

SÍNTESES ESTEREOSELETIVAS DO ent-13(16),14-
ESPONGIADIEN-12 α -OL E DO ISOCOPALANO, A
PARTIR DO 12-ISOCOPALEN-15-OATO DE METILA

DOMINGOS SÁVIO DE MIRANDA

Dissertação de Mestrado

DOMINGOS SÁVIO DE MIRANDA

SÍNTESES ESTEREOSELETIVAS DO ent-13(16),14-ESPONGIADIEN-12 α -OL
E DO ISOCOPALANO, A PARTIR DO 12-ISOCOPALEN-15-OATO DE METILA

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química, sob a orientação dos Profs. Drs. Edmundo Alfredo Rúveda e Anita Jocelyne Marsaioli.

CAMPINAS - 1981

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais e irmãos,
pelo muito que me ensinaram e apoiaram.

AGRADECIMENTOS

À Direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Prof. Dr. Aécio Pereira Chagas (pela oportunidade concedida);

Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rūveda (pela valiosa orientação, apoio e incentivo durante a elaboração deste trabalho);

À Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli (pela valiosa orientação e confiança durante a redação deste trabalho, assim como, pela disponibilidade na obtenção dos espectros de RMN-¹³C);

Ao Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura (amigo que muito contribuiu para a realização deste trabalho, transmitindo-me conhecimentos teóricos e práticos, durante este período de convivência);

Ao Prof. Dr. Leopoldo Krieger (pelo muito que me ensinou);

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (pelo apoio financeiro);

Ao Prof. Dr. James Dean McChesney (pelo espectro de massa de alta resolução);

Ao Prof. Dr. Fred Yukio Fujiwara (pelo espectro de RMN-¹H de 100 MHz);

À Profa. Dra. Connie Kascheres (pela ajuda na interpretação dos espectros de massa);

Ao Prof. Lawrence Nielsen (pelos espectros de massa);

Ao Prof. Roberto Siqueira Camargo (pela ajuda na obtenção dos cromatogramas);

Ao Prof. Nelson Frighetto (pelas análises elementares);

À Sra. Dirce Mitsuko Koga (pela ajuda na obtenção dos espectros na região do infravermelho);

Ao Sr. Luiz Euclides Fontana (pelo trabalho de vidraria);

Ao Sr. Eduardo Moreno (pela ajuda na purificação dos reagentes).

À Sra. Edene de Almeida Silva (pelo apoio no laboratório);

Ao Sr. William Kalaf (pelo esmero no trabalho datilográfico);

Aos demais Professores e Funcionários do Instituto de Química (pela colaboração, apoio e incentivo).

ÍNDICE

	<u>Página</u>
RESUMO	ix
SUMMARY	x
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xi
I. INTRODUÇÃO	1
II. PLANEJAMENTO DA SÍNTESE DO <u>ent</u> -13(16),14-ESPONGIADIEN-12 α -OL	10
III. EXECUÇÃO DA SÍNTESE DO <u>ent</u> -13(16),14-ESPONGIADIEN-12 α -OL	19
IV. PLANEJAMENTO DA SÍNTESE DO ISOCOPALANO	45
V. EXECUÇÃO DA SÍNTESE DO ISOCOPALANO	48
VI. ESTUDOS DE RMN- ¹³ C DO ISOCOPALANO E DO 15-ISOCOPALANOL	71
VII. EXPERIMENTAL	
1. Materiais e Métodos	82
2. Isolamento dos Constituintes do óleo de Copaíba	86
2.1. Fracionamento do Óleo	86
2.2. Isolamento dos Constituintes	86
2.2.1. Fração Neutra	86
2.2.2. Fração Ácida	86
2.3. Constantes físicas dos compostos isolados.	87
AR-01 (Ácido <u>ent</u> -Labd-8(17),13-dien-15-oico; ácido copálico (24)	87
AR-02 (Ácido <u>ent</u> -3-Acetoxi-labd-8(17),13-dien-15-oico) (27)	90
AR-03 (Ácido <u>ent</u> -3-Hidroxi-labd-8(17),13-dien-15-oico) (26)	90
3. Sínteses	91
3.1. Síntese do <u>ent</u> -13(16),14-espongiadien-12 α -ol	91
12-Isocopalen-15-oato de metila (25)	91
12-Isocopalen-15-ol (35)	92
p-Toluenossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (36)	93
Metanossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (42)	94

	<u>Página</u>
12,14-Isocopaladieno (37)	95
Desidratação do 12-isocopaleno-15-ol (35) com SOCl_2	95
13(16),14-Isocopaladieno-12 β -ol (39)	96
15,16-Epidioxi-13-isocopaleno-12 β -ol (40). <u>ent</u> -13(16),14-Espongiadieno-12 α -ol (22) ..	97
<u>ent</u> -11,13(16),14-Espongiatrieno (54)	98
3.2. Síntese do Isocopalano	99
Hidrogenação catalítica do 12,14-isocopa- ladieno (37)	101
15-Isocopalanoato de metila (55)	101
15-Isocopalanol (56)	102
Metanossulfonato do 15-isocopalanol (57). Redução do metanossulfonato do 15-isocopa- lanol (57) com LiAlH_4	103
Redução do metanossulfonato do 12-isocopa- ladieno-15-ol (42) com LiAlH_4	104
14-Isocopaleno (60)	104
Hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60)	105
Isocopalano (29)	106
VIII. CONCLUSÕES	107
IX. REFERÊNCIAS	135
	137

ÍNDICE DE CROMATOGRAMAS

	<u>Página</u>
C-1. Desidratação do 12-isocopaleno-15-ol (35) com SOCl_2 . Cromatograma do produto bruto da reação	31
C-2. Desidratação do 12-isocopaleno-15-ol (35) com SOCl_2 . Co-injeção do produto bruto da reação e do composto padrão (37)	31
C-3. Hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37). Cromatograma do composto de partida (37) ...	50
C-4. Hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37). Cromatograma do produto bruto da reação	50
C-5. Hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37). Cromatograma da injeção simultânea do produto da reação com o isocopalano (29)	50
C-6. Redução do metanossulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (42) com LiAlH_4 . Cromatograma do produto da reação (fração eluída com hexano)	56
C-7. Redução do metanossulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (42) com LiAlH_4 . Cromatograma da injeção simultânea da fração de hidrocarbonetos com o 12,14-isocopaladieno (37)	56
C-8. Hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60). Cromatograma do produto bruto da reação	61
C-9. Hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60). Cromatograma da injeção simultânea do produto da reação com o isocopalano (29)	61
C-10. Cromatograma da injeção simultânea dos produtos das hidrogenações catalíticas do 12,14-isocopaladieno (37) e do 14-isocopaleno (60)	62
C-11. Cromatograma do isocopalano (29)	62
C-12. Redução do metanossulfonato do 15-isocopalanol (57) com lítio em amônia líquida. Cromatograma do produto bruto da reação	67
C-13. Redução do metanossulfonato do 15-isocopalanol (57) com lítio em amônia líquida. Cromatograma do composto de menor tempo de retenção (isocopalano 29).	67

ÍNDICE DE ESPECTROS

	<u>Página</u>
E-1. IV e RMN- ¹ H: Ácido <u>ent</u> -1abd-8(17),13-dien-15-oico (24)	109
E-2. IV e RMN- ¹ H: Ácido <u>ent</u> -3-acetoxi-1abd-8(17),13-dien-15-oico (27)	110
E-3. IV e RMN- ¹ H: Ácido <u>ent</u> -3-hidroxi-1abd-8(17),13-dien-15-oico (26)	111
E-4. IV e RMN- ¹ H: 12-Isocopaleno-15-oato de metila (25)	112
E-5. IV e RMN- ¹ H: 12-Isocopaleno-15-ol (35)	113
E-6. IV e RMN- ¹ H: <u>p</u> -Toluenossulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (36)	114
E-7. IV e RMN- ¹ H: Metanossulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (42)	115
E-8. IV e RMN- ¹ H: 12,14-Isocopaladieno (37)	116
E-9. RMN- ¹³ C: 12,14-Isocopaladieno (37). a) FDFFF; b) DFL	117
E-10. IV e RMN- ¹ H: 13(16),14-Isocopaladieno-12β-ol (39)	118
E-11. RMN- ¹³ C: 13(16),14-Isocopaladieno-12β-ol (39). a) FDFFF; b) DFL	119
E-12. IV e RMN- ¹ H: 15,16-Epidioxi-13-isocopaleno-12β-ol (40)	120
E-13. IV e RMN- ¹ H: <u>ent</u> -13(16),14-Espongiadieno-12α-ol (22)	121
E-14. RMN- ¹³ C: <u>ent</u> -13(16),14-Espongiadieno-12α-ol (22). a) FDFFF; b) DFL	122
E-15. IV e RMN- ¹ H (60 MHz): <u>ent</u> -11,13(16),14-Espongiatrieno (54)	123
E-16. RMN- ¹ H (100 MHz): <u>ent</u> -11,13(16),14-Espongiatrieno (54)	124
E-17. IV e RMN- ¹ H: Produto bruto da hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37)	125
E-18. IV e RMN- ¹ H: 15-Isocopalanoato de metila (55) ...	126
E-19. IV e RMN- ¹ H: 15-Isocopalanol (56)	127
E-20. RMN- ¹³ C: 15-Isocopalanol (56). a) FDFFF; b) DFL ..	128
E-21. RMN- ¹ H: Metanossulfonato do 15-isocopalanol (57) ..	129

E-22. RMN- ¹ H: Produto da reação de redução do metanosulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (42) com LiAlH ₄ fração eluída com hexano)	129
E-23. IV e RMN- ¹ H: 14-Isocopaleno (60)	130
E-24. RMN- ¹³ C: 14-Isocopaleno (60). a) FDFP; b) DFL ..	131
E-25. RMN- ¹ H: Produto bruto da reação de hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60)	132
E-26. IV e RMN- ¹ H: Isocopalano (29)	133
E-27. RMN- ¹³ C: Isocopalano (29). a) FDFP; b) DFL	134

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema I	20
Esquema II	47
Esquema III	68
Esquema IV	70
Esquema V	88

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Estados eletrônicos da molécula de oxigênio	32
Tabela II. Parâmetros de substituição e seus valores numéricos	79
Tabela III. Deslocamentos químicos de ¹³ C e os parâmetros de substituição para o isocopalano (29)	80
Tabela IV. Deslocamentos químicos de ¹³ C e os parâmetros de substituição para alguns dos carbonos dos conformeros: <u>A</u> , <u>B</u> e <u>C</u> , do 15-isocopalanol (56)	81
Tabela V. Isolamento dos constituintes da fração ácida do óleo de copaíba	89

RESUMO

Neste trabalho são descritas as sínteses estereoseletivas do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22) e do isocopalano (29), a partir do substrato-quiral 12-isocopaleno-15-oato de metila (25), obtido da ciclização do ácido copálico (24).

O composto (25) foi tratado com LiAlH_4 e em seguida com cloreto de mesila. A eliminação do grupo mesila, em meio básico, forneceu o 12,14-isocopaladieno (37). O composto (37), após reações de foto-oxigenação sensibilizada e redução, forneceu o 13(16),14-isocopaladien-12 β -ol (39).

O ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22) foi finalmente obtido, submetendo-se o composto (39) a uma segunda foto-oxigenação sensibilizada e tratando o peróxido cíclico (40) resultante, com sulfato ferroso heptaidratado.

Este furano terpênico foi preparado com o intuito de, futuramente, ser utilizado como intermediário-chave na síntese do produto natural aplisilina (20).

Os dados físicos do ent-11,13(16),14-espongiatrieno (54), obtido da desidratação catalítica do composto (22), foram coerentes com aqueles publicados para o produto de degradação (53) da aplisilina (20).

Nosso segundo alvo de síntese, o isocopalano (29), foi obtido tratando o mesilato do 15-isocopalanol (56), com lítio/amônia líquida.

O álcool (56) foi facilmente obtido, submetendo-se o substrato-quiral (25) a uma hidrogenação catalítica, seguida por uma redução com LiAlH_4 .

São discutidos ainda os dados físicos, principalmente os de RMN- ^1H e de ^{-13}C , dos produtos sintetizados e seus intermediários.

SUMMARY

The stereoselective syntheses of ent-13(16),14-spongiadiene-12 α -ol (22) and isocopalane (29) using methyl 12-isocopalene-15-oate (25) as a chiral template, which was obtained from the cyclization of the copalic acid.

Compound (25) was treated with LiAlH₄ followed by MsCl. Elimination of the mesyl group afforded 12,14-isocopaladiene (37). Compound (37) when submitted to a sensitized photooxygenation followed by treatment with trimethyl phosphite yielded the 13(16),14-isocopaladiene-12 β -ol (39).

ent-13(16),14-Spongiadiene-12 α -ol (22), was finally obtained submitting (39) to a second sensitized photooxygenation and treating the resulting cyclic peroxide (40) with ferrous sulfate.

This terpenic furan, was synthesized as the key intermediate in the synthesis of the natural product aplisilina (20).

Physical data of ent-11,13(16),14-spongiatriene (54), obtained from the catalytic dehydration of (22) were identical to those published for the degradation product (53) of aplisilina (20).

Our second synthetic target, isocopalane (29) was obtained treating the mesyl derivative of 15-isocopalanol (56) with lithium/liquid ammonia.

Alcohol (56) was easily obtained submitting our chiral template to a catalytic hydrogenation followed by a LiAlH₄ reduction.

Physical data, mainly ¹H and ¹³C NMR of our synthetic targets and well as their intermediates are carefully discussed.

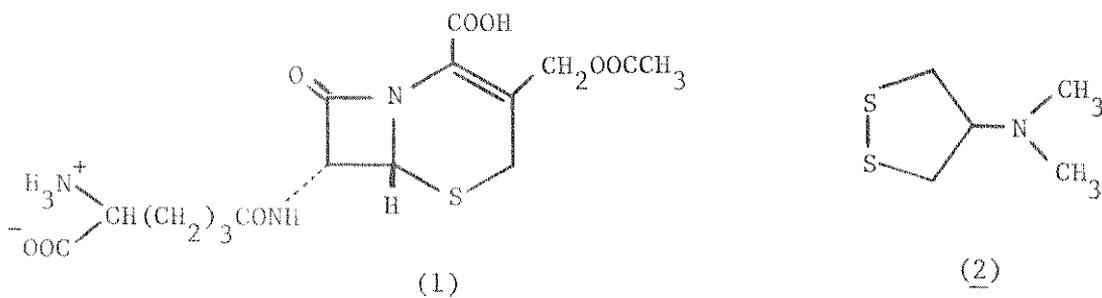
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

a	Axial
Ac	Acetato
at.g.	Átomo-grama
bz	Benzeno
C	Cromatograma
c	Concentração (g/ml)
CC	Cromatografia de adsorção em coluna
CCD	Cromatografia de adsorção em camada delgada
CCE	Cromatografia de adsorção em camada espessa
CFG	Cromatografia em fase gasosa
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DFL	Desacoplamento em faixa larga
dil.	Diluído
E	Espectro
e	Equatorial
EM	Espectro de massa
<u>ent</u>	Enantiômero
<u>epi</u>	Epímero
Et	Etil
EtAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
FDFP	Frequência de desacoplamento fora de faixa
IV	Espectro de absorção na região do infravermelho
J	Constante de acoplamento
M ⁺	Íon molecular
m	Multiplete
máx.	Máxima
Me	Metil
<u>m/e</u>	Relação massa/carga
MeOH	Metanol
mF	Miliformal
mmol	milimol
Ms	Mesilato
MsCl	Cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)
<u>p</u>	Isômero <u>para</u>

pi	Piridina
p.e.	Ponto de ebulição
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão
RMN- ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN- ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
Ts	Tosilato
TsCl	Cloreto de p-toluenossulfonila (cloreto de tosila)
v/v	Relação de volume/volume
$W_{1/2}$	Largura do sinal a meia altura
u.m.a.	Unidades de massa atômica
α	Efeito, configuração ou posição relativa a um grupo funcional
β	Idem
δ, γ	Efeito ou posição relativa a um grupo funcional
δ	Deslocamento químico em ppm
$\Delta\delta$	Variação de deslocamento químico em ppm
$\delta_{as.}, \delta_s.$	Deformação assimétrica e simétrica, respectivamente
$\delta_{calc.}, \delta_{obs.}$	Deslocamento químico calculado e observado, respectivamente
λ	Comprimento de onda
$\nu_{as.}$	Estiramento assimétrico
ϕ	Fenil
ϕ_e, ϕ_i	Diâmetro externo e interno, respectivamente.

I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem havido um grande desenvolvimento no estudo da química dos produtos naturais de origem marinha. O que dê certa forma é explicado pela imensa reserva de produtos naturais biologicamente ativos, encontrada nos mares e oceanos. Muitos dos quais, já com aplicação prática, como é o caso da cefalosporina C (1), que possui ação antibiótica e a nereistoxina (2), com ação inseticida /1,2/.



Infelizmente, os compostos marinhos até então isolados, têm sido na maioria dos casos, obtidos somente de organismos sedentários, e relativamente primitivos do ponto de vista evolutivo — invertebrados (principalmente esponjas, medusas e corais) e algas —, o que não fornece uma visão real do potencial químico global do "habitat" marinho.

Do ponto de vista teórico, tais estudos têm-se mostrado muito úteis para o desenvolvimento da química orgânica, principalmente nas áreas de espectroscopia prática e síntese, uma vez que os compostos isolados possuem na maioria dos casos, estruturas complexas e com grande diversidade de grupos funcionais e centros quirais, tornando-se assim, verdadeiros desafios para os químicos orgânicos /1-4/.

Os terpenos são os compostos mais difundidos entre os seres vivos. Estão presentes principalmente nos vegetais (Angiospermae, Gimnospermae, Fungi e Algae), mas também têm sido isolados de insetos e de muitos animais marinhos.

Entre os organismos marinhos, têm sido isolados de algas das divisões: Phaeophyta (algas pardas) e Rhodophyta (algas vermelhas), e de animais dos filos: Porifera (esponjas), Cnidaria (celenterados), Echinodermata (equinodermos) e Mollusca (moluscos) /5/. Entretanto, acredita-se que o número de filos possa ser menor, uma vez que há evidências de que muitos dos celenterados mantêm simbiose com algas unicelulares, que seriam no caso, as verdadeiras fontes dos terpenos isolados; enquanto que, os isolados de moluscos, seriam provenientes das algas ingeridas, como alimento, por estes animais /3/.

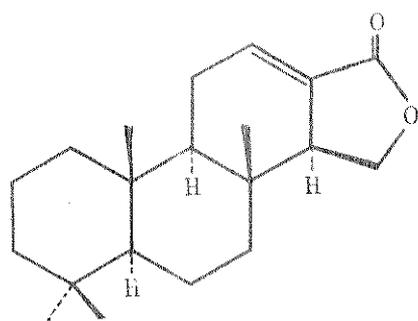
As esponjas marinhas são em geral, ricas em terpenos, muitos dos quais possuindo características estruturais bastante peculiares, sem paralelo com os isolados de organismos terrestres. Dentre os vários exemplos, podemos citar os terpenos furânicos lineares, recentemente isolados de alguns gêneros da ordem Dictioceratida /3/. Estes compostos possuem um esqueleto carbônico básico (3) com 21 átomos de carbono, fato até então desconhecido na química dos terpenos.



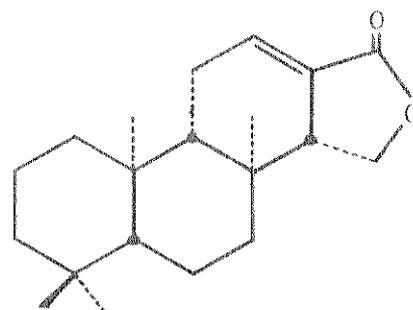
(3)

Entre os compostos terpênicos isolados de esponjas mari-

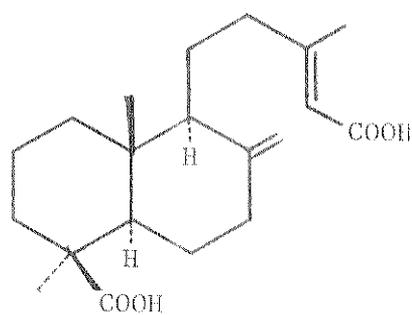
nhas, os diterpenos são os encontrados com menor frequência. O primeiro diterpeno obtido destes animais foi a isoagatolactona (4), isolada da *Spongia officinalis* (família Dictyoceratidae). A determinação de sua estrutura foi baseada em seus dados espectrais e confirmada por correlação química, com o ácido grindélico /6/. Sua síntese, assim como a de seu enantiômero (5), foram realizadas pelo nosso grupo de pesquisa e vem confirmar a estrutura originalmente proposta /7,8/. É interessante observar que este é o primeiro composto natural, até então isolado, que possui o esqueleto carbônico do ácido isoagático (7), que é um composto sintético obtido da ciclização do ácido agático (6), em meio ácido /9/.



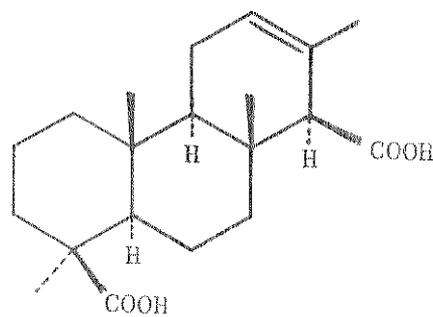
(4)



(5)

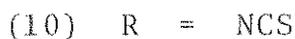


(6)

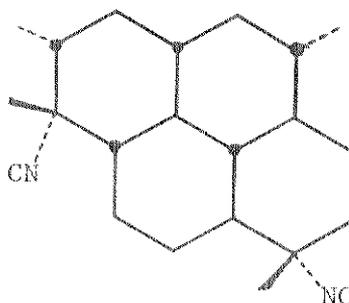


(7)

O estudo de uma espécie do gênero *Halichondria* (família Halichondridae) forneceu a isonitrila (8), análoga àquela do geraniil-linalool, junto com a correspondente formamida (9) e o isotiocianato (10) /10,11/.



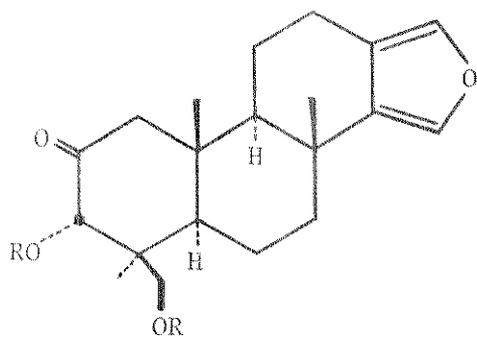
De uma esponja do gênero Adocia (família Haploscleridae), foi isolado a diisocianoadociano (11), um diterpeno que possui o esqueleto carbônico básico do peridropireno; o que é bastante raro na natureza. Este composto é também um dos poucos diterpenos que não contém grupos metilas angulares /12/.



(11)

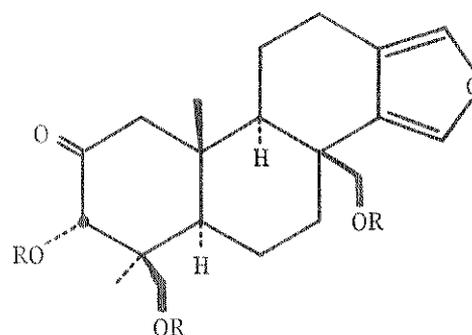
Posteriormente, isolou-se, de espécies do gênero Spongia, um grupo de oito novos diterpenos, formado pelos diois (12) e (13) e seus diacetatos (14) e (15), e pelos triois (16) e (17) e seus triacetatos (18) e (19) /13/.

O estudo da esponja Aplysilla rosea (família Dendrocera-tidae), uma espécie nativa na costa da Nova Zelândia, resultou no isolamento da aplisilina (20). A estereoquímica relativa dos centros quirais da estrutura (20) foi obtida através da análise



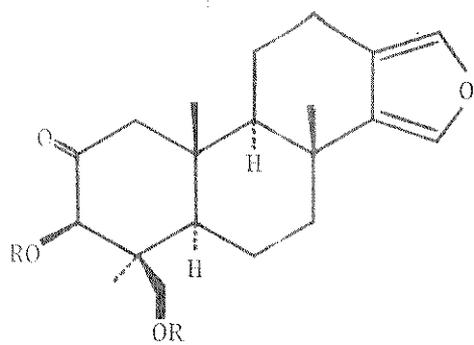
(12) R=H

(14) R=Ac



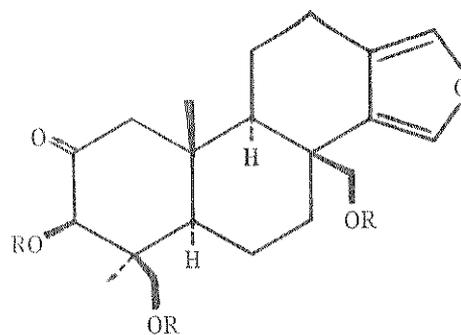
(16) R=H

(18) R=Ac



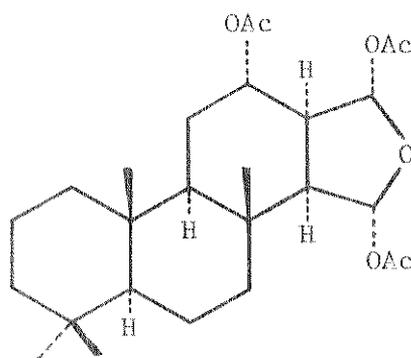
(13) R=H

(15) R=Ac



(17) R=H

(19) R=Ac

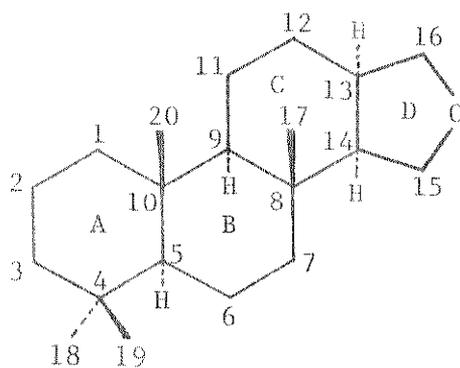


(20)

por raio-X. Entretanto, a sua configuração absoluta não foi ainda determinada /14/.

É interessante observar que até o momento, todos os diterpenos isolados das esponjas marinhas possuem o mesmo esqueleto

to carbônico básico, exceto os compostos (8), (9), (10) e (11), e portanto, são derivados do composto hipotético "espongiano" (21), cuja estrutura e numeração, são dadas abaixo /13/.



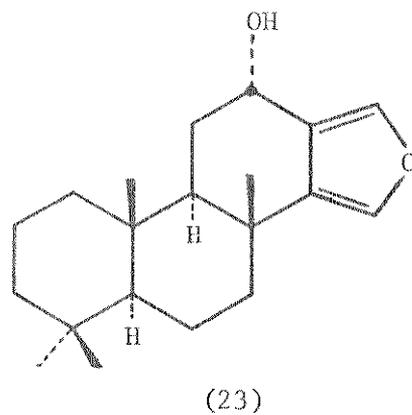
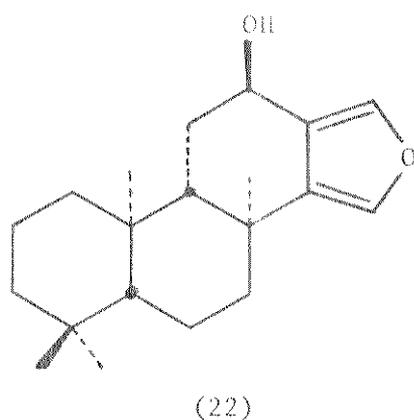
(21)

Dos diterpenos isolados das esponjas marinhas, a aplisilina (20) foi a que mais nos chamou atenção, pois nos parece ser um alvo muito interessante do ponto de vista de síntese orgânica, uma vez que possui vários centros quirais, principalmente nos anéis C e D. Entretanto, para sintetizar este composto, teremos que obter um intermediário-chave, a partir do qual possamos, por introdução de grupos funcionais, chegar à aplisilina (20).

Embora a configuração absoluta da aplisilina (20) não se ja ainda conhecida, podemos pressupor que o composto ent-13(16), 14-espongiadien-12 α -ol (22), ou seu enântiômero (23), sejam os intermediários ideais, uma vez que já possuem um grupo hidroxila no C-12, com a estereoquímica necessária e um anel furânico, que por funcionalização, resultaria no anel D da aplisilina (20).

Será portanto, um dos objetivos de nosso trabalho, a síntese do ent-13(16), 14-espongiadien-12 α -ol (22).

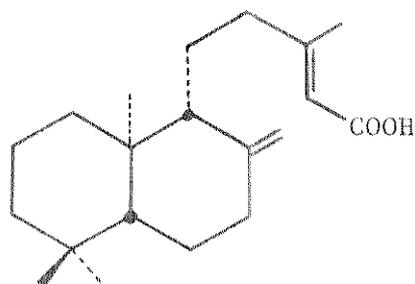
Tendo sido escolhido o nosso alvo, passamos ao planeja-



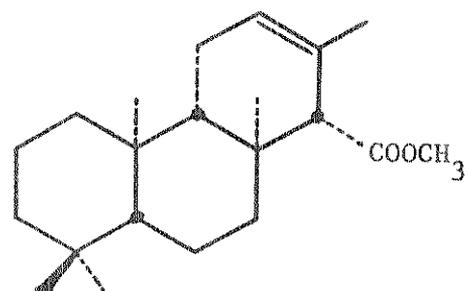
mento do esquema de síntese, onde deparamos com um problema muito comum nas sínteses totais, que é a obtenção de produtos racêmicos, e que em geral não é desejado na síntese de compostos naturais, uma vez que estes compostos são normalmente isolados da natureza, nas formas opticamente ativas.

Para contornar tal problema, os químicos de síntese têm empregado sínteses totais assimétricas ou sínteses a partir de substratos quirais. Entende-se por substratos quirais, compostos quirais mais simples, originados ou não de organismos vivos, que possuam todo ou parte do esqueleto carbônico desejado e que possam ser utilizados como intermediários, na síntese de estruturas mais complexas /15/.

Levando em consideração a abundância de produtos naturais em nosso país, optamos pela síntese total de (22), a partir de um substrato quiral. O isocopalato de metila (25) nos parece um composto ideal para alcançarmos tal objetivo, primeiro por possuir um esqueleto carbônico igual ao do nosso alvo sintético e segundo por ser possível obtê-lo, por ciclização do ácido copálico (24) que é um produto natural de fácil obtenção /16, 17/.

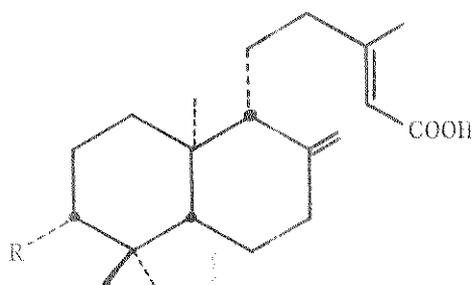


(24)



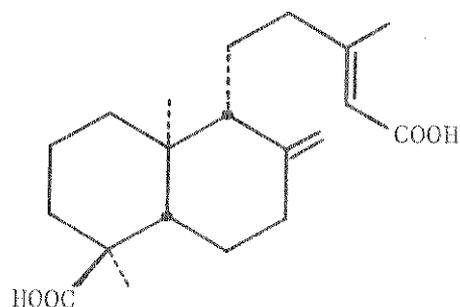
(25)

Em nosso meio, o ácido copálico (24) pode ser obtido a partir do óleo de copaíba comercial, que é uma óleo-resina, rica em ácidos resínicos. Deste óleo têm sido isolados também, os seguintes ácidos: ent-3-hidroxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (26), ent-3-acetoxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (27) e o ent-agático (28) /7,17,18/.



(26) R=OH

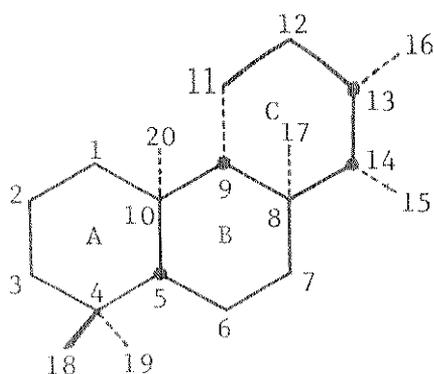
(27) R=OAc



(28)

Esta óleo-resina é extraída através de cortes feitos no caule de árvores brasileiras, conhecidas vulgarmente como copai-beiras. Sob este nome genérico, encontram-se diversas espécies da família Caesalpinaceae, entre elas: Copaifera coriacea M., C. elliptica M., C. langsdorffii Desf., C. multijuga Hayne e C. reticulata Ducke /20/.

A outra parte de nosso trabalho será dedicada à síntese do isocopalano (29), que é o hidrocarboneto saturado básico do composto tricíclico (25), assim como de todos os seus derivados sintéticos tricíclicos descritos aqui e em outras publicações /7,16,18,19,21/. Portanto, propomos que todos aqueles compostos tricíclicos sejam denominados como derivados do hidrocarboneto isocopalano (29), cuja estrutura e numeração são dadas abaixo.



(29)

O isocopalano (29) é importante como fonte de informações acêrca de suas propriedades espectrais, principalmente de RMN- ^{13}C e de espectrometria de massa, que poderão ser utilizadas como base na elucidação das estruturas de compostos afins.

II. PLANEJAMENTO DA SÍNTESE DO
ent-13(16),14-ESPONGIADIEN-12 α -OL

Fundamentado no que foi exposto no capítulo anterior, a escolha de uma estratégia ideal para a síntese do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22), será baseada nos seguintes requisitos:

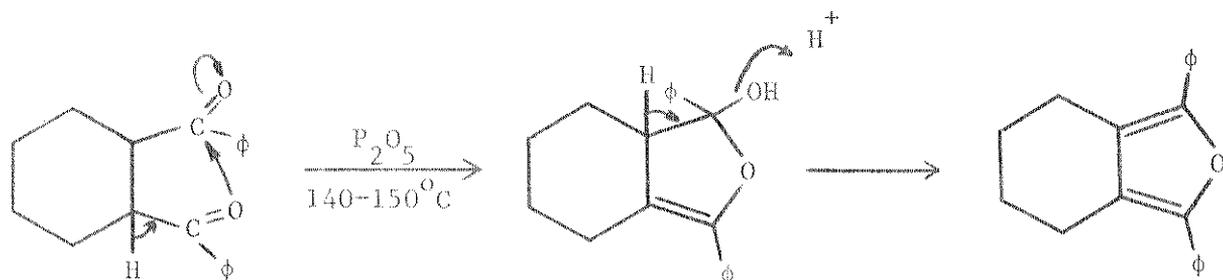
- 1) Utilizar como substrato quiral o 12-isocopaleno-15-oato de metila (25);
- 2) Desenvolver uma síntese quiral;
- 3) Formar um anel furânico ligado aos carbonos 13 e 14 do composto (25); mantendo-se intacto o esqueleto carbônico e o número total de átomos de carbono desta estrutura;
- 4) Introduzir no carbono 12 do composto (25) um grupo hidroxila em posição axial.

Com estes requisitos em mente, passemos ao planejamento da síntese de nosso intermediário-chave (22), através de uma análise retrossintética.

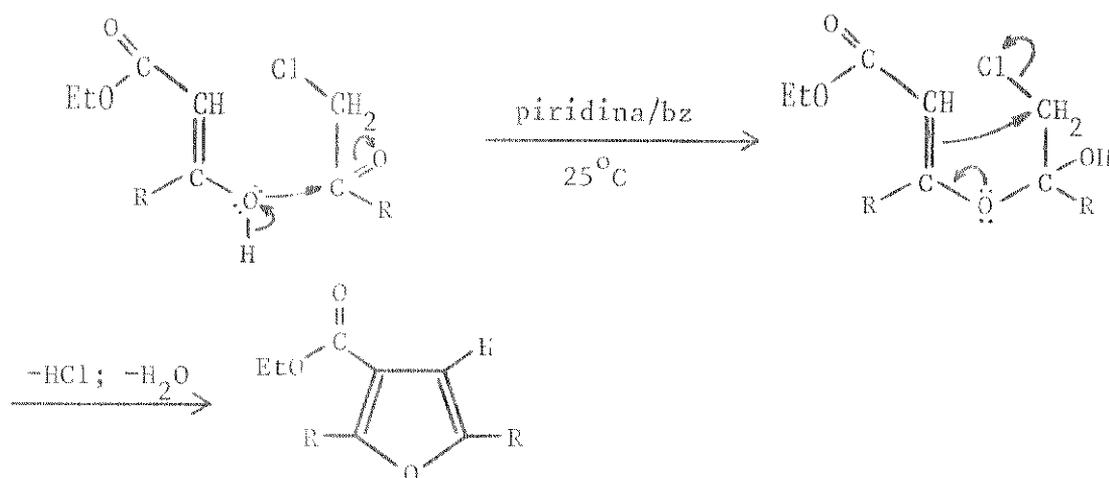
O nosso primeiro objetivo será a formação do anel furânico. Para se obter furanos substituídos existem vários métodos descritos na literatura /22,23,24,25/. Entre os mais clássicos, podemos citar:

a) A síntese de Paal-Knorr, que consiste em aquecer compostos dicarbonílicos enolizáveis, com agentes desidratantes, tais como H_2SO_4 , P_2O_5 , $ZnCl_2$, etc., ou com bases nitrogenadas (amônia ou uma amina primária).

b) A síntese de Feist-Benary, que envolve a condensação de uma α -halo-cetona ou de um aldeído, com um β -ceto-éster ou com uma β -dicetona, na presença de um catalisador básico (NaOH,



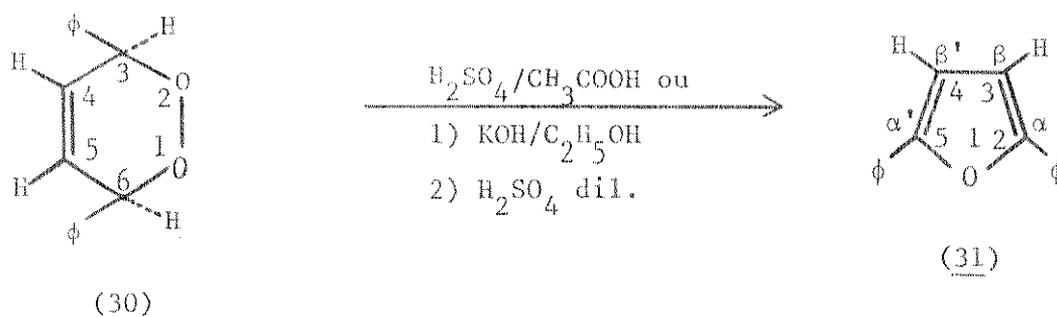
piridina, amônia ou uma amina primária).



Entretanto, o uso destas reações como métodos para se chegar à síntese do nosso intermediário-chave (22), são de pouca ou nenhuma importância. Isto porque, além das dificuldades certamente encontradas na obtenção dos compostos de partida necessários, estes métodos levam a compostos furânicos com substituintes em posições, que não são as de nosso interesse.

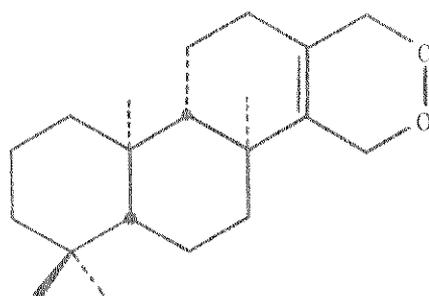
Recentemente, entretanto, tem sido observado que alguns peróxidos cíclicos insaturados (as 3,6-diidro-1,2-dioxinas ou também conhecidas como 1,4-epidioxidos) transformam-se facilmente nos respectivos furanos substituídos, quando sofrem pirólise /26,27/ ou quando são tratados com: base /28/ e ou ácido /28,

29/, sulfato ferroso /30/ ou alumina básica /26/. Por exemplo, o 2,5-difenilfurano (31) pode ser obtido a partir da 3,6-difenil-3,6-diidro-1,2-dioxina (30), por desidratação com ácido sulfúrico a 1% em ácido acético /29/ ou pela isomerização catalizada por base (KOH), seguida pela desidratação com ácido sulfúrico diluído /28/.



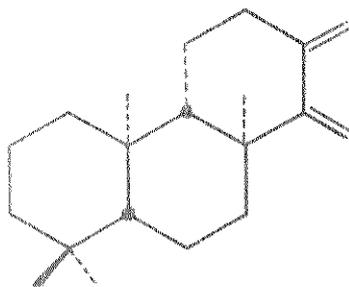
Este método tem-se mostrado muito útil para a síntese de furanos naturais com substituintes alquilas nas posições β /27,31/, ou α, β' /26/ dos anéis furânicos. Isto decorre da facilidade de se poder obter as 3,6-diidro-1,2-dioxinas, através de reações de foto-oxigenações sensibilizadas de dienos-1,3 acíclicos, que possam adotar uma conformação s-cis. Aliás, acredita-se que certos terpenos furânicos acíclicos que ocorrem na natureza sejam biossintetizados a partir dos respectivos dienos conjugados, via 3,6-diidro-1,2-dioxinas /26,27,30,32/.

Como o nosso propósito é obter um anel furânico sobre o substrato-quiral (25), mantendo intacto o seu esqueleto carbônico, podemos ver que o caminho mais racional para se chegar a tal intento, seria através da formação de um anel 3,6-diidro-1,2-dioxínico (i) naquele composto. Entretanto, para isto teríamos que fazer modificações tais no composto (25), que nos levasse a uma estrutura do tipo (ii), que possuísse dois grupos metilêni-



(i)

cos terminais sobre os carbonos 13 e 14, respectivamente. De posse de um composto com uma estrutura do tipo (ii), tornar-se-ia possível a adição da molécula de oxigênio, o que nos levaria ao peróxido cíclico (i) e conseqüentemente ao anel furânico, sobre os carbonos 13 e 14.



(ii)

O meio mais apropriado para se introduzir um grupo hidroxila, em posição axial, sobre o C-12 de nosso substrato-quiral (25), seria também através de uma reação de foto-oxigenação sensibilizada. Tem-se observado, que tais reações formam hidroperóxidos alílicos a partir de alcenos alquil-substituídos. Os hidroperóxidos alílicos assim obtidos, podem ser facilmente convertidos, por redução, nos respectivos álcoois alílicos /33/.

Nestas reações de foto-oxigenações sensibilizadas, a molécula de oxigênio é adicionada a um dos átomos da dupla liga-

ção; ocorrendo simultâneamente, o deslocamento da dupla ligação e a migração de um dos átomos de hidrogênio alílicos, para a molécula de oxigênio.

Tem sido observado, entretanto, que o átomo de hidrogênio para ser abstraído, tem que estar perpendicular ao plano olefínico e do mesmo lado em que a molécula de oxigênio é introduzida (veja fig. 1).

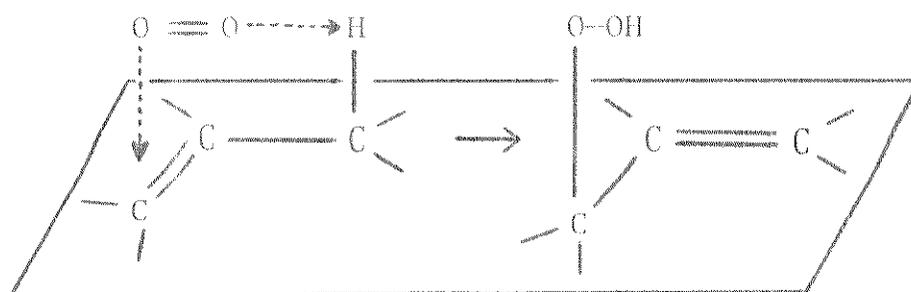
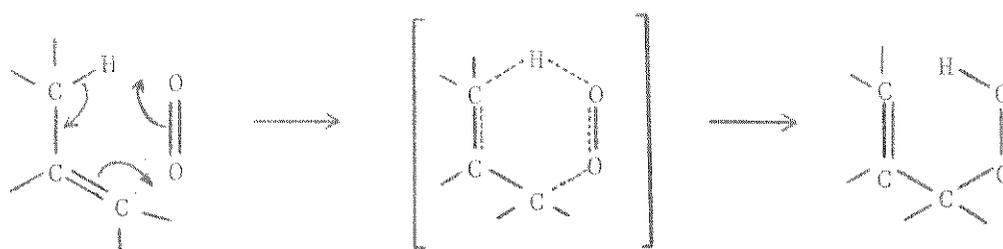


Fig. 1

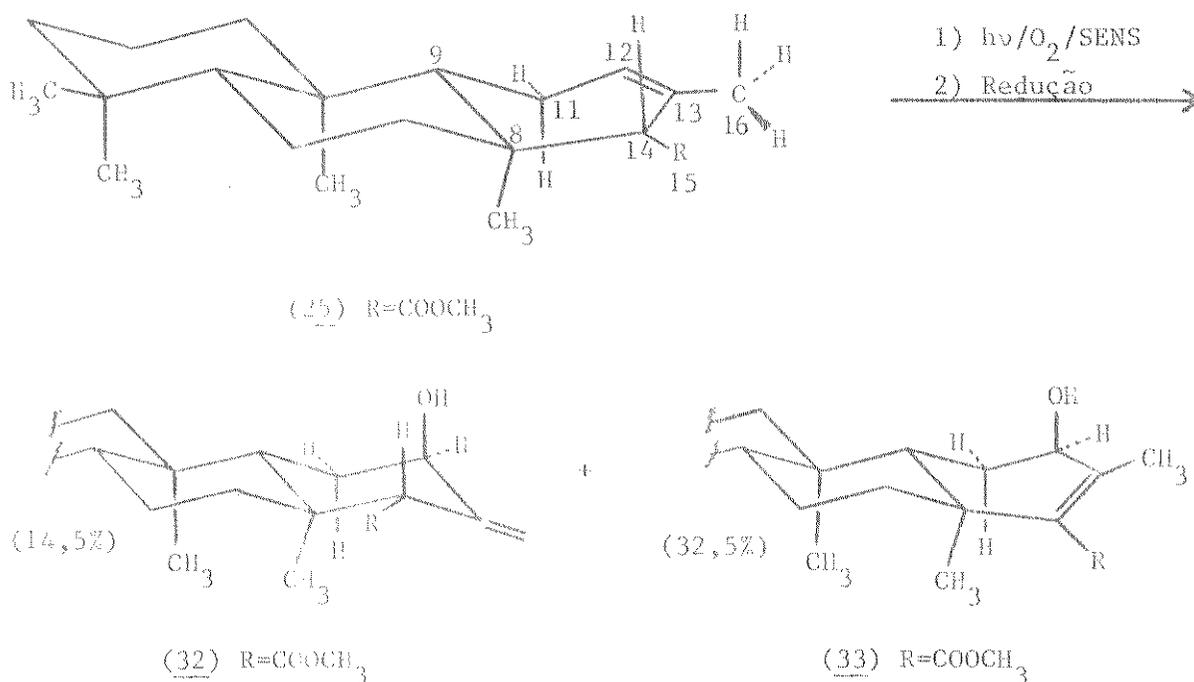
Devido a isto, propõem-se que tais reações ocorram através de um mecanismo cíclico cis, do tipo "eno", conforme o esquema abaixo /33/.



Para anéis ciclo-hexenóides, com conformação em semi-cadeira, os átomos de hidrogênio alílicos quase-axiais, são os únicos que possuem orientação apropriada para que possa ocorrer a transferência cíclica do hidrogênio. Isto, leva conseqüentemente, à formação de uma ligação C-O em posição axial. Nestas estruturas cíclicas, a molécula de oxigênio é sempre introduzi-

da pela face menos impedida do plano olefínico /33/.

Analisando a estrutura do nosso substrato-quiral (25), poderíamos afirmar então, que a molécula de oxigênio seria introduzida pela face "β" do plano olefínico, uma vez que este é o lado da molécula, menos impedido estêricamente. Neste caso, os únicos átomos de hidrogênio alílicos quase-axiais, que poderiam ser abstraídos, seriam aqueles sobre os carbonos 16 e 14. Isto, levaria à formação dos compostos (32) e (33), respectivamente. Realmente, estas suposições são confirmadas na prática, conforme os dados relatados na literatura /7/.

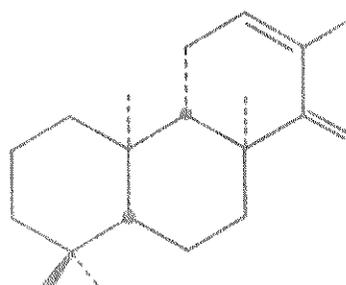


Como podemos notar, o emprego da reação de foto-oxigenação sensibilizada vem duplamente de encontro aos nossos objetivos. Primeiro, por introduzir sobre o C-12 uma ligação C-O com a estereoquímica desejada. Segundo, por formar, sobre o C-13, um dos grupos metilênicos terminais necessários.

De posse do composto (32), restaria-nos apenas, transformar o grupo carbometoxi, ligado ao C-14, no outro grupo metilê-

nico terminal, necessário para a obtenção do anel dioxínico. Sinteticamente, esta transformação não nos parece um intento difícil.

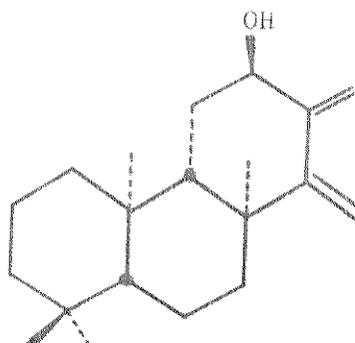
Entretanto, a foto-oxigenação sensibilizada do composto (25) não é, ao que tudo indica, o melhor caminho para se iniciar o nosso esquema de síntese. Isto porque, a literatura nos mostra que o composto (32) é formado com um baixo rendimento (14,50%) /7/. Para melhorar o rendimento do composto (32), ou melhor ainda, evitar a formação do composto (33), seria necessário impedir, durante a reação de foto-oxigenação, a ação do hidrogênio alílico quase-axial, ligado ao C-14. Pois, como vimos, é dele que irá depender a formação do composto (33). Acreditamos que a melhor estratégia para se conseguir isto, seja transformar primeiro o grupo carbometoxi do composto (25) em um grupo metilênico terminal, e o composto olefínico (iii) assim obtido, seria então foto-oxigenado.



(iii)

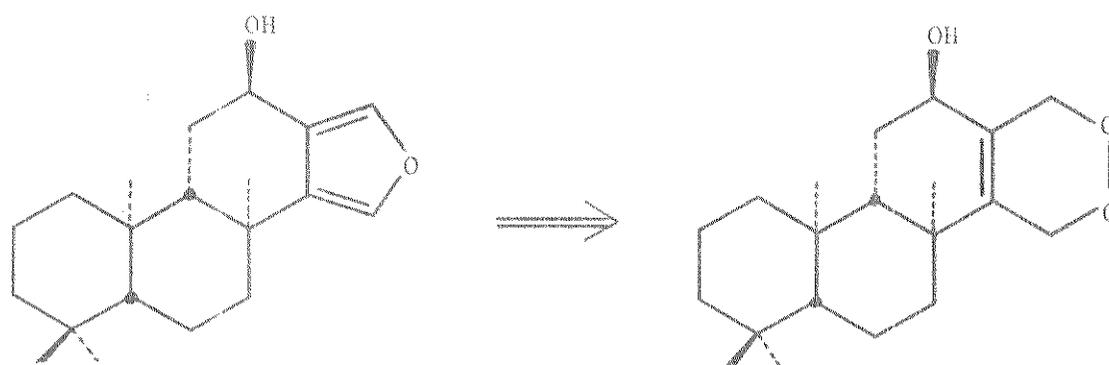
Sabe-se que a reatividade das olefinas frente ao oxigênio singlete, que é a forma reativa nas reações de foto-oxigenações sensibilizadas, seguem a seguinte ordem: mono-olefinas tetrassubstituídas > mono-olefinas trissubstituídas > 1,3-dienos >> mono-olefinas dissusstituídas e olefinas monossusstituídas /30, 32/.

Baseado nestes dados de reatividade, podemos observar que o composto (iii) seria o ideal para a realização das reações de foto-oxigenações sensibilizadas, uma vez que entre as ligações insaturadas, aquela sobre o C-12, seria a mais reativa, uma vez que é trissubstituída. Isto, levaria provavelmente, à formação do composto (iv), que teria uma ligação C-O sobre o C-12, em posição axial e um grupo metilênico terminal sobre o C-13.

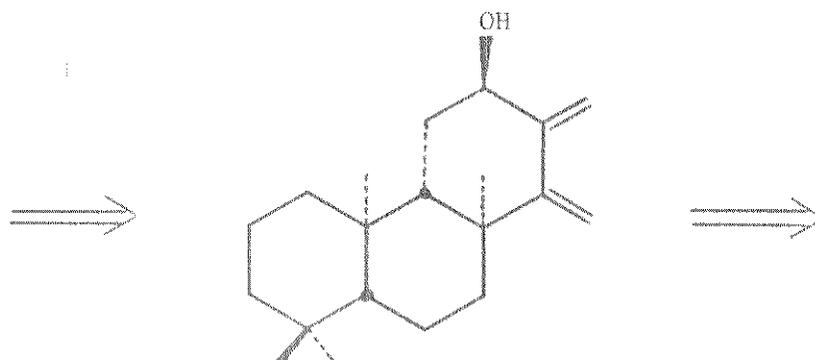


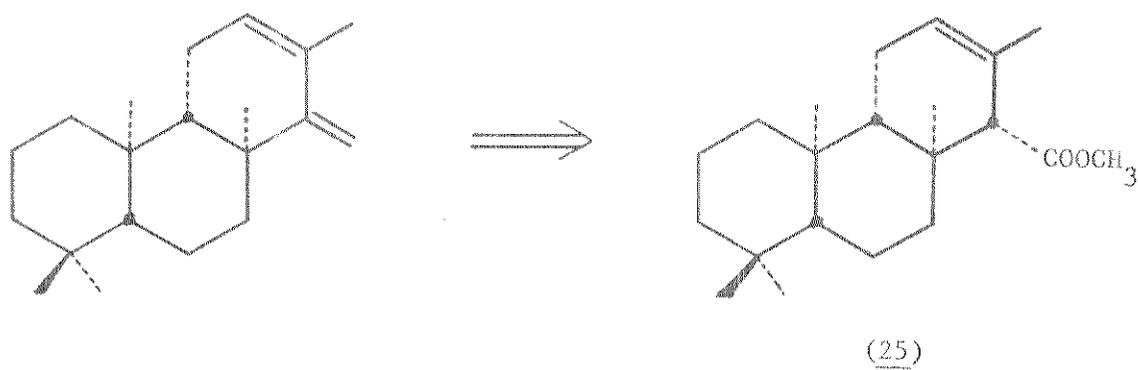
(iv)

Resumindo, podemos esboçar uma estratégia geral para a síntese do intermediário-chave (22):



(22)





III. EXECUÇÃO DA SÍNTESE DO
ent-13(16),14-ESPONGIADIEN-12 α -OL

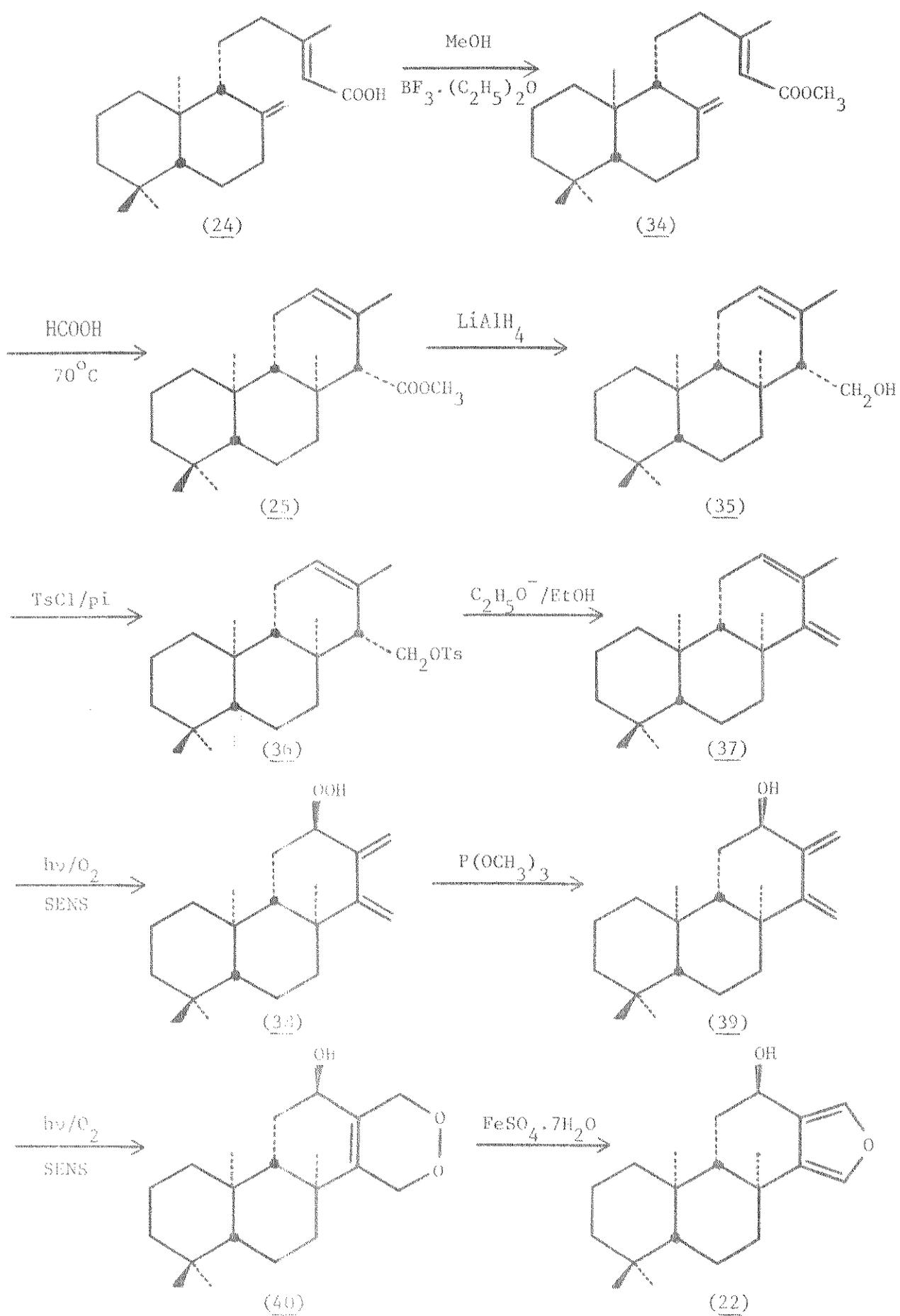
Baseado no planejamento retrosintético discutido anteriormente, propomos para a síntese do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22), o plano de síntese descrito no esquema I.

O ácido copálico (ácido ent-labd-8(17),13-dien-15-oico) (24) foi obtido da fração ácida do óleo de copaíba comercial, através de cromatografia em coluna. Da fração ácida, foram isolados também, os seguintes ácidos: ent-3-acetoxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (27) e ent-3-hidroxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (26). Estes compostos foram identificados por comparação com amostras autênticas e através de suas características físicas e espectroscópicas.

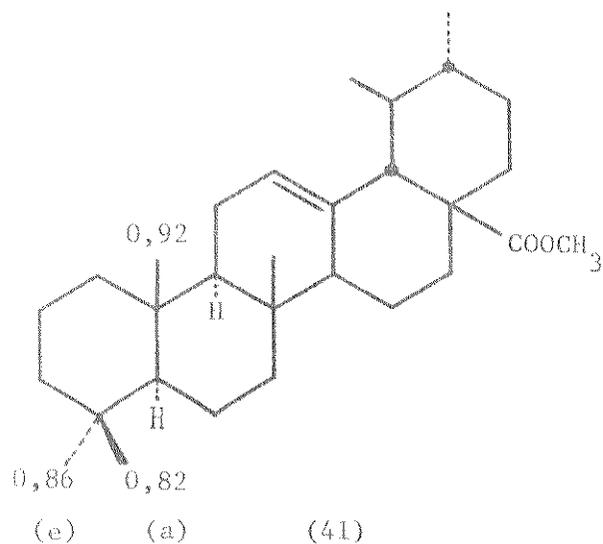
O ácido copálico (24) foi esterificado com metanol, empregando o aduto $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, como catalisador /34,35/. O ent-labd-8(17),13-dien-15-oato de metila (34) obtido, após ter sido identificado por comparação com amostra autêntica, foi ciclizado com ácido fórmico (99%) /18,36/. Obteve-se um sólido incolor com ponto de fusão de 109-110°C e rotação óptica de 52,3°, que apresentou no seu espectro de massa, um pico a m/e 318, relativo ao íon molecular e íons em m/e: 192, 191 e 177.

Analisando-se o seu espectro na região do infravermelho /E-4/, observou-se absorções em 1730, 1250 e 1165 cm^{-1} , características da função éster e atribuídas aos $\nu \text{C=O}$, $\nu \text{C-O}$ e $\nu \text{C-O-CH}_3$, respectivamente /37/. Enquanto que, pela análise do seu espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ /E-4/, observou-se sinais em: δ 0,83, 0,88, 0,93 e 0,96, os quais foram atribuídos, por comparação com

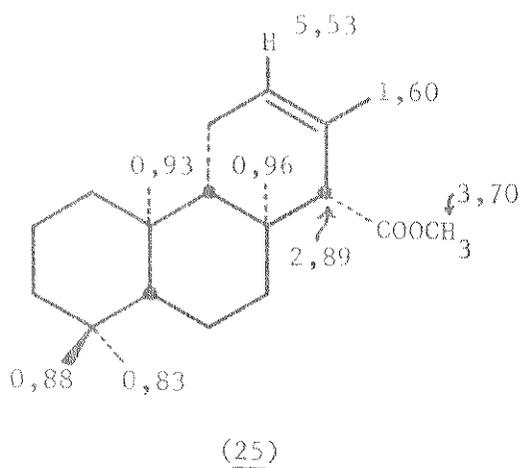
ESQUEMA 1



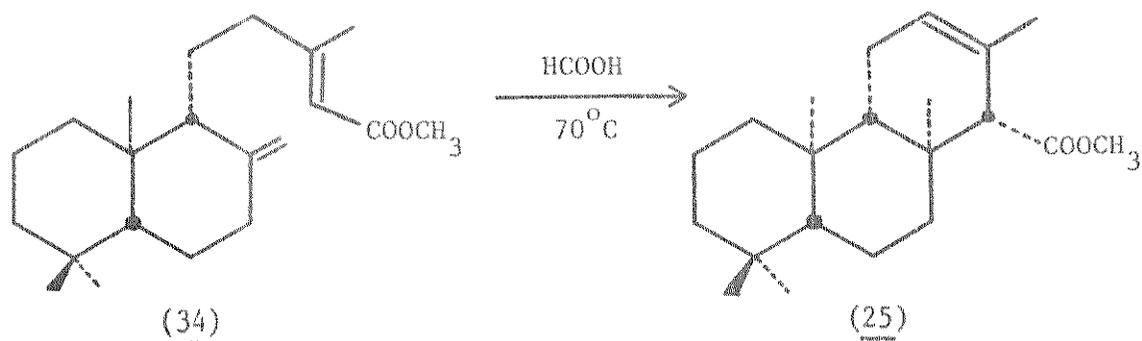
o 12-ursen-28-oato de metila (41) /38/, aos prótons metílicos dos carbonos: 19, 18, 20 e 17, respectivamente. O singlete a



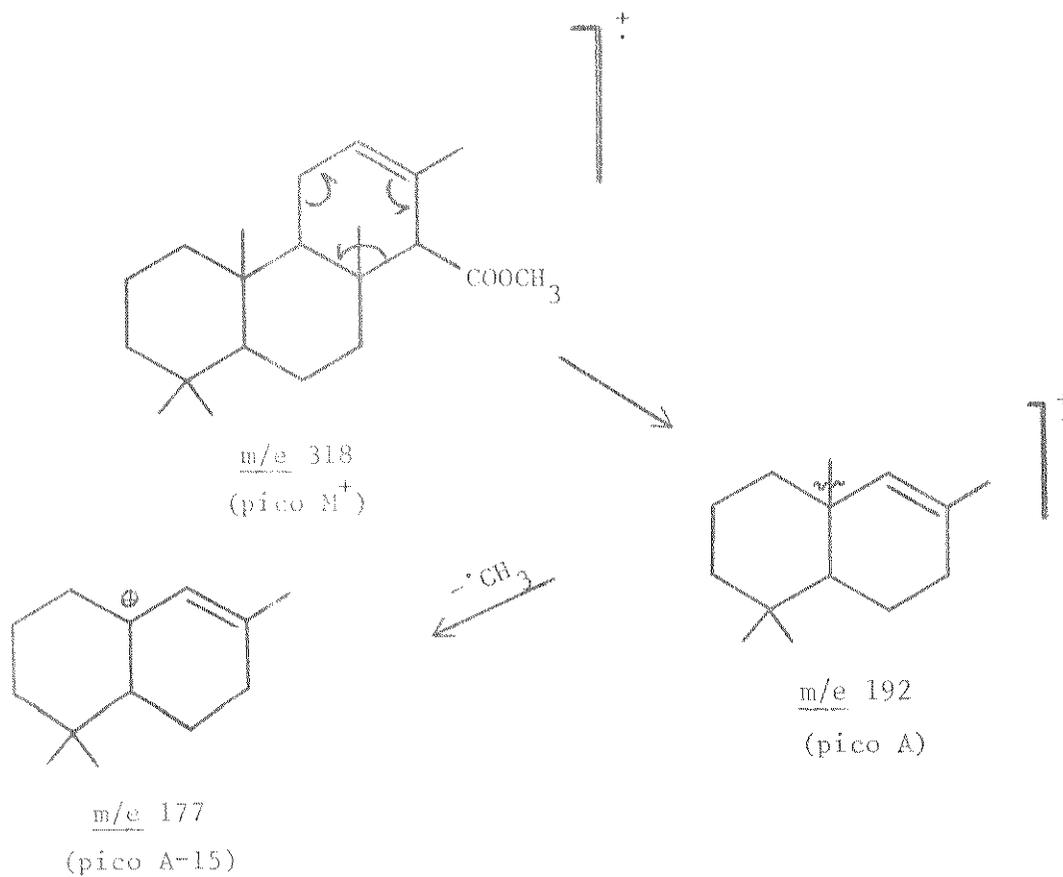
δ 1,60 (3H), foi atribuído aos prótons metílicos do carbono 16. Em δ 2,89 (1H), observou-se um multipletto com uma largura, a meia altura da banda, de 10 Hz, o que está em concordância com um próton metínico em posição quase-equatorial, próximo a um grupo carbometoxi /16/. O singlete em δ 3,70 (3H), foi atribuído aos prótons metílicos do grupo carbometoxi, e o multipletto em δ 5,53 (1H), ao próton olefínico sobre o carbono 12.



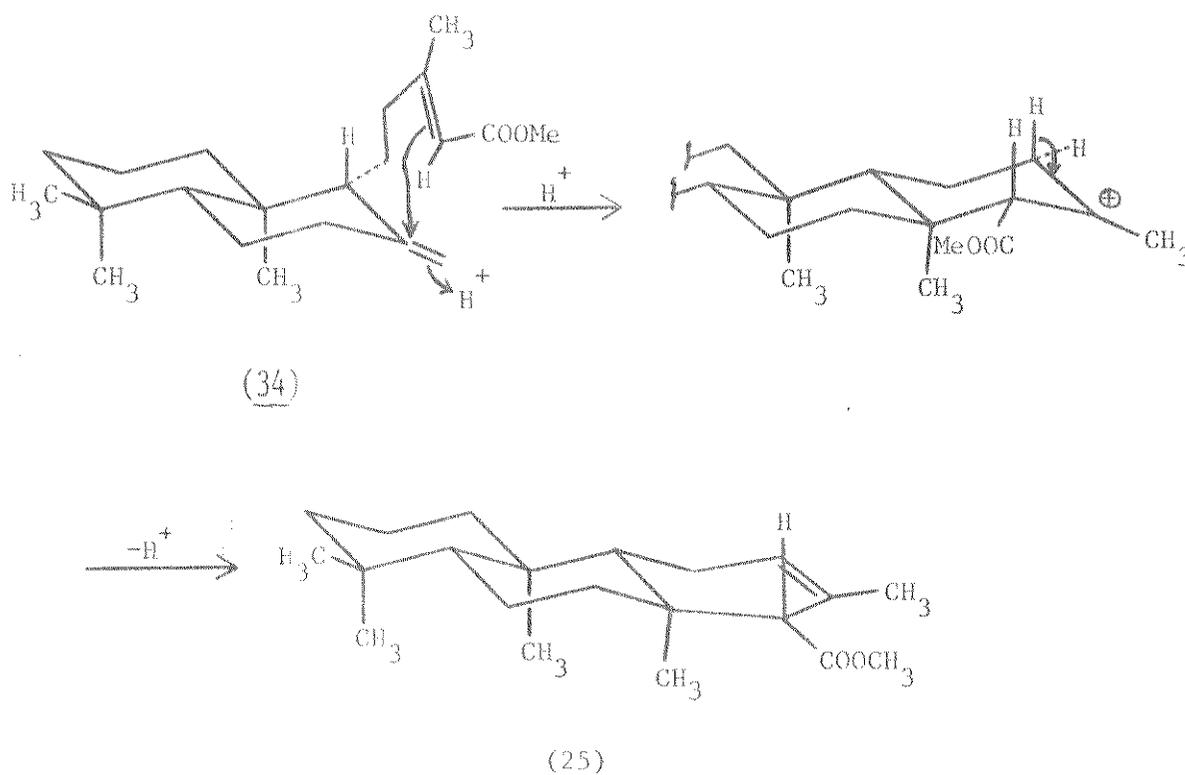
Os dados físicos e espectroscópicos acima, estão coerentes com a estrutura proposta para o 12-isocopaleno-15-oato de metila (25) /18,19/.



No esquema a seguir, encontram-se as estruturas sugeridas para os principais fragmentos observados no espectro de massa do composto (25) /39/.



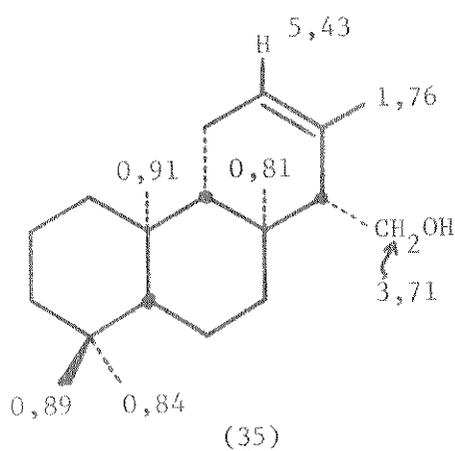
A formação do 12-isocopaleno-15-oato de metila (25) ocorre por uma reação de ciclização, catalisada por ácido, cujo mecanismo é esquematizado a seguir /36/.



Em seguida, o composto (25) foi refluxado com $LiAlH_4$, em éter etílico anidro, obtendo-se um sólido cristalino, com ponto de fusão de $126,3-127^{\circ}C$ e rotação óptica de $+10,0^{\circ}$. A análise do seu espectro de massa mostrou o pico do íon molecular a m/e 290. Analisando o seu espectro na região do infravermelho /E-5/, observamos absorções características para um grupo hidroxila em carbono primário (3355 e 1040 cm^{-1}), e o completo desaparecimento das absorções referentes ao grupo carbonila de éster /37/.

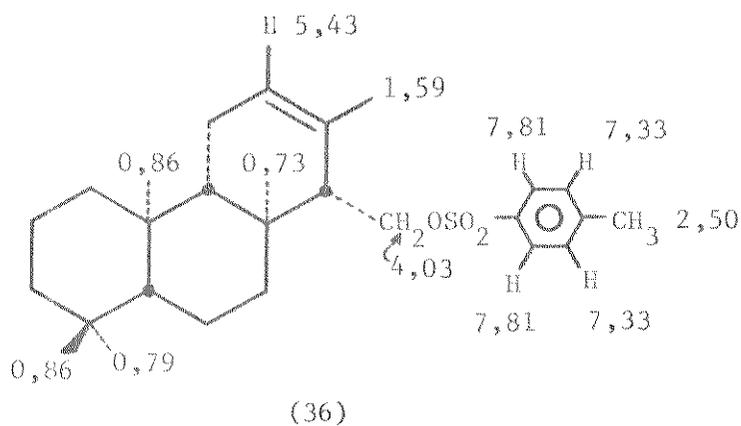
Observou-se no espectro de RMN-¹H /E-5/, picos em: δ 0,81, 0,84, 0,89 e 0,91, os quais foram atribuídos, por comparação com o composto (25), aos prótons metílicos dos carbonos: 17, 19, 18 e 20, respectivamente. Os sinais em δ 1,76 (3H) e 5,43 (1H), foram atribuídos aos prótons metílicos, sobre o carbono 16, e

ao próton olefínico, sobre o carbono 12, respectivamente. Finalmente, o multiplete em δ 3,71 (2H), foi atribuído aos prótons carbinólicos do carbono 15, comprovando-se assim, a obtenção do 12-isocopaleno-15-ol (35).



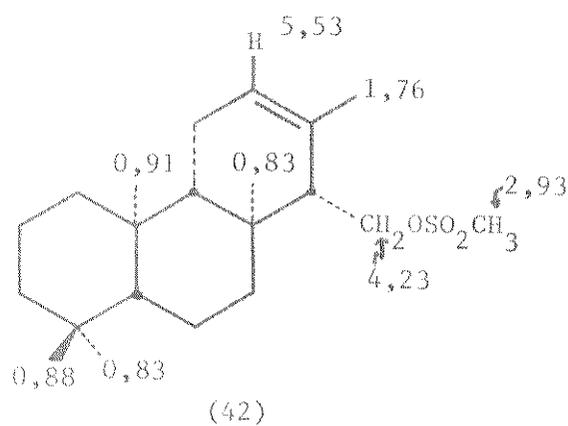
Seguindo a estratégia de síntese descrita no esquema 1, para transformar o grupo hidroxila sobre o carbono 15, em um grupo metilênico terminal, submeteu-se o composto (35) à tosilação, com cloreto de tosila em piridina. Obteve-se o *p*-toluenossulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (36), confirmado pela análise do seu espectro na região do infravermelho /E-6/, que apresentou absorções em 1600 e 820 cm^{-1} , referentes ao anel aromático do grupo tosila, e em 1360 e 1175 cm^{-1} atribuídas aos ν SO_2 /37/. A análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-6/, demonstrou a presença de três singletos em: δ 0,73 (3H), 0,79 (3H) e 0,86 (6H), os quais foram atribuídos, por comparação com o composto (35), aos prótons metílicos dos carbonos: 17, 19, 18 e 20, respectivamente. O sinal em δ 1,59 (3H), foi atribuído aos prótons metílicos do carbono 16. Deve-se observar que estes prótons sofreram uma certa proteção com relação aos prótons correspondentes do composto (35), provavelmente, devido ao efeito anisotrópico causado pelo

anel aromático do grupo tosila. O multiplete em δ 4,00 (2H), foi atribuído aos prótons do carbono 15 e encontram-se bem mais desprotegidos, em relação àqueles do composto (35). O sinal em δ 5,43, foi atribuído ao próton olefínico sobre o carbono 12. Observou-se ainda, um singlete a δ 2,50 (3H), atribuído aos prótons metílicos do grupo tosila /40/, e dubletos a δ 7,33 (2H) e 7,81 (2H), com constantes de acoplamento de 8 Hz, os quais foram atribuídos aos prótons aromáticos deste mesmo grupo.



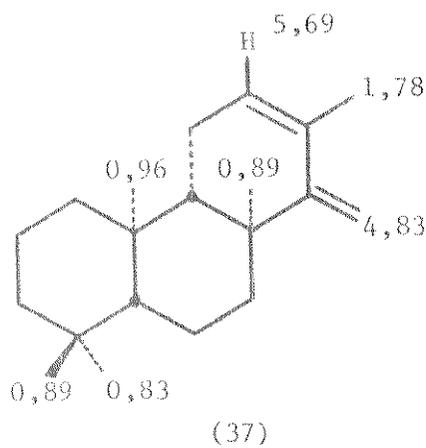
O tempo gasto para a tosilação do 12-isocopaleno-15-ol (35) foi muito longo (6 dias), provavelmente, devido ao impedimento estérico, causado pela metila sobre o carbono 8, à entrada de um grupo volumoso, como é o caso do grupo tosila. Devido a isto, resolveu-se substituir a reação de tosilação, pela de mesilação. O composto (35) foi então, tratado com cloreto de mesila, utilizando-se a mesma técnica experimental empregada na preparação do composto (36). Após 12 horas de reação, obteve-se um sólido branco-amarelado, cuja análise do seu espectro no infravermelho /li-7/, apresentou absorções em 1360 e 1170 cm^{-1} , referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo SO_2 /37/. A formação do metanossulfonato do 12-isocopaleno-15-ol (42) foi confirmada ainda, pela análise do seu espectro de

RMN-¹H /E-7/. Observou-se a presença de três singletos em: δ 0,83 (6H), 0,88 (3H) e 0,91 (3H), os quais foram atribuídos, por comparação com o composto (35), aos prótons metílicos dos carbonos: 17, 19, 18 e 20, respectivamente. O singlete largo em δ 1,76, foi atribuído aos prótons metílicos do carbono 16 e o multiplete em δ 4,23 (2H) aos prótons do carbono 15. Este último sinal, mostrou-se bastante desprotegido, com relação aos prótons correspondentes do 12-isocopalen-15-ol (35). O sinal em δ 5,53, foi atribuído ao próton olefínico sobre o carbono 12. O singlete em δ 2,93, foi atribuído aos prótons metílicos do grupo mesila.

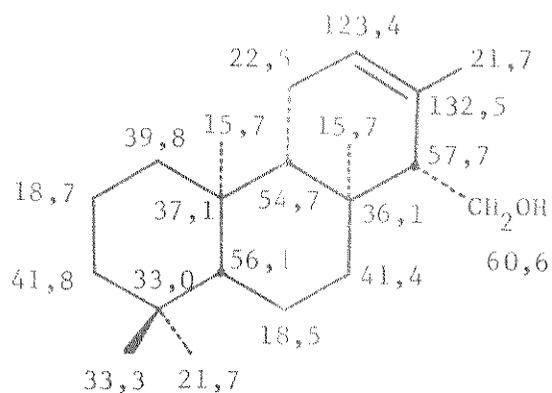


Refluxando-se o metanossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (42) ou o p-toluenossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (36), com etóxido de sódio em etanol, obteve-se em ambos os casos, um sólido cristalino com ponto de fusão de 93-94°C e uma rotação óptica de -130,0°. O sólido apresentou por espectroscopia de massa, o íon molecular a m/e 272. Os resultados obtidos por análise elementar (C-87,84; H-11,81 %) foram coerentes com aqueles calculados para a fórmula mínima C₂₀H₃₂ (C-88,16; H-11,84%). Analisando-se o seu espectro na região do infravermelho /E-8/,

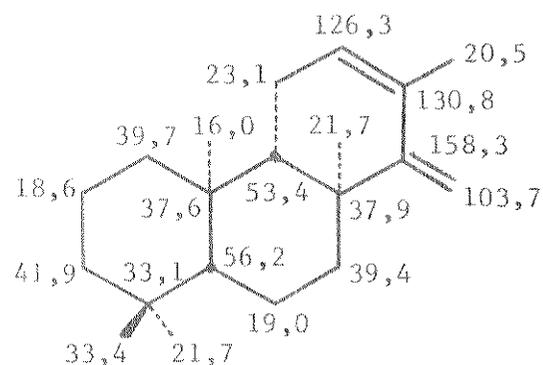
observou-se absorções em: 3090 cm^{-1} , referente aos estiramentos assimétricos do grupo metilênico terminal, a 1650 e 1600 cm^{-1} , devido ao $\nu\text{ C=C}$ e características para um dieno conjugado, e a 880 cm^{-1} , atribuída às deformações C-H do grupo CH_2 terminal /37/. A análise do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ /E-8/, revelou a presença dos sinais esperados para um sistema diênico conjugado: os prótons da metila vinílica a $\delta\ 1,78$ (3H), um singlete largo a $\delta\ 4,83$ (2H), atribuído aos prótons do grupo metilênico terminal, e um multiplete a $\delta\ 5,69$ (1H), referente ao próton olefínico sobre o carbono 12. Observou-se ainda, singletos em: $\delta\ 0,83$, $0,86$, $0,89$ e $0,96$, atribuídos, por comparação com o composto (25), aos prótons metílicos dos carbonos: 19, 18, 20 e 17, respectivamente.



A estrutura do 12,14-isocopaladieno (37) foi confirmada ainda, pela análise do seu espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ /E-9/. Pela comparação entre os deslocamentos químicos dos carbonos dos compostos (35) /18,19/ e (37), foi possível atribuir aos carbonos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 18, 19 e 20 do composto (37), os sinais em: $\delta\ 39,7$, $18,6$, $41,9$, $33,1$, $56,2$, $19,0$, $37,6$, $23,1$, $33,4$, $21,7$ e $16,0$, respectivamente.

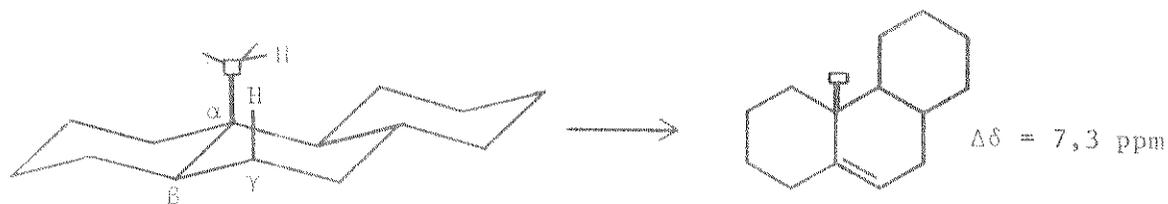


(35)

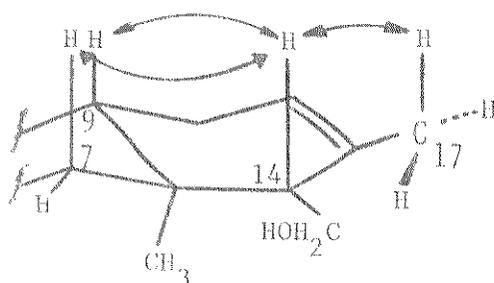


(37)

Pela análise do espectro obtido nas condições de FDFP, a tribuiu-se os sinais em δ 37,9 e 23,1, aos carbonos 8 e 11. Dos carbonos sp^2 , os sinais em δ 126,3 e 130,8, os quais se apresentaram como duplete e singlete em FDFP, foram atribuídos aos carbonos 12 e 13, respectivamente, por comparação com os carbonos correspondentes do composto (35). Os sinais em δ 158,3 (s) e 103,7 (t), foram atribuídos aos carbonos 14 e 15, respectivamente. A introdução da dupla ligação em C-14 (15), produz uma desproteção de 6 ppm no deslocamento do carbono 17. Fato este esperado, quando se introduz uma dupla ligação β - γ a uma metila /41/.



Os sinais em: δ 53,4 (d), 39,4 (t) e 20,5 (q), foram atribuídos aos carbonos: 7, 9 e 16, respectivamente. Estes carbonos apresentam-se protegidos, quando comparados aos carbonos correspondentes do composto (35), o que poderia ser atribuído à eliminação das interações 1,3-diaxiais entre os hidrogênios dos carbonos: 7, 9 e 17, com o hidrogênio do carbono 14, ocasionado pela introdução da dupla ligação em C-14 (15) /41/.

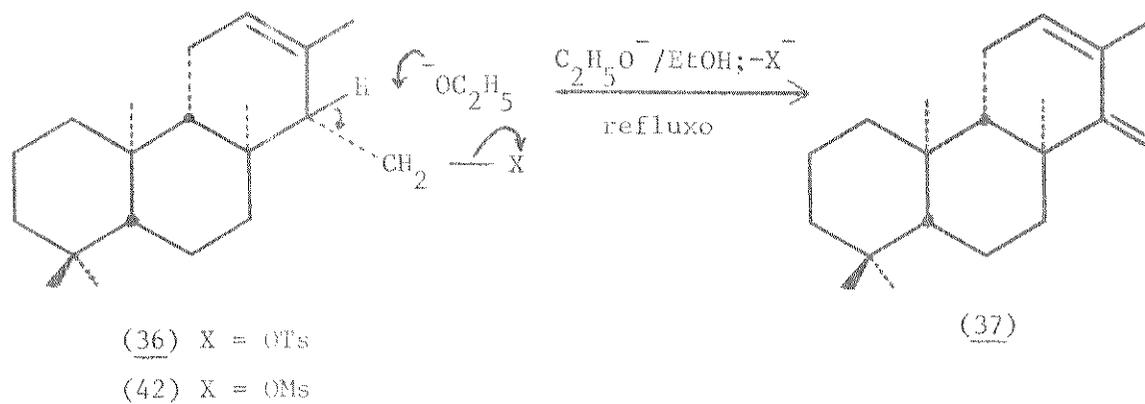


(35)

A formação do composto (37) pode ser facilmente explicada, pelos seguintes fatores: a) o impedimento estérico a que estão sujeitos os grupos tosila ou mesila, em posições pseudo-equatoriais; b) o fácil acesso da base ao hidrogênio alílico ligado ao carbono 14; e c) às condições experimentais (meio básico concentrado e aquecimento). Estes fatores favorecem enormemente a eliminação destes grupos em relação, à possível reação de substituição dos mesmos.

Com ambos os compostos, a reação de eliminação deve ocorrer por um mecanismo, no qual se dê simultaneamente, o ataque do anion etóxico ao hidrogênio alílico, sobre o carbono 14, e o abandono dos grupos tosila ou mesila.

Tentou-se obter também, o 12,14-isocopaladieno (37), por um processo mais direto que seria a desidratação do 12-isocopalên-15-ol (35) com SOCl_2 , em piridina /42/. Entretanto, o re-



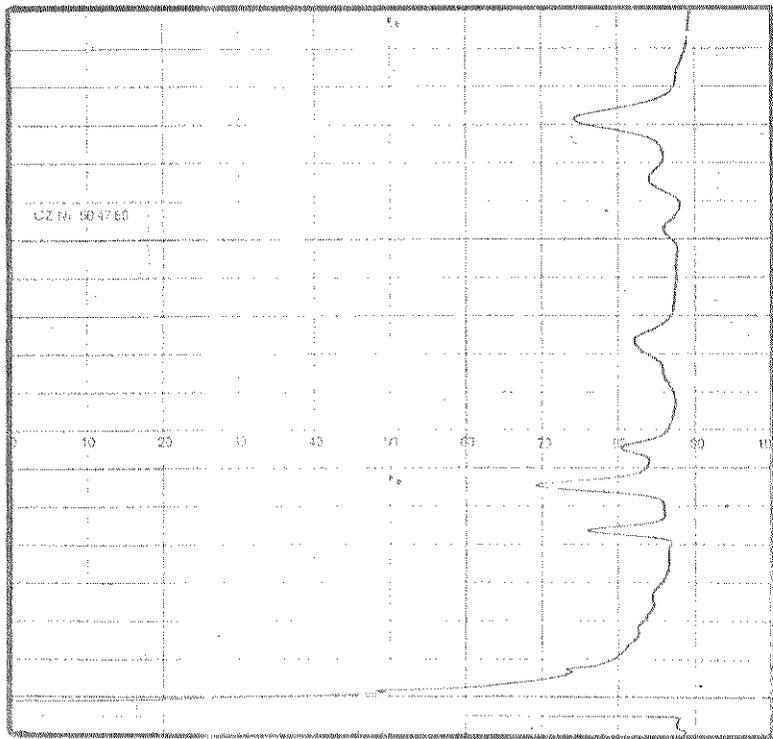
sultado desta reação não foi satisfatório, uma vez que, se obt_eve uma mistura complexa de compostos, como revelou a análise por CFG, do produto bruto da reação /C-1/. Por co-injeção com o pa_ddrão, foi possível detectar na mistura reacional, a presença do 12,14-isocopaladieno (37), entretanto, em pequena quantidade (a proximadamente 21%, em relação aos outros componentes da mistu_rra) /C-2/.

Como havíamos concluído anteriormente, o melhor caminho para se obter o 13(16),14-isocopaladien-12β-ol (39), será a par_ttir da foto-oxigenação sensibilizada do 12,14-isocopaladieno (37).

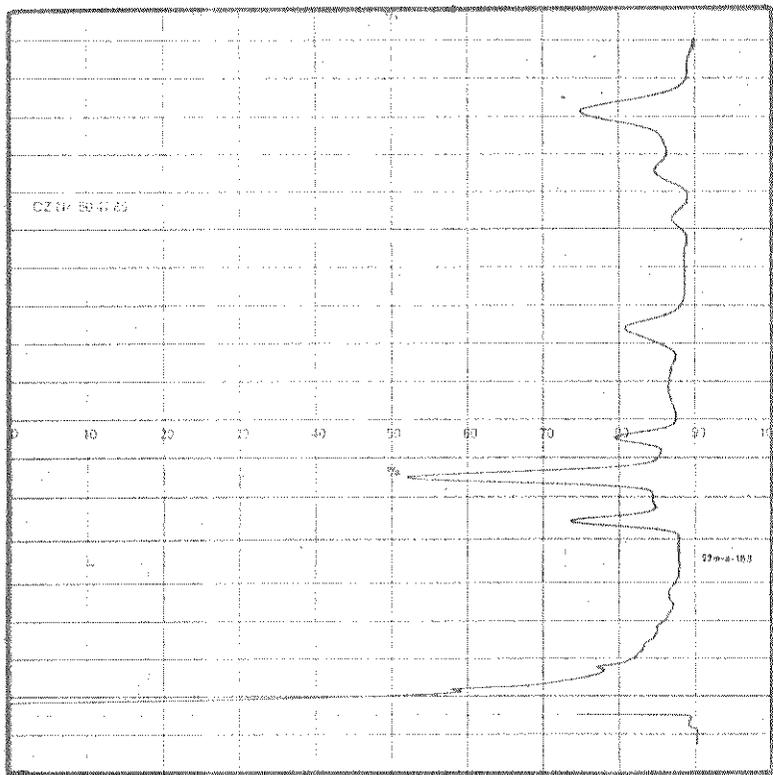
Nas reações de foto-oxigenação sensibilizadas, uma solu_ção aerada de um composto olefínico é irradiada com luz, em pre_ssença de um sensibilizador. O sensibilizador, que normalmente é um corante, absorve a energia luminosa que é irradiada pela fonte de luz, e a transfere para a molécula de oxigênio, exci_ttando-a do estado fundamental tripleto para o estado singlete.

A molécula de oxigênio em seu estado fundamental ($^3\Sigma_g^-$), existe na forma de um di-radical, onde os dois elétrons de va-

DESIDRATAÇÃO DO 12-ISOCOPALEN-15-OL (35) COM SOCl_2



/C-1/ - Cromatograma do produto bruto da reação.



/C-2/ - Co-injeção do produto bruto da reação e do composto padrão (37).

CONDIÇÕES: Coluna - 250°C
Injetor - 270°C
Detector - 300°C

lência mais energéticos, encontram-se com "spins" paralelos, e portanto, ocupando orbitais moleculares diferentes. Quando a molécula é excitada para o estado singlete, estes dois elétrons podem continuar a ocupar orbitais moleculares diferentes, mas agora, com "spins" não paralelos. Este é o chamado segundo estado excitado ($^1\Sigma_g^+$), sendo o mais energético e em geral, tem pouca importância nas reações de foto-oxigenação, devido ao seu curto tempo de vida ($< 10^{-1}$ s). Uma outra possibilidade, é a dos dois elétrons passarem a ocupar o mesmo orbital molecular. Este é o chamado primeiro estado excitado ($^1\Delta_g$) e por ser mais estável que o anterior, torna-se a principal espécie oxigenante nas reações de foto-oxigenação de olefinas (veja tabela I) /33,43,44/.

Tabela I

Estados eletrônicos da molécula de oxigênio.

Estados	Configurações eletrônicas dos orbitais mais energéticos	Energias acima do estado fundamental (kcal/mol)
$^1\Sigma_g^+$		37,5
$^1\Delta_g$		22,5
$^3\Sigma_g^-$		estado fundamental

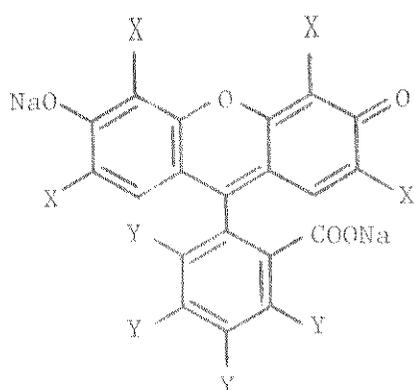
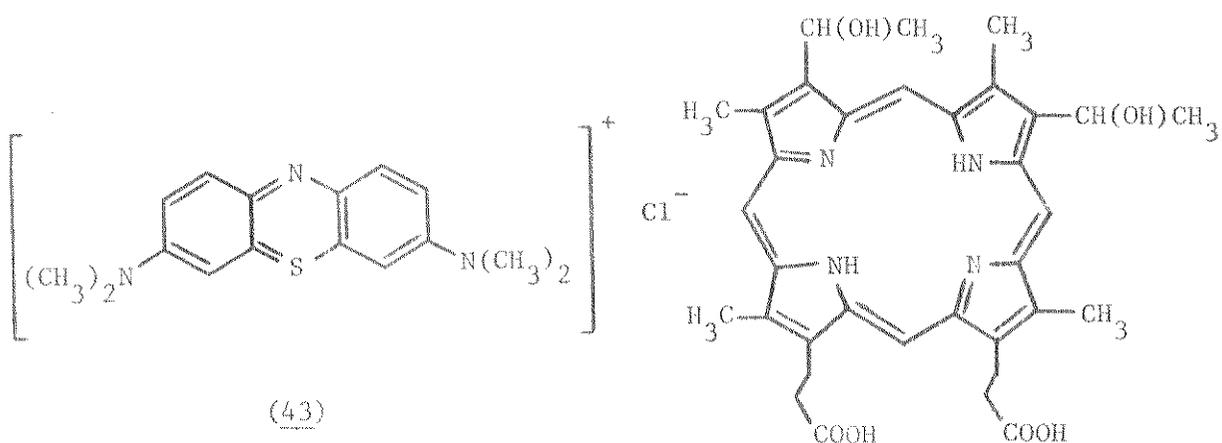
Embora existam muitos métodos para se gerar oxigênio singlete, o que tem tido maior aplicação em síntese orgânica é aquele por foto-sensibilização /33,44/.

A ação do sensibilizador nestas reações, pode ser resumida nas seguintes equações:



onde os índices 1 e 3, representam os estados singletos e tripletos, respectivamente, do sensibilizador (SENS) e da molécula de oxigênio. A equação (4) representa a formação do produto (RO_2), a partir da molécula receptora (R). Portanto, a escolha do sensibilizador é de grande importância para o sucesso de uma reação de foto-oxigenação. Em geral, um bom sensibilizador é aquele que possui, entre outras, as seguintes características: a) ter uma energia tripleto que não esteja muito acima da energia das duas formas excitadas de oxigênio singleto (${}^1\Sigma_g^+$ e ${}^1\Delta_g$), para permitir assim, uma eficiente transferência de energia para o oxigênio; b) ter uma absorção máxima ($\lambda_{\text{máx.}}$) dentro ou próxima da faixa dos comprimentos de onda emitidos, com maior intensidade, pela fonte de luz /33/. Em síntese orgânica, os compostos que têm sido mais utilizados como sensibilizadores, são os corantes: azul de metileno (43), eosina (45), eritrosina (46) e o rosa de bengala (47); e a hematoporfirina (44) /33,45/.

Empregamos como fonte de luz, uma lâmpada de tungstênio-halogênio DWY (Silvania). Este tipo de lâmpada emite em toda gama de comprimentos de onda do espectro visível, embora, haja também emissão de luz ultravioleta e grande quantidade de luz in-



(45) X = Br; Y = H

(46) X = I; Y = H

(47) X = I; Y = Cl

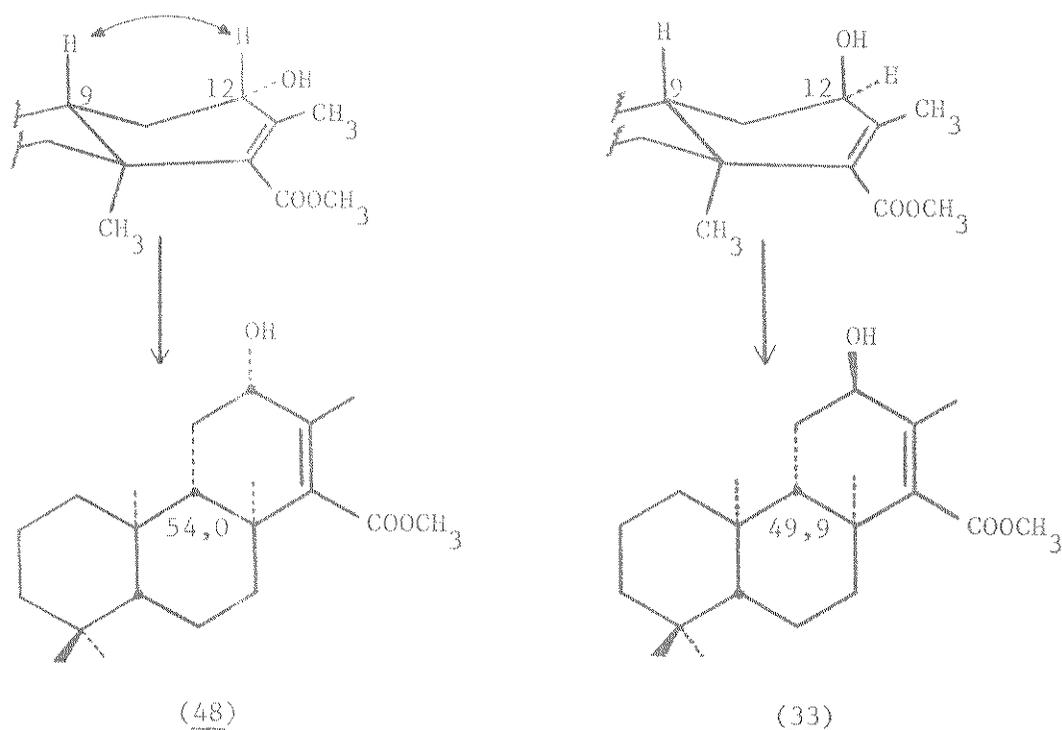
fravermelha. Na faixa do espectro visível, a emissão é mais intensa entre 500 e 700 nm. Portanto, entre os sensibilizadores citados acima, o rosa de bengala (47) foi o que nos pareceu mais indicado para o nosso fim, uma vez que, possui uma energia triplete de 39,5 kcal/mol e uma absorção máxima em 555 nm (metanol) /35/.

Assim sendo, a solução do 12,14-isocopaladieno (37) foi irradiada em presença do sensibilizador (47) e de um fluxo constante de oxigênio, para se obter o hidroperóxido (38). Acompanhando o desenvolvimento da reação por CCD, observou-se logo de início, a formação de um produto mais polar que o composto de partida (37). Quando a razão, entre as quantidades destes dois

compostos, permaneceu constante, a reação foi interrompida. Como em geral, os hidroperóxidos são compostos muito instáveis /33/, não se tentou isolar o produto da reação. Logo após a irradiação, foi adicionado à mistura reacional, o trimetilfosfito- $P(OCH_3)_3^-$, para reduzir o hidroperóxido (38) provavelmente formado. Após evaporação do solvente, o resíduo foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel, obtendo-se um composto na forma de um líquido viscoso incolor, com rotação óptica de $-197,0^\circ$. Analisando-se o seu espectro de massa, observou-se o pico relativo ao íon molecular em m/e 288. O estudo do seu espectro na região do infravermelho /E-10/, revelou absorções em 3340 e 1040 cm^{-1} , as quais foram atribuídas à presença de um grupo hidroxila. Enquanto, as absorções em 3080 ($\nu_{as} = CH_2$), 1630 ($\nu C=C$) e 890 cm^{-1} (δCH de um grupo $=CH_2$) estão coerentes para um sistema diênico conjugado, onde uma ou ambas as ligações olefínicas estão em posições terminais da cadeia /37/. Pela análise do seu espectro de RMN- 1H /E-10/ foi possível confirmar a presença de dois grupos metilênicos terminais e do grupo hidroxila. O multiplete entre δ 5,03 e 4,68 (4H), foi atribuído aos prótons metilênicos sobre os carbonos 15 e 16. O multiplete em δ 4,46 (1H), com uma largura, a meia altura da banda, de 8 Hz foi atribuído ao próton carbinólico, em posição pseudo-equatorial, do carbono 12. Consequentemente, a ligação C-O, sobre este mesmo carbono, está em posição pseudo-axial. Isto vem confirmar a proposição discutida anteriormente, na qual, a molécula de oxigênio singlete seria introduzida pela face β da molécula, que é o lado menos impedido do plano olefínico. Em δ 0,98 (3H), 0,93 (6H) e 0,86 (3H) observou-se singletos que foram atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos: 17, 18, 19 e 20.

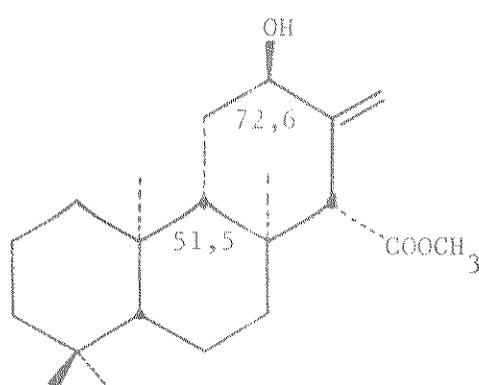
A estrutura proposta para o 13(16),14-isocopaladien-12 β -ol (39) foi confirmada ainda, pela análise do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-11/. Por comparação com os deslocamentos químicos do 12,14-isocopaladieno (37), o anel A e os carbonos: 6, 7, 8, 17, 18, 19 e 20 do composto (39), puderam ser assinalados sem maiores dificuldades. Com auxílio do espectro obtido nas condições de FDFE, os sinais em: δ 28,6 (t), 49,4 (d) e 72,5 (d), foram assinalados para os carbonos: 11, 9 e 12, respectivamente.

O sinal em δ 49,4, atribuído ao carbono 9, apresentou-se mais protegido, com relação ao mesmo carbono do composto (48) /7/. Esta proteção ocorre, como no composto (33) /7/, devido à eliminação da interação 1,3-diaxial, entre os hidrogênios dos carbonos 9 e 12.

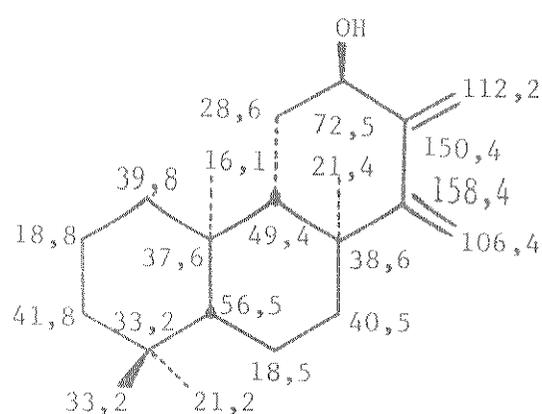


Os deslocamentos químicos dos carbonos olefínicos em: δ 106,4 (t), 112,2 (t), 150,4 (s) e 158,4 (s), foram atribuídos,

com auxílio do espectro obtido em condições de FDFE e por comparação com o composto (32) /7/, aos carbonos: 15, 16, 13 e 14, respectivamente. Comparando-se os deslocamentos químicos dos carbonos 12 e 9, do composto (39), com os do composto (32) pôde-se confirmar a posição pseudo-axial do grupo hidroxila no 13 (16), 14-isocopaladien-12 β -ol (39).



(32)



(39)

O 13(16), 14-isocopaladien-12 β -ol (39) foi em seguida foto-oxigenado, empregando-se a mesma técnica experimental anterior. Obteve-se um sólido cristalino, pouco estável nas condições ambientais, que apresentou no seu espectro de massa, um pico em m/e 320, relativo ao íon molecular. Analisando-se o seu espectro na região do infravermelho /E-12/, observou-se absorções em 3450 e 1040 cm^{-1} , características para o grupo hidroxila. Não se observou nenhuma das absorções referentes aos grupos metilênicos terminais, i.e., 3080, 1630 e 890 cm^{-1} .

A obtenção do 15,16-epidioxi-13-isocopaladien-12 β -ol (40) foi confirmada pela análise do espectro de RMN- ^1H /E-12/ do produto da reação. O multipletto em δ 4,10, com uma largura a meia altura da banda de 10 Hz, foi atribuído ao próton carbinólico,

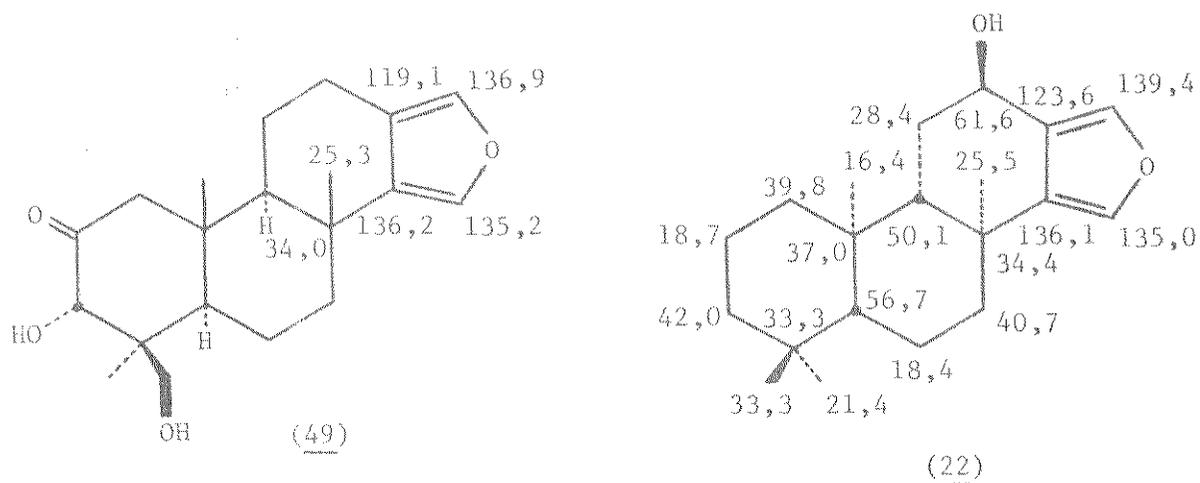
pseudo-equatorial, do carbono 12. Os multipletos observados em δ 4,50 (1H) e 4,66 (3H), foram atribuídos aos prótons metilênicos dos carbonos 15 e 16, e os singletos em: δ 1,05, 0,89, 0,86 e 0,83, aos prótons metílicos dos carbonos: 17, 18, 19 e 20.

Em seguida, uma solução do 15,16-epidioxi-13-isocopaleno-12 β -ol (40) em tetraidrofurano aquoso, foi agitada com sulfato ferroso heptaidratado, à temperatura ambiente. Obteve-se um produto na forma de um líquido viscoso, com rotação óptica de $-14,5^\circ$ e que apresentou no seu espectro de massa, o pico relativo ao íon molecular em m/e 302. Pelo estudo do seu espectro na região do infravermelho /E-13/, observou-se absorções em 3350 e 1045 cm^{-1} , referentes ao ν O-H e ν C-O do grupo hidroxila /37/. As absorções em 1480 e 880 cm^{-1} , foram relacionadas à presença do anel furânico /46,47/. O singlete largo a δ 7,33 e o dubleto a δ 7,00, observados no espectro de RMN- ^1H /E-13/, foram atribuídos aos prótons α e α' do anel furânico. Em δ 4,83, observou-se um multiplete com uma largura a meia altura da banda de 6 Hz, o qual foi atribuído ao próton carbinólico, pseudo-equatorial, do carbono 12. O sinal em δ 1,20, foi atribuído aos prótons metílicos do carbono 17, devido a sua vizinhança ao anel furânico. Os singletos em: δ 0,85, 0,87 e 0,90, foram atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos: 18, 19 e 20.

A estrutura do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22) foi confirmada ainda, pela análise do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-14/.

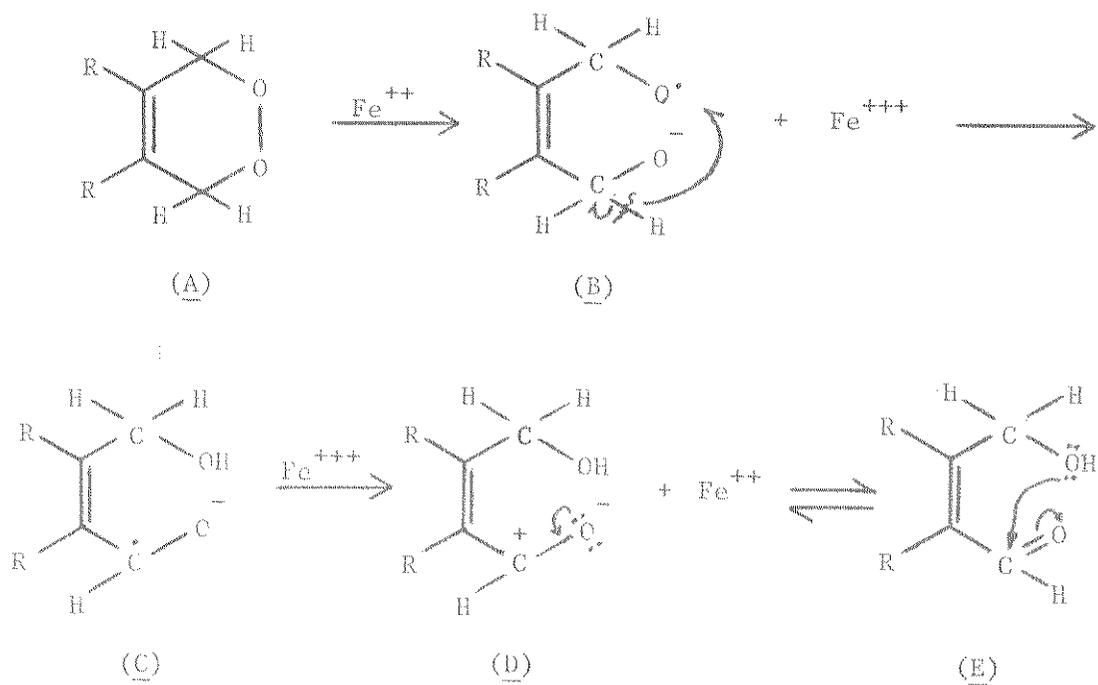
As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto (22), foram realizadas por comparação, utilizando o modelo (39) para os anéis A e B (exceto, carbono 8), e os carbonos: 11, 18, 19 e 20. Para o anel furânico e os carbonos 8 e 17, foi empregado como modelo, o 3 α -19-diidroxiespongia-13(16),14-

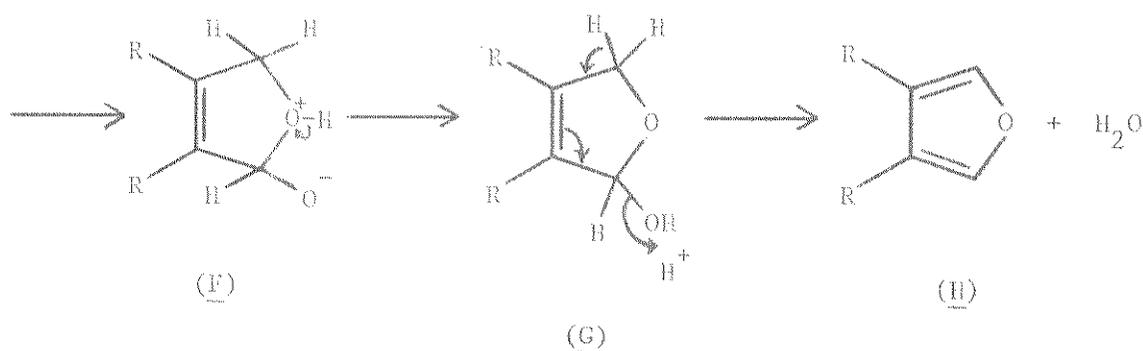
-dien-2-ona (49) /13/.



Baseado em seu deslocamento químico e em sua multiplicidade, o dubleto em δ 61,6, foi atribuído ao carbono carbinólico 12.

Entre os possíveis mecanismos para esta reação, de formação de furanos substituídos, o mais provável é dado a seguir:

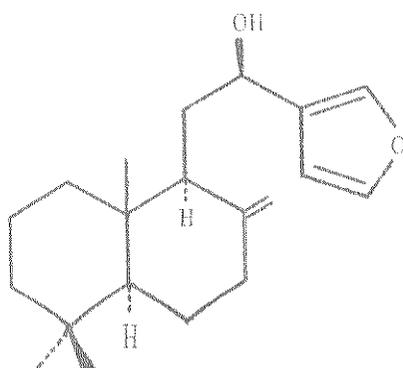




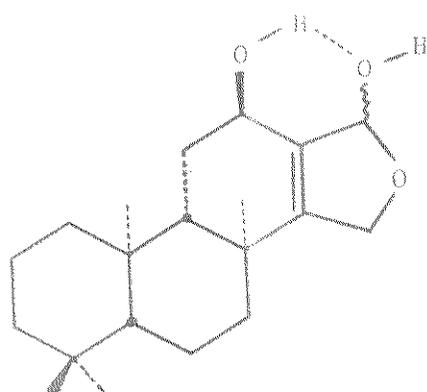
Através deste mecanismo, há o envolvimento de duas etapas de oxi-redução e uma de desidratação. Inicialmente, o íon Fe^{++} oxida-se, quebrando a ligação O-O do anel dioxínico, transformando este, no aníon-radicalar (B). O intermediário (B) sofre então, abstração intramolecular de um hidrogênio, transformando-se no aníon-radicalar (C); o qual é oxidado pelo íon Fe^{+++} , para dar origem ao intermediário (D), que é equivalente ao hidroxialdeído (E). Finalmente, (E) é ciclizado ao hemiacetal (G), que por desidratação, catalisada provavelmente pelo ácido de Lewis Fe^{+++} , forma o furano substituído (H) /30/.

Após uma hora de agitação com $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ em tetraidrofurano aquoso, foi observado, por CCD, o completo desaparecimento da mancha relativa ao 15,16-epidioxi-13-isocopaleno-12 β -ol (40) e a formação de duas novas manchas. Uma menos polar que a do composto de partida, identificada como sendo o ent-13(16),14-espongiadieno-12 α -ol (22) e uma outra, menor e mais polar, que se converteu totalmente no composto (22), após um tempo mais longo de agitação (48 horas). Este fato é análogo àquele observado durante a síntese do 15,16-epoxi-8(17),13(16),14-labdatrieno-(12R)-ol (50) /30/, por analogia, podemos propor que provavelmente, a mancha mais polar seja o hemiacetal (51) ou o hidroxialdeído

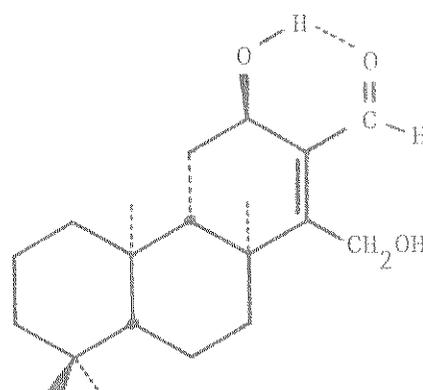
(52), uma vez que em ambos os intermediários, há a possibilidade de se formar pontes de hidrogênio intramoleculares, como o grupo hidroxila sobre o carbono 12, tornando-os assim, parcialmente estáveis e portanto, passíveis de serem detectados por CCD.



(50)



(51)

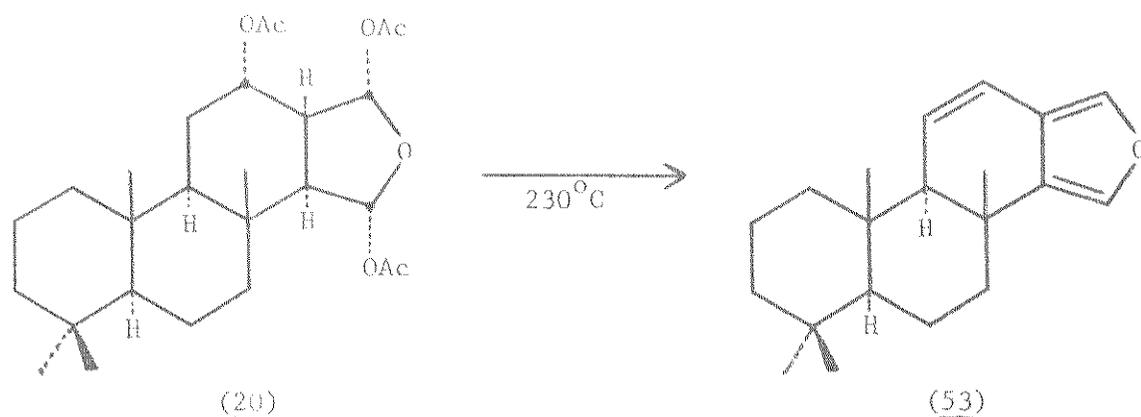


(52)

A tentativa de se isolar este composto mais polar (51 ou 52), por cromatografia em coluna de sílica gel, não teve êxito, sendo obtido apenas o composto (22). Este resultado vem em parte, confirmar a hipótese acerca da natureza deste composto, pois, sabe-se que os hemiacetais do tipo (G) (veja mecanismo da reação), desidratam-se facilmente por cromatografia, fornecendo os respectivos furanos /26,30/.

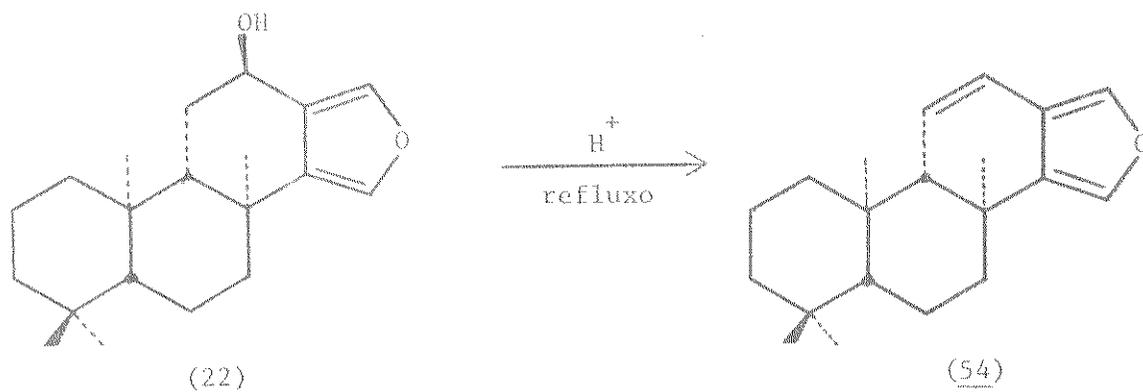
Com a finalidade de se confirmar a estrutura do ent-13 (16), 14-espongiadien-12 α -ol (22), pensou-se em desidratar tal

composto, para se obter o ent-11,13(16),14-espongiatrieno (54), que seria igual, ou o enântiômero, do produto de degradação (53) da aplisilina (20) /14/.



Para tanto, o composto (22) foi refluxado em benzeno, utilizando o ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador. Obteve-se um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão de 91,5-93,0°C e rotação óptica de -133,2°. Este composto apresentou em seu espectro de massa, o pico relativo ao íon molecular em m/e 284 e o pico base em m/e 132. Os resultados obtidos por análise elementar (C-84,19; H-9,40%) foram coerentes com aqueles calculados (C-84,45; H-9,92%) para a fórmula mínima C₂₀H₂₈O. Na região do infravermelho /E-15/, pôde-se observar as absorções características para compostos que possuem anel furânico: 3120 (ν CH), 1480 (ν C=C) e 880 cm⁻¹ /46,47/; além daquelas em: 3020 (ν CH₂), 1400 cm⁻¹ (δ CH), características de ligações olefínicas cis-substituídas /37/. A confirmação da estrutura proposta para o ent-11,13(16),14-espongiatrieno (54), foi obtida através da análise do seu espectro de RMN-¹H a 100 MHz /E-16/. Os dois singletos largos em δ 7,16 e 6,96, foram atribuídos aos prótons aromáticos α e α' do anel furânico. Os prótons olefínicos so-

bre os carbonos 11 e 12, foram relacionados com os dois duplos dubletos que aparecem em δ 6,45 ($J = 10$ e 3 Hz) e 5,76 ($J = 10$ e 3 Hz). Em δ 2,00 observou-se um multiplete, o qual foi atribuído ao próton do carbono 9 e confirmado por irradiação. Pois, quando se irradiou esta região do espectro, os duplos dubletos em δ 6,45 e 5,76 simplificaram-se para dubletos com constantes de acoplamento de 10 Hz, o que está em concordância, com o acoplamento vicinal esperado para dois prótons olefínicos em posição cis /48/. Irradiando-se em δ 6,45, o sinal em δ 5,76 simplificou-se para um dubleto, com constante de acoplamento de 2 Hz. Os singletos em: δ 0,86 (3H), 0,88 (3H) e 1,06 (6H), foram atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos: 17, 18, 19 e 20.



É importante assinalar que os dados de RMN- ^1H e de E.M. estão coerentes com aqueles publicados para o produto de degradação (53) da aplisilina (20) /14/.

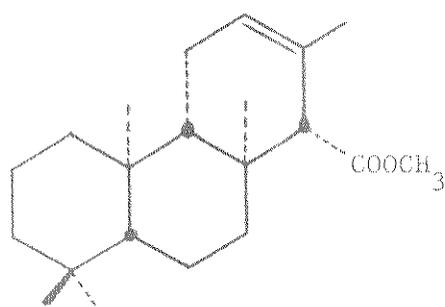
Como havíamos afirmado anteriormente, a estereoquímica absoluta da aplisilina (20) não foi ainda determinada, sendo conhecida apenas a estereoquímica relativa /14/.

Mas, de posse do ent-11,13(16),14-espongiatrieno (54), o riginado do composto (25), que tem a estereoquímica absoluta co

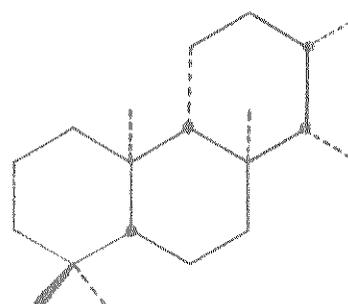
nhecida, seria possível determinar a estereoquímica absoluta do composto (53) e conseqüentemente, da aplisilina (20). Isto, seria realizado pela comparação das rotações ópticas dos compostos (53) e (54). Entretanto, como a rotação óptica do composto (53) não foi publicada, torna-se impossível, por este meio, concluir se o composto (54) é igual, ou o enantiomero, do vinil-furano (53).

IV. PLANEJAMENTO DA SÍNTESE DO ISOCOPALANO

Para a síntese do isocopalano (29) utilizaremos também, como substrato-quiral, o 12-isocopaleno-15-oato de metila (25). Esta escolha pode ser facilmente justificada, se considerarmos que para obter o isocopalano (29), será necessário fazer apenas, modificações nos carbonos 12, 13 e 15, daquele composto.

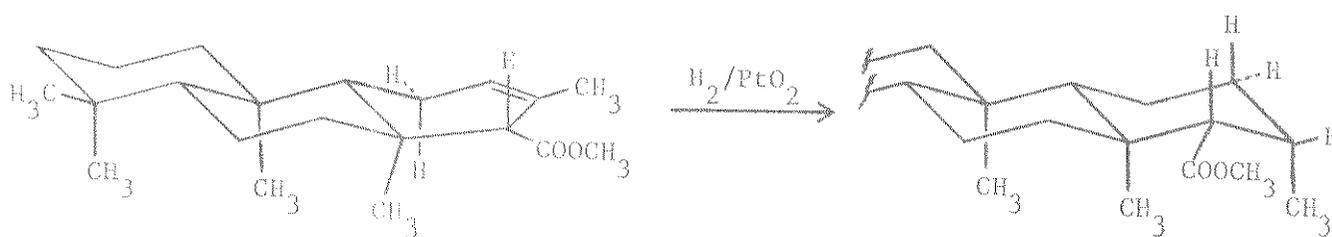


(25)



(29)

Escolhido o substrato-quiral, passemos ao planejamento da síntese. A primeira etapa a ser executada para se chegar ao nosso objetivo, será a formação de um grupo metila em posição axial, sobre o carbono 13. Isto, pode ser facilmente obtido por hidrogenação catalítica do composto (25), pois como relata a literatura, esta reação leva exclusivamente, à formação do 15-isocopalanoato de metila (55), que possui o grupo metila, sobre o carbono 13, com a estereoquímica por nós desejada /18,19/.



(25)

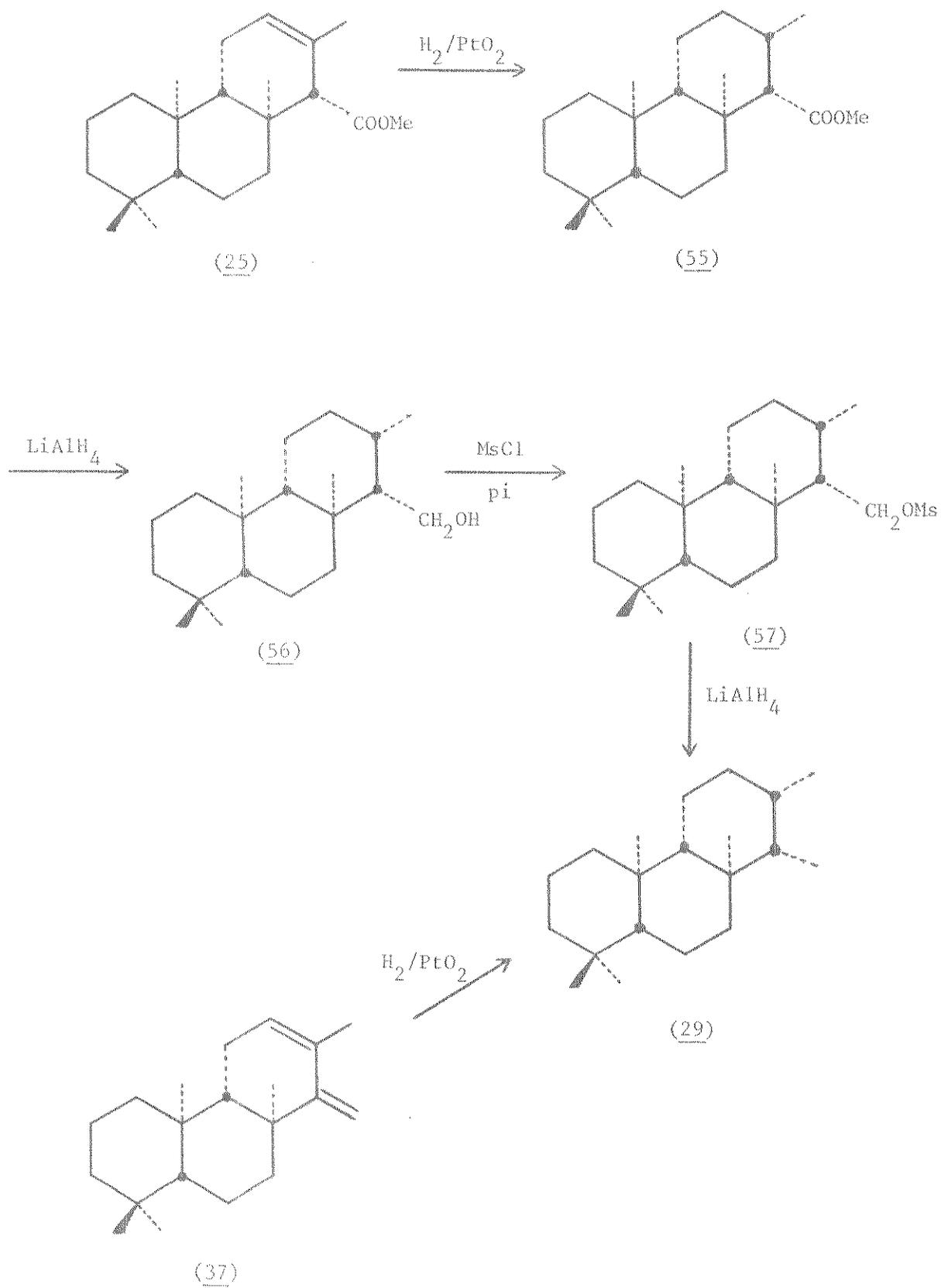
(55)

De posse do composto (55), a próxima etapa, seria a transformação do grupo carbometoxi em um grupo metila, mantendo-se a estereoquímica original. Esta transformação poderia ser realizada indiretamente, através da redução da função éster em álcool. Este álcool seria então mesilado e depois de reduzido com LiAlH_4 , forneceria o grupo metila equatorial sobre o carbono 14 /49/.

Um outro caminho que poderíamos prever para se chegar ao isocopalano (29), seria através da hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37), composto intermediário da síntese do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22). Baseado no resultado obtido com o composto (25), podemos supor que a hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37) ocorra também pela face " β " da molécula, que é a menos impedida estéricamente. Isto, levará, provavelmente, à formação exclusiva do isocopalano (29).

Resumindo, propomos para a obtenção do isocopalano (29), os caminhos de síntese descritos no esquema II.

ESQUEMA I I



V. EXECUÇÃO DA SÍNTESE DO ISOCOPALANO

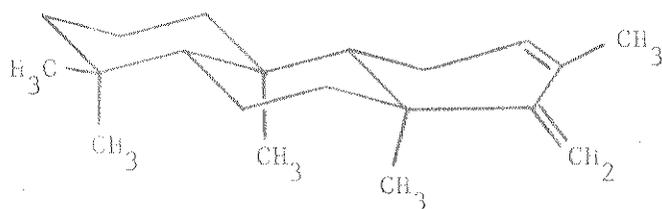
Uma vez que, já possuíamos em mãos, o 12,14-isocopaladieno (37), achamos por bem iniciar a nossa tentativa de síntese do isocopalano (29), a partir da hidrogenação catalítica daquele dieno.

Para tanto, o composto (37) foi dissolvido em acetato de etila e hidrogenado a 2 atm, utilizando o PtO_2 como catalisador. O produto da reação, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, apresentou absorções na região do infravermelho /E-17/ em: 2990-2850, 1470 e 1390 cm^{-1} , as quais são características para um hidrocarboneto saturado com grupo gem-dimetílico /37/. Pela análise do seu espectro de RMN- 1H /E-17/, observou-se apenas ressonâncias em campo alto, mais precisamente em δ 0,78-0,95 (18 H) e δ 1,04-2,00 (18 H), as quais foram atribuídas aos prótons metílicos dos carbonos: 15, 16, 17, 18, 19 e 20 e aos prótons metilênicos do sistema cíclico, respectivamente. As ausências dos sinais em δ 4,83 e 5,69, confirmaram a completa hidrogenação do 12,14-isocopaladieno (37).

Entretanto, quando analisado por CFG, observou-se que o produto da reação, era uma mistura formada por dois hidrocarbonetos, na proporção aproximada de 6:4 /C-4/.

A partir disto, realizamos um estudo mais cuidadoso da estrutura do composto (37), com um modelo molecular Dreiding. Observamos, que o anel C desta estrutura é bastante plano, o que possibilitaria a introdução do catalisador pelas duas faces da molécula.

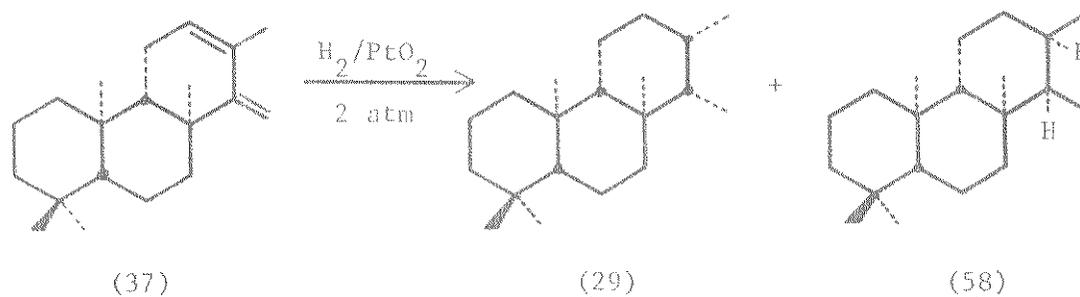
Baseado nos resultados obtidos por CFG e na observação acima, podemos supor que a hidrogenação catalítica do 12,14-iso-



(37)

copaladieno (37), ao contrário da hidrogenação do 12-isocopaleno-15-oato de metila (25), ocorreu pelas duas faces daquela molécula, formando, provavelmente, os hidrocarbonetos (29) e (58), que seriam diastereoisômeros nos carbonos 13 e 14.

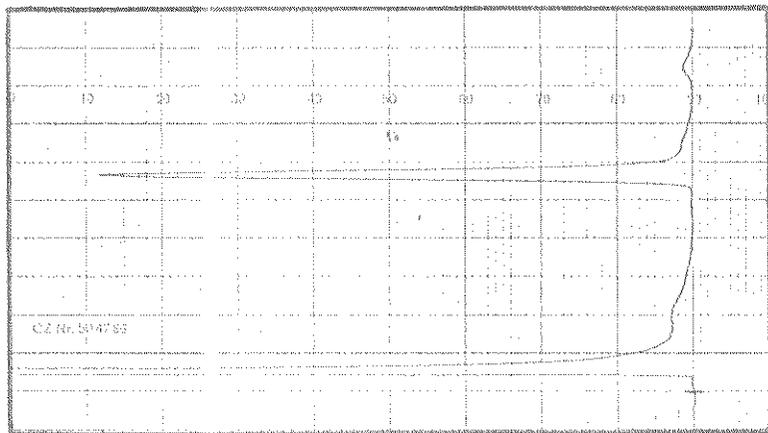
Posteriormente, por injeção simultânea com o padrão — obtido por redução de (57) com lítio em amônia líquida —, foi possível identificar o composto com maior tempo de retenção como sendo o isocopalano (29) /C-5/.



Como não foi possível obter exclusivamente o isocopalano (29), pela hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37), resolvemos tentar o outro caminho de síntese planejado anteriormente (esquema II), que utiliza o próprio 12-isocopaleno-15-oato de metila (25), como composto de partida.

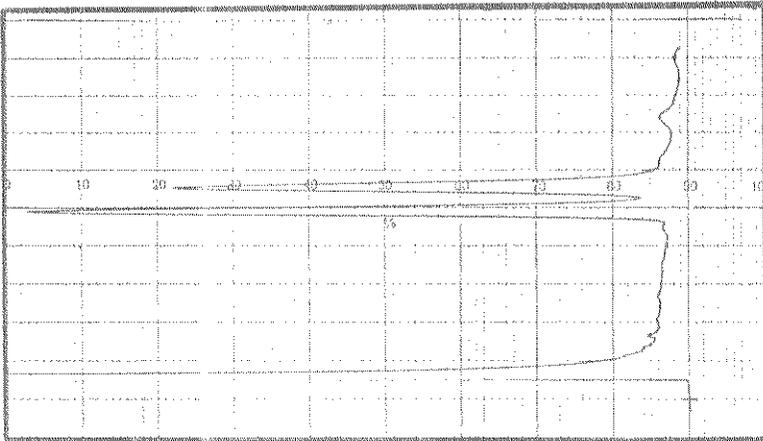
Para tanto, o composto (25) foi dissolvido em acetato de etila e hidrogenado a 2 atm, empregando o PtO_2 como catalisador. Após recristalizações em metanol, foram obtidos cristais incolores com ponto de fusão de 145-146°C e rotação óptica de +8,0°.

HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DO 12,14-ISOCOPALADIENO (37)

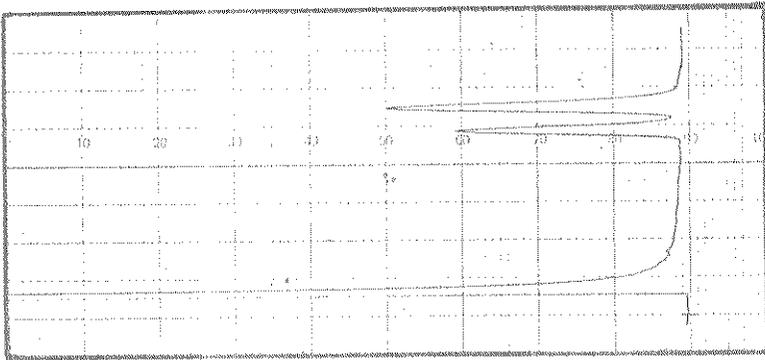


/C-3/ - Cromatograma do composto de partida (37).

CONDIÇÕES: Coluna - 250°C
 Injetor - 270°C
 Detector - 300°C

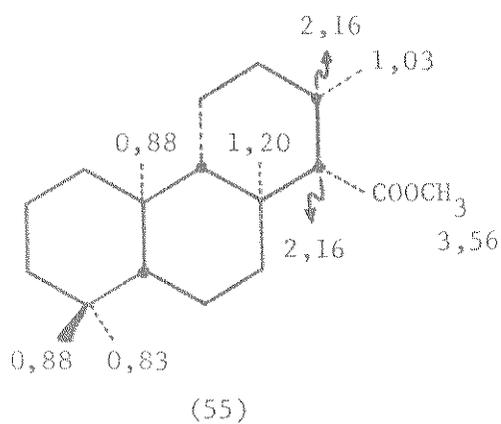


/C-4/ - Cromatograma do produto bruto da reação.



/C-5/ - Cromatograma da injeção simultânea do produto da reação com o isocopalano (29).

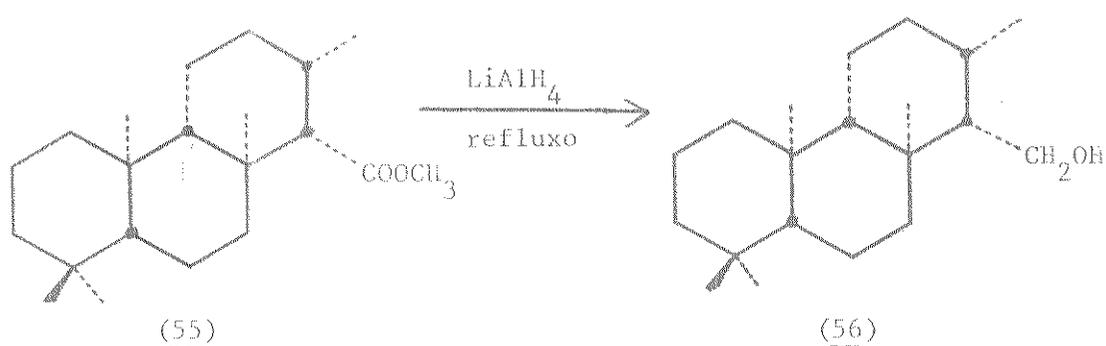
Analisando-se seu espectro de massa, observou-se o pico referente ao íon molecular em m/e 320 e o pico base em m/e 191. Na região do infravermelho /E-18/, observou-se absorções em 1730 (ν C=O) e 1160 cm^{-1} (ν C-O), denotando assim, a presença de um grupo carbometoxi /37/. Pela análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-18/, verificou-se a presença de sinais em: δ 0,83 (3H), 0,88 (6H) e 1,03 (3H), os quais foram atribuídos, por comparação com o composto (25), aos prótons metílicos dos carbonos: 19, 18, 20 e 16, respectivamente. O singlete em δ 1,20 foi relacionado aos prótons metílicos do carbono 17, e o sinal a δ 2,16 (2H), aos prótons ligados aos carbonos 13 e 14. A ressonância em δ 3,56, foi atribuída aos prótons metílicos do grupo carbometoxi. Estes resultados estão coerentes com aqueles citados na literatura, confirmando assim, a obtenção exclusiva do 15-isocopalanoato de metila (55) /18,19/.



O composto (55) foi então reduzido com LiAlH_4 , em éter etílico anidro. O produto obtido, após recristalizações em hexano, forneceu cristais incolores, em forma de agulhas, com ponto de fusão de $138-140^\circ\text{C}$ e rotação óptica de $+11,0^\circ$. Analisando-se o seu espectro de massa, observou-se o pico relativo ao íon

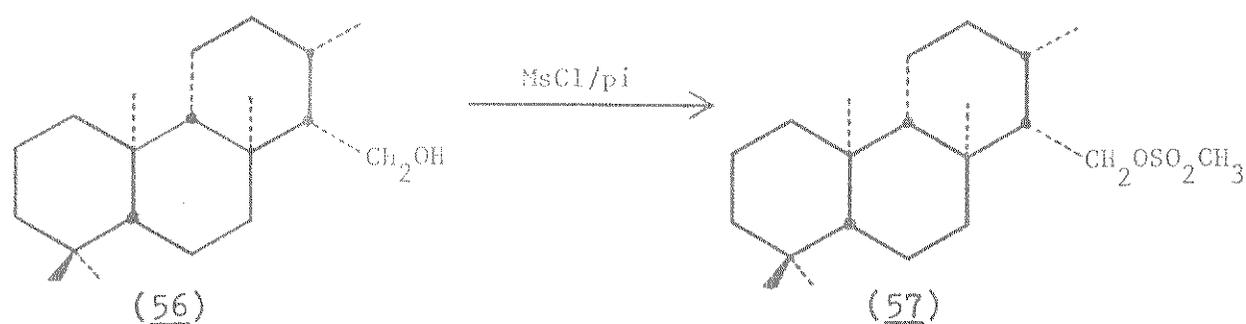
molecular em m/e 292 e o pico base em m/e 191. Os dados obtidos pela análise elementar (C - 82,53; H - 12,53%) foram coerentes com aqueles calculados (C - 82,12; H - 12,41%) para a fórmula mínima $C_{20}H_{30}O$. Examinando-se o seu espectro na região do infravermelho /E-19/, observou-se absorções em 3360 e 1040 cm^{-1} , referentes aos ν O-H e ν C-O de um grupo hidroxila ligado a um carbono primário /37/. Pela análise do seu espectro de RMN- 1H /E-19/, observou-se singletos em: δ 0,83, 0,86 e 0,89, e em δ 1,00, a parte de um dubleto em campo baixo (a integração de δ 0,83 a 1,00, correspondeu a 15H). Estes sinais foram atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos: 16, 17, 18, 19 e 20. O multiplete em δ 3,69 (2H), foi atribuído aos prótons metilênicos do carbono 15.

A estrutura proposta para o 15-isocopalanol (56) foi confirmada ainda, através da análise do seu espectro de RMN- ^{13}C . Os deslocamentos químicos observados, foram comparados com aqueles obtidos através de cálculos teóricos, utilizando-se os parâmetros de substituição, propostos na literatura /50,51/. Estes resultados serão discutidos no próximo capítulo.



A seguir, o 15-isocopalanol (56) foi tratado com cloreto de mesila em piridina, obtendo-se o metanossulfonato do 15-iso-

copalanol (57), conforme foi confirmado pela análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-21/. Os singletos em δ 0,86 e 0,93 e a parte de um dubleto, em campo baixo, a δ 1,06 (de 0,86 a 1,06, integração para 15H), foram atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos: 16, 17, 18, 19 e 20. O singlete em δ 3,03, foi atribuído aos prótons metílicos do grupo mesila. O multiplete em δ 4,36, foi atribuído aos prótons metilênicos do carbono 15. Estes prótons encontram-se bem mais desprotegidos, quando comparados com os correspondentes do 15-isocopalanol (56) /E-19/.

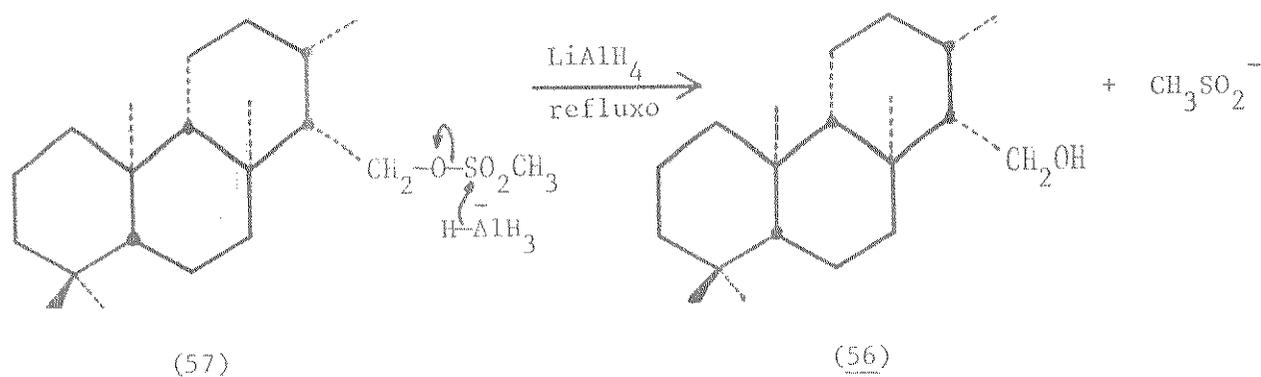


O metanossulfonato do 15-isocopalanol (57) foi em seguida reduzido com LiAlH_4 , em tetraidrofurano anidro, sob refluxo /49/. Obteve-se um sólido cristalino incolor, com características físicas e espectroscópicas idênticas às do 15-isocopalanol (56).

A reação lateral de regeneração do álcool de origem, durante a redução com LiAlH_4 de alguns tosilatos de alquila, tem sido citada com certa frequência na literatura /52,53/. Mecanicamente, este fato pode ser explicado pelo ataque nucleofílico do íon alumínio-hidreto ao átomo de enxôfre do grupo sulfonato, originando-se assim, o álcool correspondente e o anion p-toluenossulfinato /54/. Na literatura há menção também, sobre a ocorrência deste tipo de reação lateral, durante a redução dos

mesilatos de alquila com LiAlH_4 /55/.

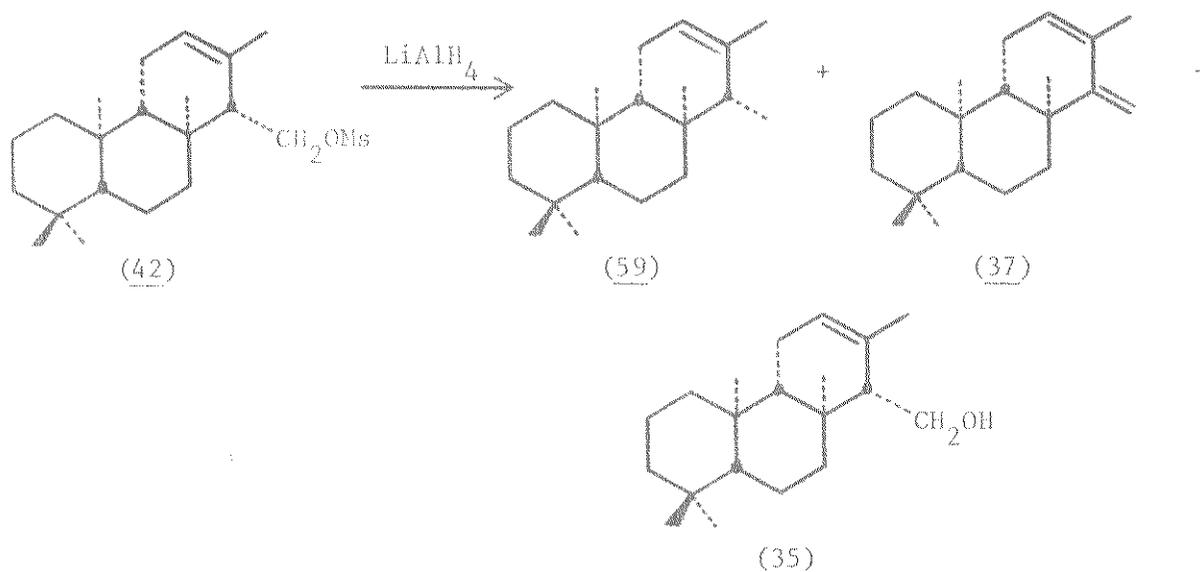
No composto (57) devido, provavelmente, ao impedimento estérico a que o carbono 15 está sujeito, torna-se difícil o acesso do íon alumínio-hidreto a este átomo de carbono, restando somente, a possibilidade do ataque ao átomo de enxôfre do grupo sulfonato. Isto, leva à formação exclusiva do 15-isocopalanol (56).



Como a redução do composto (57) com LiAlH_4 , não forneceu o resultado desejado, resolvemos reduzir pelo mesmo processo, o metanossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (42). Conseguindo reduzir o composto (42), será obtido o 12-isocopaleno (59), que por hidrogenação catalítica, poderá formar o isocopalano (29).

Para tanto, o metanossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (42) foi refluxado com LiAlH_4 , em tetraidrofurano anidro. Por CCD, o produto bruto da reação mostrou ser uma mistura de dois compostos de polaridades bastante diferentes. Assim sendo, para isolar os constituintes desta mistura, o produto bruto da reação foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel. Com hexano, foi eluído um sólido cristalino que apresentou um espectro de RMN^{-1}H /E-22/ muito complexo e portanto, aparentando ser uma mistura. Analisado por CFG, comprovou-se que realmente se

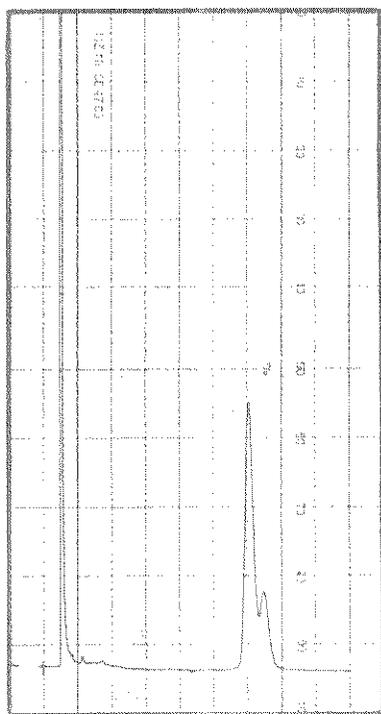
tratava de uma mistura formada de dois compostos, na proporção aproximada de 8:2 /C-6/. O composto com maior tempo de retenção foi identificado, por injeção simultânea com amostra autêntica, como sendo o 12,14-isocopaladieno (37) /C-7/. O outro composto, presente em maior quantidade nesta fração, deve ser provavelmente, o 12-isocopaleno (59). Entretanto, não foi possível caracterizá-lo, devido a impossibilidade de separá-lo do composto (37), pelos métodos cromatográficos disponíveis (CCE e CC). Com uma mistura de hexano-acetato de etila (95:5; v/v) foi eluído o composto mais polar, na forma de um sólido cristalino, que apresentou características físicas e espectroscópicas idênticas às do 12-isocopaleno-15-ol (35).



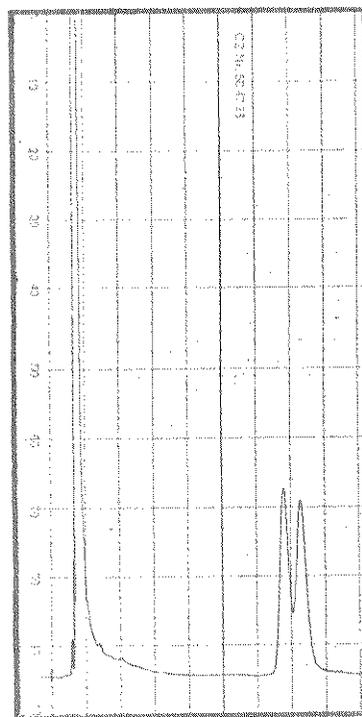
Como a hidrogenação catalítica desta fração de hidrocarbonetos levará certamente, à formação de uma mistura de diastereoisômeros, já que se encontra presente o composto (37), resolvemos abandonar também este caminho de síntese.

Uma outra possibilidade para sintetizar o isocopalano (29), seria a hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60).

REDUÇÃO DO METANOSSULFONATO DO
12-ISOCOPALEN-15-OL (42) COM LiAlH_4



/C-6/



/C-7/

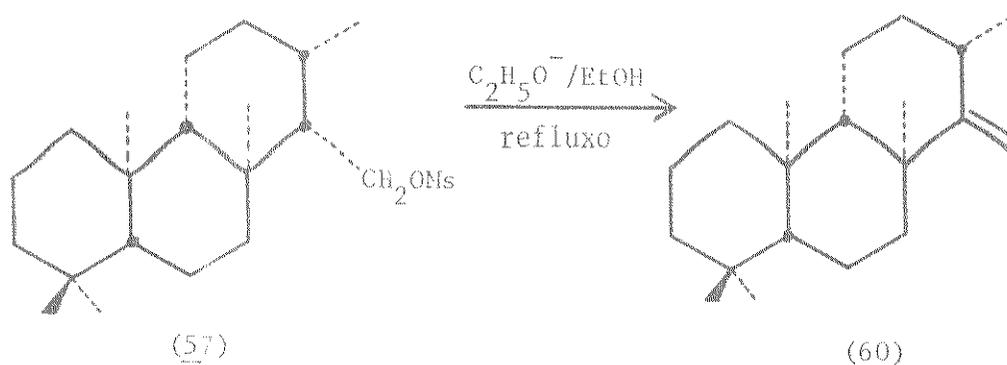
/C-6/ - Cromatograma do produto da reação (fração eluída com hexano).

/C-7/ - Cromatograma da injeção simultânea da fração de hidrocarbonetos com o 12,14-isocopaladieno (37).

CONDIÇÕES: Coluna - 250°C
Injetor - 270°C
Detector - 300°C

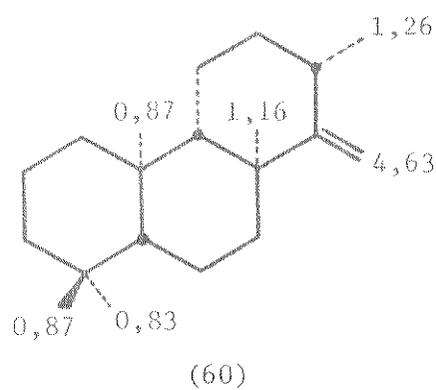
Devido ao maior impedimento estérico da face α desta molécula, a introdução dos hidrogênios deverá ocorrer pela face β , levando, provavelmente, à formação exclusiva do composto (29).

Assim sendo, baseado na provável semelhança de reatividade observada para os compostos (36) e (42), o metanossulfonato do 15-isocopalanol (57), foi tratado com etóxido de sódio em etanol anidro.



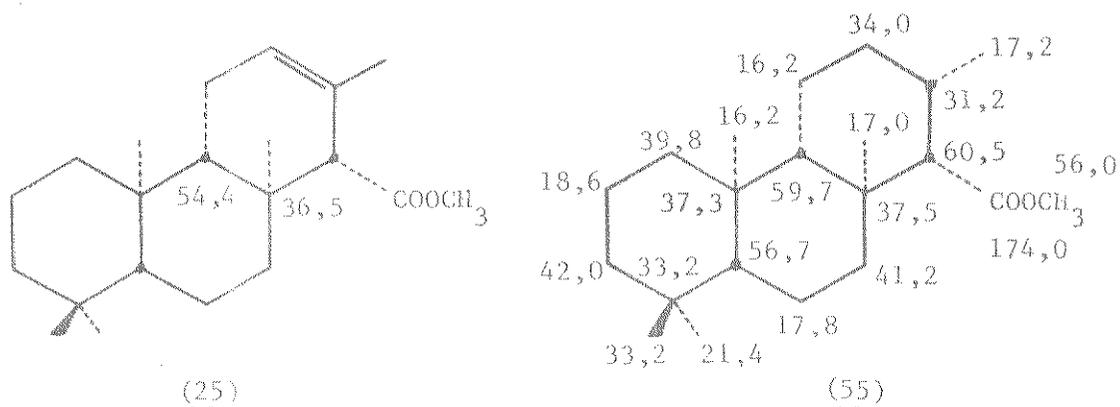
Após 48 horas sob refluxo, obteve-se um sólido cristalino incolor, com ponto de fusão de 77,5-78,5°C e rotação óptica de -4,1°. Analisando-se o seu espectro de massa, observou-se o pico relativo ao íon molecular, a m/e 274. Os resultados obtidos pela análise elementar (C - 87,44; H - 12,48%) foram coerentes com aqueles calculados (C - 87,51; H - 12,49%) para a fórmula mínima $\text{C}_{20}\text{H}_{34}$. As absorções em 3070 ($\nu_{\text{as}}=\text{CH}_2$), 1630 ($\nu\text{C}=\text{C}$) e 890 cm^{-1} (δCH), observadas em seu espectro na região do infravermelho /E-23/, foram atribuídas ao grupo metilênico terminal. Pela análise do seu espectro de RMN- ^1H /E-23/, foi possível confirmar a existência daquele grupo, baseado na presença de um singlete em δ 4,63 (2H), o qual foi atribuído aos prótons olefínicos terminais do carbono 15. Observou-se ainda, singletos em: δ 0,83 (3H), 0,87 (6H) e 1,16 (3H), os quais foram atribuídos, por comparação com o composto (55), aos prótons metílicos dos

carbonos: 19, 18, 20 e 17, respectivamente. O duplete em δ 1,26 ($J = 4$ Hz), foi atribuído aos prótons metílicos do carbono 16.



A estrutura do 14-isocopaleno (60) foi confirmada ainda pela análise do seu espectro de RMN- ^{13}C /E-24/.

Por comparação com os deslocamentos químicos do 12,14-isocopaladieno (37) e do 15-isocopalanoato de metila (55) /18,19/, o anel A e os carbonos: 6, 7, 11, 18, 19 e 20, do composto (60), puderam ser assinalados sem maiores dificuldades. Os sinais em δ 40,3 e 57,1, foram atribuídos aos carbonos homoalílicos 8 e 9, respectivamente. Estas desproteções estão coerentes com os efeitos observados na hidrogenação do 12-isocopaleno-15-oato de metila (indo de 25 para 55) /18,19/.

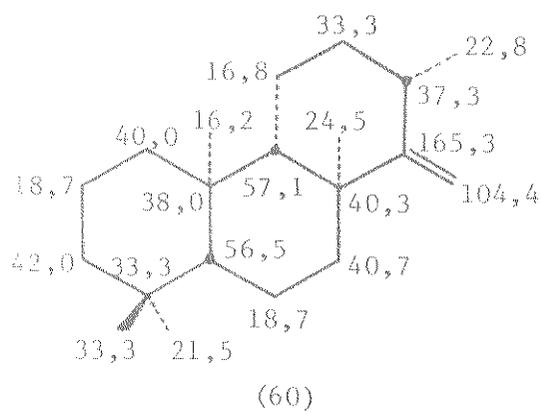
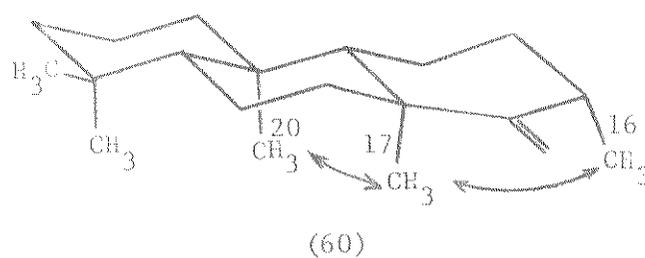


$\Delta\delta$ (55 \rightarrow 25):

C-9: 5,3 ppm

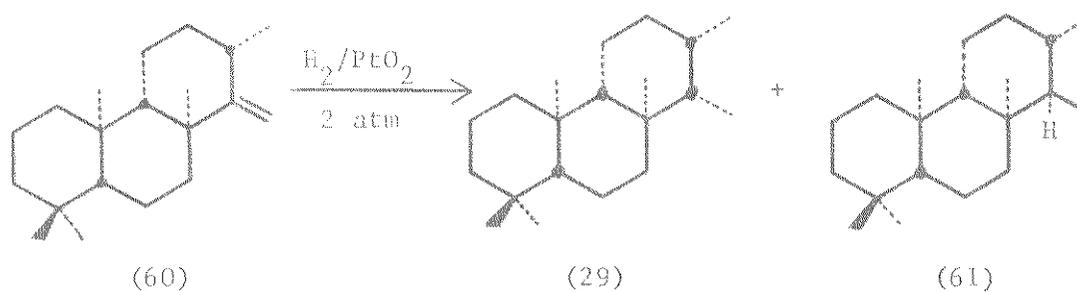
C-8: 1,0 ppm

Pela análise do espectro obtido nas condições de FDFF, a tribuiu-se os sinais em δ 33,3 (t) e 37,3 (d), aos carbonos 12 e 13, respectivamente. Dos carbonos sp^2 , os sinais em δ 165,3 (s) e 104,4 (t), foram atribuídos aos carbonos 14 e 15, respectivamente. Os sinais em δ 22,8 e 24,5, foram atribuídos aos carbonos 16 e 17, respectivamente. Novamente em (60), como em (37), o carbono 17 possui maior número de interações $-\delta$ syn-axiais, encontrando-se portanto, mais desprotegido com relação ao carbono 16.



A seguir, o composto (60) foi dissolvido em acetato de etila e hidrogenado a 2 atm, empregando o PtO_2 como catalisador.

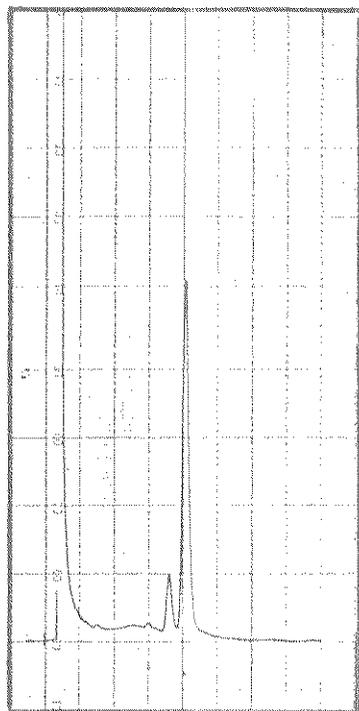
Analisando-se o espectro de RMN- ^1H /E-25/ do produto bruto da reação, observou-se um singlete largo em δ 0,86 e a parte de um dubleto, a campo baixo, em δ 0,94, integrados para dezoito prótons. De δ 1,00 a 2,00, observou-se um multiplete integrado também, para dezoito prótons. Não se observou a ressonância em δ 4,63, o que comprova a total hidrogenação do composto (60). Através da análise por CFG, evidenciou-se que o produto da hidrogenação era uma mistura de dois compostos, na proporção aproximada de 1:9 /C-8/. Posteriormente, por injeção simultânea com o composto padrão, identificou-se o produto com maior tempo de retenção, como sendo o isocopalano (29) /C-9/. Baseado nestes resultados, somos levados a concluir que a hidrogenação ocorreu, contrariamente ao esperado, pelas duas faces da molécula. Portanto, o composto com menor tempo de retenção deve ser o 14-epi-isocopalano (61).



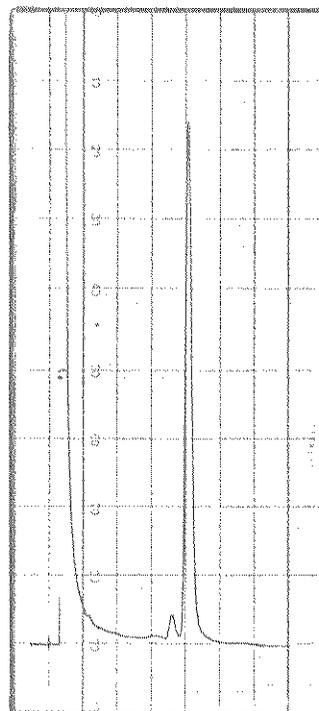
Injetando-se simultâneamente, no cromatôgrafo de fase gasosa, os produtos brutos das reações de hidrogenação catalíticas dos hidrocarbonetos: 12,14-isocopaladieno (37) e 14-isocopalano (60), obteve-se um cromatograma com apenas dois picos /C-10/.

Baseado nestes resultados, podemos supor que o produto

HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DO 14-ISOCOPALENO (60)



/C-8/

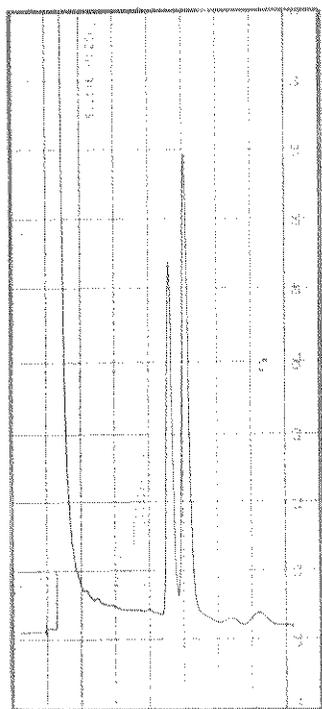


/C-9/

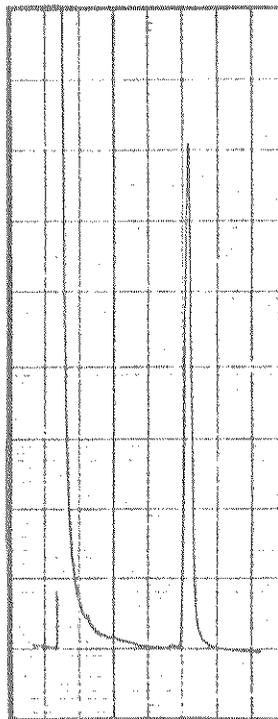
/C-8/ - Cromatograma do produto bruto da reação.

/C-9/ - Cromatograma da injeção simultânea do produto da reação com o isocopalano (29)

CONDIÇÕES: Coluna - 250°C
Injetor - 270°C
Detector - 300°C



/C-10/



/C-11/

/C-10/ - Cromatograma da injeção simultânea dos produtos das hidrogenações catalíticas do 12, 14-isocopaladieno (37) e do 14-isocopaleno (60).

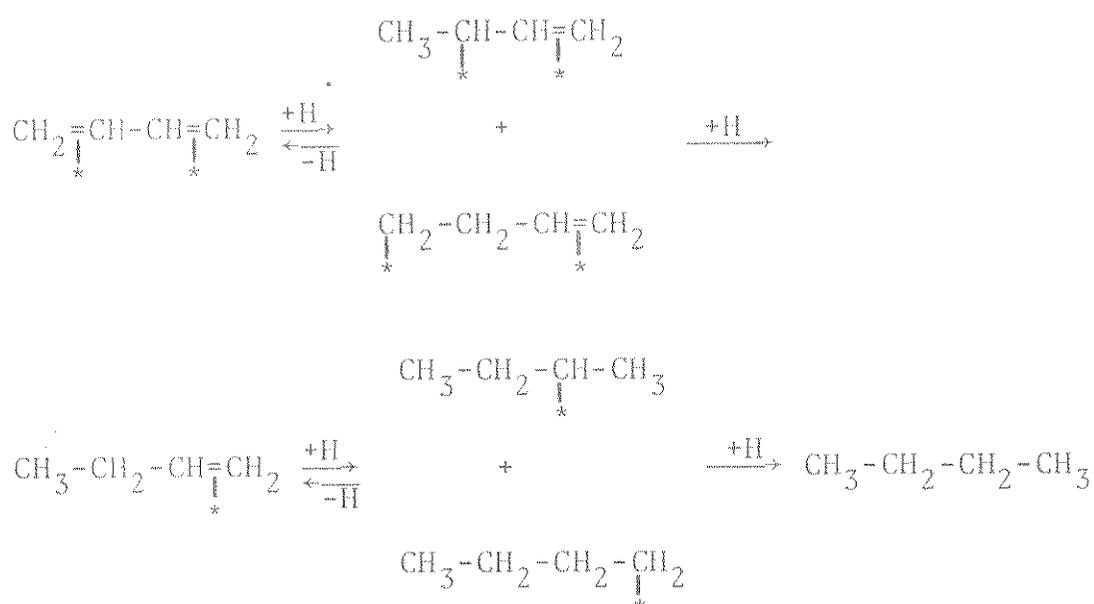
/C-11/ - Cromatograma do isocopalano (29).

CONDIÇÕES: Coluna - 250°C
Injetor - 270°C
Detector - 300°C

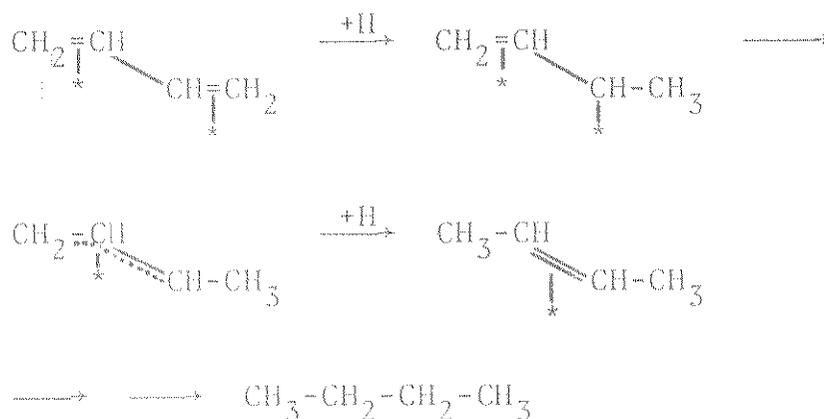
com menor tempo de retenção /C-4/, obtido da hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37), seja o 14-epi-isocopalano (61) e não o composto (58), conforme havíamos proposto anteriormente.

Geralmente, a hidrogenação das duplas ligações de um sistema 1,3-diênico, pode ocorrer através de dois mecanismos distintos /56/, a saber:

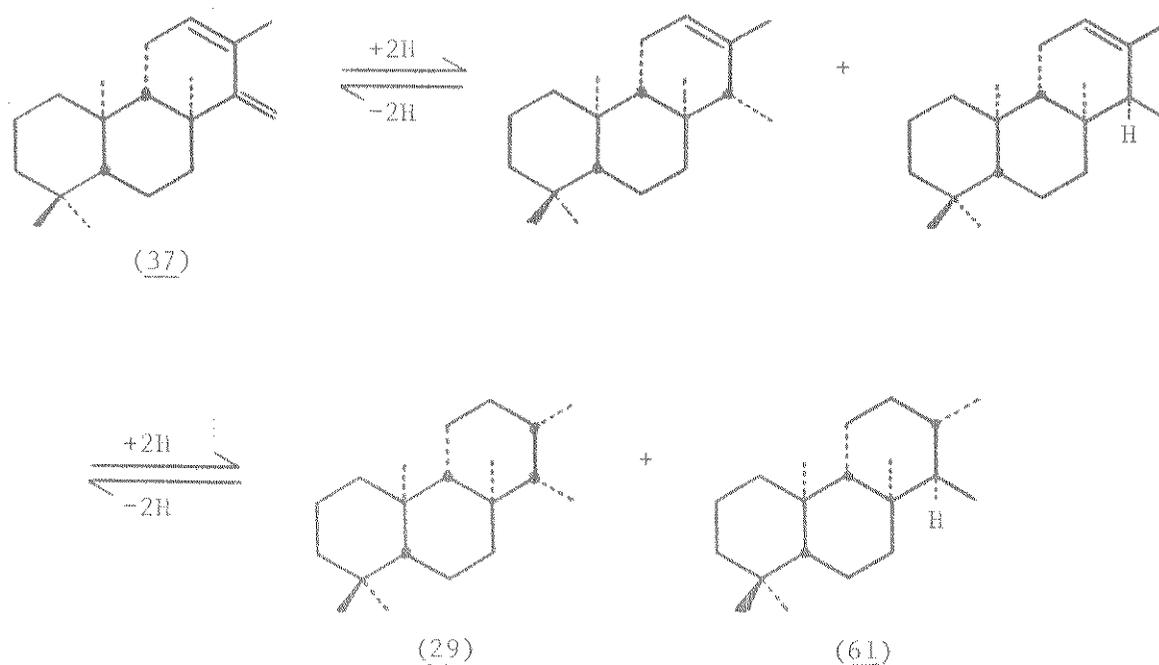
a) Adição -1,2-cis-



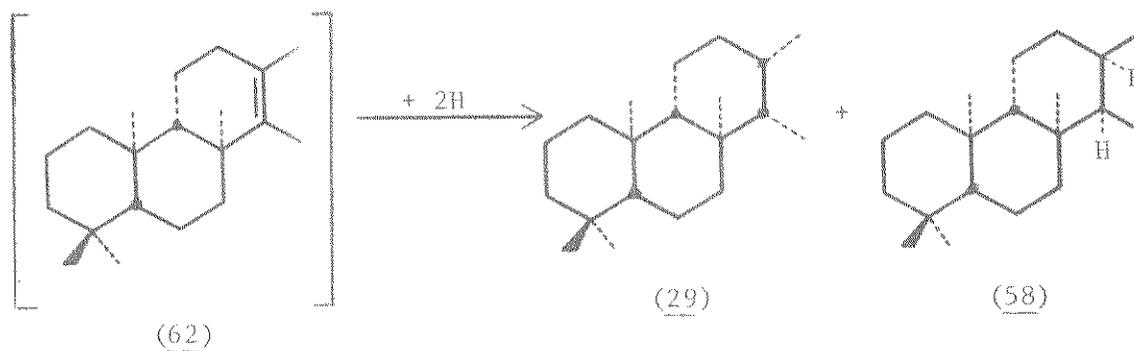
b) Adição 1,4-cis-



Baseado no mecanismo de adição -1,2-cis, podemos supor que durante a hidrogenação do 12,14-isocopaladieno (37), seja mais provável a formação do 14-epi-isocopalano (61), que a do composto (58). Uma vez que, por este mecanismo as duas duplas ligações do composto (37), poderiam ser hidrogenadas isoladamente. Assim sendo, a introdução do hidrogênio à dupla ligação sobre o carbono 12, ocorreria exclusivamente pelo lado β da molécula, que é o lado menos impedido estêricamente. Enquanto, que a dupla ligação sobre o carbono 14, por ser mais desimpedida estêricamente, conforme foi observado na hidrogenação do composto (60), poderia ser hidrogenado pelos dois lados do plano olefínico. Isto levaria à formação exclusiva dos compostos (29) e (61).



Entretanto, se a reação de hidrogenação ocorrer pelo mecanismo de adição -1,4-cis, torna-se possível a formação do composto (58). Pois, neste caso, haveria a formação do intermediário (62), que por posterior hidrogenação, originaria os compostos (29) e (58). Isto, se a entrada dos hidrogênios ocorrer pelas duas faces da molécula (62).



Embora o mecanismo de adição-1,2-cis seja mais coerente, para explicar os resultados obtidos através da análise feita por CFG, não nos é possível afirmar que o composto com menor tempo de retenção, formado na hidrogenação do 12,14-isocopaladieno (37), seja idêntico ao 14-epi-isocopalano (61). Para se ter realmente certeza acerca da estrutura daquele composto, seria necessário isolá-lo e compará-lo, através de suas características físicas e espectroscópicas, com o 14-epi-isocopalano (61). Entretanto, devido a impossibilidade de separá-los de suas respectivas misturas, através dos métodos cromatográficos disponíveis (CCE e CC), não foi possível realizar tais comparações.

Como a hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60) forneceu também, uma mistura de diastereoisômeros no carbono 14, resolvemos tentar um outro método de síntese a partir do qual, possamos obter exclusivamente o isocopalano (29).

Uma outra possibilidade, seria a redução do metanossulfonato do 15-isocopalanol (57) com lítio em amônia líquida, sob refluxo /55/.

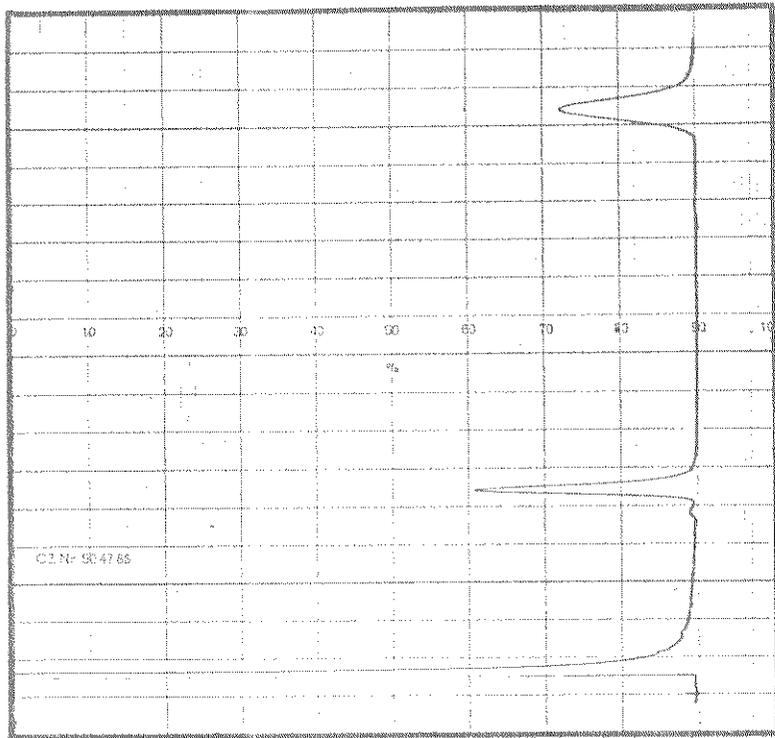
Para isto, uma solução do composto (57), em tetraidrofurano anidro, foi adicionada a uma solução de lítio em amônia líquida. Em seguida, foi acrescentado à mistura reacional, mais lítio, até que a mesma tomasse uma coloração azul-escuro perma-

nente. Esta mistura foi então, deixada sob refluxo e com agitação, durante 30 minutos e em seguida, foi adicionado etanol. Obteve-se dois compostos, conforme as análises por CCD e CFG/C-12/ do produto bruto da reação.

O composto mais polar, foi identificado através dos métodos físicos e espectroscópicos usuais, como sendo o 15-isocopalanol (56). O menos polar, obtido na forma de um sólido cristalino, fundiu a 109-110°C e apresentou uma rotação óptica de +9,3°. Analisando-se seu espectro de massa, observou-se o pico correspondente ao íon molecular em m/e 276 e picos em m/e : 261, 191, 177 e 137. Estes três últimos picos são característicos de estruturas que possuam um sistema 4,4,8,10-tetrametildecalina, como é o caso do isocopalano (29). Os resultados obtidos pela análise elementar (C - 86,56; H - 12,97%) foram coerentes com aqueles calculados (C - 86,88; H - 13,12%) para a fórmula mínima $C_{20}H_{36}$. As absorções em: 2990-2840 (ν CH_2 e ν CH_3), 1470 (δ_{as} CH_3) e 1390 cm^{-1} (δ_s CH_3), observadas no espectro obtido na região do infravermelho /E-26/, podem ser atribuídas a um hidrocarboneto saturado com grupo gem-dimetílico (38). Analisando-se seu espectro de RMN- 1H /E-26/, observou-se sinais em: δ 0,75 (a parte de um dubleto em campo alto), 0,85 (um singlete largo) e 0,93 (a parte de um dubleto em campo baixo). Estes sinais, cuja integração correspondeu a 18H, foram atribuídos aos prótons metílicos dos carbonos: 15, 16, 17, 18, 19 e 20. Entre δ 1,15 e 1,90, observou-se um multiplete, integrado para 18H, o qual foi atribuído aos prótons metilênicos do sistema cíclico.

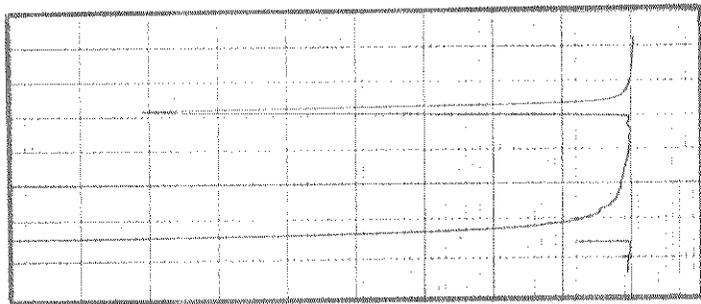
A estrutura proposta para o isocopalano (29) foi confirmada ainda, através da análise do seu espectro de RMN- ^{13}C . Os deslocamentos químicos observados foram comparados com aqueles

REDUÇÃO DO METANOSSULFONATO DO 15-ISOCOPALANOL (57) COM LÍCIO EM AMÔNIA LÍQUIDA.



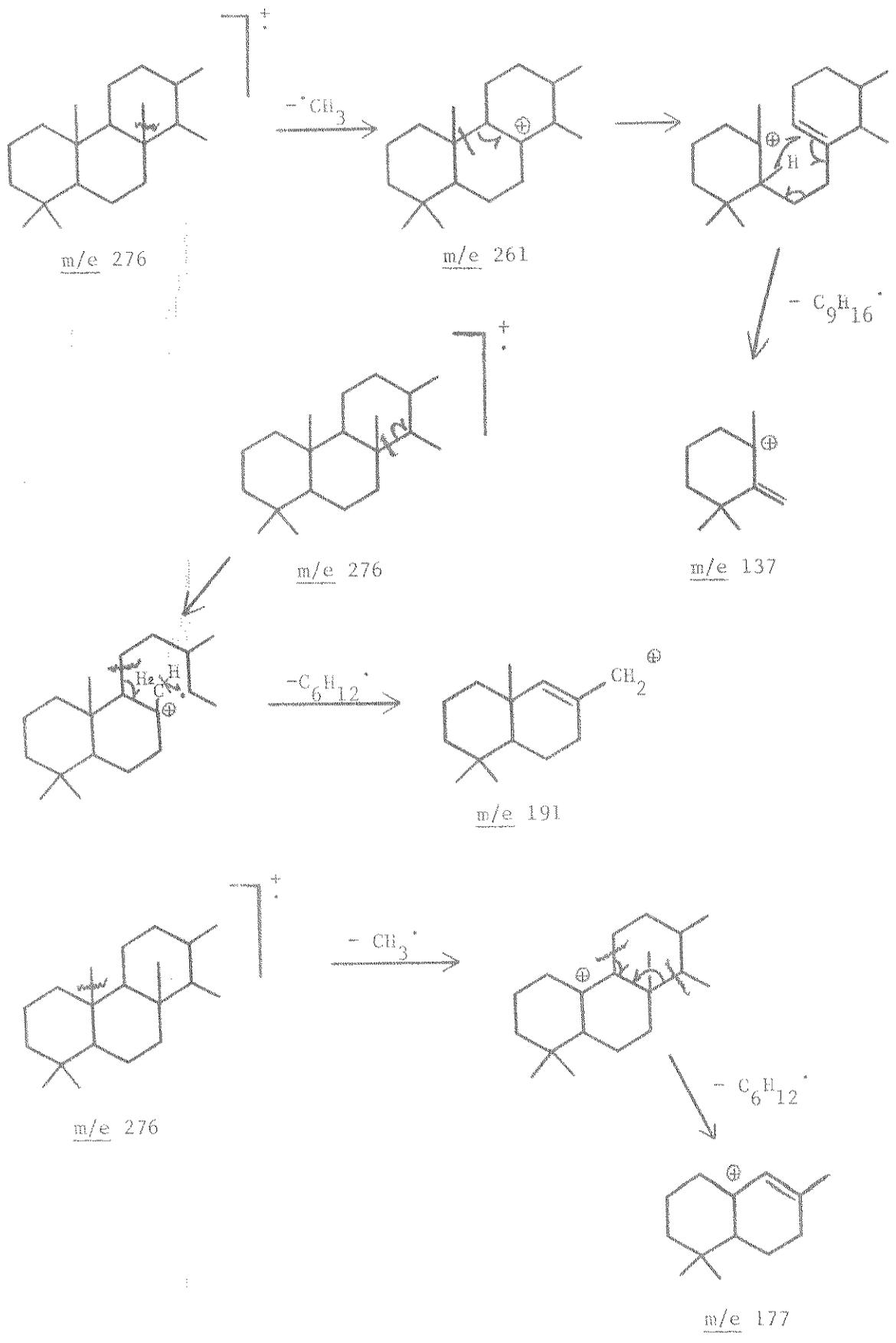
/C-12/ - Cromatograma do produto bruto da reação.

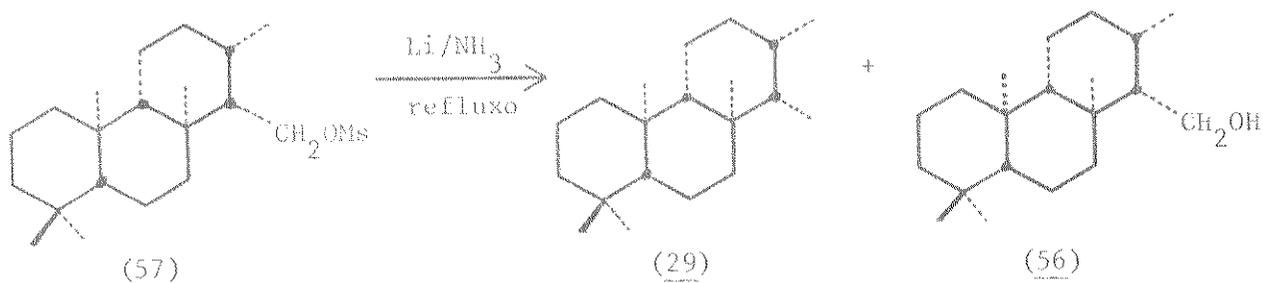
CONDIÇÕES: Coluna - 250°C
Injetor - 270°C
Detector - 300°C



/C-13/ - Cromatograma do composto de menor tempo de retenção (isocopano 29).

ESQUEMA III

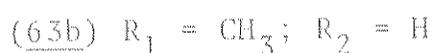
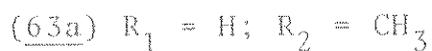
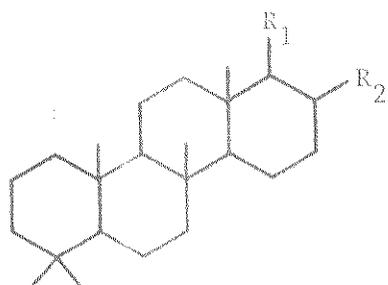




obtidos através de cálculos teóricos, usando os parâmetros de substituição propostos na literatura /50/. Estes resultados se rão discutidos no próximo capítulo.

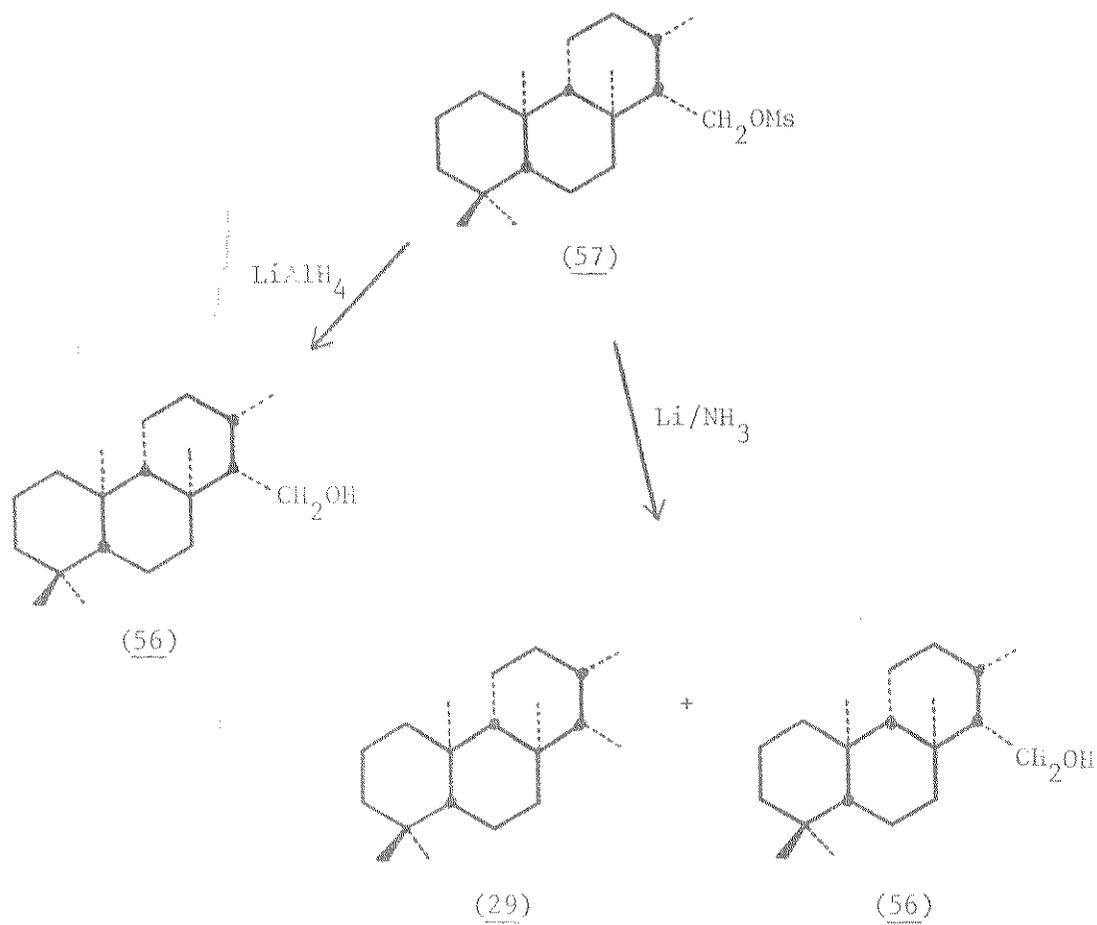
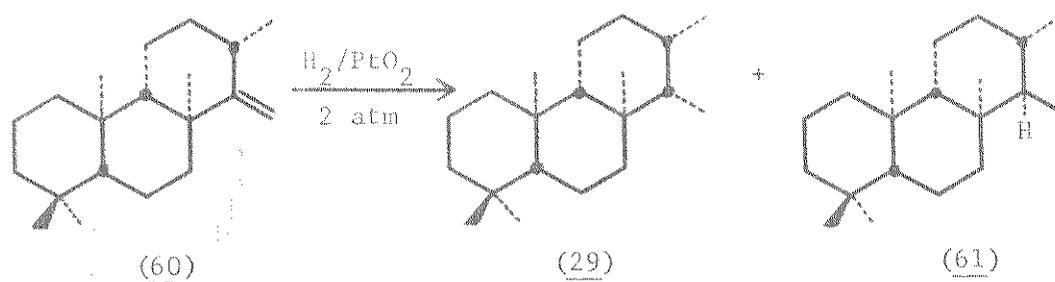
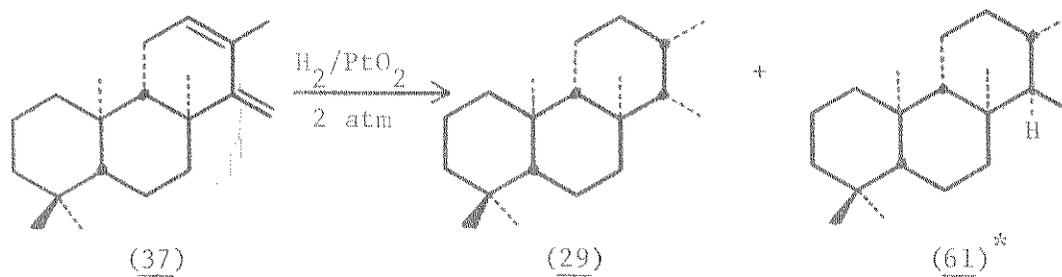
No esquema III, encontram-se as estruturas sugeridas, como as mais prováveis, para os principais íons observados no espectro de massa do isocopalano (29).

É interessante assinalar que no espectro de massa deste composto, observa-se todos os picos relativos aos íons de m/e 192, para baixo, os quais foram citados para os hidrocarbonetos, derivados de sesterpenos tetracíclicos, isolados de argilas provenientes dos EUA e cujas estruturas têm sido propostas como sendo (63a) ou (63b) /57/.



No esquema IV, estão resumidos os diversos métodos de síntese empregados na tentativa de obtenção do isocopalano (29).

ESQUEMA IV



* ou (58) ?

VI. ESTUDOS DE RMN-¹³C DO ISOCOPALANO
E DO 15-ISOCOPALANOL

A ressonância de um determinado núcleo de ¹³C é função de sua natureza (tipo de hibridização) e do seu ambiente químico (efeitos: estéricos, de van der Waals, indutivos e dos substituintes).

Entre estes últimos fatores, os efeitos causados pelos substituintes são de grande importância nas atribuições dos deslocamentos químicos de ¹³C de uma determinada estrutura. Tem-se observado que, os substituintes em posições: α, β, γ e δ, contribuem de forma aditiva, para o deslocamento químico de um determinado carbono alifático /62/.

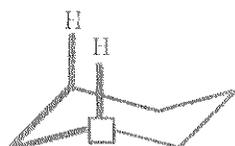
Baseado nesta propriedade aditiva dos efeitos dos substituintes, torna-se possível prever teoricamente, os deslocamentos químicos de ¹³C dos carbonos de um determinado composto, utilizando-se para isto, parâmetros de substituição obtidos empiricamente.

Para os cálculos dos deslocamentos químicos de ¹³C do isocopalano (29) e do 15-isocopalanol (56), utilizamos o método de cálculo recentemente proposto para compostos ciclohexenóides com conformação em cadeira /41,50,51,58/. Este método utiliza dois tipos de parâmetros de substituição, a saber:

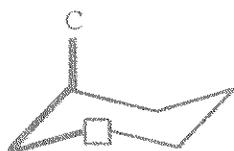
a) Parâmetros de referência - são deslocamentos químicos padrões, utilizados como valores de partida para a obtenção das ressonâncias dos carbonos: primários, secundários, terciários e quaternários; sendo designados pelos símbolos: P, S, T e Q, respectivamente. Os valores destes parâmetros irão depender do tipo de composto em estudo (álcool, hidrocarbonetos, aminas, etc).

b) Parâmetros estruturais: são aqueles que estão associados com a presença de interações entre o carbono em estudo e os substituintes em posições: β , γ e δ . Os valores destes parâmetros são adicionados ao respectivo parâmetro de referência, baseado nas relações estruturais existentes entre o carbono em estudo e os substituintes naquelas posições. Portanto, as definições e valores de tais parâmetros irão depender do tipo de composto em estudo. Assim, para os hidrocarbonetos saturados, são propostos os seguintes:

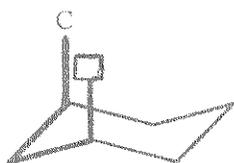
-HC: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações hidrogênio-hidrogênio do tipo 1,3-diaxiais, existentes entre os hidrogênios ligados ao carbono em estudo, e ao substituinte em posição β (carbono β).



-CC: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações exocíclicas carbono-carbono do tipo gauche.

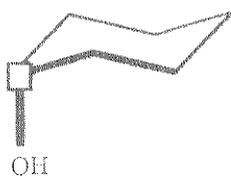


δ : é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações carbono-carbono do tipo δ sin-axiais.

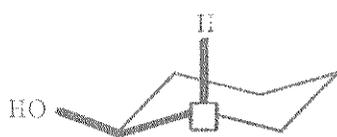


Para os álcoois, além daqueles parâmetros citados para os hidrocarbonetos saturados, são propostos os seguintes:

-OC: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações do tipo gauche, entre o oxigênio e o carbono a ele ligado.



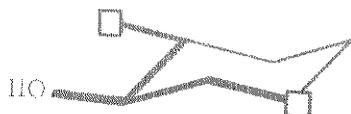
-HO: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações do tipo gauche, entre hidrogênio-oxigênio.



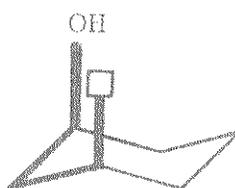
-CO: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações do tipo gauche, entre carbono-oxigênio.



$-\gamma$: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações do tipo gauche, ou com as do tipo anti- γ , entre o carbono em estudo e o oxigênio. Este parâmetro só é utilizado, quando o grupo hidroxila- γ anti, está em posição equatorial.



$-\delta$: é o incremento de deslocamento químico, associado com as interações do tipo δ sin-axiais, entre o carbono em estudo e o grupo hidroxila.



Os parâmetros discutidos acima, bem como os seus valores numéricos, estão resumidos na tabela II.

O item referente ao carbono 14 do 15-isocopalanol (56) - conformero C - (tabela IV) poderá servir para explicar os símbolos e abreviações utilizados nos cálculos dos deslocamentos químicos de ^{13}C dos compostos (29) e (56).

Naquele item há dois grupos de parâmetros: C-14 T350-01100. O primeiro grupo, indica os parâmetros referentes ao hidrocarboneto e o segundo, os parâmetros relativos ao grupo funcional, que no caso é a hidroxila.

Para carbonos sp^3 , que não sejam heterossubstituídos, a

série de parâmetros referentes ao hidrocarboneto inicia com o símbolo indicativo do seu respectivo parâmetro de referência. Para carbonos heterossustituídos, o parâmetro de referência vem indicado no segundo grupo. Assim, o C-14, por ser um carbono sp^3 terciário e não heterossustituído, tem a sequência de parâmetros referentes ao hidrocarboneto, iniciada com o símbolo T.

As seqüências de algarismos indicam o número de ocorrências de cada um dos parâmetros estruturais. Os parâmetros estruturais referentes aos hidrocarbonetos estão dispostos na seguinte ordem: HC, CC e δ , os referentes à hidroxila, na ordem: OC, HO, CO, γ e δ .

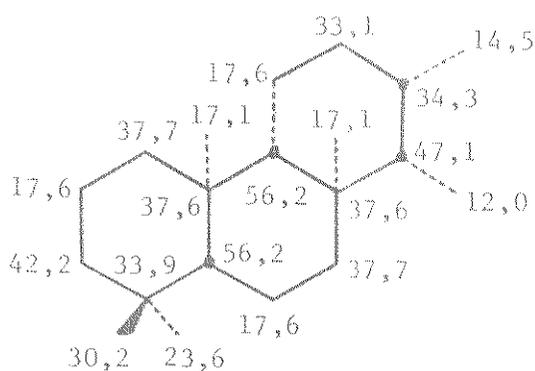
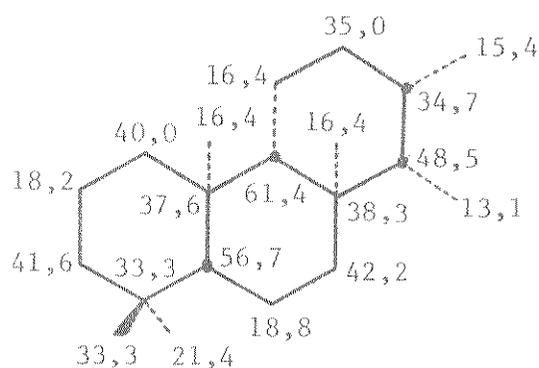
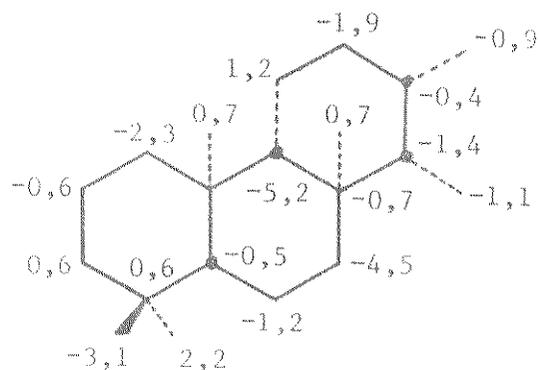
Portanto, baseado nos valores indicados na tabela IV, o deslocamento químico do carbono 14, no conformero C, do 15-isocopalanol (56) será:

$$24,17 + (3 \times 4,55) + (5 \times 1,85) + (1 \times 4,41) + (1 \times 2,28) = 53,76 \text{ ppm.}$$

Deste modo, foram calculados os deslocamentos químicos para todos os carbonos do isocopalano (29) e os dos conformeros: A, B e C do 15-isocopalanol (56). Os resultados obtidos serão avaliados a seguir.

ISOCOPALANO (29):

Os deslocamentos químicos de ^{13}C observados experimentalmente /E-27/ puderam ser facilmente atribuídos, baseando-se nos resultados obtidos através dos cálculos teóricos (tabela III), como é esquematizado a seguir:

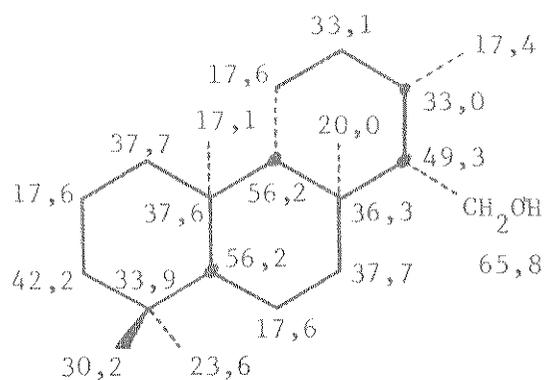
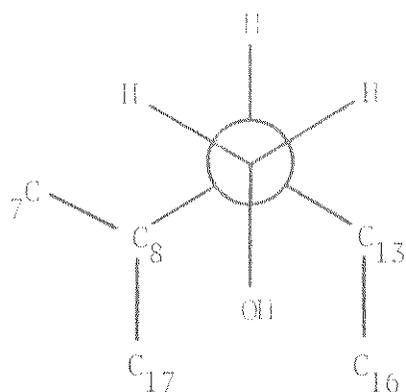
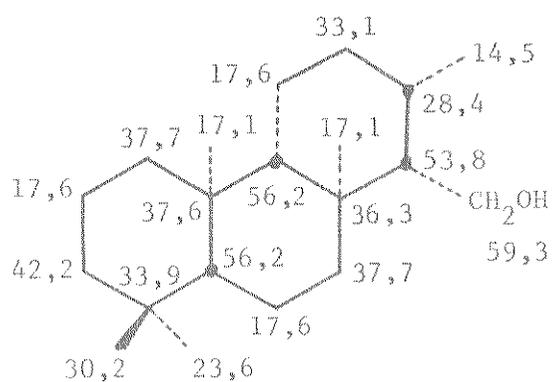
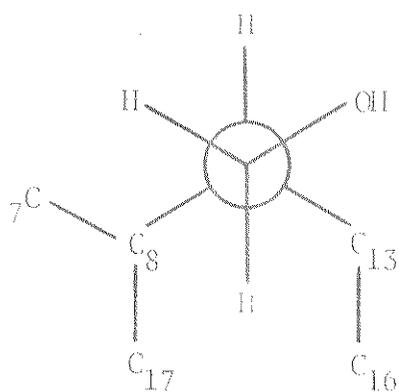
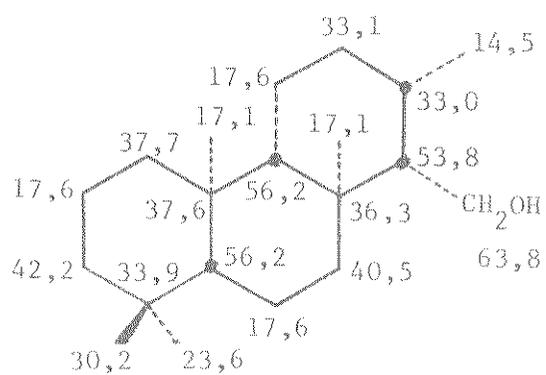
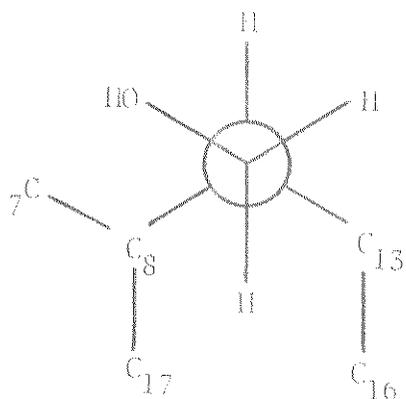
 δ CALCULADOS δ OBSERVADOS

$$\Delta\delta (\delta_{\text{CALC.}} - \delta_{\text{OBS.}})$$

15-ISOCOPALANOL (56):

Empregando os parâmetros de substituição citados na tabela II, foi possível calcular os deslocamentos químicos para os carbonos dos conformeros mais prováveis: A, B e C, do 15-isocopalanol (56) (tabela IV). Os resultados calculados para todos os carbonos, são esquematizados na página seguinte.

Entre estes três conformeros possíveis, pode-se observar que: o A é aquele que possui maiores problemas espaciais, uma vez que apresenta duas interações 1,3-diaxiais entre a hidroxila-

- CONFÔRMERO A:- CONFÔRMERO B:- CONFÔRMERO C:

la, sobre o carbono 15, e os carbonos 16 e 17, respectivamente. O C, apresenta apenas uma interação 1,3-diaxial (OH com o carbono 17) e no B, não se observa nenhuma destas interações. Portanto, sendo o conformero B o mais favorecido energeticamente, a sua população deverá ser predominante e consequentemente, a que mais contribuirá para os deslocamentos químicos de ^{13}C do 15-isocopalanol (56).

Baseado nos resultados obtidos experimentalmente /E-20/, podemos confirmar esta hipótese, uma vez que os valores calculados de deslocamentos químicos de ^{13}C para o conformero B, são os que mais se aproximam dos valores observados experimentalmente:

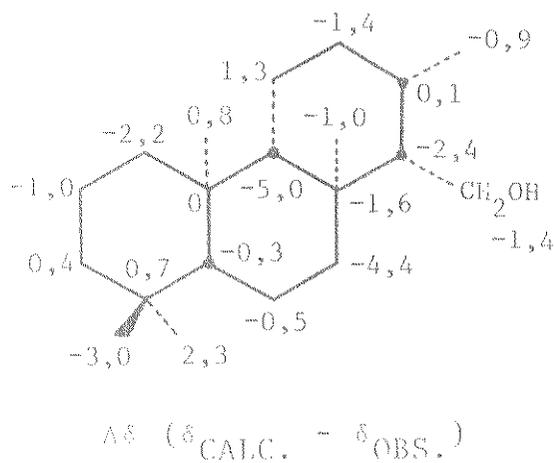
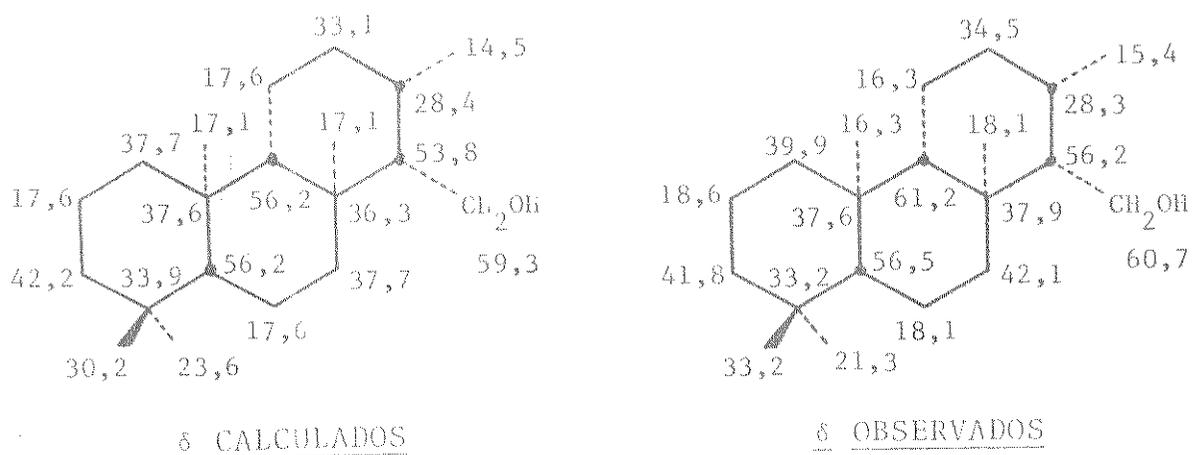


Tabela II

Parâmetros de substituição e seus valores numéricos.

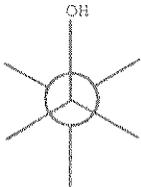
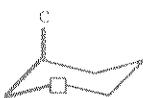
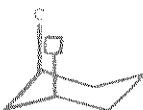
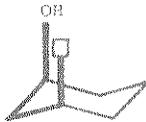
Hidrocarbonetos saturados	Álcoois
 P 7,44	 P 57,3
 S 17,62	
 T 24,17	 OC 1,97
 Q 26,53	 HO 4,41
 HC 4,55	 CO 2,28
 CC 1,85	 Y -1,28
 F 2,56	 G 2,86

Tabela III

Deslocamentos químicos de ^{13}C e os parâmetros de substituição para o isocopalano (29).

Carbono	Parâmetros ^a	$\delta_{\text{calc.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{calc.}} - \delta_{\text{obs.}}$ (ppm)
1	S 410	37,7	-2,3
2	S 000	17,6	-0,6
3	S 510	42,2	0,6
4	Q 040	33,9	0,6
5	T 550	56,2	-0,5
6	S 000	17,6	-1,2
7	S 410	37,7	-4,5
8	Q 060	37,6	-0,7
9	T 550	56,2	-5,2
10	Q 060	37,6	0
11	S 000	17,6	1,2
12	S 310	33,1	-1,9
13	T 130	34,3	-0,4
14	T 350	47,1	-1,4
15	P 100	12,0	-1,1
16	P 101	14,5	-0,9
17	P 102	17,1	0,7
18	P 500	30,2	-3,1
19	P 301	23,6	2,2
20	P 102	17,1	0,7

a) Definições dos parâmetros: Símbolos: P = primário, S = secundário, T = terciário e Q = quaternário. Números: n_{HC} , n_{CC} e n_{δ} .

Tabela IV

Deslocamentos químicos de ^{13}C e os parâmetros de substituição para alguns dos carbonos dos conformeros: A, B e C, do 15-isocopalanol (56).

Carbonos ^a	A			B			C		
	Parâmetros ^b	δ calc. (ppm)	δ calc. - δ obs. (ppm)	Parâmetros ^b	δ calc. (ppm)	δ calc. - δ obs. (ppm)	Parâmetros ^b	δ calc. (ppm)	δ calc. - δ obs. (ppm)
7	S410-00000	37,7	-4,4	S410-00000	37,7	-4,4	S410-00001	40,5	-1,6
13	T130-00010	33,0	4,7	T030-00010	28,4	0,1	T130-00010	33,0	4,7
14	T350-00200	49,3	-6,8	T350-01100	53,8	-2,4	T350-01100	53,8	-2,4
15	-0100P20000	65,8	5,1	-000P10000	59,3	-1,4	-100P10000	63,8	3,1
16	P101-00001	17,4	2,0	P101-00000	14,5	-0,8	P101-00000	14,5	-0,8
17	P102-00001	20,0	1,9	P102-00000	17,1	-1,0	P102-00000	17,1	-1,0

a) os cálculos para os demais carbonos, são idênticos aos do isocopalano (29) (veja tabela III). b) Definições dos parâmetros: a primeira seqüência fornece os parâmetros do hidrocarboneto; o segundo grupo fornece os parâmetros da hidroxila: P = deslocamento químico padrão do carbono carbinólico primário /51/. Números: n_{OC} , n_{HO} , n_{CO} , n_{Y} e n_{O} .

VII. EXPERIMENTAL

1. MATERIAIS E MÉTODOS

a) Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analíticamente puros das firmas Aldrich, BDH, Carlo Erba, Fisher, Flucka, Merck ou Reagen. Sempre que houve necessidade de reagentes e solventes com um grau maior de pureza, utilizou-se métodos gerais de purificação (destilação, cristalização, etc.), que serão indicados em cada caso.

b) As cromatografias em colunas foram realizadas, utilizando sílica gel-60 Merck (0,05-0,20 mm) ou óxido de alumínio neutro Merck (atividade I). As dimensões das colunas de vidro e as quantidades de adsorvente utilizadas, variaram de acordo com a quantidade de material cromatografado. As eluições foram realizadas com solventes orgânicos, em ordem crescente de polaridade. O controle das frações foi realizado através de cromatografia em camada delgada, sendo reunidas aquelas que apresentaram semelhanças.

c) As cromatografias em camada delgada foram realizadas, utilizando como adsorvente uma mistura de sílica gel G e GF₂₅₄ na proporção de 1:1, suspensa em água destilada e distribuída, com um aparelho de Quickfit, em camada de 0,25 mm de espessura, sobre placas de vidro com dimensões de 5 x 20 e 10 x 20 cm. As placas depois de preparadas, eram ativadas em uma estufa, a 120 °C. As placas foram desenvolvidas em solventes apropriados e reveladas, utilizando uma lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 350nm) e/ou vapores de iodo. Em casos especiais, foi utilizado como revelador, uma solução de anisaldeído (0,5 ml) em ácido acético

glacial (50 ml) e ácido sulfúrico concentrado (1 ml) /59/. As placas após serem borrifadas com esta solução, eram aquecidas sobre uma placa aquecedora, até revelação das manchas.

d) Os compostos isolados ou sintetizados foram purificados por: cristalização, sublimação, ou cromatografia em coluna, até que por CCD mostrasse uma única mancha e/ou um único pico por cromatografia em fase gasosa, e apresentasse, quando sólido, um intervalo de ponto de fusão de no máximo 2°C .

e) O cromatógrafo de fase gasosa utilizado, foi um aparelho da firma Finningan, modelo 1015 S/L, com detector de ionização de chama. Empregou-se uma coluna de vidro de 3 m de comprimento por 0,5 cm de \varnothing , empacotada com Gas-Chrom Q, contendo 3% de OV-17 (fase estacionária). Como gás de arraste, foi empregado o hélio (fluxo de 30 ml/min). As condições de temperatura utilizadas, serão especificadas em cada caso.

f) Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho da firma Metler, modelo FP 52 (com registrador automático FP 5), instalado em um microscópio de luz polarizada da firma Carl Zeiss. Os pontos de fusão não sofreram correções.

g) As rotações ópticas foram determinadas a temperatura ambiente, em um polarímetro fotoelétrico da firma Carl Zeiss - (precisão de $0,005^{\circ}$), empregando uma lâmpada de vapor de sódio. O comprimento da cela utilizada foi de 5 dm.

h) Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um instrumento da firma Perkin-Elmer, modelo 337. Como referências, foram usadas as absorções em 1603 e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno. As absorções foram registradas em cm^{-1} .

i) Os espectros de ressonância magnética nuclear protônica em 60 e 100 MHz foram obtidos, à temperatura ambiente, em instrumentos da firma Varian Associates, modelos T-60 e XL-100, respectivamente. Como padrão interno foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz).

j) Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 foram obtidos em um instrumento da firma Varian Associates, modelo XL-100 (25,2 MHz), acoplado a um computador Varian 620 L, que opera com transformadas de Fourier. Utilizou-se o deuterochloroformio como solvente e o TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos foram registrados em δ (ppm).

l) Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro da firma Varian Mat Bremen, modelo MAT 311 A, à 70 eV.

m) As análises elementares foram realizadas pelo Centro de Pesquisa da Rhodia S/A (Divisão de Paulínia).

n) As reações de foto-oxigenações foram realizadas em um reator de vidro Pyrex, análogo àquele descrito na literatura /60/, com parede dupla, entre as quais circulava água a 10°C , com a finalidade de resfriar a mistura reacional. Como fonte de luz foi utilizada uma lâmpada de halogênio-tungstênio DYV (Silvania) de 600 W. A lâmpada foi refrigerada por meio de um fluxo intenso e constante de ar. Duas placas de vidro comum foram colocadas entre a fonte de luz e o reator, para prevenir o descolorimento prematuro do sensibilizador.

o) As sublimações dos compostos indicados no texto, foram realizadas à pressão reduzida, em um tubo de pyrex acoplado a um "dedo-frio" refrigerado com água corrente. Os compostos a

serem sublimados, foram mantidos a uma temperatura constante de aproximadamente 30°C abaixo de seu ponto de fusão.

p) As reações sensíveis à umidade foram realizadas em atmosfera de nitrogênio seco. A secagem do nitrogênio foi realizada, passando o gás através de um sistema de dois frascos lavadores contendo: ácido sulfúrico concentrado e sílica gel ativada (com indicador para umidade), respectivamente.

2. ISOLAMENTO DOS CONSTITUINTES DO ÓLEO DE COPAÍBA

2.1. Fracionamento do Óleo

O óleo de copaíba comercial (500 g), sem tratamento prévio, foi dissolvido em éter etílico (1200 ml) e extraído com uma solução aquosa de KOH a 5% (4 x 500 ml), sob vigorosa agitação. A fase etérea foi lavada várias vezes com uma solução aquosa saturada de NaCl, até que esta última se mostrasse neutra frente ao papel indicador universal de pH. Depois de seca sobre CaCl_2 anidro, foi filtrada e evaporada, à pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo claro (387,62 g; 77% de rendimento), que foi denominado de Fração Neutra.

A solução alcalina foi acidificada com uma solução aquosa de HCl a 1N, até aproximadamente pH 4,0 e submetida à extração com éter etílico (6 x 500 ml). A fase aquosa foi desprezada. A fase etérea foi então lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl, até que esta última, se mostrasse neutra frente ao papel indicador de pH. Em seguida, foi seca sobre CaCl_2 anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida. Obteve-se um líquido viscoso e castanho escuro (101,35 g; 21% de rendimento), que foi denominado de Fração Ácida (veja esquema V).

2.2. Isolamento dos Constituintes

2.2.1. Fração Neutra

Nesta fração não foi realizado nenhum estudo ou tentativa de isolamento dos seus constituintes.

2.2.2. Fração Ácida

A fração ácida (101,35 g) foi cromatografada em

uma coluna de vidro ($\varnothing_1 = 5,7$ cm), usando sílica gel (1000 g) como adsorvente. A eluição foi realizada com hexano, gradiente de hexano-éter etílico, éter etílico e acetado de etila, sendo coletadas 135 frações de aproximadamente 300 ml cada uma (veja tabela V).

As frações de 21 a 51, na forma de um óleo amarelado, foram reunidas e forneceram após recristalizações em metanol, cristais incolores, em forma de agulhas (11,2 g), identificados como Ácido ent-Labd-8(17),13-dien-15-oico (AR-01).

As frações de 80 a 91, de aspecto resinoso e cor amarelada, foram reunidas e forneceram após recristalizações em metanol, cristais incolores, em forma de agulhas (5,88 g), identificados como Ácido ent-3-Acetoxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (AR-02).

As frações de 109 a 121, na forma de um sólido branco amarelado, foram reunidas e após recristalizações em clorofórmio, forneceram um composto cristalino incolor (3,25 g), identificado como sendo o Ácido ent-3-Hidroxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (AR-03).

2.3. Constantes físicas dos compostos isolados

AR-01 (Ácido ent-Labd-8(17),13-dien-15-oico;
Ácido copálico) (24)

P.f.: 104-106°C (MeOH) (lit. /17/: 106-107°C); $[\alpha]_D^{25}$:
-10,0° (c 1,0; CHCl₃) (lit. /17,18/: -4,4°, -10,0°); I.V. $\nu_{\text{máx}}$:
3080, 3200-2500, 1700, 1680, 1650, 1440, 1380, 1260, 1165, 890
e 870 cm⁻¹ /E-1/; RMN-¹H δ (CCl₄): 0,69 (s, 3H), 0,81 (s, 3H),
0,88 (s, 3H), 2,19 (d, J = 1Hz, 3H), 4,50 (s1, 1H), 4,86 (s1,
1H), 5,66 (s1, 1H) e 11,90 (s, 1H) /E-1/; E.M. (85°C) m/e (%):

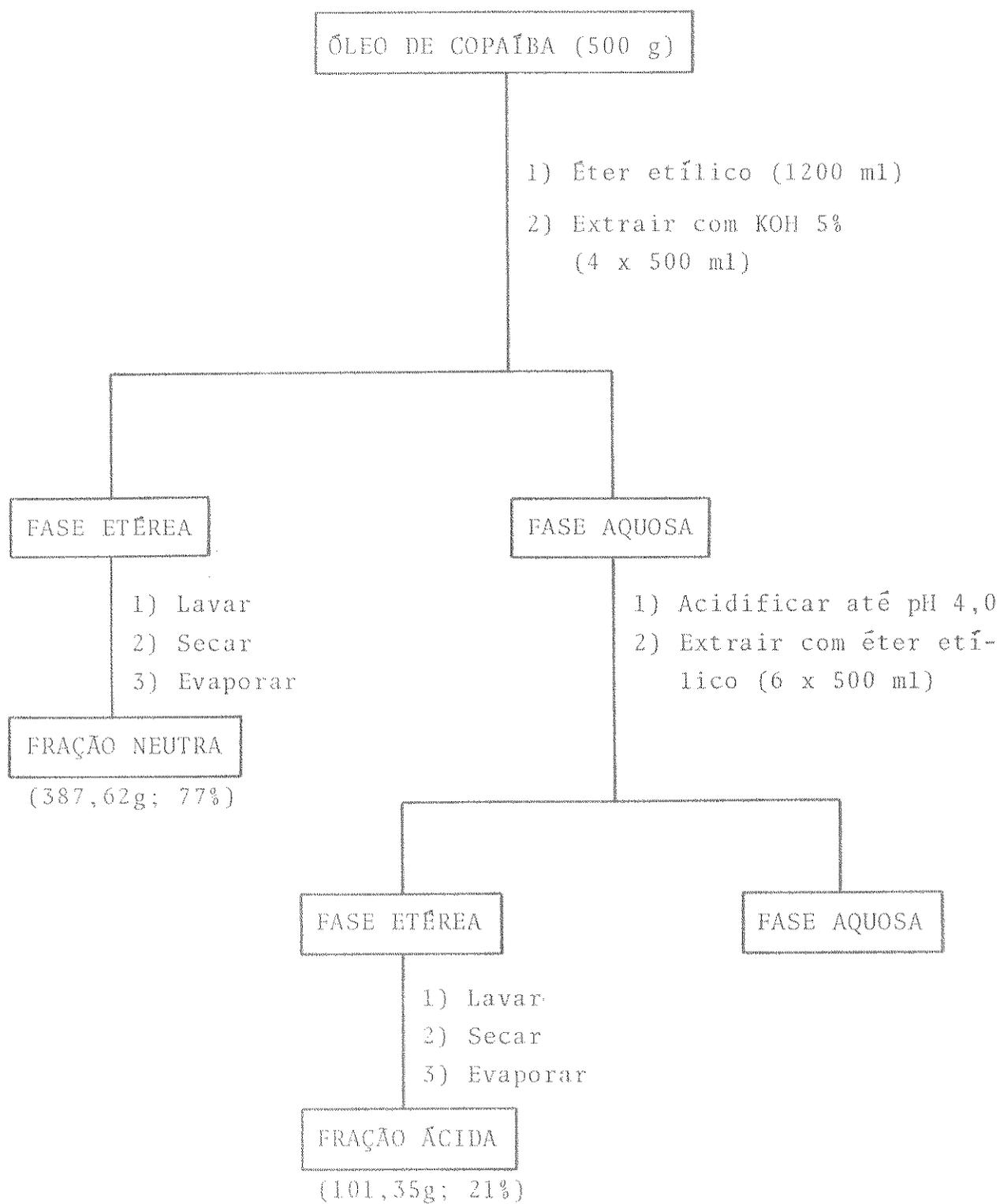
ESQUEMA V

Tabela V

Isolamento dos constituintes da fração ácida
do óleo de copaíba.

Frações	Eluente Hexano:éter:EtAc (v/v)			Frações Reunidas	Quantidade (g)	Composto isolado
1-10	100:	0:	0			
11-16	95:	5:	0	1-15	13,88	
17-25	90:	10:	0	16-20	0,97	
26-50	85:	15:	0	21-51	16,35	AR-01
51-72	80:	20:	0	52-79	7,20	
73-106	50:	50:	0	80-91	8,75	AR-02
107-116	0:	100:	0	92-106	9,01	
				107-108	0,11	
117-135	0:	0:	100	109-121	8,64	AR-03
				122-135	0,95	

OBS.: Foi recuperado da coluna 65,86 g de material, o que corresponde a aproximadamente 65% do material de partida.

304 (M^+ ; 22), 289 (48), 205 (24), 177 (38), 149 (25), 137 (100), 123 (45), 109 (52), 95 (64), 81 (62) e 69 (33). $C_{20}H_{32}O_2$.

AR-02 (Ácido ent-3-Acetoxi-lab-8(17),13-dien-
15-oico) (27)

P.f.: 160-161°C (MeOH) (lit. /18/: 160-161°C); $[\alpha]_D$:
-72,0° (c 1,0; $CHCl_3$) (lit. /18/: -67,0°); I.V. ν_{\max}^{KBr} : 3440-2500,
1740, 1700, 1650, 1450, 1380, 1245, 1175, 1030, 890 e 870 cm^{-1}
/E-2/; RMN- 1H δ (CCl_4): 0,75 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,89 (s, 3H),
2,03 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,43 (m, 1H), 4,56 (s1, 1H), 4,89
(s1, 1H), 5,66 (s1, 1H) e 11,06 (s1, 1H) /E-2/; E.M. (140°C) m/e
(%): 362 (M^+ , 13), 347 (6), 303 (14), 302 (52), 287 (45), 259
(17), 203 (36), 175 (20), 135 (100), 134 (35) e 107 (30).

$C_{22}H_{34}O_4$.

AR-03 (Ácido ent-3-Hidroxi-labd-8(17),13-dien-
15-oico) (26)

P.f.: 157,4-158,4°C ($CHCl_3$) (lit. /17/: 158-160°C); $[\alpha]_D$:
-42,5° (c 1,0; $CHCl_3$) (lit. /17/: -38,7°); I.V. ν_{\max}^{KBr} : 3500-2500,
1700, 1650, 1460, 1233, 1160, 1030, 895 e 870 cm^{-1} /E-3/; RMN- 1H
 δ ($CDCl_3$): 0,71 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 2,19 (d,
J = 1 Hz, 3H), 3,26 (m, $W_{1/2} = 18Hz$, 1H), 4,56 (s1, 1H), 4,89
(s1, 1H), 5,69 (s1, 1H) e 6,38 (s1, 2H) /E-3/; E.M. (132°C) m/e
(%): 320 (M^+ ; 12), 305 (23), 302 (37), 287 (31), 203 (34), 175
(23), 135 (100), 107 (45), 95 (23) e 83 (28). $C_{20}H_{32}O_3$.

3. SÍNTESES

3.1. Síntese do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol12-Isocopalen-15-oato de metila (25)

Dissolveu-se o ácido copálico 24 (9,5 g; 31,20 mmol) em metanol anidro (50 ml) e adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (3,85 ml; 31,26 mmol), deixando-se sob refluxo, com agitação constante, durante 20 horas. A seguir evaporou-se o metanol à pressão reduzida. Adicionou-se água destilada (100 ml) ao resíduo e extraiu-se com éter etílico (5 x 30 ml). As frações etéreas foram reunidas e lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas. O produto bruto esterificado (10,35 g) foi dissolvido em ácido fórmico (99%, 200 ml) e deixado sob refluxo (70°C) durante 2 horas. Evaporou-se o máximo de ácido fórmico possível, e ao resíduo adicionou-se uma solução aquosa de KOH (10%; 100 ml) e metanol (100 ml). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo, durante três horas. Evaporou-se o metanol e a solução aquosa resultante foi extraída com éter etílico (6 x 30 ml). As frações etéreas foram reunidas, lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl e depois de secas com Na_2SO_4 anidro, foram evaporadas. O produto bruto (10,90 g) foi cromatografado em uma coluna de sílica gel (200 g) e eluído com hexano. Isolou-se o 12-isocopalen-15-oato de metila 25 (5,6 g; 56% de rendimento), que recristalizado em metanol, forneceu cristais incolores com p.f.: 109-110°C (lit. /18,19/: 109-110°C); $[\alpha]_D^{25} + 52,3^\circ$ (c 1,0; CHCl_3) (lit. /18,19/: +50,9°); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3020-2800, 1730, 1440, 1250, 1200, 1165, 820 e 805 cm^{-1} /E-4/; RMN- ^1H δ (CDCl_3): 0,83 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,89 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H)

e 5,53 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz, 1H) /E-4/; E.M. (60°C) m/e (%): 318 (M^+ ; 62), 303 (11), 193 (17), 192 (100), 191 (45), 177 (55); 123 (37), 122 (24), 121 (22), 109 (16) e 95 (18). $C_{21}H_{34}O_2$.

12-Isocopalén-15-ol (35)

O composto 25 (2,5 g; 7,85 mmol), dissolvido em éter etílico anidro (50 ml), foi adicionado lentamente a uma suspensão de $LiAlH_4$ (1,0 g; 26,35 mmol), em éter etílico anidro (50 ml), sob agitação. Após 5 horas de refluxo, o excesso de $LiAlH_4$ foi decomposto com acetato de etila saturado com água. Em seguida, foi adicionado à mistura, uma solução aquosa de HCl (10%), até dissolver todo $Al(OH)_3$ presente. Separou-se a fase etérea da aquosa e extraiu-se esta última com éter etílico (5 x 30 ml). As frações etéreas foram reunidas e lavadas com uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ até pH neutro. Depois de secas com Na_2SO_4 anidro, foram evaporadas à pressão reduzida. O produto bruto da reação (2,23 g) foi cromatografado em uma coluna de sílica gel (60 g). Eluindo-se com hexano-acetato de etila (95:5; v/v) obteve-se o 12-isocopalén-15-ol 35 (2,07 g; 91% de rendimento). Este após recristalizações em metanol, forneceu cristais incolores com p.f.: 126,3-127°C (lit. /18,19/: 127-128°C); $[\alpha]_D^{20} + 10,0^\circ$ (c 1,0; $CHCl_3$) (lit. /18,19/: +13,5°); I.V.: ν_{\max}^{KBr} : 3355, 3000-2800, 1460, 1100, 1040, 995 e 840 cm^{-1} /E-5/; RMN- 1H δ (CCl_4): 0,81 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,71 (m, 2H) e 5,43 (m, 1H) /E-5/; E.M. (62°C) m/e (%): 290 (M^+ ; 34), 192 (100), 191 (36), 177 (50), 122 (20) e 95 (14). $C_{20}H_{34}O$.

p-Toluenossulfonato do 12-isocopalen-15-ol (36)

PURIFICAÇÃO DO CLORETO DE TOSILA /61/ - A uma solução de cloreto de tosila impuro (25 g), em clorofórmio (30 ml), foi adicionado éter de petróleo (p.e. = 30-60°C; 150 ml) para precipitar as impurezas. A solução foi em seguida filtrada, clarificada com carvão ativo (Norit) e concentrada em banho-maria, até um volume aproximado de 50 ml. Depois de resfriada, obteve-se cristais incolores (19,19 g) com p.f.: 65-67°C (lit. /61/: 67,5-68,5).

Uma solução do composto 35 (200 mg; 0,69 mmol), em cloreto de metileno (10 ml) e piridina (1,5 ml), foi adicionada, gota a gota, a uma solução de cloreto de tosila recém-purificado (281,48 mg; 1,48 mmol), em cloreto de metileno (5 ml) e piridina (0,5 ml), sob agitação e resfriada sobre um banho de água-gelo. A solução depois de ser agitada durante 1 hora, a 0°C, foi mantida em um refrigerador a 3°C, até que a reação processasse por completo (6 dias). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD, usando como eluente uma mistura de benzeno-acetato de etila (7:3; v/v). O excesso de cloreto de tosila foi hidrolisado, adicionando-se gelo triturado-água à mistura reacional e deixando-a em agitação durante 3 horas. A seguir, a mistura foi extraída com clorofórmio (5 x 30 ml). As frações clorofórmicas foram reunidas, lavadas com uma solução aquosa de HCl (10%; 3 x 20 ml) e em seguida com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃-NaCl até pH neutro. Depois de secas com Na₂SO₄ anidro, foram evaporadas à 35°C, sob pressão reduzida. Obteve-se o p-toluenossulfonato do 12-isocopalen-15-ol 36 (276 mg; 90% de rendimento) na forma de um sólido branco-amarelado. Este p-

-toluenossulfonato não sofreu nenhum processo de purificação para se evitar possível decomposição. I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 2990-2840, 1600, 1360, 1190, 1175, 1100, 940, 820, 670 e 560 cm^{-1} /E-6/; RMN- ^1H δ (CCl_4): 0,73 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,86 (s, 6H), 1,59 (s1, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8Hz, 2H) e 7,81 (d, J = 8Hz, 2H) /E-6/.

Metanossulfonato do 12-isocopalén-15-ol (42)

Uma solução do composto 35 (912 mg; 3,14 mmol), em cloreto de metileno (10 ml) e piridina (4 ml), foi adicionada, gota a gota, a uma solução de cloreto de mesila recém-destilado (1 ml; 12,90 mmol), em cloreto de metileno (10 ml) e piridina (1 ml), sob agitação e resfriada sobre um banho de água-gelo. Depois de ser agitada durante 1 hora a 0°C , a solução foi mantida em um refrigerador a 3°C , até que a reação processasse por completo (12 horas). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD, usando o clorofórmio como eluente. O excesso de cloreto de mesila foi hidrolisado, adicionando-se gelo triturado-água à mistura reacional e deixando-a em agitação durante 3 horas. A seguir, a mistura foi extraída com clorofórmio (5 x 30 ml). As frações clorofórmicas foram reunidas, lavadas com uma solução aquosa de HCl (10%; 3 x 20 ml), em seguida com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 -NaCl até pH neutro e secas com Na_2SO_4 anidro. Depois de evaporadas a 35°C , sob pressão reduzida, forneceram o metanossulfonato do 12-isocopalén-15-ol 42 (1,1 g; 95% de rendimento), na forma de um sólido branco-amarelado. Este metanossulfonato não sofreu nenhum processo de purificação para se evitar possível decomposição. I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 2990-2840, 1360, 1170, 980, 945 e 830 cm^{-1} /E-7/; RMN- ^1H δ (CCl_4): 0,83 (s, 6H), 0,88

(s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,76 (sl, 3H), 2,93 (s, 3H), 4,23 (m, 2H) e 5,53 (m, 1H) /E-7/.

12,14-Isocopaladieno (37)

A uma solução de sódio (2,3 g; 0,10 at.g.) em etanol anidro (50 ml) foi adicionado, gota a gota, uma solução do composto 42 (1,0 g; 2,71 mmol) em tetraidrofurano anidro (10 ml). Manteve-se a solução em agitação e sob refluxo durante 2 horas. O andamento da reação, foi acompanhado por CCD (eluente: hexano-éter etílico 65:35; v/v). Depois de evaporado o máximo possível do etanol, adicionou-se gelo triturado-água ao resíduo e extraiu-se com éter etílico (5 x 30 ml). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com uma solução aquosa saturada de NaCl e secas com Na₂SO₄ anidro. O resíduo (959 mg) obtido após evaporação, foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel (30g). Eluindo-se com hexano, obteve-se o 12,14-isocopaladieno 37 (735 mg; 99% de rendimento), que após recristalizações em hexano, forneceu cristais incolores na forma de agulhas, com p.f.: 93-94°C; $[\alpha]_D^{20}$: -150,0° (c 1,0; CHCl₃); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3090, 2990-2840, 1650, 1600, 880 e 830 cm⁻¹ /E-8/; RMN-¹H δ (CDCl₃): 0,83 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,78 (d, W_{1/2} = 1,5Hz, 3H), 4,83 (sl, 2H) e 5,69 (m, 1H) /E-8/; RMN-¹³C /E-9/; E.M. (70°C) m/e (%): 272 (M⁺; 61), 257 (34), 191 (16), 190 (100), 136 (43), 135 (63), 121 (42), 119 (53) e 108 (52). Análise elementar calculada para C₂₀H₃₂: C 88,16; H 11,84%. Encontrada: C 87,84; H 11,81%.

Desidratação do 12-isocopalen-15-ol (35) com SOCl₂

A uma solução do composto 35 (15 mg; 0,05 mmol), em pi-

ridina seca (3 ml), foi adicionado SOCl_2 (5 gotas), recentemente destilado, sob agitação e a 0°C . A mistura foi mantida em um refrigerador a 3°C , com agitação ocasional, durante 20 horas. Após este período, adicionou-se água destilada (20 ml) à mistura, e extraiu-se com éter etílico (5 x 10 ml). As frações etéreas foram lavadas com água destilada, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas sob pressão reduzida. O sólido amarelado obtido (9 mg), foi analisado por CFG e mostrou ser uma mistura complexa, formada por aproximadamente 9 compostos, sendo os principais: o 12,14-isocopaladieno 37 (21% da mistura) e o composto de partida 35 (30% da mistura, ambas porcentagens foram calculadas através das áreas relativas dos picos no cromatograma), identificados através de injeções simultâneas com os respectivos padrões. CFG: /C-1/ e /C-2/.

13(16),14-Isocopaladien-12 β -ol (39)

Adicionou-se rosa de bengala 47 (20 mg; 0,02 mmol), dissolvido em metanol seco (10 ml), a uma solução do composto 37 (200 mg; 0,73 mmol) em cloreto de metileno-metanol (95:5, v/v; 50 ml). A solução foi irradiada, a 10°C , em presença de um fluxo constante de oxigênio. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD, usando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (9:1; v/v). A formação de um composto mais polar foi logo detectada. Após 4 horas de irradiação contínua, a razão entre as quantidades deste produto e do composto de partida (37) não mais se modificaram. Assim sendo, foi adicionado trimetilfosfito (1 ml; 8,48 mmol) para decompor o hidroperóxido (38) provavelmente formado. Depois de 15 minutos, evaporou-se o solvente a 35°C , sob pressão reduzida. O produto bruto foi

cromatografado sobre uma soluna de sílica gel (30 g), usando-se como eluente o hexano e misturas deste, com quantidades crescentes de acetato de etila. Com hexano puro, foi recuperado parte do composto de partida 37 (52 mg) que não sofreu oxidação. O 13(16),14-isocopaladien-12 β -ol 39 (141,4 mg; 67% de rendimento) foi isolado, na forma de um líquido viscoso incolor, após evaporação das frações eluídas com hexano-acetato de etila (94:6; v/v). $[\alpha]_D$: -197,0 $^{\circ}$ (c 1,0; CHCl $_3$); I.V. $v_{\text{máx}}^{\text{filme}}$: 3340, 3080, 2990-2840, 1800, 1630, 1040, 990, 890 e 730 cm $^{-1}$ /E-10/; RMN- ^1H δ (CDCl $_3$): 0,86 (s, 3H), 0,93 (s, 6H), 0,98 (s, 3H), 4,46 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 1H) e 4,68-5,03 (m, 4H) /E-10/; RMN- ^{13}C /E-11/; E.M. (50 $^{\circ}\text{C}$) m/e (%): 288 (M^+ : 64), 270 (24), 255 (27), 191 (10), 132 (50), 83 (41), 59 (47), 45 (50) e 31 (100).

15,16-Epidioxi-13-isocopalalen-12 β -ol (40)

Adicionou-se rosa de bengala 47 (60 mg; 0,06 mmol), dissolvido em metanol (10 ml), a uma solução do composto 39 (480 mg; 1,66 mmol), recentemente preparado, em cloreto de metileno-metanol (95:5, v/v; 50 ml). A solução foi irradiada, a 10 $^{\circ}\text{C}$, em presença de um fluxo constante de oxigênio. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano-acetato de etila 7:3; v/v). Após 7 horas de irradiação, foi observado por CCD, que além do produto principal da reação e do composto de partida, havia ainda a formação, em pequenas quantidades, de compostos secundários mais polares (não identificados). Notou-se também, que por um período mais longo de irradiação, não havia aumento na formação do produto principal. Assim sendo, após 7 horas de irradiação, a reação foi interrompida e a solução evaporada a 35 $^{\circ}\text{C}$, sob pressão reduzida. O produto bruto (639 mg) foi

cromatografado sobre uma coluna de sílica gel (30 g), eluído com misturas de hexano-acetato de etila em ordem crescente de polaridade. Com hexano-acetato de etila (94:6; v/v) foi recuperado parte do composto de partida 39 (380 mg) que não reagiu. Com hexano-acetato de etila (9:1; v/v) foi eluído o 15,16-epidioxi-13-isocopalen-12 β -ol 40 (74,43 mg; 67% de rendimento – descontado o composto de partida recuperado–). O composto 40 foi isolado na forma de cristais branco-amarelados, e mostrou ser muito instável nas condições ambientais. I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3450, 3000-2840 e 1040 cm^{-1} /E-12/; RMN- ^1H δ (CDCl_3): 0,83 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 4,10 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H) e 4,66 (m, 3H) /E-12/; E.M. (125 $^{\circ}\text{C}$) m/e (%): 320 (M^+ ; 18), 302 (41), 287 (22), 275 (70), 192 (33), 191 (24), 177 (35), 137 (100), 135 (34), 123 (58), 121 (37), 112 (62) e 109 (47).

ent-13(16),14-Espongiadien-12 α -ol (22)

O composto 40 (74 mg; 0,24 mmol), recentemente preparado, foi dissolvido em tetraidrofurano (15 ml), isento de peróxido. A esta solução, sob forte agitação, foi adicionado $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (67 mg; 0,24 mF) em água destilada (10 ml), havendo imediata formação de um precipitado castanho-amarelado. Após 1 hora de agitação, nas condições ambientais, observou-se por CCD (eluyente: hexano-acetato de etila 7:3; v/v) o completo desaparecimento do composto 40 e a formação de duas manchas, uma menos polar e mais intensa e outra menor e mais polar. Após 48 horas de agitação à temperatura ambiente, restou-se apenas a mancha menos polar, havendo aumento em sua intensidade. A seguir, a mistura reacional foi acidificada, com uma solução aquosa de HCl (10%), até aproximadamente pH 4,0 e extraída com éter etílico (5 x 20

ml). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 - NaCl e secas com Na_2SO_4 anidro. O resíduo oleoso (69,6 mg) obtido após evaporação, foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel (10 g). Eluindo-se com hexano-acetato de etila (92:8; v/v), obteve-se o ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol 22 (54,40 mg; 78% de rendimento), na forma de um líquido viscoso de cor amarelada. $[\alpha]_D^{20}$: $-14,5^\circ$ (c 2,28; CHCl_3), I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{filme}}$: 3350, 3000-2850, 1480, 1460, 1045, 900, 880, 860 e 765 cm^{-1} /E-13/; RMN- ^1H δ (CCl_4): 0,85 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 4,83 (m, $W_{1/2} = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H) e 7,33 (s1, 1H) /E-13/; RMN- ^{13}C /E-14/; E.M. (75 $^\circ\text{C}$) m/e (%): 302 (M^+ , 100), 269 (62), 145 (24), 137 (32) e 133 (23).

ent-11,13(16),14-Espongiatrieno 54

Dissolveu-se o composto 22 (30 mg; 0,10 mmol) e o ácido p-toluenossulfônico monoidratado (1,5 mg; $7,8 \times 10^{-3}$ mmol) em benzeno anidro (30 ml). A solução foi mantida sob refluxo, em um aparelho separador de água ("Dean Stark"), durante 90 minutos. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano-acetato de etila 7:3; v/v), a qual mostrou o total desaparecimento do composto de partida e a formação de um único composto menos polar. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 - NaCl (5 x 30 ml), seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada a 35°C . sob pressão reduzida. Obteve-se um líquido viscoso (38,4 mg) de cor amarelada, que foi cromatografado sobre uma coluna de óxido de alumínio neutro (10 g). Eluindo-se com hexano-éter etílico (99:1; v/v), obteve-se o ent-11,13(16),14-espongiatrieno 54 (14,4 mg; 51% de rendimento) na forma de cris-

tais incolores. Este após resublimação, forneceu pequenos cristais laminares com p.f.: 91,5-93,0°C; $[\alpha]_D$: -133,2° (c 1,0; I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3120, 3020, 3000-2840, 1560, 1480, 1400, 1130, 1030, 900, 880, 800, 780, 590 e 585 cm^{-1} /E-15/; RMN- ^1H (100 MHz) δ (CCl_4): 0,86 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 2,00 (m, 1H), 5,76 (dd, J = 10 e 3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 10 e 3 Hz, 1H), 6,96 (s1, 1H) e 7,16 (s1, 1H) /E-16/; RMN- ^1H (60 MHz) δ (CCl_4): /E-15/; E.M. (60°C) $\underline{m/e}$ (%): 284 (M^+ ; 84), 269 (58), 159 (22), 146 (25), 145 (41), 134 (41), 133 (87), 132 (100) e 131 (20). Análise elementar calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$: C-84,45; H-9,92%. Encontrada: C-84,19; 9,40%.

Posteriormente, obteve-se por espectrometria de massa, com alta resolução, um pico molecular a $\underline{m/e}$ 284,2142 ($\pm 2 \times 10^{-4}$ u.m.a.), o que está de acordo com o requerido para a fórmula mínima $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ (M^+ a $\underline{m/e}$ 284,2140).

3.2. Síntese do Isocopalano

Hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37)

O composto 57 (30 mg; 0,11 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (40 ml) e hidrogenado na presença de PtO_2 (30 mg) por 12 horas, à temperatura ambiente e pressão de 2 atm, em um hidrogenador de Parr. O catalisador foi separado por filtração sobre celite e o filtrado evaporado à pressão reduzida. O produto bruto da reação (28,31 mg) foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel (10 g) e eluído com hexano. Obteve-se um líquido oleoso que por CFG mostrou ser uma mistura de dois compostos /C-4/. Através de injeção simultânea com o padrão (obtido pela redução do composto 57 com lítio em amônia líquida), foi possível identificar o pico com maior tempo de retenção, como sendo o isocopalano 29 (43% da mistura) /C-5/. O outro composto (58 ou 61) estava presente na mistura na porcentagem de 57% (ambas porcentagens foram calculadas através das áreas relativas dos picos do cromatograma). I.V. e RMN- ^1H (produto bruto da reação) /E-17/.

15-Isocopalanoato de metila (55)

O 12-isocopalen-15-oato de metila 25 (300 mg; 0,94 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (40 ml) e hidrogenado na presença de PtO_2 (200 mg) por 5 horas, à temperatura ambiente e pressão de 2 atm, em um hidrogenador de Parr. O catalisador foi separado por filtração sobre celite e o filtrado evaporado à pressão reduzida. O produto bruto da reação (264,72 mg) foi cromatografado através de uma coluna de sílica gel (20 g) e eluído com hexano. Isolou-se o 15-isocopalanoato de metila 55 (248,72

mg; 88% de rendimento) que por recristalizações em metanol, forneceu cristais incolores com p.f.: 145-146°C (lit. /18,19/: 146-148°C); $[\alpha]_D^{20}$: +8,0° (c 1,0; CHCl₃) (lit. /18,19/: +9,77°); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3020-2840, 1730, 1440, 1380, 1160, 1120, 1010 e 760 cm⁻¹ /E-18/. RMN-¹H δ (CCl₄): 0,83 (s, 3H), 0,88 (s, 6H), 1,03 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 2,16 (s1, 2H) e 3,56 (s, 3H) /E-18/; E.M. (54°C) m/e (%): 320 (M⁺; 17), 305 (10), 192 (16), 191 (100), 137 (7), 123 (16), 109 (9) e 95 (8). C₂₁H₃₆O₂.

15-Isocopalanol (56)

O composto 55 (398 mg; 1,24 mmol), dissolvido em éter etílico anidro (30 ml), foi adicionado lentamente a uma suspensão de LiAlH₄ (80 mg; 2,10 mmol) em éter etílico anidro (20 ml), sob agitação. O andamento da reação foi controlado por CCD, usando-se uma mistura de hexano-metanol (95:5; v/v) como eluente. Após 5 horas de refluxo, o excesso de LiAlH₄ foi decomposto com acetato de etila saturado com água. Em seguida, foi adicionado a mistura uma solução aquosa de HCl (10%), até dissolver todo Al(OH)₃ presente. Separou-se a fase etérea da aquosa e extraiu-se esta última com éter etílico (5 x 30 ml). As frações orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ até pH neutro, secas com Na₂SO₄ anidro e evaporadas à pressão reduzida. O produto bruto da reação (354,22 mg) foi cromatografado em uma coluna de sílica gel (20 g). Eluindo-se com hexano-acetato de etila (9:1, v/v), obteve-se o 15-isocopalanol 56 (315,61 mg; 87% de rendimento). Este após recristalizações em hexano, forneceu cristais incolores, em forma de agulhas, com p.f.: 138-140°C; $[\alpha]_D^{20}$: +11,0° (c 1,0; CHCl₃); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3360, 3000-2840, 1460, 1040 e 1030 cm⁻¹ /E-19/; RMN-¹H δ (CDCl₃): 0,83

(s), 0,86 (s), 0,89 (s), 1,00 (a parte de um dubleto em campo baixo) (de δ 0,83 até 1,00, 15H) e 3,69 (m, 2H) /E-19/; RMN- ^{13}C : /E-20/; E.M. (100 $^{\circ}\text{C}$) m/e (%): 292 (M^+ ; 28), 277 (17), 192 (20), 191 (100), 137 (17), 123 (23), 109 (20) e 95 (26). Análise elemental calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}$: C - 82,12; H - 12,41%. Encontrada: C - 82,53; H - 12,53%.

Metanossulfonato do 15-isocopalanol (57)

Uma solução do composto 56 (130 mg; 0,44 mmol) em cloreto de metileno (10 ml) e piridina (2 ml), foi adicionada, gota a gota, a uma solução de cloreto de mesila recém-destilado (0,5 ml; 6,46 mmol) em cloreto de metileno (5 ml) e piridina (0,5 ml), sob agitação e resfriada sobre um banho de água-gelo. Depois de ser agitada durante 1 hora a 0 $^{\circ}\text{C}$, a solução foi mantida em um refrigerador a 3 $^{\circ}\text{C}$, até que a reação processasse por completo (2 horas). O andamento da reação foi acompanhado por CCD, usando-se como eluente uma mistura de benzeno-acetato de etila (7:3; v/v). O excesso de cloreto de mesila foi hidrolisado, adicionando-se à mistura reacional gelo triturado-água e deixando-a em agitação durante 3 horas. A seguir, a mistura foi extraída com clorofórmio (5 x 30 ml) e as frações orgânicas reunidas. A fase clorofórmica foi lavada com uma solução aquosa de HCl (10%; 3 x 20 ml), em seguida com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 -NaCl até pH neutro e seca com Na_2SO_4 anidro. Depois de evaporada a 35 $^{\circ}\text{C}$, sob pressão reduzida, obteve-se o metanossulfonato do 15-isocopalanol 57 (156 mg; 95% de rendimento), na forma de um sólido branco-amarelado. Este mesilato não sofreu purificação para se evitar uma possível decomposição. RMN- ^1H δ (CDCl_3): 0,86 (s), 0,93 (s), 1,06 (a parte de um dubleto, em campo baixo)

(de δ 0,86 até 1,06, 15H), 3,03 (s, 3H) e 4,36 (m, 2H) /E-21/.

Redução do metanossulfonato do 15-isocopalanol (57)
com LiAlH_4

O composto 57 (55 mg; 0,15 mmol), dissolvido em tetraidrofurano anidro (30 ml), foi adicionado lentamente a uma suspensão de LiAlH_4 (30 mg; 0,79 mmol) em tetraidrofurano anidro, sob agitação. Após 48 horas sob refluxo, adicionou-se acetato de etila saturado com água, para decompor o excesso de LiAlH_4 e em seguida uma solução aquosa de HCl (10%), até dissolver todo Al(OH)_3 presente na mistura. Separou-se a fase orgânica da aquosa e extraiu-se a última, com éter etílico (5 x 30 ml). As frações orgânicas reunidas, foram lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 até pH neutro, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas à pressão reduzida. O produto bruto (40 mg) foi cromatografado em uma coluna de sílica gel (10 g). Eluindo-se com hexano-acetato de etila (9:1; v/v), obteve-se um composto cristalino incolor, com características físicas e espectroscópicas, idênticas às do 15-isocopalanol 56 (37,23 mg; 86% de rendimento).

Redução do metanossulfonato do 12-isocopaleno-
15-ol (42) com LiAlH_4

O composto 42 (339 mg; 0,92 mmol), dissolvido em tetraidrofurano anidro (30 ml), foi adicionado lentamente a uma suspensão de LiAlH_4 (50 mg; 1,30 mmol) em tetraidrofurano anidro, sob agitação. Após 24 horas sob refluxo, adicionou-se acetato de etila saturado com água, para decompor o excesso de LiAlH_4 e em seguida, uma solução aquosa de HCl (10%), até dissolver todo Al(OH)_3 presente na mistura. Separou-se a fase orgânica da a-

quosa e extraiu-se a última com éter etílico (5 x 30 ml). As frações orgânicas foram reunidas e lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 até pH neutro, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas à pressão reduzida. O resíduo cristalino (277,67 mg), mostrou por CCD (eluente: hexano-éter etílico 7:3; v/v) ser uma mistura formada de dois compostos. Esta mistura, foi então, cromatografada sobre uma coluna de sílica gel (20 g), usando-se como eluente o hexano e misturas deste, com quantidades crescentes de acetato de etila. Com hexano puro foi eluído um sólido cristalino incolor (36,8 mg) que por CFG mostrou ser uma mistura de dois compostos /C-6/. Por injeção simultânea com o padrão, foi possível identificar o composto com maior tempo de retenção, como sendo o 12,14-isocopaladieno 37 (a porcentagem do composto na mistura era de aproximadamente 20%) /C-7/. O outro composto (59) está presente na mistura em uma porcentagem aproximada de 80% (ambas porcentagens foram calculadas através das áreas relativas dos picos no cromatograma). RMN- ^1H (CCl_4): /E-22/.

Com hexano-acetato de etila (95:5; v/v), foi eluído um sólido incolor cristalino, com características físicas e espectroscópicas idênticas às do 12-isocopaleno-15-ol 35 (159,05 mg; 59% de rendimento).

14-Isocopaleno (60)

A uma solução de sódio (2,3 g; 0,10 at.g.) em etanol anidro (50 ml) foi adicionado, gota a gota, uma solução do composto 57 (300 mg; 0,80 mmol) em tetraidrofurano anidro (10 ml). Manteve-se a solução em agitação e sob refluxo, durante 48 horas. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano-acetato de etila 8:2; v/v). Depois de evaporado, à pres

são reduzida, o máximo de etanol possível, adicionou-se gelo tri turado-água ao resíduo e extraiu-se com éter etílico (5 x 30 ml). As frações orgânicas, depois de reunidas e lavadas com uma solu^ção aquosa saturada de NaCl, foram secas com Na₂SO₄ anidro. O resíduo (228,71 mg) obtido após evaporação do solvente, foi cro^{ma}to grafado sobre uma coluna de sílica gel (15 g). Eluindo-se com hexano, obteve-se o 14-isocopaleno 60 (162,55 mg; 73% de ren^{di}mento). Este foi recristalizado em uma mistura de metanol-benzeno (7:3; v/v), obtendo-se cristais incolores, na forma de pequenas agulhas, com p.f.: 77,5-78,5^oC; $[\alpha]_D^{20}$: -4,1^o (c 1,0; CHCl₃); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 3070, 3000-2840, 1630 e 890 cm⁻¹ /E-23/; RMN-¹H δ (CCl₄): 0,83 (s, 3H), 0,87 (s, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,26 (d, J = 4 Hz, 3H) e 4,63 (s, 2H) /E-23/; RMN-¹³C: /E-24/; E.M. (44^o C) m/e (%): 274 (M⁺; 87), 259 (37), 204 (42), 191 (48), 177 (38), 137 (60), 136 (61), 123 (44), 121 (45), 109 (67), 107 (55), 95 (82) e 55 (100). Análise elementar calculada para C₂₀H₃₄: C - 87,51; H - 12,49%. Encontrada: C - 87,44; H - 12,48%.

Hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60)

O 14-isocopaleno 60 (51 mg; 0,19 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (40 ml) e hidrogenado na presença de PtO₂ (30 mg) por 15 horas, à temperatura ambiente e pressão de 2 atm, em um hidrogenador de Parr. O catalisador foi separado por filtra^ção sobre celite, e o filtrado evaporado à pressão reduzida. O produto bruto da reação (51,40 mg) foi cromatografado através de uma coluna de sílica gel (10 g) e eluído com hexano. Isolou-se um composto cristalino (44,56 mg) que por CFG, mostrou ser uma mistura de dois hidrocarbonetos /C-8/, com tempos de retenção iguais aos daqueles compostos obtidos na hidrogenação do 12,14-

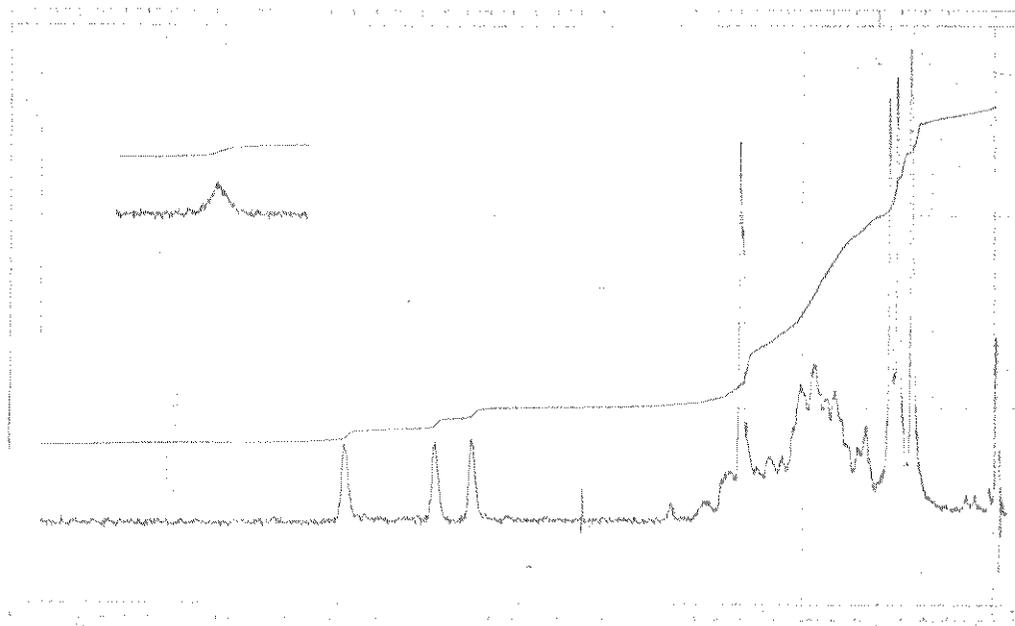
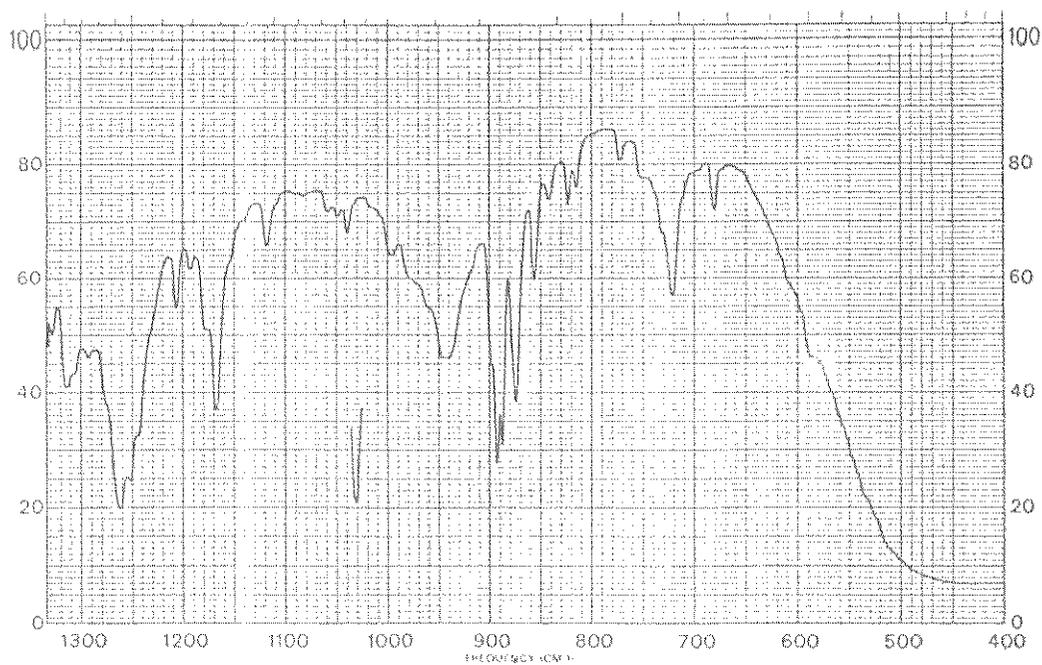
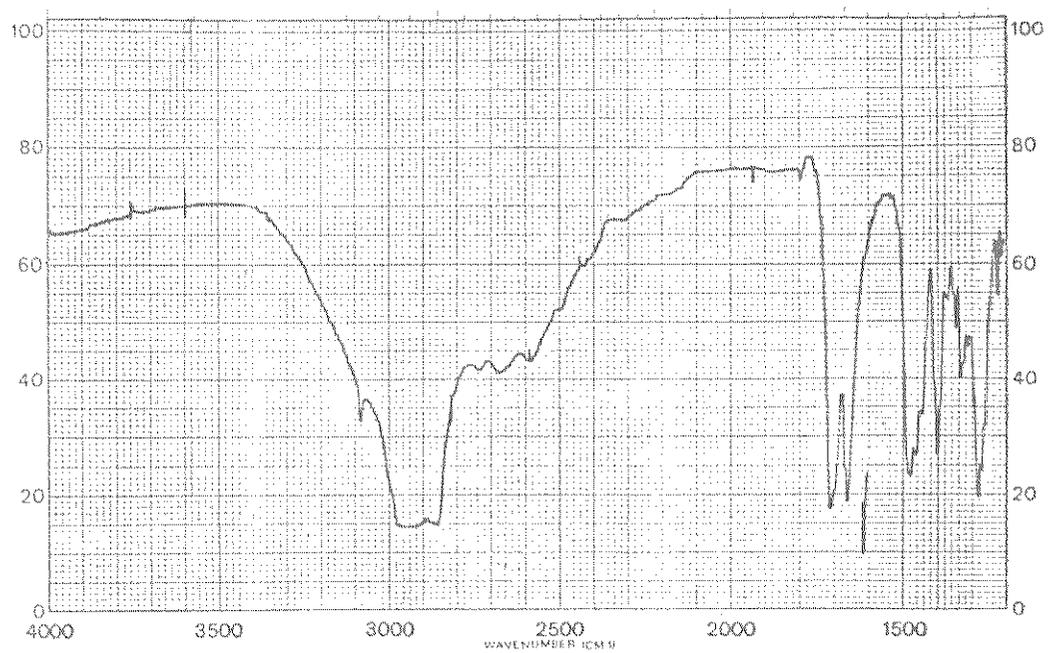
-isocopaladieno (37) /C-10/. Por injeção simultânea com o padrão (obtido pela redução do composto 57 com lítio em amônia líquida), foi possível identificar o composto com maior tempo de retenção, como sendo o isocopalano 29 (90% da mistura) /C-9/. O outro composto (61) estava presente na mistura, em uma porcentagem de 10% (ambas porcentagens foram calculadas através das áreas relativas dos picos no cromatograma). RMN-¹H (CCl₄; produto bruto da reação): /E-25/.

Isocopalano (29)

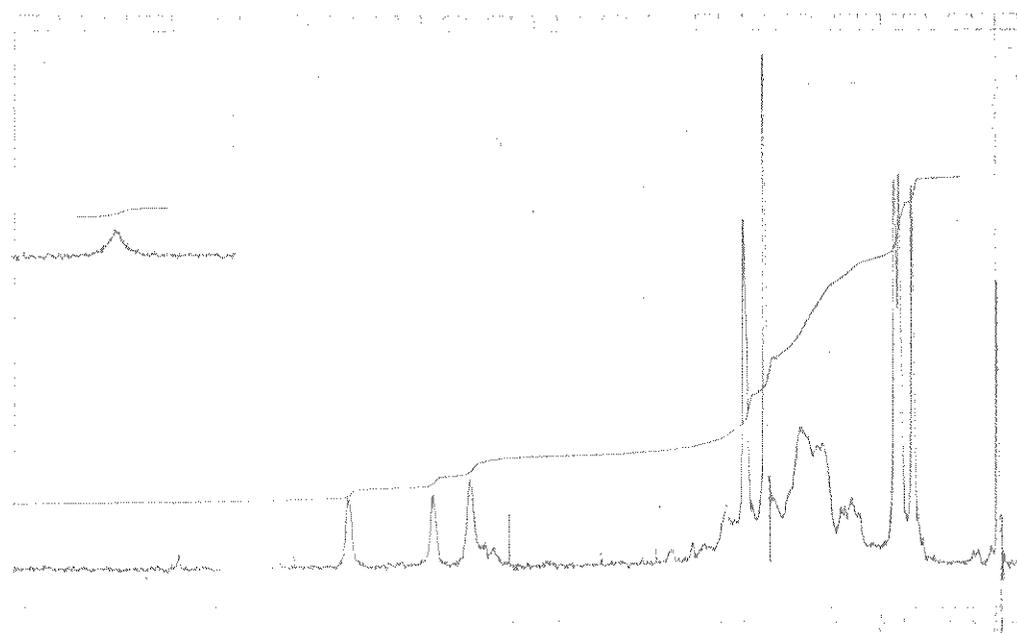
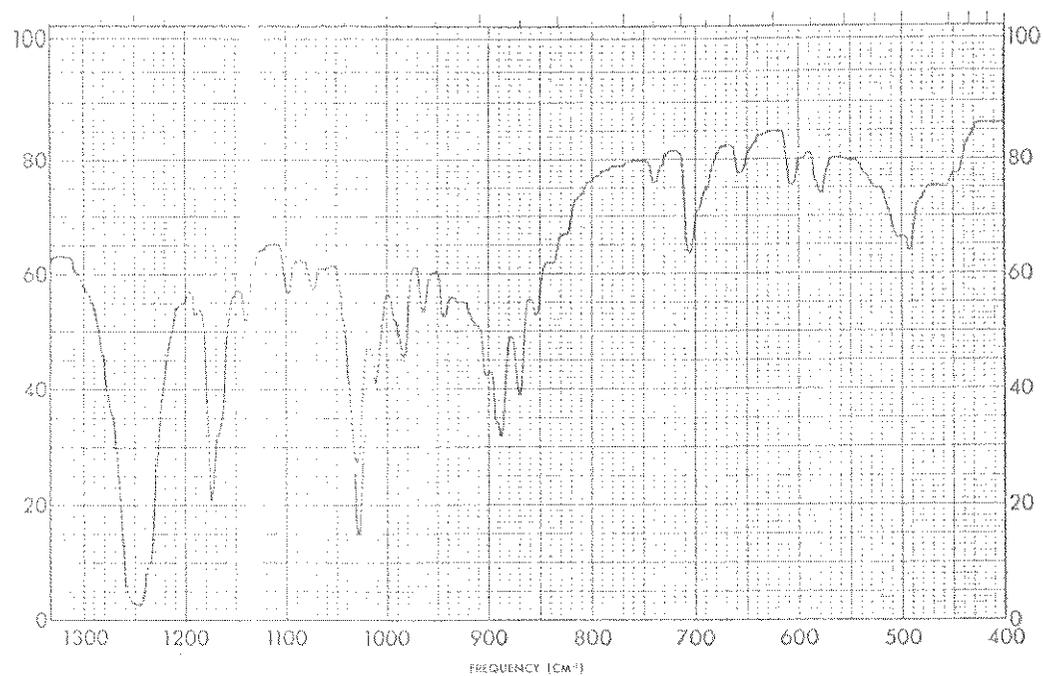
Amônia foi condensada (30 ml) em um balão com fundo redondo de 100 ml e tritubulado; equipado com agitador magnético, condensador (resfriado com uma mistura de acetona-gelo seco) e septos de borracha. Adicionou-se à amônia, sob agitação, um pequeno pedaço de lítio e deixou-se que este se dissolvesse e formasse uma solução de coloração azul-escura. Em seguida, adicionou-se sob pressão de nitrogênio e com auxílio de um tubo capilar de aço inoxidável, uma solução do composto 57 (261 mg; 0,70 mmol) em tetraidrofurano anidro (15 ml). Logo após, foi acrescentado mais lítio em pedaços (50 mg; 7,20 at.g) e a solução resultante, de coloração azul-escura permanente, ficou sob refluxo (-33°C) e agitação, durante 30 minutos. Após este período, adicionou-se etanol (5 ml) à mistura reacional. A seguir, evaporou-se a amônia à temperatura ambiente e juntou-se ao resíduo, água e uma solução aquosa de HCl (10%), até que a mistura resultante apresentasse pH ligeiramente ácido. Extraiu-se com éter etílico (5 x 30 ml). As frações orgânicas foram reunidas, lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃-NaCl, até pH neutro. Secas com Na₂SO₄ anidro e evaporadas à pressão reduzida.

O resíduo (161 mg) mostrou ser, por CCD (eluente: hexano-metanol 95:5; v/v) e por CFG /C-12/, uma mistura de dois compostos. Esta mistura foi então cromatografada sobre uma coluna de sílica gel (25 g), usando-se como eluente, o hexano e misturas deste com quantidades crescentes de acetato de etila. Com hexano puro foi eluído o isocopalano 29 (60,5 mg; 31% de rendimento) na forma de cristais incolores, com p.f.: 109-110°C (após sublimação à pressão reduzida); $[\alpha]_D$: +9,3° (c 1,0; CHCl₃); I.V. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$: 2990-2840, 1470, 1390 e 990 cm⁻¹ /E-26/; RMN-¹H δ (CDCl₃): 0,75 (a parte de um dubleto em campo alto), 0,85 (sl), 0,93 (a parte de um dubleto em campo baixo) (de δ 0,75 até 0,95, 18H) e 1,15-1,90 (m, 18H) /E-26/. RMN-¹³C: /E-27/. E.M. (55°C) $\underline{m/e}$ (%): 276 (M⁺; 30), 261 (16), 192 (18), 191 (100), 177 (8), 163 (8), 150 (6), 137 (16), 136 (10), 123 (26), 121 (10), 109 (22), 97 (8), 95 (34) e 81 (17). Análise elementar calculada para C₂₀H₃₆: C - 86,88; H - 13,12%. Encontrada: C - 86,56; H - 12,97%.

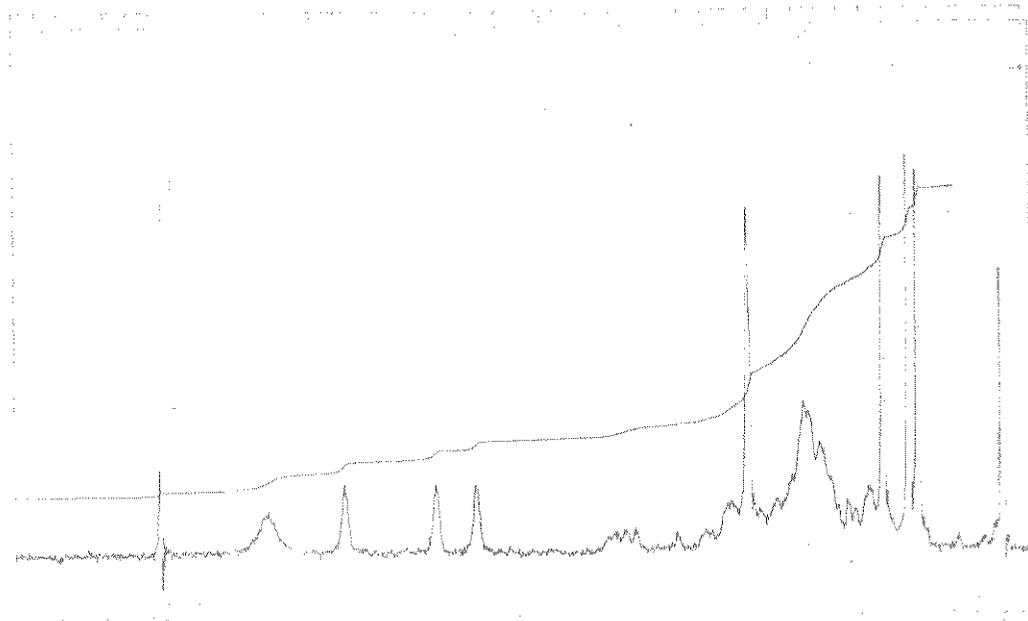
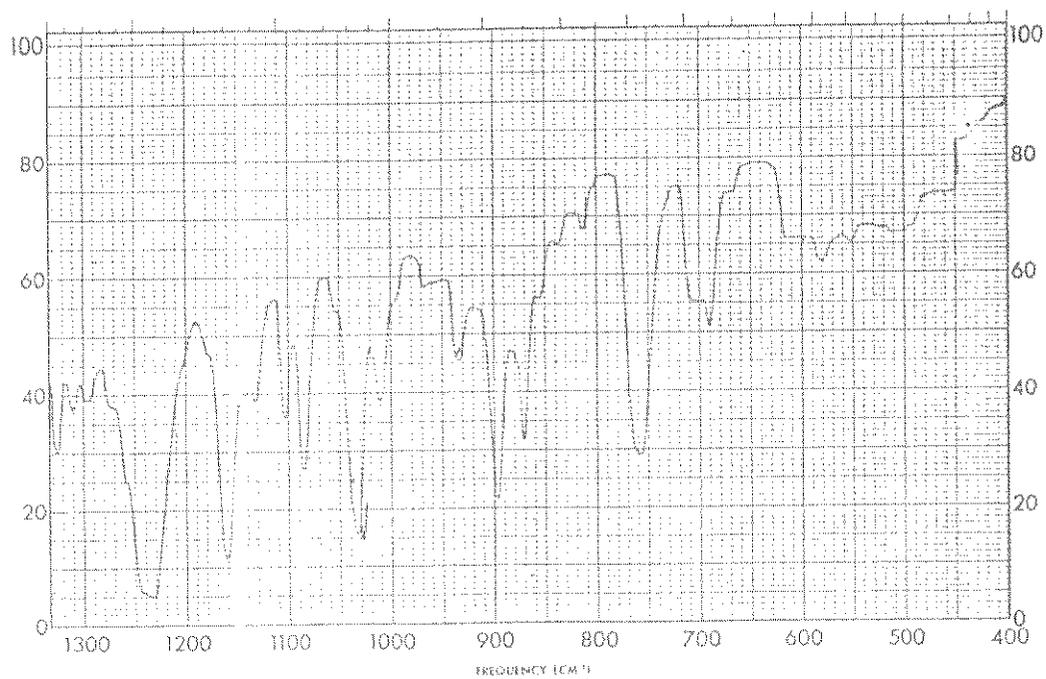
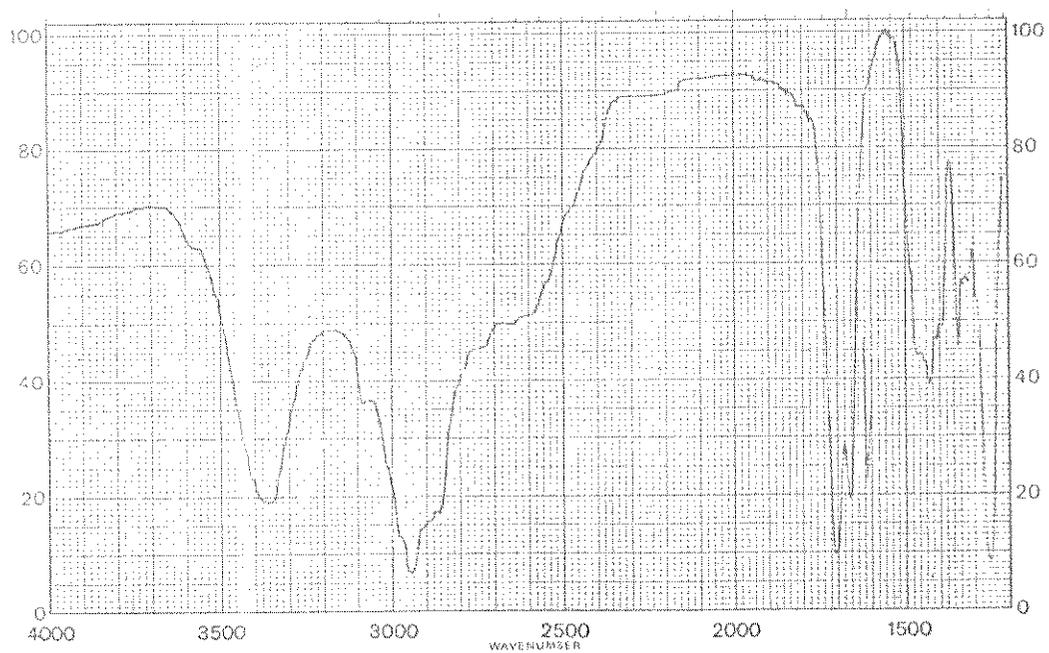
Com hexano-acetato de etila (9:1; v/v) foi eluído o segundo componente da mistura, na forma de cristais incolores, com características físicas e espectroscópicas idênticas às do 15-isocopalanol 56 (91,10 mg; 44% de rendimento).



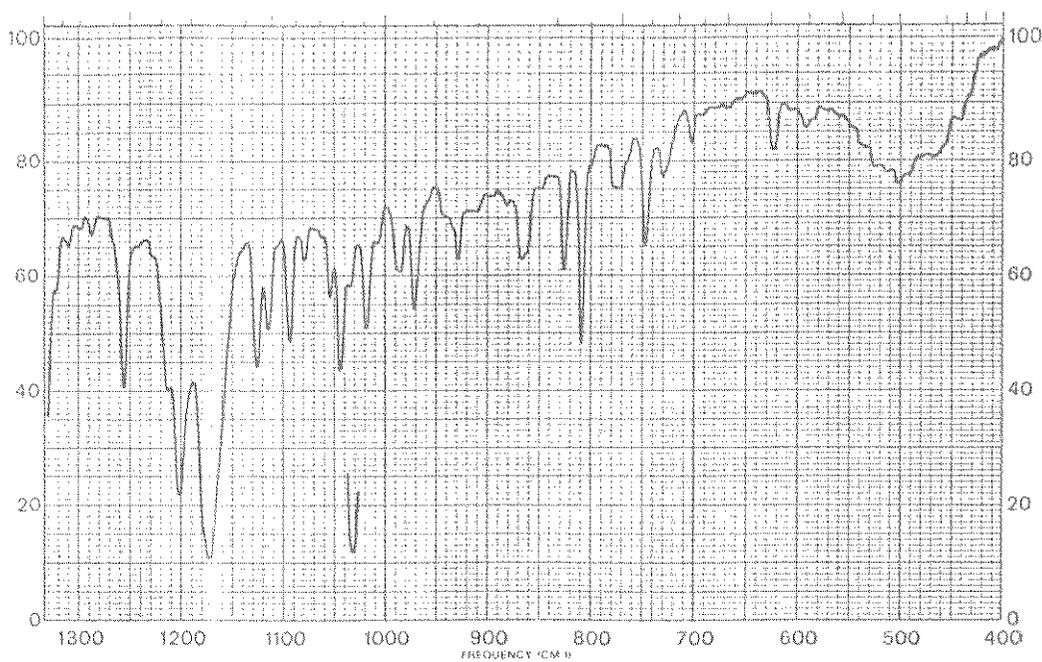
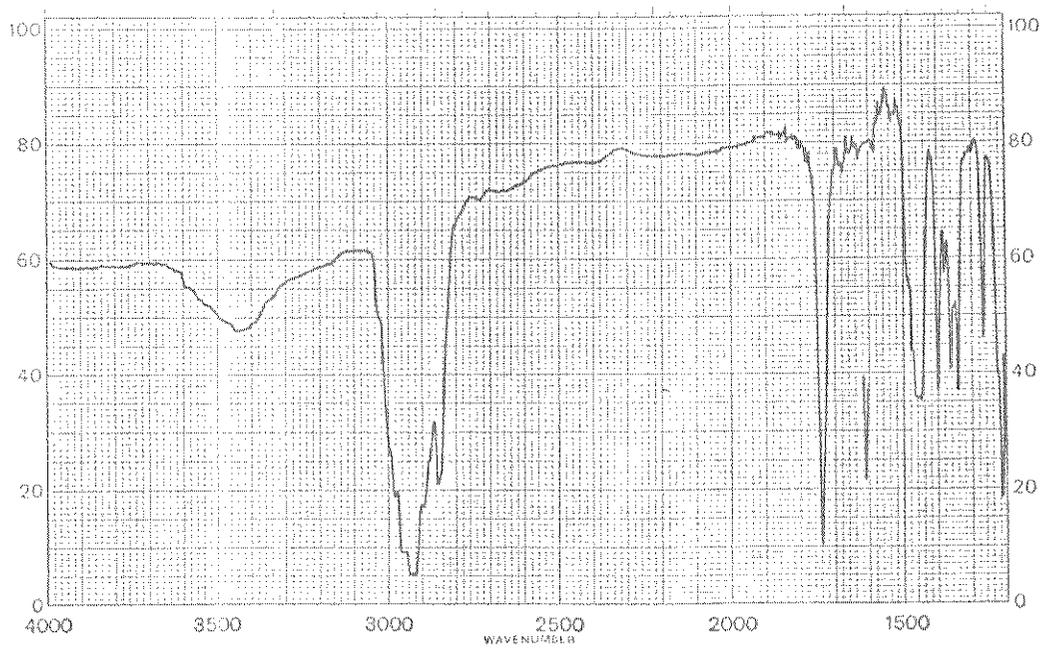
/E-1/ - IV e RMN-¹H: Ácido ent-1abd-8(17),13-dien-15-oico (24).



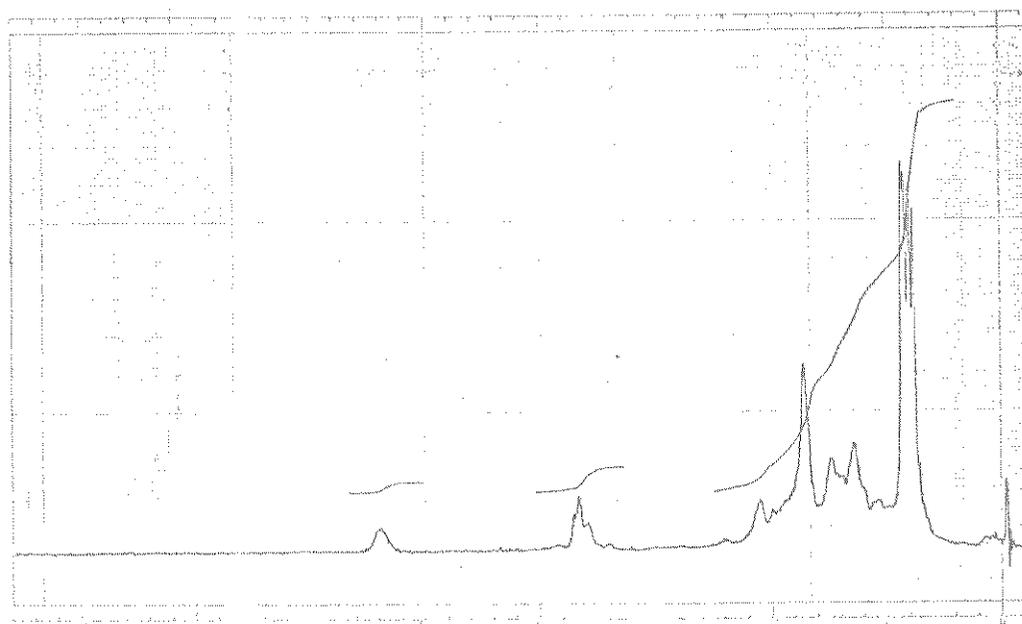
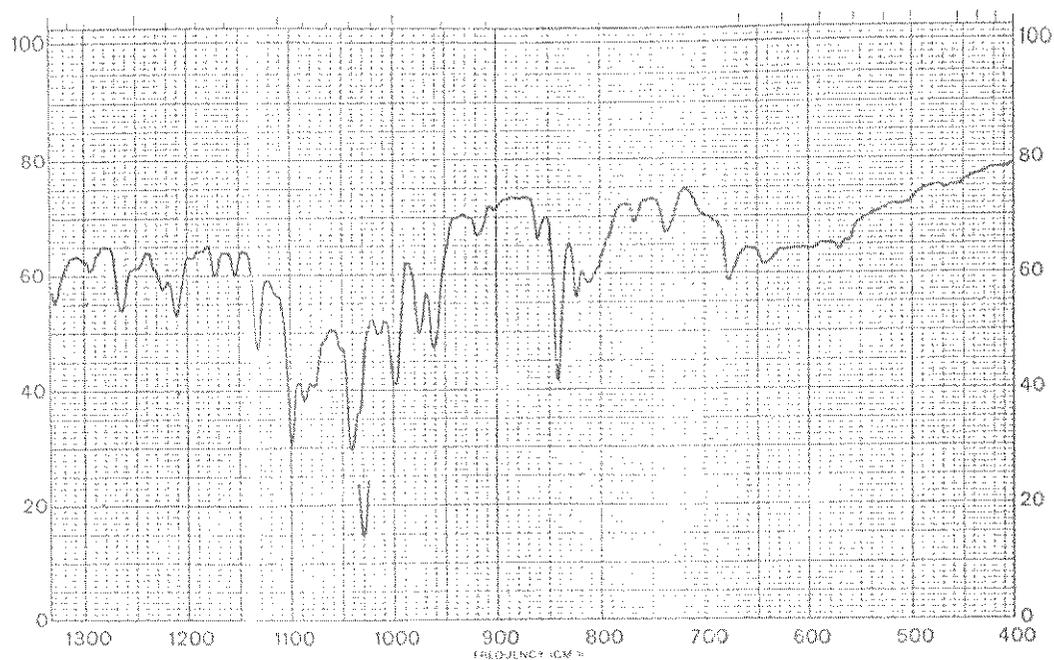
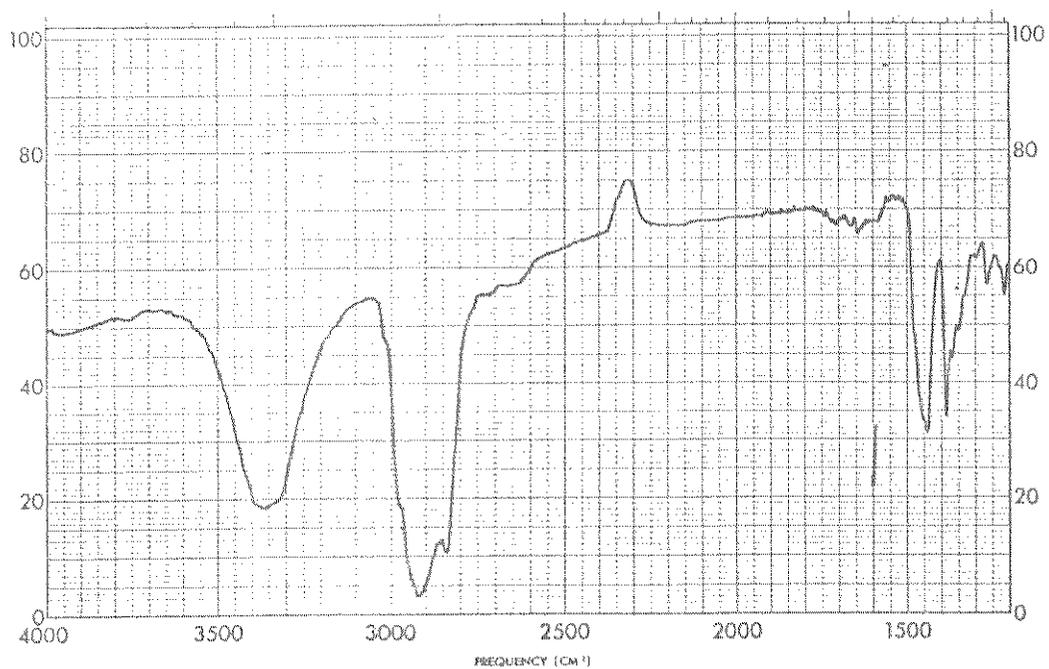
/E-2/ - IV e RMN-¹H: Ácido ent-3-acetoxi-labd-8(17),13-dien-15-oico (27).



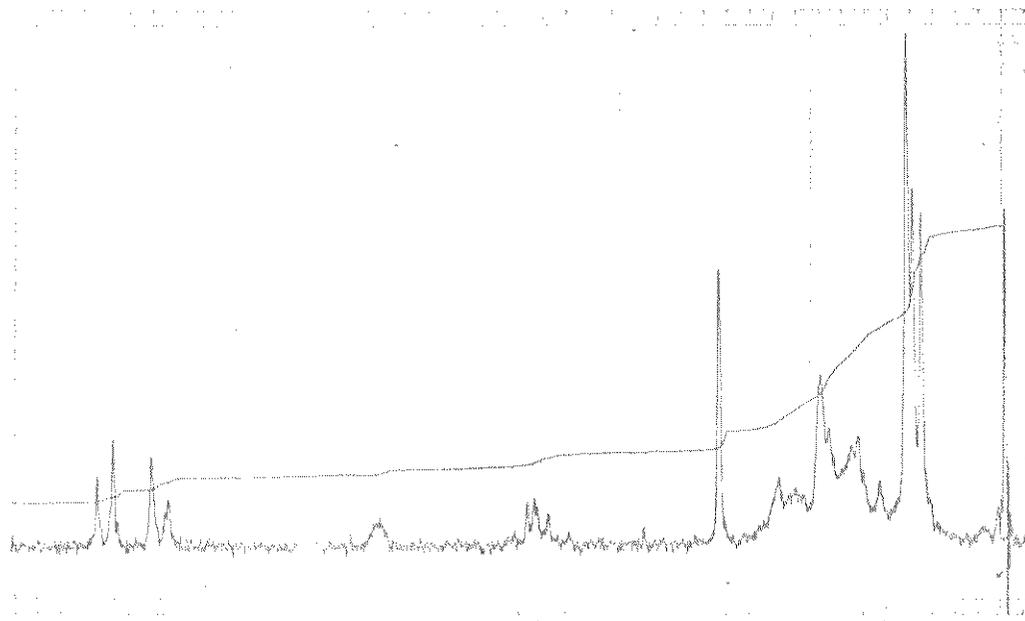
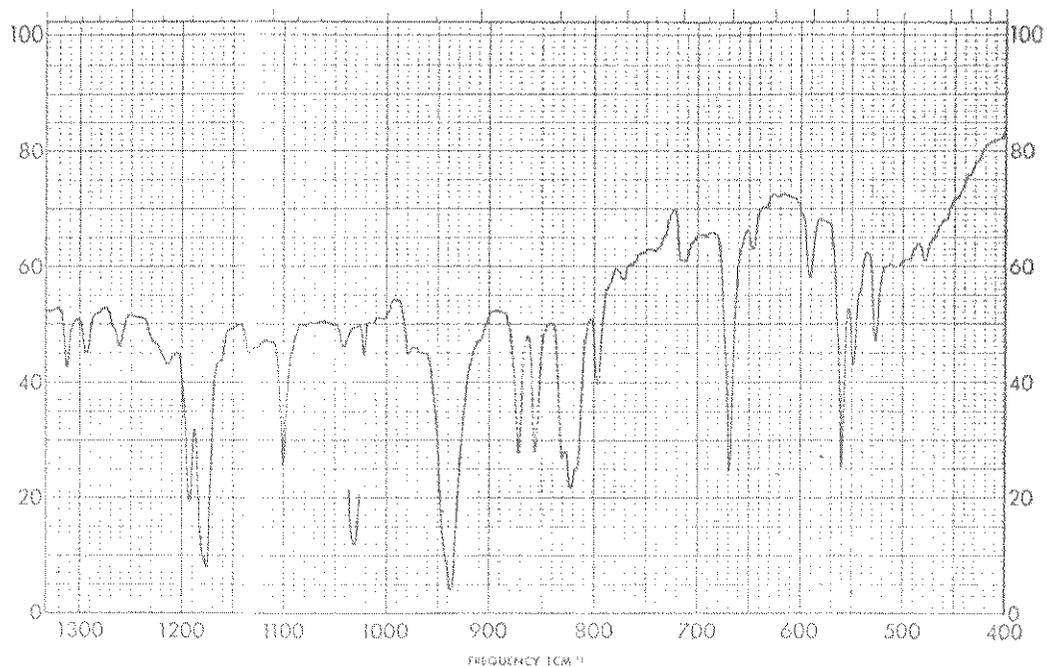
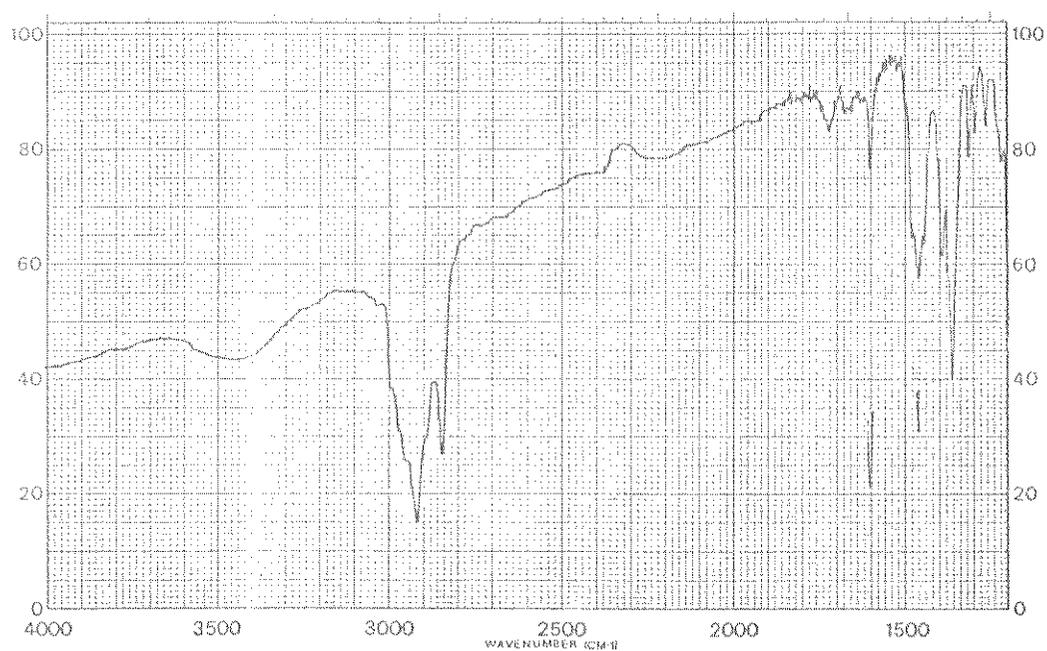
/E-5/ - IV e RMN-¹H: Ácido ent-3-hidroxi-labd-8(17),13-dien-15-
-oico (26).



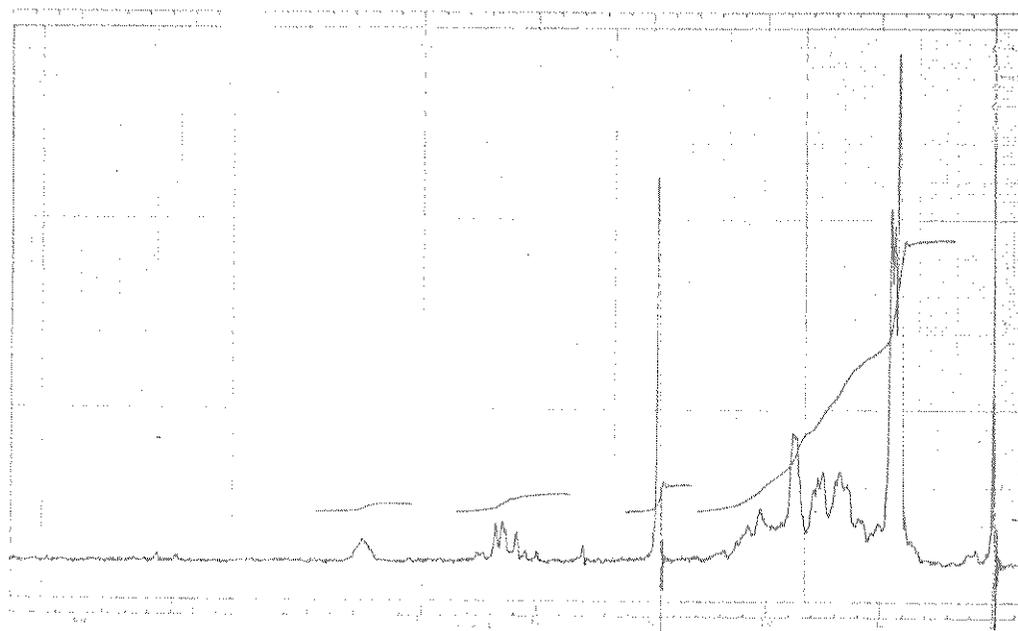
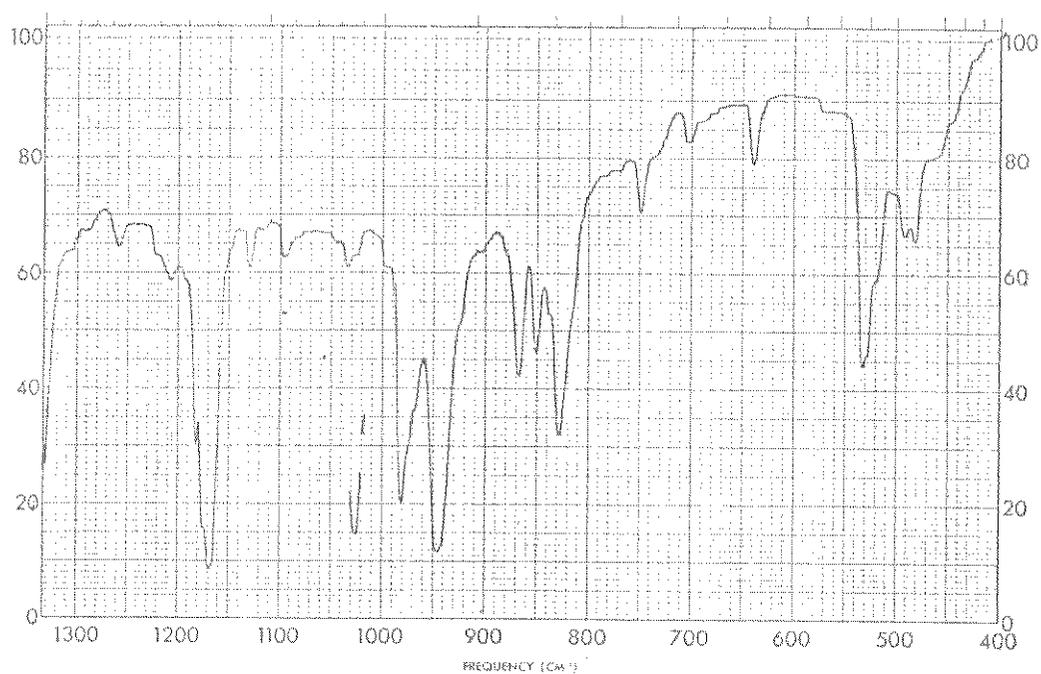
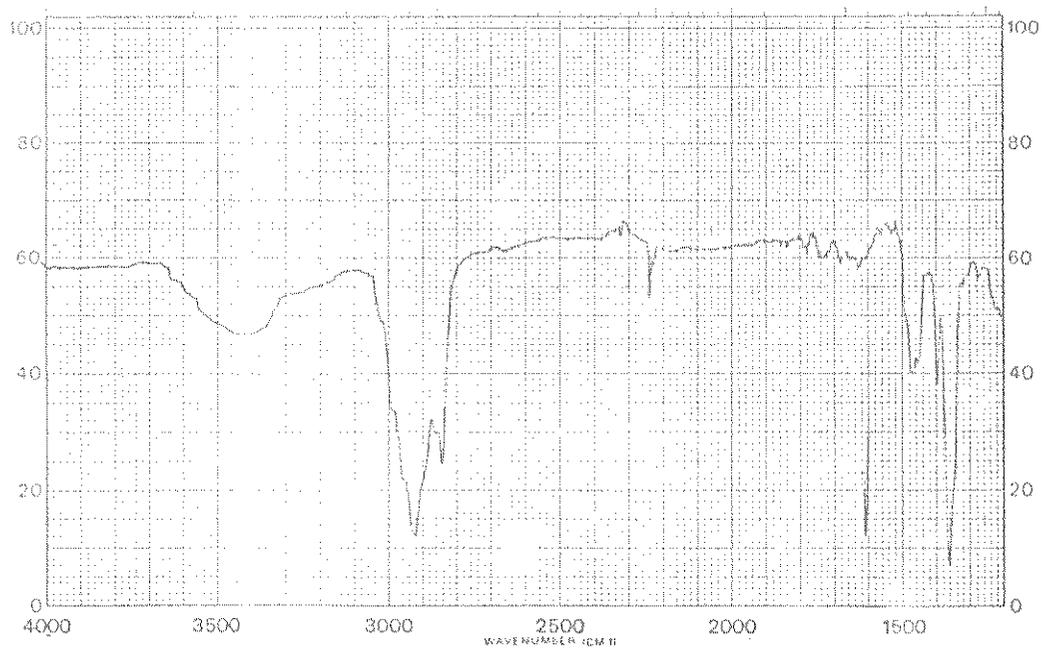
/E-4/ - IV e RMN-¹H: 12-Isocopalén-15-oato de metila (25).



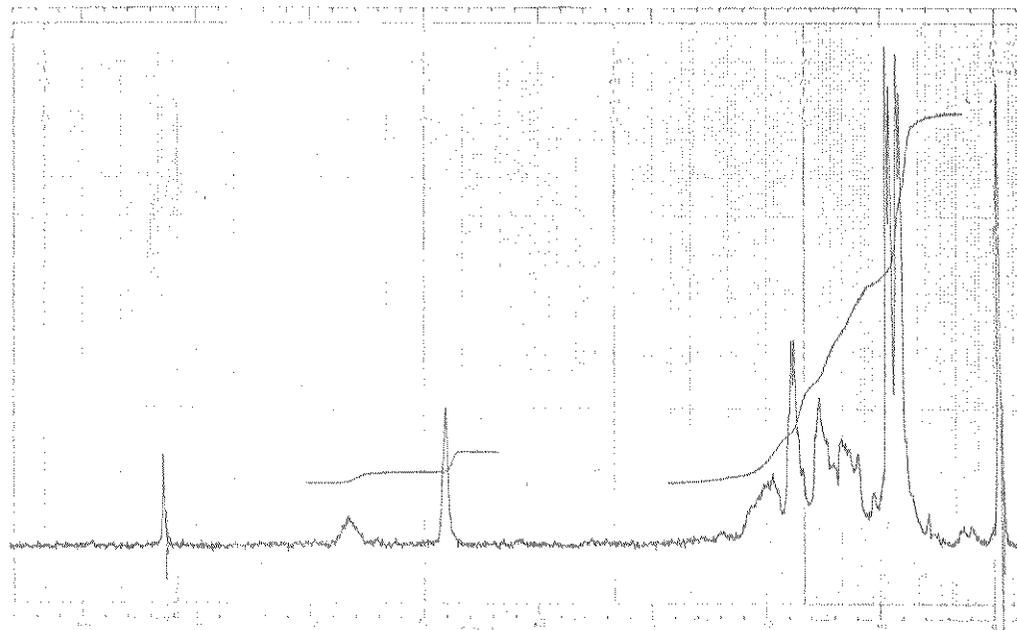
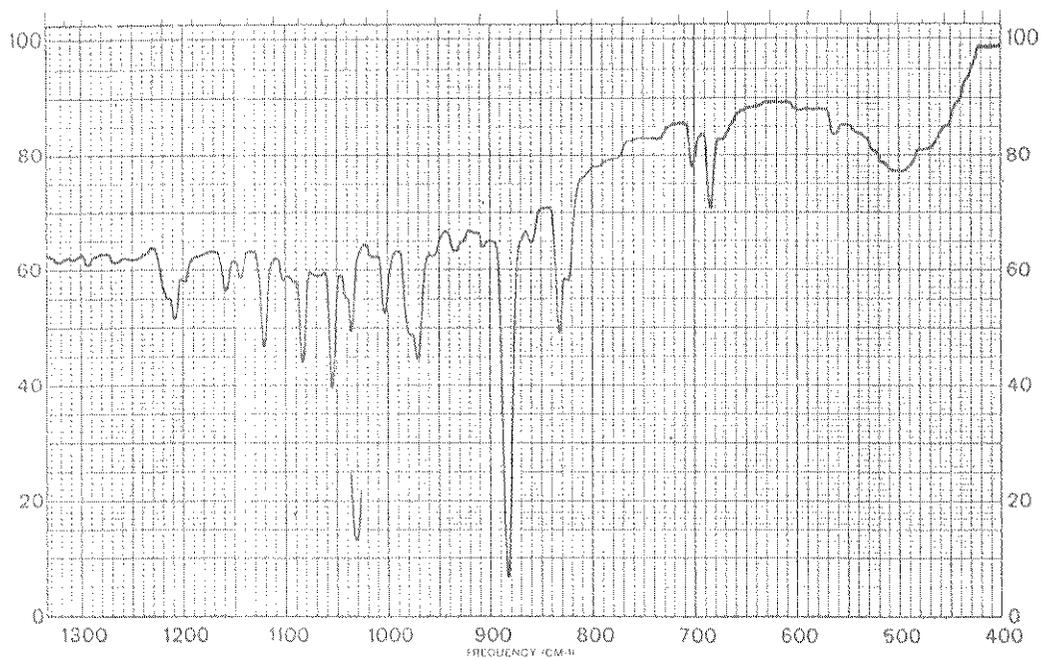
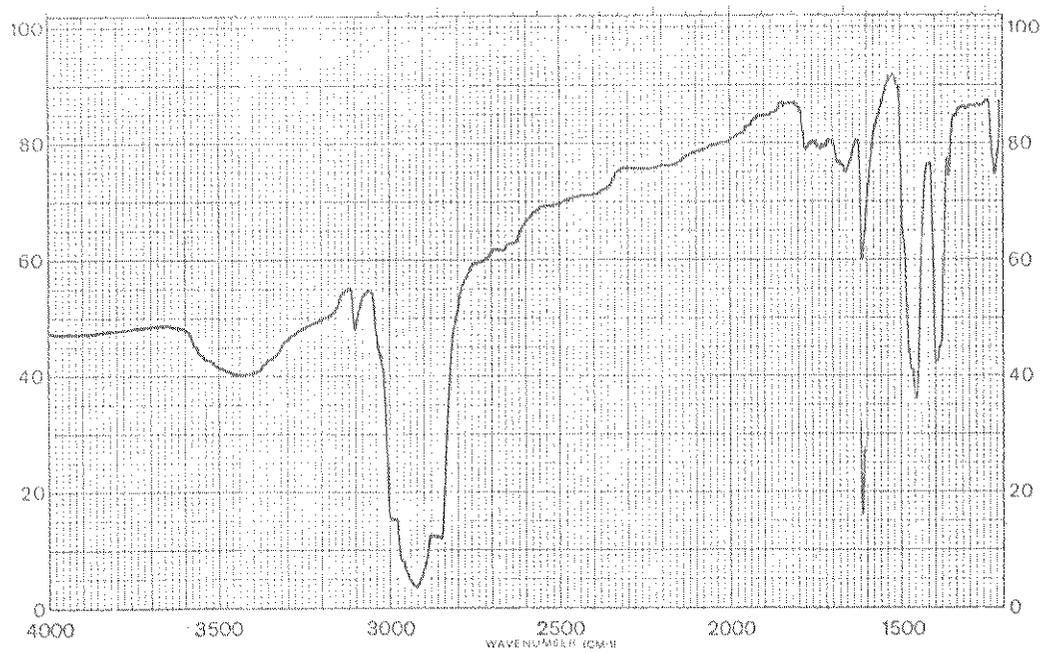
/E-5/ - IV c RMN-¹H: 12-Isocopalene-15-ol (35).



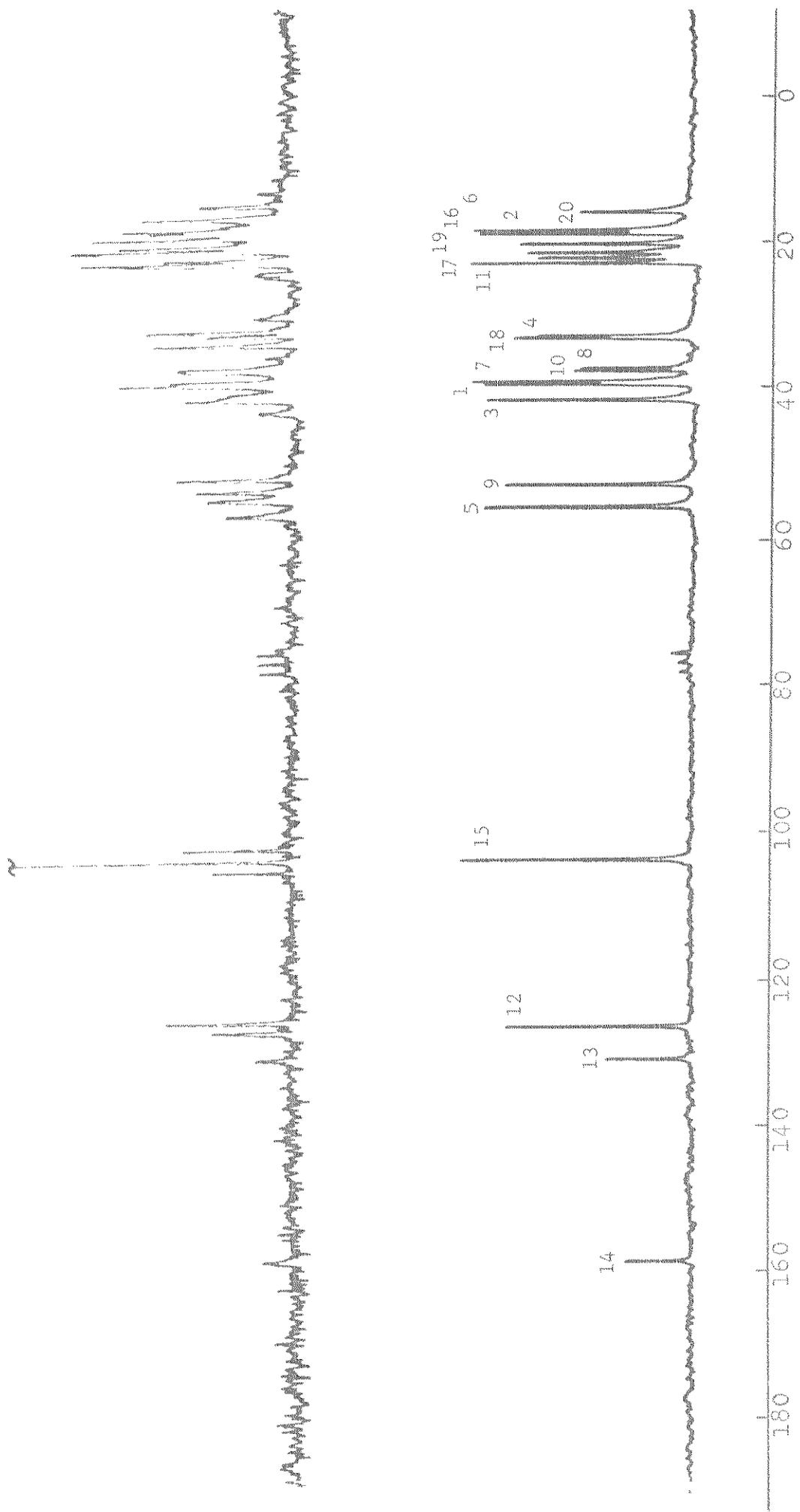
/E-6/ - IV e RMN-¹H: p-Toluenossulfonato do 12-isocopalen-15-
-ol (36).



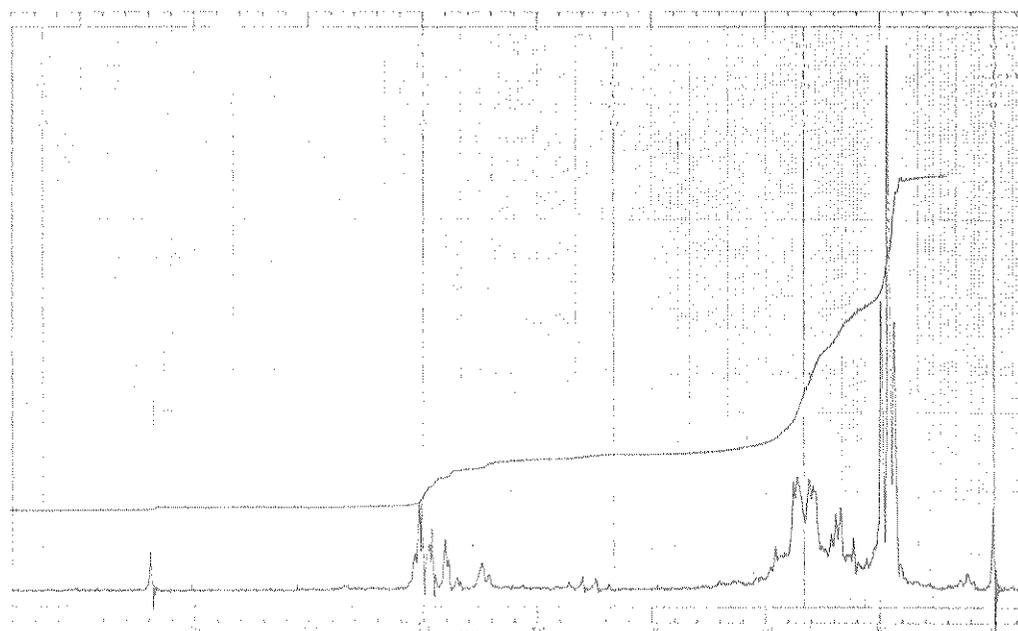
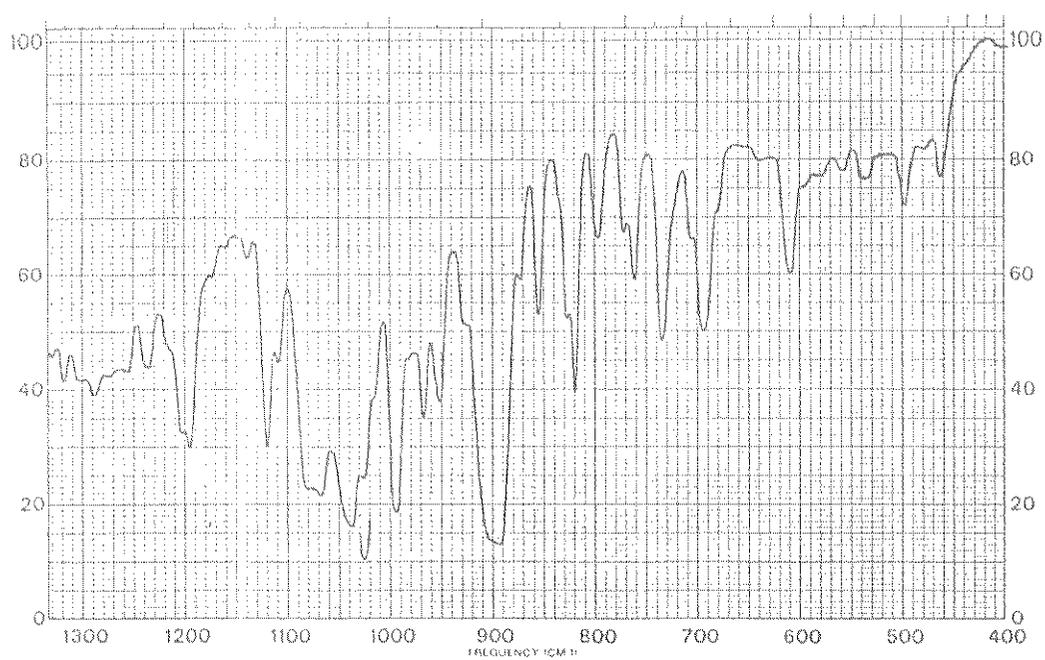
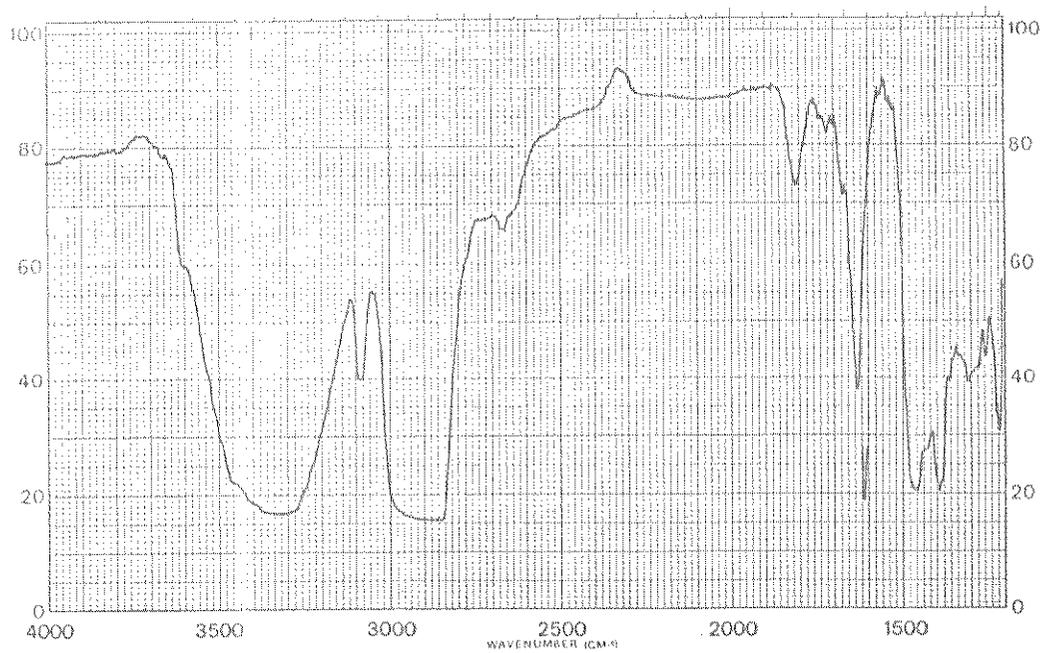
/E-7/ - IV e RMN-¹H: Metanossulfonato do 12-isocopaleno-15-
-ol (42).



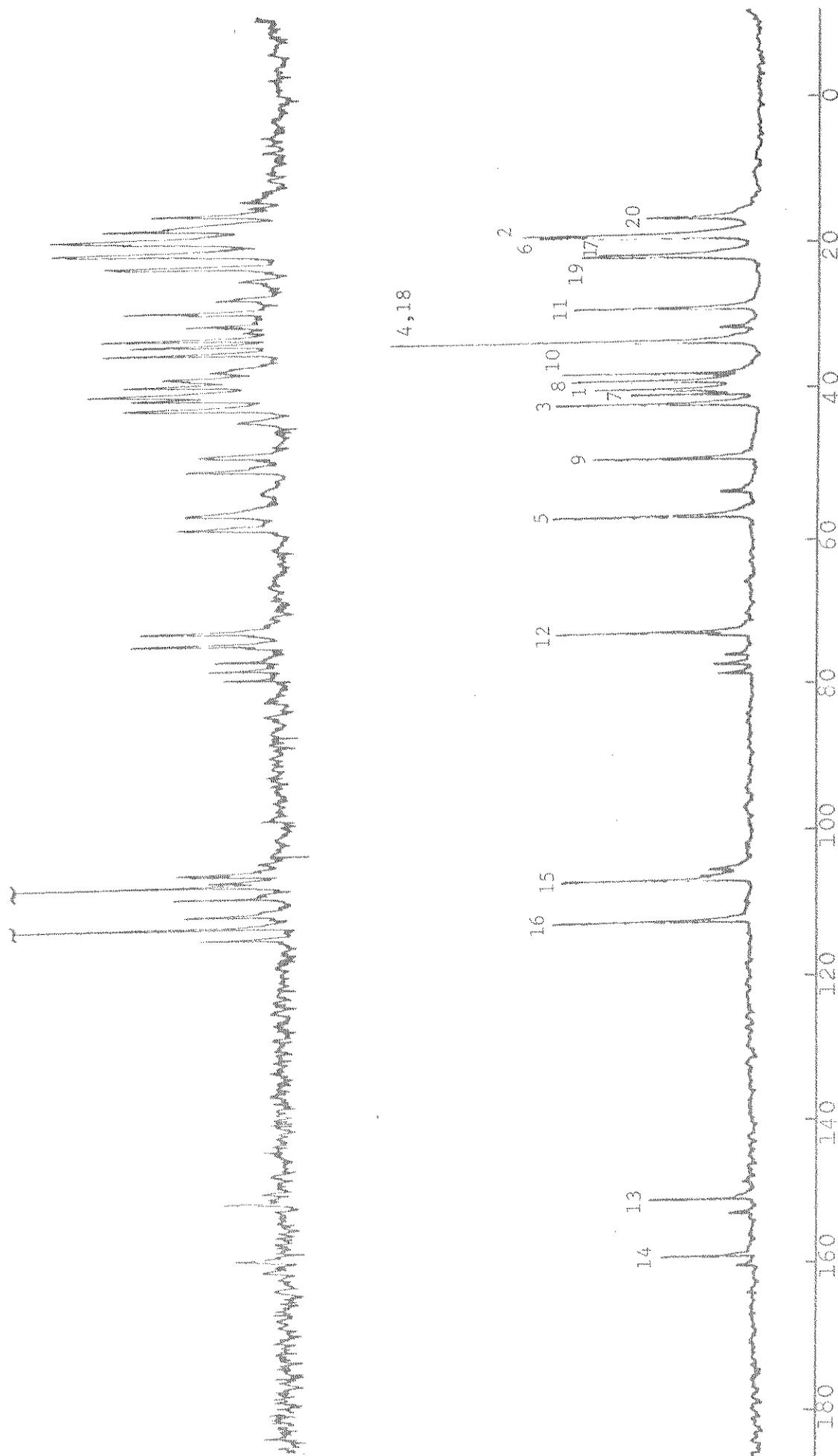
/E-8/ - IV e RMN- ^1H : 12,14-Isocopaladieno (37).



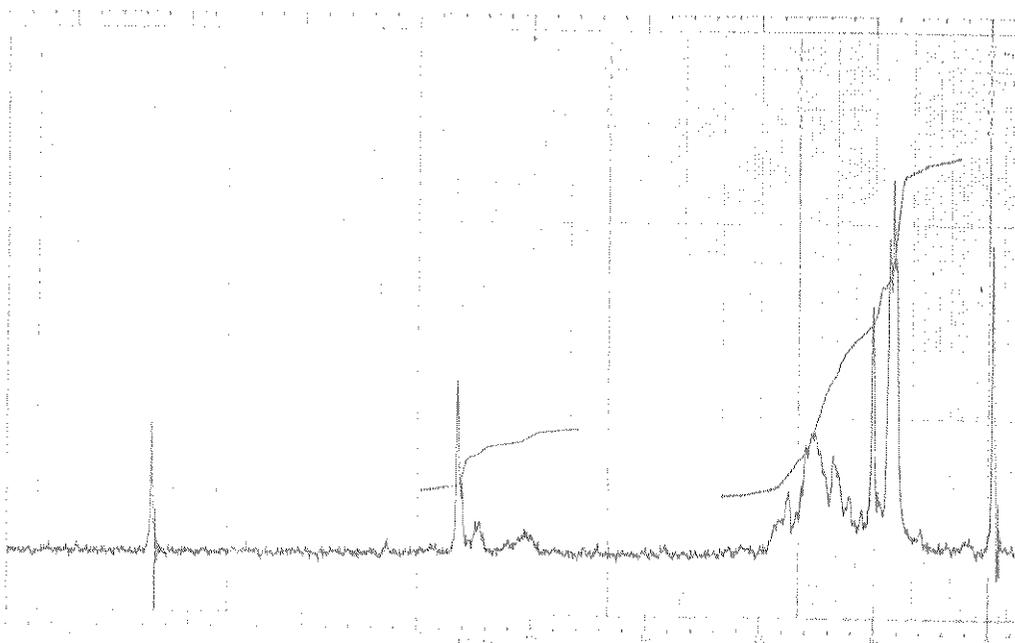
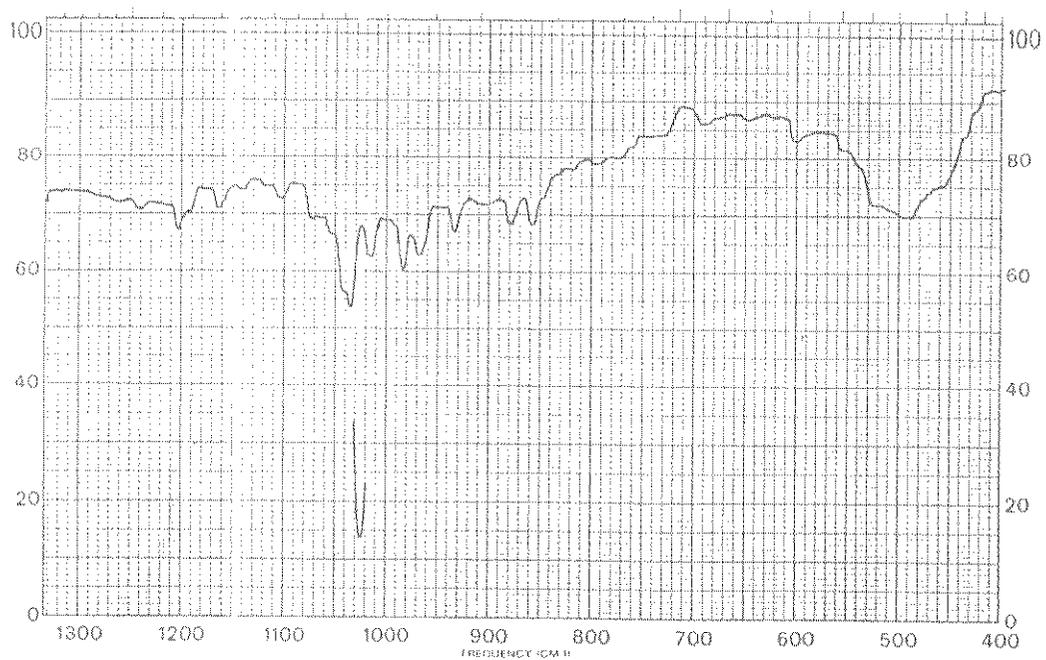
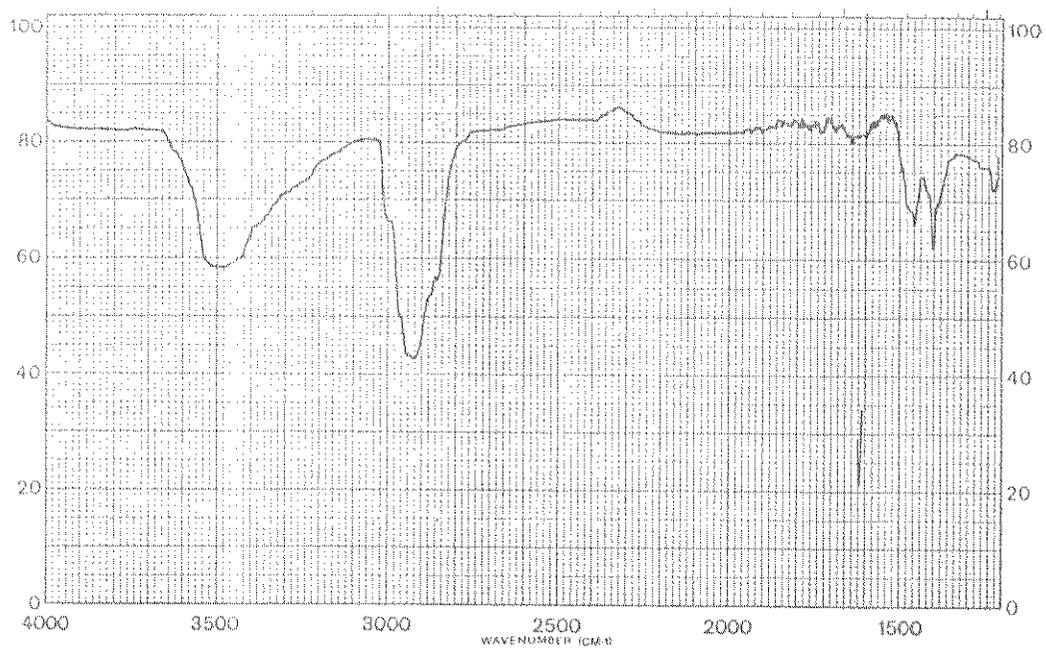
/E-9/ - RMN- ^{13}C : 12,14-Isocopaladieno (37), a) FDFFF; b) DFL.



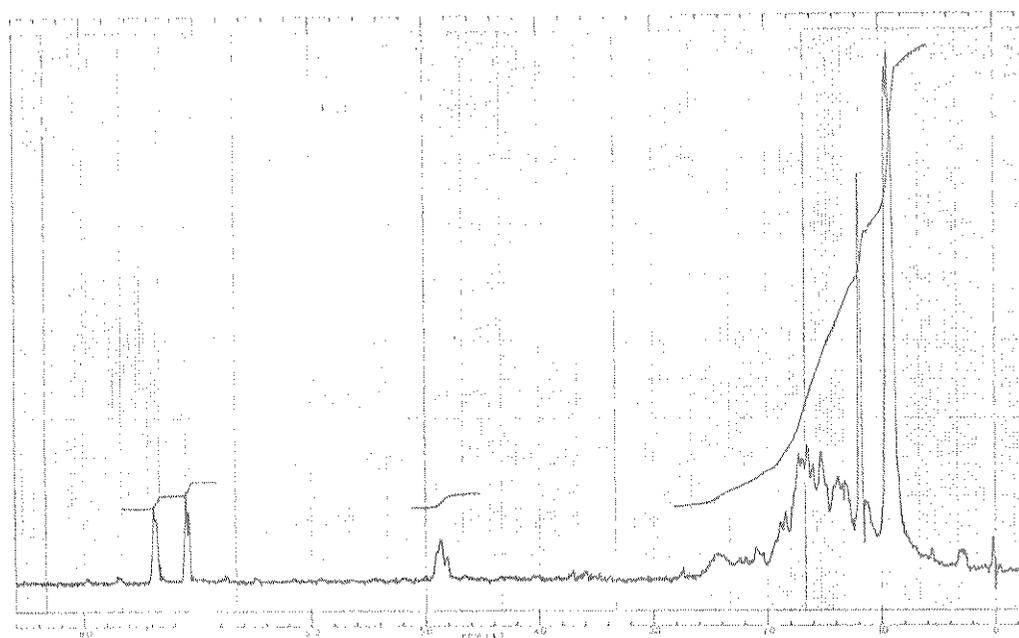
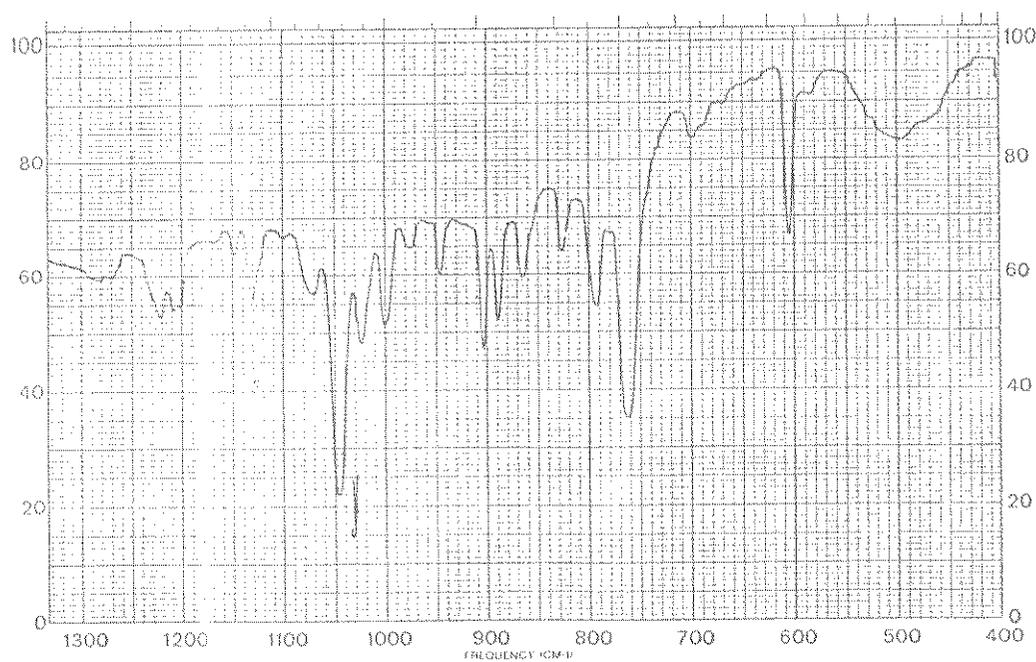
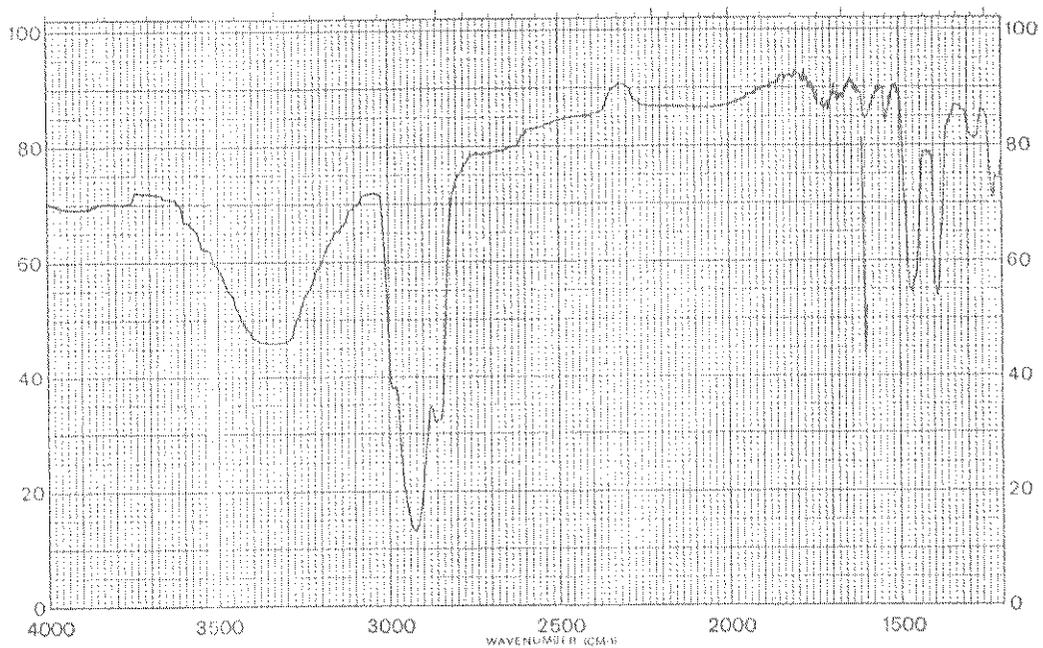
/E-10/ - IV e RMN-¹H: 13(16), 14-Isocopaladien-12 β -ol (39).



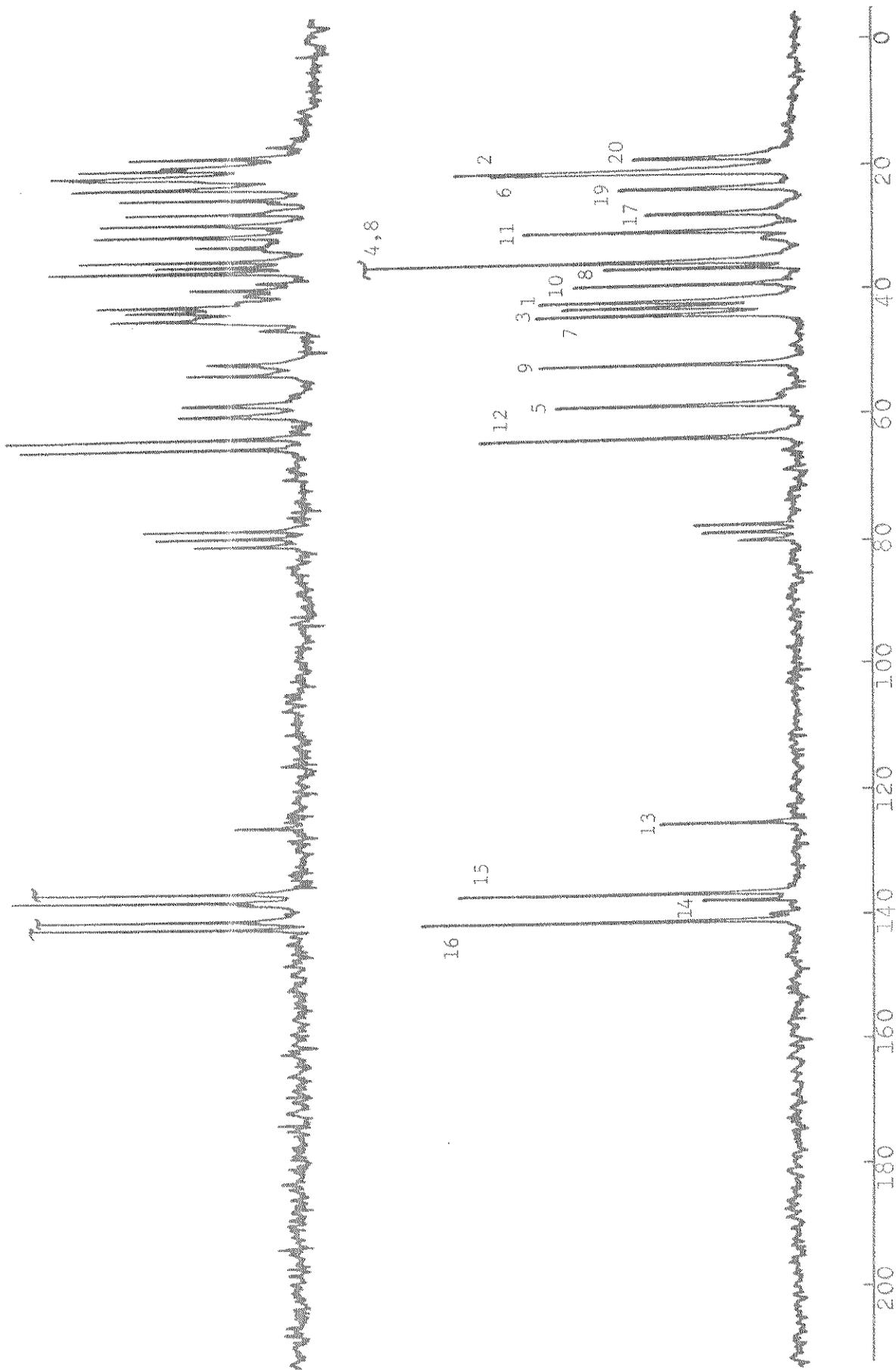
/E-11/ - RMN- ^{13}C : 13(16), 14-Isocopaladien-12 β -ol (39). a) FDFFF; b) DFL.



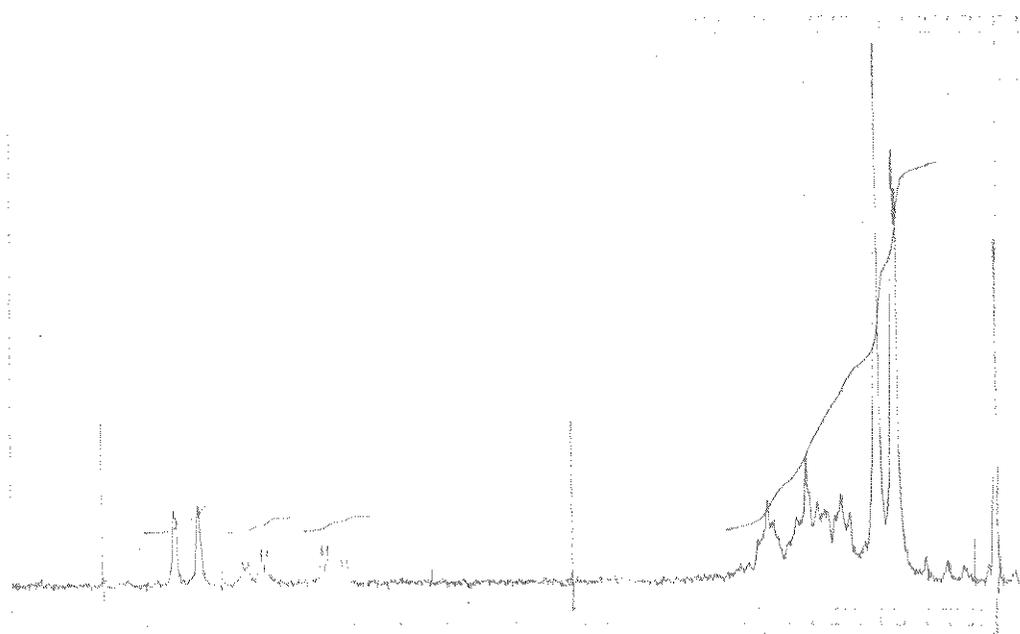
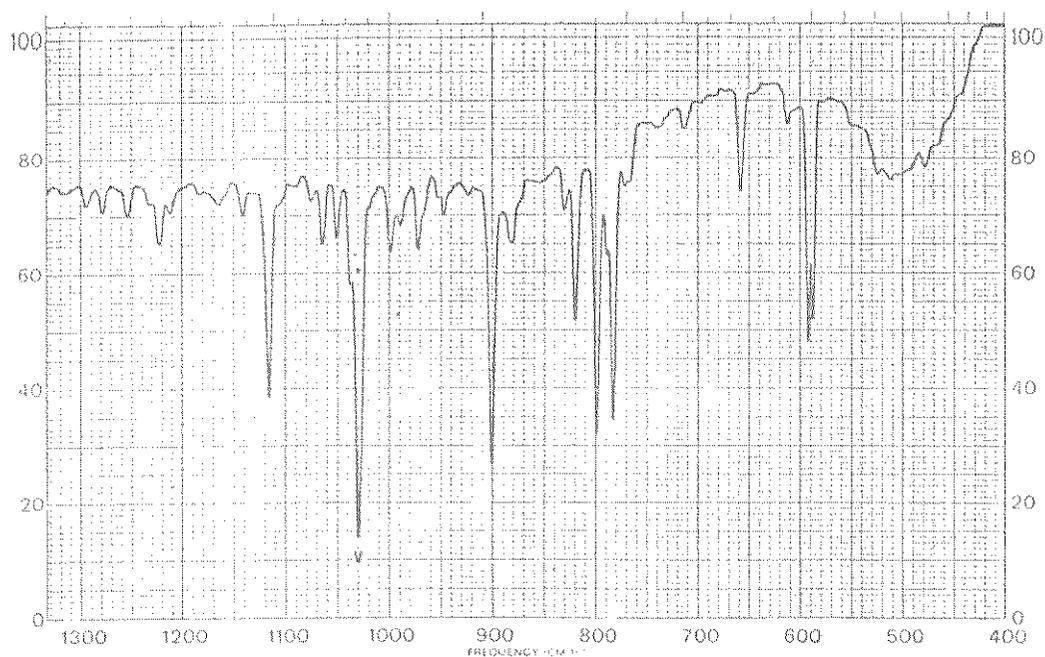
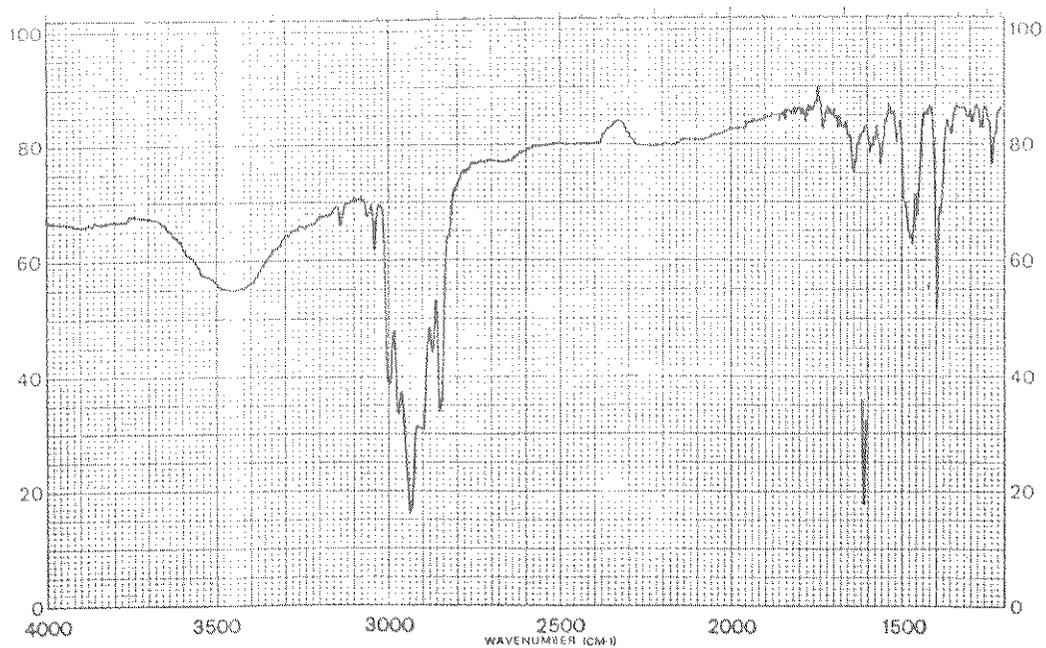
/E-12/ - IV e RMN-¹H: 15,16-Epidioxi-13-isocopalén-12β-ol (40).



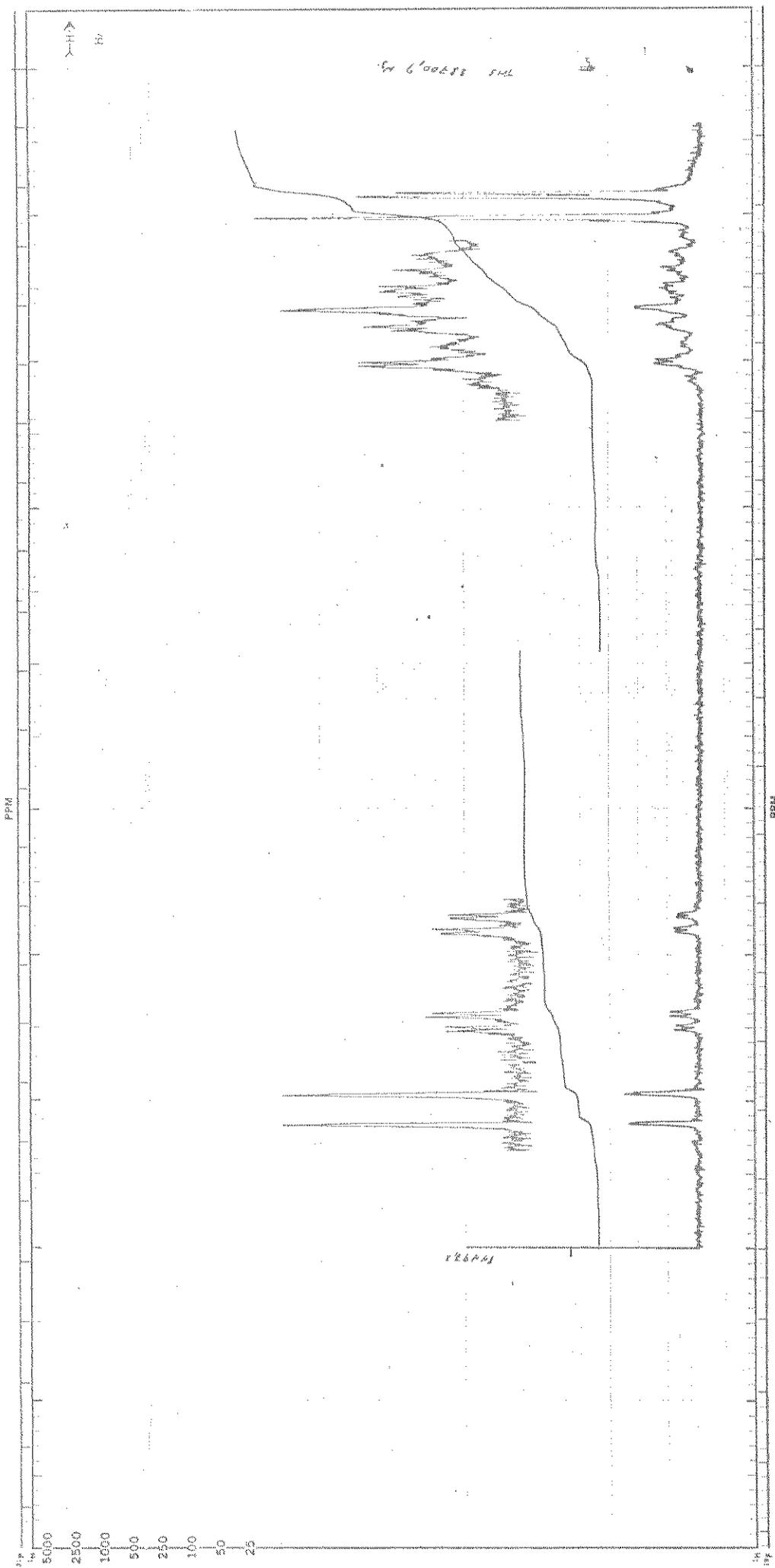
/E-13/ - IV e RMN-¹H: ent-13(16),14-Espongiadien-12α-ol (22).



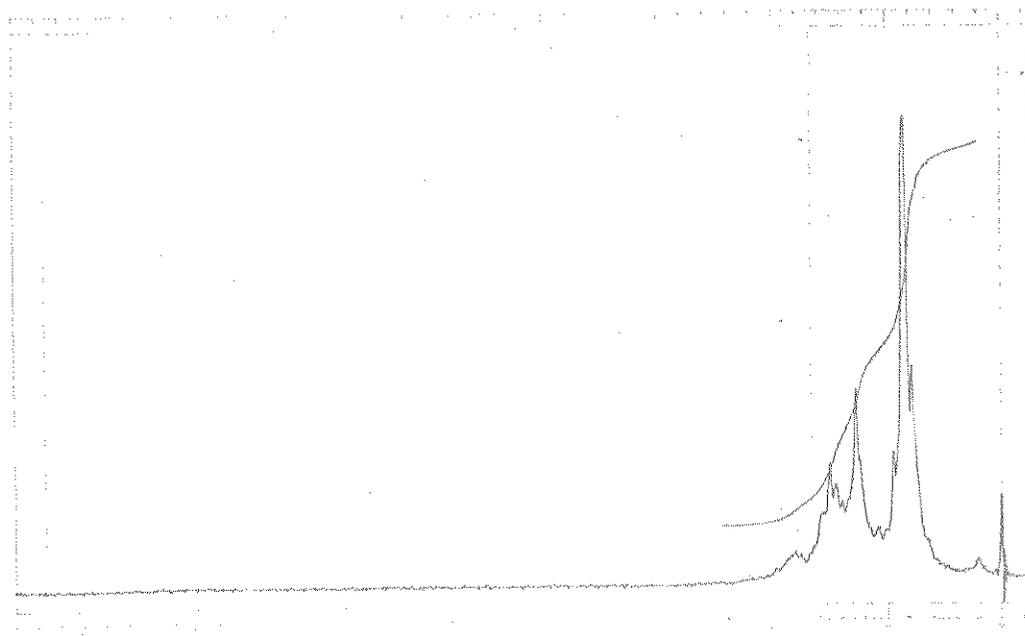
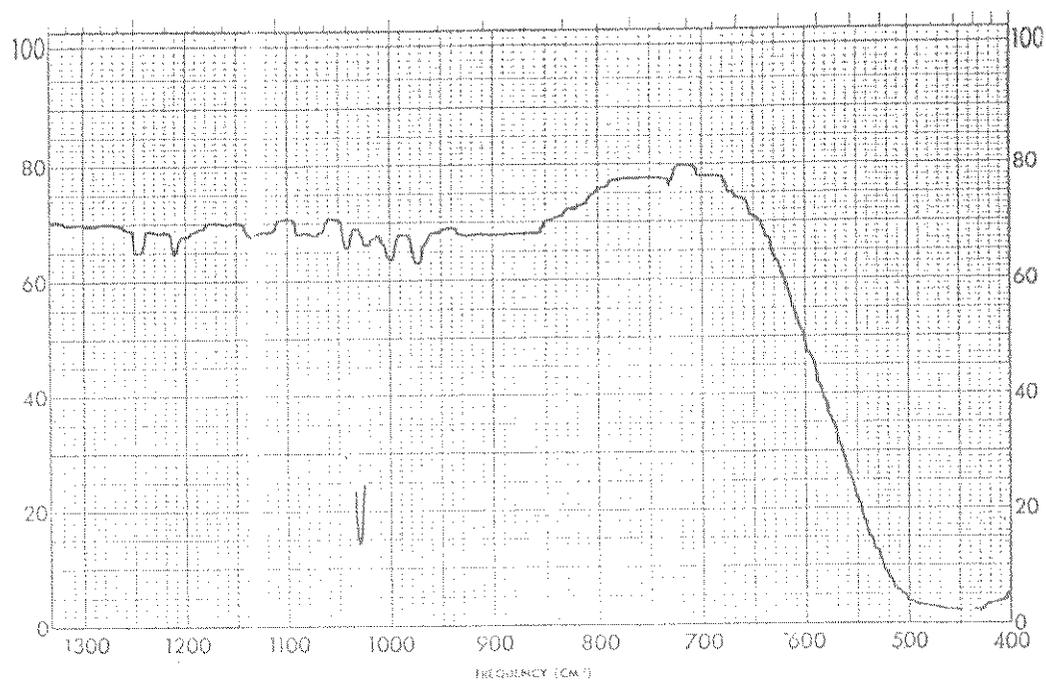
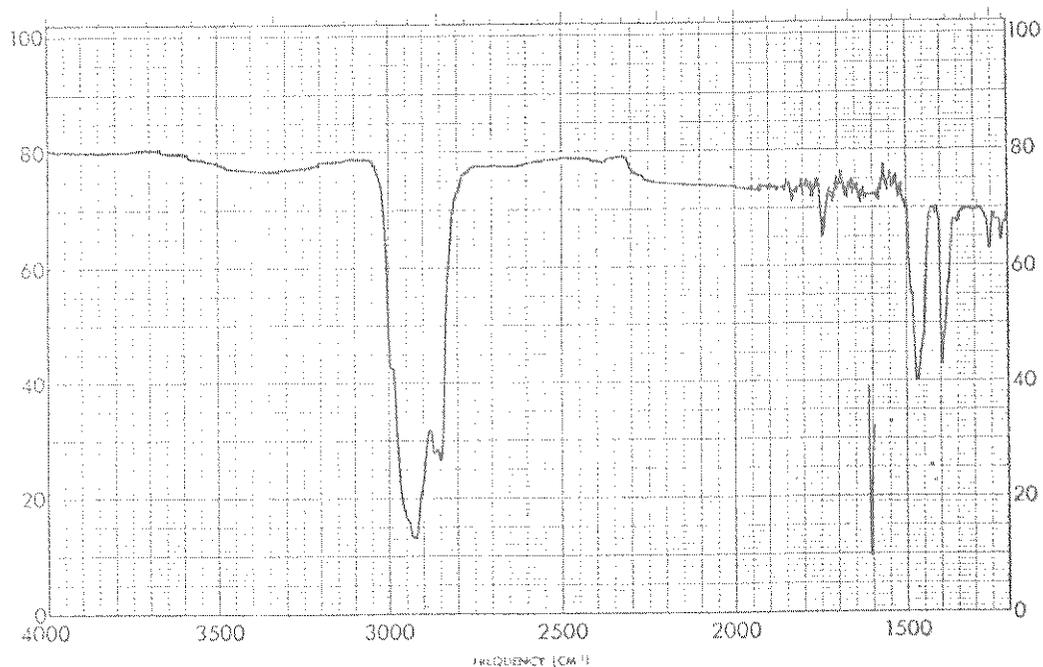
/E-14/ - RMN-¹³C: ent-13(16),14-Espongiadien-12α-ol (22). a) FDFF; b) DFL.



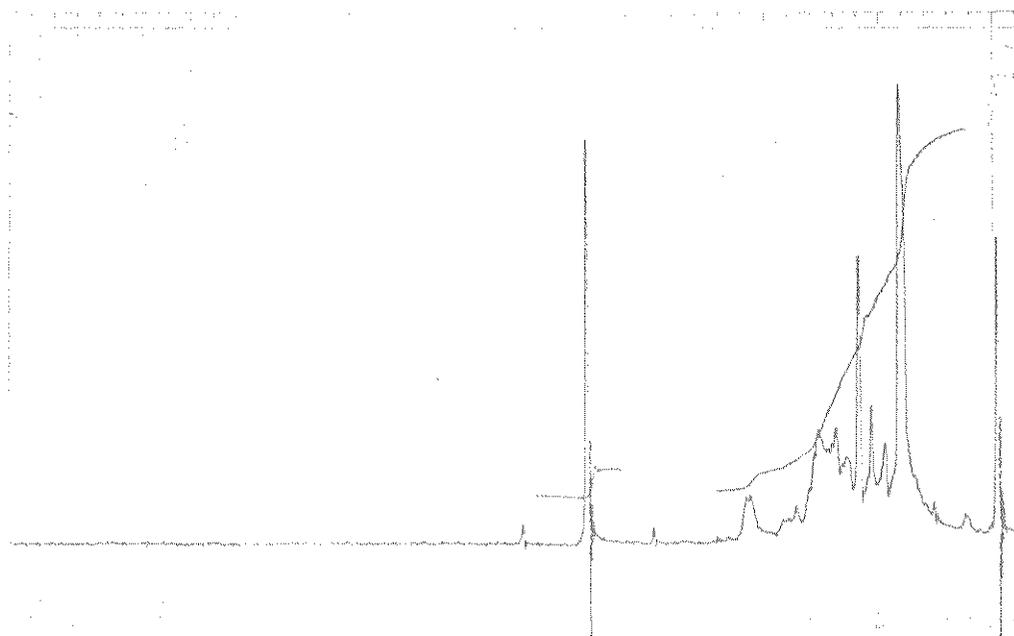
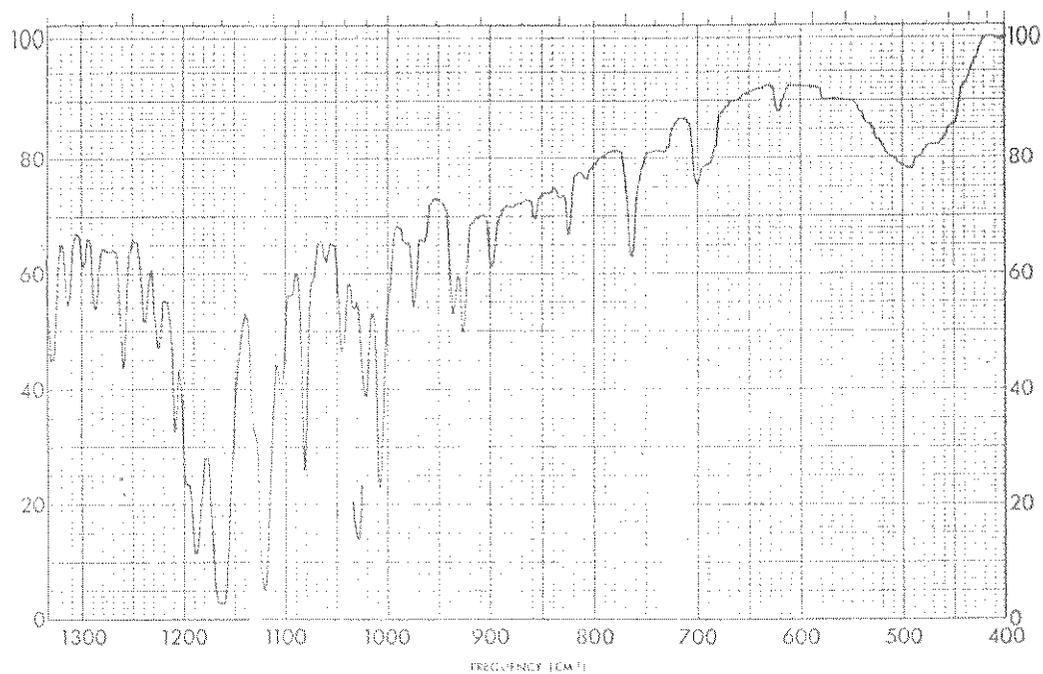
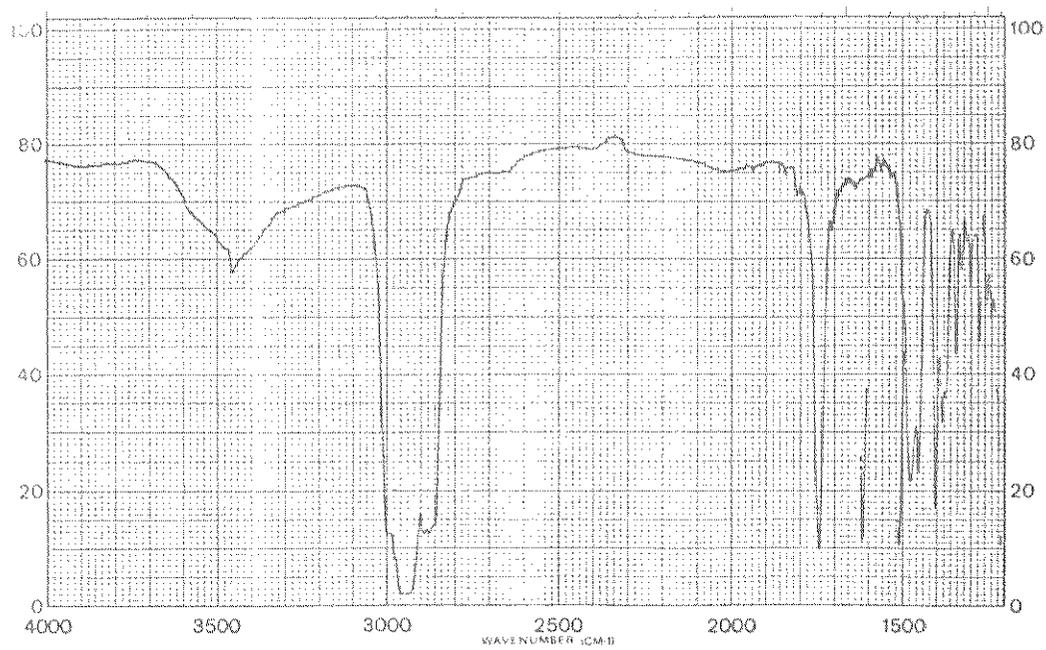
/E-15/ - IV e RMN-¹H (60 MHz): ent-11,13(16),14-Espongiatrieno
(54).



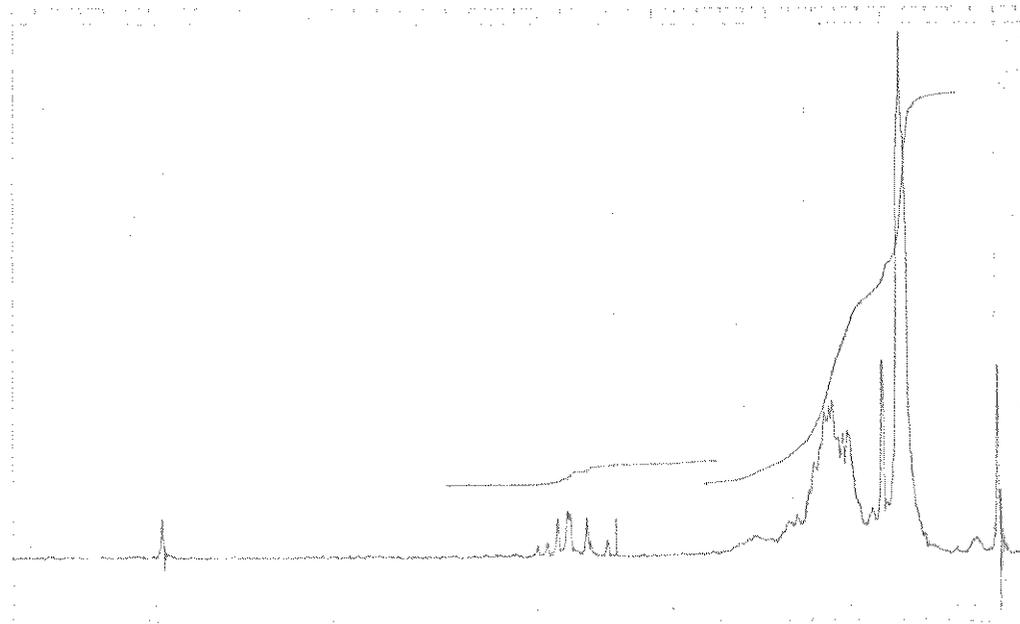
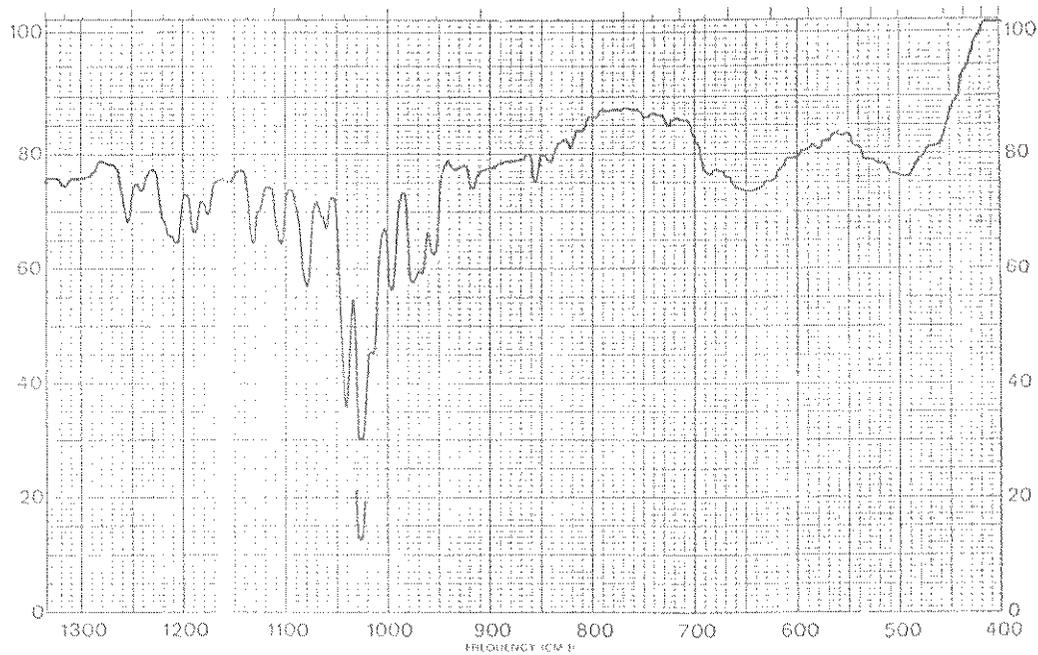
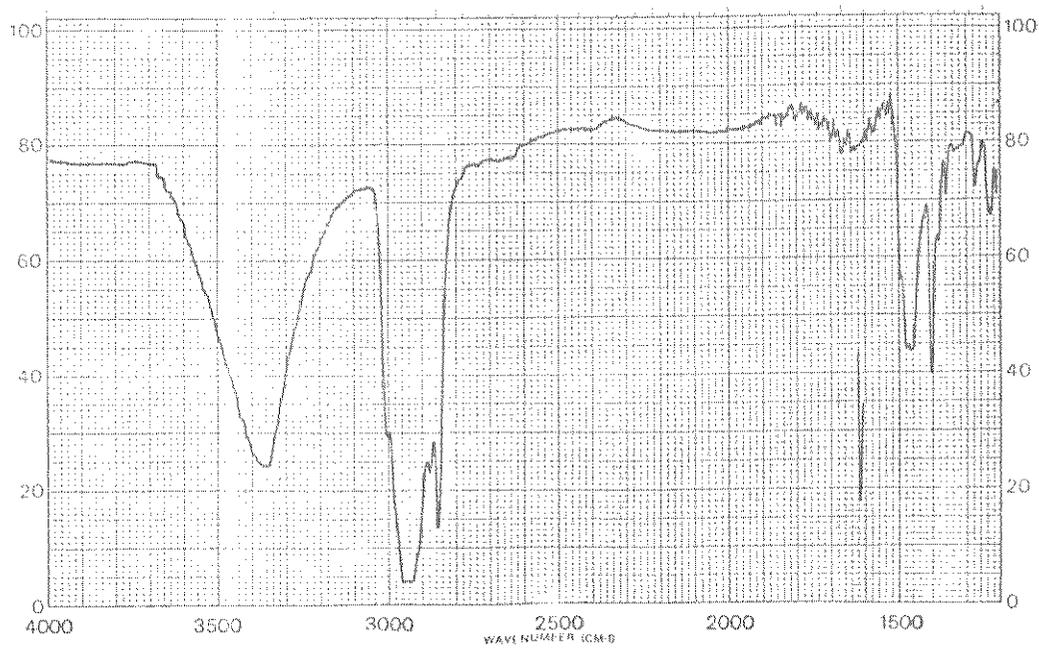
/E-16/ - RMN- ^1H (100 MHz): ent-11,13(16),14-Espongiatrieno (54).



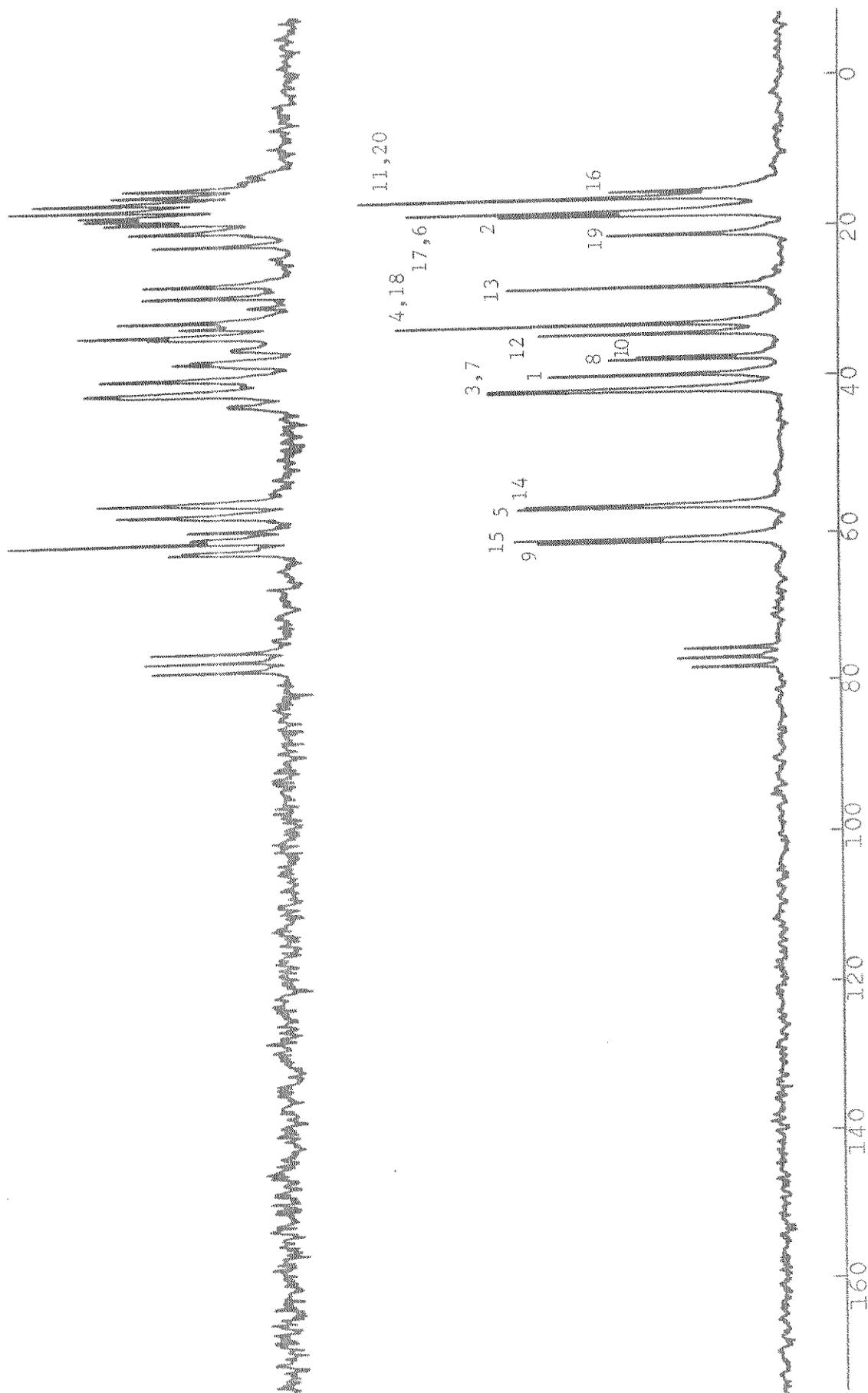
/E-17/ - IV e RMN-¹H: Produto bruto da hidrogenação catalítica do 12,14-isocopaladieno (37).



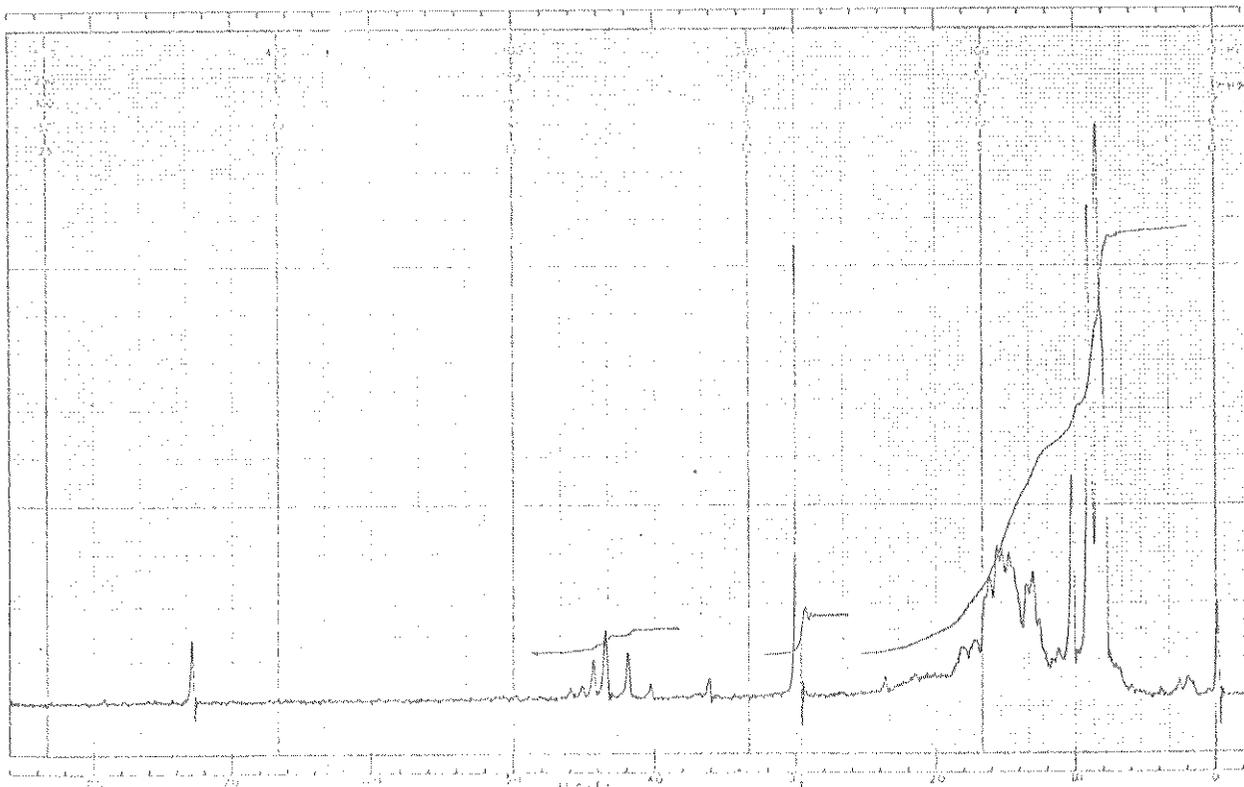
/E-18/ - IV e RMN-¹H: 15-Isocopalanoato de metila (55).



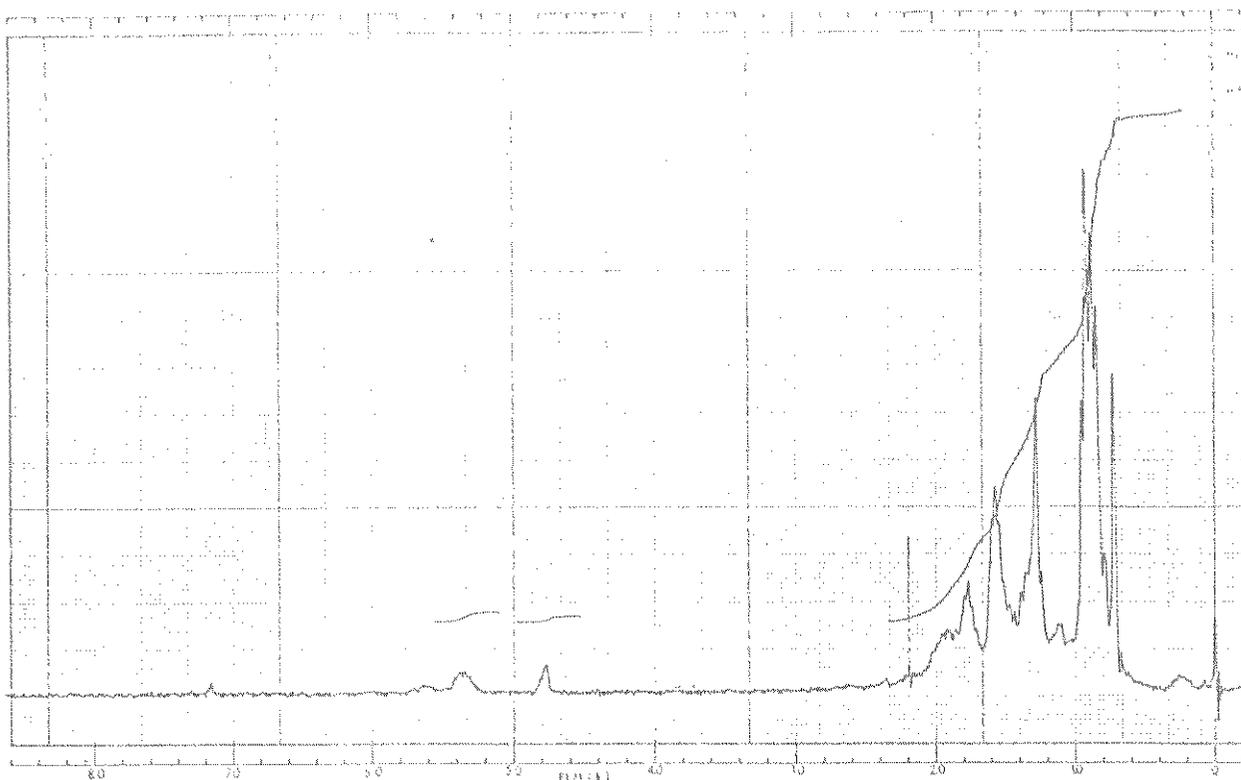
/E-19, - IV e RMN-¹H: 15-Isocopalanol (56).



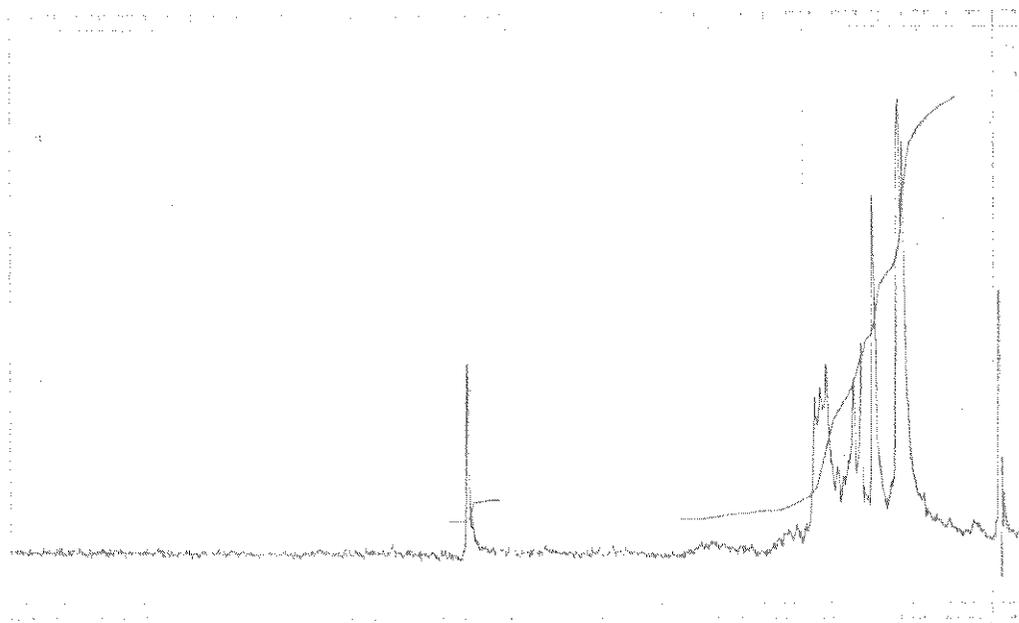
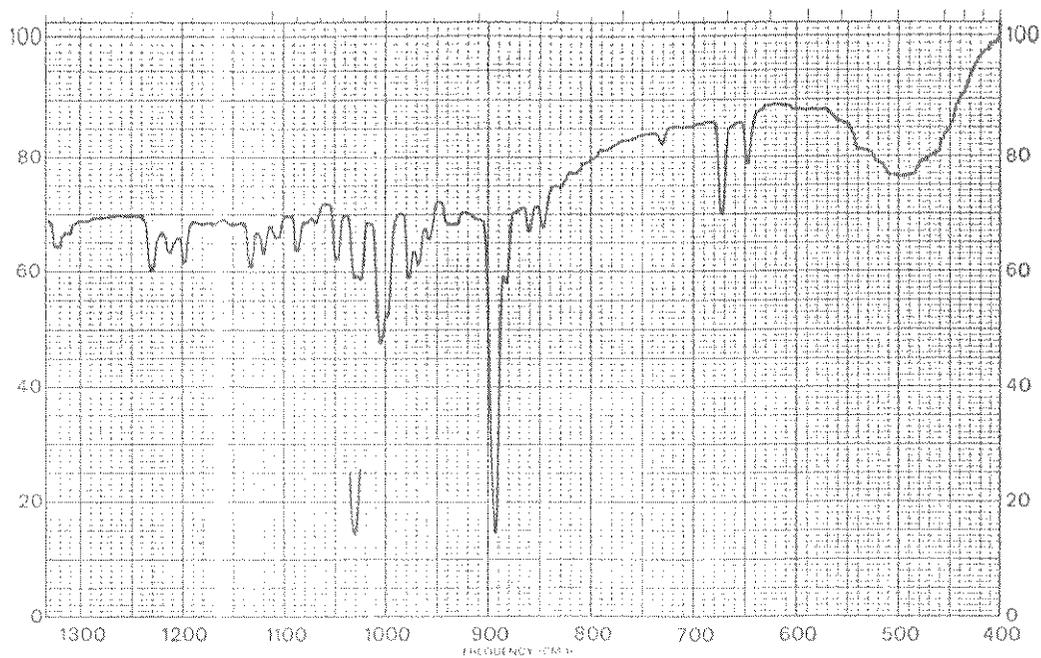
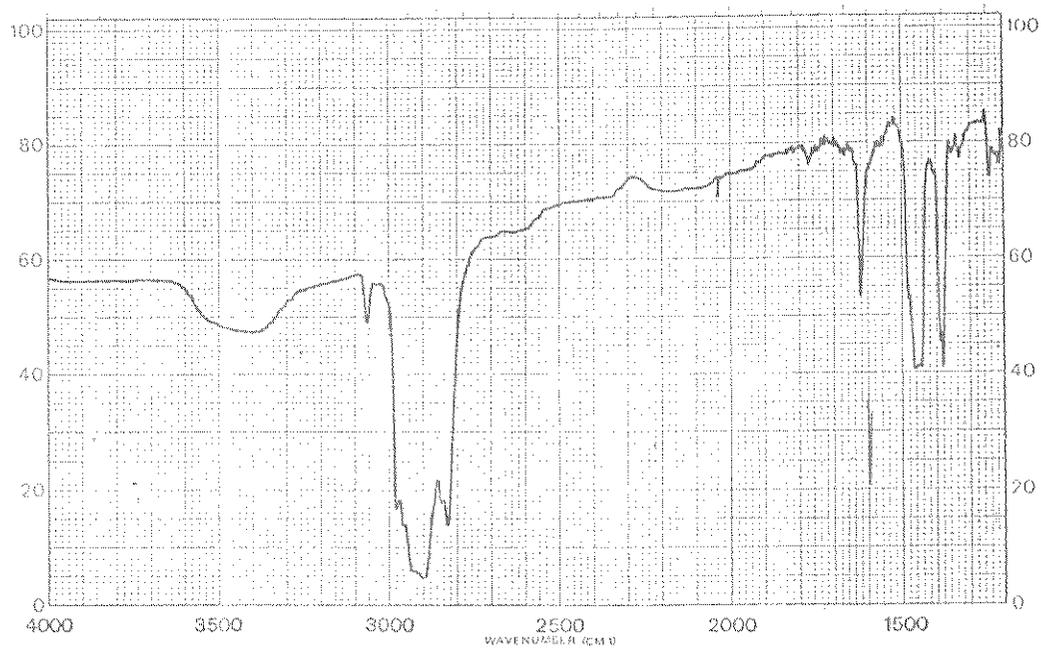
/E-20/ - RMN-¹³C: 15-Isocopalanol (56). a) FDFFF; b) DFL.



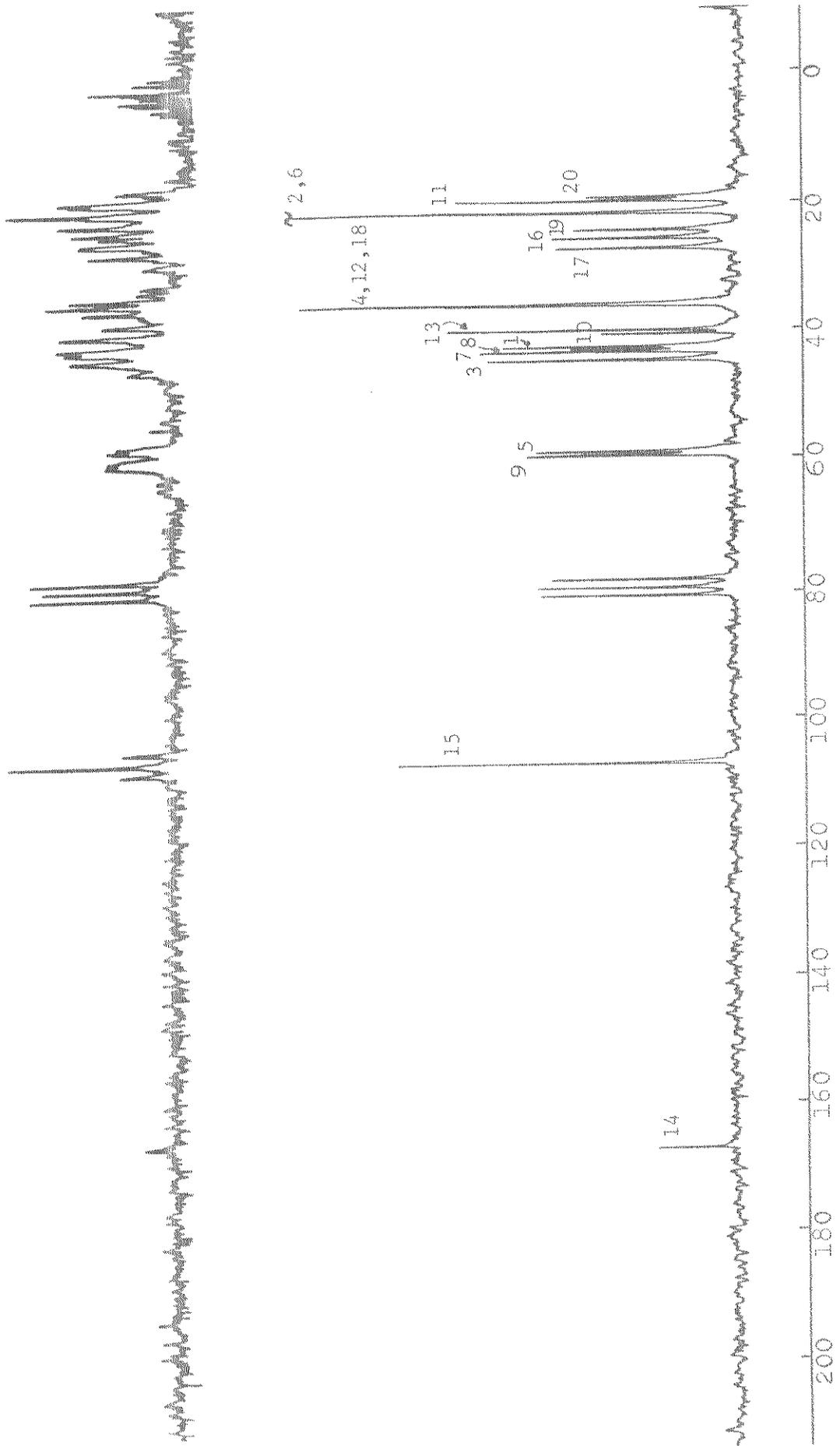
/E-21/ - RMN-¹H: Metanossulfonato do 15-isocopalanol (57).



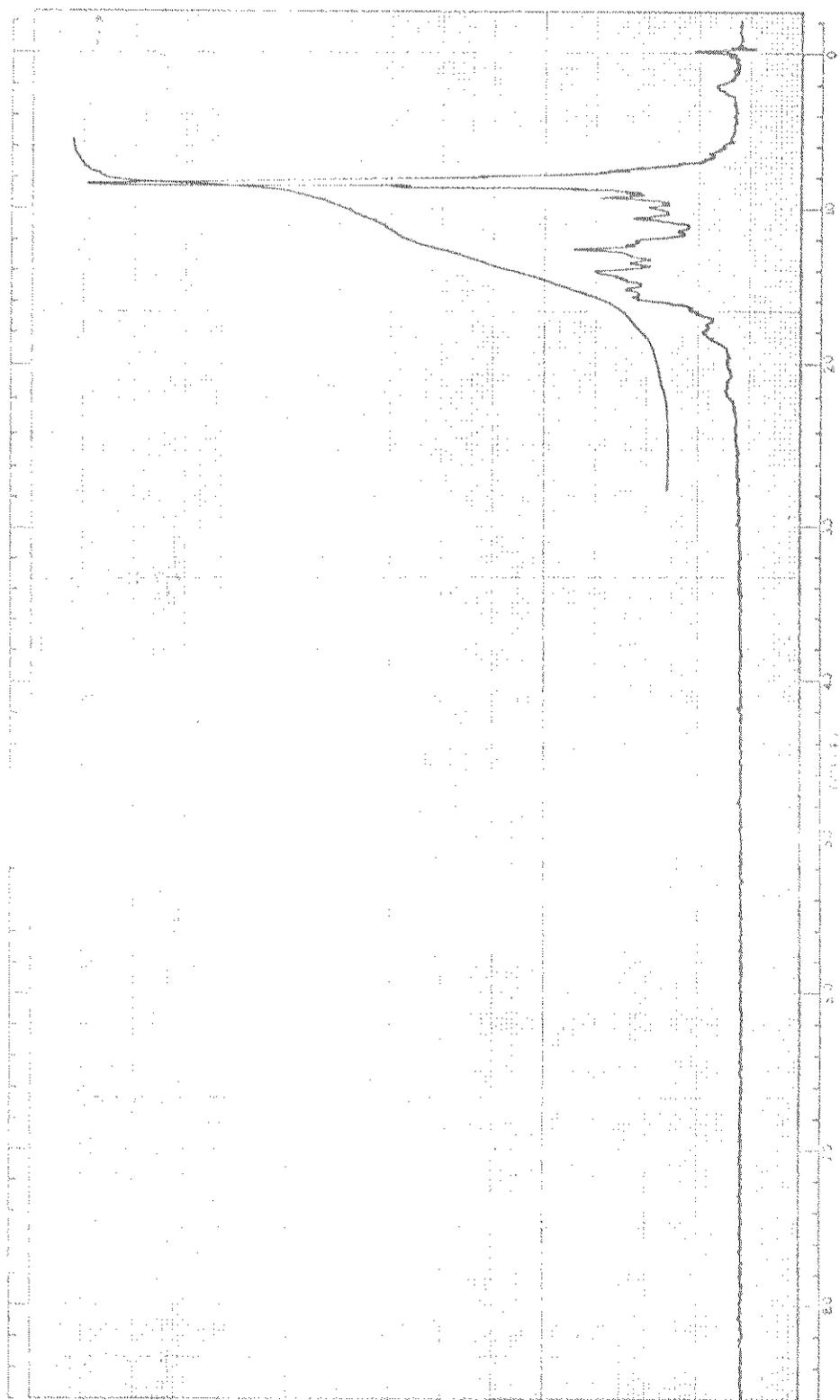
/E-22/ - RMN-¹H: Produto da reação de redução do metanosulfonato do 12-isocopalen-15-ol (42) com LiAlH₄ (fração eluída com hexano).



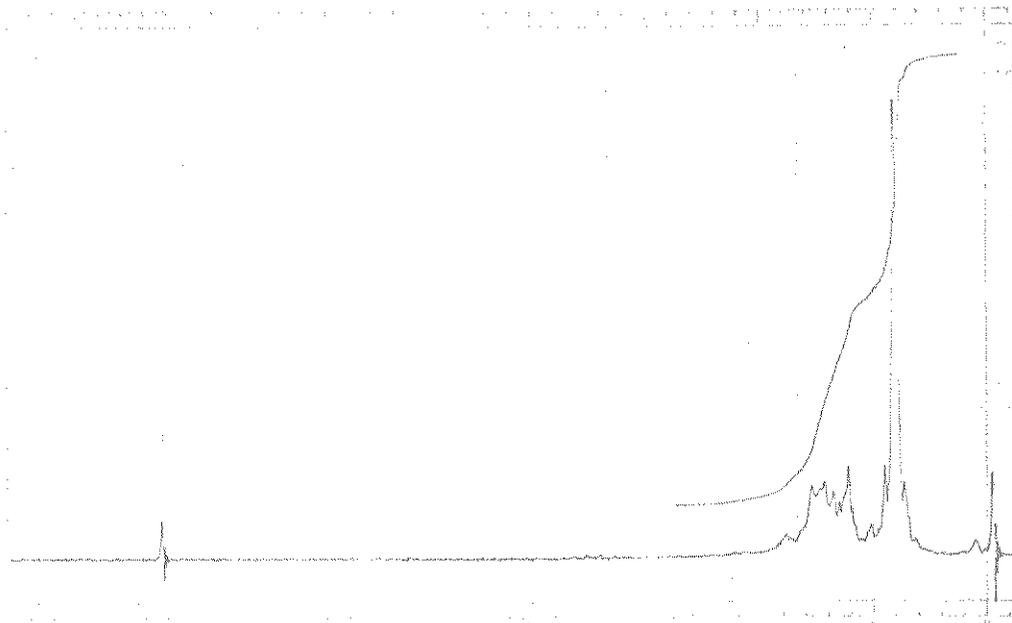
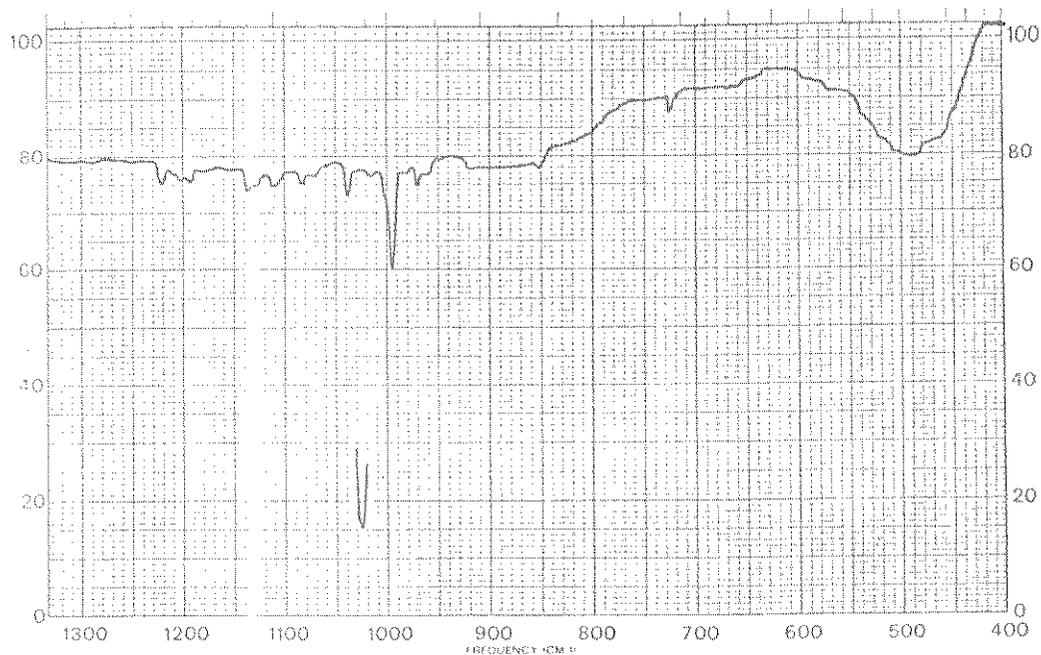
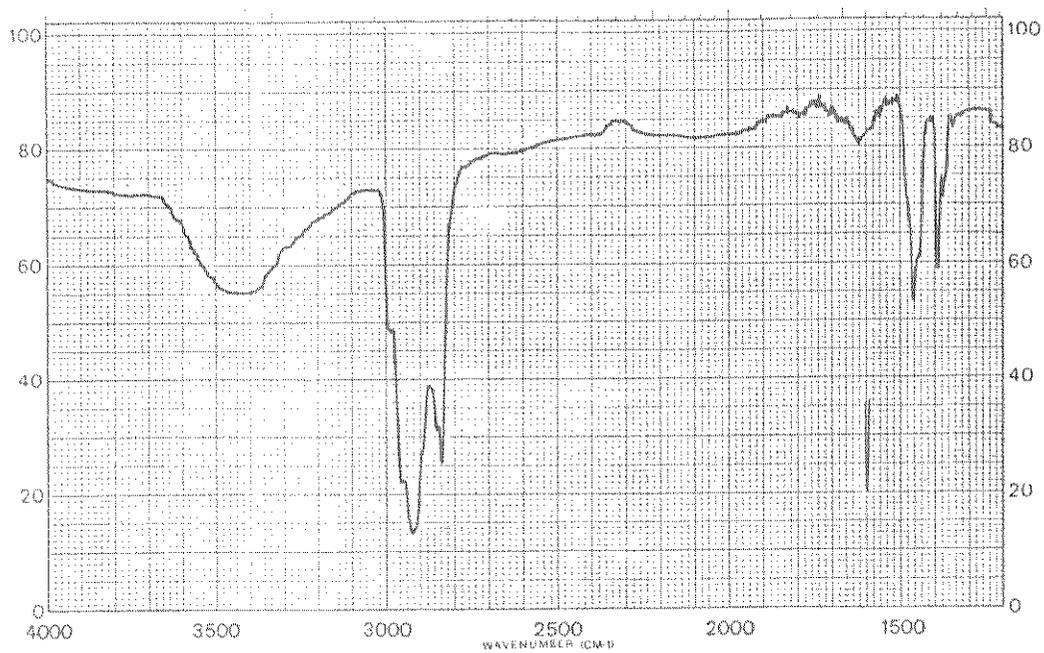
/E-25/ - IV e RMN-¹H: 14-Isocopaleno (60).



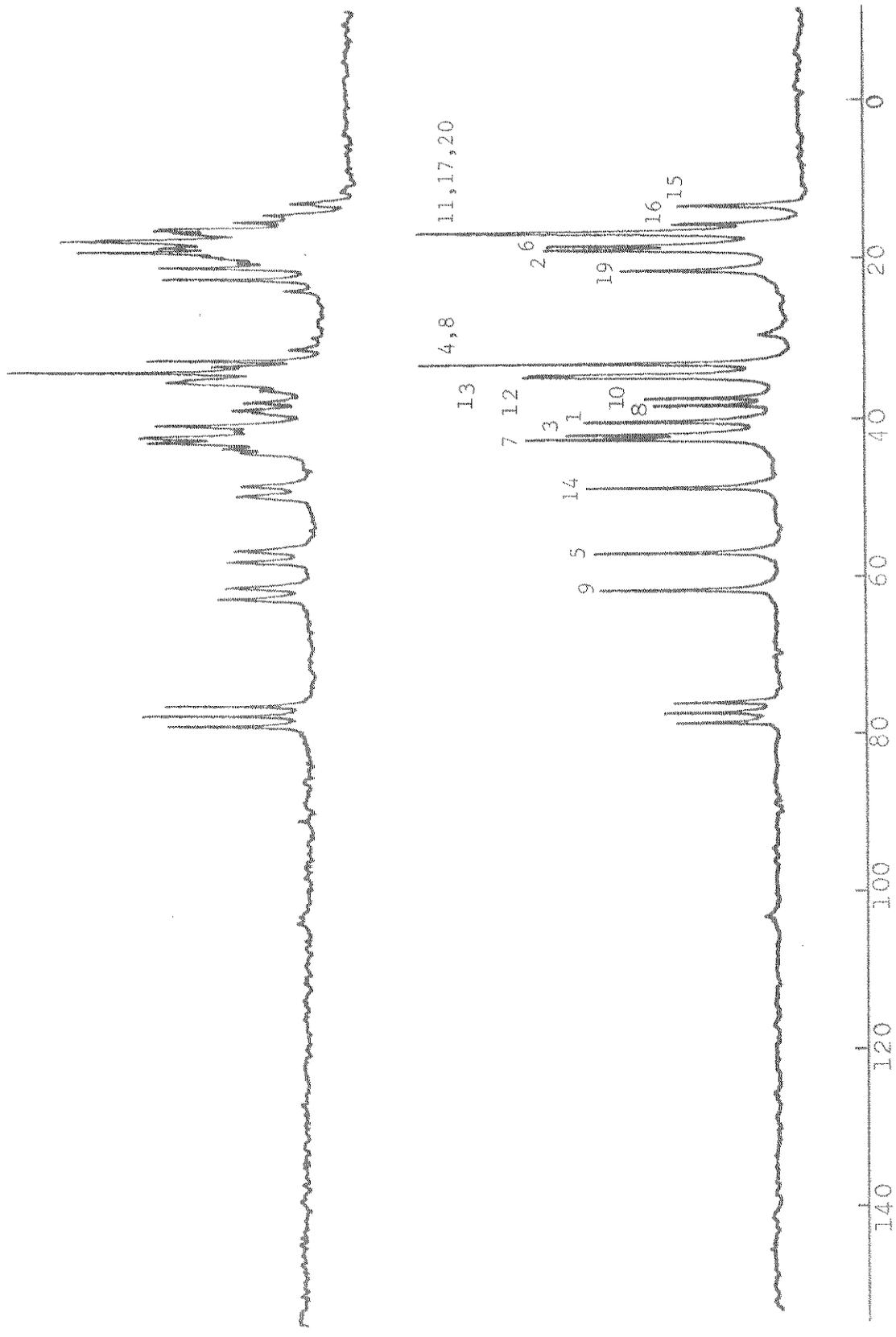
/E-24/ - RMN- ^{13}C : 14-Isocopaleno (60). a) FDFP; b) DFL.



/E-25/ - RMN- ^1H : Produto bruto da reação de hidrogenação catalítica do 14-isocopaleno (60).



/E-16/ - IV e RMN-¹H: Isocopalano (29).



/E-27/ - RMN- ^{13}C : Isocopalano (29). a) FDFP; b) DFL.

VIII. CONCLUSÕES

As seqüências de sínteses que realizamos para a obtenção do ent-13(16),14-espongiadien-12 α -ol (22) e do isocopalano (29), foram bastante úteis para nos fornecer uma visão geral da síntese orgânica e de seus métodos experimentais, além de nos ter colocado em contato, com os métodos modernos de análises e de determinações de estruturas. Portanto, este trabalho foi de grande importância para o meu desenvolvimento científico e intelectual.

Além disso, baseado nos resultados obtidos durante a execução do mesmo, foi possível tirar algumas conclusões, a saber:

a) A eliminação dos grupos tosilato ou mesilato, em meio básico, mostrou ser um método de síntese muito útil para a obtenção de grupos metilênicos terminais;

b) O método de síntese de furanos substituídos, via 3,6-diidro-1,2-dioxinas, que emprega o $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como agente redutor, apresentou um rendimento muito bom, confirmando assim, os resultados apresentados na literatura /30/. Embora, este método tenha sido originalmente proposto para a obtenção de furanos β -substituídos, observamos que é válido também, para a síntese de furanos β - β' -substituídos.

Com esta nova possibilidade, este método poderá ser útil, como um caminho alternativo de síntese, para os furanos terpênicos β - β' -substituídos recentemente isolados de organismos marinhos /14/.

c) Uma vez que, obteve-se exclusivamente o 13(16),14-isocopaladien-12 β -ol (39), pode-se concluir que, a introdução do

oxigênio singlete ocorreu sobre a dupla ligação mais substituída (aquela sobre o carbono 12) e pelo lado menos impedido do plano olefínico, ou seja, pela face da molécula do 12,14-isocopaladieno (37). Estes resultados estão coerentes com a teoria das reações de foto-oxigenação de olefinas /32,33/.

d) Os cálculos dos deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C para o isocopalano (29) e o 15-isocopalanol (56), empregando os parâmetros de substituição citados na literatura /50,51/, forneceram resultados muito coerentes com aqueles observados experimentalmente. A realização destes cálculos foi de grande importância também, para nos fornecer uma visão geral da relação existente, entre as características estruturais de uma molécula e suas ressonâncias de ^{13}C .

IX. REFERÊNCIAS

1. PIATTELLI, M. - A Farmacopéia do Mar. O Correio da Unesco, ano 7, n. 9, p. 29-32, 1979.
2. FAULKNER, D.J. - Interesting Aspects of Marine Natural Products Chemistry. Tetrahedron, 33: 1421-1443, 1977.
3. MINALE, L. - Natural Product Chemistry of the Marine Sponges. Pure Appl. Chem. 48: 7-23, 1976.
4. MINALE, L.; CIMINO, G.; STEFANO, S. e SODANO, G. - Natural Products from Porifera. In: ZECHMEISTER, L., ed. - Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Wien, Springer, 1976, v. 33, p. 1-72.
5. SCHEUER, P.J. - Chemistry of Marine Natural Products. New York, Academic Press, 1973, v. 1, 201 p.
6. CIMINO, G.; ROSA, D.; STEFANO, S. e MINALE, L. - Isoagatholactone, a Diterpene of a New Structural Type from the Sponge Spongia officinalis. Tetrahedron, 30: 645-649, 1974.
7. BRENDOLAN, G. - Síntese da ent-Isoagatolactona. Tese de Mestrado, Campinas, Instituto de Química - UNICAMP, 1981. 149 p.
8. IMAMURA, P.; SIERRA, M.G. e RÚVEDA, E.A. - Stereoselective Synthesis of the Novel Marine Diterpene (+)-Isoagatholactone. J. Chem. Soc., Chem. Commun., no prelo.
9. RUZICKA, L. e HOSKING, J.R. - Höhere Terpenverbindungen XLII. Dehydrierung und Isomerisierung der Agathendisäure. Helv. Chim. Acta, 13: 1402-1423, 1930.
10. BURRESON, B.J. e SCHEUER, P.J. - Isolation of a Diterpenoid Isonitrile from a Marine Sponge. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1035-1036, 1974.
11. BURRESON, B.J.; CHRISTOPHERSEN, C. e SCHEUER, P.J. - Co-Occurrence of Two Terpenoid Isocyanide-Formamide Pairs in a Marine Sponge (Halichondria sp.). Tetrahedron, 31: 2015-2018, 1975.

12. BAKER, J.T.; WELLS, P.J.; OBERHÄNSLI, W.E. e HAWES, G.B. - A New Diisocyanide of Novel Ring Structure from a Sponge. J. Am. Chem. Soc., 98: 4010-4012, 1976.
13. KAZLAUSKAS, R.; MURPHY, P.T.; WELLS, R.J.; NOACK, K.; OBERHÄNSLI, W.E. e SCHÖNHOLZER, P. - A New Series of Diterpenes from Australian Spongia Species. Aust. J. Chem., 32: 867-880, 1979.
14. KAZLAUSKAS, R.; MURPHY, P.T.; WELLS, R.J. e DALY, J.J. - A New Diterpene from the Sponge Aplysilla rosea. Tetrahedron Lett., 903-906, 1979.
15. HANESSIAN, S. - Approaches to the Total Synthesis of Natural Products Using "Chiral Templates" Derived from Carbohydrates. Acc. Chem. Res., 12: 159-165, 1979.
16. BORY, S.; KHACMANH, D.D.; FÉTIZON, M.; KONE, M. e TRONG ANH, N. - Stéréochimie des Produits de Cyclisation de l'Anticopalate et du Z Anticopalate de Méthyle. Bull. Soc. Chim. Fr., 2347-2350, 1975.
17. MAHAJAN, J.R. e FERREIRA, G.A.L. - New Diterpenoids from Copaiba Oil. An. Acad. Brasil. Cienc., 43: 611-613, 1971.
18. IMAMURA, P.M. - Determinação da Estereoquímica de C-13 e Tentativa da Síntese de Diterpeno Bromado Isoaplisina-20. Tese de doutoramento. Campinas, Instituto de Química - UNICAMP, 1981. 133 p.
19. IMAMURA, P.M. e RÚVEDA, E.A. - The C-13 Configuration of The Bromine - Containing Diterpene Isoaplysin-20. Synthesis of Debromoisoaplysin-20 and Its C-13 Epimer. J. Org. Chem., 45: 510-515, 1980.
20. CORREIA, M.P. - Dicionario das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. Rio de Janeiro, Ministério da Agricultura, 1931. V. 2, p. 370-375.
21. IMAMURA, P.M. - Isolamento, Reações e Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C de Diterpenos de Hymenaea. Tese de Mestrado. Campinas, Instituto de Química - UNICAMP, 1978. 171 p.

22. ACHESON, R.M. - An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2.ed. New York, John Wiley, 1976. p. 117-119.
23. BADGER, G.M. - The Chemistry of Heterocyclic Compounds. New York, Academic Press, 1961. p. 112-115.
24. PAQUETTE, L.A. - Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. London, W.A. Benjamin, 1968. p. 107-115.
25. GRIGNARD, V., DUPONT, G. e LOCQUIN, R. - Traité de Chimie Organique. Paris, Masson, 1957. t. 18, p. 52-57.
26. DEMOLE, E.; DEMOLE, C. e BERTHET, D. - A Chemical Study of Burley Tobacco Flavour (Nicotiana tabacum L.) III. Structure Determination and Synthesis of 5-(4-Methyl-2-furyl)-6-methylheptan-2-one ("Solanofuran") and of 3,4,7-Trimethyl-1,6-dioxaspiro(4.5)dec-3-en-2-one ("Spiroxabovolid"), Two New Flavour Components of Burley Tobacco. Helv. Chim. Acta, 56: 265-271, 1973.
27. FUJIMORI, T.; KASUGA, R.; KANEKO, H. e NOGUCHI, M. - Isolation of 3-(4,8,12-Trimethyltridecyl)-furan ("Phytofuran") from Burley Tobacco. Agric. Biol. Chem., 38: 2293-2294, 1974.
28. KONDO, K. e MATSUMOTO, M. - Syntheses of Furans and Pyrroles from Acyclic 1,3-Dienes via 3,6-Dihydro-1,2-Dioxins. Chem. Lett., 701-704, 1974.
29. RIO, G. e BERTHELOT, J. - Photoxydation de Diènes Acycliques: le Photoxyde du trans-trans-Diphényl-1,4 butadiène-1,3; sa Thermolyse, avec Régénération de ses Constituants. Bull. Soc. Chim. Fr., 1664-1667, 1969.
30. TURNER, J.A. e HERZ, W. - Fe(II) - Induced Decomposition of Unsaturated Cyclic Peroxides Derived from Butadienes. A Simple Procedure for Synthesis of 3-Alkyfurans. J. Org. Chem., 42: 1900-1904, 1977.
31. KONDO, K. e MATSUMOTO, M. - Syntheses of Furanoterpenes: Perillene, Dendrolasin, Neotorreyol, and Torreyal. Tetrahedron Lett., 391-394, 1976.

32. MATSUMOTO, M. e KONDO, K. - Sensitized Photooxygenation of Linear Monoterpenes Bearing Conjugated Double Bonds. J. Org. Chem., 40: 2259-2260, 1975.
33. DENNY, R.W. e NICKON, A. - Sensitized Photooxygenation of Olefins. In: DAUBEN, W.G., ed. Organic Reactions. New York, John Wiley, 1973, v. 20, p. 133-187.
34. MARSHALL, J.L.; ERICKSON, K.C. e FOLSOM, T.K. - The Esterification of Carboxylic Acids Using a Boron Trifluoride-Etherate-Alcohol Reagent. Tetrahedron Lett., 4011-4012, 1970.
35. KADABA, P.K. - Boron Trifluoride Etherate-Alcohol, a Versatile Reagent for the Esterification Reaction. Synth. Commun., 4: 167-181, 1974.
36. BORY, S.; FÉTIZON, M. e LASZLO, P. - Stéréochimie dans la Série de l'Acide Agathique. Bull. Soc. Chim. Fr., 2310-2322, 1963.
37. NAKANISHI, K. e SOLOMON, P.H. - Infrared Absorption Spectroscopy. 2. ed. San Francisco, Holden-Day, 1977. 287 p.
38. CHEUNG, H.T. e WILLIAMSON, D.G. - NMR Signals of Methyl Groups of Triterpenes with Oxygen Functions at Positions 2, 3 and 23. Tetrahedron, 25: 119-128, 1969.
39. AUDIER, H.E.; BORY, S.; FÉTIZON, M. e ANH, N.-T. - Spectres de Masse de Terpènes. III. - Influence des Liaisons Éthyléniques sur la Fragmentation des Diterpènes. Bull. Soc. Chim. Fr., 4002-4010, 1966.
40. NUKADA, K.; YAMAMOTO, O.; SUZUKI, T., TAKEUCHI, M. e OHNISHI, M. - Graphic Representation of Proton Chemical Shifts. General Consideration and Methyl and Methylene Groups. Anal. Chem., 35: 1892-1898, 1963.
41. BEIERBECK, H. e SAUNDERS, J.K. - A Reinterpretation of Beta, Gamma, and Delta Substituent Effects on ¹³C Chemical Shifts. Can. J. Chem., 54: 2985-2995, 1976.
42. HUGEL, G.; OEHLISCHLAGER, A.C. e OURISSON, G. - The Structure and Stereochemistry of Diterpenes from Trachylobium verrucosum Oliv. -V. Tetrahedron, Supl. 8: 203-216, 1966.

43. ADAMS, W.R. - Photosensitized Oxygenations. In: AUGUSTINE, R.L., ed. Oxidation. New York, Marcel Dekker, 1971, v. 2, p. 65-112.
44. KEARNS, D.R. - Physical and Chemical Properties of Singlet Molecular Oxygen. Chem. Rev., 71: 395-427, 1971.
45. HOUSE, H.O. - Modern Synthetic Reactions. 2. ed. Benjamin, Menlo Park, 1972. 856 p.
46. KUBOTA, T. - Volatile Constituents of Black-Rotted Sweet Potato and Related Substances. Tetrahedron, 4: 68-86, 1958.
47. DAUBEN, W.G. e GERMAN, V.F. - The Structure of Lamertianic Acid. A New Diterpenic Acid. Tetrahedron, 22: 679-683, 1966.
48. WILLIAMS, D.H. e FLEMING, I. - Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. 2. ed. London, McGraw-Hill, 1973. 244 p.
49. GAYLORD, N.G. - Reduction with Complex Metal Hydrides. J. Chem. Educ., 34: 367-374, 1957.
50. BEIERBECK, H.; SAUNDERS, J.K. e ApSIMON, J.W. - The Semi-empirical Derivation of ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts. Hydrocarbons, Alcohols, Amines, Ketones, and Olefins. Can. J. Chem., 55: 2813-2828, 1977.
51. BEIERBECK, H. e SAUNDERS, J.K. - The Shielding Effect of Heterosubstituents in ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance. Can. J. Chem., 54: 632-641, 1976.
52. SCHMID, H. e KARRER, P. - Über die Umsetzungsprodukte von Toluolsulfonsäureestern mit Lithiumaluminiumhydrid. Helv. Chim. Acta, 32: 1371-1378, 1949.
53. BARTON, D.H.R. e BROOKS, C.J.W. - Triterpenoids. Part I. Morolic Acid, a New Triterpenoid Sapogenin. J. Chem. Soc., 257-277, 1951.
54. DOLBY, L.J. e ROSENCRANTZ, D.R. - The Mechanism of the Lithium Aluminum Hydride Cleavage of Alkyl Tosylate. J. Org. Chem., 28: 1888-1889, 1963.

55. DREIDING, A.S. e TOMASEWSKI, A.J. - A Synthesis of trans-10-Methyl-2-decalone. J. Am. Chem. Soc., 77: 411-414, 1955.
56. BOND, G.C.; WEBB, G.; WELLS, P.B. e WINTERBOTTOM, J.M. - The Hydrogenation of Alkadienes. Part I. The Hydrogenation of Buta-1,3-diene Catalysed by the Noble Group VIII Metals. J. Chem. Soc., 3218-3227, 1965.
57. SCHOLEFIELD, D. e WHITEHURST, J.S. - Organic Geochemistry of some Georgia - South Carolina Clays: C₁₉-C₂₈ Isoprenoids and the Possible Presence of a Sesterterpene-derived Hydrocarbon. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 135-136, 1980.
58. BEIERBECK, H. e SAUNDERS, J.K. - β -Carbon Shielding Effects in Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Can. J. Chem., 53: 1307-1313, 1975.
59. STAHL, E. - Thin-layer Chromatography. A Laboratory Handbook. 2.ed. Berlin, Springer, 1969. 1041 p.
60. PRIMER, A.A., BARTLETT, P.D.; BOSCHUNG, A.F. e JEWETT, J. G. - Reaction of Singlet Oxygen with 4-Methyl-2,3-dihydro- γ -pyrans. J. Am. Chem. Soc., 99: 7977-7986, 1977.
61. PELLETIER, S.W. - The purification of p-Toluenesulfonyl Chloride. Chem. Ind., 1034, 1953.
62. WEHRLI, F.W. e WIRTHLIN, T. - Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra. London, Heyden, 1976. p. 22-48.