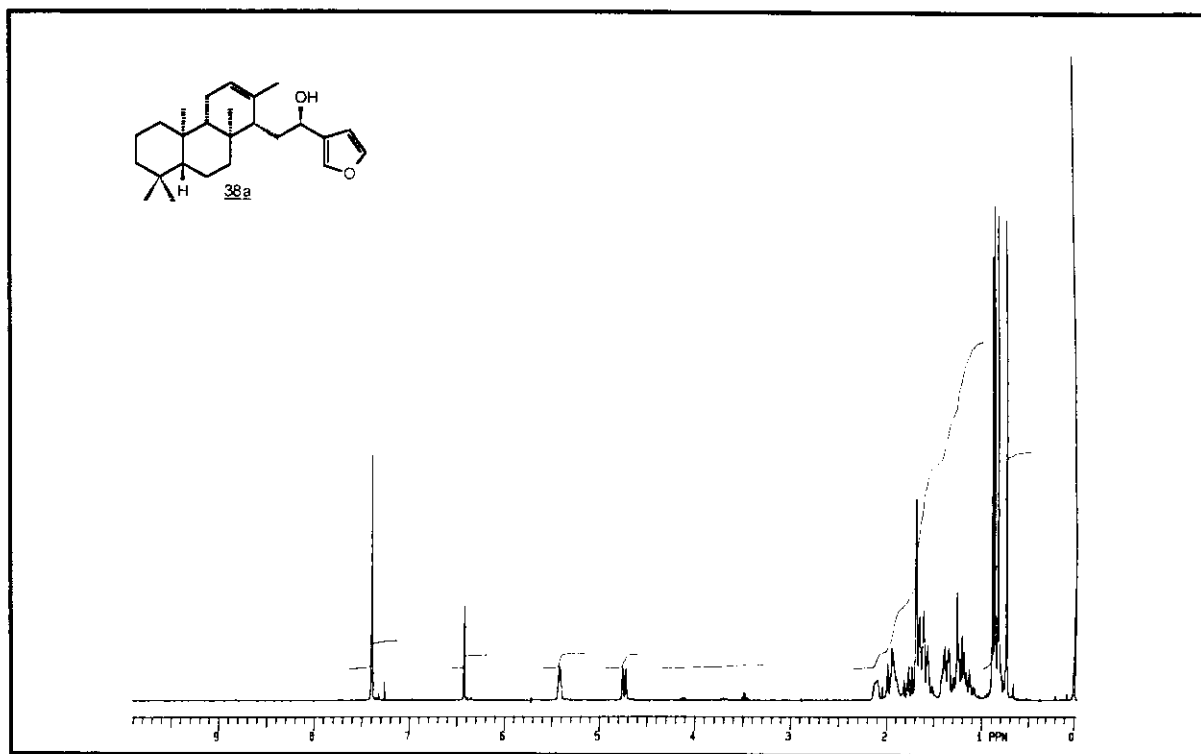
E - 14 ⇒ Espectro na região do IV do aldeído **31**E - 15 ⇒ Espectro de RMN¹H do aldeído **31** (300 MHz, CDCl₃)

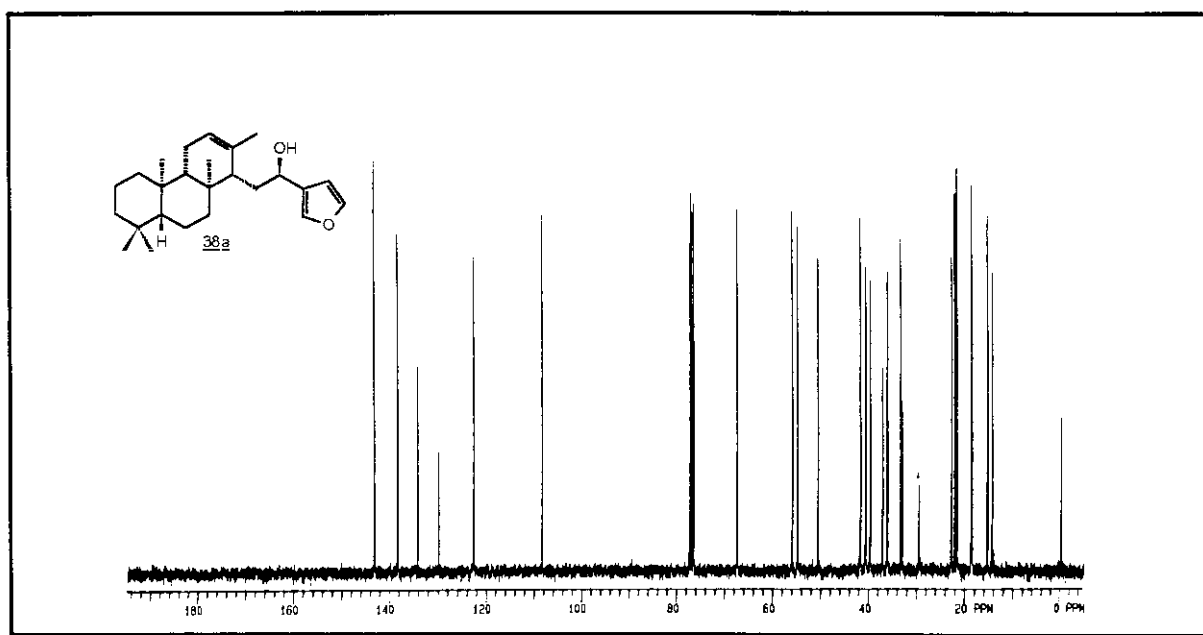


E - 16 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do aldeído **31** (75,5 MHz, CDCl_3)

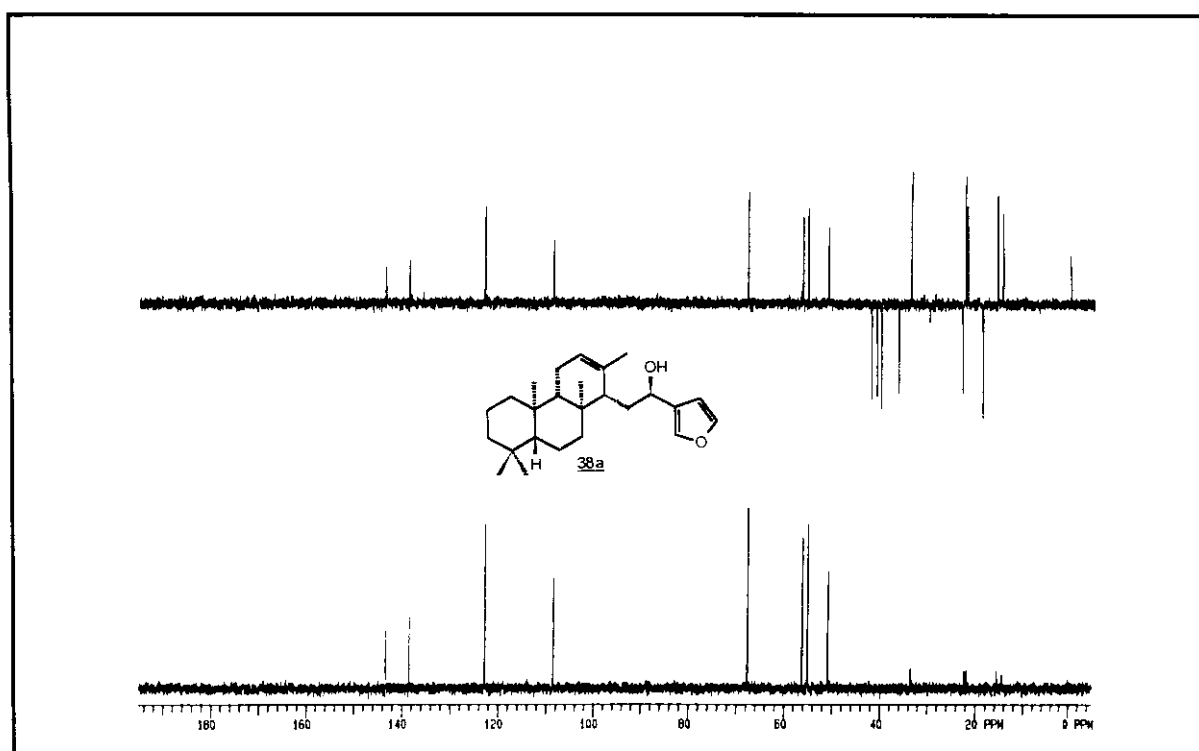


E - 16 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do aldeído **31** (75,5 MHz, CDCl_3)

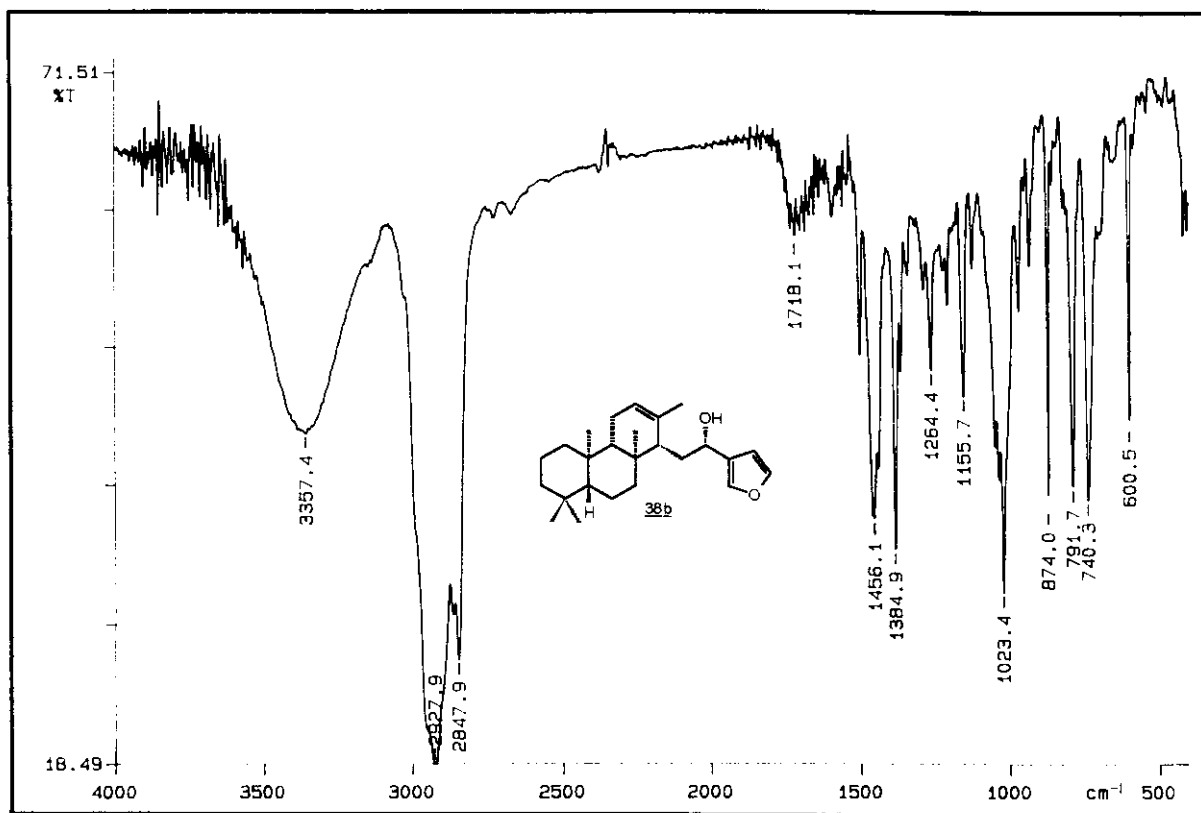
E - 17 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do álcool furânico **38a**E - 18 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do álcool furânico **38a** (300 MHz, CDCl_3)



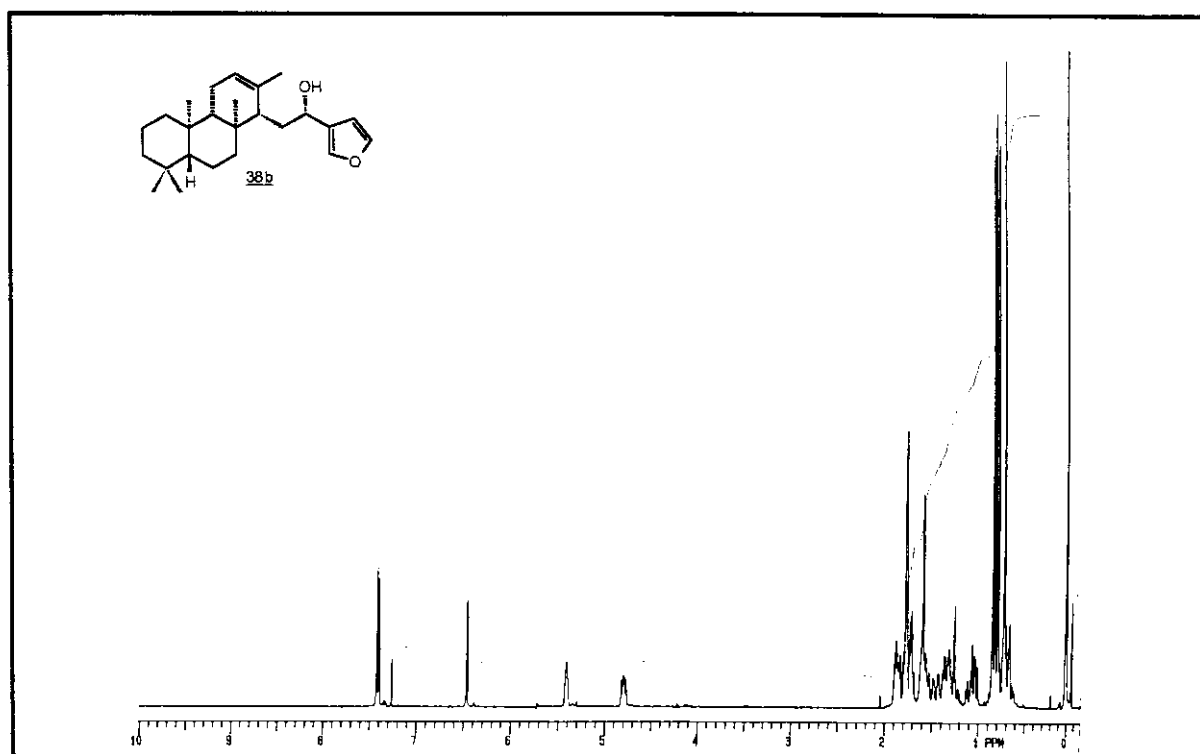
E - 19 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do álcool furânico **38a** (75,5 MHz, CDCl_3)



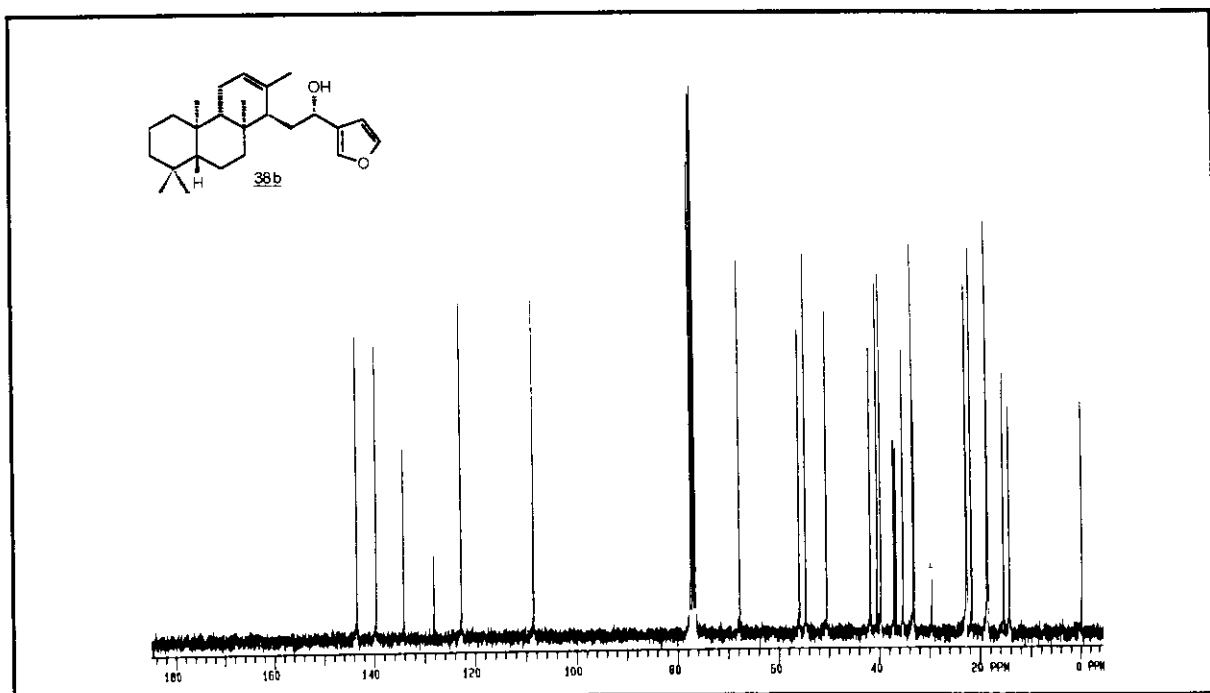
E - 19 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do álcool furânico **38a** (75,5 MHz, CDCl_3)



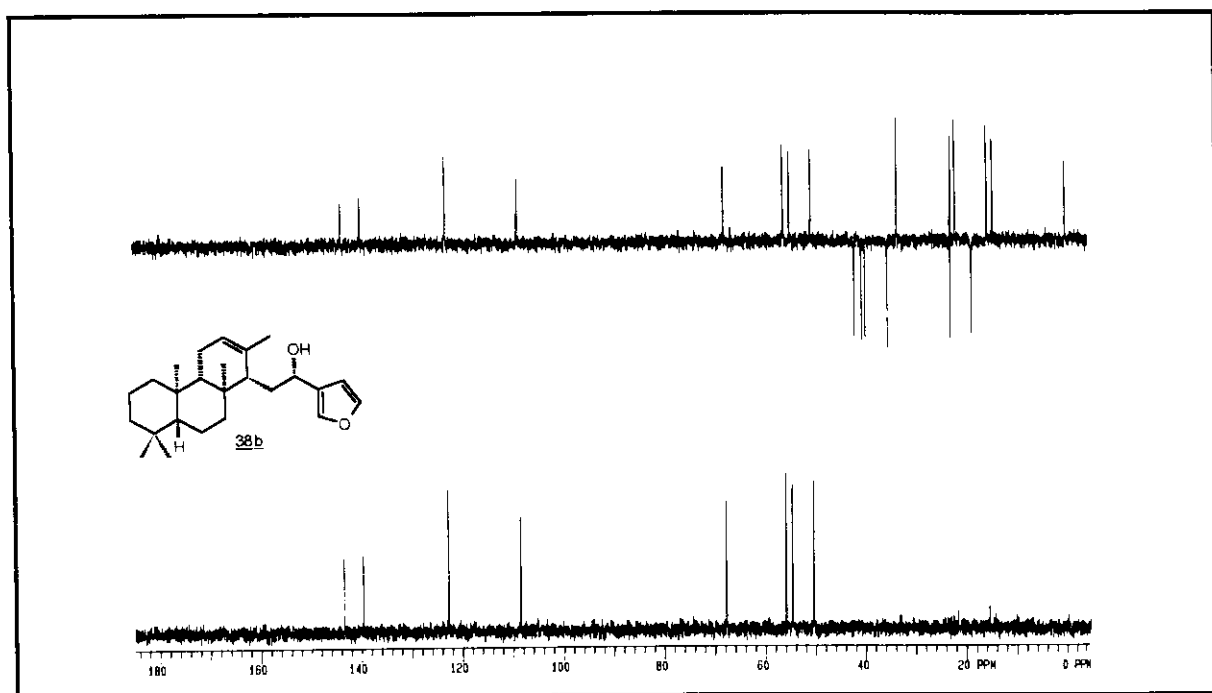
E - 20 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do álcool furânico 38b



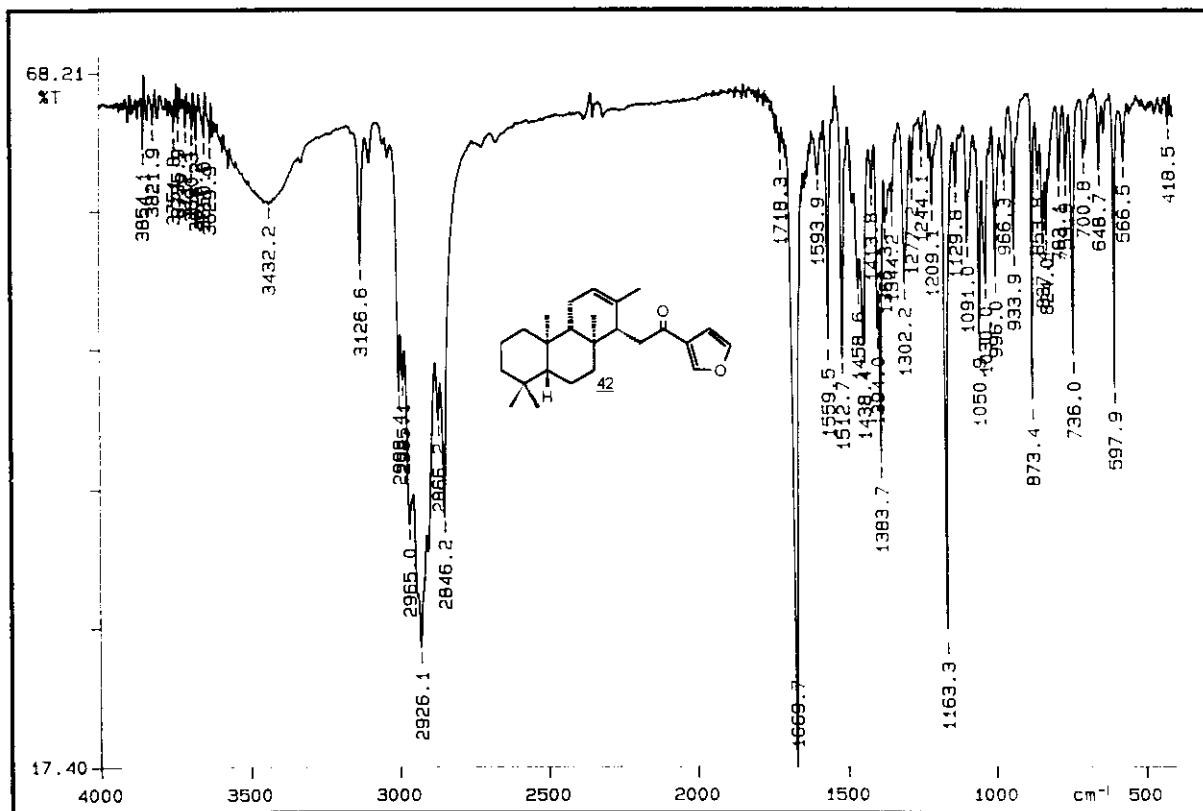
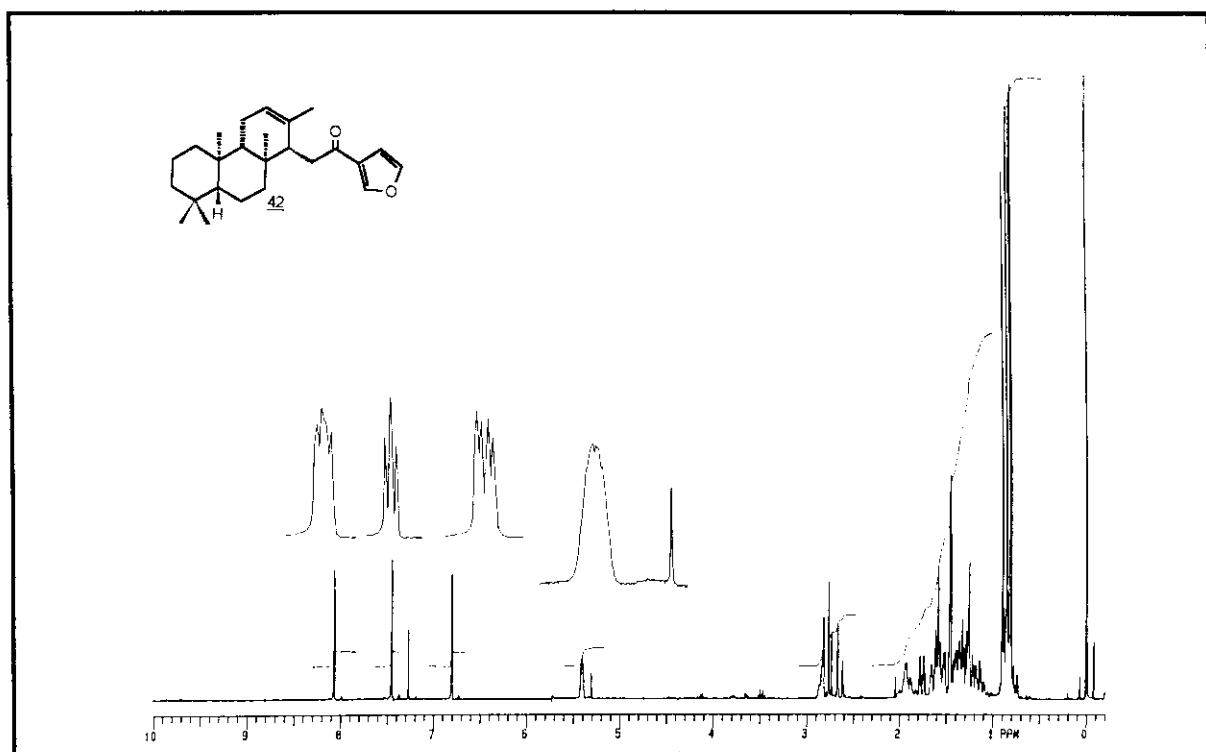
E - 21 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹H do álcool furânico 38b (300 MHz, CDCl₃)

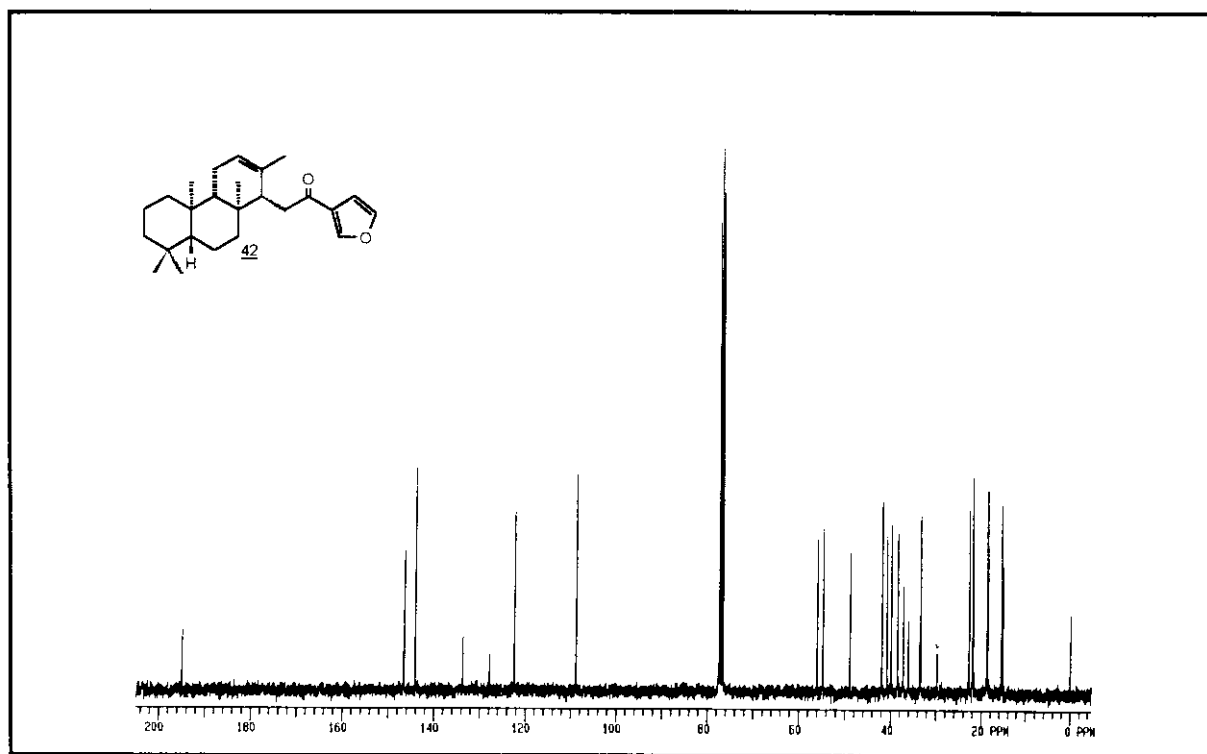


E - 22 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do álcool furânico **38b** (75,5 MHz, CDCl_3)

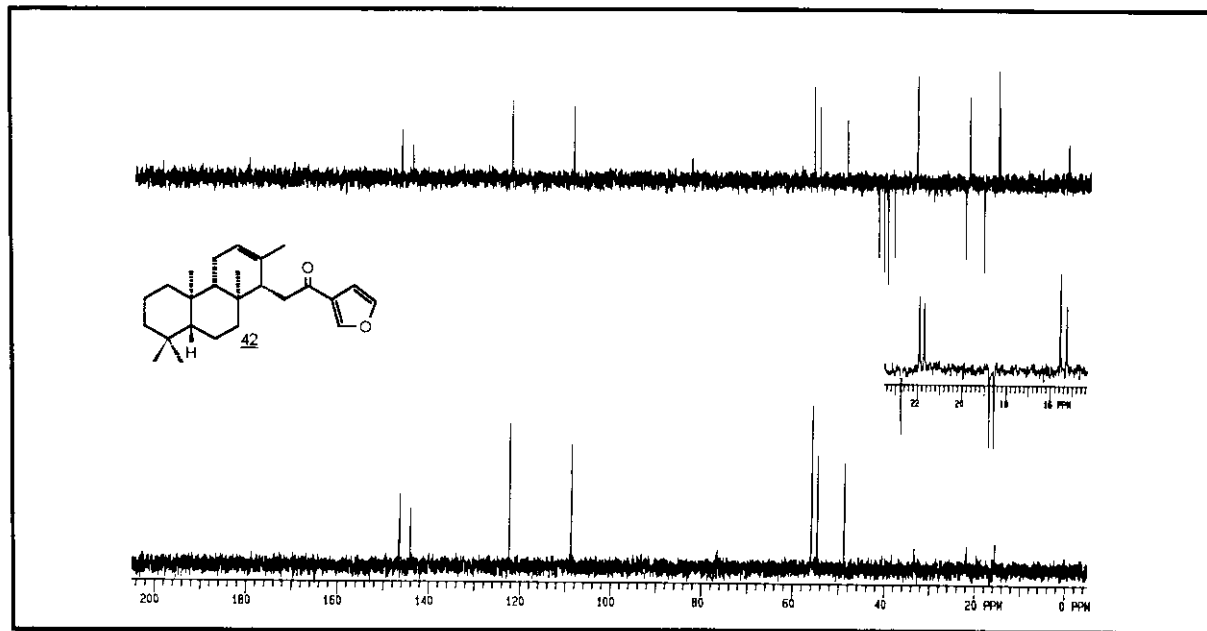


E - 22 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do álcool furânico **38b** (75,5 MHz, CDCl_3)

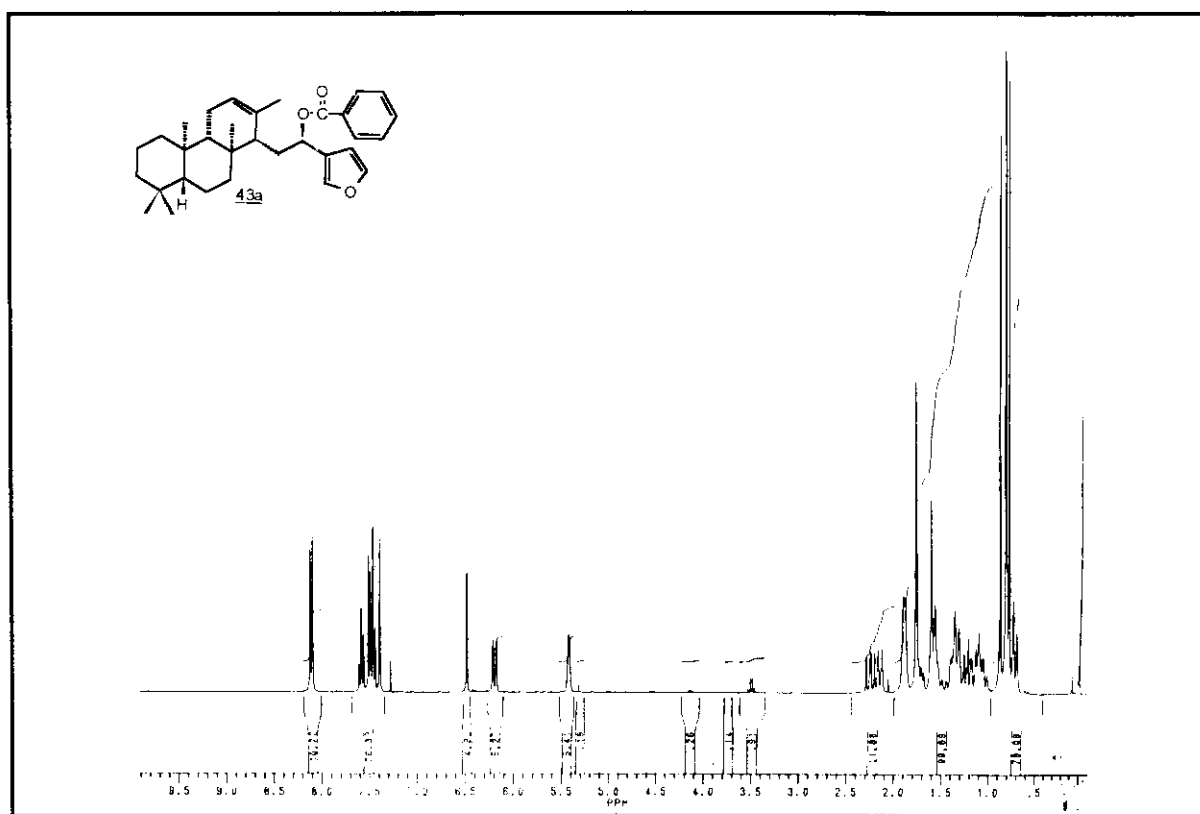
E - 23 ⇒ Espectro na região do IV da cetona furânica **42**E - 24 ⇒ Espectro de RMN¹H da cetona furânica **42** (300 MHz, CDCl₃)



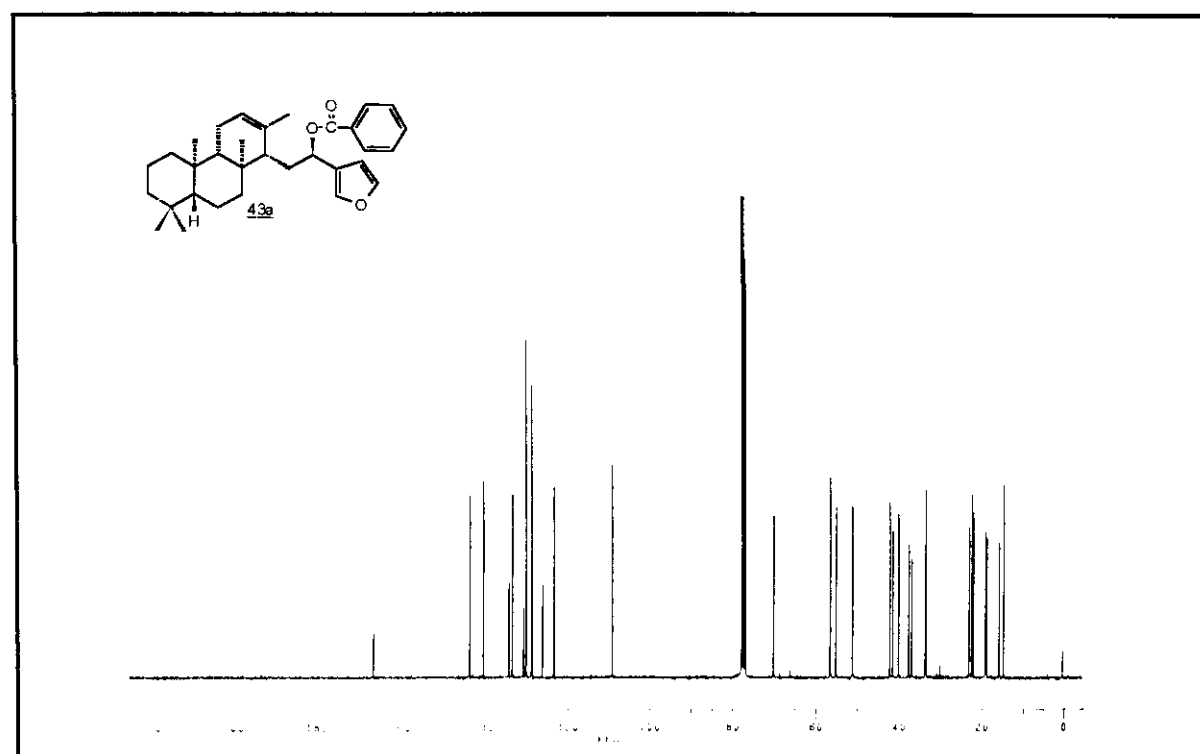
E - 25 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C da cetona furânica **42** (75,5 MHz, CDCl_3)



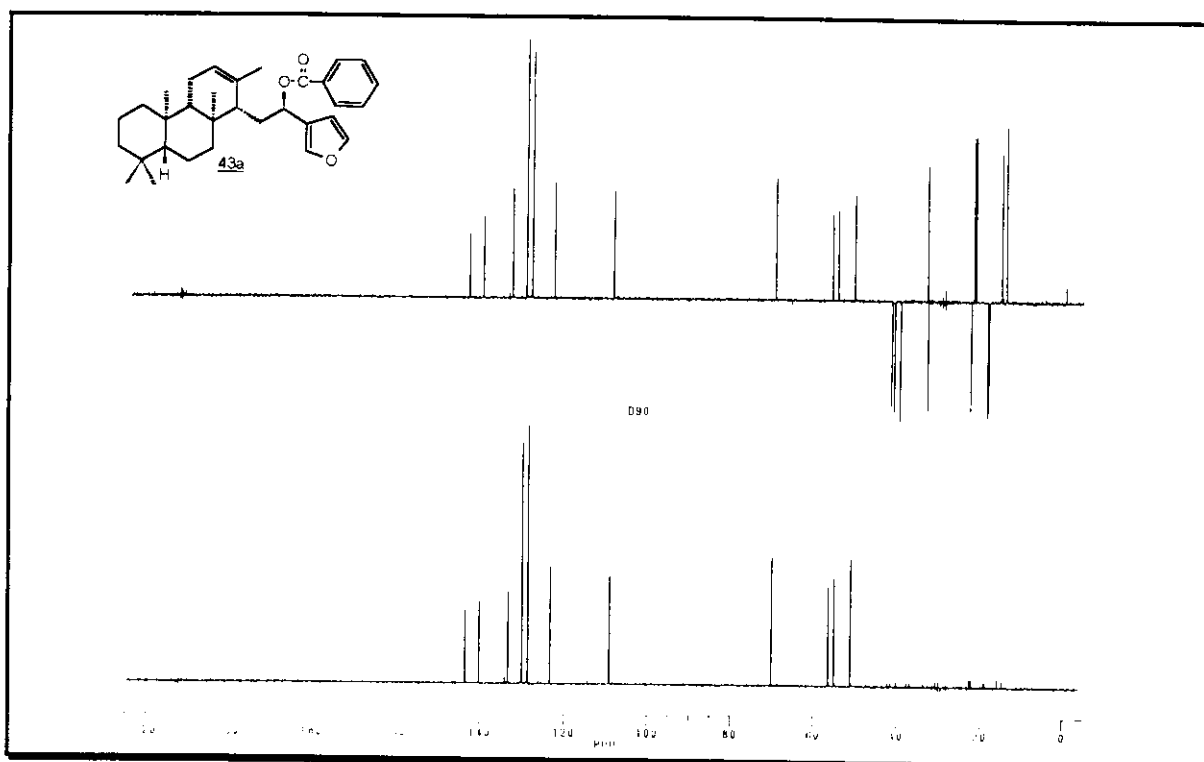
E - 25 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) da cetona furânica **42** (75,5 MHz, CDCl_3)



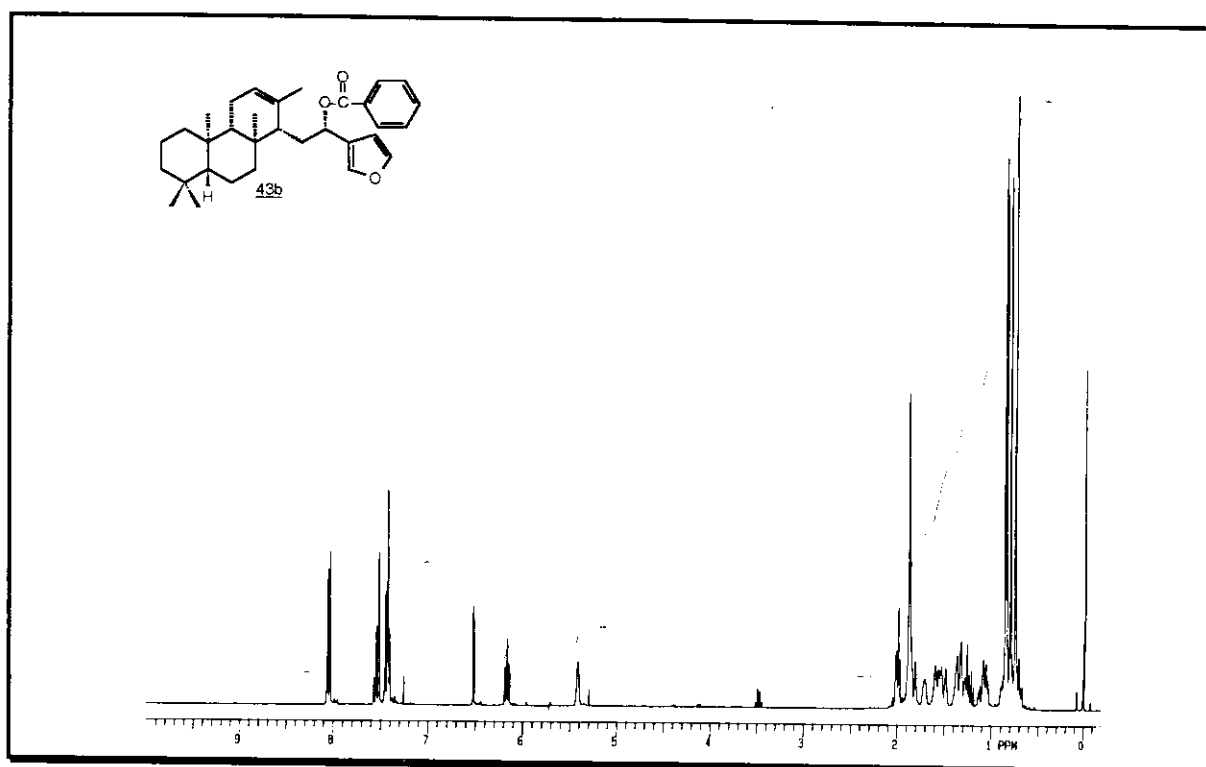
E - 26 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do benzoato **43a** (300 MHz, CDCl_3)



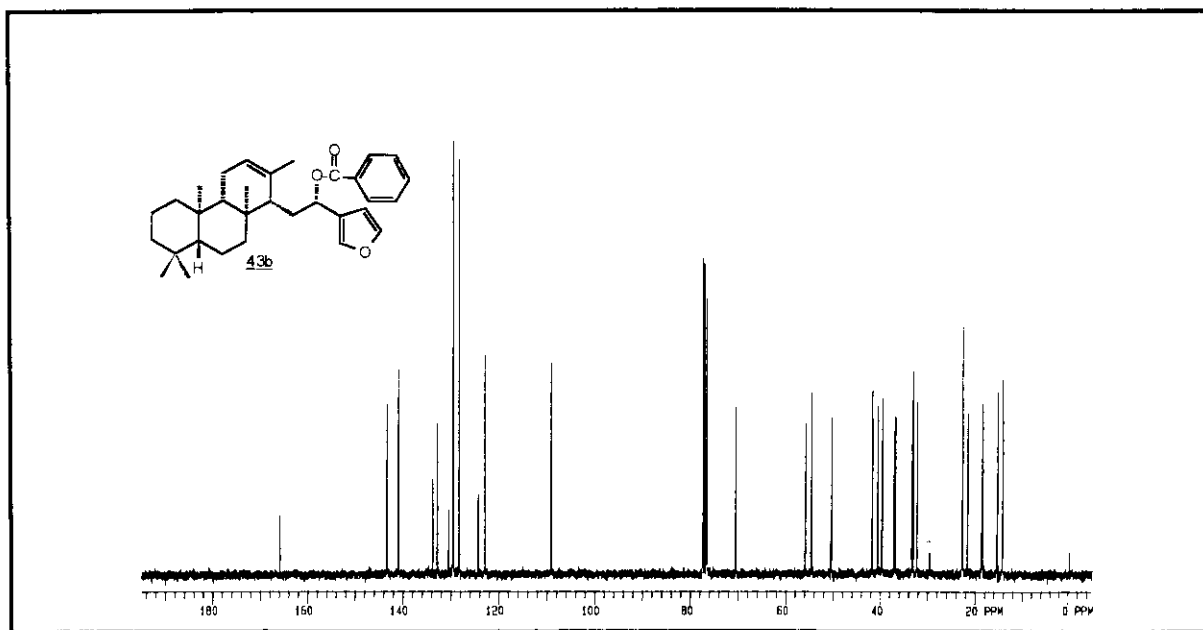
E - 27 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do benzoato **43a** (75,5 MHz, CDCl_3)



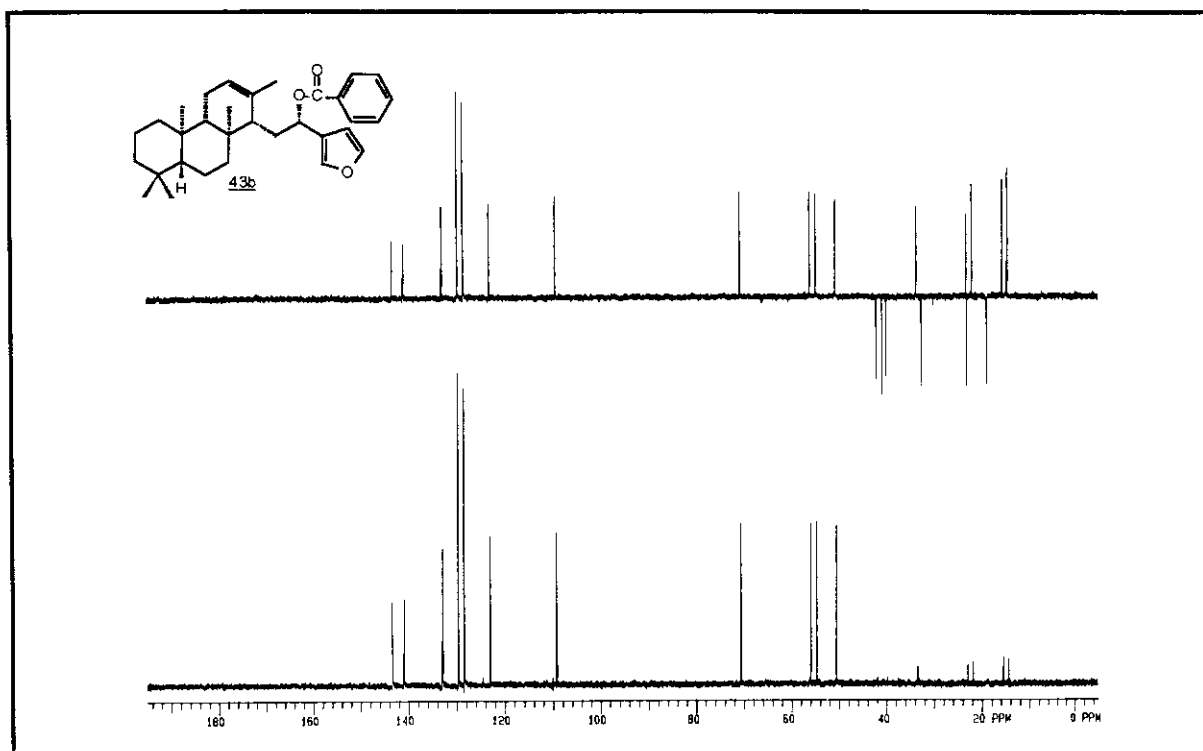
E - 27 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do benzoato **43a** (75,5 MHz, CDCl_3)



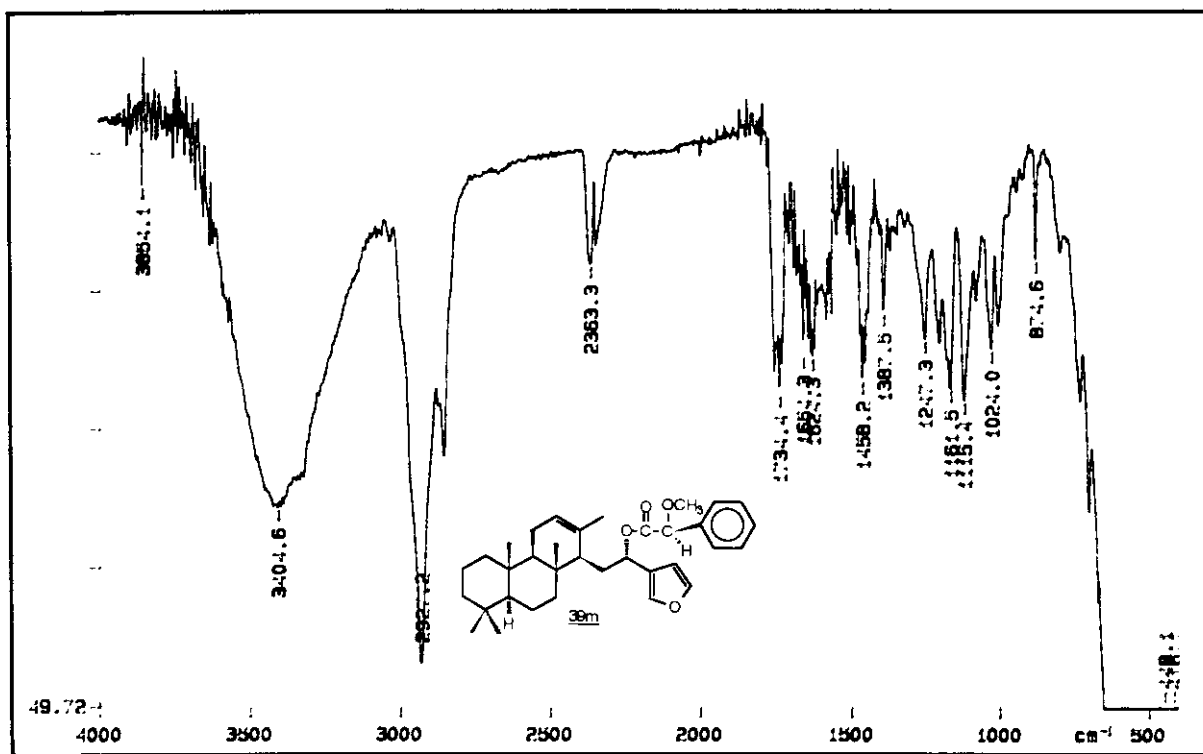
E - 28 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do benzoato **43b** (300 MHz, CDCl_3)



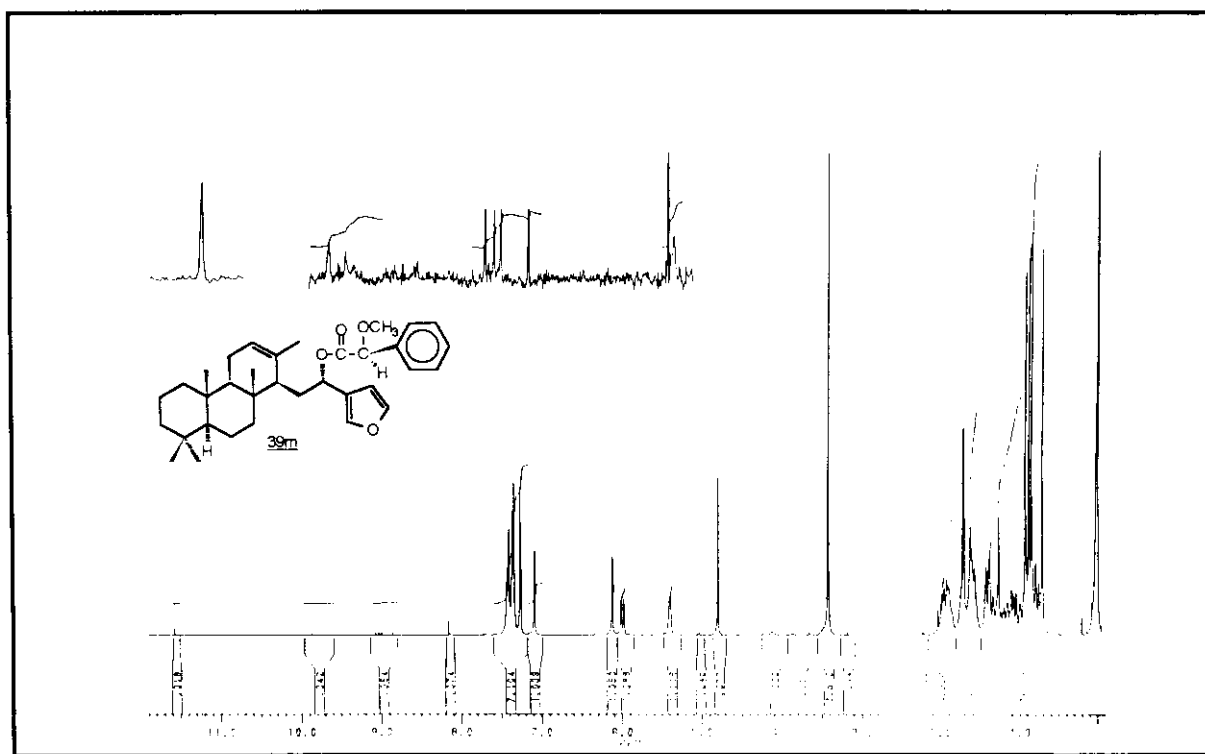
E - 29 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do benzoato **43b** (75,5 MHz, CDCl_3)



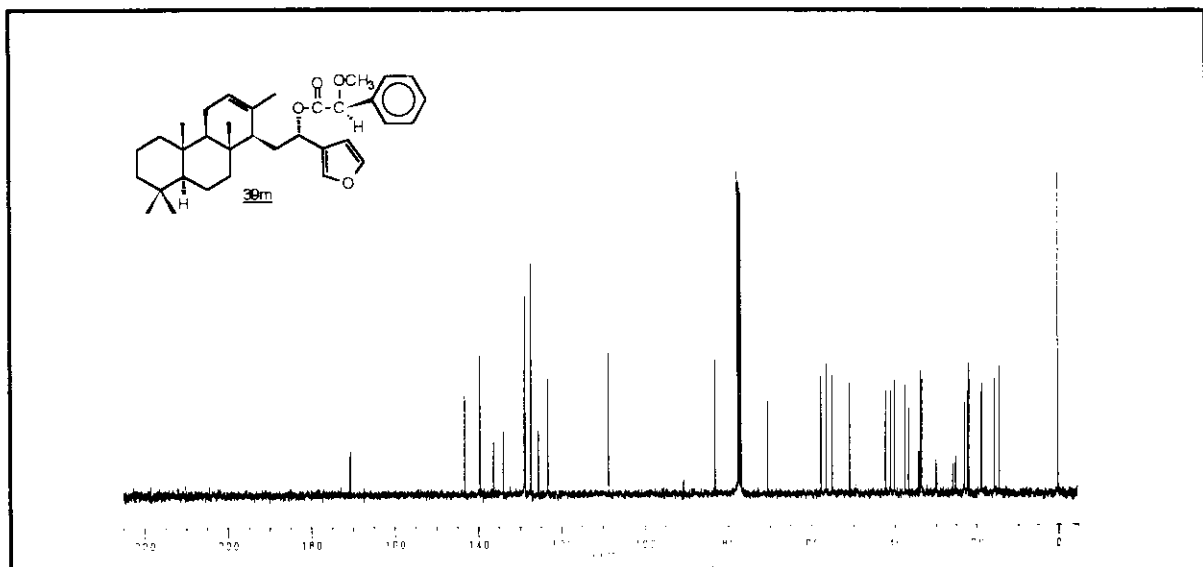
E - 29 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do benzoato **43b**
(75,5 MHz, CDCl_3)



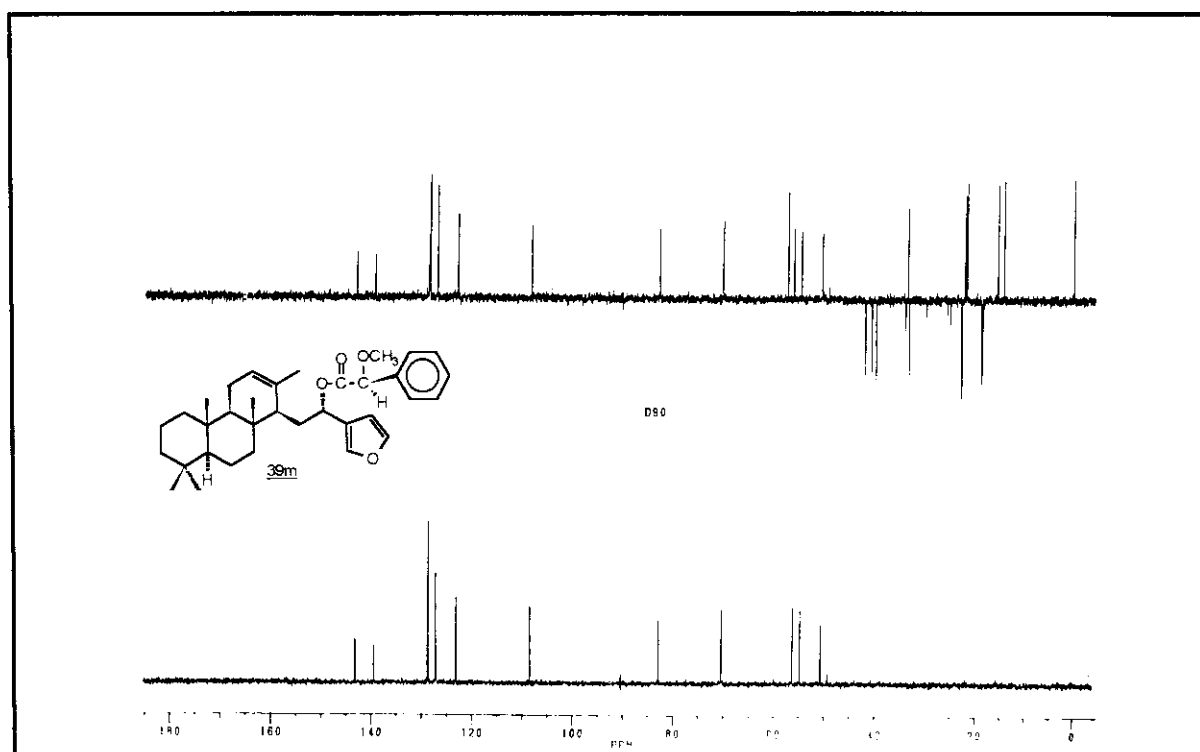
E - 30 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do mandelato **39m**



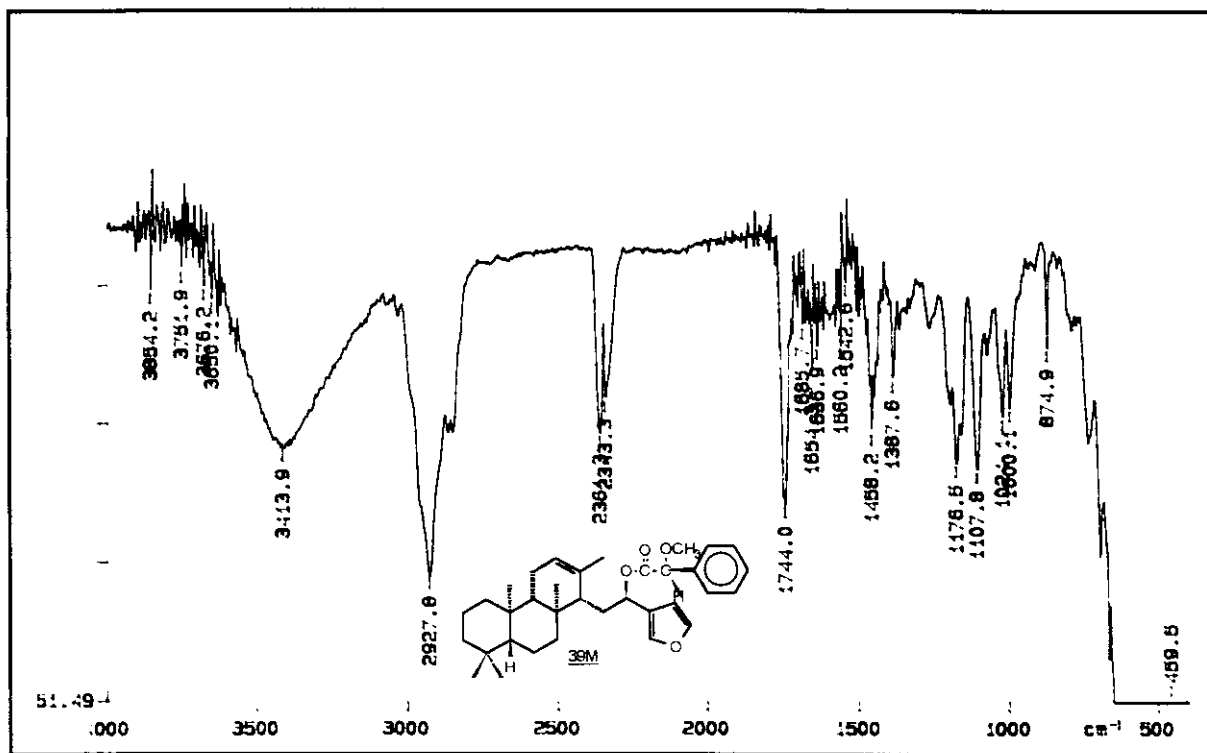
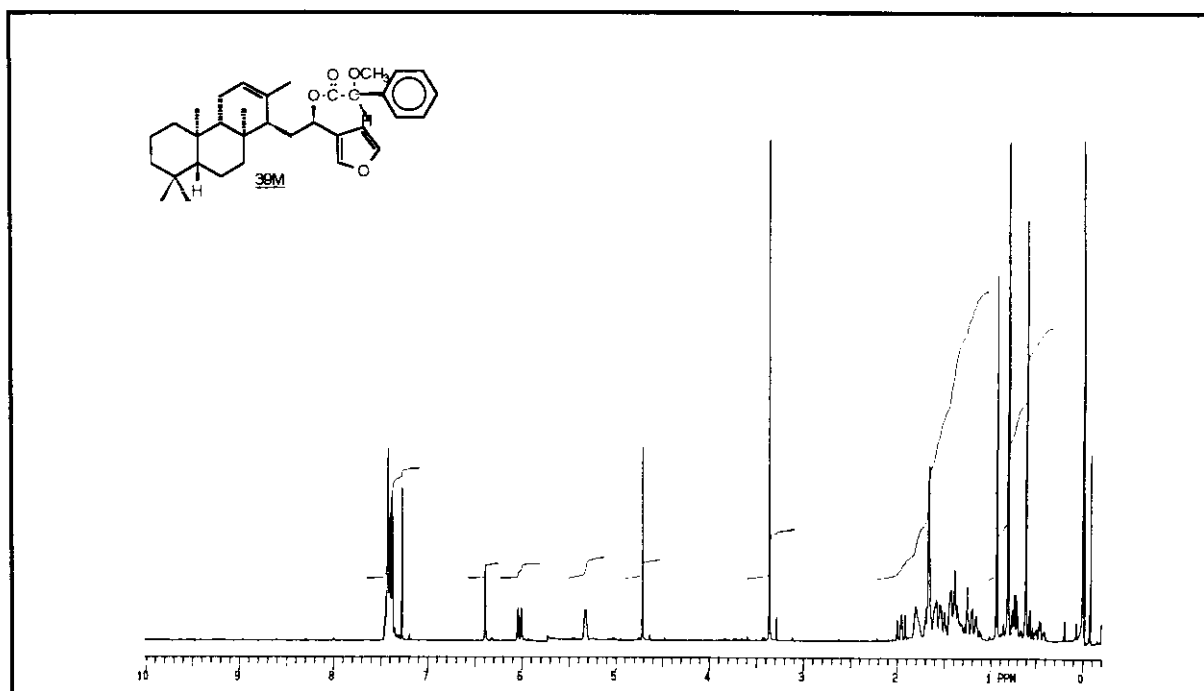
E - 31 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do mandelato **39m** (300 MHz, CDCl_3)

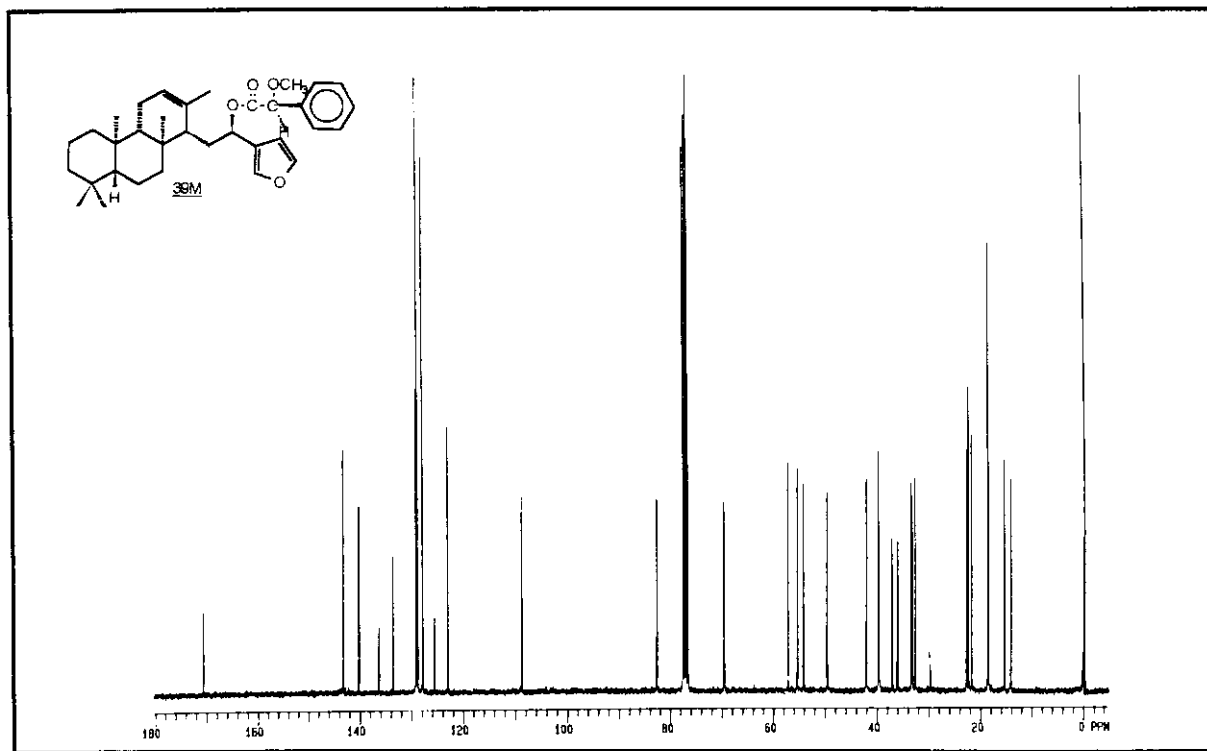


E - 32 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do mandelato **39m** (75,5 MHz, CDCl_3)

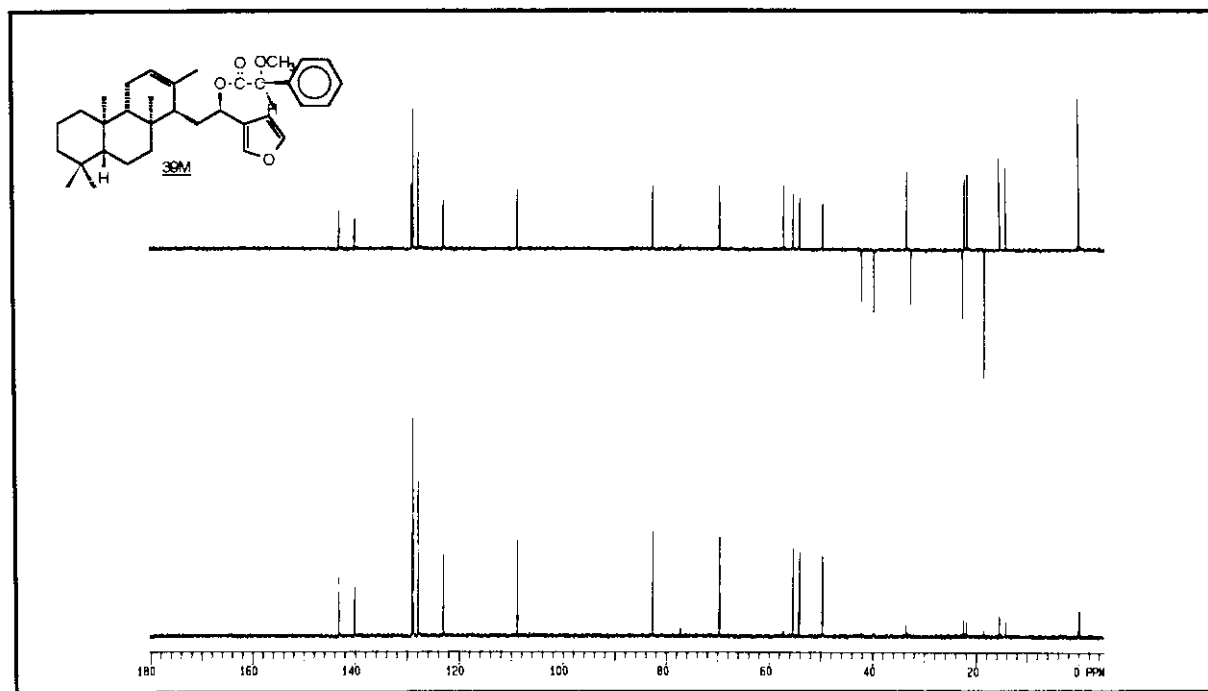


E - 32 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do mandelato **39m**
(75,5 MHz, CDCl_3)

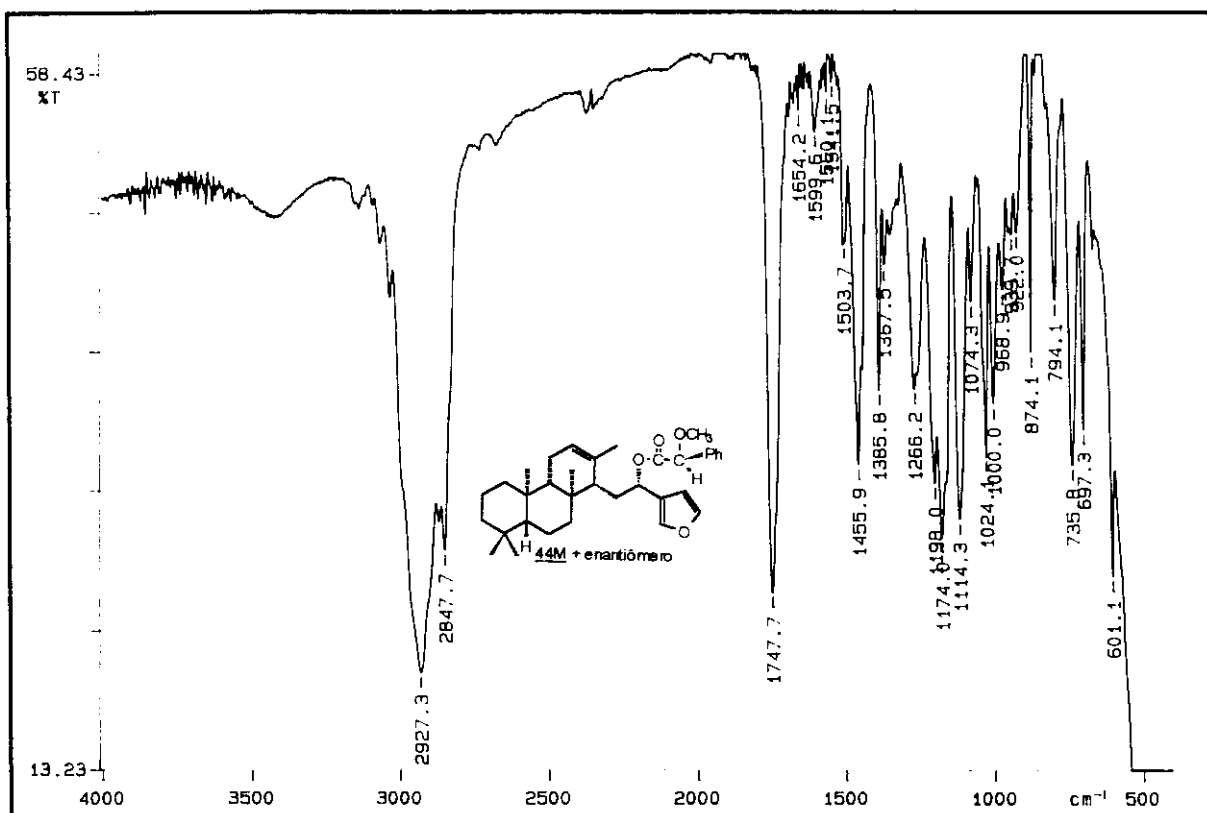
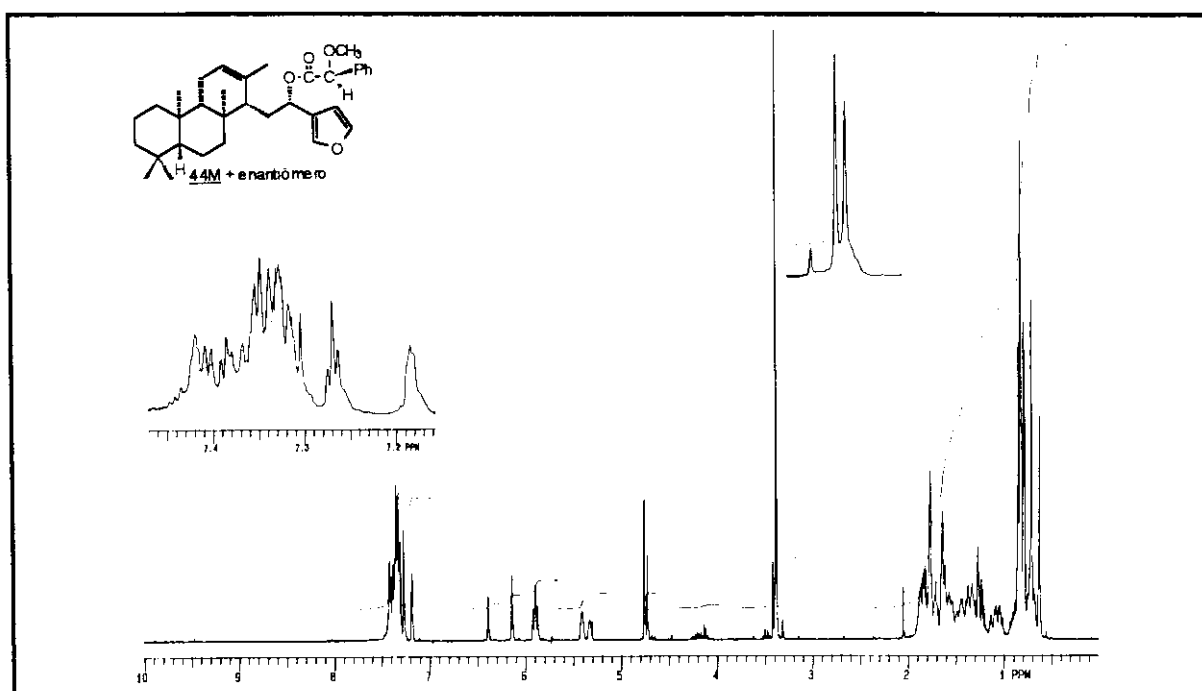
E - 33 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do mandelato **39M**E - 34 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do mandelato **39M** (300 MHz, CDCl_3)

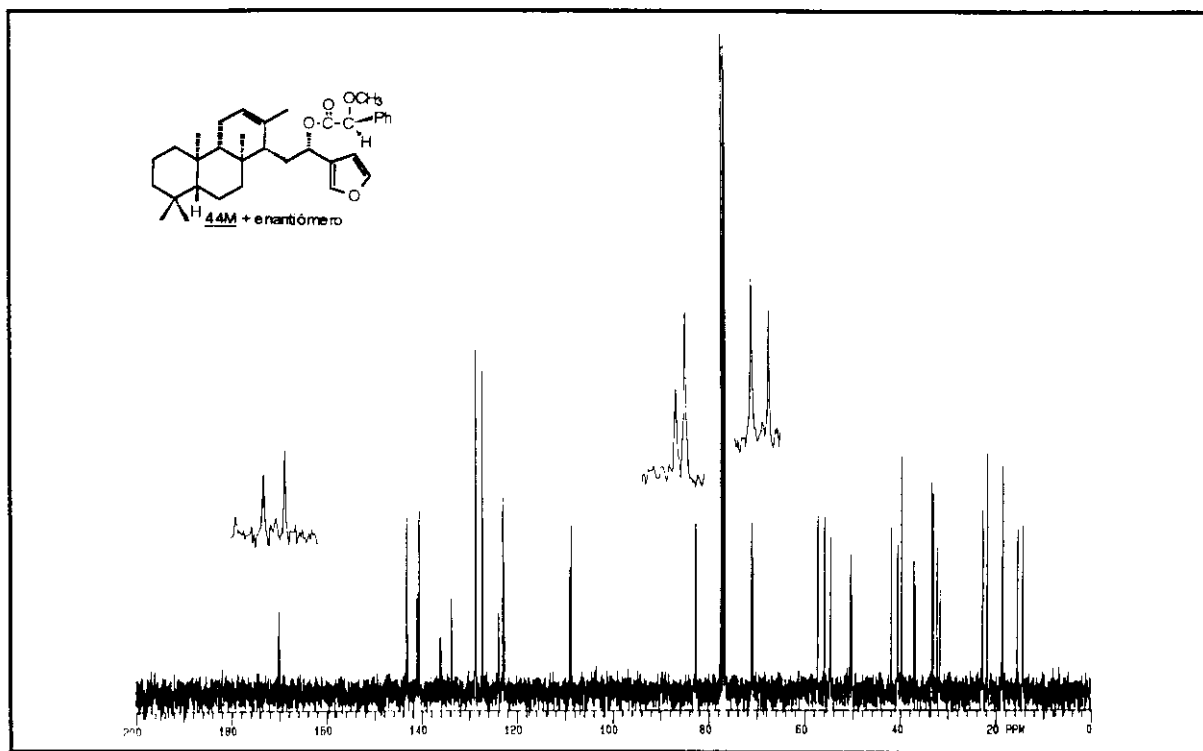


E - 35 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do mandelato **39M** (75,5 MHz, CDCl₃)

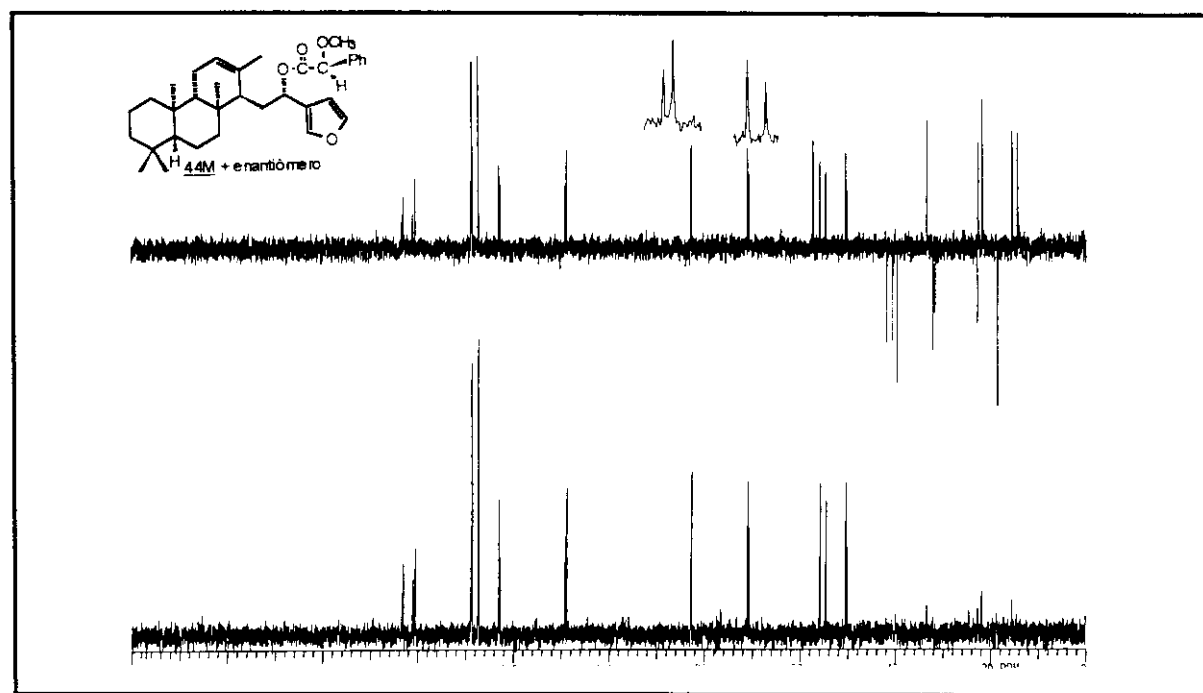


E - 35 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do mandelato **39M**
(75,5 MHz, CDCl₃)

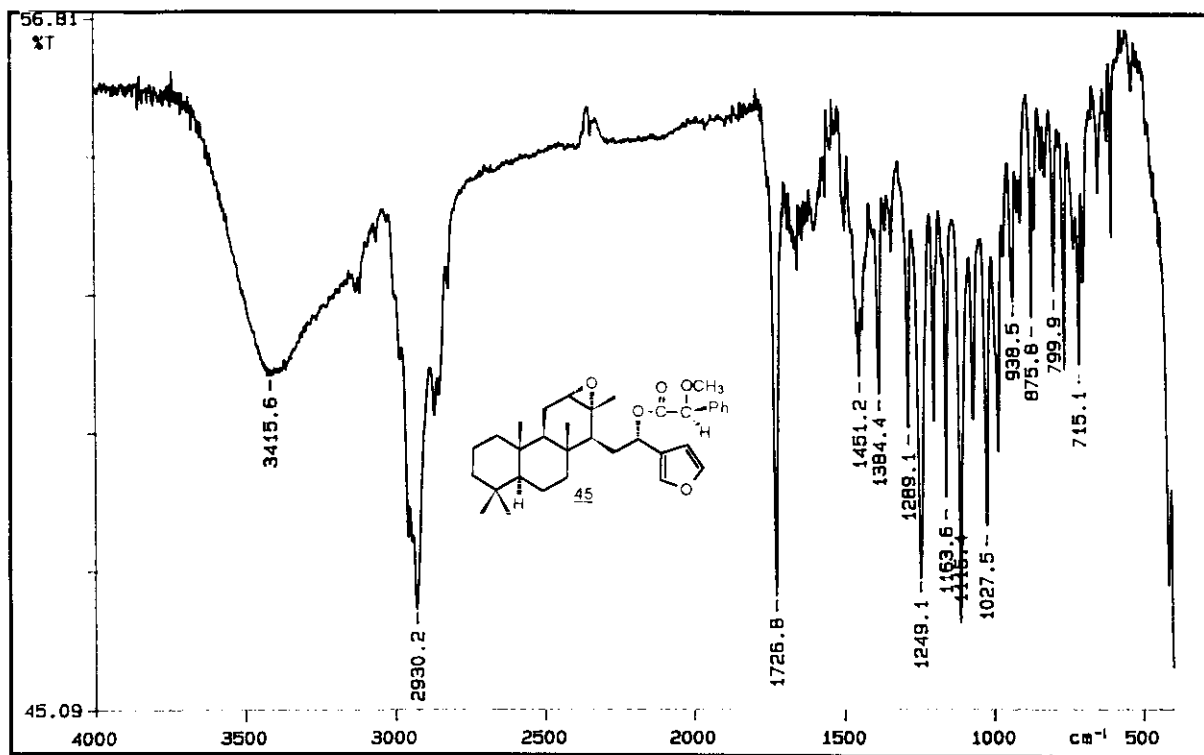
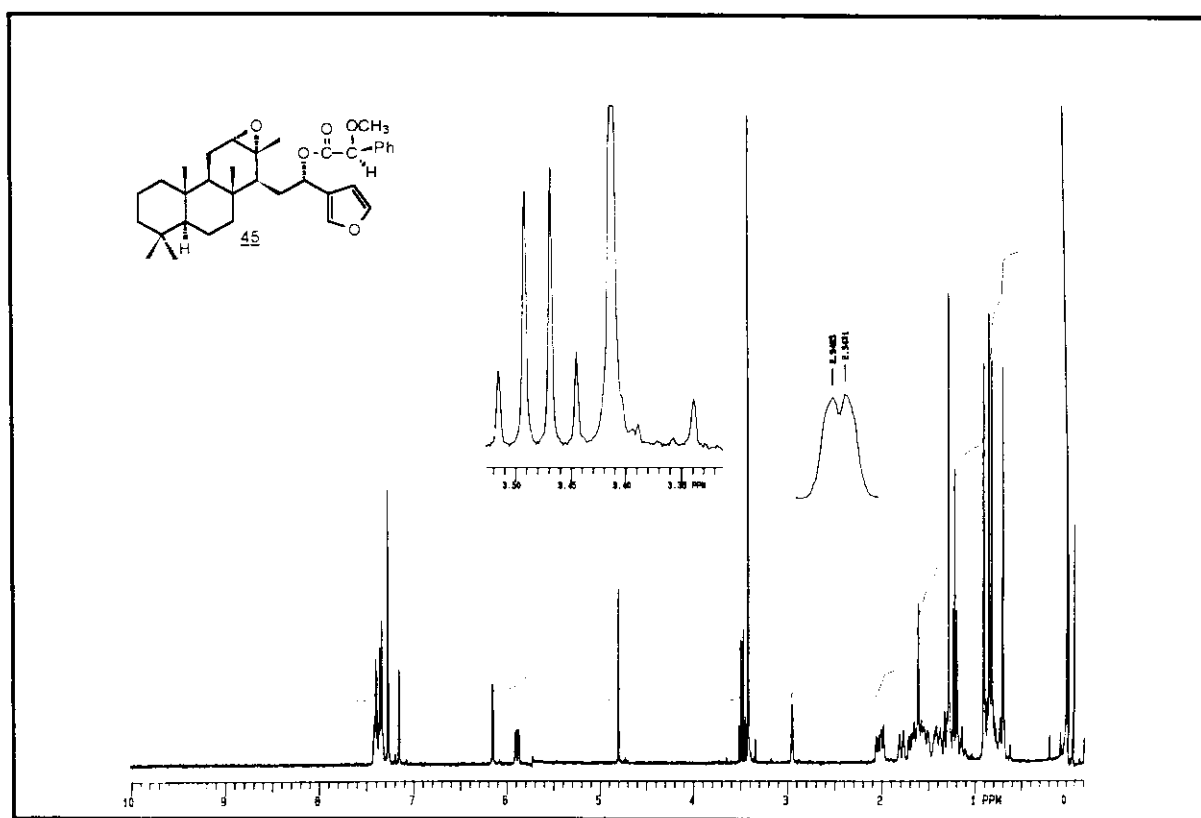
E - 36 ⇒ Espectro na região do IV dos mandelatos 44m e 44ME - 37 ⇒ Espectro de RMN¹H dos mandelatos 44m e 44M (300 MHz, CDCl₃)

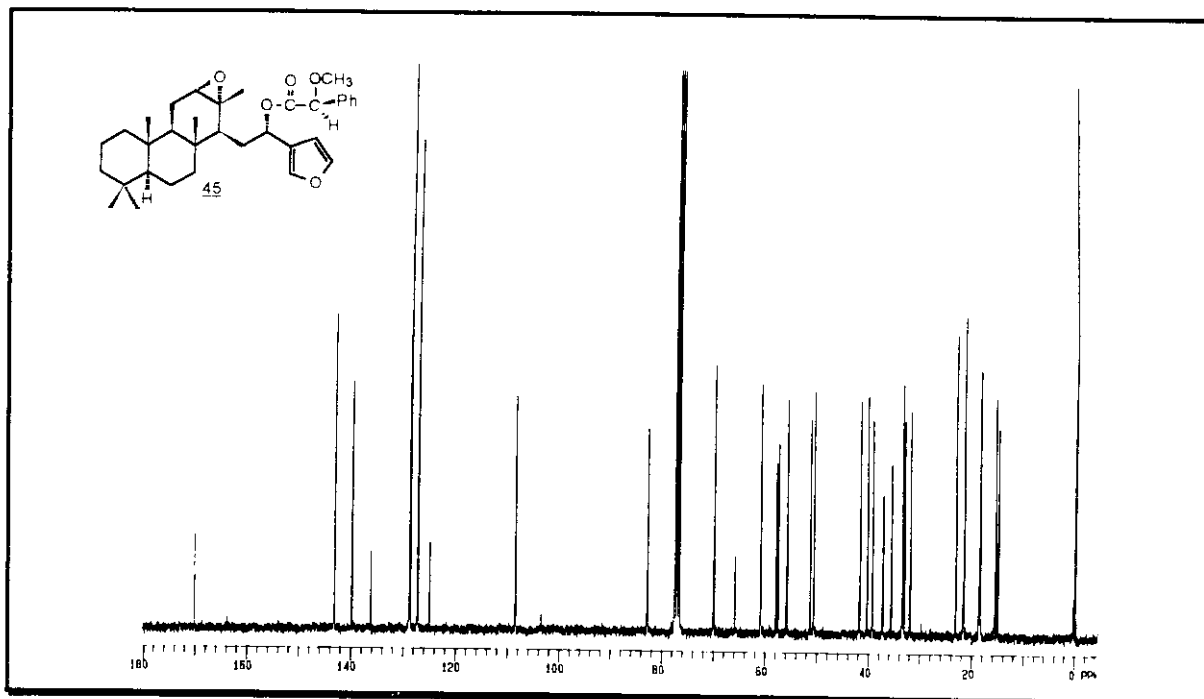


E - 38 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C dos mandelatos **44m** e **44M** (75,5 MHz, CDCl_3)

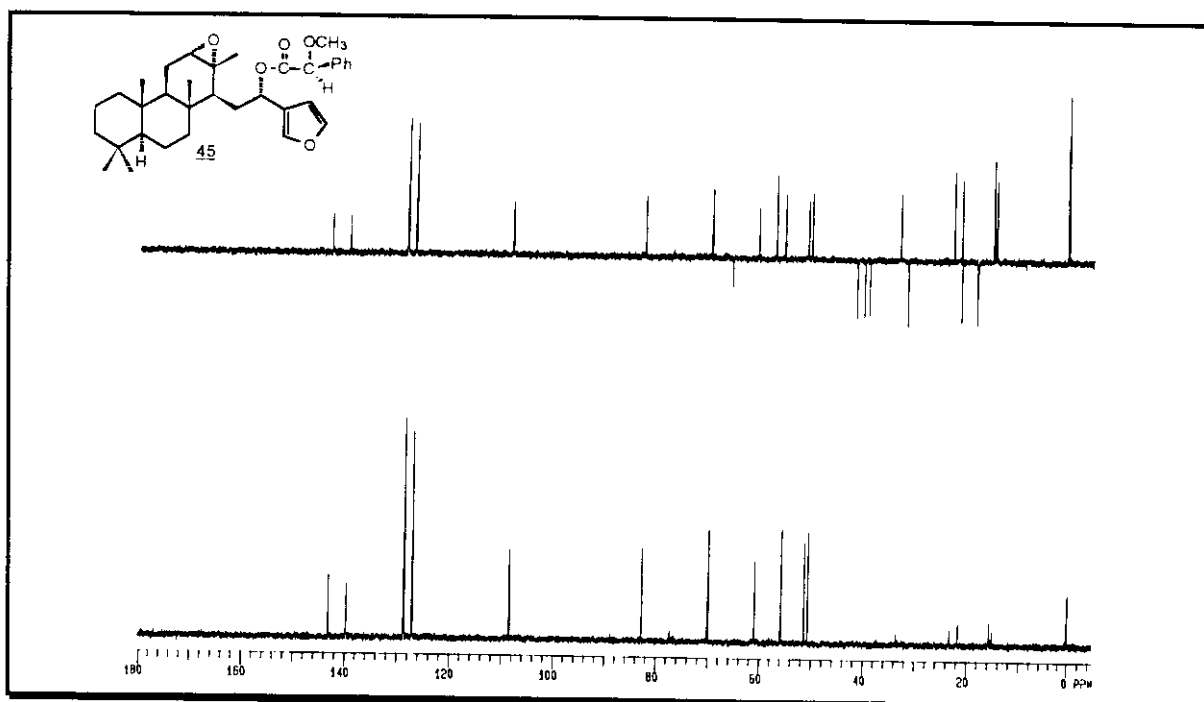


E - 38 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) dos mandelatos **44m** e **44M** (75,5 MHz, CDCl_3)

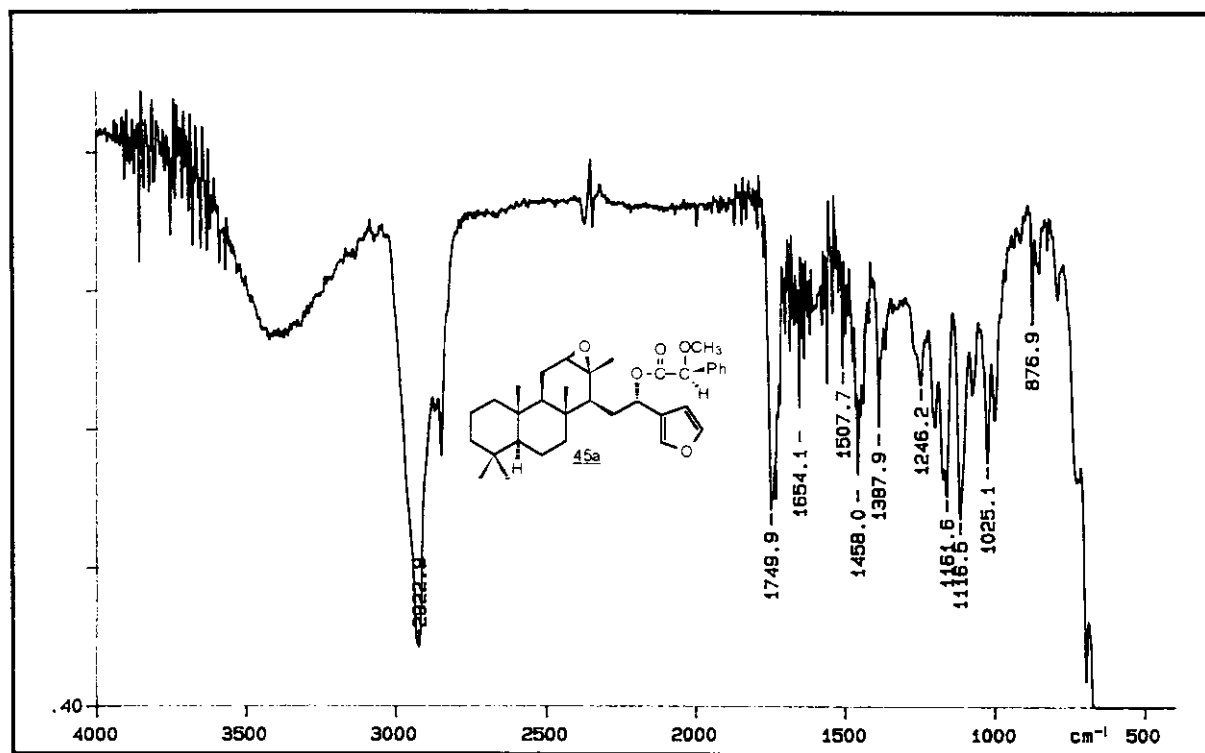
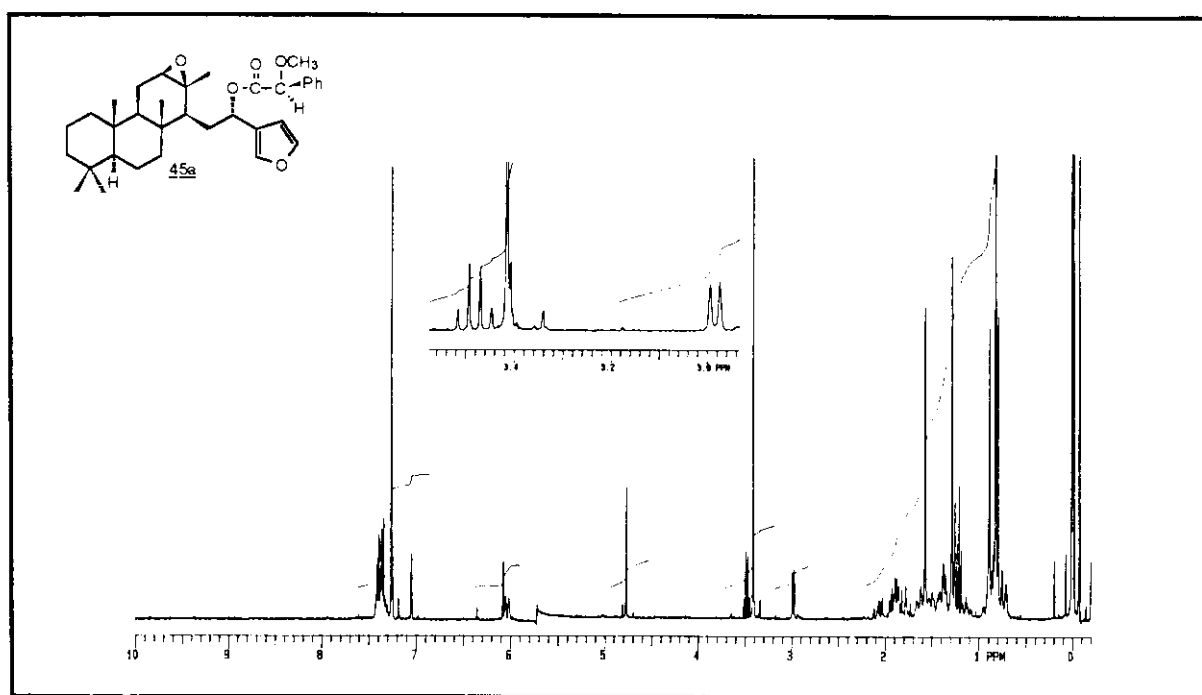
E - 39 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do epóxido **45**E - 40 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do epóxido **45** (300 MHz, CDCl_3)

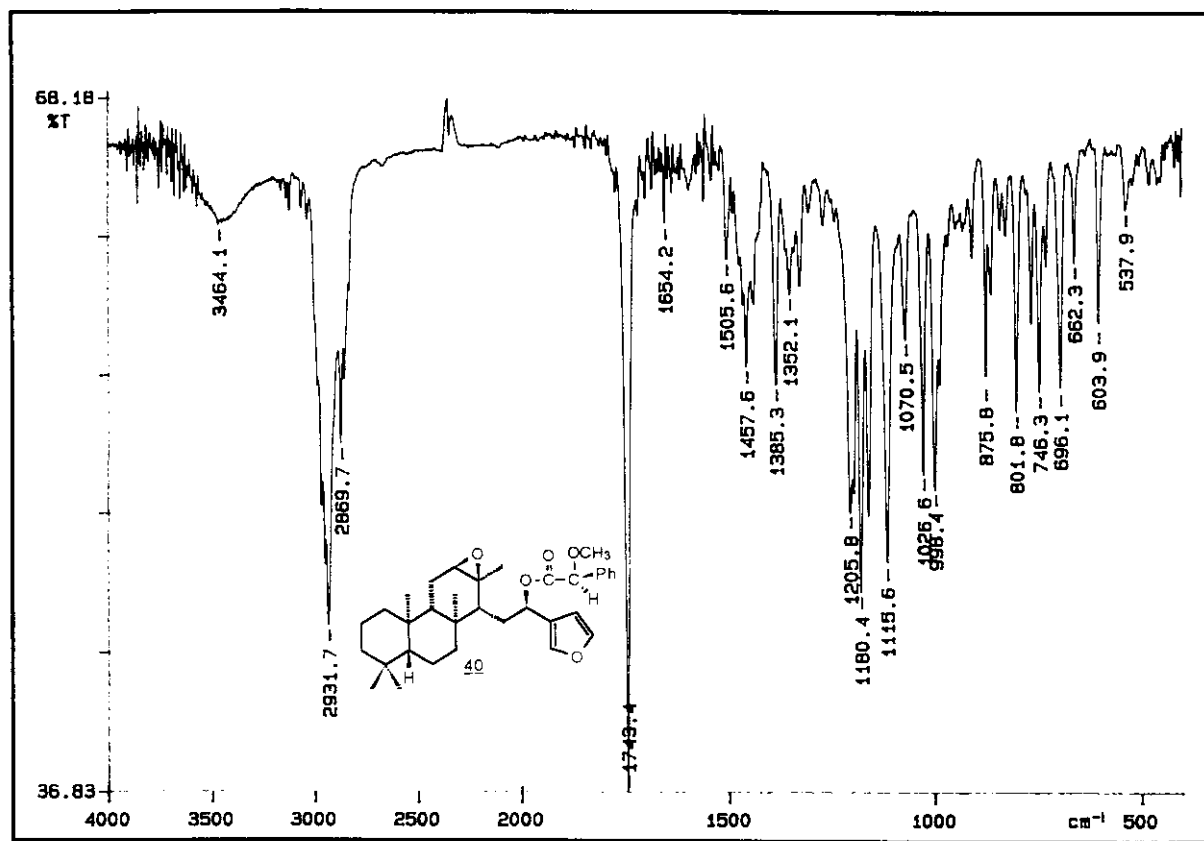
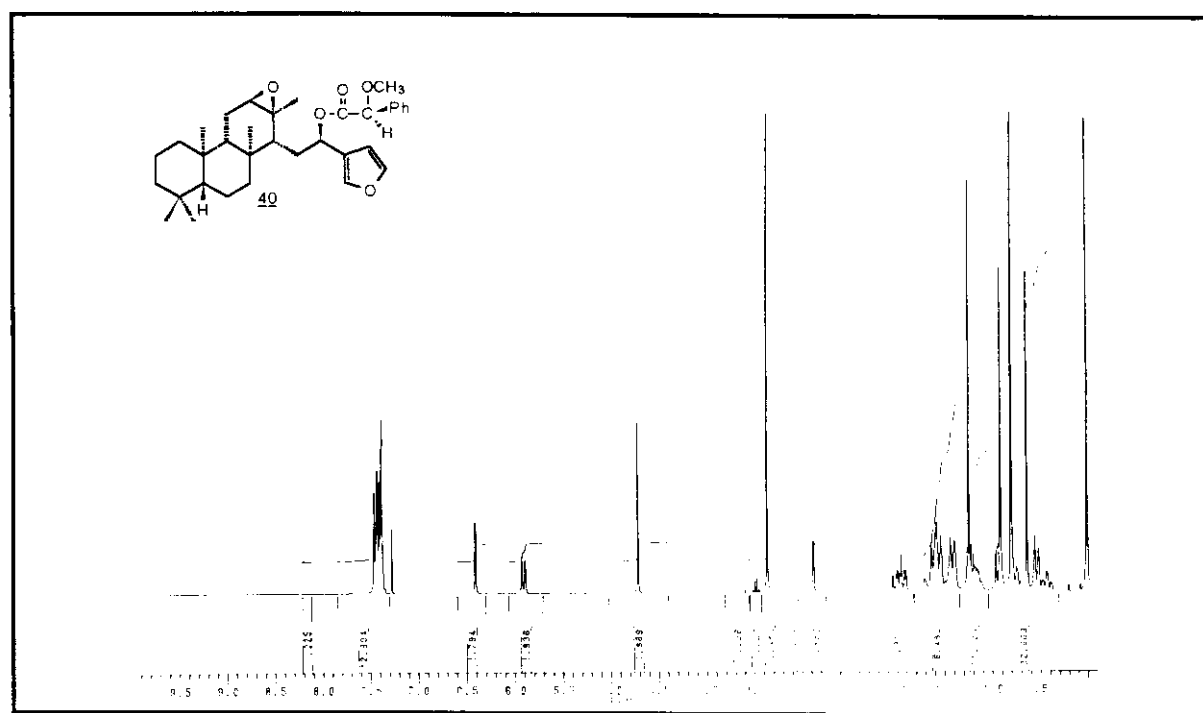


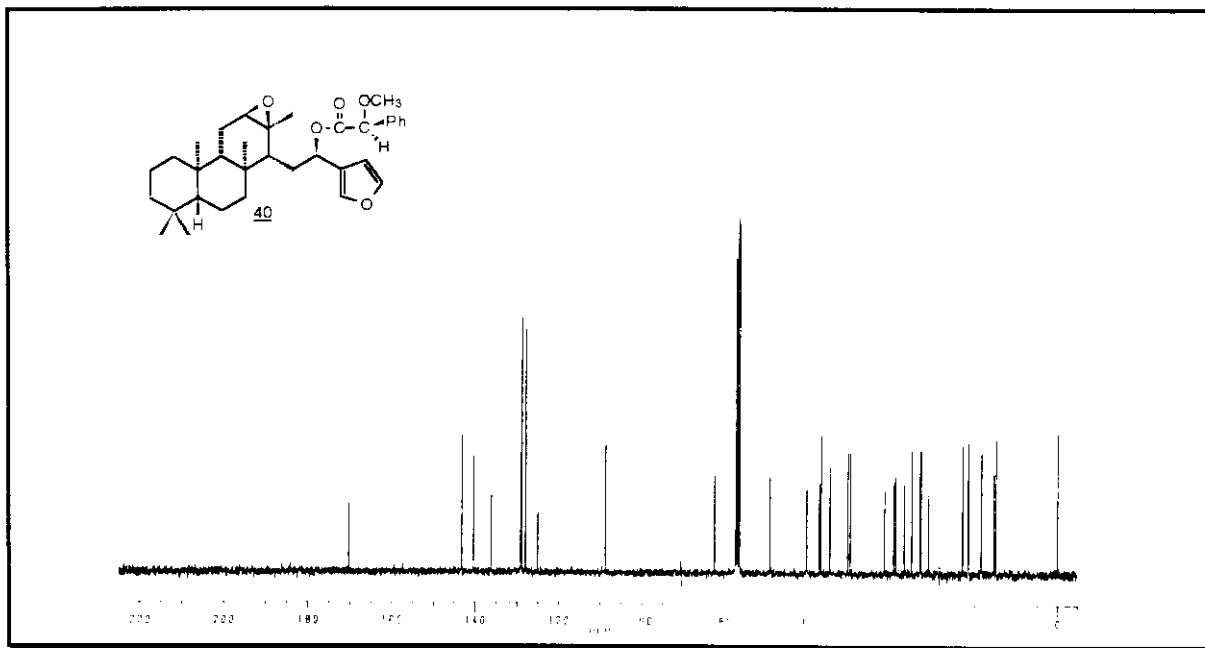
E - 41 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **45** (75,5 MHz, CDCl_3)



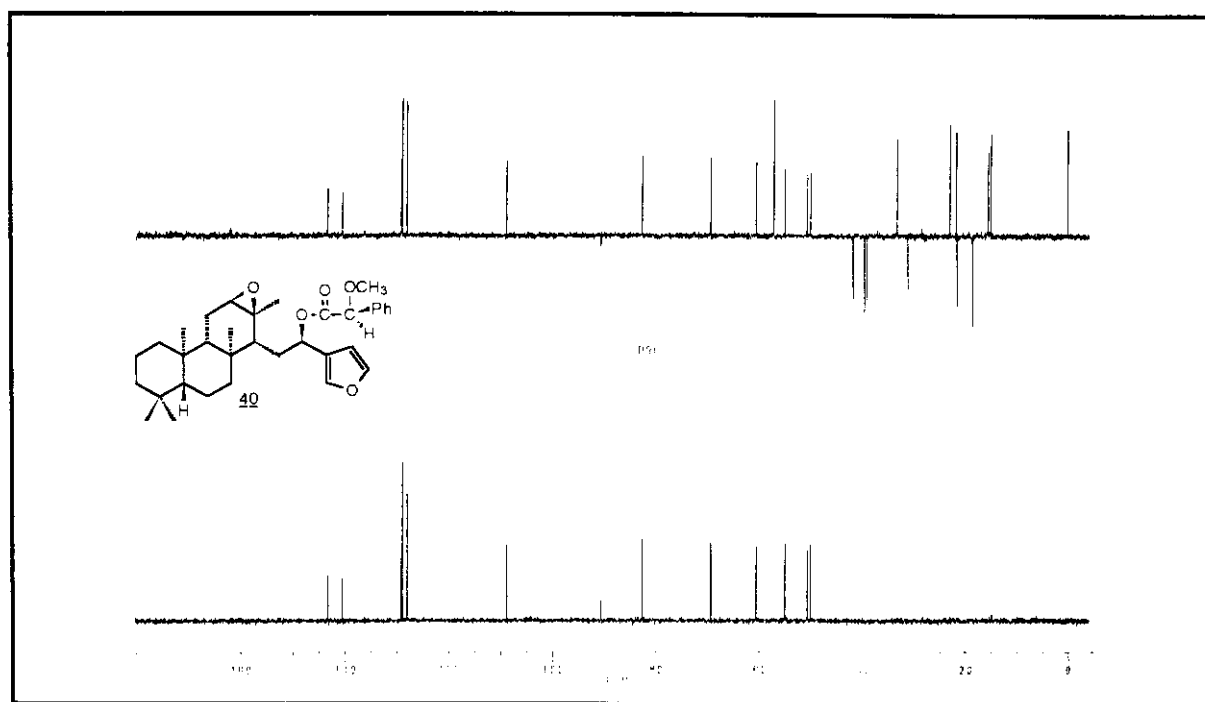
E - 41 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do epóxido **45** (75,5 MHz, CDCl_3)

E - 42 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do epóxido **45a**E - 43 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do epóxido **45a** (300 MHz, CDCl_3)

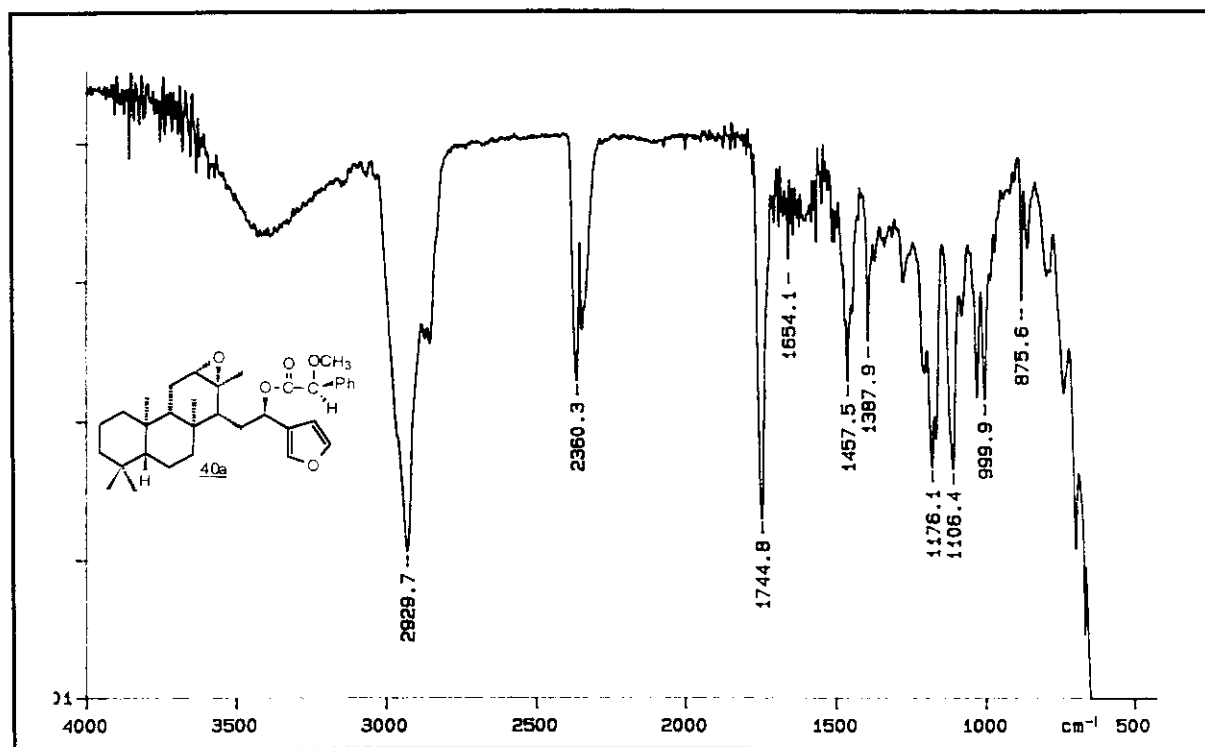
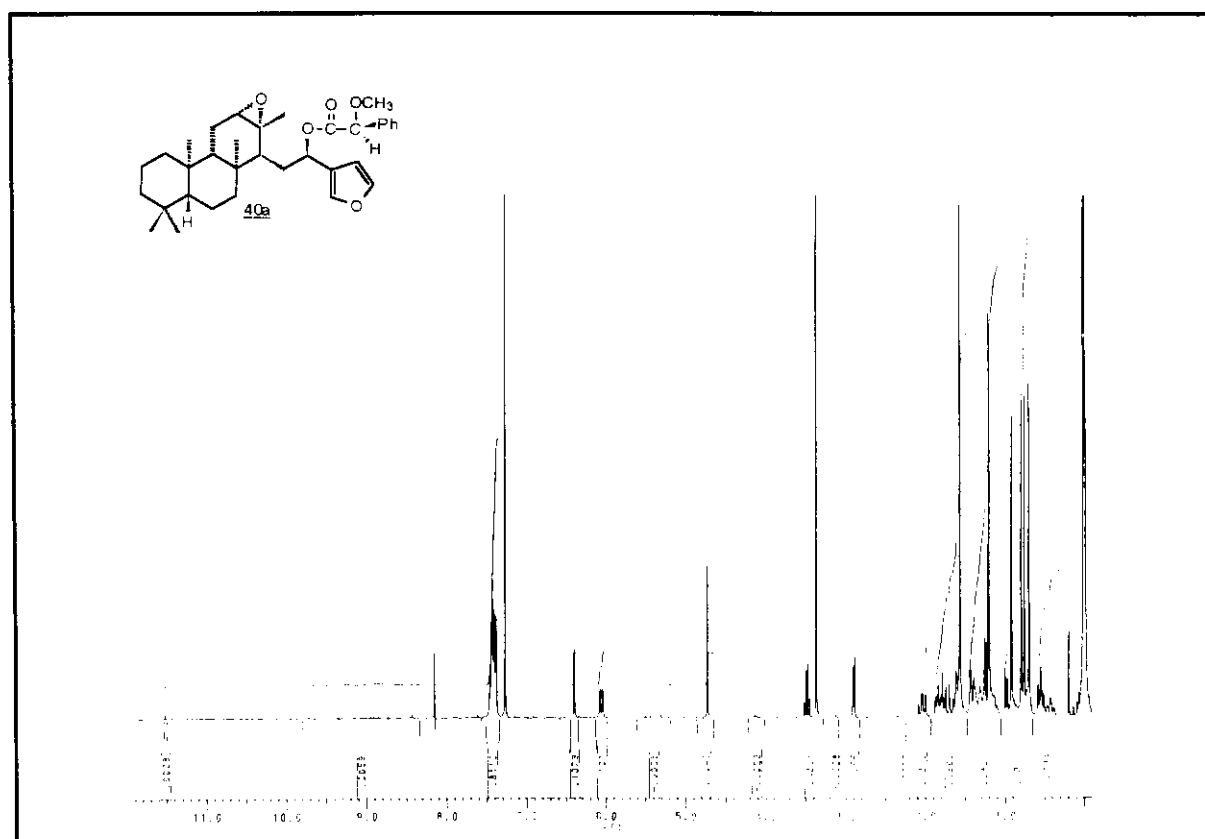
E - 44 ⇒ Espectro na região do IV do epóxido 40E - 45 ⇒ Espectro de RMN¹H do epóxido 40 (300 MHz, CDCl₃)

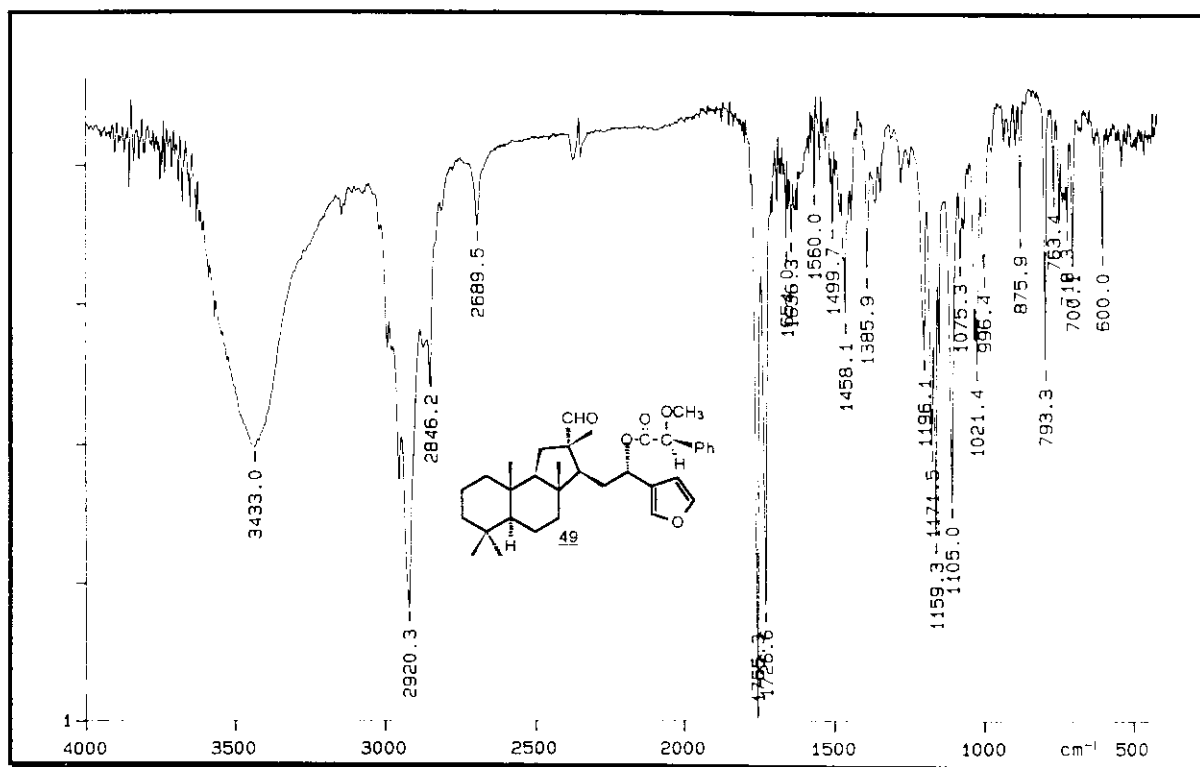
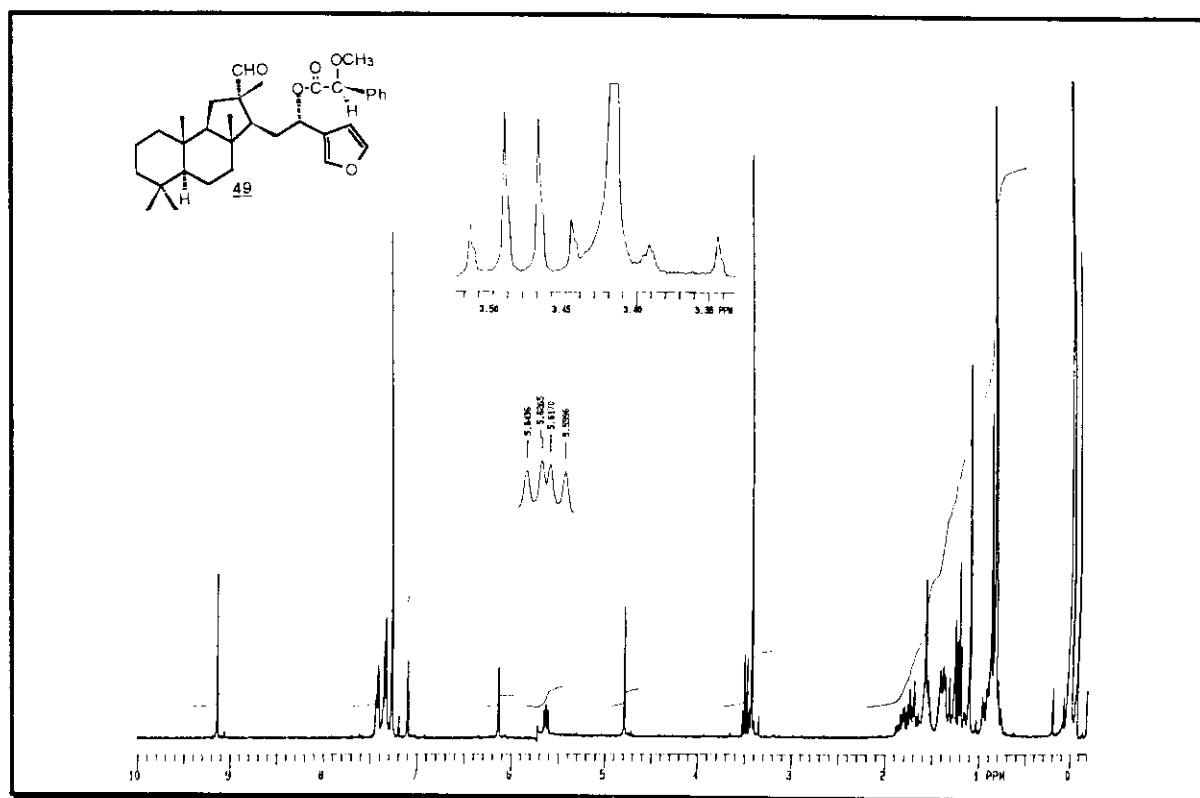


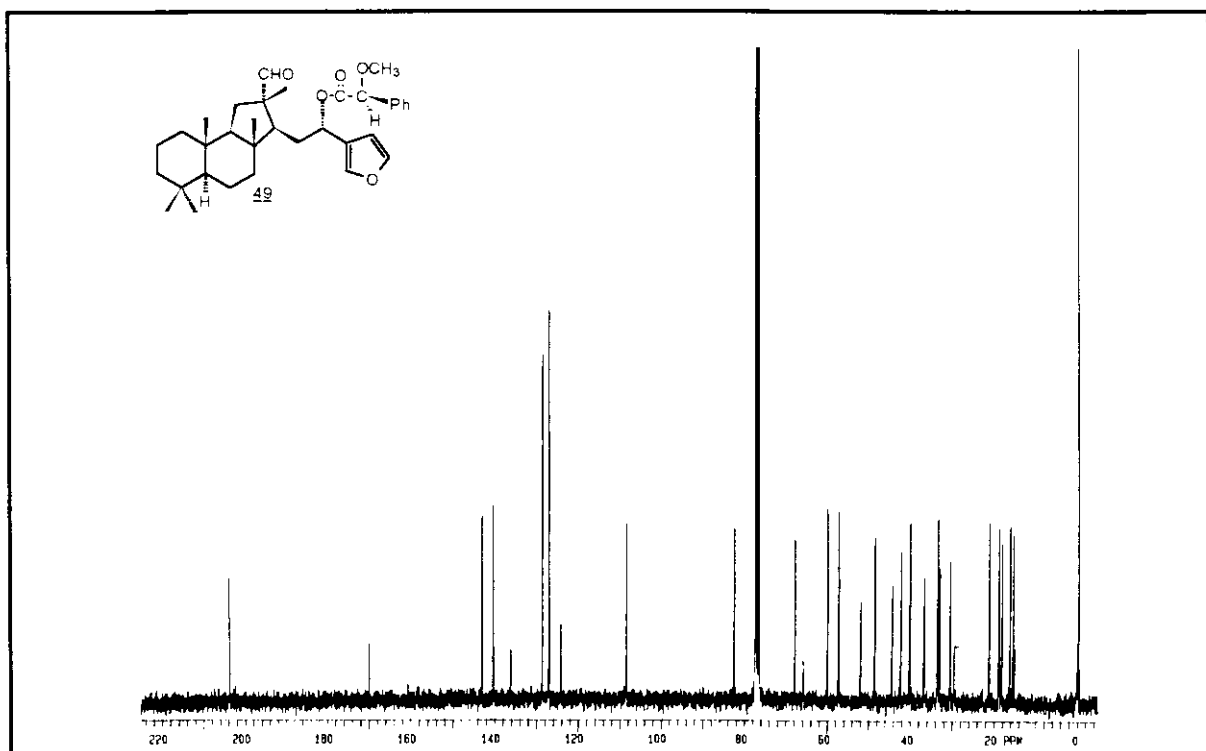
E - 46 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **40** (75,5 MHz, CDCl_3)



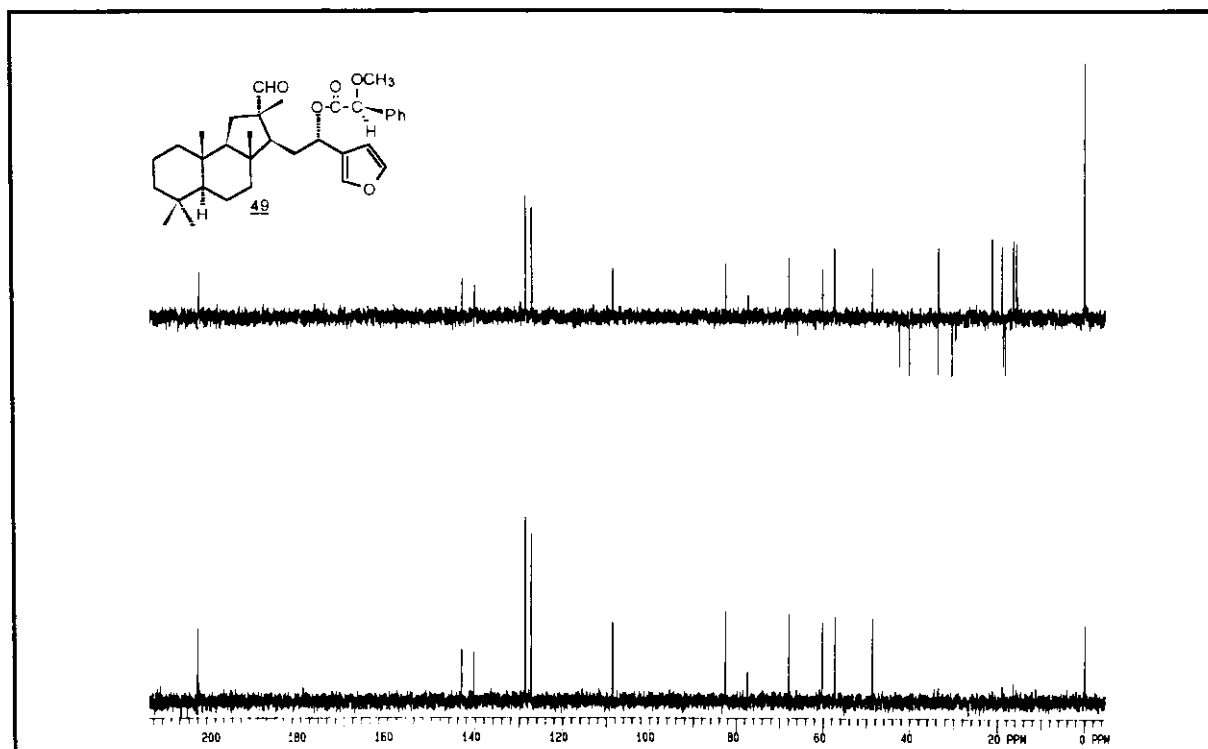
E - 46 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do epóxido **40** (75,5 MHz, CDCl_3)

E - 47 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do epóxido **40a**E - 48 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do epóxido **40a** (300 MHz, CDCl_3)

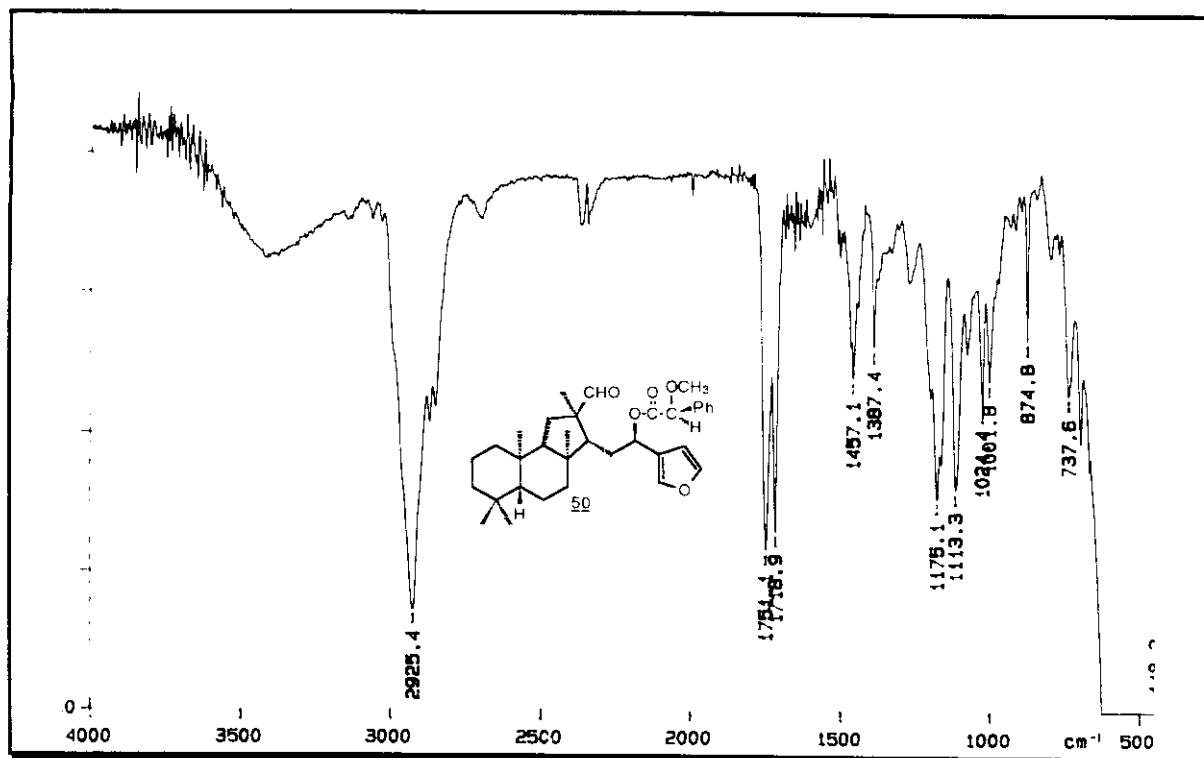
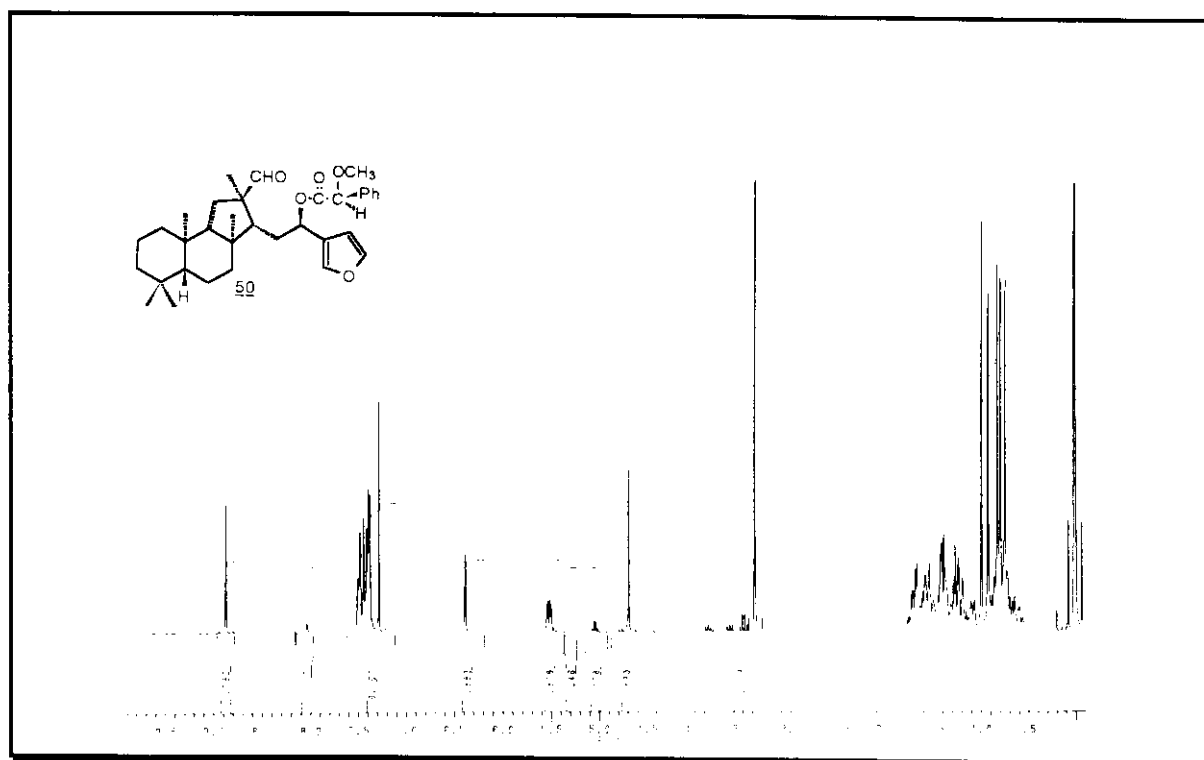
E - 49 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do aldeído **49**E - 50 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹H do aldeído **49** (300 MHz, CDCl_3)

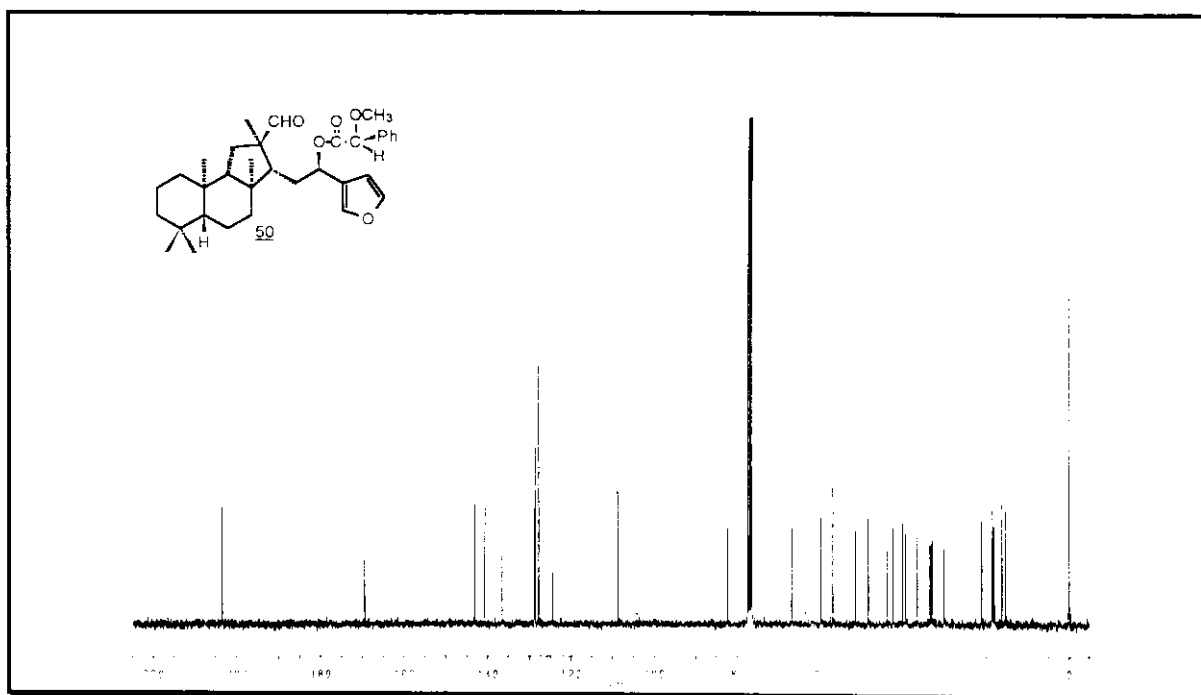


E - 51 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do aldeído **49** (75,5 MHz, CDCl_3)

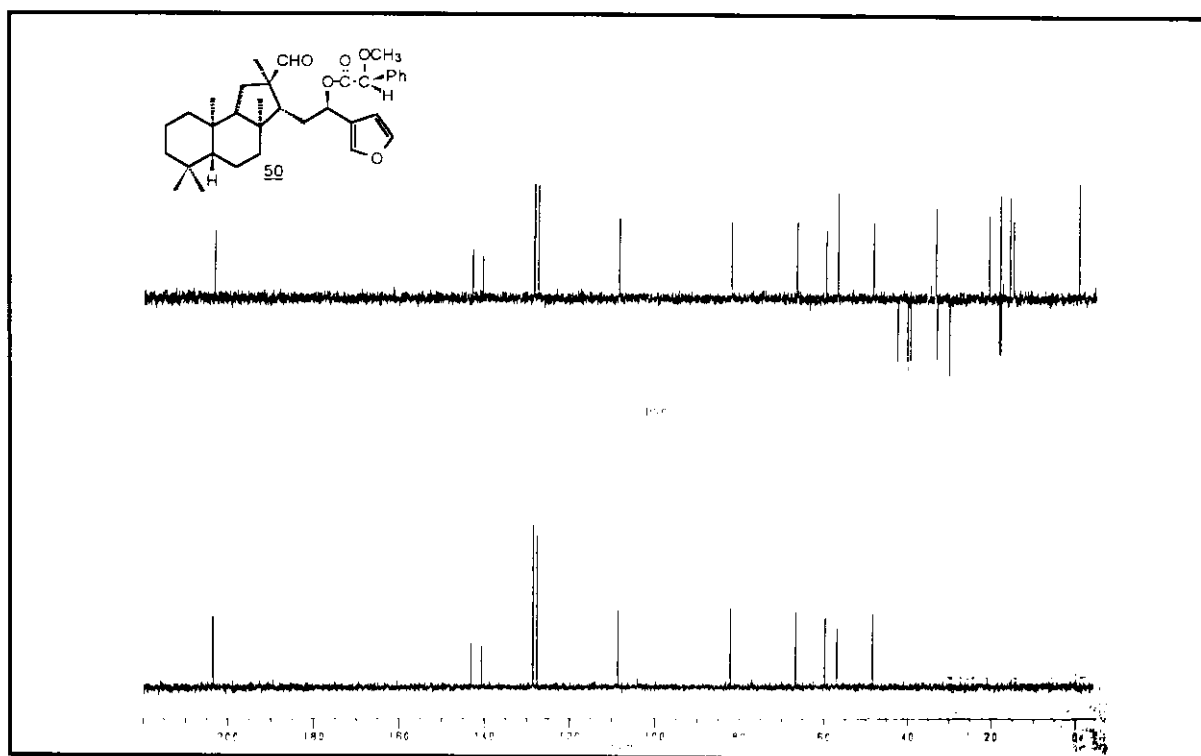


E - 51 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do aldeído **49** (75,5 MHz, CDCl_3)

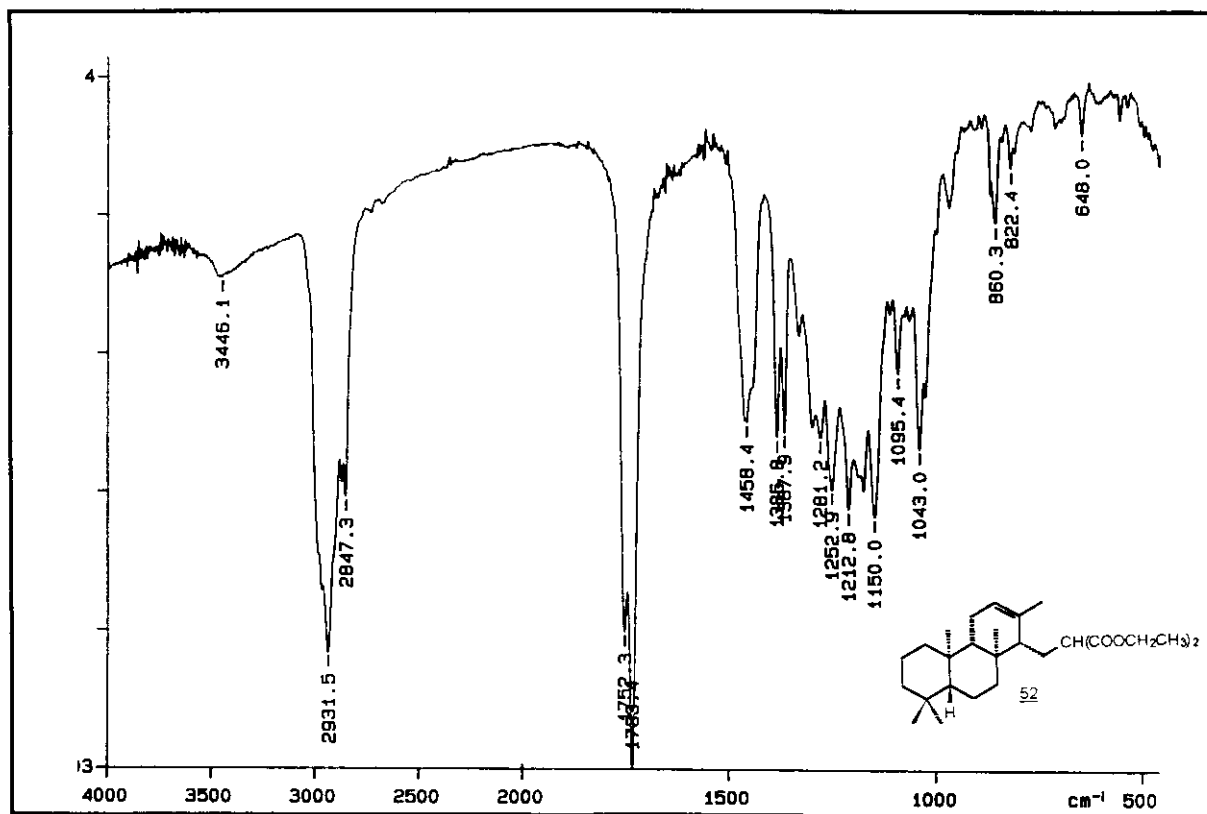
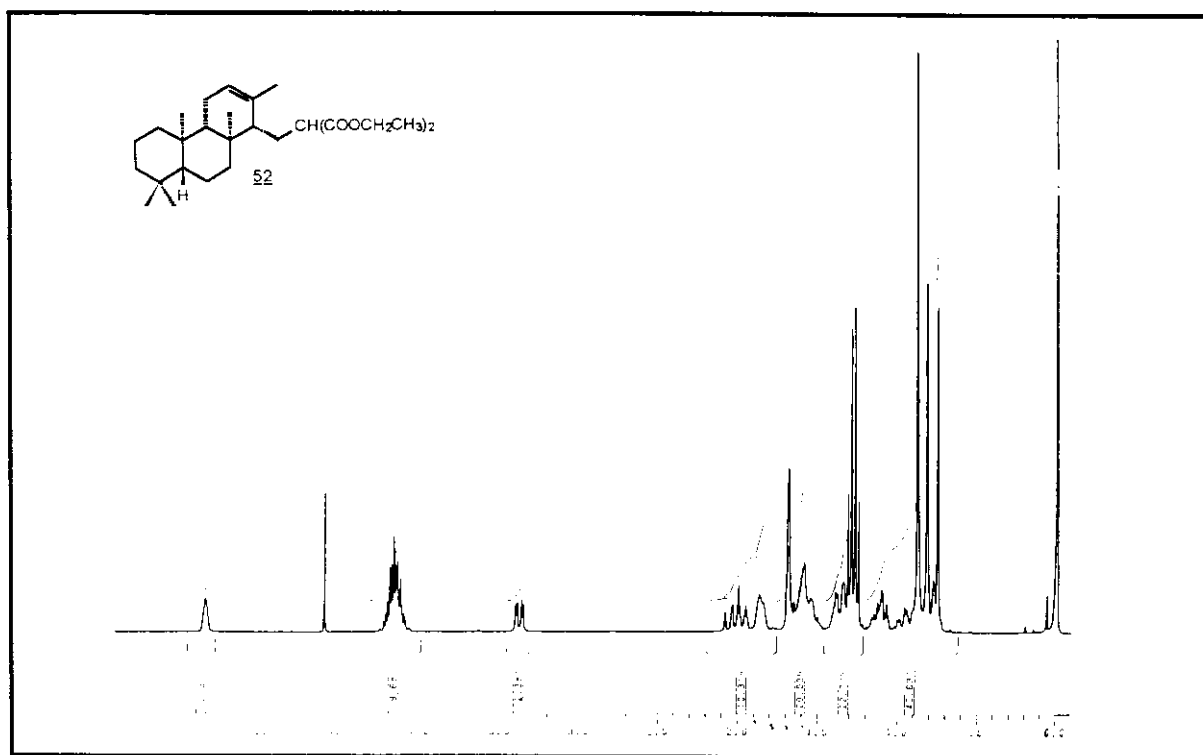
E - 52 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do aldeído **50**E - 53 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do aldeído **50** (300 MHz, CDCl_3)

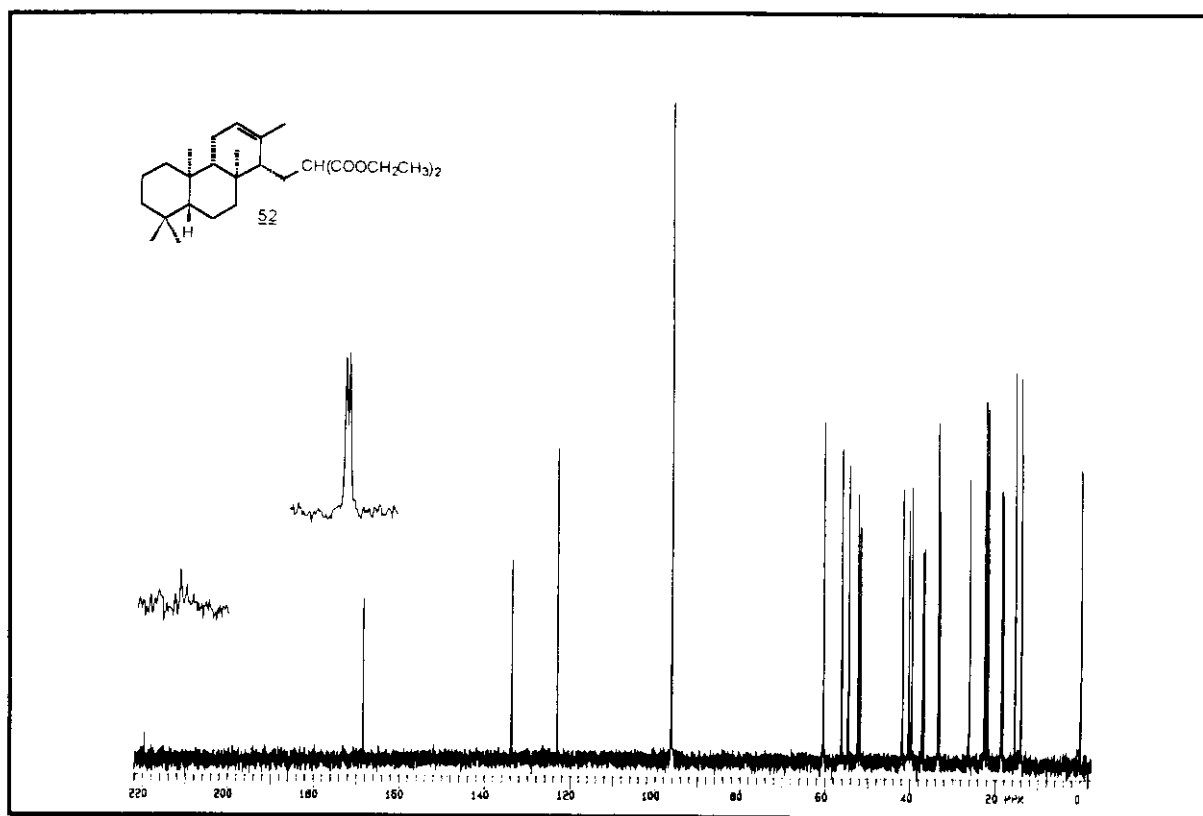


E - 54 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do aldeído **50** (75,5 MHz, CDCl_3)

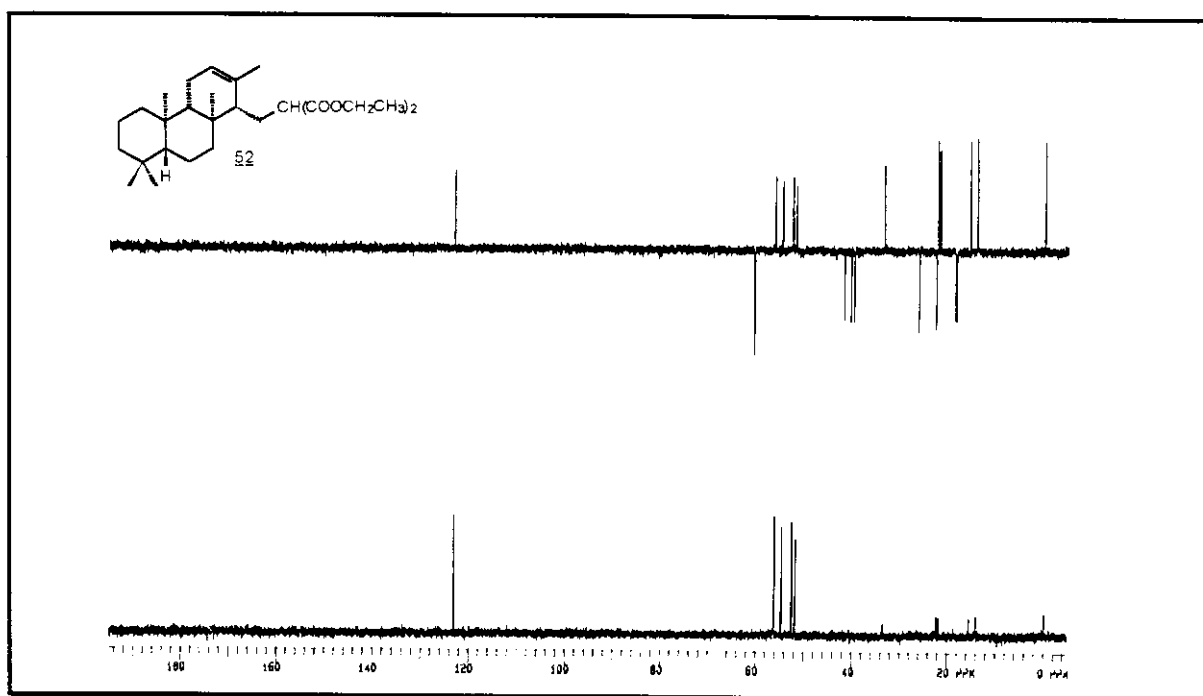


E - 54 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do aldeído **50** (75,5 MHz, CDCl_3)

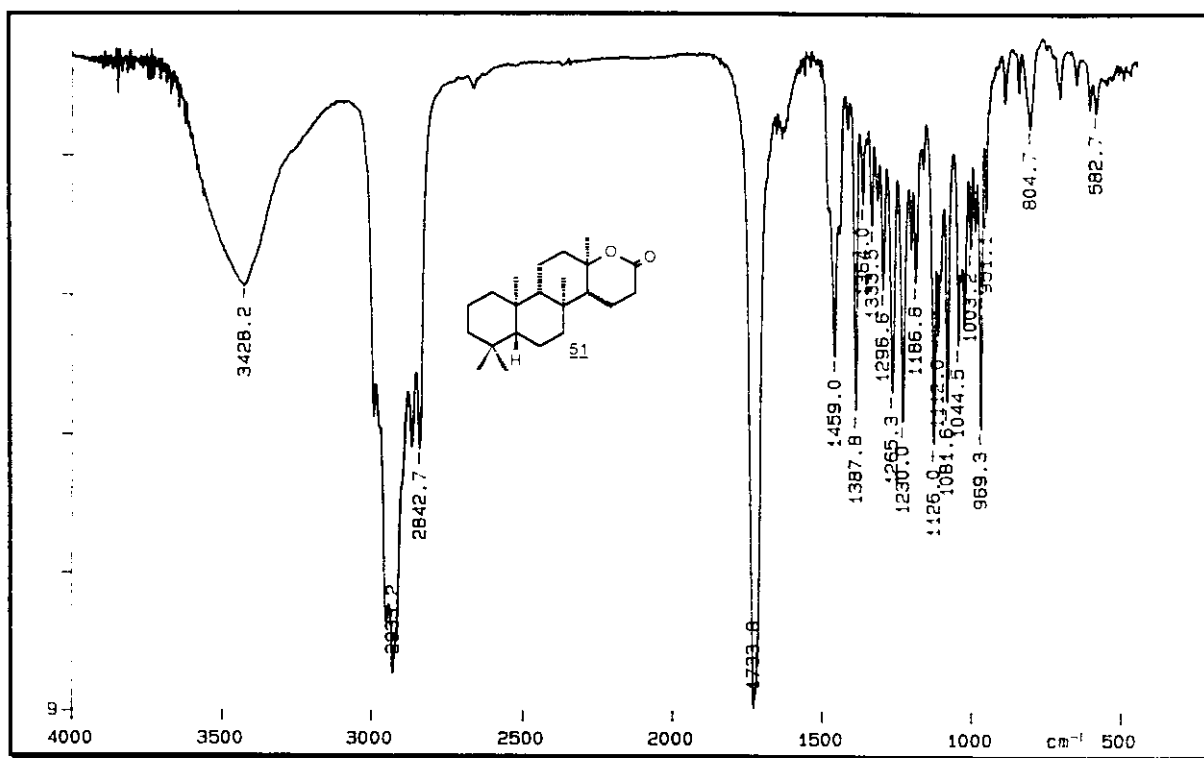
E - 55 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do diéster **52**E - 56 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do diéster **52** (300 MHz, CDCl_3)



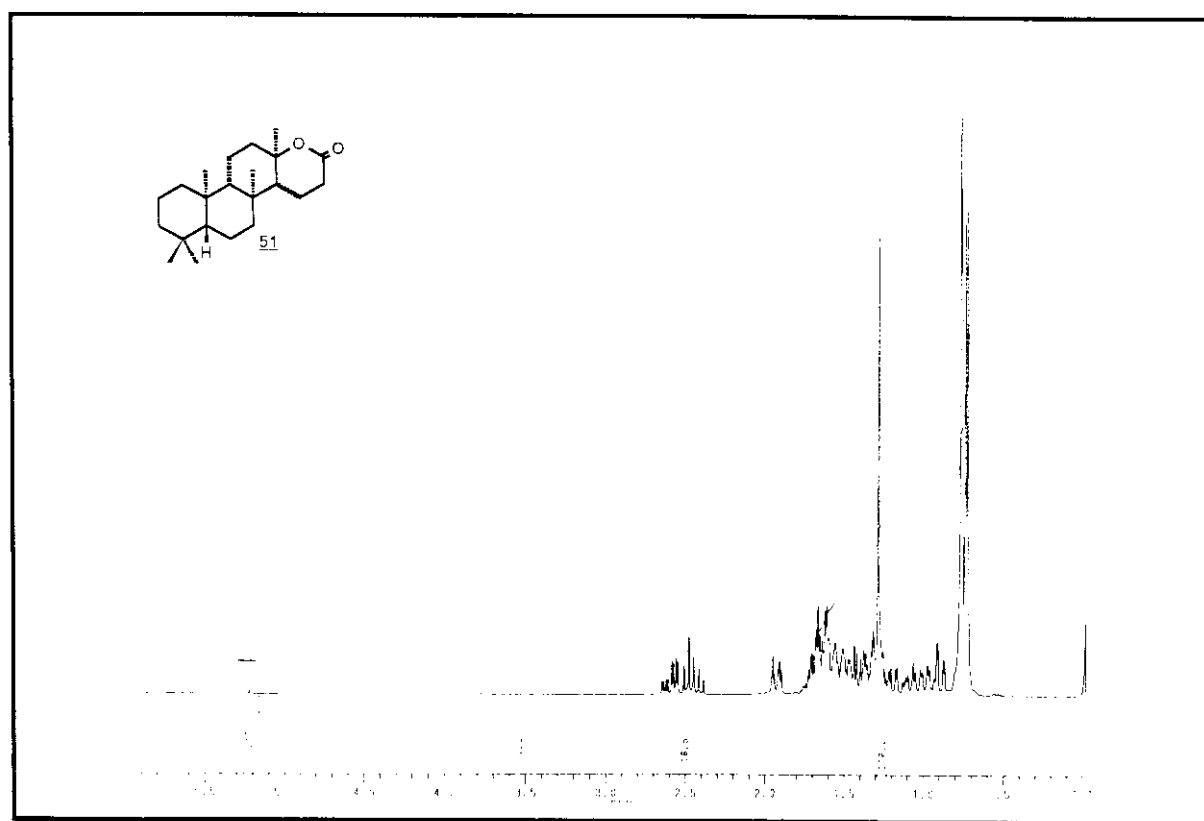
E - 57 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do diéster **52** (75,5 MHz, CDCl_3)



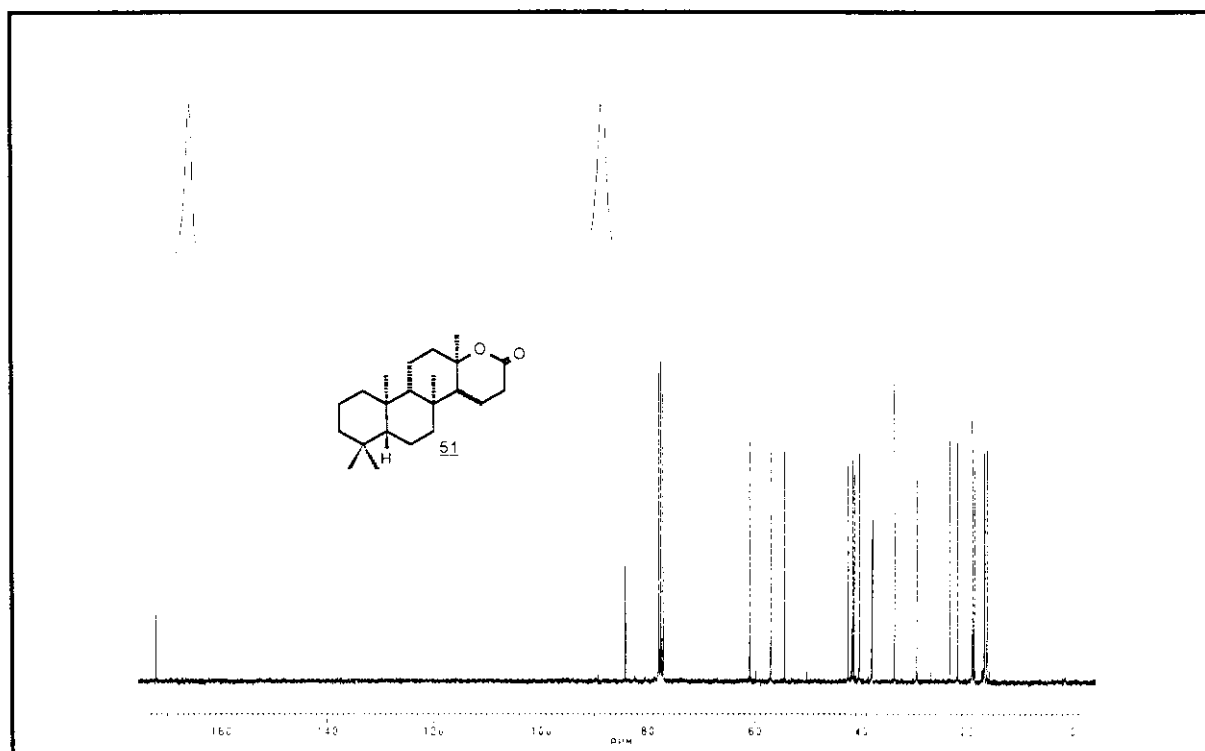
E - 57 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do diéster **52** (75,5 MHz, CDCl_3)



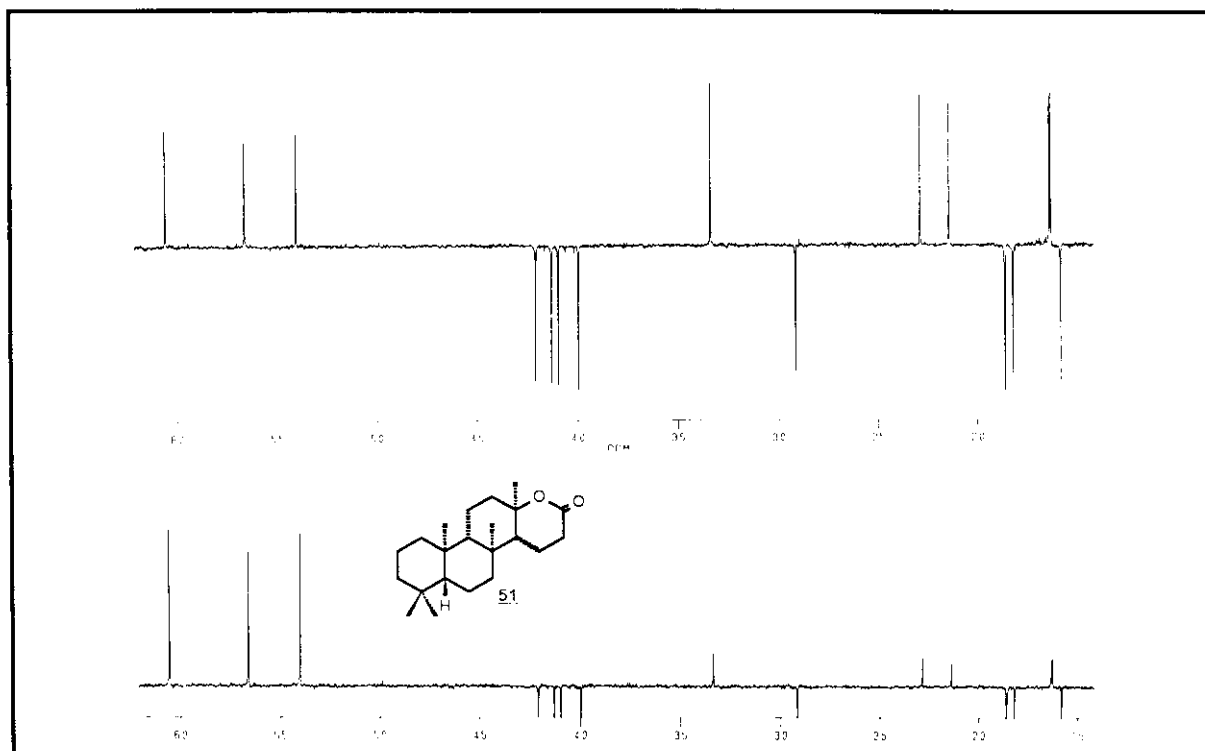
E - 58 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV da *trans*- δ -lactona **51**



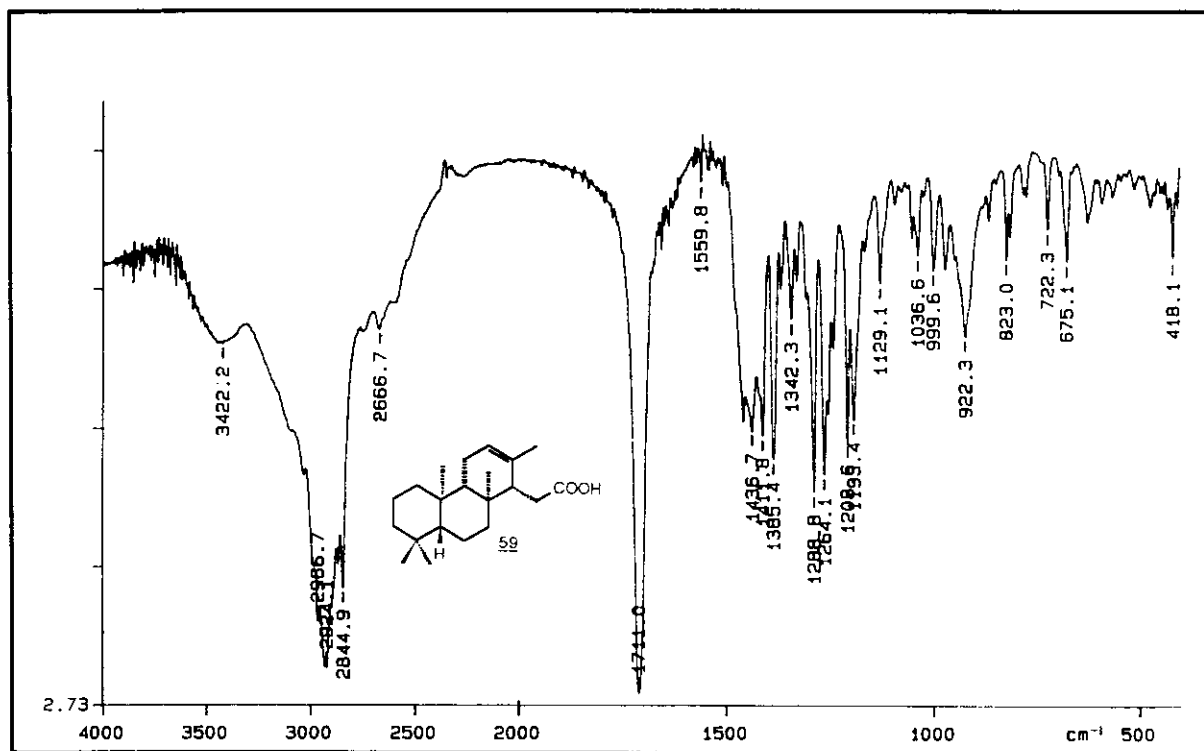
E - 59 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H da *trans*- δ -lactona **51** (300 MHz, CDCl_3)



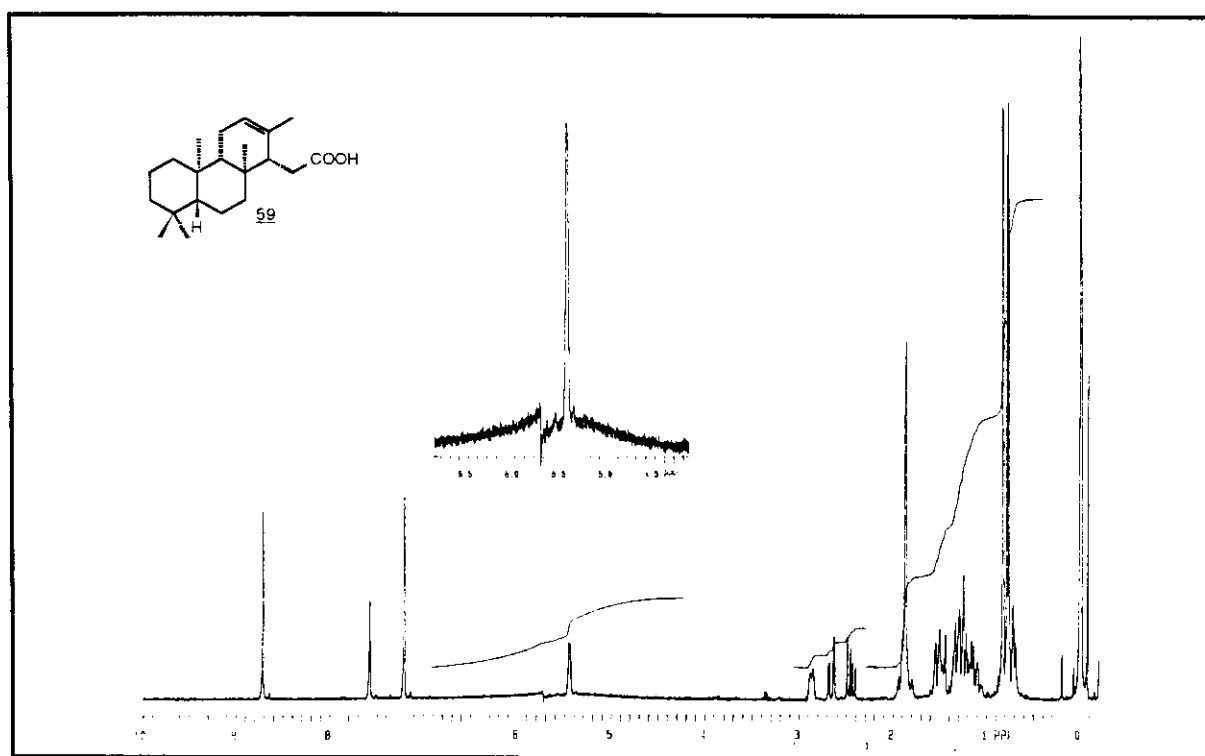
E - 60 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C da *trans*- δ -lactona **51** (75,5 MHz, CDCl_3)



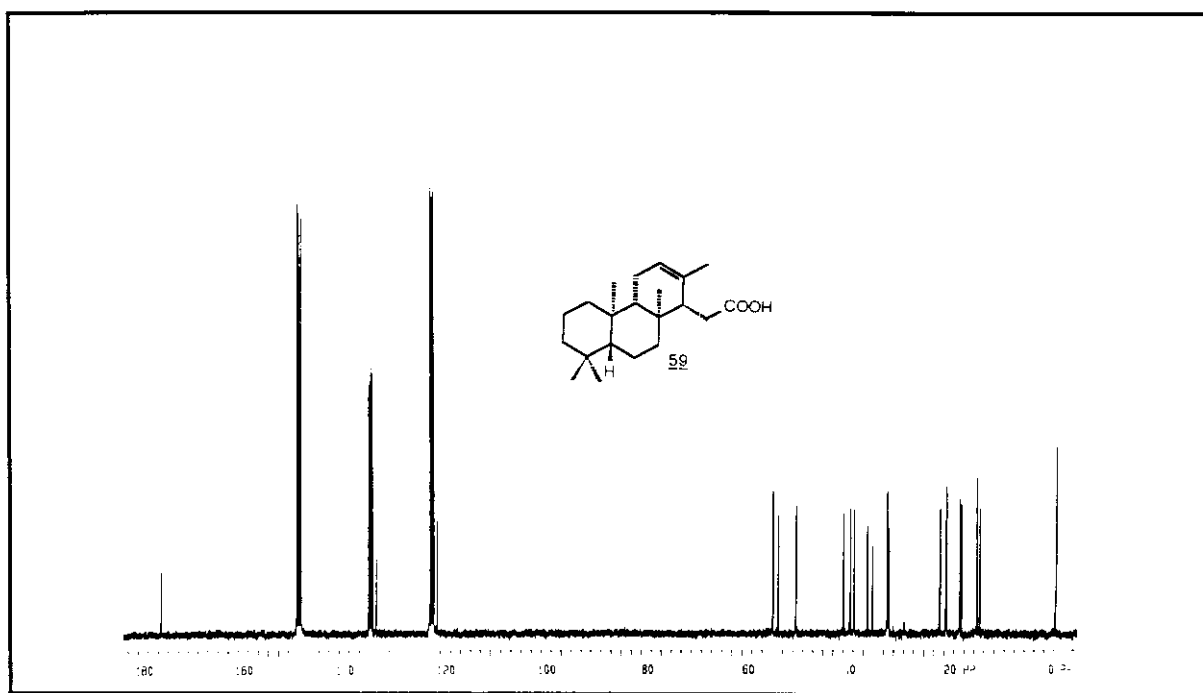
E - 60 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) da *trans*- δ -lactona **51** (75,5 MHz, CDCl_3)



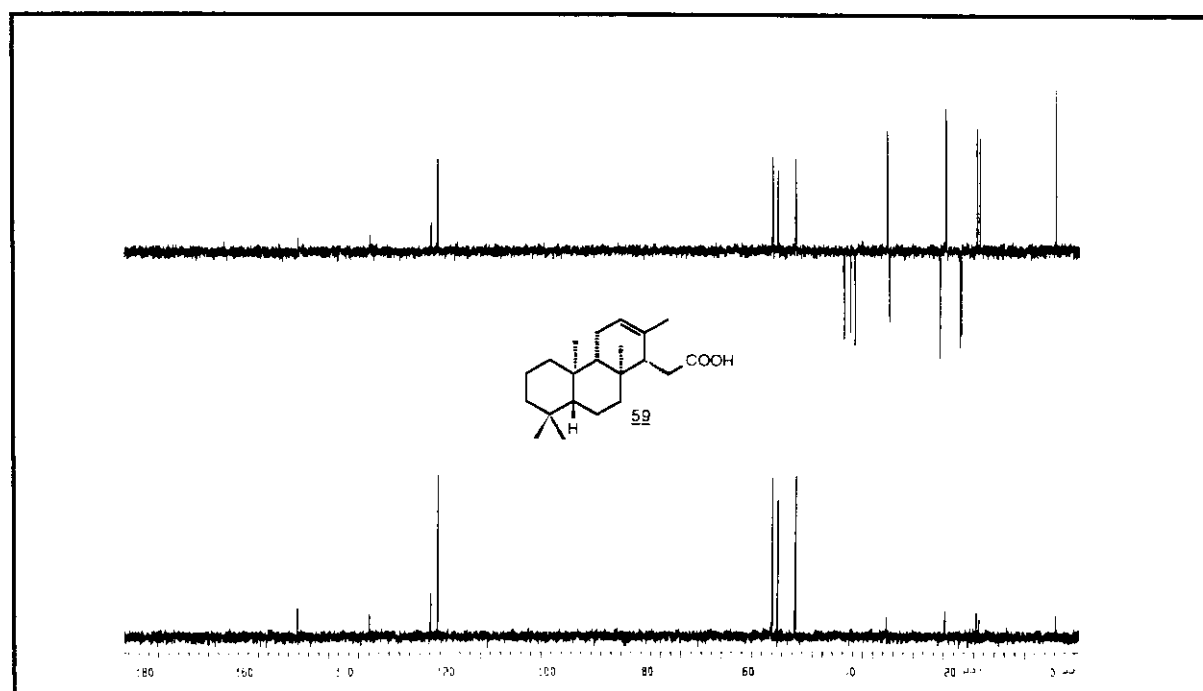
E - 61 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do ácido homoisocapílico **59**



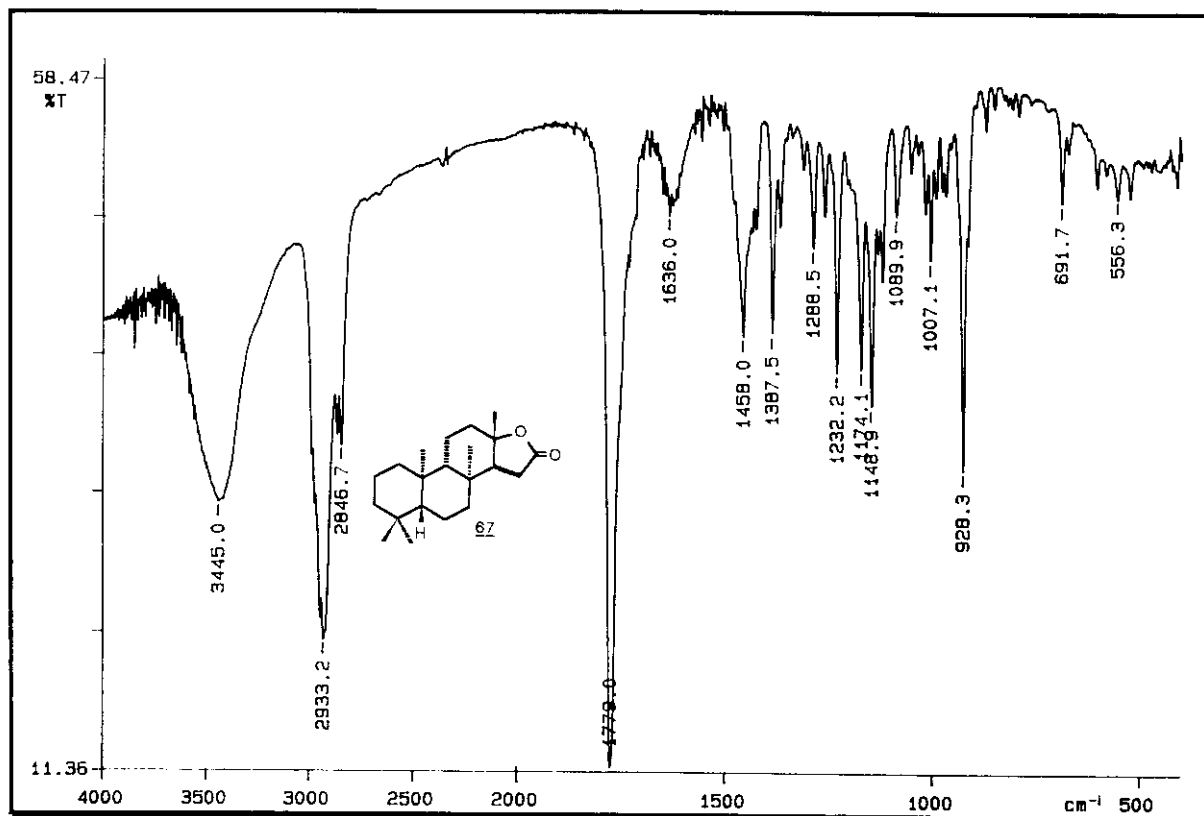
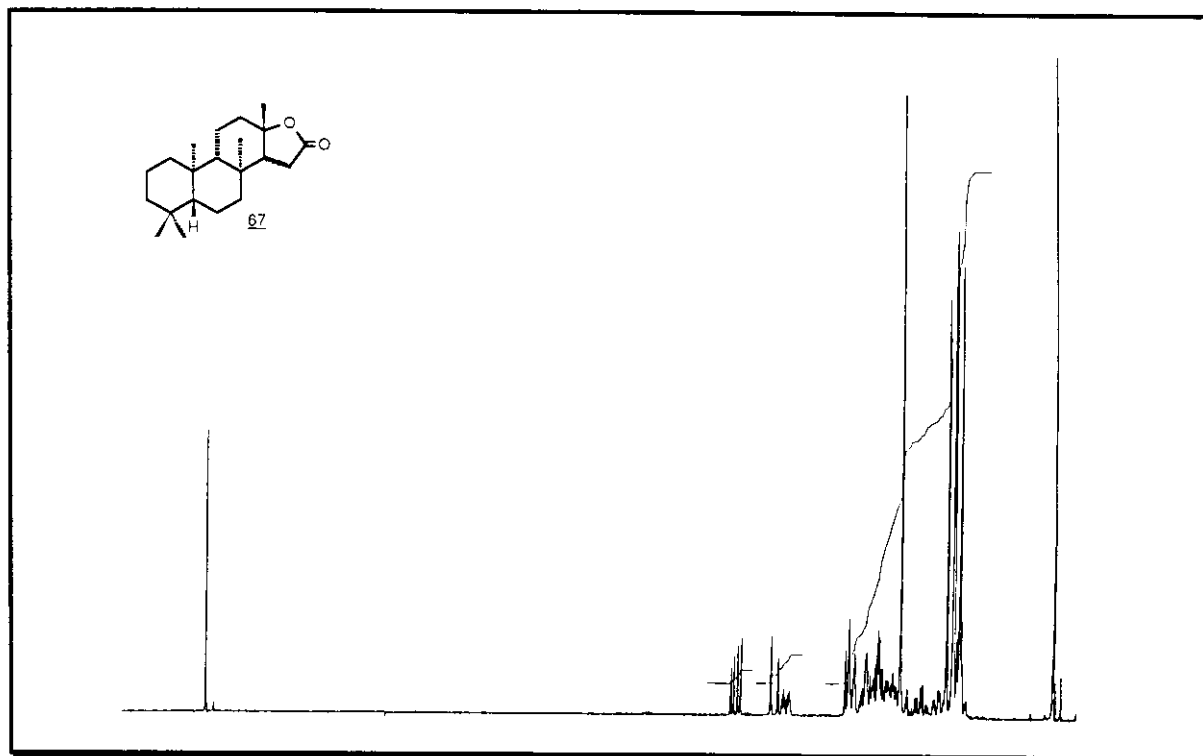
E - 62 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do ácido homoisocapílico **59** (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

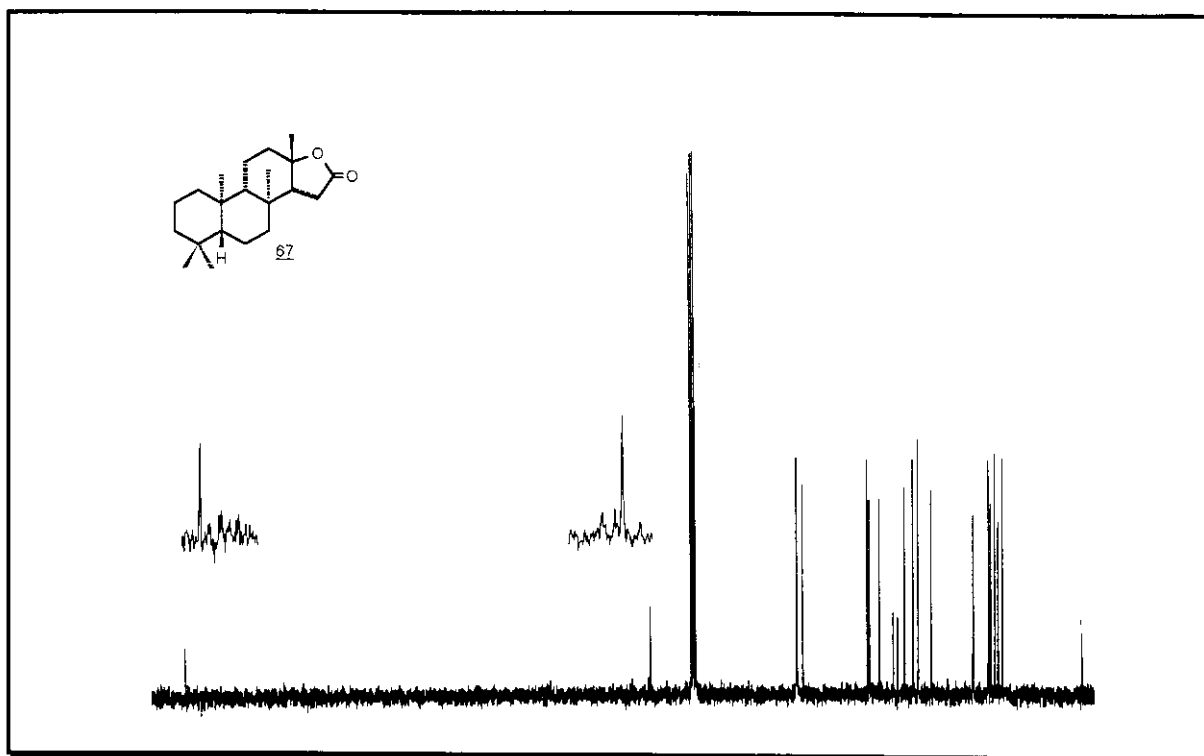


E - 63 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do ácido homoisocapálico **59** (75,5 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

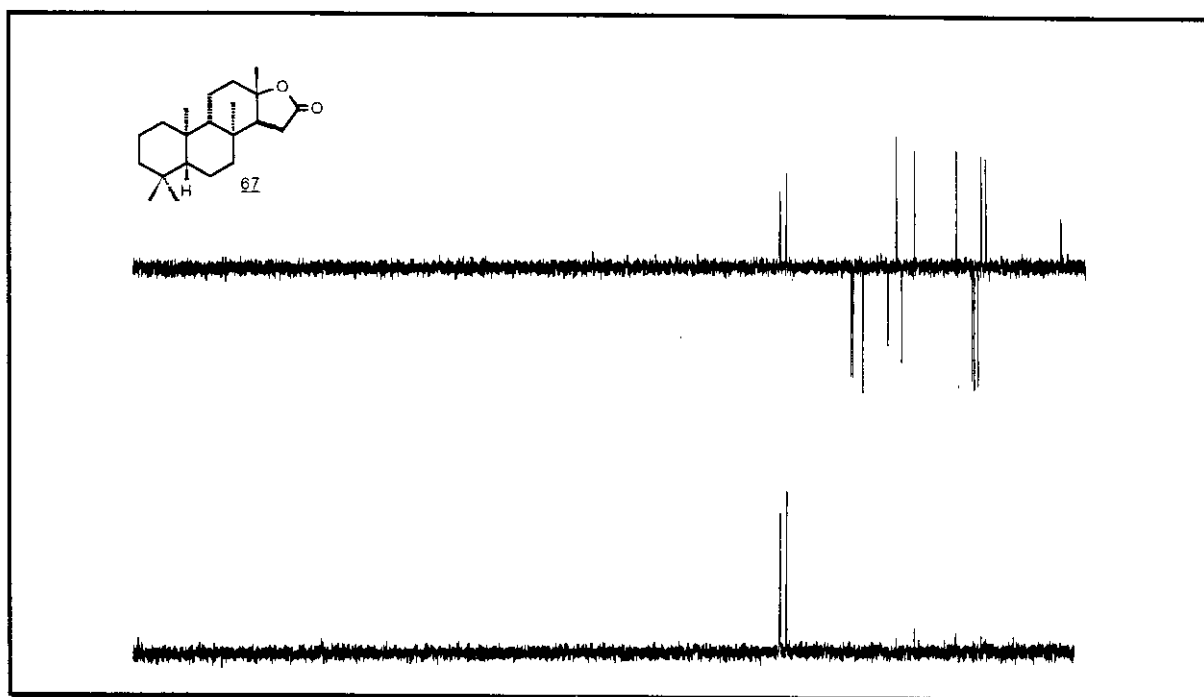


E - 63 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do ácido homoisocapálico **59** (75,5 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

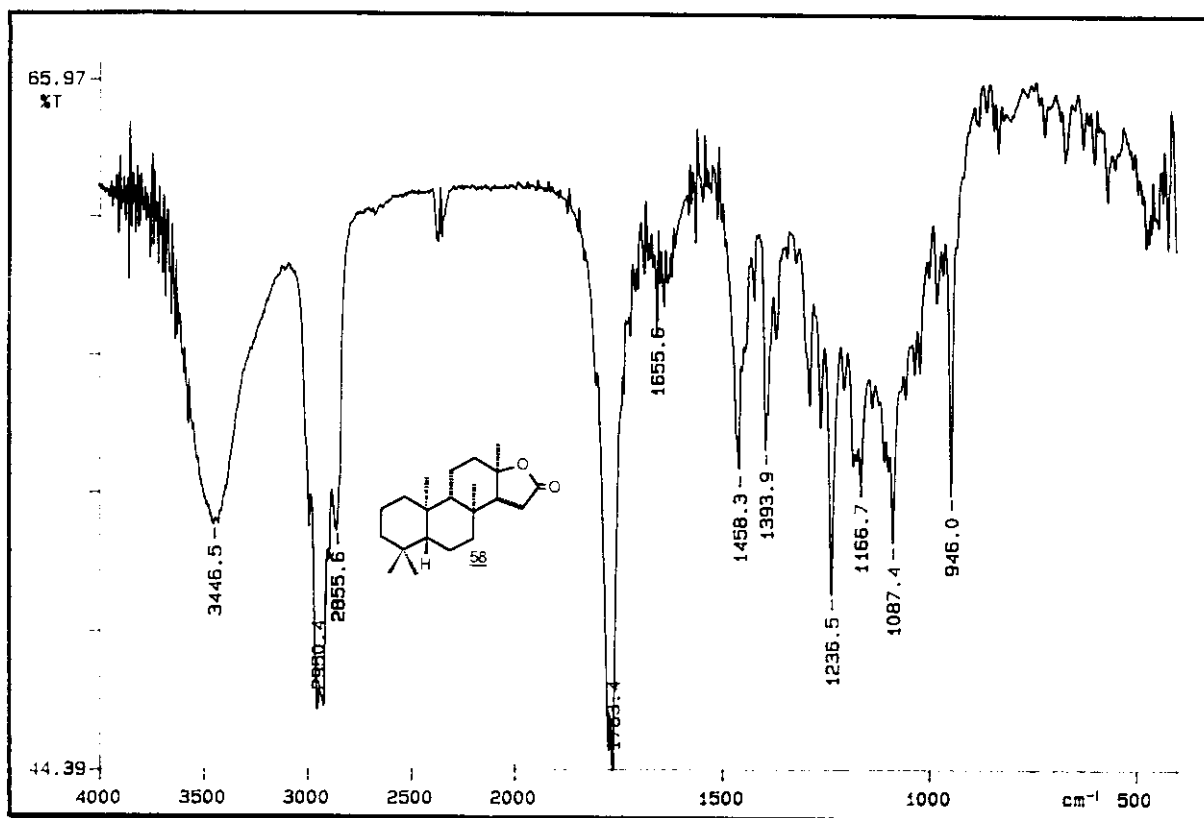
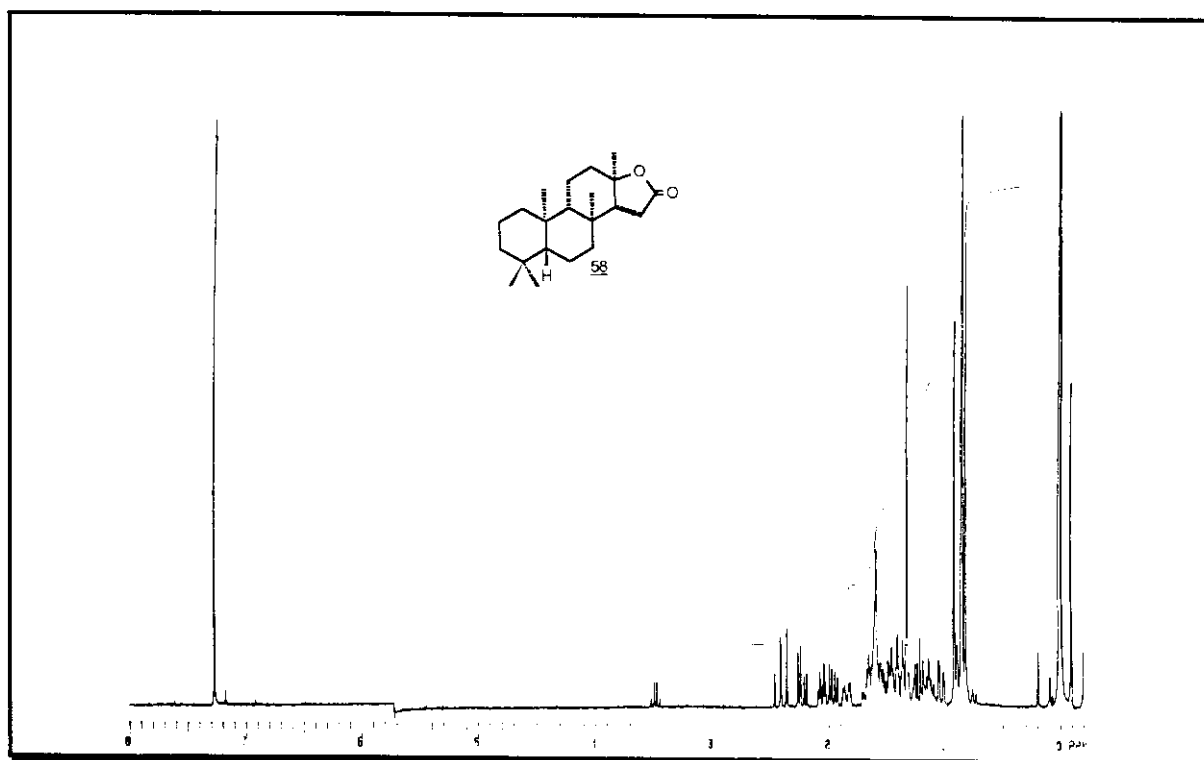
E - 64 ⇒ Espectro na região do IV da *cis*-γ-lactona **67**E - 65 ⇒ Espectro de RMN¹H da *cis*-γ-lactona **67** (300 MHz, CDCl₃)

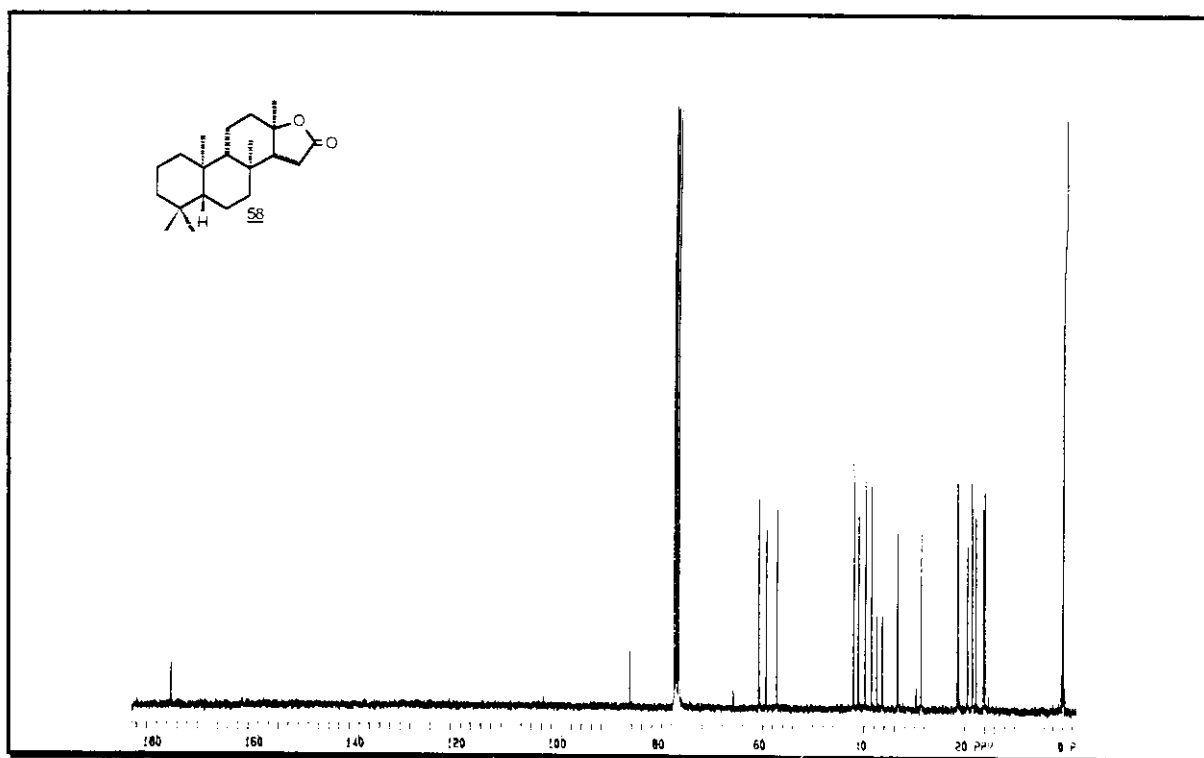


E - 66 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C da *cis*- γ -lactona **67** (75,5 MHz, CDCl_3)

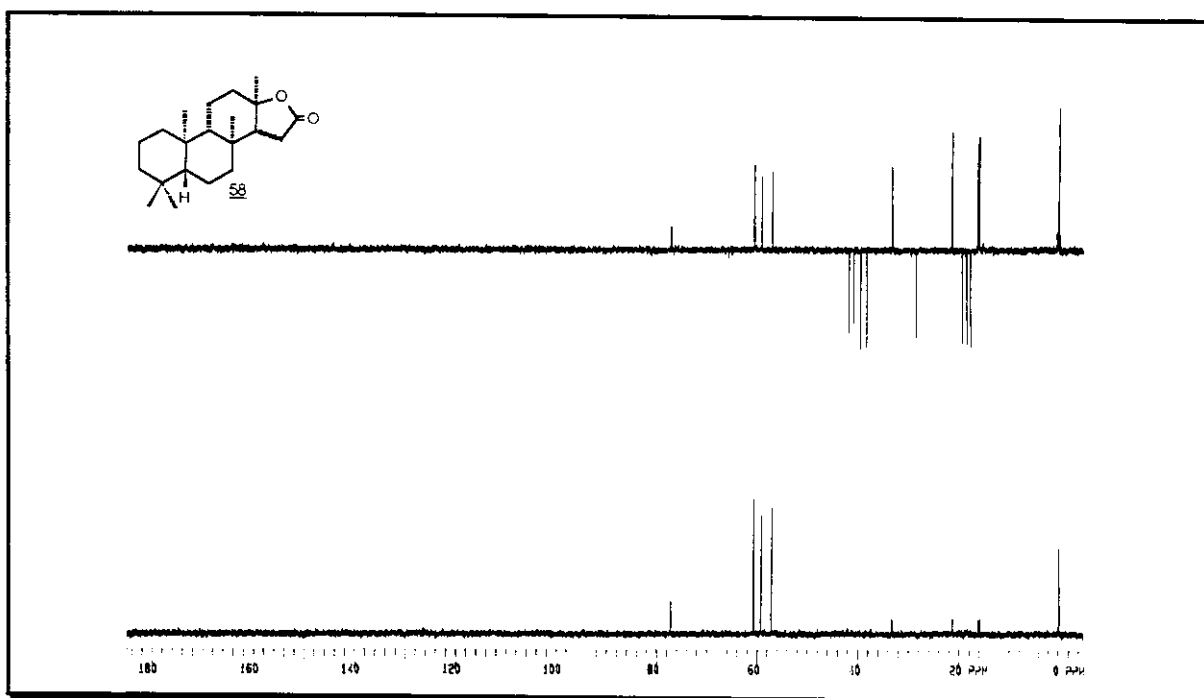


E - 66 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) da *cis*- γ -lactona **67** (75,5 MHz, CDCl_3)

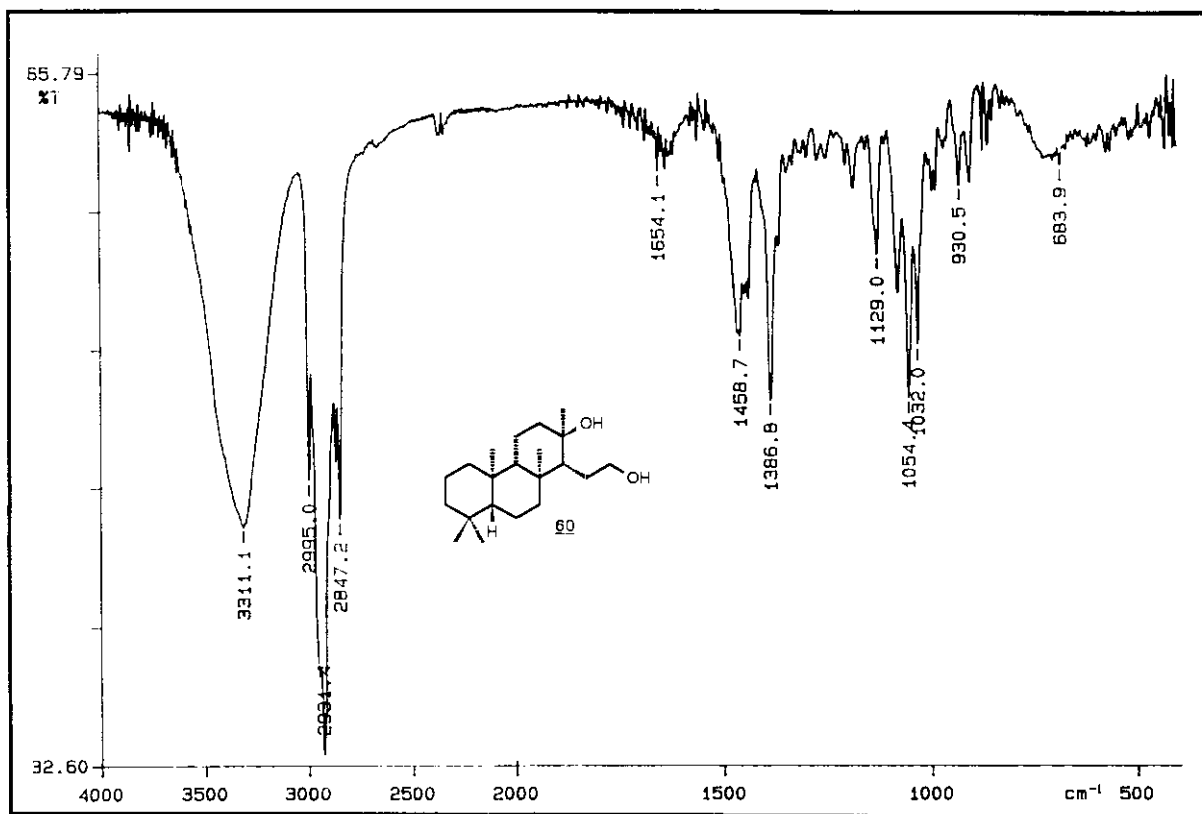
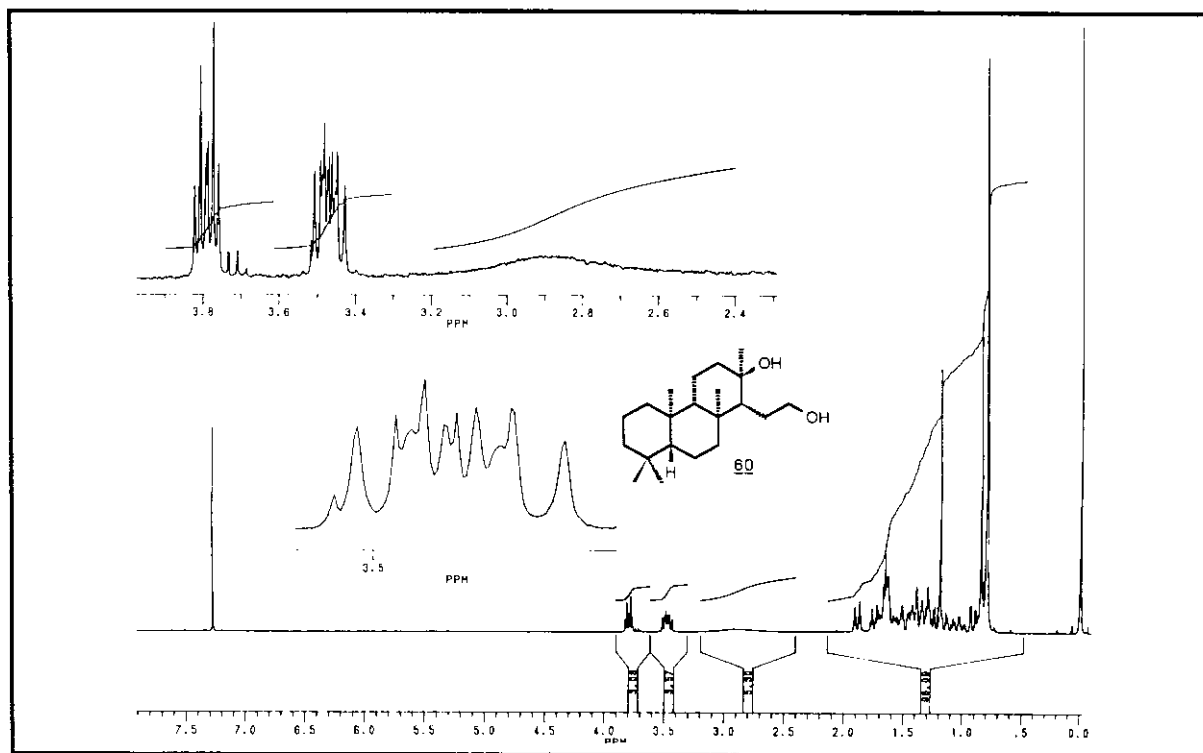
E - 67 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV da *trans*- γ -lactona **58**E - 68 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H da *trans*- γ -lactona **58** (300 MHz, CDCl_3)

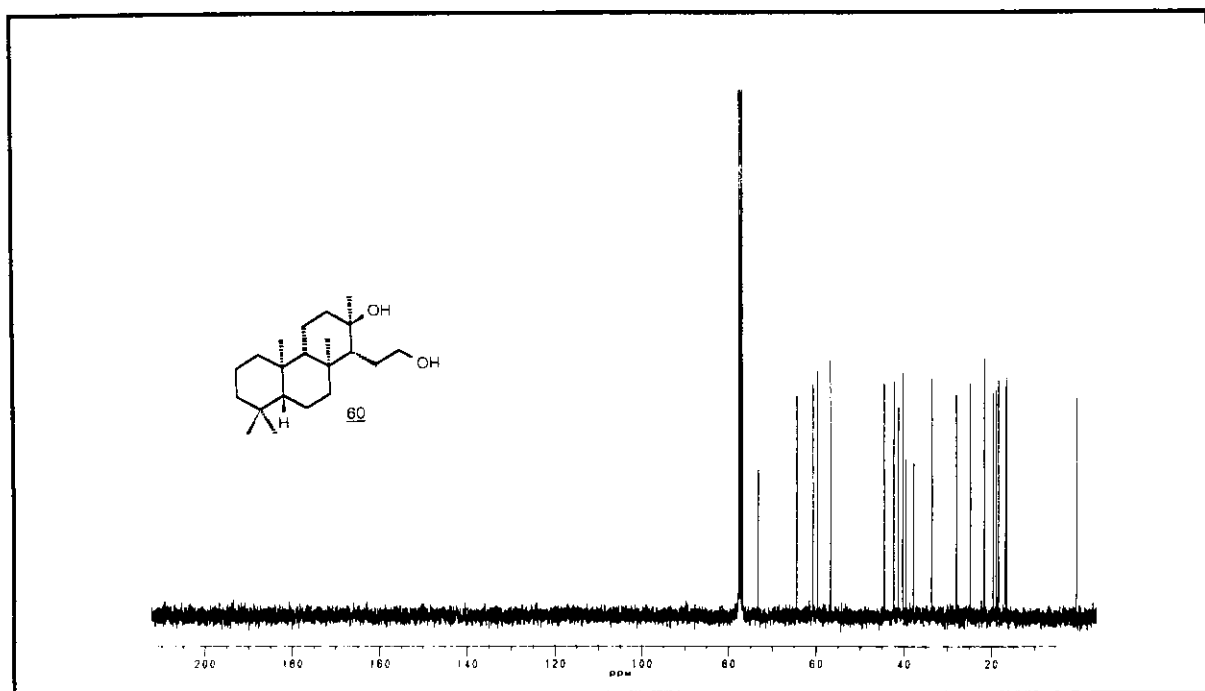


E - 69 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C da *trans*- γ -lactona **58** (75,5 MHz, CDCl_3)

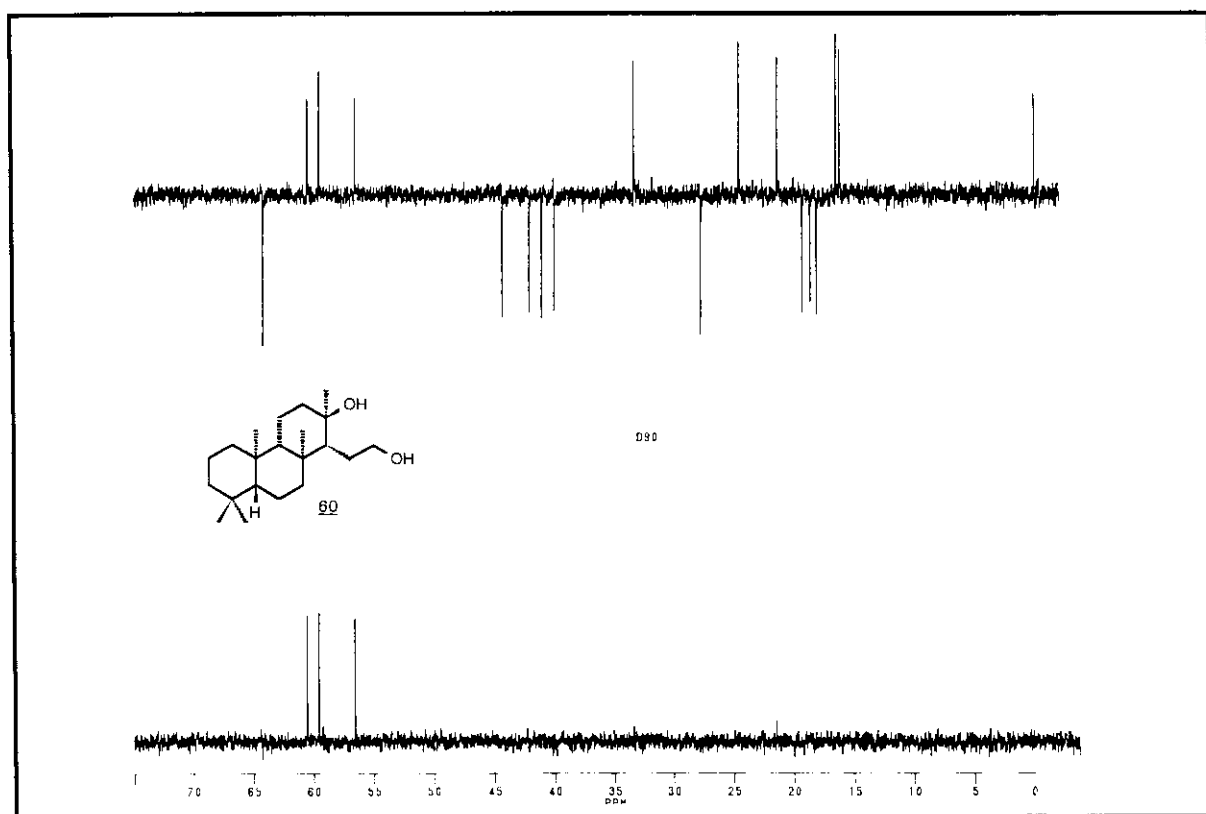


E - 69 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) da *trans*- γ -lactona **58** (75,5 MHz, CDCl_3)

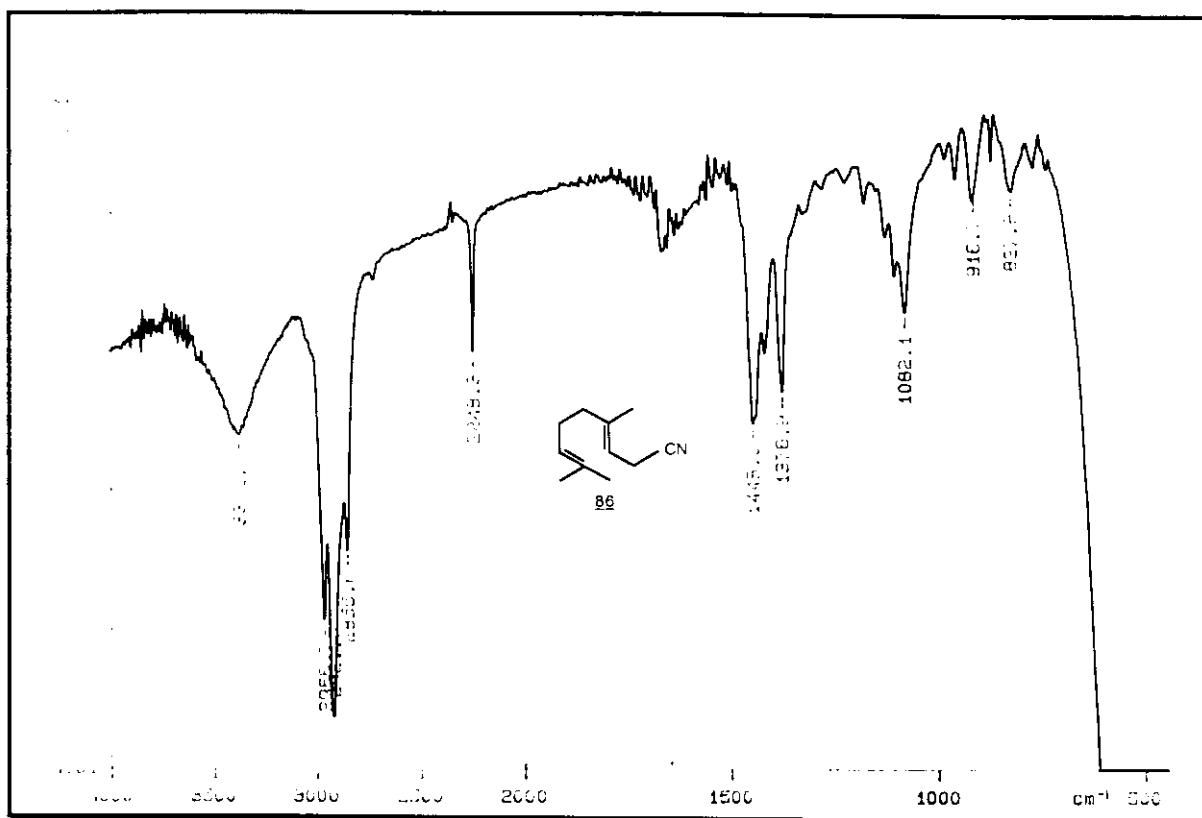
E - 70 ⇒ Espectro na região do IV do diol **60**E - 71 ⇒ Espectro de RMN¹H do diol **60** (300 MHz, CDCl₃)



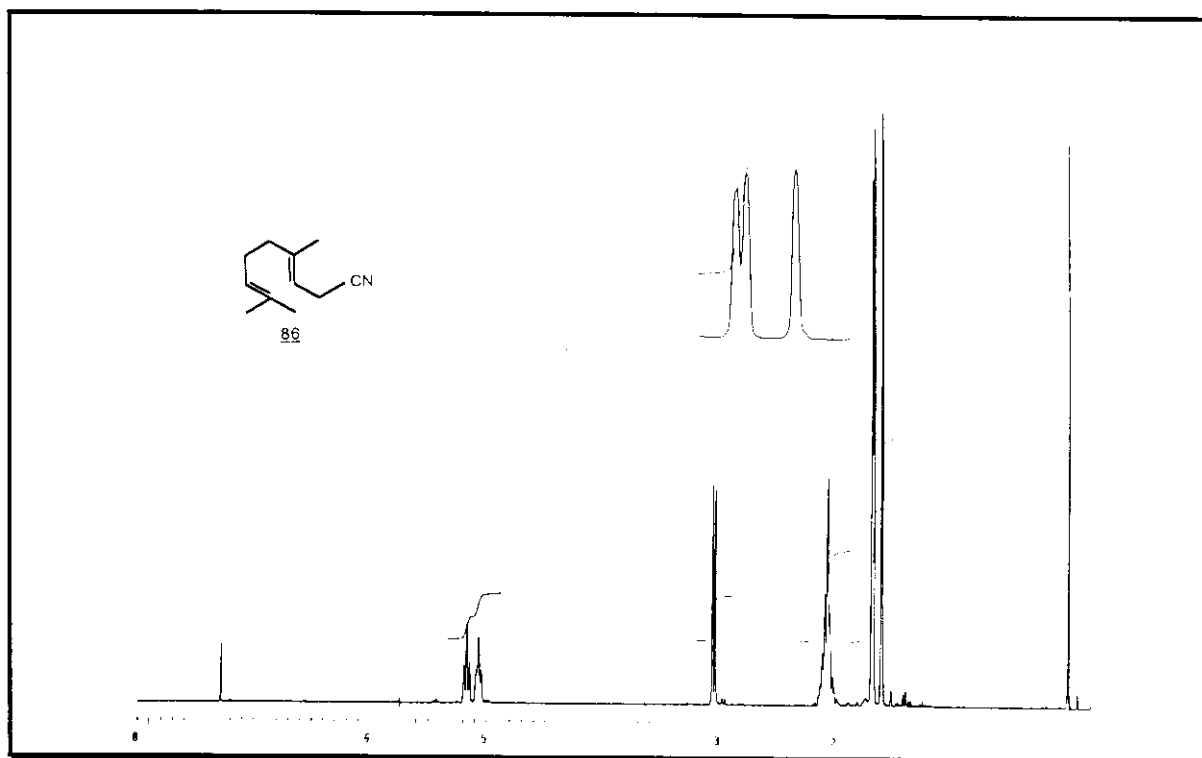
E - 72 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do diol **60** (75,5 MHz, CDCl_3)



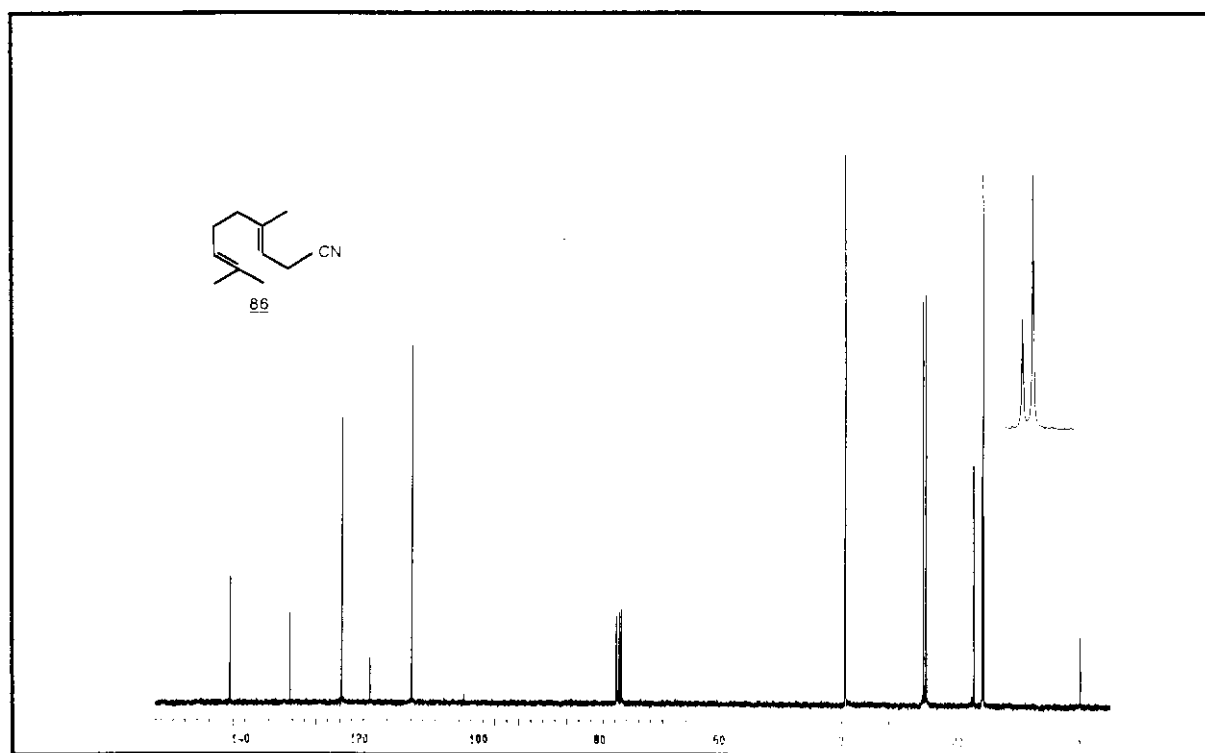
E - 72 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do diol **60** (75,5 MHz, CDCl_3)



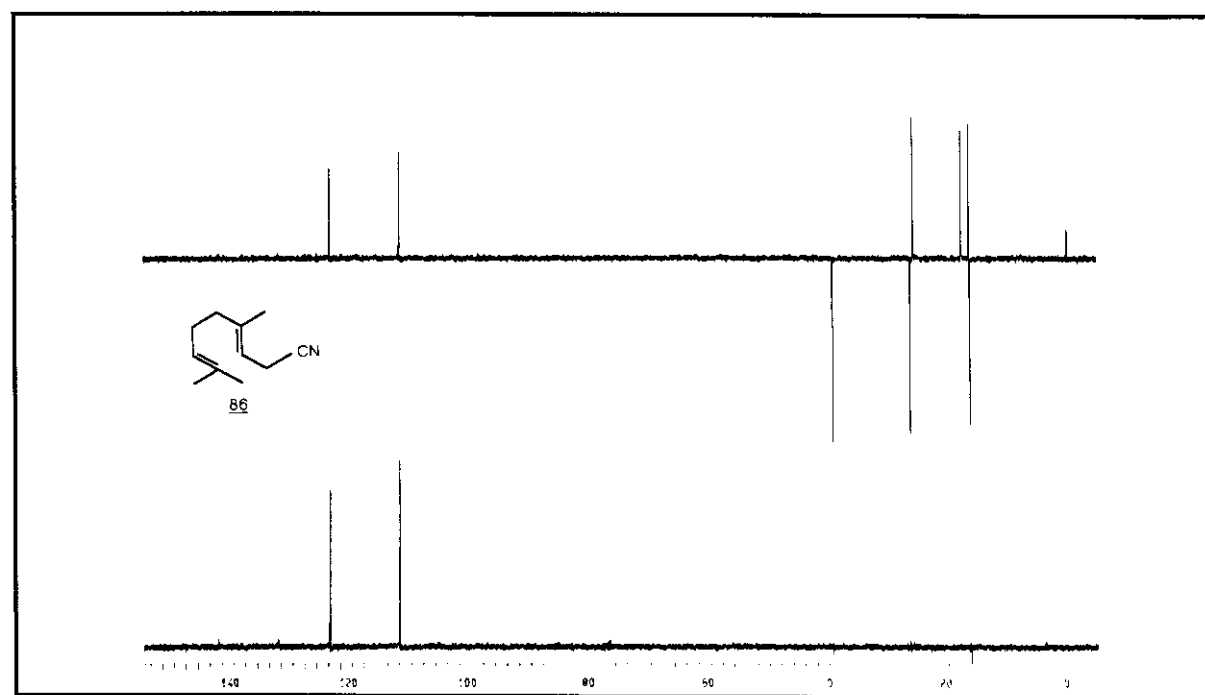
E - 73 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV da homogeranonitrila **86**



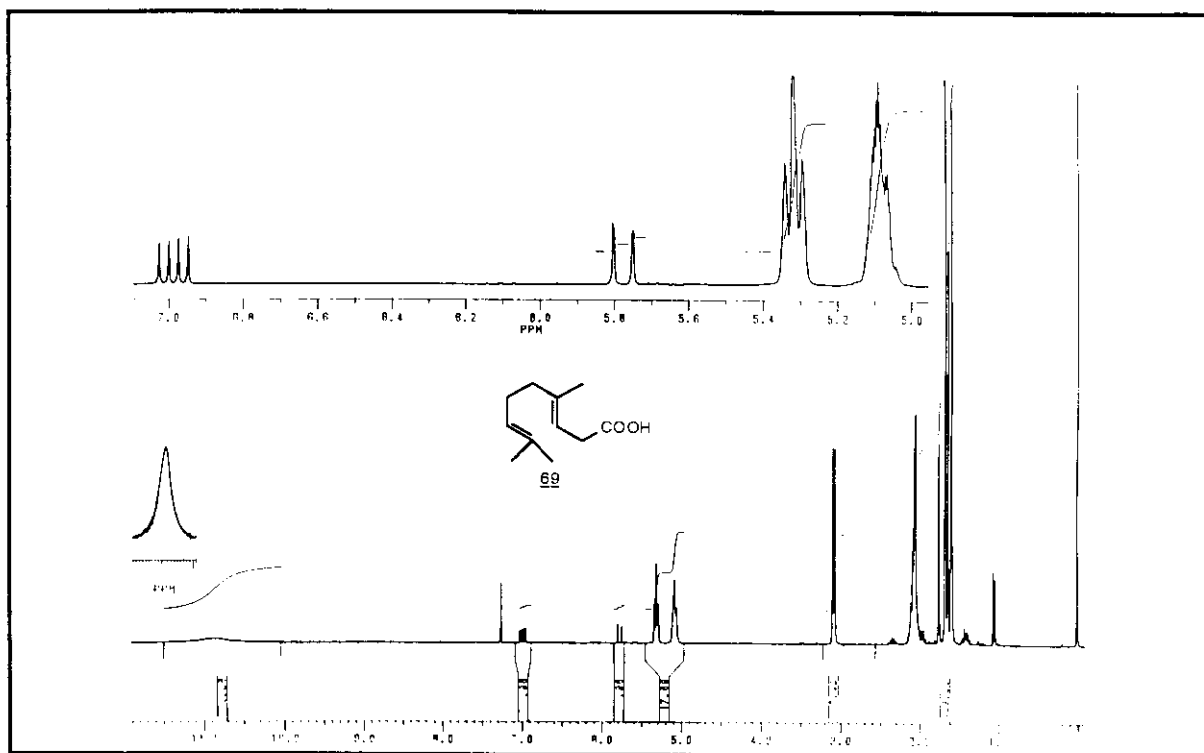
E - 74 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H da homogeranonitrila **86** (300 MHz, CDCl_3)



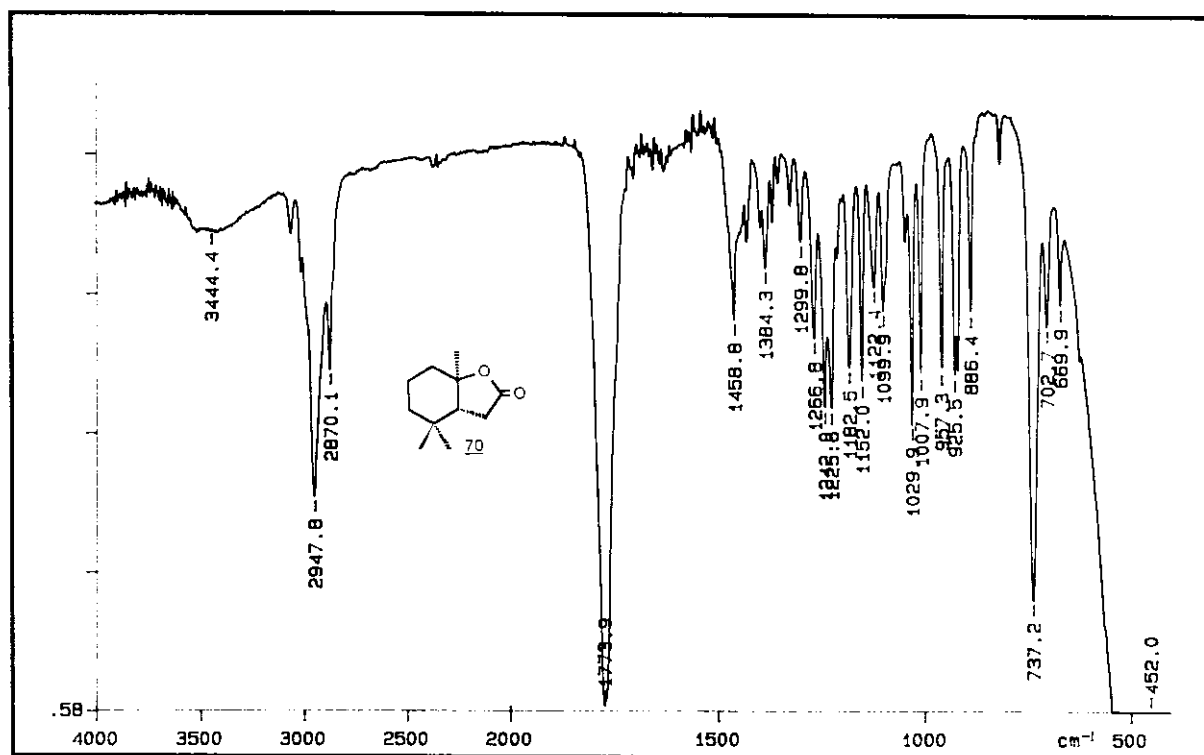
E - 75 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C da homogeranonitrila **86** (75,5 MHz, CDCl_3)



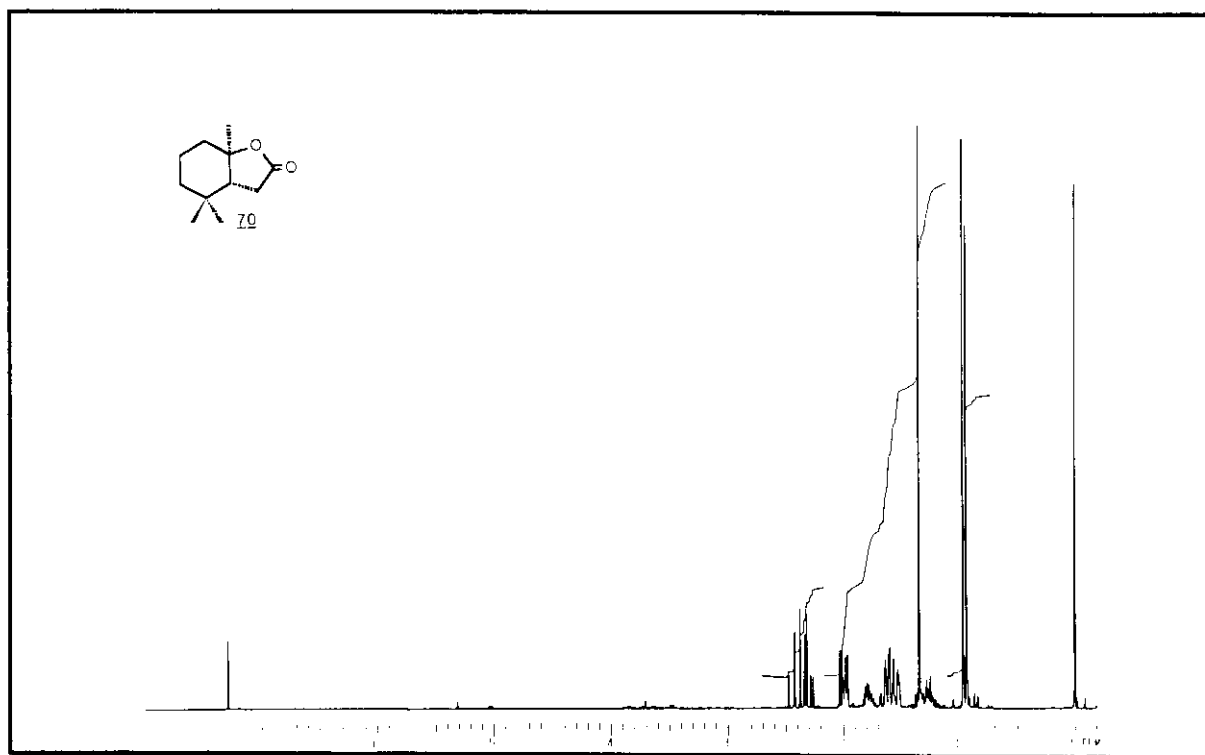
E - 75 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) da homogeranonitrila **86** (75,5 MHz, CDCl_3)



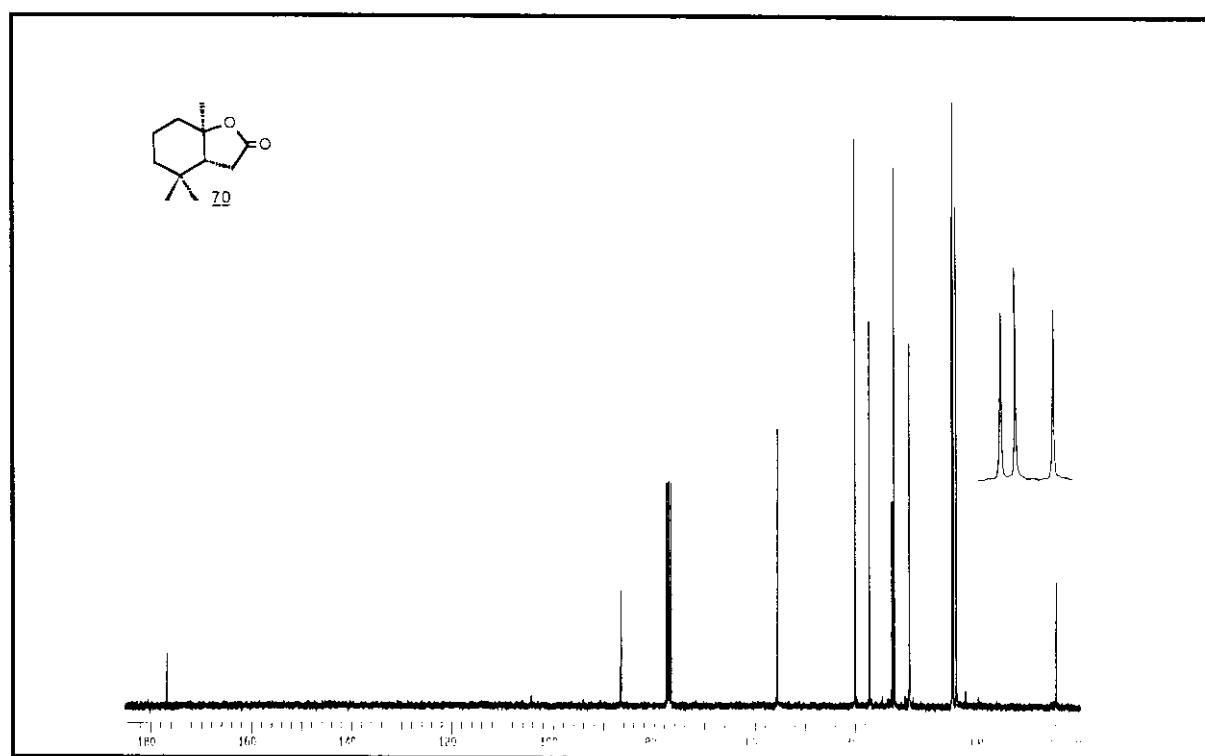
E - 76 ⇒ Espectro de RMN¹H do ácido homocíclico **69** (300 MHz, CDCl₃)



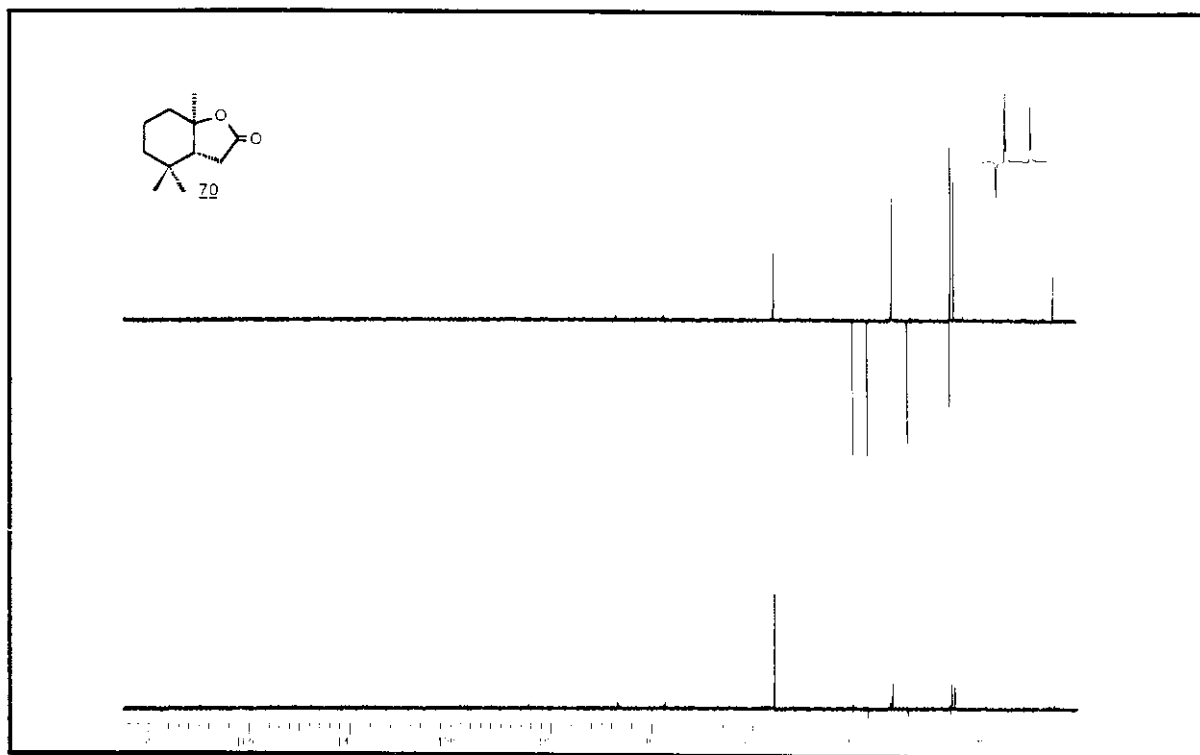
E - 77 ⇒ Espectro na região do IV da *trans*-γ-lactona **70**



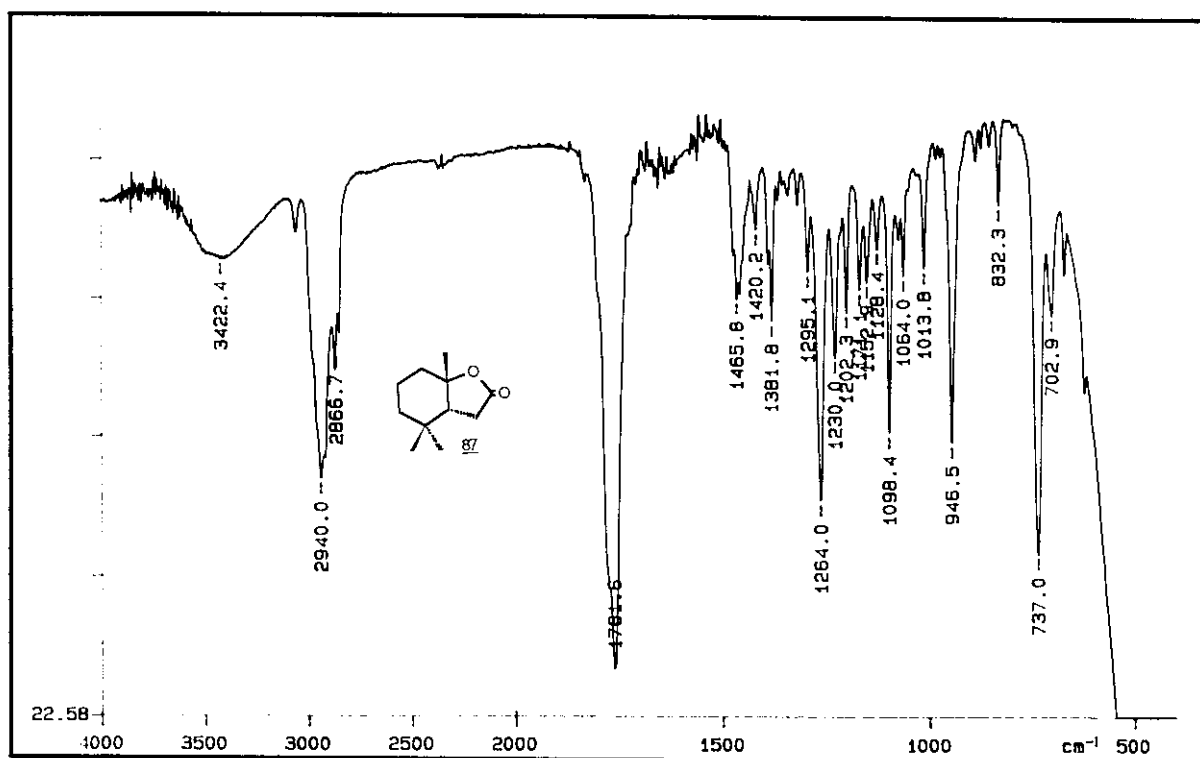
E - 78 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H da *trans*- γ -lactona **70** (300 MHz, CDCl_3)



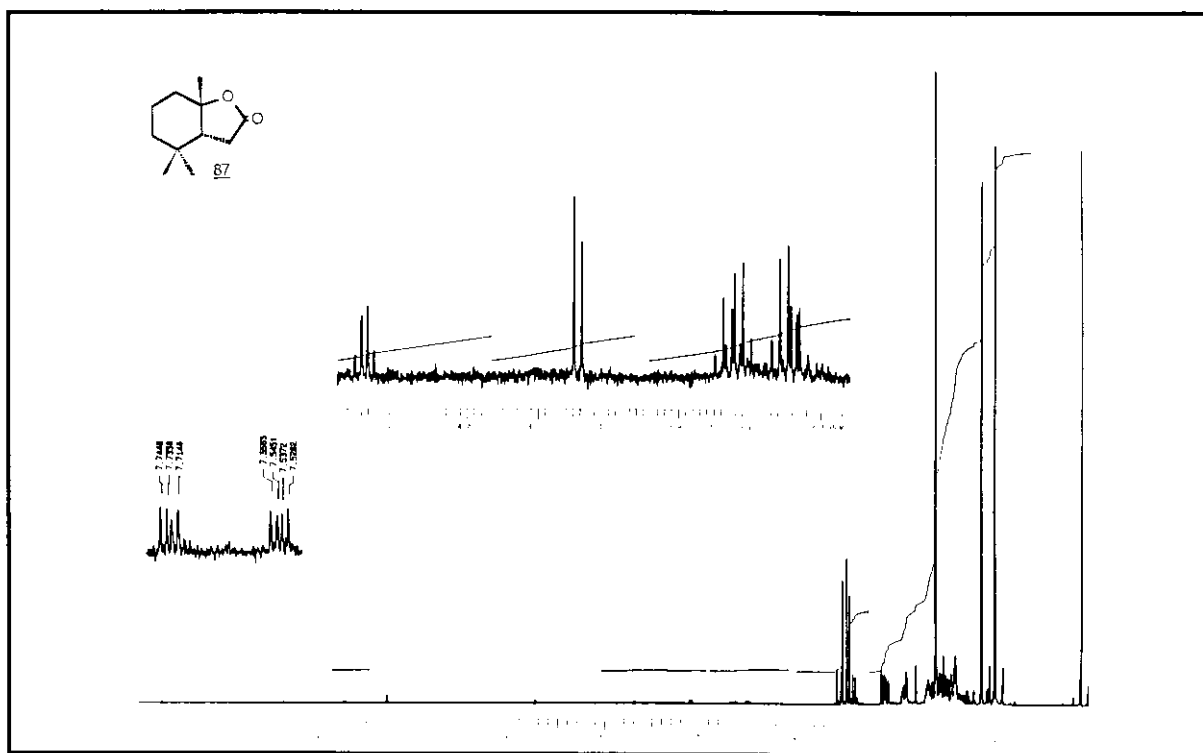
E - 79 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C da *trans*- γ -lactona **70** (75,5 MHz, CDCl_3)



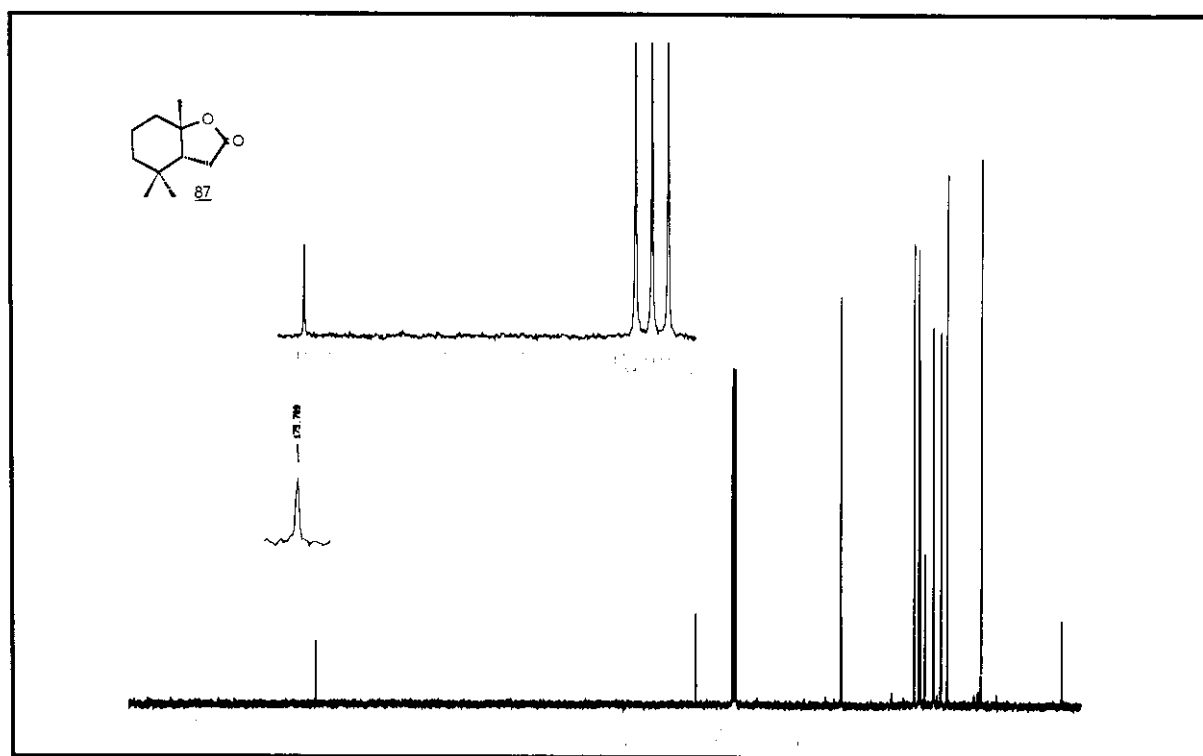
E - 79 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) da *trans*- γ -lactona **70** (75,5 MHz, CDCl₃)



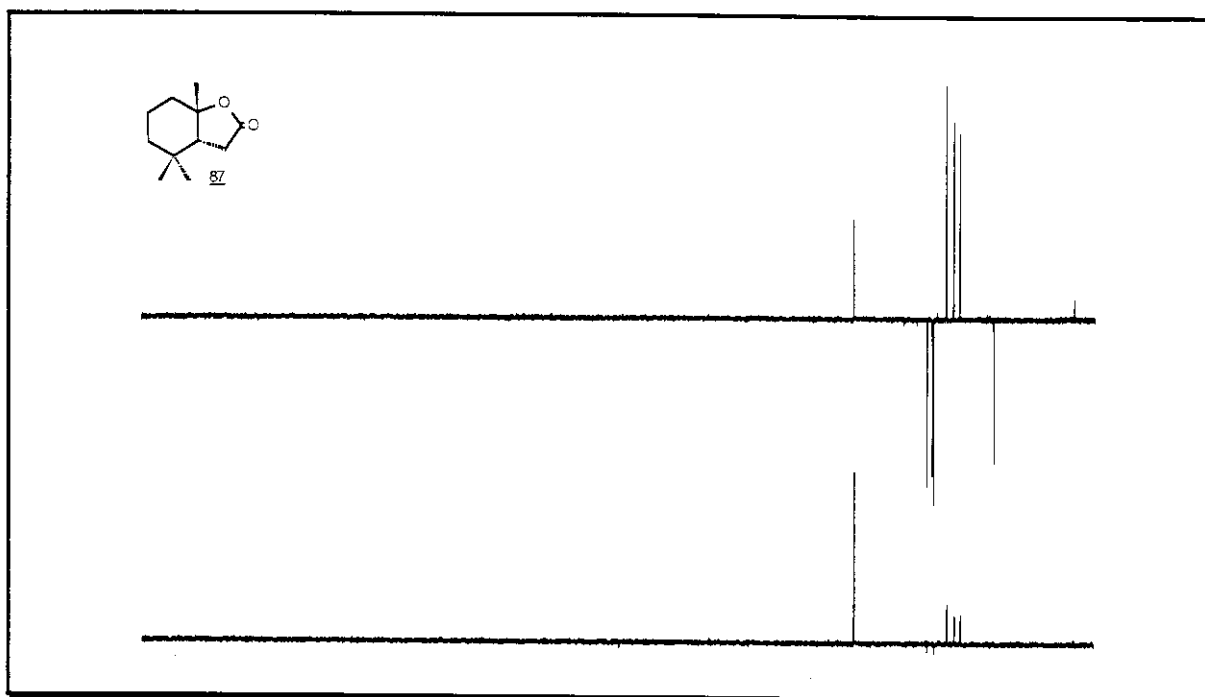
E - 80 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV da *cis*- γ -lactona **87**



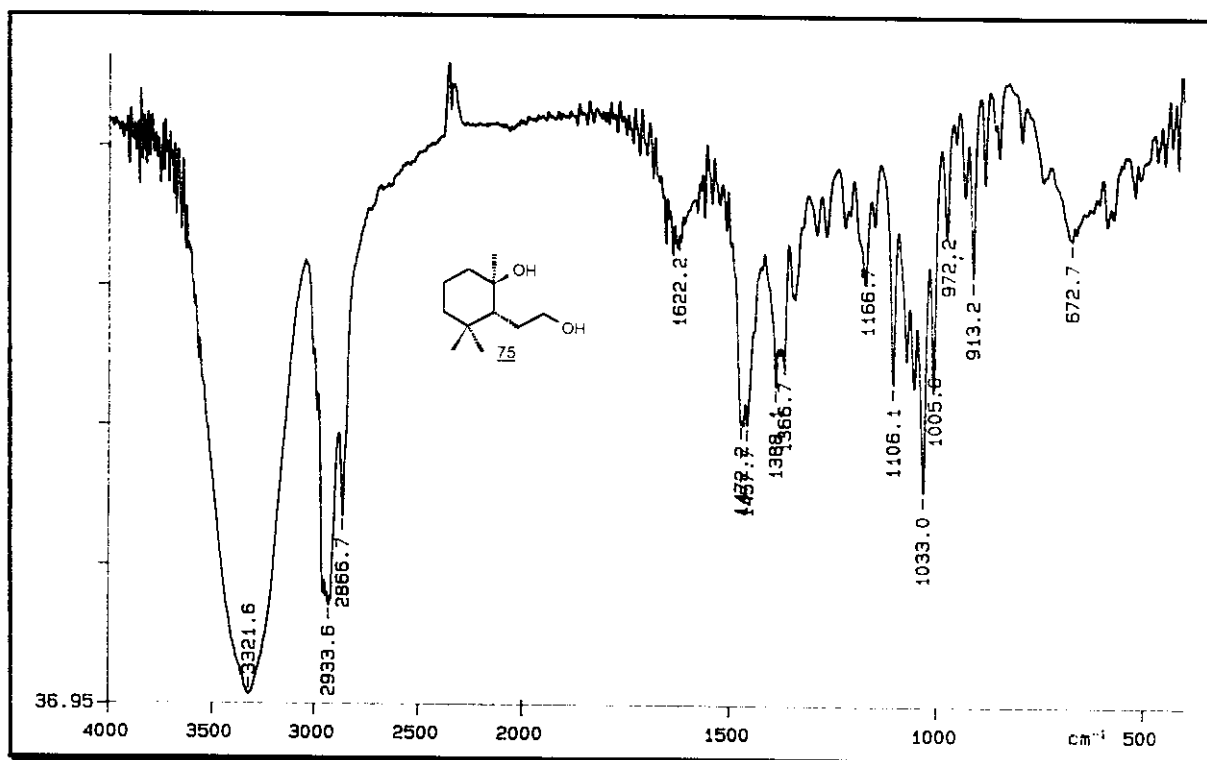
E - 81 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H da *cis*- γ -lactona **87** (300 MHz, CDCl_3)



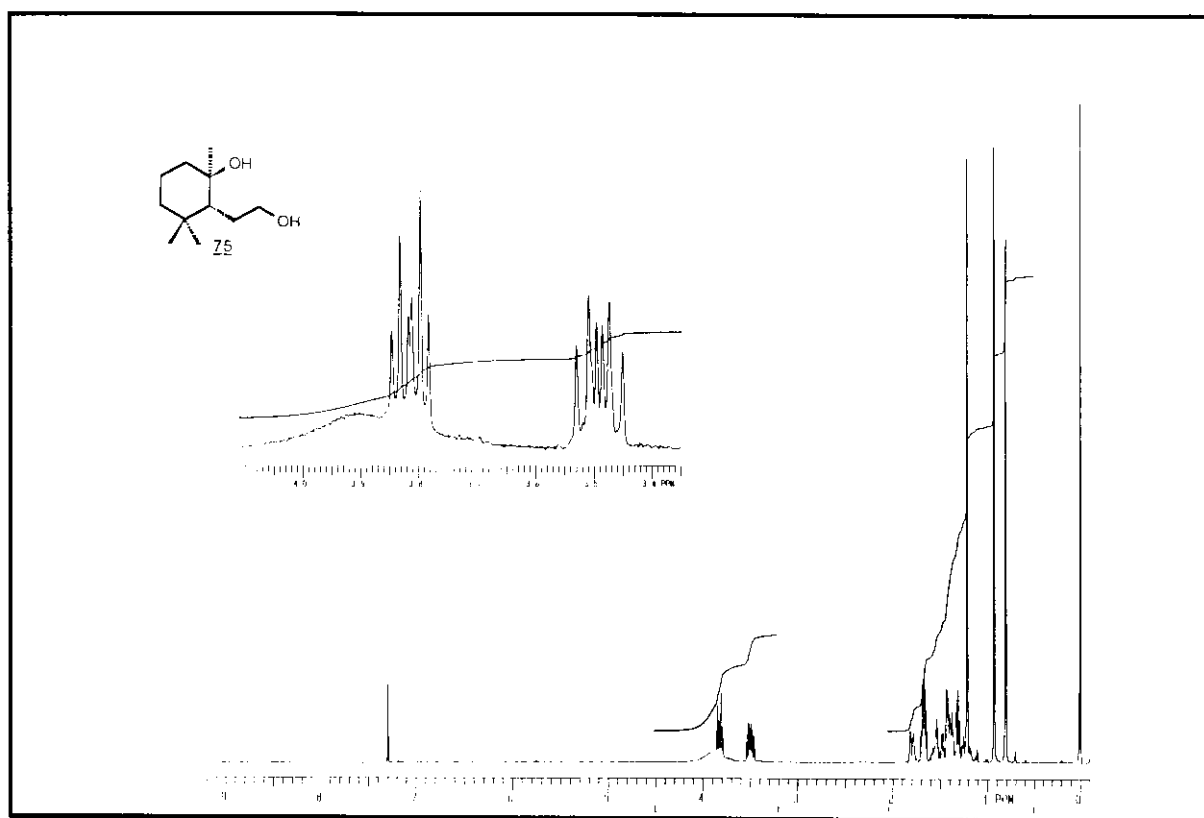
E - 82 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C da *cis*- γ -lactona **87** (75,5 MHz, CDCl_3)



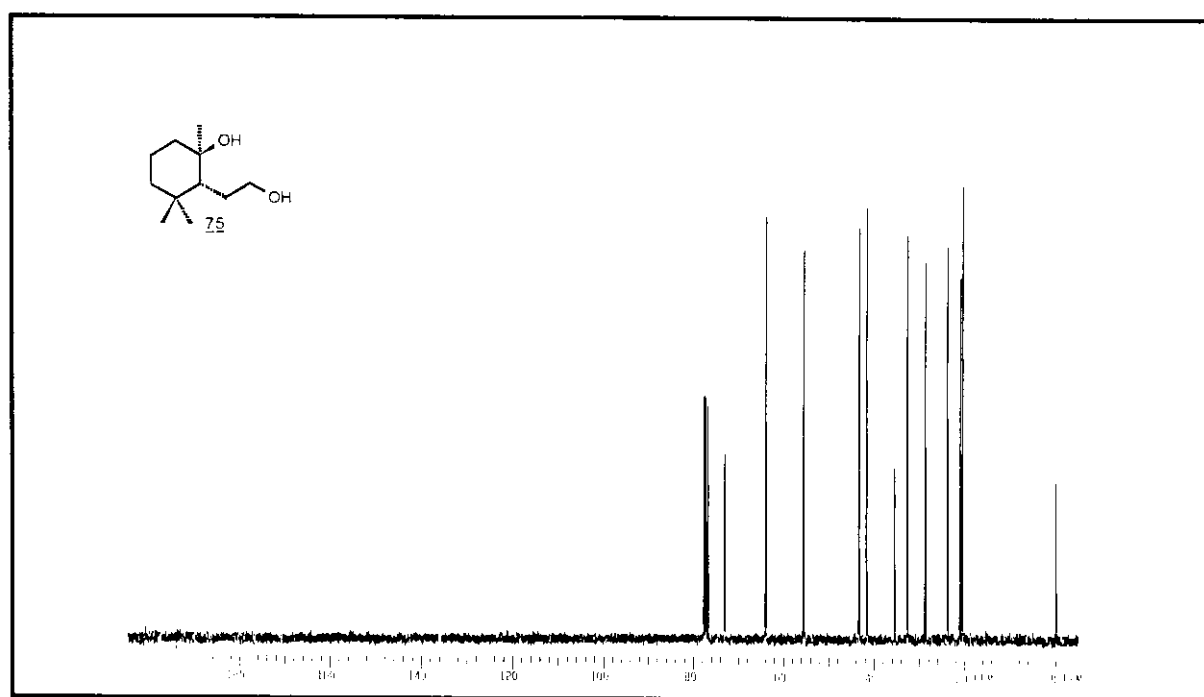
E - 82 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) da *cis*- γ -lactona 87 (75,5 MHz, CDCl₃)



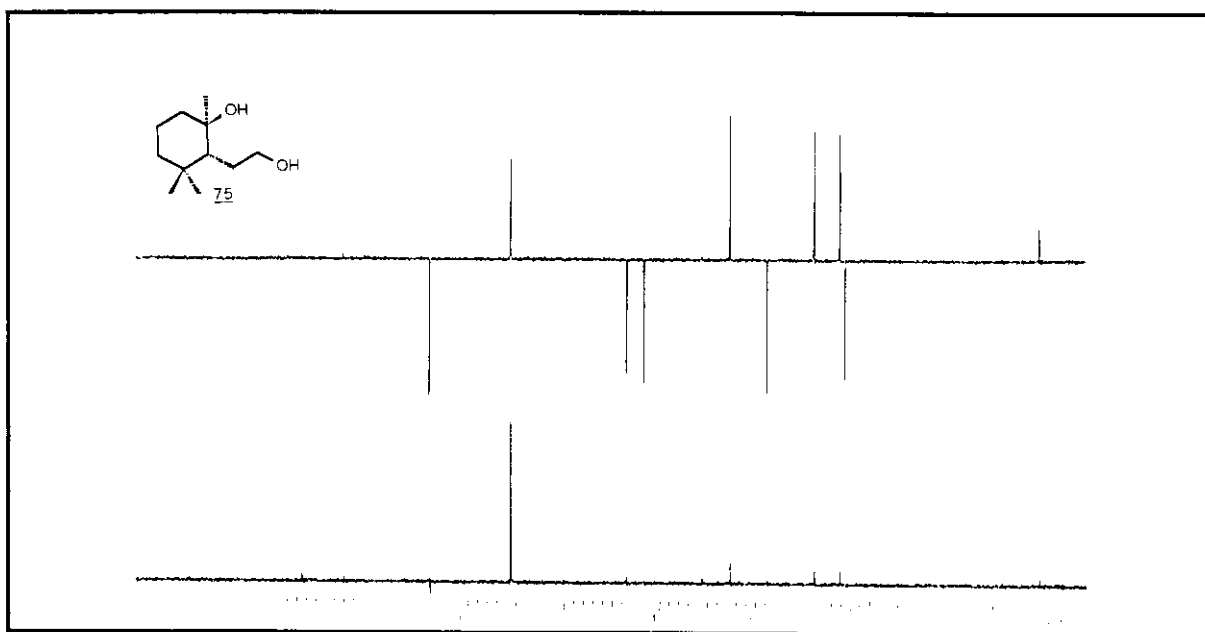
E - 83 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do diol 75



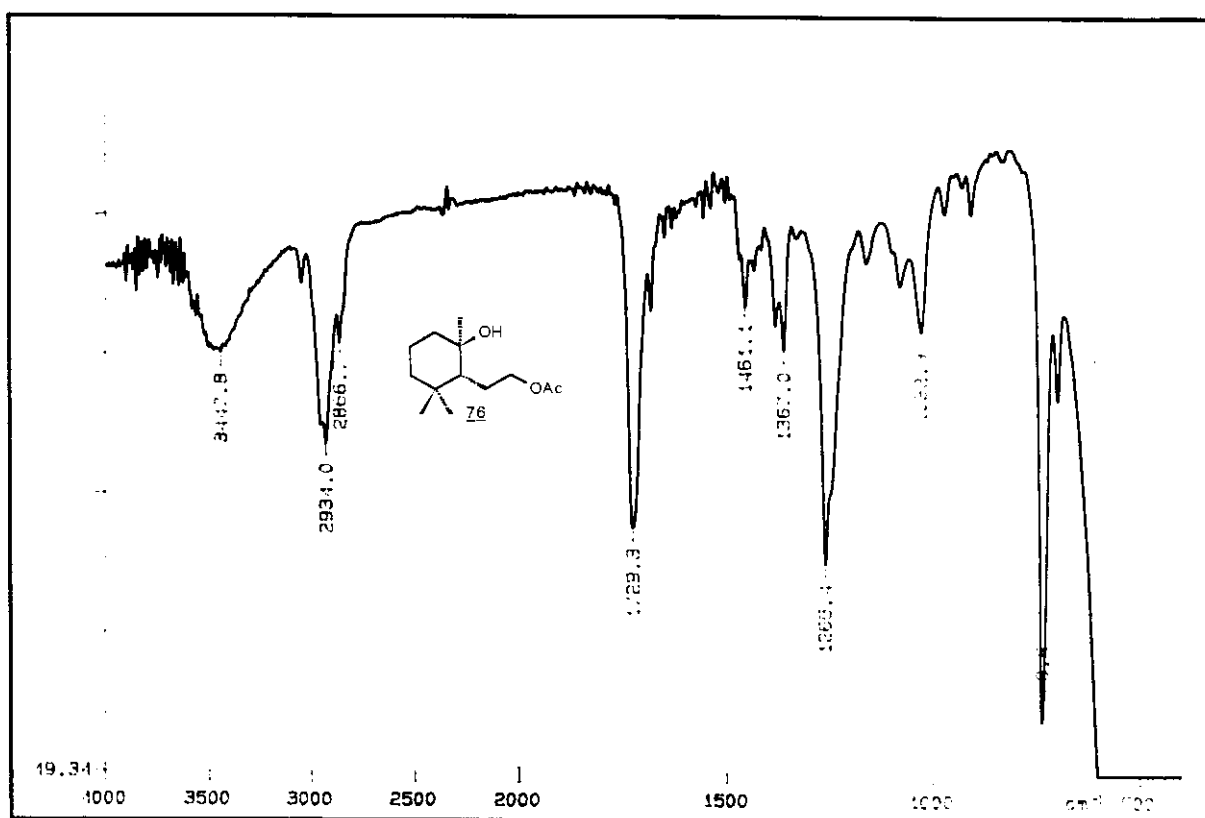
E - 84 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do diol 75 (300 MHz, CDCl_3)



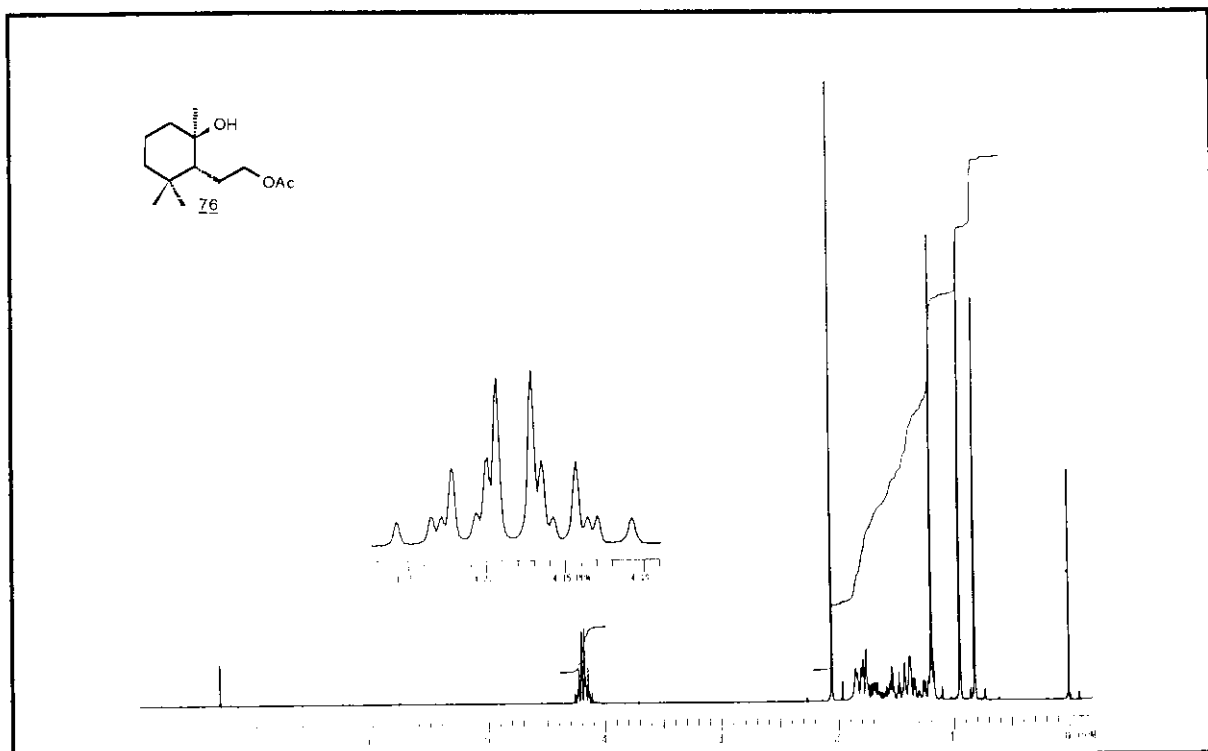
E - 85 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do diol 75 (75,5 MHz, CDCl_3)



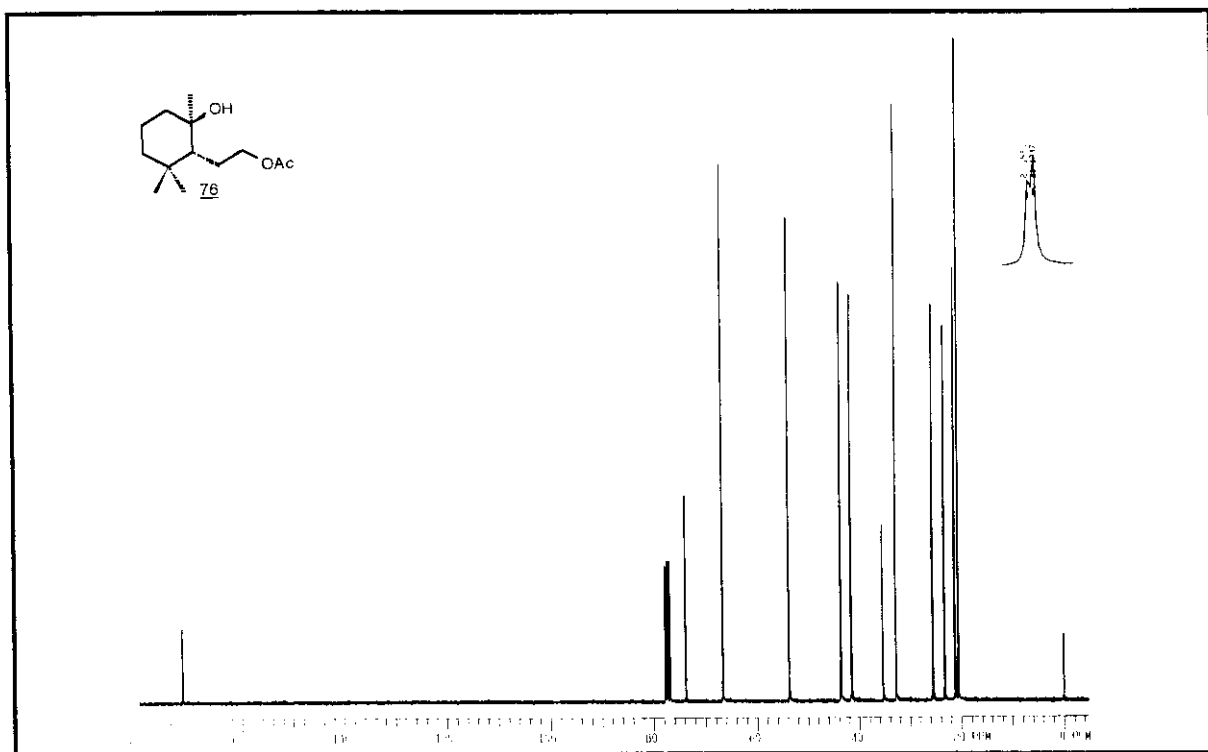
E - 85 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do diol **75** (75,5 MHz, CDCl_3)



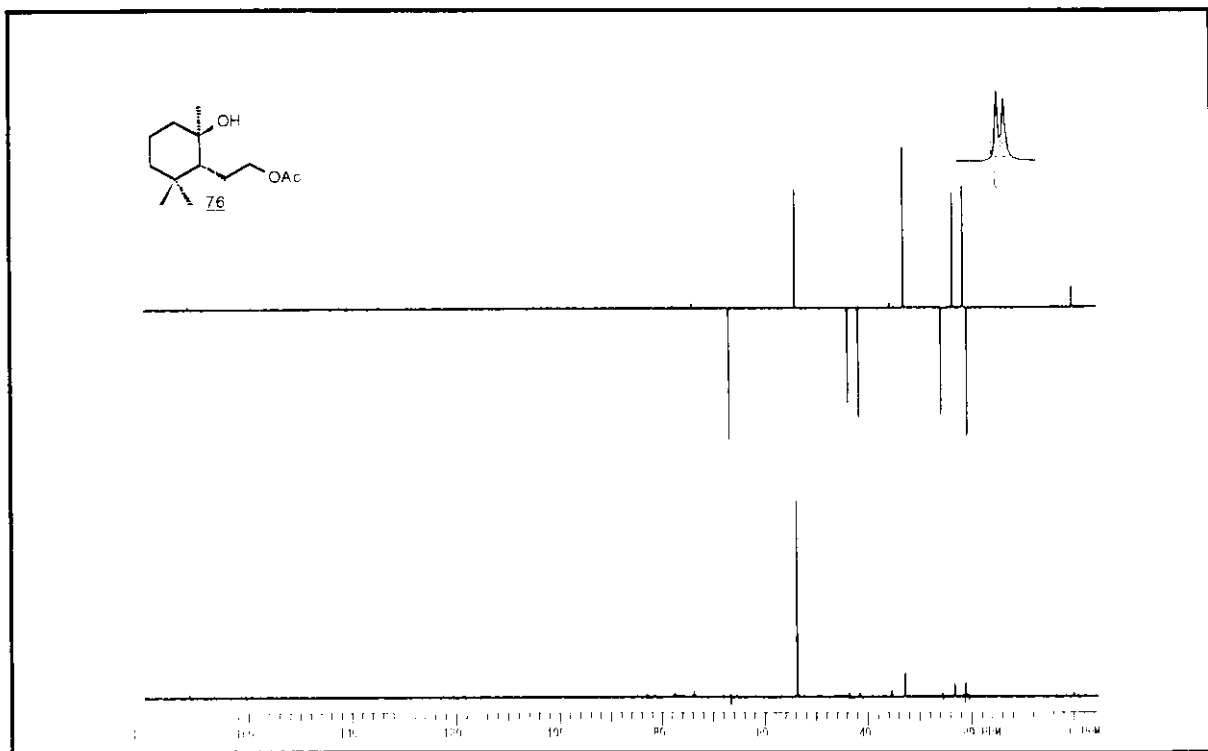
E - 86 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do hidroxi-acetato **76**



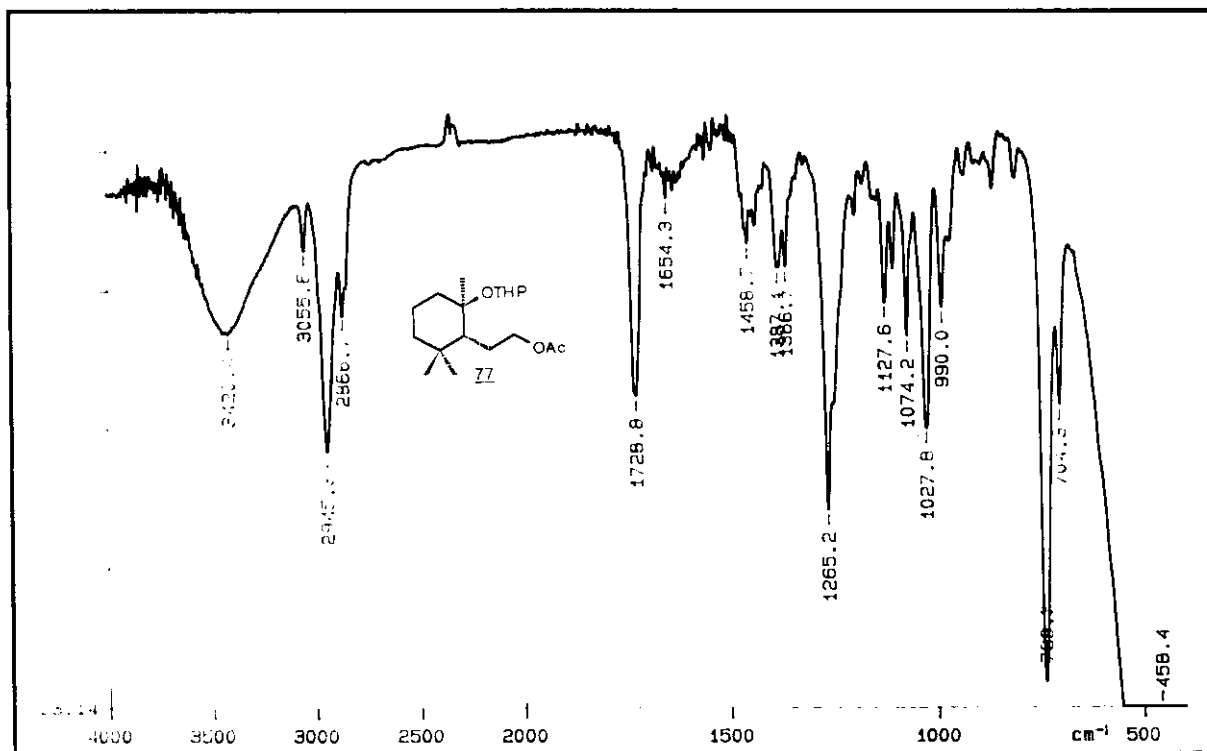
E - 87 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do hidroxi-acetato **76** (300 MHz, CDCl_3)



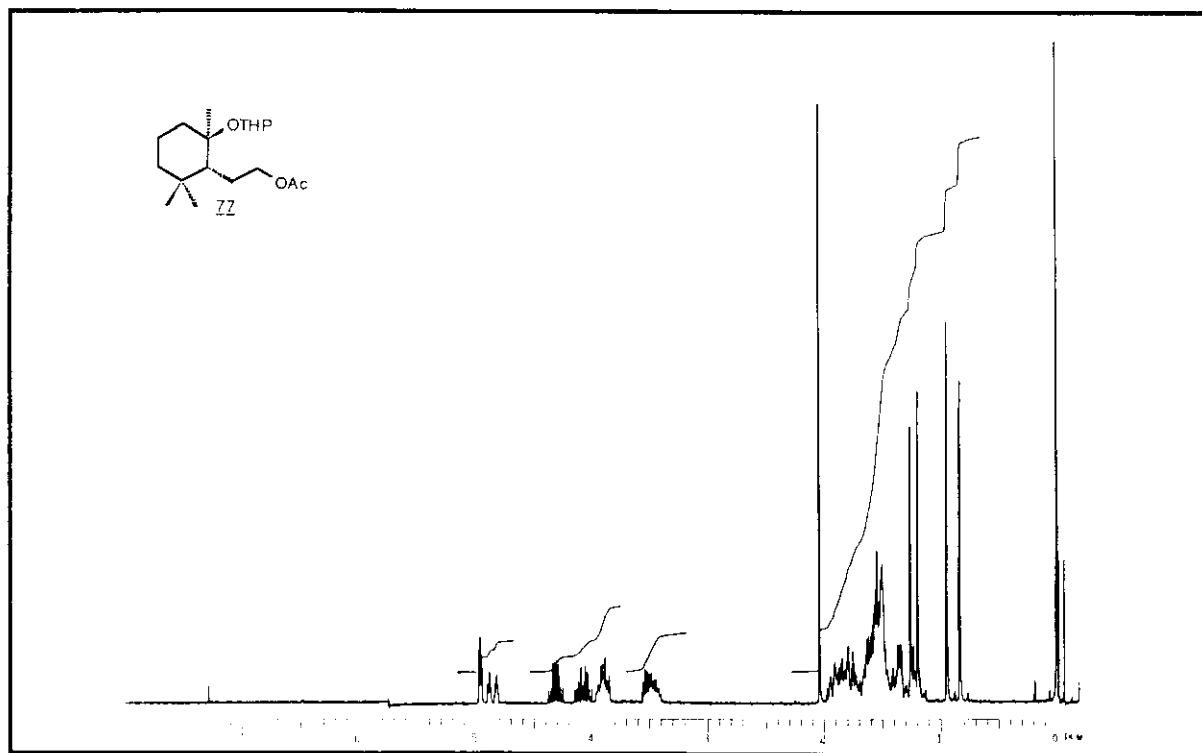
E - 88 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do hidroxi-acetato **76** (75,5 MHz, CDCl_3)



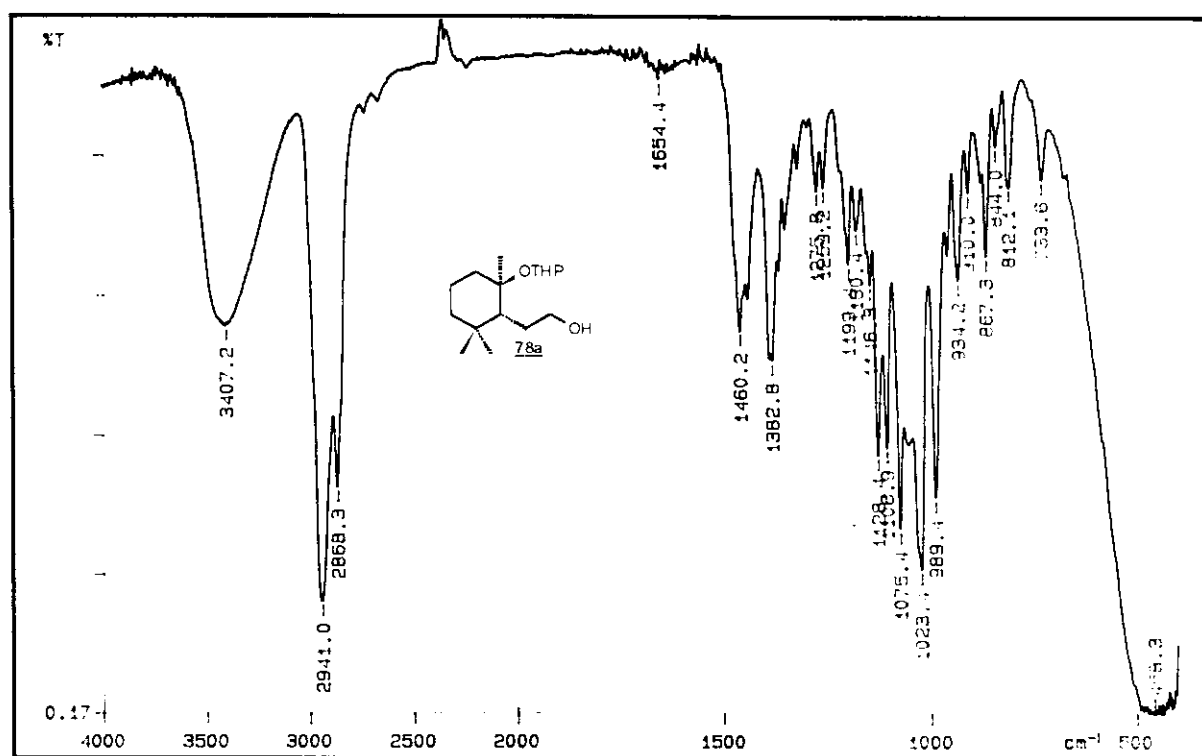
E - 88 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) do hidroxi-acetato 76 (75,5 MHz, CDCl₃)



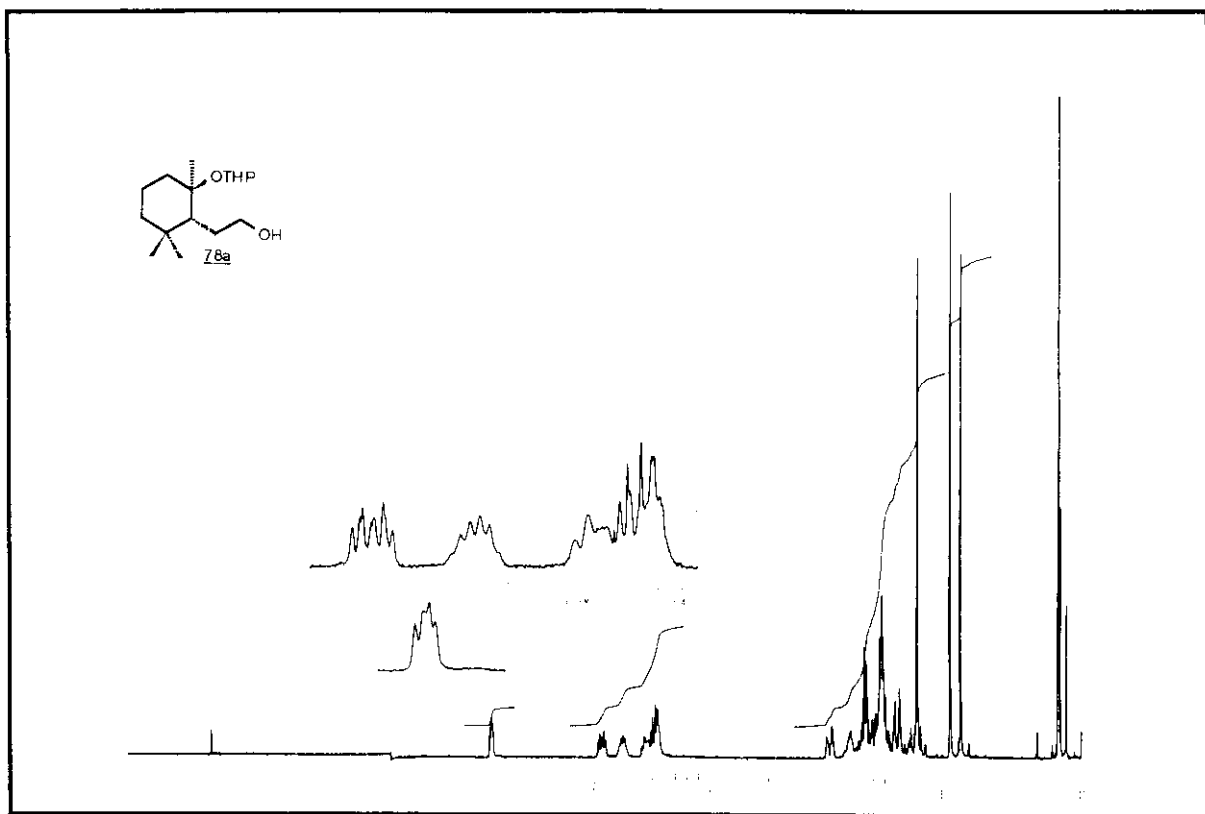
E - 89 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do éter THP 77



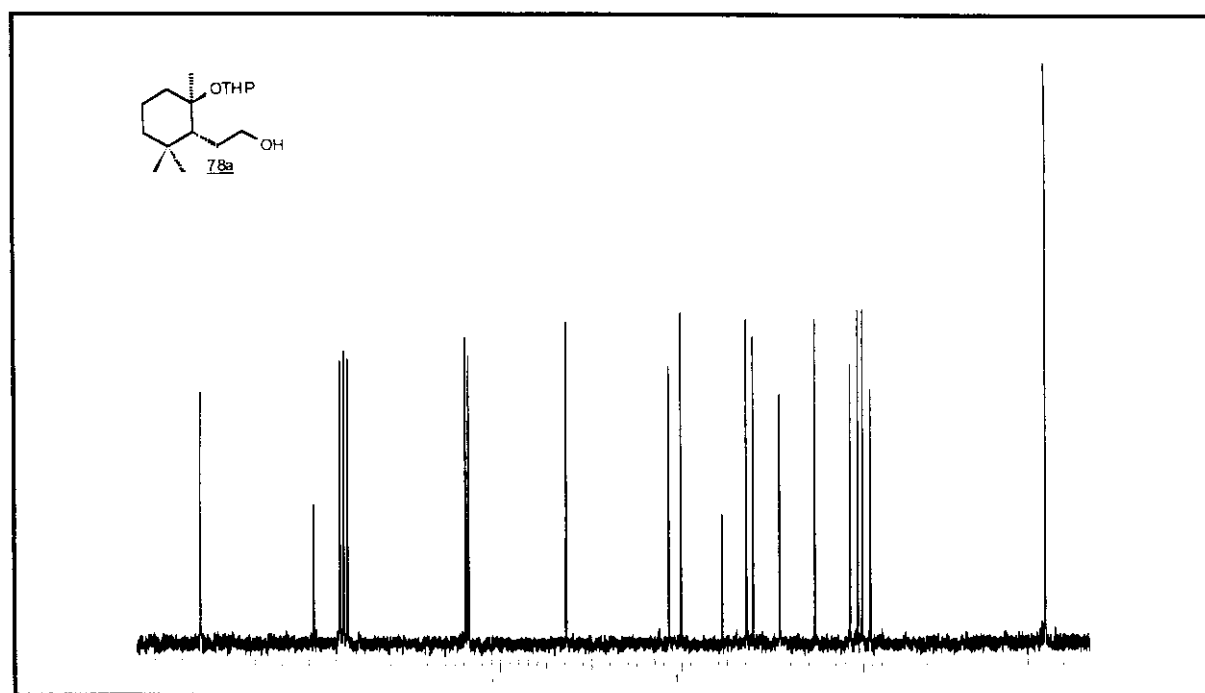
E - 90 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do éter THP **77** (300 MHz, CDCl_3)



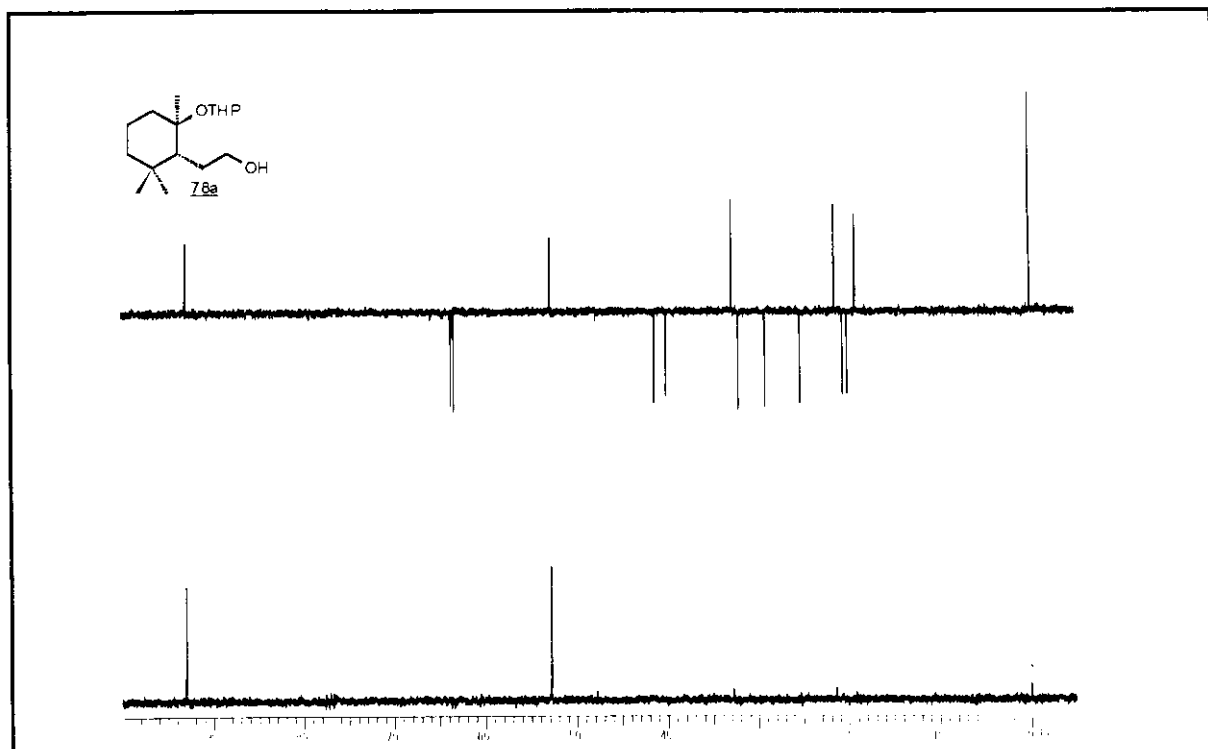
E - 91 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do hidroxi-éter **78a**



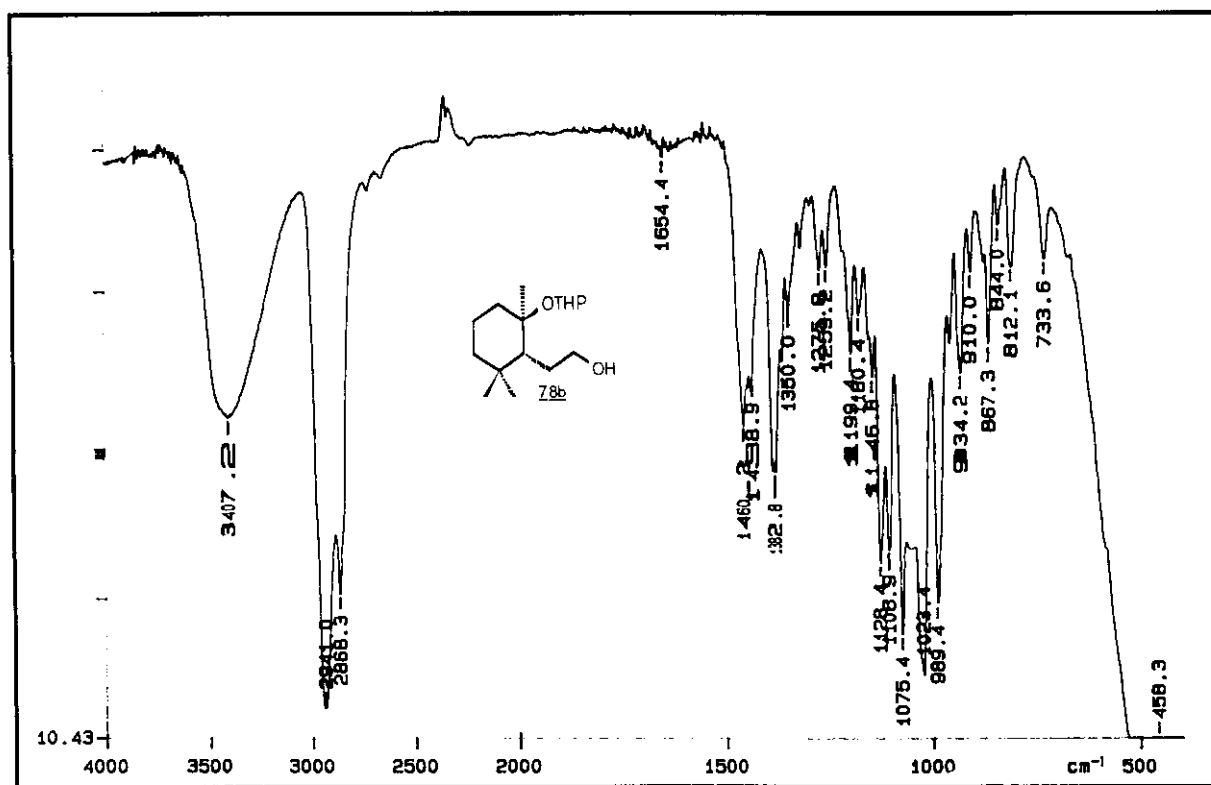
E - 92 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do hidroxi-éter **78a** (300 MHz, CDCl_3)



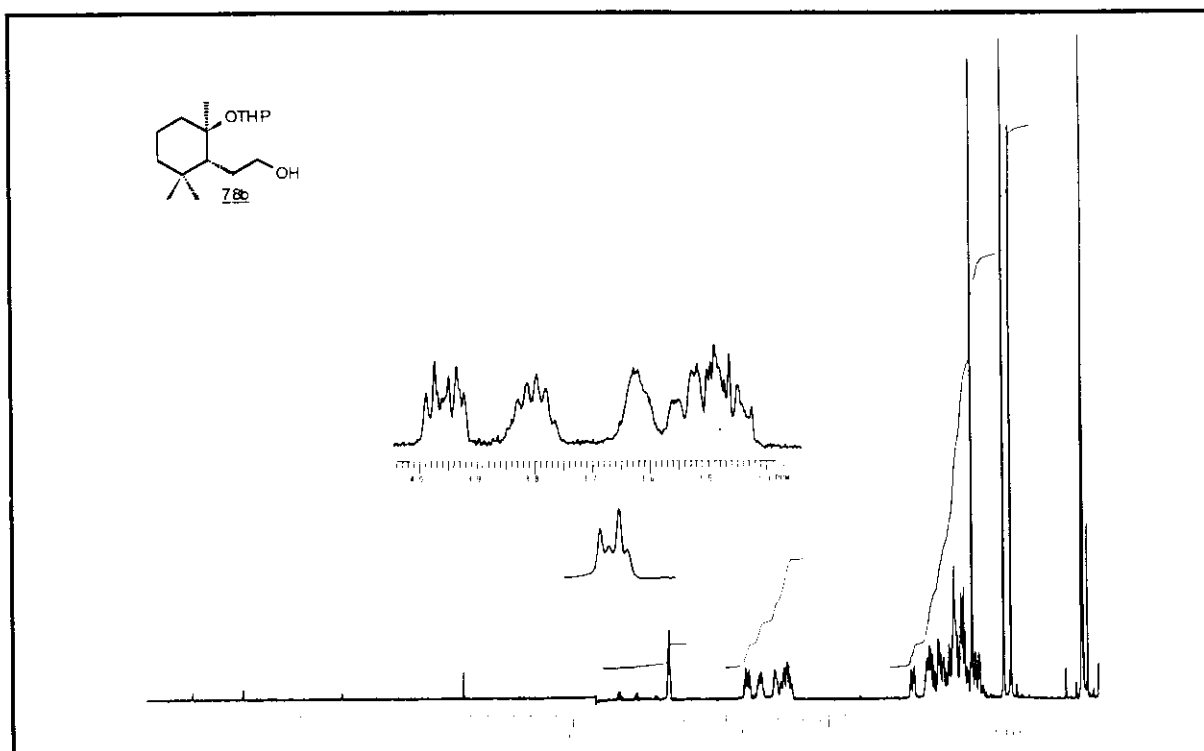
E - 93 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do hidroxi-éter **78a** (75,5 MHz, CDCl_3)



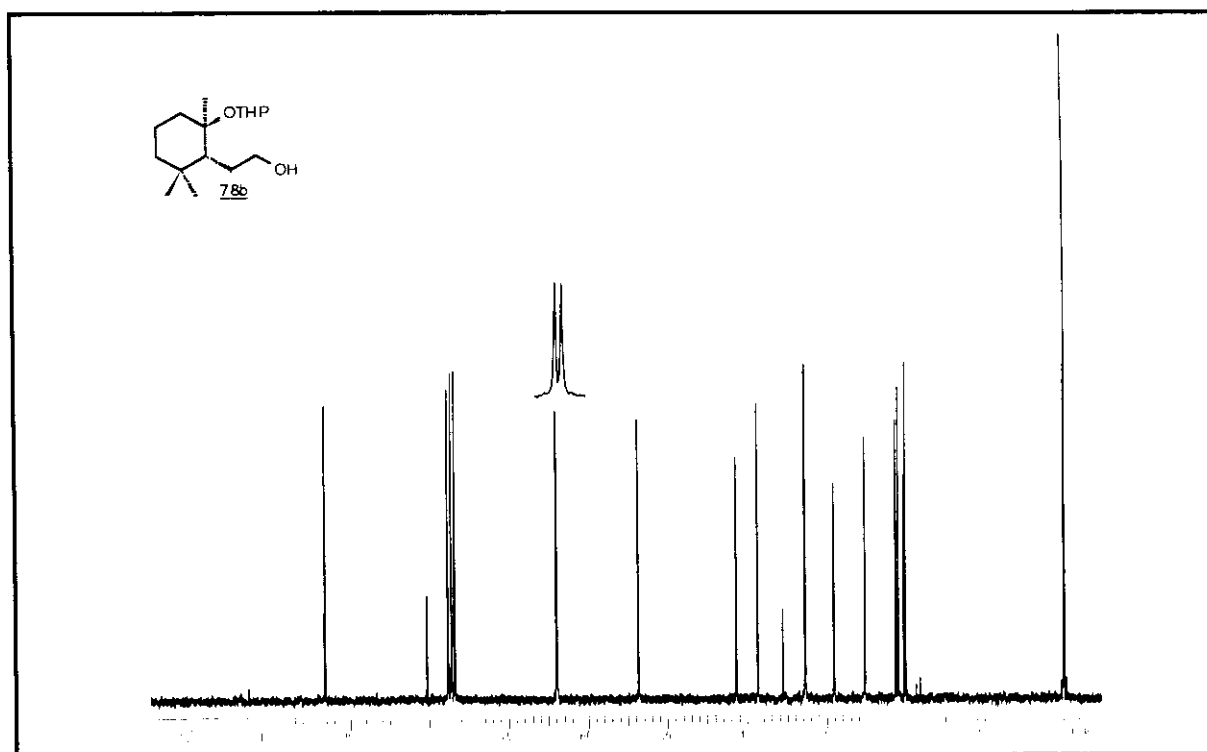
E - 93 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do hidroxi-éter 78a
(75,5 MHz, CDCl_3)



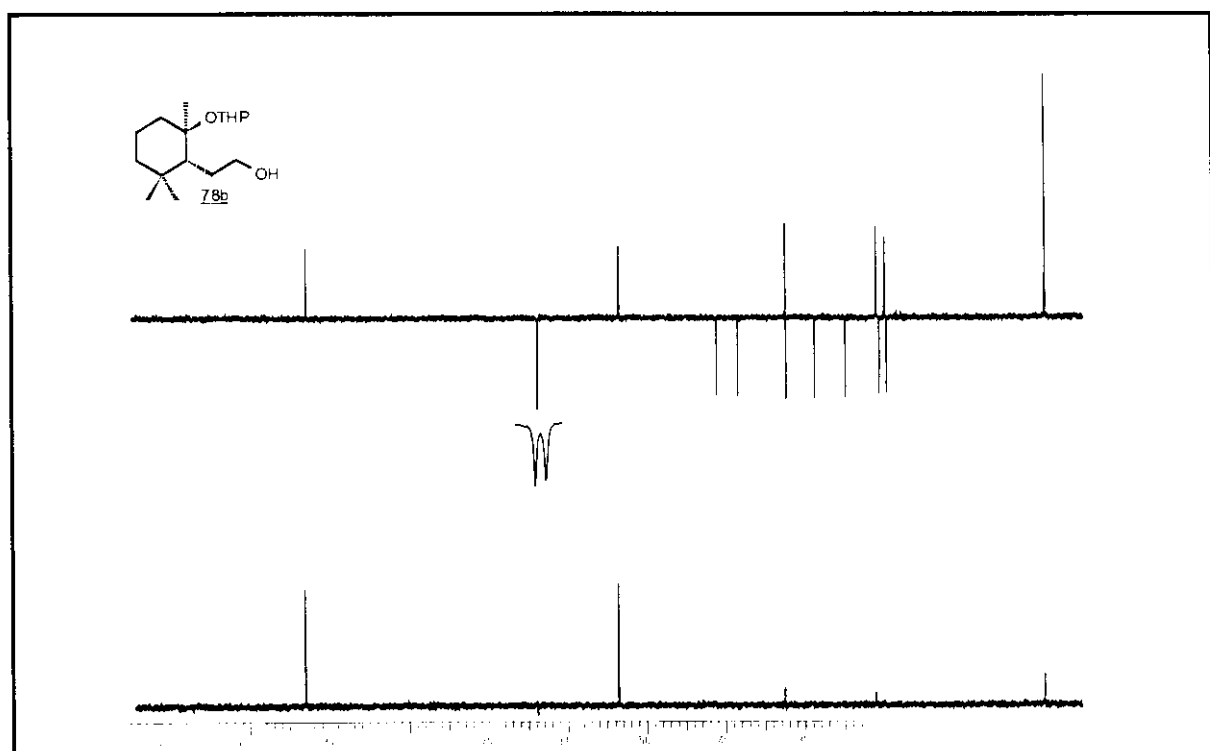
E - 94 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do hidroxi-éter 78b



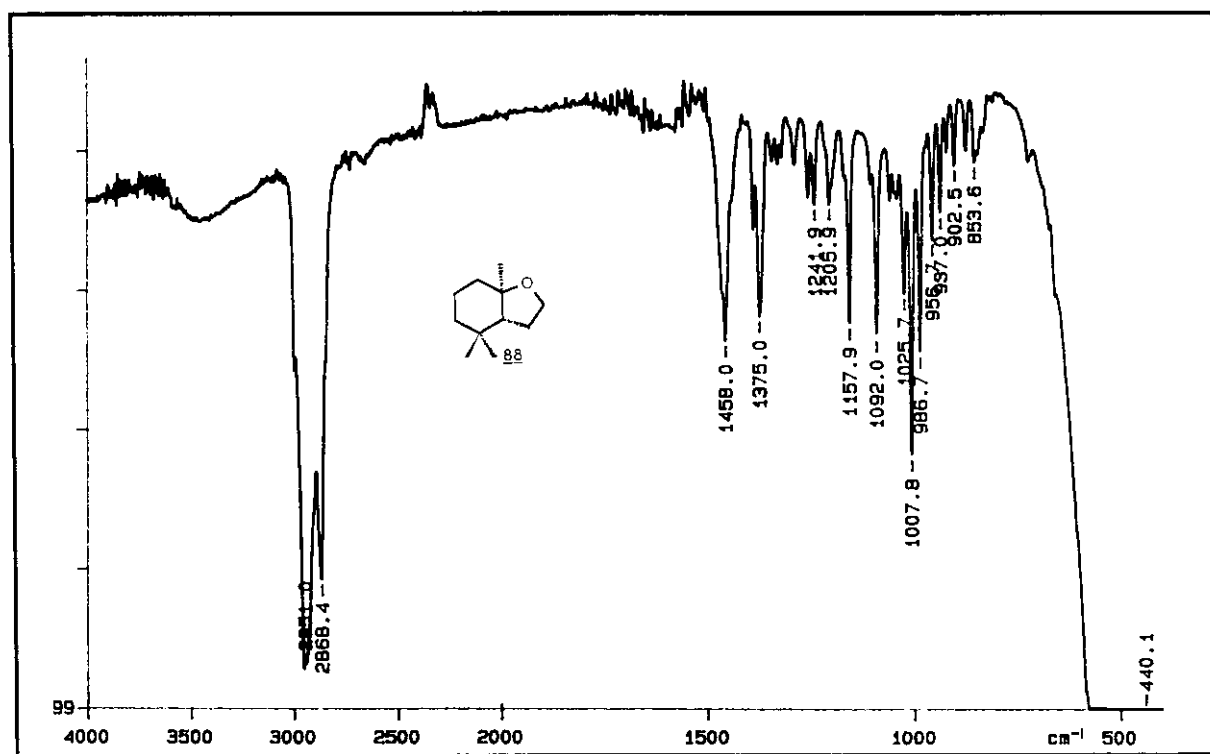
E - 95 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do hidroxi-éter **78b** (300 MHz, CDCl_3)



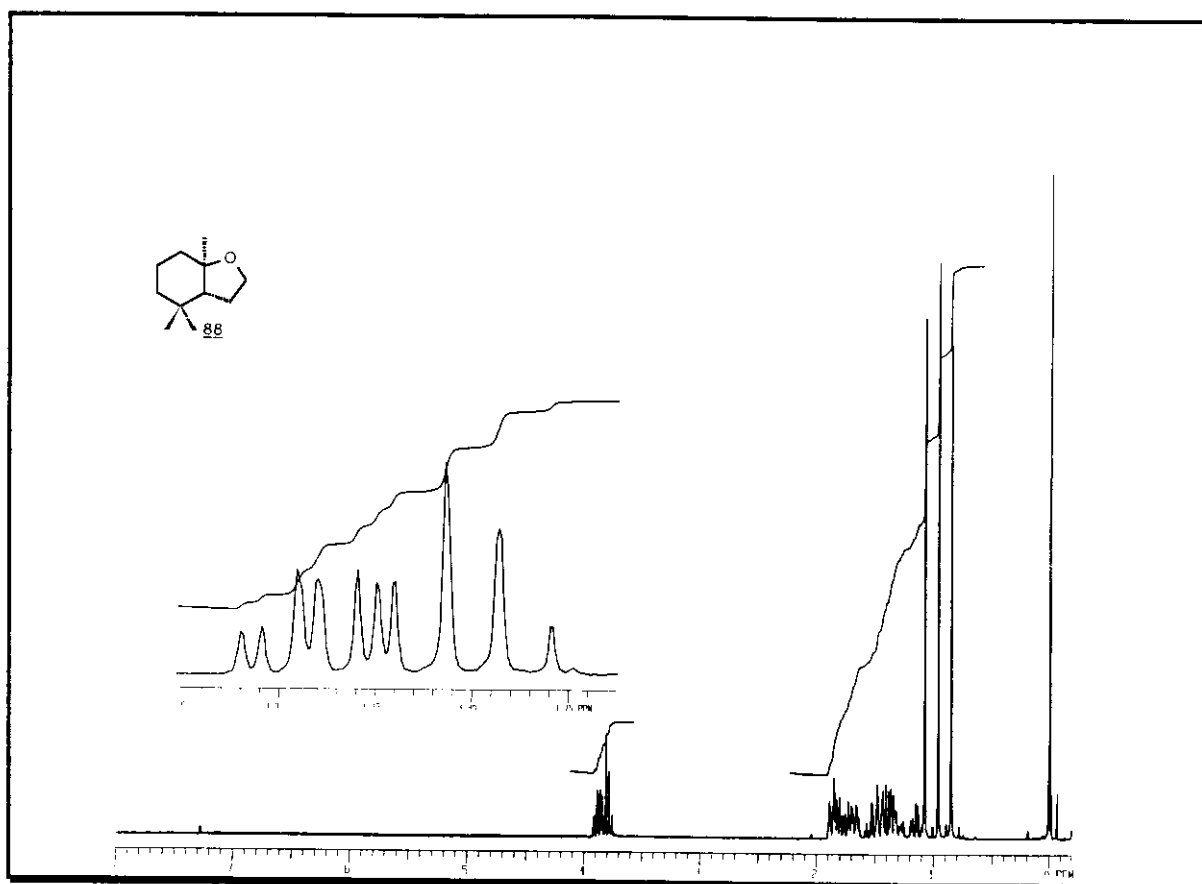
E - 96 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do hidroxi-éter **78b** (75,5 MHz, CDCl_3)



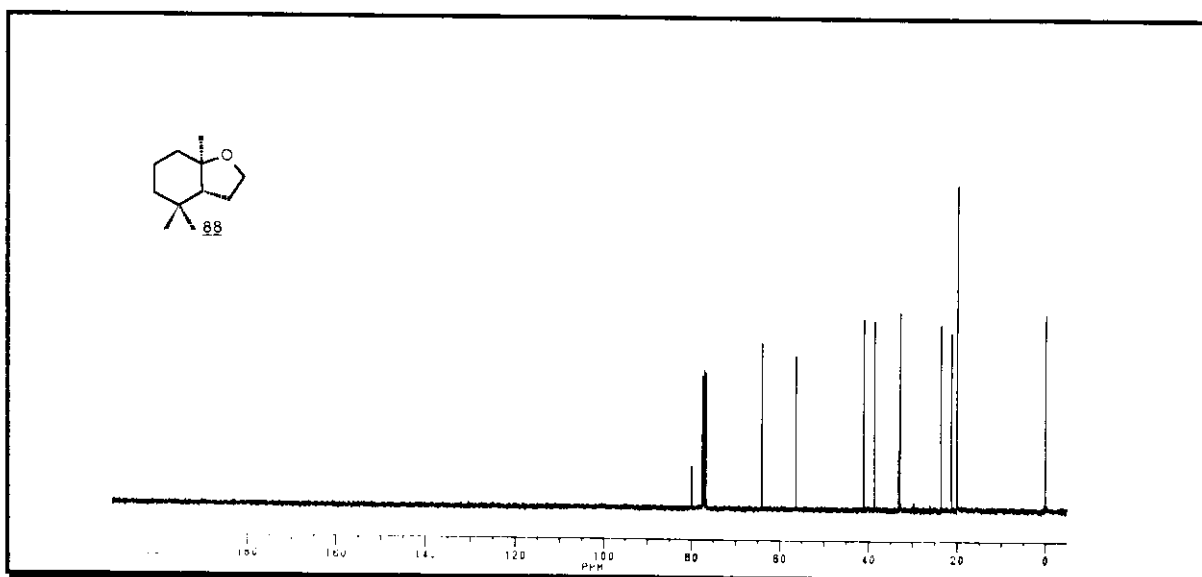
E - 96 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) do hidroxi-éter **78b**
(75,5 MHz, CDCl₃)



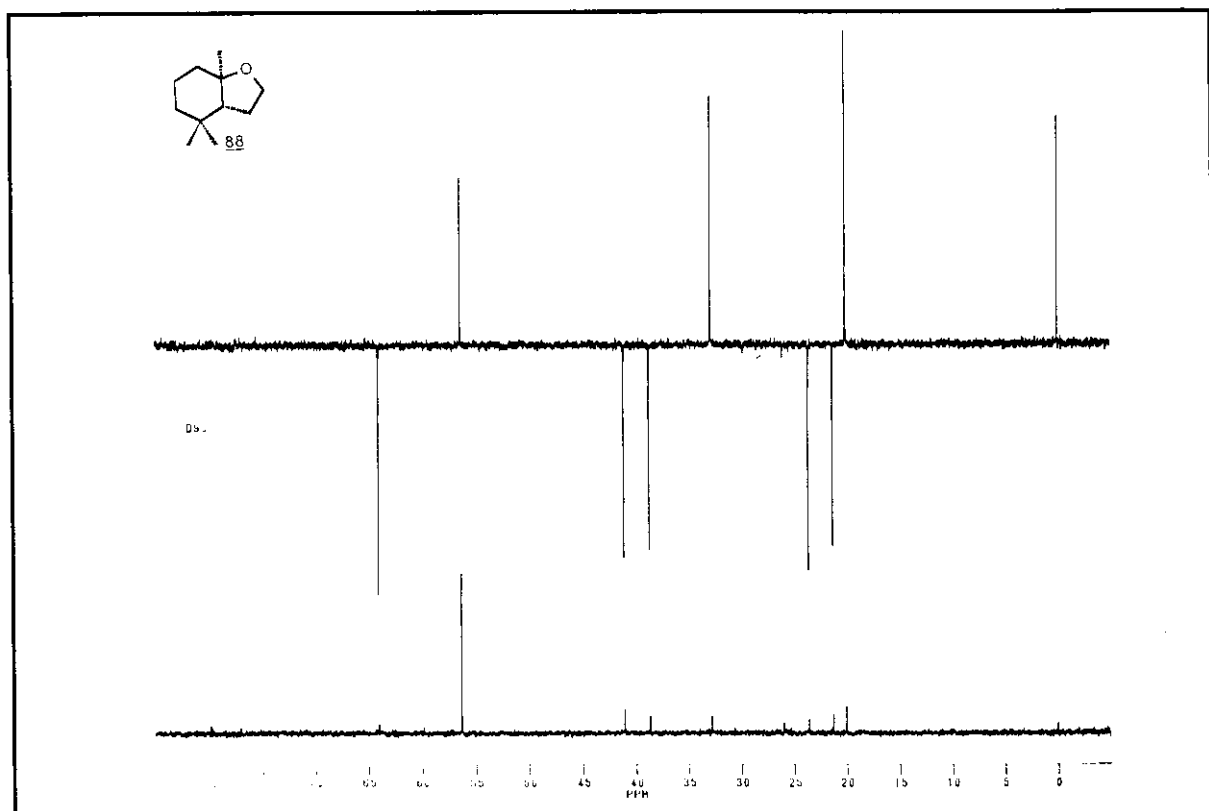
E - 97 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do éter **88**



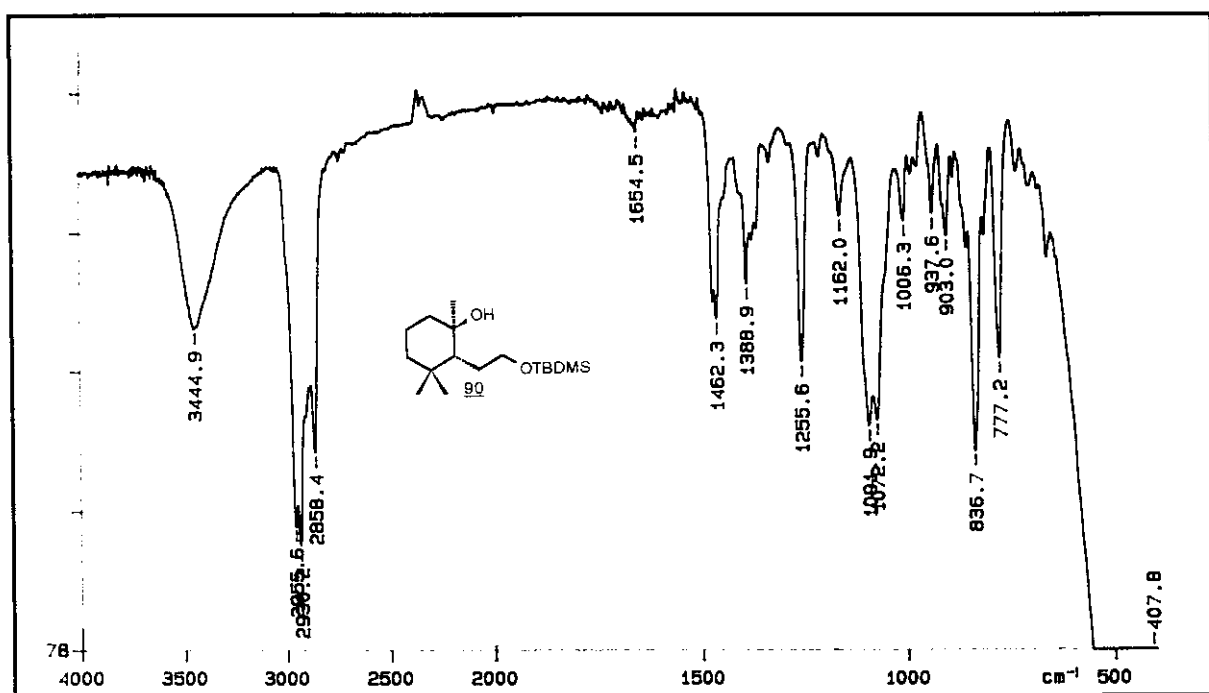
E - 98 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do éter **88** (300 MHz, CDCl_3)



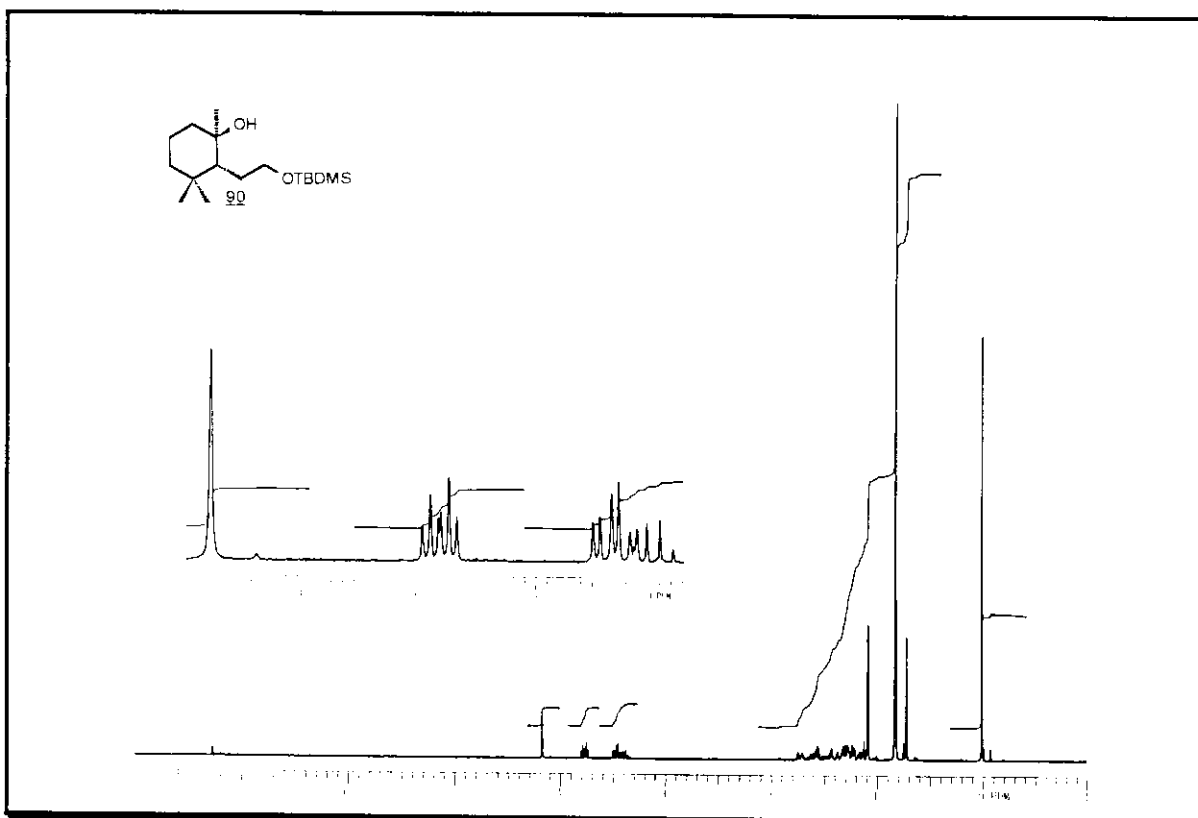
E - 99 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do éter **88** (75,5 MHz, CDCl_3)



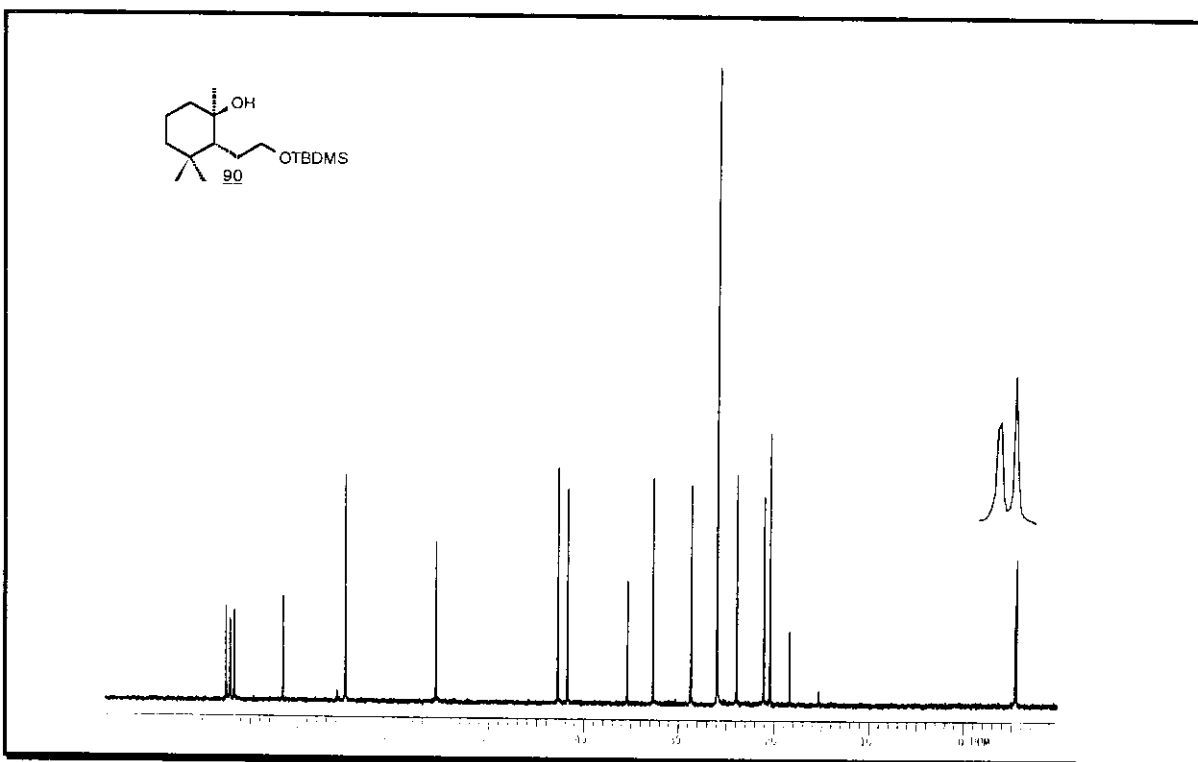
E - 99 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) do éter 88 (75,5 MHz, CDCl₃)



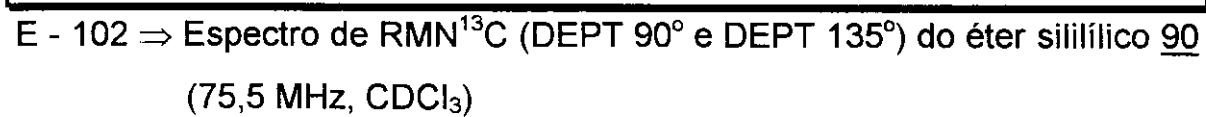
E - 100 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do éter sililílico 90

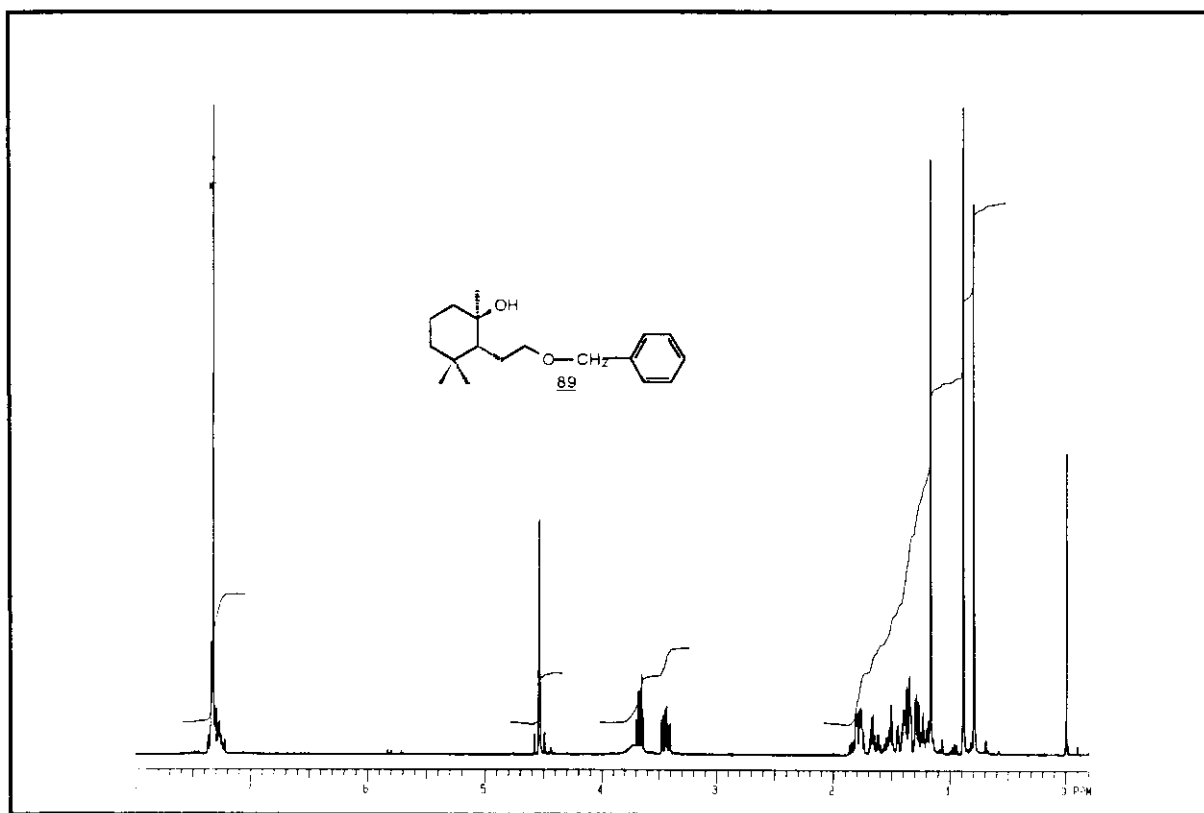


E - 101 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do éter sililílico **90** (300 MHz, CDCl_3)

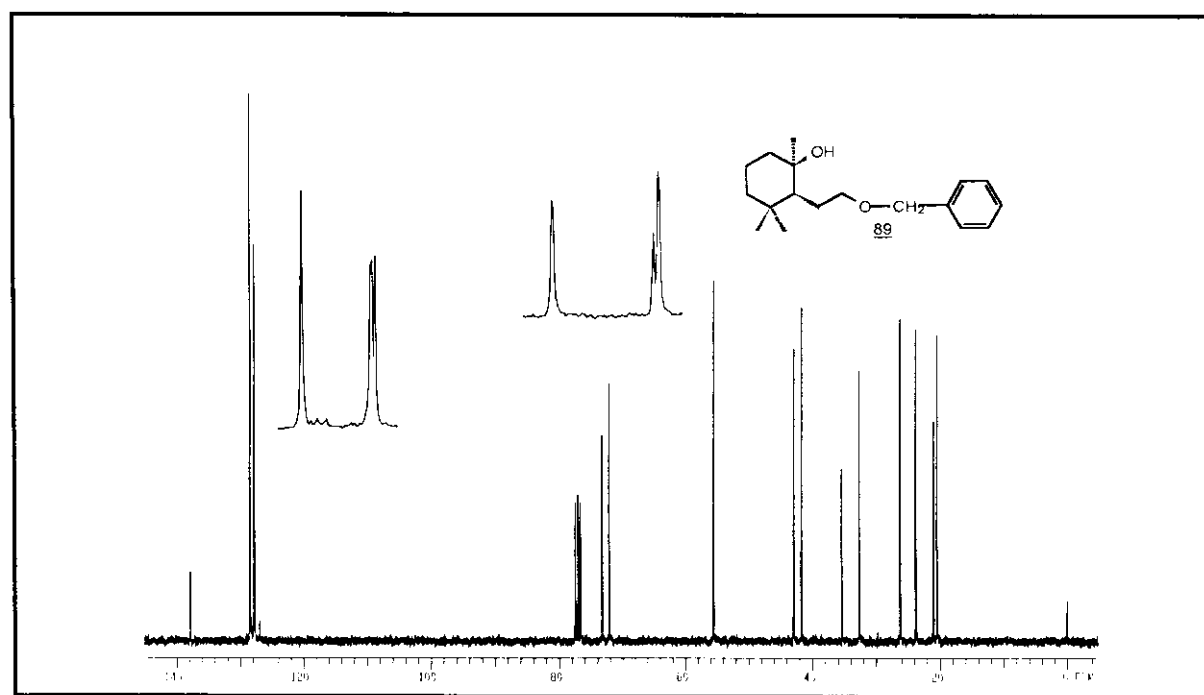


E - 102 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do éter sililílico **90** (75,5 MHz, CDCl_3)

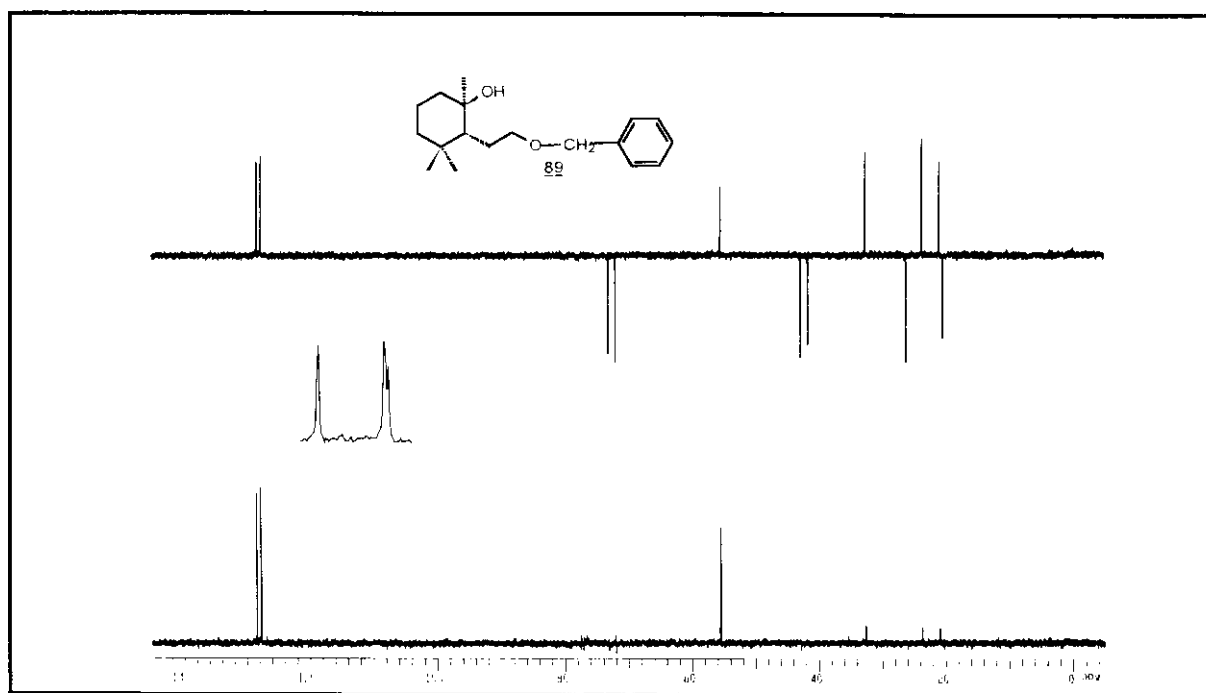




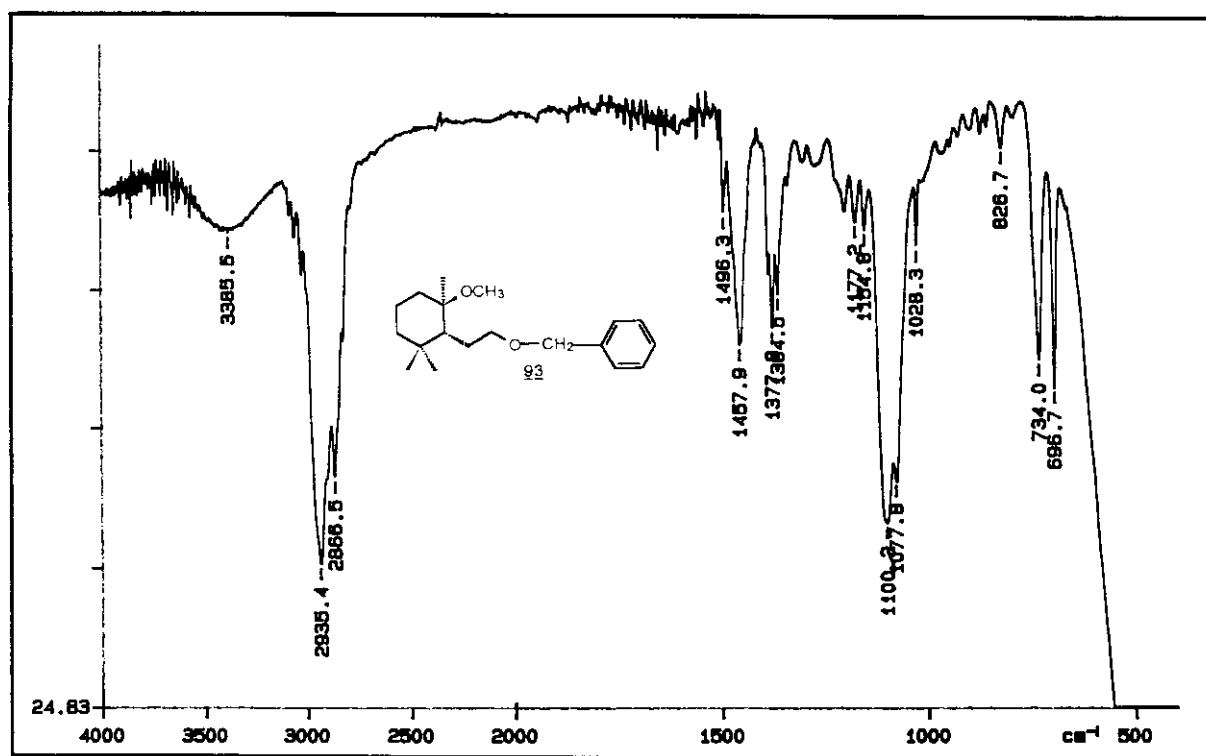
E - 104 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^1H do éter benzílico **89** (300 MHz, CDCl_3)



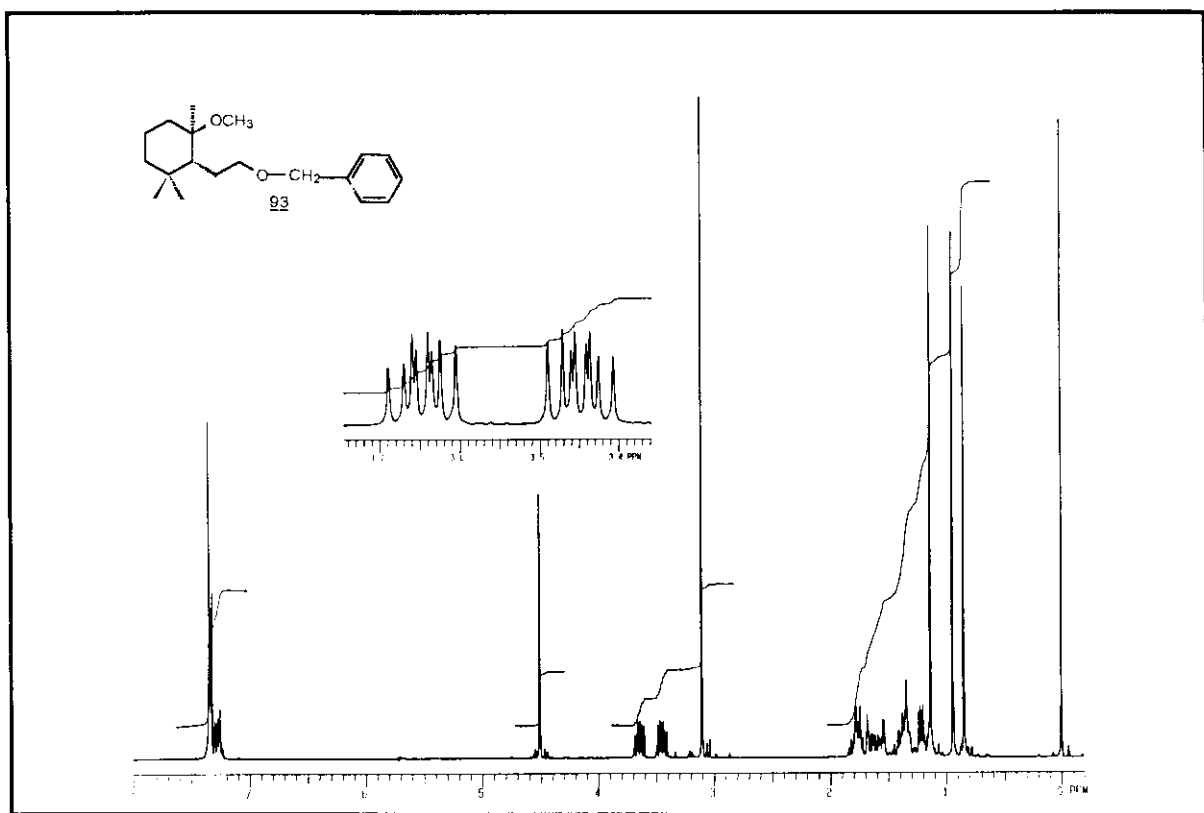
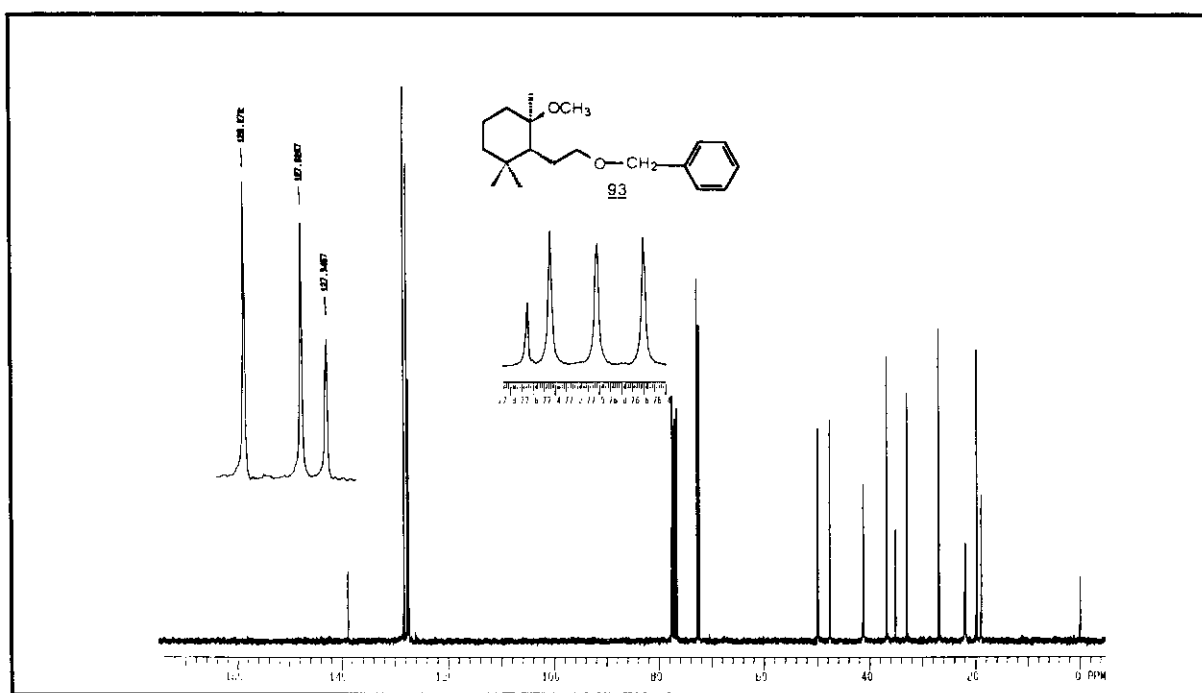
E - 105 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C do éter benzílico **89** (75,5 MHz, CDCl_3)

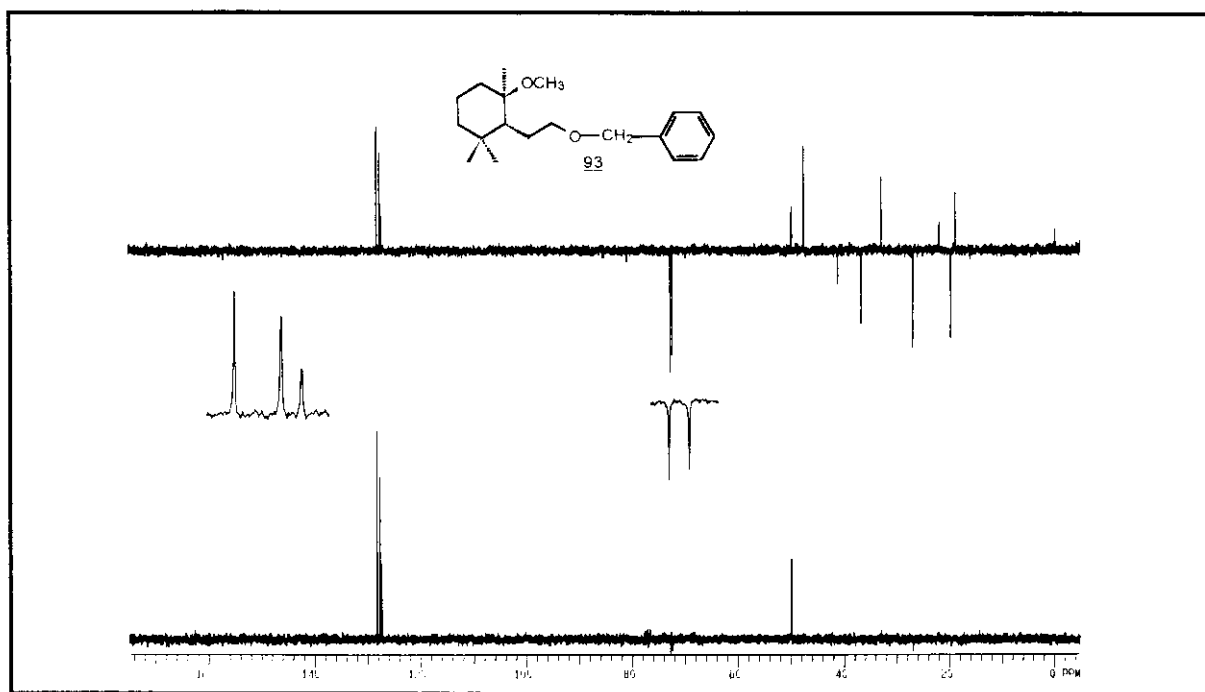


E - 105 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) do éter benzílico 89 (75,5 MHz, CDCl₃)

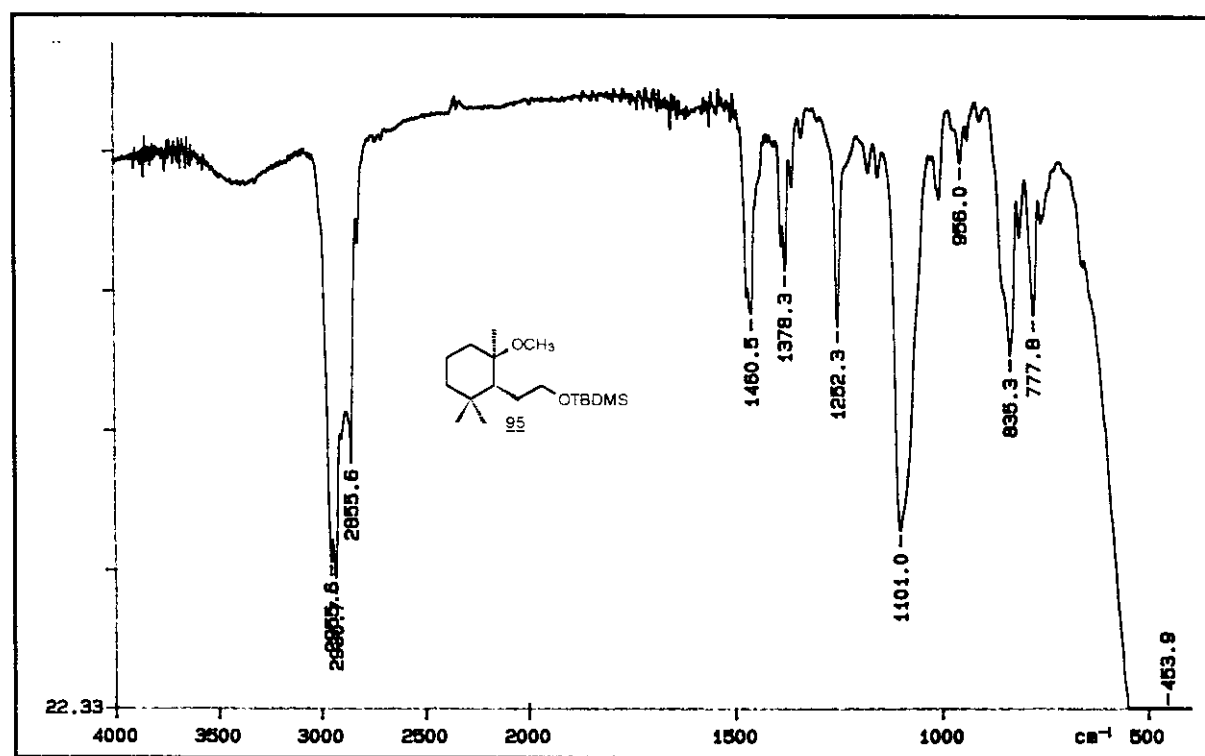


E - 106 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do diéter 93

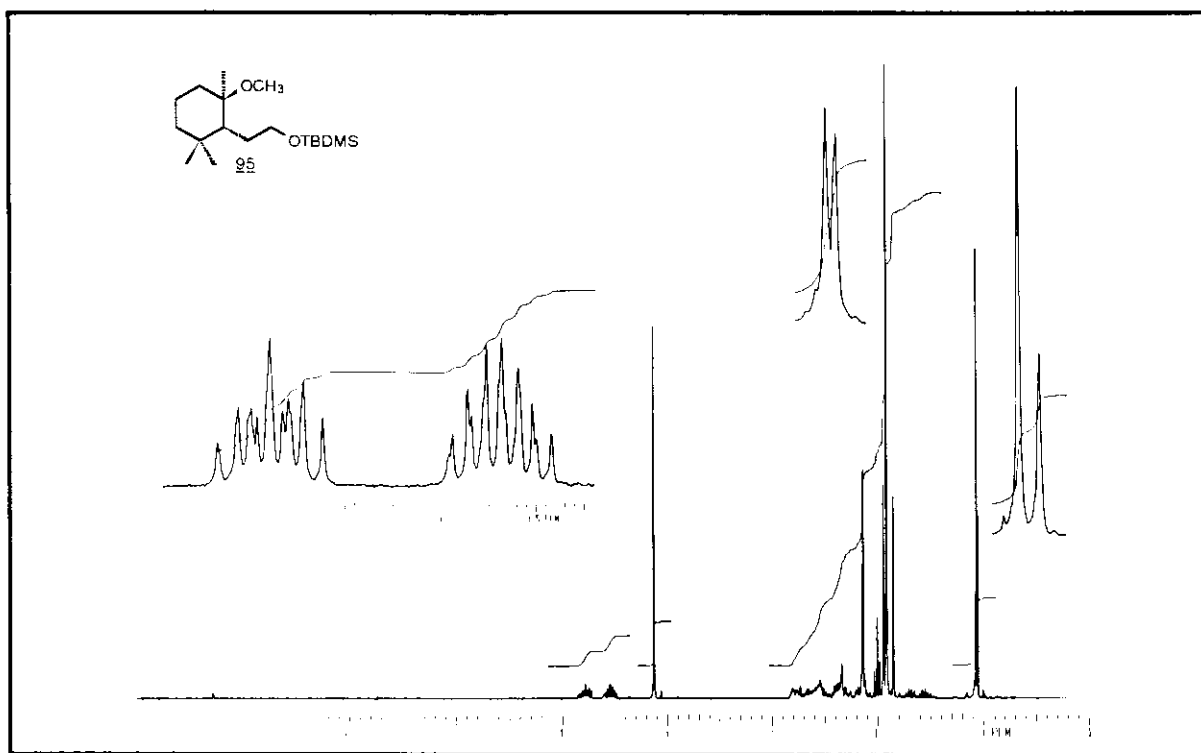
E - 107 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do diéster **93** (300 MHz, CDCl_3)E - 108 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do diéster **93** (75,5 MHz, CDCl_3)



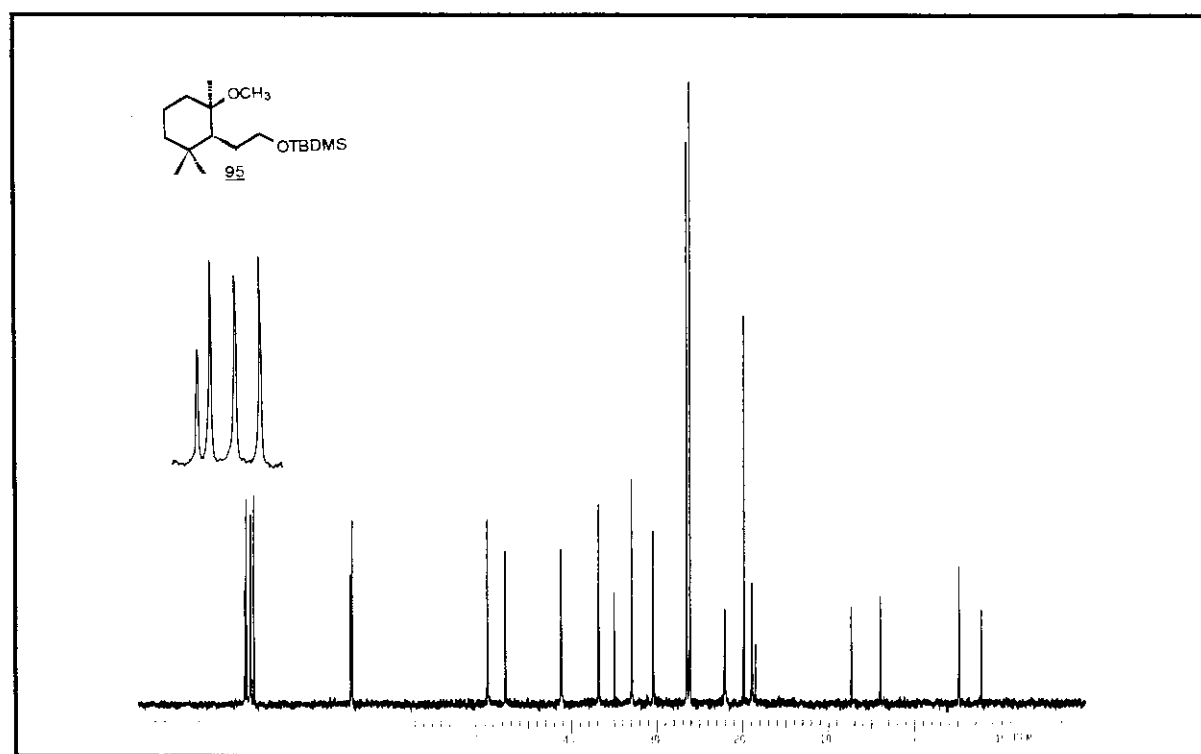
E - 108 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do diéter **93** (75,5 MHz, CDCl_3)



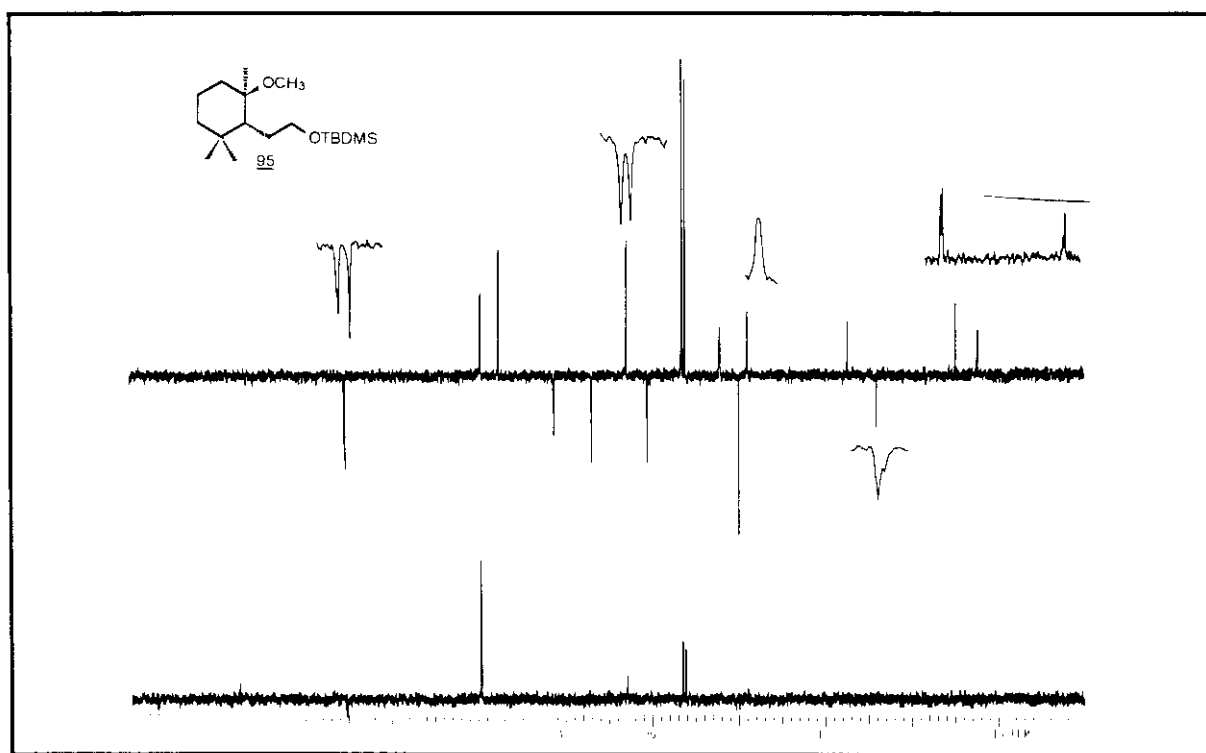
E - 109 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do diéter **95**



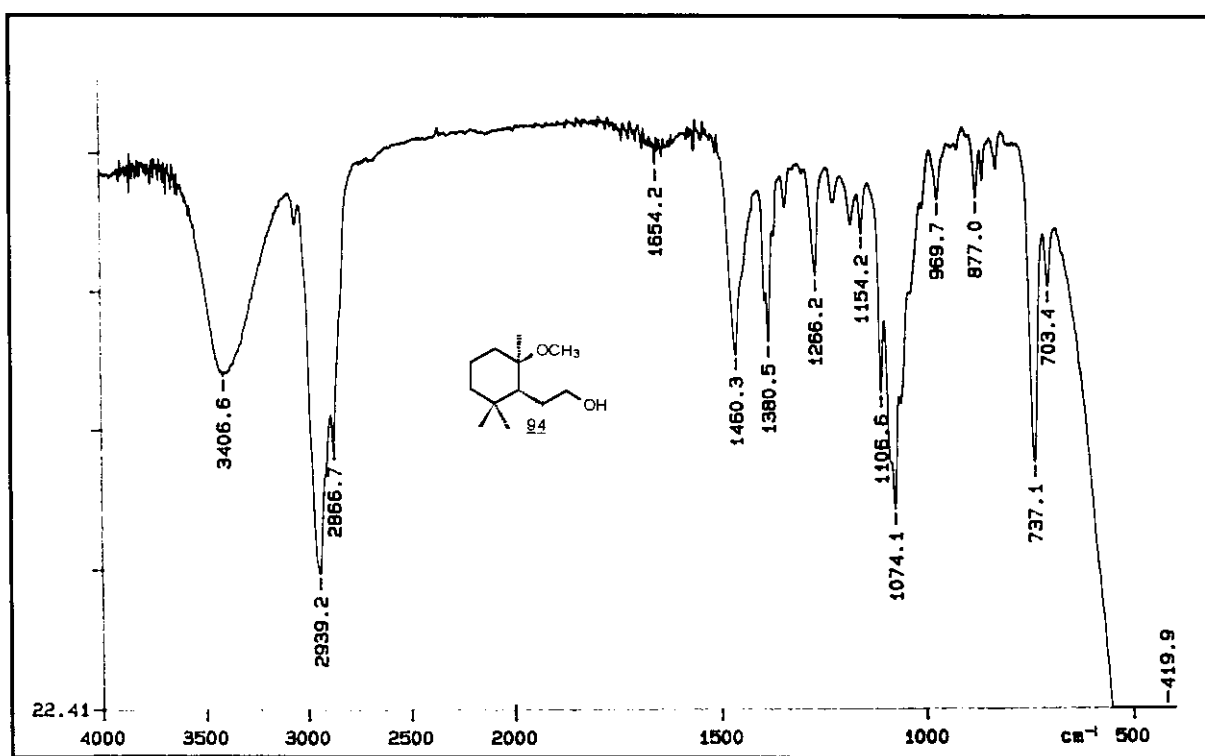
E - 110 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do diéter **95** (300 MHz, CDCl_3)



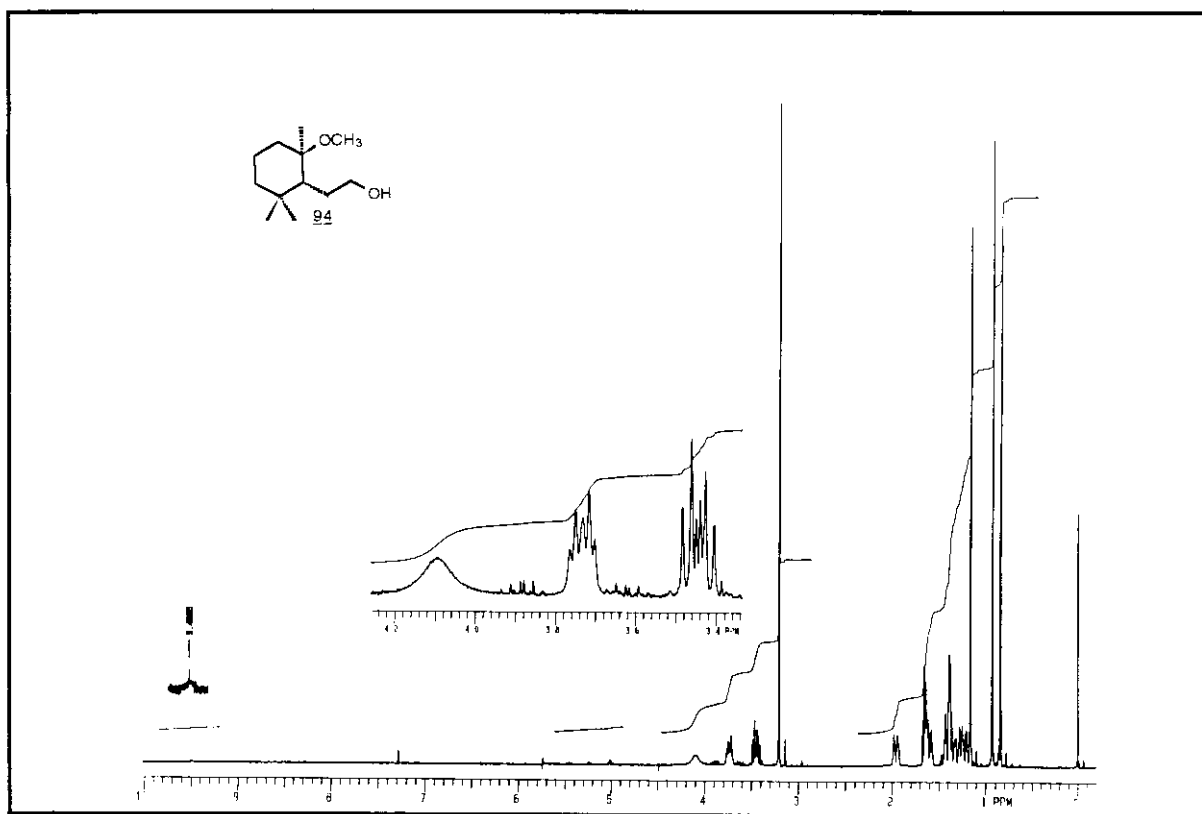
E - 111 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do diéter **95** (75,5 MHz, CDCl_3)



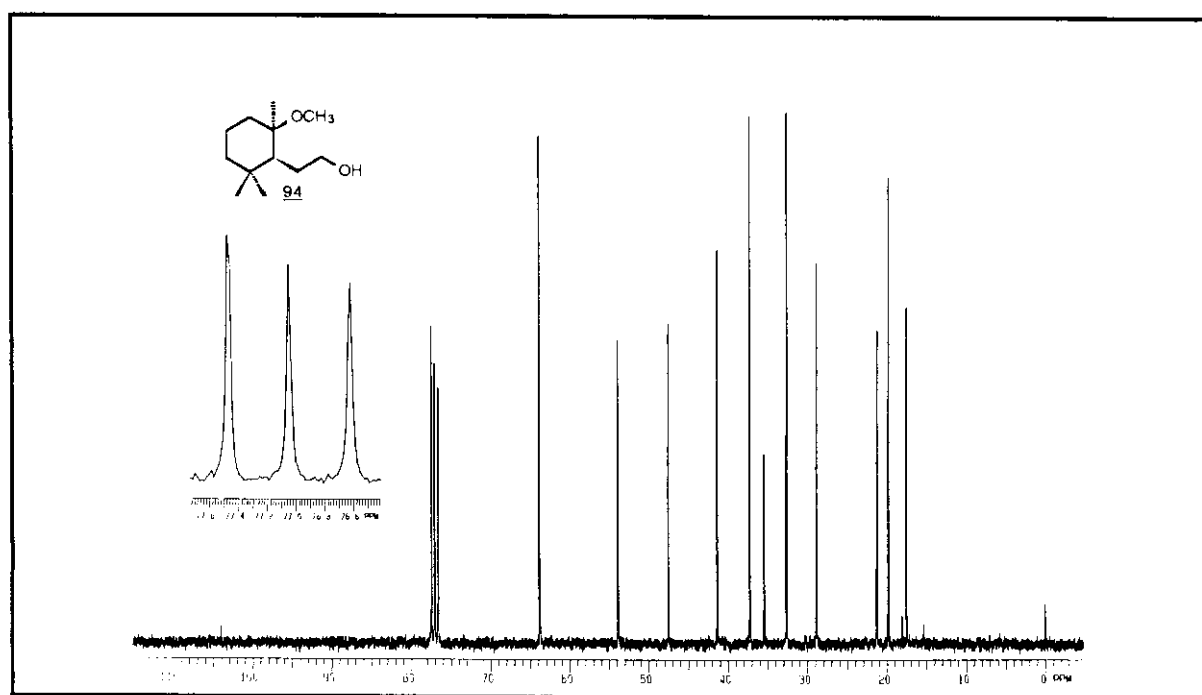
E - 111 $\Rightarrow$ Espectro de RMN¹³C (DEPT 90° e DEPT 135°) do diéter 95
(75,5 MHz, CDCl₃)



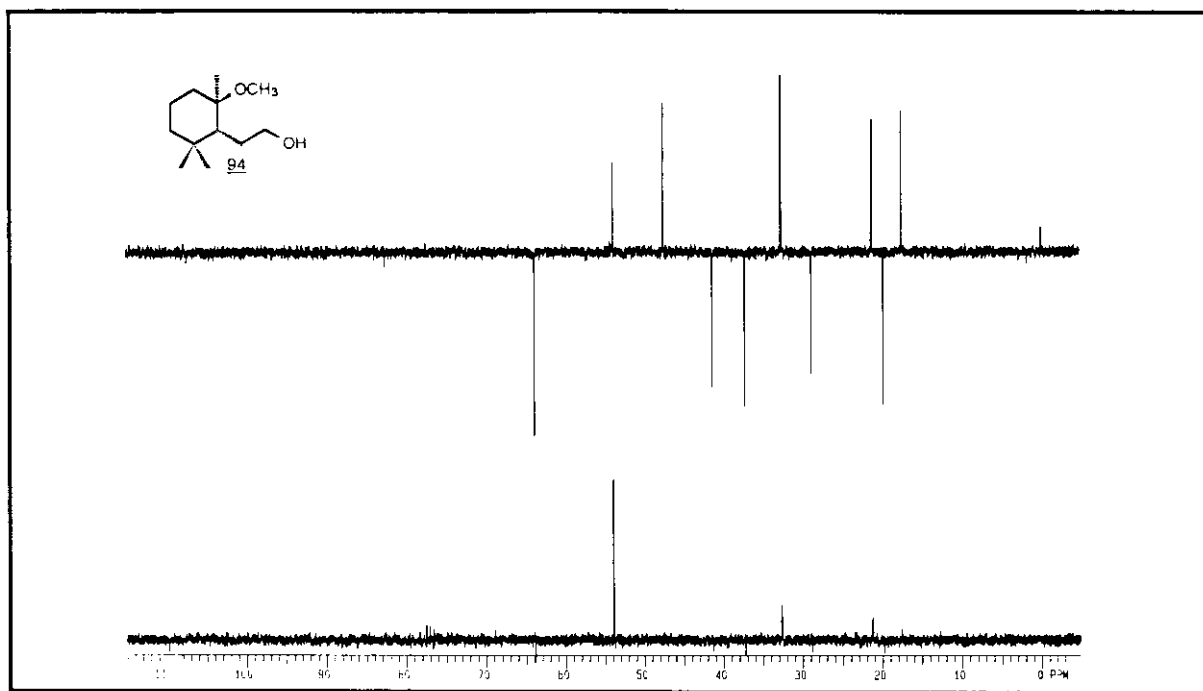
E - 112 $\Rightarrow$ Espectro na região do IV do hidroxi-éter 94



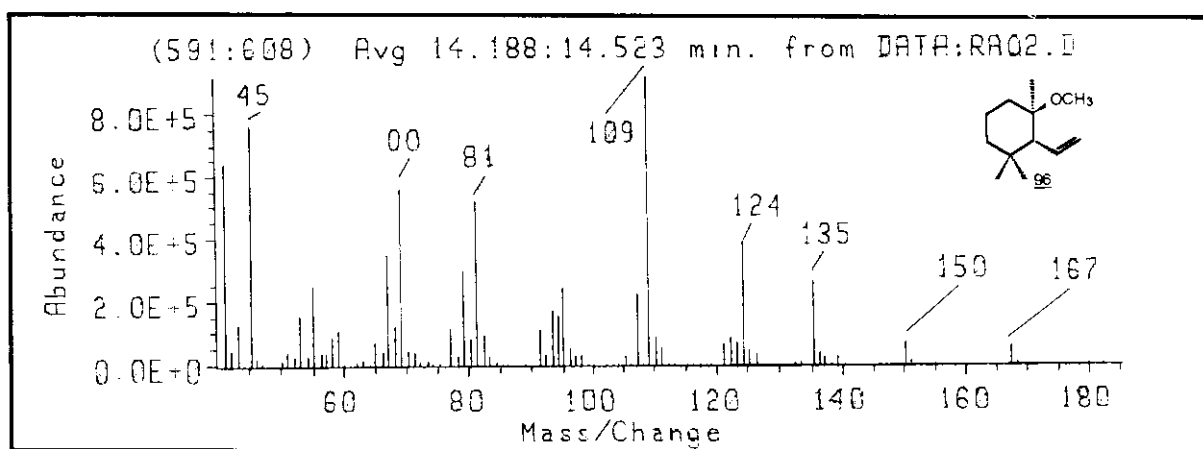
E - 113 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^1H do hidroxi-éter **94** (300 MHz, CDCl_3)



E - 114 $\Rightarrow$ Espectro de RMN^{13}C do hidroxi-éter **94** (300 MHz, CDCl_3)



E - 114 $\Rightarrow$ Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 90° e DEPT 135°) do hidroxi-éter **94**
(75,5 MHz, CDCl_3)



E - 115 $\Rightarrow$ Espectro de massas da olefina **96**